Con acceso a ExpertConsult.com

GOLDMAN-CECIL TRATADO DE MEDICINA INTERNA

LEE GOLDMAN
ANDREW I. SCHAFER

booksmedicos.org

25ª EDICIÓN

CROW | DOROSHOW | DRAZEN | GRIGGS | LANDRY
LEVINSON | RUSTGI | SCHELD | SPIEGEL

ELSEVIER

Cecil

GOLDMAN-CECIL
TRATADO
DE MEDICINA INTERNA

25.ª EDICIÓN

booksmedicos.org

EDITORES

LEE GOLDMAN, MD

Harold and Margaret Hatch Professor
Executive Vice President and Dean of the Faculties of Health Sciences and Medicine
Chief Executive, Columbia University Medical Center
Columbia University
New York, New York

ANDREW I. SCHAFER, MD

Professor of Medicine
Director, Richard T. Silver Center for Myeloproliferative Neoplasms
Weill Cornell Medical College
New York, New York

ELSEVIER

ELSEVIER

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

Goldman-Cecil Medicine
Copyright © 2016, 2012, 2008, 2004, 2000, 1996, 1991, 1988, 1982, 1979, 1975, 1971, 1963, 1959, 1955 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
Copyright 1951, 1947, 1943, 1940, 1937, 1933, 1930, 1927 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
Copyright renewed 1991 by Paul Beeson
Copyright renewed 1979 by Russell L. Cecil and Robert F. Loeb
Copyright renewed 1987, 1975, 1971, 1965, 1961, 1958, 1955 by Elsevier Inc.
ISBN edición original: 978-1-4557-5017-7

This translation of *Goldman-Cecil Medicine,* 25th edition, by Lee Goldman and Andrew I. Schafer was undertaken by Elsevier España, S.L.U., and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Goldman-Cecil Medicine,* 25.ª edición, de Lee Goldman y Andrew I. Schafer, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna, 25.ª edición, de Lee Goldman y Andrew I. Schafer
© 2017 Elsevier España, S.L.U.
ISBN edición española (obra completa): 978-84-9113-033-8
ISBN edición española (volumen 1): 978-84-9113-031-4
ISBN edición española (volumen 2): 978-84-9113-032-1
eISBN edición española: 978-84-9113-044-4

Revisión científica
José M.ª Ladero Quesada, catedrático de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Jefe del Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Académico de la Real Academia Nacional de Medicina (España)
Luis Rodríguez Padial, jefe del Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo. Presidente del Colegio Oficial de Médicos de Toledo
José Ignacio Chacón López-Muñiz, especialista en Oncología Clínica, Jefe del Servicio de Oncología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo
Manuel L. Fernández Guerrero, especialista en Medicina Interna, y en Microbiología y Parasitología, profesor titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio Medicina Interna, Fundación Jiménez Díaz, Madrid
M.ª Jesús Fernández Aceñero, especialista en Anatomía Patológica, profesor asociado de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Facultativo, Departamento de Anatomía Patológica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid
Juan Manuel Igea Aznar, especialista en Alergología e Inmunología, práctica privada
M.ª Victoria Torres Pardo, especialista en Neurología, práctica privada
Ricardo Gayá Moreno, especialista en Oftalmología, facultativo, Departamento de Oftalmología, Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco (Córdoba)
Ignacio Navascués Benlloch, especialista en Medicina Interna, miembro del Equipo Técnico del *Diccionario de términos médicos* de la Real Academia Nacional de Medicina (España)
Enrique Artozqui Morrás, especialista en Endocrinología y Nutrición, y en Urología, facultativo, Servicio de Urología, Hospital Donostia, San Sebastián

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)
Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

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

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

Advertencia

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

El Editor

Depósito legal: B. 16.136-2016
Servicios editoriales: ***Gea*** **Consultoría Editorial, s.l.**
Impreso en China

ÍNDICE DE VÍDEOS

Este icono aparece a lo largo del libro para indicar los capítulos a los que acompañan vídeos disponibles en ExpertConsult.com (todos los recursos de ExpertConsult.com, incluidos los vídeos, se encuentran en lengua inglesa). Para una visualización rápida, escanee los códigos QR recogidos al principio del volumen 1 con un teléfono inteligente.

Medicina del envejecimiento y geriátrica

Confusion Assessment Method (CAM)
Vídeo 28-1 – MARCOS MIALNEZ, JORGE G. RUIZ Y ROSANNE M. LEIPZIG

Farmacología clínica

Interlaminar Epidural Steroid Injection
Vídeo 30-1 – ALI TURABI

Enfermedades cardiovasculares

Standard Echocardiographic Views: Long Axis Image Plane
Vídeo 55-1A – CATHERINE M. OTTO

Standard Echocardiographic Views: Short Axis Image Plane
Vídeo 55-1B – CATHERINE M. OTTO

Standard Echocardiographic Views: Short Axis Image Plane
Vídeo 55-1C – CATHERINE M. OTTO

Standard Echocardiographic Views: Four-Chamber Image Plane
Vídeo 55-1D – CATHERINE M. OTTO

Dilated Cardiomyopathy: Long Axis View
Vídeo 55-2A – CATHERINE M. OTTO

Dilated Cardiomyopathy: Short Axis View
Vídeo 55-2B – CATHERINE M. OTTO

Dilated Cardiomyopathy: Apical Four-Chamber View
Vídeo 55-2C – CATHERINE M. OTTO

Three-Dimensional Echocardiography
Vídeo 55-3 – CATHERINE M. OTTO

Stress Echocardiography: Normal Reaction
Vídeo 55-4A – CATHERINE M. OTTO

Stress Echocardiography: Normal Reaction
Vídeo 55-4B – CATHERINE M. OTTO

Stress Echocardiography: Proximal Stenosis of the Left Anterior Descending Coronary Artery
Vídeo 55-4C – CATHERINE M. OTTO

Stress Echocardiography: Proximal Stenosis of the Left Anterior Descending Coronary Artery
Vídeo 55-4D – CATHERINE M. OTTO

Pericardial Effusion: Parasternal Long Axis
Vídeo 55-5A – CATHERINE M. OTTO

Pericardial Effusion: Parasternal Short Axis
Vídeo 55-5B – CATHERINE M. OTTO

Pericardial Effusion: Apical Four-Chamber Views
Vídeo 55-5C – CATHERINE M. OTTO

Secundum Atrial Septal Defect
Vídeo 69-1 – ARIANE J. MARELLI

Perimembranous Ventricular Septal Defect
Vídeo 69-2 – ARIANE J. MARELLI

Coronary Stent Placement
Vídeo 74-1 – PAUL S. TEIRSTEIN

Guidewire Passage
Vídeo 74-2 – PAUL S. TEIRSTEIN

Delivering the Stent
Vídeo 74-3 – PAUL S. TEIRSTEIN

Inflating the Stent
Vídeo 74-4 – PAUL S. TEIRSTEIN

Final Result
Vídeo 74-5 – PAUL S. TEIRSTEIN

Superficial Femoral Artery (SFA) Stent Procedure
Vídeo 79-1 – CHRISTOPHER J. WHITE

Orthotopic Bicaval Cardiac Transplantation
Vídeo 82-1 – Y. JOSEPH WOO

Enfermedades del aparato respiratorio

Wheezing
Vídeo 87-1 – JEFFREY M. DRAZEN

Technique for Use of a Metered-Dose Inhaler
Vídeo 87-2 – LESLIE HENDELES y *The New England Journal of Medicine*

VATS Wedge Resection
Vídeo 101-1 – MALCOLM M. DeCAMP

Medicina intensiva

Ventilation of an Ex Vivo Rat Lung
Vídeo 105-1 – ARTHUR S. SLUTSKY, GEORGE VOLGYESI Y TOM WHITEHEAD

Enfermedades renales y genitourinarias

Renal Artery Stent
Vídeo 125-1 – RENATO M. SANTOS Y THOMAS D. DUBOSE, JR.

Enfermedades gastrointestinales

Interpretation of a Computed Tomographic Colonography
Vídeo 133-1 – DAVID H. KIM

Enfermedades del hígado, la vesícula y las vías biliares

Donor Liver Transplantation—Donor and Recipient
Vídeo 154-1 – IGAL KAM, THOMAS BAK Y MICHAEL WACHS

Oncología

Snare Polypectomy of a Colon Adenoma
Vídeo 193-1 – DOUGLAS O. FAIGEL

Laparoscopic-Assisted Double Balloon Enteroscopy with Polypectomy of a Jejunal Adenoma Followed by Surgical Oversew of the Polypectomy Site
Vídeo 193-2 – DOUGLAS O. FAIGEL

Endoscopic Mucosal Resection Using Saline Lift Polypectomy of a Colon Adenoma Followed by Closure of the Mucosal Defect with Clips
Vídeo 193-3 – DOUGLAS O. FAIGEL

Endoscopic View of Rectal Cancer
Vídeo 193-4 – DOUGLAS O. FAIGEL

Endoscopic Ultrasound
Vídeo 193-5 – DOUGLAS O. FAIGEL

Enfermedades nutricionales

Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass
Vídeo 220-1 – JAMES M. SWAIN

Enfermedades endocrinas

Pituitary Surgery
Vídeo 224-1 – IVAN CIRIC

Enfermedades de la alergia e inmunología clínica

Skin Testing
Vídeo 251-1 – LARRY BORISH

Nasal Endoscopy
Vídeo 251-2 – LARRY BORISH

Enfermedades reumáticas

Hip Arthroscopy Osteochondroplasty
Vídeo 276-1 – BRYAN T. KELLY

Neurología

Cervical Provocation
Vídeo 400-1 – RICHARD L. BARBANO

Spurling Maneuver
Vídeo 400-2 – RICHARD L. BARBANO

Cervical Distraction Test
Vídeo 400-3 – RICHARD L. BARBANO

Straight Leg Raise
Vídeo 400-4 – RICHARD L. BARBANO

Contralateral Straight Leg Raise
Vídeo 400-5 – RICHARD L. BARBANO

Seated Straight Leg Raise
Vídeo 400-6 – RICHARD L. BARBANO

Discectomy
Vídeo 400-7 – JASON H. HUANG

Absence Seizure
Vídeo 403-1 – SAMUEL WIEBE

Left Rolandic Seizure
Vídeo 403-2 – SAMUEL WIEBE

Left Temporal Complex Partial Seizure
Vídeo 403-3 – SAMUEL WIEBE

Left Temporal Complex Partial Seizure Postictal Confusion
Vídeo 403-4 – SAMUEL WIEBE

Left Temporal Complex Partial Seizure
Vídeo 403-5 – SAMUEL WIEBE

Supplementary Sensory-Motor Seizure
Vídeo 403-6 – SAMUEL WIEBE

Right Posterior Temporal Seizure-Dramatic Frontal Semiology
Vídeo 403-7 – SAMUEL WIEBE

Right Mesial Frontal Seizure
Vídeo 403-8 – SAMUEL WIEBE

Nonconvulsive Status Epilepticus
Vídeo 403-9 – SAMUEL WIEBE

GTC Seizure Tonic Phase
Vídeo 403-10 – SAMUEL WIEBE

GTC Seizure Clonic Phase
Vídeo 403-11 – SAMUEL WIEBE

Myoclonic Facial Seizure
Vídeo 403-12 – SAMUEL WIEBE

Tonic Seizure Lennox Gastaut
Vídeo 403-13 – SAMUEL WIEBE

Atonic Seizure Lennox Gastaut
Vídeo 403-14 – SAMUEL WIEBE

Reflex Auditory Seizure
Vídeo 403-15 – SAMUEL WIEBE

Four Score
Vídeo 404-1 – JAMES L. BERNAT Y EELCO F. M. WIJDICKS

Persistent Vegetative State
Vídeo 404-2 – JAMES L. BERNAT Y EELCO F. M. WIJDICKS

Minimally Conscious State
Vídeo 404-3 – JAMES L. BERNAT Y EELCO F. M. WIJDICKS

Akinetic Mutism
Vídeo 404-4 – JAMES L. BERNAT Y EELCO F. M. WIJDICKS

Early Parkinson's Disease
Vídeo 409-1 – ANTHONY E. LANG

Freezing of Gait in Parkinson's Disease
Vídeo 409-2 – ANTHONY E. LANG

Gunslinger Gait in Progressive Supranuclear Palsy
Vídeo 409-3 – ANTHONY E. LANG

Supranuclear Gaze Palsy in Progressive Supranuclear Palsy
Vídeo 409-4 – ANTHONY E. LANG

Applause Sign in Progressive Supranuclear Palsy
Vídeo 409-5 – ANTHONY E. LANG

Apraxia of Eyelid Opening in Progressive Supranuclear Palsy
Vídeo 409-6 – ANTHONY E. LANG

Cranial Dystonia in Multiple System Atrophy
Vídeo 409-7 – ANTHONY E. LANG

Anterocollis in Multiple System Atrophy
Vídeo 409-8 – ANTHONY E. LANG

Stridor in Multiple System Atrophy
Vídeo 409-9 – ANTHONY E. LANG

Alien Limb Phenomenon in Corticobasal Syndrome
Vídeo 409-10 – ANTHONY E. LANG

Myoclonus in Corticobasal Syndrome
Vídeo 409-11 – ANTHONY E. LANG

Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease
Vídeo 409-12 – ANTHONY E. LANG

Essential Tremor
Vídeo 410-1 – ANTHONY E. LANG

Huntington's Disease
Vídeo 410-2 – ANTHONY E. LANG

Hemiballism
Vídeo 410-3 – ANTHONY E. LANG

Blepharospasm
Vídeo 410-4 – ANTHONY E. LANG

Oromandibular Dystonia
Vídeo 410-5 – ANTHONY E. LANG

Cervical Dystonia
Vídeo 410-6 – ANTHONY E. LANG

Writer's Cramp
Vídeo 410-7 – ANTHONY E. LANG

Embouchure Dystonia
Vídeo 410-8 – ANTHONY E. LANG

Sensory Trick in Cervical Dystonia
Vídeo 410-9 – ANTHONY E. LANG

Generalized Dystonia
Vídeo 410-10 – ANTHONY E. LANG

Tics
Vídeo 410-11 – ANTHONY E. LANG

Tardive Dyskinesia
Vídeo 410-12 – ANTHONY E. LANG

Hemifacial Spasm
Vídeo 410-13 – ANTHONY E. LANG

Wernicke Encephalopathy Eye Movements: Before Thiamine
Vídeo 416-1 – BARBARA S. KOPPEL

Wernicke Encephalopathy Eye Movements: After Thiamine
Vídeo 416-2 – BARBARA S. KOPPEL

Limb Symptoms and Signs
Vídeo 419-1 – PAMELA J. SHAW

Bulbar Symptoms and Signs
Vídeo 419-2 – PAMELA J. SHAW

Normal Swallowing
Vídeo 419-3 – PAMELA J. SHAW

Charcot-Marie-Tooth Disease Exam and Walk
Vídeo 420-1 – MICHAEL E. SHY

PRÓLOGO

Desde la publicación hace noventa años de la primera edición del *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna,* casi todos nuestros conocimientos en este campo han cambiado. El progreso de la ciencia médica tiene lugar en la actualidad a un ritmo nunca alcanzado previamente y se produce en un contexto de transformaciones de la práctica clínica y de la prestación de asistencia sanitaria, tanto en el ámbito individual como en el social y global. La presente obra y los productos electrónicos a ella asociados incorporan el conocimiento médico más actualizado en distintos formatos, que puede resultar del máximo intéres para estudiantes y profesionales expertos, con independencia del modo en el que cada uno de ellos prefiera acceder a esta información, en permanente cambio (el contenido electrónico acompaña la edición original, por lo que se encuentra en lengua inglesa).

Sin embargo, aunque la información contenida en *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* se haya ido transformando, hemos permanecido fieles a la tradición de conformar un texto global y unitario que explique minuciosamente el *motivo* (la fisiopatología subyacente a la enfermedad) y el *modo* (modernamente basado en las evidencias recopiladas a partir de ensayos controlados aleatorizados y metaanálisis). Las descripciones de la fisiología y la fisiopatología constan de los últimos avances genéticos y de una presentación práctica de gran utilidad para lectores no expertos. La medicina ha entrado en una época en la que la complejidad de la enfermedad y el poco tiempo disponible para evaluar a los pacientes han disminuido la capacidad de los médicos para satisfacer su curiosidad intelectual. Como resultado, la adquisición de información, que hoy en día se logra con bastante facilidad, suele confundirse con el conocimiento. Este libro pretende solucionar este dilema con unos contenidos que no solo informan, sino que también suscitan nuevas preguntas y ofrecen un esbozo de las futuras vías del conocimiento. En el texto se hace un énfasis especial en la evidencia de grado A, con referencias al final de cada capítulo. Además de la información que se ofrece en el texto, los recursos de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* en ExpertConsult.com ofrecen más contenidos. En muchos casos, se puede acceder al texto completo en línea de los artículos referenciados, actualizados de forma constante para incorporar nueva información de grado A, otras evidencias y nuevos descubrimientos.

Las secciones de cada sistema comienzan con un capítulo que resume el abordaje de los pacientes con los datos clave (síntomas, signos y anomalías de laboratorio) asociados a la disfunción de dicho sistema. Como se recoge en la e-tabla 1-1, el texto ofrece de forma específica una información clara y concisa sobre cómo los médicos deben enfocar más de 100 síntomas, signos y anomalías de laboratorio frecuentes, por lo general por medio de un algoritmo, una tabla, o ambos, para facilitar la búsqueda. De este modo, *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* sigue siendo un texto exhaustivo para usar como guía en el diagnóstico y el tratamiento no solo de los pacientes de los que se sospecha una enfermedad conocida, sino también de aquellos que pueden tener afecciones no diagnosticadas y requieren una evaluación inicial.

Al igual que en cada edición, en esta participan autores nuevos. Debemos recordar nuestro agradecimiento a los editores y los autores que nos precedieron. Los editores previos de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* formaban un elenco breve pero muy distinguido de líderes de la medicina estadounidense: Russell Cecil, Paul Beeson, Walsh McDermott, James Wyngaarden, Lloyd H. Smith, Jr., Fred Plum, J. Claude Bennett y Dennis Ausiello. Además de dar la bienvenida a los nuevos editores asociados —Mary K. Crow, James H. Doroshow y Allen M. Spiegel—, también queremos expresar nuestra gratitud a William P. Arend, James O. Armitage, David R. Clemmons y al resto de editores asociados de las ediciones previas, en cuyo trabajo nos hemos apoyado para seguir avanzando. Jeffrey M. Drazen, Robert C. Griggs, Donald W. Landry, Wendy Levinson, Anil K. Rustgi y W. Michael Scheld, que han vuelto a participar como editores asociados, han contribuido de manera fundamental en la selección de autores, y en la revisión y la aprobación de todos los manuscritos. Ello no es óbice para que los editores sean los responsables plenos del libro, así como de la homogeneidad entre los distintos capítulos.

Según la tradición de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna,* los capítulos son escritos por expertos reconocidos en cada materia. Queremos agradecer la ayuda editorial en Nueva York de Maribel Lim y Silva Sergenian. Estas y otras personas de nuestras oficinas han mostrado una dedicación y una ecuanimidad extraordinarias a la hora de trabajar con los autores y los editores para manejar el interminable volumen de manuscritos, figuras y autorizaciones. También agradecemos a Cassondra Andreychik, Ved Bhushan Arya, Cameron Harrison, Karen Krok, Robert J. Mentz, Gaétane Nocturne, Patrice Savard, Senthil Senniappan, Tejpratap Tiwari y Sangeetha Venkatarajan su participación en varios capítulos, y lamentamos el fallecimiento de Morton N. Swartz, MD, coautor del capítulo «Meningitis bacteriana, viral y otras» en ediciones previas, y de Donald E. Low, MD, autor del capítulo «Infecciones estreptocócicas no neumocócicas y fiebre reumática». En cuanto al personal de Elsevier, expresamos nuestra deuda con Kate Dimock y a Maureen Iannuzzi, y nuestro agradecimiento, igualmente, a Maria Holman, Gabriela Benner, Cindy Thoms, Anne Altepeter, Linda McKinley, Paula Catalano y Kristin Koehler, cuya intervención ha resultado decisiva en el proceso de planificación y producción de la obra bajo la supervisión de Mary Gatsch. Muchas de las fotografías clínicas han sido proporcionadas por Charles D. Forbes y William F. Jackson, autores de *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* tercera edición, publicado en 2003 por Elsevier. Les agradecemos habernos permitido incluir sus imágenes. A lo largo de nuestra vida, hemos conocido a médicos destacados, de los que queremos remarcar algunos nombres para poner como ejemplo y reconocer sus enseñanzas y apoyo: Eugene Braunwald, Lloyd H. Smith, Jr., Frank Gardner y William Castle. Por último, querríamos mostrar nuestra gratitud a la familia Goldman —Jill, Jeff, Abigail, Mira, Samuel, Daniel, Robyn Tobin y Dashel—, así como a la familia Schafer —Pauline, Eric, Melissa, Nathaniel, Pam, John, Evan, Samantha, Kate y Sean—, por la comprensión que han mostrado frente al tiempo y la dedicación empleados para editar un libro que intenta mantener la tradición de nuestros predecesores y satisfacer las necesidades de los médicos de hoy en día.

LEE GOLDMAN, MD
ANDREW I. SCHAFER, MD

PRÓLOGO A LA VIGESIMOQUINTA EDICIÓN EN LENGUA ESPAÑOLA

La extraordinaria vigesimoquinta edición del clásico texto de medicina interna *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* refleja y representa de manera fiel la revolución del conocimiento científico médico alcanzado en los primeros años de la vigesimoprimera centuria, incorporando y armonizando con gran solvencia intelectual el inagotable incremento en el crecimiento de las ciencias clínicas, reflejando de forma clara, comprensible y precisa el enriquecimiento de las diversas técnicas que han catapultado nuestra era a un nivel sin precedentes del *saber cómo* en el complejo, cambiante y fluido campo de la salud en el que nos desempeñamos como profesionales. En una época en la que el médico en cualquier área de la medicina interna se siente inundado por la sensación de quedarse atrás en su cabal dominio del conocimiento de la especialidad, con la posibilidad de verse rebasado de manera inminente ante la dicotomía cantidad/calidad de la experiencia clínica, esta nueva edición de un clásico que ha estimulado y sostenido el progreso en todas las áreas de la medicina interna durante nueve décadas viene a ofrecer de manera brillante y concisa las herramientas necesarias para asegurar, lo mismo al novicio que al iniciado, no solamente una actualización de conocimiento científico riguroso y basado en la evidencia más sólida disponible, sino, además, una ventana al futuro de la medicina interna, delineando en cada capítulo, escrito de manera impecable, cuidada y destacada por expertos mundialmente reconocidos, qué está por suceder en el abigarrado y complejo fresco que componen las especialidades de esta gran disciplina médica.

Superando paradigmas, sin ataduras al pasado y con enorme visión de futuro, el contenido del libro se ve enriquecido por la incorporación de herramientas de acceso electrónico que permiten al estudiante y al profesor, a la par, mantenerse en un estado de actualización permanente, a un *clic* de distancia, lo que se ve estimulado por la satisfacción intelectual derivada de la experiencia de aprendizaje, sin importar en qué etapa de la profesión se encuentre el lector (todos los recursos electrónicos se encuentran íntegramente en inglés).

Como es costumbre, el orden, la extensión y el contenido de cada uno de los 442 capítulos, y del apéndice, organizados de manera lógica y ágil en 28 secciones, ofrecen un extraordinario universo de valiosa información que logra su principal cometido: enriquecer la forma en la que practicamos la medicina de manera diaria aquellos que tenemos el privilegio de cuidar de la salud de nuestros pacientes, pues no hay mejor manera de demostrar la pervivencia y el triunfo de la milenaria tradición médica que devolver la salud a aquellos que han sufrido su pérdida, acto que constituye la esencia de esta gran especialidad.

Por todo lo anterior, sea bienvenida esta brillante, oportuna y enriquecida nueva edición de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna.*

DR. DIONICIO A. GALARZA DELGADO
Jefe del Departamento de Medicina Interna
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, México

EDITORES ASOCIADOS

Mary K. Crow, MD
Joseph P. Routh Professor of Rheumatic Diseases in Medicine
Weill Cornell Medical College
Physician-in-Chief and Benjamin M. Rosen Chair in Immunology and Inflammation Research
Hospital for Special Surgery
New York, New York

James H. Doroshow, MD
Bethesda, Maryland

Jeffrey M. Drazen, MD
Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine
Harvard Medical School
Senior Physician
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Robert C. Griggs, MD
Professor of Neurology, Medicine, Pediatrics, and Pathology and Laboratory Medicine
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Rochester, New York

Donald W. Landry, MD, PhD
Samuel Bard Professor of Medicine
Chair, Department of Medicine
Physician-in-Chief
Columbia University Medical Center
New York, New York

Wendy Levinson, MD
Professor of Medicine
Chair Emeritus
Department of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Anil K. Rustgi, MD
T. Grier Miller Professor of Medicine and Genetics
Chief of Gastroenterology
American Cancer Society Professor
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

W. Michael Scheld, MD
Bayer-Gerald L. Mandell Professor of Infectious Diseases
Professor of Medicine
Clinical Professor of Neurosurgery
Director, Pfizer Initiative in International Health
University of Virginia Health System
Charlottesville, Virginia

Allen M. Spiegel, MD
Dean
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York

COLABORADORES

Charles S. Abrams, MD
Professor of Medicine, Pathology, and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine; Director, PENN-Chop Blood Center for Patient Care & Discovery, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Trombocitopenia

Frank J. Accurso, MD
Professor of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine; Attending Physician, Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado
Fibrosis quística

Ronald S. Adler, MD, PhD
Professor of Radiology, New York University School of Medicine; Department of Radiology, NYU Langone Medical Center, New York, New York
Pruebas de imagen en las enfermedades reumáticas

Cem Akin, MD, PhD
Associate Professor, Harvard Medical School; Attending Physician, Director, Mastocytosis Center, Brigham and Women's Hospital, Department of Medicine, Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy, Boston, Massachusetts
Mastocitosis

Allen J. Aksamit, Jr., MD
Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Consultant in Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Encefalitis viral aguda

Qais Al-Awqati, MB ChB
Robert F. Loeb Professor of Medicine, Jay I. Meltzer Professor of Nephrology and Hypertension, Professor of Physiology and Cellular Biophysics, Division of Nephrology, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Estructura y función de los riñones

Ban Mishu Allos, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Associate Professor, Preventive Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Infecciones por Campylobacter

David Altshuler, MD, PhD
Professor of Genetics and of Medicine, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital; Professor of Biology (Adjunct), Massachusetts Institute of Technology, Boston and Cambridge, Massachusetts
Base hereditaria de las enfermedades comunes

Michael Aminoff, MD, DSc
Professor, Department of Neurology, University of California San Francisco, San Francisco, California
Aproximación diagnóstica al paciente con patología neurológica

Jeffrey L. Anderson, MD
Professor of Internal Medicine, University of Utah School of Medicine; Vice-Chair for Research, Department of Internal Medicine, Associate Chief of Cardiology and Director of Cardiovascular Research, Intermountain Medical Center, Intermountain Healthcare, Salt Lake City, Utah
Infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST y complicaciones del infarto de miocardio

Larry J. Anderson, MD
Professor, Division of Infectious Disease, Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, Georgia
Coronavirus

Aśok C. Antony, MD
Chancellor's Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine; Attending Physician, Indiana University Health Affiliated Hospitals and Richard L. Roudebush Veterans Affairs Medical Center, Indianapolis, Indiana
Anemias megaloblásticas

Gerald B. Appel, MD
Professor of Medicine, Division of Nephrology, Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Enfermedades glomerulares y síndromes nefróticos

Frederick R. Appelbaum, MD
Executive Vice President and Deputy Director, Fred Hutchinson Cancer Research Center; President, Seattle Cancer Care Alliance; Professor, Division of Medical Oncology, University of Washington School of Medicine, Seattle Washington
Leucemias agudas

Suneel S. Apte, MBBS, DPhil
Staff, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine at Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio
Estructura y función del tejido conectivo

James O. Armitage, MD
The Joe Shapiro Professor of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
Aproximación al paciente con adenopatías y esplenomegalia; Linfomas no hodgkinianos

M. Amin Arnaout, MD
Professor of Medicine, Departments of Medicine and Developmental and Regenerative Biology, Harvard Medical School; Physician and Chief Emeritus, Division of Nephrology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Nefropatías quísticas

Robert M. Arnold, MD
Leo H. Criep Professor of Clinical Care, Chief, Section of Palliative Care and Medical Ethics, University of Pittsburgh; Medical Director, UPMC Palliative and Supportive Care Institute, Pittsburgh, Pennsylvania
Cuidados a los pacientes terminales y a sus familias

David Atkins, MD, MPH
Director, Health Services Research and Development, Veterans Health Administration, Washington, D.C.
Reconocimiento médico periódico

John P. Atkinson, MD
Chief, Division of Rheumatology, Internal Medicine, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Sistema del complemento en la enfermedad

booksmedicos.org

Bruce R. Bacon, MD
Endowed Chair in Gastroenterology, Professor of Internal Medicine, Co-Director, Saint Louis University Liver Center; Director, Saint Louis University Abdominal Transplant Center, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri
Sobrecarga de hierro (hemocromatosis)

Larry M. Baddour, MD
Professor of Medicine, Chair, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Endocarditis infecciosa

Grover C. Bagby, MD
Professor of Medicine and Molecular and Medical Genetics, Knight Cancer Institute at Oregon Health and Science University and Portland VA Medical Center, Portland, Oregon
Anemia aplásica y estados relacionados de insuficiencia de la médula ósea

Barbara J. Bain, MBBS
Professor in Diagnostic Haematology, Imperial College London; Honorary Consultant Haematologist, St. Mary's Hospital, London, United Kingdom
Frotis de sangre periférica

Dean F. Bajorin, MD
Attending Physician and Member, Medicine, Memorial Hospital, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Tumores renales, de la vejiga, de los uréteres y de la pelvis renal

Robert W. Baloh, MD
Professor of Neurology, University of California Los Angeles School of Medicine, Los Angeles, California
Neurooftalmología; Olfato y gusto; Audición y equilibrio

Jonathan Barasch, MD, PhD
Professor of Medicine and Pathology and Cell Biology, Department of Medicine, Division of Nephrology, Columbia University College of Physicians & Surgeons, New York, New York
Estructura y función de los riñones

Richard L. Barbano, MD, PhD
Professor of Neurology, University of Rochester, Rochester, New York
Lesiones mecánicas y otras de la columna vertebral, las raíces nerviosas y la médula espinal

Elizabeth Barrett-Connor, MD
Professor of Community and Family Medicine, University of California San Diego, San Diego, California
Menopausia

John R. Bartholomew, MD
Section Head, Vascular Medicine, Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic, Professor of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio
Otras enfermedades arteriales periféricas

Mary Barton, MD, MPP
Vice President, Performance Measurement, National Committee for Quality Assurance, Washington, D.C.
Reconocimiento médico periódico

Robert C. Basner, MD
Professor of Medicine, Columbia University Medical Center; Director, Columbia University Cardiopulmonary Sleep and Ventilatory Disorders Center, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Apnea del sueño obstructiva

Stephen G. Baum, MD
Chairman of Medicine, Mount Sinai Beth Israel Hospital; Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, New York, New York
Infecciones por Mycoplasma

Daniel G. Bausch, MD, MPH&TM
Associate Professor, Department of Tropical Medicine, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana
Fiebres hemorrágicas virales

Arnold S. Bayer, MD
Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles; LA Biomedical Research Institute; Vice Chair for Academic Affairs, Department of Medicine, Harbor-UCLA Medical Center, Los Angeles, California
Endocarditis infecciosa

Hasan Bazari, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Department of Medicine, Clinical Director, Nephrology, Program Director, Internal Medicine Residency Program, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Aproximación al paciente con enfermedad renal

John H. Beigel, MD
National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Tratamiento antiviral (excluido el del virus de la inmunodeficiencia humana)

George A. Beller, MD
Professor of Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Pruebas de imagen cardíacas no invasivas

Robert M. Bennett, MD
Professor of Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon
Fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y dolor miofascial

Joseph R. Berger, MD
Professor of Neurology, Chief of the Multiple Sclerosis Division, Department of Neurology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Infecciones del sistema nervioso central por citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y virus lentos; Complicaciones neurológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; Absceso cerebral e infecciones parameníngeas

Paul D. Berk, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Aproximación al paciente con ictericia o alteraciones en las pruebas hepáticas

Nancy Berliner, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Hematology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Leucocitosis y leucopenia

James L. Bernat, MD
Louis and Ruth Frank Professor of Neuroscience, Professor of Neurology and Medicine, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire; Department of Neurology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire
Coma, estado vegetativo y muerte cerebral

Philip J. Bierman, MD
Professor, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
Aproximación al paciente con adenopatías y esplenomegalia; Linfomas no hodgkinianos

booksmedicos.org

Michael R. Bishop, MD
Professor of Medicine, Director, Hematopoietic Cellular Therapy Program, Section of Hematology and Oncology, Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois
Trasplante de células madre hematopoyéticas

Bruce R. Bistrian, MD, PhD, MPH
Professor of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center; Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Valoración nutricional

Joseph J. Biundo, MD
Clinical Professor of Medicine, Tulane Medical Center, New Orleans, Louisiana
Bursitis, tendinitis, otros trastornos periarticulares y lesiones de medicina del deporte

Adrian R. Black, PhD
Assistant Professor, Director of Tissue Sciences for the Eppley Institute, The Eppley Institute for Research in Cancer and Allied Diseases, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
Biología y genética del cáncer

Charles D. Blanke, MD
Professor of Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon
Neoplasias de los intestinos delgado y grueso

Joel N. Blankson, MD, PhD
Associate Professor, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Martin J. Blaser, MD
Muriel and George Singer Professor of Medicine, Professor of Microbiology, Director, Human Microbiome Program, New York University Langone Medical Center, New York, New York
Enfermedad péptica ácida; Microbioma humano

William A. Blattner, MD
Professor and Associate Director, Institute of Human Virology, School of Medicine, University of Maryland; Professor of Medicine, School of Medicine, University of Maryland; Professor and Head, Division of Cancer Epidemiology, Department of Epidemiology and Public Health, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, Maryland
Otros retrovirus distintos al virus de la inmunodeficiencia humana

Thomas P. Bleck, MD
Professor of Neurological Sciences, Neurosurgery, Internal Medicine, and Anesthesiology, Associate Chief Medical Officer (Critical Care), Rush Medical College, Chicago, Illinois
Arbovirus que afectan al sistema nervioso central

Joel A. Block, MD
The Willard L. Wood MD Professor and Director, Division of Rheumatology, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois
Artrosis

Henk Blom, MD
Laboratory of Clinical Biochemistry and Metabolism, Department of General Pediatrics, Adolescent Medicine and Neonatology, University Medical Centre Freiburg, Head of Laboratory/Clinical Biochemical Geneticist, Freiburg, Germany
Homocistinuria e hiperhomocisteinemia

Olaf A. Bodamer, MD
Medical Genetics, University of Miami Hospital, Miami, Florida
Aproximación a los errores congénitos del metabolismo

William E. Boden, MD
Professor of Medicine, Albany Medical College; Chief of Medicine, Albany Stratton VA Medical Center; Vice-Chairman, Department of Medicine, Albany Medical Center, Albany, New York
Angina de pecho y cardiopatía isquémica estable

Jean Bolognia, MD
Professor of Dermatology, Yale Medical School; Attending Physician, Yale-New Haven Hospital, New Haven, Connecticut
Infecciones, hiperpigmentación e hipopigmentación, dermatología regional y lesiones propias de la piel negra

Robert A. Bonomo, MD
Chief, Medical Service, Louis Stokes Cleveland VA Medical Center; Professor of Medicine, Pharmacology, Biochemistry, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio
Enfermedades causadas por los géneros Acinetobacter *y* Stenotrophomonas

Larry Borish, MD
Professor of Medicine, Allergy, and Clinical Immunology, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virgina
Rinitis alérgica y sinusitis crónica

Patrick J. Bosque, MD
Associate Professor of Neurology, University of Colorado Denver School of Medicine; Neurologist, Denver Health Medical Center, Denver, Colorado
Enfermedades priónicas

David J. Brenner, PhD, DSc
Higgins Professor of Radiation Biophysics, Center for Radiological Research, Columbia University Medical Center, New York, New York
Lesiones por radiación

Itzhak Brook, MD, MSc
Professor of Pediatrics and Medicine, Georgetown University, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.
Enfermedades causadas por bacterias anaerobias asporógenas; Actinomicosis

Enrico Brunetti, MD
Assistant Professor of Infectious Diseases, University of Pavia; Attending Physician, Division of Infectious and Tropical Diseases, IRCCS San Matteo Hospital Foundation; Co-Director, WHO Collaborating Centre for Clinical Management of Cystic Echinococcosis, Pavia, Italy
Cestodos

David M. Buchner, MD, MPH
Shahid and Ann Carlson Khan Professor in Applied Health Sciences, Department of Kinesiology and Community Health, University of Illinois at Urbana-Champaign, Champaign, Illinois
Actividad física

Pierre A. Buffet, MD, PhD
Research Unit Head, Erythrocyte Parasite Pathogenesis Research Team INSERM–University Paris 6, CIMI–Paris Research Center, University Pierre and Marie Curie; Associate Professor of Parasitology, Faculty of Medicine, University Pierre and Marie Curie, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France
Leishmaniosis

H. Franklin Bunn, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Aproximación a las anemias

David A. Bushinsky, MD
John J. Kuiper Distinguished Professor of Medicine, Chief, Nephrology Division, University of Rochester School of Medicine; Associate Chair for Academic Affairs in Medicine, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Nefrolitiasis

booksmedicos.org

Vivian P. Bykerk, MD
Associate Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Associate Attending Physician, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Aproximación al paciente con enfermedad reumática

Peter A. Calabresi, MD
Professor of Neurology and Director of the Richard T. Johnson Division of Neuroimmunology and Neuroinfectious Diseases, Johns Hopkins University; Director of the Multiple Sclerosis Center, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central

David P. Calfee, MD, MS
Associate Professor of Medicine and Healthcare Policy and Research, Weill Cornell Medical College; Chief Hospital Epidemiologist, New York-Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center, New York, New York
Prevención y control de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria

Douglas Cameron, MD, MBA
Professor of Ophthalmology and Visual Neurosciences, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota
Enfermedades del sistema visual

Michael Camilleri, MD
Atherton and Winifred W. Bean Professor, Professor of Medicine, Pharmacology, and Physiology, College of Medicine, Mayo Clinic, Consultant, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Trastornos de la motilidad gastrointestinal

Grant W. Cannon, MD
Thomas E. and Rebecca D. Jeremy Presidential Endowed Chair for Arthritis Research, Associate Chief of Staff for Academic Affiliations, George E. Wahlen VA Medical Center, Salt Lake City, Utah
Inmunodepresores (incluidos los corticoides)

Maria Domenica Cappellini, MD
Professor of Internal Medicine, University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy
Talasemias

Blase A. Carabello, MD
Professor of Medicine, Chairman, Department of Cardiology, Mount Sinai Beth Israel Heart Institute, New York, New York
Valvulopatías cardíacas

Edgar M. Carvalho, MD
Professor of Medicine and Clinical Immunology, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia and Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brazil
Esquistosomiasis (bilharziasis)

William H. Catherino, MD, PhD
Professor and Research Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Uniformed Services University of the Health Sciences Division of Reproductive Endocrinology and Infertility; Program in Reproductive and Adult Endocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Ovarios y desarrollo puberal; Endocrinología de la reproducción e infertilidad

Jane A. Cauley, DrPH
Professor of Epidemiology, University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, Vice Chair of the Department of Epidemiology, Pittsburgh, Pennsylvania
Epidemiología del envejecimiento: implicaciones de una sociedad envejecida

Naga P. Chalasani, MD
David W. Crabb Professor and Director, Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica

Henry F. Chambers, MD
Professor of Medicine, University of California San Francisco School of Medicine; Director, Clinical Research Services, Clinical and Translational Sciences Institute, San Francisco, California
Infecciones estafilocócicas

William P. Cheshire, Jr., MD
Professor of Neurology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida
Trastornos autónomos y su tratamiento

Ilseung Cho, MD, MS
Assistant Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, New York University, New York, New York
Microbioma humano

Arun Chockalingam, PhD
Professor of Epidemiology and Global Health, Director, Office of Global Health Education and Training; Dalla Lana Faculty of Public Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Salud global

David C. Christiani, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Pulmonary and Critical Care, Massachusetts General Hospital; Elkan Blout Professor of Environmental Genetics, Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts
Lesiones físicas y químicas del pulmón

David H. Chu, MD, PhD
Director, Contact Dermatitis, Division of Dermatology and Cutaneous Surgery, Scripps Clinic Medical Group, La Jolla, California
Estructura y función de la piel

Theodore J. Cieslak, MD
Pediatric Infectious Diseases, Clinical Professor of Pediatrics, University of Texas Health Science Center at San Antonio; Department of Pediatrics, Fort Sam Houston, Texas
Bioterrorismo

Carolyn Clancy, MD
Interim Under Secretary for Health, Veterans Administration, Washington, D.C.
Medición de la salud y asistencia sanitaria

David R. Clemmons, MD
Kenan Professor of Medicine, University of North Carolina School of Medicine; Attending Physician, Medicine, UNC Hospitals, Chapel Hill, North Carolina
Aproximación al paciente con endocrinopatía

David Cohen, MD
Professor of Medicine, Division of Nephrology; Medical Director, Kidney and Pancreas Transplantation, Columbia University Medical Center, New York, New York
Tratamiento de la insuficiencia renal irreversible

Jeffrey Cohen, MD
Chief, Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Virus de la varicela-zóster (varicela, herpes zóster)

booksmedicos.org

Myron S. Cohen, MD
Associate Vice Chancellor for Global Health, Director, UNC Institute for Global Health and Infectious Diseases, Chief, Division of Infectious Diseases, Yeargan-Bate Eminent Professor of Medicine, Microbiology, and Immunology and Epidemiology, Chapel Hill, North Carolina
Abordaje del paciente con una infección de transmisión sexual; Prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Steven P. Cohen, MD
Professor of Anesthesiology and Critical Care Medicine and Physical Medicine and Rehabilitation, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, and Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland; Director, Pain Research, Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, Maryland
Dolor

Steven L. Cohn, MD
Professor of Clinical Medicine, University of Miami Miller School of Medicine; Medical Director, UHealth Preoperative Assessment Center; Director, Medical Consultation Service, University of Miami Hospital, Miami, Florida
Evaluación preoperatoria

Robert Colebunders, MD
Emeritus Professor, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium
Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Joseph M. Connors, MD
Clinical Professor, University of British Columbia; Clinical Director, BC Cancer Agency Centre for Lymphoid Cancer, Vancouver, British Columbia, Canada
Linfoma de Hodgkin

Deborah J. Cook, MD, MSc
Professor of Medicine, Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Abordaje del paciente en una unidad de cuidados intensivos

Kenneth H. Cowan, MD, PhD
Director, Fred & Pamela Buffett Cancer Center; Director, The Eppley Institute for Research in Cancer and Allied Diseases; Professor of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
Biología y genética del cáncer

Joseph Craft, MD
Paul B. Beeson Professor of Medicine and Immunobiology, Section Chief, Rheumatology, Program Director, Investigative Medicine, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Sistema inmunitario adaptativo

Jill Patricia Crandall, MD
Professor of Clinical Medicine, Division of Endocrinology and Diabetes Research Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Diabetes mellitus

Simon L. Croft, BSc, PhD
Professor of Parasitology, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom
Leishmaniosis

Kristina Crothers, MD
Associate Professor, Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Manifestaciones pulmonares del virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Mary K. Crow, MD
Joseph P. Routh Professor of Rheumatic Diseases in Medicine, Weill Cornell Medical College; Physician in Chief and Benjamin M. Rosen Chair in Immunology and Inflammation Research, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Sistema inmunitario innato; Aproximación al paciente con enfermedad reumática; Lupus eritematoso sistémico

John A. Crump, MB ChB, MD, DTM&H
McKinlay Professor of Global Health, Centre for International Health, University of Otago, Dunedin, New Zealand
Infecciones por Salmonella *(incluida la fiebre tifoidea)*

Mark R. Cullen, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Fundamentos de medicina laboral y ambiental

Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD
Professor of Medicine and Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
Enfermedades por inmunodeficiencias primarias

Inger K. Damon, MD, PhD
Director, Division of High Consequence Pathogens and Pathology, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Viruela, viruela del mono y otras infecciones por poxvirus

Troy E. Daniels, DDS, MS
Professor Emeritus of Oral Pathology and Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, California
Enfermedades de la boca y las glándulas salivales

Nancy E. Davidson, MD
Hillman Professor of Oncology, University of Pittsburgh; Director, University of Pittsburgh Cancer Institute and UPMC CancerCenter, Pittsburgh, Pennsylvania
Cáncer de mama y trastornos benignos de la mama

Lisa M. DeAngelis, MD
Chair, Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Professor of Neurology, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Tumores del sistema nervioso central

Malcolm M. DeCamp, MD
Fowler McCormick Professor of Surgery, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Chief, Division of Thoracic Surgery, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Técnicas quirúrgicas y de intervención para los trastornos pulmonares

Carlos del Rio, MD
Hubert Professor and Chair and Professor of Medicine, Hubert Department of Global Health, Rollins School of Public Health and Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Patricia A. Deuster, PhD, MPH
Professor and Director, Consortium for Health and Military Performance, Department of Military and Emergency Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Rabdomiólisis

Robert B. Diasio, MD
William J. and Charles H. Mayo Professor, Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics and Oncology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Principios de farmacoterapia

booksmedicos.org

David J. Diemert, MD
Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology, and Tropical Medicine, School of Medicine and Health Sciences, The George Washington University, Washington, D.C.
Infecciones intestinales por nematodos; Infecciones por nematodos tisulares

Kathleen B. Digre, MD
Professor of Neurology, Ophthalmology, Director, Division of Headache and Neuro-Ophthalmology, University of Utah, Salt Lake City, Utah
Cefaleas y otros tipos de dolor cefálico

James H. Doroshow, MD
Bethesda, Maryland
Aproximación al paciente con cáncer; Tumores malignos de hueso, sarcomas y otras neoplasias de tejidos blandos

John M. Douglas, Jr., MD
Executive Director, Tri-County Health Department, Greenwood Village, Colorado
Virus del papiloma

Jeffrey M. Drazen, MD
Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Asma

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

W. Lawrence Drew, MD, PhD
Professor Emeritus, Laboratory Medicine and Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California
Citomegalovirus

George L. Drusano, MD
Professor and Director, Institute for Therapeutic Innovation, College of Medicine, University of Florida, Lake Nona, Florida
Quimioterapia antibacteriana

Thomas D. DuBose, Jr., MD
Emeritus Professor of Internal Medicine and Nephrology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina
Vasculopatías renales

F. Daniel Duffy, MD
Professor of Internal Medicine and Steve Landgarten Chair in Medical Leadership, School of Community Medicine, University of Oklahoma College of Medicine, Tulsa, Oklahoma
Asesoramiento para el cambio conductual

Herbert L. DuPont, MD, MACP
Mary W. Kelsey Chair and Director, Center for Infectious Diseases, University of Texas School of Public Health; H. Irving Schweppe Chair of Internal Medicine and Vice Chairman, Department of Medicine, Baylor College of Medicine; Chief of Internal Medicine, St. Luke's Hospital System, Houston, Texas
Abordaje del paciente con sospecha de infección entérica

Madeleine Duvic, MD
Professor and Deputy Chairman, Department of Dermatology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Urticaria, reacciones cutáneas por hipersensibilidad a fármacos, nódulos y tumores, y enfermedades atróficas

Kathryn M. Edwards, MD
Sarah H. Sell and Cornelius Vanderbilt Chair in Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine; Director, Vanderbilt Vaccine Research Program, Monroe Carrell Jr. Children's Hospital at Vanderbilt, Nashville, Tennessee
Enfermedad por virus paragripales

N. Lawrence Edwards, MD
Professor of Medicine, Vice Chairman, Department of Medicine, University of Florida; Chief, Section of Rheumatology, Medical Service, Malcom Randall Veterans Affairs Medical Center, Gainesville, Florida
Enfermedades por depósito de cristales

Lawrence H. Einhorn, MD
Distinguished Professor, Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, Livestrong Foundation Professor of Oncology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Cáncer testicular

Ronald J. Elin, MD, PhD
A.J. Miller Professor and Chairman, Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky
Intervalos de referencia y valores de laboratorio

George M. Eliopoulos, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Principios del tratamiento antiinfeccioso

Perry Elliott, MD
Professor in Inherited Cardiovascular Disease, Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, United Kingdom
Enfermedades del miocardio y del endocardio

Jerrold J. Ellner, MD
Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
Tuberculosis

Dirk M. Elston, MD
Director, Ackerman Academy of Dermatopathology, New York, New York
Artrópodos y sanguijuelas

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD
Vice Provost for Global Initiatives, Diane V.S. Levy and Robert M. Levy University Professor, Chair, Department of Medical Ethics and Health Policy, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Bioética en la práctica de la medicina

Joel D. Ernst, MD
Director, Division of Infectious Diseases and Immunology, Jeffrey Bergstein Professor of Medicine, Professor of Medicine, Pathology, and Microbiology, New York University School of Medicine; Attending Physician, New York University Langone Medical Center, New York, New York
Lepra (enfermedad de Hansen)

Gregory T. Everson, MD
Professor of Medicine, Director of Hepatology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Insuficiencia hepática y trasplante de hígado

Amelia Evoli, MD
Associate Professor of Neurology, Catholic University, Agostino Gemelli University Hospital, Rome, Italy
Trastornos de la transmisión neuromuscular

booksmedicos.org

Douglas O. Faigel, MD
Professor of Medicine, Mayo Clinic, Chair, Division of Gastroenterology and Hepatology, Scottsdale, Arizona
Neoplasias de los intestinos delgado y grueso

Matthew E. Falagas, MD, MSc, DSc
Director, Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece; Adjunct Associate Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts; Chief, Department of Medicine and Infectious Diseases, Iaso General Hospital, Iaso Group, Athens, Greece
Infecciones por Pseudomonas *y bacilos gramnegativos relacionados*

Gary W. Falk, MD, MS
Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedades del esófago

Gene Feder, MBBS, MD
Professor, Centre for Academic Primary Care, School of Social and Community Medicine, University of Bristol; General Practitioner, Helios Medical Centre, Bristol, United Kingdom
Violencia de pareja

David J. Feller-Kopman, MD
Director, Bronchoscopy and Interventional Pulmonology, Associate Professor of Medicine, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland
Técnicas quirúrgicas y de intervención para los trastornos pulmonares

Gary S. Firestein, MD
Dean and Associate Vice Chancellor of Translational Medicine, University of California San Diego School of Medicine, La Jolla, California
Mecanismos de la inflamación y de la reparación tisular

Glenn I. Fishman, MD
Director, Leon H. Charney Division of Cardiology, Vice-Chair for Research, Department of Medicine, William Goldring Professor of Medicine, New York University School of Medicine, New York, New York
Principios de electrofisiología

Lee A. Fleisher, MD
Robert D. Dripps Professor and Chair, Anesthesiology and Critical Care, Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Perspectiva general de la anestesia

Paul W. Flint, MD
Professor and Chair, Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon
Trastornos de la faringe

Evan L. Fogel, MD, MSc
Professor of Clinical Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Enfermedades de la vesícula y los conductos biliares

Marsha D. Ford, MD
Adjunct Professor of Emergency Medicine, School of Medicine, University of North Carolina-Chapel Hill; Director, Carolinas Poison Center, Carolinas HealthCare System, Charlotte, North Carolina
Intoxicación aguda

Chris E. Forsmark, MD
Professor of Medicine, Chief, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Florida, Gainesville, Florida
Pancreatitis

Vance G. Fowler, Jr., MD, MHS
Professor of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Endocarditis infecciosa

Manuel A. Franco, MD, PhD
Director of Postgraduate Programs, School of Sciences, Pontificia Universidad Javeriana, Bogota, Colombia
Rotavirus, norovirus y otros virus gastrointestinales

David O. Freedman, MD
Professor of Medicine and Microbiology, University of Alabama at Birmingham; Director, Gorgas Center for Geographic Medicine, Birmingham, Alabama
Abordaje del paciente antes y después de los viajes

Martyn A. French, MD
Professor in Clinical Immunology, School of Pathology and Laboratory Medicine, University of Western Australia, Perth, Australia
Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Karen Freund, MD, MPH
Professor of Medicine, Associate Director, Tufts Clinical and Translational Science Institute, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts
Aproximación a la salud de la mujer

Cem Gabay, MD
Professor of Medicine, Head, Division of Rheumatology, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland
Agentes biológicos e inhibidores de la señalización

Kenneth L. Gage, PhD
Chief, Entomology and Ecology Activity, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Vector-Borne Diseases, Bacterial Diseases Branch, Fort Collins, Colorado
Peste y otras infecciones por Yersinia

John N. Galgiani, MD
Professor of Medicine, Valley Fever Center for Excellence, University of Arizona, Tucson, Arizona
Coccidioidomicosis

Patrick G. Gallagher, MD
Professor of Pediatrics, Pathology, and Genetics, Yale University School of Medicine; Attending Physician, Yale–New Haven Hospital, New Haven, Connecticut
Anemias hemolíticas: defectos de la membrana y metabólicos del eritrocito

Leonard Ganz, MD
Director of Cardiac Electrophysiology, Heritage Valley Health System, Beaver, Pennsylvania
Electrocardiografía

Hasan Garan, MD
Director, Cardiac Electrophysiology, Dickinson W. Richards, Jr. Professor of Medicine, Columbia University Medical Center, New York, New York
Arritmias ventriculares

Guadalupe Garcia-Tsao, MD
Professor of Medicine, Yale University School of Medicine; Chief, Digestive Diseases, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut
La cirrosis y sus secuelas

William M. Geisler, MD, MPH
Professor of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Enfermedades causadas por clamidias

Tony P. George, MD
Division of Brain and Therapeutics, Department of Psychiatry, University of Toronto; Schizophrenia Division, The Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada
Nicotina y tabaco

booksmedicos.org

Lior Gepstein, MD, PhD
Edna and Jonathan Sohnis Professor in Medicine and Physiology, Rappaport Faculty of Medicine and Research Institute, Technion–Israel Institute of Technology, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel
Terapias celular y génica, y medicina regenerativa

Susan I. Gerber, MD
Team Lead, Respiratory Viruses/Picornaviruses, Division of Viral Diseases/Epidemiology Branch, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Coronavirus

Dale N. Gerding, MD
Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Research Physician, Edward Hines, Jr. VA Hospital, Hines, Illinois
Infecciones por clostridios

Morie A. Gertz, MD
Consultant, Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; Roland Seidler, Jr. Professor of the Art of Medicine in Honor of Michael D. Brennan, MD, Professor of Medicine, Mayo Clinic, College of Medicine, Rochester, Minnesota
Amiloidosis

Gordon D. Ginder, MD
Professor, Internal Medicine, Director, Massey Cancer Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
Anemias microcíticas e hipocrómicas

Jeffrey S. Ginsberg, MD
Professor of Medicine, McMaster University, Member of Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, St. Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, Ontario, Canada
Enfermedad venosa periférica

Geoffrey S. Ginsburg, MD, PhD
Director, Duke Center for Applied Genomics and Precision Medicine; Professor of Medicine, Pathology and Biomedical Engineering, Duke University, Durham, North Carolina
Aplicación de las tecnologías moleculares a la medicina clínica

Michael Glogauer, DDS, PhD
Professor, Faculty of Dentistry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Trastornos de la función fagocítica

John W. Gnann, Jr., MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina
Parotiditis epidémica

Matthew R. Golden, MD, MPH
Professor of Medicine, University of Washington, Director, HIV/STD Program, Public Health–Seattle & King County, Seattle, Washington
Infecciones por Neisseria gonorrhoeae

Lee Goldman, MD
Harold and Margaret Hatch Professor, Executive Vice President and Dean of the Faculties of Health Sciences and Medicine, Chief Executive, Columbia University Medical Center, Columbia University, New York, New York
Aproximación a la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como una profesión ilustrada y humana; Valoración del paciente con posible enfermedad cardiovascular

Larry B. Goldstein, MD
Professor of Neurology, Director, Duke Stroke Center, Neurology, Duke University; Staff Neurologist, Durham VA Medical Center, Durham, North Carolina
Aproximación a las enfermedades cerebrovasculares; Enfermedad cerebrovascular isquémica

Lawrence T. Goodnough, MD
Professor of Pathology and Medicine, Stanford University; Director, Transfusion Service, Stanford University Medical Center, Stanford, California
Medicina transfusional

Eduardo H. Gotuzzo, MD
Professor of Medicine, Director, Alexander von Humboldt Tropical Medicine Institute, Universidad Peruana Cayetano Heredia; Chief Physician, Department of Infectious, Tropical, and Dermatologic Diseases, National Hospital Cayetano Heredia, Lima, Peru
Cólera y otras infecciones por Vibrio; *Infecciones por trematodos hepáticos, intestinales y pulmonares*

Deborah Grady, MD, MPH
Professor of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California
Menopausia

Leslie C. Grammer, MD
Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Attending Physician, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Alergia a los fármacos

F. Anthony Greco, MD
Medical Director, Sarah Cannon Cancer Center, Nashville, Tennessee
Cáncer de origen desconocido

Harry B. Greenberg, MD
Professor, Departments of Medicine and Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Rotavirus, norovirus y otros virus gastrointestinales

Steven A. Greenberg, MD
Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School; Associate Neurologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Miopatías inflamatorias

Robert C. Griggs, MD
Professor of Neurology, Medicine, Pediatrics, and Pathology and Laboratory Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York
Aproximación diagnóstica al paciente con patología neurológica

Lev M. Grinberg, MD, PhD
Professor, Chief, Department of Pathology, Ural Medical University; Chief Researcher of the Ural Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, Chief Pathologist of Ekaterinburg, Ekaterinburg, Russia
Carbunco

Daniel Grossman, MD
Vice President for Research, Ibis Reproductive Health, Oakland, California; Assistant Clinical Professor, Bixby Center for Global Reproductive Health, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California San Francisco, San Francisco, California
Anticoncepción

Lisa M. Guay-Woodford, MD
Hudson Professor of Pediatrics, The George Washington University; Director, Center for Translational Science, Director, Clinical and Translational Institute at Children's National, Children's National Health System, Washington, D.C.
Nefropatías hereditarias y alteraciones del desarrollo del tracto urinario

Richard L. Guerrant, MD
Thomas H. Hunter Professor of International Medicine, Founding Director, Center for Global Health, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia School of Medicine, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, Virginia
Criptosporidiosis

booksmedicos.org

Roy M. Gulick, MD, MPH
Gladys and Roland Harrison Professor of Medicine, Medicine/Infectious Diseases, Weill Cornell Medical College; Attending Physician, New York–Presbyterian Hospital, New York, New York
Tratamiento antirretroviral del virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Colleen Hadigan
Staff Clinician, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Complicaciones infecciosas y metabólicas del virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Klaus D. Hagspiel, MD
Professor of Radiology, Medicine, and Pediatrics, Chief, Noninvasive Cardiovascular Imaging, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Pruebas de imagen cardíacas no invasivas

John D. Hainsworth, MD
Chief Scientific Officer, Sarah Cannon Research Institute, Nashville, Tennessee
Cáncer de origen desconocido

Anders Hamsten, MD, PhD
Professor of Cardiovascular Diseases, Center for Molecular Medicine and Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Department of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
Ateroesclerosis, trombosis y biología vascular

Kenneth R. Hande, MD
Professor of Medicine and Pharmacology, Vanderbilt/Ingram Cancer Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Tumores neuroendocrinos y síndrome carcinoide

H. Hunter Handsfield, MD
Professor Emeritus of Medicine, University of Washington Center for AIDS and STD, Seattle, Washington
Infecciones por Neisseria gonorrhoeae

Göran K. Hansson, MD, PhD
Professor of Cardiovascular Research, Center for Molecular Medicine at Karolinska University Hospital, Department of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
Ateroesclerosis, trombosis y biología vascular

Raymond C. Harris, MD
Professor of Medicine, Ann and Roscoe R. Robinson Chair in Nephrology, Chief, Division of Nephrology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Diabetes y riñón

Stephen Crane Hauser, MD
Associate Professor of Medicine, Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota
Enfermedades vasculares del tracto gastrointestinal

Frederick G. Hayden, MD
Stuart S. Richardson Professor of Clinical Virology and Professor of Medicine, University of Virginia School of Medicine; Staff Physician, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Gripe

Letha M. Healey
Staff Physician, Montgomery County Department of Health and Human Services, Silver Spring, Maryland
Complicaciones infecciosas y metabólicas del virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Douglas C. Heimburger, MD, MS
Professor of Medicine, Associate Director for Education and Training, Vanderbilt University School of Medicine, Vanderbilt Institute for Global Health, Nashville, Tennessee
Relación entre nutrición, salud y enfermedad

Erik L. Hewlett, MD
Professor of Medicine and of Microbiology, Immunology, and Cancer Biology, University of Virginia School of Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Tos ferina y otras infecciones por Bordetella

Richard J. Hift, PhD, MMed
School of Clinical Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa
Porfirias

David R. Hill, MD, DTM&H
Professor of Medical Sciences, Director of Global Public Health, Frank H. Netter MD School of Medicine at Quinnipiac University, Hamden, Connecticut
Giardiasis

Nicholas S. Hill, MD
Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts
Monitorización respiratoria en cuidados intensivos

L. David Hillis, MD
Professor and Chair, Department of Medicine, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas
Síndrome coronario agudo: angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

Jack Hirsh, CM, MD, DSc
Professor Emeritus, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Tratamiento antitrombótico

Steven M. Holland, MD
Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Micobacterias no tuberculosas

Steven M. Hollenberg, MD
Professor of Medicine, Cooper Medical School of Rowan University; Director, Coronary Care Unit, Cooper University Hospital, Camden, New Jersey
Shock cardiogénico

Edward W. Hook III, MD
Professor and Director, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Granuloma inguinal (donovanosis); Sífilis; Treponematosis no sifilíticas

David J. Hunter, MBBS, MPH, ScD
Vincent L. Gregory Professor of Cancer Prevention, Harvard School of Public Health; Professor of Medicine, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Epidemiología del cáncer

Khalid Hussain, MBChB, MD, MSc
Developmental Endocrinology Research Group, Clinical and Molecular Genetics Unit, Institute of Child Health, University College London, Department of Paediatric Endocrinology, Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom
Hipoglucemia y trastornos de las células de los islotes pancreáticos

Steven E. Hyman, MD
Director, Stanley Center for Psychiatric Research, Broad Institute, Distinguished Service Professor of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard University, Cambridge, Massachusetts
Biología de la adicción

Michael C. Iannuzzi, MD, MBA
Chairman, Department of Internal Medicine, State University of New York Upstate Medical University, Syracuse, New York
Sarcoidosis

booksmedicos.org

Robert D. Inman, MD
Professor of Medicine and Immunology, University of Toronto; Staff Rheumatologist, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada
Espondiloartropatías

Sharon K. Inouye, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Aging Brain Center, Institute for Aging Research, Hebrew SeniorLife, Boston, Massachusetts
Aspectos neuropsiquiátricos del envejecimiento; Delirio o alteración aguda del estado mental en pacientes ancianos

Geoffrey K. Isbister, MD, BSc
Associate Professor, Clinical Toxicologist, Calvary Mater Newcastle, Callaghan, Senior Research Academic, School of Medicine and Public Health, University of Newcastle, New South Wales, Australia
Envenenamiento

Michael G. Ison, MD, MS
Associate Professor in Medicine-Infectious Diseases and Surgery-Organ Transplantation, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Enfermedades por adenovirus

Elias Jabbour, MD
Associate Professor, Department of Leukemia, Division of Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Leucemias crónicas

Michael R. Jaff, DO
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Chair, Institute for Heart, Vascular, and Stroke Care, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Otras enfermedades arteriales periféricas

Joanna C. Jen, MD, PhD
Professor of Neurology, University of California Los Angeles School of Medicine, Los Angeles, California
Neurooftalmología; Olfato y gusto; Audición y equilibrio

Dennis M. Jensen, MD
Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles; Staff Physician, Medicine-GI, VA Greater Los Angeles Healthcare System; Key Investigator, Director, Human Studies Core & GI Hemostasis Research Unit, CURE Digestive Diseases Research Center, Los Angeles, California
Hemorragia digestiva

Michael D. Jensen, MD
Professor of Medicine, Endocrine Research Unit, Director, Obesity Treatment Research Program, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Obesidad

Robert T. Jensen, MD
Chief, Cell Biology Section, Digestive Disease Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Clinical Center, Bethesda, Maryland
Tumores neuroendocrinos pancreáticos

Stuart Johnson, MD
Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Associate Chief of Staff for Research, Edward Hines, Jr. VA Hospital, Hines, Illinois
Infecciones por clostridios

Richard C. Jordan, DDS, PhD
Professor of Oral Pathology, Pathology and Radiation Oncology, University of California San Francisco, San Francisco, California
Enfermedades de la boca y las glándulas salivales

Ralph F. Józefowicz, MD
Professor, Neurology and Medicine, University of Rochester, Rochester, New York
Aproximación diagnóstica al paciente con patología neurológica

Stephen G. Kaler, MD
Senior Investigator and Head, Section on Translational Neuroscience, Molecular Medicine Program, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, Maryland
Enfermedad de Wilson

Moses R. Kamya, MB ChB, MMed, MPH, PhD
Chairman, Department of Medicine, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda
Paludismo

Louise W. Kao, MD
Associate Professor of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Intoxicación crónica: metales y otros oligoelementos

Steven A. Kaplan, MD
E. Darracott Vaughan, Jr. Professor of Urology, Chief, Institute for Bladder and Prostate Health, Weill Cornell Medical College; Director, Iris Cantor Men's Health Center, NewYork–Presbyterian Hospital, New York, New York
Hiperplasia benigna de próstata y prostatitis

Daniel L. Kastner, MD, PhD
Scientific Director, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Enfermedades autoinflamatorias sistémicas

Sekar Kathiresan, MD
Associate Professor in Medicine, Harvard Medical School; Director, Preventive Cardiology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Base hereditaria de las enfermedades comunes

David A. Katzka, MD
Professor of and Consultant in Medicine, Gastroenterology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Enfermedades del esófago

Debra K. Katzman, MD
Professor of Pediatrics, Senior Associate Scientist, The Research Institute, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Medicina de la adolescencia

Carol A. Kauffman, MD
Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School; Chief, Infectious Diseases Section, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan
Histoplasmosis; Blastomicosis; Paracoccidioidomicosis; Criptococosis; Esporotricosis; Candidiasis

Kenneth Kaushansky, MD
Senior Vice President for Health Sciences, Dean, School of Medicine, Stony Brook University, Stony Brook, New York
Hematopoyesis y factores de crecimiento hematopoyéticos

Keith S. Kaye, MD, MPH
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan
Enfermedades causadas por los géneros Acinetobacter *y* Stenotrophomonas

Armand Keating, MD
Professor of Medicine, Director, Division of Hematology, Epstein Chair in Cell Therapy and Transplantation, Professor, Institute of Biomaterials and Biomedical Engineering, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Trasplante de células madre hematopoyéticas

Robin K. Kelley, MD
Assistant Professor of Medicine, University of California San Francisco, Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, California
Tumores del hígado y las vías biliares

booksmedicos.org

Morton Kern, MD
Chief of Medicine, VA Long Beach Health Care System School of Medicine; Professor of Medicine, Associate Chief, Cardiology, University of California–Irvine, Irvine, California
Cateterismo y angiografía

Gerald T. Keusch, MD
Professor of Medicine and International Health and Public Health, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Shigelosis

Fadlo R. Khuri, MD
Professor and Chair, Hematology and Medical Oncology, Deputy Director, Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, Georgia
Cáncer de pulmón y otras neoplasias pulmonares

David H. Kim, MD
Vice Chair of Education, Professor of Radiology, Section of Abdominal Imaging, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin
Técnicas de imagen diagnóstica en gastroenterología

Matthew Kim, MD
Instructor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Tiroides

Louis V. Kirchhoff, MD, MPH
Professor, Departments of Internal Medicine (Infectious Diseases) and Epidemiology, University of Iowa Health Care; Staff Physician, Medical Service, Department of Veterans Affairs Medical Center, Iowa City, Iowa
Enfermedad de Chagas

David S. Knopman, MD
Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota
Disfunción cerebral regional: funciones mentales superiores; Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Tamsin A. Knox, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Nutrition/Infection Unit, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Manifestaciones gastrointestinales del virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

D. P. Kontoyiannis, MD, ScD
Professor, Department of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Mucormicosis; Micetoma

Barbara S. Koppel, MD
Professor of Clinical Neurology, New York Medical College, Chief of Neurology, Metropolitan Hospital Center, New York City Health and Hospital Corporation, New York, New York
Trastornos neurológicos nutricionales y relacionados con el alcohol

Kevin M. Korenblat, MD
Associate Professor of Medicine, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri
Aproximación al paciente con ictericia o alteraciones en las pruebas hepáticas

Bruce R. Korf, MD, PhD
Wayne H. and Sara Crews Finley Chair in Medical Genetics, Professor and Chair, Department of Genetics, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Principios de genética

Neil J. Korman, MD, PhD
Professor, Dermatology, Case Western Reserve University School of Medicine, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio
Enfermedades maculosas, papulosas, vesiculoampollosas y pustulosas

Mark G. Kortepeter, MD, MPH
Associate Dean for Research, Associate Professor of Preventive Medicine and Medicine, Consultant to the Army Surgeon General for Biodefense; Office of the Dean, Edward Hébert School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Bioterrorismo

Joseph A. Kovacs, MD
Senior Investigator and Head, AIDS Section, Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Neumonía por Pneumocystis

Thomas O. Kovacs, MD
Professor of Medicine, Division of Digestive Diseases, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles, Los Angeles, California
Hemorragia digestiva

Monica Kraft, MD
Professor of Medicine, Duke University School of Medicine; Chief, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Abordaje del paciente con enfermedad del aparato respiratorio

Christopher M. Kramer, MD
Ruth C. Heede Professor of Cardiology, Professor of Radiology, Director, Cardiovascular Imaging Center, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Pruebas de imagen cardíacas no invasivas

Donna M. Krasnewich, MD, PhD
Program Director, National Institute of General Medical Sciences, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Enfermedades por almacenamiento lisosómico

Peter J. Krause, MD
Senior Research Scientist in Epidemiology, Medicine, and Pediatrics, Yale School of Public Health and Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut
Babesiosis y otras enfermedades protozoarias

John F. Kuemmerle, MD
Chair, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Professor of Medicine, and Physiology and Biophysics, Center for Digestive Health, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
Enfermedades inflamatorias y anatómicas del intestino, peritoneo, mesenterio y epiplón

Ernst J. Kuipers, MD, PhD
Professor of Medicine, Department of Gastroenterology and Hepatology, Chief Executive Officer, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands
Enfermedad péptica ácida

Paul W. Ladenson, MD
Professor of Medicine, Pathology, Oncology, and Radiology and Radiological Sciences, John Eager Howard Professor of Endocrinology and Metabolism, University Distinguished Service Professor, The Johns Hopkins University School of Medicine; Physician and Division Director, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Tiroides

Daniel Laheru, MD
Ian T. MacMillan Professorship in Clinical Pancreatic Research, Medical Oncology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Cáncer de páncreas

Donald W. Landry, MD, PhD
Samuel Bard Professor of Medicine, Chair, Department of Medicine, Physician-in-Chief, NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Medical Center, New York, New York
Aproximación al paciente con enfermedad renal

booksmedicos.org

Anthony E. Lang, MD
Director, Division of Neurology, Jack Clark Chair for Research in Parkinson's Disease, University of Toronto; Director, Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Clinic and the Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease and the Lily Safra Chair in Movement Disorders, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Parkinsonismo; Otros trastornos del movimiento

Richard A. Lange, MD, MBA
President and Dean, Paul L. Foster School of Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center El Paso, El Paso, Texas
Síndrome coronario agudo: angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

Frank A. Lederle, MD
Core Investigator, Center for Chronic Disease Outcomes Research, Minneapolis VA Medical Center; Professor of Medicine, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota
Enfermedades de la aorta

Thomas H. Lee, MD, MSc
Senior Physician, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Chief Medical Officer, Press Ganey, Boston, Massachusetts
Utilización de datos para adoptar decisiones clínicas

William M. Lee, MD
Professor of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Enfermedad hepática inducida por toxinas y fármacos

James E. Leggett, MD
Associate Professor, Department of Medicine, Oregon Health and Science University; Infectious Diseases, Department of Medical Education, Providence Portland Medical Center, Portland, Oregon
Abordaje de la fiebre o la sospecha de infección en el huésped sano

Stuart Levin, MD
Professor of Medicine, Emeritus Chairman, Department of Medicine, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois
Zoonosis

Stephanie M. Levine, MD
Professor of Medicine, Division of Pulmonary Diseases and Critical Care Medicine, The University of Texas Health Science Center San Antonio, South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, Texas
Trastornos por ocupación alveolar

Gary R. Lichtenstein, MD
Professor of Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Director, Center for Inflammatory Bowel Disease, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedad inflamatoria intestinal

Henry W. Lim, MD
Chairman and C.S. Livingood Chair, Department of Dermatology, Henry Ford Hospital; Senior Vice President for Academic Affairs, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan
Eccemas, fotodermatosis, enfermedades papuloescamosas (incluidas las fúngicas) y eritemas figurados

Aldo A. M. Lima, MD, PhD
Professor of Medicine and Pharmacology, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil
Esquistosomiasis (bilharziasis); Criptosporidiosis; Amebiasis

Geoffrey S.F. Ling, MD, PhD
Professor of Neurology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Lesiones traumáticas encefálicas y de la médula espinal

William C. Little, MD
Patrick Lehan Professor of Cardiovascular Medicine, Chair, Department of Medicine, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi
Enfermedades del pericardio

Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM
Senior Associate Dean, Chair, Department of Preventive Medicine, Eileen M. Foell Professor of Preventive Medicine and Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares

Bennett Lorber, MD
Thomas M. Durant Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunology, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Listeriosis

Donald E. Low, MD[†]
Infecciones estreptocócicas no neumocócicas y fiebre reumática

Daniel R. Lucey, MD, MPH
Adjunct Professor, Microbiology and Immunology, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.
Carbunco

James R. Lupski, MD, PhD
Cullen Professor of Molecular and Human Genetics, Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Gen, genómica y trastornos cromosómicos

Jeffrey M. Lyness, MD
Senior Associate Dean for Academic Affairs, Professor of Psychiatry and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York
Trastornos psiquiátricos en la práctica médica

Bruce W. Lytle, MD
Chair, Heart and Vascular Institute, Professor of Surgery, Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio
Tratamiento intervencionista y quirúrgico de la enfermedad arterial coronaria

C. Ronald MacKenzie, MD
Assistant Attending Physician, Department of Medicine-Rheumatology, C. Ronald MacKenzie Chair in Ethics and Medicine, Hospital for Special Surgery, Associate Professor of Clinical Medicine and Medical Ethics, Weill Cornell Medical College of Cornell University, New York, New York
Tratamiento quirúrgico de las enfermedades articulares

Harriet L. MacMillan, MD, MSc
Professor, Departments of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, and Pediatrics, Chedoke Health Chair in Child Psychiatry, Offord Centre for Child Studies, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Violencia de pareja

Robert D. Madoff, MD
Professor of Surgery, Stanley M. Goldberg, MD, Chair, Colon and Rectal Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota
Enfermedades del recto y del ano

Frank Maldarelli, MD, PhD
Head, Clinical Retrovirology Section, HIV Drug Resistance Program, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Biología de los virus de la inmunodeficiencia humana

Atul Malhotra, MD
Chief of Pulmonary and Critical Care, Kenneth M. Moser Professor of Medicine, Director of Sleep Medicine, University of California San Diego, La Jolla, California
Trastornos del control de la ventilación

[†]Fallecido.

booksmedicos.org

Mark J. Manary, MD
Helene B. Roberson Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine; Attending Physician, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri; Adjunct Professor, Children's Nutrition Research Center, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; Senior Lecturer in Community Health, University of Malawi College of Medicine, Blantyre, Malawi
Desnutrición proteico-calórica

Donna Mancini, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Division of Cardiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, Center for Advanced Cardiac Care, Columbia University Medical Center, New York, New York
Trasplante cardíaco

Lionel A. Mandell, MD
Professor of Medicine, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Infecciones causadas por Streptococcus pneumoniae

Peter Manu, MD
Professor of Medicine and Psychiatry, Hofstra North Shore–LIJ School of Medicine at Hofstra University, Hempstead, New York; Adjunct Professor of Clinical Medicine, Psychiatry and Behavioral Sciences, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York; Director of Medical Services, Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, New York
Consulta médica en psiquiatría

Ariane Marelli, MD, MPH
Professor of Medicine, McGill University, Director, McGill Adult Unit for Congenital Heart Disease, Associate Director, Academic Affairs and Research, Cardiology, McGill University Health Centre, Montreal, Québec, Canada
Cardiopatías congénitas en el adulto

Xavier Mariette, MD, PhD
Professor, Rheumatology, Université Paris-Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France
Síndrome de Sjögren

Andrew R. Marks, MD
Wu Professor and Chair, Department of Physiology and Cellular Biophysics, Founding Director, Helen and Clyde Wu Center for Molecular Cardiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Función cardíaca y control circulatorio

Kieren A. Marr, MD
Professor of Medicine and Oncology, The Johns Hopkins University, Director, Transplant and Oncology Infectious Diseases, Baltimore, Maryland
Abordaje de la fiebre y la sospecha de infección en el huésped inmunodeprimido

Thomas J. Marrie, MD
Dean, Faculty of Medicine, Dalhousie University; Professor of Medicine, Capital District Health Authority, Halifax, Nova Scotia, Canada
Infecciones por Legionella

Paul Martin, MD
Professor of Medicine and Chief, Division of Hepatology, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, Florida
Aproximación al paciente con enfermedad hepática

Joel B. Mason, MD
Professor of Medicine and Nutrition, Tufts University; Staff Physician, Divisions of Gastroenterology and Clinical Nutrition, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts
Vitaminas, oligoelementos y otros micronutrientes

Henry Masur, MD
Chief, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Complicaciones infecciosas y metabólicas del virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Eric L. Matteson, MD, MPH
Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Consultant, Divisions of Rheumatology and Epidemiology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Infecciones de bolsas serosas, articulaciones y huesos

Michael A. Matthay, MD
Professor, Departments of Medicine and Anesthesia, University of California San Francisco, San Francisco, California
Insuficiencia respiratoria aguda

Toby A. Maurer, MD
Professor of Dermatology, University of California San Francisco; Chief of Dermatology, San Francisco General Hospital, San Francisco, California
Manifestaciones cutáneas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Emeran A. Mayer, MD, PhD
Professor of Medicine, Physiology, and Psychiatry, Division of Digestive Diseases, Department of Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, California
Trastornos gastrointestinales funcionales: síndrome del intestino irritable, dispepsia, dolor torácico de probable origen esofágico y pirosis

Stephan A. Mayer, MD
Director, Institute for Critical Care Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
Enfermedad cerebrovascular hemorrágica

Stephen A. McClave, MD
Professor of Medicine, Director of Clinical Nutrition, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky
Nutrición enteral

F. Dennis McCool, MD
Professor of Medicine, The Warren Alpert Medical School of Brown University; Medical Director of Sleep Center, Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island
Enfermedades del diafragma, la pared torácica, la pleura y el mediastino

Charles E. McCulloch, PhD
Professor of Biostatistics, Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California San Francisco, San Francisco, California
Interpretación estadística de los datos

William J. McKenna, MD
Professor of Cardiology, Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, United Kingdom
Enfermedades del miocardio y del endocardio

Vallerie McLaughlin, MD
Kim A. Eagle, MD, Endowed Professor of Cardiovascular Medicine, Director, Pulmonary Hypertension Program, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
Hipertensión pulmonar

John J. V. McMurray, MB, MD
Professor of Cardiology, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, United Kingdom
Insuficiencia cardíaca: tratamiento y pronóstico

Kenneth R. McQuaid, MD
Professor of Clinical Medicine, Marvin H. Sleisenger Endowed Chair, Vice Chairman, University of California San Francisco; Chief, Medical Services and Gastroenterology, San Francisco VA Medical Center, San Francisco, California
Aproximación al paciente con enfermedad gastrointestinal

Paul S. Mead
Chief, Epidemiology and Surveillance Activity, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Vector-Borne Diseases, Bacterial Diseases Branch, Fort Collins, Colorado
Peste y otras infecciones por Yersinia

booksmedicos.org

Marc Michel, MD
Professor of Internal Medicine, Head of the Unit of Internal Medicine at Henri Mondor University Hospital, National Referral Center for Adult's Immune Cytopenias, Creteil, France
Anemias hemolíticas autoinmunitarias e intravasculares

Jonathan W. Mink, MD, PhD
Frederick A. Horner, MD Endowed Professor in Pediatric Neurology, Professor of Neurology, Neurobiology & Anatomy, Brain & Cognitive Sciences, and Pediatrics, Chief, Division of Child Neurology, Vice Chair, Department of Neurology, University of Rochester, Rochester, New York
Trastornos congénitos, del desarrollo y neurocutáneos

William E. Mitch, MD
Gordon A. Cain Chair in Nephrology, Director of Nephrology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Insuficiencia renal crónica

Mark E. Molitch, MD
Martha Leland Sherwin Professor of Endocrinology, Division of Endocrinology, Metabolism, and Molecular Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Neuroendocrinología y el sistema neuroendocrino; Adenohipófisis

Bruce A. Molitoris, MD
Professor of Medicine, and Cellular and Integrative Physiology Director, Indiana Center for Biological Microscopy, Indiana University, Indianapolis, Indiana
Lesión renal aguda

Jose G. Montoya, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Disease and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; Director, Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory, National Reference Center for the Study and Diagnosis of Toxoplasmosis, Palo Alto, California
Toxoplasmosis

Alison Morris, MD, MS
Associate Professor of Medicine, Clinical Translational Science, and Immunology, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania
Manifestaciones pulmonares del virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Ernest Moy, MD, MPH
Medical Officer, Center for Quality Improvement and Patient Safety Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Maryland
Medición de la salud y asistencia sanitaria

Atis Muehlenbachs, MD, PhD
Infectious Diseases Pathology Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Leptospirosis

Andrew H. Murr, MD
Professor and Chairman, Roger Boles, MD Endowed Chair in Otolaryngology Education, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Abordaje del paciente con enfermedades de la nariz, los senos y los oídos

Daniel M. Musher, MD
Professor of Medicine, Molecular Virology, and Microbiology, Distinguished Service Professor, Baylor College of Medicine, Infectious Disease Section, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas
Perspectiva general de la neumonía

Robert J. Myerburg, MD
Professor of Medicine and Physiology, Division of Cardiology, Department of Medicine, American Heart Association Chair in Cardiovascular Research, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida
Abordaje de la parada cardíaca y las arritmias potencialmente mortales

Sandesh C. S. Nagamani, MD
Assistant Professor, Department of Molecular and Human Genetics, Director, Clinic for Metabolic and Genetic Disorders of Bone, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Gen, genómica y trastornos cromosómicos

Stanley J. Naides, MD
Medical Director and Interim Scientific Director, Immunology, Quest Diagnostics Nichols Institute, San Juan Capistrano, California
Arbovirus causantes de síndromes febriles y exantemáticos

Yoshifumi Naka, MD, PhD
Professor of Surgery, Department of Surgery, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Trasplante cardíaco

Theodore E. Nash, MD
Principal Investigator, Clinical Parasitology Section, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Giardiasis

Avindra Nath, MD
Chief, Section of Infections of the Nervous System, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Infecciones del sistema nervioso central por citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y virus lentos; Complicaciones neurológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; Meningitis bacteriana, viral y otras; Absceso cerebral e infecciones parameníngeas

Eric G. Neilson, MD
Vice President for Medical Affairs and Lewis Landsberg Dean, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Nefritis tubulointersticial

Lawrence S. Neinstein, MD
Professor of Pediatrics and Medicine, Keck School of Medicine of USC; Executive Director, Engemann Student Health Center, Division Head of College Health, Assistant Provost, Student Health and Wellness, University of Southern California, Los Angeles, California
Medicina de la adolescencia

Lewis S. Nelson, MD
Professor of Emergency Medicine, Director, Fellowship in Medical Toxicology, New York University School of Medicine; Attending Physician, New York University Langone Medical Center and Bellevue Hospital Center, New York, New York
Intoxicación aguda

Eric J. Nestler, MD, PhD
Nash Family Professor and Chair, Department of Neuroscience, Director, The Friedman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
Biología de la adicción

Anne B. Newman, MD, MPH
Professor of Epidemiology, The University of Pittsburgh Graduate School of Public Health; Chair, Department of Epidemiology, Director, University of Pittsburgh Center for Aging and Population Health, Pittsburgh, Pennsylvania
Epidemiología del envejecimiento: implicaciones de una sociedad envejecida

Thomas B. Newman, MD, MPH
Professor, Epidemiology & Biostatistics and Pediatrics, University of California San Francisco, San Francisco, California
Interpretación estadística de los datos

William L. Nichols, MD
Associate Professor, Medicine and Laboratory Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Staff Physician, Special Coagulation Laboratory, Comprehensive Hemophilia Center, and Coagulation Clinic, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Enfermedad de Von Willebrand y anomalías hemorrágicas de las plaquetas y de la función vascular

booksmedicos.org

Lindsay E. Nicolle, MD
Professor of Internal Medicine and Medical Microbiology, University of Manitoba, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canada
Abordaje del paciente con infección urinaria

Lynnette K. Nieman, MD
Senior Investigator, Program on Reproductive and Adult Endocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, Maryland
Aproximación al paciente con endocrinopatía; Corteza suprarrenal; Trastornos poliglandulares

Dennis E. Niewoehner, MD
Professor of Medicine, University of Minnesota; Staff Physician, Minneapolis Veterans Affairs Health Care System, Minneapolis, Minnesota
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

S. Ragnar Norrby, MD, PhD
Director General, Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, Sweden
Abordaje del paciente con infección urinaria

Susan O'Brien, MD
Professor, Department of Leukemia, Division of Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Leucemias crónicas

Christopher M. O'Connor, MD
Professor of Medicine and Chief, Division of Cardiology, Director, Duke Heart Center, Durham, North Carolina
Insuficiencia cardíaca: fisiopatología y diagnóstico

Francis G. O'Connor, MD, MPH
Professor and Chair, Military and Emergency Medicine, Medical Director, Uniformed Services University Consortium for Health and Military Performance, Bethesda, Maryland
Trastornos por calor o frío; Rabdomiólisis

Patrick G. O'Connor, MD, MPH
Professor and Chief, General Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Trastornos por consumo de alcohol

James R. O'Dell, MD
Bruce Professor and Vice Chair of Internal Medicine, Chief, Division of Rheumatology, University of Nebraska Medical Center and Omaha VA Nebraska–Western Iowa Health Care System, Omaha, Nebraska
Artritis reumatoide

Anne E. O'Donnell, MD
Professor of Medicine, Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.
Bronquiectasias, atelectasias, quistes y enfermedades pulmonares localizadas

Jae K. Oh, MD
Professor of Medicine, Director, Echocardiography Core Laboratory and Pericardial Clinic, Division of Cardiovascular Diseases, Co-Director, Integrated Cardiac Imaging, Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Enfermedades del pericardio

Jeffrey E. Olgin, MD
Gallo-Chatterjee Distinguished Professor of Medicine, Chief, Division of Cardiology, Co-Director, Heart and Vascular Center, University of California San Francisco, San Francisco, California
Valoración del paciente con sospecha de arritmia

Walter A. Orenstein, MD
Professor of Medicine, Pediatrics, and Global Health, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Inmunización

Douglas R. Osmon, MD, MPH
Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Infecciones de bolsas serosas, articulaciones y huesos

Catherine M. Otto, MD
J. Ward Kennedy-Hamilton Endowed Chair in Cardiology, Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Director, Heart Valve Clinic, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington
Ecocardiografía

Mark Papania, MD, MPH
Medical Epidemiologist, Division of Viral Diseases, Measles, Mumps, Rubella, and Herpes Virus Laboratory Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Sarampión

Peter G. Pappas, MD
Professor of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Infecciones por hongos dematiáceos

Pankaj Jay Pasricha, MD
Director, The Johns Hopkins Center for Neurogastroenterology; Professor of Medicine and Neurosciences, The Johns Hopkins School of Medicine; Professor of Innovation Management, Johns Hopkins Carey Business School, Baltimore, Maryland
Endoscopia gastrointestinal

David L. Paterson, MD
Professor of Medicine, University of Queensland Centre for Clinical Research, Royal Brisbane and Women's Hospital Campus, Brisbane, Queensland, Australia
Infecciones debidas a otros miembros de Enterobacteriaceae *y control de cepas multirresistentes*

Carlo Patrono, MD
Professor and Chair of Pharmacology, Department of Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy
Prostanoides, ácido acetilsalicílico y compuestos relacionados

Jean-Michel Pawlotsky, MD, PhD
Professor of Medicine, The University of Paris-Est; Director, National Reference Center for Viral Hepatitis B, C, and Delta and Department of Virology, Henri Mondor University Hospital; Director, Department of Molecular Virology and Immunology, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Créteil, France
Hepatitis viral aguda; Hepatitis viral crónica y autoinmunitaria

Richard D. Pearson, MD
Professor of Medicine and Pathology, University of Virginia School of Medicine and University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Tratamiento antiparasitario

Trish M. Perl, MD, MSc
Professor of Medicine and Pathology, The Johns Hopkins School of Medicine; Professor of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; Infectious Diseases Specialist and Senior Epidemiologist, The Johns Hopkins Hospital and Health System, Baltimore, Maryland
Infecciones enterocócicas

Adam Perlman, MD, MPH
Associate Professor, Department of Medicine, Duke University Medical Center; Executive Director, Duke Integrative Medicine, Duke University Health System, Durham, North Carolina
Medicina complementaria y alternativa

William A. Petri, Jr., MD, PhD
Wade Hampton Frost Professor, Departments of Medicine, Pathology, Microbiology, Immunology, and Cancer Biology, School of Medicine, University of Virginia; Chief, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia Hospitals, Charlottesville, Virginia
Fiebre recurrente y otras infecciones por Borrelia; *Enfermedad del sueño africana; Amebiasis*

booksmedicos.org

Marc A. Pfeffer, MD, PhD
Dzau Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Insuficiencia cardíaca: tratamiento y pronóstico

Perry J. Pickhardt, MD
Professor of Radiology and Chief, Gastrointestinal Imaging, Section of Abdominal Imaging, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin
Técnicas de imagen diagnóstica en gastroenterología

David S. Pisetsky, MD, PhD
Chief of Rheumatology, Medical Research Service, Durham VA Medical Center; Professor of Medicine and Immunology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Pruebas de laboratorio en las enfermedades reumáticas

Marshall R. Posner, MD
Professor of Medicine, Director of Head and Neck Medical Oncology, Director of the Office of Cancer Clinical Trials, The Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
Cáncer de cabeza y cuello

Frank Powell, PhD
Professor of Medicine, Chief of Physiology, University of California San Diego, La Jolla, California
Trastornos del control de la ventilación

Reed E. Pyeritz, MD, PhD
William Smilow Professor of Medicine and Genetics and Vice Chair for Academic Affairs, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedades hereditarias del tejido conectivo

Thomas C. Quinn, MD, MSc
Associate Director for International Research, Head, Section of International HIV/AIDS Research, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health; Professor of Medicine, Pathology, International Health, Molecular Microbiology and Immunology, and Epidemiology, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland
Epidemiología y diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Jai Radhakrishnan, MD, MS
Professor of Medicine, Division of Nephrology, Department of Medicine, Columbia University Medical Center; Associate Division Chief for Clinical Affairs, Division of Nephrology, New York-Presbyterian Hospital, New York, New York
Enfermedades glomerulares y síndromes nefróticos

Petros I. Rafailidis, MD, PhD, MSc
Senior Researcher, Alfa Institute of Biomedical Sciences, Attending Physician, Department of Medicine and Hematology, Athens Medical Center, Athens Medical Group, Athens, Greece
Infecciones por Pseudomonas *y bacilos gramnegativos relacionados*

Ganesh Raghu, MD
Adjunct Professor of Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington, Director, CENTER for Interstitial Lung Diseases at the University of Washington; Co-Director, Scleroderma Clinic, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington
Neumopatías intersticiales

Margaret Ragni, MD, MPH
Professor of Medicine and Clinical Translational Science, Department of Hematology/Oncology, University of Pittsburgh Medical Center; Director, Hemophilia Center of Western Pennsylvania, Pittsburgh, Pennsylvania
Trastornos hemorrágicos: deficiencias de factores de la coagulación

Srinivasa N. Raja, MD
Professor of Anesthesiology and Neurology, Director, Division of Pain Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Dolor

S. Vincent Rajkumar, MD
Professor of Medicine, Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Trastornos de células plasmáticas

Stuart H. Ralston, MB ChB, MD
Professor of Rheumatology, Institute of Genetics and Molecular Medicine, Western General Hospital, The University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom
Osteopatía de Paget

Didier Raoult, MD, PhD
Professor, Aix Marseille Université, Faculté de Médecine; Chief, Hôpital de la Timone, Fédération de Microbiologie Clinique, Marseille, France
Infecciones por Bartonella; *Infecciones rickettsiósicas*

Robert W. Rebar, MD
Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Western Michigan University Homer Stryker MD School of Medicine, Kalamazoo, Michigan
Ovarios y desarrollo puberal; Endocrinología de la reproducción e infertilidad

Annette C. Reboli, MD
Founding Vice Dean, Professor of Medicine, Cooper Medical School of Rowan University, Cooper University Healthcare, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Camden, New Jersey
Infecciones por Erysipelothrix

K. Rajender Reddy, MD
Professor of Medicine, Professor of Medicine in Surgery, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania; Director of Hepatology, Director, Viral Hepatitis Center, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedades hepáticas bacterianas, parasitarias, fúngicas y granulomatosas

Donald A. Redelmeier, MD
Professor of Medicine, University of Toronto; Senior Scientist and Staff Physician, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada
Cuidados y complicaciones postoperatorios

Susan E. Reef, MD
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Rubéola

Neil M. Resnick, MD
Thomas P. Detre Endowed Chair in Gerontology and Geriatric Medicine, Professor of Medicine and Division Chief, Geriatrics, Associate Director, University of Pittsburgh Institute on Aging, University of Pittsburgh; Chief, Division of Geriatric Medicine and Gerontology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania
Incontinencia

David B. Reuben, MD
Director, Multicampus Program in Geriatric Medicine and Gerontology; Chief, Division of Geriatrics, Archstone Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles, Los Angeles, California
Evaluación geriátrica

Emanuel P. Rivers, MD, MPH
Professor and Vice Chairman of Emergency Medicine, Wayne State University; Senior Staff Attending, Critical Care and Emergency Medicine, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan
Estrategia de actuación en el paciente con shock

Joseph G. Rogers, MD
Professor of Medicine, Senior Vice Chief for Clinical Affairs, Division of Cardiology, Durham, North Carolina
Insuficiencia cardíaca: fisiopatología y diagnóstico

booksmedicos.org

Jean-Marc Rolain, PharmD, PhD
Professor, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection, Aix-Marseille Université, Marseille, France
Infecciones por Bartonella

José R. Romero, MD
Professor of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences, Horace C. Cabe Professor of Infectious Diseases; Director, Section of Pediatric Infectious Diseases, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, Arkansas
Enterovirus

Karen Rosene-Montella, MD
Professor and Vice Chair of Medicine, Director of Obstetric Medicine, The Warren Alpert Medical School of Brown University; Senior Vice President, Women's Services and Clinical Integration, Lifespan Health System, Providence, Rhode Island
Problemas médicos comunes durante el embarazo

Philip J. Rosenthal, MD
Professor, Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California
Paludismo

Marc E. Rothenberg, MD, PhD
Director, Division of Allergy and Immunology, Director, Cincinnati Center for Eosinophilic Disorders; Professor of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio
Síndromes eosinofílicos

James A. Russell, MD
Professor of Medicine, University of British Columbia; Associate Director, Intensive Care Unit, St. Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada
Síndromes de shock relacionados con sepsis

Anil K. Rustgi, MD
T. Grier Miller Professor of Medicine and Genetics, Chief of Gastroenterology, American Cancer Society; Professor, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Neoplasias esofágicas y gástricas

Daniel E. Rusyniak, MD
Professor of Emergency Medicine, Adjunct Professor of Neurology and Pharmacology and Toxicology, Department of Emergency Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Intoxicación crónica: metales y otros oligoelementos

Robert A. Salata, MD
Professor and Executive Vice Chair, Department of Medicine, Chief, Division of Infectious Diseases and HIV Medicine, Case Western Reserve University, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio
Brucelosis

Jane E. Salmon, MD
Collette Kean Research Chair, Hospital for Special Surgery, Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Mecanismos de la lesión tisular inmunitaria

Edsel Maurice T. Salvana, MD, DTM&H
Associate Professor of Medicine, Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Philippine General Hospital; Director, Institute of Molecular Biology and Biotechnology, National Institutes of Health, University of the Philippines Manila, Manila, Philippines
Brucelosis

Renato M. Santos, MD
Associate Professor, Cardiology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina
Vasculopatías renales

Michael N. Sawka, PhD
Professor, School of Applied Physiology, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia
Trastornos por calor o frío

Paul D. Scanlon, MD
Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Función respiratoria: mecanismos y pruebas

Carla Scanzello, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Division of Rheumatology, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania and Translational Musculoskeletal Research Center, Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania
Artrosis

Andrew I. Schafer, MD
Professor of Medicine, Director, Richard T. Silver Center for Myeloproliferative Neoplasms, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Aproximación a la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como una profesión ilustrada y humana; Aproximación al paciente con hemorragia y trombosis; Trastornos hemorrágicos: coagulación intravascular diseminada, insuficiencia hepática y deficiencia de vitamina K; Trastornos trombóticos: estados de hipercoagulabilidad

William Schaffner, MD
Professor and Chair, Department of Preventive Medicine, Department of Health Policy; Professor of Medicine (Infectious Diseases), Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Tularemia y otras infecciones por Francisella

W. Michael Scheld, MD
Bayer-Gerald L. Mandell Professor of Infectious Diseases, Professor of Medicine, Clinical Professor of Neurosurgery, Director, Pfizer Initiative in International Health, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Introducción a la enfermedad microbiana: interacciones entre el huésped y el patógeno

Manuel Schiff, MD
Professor, Université Paris 7 Denis Diderot, Sorbonne Paris Cité, Head of Metabolic Unit/Reference Center for Inborn Errors of Metabolism, Robert Debré University Hospital, APHP, Paris, France
Homocistinuria e hiperhomocisteinemia

Michael L. Schilsky, MD
Associate Professor, Medicine and Surgery, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Enfermedad de Wilson

Robert T. Schooley, MD
Professor and Head, Division of Infectious Diseases, Executive Vice Chair for Academic Affairs, Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, California
Virus de Epstein-Barr

David L. Schriger, MD, MPH
Professor, Department of Emergency Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, California
Estrategia ante el paciente con alteración de las constantes vitales

Steven A. Schroeder, MD
Distinguished Professor of Health and Healthcare and of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California
Aspectos socioeconómicos en la medicina

Lynn M. Schuchter, MD
Professor of Medicine, University of Pennsylvania; Chief, Hematology/Oncology Division, Program Leader, Melanoma and Cutaneous Malignancies Program, Abramson Cancer Center, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Melanoma y tumores cutáneos distintos del melanoma

Sam Schulman, MD, PhD
Professor, Division of Hematology and Thromboembolism, Director of Clinical Thromboembolism Program, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Tratamiento antitrombótico

booksmedicos.org

Lawrence B. Schwartz, MD, PhD
Charles and Evelyn Thomas Professor of Medicine, Internal Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
Anafilaxia sistémica, alergia a los alimentos y alergia a las picaduras de insectos

Carlos Seas, MD
Associate Professor of Medicine, Vice Director, Alexander von Humboldt Tropical Medicine Institute, Universidad Peruana Cayetano Heredia; Attending Physician, Department of Infectious, Tropical, and Dermatologic Diseases, National Hospital Cayetano Heredia, Lima, Peru
Cólera y otras infecciones por Vibrio

Steven A. Seifert, MD
Professor of Emergency Medicine, University of New Mexico School of Medicine, Medical Director, New Mexico Poison and Drug Information Center, University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, New Mexico
Envenenamiento

Julian L. Seifter, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Trastornos del potasio; Trastornos del equilibrio acidobásico

Duygu Selcen, MD
Associate Professor of Neurology and Pediatrics, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Enfermedades musculares

Clay F. Semenkovich, MD
Herbert S. Gasser Professor and Chief, Division of Endocrinology, Metabolism and Lipid Research, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri
Trastornos del metabolismo de los lípidos

Carol E. Semrad, MD
Professor of Medicine, The University of Chicago Medicine, GI Section, Chicago, Illinois
Aproximación al paciente con diarrea y malabsorción

Harry Shamoon, MD
Professor of Medicine and Associate Dean for Clinical and Translational Research, Albert Einstein College of Medicine; Director, Harold and Muriel Block Institute for Clinical and Translational Research at Einstein and Montefiore, Bronx, New York
Diabetes mellitus

James C. Shaw, MD
Associate Professor, Department of Medicine, University of Toronto; Head, Division of Dermatology, Department of Medicine, Women's College Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Examen de la piel y enfoque diagnóstico de las enfermedades cutáneas

Pamela J. Shaw, DBE, MBBS, MD
Professor of Neurology, University of Sheffield, Consultant Neurologist, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, United Kingdom
Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora

Robert L. Sheridan, MD
Associate Professor of Surgery, Burn Service Medical Director, Boston Shriners Hospital for Children, Massachusetts General Hospital, Division of Burns, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Aspectos médicos de heridas y quemaduras

Stuart Sherman, MD
Professor of Medicine and Radiology, Director of ERCP, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Enfermedades de la vesícula y los conductos biliares

Michael E. Shy, MD
Professor of Neurology, Pediatrics, and Physiology, University of Iowa, Iowa City, Iowa
Neuropatías periféricas

Ellen Sidransky, MD
Chief, Section on Molecular Neurogenetics, Medical Genetics Branch, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Enfermedades por almacenamiento lisosómico

Richard M. Siegel, MD, PhD
Clinical Director, National Institute of Arthritis, Musculoskeletal, and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Enfermedades autoinflamatorias sistémicas

Robert F. Siliciano, MD, PhD
Professor, The Johns Hopkins University School of Medicine, Howard Hughes Medical Institute, Baltimore, Maryland
Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Michael S. Simberkoff, MD
Chief of Staff, VA New York Harbor Healthcare System; Professor of Medicine, NYU School of Medicine, New York, New York
Infecciones por Haemophilus *y* Moraxella

David L. Simel, MD, MHS
Professor of Medicine, Duke University; Chief, Medical Service, Durham Veterans Affairs Medical Center, Durham, North Carolina
Aproximación al paciente: historia clínica y exploración

Kamaljit Singh, MD
Associate Professor of Medicine, Attending Physician, Infectious Diseases, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois
Zoonosis

Karl Skorecki, MD
Annie Chutick Professor in Medicine, Rappaport Faculty of Medicine and Research Institute, Technion–Israel Institute of Technology; Director, Medical and Research Development, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel
Terapias celular y génica, y medicina regenerativa; Trastornos de la homeostasis del sodio y del agua

Itzchak Slotki, MD
Associate Professor of Medicine, Hebrew University, Hadassah Medical School; Director, Division of Adult Nephrology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel
Trastornos de la homeostasis del sodio y del agua

Arthur S. Slutsky, MD
Professor of Medicine, Surgery, and Biomedical Engineering, University of Toronto; Vice President (Research), St. Michael's Hospital, Keenan Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute, Toronto, Ontario, Canada
Insuficiencia respiratoria aguda; Ventilación mecánica

Eric J. Small, MD
Professor of Medicine and Urology, Deputy Director and Director of Clinical Sciences, Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center; Chief, Division of Hematology and Oncology, University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Cáncer de próstata

Gerald W. Smetana, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of General Medicine and Primary Care, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Principios de la consulta médica

Frederick S. Southwick, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Florida and VF Health, Gainesville, Florida
Nocardiosis

Allen M. Spiegel, MD
Dean, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Principios de endocrinología; Trastornos poliglandulares

booksmedicos.org

Robert F. Spiera, MD
Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College; Director, Scleroderma, Vasculitis, and Myositis Center, The Hospital for Special Surgery, New York, New York
Polimialgia reumática y arteritis de la temporal

Stanley M. Spinola, MD
Professor and Chair, Department of Microbiology and Immunology, Professor of Medicine, Microbiology and Immunology, and Pathology and Laboratory Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Chancroide

David Spriggs, MD
Head, Division of Solid Tumor Oncology, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Professor of Medicine, Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Neoplasias ginecológicas

Paweł Stankiewicz, MD, PhD
Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Gen, genómica y trastornos cromosómicos

Paul Stark, MD
Professor Emeritus, University of California San Diego; Chief of Cardiothoracic Radiology, VA San Diego Healthcare System, San Diego, California
Diagnóstico por imagen en las enfermedades pulmonares

David P. Steensma, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Adult Leukemia Program, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Síndromes mielodisplásicos

Martin H. Steinberg, MD
Professor of Medicine, Pediatrics, and Pathology and Laboratory Medicine, Boston University School of Medicine; Director, Center of Excellence in Sickle Cell Disease, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
Drepanocitosis y otras hemoglobinopatías

Theodore S. Steiner, MD
Associate Professor, University of British Columbia; Associate Head, Division of Infectious Diseases, Vancouver General Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada
Infecciones intestinales por Escherichia coli

David S. Stephens, MD
Stephen W. Schwarzmann Distinguished Professor of Medicine, Emory University School of Medicine and Woodruff Health Sciences Center, Atlanta, Georgia
Infecciones por Neisseria meningitidis

David A. Stevens, MD
Professor of Medicine, Stanford University Medical School; President, Principal Investigator, Infectious Diseases Research Laboratory, California Institute for Medical Research, San Jose and Stanford, California
Antimicóticos sistémicos

James K. Stoller, MD, MS
Chairman, Education Institute, Jean Wall Bennett Professor of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine; Staff, Respiratory Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio
Monitorización respiratoria en cuidados intensivos

John H. Stone, MD, MPH
Professor of Medicine, Director, Clinical Rheumatology, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Vasculitis sistémicas

Richard M. Stone, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Clinical Director, Adult Leukemia Program, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Síndromes mielodisplásicos

Raymond A. Strikas, MD, MPH
Education Team Lead, Immunization Services Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Inmunización

Edwin P. Su, MD
Associate Professor of Clinical Orthopaedics, Orthopaedic Surgery, Weill Cornell University Medical College; Associate Attending Orthopaedic Surgeon, Adult Reconstruction and Joint Replacement, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Tratamiento quirúrgico de las enfermedades articulares

Roland W. Sutter, MD, MPH&TM
Coordinator, Research, Policy and Product Development, Polio Operations and Research Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland
Difteria y otras infecciones por Corynebacterium

Ronald S. Swerdloff, MD
Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles; Chief, Division of Endocrinology, Department of Medicine, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California
Testículo e hipogonadismo, infertilidad y disfunción sexual masculinos

Heidi Swygard, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina
Abordaje del paciente con una infección de transmisión sexual

Megan Sykes, MD
Michael J. Friedlander Professor of Medicine, Director, Columbia Center for Translational Immunology, Columbia University Medical Center, New York, New York
Inmunología del trasplante

Marian Tanofsky-Kraff, PhD
Associate Professor, Department of Medical and Clinical Psychology, Uniformed Services University of Health Sciences, Bethesda, Maryland
Trastornos de la alimentación

Susan M. Tarlo, MBBS
Professor of Medicine, Department of Medicine and Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Respiratory Physician, University Health Network, Toronto Western Hospital and St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Neumopatías de origen laboral

Victoria M. Taylor, MD, MPH
Professor of Medicine, University of Washington, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington
Medicina y contexto cultural

Ayalew Tefferi, MD
Professor of Medicine, Department of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria

Paul S. Teirstein, MD
Chief of Cardiology, Department of Medicine, Scripps Clinic, La Jolla, California
Tratamiento intervencionista y quirúrgico de la enfermedad arterial coronaria

Sam R. Telford III ScD
Professor, Tufts University Cummings School of Veterinary Medicine, North Grafton, Massachusetts
Babesiosis y otras enfermedades protozoarias

Rajesh V. Thakker, MD
May Professor of Medicine, University of Oxford; Radcliffe Department of Clinical Medicine, OCDEM, Churchill Hospital, Headington, Oxford, United Kingdom
Glándulas paratiroideas, hipercalcemia e hipocalcemia

booksmedicos.org

Antonella Tosti, MD
Professor of Clinical Dermatology, Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, University of Miami, Miami, Florida
Enfermedades del pelo y las uñas

Indi Trehan, MD, MPH, DTM&H
Assistant Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine; Attending Physician, St. Louis Children's Hospital, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri; Visiting Honorary Lecturer in Paediatrics and Child Health, University of Malawi College of Medicine; Consultant Paediatrician, Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi
Desnutrición proteico-calórica

Ronald B. Turner, MD
Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Resfriado común

Thomas S. Uldrick, MD
Staff Clinician, HIV and AIDS Malignancy Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland
Hematología y oncología en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Anthony M. Valeri, MD
Professor of Medicine, Columbia University Medical Center; Director, Hemodialysis, Medical Director, Kidney and Pancreas Transplantation, New York-Presbyterian Hospital (CUMC); Director, Hemodialysis, Columbia University Dialysis Center, New York, New York
Tratamiento de la insuficiencia renal irreversible

John Varga, MD
John and Nancy Hughes Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Esclerosis sistémica (esclerodermia)

Bradley V. Vaughn, MD
Professor of Neurology, Department of Neurology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina
Trastornos del sueño

Alan P. Venook, MD
Professor of Medicine, University of California San Francisco, Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, California
Tumores del hígado y las vías biliares

Joseph G. Verbalis, MD
Professor of Medicine, Georgetown University; Chief, Endocrinology and Metabolism, Georgetown University Hospital, Washington, D.C.
Neurohipófisis

Ronald G. Victor, MD
Professor of Medicine, Burns and Allen Chair in Cardiology Research, Director, Hypertension Center, Associate Director, The Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California
Hipertensión arterial

Angela Vincent, MBBS
Professor of Neuroimmunology, University of Oxford; Honorary Consultant in Immunology, Oxford University Hospital Trust, Oxford, United Kingdom
Trastornos de la transmisión neuromuscular

Robert M. Wachter, MD
Professor and Associate Chairman, Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California
Calidad de la asistencia y seguridad del paciente

Edward H. Wagner, MD, MPH
Director Emeritus, MacColl Center for Health Care Innovation, Group Health Research Institute, Seattle, Washington
Tratamiento global de las enfermedades crónicas

Edward E. Walsh, MD
Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Head, Infectious Diseases, Rochester General Hospital, Rochester, New York
Virus respiratorio sincitial

Thomas J. Walsh, MD
Director, Transplantation-Oncology Infectious Diseases Program, Chief, Infectious Diseases Translational Research Laboratory, Professor of Medicine, Pediatrics, and Microbiology and Immunology, Weill Cornell Medical Center; Henry Schueler Foundation Scholar, Sharp Family Foundation Scholar in Pediatric Infectious Diseases, Adjunct Professor of Pathology, The Johns Hopkins University School of Medicine; Adjunct Professor of Medicine, The University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Aspergilosis

Jeremy D. Walston, MD
Raymond and Anna Lublin Professor of Geriatric Medicine and Gerontology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Secuelas clínicas frecuentes del envejecimiento

Christina Wang, MD
Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles; Associate Director, UCLA Clinical and Translational Research Institute, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California
Testículo e hipogonadismo, infertilidad y disfunción sexual masculinos

Christine Wanke, MD
Professor of Medicine and Public Health, Director, Division of Nutrition and Infection, Associate Chair, Department of Public Health, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Manifestaciones gastrointestinales del virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Stephen I. Wasserman, MD
Professor of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, California
Aproximación al paciente con enfermedades alérgicas o inmunitarias

Thomas J. Weber, MD
Associate Professor, Medicine/Endocrinology, Duke University, Durham, North Carolina
Aproximación al paciente con osteopatía metabólica; Osteoporosis

Geoffrey A. Weinberg, MD
Professor of Pediatrics, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Director, Pediatric HIV Program, Golisano Children's Hospital at University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Enfermedad por virus paragripales

David A. Weinstein, MD, MMSc
Professor of Pediatric Endocrinology, Director, Glycogen Storage Disease Program, Division of Pediatric Endocrinology, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida
Glucogenosis

Robert S. Weinstein, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences; Staff Endocrinologist, Department of Medicine, Central Arkansas Veterans Health Care System, Little Rock, Arkansas
Osteomalacia y raquitismo

Roger D. Weiss, MD
Professor of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Chief, Division of Alcohol and Drug Abuse, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts
Consumo de drogas

Martin Weisse, MD
Chair, Pediatrics, Tripler Army Medical Center, Honolulu, Hawaii; Professor, Pediatrics, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Sarampión

booksmedicos.org

Jeffrey I. Weitz, MD
Professor of Medicine and Biochemistry, McMaster University; Executive Director, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada
Embolia pulmonar

Samuel A. Wells, Jr., MD
Medical Oncology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Carcinoma medular de tiroides

Richard P. Wenzel, MD, MSc
Professor and Former Chairman, Internal Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
Bronquitis y traqueítis aguda

Victoria P. Werth, MD
Professor of Dermatology and Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania and Philadelphia Veterans Administration Medical Center; Chief, Dermatology Division, Philadelphia Veterans Administration Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania
Principios de tratamiento de las enfermedades de la piel

Sterling G. West, MD, MACP
Professor of Medicine, University of Colorado School of Medicine; Associate Division Head for Clinical and Educational Affairs, University of Colorado Division of Rheumatology, Aurora, Colorado
Enfermedades sistémicas que cursan con artritis

A. Clinton White, Jr., MD
Paul R. Stalnaker Distinguished Professor and Director, Infectious Disease Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Cestodos

Christopher J. White, MD
Professor of Medicine, Ochsner Clinical School, University of Queensland School of Medicine; System Chairman of Cardiovascular Diseases, Ochsner Medical Center, New Orleans, Louisiana
Enfermedad arterial periférica ateroesclerótica

Perrin C. White, MD
Professor of Pediatrics, The Audry Newman Rapoport Distinguished Chair in Pediatric Endocrinology, University of Texas Southwestern Medical Center, Chief of Endocrinology, Children's Medical Center Dallas, Dallas, Texas
Trastornos del desarrollo sexual

Richard J. Whitley, MD
Distinguished Professor of Pediatrics, Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics, Professor of Pediatrics, Microbiology, Medicine, and Neurosurgery, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Infecciones por el virus del herpes simple

Michael P. Whyte, MD
Professor of Medicine, Pediatrics, and Genetics, Division of Bone and Mineral Diseases, Washington University School of Medicine; Medical-Scientific Director, Center for Metabolic Bone Disease and Molecular Research, Shriners Hospital for Children, St. Louis, Missouri
Osteonecrosis, osteoesclerosis/hiperostosis y otras enfermedades óseas

Samuel Wiebe, MD, MSc
Professor of Clinical Neurosciences, University of Calgary; Co-Director, Calgary Epilepsy Program, Alberta Health Services, Foothills Medical Centre, Calgary, Alberta, Canada
Epilepsias

Jeanine P. Wiener-Kronish, MD
Henry Isaiah Dorr Professor of Research and Teaching in Anaesthesia and Anesthestist-in-Chief, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Perspectiva general de la anestesia

Eelco F. M. Wijdicks, MD, PhD
Professor of Neurology, Division of Critical Care Neurology, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Coma, estado vegetativo y muerte cerebral

David J. Wilber, MD
George M. Eisenberg Professor of Medicine, Loyola Stritch School of Medicine; Director, Division of Cardiology, Director, Clinical Electrophysiology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois
Técnicas intervencionistas electrofisiológicas y cirugía

Beverly Winikoff, MD, MPH
President, Gynuity Health Projects; Professor of Clinical Population and Family Health, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, New York
Anticoncepción

Gary P. Wormser, MD
Professor of Medicine and Chief, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, New York Medical College, Valhalla, New York
Enfermedad de Lyme

Myron Yanoff, MD
Professor and Chair, Ophthalmology, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedades del sistema visual

Robert Yarchoan, MD
Branch Chief, HIV and AIDS Malignancy Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland
Hematología y oncología en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Neal S. Young, MD
Chief, Hematology Branch, NHLBI and Director, Trans-NIH Center for Human Immunology, Autoimmunity, and Inflammation, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Parvovirus

William F. Young, Jr., MD, MSc
Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Chair, Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Médula suprarrenal, catecolaminas y feocromocitoma

Alan S. L. Yu, MB, BChir
Harry Statland and Solon Summerfield Professor of Medicine, Director, Division of Nephrology and Hypertension and the Kidney Institute, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas
Trastornos del magnesio y del fósforo

Sherif R. Zaki, MD, PhD
Chief, Infectious Diseases Pathology Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Leptospirosis

Mark L. Zeidel, MD
Herman L. Blumgart Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician-in-Chief and Chairman, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Uropatía obstructiva

Thomas R. Ziegler, MD
Professor, Department of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism, and Lipids, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Malnutrición, evaluación nutricional y apoyo nutricional en pacientes adultos hospitalizados

Peter Zimetbaum, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Clinical Cardiology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Arritmias cardíacas de origen supraventricular

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ACCESO RÁPIDO A VÍDEOS

Cada uno de los códigos QR siguientes corresponde a un vídeo de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna,* 25.ª edición. Para acceder rápida y fácilmente a los vídeos desde cualquier dispositivo móvil, siga estas instrucciones. Los vídeos también se encuentran disponibles en ExpertConsult.com (todos los recursos de ExpertConsult.com, incluidos los vídeos, se encuentran en lengua inglesa).

¿Qué se necesita?

- **Un dispositivo móvil, como un teléfono inteligente o una tableta, equipado con cámara y acceso a Internet.**
- **Una aplicación de lectura de códigos QR (si su dispositivo móvil no tiene instalado un lector de QR, puede descargar una versión gratuita en su tienda de aplicaciones en línea).**

¿Cómo funciona?

- **Abra la aplicación de lectura de códigos QR en su dispositivo móvil.**
- **Apunte con la cámara del dispositivo hacia el código y escanéelo.**
- **Cada uno de los códigos abre un vídeo específico para su visualización instantánea, sin necesidad de conexión a una cuenta.**

Confusion Assessment Method (CAM)
Capítulo 28, vídeo 28-1 – Marcos Mialnez, Jorge G. Ruiz y Rosanne M. Leipzig



Interlaminar Epidural Steroid Injection
Capítulo 30, vídeo 30-1 – Ali Turabi



Standard Echocardiographic Views: Long Axis Image Plane
Capítulo 55, vídeo 55-1A – Catherine M. Otto



Standard Echocardiographic Views: Short Axis Image Plane
Capítulo 55, vídeo 55-1B – Catherine M. Otto



Standard Echocardiographic Views: Short Axis Image Plane
Capítulo 55, vídeo 55-1C – Catherine M. Otto



Standard Echocardiographic Views: Four-Chamber Image Plane
Capítulo 55, vídeo 55-1D – Catherine M. Otto



Dilated Cardiomyopathy: Long Axis View
Capítulo 55, vídeo 55-2A – Catherine M. Otto



Dilated Cardiomyopathy: Short Axis View
Capítulo 55, vídeo 55-2B – Catherine M. Otto



Dilated Cardiomyopathy: Apical Four-Chamber View
Capítulo 55, vídeo 55-2C – Catherine M. Otto



Three-Dimensional Echocardiography
Capítulo 55, vídeo 55-3 – Catherine M. Otto



booksmedicos.org

Stress Echocardiography: Normal Reaction
Capítulo 55, vídeo 55-4A – Catherine M. Otto

Stress Echocardiography: Normal Reaction
Capítulo 55, vídeo 55-4B – Catherine M. Otto

Stress Echocardiography: Proximal Stenosis of the Left Anterior Descending Coronary Artery
Capítulo 55, vídeo 55-4C – Catherine M. Otto

Stress Echocardiography: Proximal Stenosis of the Left Anterior Descending Coronary Artery
Capítulo 55, vídeo 55-4D – Catherine M. Otto

Pericardial Effusion: Parasternal Long Axis
Capítulo 55, vídeo 55-5A – Catherine M. Otto

Pericardial Effusion: Parasternal Short Axis
Capítulo 55, vídeo 55-5B – Catherine M. Otto

Pericardial Effusion: Apical Four-Chamber Views
Capítulo 55, vídeo 55-5C – Catherine M. Otto

Secundum Atrial Septal Defect
Capítulo 69, vídeo 69-1 – Ariane J. Marelli

Perimembranous Ventricular Septal Defect
Capítulo 69, vídeo 69-2 – Ariane J. Marelli

Coronary Stent Placement
Capítulo 74, vídeo 74-1 – Paul S. Teirstein

Guidewire Passage
Capítulo 74, vídeo 74-2 – Paul S. Teirstein

Delivering the Stent
Capítulo 74, vídeo 74-3 – Paul S. Teirstein

Inflating the Stent
Capítulo 74, vídeo 74-4 – Paul S. Teirstein

Final Result
Capítulo 74, vídeo 74-5 – Paul S. Teirstein

Superficial Femoral Artery (SFA) Stent Procedure
Capítulo 79, vídeo 79-1 – Christopher J. White

Orthotopic Bicaval Cardiac Transplantation
Capítulo 82, vídeo 82-1 – Y. Joseph Woo

booksmedicos.org

Wheezing
Capítulo 87, vídeo 87-1 – Jeffrey M. Drazen

VATS Wedge Resection
Capítulo 101, vídeo 101-1 – Malcolm M. DeCamp

Ventilation of an Ex Vivo Rat Lung
Capítulo 105, vídeo 105-1 – Arthur S. Slutsky, George Volgyesi y Tom Whitehead

Renal Artery Stent
Capítulo 125, vídeo 125-1 – Renato M. Santos y Thomas D. DuBose, Jr.

Interpretation of a Computed Tomographic Colonography
Capítulo 133, vídeo 133-1 – David H. Kim

Donor Liver Transportation–Donor and Recipient
Capítulo 154, vídeo 154-1 – Igal Kam, Thomas Bak y Michael Wachs

Snare Polypectomy of a Colon Adenoma
Capítulo 193, vídeo 193-1 – Douglas O. Faigel

Laparascopic-Assisted Double Balloon Enteroscopy with Polypectomy of a Jejunal Adenoma Followed by Surgical Oversew of the Polypectomy Site
Capítulo 193, vídeo 193-2 – Douglas O. Faigel

Endoscopic Mucosal Resection Using Saline Lift Polypectomy of a Colon Adenoma Followed by Closure of the Mucosal Defect with Clips
Capítulo 193, vídeo 193-3 – Douglas O. Faigel

Endoscopic View of Rectal Cancer
Capítulo 193, vídeo 193-4 – Douglas O. Faigel

Endoscopic Ultrasound
Capítulo 193, vídeo 193-5 – Douglas O. Faigel

Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass
Capítulo 220, vídeo 220-1 – James M. Swain

Pituitary Surgery
Capítulo 224, vídeo 224-1 – Ivan Ciric

Skin Testing
Capítulo 251, vídeo 251-1 – Larry Borish

Nasal Endoscopy
Capítulo 251, vídeo 251-2 – Larry Borish

Hip Arthroscopy Osteochondroplasty
Capítulo 276, vídeo 276-1 – Bryan T. Kelly

booksmedicos.org

Cervical Provocation
Capítulo 400, vídeo 400-1 – Richard L. Barbano

Spurling Maneuver
Capítulo 400, vídeo 400-2 – Richard L. Barbano

Cervical Distraction Test
Capítulo 400, vídeo 400-3 – Richard L. Barbano

Straight Leg Raise
Capítulo 400, vídeo 400-4 – Richard L. Barbano

Contralateral Straight Leg Raise
Capítulo 400, vídeo 400-5 – Richard L. Barbano

Seated Straight Leg Raise
Capítulo 400, vídeo 400-6 – Richard L. Barbano

Discectomy
Capítulo 400, vídeo 400-7 – Jason H. Huang

Absence Seizure
Capítulo 403, vídeo 403-1 – Samuel Wiebe

Left Rolandic Seizure
Capítulo 403, vídeo 403-2 – Samuel Wiebe

Left Temporal Complex Partial Seizure
Capítulo 403, vídeo 403-3 – Samuel Wiebe

Left Temporal Complex Partial Seizure Postictal Confusion
Capítulo 403, vídeo 403-4 – Samuel Wiebe

Left Temporal Complex Partial Seizure
Capítulo 403, vídeo 403-5 – Samuel Wiebe

Supplementary Sensory-Motor Seizure
Capítulo 403, vídeo 403-6 – Samuel Wiebe

Right Posterior Temporal Seizure - Dramatic Frontal Semiology
Capítulo 403, vídeo 403-7 – Samuel Wiebe

Right Mesial Frontal Seizure
Capítulo 403, vídeo 403-8 – Samuel Wiebe

Nonconvulsive Status Epilepticus
Capítulo 403, vídeo 403-9 – Samuel Wiebe

booksmedicos.org

GTC Seizure Tonic Phase
Capítulo 403, vídeo 403-10 – Samuel Wiebe

GTC Seizure Clonic Phase
Capítulo 403, vídeo 403-11 – Samuel Wiebe

Myoclonic Facial Seizure
Capítulo 403, vídeo 403-12 – Samuel Wiebe

Tonic Seizure Lennox Gastaut
Capítulo 403, vídeo 403-13 – Samuel Wiebe

Atonic Seizure Lennox Gastaut
Capítulo 403, vídeo 403-14 – Samuel Wiebe

Reflex Auditory Seizure
Capítulo 403, vídeo 403-15 – Samuel Wiebe

Four Score
Capítulo 404, vídeo 404-1 – James L. Bernat y Eelco F. M. Wijdicks

Persistent Vegetative State
Capítulo 404, vídeo 404-2 – James L. Bernat y Eelco F. M. Wijdicks

Minimally Conscious State
Capítulo 404, vídeo 404-3 – James L. Bernat y Eelco F. M. Wijdicks

Akinetic Mutism
Capítulo 404, vídeo 404-4 – James L. Bernat y Eelco F. M. Wijdicks

Early Parkinson's Disease
Capítulo 409, vídeo 409-1 – Anthony E. Lang

Freezing of Gait in Parkinson's Disease
Capítulo 409, vídeo 409-2 – Anthony E. Lang

Gunslinger Gait in Progressive Supranuclear Palsy
Capítulo 409, vídeo 409-3 – Anthony E. Lang

Supranuclear Gaze Palsy in Progressive Supranuclear Palsy
Capítulo 409, vídeo 409-4 – Anthony E. Lang

Applause Sign in Progressive Supranuclear Palsy
Capítulo 409, vídeo 409-5 – Anthony E. Lang

Apraxia of Eyelid Opening in Progressive Supranuclear Palsy
Capítulo 409, vídeo 409-6 – Anthony E. Lang

booksmedicos.org

Cranial Dystonia in Multiple System Atrophy
Capítulo 409, vídeo 409-7 – Anthony E. Lang

Anterocollis in Multiple System Atrophy
Capítulo 409, vídeo 409-8 – Anthony E. Lang

Stridor in Multiple System Atrophy
Capítulo 409, vídeo 409-9 – Anthony E. Lang

Alien Limb Phenomenon in Corticobasal Syndrome
Capítulo 409, vídeo 409-10 – Anthony E. Lang

Myoclonus in Corticobasal Syndrome
Capítulo 409, vídeo 409-11 – Anthony E. Lang

Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease
Capítulo 409, vídeo 409-12 – Anthony E. Lang

Essential Tremor
Capítulo 410, vídeo 410-1 – Anthony E. Lang

Huntington's Disease
Capítulo 410, vídeo 410-2 – Anthony E. Lang

Hemiballism
Capítulo 410, vídeo 410-3 – Anthony E. Lang

Blepharospasm
Capítulo 410, vídeo 410-4 – Anthony E. Lang

Oromandibular Dystonia
Capítulo 410, vídeo 410-5 – Anthony E. Lang

Cervical Dystonia
Capítulo 410, vídeo 410-6 – Anthony E. Lang

Writer's Cramp
Capítulo 410, vídeo 410-7 – Anthony E. Lang

Embouchure Dystonia
Capítulo 410, vídeo 410-8 – Anthony E. Lang

Sensory Trick in Cervical Dystonia
Capítulo 410, vídeo 410-9 – Anthony E. Lang

Generalized Dystonia
Capítulo 410, vídeo 410-10 – Anthony E. Lang

booksmedicos.org

Tics
Capítulo 410, vídeo 410-11 – Anthony E. Lang



Tardive Dyskinesia
Capítulo 410, vídeo 410-12 – Anthony E. Lang



Hemifacial Spasm
Capítulo 410, vídeo 410-13 – Anthony E. Lang



Wernicke Encephalopathy Eye Movements: Before Thiamine
Capítulo 416, vídeo 416-1 – Barbara S. Koppel



Wernicke Encephalopathy Eye Movements: After Thiamine
Capítulo 416, vídeo 416-2 – Barbara S. Koppel



Limb Symptoms and Signs
Capítulo 419, vídeo 419-1 – Pamela J. Shaw



Bulbar Symptoms and Signs
Capítulo 419, vídeo 419-2 – Pamela J. Shaw



Normal Swallowing
Capítulo 419, vídeo 419-3 – Pamela J. Shaw



Charcot-Marie-Tooth Disease Exam and Walk
Capítulo 420, vídeo 420-1 – Michael E. Shy



booksmedicos.org

1

APROXIMACIÓN A LA MEDICINA, AL PACIENTE Y LA PROFESIÓN MÉDICA: LA MEDICINA COMO UNA PROFESIÓN ILUSTRADA Y HUMANA

LEE GOLDMAN Y ANDREW I. SCHAFER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

APROXIMACIÓN A LA MEDICINA

La medicina es una profesión que integra ciencia y el método científico con el arte de ser médico. El arte de cuidar al enfermo es tan antiguo como la humanidad misma. Incluso en la actualidad, el arte de cuidar y reconfortar, guiado por milenios de sentido común así como por una aproximación más reciente y sistemática a la ética médica (cap. 2), sigue siendo la piedra angular de la medicina. Sin estas cualidades humanísticas, la aplicación de la moderna ciencia médica es subóptima, ineficaz o incluso perjudicial.

Los sanadores de la antigüedad y de las culturas premodernas probaron una gran variedad de procedimientos para ayudar a los necesitados. Algunas de sus pociones contenían lo que ahora se conoce como principios activos que forman la base de medicamentos probados (cap. 29). Otros (cap. 39) siguen existiendo en la actualidad a pesar de la falta de evidencia convincente. La medicina moderna no debe descartar la posibilidad de que estos procedimientos no probados puedan ser útiles; en cambio, debería comenzar a guiarse por un principio mediante el cual estos métodos, ya sean tradicionales o de reciente desarrollo, puedan ser meticulosamente probados con la expectativa de que cualquier efecto beneficioso sea investigado en profundidad con el fin de determinar su base científica.

Comparada con su dilatada y distinguida historia de proporcionar cuidados y confortar, la base científica de la medicina es muy reciente. Aparte de la comprensión de la anatomía humana y de la descripción posterior, aunque ampliamente cuestionada en este momento, de la fisiología normal del sistema circulatorio, casi toda la medicina moderna se basa en descubrimientos realizados en los últimos 150 años. Hasta finales del siglo XIX, el mejor ejemplo de la escasez de conocimiento médico lo constituían quizás los hospitales y la atención hospitalaria. A pesar de que los hospitales proporcionaban unos cuidados que nadie, excepto la clase acomodada, podía obtener en otros lugares, la evidencia de que estos mejoraban los resultados de salud es mínima o inexistente. El término *hospitalismo* no se refería tanto a la experiencia en atención hospitalaria como a la suma de alteraciones yatrógenas inducidas por la hospitalización en sí misma.

Las cualidades esenciales humanísticas de cuidar y consolar pueden alcanzar un beneficio completo, solo si van acompañadas de la comprensión de cómo la ciencia médica puede y debe ser aplicada a pacientes con enfermedades conocidas o sospechadas. Sin este conocimiento, el consuelo puede ser inadecuado o engañoso, y el cuidado ineficaz o contraproducente, si impide a una persona enferma obtener una atención médica científica y apropiada. El *Goldman-Cecil Medicine* está centrado en la disciplina de la *medicina interna,* dentro de la cual la neurología y la dermatología, que se tratan también con gran detalle en este texto, constituyen ramas que han evolucionado de forma relativamente reciente. El término *medicina interna,* a menudo mal comprendido por el público profano, se desarrolló en Alemania en el siglo XIX. La *Inneren medizin* se diferenciaba de la medicina clínica en que hacía hincapié en la fisiología y en la química de la enfermedad y no solo en las manifestaciones clínicas o en su patrón de progresión. El *Goldman-Cecil Medicine* sigue estos principios mostrando cómo las anomalías fisiopatológicas causan síntomas y signos, y haciendo hincapié en cómo los tratamientos pueden modificar la fisiopatología subyacente y mejorar el bienestar del paciente.

La medicina moderna ha pasado rápidamente de la antigua fisiología orgánica a una comprensión cada vez más detallada de los mecanismos celulares, subcelulares y genéticos. Por ejemplo, el entendimiento de la patogénesis microbiológica y muchas enfermedades inflamatorias (cap. 256) está en la actualidad guiado por un conocimiento detallado del sistema inmunitario humano y de su respuesta frente a antígenos extraños (caps. 45 a 49). Los avances en el conocimiento del microbioma humano ofrecen la posibilidad de que nuestras complejas interacciones con los microbios, 10 veces más abundantes que las células humanas, ayudarán a explicar distintos trastornos, desde la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141) hasta la obesidad (cap. 220).[1]

La salud, la enfermedad y la interacción individual con el entorno, están también sustancialmente determinadas genéticamente. Además de entender muchas afecciones que pueden ser determinadas por un solo gen (cap. 41), la ciencia médica cada vez comprende mejor las complejas interacciones que subyacen a los rasgos multigénicos (cap. 42). La descodificación del genoma humano permitirá mantener la promesa de que la atención médica personalizada estará cada vez más centrada en el perfil genético del individuo tanto para la detección precoz y manejo de la enfermedad presintomática, como para aplicar tratamientos específicos y pautas de dosificación ajustadas.[2]

Aunque la terapia génica solo ha sido aprobada para una enfermedad, la carencia de lipoproteína-lipasa (cap. 206) y exclusivamente en Europa, ha demostrado ser prometedora en otros trastornos, como la amaurosis congénita de Leber (cap. 423). Actualmente, la terapia génica está comenzando a generar vehículos para el aporte de genes, productos génicos y vacunos. También ha despejado el camino a la «medicina regenerativa» facilitando la regeneración de órganos y tejidos lesionados o enfermos. Esos y otros avances, como la nanomedicina, ya han conducido a tratamientos dirigidos y personalizados para distintos cánceres.[3] El conocimiento de la estructura y de las formas físicas de las proteínas ayuda a explicar anomalías tan diversas como la anemia de células falciformes (cap. 163) y enfermedades relacionadas con priones (cap. 415). La proteómica, definida como la expresión proteica de los genes, normal y anormal, es un campo muy prometedor para el desarrollo de dianas farmacológicas que permitan tratamientos más específicos y eficaces.

Simultáneamente a estos avances en biología fundamental humana, ha habido un drástico cambio en los métodos para valorar la aplicación de los avances científicos en el paciente y en las poblaciones. El ensayo controlado y aleatorizado, en ocasiones realizado con miles de pacientes en múltiples instituciones, ha sustituido a la anécdota como el método preferido para medir los beneficios y usos óptimos de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas (cap. 10). A medida que avanzan los estudios, desde aquellos que muestran el efecto biológico, a los que aclaran pautas de dosificación y toxicidad, y finalmente a los que evalúan el beneficio clínico real, los sistemas de medición de resultados también han mejorado pasando de las impresiones subjetivas de los médicos o pacientes a medidas fiables y válidas de morbilidad, calidad de vida, estado funcional y otras medidas de resultados orientadas al paciente (cap. 11). Estas importantes mejoras en la metodología científica de la investigación clínica han aportado cambios extraordinarios en la práctica clínica, como el tratamiento de revascularización en el infarto agudo de miocardio (cap. 73), y han demostrado que la confianza en los resultados intermedios, como una disminución de las arritmias ventriculares asintomáticas con algunos fármacos, puede inesperadamente aumentar la mortalidad en vez de disminuirla. Así como los médicos en el siglo XXI deben comprender los avances en biología fundamental, es necesaria una comprensión similar de los fundamentos del diseño de estudios clínicos y de su aplicación en las intervenciones diagnósticas y terapéuticas. La comprensión de la genética humana también ayudará a estratificar y mejorar el la aproximación a los ensayos clínicos ayudando a los investigadores a seleccionar un menor número de pacientes con un patrón de enfermedad más homogéneo, para estudiar la eficacia de una intervención.

Esta explosión de conocimiento médico ha provocado un aumento de la especialización y subespecialización, definidas inicialmente por un sistema orgánico, y más recientemente por el lugar de actividad principal (pacientes hospitalizados frente a pacientes ambulatorios), confianza en las habilidades manuales (intervencionista frente a no intervencionista) y por la participación en la investigación. Sin embargo, es cada vez más evidente que los mismos mecanismos moleculares fundamentales y genéticos son de aplicación general a todos los sistemas orgánicos, y que los métodos científicos de los ensayos aleatorizados y la observación clínica minuciosa abarcan todos los aspectos de la medicina.

La llegada de modernos enfoques para la gestión de datos, proporciona en la actualidad la justificación para el uso de tecnología de información sanitaria. Los registros sanitarios computarizados, a menudo compartidos con los pacientes gracias a un formato portátil, pueden evitar la duplicación de pruebas y garantizan que el cuidado está coordinado entre los diferentes sanitarios que atienden al paciente.

Los extraordinarios avances en la ciencia y práctica de la medicina, que han seguido acelerándose con cada edición reciente de este manual, han transformado la carga global de enfermedad.[4] La esperanza de vida de mujeres y hombres está aumentando, una proporción mayor de fallecimientos tiene lugar en personas mayores de 70 años, y muchos menos niños mueren antes de los 5 años. A pesar de todo, sigue habiendo enormes diferencias regionales, y la discapacidad secundaria a trastornos tales como abuso de sustancias, los trastornos de salud mental, los traumatismos, la diabetes y las enfermedades musculoesqueléticas y respiratorias crónicas se han convertido en asuntos de importancia creciente para todos los sistemas sanitarios.

APROXIMACIÓN AL PACIENTE

Habitualmente los pacientes refieren quejas (síntomas). Estos síntomas pueden ir o no acompañados por anomalías en la exploración (signos) o en las pruebas de laboratorio. A la inversa, pacientes asintomáticos pueden presentar signos o anomalías en las pruebas de laboratorio, las cuales pueden aparecer en ausencia de síntomas o signos.

Generalmente los síntomas y signos definen *síndromes,* que pueden constituir la vía final común de una amplia gama de alteraciones fisiopatológicas. La

booksmedicos.org

base fundamental de la medicina interna es que el diagnóstico proporcione una explicación fisiopatológica de los síntomas y signos, de manera que el tratamiento pueda mejorar la anomalía subyacente y no solo procurar la supresión de los síntomas o signos anómalos.

Cuando los pacientes reclaman la atención médica, pueden presentar manifestaciones o exacerbaciones de alteraciones conocidas, o pueden referir síntomas o signos que sugieran una alteración de un determinado sistema orgánico. En ocasiones, las características de los síntomas y signos son altamente sugestivas o incluso patognomónicas de un proceso patológico concreto. En estos casos, en los que el médico se centra en una enfermedad determinada, el *Goldman-Cecil Medicine* ofrece enfoques académicos y prácticos de epidemiología, biopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento, prevención y pronóstico de enfermedades como el infarto agudo de miocardio (cap. 73), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 88), la uropatía obstructiva (cap. 123), la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141), la colelitiasis (cap. 155), la artritis reumatoide (cap. 264), el hipotiroidismo (cap. 226), la tuberculosis (cap. 324) y de prácticamente cualquier proceso médico conocido en adultos.

Muchos pacientes, sin embargo, presentan síntomas no diagnosticados, signos o anomalías analíticas que no pueden ser inmediatamente atribuidas a una enfermedad o causa determinadas. Ya sea la manifestación inicial dolor torácico (cap. 51), diarrea (cap. 140), dolor de cuello o de espalda (cap. 400), o una variedad de más de 100 síntomas, signos o anomalías analíticas frecuentes, el *Goldman-Cecil Medicine* ofrece tablas, figuras, y capítulos enteros para guiar en el abordaje diagnóstico y terapéutico (v. e-tabla 1-1 o la tabla situada al final del volumen 2). En virtud de este doble enfoque de una enfermedad conocida así como de anomalías no diagnosticadas, este tratado, similar a la práctica actual de la medicina, puede aplicarse directamente a los pacientes independientemente del modo de presentación clínica o del grado de valoración previa.

La relación médico-paciente pasa por muchas fases de razonamiento clínico y toma de decisiones. La relación comienza con una explicación de las quejas o preocupaciones del paciente y continua mediante preguntas o valoraciones para afrontar estas inquietudes de forma cada vez más precisa. Habitualmente el proceso requiere la realización de una cuidadosa anamnesis y exploración física, solicitud de pruebas diagnósticas, integración de los hallazgos clínicos con los resultados de las pruebas, comprensión de los riesgos y beneficios de las posibles líneas de actuación, y una cuidadosa consulta con el paciente y la familia para desarrollar planes de acción futuros. Los médicos pueden acceder cada vez más a una creciente literatura de medicina basada en la evidencia para guiar el proceso, por lo que el beneficio es máximo en relación con las variaciones individuales de los distintos pacientes. A lo largo del *Goldman-Cecil Medicine* se destaca la mejor evidencia actual con la bibliografía de grado A, pudiéndose acceder a ella directamente en la versión electrónica.

La creciente disponibilidad de evidencia a partir de ensayos aleatorizados para guiar en el enfoque diagnóstico y terapéutico no se debe equiparar con un «libro de cocina» médico. La evidencia y las directrices que de ella se derivan hacen hincapié en enfoques demostrados para pacientes con características específicas. Es necesario un considerable juicio clínico para determinar si la evidencia y las directrices pueden aplicarse a nuestros pacientes de forma individual y para reconocer ocasionales excepciones. Se requiere incluso un mayor juicio en las muchas situaciones en las cuales no existe evidencia o esta no es concluyente. También debe matizarse la evidencia en función de las preferencias del paciente, a pesar de que es responsabilidad de un médico insistir en la evidencia cuando se ofrecen las alternativas al paciente. El cumplimiento de un tratamiento específico por parte del paciente puede mejorar si comprende la lógica y la evidencia de la opción recomendada.

Para cuidar a un paciente como individuo, el médico debe entender al paciente como persona. Este precepto fundamental del cuidado incluye una comprensión de la situación social del paciente, de su entorno familiar, de sus preocupaciones económicas, y de sus preferencias entre los diferentes tipos de atención y sus resultados, que van desde la máxima prolongación de la vida hasta el alivio del dolor y sufrimiento (caps. 2 y 3). Si el médico no valora ni aborda estas cuestiones, no se puede aplicar de forma correcta la ciencia de la medicina e incluso el médico más experto no podrá alcanzar los resultados deseados.

A pesar de que los médicos cada vez son más conscientes de los nuevos descubrimientos, los pacientes pueden obtener su propia información a través de una gran variedad de fuentes, algunas de las cuales son de dudosa fiabilidad. El creciente uso de terapias alternativas y complementarias (cap. 39) constituye un ejemplo de la frecuente insatisfacción de los pacientes con el tratamiento médico prescrito. Los médicos deben mantener una mente abierta frente a las opciones terapéuticas no probadas, pero deben aconsejar a sus pacientes cuidadosamente si dichas opciones pueden acarrear cualquier grado de riesgo potencial, incluido el riesgo de que puedan ser consideradas como sustitutas de las opciones probadas. Para el médico, es fundamental mantener un diálogo abierto con el paciente y su familia en relación con la amplia gama de opciones que pueden tener en cuenta.

El médico no se encuentra en un vacío, sino que forma parte de un complicado y amplio sistema de atención médica y salud pública. En los tiempos premodernos e incluso en la actualidad en algunos países en vías de desarrollo, la higiene básica, el agua limpia y una adecuada nutrición han constituido las vías más importantes para promover la salud y reducir la enfermedad. En los países desarrollados, la adopción de estilos de vida saludables, incluidos una dieta mejor (cap. 213) y un ejercicio físico adecuado (cap. 16), es la piedra angular que permite reducir las epidemias de obesidad (cap. 220), enfermedad coronaria (cap. 52) y diabetes (cap. 229). Las intervenciones de salud pública para ofrecer inmunizaciones (cap. 18) y para reducir daños y el consumo de tabaco (cap. 32), drogas ilegales (cap. 34) y el consumo excesivo de alcohol (cap. 33) pueden, de forma colectiva, producir más beneficios para la salud que casi cualquier otra intervención imaginable.

APROXIMACIÓN A LA PROFESIÓN MÉDICA

En una profesión, los expertos deben anteponer el bienestar de los clientes (o pacientes) al suyo propio.[5] Los profesionales tienen un deber que puede ser considerado un contrato con la sociedad. El American Board of Internal Medicine y la European Federation of Internal Medicine han propuesto de forma conjunta que la profesión médica debe hacer hincapié en tres principios fundamentales: primar el bienestar del paciente, su autonomía y la justicia social.[6] Como la medicina moderna ofrece un amplio abanico de opciones diagnósticas y terapéuticas, las relaciones de los médicos con el paciente y con la sociedad se vuelven cada vez más complejas y cargadas potencialmente de dilemas éticos (cap. 2). Para ayudar a proporcionar una directriz moral basada no solo en la tradición sino también adaptable a los tiempos modernos, la primacía del bienestar del paciente constituye el principio fundamental de una profesión. El altruismo del médico, que genera la confianza del paciente, debe ser inmune a los retos económicos, burocráticos y políticos a los que se enfrentan médico y paciente (cap. 5).

El principio de la autonomía del paciente afirma que los médicos hacen recomendaciones pero los pacientes toman la decisión final. El médico es un experto asesor que debe informar y facultar al paciente para tomar decisiones basadas en datos científicos explicándole cómo estos datos pueden y deben integrarse en sus preferencias.

La importancia de la justicia social simboliza el hecho de que la relación médico-paciente no debe caer en el vacío. El médico tiene la responsabilidad con cada paciente y con la sociedad en general de promover el acceso y de eliminar las diferencias existentes en la salud y en el acceso al sistema sanitario.

Para fomentar estos principios fundamentales, se han propuesto una serie de responsabilidades profesionales (tabla 1-1). Estas responsabilidades específicas suponen aspectos de la práctica cotidiana que benefician a los propios pacientes del médico y a la sociedad en general. Los médicos que ponen en práctica estos y otros atributos para mejorar la satisfacción de sus pacientes con la atención que reciben, no solo promueven el profesionalismo sino que también reducen su propio riesgo de faltar a su responsabilidad y cometer negligencia.

Un interesante nuevo aspecto del profesionalismo es la creciente dependencia de la actuación en equipo en la atención médica, como lo demuestran los médicos cuyas funciones están definidas por el lugar donde desempeñan su trabajo –tradicionalmente en la unidad de cuidados intensivos o de urgencias y más recientemente en la planta de hospitalización general–. La atención médica de calidad requiere coordinación y una comunicación efectiva entre el hospital y los centros de atención ambulatoria, y los médicos que trabajan habitualmente en cada turno u horario.[7] Esta transición de la dependencia de un único médico, siempre disponible, a un equipo con un coordinador, ofrece nuevos retos a los médicos, al sistema sanitario y a la profesión médica.

La evolución del entorno de la atención médica hace un creciente hincapié en las normas, los resultados y la responsabilidad. Como los asegurados cada vez son más conscientes del valor en lugar del coste preciso (cap. 12), los resultados que van desde los precios de la mamografía de cribado (cap. 198) a las tasas de mortalidad con la cirugía de derivación coronaria (cap. 74), se convierten en medidas con las

TABLA 1-1 RESPONSABILIDADES PROFESIONALES

Compromiso de:
Competencia profesional
Honestidad con los pacientes
Confidencialidad con el paciente
Mantenimiento de adecuadas relaciones con los pacientes
Mejora de la calidad de la atención
Mejora del acceso a los cuidados
Distribución justa de los recursos limitados
Conocimiento científico
Mantener la confianza manejando los conflictos de interés
Responsabilidades profesionales

Tomado de Brennan T, Blank L, Cohen J, et al. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med.* 2002;1136:243-246.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cuales se pueden hacer elecciones racionales. Las guías de práctica clínica y las vías críticas derivadas de los ensayos controlados aleatorizados y de la medicina basada en la evidencia, pueden potencialmente conducir a una atención más coste-efectiva y a mejores resultados.

Estos importantes cambios en muchos sistemas de salud occidentales traen consigo importantes riesgos y problemas. Si las opciones para elegir entre los médicos y profesionales de la salud están basadas en medidas objetivas de calidad y resultados, la derivación de los pacientes hacia los mejores profesionales constituye una definición razonable de una mejor selección y competencia. Si la limitación de las opciones se basa mayoritariamente en el coste en vez de en medidas de calidad, resultados y satisfacción de los pacientes, es probable que la tradicional relación entre el paciente y el verdadero profesional médico se vea seriamente comprometida.

Otro riesgo es que la misma información genética que podría conducir a una mayor efectividad y medicina personalizada, pueda ser utilizada en contra de las personas a quienes se supone que beneficia mediante la creación de un estigma, elevando los precios de los seguros de salud o incluso privando a determinadas personas de seguro. El enfoque ético de la medicina (cap. 2), la genética (cap. 40) y el consejo genético proporcionan los medios de protección contra este efecto adverso del progreso científico.

En este nuevo entorno, frecuentemente el médico tiene una doble responsabilidad: hacia el sistema de atención sanitaria, como experto que ayuda a establecer normas, medidas de resultados, guías de práctica clínica y mecanismos para garantizar una alta calidad y una atención coste-efectiva; y hacia los pacientes que confían su bienestar al médico para promover sus mejores intereses dentro de los límites razonables del sistema. Un sistema de seguros de salud que hace hincapié en una asistencia rentable, que ofrece a los médicos y a los profesionales sanitarios la responsabilidad de la salud de la población y los recursos necesarios para alcanzar estos objetivos, que tiene que existir en un entorno competitivo en el que los pacientes puedan elegir alternativas si no están satisfechos con la atención que reciben, y que pone un creciente énfasis en la educación y prevención, puede presentar muchos efectos positivos. En este entorno, sin embargo, los médicos deben tener cuidado con las presiones abiertas y sutiles que podrían incitarles a no proporcionar toda la atención necesaria a los pacientes y a olvidar sus responsabilidades profesionales poniendo una recompensa personal económica por delante del bienestar de sus pacientes. La responsabilidad del médico de representar lo mejor para el paciente y evitar conflictos económicos haciendo demasiado poco en los sistemas de atención capitalizada, ofrece diferentes retos específicos y un dilema moral análogo al histórico sistema americano por el que el médico podía ser recompensado económicamente por hacer demasiado.

En el entorno sanitario actual, todos los médicos y los alumnos deben redoblar su compromiso con el profesionalismo. Al mismo tiempo, el reto para el médico de mantener y ampliar la base de conocimientos científicos y de procesar la gran cantidad de información nueva, es desalentador. En este espíritu de construir una profesión basada en la ciencia y en el cuidado del paciente, el *Goldman-Cecil Medicine* pretende ofrecer un enfoque integral de la medicina interna moderna.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

2

BIOÉTICA EN LA PRÁCTICA DE LA MEDICINA

EZEKIEL J. EMANUEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Frecuentemente se afirma que los modernos avances en tecnología médica, antibióticos, diálisis, trasplantes y unidades de cuidados intensivos, han originado los dilemas bioéticos a los que se enfrentan los médicos en el siglo XXI. En realidad, sin embargo, las preocupaciones sobre las cuestiones éticas son tan antiguas como la práctica de la medicina. El Juramento Hipocrático, escrito en algún momento alrededor del año 400 a. de C., da fe de la necesidad de los antiguos médicos griegos de recibir consejos acerca de cómo hacer frente a los muchos dilemas bioéticos a los que se enfrentaban. El juramento aborda cuestiones como la confidencialidad, el aborto, la eutanasia, las relaciones sexuales entre médico y paciente, la división de lealtades y, al menos implícitamente, la atención y los actos caritativos. Otros trabajos de Hipócrates abordan cuestiones como la suspensión de los tratamientos de los pacientes terminales y sobre cómo decir a estos la verdad. Estemos o no de acuerdo con los consejos proporcionados, lo importante es que muchas cuestiones bioéticas no están originadas por la tecnología, sino que son inherentes a la práctica médica. La tecnología puede hacer que estas cuestiones sean más frecuentes y cambiar el contexto en el que surgen, pero muchas de las cuestiones bioéticas (si no la mayoría) a las que se enfrentan continuamente los médicos son intemporales e inherentes a la práctica de la medicina.

Muchos médicos han sido educados en la base de que hay cuatro principios fundamentales que pueden ser invocados para hacer frente a los dilemas bioéticos: autonomía, no maleficencia, beneficencia, y justicia. La autonomía implica que las personas deben tener el derecho y la libertad para elegir, buscar y revisar sus propios planes de vida. La no maleficencia indica que las personas no deben ser dañadas o heridas a propósito; este principio se encuadra en la frase frecuentemente repetida que dice que el médico tiene la obligación de «primero no hacer daño» –*primum non nocere*–. Esta frase no se encuentra ni en el Juramento Hipocrático ni en otros escritos Hipocráticos; la única frase relacionada, aunque no idéntica es la frase hipocrática «al menos, no hagas daño». Mientras que la no maleficencia trata sobre cómo evitar hacer daño, la beneficencia se refiere a las acciones positivas que el médico debe realizar para fomentar el bienestar de sus pacientes. En la práctica clínica, esta obligación surge por lo general de los compromisos y promesas implícitas y explícitas que existen en torno a la relación médico-paciente. Por último, está el principio de justicia, que implica la distribución equitativa de los beneficios y obligaciones.

Aunque resultan útiles como punto de partida, estos principios presentan un valor limitado porque son amplios y están abiertos a distintas y contradictorias interpretaciones. Además, como queda claro con el principio de justicia, con frecuencia no están suficientemente desarrollados. En cualquier caso complicado estos principios suelen entrar en conflicto. El que estos principios sean conflictivos es precisamente la causa de que haya dilemas bioéticos. Los principios por sí mismos no ofrecen orientación sobre cómo deben utilizarse de forma equilibrada o concreta para resolver un dilema. Estos principios, centrados en el contexto individual médico-paciente, no son particularmente útiles cuando las cuestiones bioéticas son institucionales o sistémicas, como el reparto de vacunas u órganos para trasplante cuando escasean, o cuando se trata de valorar los riesgos y beneficios de las mamografías en mujeres menores de 50 años de edad. Por último, estos cuatro principios son incompletos. Otros principios y valores éticos fundamentales, como la solidaridad comunitaria, los derechos para las generaciones futuras, la confianza y la integridad profesional, son importantes en bioética pero no están incluidos salvo por deformación en estos cuatro principios.

No existe fórmula o pequeño conjunto de principios éticos que ofrezcan respuestas de forma automática o por arte de magia a los dilemas bioéticos. En cambio, los médicos deben seguir un proceso analítico ordenado. Primero, los médicos necesitan obtener los hechos relevantes a la situación. Segundo, deben delimitar el problema bioético básico. Tercero, es importante identificar todos los principios fundamentales y los valores relacionados con el caso y la forma en que podrían entrar en conflicto. Cuarto, ya que muchos dilemas éticos han sido previamente analizados y sometidos con frecuencia al estudio empírico, los médicos deben examinar la literatura relevante, ya sean comentarios o estudios en revistas médicas, casos legales o libros. Con estos análisis, el dilema en particular debe ser reevaluado; este proceso podría reconducir a la reformulación de la cuestión y la identificación de nuevos valores o a nuevas interpretaciones de los valores existentes. Quinto, con esta información es importante distinguir claramente las prácticas poco éticas de las éticamente permisibles. Por último, es importante no solo llegar a una resolución del caso, sino también establecer claramente las razones de las decisiones, es decir, interpretar los principios empleados y cómo se contrapesan los valores. A pesar de que la unanimidad y el consenso pueden ser ideales deseables, las personas razonables con frecuencia están en desacuerdo acerca de cómo resolver los problemas éticos sin ser poco éticos ni malevolentes.

La práctica médica genera una multitud de dilemas éticos, incluidas cuestiones de genética, opciones sobre la reproducción y sobre finalización de los cuidados médicos. En la práctica clínica, los problemas más frecuentes giran en torno al consentimiento informado, la finalización de los tratamientos de soporte vital, la eutanasia, el suicidio médicamente asistido y los conflictos de intereses.

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Historia

Con frecuencia se piensa que el requisito del consentimiento informado es una cuestión relativamente reciente. Sin embargo, ya se encuentran desde la época de Platón sugerencias acerca de la necesidad del consentimiento informado del paciente. El primer caso legal registrado relacionado con el consentimiento informado es el caso inglés de 1767 de *Slater contra Baker y Stapleton*, en el que dos cirujanos volvieron a romper la pierna de un paciente después de que cicatrizara de forma incorrecta. El paciente afirmó que no habían obtenido su consentimiento. El tribunal dictaminó:

booksmedicos.org

cuales se pueden hacer elecciones racionales. Las guías de práctica clínica y las vías críticas derivadas de los ensayos controlados aleatorizados y de la medicina basada en la evidencia, pueden potencialmente conducir a una atención más coste-efectiva y a mejores resultados.

Estos importantes cambios en muchos sistemas de salud occidentales traen consigo importantes riesgos y problemas. Si las opciones para elegir entre los médicos y profesionales de la salud están basadas en medidas objetivas de calidad y resultados, la derivación de los pacientes hacia los mejores profesionales constituye una definición razonable de una mejor selección y competencia. Si la limitación de las opciones se basa mayoritariamente en el coste en vez de en medidas de calidad, resultados y satisfacción de los pacientes, es probable que la tradicional relación entre el paciente y el verdadero profesional médico se vea seriamente comprometida.

Otro riesgo es que la misma información genética que podría conducir a una mayor efectividad y medicina personalizada, pueda ser utilizada en contra de las personas a quienes se supone que beneficia mediante la creación de un estigma, elevando los precios de los seguros de salud o incluso privando a determinadas personas de seguro. El enfoque ético de la medicina (cap. 2), la genética (cap. 40) y el consejo genético proporcionan los medios de protección contra este efecto adverso del progreso científico.

En este nuevo entorno, frecuentemente el médico tiene una doble responsabilidad: hacia el sistema de atención sanitaria, como experto que ayuda a establecer normas, medidas de resultados, guías de práctica clínica y mecanismos para garantizar una alta calidad y una atención coste-efectiva; y hacia los pacientes que confían su bienestar al médico para promover sus mejores intereses dentro de los límites razonables del sistema. Un sistema de seguros de salud que hace hincapié en una asistencia rentable, que ofrece a los médicos y a los profesionales sanitarios la responsabilidad de la salud de la población y los recursos necesarios para alcanzar estos objetivos, que tiene que existir en un entorno competitivo en el que los pacientes puedan elegir alternativas si no están satisfechos con la atención que reciben, y que pone un creciente énfasis en la educación y prevención, puede presentar muchos efectos positivos. En este entorno, sin embargo, los médicos deben tener cuidado con las presiones abiertas y sutiles que podrían incitarles a no proporcionar toda la atención necesaria a los pacientes y a olvidar sus responsabilidades profesionales poniendo una recompensa personal económica por delante del bienestar de sus pacientes. La responsabilidad del médico de representar lo mejor para el paciente y evitar conflictos económicos haciendo demasiado poco en los sistemas de atención capitalizada, ofrece diferentes retos específicos y un dilema moral análogo al histórico sistema americano por el que el médico podía ser recompensado económicamente por hacer demasiado.

En el entorno sanitario actual, todos los médicos y los alumnos deben redoblar su compromiso con el profesionalismo. Al mismo tiempo, el reto para el médico de mantener y ampliar la base de conocimientos científicos y de procesar la gran cantidad de información nueva, es desalentador. En este espíritu de construir una profesión basada en la ciencia y en el cuidado del paciente, el *Goldman-Cecil Medicine* pretende ofrecer un enfoque integral de la medicina interna moderna.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

2

BIOÉTICA EN LA PRÁCTICA DE LA MEDICINA

EZEKIEL J. EMANUEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Frecuentemente se afirma que los modernos avances en tecnología médica, antibióticos, diálisis, trasplantes y unidades de cuidados intensivos, han originado los dilemas bioéticos a los que se enfrentan los médicos en el siglo XXI. En realidad, sin embargo, las preocupaciones sobre las cuestiones éticas son tan antiguas como la práctica de la medicina. El Juramento Hipocrático, escrito en algún momento alrededor del año 400 a. de C., da fe de la necesidad de los antiguos médicos griegos de recibir consejos acerca de cómo hacer frente a los muchos dilemas bioéticos a los que se enfrentaban. El juramento aborda cuestiones como la confidencialidad, el aborto, la eutanasia, las relaciones sexuales entre médico y paciente, la división de lealtades y, al menos implícitamente, la atención y los actos caritativos. Otros trabajos de Hipócrates abordan cuestiones como la suspensión de los tratamientos de los pacientes terminales y sobre cómo decir a estos la verdad. Estemos o no de acuerdo con los consejos proporcionados, lo importante es que muchas cuestiones bioéticas no están originadas por la tecnología, sino que son inherentes a la práctica médica. La tecnología puede hacer que estas cuestiones sean más frecuentes y cambiar el contexto en el que surgen, pero muchas de las cuestiones bioéticas (si no la mayoría) a las que se enfrentan continuamente los médicos son intemporales e inherentes a la práctica de la medicina.

Muchos médicos han sido educados en la base de que hay cuatro principios fundamentales que pueden ser invocados para hacer frente a los dilemas bioéticos: autonomía, no maleficencia, beneficencia, y justicia. La autonomía implica que las personas deben tener el derecho y la libertad para elegir, buscar y revisar sus propios planes de vida. La no maleficencia indica que las personas no deben ser dañadas o heridas a propósito; este principio se encuadra en la frase frecuentemente repetida que dice que el médico tiene la obligación de «primero no hacer daño» –*primum non nocere*–. Esta frase no se encuentra ni en el Juramento Hipocrático ni en otros escritos Hipocráticos; la única frase relacionada, aunque no idéntica es la frase hipocrática «al menos, no hagas daño». Mientras que la no maleficencia trata sobre cómo evitar hacer daño, la beneficencia se refiere a las acciones positivas que el médico debe realizar para fomentar el bienestar de sus pacientes. En la práctica clínica, esta obligación surge por lo general de los compromisos y promesas implícitas y explícitas que existen en torno a la relación médico-paciente. Por último, está el principio de justicia, que implica la distribución equitativa de los beneficios y obligaciones.

Aunque resultan útiles como punto de partida, estos principios presentan un valor limitado porque son amplios y están abiertos a distintas y contradictorias interpretaciones. Además, como queda claro con el principio de justicia, con frecuencia no están suficientemente desarrollados. En cualquier caso complicado estos principios suelen entrar en conflicto. El que estos principios sean conflictivos es precisamente la causa de que haya dilemas bioéticos. Los principios por sí mismos no ofrecen orientación sobre cómo deben utilizarse de forma equilibrada o concreta para resolver un dilema. Estos principios, centrados en el contexto individual médico-paciente, no son particularmente útiles cuando las cuestiones bioéticas son institucionales o sistémicas, como el reparto de vacunas u órganos para trasplante cuando escasean, o cuando se trata de valorar los riesgos y beneficios de las mamografías en mujeres menores de 50 años de edad. Por último, estos cuatro principios son incompletos. Otros principios y valores éticos fundamentales, como la solidaridad comunitaria, los derechos para las generaciones futuras, la confianza y la integridad profesional, son importantes en bioética pero no están incluidos salvo por deformación en estos cuatro principios.

No existe fórmula o pequeño conjunto de principios éticos que ofrezcan respuestas de forma automática o por arte de magia a los dilemas bioéticos. En cambio, los médicos deben seguir un proceso analítico ordenado. Primero, los médicos necesitan obtener los hechos relevantes a la situación. Segundo, deben delimitar el problema bioético básico. Tercero, es importante identificar todos los principios fundamentales y los valores relacionados con el caso y la forma en que podrían entrar en conflicto. Cuarto, ya que muchos dilemas éticos han sido previamente analizados y sometidos con frecuencia al estudio empírico, los médicos deben examinar la literatura relevante, ya sean comentarios o estudios en revistas médicas, casos legales o libros. Con estos análisis, el dilema en particular debe ser reevaluado; este proceso podría reconducir a la reformulación de la cuestión y la identificación de nuevos valores o a nuevas interpretaciones de los valores existentes. Quinto, con esta información es importante distinguir claramente las prácticas poco éticas de las éticamente permisibles. Por último, es importante no solo llegar a una resolución del caso, sino también establecer claramente las razones de las decisiones, es decir, interpretar los principios empleados y cómo se contrapesan los valores. A pesar de que la unanimidad y el consenso pueden ser ideales deseables, las personas razonables con frecuencia están en desacuerdo acerca de cómo resolver los problemas éticos sin ser poco éticos ni malevolentes.

La práctica médica genera una multitud de dilemas éticos, incluidas cuestiones de genética, opciones sobre la reproducción y sobre finalización de los cuidados médicos. En la práctica clínica, los problemas más frecuentes giran en torno al consentimiento informado, la finalización de los tratamientos de soporte vital, la eutanasia, el suicidio médicamente asistido y los conflictos de intereses.

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Historia

Con frecuencia se piensa que el requisito del consentimiento informado es una cuestión relativamente reciente. Sin embargo, ya se encuentran desde la época de Platón sugerencias acerca de la necesidad del consentimiento informado del paciente. El primer caso legal registrado relacionado con el consentimiento informado es el caso inglés de 1767 de *Slater contra Baker y Stapleton*, en el que dos cirujanos volvieron a romper la pierna de un paciente después de que cicatrizara de forma incorrecta. El paciente afirmó que no habían obtenido su consentimiento. El tribunal dictaminó:

booksmedicos.org

Se desprende del testimonio del cirujano que no fue apropiado separar el callo de fractura sin consentimiento; esta es la costumbre y la ley de los cirujanos: luego, en este caso particular, fue de ignorancia e impericia el hacer lo contrario a las normas de la profesión, lo que no debería haber hecho ningún cirujano.

Aunque puede haber un cierto escepticismo sobre la extensión de la información proporcionada o sobre la naturaleza concreta del consentimiento obtenido, el hecho notable es que en el siglo XVIII una corte declaró que obtener el consentimiento previo del paciente no solo es la práctica habitual, sino también la obligación ética y moral de los cirujanos. No obtener el consentimiento es incompetente e inexcusable. En la época contemporánea, el caso de 1957 de *Salgo contra Leland Stanford Junior University Board of Trustees* constituye un hito al afirmar que los médicos tienen la obligación legal de proporcionar información a los pacientes acerca de los riesgos, beneficios y alternativas; esta decisión popularizó el término de *consentimiento informado.*

Definición y justificación

El consentimiento informado es la autorización autónoma de una persona para que un médico pueda llevar a cabo en dicha persona procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Desde esta punto de vista, el paciente entiende que él o ella está tomando la responsabilidad de la decisión, capacitando a otra persona, el médico, para ponerla en práctica. Sin embargo, no puede ser necesariamente calificado como consentimiento informado cualquier acuerdo para realizar un tratamiento médico.

Existen cuatro requisitos fundamentales para un consentimiento informado válido: capacidad mental, exposición, comprensión y su carácter voluntario. El consentimiento informado asume el hecho de que las personas tienen la capacidad mental para tomar decisiones; la enfermedad, su desarrollo o los tratamientos, pueden comprometer la capacidad mental de los pacientes para proporcionar el consentimiento informado. Se presupone que los adultos tienen la competencia legal para tomar decisiones médicas, y debe ser determinado legalmente si un adulto es incompetente para tomar dichas decisiones. En la práctica, los médicos habitualmente deciden si los pacientes son competentes de acuerdo a que, si pueden comprender la información que se les facilita, valoran su importancia para su propia situación y utilizar procesos de pensamiento lógico y coherente en la toma de decisiones. La incompetencia para la toma de decisiones médicas no significa que la persona sea incompetente para todas las clases de toma de decisiones y viceversa. El médico es el que debe aportar al paciente la información crucial para la toma de decisión. El paciente debe comprender la información y sus implicaciones para sus intereses y objetivos vitales. Por último, el paciente debe tomar una decisión voluntaria (es decir, sin coerción o manipulación por el médico). Es un error considerar el consentimiento informado como un trámite, como puede ser la firma de un formulario. El consentimiento informado debe ser considerado de forma precisa como un proceso que evoluciona a lo largo del diagnóstico y tratamiento.

Normalmente, la autonomía del paciente es el valor que se invoca para justificar el consentimiento informado. Otros valores, como la integridad corporal o la beneficencia, también han sido citados, especialmente en los primeros fallos judiciales.

Datos empíricos

Hay una extensa investigación sobre el uso del consentimiento informado. Generalmente, los estudios muestran que en situaciones clínicas, con frecuencia los médicos no comunican toda la información relevante para la toma de decisión informada. En un estudio de cintas de grabación con 1.057 pacientes ambulatorios, los médicos sugirieron alternativas solo en el 11,3% de los casos, informaron sobre los pros y contras de las intervenciones en solo el 7,8% de los casos, y valoraron la comprensión de la información por parte del paciente en solo el 1,5% de las decisiones. Cuanto más complejas fueron las decisiones médicas, más probable fue que se cumplimentaran todos los elementos del consentimiento informado. Es importante destacar que los datos sugieren que la exposición de la información es mejor en los estudios de investigación, tanto en los documentos de consentimiento informado como en las discusiones. Por ejemplo, en las entrevistas grabadas entre los investigadores y los participantes en el estudio, los principales elementos de la investigación, como el hecho de que el tratamiento se estaba probando y sus riesgos y beneficios, se dieron a conocer en más del 80% de las entrevistas. Una mayor divulgación en el ámbito de la investigación puede ser la consecuencia de exigir un consentimiento informado escrito que haya sido revisado por un comité independiente, como, por ejemplo, un comité de revisión institucional o un comité de ética en la investigación. Algunos han propuesto que, en intervenciones médicas frecuentes como cirugías programadas, los documentos del consentimiento informado normal deberían incluir los riesgos y beneficios según hayan sido cuantificados en estudios controlados y aleatorizados, datos relevantes sobre el cirujano, resultados clínicos de la institución para esa intervención y una lista de alternativas aceptables.[1]

A menudo los pacientes no recuerdan la información crucial que se les ha dado, aunque por lo general piensan que poseen la suficiente información para la toma de decisiones. No está claro si los pacientes no recuerdan información clave por estar abrumados por la información o porque no saben distinguir lo que es importante para tomar su decisión. La clave es lo que los pacientes entienden a la hora de tomar la decisión y no lo que recuerdan después.

Estudios dirigidos a mejorar el consentimiento informado en la práctica clínica sugieren que los medios interactivos, como los vídeos y programas informáticos interactivos, pueden mejorar la comprensión por parte de los pacientes.[A1] Por el contrario, la toma de decisiones compartida muestra que los medios interactivos no mejoran la comprensión por parte de los participantes, mientras que una mayor interacción personal, en forma de encuentro cara a cara o de llamada de teléfono por una enfermera del equipo, mejora el entendimiento.[2]

Uno de los resultados más importantes de la investigación empírica sobre el consentimiento informado es el vacío encontrado entre la información y la toma de decisiones. Numerosos estudios demuestran que muchos pacientes solicitan información pero son muchos menos los que prefieren que una autoridad tome las decisiones. Un estudio demostró que la mayoría de los pacientes deseaban obtener información, pero solo alrededor de un tercio de ellos prefería que una autoridad tomara las decisiones, y las preferencias de los pacientes que tomaban las decisiones no se correlacionaban con sus preferencias de búsqueda de información. Varios investigadores vieron que las preferencias de los pacientes por una autoridad que tome las decisiones aumentaban con altos niveles de educación y disminuían con la edad avanzada. Lo que es más importante, a mayor gravedad de la enfermedad, es más probable que los pacientes prefieran que sean los médicos quienes tomen las decisiones. Numerosos estudios sugieren que los pacientes con menos deseos de tomar sus propias decisiones, generalmente se sienten más satisfechos con la forma en que las decisiones fueron tomadas.

Consideraciones prácticas

La aplicación del consentimiento informado plantea cuestiones sobre la extensión de la información que debe ofrecerse y de las excepciones a la obligación general. Qué información revelar y cómo hacerlo ha creado una importante zona de desacuerdo ético y legal. De forma práctica, los médicos deben divulgar al menos seis elementos fundamentales de información a los pacientes: 1) diagnóstico y pronóstico; 2) naturaleza de la intervención propuesta; 3) intervenciones alternativas, incluido el no tratar; 4) riesgos asociados a cada alternativa; 5) beneficios de cada alternativa, y 6) posibles resultados de esas alternativas (tabla 2-1). Dado que el riesgo suele ser la preocupación fundamental de los médicos, generalmente se recomienda que expliquen: 1) la naturaleza de los riesgos; 2) su magnitud; 3) la probabilidad de que aparezca cada uno de los riesgos, y 4) cuándo pueden verse las consecuencias.[3] Cada vez con más frecuencia, la información aportada debería incluir datos de estudios clínicos, además de datos reales correspondientes a la institución y al médico que realizan la prueba, así como a los tratamientos. Algunos sostienen que los riesgos de menor relevancia no necesitan ser expuestos. Generalmente deben explicarse todos los riesgos graves, aunque sean raros, como la muerte, parálisis, accidente cerebrovascular, infecciones o dolor crónico, al igual que los riesgos más comunes.

El problema fundamental es que el médico debe ofrecer esta detallada información dentro de unos razonables límites de tiempo y no debe abrumar a los pacientes con información compleja empleando un lenguaje técnico. La histórica escasez del tiempo de consulta ya no es aceptable como excusa. Los medios electrónicos interactivos, que los pacientes pueden revisar en casa cuando quieran, facilitan la transferencia de información fuera de la consulta del médico. Los distintos estados de EE. UU. han adoptado dos normativas legales diferentes que definen cuánta información debe exponerse. Como resultado se han creado varias normas legales que definen la cantidad de información que debe ser revelada. El estándar *médico* o *tradicional,* adaptado de la ley por mala praxis, establece que el médico debe revelar la información «que un médico razonable daría en circunstancias iguales o similares». Por el contrario, el estándar de la *persona razonable* o *profana* establece que los médicos deben revelar toda la información que «una persona razonable en las circunstancias del paciente» encontraría pertinente para tomar la decisión médica. El estándar del médico es objetivo y puede ser determinado de forma empírica, pero el estándar orientado al paciente, que tiene como objetivo involucrar a los médicos con los pacientes, es hipotético. En la actualidad, cada estándar es empleado por casi la mitad de los estados.

Existen excepciones a la necesidad de obtener el consentimiento informado. En situaciones de emergencia, el consentimiento puede darse por hecho porque los

TABLA 2-1 ELEMENTOS FUNDAMENTALES PARA EXPONER A LOS PACIENTES

Diagnóstico y pronóstico
Naturaleza de la intervención propuesta
Intervenciones alternativas razonables
Riesgos asociados con cada una de las intervenciones alternativas
Beneficios asociados con cada una de las intervenciones alternativas
Resultados probables con cada una de las intervenciones alternativas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

intereses de los pacientes se centran en la supervivencia y en la máxima conservación de la función mental y física; como resultado, las personas razonables querrían recibir tratamiento. En algunos casos, los médicos pueden creer que el proceso del consentimiento informado podría suponer una grave amenaza psicológica. En casos raros el «privilegio terapéutico» promotor del bienestar del paciente prevalece sobre la autonomía, pero los médicos deben tener cuidado al admitir esta excepción con demasiada facilidad.

Si los pacientes son considerados incompetentes, los miembros de la familia –empezando por el cónyuge, los hijos, los padres y los hermanos, y después los parientes más lejanos– son seleccionados, por lo general, como representantes o apoderados, aunque puede haber dudas con respecto a conflicto de intereses o al conocimiento de los deseos del paciente. En el caso relativamente raro en el que el paciente designó formalmente a un apoderado, esta persona tiene la autoridad para tomar decisiones.

La norma del *juicio sustituido* establece que el representante debe elegir lo que el paciente elegiría si fuese competente. La norma de los *mejores intereses* establece que el representante debe elegir lo mejor para el paciente. Con frecuencia no está claro qué hubiera decidido el paciente, ya que la situación no fue discutida con él y no ha dejado testamento vital. Así mismo, qué es mejor para un paciente es objeto de controversia debido a que normalmente existen compensaciones entre la calidad de vida y la supervivencia. Estos problemas se agravan porque las predicciones de un representante en relación con la calidad de vida de un paciente son deficientes; los representantes tienden a infravalorar el estado funcional y la satisfacción de los pacientes. Así mismo, las predicciones del representante son inexactas respecto a las preferencias relacionadas con mantener la vida cuando el paciente está mentalmente discapacitado; las familias tienden a coincidir con el paciente en menos de dos tercios de las ocasiones al decidir cuándo ofrecer tratamientos de soporte vital si el paciente se demencia, cuando el azar por sí solo generaría acuerdo en el 50% de los casos. Esta confusión sobre cómo tomar decisiones en nombre de los pacientes discapacitados puede generar conflictos entre los miembros de la familia o entre la familia y los profesionales médicos. En estos casos, puede resultar útil consultar a un comité de ética.

CESE DE LAS INTERVENCIONES MÉDICAS

Historia

Desde el inicio de la medicina, ha sido considerado ético interrumpir los tratamientos médicos en los pacientes terminales y «dejar que la naturaleza siga su curso», manteniendo al paciente con el máximo confort posible.[4] Hipócrates sostuvo que los médicos debían «negarse a tratar a estos [pacientes] que están dominados por su enfermedad». En el siglo XIX, prominentes médicos estadounidenses defendieron no utilizar los «tratamientos» catárticos y eméticos en el paciente terminal, y el uso de éter para aliviar el dolor al final de la vida. John Collins Warren, autor de *Etherization: with Surgical Remarks* en 1848, incluyó un capítulo sobre el uso del éter para aliviar el dolor de la muerte en un paciente con cáncer. En 1900, los editores de *The Lancet* argumentaron que los médicos debían intervenir para aliviar el dolor de la muerte y que no tenían obligación alguna de prolongar la vida de un claro paciente terminal. El debate actual de los cuidados paliativos comenzó en 1976 con el caso *Quinlan,* en el cual la Corte Suprema de Nueva Jersey dictaminó que los pacientes tenían el derecho de rechazar las intervenciones para mantener la vida de acuerdo al derecho de intimidad y que la familia podía ejercer el derecho en nombre de un paciente en estado vegetativo persistente.

Definición y justificación

Por lo general hay acuerdo en que todos los pacientes tienen derecho a rechazar las intervenciones médicas. Éticamente este derecho se basa en la autonomía del paciente y está implícito en la doctrina del consentimiento informado. Legalmente, los tribunales estatales han citado el derecho a la privacidad, a la integridad corporal, o la ley común para justificar el derecho a rechazar el tratamiento médico. En el caso *Cruzan* de 1990 y en los casos de suicidio médicamente asistido posteriores, la Corte Suprema de EE. UU. afirmó que existe un «derecho protegido por la Constitución de rechazar la hidratación y la nutrición que mantenga la vida». El Tribunal declaró que «El derecho a la libertad [según la 14.ª Enmienda] de rechazar el tratamiento médico no deseado puede deducirse de nuestras decisiones anteriores». Todos los pacientes tienen el derecho constitucional y ético para rechazar las intervenciones médicas. Estas sentencias fueron la base que dio consistencia a las resoluciones de los tribunales federales y estatales que permitieron en el caso *Schiavo* que el marido suspendiera la nutrición e hidratación artificiales.

Datos empíricos

Los datos muestran que el cese de los tratamientos médicos es la norma en la actualidad, y la tendencia ha sido suspender las intervenciones médicas con más frecuencia de acuerdo con las preferencias de los pacientes y sus representantes en la toma de decisiones.[5] Más del 85% de los estadounidenses mueren sin recibir reanimación cardiopulmonar, y más del 90% de los que fallecen en las unidades de cuidados intensivos no reciben esta reanimación. De los fallecidos en unidades de cuidados intensivos, más del 85% mueren tras la suspensión o retirada de los tratamientos médicos, con un promedio de 2,6 intervenciones que son suspendidas o retiradas por fallecido.

A pesar del amplio apoyo público para el uso de la declaración de voluntades anticipadas y de la elaboración de leyes de autodeterminación del paciente, que obliga a las instituciones sanitarias a informar a los pacientes de su derecho a completar este tipo de documentos, menos del 30% de los estadounidenses han rellenado uno.[6] Incluso en pacientes con enfermedades graves o terminales, menos del 50% cuenta con voluntades anticipadas en su historial médico. Los datos sugieren que más del 40% de los pacientes han requerido una toma de decisiones activa en relación con la suspensión de los tratamientos médicos en sus últimos días, pero más del 70% carecían de capacidad para tomar decisiones, destacando así la importancia de las voluntades anticipadas. Se han observado resultados diversos tras los esfuerzos para mejorar la utilización de la declaración de voluntades anticipadas. Por ejemplo, en el condado de La Crosse, Wisconsin, cuando las organizaciones sanitarias del condado añadieron una sección de «voluntades anticipadas» a la historia clínica electrónica, el 90% de los fallecidos tenían algún tipo de voluntades anticipadas. Lamentablemente, las iniciativas piloto eficaces como la de este condado no han sido adoptadas ni adaptadas sencillamente. Un problema constante ha sido que, incluso cuando los pacientes completan los documentos de voluntades anticipadas, con frecuencia estos no se encuentran disponibles, los médicos desconocen su existencia, o tienden a ser demasiado generales e inespecíficos para guiar en la toma de decisiones. El uso creciente de historias clínicas informatizadas debería posibilitar que las voluntades anticipadas estuvieran disponibles en cualquier momento y lugar de encuentro entre pacientes y profesionales sanitarios. Aunque las historias clínicas informatizadas ayudarán a poder contar con las voluntades anticipadas existentes, no resolverán el problema de mantener una conversación en el mundo real entre médico y paciente sobre la planificación de la asistencia avanzada. El inicio de esa conversación sigue siendo aparentemente una barrera infranqueable.

Así como los representantes no saben predecir bien los deseos de los pacientes, los datos demuestran que los médicos probablemente determinan incluso aún peor las preferencias de los pacientes por los tratamientos de soporte vital. En muchos casos se mantienen los tratamientos de soporte vital incluso cuando los pacientes o sus representantes desean que sean suspendidos. Por el contrario, muchos médicos interrumpen o nunca inician intervenciones de forma unilateral sin el conocimiento o el consentimiento de los pacientes o de sus encargados de tomar decisiones. Estas discrepancias subrayan la importancia de involucrar cuanto antes a los pacientes en sus cuidados en relación con sus preferencias terapéuticas.

Consideraciones prácticas

Existen numerosas consideraciones prácticas en la promulgación de este derecho (tabla 2-2). En primer lugar, los pacientes tienen el derecho de rechazar cualquier tipo de intervención médica, desde transfusiones sanguíneas y antibióticos hasta respiradores, hidratación artificial y nutrición. Aunque en los primeros casos tratados en los tribunales el inicio de la reanimación cardiopulmonar era el tema principal, se considera como una de las muchas intervenciones médicas que pueden ser interrumpidas o suspendidas.

La cuestión de qué intervenciones médicas es posible suspender –o no iniciar– es un tema de debate recurrente entre médicos y otros profesionales sanitarios. El asunto es si cualquier tratamiento prescrito por un médico y administrado por un profesional sanitario puede suspenderse. No se plantea si el tratamiento es ordinario, extraordinario o descomunal ni si se trata de tecnología avanzada o escasa. Los tratamientos que pueden suspenderse no solo son respiradores, nutrición artificial e hidratación, sino también diálisis, marcapasos, dispositivos de asistencia ventricular, antibióticos y todos los fármacos.

En segundo lugar, no existe ninguna diferencia ética o legal entre interrumpir una intervención o descartarla. Si se inicia el uso de un respirador artificial u otro tipo de tratamiento porque los médicos no están seguros de si un paciente habría querido recibirlo, siempre pueden interrumpirlo más tarde cuando se conozcan con certeza los deseos del paciente. Aunque los médicos y enfermeras pudieran creer que interrumpir un tratamiento fuera psicológicamente más difícil, retirarlo está, ética y legalmente, permitido –y es requerido– cuando se ajusta a los deseos del paciente.

En tercer lugar, los pacientes competentes tienen el derecho exclusivo de decidir terminar de recibir cuidados.[7] Si existe un conflicto entre un paciente competente y su familia, se deben cumplir los deseos del paciente. Rechazar un tratamiento es un derecho del paciente, no de su familia. En los pacientes incompetentes, la situación es más compleja; si los pacientes dejaron unas indicaciones claras en relación con sus deseos, en forma de declaraciones orales explícitas o voluntades anticipadas escritas, estos deseos deben ser cumplidos. Los médicos no deben preocuparse demasiado por la forma precisa en la que los pacientes expresan sus deseos; como los pacientes tienen el derecho constitucional para rechazar un tratamiento, el problema real es saber si los deseos son claros y pertinentes a la situación. Si un paciente incapaz no dejó indicaciones explícitas de sus deseos ni designó un representante, el médico debería identificar un sustituto en la toma de decisiones y acogerse a los deseos de este

booksmedicos.org

TABLA 2-2 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS EN LA INTERRUPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS MÉDICOS

PREGUNTA PRÁCTICA	RESPUESTA
¿Existe un derecho legal para rechazar las intervenciones médicas?	Sí. La Corte Suprema de EE. UU. declaró que las personas competentes tienen el derecho constitucionalmente protegido de rechazar tratamientos médicos que no desean según la 14.ª Enmienda
¿Qué intervenciones pueden suspenderse legal y éticamente?	Cualquier y todo tipo de intervención (incluidos la respiración artificial, antibióticos, marcapasos, dispositivos de asistencia ventricular, nutrición intravenosa o enteral, y la hidratación) pueden suspenderse legal y éticamente
¿Existen diferencias entre negar las intervenciones de soporte vital y retirarlas?	No. El consenso establece que no existe ninguna diferencia importante legal o ética entre negar y retirar las intervenciones médicas. Interrumpir un tratamiento una vez comenzado es tan ético como si nunca se hubiera iniciado
¿Qué punto de vista sobre el cese de las intervenciones de soporte vital prevalece si existe un conflicto entre el paciente y la familia?	Prevalecen los puntos de vista de un paciente adulto competente. Son el cuerpo y la vida del paciente
¿Quién decide suspender las intervenciones de soporte vital si el paciente es incompetente?	Si el paciente, estando competente, designó a un representante o a un sustituto para la toma de decisiones, esta persona legalmente tiene el poder de tomar las decisiones de interrumpir los tratamientos. Si no se ha designado ningún representante, existe una jerarquía legal, habitualmente: 1) cónyuge; 2) hijo adulto; 3) padres; 4) hermanos, y 5) familiares disponibles
¿Son legalmente vinculantes las voluntades anticipadas?	Sí. Como una clara expresión de los deseos del paciente, existe un método constitucionalmente protegido para los pacientes para ejercer su derecho a rechazar tratamientos médicos. En casi todos los estados, declaraciones orales claras y explícitas son legal y éticamente suficientes para decidir rechazar o retirar intervenciones médicas

teniendo en cuenta los posibles problemas mencionados. Hay un problema potencial con el cese de tratamientos de soporte vital en pacientes permanentemente incapaces pero aún conscientes. Algunos tribunales estatales de EE. UU. han restringido los tratamientos que puede suspender un representante del paciente, requiriendo así que el paciente incapaz haya dejado instrucciones muy específicas sobre los tratamientos concretos que no quiere recibir y en qué condiciones la asistencia debería mantenerse o retirarse. Este requisito limita enormemente la autoridad y el poder de los representantes en estos casos.

En cuarto lugar, el derecho de rechazar un tratamiento médico no se traduce en un derecho a solicitar cualquier tratamiento, especialmente los tratamientos que no tienen fundamento fisiopatológico, que ya han fallado, o que se sabe que son perjudiciales. La no utilidad de un tratamiento se ha convertido en una justificación para permitir que los médicos lo suspendan o retiren de forma unilateral a pesar de los deseos de la familia de mantenerlo. Algunos estados, como Texas, han promulgado leyes de inutilidad que permiten procedimientos mediante los cuales los médicos pueden invocar la inutilidad, ya sea para trasladar a un paciente o para suspender las intervenciones. Sin embargo, el principio de la inutilidad no es fácil de aplicar en la práctica médica. Inicialmente, algunos observadores defendieron que una intervención era inútil cuando la probabilidad de éxito era igual o inferior al 1%. A pesar de que este límite parece estar basado en datos empíricos, es un juicio de valor encubierto. Debido a que se entiende la declaración de inutilidad para justificar actos médicos unilaterales, por lo general se ha considerado como una afirmación inapropiada que socava la comunicación médico-paciente y viola el principio de la toma de decisiones compartida. De forma similar a la diferencia entre ordinario y extraordinario, la inutilidad cada vez es considerada más como creadora de confusión que como clarificadora y se evoca con mucha menos frecuencia.

SUICIDIO MÉDICAMENTE ASISTIDO Y EUTANASIA

Historia

Desde Hipócrates, la eutanasia y el suicidio médicamente asistido han sido temas polémicos. En 1905 se presentó un proyecto de ley en Ohio para legalizar la eutanasia; fue rechazado. A mediados de los años treinta, se presentaron proyectos de ley similares en el Parlamento británico y en Nebraska y fueron rechazados. Desde enero de 2014, el suicidio médicamente asistido es legal en Oregón y el estado de Washington, de acuerdo con referendos públicos estatales, y en Vermont, según la legislación aprobada en mayo de 2013. La eutanasia y el suicidio médicamente asistido son legales en los Países Bajos, Bélgica y Luxemburgo, y solo el suicidio también lo es en Suiza. La Corte Suprema de Montana no reconoció el derecho constitucional al suicidio médicamente asistido, pero dictaminó que la ley que permite la suspensión del tratamiento para prolongar la vida protegiera a los médicos de la persecución penal si contribuían a acelerar la muerte de un paciente terminal consentidor y sensato.

TABLA 2-3 DEFINICIONES DE SUICIDIO MÉDICAMENTE ASISTIDO Y EUTANASIA

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Eutanasia activa voluntaria	Administración intencionada de medicaciones u otras intervenciones para causar la muerte del paciente con el consentimiento informado del paciente.
Eutanasia activa involuntaria	Administración intencionada de medicaciones u otras intervenciones para causar la muerte del paciente cuando este era competente para consentirlo pero no lo hizo (p. ej., el paciente pudo no haberla pedido)
Eutanasia activa no voluntaria	Administración intencionada de medicaciones u otras intervenciones para causar la muerte del paciente cuando el paciente era incompetente y mentalmente incapaz de consentir (p. ej., el paciente pudo haber estado en coma)
Eutanasia pasiva	No utilización o suspensión de tratamientos médicos de soporte vital en un paciente para dejarle morir (interrupción de los tratamientos de soporte vital) –una mala expresión que no debería usarse–
Eutanasia indirecta	Administración de narcóticos u otros fármacos para aliviar el dolor con la consecuencia incidental de causar una depresión respiratoria suficiente que provoque la muerte del paciente
Suicidio médicamente asistido	Un médico prescribe medicación a un paciente sabiendo que este puede emplearla para suicidarse

Definición y justificación

Los términos *eutanasia* y *suicidio médicamente asistido*[8] requieren una definición cuidadosa (tabla 2-3). Las llamadas eutanasia pasiva e indirecta son nombres inapropiados y no constituyen ejemplos de eutanasia, y ambas se consideran éticas y legales.

Existen cuatro argumentos en contra de permitir la eutanasia y el suicidio médicamente asistido. En primer lugar, Kant y Mill pensaron que la autonomía no permitía el final voluntario de las condiciones necesarias para la autonomía, y como resultado, ambos filósofos estaban en contra de la rendición voluntaria y del suicidio. En consecuencia, el ejercicio de la autonomía no puede incluir la finalización de la vida porque eso significaría acabar con la posibilidad de ejercer la autonomía. En segundo lugar, muchos pacientes terminales pueden tener dolor y sufrimiento porque no están recibiendo los cuidados apropiados, siendo posible que un tratamiento adecuado pueda aliviar gran parte del dolor y del sufrimiento (cap. 3). Aunque algunos pacientes aún pueden experimentar dolor incontrolado y sufrimiento a pesar de recibir un cuidado óptimo al final de su vida, no es juicioso utilizar el ejemplo de estos pocos pacientes como una justificación para permitir la eutanasia o el suicidio médicamente asistido para cualquier paciente terminal. En tercer lugar, existe una diferencia ética clara entre finalizar de forma intencionada una vida y suspender los tratamientos que mantienen una vida. Hay que conocer las diferencias: inyectar un fármaco que acabe con la vida, como un relajante muscular, o proporcionar la prescripción de uno de ellos no es lo mismo que impedir o abstenerse de realizar una intervención médica invasiva. Por último, deben tenerse en cuenta las consecuencias adversas de permitir la eutanasia y el suicidio médicamente asistido. Existen informes inquietantes de eutanasia involuntaria en Holanda y Bélgica y muchas preocupaciones acerca de la posibilidad de que se coaccione a pacientes cuya asistencia sea muy cara o gravosa para aceptar la eutanasia o el suicidio médicamente asistido. Probablemente, permitir la eutanasia y el suicidio médicamente asistido conduzca a que abogados, tribunales y órganos legislativos se inmiscuyan más en la relación médico-paciente.

Existen cuatro argumentos paralelos a favor de permitir la eutanasia y el suicidio médicamente asistido. En primer lugar, se argumenta que la autonomía del paciente justifica la eutanasia y el suicidio médicamente asistido. Respetar la autonomía requiere permitir a las personas poder decidir cuándo es mejor finalizar sus vidas mediante la eutanasia o el suicidio médicamente asistido. En segundo lugar, la beneficencia –promover el bienestar de las personas– apoya permitir la eutanasia y el suicidio médicamente asistido. En algunos casos, vivir puede originar más dolor y sufrimiento que morir; finalizar una vida dolorosa alivia más sufrimiento y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

produce mayor bien para el que sufre. Solo la tranquilidad de disponer de la opción de la eutanasia y el suicidio médicamente asistido, incluso si la gente no la emplea, puede proporcionar un «seguro psicológico» y ser beneficiosa para las personas. En tercer lugar, la eutanasia y el suicidio médicamente asistido no son diferentes de la suspensión de tratamientos que mantienen la vida, reconocida como éticamente justificada. En ambos casos, el paciente da su consentimiento para morir; en ambos casos, el médico pretende finalizar la vida del paciente tomando medidas concretas para ello; y en ambos casos, el resultado final es el mismo: la muerte del paciente. Sin haber diferencia en relación con el consentimiento del paciente, la intención del médico o el resultado final, no puede haber ninguna diferencia en cuanto a la justificación ética. En cuarto lugar, no es probable que se forme un supuesto terreno resbaladizo al permitir la eutanasia y el suicidio médicamente asistido. La idea de que permitir la eutanasia y el suicidio médicamente asistido pudiera socavar la relación médico-paciente, o conducir a la eutanasia forzada, es totalmente especulativa y no está demostrada por datos.

En las resoluciones de 1997, la Corte Suprema de EE. UU. declaró que no existía ningún derecho constitucional a la eutanasia y al suicidio médicamente asistido, pero que tampoco había una prohibición constitucional contra los estados que legalizaran estas intervenciones. Como consecuencia, la legalización del suicidio médicamente asistido en los estados de Oregón, Vermont y Washington fue constitucional.

Datos empíricos

Se han estudiado ampliamente las actitudes y prácticas relativas a la eutanasia y al suicidio médicamente asistido. En primer lugar, las encuestas indican consistentemente que entre el 50 y el 80% de la población norteamericana y británica apoya la legalización de la eutanasia y del suicidio médicamente asistido para pacientes terminales que padecen dolor intratable.[9] Sin embargo, el apoyo del público se reduce significativamente en el caso de la eutanasia y del suicidio médicamente asistido en otras circunstancias, como por motivos psicológicos.[10] Los médicos suelen mostrar mucho menos apoyo a la eutanasia y el suicidio médicamente asistido, y este es mínimo en oncólogos, médicos de cuidados paliativos y geriatras. La mayoría de los médicos estadounidenses y británicos se opone a legalizar cualquiera de estas dos prácticas. En segundo lugar, el 25% de los médicos norteamericanos han recibido solicitudes para la eutanasia o el suicidio médicamente asistido; en el caso de los oncólogos el porcentaje es del 50%. En tercer lugar, numerosos estudios indican que menos del 5% de los médicos norteamericanos han practicado la eutanasia o el suicidio médicamente asistido. Entre los oncólogos, el 4% han practicado la eutanasia, y el 11%, el suicidio médicamente asistido a lo largo de sus carreras. Cuarto, en muchos casos, las garantías son violadas. Un estudio demostró que en el 54% de los casos de eutanasia, fue la familia quien la solicitó; en el 39% de los casos de eutanasia y en el 19% de los casos de suicidio médicamente asistido el paciente estaba deprimido; la solicitud se repitió solo en la mitad de los casos.

En Holanda y en Bélgica, donde la eutanasia y el suicidio médicamente asistido son legales, menos del 2% de todos los fallecimientos se produjeron por estas prácticas; el 0,4-1,8% de todas las muertes fueron resultado de eutanasia sin consentimiento del paciente.[11] Desde que en 1997 se legalizó el suicidio asistido en Oregón, el 0,2% acumulado de todos los fallecimientos han sido por suicidio médicamente asistido.

En contra de lo que se piensa, los datos indican que no es el dolor lo que de entrada motiva la solicitud de eutanasia o suicidio médicamente asistido, sino más bien las alteraciones psicológicas, sobre todo la depresión y la desesperanza. Entrevistas con médicos y pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, cáncer o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana demuestran que el dolor no se asocia con el interés por la eutanasia o el suicidio médicamente asistido; en cambio, la depresión y la desesperanza son los predictores más potentes de este tipo de interés. Estudios de pacientes en Australia y Nueva Zelanda confirman la importancia de la depresión como motivo de solicitud de la eutanasia. Las motivaciones principales son el deseo de evitar la dependencia y la pérdida de la dignidad.

Por último, datos de Holanda y de EE. UU. indican que existen problemas significativos para la práctica de la eutanasia y el suicidio médicamente asistido. Investigadores holandeses han indicado que el suicidio médicamente asistido origina complicaciones en el 7% de los casos, y en el 15% de los casos los pacientes no fallecieron, despertaron del coma o vomitaron la medicación. Finalmente, en cerca del 20% de los casos de suicidio médicamente asistido, el médico terminó inyectando al paciente medicación para finalizar con su vida, convirtiendo el suicidio médicamente asistido en eutanasia. Estos datos plantean serias dudas acerca de cómo hacer frente a las complicaciones del suicidio médicamente asistido cuando la eutanasia es ilegal o inaceptable.

Consideraciones prácticas

Existe un acuerdo generalizado en el hecho de que si se utilizan la eutanasia y el suicidio médicamente asistido, estos deben tenerse en cuenta solo después de que todos los tratamientos paliativos físicos y psicológicos razonables fracasen. Se han desarrollado una serie de salvaguardas que se han incorporado a las actuaciones de Oregón y Holanda, que son: 1) el paciente debe ser competente y debe solicitar de forma reiterada y voluntaria la eutanasia o el suicidio médicamente asistido; 2) el paciente debe presentar dolor u otra forma de sufrimiento que no hayan podido aliviarse mediante intervenciones paliativas óptimas; 3) se debe esperar un tiempo determinado para confirmar que el deseo del paciente de recibir eutanasia o suicidio médicamente asistido es estable y sincero, y 4) el médico debe obtener una segunda opinión por parte de otro médico ajeno al caso. Los estados de Oregón y Washington requieren que los pacientes sean terminales, mientras que para Holanda, Bélgica y Suiza no es imprescindible. Aunque ha habido algunos juicios en EE. UU., no ha habido ninguna condena –excepto para el Dr. Kevorkian– cuando médicos y otros profesionales han participado en una eutanasia o suicidio asistido.

CONFLICTOS DE INTERESES FINANCIEROS

Historia

No es nueva la preocupación sobre cómo afectan a las decisiones médicas los pagos y las tarifas. En 1899, un médico declaró que más del 60% de los cirujanos en Chicago estaban dispuestos a ofrecer un 50% de comisión por los casos que les derivaran otros médicos. Posteriormente argumentó que en algunos casos esta división de honorarios conducía a la realización de intervenciones quirúrgicas innecesarias. Un estudio de 1912 realizado por la American Medical Association, confirmó que el reparto de honorarios era una práctica común. La venta de patentes de fármacos e instrumentos quirúrgicos constituía otras formas de conflictos de interés financieros que desacreditaban a los médicos hace un siglo. En los años noventa, la ética de la capitación de los servicios médicos y prescripciones farmacéuticas y los pagos por parte de empresas farmacéuticas y de biotecnología a investigadores clínicos y médicos, planteó la cuestión de conflictos de interés financieros.

Definición y justificación

Habitualmente se argumenta que los médicos presentan ciertos intereses primarios: 1) promover el bienestar de sus pacientes; 2) avanzar en la investigación médica; 3) enseñar a futuros médicos y, más polémico, 4) promover la salud pública (tabla 2-4). Los médicos tienen, además, otros intereses secundarios, como ganarse el sustento, formar una familia, contribuir a la profesión y perseguir intereses no vocacionales, como, por ejemplo, aficiones. Estos intereses secundarios no son malos; normalmente son legítimos, incluso admirables. Aparece un conflicto de intereses cuando uno de estos intereses secundarios compromete la aplicación de uno primario, especialmente el bienestar del paciente.

Los conflictos de intereses son problemáticos porque pueden aparecer para comprometer la integridad del juicio de los médicos poniendo en peligro el bienestar del paciente o la integridad de la investigación. El conflicto de intereses puede conducir al médico a hacer algo –realizar un procedimiento, no ordenar una prueba diagnóstica o falsear datos– que pudiera no beneficiar al paciente. Estos conflictos pueden socavar la confianza de los pacientes y de la población, no solo hacia un único médico, sino hacia la totalidad de la profesión médica. La aparición de conflictos de interés puede ser perjudicial, ya que para el paciente y la población resulta difícil «determinar qué motivos han influido en una decisión médica». La atención se centra en los conflictos de interés financieros, no porque sean peores que otros tipos de conflictos, sino porque son más comunes y más fáciles de identificar y regular en comparación con otros. Desde tiempos remotos, la norma ética de los conflictos ha estado clara: la obligación principal del médico es hacia el bienestar de los pacientes, y el bienestar financiero personal del médico no debe comprometer este deber.

Datos empíricos

Los conflictos financieros no son infrecuentes, pero a menudo pasan inadvertidos.[12] El mayor uso de servicios médicos y el gasto sanitario cada vez más desmesurado, en ocasiones sin beneficios claros para los pacientes, han sido relacionados al menos estadísticamente con la propiedad de centros radiológicos y derivación a hospitales de especialidades pertenecientes a médicos. En Florida, se estimó que casi el 40% de los médicos participaron como propietarios de instalaciones independientes a las que derivaban pacientes. Un estudio mostró que los médicos que se derivan pacientes a sí mismos solicitaron de 4 a 4,5 veces más pruebas de imagen que por los médicos que derivaban pacientes a los radiólogos. De forma similar, los pacientes remitidos a instalaciones de fisioterapia de empresas de riesgo compartido, realizan un promedio de 16 visitas en comparación con las 11 visitas que realizan los que van a centros de fisioterapia que tienen otro tipo de gestión. Un estudio reciente sobre urólogos encontró que aquellos que contaban con equipos de radioterapia en su centro usaban este tratamiento unas 2,5 veces más que los urólogos que no

TABLA 2-4 INTERESES PRIMARIOS DE LOS MÉDICOS

Promoción de la salud y del bienestar de sus pacientes
Mejorar sus conocimientos biomédicos mediante la investigación
Enseñar a futuros médicos y profesionales sanitarios
Promoción de la salud pública

booksmedicos.org

tenían relaciones económicas con instalaciones de radioterapia.[13] No existen datos comparables acerca de la influencia de la capitación en el juicio clínico de los médicos.

Del mismo modo, numerosos estudios han demostrado que la relación con representantes farmacéuticos puede conducir a los médicos a prescribir nuevos fármacos, a hacer prescripciones no racionales y a una disminución del uso de fármacos genéricos. La financiación por parte de la industria farmacéutica de actividades de formación médica continuada y viajes para simposios de formación, hace que aumente la prescripción del fármaco del patrocinador.

En cuanto a los conflictos de intereses de los investigadores, se dispone de datos que indican que la financiación de las empresas no compromete el diseño y la metodología de la investigación clínica; de hecho, la investigación financiada comercialmente puede ser metodológicamente más rigurosa que la investigación apoyada por el gobierno o por fundaciones. Por el contrario, los datos indican que los intereses económicos pueden distorsionar la interpretación de los datos por parte de los investigadores. Sin embargo, el impacto más importante de los intereses financieros parece estar centrado en la difusión de los estudios de investigación. La evidencia creciente sugiere que con frecuencia se suprima la publicación de los datos desfavorables a los patrocinadores corporativos o se haga una publicación selectiva de los mismos, pero se publican de forma reiterada los resultados favorables.

Consideraciones prácticas

En primer lugar, los conflictos de intereses financieros son inherentes a cualquier profesión cuando el profesional percibe ingresos por la prestación de un servicio. En segundo lugar, los conflictos pueden aparecer bajo diferentes formas, desde el pago legítimo por servicios prestados a las inversiones en laboratorios e instalaciones médicas, cenas con compañías farmacéuticas y pagos por asistir a reuniones, por inclusión de pacientes en ensayos de investigación clínica y por consultas con las empresas.

En tercer lugar, en relación con cómo manejar los conflictos, es importante saber que las personas son malos jueces de sus propios conflictos potenciales. Las personas, con frecuencia, no pueden distinguir las distintas influencias que guían sus opiniones, no piensan mal de ellas mismas y no imaginan que los pagos puedan moldear sus opiniones. Los médicos tienden a estar a la defensiva en cuanto al coste de los conflictos de intereses. Además, los conflictos tienden a aparecer de forma insidiosa, cambiando sutilmente los patrones de la práctica, convirtiéndose luego en lo que parecen ser normas justificadas.

En cuarto lugar, las normas –tanto leyes como regulaciones o normas profesionales– para regular los conflictos de intereses están basadas en dos consideraciones: 1) la probabilidad de que el pago u otros intereses secundarios puedan crear un conflicto, y 2) la magnitud del daño potencial si las opiniones se ven comprometidas. Las reglas tienden a ser de tres tipos: 1) exposición de los conflictos; 2) manejo de los conflictos, y 3) prohibición absoluta. La ley federal prohíbe algunos tipos de autoderivación de pacientes por los médicos en el programa Medicare. La American Medical Association y la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America han establecido reglas comunes que permiten a los médicos recibir regalos de un mínimo valor pero «prohíben aceptar regalos importantes de las compañías farmacéuticas, como los gastos de un viaje, alojamiento u otros gastos personales… por acudir a conferencias o reuniones». Además, la Physician Payment Sunshine Act, aprobada en 2010 en EE. UU. como parte de la Affordable Care Act y que entró en vigor en agosto de 2013, requiere que los fabricantes de fármacos y dispositivos comuniquen todos los pagos y regalos valiosos entregados a médicos a los Centers for Medicare and Medicaid Services, de modo que esa información pueda publicarse en una página web pública con motor de búsqueda.

En quinto lugar, se hace hincapié en la divulgación de los conflictos, con la idea implícita de que la luz solar *(sunshine)* es el mejor desinfectante. La divulgación puede ser útil en las publicaciones, pero no queda claro si es una salvaguarda idónea en el entorno clínico. La exposición puede hacer que los pacientes se preocupen más. Los pacientes pueden no disponer de ningún contexto en el que situar la exposición o para valorar la recomendación clínica del facultativo, y pueden tener muy pocas opciones alternativas para seleccionar a un médico o recibir atención, sobre todo en un caso agudo. Además, la autodivulgación con frecuencia es incompleta, incluso cuando es requerida.

Por último, algunos conflictos pueden evitarse por la propia acción de un médico. Los médicos pueden negarse a participar en inversiones personales en instalaciones médicas o a aceptar regalos de las compañías farmacéuticas con un coste personal relativamente pequeño. En otras circunstancias, los conflictos pueden ser institucionalizados, y pueden minimizarse cambiando la estructura de reembolso de incentivos por parte de las organizaciones. La capitación estimula a los médicos a limitar los servicios que dan, y sus potenciales efectos adversos probablemente deberán ser manejados mediante reglas institucionales y no por decisiones personales.

ORIENTACIONES FUTURAS

En un futuro cercano, así como la genética pasa de la investigación a la práctica clínica, es probable que los médicos en ejercicio tropiecen con temas relacionados con pruebas genéticas, consejo y tratamiento. La utilización de pruebas genéticas sin el extenso consejo genético tan frecuente en los estudios de investigación, alteraría la naturaleza de las cuestiones bioéticas. Debido a que estas pruebas tienen serias implicaciones para el paciente y para otros, debe prestarse una atención escrupulosa al consentimiento informado. Las cuestiones de bioética planteadas por las pruebas genéticas para los cambios en las células somáticas, como las pruebas que se realizan frecuentemente en el diagnóstico del cáncer y estratificación del riesgo, no son tan diferentes de los temas planteados con cualquier otra prueba de laboratorio o radiológica.

En algunos casos, los servicios de consulta ética pueden ser útiles para la resolución de dilemas bioéticos, aunque los datos actuales indican que estos servicios de consulta se utilizan principalmente para los problemas que aparecen en casos individuales y no se emplean para problemas más relacionados con la política institucional.

Bibliografía de grado A

A1. Stacey D, Légaré F, Bennett CL, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD001431.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

3

CUIDADOS A LOS PACIENTES TERMINALES Y A SUS FAMILIAS

ROBERT ARNOLD

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En 2030, el 20% de la población estadounidense será mayor de 65 años y las personas mayores de 85 constituyen el segmento de población que más rápido crece. Debido a los éxitos conseguidos en salud pública y en medicina, muchas de estas personas vivirán los últimos años de sus vidas con enfermedades crónicas como cirrosis, enfermedad renal terminal, insuficiencia cardíaca y demencia. Incluso el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y muchos tipos de cáncer, antes considerados terminales, se han convertido en enfermedades crónicas.

La carga asociada a estas enfermedades y sus tratamientos es elevada. Los pacientes con enfermedades crónicas presentan múltiples síntomas físicos y psicológicos que deterioran su calidad de vida. Las presiones económicas asociadas a la asistencia médica afectan negativamente al estado socioeconómico de los pacientes y causan estrés familiar, especialmente en los cuidadores, que emplean 20 h semanales o más en ayudar a sus seres queridos.

Los cuidados paliativos, desarrollados para reducir la carga asociada a la enfermedad crónica, ponen el acento en la asistencia centrada en el paciente y su familia que optimice la calidad de vida anticipando, previniendo y tratando el sufrimiento. Los cuidados paliativos, en todo el conjunto de las enfermedades crónicas, se ocupan de las necesidades físicas, intelectuales, emocionales, sociales y espirituales del paciente, facilitando al mismo tiempo su autonomía, el acceso a la información y su elección. Los cuidados y servicios paliativos, coordinados por un equipo interdisciplinar, están disponibles junto con la asistencia curativa y prolongadora de la vida o independientemente de esta. Los profesionales sanitarios de cuidados paliativos y no paliativos deberían colaborar y comunicarse sobre las necesidades asistenciales, centrándose en la tranquilidad y dignidad a lo largo de toda la enfermedad, durante el proceso de la muerte y después del fallecimiento.

Cinco puntos merecen especial atención. En primer lugar, los cuidados paliativos pueden ofrecerse en cualquier momento durante el curso de una enfermedad y con frecuencia se realizan al mismo tiempo que el tratamiento enfocado a la enfermedad, destinado a prolongar la vida. Esperar a que un paciente se esté muriendo para proporcionar cuidados paliativos es un grave error. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes ancianos con enfermedades crónicas incurables, que podrían beneficiarse de los cuidados paliativos, se encuentran en sus últimos 10 años de vida, pero

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tenían relaciones económicas con instalaciones de radioterapia.[13] No existen datos comparables acerca de la influencia de la capitación en el juicio clínico de los médicos.

Del mismo modo, numerosos estudios han demostrado que la relación con representantes farmacéuticos puede conducir a los médicos a prescribir nuevos fármacos, a hacer prescripciones no racionales y a una disminución del uso de fármacos genéricos. La financiación por parte de la industria farmacéutica de actividades de formación médica continuada y viajes para simposios de formación, hace que aumente la prescripción del fármaco del patrocinador.

En cuanto a los conflictos de intereses de los investigadores, se dispone de datos que indican que la financiación de las empresas no compromete el diseño y la metodología de la investigación clínica; de hecho, la investigación financiada comercialmente puede ser metodológicamente más rigurosa que la investigación apoyada por el gobierno o por fundaciones. Por el contrario, los datos indican que los intereses económicos pueden distorsionar la interpretación de los datos por parte de los investigadores. Sin embargo, el impacto más importante de los intereses financieros parece estar centrado en la difusión de los estudios de investigación. La evidencia creciente sugiere que con frecuencia se suprima la publicación de los datos desfavorables a los patrocinadores corporativos o se haga una publicación selectiva de los mismos, pero se publican de forma reiterada los resultados favorables.

Consideraciones prácticas

En primer lugar, los conflictos de intereses financieros son inherentes a cualquier profesión cuando el profesional percibe ingresos por la prestación de un servicio. En segundo lugar, los conflictos pueden aparecer bajo diferentes formas, desde el pago legítimo por servicios prestados a las inversiones en laboratorios e instalaciones médicas, cenas con compañías farmacéuticas y pagos por asistir a reuniones, por inclusión de pacientes en ensayos de investigación clínica y por consultas con las empresas.

En tercer lugar, en relación con cómo manejar los conflictos, es importante saber que las personas son malos jueces de sus propios conflictos potenciales. Las personas, con frecuencia, no pueden distinguir las distintas influencias que guían sus opiniones, no piensan mal de ellas mismas y no imaginan que los pagos puedan moldear sus opiniones. Los médicos tienden a estar a la defensiva en cuanto al coste de los conflictos de intereses. Además, los conflictos tienden a aparecer de forma insidiosa, cambiando sutilmente los patrones de la práctica, convirtiéndose luego en lo que parecen ser normas justificadas.

En cuarto lugar, las normas –tanto leyes como regulaciones o normas profesionales– para regular los conflictos de intereses están basadas en dos consideraciones: 1) la probabilidad de que el pago u otros intereses secundarios puedan crear un conflicto, y 2) la magnitud del daño potencial si las opiniones se ven comprometidas. Las reglas tienden a ser de tres tipos: 1) exposición de los conflictos; 2) manejo de los conflictos, y 3) prohibición absoluta. La ley federal prohíbe algunos tipos de autoderivación de pacientes por los médicos en el programa Medicare. La American Medical Association y la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America han establecido reglas comunes que permiten a los médicos recibir regalos de un mínimo valor pero «prohíben aceptar regalos importantes de las compañías farmacéuticas, como los gastos de un viaje, alojamiento u otros gastos personales… por acudir a conferencias o reuniones». Además, la Physician Payment Sunshine Act, aprobada en 2010 en EE. UU. como parte de la Affordable Care Act y que entró en vigor en agosto de 2013, requiere que los fabricantes de fármacos y dispositivos comuniquen todos los pagos y regalos valiosos entregados a médicos a los Centers for Medicare and Medicaid Services, de modo que esa información pueda publicarse en una página web pública con motor de búsqueda.

En quinto lugar, se hace hincapié en la divulgación de los conflictos, con la idea implícita de que la luz solar *(sunshine)* es el mejor desinfectante. La divulgación puede ser útil en las publicaciones, pero no queda claro si es una salvaguarda idónea en el entorno clínico. La exposición puede hacer que los pacientes se preocupen más. Los pacientes pueden no disponer de ningún contexto en el que situar la exposición o para valorar la recomendación clínica del facultativo, y pueden tener muy pocas opciones alternativas para seleccionar a un médico o recibir atención, sobre todo en un caso agudo. Además, la autodivulgación con frecuencia es incompleta, incluso cuando es requerida.

Por último, algunos conflictos pueden evitarse por la propia acción de un médico. Los médicos pueden negarse a participar en inversiones personales en instalaciones médicas o a aceptar regalos de las compañías farmacéuticas con un coste personal relativamente pequeño. En otras circunstancias, los conflictos pueden ser institucionalizados, y pueden minimizarse cambiando la estructura de reembolso de incentivos por parte de las organizaciones. La capitación estimula a los médicos a limitar los servicios que dan, y sus potenciales efectos adversos probablemente deberán ser manejados mediante reglas institucionales y no por decisiones personales.

ORIENTACIONES FUTURAS

En un futuro cercano, así como la genética pasa de la investigación a la práctica clínica, es probable que los médicos en ejercicio tropiecen con temas relacionados con pruebas genéticas, consejo y tratamiento. La utilización de pruebas genéticas sin el extenso consejo genético tan frecuente en los estudios de investigación, alteraría la naturaleza de las cuestiones bioéticas. Debido a que estas pruebas tienen serias implicaciones para el paciente y para otros, debe prestarse una atención escrupulosa al consentimiento informado. Las cuestiones de bioética planteadas por las pruebas genéticas para los cambios en las células somáticas, como las pruebas que se realizan frecuentemente en el diagnóstico del cáncer y estratificación del riesgo, no son tan diferentes de los temas planteados con cualquier otra prueba de laboratorio o radiológica.

En algunos casos, los servicios de consulta ética pueden ser útiles para la resolución de dilemas bioéticos, aunque los datos actuales indican que estos servicios de consulta se utilizan principalmente para los problemas que aparecen en casos individuales y no se emplean para problemas más relacionados con la política institucional.

Bibliografía de grado A

A1. Stacey D, Légaré F, Bennett CL, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD001431.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

3

CUIDADOS A LOS PACIENTES TERMINALES Y A SUS FAMILIAS

ROBERT ARNOLD

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En 2030, el 20% de la población estadounidense será mayor de 65 años y las personas mayores de 85 constituyen el segmento de población que más rápido crece. Debido a los éxitos conseguidos en salud pública y en medicina, muchas de estas personas vivirán los últimos años de sus vidas con enfermedades crónicas como cirrosis, enfermedad renal terminal, insuficiencia cardíaca y demencia. Incluso el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y muchos tipos de cáncer, antes considerados terminales, se han convertido en enfermedades crónicas.

La carga asociada a estas enfermedades y sus tratamientos es elevada. Los pacientes con enfermedades crónicas presentan múltiples síntomas físicos y psicológicos que deterioran su calidad de vida. Las presiones económicas asociadas a la asistencia médica afectan negativamente al estado socioeconómico de los pacientes y causan estrés familiar, especialmente en los cuidadores, que emplean 20 h semanales o más en ayudar a sus seres queridos.

Los cuidados paliativos, desarrollados para reducir la carga asociada a la enfermedad crónica, ponen el acento en la asistencia centrada en el paciente y su familia que optimice la calidad de vida anticipando, previniendo y tratando el sufrimiento. Los cuidados paliativos, en todo el conjunto de las enfermedades crónicas, se ocupan de las necesidades físicas, intelectuales, emocionales, sociales y espirituales del paciente, facilitando al mismo tiempo su autonomía, el acceso a la información y su elección. Los cuidados y servicios paliativos, coordinados por un equipo interdisciplinar, están disponibles junto con la asistencia curativa y prolongadora de la vida o independientemente de esta. Los profesionales sanitarios de cuidados paliativos y no paliativos deberían colaborar y comunicarse sobre las necesidades asistenciales, centrándose en la tranquilidad y dignidad a lo largo de toda la enfermedad, durante el proceso de la muerte y después del fallecimiento.

Cinco puntos merecen especial atención. En primer lugar, los cuidados paliativos pueden ofrecerse en cualquier momento durante el curso de una enfermedad y con frecuencia se realizan al mismo tiempo que el tratamiento enfocado a la enfermedad, destinado a prolongar la vida. Esperar a que un paciente se esté muriendo para proporcionar cuidados paliativos es un grave error. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes ancianos con enfermedades crónicas incurables, que podrían beneficiarse de los cuidados paliativos, se encuentran en sus últimos 10 años de vida, pero

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

no consideran que se estén muriendo. Para que los cuidados paliativos tengan un impacto positivo en la vida de los pacientes, deben proporcionarse al inicio de la enfermedad, conjuntamente con otros tratamientos.[A1] En segundo lugar, la predicción es una ciencia inexacta. Aunque muchos cánceres siguen una trayectoria predecible en los últimos 3-6 meses de vida, para la mayoría de las enfermedades los médicos casi nunca son capaces de predecir con precisión si a un paciente le quedan menos de 6 meses[1] (e-fig. 3-1). En tercer lugar, los cuidados paliativos se centran principalmente en la carga que supone la enfermedad en lugar de tratar la enfermedad misma. Dado que esta carga puede ser física, psicológica, espiritual o social, unos buenos cuidados paliativos requieren un enfoque multidisciplinar. En cuarto lugar, los cuidados paliativos consideran a la unidad familiar como el foco central de atención. Deben elaborarse planes de tratamiento tanto para el paciente como para la familia. En quinto lugar, los cuidados paliativos reconocen que los tratamientos médicos no son siempre exitosos y que los pacientes mueren. En algún momento de la enfermedad de un paciente los tratamientos pueden causar más carga que beneficio. Los cuidados paliativos reconocen esta realidad y comienzan con una discusión sobre los objetivos del paciente y con el desarrollo de un plan terapéutico individualizado.

Muchos pacientes confunden los cuidados paliativos con un hospicio *(hospice)* –una confusión comprensible, dado que los hospicios encarnan la filosofía de los cuidados paliativos–. Ambos son, sin embargo, diferentes. En EE. UU., el programa llamado *hospice* proporciona cuidados paliativos, principalmente en el hogar, para los pacientes que tienen una esperanza de vida de 6 meses o menos y que están dispuestos a renunciar a tratamientos que prolonguen la vida. Sin embargo, el requisito de que la expectativa de vida de los pacientes no tiene que superar 6 meses limita la disponibilidad de esta institución, al igual que el requisito de que los pacientes suspendan tratamientos caros y potencialmente prolongadores de la vida. Además, como los médicos no suelen estar dispuestos a interrumpir estos tratamientos hasta etapas muy tardías de la enfermedad, tampoco lo está la mayoría de los pacientes.

Los cuidados paliativos son a la vez una subespecialidad y un área de la buena medicina interna.[2] Por la necesidad de los cuidados paliativos, todos los clínicos deben ser capaces de prestar asistencia paliativa básica, y ciertas subespecialidades como oncología precisan un dominio especial.

ÁMBITOS DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS

Los cuidados paliativos son una disciplina holística que abarca los aspectos físico, psicológico, espiritual, existencial, social y ético. Cuando se atiende a pacientes con enfermedades crónicas que limitan su vida, unos buenos cuidados paliativos requieren abordar las siguientes preguntas.

¿Está el paciente físicamente cómodo?

En muchas enfermedades crónicas, los pacientes presentan un gran número de síntomas físicos inadecuadamente tratados (tabla 3-1). Las razones son multifactoriales y van desde una educación médica insuficiente y creencias sociales sobre la inevitabilidad del sufrimiento en las enfermedades crónicas hasta las dudas de la población acerca de los opiáceos y la ausencia de tratamientos basados en la evidencia para pacientes sin cáncer.

El primer paso para mejorar el manejo de los síntomas es una evaluación exhaustiva. Las herramientas estandarizadas como el Brief Pain Inventory (fig. 3-1) miden tanto los síntomas de los pacientes como la repercusión de estos en sus vidas. El uso de herramientas estandarizadas va a permitir a los médicos identificar los síntomas pasados por alto y, en consecuencia, mejorar la satisfacción del paciente y de la familia.

La evidencia para el tratamiento de los síntomas de la etapa terminal de la enfermedad sigue mejorando. El uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos y de opioides[A2] puede ser muy efectivo en el manejo del dolor en más del 75% de los pacientes con cáncer. Avances como las bombas intratecales y los bloqueos neurolíticos son útiles en el 25% restante (cap. 30). El uso de oxígeno no resulta útil para la disnea refractaria a no ser que se constate hipoxia,[A3] mientras que los fármacos antidepresivos a menudo son de utilidad[A4] (cap. 397).

¿Sufre psicológicamente el paciente?

Los pacientes pueden estar cómodos físicamente pero sufrir. Los síntomas psicológicos y los síndromes como la depresión, el delirio y la ansiedad son comunes en los pacientes con vida limitada o enfermedad crónica. Puede ser difícil determinar si el aumento de morbilidad y de mortalidad está causado por los efectos físicos de la enfermedad o por los efectos psicológicos de la depresión y la ansiedad en la energía, el apetito o el sueño. Se ha demostrado que las preguntas de cribado centradas en el estado de ánimo (p. ej., «¿Se ha sentido triste, deprimido y desesperado la mayor parte del tiempo en las últimas 2 semanas?») y en la anhedonia (p. ej., «¿Ha encontrado algún motivo de placer o alegría en las últimas 2 semanas?») son útiles para el diagnóstico de la depresión en esta población. Cada vez más datos muestran que el tratamiento de la depresión en las enfermedades crónicas es posible y mejora la morbilidad y mortalidad.[A4-A6]

Para los pacientes y familias que se enfrentan a la mortalidad, las preocupaciones existenciales y espirituales son frecuentes. Las enfermedades progresivas a menudo plantean cuestiones sobre el amor, el legado, la pérdida y el significado. El papel del médico no consiste en responder a estas preguntas u ofrecer garantías, sino en entender las preocupaciones del paciente y la familia, cómo están enfrentando la situación y qué recursos podrían ayudarles. La espiritualidad es a menudo una fuente de confort y los médicos pueden valorar las creencias del paciente mediante una herramienta sencilla como es la FICA Spiritual Assessment Tool (tabla 3-2). Una simple pregunta, como «¿Está usted en paz?», podría identificar a los pacientes que están en una difícil situación espiritual y facilitar una visita de los capellanes del hospital.

¿Sufre la familia?

Las familias, definidas globalmente como aquellas personas que más se preocupan por el paciente, son una importante fuente de apoyo para la mayoría de los pacientes. Las familias proporcionan una atención informal, a menudo a expensas de su propia salud física, económica y psicológica. Unos buenos cuidados paliativos requieren una comprensión de cómo la familia está haciendo frente a la situación y una búsqueda de maneras de proporcionar a los miembros de la familia los recursos sociales o clínicos que necesiten para mejorar su bienestar. Las intervenciones integrales e individualizadas pueden reducir las cargas de los cuidadores, aunque los beneficios absolutos sean relativamente pequeños.

Debido a que con frecuencia los pacientes mueren en los servicios de cuidados paliativos, este equipo de profesionales debe abordar el duelo y el sufrimiento de la familia después del fallecimiento. Una buena comunicación y folletos informativos en las unidades de cuidados intensivos pueden reducir los problemas psicológicos de los familiares después del deceso.[A7] Una carta de condolencia o una llamada de seguimiento a los familiares después de la muerte del paciente es un gesto de respeto y ofrece la oportunidad de aclarar preguntas acerca de los cuidados del paciente. Algunos miembros de la familia sufren un duelo complicado –recientemente descrito como síndrome asociado con la separación y el estrés traumático, con síntomas persistentes durante más de 6 meses–. Los médicos de atención primaria, que mantienen una relación constante con la persona amada, y los *hospices,* que proporcionan servicios de duelo 1 año después de la muerte del paciente, tienen la oportunidad de valorar si los síntomas de duelo persisten o empeoran.

¿Concuerdan los cuidados del paciente con sus deseos?

La condición sine qua non de los cuidados paliativos es garantizar que el tratamiento se corresponda con los valores del paciente. En una cohorte europea de pacientes ancianos, la mayoría prefería la longevidad a la calidad de vida, y la mitad quería ser reanimado en caso necesario.[3] Sin embargo, una gran proporción de pacientes ancianos seriamente enfermos no están obsesionados con vivir el mayor tiempo posible. Sin embargo, desean mantener un sentimiento de control, aliviar sus síntomas, mejorar su calidad de vida, evitar ser una carga para sus familias y tener una relación más estrecha con sus seres queridos.

Garantizar que el tratamiento sea coherente con los objetivos del paciente requiere buenas habilidades para comunicarse (tabla 3-3). Los enfoques para dar malas noticias, discutir los objetivos de la atención y hablar del tratamiento de soporte vital, tienen estructuras similares (tabla 3-4). Primero, el paciente necesita comprender los hechos básicos sobre el diagnóstico, los posibles tratamientos y el pronóstico. La habilidad para la comunicación que permite a los médicos transmitir la información se llama *Pregunta-Habla-Pregunta:* se explora lo que el paciente sabe o quiere saber; se explican y contestan preguntas, y, a continuación, se proporciona una oportunidad para que el paciente pueda preguntar más. En el hospital, donde la discontinuidad de la atención y los malentendidos son frecuentes, es importante determinar lo que sabe el paciente antes de proporcionar información a fin de mantener una buena coordinación entre todos. Cuando se tiene que dar malas noticias, conociendo lo que sabe el paciente, el médico puede anticipar la reacción del paciente. Por último, el grado de información suministrada debe ajustarse a las preferencias del paciente. Aunque la mayoría de los pacientes quiere saber todo sobre su enfermedad, una minoría no lo desea. La única manera para determinar lo que el paciente quiere saber es preguntando.

Cuando se da información a los pacientes, es importante ofrecer pequeños fragmentos de información, no usar la terminología médica y comprobar la comprensión del paciente.[4] Dar información es como ajustar la dosis de un fármaco: uno da información, comprueba la comprensión y luego proporciona más información de acuerdo a lo que ha oído el paciente.

Una vez comprobado que el médico y el paciente tienen una comprensión compartida de los datos médicos, el médico debe entablar una conversación abierta sobre los objetivos del paciente a medida que la enfermedad progresa. Esta estrategia requiere preguntar al paciente acerca de sus esperanzas y temores. Uno podría preguntarse: «¿Qué hace que te valga la pena vivir?», «Si tu tiempo es limitado, ¿cuáles son las cosas que más te importa realizar?», «¿Cuáles son tus mayores temores o inquietudes?» o «¿Qué considerarías como un destino peor que la muerte?». El médico puede utilizar la comprensión de estos objetivos para ofrecer recomendaciones

booksmedicos.org

TABLA 3-1 ENFOQUES PARA EL MANEJO DE LOS SÍNTOMAS FÍSICOS Y PSICOLÓGICOS

SÍNTOMA	VALORACIÓN	TRATAMIENTO
Dolor	¿Qué gravedad presenta el síntoma (según la valoración con el uso de instrumentos validados) y cómo interfiere en la vida del paciente? ¿Cuál es la etiología del dolor? ¿El dolor es neuropático o somático? ¿Qué tratamiento ha recibido el paciente hasta ahora (calcular la equivalencia de la dosis analgésica de los días previos)?	Prescripción de fármacos para administrar de manera regular y permanente si el dolor es frecuente Para dolor leve: uso de paracetamol o un antiinflamatorio no esteroideo (v. tabla 30-3) Para dolor moderado: dosificar opioides de acción corta (v. tabla 30-4) Para dolor intenso: dosificar rápidamente opioides de acción corta hasta que mejore el dolor o aparezcan efectos adversos; una vez controlado el dolor, comenzar a administrar opioides de acción prolongada Dosis de rescate: prescribir opioides de liberación inmediata –10% de la dosis total de opioide de 24 h, cada hora (vía oral) o cada 30 min (vía parenteral) si es necesario– Analgésicos concomitantes (p. ej., corticoesteroides, anticonvulsivos, antidepresivos tricíclicos y bisfosfonatos) deben administrarse cuando sea necesario (sobre todo para el dolor neuropático) Considerar medicinas alternativas y tratamientos intervencionistas para el dolor
Estreñimiento	¿Toma el paciente opioides? ¿Presenta el paciente una impactación fecal?	Administrar laxantes en todos los pacientes en tratamiento con opioides Si no son efectivos, añadir fármacos de varias clases (p. ej., estimulantes, laxantes osmóticos y enemas) Administrar metilnaltrexona si continúa el estreñimiento
Dificultad respiratoria	Pida al paciente que valore la gravedad de la dificultad respiratoria ¿Presenta el síntoma causas reversibles?	Administrar oxígeno para tratar la disnea inducida por hipoxia, pero *no* si el paciente no está hipóxico Los opioides alivian la disnea sin reducciones cuantificables de la frecuencia respiratoria o de la saturación de oxígeno; las dosis efectivas suelen ser menores que las empleadas para tratar el dolor. Los opioides en aerosol no son efectivos Los ventiladores o el aire fresco pueden ser efectivos a través de una rama del nervio trigémino Considerar ansiolíticos (p. ej., bajas dosis de benzodiacepinas) y emplear terapias de masaje, relajación y tranquilizar y distraer al paciente
Astenia	¿Está el paciente demasiado cansado para realizar las tareas de la vida diaria? ¿La astenia es secundaria a depresión? ¿El síntoma está causado por la evolución de una enfermedad o es secundario a causas reversibles?	Proporcionar educación cognitiva sobre la conservación de la energía Tratar adecuadamente las enfermedades subyacentes
Náuseas	¿Qué mecanismo causa el síntoma (p. ej., estimulación de la zona gatillo del quimiorreceptor, estimulación gástrica, retraso del vaciamiento gástrico o síndrome del «estómago aplastado», obstrucción intestinal, procesos intracraneales, o vértigo vestibular)? ¿Está el paciente estreñido?	Tratar la causa subyacente (cap. 132) Si persiste, administrar antieméticos durante todo el día Pueden ser necesarios varios agentes o mecanismos dirigidos a distintos receptores
Anorexia y caquexia	¿Está el síntoma causado por la evolución de una enfermedad o es secundario a otros síntomas (p. ej., náuseas y estreñimiento) que pueden ser tratados? ¿Está el paciente alterado por el síntoma o la familia preocupada por lo que significa no comer?	Un nutricionista puede resultar útil para recomendar comidas que puedan ser más apetecibles (cap. 213) Proporcionar asesoramiento sobre las implicaciones pronósticas de la anorexia (cap. 219)
Delirio	¿La confusión es aguda, de horas o días de evolución? ¿Tiene el paciente oscilaciones en el nivel de conciencia? ¿Existen alteraciones de la conducta marcadas por una menor claridad en la conciencia del paciente de su entorno, por ejemplo, un problema de atención? ¿Presenta el paciente desorganización del pensamiento? ¿Presenta el paciente alteraciones del nivel de conciencia, ya sea agitación o somnolencia? ¿Existe una causa reversible del delirio *(delirium)*? **D:** Fármacos *(**d**rugs)* (opioides, anticolinérgicos, sedantes, benzodiacepinas, esteroides, quimioterapias e inmunoterapias, algunos antibióticos) **E:** Ojos *(**e**yes)* y oídos *(**e**ars)* (disminución de la agudeza visual y auditiva, aislamiento) **L:** Flujos bajos *(**l**ow)* (hipoxia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, shock) **I:** **I**nfecciones **R:** **R**etención (orina/heces), contenciones *(**r**estraints)* **I:** **I**ntracraneal (metástasis del sistema nervioso central, convulsiones, subdural, accidente cerebrovascular, encefalopatía hipertensiva) **U:** Deshidratación *(**u**nderhydration)*, desnutrición *(**u**ndernutrition)*, falta de sueño *(**u**ndersleep)* **M:** Alteraciones **m**etabólicas (sodio, glucosa, tiroides, hígado, deficiencia en vitamina B_{12}, folatos, niacina y tiamina) y tóxicas (plomo, manganeso, mercurio, alcohol)	Identificar las causas subyacentes y tratar los síntomas (cap. 28) Se recomiendan terapias conductuales, incluido el evitar un exceso de estimulación, reorientación frecuente y tranquilidad Solicitar la presencia de los cuidadores para explicarles el delirio Administrar haloperidol, risperidona u olanzapina
Depresión	¿Se ha sentido triste, deprimido o desesperado la mayor parte del tiempo durante las últimas 2 semanas? ¿Tiene la impresión de no haber tenido placer ni alegría en las últimas 2 semanas? (Los síntomas somáticos no son indicadores fiables de la depresión en este grupo de población)	Se recomienda psicoterapia de soporte, manejo cognitivo, técnicas conductuales, terapias farmacológicas (v. tabla 397-5), o una combinación de todas ellas; administrar psicoestimulantes para el tratamiento rápido de los síntomas (en días) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que pueden requerir de 3 a 4 semanas para demostrar su efecto; los antidepresivos tricíclicos están relativamente contraindicados debido a sus efectos adversos
Ansiedad (también aplicable a los miembros de la familia)	¿Presenta el paciente inquietud, agitación, insomnio, hiperventilación, taquicardia o preocupación excesiva? ¿Está el paciente deprimido? ¿Existe algún problema espiritual o existencial subyacente a la ansiedad?	Recomendar asesoramiento de apoyo y considerar la prescripción de benzodiacepinas
Sufrimiento espiritual	¿Se siente en paz?	Pregunte si precisa ayuda espiritual

Modificado de Morrison RS, Meier DE. Palliative care. *N Engl J Med*. 2004;350:2582-2590.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

acerca de qué tratamientos proporcionar y qué tratamientos no serían útiles. Como resultado, los cuidados paliativos tempranos pueden mejorar la calidad de vida y el estado de ánimo del paciente, incluso su supervivencia.

Para los médicos resulta muy difícil hablar del pronóstico por dos razones: primero, es difícil pronosticar el futuro con precisión; y segundo, temen que esta información «quite la esperanza a los pacientes». Por tanto, a menudo evitan hablar a los pacientes sobre estas cuestiones a menos que lo pregunten específicamente. Aunque algunos pacientes no quieren escuchar información sobre el pronóstico, a otros muchos esta información les ayuda a planificar sus vidas. Los pacientes a quienes se les comunica que su enfermedad es habitualmente terminal tienen más posibilidades de pasar períodos más prolongados en hospicios y evitar tecnología agresiva al final de la vida, sin consecuencias psicológicas adversas. Además, sus familias tienen por lo general menos problemas psicológicos después del fallecimiento.

Dado que no se puede adivinar la cantidad de información que debe proporcionar, un médico puede iniciar estas conversaciones preguntando: «¿Es usted el tipo de persona que quiere saber lo que podría suceder en el futuro con su enfermedad o prefiere ir viendo día a día?». Si el paciente prefiere lo segundo, el médico puede seguir preguntando si hay alguien con quien él o ella pueda hablar sobre el pronóstico. Segundo, antes de dar información sobre el pronóstico, resulta útil preguntar acerca de las preocupaciones del paciente con el objetivo de proporcionar información de la manera más apropiada. Por último, cuando se habla del pronóstico es bueno reconocer la incertidumbre: «La evolución de este tipo de cáncer puede ser muy impredecible, y los médicos no tienen una bola de cristal. Creo que usted debe ser consciente de la posibilidad de que su salud pueda deteriorarse rápidamente y hacer planes en consecuencia. Probablemente estemos hablando de semanas a meses, aunque algunos pacientes

ID# DE ESTUDIO _____ ID# DE HOSPITAL _____

NO ESCRIBA SOBRE ESTA LÍNEA

Brief Pain Inventory (forma abreviada)

Fecha: ___/___/___ Hora: ____

Nombre: _____ (Apellido) _____ (Inicial) _____ (Nombre)

1. A lo largo de nuestras vidas, la mayoría de nosotros ha tenido de vez en cuando dolor (dolores de cabeza leves, esguinces y dolores de muelas). ¿Tiene otro tipo de dolor diariamente en la actualidad?

1. Sí 2. No

2. Marque en el dibujo las zonas donde siente dolor. Ponga una X en la zona donde más duele.

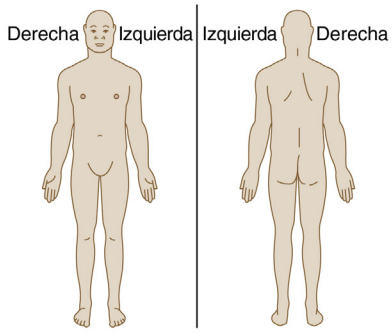

3. Por favor, clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describe su dolor en su momento más intenso en las últimas 24 h.

0 Sin dolor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El peor dolor que pueda imaginar

4. Por favor, clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describe su dolor en su momento menos intenso en las últimas 24 h.

0 Sin dolor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El peor dolor que pueda imaginar

5. Por favor, clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describe su dolor en promedio.

0 Sin dolor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El peor dolor que pueda imaginar

6. Por favor, clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que indica la intensidad de dolor que tiene en este momento.

0 Sin dolor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El peor dolor que pueda imaginar

FIGURA 3-1. Brief Pain Inventory (forma abreviada). (Copyright 1991. Charles S. Cleeland, PhD, Pain Research Group. Todos los derechos reservados.)

booksmedicos.org

7. ¿Qué tratamientos ha recibido para su dolor?

8. En las últimas 24 h, ¿cuánta mejoría le ha proporcionado el tratamiento para el dolor? Por favor, rodee con un círculo el porcentaje que mejor indique la mejoría percibida.

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Sin dolor										Mejoría total

9. Rodee el número que describe cómo, en las últimas 24 h, el dolor ha interferido en su:

A. Actividad general

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

B. Humor

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

C. Capacidad para andar

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

D. Trabajo habitual (incluye los trabajos dentro y fuera de casa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

E. Relaciones interpersonales

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

F. Sueño

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

G. Disfrute de la vida

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

FIGURA 3-1. *(Cont.)*

evolucionan mejor que otros. Con el tiempo, la evolución puede ser más evidente, y si usted lo desea, puedo ser un poco más preciso acerca de aquello a lo que nos enfrentamos».

El médico debe hablar de estas cuestiones con empatía. Las conversaciones en cuidados paliativos tratan tanto las emociones como los hechos.[5] Hablar de la progresión de la enfermedad o de la muerte puede suscitar emociones negativas como ansiedad, tristeza o frustración. Estas emociones disminuyen la calidad de vida del paciente e interfieren en su capacidad para escuchar información objetiva. Las respuestas empáticas fortalecen la relación médico-paciente, aumentan la satisfacción del paciente y hacen que el paciente se sienta más a gusto para revelar sus problemas. El primer paso es reconocer cuándo el paciente expresa sus emociones. Una vez que el médico reconoce la emoción expresada, él o ella puede responder con empatía.

Para los médicos también es muy importante reconocer sus propias reacciones emocionales en estas conversaciones. Las reacciones emocionales del médico maquillan las impresiones sobre el pronóstico del paciente, hacen más difícil escuchar adecuadamente al paciente y pueden influir en el médico llevándolo a especular sobre las malas noticias. El médico debe tomar conciencia de sus propias reacciones emocionales para asegurarse de que la conversación se centra en el paciente, en lugar de en las necesidades del profesional sanitario.

Además de una buena habilidad para comunicar, los cuidados paliativos requieren un conocimiento básico de la ética médica y de la ley. Por ejemplo, los pacientes tienen el derecho moral y legal de rechazar cualquier tratamiento, incluso si este rechazo provoca la muerte. No existe diferencia legal entre no poner y retirar el tratamiento de soporte vital. Cuando el médico se enfrenta con áreas de ambigüedad, debe saber cómo realizar una consulta ética o de cuidados paliativos.

En los últimos 10 años, ha existido un impulso social para alentar a los pacientes a nombrar representantes para las cuestiones de salud y crear documentos sobre la utilización de cuidados médicos avanzados, caracterizados por el uso de testamentos vitales. Estos documentos están diseñados para proteger a los pacientes contra tratamientos no deseados y para garantizar que se cumplan sus deseos cuando se estén muriendo.[6] Lamentablemente, hay pocos datos empíricos que demuestren que estos documentos realmente cambian la práctica. Aun así, las conversaciones al respecto con profesionales de la salud y familiares generalmente provocan debates acerca de los cuidados al final de la vida y pueden ayudar a las familias que se enfrentan a situaciones difíciles a saber que están respetando los deseos de su ser querido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 3-2 FICA SPIRITUAL ASSESSMENT TOOL

F: ¿Cuál es su **fe**/religión? ¿Se considera a sí mismo como una persona religiosa o espiritual? ¿Qué cree usted que da sentido/importancia a la vida?

I: Importancia e **influencia** de la fe. ¿Es importante para usted su fe/religión? ¿De qué manera influyen sus creencias en su autocuidado? ¿Cuáles son sus esperanzas más importantes? ¿Qué papel juegan sus creencias en la recuperación de su salud? ¿Qué es lo que hace que su vida valga más la pena? ¿Cómo podría esto afectar a su enfermedad?

C: ¿Forma usted parte de una **comunidad** religiosa o espiritual? ¿Le sirve a usted de apoyo y cómo? ¿Existe una persona a la que realmente quiera o que sea muy importante para usted? ¿Cómo está llevando su familia su enfermedad? ¿Cuáles son sus reacciones/expectativas?

A: ¿Cómo le gustaría que en su atención médica se **abordaran** estas cuestiones? ¿Qué podría dejarse sin hacer si fuese a morir hoy? Dada la gravedad o cronicidad de su enfermedad, ¿qué es lo más importante que desea conseguir? ¿Quiere que hable con alguien acerca de asuntos religiosos/espirituales?

Tomado de Puchalski C, Romer A. Taking a spiritual history. *J Palliat Med*. 2000;3:129-137.

TABLA 3-3 HABILIDADES BÁSICAS DE COMUNICACIÓN

HABILIDAD RECOMENDADA	EJEMPLO
A. IDENTIFICAR PROBLEMAS Y RECONOCER LAS SEÑALES	
Identificar problemas	
Preguntas abiertas	«¿Hay algo de lo que quisiera hablar conmigo hoy?»
Escucha activa	Permitir hablar al paciente sin interrumpirlo; permitir pausas para alentarle a hablar
Reconocer señales	
Preocupaciones informativas	Paciente: «No estoy seguro de las opciones terapéuticas»
Preocupaciones emocionales	Paciente: «Esto me preocupa»
B. RESPONDER A LAS PREOCUPACIONES INFORMATIVAS	
«Pregunta-habla-pregunta»	Tema: comunicar información sobre el estado del cáncer
Pregunta	«¿Alguno de los otros médicos le ha hablado sobre el estadio en el que se encuentra el cáncer?»
Habla	«Es correcto, es un cáncer en estadio IV, llamado también cáncer metastásico… »
Pregunta	«¿Tiene alguna pregunta en relación con la estadificación?»
C. RESPONDER A LAS PREOCUPACIONES EMOCIONALES	
Empatía no verbal: S-O-L-E-R	
S	Colocarse *(**s**quarely)* de cara al paciente
O	Adoptar una postura corporal abierta *(**o**pen)*
L	Inclinarse *(**l**ean)* hacia el paciente
E	Mantener contacto visual *(**e**ye)*
R	Mantener una postura corporal **r**elajada
Empatía verbal: N-U-R-S-E	
N	Ponga **n**ombre a la emoción: «Parece preocupado»
U	Comprenda *(**u**nderstand)* la emoción: «Comprendo porqué esto le preocupa»
R	**R**espete la emoción: «Ha demostrado mucha fuerza»
S	Apoye *(**s**upport)* al paciente: «Quiero que sepa que seguiré siendo su médico tanto si recibe quimioterapia como si no»
E	**E**xplore la emoción: «Dígame más sobre lo que le preocupa»

Tomado de Back AL, Arnold RM, Tulsky JA. *Discussing Prognosis*. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2008.

¿Va a fallecer el paciente donde desea?

La mayoría de los pacientes quieren morir en su casa. Lamentablemente, la mayoría lo hace en instituciones –ya sean hospitales o residencias–. Los molestos traslados reducen la calidad en la asistencia al final de la vida. Unos buenos cuidados paliativos requieren un sistema regular de comunicación para evitar errores de transición. Es fundamental el papel de un trabajador social que conozca los recursos de la comunidad en el desarrollo de un plan de actuación encaminados a respetar los objetivos del paciente.

TABLA 3-4 PLANTEAMIENTO DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS

APROXIMACIÓN GENERAL

- Piense lo que va a decir. Cree el entorno apropiado, permita el tiempo necesario y determine quién más debería estar presente
- Escuche con atención. Esté preparado para emociones intensas, responda con empatía, anime a que describan sus sentimientos y deje tiempo para estar en silencio y para responder

ESTABLECIMIENTO DE LOS OBJETIVOS DE LA ASISTENCIA MÉDICA

- Determine qué es lo que sabe el paciente. Aclare incertidumbres y errores
- Averigüe qué espera lograr el paciente, así como sus temores y preocupaciones
- Vuelva a decir los objetivos al paciente para asegurarse de que son escuchados
- Plantee tratamientos que cumplan esos objetivos y aclare lo que no va a hacerse porque no ayudará a alcanzar los objetivos. Céntrese en los objetivos que considera alcanzables. Planifique el seguimiento, las revisiones y el replanteamiento del plan, en caso necesario

COMUNICACIÓN DE MALAS NOTICIAS

- Determine lo que el paciente sabe, desea saber y es capaz de entender
- Comparta la información, teniendo en cuenta que las personas manejamos la información de distintas formas
- Evite tecnicismos, haga pausas frecuentes, compruebe que lo están entendiendo y utilice el silencio
- Detecte y respalde la reacción emocional del paciente
- Valore la seguridad del paciente
- Acuerde un plan que contenga fuentes potenciales de apoyo

RETIRADA DE TRATAMIENTOS

- Plantee el contexto de la conversación actual y qué ha cambiado para precipitarla
- Revise los objetivos terapéuticos previos y reevalúe sus ventajas
- Plantee tratamientos alternativos basados en los nuevos objetivos
- Constate un plan para renunciar al tratamiento y compártalo con el paciente, su familia y el equipo sanitario

Adaptado de Morrison RS, Meier DE. Clinical practice. Palliative care. *N Engl J Med*. 2004;350:2582-2590.

Los programas de tipo *hospice* son una vía importante para permitir a los pacientes morir en sus casas. En EE. UU., el *hospice* es un programa regulado por el gobierno específico para los cuidados terminales, disponible en Medicare desde 1982 y adoptado posteriormente por Medicaid y otros muchos seguros médicos. Los cuidados se suelen ofrecer generalmente en casa, en una residencia o en unidades especializadas de cuidados intensivos y son impartidos por un equipo multidisciplinar que incluye un médico, una enfermera, un asistente social, un sacerdote, voluntarios, un coordinador de duelo y ayudantes de salud a domicilio, los cuales colaboran con el médico de atención primaria, el paciente y la familia. Se ofrecen servicios de duelo a la familia durante 1 año tras el fallecimiento del paciente.

Los *hospices* cobran una tarifa diaria y están obligados a cubrir todos los gastos relacionados con la enfermedad terminal del paciente. Debido a esto y a que su objetivo consiste en ofrecer confort en lugar de prolongar la vida, muchos no cubren los tratamientos costosos como agentes inotrópicos en la insuficiencia cardíaca o quimioterapia en el cáncer, incluso si tienen un efecto paliativo. Este puede ser uno de los motivos por los que los médicos dudan a la hora de remitir pacientes hasta muy tarde en el curso de la enfermedad y, tanto los pacientes como las familias, equiparan la inclusión en este programa con la inminencia del fallecimiento. Muchas de estas instituciones están experimentando con distintos modelos de servicios en un intento de inscribir a pacientes más pronto en el curso de su enfermedad e incrementar el acceso a sus servicios.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:733-742.

A2. Michna E, Cheng WY, Korves C, et al. Systematic literature review and meta-analysis of the efficacy and safety of prescription opioids, including abuse-deterrent formulations, in non-cancer pain management. *Pain Med*. 2014;15:79-92.

A3. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:784-793.

A4. Laoutidis ZG, Mathiak K. Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2013;13:140.

A5. Gallo JJ, Morales KH, Bogner HR, et al. Long term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. *BMJ*. 2013;346:f2570.

A6. Jiang W, Krishnan R, Kuchibhatla M, et al. Characteristics of depression remission and its relation with cardiovascular outcome among patients with chronic heart failure (from the SADHART-CHF Study). *Am J Cardiol*. 2011;107:545-551.

A7. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med*. 2007;356:469-478.

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

4

MEDICINA Y CONTEXTO CULTURAL

VICTORIA M. TAYLOR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El censo de EE. UU. de 2010 incluía cerca de 39 millones de personas de raza negra o afroamericanos (13% de la población), casi 15 millones de estadounidenses asiáticos (5%), aproximadamente 3 millones de estadounidenses indios y nativos de Alaska, y más de 500.000 nativos hawaianos y de otras islas del Pacífico. También contenía más de 50 millones de personas de origen hispano o latino (16% de la población). Cerca de 40 millones de estadounidenses (13% de la población) habían nacido en el extranjero. En EE. UU., 1 de cada 2 inmigrantes tiene un conocimiento limitado del idioma inglés (es decir, no hablan inglés muy bien o con fluidez) y 1 de cada 10 no habla nada de inglés (fig. 4-1).

En las dos últimas décadas, un gran volumen de bibliografía ha documentado la presencia de diferencias notables en el estado de salud. Aunque parte de esas diferencias dependen de la posición socioeconómica, muchas están basadas en la raza, el grupo étnico y otras características. Los hombres negros tienen una incidencia de cáncer de próstata ajustada según la edad significativamente mayor que los hombres blancos (236 por cada 100.000 frente a 147 por cada 100.000). Los indios estadounidenses/nativos de Alaska presentan el doble de posibilidades de padecer diabetes que los blancos no latinos de una edad similar. Más de la mitad de los estadounidenses que conviven con la hepatitis B crónica son asiáticos o nativos de islas del Pacífico. Las personas lesbianas, gais, bisexuales y transexuales presentan tasas más altas de comportamientos suicidas que los individuos heterosexuales. Un objetivo fundamental del Healthy People 2020 es eliminar las diferencias de salud respecto a enfermedades prevenibles y tratables como cáncer, diabetes e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

La cultura puede definirse como sistema compartido de valores, creencias y patrones de comportamiento, y no queda definida simplemente por la raza y el grupo étnico. La cultura también está conformada por factores tales como país y región de origen, aculturación, idioma, religión y orientación sexual. Por ejemplo, la población negra del noreste de EE. UU. incluye personas que se trasladaron de los estados del sur hace décadas, así como inmigrantes recientes de Etiopía. Como la población de EE. UU. es cada vez más diversa y siguen documentándose grandes diferencias en el estado de salud, la consideración del contexto cultural de la medicina se está convirtiendo en una prioridad nacional.

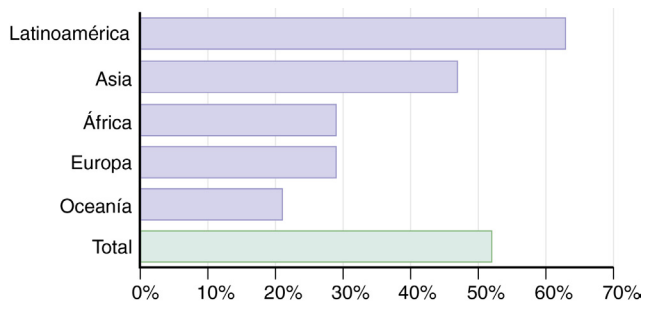

FIGURA 4-1. Proporción de inmigrantes de 5 años o más con conocimiento limitado del idioma inglés según la región de origen. (Tomado de Grieco EM, Acosta YD, de la Cruz P, et al. The foreign-born population in the United States: 2010. Washington DC: U.S. Department of Commerce; 2012.)

DIFERENCIAS EN EL ACCESO Y LA CALIDAD DE LA ASISTENCIA SANITARIA

Los componentes del acceso a la asistencia sanitaria incluyen la capacidad de llegar al sistema sanitario, así como lograr la asistencia correcta una vez dentro del sistema. La disponibilidad de profesionales sanitarios que satisfagan las necesidades de un paciente individual es otro componente clave del acceso a la asistencia. La asistencia de calidad está basada en datos científicos (es decir, es eficaz), evita daños a los pacientes (es decir, es segura), minimiza demoras peligrosas (es decir, es oportuna), responde a las necesidades del paciente individual (es decir, está centrada en el paciente), promueve la comunicación entre profesionales (es decir, es coordinada), no cambia por características personales (es decir, es equitativa) y evita el derroche (es decir, es eficiente).

Acceso a la asistencia sanitaria

Los grupos minoritarios raciales y étnicos, especialmente los inmigrantes, tienen desproporcionadamente más problemas de acceso a la asistencia sanitaria. Antes de la entrada en vigor de la Affordable Care Act, las proporciones de latinos y estadounidenses nativos/nativos de Alaska que carecían de seguros de salud eran más del doble de la cifra correspondiente a blancos no latinos, y menos de dos terceras partes de los estadounidenses con conocimiento limitado del idioma inglés estaban asegurados. Cerca de 1 de cada 3 adultos estadounidenses coreanos y vietnamitas no disponía regularmente de asistencia médica, en comparación con aproximadamente 1 de cada 10 adultos blancos no latinos.

Es mucho menos probable que negros y latinos accedan a médicos de su propia raza y grupo étnico, comparado con blancos y asiáticos. Esta desproporción es importante porque la concordancia de raza entre médicos y pacientes puede mejorar los procesos asistenciales. Por ejemplo, los pacientes con médicos de su misma raza tienen más probabilidades de utilizar los servicios sanitarios que necesitan, es menos probable que pospongan o demoren la búsqueda de asistencia y están más satisfechos con la atención recibida que los pacientes en relaciones con distinta raza. Sin embargo, no está tan claro si estas diferencias se traducen en resultados de salud distintos.[1]

Calidad de la asistencia sanitaria

Las encuestas nacionales confirman las diferencias poblacionales en la calidad de la asistencia preventiva. Los inmigrantes recientes tienen niveles mucho menores de detección sistemática periódica en busca de cáncer de mama, cuello uterino y colorrectal que los nacidos en EE. UU. (fig. 4-2). La proporción de nativos de Hawái y otras islas del Pacífico con al menos una determinación cada 5 años de su concentración sérica de colesterol es significativamente menor que la correspondiente a los blancos. En 2011, solo el 40% de los asiáticos de 65 años y más habían recibido alguna vez la vacuna antineumocócica frente al 67% de los blancos no latinos.

Se han constatado diferencias raciales y étnicas en varias situaciones clínicas específicas. Por ejemplo, las mujeres latinas con cáncer de mama tienen menos probabilidades de recibir radioterapia en el año posterior a la cirugía conservadora de la mama que las mujeres blancas; los americanos nativos y de Alaska tienen menos probabilidades que los blancos de recibir tratamientos recomendados, como antibióticos iniciales en las 6 h siguientes a la llegada al hospital, y es menos frecuente que

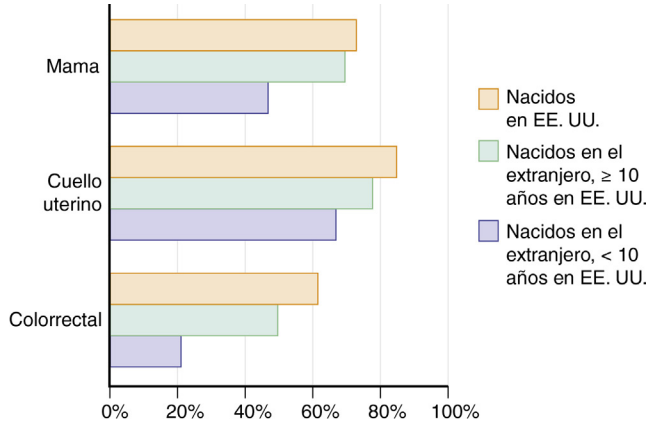

FIGURA 4-2. Cumplimiento de las directrices sobre detección sistemática del cáncer según el estado de inmigración. Cuello uterino = frotis de Papanicolaou en los últimos 3 años en mujeres de 21 a 65 años. Colorrectal = en personas de 50 a 75 años, prueba de sangre oculta en heces en el último año; sigmoidoscopia en los últimos 5 años y prueba de sangre oculta en heces en los últimos 3 años, o colonoscopia en los últimos 10 años. Mama = mamografía durante los últimos 2 años en mujeres de 50 a 74 años. (Tomado de Centers for Disease Control and Prevention. Cancer screening—United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61:41-45.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

4

MEDICINA Y CONTEXTO CULTURAL

VICTORIA M. TAYLOR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El censo de EE. UU. de 2010 incluía cerca de 39 millones de personas de raza negra o afroamericanos (13% de la población), casi 15 millones de estadounidenses asiáticos (5%), aproximadamente 3 millones de estadounidenses indios y nativos de Alaska, y más de 500.000 nativos hawaianos y de otras islas del Pacífico. También contenía más de 50 millones de personas de origen hispano o latino (16% de la población). Cerca de 40 millones de estadounidenses (13% de la población) habían nacido en el extranjero. En EE. UU., 1 de cada 2 inmigrantes tiene un conocimiento limitado del idioma inglés (es decir, no hablan inglés muy bien o con fluidez) y 1 de cada 10 no habla nada de inglés (fig. 4-1).

En las dos últimas décadas, un gran volumen de bibliografía ha documentado la presencia de diferencias notables en el estado de salud. Aunque parte de esas diferencias dependen de la posición socioeconómica, muchas están basadas en la raza, el grupo étnico y otras características. Los hombres negros tienen una incidencia de cáncer de próstata ajustada según la edad significativamente mayor que los hombres blancos (236 por cada 100.000 frente a 147 por cada 100.000). Los indios estadounidenses/nativos de Alaska presentan el doble de posibilidades de padecer diabetes que los blancos no latinos de una edad similar. Más de la mitad de los estadounidenses que conviven con la hepatitis B crónica son asiáticos o nativos de islas del Pacífico. Las personas lesbianas, gais, bisexuales y transexuales presentan tasas más altas de comportamientos suicidas que los individuos heterosexuales. Un objetivo fundamental del Healthy People 2020 es eliminar las diferencias de salud respecto a enfermedades prevenibles y tratables como cáncer, diabetes e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

La cultura puede definirse como sistema compartido de valores, creencias y patrones de comportamiento, y no queda definida simplemente por la raza y el grupo étnico. La cultura también está conformada por factores tales como país y región de origen, aculturación, idioma, religión y orientación sexual. Por ejemplo, la población negra del noreste de EE. UU. incluye personas que se trasladaron de los estados del sur hace décadas, así como inmigrantes recientes de Etiopía. Como la población de EE. UU. es cada vez más diversa y siguen documentándose grandes diferencias en el estado de salud, la consideración del contexto cultural de la medicina se está convirtiendo en una prioridad nacional.

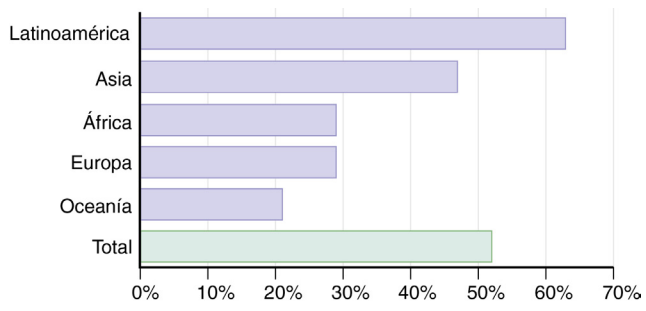

FIGURA 4-1. Proporción de inmigrantes de 5 años o más con conocimiento limitado del idioma inglés según la región de origen. (Tomado de Grieco EM, Acosta YD, de la Cruz P, et al. The foreign-born population in the United States: 2010. Washington DC: U.S. Department of Commerce; 2012.)

DIFERENCIAS EN EL ACCESO Y LA CALIDAD DE LA ASISTENCIA SANITARIA

Los componentes del acceso a la asistencia sanitaria incluyen la capacidad de llegar al sistema sanitario, así como lograr la asistencia correcta una vez dentro del sistema. La disponibilidad de profesionales sanitarios que satisfagan las necesidades de un paciente individual es otro componente clave del acceso a la asistencia. La asistencia de calidad está basada en datos científicos (es decir, es eficaz), evita daños a los pacientes (es decir, es segura), minimiza demoras peligrosas (es decir, es oportuna), responde a las necesidades del paciente individual (es decir, está centrada en el paciente), promueve la comunicación entre profesionales (es decir, es coordinada), no cambia por características personales (es decir, es equitativa) y evita el derroche (es decir, es eficiente).

Acceso a la asistencia sanitaria

Los grupos minoritarios raciales y étnicos, especialmente los inmigrantes, tienen desproporcionadamente más problemas de acceso a la asistencia sanitaria. Antes de la entrada en vigor de la Affordable Care Act, las proporciones de latinos y estadounidenses nativos/nativos de Alaska que carecían de seguros de salud eran más del doble de la cifra correspondiente a blancos no latinos, y menos de dos terceras partes de los estadounidenses con conocimiento limitado del idioma inglés estaban asegurados. Cerca de 1 de cada 3 adultos estadounidenses coreanos y vietnamitas no disponía regularmente de asistencia médica, en comparación con aproximadamente 1 de cada 10 adultos blancos no latinos.

Es mucho menos probable que negros y latinos accedan a médicos de su propia raza y grupo étnico, comparado con blancos y asiáticos. Esta desproporción es importante porque la concordancia de raza entre médicos y pacientes puede mejorar los procesos asistenciales. Por ejemplo, los pacientes con médicos de su misma raza tienen más probabilidades de utilizar los servicios sanitarios que necesitan, es menos probable que pospongan o demoren la búsqueda de asistencia y están más satisfechos con la atención recibida que los pacientes en relaciones con distinta raza. Sin embargo, no está tan claro si estas diferencias se traducen en resultados de salud distintos.[1]

Calidad de la asistencia sanitaria

Las encuestas nacionales confirman las diferencias poblacionales en la calidad de la asistencia preventiva. Los inmigrantes recientes tienen niveles mucho menores de detección sistemática periódica en busca de cáncer de mama, cuello uterino y colorrectal que los nacidos en EE. UU. (fig. 4-2). La proporción de nativos de Hawái y otras islas del Pacífico con al menos una determinación cada 5 años de su concentración sérica de colesterol es significativamente menor que la correspondiente a los blancos. En 2011, solo el 40% de los asiáticos de 65 años y más habían recibido alguna vez la vacuna antineumocócica frente al 67% de los blancos no latinos.

Se han constatado diferencias raciales y étnicas en varias situaciones clínicas específicas. Por ejemplo, las mujeres latinas con cáncer de mama tienen menos probabilidades de recibir radioterapia en el año posterior a la cirugía conservadora de la mama que las mujeres blancas; los americanos nativos y de Alaska tienen menos probabilidades que los blancos de recibir tratamientos recomendados, como antibióticos iniciales en las 6 h siguientes a la llegada al hospital, y es menos frecuente que

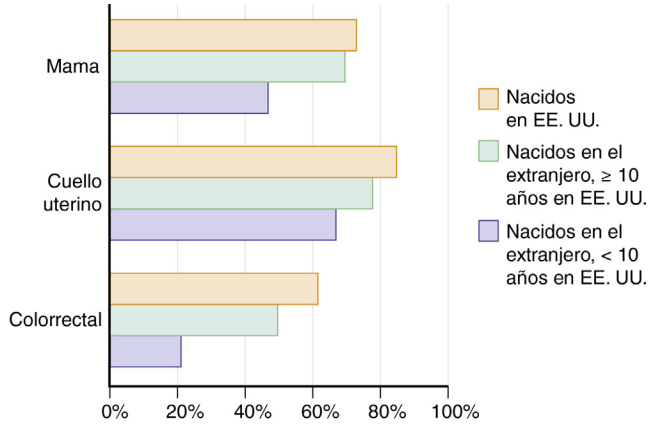

FIGURA 4-2. Cumplimiento de las directrices sobre detección sistemática del cáncer según el estado de inmigración. Cuello uterino = frotis de Papanicolaou en los últimos 3 años en mujeres de 21 a 65 años. Colorrectal = en personas de 50 a 75 años, prueba de sangre oculta en heces en el último año; sigmoidoscopia en los últimos 5 años y prueba de sangre oculta en heces en los últimos 3 años, o colonoscopia en los últimos 10 años. Mama = mamografía durante los últimos 2 años en mujeres de 50 a 74 años. (Tomado de Centers for Disease Control and Prevention. Cancer screening—United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61:41-45.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los negros con enfermedad renal terminal se incluyan en la lista de trasplante que los blancos. Además, las diferencias en la calidad de la asistencia están presentes incluso cuando se tienen en cuenta las variaciones en la situación de asegurado, los ingresos económicos y los trastornos concomitantes.

Hay incluso diferencias en la calidad de la asistencia sanitaria en sistemas considerados habitualmente como proveedores de un acceso equitativo.[2] Por ejemplo, en el Veterans Affairs Health System se han constatado diferencias entre blancos y negros respecto al control de la presión arterial en pacientes con hipertensión, del colesterol en aquellos con cardiopatía coronaria y de la glucemia en pacientes diabéticos. Además, estas diferencias persisten incluso después del ajuste según la localización y la posición socioeconómica. Se han documentado diferencias similares en los programas de asistencia dependientes de Medicare entre ancianos negros y blancos con diabetes y enfermedades cardiovasculares.

COMPETENCIA CULTURAL EN LA ASISTENCIA SANITARIA

Las diferencias en la salud se pueden reducir o incluso quizás eliminar manteniendo sistemas sanitarios culturalmente competentes. La competencia cultural se definiría como un conjunto de actitudes, conductas y políticas congruentes combinadas entre los profesionales y sistemas para asegurar un trabajo eficaz en situaciones transculturales (fig. 4-3). Las iniciativas actuales dedicadas a mejorar la competencia cultural en el sistema sanitario intentan vencer los obstáculos organizativos, estructurales y clínicos. Estas iniciativas aspiran a reducir distancias en el estado de salud, disminuir las diferencias en la calidad de la asistencia, potenciar la satisfacción de los pacientes y aumentar su confianza.

Obstáculos organizativos e intervenciones

La diversidad entre los profesionales sanitarios se asocia con un mayor acceso a la asistencia para las poblaciones desfavorecidas. Es más probable que los médicos negros y latinos trabajen en comunidades médicamente infradotadas y conozcan mejor los obstáculos existentes a la asistencia sanitaria que sus colegas blancos. Como menos del 10% de los médicos en ejercicio son negros o latinos y únicamente cerca del 15% de los estudiantes de Medicina pertenecen a uno de esos grupos, muchas facultades de Medicina estadounidenses han puesto en práctica programas intensivos con el fin de fomentar la diversidad entre sus alumnos, médicos residentes y personal académico.

Cerca de dos terceras partes de los pacientes asistidos en centros de salud comunitarios de financiación federal en áreas médicamente infradotadas pertenecen a los grupos minoritarios raciales y étnicos. En estos centros de salud, los pacientes tienen tres veces más probabilidad de poseer un conocimiento limitado del idioma inglés que la población general. El modelo de centros de salud comunitarios ha demostrado ser eficaz no solo para aumentar el acceso a la asistencia, sino también a la hora de mejorar la continuidad de la asistencia y los resultados de salud. Por ejemplo, las comunidades médicamente infradotadas con centros de salud comunitarios tienen menos ingresos hospitalarios evitables y visitas sin seguro al servicio de urgencias que comunidades similares sin centros de salud. Comparado con las tasas nacionales, los centros de salud comunitarios describen mínimas diferencias raciales y étnicas en resultados clínicos tales como control de la hipertensión y diabetes.[3]

Obstáculos estructurales e intervenciones

Cada vez más indicios apuntan a que los intérpretes profesionales bien formados mejoran la asistencia clínica prestada a personas con conocimientos limitados del idioma inglés.[A1] No obstante, los servicios de intérpretes con frecuencia son informales, y familiares y personal no clínico sin formación actúan como tales.[4] El uso de servicios informales tiene consecuencias clínicas potencialmente negativas, como transgresión de la confidencialidad del paciente y comunicación incorrecta. Una barrera principal a la implantación de programas de intérpretes profesionales es la ausencia de reembolso; Medicare y la mayoría de las aseguradoras privadas no abonan los servicios de interpretación ni los relacionados, y la mayoría de los estados no pagan por intérpretes bajo Medicaid.

La ayuda con la orientación representa un modelo prometedor para hacer que los pacientes de minorías étnicas y raciales transiten eficazmente por el sistema sanitario y se impliquen activamente en la toma de decisiones referentes a su asistencia médica.[5] Los guías pueden ser profesionales de enfermería, trabajadores sociales o voluntarios familiarizados con el sistema sanitario. Ayudan a los pacientes y sus familias a recorrer el proceso de tratamiento, sorteando los obstáculos que pueden limitar su acceso a una asistencia de calidad, elección del médico y acceso a las opciones terapéuticas. Por ejemplo, un programa de orientación de la American Cancer Society resulta eficaz para reducir el tiempo hasta la resolución diagnóstica tras resultados anómalos en las pruebas de detección sistemática de cáncer en pacientes médicamente desfavorecidos.[A2]

Otra opción para acercar distancias en la asistencia sanitaria en distintas poblaciones minoritarias son los trabajadores de salud comunitarios.[6] Por lo general, los trabajadores de salud comunitarios viven cerca y comparten el idioma y la cultura de los pacientes atendidos. Los trabajadores de salud comunitarios legos aportan una mediación cultural entre las comunidades y el sistema sanitario; educación e información sanitaria culturalmente idónea y accesible; ayuda para obtener servicios médicos necesarios, asesoramiento informal y apoyo social; y defensa en el sistema sanitario. La eficacia de los trabajadores de salud comunitarios queda documentada en un estudio en el que mujeres estadounidenses mexicanas aleatorizadas a recibir educación por parte de trabajadores de la salud tenían más probabilidades

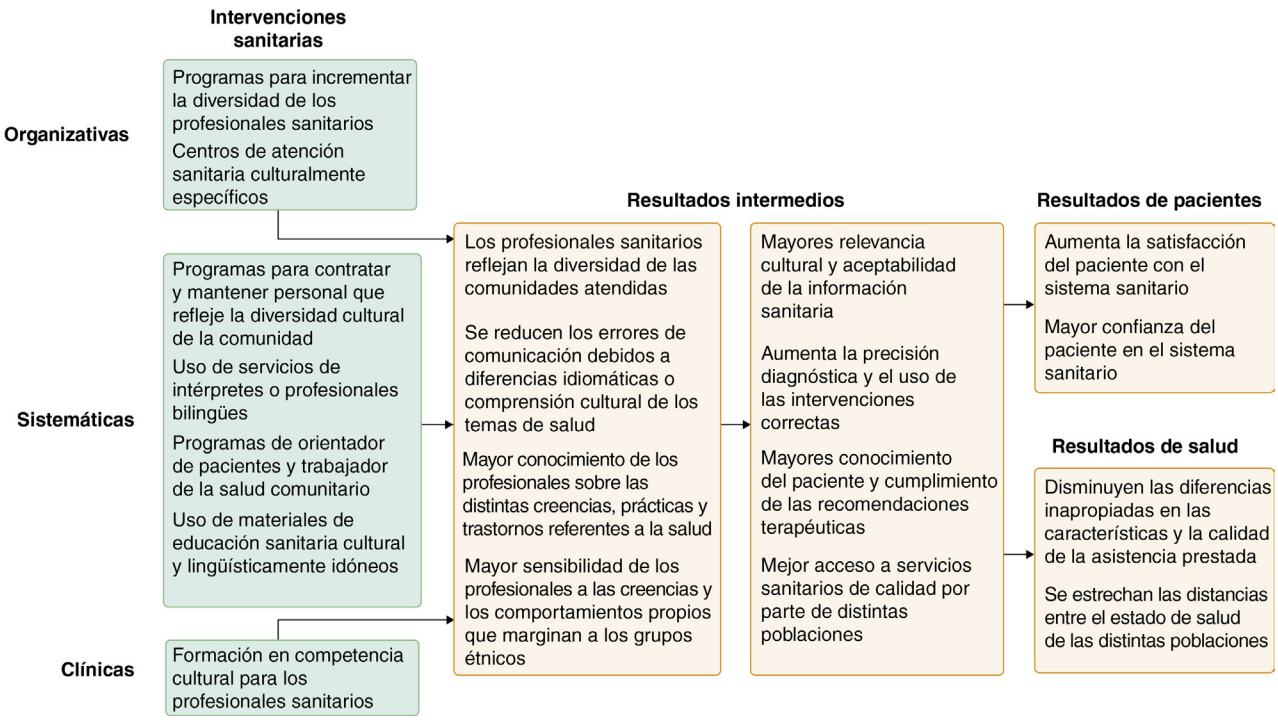

FIGURA 4-3. Marco analítico para evaluar la eficacia de las intervenciones sanitarias dirigidas a aumentar la competencia cultural. (Tomado de Anderson LM, Scrimshaw SC, Fullilove MT, et al., for the Task Force on Community Preventive Services. Culturally competent healthcare systems: a systemic review. *Am J Prev Med.* 2003; 24[suppl]:68-79.)

booksmedicos.org

de someterse a la prueba de Papanicolaou que las asignadas a recibir la asistencia habitual.[A3] El sistema formal de trabajadores de la salud comunitarios más grande es el Indian Health Service, que actualmente cuenta con unos 1.400 representantes de salud comunitarios.

Obstáculos clínicos e intervenciones

Los pacientes que pertenecen a grupos raciales y étnicos minoritarios a menudo entienden la salud y la enfermedad (es decir, su modelo explicativo) de forma diferente a la población general. Por ejemplo, muchos vietnamitas creen que la enfermedad está causada por un desequilibrio entre las fuerzas humorales del yin y el yang. Cuando enferman, suelen usar medicinas herbales chinas, además de remedios caseros indígenas conocidos como medicina sureña, en un intento de restaurar el equilibrio entre las fuerzas humorales. Además, los pacientes vietnamitas quizás creen que la medicina occidental es demasiado potente y destruirá el equilibrio interno. En consecuencia, es posible que un paciente vietnamita hipertenso utilice remedios herbales chinos en vez de la medicación antihipertensiva prescrita. De forma alternativa, el paciente puede tomar una dosis del medicamento menor que la pautada por el médico.

La formación en competencia cultural para los profesionales sanitarios suele incluir la enseñanza de conocimientos transculturales y habilidades de comunicación, evitando al mismo tiempo los estereotipos.[7] Ejemplos son el efecto de los prejuicios sobre gais y lesbianas y cómo estos prejuicios conforman sus interacciones con el sistema sanitario, y prácticas religiosas frecuentes que pueden interferir en los tratamientos prescritos (como el ayuno en Ramadán cuando lo siguen pacientes musulmanes diabéticos). Entre las habilidades comunicativas abordadas en la formación en competencia cultural están las estrategias para averiguar los modelos explicativos y el uso de tratamientos tradicionales por parte de los pacientes, así como métodos dirigidos a gestionar distintos estilos de comunicación y niveles de participación familiar en la toma de decisiones. La formación en competencia cultural mejora las actitudes y capacidades de los profesionales sanitarios, así como la satisfacción del paciente, pero hay menos indicios de que mejore los resultados clínicos.[A4]

RESUMEN

Los centros clínicos individuales deben evaluar regularmente su clima organizativo, sus políticas y su formación referentes a la diversidad. Los centros pueden abordar las diferencias en la salud contratando a personal clínico y administrativo que sea representativo de las comunidades a las que atienden, empleando universalmente a intérpretes profesionales en los contactos clínicos con pacientes que apenas conocen el idioma, ofreciendo educación y formación en competencia cultural a médicos y plantilla, y proporcionando materiales instructivos e informativos que sean cultural y lingüísticamente idóneos para sus poblaciones de pacientes.[8]

Las iniciativas nacionales y estatales dirigidas a mejorar la competencia cultural en la asistencia sanitaria, ya sea en exclusiva o junto con programas socioeconómicos, probablemente serán importantes para reducir las diferencias de salud en los subgrupos poblacionales. Un objetivo importante de la Affordable Care Act es reducir las diferencias en la salud mediante una mayor cobertura de los seguros sanitarios, abordar la diversidad en el personal dedicado a la asistencia sanitaria, aumentar la capacidad de los centros de salud comunitarios y promover el uso de orientadores de pacientes y trabajadores de la salud comunitarios.

Bibliografía de grado A

A1. Bagchi AD, Dale S, Verbitsky-Savitz N, et al. Examining effectiveness of medical interpreters in emergency departments for Spanish-speaking patients with limited English proficiency: results of a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2011;57:248-256.

A2. Paskett ED, Katz ML, Post DM, et al. The Ohio Patient Navigation Research Program: does the American Cancer Society patient navigation model improve time to resolution in patients with abnormal screening tests? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:1620-1628.

A3. Byrd TL, Wilson KM, Smith JL, et al. AMIGAS: a multicity, multicomponent cervical cancer prevention trial among Mexican American women. *Cancer*. 2013;119:1365-1372.

A4. Sequist TD, Fitzmaurice GM, Marshall R, et al. Cultural competency training and performance reports to improve diabetes care for black patients: a cluster randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:40-46.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

5

ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS EN LA MEDICINA

STEVEN A. SCHROEDER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Todos los países –ricos y pobres– se esfuerzan en mejorar la salud de la población, obtener el máximo valor de los servicios médicos y contener los costes crecientes de la asistencia sanitaria. Muchos países desarrollados se enfrentan, además, a la paradoja de que sus ciudadanos nunca han estado tan sanos ni tan descontentos con su atención sanitaria. A pesar del hecho de que solo cerca del 10% de las muertes prematuras se deben a una asistencia médica inapropiada, la mayor parte de la atención profesional y política se centra en cómo obtener y pagar una asistencia médica de vanguardia. En contraste, el 40% de los fallecimientos prematuros se deben a conductas insanas: fumar (aproximadamente el 44%; cap. 32), ingesta de alcohol excesiva o temeraria (cerca del 11%; cap. 33), obesidad y actividad física insuficiente (cerca del 15%, pero se estima que aumentará notablemente en los próximos años; caps. 16 y 220), consumo de drogas (aproximadamente el 2%; cap. 34) y conducta sexual imprudente (en torno al 3%; cap. 285). La genética (cap. 40) explica otro 30%; los factores sociales –descritos a continuación– son responsables del 15%, y los factores ambientales (cap. 19), del 5%. De las principales causas conductuales de muertes prematuras, el tabaquismo (cap. 32) es con mucho la más importante, aunque los aumentos recientes en la obesidad (cap. 220) y la inactividad física (cap. 16) también resultan preocupantes. En la salud influyen la predisposición genética, patrones de conducta, exposiciones ambientales, circunstancias sociales y la asistencia sanitaria.

INFLUENCIAS DE LA POSICIÓN SOCIAL SOBRE LA SALUD

La posición socioeconómica, o la clase, es un combinado de muchos factores diferentes, como ingresos, riqueza neta, educación, trabajo y vecindario. Por lo general, las personas de clases más bajas están menos sanas y viven menos que la gente de nivel socioeconómico elevado, patrón que se mantiene gradualmente de los más pobres a los más ricos. En EE. UU., la asociación entre salud y clase social suele plantearse en términos de disparidades raciales y étnicas, pero en realidad raza y clase se asocian independientemente con el estado de salud, y es posible argumentar que la clase es el factor más importante. Por ejemplo, las diferencias raciales estadounidenses respecto a la prevalencia de tabaquismo en adultos son relativamente pequeñas entre blancos, negros y estadounidenses hispanos, mientras que hay diferencias enormes en la tasa de tabaquismo según el nivel educativo (fig. 5-1).[1] Los médicos estadounidenses han reducido su prevalencia de tabaquismo a una cifra récord de solo el 1%. Aunque las tasas de tabaquismo y el número de cigarrillos fumados por los que continúan con el hábito están disminuyendo gradualmente (fig. 5-2), más de 43 millones de estadounidenses y millones más en el resto del mundo siguen fumando.[2] Como las personas de posición socioeconómica más alta adoptan comportamientos saludables más rápido que las de menor condición socioeconómica, la salud global de la población puede aumentar al mismo tiempo que se ensancha la brecha de salud (fig. 5-3).

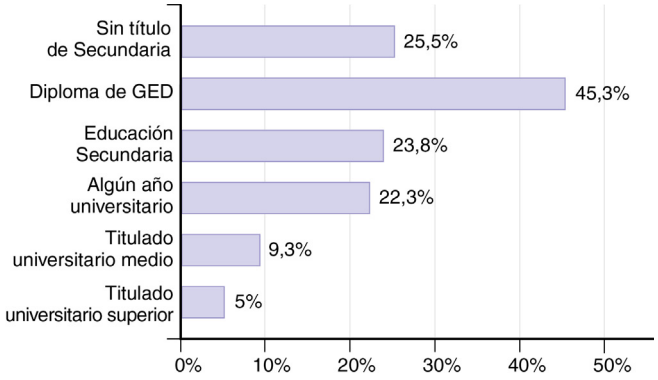

FIGURA 5-1. Prevalencia de tabaquismo en adultos, según el nivel educativo, EE. UU., 2011. GED = General Education Development. (Tomado de Centers for Disease Control and Prevention. Current cigarette smoking among adults: United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:889-894.)

booksmedicos.org

de someterse a la prueba de Papanicolaou que las asignadas a recibir la asistencia habitual.[A3] El sistema formal de trabajadores de la salud comunitarios más grande es el Indian Health Service, que actualmente cuenta con unos 1.400 representantes de salud comunitarios.

Obstáculos clínicos e intervenciones

Los pacientes que pertenecen a grupos raciales y étnicos minoritarios a menudo entienden la salud y la enfermedad (es decir, su modelo explicativo) de forma diferente a la población general. Por ejemplo, muchos vietnamitas creen que la enfermedad está causada por un desequilibrio entre las fuerzas humorales del yin y el yang. Cuando enferman, suelen usar medicinas herbales chinas, además de remedios caseros indígenas conocidos como medicina sureña, en un intento de restaurar el equilibrio entre las fuerzas humorales. Además, los pacientes vietnamitas quizás creen que la medicina occidental es demasiado potente y destruirá el equilibrio interno. En consecuencia, es posible que un paciente vietnamita hipertenso utilice remedios herbales chinos en vez de la medicación antihipertensiva prescrita. De forma alternativa, el paciente puede tomar una dosis del medicamento menor que la pautada por el médico.

La formación en competencia cultural para los profesionales sanitarios suele incluir la enseñanza de conocimientos transculturales y habilidades de comunicación, evitando al mismo tiempo los estereotipos.[7] Ejemplos son el efecto de los prejuicios sobre gais y lesbianas y cómo estos prejuicios conforman sus interacciones con el sistema sanitario, y prácticas religiosas frecuentes que pueden interferir en los tratamientos prescritos (como el ayuno en Ramadán cuando lo siguen pacientes musulmanes diabéticos). Entre las habilidades comunicativas abordadas en la formación en competencia cultural están las estrategias para averiguar los modelos explicativos y el uso de tratamientos tradicionales por parte de los pacientes, así como métodos dirigidos a gestionar distintos estilos de comunicación y niveles de participación familiar en la toma de decisiones. La formación en competencia cultural mejora las actitudes y capacidades de los profesionales sanitarios, así como la satisfacción del paciente, pero hay menos indicios de que mejore los resultados clínicos.[A4]

RESUMEN

Los centros clínicos individuales deben evaluar regularmente su clima organizativo, sus políticas y su formación referentes a la diversidad. Los centros pueden abordar las diferencias en la salud contratando a personal clínico y administrativo que sea representativo de las comunidades a las que atienden, empleando universalmente a intérpretes profesionales en los contactos clínicos con pacientes que apenas conocen el idioma, ofreciendo educación y formación en competencia cultural a médicos y plantilla, y proporcionando materiales instructivos e informativos que sean cultural y lingüísticamente idóneos para sus poblaciones de pacientes.[8]

Las iniciativas nacionales y estatales dirigidas a mejorar la competencia cultural en la asistencia sanitaria, ya sea en exclusiva o junto con programas socioeconómicos, probablemente serán importantes para reducir las diferencias de salud en los subgrupos poblacionales. Un objetivo importante de la Affordable Care Act es reducir las diferencias en la salud mediante una mayor cobertura de los seguros sanitarios, abordar la diversidad en el personal dedicado a la asistencia sanitaria, aumentar la capacidad de los centros de salud comunitarios y promover el uso de orientadores de pacientes y trabajadores de la salud comunitarios.

Bibliografía de grado A

A1. Bagchi AD, Dale S, Verbitsky-Savitz N, et al. Examining effectiveness of medical interpreters in emergency departments for Spanish-speaking patients with limited English proficiency: results of a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2011;57:248-256.

A2. Paskett ED, Katz ML, Post DM, et al. The Ohio Patient Navigation Research Program: does the American Cancer Society patient navigation model improve time to resolution in patients with abnormal screening tests? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:1620-1628.

A3. Byrd TL, Wilson KM, Smith JL, et al. AMIGAS: a multicity, multicomponent cervical cancer prevention trial among Mexican American women. *Cancer*. 2013;119:1365-1372.

A4. Sequist TD, Fitzmaurice GM, Marshall R, et al. Cultural competency training and performance reports to improve diabetes care for black patients: a cluster randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:40-46.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

5

ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS EN LA MEDICINA

STEVEN A. SCHROEDER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Todos los países –ricos y pobres– se esfuerzan en mejorar la salud de la población, obtener el máximo valor de los servicios médicos y contener los costes crecientes de la asistencia sanitaria. Muchos países desarrollados se enfrentan, además, a la paradoja de que sus ciudadanos nunca han estado tan sanos ni tan descontentos con su atención sanitaria. A pesar del hecho de que solo cerca del 10% de las muertes prematuras se deben a una asistencia médica inapropiada, la mayor parte de la atención profesional y política se centra en cómo obtener y pagar una asistencia médica de vanguardia. En contraste, el 40% de los fallecimientos prematuros se deben a conductas insanas: fumar (aproximadamente el 44%; cap. 32), ingesta de alcohol excesiva o temeraria (cerca del 11%; cap. 33), obesidad y actividad física insuficiente (cerca del 15%, pero se estima que aumentará notablemente en los próximos años; caps. 16 y 220), consumo de drogas (aproximadamente el 2%; cap. 34) y conducta sexual imprudente (en torno al 3%; cap. 285). La genética (cap. 40) explica otro 30%; los factores sociales –descritos a continuación– son responsables del 15%, y los factores ambientales (cap. 19), del 5%. De las principales causas conductuales de muertes prematuras, el tabaquismo (cap. 32) es con mucho la más importante, aunque los aumentos recientes en la obesidad (cap. 220) y la inactividad física (cap. 16) también resultan preocupantes. En la salud influyen la predisposición genética, patrones de conducta, exposiciones ambientales, circunstancias sociales y la asistencia sanitaria.

INFLUENCIAS DE LA POSICIÓN SOCIAL SOBRE LA SALUD

La posición socioeconómica, o la clase, es un combinado de muchos factores diferentes, como ingresos, riqueza neta, educación, trabajo y vecindario. Por lo general, las personas de clases más bajas están menos sanas y viven menos que la gente de nivel socioeconómico elevado, patrón que se mantiene gradualmente de los más pobres a los más ricos. En EE. UU., la asociación entre salud y clase social suele plantearse en términos de disparidades raciales y étnicas, pero en realidad raza y clase se asocian independientemente con el estado de salud, y es posible argumentar que la clase es el factor más importante. Por ejemplo, las diferencias raciales estadounidenses respecto a la prevalencia de tabaquismo en adultos son relativamente pequeñas entre blancos, negros y estadounidenses hispanos, mientras que hay diferencias enormes en la tasa de tabaquismo según el nivel educativo (fig. 5-1).[1] Los médicos estadounidenses han reducido su prevalencia de tabaquismo a una cifra récord de solo el 1%. Aunque las tasas de tabaquismo y el número de cigarrillos fumados por los que continúan con el hábito están disminuyendo gradualmente (fig. 5-2), más de 43 millones de estadounidenses y millones más en el resto del mundo siguen fumando.[2] Como las personas de posición socioeconómica más alta adoptan comportamientos saludables más rápido que las de menor condición socioeconómica, la salud global de la población puede aumentar al mismo tiempo que se ensancha la brecha de salud (fig. 5-3).

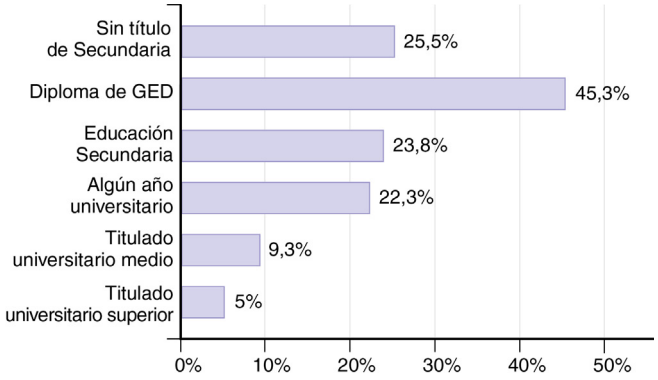

FIGURA 5-1. Prevalencia de tabaquismo en adultos, según el nivel educativo, EE. UU., 2011. GED = General Education Development. (Tomado de Centers for Disease Control and Prevention. Current cigarette smoking among adults: United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:889-894.)

booksmedicos.org

En parte, la relación entre clase y salud está mediada por tasas más altas de conductas no saludables en los pobres, como la relación inversa entre nivel educativo y tabaquismo, pero las conductas no saludables no explican por completo la mala salud de las personas de clases socioeconómicas bajas. Incluso manteniendo constantes esas conductas, las personas de las clases socioeconómicas más bajas tienen muchas más probabilidades de fallecer prematuramente que los individuos de clases más altas. Resulta interesante que los inmigrantes de primera generación en EE. UU. parecen estar más protegidos frente a las consecuencias adversas para la salud de la condición socioeconómica baja que las siguientes generaciones.

No está claro cuál de los componentes de la clase –educación, riqueza (tanto la absoluta como el tamaño de la brecha entre ricos y pobres), trabajo o vecindario– afecta más a la salud de una persona. Es más probable que se trate de una combinación de todos ellos. Por ejemplo, el estrés constante de la vida en las clases bajas –con la falta de control sobre las circunstancias personales, el aislamiento social y la ansiedad derivada del sentimiento de pertenecer a un estatus bajo– está relacionado con mala salud. Este estrés podría activar distintas respuestas neuroendocrinas que son útiles en la adaptación a corto plazo, pero conllevan consecuencias adversas para la salud a largo plazo.

¿Qué pueden hacer los clínicos con este conocimiento? Está claro que es difícil prescribir más ingresos, mejor educación, buenos vecindarios o trabajos bien pagados. No obstante, los médicos sí pueden recomendar encarecidamente las conductas saludables. En momentos de transición claves, como al planear el alta de pacientes ingresados, los clínicos deben estar atentos a las circunstancias sociales. En pacientes que probablemente estén aislados socialmente, los clínicos tienen que recomendar o disponer interacciones con familiares, vecinos, organizaciones religiosas o agencias comunitarias para mejorar la posibilidad de obtener resultados óptimos. En los centros clínicos es posible generar puntos de acceso a servicios sociales vitales, como atención infantil, pensiones de incapacidad y alimentos.[3] Además, los médicos deben intentar identificar y eliminar todos los ejemplos de racismo en las instituciones sanitarias (cap. 4). Por último, en su función de abogados sociales, los médicos pueden promover objetivos tales como vecindarios seguros, mejores colegios y acceso a una asistencia sanitaria de calidad.

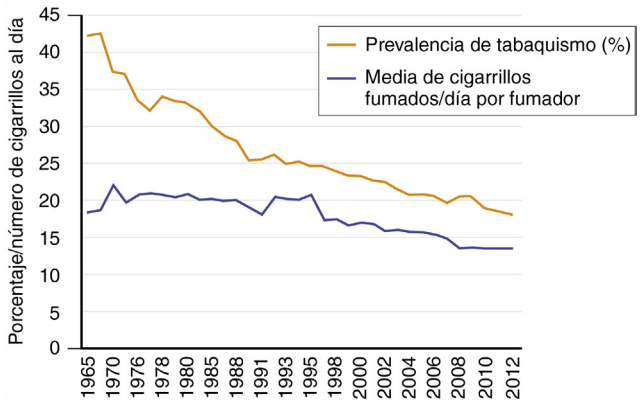

FIGURA 5-2. Prevalencia de tabaquismo y media de cigarrillos diarios por fumador. (Datos tomados de Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Smoking prevalence, 1965-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly.* 2011;60:109-113; Current cigarette smoking in the United States: current estimate. CDC; http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/adult_data/cig_smoking. Acceso el 10 de febrero de 2015; National Health Interview Survery. CDC; http://www.cdc.gov/nchs/nhis/quest_ data_related_1997_forward.htm. Acceso el 10 de febrero de 2015; Jamal A, Agaku IT, O'Connor E, et al. Current cigarette smoking among adults—United States, 2005-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly.* 2014;63:1108-1112.)

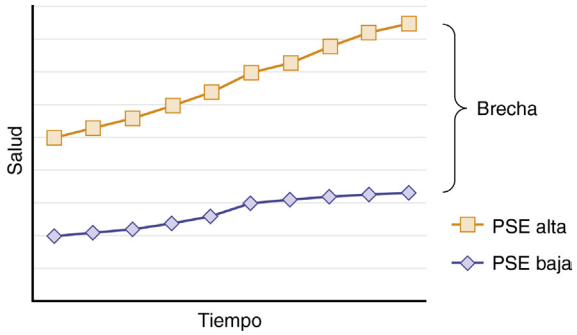

FIGURA 5-3. La salud mejora y las diferencias aumentan. PSE = posición socioeconómica.

ASPECTOS ECONÓMICOS EN LA ASISTENCIA SANITARIA

La asistencia sanitaria actual sigue un rumbo de colisión. Por una parte, una base científica cada vez mayor genera continuamente nuevas tecnologías y fármacos que prometen una vida más larga y sana. Si añadimos un público ansioso por obtener los últimos avances publicitados en los medios y por todo Internet, más una industria médica bien provista deseosa de satisfacer esa demanda, es fácil comprender por qué los costes continúan creciendo desmesuradamente. Por otra, los pagadores de la asistencia sanitaria –compañías aseguradoras, Gobierno (federal, estatal y local) y empleadores– controlan cada vez más los gastos médicos.

EE. UU. sigue siendo el primer país del mundo en el gasto sanitario.[4] En 2011 empleó más de 2,7 billones de dólares, hasta el 17,9% del producto interior bruto. La mayoría de los analistas políticos sostiene que este incremento tan veloz del gasto sanitario es insostenible, pero llevamos muchos años con esta aseveración. Una potente combinación de factores de oferta y demanda explica por qué EE. UU. gasta tanto.[5] En el lado de la oferta supera con mucho a otros países en la disponibilidad y uso de técnicas diagnósticas caras, como resonancia magnética y tomografía computarizada. Por ejemplo, EE. UU. tiene cuatro veces más aparatos de resonancia magnética *per capita* que Canadá. Se observan patrones similares en las técnicas terapéuticas, ya sea angioplastia coronaria, quimioterapia anticancerosa o prótesis de articulaciones. Las diferencias son especialmente llamativas en los pacientes ancianos. Otros factores de la oferta que explican el elevado gasto sanitario estadounidense son un sistema de pagos con tarifas por servicios que compensa a los médicos mucho más cuando utilizan tecnologías caras que cuando no lo hacen;[6] la plantilla profesional médica tiene ingresos mucho más elevados respecto a la población que otros países y hace hincapié en la práctica especializada más que en la general; el desarrollo acelerado de nuevos medicamentos muy costosos anunciados directamente a los consumidores; costes administrativos mucho más altos; tasas mayores de fraude y abuso, y una tasa elevada de medicina defensiva en respuesta al miedo omnipresente a demandas por mala praxis. Los factores de la oferta que no parecen ser exclusivos de EE. UU. son el número de médicos ni de hospitales. Muchos otros países desarrollados cuentan con una plantilla de médicos más abundante, en comparación con su población, así como una proporción mucho mayor de médicos de atención primaria respecto a especialistas. El número de hospitales y camas hospitalarias, la frecuencia de ingresos y la duración de los ingresos hospitalarios son relativamente bajos en EE. UU., aunque sí tiene una proporción mucho mayor de camas de cuidados intensivos. Por último, análisis recientes apuntan a que un impulsor principal de los elevados costes sanitarios estadounidenses es el precio cobrado por unidad de servicio, muy superior al de otros países desarrollados.

Los factores de la demanda también impulsan los costes médicos. El grado en que los medios de comunicación y la profesión médica presentan «grandes avances» médicos es extenso y unilateral. Nuevos tratamientos prometedores son objeto de historias de portada y anuncios, mientras que los decepcionantes resultados posteriores se entierran o ignoran. El resultado total es tentar a los pacientes y dejar la impresión de que la buena salud solo depende de encontrar el tratamiento adecuado. Esta misma búsqueda explica la popularidad de la medicina alternativa, para la que los pacientes se desprenden alegremente cada año de 34.000 millones de dólares de sus propios bolsillos (cap. 39). El impacto global de estos factores de oferta y demanda es que existen incentivos para hacer más en todos los pasos del sistema médico estadounidense.[5]

Podríamos plantear que los costes crecientes de la asistencia sanitaria no son algo malo. ¿Qué podría ser más importante que asegurar la máxima salud? Hay varios argumentos en contra de este axioma. En primer lugar, no está claro que el dinero gastado en la asistencia sanitaria se traduzca en un valor adecuado en EE. UU., ya que sus estadísticas sanitarias son peores que las de prácticamente todos los demás países desarrollados. En segundo lugar, hay diferencias regionales notables en la oferta y el uso de asistencia sanitaria, como una diferencia del doble en el número de camas de hospitales de agudos y del cuádruple en el riesgo de ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos al final de la vida. Existen diferencias regionales similares para técnicas tales como prostatectomía transuretral, histerectomía y cirugía de derivación de arterias coronarias. Aun así, no hay indicios de que «más sea mejor» en términos regionales.

En consecuencia, los costes sanitarios crecientes están ahogando los programas públicos como Medicare, Medicaid, el sistema sanitario de la Veterans Administration y los hospitales municipales con solicitudes de presupuestos superiores a la base de impuestos que los costea. La deuda médica es con mucho la causa más importante de bancarrota. Por último, a medida que la asistencia sanitaria sea menos asequible

booksmedicos.org

para empresas y Gobierno, el número de personas sin seguro de salud continuará creciendo.

Estrategias de contención de costes

Desde mediados de los años setenta, distintas estrategias destinadas a contener el creciente gasto médico han tenido un éxito limitado.[5] Estas iniciativas aspiraban a restringir la oferta de tecnologías médicas caras, así como la formación de médicos, especialmente especialistas; promover organizaciones de mantenimiento de la salud con incentivos por gastar menos en la asistencia sanitaria; racionar indirectamente limitando la cobertura del seguro de salud; instituir pagos prospectivos por ingresos hospitalarios; utilizar pagos por cabeza o programas de tarifas con descuentos para el reembolso a los médicos; introducir mecanismos de control de entrada con el fin de reducir el acceso a la asistencia costosa; poner a los pacientes en más riesgo económico por su propia asistencia sanitaria; reformar los procedimientos por mala praxis; reducir los costes administrativos; y fomentar una asistencia menos agresiva al final de la vida. Los planteamientos más recientes –investigaciones de eficacia comparativa dirigidas a restringir el uso de tecnología innecesaria, historias clínicas electrónicas para evitar la duplicación de pruebas, pago por rendimiento y organizaciones asistenciales responsables que modifiquen los incentivos de pagos– resultan alentadores para mejorar la calidad, pero su potencial de reducir significativamente los costes solo es teórico por el momento.

No obstante, recientemente, la velocidad de incremento del gasto sanitario se ha ralentizado respecto al producto interior bruto.[7] Se han propuesto dos hipótesis fundamentales: la recesión que comenzó en 2008 y una mayor conciencia del coste por parte de hospitales, aseguradoras sanitarias y algunos grupos de médicos.

El pago por la asistencia sanitaria varía según el país. En EE. UU., la cobertura de seguros de salud es un mosaico incompleto, compuesto por programas financiados por el Gobierno para ancianos (Medicare), pobres (Medicaid) y veteranos, junto con una cobertura dependiente del empresario para trabajadores y sus familias. Medicare cubre la asistencia hospitalaria y en consulta de enfermedades agudas, pero su cobertura es limitada para los fármacos prescritos y la asistencia a largo plazo. Más de la mitad de todos los abonados a Medicare también adquieren seguros complementarios. Medicaid cubre más servicios que Medicare, pero los pagos de Medicaid a médicos y hospitales son tan bajos en muchos estados que los pacientes tienen un acceso restringido a la asistencia. En un momento cualquiera, más de 44 millones de estadounidenses han carecido de seguro de salud, y 70 millones han estado sin seguro en algún momento del año. Además, millones de trabajadores inmigrantes tampoco están asegurados. La ausencia de seguro contribuye a la mala salud, por ejemplo con demoras diagnósticas e infratratamiento del asma, de la diabetes, de la hipertensión y del cáncer.

La Patient Protection and Affordable Care Act (ACA) de 2010 contiene numerosos puntos de reforma de seguros que entraron en vigor en 2010 y 2011, así como crecimiento de la cobertura que comenzó en 2014.[8] Inicialmente se planteó que la ACA daría cobertura a 32 millones de estadounidenses sin seguro previo, con cerca de la mitad asociados a planes de seguros privados subvencionados y la otra mitad en programas de Medicaid estatales ampliados. Sin embargo, un pronunciamiento de la Corte Suprema dio a los estados la posibilidad de no sumarse a la ampliación de Medicaid. Como resultado, solo 27 estados más el distrito de Columbia aceptaron esa ampliación. Los estados que no aceptaron la ampliación de Medicaid, como Texas, suelen ser aquellos con mayor proporción de personas no aseguradas –principalmente pobres–. Además, varios componentes de la cobertura, especialmente los relacionados con la anticoncepción, siguen siendo objeto de litigio. Las estipulaciones generadoras de ingresos de la ACA se dividen a partes iguales entre reducción del gasto y contención de costes. A diferencia de lo que sucedió tras la aprobación de Medicare y Medicaid, la ACA sigue siendo muy controvertida políticamente, y por tanto objeto de posibles cambios, según los resultados electorales.

Como la asistencia médica es tan valorada y cara, es inevitable que todos los médicos tengan que implicarse más en aspectos de economía médica. A medida que las presiones de contención del coste obliguen a los pacientes a asumir una parte mayor de su gasto médico, los pacientes conocerán mejor los costes y serán más demandantes respecto al precio y valor de la asistencia. Además, seguirán acumulándose datos sobre el daño real y potencial debido a servicios médicos innecesarios o mínimamente útiles. Por tanto, la toma de decisiones clínicas informadas exigirá que los médicos cuenten con información precisa sobre los riesgos, beneficios y costes de la asistencia y mejores formas de comunicar lo que conocemos y lo que no sabemos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

6

SALUD GLOBAL

ARUN CHOCKALINGAM

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La salud es un derecho humano, pero más de 2.000 millones de personas viven con menos de 2 dólares al día y no tienen acceso a una buena asistencia sanitaria. La salud está determinada por el contexto de la vida de las personas. Los individuos somos incapaces de controlar buena parte de los determinantes sociales de la salud (cap. 5), como ingresos y posición social, educación, medioambiente físico, red de apoyo social, genética, servicios sanitarios y sexo.[1]

En el proceso de modernización de un país menos desarrollado a más desarrollado, la transición epidemiológica del saneamiento moderno, medicamentos y asistencia sanitaria ha reducido espectacularmente las tasas de mortalidad materna y de lactantes y ampliado la esperanza de vida media. Como resultado, el mundo ha pasado de la era de pestes y hambrunas, con una esperanza de vida de entre 20 y 40 años, a la era de pandemias en recesión, con una esperanza de vida de 30 a 50 años, y ahora a la era actual de enfermedades degenerativas y provocadas por las personas, con una esperanza de vida de 60 años o más.

Estas tendencias, junto con los descensos posteriores de las tasas de fertilidad, han motivado una transición demográfica en la cual las causas principales de muerte pasan de ser las enfermedades infecciosas a las crónicas y degenerativas.[2] Como muchos países del mundo se han globalizado, debido a su proceso de urbanización interno, modernización y desarrollo económico, una proporción mayor de su carga de morbimortalidad se debe actualmente a enfermedades crónicas no transmisibles, incluidas las cardiovasculares, cerebrovasculares y renovasculares, así como cáncer, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas y trastornos mentales (tabla 6-1).

¿QUÉ ES LA SALUD GLOBAL?

El término *salud global* se confunde a veces con la salud pública, salud internacional, medicina tropical y salud poblacional. La salud global, definida como salud de las poblaciones en un contexto global, trasciende las perspectivas y los problemas de los países concretos y atraviesa las fronteras nacionales. La salud global depende de las iniciativas y las instituciones de salud pública de todos los países, incluidas sus estrategias dirigidas a mejorar la salud, tanto a nivel de población como de individuos. La salud global depende de múltiples factores, como determinantes sociales, políticos, ambientales y económicos de la salud. Aunque la salud global se centra a menudo en mejorar la salud de las personas que residen en países de ingresos bajos y medios, también incluye la salud de cualquier población marginal en cualquier país.

La salud global exige el uso de una gran variedad de instituciones que colaboren para abordar todos los temas sanitarios. La salud global también depende del uso constructivo de información basada en la evidencia con el fin de aportar salud y equidad en la salud, en parte mediante el fortalecimiento de la atención primaria y el sistema de prestaciones sanitarias.

Objetivos de desarrollo del milenio

En un intento de abordar la inequidad global, la Organización de las Naciones Unidas ideó ocho objetivos de desarrollo del milenio con la previsión de lograrlos entre 2000 y 2015. Esos ocho objetivos contienen 21 metas (tabla 6-2) con una serie de indicadores sanitarios y económicos medibles para cada una de ellas.[3] Aunque aún no se han alcanzado muchas de las metas, se ha producido un avance sustancial hacia todas ellas.

Los objetivos de desarrollo del milenio resaltan que la salud y el desarrollo están interconectados. Con el fin de abordar la inequidad global, los temas fundamentales son reducir la pobreza, mejorar la educación y empoderar a las personas. Además de objetivos específicos dedicados a disminuir la mortalidad de lactantes y niños, materna y mortalidad por enfermedades infecciosas como virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida), malaria y tuberculosis, los objetivos del desarrollo del milenio recomiendan encarecidamente la sostenibilidad ambiental y colaboración global.

CARGA GLOBAL DE ENFERMEDADES

La carga global de enfermedad se mide en términos de morbilidad y mortalidad totales y específicos según la causa, así como por la carga económica nacional para la asistencia sanitaria. El Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factor Study 2010[4] muestra que 53 millones de personas, tal y como se estima, fallecieron por

booksmedicos.org

para empresas y Gobierno, el número de personas sin seguro de salud continuará creciendo.

Estrategias de contención de costes

Desde mediados de los años setenta, distintas estrategias destinadas a contener el creciente gasto médico han tenido un éxito limitado.[5] Estas iniciativas aspiraban a restringir la oferta de tecnologías médicas caras, así como la formación de médicos, especialmente especialistas; promover organizaciones de mantenimiento de la salud con incentivos por gastar menos en la asistencia sanitaria; racionar indirectamente limitando la cobertura del seguro de salud; instituir pagos prospectivos por ingresos hospitalarios; utilizar pagos por cabeza o programas de tarifas con descuentos para el reembolso a los médicos; introducir mecanismos de control de entrada con el fin de reducir el acceso a la asistencia costosa; poner a los pacientes en más riesgo económico por su propia asistencia sanitaria; reformar los procedimientos por mala praxis; reducir los costes administrativos; y fomentar una asistencia menos agresiva al final de la vida. Los planteamientos más recientes –investigaciones de eficacia comparativa dirigidas a restringir el uso de tecnología innecesaria, historias clínicas electrónicas para evitar la duplicación de pruebas, pago por rendimiento y organizaciones asistenciales responsables que modifiquen los incentivos de pagos– resultan alentadores para mejorar la calidad, pero su potencial de reducir significativamente los costes solo es teórico por el momento.

No obstante, recientemente, la velocidad de incremento del gasto sanitario se ha ralentizado respecto al producto interior bruto.[7] Se han propuesto dos hipótesis fundamentales: la recesión que comenzó en 2008 y una mayor conciencia del coste por parte de hospitales, aseguradoras sanitarias y algunos grupos de médicos.

El pago por la asistencia sanitaria varía según el país. En EE. UU., la cobertura de seguros de salud es un mosaico incompleto, compuesto por programas financiados por el Gobierno para ancianos (Medicare), pobres (Medicaid) y veteranos, junto con una cobertura dependiente del empresario para trabajadores y sus familias. Medicare cubre la asistencia hospitalaria y en consulta de enfermedades agudas, pero su cobertura es limitada para los fármacos prescritos y la asistencia a largo plazo. Más de la mitad de todos los abonados a Medicare también adquieren seguros complementarios. Medicaid cubre más servicios que Medicare, pero los pagos de Medicaid a médicos y hospitales son tan bajos en muchos estados que los pacientes tienen un acceso restringido a la asistencia. En un momento cualquiera, más de 44 millones de estadounidenses han carecido de seguro de salud, y 70 millones han estado sin seguro en algún momento del año. Además, millones de trabajadores inmigrantes tampoco están asegurados. La ausencia de seguro contribuye a la mala salud, por ejemplo con demoras diagnósticas e infratratamiento del asma, de la diabetes, de la hipertensión y del cáncer.

La Patient Protection and Affordable Care Act (ACA) de 2010 contiene numerosos puntos de reforma de seguros que entraron en vigor en 2010 y 2011, así como crecimiento de la cobertura que comenzó en 2014.[8] Inicialmente se planteó que la ACA daría cobertura a 32 millones de estadounidenses sin seguro previo, con cerca de la mitad asociados a planes de seguros privados subvencionados y la otra mitad en programas de Medicaid estatales ampliados. Sin embargo, un pronunciamiento de la Corte Suprema dio a los estados la posibilidad de no sumarse a la ampliación de Medicaid. Como resultado, solo 27 estados más el distrito de Columbia aceptaron esa ampliación. Los estados que no aceptaron la ampliación de Medicaid, como Texas, suelen ser aquellos con mayor proporción de personas no aseguradas –principalmente pobres–. Además, varios componentes de la cobertura, especialmente los relacionados con la anticoncepción, siguen siendo objeto de litigio. Las estipulaciones generadoras de ingresos de la ACA se dividen a partes iguales entre reducción del gasto y contención de costes. A diferencia de lo que sucedió tras la aprobación de Medicare y Medicaid, la ACA sigue siendo muy controvertida políticamente, y por tanto objeto de posibles cambios, según los resultados electorales.

Como la asistencia médica es tan valorada y cara, es inevitable que todos los médicos tengan que implicarse más en aspectos de economía médica. A medida que las presiones de contención del coste obliguen a los pacientes a asumir una parte mayor de su gasto médico, los pacientes conocerán mejor los costes y serán más demandantes respecto al precio y valor de la asistencia. Además, seguirán acumulándose datos sobre el daño real y potencial debido a servicios médicos innecesarios o mínimamente útiles. Por tanto, la toma de decisiones clínicas informadas exigirá que los médicos cuenten con información precisa sobre los riesgos, beneficios y costes de la asistencia y mejores formas de comunicar lo que conocemos y lo que no sabemos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

6

SALUD GLOBAL

ARUN CHOCKALINGAM

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La salud es un derecho humano, pero más de 2.000 millones de personas viven con menos de 2 dólares al día y no tienen acceso a una buena asistencia sanitaria. La salud está determinada por el contexto de la vida de las personas. Los individuos somos incapaces de controlar buena parte de los determinantes sociales de la salud (cap. 5), como ingresos y posición social, educación, medioambiente físico, red de apoyo social, genética, servicios sanitarios y sexo.[1]

En el proceso de modernización de un país menos desarrollado a más desarrollado, la transición epidemiológica del saneamiento moderno, medicamentos y asistencia sanitaria ha reducido espectacularmente las tasas de mortalidad materna y de lactantes y ampliado la esperanza de vida media. Como resultado, el mundo ha pasado de la era de pestes y hambrunas, con una esperanza de vida de entre 20 y 40 años, a la era de pandemias en recesión, con una esperanza de vida de 30 a 50 años, y ahora a la era actual de enfermedades degenerativas y provocadas por las personas, con una esperanza de vida de 60 años o más.

Estas tendencias, junto con los descensos posteriores de las tasas de fertilidad, han motivado una transición demográfica en la cual las causas principales de muerte pasan de ser las enfermedades infecciosas a las crónicas y degenerativas.[2] Como muchos países del mundo se han globalizado, debido a su proceso de urbanización interno, modernización y desarrollo económico, una proporción mayor de su carga de morbimortalidad se debe actualmente a enfermedades crónicas no transmisibles, incluidas las cardiovasculares, cerebrovasculares y renovasculares, así como cáncer, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas y trastornos mentales (tabla 6-1).

¿QUÉ ES LA SALUD GLOBAL?

El término *salud global* se confunde a veces con la salud pública, salud internacional, medicina tropical y salud poblacional. La salud global, definida como salud de las poblaciones en un contexto global, trasciende las perspectivas y los problemas de los países concretos y atraviesa las fronteras nacionales. La salud global depende de las iniciativas y las instituciones de salud pública de todos los países, incluidas sus estrategias dirigidas a mejorar la salud, tanto a nivel de población como de individuos. La salud global depende de múltiples factores, como determinantes sociales, políticos, ambientales y económicos de la salud. Aunque la salud global se centra a menudo en mejorar la salud de las personas que residen en países de ingresos bajos y medios, también incluye la salud de cualquier población marginal en cualquier país.

La salud global exige el uso de una gran variedad de instituciones que colaboren para abordar todos los temas sanitarios. La salud global también depende del uso constructivo de información basada en la evidencia con el fin de aportar salud y equidad en la salud, en parte mediante el fortalecimiento de la atención primaria y el sistema de prestaciones sanitarias.

Objetivos de desarrollo del milenio

En un intento de abordar la inequidad global, la Organización de las Naciones Unidas ideó ocho objetivos de desarrollo del milenio con la previsión de lograrlos entre 2000 y 2015. Esos ocho objetivos contienen 21 metas (tabla 6-2) con una serie de indicadores sanitarios y económicos medibles para cada una de ellas.[3] Aunque aún no se han alcanzado muchas de las metas, se ha producido un avance sustancial hacia todas ellas.

Los objetivos de desarrollo del milenio resaltan que la salud y el desarrollo están interconectados. Con el fin de abordar la inequidad global, los temas fundamentales son reducir la pobreza, mejorar la educación y empoderar a las personas. Además de objetivos específicos dedicados a disminuir la mortalidad de lactantes y niños, materna y mortalidad por enfermedades infecciosas como virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida), malaria y tuberculosis, los objetivos del desarrollo del milenio recomiendan encarecidamente la sostenibilidad ambiental y colaboración global.

CARGA GLOBAL DE ENFERMEDADES

La carga global de enfermedad se mide en términos de morbilidad y mortalidad totales y específicos según la causa, así como por la carga económica nacional para la asistencia sanitaria. El Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factor Study 2010[4] muestra que 53 millones de personas, tal y como se estima, fallecieron por

booksmedicos.org

TABLA 6-1 TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

ESTADIOS DEL DESARROLLO	ESPERANZA DE VIDA	CARGA DE FALLECIMIENTOS POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, % DEL TOTAL DE LOS FALLECIMIENTOS	ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES PREDOMINANTES Y FACTORES DE RIESGO	EJEMPLOS REGIONALES MODERNOS
1. Era de pestes y hambrunas	20-40 años	5-10	Infecciones, cardiopatía reumática y miocardiopatías nutricionales	India rural, África subsahariana, Sudamérica
2. Era de pandemias en recesión	30-50 años	10-35	Como lo anterior, más cardiopatía hipertensiva y accidentes cerebrovasculares hemorrágicos	China
3. Era de enfermedades degenerativas y causadas por las personas	50-> 60 años	35-65	Todos los tipos de accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica en edades tempranas, aumento de obesidad y diabetes	Comunidades indígenas, India urbana, antiguos países comunistas
3A. Era de enfermedades degenerativas demoradas	> 60 años	< 50	Accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica en ancianos	Europa occidental, Norteamérica, Australia, Nueva Zelanda
3B. Era de regresión de la salud y revueltas sociales	50-60 años	35-55	Reaparición de fallecimientos por cardiopatía reumática, infecciones, aumento del alcoholismo y de la violencia; incremento de las enfermedades isquémicas e hipertensivas en los jóvenes	Rusia

En los estadios 1 a 3A, la esperanza de vida aumenta, mientras que disminuye en el estadio 3B hasta ser menor que la del 3A e incluso que la del estadio 3.
Modificado de Omran AR. The epidemiological transition: a theory of the epidemiology of population change. *The Milbank Quarterly.* 2005;83:731-757. Reproducido a partir de *The Milbank Memorial Fund Quarterly.* 1971;49:509-538; y Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation.* 2001;104:2746-2753.

TABLA 6-2 OBJETIVOS DE DESARROLLO DEL MILENIO Y METAS (2000-2015)

OBJETIVO 1: ERRADICAR LA POBREZA EXTREMA Y EL HAMBRE
Meta 1A: reducir a la mitad, entre 1990 y 2015, la proporción de personas que viven con menos de 1,25 dólares al día Meta 1B: lograr un empleo decente para mujeres, hombres y jóvenes Meta 1C: reducir a la mitad, entre 1990 y 2015, la proporción de personas que sufren hambre
OBJETIVO 2: ALCANZAR LA EDUCACIÓN PRIMARIA UNIVERSAL
Meta 2A: en 2015, todos los niños (niños y niñas) pueden completar el ciclo total de Educación Primaria
OBJETIVO 3: PROMOVER LA IGUALDAD DE LOS SEXOS Y EMPODERAR A LAS MUJERES
Meta 3A: eliminar las diferencias entre sexos en la Educación Primaria y en la Secundaria antes de 2005, preferiblemente, y en todos los niveles para 2015
OBJETIVO 4: REDUCIR LAS TASAS DE MORTALIDAD INFANTIL
Meta 4A: reducir en dos terceras partes, entre 1990 y 2015, la tasa de mortalidad en menores de 5 años
OBJETIVO 5: MEJORAR LA SALUD MATERNA
Meta 5A: reducir en tres cuartas partes, entre 1990 y 2015, la tasa de mortalidad materna Meta 5B: lograr para 2015 el acceso universal a la salud reproductiva
OBJETIVO 6: COMBATIR EL VIH/SIDA, LA MALARIA Y OTRAS ENFERMEDADES
Meta 6A: haber reducido a la mitad en 2015 y comenzado a revertir la propagación del VIH/sida Meta 6B: lograr, para 2010, el acceso universal al tratamiento del VIH/sida de todas las personas que lo necesiten Meta 6C: haber reducido a la mitad en 2015 y comenzado a revertir la incidencia de la malaria y de otras enfermedades graves
OBJETIVO 7: GARANTIZAR LA SOSTENIBILIDAD AMBIENTAL
Meta 7A: integrar los principios del desarrollo sostenible en las políticas y los programas nacionales; revertir la pérdida de recursos medioambientales Meta 7B: disminuir la pérdida de biodiversidad y lograr, para 2010, una reducción significativa de la velocidad de pérdida Meta 7C: reducir a la mitad, para 2015, la proporción de personas sin un acceso sostenible al agua potable y a servicios de saneamiento básicos Meta 7D: en 2020, haber mejorado considerablemente las vidas de al menos 100 millones de habitantes de barrios marginales
OBJETIVO 8: FOMENTAR UNA ALIANZA GLOBAL PARA EL DESARROLLO
Meta 8A: continuar desarrollando un sistema comercial y económico abierto, basado en normas establecidas, predecible y no discriminatorio Meta 8B: atender las necesidades especiales de los países menos desarrollados Meta 8C: atender las necesidades especiales de los países en vías de desarrollo sin litoral y los pequeños estados insulares en vías de desarrollo Meta 8D: abordar de forma integral los problemas de deuda de los países en vías de desarrollo mediante medidas nacionales e internacionales con el fin de que la deuda sea sostenible a largo plazo Meta 8E: en cooperación con las compañías farmacéuticas, permitir el acceso a fármacos esenciales y asequibles en países en vías de desarrollo Meta 8F: en cooperación con el sector privado, hacer accesibles los beneficios de las nuevas tecnologías, especialmente de la información y las comunicaciones

Tomado de United Nations Millennium Development Goals. http://www.un.org/millenniumgoals/poverty.shtml. 2008. Acceso el 21 de enero de 2015.

todas las causas en 2010, con 13,2 millones de muertes (25%) debidas a enfermedades transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales; 34,5 millones (65%) por enfermedades no transmisibles, y 5,1 millones (10%) secundarias a traumatismos (tabla 6-3).[5] Aunque el número global de muertes aumentó en un 13,5% entre 1990 y 2010, los avances médicos y de salud pública redujeron los fallecimientos por enfermedades transmisibles en un 17%, mientras que los debidos a enfermedades no transmisibles aumentaron en un 30% y las muertes debidas a traumatismos, incluidas las relacionadas con las guerras, se incrementaron en un 24%.

PATRONES VARIABLES DE ENFERMEDADES

A pesar de la tendencia general de reducción de la morbimortalidad por enfermedades transmisibles, ciertas áreas de África, Asia y Latinoamérica siguen afrontando las enfermedades infecciosas, como el VIH, la malaria y la tuberculosis, aunque su prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles ha aumentado –es la llamada *doble carga*–. Las iniciativas conjuntas de salud global y la toma de conciencia del público, así como las inversiones de países industrializados, agencias multilaterales y organizaciones no gubernamentales, han resultado en avances significativos contra

booksmedicos.org

TABLA 6-3 FALLECIMIENTOS GLOBALES EN 1990 Y 2010 PARA TODAS LAS EDADES Y AMBOS SEXOS SUMADOS

CAUSAS DE MUERTE	MUERTES A CUALQUIER EDAD (MILES) 1990	2010	% DE VARIACIÓN
Todas las causas	46.511	52.769	+13
Enfermedades transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales	15.859	13.156	−17
VIH/sida y tuberculosis	1.770	2.661	+50
Diarrea, infecciones respiratorias bajas y otras EI frecuentes	7.772	5.277	−32
Enfermedades tropicales desatendidas y malaria	1.211	1.322	+9
Trastornos maternos	359	255	−29
Trastornos neonatales	3.081	2.236	−42
Carencias nutricionales	977	684	−30
Otras enfermedades transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales	690	721	+5
Enfermedades no transmisibles	26.560	34.540	+30
Neoplasias	5.779	7.978	+38
Enfermedades cardiovasculares y circulatorias	11.903	15.616	+31
Enfermedades respiratorias crónicas	3.986	3.776	−5
Cirrosis hepática	778	1.031	+33
Enfermedades digestivas (excepto cirrosis)	973	1.112	+14
Trastornos neurológicos	595	1.274	+14
Trastornos mentales y comportamentales	138	231	+68
Diabetes, enfermedades urogenitales, hematológicas y endocrinas	1.544	2.726	+77
Trastornos musculoesqueléticos	70	154	+121
Otras enfermedades no transmisibles	794	642	−19
Lesiones	4.092	5.073	+24
Lesiones por transporte	958	1.397	+46
Lesiones involuntarias, aparte de las causadas por el transporte	2.030	2.123	+5
Por suicidio y violencia interpersonal	1.009	1.340	+33
Por fuerzas de la naturaleza, guerras e intervenciones legales	95	214	+125

EI = enfermedades infecciosas; VIH/sida = infección por el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
Tomado de Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095-2128.

el VIH/sida (cap. 384). No obstante, a pesar de todas estas iniciativas, la mortalidad mundial secundaria a VIH/sida y tuberculosis aumentó en un 50% en 2010 respecto a 1990 (v. tabla 6-3). Aunque las muertes por malaria han disminuido en todo el mundo en la última década, la malaria es un peligro creciente en partes del sudeste asiático –especialmente Camboya, Myanmar, Tailandia y Vietnam–, donde la resistencia a los fármacos antipalúdicos es un problema.

Las enfermedades no transmisibles representan casi dos terceras partes de la carga global de enfermedad. Prácticamente el 80% de todas las enfermedades no transmisibles relacionadas con muerte y discapacidad se producen en los países de ingresos medios y bajos, en los que causan unos 14 millones de fallecimientos en personas menores de 60 años. La prevención y el control de enfermedades no transmisibles deberían incluir medidas políticas y cercanas a las personas, como factores decisivos sociales; políticas nacionales e internacionales sobre comercio, agricultura, transporte y política ambiental y otras; asistencia sanitaria, incluidos accesibilidad, disponibilidad y viabilidad, y centros, como, por ejemplo, colegios y lugares de trabajo, en los que se aborde la promoción de la salud y prevención de las enfermedades, así como medios de comunicación por los que pueda influirse en la salud.

De las enfermedades no transmisibles, las cardiovasculares representan la mayor carga de enfermedad. Uno de los principales factores de riesgo mundiales de enfermedades cardiovasculares es la hipertensión (cap. 67), con una prevalencia estimada del 35-45% de la población global –más de 2.000 millones de personas mayores de 25 años–. La prevalencia de hipertensión es máxima en África, con una cifra cercana al 45% para ambos sexos, y mínima en América, alrededor del 35% en hombres y mujeres (fig. 6-1). En todas las regiones, los hombres presentan una prevalencia de hipertensión ligeramente mayor que las mujeres. A pesar de los ímprobos esfuerzos de organizaciones no gubernamentales y la Organización Mundial de la Salud, más del 50% de la población mundial con hipertensión ni siquiera sabe que la padece, y el porcentaje tratado y controlado oscila entre menos del 5% en Zambia y el 66% en Canadá.

Como las enfermedades no transmisibles han alcanzado dimensiones de epidemia, los 192 Estados miembros de la Organización de Naciones Unidas acordaron ocuparse de su prevención y control en todo el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo. El acento se pone sobre las cuatro enfermedades no transmisibles principales (cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades respiratorias crónicas) y los cuatro factores de riesgo clave comunes a todas esas enfermedades no transmisibles (tabaquismo, dietas no saludables, inactividad física y consumo peligroso de alcohol). La Organización Mundial de la Salud desarrolló un marco de vigilancia global para permitir el seguimiento global del progreso en la prevención y control de estas cuatro enfermedades no transmisibles principales y sus factores de riesgo clave, aspirando a una reducción del 25% antes de 2025 –con el eslogan *25 en el 25*–.[6]

Las enfermedades no transmisibles suponen un peligro económico creciente en todo el mundo y se están convirtiendo en un problema agudo en los países de ingresos bajos y medios, donde se estima que cuestan casi 500.000 millones de dólares al año.[7] Por el contrario, la adopción mundial de mejores prácticas podría reducir sustancialmente esa carga económica. Por ejemplo, se calcula que las intervenciones poblacionales dirigidas a reducir el tabaquismo y el consumo peligroso de alcohol, así como mejorar las dietas no saludables y aumentar la actividad física, cuestan menos de 40 centavos de dólar por persona y año. Estas intervenciones poblacionales de baja tecnología, junto con otras individuales sobre la «mejor compra» de enfermedades no transmisibles, como asesoramiento personalizado y tratamiento farmacológico, llevan el coste anual total a 11.400 millones de dólares. Así, *per capita,* la inversión anual oscila entre menos de 1 dólar en países de ingresos bajos y 3 dólares en los de ingresos medios y altos.

La creciente epidemia de enfermedades no transmisibles, incluidos los trastornos de salud mental, y el plan inacabado de control de enfermedades infecciosas (VIH/sida, malaria, tuberculosis, salud materno-infantil y otras enfermedades infecciosas y parasitarias) suponen una gran amenaza a la población global en términos de pérdidas humanas y económicas. Aunque los países individuales en teoría asumen la responsabilidad de la salud de sus ciudadanos, muchos países de ingresos medios y bajos son incapaces de satisfacer las necesidades básicas de su población. La suma del gasto sanitario público y privado según el país respecto a su producto interior bruto varía desde el 1,6% en Sudán del Sur hasta el 18% en EE. UU.; muchos países de ingresos altos gastan más del 10%. Así pues, la solución mundial exige la respuesta de todos los miembros de la sociedad humana, incluidas inversiones estratégicas nacionales e internacionales, en los países y mediante agencias multilaterales. Esta responsabilidad de la sociedad tiene que ser compartida con el sector privado, organizaciones no gubernamentales, académicos, sociedades profesionales y el propio público.

El plan moderno de salud global debería alejarse de dicotomías falsas –como prevención o tratamiento, enfermedades infecciosas frente a las no transmisibles, atención primaria o especializada, determinantes sociales o servicios sanitarios, ciencias biológicas frente a ciencias sociales– y avanzar hacia la integración en el sentido de un objetivo común. Los enfoques de enfermedades no transmisibles deberían integrarse con los de las enfermedades transmisibles. Los objetivos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

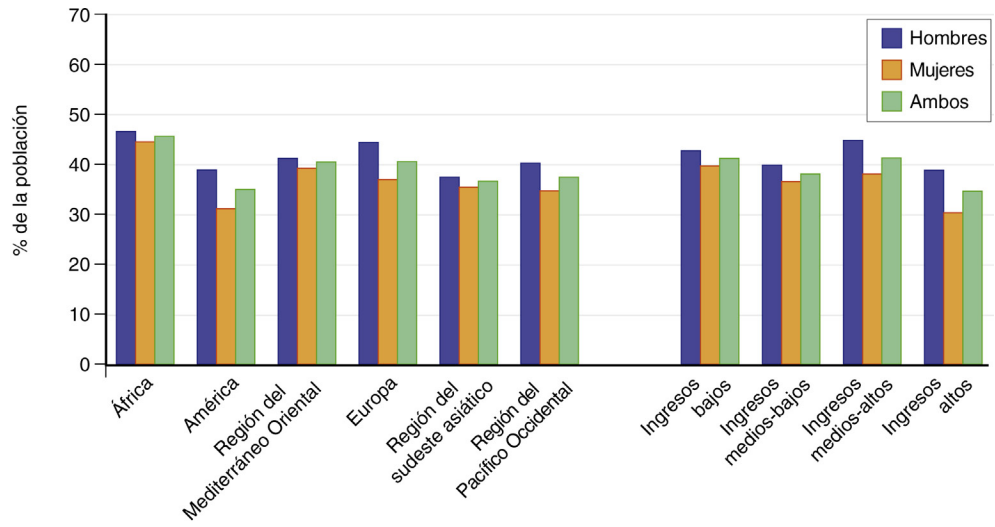

FIGURA 6-1. Prevalencia global de hipertensión. Prevalencia estandarizada según la edad de hipertensión, definida como presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, o en tratamiento con fármacos para reducir la presión arterial, en personas de 25 años y más. (Fuente de los datos: Noncommunicable Disease Global Monitoring Framework. World Health Organization. 2013. http://www.who.int/nmh/global_monitoring_framework/en/. Acceso el 21 de enero de 2015.)

salud tienen que incluir enfermedades no transmisibles tales como hipertensión, diabetes y cáncer de cuello uterino, incluso en países de ingresos bajos y medios. Un componente crítico de la salud es el estilo de vida saludable durante toda la vida, desde la infancia y adolescencia hasta la etapa adulta, con reducción de factores de riesgo, además de tratamientos en caso de ser necesarios. La salud global debe integrar la prevención y el tratamiento de una forma rentable.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

7

APROXIMACIÓN AL PACIENTE: HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN

DAVID L. SIMEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GENERALIDADES

Los médicos pueden tener varios objetivos clínicos con grados variables de importancia en sus interacciones con los pacientes. Estos objetivos incluyen, si bien no están limitados solamente a ellos, la traducción de los síntomas y signos al diagnóstico, la valoración de la estabilidad o de la evolución de procesos ya conocidos, la provisión de información y de consejo para una futura prevención, y la reafirmación o alteración de las decisiones terapéuticas. Un chequeo de salud general aumentará el número de diagnósticos del paciente, pero es posible que no afecte a la morbimortalidad global.[1]

La interacción entre el médico y el paciente representa no solo un encuentro científico, sino un ritual social centrado en establecer quién mantiene el control y en alcanzar unas expectativas mutuas. El paciente anticipa que sus necesidades y problemas de asistencia sanitaria serán abordados con competencia. Los médicos también tienen expectativas: la necesidad de sentir que no han olvidado nada importante al abordar los retos que plantea el diagnóstico, la necesidad de poner límites al tiempo disponible para cada interacción y la necesidad de mantener la objetividad de forma que su evaluación y recomendaciones no se vean empañadas por sus emociones hacia el paciente. La exploración clínica racional realizada de forma experta fomenta el ritual social anticipado y la probabilidad de obtener datos relevantes. También optimiza la capacidad del médico de tener conocimiento de los síntomas y problemas del paciente, además de facilitar el proceso de curación.[2]

La exploración comienza con la historia clínica

Es casi imposible considerar la historia clínica como algo distinto de la exploración, porque el examen clínico comienza tan pronto como el médico ve o escucha al enfermo. Desde la perspectiva del paciente, apenas importa si el médico establece el diagnóstico por la anamnesis o por la exploración física. El concepto de práctica deliberada, que ha demostrado ser importante en artes y deportes, puede aplicarse a la exploración clínica. Esta práctica deliberada, diseñada específicamente para mejorar la capacidad de obtener síntomas y signos, requiere una formación correcta con observación, concentración y compromiso que garanticen su realización precisa y constante. La creación de centros de simulación en muchas facultades de Medicina y hospitales crea nuevas oportunidades para esta formación.

Fundamentos cuantitativos del examen clínico

La precisión diagnóstica de un síntoma o signo se cuantifica por su sensibilidad y especificidad, descritas a menudo como su cociente de probabilidad (CP) o valor predictivo (cap. 10). Los datos sobre la precisión diagnóstica pueden encontrarse en una búsqueda bibliográfica de la evaluación de una enfermedad específica (p. ej., melanoma) o un hallazgo clínico (p. ej., esplenomegalia) (e-tablas 7-1 y 7-2). Para cada componente de la historia y del examen físico se puede asociar una sensibilidad (el porcentaje de pacientes con un determinado trastorno que presentan un signo anómalo en la exploración), una especificidad (el porcentaje de personas sin un determinado trastorno que presentan ese signo normal en la exploración). Las medidas de precisión, como el parámetro estadístico kappa (κ; 0 = concordancia aleatoria; +1 = concordancia perfecta), cuantifican la concordancia entre observadores respecto a un síntoma o signo (cap. 10). Las investigaciones actuales sobre el examen clínico utilizan índices o cocientes de probabilidad que informan al clínico sobre la probabilidad de observar un signo particular en un paciente con un determinado proceso en comparación con otro paciente sin esa enfermedad. Así, un paciente con un reflejo glabelar o nasopalpebral alterado tiene un CP de 4,5 de padecer una enfermedad de Parkinson (cap. 409), que significa que su riesgo de enfermedad de Parkinson es 4,5 veces mayor si se compara con un paciente que no tiene estos hallazgos. De forma similar, si un paciente que insiste en que no presenta «temblores en los brazos» tiene un CP de 0,25 para la enfermedad de Parkinson, significa que tiene un cuarto de probabilidad (menor probabilidad) de padecer esa enfermedad en comparación con el riesgo basal.

HISTORIA CLÍNICA

La historia comienza por pedir al paciente que describa, con sus propias palabras, la razón que le ha llevado a buscar atención médica (tabla 7-1). Aunque los pacientes pueden tener muchas razones para iniciar una visita al médico, se debe fomentar que elijan uno o dos de los síntomas que más les preocupen. Se tranquilizará al paciente en el sentido de que los demás problemas no van a ser ignorados, sino que se quiere averiguar cuál es el más importante.

Historia de la enfermedad actual

Inicialmente, se deben plantear al paciente preguntas abiertas que le permitan describir sus problemas con sus propias palabras. Este proceso inicial puede continuar con una serie de preguntas específicas que sirvan para aclarar puntos importantes. Estas preguntas deben ser realizadas en un orden que vendrá dictado por la historia que cuenta el paciente y con el objetivo que convenga al problema en cuestión. Cuando el paciente se encuentre muy enfermo, el médico debe limitar la cantidad de tiempo empleado en una discusión abierta y pasar rápidamente a las características más importantes que le permitan una rápida evaluación y tratamiento. En general, la historia del problema sometido a consideración incluye los siguientes puntos:

- Descripción del comienzo y cronología.
- Localización de los síntomas.
- Carácter (cualidad) de los síntomas.
- Intensidad.
- Factores precipitantes, agravantes y que proporcionan alivio.
- Averiguar si ha ocurrido antes este problema u otros similares y, si así fuera, si llegó a establecerse un diagnóstico en ese momento.

Finalmente, a menudo es útil pedir a los enfermos que expresen lo que creen que es la causa del problema o lo que más les preocupa. Este enfoque revela a menudo otros factores pertinentes y ayuda a transmitir que el médico trata de satisfacer las necesidades del paciente.

Antecedentes médicos y quirúrgicos

Un clínico astuto no debe pensar que los pacientes vayan a divulgar todos sus problemas previos, porque pueden haberse olvidado, quizás asuman que situaciones previas no están relacionadas con su problema actual o simplemente no quieren hablar de enfermedades pasadas. Un comentario abierto como «Dígame otras enfermedades que haya tenido y de las que no hayamos hablado» y «Háblame de las operaciones que le hayan practicado» inducen al paciente a considerar otros procesos. Durante la exploración, el médico debe preguntar al enfermo por cualquier cicatriz quirúrgica o traumática no explicada durante la historia clínica.

En las preguntas sobre medicación actual se deben incluir tanto los medicamentos que esté tomando el paciente por prescripción facultativa como otros que se adquieren sin receta, vitaminas y preparados de herbolario. Cuando un paciente no esté seguro del nombre de los medicamentos que toma, se le debe pedir que traiga todos los envases de la medicación que toma en la próxima visita. Puede ocurrir que los pacientes no consideren importantes los medicamentos tópicos (p. ej., colirios o pomadas para la piel), por lo que quizá sea necesario preguntar específicamente por este tipo de preparados.

Cualquier información sobre posibles alergias (cap. 254) es de la mayor importancia pero también difícil de obtener. Los pacientes pueden atribuir a una alergia lo que en realidad fueron episodios de reacciones adversas o de intolerancia, y muchas reacciones supuestamente alérgicas no son verdaderas alergias farmacológicas. Por ejemplo, menos del 20% de los pacientes que declaran ser alérgicos a la penicilina presentan después una prueba cutánea positiva. Obtener la respuesta real del paciente a los medicamentos facilita la deducción de si esa respuesta fue o no una verdadera reacción alérgica.

Antecedentes sociolaborales y factores de riesgo

Los antecedentes sociales no solo revelan una importante información, sino que aumentan la posibilidad de comprensión de los valores específicos, sistemas de apoyo y situación social del paciente. Resulta útil pedir al paciente que describa lo que hace un día cualquiera. Los pacientes que carecen de confianza a la hora de rellenar formularios médicos por sí mismos tienen un CP positivo de 5 para problemas de competencia en la asistencia sanitaria.[3]

Se debe indagar cualquier tipo de datos que puedan constituir factores de riesgo de enfermedad, incluyendo una evaluación, que no conlleve un juicio de valor, sobre uso de drogas. En los antecedentes de tabaquismo se debe incluir la utilización de rapé, tabaco masticado, así como inhalación convencional de cigarrillos y puros (cap. 32). La ingesta de alcohol debe determinarse de forma cuantitativa y por el efecto que produce en la vida del enfermo (cap. 33). También se debe valorar la utilización pasada o presente de drogas ilícitas, medicamentos o sedantes recetados para el dolor y fármacos intravenosos (cap. 34). La historia sexual debe abordar la orientación sexual e identidad de género, así como la actividad sexual actual y previa. Una forma de iniciar este intercambio es con la pregunta «¿Tiene dudas o preguntas sobre su sexualidad, orientación sexual o deseos sexuales?».[4] La historia laboral tiene que contener el trabajo actual y los anteriores, así como aficiones significativas. A todos los pacientes adultos hay que preguntarles si estuvieron en el Ejército. En el caso de militares retirados se debe obtener información sobre presencia en combate, años de servicio y áreas donde desarrollaron su actividad (tabla 7-2).[5]

El médico debe obtener información sobre la situación socioeconómica del paciente, seguros médicos, capacidad de adquirir u obtener medicamentos y obstáculos presentes o pasados para acceder a los sistemas sanitarios por su potencial impacto sobre sus cuidados (cap. 5). Tanto la situación marital como de convivencia (p. ej., con quién vive, factores que provocan tensión en ese paciente) son por sí mismos importantes como factores de riesgo de enfermedad y sirven para determinar cuáles

booksmedicos.org

TABLA 7-1 HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE

Descripción del paciente
Edad, sexo, procedencia étnica, ocupación laboral
Razón principal para solicitar atención médica
Exprese el objetivo de la exploración (normalmente en las palabras del paciente)
Otros médicos a cargo del paciente
Incluya el nombre médico que el paciente identifica como su médico principal o bien el médico que remitió al paciente. Registre información de contacto de todos los médicos que deben recibir información de esta visita
Historia del motivo para solicitar atención médica
De modo cronológico, determine la evolución de la indicación para la visita y posteriormente cada uno de los síntomas principales. Es más adecuado reflejar primero el motivo del paciente para solicitar atención médica que lo que piensa el médico que es más importante
Tenga cuidado de evitar «cierres prematuros», en los que se asume un diagnóstico antes de que se recopile toda la información
Historia médica y quirúrgica pasada
Enumere otras enfermedades y cirugías previas no relacionadas con el problema actual
Enumere todos los medicamentos de prescripción y los que no necesitan receta con la correspondiente dosis
Recuerde preguntar acerca de la utilización de vitaminas y productos de herbolario
Alergias y reacciones adversas
Enumere las reacciones alérgicas a los medicamentos y a la comida. Registre la reacción específica (p. ej., urticaria). Diferencie las alergias de las reacciones adversas o la intolerancia a la medicación (p. ej., dispepsia en los tratamientos con agentes antiinflamatorios no esteroideos)
Historia sociolaboral y militar (v. tabla 7-2)
Describa la familia actual del paciente y un día típico para el mismo. La historia laboral debería recoger el empleo actual, así como los anteriores, puesto que podrían tener algún tipo de relación con el problema actual. Para los veteranos del ejército, pregunte acerca de su historia militar, incluyendo la exposición a combates, años de servicio y áreas donde desarrollaron su actividad
Factores de riesgo
Incluya la historia de uso de tabaco, de drogas ilegales y factores de riesgo en relación con enfermedades de transmisión sexual (incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana y la hepatitis)
Historia familiar
Historia de cualquier enfermedad en los parientes en primer grado y una lista de miembros de la familia con enfermedades que puedan considerarse factores de riesgo para el paciente (p. ej., enfermedad cardiovascular a una edad temprana, procesos tumorales malignos, trastornos genéticos conocidos, longevidad)
Revisión por sistemas (v. tabla 7-3)

TABLA 7-2 HISTORIA MILITAR BÁSICA

- Háblame de su experiencia en el Ejército
- ¿Cuándo y dónde sirvió?
- ¿Qué hace/hacía cuando está/estaba de servicio?
- ¿Cómo le ha afectado su paso por el Ejército?

Si el paciente responde afirmativamente a cualquiera de las preguntas anteriores, pregunte «¿Puede decirme algo más sobre eso?»

- ¿Fue testigo de combates, fuego enemigo o bajas?
- ¿Fueron usted o un amigo heridos, lesionados o ingresados?
- ¿Se puso enfermo cuando estuvo en el Ejército?
- ¿Ha sido prisionero de guerra?

Para evaluar un posible trastorno por estrés postraumático, pregunte «¿Alguna vez en la vida ha pasado por una experiencia tan terrible, aterradora o triste que en el último mes…

- … ha tenido pesadillas sobre eso o pensaba en ello cuando no quería hacerlo?»
- … se ha esforzado en no pensar en ello o ha evitado al máximo las situaciones que se lo recuerdan?»
- … ha estado continuamente en guardia, alerta o se sobresalta fácilmente?»
- … se ha sentido insensible o indiferente a otros, ante actividades o al entorno?»

Tomado de Department of Veterans Affairs. Military Health History Pocket Card for Clinicians. http://www.va.gov/oaa/pocketcard/military-health-history-card-for-print.pdf. Acceso el 9 de febrero de 2015.

TABLA 7-3 REVISIÓN POR SISTEMAS*

CENTRE todas las preguntas a un marco temporal específico (p. ej., «dentro del pasado mes» o «ahora») y en asuntos que no hayan sido cubiertos durante la exploración clínica
Cambios de peso o en el apetito
Cambios en la vista
Cambios en la audición
Lesiones en la piel nuevas o cambiantes
Malestar en el pecho o sensación de que faltan algunos latidos
Dificultad para respirar, disnea en ejercicio
Malestar abdominal, estreñimiento, melena, hematoquecia, diarrea
Dificultad al orinar
Cambios en la menstruación
Malestar articular o muscular no mencionado previamente
Problemas del sueño
Dificultad en la función sexual
Exposición a drogas «de la calle» o medicación no mencionada previamente
Depresión (sentirse «hundido, deprimido o desesperado»; pérdida de interés o placer por realizar distintas actividades)
Sensación de inestabilidad al caminar, al permanecer de pie o al levantarse de una silla

*Los clínicos pueden comenzar por esta lista básica y adaptar los ítems a su población específica de pacientes considerando factores tales como la edad, el sexo, los medicamentos y los problemas identificados durante la exploración. El proceso se facilita mediante el desarrollo de un enfoque personal rutinario a estas preguntas, que típicamente revise todos los sistemas «de la cabeza a los pies».

serán los mejores cuidados para el paciente. También se deben conocer los valores y la cultura del paciente (cap. 4), incluyendo cualquier instrucción o deseo previo de contradecirlos (cap. 3). El médico debe obtener y registrar de forma explícita alguna información acerca de parientes próximos; otras personas decisorias sobre el paciente; contactos en caso de urgencia; sistemas de apoyo social y otros tipos de apoyo financiero, emocional y físico disponibles para el paciente.

Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares nunca son diagnósticos, pero permiten una estratificación de los riesgos, que afectan a la probabilidad de un creciente número de trastornos antes de realizar pruebas complementarias (p. ej., enfermedades cardíacas, cáncer de mama o enfermedad de Alzheimer). Para enfermedades habituales como las cardiopatías se deben realizar preguntas adicionales sobre la edad de comienzo en parientes de primer grado y fallecimientos atribuidos a esa enfermedad (cap. 52). Cuando un paciente refiere que un familiar de primer grado tuvo un infarto de miocardio, el CP es de 19 para los antecedentes familiares de infarto de miocardio. Sin embargo, los pacientes pueden no tener información adecuada sobre ausencia de enfermedad, por lo que su relato acerca de ausencia de infartos de miocardio en la familia solo reduce la probabilidad en un tercio. En general, la especificidad de los antecedentes familiares descritos por el paciente excede con mucho a su sensibilidad; por ejemplo, solo dos tercios de los pacientes con temblor esencial (cap. 410) refieren antecedentes familiares de este trastorno, pero el 95% de esos pacientes tienen de hecho un pariente de primer grado con temblor. El conocimiento cada vez mayor sobre enfermedades genéticas (cap. 40) requiere que los clínicos no solo mejoren sus habilidades para obtener la historia familiar, sino que desarrollen también métodos para confirmar esta información. Por ejemplo, los pacientes que refieren que un familiar de primer grado tuvo un carcinoma de colon (CP 25), de mama (CP 14), de ovario (CP 34) o de próstata (CP 12) están proporcionando habitualmente información muy precisa.[6]

Revisión por sistemas

La revisión de los sistemas, que consiste en la valoración estructural de cada uno de los principales órganos y sistemas, obtiene síntomas o signos no abordados, o pasados por alto, en la historia de la enfermedad actual (tabla 7-3). Aunque muchos sistemas de historia clínica electrónica requieren una revisión por órganos y sistemas, es posible que esta solo arroje diagnósticos importantes en menos del 10% de los pacientes y se desconoce el coste de la evaluación de hallazgos falsos positivos. A diferencia de las preguntas abiertas usadas para recoger la anamnesis, que permiten al paciente «afirmar» o «negar» distintos síntomas, la técnica de preguntas directas de la revisión por sistemas lleva al paciente a «aceptar» o «rechazar» síntomas. La revisión por sistemas es más eficiente si al menos algunas preguntas se limitan a un período de tiempo específico (p. ej., «¿Ha notado últimamente cambios en la visión?» o «¿Ha tenido últimamente dificultades para respirar, pitos o tos?») o si se le pide al paciente que rellene un cuestionario antes de la consulta.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Acompañantes

Cuando se realizan encuestas al respecto, la mayoría de los pacientes de ambos sexos y de todas las edades refieren una falta de preferencia por estar o no acompañados, pero no está claro si esta respuesta es lo que verdaderamente sienten o es un deseo de dar una respuesta «correcta». Sin embargo, muchas mujeres adultas (29%) y chicas adolescentes (46%) sí expresan su preferencia por tener algún acompañante durante una exploración de la mama, de la pelvis o del recto realizada por un médico hombre (especialmente durante su primera exploración). El médico debe ofrecer a los pacientes la opción de tener un acompañante, y se debe considerar siempre esta posibilidad cuando el clínico y el paciente sean de distinto sexo. Muchos médicos prefieren la presencia de un acompañante para aliviar su propia ansiedad atribuible a las diferencias de sexo o para conseguir la necesidad percibida de protección en caso de que el paciente se afecte durante el procedimiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Constantes vitales

Entre las constantes vitales se incluyen la frecuencia y ritmo del pulso, tensión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura corporal y una valoración cuantitativa de cualquier dolor que pueda sentir el paciente. Algunas anomalías muy marcadas requieren una rápida evaluación enfocada a ese signo o síntoma y pueden tener prioridad sobre el típico enfoque estructural del resto de la evaluación (cap. 8).

Cuando la tensión arterial es anómala, muchos médicos repiten la medición (cap. 67), asegurándose de que el tamaño del manguito del esfigmomanómetro es adecuado. Muchos adultos requieren un manguito de adultos de gran tamaño; si se utiliza un manguito demasiado estrecho, se puede alterar la presión sanguínea sistólica/diastólica entre –8 y +10/ + 2 y +8 mmHg. La aparición de tonos repetitivos (ruidos de Korotkoff, fase 1) constituye la presión sistólica. (Se debe registrar cada medición redondeándola por arriba a los 2 mmHg más próximos.) Una vez inflado el manguito unos 20-30 mmHg por encima de la presión de palpación, los ruidos de Korotkoff se amortiguan y desaparecen conforme se libera la presión (fase 5). El punto en el que dichos tonos desaparecen es la presión diastólica.

La frecuencia respiratoria debe medirse mientras se observa al paciente sin que este perciba que se está midiendo dicha frecuencia. El médico debe decidir si los pacientes presentan taquipnea (frecuencia respiratoria rápida) o hipopnea (frecuencia respiratoria lenta o respiración superficial). La taquipnea no siempre se asocia con hiperventilación, definida por aumento de la ventilación alveolar que provoca un bajo nivel arterial de dióxido de carbono (cap. 103). La sensación subjetiva de disnea (cap. 83) está ocasionada por un aumento del trabajo respiratorio.[7]

La temperatura corporal de los adultos se mide habitualmente con un termómetro electrónico oral. Los termómetros rectales registran de forma constante temperaturas 0,4 °C superiores a las de los termómetros orales. En comparación, los nuevos termómetros timpánicos pueden variar demasiado con respecto a los termómetros orales (entre −1,2 y +1,6 °C frente a la temperatura oral) como para confiar en su utilización para pacientes hospitalizados.

Como una constante vital a considerar se incluye la autovaloración de cualquier tipo de dolor en una escala de 0 a 10 (desde «ausencia de dolor» a «el peor dolor que jamás haya tenido») (cap. 30). Sin embargo, es dudosa la validación, la utilidad y el valor de este procedimiento como herramienta para el diagnóstico clínico.

Cabeza y cuello

Cara

El explorador debe buscar asimetrías en los rasgos faciales. Algunos ejemplos de asimetría incluyen lesiones cutáneas (cap. 436), parálisis de los pares craneales (cap. 396), hipertrofia de la parótida (cap. 425) o la ptosis en un síndrome de Horner (cap. 424). Diversos trastornos pueden provocar una facies anormal aunque simétrica; entre los ejemplos se encuentra la acromegalia (cap. 224), el síndrome de Cushing (cap. 227) y la enfermedad de Parkinson (cap. 409).

Oídos

El médico puede que no detecte una pérdida auditiva en un paciente (cap. 428). Cuando los pacientes no aprecian una voz susurrante, la posibilidad de pérdida auditiva aumenta considerablemente (CP 6). La exploración otoscópica de los tímpanos revelará una membrana translúcida y un evidente cono de luz reflejada donde el tímpano contacta con el martillo (v. fig. 426-7). La impactación del cerumen es una causa fácilmente tratable de pérdida de audición.

Nariz

Los pacientes con síntomas nasales a menudo se diagnostican a sí mismos sinusitis bacteriana (cap. 426). Se examinarán las fosas nasales para detectar la presencia de pólipos que se pueden ver en forma de masas obstructivas y brillantes en la mucosa. La técnica de la transiluminación realizada en un cuarto oscuro es útil para el diagnóstico de sinusitis, especialmente cuando se combina con la visualización de un exudado purulento, una escasa respuesta del paciente a descongestionantes o antihistamínicos, un dolor en el maxilar superior y la presencia de rinorrea no transparente (cap. 426). Estos pacientes tienen un CP mayor de 6 de padecer una sinusitis bacteriana.

Boca

La calidad de la dentición del enfermo afecta directamente a su nutrición. Los dentistas confirman habitualmente las lesiones orales premalignas (p. ej., leucoplasia [v. fig. 190-1], nódulos, ulceraciones) que encuentran los médicos generales (CP > 6,5) (cap. 425). Los pacientes que consumen productos no inhalados del tabaco tienen un riesgo significativamente mayor de lesiones orales premalignas y malignas (cap. 32). La palpación bimanual de las mejillas y del suelo de la boca facilita la identificación de lesiones potencialmente malignas (cap. 425).

Ojos

La exploración de los ojos comienza con una simple inspección visual para buscar simetría de los párpados, movimiento de la musculatura extrínseca, tamaño y reacción de las pupilas, y presencia de enrojecimientos (caps. 423 y 424). Las anomalías de la musculatura ocular extrínseca deben agruparse en causas no paralíticas (habitualmente crónicas con inicio en la infancia) o paralíticas (parálisis de los pares craneales III, IV o VI). Las anomalías pupilares pueden ser simétricas o asimétricas (anisocoria). El ojo rojo puede clasificarse según el patrón de la inyección ciliar, presencia de dolor, efectos sobre la visión y anomalías de la papila. Si se aborda de forma sistemática la exploración ocular, el médico general puede evaluar la probabilidad de que exista conjuntivitis, episcleritis o escleritis, iritis y glaucoma agudo.

La exploración rutinaria de la agudeza visual puede confirmar lo que el paciente refiere como pérdida de visión pero no reemplaza la necesidad de una evaluación formal oftalmológica en los pacientes que aquejen síntomas visuales (cap. 423). Los pacientes ancianos a menudo presentan destellos súbitos y objetos flotantes, especialmente con el desprendimiento posterior del vítreo. Si estos fenómenos se asocian con pérdida de visión, hay que derivar urgentemente al paciente al oftalmólogo para la evaluación de un posible desprendimiento agudo de retina.[9] Las cataratas se pueden detectar con oftalmoscopia directa, pero no se conoce con exactitud la habilidad del médico generalista para realizar esta evaluación.

Tras identificar el disco óptico por oftalmoscopia, el médico debe fijarse en el borde para observar la claridad, color y tamaño de la copa central en relación con el diámetro total (habitualmente menos de la mitad del diámetro del disco). Un observador cuidadoso puede percibir pulsaciones espontáneas venosas que indican una presión intracraneal normal, si bien el 10% de los pacientes con presión intracraneal normal no presentan dichas pulsaciones espontáneas. Entre las anomalías del disco óptico se encuentran la atrofia del nervio óptico (disco blanco), el edema de papila (v. fig. 423-27) (bordes borrosos con un disco hiperémico de color rosado) y el glaucoma (copa pálida de gran tamaño, con vasos retinianos que penetran por debajo y que pueden estar desplazados hacia el lado nasal). La exploración del médico generalista detecta inadecuadamente cambios glaucomatosos precoces, por lo que los pacientes de alto riesgo deben someterse a una exploración oftalmológica de rutina para el glaucoma.[10]

Tras la inspección del disco, el médico debe examinar los cuadrantes nasales superior e inferior para observar la apariencia de los vasos y la presencia de hemorragias u otro tipo de lesiones retinianas (v. fig. 423-24). Proceder desde los cuadrantes nasales a los temporales disminuye el riesgo de constricción papilar como consecuencia de la brillante luz que se proyecta sobre la fóvea. La dilatación de las pupilas favorece la exploración. Los pacientes con diabetes (cap. 229) deben someterse a exploraciones rutinarias por parte de un oftalmólogo para detectar la presencia de retinopatía diabética, porque la sensibilidad de la exploración por el médico general no es adecuada para excluir esta patología ni para monitorizar su evolución en el tiempo.

Cuello

Pulsos carotídeos

Los pulsos carotídeos se deben palpar para comprobar su onda y cronología con respecto a los latidos cardíacos. La alteración de la onda del pulso carotídeo refleja alguna anomalía cardíaca subyacente (p. ej., estenosis aórtica), pero habitualmente solo se aprecian tras haber detectado un impulso cardíaco anómalo o un soplo (cap. 51).

Muchos médicos tratan de escuchar soplos en las arterias carotídeas porque estos soplos asintomáticos se asocian con una mayor incidencia de episodios cerebrovasculares y cardíacos en los pacientes de mayor edad (caps. 406 y 407). En los pacientes asintomáticos, la presencia de un soplo carotídeo incrementa la probabilidad de lesión estenótica en el 70-90% (CP 4-10), aunque no se conoce el valor que tiene la ausencia de soplos. Desgraciadamente, la clínica no proporciona datos adecuados para juzgar la importancia de detectar soplos en los enfermos asintomáticos.

Venas yugulares

La exploración de las venas del cuello es un indicador interesante, pero a menudo nada fiable, de la presión venosa central o respuesta a los líquidos en pacientes ingresados (cap. 51).[11] La inspección de las ondas podría facilitar la interpretación de la exploración cardíaca en las lesiones valvulares del corazón derecho. La mejor forma de observar las ondas es iluminar oblicuamente la vena con una linterna de bolsillo mientras el explorador busca las variaciones dinámicas de la sombra proyectada en las sábanas.

Tiroides

La glándula tiroides se explora mejor colocándose de pie por detrás del paciente y utilizando ambas manos para palparla suavemente (cap. 226). La palpación mejora si se pide al paciente que trague pequeños sorbos de agua, lo que permite que el tiroides se deslice por debajo de los dedos. La inspección de la glándula desde un lado es útil porque la prominencia lateral del tiroides entre el cartílago cricoides y la escotadura supraesternal indica la presencia de tiromegalia. El médico general debe estimar el tamaño de la glándula tiroides como normal o aumentado; la impresión de un médico general sobre la existencia de un tiroides aumentado tiene un CP de cerca de 4, mientras que si valora que el tamaño es normal, la probabilidad de que exista tiromegalia disminuye (CP 0,4). El volumen de una glándula tiroidea normal no es mayor que el de la falange distal del primer dedo del paciente.

booksmedicos.org

Sistema linfático

Durante la palpación del tiroides, el médico puede identificar también la presencia de ganglios linfáticos cervicales aumentados de tamaño (cap. 168). Además, se pueden palpar ganglios linfáticos en el área supraclavicular, las axilas, la zona epitroclear y la región femoroinguinal. Es frecuente encontrar un simple aumento de tamaño de los ganglios linfáticos confinado a una única región y, como signo aislado, no representa habitualmente la presencia de ningún trastorno subyacente de importancia. Más importante resulta un llamativo e inesperado aumento de tamaño de los ganglios en una sola área o un aumento difuso de varias cadenas linfáticas. Los pacientes con procesos febriles, cánceres subyacentes o enfermedades inflamatorias deben someterse rutinariamente a una exploración de cada una de las áreas antes mencionadas para detectar hipertrofia de los ganglios linfáticos.

Tórax

La inspección de la postura del paciente puede revelar curvaturas laterales en la espalda (escoliosis) o cifosis que pueden estar relacionadas con la pérdida de la altura vertebral por osteoporosis (cap. 243). Cuando los pacientes refieren dolor en la espalda, se debe palpar la columna vertebral y los músculos paravertebrales para detectar contracturas y zonas dolorosas a la palpación (cap. 400). El paciente puede ser colocado en distintas posturas con maniobras diversas para valorar la pérdida de movilidad asociada a espondilitis anquilosante (cap. 265), pero una historia de pérdida de movilidad lateral puede ser igual de eficaz en las fases iniciales de la espondilitis.

Pulmones

Se desconoce el valor adicional de la palpación y la percusión del tórax para complementar la historia clínica, la auscultación y la eventual radiografía de tórax. El murmullo vesicular normal, que se acerca a una proporción de inspiración:espiración 3:1 sin pausas entre los ciclos, se escucha por la mayor parte del tórax posterior normal durante una respiración tranquila. Las sibilancias auscultadas son sonidos de carácter continuo. Los crepitantes (antiguamente llamados estertores) son sonidos pulmonares discontinuos que se escuchan en patologías que cursan con rigidez pulmonar (insuficiencia cardíaca, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica). El mejor dato de información para aumentar la probabilidad de enfermedad pulmonar obstructiva crónica es el antecedente de tabaquismo de más de 40 paquetes-años (CP 19). La presencia de sibilancias o el desplazamiento inferior de la laringe a menos de 4 cm del esternón (distancia entre la parte superior del cartílago tiroides y la escotadura supraesternal) aumenta la probabilidad de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (CP 4 en ambos casos).

Corazón

Se debe explorar al paciente en sedestación y en decúbito (cap. 51). La palpación del latido apical cuando el paciente se encuentra echado en posición de decúbito lateral ayuda a detectar un impulso apical desplazado y puede revelar una onda S_3 palpable. Cuando el impulso apical se detecta por fuera de la línea media clavicular, aumenta considerablemente la probabilidad de cardiomegalia radiográfica (CP 3,5) y de una fracción de eyección menor del 50% (CP 6). La mayoría de los exploradores auscultan secuencialmente: primero, el segundo espacio intercostal derecho y, después, el izquierdo; a continuación, el reborde esternal izquierdo, y, por último, la punta. El explorador tiene que concentrarse en la temporalidad, intensidad y escisión de los tonos con la respiración. El primer y segundo tonos cardíacos se oyen mejor con el diafragma, al igual que los frotes pericárdicos. Los ritmos de galope (S_3 y S_4) se oyen mejor con la campana del estetoscopio. Los variaciones de tono de los soplos (alto y bajo) se detectan cambiando del diafragma a la campana. Se debe observar la localización, cronología, intensidad, patrones de irradiación y variación respiratoria de cualquier soplo. Si los resultados de la exploración rutinaria precordial son totalmente normales, generalmente no es necesario realizar maniobras especiales durante la auscultación (p. ej., maniobra de Valsalva, auscultación durante posturas bruscas en cuclillas/de pie).

La presencia de un tono S_3 en cualquier examen es útil para detectar una disfunción ventricular sistólica izquierda (CP > 4 para identificar pacientes con una fracción de eyección < 30%). La presencia de frémito o *thrill* sistólico (soplo palpable, CP 12) o de un soplo holosistólico aumenta la probabilidad de estenosis aórtica o de insuficiencia mitral de moderadas a graves. Es menos probable que los soplos sistólicos de baja intensidad (CP 0,08) sean premonitorios de importantes anomalías cardíacas. Un soplo de gran intensidad al comienzo de la diástole (CP 4) o uno diastólico asociado con S_3 sugieren insuficiencia aórtica grave.

Mama

Los determinantes más importantes de precisión en la exploración de la mama son la duración del examen; la postura de la paciente; una cuidadosa exploración de los límites mamarios; el patrón exploratorio y la posición, movimientos y presión de los dedos del médico (cap. 198). Con el fin de obtener una sensibilidad óptima, la duración del examen de la mama debe ser de 5-10 min en total, pero pocos médicos generales llevan a cabo una exploración tan prolongada. Los clínicos deberían reconocer que estas exploraciones les hacen sentirse incómodos (o a sus pacientes) –la presencia de un acompañante puede dar al clínico la necesaria confianza para realizar una amplia exploración–.

La exploración debe realizarse con las yemas de los dedos, mientras la paciente está en decúbito supino, manteniendo primero su mano en la frente (para aplanar el borde lateral de la mama) y después en su hombro (para aplanar el borde medial). El médico debe realizar pequeños movimientos circulares con los dedos que trasladará arriba y abajo en filas paralelas hasta cubrir toda la superficie de la mama desde la clavícula hasta la línea del sujetador. A la exploración, es difícil distinguir los nódulos cancerosos de la mama de otros bultos mamarios benignos, pero la presencia de una masa adherida a planos adyacentes o de una masa con un tamaño de 2 cm de diámetro tiene una CP de 2-2,5 de ser un cáncer.

Abdomen

Cuando los pacientes presentan potenciales síntomas abdominales y la historia sugiere un problema agudo, la exploración debe centrarse inicialmente a identificar a aquellos pacientes que requieran una evaluación quirúrgica. La palpación y la percusión del abdomen de los pacientes sin síntomas ni factores de riesgo de trastorno abdominal raramente revelan anomalías importantes (cap. 132). La única excepción sería la palpación de un paciente anciano para detectar un ensanchamiento de la aorta abdominal (CP 16 en la detección de aneurismas > 4 cm de diámetro), pero no detecta una proporción sustancial de aneurismas de pequeño o mediano tamaño (cap. 78).

La presencia de ruidos intestinales en pacientes con síntomas agudos puede ser falsamente tranquilizadora debido a que dichos ruidos pueden estar presentes a pesar de un íleo y también pueden estar aumentados en el inicio de una obstrucción. En los pacientes sin síntomas gastrointestinales ni anomalías a la palpación, la auscultación de los ruidos intestinales es importante para detectar sobre todo soplos renales en pacientes con hipertensión (caps. 67 y 125). Si se oye durante la sístole y la diástole, la presencia de un soplo abdominal en un paciente hipertenso sugiere hipertensión vasculorrenal (CP ≈ 40).

Hígado

La detección de enfermedad hepática depende fundamentalmente de la historia y de las pruebas de laboratorio (cap. 146). Para cuando se observan signos en la exploración, el paciente presenta ya una enfermedad hepática avanzada. Las primeras anomalías exploratorias relacionadas con una hepatopatía son extrahepáticas. El clínico debe valorar la presencia de ascitis, edemas periféricos, ictericia o esplenomegalia. En los pacientes con aumento del tamaño del hígado, la palpación debe comenzar por el borde, pero esa palpación del borde hepático por debajo del reborde costal solo aumenta ligeramente la probabilidad de hepatomegalia (CP 1,7). El borde superior del hígado puede detectarse mediante percusión, y un tamaño menor de 12 cm reduce la probabilidad de hepatomegalia. En ausencia de un diagnóstico conocido (p. ej., un hepatoma, que puede originar un soplo hepático), la auscultación del hígado raramente es útil.

Bazo

La exploración abdominal para detectar esplenomegalia nada revela habitualmente en pacientes sin hallazgos sugestivos de trastornos asociados con esplenomegalia (cap. 168). Aproximadamente el 3% de los adolescentes sanos pueden tener un bazo palpable. La exploración en busca de un bazo aumentado de tamaño comienza en primer lugar con la percusión del hipocondrio izquierdo para detectar un área de matidez. La palpación puede realizarse por cualquiera de los siguientes tres métodos ($\kappa \approx 0{,}2$-$0{,}4$): con la mano derecha mientras se presiona en sentido contrario con la mano izquierda detrás del bazo; con una mano sin presión en sentido contrario (con el paciente en decúbito lateral derecho para ambas técnicas); o, tras colocar al paciente en decúbito supino, con el puño izquierdo bajo el ángulo costovertebral izquierdo mientras se trata de abarcar el bazo con las manos.

Sistema musculoesquelético

La exploración del sistema musculoesquelético en los pacientes adultos se rige casi siempre por la existencia de síntomas (caps. 256 y 263). La mayoría de los pacientes refieren dolores de espalda en algún momento de su vida (cap. 400). La historia del paciente ayuda a valorar la probabilidad de una enfermedad sistémica subyacente (edad, antecedentes de procesos malignos sistémicos, pérdida de peso no explicada, duración del dolor, respuesta a tratamientos previos, uso de medicamentos por vía parenteral, infección urinaria o fiebre). Los signos exploratorios más importantes de la hernia de disco lumbar en pacientes con ciática tienen una excelente fiabilidad, como pueden ser el dolor durante la elevación ipsolateral de la pierna en extensión la provocación de dolor durante la elevación contralateral de la pierna en extensión y la debilidad en la dorsiflexión del tobillo o del primer dedo del pie.

El médico generalista debe evaluar a los pacientes adultos con molestias en la rodilla para detectar un posible desgarro del menisco o de los ligamentos. La mejor maniobra para demostrar un desgarro del ligamento cruzado anterior es el «cajón anterior» o maniobra de Lachman, en la que el médico detecta la falta de un discreto tope cuando se tira de la tibia hacia delante mientras se mantiene el fémur inmovilizado. Para evaluar las roturas del menisco, se utilizan diversas maniobras que valoran el dolor, la presencia de chasquidos o de roces a lo largo de la línea articular entre el fémur y la tibia. Al igual que en otros muchos trastornos musculoesqueléticos, ningún signo tiene la precisión de una exploración traumatológica especializada, que toma en consideración los antecedentes del enfermo y una gran diversidad de signos clínicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La exploración del hombro va dirigida a determinar el rango de movimiento, las maniobras que provocan molestias y la valoración de la discapacidad funcional. La osteoartritis de la cadera se detecta al constatar una restricción de la rotación interna y de la abducción del lado afecto. Los médicos generalistas confían a menudo en las radiografías para determinar la necesidad de enviar al paciente a un especialista, pero las radiografías rutinarias no son necesarias al inicio de los trastornos del hombro o de la cadera. El grado de dolor y la discapacidad que muestra el paciente pueden inducir a la confirmación del diagnóstico y a enviar al paciente a un especialista para evaluar la posibilidad de cirugía.

Las manos y los pies pueden mostrar signos de osteoartritis (local o como parte de un proceso sistémico) (cap. 262), de artritis reumatoide (cap. 264), de gota (cap. 273) o de otras enfermedades del tejido conjuntivo. Además de los trastornos musculoesqueléticos regionales, como el síndrome del túnel carpiano, la existencia de otras enfermedades médicas y neurológicas debe inducir a realizar una exploración rutinaria de las partes distales de las extremidades para evitar complicaciones (p. ej., diabetes [neuropatía o úlceras] o neuropatía sensomotora hereditaria [deformidad en garra de los dedos de los pies]).

Piel

La piel debe examinarse sistemáticamente bajo una buena fuente de luz (cap. 436). Lo mejor es pedir al paciente que señale cualquier lesión de la piel que le preocupe. La concordancia entre observadores en algunas de las características más importantes del melanoma (asimetría, color desorganizado, irregularidad del borde) es de aceptable a moderada (cap. 203). Una lesión simétrica, de bordes regulares, con un único color, de 6 mm o menor, o que no ha aumentado de tamaño es poco probable que sea un melanoma (CP 0,07). Sin embargo, si se observa un mayor número de signos, la probabilidad de melanoma aumenta enormemente (CP 2,6 con dos o más signos y CP 98 con los cinco signos) (cap. 203).

El carcinoma de células basales o el de células escamosas son incluso más frecuentes que el melanoma (cap. 203). Estas lesiones pueden detectarse durante la exploración rutinaria poniendo especial atención a las áreas expuestas al sol como la nariz, la cara, los antebrazos y las manos.

Exploración neurológica

En el capítulo 396 se detalla de forma completa el procedimiento de la exploración neurológica.

Evaluación psiquiátrica

Durante la exploración general, gran parte de la valoración psiquiátrica (incluida la función cognitiva) se lleva a cabo a la vez que se obtiene la historia clínica rutinaria y la revisión por sistemas (cap. 397). La observación de la gesticulación, las emociones, la expresión facial y el comportamiento pueden sugerir trastornos psiquiátricos subyacentes. Cuando la revisión por sistemas y las encuestas para detección selectiva se obtienen por medio de cuestionarios que rellena el propio paciente, el clínico debe revisar cuidadosamente las respuestas para determinar si el paciente muestra síntomas de depresión. Es adecuado realizar preguntas específicas para la detección de síntomas de depresión en todos los pacientes adultos. A los militares veteranos se les debe realizar una valoración sobre posibles alteraciones por estrés postraumático y sobre la presencia de lesiones cerebrales previas que pudieran afectar el comportamiento. El delirio (cap. 28) se da con frecuencia tanto en pacientes médicos como quirúrgicos hospitalizados y se reconoce mediante la observación de un estado mental fluctuante. Hay que sospechar delirio cuando el paciente tiene dificultades para mantener una conversación normal en el pase de planta; pero es posible que el profesional de enfermería del paciente y las visitas lo detecten antes que el médico, de modo que su información puede contribuir al diagnóstico.[12]

Genitales y recto

Exploración de la pelvis

Una exploración que se considere completa debe incluir una descripción de los genitales externos, aspecto de la vagina y del cérvix observado con espéculo, y palpación bimanual del útero y los ovarios (caps. 199 y 237). En torno al 10-15% de las mujeres asintomáticas tienen alguna anomalía en la exploración, y el 1,5% presentan ovarios anómalos. No obstante, la detección sistemática del cáncer de ovario se ve limitada por la baja sensibilidad de la exploración física para detectar el carcinoma ovárico en estadios iniciales (cap. 199). En urgencias, hay que realizar una prueba de gestación y ecografía a todas las mujeres en edad fértil con hemorragia vaginal y dolor pélvico para evaluar un posible embarazo ectópico.[13]

Genitales masculinos

La exploración de los genitales masculinos debe comenzar observando si el paciente está circuncidado y si existe algún tipo de lesión cutánea visible (p. ej., chancros o verrugas). La palpación debe confirmar la presencia de testículos bilaterales en el escroto. Se palpará el epidídimo y los testículos para detectar posibles nódulos. La baja incidencia de carcinoma testicular significa que la mayoría de los nódulos son benignos (cap. 200).

La próstata debe explorarse en todos sus cuadrantes, prestando especial atención a las irregularidades de la superficie o a diferencias de consistencia en distintas zonas de la próstata (cap. 201). La estimación del tamaño de la próstata puede verse afectada por el tamaño de los dedos del médico. Lo más conveniente quizás es estimar en centímetros la anchura y la altura de la próstata.

Recto

Los enfermos pueden ser explorados en decúbito lateral, aunque esta técnica puede provocar que el médico se encuentre en una postura un tanto extraña (caps. 132 y 145). Para permitir la palpación de la bóveda rectovaginal, el examen rectal en las mujeres puede realizarse como parte de la exploración bimanual, con el dedo índice en la vagina y el tercer dedo en el recto. A los hombres se les puede pedir que se pongan de pie y se inclinen sobre la camilla de exploración; alternativamente pueden ser explorados en decúbito supino con las caderas y las rodillas flexionadas. Esta última maniobra no se utiliza con demasiada frecuencia, aunque puede facilitar la exploración de la próstata, que se palpa con el dedo en esta posición.

La exploración rectal comienza con la inspección del área perianal para detectar lesiones cutáneas. Se introduce en el ano un dedo protegido con un guante bien lubricado y se solicita al paciente que haga fuerza como si fuera a defecar, a la vez que se ejerce una ligera presión. Esta maniobra facilita la entrada del dedo en el recto. La respuesta rectal normal hace que el esfínter anal ejerza presión alrededor del dedo. Para detectar la presencia de masas se debe realizar una palpación en círculos a todo lo largo del dedo insertado. Al extraer el dedo con el guante, se debe limpiar en una tarjeta de guayacol para sangre en heces, con el fin de detectar pérdidas agudas de sangre. Como prueba de detección selectiva del carcinoma colorrectal (cap. 193), la exploración digital no reemplaza la necesidad de enviar al laboratorio muestras de heces recogidas por el paciente (o utilizar estrategias alternativas de rastreo, como sigmoidoscopia o colonoscopia con fibroscopio flexible).

INFORME DE LOS HALLAZGOS PARA EL PACIENTE

El médico debe preparar un resumen de los pertinentes hallazgos positivos y negativos para el paciente y estar dispuesto a expresar algún grado de incertidumbre al mismo, siempre que vaya acompañado de un plan de acción (p. ej., «Repetiremos la exploración en su próxima visita»). Se explicará el fundamento de solicitar pruebas adicionales de laboratorio, radiológicas o de otro tipo y se establecerá un plan para proporcionar más información y otros resultados al paciente, especialmente cuando existe la posibilidad de que sea necesario dar malas noticias. Algunos médicos preguntan al paciente si hay «algo más» que abordar. Los pacientes que expresan nuevas preocupaciones adicionales sobre su salud al final de la visita puede que hayan tenido algún temor de abordarlas previamente (p. ej., «Y, a propósito, doctor, estoy teniendo mucho dolor en el pecho»). Sin embargo, cuando el problema parezca intrascendente, es aceptable tranquilizar al paciente y prometerle que se evaluarán en detalle esos síntomas en una próxima llamada telefónica de seguimiento o en la siguiente visita.

ORIENTACIONES FUTURAS

La suposición frecuente de que se están deteriorando las habilidades diagnósticas de los médicos no se ve apoyada por los hechos. Existe una considerable evidencia de que el enfoque científico de entender lo que merece la pena y aquello que no tiene valor durante la exploración clínica identifica un conjunto fundamental de habilidades diagnósticas para los clínicos. Como los buenos resultados con un coste razonable para el paciente son fundamentalmente consecuencia de la calidad de la información que se obtenga durante la exploración clínica, la continua aplicación de las bases científicas a la historia clínica y a la exploración física deberían mejorar las habilidades diagnósticas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

8

ESTRATEGIA ANTE EL PACIENTE CON ALTERACIÓN DE LAS CONSTANTES VITALES

DAVID L. SCHRIGER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La atención que se presta al paciente está guiada por la integración del síntoma principal con la historia clínica, las constantes vitales y los hallazgos de la exploración (cap. 7). Los médicos deben tener muy presentes las constantes vitales de un paciente, pero raramente harán de ellas el elemento central de su evaluación.

booksmedicos.org

La exploración del hombro va dirigida a determinar el rango de movimiento, las maniobras que provocan molestias y la valoración de la discapacidad funcional. La osteoartritis de la cadera se detecta al constatar una restricción de la rotación interna y de la abducción del lado afecto. Los médicos generalistas confían a menudo en las radiografías para determinar la necesidad de enviar al paciente a un especialista, pero las radiografías rutinarias no son necesarias al inicio de los trastornos del hombro o de la cadera. El grado de dolor y la discapacidad que muestra el paciente pueden inducir a la confirmación del diagnóstico y a enviar al paciente a un especialista para evaluar la posibilidad de cirugía.

Las manos y los pies pueden mostrar signos de osteoartritis (local o como parte de un proceso sistémico) (cap. 262), de artritis reumatoide (cap. 264), de gota (cap. 273) o de otras enfermedades del tejido conjuntivo. Además de los trastornos musculoesqueléticos regionales, como el síndrome del túnel carpiano, la existencia de otras enfermedades médicas y neurológicas debe inducir a realizar una exploración rutinaria de las partes distales de las extremidades para evitar complicaciones (p. ej., diabetes [neuropatía o úlceras] o neuropatía sensomotora hereditaria [deformidad en garra de los dedos de los pies]).

Piel

La piel debe examinarse sistemáticamente bajo una buena fuente de luz (cap. 436). Lo mejor es pedir al paciente que señale cualquier lesión de la piel que le preocupe. La concordancia entre observadores en algunas de las características más importantes del melanoma (asimetría, color desorganizado, irregularidad del borde) es de aceptable a moderada (cap. 203). Una lesión simétrica, de bordes regulares, con un único color, de 6 mm o menor, o que no ha aumentado de tamaño es poco probable que sea un melanoma (CP 0,07). Sin embargo, si se observa un mayor número de signos, la probabilidad de melanoma aumenta enormemente (CP 2,6 con dos o más signos y CP 98 con los cinco signos) (cap. 203).

El carcinoma de células basales o el de células escamosas son incluso más frecuentes que el melanoma (cap. 203). Estas lesiones pueden detectarse durante la exploración rutinaria poniendo especial atención a las áreas expuestas al sol como la nariz, la cara, los antebrazos y las manos.

Exploración neurológica

En el capítulo 396 se detalla de forma completa el procedimiento de la exploración neurológica.

Evaluación psiquiátrica

Durante la exploración general, gran parte de la valoración psiquiátrica (incluida la función cognitiva) se lleva a cabo a la vez que se obtiene la historia clínica rutinaria y la revisión por sistemas (cap. 397). La observación de la gesticulación, las emociones, la expresión facial y el comportamiento pueden sugerir trastornos psiquiátricos subyacentes. Cuando la revisión por sistemas y las encuestas para detección selectiva se obtienen por medio de cuestionarios que rellena el propio paciente, el clínico debe revisar cuidadosamente las respuestas para determinar si el paciente muestra síntomas de depresión. Es adecuado realizar preguntas específicas para la detección de síntomas de depresión en todos los pacientes adultos. A los militares veteranos se les debe realizar una valoración sobre posibles alteraciones por estrés postraumático y sobre la presencia de lesiones cerebrales previas que pudieran afectar el comportamiento. El delirio (cap. 28) se da con frecuencia tanto en pacientes médicos como quirúrgicos hospitalizados y se reconoce mediante la observación de un estado mental fluctuante. Hay que sospechar delirio cuando el paciente tiene dificultades para mantener una conversación normal en el pase de planta; pero es posible que el profesional de enfermería del paciente y las visitas lo detecten antes que el médico, de modo que su información puede contribuir al diagnóstico.[12]

Genitales y recto

Exploración de la pelvis

Una exploración que se considere completa debe incluir una descripción de los genitales externos, aspecto de la vagina y del cérvix observado con espéculo, y palpación bimanual del útero y los ovarios (caps. 199 y 237). En torno al 10-15% de las mujeres asintomáticas tienen alguna anomalía en la exploración, y el 1,5% presentan ovarios anómalos. No obstante, la detección sistemática del cáncer de ovario se ve limitada por la baja sensibilidad de la exploración física para detectar el carcinoma ovárico en estadios iniciales (cap. 199). En urgencias, hay que realizar una prueba de gestación y ecografía a todas las mujeres en edad fértil con hemorragia vaginal y dolor pélvico para evaluar un posible embarazo ectópico.[13]

Genitales masculinos

La exploración de los genitales masculinos debe comenzar observando si el paciente está circuncidado y si existe algún tipo de lesión cutánea visible (p. ej., chancros o verrugas). La palpación debe confirmar la presencia de testículos bilaterales en el escroto. Se palpará el epidídimo y los testículos para detectar posibles nódulos. La baja incidencia de carcinoma testicular significa que la mayoría de los nódulos son benignos (cap. 200).

La próstata debe explorarse en todos sus cuadrantes, prestando especial atención a las irregularidades de la superficie o a diferencias de consistencia en distintas zonas de la próstata (cap. 201). La estimación del tamaño de la próstata puede verse afectada por el tamaño de los dedos del médico. Lo más conveniente quizás es estimar en centímetros la anchura y la altura de la próstata.

Recto

Los enfermos pueden ser explorados en decúbito lateral, aunque esta técnica puede provocar que el médico se encuentre en una postura un tanto extraña (caps. 132 y 145). Para permitir la palpación de la bóveda rectovaginal, el examen rectal en las mujeres puede realizarse como parte de la exploración bimanual, con el dedo índice en la vagina y el tercer dedo en el recto. A los hombres se les puede pedir que se pongan de pie y se inclinen sobre la camilla de exploración; alternativamente pueden ser explorados en decúbito supino con las caderas y las rodillas flexionadas. Esta última maniobra no se utiliza con demasiada frecuencia, aunque puede facilitar la exploración de la próstata, que se palpa con el dedo en esta posición.

La exploración rectal comienza con la inspección del área perianal para detectar lesiones cutáneas. Se introduce en el ano un dedo protegido con un guante bien lubricado y se solicita al paciente que haga fuerza como si fuera a defecar, a la vez que se ejerce una ligera presión. Esta maniobra facilita la entrada del dedo en el recto. La respuesta rectal normal hace que el esfínter anal ejerza presión alrededor del dedo. Para detectar la presencia de masas se debe realizar una palpación en círculos a todo lo largo del dedo insertado. Al extraer el dedo con el guante, se debe limpiar en una tarjeta de guayacol para sangre en heces, con el fin de detectar pérdidas agudas de sangre. Como prueba de detección selectiva del carcinoma colorrectal (cap. 193), la exploración digital no reemplaza la necesidad de enviar al laboratorio muestras de heces recogidas por el paciente (o utilizar estrategias alternativas de rastreo, como sigmoidoscopia o colonoscopia con fibroscopio flexible).

INFORME DE LOS HALLAZGOS PARA EL PACIENTE

El médico debe preparar un resumen de los pertinentes hallazgos positivos y negativos para el paciente y estar dispuesto a expresar algún grado de incertidumbre al mismo, siempre que vaya acompañado de un plan de acción (p. ej., «Repetiremos la exploración en su próxima visita»). Se explicará el fundamento de solicitar pruebas adicionales de laboratorio, radiológicas o de otro tipo y se establecerá un plan para proporcionar más información y otros resultados al paciente, especialmente cuando existe la posibilidad de que sea necesario dar malas noticias. Algunos médicos preguntan al paciente si hay «algo más» que abordar. Los pacientes que expresan nuevas preocupaciones adicionales sobre su salud al final de la visita puede que hayan tenido algún temor de abordarlas previamente (p. ej., «Y, a propósito, doctor, estoy teniendo mucho dolor en el pecho»). Sin embargo, cuando el problema parezca intrascendente, es aceptable tranquilizar al paciente y prometerle que se evaluarán en detalle esos síntomas en una próxima llamada telefónica de seguimiento o en la siguiente visita.

ORIENTACIONES FUTURAS

La suposición frecuente de que se están deteriorando las habilidades diagnósticas de los médicos no se ve apoyada por los hechos. Existe una considerable evidencia de que el enfoque científico de entender lo que merece la pena y aquello que no tiene valor durante la exploración clínica identifica un conjunto fundamental de habilidades diagnósticas para los clínicos. Como los buenos resultados con un coste razonable para el paciente son fundamentalmente consecuencia de la calidad de la información que se obtenga durante la exploración clínica, la continua aplicación de las bases científicas a la historia clínica y a la exploración física deberían mejorar las habilidades diagnósticas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

8

ESTRATEGIA ANTE EL PACIENTE CON ALTERACIÓN DE LAS CONSTANTES VITALES

DAVID L. SCHRIGER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La atención que se presta al paciente está guiada por la integración del síntoma principal con la historia clínica, las constantes vitales y los hallazgos de la exploración (cap. 7). Los médicos deben tener muy presentes las constantes vitales de un paciente, pero raramente harán de ellas el elemento central de su evaluación.

booksmedicos.org

TABLA 8-1 RANGOS NORMALES Y CRÍTICOS PARA CONSTANTES VITALES EN ADULTOS*

	NORMAL	CRÍTICO
Temperatura	36-38 °C	40 °C
Pulso	60-100 latidos/min	< 45 latidos/min, > 130 latidos/min
Frecuencia respiratoria	12-20 respiraciones/min	< 10 respiraciones/min, > 26 respiraciones/min
Saturación de oxígeno	95-100%	< 90%
Presión arterial sistólica	90-130 mmHg	< 80 mmHg, > 200 mmHg
Presión arterial diastólica	60-90 mmHg	< 55 mmHg, > 120 mmHg

*Los valores normales reflejados corresponden a adultos sanos. Los valores fuera de estos rangos son frecuentes en pacientes que están enfermos o sufren ansiedad por el hecho de acudir al sistema sanitario. Los valores críticos requieren la atención del prestador de servicios sanitarios en cualquier paciente adulto. Estos valores son específicos (raramente se presentan en pacientes sanos) pero no sensibles (la mayoría de las constantes vitales de los pacientes enfermos no incluyen valores críticos). Todas las constantes vitales deben interpretarse en el contexto de la situación que presente el paciente (v. texto).

IMPORTANCIA DE LAS CONSTANTES VITALES

La importancia de las constantes vitales en los cuidados médicos es una difícil cuestión para los defensores de un enfoque de la atención al paciente basada en la evidencia. Ningún médico experimentado estaría dispuesto a atender a sus pacientes sin conocer esos datos básicos, aunque una evaluación formal de la utilidad de las constantes vitales para llegar a un diagnóstico específico concluiría que no son especialmente útiles porque sus cocientes de probabilidad son demasiado cercanos a 1 para diferenciar a los pacientes con un determinado proceso de otros que no lo padecen (cap. 7). Para enfermedades infrecuentes, su valor predictivo es incluso peor. Por ejemplo, la probabilidad de taquicardia en un paciente en tormenta tiroidea es elevada, aunque la probabilidad de tormenta tiroidea en un paciente con taquicardia aislada es baja. Esta aplicación del teorema de Bayes (cap. 10) demuestra por qué no hay justificación para solicitar pruebas tiroideas a cada uno de los pacientes con taquicardia y por qué fallan los intentos de establecer normas como «Si el signo vital *x* está elevado (o disminuido), hacer siempre *y*». Cada una de las constantes vitales puede estar normal o alterada en prácticamente todos los procesos agudos (tabla 8-1) y, por otro lado, las constantes vitales pueden estar transitoriamente alteradas en individuos sanos. Cualquier enfoque algorítmico dirigido a la realización de pruebas diagnósticas y al tratamiento como respuesta a la presencia de constantes vitales anómalas sería demasiado vago y complejo para que fuese de alguna utilidad.

Valor predictivo

¿Cómo puede ser que las constantes vitales sean malos valores predictivos del diagnóstico pero constituyan todavía el punto central de la práctica médica? En primer lugar, aunque las constantes vitales sean insuficientemente predictivas como para ser utilizadas en algoritmos rígidos, estos algoritmos son solo una parte de diversas técnicas utilizadas por los médicos para diagnosticar y tratar a los pacientes. El patrón de reconocimiento y el modelo hipotético-deductivo son técnicas heurísticas basadas no en la tendencia media de un único factor (p. ej., se observa hipotensión en el *x*% de los casos de shock séptico) o de un pequeño número de factores (p. ej., en el *y*% de los casos de shock séptico se observa hipotensión y taquicardia), sino en la compleja interacción de múltiples factores (p. ej., como este paciente es un anciano que parece muy afectado, con hipertrofia prostática y antecedentes de infecciones urinarias, presenta taquicardia e hipotensión, tiene campos pulmonares limpios y una próstata aumentada de tamaño pero no dolorosa a la palpación, y presenta una saturación de oxígeno del 97%, debe ser tratado por sepsis de origen urinario [cap. 284] a la espera de los resultados del análisis y del cultivo de orina). Por tanto, las constantes vitales pueden desempeñar una función importante en la toma de decisiones médicas incluso aunque sus cocientes de probabilidad sean poco impresionantes.

A pesar del escaso valor predictivo en cualquier diagnóstico individual, las constantes vitales alteradas ayudan a detectar a los pacientes más enfermos.[1] Por ejemplo, incluso una sola constante vital anómala en el servicio de urgencias aumenta significativamente la probabilidad de resultados adversos en pacientes ancianos en aproximadamente un 50%,[2] y las constantes vitales alteradas tras el ingreso conllevan un riesgo 20 veces mayor de deterioro importante posterior.[3] Las constantes vitales alteradas también son un factor predictivo clave de qué pacientes están en riesgo de fallecer poco después de recibir el alta de urgencias.[4]

La utilidad de las constantes vitales también se pone de manifiesto por el hallazgo de que las anomalías más intensas se asocian con un pronóstico incluso peor. Por ejemplo, en pacientes ingresados, una constante vital críticamente anómala conlleva cerca de un 1% de riesgo respecto al fallecimiento del ingresado, mientras que tres constantes vitales alteradas a la vez suponen casi un 25% de riesgo de muerte.[5]

Constantes vitales como síntomas

Las constantes vitales anómalas rara vez constituyen el problema fisiopatológico fundamental. En el shock (cap. 106), la hipotensión y la taquicardia son manifestaciones de procesos fisiopatológicos que se producen a nivel celular y molecular. Dadas las intrincadas conexiones entre enfermedad clínica y fisiopatología fundamental, y entre esta y las constantes vitales alteradas, no es de extrañar que las relaciones entre los estados de enfermedad y las constantes vitales no sean demasiado fuertes. Hasta que las nuevas tecnologías sean capaces de realizar medidas directas del proceso patológico primario, las constantes vitales siguen siendo unas importantes, aunque imperfectas, representantes.

Las cinco constantes vitales fundamentales son temperatura, pulso, presión arterial, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno (pulsioximetría). La pulsioximetría se incluye aquí porque ya se encuentra ampliamente disponible en el entorno de los cuidados agudos, no es invasiva, es relativamente barata y proporciona información distintiva de la frecuencia respiratoria. Algunos expertos abogan por considerar el dolor, la historia actual de tabaquismo y el peso como constantes vitales rutinarias; aunque se puede discutir mucho de cada uno de ellos, no se considerarán aquí. Los clínicos nunca deben olvidar que el signo vital más importante es la apariencia del paciente; la apariencia general es un signo que guía la intensidad y la urgencia de la evaluación.

MEDIDA DE LAS CONSTANTES VITALES

Aunque la obtención de las constantes vitales es generalmente sencilla, la validez y la fiabilidad de la medición dependen de la aplicación de técnicas correctas y, en el caso de la presión arterial y de la pulsioximetría, de un equipo con un mantenimiento adecuado. La medición de la temperatura en el recto y en la boca es por lo general bastante precisa (cap. 280), aunque las temperaturas orales pueden estar falsamente disminuidas en pacientes que respiran por la boca. La temperatura axilar es poco fiable y no debería usarse. Existe una amplia variabilidad en la validez y fiabilidad de las medidas realizadas con termómetros auriculares. En pacientes con sospecha de hipotermia es preferible utilizar un termómetro específico de hipotermia, y en pacientes con hipo- o hipertermia grave se debe medir la temperatura central con un sensor esofágico, vesical o rectal (cap. 109).

La presión arterial se debe medir con un manguito de tamaño adecuado (cap. 67). Los aparatos automáticos para medir la presión arterial proporcionan algunas veces resultados espurios, y cualquier valor cuestionable debe confirmarse con auscultación manual y repitiendo la medición en otras extremidades. La mejor forma de obtener el pulso es por palpación, porque esta técnica proporciona la oportunidad de valorar la regularidad y las características de la onda; se deben contar latidos durante el tiempo suficiente que permita obtener una frecuencia precisa (al menos 15 s). Las frecuencias cardíacas elevadas de las lecturas digitales de un monitor cardíaco deben confirmarse por palpación porque estos monitores pueden contabilizar erróneamente como ondas R algunas ondas P prolongadas, ondas T o descargas del marcapasos y, como consecuencia, mostrar una frecuencia cardíaca doble de la real. Algunos abogan por medir las constantes vitales ortostáticas –la comparación de la presión arterial y del pulso en decúbito supino, en sedestación y en bipedestación–, pero se ha comprobado que son medidas poco sensibles e inespecíficas de hipovolemia.

Como la frecuencia respiratoria típica está entre 12 y 20 respiraciones/min y puesto que existe una considerable variación entre respiraciones, debe medirse durante al menos 30 s y preferiblemente durante 1 min. Las nuevas tecnologías que presuntamente miden la frecuencia respiratoria no han demostrado ser clínicamente útiles. La medida de la saturación de oxígeno depende de la tecnología, por lo que es fundamental comprender las peculiaridades del dispositivo que se está utilizando; es poco probable que se obtengan medidas válidas a menos que haya una buena correlación entre la lectura del pulso que hace la máquina y el pulso del paciente. La sonda debe colocarse en alguna parte del cuerpo que esté caliente y bien perfundida. Los pulsioxímetros comparan la absorción de luz de dos longitudes de onda, por lo que las lecturas pueden ser erróneamente elevadas en condiciones que provocan cambios de color de la hemoglobina oxigenada o desoxigenada, como la intoxicación por monóxido de carbono (cap. 94), la metahemoglobinemia (cap. 161) y algunas de las hemoglobinopatías menos frecuentes.

PAPEL DE LAS CONSTANTES VITALES EN EL MANEJO DEL PACIENTE

Las constantes vitales que aparezcan alteradas deben ser medidas de nuevo. Algunas anomalías requieren evaluación inmediata (tabla 8-2). Otras alteraciones de las constantes vitales pueden ser comprobadas de nuevo en el futuro a menos que ya se conozcan previamente, en cuyo caso puede iniciarse un procedimiento diagnóstico guiado por los antecedentes del paciente y por los hallazgos de la exploración. Es fundamental que el médico «trate siempre al paciente, no a sus constantes vitales».

Pacientes sin síntomas sistémicos

En los pacientes que acuden a la consulta para una evaluación rutinaria o presentan síntomas no sistémicos (p. ej., lesión en la rodilla), un signo vital anómalo raramente será el preludio de una enfermedad aguda. La mayoría de las veces será una falsa lectura

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 8-2 ALTERACIONES QUE REQUIEREN UNA EVALUACIÓN RÁPIDA EN EL PACIENTE ASINTOMÁTICO

- Un pulso rápido e irregularmente irregular (si no se conoce que sea crónico) debería llevar a la evaluación del ritmo cardíaco del paciente con el fin de identificar, evaluar y tratar la fibrilación auricular (cap. 64), y de este modo disminuir el riesgo de ictus para el paciente.
- Una frecuencia cardíaca por encima de 130 latidos/min requiere la realización de un electrocardiograma con el fin de determinar el ritmo cardíaco del paciente y la consideración del diagnóstico diferencial de taquicardia (anemia y enfermedad tiroidea en particular).
- Una presión arterial diastólica marcadamente elevada (p. ej., > 115 mmHg) debería sugerir una evaluación de situaciones de urgencia hipertensiva (cap. 67). Cabe destacar que la hipertensión en ausencia de signos de daño agudo de órgano diana no requiere tratamiento agudo, puesto que podría conllevar una reducción de la presión de perfusión intracraneal y causar ictus. A los pacientes que presentan presión arterial elevada se les debe ofrecer realizar una evaluación y, en su caso, tratamiento de la hipertensión crónica (cap. 67).
- Un pulso o una presión arterial marcadamente bajos en pacientes que reciben tratamientos cardioactivos deberían conducir a una confirmación de que el paciente realmente es asintomático, a una investigación en las dosis de estos tratamientos y a una reconsideración del régimen de tratamiento.
- Un pulso marcadamente bajo en pacientes ancianos que no reciben fármacos para el control de la frecuencia cardíaca debería sugerir una evaluación del sistema de conducción cardíaca del paciente.
- Una saturación de oxígeno por debajo del 93% en ausencia de problemas pulmonares conocidos debería sugerir una evaluación de la situación pulmonar del paciente.

o un hallazgo transitorio como consecuencia de una variación al azar o de la ansiedad, que no requieren evaluación ni tratamiento, y puede volver a medirse en el futuro. En alguna ocasión será la única manifestación o la más llamativa de un proceso crónico o de un factor de riesgo. La medición de una presión arterial elevada que lleva al diagnóstico de hipertensión es el clásico ejemplo del valor de los signos vitales en esos enfermos.

Pacientes que refieren enfermedad sistémica pero que no parecen estar muy enfermos

En pacientes sintomáticos que no parecen encontrarse especialmente enfermos, las constantes vitales desempeñan dos papeles adicionales. En primer lugar, las anomalías de las constantes vitales proporcionan una información que puede sugerir o apoyar un determinado diagnóstico. La presencia de fiebre en un paciente con tos productiva, disnea y estertores localizados y egofonía apoyan un diagnóstico de neumonía infecciosa. Las constantes vitales también pueden servir para definir el tratamiento y clasificar al paciente. Por ejemplo, las guías de manejo de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (cap. 97) incorporan formalmente las constantes vitales.

El segundo papel de las constantes vitales en el paciente sintomáticamente estable es proporcionar una alarma para indicar que el paciente está más enfermo de lo que parece. Por ejemplo, la presencia de hipotensión en un paciente con buen aspecto en el que se sospecha una pielonefritis puede ser una indicación de sepsis o de hipovolemia. Sin embargo, para que las constantes vitales resulten útiles, el médico debe estar alerta ante ellas e incorporarlas de forma explícita a un proceso racional que tenga en cuenta los diagnósticos peligrosos asociados con esas constantes vitales anómalas. El médico debe decidir entonces si la posibilidad de cada uno de los potenciales diagnósticos peligrosos es suficientemente alta como para justificar una evaluación específica. Desgraciadamente, no existen reglas rápidas ni fáciles que puedan diferenciar anomalías espurias y que puedan ser ignoradas, de aquellas otras que deben desencadenar la realización de pruebas adicionales o de tratamientos. Lo único que se puede decir es que el médico bien entrenado, alerta ante las constantes vitales alteradas y dispuesto a contemplar la posibilidad de cambios en el tratamiento o su eliminación en respuesta a los mismos, es menos probable que cometa errores.

Merecen especial mención algunos puntos específicos. En primer lugar, el concepto «normal» es relativo para la mayoría de las constantes vitales. La presión arterial debe interpretarse en el contexto de cada paciente. Por ejemplo, una presión arterial de 88/64 mmHg puede ser razonable para una mujer joven de 50 kg de peso, por lo demás sana, pero puede ser motivo de preocupación en un hombre de mediana edad de 90 kg de peso. De igual forma, una presión arterial de 128/80 mmHg podría ser correcta en un hombre de 60 años pero preocupante en una mujer embarazada de 34 semanas. En segundo lugar, como las constantes vitales son medidas de enfermedad poco sensibles, la presencia de constantes vitales normales no debe disuadir al médico de llegar a diagnósticos potencialmente críticos. Por ejemplo, los adultos jóvenes en buena condición física pueden mantener constantes vitales normales hasta bien avanzado un proceso de shock.

Uso de constantes vitales en pacientes que impresionan de enfermedad

A la vista de la apariencia y de los síntomas, en algunos pacientes se espera encontrar constantes vitales alteradas. En los pacientes con extremada gravedad, la atención médica debe llevarse a cabo de acuerdo con directrices bien establecidas como las del Advanced Cardiac Life Support (cap. 63) y del Advanced Trauma Life Support, y algoritmos para el tratamiento del shock (caps. 107 y 108). Para los demás pacientes que impresionan de enfermedad, pueden producirse dos procesos. En uno, el médico, armado con todo su conocimiento del diagnóstico diferencial de cada constante vital anómala y con la capacidad de realizar una historia clínica exhaustiva y una adecuada exploración, reduce la lista de diagnósticos potenciales y decide cuáles tienen la suficiente probabilidad para justificar su evaluación. Simultáneamente, el médico considera la lista de opciones de tratamiento para todos los diagnósticos asociados con esa constante vital fuera de la normalidad y, antes de establecer un diagnóstico definitivo, inicia aquellos tratamientos cuyo beneficio potencial de administración precoz supere sus potenciales inconvenientes. Por ejemplo, la administración de antibióticos a pacientes febriles con riesgo de infección bacteriana, de hidrocortisona para pacientes hipotensos con riesgo de déficit suprarrenal y de tiamina en pacientes hipotérmicos con riesgo de encefalopatía de Wernicke puede mejorar los resultados y es poco probable que sean nocivos incluso si el paciente no tiene la patología sospechada. Aunque los tratamientos presuntivos precoces pueden salvar vidas en pacientes seleccionados, no se debe abusar de ellos; los médicos deben evitar actuar de forma automática con respuestas que puedan producir más daños que beneficios.

Diagnóstico diferencial y opciones de tratamiento

Alteración de constantes vitales aisladas

Como las constantes vitales pueden estar alteradas prácticamente en cualquier enfermedad, ningún diagnóstico diferencial puede ser enciclopédico. El médico debe concentrarse inicialmente en las enfermedades habituales y en aquellas que requieren tratamiento específico. El proceso deductivo debe comenzar con el síntoma principal y la historia clínica, para ir incorporando posteriormente información sobre las constantes vitales y del resto de la exploración física.

Alteración de múltiples constantes vitales

Es probable que los pacientes con enfermedad aguda presenten varias constantes vitales alteradas. Aunque en algunos procesos específicos (p. ej., hipotensión, taquicardia e hipotermia en las sepsis graves) predominan determinados patrones de constantes vitales anómalas, ninguno puede considerarse patognomónico. El objetivo del médico es poner los medios necesarios para conseguir un diagnóstico a la vez que proporciona un tratamiento cuyos beneficios superen los potenciales daños.

Generalmente, la fiebre va acompañada de taquicardia, con la regla general de un aumento de la frecuencia cardíaca de 10 latidos/min por cada 1 °C que aumenta la temperatura. La ausencia de taquicardia en presencia de fiebre se conoce como disociación pulso-temperatura y se ha descrito en la fiebre tifoidea (cap. 308), enfermedad de los legionarios (cap. 314), babesiosis (cap. 353), fiebre Q (cap. 327), infecciones por *Rickettsia* spp. (cap. 327), paludismo (cap. 345), leptospirosis (cap. 323), neumonía por *Chlamydia* spp. (cap. 318) e infecciones víricas como el dengue (cap. 382), la fiebre amarilla (cap. 381) y las fiebres hemorrágicas producidas por virus (cap. 381), aunque se desconoce el valor predictivo de este signo.

La comparación entre la frecuencia respiratoria y la pulsioximetría puede ofrecer mucha información. La hiperventilación en presencia de una elevada saturación de oxígeno sugiere un proceso del sistema nervioso central o una acidosis metabólica más que la existencia de afección cardiopulmonar. En presencia de bajos niveles de saturación de oxígeno, las frecuencias respiratorias bajas sugieren hipoventilación central, que puede responder a los antagonistas narcóticos.

La presencia de hipertensión y bradicardia en el paciente obnubilado o comatoso se conoce como reflejo de Cushing, un signo relativamente tardío de hipertensión intracraneal. El objetivo es conseguir el diagnóstico y tratamiento del paciente antes de que se desarrolle dicho reflejo de Cushing.

Estrategia ante la presencia de constantes vitales específicas alteradas

Temperatura corporal elevada

La temperatura normal se fija a menudo en 37 °C, pero existe una considerable variación diurna y entre individuos, de forma que el umbral que se cita con más frecuencia es 38 °C. Si se sospecha que la fiebre puede ser consecuencia de una infección, debe tratarse con antipiréticos y antimicrobianos adecuados (cap. 280). No se puede dejar de recalcar la importancia de la administración precoz de antibióticos a los pacientes potencialmente sépticos (caps. 280 y 281). La hipertermia (temperatura por encima de 40 °C) debe tratarse con medidas para enfriar al paciente como bolsas de hielo, rociado de agua fría frente a ventiladores, lavado gástrico con líquidos fríos y, en caso de síndromes relacionados con la medicación, fármacos como el dantroleno (cap. 109). La mayoría de los departamentos de anestesia hospitalarios tienen un equipo designado para el tratamiento de la hipertermia maligna (caps. 432 y 434).

Temperatura corporal reducida

El tratamiento de la hipotermia depende fundamentalmente de su causa (cap. 109). La temperatura corporal disminuye cuando la pérdida de calor excede a su producción. Se han observado todos los mecanismos lógicos que se puedan pensar de este fenómeno. La disminución del calor corporal puede ser consecuencia de hipofunción endocrina (p. ej., enfermedad de Addison [cap. 227], hipopituitarismo [cap. 224], hipotiroidismo [cap. 226]) y de pérdida de la capacidad para producir escalofríos (p. ej., parálisis neurológica o inducida por fármacos, o trastornos neuromusculares). El fracaso funcional

booksmedicos.org

del sistema regulador hipotalámico puede ser secundario a hipoglucemia (cap. 229) y a otros muchos trastornos del sistema nervioso central (encefalopatía de Wernicke [cap. 416], ictus [cap. 407], tumores [cap. 189] y traumatismos [cap. 399]). En las sepsis puede producirse un nuevo ajuste del umbral de la temperatura normal. El incremento de la pérdida de calor puede ser consecuencia de la exposición, del comportamiento y de trastornos físicos que impiden que el paciente pueda sentir o responder al frío, estar producidos por trastornos cutáneos que disminuyen su capacidad de retener calor y por vasodilatación (incluida la ingestión de etanol). Una detallada historia y exploración deben arrojar luz sobre cuál de estas posibilidades es la más probable.

Merece la pena enfatizar algunas consideraciones. La columna vertebral de un paciente obnubilado y con hipotermia que ha sido «encontrado inconsciente» debe ser protegida y valorada porque la parálisis por una caída puede haber evitado que el paciente busque cobijo y puede tener disminuida su capacidad de producir calor. El médico no debe olvidar la administración de antibióticos a los pacientes que puedan estar sépticos (cap. 108), de tiamina a los que puedan tener una encefalopatía de Wernicke (cap. 416), de hidrocortisona a los enfermos que puedan tener insuficiencia suprarrenal (cap. 227) y de hormonas tiroideas a los que puedan estar en coma por mixedema (cap. 226). Los pacientes con hipotermia intensa (cap. 109) deben ser tratados con extremo cuidado porque cualquier estímulo puede desencadenar la producción de arritmias ventriculares; incluso en ausencia de pulsos, las maniobras de reanimación cardiopulmonar solo deben utilizarse en pacientes con fibrilación ventricular o asistolia.

Frecuencia cardíaca elevada

La frecuencia cardíaca, el ritmo y los resultados del electrocardiograma diferencian una taquicardia sinusal de las taquiarritmias (caps. 62 a 65). Las taquiarritmias pueden ser generadas por patologías que quizá requieran tratamiento específico (p. ej., sepsis [cap. 108], trastornos hidroelectrolíticos [caps. 116 a 118], trastornos endocrinos [cap. 221] e intoxicaciones [caps. 22 y 110]) antes de que se resuelva la arritmia. En la taquicardia sinusal, el tratamiento de la causa subyacente es siempre de capital importancia. Entre los distintos tratamientos se encuentran los antipiréticos (para la fiebre); ansiolíticos; líquidos orales o intravenosos (en las hipovolemias); nitratos, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y diuréticos (en la insuficiencia cardíaca y en la sobrecarga de líquidos [cap. 59]); oxígeno (en caso de hipoxemia); α-bloqueantes (en las sobredosis de estimulantes); β-bloqueantes (en los síndromes coronarios agudos [caps. 72 y 73] o en la tormenta tiroidea [cap. 226]), y anticoagulantes (en el embolismo pulmonar [cap. 98]). La taquicardia es a menudo una respuesta adecuada a una situación clínica y no debe tratarse de forma rutinaria a menos que ya esté provocando o sea probable que cause problemas secundarios.

Pulso lento

La bradicardia puede ser fisiológica (en atletas y en otras personas con aumento del tono vagal), secundaria a medicamentos cardíacos (p. ej., β-bloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio, digoxina), sobredosis (p. ej., colinérgicos, fármacos con cronotropismo negativo), trastorno del sistema de conducción cardíaca, anomalías de los electrólitos (hiperpotasemia intensa) e infarto miocárdico de la cara inferior (caps. 64 y 73). Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento inmediato. El objetivo de la terapia es conseguir una frecuencia cardíaca suficiente para lograr la perfusión tisular y aliviar los síntomas (cap. 63). Las sobredosis deben tratarse con los antídotos específicos (cap. 110). Los trastornos endocrinos deben tratarse con terapia sustitutiva. En los pacientes con síndrome coronario agudo (cap. 72), el objetivo es restaurar la perfusión y aliviar la isquemia. Los pacientes con intensa bradicardia o hipotensión pueden requerir fármacos cronótropos para aumentar la perfusión, incluso aunque puedan incrementar las demandas de oxígeno miocárdico. En los pacientes normotensos con bradicardia moderada, solo se utilizarán agentes cronótropos si los síntomas y la isquemia no pueden resolverse por otro medio. La atropina es el principal fármaco utilizado para la bradicardia; el isoproterenol y la colocación de marcapasos cardíacos se reservan para los casos que no respondan a este tratamiento (cap. 63).

Presión arterial elevada

La elevación de la presión arterial no requiere tratamiento agudo en ausencia de síntomas o signos de lesión de los órganos diana (cap. 67). En los pacientes con una presión arterial muy por encima de sus cifras basales, la historia clínica y la exploración deberían servir para valorar las situaciones que se definen como «crisis hipertensiva»: signos de encefalopatía, hemorragia intracraneal, ictus isquémico, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, síndrome coronario agudo, disección aórtica, fracaso renal y preeclampsia. En ausencia de estos procesos, el tratamiento consistirá en restaurar o ajustar la medicación de los pacientes con hipertensión conocida y en el inicio de un programa de control de la tensión y adecuada evaluación de aquellos sin antecedentes previos de hipertensión (cap. 67).

Los pacientes con verdaderas crisis hipertensivas deben ser tratados con fármacos adecuados para cada situación específica. Como los descensos rápidos de la presión arterial pueden ser tan deletéreos como el propio estado hipertensivo, es preferible utilizar agentes intravenosos de vida media corta, como nitroprusiato, labetalol, nitroglicerina y esmolol (cap. 67).

Presión arterial baja

La presión arterial baja debe ser evaluada en el contexto de los síntomas del paciente, de su apariencia general y de los signos encontrados en la exploración. El tratamiento dependerá de ese contexto. Un mismo valor de presión arterial en dos pacientes diferentes puede significar la necesidad de administrar fármacos intravenosos inotrópicos en uno de ellos y ningún tratamiento en el otro.

En los pacientes hipotensos con taquicardia, el médico debe integrar rápidamente todos los signos disponibles para determinar la volemia del paciente, su función cardíaca, capacidad vascular y principal etiología (cap. 106). No todos los pacientes con hipotensión y taquicardia se encuentran en shock, y no todos los pacientes con shock presentan hipotensión y taquicardia. Los pacientes en shock deben ser tratados atendiendo a la causa que lo produjo (caps. 106 a 108).

Dependiendo de su cifra de hemoglobina, los pacientes con hipotensión sintomática que se piense secundaria a una disminución del volumen intravascular deben recibir reanimación con líquidos intravenosos y cristaloides o con sangre (cap. 106). En los enfermos con cardiopatía conocida, en los ancianos o personas especialmente débiles y en aquellos cuya volemia sea dudosa, será fundamental administrar los líquidos en pequeños bolos (p. ej., 250 ml de salino normal) seguidos cada uno de ellos por una nueva valoración, para evitar la aparición de insuficiencia cardíaca yatrógena. El soporte con fármacos inotrópicos debe quedar reservado para los enfermos que no respondan a la reanimación con aporte de líquidos. Se debe tener presente la posibilidad de fracaso cardíaco con gasto elevado en pacientes con posible tormenta tiroidea o con sobredosis de estimulantes.

Frecuencia respiratoria elevada

La taquipnea es una respuesta normal a la hipoxemia (v. más adelante). El tratamiento de la taquipnea en ausencia de hipoxemia va dirigido a la causa subyacente, que a menudo es el dolor (cap. 30). La administración de ansiolíticos (p. ej., diacepam, de 5 a 10 mg v.o., i.m. o i.v.; loracepam, de 1 a 2 mg v.o., i.m. o i.v.) o unas palabras tranquilizadoras pueden calmar al paciente con hiperventilación por causas conductuales. Se ha observado que hacer que el paciente respire dentro de una bolsa de papel no es un tratamiento eficaz. El embolismo pulmonar (cap. 98) no reduce necesariamente la saturación de oxígeno o provoca una baja P_{O_2} y debe considerarse siempre en un paciente de riesgo con taquipnea inexplicada.

Frecuencia respiratoria reducida

Cualquier alteración del centro respiratorio central puede deprimir el estímulo respiratorio (cap. 86). Los narcóticos y otros sedantes y algunos procesos neurológicos son causas frecuentes de reducción de la frecuencia respiratoria. El tratamiento fundamental de la apnea es la ventilación mecánica (cap. 105), pero se puede intentar la administración de antagonistas de narcóticos en los pacientes con historia o signos exploratorios (miosis, marcas de inyecciones, parche de opiáceos) sugestivos de uso o abuso de narcóticos (cap. 34). En los pacientes que no presentan apnea, la ventilación mecánica está indicada en aquellos que respiran con una frecuencia demasiado baja como para mantener una saturación de oxígeno aceptable y en los que retienen dióxido de carbono en cantidad suficiente para deprimir la función mental. Los pacientes que no sean capaces de proteger su vía respiratoria deben ser intubados. Se administrará oxígeno a todos los pacientes con hipopnea que presenten hipoxemia (v. anteriormente). Los pacientes con hipoventilación crónica (cap. 86) pueden estar reteniendo HCO_3^- para compensar la elevada P_{CO_2} y quizá dependen de la hipoxia para mantener el impulso respiratorio; en estos pacientes, la administración demasiado agresiva de oxígeno puede deprimir la frecuencia respiratoria, incrementar la P_{CO_2} y agravar la obnubilación mental (cap. 104).

Saturación de oxígeno reducida

En los pacientes con hipopnea, los esfuerzos iniciales deben ir encaminados a incrementar la frecuencia respiratoria (v. anteriormente) y el volumen respiratorio. Independientemente de la etiología, la base de la terapia es la administración de oxígeno en cantidad suficiente para restaurar la adecuada saturación de oxígeno (P_{O_2} > 60 mmHg, saturación de oxígeno > 90%). Cuando el oxígeno no sea suficiente por sí solo, será necesario utilizar métodos no invasivos para mejorar la ventilación o incluso la intubación traqueal (cap. 104). El oxígeno debería elevar la P_{O_2} en todos los pacientes excepto en aquellos con grave derivación derecha-izquierda (cap. 69). El tratamiento de procesos que provocan hipoxemia incluye la administración de antibióticos (neumonía), broncodilatadores (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), diuréticos y vasodilatadores (edema pulmonar), anticoagulantes (embolismo pulmonar), oxígeno hiperbárico (intoxicación por monóxido de carbono), azul de metileno (metahemoglobinemia, sulfohemoglobinemia) y transfusión (anemia).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

9

INTERPRETACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS DATOS

THOMAS B. NEWMAN Y CHARLES E. MCCULLOCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

USO Y LIMITACIONES DE LA ESTADÍSTICA

Buena parte de la medicina es intrínsecamente probabilística. No se previene el infarto de miocardio en todas las personas con hipercolesterolemia tratadas con una estatina, ni todos los tratados sufren un infarto, pero las estatinas reducen la *probabilidad* de tener un infarto de miocardio en esos pacientes. Como mucha parte de la medicina se basa en probabilidades, los estudios tienen que realizarse en *grupos* de personas para calcular esas probabilidades. Tres tareas de la estadística son seleccionar una muestra de individuos para el estudio, describir los datos de esa muestra y extraer inferencias de esa muestra a una población de interés más grande.[1]

MUESTREO: SELECCIÓN DE INDIVIDUOS PARA UN ESTUDIO

El objetivo de la investigación es producir conocimientos generalizables, de modo que las mediciones realizadas por los investigadores en muestras de personas ayudarán en último término a realizar inferencias para un grupo de individuos más grande que el estudiado. La capacidad de realizar esas inferencias depende de cómo fueron seleccionados los individuos del estudio (muestra). Con el fin de comprender el proceso de selección, resulta útil empezar identificando el grupo al que se generalizarán los resultados y después retroceder a la muestra de personas estudiadas.

Población diana

La *población diana* es la población para la que se espera que sean generalizables los resultados del estudio. Por ejemplo, para estudiar la eficacia de un nuevo fármaco antiobesidad, la población diana podrían ser todas las personas con cierto grado de obesidad (p. ej., índice de masa corporal [IMC] $\geq 30\ kg/m^2$), que serían candidatas a recibir el fármaco.

Muestreo

La *muestra prevista* es el grupo de personas que son elegibles para entrar en el estudio porque cumplen los *criterios de inclusión,* que especifican las características demográficas, clínicas y temporales de los individuos previstos, y no cumplen los *criterios de exclusión,* que especifican las características de los individuos que el investigador no desea estudiar. Por ejemplo, en el estudio de un nuevo fármaco para la obesidad, la muestra prevista (criterios de inclusión) podrían ser hombres y mujeres de 18 años o más que residan en una de cuatro áreas metropolitanas, cuyo IMC sea de 30 kg/m^2 o superior y que hayan fracasado en un intento de perder peso con una dieta habitual. Los criterios de exclusión serían no hablar inglés ni español, abuso de alcohol conocido, planes de mudarse del área en los 6 meses siguientes y estar embarazada o planteando quedarse embarazada en los 6 meses siguientes.

En algunos casos, especialmente en grandes encuestas de salud poblacionales como la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), la muestra prevista es una muestra *aleatoria* de la población diana. Una *muestra aleatoria simple* es aquella en la que todos los miembros de la población diana tienen la misma probabilidad de ser elegidos. Las muestras aleatorias simples son las más sencillas de gestionar estadísticamente, pero con frecuencia no resultan prácticas. Por ejemplo, si la población diana es toda la población de EE. UU. (como sucede en la NHANES), una muestra aleatoria simple incluirá personas de todo el país. Sería logísticamente muy difícil lograr que individuos procedentes de miles de áreas geográficas distintas acudieran a los centros de examen. Una alternativa, usada en la NHANES, es el muestreo por *conglomerados,* en el que los investigadores toman una muestra aleatoria de «conglomerados» (p. ej., tramos específicos del censo o áreas geográficas concretas) y a continuación intentan estudiar todos los individuos o muestra de ellos de cada conglomerado. Posteriormente, hay que utilizar el conocimiento del proceso de muestreo por conglomerados durante el análisis del estudio (v. más adelante) para generalizar correctamente las inferencias a la población diana.

Independientemente del método usado para seleccionar la muestra prevista, la *muestra real* casi siempre será diferente respecto a puntos importantes porque no todos los individuos previstos querrán participar en el estudio ni todos los que empiezan un estudio lo terminan. En un estudio sobre el tratamiento de la obesidad, por ejemplo, los que acceden a formar parte del estudio probablemente se diferenciarán en puntos importantes aunque difíciles de cuantificar de los que no acceden (y puede que tengan más probabilidades de que les vaya bien el tratamiento). Además, es posible que las personas que responden mal al tratamiento abandonen, lo que hace que el grupo que completa el estudio sea incluso menos representativo.

Las técnicas estadísticas se ocupan tan solo de parte de los aspectos implicados en la génesis de inferencias desde una muestra a la población diana. En concreto, *la mayoría de las técnicas estadísticas únicamente aborda el efecto de la variación aleatoria sobre la inferencia desde la muestra prevista a la población diana.* La estimación de los efectos de las diferencias entre la muestra prevista y la real depende de las cantidades calculadas y el conocimiento existente sobre si los factores asociados con su presencia en la muestra real están relacionados con esas cantidades. Una regla general sobre la capacidad de generalizar es que las *asociaciones entre variables* son con más frecuencia generalizables que las mediciones de variables individuales. Por ejemplo, es posible que las personas que acceden a participar en un estudio de obesidad estén más motivadas que el promedio, pero cabría esperar que esta motivación tuviera menos efectos sobre la *diferencia* de la pérdida de peso que sobre la media del peso perdido en cualquier grupo.

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Tipos de variables

Un uso clave de la estadística es la descripción de los datos de la muestra. Los métodos de descripción dependen del *tipo de variable* (e-tabla 9-1). Las variables *numéricas* abarcan las variables *continuas* (aquellas que tienen un intervalo amplio de valores posibles), las *discretas* (p. ej., número de veces que una mujer ha estado embarazada) y las variables de *tiempo hasta el episodio* (p. ej., tiempo transcurrido desde el tratamiento inicial hasta la recidiva del cáncer de mama). Mientras que las variables *numéricas* describen los datos con números, las variables *categóricas* consisten en características nominadas. Las variables categóricas se subdividen en *dicotómicas,* que solo pueden tener dos valores posibles (p. ej., vivo/muerto); *nominales,* con más valores pero sin una jerarquía intrínseca (p. ej., raza), y *ordinales,* que tienen más de dos valores y una jerarquía intrínseca de estos (p. ej., estadio tumoral). Las variables numéricas son también ordinales por naturaleza y pueden transformarse en binarias repartiendo los valores en dos categorías aisladas (p. ej., presión arterial sistólica > 140 mmHg o no) y, así, a veces se usan métodos diseñados para datos ordinarios o binarios con variables numéricas, a menudo por la sencillez de la interpretación.

Parámetros estadísticos univariantes para variables numéricas: media, desviación estándar, mediana y percentiles

A la hora de describir los datos de una muestra, es una buena idea comenzar con parámetros estadísticos *univariantes* (tomando las variables de una en una). Para las variables numéricas, los parámetros estadísticos univariantes miden típicamente la *tendencia central* y la *variabilidad.* Las medidas de tendencia central más frecuentes son la *media* (o promedio, es decir, la suma de las observaciones dividida por el número de observaciones) y la *mediana* (percentil 50, o el valor que tiene un número igual de observaciones por encima y por debajo).

Una de las medidas de variabilidad más usada es la *desviación estándar* (DE). La DE se define como la raíz cuadrada de la *varianza,* que se calcula restando cada valor de la muestra de la media, elevando al cuadrado esa diferencia, sumando todas las diferencias al cuadrado y dividiendo por el número de observaciones menos 1. Aunque esta definición no es nada intuitiva, la DE tiene ciertas propiedades matemáticas muy útiles; en concreto, que si la distribución de la variable es la archiconocida distribución en forma de campana, *normal* o *de Gauss,* cerca del 68% de las observaciones estarán a 1 DE de la media; aproximadamente el 95%, a 2 DE, y en torno al 99,7%, a 3 DE. Aunque la distribución no sea normal, estas reglas suelen cumplirse aproximadamente.

Para variables que no siguen una distribución normal, incluida la mayoría de las discretas y de tiempo hasta el episodio, la media y DE no son tan útiles para sintetizar los datos. En ese caso, la mediana podría ser una medida de tendencia central mejor porque no resulta afectada por observaciones muy por debajo o por encima del centro. Del mismo modo, el rango y las parejas de percentiles, como los percentiles 25 y 75, o 15 y 85, describirán mejor la dispersión de los datos que la DE. Los percentiles 15 y 85 son especialmente interesantes porque corresponden en la distribución de Gauss a aproximadamente −1 y +1 DE de la media, lo que significa que reseñar los percentiles 50, 15 y 85 equivale a grandes rasgos a detallar la media y DE.

Parámetros estadísticos univariantes para variables categóricas: proporciones, tasas y cocientes

Para las variables categóricas, el principal parámetro estadístico univariante es la *proporción* de individuos con cada valor de la variable. En el caso de las variables dicotómicas, solo se necesita una proporción (p. ej., proporción de mujeres); para las nominales y ordinales con pocas categorías se reseña la proporción de cada grupo. Las variables ordinales con muchas categorías pueden resumirse utilizando proporciones o medianas y percentiles, al igual que los datos continuos que no siguen una distribución normal.

Merece la pena diferenciar entre *proporciones, tasas* y *cocientes* porque a menudo se confunden estos términos. Las *proporciones* carecen de unidades, siempre están entre

booksmedicos.org

0 y 1, ambos incluidos, y expresan la fracción de los individuos que tiene o desarrolla una característica o resultado particular. En sentido estricto, las *tasas* tienen unidades de inversa del tiempo; expresan la proporción de personas en las que se desarrolla una característica concreta o resultado durante un período de tiempo especificado. No obstante, con frecuencia el término se usa mal. Por ejemplo, la expresión *tasa de falsos positivos* se utiliza mucho para la proporción de individuos sin una enfermedad con un resultado positivo en una prueba, aunque es una proporción, no una tasa. Los *cocientes* son la división de dos números; pueden variar de 0 a infinito. Por ejemplo, el cociente hombres:mujeres con una enfermedad sería de 3:1. Como norma, si un cociente puede expresarse como proporción (p. ej., 75% de hombres), es más conciso y fácil de entender.

Incidencia y prevalencia

Dos términos muy usados (y mal usados) en medicina y salud pública son *incidencia* y *prevalencia*. La *incidencia* describe el número de personas que *contraen* una enfermedad *a lo largo del tiempo* dividido por la población en riesgo. La incidencia suele expresarse en forma de tasa (p. ej., 7 por cada 1.000 y año), pero en ocasiones es una proporción si la variable de tiempo se conoce de todas formas o está clara, como sucede en la incidencia de cáncer de mama a lo largo de la vida o la incidencia de diabetes durante la gestación. La *prevalencia* describe el número de personas que *tienen* una enfermedad en *un punto temporal* dividido por la población en riesgo; siempre es una proporción. En cualquier momento, la prevalencia de una enfermedad depende de cuántas personas la contraen y cuánto dura: prevalencia = incidencia × duración.

Parámetros estadísticos bivariantes

Los parámetros estadísticos bivariantes resumen la relación entre dos variables. En la investigación clínica, con frecuencia resulta deseable diferenciar entre *variables predictivas* y *variables de resultado*. Las variables predictivas incluyen tratamientos recibidos, variables demográficas y resultados de pruebas que se considera que posiblemente predicen o causan la *variable de resultado*, que es la enfermedad o un acontecimiento (por lo general, adverso) o resultado que la prueba debería predecir o el tratamiento prevenir. Por ejemplo, para observar si una medida de densidad mineral ósea (variable predictiva) predice el tiempo transcurrido hasta una fractura vertebral (resultado), la elección del parámetro estadístico bivariante para valorar la asociación entre resultado y predicción depende de los tipos de variables predictivas y de resultado comparadas.

Variables predictivas y de resultado dicotómicas

Un caso frecuente y sencillo se produce cuando ambas variables, predictiva y de resultado, son dicotómicas y, por tanto, su relación puede resumirse en una tabla de 2 × 2. Los parámetros estadísticos bivariantes también se denominan *medidas de asociación* (e-tabla 9-2).

Riesgo relativo

El *cociente de riesgos* o *riesgo relativo* (RR) es el cociente entre la proporción de individuos de un grupo en los que se desarrolla el resultado dividido por la proporción del otro grupo en los que se desarrolla. Por convención general (pero no universal), el resultado es algo malo y el numerador sería el riesgo de aquellos que tienen un factor particular o fueron expuestos a una intervención. Cuando se sigue esta convención, un RR superior a 1 significa que la exposición al factor resultó (en promedio) mala para los individuos del estudio (respecto al resultado estudiado), mientras que un RR inferior a 1 significa que fue buena. Es decir, los factores de riesgo que causan enfermedades tendrán RR mayores que 1, y los tratamientos eficaces, RR menores que 1. Por ejemplo, en el estudio aleatorizado Women's Health Initiative (WHI), el uso de estrógenos conjugados de origen equino se asociaba con un riesgo mayor de accidente cerebrovascular (RR = 1,37) y un riesgo menor de fractura de cadera (RR = 0,61).

Reducción relativa del riesgo

La *reducción relativa del riesgo* (RRR) es 1 – RR. La RRR, por lo general, solo se usa para las intervenciones eficaces, es decir, aquellas en las que el RR es inferior a 1, de modo que la RRR es habitualmente mayor de 0. En el ejemplo del WHI mencionado, los estrógenos tenían un RR de 0,61 para la fractura de cadera, de modo que la RRR sería 1 – 0,61 = 0,39, o 39%. La RRR suele expresarse como porcentaje y solo se utiliza cuando es positiva.

Reducción absoluta del riesgo

La *diferencia de riesgo* o *reducción absoluta del riesgo* (RAR) es la diferencia en el riesgo entre los grupos, definidos como en la sección anterior. En el WHI, el riesgo de fractura de cadera fue 0,11% al año con estrógenos y 0,17% al año con placebo. De nuevo, por convención el riesgo es de algo malo, y el riesgo en el grupo de interés se resta del riesgo en el grupo de comparación, de modo que la RAR será positiva para las intervenciones eficaces. En este caso, la RAR = 0,06% al año, o 6 de cada 10.000 al año.

Número necesario que tratar

El *número necesario que tratar* (NNT) es 1/RAR. Para apreciar por qué es así, vamos a considerar el grupo de placebo del WHI e imaginar que tratamos a 10.000 pacientes durante 1 año. Todas excepto 17 no habrían tenido una fractura de cadera de todos modos porque la tasa de fracturas en el grupo de placebo fue de 0,17% anual, y 11 mujeres sufrirían una fractura a pesar del tratamiento porque la tasa de fracturas en el grupo con estrógenos resultó de 0,11% al año. Así pues, con el tratamiento de 10.000 pacientes durante 1 año, se prevendrían 17 – 11 = 6 fracturas, o 1 fractura prevenida por cada 1.667 pacientes tratadas durante 1 año. Este cálculo equivale a 1/0,06% al año.

Diferencia de riesgos

Cuando el tratamiento *aumenta* el riesgo de un mal resultado, sigue siendo necesario calcular la diferencia del riesgo entre los pacientes tratados y no tratados, pero habitualmente se denomina solo diferencia de riesgos en vez de RAR (porque la «reducción» sería negativa). En ese caso, el NNT se llama a veces número necesario que perjudicar. Este término resulta un tanto confuso. El recíproco de la diferencia de riesgos sigue siendo un NNT; simplemente, el NNT por persona perjudicada en vez del NNT por persona con beneficios. En el WHI se estimó que el tratamiento con estrógenos causaba unos 12 accidentes cerebrovasculares adicionales por cada 10.000 mujeres y año, de modo que el NNT durante 1 año para causar un accidente cerebrovascular era 10.000/12, u 833.

Cociente de posibilidades

Otra medida de asociación muy usada es el *cociente de posibilidades* (OR, del inglés *odds ratio*). El OR es el cociente de las *posibilidades* del resultado en los dos grupos, en el que la definición de la posibilidad de un resultado es $p/(1-p)$, siendo p la probabilidad del resultado. De esta definición se desprende que, cuando p es un valor muy pequeño, $1-p$ se aproximará a 1, de modo que $p/(1-p)$ estará próximo a p, y el OR será muy parecido al RR. En el WHI, los OR para accidente cerebrovascular (1,37) y fractura (0,61) resultaron prácticamente idénticos a los RR porque ambos resultados, accidente cerebrovascular y fractura, fueron infrecuentes. Sin embargo, cuando p no es pequeño, las posibilidades y la probabilidad serán bastante diferentes, y el OR y el RR no podrán intercambiarse.

Medidas absolutas y relativas

Las RRR suelen ser más generalizables que las RAR. Por ejemplo, el uso de fármacos estatinas se asocia con cerca de un 30% de reducción de episodios coronarios en una gran variedad de poblaciones de pacientes (cap. 206). Sin embargo, la RAR variará habitualmente con el riesgo basal, es decir, el riesgo de un problema coronario en ausencia de tratamiento. Para hombres de alto riesgo que ya han tenido un infarto de miocardio, el riesgo basal a 5 años podría ser del 20%, que se reduciría al 14% con tratamiento, una RAR del 6% y un NNT de 17 para 5 años, aproximadamente. Por el contrario, en el caso de una mujer de 45 años con una concentración elevada de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad pero sin antecedentes de cardiopatía, cuyo riesgo a 5 años se aproximaría al 1%, esa misma RRR daría un riesgo de 0,7% con tratamiento, una diferencia de riesgos de 0,3% y un NNT de 333 para 5 años.

La elección de *medidas absolutas* o *relativas* de asociación depende del uso previsto de la medida. Como mencionamos previamente, los RR son más útiles como medidas resumen del efecto porque suelen ser más generalizables en una gran variedad de poblaciones. Los RR también resultan más útiles para conocer la causalidad. No obstante, los riesgos absolutos son más importantes en relación con las preguntas sobre toma de decisiones clínicas porque se relacionan directamente con la compensación entre riesgos y beneficios –en concreto, el NNT, así como los costes y los efectos secundarios que tienen que sopesarse con los posibles beneficios–. Con frecuencia, las RRR se usan en la publicidad porque suelen ser más espectaculares que las RAR. Desgraciadamente, los clínicos no siempre aprecian la diferencia entre riesgos relativos y absolutos, lo que lleva a estimaciones más altas de los posibles beneficios de los tratamientos cuando se usan RR o RRR.

Cocientes de riesgos frente a cocientes de posibilidades

La elección entre RR y OR es más sencilla: se prefieren los RR porque son más fáciles de entender. Como los OR que no son iguales a 1 siempre están más lejos de 1 que el RR correspondiente, pueden agrandar falsamente la importancia percibida de un factor. No obstante, los OR se usan típicamente en dos circunstancias. La primera son los estudios de casos y controles (cap. 11), en los que las personas con y sin la enfermedad constituyen muestras separadas, y no es posible calcular directamente el RR. Sin embargo, esta situación no suele ser fuente de problemas porque los estudios de casos y controles se realizan habitualmente con el fin de evaluar resultados infrecuentes, para los cuales el OR se aproximará mucho al RR. Segundo, en los estudios observacionales que utilizan un tipo de análisis multivariante llamado *regresión logística* (v. más adelante), el uso del OR resulta cómodo porque es el parámetro modelado en el análisis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Variable predictiva dicotómica, variable de resultado continua

Muchas variables de resultado son de naturaleza continua en vez de dicotómica. Por ejemplo, en el estudio de un nuevo tratamiento para la obesidad, el resultado podría ser variación del peso o IMC. Para un diurético nuevo, el resultado sería cambio en la presión arterial. En el caso de un tratamiento paliativo, un resultado posible es un índice de calidad de vida calculado a partir de un cuestionario con múltiples puntos. Puesto que el índice tiene muchos posibles valores, podría analizarse como variable continua. En estos casos, convertir la variable en dicotómica conllevaría una pérdida de información. En vez de esto, la *diferencia media* entre los dos grupos es una medida adecuada de la magnitud del efecto. Cuando el resultado es en sí mismo una diferencia (p. ej., variación de la presión arterial a lo largo del tiempo), el efecto se mide por la diferencia en las diferencias *intra*grupales *entre* los grupos.

La mayoría de las mediciones tiene unidades (p. ej., kg, mmHg), de modo que las diferencias entre grupos tendrán las mismas unidades y carecerán de significado sin ellas. Si las unidades de medida son archiconocidas (p. ej., kg, mmHg), la diferencia entre grupos será significativa sin más manipulación. Para mediciones en unidades poco conocidas, como el índice de un nuevo instrumento de calidad de vida, resulta útil alguna referencia para ayudar a juzgar si la diferencia entre los grupos es grande o pequeña. En ese caso, los autores expresan típicamente la diferencia en relación con la diseminación de los valores del estudio calculando la *diferencia estandarizada de medias* (DEM), que es la diferencia entre las dos medias dividida por la DE de la medición. Así pues, se expresa como el número de DE que separa los dos grupos. Para ayudar a comprender a grandes rasgos esta diferencia, una diferencia de 1 – DE entre las medias (DEM = 1) significaría una diferencia de 15 puntos en los índices de CI, de 600 g en el peso al nacimiento, o de 40 mg/dl en la concentración de colesterol total.

Variable predictiva continua

Cuando las variables predictivas son continuas, el investigador puede agrupar los valores en dos categorías o más y calcular las diferencias medias o DEM entre los grupos como mencionamos o bien usar un *modelo* para sintetizar el grado en que los cambios en la variable predictiva se asocian con los cambios en la variable de resultado. Es posible que el uso de un modelo describa más sucintamente los efectos de interés, pero implica suposiciones sobre la forma en que se relacionan las variables, predictiva y de resultado. Quizás el modelo más simple sea asumir una relación lineal entre resultado y variable predictiva. Por ejemplo, podríamos plantear que la relación entre presión arterial sistólica (mmHg) y la ingesta de sal (g/día) es lineal para el intervalo estudiado:

$$\mathrm{PAS}_i = a + (b \times \mathrm{SAL}i) + \varepsilon_i$$

donde PAS_i es la presión arterial sistólica del individuo del estudio *i*, SAL_i es la ingesta de sal de esa persona y ε_i es un término de error que el modelo especifica que debe ser 0 de promedio con todos los individuos del estudio. En este modelo, *a* es una constante, la *intersección*, y la fortaleza de la relación entre resultado y variable predictiva puede resumirse con la pendiente *b*, cuyas unidades son las de la PAS divididas por las unidades de SAL, o mmHg por gramo de sal y día en este caso.

Obsérvese que, sin las unidades, ese número no tiene sentido. Por ejemplo, si la ingesta de sal se midiera en gramos por semana en vez de gramos por día, la pendiente solo sería una séptima parte. Así pues, en la lectura de un artículo que resume la asociación entre dos variables, resulta esencial tener en cuenta las unidades de las variables. Como comentamos previamente, cuando las unidades no son muy conocidas, se estandarizan a veces dividiendo por las DE de una o las dos variables.

Es importante tener presente que el uso de un modelo para resumir una relación entre dos variables puede ser incorrecto si el modelo no encaja. En el ejemplo anterior se asume que ingesta de sal y presión arterial tienen una relación lineal, con la pendiente igual a *b* mmHg/g de sal al día. El valor de *b* es aproximadamente 1 mmHg/g de sal al día para pacientes hipertensos. Si el intervalo de ingesta de sal en cuestión es de 1 a 10 g/día, el modelo predice que la presión arterial aumentará 1 mmHg como resultado de un incremento de 1 g/día de la ingesta de sal, ya sea ese incremento de 1 a 2 o de 9 a 10 g/día. Si el efecto de una variación de 1 g/día en la ingesta de sal fuera diferente en las personas que siguen dietas pobres y ricas en sal, el modelo no serviría, y podrían resultar conclusiones falsas.

Cuando la variable de resultado es dicotómica, la relación entre la probabilidad del resultado y una variable predictiva continua suele plantearse mediante un modelo *logístico:*

$$\Pr\{Y_i = 1\} = \frac{1}{1 + e^{-(a+bx_i)}}$$

donde el resultado Y_i se codifica 0 o 1 para el individuo del estudio *i*, y x_i es el valor de ese individuo de la variable predictiva. También aquí, *a* es una constante, en este caso relacionada con la probabilidad de la enfermedad cuando la variable predictiva es 0, y *b* resume la fortaleza de la asociación; en este caso, es el logaritmo natural del OR en vez de la pendiente. El OR es el OR *por unidad de cambio* en la variable predictiva. Por ejemplo, en un estudio de cáncer de pulmón, un OR de 1,06 por paquete-año fumado indicaría que la posibilidad de padecer cáncer de pulmón aumenta un 6% por cada incremento de paquete-año.

Como la variable de resultado es dicotómica, carece de unidades, y «estandarizarla» dividiendo por su DE es innecesario y contraproducente. Por otra parte, las variables predictivas continuas sí tienen unidades, y el OR del modelo logístico será por unidad de cambio en la variable predictiva o, de haberse estandarizado, por cambio de DE en la variable predictiva. A menudo es necesario replantear las variables predictivas en unidades estandarizadas o al menos más sensibles. Por ejemplo, imaginemos que el riesgo de mortalidad a 10 años disminuye en un 20% (es decir, RR = 0,8) por cada incremento de 10.000 dólares en los ingresos brutos. El RR asociado con un aumento de 1 dólar en los ingresos brutos (que es lo que reseñaría un programa informático si la variable predictiva estuviera en dólares) sería 0,99998, aparentemente sin ningún efecto porque una variación de 1 dólar en los ingresos netos es ínfima y se asocia con un cambio ínfimo del riesgo. Para obtener el coeficiente asociado con una variación de 1 dólar, el coeficiente correspondiente a la variación en 10.000 dólares se eleva a 1/10.000: $0{,}8^{(1/10.000)} = 0{,}99998$.

Parámetros estadísticos multivariantes

En muchos casos, a los investigadores les interesan los efectos de múltiples variables predictivas sobre un resultado. Especialmente en los estudios observaciones, en los que el investigador no puede asignar experimentalmente valores de una variable predictiva, resultará interesante estimar los efectos de una variable predictiva de interés de forma *independiente* de los efectos de otras variables. Por ejemplo, al estudiar si la lactancia materna reduce el riesgo de la madre de cáncer de mama posteriormente, los investigadores intentarán tener en cuenta las diferencias en edad, raza, antecedentes familiares y número de hijos. La estratificación según todas esas variables requeriría un enorme conjunto de datos. En vez de esto se usan modelos porque permiten sintetizar la información sobre variables predictivas individuales usando todo el conjunto de datos. De este modo, los coeficientes estimados con el modelo son parámetros estadísticos descriptivos muy potentes que permiten obtener un significado de los datos en situaciones donde fracasan otros métodos más sencillos. Estos métodos son similares a los descritos anteriormente, pero incluyen términos para las variables adicionales.

Regresión lineal múltiple

El modelo de regresión lineal múltiple para una variable de resultado *Y* en función de las variables predictivas x_1, x_2… es el siguiente:

$$Y_i = a + (b_1 \times x_{1i}) + (b_2 \times x_{2i}) + \ldots + (b_k \times x_{ki}) + \varepsilon_i,$$

donde los subíndices 1, 2…, k corresponden a la primera, segunda…, k variables del modelo, y los subíndices *i* representan a cada individuo. Igual que anteriormente, las relaciones entre cada una de esas variables predictivas y la variable de resultado están resumidas por coeficientes, o pendientes, que tienen las unidades de *Y* divididas por las unidades de la variable predictiva asociada. Además, la combinación lineal de variables predictivas añade una limitación simplificadora importante (y presunción) al modelo: especifica que los efectos de cada variable sobre la variable de resultado son los mismos independientemente de los valores de las demás variables del modelo. Así pues, por ejemplo, si x_1 es la variable correspondiente a ingesta de sal y x_2 la del sexo (p. ej., 0 para las mujeres y 1 en el caso de los hombres), este modelo asume que el efecto promedio de un incremento de 1 g en la ingesta diaria de sal sobre la presión arterial es el mismo en hombres y mujeres. Si se cree que esto no es así, basándose en información previa o el examen de los datos, el modelo debería incluir términos de *interacción* o habría que utilizar modelos distintos para hombres y mujeres.

Regresión logística múltiple

El modelo logístico crece para incluir múltiples variables de un modo muy similar al modelo lineal:

$$\Pr\{Y_i = 1\} = \frac{1}{1 + e^{-(a+b_1 x_{1i} + b_2 x_{2i} + \ldots + b_k x_{ki})}}$$

También en esta situación, la presunción adicional cuando se incluye más de una variable predictiva en el modelo es que, si no hay términos de interacción, el efecto de cada variable sobre la posibilidad del resultado es el mismo independientemente de los valores de las demás variables del modelo. Como el modelo logístico es multiplicativo, no obstante, los efectos de distintas variables predictivas sobre la posibilidad del resultado se multiplican, no se suman. Así pues, por ejemplo, si el sexo masculino se asocia con el doble de posibilidad de cardiopatía, este aumento se producirá en fumadores y no fumadores; si fumar triplica la posibilidad, esto será así para hombres y mujeres, de modo que predeciríamos que los hombres fumadores tienen una posibilidad 2 × 3 = 6 veces mayor de cardiopatía que las mujeres no fumadoras.

booksmedicos.org

Partición recursiva

La *partición recursiva,* o *árboles de clasificación y regresión*, es un método de predicción usado a menudo con los resultados dicotómicos que evita las presunciones de la linealidad. Esta técnica crea reglas de predicción dividiendo repetidamente la muestra en subgrupos, y cada subdivisión se genera separando la muestra respecto al valor de una de las variables predictivas. La elección óptima de variables y puntos de corte puede depender de los costes relativos de las predicciones falsas positivas y falsas negativas, tal y como los fije el investigador. El resultado final es un grupo de preguntas ramificadas que forma una estructura tipo árbol en el que cada rama final constituye una predicción del resultado en términos de sí/no. Los métodos del ajuste del árbol en los datos (p. ej., validación cruzada) ayudan a reducir el sobreajuste (inclusión de variables predictivas innecesarias), especialmente en casos con muchas variables predictivas potenciales.

Modelo de riesgos proporcionales (Cox)

Un modelo multivariante usado con frecuencia en estudios en los que se vigila a los participantes a lo largo del tiempo en busca del desarrollo del resultado es el *modelo de Cox* o *de riesgos proporcionales.* Al igual que el modelo logístico, el de Cox se utiliza para variables predictivas continuas o dicotómicas, pero en este caso con un resultado de tiempo hasta el episodio (p. ej., tiempo hasta que aparece un accidente cerebrovascular). Esta estrategia modela la *tasa* con la que se produce el resultado a lo largo del tiempo al tener en cuenta el número de personas que sigue estando en riesgo en un momento determinado. Los coeficientes en el modelo de Cox son logaritmos de *cocientes de riesgos instantáneos* en vez de OR, interpretables (cuando se elevan al exponente) como el efecto del cambio de una unidad en las variables predictivas sobre el *riesgo instantáneo* (riesgo en el siguiente período temporal corto) de que se desarrolle el resultado. Al igual que el logístico, el modelo de Cox es multiplicativo; es decir, asume que las variaciones en los factores de riesgo multiplican el riesgo por una cantidad fija independientemente de los niveles de los demás factores de riesgo. Una característica esencial del modelo de Cox y otras técnicas de *análisis de supervivencia* es que acomodan los datos censurados (cuando del tiempo hasta el episodio solo se sabe que supera determinado valor). Por ejemplo, si el resultado es el tiempo hasta un accidente cerebrovascular, el estudio terminará con muchos individuos que no lo hayan sufrido, de modo que de su tiempo hasta el accidente cerebrovascular solo sabemos que supera el tiempo transcurrido hasta la última visita del seguimiento.

INFERENCIA DE VALORES POBLACIONALES A PARTIR DE UNA MUESTRA

El paso siguiente después de describir los datos es realizar inferencias a partir de una muestra sobre la población de la que se extrajo la muestra. La estadística cuantifica principalmente el error aleatorio, que surge por el azar porque incluso una muestra seleccionada aleatoriamente de una población puede no ser exactamente igual que la población de la que deriva. Es posible que las muestras que no hayan sido seleccionadas aleatoriamente de poblaciones no sean representativas por *sesgos,* y la estadística no es útil en este tipo de error sistemático (no aleatorio).

Inferencias a partir de medias de muestras: desviación estándar y error estándar

El ejemplo más sencillo de inferencia de una muestra a la población consiste en estimar una media poblacional a partir de la media de una muestra. Intuitivamente, cuanto más grande sea el tamaño muestral, *N,* más probable será que la media de la muestra esté próxima a la media de la población, es decir, próxima a la media que se calcularía en caso de estudiar a todos los miembros de la población. Cuanta más variabilidad exista en la población (y, por tanto, en la media), menos exacta resultará la estimación en la muestra de la media de la población. Así pues, la precisión con la que es posible calcular una media de la población está relacionada con el tamaño de la muestra y su DE. Para realizar inferencias sobre una media poblacional a partir de la media de una muestra, se utiliza el *error estándar de la media* (EEM), que tiene en cuenta ambos factores:

$$\text{EEM} = \frac{\text{DE}}{\sqrt{N}}$$

Para entender el significado del EEM, imaginemos que en vez de tomar una sola muestra de *N* individuos de la población se tomaron muchas muestras. Podría calcularse la media de cada muestra, así como la media de las medias de esas muestras y la DE de esas medias. El EEM es la mejor estimación con una sola muestra de lo que sería esa DE de las medias de las muestras.

Intervalos de confianza

El EEM expresa la variabilidad de las medias de muestras del mismo modo que la DE expresa la variabilidad de las observaciones individuales. Al igual que cabe esperar que cerca del 95% de las *observaciones* de una población estén a ±1,96 DE de la media, es de esperar que el 95% de las *medias de muestras* estén a 1,96 DE de la media poblacional, constituyéndose así el intervalo de confianza (IC) al 95%, que es el intervalo de valores para la media poblacional compatible con lo que se observó en la muestra.

Los IC pueden calcularse de un modo similar para otras cantidades estimadas a partir de muestras, como proporciones, OR, RR, coeficientes de regresión y cocientes de riesgos. En cada caso, proporcionan un intervalo de valores para el parámetro en la población en cuestión compatible con lo observado en la muestra del estudio.

Pruebas de significación y valores *P*

Muchos artículos de la bibliografía médica contienen valores *P,* pero su significado a menudo se enseña y entiende mal. Los valores *P* comienzan con el cálculo de un *estadístico de prueba* a partir de la muestra que tiene una distribución conocida bajo ciertas presunciones, con más frecuencia la *hipótesis nula,* que establece que no hay asociación entre las variables. Los valores *P* son la respuesta a esta pregunta: «De ser cierta la hipótesis nula, ¿cuál sería la probabilidad de obtener, exclusivamente por azar, un valor del estadístico de prueba de esta cuantía o mayor (indicativo de una asociación entre grupos de esta fortaleza o mayor)?». Cuando el valor *P* es pequeño, hay dos explicaciones posibles. En primer lugar, algo con una pequeña posibilidad de suceder realmente sí sucedió; o segundo, la hipótesis nula es falsa y sí hay una asociación auténtica. Los valores *P* inferiores a 0,05 se consideran, por lo general, «estadísticamente significativos».

Hay varios errores comunes en la interpretación de *P.* El primero es que, como los valores *P* inferiores a 0,05 se describen siempre como «estadísticamente significativos», la descripción de resultados con valores *P* inferiores a 0,05 a veces se acorta a «significativos» cuando en realidad los resultados quizás no sean clínicamente significativos (es decir, importantes) en absoluto. La falta de congruencia entre la significación estadística y clínica surge con más frecuencia cuando los estudios tienen un gran tamaño muestral y la medición es de una variable continua o frecuente.

Un segundo error es concluir que no hay asociación simplemente porque el valor *P* es superior a 0,05. Sin embargo, es posible que exista una asociación real, pero simplemente no se encontró en el estudio. Este problema es especialmente probable si el tamaño de la muestra es pequeño porque los estudios pequeños tienen baja *potencia,* definida como probabilidad de obtener resultados estadísticamente significativos si existe realmente una cuantía determinada de diferencia entre los grupos de la población. Una estrategia a la hora de interpretar estudios con valor *P* no significativos consiste en examinar la potencia que tiene el estudio para detectar diferencias. Una estrategia mejor es observar el IC al 95%. Si este excluye todos los niveles clínicamente significativos de la fortaleza de una asociación, el estudio probablemente contaba con un tamaño muestral correcto para encontrar una asociación en caso de que hubiera existido. De no ser así, es posible que se haya pasado por alto un efecto clínicamente significativo. En los estudios «negativos», el uso de los IC es más útil que los análisis de potencia porque los IC incorporan información de los resultados del estudio.

Por último, un error frecuente en la consideración de los valores *P* es que indican la probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta (p. ej., que no exista asociación entre las variables). Así, no es infrecuente oír o leer que un valor *P* inferior a 0,05 implica al menos una probabilidad del 95% de que la asociación observada no se deba al azar. Este planteamiento denota un malentendido fundamental de los valores *P.* Su cálculo *se basa en la presunción* de que la hipótesis nula es cierta. La probabilidad de que una asociación sea real no depende únicamente de la probabilidad de que suceda bajo la hipótesis nula sino también de la probabilidad de otra base para la asociación (v. más adelante) –una evaluación que depende de información externa al estudio, denominada en ocasiones *probabilidad a priori* de una asociación (de determinada magnitud) estimada antes de conocer los resultados del estudio y que requiere un enfoque diferente de la inferencia estadística–. Del mismo modo, los IC no tienen en cuenta información previa sobre el intervalo probable del parámetro estimado. Los métodos bayesianos, que combinan explícitamente conocimientos previos con nueva información, están empezando a introducirse en la bibliografía médica convencional.[2]

Los estadísticos de prueba y métodos correctos para calcular los valores *P* dependen del tipo de variable, como sucede con los parámetros estadísticos descriptivos (v. e-tabla 9-1). Por ejemplo, con el fin de poner a prueba la hipótesis de que los valores medios de una variable continua son iguales en dos grupos, se usaría una prueba *t;* para comparar los valores medios de múltiples grupos, el análisis de la varianza. Como hay muchas formas diferentes de que la hipótesis nula sea falsa (es decir, muchas formas diferentes de que dos variables estén asociadas) y muchos parámetros estadísticos de prueba que podrían calcularse, hay muchas formas distintas de calcular un valor *P* para la asociación de dos variables en un grupo de datos, y es posible que no todos den la misma respuesta.

Metaanálisis

Las técnicas estadísticas para inferir valores de la población a partir de una muestra no se limitan a muestras de individuos. El *metaanálisis* es un método estadístico para realizar inferencias a partir de una muestra de *estudios* con el fin de obtener una estimación resumen e intervalo de confianza de un parámetro medido en los estudios incluidos, por ejemplo, en forma de cociente de riesgos de un efecto del tratamiento.[3]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los metaanálisis permiten una combinación formal de resultados al mismo tiempo que estiman y tienen en cuenta las variaciones presentes en los estudios y entre estos. Se llevan a cabo con más frecuencia cuando no están disponibles los datos en bruto de los estudios, como sucede típicamente en la síntesis de información procedente de múltiples resultados publicados. Por ejemplo, la estimación mencionada anteriormente de que una variación de 1 g/día en la ingesta de sal se asocia con un cambio de 1 mmHg en la presión arterial se obtuvo de un metaanálisis de estudios aleatorizados sobre dietas con poca sal en adultos.

INFERENCIA DE CAUSALIDAD

En muchos casos, un objetivo de la investigación clínica no es solo identificar asociaciones, sino también determinar sin son *causales,* es decir, si la variable predictiva causa el resultado. Así pues, si las personas que toman vitamina E viven más que aquellos que no lo hacen, es importante saber si esto es así *porque* tomaron la vitamina o por algún otro motivo.

La determinación de causalidad se basa en considerar las explicaciones alternativas para la asociación entre dos variables e intentar descartar o confirmar esas explicaciones alternativas. Las alternativas a una relación causal entre variables predictivas y de resultado son *azar, sesgos, efecto-causa* y *confusión.* Los valores *P* y los IC ayudan a evaluar la posibilidad del *azar* como base de una asociación. Los *sesgos* se producen cuando ciertos errores sistemáticos en el muestreo o las mediciones llevan a estimaciones distorsionadas de una asociación. Por ejemplo, si los que realizan mediciones de la variable de resultado son conocedores de los valores de la variable predictiva, es posible que midan la variable de resultado de forma distinta en los individuos con valores diferentes de la variable predictiva, distorsionando así la asociación entre variable predictiva y resultado.

El *efecto-causa* es un problema particular en los estudios transversales, en los que (a diferencia de los longitudinales) todas las mediciones se realizan en un momento único, impidiendo así la demostración de que la variable predictiva precedió en el tiempo al resultado –una parte importante de la demostración de causalidad–. En ocasiones, la biología aporta una guía clara sobre la dirección de la causalidad. Por ejemplo, en un estudio transversal que relacionaba las concentraciones de cotinina urinaria (medida de exposición al humo del tabaco) con reducción de la función pulmonar, es difícil imaginar que la mala función pulmonar cause que las personas estén expuestas al humo. Y viceversa, en ocasiones deducir la causalidad es más difícil: ¿tienen sobrepeso las personas porque hacen menos ejercicio, o hacen menos ejercicio porque tienen sobrepeso (o ambas opciones)?

Confusión

La *confusión* puede producirse cuando una o más variables externas están asociadas a la vez con la variable predictiva de interés y el resultado. Por ejemplo, los estudios observacionales apuntaron a que dosis altas de vitamina E podrían reducir el riesgo de cardiopatía. Sin embargo, esta asociación parece haberse debido mayormente a confusión: las personas que tomaban vitamina E eran diferentes de otras formas a los que no tomaban la vitamina, incluidas diferencias en factores relacionados causalmente con la cardiopatía coronaria. Si esos factores son conocidos y pueden medirse con exactitud una forma de reducir la confusión es *estratificar* o *equiparar* respecto a esas variables. La idea es construir grupos de personas que tomaron vitamina E y no lo hicieron pero que eran similares en cuanto a otros factores. El análisis multivariante logra el mismo objetivo: otras variables medidas se mantienen constantes estadísticamente –y así es posible examinar el efecto de la variable de interés (en este caso, el uso de vitamina E)–. El análisis multivariante tiene la ventaja de que puede controlar simultáneamente más variables de confusión potenciales que las que pueden plantearse con la estratificación o equiparación, pero su inconveniente es que hay que crear un modelo (v. anteriormente), y es posible que este modelo no se ajuste bien a los datos.

Una técnica nueva que depende menos del ajuste del modelo pero sigue precisando mediciones precisas de las variables de confusión es el uso de *índices de propensión.* Estos se emplean para reunir grupos comparables del mismo modo que la estratificación o equiparación, pero en este caso la comparabilidad se alcanza sobre la base de la *propensión* a ser expuesto o tratado con la variable predictiva de interés primario. Aunque los índices de propensión solo pueden realizar el ajuste respecto a las variables de confusión conocidas y están más sujetos a la manipulación por parte de los investigadores, las revisiones sistemáticas indican que habitualmente dan respuestas similares por lo general a las de los estudios aleatorizados que se ocupan de la misma pregunta.[4]

Una limitación fundamental de estos métodos de control de confusión es que las variables de confusión deben ser conocidas a los investigadores y medidas con precisión. En el caso de la vitamina E, una vez controladas las variables de confusión conocidas, los efectos favorables persistían aparentemente. Por este motivo, los estudios aleatorizados obtienen los indicios más sólidos de causalidad. Si es posible asignar aleatoriamente la variable predictiva de interés, las variables de confusión, conocidas y desconocidas, deberían estar distribuidas aproximadamente igual entre los individuos expuestos y no expuestos a la variable predictiva, y es razonable inferir que las diferencias significativas en el resultado que se mantengan en estos grupos entonces comparables se deberán a diferencias en la variable predictiva de interés. En el caso de la vitamina E, un metaanálisis reciente de estudios aleatorizados no encontró beneficios y más bien apuntó a que las dosis altas son nocivas.

OTROS PROBLEMAS ESTADÍSTICOS FRECUENTES

Datos perdidos

La investigación con personas es compleja. La gente abandona los estudios, rehúsa contestar preguntas, falta a visitas del estudio y fallece por enfermedades no estudiadas directamente en el protocolo. En consecuencia, los datos perdidos o incompletos son una característica de la investigación médica. Cuando los datos específicos que faltan no están relacionados con el resultado estudiado (lo que podría suceder, p. ej., si los archivos que almacenan los datos se deterioran parcialmente), es improbable que los análisis que solo usan los datos presentes (denominados a veces análisis de caso completo) sean engañosos. Por desgracia, esto casi nunca es así. Las personas que se niegan a divulgar los ingresos familiares probablemente tengan valores atípicos, los pacientes que fallan a las visitas programadas en un estudio de depresión pueden estar más o menos deprimidos, y los pacientes de un estudio de osteoporosis que fallecen por cardiopatía probablemente sean diferentes en muchos respectos de aquellos que no murieron por esa causa.

Siempre que falte una proporción notable de los datos (con seguridad si está por encima del 10-15%), existe el riesgo de un sesgo sustancial en un análisis que solo use los datos completos. Esta es la brecha mencionada anteriormente entre la muestra prevista y la real. Cualquier estudio con datos perdidos sustanciales debería aclarar cuántos datos perdidos había y qué se hizo para evaluar o amortiguar su impacto; de no ser así, el usuario crítico de esa información tiene que sospechar. La imputación múltiple es una técnica de usar observaciones con datos completos para estimar los valores perdidos; puede producir estimaciones menos sesgadas que simplemente descartar las observaciones con datos perdidos.[5] En un estudio aleatorizado, la norma general es que el análisis primario debería incluir todos los individuos aleatorizados, independientemente de si siguieron o no el protocolo del estudio, en un análisis de *intención de tratar.*

Datos conglomerados o jerárquicos

Los datos se recogen con frecuencia de un modo conglomerado (también llamado jerárquico); por ejemplo, la NHANES empleó una encuesta de muestras por conglomerados, y se podría realizar un estudio de resultados de pacientes en cinco hospitales, cada uno de ellos con múltiples equipos de ingreso. La muestra por conglomerados o los conglomerados de pacientes de los equipos en cada hospital dan lugar a datos correlacionados. Dicho de otra forma, y si otros factores son iguales, los datos recogidos del mismo paciente, por el mismo equipo de ingreso, o en el mismo conglomerado, probablemente serán más similares que los datos de distintos pacientes, equipos o conglomerados. Si no se usan métodos estadísticos que se amolden a los datos correlacionados, pueden producirse desviaciones graves en el cálculo de los errores estándar, amplitud de los IC y valores *P,* que con más frecuencia conducen a estimaciones exageradamente optimistas, es decir, errores estándar y valores *P* incorrectamente demasiados bajos e IC incorrectamente demasiado estrechos. Los métodos estadísticos que se encargan de los datos correlacionados son *ecuaciones estimadoras generalizadas* y el uso de *errores estándar robustos* y *modelos de fragilidad* (para datos de tiempo hasta el episodio). Los estudios con una estructura jerárquica obvia que no usen esos métodos pueden arrojar errores graves.

Pruebas de múltiples hipótesis

Las expresiones «pruebas de múltiples hipótesis» o «comparaciones múltiples» hacen referencia a la idea de que si se realizan múltiples pruebas estadísticas, todas ellas con un nivel de significación de 0,05, la probabilidad de que al menos una de ellas logrará un valor *P* inferior a 0,05 es considerablemente mayor a 0,05, incluso cuando todas las hipótesis nulas sean ciertas. Por ejemplo, a la hora de comparar el valor medio de una variable continua en muchos grupos diferentes, el análisis de la varianza es un método de eficacia comprobada para realizar una prueba global de igualdad y evitar tener que hacer un gran número de comparaciones de dos elementos.

Como la mayoría de los estudios médicos recoge datos sobre un gran número de variables predictivas, realizar una prueba de la asociación de cada una de ellas con el resultado puede generar falsos positivos. El riesgo de resultados falsos positivos es especialmente elevado en los estudios de genómica, en los que un investigador comprueba un millón de polimorfismos de nucleótido único respecto a su asociación con una enfermedad.

Un método habitual para abordar el problema de las comprobaciones múltiples es la *corrección de Bonferroni,* que especifica que el valor *P* al que se rechazará la hipótesis nula (p. ej., 0,05) debe *dividirse por el número de pruebas de hipótesis realizadas.* Aunque sencillo de usar, un problema de esta técnica es que resulta muy conservadora. Los estudios con muchos resultados o variables predictivas (o ambos)

booksmedicos.org

reseñados o aparentes son objeto de inflación de la tasa de error hasta niveles muy por encima del 0,05 nominal. Los métodos de regresión gradual automatizados para elegir variables predictivas en los modelos de regresión característicamente *no* mejoran este problema, e incluso pueden empeorarlo. Si no se utilizan ajustes o métodos dirigidos a las comparaciones múltiples, hay que tener presente la elevada posibilidad de resultados falsos positivos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

10

UTILIZACIÓN DE DATOS PARA ADOPTAR DECISIONES CLÍNICAS

THOMAS H. LEE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Un cometido fundamental en la vida profesional de todos los médicos es la obtención y análisis de datos clínicos. Las decisiones clínicas deben tomarse sobre la base de estos datos, incluyendo la estrategia terapéutica más adecuada para el paciente y si debe recopilarse información adicional antes de elegir la mejor estrategia. Este proceso decisorio es una mezcla de ciencia y arte en el que el médico debe sintetizar una gran variedad de preocupaciones, que incluyen el objetivo más probable para el paciente con diferentes estrategias de tratamiento, el peor de los posibles resultados y las preferencias del paciente ante esas estrategias.

Solo en raras ocasiones el médico goza de una verdadera certeza con respecto a cualquiera de esas cuestiones, por lo que una inclinación natural de los médicos es buscar tanta información como sea posible antes de adoptar una decisión. Ese enfoque ignora los peligros inherentes a la obtención de información. Parte de esos peligros son inmediatos, como el riesgo de accidente cerebrovascular secundario a la coronariografía. Otros serán diferidos, como, por ejemplo, el riesgo de una neoplasia maligna debida a la exposición a la radiación de pruebas diagnósticas. Y algunos peligros son sutiles, como el riesgo de la angustia innecesaria para el paciente causada por demoras, incertidumbre y confusión.

Una preocupación adicional es el coste de obtener la información, incluyendo los costes directos de las propias pruebas y los indirectos que se derivan de las decisiones tomadas sobre la base de esos resultados. Son muchos los datos que demuestran una importante variación en la utilización de pruebas diagnósticas entre médicos que ejercen en diferentes regiones, e incluso entre médicos dentro del mismo grupo de profesionales de una misma práctica clínica. Los estándares de la profesión médica abogan por la necesidad de que los médicos ejerzan su influencia para minimizar la ineficacia, pero este reto crece de forma cada vez más compleja conforme el progreso médico lleva a una proliferación de estrategias alternativas para la realización de pruebas complementarias.

Para el médico hay tres preguntas fundamentales en esta secuencia: ¿Debería solicitar alguna prueba complementaria para mejorar mi evaluación diagnóstica o de pronóstico? ¿Cuál es la mejor prueba? ¿Cuál es la estrategia terapéutica más adecuada para este paciente?

¿DEBERÍA SOLICITAR ALGUNA PRUEBA COMPLEMENTARIA?

La decisión sobre solicitar una prueba diagnóstica depende de la voluntad del médico y del paciente de llegar a una estrategia de tratamiento con el grado de incertidumbre actual.[1] Esta decisión se ve influenciada por varios factores, entre los que se encuentran la actitud del paciente hacia distintas intervenciones diagnósticas y terapéuticas (p. ej., un enfermo con claustrofobia puede preferir una ecografía a una resonancia magnética) y la información proporcionada por la propia prueba. A menudo, la tolerancia personal del médico y del enfermo a un determinado grado de incertidumbre influye también en los distintos enfoques sobre la solicitud de pruebas complementarias. La decisión de esperar y ver, en lugar de pedir una prueba específica, también debe considerarse como una alternativa para conseguir información, porque los datos que se obtienen mientras se observa a un paciente reducen a menudo la incertidumbre del diagnóstico y de las consecuencias. En otras palabras, la «prueba del tiempo» debe ser reconocida como una de las pruebas más útiles disponibles cuando esta táctica no parezca inadecuadamente arriesgada.

TABLA 10-1 DEFINICIONES CLAVE*

Probabilidad	Un número entre 0 y 1 que expresa la probabilidad de que ocurra un suceso
Posibilidades	El cociente de [la probabilidad de un suceso] entre [la probabilidad de que no ocurra]
CARACTERÍSTICAS DEL RENDIMIENTO DE LA PRUEBA	
Sensibilidad	Porcentaje de pacientes con enfermedad que tienen un resultado de una prueba alterado
Especificidad	Porcentaje de pacientes sin enfermedad que tienen un resultado de una prueba normal
Valor predictivo positivo	Porcentaje de pacientes con un resultado de una prueba alterado que tienen la enfermedad
Valor predictivo negativo	Porcentaje de pacientes con un resultado de una prueba normal que no tienen la enfermedad
ANÁLISIS BAYESIANO	
Probabilidad pretest (o previa)	Probabilidad de una enfermedad antes de que se recoja información
Probabilidad postest (o posterior)	Probabilidad de una enfermedad después de que se recoja nueva información
Posibilidades pretest (o previas)	(Probabilidad pretest de enfermedad)/(1 − probabilidad pretest de enfermedad)
Cociente de probabilidad	(Probabilidad de un resultado en personas enfermas)/(Probabilidad de un resultado en personas sanas)

**Enfermedad* puede significar una situación que presenta el paciente, como, por ejemplo, una coronariopatía, o un resultado, como las complicaciones cardíacas posquirúrgicas.

La mayoría de las pruebas complementarias no proporcionan una respuesta definitiva sobre el diagnóstico o el pronóstico, sino que reducen la incertidumbre. De acuerdo con esto, el impacto de la información obtenida a partir de las pruebas complementarias se expresa a menudo como *probabilidades* (tabla 10-1). Una probabilidad de 1 implica que es seguro que ocurrirá un acontecimiento, mientras que una probabilidad de 0 implica que ese acontecimiento es imposible. Cuando se asignan probabilidades a todos los posibles acontecimientos en un paciente, estas estimaciones deberían sumar 1.

Para cuantificar la incertidumbre, resulta a menudo útil barajar *posibilidades* en vez de probabilidad. Una posibilidad de 1:2 indica que la probabilidad de un acontecimiento solo es la mitad de la probabilidad de que no tenga lugar ese acontecimiento, o una probabilidad de 0,33. La relación entre posibilidades y probabilidad se expresa en la siguiente fórmula:

$$\text{Posibilidades} = P/(1-P)$$

donde P es la probabilidad de que suceda un acontecimiento.

Características del rendimiento

Sensibilidad y *especificidad* son los principales términos que describen el rendimiento de una prueba. Estos parámetros describen el test y son en teoría ciertos, independientemente de la población de pacientes a los que se aplique dicha prueba. Sin embargo, los estudios de investigación que describen los rendimientos de las pruebas se basan en poblaciones muy seleccionadas de pacientes y el rendimiento de algunas pruebas puede deteriorarse cuando se aplican en la práctica clínica. El resultado de un test para la detección de coronariopatías, como una tomografía computarizada por haz de electrones, raramente será anómalo si se evalúa en una población de bajo riesgo como pueden ser estudiantes preuniversitarios. Sin embargo, se obtienen con frecuencia resultados anómalos falsamente positivos secundarios a calcificación de las arterias coronarias en ausencia de enfermedad arterial obstructiva cuando la prueba se realiza en personas de mediana edad y en ancianos. Otro factor cada vez más apreciado que puede alterar el rendimiento de las pruebas de detección sistemática es el fenómeno del «sobrediagnóstico», en el que la «enfermedad» detectada no habría provocado lesiones clínicas de no haberse detectado.[2]

Aunque los investigadores están interesados en el rendimiento de las pruebas, el verdadero elemento central para la adopción de decisiones médicas es el paciente. Los médicos están más interesados en las implicaciones del resultado de una prueba sobre la probabilidad de que el paciente tenga una enfermedad o un objetivo específico, es decir, en los valores predictivos de los resultados normales o anormales de la prueba. Estos valores predictivos son extremadamente sensibles para la población de la que se derivan (tabla 10-2; v. también tabla 10-1). Un resultado anómalo de una tomografía pulmonar en un paciente asintomático tiene un valor predictivo positivo mucho menor que el mismo resultado en un paciente con disnea y una saturación de oxígeno reducida. El teorema de Bayes (v. más adelante) proporciona un marco para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

reseñados o aparentes son objeto de inflación de la tasa de error hasta niveles muy por encima del 0,05 nominal. Los métodos de regresión gradual automatizados para elegir variables predictivas en los modelos de regresión característicamente *no* mejoran este problema, e incluso pueden empeorarlo. Si no se utilizan ajustes o métodos dirigidos a las comparaciones múltiples, hay que tener presente la elevada posibilidad de resultados falsos positivos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

10

UTILIZACIÓN DE DATOS PARA ADOPTAR DECISIONES CLÍNICAS

THOMAS H. LEE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Un cometido fundamental en la vida profesional de todos los médicos es la obtención y análisis de datos clínicos. Las decisiones clínicas deben tomarse sobre la base de estos datos, incluyendo la estrategia terapéutica más adecuada para el paciente y si debe recopilarse información adicional antes de elegir la mejor estrategia. Este proceso decisorio es una mezcla de ciencia y arte en el que el médico debe sintetizar una gran variedad de preocupaciones, que incluyen el objetivo más probable para el paciente con diferentes estrategias de tratamiento, el peor de los posibles resultados y las preferencias del paciente ante esas estrategias.

Solo en raras ocasiones el médico goza de una verdadera certeza con respecto a cualquiera de esas cuestiones, por lo que una inclinación natural de los médicos es buscar tanta información como sea posible antes de adoptar una decisión. Ese enfoque ignora los peligros inherentes a la obtención de información. Parte de esos peligros son inmediatos, como el riesgo de accidente cerebrovascular secundario a la coronariografía. Otros serán diferidos, como, por ejemplo, el riesgo de una neoplasia maligna debida a la exposición a la radiación de pruebas diagnósticas. Y algunos peligros son sutiles, como el riesgo de la angustia innecesaria para el paciente causada por demoras, incertidumbre y confusión.

Una preocupación adicional es el coste de obtener la información, incluyendo los costes directos de las propias pruebas y los indirectos que se derivan de las decisiones tomadas sobre la base de esos resultados. Son muchos los datos que demuestran una importante variación en la utilización de pruebas diagnósticas entre médicos que ejercen en diferentes regiones, e incluso entre médicos dentro del mismo grupo de profesionales de una misma práctica clínica. Los estándares de la profesión médica abogan por la necesidad de que los médicos ejerzan su influencia para minimizar la ineficacia, pero este reto crece de forma cada vez más compleja conforme el progreso médico lleva a una proliferación de estrategias alternativas para la realización de pruebas complementarias.

Para el médico hay tres preguntas fundamentales en esta secuencia: ¿Debería solicitar alguna prueba complementaria para mejorar mi evaluación diagnóstica o de pronóstico? ¿Cuál es la mejor prueba? ¿Cuál es la estrategia terapéutica más adecuada para este paciente?

¿DEBERÍA SOLICITAR ALGUNA PRUEBA COMPLEMENTARIA?

La decisión sobre solicitar una prueba diagnóstica depende de la voluntad del médico y del paciente de llegar a una estrategia de tratamiento con el grado de incertidumbre actual.[1] Esta decisión se ve influenciada por varios factores, entre los que se encuentran la actitud del paciente hacia distintas intervenciones diagnósticas y terapéuticas (p. ej., un enfermo con claustrofobia puede preferir una ecografía a una resonancia magnética) y la información proporcionada por la propia prueba. A menudo, la tolerancia personal del médico y del enfermo a un determinado grado de incertidumbre influye también en los distintos enfoques sobre la solicitud de pruebas complementarias. La decisión de esperar y ver, en lugar de pedir una prueba específica, también debe considerarse como una alternativa para conseguir información, porque los datos que se obtienen mientras se observa a un paciente reducen a menudo la incertidumbre del diagnóstico y de las consecuencias. En otras palabras, la «prueba del tiempo» debe ser reconocida como una de las pruebas más útiles disponibles cuando esta táctica no parezca inadecuadamente arriesgada.

TABLA 10-1 DEFINICIONES CLAVE*

Probabilidad	Un número entre 0 y 1 que expresa la probabilidad de que ocurra un suceso
Posibilidades	El cociente de [la probabilidad de un suceso] entre [la probabilidad de que no ocurra]
CARACTERÍSTICAS DEL RENDIMIENTO DE LA PRUEBA	
Sensibilidad	Porcentaje de pacientes con enfermedad que tienen un resultado de una prueba alterado
Especificidad	Porcentaje de pacientes sin enfermedad que tienen un resultado de una prueba normal
Valor predictivo positivo	Porcentaje de pacientes con un resultado de una prueba alterado que tienen la enfermedad
Valor predictivo negativo	Porcentaje de pacientes con un resultado de una prueba normal que no tienen la enfermedad
ANÁLISIS BAYESIANO	
Probabilidad pretest (o previa)	Probabilidad de una enfermedad antes de que se recoja información
Probabilidad postest (o posterior)	Probabilidad de una enfermedad después de que se recoja nueva información
Posibilidades pretest (o previas)	(Probabilidad pretest de enfermedad)/(1 − probabilidad pretest de enfermedad)
Cociente de probabilidad	(Probabilidad de un resultado en personas enfermas)/(Probabilidad de un resultado en personas sanas)

**Enfermedad* puede significar una situación que presenta el paciente, como, por ejemplo, una coronariopatía, o un resultado, como las complicaciones cardíacas posquirúrgicas.

La mayoría de las pruebas complementarias no proporcionan una respuesta definitiva sobre el diagnóstico o el pronóstico, sino que reducen la incertidumbre. De acuerdo con esto, el impacto de la información obtenida a partir de las pruebas complementarias se expresa a menudo como *probabilidades* (tabla 10-1). Una probabilidad de 1 implica que es seguro que ocurrirá un acontecimiento, mientras que una probabilidad de 0 implica que ese acontecimiento es imposible. Cuando se asignan probabilidades a todos los posibles acontecimientos en un paciente, estas estimaciones deberían sumar 1.

Para cuantificar la incertidumbre, resulta a menudo útil barajar *posibilidades* en vez de probabilidad. Una posibilidad de 1:2 indica que la probabilidad de un acontecimiento solo es la mitad de la probabilidad de que no tenga lugar ese acontecimiento, o una probabilidad de 0,33. La relación entre posibilidades y probabilidad se expresa en la siguiente fórmula:

$$\text{Posibilidades} = P/(1-P)$$

donde P es la probabilidad de que suceda un acontecimiento.

Características del rendimiento

Sensibilidad y *especificidad* son los principales términos que describen el rendimiento de una prueba. Estos parámetros describen el test y son en teoría ciertos, independientemente de la población de pacientes a los que se aplique dicha prueba. Sin embargo, los estudios de investigación que describen los rendimientos de las pruebas se basan en poblaciones muy seleccionadas de pacientes y el rendimiento de algunas pruebas puede deteriorarse cuando se aplican en la práctica clínica. El resultado de un test para la detección de coronariopatías, como una tomografía computarizada por haz de electrones, raramente será anómalo si se evalúa en una población de bajo riesgo como pueden ser estudiantes preuniversitarios. Sin embargo, se obtienen con frecuencia resultados anómalos falsamente positivos secundarios a calcificación de las arterias coronarias en ausencia de enfermedad arterial obstructiva cuando la prueba se realiza en personas de mediana edad y en ancianos. Otro factor cada vez más apreciado que puede alterar el rendimiento de las pruebas de detección sistemática es el fenómeno del «sobrediagnóstico», en el que la «enfermedad» detectada no habría provocado lesiones clínicas de no haberse detectado.[2]

Aunque los investigadores están interesados en el rendimiento de las pruebas, el verdadero elemento central para la adopción de decisiones médicas es el paciente. Los médicos están más interesados en las implicaciones del resultado de una prueba sobre la probabilidad de que el paciente tenga una enfermedad o un objetivo específico, es decir, en los valores predictivos de los resultados normales o anormales de la prueba. Estos valores predictivos son extremadamente sensibles para la población de la que se derivan (tabla 10-2; v. también tabla 10-1). Un resultado anómalo de una tomografía pulmonar en un paciente asintomático tiene un valor predictivo positivo mucho menor que el mismo resultado en un paciente con disnea y una saturación de oxígeno reducida. El teorema de Bayes (v. más adelante) proporciona un marco para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 10-2 EJEMPLO DE LA FORMA DE COCIENTE DE POSIBILIDAD DEL TEOREMA DE BAYES

Pregunta: ¿Cuál es la probabilidad de coronariopatía en un paciente con una probabilidad pretest para coronariopatía del 50% que realice una prueba de esfuerzo si ese paciente presenta (a) no hay cambios en el segmento ST, (b) 1 mm de depresión del segmento ST o (c) 2 mm de depresión del segmento ST?

Paso 1. Calcular las posibilidades pretest de la enfermedad:

$$P/(1-P) = 0{,}5/(1-0{,}5)$$
$$= 0{,}5/0{,}5$$
$$= 1$$

Paso 2. Calcular los cocientes de probabilidad para los diferentes resultados de la prueba, utilizando la fórmula CP = sensibilidad/(1 − especificidad). (Datos extraídos de la bibliografía.)

RESULTADO DE LA PRUEBA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	COCIENTE DE PROBABILIDAD
Ausencia de cambios en el segmento ST	0,34	0,15	0,4
Depresión de un 1 mm del segmento ST	0,66	0,85	4,4
Depresión de 2 mm del segmento ST	0,33	0,97	11

Paso 3. Calcular las posibilidades de enfermedad postest y convertir esas posibilidades en probabilidades postest.

RESULTADO DE LA PRUEBA	POSIBILIDADES PRETEST	COCIENTE DE PROBABILIDAD	POSIBILIDADES POSTEST	PROBABILIDAD POSTEST
Ausencia de cambios en el segmento ST	1	0,4	0,4	0,29
Depresión de 1 mm del segmento ST	1	4,4	4,4	0,81
Depresión de 2 mm del segmento ST	1	11	11	0,92

analizar la interacción entre los resultados de las pruebas y la probabilidad pretest (previa a la prueba) de enfermedad en un paciente.

Por útiles que puedan ser las características del rendimiento, siempre estarán limitadas por el hecho de que pocas pruebas proporcionan realmente resultados dicotómicos (es decir, positivos o negativos). Algunas pruebas complementarias como las pruebas de esfuerzo tienen varios parámetros (p. ej., desviación del segmento ST, duración del esfuerzo, respuesta hemodinámica) que proporcionan una buena comprensión de la situación del paciente, y el rango normal de numerosas pruebas sanguíneas (p. ej., concentración de troponina en suero) varía enormemente dependiendo de la edad de la población analizada y de la disposición de cada uno a «no diagnosticar» algunos pacientes con enfermedad. Las pruebas complementarias que requieren interpretación humana (p. ej., estudios radiológicos) están especialmente sujetas a variabilidad en los resultados que requieren informe posterior.

Teorema de Bayes

El impacto del resultado de una prueba complementaria sobre la probabilidad de enfermedad en un paciente fue cuantificado por primera vez por Bayes, un clérigo inglés del siglo XVIII que desarrolló una fórmula para conocer la probabilidad de enfermedad ante el resultado anómalo de una prueba. La presentación clásica del teorema de Bayes es compleja y difícil de utilizar. Una forma más sencilla de este teorema se conoce como la forma del *cociente de posibilidades (odds ratio),* que describe el impacto del resultado de una prueba sobre las posibilidades «pretest» (v. tabla 10-1) de un determinado diagnóstico u objetivo para un paciente específico.

Para calcular las posibilidades «postest» de enfermedad, las posibilidades pretest se multiplican por el *cociente de probabilidad* (CP) para cada resultado específico de la prueba. La presentación matemática de esta forma del teorema de Bayes es la siguiente:

$$\text{Posibilidades postest} = (\text{Posibilidades pretest}) \times (\text{CP})$$

El CP es la probabilidad de que se observe un determinado resultado de un test en pacientes con enfermedad, dividido por la probabilidad del mismo resultado en pacientes sin la enfermedad. En otras palabras, el CP es la sensibilidad del resultado de la prueba dividida por la tasa de falsos positivos. Un test sin valor alguno (p. ej., echar una moneda al aire y decir que, si sale «cara», el resultado es anómalo) tendría un CP de 1 porque la mitad de los pacientes con enfermedad tendrían resultados anómalos de la prueba, al igual que la mitad de los pacientes sin enfermedad. Esta prueba no tendría impacto sobre las posibilidades de enfermedad en un paciente. Cuanto más se encuentre un CP por encima de 1, más eleva el resultado de esa prueba la probabilidad de enfermedad en un paciente. Para valores de CP menores de 1, cuanto más cerca esté de 0, más disminuye la probabilidad de enfermedad en el paciente.

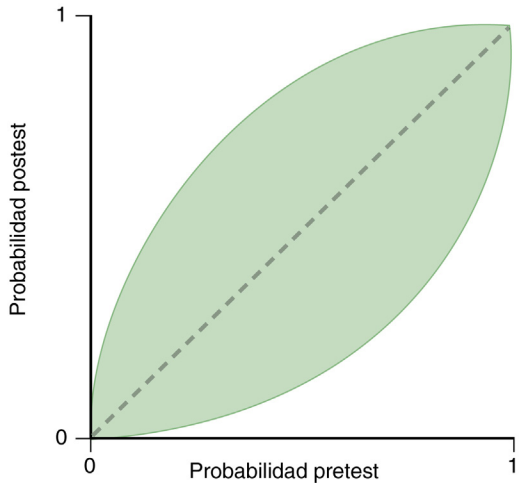

FIGURA 10-1. Impacto de varios resultados de pruebas complementarias en la probabilidad de enfermedad del paciente. El eje *x* muestra la probabilidad de enfermedad de un paciente antes de la prueba. Si la prueba no tiene valor, la probabilidad postest *(línea de puntos)* no es diferente de la probabilidad pretest. Unos resultados anómalos de las pruebas elevan la probabilidad de enfermedad postest, como se muestra mediante el arco cóncavo hacia abajo, mientras que unos resultados normales de las pruebas disminuyen la probabilidad.

Cuando se muestra gráficamente (fig. 10-1), un test sin valor *(línea de puntos)* no cambia la probabilidad pretest, mientras que un resultado anómalo o normal de una prueba útil empuja la probabilidad hacia arriba o hacia abajo. En un paciente con una elevada probabilidad pretest de enfermedad, el resultado anómalo de una prueba solo cambia ligeramente la probabilidad del paciente, pero un resultado normal de la prueba provoca una marcada reducción de la probabilidad de enfermedad. De forma similar, en un paciente con una baja probabilidad pretest de enfermedad, un resultado normal de la prueba tiene poco impacto, pero un resultado anómalo eleva sustancialmente la probabilidad de enfermedad.

Consideremos cómo influyen diversos resultados de las pruebas de esfuerzo sobre la probabilidad de que un paciente padezca enfermedad coronaria (v. tabla 10-2). Para un paciente cuya historia clínica, exploración y signos electrocardiográficos sugieren una probabilidad del 50% de enfermedad, las posibilidades pretest de enfermedad son 1. Los CP para diversos resultados de una prueba se desarrollan reuniendo y mezclando datos de varias publicaciones. La sensibilidad de una prueba de esfuerzo con cualquier magnitud de cambio del segmento ST es la tasa de resultados de esa prueba en pacientes con enfermedad coronaria, mientras que la especificidad es el porcentaje de pacientes sin coronariopatía que *no* presentan ese resultado de la prueba. El CP para la ausencia de cambios en el ST es menor de 1, mientras que el CP para enfermos con cambios en el segmento ST es mayor de 1 (v. tabla 10-2). Por tanto, cuando los CP para los resultados de varias pruebas se multiplican por las posibilidades pretest para calcular las posibilidades postest, las posibilidades disminuyen en los pacientes sin cambios del segmento ST pero aumentan en los pacientes con cambios del segmento ST de 1 o 2 mm. Las posibilidades postest pueden ser convertidas a probabilidades postest de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Probabilidad} = \text{Posibilidades}/(1 + \text{posibilidades})$$

Estos cálculos cuantifican la magnitud con la que la ausencia de cambios en el segmento ST reduce la probabilidad de enfermedad en un paciente, mientras que la depresión del segmento ST incrementa la probabilidad de enfermedad.

Esta forma del teorema de Bayes es útil para mostrar que la probabilidad postest de enfermedad se ve influenciada por la probabilidad pretest de que ese paciente padezca la enfermedad. Si los datos clínicos de un paciente sugieren una *probabilidad* de enfermedad coronaria de solo 0,1, las *posibilidades pretest* de enfermedad serían de solo 0,11. En un paciente de bajo riesgo como ése, una prueba de ejercicio sin cambios del segmento ST llevaría a una probabilidad postest de enfermedad coronaria del 4%, mientras que unos cambios de 1 o 2 mm en el segmento ST llevarían a una probabilidad postest de coronariopatía del 33 o del 55%, respectivamente.

Incluso aunque los clínicos raramente realicen los cálculos descritos en el teorema de Bayes, se pueden sacar importantes consecuencias de este teorema que son relevantes para los fundamentos de la solicitud de pruebas complementarias (tabla 10-3). La más crucial de estas lecciones es que la interpretación de los resultados de las pruebas debe incorporar información sobre el paciente. El resultado anómalo de un test en un paciente de bajo riesgo puede no ser un verdadero indicador de enfermedad.

booksmedicos.org

TABLA 10-3 PRINCIPIOS DE PETICIÓN E INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La interpretación de los resultados de las pruebas complementarias depende de la información que se conoce sobre el paciente en el momento de solicitarlas.
Ninguna prueba es perfecta; los clínicos deberían familiarizarse con su rendimiento diagnóstico (v. tabla 10-1) y no pensar nunca que una prueba diagnóstica les «obliga» a seguir una determinada estrategia terapéutica.
Se deben solicitar las pruebas complementarias que proporcionen información *adicional* más allá del hecho de que estén disponibles.
Se deben solicitar las pruebas complementarias si hay una probabilidad razonable de que los resultados vayan a tener alguna influencia en la atención prestada al paciente.
No se deberían solicitar dos pruebas que proporcionen información similar.
En la elección entre dos pruebas que proporcionen información similar, se debe utilizar la prueba que tenga menores costes y/o cause menos malestar e inconvenientes al paciente.
Los clínicos deberían aprovechar toda la información proporcionada por una prueba diagnóstica y no solamente saber si el resultado de la prueba es anómalo o normal.
La rentabilidad de las estrategias que emplean pruebas complementarias no invasivas se debería considerar de modo similar a las estrategias terapéuticas.

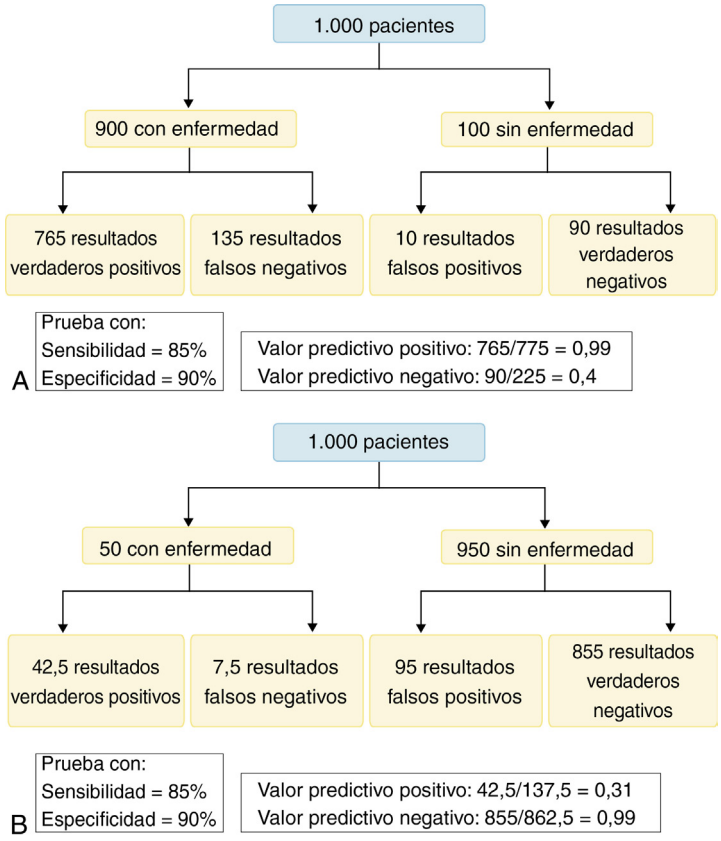

FIGURA 10-2. Interpretación de los resultados de las pruebas en pacientes de alto y bajo riesgo. A. Población de alto riesgo (90% de prevalencia de la enfermedad). B. Población de bajo riesgo (5% de prevalencia de la enfermedad).

De forma similar, el resultado normal de una prueba en un paciente de alto riesgo no debe tomarse como evidencia de que no existe esa enfermedad.

La figura 10-2 proporciona un ejemplo de las probabilidades postest para resultados positivos y negativos de una prueba con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90% (p. ej., gammagrafía con radionúclidos para el diagnóstico de las coronariopatías). En una población de alto riesgo con un 90% de prevalencia de la enfermedad, el valor predictivo positivo de un resultado anómalo es de 0,99, comparado con 0,31 para el mismo resultado de la prueba obtenido en una población de bajo riesgo con un 5% de prevalencia de la enfermedad. De igual forma, el valor predictivo negativo de un resultado normal de una prueba es mayor en la población de bajo riesgo que en la de alto riesgo.

Realización de múltiples pruebas complementarias

Con frecuencia, los clínicos solicitan más de una prueba complementaria para abordar el mismo aspecto y en ocasiones se enfrentan a resultados conflictivos. Si estas pruebas fueran realmente independientes (es decir, si las pruebas no tuviesen la misma base fisiopatológica), podría ser adecuado utilizar la probabilidad postest obtenida a través del rendimiento de un test como la probabilidad pretest para el análisis del impacto que tendrá el resultado de la segunda prueba.

Si las pruebas no son independientes, esta estrategia para la interpretación de resultados de pruebas seriadas puede ser equívoca. Supongamos que en un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e historia vagamente sugestiva de embolismo pulmonar se encuentra un resultado anómalo en una prueba de ventilación-perfusión pulmonar. La obtención del mismo resultado una y otra vez no aumentará más y más la probabilidad de enfermedad coronaria en ese paciente. En este caso extremo, las pruebas son idénticas; la repetición seriada de las pruebas no añade más información. Con mayor frecuencia, los clínicos se enfrentan a resultados de pruebas con bases fisiopatológicas relacionadas pero no idénticas, como la gammagrafía de ventilación-perfusión y la angiografía pulmonar.

Tanto si las pruebas son independientes como si no, el rendimiento de múltiples pruebas aumenta la probabilidad de que se obtenga un resultado anómalo en un paciente sin enfermedad. Si una batería bioquímica incluye 20 pruebas y el rango normal de cada una de ellas ha sido desarrollado para incluir al 95% de los individuos sanos, la probabilidad de que un paciente sano presente un resultado normal en algún test específico es 0,95. Sin embargo, la probabilidad de que las 20 pruebas sean normales es $(0,95)^{20}$, o 0,36. Cabe esperar que la mayoría de las personas sanas tengan al menos un resultado anómalo. A menos que los perfiles de pruebas rutinarias de cribado se utilicen juiciosamente, la aparición de resultados falsos positivos puede someter a los pacientes a pruebas y procedimientos innecesarios.

Método del umbral para adoptar decisiones clínicas

Incluso cuando una prueba proporciona algún tipo de información, puede que esa información no cambie el tratamiento de un paciente concreto. Las radiografías de columna lumbar de un paciente que no está dispuesto a someterse a cirugía pueden revelar la gravedad de la enfermedad pero lo exponen a radiación innecesaria. Igualmente, un test que simplemente confirma un diagnóstico ya identificado es un despilfarro de recursos (v. tabla 10-3).

Antes de solicitar una prueba complementaria, los clínicos deben considerar si el resultado de ese test puede cambiar la elección de la estrategia de tratamiento. Este enfoque se denomina *método del umbral para la adopción de decisiones médicas* y requiere que el médico sea capaz de estimar el umbral de probabilidad a partir del cual se elegirá una estrategia en vez de otra. Puede suceder que el tratamiento de un paciente clínicamente estable con una elevada probabilidad de coronariopatía no cambie por ninguna de las probabilidades postest que se muestran en la tabla 10-2. Si ese paciente no presentase cambios en el segmento ST, la probabilidad postest de 0,29 sería todavía demasiado elevada como para que un clínico considerarse a ese paciente libre de enfermedad. El resultado anómalo de un test que refuerza el diagnóstico de enfermedad coronaria podría no cambiar el tratamiento a menos que sugiera una mayor gravedad de la enfermedad que justifique otra estrategia de manejo del paciente.

Pruebas complementarias para una mayor tranquilidad

Con frecuencia, algunos médicos solicitan pruebas complementarias incluso cuando hay poca probabilidad de que los resultados aporten nuevos conocimientos cualitativos acerca del diagnóstico y pronóstico del paciente o que vayan a alterar su tratamiento. En esos casos, el objetivo admitido para solicitar tales pruebas puede ser el de aumentar la tranquilidad del paciente. Aunque una disminución de la incertidumbre puede mejorar la calidad de vida de muchos pacientes, los individuos hipocondríacos y con trastornos de somatización raramente obtienen consuelo con los resultados normales de las pruebas; en vez de eso, sus dolencias cambian a un nuevo órgano o sistema, y sus demandas se centran en otras pruebas complementarias. Para esos pacientes, se recomiendan estrategias de manejo que utilicen las visitas frecuentes y tácticas cognitivas.

¿CUÁL ES LA MEJOR PRUEBA?

Si el clínico decide que es necesaria más información para reducir la incertidumbre, y si parece posible que algunas pruebas complementarias pudieran llevar a un cambio en las estrategias de tratamiento, surge la pregunta sobre cuál es la prueba complementaria más adecuada. Cabe destacar que solo por el hecho de que los comités de expertos que han desarrollado unas guías determinadas hayan concluido que una prueba específica es «adecuada» en un determinado contexto clínico, no quiere decir que esa prueba sea la opción *más* adecuada. En la elección entre diferentes estrategias diagnósticas influyen varios factores, como las preferencias del enfermo, los costes y el riesgo asociados a las pruebas, y el rendimiento diagnóstico de pruebas alternativas.

El rendimiento diagnóstico de un test se resume a veces en términos de sensibilidad y especificidad[3] pero, como se muestra en el ejemplo de la tabla 10-2, estos parámetros dependen de cuál sea el umbral utilizado (p. ej., un cambio de 1 mm frente a 2 mm en el segmento ST). Un umbral muy bajo para decidir que el resultado de una prueba es anómalo puede llevar a conseguir una excelente sensibilidad para detectar la enfermedad, pero a expensas de una elevada tasa de falsos positivos. Por el contrario, un umbral que obtenga muy pocos resultados falsos positivos podría provocar que el clínico no pudiese diagnosticar muchos casos de verdadera enfermedad.

La curva de características operativas del receptor (ROC, del inglés *receiver operating characteristic*) es una forma gráfica de describir este obligado intercambio entre sensibilidad y especificidad, y proporciona un método para comparar el rendimiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

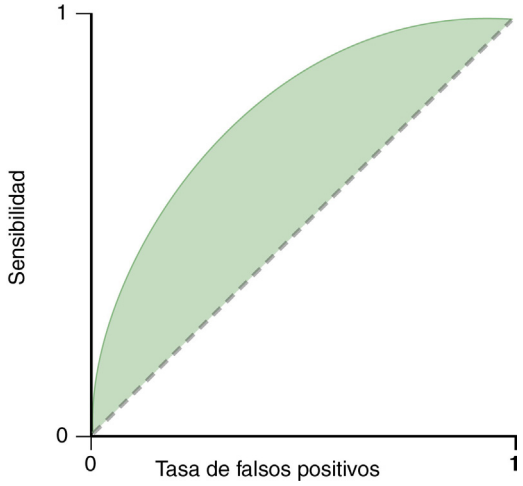

FIGURA 10-3. Curva de características operativas del receptor. Los puntos de la curva reflejan las tasas de sensibilidad y de falsos positivos (1 − especificidad) de una prueba a distintos umbrales. Si se cambia el umbral para obtener mayor sensibilidad con el fin de detectar el resultado esperado, la tasa de falsos positivos se incrementa. Cuanto mejor es la prueba, más cerca se encontrará la curva de la esquina superior izquierda. Una prueba sin valor diagnóstico (p. ej., lanzar una moneda al aire) obtendría una curva con el trayecto de la línea de puntos. El área bajo la curva se utiliza a menudo para comparar estrategias alternativas de pruebas complementarias.

de un test (fig. 10-3). Cada punto de la curva ROC describe la sensibilidad y la tasa de falsos positivos para cada umbral a partir del cual se consideran anómalos los resultados. Un test sin valor alguno daría una curva ROC a lo largo de la línea de puntos, mientras que un test engañoso originaría una curva cóncava hacia arriba (no mostrada en la figura).

Cuanto más preciso es el test, más se acerca la curva a la esquina superior izquierda del gráfico, lo que indicaría un umbral de la prueba con una excelente sensibilidad y una baja tasa de falsos positivos. Cuanto más se acerca la curva a la esquina superior izquierda del gráfico, mayor es el área bajo la curva. El área bajo las curvas ROC puede utilizarse también para comparar la información que proporcionan dos pruebas diferentes.

Incluso si por el hecho de observar una mayor área bajo la curva ROC, una de las pruebas fuese superior a la otra, sigue todavía en pie la pregunta de cuál sería el valor a partir del cual los resultados deben considerarse anormales. La elección del umbral depende del propósito de la prueba y de las consecuencias de obtener diagnósticos falsamente positivos o falsamente negativos. Si el objetivo es hacer un cribado de la población para detectar una enfermedad potencialmente mortal y potencialmente curable, sería adecuado establecer un umbral con una excelente sensibilidad incluso si eso conlleva la frecuente obtención de resultados falsos positivos. Por el contrario, si se utiliza un test para confirmar un diagnóstico que es probable que se trate con una operación invasiva de alto riesgo, es preferible un umbral con una elevada especificidad. Una depresión de 1 mm del segmento ST puede ser un umbral adecuado durante un electrocardiograma de esfuerzo para evaluar la posibilidad de coronariopatía en un enfermo con dolor torácico. Sin embargo, si la pregunta es si se debería realizar una angiografía coronaria en un enfermo con angina estable para detectar enfermedad coronaria grave que pudiese beneficiarse con una técnica de revascularización, sería más adecuado establecer un umbral de 2 mm como mínimo.

ELECCIÓN DE UNA ESTRATEGIA

En último término, tanto médicos como pacientes tienen que utilizar información clínica para tomar sus decisiones. Esta elección se realiza habitualmente tras considerar diversos factores, incluyendo la información obtenida durante la evaluación clínica, las preferencias de los pacientes y los resultados esperados con diversas estrategias de tratamiento. La comprensión del impacto de estas consideraciones puede mejorarse realizando análisis de decisión (tabla 10-4).

El primer paso en el análisis de decisión es definir el problema claramente; este paso requiere a menudo empezar por escribir una declaración extractada del problema de forma que pueda ser examinada con detalle para evitar cualquier ambigüedad. Una vez definido el problema, el siguiente paso es definir las diferentes estrategias posibles.

Consideremos la pregunta de cuál es el test de cribado más adecuado para detectar cáncer de mama en mujeres: mamografía con o sin resonancia magnética de la mama, una tecnología muy sensible para detectar cáncer de mama pero más costosa y menos específica. Los resultados esperados de estas estrategias dependen de la sensibilidad y especificidad de cada prueba para detectar el cáncer de mama, que se ven influenciados a su vez por otros factores como la frecuencia con la que se repita la prueba. El resultado para las mujeres también se ve influenciado por el riesgo subyacente de cáncer de mama en cada una de ellas y por la probabilidad de que una detección precoz de los tumores reduzca el riesgo de muerte.

TABLA 10-4 PASOS PARA REALIZAR UN ANÁLISIS DE LA DECISIÓN

Centre el problema objeto de atención
Cree el correspondiente árbol de decisión
Identifique las estrategias alternativas
Enumere los posibles resultados para cada una de las estrategias alternativas
Describa la secuencia de sucesos como una serie de nudos de decisión y nudos de probabilidades
Escoja un horizonte temporal para el análisis
Determine la probabilidad para cada posible resultado
Asigne un valor a cada resultado
Calcule la utilidad o el beneficio esperado para cada estrategia
Realice un análisis de sensibilidad

Cada una de estas variables debe ser conocida o estimada de antemano para realizar cálculos sobre la previsión de las expectativas de vida y de los costes médicos directos con cada estrategia. Estos objetivos difieren en cada paciente dependiendo de su edad, historia clínica, antecedentes familiares y presencia o ausencia de marcadores genéticos como las mutaciones *BRCA*. Es poco probable que la estrategia óptima en una mujer anciana con una expectativa de vida corta y bajo riesgo de cáncer sea la misma que en una mujer joven con mutaciones heredadas del gen *BRCA1* o *BRCA2*, que indican un riesgo acumulativo de cáncer de mama del 50-85% a lo largo de su vida (cap. 198).

La credibilidad del análisis de decisión depende de la credibilidad de estas estimaciones. A menudo, las publicaciones no proporcionan información sobre los objetivos de interés para subconjuntos específicos de pacientes, o puede que no hayan tenido suficiente potencia estadística dentro de algunos subconjuntos de pacientes como para que los hallazgos sean estadísticamente significativos. Los datos de los ensayos aleatorios son relevantes para las poblaciones incluidas en el ensayo; la extensión de los hallazgos a otros grupos de pacientes de distinto sexo, raza y edad requiere que los individuos que llevan a cabo el análisis tengan que hacer algunas suposiciones. En muchos puntos, debe utilizarse una opinión experta para extraer una estimación razonable de los resultados.

En numerosas enfermedades, los resultados potenciales resultan más complejos de lo que simplemente puede ser discernir entre salud perfecta o muerte. En las enfermedades crónicas, los pacientes pueden vivir muchos años en una situación localizada de algún modo entre estos dos extremos, y la meta de las intervenciones médicas puede estar en mejorar la calidad de vida más que en prolongar la supervivencia. El valor de la vida en las situaciones de salud imperfecta debe reflejarse en los análisis de decisión. Convencionalmente, estos valores se expresan en una escala de 0 a 100, donde 0 indica el peor resultado, y 100, la mejor de las expectativas.

En muchos análisis de decisión se combinan las estimaciones sobre expectativas de vida y calidad de vida para calcular los *años ajustados por calidad de vida*. Una estrategia que originase una expectativa de vida de 10 años con una discapacidad tan intensa que la utilidad del estado de salud fuese solo la mitad de la salud perfecta, tendría una expectativa de vida ajustada por calidad de vida de 5 años. Con tales ajustes a los datos de expectativa de vida, el impacto de las intervenciones que mejoran la calidad de vida pero no la prolongan puede compararse con aquellas que la prolongan pero no mejoran la calidad de vida o incluso quizás la empeoran.[4]

Tras estimar el valor y la probabilidad de los diversos objetivos, puede calcularse la utilidad esperada de cada estrategia. Al comparar las diferentes estrategias disponibles en un nodo de decisión, el análisis selecciona generalmente la opción con el valor más elevado de utilidad esperada. En los nodos de posibilidad, la utilidad esperada es el promedio ponderado de la utilidad de las diversas opciones posibles.

Una vez realizado el análisis con las suposiciones básicas, deberían llevarse a cabo *análisis de sensibilidad* en los que estas suposiciones oscilan a lo largo de un rango razonable. Estos análisis pueden dar a conocer cuáles de las suposiciones tienen más influencia sobre las conclusiones e identificar distintos umbrales de probabilidad que provocarían un cambio de las conclusiones. Por ejemplo, es probable que el umbral en el que debería añadirse una resonancia magnética de mama a la mamografía esté influido por el coste de la resonancia magnética y por la precisión de los radiólogos que interpretan las imágenes.

Análisis de la relación coste-beneficio y de la rentabilidad

Para los clínicos y los planificadores sanitarios, las posibilidades de elección que deben abordar van más allá de una simple elección enmarcada en un único análisis de decisión. Como los recursos sanitarios disponibles son limitados, los encargados de las políticas sanitarias puede que tengan que escoger entre muchas «inversiones» en salud que compitan entre sí. Aunque tales decisiones se toman frecuentemente basándose en consideraciones políticas, los análisis de coste-beneficio y de rentabilidad pueden ser informativos a la hora de realizar la elección.

La metodología de estas técnicas es similar a la del análisis de decisión excepto en que también se calcula el coste de las diversas estrategias y de los posibles resultados. El *descuento* se utiliza para ajustar el valor de futuros costes y beneficios, porque los recursos ahorrados o gastados en la actualidad son más valiosos que los recursos que se puedan ahorrar o gastar en el futuro. En los análisis de *coste-beneficio*, todos los

booksmedicos.org

TABLA 10-5 RENTABILIDAD ESTIMADA DE ALGUNAS INTERVENCIONES SANITARIAS

INTERVENCIÓN	COSTE POR AÑO DE VIDA AJUSTADO POR CALIDAD (AVAC) (DÓLARES DE 2010)
Tratamiento de la artritis reumatoide con fármacos que ralentizan la progresión de la enfermedad	Ahorra dinero y mejora la salud
Uso de warfarina en personas de 70 años con fibrilación auricular	3.000 dólares por AVAC
Diálisis diaria para hombres de 60 años con enfermedades críticas y lesión renal	6.000 dólares por AVAC
Uso de un desfibrilador-cardioversor implantable para prevenir la muerte cardíaca súbita en pacientes de alto riesgo	38.000 dólares por AVAC
Tratamiento de la estenosis vertebral y dolor en piernas con cirugía raquídea	90.000 dólares por AVAC
Detección sistemática de grandes fumadores de 60 años mediante TC anuales	140.000 dólares por AVAC
Detección sistemática del VIH en personas con riesgo bajo o moderado	Aumenta el gasto y empeora la salud

Modificado del CEA Registry.[6]

beneficios se expresan desde el punto de vista del impacto económico. La prolongación de la expectativa de vida se traduce en dólares, estimando el valor social o la productividad económica.

Como consecuencia de la incomodidad desde el punto de vista ético que conlleva la expresión de beneficios sanitarios en términos financieros, se utilizan con más frecuencia los análisis de *rentabilidad* que los de coste-beneficio. En estos análisis se calcula la relación entre los costes y los beneficios que ese gasto comporta para la salud; un método utilizado a menudo para evaluar una estrategia es el cálculo de los costes por año ajustado por calidad de vida.[5] Estos cálculos pueden usarse para identificar estrategias de ahorro de gastos y mejora de la salud, comparar estrategias por las que el sistema sanitario «compra» años de vida ajustados por la calidad adicionales o incluso llamar la atención sobre iniciativas que aumentan los costes y empeoran la salud (tabla 10-5).[6]

Los análisis de rentabilidad pueden proporcionar importantes conocimientos sobre el relativo atractivo de las diferentes estrategias de gestión y pueden ayudar a guiar a los responsables de las políticas sanitarias a tomar decisiones con respecto a las tecnologías que estarán disponibles para uso rutinario. Ninguna intervención médica puede tener una rentabilidad atractiva si no se ha probado su efectividad. La rentabilidad de una intervención depende enormemente de la población de pacientes en la que se aplique. Una intervención de bajo coste tendrá una escasa rentabilidad si se utiliza en una población de bajo riesgo que es poco probable que pueda beneficiarse de ella. En contraste, una tecnología cara puede tener una atractiva rentabilidad si se utiliza en pacientes con una elevada probabilidad de beneficiarse de ella. La tabla 10-5 muestra estimaciones de rentabilidad publicadas en la literatura médica sobre algunas intervenciones seleccionadas. Dichas estimaciones deben utilizarse solo tras un conocimiento de la población para la que pueden tener relevancia.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

11

MEDICIÓN DE LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA

CAROLYN M. CLANCY Y ERNEST MOY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los médicos cuantificamos habitualmente distintas medidas de salud, como síntomas, constantes vitales y hallazgos de la exploración física, para mejorar el diagnóstico, tratamiento y capacidad de pronóstico. Del mismo modo, la eficacia y la calidad de la asistencia sanitaria también pueden medirse y deberían ser cuantificadas por varios motivos.

En primer lugar, con frecuencia la calidad de la asistencia prestada es subóptima.[1] Las variaciones persistentes en la práctica para pacientes con el mismo diagnóstico reflejan una combinación de incertidumbre clínica, estilos de práctica individualizados, preferencias y características de los pacientes (edad, raza, grupo étnico, nivel educativo, ingresos económicos) y otros factores. Tanto la asistencia subóptima como la inconstante para la misma enfermedad socavan el axioma clásico de que la combinación de profesionales sanitarios muy bien formados y centros acreditados es suficiente para garantizar una asistencia de alta calidad constante.

Una segunda tendencia importante es atribuible a los éxitos de la ciencia biomédica: el problema fundamental en la asistencia sanitaria actual es el tratamiento de enfermedades crónicas para una población con mayor esperanza de vida. En las enfermedades crónicas, los beneficios de salud cada vez se miden más en términos de mejora de la situación funcional o la calidad de vida, más que usar simplemente las tasas de mortalidad o la esperanza de vida.

Una tercera tendencia se relaciona directamente con que los costes crecientes de la asistencia sanitaria suponen actualmente una amenaza para los presupuestos públicos y las inversiones en otros fines sociales, como la educación. Aunque EE. UU. gasta más en asistencia sanitaria *per capita* que las demás naciones desarrolladas (cap. 5), los resultados logrados están muy por debajo.

Por último, los avances en las tecnologías de la comunicación e información han motivado a muchas personas a adoptar una actitud activa respecto a su salud y asistencia sanitaria. Estas innovaciones conllevan demandas aceleradas de transparencia y toma de decisiones compartida.

A medida que los seguros de salud y la regulación de la asistencia sanitaria han crecido, también lo han hecho los requisitos de vigilancia y justificación de los servicios sanitarios. La urgencia creciente de mejorar la calidad de la asistencia, reducir las diferencias, controlar los costes y fomentar la transparencia probablemente llevará a pacientes y aseguradoras a demandar más datos y ligar las medidas de calidad a los pagos por servicios.

Afortunadamente, la tecnología moderna nos ayuda a satisfacer la demanda de datos. Los pacientes pueden registrar y enviar sus parámetros de salud mediante dispositivos móviles conectados a registros sanitarios personales. Los programas de pago automatizados son capaces de rastrear los servicios sanitarios, mientras que los registros electrónicos evalúan la calidad de la atención médica. En última instancia, los sistemas de información sanitaria plenamente integrados permitirán obtener instantánea y fácilmente la información de pacientes en todo momento allá donde sea necesaria. Además de evaluar la calidad de la asistencia hoy en día, estas herramientas son sumamente alentadoras para el aprendizaje como un subproducto de la prestación de asistencia.

¿CÓMO SE MIDEN LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA?

Hay tres tipos de indicadores que evalúan habitualmente la salud y la asistencia sanitaria. Los indicadores de *salud* cuantifican la enfermedad o bienestar de una persona. Los indicadores de *calidad de asistencia sanitaria* cuantifican el grado en que un paciente recibe la asistencia necesaria y no recibe asistencia innecesaria. La calidad de la asistencia sanitaria se evalúa mediante indicadores de *estructura* (p. ej., formación y acreditación de los clínicos), *proceso* (cumplimiento de los estándares profesionales y recomendaciones basadas en la evidencia) y *resultados* (consecuencia final de la asistencia, incluido cómo perciben los pacientes la asistencia recibida y su salud y funcionamiento). Los indicadores de *recursos asistenciales* cuantifican los recursos empleados (p. ej., radiografías, cirugía, medicación, cuidados intensivos) para mejorar la salud de un paciente.[2] Todas las medidas pueden sumarse en las poblaciones de un centro o comunidad (tabla 11-1).

Los indicadores de salud y asistencia sanitaria se solapan con frecuencia (e-fig. 11-1). Los indicadores de salud que pueden mejorar con asistencia sanitaria, como, por ejemplo, la presión arterial o las concentraciones sanguíneas de glucosa, a menudo se usan como indicadores de resultados de calidad de la asistencia. La prestación de una asistencia sanitaria de calidad requiere el uso de recursos y la generación de costes sanitarios directos, que mejoran (o no) la asistencia sanitaria al margen del gasto. Una salud deteriorada que reduce la capacidad de trabajar y cobrar un salario pero que podría haberse prevenido por la prestación de asistencia sanitaria contribuye a los costes indirectos de la asistencia. En la intersección entre salud, calidad de la asistencia sanitaria y recursos asistenciales están los indicadores de valor de la asistencia sanitaria. Estos comparan los beneficios para la salud de servicios sanitarios específicos con sus costes.[2]

¿DE DÓNDE PROVIENEN LOS INDICADORES DE SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA?

La mayoría de los investigadores, grupos de asistencia, aseguradoras, legisladores y organizaciones acreditadoras que desarrollan indicadores consulta a médicos para garantizar que sus medidas son acordes a los estándares profesionales. Las aseguradoras crean indicadores con el fin de adjudicar recursos sanitarios, planificar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 10-5 RENTABILIDAD ESTIMADA DE ALGUNAS INTERVENCIONES SANITARIAS

INTERVENCIÓN	COSTE POR AÑO DE VIDA AJUSTADO POR CALIDAD (AVAC) (DÓLARES DE 2010)
Tratamiento de la artritis reumatoide con fármacos que ralentizan la progresión de la enfermedad	Ahorra dinero y mejora la salud
Uso de warfarina en personas de 70 años con fibrilación auricular	3.000 dólares por AVAC
Diálisis diaria para hombres de 60 años con enfermedades críticas y lesión renal	6.000 dólares por AVAC
Uso de un desfibrilador-cardioversor implantable para prevenir la muerte cardíaca súbita en pacientes de alto riesgo	38.000 dólares por AVAC
Tratamiento de la estenosis vertebral y dolor en piernas con cirugía raquídea	90.000 dólares por AVAC
Detección sistemática de grandes fumadores de 60 años mediante TC anuales	140.000 dólares por AVAC
Detección sistemática del VIH en personas con riesgo bajo o moderado	Aumenta el gasto y empeora la salud

Modificado del CEA Registry.[6]

beneficios se expresan desde el punto de vista del impacto económico. La prolongación de la expectativa de vida se traduce en dólares, estimando el valor social o la productividad económica.

Como consecuencia de la incomodidad desde el punto de vista ético que conlleva la expresión de beneficios sanitarios en términos financieros, se utilizan con más frecuencia los análisis de *rentabilidad* que los de coste-beneficio. En estos análisis se calcula la relación entre los costes y los beneficios que ese gasto comporta para la salud; un método utilizado a menudo para evaluar una estrategia es el cálculo de los costes por año ajustado por calidad de vida.[5] Estos cálculos pueden usarse para identificar estrategias de ahorro de gastos y mejora de la salud, comparar estrategias por las que el sistema sanitario «compra» años de vida ajustados por la calidad adicionales o incluso llamar la atención sobre iniciativas que aumentan los costes y empeoran la salud (tabla 10-5).[6]

Los análisis de rentabilidad pueden proporcionar importantes conocimientos sobre el relativo atractivo de las diferentes estrategias de gestión y pueden ayudar a guiar a los responsables de las políticas sanitarias a tomar decisiones con respecto a las tecnologías que estarán disponibles para uso rutinario. Ninguna intervención médica puede tener una rentabilidad atractiva si no se ha probado su efectividad. La rentabilidad de una intervención depende enormemente de la población de pacientes en la que se aplique. Una intervención de bajo coste tendrá una escasa rentabilidad si se utiliza en una población de bajo riesgo que es poco probable que pueda beneficiarse de ella. En contraste, una tecnología cara puede tener una atractiva rentabilidad si se utiliza en pacientes con una elevada probabilidad de beneficiarse de ella. La tabla 10-5 muestra estimaciones de rentabilidad publicadas en la literatura médica sobre algunas intervenciones seleccionadas. Dichas estimaciones deben utilizarse solo tras un conocimiento de la población para la que pueden tener relevancia.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

11

MEDICIÓN DE LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA

CAROLYN M. CLANCY Y ERNEST MOY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los médicos cuantificamos habitualmente distintas medidas de salud, como síntomas, constantes vitales y hallazgos de la exploración física, para mejorar el diagnóstico, tratamiento y capacidad de pronóstico. Del mismo modo, la eficacia y la calidad de la asistencia sanitaria también pueden medirse y deberían ser cuantificadas por varios motivos.

En primer lugar, con frecuencia la calidad de la asistencia prestada es subóptima.[1] Las variaciones persistentes en la práctica para pacientes con el mismo diagnóstico reflejan una combinación de incertidumbre clínica, estilos de práctica individualizados, preferencias y características de los pacientes (edad, raza, grupo étnico, nivel educativo, ingresos económicos) y otros factores. Tanto la asistencia subóptima como la inconstante para la misma enfermedad socavan el axioma clásico de que la combinación de profesionales sanitarios muy bien formados y centros acreditados es suficiente para garantizar una asistencia de alta calidad constante.

Una segunda tendencia importante es atribuible a los éxitos de la ciencia biomédica: el problema fundamental en la asistencia sanitaria actual es el tratamiento de enfermedades crónicas para una población con mayor esperanza de vida. En las enfermedades crónicas, los beneficios de salud cada vez se miden más en términos de mejora de la situación funcional o la calidad de vida, más que usar simplemente las tasas de mortalidad o la esperanza de vida.

Una tercera tendencia se relaciona directamente con que los costes crecientes de la asistencia sanitaria suponen actualmente una amenaza para los presupuestos públicos y las inversiones en otros fines sociales, como la educación. Aunque EE. UU. gasta más en asistencia sanitaria *per capita* que las demás naciones desarrolladas (cap. 5), los resultados logrados están muy por debajo.

Por último, los avances en las tecnologías de la comunicación e información han motivado a muchas personas a adoptar una actitud activa respecto a su salud y asistencia sanitaria. Estas innovaciones conllevan demandas aceleradas de transparencia y toma de decisiones compartida.

A medida que los seguros de salud y la regulación de la asistencia sanitaria han crecido, también lo han hecho los requisitos de vigilancia y justificación de los servicios sanitarios. La urgencia creciente de mejorar la calidad de la asistencia, reducir las diferencias, controlar los costes y fomentar la transparencia probablemente llevará a pacientes y aseguradoras a demandar más datos y ligar las medidas de calidad a los pagos por servicios.

Afortunadamente, la tecnología moderna nos ayuda a satisfacer la demanda de datos. Los pacientes pueden registrar y enviar sus parámetros de salud mediante dispositivos móviles conectados a registros sanitarios personales. Los programas de pago automatizados son capaces de rastrear los servicios sanitarios, mientras que los registros electrónicos evalúan la calidad de la atención médica. En última instancia, los sistemas de información sanitaria plenamente integrados permitirán obtener instantánea y fácilmente la información de pacientes en todo momento allá donde sea necesaria. Además de evaluar la calidad de la asistencia hoy en día, estas herramientas son sumamente alentadoras para el aprendizaje como un subproducto de la prestación de asistencia.

¿CÓMO SE MIDEN LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA?

Hay tres tipos de indicadores que evalúan habitualmente la salud y la asistencia sanitaria. Los indicadores de *salud* cuantifican la enfermedad o bienestar de una persona. Los indicadores de *calidad de asistencia sanitaria* cuantifican el grado en que un paciente recibe la asistencia necesaria y no recibe asistencia innecesaria. La calidad de la asistencia sanitaria se evalúa mediante indicadores de *estructura* (p. ej., formación y acreditación de los clínicos), *proceso* (cumplimiento de los estándares profesionales y recomendaciones basadas en la evidencia) y *resultados* (consecuencia final de la asistencia, incluido cómo perciben los pacientes la asistencia recibida y su salud y funcionamiento). Los indicadores de *recursos asistenciales* cuantifican los recursos empleados (p. ej., radiografías, cirugía, medicación, cuidados intensivos) para mejorar la salud de un paciente.[2] Todas las medidas pueden sumarse en las poblaciones de un centro o comunidad (tabla 11-1).

Los indicadores de salud y asistencia sanitaria se solapan con frecuencia (e-fig. 11-1). Los indicadores de salud que pueden mejorar con asistencia sanitaria, como, por ejemplo, la presión arterial o las concentraciones sanguíneas de glucosa, a menudo se usan como indicadores de resultados de calidad de la asistencia. La prestación de una asistencia sanitaria de calidad requiere el uso de recursos y la generación de costes sanitarios directos, que mejoran (o no) la asistencia sanitaria al margen del gasto. Una salud deteriorada que reduce la capacidad de trabajar y cobrar un salario pero que podría haberse prevenido por la prestación de asistencia sanitaria contribuye a los costes indirectos de la asistencia. En la intersección entre salud, calidad de la asistencia sanitaria y recursos asistenciales están los indicadores de valor de la asistencia sanitaria. Estos comparan los beneficios para la salud de servicios sanitarios específicos con sus costes.[2]

¿DE DÓNDE PROVIENEN LOS INDICADORES DE SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA?

La mayoría de los investigadores, grupos de asistencia, aseguradoras, legisladores y organizaciones acreditadoras que desarrollan indicadores consulta a médicos para garantizar que sus medidas son acordes a los estándares profesionales. Las aseguradoras crean indicadores con el fin de adjudicar recursos sanitarios, planificar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 11-1 INDICADORES DE SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA

INDICADORES DE SALUD

- *Mortalidad:* tasas de fallecimientos, típicamente ajustadas según edad y sexo
- *Morbilidad:* tasas de incidencia y prevalencia de enfermedades y sus secuelas
- *Estado funcional:* valoración de la capacidad de un paciente de realizar distintas acciones, como actividades de la vida diaria o actividades instrumentales de la vida diaria, observadas por un profesional o referidas por el paciente
- *Estado de salud subjetivo:* valoración de un paciente de su salud y bienestar

INDICADORES DE CALIDAD DE LA ASISTENCIA SANITARIA

- *Resultados de la asistencia sanitaria:* resultados finales o beneficios de salud derivados de una buena asistencia sanitaria o la pérdida de salud atribuible a una mala asistencia sanitaria
- *Procesos de asistencia sanitaria:* evaluación de si se prestó la asistencia debida en el momento oportuno y de forma correcta
- *Infraestructura de la asistencia sanitaria:* disponibilidad de los recursos necesarios para prestar una buena asistencia sanitaria
- *Percepciones del paciente sobre la asistencia sanitaria:* valoración del paciente de la asistencia sanitaria recibida, haciendo hincapié, por lo general, en la comunicación entre paciente y profesional y en la toma de decisiones compartida
- *Acceso a la asistencia sanitaria:* capacidad de los pacientes de acceder a la asistencia sanitaria y orientarse hacia los recursos que necesitan

INDICADORES DE RECURSOS ASISTENCIALES

- *Uso de la asistencia sanitaria:* cantidad de servicios de asistencia sanitaria utilizados
- *Costes directos:* costes de profesionales, medios y equipamiento necesarios para prestar la asistencia sanitaria
- *Costes indirectos:* costes de salarios perdidos y reducción de la productividad debido a enfermedades o lesiones que podrían haberse prevenido con una asistencia sanitaria correcta
- *Costes extramédicos:* costes de la asistencia sanitaria no relacionados con la prestación de servicios, como administración, publicidad, investigación y beneficios de las compañías sanitarias

TIPO DE INDICADOR	EJEMPLO
SALUD	
Mortalidad	Fallecimientos debidos a cáncer colorrectal por cada 100.000 personas
Morbilidad	Nuevos casos de sida por cada 100.000 personas
Estado funcional	% de personas incapaces de realizar una o más actividades de la vida diaria
Estado de salud subjetivo	% de personas que refieren que su salud global es excelente
CALIDAD DE LA ASISTENCIA SANITARIA	
Resultados de la asistencia sanitaria	Fallecimientos por cada 1.000 ingresos por neumonía
Resultados intermedios	% de adultos con diabetes cuya presión arterial es < 140/80 mmHg
Procesos de asistencia sanitaria	% de niños que recibieron todas las vacunas recomendadas
Infraestructura de la asistencia sanitaria	% de médicos de consultas externas con sistemas informáticos para registrar las anotaciones clínicas
Percepciones de pacientes sobre la asistencia sanitaria	% de pacientes que siempre reseñaron una buena comunicación con sus profesionales habituales
Acceso a la asistencia sanitaria	% de pacientes que no pudieron recibir asistencia sanitaria o que sufrieron demoras al recibirla
RECURSOS ASISTENCIALES	
Uso de la asistencia sanitaria	% de personas con una visita al servicio de urgencias en el último año
Costes directos	Gastos por el tratamiento de la depresión
Costes indirectos	Salarios y productividad perdidos durante el cuidado de niños con asma
Costes extramédicos	Beneficios de las compañías farmacéuticas

futuras necesidades e identificar médicos eficientes para incluirlos en comités o recompensarlos con extras por rendimiento. Los legisladores pueden desarrollar indicadores para establecer requisitos de licencia e identificar a médicos que tal vez se beneficien de formación complementaria. Las organizaciones acreditadoras construyen indicadores para demostrar la superioridad de los médicos que siguen sus elevados estándares. Por ejemplo, el National Committee for Quality Assurance mantiene el Healthcare Effectiveness Data and Information Set (grupo de datos e información sobre eficacia de la asistencia sanitaria), muy usado para acreditar planes de salud, y el American Board of Internal Medicine y otras asociaciones de especialidades contienen indicadores de práctica, así como medidas del conocimiento médico para mantener la certificación.

¿POR QUÉ MEDIR LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA?

Los indicadores de salud y asistencia sanitaria pueden usarse con muchos fines por distintas partes (tabla 11-2). Los pacientes utilizan su propia información sanitaria para seguir sus progresos, adaptar el estilo de vida y planificar sus futuras necesidades de salud. Los indicadores a nivel de paciente son importantes para médicos, hospitales, planes de salud y legisladores, ya se usen con el fin de identificar sucesos centinela que representen defectos de calidad (p. ej., amputar la pierna equivocada o dar a un paciente la medicación incorrecta) o con el de iniciar análisis de las causas últimas para mejorar la calidad de la asistencia sanitaria.

Los hospitales y planes de salud suman indicadores en sus prácticas para identificar oportunidades de aumentar la calidad, mejorar la eficiencia y reducir las diferencias en la asistencia. En el caso de los indicadores cuya responsabilidad principal recae en los médicos, estos datos pueden utilizarse con el fin de reconocer y recompensar a los médicos más eficientes, seleccionar médicos para incluirlos en comités y producir informes que ilustren al público. Los pacientes usarían estos informes para elegir los médicos y planes de salud que mejor se adapten a sus necesidades de asistencia sanitaria. Los indicadores sumados a nivel de la comunidad ayudan a los responsables políticos a distribuir los recursos sanitarios a las personas más necesitadas y valorar el éxito de las intervenciones.

¿CUÁLES SON LAS LIMITACIONES DE LOS INDICADORES DE SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA?

Clásicamente, los médicos registraban la información en papel y tenían una autonomía enorme respecto al grado de detalle y precisión. Ahora, sin embargo, diversos participantes comparten el interés por homogeneizar los indicadores para facilitar comparaciones justas. Las revisiones detalladas de historiales han sido reemplazadas en su mayor parte por datos recogidos en historias clínicas electrónicas y registros bien detallados compuestos por pacientes con el mismo trastorno o intervención. Ejemplos de registros empleados como plataformas para valorar la calidad de la asistencia sanitaria son el desarrollado por la Society for Thoracic Surgeons con el fin de mejorar la calidad de la cirugía cardiotorácica y el registro del National Surgical Improvement Program, inicialmente creado en la Veterans Health Administration, para evaluar los procesos y resultados de las principales intervenciones quirúrgicas. Ambos registros cuentan con datos manuales meticulosos, recogidos por personal de enfermería formado, que facilitan el trabajo profesional dirigido a mejorar los resultados de la asistencia.

SELECCIÓN DE INDICADORES BASADOS EN LA EVIDENCIA

Los datos usados para medir la estructura, el proceso y los resultados de la asistencia sanitaria pueden recogerse como parte de una investigación rigurosa basada en hipótesis o mediante fuentes secundarias de datos recogidos inicialmente para la facturación normal de prestaciones clínicas. El rigor y la integridad de los datos son esenciales para la fiabilidad de los análisis realizados con ellos.

Además de la calidad de los propios datos, no obstante, el método del diseño del estudio también es crítico para la validez de los hallazgos descritos. Los indicadores más sólidos tienen el respaldo de indicios coincidentes derivados de distintas metodologías de investigación. En los estudios controlados y aleatorizados, la asignación aleatoria a la intervención garantiza que los pacientes que reciben esta y aquellos que no lo hacen son lo más parecidos posible. En los estudios doble ciego, ni el paciente ni su médico conocen el tratamiento asignado. En intervenciones más complejas, como uso de equipos para tratar la depresión, el enmascaramiento no resulta práctico. En todos los casos, los controles reciben típicamente el mejor tratamiento de referencia. En ciertas situaciones, los pacientes son sus propios controles en estudios aleatorizados de serie cronológica.

Aunque el estudio aleatorizado es una forma precisa de evaluar los efectos de tratamientos, la participación suele estar limitada a personas seleccionadas que cumplen criterios de inclusión estrictos. Este enfoque potencia la validez interna del estudio, pero limita su capacidad de generalización. Como resultado, los estudios aleatorizados son los mejores para establecer la efectividad de una intervención, que es su beneficio potencial en condiciones óptimas, pero no necesariamente su *eficacia* en la vida real. Los *estudios aleatorizados en conglomerados,* que aleatorizan el nivel del prestador o sistema, representan una estrategia práctica para determinar la eficacia.

Aunque los estudios aleatorizados son críticos para valorar la efectividad y eficacia, los estudios *observacionales* y *de casos y controles* también son importantes. En un *estudio de cohortes,* se sigue a personas o pacientes con el fin de determinar sus resultados en función de si poseen o no un atributo determinado o han sido expuestos a una situación o intervención específica. Los estudios de cohortes aportan una

booksmedicos.org

TABLA 11-2 USOS DE LOS INDICADORES DE SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA SEGÚN LOS USUARIOS Y UNIDAD DE ANÁLISIS

	USOS DE PROFESIONALES	USOS DE LEGISLADORES	USOS DE PACIENTES
Indicadores de pacientes	Diagnósticos y pronósticos Vigilancia de la respuesta al tratamiento y del cumplimiento terapéutico	Identificación de sucesos centinela	Vigilancia de la salud y de las necesidades sanitarias Planes de jubilación y patrimonio
Indicadores de práctica de profesionales o planes de salud	Mejora de la calidad Mejora de la eficiencia Reducción de las disparidades	Información al público Pago por rendimiento Acreditación de profesionales	Selección de profesionales y planes de salud
Indicadores comunitarios	Elección del lugar donde ejercer	Distribución de recursos Evaluación de políticas	Elección del lugar donde vivir

TABLA 11-3 ATRIBUTOS DE LOS INDICADORES DE SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA

ATRIBUTOS DEL INDICADOR	CRITERIOS PARA PROFESIONALES	CRITERIOS PARA LEGISLADORES	CRITERIOS PARA PACIENTES
El indicador es científicamente sólido Basado en indicios potentes Válido Fiable Claramente especificado Respaldado por expertos independientes	¿Está basado en estudios de calidad? ¿Mide lo que presupone y contiene elementos clave? ¿Es reproducible por distintos medidores y profesionales? ¿Están definidos el numerador, el denominador, las exclusiones y los ajustes según el riesgo? ¿Es bien aceptado por parte de la comunidad médica y científica?		
El trastorno es importante Afecta a muchas personas Causa una elevada mortalidad o morbilidad Cuesta mucho Es muy desigual en las poblaciones	¿Es importante para mi ejercicio profesional o la población a la que atiendo?	¿Es importante para la población que se verá afectada por mi decisión política?	¿Es importante para mí?
La recogida de datos es factible Ya está hecha Podrían recogerse con un bajo coste respecto al beneficio potencial Auditable	¿Existe para mi ejercicio profesional o la población a la que atiendo?	¿Está disponible antes y después de la aplicación de políticas para la población afectada?	¿Está disponible para mí?
Es posible poner en práctica los hallazgos Pueden conocerse Pueden mejorarse Se han usado con éxito Tienen pocas consecuencias involuntarias	¿Conozco las acciones que debo modificar para mejorar la calidad? ¿Se ha usado en prácticas clínicas como la mía con pocas consecuencias involuntarias?	¿Sé qué políticas debo modificar para mejorar la calidad? ¿Se ha usado para políticas como la mía para mejorar la calidad con pocas consecuencias involuntarias?	¿Conozco las acciones que debo emprender para mejorar mi salud? ¿Lo han utilizado pacientes como yo para mejorar su salud con pocas consecuencias involuntarias?
Cuando se usan como parte de un grupo, los indicadores: Son equilibrados Pueden disgregarse	¿Representan de forma correcta múltiples trastornos, entornos asistenciales, poblaciones, tipos de datos (encuestas, datos administrativos, registros médicos), tipos de indicadores (estructura, proceso, resultados) y perspectivas (paciente, profesional, sistema, sociedad)? ¿Identifican los indicadores individuales que pueden mejorarse?		

estimación directa del riesgo absoluto de un resultado en los pacientes expuestos, pero no garantizan si esas diferencias están relacionadas con intervenciones que no fueron asignadas aleatoriamente.

En los *estudios de casos y controles,* los casos se definen por un resultado que no presentan los controles. La información recogida de registros o entrevistas puede determinar la proporción de pacientes caso y controles que tuvieron una exposición de interés. Los estudios de casos y controles alcanzan la misma potencia estadística o incluso mayor que los de cohortes, a pesar de incluir menos personas, de modo que resultan especialmente atractivos para investigar resultados infrecuentes, como efectos adversos graves de medicamentos cuando estos son demasiado infrecuentes para explorarlos con estudios clínicos o de cohortes. Los estudios de casos y controles están sujetos a sesgos de clasificación errónea y recuerdo y proporcionan estimaciones del riesgo relativo, pero no del absoluto.

Los *estudios transversales* recogen datos en un único punto temporal. Pueden usarse con el fin de estimar la prevalencia de un trastorno o resultado, pero no para realizar inferencias válidas sobre si un resultado determinado está relacionado con un atributo o episodio causal.

Hay otros aspectos metodológicos, aparte de la credibilidad y calidad de los datos, para los indicadores de calidad. Cuando se les presentan informes que indican una práctica no perfecta, muchos médicos creen que sus pacientes están más enfermos o es menos probable que sigan las recomendaciones terapéuticas. Con el fin de abordar estos problemas, son críticos el ajuste del riesgo en función de la gravedad de la enfermedad, una identificación precisa de las características del paciente y la evaluación de los resultados a lo largo del tiempo. Los métodos de ajuste por mezcla de casos usan habitualmente técnicas estadísticas sofisticadas en un intento de realizar ajustes respecto a esas posibles diferencias y estimar si las diferencias observadas resultan de poblaciones de pacientes distintas en vez de auténticas diferencias en la calidad de la asistencia.

La precisión de indicadores específicos también es un tema candente. Muchos interesados, especialmente pagadores y políticos, cada vez están más impacientes y por lo general muestran más agrado ante el uso de indicadores que sean solo «bastante buenos» que los profesionales cuya asistencia está siendo juzgada.

SELECCIÓN DE INDICADORES: ¿QUÉ INDICADORES SON ADECUADOS CON QUÉ OBJETIVO?

Crear indicadores es distinto de seleccionar los más importantes y significativos. Numerosas fuentes de acceso público contienen abundante información sobre salud y asistencia sanitaria (e-tabla 11-1). La organización basada en el consenso más destacada que respalda indicadores es el National Quality Forum, que reúne paneles de expertos para valorar la calidad de un indicador propuesto basándose en criterios tales como relevancia, aceptabilidad científica, viabilidad y usabilidad. Los indicadores propuestos se reevalúan periódicamente con el fin de garantizar que siguen siendo aplicables y actuales.

El Patient Reported Outcomes Measurement Information System de los National Institutes of Health (http://www.nihpromis.org) es un depósito de indicadores estandarizados del estado de salud referido por los pacientes e instrumentos de recogida. Los dominios son el bienestar físico, mental y social. La Agency for Healthcare Research and Quality National and Quality Measures Clearinghouse (http://www.qualitymeasures.ahrq.gov) es un inventario de medidas basadas en la evidencia de calidad de la asistencia sanitaria. Sus componentes incluyen calidad clínica, eficiencia y salud poblacional. También pertenecen a este ámbito las National Guidelines Clearinghouse (http://www.guideline.gov) y el Health Care Innovations Exchange (http://www.innovations.ahrq.gov), colecciones de directrices clínicas y descripciones de usos eficaces de los indicadores, respectivamente.

Los posibles usuarios deberían examinar los atributos de indicadores concretos con el fin de asegurarse de que son adecuados para su aplicación prevista (tabla 11-3). Varias organizaciones han desarrollado escalas o sistemas de puntuación que sintetizan el rendimiento a lo largo de múltiples dimensiones. Llamados a veces indicadores compuestos (p. ej., grado en forma de letra del Leapfrog Group para la seguridad hospitalaria), estas escalas varían en cuanto a su exhaustividad y apenas hay consenso sobre cómo deberían sopesarse los componentes de una escala de síntesis. Sin duda, no es extraño que un hospital reciba una «F» por parte de un grupo y sea valorado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

como «de los mejores» por otro. Así pues, aunque resulten atractivos por su sencillez, sigue sin estar claro el uso óptimo de estas estrategias.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

12

CALIDAD DE LA ASISTENCIA Y LA SEGURIDAD DEL PACIENTE

ROBERT M. WACHTER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En las dos últimas décadas, múltiples estudios han demostrado que la calidad y la seguridad de la asistencia sanitaria moderna dejan mucho que desear, a pesar de que la mayoría de los médicos están bien formados y trabaja mucho. Aun así, los indicios son innegables, con constatación clara de variaciones apabullantes en los patrones de asistencia que no están respaldadas por datos científicos ni justificadas por los resultados, brechas importantes entre las mejores prácticas basadas en la evidencia y la práctica real y números asombrosos de errores médicos graves. El reconocimiento de estos problemas de calidad y seguridad ha catalizado una transformación sin precedentes en el pensamiento y la práctica, con nuevas tecnologías, regulaciones, modelos de formación, sistemas de incentivos y otros.

Apreciar este problema y cómo abordarlo requiere conocer la medición y mejora de la calidad, la seguridad de los pacientes y el valor, que es la confluencia de seguridad, calidad y coste.[1]

CALIDAD

Definición

La calidad de la asistencia ha sido definida por el Institute of Medicine como «el grado en que los servicios sanitarios para individuos y poblaciones aumentan la probabilidad de lograr los resultados de salud deseados y son compatibles con el conocimiento profesional actual». Incluye seis propósitos para un sistema sanitario de calidad, recalcando que la calidad es algo más que la prestación de asistencia basada en la evidencia (tabla 12-1). A pesar de todo, la medicina basada en la evidencia (cap. 10) supone buena parte de las bases científicas de la medición y mejora de la calidad.[2] Previamente, la ausencia de indicios clínicos y el modelo de aprendizaje de la formación médica promovían un estilo de práctica idiosincrásico en el que un clínico experimentado o un centro médico con marquesina determinaba la asistencia de referencia –tradición que ahora se denomina a veces *medicina basada en la eminencia*–. Sin quitar valor a la experiencia y el juicio clínico maduro, el paradigma moderno para determinar la práctica óptima ha cambiado, impulsado por la explosión en la investigación clínica de los últimos 30 años; por ejemplo, el número de estudios clínicos aleatorizados pasó de 350 al año en 1970 a más de 27.000 en 2012. Esta investigación ha ayudado a definir las «mejores prácticas» en muchas áreas de la medicina, desde estrategias preventivas para un paciente ambulatorio sano de 62 años (caps. 14 y 15) hasta el tratamiento de otro con infarto agudo de miocardio y shock cardiógeno (caps. 73 y 107).

La tríada de Donabedian, que divide los indicadores de calidad en *estructura* (cómo se organiza la asistencia), *proceso* (qué se lleva a cabo) y *resultados* (qué sucede al paciente), representa el principio más popular para la medición de la calidad. Todos los elementos de la tríada tienen ventajas e inconvenientes importantes como indicadores de calidad (tabla 12-2). Muchos de los indicadores de calidad más usados son medidas de proceso para las que la investigación clínica ha establecido una relación entre esos procesos y resultados mejorados. Un ejemplo es la proporción de supervivientes de un infarto de miocardio a los que se administra ácido acetilsalicílico o un β-bloqueante antes del alta hospitalaria (cap. 73). No obstante, cuando los procesos son menos relevantes y la ciencia del ajuste por mezcla de casos está bien avanzada (p. ej., cirugía de derivación cardíaca; cap. 74), cada vez se usa más la medición de resultados (p. ej., tasa de mortalidad ajustada según el riesgo o tasa de reingresos en 30 días). En otras áreas con procesos complejos, los indicadores estructurales se emplean como sustitutos para la calidad. Los ejemplos son la presencia de intensivistas para dotar de personal a las unidades de cuidados intensivos, unidades de accidente cerebrovascular y sistemas informáticos de prescripción.

Epidemiología de los problemas relacionados con la calidad

Actualmente está bien establecido que existen enormes variaciones en la asistencia, clínicamente indefendibles, de una ciudad a otra. Además, la práctica estadounidense solo cumple con la mejor evidencia un poco más que el 50% de las ocasiones, incluso cuando sabemos que el cumplimiento se correlaciona con los resultados clínicos finales.

Factores para el cambio

Para médicos, políticos, administradores y pacientes, la evidencia de problemas importantes en la calidad ha llevado al reconocimiento de problemas estructurales que impiden la prestación de una asistencia de la máxima calidad. Estos problemas abarcan la falta de información referente a la práctica de un profesional o institución, la ausencia de incentivos destinados a mejora de la calidad, la dificultad de los médicos en ejercicio para mantenerse actualizados en la medicina basada en la evidencia moderna y la ausencia de un sistema de apoyo de tecnología de la información para la calidad.

El primer paso en la mejora de la calidad es la creación de estándares de práctica con los que medir la calidad. Se han publicado múltiples indicadores de este tipo por parte de distintas organizaciones, incluidos pagadores (como los Centers for Medicare and Medicaid Services), acreditadores (p. ej., Joint Commission) y sociedades médicas. Estos indicadores han detectado muchas oportunidades de mejora en médicos individuales, centros y hospitales.

Por el enorme volumen de nueva bibliografía que se publica cada año, es imposible que un médico se mantenga al tanto de todos los avances basados en la evidencia de su campo. Las *directrices de práctica*, como las dedicadas al tratamiento de la neumonía comunitaria (cap. 97) o la profilaxis de la trombosis venosa profunda (cap. 81),

TABLA 12-1 LOS SEIS PROPÓSITOS DE CALIDAD DEL INSTITUTE OF MEDICINE

Seguridad del paciente
Centrado en el paciente
Eficacia
Eficiencia
Oportunidad
Equidad

Tomado de Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

TABLA 12-2 COMPARACIÓN DE TRES INDICADORES DE CALIDAD CLÍNICOS: TRÍADA DE DONABEDIAN

INDICADOR	DEFINICIÓN SENCILLA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Estructura	¿Cómo se organizó la asistencia?	Puede ser muy relevante en un sistema sanitario complejo	Es posible que no capture la calidad de la asistencia de médicos individuales Es difícil determinar la organización de referencia
Proceso	¿Qué se hizo?	Es más fácil medirlo y actuar sobre él que sobre los resultados Es posible que no requiera ajustes por mezcla de casos Sin demoras: puede medirse cuando se presta la asistencia Podría reflejar directamente la calidad (si se elige bien)	Sustituto de los resultados No todos estarán de acuerdo en los procesos de referencia Puede promover una medicina de «recetas de cocina», especialmente si los médicos y sistemas sanitarios intentan «jugarse» su rendimiento
Resultados	¿Qué le sucedió al paciente?	Lo que realmente nos importa	Puede llevar años Quizás no refleje la calidad de la asistencia Requiere ajustes por mezcla de casos y de otros tipos para evitar comparaciones de «peras con manzanas»

Modificado de Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? JAMA. 1988;270:1743-1748; y Shojania KG, Showstack J, Wachter R. Assessing hospital quality: A review for clinicians. Eff Clin Pract. 2001;4:82-90.

booksmedicos.org

como «de los mejores» por otro. Así pues, aunque resulten atractivos por su sencillez, sigue sin estar claro el uso óptimo de estas estrategias.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

12

CALIDAD DE LA ASISTENCIA Y LA SEGURIDAD DEL PACIENTE

ROBERT M. WACHTER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En las dos últimas décadas, múltiples estudios han demostrado que la calidad y la seguridad de la asistencia sanitaria moderna dejan mucho que desear, a pesar de que la mayoría de los médicos están bien formados y trabaja mucho. Aun así, los indicios son innegables, con constatación clara de variaciones apabullantes en los patrones de asistencia que no están respaldadas por datos científicos ni justificadas por los resultados, brechas importantes entre las mejores prácticas basadas en la evidencia y la práctica real y números asombrosos de errores médicos graves. El reconocimiento de estos problemas de calidad y seguridad ha catalizado una transformación sin precedentes en el pensamiento y la práctica, con nuevas tecnologías, regulaciones, modelos de formación, sistemas de incentivos y otros.

Apreciar este problema y cómo abordarlo requiere conocer la medición y mejora de la calidad, la seguridad de los pacientes y el valor, que es la confluencia de seguridad, calidad y coste.[1]

CALIDAD

Definición

La calidad de la asistencia ha sido definida por el Institute of Medicine como «el grado en que los servicios sanitarios para individuos y poblaciones aumentan la probabilidad de lograr los resultados de salud deseados y son compatibles con el conocimiento profesional actual». Incluye seis propósitos para un sistema sanitario de calidad, recalcando que la calidad es algo más que la prestación de asistencia basada en la evidencia (tabla 12-1). A pesar de todo, la medicina basada en la evidencia (cap. 10) supone buena parte de las bases científicas de la medición y mejora de la calidad.[2] Previamente, la ausencia de indicios clínicos y el modelo de aprendizaje de la formación médica promovían un estilo de práctica idiosincrásico en el que un clínico experimentado o un centro médico con marquesina determinaba la asistencia de referencia –tradición que ahora se denomina a veces *medicina basada en la eminencia*–. Sin quitar valor a la experiencia y el juicio clínico maduro, el paradigma moderno para determinar la práctica óptima ha cambiado, impulsado por la explosión en la investigación clínica de los últimos 30 años; por ejemplo, el número de estudios clínicos aleatorizados pasó de 350 al año en 1970 a más de 27.000 en 2012. Esta investigación ha ayudado a definir las «mejores prácticas» en muchas áreas de la medicina, desde estrategias preventivas para un paciente ambulatorio sano de 62 años (caps. 14 y 15) hasta el tratamiento de otro con infarto agudo de miocardio y shock cardiógeno (caps. 73 y 107).

La tríada de Donabedian, que divide los indicadores de calidad en *estructura* (cómo se organiza la asistencia), *proceso* (qué se lleva a cabo) y *resultados* (qué sucede al paciente), representa el principio más popular para la medición de la calidad. Todos los elementos de la tríada tienen ventajas e inconvenientes importantes como indicadores de calidad (tabla 12-2). Muchos de los indicadores de calidad más usados son medidas de proceso para las que la investigación clínica ha establecido una relación entre esos procesos y resultados mejorados. Un ejemplo es la proporción de supervivientes de un infarto de miocardio a los que se administra ácido acetilsalicílico o un β-bloqueante antes del alta hospitalaria (cap. 73). No obstante, cuando los procesos son menos relevantes y la ciencia del ajuste por mezcla de casos está bien avanzada (p. ej., cirugía de derivación cardíaca; cap. 74), cada vez se usa más la medición de resultados (p. ej., tasa de mortalidad ajustada según el riesgo o tasa de reingresos en 30 días). En otras áreas con procesos complejos, los indicadores estructurales se emplean como sustitutos para la calidad. Los ejemplos son la presencia de intensivistas para dotar de personal a las unidades de cuidados intensivos, unidades de accidente cerebrovascular y sistemas informáticos de prescripción.

Epidemiología de los problemas relacionados con la calidad

Actualmente está bien establecido que existen enormes variaciones en la asistencia, clínicamente indefendibles, de una ciudad a otra. Además, la práctica estadounidense solo cumple con la mejor evidencia un poco más que el 50% de las ocasiones, incluso cuando sabemos que el cumplimiento se correlaciona con los resultados clínicos finales.

Factores para el cambio

Para médicos, políticos, administradores y pacientes, la evidencia de problemas importantes en la calidad ha llevado al reconocimiento de problemas estructurales que impiden la prestación de una asistencia de la máxima calidad. Estos problemas abarcan la falta de información referente a la práctica de un profesional o institución, la ausencia de incentivos destinados a mejora de la calidad, la dificultad de los médicos en ejercicio para mantenerse actualizados en la medicina basada en la evidencia moderna y la ausencia de un sistema de apoyo de tecnología de la información para la calidad.

El primer paso en la mejora de la calidad es la creación de estándares de práctica con los que medir la calidad. Se han publicado múltiples indicadores de este tipo por parte de distintas organizaciones, incluidos pagadores (como los Centers for Medicare and Medicaid Services), acreditadores (p. ej., Joint Commission) y sociedades médicas. Estos indicadores han detectado muchas oportunidades de mejora en médicos individuales, centros y hospitales.

Por el enorme volumen de nueva bibliografía que se publica cada año, es imposible que un médico se mantenga al tanto de todos los avances basados en la evidencia de su campo. Las *directrices de práctica*, como las dedicadas al tratamiento de la neumonía comunitaria (cap. 97) o la profilaxis de la trombosis venosa profunda (cap. 81),

TABLA 12-1 LOS SEIS PROPÓSITOS DE CALIDAD DEL INSTITUTE OF MEDICINE

Seguridad del paciente
Centrado en el paciente
Eficacia
Eficiencia
Oportunidad
Equidad

Tomado de Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

TABLA 12-2 COMPARACIÓN DE TRES INDICADORES DE CALIDAD CLÍNICOS: TRÍADA DE DONABEDIAN

INDICADOR	DEFINICIÓN SENCILLA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Estructura	¿Cómo se organizó la asistencia?	Puede ser muy relevante en un sistema sanitario complejo	Es posible que no capture la calidad de la asistencia de médicos individuales Es difícil determinar la organización de referencia
Proceso	¿Qué se hizo?	Es más fácil medirlo y actuar sobre él que sobre los resultados Es posible que no requiera ajustes por mezcla de casos Sin demoras: puede medirse cuando se presta la asistencia Podría reflejar directamente la calidad (si se elige bien)	Sustituto de los resultados No todos estarán de acuerdo en los procesos de referencia Puede promover una medicina de «recetas de cocina», especialmente si los médicos y sistemas sanitarios intentan «jugarse» su rendimiento
Resultados	¿Qué le sucedió al paciente?	Lo que realmente nos importa	Puede llevar años Quizás no refleje la calidad de la asistencia Requiere ajustes por mezcla de casos y de otros tipos para evitar comparaciones de «peras con manzanas»

Modificado de Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? JAMA. 1988;270:1743-1748; y Shojania KG, Showstack J, Wachter R. Assessing hospital quality: A review for clinicians. Eff Clin Pract. 2001;4:82-90.

booksmedicos.org

aspiran a sintetizar las mejores prácticas basadas en la evidencia en un conjunto de recomendaciones resumidas.[3] Aunque quedan dudas sobre esta «medicina de recetas de cocina», hay un consenso creciente de que las mejores prácticas deberían «programarse» si es posible. Las dificultades principales son actualizar las directrices a medida que aumentan los conocimientos y reconocer su complejidad cuando los pacientes tienen múltiples enfermedades potencialmente superpuestas. Las *vías clínicas* son similares a las directrices, pero intentan codificar una serie de pasos, por lo general temporales («El día 1 haga lo que sigue; el día 2 proceda así… »), lo que significa que son más útiles para procesos estereotipados como tratamiento postoperatorio de pacientes tras una prótesis de cadera. Puesto que cada vez se informatizan más organizaciones dedicadas a la prestación de asistencia, las vías y directrices suelen traducirse en *hojas de prescripción* o *sistemas de soporte a la decisión clínica* para guiar a los clínicos en el punto de asistencia.

Aunque la profesionalidad (cap. 1) debería ser incentivo suficiente para que los médicos presten una asistencia de gran calidad, alcanzar este objetivo depende típicamente de la existencia de un sistema organizado con vistas a traducir la investigación en práctica y prestar la asistencia correcta en todas las ocasiones. Un sistema así requiere inversiones importantes (en la formación de médicos, contrato de gestores de casos o farmacólogos clínicos, construcción de sistemas de información y desarrollo de directrices). El sistema de pagos clásico, que compensa a médicos y hospitales por el volumen más que por su calidad, no aporta incentivos para realizar las inversiones necesarias, pero esta situación está cambiando rápidamente.

Entorno cambiante para la calidad

El reconocimiento reciente de las grandes brechas en la calidad y la necesidad de cambios sistémicos para mejorarla han llevado a distintas iniciativas dirigidas a catalizar la mejora de la calidad. Prácticamente todas conllevan varios pasos: definir indicadores de calidad razonables (indicadores basados en la evidencia; captura de las estructuras, procesos o resultados adecuados), medir el rendimiento de profesionales o sistemas y usar esos resultados para promover cambios. Este último imperativo genera el mayor grado de incertidumbre y experimentación.

Aunque cabría esperar que simplemente aportar información a un médico acerca de su rendimiento previo genere una mejora significativa, esta estrategia solo logra cambios discretos en el mejor de los casos. Curiosamente, se está adoptando una estrategia más agresiva y transparente, como divulgar los resultados de la medición de la calidad a los participantes clave. En algunos casos, la transparencia sin más es la estrategia principal: se basa en que los profesionales encontrarán que la exposición de sus faltas de calidad es lo suficientemente preocupante o vergonzante como para motivar la mejora. Aunque apenas hay indicios de que los pacientes usen esos datos para elegir médico u hospital, la transparencia por sí misma ha resultado con frecuencia en mejoras espectaculares en algunos indicadores de calidad divulgados públicamente.

La última estrategia en EE. UU. es ligar los pagos por servicio al rendimiento de calidad (pago por rendimiento [P4P, del inglés *pay for performance*]). Se están llevando a cabo varios programas de P4P, pero los resultados iniciales apuntan a que los pagos diferenciales llevan a beneficios sorprendentemente modestos más allá de las mejoras logradas con la simple transparencia.[4,5] El P4P también suscita muchas preguntas, como si los datos de calidad capturados actualmente son precisos, si los pagos deberían reservarse para los mejores o aquellos con mayores mejoras, si los indicadores existentes miden correctamente la calidad en pacientes con enfermedades complejas y si el P4P pondrá el acento indebidamente en ciertas prácticas medibles, dando lugar a una inatención relativa a otros procesos importantes que no estén siendo compensados. Otro problema es que el énfasis excesivo en la motivación «extrínseca» (pagos adicionales) en realidad puede acabar con la motivación «intrínseca» (profesionalidad). Una variación del P4P es el programa de Medicare «sin pago por acontecimientos adversos», en el que los pagos a hospitales se retienen en caso de ciertos acontecimientos adversos «evitables», como lesiones por caídas o infecciones asociadas a la asistencia sanitaria.[A1] Al igual que sucede con los P4P más globalmente, el impacto de esos programas sobre la calidad y la seguridad ha sido sorprendentemente pequeño.

Estrategias de mejora de la calidad

Ya sea motivada por la profesionalidad, la vergüenza o el dinero, la siguiente cuestión es cómo mejorar realmente la calidad de la asistencia. No hay respuestas sencillas; instituciones y médicos exitosos han usado distintas estrategias. Por lo general, la mayoría emplea una variación del ciclo «plan, acto, estudio, acción» (PAEA), reconociendo que las actividades de mejora de la calidad deben ser minuciosamente planeadas y puestas en práctica, su impacto tiene que medirse y los resultados de estas actividades son con frecuencia imperfectos y precisan reformas.

Aparte del ciclo PAEA hay otros tipos de actividades útiles. Para las prácticas de mejora de la calidad que requieren repeticiones predecibles, las iniciativas destinadas a «programar» la práctica o utilizar otros profesionales dedicados a la actividad suelen resultar beneficiosas. Por ejemplo, la mejor estrategia para aumentar la tasa de vacunación antineumocócica (cap. 18) en pacientes ingresados con neumonía es insertarla en una hoja de prescripción estándar, ya sea en papel o informática. Otro ejemplo es que instar al personal de enfermería a quitar los zapatos a los pacientes antes de que entre el médico aumenta las tasas de exploraciones de pie diabético en los centros ambulatorios (cap. 229).

En algunas áreas, sin embargo, la mejora de la calidad supone actividades mucho más complejas e interdependientes. En estas circunstancias, aunar a los equipos para que evalúen sus prácticas y participen en un ciclo PAEA es el camino más probable al éxito. Por ejemplo, un grupo de cirujanos cardíacos del noreste de EE. UU. participó en un experimento en el que observaban las prácticas de otros, consensuaban las mejores prácticas y medían los resultados de los demás; el resultado fue una reducción del 24% en la mortalidad de la cirugía cardíaca. Muchas organizaciones sanitarias están adoptando una de las metodologías más sofisticadas, como Lean o Six Sigma, que implican cartografiar todos los pasos de un proceso complejo (p. ej., ingreso hospitalario) en un intento de erradicar el derroche. En un hospital o clínica, la metodología exacta elegida probablemente sea menos importante que la decisión de adoptar una vía única para abordar procesos complejos que precisan mejoras.

SEGURIDAD DEL PACIENTE

Epidemiología

El concepto de «lo primero es no causar daños» comenzó hace más de dos milenios, y muchos hospitales acogen encuentros periódicos (p. ej., conferencias de morbilidad y mortalidad) para analizar los errores. No obstante, hasta hace poco tiempo apenas ha habido docencia sobre la naturaleza de los errores médicos, inversiones en investigación de la seguridad, regulación de los estándares de seguridad o énfasis en las mejoras de la seguridad, a pesar de que se estima que 44.000-98.000 estadounidenses mueren cada año por errores médicos, lo que equivale a un accidente de avión diario. Esos fallecimientos pueden estar relacionados con errores de medicación, problemas en el proceso de alta, dificultades de comunicación en unidades de cuidados intensivos o gasas olvidadas en pacientes quirúrgicos: en resumen, prácticamente todos los aspectos de la asistencia médica moderna. Además, los indicios clínicos y estadísticos detallados que apuntan a una seguridad subóptima se han visto reforzados por varios errores notorios e inquietantes, en ocasiones relacionados aparentemente con la supervisión incorrecta y el gran número de horas de trabajo de los profesionales en formación. Estos errores incluyen intervenciones quirúrgicas importantes a pacientes equivocados, operar la extremidad contraria, sobredosis de quimioterapia, mastectomías erróneas y otros. En los últimos años han aparecido nuevos tipos de errores por sistemas de información asistencial mal diseñados.[6] Además, cada vez se pone más atención en áreas que anteriormente no la recibían, como los errores diagnósticos.[7]

Como los pacientes pueden resultar perjudicados a pesar de recibir una asistencia perfecta (p. ej., por una complicación quirúrgica aceptada o efecto secundario de un fármaco), es importante distinguir entre *acontecimientos adversos* y *errores*. La bibliografía sobre seguridad del paciente suele definir el error como «acto u omisión que conduce a un resultado imprevisto e indeseable o a un potencial sustancial de ese resultado». Los acontecimientos adversos, por el contrario, son daños debidos al tratamiento médico en vez de a la enfermedad subyacente del paciente. Esta distinción es esencial. Por ejemplo, cuando un paciente a quien se le prescribió correctamente warfarina por una fibrilación auricular crónica presenta una hemorragia digestiva, a pesar de que su índice internacional normalizado es terapéutico, se ha producido un acontecimiento adverso, no un error médico. Al contrario, si el índice internacional normalizado era subterapéutico porque el médico prescribió un nuevo medicamento sin comprobar posibles interacciones farmacológicas, habría tenido lugar un error médico.

Enfoque moderno de la seguridad del paciente

El enfoque clásico de los errores médicos ha consistido con frecuencia en culpar al profesional más próximo: quien realizó la cirugía, dispuso la medicación intravenosa o mezcló la quimioterapia. Actualmente se reconoce que este enfoque no aprecia que la mayoría de los errores los cometen personas bien formadas muy trabajadoras, y es improbable que esos errores se eviten instando a esas personas a ser más cuidadosas o avergonzándolas y demandándolas. En vez de esto, el enfoque moderno, conocido como *pensamiento en sistemas*, sostiene que los humanos cometeremos errores inevitablemente y que la seguridad depende de crear sistemas que anticipen los errores y los prevengan o atajen antes de que causen daños. Este enfoque ha sido la piedra angular de las mejoras de la calidad en otras industrias de alto riesgo durante un tiempo.

El modelo de accidentes de «queso suizo», creado a partir de innumerables investigaciones de accidentes de aviación comercial y centrales nucleares, por ejemplo, hace hincapié en que los errores únicos de una persona que trabaja en un sistema pendiente de la seguridad casi nunca causan daños. Más bien, esos errores deben penetrar múltiples capas de protección incompletas («capas del queso suizo») para causar males terribles. La lección es no centrarse en el objetivo inútil de intentar perfeccionar el comportamiento humano, sino en crear múltiples capas de protección superpuestas para reducir la probabilidad de que los agujeros del «queso suizo» se alineen, permitiendo que se deslice un error.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cómo mejorar la seguridad del paciente

A partir de estos modelos, las concepciones modernas hacen hincapié en las iniciativas dirigidas a diseñar y poner en práctica sistemas para prevenir o atajar los errores. Por ejemplo, la mejor forma de evitar errores en actos rutinarios es construir repeticiones o comprobaciones en forma de listas de verificación, repaso y otros procedimientos de seguridad estandarizados, como contar las gasas en quirófano, marcar el sitio quirúrgico antes de la intervención o preguntar el nombre a los pacientes antes de administrar una medicación. En los últimos años, el uso de listas de verificación para la inserción de vías centrales y preparación de pacientes quirúrgicos ha resultado en reducciones notables de la morbimortalidad.[8] Una forma de disminuir los errores en la interconexión entre personas y máquinas es el uso de «funciones obligatorias», soluciones de ingeniería que reducen la probabilidad de error humano. El ejemplo clásico fuera de la medicina es la modificación de los sistemas de frenado de los automóviles para hacer que sea imposible dar marcha atrás cuando el pie del conductor no está en el freno. En la asistencia sanitaria, las funciones obligatorias incluyen cambiar las boquillas y los conectores del gas, de modo que los anestesistas no conecten un gas erróneo, como nitrógeno en vez de oxígeno, y lo administren al paciente. Por la complejidad creciente de la medicina moderna, la generación de esas funciones obligatorias en bombas intravenosas, desfibriladores, respiradores y sistemas de prescripción informatizados será crucial para la seguridad.

Además de mejores sistemas, hay que mejorar la comunicación y el trabajo en equipo. Todos los pilotos comerciales deben seguir cursos de «gestión de recursos de la tripulación», en los que se forman ante emergencias con otros miembros de la tripulación, aprenden a allanar las jerarquías que podrían reprimir una comunicación abierta, se comunican claramente con lenguaje llano y usan listas de verificación y otras estrategias sistemáticas. Los indicios de que esas intervenciones en la asistencia médica mejorarán la seguridad de los pacientes son cada vez más convincentes.[9] Por ejemplo, una mejor coordinación en la farmacia reduce los errores de medicación tras el alta hospitalaria[A2] y las estrategias a base de equipos disminuyen las caídas en pacientes ingresados.[A3] El objetivo es una «cultura de seguridad» –entorno en el que la norma sea trabajo en equipo, comunicación sin barreras y honestidad sobre los errores, tanto con otros profesionales sanitarios como con los pacientes–.

Otro principio clave para garantizar la seguridad de los pacientes es aprender de los errores propios. Los sistemas seguros tienen una cultura en la que los errores se comentan abiertamente, con frecuencia en conferencias de morbilidad y mortalidad. Para que resulten más útiles, estas sesiones deberían ser interdisciplinares (con médicos y otros profesionales sanitarios), identificar cuándo se produjo el error y destacar el pensamiento en sistemas y las soluciones; no deberían ser punitivas. Además del comentario honesto en las conferencias, las organizaciones seguras crean mecanismos para enterarse de los errores por el personal de primera línea, a menudo mediante «sistemas de comunicación de incidentes»; también realizan análisis detallados de «causas últimas» sobre los errores principales o «acontecimientos centinela» en un intento de definir todas las capas del «queso suizo» que deben mejorarse. La importancia de la comunicación abierta también se extiende a los pacientes. Actualmente, la Joint Commission exige revelar los errores. Los pacientes y sus familias aprecian esa sinceridad, y hay indicios razonablemente sólidos de que la revelación de errores podría reducir la posibilidad de una demanda por mala praxis.[10]

Por último, cada vez se reconoce más la importancia de una plantilla bien formada, bien dotada y con el descanso necesario para prestar una asistencia segura. Las proporciones más bajas de personal de enfermería por número de pacientes,[11] múltiples horas de trabajo para los residentes y la ausencia de certificación están relacionadas con malos resultados en los pacientes. No es posible crear sistemas más seguros si los profesionales están desbordados, mal formados o supervisados. En EE. UU., el comité de acreditación para la educación médica posgrado ha limitado las horas de trabajo a los residentes y prohibido que los residentes de primer año hagan turnos de 24 h. Hasta ahora, los indicios confirman que esos estándares mejoran la calidad de vida de los residentes, pero no la seguridad del paciente, probablemente por el aumento concomitante de arriesgados pases de pacientes.[12]

En ausencia de indicios comparativos y a la vista del alto coste de intervenciones tales como mejora de plantillas, hojas de prescripción informatizadas y formación en trabajo en equipo, incluso las instituciones comprometidas con la seguridad deben realizar con frecuencia elecciones difíciles. Por la tendencia natural a centrarse en prácticas que son medidas, divulgadas públicamente y compensadas, instituciones y médicos suelen dedicarse primero a áreas sujetas a regulaciones o iniciativas con múltiples beneficios potenciales, como la informatización. Por ejemplo, en EE. UU. un programa federal de incentivos ha promovido la informatización, aportando miles de millones de dólares a hospitales y médicos que instalen sistemas informáticos con ciertos estándares de «uso significativo».

Como resulta difícil medir y regular la mejora de la cultura, hay dudas de que no será una prioridad tan importante como debería. Además, una cultura segura depende de equilibrar el imperativo de mejorar los sistemas con la necesidad de definir y cumplir la responsabilidad. El campo de la seguridad pone cada vez más el acento en la imposición más activa de normas que se ocupen de problemas tales como conductas impropias de clínicos y ausencia de cumplimiento de las prácticas de seguridad basadas en la evidencia.

VALOR: CONEXIÓN DE LA SEGURIDAD Y LA CALIDAD CON EL COSTE

Fuera de la asistencia sanitaria, la mayoría de las decisiones sobre compras se basan en el valor percibido: (calidad + seguridad) ÷ coste. Clásicamente, las decisiones de asistencia sanitaria no se han tomado así, en parte por la capacidad limitada de pacientes y pagadores de establecer juicios racionales sobre la calidad y seguridad de un profesional o sistema determinado y en parte porque el seguro sanitario aísla a los pacientes del coste completo de la asistencia. En EE. UU., que gasta casi el 20% de su producto interior bruto en asistencia sanitaria, cada vez hay más presiones políticas sobre la ecuación completa del valor, es decir, promoción del valor, no del volumen. Por ejemplo, el programa de compras según valor de Medicare modifica los reembolsos hospitalarios según los índices de calidad, seguridad y satisfacción del paciente. La iniciativa de reingresos de la organización amenaza con recortes sustanciales en el reembolso a los hospitales con tasas de reingreso a 30 días mayores de las esperadas.[13] Otros programas federales intentan poner de acuerdo a médicos y hospitales para que acepten un pago fijo por encargarse de una población de pacientes (organizaciones de asistencia responsable) o por un episodio de enfermedad (pago por proceso). Aunque esos programas suscitan controversias y su utilidad no está demostrada, forman parte de la atención creciente a la calidad, seguridad, experiencia del paciente y costes de la asistencia.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Jack BW, Chetty VK, Anthony D, et al. A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalizations: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:178-187.

A2. Kripalani S, Roumie CL, Dalal AK, et al. Effect of a pharmacist intervention on clinically important medication errors after hospital discharge: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:1-10.

A3. Dykes PC, Carroll DL, Hurley A, et al. Fall prevention in acute care hospitals: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1912-1918.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

13

TRATAMIENTO GLOBAL DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

EDWARD H. WAGNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La Organización Mundial de la Salud define las enfermedades crónicas como «problemas de salud que requieren un tratamiento continuado a lo largo de años o décadas». Esta definición abarca un gran conjunto de problemas de salud física, mental y conductual. Independientemente de la causa de la fisiopatología, los trastornos crónicos requieren atención continuada y ajustes por parte de los pacientes y sus seres queridos, además de la asistencia profesional. La mejora de la asistencia a las enfermedades crónicas se ha visto facilitada por el reconocimiento de que las personas con problemas de salud crónicos muy diferentes tienen necesidades similares para minimizar la morbilidad y optimizar su calidad de vida (tabla 13-1). Como estas necesidades son las mismas en los distintos trastornos, el tratamiento clínico de estas enfermedades aparentemente tan diferentes requiere capacidades parecidas de práctica y funcionamiento. El diseño y la organización de la asistencia que conducen a los mejores resultados son notablemente similares para enfermedades tan distintas clínicamente como diabetes, depresión y trastornos por abuso de sustancias.

Para convivir eficazmente con sus problemas de salud y gestionar sus tratamientos, los pacientes deben tener acceso a información esencial, habilidades y apoyo. También tienen que recibir tratamientos basados en la evidencia y asistencia preventiva a lo largo del tiempo para mejorar el control de la enfermedad y reducir el riesgo de complicaciones y agravamientos. Como las enfermedades crónicas casi nunca se curan y a menudo cambian con el tiempo, una asistencia eficaz supone la vigilancia continua y ajustes por parte de pacientes y cuidadores. Cuando los pacientes

booksmedicos.org

Cómo mejorar la seguridad del paciente

A partir de estos modelos, las concepciones modernas hacen hincapié en las iniciativas dirigidas a diseñar y poner en práctica sistemas para prevenir o atajar los errores. Por ejemplo, la mejor forma de evitar errores en actos rutinarios es construir repeticiones o comprobaciones en forma de listas de verificación, repaso y otros procedimientos de seguridad estandarizados, como contar las gasas en quirófano, marcar el sitio quirúrgico antes de la intervención o preguntar el nombre a los pacientes antes de administrar una medicación. En los últimos años, el uso de listas de verificación para la inserción de vías centrales y preparación de pacientes quirúrgicos ha resultado en reducciones notables de la morbimortalidad.[8] Una forma de disminuir los errores en la interconexión entre personas y máquinas es el uso de «funciones obligatorias», soluciones de ingeniería que reducen la probabilidad de error humano. El ejemplo clásico fuera de la medicina es la modificación de los sistemas de frenado de los automóviles para hacer que sea imposible dar marcha atrás cuando el pie del conductor no está en el freno. En la asistencia sanitaria, las funciones obligatorias incluyen cambiar las boquillas y los conectores del gas, de modo que los anestesistas no conecten un gas erróneo, como nitrógeno en vez de oxígeno, y lo administren al paciente. Por la complejidad creciente de la medicina moderna, la generación de esas funciones obligatorias en bombas intravenosas, desfibriladores, respiradores y sistemas de prescripción informatizados será crucial para la seguridad.

Además de mejores sistemas, hay que mejorar la comunicación y el trabajo en equipo. Todos los pilotos comerciales deben seguir cursos de «gestión de recursos de la tripulación», en los que se forman ante emergencias con otros miembros de la tripulación, aprenden a allanar las jerarquías que podrían reprimir una comunicación abierta, se comunican claramente con lenguaje llano y usan listas de verificación y otras estrategias sistemáticas. Los indicios de que esas intervenciones en la asistencia médica mejorarán la seguridad de los pacientes son cada vez más convincentes.[9] Por ejemplo, una mejor coordinación en la farmacia reduce los errores de medicación tras el alta hospitalaria[A2] y las estrategias a base de equipos disminuyen las caídas en pacientes ingresados.[A3] El objetivo es una «cultura de seguridad» –entorno en el que la norma sea trabajo en equipo, comunicación sin barreras y honestidad sobre los errores, tanto con otros profesionales sanitarios como con los pacientes–.

Otro principio clave para garantizar la seguridad de los pacientes es aprender de los errores propios. Los sistemas seguros tienen una cultura en la que los errores se comentan abiertamente, con frecuencia en conferencias de morbilidad y mortalidad. Para que resulten más útiles, estas sesiones deberían ser interdisciplinares (con médicos y otros profesionales sanitarios), identificar cuándo se produjo el error y destacar el pensamiento en sistemas y las soluciones; no deberían ser punitivas. Además del comentario honesto en las conferencias, las organizaciones seguras crean mecanismos para enterarse de los errores por el personal de primera línea, a menudo mediante «sistemas de comunicación de incidentes»; también realizan análisis detallados de «causas últimas» sobre los errores principales o «acontecimientos centinela» en un intento de definir todas las capas del «queso suizo» que deben mejorarse. La importancia de la comunicación abierta también se extiende a los pacientes. Actualmente, la Joint Commission exige revelar los errores. Los pacientes y sus familias aprecian esa sinceridad, y hay indicios razonablemente sólidos de que la revelación de errores podría reducir la posibilidad de una demanda por mala praxis.[10]

Por último, cada vez se reconoce más la importancia de una plantilla bien formada, bien dotada y con el descanso necesario para prestar una asistencia segura. Las proporciones más bajas de personal de enfermería por número de pacientes,[11] múltiples horas de trabajo para los residentes y la ausencia de certificación están relacionadas con malos resultados en los pacientes. No es posible crear sistemas más seguros si los profesionales están desbordados, mal formados o supervisados. En EE. UU., el comité de acreditación para la educación médica posgrado ha limitado las horas de trabajo a los residentes y prohibido que los residentes de primer año hagan turnos de 24 h. Hasta ahora, los indicios confirman que esos estándares mejoran la calidad de vida de los residentes, pero no la seguridad del paciente, probablemente por el aumento concomitante de arriesgados pases de pacientes.[12]

En ausencia de indicios comparativos y a la vista del alto coste de intervenciones tales como mejora de plantillas, hojas de prescripción informatizadas y formación en trabajo en equipo, incluso las instituciones comprometidas con la seguridad deben realizar con frecuencia elecciones difíciles. Por la tendencia natural a centrarse en prácticas que son medidas, divulgadas públicamente y compensadas, instituciones y médicos suelen dedicarse primero a áreas sujetas a regulaciones o iniciativas con múltiples beneficios potenciales, como la informatización. Por ejemplo, en EE. UU. un programa federal de incentivos ha promovido la informatización, aportando miles de millones de dólares a hospitales y médicos que instalen sistemas informáticos con ciertos estándares de «uso significativo».

Como resulta difícil medir y regular la mejora de la cultura, hay dudas de que no será una prioridad tan importante como debería. Además, una cultura segura depende de equilibrar el imperativo de mejorar los sistemas con la necesidad de definir y cumplir la responsabilidad. El campo de la seguridad pone cada vez más el acento en la imposición más activa de normas que se ocupen de problemas tales como conductas impropias de clínicos y ausencia de cumplimiento de las prácticas de seguridad basadas en la evidencia.

VALOR: CONEXIÓN DE LA SEGURIDAD Y LA CALIDAD CON EL COSTE

Fuera de la asistencia sanitaria, la mayoría de las decisiones sobre compras se basan en el valor percibido: (calidad + seguridad) ÷ coste. Clásicamente, las decisiones de asistencia sanitaria no se han tomado así, en parte por la capacidad limitada de pacientes y pagadores de establecer juicios racionales sobre la calidad y seguridad de un profesional o sistema determinado y en parte porque el seguro sanitario aísla a los pacientes del coste completo de la asistencia. En EE. UU., que gasta casi el 20% de su producto interior bruto en asistencia sanitaria, cada vez hay más presiones políticas sobre la ecuación completa del valor, es decir, promoción del valor, no del volumen. Por ejemplo, el programa de compras según valor de Medicare modifica los reembolsos hospitalarios según los índices de calidad, seguridad y satisfacción del paciente. La iniciativa de reingresos de la organización amenaza con recortes sustanciales en el reembolso a los hospitales con tasas de reingreso a 30 días mayores de las esperadas.[13] Otros programas federales intentan poner de acuerdo a médicos y hospitales para que acepten un pago fijo por encargarse de una población de pacientes (organizaciones de asistencia responsable) o por un episodio de enfermedad (pago por proceso). Aunque esos programas suscitan controversias y su utilidad no está demostrada, forman parte de la atención creciente a la calidad, seguridad, experiencia del paciente y costes de la asistencia.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Jack BW, Chetty VK, Anthony D, et al. A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalizations: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:178-187.

A2. Kripalani S, Roumie CL, Dalal AK, et al. Effect of a pharmacist intervention on clinically important medication errors after hospital discharge: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:1-10.

A3. Dykes PC, Carroll DL, Hurley A, et al. Fall prevention in acute care hospitals: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1912-1918.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

13

TRATAMIENTO GLOBAL DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

EDWARD H. WAGNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La Organización Mundial de la Salud define las enfermedades crónicas como «problemas de salud que requieren un tratamiento continuado a lo largo de años o décadas». Esta definición abarca un gran conjunto de problemas de salud física, mental y conductual. Independientemente de la causa de la fisiopatología, los trastornos crónicos requieren atención continuada y ajustes por parte de los pacientes y sus seres queridos, además de la asistencia profesional. La mejora de la asistencia a las enfermedades crónicas se ha visto facilitada por el reconocimiento de que las personas con problemas de salud crónicos muy diferentes tienen necesidades similares para minimizar la morbilidad y optimizar su calidad de vida (tabla 13-1). Como estas necesidades son las mismas en los distintos trastornos, el tratamiento clínico de estas enfermedades aparentemente tan diferentes requiere capacidades parecidas de práctica y funcionamiento. El diseño y la organización de la asistencia que conducen a los mejores resultados son notablemente similares para enfermedades tan distintas clínicamente como diabetes, depresión y trastornos por abuso de sustancias.

Para convivir eficazmente con sus problemas de salud y gestionar sus tratamientos, los pacientes deben tener acceso a información esencial, habilidades y apoyo. También tienen que recibir tratamientos basados en la evidencia y asistencia preventiva a lo largo del tiempo para mejorar el control de la enfermedad y reducir el riesgo de complicaciones y agravamientos. Como las enfermedades crónicas casi nunca se curan y a menudo cambian con el tiempo, una asistencia eficaz supone la vigilancia continua y ajustes por parte de pacientes y cuidadores. Cuando los pacientes

booksmedicos.org

TABLA 13-1 NECESIDADES FRECUENTES DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS

Apoyo e información que permita a los pacientes ser autogestores competentes de su salud y enfermedad
Tratamiento clínico y conductual eficaz que mantenga la enfermedad bajo control y optimice el estado de salud
Medidas preventivas eficaces para reducir el riesgo de complicaciones y otras enfermedades
Vigilancia continuada de la enfermedad del paciente para detectar y responder a los problemas precozmente
Intensificación del tratamiento y apoyo durante los períodos de alto riesgo
Coordinación de la asistencia para incrementar la eficacia y la efectividad de las derivaciones y prevenir los percances que suceden con frecuencia durante las transiciones asistenciales

crónicamente enfermos pasan por períodos de mayor gravedad y riesgo, a menudo se benefician de una intensificación del tratamiento y apoyo. La asistencia a las personas con enfermedades crónicas implica habitualmente a múltiples profesionales sanitarios y entornos asistenciales y debe coordinarse eficazmente.

OBJETIVOS DE LA ASISTENCIA CRÓNICA

Los objetivos de la asistencia crónica son satisfacer las necesidades mencionadas de los pacientes con enfermedades crónicas de forma constante y eficiente. Los trastornos crónicos, ya sean médicos o psiquiátricos, conllevan dificultades para pacientes y cuidadores muy distintas de las correspondientes a enfermedades o lesiones agudas. Las decisiones y acciones emprendidas por los pacientes para afrontar su enfermedad, habitualmente denominadas *autocuidado,* influyen sobremanera en la evolución y el pronóstico de la mayoría de las enfermedades crónicas. Los pacientes toman decisiones y emprenden acciones dirigidas a encargarse de sus síntomas, afrontar el impacto social y emocional de la enfermedad, vigilar su trastorno, tomar medicamentos, adaptar su estilo de vida y relacionarse con el sistema sanitario. La mayoría necesita instrucción y apoyo continuado para convertirse en autogestores competentes de su salud y enfermedad. La competencia y la confianza con las que los pacientes llevan a cabo el autocuidado afecta en gran medida a los resultados. Por ejemplo, los participantes en programas de formación sobre autocuidado de la diabetes o hipertensión presentan, por lo general, reducciones significativas en las concentraciones de hemoglobina A_{1c} o la presión arterial sin modificaciones importantes de la farmacoterapia.[A1] Es posible potenciar el autocuidado en pacientes de todos los grupos socioeconómicos empoderándolos, formándolos y apoyándolos. El apoyo al autocuidado moderno es un proceso cooperativo más que didáctico que busca la concordancia entre las perspectivas de profesionales y pacientes respecto a los objetivos del tratamiento y las acciones necesarias para alcanzar esos objetivos.[1]

Mientras que los objetivos primarios de la asistencia en enfermedades agudas son curación y recuperación, la curación no tiene cabida en la mayoría de las enfermedades crónicas, caracterizadas a menudo por un deterioro lentamente progresivo, incluso con una asistencia excelente. A pesar de todo, el control de las anomalías metabólicas o fisiológicas o los síntomas secundarios al proceso fisiopatológico subyacente (control de la enfermedad) es posible hoy en día para la mayor parte de los trastornos crónicos. Los fármacos y otros tratamientos intentan minimizar la morbilidad, limitar más daño de órganos, reducir el riesgo de agravamientos y complicaciones, y mantener la calidad de vida y la función. Las anomalías metabólicas o fisiológicas o los síntomas usados para evaluar el control de la enfermedad suelen servir de metas clínicas que guían el tratamiento y de indicadores de actividad con el fin de vigilar el progreso y la calidad de la asistencia en poblaciones de pacientes (p. ej., porcentaje de pacientes diabéticos con presión arterial $< 130/80$ mmHg). El control de la enfermedad en muchos casos requiere la aplicación meticulosa de protocolos de tratamiento basados en la evidencia que refuerzan o intensifican el tratamiento cuidadosamente hasta alcanzar las metas clínicas.[A2]

La vigilancia y la valoración continuadas de los enfermos crónicos son esenciales para optimizar el tratamiento y prevenir ausencias en el seguimiento. La revisión regular de las actividades de autocuidado refuerza su importancia para el paciente y para el tratamiento global del trastorno. Los empeoramientos y las complicaciones graves de enfermedades crónicas frecuentes son potencialmente prevenibles si se identifican precozmente y se tratan de forma correcta (p. ej., recidiva de depresión mayor, infección oportunista en pacientes con VIH, úlceras en pies de pacientes diabéticos). La periodicidad de las valoraciones tiene que cambiar a medida que la gravedad de la enfermedad varía a lo largo del tiempo.

Un objetivo cada vez más importante de la asistencia crónica eficaz es intensificar mucho la vigilancia y el tratamiento durante los períodos de alto riesgo, como alta hospitalaria o agravamientos. El tratamiento clínico o gestión de casos por parte de profesionales de enfermería, farmacéuticos y otros profesionales sanitarios no médicos permite una vigilancia más estrecha de los pacientes, ayuda al ajuste de medicación, supone un apoyo al autocuidado y facilita la coordinación de la asistencia. Los programas de gestión de la asistencia eficaces pueden reducir la probabilidad de reingresos en pacientes con enfermedades crónicas tras el alta hospitalaria, reducir las visitas al servicio de urgencias y los ingresos en ancianos ambulatorios con múltiples problemas y mejorar el control de la enfermedad.

Las personas con enfermedades crónicas suelen recibir servicios médicos y de apoyo por parte de múltiples profesionales en distintos entornos. Sin una buena coordinación, son demasiado frecuentes los reingresos innecesarios y visitas al servicio de urgencias, áreas desatendidas e ineficiencias en la asistencia y malestar del paciente. Sin ayuda de sus profesionales principales, los pacientes o sus seres queridos deben asumir con frecuencia la pesada tarea de coordinar la asistencia.

CONJUNCIÓN DE LAS NECESIDADES DEL PACIENTE CON LA PRESTACIÓN DE ASISTENCIA

El porcentaje de enfermos crónicos bien controlados varía enormemente entre los centros, incluso con ajustes según las diferencias de los pacientes. Cuando se auditan centros individuales, las ausencias de cumplimiento de directrices basadas en la evidencia o las pérdidas para el seguimiento aparecen casi al azar a lo largo de distintas intervenciones y pacientes de un mismo centro, indicando que están relacionados con fallos en los sistemas asistenciales más que ausencia de conocimiento. Entonces, ¿qué es lo que distingue a los centros con altas tasas de control de las principales enfermedades crónicas de aquellos con tasas de control mucho más bajas y que representan la mayoría?

Los sistemas asistenciales ambulatorios llevan siglos organizados para reaccionar ante problemas agudos, no con el fin de abordar las necesidades mantenidas de los enfermos crónicos. El acento en diagnosticar e iniciar un tratamiento del problema presente apenas deja tiempo para ocuparse de necesidades menos urgentes, como ajuste de medicación, apoyo al autocuidado y medidas preventivas. Los sistemas de reembolso que favorecen múltiples consultas muy cortas agravan el problema.

La ausencia de cumplimiento de las directrices basadas en la evidencia y un seguimiento y atención insuficientes a la autogestión del paciente son los principales responsables del mal control de las enfermedades crónicas. Las directrices de la mayoría de los trastornos crónicos contienen recomendaciones en el sentido de aumentar gradualmente o intensificar el tratamiento cuando no se alcanzan las metas clínicas. La ausencia de intensificación del tratamiento en pacientes que no han logrado los objetivos terapéuticos, llamada inercia clínica, se ha constatado en un gran porcentaje de pacientes con mal control de su diabetes, hipertensión, depresión y otras enfermedades crónicas. Los clínicos son comprensiblemente reacios a aumentar las dosis de fármacos o añadir otros, pero las dudas sobre toxicidad o incumplimiento del paciente pueden reducirse si los centros disponen de estrategias organizadas para aumentar gradualmente el tratamiento y vigilar estrechamente sus consecuencias.

Las deficiencias en la infraestructura de los centros y el entorno profesional agravan las dificultades de satisfacer las necesidades de los pacientes con enfermedades crónicas. A pesar de los sistemas de historia clínica electrónica, muchos centros siguen teniendo problemas para tratar ciertos grupos de pacientes o medir la calidad de su asistencia. Cada vez se cuenta menos con los médicos de atención primaria, que incluso desconocen cuándo están ingresados sus pacientes. Los intentos de mejorar la calidad de la asistencia crónica deben centrarse en mejorar la infraestructura y sistemas de los centros que los atareados clínicos requieren para satisfacer las necesidades de sus pacientes.

Intervenciones que mejoran la asistencia y los resultados de las enfermedades crónicas

Una gran variedad de cambios sistémicos mejora la asistencia y los resultados de las principales enfermedades crónicas. Estos cambios pertenecen a cuatro categorías generales. Las *intervenciones dirigidas al paciente* intentan potenciar el conocimiento de los pacientes, aumentar su implicación en la asistencia y modificar su conducta. Las *intervenciones dirigidas al profesional* informan a este de la calidad de su asistencia y tratan de cambiar el conocimiento y comportamiento de los profesionales mediante educación y recordatorios. Los *cambios organizativos* se centran, por lo general, en la composición y funcionamiento del equipo asistencial, organización de los encuentros con pacientes (p. ej., citas programadas) y tratamiento de los pacientes fuera de la consulta (p. ej., seguimiento, gestión de la asistencia y coordinación de la asistencia). Entre las *intervenciones de tecnología de la información* están el uso de registros, recordatorios informáticos y otros programas de soporte a la decisión para el tratamiento de poblaciones y pacientes. Hay indicios crecientes de que el uso de bases de datos de pacientes (registros) para medir el rendimiento, identificar a las personas que precisan asistencia y planificar la asistencia de pacientes individuales podría ser la función de la tecnología de la información que más contribuya a mejorar la asistencia de los enfermos crónicos.

Las intervenciones dirigidas al profesional, especialmente los programas educativos, demuestran habitualmente efectos discretos. Por el contrario, las intervenciones que promueven el autocuidado de los pacientes y cambian la composición o el funcionamiento del equipo clínico tienen los efectos más positivos.[A3,A4] En distintos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 13-1. Modelo de asistencia crónica. (Modificado de Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? Eff Clin Pract. 1998;1:2-4. Chronic Care Model © American College of Physicians, Annals of Internal Medicine.)

trastornos, asignar responsabilidades asistenciales a los miembros no médicos de los equipos clínicos lleva en todos los casos a mejoras significativas en los procesos asistenciales basados en la evidencia, el control de la enfermedad y otros resultados. Los pacientes mejor informados obtienen mejores resultados cuando reciben asistencia de profesionales más informados respaldados por un equipo clínico bien organizado y la tecnología de la información adecuada.

Modelo de asistencia crónica

Desarrollado a finales de la década de los noventa, el modelo de asistencia crónica incorpora los elementos básicos para mejorar la asistencia de las personas con enfermedades crónicas (fig. 13-1). Este modelo identifica seis características de un sistema sanitario que facilitan la asistencia de alta calidad a enfermos crónicos: apoyo al autocuidado, diseño del sistema de prestaciones, soporte a la decisión, sistemas de información clínica, organización sanitaria y recursos comunitarios. Los cambios basados en la evidencia en estas seis áreas fomentan interacciones muy productivas entre pacientes informados que adoptan una postura activa en su asistencia y los equipos clínicos organizados para satisfacer sus necesidades.

El modelo de asistencia crónica presupone que los enfermos crónicos cuentan con un clínico de atención primaria, ya sea médico de cabecera o especialista, que asume la responsabilidad de gestionar su asistencia y coordinar las actividades de otros clínicos e instituciones que aportan recomendaciones y servicios. Plantea que una asistencia médica productiva es capaz de influir en ciertos resultados importantes de pacientes, como prevención de morbilidad, mortalidad y visitas al servicio de urgencias o ingresos evitables. Cada vez más indicios indican que la puesta en práctica de los elementos del modelo de asistencia crónica se asocia con mejoras en la asistencia y los resultados de las enfermedades crónicas.[A5-A7] Las interacciones productivas son más probables cuando los pacientes participan activamente en su asistencia. Con este fin, los pacientes se beneficiarán de contar con la información relevante y las habilidades necesarias para tratar su enfermedad, así como apoyo y aliento continuados dirigidos a vencer la negación y pasividad.

El otro miembro de la pareja en las interacciones productivas es el clínico de atención primaria y el equipo. Antes de las consultas con enfermos crónicos, el equipo clínico debe revisar la información accesible para determinar qué servicios son necesarios, contar con encargos claros o pedidos para la prestación de esos servicios e incluir personal formado que los lleve a cabo. Aunque los seis elementos del modelo de asistencia crónica contribuyen a un sistema de prestaciones que puede encargarse eficazmente de las enfermedades crónicas, los cambios en dos categorías –diseño del sistema de prestaciones y apoyo al autocuidado– son esenciales para mejorar el control de la enfermedad y reducir la morbimortalidad.

Apoyo al autocuidado

La educación didáctica del paciente exclusivamente ha demostrado que apenas afecta a la conducta de este ni al control de la enfermedad. Para cambiar el estilo de vida, tomar la medicación como está prescrita, afrontar los síntomas y el estrés y ocuparse de los demás problemas inherentes a convivir con enfermedades crónicas, los pacientes tienen que participar activamente en su tratamiento, conocer y estar de acuerdo con la valoración del clínico de los problemas y las recomendaciones, y aprender las habilidades necesarias para llevar a cabo las recomendaciones. Los pacientes más activos tienen más probabilidades de realizar conductas de autocuidado relevantes y usar la asistencia sanitaria más eficazmente,[2] de modo que hay que empoderar a los pacientes para que adopten una actitud activa en su asistencia sanitaria.

Las intervenciones individuales y grupales pueden ayudar a los pacientes a conocer su enfermedad y tratamiento, y darles las habilidades y la confianza necesarias para ser autogestores competentes. Por lo general, estos programas comparten características comunes que incluyen la enseñanza de habilidades esenciales (p. ej., autovigilancia, uso de medicamentos), desarrollo cooperativo de objetivos realistas y planes de acción para cumplir dichos objetivos. Aunque los cursos de autocuidado facilitados por iguales o líderes profesionales mejoran el control de la enfermedad en la diabetes, hipertensión y otras enfermedades crónicas, sus efectos disminuyen una vez finalizado el programa, de modo que es esencial el seguimiento continuo y refuerzo. Los que mejor realizan el apoyo al autocuidado a largo plazo son los equipos de atención primaria en el contexto de la asistencia continuada a las enfermedades crónicas. Aunque las recomendaciones y el aliento de un médico son importantes, la mayoría de los clínicos de atención primaria no disponen del tiempo ni la formación para ayudar a los pacientes a fijar objetivos conductuales, desarrollar planes de acción y después seguirlos por teléfono o correo electrónico. Personal clínico como profesionales de enfermería o auxiliares médicos con buenas habilidades de comunicación y formación adicional en métodos de asesoramiento pueden realizar estas funciones y deberían hacerlo.

Diseño del sistema de prestaciones

Equipo asistencial

El objetivo del diseño del sistema de prestaciones es adaptar la organización de la prestación de asistencia a las necesidades de los enfermos crónicos. Sin la ayuda de un equipo, no es probable que los médicos, en el transcurso de una consulta de 15-20 min, se ocupen eficazmente de los problemas intercurrentes, revisen y ajusten el tratamiento, realicen las valoraciones recomendadas y las medidas preventivas, comenten los objetivos de autocuidado y planes, y planifiquen el seguimiento. El diseño de equipos asistenciales eficaces comienza con la consideración de las distintas tareas necesarias para satisfacer las necesidades de los enfermos crónicos y asegurar el cumplimiento de las directrices. Las tareas clave son asignadas a los miembros más apropiados del equipo. La implicación rutinaria del equipo en las consultas del paciente se ve facilitada por protocolos o pedidos que guían la acción independiente del personal no clínico. Los encuentros breves, a menudo denominados charlas, antes de las sesiones clínicas permiten que los equipos revisen datos esenciales (a menudo de registros) de los pacientes programados, con el fin de identificar los servicios necesarios y planificar su prestación. El objetivo es maximizar la productividad de todas las interacciones con pacientes.

El cambio específico en la práctica que se asocia con las mayores mejorías en los resultados de enfermedades crónicas es la mayor implicación de los miembros no clínicos de los equipos para satisfacer las necesidades de asistencia clínica del paciente.[A3,A4] Por ejemplo, un estudio reciente mostró que añadir «guías asistenciales» con una formación breve a los equipos de atención primaria aumentaba significativamente la probabilidad de que los pacientes lograran los objetivos específicos de enfermedad, como exploraciones retinianas en diabéticos y un control eficaz de la presión arterial.[A8]

Interacciones planificadas

Buena parte de la asistencia crónica consiste en medidas preventivas predecibles o actividades de tratamiento de la enfermedad, que a menudo se posponen cuando los pacientes con enfermedades crónicas acuden por un problema agudo. La disponibilidad de datos clave del paciente ofrece a los equipos asistenciales la oportunidad de actualizar la asistencia a la enfermedad crónica incluso durante las consultas por problemas más urgentes. Armado con la información de un sistema de recordatorios en la historia clínica electrónica, personal no médico puede administrar vacunas de la gripe, explorar el pie diabético y otras acciones basadas en la evidencia. Los centros también pueden poner en marcha consultas programadas para pacientes que no siguen las directrices, no han logrado los objetivos terapéuticos o han abandonado el seguimiento. Otro formato para la prestación de asistencia planificada es la consulta grupal, en la que los pacientes reciben asistencia médica primaria en grupo. En las sesiones grupales se realizan, por lo general, las mismas actividades de verificación que tienen lugar en las consultas individuales, seguidas por comunicaciones individuales breves entre el profesional de atención primaria y cada paciente, oportunidades para consultas en privado y una sesión educativa con múltiples oportunidades para interaccionar con otros pacientes. Cerca del 30-50% de los pacientes a los que se ofrecen consultas en grupo acuden a estas, y muchos prefieren recibir buena parte de su asistencia de esta forma.

Seguimiento y gestión de casos

El seguimiento adaptado a las necesidades del paciente y la gravedad clínica de la enfermedad es un componente crítico de la asistencia crónica eficaz. Clásicamente, el seguimiento consistía en consultas periódicas individuales con el médico cuya frecuencia estaba limitada por el coste y la conveniencia. Múltiples indicios indican que el seguimiento telefónico, por correo electrónico o telemedicina puede ser rentable y

booksmedicos.org

mucho más flexible que confiar exclusivamente en consultas repetidas cara a cara. Los miembros no médicos del equipo, guiados por protocolos con criterios de derivación claros, pueden ocuparse eficazmente de buena parte del seguimiento electrónico. La autovigilancia de los propios pacientes es un componente importante de los planes de seguimiento para muchas enfermedades crónicas y resulta especialmente útil si los pacientes usan los resultados para ajustar su tratamiento,[A9] así como informar a su equipo asistencial. La recogida de datos de la autovigilancia con el único propósito de llevarlos a la consulta del médico parece ser mucho menos eficaz.

Las personas con enfermedades crónicas en riesgo alto de ingreso, institucionalización, complicaciones importantes o muerte a menudo pasan por períodos en los que serían útiles la vigilancia y el tratamiento más intensos. Los pacientes menos graves también necesitan un seguimiento más estrecho durante los agravamientos o enfermedades intercurrentes, tras el alta hospitalaria, o cuando se están realizando cambios o inicios progresivos de medicaciones. Los pacientes gravemente enfermos suelen tener múltiples enfermedades crónicas, que a menudo se complican aún más con depresión y otros problemas psicosociales. En respuesta a estas necesidades han proliferado los programas asistenciales de enfermería que se comunican regularmente con los pacientes por medios electrónicos o en persona. Estos programas evalúan la situación del paciente, revisan y apoyan los objetivos de autocuidado y planes de acción, ayudan a coordinar la asistencia entre profesionales y centros asistenciales, y pueden colaborar a manejar la medicación. La gestión de casos será eficaz más probablemente si el gestor colabora estrechamente con el clínico de atención primaria, tiene objetivos terapéuticos específicos (p. ej., mejorar el control de la enfermedad o la función), influye directa o indirectamente en el régimen de fármacos y revisa sus casos regularmente con clínicos expertos.[3,4]

Soporte a la decisión

Las iniciativas destinadas a la educación de profesionales sanitarios tienen un impacto limitado sobre el rendimiento clínico. Insertar información y alertas directamente en el flujo de la toma decisiones es más útil, aunque el «exceso de alarmas» se ha convertido en un problema importante. Incluso las directrices basadas en la evidencia más minuciosas carecerán de efectos sobre la práctica si no se integran en el tratamiento clínico mediante plantillas informatizadas, alertas, protocolos, pedidos y otros intentos de estandarizar la práctica.

Muchos pacientes con enfermedades crónicas atendidos por médicos generales se benefician de las recomendaciones y asistencia de especialistas. La asistencia realmente compartida con comunicación interactiva entre atención primaria y especializada mejora los resultados.[A10] Los canales de comunicación interactiva entre médicos generales y especialistas (cap. 430) pueden mejorar creando sistemas por los que los consultores responden a preguntas mediante mensajería segura dentro de un sistema de historia clínica electrónica o a través de un programa de derivación por página web.

Sistemas de información clínica

Los registros bien mantenidos independientes o bien incorporados a una historia clínica electrónica permiten a los profesionales identificar pacientes que necesitan servicios adicionales, producir resúmenes rápidos de datos clínicos y servicios clave para futuros encuentros con el paciente y medir las actuaciones clínicas. Los registros permiten a los centros vigilar y tratar su población de enfermos crónicos. Por ejemplo, es posible detectar eficazmente y contactar con las personas que debían haber recibido intervenciones preventivas importantes o no acuden a las citas.

La comunicación electrónica entre pacientes y profesionales cada vez es más importante en el tratamiento de las enfermedades crónicas. Telesalud, portales web y aplicaciones para dispositivos móviles permiten a los profesionales obtener y responder a datos clínicos de los pacientes y dan a los pacientes mecanismos eficientes para abordar sus dudas y preguntas.

Recursos comunitarios

Los programas y las organizaciones en las comunidades locales de los pacientes pueden satisfacer muchas de sus necesidades con la máxima eficacia. Esas necesidades incluyen transporte, servicios de limpieza del hogar, abandono del tabaco (cap. 32), ejercicio (cap. 16), control del peso (cap. 220), apoyo de otros, apoyo y respiro al cuidador, formación en autocuidado, y asesoramiento y ayuda económica. Para los servicios más necesarios, los centros deberían ser capaces como mínimo de aportar información específica con el fin de asesorar a los pacientes sobre sus mejores opciones.

TRANSFORMACIÓN DE LA PRÁCTICA

Los indicadores de control de la enfermedad y otros indicadores de calidad de la asistencia crónica solo empiezan a mejorar cuando los centros han puesto en marcha cambios de todo el sistema en la mayoría de los elementos del modelo de asistencia crónica, de tal modo que la asistencia normal de todos sus pacientes enfermos crónicos se haya visto afectada.[5] Las rutinas de práctica y la cultura deben cambiar en modos que resultan inicialmente extraños e incómodos a muchos profesionales. La asistencia en equipo implica más reuniones, nuevas funciones y formación adicional para la plantilla. Con el fin de contar con registros útiles y prestar una asistencia proactiva, los centros en activo tienen que definir su población de pacientes y aprender a manipular programas informáticos y datos para obtener la información que necesitan. Parte de los cambios precisarán más inversiones económicas. Por estos motivos y otros, mejorar la asistencia crónica exige médicos muy motivados y centros dedicados activamente a la mejora continua de la calidad. Los centros deben desarrollar estrategias que se adapten a su población de pacientes, recursos y estilo de práctica, y tienen que refinarlas y ajustarlas utilizando métodos de mejora en ciclos rápidos.

Organización sanitaria

Muchos centros que asisten a enfermos crónicos pertenecen a organizaciones sanitarias más grandes que pueden alentar y promover la mejora de la asistencia crónica o bien socavarla y obstaculizarla. Las organizaciones útiles promueven una mejora continua de la calidad, incorporan un sistema de medición del rendimiento fiable y proporcionan incentivos económicos o no económicos a la calidad alta.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med*. 2005;143:427-438.

A2. McManus RJ, Mant J, Haque MS, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:799-808.

A3. Shaw RJ, McDuffie JR, Hendrix CC, et al. Effects of nurse-managed protocols in the outpatient management of adults with chronic conditions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:113-121.

A4. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2252-2261.

A5. Coleman K, Austin BT, Brach C, et al. Evidence on the Chronic Care Model in the new millennium. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28:75-85.

A6. Stellefson M, Dipnarine K, Stopka C. The chronic care model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review. *Prev Chronic Dis*. 2013;10:E26.

A7. Miller CJ, Grogan-Kaylor A, Perron BE, et al. Collaborative chronic care models for mental health conditions: cumulative meta-analysis and metaregression to guide future research and implementation. *Med Care*. 2013;51:922-930.

A8. Adair R, Wholey DR, Christianson J, et al. Improving chronic disease care by adding laypersons to the primary care team: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:176-184.

A9. Green BB, Cook AJ, Ralston JD, et al. Effectiveness of home blood pressure monitoring, Web communication, and pharmacist care on hypertension control: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:2857-2867.

A10. Foy R, Hempel S, Rubenstein L, et al. Meta-analysis: effect of interactive communication between collaborating primary care physicians and specialists. *Ann Intern Med*. 2010;152:247-258.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

14

ASESORAMIENTO PARA EL CAMBIO CONDUCTUAL

F. DANIEL DUFFY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La mayoría de las asistencias médicas exigen que los pacientes cambien alguna conducta. Por ejemplo, los pacientes deben respetar las citas, detener conductas adictivas, ingerir alimentos diferentes, tomar medicamentos a diario, vigilar las concentraciones de glucosa o incrementar su actividad física. La probabilidad de efectuar algún cambio depende de las habilidades y del lenguaje del asesor, teniendo en cuenta que los médicos suelen ver a los pacientes durante visitas cortas y relativamente infrecuentes para la prevención y la asistencia crónica.

El asesoramiento para el cambio conductual es una conversación terapéutica que embarca a los pacientes en una asociación destinada a ejecutar un plan para el cambio.[1] El asesoramiento para el cambio conductual impartido por asesores preparados consigue mantener las dietas saludables, aumentar la actividad física, reducir el consumo de alcohol y tabaco, disminuir las enfermedades dentales, reducir el peso corporal y vigilar los autocuidados. Los médicos preparados que proporcionan un asesoramiento de breve duración en la consulta usando métodos motivacionales centrados en el paciente pueden ayudarlos a perder peso [A1] y mejorar el autocuidado de la diabetes.[A2] Se han obtenido éxitos modestos con el asesoramiento impartido en la consulta para cumplir los tratamientos farmacológicos,[A3] pero no en el consumo acentuado de alcohol [A4] ni el problema del consumo de drogas.[A5]

ENTREVISTA MOTIVACIONAL

La entrevista motivacional es un tratamiento basado en pruebas que se ha adaptado al marco clínico para asesorar a los pacientes sobre el cambio conductual.[2] Usando este método, los médicos evitan dar consejos y en su lugar plantean preguntas abiertas y después utilizan la «escucha reflexiva» para revelar alguna ambivalencia interna que pueda dificultar el cambio. Las conductas verbales de los médicos preparados son la escucha atenta y la respuesta a los deseos, miedos y ambivalencias sobre el cambio verbalizados por los pacientes; el uso de frases para afirmar la autonomía y capacidad de los pacientes; el resumen de los argumentos de los pacientes en favor y en contra del cambio, y la ayuda a los pacientes para intensificar su motivación para realizar cambios. Con persistencia, estas conversaciones pueden convertir la ambivalencia de los pacientes en la convicción y confianza de que pueden llevar a cabo el cambio y lo harán. El éxito global de la entrevista motivacional es alrededor de un 50% mayor que el de métodos de asesoramiento comparativos.[3]

El asesoramiento para el cambio en la asistencia médica se basa en el modelo transteórico del cambio (fig. 14-1), que propone que las personas cambian moviéndose a través de un ciclo de cinco estadios cognitivo-empírico (tabla 14-1): *precontemplación, contemplación, determinación, acción* y *mantenimiento,*[4] a menudo con un sexto estadio *(recaída)*. Muchas personas lo intentan varias veces antes de adoptar un nuevo hábito. Al identificar el estadio del paciente a lo largo de este espectro de cambio, el médico puede seleccionar el método de asesoramiento más eficaz.

AJUSTE DEL ASESORAMIENTO PARA EL CAMBIO EN LA PRÁCTICA MÉDICA

El objetivo del asesoramiento para el cambio es ayudar a los pacientes a hacer lo necesario para conseguir sus objetivos en torno a la salud. Los médicos ayudan a las personas a realizar sus cambios, pero no pueden hacerlos por ellos. Los pacientes realizan el trabajo guiados por los médicos que refuerzan su motivación para lograr tal cambio.

Para aprender qué conductas necesitan modificar los pacientes para cambiar, el médico empieza tomando la anamnesis de los problemas activos, realizando una exploración física apropiada (cap. 7) y ordenando las pruebas diagnósticas indicadas (cap. 10). Para optimizar la entrevista motivacional, la anamnesis debe apoyarse sobre todo en preguntas abiertas para que los pacientes cuenten sus propias historias. Las reflexiones periódicas, expresiones de empatía y resúmenes de lo que los pacientes dicen por parte del médico ayudan a los pacientes a creer que pueden y deben realizar el cambio.

MÉTODO DE PREGUNTA-CUENTA-PREGUNTA

El proceso del asesoramiento para el cambio ayuda a los pacientes a centrarse en su papel en el logro de sus propios objetivos en torno a la salud. Al contrario que la práctica paternalista de efectuar un diagnóstico, ordenar un tratamiento y dar un consejo experto, este método promueve la motivación, autonomía y responsabilidad del paciente para realizar los cambios.

Los ciclos reiterativos de *pregunta-cuenta-pregunta* recuerdan a los médicos que primero *pregunten* a los pacientes para implicarlos; segundo que les *den* información, respondan a las preguntas y corrijan informaciones erróneas; y tercero que *pregunten* a los pacientes para verbalizar su comprensión e intenciones.

Con el fin de utilizar la estrategia pregunta-cuenta-pregunta para iniciar una conversación sobre el diagnóstico y el tratamiento, los médicos piden primero permiso para resumir sus hallazgos. Segundo, si los pacientes están de acuerdo, los médicos refieren sus impresiones diagnósticas y evaluaciones médicas usando un lenguaje claro y simple. Tercero, los médicos plantean una pregunta de seguimiento que implique al paciente, con el fin de aclarar lo que ha entendido, del tipo «¿Qué sabe sobre esta situación?». La tercera pregunta puede tomar la forma de una afirmación reflexiva que invite a los pacientes a profundizar, reafirmar su ánimo, expresar empatía o manifestar expresiones no verbales de emoción. Las personas saben habitualmente más de lo que se espera, lo que reduce el tiempo necesario para educarlas.

Para centrar la atención de los pacientes en su papel en la realización de los cambios, los médicos podrían preguntar «¿Qué ideas tiene sobre lo que usted y yo podríamos hacer para mejorar su salud?». Generar una lista de opciones posibles puede conllevar varias iteraciones pregunta-cuenta-pregunta. Cuando se ha generado una lista satisfactoria, el médico debe resumir los objetivos del paciente respecto a su salud y la lista compartida de opciones para conseguirlos.

Los médicos inician entonces un plan para el cambio con una pregunta como «¿Qué quiere hacer?». Las respuestas de los pacientes indican su disposición a realizar una acción para cambiar su conducta. Los médicos deben prevenirse contra la «trampa del experto», por la que los pacientes evaden su propia ambivalencia para el cambio y desplazan su responsabilidad para el cambio hacia el médico diciendo «Usted es el experto y haré todo lo que me diga».

Para evitar la trampa, los médicos pueden estimar los estadios de motivación de los pacientes usando una *regla de convicción-confianza* (fig. 14-2). Los médicos muestran a los pacientes una regla con marcas desde el 1 al 10 y preguntan «¿Qué convencimiento tiene usted respecto a la importancia de hacer lo que necesita del 1 (no convencido en absoluto) al 10 (totalmente convencido)?». Después pregunte «Usando la misma escala, ¿qué grado de confianza tiene en que lo hará?».

Los pacientes con puntuaciones bajas (0-2) están probablemente en el estadio precontemplativo. Las puntuaciones medias (3-7) indican un estadio de contemplación. Una puntuación de convicción alta (8-10) implica la determinación para cambiar, y las puntuaciones de confianza moderadas a altas (5-9) implican el estadio de preparación. Las puntuaciones altas de convicción y confianza indican estadios de acción o mantenimiento. En el estadio de recaída, los pacientes pueden tener una puntuación de confianza baja y, si están muy desanimados, también una puntuación de convicción baja. Las puntuaciones menores de 7 en cualquier pregunta pueden indicar una motivación insuficiente para tener éxito.

La escala de convicción-confianza puede aclarar las convicciones de los pacientes sobre la importancia de cambiar preguntando «¿Por qué asigna 4 puntos a la convicción (o confianza) en lugar de menos?». O podría preguntar «¿Qué haría para elevar su puntuación de convicción (o confianza) a un 9?». Las respuestas verbalizadas a esta pregunta ayudan a los pacientes a aclarar sus valores y creencias y a ver sus fortalezas y recursos para realizar los cambios necesarios.

ASESORAMIENTO PARA EL CAMBIO ESPECÍFICO DE CADA ESTADIO

Un plan de cambio centrado en el paciente es mucho más exhaustivo que un plan de tratamiento médico, que forma solo una parte del plan de salud de la persona. Por ejemplo, rellenar una receta es un paso en un plan de tratamiento, pero recordar que se tome el medicamento varias veces al día, modificar los hábitos de alimentación, vigilar los efectos del medicamento y eliminar una conducta autodestructiva son tareas activas en un plan de cambio. El error más frecuente de la asistencia médica es tratar de cambiar el estilo de vida como si fuera una receta sencilla y sentirse defraudado cuando el paciente no cumple las recomendaciones. No obstante, a menudo los médicos deben centrarse primero en el plan de cambio asegurándose de que los pacientes toman sus medicamentos antes de abordar cambios en el estilo de vida más complejos y que exigen mucho tiempo.

El *estadio precontemplativo* del asesoramiento anima a los pacientes a buscar información en material de lectura y páginas de Internet y a hablar con la familia, los amigos u otros que hayan tenido éxito con cambios similares. Este proceso subraya el conflicto entre los riesgos del *statu quo* y los beneficios de nuevas conductas relacionadas con el estilo de vida. En la precontemplación no se influye con tácticas que den miedo, argumentos profesionales ni debate.

El *estadio de contemplación* del asesoramiento, que es más difícil, requiere tiempo y preparación. Los médicos o asesores preparados ayudan a los pacientes a explorar y resolver la ambivalencia natural que los aleja de la práctica necesaria para cambiar. Una *tabla de equilibrio de decisiones* (tabla 14-2) puede contrastar las razones del paciente para mantener las conductas actuales con las razones para cambiar a otras más saludables. Los médicos o asesores escuchan lo que los pacientes dicen y reflejan

booksmedicos.org

TABLA 14-1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTADIOS DEL CAMBIO

ESTADIO DEL CAMBIO	RESPUESTA DEL PACIENTE	TAREAS PARA EL PACIENTE	TAREAS PARA EL MÉDICO QUE REALIZA EL ASESORAMIENTO	RECURSOS PARA EL ASESORAMIENTO
Precontemplación	Sorpresa respecto al problema No piensa en cambiar Desmoralizado si recae	Aprender sobre el trastorno y el cambio necesario Adquirir conciencia	Escucha reflexiva Aconsejar Informar	Medios de información Registros o diario con autoevaluación
Contemplación	Ambivalencia Cambio de tarea: preocupado por los riesgos para la salud Mantiene la conversación: prefiere el *statu quo*	Reevaluación de uno mismo Aumentar la convicción sobre la importancia del cambio Aumentar la confianza en la capacidad para cambiar	Empatizar con la ambivalencia del paciente Preguntas abiertas Afirmar lo positivo Escucha reflexiva Resumir lo que el paciente dice sobre sí mismo respecto al cambio	Regla de convicción-confianza Equilibrio de la decisión Cuadernos de notas para la retroalimentación Modelos que seguir Remisión a grupos de formación
Determinación	Debo cambiar Puedo hacerlo	Aumentar la importancia Aumentar la confianza Elaborar un plan de acción Elegir una fecha de inicio Decírselo a otros	Apoyo de la eficacia propia Facilitar el plan de acción Anticipar los problemas Alentar el apoyo social	Menú de opciones Remisión para el asesoramiento formal Lista de modelos que seguir
Acción	¿Qué haré? ¿Qué o quién podría ayudar? ¿Qué problemas podría tener?	Realizar acciones para cambiar Gestionar el abandono por adicción	Gestionar los indicios de la vieja conducta Estar alerta frente al efecto positivo de la nueva conducta Recompensar el cambio Gestionar el abandono	Plan escrito Menú de indicios Menú de consecuencias Menú de recompensas Remitir para el asesoramiento
Mantenimiento	Contento con el cambio Habla espontáneamente del éxito y de las dificultades	Gestionar los indicios para volver a la vieja conducta Gestionar los malos efectos de la nueva conducta Buscar y usar apoyo social para el cambio Convertirse en un modelo que seguir para otros	Exponer signos y momentos de peligro de recaída Exponer el «pensamiento de recaída» Afirmar nuevos hábitos de estilo de vida	Modelo para otros Fuentes de apoyo social Remisión para el asesoramiento de mantenimiento
Recaída	Cuenta que pensar en su vieja conducta ya no le preocupa Pérdida de control Desmoralización	Aprender de recaídas anteriores Reconocer el «pensamiento de recaída» Mantenerse abierto, no oculto Pedir ayuda	Considerar la recaída como una lección valiosa Provocar la autoeficiencia Pasar rápidamente a la acción	Remitir para un asesoramiento formal en recaídas Alentar la búsqueda de modelos que imitar que realicen el cambio Seguimiento frecuente

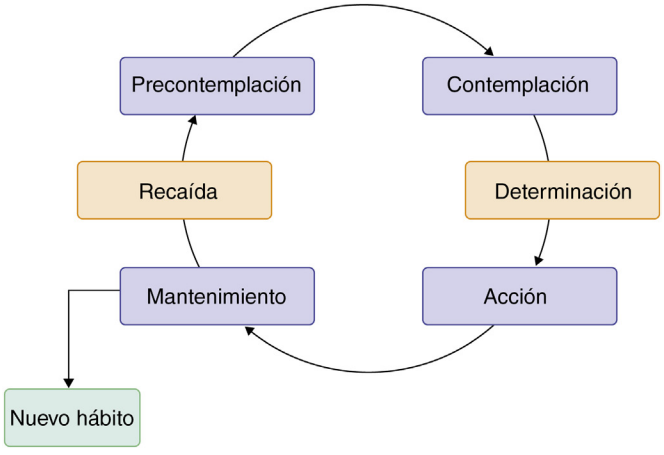

FIGURA 14-1. Ciclo de los estadios del cambio.

Regla de convicción-confianza

En una escala del 1 al 10, ¿qué grado de *convencimiento* tiene usted de la importancia para usted de cambiar… *(nombre de la conducta)*?

Confianza total 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totalmente convencido

En una escala del 1 al 10, ¿qué grado de *convencimiento* tiene usted en su capacidad para cambiar… *(nombre de la conducta)*?

Ninguna confianza 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Confianza total

FIGURA 14-2. Ayuda para el asesoramiento motivacional.

TABLA 14-2 EQUILIBRIO DE DECISIONES

CONDUCTA	RAZONES PARA NO CAMBIAR	RAZONES PARA CAMBIAR
Conducta perjudicial	¿Qué le gusta de esta conducta?	¿Cuáles son sus preocupaciones respecto a esta?
Conducta saludable	¿Qué le preocupa de esta conducta?	¿Qué le gusta de esta?

verbalmente la ambivalencia del paciente para ayudarle a que se convenza a sí mismo de cambiar. Este abordaje ayuda a los pacientes a «pensar en voz alta» sobre su deseo conflictivo para cambiar y su deseo simultáneo para mantener el *statu quo*.

Cuando el impulso se interrumpe o los pacientes rechazan realizar su parte, los médicos culpan a menudo a los pacientes por resistirse al cambio o los etiquetan como no cumplidores. Es más probable que la dificultad esté en una resolución insuficiente de la ambivalencia natural respecto al cambio y en la aparición de un conflicto en la relación entre el médico y el paciente. Los médicos y los pacientes empiezan a hablar con objetivos cruzados, se ponen a la defensiva, se culpan, se interrumpen y desconectan. Los médicos podrían resolver su relación conflictiva pidiendo perdón, afirmando las fortalezas de los pacientes o cambiando el foco del asesoramiento a la empatía con la ambivalencia del paciente y alentando la confianza en que el paciente cambiará.

El *estadio de determinación y acción* del asesoramiento refuerza la confianza del paciente. El asesoramiento podría empezar con la pregunta «¿Qué va a hacer y cuándo empezará?». Elegir una fecha de comienzo y comprometerse con otras personas genera responsabilidad y apoyo social. Como es difícil cambiar solo, preguntar a los pacientes «¿Cómo o qué podría ayudarlo?» los anima a solicitar apoyo de sus parejas o de otras personas que estén realizando cambios similares. Los pacientes pueden usar recordatorios o recompensas para reforzar la nueva conducta y evitar situaciones que despiertan antojos relacionados con la antigua conducta. Para planificar la prevención de las recaídas y la recuperación y gestionar los problemas y los efectos adversos, los médicos podrían preguntar «¿Qué problemas podrían surgir y cómo los resolvería?». Como en el asesoramiento destinado a hacer cualquier cambio, los planes de acción son más eficaces cuando los pacientes identifican por sí mismos las personas, los recursos y las estrategias para hacerles frente. Cuando el cambio implica el abandono de una conducta adictiva, el plan también debe incluir tratamientos para enfrentarse al abandono y a los antojos (caps. 32 a 34).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El *estadio de mantenimiento* del asesoramiento se ignora con frecuencia sobre la premisa de que, una vez que los pacientes ponen en marcha la acción para cambiar, el trabajo está hecho. Pasar de la acción al mantenimiento requiere interiorizar la nueva conducta y convertirla en rutina, lo que exige poca reflexión o esfuerzo. El asesoramiento refuerza la nueva conducta cuando el «cambio se vuelve aburrido», el estrés de la vida y las prioridades en competición debilitan el compromiso o cuando las viejas conductas adquieren atractivo y se olvidan sus consecuencias. El mantenimiento del asesoramiento mantiene viva la vigilancia con preguntas como «¿Qué está funcionando?» o «La mayoría de las personas tienen dificultades, ¿cómo le ha ido este cambio a usted?». Los médicos pueden hablar sobre la recaída con preguntas como «Muchas personas empiezan a pensar que después de un tiempo es seguro… [volver al viejo hábito] solo una vez; si usted tiene estos pensamientos, ¿cómo los sobrelleva?». Para implicar a los pacientes en la solución creativa del problema, los médicos podrían plantear «¿Qué o quién lo ha ayudado a mantener su nuevo comportamiento?». Planificar la recaída después de un lapso de tiempo puede iniciarse preguntando «Si recae, ¿qué hará o a quién llamará?». La sugerencia de llamar de inmediato les dice a los pacientes que la recaída es frecuente y puede remediarse; no debe considerarse un signo de fracaso. Al recuperar la recaída como una oportunidad para aprender, los médicos también ayudan a los pacientes a reflejar cómo fortalecer su plan de acción.

EQUIPO DE TRABAJO ASESOR Y REMISIÓN

El asesoramiento para el cambio conductual ayuda a los pacientes a pasar de la precontemplación a mantener nuevos hábitos. Este asesoramiento no es una sola intervención sino también un proceso continuo con un seguimiento largo a intervalos frecuentes. Las visitas de asesoramiento más largas son apropiadas en los primeros meses para los estadios de precontemplación y contemplación. Las visitas presenciales o telefónicas cada 1 o 2 semanas son útiles durante los estadios de determinación y acción. Para el estadio de mantenimiento, el seguimiento mensual del asesoramiento en la consulta combinado con casi un contacto diario con personas de apoyo o modelos que seguir funciona bien. Cuando es necesaria una ayuda intensiva, los médicos pueden remitir al paciente a clases educativas, profesionales en el asesoramiento de la conducta o a grupos de ayuda para potenciar el tratamiento médico. Las consultas domiciliarias de asistencia primaria también pueden proporcionar asesoramiento para una prevención proactiva y el cuidado de enfermedades crónicas usando equipos multidisciplinares de educadores de enfermería, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos y farmacéuticos. Cambiar conductas adictivas suele exigir la remisión a un especialista en el cambio conductual.

Bibliografía de grado A

A1. Armstrong MJ, Mottershead TA, Ronksley PE, et al. Motivational interviewing to improve weight loss in overweight and/or obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2011;12:709-723.

A2. Chen SM, Creedy D, Lin HS, et al. Effects of motivational interviewing intervention on self-management, psychological and glycemic outcomes in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2012;49:637-644.

A3. Easthall C, Song F, Bhattacharya D. A meta-analysis of cognitive-based behaviour change techniques as interventions to improve medication adherence. *BMJ Open*. 2013;3:e002749.

A4. Foxcroft DR, Coombes L, Wood S, et al. Motivational interviewing for alcohol misuse in young adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD007025.

A5. Roy-Byrne P, Bumgardner K, Krupski A, et al. Brief intervention for problem drug use in safety-net primary care settings: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:492-501.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

15

RECONOCIMIENTO MÉDICO PERIÓDICO

DAVID ATKINS Y MARY BARTON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las prevenciones primaria y secundaria constituyen una parte esencial de la asistencia primaria y de la asistencia médica centrada en el paciente (cap. 13). Los servicios adecuados y su frecuencia varían con la edad, el sexo y los factores de riesgo individuales de cada paciente. Un reconocimiento médico periódico centrado en la prevención aumenta la realización de pruebas de cribado apropiadas y del asesoramiento sobre el estilo de vida. Las recomendaciones preventivas más exhaustivas son las de la U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF), un grupo activo de expertos apoyado por la Federal Agency for Healthcare Research and Quality (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org).

Las recomendaciones de la USPSTF las utilizan grupos de asistencia primaria subespecializados, muchos planes de salud y organizaciones dedicadas a la calidad, y sus recomendaciones A y B guían los servicios preventivos cubiertos por la Affordable Care Act. La USPSTF basa sus recomendaciones en dos factores: una estimación de los *beneficios netos* (beneficio menos perjuicio) de un servicio y una evaluación de la *certeza* de tal estimación, basada en el rigor de los estudios que lo apoyan. Las recomendaciones del grado A exigen una elevada certeza de un beneficio neto sustancial, más a menudo de estudios controlados prospectivos grandes que miden la morbilidad o la mortalidad. Las recomendaciones del grado B tienen una elevada certeza de un beneficio neto moderado o tienen una certeza moderada de un beneficio sustancial. Las recomendaciones de la USPSTF son, por ello, más conservadoras que las de algunas organizaciones de subespecialidades que pueden dar más peso a las pruebas indirectas, como una detección más temprana de la enfermedad, y menos peso a los posibles perjuicios de las intervenciones. Los médicos pueden extraer varias conclusiones generales de un abordaje científico de la prevención: debemos ser selectivos en nuestro uso de las pruebas de cribado, especialmente en pacientes mayores, e implicar a los pacientes en las decisiones sobre servicios específicos en los que debe sopesarse una pequeña probabilidad de beneficio frente a un posible perjuicio.

ANAMNESIS Y EVALUACIÓN DEL RIESGO

La anamnesis y la evaluación del riesgo son herramientas importantes para identificar a sujetos que podrían precisar pruebas de cribado adicionales o vacunaciones no recomendadas generalmente para su grupo de edad o que podrían beneficiarse de un asesoramiento específico para abordar conductas que no son saludables. Las evaluaciones formales del riesgo para la salud deben ligarse a un sistema que proporcione una retroalimentación específica positiva e intervenciones dirigidas.[1] La evaluación del riesgo debe abordar lo siguiente:

- Consumo de tabaco, alcohol y otras drogas (especialmente parenterales) (caps. 32 a 34).
- Dieta (caps. 213 y 220).
- Actividad física (cap. 16).
- Conducta sexual que pueda incrementar el riesgo de enfermedad de transmisión sexual o de embarazo no deseado (caps. 285, 384 y 387).
- Antecedente familiar de cáncer y cardiopatía.
- Lugar de nacimiento y de residencia actual (riesgo comunitario de enfermedades infecciosas).
- Presencia de enfermedades crónicas, como la diabetes, y de otros factores de riesgo cardiovascular.

CRIBADO DE ENFERMEDAD TEMPRANA O DE FACTORES DE RIESGO ASINTOMÁTICOS

Todos los años se introducen y comercializan nuevas pruebas de cribado sobre la base de su capacidad para detectar enfermedades no reconocidas o factores de riesgo de enfermedad. Pero una prueba de cribado debe cumplir otras condiciones para que su uso habitual merezca la pena (tabla 15-1). Los beneficios del cribado deben sopesarse frente a los posibles perjuicios, incluidos falsos resultados positivos y los riesgos y costes de las intervenciones de seguimiento o de los tratamientos. Incluso cuando las pruebas tienen una elevada especificidad, la mayoría de los resultados positivos serán falsos resultados positivos si la prueba se usa para cribar trastornos infrecuentes como el cáncer en poblaciones sanas (cap. 10). Hay cada vez más pruebas de que el cribado del cáncer puede llevar a un «diagnóstico excesivo» –detección de cánceres de crecimiento lento que nunca causarían síntomas clínicos en la vida del paciente–.[2] El diagnóstico excesivo somete a los pacientes a los efectos adversos del tratamiento sin ningún beneficio. Se ha demostrado el beneficio de un número relativamente pequeño de pruebas de cribado para la población general (tabla 15-2), pero están indicadas otras pruebas para poblaciones específicas de riesgo (tabla 15-3). Muchas pruebas usadas con frecuencia no las recomienda la USPSTF (tabla 15-4) porque proporcionan poco beneficio o carecen de pruebas suficientes que demuestren o rechacen su valor.

Depresión

La depresión es frecuente y a menudo no se detecta en la asistencia primaria (cap. 397). Instrumentos de cribado sencillos –entre los que se encuentran las siguientes dos preguntas: «Durante las últimas 2 semanas, ¿se ha sentido hundido, deprimido o desesperanzado?» y «Durante las últimas 2 semanas, ¿ha sentido poco interés o placer al hacer las cosas?»– aumentan la detección de la depresión mayor. Pero para mejorar los resultados, el cribado de la depresión debe ligarse a un sistema organizado con apoyo de personal que asegure el seguimiento y el tratamiento.[3]

Presión arterial alta, anomalías lipídicas y otros factores de riesgo coronarios

El riesgo cardiovascular global, basado en la edad, el sexo, la presión arterial, las concentraciones de lípidos y la situación respecto a la diabetes, debe calcularse a intervalos regulares para guiar las decisiones terapéuticas encaminadas a reducir el riesgo cardiovascular.[4] La presión arterial debe medirse al menos cada 2 años (cap. 67).[A1]

booksmedicos.org

El *estadio de mantenimiento* del asesoramiento se ignora con frecuencia sobre la premisa de que, una vez que los pacientes ponen en marcha la acción para cambiar, el trabajo está hecho. Pasar de la acción al mantenimiento requiere interiorizar la nueva conducta y convertirla en rutina, lo que exige poca reflexión o esfuerzo. El asesoramiento refuerza la nueva conducta cuando el «cambio se vuelve aburrido», el estrés de la vida y las prioridades en competición debilitan el compromiso o cuando las viejas conductas adquieren atractivo y se olvidan sus consecuencias. El mantenimiento del asesoramiento mantiene viva la vigilancia con preguntas como «¿Qué está funcionando?» o «La mayoría de las personas tienen dificultades, ¿cómo le ha ido este cambio a usted?». Los médicos pueden hablar sobre la recaída con preguntas como «Muchas personas empiezan a pensar que después de un tiempo es seguro… [volver al viejo hábito] solo una vez; si usted tiene estos pensamientos, ¿cómo los sobrelleva?». Para implicar a los pacientes en la solución creativa del problema, los médicos podrían plantear «¿Qué o quién lo ha ayudado a mantener su nuevo comportamiento?». Planificar la recaída después de un lapso de tiempo puede iniciarse preguntando «Si recae, ¿qué hará o a quién llamará?». La sugerencia de llamar de inmediato les dice a los pacientes que la recaída es frecuente y puede remediarse; no debe considerarse un signo de fracaso. Al recuperar la recaída como una oportunidad para aprender, los médicos también ayudan a los pacientes a reflejar cómo fortalecer su plan de acción.

EQUIPO DE TRABAJO ASESOR Y REMISIÓN

El asesoramiento para el cambio conductual ayuda a los pacientes a pasar de la precontemplación a mantener nuevos hábitos. Este asesoramiento no es una sola intervención sino también un proceso continuo con un seguimiento largo a intervalos frecuentes. Las visitas de asesoramiento más largas son apropiadas en los primeros meses para los estadios de precontemplación y contemplación. Las visitas presenciales o telefónicas cada 1 o 2 semanas son útiles durante los estadios de determinación y acción. Para el estadio de mantenimiento, el seguimiento mensual del asesoramiento en la consulta combinado con casi un contacto diario con personas de apoyo o modelos que seguir funciona bien. Cuando es necesaria una ayuda intensiva, los médicos pueden remitir al paciente a clases educativas, profesionales en el asesoramiento de la conducta o a grupos de ayuda para potenciar el tratamiento médico. Las consultas domiciliarias de asistencia primaria también pueden proporcionar asesoramiento para una prevención proactiva y el cuidado de enfermedades crónicas usando equipos multidisciplinares de educadores de enfermería, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos y farmacéuticos. Cambiar conductas adictivas suele exigir la remisión a un especialista en el cambio conductual.

Bibliografía de grado A

A1. Armstrong MJ, Mottershead TA, Ronksley PE, et al. Motivational interviewing to improve weight loss in overweight and/or obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2011;12:709-723.

A2. Chen SM, Creedy D, Lin HS, et al. Effects of motivational interviewing intervention on self-management, psychological and glycemic outcomes in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2012;49:637-644.

A3. Easthall C, Song F, Bhattacharya D. A meta-analysis of cognitive-based behaviour change techniques as interventions to improve medication adherence. *BMJ Open*. 2013;3:e002749.

A4. Foxcroft DR, Coombes L, Wood S, et al. Motivational interviewing for alcohol misuse in young adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD007025.

A5. Roy-Byrne P, Bumgardner K, Krupski A, et al. Brief intervention for problem drug use in safety-net primary care settings: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:492-501.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

15

RECONOCIMIENTO MÉDICO PERIÓDICO

DAVID ATKINS Y MARY BARTON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las prevenciones primaria y secundaria constituyen una parte esencial de la asistencia primaria y de la asistencia médica centrada en el paciente (cap. 13). Los servicios adecuados y su frecuencia varían con la edad, el sexo y los factores de riesgo individuales de cada paciente. Un reconocimiento médico periódico centrado en la prevención aumenta la realización de pruebas de cribado apropiadas y del asesoramiento sobre el estilo de vida. Las recomendaciones preventivas más exhaustivas son las de la U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF), un grupo activo de expertos apoyado por la Federal Agency for Healthcare Research and Quality (http://www.uspreventiveservicestaskforce.org).

Las recomendaciones de la USPSTF las utilizan grupos de asistencia primaria subespecializados, muchos planes de salud y organizaciones dedicadas a la calidad, y sus recomendaciones A y B guían los servicios preventivos cubiertos por la Affordable Care Act. La USPSTF basa sus recomendaciones en dos factores: una estimación de los *beneficios netos* (beneficio menos perjuicio) de un servicio y una evaluación de la *certeza* de tal estimación, basada en el rigor de los estudios que lo apoyan. Las recomendaciones del grado A exigen una elevada certeza de un beneficio neto sustancial, más a menudo de estudios controlados prospectivos grandes que miden la morbilidad o la mortalidad. Las recomendaciones del grado B tienen una elevada certeza de un beneficio neto moderado o tienen una certeza moderada de un beneficio sustancial. Las recomendaciones de la USPSTF son, por ello, más conservadoras que las de algunas organizaciones de subespecialidades que pueden dar más peso a las pruebas indirectas, como una detección más temprana de la enfermedad, y menos peso a los posibles perjuicios de las intervenciones. Los médicos pueden extraer varias conclusiones generales de un abordaje científico de la prevención: debemos ser selectivos en nuestro uso de las pruebas de cribado, especialmente en pacientes mayores, e implicar a los pacientes en las decisiones sobre servicios específicos en los que debe sopesarse una pequeña probabilidad de beneficio frente a un posible perjuicio.

ANAMNESIS Y EVALUACIÓN DEL RIESGO

La anamnesis y la evaluación del riesgo son herramientas importantes para identificar a sujetos que podrían precisar pruebas de cribado adicionales o vacunaciones no recomendadas generalmente para su grupo de edad o que podrían beneficiarse de un asesoramiento específico para abordar conductas que no son saludables. Las evaluaciones formales del riesgo para la salud deben ligarse a un sistema que proporcione una retroalimentación específica positiva e intervenciones dirigidas.[1] La evaluación del riesgo debe abordar lo siguiente:

- Consumo de tabaco, alcohol y otras drogas (especialmente parenterales) (caps. 32 a 34).
- Dieta (caps. 213 y 220).
- Actividad física (cap. 16).
- Conducta sexual que pueda incrementar el riesgo de enfermedad de transmisión sexual o de embarazo no deseado (caps. 285, 384 y 387).
- Antecedente familiar de cáncer y cardiopatía.
- Lugar de nacimiento y de residencia actual (riesgo comunitario de enfermedades infecciosas).
- Presencia de enfermedades crónicas, como la diabetes, y de otros factores de riesgo cardiovascular.

CRIBADO DE ENFERMEDAD TEMPRANA O DE FACTORES DE RIESGO ASINTOMÁTICOS

Todos los años se introducen y comercializan nuevas pruebas de cribado sobre la base de su capacidad para detectar enfermedades no reconocidas o factores de riesgo de enfermedad. Pero una prueba de cribado debe cumplir otras condiciones para que su uso habitual merezca la pena (tabla 15-1). Los beneficios del cribado deben sopesarse frente a los posibles perjuicios, incluidos falsos resultados positivos y los riesgos y costes de las intervenciones de seguimiento o de los tratamientos. Incluso cuando las pruebas tienen una elevada especificidad, la mayoría de los resultados positivos serán falsos resultados positivos si la prueba se usa para cribar trastornos infrecuentes como el cáncer en poblaciones sanas (cap. 10). Hay cada vez más pruebas de que el cribado del cáncer puede llevar a un «diagnóstico excesivo» –detección de cánceres de crecimiento lento que nunca causarían síntomas clínicos en la vida del paciente–.[2] El diagnóstico excesivo somete a los pacientes a los efectos adversos del tratamiento sin ningún beneficio. Se ha demostrado el beneficio de un número relativamente pequeño de pruebas de cribado para la población general (tabla 15-2), pero están indicadas otras pruebas para poblaciones específicas de riesgo (tabla 15-3). Muchas pruebas usadas con frecuencia no las recomienda la USPSTF (tabla 15-4) porque proporcionan poco beneficio o carecen de pruebas suficientes que demuestren o rechacen su valor.

Depresión

La depresión es frecuente y a menudo no se detecta en la asistencia primaria (cap. 397). Instrumentos de cribado sencillos –entre los que se encuentran las siguientes dos preguntas: «Durante las últimas 2 semanas, ¿se ha sentido hundido, deprimido o desesperanzado?» y «Durante las últimas 2 semanas, ¿ha sentido poco interés o placer al hacer las cosas?»– aumentan la detección de la depresión mayor. Pero para mejorar los resultados, el cribado de la depresión debe ligarse a un sistema organizado con apoyo de personal que asegure el seguimiento y el tratamiento.[3]

Presión arterial alta, anomalías lipídicas y otros factores de riesgo coronarios

El riesgo cardiovascular global, basado en la edad, el sexo, la presión arterial, las concentraciones de lípidos y la situación respecto a la diabetes, debe calcularse a intervalos regulares para guiar las decisiones terapéuticas encaminadas a reducir el riesgo cardiovascular.[4] La presión arterial debe medirse al menos cada 2 años (cap. 67).[A1]

booksmedicos.org

TABLA 15-1 REQUISITOS DE UNA PRUEBA DE CRIBADO EFICAZ

La enfermedad que se va a cribar es una causa importante de morbilidad y mortalidad
El cribado puede detectar la enfermedad en una fase temprana presintomática
El cribado y el tratamiento de los pacientes con una enfermedad temprana o factores de riesgo producen mejores resultados sobre la salud que el tratamiento de los pacientes cuando acuden con síntomas
La prueba de cribado es aceptable para pacientes y médicos: segura, práctica, con una frecuencia aceptable de falsos positivos y con costes aceptables
Los beneficios de la detección y del tratamiento tempranos son suficientes para justificar los posibles perjuicios y costes del cribado

TABLA 15-2 RECOMENDACIONES PREVENTIVAS PARA LA POBLACIÓN GENERAL: DE LA U. S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE Y DE OTRAS FUENTES

CRIBADO

Talla, peso y cálculo del índice de masa corporal (IMC): periódicamente
Presión arterial: al menos cada 2 años
Cribado de alcoholismo
Cribado corto de depresión*
Colesterol sanguíneo total y colesterol HDL: cada 5 años en hombres y mujeres ≥ 20 años con factores de riesgo de CC y en hombres ≥ 35 años sin factores de riesgo de CC
Cribado del cáncer colorrectal: edad ≥ 50 años (v. opciones en el texto)
Mamografía: al menos cada 2 años en mujeres ≥ 50 años; plantear la opción en el caso de mujeres de 40-49 años
Prueba de Papanicolaou (Pap): al menos cada 3 años en mujeres con actividad sexual de 21-29 años de edad; cada 5 años cuando se combina con pruebas del VPH en mujeres de 30-65 años; sin pruebas del VPH, se ha de continuar cada 3 años hasta los 65 años
Prueba del VIH: al menos en todos los adultos; se debe repetir en función de si existe actividad sexual de riesgo alto
Clamidias y gonorrea: mujeres con actividad sexual ≤ 24 años de edad y mujeres mayores con riesgo
Prueba de densidad mineral ósea: mujeres ≥ 65 años y mujeres < 65 años de riesgo alto

ASESORAMIENTO

Consumo de sustancias
  Cese del consumo de tabaco
  Reducción del riesgo de consumo de alcohol o de su consumo
Dieta y ejercicio
  Limitar el consumo de grasas saturadas; mantener el equilibrio calórico; hacer hincapié en el consumo de cereales, frutas y verduras‡
  Actividad física regular†
Conducta sexual
  Embarazo no deseado: anticoncepción
  Prevención de ETS: evitar conducta de riesgo alto, uso de preservativos o de diafragma femenino con espermicida†
Prevención de lesiones
  Cinturones de cadera y hombro
  Cascos para moto, bicicleta y VTT†
  Detector de humos†
Salud dental
  Visitas regulares al dentista†
  Seda dental, cepillo con pasta de dientes fluorada†

VACUNACIONES

Vacuna neumocócica (una vez, edad ≥ 65 años)
Vacuna frente a la gripe (anual)
Recuerdos de tétanos-difteria (Td) (cada 10 años)
Vacuna frente al sarampión, a la parotiditis y a la rubéola (MMR, del inglés *measles, mumps, rubella*) (adultos proclives de 19-49 años)§
Varicela (dos dosis, adultos proclives de 30-49 años)§
Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) (tres dosis, mujeres ≤ 26 años)

QUIMIOPROFILAXIS

Multivitaminas con ácido fólico (mujeres que planifican quedarse embarazadas o que podrían estarlo)
Discutir los beneficios y perjuicios del ácido acetilsalicílico para prevenir la enfermedad cardiovascular en adultos de mediana edad y en otros con mayor riesgo de enfermedad vascular

*El cribado de la depresión es más eficaz cuando hay sistemas para mejorar su tratamiento.
†La capacidad del asesoramiento clínico para influir en la conducta es incierto.
‡El asesoramiento dietético es más eficaz cuando se dirige a grupos de riesgo (exceso de peso o con factores de riesgo de CC).
§La inmunidad puede verificarse con pruebas serológicas, antecedente demostrado de enfermedad o vacunación.
Otras fuentes de las tablas 15-2 y 15-3 son el Department of Health and Human Services estadounidense (dieta, actividad física) y los Centers for Disease Control and Prevention (prevención de lesiones, vacunaciones, PPD).
CC = cardiopatía coronaria; ETS = enfermedades de transmisión sexual; HDL = lipoproteína de alta densidad; PPD = derivado proteico purificado; VTT = vehículo todoterreno.

TABLA 15-3 CRIBADO E INTERVENCIONES RECOMENDADAS PARA POBLACIONES DE RIESGO ALTO

POSIBLE INTERVENCIÓN	POBLACIÓN
Ecografía en busca de aneurisma aórtico abdominal	Hombre de 65-75 años fumador en la actualidad o en el pasado
Tomografía computarizada en dosis bajas para cáncer de pulmón	Fumador de al menos 30 paquetes al año de consumo de tabaco (fumadores actuales y los que dejaron de fumar en los últimos 15 años)
Prueba de hepatitis C	Nacidos entre 1945 y 1965; antecedente de consumo de drogas parenterales o de otras conductas de riesgo alto
Sífilis (RPR/VDRL)	Conducta sexual de riesgo alto; considere la epidemiología local*
Cribado de gonorrea	Conducta sexual de riesgo alto; considerar epidemiología local*
PPD	Grupos de inmigrantes específicos, presos, pacientes infectados por el VIH
Vacuna contra la hepatitis B	Exposición a hemoderivados; consumo de drogas i.v.; conducta sexual de riesgo alto; viajeros a zonas de riesgo alto
Vacuna contra la hepatitis A	Personas que viven o viajan a zonas de riesgo alto; personas ingresadas en establecimientos sanitarios y trabajadores de estos centros; personas con ciertas enfermedades crónicas
Vacuna antimeningocócica	Estudiantes universitarios de primer año que viven en colegios mayores; reclutas militares; sujetos con asplenia; viajeros a zonas de riesgo alto
Vacuna contra la varicela	Adultos nacidos después de 1980 sin signos de inmunidad
Quimioprofilaxis del cáncer de mama	Mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama y con riesgo bajo de complicaciones tromboembólicas
Cribado de la diabetes	Personas con mayor riesgo de diabetes

*El cribado habitual puede estar indicado en comunidades o marcos en donde la infección es frecuente.
i.v. = vía intravenosa; PPD = derivado purificado proteínico; RPR = reagina plasmática rápida; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 15-4 INTERVENCIONES NO RECOMENDADAS DE FORMA HABITUAL EN ADULTOS ASINTOMÁTICOS CON UN RIESGO MEDIO*

Electrocardiografía (D) en reposo o ejercicio, o tomografía computarizada (TC) helicoidal para la enfermedad coronaria asintomática (I)
Ecografía en estenosis asintomática para arteria carótida (D)
Radiografía de tórax para cáncer de pulmón
Exploración oral para cáncer oral (I)
Pruebas sanguíneas habituales para anemia
Pruebas de orina habituales (para cribado de infección, cáncer o enfermedad renal crónica) (I)
Pruebas sanguíneas o ecografía para cáncer de ovario (D)
TC corporal total
Pruebas cortas del estado mental para detectar demencia (I)
Complementos vitamínicos (I, D)
Concentración sanguínea de proteína C reactiva para predecir el riesgo coronario (I)
Antígeno específico de la próstata para cáncer de próstata (D)

*Estos servicios disponen de pruebas insuficientes que apoyan su uso habitual (I) o al menos de pruebas sólidas de que no proporcionan beneficio o de que los perjuicios superan a los beneficios (D).

La USPSTF recomienda medir el colesterol total y el de lipoproteínas de densidad alta, lo que puede hacerse en muestras tomadas en ayunas o no, comenzando en la mediana edad o antes en presencia de otros factores de riesgo cardiovasculares. Las recomendaciones de la American Heart Association y del American College of Cardiology favorecen el análisis de las lipoproteínas en ayunas, que identificará a los pacientes con elevaciones acentuadas del colesterol LDL (> 190 mg/dl) (cap. 206). Cualquier estrategia es suficiente para calcular un riesgo cardiovascular a los 10 años e identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento con estatinas (cap. 52), que debe considerarse siempre que el riesgo a los 10 años supere el 7,5%.[A2] Aunque factores como la proteína C reactiva, la homocisteína y la calcificación coronaria evaluadas mediante tomografía computarizada (TC) se asocian a un mayor riesgo de cardiopatía, la USPSTF no encontró pruebas suficientes para recomendar su uso habitual.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Aneurisma de aorta abdominal

Entre el 5 y el 9% de los hombres mayores de 65 años tiene un aneurisma aórtico abdominal (cap. 78). El riesgo de aneurisma es mayor en los fumadores y es sustancialmente menor en las mujeres (1%). La USPSTF recomienda un estudio de cribado con ecografía en hombres de 65 a 75 años fumadores o antiguos fumadores,[5] basándose en ensayos que demuestran hasta un 40% menos de muertes por ruptura de aneurisma aórtico abdominal en los hombres sometidos al cribado.

Cáncer colorrectal

El cribado puede reducir la incidencia y la mortalidad del cáncer colorrectal. Las opciones para el cribado de hombres y mujeres mayores de 50 años son la prueba de sangre oculta en heces (PSOH) anual muy sensible o la prueba inmunoquímica fecal, la sigmoidoscopia flexible cada 5 años más PSOH cada 3 años o la colonoscopia cada 10 años (cap. 193).[A3] La colonoscopia combina la detección con la oportunidad de tomar una biopsia y eliminar las lesiones, de modo que se prefiere en algunas guías. Sin embargo, conlleva un mayor coste y riesgo y ninguna estrategia aislada ha resultado ser más eficaz o rentable que las alternativas. En un ensayo con asignación aleatoria, un solo cribado con sigmoidoscopia flexible entre los 55 y los 64 años redujo la incidencia de cáncer colorrectal un 33% y la mortalidad por cáncer colorrectal un 43% tras 11 años de seguimiento en las personas cribadas.[6] En 2008, la USPSTF concluyó que las pruebas no eran aún suficientes para apoyar nuevas técnicas como la colonografía por TC o las pruebas fecales en busca de marcadores nucleicos de neoplasia. Las pruebas de ADN fueron aprobadas por la FDA en 2014 y son más sensibles pero menos específicas que la PSOH.[7] La USPSTF recomienda detener el cribado periódico a los 75 años.

Cáncer de mama

En ensayos extensos, la mamografía de cribado (a intervalos de 1 a 2 años, con o sin exploraciones clínicas de las mamas) reduce la mortalidad por cáncer de mama de un 15 a un 30% (cap. 198). La mayoría de los ensayos indica que los beneficios del cribado se extienden a las mujeres de 40 a 50 años, pero los beneficios son menores y los riesgos de falsos resultados positivos son mayores que en las mujeres de 50 a 70 años.[8] Si una mujer de 40 a 49 años tiene un riesgo dos veces mayor de cáncer de mama, tendrá una relación beneficio-perjuicio similar con una mamografía de cribado bianual que una mujer con un riesgo medio de 50 a 74 años.[9] Ningún estudio proporciona datos sobre los beneficios del cribado de mujeres de 75 años o mayores. En un estudio conjunto, seis modelos independientes predijeron que podía alcanzarse una media de un 80% de beneficio de la mamografía con mamografías bianuales que anuales, mientras que los datos de la vigilancia nacional mediante mamografía indican que los falsos resultados positivos y otros perjuicios del cribado se reducirían a la mitad si a las mujeres se les hiciera un estudio de cribado cada 2 años en lugar de cada 1. Aunque las pacientes descubren muchos cánceres, enseñar a las mujeres a realizarse una exploración mamaria aumenta la probabilidad de que una mujer se someta a otra evaluación por un hallazgo sin importancia, pero no mejora el resultado. No se recomienda el cribado generalizado de *BRCA1* o *BRCA2,* mutaciones hereditarias que incrementan el riesgo de cáncer de mama, pero la USPSTF recomienda a los profesionales de asistencia primaria el cribado de mujeres con familiares con cáncer de mama, ovario, trompa o peritoneo usando una de las diversas herramientas de cribado por antecedente familiar diseñadas para identificar a mujeres con riesgo de posibles mutaciones perjudiciales. A las mujeres con un antecedente familiar positivo se les debe remitir a un asesoramiento genético.[10]

Cáncer de cuello uterino

El cribado con Papanicolaou (Pap) es muy eficaz en la prevención del cáncer invasor de cuello uterino, pero se realizan más estudios de cribado de lo necesario en EE. UU. a muchas mujeres con riesgo bajo. La USPSTF y una colaboración de múltiples sociedades de especialidades[11] aconsejan retrasar el cribado hasta los 21 años y después realizarlo a mujeres de 21 a 30 años con pruebas previas normales solo cada 3 años en lugar de cada 1 (cap. 199).[A4] En las mujeres de 30 a 65 años, los dos grupos recomiendan añadir pruebas para detectar el virus del papiloma humano (caps. 18 y 373) a la prueba del Pap (pruebas conjuntas) y ampliar el intervalo entre cribados a 5 años. A las mujeres con un cribado previo adecuado se les debe dar la opción de suspenderlo si tienen más de 65 años. El cribado no está indicado en mujeres a las que se ha hecho una histerectomía por una enfermedad benigna. Aún se desconoce si las mujeres que han recibido la vacuna frente al virus del papiloma humano (cap. 18) necesitan un cribado menos frecuente.

Cáncer de próstata

El cribado con el antígeno específico de la próstata (PSA, del inglés *prostate-specific antigen*) puede incrementar la detección del cáncer de próstata confinado al órgano, pero dos grandes ensayos proporcionaron resultados conflictivos respecto a si el cribado reduce la morbilidad o mortalidad por el cáncer de próstata (cap. 201). Un estudio estadounidense no encontró ningún beneficio en la prueba anual de la PSA, pero se vio amortiguado por una frecuencia alta de cribado en el grupo control. Un estudio europeo informó que los hombres asignados aleatoriamente al cribado cada 4 años tenían un riesgo un 20% menor de morir de cáncer de próstata pasados 9 años; por cada muerte por cáncer de próstata prevenido se trató a 48 hombres más de cáncer de próstata y tuvo que someterse al cribado a 1.068 hombres. Debido al pequeño beneficio y significativa morbilidad asociados al diagnóstico y tratamiento excesivos, incluidas la incontinencia y la impotencia, la USPSTF advierte en contra del cribado habitual con PSA,[12] pero el American College of Physicians y algunos grupos especializados recomiendan discutir el cribado mediante PSA con los hombres con una esperanza de vida de al menos 15 años.

Cáncer de pulmón

La USPSTF recomienda ahora el cribado anual con TC de dosis bajas en adultos de 55 a 80 años que han fumado al menos 30 paquetes al año y que fuman en la actualidad o que lo dejaron hace menos de 15 años, basándose en un ensayo extenso en el que tal cribado redujo las muertes por cáncer de pulmón en un 20% y la mortalidad por todas las causas en un 7%.[13] Más del 10% de las personas cribadas tendrán otro hallazgo con relevancia clínica, como una masa en el riñón en una glándula suprarrenal o un aneurisma aórtico, y al menos se producirá un falso resultado positivo en más del 40% de los adultos sometidos al cribado.

Osteoporosis

Las pruebas de la densidad mineral ósea pueden identificar a hombres y mujeres con un riesgo alto de fractura debido a una osteoporosis y que pueden beneficiarse de medicamentos que han demostrado que reducen el riesgo de fractura (cap. 243). La USPSTF recomienda el cribado de la osteoporosis en mujeres mayores de 65 años, así como en mujeres más jóvenes que tienen factores de riesgo que las sitúan en un riesgo comparable.[14] El factor predictivo más preciso de fractura de cadera es la densidad mineral ósea de la cadera medida con radioabsorciometría de doble energía. Una herramienta desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (http://www.shef.ac.uk/FRAX/) incorpora la densidad mineral ósea y otros factores de riesgo, como la edad y el antecedente de fracturas, para guiar las decisiones terapéuticas.

Enfermedad tiroidea

Las pruebas tiroideas habituales identifican en ocasiones a pacientes con un hipotiroidismo sintomático pero sin diagnosticar (cap. 226), aunque con mayor frecuencia detectan a menudo un hipotiroidismo subclínico, un trastorno caracterizado por elevaciones de la tirotropina con concentraciones normales de tiroxina libre. Como los beneficios del tratamiento del hipotiroidismo subclínico siguen siendo inciertos, la USPSTF no recomienda realizar las pruebas tiroideas habituales sin síntomas. Los médicos deben estar alertas frente a los signos sutiles de enfermedad tiroidea y estar dispuestos a realizar pruebas a los pacientes de grupos de riesgo alto, como las mujeres en el período puerperal y posmenopáusicas.

Diabetes

Algunos grupos recomiendan el cribado de la diabetes desde los 45 años, pero la USPSTF recomienda el cribado de la glucemia anómala y de la diabetes del tipo 2 solo en los pacientes con un mayor riesgo en función de la edad, el exceso de peso o el antecedente familiar. Aunque el control estrecho de la glucosa puede reducir la incidencia de enfermedad microvascular, es probable que el beneficio de una detección temprana antes de la aparición de síntomas sobre una retinopatía, neuropatía y nefropatía importantes sea pequeño. Los beneficios de la detección temprana de la diabetes se basan sobre todo en los beneficios de las modificaciones intensivas del estilo de vida.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La USPSTF y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan el cribado de la infección por el VIH (caps. 387 a 389) en todos los adolescentes y adultos de 15 a 65 años, incluidas las mujeres embarazadas.[A5] Continuar o no el cribado pasados los 65 años debe considerar factores de riesgo, como las nuevas parejas sexuales. El intervalo óptimo entre cribados no está claro, pero el cribado anual es razonable en personas con un riesgo muy alto, como los sujetos que participan activamente en conductas de riesgo sexual. No es necesario repetir el cribado en los pacientes seronegativos que no han tenido un mayor riesgo desde el último cribado.

Hepatitis C

Los fármacos para las hepatitis crónicas B y C (cap. 149) tienen una mayor capacidad de conseguir la supresión vírica y de impedir las complicaciones de la hepatopatía crónica en los sujetos infectados. Debido a ello, la USPSTF y los CDC recomiendan ahora el cribado de las hepatitis B y C en las personas con un riesgo alto de infección, especialmente en los sujetos que han consumido o consumen drogas por vía parenteral.[15,16] Como las personas nacidas entre 1945 y 1965 constituyen las tres cuartas partes de los estadounidenses que viven con hepatitis C, también se recomienda un solo cribado de esta cohorte.

Enfermedades de transmisión sexual

El cribado de la enfermedad por clamidias (cap. 318) se recomienda en todas las mujeres con actividad sexual de 24 años y menores y en las mujeres mayores con riesgo.[A6] Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos pueden realizarse en

booksmedicos.org

muestras cervicales o de orina. La detección temprana puede reducir la enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 285), un factor de riesgo de infertilidad y embarazo ectópico. Es probable que se obtenga un beneficio análogo con el cribado de la gonorrea en las mujeres (cap. 299), pero el riesgo de gonorrea está más concentrado en poblaciones urbanas y rurales del sudeste de riesgo alto.

Visión y audición

Los problemas de visión (cap. 423) y audición (cap. 428) no detectados pero corregibles son frecuentes en los adultos mayores y pueden descubrirse preguntando sobre estos problemas y realizando pruebas sencillas de agudeza visual y audición. Lamentablemente, hay pruebas limitadas de que el cribado periódico lleve a beneficios mensurables de la función. Muchas organizaciones recomiendan realizar pruebas periódicas de agudeza visual en adultos mayores, pero un estudio amplio no encontró ningún beneficio duradero atribuido al cribado, a pesar de detectar muchas causas corregibles de problemas de visión. La USPSTF concluyó que las pruebas eran insuficientes para recomendar el cribado habitual de la visión o la audición.

INTERVENCIONES CONDUCTUALES

Los factores relacionados con el estilo de vida contribuyen a una gran proporción de las muertes prevenibles en EE. UU. Las intervenciones cortas son eficaces en algunas conductas como el tabaquismo y los problemas con la bebida, pero el cambio de otras conductas exige habitualmente abordajes más intensivos. La base de las «5 A en inglés» –*ask, assess, advise, assist, arrange,* «pregunta, evalúa, aconseja, ayuda y dispón»–, que se elaboraron para el abandono del tabaco, constituyen un fundamento útil para el asesoramiento (cap. 14).

Consumo de tabaco

Las intervenciones breves pueden producir pequeños incrementos pero relevantes de las cifras de abandono entre los fumadores.[A7] Los efectos aumentan con un asesoramiento y apoyo más intensivos, incluido el uso de medicamentos (cap. 33).

Alcoholismo

La USPSTF recomienda en todos los adultos de 18 años o mayores el cribado del alcoholismo con una de estas tres herramientas: el instrumento de 10 preguntas AUDIT, su versión de 3 preguntas AUDIT-C (http://www.integration.samhsa.gov/images/res/tool_auditc.pdf) o una sola pregunta: «¿Cuántas veces en el pasado año se ha tomado al menos cinco (en hombres) o cuatro (en mujeres y adultos mayores de 65 años) bebidas alcohólicas en 1 día?».[17] Las intervenciones conductuales a base de múltiples contactos breves pueden reducir el consumo de alcohol en los bebedores de riesgo alto (cap. 33).

Dieta

El asesoramiento dietético puede reducir el consumo de grasas saturadas e incrementar el consumo de frutas y verdura. Los efectos son más duraderos con un asesoramiento más intensivo (múltiples sesiones con un asesor preparado) y en pacientes de riesgo alto, como los que tienen concentraciones altas de lípidos (cap. 213).

Actividad física

La actividad física moderada reduce el riesgo de obesidad, diabetes y cardiopatía coronaria, entre otros beneficios. Los estudios sobre el asesoramiento en el marco de la asistencia primaria han referido, no obstante, efectos variables sobre los grados de actividad física a largo plazo (cap. 16).

Prevención de lesiones

Las lesiones por vehículos de motor son la principal causa de años de vida perdidos antes de los 65 años. En las personas mayores, las caídas son la principal causa de lesión no intencionada y pueden reducirse con intervenciones dirigidas (cap. 25). La USPSTF recomienda intervenciones dirigidas en las personas de riesgo, como el ejercicio, la fisioterapia y los complementos de vitamina D (cap. 25).[18] La USPSTF recomienda cribar en las mujeres en edad fértil la existencia de parejas violentas (cap. 241),[19] pero encontró pruebas insuficientes para recomendar el cribado de los malos tratos y el abandono.

VACUNACIONES

Las recomendaciones respecto a la vacunación (cap. 18) las actualiza de forma regular el Advisory Committee on Immunization Practices de los CDC (http://www.cdc.gov/vaccines).[20] La vacuna anual contra la gripe se recomienda en todos los adultos. La vacuna con el polisacárido neumocócico (PPSV23) se recomienda al menos una vez a los 65 años o después en todos los adultos y en los adultos más jóvenes con asplenia, cardiopatía o neumopatía crónica y otros trastornos inmunitarios. La revacunación no se recomienda generalmente a no ser que la primera vacuna se administrara antes de los 65 años o el paciente tenga factores de riesgo relacionados con la inmunidad. Los adultos con trastornos inmunodepresores, como la insuficiencia renal crónica, también deben recibir la vacunación con el conjugado neumocócico 13-valente (PCV13). Se recomiendan dos dosis de vacuna contra la varicela en todos los adultos nacidos en EE. UU. después de 1980 sin otros signos de inmunidad, y una dosis de la vacuna contra el zóster en todos los adultos a los 60 años. Los adultos deben revacunarse una vez con la vacuna Tdap (tétanos, difteria, tos ferina acelular) y cada 10 años con Td; si su historia vacunal es incierta, se recomienda una vacunación primaria completa con dos dosis más de Td. Se recomienda una serie de tres dosis de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en mujeres jóvenes de hasta 26 años (con VPH-4 o VPH-2) para reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino y en hombres de hasta 21 años (con VPH-4) para reducir el riesgo de verrugas genitales y de transmisión del virus.

QUIMIOPROFILAXIS Y COMPLEMENTOS

El ácido acetilsalicílico, el tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico, los fármacos quimioprofilácticos frente al cáncer de mama y los complementos de vitaminas o minerales pueden conllevar beneficios y riesgos. Las decisiones deben considerar los probables beneficios (que se incrementan con el riesgo subyacente de la enfermedad que se previene), la probabilidad de un efecto perjudicial y las preferencias individuales de cada paciente.

Ácido acetilsalicílico

En los hombres y en las mujeres sin una enfermedad vascular conocida, el ácido acetilsalicílico reduce el riesgo combinado de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y otras complicaciones cardiovasculares graves en un 12%, pero también aumenta el riesgo de hemorragia digestiva grave y de accidente cerebrovascular hemorrágico y no reduce de forma significativa la mortalidad cardiovascular. En los hombres de 45 a 79 años y en las mujeres de 55 a 79 años, los médicos deben evaluar si los beneficios, que aumentan con el mayor riesgo de enfermedad vascular, superan a los riesgos de hemorragia, que aumentan con la edad (cap. 38).[A8]

Quimioprofilaxis del cáncer de mama

El tamoxifeno y el raloxifeno pueden reducir la incidencia de cáncer de mama invasor en casi el 50% en las mujeres con un riesgo aumentado, pero ambos fármacos aumentan el riesgo de complicaciones tromboembólicas y empeoran los síntomas menopáusicos; el tamoxifeno también aumenta el riesgo de cáncer endometrial (cap. 198). La USPSTF recomienda a los médicos discutir el equilibrio entre los beneficios y efectos perjudiciales de estos medicamentos con las mujeres mayores de 35 años con un mayor riesgo de cáncer de mama. Las mujeres con mayores probabilidades de beneficiarse son las menores de 60 años y aquellas con un riesgo a los 5 años de cáncer de mama invasor del 3% o mayor.[21] Pueden utilizarse herramientas en línea para evaluar este riesgo (http://www.cancer.gov/bcrisktool/).

Tratamiento hormonal posmenopáusico

En estudios de seguimiento a largo plazo, el tratamiento solo con estrógenos redujo el riesgo de fractura y de cáncer de mama invasor, pero aumentó el riesgo de accidente cerebrovascular, tromboembolia, enfermedad de la vesícula biliar e incontinencia (cap. 240). El tratamiento combinado con estrógenos y progesterona tiene generalmente beneficios y riesgos comparables, pero aumenta el riesgo de cáncer de mama invasor y también el de demencia.[22] El tratamiento hormonal es una opción razonable en mujeres menopáusicas más jóvenes con síntomas menopáusicos molestos y persistentes, pero la USPSTF advierte frente a su uso habitual para la prevención.

Complementos vitamínicos y minerales

La USPSTF no recomienda el uso habitual de complementos vitamínicos ni minerales porque no hay pruebas convincentes de que los complejos multivitamínicos o los complementos individuales o pareados (p. ej., vitaminas A, C, D o E; ácido fólico; β-carotenos; selenio; o calcio) reduzcan la mortalidad cardiovascular, por cáncer o por todas las causas en adultos de la comunidad con un riesgo medio.[23] La USPSTF encontró pruebas insuficientes en apoyo del uso habitual de los complementos de calcio y vitamina D para la prevención primaria de las fracturas en los adultos que pueden andar, pero los estudios de prevención primaria se dirigen con mayor frecuencia a mujeres posmenopáusicas sanas. Los complementos de vitamina D se recomiendan en sujetos mayores de 65 años con riesgo de caídas (v. «Prevención de lesiones»), aunque se desconoce su mecanismo de acción.

ORIENTACIONES FUTURAS

Cada vez está más extendida la idea de que a muchos pacientes mayores se les somete a estudios de cribado a edades superiores a las que es probable que les beneficien. Realizar recomendaciones claras para los pacientes mayores es complicado por la falta de buenas pruebas, por la dificultad que supone evaluar la esperanza de vida y por diferencias en las preferencias de los pacientes.[24] A medida que el conocimiento de los factores génicos que modifican el riesgo de enfermedad aumente, los médicos podrán ser finalmente capaces de dirigir el cribado, los tratamientos preventivos o las intervenciones en el estilo de vida a aquellos con un mayor riesgo. El valor del uso de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

las pruebas genómicas vigentes en la actualidad para cribar el riesgo medio individual está limitado por un conocimiento incompleto del valor predictivo de genotipos específicos en la población general, el efecto incierto de tal información sobre las decisiones clínicas y las preocupaciones en torno a los posibles efectos adversos del cribado (p. ej., ansiedad o «etiquetado», falsa confianza, discriminación).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-520.

A2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1-S45.

A3. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:638-658.

A4. Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;156:880-891. W312.

A5. Moyer VA. Screening for HIV: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;159:51-60.

A6. LeFevre ML. Screening for chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:902-910.

A7. U.S. Preventive Services Task Force. Counseling and interventions to prevent tobacco use and tobacco-caused disease in adults and pregnant women: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:551-555.

A8. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:396-404.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

16

ACTIVIDAD FÍSICA

DAVID M. BUCHNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

La *actividad física* puede definirse ampliamente como el movimiento corporal que producen los músculos esqueléticos y que gasta energía. La *actividad física que potencia la salud* es la actividad que, cuando se añade a las actividades de intensidad ligera de la vida diaria, produce beneficios para la salud e implica a grandes grupos musculares del cuerpo y un gasto sustancial de energía. Por ello, la *actividad física* se refiere a la actividad física que potencia la salud. El *ejercicio* se refiere al subgrupo de actividades físicas que implica un programa estructurado para mejorar el estado físico.

La actividad física regular mejora el *estado físico relacionado con la salud* –los componentes fisiológicos del estado físico que influyen en el riesgo de enfermedad, las limitaciones funcionales, la incapacidad y la mortalidad prematura–. Estos componentes son la resistencia cardiorrespiratoria (capacidad aeróbica); la fuerza muscular, la potencia y la resistencia; la composición corporal y la fortaleza ósea; y el equilibrio, la flexibilidad y el tiempo de reacción.

Los atributos primarios de la actividad física son el *tipo* (modo), la *frecuencia,* la *duración* y la *intensidad.* Los tipos de actividad física (p. ej., caminar, nadar, levantar pesas, estiramientos) se agrupan en función de sus principales efectos fisiológicos en categorías bien conocidas: *aeróbico* (o «cardio»), *fortalecimiento muscular,* de *flexibilidad* y de *equilibrio.* La intensidad es el nivel de esfuerzo durante la actividad. Para la actividad aeróbica, la *intensidad absoluta* se mide en equivalentes metabólicos (MET, del inglés *metabolic equivalents*), donde 1 MET es el metabolismo en reposo –un consumo de oxígeno de alrededor de 3,5 ml/kg por minuto–. La intensidad absoluta se clasifica habitualmente en: conducta sedentaria (1-1,5 MET), intensidad ligera (1,6-2,9 MET), intensidad moderada (3-5,9 MET) e intensidad vigorosa (6 MET y más). La *intensidad relativa,* que es el porcentaje de captación de oxígeno (capacidad aeróbica) necesario para realizar una actividad, va del 0 al 100%. En la práctica, la frecuencia cardíaca se utiliza para monitorizar la intensidad relativa debido a la relación generalmente lineal entre la frecuencia cardíaca y el porcentaje de captación de oxígeno.

El *volumen* (o cantidad) de actividad es el producto de la frecuencia, la duración y la intensidad. El volumen puede medirse utilizando cuestionarios (realizados por el propio sujeto) como los MET-minutos por semana (una suma de la intensidad de MET de todas las actividades multiplicada por los minutos durante los que cada actividad se realiza). El volumen también puede evaluarse usando medidas objetivas de la actividad física en unidades arbitrarias («recuentos diarios» de un acelerómetro) o como gasto de energía relacionado con la actividad (kcal/semana). Una medida objetiva usada con frecuencia es el acelerómetro (habitualmente en la cadera o la cintura durante 1 semana), que detecta el movimiento del cuerpo y proporciona información detallada sobre la frecuencia, la duración y la intensidad del movimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Niveles de actividad física

Es muy probable que el nivel total de actividad física de los estadounidenses se haya reducido desde los años cincuenta. La actividad ocupacional ha disminuido probablemente en su mayor parte, pero la actividad realizada en el hogar y en el transporte para llegar a los diversos lugares también lo ha hecho. Las tendencias de la actividad física recreativa son estables o están mejorando ligeramente.

En función de la actividad referida por los propios sujetos, alrededor del 60% de los adultos cumplen las directrices públicas saludables en referencia a la actividad física,[1] pero solo alrededor del 10 al 45% como mucho de los adultos estadounidenses las cumplen en función de los datos del acelerómetro recogidos al mismo tiempo. Aunque la lectura de un acelerómetro no es una medida perfecta de los niveles medios de actividad física, la magnitud de esta discrepancia indica que los adultos suelen comunicar más niveles de actividad de los que realizan y que la inactividad física es un problema de salud pública mayor de lo que antes creíamos.

Los niveles de actividad física declinan con la edad, y los hombres refieren más actividad que las mujeres. Los mayores niveles de ingresos y de educación se asocian a una mayor actividad física. Aunque los estadounidenses de raza blanca refieren mayores niveles de actividad física que otros grupos raciales y étnicos, los adultos estadounidenses de origen mexicano son el grupo más activo a juzgar por los datos del acelerómetro.[1]

Beneficios preventivos sobre la salud en los adultos

Hay pruebas sólidas de que la actividad física regular moderada o vigorosa (tabla 16-1) reduce el riesgo de muerte prematura y enfermedad arterial coronaria (cap. 52), accidente cerebrovascular (cap. 406), presión arterial elevada (cap. 67), perfil lipídico adverso (cap. 206), diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 229), síndrome metabólico, osteoporosis (cap. 243), cáncer de colon (cap. 193), cáncer de mama (cap. 198) y obesidad (cap. 220).[2] Incluso 15 min al día o 90 min a la semana de ejercicio moderadamente intensivo se asocian a un descenso del 14% de la mortalidad.[3] La actividad física también reduce el riesgo de caídas, deterioro cognitivo en adultos mayores, pérdida muscular relacionada con la edad y depresión (caps. 25 y 397). Hay pruebas moderadas de que la actividad física reduce el riesgo de fractura de cadera, cáncer de pulmón, cáncer endometrial y trastornos del sueño. La actividad física puede retrasar las limitaciones funcionales de la edad y la pérdida de independencia.[A1] Algunas pruebas también indican que la actividad física reduce el riesgo de ansiedad, artrosis y lumbalgia.

Los beneficios de la actividad física son independientes de otros factores de riesgo. Por ejemplo, un fumador obeso sedentario consigue beneficios para la salud con el ejercicio, incluso aunque el tabaquismo y la obesidad persistan.

Los estudios epidemiológicos refieren que los niveles bajos de actividad se asocian a un mayor riesgo de resultados adversos para la salud,[4] incluidos un incremento del 67% de la mortalidad global, una duplicación de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares[5] y un aumento de la mortalidad por cáncer. Cuando se consideran a la vez una dieta saludable, una actividad regular y el abandono del tabaco, el efecto sobre el estilo de vida es incluso más llamativo.

El principal determinante de los beneficios para la salud de la actividad física es el volumen. Los beneficios sustanciales sobre la salud empiezan a producirse con un volumen de 500 a 1.000 MET-min/semana. Un adulto puede acumular 500 MET-min caminando 5 km/h (una actividad de 3,3 MET) 3 días a la semana durante 50 min (3,3 MET × 3 × 50 min = ≈500 MET-min). Cuando se mide por el gasto calórico, este volumen de ejercicio de marcha en un adulto de 75 kg gasta 430 kcal adicionales por encima de las 190 kcal que habría gastado en condiciones de reposo.

La relación dosis-respuesta entre el volumen y los beneficios para la salud es curvilínea, de modo que el beneficio marginal de la actividad a niveles inferiores es grande, y el beneficio disminuye con mayores niveles de actividad.[5] Los datos del Women's Health Initiative Observational Study (tabla 16-2) proporcionan un ejemplo del efecto dosis-respuesta. Comparadas con las mujeres menos activas, el riesgo de enfermedad cardiovascular fue un 19% menor en las mujeres con una media de 600 MET-min/semana, pero solo un 28% menor en las mujeres con una media de 1.968 MET-min/semana. También se encuentran efectos dosis-respuesta en los estudios intervencionistas. Por ejemplo, un ensayo con asignación aleatoria de dos dosis de ejercicio (dosis equivalentes a correr 19 y 32 km/semana) encontró que el menor volumen de ejercicio mejoraba significativamente las lipoproteínas plasmáticas, pero que el mayor volumen tenía efectos beneficiosos mayores.[A2]

booksmedicos.org

las pruebas genómicas vigentes en la actualidad para cribar el riesgo medio individual está limitado por un conocimiento incompleto del valor predictivo de genotipos específicos en la población general, el efecto incierto de tal información sobre las decisiones clínicas y las preocupaciones en torno a los posibles efectos adversos del cribado (p. ej., ansiedad o «etiquetado», falsa confianza, discriminación).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-520.

A2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1-S45.

A3. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:638-658.

A4. Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;156:880-891. W312.

A5. Moyer VA. Screening for HIV: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;159:51-60.

A6. LeFevre ML. Screening for chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:902-910.

A7. U.S. Preventive Services Task Force. Counseling and interventions to prevent tobacco use and tobacco-caused disease in adults and pregnant women: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:551-555.

A8. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:396-404.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

16

ACTIVIDAD FÍSICA

DAVID M. BUCHNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

La *actividad física* puede definirse ampliamente como el movimiento corporal que producen los músculos esqueléticos y que gasta energía. La *actividad física que potencia la salud* es la actividad que, cuando se añade a las actividades de intensidad ligera de la vida diaria, produce beneficios para la salud e implica a grandes grupos musculares del cuerpo y un gasto sustancial de energía. Por ello, la *actividad física* se refiere a la actividad física que potencia la salud. El *ejercicio* se refiere al subgrupo de actividades físicas que implica un programa estructurado para mejorar el estado físico.

La actividad física regular mejora el *estado físico relacionado con la salud* –los componentes fisiológicos del estado físico que influyen en el riesgo de enfermedad, las limitaciones funcionales, la incapacidad y la mortalidad prematura–. Estos componentes son la resistencia cardiorrespiratoria (capacidad aeróbica); la fuerza muscular, la potencia y la resistencia; la composición corporal y la fortaleza ósea; y el equilibrio, la flexibilidad y el tiempo de reacción.

Los atributos primarios de la actividad física son el *tipo* (modo), la *frecuencia,* la *duración* y la *intensidad.* Los tipos de actividad física (p. ej., caminar, nadar, levantar pesas, estiramientos) se agrupan en función de sus principales efectos fisiológicos en categorías bien conocidas: *aeróbico* (o «cardio»), *fortalecimiento muscular,* de *flexibilidad* y de *equilibrio.* La intensidad es el nivel de esfuerzo durante la actividad. Para la actividad aeróbica, la *intensidad absoluta* se mide en equivalentes metabólicos (MET, del inglés *metabolic equivalents*), donde 1 MET es el metabolismo en reposo –un consumo de oxígeno de alrededor de 3,5 ml/kg por minuto–. La intensidad absoluta se clasifica habitualmente en: conducta sedentaria (1-1,5 MET), intensidad ligera (1,6-2,9 MET), intensidad moderada (3-5,9 MET) e intensidad vigorosa (6 MET y más). La *intensidad relativa,* que es el porcentaje de captación de oxígeno (capacidad aeróbica) necesario para realizar una actividad, va del 0 al 100%. En la práctica, la frecuencia cardíaca se utiliza para monitorizar la intensidad relativa debido a la relación generalmente lineal entre la frecuencia cardíaca y el porcentaje de captación de oxígeno.

El *volumen* (o cantidad) de actividad es el producto de la frecuencia, la duración y la intensidad. El volumen puede medirse utilizando cuestionarios (realizados por el propio sujeto) como los MET-minutos por semana (una suma de la intensidad de MET de todas las actividades multiplicada por los minutos durante los que cada actividad se realiza). El volumen también puede evaluarse usando medidas objetivas de la actividad física en unidades arbitrarias («recuentos diarios» de un acelerómetro) o como gasto de energía relacionado con la actividad (kcal/semana). Una medida objetiva usada con frecuencia es el acelerómetro (habitualmente en la cadera o la cintura durante 1 semana), que detecta el movimiento del cuerpo y proporciona información detallada sobre la frecuencia, la duración y la intensidad del movimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Niveles de actividad física

Es muy probable que el nivel total de actividad física de los estadounidenses se haya reducido desde los años cincuenta. La actividad ocupacional ha disminuido probablemente en su mayor parte, pero la actividad realizada en el hogar y en el transporte para llegar a los diversos lugares también lo ha hecho. Las tendencias de la actividad física recreativa son estables o están mejorando ligeramente.

En función de la actividad referida por los propios sujetos, alrededor del 60% de los adultos cumplen las directrices públicas saludables en referencia a la actividad física,[1] pero solo alrededor del 10 al 45% como mucho de los adultos estadounidenses las cumplen en función de los datos del acelerómetro recogidos al mismo tiempo. Aunque la lectura de un acelerómetro no es una medida perfecta de los niveles medios de actividad física, la magnitud de esta discrepancia indica que los adultos suelen comunicar más niveles de actividad de los que realizan y que la inactividad física es un problema de salud pública mayor de lo que antes creíamos.

Los niveles de actividad física declinan con la edad, y los hombres refieren más actividad que las mujeres. Los mayores niveles de ingresos y de educación se asocian a una mayor actividad física. Aunque los estadounidenses de raza blanca refieren mayores niveles de actividad física que otros grupos raciales y étnicos, los adultos estadounidenses de origen mexicano son el grupo más activo a juzgar por los datos del acelerómetro.[1]

Beneficios preventivos sobre la salud en los adultos

Hay pruebas sólidas de que la actividad física regular moderada o vigorosa (tabla 16-1) reduce el riesgo de muerte prematura y enfermedad arterial coronaria (cap. 52), accidente cerebrovascular (cap. 406), presión arterial elevada (cap. 67), perfil lipídico adverso (cap. 206), diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 229), síndrome metabólico, osteoporosis (cap. 243), cáncer de colon (cap. 193), cáncer de mama (cap. 198) y obesidad (cap. 220).[2] Incluso 15 min al día o 90 min a la semana de ejercicio moderadamente intensivo se asocian a un descenso del 14% de la mortalidad.[3] La actividad física también reduce el riesgo de caídas, deterioro cognitivo en adultos mayores, pérdida muscular relacionada con la edad y depresión (caps. 25 y 397). Hay pruebas moderadas de que la actividad física reduce el riesgo de fractura de cadera, cáncer de pulmón, cáncer endometrial y trastornos del sueño. La actividad física puede retrasar las limitaciones funcionales de la edad y la pérdida de independencia.[A1] Algunas pruebas también indican que la actividad física reduce el riesgo de ansiedad, artrosis y lumbalgia.

Los beneficios de la actividad física son independientes de otros factores de riesgo. Por ejemplo, un fumador obeso sedentario consigue beneficios para la salud con el ejercicio, incluso aunque el tabaquismo y la obesidad persistan.

Los estudios epidemiológicos refieren que los niveles bajos de actividad se asocian a un mayor riesgo de resultados adversos para la salud,[4] incluidos un incremento del 67% de la mortalidad global, una duplicación de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares[5] y un aumento de la mortalidad por cáncer. Cuando se consideran a la vez una dieta saludable, una actividad regular y el abandono del tabaco, el efecto sobre el estilo de vida es incluso más llamativo.

El principal determinante de los beneficios para la salud de la actividad física es el volumen. Los beneficios sustanciales sobre la salud empiezan a producirse con un volumen de 500 a 1.000 MET-min/semana. Un adulto puede acumular 500 MET-min caminando 5 km/h (una actividad de 3,3 MET) 3 días a la semana durante 50 min (3,3 MET × 3 × 50 min = ≈500 MET-min). Cuando se mide por el gasto calórico, este volumen de ejercicio de marcha en un adulto de 75 kg gasta 430 kcal adicionales por encima de las 190 kcal que habría gastado en condiciones de reposo.

La relación dosis-respuesta entre el volumen y los beneficios para la salud es curvilínea, de modo que el beneficio marginal de la actividad a niveles inferiores es grande, y el beneficio disminuye con mayores niveles de actividad.[5] Los datos del Women's Health Initiative Observational Study (tabla 16-2) proporcionan un ejemplo del efecto dosis-respuesta. Comparadas con las mujeres menos activas, el riesgo de enfermedad cardiovascular fue un 19% menor en las mujeres con una media de 600 MET-min/semana, pero solo un 28% menor en las mujeres con una media de 1.968 MET-min/semana. También se encuentran efectos dosis-respuesta en los estudios intervencionistas. Por ejemplo, un ensayo con asignación aleatoria de dos dosis de ejercicio (dosis equivalentes a correr 19 y 32 km/semana) encontró que el menor volumen de ejercicio mejoraba significativamente las lipoproteínas plasmáticas, pero que el mayor volumen tenía efectos beneficiosos mayores.[A2]

booksmedicos.org

TABLA 16-1 EJEMPLOS DE ACTIVIDADES DE INTENSIDAD MODERADA Y VIGOROSA

INTENSIDAD MODERADA
Caminar rápido (5 km/h o más, pero no en marcha atlética)
Aeróbic acuático
Montar en bicicleta a menos de 16 km/h
Tenis (dobles)
Baile de salón
Jardinería general
INTENSIDAD VIGOROSA
Marcha atlética, correr suavemente o rápido
Natación rápida
Tenis (jugadores individuales)
Montar en bicicleta a 16 km/h o más
Saltar la cuerda
Jardinería intensa (cavado o limpieza de malezas continuo, con aumentos de la frecuencia cardíaca)
Ascensos por pendientes o con una mochila pesada

Tomado de U. S. Department of Health and Human Services. *2008 Physical Activity Guidelines for Americans.* http://www.health.gov/paguidelines.

TABLA 16-2 RIESGO RELATIVO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL WOMEN'S HEALTH INITIATIVE OBSERVATIONAL STUDY ($N = 73.743$)

MEDIANA DE MET-MINUTOS POR SEMANA	RIESGO RELATIVO MULTIFACTORIAL AJUSTADO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
0	1
252	0,89
600	0,81
1.050	0,78
1.968	0,72

Datos tomados de Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2002;347:716-725.

TRATAMIENTO

Tto

Beneficios terapéuticos sobre la salud en los adultos

Las guías de práctica clínica asignan un papel terapéutico sustancial a la actividad física en los pacientes con cardiopatía coronaria (cap. 52), presión arterial elevada (cap. 67), diabetes de tipo 2 (cap. 229), obesidad (cap. 220), osteoporosis (cap. 243), artrosis (cap. 262), claudicación (cap. 79) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 88).

En los sujetos con una alteración de la tolerancia a la glucosa y un riesgo cardiovascular alto, los niveles de actividad basal y los cambios en los niveles de actividad se asocian a una reducción de problemas cardiovasculares posteriores.[6] La actividad física también interviene en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, el aumento de las concentraciones de colesterol, el dolor, la insuficiencia cardíaca, el síncope, el accidente cerebrovascular, la lumbalgia, la demencia, el estreñimiento y la profilaxis de la tromboembolia venosa.

Aunque hay más pruebas de los efectos terapéuticos de la actividad aeróbica, el ejercicio de fortalecimiento muscular también puede aportar beneficios. Por ejemplo, un ensayo con asignación aleatoria del ejercicio en adultos con diabetes comunicó que la combinación de ejercicio aeróbico y fortalecimiento muscular fue superior a cualquiera de ellos por separado.[A3]

La actividad física se opone con eficacia a la pérdida de forma física y a las limitaciones funcionales relacionadas con la edad. En los adultos mayores, la forma física baja (capacidad de ejercicio < 85% del valor predicho) se asocia al doble de riesgo de muerte. Estudios controlados con asignación aleatoria demuestran que el ejercicio realizado por adultos mayores sedentarios mejora la forma física relacionada con la salud (p. ej., el ejercicio aeróbico mejora la capacidad aeróbica) y tiene efectos beneficiosos sobre las limitaciones funcionales, como una velocidad lenta de la marcha.[A4] Una revisión sistemática de nueve estudios observacionales comunicó que la velocidad lenta de la marcha también se relaciona fuertemente con la mortalidad, de modo que los adultos con un riesgo bajo tienen velocidades de marcha de 1 m/s o más.[7] La actividad física, especialmente el entrenamiento del equilibrio, evita las caídas en los adultos mayores que tienen un mayor riesgo de caídas, como los que tienen alteradas la marcha y el equilibrio.[A5] Debido a que la forma física baja y el peso corporal elevado producen limitaciones funcionales, surge la cuestión de si la capacidad funcional mejora más perdiendo peso, con el ejercicio o con ambos. Con las dosis de pérdida de peso y ejercicio que son factibles en los ensayos con asignación aleatoria, el ejercicio solo parece más eficaz que la pérdida de peso sola, y el ejercicio combinado con la pérdida de peso es más eficaz.[A6]

Riesgos para la salud de la actividad física

La actividad física y el ejercicio tienen riesgos. Las lesiones osteomusculares son con diferencia el tipo de acontecimiento adverso relacionado con la actividad más frecuente. El riesgo de lesión depende del tipo y volumen de la actividad. Los deportes de colisión y contacto tienen un riesgo mucho mayor que las actividades sin contacto como caminar, que se asocia a alrededor de una lesión osteomuscular por cada 1.000 h de marcha.[8] El volumen semanal de actividad se relaciona directamente con el riesgo de lesiones osteomusculares, pero cuando se siguen las directrices de salud pública, que implican la participación en aproximadamente 500 a 1.000 MET-min/semana, el riesgo de lesión es bajo. El riesgo de lesión se relaciona directamente con la velocidad de incremento de la dosis de actividad, de modo que los incrementos más rápidos tienen un mayor riesgo.[2] Las lesiones osteomusculares anteriores y la forma física baja también aumentan el riesgo de lesión.

En general, la actividad física regular reduce el riesgo de muerte cardíaca súbita y de infarto de miocardio; los adultos activos tienen alrededor de un 70% menos de riesgo de muerte súbita. No obstante, la actividad física relativamente vigorosa aumenta de forma aguda el riesgo de estos acontecimientos en los adultos activos e inactivos. Alrededor del 5 al 10% de los infartos de miocardio se asocian a una actividad vigorosa. Aunque la muerte súbita es un acontecimiento infrecuente durante el ejercicio, con cifras publicadas entre una muerte anual en 18.000 hombres ostensiblemente sanos y una muerte por cada 2,6 millones de entrenamientos en instalaciones deportivas.

Directrices sobre la actividad física en adultos

En 2008, el Department of Health and Human Services publicó las primeras directrices nacionales sobre la actividad física: *2008 Physical Activity Guidelines for Americans*[2] (tabla 16-3).

Cantidades recomendadas de actividad aeróbica para la prevención

Para obtener beneficios sustanciales sobre la salud derivados de la actividad física, los adultos deben realizar al menos 150 min/semana de actividad aeróbica de intensidad moderada o 75 min/semana de actividad de intensidad vigorosa. Los adultos pueden hacer una combinación de actividad de intensidad moderada y vigorosa usando la regla general de que 1 min de intensidad vigorosa de actividad cuenta lo mismo que 2 min de intensidad moderada. Los episodios de actividad aeróbica de 10 min o más ejercen claramente beneficios sobre la salud, e incluso episodios cortos menores de 10 min también pueden proporcionar algunos beneficios sobre la salud.[9]

Cantidades recomendadas de actividad de fortalecimiento muscular para la prevención

Los adultos deben realizar actividades que fortalezcan los principales grupos musculares del cuerpo al menos 2 días a la semana. Los principales grupos musculares son las piernas, las caderas, la espalda, el tórax, el abdomen, los hombros y los brazos.

Actividad para favorecer la flexibilidad

Las actividades para favorecer la flexibilidad constituyen una parte aceptable de un régimen de actividad física, pero hay pruebas insuficientes de que las actividades destinadas a favorecer la flexibilidad ejerzan beneficios sobre la salud, incluso en la prevención de lesiones. El entrenamiento de la flexibilidad aumenta la flexibilidad y puede facilitar los tipos de actividad física que tienen beneficios sobre la salud. Si es así, el entrenamiento de la flexibilidad es más importante para las personas con una flexibilidad reducida, como los adultos mayores con cambios en el arco de movilidad relacionados con la enfermedad.

Actividad para favorecer el equilibrio

El entrenamiento del equilibrio se recomienda actualmente solo en los adultos con un mayor riesgo de caídas (cap. 24), como los mayores de 65 años con alteraciones de la marcha o del equilibrio o caídas frecuentes. Ejemplos de ejercicios para favorecer el equilibrio son caminar por las aceras, caminar hacia atrás, caminar sobre los talones y permanecer de pie usando una base estrecha de apoyo. Los programas de taichí incluyen ejercicios que mejoran el equilibrio, y el ejercicio de taichí es un método fundamentado en pruebas de prevención de las caídas. Es preferible que los adultos con riesgo de caídas entrenen el equilibrio al menos 3 días/semana y que sigan un programa que haya demostrado su eficacia en la reducción del riesgo de caídas.

Conducta sedentaria

La conducta sedentaria puede definirse como las actividades (sin incluir el sueño) con un gasto de energía de 1 a 1,5 MET; la mayoría de estas conductas implica sentarse o tumbarse. Los estudios epidemiológicos refieren que los niveles mayores de tiempo sedentario (o de forma equivalente los niveles menores de actividad de intensidad alta) tienen efectos adversos sobre la salud, independientemente del volumen de actividad de intensidad moderada a vigorosa de la persona. El mayor tiempo sedentario evaluado por el acelerómetro se asocia a un mayor peso corporal, peores marcadores de salud metabólica y mayor mortalidad. En la actualidad, las actividades de intensidad ligera gastan calorías y pueden recomendarse como parte de un plan para alcanzar y mantener un peso saludable. No obstante, los datos son insuficientes para editar directrices sobre las cantidades y patrones de tiempo de sedestación que producen efectos adversos sobre la salud en los adultos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Directrices para perder peso

La cantidad de actividad requerida para mantener un peso corporal saludable varía ampliamente entre los adultos (cap. 220). En algunos adultos, los niveles de actividad física recomendados en las guías darán lugar a un peso corporal saludable estable. No obstante, muchos adultos necesitan niveles superiores de actividad para conseguir un peso saludable. Estos sujetos deben restringir su ingestión calórica e incrementar gradualmente su actividad física cada semana, hasta el punto de que consiga y mantenga un peso corporal saludable.

Directrices adicionales para adultos mayores

Además del entrenamiento del equilibrio, las directrices de 2008 contienen otras recomendaciones específicas para los adultos mayores. Los adultos mayores que no pueden realizar 150 min/semana de actividad de intensidad moderada deben ser tan activos como sus capacidades y trastornos les permitan. El entrenamiento de la fuerza con resistencia progresiva mejora la función física en las personas mayores.[A7] Los adultos mayores deben determinar su nivel de actividad física usando la intensidad relativa, no la absoluta. Estas últimas directrices pretenden evitar niveles inapropiadamente elevados de esfuerzo en los adultos mayores con una forma física baja.

Recomendación de la actividad física en marcos clínicos

La promoción de la actividad física en los marcos clínicos conlleva en esencia los mismos pasos que las «5 A en inglés» del abandono del tabaco: *ask, advise, assess, assist, arrange* («pregunta, aconseja, evalúa, ayuda, dispón»). 1) Preguntar sobre la cantidad de actividad física que un paciente realiza habitualmente cada semana mediante un cuestionario o entrevista. 2) Aconsejar a todos los pacientes que realizan una cantidad al menos moderada de actividad física cada semana. Aconsejar a los pacientes que no siguen las recomendaciones aumentar su actividad física de forma gradual hasta un nivel mínimo especificado y ajustar las recomendaciones en función de sus trastornos médicos. 3) Evaluar el siguiente paso o pasos que un paciente necesita para hacerse más activo. 4) Ayudar al paciente a realizar estos pasos. 5) Disponer una cita para seguir los esfuerzos para incrementar la actividad.

Los profesionales sanitarios deben preguntar y aconsejar a los pacientes de forma regular sobre la actividad física. Una medida de la calidad de la asistencia mide si se pregunta y aconseja al menos una vez en los adultos mayores. Algunos recomiendan que la actividad física sea una «constante vital» que se evalúe en todas las visitas. Los estudios comunican de forma constante que los adultos (especialmente, los adultos mayores) identifiquen a sus profesionales de salud como una fuente importante de asesoramiento sobre la actividad física.

No obstante, la U. S. Preventive Services Task Force concluyó que el beneficio del asesoramiento habitual en el marco de la asistencia primaria es pequeño.[10] El beneficio es mayor, sin embargo, si el asesoramiento se proporciona cuando los pacientes lo solicitan.

Prescripción de ejercicio

A los pacientes que desean hacer ejercicio, el médico puede proporcionarles una prescripción de ejercicio. La prescripción comprende: 1) el tipo, la frecuencia, la duración y la intensidad del ejercicio aeróbico; 2) los movimientos que deben realizarse en el ejercicio (p. ej., en el banco de pesas), las repeticiones y las series para el ejercicio de resistencia; 3) otros ejercicios como el estiramiento, los ejercicios para mejorar el equilibrio, el calentamiento y el estiramiento, y 4) estrategias de gestión del riesgo, como aumentar los niveles de actividad de forma gradual a lo largo del tiempo.

Prescripción de un estilo de vida

Una prescripción de un estilo de vida se refiere a abordajes que integran la actividad física en la vida diaria. Por ejemplo, en lugar de caminar específicamente para hacer ejercicio, una persona camina hasta el trabajo o por placer como una actividad recreativa. Las formas frecuentes de integrar la actividad física en la vida diaria son caminar y montar en bicicleta para el transporte y realizar trabajos en el patio y en el jardín.

Adaptación de la recomendación

Las recomendaciones deben adaptarse a las capacidades individuales, las preferencias individuales, los trastornos médicos y las técnicas conductuales que mejoran el cumplimiento. Los ensayos con asignación aleatoria muestran que los programas realizados en casa son superiores a los que se realizan en centros en lo que respecta al cumplimiento a largo plazo.[A8] Aunque algunos prefieren los programas realizados en centros, en la mayoría de los casos sirven a un propósito inmediato, como ayudar a adultos a empezar a hacer ejercicio de forma regular.

Un nivel diana de actividad física inferior al de las recomendaciones preventivas es adecuado en adultos con una forma física muy baja, una enfermedad crónica que suponga una gran carga (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave) o limitaciones funcionales importantes. Una evaluación de la naturaleza de la limitación para la actividad y de las capacidades y preferencias individuales puede determinar el nivel diana de actividad y otros detalles de la actividad recomendada. La promoción de la actividad física en tales adultos recae a menudo en recursos sanitarios y comunitarios diseñados para personas con limitaciones preexistentes, como la rehabilitación cardíaca, la rehabilitación pulmonar y las clases de ejercicio en adultos con artritis.

TABLA 16-3 DIRECTRICES CLAVE PARA LA ACTIVIDAD FÍSICA EN ADULTOS

Todos los adultos deben evitar la inactividad. Un poco de actividad física es mejor que nada, y los adultos que participan en cualquier nivel de actividad física obtienen algunos beneficios sobre la salud
Para obtener beneficios sustanciales sobre la salud, los adultos deben realizar al menos 150 min (2,5 h)/semana de actividad aeróbica de intensidad moderada o 75 min (1,25 h)/semana de actividad aeróbica de intensidad vigorosa, o una combinación equivalente de actividad aeróbica de intensidad moderada y vigorosa
La actividad aeróbica debe realizarse en episodios que duren al menos 10 min y debe extenderse a lo largo de la semana
Para obtener beneficios adicionales y más extensos sobre la salud, los adultos deben incrementar su actividad física aeróbica de intensidad moderada a 300 min (5 h)/semana, o su actividad física aeróbica de intensidad vigorosa, a 150 min (2,5 h)/semana, o una combinación equivalente de actividad de intensidad moderada y vigorosa. Se obtienen beneficios adicionales sobre la salud si se participa en una mayor actividad física
Los adultos también deben realizar actividades de fortalecimiento muscular que sean de intensidad moderada o alta y que impliquen a todos los grupos musculares importantes 2 días/semana o más debido a que estas actividades proporcionan beneficios adicionales sobre la salud

Tomado de U. S. Department of Health and Human Services. *2008 Physical Activity Guidelines for Americans*. http://www.health.gov/paguidelines.

Gestión del riesgo

Las estrategias para reducir las lesiones son el incremento gradual de la actividad física en el tiempo, la selección de las actividades en las que la colisión o el contacto con las personas o los objetos sea inusual, el incremento de la forma física, el uso de ropa y equipo deportivos adecuados (p. ej., cascos para montar en bicicleta), la participación en actividades en ambientes seguros y el seguimiento de unas reglas y normas básicas de seguridad. Las actividades populares como caminar, montar en bicicleta, nadar y realizar trabajos de jardinería tienen un riesgo de lesión bajo. Cuando se aumenta el nivel de actividad física, las directrices recomiendan usar la intensidad relativa para determinar el nivel de esfuerzo y comenzar con una actividad de intensidad relativamente moderada, que aumenta primero la duración y la frecuencia y después la intensidad. En general, añadir de 5 a 15 min de actividad de intensidad moderada por sesión, dos o tres veces a la semana, a las actividades habituales de una persona conlleva un riesgo bajo de lesión osteomuscular y ningún riesgo conocido de muerte cardíaca súbita.[8]

No hay pruebas del valor protector de una consulta médica o de un ejercicio supervisado en las personas sanas de cualquier edad que buscan aumentar su nivel de actividad física. La U. S. Preventive Services Task Force advirtió contra el cribado habitual de enfermedades coronarias en adultos con riesgo bajo y concluyó que en los adultos con un riesgo alto de enfermedad coronaria hay pruebas insuficientes para recomendar o rechazar el cribado con electrocardiografía en reposo o una prueba de ejercicio en cinta sin fin.[11]

Coordinación entre la asistencia médica y la comunidad

Es difícil influir desde el ámbito asistencial en muchos factores que afectan a los niveles de actividad física, como las características del ambiente comunitario (p. ej., parques e instalaciones para actividades recreativas) y del ambiente social (p. ej., delincuencia y apoyo social). Las intervenciones a nivel comunitario que abordan tales características son esenciales para promover la actividad física. Las intervenciones comunitarias eficaces son la educación física en la escuela, las intervenciones para el apoyo social, las campañas comunitarias amplias, el refuerzo del acceso a lugares donde la actividad física es posible e intervenciones que implican un diseño comunitario, como la mejora de la comunicación entre las calles y la posibilidad de caminar por los vencidarios.[12] Los esfuerzos asistenciales médicos y comunitarios deben ser sinérgicos y apoyarse mutuamente. Por ejemplo, los planes de salud deben aconsejar intervenciones comunitarias basadas en pruebas científicas. Los programas comunitarios deben servir de recursos para la actividad terapéutica basada en pruebas en adultos seleccionados con enfermedades crónicas, como las clases de ejercicio diseñadas para reducir el riesgo de caídas.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387-2396.

A2. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002;347:1483-1492.

A3. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A_{1c} levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2253-2262.

A4. Pahor M, Blair SN, Espeland M, et al. Effects of a physical activity intervention on measures of physical performance: results of the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot (LIFE-P) study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:1157-1165.

booksmedicos.org

A5. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD007146.
A6. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med*. 2011;364:1218-1229.
A7. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD002759.
A8. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, et al. Home versus center based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;1:CD004017.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

17

MEDICINA DE LA ADOLESCENCIA

DEBRA K. KATZMAN Y LAWRENCE S. NEINSTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La adolescencia es un período de transición entre la niñez y la edad adulta, que se caracteriza por cambios biológicos, psicológicos, sociales y cognitivos considerables. Durante este período de desarrollo sin igual se establecen patrones conductuales y elecciones del estilo de vida que pueden influir en la salud actual y futura, y pueden aparecer problema médicos y psicológicos específicos.[1] Los profesionales sanitarios orientados a los adultos desempeñan un papel fundamental a la hora de involucrar a los jóvenes en su salud y de proporcionar asistencia sanitaria a los adolescentes y adultos jóvenes.

CRECIMIENTO FÍSICO Y DESARROLLO NORMALES

El inicio de la pubertad marca el crecimiento biológico y el desarrollo de los adolescentes (cap. 235), con una secuencia temporal que varía entre los jóvenes y explica por qué los adolescentes de la misma edad cronológica pueden variar mucho en el aspecto físico. Por lo general, el primer signo visible de la pubertad en las mujeres es la telarquia, o desarrollo de los botones mamarios, que ocurre como promedio a los 10,5 años en las niñas de raza blanca y 1 año antes en las afroamericanas (cap. 235).

La menarquia se produce 2-4 años después de la aparición inicial de los botones mamarios y del vello púbico. El promedio de edad de la menarquia es de 12,9 años para las niñas de raza blanca y 12,2 años para las afroamericanas. Los períodos menstruales no son siempre regulares durante los primeros 2 años después de la menarquia. En la menarquia, solo el 20% de los ciclos son ovulatorios y pueden pasar hasta otros 4 años para que el 80% de los ciclos lo sean. La duración media para completar la pubertad en las mujeres es de 4 años (rango, 1,5-8 años).

La pubertad comienza alrededor de 2 años después en los hombres que en las mujeres. La primera señal física de la pubertad en los hombres (aumento del tamaño testicular y adelgazamiento del escroto) se produce a los 11,5 años. La adrenarquia ocurre 6 meses después, a una edad de 12-12,5 años como promedio (cap. 234). El vello facial comienza a crecer alrededor de 3 años después que el vello púbico. La finalización de la pubertad en los hombres puede tardar un promedio de 3 años (rango, 2-5 años).

El aumento de peso puberal supone alrededor de la mitad del peso corporal ideal de una persona adulta. El máximo aumento de peso se produce 3-6 meses después del brote de crecimiento lineal de la adolescencia en las mujeres y unos 3 meses después de dicho brote en los hombres. El aumento de peso promedio durante la pubertad en las adolescentes es de 7-25 kg (aumento medio, 17,5 kg). En general, los hombres aumentan 7-30 kg durante la pubertad (aumento medio, 23,7 kg).

Los niveles de grasa corporal de los hombres disminuyen durante la adolescencia, bajando a un 12% de grasa corporal al final de la pubertad. Como promedio, la masa magra corporal de las adolescentes se reduce del 80 al 75%, mientras que sus niveles promedio de grasa corporal aumentan del 16 al 27% al final de la adolescencia. Cuando las mujeres tienen 16 años y los adolescentes 18 años han acumulado más del 90% de su masa ósea adulta.

Los *estadios de madurez sexual* (EMS), o estadios de Tanner, se utilizan para describir la progresión de los caracteres sexuales secundarios que se producen en los adolescentes, con independencia de su edad cronológica. Los EMS se basan en el desarrollo mamario y la aparición de vello púbico en las mujeres (fig. 17-1) y en el desarrollo testicular y del pene y la aparición de vello púbico en los hombres (fig. 17-2). Un EMS 1 corresponde a la etapa prepuberal; la pubertad no ha comenzado y no se ha producido el desarrollo sexual. Los EMS 2 a 5 indican la progresión de la pubertad a la edad adulta. Una vez que los jóvenes llegan al EMS 5 han desarrollado por completo las características sexuales secundarias. La maduración sexual se correlaciona con el crecimiento lineal, cambios en el peso y la composición corporal, así como con cambios hormonales. La maduración sexual supone una garantía considerable de la progresión normal de la pubertad o permite la identificación de un desarrollo puberal anómalo.[2]

DESARROLLO PSICOSOCIAL NORMAL

La adolescencia se suele dividir en tres etapas psicosociales del desarrollo: adolescencia temprana (11-13 años), adolescencia media (14-16 años) y adolescencia tardía (17-21 años). En la adolescencia temprana los adolescentes comienzan a separarse de sus padres y establecen una identidad individual. A medida que los adolescentes se alejan de sus padres en busca de su propia identidad, su grupo de compañeros adquiere un papel predominante y especial.

Al comienzo de la adolescencia las habilidades cognitivas están dominadas por el pensamiento concreto. Los adolescentes jóvenes carecen de la capacidad de razonamiento abstracto, habilidades de resolución de problemas necesarias para superar los obstáculos que se oponen a los cambios conductuales, y de capacidad para apreciar cómo sus conductas actuales pueden afectar a su estado de salud futuro.

La fase media de la adolescencia se caracteriza por el incremento de la autonomía emocional y la separación cada vez mayor de la familia. Los grupos de compañeros desempeñan un papel esencial, y los adolescentes participan cada vez más en relaciones que incluyen citas, experimentación sexual y conductas nocivas para la salud, como fumar cigarrillos, beber alcohol, consumir drogas y absentismo escolar. En esta etapa aparecen las habilidades de razonamiento abstracto, pero a menudo sufren una regresión al pensamiento concreto cuando los adolescentes se enfrentan a situaciones estresantes. Estos adolescentes comienzan a entender la relación entre las conductas saludables y el estado de salud en el futuro, pero la presión de grupo dificulta tomar decisiones relacionadas con la salud convenientes.

Durante la fase final de la adolescencia los jóvenes adquieren cada vez más independencia económica y emocional. Los valores del grupo de compañeros se vuelven menos relevantes, y los jóvenes pasan más tiempo en una relación con una persona. La última etapa de la adolescencia se caracteriza por el desarrollo de una identidad personal fuerte. Las habilidades de razonamiento abstracto se amplían y los adolescentes mayores tienen capacidades de resolución de problemas que les ayudan a superar las dificultades que se oponen a los cambios conductuales.

ESTADÍSTICAS VITALES

Aunque suele considerarse que los adolescentes y los adultos jóvenes son saludables, la morbilidad y la mortalidad en la adolescencia se deben a conductas de riesgo y a presiones sociales (tabla 17-1).[3] Las lesiones involuntarias, homicidios y suicidios son las principales causas de muerte en el grupo de 15-24 años y representan el 70% de todas las muertes en adolescentes y adultos jóvenes. Alrededor del 75% de estas causas de mortalidad y lesiones se pueden prevenir.

Lesiones involuntarias y voluntarias

Las lesiones involuntarias representan el 44% de todas las muertes por lesiones en niños y adolescentes. Por cada muerte infantil causada por una lesión se producen otras 34 hospitalizaciones y 1.000 visitas a urgencias. Las principales causas de lesiones involuntarias en los adolescentes son los accidentes de tráfico, golpes con o contra un objeto o persona, cortes por objetos afilados y caídas. Las lesiones deportivas, que también son frecuentes, pueden reducirse mediante programas preventivos dirigidos.[A1] Algunos de los factores que contribuyen a las lesiones en los adolescentes son de tipo socioeconómico (los niños pobres presentan un mayor riesgo de lesión), ambiental (peligros tales como vehículos todoterreno, piscinas en el domicilio, armas de fuego, calentadores de queroseno y la actividad de pandillas), el entorno escolar y factores del desarrollo.

Alrededor del 20% de todos los adolescentes, sobre todo las mujeres adolescentes que tienen relaciones heterosexuales, refieren haber sufrido violencia física o psicológica de una pareja sexual. Alrededor del 20-30% de los estudiantes de 11-16 años participan en casos de acoso escolar como acosador, víctima o una combinación de ambos roles (los que son agresivos con sus compañeros y victimizados por otros compañeros). Para los adolescentes más jóvenes el acoso puede conllevar un riesgo mucho mayor de problemas psicosomáticos.

El suicidio (cap. 397) es la segunda causa principal de muerte entre los adolescentes y los adultos jóvenes de 15 a 24 años. Los nativos y jóvenes blancos estadounidenses de 15-24 años tienen las tasas más altas de suicidio, mientras que los jóvenes afroamericanos de 15-19 años y los asiáticos de 20-24 años tienen las más bajas. La proporción estimada de tentativa/consumación de suicidio entre adolescentes varía de 50:1 a 100:1. Los métodos más comunes utilizados en las tentativas autolíticas son los fármacos y el alcohol, mientras que la asfixia, ahorcamiento, o el uso de armas de fuego se asocia con suicidios consumados. La mortalidad por armas de fuego es ocho veces mayor en los adolescentes hombres que en las mujeres.

El homicidio es la tercera causa principal de muerte en la población estadounidense de 15 a 24 años y la primera causa de muerte en los hombres estadounidenses de raza negra de 15 a 24 años. En alrededor del 75% de los homicidios en adolescentes mayores y adultos jóvenes se encuentran implicadas armas de fuego.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A5. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD007146.
A6. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med*. 2011;364:1218-1229.
A7. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD002759.
A8. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, et al. Home versus center based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;1:CD004017.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

17

MEDICINA DE LA ADOLESCENCIA

DEBRA K. KATZMAN Y LAWRENCE S. NEINSTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La adolescencia es un período de transición entre la niñez y la edad adulta, que se caracteriza por cambios biológicos, psicológicos, sociales y cognitivos considerables. Durante este período de desarrollo sin igual se establecen patrones conductuales y elecciones del estilo de vida que pueden influir en la salud actual y futura, y pueden aparecer problema médicos y psicológicos específicos.[1] Los profesionales sanitarios orientados a los adultos desempeñan un papel fundamental a la hora de involucrar a los jóvenes en su salud y de proporcionar asistencia sanitaria a los adolescentes y adultos jóvenes.

CRECIMIENTO FÍSICO Y DESARROLLO NORMALES

El inicio de la pubertad marca el crecimiento biológico y el desarrollo de los adolescentes (cap. 235), con una secuencia temporal que varía entre los jóvenes y explica por qué los adolescentes de la misma edad cronológica pueden variar mucho en el aspecto físico. Por lo general, el primer signo visible de la pubertad en las mujeres es la telarquia, o desarrollo de los botones mamarios, que ocurre como promedio a los 10,5 años en las niñas de raza blanca y 1 año antes en las afroamericanas (cap. 235).

La menarquia se produce 2-4 años después de la aparición inicial de los botones mamarios y del vello púbico. El promedio de edad de la menarquia es de 12,9 años para las niñas de raza blanca y 12,2 años para las afroamericanas. Los períodos menstruales no son siempre regulares durante los primeros 2 años después de la menarquia. En la menarquia, solo el 20% de los ciclos son ovulatorios y pueden pasar hasta otros 4 años para que el 80% de los ciclos lo sean. La duración media para completar la pubertad en las mujeres es de 4 años (rango, 1,5-8 años).

La pubertad comienza alrededor de 2 años después en los hombres que en las mujeres. La primera señal física de la pubertad en los hombres (aumento del tamaño testicular y adelgazamiento del escroto) se produce a los 11,5 años. La adrenarquia ocurre 6 meses después, a una edad de 12-12,5 años como promedio (cap. 234). El vello facial comienza a crecer alrededor de 3 años después que el vello púbico. La finalización de la pubertad en los hombres puede tardar un promedio de 3 años (rango, 2-5 años).

El aumento de peso puberal supone alrededor de la mitad del peso corporal ideal de una persona adulta. El máximo aumento de peso se produce 3-6 meses después del brote de crecimiento lineal de la adolescencia en las mujeres y unos 3 meses después de dicho brote en los hombres. El aumento de peso promedio durante la pubertad en las adolescentes es de 7-25 kg (aumento medio, 17,5 kg). En general, los hombres aumentan 7-30 kg durante la pubertad (aumento medio, 23,7 kg).

Los niveles de grasa corporal de los hombres disminuyen durante la adolescencia, bajando a un 12% de grasa corporal al final de la pubertad. Como promedio, la masa magra corporal de las adolescentes se reduce del 80 al 75%, mientras que sus niveles promedio de grasa corporal aumentan del 16 al 27% al final de la adolescencia. Cuando las mujeres tienen 16 años y los adolescentes 18 años han acumulado más del 90% de su masa ósea adulta.

Los *estadios de madurez sexual* (EMS), o estadios de Tanner, se utilizan para describir la progresión de los caracteres sexuales secundarios que se producen en los adolescentes, con independencia de su edad cronológica. Los EMS se basan en el desarrollo mamario y la aparición de vello púbico en las mujeres (fig. 17-1) y en el desarrollo testicular y del pene y la aparición de vello púbico en los hombres (fig. 17-2). Un EMS 1 corresponde a la etapa prepuberal; la pubertad no ha comenzado y no se ha producido el desarrollo sexual. Los EMS 2 a 5 indican la progresión de la pubertad a la edad adulta. Una vez que los jóvenes llegan al EMS 5 han desarrollado por completo las características sexuales secundarias. La maduración sexual se correlaciona con el crecimiento lineal, cambios en el peso y la composición corporal, así como con cambios hormonales. La maduración sexual supone una garantía considerable de la progresión normal de la pubertad o permite la identificación de un desarrollo puberal anómalo.[2]

DESARROLLO PSICOSOCIAL NORMAL

La adolescencia se suele dividir en tres etapas psicosociales del desarrollo: adolescencia temprana (11-13 años), adolescencia media (14-16 años) y adolescencia tardía (17-21 años). En la adolescencia temprana los adolescentes comienzan a separarse de sus padres y establecen una identidad individual. A medida que los adolescentes se alejan de sus padres en busca de su propia identidad, su grupo de compañeros adquiere un papel predominante y especial.

Al comienzo de la adolescencia las habilidades cognitivas están dominadas por el pensamiento concreto. Los adolescentes jóvenes carecen de la capacidad de razonamiento abstracto, habilidades de resolución de problemas necesarias para superar los obstáculos que se oponen a los cambios conductuales, y de capacidad para apreciar cómo sus conductas actuales pueden afectar a su estado de salud futuro.

La fase media de la adolescencia se caracteriza por el incremento de la autonomía emocional y la separación cada vez mayor de la familia. Los grupos de compañeros desempeñan un papel esencial, y los adolescentes participan cada vez más en relaciones que incluyen citas, experimentación sexual y conductas nocivas para la salud, como fumar cigarrillos, beber alcohol, consumir drogas y absentismo escolar. En esta etapa aparecen las habilidades de razonamiento abstracto, pero a menudo sufren una regresión al pensamiento concreto cuando los adolescentes se enfrentan a situaciones estresantes. Estos adolescentes comienzan a entender la relación entre las conductas saludables y el estado de salud en el futuro, pero la presión de grupo dificulta tomar decisiones relacionadas con la salud convenientes.

Durante la fase final de la adolescencia los jóvenes adquieren cada vez más independencia económica y emocional. Los valores del grupo de compañeros se vuelven menos relevantes, y los jóvenes pasan más tiempo en una relación con una persona. La última etapa de la adolescencia se caracteriza por el desarrollo de una identidad personal fuerte. Las habilidades de razonamiento abstracto se amplían y los adolescentes mayores tienen capacidades de resolución de problemas que les ayudan a superar las dificultades que se oponen a los cambios conductuales.

ESTADÍSTICAS VITALES

Aunque suele considerarse que los adolescentes y los adultos jóvenes son saludables, la morbilidad y la mortalidad en la adolescencia se deben a conductas de riesgo y a presiones sociales (tabla 17-1).[3] Las lesiones involuntarias, homicidios y suicidios son las principales causas de muerte en el grupo de 15-24 años y representan el 70% de todas las muertes en adolescentes y adultos jóvenes. Alrededor del 75% de estas causas de mortalidad y lesiones se pueden prevenir.

Lesiones involuntarias y voluntarias

Las lesiones involuntarias representan el 44% de todas las muertes por lesiones en niños y adolescentes. Por cada muerte infantil causada por una lesión se producen otras 34 hospitalizaciones y 1.000 visitas a urgencias. Las principales causas de lesiones involuntarias en los adolescentes son los accidentes de tráfico, golpes con o contra un objeto o persona, cortes por objetos afilados y caídas. Las lesiones deportivas, que también son frecuentes, pueden reducirse mediante programas preventivos dirigidos.[A1] Algunos de los factores que contribuyen a las lesiones en los adolescentes son de tipo socioeconómico (los niños pobres presentan un mayor riesgo de lesión), ambiental (peligros tales como vehículos todoterreno, piscinas en el domicilio, armas de fuego, calentadores de queroseno y la actividad de pandillas), el entorno escolar y factores del desarrollo.

Alrededor del 20% de todos los adolescentes, sobre todo las mujeres adolescentes que tienen relaciones heterosexuales, refieren haber sufrido violencia física o psicológica de una pareja sexual. Alrededor del 20-30% de los estudiantes de 11-16 años participan en casos de acoso escolar como acosador, víctima o una combinación de ambos roles (los que son agresivos con sus compañeros y victimizados por otros compañeros). Para los adolescentes más jóvenes el acoso puede conllevar un riesgo mucho mayor de problemas psicosomáticos.

El suicidio (cap. 397) es la segunda causa principal de muerte entre los adolescentes y los adultos jóvenes de 15 a 24 años. Los nativos y jóvenes blancos estadounidenses de 15-24 años tienen las tasas más altas de suicidio, mientras que los jóvenes afroamericanos de 15-19 años y los asiáticos de 20-24 años tienen las más bajas. La proporción estimada de tentativa/consumación de suicidio entre adolescentes varía de 50:1 a 100:1. Los métodos más comunes utilizados en las tentativas autolíticas son los fármacos y el alcohol, mientras que la asfixia, ahorcamiento, o el uso de armas de fuego se asocia con suicidios consumados. La mortalidad por armas de fuego es ocho veces mayor en los adolescentes hombres que en las mujeres.

El homicidio es la tercera causa principal de muerte en la población estadounidense de 15 a 24 años y la primera causa de muerte en los hombres estadounidenses de raza negra de 15 a 24 años. En alrededor del 75% de los homicidios en adolescentes mayores y adultos jóvenes se encuentran implicadas armas de fuego.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

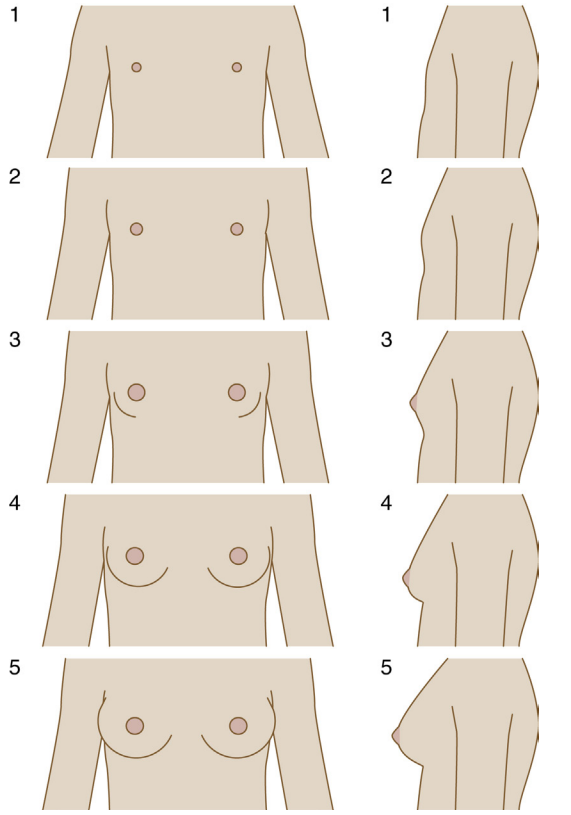

FIGURA 17-1. Desarrollo de la mama femenina. *Estadio de madurez sexual 1 (EMS 1)*: preadolescente; ausencia de tejido glandular. Aréola y papila: la aréola se adapta a la línea general del tórax. *EMS 2:* aparición de los botones mamarios; la aréola se amplía ligeramente y se proyecta como un pequeño montículo. *EMS 3:* toda la mama aumenta de tamaño, con protrusión de la papila o del pezón. La mama y la aréola aumentan de tamaño sin separación de sus contornos. *EMS 4:* aumento del tamaño mamario y proyección de la aréola y de la papila como un montículo secundario. *EMS 5:* configuración adulta de la mama con protrusión del pezón; la aréola ya no se proyecta por separado del resto de la mama. (Reproducida a partir de Daniel WA, Paulshock BZ. A physician's guide to sexual maturity rating. *Patient Care*. 1979;30:122. Ilustración original de Paul Singh-Roy.)

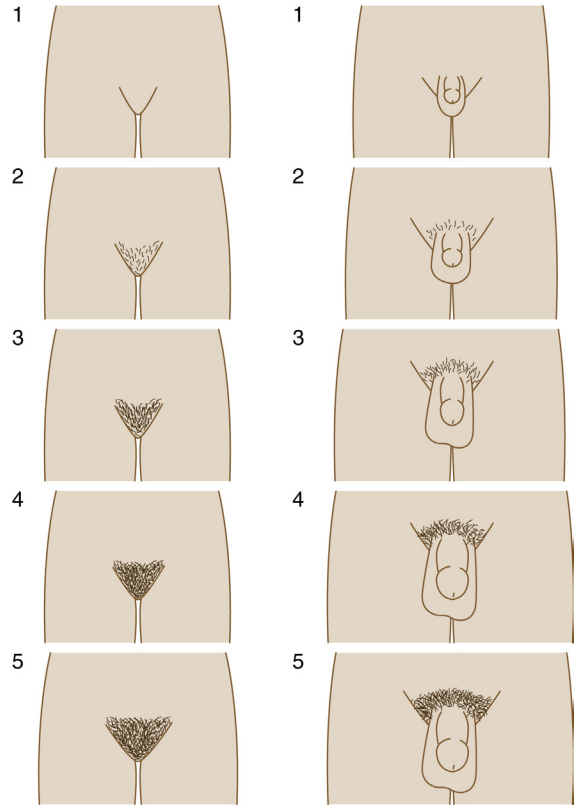

FIGURA 17-2. Desarrollo del vello púbico femenino y masculino. *EMS 1:* prepuberal; ausencia de vello púbico. *EMS 2:* pequeña cantidad de vello largo y ligeramente pigmentado, a lo largo de la base del escroto y del falo en el hombre y del borde medial de los labios mayores en las mujeres. *EMS 3:* más oscuro y grueso, comienza a rizarse, pequeña cantidad que se extiende en sentido lateral. *EMS 4:* grueso y rizado; se parece al tipo adulto, pero no se extiende a la superficie medial de los muslos. *EMS 5:* abundante, patrón de tipo adulto; el pelo se extiende a la cara medial de los muslos. *Derecha,* desarrollo genital masculino. *Estadio de madurez sexual (EMS 1):* pene preadolescente. Volumen testicular < 4 ml. *EMS 2:* aumento de tamaño nulo o ligero del pene. Comienzo del aumento de tamaño del testículo; volumen testicular de 4-8 ml; enrojecimiento y adelgazamiento de la piel escrotal. *EMS 3:* aumento de la longitud del pene. Volumen testicular de 10-15 ml. Mayor aumento de tamaño del escroto. *EMS 4:* aumento del diámetro del pene, desarrollo del glande. Testículos y escroto casi adultos; volumen testicular de 12-20 ml. *EMS 5:* pene de tamaño adulto; volumen testicular > 25 ml. (Reproducido a partir de Daniel WA, Palshock BZ. A physician's guide to sexual maturity rating. *Patient Care*. 1979;30:122. Ilustración original de Paul Singh-Roy.)

Los médicos deben comentar el impacto del alcohol y las drogas en la conducción y destacar la relevancia del uso sistemático de los cinturones de seguridad cuando se conduce en un vehículo de motor. Los médicos también deberían hablar sobre la seguridad durante las actividades deportivas, como el uso de cascos de bicicleta y protecciones relacionadas con determinados deportes.

Otras enfermedades

Si se excluyen las lesiones voluntarias e involuntarias, el cáncer es la principal causa de muerte en adolescentes y es la principal causa de mortalidad por enfermedad. Algunos cánceres con mayor incidencia en los adolescentes son la enfermedad de Hodgkin (cap. 186), tumores de células germinales (cap. 200), tumores del sistema nervioso central (cap. 189), linfoma no hodgkiniano (cap. 185), cáncer de tiroides (cap. 226), melanoma maligno (cap. 203) y leucemia linfoblástica aguda (cap. 183). La infección por el VIH se mantiene como una de las 10 principales causas de muerte entre las personas de 15-24 años.

ENFOQUE DEL PACIENTE ADOLESCENTE

Al entrevistar a pacientes adolescentes, el médico debe considerar el estadio físico, cognitivo y de desarrollo psicosocial del adolescente, así como su creciente autonomía y el papel cada vez mayor a la hora de asumir la responsabilidad de su propia salud y bienestar, sin olvidar su progresión individual de la infancia a la edad adulta. La edad cronológica no garantiza que todos los adolescentes estén en la misma etapa de desarrollo físico, cognitivo y psicosocial. El médico debe ofrecer una atención sanitaria a los adolescentes de una manera sensible, flexible y apropiada para las condiciones del desarrollo y culturales.

El médico puede entrevistarse con el adolescente a solas en un primer momento para transmitirle el mensaje de que él o ella es el paciente y que el médico es el más interesado en escuchar lo que el adolescente tiene que decir. Por el contrario, puede que el médico se reúna con el adolescente junto con sus progenitores o tutores al principio de la entrevista y que luego vea al adolescente a solas; este enfoque permite al clínico hacerse una idea de la razón de la consulta desde la perspectiva del adolescente y de sus progenitores o tutores, y sirve para transmitir que la opinión de todos ellos es muy valorada. Este enfoque también proporciona una oportunidad para que el médico observe la interacción entre el adolescente y sus progenitores o tutores. Al final de la entrevista hay que saludar al adolescente y la familia, y solicitar una entrevista con los progenitores o tutores a solas. Esto permite a los progenitores o tutores que hablen acerca de las preocupaciones sobre el adolescente que pueden crear incomodidad si se comentan en presencia de este. Obtener esta información puede mejorar el enfoque de la consulta. Cuando se usa esta estrategia, la entrevista con los progenitores o tutores se sigue de una entrevista clínica con el adolescente a

TABLA 17-1 CAUSAS PRINCIPALES DE MORTALIDAD EN ADOLESCENTES ESTADOUNIDENSES

CAUSA	PORCENTAJE DE FALLECIMIENTOS EN JÓVENES DE 15-24 AÑOS
Lesión involuntaria	40,6
Suicidio	15,8
Homicidio	15,2
Tumor maligno	5,4
Cardiopatía	3,2
Anomalías congénitas	1,4
Enfermedad cerebrovascular	0,6
Embarazo, parto y puerperio	0,6
Todas las demás	15,7

Tomado de Hoyert DL, Xu J. *Deaths: preliminary data for 2011. National Vital Statistics Reports.* Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2012.

booksmedicos.org

solas. Con esta estructura de la entrevista es esencial que el adolescente esté presente desde el momento en el que se reúne con el médico hasta el final de la entrevista, para que no perciba una violación de la confidencialidad.

Confidencialidad

Los aspectos del consentimiento y la confidencialidad son fundamentales en la interacción médico-adolescente. Los adolescentes aprecian a los médicos en quienes confían y que pueden asegurarles la confidencialidad. Cuando se garantiza la confidencialidad los adolescentes son más propensos a solicitar la atención médica necesaria, revelar información sensible y confiar en su médico. Bajo estas circunstancias, la mayoría de los adolescentes implicará a sus progenitores en su asistencia. Los progenitores valoran que se les instruya sobre el concepto de confidencialidad y reconocen la importancia de dar al adolescente la oportunidad de hablar a solas con su médico. La confidencialidad también es esencial para los médicos. Para establecer un diagnóstico preciso y proporcionar el tratamiento, el médico debe obtener toda la información relevante del adolescente. Si los adolescentes temen que dichos datos no se mantendrán en secreto puede que no proporcionen toda la información real necesaria.

La confidencialidad y la definición de sus límites deben comentarse con el adolescente y sus progenitores o tutores al inicio de la entrevista. El adolescente y la familia deben saber que el médico intervendrá si cree que las acciones del adolescente pueden provocar que este u otra persona sufra un daño significativo. Algunos ejemplos de situaciones en las que el clínico no mantendrá la confidencialidad cuando trate a jóvenes son la revelación de una tentativa actual de suicidio o una intención homicida.

Los profesionales que trabajan con jóvenes deben comprender con claridad los aspectos del consentimiento y la confidencialidad, y deben asegurarse de que los adolescentes sean conscientes de las políticas y prácticas de confidencialidad. La obligación de la confidencialidad no impide que se aliente y refuerce a los adolescentes para hablar con sus progenitores o tutores sobre los temas de salud relevantes e incluirlos en las conversaciones sobre estos temas. La definición legal de la confidencialidad es variable, dependiendo de la ubicación geográfica, y los médicos deben estar familiarizados con las leyes.

Otro de los objetivos de la entrevista consiste en establecer una buena relación con el adolescente y sus progenitores o tutores. Los médicos pueden establecer una buena relación con el adolescente al inicio de la entrevista mediante la creación de un entorno sin prejuicios, no intimidante y de apoyo. Es fundamental que el médico tenga un verdadero interés por el adolescente. Resulta útil alentar a los adolescentes a hablar sobre sí mismos –amigos, aficiones, escuela–. El médico debe escuchar con atención sus palabras y sus sentimientos. La sensibilidad y la comprensión del estadio de desarrollo del adolescente y su entorno cultural son esenciales a la hora de entrevistarlo y de interpretar sus respuestas con precisión. El médico debe ser respetuoso con la necesidad cada vez mayor del adolescente de tener independencia y su deseo de ser tratado como una persona individual. Tomarse el tiempo adecuado para establecer una buena comunicación es esencial para implicar al adolescente en una conversación sobre sus preocupaciones personales de salud con el médico. El médico tiene la responsabilidad de familiarizarse con los aspectos legales de la confidencialidad (en lo relacionado con el paciente adolescente y sus progenitores o tutores) en su ámbito geográfico.

Asistencia sanitaria preventiva

La asistencia sanitaria preventiva para los adolescentes (caps. 15 y 18) debe fomentar la salud física y mental, así como un crecimiento y desarrollo saludables a nivel físico, psicológico y social.[4] Se deben alentar las conductas positivas, como el ejercicio (cap. 16) y una alimentación nutritiva (cap. 213), mientras que deben desaconsejarse las conductas de riesgo para la salud, tales como la conducción peligrosa, el tabaquismo (cap. 32), las conductas sexuales de riesgo y el exceso de alcohol (cap. 33). Debido a que los hábitos de salud para toda la vida se establecen durante la adolescencia, es un momento esencial para invertir en la promoción de la salud y los servicios preventivos.

La U. S. Preventive Services Task Force recomienda un estudio de cribado y un asesoramiento en torno a la depresión y la obesidad y asegurarse de que están al día en sus vacunaciones frente a tétanos, la difteria, la tos ferina, la varicela, el sarampión, la parotiditis, la rubéola, la hepatitis B, el meningococo, la poliomielitis y el virus del papiloma humano (VPH; cap. 18). Además, los adolescentes de riesgo alto deben recibir asesoramiento sobre las enfermedades de transmisión sexual (p. ej., VIH, clamidias, gonorrea y sífilis) y recibir consejo sobre las vacunas frente a la gripe, el neumococo y la hepatitis A.[5] La vacunación contra la gripe se recomienda a todos los adolescentes a menos que haya escasez de vacunas, en cuyo caso habrá que vacunar antes a los adolescentes con un riesgo elevado.

Componentes de la consulta médica del adolescente

Anamnesis

Las preguntas abiertas, sin prejuicios, apropiadas para el grado de desarrollo y no sexistas ayudarán a que el adolescente se sienta cómodo y a que proporcione respuestas informativas (cap. 15). Además de una anamnesis médica, la evaluación debe incluir una anamnesis psicosocial del adolescente, ya sea a través de un cuestionario de cribado o durante la entrevista con el adolescente a solas. Para realizar una anamnesis psicosocial integral se deben abarcar los siguientes temas:

- **Hogar:** familiares, estilos de vida y relaciones.
- **Educación/empleo:** éxito académico o laboral y planes de futuro.
- **Alimentación:** temores sobre el peso o la imagen corporal, o actitudes y conductas alimentarias patológicas.
- **Actividades:** actividades recreativas, citas y relaciones.
- **Drogas:** consumo de tabaco, alcohol, drogas, esteroides anabolizantes y conducción estando intoxicado.
- **Sexualidad:** orientación sexual, actividad sexual y abuso sexual.
- **Suicidio** (salud mental): sentimientos de tristeza, soledad, depresión o ideación suicida.
- **Seguridad:** riesgo de lesión involuntaria o violencia, peleas o llevar armas.

Exploración física

En general, la exploración física del adolescente debe realizarse sin la presencia de un progenitor o tutor. En algunas situaciones se pregunta al adolescente si preferiría tener a un progenitor en la consulta durante la exploración física. Un médico hombre debe solicitar que una profesional sanitaria femenina esté presente durante la exploración física de una paciente, sobre todo durante la exploración mamaria y genital. En teoría, una mujer médico debe solicitar que un profesional sanitario hombre esté presente durante la exploración de los genitales de un paciente hombre.

Se debe procurar asegurar la intimidad del adolescente. Proporcionar una bata de exploración que cubra el tronco y la zona genital es esencial. Hablar con el adolescente durante la exploración también tiende a aumentar la comodidad; explicar los procedimientos y comentar los resultados es de utilidad. Una exploración física completa (cap. 15) debe incluir la medición del peso y la talla del adolescente, el cálculo de su índice de masa corporal, el registro de estas mediciones en tablas de crecimiento normalizadas y la determinación del EMS del adolescente.

Las directrices estadounidenses más recientes sobre el cribado del cáncer del cuello uterino están en contra de estudiar a las mujeres menores de 21 años.[6] Estas recomendaciones no se aplican a las mujeres jóvenes con resultados anómalos previos en las pruebas de cribado cervical ni a las mujeres inmunodeprimidas por una infección por el VIH, un trasplante de órganos, quimioterapia o el consumo crónico de corticoesteroides. Las indicaciones para una exploración pélvica en una adolescente son los síntomas de una infección vaginal o uterina, irregularidades menstruales (p. ej., amenorrea, hemorragia uterina disfuncional, menorragia y dismenorrea grave), dolor abdominal o pélvico no diagnosticado, sensibilidad dolorosa, masa, traumatismo y abuso o agresión sexual. Una anamnesis detallada y la toma de muestras de orina o de la paciente pueden ser una alternativa a la exploración pélvica.

Conclusión de la consulta médica

Al término de la consulta del adolescente, el médico debe revisar los resultados con él y hablar de las siguientes medidas. El adolescente debe tener la oportunidad de hacer preguntas, obtener aclaraciones, hacer comentarios y responder a sugerencias. El médico debe indicar al adolescente qué información se mantendrá confidencial. A continuación, se debe reunir con el adolescente y los progenitores o tutores (si es que han acompañado al adolescente a la consulta) para examinar los resultados y comentar los asuntos no confidenciales.

SALUD REPRODUCTIVA

La asistencia sanitaria reproductiva abarca cuestiones de desarrollo sexual y conductas sexuales de los adolescentes, embarazo en adolescentes y anticoncepción. En EE. UU., casi el 50% de los alumnos de secundaria de 14-18 años ha tenido relaciones sexuales al menos una vez. Este número se incrementa del 38% de los hombres y el 28% de las mujeres de 14 años al 63% de ambos sexos en los últimos años de secundaria. Además, el 3,4% de las mujeres y el 9% de los hombres de 14-18 años comenzaron sus relaciones sexuales antes de cumplir 13 años, el 15% de los adolescentes han tenido cuatro o más parejas sexuales durante su vida, y el 40% de los estudiantes de secundaria que mantienen relaciones sexuales no usaron preservativo la última vez que tuvieron relaciones. Alrededor del 60% de las adolescentes que tienen 13 años o menos en su primera relación sexual refieren que dicha relación fue involuntaria. Las adolescentes son más propensas a describir su participación en relaciones sexuales orales que vaginales, porque perciben que las relaciones orales son mucho menos arriesgadas (menos consecuencias de salud, sociales y emocionales) que las vaginales, pero las adolescentes que practican sexo oral también son más propensas a tener sexo vaginal.[7]

Cada año se producen alrededor de 750.000 embarazos en mujeres de 15-19 años en EE. UU. Alrededor del 50% de estos embarazos dan lugar a recién nacidos vivos, un 35% culmina en una interrupción voluntaria del embarazo y en aproximadamente el 15% el resultado es un aborto espontáneo o un mortinato. Durante los últimos 20 años, la cifra de embarazos en adolescentes en EE. UU. ha disminuido un 42%.[8] La cifra de madres de 15 a 19 años de edad se redujo alrededor de un 50%, de unas 62 por 100.000 a unas 31 por 100.000. Las cifras de abortos también disminuyeron.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La mayoría de estos descensos se ha debido a un mayor uso de anticonceptivos eficaces y una menor actividad sexual. El embarazo en las adolescentes es más frecuente en las niñas de raza negra e hispanas procedentes de familias con ingresos bajos.

Los embarazos en adolescentes culminan con resultados aún mejores con una buena atención prenatal, consultas prenatales inicial y de seguimiento adecuadas, asesoramiento nutricional, evaluación de las cuestiones psicosociales y asesoramiento sobre el consumo de sustancias. Las adolescentes menores de 15 años tienen un mayor riesgo de dar a luz bebés prematuros y de bajo peso al nacer; las mayores de 15 años que reciben una atención prenatal adecuada no presentan un aumento de los resultados adversos.

Anticoncepción

Los métodos anticonceptivos más utilizados por los adolescentes son las píldoras anticonceptivas orales y los preservativos, aunque los nuevos sistemas de administración de hormonas, como los parches transdérmicos, anillos vaginales y los anticonceptivos reversibles de acción larga, son cómodos y eficaces (cap. 238). Los métodos anticonceptivos reversibles de acción larga (dispositivos intrauterinos e implantes anticonceptivos) son cada vez más populares entre las adolescentes, que tienen un riesgo alto de embarazo no deseado. El asesoramiento sistemático sobre la anticoncepción urgente es una parte importante de las estrategias de salud pública para reducir el embarazo en las adolescentes (cap. 238).

Enfermedades de transmisión sexual

Cada año, alrededor de 4 millones de adolescentes en EE. UU. adquieren una enfermedad de transmisión sexual (cap. 285), lo que representa el 25% de todas las enfermedades de transmisión sexual diagnosticadas cada año. *Chlamydia trachomatis,* que es la causa bacteriana notificada con más frecuencia de enfermedad de transmisión sexual, afecta anualmente a alrededor del 3,4% de las mujeres adolescentes de 15-19 años y al 0,6% de los hombres adolescentes de la misma edad. La incidencia anual de gonorrea es de alrededor del 0,6% en las mujeres adolescentes de 15-19 años y del 0,25% en los hombres adolescentes de la misma edad. En los adolescentes, la infección por el VIH (cap. 384) se contrae sobre todo como una enfermedad de transmisión sexual, y los adolescentes y adultos jóvenes de 15-24 años representan el 14% de todos los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en EE. UU. El virus del papiloma humano (VPH) (cap. 373), que es la más prevalente de todas las enfermedades de transmisión sexual en el grupo de 15-24 años, tiene una prevalencia de alrededor del 20% en las mujeres adolescentes de 14-17 años.

Los adolescentes presentan un mayor riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual, ya que son más propensos a mantener relaciones sexuales sin protección con parejas sexuales que tienen otras muchas parejas. Las adolescentes pueden tener un epitelio vaginal cilíndrico persistente, que es más susceptible que el epitelio escamoso a infectarse por *Neisseria gonorrhoeae, C. trachomatis* y el VPH, así como niveles más bajos de inmunoglobulina A en su moco cervical. Puede que el tratamiento se retrase debido a la imposibilidad de acceder a servicios sanitarios confidenciales, la falta de cobertura sanitaria, la pobreza y el tráfico y consumo de drogas.

Las infecciones por *Chlamydia* (cap. 318), que a menudo son asintomáticas o mínimamente sintomáticas en las mujeres, suelen presentarse con exudado vaginal en las adolescentes jóvenes. Por lo demás, las presentaciones clínicas y los tratamientos de las enfermedades de transmisión sexual (cap. 285) en adolescentes son similares a los de los adultos.

Alrededor del 20% de los adolescentes en quienes se prescribe un tratamiento para una enfermedad de transmisión sexual no lo cumple. Por tanto, siempre que sea posible, se recomienda un tratamiento de dosis única supervisada.[9] Además, la terapia acelerada de pareja, que es el tratamiento de las parejas sexuales sin necesidad de una evaluación clínica previa o de asesoramiento preventivo, reduce el nivel de recidiva de las enfermedades de transmisión sexual mejor que el tratamiento estándar. Los médicos deben considerar el uso de la terapia acelerada de pareja para las parejas expuestas en un período de 60 días a hombres y mujeres heterosexuales con infecciones por *Chlamydia* o gonorrea, cuando es improbable que se logre una evaluación y tratamiento en persona (cap. 285).

OBESIDAD Y TRASTORNOS ALIMENTARIOS EN LOS ADOLESCENTES

Más de un tercio de los niños y adolescentes tienen sobrepeso o son obesos. Los adolescentes obesos tienen una probabilidad significativamente superior de sufrir una obesidad acentuada en la vida adulta. Las intervenciones deben centrarse en el cambio conductual, el aumento de la actividad física y la modificación de la dieta. Los ensayos con asignación aleatoria han demostrado también que la sustitución de las bebidas azucaradas por bebidas sin azúcar puede reducir el aumento de peso a corto plazo,[A2] pero los programas de tratamiento conductual familiares son los que cuentan con el mayor éxito a corto y largo plazo en el tratamiento del peso.[A3] En los casos extremos pueden considerarse la farmacoterapia e incluso la cirugía bariátrica en el plan terapéutico (cap. 220).

Los trastornos alimentarios (cap. 219) suelen comenzar durante la adolescencia.[10] El diagnóstico precoz y un tratamiento enérgico de los trastornos de la alimentación que comienzan en la adolescencia son fundamentales para un pronóstico satisfactorio. Algunas de las complicaciones médicas de los trastornos alimentarios en adolescentes son el retraso del crecimiento, retraso puberal, baja densidad mineral ósea y alteraciones de la estructura cerebral y la función cognitiva. Estas complicaciones, que ocurren en una etapa temprana del proceso de la enfermedad, pueden no ser completamente reversibles, lo que subraya la necesidad de un tratamiento precoz e intensivo.

Los objetivos del tratamiento son restaurar la salud física, los patrones normales de conducta alimentaria y la salud mental, y reducir el impacto del trastorno alimentario sobre la calidad de vida. Los adolescentes deben ser tratados en una instalación donde los profesionales sanitarios atiendan los trastornos alimentarios y tengan experiencia en el tratamiento de los adolescentes. Las estrategias terapéuticas que obtienen éxito en los adolescentes con estos trastornos son la restauración precoz de un estado nutricional y fisiológico normal, la participación de la familia en el tratamiento y la incorporación de un equipo interdisciplinario al proceso terapéutico. El tratamiento familiar es una modalidad eficaz en los adolescentes con trastornos alimentarios y ayuda a proteger frente a las recaídas.[A4]

CONSUMO DE SUSTANCIAS

Casi la mitad de los adolescentes prueba alguna droga ilegal (cap. 34) al finalizar la enseñanza secundaria. Alrededor del 75% de los jóvenes consume alcohol (cap. 33) en dicha época y cerca de la mitad refiere haberse emborrachado al menos una vez en su vida. Los adolescentes que comienzan a consumir alcohol o drogas antes de los 15 años tienen una probabilidad más de cinco veces superior de desarrollar un trastorno adictivo más adelante en la vida, en comparación con los que consumen por primera vez alcohol a los 21 años. Alrededor del 45% de los adolescentes consume marihuana y el 20% de los alumnos de 18 años son fumadores activos.

Los adolescentes comienzan a consumir drogas o alcohol debido sobre todo a las presiones sociales, pero afirman que continúan el consumo para sentirse bien o para hacer frente a las dificultades.[11] Los hombres tienden a iniciarse en el consumo de drogas y alcohol a edades más tempranas que las mujeres, pero una vez que estas comienzan a experimentar son igual de propensas que los hombres a consumir drogas. Los hombres son más tendentes a consumir marihuana, esteroides y tabaco no fumable, mientras que las mujeres tienen más probabilidades de consumir anfetaminas y metanfetamina.

Los adolescentes con baja autoestima, baja motivación y mal rendimiento académico tienen una mayor propensión a consumir alcohol y drogas que los que tienen una autoestima positiva. Aquellos que tienen un familiar con antecedentes de consumo de alcohol o de otras drogas presentan un mayor riesgo. Los adolescentes tienen menos probabilidades de ceder a las presiones externas para consumir drogas si poseen un fuerte sentido de apego a unos progenitores que manifiestan claramente su desaprobación.

Los signos y síntomas sugestivos del consumo de sustancias consisten en cambios del aspecto físico, falta de higiene o ropa desastrada, uso de camisas de manga larga para ocultar las cicatrices de los lugares de inyección, tos persistente o bronquitis, dificultad para dormir, pérdida o aumento repentino de peso, cambios súbitos de personalidad, conducta agresiva, irritabilidad, nerviosismo, impulsividad, cambios en el grupo de amigos, mayor aislamiento de los compañeros o familiares, depresión, pérdida de interés en actividades que antes eran sus favoritas, disminución del rendimiento escolar, absentismo escolar o laboral, olvidos, secretismo creciente, desaparición de dinero o de objetos del hogar y agotamiento demasiado rápido de los medicamentos con receta.

En los adolescentes se debería utilizar una herramienta de evaluación validada para el consumo de alcohol y otras sustancias (tabla 17-2). Aquellos que responden afirmativamente a una de las seis preguntas deberían recibir asesoramiento sobre los efectos nocivos del consumo de sustancias. Los que responden afirmativamente a dos o más preguntas tienen un riesgo elevado y requieren una evaluación adicional o ser derivados a otro profesional (caps. 33 y 34). El análisis de drogas en orina tiene una sensibilidad baja para detectar el consumo de drogas y no hay un consenso sobre su papel para el cribado en adolescentes.

El consumo de alcohol y drogas contribuye a más del 40% de las muertes por accidentes de tráfico en adolescentes, a tentativas de suicidio y a un mayor riesgo para su consumo posterior y sus problemas relacionados en la edad adulta.

En el pasado, el tratamiento del consumo de sustancias se ha basado en la abstinencia. Más recientemente, un enfoque de reducción de daños ha ganado aceptación. Los adolescentes dejan de consumir drogas y alcohol debido sobre todo a la preocupación por sus efectos negativos y las intervenciones comunitarias pueden ser eficaces.[A5] Para reducir el consumo de alcohol a lo largo del tiempo, las intervenciones individuales tienen un impacto mayor que las basadas en la familia.[A6]

ENFERMEDAD CRÓNICA Y TRANSICIÓN

La prevalencia de enfermedades crónicas en adolescentes ha experimentado un incremento significativo debido a los avances en la tecnología médica y los tratamientos han aumentado la supervivencia de los jóvenes con enfermedades infantiles que antes

booksmedicos.org

TABLA 17-2 HERRAMIENTA DE CRIBADO CRAFFT PARA EL CONSUMO DE DROGAS Y ALCOHOL EN ADOLESCENTES

Se indica al adolescente que responda a las preguntas con sinceridad y que las respuestas serán confidenciales. «En los últimos 12 meses…
… has bebido alcohol (más de unos pocos sorbos)?»
… has fumado marihuana o hachís?»
… has consumido alguna sustancia para conseguir un «subidón»?»
Si el adolescente contesta de forma negativa a estas tres preguntas, el profesional solo tiene que formular al adolescente la primera pregunta (la del COCHE). Si la respuesta es afirmativa a cualquiera de las tres primeras preguntas se deben realizar las seis preguntas CRAFFT.
C: ¿Has ido alguna vez en un COCHE conducido por alguien (incluido tú mismo) que estuviera de «subidón» o que hubiera consumido alcohol o drogas?
R: ¿Has utilizado alguna vez alcohol o drogas para RELAJARTE, sentirte mejor o ser aceptado?
A: ¿Has consumido drogas o alcohol alguna vez mientras estabas solo *(ALONE)*?
F: ¿Te has olvidado *(FORGET)* alguna vez de las cosas que hiciste mientras estabas bajo los efectos del alcohol o las drogas?
F: ¿Te han dicho tus amigos *(FRIENDS)* o tu familia alguna vez que deberías dejar de consumir drogas o de beber?
T: ¿Has tenido alguna vez problemas *(TROUBLE)* por el consumo de alcohol o drogas?
CRAFFT es un acrónimo mnemotécnico de las primeras letras en inglés de las seis palabras clave de las preguntas de cribado. Las preguntas deberían formularse exactamente como están escritas.

se consideraban mortales. Alrededor del 18% de los adolescentes de EE. UU. tiene una enfermedad crónica, que puede afectar al desarrollo del adolescente, o viceversa. Por ejemplo, la fibrosis quística (cap. 89) puede retrasar la pubertad y obstaculizar el desarrollo normal respecto a los compañeros. La pubertad puede agravar la diabetes mellitus (cap. 229). El aumento de las conductas de riesgo por parte de adolescentes con diabetes, asma o insuficiencia renal crónica puede dificultar el cumplimiento de sus pautas de medicación.

Los adolescentes en general, y aquellos con necesidades especiales de salud en particular, requieren una transición suave, sin fisuras, coordinada y apropiada para su grado de desarrollo al sistema de atención sanitaria para adultos. Los obstáculos para una transición satisfactoria son, entre otros, la falta de médicos de adultos que puedan tratar las afecciones crónicas de la infancia (p. ej., cardiopatía congénita; cap. 69), la reticencia de los pacientes, familias y subespecialistas pediátricos a terminar relaciones prolongadas, así como la mala preparación de los pacientes y las familias para abrirse paso en el sistema de atención médica para adultos. A medida que los adolescentes se acercan a la edad de la transición, los profesionales deben proporcionar información apropiada según el grado de desarrollo y las habilidades para apoyarlos a ellos y a sus familias mientras se integran en el sistema de atención médica para adultos.

Una consulta preliminar con su médico de adultos resulta beneficiosa para los adolescentes antes de abandonar el sistema de atención sanitaria pediátrica. Esta consulta debería proporcionar al adolescente una idea más clara sobre su nuevo papel como paciente adulto, en especial acerca de las expectativas referentes a la toma de decisiones, la otorgación del consentimiento y el papel de la familia en el cuidado de su salud. El paciente, la familia y los sistemas sanitarios pediátrico y de adultos deben ver la transición como una parte natural del proceso de desarrollo de la atención a todos los adolescentes.

Bibliografía de grado A

A1. Rossler R, Donath L, Verhagen E, et al. Exercise-based injury prevention in child and adolescent sport: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2014;44:1733-1748.
A2. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med*. 2012;367:1407-1416.
A3. Sung-Chan P, Sung YW, Zhao X, et al. Family-based models for childhood-obesity intervention: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2013;14:265-278.
A4. Couturier J, Kimber M, Szatmari P. Efficacy of family-based treatment for adolescents with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2013;46:3-11.
A5. Oesterle S, Hawkins JD, Fagan AA, et al. Testing the universality of the effects of the communities that care prevention system for preventing adolescent drug use and delinquency. *Prev Sci*. 2010;11:411-423.
A6. Tripodi SJ, Bender K, Litschge C, et al. Interventions for reducing adolescent alcohol abuse: a meta-analytic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164:85-91.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

18

INMUNIZACIÓN

RAYMOND A. STRIKAS Y WALTER A. ORENSTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La inmunización es una de las medidas más eficaces para prevenir la morbilidad y mortalidad derivadas de las enfermedades infecciosas. La inmunización (o vacunación) habitual, en particular de los niños, ha dado lugar a descensos del 90% o más de los casos publicados de sarampión, parotiditis, rubéola, síndrome de la rubéola congénita, poliomielitis, tétanos, *Haemophilus influenzae* de tipo b invasor, varicela, hepatitis A y difteria. En muchas circunstancias, la vacunación de los niños y los adultos no solo previene la morbilidad y la mortalidad, sino que también reduce los costes sanitarios a largo plazo.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS INMUNIZACIONES

La inmunización protege frente a las enfermedades o secuelas de la enfermedad por medio de la administración de una sustancia inmunobiológica –una vacuna, un toxoide, un preparado de inmunoglobulinas o antitoxina–. La protección inducida por la inmunización puede ser activa o pasiva.[1]

Inmunización activa

La administración de una vacuna o toxoide hace que el cuerpo produzca una respuesta inmunitaria frente al microorganismo infeccioso o sus toxinas. Las vacunas constan de suspensiones de microorganismos vivos (habitualmente atenuados) o inactivados o de fracciones de microorganismos. Los toxoides son toxinas bacterianas modificadas que siguen siendo inmunógenas, pero que carecen de toxicidad. La inmunización activa modifica generalmente la inmunidad a largo plazo, aunque el comienzo de la protección puede retrasarse debido a que el cuerpo tarda un tiempo en responder. Con las vacunas atenuadas vivas, pequeñas cantidades de microorganismos vivos se multiplican hasta que la respuesta inmunitaria detiene la replicación. En la mayoría de los receptores, una sola dosis de vacuna viva induce generalmente una respuesta inmunitaria prolongada que se parece mucho a la de la infección natural. Por el contrario, las vacunas de microorganismos inactivados y de toxoides contienen grandes cantidades de antígenos. Las vacunas de microorganismos muertos (inactivados) requieren a menudo múltiples dosis.

Inmunización pasiva

La inmunización pasiva que utiliza inmunoglobulinas o antitoxinas administra anticuerpos preformados para proporcionar una inmunidad temporal. Las inmunoglobulinas obtenidas de sangre humana pueden contener anticuerpos frente a varias sustancias, dependiendo de la mezcla de plasmas humanos a partir de las cuales se preparen. Las inmunoglobulinas específicas se hacen a partir de plasma de donantes con concentraciones altas de anticuerpos frente a antígenos específicos (como la inmunoglobulina frente al tétanos). La mayoría de las inmunoglobulinas deben inyectarse por vía intramuscular, aunque también disponemos de preparados intravenosos y subcutáneos. Las antitoxinas son soluciones de anticuerpos derivadas de animales inmunizados con antígenos específicos (p. ej., antitoxina diftérica). La inmunización pasiva está indicada habitualmente para proteger a sujetos inmediatamente antes de la exposición o poco después de una exposición conocida a un microorganismo infeccioso (tabla 18-1) cuando una inmunización activa no es posible o no fue adecuada.

Vía y momento de la vacunación

Cada sustancia inmunobiológica tiene un lugar y vía de administración preferidos. En los adultos, las vacunas que contienen adyuvantes deben administrarse por vía intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides. En la mayoría de los adultos, las inyecciones intramusculares deben realizarse con una aguja de 2,5-3,8 cm, del calibre 22-25. No se aconseja inyectarlas en las nalgas, excepto cuando son necesarios grandes volúmenes, debido a la posibilidad de dañar el nervio ciático y a una respuesta inmunitaria reducida a algunas vacunas (como la de la hepatitis B), probablemente porque la vacuna se inyecta en la grasa en lugar de en el músculo. Las vacunas subcutáneas se administran habitualmente en la zona del tríceps. En general, las vacunas de microorganismos inactivados y toxoides pueden administrarse en la misma visita en diferentes lugares. Las vacunas de microorganismos vivos e inactivados pueden administrarse al mismo tiempo. Por ejemplo, la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (MMR, del inglés *measles, mumps, rubella*) puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna del virus de la poliomielitis inactivado y la vacuna de la varicela de virus vivos atenuados. En general,

booksmedicos.org

TABLA 17-2 HERRAMIENTA DE CRIBADO CRAFFT PARA EL CONSUMO DE DROGAS Y ALCOHOL EN ADOLESCENTES

Se indica al adolescente que responda a las preguntas con sinceridad y que las respuestas serán confidenciales. «En los últimos 12 meses…
… has bebido alcohol (más de unos pocos sorbos)?»
… has fumado marihuana o hachís?»
… has consumido alguna sustancia para conseguir un «subidón»?»
Si el adolescente contesta de forma negativa a estas tres preguntas, el profesional solo tiene que formular al adolescente la primera pregunta (la del COCHE). Si la respuesta es afirmativa a cualquiera de las tres primeras preguntas se deben realizar las seis preguntas CRAFFT.
C: ¿Has ido alguna vez en un COCHE conducido por alguien (incluido tú mismo) que estuviera de «subidón» o que hubiera consumido alcohol o drogas?
R: ¿Has utilizado alguna vez alcohol o drogas para RELAJARTE, sentirte mejor o ser aceptado?
A: ¿Has consumido drogas o alcohol alguna vez mientras estabas solo *(ALONE)*?
F: ¿Te has olvidado *(FORGET)* alguna vez de las cosas que hiciste mientras estabas bajo los efectos del alcohol o las drogas?
F: ¿Te han dicho tus amigos *(FRIENDS)* o tu familia alguna vez que deberías dejar de consumir drogas o de beber?
T: ¿Has tenido alguna vez problemas *(TROUBLE)* por el consumo de alcohol o drogas?
CRAFFT es un acrónimo mnemotécnico de las primeras letras en inglés de las seis palabras clave de las preguntas de cribado. Las preguntas deberían formularse exactamente como están escritas.

se consideraban mortales. Alrededor del 18% de los adolescentes de EE. UU. tiene una enfermedad crónica, que puede afectar al desarrollo del adolescente, o viceversa. Por ejemplo, la fibrosis quística (cap. 89) puede retrasar la pubertad y obstaculizar el desarrollo normal respecto a los compañeros. La pubertad puede agravar la diabetes mellitus (cap. 229). El aumento de las conductas de riesgo por parte de adolescentes con diabetes, asma o insuficiencia renal crónica puede dificultar el cumplimiento de sus pautas de medicación.

Los adolescentes en general, y aquellos con necesidades especiales de salud en particular, requieren una transición suave, sin fisuras, coordinada y apropiada para su grado de desarrollo al sistema de atención sanitaria para adultos. Los obstáculos para una transición satisfactoria son, entre otros, la falta de médicos de adultos que puedan tratar las afecciones crónicas de la infancia (p. ej., cardiopatía congénita; cap. 69), la reticencia de los pacientes, familias y subespecialistas pediátricos a terminar relaciones prolongadas, así como la mala preparación de los pacientes y las familias para abrirse paso en el sistema de atención médica para adultos. A medida que los adolescentes se acercan a la edad de la transición, los profesionales deben proporcionar información apropiada según el grado de desarrollo y las habilidades para apoyarlos a ellos y a sus familias mientras se integran en el sistema de atención médica para adultos.

Una consulta preliminar con su médico de adultos resulta beneficiosa para los adolescentes antes de abandonar el sistema de atención sanitaria pediátrica. Esta consulta debería proporcionar al adolescente una idea más clara sobre su nuevo papel como paciente adulto, en especial acerca de las expectativas referentes a la toma de decisiones, la otorgación del consentimiento y el papel de la familia en el cuidado de su salud. El paciente, la familia y los sistemas sanitarios pediátrico y de adultos deben ver la transición como una parte natural del proceso de desarrollo de la atención a todos los adolescentes.

Bibliografía de grado A

A1. Rossler R, Donath L, Verhagen E, et al. Exercise-based injury prevention in child and adolescent sport: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2014;44:1733-1748.
A2. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med*. 2012;367:1407-1416.
A3. Sung-Chan P, Sung YW, Zhao X, et al. Family-based models for childhood-obesity intervention: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2013;14:265-278.
A4. Couturier J, Kimber M, Szatmari P. Efficacy of family-based treatment for adolescents with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2013;46:3-11.
A5. Oesterle S, Hawkins JD, Fagan AA, et al. Testing the universality of the effects of the communities that care prevention system for preventing adolescent drug use and delinquency. *Prev Sci*. 2010;11:411-423.
A6. Tripodi SJ, Bender K, Litschge C, et al. Interventions for reducing adolescent alcohol abuse: a meta-analytic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164:85-91.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

18

INMUNIZACIÓN

RAYMOND A. STRIKAS Y WALTER A. ORENSTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La inmunización es una de las medidas más eficaces para prevenir la morbilidad y mortalidad derivadas de las enfermedades infecciosas. La inmunización (o vacunación) habitual, en particular de los niños, ha dado lugar a descensos del 90% o más de los casos publicados de sarampión, parotiditis, rubéola, síndrome de la rubéola congénita, poliomielitis, tétanos, *Haemophilus influenzae* de tipo b invasor, varicela, hepatitis A y difteria. En muchas circunstancias, la vacunación de los niños y los adultos no solo previene la morbilidad y la mortalidad, sino que también reduce los costes sanitarios a largo plazo.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS INMUNIZACIONES

La inmunización protege frente a las enfermedades o secuelas de la enfermedad por medio de la administración de una sustancia inmunobiológica –una vacuna, un toxoide, un preparado de inmunoglobulinas o antitoxina–. La protección inducida por la inmunización puede ser activa o pasiva.[1]

Inmunización activa

La administración de una vacuna o toxoide hace que el cuerpo produzca una respuesta inmunitaria frente al microorganismo infeccioso o sus toxinas. Las vacunas constan de suspensiones de microorganismos vivos (habitualmente atenuados) o inactivados o de fracciones de microorganismos. Los toxoides son toxinas bacterianas modificadas que siguen siendo inmunógenas, pero que carecen de toxicidad. La inmunización activa modifica generalmente la inmunidad a largo plazo, aunque el comienzo de la protección puede retrasarse debido a que el cuerpo tarda un tiempo en responder. Con las vacunas atenuadas vivas, pequeñas cantidades de microorganismos vivos se multiplican hasta que la respuesta inmunitaria detiene la replicación. En la mayoría de los receptores, una sola dosis de vacuna viva induce generalmente una respuesta inmunitaria prolongada que se parece mucho a la de la infección natural. Por el contrario, las vacunas de microorganismos inactivados y de toxoides contienen grandes cantidades de antígenos. Las vacunas de microorganismos muertos (inactivados) requieren a menudo múltiples dosis.

Inmunización pasiva

La inmunización pasiva que utiliza inmunoglobulinas o antitoxinas administra anticuerpos preformados para proporcionar una inmunidad temporal. Las inmunoglobulinas obtenidas de sangre humana pueden contener anticuerpos frente a varias sustancias, dependiendo de la mezcla de plasmas humanos a partir de las cuales se preparen. Las inmunoglobulinas específicas se hacen a partir de plasma de donantes con concentraciones altas de anticuerpos frente a antígenos específicos (como la inmunoglobulina frente al tétanos). La mayoría de las inmunoglobulinas deben inyectarse por vía intramuscular, aunque también disponemos de preparados intravenosos y subcutáneos. Las antitoxinas son soluciones de anticuerpos derivadas de animales inmunizados con antígenos específicos (p. ej., antitoxina diftérica). La inmunización pasiva está indicada habitualmente para proteger a sujetos inmediatamente antes de la exposición o poco después de una exposición conocida a un microorganismo infeccioso (tabla 18-1) cuando una inmunización activa no es posible o no fue adecuada.

Vía y momento de la vacunación

Cada sustancia inmunobiológica tiene un lugar y vía de administración preferidos. En los adultos, las vacunas que contienen adyuvantes deben administrarse por vía intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides. En la mayoría de los adultos, las inyecciones intramusculares deben realizarse con una aguja de 2,5-3,8 cm, del calibre 22-25. No se aconseja inyectarlas en las nalgas, excepto cuando son necesarios grandes volúmenes, debido a la posibilidad de dañar el nervio ciático y a una respuesta inmunitaria reducida a algunas vacunas (como la de la hepatitis B), probablemente porque la vacuna se inyecta en la grasa en lugar de en el músculo. Las vacunas subcutáneas se administran habitualmente en la zona del tríceps. En general, las vacunas de microorganismos inactivados y toxoides pueden administrarse en la misma visita en diferentes lugares. Las vacunas de microorganismos vivos e inactivados pueden administrarse al mismo tiempo. Por ejemplo, la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (MMR, del inglés *measles, mumps, rubella*) puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna del virus de la poliomielitis inactivado y la vacuna de la varicela de virus vivos atenuados. En general,

booksmedicos.org

TABLA 18-1 INMUNIZACIONES PASIVAS EN ADULTOS

ENFERMEDAD	NOMBRE DEL MATERIAL	COMENTARIOS Y USO
Tétanos	Inmunoglobulina humana antitetánica	Tratamiento de heridas tendentes al tétanos en personas sin una vacunación activa previa adecuada ni tratamiento del tétanos
Citomegalovirus	Inmunoglobulina intravenosa contra citomegalovirus	Profilaxis en receptores de trasplantes de médula ósea y renales
Difteria	Antitoxina diftérica equina	Tratamiento de enfermedad establecida; frecuencia elevada de reacciones al suero de origen no humano; en EE. UU., disponibles solo en los CDC
Rabia	Inmunoglobulina humana antirrábica	Profilaxis tras exposición a mordeduras de animales
Sarampión	Inmunoglobulina humana contra el sarampión	Para la prevención o modificación de enfermedad en personas expuestas, no para el control de brotes; indicada en particular en lactantes no vacunados < 12 meses, mujeres embarazadas sin signos de inmunidad frente al sarampión y personas muy inmunodeprimidas
Hepatitis A	Inmunoglobulina humana	Profilaxis previa y posterior a la exposición para viajeros y otros individuos que necesiten protección antes de que pueda conseguirse la inmunidad con la vacuna contra la hepatitis A
Hepatitis B	Inmunoglobulina humana contra la hepatitis B	Profilaxis en pinchazos con agujas o contacto mucoso con personas con HBsAg, en parejas sexuales de personas con hepatitis B aguda o portadores de hepatitis B, en lactantes nacidos de madres portadoras de HBsAg, en lactantes cuya madre o cuidador principal ha padecido una hepatitis B aguda
Varicela	Inmunoglobulina contra la varicela-zóster (VariZIG)	Personas con enfermedades subyacentes y riesgo de complicaciones por varicela que no hayan tenido la varicela ni recibido la vacuna contra la varicela y que se hayan expuesto a la varicela; puede administrarse hasta 10 días después de la exposición a adultos con predisposición conocida, en particular si no tienen anticuerpos; la VariZIG está disponible como PEI
Vaccinia	Inmunoglobulina contra *vaccinia*	Tratamiento del eccema de la vacuna, de *vaccinia necrosum* y de inoculaciones inadvertidas intensas, como *vaccinia* ocular tras vacunación de *vaccinia* (viruela); disponible solo en los CDC
Eritroblastosis fetal	Inmunoglobulina anti-Rh	Mujeres con Rh negativo que paren niños con Rh positivo o abortan fetos con Rh positivo
Hipogammaglobulinemia	Inmunoglobulina intravenosa o subcutánea	Tratamiento de mantenimiento
Púrpura trombocitopénica idiopática	Inmunoglobulina intravenosa	Tratamiento de episodios agudos
Botulismo	Antitoxina heptavalente A, B, C, D, E, F, G equina	Tratamiento del botulismo; disponible en los CDC
	Inmunoglobulina antibotulínica para lactantes	Tratamiento del botulismo en lactantes
Mordedura de serpiente	Antivenin® equino (antídoto contra el veneno de la serpiente de coral norteamericana)	Específico frente a la serpiente de coral norteamericana, *Micrurus fulvius*
Crotalinos, polivalente	Eficaz en mordeduras de víbora y crotalinos, incluidas las de serpiente cascabel, víbora cobriza y *Agkistrodon piscivorus*	
Picadura de araña	Antivenin® equino	Específico frente a araña viuda negra, *Latrodectus mactans* y otros miembros del género
Escorpión	Fragmentos Fab equinos	Específico frente a escorpiones del género *Centruroides*

CDC = Centers for Disease Control and Prevention; HBsAg = antígeno de superficie de la hepatitis B; PEI = producto en fase de investigación clínica.

las vacunas de microorganismos vivos inyectadas e intranasales no se administran el mismo día y debe espaciarse su administración al menos 4 semanas para evitar la interferencia de la replicación vírica y la inmunidad inducida por la primera vacuna en la segunda. Las vacunas de microorganismos vivos administradas por vía oral (como la vacuna antitifoidea oral) pueden administrarse cualquier intervalo antes o después de las vacunas de microorganismos vivos inyectadas o intranasales. Las inmunoglobulinas pueden interferir en la replicación de los virus vivos de la vacuna inyectada; lo ideal es administrar la mayoría de las vacunas de microorganismos vivos al menos 2 semanas antes o de 3 a 11 meses después de las inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas no interfieren en la respuesta a la vacuna contra la fiebre amarilla y no se cree que interfieran en las vacunas de microorganismos vivos administradas por vía oral o intranasal.

Reacciones adversas

Ninguna vacuna es completamente segura ni totalmente eficaz. Las reacciones adversas se engloban en tres categorías generales: locales, sistémicas y alérgicas. Las reacciones locales son generalmente las más frecuentes, pero las menos graves. Las reacciones adversas sistémicas son la fiebre, el malestar general, las mialgias (dolores musculares), la cefalea y la pérdida de apetito. Estos síntomas, que son frecuentes e inespecíficos, pueden aparecer en las personas vacunadas debido a la vacuna o a algo no relacionado con la vacuna. Las reacciones alérgicas, que son menos frecuentes pero más graves, pueden deberse al propio antígeno de la vacuna o a otro componente de ella, como el material de cultivo celular, el estabilizador, el conservante o el antibiótico usado para inhibir el crecimiento bacteriano. Se producen reacciones alérgicas peligrosas para la vida con una frecuencia de una por millón de dosis. El riesgo de reacción alérgica puede minimizarse con un buen estudio de cribado antes de la vacunación. Todos los profesionales que administren vacunas deben disponer de un protocolo de urgencia y de material para tratar la anafilaxia.

No deben administrarse antipiréticos de forma sistemática antes de la vacunación porque tienden a reducir la respuesta inmunitaria,[A1] pero pueden usarse para tratar la fiebre y las molestias locales que podrían producirse después de la vacunación. La proteína del huevo contenida en las vacunas cultivadas en huevos de gallina (vacunas contra la gripe y la fiebre amarilla) pueden causar reacciones en personas muy alérgicas a este alimento. En general, las personas sin alergia de tipo anafiláctico al huevo pueden recibir estas vacunas con seguridad, pero las personas con reacciones anafilácticas al huevo no deben recibir generalmente estas vacunas, excepto cuando sean absolutamente necesarias, y solo siguiendo los protocolos establecidos por médicos con experiencia en tales situaciones. Aunque las vacunas contra el sarampión y la parotiditis se cultivan en cultivos de embriones de pollo, el riesgo de anafilaxia es bajo incluso en las personas con hipersensibilidad acentuada a los huevos, de modo que pueden vacunarse sin hacerse antes pruebas.

Los acontecimientos adversos relacionados temporalmente con las vacunaciones deben comunicarse al Vaccine Adverse Event Reporting System (en *www.vaers.hhs.gov*). El National Vaccine Injury Compensation Program se estableció en los años ochenta para compensar a los sujetos que sufrían ciertos problemas de salud tras la vacunación sobre la base de la llamada «sin culpa». El concepto de sin culpa significa que a las personas que cumplimentan las reclamaciones no se les exige que demuestren negligencia por parte del profesional sanitario ni del fabricante para recibir una compensación. El programa cubre todas las vacunaciones recomendadas habitualmente en la infancia, aunque los adultos que reciben una vacuna cubierta también pueden realizar una reclamación. Las reclamaciones pueden basarse en una tabla de daños debidos a vacunas (v. *http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/vaccinetable.html*), que enumera los acontecimientos adversos asociados a las vacunas y se actualiza periódicamente.

Consideraciones generales

El principal grupo que realiza recomendaciones detalladas y exhaustivas respecto a la vacunación de los adultos es el Advisory Committee on Inmunization Practices de los Centers for Disease Control and Prevention, que publica su información en el *Morbility and Mortality Weekly Report* (también disponible en *http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html*). Las vacunaciones de los adultos dependen de la

booksmedicos.org

edad, el estilo de vida, el trabajo y las enfermedades. Disponemos de dos pautas de vacunación: una basada en el grupo de edad (fig. 18-1 y e-tabla 18-1) y otra basada en el riesgo subyacente (fig. 18-2 y tabla 18-2).[1,2] Todos los adultos que no han recibido una serie primaria de la vacuna contra difteria-tétanos-tos ferina cuando eran niños deben recibir una dosis de la vacuna combinada contra el tétanos y la difteria-tos ferina (Tdap), seguida de una segunda dosis de los toxoides tetánico y diftérico (Td) 4 semanas después, una tercera dosis de Td de 6 a 12 meses después y un recuerdo de Td cada 10 años.[3] Todos los adultos (y en especial los profesionales sanitarios) que recibieron una serie de vacuna contra difteria-tétanos-tos ferina (DTaP) cuando eran niños deben recibir una sola dosis de Tdap, seguida de Td cada 10 años. Las personas nacidas en 1957 o después deben tener pruebas de inmunidad frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola (p. ej., registro documental de la vacunación o presencia de anticuerpos considerada compatible con la protección). Los adultos sin pruebas de inmunidad frente a la varicela (registro documental de vacunación adecuada para la edad con dos dosis de vacuna contra la varicela; pruebas de laboratorio de inmunidad o confirmación de la enfermedad; nacidos en EE. UU. antes de 1980, excepto el profesional sanitario, las mujeres embarazadas o las personas inmunodeprimidas; o con un diagnóstico o verificación del antecedente de varicela o enfermedad por herpes zóster realizado por un profesional de enfermería) deben recibir la vacuna contra la varicela.

La vacuna del polisacárido neumocócico (PPSV23) está indicada en todos los adultos mayores de 64 años y en los adultos menores de esa edad con ciertas enfermedades médicas que los sitúen en un riesgo alto de sufrir complicaciones (v. tabla 18-2). Todos los adultos mayores de 64 años y los mayores de 19 años con enfermedades inmunodepresoras (incluidos la insuficiencia renal crónica y el síndrome nefrótico), asplenia funcional o anatómica, fugas de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares deben recibir una sola dosis de vacuna del conjugado neumocócico, de forma ideal antes de recibir la vacuna del polisacárido neumocócico. Los adultos de 65 años o mayores deben recibir la vacuna del polisacárido neumocócico de 6 a 12 meses después. Los adultos con enfermedades inmunodepresoras también deben recibir una dosis de PPSV23 al menos 8 semanas después. Los adultos inmunodeprimidos que ya han recibido la PPSV23 deben recibir aún la vacuna del conjugado neumocócico 1 año o más después de la dosis de PPSV23; deben revacunarse con PPSV23 una vez tras la vacuna del conjugado neumocócico cuando han pasado 5 años desde la primera dosis de PPSV23.

La vacuna contra la gripe se recomienda una vez al año en todas las personas mayores de 6 meses, incluido todo el personal sanitario. Deben recibir la vacuna contra la hepatitis B los profesionales sanitarios expuestos a la sangre o los hemoderivados. Los profesionales sanitarios deben ser inmunes al sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela.

El texto continúa en la página 73

Programa de vacunación recomendado para adultos, EE. UU., 2014
Nota: Estas recomendaciones *deben* leerse con las notas a pie de página que siguen y que contienen el número de dosis, los intervalos entre las dosis y otra información importante.

Programa de vacunación recomendado para adultos por vacuna y grupo de edad†

Vacuna ↓ Grupo de edad →	19-21 años	22-26 años	27-49 años	50-59 años	60-64 años	≥ 65 años
Gripe†*	1 dosis anual					
Tétanos, difteria, tos ferina (Td/Tdap)†*	1 dosis que sustituye a Tdap una vez para recuerdo de Td; después, recuerdo con Td cada 10 años					
Varicela†*	2 dosis					
Virus del papiloma humano (VPH), mujer†*	3 dosis					
Virus del papiloma humano (VPH), hombre†*	3 dosis	3 dosis				
Zóster†					1 dosis	
Sarampión, parotiditis, rubéola (MMR)†*	1 o 2 dosis					
Conjugado 13-valente neumocócico (PCV13)†*	1 dosis					
Polisacárido neumocócico (PPSV23)†	1 o 2 dosis					1 dosis
Meningococo†*	1 dosis o más					
Hepatitis A†*	2 dosis					
Hepatitis B†*	3 dosis					
Haemophilus influenzae de tipo b (Hib)†*	1 o 3 dosis					

Para todas las personas en esta categoría que cumplen los requisitos de edad y que no tienen ningún registro de la vacunación o no tienen signos de infección anterior; la vacuna contra el zóster se recomienda independientemente del primer episodio de zóster

Recomendada si hay presente algún otro factor de riesgo (p. ej., en función de factores médicos, ocupacionales, relacionados con el estilo de vida o de otro tipo)

No se recomienda

*Cubierto por el Vaccine Injury Compensation Program.
†Véase información adicional en la e-tabla 18-1.

Comunicar todas las reacciones clínicas significativas al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Se dispone de formularios e instrucciones para cumplimentar el informe del VAERS en http://www.vaers.hhs.gov o por teléfono, 800-822-7967.

Información sobre cómo realizar una reclamación al Vaccine Injury Compensation Program en www.hrsa.gov/vaccinecompensation o por teléfono, 800-338-2382. Para presentar una reclamación por un efecto adverso por una vacuna contacte con la Court of Federal Claims estadounidense, 717 Madison Place, N. W., Washington, D. C. 20005; teléfono 202-357-6400.

También se dispone de información adicional sobre las vacunas de este programa, la extensión de datos disponibles y contraindicaciones para la vacunación en http://www.cdc.gov/vaccines, o en CDC-INFO Contact Center en 800-CDC-INFO (800-232-4636) en inglés o en español, 8:00-20:00 h. Horario oriental, lunes-viernes, excepto festivos.

El uso de nombres comerciales o marcas registradas es solo para la identificación y no implica ningún respaldo del Department of Health and Human Services estadounidense.

Las recomendaciones de este programa fueron aprobadas por el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la American Academy of Family Physicians (AAFP), el American College of Physicians (ACP), el American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) y el American College of Nurse-Midwives (ACNM).

FIGURA 18-1. Programa de vacunación recomendado para adultos por vacuna y grupo de edad, EE. UU., 2014. Véanse las notas a pie de página en la e-tabla 18-1. (Adaptado de http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Vacunas que podrían estar indicadas en adultos en función de las indicaciones médicas o de otro tipo†

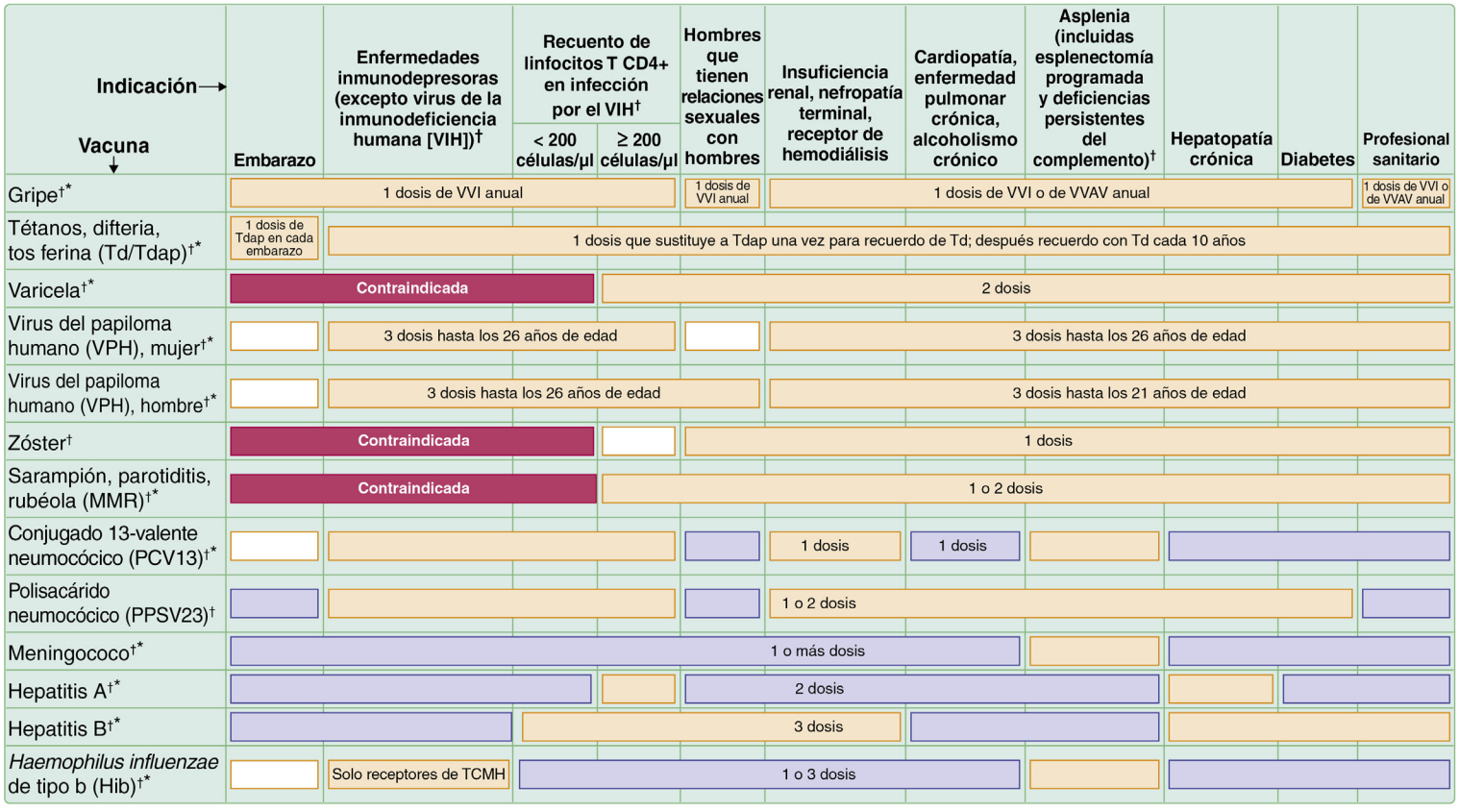

Para todas las personas de esta categoría que cumplen los requisitos de edad y que carecen de registro de la vacunación o no tienen signos de infección anterior; la vacuna contra el zóster se recomienda independientemente del primer episodio de zóster

Recomendada si hay presente algún otro factor de riesgo (p. ej., en función de factores médicos, ocupacionales, relacionados con el estilo de vida o de otro tipo)

No se recomienda

*Cubierto por el Vaccine Injury Compensation Program. †Véase información adicional en http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf

Estos programas indican los grupos de edad recomendados e indicaciones médicas de las vacunas autorizadas para adultos de 19 años o más a fecha 1 de febrero de 2014. Para todas las vacunas recomendadas en el programa de vacunación para adultos: no es necesario volver a empezar ninguna serie de vacunas, independientemente del tiempo transcurrido entre las dosis. Sin embargo, puede utilizarse cualquier vacuna combinada si está indicado cualquiera de los componentes de la combinación y cuando los otros componentes de la vacuna no estén contraindicados. Para obtener recomendaciones detalladas de todas las vacunas, incluidas las que se usan sobre todo en viajeros o que se administran a lo largo del año, consulte las instrucciones del fabricante y la declaración completa del Advisory Committee on Immunization Practices (www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html). El uso de nombres comerciales o marcas registradas es solo para la identificación y no implica ningún respaldo del Department of Health and Human Services estadounidense.

FIGURA 18-2. Programa de vacunación recomendado para adultos por vacuna e indicaciones médicas y de otro tipo, EE. UU., 2014. Véanse las notas a pie de página en la e-tabla 18-1. TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas; VVAV = vacuna contra la gripe con virus atenuados vivos; VVI = vacuna contra la gripe con virus inactivados. (Adaptado de http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf.)

TABLA 18-2 SUSTANCIAS INMUNIZADORAS SELECCIONADAS INDICADAS EN ADULTOS*

ENFERMEDAD	SUSTANCIA INMUNIZADORA	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES	COMENTARIOS
Carbunco	Vacuna contra el carbunco adsorbida, una vacuna de microorganismos inactivados	Profilaxis previa a la exposición de personas con riesgo alto de exposición (p. ej., militares, ciertos trabajadores de laboratorio) Debe considerarse junto con antibióticos para profilaxis posterior a la exposición	Dosis de 0,5 ml i.m. en 0, 4 y 6 semanas, y recuerdos en 12 y 18 meses; después, recuerdos anuales Si se usa después de la exposición, tres dosis en 0, 2 y 4 semanas con 60 días de tratamiento antimicrobiano; los antibióticos deben continuarse durante 14 días tras la tercera dosis	Reacción alérgica grave a componente de la vacuna o tras una dosis previa En la enfermedad moderada o grave hay que ser cautos con la vacunación	Eficacia frente a exposición a aerosoles inferida sobre todo de datos de animales Datos sobre los beneficios del uso tras la exposición limitados
Difteria	Toxoides tetánico y diftérico combinados	Todos los adultos	Para adultos vacunados de modo incompleto, son necesarias tres dosis i.m. para la serie primaria: dos dosis i.m. separadas 4 semanas y una tercera dosis 6-12 meses después de la segunda; una de estas dosis debe ser Tdap Recuerdo cada 10 años No es necesario repetir la pauta si se interrumpe	Antecedente de reacción neurológica a una dosis anterior Reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o tras una dosis anterior	Vacuna combinada con toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular (Tdap) de elección como recuerdo una sola vez en todas las personas En la enfermedad moderada o grave hay que ser cautos con la vacunación

booksmedicos.org

TABLA 18-2 SUSTANCIAS INMUNIZADORAS SELECCIONADAS INDICADAS EN ADULTOS *(cont.)*

ENFERMEDAD	SUSTANCIA INMUNIZADORA	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES	COMENTARIOS
Hepatitis A	Vacuna contra la hepatitis A con virus inactivados	Viajeros a países muy o moderadamente endémicos Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres Consumidores de drogas (por inyección u otra vía) Personas que trabajan con primates infectados por el virus de la hepatitis A o que investigan el virus Personas con hepatopatías crónicas Receptores de factores de la coagulación	Dos dosis separadas al menos 6 meses en personas≥1 año	Reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o tras una dosis anterior En la enfermedad moderada o grave hay que ser cautos con la vacunación	Recomendada en todos los niños Debe considerarse para el control de brotes
Hepatitis B	Vacuna de subunidad de virus de la hepatitis B inactivado que contiene HBsAg	Adolescentes Profesionales sanitarios y trabajadores de seguridad pública que podrían exponerse a sangre Clientes y personal de instituciones para personas con incapacidades congénitas Pacientes de hemodiálisis Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres Consumidores de drogas inyectables Receptores de factores de la coagulación Contactos caseros y sexuales de portadores del VHB Internos en correccionales durante períodos prolongados Heterosexuales tratados por enfermedades de transmisión sexual o con múltiples parejas sexuales Viajeros con contacto cercano durante≥6 meses con poblaciones con una alta prevalencia de portadores de VHB Adultos de 19-59 años con diabetes mellitus	Tres dosis i.m. en 0, 1 y 6 meses	Reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o tras una dosis anterior En la enfermedad moderada o grave hay que ser cautos con la vacunación	El embarazo no es una contraindicación A los profesionales sanitarios que tienen contacto con pacientes o sangre, los contactos sexuales de personas con infección crónica por el VHB, los pacientes de hemodiálisis, otras personas inmunodeprimidas y los receptores de concentrados de factores de coagulación se les debe estudiar 1-2 meses después de la vacunación para determinar la respuesta serológica
Virus del papiloma humano	Proteína de la cápside L1 inactivada de los tipos 6, 11, 16 y 18 (cuadrivalente) y de los tipos 16 y 18 (bivalente)	Mujeres de 11-12 años; vacunación de rescate de mujeres hasta los 26 años Hombres de 11-12 años (solo vacuna cuadrivalente) y vacunación de rescate hasta los 21 años; debe considerarse rescate hasta los 26 años para prevenir cánceres anogenitales y orofaríngeos y verrugas genitales	Tres dosis de 0,5 ml i.m. en 0, 1 a 2 y 6 meses	Reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o a una dosis anterior La vacuna no se recomienda en mujeres embarazadas	La vacuna no protegerá frente a infecciones existentes Debido a que los tipos de la vacuna no son responsables de alrededor del 30% de las infecciones asociadas al cáncer de cuello uterino, debe realizarse el cribado del cáncer como en las mujeres no vacunadas
Gripe	Vacuna de virus inactivado Virus de la gripe vivo atenuado	Todas las personas ≥ 6 meses, con mayor prioridad los que tienen mayor riesgo de complicaciones por la gripe (p. ej., ≥ 65 años, personas con trastornos médicos subyacentes, mujeres embarazadas) o en contactos con sujetos de riesgo alto (p. ej., profesionales sanitarios y personas con contacto cercano con niños < 5 años) Personas de 2 a 49 años sin enfermedades subyacentes que las sitúen en un riesgo alto de complicaciones gripales	Vacunación anual; véase la recomendación anual del ACIP Vacunación anual; véase la recomendación anual del ACIP Administración intranasal	Reacción alérgica grave a un componente de la vacuna contra la gripe (incluido el huevo) o tras una dosis anterior La vacuna recombinante (RIV) sin proteína de huevo puede darse a personas de 18-49 años con alergia intensa al huevo En la enfermedad moderada o grave hay que ser cautos con la vacunación SGB en las 6 semanas siguientes a la dosis anterior de vacuna contra la gripe Personas < 2 a ≥ 50 años Personas con enfermedades subyacentes que las sitúan en un riesgo alto de complicaciones gripales Antecedente de SGB en las 6 semanas siguientes a una dosis anterior de vacuna contra la gripe Mujeres embarazadas Hipersensibilidad al huevo o a componentes de la vacuna	El momento óptimo para la vacunación es octubre. Sin embargo, la vacunación puede administrarse a lo largo de la estación de la gripe, en particular en personas de riesgo alto de complicaciones y en sus contactos que no se vacunaron antes Solo se recomienda una dosis de vacuna contra la gripe por estación en adultos Puede usarse en contactos caseros y en profesionales sanitarios que cuidan a pacientes sin inmunodepresión grave

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 18-2 SUSTANCIAS INMUNIZADORAS SELECCIONADAS INDICADAS EN ADULTOS *(cont.)*

ENFERMEDAD	SUSTANCIA INMUNIZADORA	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES	COMENTARIOS
Encefalitis japonesa	Vacuna del virus de la encefalitis japonesa inactivado	Viajeros a Asia que pasan al menos 1 mes en zonas endémicas durante la estación de transmisión	Dos dosis de 0,5 ml i.m. los días 0 y 28 en personas de 18 años o más	Embarazo	
Sarampión	Vacuna del virus vivo	Todos los adultos nacidos después de 1956 sin antecedente de vacunación con virus vivo o después de su primer cumpleaños o sin anticuerpos detectables frente al sarampión Las personas nacidas antes de 1957 generalmente pueden ser consideradas inmunes	Una dosis es suficiente en la mayoría de los adultos; dos dosis separadas entre sí al menos 1 mes están indicadas en personas que empiezan los estudios universitarios o en empleados en centros médicos, en viajeros al extranjero o en quienes tienen riesgo de padecer sarampión durante los brotes	Inmunidad alterada (p. ej., leucemia, linfoma, enfermedad maligna generalizada, inmunodeficiencia congénita, tratamiento inmunodepresor) Inmunoglobulinas u otros hemoderivados en los 3-11 meses previos, dependiendo de la dosis de inmunoglobulinas o hemoderivados recibidos Tuberculosis no tratada Hipersensibilidad anafiláctica a neomicina o gelatina Embarazo Trombocitopenia	Las personas con alergia anafiláctica al huevo pueden ser vacunadas (v. texto) Las vacunas deben administrarse a personas con infección asintomática por el VIH y deben considerarse en estos pacientes, excepto en aquellos con una inmunodeficiencia acentuada
Enfermedad meningocócica (dos vacunas)	1. Vacunas con conjugado meningocócico que contienen polisacárido de los serogrupos A, C, W e Y (edad, 2 meses-55 años) 2. Vacuna de polisacárido que contiene A, C, W e Y tetravalente (edad, 56 años o más, si nunca se vacunó y solo se espera que sea necesaria una vacunación)	Todas las personas de 11-18 años y todas aquellas con deficiencias persistentes de componentes del complemento o asplenia anatómica o funcional Personas que desean viajar a zonas con enfermedades hiperendémicas o epidémicas Ciertos trabajadores de laboratorio Puede ser útil en brotes localizados	Una dosis con revacunación a los 16 años en niños que recibieron vacuna de conjugado a los 11-12 años y cada 5 años en las personas con riesgo alto	Reacciones alérgicas a un componente de la vacuna, incluidos el toxoide diftérico y el látex	Se prefiere la vacuna de conjugado al polisacárido solo en las personas de entre 2 meses y 55 años y en aquellas de 56 años o más vacunadas previamente que continúan con riesgo
Parotiditis	Vacuna del virus vivo	Todos los adultos nacidos después de 1956 sin antecedentes de vacuna de virus vivos o después de su primer cumpleaños o con anticuerpos contra el virus de la parotiditis indetectables Las personas nacidas antes de 1957 en general pueden ser consideradas inmunes	Una dosis es suficiente en la mayoría de los adultos Dos dosis separadas al menos 1 mes están indicadas en personas que empiezan los estudios universitarios, o en empleados en centros médicos, o en aquellos que viajan al extranjero	Inmunidad alterada (p. ej., leucemia, linfoma, enfermedad maligna generalizada, inmunodeficiencia congénita, tratamiento inmunodepresor) Inmunoglobulina u otros hemoderivados en los 3-11 meses anteriores Hipersensibilidad anafiláctica a neomicina o gelatina Embarazo Trombocitopenia si se administra con vacuna contra el sarampión	Aunque las personas nacidas después de 1956 en general son inmunes, la vacuna puede administrarse a adultos de todas las edades y puede estar particularmente indicada en hombres pospuberales considerados proclives Puede vacunarse a las personas con alergia anafiláctica al huevo
Tos ferina	Preparado para adultos de antígenos de tos ferina combinado con toxoides tetánico y diftérico (Tdap)	Todos los niños de 11 a 12 años Vacunación de rescate de todas las personas ≥ 13 años	Una dosis Mujeres embarazadas: una dosis durante cada embarazo entre las semanas 27 y 36 de gestación	Reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o tras una dosis anterior En la enfermedad moderada o grave hay que ser cautos con la vacunación	Están disponibles dos preparados: uno para todas las personas ≥ 10 años y otro para personas de 10 a 64 años

booksmedicos.org

TABLA 18-2 SUSTANCIAS INMUNIZADORAS SELECCIONADAS INDICADAS EN ADULTOS *(cont.)*

ENFERMEDAD	SUSTANCIA INMUNIZADORA	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES	COMENTARIOS
Enfermedad neumocócica	Vacuna de polisacárido 23-valente (PPSV23)	Todos los adultos con enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar (incluida el asma), diabetes mellitus, alcoholismo, cirrosis, fuga de líquido cefalorraquídeo, disfunción esplénica o asplenia anatómica, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, inmunodepresión, infección por el VIH, fumadores de cigarrillos de 19 años o más Poblaciones de riesgo alto, como ciertos nativos americanos, y todos los adultos ≥ 65 años	Una dosis i.m. o s.c.; debe considerarse una segunda dosis ≥ 5 años después en adultos con riesgo alto de enfermedad (p. ej., pacientes asplénicos) y en aquellos que pierden anticuerpos con rapidez (p. ej., síndrome nefrótico, insuficiencia renal, receptores de trasplantes) Revacunar a adultos que recibieron una primera dosis cuando tenían < 65 años que tienen ahora ≥ 65 años y que recibieron su vacuna al menos 5 años antes	Reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o tras una dosis anterior En la enfermedad moderada o grave hay que ser cautos con la vacunación	
	Vacuna de conjugado neumocócico (PCV13)	Una dosis recomendada en todos los adultos > 64 años, en adultos inmunodeprimidos ≥ 19 años y en aquellos con asplenia funcional o anatómica, implantes cocleares, fugas de líquido cefalorraquídeo	Una dosis si no se ha vacunado antes con PCV13 como adulto Debe darse ≥ 1 año después PPSV23; o si nunca recibió PPSV23, si tiene 65 años o más y no está inmunodeprimido, debe darse PPSV23 6-12 meses después de PCV13; si tiene > 19 años y es inmunodeprimido, debe darse PPSV23 ≥ 8 semanas después de PCV13	Reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a cualquier componente de PCV13 o cualquier vacuna que contenga el toxoide diftérico En la enfermedad moderada o grave hay que ser cautos con la vacunación	Aunque autorizada en adultos ≥ 50 años, solo se recomienda en adultos ≥ 19 años con los trastornos médicos señalados
Poliomielitis	Vacuna de virus de la poliomielitis inactivados (IPV)	Ciertos adultos con mayor riesgo de exposición a virus de la poliomielitis salvajes que la población general, incluidos viajeros a países donde la poliomielitis es epidémica o endémica o poblaciones específicas con enfermedades causadas por virus de la poliomielitis salvajes	En adultos no vacunados, dos dosis i.m. o s.c. separadas 4 semanas y una tercera dosis 6-12 meses después de la segunda; si disponemos de < 4 semanas antes de la necesidad de protección, una sola dosis de IPV En adultos incompletamente vacunados, debe completarse serie primaria de tres dosis de IPV o vacuna oral de virus de la poliomielitis (OPV) previa; no es necesario volver a comenzar la serie interrumpida Puede darse una sola dosis de IPV a adultos que previamente recibieron una serie primaria pero ahora tienen un riesgo alto, como los que viajan a zonas endémicas	Por razones teóricas, las mujeres embarazadas no deben recibir IPV; no obstante, puede usarse si es necesaria una protección inmediata Reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o tras una dosis anterior En la enfermedad moderada o grave hay que ser cautos con la vacunación	
Rabia	Vacuna de virus inactivados, HDCV o PCEC	Personas de riesgo alto, incluidos manipuladores de animales, algunos trabajadores de laboratorio y del campo, y personas que viajan ≥ 1 mes a zonas de riesgo alto de rabia	Profilaxis previa a la exposición: tres dosis de 1 ml i.m. los días 0, 7 y 21 o 28	Antecedente de reacción de hipersensibilidad grave	Son necesarias más dosis después de la exposición
Rubéola	Vacuna de virus vivos	Adultos, en particular mujeres en edad fértil, que no se vacunaron contra la rubéola ni tienen anticuerpos específicos detectables específicos frente a la rubéola en el suero Hombres y mujeres de establecimientos donde pueden producirse brotes de rubéola, como hospitales, cuarteles y universidades Las personas nacidas antes de 1957, excepto mujeres que podrían quedarse embarazadas, en general pueden ser consideradas inmunes	Una dosis s.c.	Embarazo, alteración de la inmunidad (p. ej., leucemia, linfoma, enfermedad maligna generalizada, inmunodeficiencia congénita, tratamiento inmunodepresor) Inmunoglobulina u otros hemoderivados 3-11 meses antes de la vacunación Hipersensibilidad anafiláctica a la neomicina La administración de hemoderivados no contraindica la vacunación después del parto Trombocitopenia si se administra con vacuna contra el sarampión	Hay que aconsejar a las mujeres que durante el mes siguiente a la vacunación eviten quedarse embarazadas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 18-2 SUSTANCIAS INMUNIZADORAS SELECCIONADAS INDICADAS EN ADULTOS *(cont.)*

ENFERMEDAD	SUSTANCIA INMUNIZADORA	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES	COMENTARIOS
Viruela	Virus vacuna vivo	Personas que trabajan con ortopoxvirus Miembros de equipos de salud pública y de respuesta sanitaria	Una dosis intracutánea con una aguja bifurcada Recuerdos cada 10 años y quizás cada 3 años en personas que trabajan con ortopoxvirus virulentos	Antecedente o presencia de eccema u otra enfermedad cutánea aguda, crónica o exfoliativa en paciente o en contacto doméstico o personal cercano Inmunodepresión o embarazo en paciente o contacto doméstico o personal cercano Antecedente de cardiopatía Lactancia materna Edad < 1 año Alergia a componente de la vacuna Sin contraindicación si se expuso a la viruela	Algunas complicaciones de la vacunación son tratables con inmunoglobulina contra *vaccinia* La vacuna es eficaz 3-4 días después de la exposición a la viruela y quizás más tiempo después para prevenir o modificar la enfermedad Los acontecimientos adversos graves son inusuales pero significativos, como el eccema de la vacuna, la *vaccinia* progresiva, la miopericarditis, la autoinoculación y la encefalitis *Vaccinia* es transmisible
Tétanos	Toxoides tetánico y diftéricos combinados	Todos los adultos	Son necesarias tres dosis i.m. para la serie primaria: dos dosis separadas 4 semanas y una tercera dosis 6-12 meses después de la segunda dosis Recuerdo cada 10 años; no es necesario repetir si se interrumpe la pauta	Antecedente de reacción neurológica o alérgica grave tras la dosis anterior	Recomendaciones especiales para el tratamiento de heridas (v. texto) Las personas con SGB en las primeras 6 semanas posteriores a la vacunación, en particular los adultos que recibieron una serie primaria anteriormente, probablemente no deban ser revacunadas en la mayoría de las circunstancias Los toxoides tetánico y diftérico combinados vacuna acelular contra la tos ferina (Tdap) son de elección para el recuerdo a los 11-12 años Un recuerdo de Tdap en todos los adultos
Fiebre tifoidea	Vacuna de polisacárido capsular Vi Vacuna oral con virus vivo atenuado Ty21a	Viajeros a zonas donde el riesgo de exposición prolongada a alimentos y agua contaminados es alto Puede considerarse en contactos familiares e íntimos de portadores y trabajadores de laboratorio que manipulan *Salmonella typhi*	Vacuna de polisacárido Vi: una dosis i.m. de 0,5 ml; recuerdos cada 2 años Vacuna oral: cuatro dosis en días alternos; se debe repetir serie cada 5 años si el riesgo continúa	Reacción local o sistémica intensa a una dosis anterior La vacuna Ty21a no debe administrarse a personas con alteración de la inmunidad ni a las que reciban antibióticos	Eficacia solo del 50-77% Son esenciales las precauciones con los alimentos y el agua
Varicela: cepa varicela	Cepa Oka atenuada del virus de la varicela	Todas las personas sin signos de inmunidad frente a la varicela, especialmente el personal sanitario, las mujeres en edad fértil y las personas con contactos domésticos o de otro tipo con personas de riesgo alto de complicaciones de varicela (p. ej., personas inmunodeprimidas proclives)	Dos dosis de 0,5 ml s.c. separadas 4-8 semanas en personas ≥ 13 años Se recomienda una segunda dosis en todas las personas que previamente recibieron una	Inmunodepresión Embarazo Alergia a componentes de la vacuna	Los adultos con antecedentes de varicela diagnosticada o verificada por un médico pueden ser considerados inmunes El virus de la vacuna se ha transmitido pocas veces a contactos de vacunados sanos que presentaron una erupción Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el mes siguiente a recibir la vacuna

booksmedicos.org

TABLA 18-2 SUSTANCIAS INMUNIZADORAS SELECCIONADAS INDICADAS EN ADULTOS *(cont.)*

ENFERMEDAD	SUSTANCIA INMUNIZADORA	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES	COMENTARIOS
Varicela-zóster	Cepa Oka atenuada del virus de la varicela, aproximadamente 14 veces más potente que la vacuna contra la varicela	Personas ≥ 60 años	Una dosis de 0,65 ml s.c.	Inmunodepresión Embarazo Alergia a componentes de la vacuna	Puede administrarse independientemente de que exista antecedente de herpes zóster
Fiebre amarilla	Virus vivo atenuado (cepa 17D)	Personas que viven o viajan a zonas donde hay fiebre amarilla	Una dosis; recuerdo cada 10 años	Personas inmunodeprimidas Antecedente de alergia anafiláctica al huevo Por motivos teóricos, debe evitarse en embarazadas, aunque puede darse si el riesgo es elevado	En escasas ocasiones se han comunicado fiebre, ictericia y fallo sistémico multiorgánico (enfermedad viscerótropa) en vacunados por primera vez con vacuna contra la fiebre amarilla derivadas de 17D Vacunar solo a personas que vayan a viajar a zonas endémicas de fiebre amarilla

*Véanse más detalles en el texto y los prospectos, en particular respecto a las indicaciones, la posología, la administración, los efectos y reacciones adversos, y las contraindicaciones.
ACIP = Advisory Committee on Inmunización Practices; HBsAg = antígeno de superficie de la hepatitis B; HDCV = vacuna en células diploides humanas contra la rabia; i.m. = vía intramuscular; IPV = vacuna de virus de la poliomielitis inactivado; MMR = vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola; OPV = vacuna oral trivalente de virus de la poliomielitis vivos; PCEC = vacuna de virus de la rabia cultivados en embrión de pollo; s.c. = vía subcutánea; SGB = síndrome de Guillain-Barré; VHB = virus de la hepatitis B; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

Personas inmunodeprimidas

Los pacientes con trastornos que menoscaben sus sistemas inmunitarios –inmunodeficiencias, leucemia, linfoma y enfermedad maligna generalizada y aquellos inmunodeprimidos por el tratamiento con corticoesteroides, fármacos alquilantes, antimetabolitos y radiación– no deben recibir en general vacunas de microorganismos vivos atenuados. Una excepción es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se recomiendan dos dosis de la vacuna MMR en todas las personas de 12 meses o más con una infección por el VIH y que carezcan de pruebas de inmunidad al sarampión, la rubéola y la parotiditis y que no estén muy inmunodeprimidas (es decir, un porcentaje de CD4 ≥ 15% y recuentos de linfocitos $CD4^+$ ≥ 200 células/μl durante ≥ 6 meses en sujetos > 5 años). La vacunación contra la varicela (dos dosis con un período de 3 meses entre sí) puede considerarse en personas infectadas por el VIH con recuentos de linfocitos T $CD4^+$ superiores a 200 células/μl. Los pacientes con leucemia en remisión que no han recibido ningún tipo de quimioterapia durante al menos 3 meses pueden recibir vacunas de virus vivos. El tratamiento corto (< 2 semanas) con corticoesteroides, los regímenes a días alternos con dosis bajas a moderadas de corticoesteroides de acción corta y las aplicaciones tópicas o las infiltraciones tendinosas no suelen ser contraindicaciones para la administración de vacunas de microorganismos vivos.

Los pacientes inmunodeprimidos reciben vacunas inactivadas y toxoides, aunque la eficacia de tales preparados pueda estar reducida. Los pacientes con una infección conocida por el VIH deben recibir la vacuna neumocócica y la vacuna anual contra la gripe.

Embarazo

En general, no deben administrarse vacunas de microorganismos vivos a las mujeres embarazadas por la posibilidad teórica de que las vacunas pudieran afectar de forma adversa al feto. No se ha registrado ningún acontecimiento adverso significativo atribuible a la vacunación de mujeres embarazadas con vacunas contra la rubéola o la varicela; no obstante, las mujeres embarazadas no deben recibir la vacuna MMR ni la vacuna frente a la varicela, y las mujeres que reciben estas vacunas deben esperar 1 mes antes de quedarse embarazadas. Las vacunas contra la poliomielitis y la fiebre amarilla no deben administrarse habitualmente a mujeres embarazadas a no ser que el riesgo de enfermedad sea sustancial. La vacunación con Tdap está indicada en mujeres embarazadas durante cada embarazo, preferiblemente entre las semanas 27 y 36 de gestación, para evitar la tos ferina en sus hijos y en sí mismas. No se ha determinado la seguridad de la vacuna frente a la hepatitis A durante el embarazo, de modo que debe sopesarse el riesgo frente al beneficio. En todas las mujeres embarazadas debe estudiarse la presencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Si el HBsAg es positivo, sus hijos deben recibir la vacuna frente a la hepatitis B e inmunoglobulinas antihepatitis B antes de transcurrir 12 h desde el nacimiento. Todas las mujeres que están embarazadas o desean estarlo durante la estación de la gripe deben recibir la vacuna de virus de la gripe inactivados para protegerse a sí mismas y a sus hijos.

SUSTANCIAS INMUNOBIOLÓGICAS POR SEPARADO

Hepatitis A

En EE. UU. se dispone de dos vacunas contra la hepatitis A (cap. 148). Las cifras de seroconversión después de una sola dosis de cualquiera de las vacunas en personas mayores de 1 año superan el 95%, y se espera que la protección persista durante al menos 25 años.

Indicaciones

En los adultos, la vacuna está indicada de manera fundamental en las personas que viajan a países (generalmente del mundo en desarrollo) con una endemia alta o intermedia de hepatitis A, pero también se recomienda en otros grupos de alto riesgo de infección o de padecimiento de una hepatitis grave. Además, la vacuna se recomienda de forma habitual en los niños de 12 a 23 meses. La vacunación también se recomienda en personas de 1 a 40 años en forma de profilaxis posterior a la exposición tras un contacto estrecho con una persona infectada o la exposición a alimentos o agua contaminados. No se ha demostrado que los profesionales sanitarios tengan un mayor riesgo de infección por hepatitis A que la población general y no necesitan una vacunación sistemática. Aunque los manipuladores de alimentos no tienen un mayor riesgo de infección por hepatitis A que la población general, las consecuencias de la infección o de la sospecha de infección en este grupo, que pueden llevar a realizar investigaciones amplias de salud pública, pueden hacer la vacunación rentable en algunos marcos. Las dosis varían en función de la edad y del producto. Todas las pautas exigen una segunda dosis al menos 6 meses después de la primera.

Acontecimientos adversos

La reacción adversa más frecuente tras la vacuna contra la hepatitis A es el dolor en la zona de la inyección. Aunque se han descrito acontecimientos adversos infrecuentes y más graves asociados temporalmente a la vacunación, no se ha establecido ninguna relación causal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Hepatitis B

La vacuna contra la hepatitis B (cap. 148) fue la primera conocida para evitar el cáncer. También puede evitar las complicaciones agudas y crónicas de la hepatitis B, incluidas las 1.800 muertes calculadas anualmente en EE. UU. por cáncer hepático, cirrosis y enfermedad hepática fulminante. En la actualidad, las vacunas que se producen proceden de la inserción del gen del HBsAg en *Saccharomyces cerevisiae.* Cuando se administra en una serie de tres dosis, la vacuna contra la hepatitis B produce respuestas de anticuerpos adecuadas (anti-HBs ≥ 10 IU/l) en más del 90% de los adultos sanos menores de 40 años y en más del 95% de los lactantes, niños y adolescentes normales. Con 60 años se producen cifras protectoras de anticuerpos solo en el 75% de las personas vacunadas. Se desconoce la duración de la inmunidad conferida por la vacuna, aunque el seguimiento de las vacunas durante más de 20 años indica la persistencia de la protección contra la infección clínica significativa (es decir, viremia detectable y enfermedad clínica). No se recomiendan actualmente dosis de recuerdo. La vacuna debe inyectarse por vía intramuscular en el deltoides.

Indicaciones

La vacuna contra la hepatitis B está indicada en adultos con un mayor riesgo de infección (v. fig. 18-1 y e-tabla 18-1), incluidas todas las personas de 19 a 59 años con diabetes. La vacunación puede ofrecerse a discreción del médico a personas de 60 años o más con diabetes. Se recomienda el cribado universal del HBsAg en todas las mujeres embarazadas; se recomiendan tres dosis de vacuna y una dosis de inmunoglobulina frente a la hepatitis B en los lactantes hijos de madres con infecciones agudas o crónicas.

Acontecimientos adversos

La principal reacción adversa es el dolor en la zona de inyección. Se han publicado casos infrecuentes de síndrome de Guillain-Barré, leucoencefalitis, neuritis óptica, mielitis transversa, artritis reumatoide, diabetes de tipo 1 y enfermedades autoinmunitarias, pero no se han confirmado las asociaciones causales a ninguna complicación inmunitaria sistémica.

Virus del papiloma humano

Dos vacunas autorizadas contra el virus del papiloma humano (VPH) contienen la proteína de la cápside L1 de los tipos 16 y 18, responsable de alrededor del 70% de los casos de cáncer de cuello uterino. La vacuna cuadrivalente (VPH-4), que contiene además la proteína de la cápside L1 de los tipos 6 y 11, que son los que causan más frecuentemente las verrugas anogenitales, es la única vacuna contra el VPH autorizada en niños y hombres.[4] La vacunación sistemática de las niñas y niños de 11 a 12 años se recomienda con un esquema de tres dosis a los 0, 1 a 2 y 6 meses. La vacunación de rescate debe realizarse en las mujeres hasta los 26 años, en todos los hombres hasta los 21 años y en los hombres inmunodeprimidos y que hayan tenido relaciones sexuales con hombres hasta los 26 años. La vacunación de rescate puede considerarse en otros hombres de 22 a 26 años. Las mujeres con un frotis previo de Papanicolaou anómalo y las personas con verrugas genitales deben vacunarse para prevenir la infección persistente por los tipos de VPH que pueden no haber adquirido aún.

Acontecimientos adversos

Los síntomas locales más comunicados son el dolor en la zona de inyección, el enrojecimiento y la tumefacción. Los síntomas generales más frecuentes son mareo, síncope, náuseas, vómitos, astenia, cefalea, fiebre y urticaria. La anafilaxia es muy infrecuente.

Gripe

Las vacunas contra la gripe estacional incluyen vacunas intramusculares e intradérmicas de virus inactivados, que pueden contener tres o cuatro tipos de subviriones o fracciones de ellos –A(H3N2), A(H1N1) y una o dos cepas B– y la vacuna intranasal con el virus vivo atenuado. La vacuna de virus vivos atenuados, que consiste en cuatro virus atenuados adaptados al frío y sensibles a la temperatura, uno de cada cepa circulante esperada, usa virus que se han combinado con cepas circulantes para contener seis genes internos del virus progenitor y genes para la hemaglutinina de superficie y la neuraminidasa de A(H3N2), A(H1N1) y dos cepas B.

Una vacuna recombinante contra la gripe con virus inactivados no contiene proteína de huevo y puede administrarse a personas de 18 a 49 años que presentan habones después de comer huevo; la alternativa es administrar la vacuna de virus inactivados estándar derivada del huevo seguido de 30 min de observación. Las personas con síntomas más acentuados tras comer huevo pueden recibir la vacuna recombinante o ser remitidas a un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades alérgicas.

Indicaciones

La vacunación contra la gripe (cap. 364) está indicada en todos los sujetos mayores de 5 meses, pero especialmente en personas con un riesgo alto de complicaciones de la enfermedad: todos los niños de 6 a 59 meses; todas las personas de 50 años o más; los adultos y niños que tienen trastornos pulmonares, cardiovasculares, renales, hepáticos, neurológicos, hematológicos o metabólicos crónicos; las personas inmunodeprimidas; las mujeres que están embarazadas o desean estarlo durante la estación de la gripe; los niños y adolescentes que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico y que podrían tener riesgo de sufrir el síndrome de Reye tras la infección por el virus de la gripe; los residentes en instituciones de cuidados crónicos; los indios americanos y nativos de Alaska; y las personas con obesidad mórbida. Para reducir la transmisión de la gripe a pacientes de riesgo alto también deben vacunarse todos los años el personal sanitario[5] y los contactos caseros de los pacientes de riesgo alto, incluidos los contactos de niños menores de 5 años.

La eficacia de la vacuna de virus de la gripe inactivados varía con el estado del huésped y con el grado con el que los antígenos de la vacuna se corresponden con los virus que circulan durante la siguiente estación. Si la correspondencia es buena, la eficacia de la vacuna es habitualmente del 50 al 70% en los adultos sanos menores de 65 años. La eficacia varía, pero la media es de alrededor de un 60% en la prevención de la enfermedad ambulatoria confirmada en el laboratorio en las personas de 50 años o más y solo de alrededor del 35% en los ancianos que viven en residencias.[6] La vacuna de virus vivos atenuados está autorizada solo en personas no embarazadas de 2 a 49 años sin enfermedades subyacentes que les pongan en un alto riesgo de sufrir complicaciones por la gripe. También puede usarse en contactos con la edad apropiada de pacientes de riesgo alto, pero no se recomienda en contactos de pacientes muy inmunodeprimidos, como aquellos con trasplantes de médula ósea. La vacuna de virus vivos atenuados tiene una eficacia mayor del 85% en los niños pequeños. En los adultos sanos, la vacuna de virus vivos atenuados y la de virus inactivados tienen una eficacia similar.

La vacunación contra la gripe también reduce las complicaciones cardiovasculares.[A2] La vacunación debe empezar tan rápido como la vacuna esté disponible, habitualmente en octubre, y debe continuarse a lo largo de la estación. La actividad máxima de la gripe ocurre habitualmente en enero y febrero, y la estación de la gripe continúa a lo largo de marzo.

Acontecimientos adversos

El efecto adverso más frecuente de la vacuna de virus inactivados es el dolor en la zona de inyección. La fiebre, el malestar general y las mialgias pueden empezar entre 6 y 12 h después de la vacunación y persisten durante 1 o 2 días, aunque tales reacciones son más frecuentes en los niños expuestos a la vacuna por primera vez. Los acontecimientos adversos más frecuentes después de la vacuna de virus vivos atenuados de la gripe en los adultos son la rinorrea, la cefalea y el dolor faríngeo. Las reacciones alérgicas intensas son inusuales, incluido el síndrome de Guillain-Barré en alrededor de un caso por millón de dosis.

Sarampión

Indicaciones

La vacunación contra el sarampión (cap. 367) se recomienda en todas las personas nacidas en 1957 o antes sin pruebas de laboratorio de inmunidad, confirmación en el laboratorio de enfermedad previa o vacunación apropiada anterior. Los niños deben recibir habitualmente dos dosis de vacuna MMR: una a los 12-15 meses y otra a los 4-6 años. Se considera que la mayoría de los adultos han sido apropiadamente vacunados si han recibido una dosis de vacuna dentro del primer año de vida o después. Sin embargo, los adultos que tienen un mayor riesgo de exposición al sarampión o de transmisión (p. ej., profesionales sanitarios, estudiantes universitarios, viajeros internacionales) deben recibir una segunda dosis si no la recibieron cuando eran niños, a no ser que tengan una inmunidad demostrada con pruebas serológicas, dispongan de una confirmación de laboratorio de la enfermedad o hayan nacido antes de 1957. Las personas que se embarcan en un viaje al extranjero deben haber recibido dos dosis de la vacuna MMR o disponer de pruebas de inmunidad frente al sarampión, como se definió antes. Las personas nacidas antes de 1957 son habitualmente inmunes debido a la infección natural y no precisan vacunación, aunque la vacunación no está contraindicada si se piensa que son proclives a la enfermedad.

Durante los brotes de sarampión que surgen en establecimientos sanitarios debe vacunarse a todas las personas que no hayan recibido dos dosis o que no dispongan de pruebas de inmunidad frente al sarampión. Aunque la vacuna contra el sarampión solo puede administrarse con la que se usa contra la parotiditis y la rubéola en forma de MMR, los sujetos ya inmunes a uno o más componentes pueden recibir la MMR sin problema.

La vacuna contra el sarampión está contraindicada en mujeres embarazadas debido a motivos teóricos, en personas con una enfermedad febril moderada a grave aguda y en personas con alteración de la inmunocompetencia, excepto aquellas

booksmedicos.org

con una infección por el VIH que no tienen una inmunodeficiencia grave. A los pacientes con reacciones anafilácticas al huevo se les puede vacunar sin pruebas cutáneas previas.

Acontecimientos adversos

La vacuna MMR puede causar fiebre (< 15%), erupción cutánea (5%), linfoadenopatía transitoria (20% de los adultos) o parotiditis (< 1%). Las reacciones febriles, habitualmente asintomáticas por lo demás, aparecen generalmente de 7 a 12 días después de la vacunación y persisten durante 1 o 2 días. La vacunación con MMR puede provocar en casos inusuales anafilaxia, convulsiones febriles en niños, púrpura trombocitopénica, artralgias transitorias y encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión en personas con inmunodeficiencias demostradas.

Vacunas contra el meningococo

Disponemos de tres vacunas contra el meningococo cuadrivalentes frente a las enfermedades causadas por los serogrupos A, C, Y y W135: la vacuna del polisacárido meningocócico (MPSV4), que consta de 50 μg de polisacárido de cada uno de los cuatro serogrupos y está autorizada para personas de 2 años o más, y dos vacunas de conjugados meningocócicos (MenACWY). Una cuarta vacuna, Hib-MenCY-TT, que incluye *H. influenzae* de tipo b más los serotipos meningocócicos C e Y, fue autorizada en 2012 solo para niños de 6 semanas a 18 meses.

Una vacuna de conjugado consta de 4 μg de cada polisacárido unido de forma covalente a 48 μg de toxoide diftérico y se ha autorizado en personas de 9 meses a 55 años. La otra vacuna de conjugado consta del polisacárido unido a CRM_{197} y está autorizada en personas de 2 meses a 55 años. Los cuatro serogrupos de cada vacuna son responsables aproximadamente de dos tercios de las enfermedades meningocócicas en EE. UU. y de alrededor del 75% de la enfermedad en personas mayores de 10 años (cap. 298). Las vacunas con los polisacáridos de los serogrupos A y C tienen una eficacia del 85 al 100% en marcos epidémicos; la vacunación con los polisacáridos Y y W induce anticuerpos bactericidas y se supone eficaz. Al contrario que las vacunas de polisacáridos, las vacunas de conjugados inducen memoria inmunitaria, dan lugar a cantidades mayores y más duraderas de anticuerpos de elevada avidez e inducen inmunidad colectiva. La duración de la inmunidad frente a MPSV4 y MenACWY se calcula que va de 3 a 5 años.

Indicaciones

La vacunación sistemática con MenACWY se recomienda en todos los adolescentes de 11 a 18 años, con una primera dosis a los 11 o 12 años y una revacunación a los 16 años, o una primera dosis entre los 13 y los 15 años y una revacunación a los 16-18 años. La vacunación meningocócica también se recomienda en estudiantes de primer año universitario que no se hayan vacunado antes y que vivirán en residencias; en reclutas militares; en personas con riesgo durante un brote comunitario atribuible a un serogrupo de la vacuna, y en personas que han viajado a zonas hiperendémicas o epidémicas o viven en ellas (p. ej., «cinturón de meningitis» del África subsahariana, que se extiende desde Mauritania hasta Etiopía). En algunas personas con un riesgo muy alto de enfermedad meningocócica (p. ej., microbiólogos con una exposición frecuente a cultivos de *Neisseria meningitidis* y personas con deficiencias persistentes de componentes del complemento, disfunción esplénica o asplenia) se recomienda la revacunación cada 5 años.

MenACWY puede usarse en personas de 2 meses a 10 años con enfermedades de riesgo alto, pero no se recomienda habitualmente en este grupo de edad. En las personas mayores de 55 años con una indicación de vacuna se prefiere una sola dosis de MPSV4. En las personas que tienen ahora más de 55 años vacunadas antes con MenACWY y a las que se recomienda la revacunación o en los que se prevén múltiples dosis (p. ej., personas con asplenia y microbiólogos) se prefiere MenACWY.

Acontecimientos adversos

Las principales reacciones adversas a MPSV4 son las reacciones locales y los síntomas sistémicos, como la cefalea y el malestar general, que persisten generalmente durante 1 o 2 días. La incidencia de reacciones locales y febrícula es ligeramente superior después de MenACWY que después de MPSV4. Se comunicó al principio un mayor riesgo de síndrome de Guillain-Barré después de las vacunas MenACWY, pero no se confirmó en estudios posteriores.

Parotiditis

Indicaciones

La vacuna contra la parotiditis (cap. 369) está indicada en todas las personas sin signos de inmunidad. En la mayoría de los adultos, tales signos los constituyen el antecedente de vacunación en el primer cumpleaños o después, las pruebas de laboratorio de inmunidad o la confirmación por el laboratorio de la enfermedad. En los adultos con riesgo alto, incluidos los profesionales sanitarios, los viajeros internacionales y los estudiantes que ya han pasado el instituto, dos dosis de vacuna contra la parotiditis constituyen una prueba aceptable de inmunidad. La mayoría de las personas nacidas antes de 1957 pueden considerarse inmunes como resultado de una infección natural, aunque la vacunación no está contraindicada si se cree que tales personas son proclives.

Acontecimientos adversos

Los acontecimientos adversos después de la cepa vacunal usada en EE. UU. son infrecuentes, pero entre ellos están la fiebre, la parotiditis y las manifestaciones alérgicas. Se han descrito casos infrecuentes de púrpura trombocitopénica después de la vacuna MMR. La vacuna contra la parotiditis está contraindicada en mujeres embarazadas por motivos teóricos, en personas con enfermedades febriles agudas moderadas a graves y en personas con una alteración de su inmunocompetencia. Cuando se combina con la vacuna contra el sarampión, puede administrarse a personas con una infección asintomática por el VIH y considerarse en personas con una infección sintomática si no están muy inmunodeprimidas. A los pacientes con reacciones anafilácticas al huevo se les puede vacunar sin pruebas cutáneas.

Vacuna contra la tos ferina

Cada una de las dos vacunas autorizadas para reforzar la inmunidad frente a la tos ferina en los adultos está combinada con los toxoides tetánico y diftérico, y tienen un bajo contenido de antígenos tosferínicos comparadas con las vacunas infantiles frente a la tos ferina (Tdap). Boostrix®, que está autorizada en adolescentes y adultos mayores de 9 años de edad, contiene tres antígenos del microorganismo –toxoide (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) y pertactina (PRN)–. Adacel®, que está autorizada en sujetos de 10 a 64 años, contiene cinco antígenos del microorganismo: PT, FHA, PRN y dos fimbrias. Ambas vacunas, cuando se administran a adolescentes y adultos previamente vacunados, inducen respuestas serológicas comparables a las inducidas con una vacunación infantil adecuada.

Indicaciones

Una sola dosis de Tdap está indicada en todos los adolescentes a los 11-12 años. Los adolescentes mayores y adultos que no han recibido Tdap deben obtenerla en el siguiente recuerdo programado de Td. Tdap puede administrarse a cualquier intervalo tras un Td anterior.[A3] Todas las mujeres embarazadas deben recibir una dosis de vacuna Tdap durante cada embarazo, de forma óptima entre las semanas 27 y 36 de gestación para maximizar la respuesta materna de anticuerpos y la transferencia pasiva de anticuerpos al lactante. Si no han sido vacunadas durante el embarazo, las mujeres deben recibir Tdap después del parto si no habían sido vacunadas tampoco antes de este. Con la excepción de las mujeres embarazadas, no se recomiendan dosis de recuerdo de Tdap.

Acontecimientos adversos

Los acontecimientos adversos, habitualmente reacciones locales, son similares a los del preparado para adultos de los toxoides tetánico y diftérico (Td) solos (v. «Tétanos y difteria», más adelante).

Vacunas contra el neumococo

Disponemos de dos vacunas contra el neumococo para los adultos. La vacuna del polisacárido neumocócico (PPSV23) consta de antígenos de polisacárido capsular purificado procedentes de 23 tipos de *Streptococcus pneumoniae,* que son responsables del 85 al 90% de los cuadros en EE. UU. (cap. 289). La mayoría de los adultos, incluidos los pacientes ancianos y los que padecen cirrosis alcohólica y diabetes mellitus, muestran un aumento del doble o más de los anticuerpos específicos frente a cada tipo a las 2-3 semanas de la vacunación. La vacunación tiene una eficacia aproximada del 60% frente a la enfermedad neumocócica invasora, pero su eficacia frente a la neumonía en las poblaciones de riesgo alto, como los pacientes con cirrosis alcohólica o enfermedad de Hodgkin, no está clara.[A4]

La vacuna de conjugado neumocócico (PCV13), autorizada en 2011 para adultos de 50 años o más, debe administrarse una vez a los adultos adecuados porque se espera que añada protección a la ofrecida por PPSV23. Lo ideal es que PCV13 preceda a PPSV23 en al menos 8 semanas en las personas inmunodeprimidas mayores de 19 años y en al menos 6 meses en las personas de 65 años o más y que no están inmunodeprimidas; si se administra en primer lugar PPSV23, debe pasar un período de 1 año antes de administrarse PCV13.

Indicaciones

La información predominante apoya el uso de las vacunas contra los neumococos en las poblaciones de riesgo alto, incluidas todas las personas de 65 años o más, las personas de 19 años o más que fuman cigarrillos y los pacientes con asma. Hay que dirigir esfuerzos especiales a los pacientes hospitalizados. Alrededor de dos terceras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

partes de los pacientes ingresados después con una enfermedad neumocócica habían sido hospitalizadas en los 5 años anteriores. La nueva vacuna PCV13 se recomienda en todos los adultos mayores de 65 años y en los adultos de 19 años o más con enfermedades inmunodepresoras, asplenia funcional o anatómica, fugas de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares.

Debido a que la inmunidad puede disminuir 5 años o más después de la vacunación inicial con PPSV23, debe considerarse una sola dosis de recuerdo de PPSV23 en ese momento en todos los adultos con un riesgo alto de enfermedad (como los pacientes asplénicos) y en los adultos que pierden los anticuerpos con rapidez (como los pacientes con síndrome nefrótico o insuficiencia renal). También hay que revacunar a las personas de 65 años o más que recibieron una dosis más de 5 años antes cuando tenían menos de 65 años.

Acontecimientos adversos

Las reacciones locales frente a PPSV23 son frecuentes, pero menos del 1% de los vacunados experimentan reacciones locales intensas o síntomas sistémicos como la fiebre y el malestar general. Los acontecimientos graves, como la anafilaxia o las reacciones de tipo Arthus en la zona de inyección, son infrecuentes. Debido a la rareza de reacciones graves en los pacientes revacunados, hay que revacunar a las personas con indicaciones de vacunación en las que se desconoce si fueron vacunadas. Las reacciones a PCV13 son el dolor, el enrojecimiento y la tumefacción en la zona de inyección; la limitación del movimiento del brazo que recibió la dosis, la astenia y la cefalea.

Poliomielitis

Desde 2000, la vacuna de virus de la poliomielitis inactivados (IPV) ha reemplazado a la vacuna oral de virus atenuados (OPV) en EE. UU. porque la vacuna OPV causaba unos ocho casos de poliomielitis anuales en EE. UU. entre los receptores o sus contactos (cap. 379). La OPV es aún la vacuna que se usa en la mayoría de los países del mundo.

Indicaciones

No se recomienda la vacunación sistemática de las personas de 18 años o más. Los adultos que no se vacunaron, que están incompletamente vacunados o que no están seguros de si se vacunaron antes de viajar a zonas donde el virus de la poliomielitis es endémico o epidémico deben recibir una serie de tres dosis: dos dosis de IPV administradas con un intervalo de 4 a 8 semanas y una tercera dosis administrada entre 6 y 12 meses después de la segunda. Si no pueden administrarse las tres dosis de IPV, las alternativas son las siguientes: tres dosis de IPV administradas con una separación de 4 semanas entre cada una; si quedan menos de 8 semanas antes de que sea necesaria la protección, dos dosis de IPV administradas separadas entre sí 4 semanas o más; y si quedan menos de 4 semanas antes de que sea necesaria la protección, una sola dosis de IPV. Si se administran menos de tres dosis, las dosis restantes necesarias para completar una serie de tres dosis deben administrarse cuando sea posible, a los intervalos recomendados, especialmente si la persona sigue estando en mayor riesgo de exposición a los poliovirus.

Como precaución, los adultos (≥ 18 años) que viajan a zonas donde se están produciendo casos de poliomielitis y que han recibido una serie habitual con IPV u OPV en la infancia deben recibir otra dosis de IPV antes de la salida.[7] En los adultos, los datos disponibles no indican la necesidad de más de una sola dosis de recuerdo en toda la vida con IPV.

Acontecimientos adversos

Suelen producirse reacciones locales menores (dolor, enrojecimiento) tras la IPV. Como la IPV contiene cantidades mínimas de estreptomicina, polimixina B y neomicina, pueden producirse reacciones alérgicas en las personas alérgicas a estos antibióticos.

Rabia

En EE. UU. se han autorizado dos vacunas con virus de la rabia inactivados.[8] La vacuna realizada con células diploides humanas (HDCV), que se prepara a partir de la cepa de Pitman-Moore del virus de la rabia, también contiene pequeñas cantidades de sulfato de neomicina, albúmina y el indicador fenol rojo. La vacuna purificada realizada en células de embriones de pollo (PCECV), que se prepara a partir de la cepa de virus de la rabia Flury LEP, también contiene pequeñas cantidades de poligelina, albúmina sérica humana, glutamato de potasio y EDTA sódico. Ambas vacunas se administran por vía intramuscular.

Indicaciones

La vacuna contra la rabia (cap. 414) está indicada en la profilaxis previa a la exposición de personas de riesgo alto, incluidos manipuladores de animales, algunos trabajadores de laboratorio y del campo y las personas que viajan más de 1 mes a zonas donde la rabia constituye una amenaza constante. En las dos vacunas contra la rabia, el régimen previo a la exposición consiste en tres inyecciones intramusculares de 1 ml los días 0, 7 y 21 o 28. El tratamiento posterior a la exposición depende de si el sujeto había sido vacunado antes (cap. 414). Las personas tratadas por primera vez deben recibir inmunoglobulinas específicas contra la rabia humana, así como cuatro dosis de vacuna los días 0, 3, 7 y 14.

Acontecimientos adversos

Las reacciones locales (p. ej., dolor en la zona de inyección, enrojecimiento, tumefacción e induración) son frecuentes tras los preparados de vacuna contra la rabia. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad después de las dosis de recuerdo.

Rubéola

Indicaciones

Está indicada una dosis de vacuna contra la rubéola (cap. 368) en los adultos nacidos en 1957 o después sin signos de inmunidad y en las mujeres de cualquier edad que no tengan indicios de inmunidad y que consideran quedarse embarazadas. Las personas sin un antecedente de vacunación en su primer cumpleaños o después, pruebas de laboratorio de inmunidad o confirmación con el laboratorio de enfermedad deben considerarse como faltas de pruebas de inmunidad. Una sola dosis de la vacuna tiene una eficacia del 95% o superior. Muchas personas reciben dos dosis de vacuna contra la rubéola con la pauta de la MMR.

Acontecimientos adversos

El seguimiento de mujeres embarazadas que no tenían signos de inmunidad y habían recibido la vacuna contra la rubéola en los 3 meses previos a la fecha calculada de concepción no muestra signos de defectos compatibles con el síndrome de la rubéola congénita en su descendencia. No obstante, la vacuna está contraindicada en las mujeres embarazadas debido a motivos teóricos, y la concepción debe retrasarse durante 1 mes después de la vacunación contra la rubéola.

Aparecen artralgias entre en torno al 25% de las mujeres pospuberales no inmunes después de la vacunación con la vacuna contra la rubéola. Los síntomas empiezan generalmente de 1 a 3 semanas después de la vacunación, habitualmente son leves, persisten durante unos 2 días y pocas veces recidivan. Estos síntomas son menos frecuentes en los hombres pospuberales que en las mujeres. Otros acontecimientos adversos infrecuentes son la neuritis periférica transitoria y el dolor en los brazos y las piernas. La púrpura trombocitopénica es infrecuente cuando se administra la vacuna contra la rubéola como MMR. La vacuna contra la rubéola está contraindicada en las personas con enfermedades agudas moderadas a graves y en las personas con una inmunocompetencia reducida. Cuando se administra con la vacuna contra el sarampión, puede administrarse a personas con una infección asintomática por el VIH y considerarse en las personas sintomáticas que no tienen una inmunodepresión acentuada. La vacuna contra la rubéola se cultiva en células diploides humanas y puede administrarse sin problemas a personas con alergia al huevo.

Tétanos y difteria

El toxoide tetánico (cap. 296) es una de las vacunas más eficaces, con más de un 95% de protección tras una serie primaria de tres dosis. En las personas de 7 años o más siempre debe usarse combinado con el toxoide diftérico (Td) (cap. 292), que tiene una eficacia superior al 85% en la prevención de la enfermedad. Se prefieren las combinaciones que incluyen antígenos del microorganismo de la tos ferina (Tdap) al Td para la vacunación sistemática de adolescentes y adultos que aún no han recibido Tdap, así como en las mujeres embarazadas (para las que Tdap se recomienda durante todos los embarazos).[9] No es necesario repetir la dosis si la pauta se interrumpe. Se recomienda una dosis de recuerdo de Td cada 10 años.

Indicaciones

Después de una herida, las personas que desconocen su estado de inmunidad o las personas que han recibido menos de tres dosis de toxoide tetánico deben recibir una dosis de Tdap o Td independientemente de la gravedad de la herida.[A3] La Td también está indicada en las personas que han recibido antes tres o más dosis si han pasado más de 10 años desde la última dosis en el caso de heridas limpias y leves y si han pasado más de 5 años en todas las demás heridas. Las personas que nunca han recibido una dosis de Tdap deben recibirla en lugar de Td en el tratamiento de las heridas. Debe administrarse a la vez inmunoglobulina antitetánica en un lugar separado en personas que tienen heridas sucias y leves si no habían recibido antes al menos tres dosis del toxoide.

Acontecimientos adversos

La mayoría de las reacciones al Td consiste en una inflamación local y febrícula. En ocasiones se comunican reacciones locales exageradas (de tipo Arthus), con una

booksmedicos.org

tumefacción dolorosa extensa, a menudo desde el hombro hasta el codo, de 2 a 8 h después de recibir una vacuna frente a la difteria o el tétanos, particularmente en personas que han recibido dosis frecuentes de toxoide diftérico o tetánico. Pocas veces se han descrito reacciones sistémicas graves, como la urticaria generalizada, la anafilaxia, el síndrome de Guillain-Barré y otras complicaciones neurológicas, tras recibir el toxoide tetánico.

Varicela

Una sola dosis de la vacuna del virus de la varicela vivo atenuado (cepa Oka), que puede combinarse con la vacuna MMR, protege a del 70 al 90% de los receptores frente a cualquier forma de la enfermedad y a más del 95% de los receptores frente a la enfermedad grave, pero se recomienda una pauta de dos dosis. No se sabe si la inmunidad disminuye con el tiempo tras la vacunación. El uso de la vacuna se ha asociado a descensos notables de la incidencia de varicela.

Indicaciones

La vacuna contra la varicela está indicada de forma sistemática en todos los niños sin ninguna contraindicación. El esquema de dos dosis incluye la vacunación de los 12 a los 15 meses y de nuevo de los 4 a los 6 años. En las personas que antes solo recibieron una dosis, se recomienda una vacunación de rescate, preferiblemente al menos 3 meses después de la primera. Las personas de 13 años o más sin signos de inmunidad frente a la varicela deben recibir dos dosis separadas al menos 4 semanas. Las pruebas de inmunidad frente a la varicela son el registro de una vacunación a la edad adecuada con dos dosis de vacuna contra la varicela separadas al menos 28 días, una prueba de laboratorio de inmunidad o la confirmación con el laboratorio de la enfermedad, el nacimiento en EE. UU. antes de 1980 o el diagnóstico o verificación del antecedente de varicela o enfermedad por herpes zóster por un profesional sanitario. El cribado serológico de los adultos en algunas situaciones puede ser rentable, siempre que se vacune a los adultos proclives a la enfermedad. No están indicadas las pruebas serológicas después de la vacunación. La vacuna está contraindicada en las personas inmunodeprimidas, las personas con alergia anafiláctica a componentes de la vacuna y las mujeres embarazadas. La vacunación posterior a la exposición antes de transcurrir 3 días de la exposición puede reducir la probabilidad de infección sintomática en unos dos tercios.[A5] La vacuna contra la varicela es sensible a la temperatura, de modo que debe almacenarse a −15°C o menos para conservar su potencia y debe rechazarse si no se usa antes de transcurridos 30 min desde su reconstitución.

Acontecimientos adversos

El efecto adverso más frecuente es el dolor en la zona de inyección, que se comunica en el 25 al 35% de los receptores de 13 años o más. Se han descrito exantemas similares a los de la varicela en la zona de inyección (mediana de dos lesiones) en el 3% de los receptores de este grupo de edad después de la primera dosis y en el 1% después de la segunda dosis. Se han descrito exantemas no localizados con una mediana de cinco lesiones en el 5,5% de los receptores después de una primera dosis y en el 0,9% tras la segunda dosis. Aunque el virus de la vacuna puede provocar un herpes zóster, especialmente en los niños, la incidencia es bastante menor de lo esperable tras una varicela natural (cap. 375). Se han descrito muy pocos acontecimientos más graves en relación temporal con la vacuna, pero no se ha establecido una relación causal. La transmisión del virus de la vacuna al contacto es sumamente inusual y ocurre probablemente solo con vacunas en las que aparece un exantema similar al de la varicela.

Varicela-zóster

La vacuna del virus de la varicela-zóster, que es aproximadamente 14 veces más potente que la vacuna de la varicela usada habitualmente en los niños, reduce el zóster en alrededor de un 50% y la neuralgia posherpética en alrededor de dos tercios en las personas de 60 años o más.[A6] La eficacia frente al zóster declina después de los 70 años, pero la protección contra la neuralgia posherpética continúa. Como en la vacuna contra la varicela, es necesario un congelador especial para almacenarla.

Indicaciones

Se recomienda una sola dosis de vacuna contra el zóster en las personas de 60 años o más, incluso aunque tengan antecedentes de zóster. No es necesario obtener el antecedente de varicela ni comprobar la inmunidad frente a ella antes de administrar la vacuna. La vacuna no se recomienda en las personas inmunodeprimidas ni en las mujeres embarazadas.

Acontecimientos adversos

Son frecuentes las reacciones locales (eritema, dolor y tumefacción en la zona de inyección). Las reacciones graves tuvieron una incidencia parecida en los receptores de la vacuna y el placebo en los ensayos clínicos.

VACUNAS DESTINADAS PRINCIPALMENTE A VIAJEROS INTERNACIONALES

La evaluación de las personas antes de los viajes debe incluir una revisión y la provisión de las vacunas habituales recomendadas en función de la edad y de otras características individuales. Las vacunas recomendadas en relación con los viajes dependen del itinerario, la duración del viaje y los factores del huésped. Disponemos de recomendaciones detalladas en *www.cdc.gov/travel*.[10]

Vacuna contra la encefalitis japonesa

Indicaciones

La vacuna contra la encefalitis japonesa (cap. 383) está indicada sobre todo en viajeros que se dirigen a Asia que pasarán 1 mes o más en zonas endémicas durante la estación de transmisión de la enfermedad, especialmente si el viaje incluye zonas rurales. En todos los casos debe avisarse a los viajeros de que tomen precauciones personales para reducir las picaduras de los mosquitos. Se ha descrito que una vacuna antigua tenía una eficacia del 80 al 91% en la prevención de la enfermedad clínica, y la vacuna actual del virus completo inactivado se autorizó debido a su inmunogenicidad comparable. La serie primaria completa consta de dos dosis de 0,5 ml administradas por vía intramuscular los días 0 y 28 y de la segunda dosis, administrada al menos 1 semana antes del viaje (v. tabla 18-2). Si la serie primaria se administró más de 1 año antes, puede darse una dosis de recuerdo antes de la siguiente potencial exposición al virus.

Acontecimientos adversos

La cefalea, las mialgias y las reacciones locales (dolor) aparecen en más del 10% de las vacunas. Sin embargo, la incidencia de estos acontecimientos fue similar a la del grupo control que recibió placebo con hidróxido de aluminio.

Vacuna contra el tifus

Indicaciones

Dos tipos de vacunas, una vacuna oral con el microorganismo atenuado Ty21a y una vacuna del polisacárido capsular (ViCPS), parecen tener una eficacia comparable (50-77%). La vacuna antitifoidea (cap. 308) está indicada sobre todo en viajeros a zonas donde el riesgo de exposición prolongada a alimentos y agua contaminados es alto. Como la vacuna no siempre es eficaz, todavía siguen siendo esenciales las precauciones respecto a los alimentos y el agua. La vacuna también puede considerarse en familiares u otros contactos íntimos de portadores con tifus y de trabajadores de laboratorio que manipulan *Salmonella typhi*. En los adultos y los niños de 6 años o más puede usarse cualquiera de las vacunas. Para Ty21a se toma una cápsula con protección entérica en días alternos hasta un total de cuatro dosis. También puede tomarse una sola dosis de vacuna ViCPS. No se conoce la duración de la protección con Ty21a; la repetición de la serie primaria se recomienda cada 5 años en las personas de riesgo. Los recuerdos se recomiendan cada 2 años con la vacuna ViCPS si las personas continúan estando en riesgo. La vacuna ViCPS puede administrarse a niños de tan solo 2 años.

Acontecimientos adversos

Pueden aparecer fiebre y cefalea después de recibir las vacunas contra el tifus. Pocas veces se observan dolor gástrico, náuseas y exantema.

Vacuna contra la fiebre amarilla

Indicaciones

La fiebre amarilla (cap. 381) se da solo en zonas de Sudamérica y África. La vacunación con una sola dosis de la cepa 17D viva atenuada del virus confiere protección a casi todos los receptores durante al menos 10 años. Se recomienda una dosis de recuerdo cada 10 años en las personas con un riesgo continuado de exposición a la fiebre amarilla.

Acontecimientos adversos

Aparecen reacciones adversas (fiebre, mialgias y dolor, enrojecimiento o tumefacción en la zona de inyección) en hasta el 25% de los vacunados. Se ha descrito la anafilaxia en 0,8 a 1,8 personas por cada 100.000 dosis de vacuna distribuidas. Se ha comunicado un síndrome inusual (0,25 casos por cada 100.000 dosis distribuidas) de fracaso orgánico múltiple o enfermedad viscerótropa con cifras altas de mortalidad, sobre todo entre adultos mayores y personas que se han sometido a una timectomía o que tienen una disfunción tímica grave. Se han descrito la meningoencefalitis, el síndrome de Guillain-Barré, la encefalomielitis diseminada aguda y la parálisis bulbar en 1 a 2 personas por cada 100.000 dosis y son más frecuentes con las vacunas antiguas. A los pacientes mayores de 60 años o más que continúan pasando tiempo en zonas endémicas de fiebre amarilla se les debe administrar la vacuna contra la fiebre amarilla con precaución y solo tras un asesoramiento cuidadoso. La vacuna contra la fiebre amarilla no debe administrarse a personas inmunodeprimidas ni a personas con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

alergia anafiláctica al huevo. La vacuna está contraindicada en mujeres embarazadas por razones teóricas, aunque debe vacunarse a las mujeres embarazadas que deben viajar a zonas de riesgo alto.

VACUNAS CONTRA MICROORGANISMOS QUE PUEDEN USARSE EN BIOTERRORISMO

Vacuna contra el carbunco

La vacuna contra el carbunco (cap. 294) adsorbida (AVA) se prepara a partir de un filtrado acelular de una cepa no encapsulada de carbunco y contiene muchos productos celulares, incluido el antígeno protector. El antígeno protector es responsable de la unión a las células, lo que permite el transporte del factor mortal y el factor de edema a las células del huésped. Se está estudiando en ensayos clínicos una vacuna con un antígeno protector recombinante (rPA).

Indicaciones

La profilaxis previa a la exposición consiste en un esquema intramuscular primario de tres dosis a las 0 y las 4 semanas y los 6 meses, con dosis de recuerdo a los 12 y los 18 meses, seguidas de recuerdos anuales. La eficacia protectora de la forma temprana de la vacuna contra el carbunco era del 92,5%. Los modelos animales indican su eficacia frente al carbunco adquirido por inhalación. La vacunación previa a la exposición se recomienda en las personas implicadas en trabajos en que hay una exposición a concentraciones elevadas de *Bacillus anthracis* o en actividades con un alto potencial de producción de aerosoles. La vacuna se recomienda junto con antibióticos en la profilaxis tras la exposición a esporas aerosolizadas de *B. anthracis*. El régimen recomendado es de tres dosis de AVA administradas en las semanas 0, 2 y 4, combinado con al menos 60 días de antibióticos, que deben continuarse hasta al menos 14 días después de la primera dosis de la vacuna (cap. 294).

Acontecimientos adversos

Los acontecimientos adversos más frecuentes son las reacciones locales, incluidos los nódulos subcutáneos, que se consideran debidos al depósito del adyuvante con aluminio en el tejido subcutáneo. Estos acontecimientos adversos son menos frecuentes en las inyecciones intramusculares que en las inyecciones subcutáneas.

Vacuna contra la viruela

La vacuna contra la viruela usa el virus vacuna *(vaccinia)*, un ortopoxvirus que es diferente de los virus de la viruela humana y bovina y que proporciona protección cruzada contra la viruela humana. La vacuna contra la viruela tiene una eficacia cercana al 100% cuando se administra adecuadamente con una aguja bifurcada. La vacunación también previene o modifica la enfermedad cuando se administra antes de trascurrir 3 o 4 días desde la exposición y quizás incluso con un mayor retraso. La piel no necesita habitualmente ninguna preparación especial. Si se utiliza alcohol para limpiar la piel, debe dejarse secar antes de la vacunación para evitar inactivar la vacuna. La aguja se mantiene perpendicular a la piel y se realizan 15 punciones en todos los vacunados, que se hacen rápidamente con la suficiente fuerza para asegurar que aparezca un resto de sangre a los 15 o 20 s. Con una aplicación primaria, la zona de vacunación debe enrojecerse y volverse pruriginosa 3 o 4 días después de la vacunación; se forma una vesícula grande con una areola roja que se convierte en pústula entre 7 y 11 días. La lesión forma una costra en la tercera semana.

Indicaciones

La vacuna está indicada en personas que trabajan con ortopoxvirus. Para estar mejor preparadas frente a un ataque con viruela, la vacunación se recomienda a menudo en las personas que servirán en equipos de salud pública o de respuesta sanitaria. La duración de la inmunidad no está clara. Se recomienda la revacunación al menos cada 10 años en las personas que continúan en riesgo. Entre sus contraindicaciones están el antecedente o presencia de eccema, otros trastornos cutáneos crónicos o exfoliativos y la inmunodepresión o el embarazo en el paciente o contactos caseros o cercanos. No deben vacunarse los niños menores de 1 año, los que reciben lactancia materna o los sujetos con alergia a los componentes de la vacuna. Debido a informes de complicaciones cardíacas posvacunales, la vacunación debe diferirse en las personas con cardiopatía isquémica o grave de otro tipo o en personas con un riesgo alto de complicaciones cardíacas isquémicas (*http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox/vaccination/index.asp*). En el caso de exposición a la viruela, no hay ninguna contraindicación. Si se introdujera la viruela en una comunidad, la vacunación estaría indicada en todas las personas expuestas y en sus contactos cercanos para evitar la propagación, y deberían evaluarse las recomendaciones para una vacunación más amplia en función de cada caso.

Acontecimientos adversos

La fiebre es el acontecimiento adverso más frecuente. Otras complicaciones más graves son el eccema de la vacuna, que es una infección local o diseminada por el virus vacuna en personas con antecedentes de eccema u otras dermatitis exfoliativas; la *vaccinia necrosum,* que se produce en personas inmunodeprimidas; la autoinoculación, especialmente en el ojo, que puede provocar una queratitis y cicatriz; la viruela generalizada; una miopericarditis; y una encefalitis. El riesgo de muerte por el virus vacuna es de un caso por cada millón de vacunaciones primarias.

Otros microorganismos

Otros microorganismos o productos que se han considerado posibles amenazas bioterroristas son la peste (cap. 312) y la toxina botulínica (cap. 296). La intoxicación con toxina botulínica puede tratarse con una antitoxina trivalente disponible en los Centers for Disease Control and Prevention (v. *http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html*). Puede obtenerse un toxoide botulínico heptavalente experimental en los Centers for Disease Control and Prevention para trabajadores de laboratorio con riesgo alto de exposición a la toxina. La vacunación previa a la exposición no se aconseja ni es posible para la población general.

OTRAS VACUNAS

Debe considerarse una vacuna con un conjugado a proteínas de *H. influenzae* de tipo b (Hib) en algunos adultos con riesgo alto de enfermedad invasora por Hib (p. ej., asplenia, anemia falciforme o receptor de trasplante de célula madre hematopoyética) si no han recibido la vacuna de Hib.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;374:1339-1350.

A2. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310:1711-1720.

A3. Thierry-Carstensen B, Jordan K, Uhlving HH, et al. A randomised, double-blind, non-inferiority clinical trial on the safety and immunogenicity of a tetanus, diphtheria and monocomponent acellular pertussis (TdaP) vaccine in comparison to a tetanus and diphtheria (Td) vaccine when given as booster vaccinations to healthy adults. *Vaccine*. 2012;30:5464-5471.

A4. Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD000422.

A5. Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD001833.

A6. Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD008858.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

19

FUNDAMENTOS DE MEDICINA LABORAL Y AMBIENTAL

MARK R. CULLEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Durante las primeras décadas posteriores a la Segunda Guerra Mundial, cuando numerosos trabajadores de EE. UU. empezaron a disfrutar de un seguro médico –para todas las afecciones *excepto* las enfermedades y traumatismos laborales–, surgió el mito de que el trabajo moderno está prácticamente exento del riesgo de los horrores industriales de épocas pasadas. Sin embargo, al comienzo de los años setenta, el resurgimiento del interés médico y social sobre estas consecuencias laborales descubrió que las enfermedades relacionadas con el trabajo no se habían extinguido en realidad sino que simplemente no estaban siendo bien observadas o estudiadas. Los médicos dedicados al campo de la medicina laboral, que provenían fundamentalmente de la práctica médica dominante, tuvieron dificultades para cambiar esa percepción, y la mayoría de los internistas en ejercicio no fueron en gran parte conscientes de esta percepción. Se admite ahora que una gran carga de mala salud y de discapacidad es consecuencia de los riesgos físicos, químicos y biológicos relacionados con el trabajo. Los aspectos psicosociales del trabajo también pueden ser perjudiciales para la salud.

Aunque existen varios miles de productos químicos tóxicos y otros peligros que potencialmente pueden generar o exacerbar un amplio número de procesos agudos y crónicos, hay también algunos principios básicos y enfoques clínicos que

booksmedicos.org

alergia anafiláctica al huevo. La vacuna está contraindicada en mujeres embarazadas por razones teóricas, aunque debe vacunarse a las mujeres embarazadas que deben viajar a zonas de riesgo alto.

VACUNAS CONTRA MICROORGANISMOS QUE PUEDEN USARSE EN BIOTERRORISMO

Vacuna contra el carbunco

La vacuna contra el carbunco (cap. 294) adsorbida (AVA) se prepara a partir de un filtrado acelular de una cepa no encapsulada de carbunco y contiene muchos productos celulares, incluido el antígeno protector. El antígeno protector es responsable de la unión a las células, lo que permite el transporte del factor mortal y el factor de edema a las células del huésped. Se está estudiando en ensayos clínicos una vacuna con un antígeno protector recombinante (rPA).

Indicaciones

La profilaxis previa a la exposición consiste en un esquema intramuscular primario de tres dosis a las 0 y las 4 semanas y los 6 meses, con dosis de recuerdo a los 12 y los 18 meses, seguidas de recuerdos anuales. La eficacia protectora de la forma temprana de la vacuna contra el carbunco era del 92,5%. Los modelos animales indican su eficacia frente al carbunco adquirido por inhalación. La vacunación previa a la exposición se recomienda en las personas implicadas en trabajos en que hay una exposición a concentraciones elevadas de *Bacillus anthracis* o en actividades con un alto potencial de producción de aerosoles. La vacuna se recomienda junto con antibióticos en la profilaxis tras la exposición a esporas aerosolizadas de *B. anthracis*. El régimen recomendado es de tres dosis de AVA administradas en las semanas 0, 2 y 4, combinado con al menos 60 días de antibióticos, que deben continuarse hasta al menos 14 días después de la primera dosis de la vacuna (cap. 294).

Acontecimientos adversos

Los acontecimientos adversos más frecuentes son las reacciones locales, incluidos los nódulos subcutáneos, que se consideran debidos al depósito del adyuvante con aluminio en el tejido subcutáneo. Estos acontecimientos adversos son menos frecuentes en las inyecciones intramusculares que en las inyecciones subcutáneas.

Vacuna contra la viruela

La vacuna contra la viruela usa el virus vacuna *(vaccinia)*, un ortopoxvirus que es diferente de los virus de la viruela humana y bovina y que proporciona protección cruzada contra la viruela humana. La vacuna contra la viruela tiene una eficacia cercana al 100% cuando se administra adecuadamente con una aguja bifurcada. La vacunación también previene o modifica la enfermedad cuando se administra antes de trascurrir 3 o 4 días desde la exposición y quizás incluso con un mayor retraso. La piel no necesita habitualmente ninguna preparación especial. Si se utiliza alcohol para limpiar la piel, debe dejarse secar antes de la vacunación para evitar inactivar la vacuna. La aguja se mantiene perpendicular a la piel y se realizan 15 punciones en todos los vacunados, que se hacen rápidamente con la suficiente fuerza para asegurar que aparezca un resto de sangre a los 15 o 20 s. Con una aplicación primaria, la zona de vacunación debe enrojecerse y volverse pruriginosa 3 o 4 días después de la vacunación; se forma una vesícula grande con una areola roja que se convierte en pústula entre 7 y 11 días. La lesión forma una costra en la tercera semana.

Indicaciones

La vacuna está indicada en personas que trabajan con ortopoxvirus. Para estar mejor preparadas frente a un ataque con viruela, la vacunación se recomienda a menudo en las personas que servirán en equipos de salud pública o de respuesta sanitaria. La duración de la inmunidad no está clara. Se recomienda la revacunación al menos cada 10 años en las personas que continúan en riesgo. Entre sus contraindicaciones están el antecedente o presencia de eccema, otros trastornos cutáneos crónicos o exfoliativos y la inmunodepresión o el embarazo en el paciente o contactos caseros o cercanos. No deben vacunarse los niños menores de 1 año, los que reciben lactancia materna o los sujetos con alergia a los componentes de la vacuna. Debido a informes de complicaciones cardíacas posvacunales, la vacunación debe diferirse en las personas con cardiopatía isquémica o grave de otro tipo o en personas con un riesgo alto de complicaciones cardíacas isquémicas (*http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox/vaccination/index.asp*). En el caso de exposición a la viruela, no hay ninguna contraindicación. Si se introdujera la viruela en una comunidad, la vacunación estaría indicada en todas las personas expuestas y en sus contactos cercanos para evitar la propagación, y deberían evaluarse las recomendaciones para una vacunación más amplia en función de cada caso.

Acontecimientos adversos

La fiebre es el acontecimiento adverso más frecuente. Otras complicaciones más graves son el eccema de la vacuna, que es una infección local o diseminada por el virus vacuna en personas con antecedentes de eccema u otras dermatitis exfoliativas; la *vaccinia necrosum,* que se produce en personas inmunodeprimidas; la autoinoculación, especialmente en el ojo, que puede provocar una queratitis y cicatriz; la viruela generalizada; una miopericarditis; y una encefalitis. El riesgo de muerte por el virus vacuna es de un caso por cada millón de vacunaciones primarias.

Otros microorganismos

Otros microorganismos o productos que se han considerado posibles amenazas bioterroristas son la peste (cap. 312) y la toxina botulínica (cap. 296). La intoxicación con toxina botulínica puede tratarse con una antitoxina trivalente disponible en los Centers for Disease Control and Prevention (v. *http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html*). Puede obtenerse un toxoide botulínico heptavalente experimental en los Centers for Disease Control and Prevention para trabajadores de laboratorio con riesgo alto de exposición a la toxina. La vacunación previa a la exposición no se aconseja ni es posible para la población general.

OTRAS VACUNAS

Debe considerarse una vacuna con un conjugado a proteínas de *H. influenzae* de tipo b (Hib) en algunos adultos con riesgo alto de enfermedad invasora por Hib (p. ej., asplenia, anemia falciforme o receptor de trasplante de célula madre hematopoyética) si no han recibido la vacuna de Hib.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;374:1339-1350.

A2. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310:1711-1720.

A3. Thierry-Carstensen B, Jordan K, Uhlving HH, et al. A randomised, double-blind, non-inferiority clinical trial on the safety and immunogenicity of a tetanus, diphtheria and monocomponent acellular pertussis (TdaP) vaccine in comparison to a tetanus and diphtheria (Td) vaccine when given as booster vaccinations to healthy adults. *Vaccine*. 2012;30:5464-5471.

A4. Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD000422.

A5. Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD001833.

A6. Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD008858.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

19

FUNDAMENTOS DE MEDICINA LABORAL Y AMBIENTAL

MARK R. CULLEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Durante las primeras décadas posteriores a la Segunda Guerra Mundial, cuando numerosos trabajadores de EE. UU. empezaron a disfrutar de un seguro médico –para todas las afecciones *excepto* las enfermedades y traumatismos laborales–, surgió el mito de que el trabajo moderno está prácticamente exento del riesgo de los horrores industriales de épocas pasadas. Sin embargo, al comienzo de los años setenta, el resurgimiento del interés médico y social sobre estas consecuencias laborales descubrió que las enfermedades relacionadas con el trabajo no se habían extinguido en realidad sino que simplemente no estaban siendo bien observadas o estudiadas. Los médicos dedicados al campo de la medicina laboral, que provenían fundamentalmente de la práctica médica dominante, tuvieron dificultades para cambiar esa percepción, y la mayoría de los internistas en ejercicio no fueron en gran parte conscientes de esta percepción. Se admite ahora que una gran carga de mala salud y de discapacidad es consecuencia de los riesgos físicos, químicos y biológicos relacionados con el trabajo. Los aspectos psicosociales del trabajo también pueden ser perjudiciales para la salud.

Aunque existen varios miles de productos químicos tóxicos y otros peligros que potencialmente pueden generar o exacerbar un amplio número de procesos agudos y crónicos, hay también algunos principios básicos y enfoques clínicos que

booksmedicos.org

son relevantes para la práctica médica general y de la especialidad. En este capítulo se perfilan estos principios básicos para resumir brevemente a continuación las enfermedades laborales más frecuentes que llegan al internista en los países desarrollados, y finalmente se revisan los efectos de la exposición a factores ambientales que se encontrarán con mayor probabilidad.

FUNDAMENTOS DE LAS ENFERMEDADES LABORALES Y AMBIENTALES

Es algo universalmente imaginado que los principales efectos de la exposición ambiental y laboral sobre la salud son trastornos específicos identificados fundamentalmente por su incapacidad para encajar con facilidad en otras categorías diagnósticas (p. ej., envenenamiento por arsénico). En realidad, *las principales consecuencias de la exposición a productos químicos y físicos son, sin una investigación más profunda de la conexión ambiental, indistinguibles en su presentación clínica de los trastornos que forman el grueso de la práctica médica ambulatoria y hospitalaria:* exantemas frecuentes (cap. 438), anomalías de la función hepática (cap. 147), disnea y síntomas irritativos de las vías respiratorias altas y bajas (cap. 87), diversos cánceres (cap. 180), neuropatías periféricas (cap. 420), disforia (cap. 397) y alteraciones inespecíficas de la función cognitiva (cap. 402). Aunque todavía existen un puñado de trastornos patológicamente específicos, como la silicosis (cap. 93) y el envenenamiento por plomo (cap. 22), en los que un agente ambiental o laboral provoca una enfermedad manifiesta, lo habitual es que los estudios fisiológicos y radiológicos revelen manifestaciones totalmente compatibles con otros diagnósticos frecuentes como asma (cap. 87), dermatitis de contacto (cap. 438), hígado graso (cap. 152) y cáncer de pulmón (cap. 191).

La causa subyacente podría quedar oculta a menos que el clínico se mantenga fiel a un disciplinado método diagnóstico dirigido a investigar y excluir causas laborales o ambientales cuando sea pertinente. El mejor enfoque es la realización sistemática de una historia laboral y ambiental: una serie breve de preguntas que pueden ampliarse sobre la base de las respuestas que se vayan obteniendo (v. más adelante). La cuestión está en que, para tomar en consideración cuestiones laborales o ambientales, el internista no puede «esperar» hasta haber descartado otras enfermedades sin correr el riesgo de perder definitivamente cualquier efecto laboral y ambiental que pudiera encontrar.

Sea cual sea la vía de actuación y el curso temporal, la dosis de exposición es el principal determinante del riesgo de producción de enfermedad. Como sucede en farmacología (cap. 29), es imposible realizar cualquier afirmación sobre causa y efecto sin conocer la dosis. Considérense, por ejemplo, los diferentes efectos sobre la salud que produce el ácido acetilsalicílico administrado en dosis de 65, 650 y 6.500 mg (cap. 37). A lo largo de este cambio de dos órdenes de magnitud, el producto químico pasa de tener un determinado órgano como diana terapéutica a tener varios a la vez e incluso a ser letal. No existe diferencia entre este ejemplo y el plomo, los pesticidas organofosforados o los disolventes, excepto que en pocas ocasiones existe una forma sencilla de determinar sus dosis como se hace en el caso de los fármacos, en el que los frascos de pastillas están etiquetados, se registra la dosis prescrita y en la mayoría de los laboratorios pueden medirse fácilmente las concentraciones sanguíneas y urinarias. Esta limitación se exacerba aún más porque, al contrario que en el caso de los fármacos, el rango de las exposiciones tóxicas puede variar mucho más ampliamente. Por ejemplo, el agua de una fuente de bebida contaminada o el aire viciado de una oficina pueden contener toxinas a un nivel que es dos, tres o incluso cuatro órdenes de magnitud (es decir, 10.000 veces) menores que el nivel que podría haber sido evaluado en estudios epidemiológicos con trabajadores o el que se hubiese probado en animales. Afortunadamente, es más fácil de lo que podría suponerse «establecer un rango» (v. exposición sobre historia más adelante), y poner demasiado ahínco en la precisión –con frecuencia inalcanzable–, no debería interferir en la obtención de la gran cantidad de información que se puede deducir con facilidad y que es a menudo suficiente para seguir adelante. El punto clave está en que no será útil cualquier intento de aplicar información clínica en relación con el trabajo o el ambiente si no se realiza algún esfuerzo para averiguar la dosis de exposición.

Los riesgos ambientales pueden afectar preferentemente a las poblaciones más vulnerables: personas con enfermedades subyacentes, los que se encuentran en los extremos de la vida, los atópicos y las personas con otros riesgos graves de salud como el tabaquismo o la diabetes. Detrás de algunas diferencias observadas puede haber variabilidad genética, pero no han sido todavía suficientemente caracterizados los genes relevantes como para que resulten útiles en la práctica. Los estudios clínicos realizados en un buen número de enfermedades laborales frecuentes han identificado cofactores constitucionales y de comportamiento; por ejemplo, el tabaquismo aumenta drásticamente el riesgo de cáncer de pulmón en los trabajadores expuestos al asbesto o amianto (cap. 191). Esta interacción crea una doble demanda sobre el clínico: la presencia de tabaquismo o atopia en una mujer joven con tos no *excluye* la posibilidad de una causa laboral de su asma, sino que más bien *incrementa* en realidad la posibilidad de que la exposición pueda ser importante.

Historia laboral y ambiental, y evaluación de la exposición

La historia clínica de la exposición es la clave para determinar si el trabajo y otras exposiciones ambientales pueden ser la causa o contribuir al deterioro de la salud. El enfoque para obtener esta información y el uso de recursos disponibles para corroborarla y complementarla depende del contexto clínico. En medicina primaria y en muchas de las especialidades médicas, donde se asume que el paciente será observado durante un largo período de tiempo en el futuro, el paso más importante es establecer los riesgos laborales a los que el enfermo puede haber estado expuesto en la actualidad, las actividades que podrían haber tenido en el pasado consecuencias potencialmente relevantes para su futura salud (por la latencia del tabaco) y si se piensa que el entorno de residencia actual (incluidos el aire, el agua y los alimentos) pudiera estar contaminado por materiales perniciosos. El método recomendado es utilizar un sencillo cuestionario, que puede ser autocumplimentado por el paciente o supervisado por un ayudante médico (e-fig. 19-1). A continuación, estos instrumentos pueden ser revisados conjuntamente por el médico y el paciente cuando se disponga de tiempo, y actualizarlos de forma periódica. Cuando se conocen los trabajos o los materiales pero se desconoce la exposición genérica real, se pueden incorporar las referencias disponibles al paciente para «traducir» la historia a factores específicos, como qué clase de metales está soldando o qué es lo que realmente contiene un detergente o un plástico que esté utilizando. Esta información debe ser mantenida obligatoriamente y proporcionada si se solicita a los empresarios en la mayoría de los países desarrollados, en forma de formularios denominados Material Safety Data Sheets, muchos de los cuales pueden ser también fácilmente encontrados en Internet. De esta forma, se pueden detectar las exposiciones actuales y las pasadas que podrían tener algún impacto sobre la salud y, cuando sea importante, incorporarlas a los cuidados preventivos rutinarios o al seguimiento clínico de posibles secuelas.

Para los pacientes con nuevos síntomas clínicos o procesos de reciente diagnóstico, la pregunta sobre una causa ambiental surge de forma más urgente, por lo que el método diagnóstico debe estar más enfocado a esta posibilidad. Si los síntomas o los signos de enfermedad aguda o subaguda son sugestivos, será fundamental determinar la *cronología* de exposiciones ambientales recientes o poco frecuentes en relación con esos síntomas –más importante que identificar con detalle un producto químico específico–. Por ejemplo, si el enfermo ha desarrollado disnea poco después de la introducción de un nuevo producto o proceso químico en su trabajo o tras alguna fuga o derrame, este hecho debe dirigir las preguntas ulteriores, como ¿han enfermado también otras personas? En el caso de síntomas recurrentes, como tos o exantema, la clave más importante suele estar en los cambios cíclicos: ¿empeoran los síntomas durante los días laborables y mejoran en los días de fiesta y en las vacaciones? En el caso de síntomas más insidiosos, como debilidad o torpeza de las extremidades o disfunción hepática de comienzo reciente, la pregunta adecuada sería si el comienzo de las anomalías ha ido precedido, semanas o meses antes, de algún cambio demostrable en el trabajo o en el entorno doméstico. De nuevo, la coincidencia de otros afectados con síntomas similares puede tener más valor que un conocimiento detallado de los elementos constituyentes de ese ambiente. Cuando se sospecha este patrón temporal, se aconseja realizar un esfuerzo adicional para establecer qué exposición puede haberse producido y en qué dosis, a menudo junto con la consulta con un especialista.

Para aclarar procesos evidentemente más crónicos, como fibrosis pulmonar, insuficiencia renal crónica, o neoplasia maligna, se sugiere realizar un enfoque alternativo, porque, incluso aunque fuera relevante, la posible exposición se habrá producido por lo general hace mucho tiempo. En esta situación, es *poco probable* que un detallado interrogatorio sobre el trabajo actual o el entorno ambiental ayuden a diferenciar el diagnóstico, mientras que averiguar la posibilidad de antiguas exposiciones a un riesgo importante (como sílice, amianto o cadmio) podría influir en la secuencia de la evaluación sobre la base del conocimiento de sus efectos. Sin embargo, en general es más eficaz explorar exposiciones *pasadas* una vez caracterizado el trastorno fisiopatológico, enfocando el interrogatorio sobre aquellos factores conocidos que se sabe o se sospecha que producen ese trastorno –que se pueden encontrar fácilmente en los textos sugeridos o en búsquedas bibliográficas–.

En casos agudos o crónicos, se puede aumentar la información sobre *cuál* ha sido la exposición (de forma genérica) estimando la dosis de exposición. Una breve exposición a vapores que contienen un pequeño porcentaje de plomo no provocará habitualmente intoxicación aguda por este metal (aunque cada persona puede tener diferentes respuestas), ni pequeñas trazas de contaminación de una fuente de bebida con benceno producirán de forma típica discrasias sanguíneas. El paciente raramente podrá suministrar información detallada sobre una «dosis» pasada o incluso actual, pero podrá a menudo revelar pistas muy valiosas: ¿se ha producido la exposición de forma continuada durante muchos años?, ¿había vapores o fibras visibles a simple vista en el aire?, ¿era necesario utilizar o se ofreció la posibilidad de usar mascarillas u otros dispositivos protectores?, ¿ha habido en alguna ocasión episodios de exposición no protegida que hayan provocado irritación u otro tipo de molestias agudas? Una respuesta positiva a cualquiera de estas preguntas sugeriría una exposición «elevada», en la que el punto de referencia sería el nivel en el que empieza a ser importante el riesgo de que se produzca algún efecto sobre la salud. De forma recíproca, si la exposición se ha producido en una oficina por lo demás típica o en relación con unas obras de renovación doméstica, los niveles de exposición serán «bajos» con mucha más probabilidad. No obstante, dicho nivel reducido de exposición no excluye un efecto sobre la salud, especialmente en casos provocados por mecanismos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

idiosincrásicos o los que se producen en huéspedes más «sensibles» a exposición química, una característica sanitaria observada en el 2-10% la población. Aunque no deben ser minusvalorados por la posible mayor amplitud de sus consecuencias sobre la salud pública, las exposiciones a contaminantes presentes en pequeñas cantidades en alimentos y agua potable son causas infrecuentes de problemas clínicos *perceptibles*. Cuando exista una elevada preocupación ante la posibilidad de exposición, la información obtenida de los pacientes puede ser fácilmente complementada con otras fuentes informativas a partir de los empresarios (¡con el consentimiento del paciente!) y de las autoridades sanitarias o gubernamentales o consultando con especialistas que suelen conocer los niveles de riesgo de la mayoría de los entornos laborales en la comunidad. Finalmente, con un adecuado conocimiento de los límites de las pruebas y siendo conscientes de cuestiones «cronológicas» en relación con la exposición (al igual que sucede con la medición de los niveles de los fármacos), cada vez se pueden realizar más mediciones de productos químicos de riesgo en sangre o en orina. En la actualidad disponemos de pruebas fiables para la mayoría de los metales y algunos pesticidas, y en un futuro previsible dispondremos de pruebas para detectar una amplia variedad de sustancias químicas orgánicas. Las muestras aleatorias para medir «sustancias desconocidas» pocas veces son útiles y la mayor parte conducen a inferencias erróneas porque las sustancias químicas son ubicuas, es decir, que casi todo el mundo tendrá un valor por encima de la media de «algo».

TRASTORNOS LABORALES O AMBIENTALES DE LA SALUD FRECUENTES EN LA PRÁCTICA MÉDICA

Aunque la práctica totalidad de los síntomas o procesos médicos pueden tener una causa o una contribución laboral o ambiental, algunos de los *más frecuentes* observados en la práctica médica sí tienen en realidad este origen (tabla 19-1). Para estos procesos lo más importante es prestar atención a la historia clínica, lo que además resulta gratificante la mayoría de las veces.

Asma

Los hombres y las mujeres con atopia y patología previa de las vías respiratorias toleran mal los irritantes en el entorno de trabajo y pueden experimentar exacerbaciones con relación temporal a una o más de estas exposiciones. Aún más importante, en el entorno laboral existen numerosos antígenos, desde proteínas de gran tamaño, como el látex o el pelo de los animales, hasta otras más pequeñas, como los isocianatos necesarios para preparar el poliuretano. Se han caracterizado bastante bien más de 250 agentes, y existen sospechas acerca de muchos otros. Prácticamente no existe profesión o trabajo inmune a este problema y hasta el 20% de todos los casos de asma en adultos pueden tener un componente laboral. Con frecuencia, la presentación del proceso es inespecífica; la clave para el diagnóstico es la coincidencia cronológica de los síntomas durante la exposición o ligeramente diferidos con respecto a esta, teniendo en cuenta que puede transcurrir un lapso de varias horas entre la exposición y la tos u otros síntomas. La recompensa por una pronta identificación de dichas causas es la probabilidad de que la inflamación de la vía respiratoria revierta una vez eliminada la exposición al agente nocivo;[1,2] de lo contrario, la presencia de asma de por vida y con frecuencia generalizado es la regla general (cap. 87).

TABLA 19-1 ENFERMEDADES LABORALES Y AMBIENTALES FRECUENTES EN ATENCIÓN PRIMARIA

ENFERMEDAD	LUGARES DE EXPOSICIÓN	COMENTARIO
Asma	Prácticamente cualquier ambiente de trabajo interior o al aire libre	Asma de nuevo inicio, o agravamiento o exacerbación del asma
Trastornos pulmonares intersticiales, parenquimatosos e inflamatorios	Polvos, metales y materiales orgánicos	Todas las enfermedades del parénquima tienen una o más causas ambientales
Procesos oncológicos de la vía respiratoria	Amianto, radón, sílice, humos de combustión, alquitranes y algunos metales	Los fumadores tienen mayor probabilidad de verse afectados
Pérdida auditiva neurosensorial	Ruido, metales y disolventes	Pérdida de las altas frecuencias, especialmente en trabajadores jóvenes
Alteraciones musculoesqueléticas en tronco y extremidades	Actividades o posturas pesadas o repetitivas	Contribuyen el frío, la vibración y el estrés laboral
Irritación de las vías respiratorias altas	Polvo y humos	Más frecuente en fumadores y personas atópicas
Enfermedad inespecífica de los edificios	Trabajo de oficina	Se deben excluir las causas *específicas*
Dermatitis, alérgica o irritativa	Exposición repetida de pieles no protegidas	Se deben considerar las exposiciones ambientales en todos los casos
Sensibilidad a múltiples productos químicos	Cualquiera	Complicación de las exposiciones ambientales adversas

Trastornos pulmonares intersticiales, parenquimatosos e inflamatorios crónicos

Las opacidades numulares de la silicosis (cap. 93) y la neumoconiosis de los trabajadores del carbón (cap. 93) se asemejan radiológicamente a la sarcoidosis (cap. 95); la enfermedad crónica por berilio (cap. 93), un trastorno granulomatoso provocado por la sensibilización a este metal ligero ampliamente utilizado, es químicamente idéntica a la sarcoidosis en casi todos los aspectos excepto en que actualmente se dispone de una prueba razonablemente específica en sangre y en líquido de lavado broncoalveolar que permite diferenciar ambos procesos. La asbestosis (cap. 93) es totalmente idéntica a la fibrosis pulmonar idiopática (cap. 92), excepto por los cambios pleurales benignos que acompañan con frecuencia a la asbestosis, y esta tiende a seguir un curso más indolente que a menudo deja de progresar cuando cesa la exposición o unos pocos años después. La neumonitis por hipersensibilidad (cap. 93) raramente se sospecha fuera de los entornos agrícolas pero ocurre con mucho más frecuencia; muy probablemente las causas se deben a contaminantes microbianos de materiales utilizados en el trabajo, aunque también es posible que sea secundaria a determinados productos químicos como los isocianatos. Se observa una bronquiolitis constrictiva ocupacional, que puede causar una disnea lenta o rápidamente progresiva, tras la exposición a varias sustancias químicas perjudiciales.[3] Recientemente, se han asociado sustancias químicas industriales e inorgánicas a brotes de alveolitis alérgica, y fibras sintéticas y aromatizantes alimentarios han precipitado respuestas respiratorias graves y a veces mortales. Estas observaciones apoyan el estudio cuidadoso del ambiente en todos los casos de enfermedades pulmonares que empiezan en el adulto.

Cánceres de las vías respiratorias

Aunque la mayoría de los carcinomas del pulmón y de las vías respiratorias altas se producen en fumadores, la exposición laboral al asbesto, al sílice y los hidrocarburos poliaromáticos contenidos en partículas aéreas contaminantes, escapes de motores diésel, breas y asfalto contribuyen a la carga total de contaminación, al igual que el radón y metales carcinogénicos como el cromo y el níquel que forman parte de numerosas aleaciones (cap. 191). También son probablemente culpables algunos materiales orgánicos, como el formaldehído. Hasta que exista una estrategia bien establecida para la prevención secundaria, los pacientes con este tipo de exposiciones deben ser observados de forma expectante; como mínimo, deberían realizarse todos los esfuerzos posibles para controlar el tabaquismo en estos individuos expuestos. Los trabajadores expuestos al asbesto o amianto –tanto si son fumadores como si no– se encuentran además en riesgo de desarrollar mesoteliomas malignos (caps. 99 y 191); pero aparte de la prevención primaria, la única implicación clínica es la de mantenerse alerta ante un posible diagnóstico precoz y la de ofrecer cuidados paliativos para esta enfermedad de origen industrial todavía incurable en gran medida.

Hígado graso

Con el uso generalizado de las técnicas de diagnóstico abdominal por imagen, el hígado graso se identifica ahora como un proceso más frecuente de lo que se pensaba previamente (cap. 152). Este trastorno es habitual en individuos expuestos con regularidad a disolventes orgánicos, una posibilidad que debe tenerse en cuenta a la vez que se consideran otras causas infecciosas, metabólicas y farmacéuticas. Una vez sospechado, se debe reducir la exposición a químicos tanto si existen o no otros factores. La mejoría tiende a ser lenta, a menudo dura meses, pero es muy probable que se logre evitar o al menos disminuir el riesgo de progresión.

Pérdida auditiva neurosensorial

Aparte del envejecimiento, el ruido es la causa más importante de pérdida auditiva neurosensorial de las frecuencias altas, que se puede identificar ya desde la adolescencia (cap. 426). Determinadas aficiones como el tiro y escuchar música a un volumen muy elevado pueden combinarse con el ruido industrial o en actividades agrarias para acelerar la pérdida auditiva. Aunque es responsabilidad de los empresarios realizar audiogramas rutinarios y controlar la exposición, los clínicos deben efectuar pruebas periódicas a los enfermos expuestos al ruido y apoyar cualquier estrategia de control que pueda establecerse en el trabajo. La exposición a metales como el plomo y a disolventes orgánicos puede aumentar los riesgos aún más.

Trastornos musculoesqueléticos del tronco y las extremidades

Las causas más frecuentes de discapacidad laboral, incluida la discapacidad permanente, son las lesiones de la espalda (cap. 400) o de la extremidad superior; pero la

booksmedicos.org

pérdida anual para la economía estadounidense por incapacidad y gastos en atención sanitaria se calcula en una cifra pasmosa del 1 al 2% del producto interior bruto. Las actividades repetitivas, pesadas, difíciles o incómodas y apresuradas son notorios factores contribuyentes, al igual que el frío y las vibraciones.[4] No obstante, la mayoría de los casos se producen en trabajadores sin una actividad física extrema, como los profesionales sanitarios u otros trabajadores del sector de servicios. Aunque una lesión anatómicamente localizada puede ser identificada y tratarse específicamente en una pequeña fracción de los casos, como en el síndrome del túnel carpiano (cap. 420) o en el síndrome de salida del tórax por obstrucción, las modalidades más importantes de atención sanitaria en la mayoría de los casos son el *reconocimiento temprano* y la *reducción de lesiones adicionales*.[5] La fisioterapia y algunos medicamentos pueden acelerar la recuperación, pero no pueden prevenir las recurrencias ni a veces la progresión, a menos que se hayan modificado las condiciones de trabajo y las aficiones.[A1] Los empresarios, que cada vez están más familiarizados con estos aspectos ergonómicos, comparten un incentivo por modificar las tareas y los lugares de trabajo.

Irritación de las vías respiratorias altas

Prácticamente cualquier tipo de humo, vapor, polvo o producto químico tiene la posibilidad de irritar las vías respiratorias altas (cap. 93), produciendo síntomas agudos o crónicos indistinguibles de las manifestaciones alérgicas habituales (cap. 249) o de las infecciones respiratorias altas (cap. 96). Aunque las mucosas ocular, nasal, sinusal y faríngea tienden a ser indulgentes, los episodios recidivantes resultan extremadamente molestos y provocan una discapacidad laboral importante. Los pacientes atópicos y aquellos con infecciones frecuentes son generalmente los más sensibles a estas agresiones ambientales ubicuas que, en último término, deben abordarse a la vez que los propios síntomas y las infecciones secundarias.

Dermatitis

La aparición de exantemas eritematosos es una consecuencia frecuente de exposición tópica en el lugar de trabajo, por aficiones personales y por materiales domésticos, entre los que se incluyen látex, plásticos y numerosos alimentos (cap. 440). Aunque las claves para identificar estos procesos son la cronología y la relación anatómica con la vestimenta, algunos productos químicos alergénicos e irritantes pueden abrirse camino hasta zonas improbables, como las ingles o la línea del cinturón. En los casos intratables está justificado realizar pruebas de reactividad cutánea y consultar al especialista, pero no deben suplantar la cuidadosa observación y la confección de una detallada historia clínica en la mayoría de las situaciones. Las lesiones acneiformes y las foliculitis (cap. 440) también se deben a menudo a una irritación química o a factores físicos presentes en el trabajo, como el calor, la presión o la fricción.

Síndrome de los edificios enfermos y afecciones inespecíficas relacionadas con los edificios

Los esfuerzos para reducir la entrada de aire «fresco» al interior de los edificios con el fin de ahorrar costes de calefacción y de aire acondicionado han tenido como consecuencia una irritación dérmica y de las vías respiratorias superiores además de síntomas poco concretos del sistema nervioso central como cefaleas y agotamiento, que aparecen poco después de comenzar el trabajo y desaparecen al cabo de minutos u horas de abandonar el edificio afectado. De forma típica, son muchos los ocupantes afectados, especialmente aquellos que permanecen la mayor parte del tiempo en un determinado sitio. Se desconoce la causa, pero evidencias recientes sugieren que algunos componentes microbianos podrían ser los causantes más habituales. En todo caso, merece la pena llevar a cabo una búsqueda de alérgenos o irritantes específicos (cap. 249), aunque la mayoría de las medidas a corregir son una escasa ventilación general y la presencia de humedades en las que pueden anidar mohos con facilidad. Una vez remediada la causa, la mayoría de los ocupantes de estos edificios suele experimentar una mejoría de sus síntomas. Desde un punto de vista clínico, la principal consideración es si pudiera haberse desarrollado algún otro problema más grave, como el asma.

Sensibilidad a múltiples productos químicos

Un proceso de causa ambiental, tan pasajero como una única inhalación de un gas nocivo o de curso tan persistente como una afección inespecífica relacionada con el edificio, puede iniciar un ciclo de síntomas similares tras la exposición de bajo nivel a determinados olores o irritantes de forma que incluso tareas tan cotidianas como ir de compras o conducir se convierten en un problema. Habitualmente, el enfermo se queja de ser «alérgico» a prácticamente todo, aunque no haya evidencia de mecanismos alérgicos (cap. 249); se desconoce la causa de esta molesta complicación, mucho más prevalente en mujeres y también observada en veteranos de Oriente Medio, en la que pueden estar involucrados factores psicológicos a la vez que otros fisiológicos. A pesar de la gravedad de los síntomas, que a menudo consisten en agotamiento, dolores musculares, estridor, presión en el pecho y palpitaciones, los resultados de las pruebas de laboratorio son normales; muchos pacientes cumplirán los criterios clínicos de la fibromialgia (cap. 274). La presencia de ansiedad y depresión concomitantes obliga a menudo a solicitar una evaluación psiquiátrica (cap. 397), aunque se ha observado que este trastorno es relativamente refractario a todo tipo de modalidades de tratamiento. Resulta adecuado mostrar empatía, realizar las necesarias modificaciones ambientales que proporcionen algún tipo de alivio sintomático, y una cierta franqueza con respecto a la naturaleza desconocida del trastorno; la realización de numerosas investigaciones clínicas solo sirve por lo general para reforzar el papel de «persona enferma» que adopta el paciente y es mejor evitarlas. A pesar de cualquier esfuerzo que se haga, los individuos con afectación más grave buscarán a menudo cuidados médicos alternativos (cap. 39) que ofrecen convincentes, aunque no probadas, teorías y costosos tratamientos, potencialmente perniciosos.

TABLA 19-2 RIESGOS FRECUENTES EN EL ENTORNO LABORAL Y AMBIENTAL

RIESGO	EFECTOS EN LA SALUD DE MAYOR PREOCUPACIÓN	COMENTARIOS
Metales	Neurotoxicidad, cáncer	La mayoría de los metales se pueden medir en la sangre y en la orina para valorar la dosis
Disolventes orgánicos	Irritación respiratoria y dérmica, neurotoxicidad, hepatotoxicidad	El benceno y algunos otros pocos tienen efectos únicos
Organohaluros (p. ej., DDT, PCB)	Cáncer	Carcinógenos sospechosos muy ubicuos de gran preocupación desde el punto de vista poblacional
Herbicidas y pesticidas	Neurotoxicidad aguda infrecuente, efectos a largo plazo desconocidos	Riesgos muy extendidos de gran preocupación desde el punto de vista poblacional
Radiación electromagnética	Leucemia, glioblastoma	Exposiciones ubicuas con efectos no probados
Partículas	Enfermedad arterioesclerótica cardiovascular aguda y crónica	Contaminación aérea, lugar de trabajo
Mohos	Alergia	Gran preocupación desde el punto de vista poblacional con respecto a los supuestos efectos crónicos
Polvos de minerales	Cáncer	Algunos riesgos antiguos mantienen todavía una gran preocupación (p. ej., amianto, sílice)

DDT = diclorodifeniltricloroetano; PCB = bifenilos policlorados.

EXPOSICIONES PELIGROSAS FRECUENTES EN EL ENTORNO LABORAL Y AMBIENTAL

En el lugar de trabajo se pueden encontrar decenas de miles de productos químicos, al igual que otros riesgos físicos y biológicos en el ambiente general (tabla 19-2). Actualmente, algunos de estos peligros plantean una importante inquietud en los países industrializados.

Metales

La exposición al plomo y al arsénico (cap. 22), en tiempos algo muy frecuente en la industria, está ahora generalmente muy controlada; la preocupación sigue siendo elevada en lo que se refiere al ambiente, sobre todo para los niños. Actualmente existe también una gran inquietud por el mercurio –incorporado a los grandes peces oceánicos de todo el mundo– y el manganeso, una potente neurotoxina que se encuentra en los humos desprendidos de las soldaduras y diversas aleaciones y que afecta a la función extrapiramidal y autónoma. Para la mayoría de los metales –el manganeso es una notable excepción–, se dispone de pruebas analíticas en sangre o en orina para cuantificar la dosis recibida por el paciente, aunque estas pruebas deben ser realizadas teniendo muy en cuenta la cronología, la forma del metal y posibles «factores de confusión» como la forma básicamente benigna del arsénico excretada por la orina durante varios días tras incluso una única ingestión de mariscos.

Disolventes orgánicos

Estos derivados del petróleo continúan siendo omnipresentes en el lugar de trabajo y entre los productos domésticos. Todos son irritantes, potencialmente neurotóxicos y hepatotóxicos en grado diverso (cap. 110). Varias toxinas más potentes, como el tricloroetileno y los *n*-hexanos, ya no se utilizan de forma tan amplia. El benceno y los éteres del etilenglicol son tóxicos para la médula ósea (cap. 165).

Organohaluros

Aunque estos complejos pesticidas orgánicos y materiales industriales ya no se fabrican ni se venden en países desarrollados, su extraordinaria biopersistencia ha provocado su

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

incorporación al tejido graso de todo el mundo. Aún peor, el temible subproducto dioxina, asociado en tiempos con la fabricación de herbicidas, ha sido identificado actualmente como una consecuencia predecible de la combustión de cualquier tipo de material que contenga cloro. Todos ellos son posibles carcinógenos, aunque sigue existiendo cierta controversia sobre si este efecto se limita a la producción de sarcomas de tejidos blandos (cap. 202) –una relación ya establecida con la dioxina– o podría favorecer la producción de otros cánceres de forma más global. Algunas pruebas toxicológicas y epidemiológicas ligan esta clase de sustancias con la diabetes mellitus de tipo 2 y con las dislipidemias.

Herbicidas y pesticidas

Se ha estudiado ampliamente la neurotoxicidad aguda y las propiedades irritantes de la mayoría de herbicidas y pesticidas (cap. 110). Por lo general, estos agentes están bien controlados, aunque todavía se producen ocasionalmente sobreexposiciones tanto laborales como domésticas. En los países en vías de desarrollo, estas sustancias siguen siendo un medio generalizado para el suicidio y el homicidio.

Radiación electromagnética no ionizante

Los cables y aparatos eléctricos y, de forma notable, los teléfonos móviles emiten radiación electromagnética de baja frecuencia a niveles muy por debajo de los que originan lesiones térmicas locales (cap. 20). Estas radiaciones son no ionizantes, pero existen ciertas evidencias epidemiológicas de un mayor riesgo de leucemia infantil por exposición de alto nivel al cableado doméstico y un exceso de tumores cerebrales en trabajadores adultos con exposiciones habituales. Estos datos resultan difíciles de interpretar porque los resultados de los estudios difieren dependiendo de cómo se haya valorado la exposición; la única conclusión es que existe una cierta base para la preocupación y que son necesarios más estudios aunque no sean motivo de alarma o de acciones generalizadas aparte de la precaución al colocar nuevas líneas eléctricas de alta tensión cerca de colegios y zonas residenciales.

Partículas

La evidencia acumulada en la pasada década apunta a la probabilidad de que la polución ambiental del aire contribuye de modo medible al riesgo en la población de enfermedad cardiovascular. El centro de atención ha cambiado desde los irritantes respiratorios bien conocidos –los gases dióxido de azufre y ozono– a las partículas más pequeñas, conocidas como $PM_{2,5}$. Estas partículas pueden estar cargadas de hidrocarbonos poliaromáticos procedentes de los gases de combustión de motores diésel, combustión de carbón y fuentes industriales que son proinflamatorias. Este riesgo corresponde a los trabajadores industriales más expuestos, aunque sigue sin estar claro si se asocia a partículas de algún origen o solo a las producidas en la combustión.

Mohos

Los mohos son ubicuos y conocidos desde hace mucho por los desagradables olores que provocan y por la posibilidad de inducir respuestas alérgicas (cap. 249), entre las que se incluye el asma. Recientemente, han surgido nuevas preocupaciones sobre el potencial de graves efectos a partir de diversas micotoxinas, importantes problemas en medicina veterinaria cuando los animales domésticos consumen alimentos contaminados; sin embargo, un panel de consenso llegó a la conclusión de que no hay evidencia de riesgo humano más allá de los ya claramente establecidos por vivir o trabajar en un ambiente mohoso. Siempre que sea posible se debe evitar la formación de moho, especialmente en colegios y oficinas, donde los mohos contribuyen a los problemas de calidad del aire que surgen en el interior de los edificios. Resulta fundamental la identificación y erradicación de humedades y de otras fuentes de acumulación de agua.

Polvos de minerales

Aunque el asbesto o amianto ha sido eliminado en su mayor parte, la sílice y las fibras minerales manufacturadas por el hombre siguen estando ampliamente distribuidas en el ambiente. La sílice (cap. 93), presente en prácticamente cualquier forma de «roca», es una potente causa de lesiones y de cáncer de pulmón, por lo que su exposición inhalatoria debe ser cuidadosamente controlada en cualquier escenario. No existen evidencias tan claras de riesgos graves derivados de la fibra de vidrio, lanas minerales y otras fibras minerales fabricadas por el hombre; probablemente solo las fibras más delgadas, como la lana de escoria, tienen un potencial carcinogénico, aunque muchas de ellas son potentes irritantes dérmicos y de las vías respiratorias altas y deben ser estrictamente controlados aunque solo sea por esta razón.

RESUMEN

Los problemas de salud laboral y ambiental siguen siendo muy prevalentes, aunque su espectro y naturaleza han cambiado con la misma rapidez que cualquier otro aspecto de la medicina y es probable que cambien aún más deprisa conforme sigan evolucionando la tecnología, el trabajo y el conocimiento. Los médicos no necesariamente tienen que desarrollar una enorme base de *hechos* –estando, como están, bajo revisión frecuente– sino más bien un *método de trabajo* que incorpore elementos fundamentales y proporcione los cimientos para una identificación y un manejo eficaces de los síndromes clínicos actuales y futuros.

Bibliografía de grado A

A1. Schaafsma FG, Whelan K, van der Beek AJ, et al. Physical conditioning as part of a return to work strategy to reduce sickness absence for workers with back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD001822.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

20

LESIONES POR RADIACIÓN

DAVID J. BRENNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RADIACIÓN IONIZANTE

DEFINICIÓN

Las radiaciones ionizantes son los rayos X, los rayos γ, las partículas β, las partículas α y los neutrones. Al contrario que las radiaciones no ionizantes, incluidas las ondas de radio, las microondas, los infrarrojos, la luz visible y las radiaciones ultravioletas (UV), estas radiaciones tienen suficiente energía para sacar a los electrones de sus órbitas atómicas o moleculares, rompiendo así los enlaces químicos de moléculas biológicas como las del ADN.

Una diferencia clave entre las diversas radiaciones ionizantes es su capacidad de penetrar en la materia (fig. 20-1). Por ejemplo, las partículas α tienen un rango muy limitado, que se mide en micrómetros. Como las partículas α no pueden atravesar la piel, su relevancia para la salud se encuadra solo en el contexto de la exposición interna por inhalación o ingestión de materiales radiactivos que emitan partículas α. Las partículas β, que tienen rangos intermedios, pueden detenerse habitualmente con una hoja de papel. Por el contrario, los rayos X, los rayos γ y los neutrones son muy penetrantes y difíciles de detener.

Las radiaciones ionizantes las emiten materiales radiactivos, que pueden ser naturales o artificiales, usando máquinas como reactores nucleares. La cantidad de radiación ionizante emitida por un material radiactivo está determinada por su actividad, medida en becquerelios (1 Bq = 1 desintegración radiactiva/segundo) o curios (Ci).

La radiactividad debe distinguirse de la dosis absorbida, que es una medida de cómo una estructura de interés, como una persona o un órgano, absorbe en realidad la energía ionizante. La unidad de medida básica de la dosis absorbida, que es la energía depositada por unidad de masa, es el gray (1 Gy = 1 J/kg). La *dosis equivalente* tiene en cuenta el hecho de que no todos los tipos de radiación tienen la misma eficacia, la *dosis eficaz* tiene en cuenta el hecho de que no todos los órganos del cuerpo tienen la misma sensibilidad a la radiación ionizante y la *dosis colectiva* es una medida de la dosis eficaz liberada sobre toda una población expuesta (tabla 20-1).

EPIDEMIOLOGÍA

La exposición a la radiación puede proceder de fuentes naturales, exposiciones médicas terapéuticas o diagnósticas o de exposiciones accidentales de individuos o poblaciones grandes. Las fuentes naturales y las pruebas radiológicas son los principales contribuyentes a la dosis colectiva de radiación de la población estadounidense (fig. 20-2).[1]

Fuentes naturales de radiación ionizante

La mayor fuente natural de radiación es la del gas radón, que es un emisor de partículas α. El radón es un componente de todas las rocas, en particular de las del tipo granítico. El radón es miembro de una cadena de elementos radiactivos que comienza con el uranio natural y las desintegraciones radiactivas de un elemento al siguiente; único en esta cadena de elementos, el radón es un gas, que puede salir del suelo y dar lugar a concentraciones altas en los sótanos y los pisos más altos de las casas. La exposición prolongada al gas radón puede provocar cáncer de pulmón porque las partículas α pueden dañar el epitelio bronquial del pulmón. Los tres otras principales fuentes de exposición natural a la radiación son la exposición terrestre (rayos γ emitidos por materiales radiactivos naturales del suelo), a las radiaciones espaciales (sobre todo los rayos cósmicos intergalácticos que atraviesan la atmósfera) y la radiación interna (de elementos radiactivos naturales del cuerpo, como el potasio-40).

booksmedicos.org

incorporación al tejido graso de todo el mundo. Aún peor, el temible subproducto dioxina, asociado en tiempos con la fabricación de herbicidas, ha sido identificado actualmente como una consecuencia predecible de la combustión de cualquier tipo de material que contenga cloro. Todos ellos son posibles carcinógenos, aunque sigue existiendo cierta controversia sobre si este efecto se limita a la producción de sarcomas de tejidos blandos (cap. 202) –una relación ya establecida con la dioxina– o podría favorecer la producción de otros cánceres de forma más global. Algunas pruebas toxicológicas y epidemiológicas ligan esta clase de sustancias con la diabetes mellitus de tipo 2 y con las dislipidemias.

Herbicidas y pesticidas

Se ha estudiado ampliamente la neurotoxicidad aguda y las propiedades irritantes de la mayoría de herbicidas y pesticidas (cap. 110). Por lo general, estos agentes están bien controlados, aunque todavía se producen ocasionalmente sobreexposiciones tanto laborales como domésticas. En los países en vías de desarrollo, estas sustancias siguen siendo un medio generalizado para el suicidio y el homicidio.

Radiación electromagnética no ionizante

Los cables y aparatos eléctricos y, de forma notable, los teléfonos móviles emiten radiación electromagnética de baja frecuencia a niveles muy por debajo de los que originan lesiones térmicas locales (cap. 20). Estas radiaciones son no ionizantes, pero existen ciertas evidencias epidemiológicas de un mayor riesgo de leucemia infantil por exposición de alto nivel al cableado doméstico y un exceso de tumores cerebrales en trabajadores adultos con exposiciones habituales. Estos datos resultan difíciles de interpretar porque los resultados de los estudios difieren dependiendo de cómo se haya valorado la exposición; la única conclusión es que existe una cierta base para la preocupación y que son necesarios más estudios aunque no sean motivo de alarma o de acciones generalizadas aparte de la precaución al colocar nuevas líneas eléctricas de alta tensión cerca de colegios y zonas residenciales.

Partículas

La evidencia acumulada en la pasada década apunta a la probabilidad de que la polución ambiental del aire contribuye de modo medible al riesgo en la población de enfermedad cardiovascular. El centro de atención ha cambiado desde los irritantes respiratorios bien conocidos –los gases dióxido de azufre y ozono– a las partículas más pequeñas, conocidas como $PM_{2,5}$. Estas partículas pueden estar cargadas de hidrocarbonos poliaromáticos procedentes de los gases de combustión de motores diésel, combustión de carbón y fuentes industriales que son proinflamatorias. Este riesgo corresponde a los trabajadores industriales más expuestos, aunque sigue sin estar claro si se asocia a partículas de algún origen o solo a las producidas en la combustión.

Mohos

Los mohos son ubicuos y conocidos desde hace mucho por los desagradables olores que provocan y por la posibilidad de inducir respuestas alérgicas (cap. 249), entre las que se incluye el asma. Recientemente, han surgido nuevas preocupaciones sobre el potencial de graves efectos a partir de diversas micotoxinas, importantes problemas en medicina veterinaria cuando los animales domésticos consumen alimentos contaminados; sin embargo, un panel de consenso llegó a la conclusión de que no hay evidencia de riesgo humano más allá de los ya claramente establecidos por vivir o trabajar en un ambiente mohoso. Siempre que sea posible se debe evitar la formación de moho, especialmente en colegios y oficinas, donde los mohos contribuyen a los problemas de calidad del aire que surgen en el interior de los edificios. Resulta fundamental la identificación y erradicación de humedades y de otras fuentes de acumulación de agua.

Polvos de minerales

Aunque el asbesto o amianto ha sido eliminado en su mayor parte, la sílice y las fibras minerales manufacturadas por el hombre siguen estando ampliamente distribuidas en el ambiente. La sílice (cap. 93), presente en prácticamente cualquier forma de «roca», es una potente causa de lesiones y de cáncer de pulmón, por lo que su exposición inhalatoria debe ser cuidadosamente controlada en cualquier escenario. No existen evidencias tan claras de riesgos graves derivados de la fibra de vidrio, lanas minerales y otras fibras minerales fabricadas por el hombre; probablemente solo las fibras más delgadas, como la lana de escoria, tienen un potencial carcinogénico, aunque muchas de ellas son potentes irritantes dérmicos y de las vías respiratorias altas y deben ser estrictamente controlados aunque solo sea por esta razón.

RESUMEN

Los problemas de salud laboral y ambiental siguen siendo muy prevalentes, aunque su espectro y naturaleza han cambiado con la misma rapidez que cualquier otro aspecto de la medicina y es probable que cambien aún más deprisa conforme sigan evolucionando la tecnología, el trabajo y el conocimiento. Los médicos no necesariamente tienen que desarrollar una enorme base de *hechos* –estando, como están, bajo revisión frecuente– sino más bien un *método de trabajo* que incorpore elementos fundamentales y proporcione los cimientos para una identificación y un manejo eficaces de los síndromes clínicos actuales y futuros.

Bibliografía de grado A

A1. Schaafsma FG, Whelan K, van der Beek AJ, et al. Physical conditioning as part of a return to work strategy to reduce sickness absence for workers with back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD001822.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

20

LESIONES POR RADIACIÓN

DAVID J. BRENNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RADIACIÓN IONIZANTE

DEFINICIÓN

Las radiaciones ionizantes son los rayos X, los rayos γ, las partículas β, las partículas α y los neutrones. Al contrario que las radiaciones no ionizantes, incluidas las ondas de radio, las microondas, los infrarrojos, la luz visible y las radiaciones ultravioletas (UV), estas radiaciones tienen suficiente energía para sacar a los electrones de sus órbitas atómicas o moleculares, rompiendo así los enlaces químicos de moléculas biológicas como las del ADN.

Una diferencia clave entre las diversas radiaciones ionizantes es su capacidad de penetrar en la materia (fig. 20-1). Por ejemplo, las partículas α tienen un rango muy limitado, que se mide en micrómetros. Como las partículas α no pueden atravesar la piel, su relevancia para la salud se encuadra solo en el contexto de la exposición interna por inhalación o ingestión de materiales radiactivos que emitan partículas α. Las partículas β, que tienen rangos intermedios, pueden detenerse habitualmente con una hoja de papel. Por el contrario, los rayos X, los rayos γ y los neutrones son muy penetrantes y difíciles de detener.

Las radiaciones ionizantes las emiten materiales radiactivos, que pueden ser naturales o artificiales, usando máquinas como reactores nucleares. La cantidad de radiación ionizante emitida por un material radiactivo está determinada por su actividad, medida en becquerelios (1 Bq = 1 desintegración radiactiva/segundo) o curios (Ci).

La radiactividad debe distinguirse de la dosis absorbida, que es una medida de cómo una estructura de interés, como una persona o un órgano, absorbe en realidad la energía ionizante. La unidad de medida básica de la dosis absorbida, que es la energía depositada por unidad de masa, es el gray (1 Gy = 1 J/kg). La *dosis equivalente* tiene en cuenta el hecho de que no todos los tipos de radiación tienen la misma eficacia, la *dosis eficaz* tiene en cuenta el hecho de que no todos los órganos del cuerpo tienen la misma sensibilidad a la radiación ionizante y la *dosis colectiva* es una medida de la dosis eficaz liberada sobre toda una población expuesta (tabla 20-1).

EPIDEMIOLOGÍA

La exposición a la radiación puede proceder de fuentes naturales, exposiciones médicas terapéuticas o diagnósticas o de exposiciones accidentales de individuos o poblaciones grandes. Las fuentes naturales y las pruebas radiológicas son los principales contribuyentes a la dosis colectiva de radiación de la población estadounidense (fig. 20-2).[1]

Fuentes naturales de radiación ionizante

La mayor fuente natural de radiación es la del gas radón, que es un emisor de partículas α. El radón es un componente de todas las rocas, en particular de las del tipo granítico. El radón es miembro de una cadena de elementos radiactivos que comienza con el uranio natural y las desintegraciones radiactivas de un elemento al siguiente; único en esta cadena de elementos, el radón es un gas, que puede salir del suelo y dar lugar a concentraciones altas en los sótanos y los pisos más altos de las casas. La exposición prolongada al gas radón puede provocar cáncer de pulmón porque las partículas α pueden dañar el epitelio bronquial del pulmón. Los tres otras principales fuentes de exposición natural a la radiación son la exposición terrestre (rayos γ emitidos por materiales radiactivos naturales del suelo), a las radiaciones espaciales (sobre todo los rayos cósmicos intergalácticos que atraviesan la atmósfera) y la radiación interna (de elementos radiactivos naturales del cuerpo, como el potasio-40).

booksmedicos.org

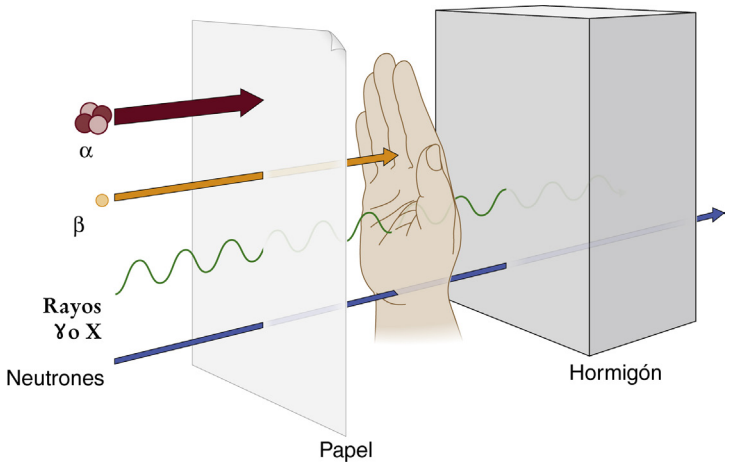

FIGURA 20-1. Ilustración esquemática de los rangos relativos de las partículas α, los rayos β, los rayos X o los rayos γ y los neutrones en su grado de penetración a través de la materia.

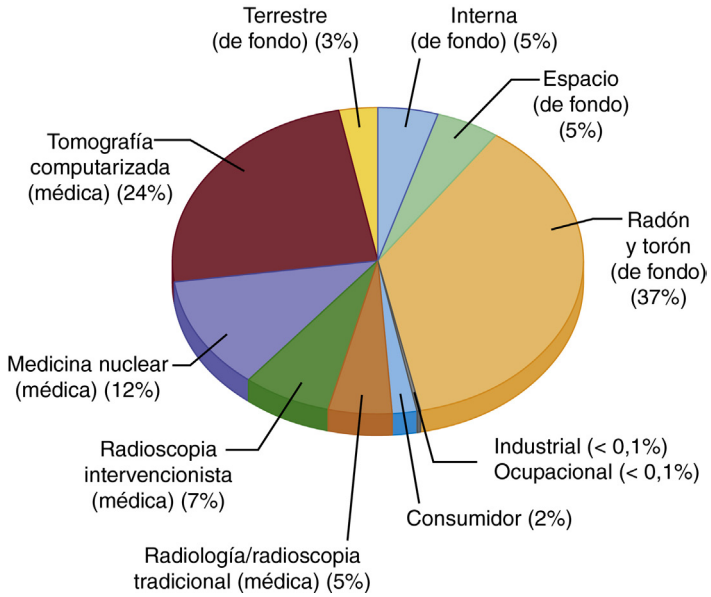

FIGURA 20-2. Las principales fuentes de exposición a la radiación en un sujeto medio de EE. UU. (Tomado de Hall EJ. *Radiobiology for the Radiologist*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.)

TABLA 20-1 CANTIDADES Y UNIDADES ESTÁNDAR ASOCIADAS A LA EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN IONIZANTE

CANTIDAD	DEFINICIÓN	UNIDADES
Dosis absorbida	Energía por unidad de masa	Gray (Gy)
Dosis equivalente	Dosis media por factor de ponderación específico del tipo de radiación	Sievert (Sv)
Dosis eficaz	Suma de dosis equivalentes en todos los órganos expuestos, cada una multiplicada por un factor de sensibilidad relativa del órgano apropiado	Sievert (Sv)
Dosis colectiva	Suma de dosis eficaces en una población de sujetos expuestos	Persona-Sv

Exposiciones médicas

La fuente aislada de exposición médica de mayor tamaño es la tomografía computarizada (TC), que contribuye de media a alrededor de un 25% de la dosis colectiva de la población estadounidense. Esta fuente de exposición es reciente porque la TC solo se ha usado de forma frecuente desde los años ochenta. Pero ahora se realizan unos 75 millones de TC al año en EE. UU. Además de la TC, la medicina nuclear, la radioscopia intervencionista y la radiología tradicional constituyen juntas en torno al 25% de la dosis colectiva global de la población estadounidense.

TABLA 20-2 LIBERACIÓN ESTIMADA DE YODO Y CESIO RADIACTIVOS DE LOS CUATRO MAYORES ACCIDENTES HISTÓRICOS DE PLANTAS NUCLEARES

	^{131}I (TBq)	$^{137/134}$Cs (TBq)
Windscale, 1957	750	20
Isla de las Tres Millas, 1979	1	0,000001
Chernóbil, 1986	1.800.000	110.000
Fukushima, 2011	~500.000	~20.000

Accidentes radiactivos

Desde la introducción generalizada de las plantas de energía nuclear, los principales accidentes radiactivos se han convertido en una fuente intermitente, aunque infrecuente, de exposición a la radiación. Los accidentes de Chernóbil en 1986 y de Fukushima en 2011 liberaron mucha más radiactividad que cualquier otro accidente (tabla 20-2).

Terrorismo radiactivo

En el sentido más amplio del término existen dos tipos diferentes de tales amenazas: una de un dispositivo nuclear improvisado y la otra de un dispositivo de dispersión radiactiva, lo que a veces se denomina una *bomba sucia*.[2] Las dos son muy diferentes en términos de sus posibles consecuencias y también difieren en la probabilidad de que sucedan.

Las consecuencias de la explosión de un dispositivo nuclear improvisado, quizás similar a aquellos detonados en Hiroshima o Nagasaki, aunque con más probabilidades de explotar a nivel del suelo, serían devastadoras en términos de pérdidas de vidas y lesiones importantes. Por ejemplo, la explosión en la superficie durante el día de un dispositivo nuclear improvisado de 20 kT en el centro de Manhattan podría afectar a 2,2 millones de personas, que se expondrían a dosis altas de radiación, y de ellas quizás solo sobrevivirían 1,6 millones.

Por el contrario, las consecuencias de la explosión de un dispositivo de dispersión radiactiva o bomba sucia, que dispersaría cantidades muy pequeñas o muy grandes de material radiactivo, afectaría probablemente a una zona espacial relativamente pequeña en la que los sujetos se verían afectados de forma significativa, así como a una zona mucho mayor en las que los sujetos se expondrían a niveles muy bajos de radiactividad. La importancia de una bomba sucia depende de la cantidad de radiactividad presente en el dispositivo y de la eficiencia con la que la explosión aerosolice y disperse el material radiactivo. Por supuesto, las consecuencias de un dispositivo de dispersión radiactiva van más allá de los efectos sobre la salud y podrían conllevar una ruptura social y económica a gran escala.[3]

BIOPATOLOGÍA

La radiación ionizante puede mutar las células y matarlas. La lesión inicial clave es la rotura de la doble cadena de ADN, aunque son posibles otros tipos de daño. Esta rotura se repara generalmente con rapidez por medio de varios mecanismos, de los que el más importante es la unión no homóloga de los extremos. La unión imprecisa y no homóloga de los extremos puede dar lugar a pequeñas mutaciones, mientras que la reparación errónea de la rotura de la doble cadena (es decir, la unión de los extremos equivocados de la rotura) puede llevar a translocaciones e inversiones cromosómicas y a fusiones teloméricas.

Aunque las translocaciones e inversiones cromosómicas y las mutaciones puntuales no suelen ser mortales, tales aberraciones cromosómicas inducidas por la radiación pueden ser las primeras lesiones asociadas a la carcinogenia. Por ejemplo, el primer acontecimiento en muchos cánceres hematopoyéticos (caps. 183 y 184) es a menudo la translocación recurrente, que a su vez da lugar a la fusión de genes localizados en los puntos de rotura de la translocación. Las mutaciones puntuales y las eliminaciones inducidas por la radiación también se asocian a menudo a la pérdida de la heterocigosidad en los genes supresores de tumores.

La reparación errónea de las roturas de la doble cadena puede inducir también aberraciones cromosómicas dicéntricas y anillos céntricos (cap. 181), que son generalmente lesiones mortales que producen, asimismo, la muerte de las células reproductivas debido a que pierden su capacidad de dividirse. Un segundo mecanismo muy distinto de muerte celular inducida por la radiación es la apoptosis, o muerte celular programada, que es importante, por ejemplo, tras la exposición a la radiación de las células hematopoyéticas y de las células de las criptas yeyunales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las consecuencias de la exposición a la radiación dependen de la dosis y también de si la exposición se produjo en todo el cuerpo o solo en parte de él. Tras la exposición de todo el cuerpo a dosis altas, las principales consecuencias son los síndromes por radiación aguda, que pueden ser mortales. Tras dosis altas de exposición de una parte del cuerpo, como después de la radioterapia, las consecuencias son muy específicas de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los órganos concretos. Estos efectos de las dosis altas tisulares son deterministicos, lo que significa que por encima de un cierto umbral de dosis la probabilidad del efecto aumenta rápidamente hasta el 100% y su gravedad aumenta con el incremento de la dosis. Por el contrario, la principal preocupación de una dosis menor es la de los efectos estocásticos, en los que no hay ningún umbral, y aquí es la probabilidad del efecto la que aumenta con la dosis. El principal ejemplo de esto es el cáncer inducido por la radiación.

Síndromes agudos por radiación

La dosis de radiación necesaria para matar células que están dividiéndose mediante mitosis es mucho menor que la dosis necesaria para eliminar la capacidad funcional de las células diferenciadas. Como resultado de ello, los síndromes agudos por radiación se relacionan generalmente con la imposibilidad de las células precursoras de restituir a las células funcionales dentro de un órgano, cuando estas últimas necesitan ser restituidas. Los síndromes agudos por radiación suelen progresar a lo largo de cuatro estadios: prodrómico, latencia clínica, enfermedad manifiesta y recuperación o muerte.

Fase prodrómica

Los síntomas prodrómicos (tempranos) se producen poco después de la irradiación, y la dosis de radiación determina la intensidad, la duración y el comienzo. Los síntomas prodrómicos típicos son las náuseas, los vómitos, la anorexia, la astenia, la diarrea, el dolor cólico abdominal y la deshidratación. Con dosis muy altas, estos síntomas pueden aparecer a los pocos minutos de la exposición; pero a dosis algo menores pueden no aparecer durante muchas horas, si es que lo hacen.

Período de latencia

Tras la fase prodrómica, un período de latencia precede habitualmente a la enfermedad manifiesta. Este retraso se produce porque los síndromes posteriores (hematopoyético y digestivo) conllevan la imposibilidad de autorrenovarse a tejidos relevantes, y la enfermedad manifiesta no tiene lugar hasta después de los tiempos de recambio celular típicos de estos tejidos.

Enfermedad manifiesta

El *síndrome hematopoyético* es el resultado de la exposición de todo el cuerpo o de una parte significativa a de 3 a 9 Gy. A estas dosis, la radiación mata algunas o todas las células precursoras hematopoyéticas con actividad mitótica. Surgen entonces los síntomas debidos a la falta de elementos sanguíneos circulantes de unas 4 a 8 semanas después, ya que las células circulantes mueren o son restituidas. En este punto, el síndrome hematopoyético puede manifestarse en forma de infecciones y posibles hemorragias, el deterioro de los mecanismos inmunitarios y un posible fallo multiorgánico.

El *síndrome digestivo* se produce habitualmente después de la exposición de todo el cuerpo o de una parte significativa de él a unos 8 Gy o más. Esta dosis conduce a la muerte de las células madre intestinales en las criptas regeneradoras. Los síntomas aparecen entonces cuando las células diferenciadas de las vellosidades se desprenden de forma natural y las células progenitoras son incapaces de producir nuevas células, lo que lleva a una despoblación del recubrimiento epitelial del tubo digestivo. Después de un período de latencia de unos 7 días, la pérdida de las vellosidades, o su acortamiento significativo, en el epitelio intestinal lleva al crecimiento de las bacterias y a un mayor riesgo de septicemia. Los síntomas frecuentes son la anorexia, las náuseas, los vómitos, la diarrea sanguinolenta prolongada, el dolor cólico abdominal, la deshidratación y la pérdida de peso. Si se produce la muerte, esta suele llegar entre 7 y 10 días después.

Con dosis sumamente elevadas de radiación, la muerte suele deberse a un *síndrome cerebrovascular* a los pocos días de la exposición. Se cree que la causa de la muerte son los cambios en la permeabilidad de los vasos sanguíneos pequeños en el encéfalo, que llevan al edema cerebral.

Efectos tardíos sobre órganos específicos después de la radioterapia

Los efectos tardíos yatrógenos sobre órganos específicos son muy predecibles tras una radioterapia que irradia el órgano en cuestión, aunque la intensidad de la respuesta es menos predecible. Estos efectos tisulares pueden dividirse en respuestas orgánicas globales y focales, en las que una parte particular del órgano se irradia de forma diferente (tabla 20-3).

Por ejemplo, la exposición significativa a la radiación del corazón aumenta el riesgo de cardiopatía importante. Estos riesgos han sido más notables en las mujeres que han recibido radioterapia por un cáncer de mama situado en el lado izquierdo (cap. 198),[4] en los pacientes tratados con radiación en manto por un linfoma de Hodgkin (cap. 186) y en algunos pacientes tratados de tumores pulmonares adyacentes al corazón.[5] Los efectos sobre el corazón pueden ser muy amplios, incluyendo los producidos sobre las arterias coronarias, el miocardio, las válvulas cardíacas y el saco pericárdico. El mayor riesgo, que es proporcional a la dosis cardíaca, empieza a los pocos años de la exposición y continúa durante toda la vida. Estos riesgos de la radiación parecen multiplicar los riesgos cardíacos naturales de fondo, de modo que los pacientes con factores de riesgo cardíaco preexistentes tienen incrementos absolutos de su riesgo de enfermedad cardíaca inducida por la radiación.

TABLA 20-3 EFECTOS TARDÍOS DETERMINISTAS TÍPICOS ESPECÍFICOS DE UN ÓRGANO DESPUÉS DE UNA DOSIS ALTA DE RADIOTERAPIA

ÓRGANO	CRITERIO DE VALORACIÓN LOCALIZADO	CRITERIO DE VALORACIÓN GLOBAL
Encéfalo, nervios craneales	Debilidad focal, pérdida de visión	Déficit neurocognitivo
Pulmón	Estenosis bronquial	Disnea
Corazón	Estenosis coronaria	Pericarditis, miocardiopatía
Vejiga	Hemorragia	Frecuencia urinaria, diarrea
Intestino	Isquemia, hemorragia	Enteritis

Adaptado de Rubin P, Constine LS, Marks LB, eds. *ALERT—Adverse Late Effects of Cancer Treatment. Vol. 1: General Concepts and Specific Precepts.* Heidelberg: Springer; 2014.

Con dosis menores de radiación, pruebas sólidas indican que los supervivientes de la bomba atómica tienen un riesgo a lo largo de la vida aumentado de cardiopatía, así como de accidente cerebrovascular.[6] Entre los supervivientes de la bomba atómica, se calcula que la cardiopatía y el accidente cerebrovascular inducidos por la radiación suponen un tercio aproximadamente del exceso de muertes inducido por la radiación comparados con los cánceres.

Efectos estocásticos de la radiación

Al contrario que los efectos deterministas de la radiación sobre los órganos, la radiación ionizante también produce efectos estocásticos, en donde la gravedad de la enfermedad no depende de la dosis, pero donde la probabilidad de un efecto aumenta con ella. Estos efectos se deben en gran medida a mutaciones inducidas por la radiación de las células diana, que, a diferencia de la muerte celular, son con diferencia el efecto más importante del efecto cancerígeno de la radiación. Otros posibles efectos estocásticos perjudiciales de la radiación son los defectos génicos inducidos por la radiación en las siguientes generaciones.

Carcinogenia por la radiación

En general, la radiación actúa como un multiplicador de las cifras naturales de fondo del cáncer, aunque hay excepciones: como el cáncer de mama inducido por la radiación, en el que los riesgos de la radiación son en gran medida independientes de las cifras de fondo naturales, y el cáncer de próstata, que no es generalmente un tumor inducido por la radiación. La mayoría de los cánceres inducidos por la radiación se producen muchos años después de la exposición a la radiación, habitualmente en los mismos años de «tendencia al cáncer» (entre los 55 y los 75 años) que los cánceres espontáneos. Entre sus excepciones tenemos los cánceres hematopoyéticos inducidos por la radiación y los cánceres tiroideos inducidos por la radiación, que suelen aparecer a los pocos años de exponerse a la radiación. La sensibilidad del cáncer inducido por la radiación depende de la edad, de modo que las personas expuestas a edades más tempranas tienen riesgos mayores de padecer cáncer a lo largo de la vida.

La mayor parte de lo que se conoce cuantitativamente como riesgos de cáncer inducidos por la radiación procede de estudios realizados en supervivientes de la bomba atómica, que tenían riesgos de cáncer aumentados mensurables.[6] Con dosis bajas de radiación, por ejemplo, por debajo de 0,1 Gy, es difícil realizar e interpretar los estudios epidemiológicos porque es difícil cuantificar el pequeño riesgo añadido de cáncer por encima del riesgo de cáncer humano a lo largo de la vida de alrededor del 40%. Estudios epidemiológicos realizados a gran escala en niños a los que se hizo una TC indican de forma más reciente un mayor riesgo pequeño pero estadísticamente significativo de cáncer inducido por radiación, al menos por debajo de las dosis de radiación relevantes de las TC.[7,8]

Formación de cataratas por la radiación

La radiación ionizante induce cataratas (cap. 423) con una probabilidad, intensidad y latencia que se relacionan con la dosis de radiación.[9] Los estudios de los supervivientes de la bomba atómica, los trabajadores que limpiaron Chernóbil, los astronautas y los técnicos de rayos X han demostrado una mayor incidencia de cataratas, incluso con dosis de radiación por debajo de 1 Gy. La formación de cataratas debida a la radiación es el resultado de un daño o muerte por la radiación de las células en división del cristalino. Como no existe en el cristalino ningún mecanismo para eliminar las células dañadas, las fibras resultantes carentes de transparencia migran hacia el polo posterior del cristalino, donde constituyen el primer estadio de una catarata. Las cataratas subcapsulares posteriores son menos frecuentes que las cataratas nucleares o corticales en la población general, pero son el tipo que suele asociarse a la radiación ionizante.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la lesión por radiación puede considerarse en dos contextos diferentes. El primer contexto se produce cuando se desconoce la dosis de radiación, y el objetivo es calcular la dosis que se emitió con el fin de optimizar el tratamiento. Son ejemplos de ello los accidentes y los escenarios de terrorismo radiactivo. El segundo

booksmedicos.org

contexto se da cuando se conoce la dosis de radiación, en particular después de la radioterapia. Aquí las secuelas (v. tabla 20-3) son predecibles, pero el momento de aparición y gravedad de la lesión lo son menos.

Biodosimetría de la radiación

En un caso de una gran exposición corporal en una dosis de radiación, la primera tarea crítica es estimar la dosis de radiación que el sujeto ha recibido, ya que diferentes síndromes (hematopoyético, gastrointestinal, cerebrovascular) se asocian a distintos intervalos de dosis de radiación. La técnica para estimar la exposición de los sujetos se conoce como *biodosimetría de la radiación*. En este proceso diagnóstico se analiza una pequeña cantidad de un tejido corporal, como sangre u orina, y se miden en la muestra criterios de valoración que dependen de la dosis con el fin de proporcionar la dosis estimada. El criterio de valoración más frecuente, que son las aberraciones cromosómicas en las muestras sanguíneas, puede medirse ahora con técnicas de alto rendimiento.[10] Otros análisis prácticos que dependen de la dosis de radiación son la expresión génica en la sangre o la inducción de metabolitos en la orina.

Secuelas de la radioterapia

Los síndromes orgánicos determinísticos inducidos por la radiación se observan a intervalos razonablemente predecibles después de la radioterapia. Por ejemplo, la pericarditis por radiación (cap. 77) puede aparecer durante el tratamiento o de meses a años después, al principio con un derrame y posteriormente con un progreso a la constricción pericárdica. La enterocolitis por radiación (cap. 140) puede aparecer de 6 a 12 meses después de una dosis de radiación de 40 a 60 Gy para el cáncer de próstata o las neoplasias malignas ginecológicas. La lesión pulmonar inducida por la radiación puede detectarse en hasta el 50% de los pacientes que reciben radioterapia torácica, pero solo una minoría de ellos presentará síntomas clínicos (cap. 94). Además, la mayoría de los pacientes sometidos a radioterapia experimentará efectos tóxicos cutáneos o mucosos agudos, en particular la dermatitis por radiación, la mucositis oral y la xerostomía.

TRATAMIENTO Tto

Síndromes por la exposición de todo el cuerpo

En las exposiciones inferiores a 2 Gy, no es necesario ningún tratamiento inmediato (fig. 20-3). En el síndrome hematopoyético se han ideado dos abordajes terapéuticos para reducir la depresión de eritrocitos, mediante el uso de transfusiones y tratamientos citocínicos, y la minimización de la infección, usando antibióticos y posiblemente el aislamiento. Los antibióticos y los cuidados de enfermería adecuados pueden elevar la LD_{50} humana (la dosis a la que el 50% de los sujetos expuestos mueren) de alrededor de 4 a 6 Gy, y la adición del factor estimulante de colonias de granulocitos humano (p. ej., filgrastim, 5 μg/kg al día durante hasta 2 semanas, por vía s.c. o infusión i.v.) puede aumentar la LD_{50} en torno a los 9 Gy.

El papel del trasplante de médula ósea en el tratamiento de los sujetos con el síndrome hematopoyético es probablemente muy limitado con dosis menores de alrededor de 9 Gy. Después del accidente de Chernóbil, por ejemplo, 13 sujetos se sometieron a trasplantes de médula ósea y 3 muertes se atribuyeron directamente a las secuelas de la intervención en pacientes en los que el grado de exposición no indicaba el trasplante. Los regímenes terapéuticos conservadores, incluidos los antibióticos, el tratamiento citocínico, las transfusiones y los cuidados de enfermería, son claramente eficaces, pero las opciones terapéuticas son muy limitadas por encima de dosis de unos 10 Gy, cuando el síndrome digestivo se convierte en la causa dominante de la muerte.

Secuelas de la radioterapia

La dermatitis, la mucositis y la xerostomía inducidas por la radioterapia se tratan con fármacos tópicos para la dermatitis (cap. 438), analgésicos para la mucositis y sustitutos de la saliva para la xerostomía. Más allá de la dermatitis, la mucositis y la xerostomía, los efectos tisulares deterministas inducidos por la radiación suelen tratarse de la misma forma que sus correlatos no inducidos por ella. Por ejemplo, el tratamiento de la coronariopatía inducida por la radiación no difiere del de las enfermedades coronarias en general (caps. 71 a 74). Sin embargo, el tratamiento de los síntomas digestivos agudos y crónicos después de la radioterapia requiere un enfoque más especializado debido al riesgo de estenosis local (cap. 142).[11]

PREVENCIÓN

Contramedidas después de accidentes o terrorismo radiactivos

Tres productos farmacéuticos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense pueden limitar la dosis de radiación causada por exposiciones a radioisótopos específicos: el yoduro de potasio en el caso del yodo radiactivo, el azul de Prusia en el caso del cesio o el talio radiactivos y el pentacatato de dietilenotriamina (DTPA) en el caso del plutonio, el americio o el curio. Aunque estas contramedidas

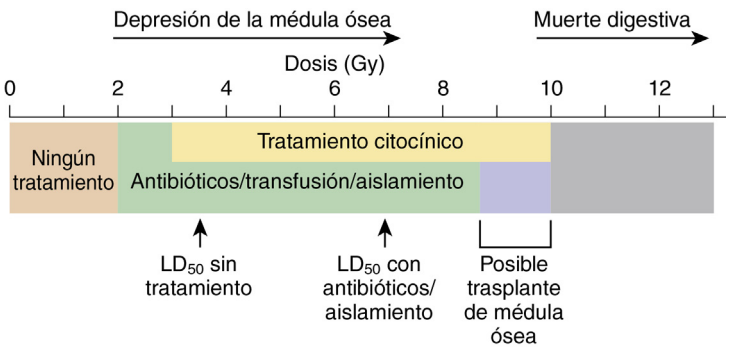

FIGURA 20-3. Tratamiento esquemático recomendado para los síndromes agudos por radiación en función de la dosis estimada que recibió el sujeto. Obsérvese la ventana de dosis muy estrecha en la que podría ser útil el trasplante de médula ósea. (Adaptado de Hall EJ. *Radiobiology for the Radiologist*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.)

farmacéuticas pueden limitar la dosis sobre el órgano y con ello las consecuencias sobre la salud producidas por estos radioisótopos específicos, no pueden usarse para tratar los efectos clínicos adversos causados por ellos.

La administración de yoduro potásico (KI), que contiene yodo no radiactivo, satura el tiroides de yodo no radiactivo y así evita que este absorba la forma radiactiva, la cual puede provocar cáncer tiroideo (cap. 226). Los efectos protectores del KI duran unas 24 h, de modo que debe tomarse diariamente (130 mg en adultos, 65 mg en niños > 3 años, 32 mg en niños de 1 a 3 años, 16 mg en lactantes) mientras haya posibilidades de exposición.

El azul de Prusia (hexacianoferrato férrico [II]) se une al cesio en el tubo digestivo y limita su reabsorción en el torrente sanguíneo, con lo que reduce la semivida del cesio en el cuerpo de unos 110 días a unos 30 y limita la toxicidad orgánica que produce. La dosis recomendada de azul de Prusia es de 3 g por vía oral tres veces al día en los adultos y de 1 g por vía oral tres veces al día en los niños de 2 a 12 años, durante un mínimo de 30 días.

El DTPA es una sustancia quelante que liga el plutonio, el americio y el curio radiactivos, con lo que reduce su persistencia en el cuerpo. El DTPA se presenta de dos formas: Ca-DTPA y Zn-DTPA; la forma cálcica se considera más eficaz en las primeras 24 h de exposición y la unida al cinc es preferible después, aunque ambas son eficaces a lo largo de varias semanas. Se administran por vía intravenosa (o con un nebulizador), una dosis intravenosa diaria de 1 g en adultos y de 14 mg/kg en niños menores de 12 años.

Pruebas de imagen médicas

Como la TC es una herramienta diagnóstica excelente y sus riesgos individuales son pequeños, los casi 90 millones de TC realizadas al año en EE. UU. proporcionan generalmente muchos más beneficios que riesgos. Sin embargo, las dosis sobre los órganos de la TC suelen ser mucho mayores que las de los estudios radiológicos tradicionales, de modo que la TC debe operar bajo el principio de utilizar la dosis razonablemente menor. La primera oportunidad para minimizarla es reducir la dosis de radiación por exploración, lo que se denomina optimización, con una mejor tecnología. La segunda oportunidad es la justificación: estar seguro de que todas las exploraciones de TC tienen una justificación clínica. Una fracción sustancial de las TC podría ser sustituida por otras modalidades, como la resonancia magnética en algunos estudios craneales[12] y el uso selectivo de la ecografía en el diagnóstico de la apendicitis.[13] Además, algunas TC podrían evitarse completamente cuando no es necesario visualizar las lesiones.

Radioterapia

La amifostina (200 mg/m^2 al día administrados por vía i.v., antes de cada fracción de radioterapia) ha sido aprobada por la FDA para minimizar la xerostomía asociada a la radioterapia,[A1] pero su uso se ha visto limitado por una toxicidad significativa. Se han diseñado varios fármacos para mitigar o tratar el daño causado por la radioterapia, en particular a la barrera mucosa. La palifermina, que es un factor de crecimiento del queratinocito humano recombinante, está aprobada por la FDA (60 g/kg al día administrados en bolo i.v. durante 3 días consecutivos antes del tratamiento y 3 días consecutivos después del tratamiento para la leucemia o el linfoma) para reducir la incidencia o duración de la mucositis oral acentuada.[A2]

LESIÓN POR RADIACIÓN NO IONIZANTE

Las radiaciones ionizantes tienen de forma exclusiva la suficiente energía para hacer que la cadena de ADN se rompa, lo que a su vez lleva a la muerte celular y a las mutaciones. Por el contrario, las radiaciones no ionizantes, como las ondas de radio, las microondas, la radiación infrarroja y la luz visible, no tienen la suficiente energía como para romper las cadenas de ADN y no se han asociado a peligros para la salud. Una excepción es la radiación UV, que es claramente un mutágeno y un cancerígeno. Una segunda posible excepción es la radiación de la radiofrecuencia, aunque en este

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

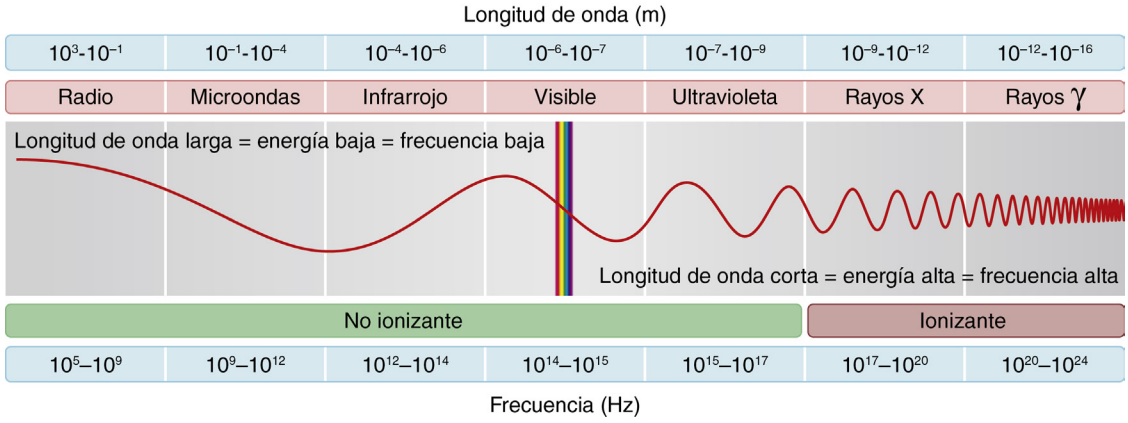

FIGURA 20-4. Espectro electromagnético.

caso los indicios epidemiológicos y las consideraciones mecanicistas no proporcionan una prueba sólida de que tenga riesgos sobre la salud.

Radiación ultravioleta

Las radiaciones UV, que forman parte del espectro electromagnético no ionizante, cubren una longitud de onda de unos 150 a 400 nm (intermedio entre la luz visible y los rayos X). A su vez, estas longitudes de onda UV se subclasifican en UVA (de 400 a 320 nm), UVB (de 315 a 280 nm) y UVC (de 280 a 150 nm).

La luz solar es, con diferencia, la mayor fuente de radiación UV para los seres humanos. Debido a la filtración que se produce en la atmósfera, alrededor del 95% del espectro de la UV que alcanza la superficie terrestre es UVA; el resto es casi todo UVB, y una pequeña cantidad de UVC atraviesa la capa de ozono para alcanzar la Tierra. Otras fuentes de exposiciones a la luz UV son las camas y cabinas de rayos UV. Entre las exposiciones industriales están los arcos de soldadura, las antorchas de plasma, las lámparas germicidas y de luz negra, los hornos de arco eléctrico, las operaciones con metales calientes, las lámparas de mercurio-vapor y algunos láseres.

BIOPATOLOGÍA

Las radiaciones UV no penetran con profundidad en los tejidos humanos, de modo que las lesiones que producen ocurren principalmente en la piel y en los ojos. Los efectos biológicos de la radiación UV son atribuibles sobre todo a su absorción por el ADN, donde se producen dímeros de pirimidina y sus productos. Estos productos son eliminados generalmente de forma muy eficiente, sobre todo por medio de la reparación por escisión de nucleótidos, pero también a través de la reparación por escisión de bases, aunque los errores en estos procesos de reparación pueden dar lugar finalmente a mutaciones. Aunque la mayor parte de la radiación UV de la luz solar es UVA, la UVB es mucho mejor absorbida por los ácidos nucleicos, y la mayoría de los efectos biológicos de la luz solar se asocian a la UVB.

Los efectos dañinos de la radiación UV se exacerban en los pacientes que tienen defectos subyacentes en la reparación mediante la escisión de nucleótidos. Por ejemplo, los estudios de los pacientes con la xerodermia pigmentaria (cap. 436) han proporcionado pruebas clave del nexo existente entre la luz UV y el cáncer cutáneo. Además, los efectos de la luz UV aumentan a menudo en los pacientes que están tomando medicamentos que contienen sustancias fotodinámicas, como las tetraciclinas, las fluoroquinolonas, los antiinflamatorios no esteroideos, los diuréticos, las estatinas, las fenotiacinas, los tioxantenos y los antimicóticos. Tales reacciones fototóxicas relacionadas con fármacos suelen resolverse después de suspender el fármaco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales efectos agudos de la exposición a la UVB son las quemaduras solares y el eritema, mientras que la exposición a la UVA pocas veces es la causa directa de una quemadura solar. Todas las radiaciones ultravioletas son sustancias cancerígenas bien establecidas en la piel (cap. 203). Los carcinomas epidermoides y los carcinomas basales suelen asociarse a múltiples exposiciones o crónicas a la luz del sol, mientras que el melanoma está ligado sobre todo a episodios de quemaduras solares agudas. Los sujetos de piel clara, con piel y ojos con menos melanina, tienden más a presentar todos los efectos de la luz UV porque la melanina actúa como fotoprotector. Las exposiciones agudas del ojo a la UVB (cap. 423) pueden causar el «*flash* del soldador» (fotoqueratitis), y las exposiciones crónicas se asocian a las cataratas, así como al terigión.

PREVENCIÓN

Hay que evitar la exposición excesiva a la luz solar u otras fuentes de radiación UV, especialmente los sujetos de piel clara. Hay que usar lociones y cremas contra la radiación UV y gafas de sol con filtros UV cuando sea preciso.

Durante una exposición significativa a la luz solar, es importante usar una crema solar de espectro amplio que proporcione protección frente a la UVB y la UVA. Las recomendaciones estándar son el uso de una crema solar con un factor de protección solar (SPF, del inglés *sun protection factor*) de 30, que debe volver a aplicarse al menos cada 2 h. Además, las gafas de sol deben bloquear el 99 o 100% de la radiación UVB y UVA.

Radiación de la radiofrecuencia

Las radiaciones de radiofrecuencia forman parte también del espectro electromagnético no ionizante (fig. 20-4). Ejemplos de ello son la radiación emitida por los teléfonos móviles (800 MHz a 2 GHz) y la radiación de las líneas de alta tensión (50/60 Hz). Los estudios biológicos de la exposición de baja intensidad a la radiofrecuencia han demostrado un calentamiento ligeramente aumentado, pero ningún aumento del daño del ADN.[14]

Numerosos estudios epidemiológicos se han centrado en los efectos de las líneas de alta tensión. Aunque algunos primeros estudios demostraron una asociación entre la proximidad de la residencia a las líneas de alto voltaje y el riesgo de leucemia infantil, estos primeros estudios no han podido repetirse en general.[15] Además, numerosos estudios de una posible relación entre el uso del teléfono móvil y los tumores de la cabeza o del cuello no han demostrado ningún nexo convincente. Un estudio europeo prospectivo presentado recientemente seguirá a 290.000 usuarios adultos de teléfonos móviles en un período de 20 años.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gu J, Zhu S, Li X, et al. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2014;9:e95968.
A2. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2808-2814.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

21

BIOTERRORISMO

MARK G. KORTEPETER Y THEODORE J. CIESLAK*

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La probabilidad de que un médico reciba una llamada para responder a un incidente bioterrorista o biocriminal es remota, pero los médicos de asistencia primaria desempeñan papeles cruciales como puntos de entrada en el sistema médico y

*Las opiniones y afirmaciones contenidas en este capítulo son opiniones personales de los autores y no se presentan como oficiales ni son necesariamente un reflejo de las que el Department of Defense de la United States Army, del Gobierno de EE. UU., pueda tener.

booksmedicos.org

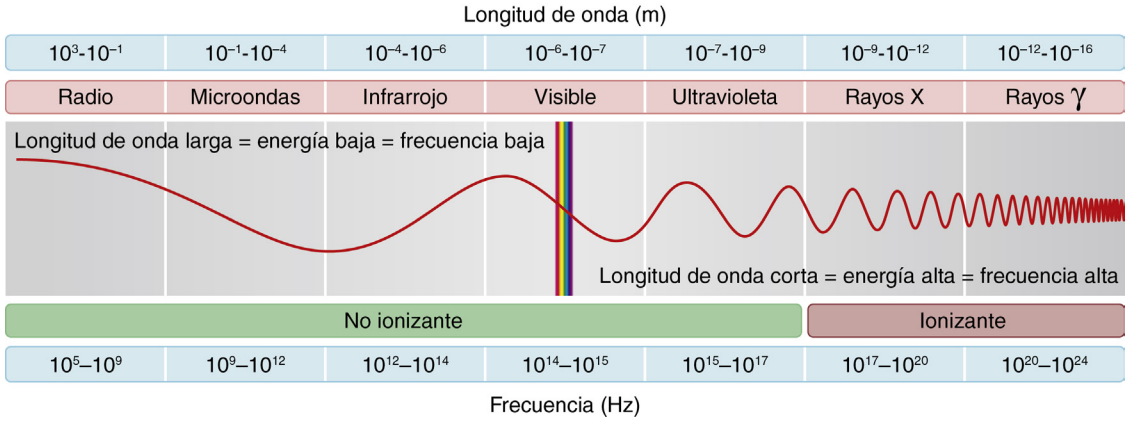

FIGURA 20-4. Espectro electromagnético.

caso los indicios epidemiológicos y las consideraciones mecanicistas no proporcionan una prueba sólida de que tenga riesgos sobre la salud.

Radiación ultravioleta

Las radiaciones UV, que forman parte del espectro electromagnético no ionizante, cubren una longitud de onda de unos 150 a 400 nm (intermedio entre la luz visible y los rayos X). A su vez, estas longitudes de onda UV se subclasifican en UVA (de 400 a 320 nm), UVB (de 315 a 280 nm) y UVC (de 280 a 150 nm).

La luz solar es, con diferencia, la mayor fuente de radiación UV para los seres humanos. Debido a la filtración que se produce en la atmósfera, alrededor del 95% del espectro de la UV que alcanza la superficie terrestre es UVA; el resto es casi todo UVB, y una pequeña cantidad de UVC atraviesa la capa de ozono para alcanzar la Tierra. Otras fuentes de exposiciones a la luz UV son las camas y cabinas de rayos UV. Entre las exposiciones industriales están los arcos de soldadura, las antorchas de plasma, las lámparas germicidas y de luz negra, los hornos de arco eléctrico, las operaciones con metales calientes, las lámparas de mercurio-vapor y algunos láseres.

BIOPATOLOGÍA

Las radiaciones UV no penetran con profundidad en los tejidos humanos, de modo que las lesiones que producen ocurren principalmente en la piel y en los ojos. Los efectos biológicos de la radiación UV son atribuibles sobre todo a su absorción por el ADN, donde se producen dímeros de pirimidina y sus productos. Estos productos son eliminados generalmente de forma muy eficiente, sobre todo por medio de la reparación por escisión de nucleótidos, pero también a través de la reparación por escisión de bases, aunque los errores en estos procesos de reparación pueden dar lugar finalmente a mutaciones. Aunque la mayor parte de la radiación UV de la luz solar es UVA, la UVB es mucho mejor absorbida por los ácidos nucleicos, y la mayoría de los efectos biológicos de la luz solar se asocian a la UVB.

Los efectos dañinos de la radiación UV se exacerban en los pacientes que tienen defectos subyacentes en la reparación mediante la escisión de nucleótidos. Por ejemplo, los estudios de los pacientes con la xerodermia pigmentaria (cap. 436) han proporcionado pruebas clave del nexo existente entre la luz UV y el cáncer cutáneo. Además, los efectos de la luz UV aumentan a menudo en los pacientes que están tomando medicamentos que contienen sustancias fotodinámicas, como las tetraciclinas, las fluoroquinolonas, los antiinflamatorios no esteroideos, los diuréticos, las estatinas, las fenotiacinas, los tioxantenos y los antimicóticos. Tales reacciones fototóxicas relacionadas con fármacos suelen resolverse después de suspender el fármaco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales efectos agudos de la exposición a la UVB son las quemaduras solares y el eritema, mientras que la exposición a la UVA pocas veces es la causa directa de una quemadura solar. Todas las radiaciones ultravioletas son sustancias cancerígenas bien establecidas en la piel (cap. 203). Los carcinomas epidermoides y los carcinomas basales suelen asociarse a múltiples exposiciones o crónicas a la luz del sol, mientras que el melanoma está ligado sobre todo a episodios de quemaduras solares agudas. Los sujetos de piel clara, con piel y ojos con menos melanina, tienden más a presentar todos los efectos de la luz UV porque la melanina actúa como fotoprotector. Las exposiciones agudas del ojo a la UVB (cap. 423) pueden causar el «*flash* del soldador» (fotoqueratitis), y las exposiciones crónicas se asocian a las cataratas, así como al terigión.

PREVENCIÓN

Hay que evitar la exposición excesiva a la luz solar u otras fuentes de radiación UV, especialmente los sujetos de piel clara. Hay que usar lociones y cremas contra la radiación UV y gafas de sol con filtros UV cuando sea preciso.

Durante una exposición significativa a la luz solar, es importante usar una crema solar de espectro amplio que proporcione protección frente a la UVB y la UVA. Las recomendaciones estándar son el uso de una crema solar con un factor de protección solar (SPF, del inglés *sun protection factor*) de 30, que debe volver a aplicarse al menos cada 2 h. Además, las gafas de sol deben bloquear el 99 o 100% de la radiación UVB y UVA.

Radiación de la radiofrecuencia

Las radiaciones de radiofrecuencia forman parte también del espectro electromagnético no ionizante (fig. 20-4). Ejemplos de ello son la radiación emitida por los teléfonos móviles (800 MHz a 2 GHz) y la radiación de las líneas de alta tensión (50/60 Hz). Los estudios biológicos de la exposición de baja intensidad a la radiofrecuencia han demostrado un calentamiento ligeramente aumentado, pero ningún aumento del daño del ADN.[14]

Numerosos estudios epidemiológicos se han centrado en los efectos de las líneas de alta tensión. Aunque algunos primeros estudios demostraron una asociación entre la proximidad de la residencia a las líneas de alto voltaje y el riesgo de leucemia infantil, estos primeros estudios no han podido repetirse en general.[15] Además, numerosos estudios de una posible relación entre el uso del teléfono móvil y los tumores de la cabeza o del cuello no han demostrado ningún nexo convincente. Un estudio europeo prospectivo presentado recientemente seguirá a 290.000 usuarios adultos de teléfonos móviles en un período de 20 años.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gu J, Zhu S, Li X, et al. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2014;9:e95968.
A2. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2808-2814.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

21

BIOTERRORISMO

MARK G. KORTEPETER Y THEODORE J. CIESLAK*

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La probabilidad de que un médico reciba una llamada para responder a un incidente bioterrorista o biocriminal es remota, pero los médicos de asistencia primaria desempeñan papeles cruciales como puntos de entrada en el sistema médico y

*Las opiniones y afirmaciones contenidas en este capítulo son opiniones personales de los autores y no se presentan como oficiales ni son necesariamente un reflejo de las que el Department of Defense de la United States Army, del Gobierno de EE. UU., pueda tener.

booksmedicos.org

como consultores para los servicios de urgencia sobre cualquier posible víctima. Por tanto, es importante que los médicos internistas estén familiarizados con los posibles indicios epidemiológicos que indiquen que se ha producido un ataque, los aspectos clínicos generales de los elementos considerados como las mayores amenazas y cómo alertar a los recursos de salud pública apropiados si sospechan que se ha producido un incidente.

HISTORIA

A lo largo de los siglos se han usado repetidas veces los microorganismos patógenos como armas de guerra, desde arrojar un cadáver a la fuente de agua del adversario a liberar microorganismos infecciosos mediante un aerosol.[1] Aunque los gobiernos pueden usar armas biológicas como elementos de guerra, ahora preocupa más el uso que de ellos puedan hacer los terroristas sobre la población civil.

INDICIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Como con cualquier otro brote, la respuesta a un posible acto de bioterrorismo se apoya en los fundamentos básicos de la salud pública. Aunque ninguna característica aislada puede considerarse definitiva, varias de ellas deben hacer sospechar que un acontecimiento no sea natural (tabla 21-1).

TABLA 21-1 INDICIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE UN ATAQUE CON ARMAS BIOLÓGICAS

- Un brote epidémico extenso con una enfermedad o síndrome similar, especialmente en una población concreta
- Muchos casos de enfermedades o muertes inexplicadas
- Enfermedad más grave de lo esperado para un microorganismo patógeno específico o falta de respuesta al tratamiento estándar
- Vía inusual de exposición a un microorganismo patógeno, como la vía inhalatoria para enfermedades que normalmente tienen lugar a través de otras exposiciones
- Una enfermedad que es inusual en una zona geográfica o estación de transmisión dada, especialmente sin un vector competente
- Múltiples epidemias simultáneas o seriadas
- Un solo caso de un microorganismo infrecuente (varicela, algunas fiebres hemorrágicas víricas, carbunco por inhalación, rabia neumónica)
- Cepas o variantes inusuales de microorganismos, o patrones de resistencia a antibióticos diferentes a los que se sabe que están circulando
- Un tipo génico similar o exacto entre los microorganismos aislados de distintas fuentes en diferentes momentos o localizaciones
- Mayores frecuencias de ataque entre los expuestos en ciertas zonas, como dentro de un edificio tras una liberación en interiores, o menores cifras entre los que están en edificios aislados en una liberación externa
- Brotes epidémicos simultáneos de la misma enfermedad en zonas que no son contiguas
- Una enfermedad zoonótica que se produce en seres humanos pero no en animales
- Pruebas directas de inteligencia en una liberación (equipo, municiones, sabotaje) o de otro posible vehículo de propagación (pulverizador, carta contaminada)
- Un patrón de localización de víctimas que sigue la dirección del viento

Modificado de Dembek ZF, Alves DA, Cieslak TJ, et al. *USAMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook*, 7th ed. September 2011. Disponible en www.usamriid.army.mil bajo la etiqueta de materiales de referencia. Acceso el 29 de enero de 2015.

Las víctimas de una liberación de un arma química o tradicional probablemente enfermen poco tiempo después de la liberación o explosión, mientras que la liberación de un arma biológica será al principio silente debido a su período de incubación y es probable que las víctimas busquen asistencia de forma tardía en diferentes profesionales sanitarios, dispersas en el espacio y en el tiempo. Una forma en la que un ataque bioterrorista podría diferir de un brote natural es la presentación inusual de la enfermedad. Por ejemplo, una enfermedad que se produce habitualmente en la piel o produce problemas digestivos podría, en cambio, manifestarse con síntomas respiratorios (p. ej., carbunco, peste). Otro indicio podría ser el de las enfermedades que no responden a los tratamientos estándar debido a un perfil de sensibilidad a los antibióticos inusual. También hay que sospechar cuando se encuentra una enfermedad fuera de la localización o estación en que se halla habitualmente.

MICROORGANISMOS QUE SUSCITAN PREOCUPACIÓN

Entre la miríada de microorganismos patógenos humanos, un número relativamente pequeño posee las propiedades exigidas para considerarse una posible arma que podría provocar una enfermedad generalizada, también conocida como *arma de destrucción masiva* (tabla 21-2). Estos microorganismos permanecen estables en aerosol, lo que permite su diseminación relativamente eficiente en potencia sobre una gran población.

CARBUNCO

EPIDEMIOLOGÍA

El carbunco, causado por la infección por el bacilo grampositivo *Bacillus anthracis* (cap. 294), supone una amenaza global para los herbívoros. La mayoría de los casos que se han producido en humanos se han dado por un contacto directo con animales infectados o sus cueros, pelo, huesos o piel, aunque un brote reciente se dio en consumidores de drogas por vía i.v. en el Reino Unido. Las zonas endémicas tienden a ser las zonas subdesarrolladas del África subsahariana y del sudeste de Asia, donde los seres humanos interactúan estrechamente con animales que no han sido vacunados. Se producen casos esporádicos en EE. UU., habitualmente a lo largo de las vías históricas de traslado de ganado por las llanuras centrales. Los animales suelen infectarse mientras pastan en zonas contaminadas con esporas de carbunco, que pueden sobrevivir en el suelo durante décadas y son estables en forma de polvo desecado. Aunque la mayoría de los casos en todo el mundo son cutáneos, la forma esporulada del microorganismo puede molerse hasta un tamaño de partícula ideal (2-6 μm) para infectar el pulmón y causar una enfermedad por inhalación.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exposición a las esporas puede producirse a través de una herida en la piel, el tubo digestivo o por inhalación. Las esporas son captadas por los macrófagos y se replican en la piel de la zona, o pueden ser transportadas a los ganglios linfáticos regionales del tubo digestivo o de los pulmones. Mientras se replican, los bacilos secretan una toxina mortal, que produce una necrosis local, y una toxina inductora de edema, que causa un edema local significativo. En la enfermedad no tratada o no detectada, el microorganismo puede provocar una bacteriemia, una toxemia sistémica y la muerte.

El carbunco cutáneo puede reconocerlo fácilmente un médico inteligente basándose en dos manifestaciones clínicas causadas por sus toxinas: una escara negra, de la que el carbunco obtiene su nombre (del griego *anthrakis,* «por el carbón»), y

TABLA 21-2 ELEMENTOS DE BIOTERRORISMO DE LA CATEGORÍA A DE LOS CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

ENFERMEDAD (Y CAUSA)	ASOCIACIONES DIAGNÓSTICAS	RAZÓN DE SU TRANSFORMACIÓN EN UN ARMA	TRATAMIENTO (V. DETALLES EN EL TEXTO)
Carbunco (*Bacillus anthracis;* cap. 294)	Mediastinitis hemorrágica	Enfermedad por inhalación muy letal; esporas estables que sobreviven a la desecación; puede formularse en forma de aerosol	Ciprofloxacino (400 mg i.v. cada 12 h) o doxiciclina (100 mg i.v. cada 12 h) + clindamicina (600 mg i.v. cada 8 h) + penicilina G (4 millones de unidades i.v. cada 4 h)
Varicela (virus de la varicela; cap. 372)	Exantema síncrono	Viriones estables en el ambiente; población virgen desde el punto de vista inmunitario	Cuidados de apoyo; el cidofovir y ST-246 son dos prometedores fármacos que se están investigando
Rabia (*Yersinia pestis;* cap. 312)	Hemoptisis	Contagiosa a través de gotículas respiratorias; la «muerte negra» provoca miedo	Gentamicina (5 mg/kg i.v. al día) o ciprofloxacino (400 mg i.v. cada 12 h) o doxiciclina (100 mg i.v. cada 12 h)
Tularemia (*Francisella tularensis;* cap. 311)	Enfermedad parecida a la rabia	Bacteria estable en el ambiente; dosis infecciosa muy baja	Igual que para la rabia
Botulismo (toxinas botulínicas; cap. 296)	Parálisis flácida descendente	Toxina muy potente; se presta a uso en alimentos y agua; los casos consumen muchos recursos	Cuidados de apoyo; apoyo con respirador; la antitoxina botulínica puede detener (pero no revertir) la progresión de los síntomas
Fiebres hemorrágicas víricas (cap. 381; v. tabla 21-3)	Diátesis hemorrágica	El miedo es un factor muy importante; existen pocas contramedidas	Cuidados de apoyo; la ribavirina puede ser beneficiosa en ciertos casos (p. ej., fiebre de Lassa, arenavirus del «Nuevo Mundo», virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, síndrome de la fiebre renal hemorrágica) cuando se administra en un protocolo experimental: 30 mg/kg i.v. de carga, después 16 mg/kg cada 6 h durante 4 días y, a continuación, 8 mg/kg cada 8 h durante 6 días

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

un edema alrededor que es desproporcionado respecto al tamaño de la lesión. La lesión empieza como una pápula que se convierte en vesícula y finalmente presenta una zona central negra y necrosada. Aunque esta forma de la enfermedad es fácil de tratar, puede llevar a una letalidad del 20% si no se reconoce y trata apropiadamente. El carbunco digestivo, que aparece después de la ingestión de carne poco cocinada infectada, es mucho más difícil de reconocer y puede tener una letalidad del 50% o más. Los sujetos afectados presentan fiebre, dolor abdominal, diarrea, rectorragia, hematemesis y ascitis. La paracentesis puede dar lugar a una ascitis hemorrágica.

El carbunco por inhalación constituye la mayor preocupación tras un ataque bioterrorista con aerosoles. Después de un período de incubación medio de 1 a 6 días, pero que puede durar hasta 43 días, los pacientes acuden con fiebre, sudoración profusa, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, tos y dolor torácico. Sin un reconocimiento temprano y un tratamiento adecuado, los sujetos pueden deteriorarse rápidamente con disnea creciente, estridor, cianosis y fallo respiratorio. La ingurgitación y la hemorragia de los ganglios linfáticos mediastínicos con la mediastinitis acompañante pueden llevar a la característica clínica más llamativa de un ensanchamiento mediastínico en la radiografía de tórax en alrededor del 60% de los casos. Los pacientes también pueden presentar derrames pleurales hemorrágicos grandes e infiltrados. La diseminación bacteriémica puede provocar una infección metastásica amplia en el tubo digestivo y las meninges.

DIAGNÓSTICO

B. anthracis puede identificarse mediante tinción de Gram o cultivo de tejido o líquidos corporales, incluida la biopsia cutánea en la enfermedad cutánea, la sangre periférica, los derrames pleurales y el líquido cefalorraquídeo, pero no el esputo. Una radiografía de tórax puede proporcionar las primeras pistas de una enfermedad por inhalación con manifestaciones tales como el engrosamiento hiliar o paratraqueal y los derrames pleurales. Una tomografía computarizada del tórax puede confirmar las adenopatías mediastínicas. Otras técnicas, como la tinción con anticuerpos fluorescentes o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pueden proporcionar un diagnóstico más rápido.

TRATAMIENTO

Tto

Los antibióticos autorizados para el tratamiento del carbunco por inhalación son la penicilina, el ciprofloxacino, la doxiciclina y el levofloxacino, cada uno durante una duración total de 60 días (v. tabla 21-2). Después de un tratamiento empírico inicial, la selección del antibiótico debe basarse en el antibiograma. En los brotes de 2001, los pacientes que recibieron más de un fármaco parecieron mostrar mejores resultados, de modo que debe administrarse uno de estos fármacos combinado con al menos otro de esos a los cuales sea sensible el microorganismo. Otros posibles fármacos son la rifampicina (300 a 600 mg v.o. una o dos veces al día), la vancomicina (1 g o 15 mg/kg i.v. cada 12 h), la ampicilina (2 g i.v. cada 4 h), el cloranfenicol (500 mg i.v. o v.o. cada 6 h), el imipenem (1 g i.v. cada 6 h), la clindamicina (600 mg i.v. cada 8 h) y la claritromicina (500 mg v.o. cada 12 h). Las dosis y duraciones actuales del tratamiento combinado se basan en el juicio clínico o en consultas a expertos.[2] Se ha aprobado un nuevo anticuerpo monoclonal, el raxibacumab (una sola dosis de 40 mg/kg i.v. durante 2 h y 15 min después de la premedicación con 25 a 50 mg i.v. de difenhidramina), como tratamiento complementario del carbunco por inhalación junto con los antibióticos basado en su eficacia en animales. La inmunoglobulina específica contra el carbunco sigue siendo un producto de investigación en este momento.

PREVENCIÓN

La vacuna contra el carbunco, que previene todas las formas de la enfermedad, se ha reservado sobre todo para los ganaderos o veterinarios de alto riesgo que mantienen un contacto regular con herbívoros, el personal científico que trabaja en laboratorios de investigación y el personal militar. La vacuna se administra ahora en cinco dosis intramusculares durante 18 meses (el día 0, y después a los 1, 6, 12 y 18 meses), con recuerdos anuales si sigue habiendo riesgo.

Tras una exposición conocida, se recomienda la quimioprofilaxis con ciprofloxacino (500 mg v.o. dos veces al día) o doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día) durante 60 días, aunque es probable que duraciones menores sean eficaces, especialmente si se combinan con la vacunación. Si disponemos de la vacuna, pueden administrarse tres dosis a la vez que los antibióticos, pero no está autorizada con este propósito y debe administrarse en forma de protocolo de investigación. El raxibacumab (en las dosis anteriores) también está aprobado para la profilaxis si no disponemos de antibióticos.

PRONÓSTICO

Los factores asociados a la supervivencia del carbunco son los antibióticos o el antisuero contra el carbunco administrados durante la fase prodrómica, el drenaje del líquido pleural y un régimen polifarmacológico. La letalidad de los pacientes no tratados se acerca al 100%, aunque el 55% de las víctimas del carbunco por inhalación sobrevivió al brote de 2001 debido a los antibióticos y la moderna asistencia intensiva.

VARICELA

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la varicela se erradicó oficialmente en 1980, preocupa la existencia de almacenes no declarados fuera de los depositarios autorizados en EE. UU. y Rusia. Los recientes descubrimientos de desapariciones de viales de viruela en EE. UU. proporcionan cierta credibilidad a esta posibilidad. Además de la predisposición casi universal, la estabilidad ambiental de las partículas víricas de la varicela la convierten en un arma potencial formidable.

La varicela se debe al virus de la viruela, un ortopoxvirus (cap. 372) que se relaciona estrechamente con el virus de la viruela bovina, el virus vacuna *(vaccinia)* y el virus de la viruela de los simios. La viruela se propaga generalmente a los contactos caseros y cercanos, pero puede propagarse a distancias mayores a través de gotículas aerosolizadas, así como por el contacto directo con secreciones de pacientes o fómites. Los profesionales sanitarios, que pueden infectarse en el marco hospitalario, o los sujetos no sospechosos que han tenido contacto con objetos contaminados también están en riesgo.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección se produce al principio en la mucosa respiratoria, seguida de la replicación en los ganglios linfáticos regionales y después de una viremia primaria asintomática que siembra el sistema reticuloendotelial. Alrededor de 1 semana después de la infección (entre ~1 y 2 semanas), una viremia secundaria siembra la piel. En este momento, la enfermedad se manifiesta bruscamente con fiebre, cefalea, lumbalgia y vómitos. A los 2 o 3 días de este pródromo y a menudo cuando la temperatura disminuye, empieza un exantema característico con pequeñas pápulas que siguen un patrón centrífugo (más en la cara y las extremidades que en el tronco) que progresa de forma síncrona durante la siguiente semana a vesículas, pústulas umbilicadas y finalmente costras. Las lesiones son de asiento profundo y pueden ser muy dolorosas. Los sujetos son contagiosos al comienzo del exantema y se considera que no son contagiosos una vez que las costras se han desprendido.

DIAGNÓSTICO

La varicela (cap. 375), que puede confundirse con la viruela, aparece sobre todo en el tronco en lugar de en las extremidades (un patrón centrípeto) y las lesiones aparecen en oleadas sucesivas, de manera que pueden verse a la vez máculas, pápulas, pústulas y costras. Además, la varicela es transmisible antes del comienzo del exantema, pero la contagiosidad desaparece cuando todas las lesiones tienen costra. Otras enfermedades en el diagnóstico diferencial de la varicela son la viruela de los simios (cap. 372), otros poxvirus, el virus de la *vaccinia* diseminado en un receptor de la vacuna o un contacto, el herpes zóster diseminado (cap. 375) o el herpes simple (cap. 374), el impétigo (cap. 441), los exantemas medicamentosos (cap. 440), la dermatitis de contacto (cap. 438), el eritema multiforme (cap. 439) y las rickettsiosis (cap. 327).

El reconocimiento clínico del exantema característico (fig. 21-1) debe hacer sospechar una viruela. El diagnóstico puede hacerse con PCR o cultivos del virus a partir de la piel o de muestras sanguíneas o con pruebas serológicas en las fases aguda y de convalecencia.

TRATAMIENTO

Tto

El principal tratamiento de la viruela sigue siendo el de apoyo. Entre los posibles tratamientos se encuentran el cidofovir (5 mg/kg i.v.; la duración se determina en función de la respuesta clínica y de los posibles efectos adversos), un producto autorizado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en los pacientes infectados por el VIH y el fármaco en investigación ST-246, que se ha añadido a la provisión nacional estratégica para el caso de que surja un brote epidémico de viruela.

PREVENCIÓN

La vacunación usa el virus vacuna, un ortopoxvirus relacionado con el de la viruela. En el caso de un brote epidémico, la vacunación posterior a la exposición antes de que pasen 4 días puede evitar o reducir la enfermedad.[3] El Gobierno de EE. UU. ha acumulado para toda su población suficientes dosis de un nuevo producto de un cultivo celular que puede usar en caso de urgencia nacional. El método de la vigilancia y contención o vacunación anular combina el hallazgo activo de casos con la vacunación de los posibles contactos dentro de un cierto radio en torno a los casos. Debería vacunarse a los profesionales sanitarios y se recomiendan las precauciones respecto al contacto (mascarillas con filtros HEPA, habitaciones con presión negativa, batas, guantes, protección ocular) en el ambiente hospitalario. Aunque hubo un intento de alentar la vacunación de los profesionales sanitarios después de los ataques con carbunco de 2011, este esfuerzo se suspendió debido a los posibles efectos adversos de la vacuna, como la miocarditis, y el escepticismo

booksmedicos.org



FIGURA 21-1. **A.** Muestra la naturaleza centrífuga del exantema. **B.** Se aprecia la coalescencia de algunas pústulas. **C.** Evidencia las pústulas umbilicadas. (Tomado de Fenner F, Henderson DA, Arita A, et al. *Smallpox and its eradication.* Geneva: World Health Organization; 1988.)

sobre el riesgo real de que surgiera un brote. Como la vacuna es una sustancia viva, está contraindicada en sujetos con eccema o enfermedades cutáneas exfoliativas significativas o con inmunodeficiencias en el caso de que no haya habido ninguna exposición. Incluso en los huéspedes normales, puede asociarse a su inoculación en otros lugares del cuerpo, a la propagación a los contactos cercanos, a la enfermedad diseminada, a la encefalitis posvacunal, a la *vaccinia* progresiva en los sujetos con una inmunidad celular defectuosa, al eccema de la vacuna en las personas con un eccema previo y a la pericarditis o la miocarditis. En una situación en que se haya producido una exposición, hay que sopesar la relación riesgo-beneficio en los sujetos con riesgo de complicaciones para valorar quién podrá recibir la vacuna y si podría administrarse a la vez la inmunoglobulina antivariólica. El tratamiento de primera línea en caso de reacciones significativas a la vacuna es la inmunoglobulina antivariólica.

PRONÓSTICO

La letalidad de la forma típica de la viruela, conocida como *viruela mayor,* es de alrededor de un 30%, pero hay variaciones amplias entre diferentes razas. En una minoría de sujetos que sufren una viruela hemorrágica o una viruela del tipo plano, la letalidad se acerca al 100%. Una cepa de virus diferente, *viruela menor,* tiene una letalidad de solo alrededor del 1%. Los supervivientes de la viruela quedan a menudo con cicatrices permanentes debido a las lesiones. También son complicaciones conocidas la ceguera y las deformidades óseas, especialmente en los niños.

RABIA

EPIDEMIOLOGÍA

La rabia fue responsable de millones de muertes durante tres pandemias. Los japoneses utilizaron la rabia como arma antes de la Segunda Guerra Mundial, cuando liberaron pulgas infectadas en ciudades chinas, y el arsenal de armas biológicas de la antigua Unión Soviética la incluía. La rabia es transmisible a través de la vía respiratoria, de forma que la liberación de un aerosol podría tener efectos devastadores.

La rabia se debe al cocobacilo gramnegativo *Yersinia pestis* (cap. 312). Con microscopia óptica, el microorganismo puede tener un aspecto bipolar, lo que le hace parecer un imperdible. En general, los seres humanos se infectan al estar cerca de roedores en zonas donde la rabia es enzootia o cuando sus mascotas sirven de vehículos que llevan las pulgas infectadas a la casa. La «muerte negra» de los siglos XIV y XV debió gran parte de su persistencia a la presencia ubicua de las ratas en las casas y a que no se conocía su papel en la transmisión de la enfermedad.

Cada año se comunican en EE. UU. varios casos humanos, habitualmente en el sudoeste. La mayoría de estos casos son de peste bubónica, aunque en ocasiones la rabia neumónica está ligada a infecciones en los gatos domésticos.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La rabia se manifiesta de tres maneras. La rabia bubónica, que es la forma más frecuente, se produce después de la picadura de una pulga infectada. El microorganismo se propaga a través de los vasos linfáticos locales hasta los ganglios linfáticos regionales. A medida que se produce la replicación, el ganglio linfático o el grupo de ellos infectado se hacen tumefactos y sumamente dolorosos. Como la mayoría de las picaduras de pulgas se producen en las extremidades inferiores, los ganglios linfáticos inguinales y femorales son los que más se afectan. La rabia bubónica no tratada puede progresar a la rabia septicémica después de que los microorganismos accedan al torrente sanguíneo. Además, los pacientes pueden presentar una necrosis en las zonas más frías del cuerpo, como la punta de la nariz, los pabellones auriculares o los dedos, debido a una coagulasa producida por el microorganismo que depende de la temperatura. La rabia septicémica también puede aparecer sin el antecedente del bubón. La meningitis puede aparecer por una siembra a través del torrente sanguíneo. En la rabia neumónica, los pulmones reciben la siembra de forma secundaria a partir de la bacteriemia de la rabia septicémica o de forma primaria cuando una persona inhala gotículas infectadas. Aunque la rabia neumónica adquirida de forma natural es inusual, esta forma de la enfermedad constituye la principal preocupación tras la liberación intencional de un aerosol. En los pacientes con rabia neumónica se encuentran microorganismos viables en el esputo, y la enfermedad puede extenderse a otros. Una de las características de la enfermedad es la posibilidad de que el esputo purulento se vuelva hemorrágico.

DIAGNÓSTICO

Los bacilos de la rabia son fáciles de identificar con tinciones de Gram, Wright-Giemsa o Wayson junto con el cultivo del esputo o de otros líquidos corporales infectados, como la sangre, el líquido de un bubón o el líquido cefalorraquídeo. Otros métodos diagnósticos son la PCR en busca del antígeno F1, la tinción directa con anticuerpos fluorescentes de los líquidos corporales y el estudio serológico con análisis inmunoadsorbente ligado a enzima o hemaglutinación pasiva. Sin embargo, el estudio serológico es útil de forma retrospectiva, porque es necesario tratar a los pacientes de forma empírica antes de que se produzca la respuesta serológica.

TRATAMIENTO

Tto

El fármaco de elección histórico ha sido la estreptomicina (1 g i.m. dos veces al día durante 7 a 10 días o durante 3 días después de que remita la fiebre), pero otras alternativas adecuadas son la gentamicina (5 mg/kg al día i.m. o i.v. o una carga de 2 mg/kg seguida de 1,7 mg i.m. o i.v. tres veces al día), la doxiciclina (200 mg i.v. de carga y después 100 mg i.v. cada 12 h), el ciprofloxacino (400 mg i.v. cada 12 h) y el levofloxacino (500-750 mg i.v. una vez al día) (v. tabla 21-2). El fármaco de elección para la meningitis rábica es el cloranfenicol (25-30 mg/kg i.v. de carga seguidos de 50 a 60 mg/kg al día cada 6 h; con una respuesta clínica favorable, la dosis puede reducirse a 25 a 30 mg/kg al día cada 6 h).[4]

PREVENCIÓN

El uso de las precauciones estándar es apropiado en la rabia bubónica. Las precauciones respecto a las gotículas deben aplicarse a los pacientes con rabia neumónica; estas incluyen generalmente una habitación privada donde los cuidadores lleven mascarillas, batas, guantes y protección ocular cuando estén a menos de 1 a 2 m de los pacientes para minimizar la propagación. Estas precauciones deben continuarse hasta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que el paciente muestre una mejoría y esté recibiendo antibióticos eficaces durante 72 h. El ciprofloxacino, el levofloxacino o la doxiciclina orales se recomiendan para la profilaxis posterior a la exposición de los contactos caseros o de los sujetos con sospecha de haberse expuesto en un marco endémico o bioterrorista. La profilaxis debe continuar durante 7 días después del período de exposición.

No existe ninguna vacuna autorizada contra la rabia en EE. UU. y ya no disponemos de una vacuna con bacterias enteras muertas autorizada en el pasado. El Department of Defense está desarrollando una nueva vacuna que usa los antígenos F1 y V, que ha resultado protectora en animales frente al aerosol y que está en fase II.

PRONÓSTICO

La letalidad es del 50% o más en la rabia bubónica no tratada y casi del 100% en las rabias septicémica y neumónica no tratadas. Esta letalidad puede reducirse significativamente con un reconocimiento temprano y con el tratamiento adecuado.

TULAREMIA

La tularemia (cap. 311) se debe a una infección por el microorganismo cocobacilar aeróbico no móvil gramnegativo *Francisella tularensis*.[5] La tularemia, una enfermedad zoonótica de los conejos, las ardillas terrestres y otros mamíferos pequeños, pueden adquirirla los seres humanos por el contacto de la piel o las mucosas con líquidos corporales o tejidos de los animales infectados o por la picadura del tábano *Chrysops discalis,* mosquitos o garrapatas. La enfermedad pocas veces se produce por la inhalación de polvo contaminado o por la ingestión de alimentos o agua contaminados. Relativamente infrecuente en EE. UU., se comunican menos de 150 casos de tularemia humana natural cada año. Sin embargo, la estabilidad ambiental de *F. tularensis,* así como su dosis infecciosa muy baja (tan solo 10 microorganismos), la convierten en una amenaza que puede transformarse en un arma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la tularemia dependen de la vía de exposición. Aunque se han descrito seis formas diferentes (glandular, oculoglandular, ulceroglandular, faríngea, neumónica y tifoidea), la tularemia es quizás más sencilla que la rabia, de manera que las formas glandulares son análogas a la rabia bubónica y las formas neumónica y tifoidea presentan un cuadro clínico similar al de las rabias neumónica y septicémica. Sería de esperar un predominio de estas formas tardías después de la liberación intencional por aerosol. Tras un período de incubación de 2 a 10 días, empiezan los síntomas con fiebre y progresan hasta incluir el agotamiento intenso, el dolor torácico subesternal, la tos seca y la pérdida de peso.

El diagnóstico, que exige el aislamiento del microorganismo en la sangre, el esputo, las lesiones cutáneas o las lesiones mucosas, puede ser difícil debido a sus requisitos inusuales para crecer y al crecimiento excesivo de microorganismos comensales. Por tanto, las pruebas serológicas son la piedra angular del diagnóstico, a menudo de forma retrospectiva. Debido al riesgo de diseminación al personal del laboratorio de microbiología, es importante notificar al laboratorio que se sospecha una infección por este microorganismo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO — Tto

El tratamiento de la tularemia es similar al de la rabia, con aminoglucósidos durante entre 10 y 14 días; la estreptomicina y la gentamicina se consideran los fármacos de elección, aunque el ciprofloxacino es una nueva y posible alternativa (v. tabla 21-2). La doxiciclina/tetraciclina y el cloranfenicol son fármacos de segunda elección porque su uso se ha asociado a recaídas y a que la duración recomendada del tratamiento es de 14 a 21 días.

La propagación de una persona a otra es inusual y es adecuado adoptar las precauciones estándar en la asistencia de los sujetos afectados. En las exposiciones conocidas, la profilaxis con tetraciclina (500 mg v.o. cuatro veces al día durante 2 semanas) es eficaz si se empieza antes de que hayan transcurrido 24 h desde la exposición; las recomendaciones consensuadas en el marco del bioterrorismo son 100 mg de doxiciclina o 500 mg de ciprofloxacino v.o. dos veces al día como profilaxis posterior a la exposición.[6] Se ha demostrado la eficacia de una vacuna de microorganismos vivos atenuados en la prevención de la enfermedad debida a exposiciones en el laboratorio y a la exposición al aerosol en voluntarios humanos, pero no está disponible para el público.

La letalidad de las tularemias neumónica y tifoidea no tratadas es del 35%, pero esta cifra puede reducirse a menos del 5% con el tratamiento adecuado.

BOTULISMO

El botulismo se debe a la exposición a una de ocho neurotoxinas relacionadas (de A a H) producidas por ciertas cepas de *Clostridium botulinum* (cap. 296), un bacilo grampositivo anaerobio formador de esporas y ubicuo.[7] Las toxinas botulínicas, que se encuentran entre las sustancias conocidas más tóxicas, pueden ser mortales en dosis de tan solo 0,001 μg/kg. Estas toxinas, que actúan sobre las terminales nerviosas presinápticas, bloquean la liberación de acetilcolina, lo que provoca una parálisis flácida generalizada con disfunción autónoma. Aunque la mayoría de las toxinas son inestables en el ambiente y por ello constituyen amenazas dudosas como armas, la naturaleza potente de la toxina botulínica, unida a la facilidad con la que podría usarse en alimentos y agua contaminados, la convierte en motivo de preocupación. El botulismo humano natural se limita a los tipos A, B y E, aunque otros serotipos tóxicos pueden producir un síndrome clínico idéntico. Por esta razón se ha autorizado recientemente una antitoxina heptavalente con actividad frente a los siete serotipos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El botulismo suele aparecer después de un período que va desde horas hasta varios días. Las primeras manifestaciones son las parálisis bulbares, la ptosis, la fotofobia, la visión borrosa y otros signos de disfunción de los nervios craneales. Los síntomas progresan en sentido craneocaudal, lo que conduce a la disfonía, la disfagia y finalmente a una parálisis simétrica descendente. En los casos mortales, la muerte suele deberse a un fallo de los músculos respiratorios.

Aunque el botulismo puede parecerse a otros trastornos neurológicos, como la miastenia grave y el síndrome de Guillain-Barré, la aparición de un brote que afecte a múltiples casos de parálisis flácida simétrica descendente debe conducir al diagnóstico de botulismo de forma relativamente directa.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO — Tto

Las medidas de apoyo más la antitoxina, incluida una atención meticulosa al apoyo ventilatorio, son la piedra angular del tratamiento del botulismo. Los pacientes pueden necesitar este apoyo durante varios meses, de modo que el tratamiento de un brote de botulismo a gran escala sería especialmente problemático en lo que se refiere al uso de recursos médicos. El botulismo no es contagioso, de modo que las precauciones estándar son adecuadas para el tratamiento de las víctimas de botulismo. Las primeras víctimas de un brote pueden tener una mayor letalidad por el retraso en su diagnóstico. Los que se recuperan pueden tener secuelas prolongadas, como la disnea de esfuerzo, la astenia y la debilidad.

FIEBRES HEMORRÁGICAS VÍRICAS

EPIDEMIOLOGÍA

El término *fiebre hemorrágica vírica* (cap. 381) se utiliza para describir el síndrome clínico causado por cuatro familias de virus ARN: los filovirus (virus del Ébola y de Marburg), los arenavirus (la fiebre de Lassa del «Viejo Mundo» y los virus sudamericanos del «Nuevo Mundo», Machupo, Junín y otros), los bunyavirus (hantavirus, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y la fiebre del valle del Rift) y los flavivirus (fiebre amarilla y dengue) (tabla 21-3).[8] Los virus más preocupantes desde una perspectiva bioterrorista son los filovirus y los arenavirus, que son infecciosos en aerosol y pueden replicarse bien en cultivos celulares a gran escala y cuyos síndromes clínicos de hemorragia y fiebre engendran miedo. El brote epidémico masivo de enfermedad por el virus del Ébola en el oeste de África en 2014 demuestra la devastación que un virus de la fiebre hemorrágica puede ejercer sobre la población, incluso sin bioterrorismo, especialmente cuando la infraestructura médica es subóptima.[9]

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una vez que el virus entra a través de la piel, las mucosas o la vía respiratoria, se replica en los macrófagos y en las células dendríticas. Los microorganismos son entonces transportados a los ganglios linfáticos regionales y finalmente, a través de los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo, a los órganos diana, como el hígado y el bazo, donde se produce una necrosis local. El cuerpo responde con la activación de citocinas y quimiocinas, y una pérdida masiva de linfocitos impide la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped. Surge un cuadro parecido a la septicemia, con una reducción de la presión arterial media, un aumento de la permeabilidad vascular y una diátesis hemorrágica.

Las fiebres hemorrágicas se manifiestan de forma aguda con malestar general, dolor faríngeo, fiebre, enrojecimiento cutáneo, inyección conjuntival, postración, mialgias y diarrea no sanguinolenta. Estos virus tienen diferencias significativas en la prominencia de algunos hallazgos clínicos individuales. Por ejemplo, el dengue, los filovirus y el Lassa suelen producir más un exantema maculopapular en la primera semana. Los filovirus y los virus sudamericanos suelen provocar obnubilación y encefalitis. Aunque todos ellos producen elevaciones modestas de las concentraciones de aminotransferasas, la fiebre y la fiebre del valle del Rift son conocidas por causar una disfunción hepática significativa, lo que provoca ictericia. Dependiendo de otros factores, como la virulencia, la vía de exposición, el inóculo y otros factores del huésped, la enfermedad puede progresar en la segunda semana a signos claros de hemorragia, como las petequias, la púrpura, las equimosis y la pérdida de sangre por los lugares de venopunción. Si se

booksmedicos.org

TABLA 21-3 COMPARACIÓN ENTRE LOS VIRUS DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS[4]

FAMILIA	VIRUS	ZONA ENDÉMICA	LETALIDAD	TRANSMISIÓN INTRAHOSPITALARIA	CONTRAMEDIDAS
Filovirus	Ébola	África, Filipinas (Reston)	50-90% (Sudán/Zaire)	Sí	Éxito anecdótico del plasma inmunizador; los anticuerpos monoclonales son beneficiosos después del comienzo de la enfermedad
	Marburg	África	23-70%	Sí	
Arenavirus	Lassa	Oeste de África	1-2%	Sí	La ribavirina ha sido eficaz en un ensayo clínico con controles sin asignación aleatoria
	Junín	Pampa argentina	30%	Infrecuente	Plasma inmunizador; informes del beneficio de la ribavirina; Candid 1, vacuna protectora; no está disponible en EE. UU.
	Machupo	Bolivia	25-35%	Infrecuente	Plasma inmunizador; informes del beneficio de la ribavirina
Bunyavirus	Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	África, sudeste de Europa, Asia Central, India	30%	Sí	Éxito anecdótico del tratamiento con ribavirina
	Fiebre del valle del Rift	África	< 0,5%	No	Vacunas para el ganado en África; el Department of Defense estadounidense tiene dos vacunas experimentales
	Hantavirus	Europa, Asia, Sudamérica (infrecuente)	5% (fiebre hemorrágica asiática con síndrome renal)	No*	Vacunas disponibles en Asia; la ribavirina ha sido eficaz en un ensayo con asignación aleatoria, pero no está autorizada para esta indicación
Flavivirus	Fiebre amarilla	África, Sudamérica	3-12% (20-50% si surge la segunda fase)	No	Vacuna con virus vivo atenuado 17D
	Selva de Kyasanur	Sur de la India	3-5%	No	Vacuna inactivada con formol en la India
	Omsk	Siberia	0,2-3%	No	La encefalitis transmitida por garrapatas (no en EE. UU.) puede ofrecer cierta protección cruzada

*La excepción se observa en los Andes, donde causa un síndrome pulmonar por hantavirus (no tratado en este capítulo).

produce una hemorragia masiva, la fuente suele ser el tubo digestivo. Los casos graves mostrarán una combinación de anomalías neurológicas y hematológicas.

DIAGNÓSTICO

Hay que considerar numerosas enfermedades frecuentes en el diagnóstico diferencial de una fiebre hemorrágica vírica, como las infecciones por rickettsias (fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, erliquiosis, anaplasmosis y tifus de la garrapata africana; cap. 327), la leptospirosis (cap. 323), la meningococemia (cap. 298), la fiebre tifoidea (cap. 308) y el paludismo por *Plasmodium falciparum* (cap. 345). Sin embargo, hay que considerar una fiebre hemorrágica vírica en los pacientes que acuden con un síndrome clínico compatible, especialmente si se observan varios casos. Las características de laboratorio pueden incluir la trombocitopenia, el aumento de las concentraciones de aminotransferasas, la leucopenia, la anemia (aunque puede observarse un hematocrito elevado en los pacientes con una fuga vascular significativa, como ocurre a veces en el dengue y los hantavirus), la hematuria y la proteinuria. La PCR, los cultivos de virus, el análisis inmunoadsorbente ligado a enzima de la inmunoglobulina M específica, las pruebas serológicas en las fases aguda y de convalecencia o el estudio inmunohistoquímico de muestras de necropsia pueden establecer el diagnóstico. Las muestras clínicas habituales y cualquier intento de aislar el virus exigen un nivel 3 o 4 de seguridad biológica y la consulta con expertos de los Centers for Disease Control and Prevention o el Army Medical Research Institute of Infectious Diseases estadounidense.

TRATAMIENTO

Tto

No existe ningún tratamiento autorizado para las fiebres hemorrágicas víricas, de modo que la asistencia de apoyo es el principal medio terapéutico, prestando una atención estrecha al estado hídrico, la evitación de intervenciones que provoquen hemorragia y de medicamentos que alteren la función plaquetaria, el uso de hemoderivados cuando sea necesario, el uso de vasoconstrictores para la hipotensión y la diálisis para la insuficiencia renal. La atención estrecha al estado hídrico ha reducido significativamente la mortalidad por dengue y ha sido necesaria una reposición intensiva de líquidos para abordar la pérdida significativa de volumen hídrico que provoca la diarrea, las anomalías electrolíticas y la pérdida de proteínas y nutrientes en las infecciones por el virus del Ébola.[10] La ribavirina por vía oral o intravenosa (v. tabla 21-2) bajo un protocolo experimental aprobado puede reducir la mortalidad en la fiebre hemorrágica de Lassa y también parece beneficiosa frente a la fiebre hemorrágica argentina (virus Junín) y frente a los hantavirus que causan fiebre hemorrágica con síndrome renal. Aparentemente no es eficaz frente a los filovirus (Ébola o Marburg) ni los flavivirus (dengue y fiebre amarilla). Los anticuerpos monoclonales son una opción prometedora contra el virus del Ébola.[11]

PREVENCIÓN

La vacuna contra la fiebre amarilla es la única vacuna autorizada contra una fiebre hemorrágica vírica en EE. UU. Existen vacunas experimentales frente al virus Junín y el virus de la fiebre del valle del Rift, pero se han usado sobre todo para proteger a trabajadores de laboratorio.

Ciertas fiebres hemorrágicas víricas (sobre todo las fiebres hemorrágicas del Ébola, Marburg, Lassa y Crimea-Congo) producen una viremia alta durante el período de mayor riesgo de hemorragia, lo que las hace destacar como causa de brotes epidémicos hospitalarios. Estos brotes se producen en general en ambientes, como el África subsahariana, donde las prácticas básicas de control de la infección son inadecuadas debido a la limitación de recursos (p. ej., falta de batas, guantes y protecciones oculares, así como reutilización de agujas y jeringas sin esterilizar). La propagación de estos virus en el ambiente hospitalario puede reducirse de manera significativa con las precauciones estándar que limitan el contacto con la sangre y los líquidos corporales. Al atender a pacientes con un mayor riesgo de contagio (los que tienen tos, vómitos o hemorragias), se recomienda reforzar las precauciones usando aislamientos con presión negativa y mascarillas N-100 junto con las batas, los guantes y la protección ocular. Incluso con estas precauciones, la infección de dos profesionales de enfermería en Dallas en 2014 a partir de un paciente muy afectado demuestra lo difícil que es hacerlo bien, ya que queda poco lugar para los errores.

PRONÓSTICO

Los virus hemorrágicos exhiben una amplia variedad de mortalidades, desde menores del 1% con la fiebre del valle del Rift a del 80 al 90% con el virus del Ébola en Zaire (v. tabla 21-3). A pesar de la notoria capacidad de estos virus de provocar hemorragias, la mayoría de los pacientes no muere de pérdidas de sangre. La muerte se debe, en cambio, al cuadro seudosepticémico, incluidos la pérdida de la hemostasia vascular, la coagulación intravascular diseminada, la hipotensión, la insuficiencia renal, el choque y la muerte.

RESPUESTA A UN ATAQUE BIOTERRORISTA

Incluso un ataque bioterrorista relativamente pequeño puede tener profundas consecuencias. Después de las cartas con carbunco de 2001, a miles de personas se les recetó una profilaxis antibiótica y se cerraron los edificios gubernamentales para su descontaminación. Desde aquel episodio, las mejoras significativas realizadas para mejorar las futuras respuestas a un ataque bioterrorista son la autorización previa, fabricación y almacenamiento de suficiente vacuna contra la viruela para todos los estadounidenses, la producción de antitoxinas contra el carbunco y el botulismo para las reservas estratégicas nacionales y el desarrollo de protocolos y autoridades competentes para la respuesta. Sin embargo, ningún país ha conseguido tener la capacidad de detectar la liberación de una sustancia patógena de forma fiable en el momento en que se produce.[12] El brote epidémico del Ébola de 2014 también ha identificado deficiencias en la preparación de EE. UU.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En cualquier futuro ataque bioterrorista, los primeros signos de alarma podrían ser los grupos de pacientes con adenopatías mediastínicas o ensanchamientos mediastínicos en las radiografías de tórax, un exantema pustulado centrífugo (varicela), la neumonía y la hemoptisis (rabia), una parálisis flácida descendente (botulismo) o las manifestaciones hemorrágicas y alteraciones de la coagulación (fiebre hemorrágica vírica). Si se identifica tal grupo o surge la sospecha, los médicos deben contactar con las autoridades locales o con el departamento de salud de la ciudad, con el departamento de salud estatal y, posiblemente, con los Centers for Disease Control and Prevention. Al contrario que un brote epidémico natural, un posible ataque bioterrorista exige un diálogo rápido entre las autoridades de salud pública y las del orden público, en parte porque las pruebas obtenidas del paciente y del ambiente constituyen pruebas contra los responsables y deben disponerse bajo una cadena de custodia. Los médicos deben estar, además, preparados no solo para protegerse a sí mismos y a sus pacientes, sino también para servir de recurso a la comunidad, independientemente de que el brote sea de origen natural o terrorista.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

22

INTOXICACIÓN CRÓNICA: METALES Y OTROS OLIGOELEMENTOS

LOUISE W. KAO Y DANIEL E. RUSYNIAK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Alrededor del 80% de los elementos de la tabla periódica son metales o metaloides, y varios metales están en contacto con los seres humanos en el hogar, el lugar de trabajo y el ambiente. Los metales forman parte de varios procesos fisiológicos normales, como el hierro en la hemoglobina, pero también provocan varios efectos adversos tóxicos.[1]

TOXICIDAD POR PLOMO

EPIDEMIOLOGÍA

El plomo (Pb) es un metal gris plateado maleable resistente a la corrosión. No tiene ningún uso fisiológico conocido, de modo que cualquier plomo presente en el cuerpo humano debe considerarse una contaminación.

Las fuentes más frecuentes de intoxicación por plomo son las pinturas con plomo, el polvo de los edificios antiguos contaminado con plomo y el suelo contaminado con plomo. Otras fuentes son la fontanería, la soldadura, las baterías, las balas, los juguetes, las pesas para cortinas, las cadenas con colgantes, los recipientes para alimentos y los cosméticos, incluidos los delineadores nigerianos de ojos. Los adultos con trabajos como la fabricación de baterías, la soldadura, la construcción, la minería, el soplado de vidrio y la construcción de barcos son los que más se exponen al plomo. Otras vías menos frecuentes pero importantes de exposición son el licor ilegal contaminado con plomo y los remedios de la medicina popular étnica que contienen plomo (p. ej., greta y azarcón en México).

Los niños de zonas socioeconómicas deprimidas son los más expuestos al plomo, y la mayor parte de la literatura científica se refiere a estudios pediátricos. Pero mucho de lo que hemos aprendido puede aplicarse a los adultos.

BIOPATOLOGÍA

Los efectos más devastadores del plomo se producen en el sistema nervioso central (SNC) de los niños. Al romper la unión intracelular del endotelio capilar, el plomo altera la barrera hematoencefálica, lo que aumenta la absorción en el SNC. El plomo también aumenta la fuga capilar, lo que en casos graves puede dar lugar a un edema cerebral.

El plomo inhibe varias enzimas implicadas en la síntesis del hemo: la ácido aminolevulínico sintetasa, la ácido δ-aminolevulínico-deshidratasa, la coproporfirinógeno-descarboxilasa y la ferroquelatasa. El plomo también inhibe la enzima eritrocítica pirimidina-5-nucleotidasa, que modifica la degradación del ARN y contribuye a la hemólisis de los eritrocitos. En conjunto, la inhibición de estas enzimas da lugar a un descenso de las concentraciones de hemoglobina y a un acortamiento de la vida de los eritrocitos.

Al depositarse los complejos plomo-proteína en las células tubulares proximales renales, el plomo interfiere en la función mitocondrial normal, lo que reduce la reabsorción de glucosa, aminoácidos y fosfato. Las personas expuestas de forma crónica sufren insuficiencia renal por la atrofia tubular, la fibrosis intersticial y la esclerosis glomerular.

Aunque el plomo no se ha asociado a trastornos óseos específicos, el sistema esquelético sirve de principal reservorio para el plomo; con la exposición crónica, los depósitos óseos de plomo pueden tener una semivida de 5 a 19 años. Debido a ello, las partes blandas pueden verse sometidas a una mayor exposición al plomo durante los momentos de recambio óseo acelerado, como durante el crecimiento infantil, después de una fractura de un hueso largo o durante el embarazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La intoxicación por plomo puede ser sutil y difícil de diagnosticar debido a que sus muchas asociaciones clínicas históricas (p. ej., neuropatía, gota, cólico abdominal) se ven pocas veces en la actualidad. En los niños, las complicaciones a largo plazo más preocupantes de la exposición ambiental al plomo son las deficiencias cognitivas que adquieren durante su desarrollo, especialmente cuando las concentraciones de plomo en los niños pequeños superan los 100 μg/dl. Los problemas neurológicos subagudos son la ataxia, el letargo, las convulsiones y el coma. Los adultos también pueden experimentar síntomas neurológicos acentuados (p. ej., convulsiones y edema cerebral) con saturnismo, pero habitualmente solo cuando las concentraciones de plomo en la sangre completa superan los 150 μg/dl. Las complicaciones neurológicas causadas por el plomo en los adultos suelen manifestarse con problemas de memoria, insomnio, depresión y cambios de personalidad.

Otros efectos clínicos de la intoxicación por plomo, en niños y adultos, son la anemia normocítica o microcítica, el dolor abdominal, la hepatotoxicidad y la pancreatitis. El hallazgo clásico de una neuropatía periférica con pie caído y muñeca caída está bien descrito en los adultos, pero solo se ve ocasionalmente en los niños. La nefrotoxicidad suele manifestarse en forma de síndrome de Fanconi (cap. 128) con aminoaciduria, glucosuria y fosfaturia. Una consecuencia de esta toxicidad es la alteración en la depuración del ácido úrico y la gota.[2] Las concentraciones altas de plomo aumentan también probablemente el riesgo de hipertensión.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la intoxicación por plomo exige un nivel alto de sospecha. La mejor prueba inicial es una concentración de plomo en sangre completa recogida en un tubo sin plomo certificado (tabla 22-1). La concentración sanguínea de plomo puede estar falsamente elevada en los sujetos que han recibido tratamiento quelante, que moviliza los depósitos tisulares de plomo, en los 7 días anteriores.

Las pruebas de imagen radiográficas pueden apoyar el diagnóstico de intoxicación por plomo y a veces detectan un objeto que contiene plomo o una bala retenida. La radioscopia ósea puede estimar las concentraciones óseas de plomo, que pueden reflejar una exposición crónica al plomo, pero esta prueba es en gran medida una herramienta de investigación y no suele estar disponible en la práctica clínica.

TRATAMIENTO

Tto

El primer paso en el tratamiento de los pacientes con un aumento de las concentraciones de plomo es la eliminación rápida de la fuente, aunque la eficacia de la limpieza ambiental y de las iniciativas educativas es decepcionante.[A1] Si el plomo procede de una fuente laboral, hay que contactar con la Occupational Safety and Health Administration. La quelación incrementa la excreción de plomo en una muestra de orina de 24 h y con ello reduce las concentraciones sanguíneas, pero los estudios realizados hasta la fecha con la sustancia quelante succímero (ácido 2,3-dimercaptosuccínico [DMSA]) en los niños no han demostrado ninguna mejora de la función neuropsicológica,[3,4,A2] a pesar del éxito en la reducción de las concentraciones sanguíneas de plomo. La recomendación actual es que los adultos asintomáticos con concentraciones sanguíneas de plomo menores de 70 μg/dl no precisan quelación, los pacientes con síntomas leves o concentraciones sanguíneas de plomo entre 70 y 100 μg/dl deben recibir solo quelación por vía oral y los pacientes con encefalopatía inducida por el plomo o concentraciones sanguíneas de plomo superiores a los 100 μg/dl deben considerarse para la quelación parenteral. Aunque el DMSA ha sido aprobado por la Food and Drug Administration solo en niños, también se usa con frecuencia en adultos (tabla 22-2).

Hay que considerar la irrigación de todo el intestino con una solución de polietilenglicol-electrólitos si un paciente ha retenido un objeto de plomo en el tubo digestivo. En los pacientes que tienen fragmentos de balas con plomo alojados en las partes blandas o los espacios articulares puede ser necesaria su extracción quirúrgica.

booksmedicos.org

En cualquier futuro ataque bioterrorista, los primeros signos de alarma podrían ser los grupos de pacientes con adenopatías mediastínicas o ensanchamientos mediastínicos en las radiografías de tórax, un exantema pustulado centrífugo (varicela), la neumonía y la hemoptisis (rabia), una parálisis flácida descendente (botulismo) o las manifestaciones hemorrágicas y alteraciones de la coagulación (fiebre hemorrágica vírica). Si se identifica tal grupo o surge la sospecha, los médicos deben contactar con las autoridades locales o con el departamento de salud de la ciudad, con el departamento de salud estatal y, posiblemente, con los Centers for Disease Control and Prevention. Al contrario que un brote epidémico natural, un posible ataque bioterrorista exige un diálogo rápido entre las autoridades de salud pública y las del orden público, en parte porque las pruebas obtenidas del paciente y del ambiente constituyen pruebas contra los responsables y deben disponerse bajo una cadena de custodia. Los médicos deben estar, además, preparados no solo para protegerse a sí mismos y a sus pacientes, sino también para servir de recurso a la comunidad, independientemente de que el brote sea de origen natural o terrorista.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

22

INTOXICACIÓN CRÓNICA: METALES Y OTROS OLIGOELEMENTOS

LOUISE W. KAO Y DANIEL E. RUSYNIAK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Alrededor del 80% de los elementos de la tabla periódica son metales o metaloides, y varios metales están en contacto con los seres humanos en el hogar, el lugar de trabajo y el ambiente. Los metales forman parte de varios procesos fisiológicos normales, como el hierro en la hemoglobina, pero también provocan varios efectos adversos tóxicos.[1]

TOXICIDAD POR PLOMO

EPIDEMIOLOGÍA

El plomo (Pb) es un metal gris plateado maleable resistente a la corrosión. No tiene ningún uso fisiológico conocido, de modo que cualquier plomo presente en el cuerpo humano debe considerarse una contaminación.

Las fuentes más frecuentes de intoxicación por plomo son las pinturas con plomo, el polvo de los edificios antiguos contaminado con plomo y el suelo contaminado con plomo. Otras fuentes son la fontanería, la soldadura, las baterías, las balas, los juguetes, las pesas para cortinas, las cadenas con colgantes, los recipientes para alimentos y los cosméticos, incluidos los delineadores nigerianos de ojos. Los adultos con trabajos como la fabricación de baterías, la soldadura, la construcción, la minería, el soplado de vidrio y la construcción de barcos son los que más se exponen al plomo. Otras vías menos frecuentes pero importantes de exposición son el licor ilegal contaminado con plomo y los remedios de la medicina popular étnica que contienen plomo (p. ej., greta y azarcón en México).

Los niños de zonas socioeconómicas deprimidas son los más expuestos al plomo, y la mayor parte de la literatura científica se refiere a estudios pediátricos. Pero mucho de lo que hemos aprendido puede aplicarse a los adultos.

BIOPATOLOGÍA

Los efectos más devastadores del plomo se producen en el sistema nervioso central (SNC) de los niños. Al romper la unión intracelular del endotelio capilar, el plomo altera la barrera hematoencefálica, lo que aumenta la absorción en el SNC. El plomo también aumenta la fuga capilar, lo que en casos graves puede dar lugar a un edema cerebral.

El plomo inhibe varias enzimas implicadas en la síntesis del hemo: la ácido aminolevulínico sintetasa, la ácido δ-aminolevulínico-deshidratasa, la coproporfirinógeno-descarboxilasa y la ferroquelatasa. El plomo también inhibe la enzima eritrocítica pirimidina-5-nucleotidasa, que modifica la degradación del ARN y contribuye a la hemólisis de los eritrocitos. En conjunto, la inhibición de estas enzimas da lugar a un descenso de las concentraciones de hemoglobina y a un acortamiento de la vida de los eritrocitos.

Al depositarse los complejos plomo-proteína en las células tubulares proximales renales, el plomo interfiere en la función mitocondrial normal, lo que reduce la reabsorción de glucosa, aminoácidos y fosfato. Las personas expuestas de forma crónica sufren insuficiencia renal por la atrofia tubular, la fibrosis intersticial y la esclerosis glomerular.

Aunque el plomo no se ha asociado a trastornos óseos específicos, el sistema esquelético sirve de principal reservorio para el plomo; con la exposición crónica, los depósitos óseos de plomo pueden tener una semivida de 5 a 19 años. Debido a ello, las partes blandas pueden verse sometidas a una mayor exposición al plomo durante los momentos de recambio óseo acelerado, como durante el crecimiento infantil, después de una fractura de un hueso largo o durante el embarazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La intoxicación por plomo puede ser sutil y difícil de diagnosticar debido a que sus muchas asociaciones clínicas históricas (p. ej., neuropatía, gota, cólico abdominal) se ven pocas veces en la actualidad. En los niños, las complicaciones a largo plazo más preocupantes de la exposición ambiental al plomo son las deficiencias cognitivas que adquieren durante su desarrollo, especialmente cuando las concentraciones de plomo en los niños pequeños superan los 100 μg/dl. Los problemas neurológicos subagudos son la ataxia, el letargo, las convulsiones y el coma. Los adultos también pueden experimentar síntomas neurológicos acentuados (p. ej., convulsiones y edema cerebral) con saturnismo, pero habitualmente solo cuando las concentraciones de plomo en la sangre completa superan los 150 μg/dl. Las complicaciones neurológicas causadas por el plomo en los adultos suelen manifestarse con problemas de memoria, insomnio, depresión y cambios de personalidad.

Otros efectos clínicos de la intoxicación por plomo, en niños y adultos, son la anemia normocítica o microcítica, el dolor abdominal, la hepatotoxicidad y la pancreatitis. El hallazgo clásico de una neuropatía periférica con pie caído y muñeca caída está bien descrito en los adultos, pero solo se ve ocasionalmente en los niños. La nefrotoxicidad suele manifestarse en forma de síndrome de Fanconi (cap. 128) con aminoaciduria, glucosuria y fosfaturia. Una consecuencia de esta toxicidad es la alteración en la depuración del ácido úrico y la gota.[2] Las concentraciones altas de plomo aumentan también probablemente el riesgo de hipertensión.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la intoxicación por plomo exige un nivel alto de sospecha. La mejor prueba inicial es una concentración de plomo en sangre completa recogida en un tubo sin plomo certificado (tabla 22-1). La concentración sanguínea de plomo puede estar falsamente elevada en los sujetos que han recibido tratamiento quelante, que moviliza los depósitos tisulares de plomo, en los 7 días anteriores.

Las pruebas de imagen radiográficas pueden apoyar el diagnóstico de intoxicación por plomo y a veces detectan un objeto que contiene plomo o una bala retenida. La radioscopia ósea puede estimar las concentraciones óseas de plomo, que pueden reflejar una exposición crónica al plomo, pero esta prueba es en gran medida una herramienta de investigación y no suele estar disponible en la práctica clínica.

TRATAMIENTO

Tto

El primer paso en el tratamiento de los pacientes con un aumento de las concentraciones de plomo es la eliminación rápida de la fuente, aunque la eficacia de la limpieza ambiental y de las iniciativas educativas es decepcionante.[A1] Si el plomo procede de una fuente laboral, hay que contactar con la Occupational Safety and Health Administration. La quelación incrementa la excreción de plomo en una muestra de orina de 24 h y con ello reduce las concentraciones sanguíneas, pero los estudios realizados hasta la fecha con la sustancia quelante succímero (ácido 2,3-dimercaptosuccínico [DMSA]) en los niños no han demostrado ninguna mejora de la función neuropsicológica,[3,4,A2] a pesar del éxito en la reducción de las concentraciones sanguíneas de plomo. La recomendación actual es que los adultos asintomáticos con concentraciones sanguíneas de plomo menores de 70 μg/dl no precisan quelación, los pacientes con síntomas leves o concentraciones sanguíneas de plomo entre 70 y 100 μg/dl deben recibir solo quelación por vía oral y los pacientes con encefalopatía inducida por el plomo o concentraciones sanguíneas de plomo superiores a los 100 μg/dl deben considerarse para la quelación parenteral. Aunque el DMSA ha sido aprobado por la Food and Drug Administration solo en niños, también se usa con frecuencia en adultos (tabla 22-2).

Hay que considerar la irrigación de todo el intestino con una solución de polietilenglicol-electrólitos si un paciente ha retenido un objeto de plomo en el tubo digestivo. En los pacientes que tienen fragmentos de balas con plomo alojados en las partes blandas o los espacios articulares puede ser necesaria su extracción quirúrgica.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

A pesar de la controversia sobre la recuperación a largo plazo de las deficiencias cognitivas asociadas al plomo en los niños, los adultos con síntomas neurológicos mejoran eliminando la exposición. Los efectos hematológicos y nefrotóxicos del plomo también son reversibles.

TABLA 22-1 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE METALES: VALORES DE REFERENCIA

METAL	CONCENTRACIÓN SÉRICA	CONCENTRACIÓN EN SANGRE COMPLETA	MUESTRA PUNTUAL DE ORINA	ORINA DE 24 H
Plomo		< 10 µg/dl		
Mercurio		< 10 µg/l	< 20 µg/l	< 5 µg/g de creatinina
Arsénico		< 5 µg/l		< 50 µg/l o < 100 µg/g de creatinina
Cadmio		< 5 µg/l		< 3 µg/g de creatinina
Aluminio	< 2 µg/l	< 12 µg/l		4-12 µg/g de creatinina
Bismuto	< 1 µg/dl	< 5 µg/dl	< 20 µg/l	
Cobalto	0,1-1,2 µg/l		0,1-2,2 µg/l	
Manganeso	0,9-2,9 µg/l	4-15 µg/l		< 10 µg/l
Plata	< 1 µg/l			< 2 µg/l
Talio		< 2 µg/l		< 5 µg/l
Cinc	109-130 µg/dl	600-1.000 µg/dl		< 500 µg/día

Modificado de Nelson L, Goldfrank LR. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.

TOXICIDAD POR MERCURIO

EPIDEMIOLOGÍA

El mercurio (Hg) es un metal presente de forma natural en tres formas distintas. Aunque todas las formas son neurotóxicas, el mercurio elemental (Hg^0) también provoca toxicidad pulmonar; el mercurio inorgánico (Hg^+ o Hg^{++}) causa toxicidad digestiva y renal, y el mercurio orgánico (etilo, metilo, alquilo o fenilo) es un teratógeno.

El mercurio elemental se encuentra en las amalgamas dentales, los termómetros, las lámparas fluorescentes, las baterías y algunas pinturas. Las exposiciones ocupacionales pueden producirse en los dentistas y los higienistas dentales, los pintores, los extractores de oro, los bronceadores, los galvanizadores, los metalúrgicos, los fabricantes de pulpa de papel, los mineros, los trabajadores de la cerámica y otros trabajadores que utilizan el mercurio en el procesamiento. Los termómetros de mercurio son cada vez más escasos y muchos países los han prohibido por su posible toxicidad. La toxicidad del mercurio elemental se debe sobre todo a la inhalación de su vapor volatilizado.

El mercurio inorgánico se ha usado en la historia como medicamento, cosmético y antiséptico tópico en las formas de HgCl (calomelano) y $HgCl_2$ (cloruro mercúrico). También se usa en la industria del bronceado, en taxidermia, en la fabricación de fuegos artificiales y en la elaboración de pigmentos. El mercurio inorgánico también puede encontrarse en medicamentos patentados, remedios populares (como el empacho entre los estadounidenses de origen mexicano), cremas blanqueadoras de la piel y hierbas medicinales asiáticas. La toxicidad puede deberse a la ingestión, inhalación o absorción dérmica.

Los compuestos con mercurio orgánico pueden clasificarse en compuestos alquilo de cadena corta (como el metilmercurio) y compuestos alquilo de cadena larga. Los compuestos arilo, como el tiomersal, se comportan como compuestos mercuriales inorgánicos. El metilmercurio ha provocado varias epidemias de intoxicación humana a gran escala.

Los microorganismos del suelo y los marinos metilan el mercurio inorgánico del aire y de los residuos industriales. A través de un proceso conocido como bioamplificación, el metilmercurio se concentra en los tejidos de la vida marina y alcanza las mayores concentraciones en peces predadores grandes como el atún y el tiburón.

TABLA 22-2 QUELANTES PARA LA INTOXICACIÓN POR METALES PESADOS EN ADULTOS

SÍNTOMAS	QUELANTE	DOSIS RECOMENDADA†	EFECTOS ADVERSOS
PLOMO			
Asintomático, CSPb* < 70	Ninguno		
Leve-moderado, CSPb 70-100	DMSA	10 mg/kg tres veces al día v.o. × 5 días, después dos veces al día durante 14 días	Náuseas, vómitos, diarrea; elevaciones ligeras de concentraciones de aminotransferasas
Encefalopatía, CSPb > 100	BAL +	4 mg/kg i.m. profundo cada 4 h × 5 días	Zona de inyección (dolor, enrojecimiento, absceso estéril); náuseas, vómitos, diarrea; ansiedad, hipertensión, taquicardia, fiebre; contraindicada en alergia al cacahuete
	$CaNa_2EDTA$‡	1.500 mg/m^2 al día (aproximadamente 50-75 mg/kg al día) en infusión continua o en 2-4 dosis i.v. divididas durante 5 días	Toxicidad renal (por quelante del metal), síntomas constitucionales, hipotensión transitoria
MERCURIO			
Aguda (elemental o inorgánico) con síntomas moderados/intensos	BAL	5 mg/kg i.m. profundo; después, 2,5 mg/kg cada 12-24 h durante 10 días o hasta que los síntomas mejoren y el paciente sea capaz de tomarlo v.o.	Zona de inyección (dolor, enrojecimiento, absceso estéril); náuseas, vómitos, diarrea; ansiedad, hipertensión, taquicardia, fiebre; contraindicada en alergia al cacahuete
Crónica (elemental o inorgánico) u orgánico con síntomas	DMSA	10 mg/kg tres veces al día v.o. × 5 días; después, dos veces al día durante 14 días	Náuseas, vómitos, diarrea, elevaciones ligeras de concentraciones de aminotransferasas
ARSÉNICO			
Exposición aguda con síntomas de moderados a intensos	BAL	3 mg/kg i.m. profunda cada 4 h × 2 días; después, dos veces al día durante 7 a 10 días	Zona de inyección (dolor, enrojecimiento, absceso estéril); náuseas, vómitos, diarrea; ansiedad, hipertensión, taquicardia, fiebre; contraindicada en alergia al cacahuete
Exposición crónica con síntomas moderados§	DMSA	10 mg/kg tres veces al día v.o. × 5 días; después, dos veces al día durante 14 días	Náuseas, vómitos, diarrea, elevaciones ligeras de concentraciones de aminotransferasas
ALUMINIO			
Exposición aguda o crónica en paciente en diálisis con encefalopatía	Deferoxamina	Véase *http://www2.riñón.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/Guide12.htm*	Hipotensión, mayor riesgo de septicemia, lesión pulmonar aguda
TALIO			
Intoxicación aguda por talio con síntomas de moderados a intensos	Azul de Prusia	3 g tres veces al día v.o. hasta que la excreción urinaria de talio sea menor de 0,5 mg/día	Estreñimiento, heces azules

*Recomendaciones para adultos.
†Las dosis del quelante no están, en general, bien estudiadas ni validadas, con la excepción del plomo en los niños. La posología óptima no está bien establecida, en particular para la BAL. Las dosis presentadas son las recomendadas por el autor.
‡Empezar 4 h después de administrar la primera dosis de BAL.
§No se han establecido los beneficios en este contexto.
BAL = antilewisita británica, dimercaprol; CSPb = concentración sanguínea de plomo; DMSA = ácido 2,3-dimercaptosuccínico succímero; EDTA = ácido etilenodiaminotetraacético.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El consumo de pescado es ahora la vía mayor de exposición al mercurio orgánico en la población general. El mercurio orgánico también se utiliza como fungicida, pesticida, conservante en maderas y antiséptico o conservante medicinal (mercurocromo y tiomersal). La toxicidad suele producirse por ingestión.

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la intoxicación por mercurio se relaciona con la ruptura de la fisiología celular al unirse a grupos sulfidrilo, fosforilo, carboxilo y amida, lo que provoca una disfunción generalizada de los mecanismos celulares normales. Cada tipo de mercurio causa diferentes efectos dependiendo de su vía de exposición, solubilidad y lipofilicidad.

El mercurio elemental se absorbe poco por ingestión. Pero si hay alguna alteración de la motilidad gastrointestinal o de la integridad de la mucosa, el mercurio elemental puede ionizarse en formas más fáciles de absorber. La toxicidad por mercurio elemental se produce sobre todo por la inhalación del vapor en los alvéolos, desde donde se absorbe bien en la circulación pulmonar y atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. En el encéfalo interfiere en múltiples procesos celulares, incluida la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. El mercurio también inhibe a la catecol-*O*-metiltransferasa, lo que eleva las concentraciones circulantes de catecolaminas.

El mercurio inorgánico se absorbe después de la ingestión; al principio se une a la mucosa digestiva y se acumula en los riñones, donde ejerce una lesión oxidativa directa. Aunque no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, puede observarse un efecto tóxico crónico sobre el SNC en las exposiciones crónicas, debido a su eliminación prolongada. Los iones mercúricos no parecen atravesar la barrera placentaria.

Los compuestos con mercurio orgánico se absorben fácilmente después de la ingestión e inhalación y moderadamente después de la exposición dérmica, en particular si la piel no está intacta. Debido a su elevada liposolubilidad, el mercurio orgánico atraviesa la barrera hematoencefálica y se concentra en el SNC. También puede atravesar la barrera placentaria y concentrarse en el feto. El mercurio orgánico se concentra en los eritrocitos, se distribuye a través del cuerpo y se elimina sobre todo en las heces. Algunas formas de mercurio orgánico se metabolizan en el cuerpo en compuestos de mercurio inorgánico. La toxicidad se debe a su inhibición de sistemas enzimáticos y a la interferencia en la madurez celular, la función de los microtúbulos y la síntesis y captación de neurotransmisores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la toxicidad por mercurio elemental varían dependiendo de la dosis y la cronicidad de la exposición.[5] La inhalación de concentraciones altas de vapor de mercurio, como puede ocurrir en un marco industrial, puede provocar tos, tiritona, fiebre y disnea. Pueden aparecer náuseas, vómitos y debilidad. Este síndrome puede progresar a una lesión pulmonar grave y a una insuficiencia respiratoria y renal. La exposición crónica a concentraciones bajas de vapor de mercurio produce una tríada clásica de temblor, gingivoestomatitis y trastornos neuropsiquiátricos. El temblor mercurial puede ser estático e intencional. Se han descrito brotes bruscos de temblor, denominado también tétanos mercurial. Las manifestaciones neuropsiquiátricas de la intoxicación por mercurio, también conocidas como eretismo, comprenden la astenia, el insomnio, la alteración de la memoria, el retraimiento social, la timidez y la depresión.

La intoxicación por mercurio inorgánico puede producirse después de la absorción dérmica o mucosa de cosméticos y polvo para los dientes que contienen mercurio, así como tras la ingestión accidental o intencionada de antisépticos con cloruro mercúrico. Tras la ingestión aguda suele aparecer una gastroenteritis hemorrágica y después una insuficiencia renal debido a una necrosis tubular aguda. La exposición crónica se asocia al eretismo, la disfunción renal y manifestaciones neurológicas como la neuropatía sensitivomotora, la constricción de los campos visuales, el temblor y el delirio. Se ha descrito la acrodinia, o enfermedad rosa, después de la exposición al mercurio elemental o inorgánico, sobre todo en niños tras exponerse a polvo para los dientes y pomada para la zona del pañal. Este síndrome se manifiesta en forma de un exantema eritematoso, hiperqueratósico y a menudo descamativo en las palmas, las plantas y la cara junto con un exantema papular. La acrodinia también se asocia a una hipersensibilidad idiosincrásica a los iones de mercurio y a una intoxicación por mercurio, que por sí misma puede aumentar las catecolaminas circulantes y simular un feocromocitoma (cap. 228). Son frecuentes el temblor, la diaforesis, la taquicardia y la hipertensión.

La toxicidad humana derivada del mercurio orgánico se reconoció por primera vez cuando el vaciado de los desechos que contenían mercurio en la bahía de Minamata, en Japón, produjo una intoxicación a gran escala en la población, cuya dieta básica era el pescado procedente de la bahía. En lo que ahora conocemos como enfermedad de Minamata, los pacientes presentaron parestesias, ataxia, disartria, temblor y constricción de los campos visuales o «visión en forma de túnel». Estos síntomas pueden ser progresivos y a veces mortales. Los niños nacidos de madres expuestas (enfermedad de Minamata congénita) sufren retraso mental, deformidades en las extremidades, corea, convulsiones y microcefalia.

En la toxicidad por mercurio orgánico, los síntomas suelen retrasarse de semanas a meses. Otros síntomas que siguen a la intoxicación por mercurio orgánico son la irritación de las mucosas tras la ingestión y la dermatitis después de la exposición cutánea. Sin embargo, no se ha descrito ningún tipo de efecto tóxico cardiovascular con elevaciones hasta moderadas de las concentraciones sanguíneas de mercurio.[6]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la intoxicación por mercurio debe considerarse al reconocer los signos y síntomas característicos unidos a una exposición conocida o sospechada. Las concentraciones de mercurio en la sangre completa y en la orina pueden confirmar la exposición, pero la correlación entre las concentraciones y los síntomas no es constante. En el marco de la ingestión o inyección de mercurio elemental, las radiografías también pueden ser útiles. En un paciente que no se ha expuesto en el trabajo, la concentración de mercurio en la sangre completa no debe superar los 10 μg/l y la concentración de mercurio en la orina de 24 h no debe superar los 20 μg/l (v. tabla 22-1); la orina debe recogerse en un contenedor lavado con ácido. En general, las concentraciones urinarias son más fiables para medir la exposición y la respuesta al tratamiento, pero se prefiere la concentración en sangre completa en la intoxicación por metilmercurio. La relación entre el mercurio en los eritrocitos y el plasma puede diferenciar la toxicidad por mercurio orgánico de la toxicidad por mercurio inorgánico, porque este último se concentra significativamente en los eritrocitos. El análisis del cabello no es fiable por la posible contaminación externa. La práctica de obtener las concentraciones urinarias de mercurio después de la quelación no es recomendable porque las cifras obtenidas de esta forma son difíciles de interpretar.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es sobre todo sintomático y de apoyo, con la eliminación de la fuente de exposición. En los casos de exposición aguda puede ser necesaria la descontaminación. En los casos de exposición ocupacional o ambiental, puede ser necesaria la descontaminación y la vigilancia ambiental por parte de los organismos locales o federales. Después de la inhalación de vapor de mercurio elemental, el apoyo de la función respiratoria es crucial. Después de la ingestión de sales de mercurio inorgánicas es necesaria la administración intensiva de líquidos, habitualmente de solución salina normal, con el fin de corregir la pérdida intravascular de líquido, y puede ser necesaria la diálisis en casos de insuficiencia renal oligúrica. Los compuestos mercuriales se eliminan poco con las medidas de eliminación extracorpórea, como la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Si el pescado de la dieta es la probable causa del aumento de la concentración de mercurio, los sujetos afectados deben evitar comer pescado o marisco durante 1 mes, después de lo cual deben volver a medirse las concentraciones urinarias o sanguíneas de mercurio. Si las concentraciones de mercurio han disminuido hasta unos límites normales, como suele ser el caso, puede reintroducirse un pescado pobre en mercurio (gambas, atún en conserva, salmón, abadejo, pez gato) en la dieta con una frecuencia no superior a dos comidas a la semana.

El tratamiento quelante aumentará la eliminación urinaria del mercurio (v. tabla 22-2) y algunos datos clínicos limitados apoyan su uso temprano después de las intoxicaciones agudas. El DMSA por vía oral, que es el quelante de elección, se tolera generalmente bien. Si la administración oral no es posible, puede usarse el dimercaprol (antilewisita británica [BAL]), excepto después de la exposición al metilmercurio, en cuyo caso está contraindicado porque puede desplazar el mercurio al encéfalo.

PRONÓSTICO

La neurotoxicidad que sigue a la intoxicación significativa por todos los tipos de mercurio puede ser irreversible, en particular en el marco de la intoxicación orgánica por mercurio, en cuyo caso el diagnóstico es a menudo tardío. No obstante, 33 de 40 niños sintomáticos afectados por un brote de cereales contaminados en 1971 en Irak mejoraron durante un período de observación de 2 años. La insuficiencia renal aguda tras la intoxicación por mercurio elemental o inorgánico se resuelve a veces. Se han descrito pacientes con acrodinia que se han recuperado completamente después del tratamiento quelante y de la retirada de la exposición.

TOXICIDAD POR ARSÉNICO

EPIDEMIOLOGÍA

El arsénico (As), que se encuentra en el suelo, los minerales, las rocas y las menas de metales, está presente en todos los organismos vivos. Existe en varias formas: elemental, inorgánico (As^{3+} arsenita trivalente y As^{5+} arsenato pentavalente), gaseoso (arsina, AsH^3) y orgánico. El arsénico elemental y el orgánico tienen una baja toxicidad, mientras que el gas arsina y el arsénico inorgánico son muy tóxicos. Las propiedades medicinales del arsénico se reconocieron ya en el 400 a. de C. y se han

booksmedicos.org

usado a lo largo de la historia como medicina, así como componente de pigmentos, cosméticos y venenos, este último uso muy conocido.

La exposición humana al arsénico puede producirse a través del aire contaminado, las aguas subterráneas, el suelo y los alimentos, en particular el marisco, el arroz y productos del campo. Los organismos marinos, especialmente el marisco, contienen los arsenicales orgánicos arsenobetaína y arsenocolina, que se encuentran habitualmente elevados en los análisis de laboratorio, pero que no ejercen ningún efecto tóxico conocido.

En Bangladés, la intoxicación continua y epidémica por arsénico a partir de agua subterránea contaminada ha afectado a millones de personas. Taiwán, Chile, la provincia argentina de Córdoba, el oeste de Bengala y otras regiones de la planicie de Ganga también tienen concentraciones elevadas de arsénico natural y casos de intoxicación por arsénico.

La exposición ocupacional al arsénico se produce en la industria de la microelectrónica, donde se utilizan cristales de arseniuro para grabar los circuitos sobre microplacas. El gas arsina se libera cuando el arsénico inorgánico contacta con ácido, como puede ocurrir en trabajos como la fundición de metales, la galvanización y la fabricación de semiconductores. Los compuestos arsenicales también se utilizan en la producción de pinturas, fungicidas, insecticidas, pesticidas, herbicidas, conservantes de madera, cerámica y vidrio, y los empleados de estas industrias pueden estar expuestos.

Todavía pueden encontrarse compuestos arsenicales en remedios populares y especialidades farmacéuticas. Los usos médicos modernos del arsénico son el trióxido de arsénico para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (cap. 183) y el melarsoprol, un arsenical orgánico, para el tratamiento de la tripanosomiasis africana (cap. 346).

BIOPATOLOGÍA

Los compuestos arsenicales con relevancia toxicológica son los inorgánicos (trivalente y pentavalente). El gas arsina, que también es tóxico, produce una hemólisis aguda. Después de su absorción, el arsénico inorgánico se une a la hemoglobina y se distribuye en el hígado, el riñón, el corazón y los pulmones. En el hígado, el arsénico se metila para formar ácido monometilarsenoico y dimetilarsínico, que son menos tóxicos. El arsénico se concentra en los tejidos ricos en queratina, como el pelo, la piel y las uñas. Gran parte de la dosis ingerida de arsénico se elimina por la orina. El mecanismo de toxicidad es la unión a grupos sulfidrilo de enzimas críticas, como las del ciclo de Krebs, lo que altera la gluconeogenia, reduce la fosforilación oxidativa y finalmente agota los depósitos celulares de energía. El arsenato pentavalente puede sustituir al fosfato en las reacciones bioquímicas y romper la fosforilación oxidativa normal. El arsénico también afecta a la conducción cardíaca al bloquear los canales cardíacos del potasio. El arsénico puede alterar la expresión génica a través de la inducción, la inhibición y potenciación de varios genes implicados en la apoptosis, la transmisión celular de señales y la respuesta a los factores de crecimiento.

La arsina es un gas incoloro no irritante. Tras su inhalación se absorbe con rapidez y se une a los eritrocitos, donde ejerce el estrés oxidativo y provoca una hemólisis intravascular acentuada con una prueba de Coombs negativa. La insuficiencia renal se debe al depósito del pigmento hemoglobina, así como a los efectos tóxicos directos de la arsina sobre las células tubulares renales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las primeras manifestaciones clínicas tras la ingestión de arsénico inorgánico son las náuseas, los vómitos, la diarrea sanguinolenta y el dolor abdominal. Al cabo de unos días pueden observarse signos hematológicos como la pancitopenia. La prolongación del QT, que puede aparecer de forma aguda o crónica, puede provocar arritmias como *torsades de pointes*. Después de que mejoran los síntomas digestivos se produce una neuropatía periférica simétrica distal, que puede acompañarse de debilidad o encefalopatía.

Las exposiciones crónicas pueden afectar a la médula ósea, la piel y el sistema nervioso periférico.[7] Los efectos cutáneos son la alopecia parcheada o difusa, la hiperpigmentación y la melanosis, así como la hiperqueratosis en las palmas y las plantas. La pigmentación de la intoxicación crónica suele aparecer en un patrón pecoso en «gotas de lluvia» de pigmentación o despigmentación simétricas, que es particularmente pronunciado en el tronco y en las extremidades. Las uñas pueden mostrar bandas blancas transversas, que se llaman líneas de Mees (cap. 442), y reflejan interrupciones del crecimiento durante la intoxicación. Pueden observarse anemia, pancitopenia, neutropenia, trombocitopenia y eosinofilia. La neuropatía, que es una característica de la intoxicación por arsénico, se describe como una neuropatía sensitivomotora dolorosa difusa, simétrica y ascendente, más prominente en una distribución en calcetín y guante. En la intoxicación grave, la debilidad y la parálisis ascendente pueden dar lugar a una insuficiencia respiratoria que simula un síndrome de Guillain-Barré (cap. 420). La exposición al arsénico también provoca una declinación dependiente de la dosis de la función pulmonar. Puede aparecer una enfermedad vascular periférica, incluida la gangrena vascular periférica (enfermedad del pie negro), en los pacientes que se exponen de forma crónica. Incluso la exposición crónica de baja a moderada al arsénico aumenta el riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular en alrededor de un 30%.[8] El arsénico es una sustancia cancerígena humana, y las poblaciones expuestas tienen un mayor riesgo de sufrir neoplasias malignas en el pulmón, la piel y la vejiga.

El gas arsina produce una tríada clínica de dolor abdominal, hemólisis y hematuria que suele aparecer al cabo de varias horas de la exposición. Los pacientes pueden tener al principio cefalea, debilidad, náuseas y vómitos. Varias semanas después de una exposición aguda puede surgir la neuropatía periférica.

DIAGNÓSTICO

Como el arsénico desaparece de la sangre con rapidez, una concentración de arsénico por encima de 100 µg/24 h en orina recogida en un contenedor lavado con ácido exige un mayor escrutinio (v. tabla 22-1). Las concentraciones de arsénico superiores a los 50 µg/l en una muestra puntual de orina indican la realización de una prueba en orina de 24 h. Los pacientes que han ingerido recientemente marisco pueden tener concentraciones urinarias de arsénico superiores a los 1.500 µg/l, exclusivamente de arsénico orgánico, de modo que a menudo es crucial diferenciar el arsénico inorgánico del orgánico no tóxico. Las concentraciones totales de arsénico en el pelo o las uñas, donde se acumula, son indicadores útiles de exposiciones pasadas. Pueden usarse el arsénico sanguíneo, el arsénico urinario y los metabolitos urinarios del arsénico para confirmar la exposición reciente o continua. En el sujeto que no se ha expuesto, el arsénico sanguíneo debe ser inferior a 1 µg/l; las concentraciones en el cabello y las uñas deben ser menores de 1 ppm.

En los pacientes con una exposición crónica al arsénico, un hemograma completo puede mostrar anemia (normocítica, normocrómica o megaloblástica), leucopenia y trombocitopenia. Un frotis de sangre periférica puede mostrar un punteado basófilo (v. fig. 157-14) o una cariorrexis. También pueden observarse una disfunción renal, una elevación de las enzimas hepáticas y una hiperbilirrubinemia. El electrocardiograma puede mostrar una prolongación del QT y cambios inespecíficos de la onda ST-T. Los estudios de conducción nerviosa muestran habitualmente signos de axonopatía sensitivomotora simétrica distal. Puede observarse una reducción de la velocidad de conducción en la intoxicación grave.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento inicial de la toxicidad por arsénico comprende las medidas de apoyo, la reposición de líquidos, la descontaminación si es necesaria y la eliminación de la fuente de exposición. La hemodiálisis puede ser necesaria en los pacientes con una disfunción renal significativa.

En casos de intoxicación aguda grave por arsénico inorgánico, la quelación es beneficiosa si se instituye rápidamente. El dimercaprol (BAL; v. tabla 22-2), que es la sustancia quelante tradicional del arsénico, reduce la morbilidad y la mortalidad si se administra a los minutos u horas de la exposición aguda. En un pequeño ensayo con asignación aleatoria, el 2,3-dimercapto-1-propanesulfonato, que no se ha comercializado en EE. UU., mejoró de forma significativa los síntomas clínicos, especialmente la debilidad, la pigmentación cutánea y la enfermedad pulmonar, cuando se administró en dosis de 100 mg por v.o. cuatro veces al día en semanas alternas en cuatro ciclos.[A3] El análogo oral al BAL, el ácido dimercaptosuccínico (DMSA, succímero), también es útil en la intoxicación subaguda o crónica por arsénico. Sin embargo, en la intoxicación crónica por arsénico inorgánico no se ha demostrado ningún beneficio claro derivado del tratamiento quelante.

La hemólisis causada por la intoxicación por el gas arsina debe tratarse con una exanguinotransfusión rápida. La exanguinotransfusión puede restaurar los eritrocitos funcionales, eliminar los pigmentos hemoglobina, eliminar el propio arsénico y retirar los productos tóxicos formados en la reacción de la arsina con la hemoglobina.

PRONÓSTICO

El resultado después de la intoxicación con arsénico depende de la dosis, el tipo de compuesto arsenical y la vía y cronicidad de la exposición. La inhalación aguda de dosis altas del gas arsina con una toxicidad sistémica intensa y rápida puede ser mortal. Pero con un tratamiento apropiado se ha publicado la recuperación. Tras la ingestión aguda de arsénico inorgánico, el diagnóstico y el tratamiento rápidos, incluida la quelación, pueden reducir la mortalidad de en torno al 75 al 45%. Tras la intoxicación aguda o crónica con arsénico, las anomalías electrocardiográficas y la supresión de la médula ósea son generalmente reversibles después de cesar la exposición, pero la encefalopatía y la neuropatía pueden ser permanentes. Los cambios cutáneos, como la hiperpigmentación y las hiperqueratosis, pueden progresar hacia el cáncer, pero también pueden mejorar si se reduce la exposición.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TOXICIDAD POR CADMIO

EPIDEMIOLOGÍA

El cadmio (Cd) se encuentra básicamente en las menas de cinc en forma de sulfuro de cadmio. Las exposiciones humanas intensas se producen habitualmente en la industria, lo que incluye la producción de baterías de níquel-cadmio, la galvanoplastia, la soldadura por fusión y la soldadura blanda. Las exposiciones en el lugar de trabajo se producen por la inhalación de polvo con óxidos de cadmio o humos procedentes de la soldadura o el fundido de metales que contienen cadmio. Dependiendo del tamaño de la partícula, más del 50% del cadmio puede absorberse a través de los pulmones, pero se absorbe poco cadmio a través del tubo digestivo. Muchas plantas captan el cadmio del ambiente, pero su escasa biodisponibilidad y las concentraciones relativamente pequeñas en los alimentos convierten la ingestión de alimentos en una fuente significativa improbable de cadmio, excepto cuando se vierten residuos industriales que contienen cadmio en regiones agrícolas, como ocurrió cuando residuos de minería con cadmio se vertieron en canales que regaban campos de arroz y se produjo un brote de cuadros renales. Los pacientes con afectación renal presentan a menudo osteomalacia (cap. 244), que puede provocar fracturas dolorosas. En la actualidad se cree que la fuente más frecuente de exposición ambiental al cadmio es el tabaco, porque este concentra el cadmio del suelo, y el consumo de tabaco expone a los pulmones a estas concentraciones altas de cadmio. Comparados con las personas que no fuman, un fumador medio tiene alrededor del doble de concentración total de cadmio en el cuerpo.

BIOPATOLOGÍA

El cadmio existe habitualmente en forma de ion divalente (Cd^{2+}) en sales como el sulfuro de cadmio y el óxido de cadmio. Como otros metales divalentes, se une a proteínas y enzimas que contienen sulfidrilo y las inhibe, lo que provoca un estrés oxidativo, una apoptosis de las células o una necrosis. Para sobrevivir en un ambiente donde los metales son ubicuos, los mamíferos han adquirido numerosos sistemas antioxidantes protectores. El mejor estudiado en el caso del cadmio es la proteína metalotioneína, que es una proteína intracelular rica en cisteínas que se encuentra especialmente en el hígado y el riñón, donde es un potente antioxidante protector que se une al cadmio ionizado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación más peligrosa para la vida de la toxicidad por cadmio es la neumonitis química aguda (caps. 93 y 94). En las personas expuestas a concentraciones altas de humos de cadmio (p. ej., soldadores o trabajadores de fundición), la neumonitis por cadmio se manifiesta en forma de fiebre por humos metálicos con fiebre, malestar general, mialgias y leucocitosis que aparecen a las 12 h de la exposición. Al contrario que la fiebre por humos metálicos, que suele resolverse en unos días, la neumonitis por cadmio puede progresar, con síntomas de disnea, hemoptisis, edema pulmonar y dificultad respiratoria, así como con infiltrados alveolares bilaterales difusos en la radiografía de tórax.

La manifestación más problemática de la exposición al cadmio es la insuficiencia renal. Como el plomo, el cadmio puede dañar los túbulos proximales del riñón y provocar un síndrome de Fanconi (cap. 128). El cadmio, unido a la metalotioneína, se acumula en el riñón, donde su semivida es de decenios. Una vez que se satura la metalotioneína, puede surgir la toxicidad. Al contrario que las manifestaciones pulmonares agudas, los síntomas renales de toxicidad por cadmio pueden tener una latencia de 10 años o más. Los signos de la enfermedad renal producida por el cadmio no difieren de los de otras causas de enfermedad tubular proximal. Los pacientes manifestarán a menudo síntomas secundarios de disfunción renal, como osteoporosis o cálculos ureterales, debido a una alteración del metabolismo del calcio. La hipertensión y la anemia debidas a la exposición al cadmio son también secundarias a su toxicidad renal.

DIAGNÓSTICO

Ninguna prueba de laboratorio puede ayudar a diagnosticar la neumonitis por cadmio, de modo que los médicos deben apoyarse en la sospecha clínica o en los infiltrados alveolares en la radiografía de tórax en un trabajador que acude con síntomas gripales.

El diagnóstico de la toxicidad renal por la exposición crónica al cadmio se apoya sobre todo en una concentración de cadmio en la orina de 24 h estandarizada a gramos de creatinina en un laboratorio certificado con experiencia en la realización de pruebas de detección de metales pesados (v. tabla 22-1). En los no fumadores no expuestos, los valores del cadmio deben ser de una media de unos 0,08 µg/g de creatinina. Las concentraciones de 7 µg de cadmio por gramo de creatinina y mayores exigen la retirada del lugar de trabajo. En los pacientes con concentraciones superiores a los 3 µg cadmio por gramo de creatinina, están indicadas una evaluación médica y unas pruebas renales. Se ha descrito la disfunción renal en pacientes con concentraciones bajas, y la mejor prueba para evaluar la función renal es la medida de las concentraciones urinarias de β_2-microglobulina, que sirve como marcador temprano útil de toxicidad; las concentraciones superiores a los 300 µg de cadmio por gramo de creatinina deben hacer sospechar una enfermedad renal temprana.

TRATAMIENTO

Tto

Debido a las similitudes entre la neumonitis por cadmio y la fiebre por humos metálicos, cualquier paciente que acuda con síntomas gripales después de trabajar con cadmio calentado debe ser ingresado para su observación. Si se desconoce el metal que el paciente estaba fundiendo o cortando, cualquier signo clínico o radiográfico de edema pulmonar no cardiógeno debe llevar al ingreso hospitalario para la administración de oxígeno complementario y el soporte respiratorio.

No hay tratamientos eficaces para la toxicidad renal causada por el cadmio. No se recomienda el tratamiento quelante.

PRONÓSTICO

Los pacientes con neumonitis por cadmio pueden sobrevivir con un tratamiento intensivo, pero los casos graves pueden originar supervivientes muy afectados con una enfermedad pulmonar restrictiva persistente. Debido a su larga semivida en el riñón, la lesión renal causada por el cadmio es gran parte irreversible a no ser que se detecte pronto cuando la carga corporal sea baja (cadmio urinario < 10 µg/g de creatinina).

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DEBIDOS A OTROS METALES TÓXICOS

Aluminio (demencia de la diálisis)

En los años setenta, los pacientes con insuficiencia renal expuestos a quelantes de fosfato que contenían aluminio o al líquido de diálisis contaminado con aluminio sufrían un deterioro neurológico progresivo y convulsiones multifocales. Este síndrome, también conocido como demencia de la diálisis, se desarrollaba durante desde semanas hasta años y a menudo resultaba mortal si no se detectaba. Los quelantes de fosfato y los líquidos de diálisis que contenían aluminio ya no se utilizan en los pacientes con insuficiencia renal, y en los pacientes en diálisis se estudia periódicamente la toxicosis por aluminio. Sin embargo, se continúan comunicando brotes ocasionales, debidos habitualmente a la contaminación del líquido de diálisis con aluminio procedente de las bombas eléctricas o de los cilindros.

El aluminio se encuentra en el aire, el suelo y el agua y es un componente de las aleaciones metálicas usadas en casa, como los utensilios de cocina. El aluminio también se encuentra en algunos antiácidos (sucralfato) y como sulfato de potasio y de aluminio (alumbre), que se usa para tratar la cistitis hemorrágica. Otras fuentes yatrógenas adicionales de aluminio son las soluciones de nutrición parenteral total y las vacunas. El aluminio ingerido no es metabolizado por el organismo y se excreta sin modificar por el riñón. En los pacientes con una alteración de la función renal, el aluminio se une a la transferrina y se concentra sobre todo en el hueso. No obstante, se concentran cantidades menores en el corazón, el hígado, el riñón y el encéfalo. Se cree que el aluminio ingerido afecta a varias funciones bioquímicas, como la síntesis, captación y liberación de neurotransmisores. El aluminio también afecta a la eritropoyesis y a la función ósea normal, probablemente y en parte debido a la interferencia en la función paratiroidea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los efectos clínicos en los pacientes con exposiciones crónicas son la anemia, la osteomalacia y los efectos neurológicos incluyendo la pérdida de memoria, el temblor, la dispraxia, la encefalopatía y las convulsiones. Se ha debatido la relación entre el aluminio y la demencia de Alzheimer, pero las características complejas de la biodisponibilidad del aluminio dificultan el logro de pruebas concluyentes.

Pueden medirse las concentraciones séricas y urinarias de aluminio para estimar la exposición. La concentración sérica de aluminio no debe superar los 2 µg/l y es de esperar que la concentración en la orina de 24 h sea de 4 a 12 µg/g de creatinina en un paciente con una exposición de fondo típica al aluminio (v. tabla 22-1).

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO Tto

El tratamiento de la toxicidad por aluminio se centra en la eliminación de la fuente de exposición. El único quelante con un beneficio demostrado es la deferoxamina (v. tabla 22-2), que tiene una elevada afinidad por el aluminio y forma un complejo aluminio-deferoxamina dializable.[9,10] Si se detecta pronto, se ha descrito el tratamiento exitoso con una recuperación completa de la función neurológica con la deferoxamina.

Bismuto (encefalopatía por bismuto)

Las sales de bismuto usadas para tratar los trastornos digestivos son el subgalato de bismuto, el citrato de bismuto, el subnitrato de bismuto y el subsalicilato de bismuto (el ingrediente activo de Pepto-Bismol®). El bismuto (Bi) se absorbe mal en el tubo digestivo y aún se utiliza hoy para tratar la enfermedad ulcerosa péptica y la diarrea. También se usa en forma de desodorante oral para los pacientes con colostomías. La toxicidad idiopática por bismuto se asocia casi siempre a la ingestión crónica de preparados farmacéuticos que no precisan receta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La toxicidad por bismuto se manifiesta sobre todo como una encefalopatía subaguda con ataxia e incoordinación seguida de una pérdida progresiva de la memoria, cambios conductuales, insomnio y calambres musculares. A medida que progresan los síntomas, una manifestación frecuente es la mioclonía de extremidades cuando los pacientes se asustan o se duermen. A medida que los síntomas empeoran, la mioclonía puede progresar hasta afectar a todo el cuerpo, incluida la lengua, y puede aparecer sin ningún estímulo. También pueden producirse convulsiones.

El diagnóstico de la encefalopatía por bismuto puede ser difícil. Las concentraciones sanguíneas y urinarias pueden indicar la exposición al bismuto (v. tabla 22-1), pero no se correlacionan con los síntomas. Además, los hallazgos electroencefalográficos, las pruebas de laboratorio y los estudios de imagen no son específicos. Debido a su comienzo y síntomas parecidos, la encefalopatía por bismuto se confunde a veces con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (cap. 415) u otras encefalopatías progresivas. Por tanto, en cualquier paciente en que se contemplen estos diagnósticos debe descartarse el uso de productos que contengan bismuto. Como el bismuto produce heces negras, el hallazgo de unas heces negras con la prueba de detección de hemo negativa debe llevar a investigar la toxicidad por bismuto.

Cobalto (toxicidad tiroidea y cardíaca)

El cobalto (Co) es un oligoelemento esencial que sirve de centro catalítico de la vitamina B_{12}. La toxicidad se asocia con mayor frecuencia a la ingestión crónica de sales de cobalto y más recientemente a las prótesis metálicas que contienen cobalto. Uno de los efectos adversos de la ingestión crónica es la policitemia. Al estabilizar los factores de transcripción inducibles por la hipoxia que responden normalmente a las concentraciones bajas de oxígeno, el cobalto imita a la hipoxia y estimula la producción de eritropoyetina. En los años cincuenta se utilizó el cloruro de cobalto para tratar la anemia ferropénica. Algunos de estos pacientes presentaron hipotiroidismo y bocio debido a la capacidad del cobalto de inhibir la tirosina yodinasa. Además, el cobalto ha causado casos de miocardiopatía dilatada con derrame pericárdico en adultos que consumían grandes cantidades de cerveza a la que se añadían sales de cobalto como estabilizador de la espuma. El cobalto también puede provocar neurotoxicidad con síntomas de hipoacusia, deterioro visual y polineuropatía.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO Tto

El tratamiento de la encefalopatía por bismuto es la suspensión de la sustancia causal. Aunque ha habido casos que dan a entender los beneficios de los quelantes de metales (p. ej., DMSA, BAL y ácido 2,3-dimercapto-1-propansulfónico; v. tabla 22-2), la rareza del trastorno hace el ensayo clínico imposible. El ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) puede aumentar las concentraciones encefálicas de bismuto y no debe usarse. Aunque se han producido muertes por la encefalopatía por bismuto, la recuperación completa es posible si el fármaco causal se suspende y el paciente recibe un tratamiento de apoyo moderno.

Debido a que el cobalto ya no se usa como sustancia terapéutica ni como aditivo en la cerveza, la preocupación en torno a la toxicidad por cobalto se centra ahora en los pacientes con prótesis articulares que contienen cobalto-cromo.[11] El cobalto liberado de las prótesis se ha ligado al hipotiroidismo, la miocardiopatía dilatada y la neurotoxicidad con artroplastias de metal sobre cerámica y con prótesis de metal sobre metal. Cuando se ve en el contexto de los millones de prótesis articulares colocadas cada año y los pocos casos comunicados, esta complicación parece inusual. El diagnóstico en un paciente con una prótesis que contiene cobalto exige síntomas de policitemia, hipotiroidismo, miocardiopatía y neurotoxicidad. En estos pacientes, una concentración sanguínea de cromo por encima de los 7 μg/l debería estimular la remisión para revisar la articulación. Hay pocas pruebas de que la quelación mejore los resultados en los pacientes intoxicados por el cobalto.

Plata (argiria)

La plata (Ag) es un metal precioso que se ha usado durante mucho tiempo para acuñar monedas y por sus propiedades antibacterianas. La plata es un antimicrobiano de espectro amplio que se usa con frecuencia como antimicrobiano tópico en vendas, catéteres y dispositivos médicos. La ingestión de preparados de plata coloidal como complemento «natural» es responsable de la mayoría de los casos recientes de toxicidad significativa.

Cuando se ingiere de manera continua, la plata se deposita en la piel y en el hígado.[12] La toxicidad crónica primaria por plata constituye la argiria, que es una coloración azul grisácea permanente de la piel debida al depósito de plata con el tiempo (fig. 22-1). La argiria puede deberse a la inhalación, ingestión, absorción mucosa o aplicación o exposición de la piel. La argiria puede localizarse en el lugar de exposición, como la argiria corneal, que se veía en el pasado debido a colirios que contenían plata coloidal, o en las zonas de contacto con pendientes o anillos de plata. Pocas veces se ha descrito tras la implantación de dispositivos médicos que contenían plata.

El diagnóstico de la argiria se basa sobre todo en la anamnesis y la exploración física. La biopsia cutánea localizada, habitualmente para diferenciar la argiria de las lesiones malignas, mostrará los glóbulos negros marronáceos característicos que se adhieren a las fibras elásticas dérmicas, los vasos sanguíneos, las membranas basales, los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas con el microscopio óptico; partículas refráctiles con el microscopio de campo oscuro; y la presencia de plata con el microscopio electrónico de barrido con radiografía de energía dispersa.

El tratamiento quelante no es eficaz en la argiria, pero se han descrito buenos resultados con el tratamiento con láser.[13]

Talio (neuropatía y alopecia)

El talio (Tl) no ejerce ninguna acción beneficiosa sobre el cuerpo humano. Sus sales son inodoras, insípidas, se absorben muy bien por el tubo digestivo y son muy tóxicas. Estas características lo convierten en una posible sustancia homicida y a los pacientes con intoxicaciones por talio se les debe considerar siempre víctimas de un crimen. Al interferir en el potasio y con enzimas que contienen grupos sulfidrilo, el talio interrumpe la producción normal de energía. Aunque es tóxico sobre todo los órganos, el sistema nervioso periférico y el sistema cutáneo son los más sensibles.

El primer signo clínico de la intoxicación por talio es una polineuropatía sensitiva dolorosa de evolución rápida. Al cabo de 2 o 3 días de la exposición, los pacientes describirán parestesias dolorosas en los pies. Estas parestesias pueden progresar hasta las piernas y, con el tiempo, afectar a las manos. Los nervios motores también pueden verse afectados, y una debilidad acentuada, que incluya a los músculos respiratorios, puede confundirse con un síndrome de Guillain-Barré (cap. 420). También se han descrito neuropatías craneales. La complicación mejor conocida del talio es la pérdida de pelo indolora, que suele empezar de 5 a 14 días después de la exposición y a veces progresa hasta la alopecia corporal total. La piel y las uñas pueden verse también afectadas, con descamación de las palmas, lesiones similares al acné en la cara y líneas de Mees en las uñas. Otros síntomas neurológicos de la intoxicación por talio son las alucinaciones, la alteración del estado mental, el insomnio, la psicosis, la



FIGURA 22-1. Vistas frontal y lateral de una mujer de 36 años con argiria que muestran el color grisáceo de la cara y del cuello. (Tomado de Jacobs R. "Argyria: my life story," *Clin Dermatol.* Elsevier, 2006;24:66-69. Figure 3.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ataxia y el coma. También pueden observarse estreñimiento, mialgias, dolor torácico pleurítico, arritmias e hipotensión.

Como a menudo se produce una intoxicación sistémica antes de que se pierda el pelo y debido a que no todos los pacientes lo pierden, los médicos deben considerar el talio como una posible causa de cualquier neuropatía dolorosa que progrese con rapidez. En los pacientes intoxicados por talio, un cabello arrancado muestra a menudo un oscurecimiento de su raíz cuando se visualiza con un microscopio óptico a bajo aumento. El diagnóstico definitivo de la intoxicación por talio requiere la identificación de concentraciones elevadas de talio en una muestra de orina de 24 h (normal, < 20 μg/muestra). Como el talio sufre una circulación enterohepática y se elimina por las heces, el tratamiento exige la captación del talio en el intestino. El antídoto más eficaz es el azul de Prusia (un complejo de hexacianoferrato de potasio), con dosis recomendadas entre los 3 g por vía oral tres veces al día hasta los 250 mg/kg tres veces al día.[14]

Cinc (mielopatía)

El cinc (Zn) es un mineral esencial necesario para el funcionamiento celular normal. Participa en la actividad catalítica de más de 100 enzimas y desempeña un importante papel en el olfato, el gusto, la función inmunitaria, la síntesis de proteínas y la síntesis de ADN. Se encuentra de forma natural en una gran variedad de alimentos y se absorbe en el yeyuno, donde se une a metalotioneínas. La deficiencia de cinc se manifiesta en forma de una tríada de dermatitis, diarrea y alopecia, que es reversible después de la reposición del cinc.

En el marco de la sobrecarga de cinc aumentan las metalotioneínas; como el cobre muestra una mayor afinidad por las metalotioneínas, el resultado es una mayor unión al cobre y su consiguiente eliminación. La deficiencia de cobre inducida por el cinc se ha descrito después del consumo excesivo de complementos con cinc, con el uso inadecuado de adhesivos dentales que contienen cinc y debido a la presencia de monedas que contenían cinc, como los peniques.

Las manifestaciones hematológicas de la deficiencia de cobre inducida por el cinc son la anemia sideroblástica, la leucopenia, la neutropenia y el síndrome mielodisplásico,[15] todos los cuales son reversibles suspendiendo solamente el cinc. Además, a la sobrecarga de cinc y la deficiencia de cobre también se asocia un síndrome de mieloneuropatía, caracterizado por una marcha espástica y una ataxia sensitiva, que pueden mejorar con la complementación adecuada de cobre y la suspensión del cinc.

Las pruebas diagnósticas en los pacientes con sospecha de sobrecarga de cinc deben incluir las concentraciones séricas o urinarias de cinc (v. tabla 22-1), las concentraciones séricas de cobre y las concentraciones de ceruloplasmina. En los pacientes con mieloneuropatía, los estudios de conducción nerviosa pueden mostrar una neuropatía sensitiva, y la resonancia magnética (RM) también puede evidenciar un aumento de la señal en T2 en la médula cervical. El tratamiento de la deficiencia de cobre inducida por la sobrecarga de cinc es principalmente la suspensión de la exposición al cinc y la reposición de cobre, lo que puede hacerse con 6 mg/día de cobre elemental por vía oral durante la primera semana, seguido de 4 mg/día durante la siguiente semana y, finalmente, 2 mg/día después de que las concentraciones séricas se normalicen. Se han descrito varios regímenes quelantes, pero los datos no apoyan de forma suficiente su uso sistemático en el marco de la toxicidad crónica.

Manganeso (parkinsonismo)

El manganeso (Mn) es un elemento esencial para la función de varias enzimas, incluidas la superóxido dismutasa y la glutamina sintetasa. Aunque no hay ningún síndrome claro asociado a la deficiencia de manganeso, una constelación bien descrita de síntomas y hallazgos se asocia a la toxicidad por manganeso. Asociada principalmente a la exposición ocupacional crónica, la toxicidad por manganeso se debe a la inhalación de concentraciones altas de polvo de manganeso (p. ej., en mineros) o de humos de manganeso (p. ej., la fundición, la molienda y pocas veces la soldadura).[16] De una forma más reciente se ha descrito la toxicidad por manganeso en consumidores de metcatinona, cuando este fármaco se sintetizaba de forma ilegal con permanganato potásico. Aunque el mecanismo no está claro, el manganeso produce una toxicidad selectiva en el globo pálido, el estriado y la región reticulada de la sustancia negra. Al contrario que la enfermedad de Parkinson idiopática (cap. 409), el manganeso no afecta a la región compacta de la sustancia negra.

Los síntomas del manganismo aparecen de forma lenta después de años de exposición. Los pacientes presentan primero cambios en el apetito, debilidad muscular y apatía. En ocasiones, los pacientes mostrarán signos de excitación central y podrán tener lo que se llama psicosis por manganeso. Los síntomas progresan a menudo a la dificultad para la marcha, el habla y la expresión facial. Las anomalías de la marcha consisten en una marcha lenta y descoordinada con una incapacidad para caminar hacia atrás. Los pacientes «se congelan» a menudo cuando se giran y con frecuencia se caen. Los síntomas pueden progresar hasta la hipertonía muscular en extensión y una marcha peculiar en la que los pacientes caminan sobre las almohadillas de los dedos de los pies con los tobillos extendidos. Los pacientes también presentan tartamudez, una cara en máscara, trastornos del sueño y mialgias. Al contrario que la enfermedad de Parkinson idiopática, los pacientes expuestos al manganeso no presentan habitualmente temblor en reposo, y estos síntomas son casi siempre simétricos al principio.

Aunque no hay ninguna prueba definitiva de la toxicidad por manganeso, la anamnesis de exposición, las pruebas de laboratorio confirmatorias (v. tabla 22-1), los estudios radiográficos y los síntomas clínicos pueden apoyar el diagnóstico. La mejor prueba de laboratorio es una concentración de manganeso en sangre completa (normal, < 15 μg/l), donde los valores elevados indican exposición, pero no se correlacionan necesariamente con los síntomas. Como el manganeso puede concentrarse en el globo pálido, la RM mostrará a menudo una señal intensa ponderada en T1 en los dos globos pálidos. Pero como en la sangre, la RM es indicativa de la exposición al manganeso, pero no se correlaciona con los síntomas clínicos. Debido a que hay diferencias en las regiones encefálicas afectadas en la toxicidad por manganeso y en la enfermedad de Parkinson, la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodopa puede ayudar a diferenciar entre estos trastornos: los pacientes con toxicidad por manganeso tendrán normalmente PET normales, mientras que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen exploraciones anómalas.

El manganismo no suele responder al tratamiento. Aunque la quelación con $CaNa_2EDTA$ se ha asociado a una mayor eliminación urinaria de manganeso, no existen datos convincentes de que mejore el resultado del paciente.

Bibliografía de grado A

A1. Yeoh B, Woolfenden S, Lanphear B, et al. Household interventions for preventing domestic lead exposure in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006047.

A2. Rogan WJ, Dietrich KN, Ware JH, et al. The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. *N Engl J Med*. 2001;344:1421-1426.

A3. Guha Mazumder DN, De BK, Santra A, et al. Randomized placebo-controlled trial of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate (DMPS) in therapy of chronic arsenicosis due to drinking arsenic-contaminated water. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39:665-674.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

23

EPIDEMIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO: IMPLICACIONES DE UNA SOCIEDAD ENVEJECIDA

ANNE B. NEWMAN Y JANE A. CAULEY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEMOGRAFÍA: ENVEJECIMIENTO DE LAS SOCIEDADES EN TODO EL MUNDO

Más de 40 millones de adultos mayores de 65 años viven actualmente en EE. UU. y suman el 13% de la población. Lo que resulta incluso más notable: 5,5 millones de personas (1,8%) tienen más de 85 años, y más de 50.000 (0,02%) superan los 100 años. Aunque solo el 13% de la población estadounidense es mayor de 65 años, genera el 36% de todos los gastos médicos.[1]

La tendencia hacia una sociedad envejecida se ha expandido hasta convertirse en un problema de salud global. La población mundial de 65 años o más es más de 500 millones, cerca del 7% del total. En 2040 se estima que en el mundo habrá 1.300 millones de ancianos, que sumarán el 14% de la población total. En 2040, el 28% de la población de Europa Occidental tendrá 65 años o más, incluido cerca del 9,3% de mayores de 80 años. Japón es actualmente el país más envejecido del mundo: el 22% de su población tiene 65 años o más, comparado con el 18% en Europa Occidental y el 21% en Norteamérica (tabla 23-1). Entre 2005 y 2040 se calcula que la población mundial aumentará en un 35%, mientras que el porcentaje con 85 años o más se incrementará en un 300%, y el de 100 años o más, en un 750%. La cifra estimada de centenarios era de unos 270.000 en 2005, pero se cree que este número alcanzará los 2,3 millones en 2040.[2]

El envejecimiento de la población, que se ha acelerado en EE. UU. y Europa Occidental durante más de 100 años, afecta actualmente a países como la India y China, en los que se calcula que la población mayor de 65 años aumentará a más del triple en 2040. La población con 65 años o más ya sumaba 166 millones en China y la India en 2008, cerca de un tercio del total mundial, y el número absoluto ascenderá a 550 millones en 2040. En EE. UU., los incrementos de la población anciana son más sobresalientes en las minorías, especialmente hispanos.

La esperanza de vida también está cambiando espectacularmente. Es máxima en Japón, con 82 años, y entra en el intervalo de 78 a 80 años para otros países desarrollados. La esperanza de vida ha continuado incrementándose en todas las edades y especialmente para las personas mayores de 85, excepto en algunas partes del mundo en desarrollo, como el África subsahariana, donde el VIH/sida ha afectado muy negativamente. En EE. UU., una mujer promedio de 65 años puede anticipar vivir otros 19,6 y el hombre promedio de la misma edad, 16,8 años. Estos cambios tienen muchos impactos importantes en la sociedad porque las tasas de enfermedad y discapacidad aumentan con la edad, y la proporción relativa de adultos más jóvenes que ayudan a cuidar a esta población anciana no está aumentando.

SALUD DE LOS ANCIANOS

Mortalidad

La generación actual de ancianos tiene más salud que las anteriores por la erradicación de muchas enfermedades infecciosas y la prevención de lesiones, pero la población en riesgo de enfermedades crónicas está aumentando. En EE. UU., en 1900, las enfermedades infecciosas eran las responsables de la proporción mayor de fallecimientos después de los 65 años, mientras que cardiopatías, cáncer, accidente cerebrovascular y enfermedad pulmonar representan más de la mitad de todas las muertes hoy en día.

A medida que envejecemos, nuestra tasa de mortalidad aumenta. Las tasas de fallecimientos son 1,8% anual en los hombres y 1,2% anual en las mujeres entre 65 y 70 años, y aumentan al 13% al año en las mujeres y al 15% en los hombres mayores de 85 años.[3] Con una edad superior, las causas de muerte en ancianos pasan del cáncer y las enfermedades cardiovasculares al accidente cerebrovascular y la demencia. A pesar de todo, enfermedades cardiovasculares y cáncer siguen siendo las dos primeras causas de muerte en ancianos de edad avanzada (tabla 23-2).

No obstante, muchos factores contribuyen a la mortalidad en la senectud, y el fallecimiento suele ser multifactorial, con contribuciones de otras enfermedades crónicas subyacentes. La mortalidad en ancianos está relacionada con la posición sociodemográfica y los hábitos de salud; factores de riesgo cardiovascular, y función pulmonar, vascular, renal, física y cognitiva. El marcador inflamatorio interleucina 6 se asocia constantemente con la muerte por muchas causas primarias distintas, indicando así que la inflamación es una vía subyacente y frecuente del fallecimiento.[4]

Morbilidad

Los trastornos crónicos más frecuentes en ancianos son hipertensión, hipercolesterolemia y cardiopatía isquémica (fig. 23-1). La prevalencia varía según el sexo: los hombres tienen más cardiopatía que las mujeres y estas, más artritis que los hombres. Como las mujeres viven más que los hombres, la prevalencia de demencia es mayor en ellas, pero las tasas de incidencia son más parecidas. Los ancianos hispanos y afroamericanos tienen tasas mayores de hipertensión, diabetes y síndrome metabólico, comparado con los ancianos blancos.[5]

La mayoría de los ancianos padece uno o más trastornos crónicos, y el 50%, dos o más. Debido a esta elevada prevalencia de múltiples problemas, la asistencia a ancianos requiere un enfoque equilibrado que tenga en cuenta el impacto del tratamiento de un trastorno sobre los demás y el potencial de que algunas enfermedades queden enmascaradas por múltiples síntomas superpuestos. La presencia de muchos trastornos a menudo se denomina comorbilidad, aunque multimorbilidad sería un término más exacto.

La multimorbilidad se asocia estrechamente con discapacidad, con un incremento gradual en la proporción de personas que refieren dificultades en las actividades de la vida diaria según el número de enfermedades médicas. Prospectivamente, el número de trastornos concomitantes predice discapacidad futura. La multimorbilidad también se asocia con marcha más lenta y menor equilibrio y fuerza en las extremidades inferiores. Además, discapacidad y comorbilidad proporcionan información distinta y no deben considerarse conceptos equivalentes. La influencia combinada de múltiples enfermedades crónicas sobre el funcionamiento físico puede ser mayor que la suma de sus efectos.

Enfermedad subclínica

Las enfermedades subclínicas también son frecuentes y cada vez se consideran contribuyentes más importantes al riesgo de discapacidad y mortalidad. Con la introducción de las pruebas funcionales y técnicas de imagen no invasiva, está claro que muchos trastornos pueden estar avanzados en los ancianos, incluso sin que presenten síntomas. Además, es posible que los síntomas sean inespecíficos y se atribuyan al envejecimiento en vez de a la enfermedad subyacente. Por ejemplo, los estudios poblacionales de enfermedades cardiovasculares revelan la presencia de accidentes cerebrovasculares en la resonancia magnética de cerca de un tercio de ancianos sin antecedentes de este trastorno, y la ateroesclerosis avanzada también se encuentra en una tercera parte de los ancianos sin antecedentes de infarto de miocardio. La evaluación mediante el índice tobillo-brazo documenta que la enfermedad arterial periférica es de 5 a 10 veces más frecuente que la claudicación intermitente clásica. Otros trastornos, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica y artrosis, también son más frecuentes cuando se realizan pruebas no invasivas, comparado con enfermedades diagnosticadas clínicamente. Aún más importante, la carga de enfermedad subclínica se relaciona estrechamente con la mortalidad.

Obesidad

La obesidad (cap. 220) está aumentando en los ancianos más rápido que en los demás grupos de edad. Obesidad y discapacidad afectan desproporcionadamente a las mujeres, especialmente a las de color. Cerca de un tercio de los blancos mayores de 60 años están obesos, comparado con aproximadamente el 50% de los negros y el 40% de los hispanos. La obesidad afecta enormemente a la discapacidad, con dificultades para caminar o subir escaleras. La epidemia de obesidad también está contribuyendo al gran incremento de la incidencia de diabetes en ancianos. Las tasas crecientes de obesidad podrían detener o revertir los aumentos de la esperanza de vida, reducir la calidad de vida y aumentar la discapacidad.

Síndromes geriátricos

Muchos trastornos multifactoriales de ancianos no encajan en una sola categoría diagnóstica y se denominan síndromes geriátricos. Por ejemplo, la incontinencia urinaria (cap. 26) es una pérdida funcional del control de la vejiga en la que influyen la escasa movilidad, la mala visión, la pérdida de capacidad de concentración de la orina y ciertos medicamentos, así como la alteración de la estructura o la función vesical. Otros síndromes geriátricos importantes son alteraciones del sueño (cap. 405), delirio (cap. 28), caídas (cap. 25) y pérdida de peso. En vez de centrarnos en identificar una causa primaria, es necesario abordar todos los factores contribuyentes en la evaluación y el tratamiento de estos síndromes.

Discapacidad

En los ancianos, la discapacidad está relacionada, por lo general, con múltiples trastornos crónicos. La discapacidad puede ser lentamente progresiva y crónica o repentina y catastrófica, como sucede en los accidentes cerebrovasculares o las fracturas de cadera. Los niveles de discapacidad incluyen pérdida de habilidades de autocuidado básicas, como ducha y uso del retrete; pérdida de la capacidad de vivir en la comunidad por habilidades tales como comprar y pagar facturas; pérdida de

booksmedicos.org

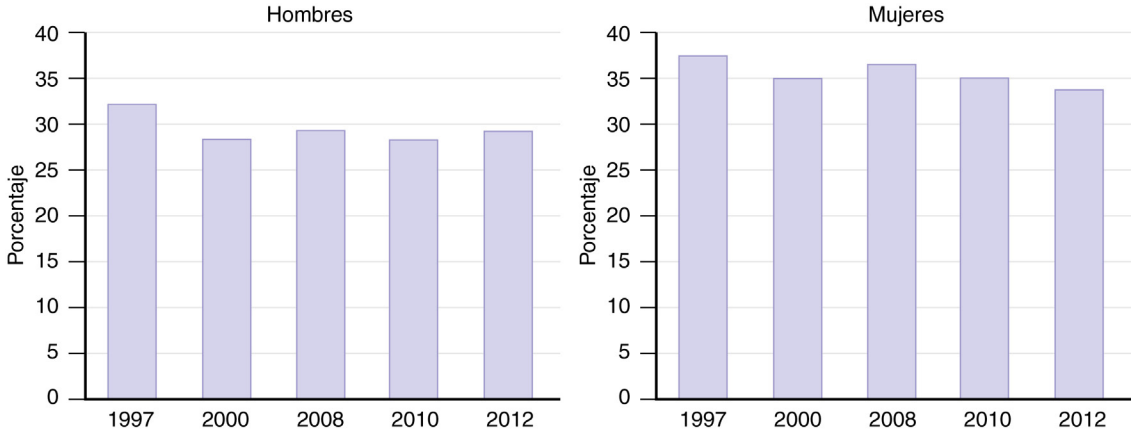

FIGURA 23-1. Prevalencia de la limitación para actividades complejas en personas de 65 años o más de EE. UU. La limitación para actividades complejas se define como presencia de una o más de las siguientes limitaciones: autocuidado (actividades de la vida diaria o actividades instrumentales de la vida diaria), social o laboral. (Fuente: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics: Health, United States, 2012, and Health, United States, 2010. Datos tomados de la National Health Interview Survey. http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus12.pdf. Acceso el 29 de enero de 2015.)

TABLA 23-1 PORCENTAJE DE POBLACIÓN ANCIANA POR REGIÓN, 2014-2050

REGIÓN	≥ 65 AÑOS	≥ 75 AÑOS	≥ 80 AÑOS
ÁFRICA SEPTENTRIONAL			
2014	4,9	1,7	0,8
2050	13,6	5,5	3,1
ÁFRICA ORIENTAL			
2014	2,8	0,9	0,4
2050	5,3	1,8	0,9
ÁFRICA CENTRAL			
2014	2,8	0,8	0,3
2050	5,4	1,7	0,8
ÁFRICA MERIDIONAL			
2014	6	2,1	1
2050	11	4,9	3,1
ÁFRICA OCCIDENTAL			
2014	3,1	0,9	0,4
2050	5,3	1,8	0,8
ASIA (EXCEPTO ORIENTE PRÓXIMO)			
2014	7,6	2,8	1,4
2050	18,8	9	5,2
ASIA OCCIDENTAL (ORIENTE PRÓXIMO)			
2014	5,2	2	1
2050	14,2	6	3,4
EUROPA ORIENTAL			
2014	14,5	6,7	3,5
2050	27,9	13,7	8,5
EUROPA OCCIDENTAL			
2014	19,5	9,5	5,5
2050	27,5	16,6	11,6

Fuente: U. S. Census Bureau, International Data Base. http://www.census.gov/population/international/data/idb/informationGateway.php. Acceso el 29 de enero de 2015.

TABLA 23-2 PRIMERAS CAUSAS DE MUERTE: POBLACIÓN DE EE. UU., 2011

CAUSA	TASA POR 100.000
Enfermedades del corazón	173,7
Neoplasias malignas	168,6
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores	42,7
Enfermedad cerebrovascular	37,9
Accidentes (traumatismos involuntarios)	38
Enfermedad de Alzheimer	24,6
Diabetes mellitus	21,5
Gripe y neumonía	15,7
Nefritis, síndrome nefrótico y nefrosis	13,4
Autolesiones voluntarias (suicidio)	12
Septicemia	10,5
Hepatopatía crónica y cirrosis	9,7
Hipertensión esencial y enfermedad renal hipertensiva	8
Enfermedad de Parkinson	7
Neumonitis debida a sólidos y líquidos	5,3

Tomado de Hoyert DL, Xu JQ. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep.* 2012;61:6.

movilidad, y pérdida de la función en tareas de alto rendimiento. El capítulo 24 revisa los esquemas de clasificación de la discapacidad en geriatría.

La mayoría de los ancianos no son discapacitados. Los datos de la National Health Interview Survey muestran que los niveles de discapacidad disminuyeron en las décadas de los ochenta y noventa, pero en su mayor parte se han estabilizado en los últimos años (fig. 23-2). En 2012, cerca del 28% de los hombres y del 34% de las mujeres mayores de 65 años referían dificultades con las actividades complejas. La discapacidad para las actividades de la vida diaria parece estar reduciéndose en todo el mundo, aunque los datos científicos indican que grados menores de discapacidad están aumentando en frecuencia. Es posible, no obstante, que la epidemia de obesidad resulte en más años con discapacidad.

Fragilidad frente a vigor

La fragilidad ha sido definida como un estado de menor reserva fisiológica y mayor vulnerabilidad al estrés. La fragilidad es un síndrome debilitante caracterizado por debilidad, cansancio, escasa actividad, movimientos lentos y pérdida de peso. También ha sido caracterizado por mala función física exclusivamente o una carga elevada de enfermedades crónicas. Según la definición de síndrome debilitante, la fragilidad está presente en el 7% de los adultos de 65 años o más residentes en la comunidad y el 25% de los ancianos de edad igual o superior a 85 años. Estos cálculos, sin duda, subestiman la prevalencia de fragilidad porque es más probable que las personas frágiles estén temporalmente en un centro médico y no sean capaces de participar en un momento determinado.

La pérdida de masa muscular, o sarcopenia, es un componente subyacente de la fragilidad,[6] pero el exceso de grasa, especialmente visceral y muscular, tiene mayor influencia sobre la función física, la inflamación y el metabolismo que la masa muscular escasa. En los ancianos, la fuerza muscular, incluidas fuerza contráctil, función mitocondrial y velocidad de contracción o potencia, es más importante para el funcionamiento que la masa muscular. En la consulta es posible valorar una debilidad importante midiendo la fuerza de presión (< 30 kg en hombres y < 20 kg en mujeres).

Longevidad y envejecimiento saludable

Cerca del 20-30% de la longevidad es heredable, cifra similar a la de muchas enfermedades crónicas complejas.[7] Los modelos animales de envejecimiento muestran que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

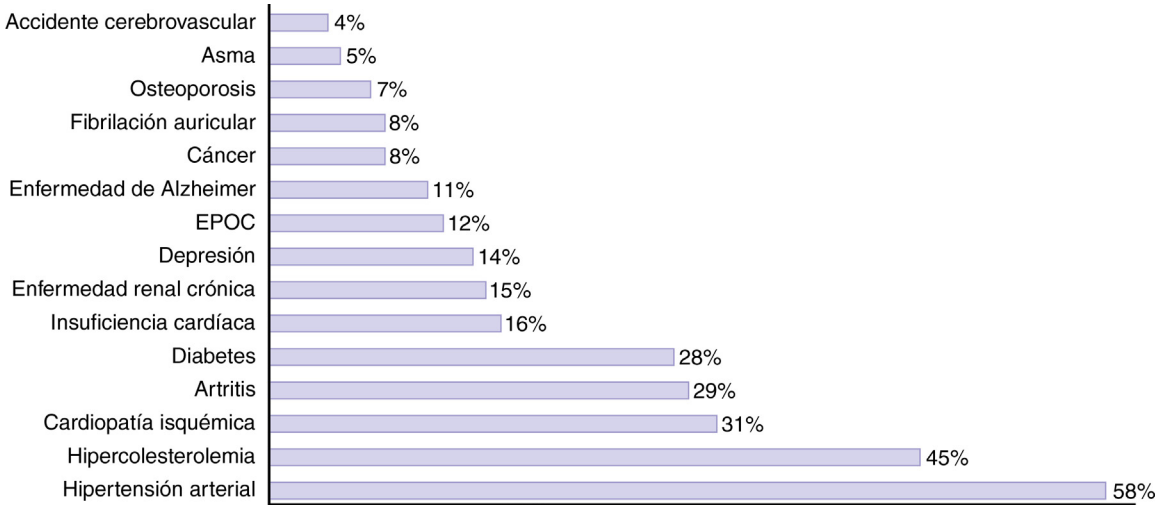

FIGURA 23-2. Porcentaje de beneficiarios de Medicare con tarifas por servicios en 15 trastornos crónicos seleccionados: 2010. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (Fuente: Centers for Medicare and Medicaid Services: Chronic Conditions among Medicare Beneficiaries, Chartbook: 2012 Edition. Basado en datos administrativos confirmados de los Centers for Medicare y los Medicaid Services de 2010 para el 100% de los beneficiarios de Medicare incluidos en el programa de cargo por servicio.)

la duración de la vida puede ser varias veces mayor alterando genes, especialmente de las vías metabólicas. En organismos inferiores y ratones, la restricción calórica, lograda mediante una restricción diaria crónica de las calorías aportadas, prolonga la vida, pero esta estrategia ha obtenido resultados contradictorios en primates. Con el envejecimiento disminuyen muchos factores hormonales, pero la reposición hormonal de estrógenos, hormona del crecimiento, testosterona y andrógenos suprarrenales no resulta útil para la longevidad y podría ser perjudicial. De los factores genéticos, la ausencia del alelo *ApoE4* sigue siendo el factor predictivo de longevidad más sólido, y estudios en centenarios recientes de asociación en todo el genoma también apuntan a genes tales como *FOX03A* en la vía del control metabólico.

Muchos problemas de salud al final de la vida podrían surgir por exposiciones precoces, incluida la salud materna durante la gestación. Por ejemplo, el bajo peso al nacimiento o la hambruna en la gestación predice enfermedades cardiovasculares y diabetes precoces cuando los niños se exponen posteriormente a una ingesta calórica elevada. En Suecia, una menor exposición a enfermedades infecciosas a lo largo de la vida se asoció con mayor esperanza de vida. Son necesarias más investigaciones para determinar los períodos críticos para el desarrollo y las exposiciones ambientales óptimas que fomenten el envejecimiento saludable en etapas posteriores de la vida.

PREVENCIÓN

El tratamiento de la osteoporosis es eficaz para reducir el riesgo de fracturas en la edad avanzada,[8] y el tratamiento de la hipertensión reduce eficazmente la mortalidad después de los 80 años.[A1] Las estatinas son eficaces para reducir la cardiopatía coronaria en ancianos.[A2] La actividad física reduce significativamente el riesgo de discapacidad[A3] y tal vez el de demencia, aunque este último hallazgo proviene fundamentalmente de estudios observacionales que podrían estar sujetos al factor de confusión de que las personas más sanas son más capaces de hacer ejercicio. Investigaciones actuales están evaluando el potencial del ácido acetilsalicílico de potenciar la vida activa en ancianos y si la reposición de testosterona en hombres con hipogonadismo mejorará la función física, cognitiva o sexual en ancianos.

Bibliografía de grado A

A1. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, et al. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart*. 2014;100:317-323.
A2. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2090-2099.
A3. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387-2396.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

24

EVALUACIÓN GERIÁTRICA

DAVID B. REUBEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Por evaluación geriátrica se entiende la que se realiza en los pacientes ancianos, un proceso que permite reconocer las diversas afecciones médicas y psicosociales que influyen en su estado de salud. Además de las enfermedades frecuentes en la población anciana, influyen factores sociales, psicológicos y ambientales. La evaluación geriátrica varía desde los cribados breves que realiza un médico a un proceso interdisciplinario intensivo que incluye tanto a la evaluación como al tratamiento.

Hay tres conceptos fundamentales que orientan la evaluación geriátrica y el tratamiento médico consecuente. En el núcleo de la evaluación geriátrica se encuentra el estado funcional, que es tanto una dimensión que se debe evaluar como un resultado que tiene que ser mejorado o mantenido. Un segundo concepto determinante que orienta la evaluación geriátrica es el pronóstico, y en particular la esperanza de vida. Finalmente, la evaluación geriátrica debe orientarse en función de los objetivos del paciente.

SITUACIÓN FUNCIONAL

La situación funcional se puede definir como una medida que resume el efecto global que tienen los problemas de salud en el contexto del entorno del anciano y de su red de apoyo social. El marco subyacente del estado funcional es una escala jerárquica de complejidad creciente que comienza en los movimientos físicos específicos (p. ej., levantarse o andar) que están integrados en los niveles superiores de actividad (p. ej., satisfacer las funciones laborales y sociales). El deterioro del estado funcional puede comenzar con el inicio de una enfermedad, un deterioro físico generalizado, cambios en el apoyo social o en el entorno y la edad avanzada.

La evaluación más frecuente de la situación funcional de los ancianos se ejecuta en dos niveles: las actividades de la vida diaria (AVD) y las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). Las AVD se refieren a las tareas de autocuidado, como bañarse, vestirse, asearse, control de esfínteres, acicalarse, comer y trasladarse. La dependencia en esas tareas, que se detecta hasta en el 10% de los ancianos, requiere ayuda a tiempo completo o el ingreso en una residencia.

Las AIVD se refieren a las tareas esenciales para el mantenimiento de la vida en un hogar independiente, por ejemplo, usar el teléfono, hacer la colada, hacer la compra, conducir o usar el transporte público, cocinar, tomar los medicamentos, realizar las tareas del hogar y manejar el dinero. La dependencia en las AIVD es más frecuente y casi el 20% de los ancianos ≥75 años presentan el deterioro de al menos una de ellas. La pérdida progresiva de varias AIVD hace que los ancianos tengan cada vez más difícil mantenerse en sus domicilios. Esto ha dado pie al desarrollo de muchos servicios sociales (p. ej., comida a domicilio, empleados del hogar o servicios de transporte). El traslado a un centro de asistidos aporta la realización de la mayoría de las AIVD, pero muchos centros no proporcionan asistencia para las AVD sin un coste adicional. Los costes de los centros para asistidos no están cubiertos por el Medicare en EE. UU.

booksmedicos.org

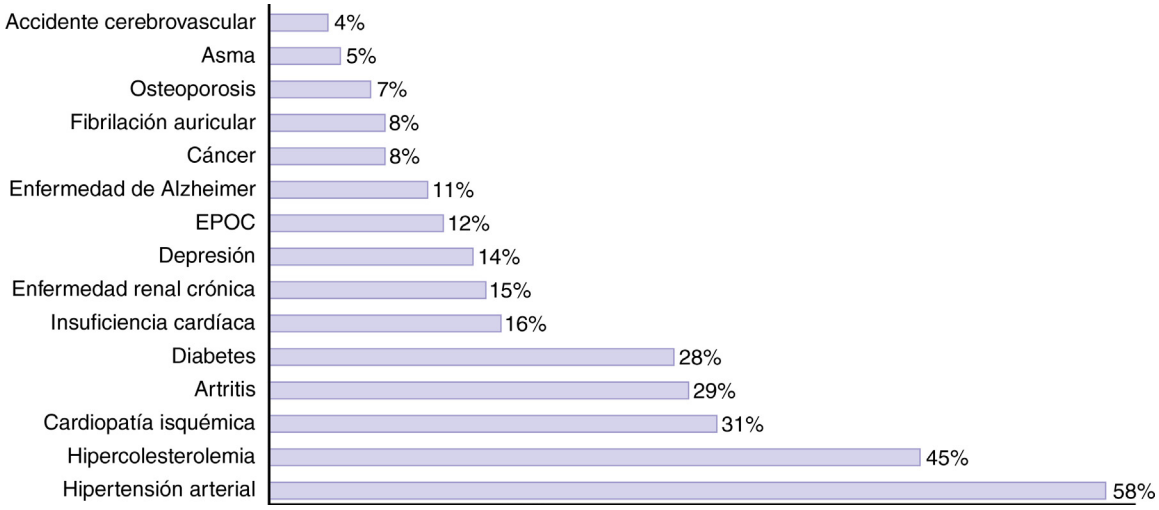

FIGURA 23-2. Porcentaje de beneficiarios de Medicare con tarifas por servicios en 15 trastornos crónicos seleccionados: 2010. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (Fuente: Centers for Medicare and Medicaid Services: Chronic Conditions among Medicare Beneficiaries, Chartbook: 2012 Edition. Basado en datos administrativos confirmados de los Centers for Medicare y los Medicaid Services de 2010 para el 100% de los beneficiarios de Medicare incluidos en el programa de cargo por servicio.)

la duración de la vida puede ser varias veces mayor alterando genes, especialmente de las vías metabólicas. En organismos inferiores y ratones, la restricción calórica, lograda mediante una restricción diaria crónica de las calorías aportadas, prolonga la vida, pero esta estrategia ha obtenido resultados contradictorios en primates. Con el envejecimiento disminuyen muchos factores hormonales, pero la reposición hormonal de estrógenos, hormona del crecimiento, testosterona y andrógenos suprarrenales no resulta útil para la longevidad y podría ser perjudicial. De los factores genéticos, la ausencia del alelo *ApoE4* sigue siendo el factor predictivo de longevidad más sólido, y estudios en centenarios recientes de asociación en todo el genoma también apuntan a genes tales como *FOX03A* en la vía del control metabólico.

Muchos problemas de salud al final de la vida podrían surgir por exposiciones precoces, incluida la salud materna durante la gestación. Por ejemplo, el bajo peso al nacimiento o la hambruna en la gestación predice enfermedades cardiovasculares y diabetes precoces cuando los niños se exponen posteriormente a una ingesta calórica elevada. En Suecia, una menor exposición a enfermedades infecciosas a lo largo de la vida se asoció con mayor esperanza de vida. Son necesarias más investigaciones para determinar los períodos críticos para el desarrollo y las exposiciones ambientales óptimas que fomenten el envejecimiento saludable en etapas posteriores de la vida.

PREVENCIÓN

El tratamiento de la osteoporosis es eficaz para reducir el riesgo de fracturas en la edad avanzada,[8] y el tratamiento de la hipertensión reduce eficazmente la mortalidad después de los 80 años.[A1] Las estatinas son eficaces para reducir la cardiopatía coronaria en ancianos.[A2] La actividad física reduce significativamente el riesgo de discapacidad[A3] y tal vez el de demencia, aunque este último hallazgo proviene fundamentalmente de estudios observacionales que podrían estar sujetos al factor de confusión de que las personas más sanas son más capaces de hacer ejercicio. Investigaciones actuales están evaluando el potencial del ácido acetilsalicílico de potenciar la vida activa en ancianos y si la reposición de testosterona en hombres con hipogonadismo mejorará la función física, cognitiva o sexual en ancianos.

Bibliografía de grado A

A1. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, et al. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart*. 2014;100:317-323.
A2. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2090-2099.
A3. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387-2396.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

24

EVALUACIÓN GERIÁTRICA

DAVID B. REUBEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Por evaluación geriátrica se entiende la que se realiza en los pacientes ancianos, un proceso que permite reconocer las diversas afecciones médicas y psicosociales que influyen en su estado de salud. Además de las enfermedades frecuentes en la población anciana, influyen factores sociales, psicológicos y ambientales. La evaluación geriátrica varía desde los cribados breves que realiza un médico a un proceso interdisciplinario intensivo que incluye tanto a la evaluación como al tratamiento.

Hay tres conceptos fundamentales que orientan la evaluación geriátrica y el tratamiento médico consecuente. En el núcleo de la evaluación geriátrica se encuentra el estado funcional, que es tanto una dimensión que se debe evaluar como un resultado que tiene que ser mejorado o mantenido. Un segundo concepto determinante que orienta la evaluación geriátrica es el pronóstico, y en particular la esperanza de vida. Finalmente, la evaluación geriátrica debe orientarse en función de los objetivos del paciente.

SITUACIÓN FUNCIONAL

La situación funcional se puede definir como una medida que resume el efecto global que tienen los problemas de salud en el contexto del entorno del anciano y de su red de apoyo social. El marco subyacente del estado funcional es una escala jerárquica de complejidad creciente que comienza en los movimientos físicos específicos (p. ej., levantarse o andar) que están integrados en los niveles superiores de actividad (p. ej., satisfacer las funciones laborales y sociales). El deterioro del estado funcional puede comenzar con el inicio de una enfermedad, un deterioro físico generalizado, cambios en el apoyo social o en el entorno y la edad avanzada.

La evaluación más frecuente de la situación funcional de los ancianos se ejecuta en dos niveles: las actividades de la vida diaria (AVD) y las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). Las AVD se refieren a las tareas de autocuidado, como bañarse, vestirse, asearse, control de esfínteres, acicalarse, comer y trasladarse. La dependencia en esas tareas, que se detecta hasta en el 10% de los ancianos, requiere ayuda a tiempo completo o el ingreso en una residencia.

Las AIVD se refieren a las tareas esenciales para el mantenimiento de la vida en un hogar independiente, por ejemplo, usar el teléfono, hacer la colada, hacer la compra, conducir o usar el transporte público, cocinar, tomar los medicamentos, realizar las tareas del hogar y manejar el dinero. La dependencia en las AIVD es más frecuente y casi el 20% de los ancianos ≥75 años presentan el deterioro de al menos una de ellas. La pérdida progresiva de varias AIVD hace que los ancianos tengan cada vez más difícil mantenerse en sus domicilios. Esto ha dado pie al desarrollo de muchos servicios sociales (p. ej., comida a domicilio, empleados del hogar o servicios de transporte). El traslado a un centro de asistidos aporta la realización de la mayoría de las AIVD, pero muchos centros no proporcionan asistencia para las AVD sin un coste adicional. Los costes de los centros para asistidos no están cubiertos por el Medicare en EE. UU.

booksmedicos.org

TABLA 24-1 EXPECTATIVA DE VIDA EN DISTINTAS SITUACIONES FUNCIONALES DE SALUD SEGÚN LA EDAD, EL SEXO Y EL ESTADO FUNCIONAL INICIAL*

		EXPECTATIVA DE VIDA EN AÑOS EN CADA ESTADO FUNCIONAL							
		MUJERES				**HOMBRES**			
EDAD	**CATEGORÍA FUNCIONAL INICIAL**	***Años de independencia***	***Años con discapacidad por movilidad***	***Años con discapacidad para AVD***	***Años totales***	***Años de independencia***	***Años con discapacidad por movilidad***	***Años con discapacidad para AVD***	***Años totales***
70 años	Independiente	10	4	2,7	16,7	8,5	2,6	1	12,1
	Discapacidad por movilidad	7,3	5,6	2,8	15,7	5,6	4,1	1,1	10,7
	Discapacidad para AVD	3	2,9	5,6	11,5	1,6	1,5	3,4	6,5
75 años	Independiente	7	3,6	2,6	13,2	6	2,4	1	9,4
	Discapacidad por movilidad	4	5,2	2,8	12	2,9	3,8	1,1	7,9
	Discapacidad para AVD	1,1	1,8	5,3	8,2	0,5	0,8	3,1	4,4
80 años	Independiente	4,7	3,2	2,4	10,3	4,1	2,2	0,9	7,2
	Discapacidad por movilidad	2	4,4	2,7	9	1,4	3,3	1	5,7
	Discapacidad para AVD	0,4	1	4,7	6	0,2	0,4	2,6	3,1
85 años	Independiente	3,3	2,9	1,8	8	2,9	2,1	0,7	5,8
	Discapacidad por movilidad	1	3,6	2,3	6,9	0,7	2,8	0,9	4,4
	Discapacidad para AVD	0,1	0,5	4	4,6	0	0,2	2,1	2,3

*De acuerdo con los Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly Data de 1988-1990.
Con discapacidad para AVD (actividades de la vida diaria) = el paciente refiere ser incapaz o requerir ayuda de otras personas para realizar cualquiera de las siguientes actividades: baño/ducha, transferencia de la cama a la silla, vestido, alimentación y uso del retrete. Con discapacidad por movilidad = el paciente refiere no ser capaz de caminar 800 m o subir y bajar escaleras hasta un segundo piso sin ayuda.

En un nivel funcional mayor, las actividades avanzadas de la vida diaria (AAVD) se refieren a la capacidad para satisfacer las funciones sociales, comunitarias y familiares, además de participar en tareas recreativas o laborales. Las actividades avanzadas varían considerablemente en cada sujeto y son muy útiles para vigilar el estado funcional antes de que se desarrolle la discapacidad.

La elección de la herramienta utilizada para la evaluación funcional depende de las características de la población que se valora. Por ejemplo, los ancianos que viven en residencias muestran una dependencia casi completa en sus AIVD; por tanto, el objetivo será evaluar las AVD y otros aspectos básicos de la salud. En los ancianos hospitalizados se debe evaluar la situación funcional previa a la hospitalización, para tener una perspectiva sobre qué objetivos pueden ser alcanzables, así como su situación funcional en el momento del alta para identificar las brechas existentes y establecer los planes que permitan cerrarlas.

La situación funcional se mide habitualmente mediante informes autoevaluados o informes de terceros. Sin embargo, los fisioterapeutas y los terapeutas ocupacionales aportan información objetiva a través de sus exploraciones clínicas y evaluaciones estructuradas. Por último, se pueden evaluar otras dimensiones como la movilidad y el equilibrio, que contribuyen a la funcionalidad, aplicando mediciones objetivas (que se describen más adelante).

La situación funcional se debe evaluar periódicamente: en el momento de la visita inicial, después de una enfermedad grave y cuando ocurren determinados hitos sociales, como la enfermedad del cónyuge o un cambio en la situación vital o laboral. Los cambios en la situación funcional siempre deben desencadenar una nueva evaluación diagnóstica y nuevas intervenciones, a menos que el cambio sea esperado y refleje una trayectoria que sea compatible con los deseos del paciente. La medición de la situación funcional es útil para el seguimiento de la respuesta al tratamiento (especialmente en enfermedades crónicas) y aporta información pronóstica útil para programar la asistencia a corto y largo plazo.

PRONÓSTICO

La esperanza de vida afecta tanto al proceso de evaluación como a las decisiones terapéuticas basadas en ella. En algunos ancianos, las enfermedades asociadas empeoran tanto el pronóstico, que la aplicación de pruebas de cribado (p. ej., mamografía) y de ciertos tratamientos (p. ej., para la hipertensión) de eficacia demostrada puede no resultar beneficiosa en el período de supervivencia esperado.

La probabilidad de que un paciente viva un tiempo determinado (p. ej., 5 años desde el momento de la evaluación) o hasta alcanzar una edad concreta (p. ej., hasta los 100 años) puede calcularse en función de la edad, el sexo y la raza con tablas vitales generadas por la Administración. La esperanza de vida también se estima con calculadoras en línea (v., p. ej., *eprognosis.org*) o incorporando características clínicas. Por ejemplo, mejor situación cognitiva y menos enfermedades concomitantes son los mejores factores predictivos de la supervivencia a 5 años en nonagenarios.[1] Una estrategia sencilla consiste en incorporar el estado funcional, además de la edad y del sexo (tabla 24-1).[2,3]

OBJETIVOS DEL PACIENTE

A medida que las personas envejecen, su estado de salud actual y futuro se convierte en un factor prominente para establecer y conseguir los objetivos vitales. En los pacientes muy mayores los objetivos pueden limitarse a alcanzar un estado funcional o de salud (p. ej., poder caminar de forma independiente), controlar los síntomas (p. ej., dolor o disnea), mantener la situación vital (p. ej., continuar viviendo en el domicilio) o la supervivencia a corto plazo (p. ej., vivir lo suficiente como para cumplir un hito personal, como una celebración próxima). Los objetivos de médico y paciente no siempre concuerdan. Por ejemplo, el paciente puede desear curarse mientras que el médico cree solo es posible el tratamiento sintomático. Por el contrario, el médico puede pensar que es posible alcanzar una evolución mejor, pero el paciente rechaza seguir el camino recomendado (p. ej., la artroplastia de cadera para restaurar la movilidad).[4] Tanto médicos como pacientes tienen que darse cuenta de que los ancianos quizás obtengan menos beneficios de ciertas intervenciones que los pacientes de menor edad debido a otros factores pronósticos adversos. En ancianos frágiles con múltiples enfermedades crónicas o una expectativa de vida corta, clínicos y pacientes deberían trabajar codo con codo para identificar los objetivos personales del paciente a lo largo y ancho de distintas dimensiones (p. ej., síntomas, estado funcional físico, funcionamiento social y de rol).[5] Después es posible desarrollar el plan de asistencia y adaptarlo al cumplimiento de esos objetivos.

COMPONENTES DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA

La evaluación geriátrica comienza con una evaluación médica. Algunos aspectos (descritos más adelante) que raramente son anormales en los adultos más jóvenes (p. ej., movilidad o estado cognitivo) pueden causar una morbilidad muy importante en los ancianos. Además, la agrupación de algunas anomalías, como la atrofia muscular, una higiene deficiente, hematomas, úlceras de decúbito y contracturas, debe hacer sospechar maltrato, abandono o abuso del anciano. En esos casos, el interrogatorio y la exploración del anciano deben realizarse sin la presencia de la familia o los cuidadores. Se preguntará al paciente si alguien le ha amenazado o le ha hecho daño, si ha recibido cuidados suficientes y si alguien le ha robado. Las respuestas a esas preguntas pueden confirmar la sospecha y dar pie para informar a los servicios de protección de adultos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las evaluaciones no médicas también son importantes, ya que permiten identificar problemas que deberían abordarse y que pueden ser clave para alcanzar los objetivos del paciente. Además de evaluar la situación funcional hay que evaluar el entorno, el estado financiero y el apoyo no financiero. En algunos casos puede ser útil evaluar las necesidades espirituales, en particular en el caso de enfermedad grave, estrés del cuidador o pérdida de un ser querido, para remitir al anciano al sitio apropiado para solucionarlas.

Voluntades anticipadas

Los médicos deben comentar las preferencias de los ancianos sobre tratamientos específicos mientras aún conservan su capacidad cognitiva para tomar esas decisiones. Se les pedirá que nombren un portavoz que tomará las decisiones médicas en su nombre, si no pueden hacerlo ellos mismos. Esta información puede expresarse en forma de testamento vital para la asistencia sanitaria, que también permitirá especificar los tratamientos que no desean recibir. En muchos estados se permite utilizar las órdenes POLST (del inglés *Physician Orders for Life-Sustaining Treatment,* «órdenes del médico de tratamiento para el mantenimiento de la vida»), una directiva avanzada específica que recoge las preferencias del paciente respecto al tratamiento que desea recibir al final de su vida y sirve como hoja de órdenes médicas. El médico y el paciente deben firmar el formulario estandarizado, que deberá ser cumplimentado en todos los ámbitos asistenciales, incluido por los técnicos médicos de urgencias que responden a las llamadas al 112.

Evaluación médica

La evaluación médica debe abarcar la visión, la audición, la cognición, el estado de ánimo y el afecto, las caídas y la movilidad, la revisión de la medicación, la nutrición y la incontinencia urinaria. Se han desarrollado numerosos instrumentos de selección para evaluar muchos de esos aspectos. Otro componente médico importante para la evaluación geriátrica es[5] la verificación de que los servicios preventivos estén al día.

Visión

La prevalencia de las cuatro enfermedades oculares más importantes –cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y glaucoma (cap. 423)– aumenta con la edad. Además, la presbicia es prácticamente universal, y la mayoría de los ancianos necesitan gafas. El deterioro visual se ha asociado al aumento de riesgo de caídas, al deterioro funcional y cognitivo, a inmovilidad y a depresión.[6] El uso de gafas correctoras y otros tratamientos puede restaurar la visión o prevenir el avance del deterioro de la función visual.

Para el cribado del deterioro visual puede usarse una pregunta sencilla: ¿tiene problemas para conducir, ver la televisión o leer, o para hacer alguna de sus actividades diarias debido a su vista, incluso cuando lleva gafas?

El diagrama optométrico de Snellen es el método habitual de cribado de la agudeza visual. Se pide al paciente que se ponga de pie a 6 m del diagrama y que lea las letras. La evaluación debe ser más pormenorizada si el paciente no puede leer la línea 20/40 o menor con su mejor visión corregida (con gafas).

Audición

La pérdida de la audición (cap. 428), que afecta a más del 60% de los adultos mayores de 70 años que viven normalmente en la comunidad, y al 75% de los que viven en residencias, se asocia a una menor funcionalidad cognitiva, social, emocional y física. Cuando se detecta la pérdida de la audición, la amplificación mediante audífonos u otros aparatos acústicos mejora la calidad de vida y la situación funcional.[7]

Para identificar la pérdida auditiva se hacen preguntas sencillas (p. ej., «¿Diría usted que tiene problemas para oír?» o «¿Cree que tiene una pérdida de audición?») o bien es posible entregar el instrumento de 10 puntos autoadministrado del Hearing Handicap Inventory for the Elderly. Si cualquiera de esas dos técnicas de cribado es positiva o el clínico sospecha pérdida auditiva, una prueba objetiva es la prueba del susurro, consistente en susurrar tres palabras distintas al azar en cada oreja a 15, 30 y 45 cm de distancia desde la oreja del paciente y después pedirle que repita las palabras. Los pacientes que no pasan la prueba –es decir, los que son incapaces de repetir correctamente la mitad de las palabras susurradas– deberían ser derivados a un otorrinolaringólogo para realizar una evaluación con profundidad.

Una herramienta más precisa para el cribado del deterioro auditivo es el AudioScope de Welch Allyn. Este otoscopio manual cuenta con un audiómetro incorporado que puede configurarse con distintos niveles de intensidad. Se administra al paciente un pretono de 60 dB y después cuatro tonos de 500, 1.000, 2.000 y 4.000 Hz a 40 dB. El resultado de la prueba es positivo si no se pueden oír las frecuencias de 1.000 y 2.000 Hz con ambos oídos, o las frecuencias de 1.000 y 2.000 Hz con un oído, e indica la necesidad de proceder a una audiometría.

Evaluación cognitiva

La incidencia de demencia (caps. 27 y 402) aumenta con la edad, especialmente en los pacientes mayores de 85 años. La detección precoz de los problemas de memoria permite la identificación de afecciones tratables que contribuyen al deterioro cognitivo y al desarrollo de un plan de tratamiento proactivo con la plena participación del paciente.[8] Como el diagnóstico de demencia no ha sido documentado hasta en el 80% de los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos del trastorno, los clínicos deberían evaluar siempre a los pacientes ancianos mediante alguno de los distintos instrumentos de valoración breves (cap. 27).[9]

Otro componente de la evaluación cognitiva es la capacidad de toma de decisiones. En ancianos con un nivel cognitivo intacto se asume que tal capacidad existe. Sin embargo, en los que tienen deterioro cognitivo, hay que valorar la capacidad para tomar decisiones antes de iniciar muchos tratamientos. Como norma, la capacidad es específica de la decisión que se le pide tomar al paciente. Para determinar la capacidad de toma de decisiones de un paciente se usan las preguntas siguientes:

- ¿Puede el paciente valorar y expresar sus preferencias personales de una forma clara?
- ¿Puede el paciente comprender los riesgos y beneficios?
- ¿Puede el paciente comprender las implicaciones?
- ¿Puede el paciente razonar la alternativa elegida?
- ¿Las explicaciones que da el paciente son racionales?

Si la respuesta a todas esas preguntas es afirmativa, el paciente es competente para tomar la decisión que se está valorando. En caso contrario, el representante legal (p. ej., a través del nombramiento de un poder duradero a un abogado para la asistencia sanitaria) deberá tomar la decisión. Si no se ha nombrado, un familiar, un amigo o un cuidador que conozca bien al paciente podrá tomar la decisión. El orden de los representantes está determinado por la legislación estatal. Si no hay representantes, el personal sanitario podrá tomar la decisión en función de su conocimiento del sistema de valores del paciente o de aquello que, en su opinión, redunde en el mejor interés del paciente.

Estado de ánimo y afecto

Aunque la depresión mayor (cap. 397) no es más frecuente en los ancianos que en la población más joven, la depresión menor y otros trastornos afectivos sí lo son, y causan una morbilidad considerable. Además, la depresión puede tener presentaciones atípicas y puede estar enmascarada en pacientes con deterioro cognitivo u otros trastornos neurológicos, como la enfermedad de Parkinson (cap. 409).

Una versión de dos preguntas del Patient Health Questionnaire puede ser eficaz para el cribado de los síntomas de depresión.[10] Para ello, se pregunta al paciente: «En las 2 últimas semanas, ¿con qué frecuencia le han molestado alguno de los problemas siguientes?

- Escaso interés o placer por hacer cosas.
- Sentirse decaído, deprimido o desesperado».

Las respuestas se puntúan de la siguiente forma: 0 = nada en absoluto; 1 = varios días; 2 = más de la mitad de los días; 3 = casi cada día. La probabilidad de tener un trastorno depresivo es del 75% cuando se obtiene una puntuación total de 3 puntos o más en la escala de cribado de 2 preguntas; estos pacientes se deberían evaluar más exhaustivamente (v. tabla 27-3 y cap. 397).

Caídas, movilidad y equilibrio

Aproximadamente un tercio de las personas mayores de 65 años y la mitad de los mayores de 80 años que viven de forma habitual en la comunidad sufren una caída cada año. El 10% de esas caídas da lugar a una lesión grave. Los pacientes que se han caído o que tienen problemas con la deambulación o el equilibrio tienen un riesgo mayor de sufrir otra caída. La evaluación de las caídas y el tratamiento de los factores de riesgo de caídas (medición de la presión arterial ortostática, evaluación de la visión, revisión de la medicación y estudio del equilibrio, la marcha y la fuerza de las extremidades inferiores) pueden reducir estos accidentes un 30-40%.

Se debe preguntar si han sufrido alguna caída a todos los pacientes ancianos al menos una vez al año,[11] y en cada visita a los más frágiles. Además, al preguntar si tienen miedo a caerse se puede identificar a los pacientes con riesgo de caídas futuras.

Se hará una evaluación del equilibrio y la marcha en los pacientes que se han caído o que tienen miedo a caerse, observando directamente su capacidad de realizar tareas concretas. Las pruebas de equilibrio consisten en la capacidad de mantener la postura de lado a lado, en semitándem y en tándem durante 10 s, resistencia a un pequeño empujón y estabilidad al girar 360°. La fuerza del cuádriceps puede evaluarse observando cómo se levanta la persona mayor de una silla dura sin brazos, sin usar las manos.

Además, la observación cualitativa y cuantitativa de la marcha para determinar la estabilidad es un componente rápido e importante de la evaluación.[12] Los aspectos cualitativos son la evaluación de la vacilación, el balanceo, la longitud del paso, la simetría y la continuidad, así como la desviación del recorrido. La velocidad de la marcha también es un marcador útil de la recurrencia de las caídas. Los pacientes que tardan más de 13 s en recorrer 10 m (0,8 m/s) tienen más probabilidades de sufrir caídas recurrentes.[13]

booksmedicos.org

La prueba «levantarse y andar» cronometrada combina algunas características de la fuerza y de la marcha y estudia la capacidad del paciente de levantarse de una silla estándar con brazos, caminar 3 m, darse la vuelta, volver caminando y sentarse de nuevo. Es necesario efectuar una exploración más profunda en los pacientes que tardan más de 20 s en realizar la prueba.

Revisión de la medicación

Los ancianos visitan a menudo a varios profesionales sanitarios que les prescriben muchos medicamentos, aumentando el riesgo de sufrir interacciones medicamentosas y acontecimientos adversos. Como mínimo, el médico debe revisar una lista actualizada y precisa de los medicamentos en cada visita. Una forma adecuada para detectar posibles problemas es decir al paciente que traiga todos sus medicamentos (de venta con o sin receta) en sus envases originales. Algunos acontecimientos adversos pueden prevenirse si se introducen los nombres de la lista de medicaciones del paciente en algún programa informático comercial específico. Muchas historias clínicas electrónicas también alertan a los clínicos de posibles interacciones farmacológicas.

Nutrición

La malnutrición en los adultos mayores incluye la obesidad (cap. 220), la desnutrición (cap. 214) y las deficiencias específicas de vitaminas (cap. 218). La obesidad de los adultos mayores se define como un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m^2 o mayor. Un IMC alto se asocia a una peor funcionalidad y a más enfermedades asociadas, como la diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 229), la artrosis (cap. 262), la hiperlipidemia (cap. 206), la cardiopatía isquémica (cap. 52) y la apnea del sueño (cap. 100).

En la visita inicial se debe pesar al paciente y se le preguntará por la posible pérdida de peso en los 12 meses previos. También se le pesará en las visitas de seguimiento. El IMC debe calcularse en la visita inicial, y periódicamente después (p. ej., cada año o cuando un cambio de peso indique la necesidad de volver a calcularlo). Los marcadores séricos, como las concentraciones de albúmina sérica, prealbúmina y colesterol, son indicadores inespecíficos del estado nutricional y se alteran en caso de estados inflamatorios, estrés fisiológico o traumatismos.

La pérdida de peso del 4% o mayor a lo largo de 12 meses predice un aumento de la mortalidad y debe dar paso a una evaluación de las posibles causas médicas (p. ej., neoplasia maligna, problemas digestivos, hipertiroidismo o diabetes), psiquiátricas (p. ej., depresión, demencia), dentales y sociales o funcionales (p. ej., pobreza, incapacidad para hacer la compra o para preparar la comida). En ancianos ambulatorios, una concentración sérica de 25-hidroxivitamina D por debajo de 50 nmol/l (20 ng/ml) se asocia con un riesgo mayor de episodios de enfermedad clínica relevantes.[14]

Incontinencia urinaria

Un tercio de las mujeres ancianas que viven en la comunidad tienen algún grado de incontinencia urinaria (cap. 26) y el 75% de los hombres ancianos tienen síntomas anormales de vías urinarias. Las complicaciones de la incontinencia consisten en irritación cutánea, úlceras de decúbito, infecciones de vías urinarias, trastornos del sueño y caídas. Es importante identificar la incontinencia urinaria porque disponemos de tratamientos conductuales y farmacológicos eficaces.

La incontinencia urinaria puede descartase con la siguiente pregunta: «¿Ha tenido incontinencia urinaria (o «pérdidas» de orina) hasta el punto en que le resulta molesto y le gustaría saber cómo puede tratarse?». Esta información puede ser muy valiosa para determinar qué pacientes quieren una evaluación más detallada y tratamiento. Cuando los pacientes respondan afirmativamente se preguntará cuánta orina se pierde, cuánto interfiere en la vida diaria y cuándo se producen las pérdidas. La evaluación y el tratamiento posterior dependen de si se trata de una incontinencia por rebosamiento, por urgencia o por esfuerzo (v. tabla 26-3).

SERVICIOS PREVENTIVOS

Los servicios preventivos consisten en consejos sobre el estilo de vida, pruebas de cribado para detectar la enfermedad asintomática y el empleo de vacunas. El calendario de vacunación recomendado para los adultos mayores incluye la vacunación anual frente a la gripe, vacunación única frente a la neumonía, frente al neumococo y frente al herpes zóster (aunque el paciente refiera un episodio de herpes zóster en el pasado) y vacunación con toxoide tetánico cada 10 años tras recibir una dosis de vacuna contra tétanos, difteria y tos ferina (Tdap) (cap. 18).

Para ayudar al médico a decidir el mejor proceder en cada paciente, el Grupo de Trabajo de Medicina Preventiva del gobierno de EE. UU. ha puesto en marcha un sitio web interactivo *(http://epss.ahrq.gov/ePSS/search.jsp)* con recomendaciones basadas en la edad y sexo del paciente, el consumo de tabaco y la actividad sexual actual (cap. 14). En los ancianos más jóvenes, las recomendaciones son descartar problemas de presión arterial, diabetes (si la presión arterial > 135/80 mmHg), hiperlipidemia, obesidad, consumo inadecuado de alcohol, cáncer colorrectal (a los 75 años), suplementos de vitamina D y osteoporosis, así como cáncer de mama en las mujeres, con el consejo y tratamiento adecuados si se detectan esos trastornos. Se recomienda el ejercicio o fisioterapia para prevenir caídas en pacientes con riesgo elevado. En esta población se puede recomendar ácido acetilsalicílico para prevenir la enfermedad cardiovascular. El resto de las recomendaciones depende de los factores de riesgo específicos del paciente.

Al aumentar la edad se recomienda reducir el uso de servicios preventivos, debido a la menor esperanza de vida y al aumento de enfermedades asociadas. Por tanto, hay algunas medidas preventivas (p. ej., uso de ácido acetilsalicílico para prevenir la enfermedad cardiovascular) y procedimientos de cribado de cáncer cuyo uso no se recomienda en los más ancianos. Cuando la base de evidencias para el uso de servicios preventivos es escasa, las decisiones se individualizarán en función de los valores, objetivos y preferencias de cada caso.

EVALUACIONES NO MÉDICAS

Evaluación del entorno

La evaluación del entorno del paciente comprende tres componentes: la capacidad de la persona de acceder a los servicios comunitarios (p. ej., ir al banco o al supermercado si el paciente no puede conducir), la seguridad del entorno físico y la idoneidad de la situación vital en relación con la capacidad funcional y el estado cognitivo del sujeto. Puede hacerse un cribado abreviado de la seguridad del entorno físico utilizando una lista de comprobación que es de dominio público *(http://www.cdc.gov/ncipc/pub-res/toolkit/Falls_ToolKit/DesktopPDF/English/booklet_Eng_desktop.pdf)*. En cuanto a los ancianos que viven aún en sus domicilios, la evaluación de la seguridad puede realizarla el personal de salud domiciliaria.

Evaluación del apoyo social

Cuando los ancianos se tornan frágiles, la idoneidad de su red de apoyo social puede ser el factor determinante para decidir si pueden quedarse en su domicilio o si necesitan ser ingresados en una residencia. Si el paciente enferma será útil efectuar un breve cribado del apoyo social, con obtención de su historia social en la que se incluya si hay alguien disponible para ayudarle. En los pacientes con deterioro funcional, habrá que verificar quién puede ayudar al paciente a realizar sus AVD o AIVD. La identificación precoz de los problemas que plantee el apoyo social ayuda a evitar situaciones de crisis cuando el paciente sufre un deterioro médico o funcional súbito. Además, habrá que descartar periódicamente la aparición en los cuidadores de depresión o de desgaste, en cuyo caso se le puede derivar para recibir consejo o a un grupo de apoyo.

Evaluación financiera

Si bien los médicos no siempre tienen la formación o la experiencia necesarias para explorar con detalle los recursos financieros, puede ser útil conocer el estado del seguro del paciente. Por ejemplo, los pacientes cubiertos por el Medicaid pueden acceder a beneficios médicos o de apoyo social adicionales. Algunos ancianos incluso pueden recibir otros subsidios estatales o locales en función de sus ingresos, o bien pueden tener un seguro asistencial a largo plazo o un subsidio de la Administración de Veteranos que puede ayudar a los cuidadores, obviando la necesidad de ser ingresado en un centro.

ABORDAJE ESTRATÉGICO DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA PARA EL CLÍNICO

Aunque la organización de un equipo de evaluación interdisciplinario queda fuera de la capacidad de la mayoría de los médicos, incluso en los consultorios pequeños se puede aplicar el trabajo en equipo y un diseño asistencial sencillo para efectuar evaluaciones geriátricas de forma eficiente y exhaustiva. Esas evaluaciones pueden llevar a implantar un programa de actuación localmente o a remitir los casos a modelos asistenciales integrales que pueden mejorar los resultados en los ancianos que padecen diversas afecciones crónicas.[A1,A2] Debido a limitaciones de tiempo, cada vez es más frecuente delegar las funciones de cribado al resto de personal y a los propios pacientes y a sus familias usando peticiones, formularios y cuestionarios fijos (tabla 24-2). Por ejemplo, se pueden usar cuestionarios previos a la consulta para recopilar información sobre los antecedentes médicos y quirúrgicos, medicación y alergias, historia social, incluidos los recursos de apoyo social y servicios preventivos disponibles, la capacidad para realizar tareas funcionales y la necesidad de asistencia, la seguridad en el hogar y las voluntades anticipadas. Además, en ese cuestionario se pueden incluir preguntas específicas para evaluar la visión, la audición, las caídas, la incontinencia urinaria y los síntomas de depresión. Un procedimiento razonable consiste en evaluar esos aspectos cada año a partir de los 75 años, así como en las personas menores de 75 años que presenten múltiples enfermedades asociadas. Además, algunos elementos de la evaluación geriátrica (la evaluación de las AVD y las AIVD, la marcha, el equilibrio y las caídas, el estado de ánimo y el afecto, y la cognición) deben realizarse cuando se presenten enfermedades graves, especialmente las que requieran hospitalización.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 24-2 PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LOS ANCIANOS

ASPECTO QUE SE QUIERE EVALUAR	*CUESTIONARIO ANTES DE LA CONSULTA*		*ADMINISTRADO POR EL PERSONAL EN LA CONSULTA*	
	DURACIÓN DE LA SELECCIÓN	INSTRUMENTOS	DURACIÓN DE LA SELECCIÓN*	INSTRUMENTOS
Situación funcional	D	Actividades de la vida diaria Actividades instrumentales de la vida diaria		
Voluntades anticipadas	B	Pregunta específica sobre las voluntades anticipadas		
EVALUACIÓN MÉDICA				
Deterioro visual	B	Pregunta sencilla	B	Optotipo de Snellen (v. tabla 423-1)
Deterioro auditivo	B	Inventario de Discapacidad Auditiva ara Ancianos	B (si es necesario)	Prueba de susurros Audioscopio
Problemas cognitivos	B		D	Mini-Cog (cap. 27)
Problemas mentales y afectivos	D	PHQ	B	
Caídas, movilidad y equilibrio	B	Preguntas sencillas	B	Prueba cronometrada «levantarse y andar»
Revisión de la medicación	D			Inspección de los frascos de medicamentos
Malnutrición	D	Pregunta sencilla	B	Peso
Incontinencia urinaria	B	Pregunta sencilla	B	International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire, formulario abreviado si la pregunta sencilla es positiva (cap. 26)
Servicios preventivos	D	Preguntas específicas		
OTRAS DIMENSIONES				
Entorno	D	Lista de comprobación de la seguridad en el hogar		
Apoyo social	B	Pregunta sencilla		
Estado financiero			B	Estado del seguro

B = cribado breve (p. ej., < 2 min); D = evaluación detallada (normalmente, ≥5 min); PHQ = Patient Health Questionnaire (v. texto).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Boult C, Green AF, Boult LB, et al. Successful models of comprehensive care for older adults with chronic conditions: evidence for the Institute of Medicine's "Retooling for an Aging America" report. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:2328-2337.

A2. Deschodt M, Flamaing J, Haentjens P, et al. Impact of geriatric consultation teams on clinical outcome in acute hospitals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11:48.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

25

SECUELAS CLÍNICAS FRECUENTES DEL ENVEJECIMIENTO

JEREMY D. WALSTON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Los ancianos componen la mayoría de los pacientes tratados activamente en el sistema sanitario, en gran medida debido a su mayor carga de enfermedades crónicas, pero también por su gran vulnerabilidad a resultados de salud adversos, como deterioro funcional y cognitivo, caídas, delirio (cap. 28) y fragilidad. Esta vulnerabilidad ligada a la edad se cree que tiene su base en una biología alterada que resulta en cambios tisulares y de sistemas fisiológicos, que a su vez podrían contribuir a muchos de estos trastornos y a los estados de enfermedades crónicas presentes con frecuencia en los ancianos. Aún más importante, estos cambios biológicos probablemente son heterogéneos y aparecen a distintas edades cronológicas y en diferentes órganos con velocidades variables (fig. 25-1). Estos complejos cambios biológicos asociados a la edad representan una fuente de vulnerabilidad que prepara el terreno hacia el notable aumento de secuelas clínicas observado en los ancianos.

BIOPATOLOGÍA

Cambios celulares y moleculares asociados a la edad

Los múltiples cambios biológicos del envejecimiento afectan a funciones homeostáticas importantes y pueden dar lugar a alteraciones de la función celular, menor resiliencia de los tejidos y pérdida de células. Varias vías pasan a estar mal reguladas al envejecer. En primer lugar, la autofagia, proceso intracelular responsable del reciclaje de orgánulos y proteínas alterados o redundantes, pierde eficacia con la edad.[1] El resultado es la acumulación intracelular de mitocondrias y proteínas disfuncionales, que a su vez pueden activar la desregulación celular mediante concentraciones elevadas de radicales libres, menor producción mitocondrial de energía y muerte celular programada o apoptosis. En segundo lugar, la población de células senescentes se incrementa en paralelo a la edad y puede conducir a alteraciones en el tejido y la función del sistema inmunitario. Por ejemplo, fibroblastos y adipocitos cambian a un fenotipo en el que la reproducción y la muerte celular son menos probables, y la supervivencia persiste en un estado alterado, menos funcional.[2] Estas células senescentes ya no funcionan normalmente, y con frecuencia secretan crónicamente citocinas inflamatorias y otras moléculas bioactivas que alteran los tejidos circundantes. Las poblaciones de linfocitos T senescentes también cambian con la edad, quizás en relación con infecciones víricas al principio de la vida. Aunque a menudo tienen un aspecto y un número normales, estos linfocitos T son menos capaces de responder correctamente a señales inmunógenas, aumentando así la vulnerabilidad ante las infecciones. En tercer lugar, algunos tejidos se hacen más sensibles a la apoptosis, o muerte celular programada. Aunque la apoptosis es un programa celular normal que mata y desmonta células dañadas o redundantes en todos los tejidos, se acelera con la edad y probablemente contribuye a la vulnerabilidad a enfermedades crónicas, como enfermedad de Parkinson, insuficiencia cardíaca y a la pérdida generalizada de células en muchos tejidos. En cuarto lugar, los indicios apuntan a que una mayor actividad de las señales del factor de crecimiento transformante β podría ser importante en las alteraciones fibrosas observadas en corazón, músculo esquelético y tejido pulmonar, y que resultan en deterioro funcional al avanzar la edad. Aún más fundamental, estos cambios moleculares y celulares ligados al envejecimiento son heterogéneos

booksmedicos.org

TABLA 24-2 PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LOS ANCIANOS

ASPECTO QUE SE QUIERE EVALUAR	*CUESTIONARIO ANTES DE LA CONSULTA*		*ADMINISTRADO POR EL PERSONAL EN LA CONSULTA*	
	DURACIÓN DE LA SELECCIÓN	INSTRUMENTOS	DURACIÓN DE LA SELECCIÓN*	INSTRUMENTOS
Situación funcional	D	Actividades de la vida diaria Actividades instrumentales de la vida diaria		
Voluntades anticipadas	B	Pregunta específica sobre las voluntades anticipadas		
EVALUACIÓN MÉDICA				
Deterioro visual	B	Pregunta sencilla	B	Optotipo de Snellen (v. tabla 423-1)
Deterioro auditivo	B	Inventario de Discapacidad Auditiva ara Ancianos	B (si es necesario)	Prueba de susurros Audioscopio
Problemas cognitivos	B		D	Mini-Cog (cap. 27)
Problemas mentales y afectivos	D	PHQ	B	
Caídas, movilidad y equilibrio	B	Preguntas sencillas	B	Prueba cronometrada «levantarse y andar»
Revisión de la medicación	D			Inspección de los frascos de medicamentos
Malnutrición	D	Pregunta sencilla	B	Peso
Incontinencia urinaria	B	Pregunta sencilla	B	International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire, formulario abreviado si la pregunta sencilla es positiva (cap. 26)
Servicios preventivos	D	Preguntas específicas		
OTRAS DIMENSIONES				
Entorno	D	Lista de comprobación de la seguridad en el hogar		
Apoyo social	B	Pregunta sencilla		
Estado financiero			B	Estado del seguro

B = cribado breve (p. ej., < 2 min); D = evaluación detallada (normalmente, ≥5 min); PHQ = Patient Health Questionnaire (v. texto).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Boult C, Green AF, Boult LB, et al. Successful models of comprehensive care for older adults with chronic conditions: evidence for the Institute of Medicine's "Retooling for an Aging America" report. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:2328-2337.

A2. Deschodt M, Flamaing J, Haentjens P, et al. Impact of geriatric consultation teams on clinical outcome in acute hospitals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11:48.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

25

SECUELAS CLÍNICAS FRECUENTES DEL ENVEJECIMIENTO

JEREMY D. WALSTON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Los ancianos componen la mayoría de los pacientes tratados activamente en el sistema sanitario, en gran medida debido a su mayor carga de enfermedades crónicas, pero también por su gran vulnerabilidad a resultados de salud adversos, como deterioro funcional y cognitivo, caídas, delirio (cap. 28) y fragilidad. Esta vulnerabilidad ligada a la edad se cree que tiene su base en una biología alterada que resulta en cambios tisulares y de sistemas fisiológicos, que a su vez podrían contribuir a muchos de estos trastornos y a los estados de enfermedades crónicas presentes con frecuencia en los ancianos. Aún más importante, estos cambios biológicos probablemente son heterogéneos y aparecen a distintas edades cronológicas y en diferentes órganos con velocidades variables (fig. 25-1). Estos complejos cambios biológicos asociados a la edad representan una fuente de vulnerabilidad que prepara el terreno hacia el notable aumento de secuelas clínicas observado en los ancianos.

BIOPATOLOGÍA

Cambios celulares y moleculares asociados a la edad

Los múltiples cambios biológicos del envejecimiento afectan a funciones homeostáticas importantes y pueden dar lugar a alteraciones de la función celular, menor resiliencia de los tejidos y pérdida de células. Varias vías pasan a estar mal reguladas al envejecer. En primer lugar, la autofagia, proceso intracelular responsable del reciclaje de orgánulos y proteínas alterados o redundantes, pierde eficacia con la edad.[1] El resultado es la acumulación intracelular de mitocondrias y proteínas disfuncionales, que a su vez pueden activar la desregulación celular mediante concentraciones elevadas de radicales libres, menor producción mitocondrial de energía y muerte celular programada o apoptosis. En segundo lugar, la población de células senescentes se incrementa en paralelo a la edad y puede conducir a alteraciones en el tejido y la función del sistema inmunitario. Por ejemplo, fibroblastos y adipocitos cambian a un fenotipo en el que la reproducción y la muerte celular son menos probables, y la supervivencia persiste en un estado alterado, menos funcional.[2] Estas células senescentes ya no funcionan normalmente, y con frecuencia secretan crónicamente citocinas inflamatorias y otras moléculas bioactivas que alteran los tejidos circundantes. Las poblaciones de linfocitos T senescentes también cambian con la edad, quizás en relación con infecciones víricas al principio de la vida. Aunque a menudo tienen un aspecto y un número normales, estos linfocitos T son menos capaces de responder correctamente a señales inmunógenas, aumentando así la vulnerabilidad ante las infecciones. En tercer lugar, algunos tejidos se hacen más sensibles a la apoptosis, o muerte celular programada. Aunque la apoptosis es un programa celular normal que mata y desmonta células dañadas o redundantes en todos los tejidos, se acelera con la edad y probablemente contribuye a la vulnerabilidad a enfermedades crónicas, como enfermedad de Parkinson, insuficiencia cardíaca y a la pérdida generalizada de células en muchos tejidos. En cuarto lugar, los indicios apuntan a que una mayor actividad de las señales del factor de crecimiento transformante β podría ser importante en las alteraciones fibrosas observadas en corazón, músculo esquelético y tejido pulmonar, y que resultan en deterioro funcional al avanzar la edad. Aún más fundamental, estos cambios moleculares y celulares ligados al envejecimiento son heterogéneos

booksmedicos.org

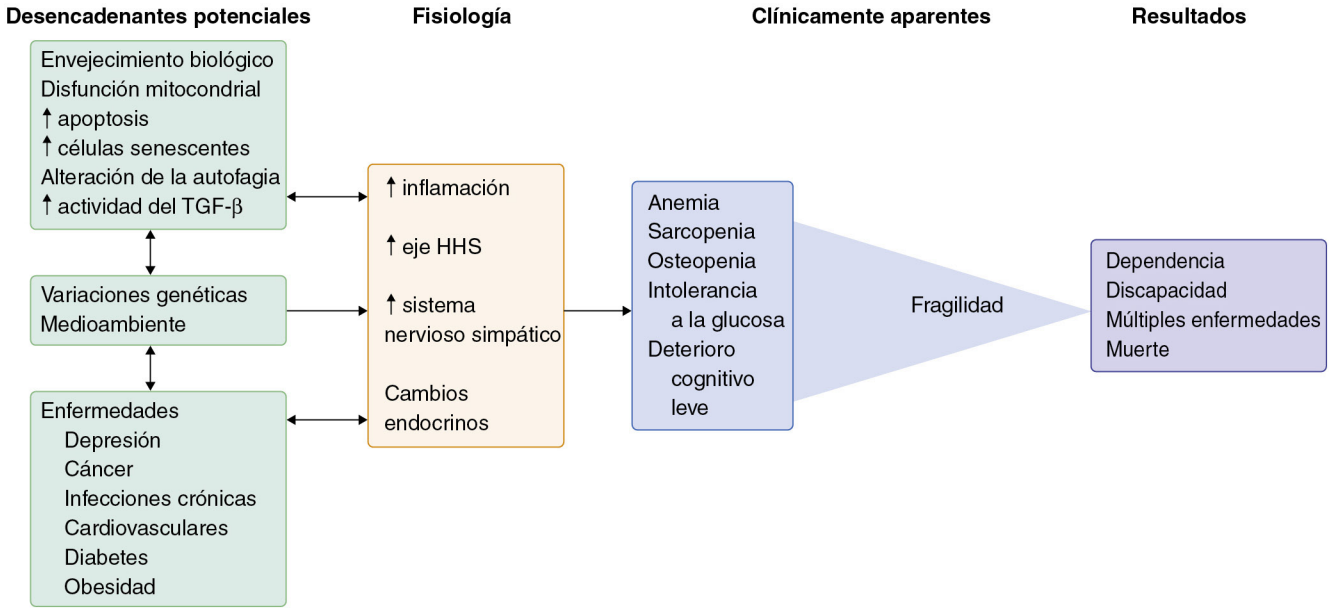

FIGURA 25-1. Modelo de vía exhaustiva para la vulnerabilidad biológica a los resultados adversos en el envejecimiento. HHS = hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; TGF-β = factor de crecimiento transformante β.

y podrían afectar a las personas a distintas edades y en tejidos diferentes. No obstante, el resultado final es mayor susceptibilidad a los estados de enfermedad crónica, fragilidad, deterioro de la función y cognición y, en última instancia, la muerte.

Desregulación de los sistemas fisiológicos y sus consecuencias

La disfunción en múltiples sistemas fisiológicos de respuesta al estrés también participa en la vulnerabilidad de la senectud. Enfermedades crónicas tales como diabetes, enfermedad vascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca y depresión activan el sistema inmunitario innato, el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que a su vez incrementan el cortisol y la citocina inflamatoria interleucina 6 (IL-6).[3] Estas respuestas agravan aún más los trastornos clínicos asociados al envejecimiento, como hipertensión y osteoporosis, y aumentan la vulnerabilidad a la fragilidad, deterioro funcional, traumatismos accidentales y empeoramiento de los estados de enfermedad crónica[4] (e-fig. 25-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunas manifestaciones clínicas no están relacionadas con el envejecimiento fisiológico sino con exposiciones acumuladas, como el cáncer de piel asociado al sol (cap. 203), o la expresión demorada de anomalías genéticas, por ejemplo, enfermedad de Huntington (cap. 410) o enfermedad renal poliquística (cap. 127). No obstante, muchos órganos y sistemas pasan a ser menos funcionales con la edad. Por ejemplo, una persona sana de 70 años solo tendrá cerca del 50% de la función pulmonar (cap. 83) y renal (cap. 115) de un adulto joven. La pérdida resultante de capacidad de reserva fisiológica no afecta al funcionamiento cotidiano, pero sí influye enormemente en la capacidad de recuperarse de una enfermedad grave que agote la capacidad de reserva del organismo.

A pesar de las temperaturas basales normales, los ancianos son más susceptibles a la hipotermia e hipertermia (cap. 109) tras una exposición ambiental, aunque es menos probable que desarrollen fiebre con las infecciones. Por ejemplo, los pacientes con neumonía (cap. 97) pueden presentarse con confusión y deshidratación en vez de fiebre y tos.

EFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO SOBRE ÓRGANOS Y SISTEMAS

Sistema cardiovascular

Entre los 20 y los 80 años, la función sistólica del ventrículo izquierdo no varía, pero el ventrículo izquierdo se engrosa gradualmente. El resultado es que el llenado de esta cámara al inicio de la diástole se reduce en un 50%, y el llenado ventricular se hace más dependiente de la contracción auricular (cap. 53). Aunque la ateroesclerosis es la causa más importante de cardiopatía sintomática en los ancianos, la rigidez vascular asociada a la edad resulta en un incremento relacionado con el envejecimiento de la insuficiencia cardíaca a pesar de que la función sistólica sea normal (cap. 58). Con la pérdida gradual de hasta el 90% de las células marcapaso del nódulo sinusal a los 80 años, disminuyen la frecuencia cardíaca en reposo y la máxima con el ejercicio. La disfunción del sistema de conducción contribuye a un incremento en la prevalencia de la fibrilación auricular, que se observa en cerca del 4% de los ancianos residentes en la comunidad (cap. 64) y puede aparecer hasta en un tercio de esta población después de una cirugía (cap. 433). Las válvulas cardíacas se engrosan y se hacen más rígidas, y la prevalencia de estenosis aórtica y calcificación del anillo mitral aumenta (cap. 75), causando a menudo soplos cardíacos. La rigidez de la aorta provoca un incremento de la presión arterial sistólica, mientras que la diastólica con frecuencia se mantiene estable o incluso disminuye (cap. 67).

La combinación de llenado ventricular insuficiente con incapacidad de aumentar la frecuencia cardíaca ante el estrés contribuye a la hipotensión postural observada en el 20% de las personas ancianas (cap. 62), así como su predisposición a sufrir síncopes ante sobrecargas que individuos de menor edad tolerarían bien. La menor capacidad de los ancianos de tolerar el estrés cardiovascular debe ser reconocida y anticipada siempre que sufran una enfermedad importante. Además, la enfermedad arterial coronaria puede limitar la reserva cardíaca y aumentar el riesgo de que la hipotensión cause un infarto de miocardio secundario.

Sistema respiratorio

La pared torácica se hace más rígida con la edad, y los pulmones pierden elasticidad (cap. 85). La capacidad vital máxima disminuye en cerca de un 40%, pero el intercambio de oxígeno se reduce cerca del 50% por el efecto aditivo de la discordancia progresiva entre ventilación y perfusión (cap. 85). Como resultado, la Po_2 arterial de muchas personas de 80 años está en torno a 70-75 mmHg. Las manifestaciones clínicas frecuentes son disnea progresiva con el esfuerzo (cap. 83) y mayor susceptibilidad a la neumonía comunitaria (cap. 97), incluso a la neumonía por aspiración.

Sistema digestivo

Gusto y olfato (cap. 427) disminuyen con la edad avanzada. La comida tiende a saber menos dulce y más amarga.

El esfínter esofágico puede hacerse laxo (cap. 138), aumentando así el reflujo e incluso la aspiración. La gastritis atrófica reduce el riesgo de úlcera duodenal, pero también la absorción de hierro (cap. 159) y vitamina B_{12} (cap. 164). El vaciamiento gástrico demorado provoca en ocasiones sensación de saciedad precoz y menos apetito.

La reducción gradual del número de hepatocitos disminuye el peso del hígado en cerca de una tercera parte a los 90 años y reduce la capacidad hepática de metabolizar fármacos (cap. 29). La motilidad del colon distal, desde el recto-sigmoide hasta el canal anal, se reduce y más del 60% de los ancianos desarrollan estreñimiento (cap. 136). Los divertículos (cap. 142) son más frecuentes con la edad y se observan hasta en el 50% de las personas mayores de 80 años.

Sistema urinario

La filtración glomerular disminuye cerca de un 1% al año, y el tamaño del riñón se reduce aproximadamente en un tercio en los ancianos (cap. 115). La capacidad de concentración máxima desciende, y resulta más difícil excretar una sobrecarga de sal o conservar agua ante la deshidratación.

La vejiga se hace más irritable según avanza la edad y podría generar menos potencia, lo que resulta especialmente problemático en hombres con hipertrofia de próstata (cap. 129). Por el contrario, la incontinencia urinaria (cap. 26) es más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

frecuente en las mujeres. El volumen urinario residual de la vejiga aumenta y la nicturia es frecuente. La atrofia de vagina y uretra predispone a las mujeres a sufrir infecciones urinarias (cap. 284).[5]

El riñón es más susceptible a los efectos de fármacos, especialmente antiinflamatorios no esteroideos, que pueden resultar en retención de sodio y líquidos con la hipertensión consiguiente. En los ancianos, la excreción alterada de ácidos provoca acidemia leve, que tal vez contribuya al desarrollo de osteoporosis.

Sistema endocrino

Las concentraciones de hormona del crecimiento descienden con la edad (cap. 224), resultando en menor fuerza muscular, adelgazamiento de huesos y piel, y más grasa central. No obstante, la reposición de hormona del crecimiento no parece resultar en mayor fuerza muscular.[A1] Las concentraciones de hormonas tiroideas no disminuyen con la edad (cap. 226). Sin embargo, las de hormona paratiroidea aumentan con frecuencia, especialmente en las mujeres, probablemente en respuesta a la menor capacidad del riñón de mantener las concentraciones séricas normales de fósforo y calcio (caps. 199 y 245).

La capacidad del páncreas de segregar insulina se amortigua con la edad avanzada (cap. 229), pero la eliminación renal de insulina también disminuye. El resultado neto son concentraciones plasmáticas de insulina mantenidas en ayunas, pero mayor probabilidad de hiperglucemia posprandial o inducida por el estrés. La espectacular reducción de la producción de estrógenos y progesterona precipita la menopausia a una edad promedio de 51 años (cap. 240). Las concentraciones de testosterona comienzan a disminuir en los hombres a los 50 años, aproximadamente, a menudo con descensos consecuentes de la función sexual, pero no de la potencia del semen (cap. 234). Los suplementos de testosterona revierten la pérdida muscular y las consecuencias sexuales de la caída de las concentraciones de testosterona, pero multiplican por 5 el riesgo de complicaciones cardiovasculares.[A2]

Sistema inmunitario

El declive de la capacidad de respuesta del sistema inmunitario explica por qué la incidencia de enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico (cap. 266) y esclerosis múltiple (cap. 411), disminuye en la senectud. Sin embargo, este mismo declive es el responsable de la mayor morbimortalidad por enfermedades infecciosas y el riesgo aumentado de reactivación de infecciones tales como tuberculosis (cap. 324) y herpes zóster (cap. 375). Estos riesgos resaltan la importancia de las vacunas contra herpes zóster, gripe, neumonía neumocócica y tétanos en los ancianos (cap. 18).

Sistema hematopoyético

La hematopoyesis (cap. 156) se mantiene por lo general en el envejecimiento, excepto en respuesta a un estrés notable. La única excepción es que el hematocrito disminuye ligeramente en los hombres ancianos, presumiblemente por sus menores concentraciones de testosterona.

Tegumentos

Con el envejecimiento, epidermis y dermis se adhieren menos firmemente y el tejido subcutáneo se vuelve más delgado, haciendo que la piel esté más suelta y con más probabilidades de arrugarse y ulcerarse. Las secuelas clínicas son púrpura senil (fig. 25-2), debida a roturas de pequeñas vénulas ante golpes o abrasiones (cap. 440). La exposición a la luz ultravioleta también predispone al cáncer de piel (cap. 203), rosácea (cap. 439), xerosis y pérdida del vello (cap. 442).

La cicatrización de las heridas también está comprometida, y la cicatrización completa de la piel puede tardar 5,5 semanas en vez de 3,5 en personas mayores de 65 años. Como resultado, los ancianos desarrollan con más facilidad úlceras por presión cuando están encamados. Las úlceras por presión, que son áreas necróticas de músculo, grasa subcutánea y piel, se producen habitualmente entre el hueso subyacente y una superficie dura (o una superficie blanda durante un tiempo prolongado) como resultado de la compresión y consiguiente isquemia (fig. 25-3). Es necesario un umbral de presión continua de solo 30-35 mmHg para causar úlceras por presión, y un colchón normal genera presiones cinco veces más altas. Además de la presión, otros factores contribuyentes son lesiones de cizallamiento por el roce constante contra las superficies subyacentes; lesiones de quemadura por fricción de las capas superficiales de la piel; y humedad que ablanda la piel, hace que se pegue a las superficies subyacentes y constituye un acceso fácil a las infecciones.

Adoptar una postura segura, realizar cambios posturales regulares, evitar presiones directas y usar camas reductoras de presión, colchones antiescaras y colchones de aire pueden reducir la incidencia de las úlceras por presión. Hay que fotografiar todas esas úlceras para establecer la situación basal. La herida debe liberarse de cualquier presión con el fin de prevenir más úlceras. Los vendajes de húmedo a seco son el tratamiento fundamental, y los semioclusivos y oclusivos también pueden resultar útiles. Con frecuencia es necesario el desbridamiento quirúrgico o químico. En ocasiones hay que emplear antibióticos tópicos o sistémicos (cap. 282). Las úlceras por presión curan por lo general en 6 meses, pero a veces precisan reparación quirúrgica.



FIGURA 25-2. La púrpura senil es una alteración frecuente y benigna secundaria a la producción alterada de colágeno y a la fragilidad capilar en algunos ancianos. En ausencia de otros signos de enfermedad, no son necesarias pruebas. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)



FIGURA 25-3. Úlcera por presión sacra grave, una de las complicaciones graves pero evitables de la inmovilidad. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Sistema musculoesquelético

La masa y la densidad ósea se reducen cerca de un 1% anual, pero hasta un 2-3% al año en los 5-10 años siguientes a la menopausia en las mujeres (caps. 240 y 243). Tendones y ligamentos pierden elasticidad, contribuyendo así a una mayor incidencia de roturas, especialmente del tendón de Aquiles. La masa muscular disminuye un 25% aproximadamente a los 70 años y un 30-40% a los 80, a no ser que se contrarreste con ejercicio.

Farmacología clínica

Los ancianos toman una parte desproporcionada de todos los medicamentos con receta (cap. 29) y sin receta (cap. 39), y presentan un riesgo mayor de interacciones farmacológicas. Como su masa muscular es menor y tienen más grasa respecto al peso corporal total, son más sensibles a los efectos de los fármacos hidrosolubles y sufren efectos prolongados de los liposolubles. La reducción de la función renal y hepática disminuye la eliminación de la mayoría de los fármacos, aunque aquellos que son conjugados y glucoronidados se eliminan con relativa normalidad. También es más frecuente que los ancianos incumplan los regímenes prescritos debido al número de medicamentos y su coste, alteraciones mentales y efectos secundarios de la medicación.

Cáncer y detección sistemática del cáncer

La incidencia de la mayoría de los cánceres aumenta con la edad, aunque es posible que muchos sean menos agresivos en los ancianos que en personas de menor edad. Ciertas modalidades de detección sistemática, como la colonoscopia, conllevan sus propios riesgos intrínsecos (cap. 134), y todas las pruebas de detección sistemática tienen el efecto secundario potencial de resultados falsos positivos. Todos estos riesgos son más altos en las personas ancianas, que también tienen menos años de vida que ganar gracias a la detección precoz y el tratamiento del cáncer. Como resultado, las recomendaciones de detección sistemática deberían adaptarse en los ancianos. Los ejemplos son suspender la detección sistemática del cáncer de colon a los 75 años (cap. 15), limitar las mamografías de cribado a mujeres con al menos 10 años más de vida prevista,[6] recomendar las pruebas de detección del cáncer de próstata solo a hombres con 15 años de expectativa de vida (cap. 15) y, por lo general, suspender

booksmedicos.org

los frotis de Papanicolaou en mujeres mayores de 65 años si los resultados previos de la búsqueda sistemática activa han sido negativos.

Funciones sensitivas y sueño

Además del deterioro cognitivo asociado a la edad (caps. 27 y 28), cerca del 25% de las personas mayores de 65 años desarrollan una pérdida auditiva (cap. 428); la menor transmisión neuronal provoca dificultades para discriminar sonidos importantes entre el ruido de fondo. La presbiacusia reduce la capacidad de oír sonidos de alta frecuencia.

El engrosamiento y la mayor rigidez del cristalino disminuyen la capacidad de enfocar objetos cercanos y aumentan los reflejos (cap. 423). La transmisión de la luz a través del cristalino puede reducirse en un 50% o más, de modo que los ancianos requieren más luz ambiente. El desprendimiento del vítreo causa manchas flotantes que también pueden interferir en la visión. La menor producción de lágrimas causa sequedad ocular. Todos estos trastornos contribuyen a un declive de la agudeza visual hasta el punto de que el 40% de los hombres y el 60% de las mujeres mayores de 65 años tienen una agudeza visual de 20/70 o menos.

Los ancianos tienden a padecer problemas para dormir (cap. 405); aun así, pasan mucho más tiempo en la cama. La apnea del sueño también es más frecuente con la edad (cap. 100).

Fragilidad como marcador clínico de vulnerabilidad en los ancianos

La fragilidad, que es un síndrome de las etapas finales de la vida consistente en debilidad, lentitud y pérdida de peso, se asocia con un riesgo alto de resultados adversos de salud y muerte. Por ejemplo, la variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca, que es un marcador de fracaso en la regulación del sistema nervioso simpático, se asocia con envejecimiento, fragilidad y arritmias cardíacas. Los ancianos frágiles tienen concentraciones significativamente mayores de cortisol en saliva durante el período de ocaso de la tarde, indicando por tanto una actividad crónicamente incrementada del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Las altas concentraciones de citocinas inflamatorias, especialmente IL-6, receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1) α y proteína C reactiva se asocian estrechamente con deterioro funcional, fragilidad, enfermedad crónica y mortalidad en los ancianos,[7] probablemente debido al aumento de la grasa, más células senescentes y producción de radicales libres por las mitocondrias alteradas. Es probable que la IL-6 afecte negativamente a las células madre y células satélite, que a su vez podría contribuir a la anemia crónica y reducción asociada a la edad del músculo esquelético (sarcopenia) y la masa ósea (osteoporosis) observadas con frecuencia en los ancianos frágiles. El TNFR1 estimula la apoptosis y necroptosis, programas celulares que desembocan en la muerte celular y posiblemente la depleción y vulnerabilidad de los tejidos en los años siguientes.

Además de los sistemas de respuesta al estrés, otros factores endocrinos que mantienen normalmente la masa muscular también participan en la fragilidad. Por ejemplo, el andrógeno suprarrenal sulfato de deshidroepiandrosterona y el factor de crecimiento de tipo insulina 1 están significativamente reducidos en los adultos frágiles.

La fragilidad sirve de indicador clínico de qué ancianos tienen un riesgo elevado de resultados adversos, como delirio (cap. 28), caídas y fallecimiento. La fragilidad se caracteriza por signos y síntomas de mayor debilidad, cansancio y deterioro de la actividad. Las herramientas validadas de detección sistemática de la fragilidad (tabla 25-1) permiten a los médicos identificar los pacientes con el máximo riesgo de resultados adversos y muerte y desarrollar intervenciones preventivas que reduzcan el riesgo y mejoren la calidad de vida.

Una aproximación consiste en medir parámetros fisiológicos tales como fuerza de prensión, velocidad al caminar y pérdida de peso, así como recoger información sobre el nivel de actividad y cansancio. Con esta estrategia, la prevalencia de fragilidad aumenta en paralelo a la edad; cerca del 10% de los adultos mayores de 65 años residentes en la comunidad cumplen estos criterios de fragilidad y tienen, por tanto, un riesgo mayor de deterioro funcional, caídas, ingresos y muerte, incluso tras el ajuste según edad, posición socioeconómica, tabaquismo y múltiples enfermedades frecuentes.[8] La estrategia Fried y la del Cardiovascular Health Study se han usado mucho para identificar ancianos en los que pueden ser útiles las intervenciones.

La fragilidad aumenta la probabilidad de desarrollar gripe o enfermedad seudogripal en los 6 meses siguientes a la vacunación; la probabilidad de requerir asistencia en un centro con cuidados de enfermería especializados o residencia de crónicos tras el ingreso por cirugía; mala función del riñón trasplantado y reingreso precoz en los trasplantes; caídas, ingresos y mortalidad en pacientes en hemodiálisis por insuficiencia renal crónica; y riesgo de muerte en ancianos consumidores de drogas por vía parenteral. Las diferencias biológicas entre los ancianos frágiles y no frágiles (v. fig. 25-1) explican la notable vulnerabilidad al mal pronóstico observada en las personas frágiles.[9] Las intervenciones deberían tener como meta las características específicas de la fragilidad del paciente.[A3] El aumento de la actividad física es el pilar de la mayoría de los programas.[A4]

TABLA 25-1 CUATRO INSTRUMENTOS EMPLEADOS A MENUDO PARA MEDIR LA FRAGILIDAD EN ANCIANOS, CON LOS DOMINIOS RELEVANTES Y CRITERIOS DE PUNTUACIÓN

INSTRUMENTO	DOMINIOS	PUNTUACIÓN
Fenotipo de fragilidad de Fried (modelo del síndrome biológico)*	Funciones física (lentitud, escasa actividad, debilidad) y nutritiva (pérdida de peso), y agotamiento	Intervalo: de 0 a 5 Frágil = ≥ 3 criterios presentes Intermedio/prefrágil = 1-2 criterios presentes Robusto = 0 criterios
Índice de fragilidad/acumulación de déficit (modelo de carga)†	Enfermedades, capacidad en las AVD, actitudes/valores de salud y síntomas/signos en la exploración clínica y neurológica	Número de déficits presentes y dividido por el número de déficits considerados Una proporción más alta equivale a un nivel mayor de fragilidad
Encuesta de ancianos vulnerables (VES-13)‡	Función física y discapacidad en las AVD/AIVD	Intervalo: de 0 a 10 Frágil: índice ≥ 3
Medida de fragilidad de 1994 (modelo de dominios funcionales)§	Funciones física, nutritiva y cognitiva; problemas sensitivos	Se considera que la persona que puntúe 3 o más en al menos un ítem de cualquier dominio tiene un problema o dificultad en ese dominio Frágil = problemas/dificultades en ≥ 2 dominios

Los detalles sobre el uso y la aplicación de estas herramientas pueden encontrarse en los artículos reseñados.
AVD = actividades de la vida diaria; AIVD = actividades instrumentales de la vida diaria.
*Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146-M156.
†Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:738-743.
‡Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:1691-1699.
§Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, et al. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1998;53:S9-S16.

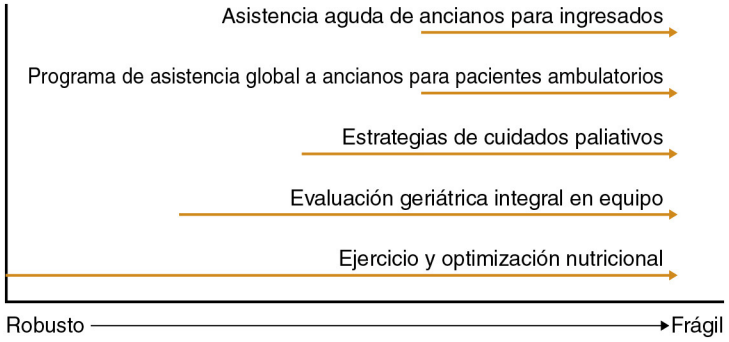

FIGURA 25-4. **Evaluación y tratamientos en ancianos frágiles y vulnerables.**

Asistencia a pacientes ancianos frágiles en centros clínicos

La prevención centrada en evitar lesiones yatrógenas o ingresos de repetición y el alivio de los síntomas a menudo está garantizada para los ancianos frágiles y vulnerables[10] (fig. 25-4). Actividad física, intervenciones de ejercicio y complementos nutricionales pueden reducir la discapacidad y los síntomas y mejorar la calidad de vida en todo el conjunto de ancianos, desde los robustos hasta los frágiles.[A5] Además, el ejercicio y la pérdida de peso, sumados, mejoran la función en ancianos obesos y frágiles. Otras opciones incluyen un enfoque en equipo que cuente con paciente, familiares, cuidadores, profesionales sanitarios y trabajadores sociales. Los cuidados paliativos clásicos, con tratamiento correcto del dolor, planes de tratamiento menos invasivos, ingresos hospitalarios limitados y planes organizados de asistencia domiciliaria aumentan enormemente la calidad de vida. Si el paciente ha sido ingresado con frecuencia, un programa de asistencia global o un centro médico de día podrían ayudar a prevenir nuevos ingresos y mejorar la calidad de vida. Una vez en el hospital, los ancianos frágiles se beneficiarían del ingreso en una unidad especializada en su asistencia que preste atención a su capacidad funcional, continencia, alteraciones del sueño, delirio y aspectos de cuidados paliativos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 25-2 EVALUACIÓN DE UN PACIENTE QUE SE HA CAÍDO

Análisis de sangre para descartar anemia, infecciones y problemas metabólicos, como diabetes y enfermedades tiroideas
Electrocardiograma para evaluar cardiopatías
Registro electrocardiográfico de 24 h o monitorización en bucle con el fin de evaluar arritmias (cap. 62)
Ecocardiograma en pacientes con soplos cardíacos significativos (cap. 55)
Niveles de fármacos para determinar si un paciente está recibiendo una dosis insuficiente o excesiva de un fármaco concreto
Si están presentes signos o síntomas neurológicos focales, tomografía computarizada craneal
Si están presentes signos indicativos, radiografía de cuello o columna en busca de estenosis vertebral

Caídas

Las caídas son una manifestación frecuente de fragilidad. Factores contribuyentes son enfermedad cardiopulmonar, visión mala, pérdida auditiva, alteraciones del equilibrio, debilidad, trastornos del movimiento, neuropatías, escaso juicio, depresión, osteoporosis, artritis y alteraciones del pie. El riesgo de caídas también aumenta en los pacientes que toman más fármacos prescritos, especialmente somníferos, relajantes musculares, antihipertensivos, diuréticos y antidepresivos. Los riesgos del entorno son escaleras, objetos no asegurados, alfombras, mala iluminación, zapatos que no ajustan bien, pavimentos irregulares y superficies resbaladizas.

El enfoque hacia un paciente que se ha caído debe incluir una anamnesis exhaustiva de las circunstancias que rodearon la caída y todos los factores que podrían haber contribuido. En la exploración física hay que comprobar la visión, la marcha, el equilibrio, la fuerza muscular y la función neurológica y pulmonar. Se recomienda realizar más pruebas si la anamnesis y la exploración física no revelan la causa de la caída o bien ponen de manifiesto trastornos que requieren ser evaluados (tabla 25-2). Por lo general, esta evaluación es similar a la correspondiente al síncope (cap. 62).

Por la sólida relación entre déficit de vitamina D y fragilidad,[11] se están realizando estudios clínicos que arrojan ciertos indicios de que los complementos de vitamina D_3 podrían reducir la mortalidad en ancianos.[A6] Los programas de ejercicio, taichí incluido, mejoran la fuerza y el equilibrio, además de ayudar a prevenir las caídas asociadas a menudo con la fragilidad.[A7,A8] Los protectores de cadera destinados a reducir fracturas en pacientes de residencias de ancianos y ambulatorios han presentado resultados mixtos, y el cumplimiento de estos dispositivos tan engorrosos solo es del 25-70%. Futuros estudios sobre el tipo y cuantía del ejercicio podrían ayudar a aclarar los regímenes óptimos para prevenir la fragilidad y optimizar la salud y el bienestar de los ancianos frágiles.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS, et al. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr Rev*. 2012;33:314-377.

A2. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109-122.

A3. Cameron ID, Fairhall N, Langron C, et al. A multifactorial interdisciplinary intervention reduces frailty in older people: randomized trial. *BMC Med*. 2013;11:65.

A4. Gine-Garriga M, Roque-Figuls M, Coll-Planas L, et al. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95:753-769.

A5. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387-2396.

A6. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD007470.

A7. Moyer VA. Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157:197-204.

A8. El-Khoury F, Cassou B, Charles MA, et al. The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f6234.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

26

INCONTINENCIA

NEIL M. RESNICK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La incontinencia urinaria es la pérdida involuntaria de orina en cuantía suficiente para suponer un problema sanitario o social.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la incontinencia aumenta con la edad y es dos veces mayor en las mujeres. La incontinencia afecta al 15-30% de los ancianos que viven en su domicilio, a un tercio de los que residen en centros asistenciales para agudos y a la mitad de los que habitan en residencias. Su presencia predispone a la aparición de erupciones cutáneas perineales, úlceras por decúbito, infecciones de vías urinarias, caídas y fracturas, y se asocia a vergüenza, estigmatización, aislamiento, depresión, ansiedad y riesgo de ingreso en un centro. Cada año representa un coste de 26.000 millones de dólares en EE. UU.

A pesar de todo lo dicho, la incontinencia geriátrica sigue siendo una entidad desatendida, tanto por los médicos como por los pacientes. Esto es un hecho desafortunado dado que su creciente prevalencia con la edad se relaciona con más enfermedades y deterioros funcionales que la edad por sí sola. Y, sobre todo, porque se trata de una entidad tratable y, a menudo, curable en todas las edades, incluso en ancianos frágiles, aunque el abordaje debe ser más amplio en ancianos que en jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

A cualquier edad la continencia depende no solo de la integridad funcional de las vías urinarias, sino también de que el funcionamiento cognitivo, la movilidad, la motivación y la destreza manual sean los adecuados. Aunque la incontinencia en los pacientes más jóvenes se asocia en pocos casos a defectos en esos dominios, estos defectos son frecuentes en los ancianos, en los que pueden causar o exacerbar la incontinencia o influir en el tratamiento.

Con la edad, la capacidad de la vejiga no se modifica, pero disminuyen la sensibilidad y la contracción. A nivel celular, el músculo detrusor desarrolla un «patrón de banda densa» que se caracteriza por bandas densas en el sarcolema y depleción de cavéolas, que podría mediar en el deterioro de la contractilidad vesical relacionado con la edad. Además, se desarrolla un patrón de disyunción incompleto que se caracteriza por la aparición de uniones que sobresalen dispersas y que puede explicar la elevada prevalencia de contracciones vesicales involuntarias (hiperactividad del detrusor) en los ancianos de ambos sexos. La isquemia y/o inflamación de la vejiga tal vez contribuyan también.[1,2] La longitud de la uretra y la fuerza del esfínter son menores en las mujeres, mientras que la próstata aumenta de tamaño en la mayoría de los hombres, provocando en la mitad de ellos una obstrucción medible. El volumen del residuo posmiccional de la vejiga también aumenta en ambos sexos, pero normalmente hasta menos de 100 ml. Asimismo, los ancianos excretan por la noche la mayor parte de los líquidos que ingieren a lo largo del día, incluso en ausencia de insuficiencia venosa, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca o prostatismo. Como este cambio en la excreción nocturna de líquidos se une a un incremento de los trastornos del sueño asociado a la edad, la mayoría de los ancianos tiene uno o dos episodios de nicturia por noche.

Ninguno de esos cambios provoca incontinencia en sí mismo, pero todos predisponen a su aparición. Unidos a la mayor probabilidad de encontrar otra patología, un problema fisiológico o un daño producido por fármacos en los ancianos, podrían explicar la mayor prevalencia de incontinencia con la edad. Así, el inicio o la exacerbación de la incontinencia en un anciano se debe con frecuencia a otros factores precipitantes ajenos al aparato urinario y que pueden ser controlados por intervenciones médicas. Además, el tratamiento de los factores precipitantes por sí solo podría ser suficiente para restaurar la continencia, aunque exista una disfunción asociada de las vías urinarias. Por ejemplo, un brote de artritis de cadera en una mujer que tiene hiperactividad del detrusor relacionada con la edad hará que disminuya su movilidad lo suficiente para convertir su urgencia miccional en incontinencia. El tratamiento de la artritis, y no de las contracciones involuntarias del detrusor, no solo restaurará la continencia, sino que también reducirá el dolor y mejorará la movilidad. Se deberán abordar primero las causas precipitantes transitorias, dada su frecuencia y reversibilidad y su asociación a una morbilidad mayor que la mera incontinencia.

Causas de incontinencia transitoria

La incontinencia es transitoria hasta en un tercio de los ancianos que viven en la comunidad y en la mitad de los que son hospitalizados por procesos agudos. Aunque

booksmedicos.org

TABLA 25-2 EVALUACIÓN DE UN PACIENTE QUE SE HA CAÍDO

Análisis de sangre para descartar anemia, infecciones y problemas metabólicos, como diabetes y enfermedades tiroideas
Electrocardiograma para evaluar cardiopatías
Registro electrocardiográfico de 24 h o monitorización en bucle con el fin de evaluar arritmias (cap. 62)
Ecocardiograma en pacientes con soplos cardíacos significativos (cap. 55)
Niveles de fármacos para determinar si un paciente está recibiendo una dosis insuficiente o excesiva de un fármaco concreto
Si están presentes signos o síntomas neurológicos focales, tomografía computarizada craneal
Si están presentes signos indicativos, radiografía de cuello o columna en busca de estenosis vertebral

Caídas

Las caídas son una manifestación frecuente de fragilidad. Factores contribuyentes son enfermedad cardiopulmonar, visión mala, pérdida auditiva, alteraciones del equilibrio, debilidad, trastornos del movimiento, neuropatías, escaso juicio, depresión, osteoporosis, artritis y alteraciones del pie. El riesgo de caídas también aumenta en los pacientes que toman más fármacos prescritos, especialmente somníferos, relajantes musculares, antihipertensivos, diuréticos y antidepresivos. Los riesgos del entorno son escaleras, objetos no asegurados, alfombras, mala iluminación, zapatos que no ajustan bien, pavimentos irregulares y superficies resbaladizas.

El enfoque hacia un paciente que se ha caído debe incluir una anamnesis exhaustiva de las circunstancias que rodearon la caída y todos los factores que podrían haber contribuido. En la exploración física hay que comprobar la visión, la marcha, el equilibrio, la fuerza muscular y la función neurológica y pulmonar. Se recomienda realizar más pruebas si la anamnesis y la exploración física no revelan la causa de la caída o bien ponen de manifiesto trastornos que requieren ser evaluados (tabla 25-2). Por lo general, esta evaluación es similar a la correspondiente al síncope (cap. 62).

Por la sólida relación entre déficit de vitamina D y fragilidad,[11] se están realizando estudios clínicos que arrojan ciertos indicios de que los complementos de vitamina D_3 podrían reducir la mortalidad en ancianos.[A6] Los programas de ejercicio, taichí incluido, mejoran la fuerza y el equilibrio, además de ayudar a prevenir las caídas asociadas a menudo con la fragilidad.[A7,A8] Los protectores de cadera destinados a reducir fracturas en pacientes de residencias de ancianos y ambulatorios han presentado resultados mixtos, y el cumplimiento de estos dispositivos tan engorrosos solo es del 25-70%. Futuros estudios sobre el tipo y cuantía del ejercicio podrían ayudar a aclarar los regímenes óptimos para prevenir la fragilidad y optimizar la salud y el bienestar de los ancianos frágiles.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS, et al. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr Rev*. 2012;33:314-377.

A2. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109-122.

A3. Cameron ID, Fairhall N, Langron C, et al. A multifactorial interdisciplinary intervention reduces frailty in older people: randomized trial. *BMC Med*. 2013;11:65.

A4. Gine-Garriga M, Roque-Figuls M, Coll-Planas L, et al. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95:753-769.

A5. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387-2396.

A6. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD007470.

A7. Moyer VA. Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157:197-204.

A8. El-Khoury F, Cassou B, Charles MA, et al. The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f6234.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

26

INCONTINENCIA

NEIL M. RESNICK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La incontinencia urinaria es la pérdida involuntaria de orina en cuantía suficiente para suponer un problema sanitario o social.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la incontinencia aumenta con la edad y es dos veces mayor en las mujeres. La incontinencia afecta al 15-30% de los ancianos que viven en su domicilio, a un tercio de los que residen en centros asistenciales para agudos y a la mitad de los que habitan en residencias. Su presencia predispone a la aparición de erupciones cutáneas perineales, úlceras por decúbito, infecciones de vías urinarias, caídas y fracturas, y se asocia a vergüenza, estigmatización, aislamiento, depresión, ansiedad y riesgo de ingreso en un centro. Cada año representa un coste de 26.000 millones de dólares en EE. UU.

A pesar de todo lo dicho, la incontinencia geriátrica sigue siendo una entidad desatendida, tanto por los médicos como por los pacientes. Esto es un hecho desafortunado dado que su creciente prevalencia con la edad se relaciona con más enfermedades y deterioros funcionales que la edad por sí sola. Y, sobre todo, porque se trata de una entidad tratable y, a menudo, curable en todas las edades, incluso en ancianos frágiles, aunque el abordaje debe ser más amplio en ancianos que en jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

A cualquier edad la continencia depende no solo de la integridad funcional de las vías urinarias, sino también de que el funcionamiento cognitivo, la movilidad, la motivación y la destreza manual sean los adecuados. Aunque la incontinencia en los pacientes más jóvenes se asocia en pocos casos a defectos en esos dominios, estos defectos son frecuentes en los ancianos, en los que pueden causar o exacerbar la incontinencia o influir en el tratamiento.

Con la edad, la capacidad de la vejiga no se modifica, pero disminuyen la sensibilidad y la contracción. A nivel celular, el músculo detrusor desarrolla un «patrón de banda densa» que se caracteriza por bandas densas en el sarcolema y depleción de cavéolas, que podría mediar en el deterioro de la contractilidad vesical relacionado con la edad. Además, se desarrolla un patrón de disyunción incompleto que se caracteriza por la aparición de uniones que sobresalen dispersas y que puede explicar la elevada prevalencia de contracciones vesicales involuntarias (hiperactividad del detrusor) en los ancianos de ambos sexos. La isquemia y/o inflamación de la vejiga tal vez contribuyan también.[1,2] La longitud de la uretra y la fuerza del esfínter son menores en las mujeres, mientras que la próstata aumenta de tamaño en la mayoría de los hombres, provocando en la mitad de ellos una obstrucción medible. El volumen del residuo posmiccional de la vejiga también aumenta en ambos sexos, pero normalmente hasta menos de 100 ml. Asimismo, los ancianos excretan por la noche la mayor parte de los líquidos que ingieren a lo largo del día, incluso en ausencia de insuficiencia venosa, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca o prostatismo. Como este cambio en la excreción nocturna de líquidos se une a un incremento de los trastornos del sueño asociado a la edad, la mayoría de los ancianos tiene uno o dos episodios de nicturia por noche.

Ninguno de esos cambios provoca incontinencia en sí mismo, pero todos predisponen a su aparición. Unidos a la mayor probabilidad de encontrar otra patología, un problema fisiológico o un daño producido por fármacos en los ancianos, podrían explicar la mayor prevalencia de incontinencia con la edad. Así, el inicio o la exacerbación de la incontinencia en un anciano se debe con frecuencia a otros factores precipitantes ajenos al aparato urinario y que pueden ser controlados por intervenciones médicas. Además, el tratamiento de los factores precipitantes por sí solo podría ser suficiente para restaurar la continencia, aunque exista una disfunción asociada de las vías urinarias. Por ejemplo, un brote de artritis de cadera en una mujer que tiene hiperactividad del detrusor relacionada con la edad hará que disminuya su movilidad lo suficiente para convertir su urgencia miccional en incontinencia. El tratamiento de la artritis, y no de las contracciones involuntarias del detrusor, no solo restaurará la continencia, sino que también reducirá el dolor y mejorará la movilidad. Se deberán abordar primero las causas precipitantes transitorias, dada su frecuencia y reversibilidad y su asociación a una morbilidad mayor que la mera incontinencia.

Causas de incontinencia transitoria

La incontinencia es transitoria hasta en un tercio de los ancianos que viven en la comunidad y en la mitad de los que son hospitalizados por procesos agudos. Aunque

booksmedicos.org

TABLA 26-1 CAUSAS DE INCONTINENCIA TRANSITORIA: REGLA MNEMOTÉCNICA

Delirio	Secundaria a una enfermedad subyacente o medicación; la incontinencia es secundaria y desaparece cuando se corrige la causa del delirio	
Infección: IU *sintomática*	La IU sintomática aguda causa incontinencia, pero la bacteriuria asintomática, mucho más frecuente, no	
Uretritis **a**trófica/vaginitis	Se caracteriza por erosiones vaginales, telangiectasias, petequias y friabilidad; puede causar o contribuir a la incontinencia. Aunque los estrógenos orales pueden empeorar la incontinencia, puede ser útil administrar un ciclo de 3-12 meses de estrógenos tópicos	
Farmacoterapia (***p**harmaceuticals*)	*Tipo de fármaco:*	*Efectos posibles en la continencia:*
	Sedantes-hipnóticos (p. ej., benzodiacepinas de acción prolongada; alcohol)	Sedación, delirio, descenso de la movilidad
	Anticolinérgicos (diciclomina, disopiramida, antihistamínicos sedantes, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, antiparkinsonianos, antidepresivos) (*no* ISRS)	Retención urinaria, incontinencia de rebosamiento, delirio, impactación; los antipsicóticos también disminuyen la movilidad
	Opiáceos	Retención urinaria, impactación fecal, sedación, delirio
	Antagonistas α-adrenérgicos	Relajación del esfínter, pueden inducir incontinencia de esfuerzo en mujeres
	Agonistas α-adrenérgicos	Retención urinaria en hombres (esfínter estrecho, próstata)
	Antagonistas del calcio, especialmente dihidropiridinas	Retención urinaria, diuresis nocturna por retención de líquidos
	Diuréticos «del asa» (fármacos tipo tiacida, solo en casos aislados)	Poliuria, frecuencia, urgencia
	AINE	Diuresis nocturna por retención de líquidos
	Tiazolidinedionas	Diuresis nocturna por retención de líquidos
	Algunos nociceptivos (gabapentina, pregabalina)	Diuresis nocturna por retención de líquidos; sedación; delirio
	Agonistas del receptor de dopamina (p. ej., ropinirol o pramipexol)	Diuresis nocturna por retención de líquidos
	Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina	La tos inducida por los fármacos provoca incontinencia de esfuerzo en mujeres
	Vincristina	Retención urinaria debida a la neuropatía
Diuresis **e**xcesiva	Por una ingesta elevada, uso de diuréticos (teofilina, cafeína, alcohol) y trastornos metabólicos (hiperglucemia, hipercalcemia); la incontinencia nocturna puede ser consecuencia de la movilización del edema periférico (insuficiencia cardíaca, insuficiencia venosa, efectos secundarios de los fármacos)	
Restricción de la movilidad	A menudo es consecuencia de afecciones corregibles no diagnosticadas, como artritis, dolor, problemas en los pies, hipotensión posprandial o miedo a las caídas	
Impactación fecal (***s**tool impaction*)	Puede causar incontinencia tanto fecal como urinaria que remite con la desimpactación	

AINE = antiinflamatorios no esteroideos; ISRS = inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; IU = infección urinaria.
Adaptado de Resnick NM, Tadic SD, Yalla SV. Geriatric incontinence and voiding dysfunction. In: Wein AJ, Novick AC, Partin AW, et al, eds. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. St. Louis: Elsevier; 2010.

la mayoría de las causas transitorias es ajena a las vías urinarias inferiores (tabla 26-1), hay tres aspectos que merecen ser destacados. En primer lugar, el riesgo de incontinencia transitoria aumenta si se producen cambios patológicos además de los cambios fisiológicos que sufren las vías urinarias inferiores. Los fármacos anticolinérgicos son los que causan incontinencia de rebosamiento en casos de vejiga débil u obstruida, mientras que una diuresis excesiva causará incontinencia de urgencia en personas con hiperactividad del detrusor o deterioro de la movilidad. En segundo lugar, las causas transitorias pueden persistir si no se tratan y no deben ser despreciadas solo porque la incontinencia sea un proceso de larga evolución. Por último, la identificación de la causa más frecuente es poco útil, ya que varía en cada caso y la incontinencia del anciano raras veces se debe solo a una causa.

Causas de incontinencia establecida en relación con las vías urinarias inferiores

La *hiperactividad del detrusor,* que también se conoce como contracción vesical involuntaria o *vejiga hiperactiva*, provoca normalmente *incontinencia de urgencia* y es el tipo más frecuente de disfunción de las vías urinarias inferiores en ancianos incontinentes, siendo responsable de dos tercios de los casos. Histológicamente, la hiperactividad del detrusor se asocia a un patrón de disyunción completa con ensanchamiento del espacio intercelular, reducción de las uniones normales en las células musculares (intermedias), y aparición de nuevas uniones que protruyen y con pilares excesivamente juntos, que conectan las células formando cadenas. Esas conexiones pueden mediar en un acoplamiento celular que pasa de utilizar un mecanismo mecánico a uno eléctrico, provocando la contracción vesical involuntaria. Otras posibles causas son la isquemia, las anomalías de los miofibroblastos suburoteliales y las modificaciones estructurales y funcionales del sistema nervioso central.

A cualquier edad, la hiperactividad del detrusor normalmente es idiopática, pero se puede asociar a varias causas que afectan a su pronóstico y tratamiento, como son una lesión de la neurona motora superior (caps. 400 y 419), obstrucción uretral, incontinencia de esfuerzo, litiasis vesical y carcinoma vesical (cap. 197).

La hiperactividad del detrusor se presenta en dos subgrupos de ancianos: uno con la función contráctil preservada y el otro con dicha función alterada. Si no está conservada, lo que se conoce como *hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad,* puede haber varias consecuencias. En primer lugar, estos pacientes desarrollan retención urinaria, ya que la vejiga es débil. Igual sucede en pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga o hipoactividad del detrusor. En segundo lugar, incluso en ausencia de retención, la hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad se comporta como otros cuadros de incontinencia de vías urinarias inferiores. Por ejemplo, si la contracción involuntaria del detrusor coincide con una maniobra de esfuerzo y si no se detecta la contracción débil, la hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad se diagnosticará erróneamente como incontinencia de esfuerzo. Pero como la hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad se puede asociar a urgencia miccional, frecuencia, chorro débil y elevación de la orina residual y trabeculación vesical, en los hombres también puede simular una obstrucción prostática. En tercer lugar, los fármacos anticolinérgicos utilizados en la hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad pueden provocar retención urinaria como consecuencia de la debilidad vesical, lo que requeriría otros abordajes terapéuticos.

La *incontinencia de esfuerzo,* que es la segunda causa más frecuente de incontinencia en las ancianas y la principal causa en las mujeres de mediana edad, refleja la hipermovilidad uretral sumada a cierto grado de debilidad del esfínter. La incontinencia de esfuerzo es poco frecuente en los hombres, pero también puede ser consecuencia del daño del esfínter que se produce después de la prostatectomía radical, pero no de la transuretral.

La *obstrucción uretral* es la segunda causa más frecuente de incontinencia establecida en hombres ancianos, aunque la mayoría de los hombres con obstrucción no tienen incontinencia. Cuando la obstrucción se asocia a incontinencia se presenta en forma de incontinencia de urgencia, ya que se asocia a hiperactividad del detrusor; la incontinencia por rebosamiento es poco frecuente. La obstrucción de la salida es poco frecuente en mujeres, pero puede ser consecuencia de la suspensión del cuello vesical o del acodamiento uretral asociado a un gran cistocele.

La hipoactividad del detrusor suele ser idiopática. Cuando causa incontinencia se asocia a la incontinencia por rebosamiento (< 10% de las incontinencias).

El daño de la inervación de las vías urinarias inferiores causa varios tipos de disfunción. Una lesión cerebral causa hiperactividad del detrusor. Cuando se produce una lesión de la médula espinal (caps. 189 y 400) por encima del nivel sacro se puede presentar tanto hiperactividad del detrusor como disinergia del esfínter detrusor, una situación en la que el esfínter se contrae en lugar de relajarse durante la contracción del detrusor; el resultado puede ser una obstrucción grave de la salida e hidronefrosis. Una lesión de la médula espinal por debajo del nivel sacro puede causar hipoactividad del detrusor o debilidad del esfínter. El daño de nervios periféricos y autónomos causa problemas adicionales. El término *vejiga neurógena* es inespecífico, por lo que es preferible hacer referencia a la disfunción específica que causa.

Causas de incontinencia no relacionadas con las vías urinarias inferiores (incontinencia funcional)

La incontinencia «funcional», que a menudo se cita como un tipo distinto de incontinencia geriátrica y que se atribuye a deficiencias cognitivas y de movilidad, implica que la función del tracto urinario es normal. No obstante, encontrar una función normal es la excepción, incluso en ancianos continentes, y más aún en ancianos incontinentes. Además, la incontinencia no es inevitable, incluso en caso de demencia o inmovilidad. Casi el 20% de los ancianos con demencia más grave ingresados en residencias mantienen la continencia. De los que pueden pasar de la cama a la silla, casi la mitad mantiene la continencia. Los individuos con deterioro

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

funcional presentan otros factores que provocan incontinencia transitoria y el diagnóstico de incontinencia funcional hace que no se detecten las causas reversibles. Por último, si estos pacientes con deterioro funcional también tienen obstrucción uretral o incontinencia de esfuerzo pueden mejorar con un tratamiento dirigido. Aunque el deterioro funcional contribuye a menudo a la incontinencia, abordar sus causas y las de la incontinencia transitoria pueden mejorarla lo suficiente como para que no sea necesario profundizar en el estudio diagnóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la incontinencia transitoria dependen de la afección subyacente. En caso de incontinencia establecida, la hiperactividad del detrusor suele manifestarse como *incontinencia de urgencia,* caracterizada por pérdidas después de la aparición *brusca* o la intensificación del deseo miccional, pérdidas en cantidad moderada o importante, frecuencia urinaria (> 8 micciones/día), nicturia e incontinencia nocturna. Sin embargo, algunos pacientes con hiperactividad del detrusor se pueden presentar sin el componente de urgencia. La *incontinencia de esfuerzo* causa pérdidas que coinciden *instantáneamente* con el inicio y el final de un episodio de tos u otra causa de aumento de la presión abdominal; las pérdidas nocturnas son poco frecuentes. Algunos pacientes presentan ambos tipos de incontinencia, *incontinencia mixta,* pero es útil determinar qué componente es el que causa más problemas. En hombres con lesión del esfínter tras prostatectomía radical, la pérdida recuerda al goteo intermitente de un grifo defectuoso. En ocasiones, los pacientes se presentan con una incontinencia que resulta más difícil de caracterizar por la clínica sin un estudio diagnóstico más profundo.

DIAGNÓSTICO

Además de la evaluación clínica dirigida (tabla 26-2), un diario vesical puede aportar las pistas para el diagnóstico y orientar el tratamiento (fig. 26-1). Por ejemplo, la incontinencia que se presenta solo entre las 8:00 h y el mediodía puede deberse a un diurético del asa tomado por la mañana. La incontinencia que aparece de noche en un hombre con demencia e insuficiencia cardíaca, pero no cuando echa una siesta de 4 h en su silla de ruedas, se debe más probablemente a la diuresis nocturna que se asocia a su insuficiencia cardíaca y no a su demencia, al deterioro de la movilidad o a una obstrucción prostática. Una mujer con incontinencia de esfuerzo dependiente de volumen puede tener pérdidas solo cuando se dirige al baño después de una noche completa de sueño, cuando su vejiga contiene más de 400 ml –más de lo que contendrá durante sus horas de vigilia mientras mantiene la continencia–.

La retención urinaria es difícil de detectar mediante la exploración, lo que afecta al diagnóstico y a su tratamiento, por lo que hay que determinar sistemáticamente el residuo posmiccional, excepto, posiblemente, en mujeres de mediana edad con la

TABLA 26-2 EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE CON INCONTINENCIA

HISTORIA CLÍNICA
Tipo (de urgencia, de esfuerzo, de rebosamiento o mixta)
Frecuencia, intensidad y duración de la incontinencia
Patrón (diurna, nocturna, o ambas; también debe comprobarse, p. ej., si se produce después de tomar medicamentos)
Síntomas asociados (esfuerzo para orinar, vaciado incompleto, disuria, hematuria, molestias suprapúbicas/perineales)
Alteraciones del hábito intestinal o de la función sexual (debido a la proximidad de la vejiga y a la inervación compartida)
Otros factores relevantes (cáncer, enfermedad aguda, enfermedad neurológica, cirugía/radioterapia en pelvis o vías urinarias inferiores)
Medicamentos, incluidos los fármacos de venta sin receta (v. tabla 26-1)
Breve evaluación de la función cognitiva y de la función física
EXPLORACIÓN FÍSICA
Identificar otras afecciones médicas relevantes (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva o edema periférico)
Si se sospecha incontinencia de esfuerzo, determinar si las pérdidas *coinciden* con el inicio *y* el final de un episodio de tos forzada
Palpar la distensión vesical después de la micción
Efectuar una exploración pélvica para detectar vaginitis atrófica, laxitud de músculos pélvicos o una masa en la pelvis
Explorar la zona rectal (irritación de la piel, tono en reposo y control voluntario del esfínter anal, nódulos prostáticos, impactación fecal (*Nota:* El tamaño de la próstata no se correlaciona con la presencia de la obstrucción uretral)
Efectuar una exploración neurológica (estado mental y exploración básica, con reflejos sacros y sensibilidad perineal)
ESTUDIOS INICIALES
Diario de la vejiga (v. fig. 26-1)
Revisión del metabolismo (electrólitos, calcio, glucosa y nitrógeno ureico, si procede)
Medir el volumen del residuo posmiccional, mediante ecografía portátil, si es posible
Obtener un análisis de orina, para detectar hematuria estéril o infección; urocultivo si empeora o aparece incontinencia
Ecografía renal para detectar hidronefrosis en hombres cuyo residual posmiccional sea mayor de 200 ml
Citología de orina en pacientes con hematuria o dolor, o si empeora o aparece incontinencia de causa desconocida
Flujometría urinaria en hombres, cuando se sospecha obstrucción uretral
Cistoscopia en pacientes con hematuria, sospecha de patología en las vías urinarias inferiores (p. ej., fístula, litiasis o tumor en la vejiga, divertículo uretral) o necesidad de cirugía de vías urinarias inferiores

Adaptado de Resnick NM, Yalla SV. Management of urinary incontinence in the elderly. *N Engl J Med*. 1985;313:800-805.

Fecha	Hora	Volumen de orina (ml)	¿Se mantiene seco o se moja?	Volumen aproximado de la incontinencia	Comentarios
4/5	3:40 h	240	Se moja	Escaso	
	6:05 h	210	Seco		Dejar correr agua
	8:15 h	150	Seco		Movimiento intestinal
	10:20 h	150	Se moja	15 ml	
	10:30 h	30	Seco		
4/6	3:15 h	270	Se moja	Escaso	
	6:05 h	300	Se moja	Escaso	
	7:40 h	200	Seco		
	9:50 h	¿?	Seco		
	11:20 h	200	Seco		
	12:50 h	180	Seco		
	1:40 h	240	Seco		
	3:35 h	160	Seco		
	6:00 h	170	Seco		
	8:20 h	215	Se moja	Escaso	Dejar correr agua
	10:25 h	130	Seco		

FIGURA 26-1. Muestra de un diario vesical. Diario vesical de un hombre de 75 años con incontinencia. La evaluación urodinámica excluyó la obstrucción uretral y confirmó un diagnóstico de hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad. Obsérvese que la diuresis de 24 h fue de casi 3 l, ya que el paciente pensaba que beber 10 vasos de líquido al día «era bueno para mi salud». (El paciente no comentó este detalle hasta que se le preguntó sobre el registro miccional.) Con un volumen miccional típico de 150-250 ml y un residuo posmiccional medido de 150 ml, el excesivo líquido ingerido estaba arrollando la capacidad normal de su vejiga 400 ml (150 + 250 ml). Aunque había contracciones vesicales involuntarias, el componente de volumen del problema, fácilmente reversible, combinado con el riesgo de precipitar retención urinaria con un fármaco anticolinérgico, motivó la decisión de utilizar únicamente la restricción de volumen. La frecuencia mejoró cuando la diuresis diaria cayó a 1.500 ml y la incontinencia se resolvió. (Adaptado de DuBeau CE, Resnick NM. Evaluation of the causes and severity of geriatric incontinence: a critical appraisal. *Urol Clin North Am*. 1991;18:243-256.)

booksmedicos.org

presentación clásica de una incontinencia de esfuerzo. Por ejemplo, en un estudio aleatorizado de mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo demostrable y no complicada y un residuo posmiccional inferior a 150 ml, una evaluación preoperatoria en consulta exclusivamente logró resultados a 1 año similares a la evaluación mediante pruebas urodinámicas.[A1] El estudio urodinámico solo es necesario si se requiere la certidumbre diagnóstica, por ejemplo, antes de la mayoría de las reparaciones quirúrgicas en pacientes ancianos, o si hay indicios de una causa subyacente grave de la incontinencia, como una lesión cerebral o de la médula espinal, un carcinoma de vejiga o próstata, hidronefrosis o litiasis vesical.[3] La evaluación urodinámica consiste en una batería de pruebas diseñadas para evaluar las vías urinarias inferiores durante las fases de llenado y vaciado de la micción. La elección de las pruebas depende de la situación clínica y de la respuesta que se busque; por ejemplo, si se mide la presión del detrusor y el flujo de orina durante la micción se puede determinar si hay obstrucción uretral, mientras que la monitorización de las presiones de la vejiga y la uretra durante la fase de llenado y con la tos es útil en casos con incontinencia mixta de presentación atípica.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento óptimo requiere un abordaje multifactorial (tabla 26-3) que incluye el tratamiento de las causas transitorias, de las afecciones médicas subyacentes, del deterioro funcional y de las anomalías de las propias vías urinarias. Aunque el uso de compresas y pañales cumple su función, solo son un adyuvante del tratamiento más específico.

Terapia conductual

La terapia conductual comprende educación, automonitorización mediante un diario vesical, ajuste de la ingestión de líquidos y cafeína,[3,4] pérdida de peso en las mujeres con sobrepeso e incontinencia de esfuerzo,[A2] uso de dispositivos de ayuda (p. ej., un orinal al lado de la cama) y varios tipos de ejercicios para reentrenamiento vesical y para el esfínter uretral (p. ej., aumento progresivo del intervalo miccional, estrategias para afrontar la urgencia y ejercicios de los músculos de la pelvis).[4,5,A3] La eficacia de la terapia conductual es equivalente a la del tratamiento farmacológico para la incontinencia de urgencia. Para la incontinencia de esfuerzo, la eficacia de la terapia conductual es superior a los

TABLA 26-3 ABORDAJE ESCALONADO AL TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA URINARIA*

AFECCIÓN	TIPO DE INCONTINENCIA CLÍNICA†	TRATAMIENTO
Hiperactividad del detrusor con contractilidad normal	De urgencia	1. Reentrenamiento vesical o regímenes de recuerdo de la micción 2. ± medicación relajante vesical si fuera necesario, y no está contraindicado (v. lista de fármacos más abajo). Si el tratamiento fracasa, plantear la neuroestimulación del tibial posterior, la neuromodulación sacra o una inyección de toxina botulínica de tipo A en el detrusor 3. El sondaje permanente solo a menudo no es útil porque suele incrementar los espasmos del detrusor, lo que provoca pérdidas alrededor de la sonda 4. En casos seleccionados, inducir retención urinaria con fármacos y añadir sondaje intermitente o permanente‡
Hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad	De urgencia§	1. Si la vejiga se vacía adecuadamente, usar métodos conductuales (como se ha indicado anteriormente) ± medicación relajante vesical (dosis bajas; especialmente viable si coexiste incompetencia del esfínter) 2. Si la orina residual > 150 ml, aplicar técnicas de aumento de la micción¶ o sondaje intermitente (± relajantes vesicales). Si no es posible, utilizar ropa interior para incontinencia o catéter permanente‡ 3. En casos seleccionados, inducir la retención urinaria con fármacos y añadir sondaje intermitente o permanente‡
Incontinencia de esfuerzo	De esfuerzo	1. Métodos conservadores (pérdida de peso en obesos; tratamiento de la tos o de la vaginitis atrófica; maniobras físicas para prevenir pérdidas [p. ej., sujetarse los músculos pélvicos antes de toser, cruzar las piernas]; en ocasiones, es útil usar un tampón o un pesario) 2. Si se identifica un umbral de pérdida ≥ 150 ml, ajustar la excreción de líquidos y los intervalos miccionales según proceda 3. Ejercicios de músculos pélvicos ± biorretroalimentación/conos intravaginales con pesas; debe continuar de forma indefinida 4. Cirugía (suspensorio, esfínter artificial, inyecciones para aumentar el volumen de los tejidos periuretrales)
Obstrucción uretral	De urgencia/rebosamiento‖	1. Métodos conservadores (incluidos el ajuste de la excreción de líquidos, el reentrenamiento vesical y los recordatorios de la micción) si se han excluido la hidronefrosis, la IU recurrente sintomática y la hematuria 2. Antagonistas α-adrenérgicos 3. Considerar también añadir un relajante vesical si se asocia a hiperactividad del detrusor, el residuo posmiccional es pequeño y la cirugía no es deseable o viable; *¡monitorizar el residuo posmiccional!* 4. Finasterida, si no está contraindicada y el paciente la prefiere o no es candidato a la cirugía 5. La cirugía (incisión, prostatectomía) es una alternativa eficaz antes o después de esos pasos
Detrusor hipoactivo	De rebosamiento	1. Descomprimir durante al menos varios días (cuanto mayor sea el residuo posmiccional, más prolongada deberá ser la descompresión [hasta 1 mes]), y después se realizará una prueba de micción 2. Excluir la obstrucción uretral, si no se ha hecho ya 3. Si no se puede orinar o si el residuo posmiccional sigue siendo grande, probar con técnicas de aumento de la micción¶ ± antagonistas α-adrenérgicos, pero solo si es posible que haya algo de micción; el betanecol se usa *infrecuentemente* 4. Si fracasa o si no es posible la micción, proceder al sondaje intermitente o permanente‡

FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS RELAJANTES VESICALES PARA LA INCONTINENCIA DE URGENCIA

- Anticolinérgicos
  - Oxibutinina IR, 7,5-20 mg/día (2,5-5 mg tres o cuatro veces al día); oxibutinina XL, 5-30 mg una vez al día; parche de oxibutinina (3,9 mg/día) dos veces por semana; oxibutinina al 10% en gel (1 g por vía tópica al día)
  - Tolterodina, 1-2 mg dos veces al día; tolterodina LA, 4 mg una vez al día
  - Darifenacina, 7,5-15 mg una vez al día
  - Solifenacina, 5-10 mg una vez al día
  - Trospio, 20 mg una o dos veces al día; 60 mg (liberación prolongada) una vez al día
  - Fesoterodina, 4-8 mg una vez al día
- Agonista β_3-adrenérgicos
  - Mirabegrón, 25-50 mg una vez al día

*Estos tratamientos deben iniciarse una vez garantizado el acceso adecuado al baño, tratadas las afecciones contribuyentes (p. ej., vaginitis atrófica, IU, impactación fecal o insuficiencia cardíaca), optimizado el balance hídrico y corregidas las medicaciones innecesarias o exacerbantes. Para más detalles, véase el texto.

†*De urgencia:* pérdidas en ausencia de maniobras de esfuerzo y de retención urinaria, precedidas habitualmente por el inicio *brusco* o la intensificación de la necesidad de orinar; *de esfuerzo:* pérdidas que coinciden *instantáneamente* con maniobras de esfuerzo, en ausencia de retención urinaria o contracción del detrusor; *de rebosamiento:* pérdidas frecuentes de pequeñas cantidades asociadas a retención urinaria.

‡La profilaxis de la IU puede aplicarse en la IU recurrente sintomática, pero solo si el catéter no es permanente.

§Puede simular también una incontinencia de esfuerzo o rebosamiento.

‖También puede causar «goteo» posmiccional, cuyo tratamiento es conservador (p. ej., sentarse y dándose más tiempo para orinar, esperar a la «doble micción» y, en los hombres, «ordeñar» suavemente la uretra después de la micción).

¶Las técnicas que aumentan la micción comprenden las maniobras de Credé (aplicación de presión suprapúbica) y de Valsalva (esfuerzo) y la doble micción, y deben utilizarse únicamente *después* de que haya comenzado la micción.

IU = infección urinaria.

Adaptado y actualizado en 2014 de Resnick NM. Voiding dysfunction and urinary incontinence. In: Beck JC, ed. *Geriatric Review Syllabus*. New York: American Geriatrics Society, 1991:141-154.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

fármacos pero inferior a la cirugía.[5,A3,A4] La combinación de la terapia conductual y la farmacoterapia obtiene mejores resultados que ambas terapias por separado, en particular en la incontinencia de urgencia,[A3,A5] ya que ninguna de ellas abole las contracciones vesicales involuntarias.[6] En cuanto a los pacientes institucionalizados con deterioro cognitivo, pero que aún son capaces de decir su nombre y conservan parte de la movilidad, se ha demostrado la eficacia de los recordatorios a lo largo del día («micción provocada») para la incontinencia diurna; en los demás casos, es adecuado usar compresas y pañales.[7]

Farmacoterapia

Los fármacos aprobados actualmente no han demostrado ser eficaces para la incontinencia de esfuerzo y por rebosamiento. En la incontinencia de urgencia, sin embargo, varios relajantes vesicales han resultado ser ligera e igualmente eficaces (v. tabla 26-3), incluso en estudios dirigidos a pacientes ancianos.[5,A3,A6,A7]

Todos los anticolinérgicos tienen propiedades antimuscarínicas, provocando sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y, en ocasiones, confusión. Son bien tolerados, incluso por ancianos con deterioro cognitivo, cuando se prescriben correctamente, aunque es necesario vigilar el estado cognitivo.[A8] También son bien tolerados por los pacientes que toman inhibidores de la colinesterasa. La elección entre los fármacos se basa en otras consideraciones. Por ejemplo, la oxibutinina de liberación inmediata presenta el inicio de acción más rápido y se convierte por ello en la elección barata y eficaz en pacientes que necesitan mantener un control excelente en momentos predecibles. Aunque los demás fármacos son más caros, se utilizan con menos frecuencia y son mejor tolerados para el uso diario. El mirabegrón, un agonista $ß_3$-adrenérgico, es un fármaco nuevo con una eficacia similar a los anticolinérgicos.[8]

Sea cual sea el fármaco seleccionado, la clave es comenzar con una dosis baja que se aumentará lentamente, sin olvidar que el beneficio pleno no será evidente durante al menos 2 meses y que los efectos secundarios pueden superar al beneficio. Ajustando la dosis de esta forma, se puede controlar la incontinencia de urgencia en un tercio de los pacientes y se consigue una mejoría sustancial en otro tercio.

Procedimientos quirúrgicos

La cirugía de la incontinencia de esfuerzo es eficaz en mujeres de todas las edades, incluidas las ancianas, y su efecto es relativamente duradero.[A4] Las inyecciones que aumentan el volumen de los tejidos periuretrales son útiles en mujeres frágiles o con incontinencia de esfuerzo, pero no suelen restaurar la continencia generalmente. El suspensorio uretral y los procedimientos de suspensión con cinta mediouretral consiguen curar a la mayoría de las mujeres durante al menos 5 años. En las mujeres que presentan una incontinencia de esfuerzo más compleja y en los hombres con incontinencia de esfuerzo más de 1 año después de la prostatectomía radical, se han logrado efectos eficaces y relativamente duraderos con un esfínter artificial. La experiencia con el «suspensorio masculino» aún es escasa.

Las intervenciones quirúrgicas para la incontinencia de urgencia, como neuromodulación,[A9] estimulación del nervio tibial[A10] y las inyecciones de toxina botulínica de tipo A,[A11,A12] son estrategias de tercera línea. No obstante, estas técnicas aún no han sido bien estudiadas en ancianos. Además, los pocos datos disponibles indican que su eficacia podría ser solo ligeramente mayor que la correspondiente a los fármacos y que a los pacientes ancianos quizás no les vayan tan bien como a los de menor edad.

PREVENCIÓN

Los datos relativos a la prevención de la incontinencia son escasos, pero se logró reducir el riesgo de incontinencia durante 1 año en un estudio aleatorizado que aplicó un programa de modificación educativo y conductual en mujeres mayores de 55 años.[A13] En un análisis secundario del Diabetes Prevention Program se demostró que, al final del período de 3 años, la intervención intensiva en el estilo de vida se asoció a un descenso del riesgo de incontinencia referida por los pacientes, explicándose la mayor parte del beneficio por la pérdida de peso y por el menor riesgo de incontinencia de esfuerzo.[A14]

PRONÓSTICO

Algunos datos indican que la incontinencia progresa en un tercio de los pacientes y que remite en el 10-15% de los casos, si bien se desconoce en qué medida refleja esta remisión la intervención o la mejoría del estado funcional o médico.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Nager CW, Brubaker L, Litman HJ, et al. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:1987-1997.
A2. Subak LL, Wing R, West DS, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med*. 2009;360:481-490.
A3. Shamliyan T, Wyman J, Kane RL. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Nonsurgical treatments for urinary incontinence in adult women: diagnosis and comparative effectiveness. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012;11(12). EHC074-EF.
A4. Labrie J, Berghmans BL, Fischer K, et al. Surgery versus physiotherapy for stress urinary incontinence. *N Engl J Med*. 2013;369:1124-1133.
A5. Rai BP, Cody JD, Alhasso A, et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database System Review publications. 2012;12:CD003193.
A6. Myers DL. Female mixed urinary incontinence: a clinical review. *JAMA*. 2014;311:2007-2014.
A7. DuBeau CE, Kraus SR, Griebling TL, et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2014;191:395-404.
A8. Wagg A, Dale M, Tretter R, et al. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur Urol*. 2013;64:74-81.
A9. Herbison GP, Arnold EP. Sacral neuromodulation with implanted devices for urinary storage and voiding dysfunction in adults. Cochrane Database System Review publications. 2009;2:CD004202.
A10. Peters KM, Carrico DJ, Wooldridge LS, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation for the long-term treatment of overactive bladder: 3-year results of the STEP study. *J Urol*. 2013;189:2194-2201.
A11. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, et al. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med*. 2012;367:1803-1813.
A12. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2013;189:2186-2193.
A13. Diokno AC, Sampselle CM, Herzog AR, et al. Prevention of urinary incontinence by behavioral modification program: a randomized, controlled trial among older women in the community. *J Urol*. 2004;171:1165-1171.
A14. Brown JS, Wing R, Barrett-Connor E, et al. Lifestyle intervention is associated with lower prevalence of urinary incontinence: the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2006;29:385-390.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

27

ASPECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DEL ENVEJECIMIENTO

SHARON K. INOUYE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El proceso del envejecimiento produce importantes cambios fisiológicos en el sistema nervioso central (tabla 27-1), que incluyen cambios neuroanatómicos, de la neurotransmisión y neurofisiológicos. En muchos ancianos, estos procesos causan síntomas y manifestaciones relacionados con la edad (tabla 27-2), que son muy variables porque están influidos por diversos factores, como la dieta, el ejercicio, el entorno, el estilo de vida, la predisposición genética, la discapacidad, la enfermedad y los efectos secundarios de los fármacos. Estos cambios pueden dar lugar a síntomas comunes de senectud benigna relacionados con la edad: enlentecimiento del tiempo de reacción, hipotensión postural, vértigo o mareos, presbicia, presbiacusia, marcha envarada y problemas del sueño. Si no existe una enfermedad, estos cambios fisiológicos suelen producir síntomas relativamente modestos y limitan poco las actividades de la vida diaria, aunque reducen la reserva fisiológica y aumentan la susceptibilidad a los desafíos que suponen los factores estresantes relacionados con las enfermedades, los fármacos y el entorno. Como resultado, el deterioro cognitivo leve (riesgo relativo, 1,2) y el moderado (riesgo relativo, 1,4) se asocian con mayor mortalidad.[1]

TABLA 27-1 CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL RELACIONADOS CON LA EDAD

Cambios neuroanatómicos
Atrofia cerebral
Disminución del número de neuronas
Aumento de placas neuríticas
Aumento de lipofuscina y melanina
Cambios de la neurotransmisión
Disminución de la transmisión colinérgica
Disminución de la síntesis de dopaminérgicos
Disminución de la síntesis de catecolaminas
Cambios neurofisiológicos
Disminución del flujo sanguíneo cerebral
Cambios electrofisiológicos (enlentecimiento del ritmo α, aumento de la latencia en las respuestas provocadas)

booksmedicos.org

fármacos pero inferior a la cirugía.[5,A3,A4] La combinación de la terapia conductual y la farmacoterapia obtiene mejores resultados que ambas terapias por separado, en particular en la incontinencia de urgencia,[A3,A5] ya que ninguna de ellas abole las contracciones vesicales involuntarias.[6] En cuanto a los pacientes institucionalizados con deterioro cognitivo, pero que aún son capaces de decir su nombre y conservan parte de la movilidad, se ha demostrado la eficacia de los recordatorios a lo largo del día («micción provocada») para la incontinencia diurna; en los demás casos, es adecuado usar compresas y pañales.[7]

Farmacoterapia

Los fármacos aprobados actualmente no han demostrado ser eficaces para la incontinencia de esfuerzo y por rebosamiento. En la incontinencia de urgencia, sin embargo, varios relajantes vesicales han resultado ser ligera e igualmente eficaces (v. tabla 26-3), incluso en estudios dirigidos a pacientes ancianos.[5,A3,A6,A7]

Todos los anticolinérgicos tienen propiedades antimuscarínicas, provocando sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y, en ocasiones, confusión. Son bien tolerados, incluso por ancianos con deterioro cognitivo, cuando se prescriben correctamente, aunque es necesario vigilar el estado cognitivo.[A8] También son bien tolerados por los pacientes que toman inhibidores de la colinesterasa. La elección entre los fármacos se basa en otras consideraciones. Por ejemplo, la oxibutinina de liberación inmediata presenta el inicio de acción más rápido y se convierte por ello en la elección barata y eficaz en pacientes que necesitan mantener un control excelente en momentos predecibles. Aunque los demás fármacos son más caros, se utilizan con menos frecuencia y son mejor tolerados para el uso diario. El mirabegrón, un agonista $ß_3$-adrenérgico, es un fármaco nuevo con una eficacia similar a los anticolinérgicos.[8]

Sea cual sea el fármaco seleccionado, la clave es comenzar con una dosis baja que se aumentará lentamente, sin olvidar que el beneficio pleno no será evidente durante al menos 2 meses y que los efectos secundarios pueden superar al beneficio. Ajustando la dosis de esta forma, se puede controlar la incontinencia de urgencia en un tercio de los pacientes y se consigue una mejoría sustancial en otro tercio.

Procedimientos quirúrgicos

La cirugía de la incontinencia de esfuerzo es eficaz en mujeres de todas las edades, incluidas las ancianas, y su efecto es relativamente duradero.[A4] Las inyecciones que aumentan el volumen de los tejidos periuretrales son útiles en mujeres frágiles o con incontinencia de esfuerzo, pero no suelen restaurar la continencia generalmente. El suspensorio uretral y los procedimientos de suspensión con cinta mediouretral consiguen curar a la mayoría de las mujeres durante al menos 5 años. En las mujeres que presentan una incontinencia de esfuerzo más compleja y en los hombres con incontinencia de esfuerzo más de 1 año después de la prostatectomía radical, se han logrado efectos eficaces y relativamente duraderos con un esfínter artificial. La experiencia con el «suspensorio masculino» aún es escasa.

Las intervenciones quirúrgicas para la incontinencia de urgencia, como neuromodulación,[A9] estimulación del nervio tibial[A10] y las inyecciones de toxina botulínica de tipo A,[A11,A12] son estrategias de tercera línea. No obstante, estas técnicas aún no han sido bien estudiadas en ancianos. Además, los pocos datos disponibles indican que su eficacia podría ser solo ligeramente mayor que la correspondiente a los fármacos y que a los pacientes ancianos quizás no les vayan tan bien como a los de menor edad.

PREVENCIÓN

Los datos relativos a la prevención de la incontinencia son escasos, pero se logró reducir el riesgo de incontinencia durante 1 año en un estudio aleatorizado que aplicó un programa de modificación educativo y conductual en mujeres mayores de 55 años.[A13] En un análisis secundario del Diabetes Prevention Program se demostró que, al final del período de 3 años, la intervención intensiva en el estilo de vida se asoció a un descenso del riesgo de incontinencia referida por los pacientes, explicándose la mayor parte del beneficio por la pérdida de peso y por el menor riesgo de incontinencia de esfuerzo.[A14]

PRONÓSTICO

Algunos datos indican que la incontinencia progresa en un tercio de los pacientes y que remite en el 10-15% de los casos, si bien se desconoce en qué medida refleja esta remisión la intervención o la mejoría del estado funcional o médico.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Nager CW, Brubaker L, Litman HJ, et al. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:1987-1997.
A2. Subak LL, Wing R, West DS, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med*. 2009;360:481-490.
A3. Shamliyan T, Wyman J, Kane RL. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Nonsurgical treatments for urinary incontinence in adult women: diagnosis and comparative effectiveness. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012;11(12). EHC074-EF.
A4. Labrie J, Berghmans BL, Fischer K, et al. Surgery versus physiotherapy for stress urinary incontinence. *N Engl J Med*. 2013;369:1124-1133.
A5. Rai BP, Cody JD, Alhasso A, et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database System Review publications. 2012;12:CD003193.
A6. Myers DL. Female mixed urinary incontinence: a clinical review. *JAMA*. 2014;311:2007-2014.
A7. DuBeau CE, Kraus SR, Griebling TL, et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2014;191:395-404.
A8. Wagg A, Dale M, Tretter R, et al. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur Urol*. 2013;64:74-81.
A9. Herbison GP, Arnold EP. Sacral neuromodulation with implanted devices for urinary storage and voiding dysfunction in adults. Cochrane Database System Review publications. 2009;2:CD004202.
A10. Peters KM, Carrico DJ, Wooldridge LS, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation for the long-term treatment of overactive bladder: 3-year results of the STEP study. *J Urol*. 2013;189:2194-2201.
A11. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, et al. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med*. 2012;367:1803-1813.
A12. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2013;189:2186-2193.
A13. Diokno AC, Sampselle CM, Herzog AR, et al. Prevention of urinary incontinence by behavioral modification program: a randomized, controlled trial among older women in the community. *J Urol*. 2004;171:1165-1171.
A14. Brown JS, Wing R, Barrett-Connor E, et al. Lifestyle intervention is associated with lower prevalence of urinary incontinence: the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2006;29:385-390.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

27

ASPECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DEL ENVEJECIMIENTO

SHARON K. INOUYE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El proceso del envejecimiento produce importantes cambios fisiológicos en el sistema nervioso central (tabla 27-1), que incluyen cambios neuroanatómicos, de la neurotransmisión y neurofisiológicos. En muchos ancianos, estos procesos causan síntomas y manifestaciones relacionados con la edad (tabla 27-2), que son muy variables porque están influidos por diversos factores, como la dieta, el ejercicio, el entorno, el estilo de vida, la predisposición genética, la discapacidad, la enfermedad y los efectos secundarios de los fármacos. Estos cambios pueden dar lugar a síntomas comunes de senectud benigna relacionados con la edad: enlentecimiento del tiempo de reacción, hipotensión postural, vértigo o mareos, presbicia, presbiacusia, marcha envarada y problemas del sueño. Si no existe una enfermedad, estos cambios fisiológicos suelen producir síntomas relativamente modestos y limitan poco las actividades de la vida diaria, aunque reducen la reserva fisiológica y aumentan la susceptibilidad a los desafíos que suponen los factores estresantes relacionados con las enfermedades, los fármacos y el entorno. Como resultado, el deterioro cognitivo leve (riesgo relativo, 1,2) y el moderado (riesgo relativo, 1,4) se asocian con mayor mortalidad.[1]

TABLA 27-1 CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL RELACIONADOS CON LA EDAD

Cambios neuroanatómicos
Atrofia cerebral
Disminución del número de neuronas
Aumento de placas neuríticas
Aumento de lipofuscina y melanina
Cambios de la neurotransmisión
Disminución de la transmisión colinérgica
Disminución de la síntesis de dopaminérgicos
Disminución de la síntesis de catecolaminas
Cambios neurofisiológicos
Disminución del flujo sanguíneo cerebral
Cambios electrofisiológicos (enlentecimiento del ritmo α, aumento de la latencia en las respuestas provocadas)

booksmedicos.org

TABLA 27-2 MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS DE LOS CAMBIOS FISIOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA EDAD

SISTEMA	MANIFESTACIONES
Cognición	Falta de memoria La velocidad de procesamiento disminuye a lo largo de la vida adulta El estado neuropsicológico se deteriora: atención selectiva, fluidez verbal, recuperación, percepción visual compleja, análisis lógico
Reflejos	Los reflejos de estiramiento pierden sensibilidad Los reflejos de los tobillos disminuyen o desaparecen Los reflejos autónomos y de corrección disminuyen, inestabilidad postural
Sensitivo	Presbiacusia (pérdida de la audición de frecuencias altas), acúfenos Deterioro del sistema vestibular, vértigo Presbicia (disminución de la elasticidad del cristalino) Reactividad pupilar más lenta, mirada fija Deterioro del sistema olfativo Disminución de la sensación vibratoria
Marcha y equilibrio	Marcha envarada, lenta, inclinada hacia delante Aumento del balanceo corporal y falta leve de equilibrio
Sueño	Disminución de la eficacia del sueño, cansancio Se despiertan más veces por la noche, insomnio Disminución de las fases 3 y 4 del sueño Duración del sueño más variable, aumenta el número de períodos de sueño cortos (cabezadas)

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos neuropsiquiátricos, la causa principal de discapacidad en los ancianos, son responsables de cerca del 50% de la incapacidad funcional. Se estima que, en todo el mundo, del 15 al 25% de los ancianos tienen trastornos neuropsiquiátricos graves. Estos trastornos se producen debido a enfermedades que aumentan con la edad, pero que no son parte del proceso de envejecimiento normal. La enfermedad de Alzheimer y las demencias relacionadas afectan a aproximadamente al 10% de los adultos de más de 65 años y al 40% de los de más de 85 años (cap. 402). El delirio afecta al 5-10% de las personas de más de 65 años y hasta al 80% de los ancianos durante la hospitalización debido a una enfermedad aguda (cap. 28). La depresión grave (cap. 397) afecta aproximadamente al 5% de los ancianos, y el 15% tienen síntomas depresivos importantes. El 10% de los ancianos tienen trastornos de ansiedad. Los ancianos también sufren morbilidad y discapacidad funcional importantes debido a enfermedades cerebrovasculares (caps. 406 a 408), la enfermedad de Parkinson (cap. 409), neuropatías periféricas (cap. 420), mielopatías degenerativas (caps. 400 y 422), estenosis espinal y enfermedades discales (cap. 400), trastornos convulsivos (cap. 403), apnea del sueño (cap. 100), trastornos visuales (cap. 423), caídas (cap. 25), incontinencia (cap. 26) e impotencia (cap. 234).

DIAGNÓSTICO

Para hacer un diagnóstico de estos trastornos neuropsiquiátricos, los médicos deben conocer y realizar una exploración del estado mental y una evaluación de la capacidad funcional, y conocer los efectos secundarios de los fármacos psicoactivos en los pacientes geriátricos.

Exploración del estado mental

Además de una exploración neurológica detallada, la evaluación de los trastornos neuropsiquiátricos de los ancianos requiere un examen cuidadoso del estado mental, que incluya el estado de ánimo, el estado emocional y el estado cognitivo. Existen pruebas de detección breves para evaluar estas características y ayudar a detectar los posibles problemas que requieren una evaluación más completa y tratamiento (cap. 24). Una puntuación de 6 o más en la escala abreviada de la depresión geriátrica de 15 elementos (tabla 27-3) indica síntomas depresivos importantes que requieren una evaluación más completa. En los pacientes con deterioro cognitivo se recomienda utilizar escalas de depresión evaluadas por el observador *(proxy)*, como la escala de depresión de Hamilton o la escala de Cornell.

Las deficiencias cognitivas iniciales pueden ocultarse fácilmente durante la conversación porque las habilidades sociales intactas pueden enmascarar el deterioro intelectual. Dada la alta frecuencia de deterioro cognitivo es razonable, pero no se requiere realizar pruebas de detección cognitivas formales a todos los ancianos.[2] Idealmente, las pruebas cognitivas deben evaluar al menos los campos generales de atención, orientación, lenguaje, memoria, capacidad visoespacial y conceptualización. Para descartar el delirio, lo primero es evaluar la atención pidiendo al paciente que realice una tarea, por ejemplo, repetir números (intervalo normal: más de 5 en orden directo o más de 3 en orden inverso) o recitar los meses del año del último al primero (se permite un error como máximo); el resto de la evaluación cognitiva no será útil en pacientes inatentos o confusos.

TABLA 27-3 ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA: FORMULARIO ABREVIADO

1. ¿En general, está satisfecho con su estilo de vida?	sí/**NO**
2. ¿Ha dejado de hacer muchas de sus actividades e intereses?	**SÍ**/no
3. ¿Siente que su vida está vacía?	**SÍ**/no
4. ¿Se aburre a menudo?	**SÍ**/no
5. ¿Es optimista la mayoría del tiempo?	sí/**NO**
6. ¿Tiene miedo de que le ocurra algo malo?	**SÍ**/no
7. ¿Se siente contento la mayoría del tiempo?	sí/**NO**
8. ¿Se siente indefenso?	**SÍ**/no
9. ¿Prefiere quedarse en casa en vez de salir a hacer cosas nuevas?	**SÍ**/no
10. ¿Siente que tiene más problemas de memoria que la mayoría de las personas?	**SÍ**/no
11. ¿Piensa que es maravilloso estar vivo?	sí/**NO**
12. ¿Piensa que no merece la pena estar como está ahora?	**SÍ**/no
13. ¿Se siente lleno de energía?	sí/**NO**
14. ¿Cree que su situación es desesperada?	**SÍ**/no
15. ¿Cree que la mayoría de las personas están mejor que usted?	**SÍ**/no

Puntuación: las respuestas que indican depresión están resaltadas en negrita; seis o más respuestas resaltadas indican síntomas depresivos.
Modificado con autorización a partir de Yesavage J, Brink T, Rowe T, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983;17:37-49.

TABLA 27-4 CUESTIONARIO BREVE DE LA FUNCIÓN COGNITIVA

PREGUNTA	RESPUESTA	¿ERROR?
¿Qué día es hoy?*	Día Mes Año	
¿Qué día de la semana es hoy?		
¿Dónde estamos ahora?		
¿Cuál es su número de teléfono? ¿Cuál es su dirección? (Solo si no tiene teléfono)		
¿Cuántos años tiene?		
¿Cuál es su fecha de nacimiento?		
¿Quién es ahora el presidente del Gobierno?		
¿Quién fue el anterior presidente del Gobierno?		
¿Cuáles son los dos apellidos de su madre?		
Vaya restando de 3 en 3 al número 20 hasta llegar a 0		

*Un error en *cualquier* parte de esta pregunta puntúa como error.
Errores posibles totales: 10; más de 3 errores indican deterioro cognitivo.
Tomado de Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433-441. Copyright © E. Pfeiffer 1994. Reproducido con autorización del autor.

TABLA 27-5 TEST MINI-COG

1. Pida al paciente que escuche atentamente para memorizar 3 palabras no relacionadas, y que las repita: plátano, amanecer, silla
2. Pida al paciente que dibuje la esfera de un reloj en una hoja en blanco o en una que ya tenga dibujado un gran círculo. Cuando el paciente ponga los números dentro del reloj, pídale que dibuje las agujas del reloj para que indiquen una hora específica, como 11:10 h. Puede repetir estas instrucciones, pero no se darán más instrucciones. Dé al paciente 3 min para terminar el dibujo del reloj
3. Pida al paciente que repita las 3 palabras presentadas previamente
4. Dé 1 punto por cada palabra correcta y 2 puntos si el reloj se dibuja correctamente. Las puntuaciones < 3 indican deterioro cognitivo.

Modificado de Borson S, Scanlan J, Watanabe J, et al. Improving identification of cognitive impairment in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:349-355. Reproducido con autorización del propietario del *copyright* (S. Borson).

Existen muchos instrumentos de detección prácticos y breves para realizar más pruebas cognitivas. Históricamente, el más utilizado ha sido la Mini-Mental State Examination, una escala de 19 elementos y 30 puntos que puede realizarse en 10 min. Este instrumento, protegido por copyright, requiere ahora el pago de una tarifa por uso si se utiliza la versión oficial. Otros instrumentos breves y útiles son el Short Portable Mental Status Questionnaire (tabla 27-4) y el test Mini-Cog (tabla 27-5): ambos se completan en menos de 5 min. Otras pruebas más detalladas pueden ser la Montreal Cognitive Assessment (fig. 27-1), para la que se necesitan entre 15 y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

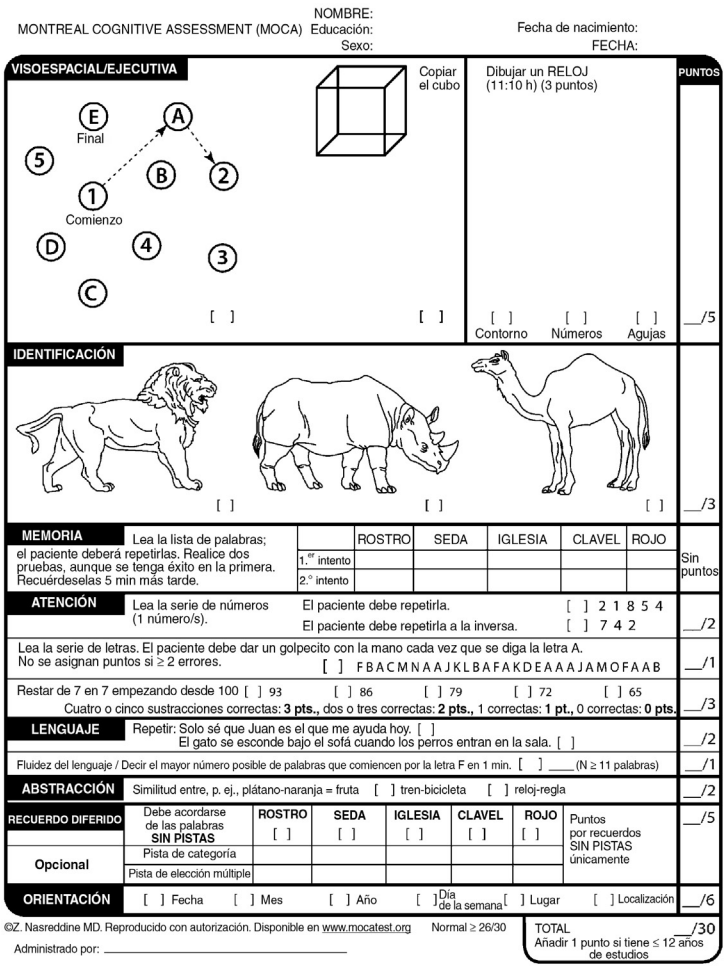

FIGURA 27-1. Montreal Cognitive Assessment. (Reproducido con autorización a partir de Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-699.)

20 min. Una puntuación menor de 26 indica deterioro cognitivo. Las preguntas para evaluar el razonamiento y la capacidad para resolver problemas en situaciones hipotéticas, como en el caso de que se produzca un incendio o al conducir un coche, pueden proporcionar información crucial sobre la capacidad del paciente para actuar de forma segura e independiente.

Evaluación funcional

El deterioro funcional, que se define como la dificultad para realizar las actividades diarias, es común en los ancianos. Aunque no se evalúa de forma habitual en la exploración médica normal, es fundamental determinar el grado de capacidad funcional del paciente, basado en las condiciones médicas y neuropsiquiátricas, para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve y demencia, así como para comprender el peso de la enfermedad y su impacto sobre la vida diaria de la persona. La importante relación que existe entre el estado funcional y la salud en los ancianos se refleja en el hecho de que las escalas funcionales son mejores factores de predicción de mortalidad tras la hospitalización que los diagnósticos al ingreso. Las escalas funcionales predicen en gran medida otros resultados a largo plazo importantes en los ancianos, como las necesidades futuras, la importancia de los cuidadores, el riesgo de tener que ingresar en una residencia y el pronóstico a largo plazo[3]. La independencia funcional es fundamental si los pacientes desean seguir viviendo de forma independiente en la comunidad, mientras que el declive funcional es el factor de riesgo a tener en cuenta para el ingreso en una residencia.

La evaluación funcional debe valorar la capacidad del paciente para realizar las actividades básicas para cuidar de sí mismo y las actividades instrumentales de la vida diaria, que son las actividades de más alto nivel para poder vivir de forma independiente. Las actividades de la vida diaria comprenden las tareas básicas del cuidado de sí mismo, como alimentarse, arreglarse, asearse, vestirse, ir al baño, trasladarse y caminar. Las actividades instrumentales de la vida diaria son tareas más complejas, como hacer la compra, cocinar, manejar el dinero, realizar las tareas del hogar, usar el teléfono, tomar las medicinas y conducir o utilizar el transporte público. La evaluación funcional se realiza con el paciente, con la confirmación de un familiar o cuidador. Otros aspectos relacionados que deben evaluarse son la visión, la audición, la continencia, el estado nutricional, la seguridad, las caídas, la situación de su vida, la disponibilidad de apoyo social y el nivel socioeconómico.

El deterioro cognitivo o funcional agudo suele ser el primer, y a veces el único, signo de enfermedad aguda en los ancianos, y requiere atención médica inmediata. De forma parecida, la aparición o el empeoramiento de los trastornos relacionados, como el delirio, las caídas, la incontinencia, la depresión, la fragilidad o la desnutrición, presagian la necesidad de una evaluación médica inmediata.

TRATAMIENTO Tto

Efectos psicoactivos de los fármacos en los ancianos

Efectos secundarios de los fármacos en los ancianos

En el 29-38% de los pacientes ancianos hospitalizados se producen complicaciones yatrógenas, es decir, el riesgo es de tres a cinco veces superior que en los pacientes más jóvenes. Los efectos secundarios de los fármacos, el tipo más común de complicación yatrógena, constituye del 20 al 40% de todas las complicaciones, y al menos el 27% de estas se pueden prevenir.[4] Los ancianos son especialmente vulnerables a las reacciones secundarias de los fármacos debido a los regímenes con múltiples fármacos, las enfermedades crónicas múltiples, la insuficiencia renal y hepática relativa, la disminución de la reserva fisiológica y a la alteración del metabolismo de los fármacos y sensibilidad de los receptores que se producen al envejecer.[5] Se ha observado que los fármacos se utilizan de forma inadecuada en alrededor del 40% de los pacientes ancianos hospitalizados, y que más de la cuarta parte de estos pacientes tienen contraindicaciones absolutas para el fármaco y al resto se le administran fármacos innecesarios. De los 100.000 ingresos urgentes anuales estimados que se relacionan con fármacos en pacientes mayores de 65 años, los compuestos implicados con más frecuencia son warfarina (33%), insulina (14%), antiagregantes orales (13%) y antidiabéticos orales (11%).[6] Puesto que el hasta 50% de las reacciones farmacológicas adversas se producen en pacientes a los que se les administran fármacos inadecuados, la posibilidad de reducir estos procesos adversos es muy significativa.

Fármacos con efectos psicoactivos

Casi todas las clases de fármacos pueden causar cambios en el estado mental en los pacientes vulnerables, pero también existen fármacos específicos que los producen (tabla 27-6) y deben utilizarse con cuidado en los ancianos.[6] Muchos casos de delirio o de deterioro cognitivo en los pacientes ancianos pueden prevenirse evitando, sustituyendo o disminuyendo la dosis de estos fármacos psicoactivos. Las benzodiacepinas de acción larga (p. ej., diacepam, clonacepam, clordiacepóxido) son fármacos especialmente problemáticos para los ancianos y no se deben usar para tratar el insomnio. Si el abordaje no farmacológico para el tratamiento del insomnio no tiene éxito, se recomienda utilizar benzodiacepinas de acción intermedia sin metabolitos activos (p. ej., 0,5 mg de loracepam, que tiene una semivida de 10 a 15 h) a corto plazo. Los fármacos con efectos anticolinérgicos (p. ej., antihistamínicos, antidepresivos, neurolépticos, antiespasmódicos) producen una gran variedad de efectos secundarios muy mal tolerados por los pacientes ancianos, que incluyen delirio, hipotensión postural, retención urinaria, estreñimiento y sequedad de boca. De los narcóticos, la meperidina produce delirio con más frecuencia que otros fármacos debido a un metabolito activo, la normeperidina. Los fármacos cardíacos, como los digitálicos y los fármacos antiarrítmicos, tienen semividas largas, rangos terapéuticos estrechos y en los ancianos disminuye su unión a las proteínas. El médico debe ser consciente de que estos fármacos (p. ej., digoxina) pueden producir toxicidad incluso a concentraciones terapéuticas. Los antagonistas del receptor H_2 (p. ej., cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina) están entre las causas más frecuentes de delirio inducido por fármacos en los ancianos debido a su uso frecuente; los médicos deben considerar el uso de alternativas menos tóxicas (p. ej., sucralfato o antiácidos) o reducir la posología en los pacientes ancianos, especialmente si el fármaco se utiliza de forma profiláctica y no como tratamiento de una enfermedad activa. Los inhibidores de la bomba de protones se han asociado al delirio en algunos casos, pero tienen menos toxicidad neuropsiquiátrica que los antagonistas de receptores H_2.

Los fármacos psicoactivos causan aproximadamente el 50% de los efectos secundarios que pueden evitarse, a menudo en pacientes que toman tres o más fármacos psicoactivos, y a dosis inadecuadamente altas en el caso de los ancianos. El delirio y el deterioro cognitivo son las consecuencias negativas más frecuentes de los fármacos psicoactivos. Cuando se utiliza cualquier fármaco psicoactivo, el riesgo de delirio o deterioro cognitivo se cuadruplica, pero el hecho de que se produzcan depende del tipo o la clase del fármaco administrado y del número total de fármacos que se administran. Los fármacos sedantes-hipnóticos se han asociado a un aumento del riesgo de delirio o deterioro cognitivo de 3 a 12 veces, los narcóticos se asocian a un aumento del riesgo de 2 a 3 veces y los fármacos anticolinérgicos se asocian a un aumento del riesgo de 5 a 12 veces. Cada fármaco comporta su propio riesgo individual de efectos secundarios y las posibilidades de interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad aumentan cuando se utilizan varios fármacos simultáneamente. Si se utilizan más de tres fármacos en un período de 24 h, el riesgo de delirio aumenta cuatro veces. De forma parecida, el riesgo de deterioro cognitivo aumenta de forma

booksmedicos.org

TABLA 27-6 FÁRMACOS CON EFECTOS PSICOACTIVOS

Hipnóticos-sedantes
Benzodiacepinas (especialmente, fluracepam y diacepam)
Barbitúricos
Fármacos para dormir (hidrato de cloral)
Narcóticos (especialmente, meperidina)
Anticolinérgicos
Antihistamínicos (difenhidramina, hidroxicina)
Antiespasmódicos (belladona, clorhidrato de difenoxilato)
Antidepresivos heterocíclicos (amitriptilina, imipramina, doxepina)
Neurolépticos (clorpromacina, haloperidol, tioridacina)
Antiparkinsonianos (benzotropina, trihexifenidilo)
Atropina, escopolamina
Cardíacos
Glucósidos digitálicos
Antiarrítmicos (quinidina, procainamida, lidocaína)
Antihipertensivos (β-bloqueantes, metildopa)
Gastrointestinales
Antagonistas H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina)
Inhibidores de la bomba de protones (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol)
Metoclopramida
Varios
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Corticoesteroides
Anticonvulsivantes
Levodopa
Litio
Fármacos de venta sin receta
Frío y preparaciones sinusales (antihistamínicos, seudoefedrina)
Fármacos para dormir (difenhidramina, jarabes que contienen alcohol)
Cafeína
Náuseas, gastrointestinales (productos combinados que contienen salicilatos, meclocina, antagonistas H_2, loperamida)

TABLA 27-7 DIRECTRICES PARA LA FARMACOTERAPIA EN LOS ANCIANOS

PRINCIPIOS GENERALES
Recordar que los ancianos son muy sensibles a los efectos psicoactivos de todos los fármacos
Conocer la farmacología de los fármacos que se prescriben. Conocer muy bien algunos fármacos
ABORDAJE RECOMENDADO
Utilizar un abordaje no farmacológico siempre que sea posible
Evitar el uso *rutinario* de «cuando lo necesite» en el caso de los fármacos para dormir, la ansiedad o el dolor
Elegir el fármaco con el menor potencial tóxico
Sustituir por alternativas menos tóxicas siempre que sea posible (antiácidos o sucralfato por bloqueantes H_2 o inhibidores de la bomba de protones, mucilagos de *Plantago ovata* o caolín y pectina por loperamida, planificar la posología de paracetamol para el tratamiento del dolor)
Reducir la dosis
«Empezar con una dosis baja y aumentar lentamente»
En los ancianos, empezar con el 25-50% de la dosis estándar de los fármacos psicoactivos
Ajustar la dosis de los fármacos poco a poco
Fijar objetivos realistas: ajustar la dosis para mejorar los síntomas, no para eliminarlos
Simplificar el régimen
Comprobar la lista de fármacos con regularidad. Pedir al paciente que lleve todos los envases y comprobar cómo toma los fármacos
Volver a evaluar el uso de los fármacos a largo plazo porque los pacientes cambian
Revisar el uso de fármacos de venta sin receta

directamente proporcional al número de fármacos prescritos: si se utilizan dos o tres fármacos el riesgo se triplica, y si se utilizan seis o más fármacos, el riesgo aumenta 14 veces.

Principios de la farmacoterapia en los ancianos

Los médicos siempre deben tener en cuenta si pueden utilizarse abordajes no farmacológicos (cap. 39) como alternativa a la farmacoterapia en los ancianos. Las técnicas de relajación, los masajes y la música son muy eficaces para tratar el insomnio y la ansiedad; en muchos casos, el dolor localizado puede tratarse de forma eficaz con medidas locales, como inyecciones, calor, ultrasonidos y estimulación eléctrica transcutánea.

Si es necesaria la farmacoterapia, los médicos deben elegir el fármaco con menos potencial tóxico y dar prioridad a los fármacos que están bien estudiados en poblaciones de ancianos (tabla 27-7). En el caso de los fármacos psicoactivos, suele empezarse con una dosis correspondiente al 25-50% de la habitual para los adultos y se aumenta lentamente. Los regímenes farmacológicos deben ser simples, utilizando el menor número de fármacos y de pastillas que sea posible. Es muy importante revisar la lista de fármacos con frecuencia. La participación de un farmacólogo clínico en el equipo asistencial puede mejorar significativamente los resultados de salud.[A1] Las intervenciones sistemáticas en las que participan los farmacéuticos geriátricos y clínicos y el uso de sistemas de control informáticos también pueden reducir significativamente la frecuencia de reacciones farmacológicas adversas en los ancianos.[A2]

En personas con demencia o deterioro cognitivo hay que evitar o suspender los siguientes grupos de fármacos siempre que sea posible: benzodiacepinas, antagonistas de receptores H_2, meperidina, sedantes-hipnóticos y tioridacina.[4] Los regímenes farmacológicos a largo plazo también deben revisarse, porque el paciente cambia con la edad y la enfermedad. El uso a largo plazo no justifica el uso continuado. El médico debe revisar regularmente con el paciente todos los fármacos prescritos y los fármacos de venta sin receta, es preferible que el paciente lleve todos los envases de los medicamentos y le indique al médico cómo los está tomando. Es frecuente que los pacientes subestimen el potencial tóxico de los fármacos de venta sin receta y de los remedios naturales, y pueden estar utilizando varios de estos productos que podrían potenciar los efectos secundarios o contrarrestar los efectos deseados de los fármacos prescritos (cap. 29). Por ejemplo, algunos medicamentos de venta sin receta que se consideran de alto riesgo en los ancianos son los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los bloqueantes H_2 y los antihistamínicos. Además, los remedios herbales pueden interaccionar con la warfarina, aumentando o reduciendo su efecto (la hierba de San Juan reduce el efecto y dificulta la anticoagulación; el *Ginkgo biloba* aumenta el efecto y tiene el potencial de causar hemorragias);[7] otros (como kava kava, equinácea y preparados herbales chinos) se han asociado con riesgo de toxicidad hepática.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lee JK, Slack MK, Martin J, et al. Geriatric patient care by U.S. pharmacists in healthcare teams: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:1119-1127.

A2. Dalleur O, Boland B, Losseau C, et al. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study. *Drugs Aging.* 2014;31:291-298.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

28

DELIRIO O ALTERACIÓN AGUDA DEL ESTADO MENTAL EN PACIENTES ANCIANOS

SHARON K. INOUYE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La alteración del estado mental, uno de los síntomas de presentación más frecuentes en ancianos con enfermedades agudas, representa el 30% de las evaluaciones urgentes en pacientes ancianos, según se ha estimado. El estado mental sirve con frecuencia de barómetro de salud de un paciente anciano, y a menudo es el único síntoma de una enfermedad grave subyacente. Una gran variedad de trastornos médicos, neurológicos y psiquiátricos dan lugar a alteraciones del estado mental (caps. 397 y 402). Un enfoque sistemático ayuda a la evaluación de la sospecha de alteración del estado mental en el paciente anciano (fig. 28-1).

El primer paso en la evaluación de la sospecha de alteración del estado mental en un paciente anciano consiste en obtener una anamnesis detallada de un informador fiable con el fin de establecer el nivel basal de la función cognitiva del paciente y la evolución clínica de posibles alteraciones cognitivas. Las alteraciones crónicas (aquellas que tienen lugar durante meses o años) representan con más probabilidad una demencia subyacente y deberían ser evaluadas concordantemente (cap. 402). Las alteraciones agudas (las que se producen de días a semanas) –aunque estén superpuestas a una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 27-6 FÁRMACOS CON EFECTOS PSICOACTIVOS

Hipnóticos-sedantes
Benzodiacepinas (especialmente, fluracepam y diacepam)
Barbitúricos
Fármacos para dormir (hidrato de cloral)
Narcóticos (especialmente, meperidina)
Anticolinérgicos
Antihistamínicos (difenhidramina, hidroxicina)
Antiespasmódicos (belladona, clorhidrato de difenoxilato)
Antidepresivos heterocíclicos (amitriptilina, imipramina, doxepina)
Neurolépticos (clorpromacina, haloperidol, tioridacina)
Antiparkinsonianos (benzotropina, trihexifenidilo)
Atropina, escopolamina
Cardíacos
Glucósidos digitálicos
Antiarrítmicos (quinidina, procainamida, lidocaína)
Antihipertensivos (β-bloqueantes, metildopa)
Gastrointestinales
Antagonistas H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina)
Inhibidores de la bomba de protones (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol)
Metoclopramida
Varios
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Corticoesteroides
Anticonvulsivantes
Levodopa
Litio
Fármacos de venta sin receta
Frío y preparaciones sinusales (antihistamínicos, seudoefedrina)
Fármacos para dormir (difenhidramina, jarabes que contienen alcohol)
Cafeína
Náuseas, gastrointestinales (productos combinados que contienen salicilatos, meclocina, antagonistas H_2, loperamida)

TABLA 27-7 DIRECTRICES PARA LA FARMACOTERAPIA EN LOS ANCIANOS

PRINCIPIOS GENERALES
Recordar que los ancianos son muy sensibles a los efectos psicoactivos de todos los fármacos
Conocer la farmacología de los fármacos que se prescriben. Conocer muy bien algunos fármacos
ABORDAJE RECOMENDADO
Utilizar un abordaje no farmacológico siempre que sea posible
Evitar el uso *rutinario* de «cuando lo necesite» en el caso de los fármacos para dormir, la ansiedad o el dolor
Elegir el fármaco con el menor potencial tóxico
Sustituir por alternativas menos tóxicas siempre que sea posible (antiácidos o sucralfato por bloqueantes H_2 o inhibidores de la bomba de protones, mucilagos de *Plantago ovata* o caolín y pectina por loperamida, planificar la posología de paracetamol para el tratamiento del dolor)
Reducir la dosis
«Empezar con una dosis baja y aumentar lentamente»
En los ancianos, empezar con el 25-50% de la dosis estándar de los fármacos psicoactivos
Ajustar la dosis de los fármacos poco a poco
Fijar objetivos realistas: ajustar la dosis para mejorar los síntomas, no para eliminarlos
Simplificar el régimen
Comprobar la lista de fármacos con regularidad. Pedir al paciente que lleve todos los envases y comprobar cómo toma los fármacos
Volver a evaluar el uso de los fármacos a largo plazo porque los pacientes cambian
Revisar el uso de fármacos de venta sin receta

directamente proporcional al número de fármacos prescritos: si se utilizan dos o tres fármacos el riesgo se triplica, y si se utilizan seis o más fármacos, el riesgo aumenta 14 veces.

Principios de la farmacoterapia en los ancianos

Los médicos siempre deben tener en cuenta si pueden utilizarse abordajes no farmacológicos (cap. 39) como alternativa a la farmacoterapia en los ancianos. Las técnicas de relajación, los masajes y la música son muy eficaces para tratar el insomnio y la ansiedad; en muchos casos, el dolor localizado puede tratarse de forma eficaz con medidas locales, como inyecciones, calor, ultrasonidos y estimulación eléctrica transcutánea.

Si es necesaria la farmacoterapia, los médicos deben elegir el fármaco con menos potencial tóxico y dar prioridad a los fármacos que están bien estudiados en poblaciones de ancianos (tabla 27-7). En el caso de los fármacos psicoactivos, suele empezarse con una dosis correspondiente al 25-50% de la habitual para los adultos y se aumenta lentamente. Los regímenes farmacológicos deben ser simples, utilizando el menor número de fármacos y de pastillas que sea posible. Es muy importante revisar la lista de fármacos con frecuencia. La participación de un farmacólogo clínico en el equipo asistencial puede mejorar significativamente los resultados de salud.[A1] Las intervenciones sistemáticas en las que participan los farmacéuticos geriátricos y clínicos y el uso de sistemas de control informáticos también pueden reducir significativamente la frecuencia de reacciones farmacológicas adversas en los ancianos.[A2]

En personas con demencia o deterioro cognitivo hay que evitar o suspender los siguientes grupos de fármacos siempre que sea posible: benzodiacepinas, antagonistas de receptores H_2, meperidina, sedantes-hipnóticos y tioridacina.[4] Los regímenes farmacológicos a largo plazo también deben revisarse, porque el paciente cambia con la edad y la enfermedad. El uso a largo plazo no justifica el uso continuado. El médico debe revisar regularmente con el paciente todos los fármacos prescritos y los fármacos de venta sin receta, es preferible que el paciente lleve todos los envases de los medicamentos y le indique al médico cómo los está tomando. Es frecuente que los pacientes subestimen el potencial tóxico de los fármacos de venta sin receta y de los remedios naturales, y pueden estar utilizando varios de estos productos que podrían potenciar los efectos secundarios o contrarrestar los efectos deseados de los fármacos prescritos (cap. 29). Por ejemplo, algunos medicamentos de venta sin receta que se consideran de alto riesgo en los ancianos son los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los bloqueantes H_2 y los antihistamínicos. Además, los remedios herbales pueden interaccionar con la warfarina, aumentando o reduciendo su efecto (la hierba de San Juan reduce el efecto y dificulta la anticoagulación; el *Ginkgo biloba* aumenta el efecto y tiene el potencial de causar hemorragias);[7] otros (como kava kava, equinácea y preparados herbales chinos) se han asociado con riesgo de toxicidad hepática.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lee JK, Slack MK, Martin J, et al. Geriatric patient care by U.S. pharmacists in healthcare teams: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:1119-1127.

A2. Dalleur O, Boland B, Losseau C, et al. Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study. *Drugs Aging.* 2014;31:291-298.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

28

DELIRIO O ALTERACIÓN AGUDA DEL ESTADO MENTAL EN PACIENTES ANCIANOS

SHARON K. INOUYE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La alteración del estado mental, uno de los síntomas de presentación más frecuentes en ancianos con enfermedades agudas, representa el 30% de las evaluaciones urgentes en pacientes ancianos, según se ha estimado. El estado mental sirve con frecuencia de barómetro de salud de un paciente anciano, y a menudo es el único síntoma de una enfermedad grave subyacente. Una gran variedad de trastornos médicos, neurológicos y psiquiátricos dan lugar a alteraciones del estado mental (caps. 397 y 402). Un enfoque sistemático ayuda a la evaluación de la sospecha de alteración del estado mental en el paciente anciano (fig. 28-1).

El primer paso en la evaluación de la sospecha de alteración del estado mental en un paciente anciano consiste en obtener una anamnesis detallada de un informador fiable con el fin de establecer el nivel basal de la función cognitiva del paciente y la evolución clínica de posibles alteraciones cognitivas. Las alteraciones crónicas (aquellas que tienen lugar durante meses o años) representan con más probabilidad una demencia subyacente y deberían ser evaluadas concordantemente (cap. 402). Las alteraciones agudas (las que se producen de días a semanas) –aunque estén superpuestas a una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

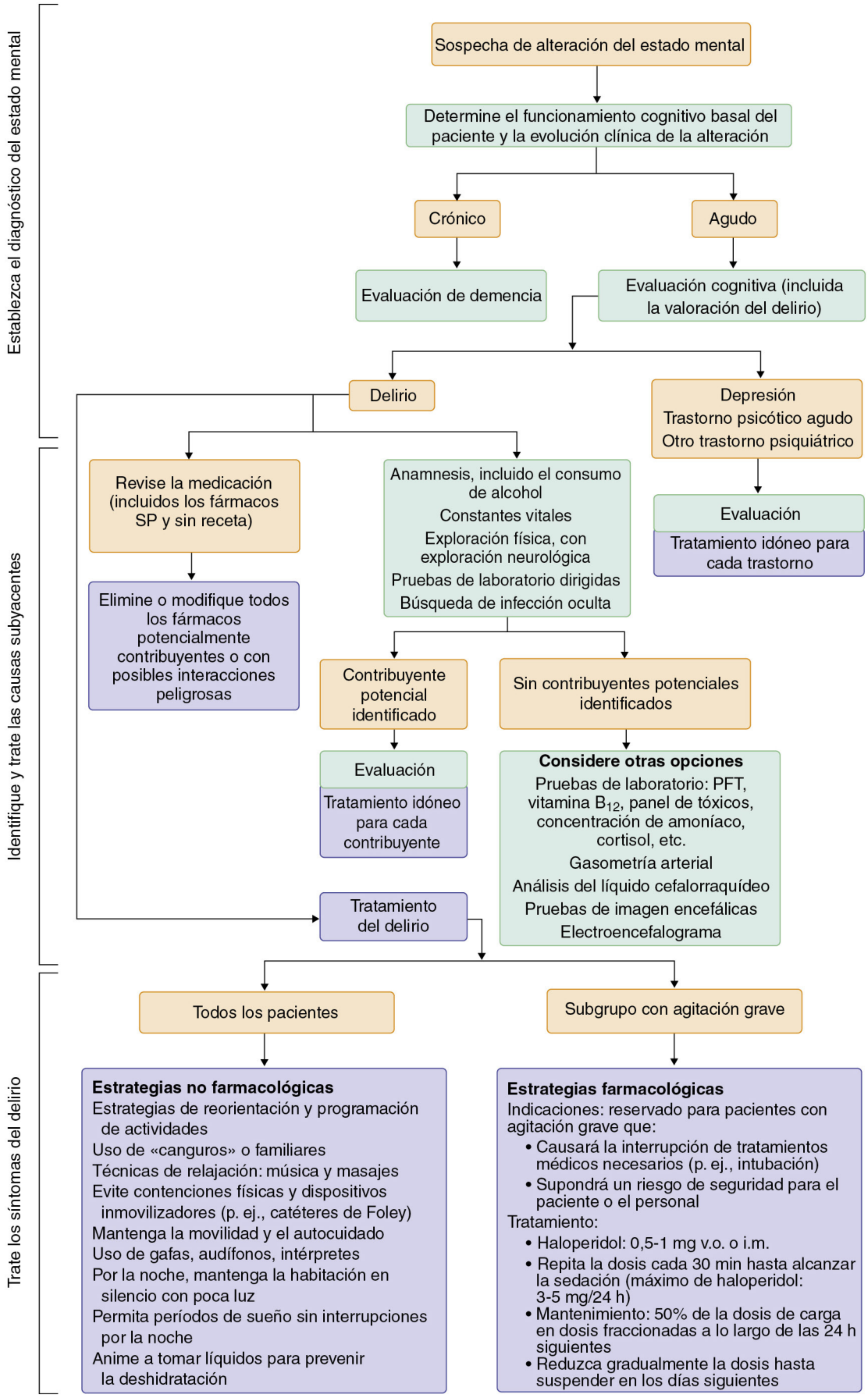

FIGURA 28-1. Algoritmo para la evaluación de la sospecha de alteración del estado mental en pacientes ancianos. SP = si precisa; PFT = pruebas de función tiroidea.

booksmedicos.org

demencia subyacente– deberían evaluarse mediante una valoración cognitiva formal para determinar si está presente delirio. En caso de que no aparezcan las características del delirio (p. ej., inatención, pensamiento desorganizado, alteración del nivel de conciencia, síntomas fluctuantes) está indicado continuar la evaluación en busca de depresión, trastornos psicóticos agudos no orgánicos y otros trastornos psiquiátricos.

DELIRIO

El delirio, cuadro clínico caracterizado como trastorno agudo de la atención y funciones cognitivas, es la complicación más frecuente del ingreso para los ancianos y se trata de un problema potencialmente terrible. Con frecuencia no se detecta, a pesar de los métodos sensibles para su detección, y sus complicaciones podrían ser evitables.

DEFINICIÓN

Los criterios diagnósticos de delirio están en pleno desarrollo (tabla 28-1). El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* se basa en el consenso de expertos, pero no se ha comprobado la sensibilidad y especificidad de sus criterios. El Confusion Assesment Method constituye un algoritmo diagnóstico sencillo y operativo.[1] En estudios con más de 1.000 personas obtuvo una sensibilidad del 94%, una especificidad del 89% y una elevada fiabilidad interobservador.

EPIDEMIOLOGÍA

En personas mayores de 65 años ingresadas en centros médicos generales, la prevalencia de delirio al ingreso es del 18-35%. El 11-14% adicional desarrollan delirio por primera vez durante el ingreso. Se encuentran tasas más altas cuando se realizan evaluaciones frecuentes en poblaciones quirúrgicas, de cuidados intensivos y ancianos. El delirio aparece en el 10-70% de los pacientes postoperatorios, hasta en el 80% de los pacientes de unidades de cuidados intensivos médicos, en el 35% de los pacientes ingresados en residencias y al menos en el 45% de las personas al final de la vida.[1]

Las tasas de mortalidad hospitalarias para el delirio son del 25-33%, tan elevadas como las correspondientes a la sepsis. El problema del delirio en pacientes ancianos ingresados ha adquirido especial notoriedad porque los pacientes de 65 años o más representan actualmente más del 50% de todos los días de ingresos en atención hospitalaria. De acuerdo con las estadísticas de salud vitales de EE. UU., el delirio complica los ingresos hospitalarios de al menos el 20% de los 12,5 millones de ancianos ingresados cada año y aumenta los costes hospitalarios en más de 3.000 dólares por paciente, sumando más de 9.000 millones de dólares al año de gasto para Medicare. Tras el alta hospitalaria se generan importantes costes adicionales, por la mayor necesidad de servicios de rehabilitación, ingreso en residencia, atención domiciliaria y nuevos ingresos hospitalarios. Los costes sanitarios asociados al delirio oscilan entre 50 y 200.000 millones de dólares al año. Estas cifras resaltan las enormes implicaciones económicas y de política sanitaria del delirio.

TABLA 28-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL DELIRIO

CRITERIOS DEL DSM-5*

- Alteración de la atención (es decir, menor capacidad de dirigir, focalizar, mantener y cambiar la atención) y del nivel de alerta (orientación reducida hacia el entorno) que se ha desarrollado en un tiempo breve (por lo general de horas a unos días), representa un cambio respecto a la atención y al nivel de alerta basales y tiende a fluctuar en su gravedad a lo largo del día
- Alteración adicional de las funciones cognitivas (p. ej., déficit de memoria, desorientación, lenguaje, capacidad visoespacial o percepción)
- Indicios procedentes de la anamnesis, la exploración física o las pruebas de laboratorio de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otro trastorno médico, intoxicación o abstinencia de sustancias, exposición a un tóxico o múltiples causas
- Sin indicios de otro trastorno neurocognitivo previo, establecido o en evolución que explique la inatención y la alteración cognitiva
- Sin evidencia de un menor nivel de alerta, como sucede en el coma

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE CAM†

Característica 1. Inicio agudo y evolución fluctuante. Esta información se obtiene, por lo general, de familiares o personal de enfermería y se demuestra por respuestas afirmativas a las siguientes preguntas: «¿Hay indicios de una alteración aguda del estado mental respecto al nivel basal del paciente?», «¿La conducta (anómala) fluctúa durante el día –es decir, tiende a aparecer y desaparecer o a aumentar y reducirse su gravedad–?»

Característica 2. Inatención. Esta característica se demuestra por una respuesta afirmativa a la siguiente pregunta: «¿Tiene dificultades el paciente para centrar la atención –por ejemplo, se distrae fácilmente o tiene problemas para seguir la conversación–?»

Característica 3. Pensamiento desorganizado. Esta característica se demuestra por una respuesta afirmativa a la siguiente pregunta: «¿Está desorganizado el pensamiento del paciente o es incoherente, como una conversación inconexa o irrelevante, flujo de ideas ilógico o confuso, o cambios impredecibles del sujeto al objeto?»

Característica 4. Alteración del nivel de conciencia. Esta característica se demuestra por cualquier respuesta distinta de «alerta» a la siguiente pregunta: «Globalmente, ¿cómo calificaría el nivel de conciencia de este paciente: alerta (normal), vigilante (hiperalerta), letárgico (adormilado, es fácil despertarlo), estupor (dificultades para despertarlo) o coma (incapaz de despertarse)?»

*Modificado con autorización de American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

†El diagnóstico de delirio requiere la presencia de las características 1 y 2, y 3 o 4. Tomado de Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113:941-948. Copyright 2003, Hospital Elder Life Program, LLC. No se puede reproducir sin autorización.

CAM = Confusion Assessment Method.

BIOPATOLOGÍA

Al igual que otros síndromes geriátricos frecuentes (cap. 25), el delirio suele tener múltiples causas. La búsqueda de los innumerables factores contribuyentes subyacentes posibles requiere astucia clínica y una evaluación médica exhaustiva, especialmente porque muchos de esos factores son tratables, pero pueden resultar en una morbimortalidad sustancial si se quedan sin tratamiento. El proceso resulta aún más complejo por las características a menudo inespecíficas, atípicas o tenues de la enfermedad subyacente en los ancianos. Con frecuencia, el delirio es el único signo inicial de una enfermedad potencialmente mortal, como neumonía (cap. 97), sepsis de origen urinario (cap. 284) o infarto de miocardio (cap. 73) en la población anciana.

La patogenia básica del delirio sigue sin estar clara. Indicios recientes apuntan a que factores biológicos interactuantes resultan en la alteración de redes neuronales a gran escala en el encéfalo, produciéndose así alteraciones cognitivas agudas y delirio. Algunos de los mecanismos propuestos más importantes son alteración de los sistemas de neurotransmisores, inflamación, estresantes fisiológicos, desequilibrios metabólicos, trastornos acidobásicos y electrolíticos y factores genéticos. Muchos sistemas de neurotransmisores podrían estar implicados, pero el déficit colinérgico relativo y el exceso de dopamina son los relacionados con más frecuencia. La inflamación quizás actúe a través de cascadas inflamatorias periféricas y centrales (encefálicas). Las pruebas de neuroimagen, junto con la evaluación cognitiva, ponen de manifiesto una alteración generalizada de las funciones corticales superiores, con disfunción en la corteza prefrontal, frontal y temporoparietal, fusiforme, circunvolución lingual, estructuras subcorticales, tálamo y núcleos basales.

El desarrollo del delirio supone habitualmente una compleja interrelación entre un paciente vulnerable con los factores predisponentes pertinentes y la exposición a desencadenantes nocivos o factores precipitantes. El delirio puede aparecer en pacientes vulnerables, como aquellos con alteraciones cognitivas o enfermedades graves, tras un desencadenante relativamente benigno, como una sola dosis de un somnífero. Por el contrario, en pacientes no vulnerables, es posible que solo aparezca un delirio tras la exposición a múltiples desencadenantes nocivos. Estudios previos han mostrado que los efectos de estos factores de riesgo pueden ser acumulativos. El reconocimiento de esta causación multifactorial es importante para el clínico porque la retirada o el tratamiento de un factor aislado no son suficientes, por lo general, para resolver el cuadro. Hay que abordar todo el conjunto de vulnerabilidad y factores precipitantes.

Los factores que predisponen a los pacientes al delirio son alteraciones cognitivas previas o demencia, antecedentes de delirio, deficiencias funcionales, alteración visual o auditiva, múltiples trastornos concomitantes, enfermedad subyacente grave, depresión, antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, abuso de alcohol y edad avanzada. La demencia también es un factor de riesgo importante y constante para el delirio: las personas con demencia tienen un riesgo 2-5 veces mayor de delirio, y el 30-50% de los pacientes con delirio tienen una demencia subyacente.

Los medicamentos, la causa corregible más frecuente de delirio, contribuyen a este en el 40% de los casos (cap. 27). La insuficiencia en cualquier grado de cualquier sistema principal, especialmente insuficiencia renal o hepática, puede precipitar el delirio. Las intervenciones quirúrgicas son factores de riesgo clave. Hipoxemia e hipercapnia se han asociado con delirio. Los clínicos tienen que estar pendientes de una posible insuficiencia respiratoria oculta, que en los ancianos a menudo carece de los signos y síntomas habituales de disnea y taquipnea y puede pasarse por alto con la determinación exclusiva de la saturación de oxígeno. El infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardíaca aguda pueden manifestarse como delirio en ancianos, sin los síntomas normales de dolor torácico o disnea. Las infecciones ocultas son una causa especialmente notable de delirio. Los pacientes ancianos a menudo no logran generar la respuesta febril o leucocítica a las infecciones, y los clínicos tienen que evaluarlos cuidadosamente en busca de signos de neumonía, infección urinaria, endocarditis, absceso abdominal o articulaciones infectadas. Varios trastornos metabólicos pueden contribuir al delirio, incluidos hiper- e hiponatremia, hipercalcemia, trastornos acidobásicos, hipo- e hiperglucemia y trastornos tiroideos o suprarrenales. La inmovilización y los dispositivos inmovilizadores (p. ej., sondas de orina permanentes, contenciones físicas, alarmas de cama) son factores importantes que predisponen al delirio. La deshidratación y depleción de volumen y el deterioro nutricional durante el ingreso (p. ej., pérdida de peso, descenso de la concentración sérica de albúmina) son factores bien documentados que contribuyen a este síndrome. La abstinencia de drogas y alcohol son causas importantes, a menudo no sospechadas, de delirio en ancianos. Los factores ambientales, como entornos no familiares, privación de sueño, alteraciones de horarios, cambios frecuentes de habitación, sobrecarga sensitiva y privación sensitiva pueden agravar el delirio. Los factores psicosociales,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por ejemplo, depresión, estrés psicológico, dolor y ausencia de apoyo social, también son posibles precipitantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características fundamentales del delirio son inicio agudo e inatención. Para determinar si el inicio es agudo, hay que conocer con precisión la función cognitiva basal del paciente. Los pacientes con delirio están inatentos; es decir, tienen dificultades para focalizar, mantener y cambiar el centro de la atención. Se distraen con facilidad y tienen problemas a la hora de seguir una conversación o llevar a cabo órdenes. Objetivamente, los pacientes pueden fallar al realizar tareas repetitivas sencillas, al repetir series de dígitos y al enumerar los meses en sentido inverso. Otras características clave son: desorganización del proceso de pensamiento, por lo general una manifestación de alteraciones cognitivas o perceptivas subyacentes; alteración del nivel de conciencia, consistente típicamente en letargo con menor conocimiento del entorno; y fluctuaciones de los síntomas cognitivos. Aunque no sean elementos cardinales, otras características frecuentes en el delirio son desorientación, déficits cognitivos, agitación o ralentización psicomotriz, alteraciones perceptivas tales como alucinaciones e ilusiones, delirios paranoicos e inversión del ritmo sueño-vigilia.

DIAGNÓSTICO

La pieza clave en la evaluación del delirio es una anamnesis y una exploración física detalladas (tabla 28-2). El primer paso consiste en establecer el diagnóstico de delirio mediante la valoración cognitiva y determinar si el estado actual representa un cambio agudo respecto a la función cognitiva basal del paciente, por ejemplo, con un familiar. Puesto que es posible que el deterioro cognitivo no sea aparente durante la entrevista, hay que usar pruebas cognitivas de cribado como el Short Portable Mental Status Questionnaire (v. tabla 27-4) y el Confusion Assesment Method (CAM; vídeo 28-1). Es necesario evaluar más a fondo la atención con otras pruebas simples, como la repetición directa de números (la inatención se pone de manifiesto por la incapacidad de repetir cinco números en orden directo) o enumeración de los meses en sentido inverso (se permite un error como máximo). Se ha desarrollado una evaluación del delirio específica para pacientes que no hablan (p. ej., intubados), denominada CAM-ICU. La anamnesis, que debe obtenerse de informadores fiables, está dirigida a determinar la función cognitiva basal del paciente y la evolución temporal de posibles alteraciones del estado mental y a obtener detalles de factores precipitantes potenciales, como modificaciones recientes de la medicación, infección intercurrente o enfermedades médicas. La exploración física debe incluir una exploración neurológica detallada en busca de déficits focales y una búsqueda exhaustiva de signos de infección oculta o de procesos abdominales agudos.

La revisión de la lista de fármacos del paciente, incluidos las medicaciones sin receta y remedios herbales, es esencial, y el uso de medicamentos psicótropos debe suspenderse o minimizarse siempre que sea posible.[2] En los ancianos, estos fármacos pueden tener efectos psicótropos incluso con dosis y niveles de fármacos medidos dentro del «intervalo terapéutico». También hay que plantear la posibilidad de que la abstinencia de alcohol y otras sustancias esté contribuyendo al delirio.

TABLA 28-2 EVALUACIÓN DEL DELIRIO EN PACIENTES ANCIANOS

Realice las pruebas cognitivas y determine el funcionamiento cognitivo basal: establezca el diagnóstico de delirio
Obtenga una anamnesis exhaustiva y realice la exploración física, incluidas una exploración neurológica detallada en busca de déficits focales y la valoración de posibles infecciones ocultas
Revise la lista de medicamentos del paciente: suspenda o minimice todos los psicótropos; compruebe los efectos secundarios de todos los fármacos
Realice pruebas de laboratorio (adaptadas a cada caso): hemograma, electrólitos, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, glucosa, calcio, fosfato, enzimas hepáticas, saturación de oxígeno
Búsqueda de infecciones ocultas: exploración física, análisis de orina, radiografía de tórax, cultivos seleccionados (si están indicados)
Si no aparece una causa obvia tras estos pasos, se plantean más evaluaciones dirigidas en ciertos pacientes, como sigue: Pruebas de laboratorio: magnesio, función tiroidea, concentración de vitamina B_{12}, fármacos, amoníaco, panel de tóxicos Gasometría arterial: indicada en pacientes con disnea, taquipnea, procesos pulmonares agudos o antecedentes de enfermedades respiratorias importantes Electrocardiograma: indicado en pacientes con molestias torácicas o abdominales, disnea o antecedentes cardíacos Análisis del líquido cefalorraquídeo: indicado ante la sospecha de meningitis o encefalitis Pruebas de imagen encefálicas: indicadas en pacientes con nuevos signos neurológicos focales o antecedentes o signos de traumatismo craneal Electroencefalograma: útil en el diagnóstico de trastorno epiléptico oculto y para diferenciar el delirio de trastornos psiquiátricos no orgánicos

Pruebas de laboratorio

La evaluación de laboratorio debe adaptarse a la situación individual (v. tabla 28-2). En pacientes con enfermedades cardíacas o respiratorias previas o con síntomas relacionados pueden estar indicados un electrocardiograma o una gasometría arterial. No hay consenso sobre si es necesario el análisis de líquido cefalorraquídeo, excepto en la indicación clara del paciente confuso y febril con sospecha de meningitis o encefalitis. Las pruebas de imagen encefálicas deberían reservarse para aquellos con nuevos signos neurológicos focales, antecedentes o signos de traumatismo craneal (p. ej., hematomas en la parte superior del cuerpo) y en los que no se encuentre otra causa identificable del delirio. El electroencefalograma, con una tasa de falsos negativos del 17% y de falsos positivos del 22% en la distinción entre pacientes con delirio y sin este cuadro, apenas tiene cabida y resulta más útil para detectar un trastorno epiléptico oculto y diferenciar el delirio de los trastornos psiquiátricos.

Diagnóstico diferencial

Un problema crucial es diferenciar un estado confusional crónico (demencia) del delirio exclusivamente o este superpuesto a una demencia (v. fig. 28-1). Estos dos trastornos se distinguen por el inicio agudo de los síntomas en el delirio (la demencia es mucho más insidiosa) y las alteraciones de la atención y el nivel de conciencia asociadas al delirio. El diagnóstico diferencial también incluye depresión y trastornos psicóticos no orgánicos. Aunque en el delirio pueden aparecer paranoias, alucinaciones y alteraciones afectivas, las características esenciales de inicio agudo, inatención, alteración del nivel de conciencia y deterioro cognitivo global ayudan a detectar el delirio. A veces el diagnóstico diferencial es difícil, especialmente si el paciente no coopera o no podemos contar con una anamnesis precisa. Por la naturaleza potencialmente mortal del delirio, lo prudente es tratar al paciente como si lo tuviera y buscar y tratar los precipitantes subyacentes (p. ej., enfermedad intercurrente, alteraciones metabólicas, toxicidad de fármacos) hasta que sea posible obtener más información.

TRATAMIENTO

Prevención

La estrategia más eficaz para reducir el delirio y sus complicaciones asociadas es la prevención primaria, antes de que se produzca el síndrome. Las estrategias preventivas deberían abordar factores de riesgo importantes y dirigirse a los pacientes con un riesgo basal moderado o alto (tabla 28-3). Los estudios clínicos documentan que las intervenciones no farmacológicas con diversos componentes dirigidas a los factores de riesgo del delirio reducen su incidencia en un 30-40%.[A1-A3] Estos componentes son habitualmente estrategias diseñadas para mejorar la orientación, facilitar actividades terapéuticas, aumentar la movilización y el ejercicio, potenciar el sueño con medidas no farmacológicas, optimizar vista y oído y tratar la deshidratación. Una interconsulta preoperatoria con geriatría y anestesias menos profundas también pueden reducir el delirio postoperatorio. Por el contrario, ningún fármaco, antipsicóticos e inhibidores de la colinesterasa incluidos, ha resultado constantemente eficaz para prevenir el delirio. Las iniciativas de prevención precisan cambios de todo el sistema que instruyan a médicos y personal de enfermería, con el fin de mejorar su detección del delirio y aumentar su conocimiento de las implicaciones clínicas, proporcionar incentivos a los patrones de cambio de prácticas que conducen al delirio (p. ej., inmovilización, somníferos, sondas vesicales, contención física) y crear sistemas que fomenten una asistencia geriátrica de alta calidad (p. ej., experiencia en geriatría, gestión de casos, vías clínicas, vigilancia de la calidad).

Tratamiento médico

Por lo general, deberían usarse estrategias no farmacológicas en todos los pacientes con delirio, y estas suelen tener éxito para tratar los síntomas. Los fármacos deben reservarse a pacientes cuyos síntomas podrían resultar en la interrupción de tratamientos médicos necesarios (p. ej., intubación, vías intravenosas) o poner en riesgo la seguridad del paciente y otras personas. Ningún fármaco es el ideal para tratar el delirio, no obstante; todos tienen el potencial de enturbiar aún más el estado mental y oscurecer el control de la evolución de la alteración del estado mental. Hay que emplear los fármacos con la dosis mínima y el menor tiempo posibles. Los neurolépticos son los compuestos de elección. El haloperidol, el fármaco más usado, causa menos hipotensión ortostática y efectos secundarios anticolinérgicos que la tioridacina y está disponible en una formulación parenteral; sin embargo, tiene una tasa mayor de efectos extrapiramidales y distonía aguda. Los antipsicóticos de segunda generación no han demostrado ser superiores al haloperidol. En caso de ser necesaria la administración parenteral, el haloperidol intravenoso debe administrarse con vigilancia porque su uso resulta en un inicio rápido de la acción, escasa duración del efecto y riesgo de hipotensión y *torsades de pointes;* la administración oral e intramuscular tiene una duración de la acción más apropiada y estas son las vías de elección. La dosis inicial recomendada es 0,25-0,5 mg de haloperidol oral o intramuscular, repetida cada 30 min una vez comprobadas de nuevo las constantes vitales, hasta lograr la sedación. El resultado final debería ser un paciente despierto pero manejable. El anciano promedio que nunca ha sido

booksmedicos.org

TABLA 28-3 DIRECTRICES DEL NICE PARA LA PREVENCIÓN DEL DELIRIO

FACTOR CLÍNICO	INTERVENCIONES PREVENTIVAS RECOMENDADAS*
Deterioro cognitivo o desorientación	Facilite claves de orientación: calendarios, relojes, fotografías Reoriente al paciente en tiempo, espacio, persona, horario Facilite actividades de estimulación cognitiva, como recuerdos Recomiende visitas regulares de familiares y amigos
Deshidratación o estreñimiento	Anime a los pacientes a beber líquidos. Aconseje al equipo sobre el uso de líquidos parenterales en caso necesario Vigile estrechamente el balance hídrico en pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal
Hipoxia	Valore los síntomas de hipoxia y vigile la saturación de oxígeno
Inmovilidad o movilidad limitada	Recomiende encarecidamente la movilización precoz y la deambulación regular. Establezca que siempre estén a mano las ayudas a la deambulación (bastones, andador) Anime a todos los pacientes a realizar ejercicios activos de recorrido articular
Infección	Busque y trate las infecciones Evite las vías y sondas innecesarias Aplique las intervenciones de control de infecciones
Múltiples medicamentos	Revise la medicación en cuanto al tipo y número de fármacos. Vigile posibles interacciones
Dolor	Valore la presencia de dolor, especialmente en aquellos pacientes con problemas de comunicación Comience y controle el tratamiento del dolor en pacientes con dolor conocido o sospechado
Malnutrición	Siga las directrices generales de nutrición y consulte precozmente a un dietista en caso necesario Asegúrese de que el paciente cuenta con su dentadura postiza y de que esta encaja bien
Alteraciones sensitivas	Resuelva las causas reversibles o contribuyentes a la alteración Asegúrese de la existencia de dispositivos auxiliares para visión y audición y de que sean usados por aquellos que los necesiten. Instruya al personal
Trastorno del sueño	Evite intervenciones médicas/de enfermería durante el sueño, si es posible Programe la toma de medicamentos y las intervenciones para que no interrumpan el sueño Reduzca el nivel de ruido nocturno en toda la unidad. Instruya al personal

*Los protocolos operativos para todas las intervenciones preventivas recomendadas se encuentran en www.hospitalelderlifeprogram.org
Modificado con autorización de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical Guideline 103. www.nice.org.uk/cg103. [A1]

tratado con neurolépticos no debería recibir más de 3-5 mg de haloperidol en 24 h. Posteriormente, hay que administrar una dosis de mantenimiento consistente en la mitad de la dosis de carga, en dosis fraccionadas a lo largo de las 24 h siguientes, suspendiendo gradualmente el fármaco durante los siguientes días a medida que se resuelva la agitación.

Las benzodiacepinas no se recomiendan como tratamiento de primera línea por su tendencia a causar una sedación excesiva y empeorar el estado confusional. No obstante, siguen siendo el fármaco de elección para el tratamiento de los síndromes de abstinencia de alcohol y compuestos sedantes (caps. 33 y 34).

Tratamiento no farmacológico

Las intervenciones geriátricas con múltiples componentes pueden ser eficaces para mejorar la calidad de vida con el potencial de notables ahorros de costes.[1] Entre las técnicas terapéuticas no farmacológicas recomendadas para todos los pacientes con delirio están aconsejar la presencia de familiares, utilizar «canguros» como asistentes a la orientación y trasladar al paciente perturbador a una habitación individual o más cercana al control de enfermería para aumentar la supervisión. El contacto interpersonal y la comunicación, con estrategias de reorientación verbal, instrucciones y explicaciones simples, y el contacto ocular frecuente son esenciales. Los pacientes deben implicarse en su propia atención y hay que permitir que participen en la toma de decisiones el máximo posible. Gafas y audífonos pueden reducir las deficiencias sensitivas. Hay que recomendar encarecidamente la movilidad, el autocuidado y la independencia y evitar la contención física y las alarmas de cama si es posible, por su tendencia a aumentar la agitación, la falta de eficacia y el potencial de causar lesiones. La tención debe centrarse en minimizar las perniciosas influencias del entorno hospitalario. Se facilitarán relojes y calendarios para ayudar a la orientación. Los cambios de habitación y personal deben ser mínimos. Un entorno tranquilo con iluminación baja es el óptimo para los pacientes con delirio, y el uso de tapones de oídos podría resultar útil en el tratamiento.[A4] Quizás la intervención más importante es programar la toma de constantes vitales, administración de medicamentos y realización de técnicas para permitir que el paciente duerma sin interrupciones toda la noche.[3] Otras estrategias de relajación no farmacológicas, como música, grabaciones de audio relajantes y masajes, pueden ser muy eficaces para la agitación.

Atención al final de la vida

El delirio se produce en al menos el 80% de los pacientes al final de la vida, y muchos profesionales de cuidados paliativos lo consideran parte del proceso de morir (cap. 3). Es esencial establecer previamente los objetivos de la asistencia con el paciente y su familia para dirigir el tratamiento idóneo. Por ejemplo, algunos pacientes priorizan la preservación del nivel de alerta y la capacidad de comunicarse con sus seres queridos el máximo tiempo posible; es posible que otros pongan el acento en el bienestar por encima de todo los demás. Los médicos deben ser conocedores de que, incluso en pacientes terminales, muchas causas de delirio son potencialmente reversibles con intervenciones simples tales como ajuste de fármacos, oxígeno o tratamiento de la deshidratación; no obstante, una evaluación diagnóstica intensiva no suele ser correcta en esta población. En todos los pacientes deberían instaurarse medidas no farmacológicas dirigidas a la agitación y el delirio (masajes, música y terapia de relajación). El haloperidol sigue siendo el tratamiento de primera línea para el delirio de pacientes terminales. De estar indicada más sedación, en estos casos se recomienda una benzodiacepina de acción corta, loracepam por ejemplo (dosis inicial, 0,5-1 mg v.o., i.m. o s.l.), sencilla de ajustar. Como la sedación puede resultar en menor interacción y comunicación, aumento de la confusión y depresión respiratoria, esta elección debería hacerse junto con la familia, respetando siempre las preferencias del paciente.

PRONÓSTICO

El delirio aproximadamente duplica el riesgo de fallecimiento, triplica el de institucionalización y multiplica por 12 o más el riesgo de demencia,[4] incluso realizando los ajustes según edad, sexo, gravedad de la enfermedad, trastornos concomitantes y demencia basal. El delirio también prolonga los ingresos y aumenta los costes sanitarios.

Anteriormente, el delirio se consideraba un trastorno reversible y transitorio, pero los síntomas duran típicamente 30 días o más. Solo el 20% de los pacientes presentan una resolución completa a los 6 meses y sus efectos perjudiciales pueden persistir hasta 1 año.[5] El delirio tiene efectos incluso más notables en pacientes con demencia subyacente. La velocidad del deterioro cognitivo en pacientes con demencia aumenta en más del doble tras un episodio de delirio,[6] y cerca de uno de cada ocho pacientes ingresados con demencia que desarrolla delirio tendrá como mínimo un resultado adverso grave, incluido un riesgo cinco veces mayor de muerte y nueve veces mayor de institucionalización.[7] Estos estudios indican que las estrategias preventivas del delirio en personas con demencia deberían ser prioritarias para impedir más deterioro cognitivo y resultados adversos. Los efectos perjudiciales a largo plazo probablemente estén más relacionados con la duración, la gravedad y la causa última del delirio y la vulnerabilidad de los pacientes.

ORIENTACIONES FUTURAS

Como el delirio es frecuente, a menudo yatrógeno, y ligado a los procesos asistenciales, constituye un marcador de la calidad de la asistencia y la seguridad del paciente en los hospitales. Se necesitan más investigaciones con el fin de dilucidar los mecanismos fisiopatológicos del delirio mediante el uso de neuroimagen, pruebas neuropsicológicas y marcadores genéticos y de laboratorio; aclarar la contribución del delirio al deterioro cognitivo irreversible y la demencia; y mejorar el tratamiento basado en la evidencia de este cuadro.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, et al. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Ann Intern Med*. 2011;154:746-751.
A2. Deschodt M, Braes T, Flamaing J, et al. Preventing delirium in older adults with recent hip fracture through multidisciplinary geriatric consultation. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:733-739.
A3. Moyce Z, Rodseth RN, Biccard BM. The efficacy of peri-operative interventions to decrease postoperative delirium in non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2014;69:259-269.
A4. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, et al. The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care*. 2012;16:R73.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

29

PRINCIPIOS DE FARMACOTERAPIA

ROBERT B. DIASIO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Bajo distintas condiciones, un medicamento puede provocar distintos efectos, que oscilan desde ningún efecto hasta un efecto deseado o hasta un efecto tóxico no deseado. Los médicos deben aprender a elegir la posología correcta de los medicamentos para las distintas enfermedades con el fin de garantizar la eficacia y la seguridad del tratamiento. Esto requiere comprender la farmacocinética –el movimiento de un medicamento con el tiempo en el organismo– y la farmacodinámica –la relación entre la concentración del medicamento y su efecto– (fig. 29-1). Este capítulo revisa los conceptos básicos de la farmacocinética y la farmacodinámica, seguidos de las directrices para emplear esta información y mejorar al máximo las aplicaciones terapéuticas. Se comentan brevemente las interacciones farmacológicas y las respuestas adversas a los medicamentos, dando recomendaciones sobre cómo reconocerlas y reducirlas al mínimo en la práctica clínica. Por último, se analiza el creciente papel de la farmacogenómica en la individualización de tratamientos, más allá de la prevención o la predicción de las respuestas farmacológicas adversas.

PRINCIPIOS FARMACOCINÉTICOS

Administración

El medio más eficaz y directo para administrar un medicamento a la circulación sistémica es mediante inyección intravenosa del medicamento en bolo. Por esta vía, la cantidad total de un medicamento se libera a la circulación sistémica de manera casi inmediata. También puede administrarse la misma dosis en una infusión intravenosa durante un período más prolongado, produciendo una reducción de la concentración plasmática máxima y acompañada por un aumento del tiempo de permanencia del medicamento en la circulación. Pueden usarse muchas otras vías de administración, como la sublingual, oral, transdérmica, rectal, inhalatoria, subcutánea e intramuscular; cada una de estas vías conlleva no solo la posibilidad de un retraso en el tiempo que el medicamento tarda en entrar en la circulación, sino también la posibilidad de que una gran parte de este nunca llegue a la circulación.

Absorción

La absorción se refiere a la transferencia de un medicamento desde el lugar de administración hasta la circulación sistémica. Muchos medicamentos atraviesan una barrera de membrana mediante difusión pasiva y entran en la circulación sistémica. Debido a que la difusión pasiva en este ámbito depende de la concentración del soluto en la superficie de la membrana, la velocidad de absorción del medicamento se ve afectada por la concentración de medicamento libre en la superficie de absorción. Los factores que influyen en la disponibilidad del medicamento libre afectan así a la absorción del medicamento desde el lugar de administración; este efecto puede explotarse para diseñar medicaciones que liberen lentamente un medicamento a la circulación, prolongando la absorción del medicamento. Con ciertos preparados orales de liberación retardada, la velocidad de disolución del medicamento en el tubo digestivo determina la velocidad a la que se absorbe el medicamento (p. ej., antihistamínicos de liberación controlada). De forma similar, puede obtenerse un efecto prolongado mediante el uso de medicaciones transdérmicas (p. ej., nitroglicerina) o preparados intramusculares de liberación prolongada (p. ej., penicilina benzatina G).

Efecto de primer paso

Algunos medicamentos que se administran por vía oral se absorben relativamente bien a la circulación portal, pero son metabolizados por el hígado antes de llegar a la circulación sistémica. Debido a este efecto de «primer paso» o «presistémico», la vía oral puede ser menos conveniente que otras vías de administración para estos medicamentos. Un buen ejemplo es la nitroglicerina, que se absorbe bien, pero se metaboliza de manera eficaz durante el primer paso por el hígado. Sin embargo, el mismo medicamento puede alcanzar niveles sistémicos suficientes cuando se administra por vía sublingual o transdérmica.

Biodisponibilidad

El grado de absorción de un medicamento a la circulación sistémica puede ser incompleto. La biodisponibilidad de un medicamento dado es la fracción (F) de la dosis total del medicamento que en última instancia llega a la circulación sistémica desde el lugar de su administración. Esta fracción se calcula dividiendo la cantidad de dosis del medicamento que llega a la circulación desde el lugar de administración por la cantidad de dosis que entraría en la circulación sistémica después de la inyección intravenosa directa en la circulación (básicamente la dosis total). La biodisponibilidad, o F, puede oscilar desde 0 (nada del medicamento llega a la circulación sistémica) hasta 1 (básicamente se absorbe todo el medicamento). La biodisponibilidad de un medicamento puede variar en formulaciones distintas, ya que difiere su absorción global. Esta variabilidad se ha convertido en un problema por el uso cada vez mayor de medicamentos genéricos.

Distribución

Tras la liberación de un medicamento a la circulación sistémica directamente mediante inyección intravenosa o tras su absorción, el medicamento se transporta por todo el organismo, inicialmente a tejidos de buena perfusión y después a zonas de menor perfusión. La fase de distribución puede evaluarse mejor representando gráficamente la concentración plasmática en una escala logarítmica frente al tiempo en una escala lineal (fig. 29-2). Para un medicamento administrado por vía intravenosa, cuando la absorción no sea un problema, la fase inicial –desde inmediatamente después de la administración hasta la rápida reducción de la concentración– constituye la fase de distribución, durante la que un medicamento desaparece rápidamente de la circulación y penetra en los tejidos. Esta va seguida de la fase de eliminación (v. a continuación), cuando el medicamento en el plasma se equilibra con el medicamento en los tejidos. Durante esta última fase, se piensa que la concentración plasmática del medicamento está relacionada con su efecto farmacológico.

Volumen de distribución

El volumen de distribución (VD) relaciona la cantidad del medicamento en el organismo con la concentración del medicamento en plasma. Se calcula dividiendo la dosis que al final llega a la circulación sistémica por la concentración plasmática en el momento cero (C_{p0}):

$$VD = \text{dosis}/C_{p0} \quad (1)$$

La C_{p0} puede calcularse extrapolando la fase de eliminación hasta el tiempo cero (v. fig. 29-2). El VD se considera mejor como «VD aparente», ya que representa el volumen aparente necesario para contener la cantidad total del medicamento, suponiendo que este se distribuya por todo el organismo a la misma concentración que en el plasma. En la tabla 29-1 se presentan los datos farmacocinéticos de los medicamentos usados habitualmente de distintas familias de medicamentos, mostrando la amplia variación en su VD. La digoxina, por ejemplo, tiene un gran VD (> 5 l), mientras que la glimepirida tiene un VD relativamente pequeño (0,18 l). Como comentaremos más adelante, el VD es una herramienta farmacocinética útil para calcular la dosis de ataque y observar los distintos cambios que pueden afectar a la semivida de un medicamento.

Eliminación

Los medicamentos se eliminan del organismo mediante dos mecanismos principales: eliminación hepática, en la que los medicamentos se metabolizan en el hígado y se excretan por los conductos biliares; y eliminación renal, en la que los medicamentos se eliminan de la circulación por filtración glomerular o secreción tubular. En la mayoría de los medicamentos, las velocidades de eliminación hepática y renal son proporcionales a la concentración plasmática del medicamento. Esta relación suele describirse como un proceso de «primer orden». Se utilizan dos determinaciones, el aclaramiento y la semivida, para evaluar la eliminación.

Aclaramiento

La eficacia de la eliminación puede evaluarse cuantificando la rapidez con que se elimina el medicamento de la circulación. El aclaramiento de un medicamento es una medida del volumen de plasma del que se ha eliminado un medicamento por unidad de tiempo. Es similar a la determinación clínica utilizada para evaluar la función renal, aclaramiento de creatinina, que es el volumen de plasma del que se elimina la creatinina por minuto. El aclaramiento total del medicamento (Cl_{tot}) es la velocidad de eliminación por todos los procesos (El_{tot}) dividida por la concentración plasmática del medicamento (C_p):

$$Cl_{tot} = El_{tot}/C_p \quad (2)$$

Los medicamentos pueden aclararse por varios órganos pero, como se ha indicado anteriormente, el aclaramiento renal y el aclaramiento hepático son los dos principales mecanismos. El aclaramiento total del medicamento (Cl_{tot}) puede describirse mejor como la suma de aclaramientos por cada órgano. Para la mayoría de los medicamentos, se trata fundamentalmente de la suma de aclaramiento renal y aclaramiento hepático:

$$Cl_{tot} = Cl_{Ren} + Cl_{Hep} \quad (3)$$

La tabla 29-1 muestra la amplia variación en los valores de aclaramiento entre las medicaciones utilizadas con más frecuencia; algunos fármacos (p. ej., fenobarbital) tienen aclaramientos relativamente bajos (< 5 ml/min), y otros (p. ej., ácido acetilsalicílico) tienen aclaramientos relativamente altos (> 500 ml/min). La tobramicina se elimina de forma casi total por los riñones, mientras que el ácido acetilsalicílico, carbamacepina y fenitoína se eliminan en menos de un 5% por vía renal.

booksmedicos.org

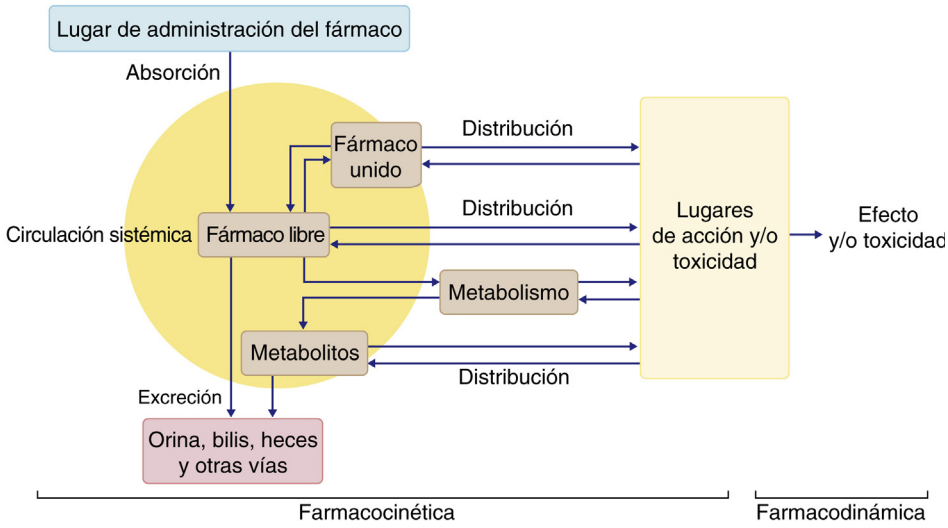

FIGURA 29-1. Esquema del movimiento de un fármaco en el organismo, desde el lugar de administración hasta la producción de un efecto del fármaco. Se muestra la relación entre farmacocinética y farmacodinámica.

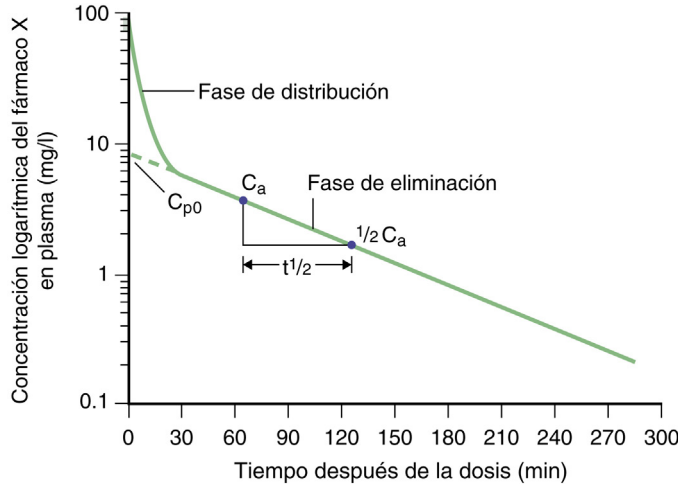

FIGURA 29-2. Gráfica de concentración representativa de un fármaco frente al tiempo, usada en los estudios farmacocinéticos. La concentración del fármaco se representa gráficamente con una escala logarítmica en las ordenadas, y el tiempo, con una escala lineal en las abscisas. La curva resultante tiene dos fases: la fase de distribución, que es la parte inicial de la línea representada cuando la concentración del fármaco disminuye rápidamente, y la fase de eliminación posterior, durante la cual hay una desaparición exponencial del fármaco del plasma con el tiempo. La *línea de puntos* extrapolada desde la fase de eliminación hasta el tiempo cero se usa para calcular la concentración plasmática a tiempo cero (C_{p0}). Durante la fase de eliminación, se puede calcular la semivida ($t_{½}$) como el tiempo hasta la reducción de la concentración a la mitad (mostrado aquí como el tiempo necesario para reducir la concentración de C_a a $½C_a$).

El aclaramiento de un fármaco se ve afectado por varios factores, como la circulación sanguínea que fluye por el órgano de aclaramiento, la unión del fármaco a las proteínas y la actividad de los procesos de aclaramiento en los órganos de eliminación (p. ej., filtración glomerular y secreción tubular en el riñón, actividad enzimática en el hígado). El aclaramiento de un fármaco no se ve afectado por la distribución del fármaco en el organismo (VD) puesto que los mecanismos de aclaramiento solo actúan sobre el fármaco en la circulación.

Semivida

La cantidad de tiempo necesaria para eliminar un fármaco del organismo depende del aclaramiento y del VD. La constante de eliminación de primer orden (K_e) representa la proporción del VD aparente del que se ha eliminado un fármaco por unidad de tiempo durante la desaparición exponencial del fármaco del plasma con el tiempo (fase de eliminación):

$$K_e = Cl/VD \quad (4)$$

El valor de esta constante para un fármaco específico puede determinarse representando gráficamente la concentración del fármaco frente al tiempo en un gráfico logarítmico lineal (v. fig. 29-2) y midiendo la pendiente de la recta que se obtiene durante la fase exponencial (eliminación).

El tiempo necesario para eliminar el fármaco se describe mejor mediante su semivida ($t_{1/2}$), que es el tiempo necesario durante la fase de eliminación (v. fig. 29-2) para que la concentración plasmática del fármaco disminuya a la mitad. Matemáticamente, la semivida es igual al logaritmo natural de 2 (que representa una reducción de la con-centración del fármaco a la mitad) dividido por la K_e. Sustituyendo la K_e de la fórmula 4 y calculando el logaritmo natural de 2, la semivida puede representarse por la fórmula siguiente:

$$t_{1/2} = 0{,}693\,VD/Cl \quad (5)$$

A partir de esta fórmula, se puede predecir que a un aclaramiento dado, a medida que aumenta el VD, aumenta la semivida. De forma similar, a un VD dado, a medida que aumenta el aclaramiento, disminuye la semivida. Clínicamente, muchos estados patológicos (v. más adelante) pueden influir en el VD y el aclaramiento. Puesto que la enfermedad afecta al VD y al aclaramiento de distinta forma, la semivida puede aumentar, disminuir o no cambiar mucho en absoluto. Por tanto, la semivida en sí no es un buen indicador del grado de alteración de la eliminación.

La semivida es útil para predecir cuánto tarda un fármaco en eliminarse del organismo. Con cualquier fármaco que tenga una eliminación de primer orden, cabría esperar que, para el final de la primera semivida, el fármaco se habría reducido al 50%; para el final de la segunda semivida, al 25%; para el final de la tercera semivida, al 12,5%; para el final de la cuarta semivida, al 6,25%; y para el final de la quinta semivida, al 3,125%. En general, un fármaco puede considerarse esencialmente eliminado tras tres a cinco semividas, cuando se mantiene menos del 10% de la concentración eficaz. En la tabla 29-1 se presenta la amplia variación en la semivida de varios fármacos utilizados habitualmente.

APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS PRINCIPIOS FARMACOCINÉTICOS

Utilización de una dosis de carga

Para lograr una concentración terapéutica deseada rápidamente, suele usarse una dosis de carga. Para determinar la cantidad de fármaco que se administrará, el médico debe considerar el «volumen» en el organismo en el que se distribuirá el fármaco. Este volumen se describe mejor por el VD aparente. La dosis de carga puede calcularse multiplicando la concentración deseada por el VD:

$$\text{Dosis de carga} = \text{concentración deseada} \times VD \quad (6)$$

La administración rápida de la dosis de carga completa puede producir una concentración máxima inicialmente elevada que provoque toxicidad. Este problema puede evitarse administrando la dosis de carga dividida en dosis o modificando la velocidad de acceso a la circulación, por ejemplo administrando el fármaco en infusión (con un fármaco intravenoso) o aprovechándose del acceso más lento a la circulación de otras vías distintas (p. ej., dosis oral). Esta estrategia queda ilustrada con la fenitoína (v. tabla 29-1), que puede tener que administrarse a una dosis de carga para alcanzar un nivel terapéutico (10-20 mg/l) rápidamente. Puesto que el VD de la fenitoína es de aproximadamente 0,6 l/kg, la dosis de carga calculada mediante la fórmula 6 es 420 mg/l para lograr un nivel mínimamente terapéutico de 10 mg/l en un adulto de 70 kg de peso. Sin embargo, la administración de 420 mg de fenitoína en un bolo intravenoso conlleva el riesgo de parada cardíaca y muerte. Aprovechando la reducida biodisponibilidad (F = 0,8) y la lenta absorción de la fenitoína oral, puede administrarse la dosis de carga de forma segura con una dosis oral de 500 mg.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 29-1 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE ALGUNOS FÁRMACOS FRECUENTES

FÁRMACO	VD (l/kg)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	ACLARAMIENTO TOTAL (ml/min)	% DE ACLARAMIENTO TOTAL COMO ACLARAMIENTO RENAL	SEMIVIDA (h)	INTERVALO TERAPÉUTICO (mg/l)
Ácido acetilsalicílico	0,14-0,18	80-90	575-725	< 2	0,2-0,3	20-250
Amoxicilina	0,47	17-18		86	1,2	2-8
Carbamacepina	1,2	75-90	50-125	1-3	12-17	4-12
Carbonato de litio	0,7-1	0	20-40	95-99	20-270	0,4-1,4*
Digoxina	5-7,3	20-30	75	50-70	34-44	0,5-2
Fenitoína	0,4-0,8	88-93	—	< 5	7-26	10-20
Fenobarbital	0,6-0,7	20-45	4	25	2-6 días	< 10-40*
Glimepirida	0,18	>99,5	0,62 ± 0,26	< 0,5	3,4 ± 2,0	
Lidocaína	3	60-80	700	< 10	1,5-2	1-5
Penicilina G	0,5-0,7	45-68	—	20	0,4-0,9	Variable
Procainamida	2,2	14-23	470-600	40-70	2,5-4,7	4-8
Teofilina	0,3-0,7	60	36-50	< 10	4-16	5-20
Tobramicina	0,25-0,30	< 10	70	> 95	2-4	0,5-2 ($V_{mín}$) 4-8 ($V_{máx}$)
Vancomicina	0,4-1	52-60	65	85	4-6	5-10 ($V_{mín}$) 25-35 ($V_{máx}$)

*El intervalo terapéutico varía conforme a las indicaciones para el fármaco. Por ejemplo, el carbonato de litio en el intervalo de 0,4-1,3 mg/l es adecuado para el trastorno esquizofrénico afectivo; un intervalo de 1,0-1,4 mg/l es adecuado para la manía. Una concentración de fenobarbital por debajo de 10 mg/ml es adecuada como tratamiento anticonvulsivo; 40 mg/l es adecuada como hipnótico.
VD = volumen de distribución; $V_{máx}$ = valor máximo; $V_{mín}$ = valor mínimo.

La fórmula de la dosis de carga también puede usarse para calcular la dosis necesaria para «disparar» los niveles sanguíneos insuficientes del medicamento hasta el intervalo terapéutico deseado. Si la vigilancia terapéutica (v. más adelante «Vigilancia del fármaco como guía para el tratamiento») muestra que el nivel de fenitoína es de 5 mg/l y el nivel deseado es de 15 mg/l, hay que multiplicar la diferencia necesaria para lograr la concentración deseada (10 mg/l) por el VD (0,6 l/kg) para determinar la dosis (en miligramos/kilogramo) necesaria para lograr este nivel del fármaco tras la distribución. En una persona de 70 kg de peso, se multiplican 0,6 mg/kg por 70 kg para obtener la dosis de carga calculada (420 mg) que puede administrarse de forma segura. Una dosis oral de 500 mg con una biodisponibilidad inferior a 1 (p. ej., F = 0,8) liberaría a la circulación sistémica la cantidad aproximada necesaria y evitaría los riesgos que acompañan a una administración intravenosa rápida.

Determinación de la acumulación del fármaco

Continuando la administración de un fármaco, sea en infusión prolongada o en dosis repetidas, se produce una acumulación hasta que se alcanza un estado estacionario. El estado estacionario es el punto en el que la cantidad de fármaco que se administra es igual a la cantidad que se elimina de forma que los niveles plasmáticos y tisulares se mantienen constantes. La semivida de eliminación determina no solo la evolución de la eliminación del fármaco, sino también la evolución de la acumulación del fármaco. Este patrón de reflejo exacto de la acumulación y eliminación del fármaco queda ilustrado en la figura 29-3. Igual que con la eliminación del fármaco, tres a cinco semividas determinan el tiempo que se tarda en alcanzar el estado estacionario durante la acumulación del fármaco. Mientras que los fármacos con semividas breves se acumulan rápidamente, los fármacos con semividas prolongadas tardan más tiempo en acumularse, con la posibilidad de un retraso en alcanzar niveles terapéuticos. En los fármacos con semividas prolongadas, puede que se requiera una dosis de carga para obtener una acumulación del fármaco y un efecto terapéutico más rápidos.

Con cada cambio en la dosis del fármaco o la velocidad de infusión, se produce un cambio en el estado estacionario. Aunque no está claro en el caso de fármacos con semividas breves, los efectos de los ajustes de dosis de fármacos con semividas más prolongadas se retrasan y el tiempo varía directamente con la semivida del fármaco.

Utilización de una dosis de mantenimiento

Una vez alcanzado el estado estacionario en tres a cinco semividas con una infusión continua o dosis intermitentes, la velocidad del fármaco administrado iguala a la velocidad del fármaco eliminado. Para un fármaco intravenoso, la velocidad de administración es la velocidad de infusión (I); para un fármaco administrado por otra vía (p. ej., por vía oral), la velocidad de administración es la dosis por unidad de tiempo (D/t). La fórmula 7 muestra que la velocidad de eliminación (total) es igual al $Cl_{tot} \times C_p$. Con un fármaco administrado por vía intravenosa, puesto que la velocidad de infusión iguala a la velocidad de eliminación en estado estacionario, se deduce que

$$I = Cl_{tot} \times C_p \quad (7)$$

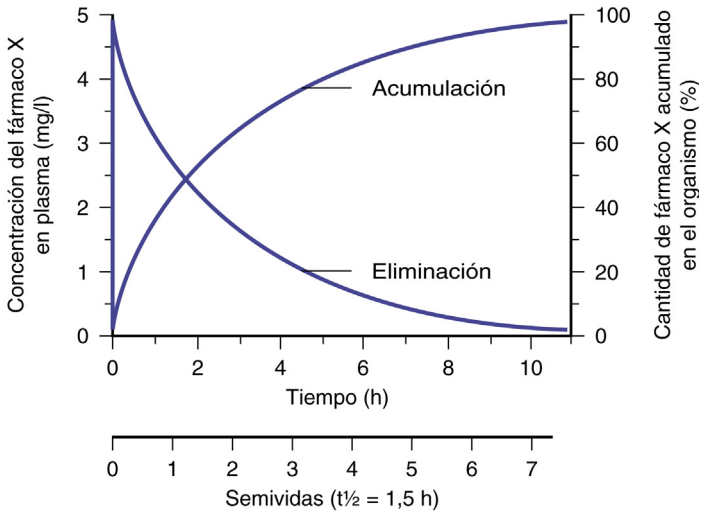

FIGURA 29-3. Gráfico representativo de la relación de reflejo exacto entre la eliminación del fármaco (tras suspender el fármaco) y la acumulación de este (durante la infusión). La gráfica muestra la concentración en el eje *y* a la izquierda y el tiempo en el eje *x* superior. El eje *x* inferior muestra el tiempo en semividas, y el eje *y* a la derecha, el porcentaje de fármaco en el organismo. Después de tres a cinco semividas, la eliminación prácticamente se ha completado, y la acumulación está fundamentalmente en estado estacionario.

De forma similar, con un fármaco administrado por vía oral, la dosis administrada por unidad de tiempo es igual a la velocidad de eliminación en estado estacionario y, en consecuencia

$$D/t = Cl_{tot} \times C_p \quad (8)$$

Estas fórmulas muestran la relación directa entre la dosis y la concentración plasmática resultante en estado estacionario. Esta relación es independiente de la distribución del fármaco. Con el uso de estas fórmulas, es posible determinar la velocidad de infusión o el intervalo y la dosis necesarias para lograr y mantener una concentración plasmática especificada del fármaco.

Cuando un fármaco se administra de forma intermitente, se aproxima a la concentración en estado estacionario con el tiempo, con un patrón similar al observado con la infusión continua (fig. 29-4). Con la administración intermitente del fármaco, como en las dosis orales, la concentración del fármaco fluctúa; la magnitud de la fluctuación entre las concentraciones máximas y mínimas depende del intervalo de administración, la semivida del fármaco, las propiedades de absorción y el lugar de administración. En la figura 29-4 se muestra el efecto de un cambio en el intervalo de administración de

booksmedicos.org

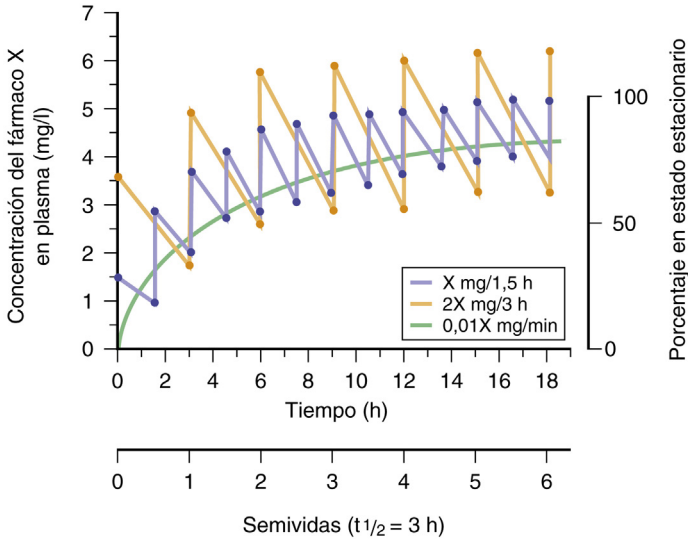

FIGURA 29-4. Acumulación del fármaco con el tiempo, acercamiento al estado estacionario. Se representa el tiempo en horas (eje *x* superior) y las semividas (eje *x* inferior, que muestra que el estado estacionario se alcanza en tres a cinco semividas). La *raya verde* representa el patrón producido por una infusión de un fármaco teórico a una dosis de 0,01X. La *raya naranja* muestra el patrón resultante de la administración oral de una dosis 2X cada 3 h, y la *raya azul* representa el patrón producido por la administración oral de una dosis X cada 1,5 h.

un fármaco oral. A medida que los intervalos disminuyen por debajo de la semivida, la fluctuación disminuye y se acerca a la curva producida por una infusión intravenosa. Los fármacos administrados por vía oral pueden llegar al torrente sanguíneo con más rapidez, logrando una concentración máxima superior con una formulación, mientras que el mismo fármaco administrado en una formulación de liberación controlada se absorbe más lentamente, con una concentración máxima menor, pero de más duración en el plasma. Por último, el mismo fármaco administrado por distintas vías puede tener distintos perfiles plasmáticos, no solo por las diferentes propiedades de absorción, sino también por otros efectos, como el metabolismo de primer paso.

Reducción del nivel del fármaco

En ocasiones, puede ser necesario reducir la concentración plasmática de un fármaco a la vez que se mantiene el tratamiento (p. ej., cuando se ponen de manifiesto signos de toxicidad o se observa una concentración del fármaco peligrosamente elevada; v. más adelante). La respuesta más eficaz y rápida es suspender el fármaco; la duración del tiempo durante el que se suspende el fármaco viene determinada por la semivida calculada del fármaco en el paciente concreto. Tras suspender el fármaco durante un tiempo basado en su semivida, puede usarse el aclaramiento total (Cl_{tot}) del fármaco para determinar qué velocidad de infusión (I, fórmula 7) o dosis e intervalo (D/t, fórmula 8) debe usarse para lograr la nueva concentración deseada (C_p).

Efecto del aumento de la dosis en la cinética de eliminación

Aunque los principios farmacocinéticos comentados anteriormente pueden servir de orientación para la dosis de la mayoría de los fármacos, no todos los fármacos se comportan de la misma manera cuando se incrementa la dosis. La eliminación de la mayoría de los fármacos sigue una cinética de primer orden o lineal; la cantidad de fármaco eliminada es directamente proporcional a la concentración del fármaco en plasma (fig. 29-5A). Algunos fármacos tienen un patrón de eliminación distinto. Tres de los fármacos usados con más frecuencia que muestran este patrón farmacocinético distinto son el etanol, la fenitoína y el salicilato. Estos fármacos presentan una cinética de saturación no lineal, proporcional a la dosis. A medida que aumenta la dosis del fármaco y aumenta la concentración plasmática del fármaco, disminuye la cantidad relativa del fármaco que se elimina (es decir, el aclaramiento disminuye) hasta que la velocidad de metabolismo del fármaco está en su máximo. En este punto, se dice que la eliminación del fármaco es de orden cero, y la concentración del fármaco en el plasma comienza a aumentar mucho más (ya no de forma lineal) con cada aumento posterior de la dosis (fig. 29-5B).

VIGILANCIA DEL FÁRMACO COMO GUÍA PARA EL TRATAMIENTO

Aunque los datos farmacocinéticos publicados (normalmente promedios de poblaciones) como de la tabla 29-1 son de utilidad para determinar la dosis inicial de un fármaco, puede que sea necesario modificar la dosis en un paciente individual. Con algunos fármacos (p. ej., algunos antihipertensivos o anticoagulantes), los efectos terapéuticos (p. ej., presión sanguínea o coagulación) pueden cuantificarse fácilmente

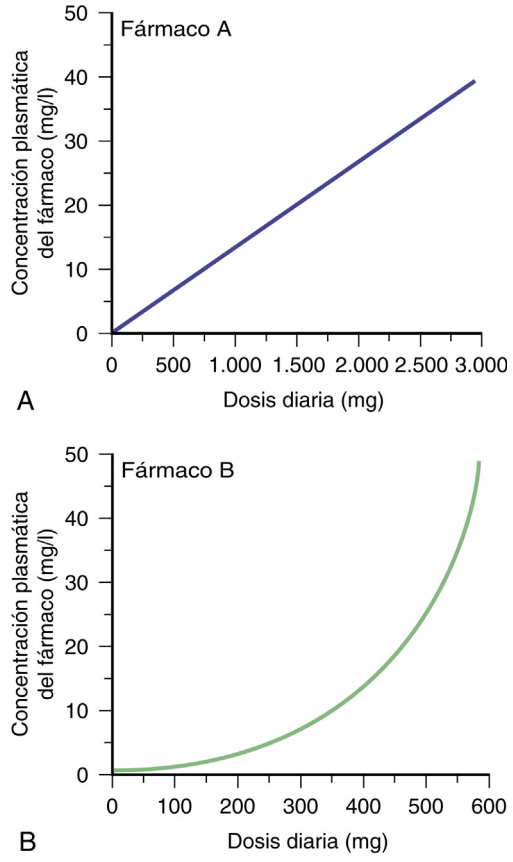

FIGURA 29-5. Efecto del aumento de la dosis de un fármaco en su concentración sérica. A. El fármaco A sigue una cinética de primer orden o lineal. B. El fármaco B sigue una cinética de orden cero o no lineal (o saturable).

en un intervalo de concentraciones, permitiendo un ajuste adecuado del fármaco. Con muchos otros fármacos (p. ej., algunos antiarrítmicos o anticonvulsivos), los efectos terapéuticos de una variedad de concentraciones no se detectan enseguida. Con estos fármacos, la concentración plasmática podrá ofrecer una mayor orientación y mejorar al máximo el tratamiento si la concentración plasmática del fármaco refleja su concentración en el lugar de acción y los efectos del fármaco son reversibles. Un tercer grupo, mucho más pequeño, de fármacos producen efectos irreversibles (p. ej., inhibición de la agregación plaquetaria por el ácido acetilsalicílico). Con estos fármacos, la concentración plasmática del fármaco no está relacionada con el efecto del fármaco y la vigilancia del fármaco no tiene ninguna utilidad.

Para usar la concentración del fármaco como guía para el tratamiento, es necesario establecer un intervalo de concentraciones de eficacia mínima a máxima con una toxicidad tolerable. Este intervalo de concentraciones, o *intervalo terapéutico*, normalmente se determina por una curva de dosis-respuesta generada a partir de una población de pacientes examinados minuciosamente en cuanto a efectos terapéuticos y tóxicos (fig. 29-6). También puede usarse este gráfico para determinar el *índice terapéutico*, una medida útil de la toxicidad del fármaco calculada dividiendo el valor del 50% de la curva de toxicidad por el valor del 50% de la curva de eficacia. Puesto que estas curvas se obtienen a partir de datos de poblaciones, puede que los valores no se puedan aplicar a todas las personas.

La tabla 29-1, además de ofrecer datos farmacocinéticos útiles, presenta listas de los intervalos terapéuticos de varios fármacos frecuentes en los que determinar la concentración y conocer el intervalo terapéutico puede ser de utilidad para el tratamiento clínico. Muchos de estos fármacos se usan para tratar enfermedades graves o potencialmente mortales. En estos casos es fundamental evitar dosis insuficientes, puesto que el efecto terapéutico suele ser crítico. También deben evitarse las dosis excesivas, debido al riesgo de toxicidad con fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho. Por el contrario, no es necesario analizar los niveles de fármacos utilizados para tratar enfermedades no críticas (cuando un tratamiento insuficiente no constituye un problema grave) o en los que el índice terapéutico sea amplio (cuando no es probable que el relativo tratamiento excesivo provoque toxicidad).

Problemas con la interpretación de la concentración del fármaco

El momento de la extracción de sangre, quizá más que cualquier otro factor, contribuye a la interpretación incorrecta de los niveles del fármaco. Como puede observarse en la figura 29-2, si las muestras se extraen demasiado pronto, cuando el fármaco todavía está en la fase de distribución, el nivel del fármaco puede ser elevado y no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

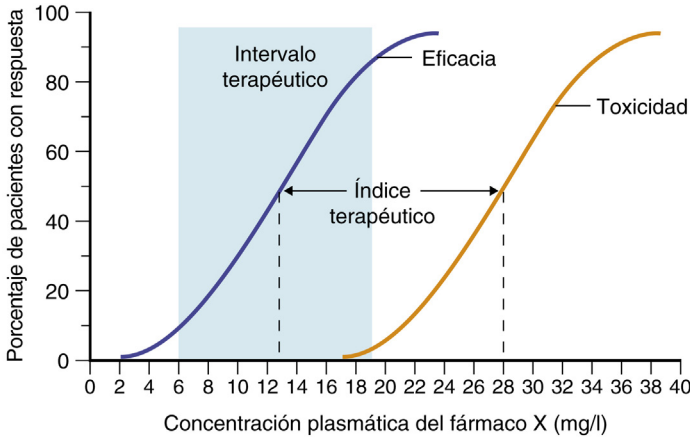

FIGURA 29-6. Patrón producido en un estudio poblacional de dosis-respuesta en el que se determinan el efecto y la toxicidad. Se muestra el intervalo terapéutico como el intervalo de concentraciones terapéuticamente eficaces, que incluye la mayor parte de la curva de eficacia y menos del 10% de la curva de toxicidad. El índice terapéutico se calcula dividiendo el valor del 50% en la curva de toxicidad por el valor del 50% en la curva de eficacia.

reflejar la concentración del fármaco en el punto de acción. Por tanto, es importante tomar las muestras después de la fase de distribución.

Para muchos fármacos administrados de forma intermitente, el nivel mínimo, determinado inmediatamente antes de administrar la siguiente dosis, es el más útil para tomar decisiones sobre el ajuste de las dosis (v. tabla 29-1). Para los fármacos administrados mediante infusión o de manera intermitente a intervalos breves (v. fig. 29-4), el mejor momento para la extracción de sangre es durante el estado estacionario.

La unión a proteínas es otro factor importante que contribuye a la interpretación incorrecta de los niveles de los fármacos. El fármaco libre (no unido a proteínas y capaz de equilibrarse con los tejidos e interactuar con el lugar de acción) es la concentración del fármaco crítica a la hora de adoptar decisiones sobre un tratamiento. Sin embargo, muchos fármacos muestran una fuerte unión a las proteínas plasmáticas. En la tabla 29-1 se muestra que muchos fármacos utilizados con frecuencia, como el ácido acetilsalicílico, la carbamacepina, la fenitoína y la glimepirida, presentan una unión a proteínas de más del 75%. Puesto que muchos de los análisis de fármacos usados con frecuencia determinan la concentración total del fármaco (que incluye el fármaco unido a proteínas y el fármaco libre), la evaluación de la concentración «real» del fármaco libre puede que no sea exacta, especialmente si la fracción del fármaco unido a las proteínas varía. Además, la unión del fármaco puede disminuir por una enfermedad u otros fármacos, provocando un aumento de los niveles del fármaco no unido que alteran la interpretación de las concentraciones del fármaco medidas. Las enfermedades renales y hepáticas pueden modificar la unión de ciertos fármacos (p. ej., fenitoína) a las proteínas por una reducción de las proteínas (p. ej., reducción de la albúmina, como en el síndrome nefrótico o la enfermedad hepática) o como consecuencia de la competencia por la unión a las proteínas por sustancias de producción endógena (p. ej., uremia en enfermedad renal, hiperbilirrubinemia en enfermedad hepática). De forma similar, otros fármacos administrados pueden competir por la unión a proteínas. Un importante problema secundario a estos cambios en la unión a las proteínas es que el fármaco libre no suele medirse en muchos de los análisis farmacológicos habituales usados por los laboratorios clínicos. Por último, los cambios en la unión de un fármaco a las proteínas pueden afectar a la farmacocinética del fármaco, produciéndose el efecto principal en el VD, que aumenta a medida que disminuye la unión a proteínas.

La utilidad de un análisis farmacológico también se ve limitada por cambios fisiológicos que pueden alterar la respuesta a una concentración concreta del fármaco. Un ejemplo de este cambio farmacodinámico es la respuesta producida por un cierto nivel de digoxina en presencia de una alteración de la concentración de electrólitos (p. ej., potasio, calcio y/o magnesio). La tolerancia, la disminución de la respuesta a una concentración dada del fármaco con el uso continuado, es otro cambio farmacodinámico que puede alterar la interpretación de la concentración de un fármaco. Normalmente suele observarse tolerancia con el uso continuado de narcóticos (p. ej., en pacientes terminales con cáncer); en principio, se observa un control suficiente del dolor a una concentración dada del fármaco, pero tras la administración a largo plazo, la misma concentración ya no va acompañada de un alivio del dolor.

AJUSTE DE LA DOSIS DEL FÁRMACO CON LA ENFERMEDAD

Enfermedad renal

Las principales preguntas que deben plantearse cuando se está determinando si una dosis de un fármaco debe ajustarse en el contexto de una enfermedad renal son: «¿Se excreta el fármaco principalmente por los riñones?» y «¿Es posible que el aumento de los niveles del fármaco vaya acompañado de toxicidad?». Si la respuesta a ambas es afirmativa, es probable que, con la reducción del aclaramiento renal, el fármaco se acumule y se haga tóxico. Con la insuficiencia renal, es necesario ajustar la pauta posológica de estos fármacos, especialmente con los fármacos de semivida prolongada y un índice terapéutico estrecho (p. ej., digoxina).

Para obtener la concentración deseada con el tiempo en presencia de una reducción del aclaramiento, los ajustes pueden hacerse reduciendo la dosis a la vez que se mantiene el intervalo posológico (DD), manteniendo la dosis pero incrementando el intervalo entre las dosis (II), o una combinación de ambos (DD y II). En la tabla 29-2 se muestra cómo se usan estos tres diferentes métodos para ajustar las posologías de varios fármacos habituales para acabar con la disfunción renal (v. sus propiedades farmacocinéticas con una función renal normal en la tabla 29-1). Con estos ajustes, puede ser posible conseguir una concentración media similar a la que se obtiene cuando la función renal es normal; sin embargo, puede haber notables cambios simultáneos en la magnitud de los valores máximos y mínimos. Al elegir el tipo de ajuste del fármaco, el médico debe considerar no solo el índice terapéutico del fármaco sino también: 1) si debe lograrse una concentración eficaz rápidamente y mantenerse dentro de un intervalo estrecho (es decir, mantener una concentración media del fármaco y evitar niveles mínimos en los que el fármaco no sea eficaz), y 2) si la toxicidad va acompañada de concentraciones elevadas del fármaco (es decir, máximas).

El aclaramiento renal de un fármaco está relacionado con el aclaramiento de creatinina (si el fármaco utiliza la filtración glomerular o la secreción tubular); por tanto, para cualquier ajuste de la dosis del fármaco en caso de enfermedad renal se puede utilizar el aclaramiento de creatinina para calcular la dosis necesaria, ya que el aclaramiento renal de un fármaco es proporcional al aclaramiento de creatinina. El aclaramiento de creatinina (Cl_{Cr}), que se utiliza como un valor estimado de la filtración glomerular, puede calcularse directamente a partir de la concentración de creatinina sérica mediante la fórmula siguiente:

$$Cl_{Cr} = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}]/[72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}] \quad (9)$$

El aclaramiento de creatinina calculado debe multiplicarse por 0,85 en mujeres. (*Nota*: Este cálculo se aplica solo cuando la concentración de creatinina sérica es inferior a 5 mg/dl y la función renal no está cambiando rápidamente.)

Uso del aclaramiento para el ajuste de la dosis

La dosis de un fármaco usado en insuficiencia renal ($dosis_{D\text{-}RI}$) es proporcional a la dosis usada con la función renal normal ($dosis_D$) a la misma relación que el aclaramiento del fármaco en insuficiencia renal ($Cl_{D\text{-}RI}$) al aclaramiento con función renal normal (Cl_D). Despejando, la $dosis_{D\text{-}RI}$ se define como:

$$Dosis_{D\text{-}RI} = dosis_D \times [Cl_{D\text{-}RI}/Cl_D] \quad (10)$$

Se puede calcular aproximadamente el $Cl_{D\text{-}RI}$ multiplicando el Cl_D por la relación de aclaramiento de creatinina en la insuficiencia renal ($Cl_{Cr\text{-}RI}$) al Cl_{Cr} con función renal normal:

$$Cl_{D\text{-}RI} = Cl_D \times [Cl_{Cr\text{-}RI}/Cl_{Cr}] \quad (11)$$

Como se muestra en la fórmula 3, el aclaramiento total es la suma del aclaramiento por mecanismos renales y no renales (típicamente hepáticos). Se supone que cualquier aclaramiento no renal se mantiene normal y solo se ajusta el aclaramiento renal, disminuyendo el aclaramiento total solo hasta el grado en que se reduce el aclaramiento renal. La dosis podrá calcularse a partir del aclaramiento total (ajustado) y la concentración plasmática deseada por la fórmula 7 u 8. Sin embargo, la dosis calculada solo es una orientación inicial para la dosis necesaria. Vigilando la respuesta al fármaco o la concentración plasmática del fármaco en distintos momentos después de la dosis inicial, pueden efectuarse otros ajustes de la dosis según sea necesario. Desde un punto de vista práctico, la mayoría de los ajustes clínicos de las dosis en presencia de alteración de la función renal pueden guiarse por las tablas publicadas basadas en los cambios de la filtración glomerular (v. tabla 29-2) y la eficacia de la diálisis en la extracción del fármaco. Los sistemas informáticos para el apoyo de decisiones son especialmente eficaces para orientar la posología de una medicación en pacientes hospitalizados con insuficiencia renal.

Dosis de carga en insuficiencia renal

Para asegurarse de que se logra con rapidez la concentración deseada, en pacientes con insuficiencia renal puede seguirse la misma estrategia con los fármacos que se administran clásicamente con una dosis de carga en pacientes con función renal normal. Para fármacos administrados habitualmente sin una dosis de carga, la presencia de una semivida prolongada debido a la insuficiencia renal puede retrasar la acumulación del fármaco hasta el estado estacionario. En este contexto, se requiere una dosis de carga (igual a la cantidad necesaria para alcanzar el estado estacionario con una función renal normal).

booksmedicos.org

TABLA 29-2 AJUSTE DE LA POSOLOGÍA DE LOS FÁRMACOS EN INSUFICIENCIA RENAL

FÁRMACO	Tipo de eliminación	SEMIVIDA (h)		MÉTODO	AJUSTE EN INSUFICIENCIA RENAL			
		Normal	Renal terminal		FG > 50 ml/min	FG de 10-50 ml/min	FG < 10 ml/min	Eliminado por diálisis*
Ácido acetilsalicílico	Hepática (renal)	2-19	No modificada	II	4 h	4-6 h	Evitar	Sí
Amikacina	Renal	2-3	30	DD II	60-90% 12 h	30-70% 12-18 h	20-30% 24 h	Sí
Carbamacepina	Hepática (renal)	35	¿?	DD	No modificada	No modificada	75%	No
Carbonato de litio	Renal	14-28	Prolongada	DD	No modificada	50-75%	25-50%	Sí
Digoxina	Renal (no renal 15-40%)	36-44	80-120	DD II	No modificada 24 h	25-75% 36 h	10-25% 48 h	No
Fenitoína	Hepática (renal)	24	8	DD	No modificada	No modificada	No modificada	No
Fenobarbital	Hepática (renal 30%)	60-150	117-160	II	No modificada	No modificada	12-16 h	Sí
Lidocaína	Hepática (renal < 20%)	1,2-2,2	1,3-3	DD	No modificada	No modificada	No modificada	No
Penicilina G	Renal (hepática)	0,5	6-20	DD II	No modificada 6-8 h	75% 8-12 h	25-50% 12-16 h	Sí
Procainamida	Renal (hepática 7-24%)	2,5-4,9	5,3-5,9	II	4 h	6-12 h	8-24 h	Sí
Teofilina	Hepática	3-12	¿?	DD	No modificada	No modificada	No modificada	Sí
Tobramicina	Renal	2,5	56	DD II	60-90% 8-12 h	30-70% 12 h	20-30% 24 h	Sí
Vancomicina	Renal	6-8	200-250	II	24-72 h	72-240 h	240 h	No

*Diálisis se refiere a hemodiálisis.
DD (solo) = disminución de la dosis (manteniendo el mismo intervalo); II (solo) = aumento del intervalo entre dosis (manteniendo la dosis); DD y II (juntos) = combinación de ambas pautas; FG = filtración glomerular.

Otras consideraciones en la insuficiencia renal

Debido a las diferencias individuales entre los pacientes, las estrategias descritas anteriormente se considerarán solo como aproximaciones iniciales para prevenir dosis ineficaces (demasiado bajas) o tóxicas (demasiado altas). Para tratamientos de mantenimiento, es aconsejable vigilar los niveles sanguíneos para guiar la posología.

Si un metabolito del fármaco es responsable de su efecto o toxicidad y el metabolito se acumula en el contexto de una insuficiencia renal, el nivel del fármaco solo no puede ofrecer suficiente orientación para programar el tratamiento. Por ejemplo, el principal metabolito de la procainamida es la *N*-acetilprocainamida, cuya toxicidad es similar a la del compuesto original, pero solo tiene una actividad antiarrítmica modesta. En el contexto de la insuficiencia renal, la *N*-acetilprocainamida puede acumularse espectacularmente porque depende más de la eliminación renal. La determinación de los niveles de procainamida sola no evalúa con exactitud los niveles necesarios para el efecto antiarrítmico o el riesgo de toxicidad.

Hepatopatía

Aunque muchos fármacos se biotransforman en el hígado, no es posible dar unas recomendaciones generales para ajustar la dosis de fármacos en las hepatopatías. A diferencia de la enfermedad renal, no hay pruebas de laboratorio útiles en las que basar los ajustes de dosis. Se ha sugerido que, si la capacidad del hígado para producir proteínas (reflejadas por la concentración de albúmina y el tiempo de protrombina) disminuye de manera significativa, el aclaramiento de los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P-450 probablemente también lo haga.

Una situación especial que puede darse con las hepatopatías crónicas y puede precisar un ajuste de la dosis es la derivación portocava. Esta enfermedad produce no solo una posible alteración hemodinámica, que provoca una reducción de la circulación sanguínea en el hígado y que va acompañada de una reducción del aclaramiento, sino que también puede evitar un efecto de primer paso, que produce concentraciones mayores del fármaco que llegan a la circulación sistémica. Los fármacos con una gran extracción hepática que suelen administrarse por vía oral (p. ej., propranolol) pueden aparecer en la circulación sistémica a concentraciones mayores y potencialmente tóxicas.

Trastornos hemodinámicos

La reducción del gasto cardíaco y los trastornos de hipotensión provocan una reducción de la perfusión de los órganos, incluidos los responsables de la eliminación de los fármacos. Como señalamos anteriormente con respecto a la enfermedad renal primaria, la dosis puede ajustarse para la reducción de la perfusión renal utilizando el aclaramiento de creatinina. El efecto de la reducción de la circulación sanguínea del hígado en la farmacocinética resulta más difícil de evaluar. En los fármacos con una extracción hepática elevada (p. ej., lidocaína), una reducción de la circulación sanguínea en el hígado indica la necesidad de una reducción de la dosis.

La alteración de la hemodinámica también puede influir en la distribución de determinados fármacos. Los fármacos con un VD relativamente grande (p. ej., lidocaína, procainamida, quinidina) pueden verse afectados por trastornos que producen hipotensión, como colapso, que provoca una reducción del VD aparente. Con la disminución del VD, la dosis de carga de un fármaco debe reducirse para evitar niveles del fármaco potencialmente tóxicos.

En general, en el contexto de una hemodinámica gravemente alterada, es aconsejable ser conservadores, evitando las dosis de carga y de mantenimiento de los fármacos que puedan ser tóxicas. Los niveles de los fármacos y la situación clínica deben vigilarse atentamente, ajustando las dosis cuando sea necesario.

ESTRATEGIA EN CASO DE SOBREDOSIS DE FÁRMACOS

Los principios farmacocinéticos comentados anteriormente pueden seguirse para determinar la mejor estrategia para la eliminación de un fármaco en el contexto de una sobredosis, especialmente si se consideran la hemodiálisis o la hemoperfusión. El objetivo principal es incrementar el aclaramiento global del fármaco, extrayendo una fracción considerable de la carga total del fármaco en el organismo. La investigación del VD y los valores de aclaramiento pueden ofrecer alguna orientación. Para los fármacos con un VD grande (p. ej., digoxina; v. tabla 29-1), solo se puede eliminar una pequeña cantidad, ya que el aclaramiento afecta solo a la cantidad de fármaco presente en el plasma, y una gran cantidad del fármaco está fuera del compartimento plasmático. De forma similar, para los fármacos con valores de aclaramiento elevados, la hemoperfusión puede incrementar el aclaramiento global solo mínimamente y no está indicado. En la tabla 29-2 se presentan los datos para determinar si la hemodiálisis puede ser útil para eliminar varios fármacos prescritos con frecuencia.

USO DE MEDICAMENTOS EN ANCIANOS

La administración de fármacos a ancianos quizá sea el aspecto más problemático de la terapéutica de los adultos, debido a diversos factores: la mayor posibilidad de enfermedades múltiples, con frecuencia con afectación multisistémica; la necesidad de que estos pacientes tomen muchos fármacos (a menudo recetados por distintos médicos); y la creciente probabilidad de alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Estos factores unidos contribuyen a un aumento significativo de la frecuencia de interacciones farmacológicas y respuestas adversas al medicamento en este grupo de pacientes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cambios farmacocinéticos con la edad

Estos cambios pueden ser secundarios a los efectos fisiológicos generales del envejecimiento, como las alteraciones en la composición del organismo o los cambios específicos en los órganos importantes desde un punto de vista farmacocinético (p. ej., riñones, hígado). La distribución de los fármacos tiende a cambiar espectacularmente con la edad, principalmente debido a los cambios en la composición del organismo. Lo más habitual es el aumento de la grasa corporal total, con la disminución asociada de la masa corporal magra y el agua total del organismo. La concentración de proteínas plasmáticas también puede cambiar; en concreto, la albúmina disminuye a medida que envejece el hígado. Los cambios en la distribución de los fármacos se manifiestan como cambios en el VD aparente. En los fármacos hidrosolubles no unidos a proteínas plasmáticas, el VD aparente se reduce; por el contrario, para los fármacos liposolubles, el VD aumenta. Cambios mínimos en el metabolismo acompañan al envejecimiento, pero ellos solos no pueden ser responsables de una alteración farmacocinética.

La excreción puede estar alterada en los ancianos, y el aclaramiento de muchos fármacos disminuye. El gasto cardíaco y la circulación sanguínea a los riñones y al hígado también pueden haber disminuido. La filtración glomerular puede disminuir en un 50%. La eliminación hepática de los fármacos se ve menos afectada, excepto en el caso de fármacos con un aclaramiento hepático elevado (p. ej., lidocaína). La semivida de eliminación de muchos fármacos aumenta con la edad como consecuencia del mayor VD aparente y la reducción del aclaramiento hepático o renal (v. fórmula 5).

Cambios farmacodinámicos con la edad

Estos cambios son consecuencia de los cambios en la capacidad de respuesta del órgano diana. Requieren el uso de dosis más pequeñas en ancianos, incluso aunque la farmacocinética permanezca igual. Esto afecta a muchos fármacos utilizados habitualmente en ancianos; por ejemplo, ansiolíticos y fármacos de la clase sedantes-hipnóticos pueden provocar un aumento de la depresión del sistema nervioso central en ancianos a concentraciones bien toleradas en adultos más jóvenes. De forma similar, los anticoagulantes (p. ej., warfarina) pueden provocar hemorragias en ancianos a concentraciones bien toleradas en adultos más jóvenes.

Recomendaciones generales para el uso de medicamentos en ancianos

- El aclaramiento de fármacos eliminados por los riñones puede reducirse en un 50%.
- Los fármacos eliminados principalmente por el hígado no suelen precisar un ajuste de la dosis por la edad, salvo los fármacos con aclaramientos hepáticos elevados, que pueden verse afectados por la reducción relacionada con la edad en la circulación sanguínea en el hígado.
- Debido a la posibilidad de un aumento de la sensibilidad del órgano diana en ancianos, solo debe usarse la dosis mínima eficaz.
- Debe revisarse con frecuencia la historia clínica del paciente, incluyendo tanto los medicamentos con receta como los medicamentos sin receta, teniendo en cuenta el aumento del posible riesgo de interacciones farmacológicas y respuestas adversas a los fármacos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Puesto que los pacientes hoy en día suelen tratarse con múltiples fármacos, incluso para una sola enfermedad, las posibilidades de interacciones farmacológicas son elevadas. Muchas interacciones farmacológicas clínicamente importantes suelen implicar fármacos con un índice terapéutico estrecho (p. ej., warfarina) y un efecto farmacológico fácilmente detectable (p. ej., hemorragia), de forma que un pequeño aumento de la cantidad de fármaco produce un efecto significativo (toxicidad).

Resulta difícil evaluar con exactitud la prevalencia de interacciones farmacológicas en el paciente en el ámbito ambulatorio u hospitalario, especialmente porque no se dispone de ningún mecanismo de seguimiento reglamentado y exhaustivo. El riesgo de interacciones farmacológicas parece estar aumentado, sobre todo en los pacientes críticos hospitalizados, que con frecuencia están tomando más de 10 medicamentos.[1]

Hay principalmente dos tipos de interacciones farmacológicas: 1) interacciones farmacológicas farmacocinéticas, provocadas por un cambio en la cantidad de fármaco o metabolito activo en el lugar de acción, y 2) interacciones farmacológicas farmacodinámicas (sin cambios en la farmacocinética), provocadas por un cambio en el efecto del fármaco.

Interacciones farmacológicas farmacocinéticas

Menos fármaco en el lugar de acción

Reducción de la absorción

La luz gastrointestinal es quizá el mejor ejemplo de una zona en la que las interacciones farmacológicas pueden provocar una reducción de la absorción del fármaco. Algunos fármacos de uso habitual pueden ilustrar este tipo de interacción. Para muchos fármacos, una interacción fisicoquímica evita que el fármaco se absorba. Fármacos como el colestipol y la colestiramina (resinas usadas para reducir el colesterol y unir los ácidos biliares) también se pueden unir a otros fármacos presentes en la luz gastrointestinal, que incluyen la digoxina y la warfarina. Debido a la posibilidad de que se unan muchos otros fármacos, generalmente se recomienda no administrar otros fármacos en las 2 h siguientes a colestipol o colestiramina. Se produce otro tipo de interacción cuando los iones metálicos (p. ej., aluminio, calcio y magnesio en antiácidos y hierro en suplementos para tratar las carencias de hierro) forman complejos insolubles con las tetraciclinas, que pueden actuar como quelantes. Otras medicaciones usadas con frecuencia que reducen la absorción incluyen las suspensiones de caolín-pectina para tratar la diarrea. Estas medicaciones pueden inhibir de manera significativa la absorción de los fármacos administrados conjuntamente (p. ej., digoxina).

Los fármacos que son especialmente sensibles a los cambios de pH pueden experimentar una reducción de su absorción cuando se administran con fármacos que afectan a la acidez gástrica o que alteran el grado de exposición a un pH bajo. Los inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores de histamina 2 pueden incrementar el pH gástrico, que puede inhibir la disolución y la posterior absorción de fármacos que son bases débiles (p. ej., ketoconazol). Las medicaciones que retrasan el vaciado gástrico (p. ej., alcaloides de belladona) pueden aumentar la degradación de un fármaco lábil en medio ácido administrado conjuntamente (p. ej., levodopa), provocando una reducción de la absorción.

Alteración de la distribución

Los fármacos que usan el mismo proceso de transporte activo para llegar a su lugar de acción pueden competir a nivel del transporte, produciendo niveles inferiores del fármaco que llegan a ese lugar de acción. El clásico ejemplo de este tipo de interacción es la administración conjunta de antihipertensivos de tipo guanidino con antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas y ciertas aminas simpaticomiméticas (p. ej., efedrina), que bloquean los efectos del antihipertensivo.

Aumento del metabolismo

Muchos fármacos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, etanol, glutetimida, griseofulvina, rifampicina) y compuestos tóxicos (p. ej., humo de tabaco, ciertos hidrocarburos clorados) pueden aumentar el metabolismo hepático de otros fármacos (p. ej., corticoesteroides, ciclofosfamida, ciclosporina, ciertos bloqueantes β-adrenérgicos, teofilina, warfarina) induciendo la actividad de la superfamilia de enzimas monooxigenasa del citocromo P-450.

Más fármaco en el lugar de acción

Aumento de la absorción

Cualquier fármaco que aumenta la velocidad de vaciado gástrico (p. ej., metoclopramida) puede aumentar potencialmente la absorción de los fármacos inestables en medio ácido. Además, los fármacos que reducen la motilidad intestinal (p. ej., anticolinérgicos) pueden aumentar la absorción de los fármacos con una absorción relativamente mala (p. ej., comprimidos de digoxina) incrementando el tiempo de contacto del fármaco con la superficie de absorción.

Alteración de la distribución

Los fármacos que se unen a las proteínas tienen su distribución limitada (especialmente al lugar de acción) y no están disponibles para metabolismo ni excreción. Los fármacos pueden competir entre sí por la unión a proteínas plasmáticas, provocando interacciones farmacológicas. Las sulfonamidas pueden desplazar a los barbitúricos unidos a la albúmina sérica, provocando un aumento de los niveles de barbitúricos libres y una posible toxicidad.

Reducción del metabolismo

Una de las interacciones farmacológicas más impresionantes se produce cuando un fármaco inhibe el metabolismo de otro, ocasionando la acumulación del segundo fármaco y un riesgo significativo de toxicidad. Este tipo de interacción se produce cuando se usa 6-mercaptopurina, un antileucémico con un estrecho índice terapéutico, con alopurinol, con frecuencia administrado para controlar la hiperuricemia. La interacción puede provocar una toxicidad potencialmente mortal.

Algunos fármacos pueden inhibir el metabolismo de muchos otros fármacos. Por ejemplo, la cimetidina puede inhibir el metabolismo de diacepam, imipramina, lidocaína, propranolol, quinidina, teofilina y warfarina. La amiodarona inhibe el metabolismo de los bloqueantes de los canales del calcio, fenitoína, quinidina y warfarina. De especial importancia con la amiodarona es su semivida de 1 a 2 meses; continua inhibiendo el metabolismo de los fármacos durante varios meses tras haberlo interrumpido.

Otros fármacos destacan debido a que su metabolismo se inhibe por una diversidad de distintos fármacos. El metabolismo de un anticoagulante de uso frecuente, la warfarina, se inhibe no solo por la cimetidina y amiodarona, sino también por muchos otros fármacos, como el alcohol, alopurinol, disulfiram, metronidazol, fenilbutazona, sulfinpirazona y trimetoprim-sulfametoxazol. De forma similar, el metabolismo de la fenitoína se ve inhibido por cloranfenicol, clofibrato, dicumarol, disulfiram, isoniacida (acetiladores lentos), fenilbutazona y ácido valproico.

booksmedicos.org

Aunque la mayoría de estos ejemplos implican enzimas que metabolizan el fármaco en el hígado, las enzimas metabolizantes de los fármacos fuera del hígado también pueden verse afectadas por ciertos fármacos. El ejemplo más conocido es la monoaminooxidasa, que puede verse afectada por inhibidores de la monoaminooxidasa inespecíficos, provocando la acumulación de catecolaminas en múltiples lugares después de su liberación en respuesta a la ingesta de alimentos que contengan tiramina, como queso añejo, carnes viejas o curadas y cualquier carne, aves o pescado estropeados.

Reducción de la excreción

Los fármacos pueden competir por los transportadores activos presentes en el riñón. La mayoría de estas interacciones implican a los transportadores de ácidos. La interacción más conocida es la inhibición del transporte de penicilina por probenecida, que lleva a una reducción del aclaramiento de penicilina y de esta forma a niveles plasmáticos más elevados, una interacción que en el pasado se usaba para mejorar al máximo el tratamiento con penicilina. Puede producirse un efecto inhibitorio similar en la excreción renal de metotrexato provocada por salicilatos, fenilbutazona y probenecida. El transporte activo de fármacos básicos (p. ej., procainamida) también puede verse inhibido por otros fármacos (p. ej., cimetidina, amiodarona).

Interacciones farmacológicas farmacodinámicas

Con las interacciones farmacodinámicas, los fármacos interactúan a nivel del receptor (diana) o pueden producir efectos aditivos actuando en lugares separados en las células. Un ejemplo del primero es la interacción de propranolol y adrenalina, que bloquea los receptores β-adrenérgicos; como resultado, los efectos α-adrenérgicos de la adrenalina no encuentran oposición. Esta interacción no deseada puede provocar una hipertensión grave.

Hay muchos ejemplos de los efectos aditivos entre los fármacos. El ácido acetilsalicílico, que puede provocar un aumento del tiempo de hemorragia actuando en las plaquetas, puede interactuar con la warfarina, que afecta a la coagulación. El resultado es un aumento del riesgo de hemorragia. De forma similar, los fármacos cardiológicos, como los bloqueantes β-adrenérgicos y los bloqueantes de los canales del calcio tienen efectos inotrópicos negativos aditivos cuando se administran conjuntamente, provocando un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca.

DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Para que se reconozca una interacción farmacológica, el índice de sospecha debe ser elevado siempre que se usen muchos fármacos juntos. Debido a la lista siempre en aumento de interacciones farmacológicas comprobadas y sospechadas, es imposible para un clínico recordar todas o siquiera muchas de las posibles interacciones.

Varios contextos clínicos deben suscitar preocupación sobre la posibilidad de interacciones farmacológicas:

- El uso de cualquier fármaco con un índice terapéutico estrecho (tabla 29-3) debe ser objeto de sospecha.
- A medida que aumenta el número de fármacos usados de manera simultánea, hay un riesgo desproporcionadamente mayor de interacciones farmacológicas, especialmente con más de 10 fármacos.
- Los pacientes en estado crítico con enfermedad multisistémica y alteración de la función renal, hepática, cardíaca o pulmonar presentan un mayor riesgo de interacciones farmacológicas. Este riesgo puede ser mayor en los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, que tienen un estado inmunocomprometido y toman un gran número de fármacos.
- Los pacientes con distintos trastornos de la conducta y psiquiátricos (p. ej., drogadictos que toman un gran número de medicamentos prescritos así como drogas ilegales y alcohol) presentan riesgo interacciones farmacológicas.

Otro tipo de interacción farmacológica cada vez más importante es la que se da entre los componentes de los alimentos (p. ej., zumo de pomelo) o los productos naturales (p. ej., plantas) y los fármacos. Inhibiendo el sistema enzimático del citocromo P-450 3A4 intestinal, el zumo de pomelo puede incrementar los niveles de los fármacos metabolizados por esta vía (p. ej., saquinavir, ciclosporina, verapamilo) y provocar toxicidad o efectos adversos de medicamentos.

Pueden adoptarse varias medidas para prevenir las interacciones farmacológicas:

- Cuando se realiza la historia clínica, es importante documentar todos los fármacos que está tomando el paciente (y que ha tomado recientemente), incluidos los fármacos con receta, sin receta y otros adictivos.
- Es aconsejable reducir al mínimo el número de fármacos que está tomando el paciente revisando con frecuencia su lista de fármacos para asegurarse de que continúa necesitando cada uno de ellos.
- Debe haber un grado elevado de sospecha cuando se usen medicaciones con un índice terapéutico estrecho que se sabe que implican un riesgo elevado de interacciones farmacológicas (v. tabla 29-3).
- Los contextos clínicos de alto riesgo, como en los pacientes en estado crítico, deben suscitar la sospecha de interacciones farmacológicas adversas.
- Deben considerarse las interacciones farmacológicas adversas en el diagnóstico diferencial siempre que se produzca un cambio en la evolución de un paciente.

TABLA 29-3 FÁRMACOS CON ÍNDICES TERAPÉUTICOS ESTRECHOS CON ALTO RIESGO DE RESPUESTAS ADVERSAS AL MEDICAMENTO E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Antiarrítmicos
Anticoagulantes
Anticonvulsivos
Carbonato de litio
Digoxina
Hipoglucemiantes orales
Teofilina

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Una respuesta adversa a un medicamento (RAM) es un efecto no deseado producido por un fármaco a dosis habituales, que normalmente requiere reducir o suspender el fármaco sospechoso y puede requerir tratamiento del efecto perjudicial producido. Otros daños pueden producirse con la continuación o el futuro tratamiento con el fármaco.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que las repercusiones económicas debidas a las RAM superan los 100.000 millones de dólares al año. Resulta difícil cuantificar la incidencia real de las RAM, puesto que muchos casos no se reconocen o no se notifican. Varios estudios a gran escala han mostrado que la incidencia puede aproximarse al 20% en los pacientes ambulatorios (incluso más en los pacientes que tomen más de 15 fármacos) y del 2 al 7% en los pacientes hospitalizados. La incidencia de las RAM aumenta exponencialmente con más de cuatro fármacos. Los metaanálisis de varios estudios prospectivos indican que las RAM constituyen actualmente la tercera causa principal de muerte en pacientes hospitalizados. Está claro por los estudios más recientes que un grupo relativamente pequeño de fármacos (v. tabla 29-3) continúa implicado en la mayoría de las RAM notificadas. Las tendencias actuales indican que es posible que la incidencia de RAM aumente como consecuencia del creciente uso de medicamentos con receta y sin ella. Aunque aún en fase de evolución, los abordajes de sistemas tienen potencial capacidad de avanzar sensiblemente en la comprensión de los efectos adversos y en su predicción.[2]

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de las RAM son causadas por un efecto farmacológico exagerado (pero previsible) del fármaco o por un efecto tóxico o inmunológico del fármaco o un metabolito (no esperado normalmente). Con una estimación de unas 100.000 hospitalizaciones de urgencia relacionadas con medicamentos en pacientes de más de 65 años al año, los fármacos más habitualmente implicados son la warfarina (33%), la insulina (14%), los antiagregantes orales (13%) y los hipoglucemiantes orales (11%).

Respuestas tóxicas previsibles a los fármacos

Las respuestas exageradas a un fármaco que puedan provocar efectos adversos a un medicamento pueden deberse a cualquier trastorno que altere la farmacocinética o la farmacodinámica (comentados anteriormente). Existe un interés creciente por la farmacogenómica, disciplina que investiga el papel de los factores genéticos en la alteración de farmacocinética y farmacodinámica y en el aumento de susceptibilidad a las RAM resultante. Además, la disciplina actualmente en desarrollo de la farmacometabolómica debe complementar a la farmacogenómica en el tratamiento farmacológico personalizado a través de la captación de influencias medioambientales y a nivel del microbioma sobre las respuestas a los fármacos.[3] Actualmente existen numerosas evidencias de que los cambios moleculares en los genes que codifican las enzimas metabolizantes del medicamento pueden ser responsables de la variabilidad en la farmacocinética y de los efectos del fármaco observados en los estudios de población. Actualmente existen muchos ejemplos del papel de la farmacogenómica en las alteraciones de la respuesta a los fármacos y del efecto de los mismos. Tres de los ejemplos más estudiados son polimorfismos genéticos asociados con debrisoquina esparteína, *N*-acetilación y mefenitoína. Cada uno de ellos está relacionado con una herencia recesiva autosómica, y juntos son responsables del metabolismo de aproximadamente 40 fármacos (tabla 29-4). Las personas con genes recesivos autosómicos normalmente «metabolizan mal» y pueden sufrir una alteración de la farmacocinética que provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco que pueden inducir toxicidad. Estudios recientes se han centrado en las alteraciones genómicas asociadas con la variabilidad de la respuesta a algunos fármacos de uso habitual. Así, actualmente se entiende que la variabilidad de la respuesta a la warfarina (cap. 38) es debida a polimorfismos de un solo nucleótido en el citocromo P-450 2C9 *(CYP2C9)* y genes de la vitamina K

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 29-4 POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE LAS ENZIMAS METABOLIZANTES DE FÁRMACOS

TIPO	EJEMPLOS DE FÁRMACOS PRINCIPALES	OTROS FÁRMACOS QUE SON SUSTRATOS	INCIDENCIA DE «MALA METABOLIZACIÓN» EN PERSONAS DE RAZA BLANCA (%)	ENZIMA IMPLICADA
Polimorfismo de debrisoquina esparteína	Amitriptilina, codeína, tamoxifeno	Antidepresivos, antiarrítmicos, bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos, codeína, dextrometorfano, neurolépticos	5-10	Citocromo P-450 IID6 (CYP2D6)
Polimorfismo de mefenitoína	Mefenitoína	Metilfenobarbital, hexobarbital, diacepam, omeprazol	4 (japonesa, china, 15-20)	Citocromo P-450 IIC (CYP2C)
Polimorfismo de *N*-acetilación	Isoniacida, sulfadiacina	Hidralacina, fenelcina, procainamida, dapsona, sulfametacina, sulfapiridina, aminoglutetimida, ácido aminosalicílico, sulfasalacina	40-70 (japonesa, 10-20)	*N*-acetiltransferasa (NAT2)
Polimorfismo de conjugación de metilo	Catecolaminas	L-dopa, metildopa	25-30	Catecol-*O*-metiltransferasa (COMT)

epóxido reductasa *(VKOR)*. Estos polimorfismos de un solo nucleótido tienen un efecto significativo sobre los requisitos posológicos de la warfarina. De forma similar, los polimorfismos en genes transportadores pueden tener profundos efectos en la farmacocinética de las estatinas (cap. 206). Una variante genética habitual del anión orgánico transportador de polipéptidos 1B1 puede reducir la captación hepática de muchas estatinas, aumentando el riesgo de miopatía inducida por estatinas. Además, ahora se comprende que la actividad de eflujo del transportador genéticamente alterado de casetes G2 de unión a trifosfato de adenosina (ATP) puede producir un aumento de la exposición sistémica a diversas estatinas. De particular importancia en terapéutica es que los efectos de estos polimorfismos genéticos difieren, dependiendo de la estatina concreta usada. Esto proporciona una base racional para un enfoque individualizado del uso de tratamientos reductores de lípidos.

Un ejemplo especialmente impactante es el de ciertos tratamientos de quimioterapia para el cáncer que tienen un margen terapéutico relativamente estrecho y el potencial de provocar una citotoxicidad grave (p. ej., una deficiencia en la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa puede provocar una toxicidad potencialmente mortal tras la administración de 5-fluorouracilo). Estos defectos normalmente no se reconocen hasta que el paciente recibe el fármaco. Suelen describirse como síndromes «farmacogenéticos».

Otros trastornos genéticos no afectan al metabolismo específicamente y no provocan una serie de cambios cuantitativos. Estos defectos pueden producir defectos «cualitativos» que suelen estar relacionados con defectos estructurales. El ejemplo clásico es la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Las personas con carencia de esta enzima no pueden tolerar el estrés oxidativo producido por algunos fármacos, provocando hemólisis (cap. 161). Entre los fármacos que pueden producir este cuadro clínico están el ácido acetilsalicílico, la nitrofurantoína, la primaquina, la probenecida, la quinidina, la quinina, las sulfonamidas, las sulfonas y la vitamina K. Otro defecto similar es la carencia de metahemoglobina reductasa, que provoca una incapacidad para mantener el hierro en la hemoglobina en estado ferroso, provocando metahemoglobinemia (cap. 158) tras la exposición a fármacos oxidantes, como nitritos, sulfonamidas y sulfonas.

Respuestas tóxicas imprevisibles a los fármacos

Otras RAM inmunitarias o tóxicas a los medicamentos no pueden preverse y no son debidas obviamente a un aumento de la concentración del fármaco (farmacocinética) o al efecto del fármaco (farmacodinámica). Las respuestas tóxicas inesperadas incluyen las reacciones directas entre un fármaco y un órgano específico (p. ej., fármacos que contienen platino, como cisplatino, pueden provocar una toxicidad directa en el riñón y en el octavo nervio craneal). Con otros fármacos, el metabolismo a un intermedio activo debe producirse primero. Con una dosis estándar de paracetamol no se producen efectos no deseados porque la cantidad relativamente pequeña del metabolito reactivo formado por metabolismo oxidativo se desintoxica rápidamente por la reducción de glutatión. En presencia de sobredosis, el glutatión disminuye y el metabolito reactivo restante puede dañar el hígado. El conocimiento del mecanismo de esta toxicidad ofrece una justificación para tratar las sobredosis por paracetamol. Los compuestos que contienen sulfidrilo (p. ej., *N*-acetilcisteína), que puede formar complejos con el metabolito reactivo, pueden administrarse para reducir la cantidad de metabolito tóxico libre presente, protegiendo el hígado.

Las reacciones inmunológicas a los fármacos no son provocadas en general por el fármaco solo. De forma similar a otros compuestos de bajo peso molecular (< 1.000 D), no son normalmente antigénicos por sí mismos. Cuando un fármaco o un metabolito reactivo se combina con una proteína para formar un complejo de proteína y fármaco, puede hacerse antigénico, capaz de obtener una respuesta inmunitaria.

Quizá la forma más impresionante de alergia a un fármaco sea la anafilaxia, que se debe a una hipersensibilidad mediada por la inmunoglobulina E. Se ha demostrado que muchos fármacos de distintas clases provocan este tipo de alergia a los medicamentos. El ejemplo más conocido es la respuesta anafiláctica producida por la penicilina, que puede producirse tras su administración por cualquier vía. Las pruebas cutáneas con penicilina G, ácido peniciloico o peniciloil polilisina pueden detectar pacientes de riesgo y deben realizarse en aquellos pacientes con sospecha de alergia a la penicilina que precisen tratamiento con penicilina. Si el resultado de la prueba cutánea es positivo, el paciente debe someterse a una desensibilización antes de recibir penicilina. Si el resultado de la prueba cutánea es negativo, la penicilina puede administrase con precaución.

DIAGNÓSTICO DE RESPUESTAS ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

Aunque muchos de los efectos adversos de los medicamentos perfectamente descritos se deben a un grupo relativamente pequeño de fármacos, cada fármaco tiene la capacidad de provocar una RAM. Un médico debe considerar siempre la posibilidad de una RAM en el diagnóstico diferencial, incluso aunque no se haya comunicado con anterioridad ninguna con ese fármaco concreto. En ediciones anteriores de este libro se proporcionaba una tabla en la que se listaban muchas presentaciones clínicas diversas relacionadas con las RAM. En la presente edición se remite al lector a las numerosas páginas web que proporcionan una información más completa y actualizada sobre las RAM de la que puede detallarse en este libro. Por ejemplo, *www.fdable.com* permite verificar la seguridad de fármacos, con un acceso ilimitado a información actualizada que se encuentra en el Adverse Event Reporting System (AERS) de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense.

En muchos casos, se pone de manifiesto enseguida que un fármaco concreto ha provocado una RAM, como la aparición de un eczema en un paciente por lo demás sano al que hace poco se recetó un único fármaco (p. ej., penicilina). En otros casos, el efecto provocado por el fármaco puede ser difícil de discernir de otras enfermedades. Y en otros casos, el efecto adverso puede imitar a la enfermedad tratada (p. ej., desarrollo de una arritmia en un paciente tratado con un antiarrítmico).

Desde la perspectiva de la salud pública, es muy conveniente tener un mecanismo para detectar, clasificar y seguir la incidencia y gravedad de las RAM no solo para los fármacos en distintas etapas de desarrollo, sino también para los fármacos autorizados con anterioridad. La FDA realiza un seguimiento de los acontecimientos adversos de los medicamentos mediante el programa de notificación voluntaria MedWatch. Se insta a los profesionales de la salud a notificar todos los acontecimientos adversos o problemas con productos en un formulario de una sola página que puede enviarse por correo, fax o electrónicamente a la FDA. Los recursos no tradicionales generados por los pacientes a través de Internet pueden complementar los abordajes de vigilancia farmacológica existentes.[4] Aunque se han propuesto distintos métodos para controlar las RAM, en última instancia debe fomentarse la colaboración de los clínicos de alerta y los profesionales sanitarios.[4]

DATOS GENÓMICOS QUE APORTAN ORIENTACIÓN PARA LA TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS EN EL CÁNCER

Además de ser útiles para conocer y predecir los efectos farmacológicos adversos (v. anteriormente), cada vez está más claro que los datos genómicos (p. ej., presencia de una variante genética específica) también aportan información sobre el fármaco o la dosis apropiados para cada paciente específico.[5,6] Ello resulta especialmente significativo en el área de los fármacos oncológicos y, en particular, de los nuevos fármacos dirigidos, para los que es esencial el perfil genético del tumor (frente al tejido del huésped).[7] Un ejemplo representativo es el vemurafenib, un fármaco dirigido que recientemente ha demostrado valor terapéutico contra el melanoma y otras neoplasias potencialmente malignas. El vemurafenib es eficaz en tumores con una mutación específica en el gen *BRAF*, la mutación de valina a ácido glutámico en el residuo 600 (V600E), que produce la proteína oncógena BRAF(V600E) cinasa, con elevada actividad que hiperactiva la vía de señalización MAPK. El vemurafenib

booksmedicos.org

es un inhibidor de molécula pequeña de la BRAF(V600E) cinasa, competitivo con el ATP, con biodisponibilidad oral y actividad antineoplásica. Se une selectivamente al sitio de unión de ATP de la BRAF(V600E) cinasa e impide su actividad, de manera que genera la inhibición de la vía de señalización MAPK en las células tumorales que expresan la BRAF(V600E) y reduce la proliferación celular. En oncología, hay otros muchos ejemplos que demuestran que los datos relativos al tumor de un determinado paciente son útiles para tomar decisiones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

30

DOLOR

STEVEN P. COHEN Y SRINIVASA N. RAJA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El dolor es omnipresente en la vida y generalmente sirve como advertencia de manifestación inminente de lesión del organismo. Como tal, es tan antiguo como la humanidad, remontándose a nuestros primeros ancestros. Asimismo, es un indicio diagnóstico vital para los médicos. Estos deben estar estrechamente familiarizados con él, puesto que es el síntoma más común por el que los pacientes solicitan asistencia.

Es difícil sobrestimar el efecto que el dolor tiene en la sociedad. Según un informe del Institute of Medicine de 2011, uno de cada tres estadounidenses sufre dolor crónico, lo que supone un porcentaje superior al de las cardiopatías, el cáncer y la diabetes combinados. Entre los diversos tipos de dolor, el lumbar es el más frecuente, seguido de las cefaleas, las artralgias y el dolor de cuello. El coste económico estimado del dolor crónico, englobando costes médicos y productividad perdida, oscila entre 560.000 y 635.000 millones de dólares (al cambio de 2010).[1] El dolor vertebral es la principal causa de discapacidad en personas de menos de 45 años en los países industrializados y genera un coste anual que, según ciertas estimaciones, supera los 100.000 millones de dólares. Entre las poblaciones expuestas en riesgo de padecer dolor crónico se cuentan ancianos y personas con morbilidad física o psicológica. Ciertos trastornos productores de dolor crónico, como cefaleas, síndrome del intestino irritable, fibromialgia y síndrome de dolor regional complejo, son más prevalentes en mujeres que en hombres.

DEFINICIÓN

La International Association for the Study of Pain define el dolor como «percepción sensitiva desagradable con experiencia emocional asociada o potencial daño tisular, o descrito en términos de ese daño». Esta definición reconoce que el dolor puede experimentarse a veces en ausencia de lesión tisular (p. ej., dolor fantasma tras la cicatrización de la herida de una amputación). Una ampliación de esta concepción es la aceptación del hecho de que el dolor es siempre subjetivo; en consecuencia, cuando un paciente refiere dolor, la indicación debe aceptarse en ausencia de evidencias que puedan indicar otra cosa.

BIOPATOLOGÍA

Clasificación de los estados dolorosos

Para describir los estados de dolor se han utilizado múltiples clasificaciones en función de factores como duración, origen anatómico y etiología. El *dolor agudo* suele deberse a lesión o inflamación, tiene valor de supervivencia y puede verse implicado en la curación al promover comportamientos que minimizan la probabilidad de repetición de la lesión. En cambio el *dolor crónico* debería tal vez ser mejor considerado como una «enfermedad» sin finalidad concreta. Aunque no hay un límite claro que marque la transición del dolor agudo al crónico, se considera que el dolor que persiste más allá del tiempo previsto de curación es patológico. En la mayoría de los casos, este período es de entre 3 y 6 meses. La intensidad del dolor se clasifica como leve (de 1 a 3), moderada (4 o 5) o grave/alta (≥ 6 en una escala de 0 a 10).

Dolores somáticos y viscerales

El dolor puede proceder de estructuras somáticas y viscerales. El *dolor somático* suele estar bien localizado y, en general, se debe a lesión o enfermedad de la piel, las estructuras musculoesqueléticas y las articulaciones. Diferentes tipos de estimulación inducen dolor mediante la unión a diferentes receptores (también conocidos como nociceptores) que, en sentido amplio, pueden clasificarse como quimiosensibles, termosensibles, mecanosensibles o polimodales. El *dolor visceral* se origina por disfunción de un órgano interno y es debido a inflamación, isquemia, oclusión del flujo que produce distensión capsular u orgánica (p. ej., cálculos renales, obstrucción intestinal, colecistitis) o enfermedad funcional (p. ej., síndrome del intestino irritable). A diferencia del dolor somático, el visceral suele ser difuso y estar poco localizado, a menudo irradia a regiones somáticas (p. ej., el dolor de la isquemia miocárdica que irradia al brazo) y tiende a asociarse a reflejos autónomos exagerados y a mayor carga emocional. Algunas de las diferencias entre dolor somático y visceral se deben a menor densidad y presencia de diferentes tipos de nocirreceptores en las estructuras viscerales (p. ej., sensibles a la distensión) y a la convergencia con las vías aferentes predominantemente conductoras de dolor somático en la médula espinal.

Dolor neuropático, nociceptivo y mixto

Etiológicamente, el dolor se clasifica como neuropático, nociceptivo o mixto (tabla 30-1). El *dolor neuropático* se define como dolor que sobreviene como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensitivo. Estados de dolor neuropático periférico frecuentes son la neuralgia postherpética, la neuropatía diabética y el dolor radicular. Un subtipo de dolor neuropático es el dolor central, manifestado con una constelación de síntomas que requieren una lesión primaria en el sistema nervioso central como inductor necesario (pero no suficiente). Por su alta prevalencia, la causa global más habitual de dolor central es el dolor postictal (generado en alrededor del 8% de los accidentes cerebrovasculares), aunque las afectaciones de la médula espinal (p. ej., siringomielia o lesión medular) se asocian a una incidencia mayor (> 50%) de este tipo de dolor. Estudios epidemiológicos indican que el dolor neuropático es prevalente en el 7-8% de la población y que entre el 20 y el 25% del total de casos de dolor crónico son neuropáticos. El *dolor nociceptivo* suele deberse a una lesión o enfermedad que afecta a estructuras somáticas como la piel, el músculo, los tendones y ligamentos, el hueso y las articulaciones. El dolor asociado al cáncer es debido al propio tumor o consecuencia del tratamiento (p. ej., cirugía, quimioterapia o radioterapia). Dadas sus múltiples causas en la mayoría de las ocasiones, el oncológico es un típico ejemplo de dolor mixto.

Dolor disfuncional

Hay un grupo de síndromes dolorosos caracterizados por amplificación de la señal dolorosa en ausencia de inflamación o lesión (al contrario que en el dolor nociceptivo) o de lesión del sistema nervioso (al contrario que en el dolor neuropático). Entre ellos se cuentan estados dolorosos, como la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable y la cistitis intersticial. Los mecanismos fisiopatológicos precisos del dolor aún son objeto de estudio, aunque presentan algunos rasgos propios del dolor neuropático, como el aumento de la percepción sensitiva y la neurotransmisión central alterada.

Mecanismos del dolor

El dolor se debe a la activación de receptores periféricos especializados *(nocirreceptores)* por un episodio nocivo (estímulo). Estos receptores responden a varios estímulos externos: *mecánicos* (p. ej., presión, crecimiento tumoral o incisión), *térmicos* (p. ej., calor o frío) o *químicos* (p. ej., isquemia o infección). Además de los diferentes nocirreceptores que responden a cada tipo de estímulo, también hay nocirreceptores *polimodales* que reaccionan a diversas modalidades de estímulo. Una vez detectado un estímulo, se convierte en señal eléctrica nerviosa *(transducción)*, que es transmitida por los axones de fibras nerviosas con una fina capa de mielina (δ A) o sin mielina (C) a través de vías específicas *(transmisión)*. El término *modulación* suele hacer referencia a la atenuación de las señales dolorosas por la actividad inhibidora intrínseca en los sistemas nerviosos periférico y central antes de que sean percibidas como una sensación desagradable *(percepción)*, aunque en ciertos casos las señales son amplificadas durante el proceso. El *dolor patológico* es consecuencia de cambios inducidos por una lesión o enfermedad de los sistemas nerviosos periférico o central que determina alteraciones de la señalización del dolor. Un importante ejemplo de dolor patológico debido a lesión del sistema nervioso es la *sensibilización periférica.* Esta forma de dolor se caracteriza por desarrollo de actividad ectópica espontánea en los nervios lesionados y las células de los ganglios de la raíz dorsal, así como por aumento de la sensibilidad a los estímulos mecánicos, térmicos o químicos.

La activación prolongada y repetida de las fibras aferentes nociceptivas produce *sensibilización central*, un estado de sensibilidad incrementada de las neuronas de señalización del dolor central. Se cree que la activación de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) por el glutamato es un importante mecanismo de sensibilización central. Hay estudios que indican que, además de los cambios funcionales en las neuronas, la microglía y los astrocitos, también desempeñan funciones destacadas en el proceso de sensibilización central. Otras alteraciones neuroplásticas centrales potencialmente implicadas son la hiperactividad de desaferenciación, que puede darse tras lesiones de médula ósea o por avulsión, la pérdida de inhibición de fibras largas, la reorganización de las conexiones centrales de las fibras aferentes primarias y los moduladores descendentes de la excitación. La sensibilización, tanto central como periférica, se considera la principal responsable del dolor inducido por estímulos inocuos *(alodinia)* y del aumento del dolor ante estímulos nocivos normales *(hiperalgesia)* que habitualmente se observan en el dolor neuropático.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

es un inhibidor de molécula pequeña de la BRAF(V600E) cinasa, competitivo con el ATP, con biodisponibilidad oral y actividad antineoplásica. Se une selectivamente al sitio de unión de ATP de la BRAF(V600E) cinasa e impide su actividad, de manera que genera la inhibición de la vía de señalización MAPK en las células tumorales que expresan la BRAF(V600E) y reduce la proliferación celular. En oncología, hay otros muchos ejemplos que demuestran que los datos relativos al tumor de un determinado paciente son útiles para tomar decisiones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

30

DOLOR

STEVEN P. COHEN Y SRINIVASA N. RAJA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El dolor es omnipresente en la vida y generalmente sirve como advertencia de manifestación inminente de lesión del organismo. Como tal, es tan antiguo como la humanidad, remontándose a nuestros primeros ancestros. Asimismo, es un indicio diagnóstico vital para los médicos. Estos deben estar estrechamente familiarizados con él, puesto que es el síntoma más común por el que los pacientes solicitan asistencia.

Es difícil sobrestimar el efecto que el dolor tiene en la sociedad. Según un informe del Institute of Medicine de 2011, uno de cada tres estadounidenses sufre dolor crónico, lo que supone un porcentaje superior al de las cardiopatías, el cáncer y la diabetes combinados. Entre los diversos tipos de dolor, el lumbar es el más frecuente, seguido de las cefaleas, las artralgias y el dolor de cuello. El coste económico estimado del dolor crónico, englobando costes médicos y productividad perdida, oscila entre 560.000 y 635.000 millones de dólares (al cambio de 2010).[1] El dolor vertebral es la principal causa de discapacidad en personas de menos de 45 años en los países industrializados y genera un coste anual que, según ciertas estimaciones, supera los 100.000 millones de dólares. Entre las poblaciones expuestas en riesgo de padecer dolor crónico se cuentan ancianos y personas con morbilidad física o psicológica. Ciertos trastornos productores de dolor crónico, como cefaleas, síndrome del intestino irritable, fibromialgia y síndrome de dolor regional complejo, son más prevalentes en mujeres que en hombres.

DEFINICIÓN

La International Association for the Study of Pain define el dolor como «percepción sensitiva desagradable con experiencia emocional asociada o potencial daño tisular, o descrito en términos de ese daño». Esta definición reconoce que el dolor puede experimentarse a veces en ausencia de lesión tisular (p. ej., dolor fantasma tras la cicatrización de la herida de una amputación). Una ampliación de esta concepción es la aceptación del hecho de que el dolor es siempre subjetivo; en consecuencia, cuando un paciente refiere dolor, la indicación debe aceptarse en ausencia de evidencias que puedan indicar otra cosa.

BIOPATOLOGÍA

Clasificación de los estados dolorosos

Para describir los estados de dolor se han utilizado múltiples clasificaciones en función de factores como duración, origen anatómico y etiología. El *dolor agudo* suele deberse a lesión o inflamación, tiene valor de supervivencia y puede verse implicado en la curación al promover comportamientos que minimizan la probabilidad de repetición de la lesión. En cambio el *dolor crónico* debería tal vez ser mejor considerado como una «enfermedad» sin finalidad concreta. Aunque no hay un límite claro que marque la transición del dolor agudo al crónico, se considera que el dolor que persiste más allá del tiempo previsto de curación es patológico. En la mayoría de los casos, este período es de entre 3 y 6 meses. La intensidad del dolor se clasifica como leve (de 1 a 3), moderada (4 o 5) o grave/alta (≥ 6 en una escala de 0 a 10).

Dolores somáticos y viscerales

El dolor puede proceder de estructuras somáticas y viscerales. El *dolor somático* suele estar bien localizado y, en general, se debe a lesión o enfermedad de la piel, las estructuras musculoesqueléticas y las articulaciones. Diferentes tipos de estimulación inducen dolor mediante la unión a diferentes receptores (también conocidos como nociceptores) que, en sentido amplio, pueden clasificarse como quimiosensibles, termosensibles, mecanosensibles o polimodales. El *dolor visceral* se origina por disfunción de un órgano interno y es debido a inflamación, isquemia, oclusión del flujo que produce distensión capsular u orgánica (p. ej., cálculos renales, obstrucción intestinal, colecistitis) o enfermedad funcional (p. ej., síndrome del intestino irritable). A diferencia del dolor somático, el visceral suele ser difuso y estar poco localizado, a menudo irradia a regiones somáticas (p. ej., el dolor de la isquemia miocárdica que irradia al brazo) y tiende a asociarse a reflejos autónomos exagerados y a mayor carga emocional. Algunas de las diferencias entre dolor somático y visceral se deben a menor densidad y presencia de diferentes tipos de nocirreceptores en las estructuras viscerales (p. ej., sensibles a la distensión) y a la convergencia con las vías aferentes predominantemente conductoras de dolor somático en la médula espinal.

Dolor neuropático, nociceptivo y mixto

Etiológicamente, el dolor se clasifica como neuropático, nociceptivo o mixto (tabla 30-1). El *dolor neuropático* se define como dolor que sobreviene como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensitivo. Estados de dolor neuropático periférico frecuentes son la neuralgia postherpética, la neuropatía diabética y el dolor radicular. Un subtipo de dolor neuropático es el dolor central, manifestado con una constelación de síntomas que requieren una lesión primaria en el sistema nervioso central como inductor necesario (pero no suficiente). Por su alta prevalencia, la causa global más habitual de dolor central es el dolor postictal (generado en alrededor del 8% de los accidentes cerebrovasculares), aunque las afectaciones de la médula espinal (p. ej., siringomielia o lesión medular) se asocian a una incidencia mayor (> 50%) de este tipo de dolor. Estudios epidemiológicos indican que el dolor neuropático es prevalente en el 7-8% de la población y que entre el 20 y el 25% del total de casos de dolor crónico son neuropáticos. El *dolor nociceptivo* suele deberse a una lesión o enfermedad que afecta a estructuras somáticas como la piel, el músculo, los tendones y ligamentos, el hueso y las articulaciones. El dolor asociado al cáncer es debido al propio tumor o consecuencia del tratamiento (p. ej., cirugía, quimioterapia o radioterapia). Dadas sus múltiples causas en la mayoría de las ocasiones, el oncológico es un típico ejemplo de dolor mixto.

Dolor disfuncional

Hay un grupo de síndromes dolorosos caracterizados por amplificación de la señal dolorosa en ausencia de inflamación o lesión (al contrario que en el dolor nociceptivo) o de lesión del sistema nervioso (al contrario que en el dolor neuropático). Entre ellos se cuentan estados dolorosos, como la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable y la cistitis intersticial. Los mecanismos fisiopatológicos precisos del dolor aún son objeto de estudio, aunque presentan algunos rasgos propios del dolor neuropático, como el aumento de la percepción sensitiva y la neurotransmisión central alterada.

Mecanismos del dolor

El dolor se debe a la activación de receptores periféricos especializados *(nocirreceptores)* por un episodio nocivo (estímulo). Estos receptores responden a varios estímulos externos: *mecánicos* (p. ej., presión, crecimiento tumoral o incisión), *térmicos* (p. ej., calor o frío) o *químicos* (p. ej., isquemia o infección). Además de los diferentes nocirreceptores que responden a cada tipo de estímulo, también hay nocirreceptores *polimodales* que reaccionan a diversas modalidades de estímulo. Una vez detectado un estímulo, se convierte en señal eléctrica nerviosa *(transducción)*, que es transmitida por los axones de fibras nerviosas con una fina capa de mielina (δ A) o sin mielina (C) a través de vías específicas *(transmisión)*. El término *modulación* suele hacer referencia a la atenuación de las señales dolorosas por la actividad inhibidora intrínseca en los sistemas nerviosos periférico y central antes de que sean percibidas como una sensación desagradable *(percepción)*, aunque en ciertos casos las señales son amplificadas durante el proceso. El *dolor patológico* es consecuencia de cambios inducidos por una lesión o enfermedad de los sistemas nerviosos periférico o central que determina alteraciones de la señalización del dolor. Un importante ejemplo de dolor patológico debido a lesión del sistema nervioso es la *sensibilización periférica.* Esta forma de dolor se caracteriza por desarrollo de actividad ectópica espontánea en los nervios lesionados y las células de los ganglios de la raíz dorsal, así como por aumento de la sensibilidad a los estímulos mecánicos, térmicos o químicos.

La activación prolongada y repetida de las fibras aferentes nociceptivas produce *sensibilización central*, un estado de sensibilidad incrementada de las neuronas de señalización del dolor central. Se cree que la activación de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) por el glutamato es un importante mecanismo de sensibilización central. Hay estudios que indican que, además de los cambios funcionales en las neuronas, la microglía y los astrocitos, también desempeñan funciones destacadas en el proceso de sensibilización central. Otras alteraciones neuroplásticas centrales potencialmente implicadas son la hiperactividad de desaferenciación, que puede darse tras lesiones de médula ósea o por avulsión, la pérdida de inhibición de fibras largas, la reorganización de las conexiones centrales de las fibras aferentes primarias y los moduladores descendentes de la excitación. La sensibilización, tanto central como periférica, se considera la principal responsable del dolor inducido por estímulos inocuos *(alodinia)* y del aumento del dolor ante estímulos nocivos normales *(hiperalgesia)* que habitualmente se observan en el dolor neuropático.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 30-1 CLASIFICACIÓN Y PREVALENCIA DE LOS TRASTORNOS DOLOROSOS FRECUENTES

NEUROPÁTICOS		*NOCICEPTIVOS*		*MIXTOS*
Periféricos*	***Centrales***	***Somáticos***	***Viscerales***	
Neuropatía periférica (1-3%)	Dolor postictal central (8%)	Artritis (25-40% en personas > 40 años)	Endometriosis (10% de las mujeres en edad reproductiva)	Cefalea (15% de migraña, 20-30% de tipo tensional)
Neuralgia postherpética (incidencia anual del 0,1-0,2%)	Lesión de médula espinal (30-50%)	Dolor miofascial (5-10%)	Síndrome del intestino irritable (5-15%)	Cáncer[§] (prevalencia a lo largo de la vida del 30-40%)
Dolor postoperatorio crónico (5-20% tras cirugía)	Esclerosis múltiple (25%)	Fibromialgia[†] (2-4%)	Cistitis intersticial (0,2-1% de las mujeres)	Dolor lumbar[‖] (prevalencia puntual del 10-30%)
Dolor de extremidad fantasma (30-60%)	Enfermedad de Parkinson (10%)	Trastornos del tejido conjuntivo (0,2-0,5%)	Úlceras, gastritis, esofagitis (3-9%)	Dolor de cuello[‖] (incidencia anual del 20-30%)
Neuralgia del trigémino (0,01%)	Trastorno convulsivo (1-3%)	Dolor por quemaduras[‡] (incidencia anual de quemaduras que requieren hospitalización del 0,01%)	Colecistitis, apendicitis	Dolor isquémico[¶]
Radiculopatía, estenosis cerebral (3-10%)				
Síndrome de dolor regional complejo (0,03%, 3-20% tras cirugía ortopédica)				
Síndromes de compresión nerviosa (p. ej., síndrome del túnel carpiano, estrecho torácico, meralgia parestésica; 2-4%)				

*Las tasas de prevalencia representan la proporción de pacientes afectados que desarrollan dolor.
[†]Algunos casos corresponden a una variante del dolor central.
[‡]Las quemaduras de tercer grado se asocian a menudo a dolor neuropático.
[§]El dolor neuropático se registra en el 20-50% de los casos y puede ser secundario a invasión tumoral, cirugía, quimioterapia y radioterapia.
[‖]El dolor neuropático acompaña al nociceptivo en el 10-35% de los casos.
[¶]Típicamente es nociceptivo, aunque el dolor de larga duración puede inducir neuropatía isquémica.

Ciertos estudios han constatado la importante función en la sensibilización de las neurotrofinas, las prostaglandinas, de citocinas como el factor de necrosis tumoral α y las interleucinas, y de las células gliales.[2]

Genética

El dolor crónico es un efecto prototípico de interacción entre genes y entorno. Aunque la lesión tisular o nerviosa es necesaria para el desarrollo de la mayoría de los síndromes dolorosos, por sí misma no es suficiente, ya que solo un pequeño porcentaje de las lesiones causa dolor crónico. Son muchos los modos a través de los cuales una dotación genética influye en el dolor, generando diferencias en cuanto a la sensibilidad al mismo, la propensión a la enfermedad, la respuesta inmunomoduladora a la lesión, la predisposición psicológica a la persistencia del dolor, las interacciones entre las diferencias del genotipo y el entorno y la respuesta al tratamiento analgésico. La percepción de los estímulos dolorosos no solo se ve influida por la genética, sino también por la epigenética.

Se estima que la heredabilidad es responsable de entre el 30 y el 60% de la varianza en la respuesta al dolor, y se ha demostrado que está implicada en la percepción del dolor agudo y en la transición de lesión aguda a dolor crónico.[3] Incluso cuando se considera la variabilidad asociada al sexo y a las diferencias raciales (p. ej., la probabilidad de referir dolor es mayor en mujeres y afroamericanos que en hombres y personas de raza blanca, respectivamente), la genética continúa desempeñando un papel destacado en su explicación. Los trastornos dolorosos heredables son de transmisión dominante o recesiva e implican a diversos fenotipos.

Aunque infrecuentes, hay ejemplos de trastornos dolorosos monogénicos (de mutación monogénica) como las neuropatías sensitivas y autónomas hereditarias, la migraña hemipléjica familiar y ciertas canalopatías neurológicas, como la eritromelalgia primaria, que conlleva una mutación en el gen que codifica el canal del sodio regulado por voltaje Nav 1.7. Esta mutación aumenta la excitabilidad y la actividad de las neuronas sensitivas aferentes.

Más comunes son los trastornos asociados a múltiples anomalías génicas con penetrancia incompleta, siendo doce los genes responsables de más de la mitad de los candidatos identificados. En la mayoría de los casos, los genes favorecen la predisposición al dolor, que requiere de todos modos un desencadenante ambiental ulterior (p. ej., una lesión en un contexto de depresión).

En comparación con otras especialidades, el estudio de la base genética de la variabilidad del dolor está dando sus primeros pasos, centrándose la investigación en las alteraciones en las que el dolor es un síntoma destacado (p. ej., endometriosis, artrosis) más que en el dolor mismo como variable independiente. En el futuro, la aplicación práctica de los estudios genéticos puede dar lugar a la supresión de los alelos favorecedores del dolor, incrementando la expresión de aquellos que protegen de él y los tratamientos analgésicos dirigidos.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

De manera similar a lo que sucede en el estudio diagnóstico de otros síntomas, la evaluación del dolor comienza con una completa anamnesis. Uno de los principios básicos en la valoración del dolor es que los síntomas subjetivos han de ser considerados seriamente. No hay una prueba diagnóstica que mida el dolor ni que certifique su existencia. Las técnicas más prometedoras son las que utilizan pruebas de imagen cerebral funcional que reflejan en metabolismo del cerebro. Estos medios han ayudado a comprender que los cerebros de los pacientes con dolor crónico son diferentes a los de las personas normales y sufren alteraciones neurológicas, como la disminución de la materia gris en las áreas relacionadas con la percepción dolorosa. Hay estudios que confirman que estas modificaciones son la consecuencia, no la causa, del dolor crónico, y que pueden revertirse mediante un tratamiento eficaz.[4]

La anamnesis completa debe incluir la localización y la calidad del dolor, los factores agravantes y atenuantes, los aspectos temporales, los signos y síntomas asociados (p. ej., entumecimiento o debilidad), la interferencia en las actividades de la vida diaria y la respuesta a tratamientos anteriores. Los aspectos temporales ofrecen valiosos indicios sobre la etiología. La mayor parte de los casos de dolor agudo se desarrollan después de un episodio precipitante (p. ej., cirugía, traumatismo), mientras que en los trastornos que cursan con dolor crónico se percibe una evolución más gradual. Dado que el dolor agudo tiende a remitir de manera espontánea y que la relación con el factor desencadenante es más tangible, suele tolerarse mejor y asociarse a menos secuelas psicológicas.

La intensidad del dolor se mide mediante diversas escalas de puntuación. Algunas de ellas son las escalas categóricas, las de valoración verbal y numéricas (de 0 a 10) y las de analogía visual, en las que una línea de 10 cm presenta en cada uno de sus extremos calificaciones de «ausencia de dolor» y «el peor de los dolores posibles». Dado que hay leves diferencias entre las distintas escalas, lo ideal es que las evaluaciones repetidas de la respuesta al tratamiento sean calibradas siempre mediante el mismo medio. Para niños de corta edad y pacientes discapacitados, se ha convalidado el uso de escalas con sustitutos apropiados o de expresión facial.

Recientes directrices aportadas por expertos de diversas especialidades concluyen que las escalas de dolor representan solo uno de los componentes del abordaje del dolor. Otros aspectos importantes son las valoraciones de la capacidad funcional (p. ej., índice de discapacidad de Oswestry para dolor lumbar), las funciones psicológicas y emocionales, las tasas de satisfacción y los efectos adversos del tratamiento, y la disposición (p. ej., en el trabajo). Para evaluar correctamente todos estos aspectos se deben establecer objetivos realistas y regímenes terapéuticos individualizados.

La distinción entre dolor neuropático y nociceptivo puede tener importantes implicaciones terapéuticas (tabla 30-2). El dolor neuropático se caracteriza por síntomas positivos y negativos. Estos últimos, como la pérdida de sensibilidad, suelen

booksmedicos.org

TABLA 30-2 CATEGORIZACIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO Y DEL NOCICEPTIVO

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	DOLOR NEUROPÁTICO	DOLOR NOCICEPTIVO
Etiología	Lesión nerviosa o sensibilización periférica o central	Lesión tisular real o potencial
Descriptores	Lancinante, fulgurante, eléctrico, punzante	Pulsátil, sordo, presionante
Alteraciones sensitivas	Frecuentes (p. ej., entumecimiento, cosquilleo, pinchazos)	Infrecuentes y, cuando las hay, sin distribución dermatómica o no nerviosa
Alteraciones motoras	Si hay afectación de nervios motores, puede haber debilidad motora	Posible debilidad inducida por el dolor
Hipersensibilidad	Dolor frecuentemente evocado con estímulos no dolorosos (alodinia) o dolorosos (respuesta exagerada)	Infrecuente, excepto en caso de hipersensibilidad en el área inmediata a lesión aguda
Carácter	Irradiación distal frecuente	Irradiación distal menos frecuente; más habitual la proximal
Paroxismos	Exacerbaciones comunes e impredecibles	Exacerbaciones menos comunes y asociadas a actividad
Signos autónomos	Cambios de color y temperatura, hinchazón o actividad sudomotora (sudoración) en un tercio o la mitad de los pacientes	Signos autónomos no habituales en el dolor nociceptivo crónico

producirse por pérdidas axonales o neuronales, mientras que los positivos son reflejo de una excitabilidad anómala del sistema nervioso. Adormecimiento, cosquilleo y otros síntomas indicativos de disfunción sensitiva son fuertemente indicativos de dolor neuropático, en especial si presentan distribución dermatómica o nerviosa. Los calificativos para el dolor de «ardiente», «penetrante» o «eléctrico» se asocian más probablemente a dolor neuropático, mientras que adjetivos como «pulsátil» o «sordo» tienden a identificarse con estados de dolor nociceptivo, como las artralgias. Otros síntomas positivos observados en el dolor neuropático son el dolor evocado por estímulos normalmente inocuos (alodinias) y la respuesta dolorosa exagerada o prolongada a los estímulos nocivos (hiperalgesia, hiperpatía). Aunque el dolor neuropático tiende a ser más intermitente que el nociceptivo, el dolor vertebral mecánico se ve típicamente agravado por el movimiento. Como se ha indicado, en ocasiones algunas enfermedades, como el cáncer, se caracterizan tanto por aspectos nociceptivos como neuropáticos. Hay diversos instrumentos para los pacientes (p. ej., painDETECT, s-LANSS, y DN4) que permiten distinguirlos,[5] aunque la determinación de la disfunción a cargo del médico en función de la anamnesis, la exploración y las pruebas diagnósticas continúa siendo en el método de referencia.[6]

Una anamnesis detallada ha de evaluar las pautas de sueño. En los estudios epidemiológicos, más del 50% de los pacientes con dolor crónico exhiben ciertas formas de trastorno del sueño, ubicuas en ciertas alteraciones como la fibromialgia. Se sabe que el dolor puede interferir en el sueño, aunque lo que no está generalmente constatado es que la privación de sueño potencie la sensibilidad al dolor, reduciendo los umbrales nociceptivos y la respuesta al tratamiento analgésico. También hay evidencias de que existe una relación entre el sueño inadecuado y el desarrollo de dolor crónico tras un episodio agudo. Si bien hay indicios de que la mejora del sueño alivia el dolor crónico, los estudios que determinan estos indicios son en su mayoría correlacionales.

La evaluación apropiada del paciente con dolor debe incluir un análisis de los antecedentes psicosociales. Entre la mitad y los dos tercios de los pacientes con dolor crónico presentan grados variables de psicopatología, siendo la depresión la enfermedad concomitante más habitual, seguida de los trastornos de ansiedad, los somatoformes y la adicción a drogas y fármacos. Muchas de estas alteraciones psicológicas se asocian a mal pronóstico terapéutico. Las personas que solicitan asistencia médica para tratar el dolor crónico es probable que presenten también un diagnóstico del eje II concomitante (p. ej., trastorno de la personalidad), que a veces es un obstáculo adicional para el tratamiento. Han de identificarse los potenciales factores sociales que tengan efecto negativo sobre el tratamiento, incluyendo la baja satisfacción laboral y la ganancia secundaria. Una determinación precisa de los antecedentes psicosociales, con datos sobre diagnósticos psiquiátricos previos, ideas suicidas, antecedentes laborales y legales y consumo de drogas es, pues, esencial, para realizar la formulación del plan terapéutico.

Exploración física

La exploración física del paciente con dolor engloba todos los sistemas corporales, ya que el dolor es una manifestación frecuente de la enfermedad sistémica. Un hallazgo de dicha exploración por sí mismo casi nunca es patognomónico, aunque suele servir para confirmar las sospechas deducidas de la anamnesis y para seleccionar a pacientes que se vayan a someter a estudios de imagen o pruebas diagnósticas invasivas. A diferencia del dolor agudo, el crónico no se suele asociar a activación autónoma que dé lugar a alteración de las constantes vitales o a gestos faciales.[7] Los síntomas sensitivos pueden preceder a otros hallazgos neurológicos en meses o semanas. Las formas más comunes de neuropatía se asocian a déficits sensitivos con distribución de guante y media, aunque también se registran otros patrones (cap. 420). El entumecimiento a lo largo de la distribución de una raíz nerviosa o de un nervio aislado es indicativo de dolor neuropático, aunque alteraciones sensitivas no dermatómicas también acompañan en ocasiones al dolor nociceptivo (p. ej., por fibromialgia). La alodinia y la hiperalgesia son características del dolor neuropático. Las anomalías posturales y de la marcha son tanto factores causales de trastornos reumatológicos (p. ej., bursitis) como consecuencias de la alteración subyacente.

Una evaluación cuidadosa de la amplitud de movimiento activa y pasiva resulta útil, ya que el dolor generalizado y regional a veces va acompañado de desacondicionamiento físico. Conviene diferenciar la debilidad inducida por dolor de la neurológica, registrándose a menudo esta última en unión de atrofia muscular o asimetría en los reflejos. En ocasiones la valoración de los reflejos es el único modo de distinguir un trastorno neurológico verdadero de otro de causa no orgánica.

Pruebas diagnósticas

Las pruebas de imagen han reemplazado en buena medida a la anamnesis y la exploración física como patrones de referencia en el diagnóstico de enfermedades, aunque no sin plantear ciertos inconvenientes. Hay una mala correlación entre los hallazgos de la resonancia magnética (RM) y la intensidad del dolor vertebral, con más de un 50% de personas asintomáticas que presentan anomalías en las proyecciones lumbar, torácica y cervical. Las revisiones sistemáticas han constatado que las pruebas de imagen precoces en el dolor de espalda no mejoran los resultados ni afectan a la toma de decisiones, por lo que han de reservarse para pacientes con indicaciones por un trastorno subyacente grave.[A1] Las indicaciones absolutas de RM en pacientes con dolor de espalda son déficits neurológicos graves o progresivos, disfunción intestinal o vesical de comienzo reciente, sospecha de metástasis o infección y derivación de pacientes para intervenciones terapéuticas. En cualquier caso, algunos han cuestionado la utilidad de las pruebas de imagen como instrumento diagnóstico antes de las intervenciones. En un ensayo aleatorizado que evaluó si la RM mejoraba los resultados terapéuticos en pacientes con ciática que habían sido derivados para recibir inyecciones epidurales de esteroides, la RM previa a la intervención no registró mejora de los resultados y solo ocasionalmente alteró la toma de decisiones.[A2] Para el dolor de espalda, la presencia de signos de advertencia de una posible afectación más grave (p. ej., antecedentes de traumatismo, infección, antecedentes de consumo de drogas por vía intravenosa) debe servir también como indicación para que el médico realice una evaluación más profunda. Para trastornos con dolor no vertebral, la RM sirve para discernir entre la inflamación y la afectación de tejidos blandos, mientras que la tomografía computarizada es preferible para detectar hemorragias y alteraciones óseas. La principal ventaja de la ecografía es que es poco costosa y no se asocia a radiación. En trastornos con dolor crónico, como las cefaleas primarias y el dolor crónico abdominal o pélvico, las pruebas de imagen han de reservarse para evaluar los procesos agudos o los cambios significativos en la sintomatología.

Los estudios de electromiografía y conducción nerviosa (cap. 420) pueden emplearse para diagnosticar lesiones de fibras nerviosas largas. No obstante, dado que dichos estudios presentan tasas significativas de falsos positivos y negativos y no son sensibles en la detección del deterioro de la función de las fibras pequeñas, los hallazgos normales de un estudio neurofisiológico no permiten descartar el dolor neuropático. Para neuropatías de fibras pequeñas, una biopsia cutánea que muestre disminución de la densidad de las fibras nerviosas epidérmicas es más sensible.

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos del tratamiento han de comprender la determinación de la causa del dolor y su alivio. El modelo biopsicosocial propone que los factores biológicos, psicológicos y sociales desempeñan una función destacada en el dolor crónico, por lo que deben ser abordados. En consecuencia, el objetivo del tratamiento del dolor no se limita a su reducción, sino que se centra asimismo en mejorar la funcionalidad, las enfermedades psicobiológicas, el sueño y la interacción social. Se ha abogado por que el tratamiento se base más en el mecanismo que en la etiología. Sin embargo, en la actualidad se carece de medios clínicos que correlacionen los síntomas y signos con los mecanismos. El futuro desarrollo de métodos diagnósticos que identifiquen los mecanismos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

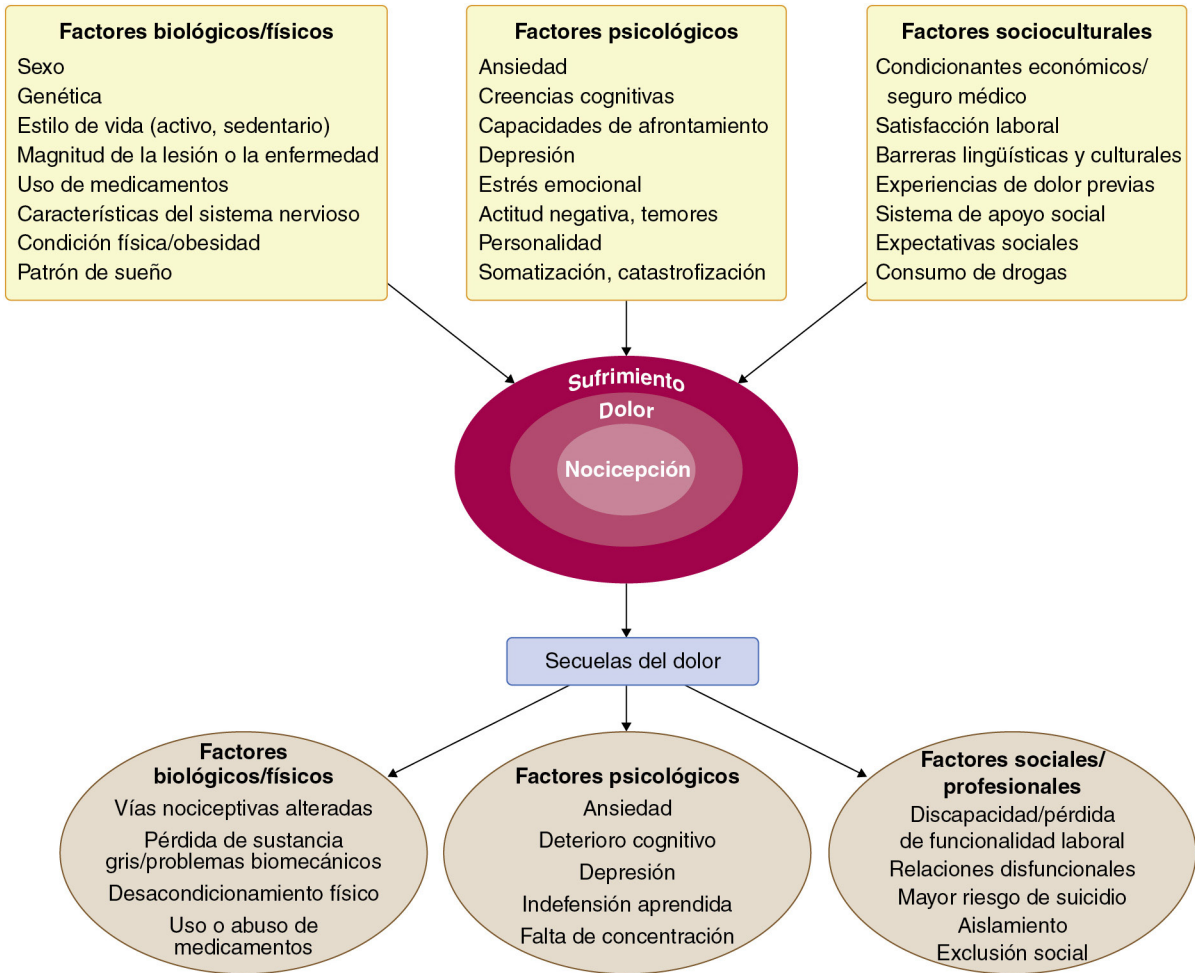

FIGURA 30-1. Esquema del modelo biopsicosocial del dolor.

(p. ej., pruebas de infusión intravenosa) ayudará a obtener nuevos agentes farmacológicos específicos de cada diana (fig. 30-1).

El dolor es una experiencia de percepción compleja que se ve afectada por múltiples factores, entre los que están no solo la activación de los nocirreceptores sino también otros, como emociones, memoria, contexto cognitivo, social y expectativas. Así pues, a pesar de la escasez de estudios que evalúen el abordaje multidisciplinar del dolor, hay un amplio consenso sobre su efecto beneficioso.

Tratamiento farmacológico

Analgésicos antipiréticos

El ácido acetilsalicílico (cap. 37) es el analgésico más utilizado a nivel mundial. Junto con sus afines, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los antipiréticos paracetamol y fenacetina, forma un grupo que constituye la estructura básica del tratamiento farmacológico del dolor. Los analgésicos antipiréticos ejercen su efecto antinociceptivo mediante la inhibición de la ciclooxigenasa, la enzima limitante de la velocidad en la producción de prostaglandinas, lo que sensibiliza a los nocirreceptores y regula la inflamación. Hay varias diferencias farmacológicas entre los AINE y la fenazona y el paracetamol. Mientras que los AINE actúan tanto central como periféricamente, lo que los hace eficaces agentes tópicos para alteraciones inflamatorias nociceptivas, la principal localización de inhibición enzimática del paracetamol es el sistema nervioso central. Este es también un analgésico más débil que los AINE y carece en cierta medida de efectos antiinflamatorios.

El principal inconveniente de los analgésicos antipiréticos no opioides es su efecto techo, que puede hacer que sean ineficaces como tratamiento único del dolor intenso. Para el dolor oncológico, la Organización Mundial de la Salud aboga por la adición de opioides a un régimen analgésico no controlado por AINE, no por su sustitución. Los AINE actúan sinérgicamente con los opioides y han constatado un efecto de ahorro de administración de estos. Se sabe que el ácido acetilsalicílico, los AINE y el paracetamol son más eficaces en el tratamiento del dolor nociceptivo que en el del dolor neuropático, aunque muchas personas con este tipo de dolor toman AINE regularmente.

Un importante problema de los antipiréticos no opioides son sus efectos secundarios. Los de los AINE son hemorragia, úlcera gastrointestinal, toxicidad renal y aumento del riesgo de episodios cardiovasculares (cap. 37). Aunque el uso de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, como celecoxib, o la adición de inhibidores de la bomba de protones a los AINE convencionales atenúan el riesgo de hemorragia y úlcera, no afecta a la incidencia de episodios adversos renales o cardiovasculares. Estos riesgos están sensiblemente aumentados en ancianos, en pacientes con múltiples enfermedades concomitantes y en los tratados con polifarmacia. En función de sus considerables efectos secundarios, los AINE han de recetarse en las dosis más bajas posibles, durante períodos breves y con vigilancia periódica. Dado su mejor perfil de seguridad, el paracetamol se considera a menudo la primera opción terapéutica antes que los AINE, aun con trastornos dolorosos asociados a inflamación. Los AINE tópicos (p. ej., diclofenaco) también han demostrado en ensayos controlados aleatorizados un efecto beneficioso en trastornos reumatológicos, alegando su eficacia comparable en alteraciones con dolor regional y los menores efectos adversos respecto a los AINE sistémicos.[A3]

Analgésicos complementarios

Se han publicado múltiples directrices basadas en la evidencia para el tratamiento de los estados de dolor crónico, particularmente de dolor neuropático (tabla 30-3). En general, en ellas se indica que los antidepresivos y los anticonvulsivos deben ser los dos tipos de fármacos de primera línea para tratar el dolor neuropático.[8,9] Dependiendo del medicamento y del trastorno, estos fármacos han demostrado que consiguen un significativo alivio del dolor en pacientes cuidadosamente seleccionados, por encima de los resultados registrados con placebo en el 10-40% de los candidatos farmacológicos ideales. Mientras que los opioides han constatado una eficacia similar contra el dolor neuropático, los anticonvulsivos y antidepresivos comportan menor riesgo de efectos adversos graves y de tolerancia a largo plazo, lo que los hace preferibles en tratamientos no oncológicos prolongados (tabla 30-4). En términos de eficacia, los antidepresivos tricíclicos (ATC) son superiores a los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, que se vuelven más eficaces que los inhibidores de la recaptación de la serotonina específicos. No obstante, dado su mejor perfil de efectos secundarios, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina pueden resultar más eficaces que los ATC en ciertos pacientes. Entre los diversos ATC, la amitriptilina es el mejor estudiado, y su eficacia es probablemente comparable a la de su metabolito, la nortriptilina, y su afín, la imipramina. Sin embargo, el perfil de efectos secundarios más favorable de estos últimos (p. ej., menores sedación y actividad colinérgica) hacen que sean preferibles para el dolor neuropático. En pacientes que no toleran los ATC, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como duloxetina, pueden ser beneficiosos.[A4] Además de actuar contra el dolor neuropático, los antidepresivos han demostrado ser eficaces en la profilaxis de la cefalea, el dolor abdominal y pélvico, la fibromialgia y el dolor musculoesquelético.[A5]

booksmedicos.org

TABLA 30-3 DIRECTRICES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO CRÓNICO

NeuPSIG (IASP, 2010)*,[10]	CANADIAN PAIN SOCIETY (2007)*,[11]	EFNS (2010)[8]
Primera línea†	**Primera línea**	**DOLOR NEUROPÁTICO DIABÉTICO**
ATC (nortriptilina, desipramina)	ATC: amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desipramina	**Primera línea**
Gabapentina	Anticonvulsivos: gabapentina, pregabalina	Duloxetina
Pregabalina	Carbamacepina para el tic doloroso (neuralgia del trigémino idiopática)	Gabapentina
Duloxetina		Pregabalina
Venlafaxina		ATC
Lidocaína tópica al 5%		Venlafaxina LP
		Segunda o tercera línea
		Opioides
		Tramadol
Segunda línea	**Segunda línea**	**NEURALGIA POSTHERPÉTICA**
Opioides	IRSN: duloxetina, venlafaxina	**Primera línea**
Tramadol	Lidocaína tópica al 5%	Gabapentina
		Pregabalina
		ATC
		Apósitos de lidocaína
		Segunda o tercera línea
		Capsaicina
		Opioides
Tercera línea	**Tercera línea**	**NEURALGIA DEL TRIGÉMINO**
Antiepilépticos	Tramadol	**Primera línea**
Mexiletina	Analgésicos opioides	Carbamacepina
Memantina		Oxcarbacepina
Antidepresivos		**Segunda o tercera línea**
Dextrometorfano		Cirugía
Capsaicina tópica		
	Cuarta línea	**DOLOR CENTRAL**
	Cannabinoides	**Primera línea**
	Metadona	Gabapentina
	ISRS: citalopram, paroxetina	Pregabalina
		ATC
	Otros anticonvulsivos: lamotrigina, topiramato, ácido valproico	**Segunda o tercera línea**
		Cannabinoides (esclerosis múltiple)
	Otros fármacos: mexiletina, clonidina	Lamotrigina
		Opioides
		Tramadol (lesión de la médula espinal)

*Estas directrices no son específicas de enfermedad sino que lo son para el dolor neuropático en general.
†Considérense dosis iniciales bajas y un ajuste lento en pacientes geriátricos.
ATC = antidepresivo tricíclico; EFNS = European Federation of Neurological Societies; IRSN = inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS = inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; LP = liberación prolongada; NeuPSIG (IASP) = Neuropathic Pain Special Interest Group de la International Association for the Study of Pain.

Los anticonvulsivos actúan contra el dolor neuropático en virtud de sus propiedades estabilizadoras de membrana. Aunque en ocasiones resultan mejores que los antidepresivos para el dolor neuropático «de tipo lancinante» prototípico, estos son más versátiles y han demostrado efectos beneficiosos en otros muchos trastornos dolorosos. Por su alta eficacia y su perfil de efectos beneficiosos favorable, la gabapentina y la pregabalina son los fármacos de primera opción en numerosos tipos de dolor neuropático.[A6] Además de sus propiedades independientes de alivio del dolor, hay ensayos controlados aleatorizados que indican que estos fármacos actúan sinérgicamente con opioides y antidepresivos[A7] e inducen efecto ansiolítico y efectos analgésicos anticipados cuando se administran antes de la cirugía.[A8]

Cuando los gabapentinoides son ineficaces o no se toleran, es posible utilizar anticonvulsivos alternativos que actúen mediante mecanismos celulares diferentes, como la lamotrigina y la oxcarbacepina. Para la neuralgia del trigémino, la carbamacepina continúa siendo el tratamiento de elección, aunque sus efectos adversos, como el riesgo de agranulocitosis, limitan su uso en otros trastornos. Otras clases de fármacos complementarios que pueden ser útiles en determinados contextos son las cremas tópicas (p. ej., de capsaicina), los antagonistas del *N*-metil-D-aspartato (p. ej., dextrometorfano), los relajantes del músculo esquelético (p. ej., baclofeno), los cannabinoides y los antiarrítmicos (mexiletina). Los parches tópicos de lidocaína han demostrado que reducen el dolor y la alodinia en pacientes con neuralgia postherpética, y evidencias ocasionales indican que pueden contribuir a tratar ciertos tipos de dorsalgia. Los parches con alta concentración (8%) de capsaicina (el compuesto químico que otorga el sabor picante a las guindillas) han demostrado en ensayos clínicos que consiguen un sustancial alivio del dolor comparados con placebo en la neuralgia postherpética y la neuropatía por el VIH.[A9] Una sola aplicación de 1 h puede atenuar el dolor durante hasta 12 semanas.

Analgésicos opioides

Los analgésicos opioides son la base del tratamiento del dolor oncológico (tabla 30-5). Aunque estudios aleatorizados han determinado que los opioides son eficaces en alteraciones dolorosas no cancerosas, varias revisiones[12,13] y directrices[A10] han establecido que proporcionan mejoría a largo plazo solo en una minoría de personas, y que su superioridad y su capacidad de mejora funcional respecto a otros analgésicos son limitadas o no concluyentes. La optimización de los efectos terapéuticos de los opioides requiere una cuidadosa planificación, a fin de equilibrar los efectos beneficiosos con los efectos adversos, incluida la adicción. El conocimiento de la farmacología clínica de los opioides –potencia relativa, duración de la acción, biodisponibilidad y farmacocinética– es esencial para su uso racional. Su empleo en el tratamiento del dolor crónico se ve limitado por sus múltiples efectos secundarios, como náuseas, estreñimiento, sedación, prurito, depresión respiratoria y carencias endocrinas, que precipitan la disfunción sexual y la osteoporosis. El abordaje agresivo con ablandadores de heces y potenciadores de la motilidad intestinal, como el docusato y la sena, minimiza el estreñimiento. La mayoría de los opioides carecen de toxicidad de órganos terminales, con excepción de la petidina. Uno de sus metabolitos, la norpetidina, se acumula tras varios días de tratamiento, causando mioclonía y ansiedad. Con dosis altas pueden registrarse confusión, delirio y convulsiones. Los opioides que se eliminan predominantemente por el riñón, como la morfina, han de emplearse con precaución en caso de disfunción renal. Dos metabolitos de la morfina, morfina-6-glucuronato, de propiedades analgésicas, y morfina-3-glucuronato, que amplifica el dolor en determinados contextos, se acumulan en pacientes con disfunción renal y potencian los efectos secundarios de la morfina. Posibles opciones son el fentanilo y la metadona.

Para el dolor agudo o el agravamiento del crónico en hospitalizados (p. ej., por crisis drepanocítica), la analgesia controlada por el paciente (ACP) es un medio adecuado de administrar opioides. La morfina, el fentanilo o la hidromorfona intravenosos suelen administrarse con un dispositivo de infusión, en el que pueden programarse la infusión basal, la dosis en bolo, el intervalo de bloqueo y la dosis máxima por hora. Los sistemas de ACP son seguros y permiten que los pacientes controlen su dolor, lo que supone menor dependencia del personal sanitario. Los estudios que comparan la ACP con la administración convencional de opioides han determinado que la ACP se asocia a mayor alivio del dolor y mayores tasas de satisfacción, aunque se consume mayor cantidad de fármacos.

Entre los pasos esenciales del abordaje del dolor crónico se cuentan la evaluación idónea, la documentación clara y detallada, un plan terapéutico de base funcional con objetivos definidos, entre ellos la estrategia de salida, un acuerdo médico-paciente por escrito que incorpore el consentimiento informado y las instrucciones al paciente, revisiones periódicas del progreso hacia la consecución de los objetivos funcionales y eventuales derivaciones a especialistas de casos difíciles. Cuando se considera un ensayo con opioides, los profesionales sanitarios han de tener en cuenta el proceso de la enfermedad, a fin de valorar rasgos como el cumplimiento y la responsabilidad, y proceder a estratificar riesgos y controlar los objetivos terapéuticos predefinidos, así como los comportamientos aberrantes relacionados con los fármacos (fig. 30-2).

El uso de opioides a largo plazo puede implicar el desarrollo de tolerancia y dependencia psíquica. La tolerancia cruzada entre opioides no es completa, y una estrategia aplicada a menudo cuando hay sospecha de tolerancia es la rotación a un opioide alternativo, de manera que se reduce la dosis equianalgésica en un 30-50%. Las tasas de adicción (caps. 31 y 34) registradas en estudios varían ampliamente, de menos del 5 al 50%, como consecuencia de las diferencias entre las poblaciones estudiadas, las definiciones y los métodos de seguimiento. Una síntesis de las evidencias disponibles indica que, en casos de dolor crónico tratado con opioides, hasta el 40% presentan comportamiento aberrante relacionado con el fármaco, el 20% toman dosis excesivas y alrededor del 10% pueden convertirse en adictos.

El tramadol y el tapentadol constituyen una nueva clase de analgésicos con mecanismo de acción dual. El tramadol es un agonista débil que inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Además de los efectos secundarios habituales en los opioides, se han notificado convulsiones inducidas por tramadol, así como interacciones farmacológicas adversas en pacientes que toman warfarina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. El tapentadol también presenta mecanismo dual, como antagonista μ de los opioides y como inhibidor de la recaptación de noradrenalina, y es algo más fuerte que el tramadol. Este último está actualmente aprobado para el tratamiento del dolor moderado o moderadamente intenso. El tapentadol está autorizado para tratamiento del dolor agudo moderado o intenso y por su forma de liberación prolongada está aprobado para el dolor crónico moderado o intenso y para la neuropatía diabética.

El butorfanol, la nalbufina y la pentazocina son agonistas –antagonistas de los opioides– que pueden contrarrestar la acción de los agonistas μ de los opioides y causar efectos simpaticomiméticos debido a sus acciones sobre los receptores opioides κ. Estos fármacos han de utilizarse con precaución, especialmente en pacientes tratados con otros agonistas de los receptores μ opioides, ya que precipitan la abstinencia o reducen la eficacia de los agonistas de opioides puros. La buprenorfina, un agonista parcial de los receptores μ opioides y antagonista de otros receptores opioides, presenta varias formulaciones, incluido un parche transdérmico analgésico aplicado una vez por semana, o se combina con naloxona para tratar la adicción a los opioides.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 30-4 ANALGÉSICOS COMPLEMENTARIOS PARA EL DOLOR CRÓNICO

FÁRMACO	DOSIS	INDICACIONES	EFECTOS ADVERSOS	COMENTARIOS
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS				
Amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina	10-150 mg/día	Neuropatía periférica, neuralgia postherpética, otros tipos de dolor neuropático, dolor central, dolor facial, fibromialgia, profilaxis de la cefalea, síndrome del intestino irritable y lumbago crónico con o sin radiculopatía	Sedación, sequedad de boca, confusión, ganancia de peso, estreñimiento, retención de orina, ataxia, retraso de la conducción cardíaca (prolongación de QT)	Fármacos de primera línea para dolor neuropático y profilaxis de la cefalea Las aminas secundarias (p. ej., nortriptilina) tienen menos efectos secundarios que las terciarias (p. ej., amitriptilina) Contraindicadas en el glaucoma
INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA				
Venlafaxina	75-225 mg/día	Neuropatía periférica, profilaxis de la cefalea	Sedación, sequedad de boca, estreñimiento, ataxia, hipertensión, hiperhidrosis	Ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal
Duloxetina	60-120 mg/día	Neuropatía periférica, fibromialgia	Sedación, sequedad de boca, estreñimiento, hiperhidrosis	Aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para la fibromialgia y la neuropatía diabética Contraindicada en glaucoma
ANTICONVULSIVOS				
Gabapentina	600-3.600 mg/día	Neuropatía periférica, neuralgia postherpética, otros tipos de dolor neuropático, dolor central, dolor pélvico, profilaxis de la cefalea, radiculopatía, dolor postoperatorio crónico	Sedación, ganancia de peso, sequedad de boca, ataxia, edema	Fármaco de primera línea para el dolor neuropático Aprobada por la FDA para la neuralgia postherpética Eficaz para prevenir el dolor postoperatorio
Pregabalina	150-600 mg/día	Neuropatía periférica, neuralgia postherpética, dolor central, fibromialgia	Sedación, ganancia de peso, sequedad de boca, ataxia, edema	Fármaco de primera línea para el dolor neuropático Aprobada por la FDA para la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética y la fibromialgia Eficaz para prevenir el dolor postoperatorio. Mismo mecanismo de acción que el de la gabapentina
Carbamacepina	200-1.600 mg/día	Neuralgias faciales, neuropatía diabética	Sedación, ataxia, diplopía, hiponatremia, agranulocitosis, diarrea, anemia aplásica, hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson	Fármaco de primera línea, aprobado por la FDA para la neuralgia del trigémino y la glosofaríngea Contraindicada en pacientes con porfiria y bloqueo de la conducción auriculoventricular
Topiramato	50-400 mg/día	Profilaxis de la cefalea, lumbago crónico con o sin radiculopatía	Sedación, ataxia, diplopía, pérdida de peso, diarrea, acidosis metabólica, litiasis renal	Fármaco de primera línea aprobado por la FDA para la profilaxis de las migrañas Utilizado con frecuencia como inhibidor del apetito
CORTICOESTEROIDES (SISTÉMICOS)				
	5-60 mg/día (prednisona)	Artritis inflamatoria, otros trastornos inflamatorios dolorosos (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria), lesión nerviosa traumática, síndrome de dolor regional complejo	Múltiples efectos secundarios psiquiátricos, gastrointestinales, neurológicos y cardíacos; inmunodepresión, debilidad, edema, ganancia de peso, glucosa elevada, mala cicatrización, otros	Sólidas evidencias avalan la administración local (p. ej., por inyección) Más eficaces para el dolor agudo Fuerte efecto antiinflamatorio
OTROS				
Relajantes musculares	Variable, dependiendo del fármaco	Espasmo musculoesquelético, dolor vertebral agudo, trastorno temporomandibular El baclofeno es eficaz para la espasticidad, la distonía y la neuralgia del trigémino	Sedación, ataxia, visión borrosa, confusión, astenia, xerostomía, diversos efectos gastrointestinales, palpitaciones	Fármacos de primera línea para el dolor de espalda agudo y el espasmo musculoesquelético
Parche de lidocaína	1-3 parches cada 12 h	Neuropatía postherpética, neuropatía periférica, otros tipos de dolor neuropático y, posiblemente, miofascial asociado con alodinia	Mínimos efectos secundarios sistémicos si se aplica bien	Fármaco de segunda línea aprobado por la FDA para la neuralgia postherpética
Crema de capsaicina	Al 0,025% aplicada tres o cuatro veces al día	Neuralgia postherpética, neuropatía periférica y otros tipos de dolor neuropático, dolor postoperatorio crónico, artritis y otras alteraciones musculoesqueléticas	Ardor al aplicarla Mínimos efectos sistémicos si se aplica bien	Aprobada por la FDA para la artritis Fármaco de segunda línea para la neuralgia postherpética y de tercera línea para la neuropatía periférica
Cannabinoides	Variable, según el fármaco y la vía de administración	Evidencias más importantes para la esclerosis múltiple Pueden ser eficaces en la neuropatía periférica y otros tipos de dolor neuropático y espasticidad	Múltiples efectos psiquiátricos, neurológicos y cardíacos; xerostomía, dolor abdominal y otros efectos gastrointestinales	Fármacos de cuarta línea con índice terapéutico limitado Escaso efecto analgésico, comparable al de la codeína

booksmedicos.org

TABLA 30-5 FORMULACIONES, DOSIS E INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS OPIOIDES RECETADOS HABITUALMENTE

FÁRMACO	DOSIS EQUIANALGÉSICA (ORAL SI NO SE ESPECIFICA OTRA COSA)	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN FÁCILMENTE ACCESIBLES	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	COMENTARIOS
AGONISTAS OPIOIDES PUROS				
Morfina	30 mg	i.v., i.m., v.o., p.r. Formulación de LP	3-6 h para acción corta 8-12 h para LP	Estándar de referencia para todos los opioides Metabolito activo excretado por vía renal
Oxicodona	20 mg	v.o., p.r. Formulación de LP	3-6 h para acción corta 8-12 h para LP	Disponible en forma de combinación con analgésicos no opioides Mayores efectos euforizantes que la morfina Tanto las formulaciones de LI como las de LP se utilizan como estupefacientes
Hidromorfona	3-6 mg	v.o., p.r., i.v., i.m. Formulación de LP	3-6 h 18-24 h para LP	Mayor relación de conversión v.o.:i.v. que otros opioides Forma de LP reservada para pacientes con tolerancia a opioides, y contraindicada en pacientes con uso reciente de inhibidores de la monoaminooxidasa
Hidrocodona	30-60 mg	v.o. Formulación de LP en desarrollo	3-6 h 8-12 h para LP	Amplia variación de la dosis equivalente de morfina Opioide recetado con mayor frecuencia en EE. UU.; típicamente utilizada en formulación de combinación con el analgésico no opioide paracetamol Las formulaciones que contienen < 15 mg de hidrocodona se clasifican como de clase III en EE. UU. Formas de LP, con y sin paracetamol, en fase de prueba
Oximorfona	10 mg	v.o., i.v., i.m., p.r. Formulación de LP	4-8 h, 12 h para LP	La coingestión de alcohol con la formulación de LP puede generar una «descarga rápida de la dosis» o concentraciones plasmáticas muy elevadas y sobredosis. Biodisponibilidad oral muy baja (10%). Acción más duradera que la de la morfina o la oxicodona
Metadona	2-20 mg	v.o., p.r., i.v.	6-12 h para el dolor	La conversión morfina:metadona varía según la dosis y el tiempo de uso de opioides, oscilando entre 2:1 y > 20:1 entre pacientes que reciben dosis muy altas Los médicos con licencia de la DEA de clase II pueden recetarla para el dolor Puede tardar 5-7 días en alcanzar el estado de equilibrio por su prolongada semivida (acumulación) Con dosis altas se recomienda control electrocardiográfico Otras propiedades, como el antagonismo de los receptores de NMDA y la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, ralentizan el desarrollo de tolerancia y aumentan la eficacia contra el dolor neuropático
Fentanilo	12,5 µg/h (TD) 800-1.000 µg (TM) 200-400 µg (B)	TD, TM, B	72 h para TD 1,5-3 h para TM y B	Las formulaciones TD, TM y B pueden ser útiles en pacientes con función intestinal deficiente TD: amplia variación de las relaciones de conversión; el sistema de administración puede asociarse a menos efectos secundarios gastrointestinales TM y B: vías de administración asociadas a inicio más rápido del efecto (10 min) que el de los opioides de LI orales La FDA lo ha aprobado para el dolor oncológico intercurrente en pacientes con tolerancia a los opioides
Codeína	200 mg	v.o., p.r., i.m. Productos de combinación de codeína de LP disponibles como supresores de la tos	3-6 h 12 h para LP	Utilizada a menudo en combinación con analgésicos no opioides La eficacia y los efectos secundarios pueden verse afectados por la velocidad del metabolismo para activar el metabolito morfina Uso generalizado como supresor de la tos
Propoxifeno	200 mg	v.o., p.r.	3-6 h	Amplia variación en la dosis equivalente de morfina Utilizado a menudo en forma de combinación con analgésicos no opioides Con uso excesivo pueden acumularse metabolitos tóxicos, especialmente en ancianos Antagonista débil en receptores de NMDA
Petidina	300 mg	v.o., p.r., i.m., i.v.	2-4 h	Metabolitos tóxicos pueden acumularse con uso excesivo, especialmente en pacientes con insuficiencia renal Asociada a taquicardia e hipertensión El uso concurrente con inhibidores de la monoaminooxidasa puede dar lugar a reacciones mortales Puede producir más «euforia» que otros opioides Absorción i.m. errática e inyecciones dolorosas
AGONISTAS-ANTAGONISTAS, AGONISTAS PARCIALES				
Buprenorfina	0,3-24 mg SL 5-70 µg/h (TD)	s.l., p.r., i.v., TD	6-8 h	Agonista µ-parcial y antagonista κ que puede precipitar los síntomas de abstinencia en pacientes con dependencia de opioides que reciben dosis elevadas
Buprenorfina/naloxona (relación de buprenorfina a naloxona 4:1)	2-24 mg/día		7 días para LP	Menor potencial adictivo y menos efectos psicomiméticos que los agonistas puros No es invertida fácilmente por la naloxona Fármaco de clase III en EE. UU. El principal uso de la preparación s.l. es el tratamiento de la adicción Usada en combinación con naloxona en caso de dependencia de opioides Puede prolongar el intervalo QT
Butorfanol	1 mg/aerosol, repetir a los 60-90 min (AN) 1-2 mg (i.v. o i.m.)	AN, i.m., i.v., v.o.	3-4 h	Agonista parcial en receptores µ y antagonista en receptores κ Habitualmente usado en AN para tratar cefaleas migrañosas y, menos frecuentemente, dolor de parto Significativo potencial adictivo
Nalbufina	Relación parenteral 1:1	s.c., i.m., i.v.	3-6 h	Agonista-antagonista mixto, usado a menudo en el parto Empleado en ocasiones para tratar el prurito inducido por opioides resistente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 30-5 FORMULACIONES, DOSIS E INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS OPIOIDES RECETADOS HABITUALMENTE *(cont.)*

FÁRMACO	DOSIS EQUIANALGÉSICA (ORAL SI NO SE ESPECIFICA OTRA COSA)	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN FÁCILMENTE ACCESIBLES	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	COMENTARIOS
Levorfanol	4 mg	v.o., i.m., i.v.	4-8 h	Relación de conversión de oral a i.v. 2:1 Múltiples mecanismos de acción, como inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, antagonismo de los receptores de NMDA y agonismo de los receptores σ
Pentazocina	90 mg	v.o., s.c., i.m., i.v.	3-4 h por vía parenteral	Agonista-antagonista mixto
Pentazocina/naloxona (relación de pentazocina a naloxona 100:1)			8 h v.o.	Naloxona añadida en los años setenta para prevenir la adicción También recetado en una preparación con paracetamol
AGONISTAS OPIOIDES DE DOBLE ACCIÓN DÉBILES				
Tramadol	150-300 mg	v.o.	4-6 h 24 h para LP	La acción dual implica inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina Afinidad por los receptores opioides μ 6.000× menor que la de la morfina Efectos secundarios menores que los de la morfina Análogo de la codeína con metabolito activo en el que las diferencias metabólicas pueden afectar a la analgesia y los efectos secundarios Disponible en forma combinada con paracetamol Evítese el uso concomitante con fármacos serotoninérgicos Dosis máxima recomendada de 400 mg/día En EE. UU. no está controlado a nivel federal, aunque algunos estados lo clasifican como de clase i.v.
Tapentadol	75-110 mg	v.o.	4-6 h 12 h para LP	La acción dual implica inhibición de la recaptación de noradrenalina Puede presentar menor incidencia de algunos de los efectos secundarios de la morfina, como los gastrointestinales y la depresión respiratoria Dosis máxima de 600 mg/día Debe evitarse el uso concurrente de inhibidores de la monoaminooxidasa

AN = aerosol nasal; B = bucal; i.m. = vía intramuscular; i.v. = vía intravenosa; LI = liberación inmediata; LP = liberación prolongada; NMDA = *N*-metil-D-aspartato; p.r. = rectal; s.l. = vía sublingual; TD = vía transdérmica; TM = vía transmucosa; v.o. = vía oral.

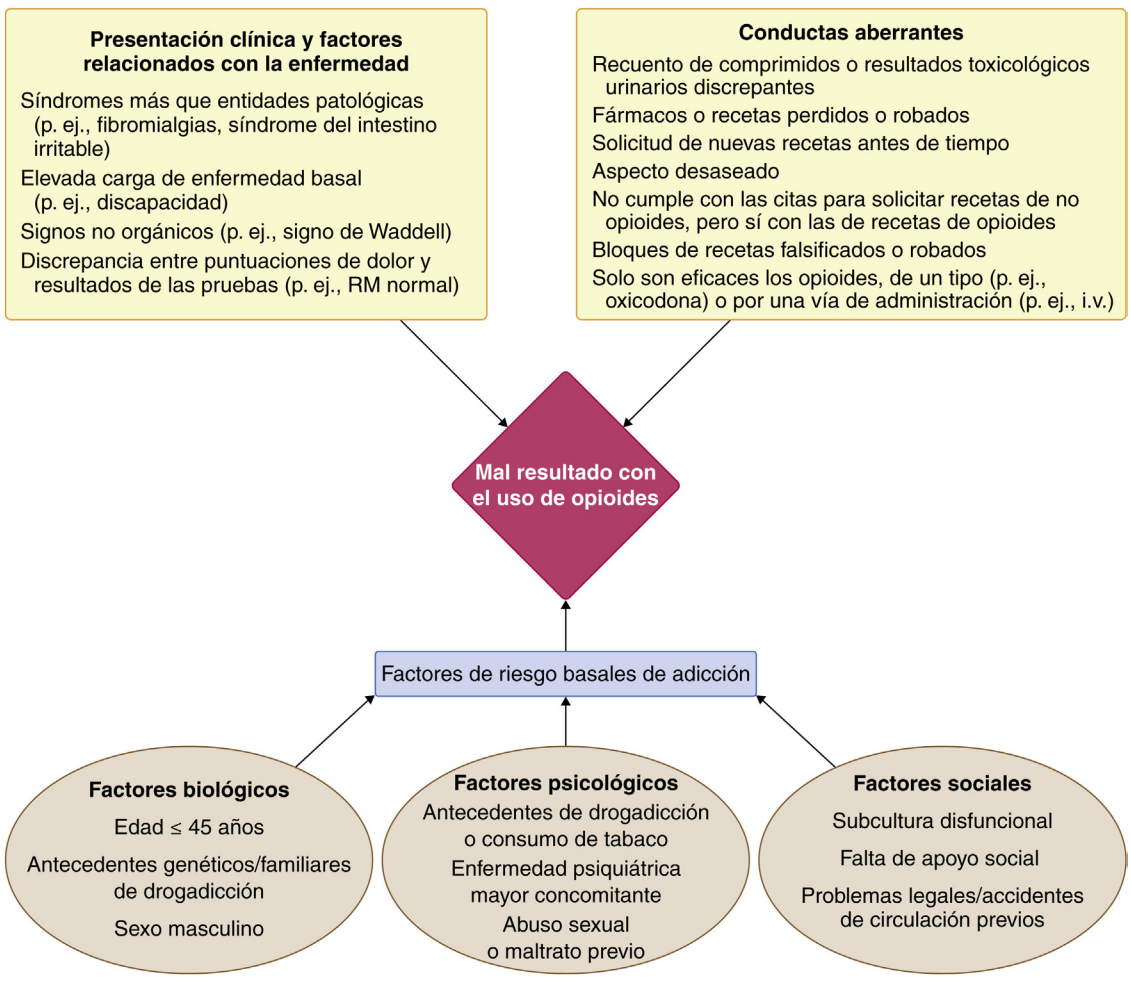

FIGURA 30-2. Factores asociados a la dependencia de opioides y el fracaso del tratamiento. i.v. = intravenoso; RM = resonancia magnética.

booksmedicos.org

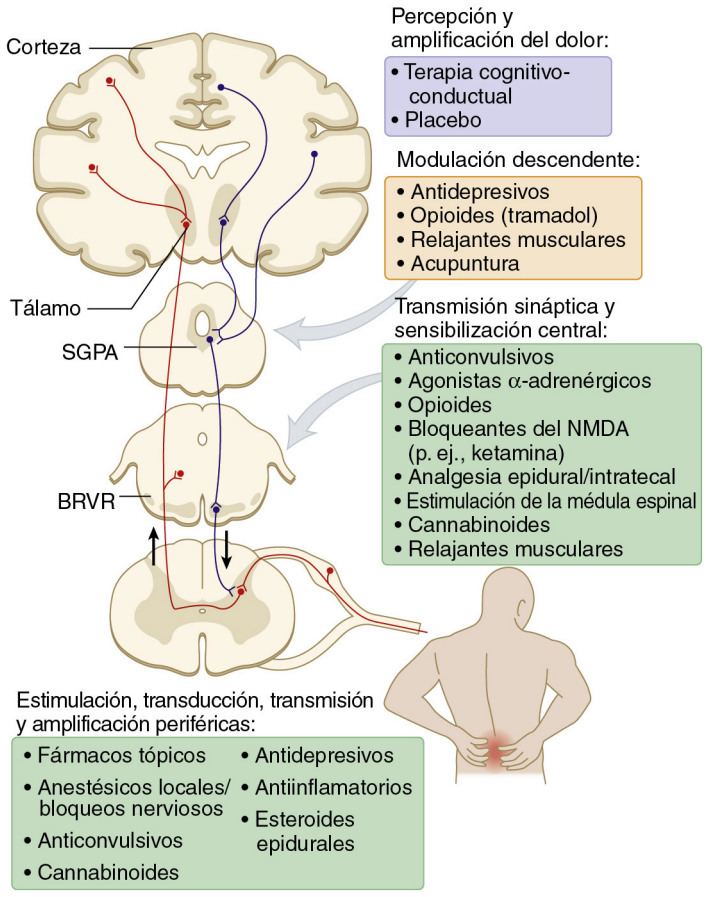

FIGURA 30-3. **La elección racional de tratamientos de combinación del dolor ha de basarse en los mecanismos de acción farmacológica. La combinación de fármacos con diversas acciones puede tener efectos analgésicos aditivos o sinérgicos y minimizar los efectos adversos. BRVR = bulbo raquídeo ventromedial rostral; NMDA = *N*-metil-D-aspartato; SGPA = sustancia gris periacueductal.**

Tratamientos de combinación

Numerosos estudios clínicos han estudiado fármacos individuales en estados de dolor crónico específico. Dado que ninguno de ellos es unánimemente eficaz y la mayoría solo proporcionan alivio parcial del dolor, en la práctica clínica es frecuente utilizar dos o más combinados. El uso racional de la politerapia se fundamenta en la utilización de fármacos que actúan en diferentes puntos del proceso de señalización del dolor o que modulan distintos sistemas de neurotransmisores y que, en condiciones ideales, tienen efectos secundarios antagonistas (p. ej., sedación y estimulación) (fig. 30-3). Para los gabapentinoides, los ensayos controlados indican que el tratamiento combinado con opioides o ATC es a veces más eficaz que los dos por separado.[A11,A12] En el caso de los antidepresivos, los estudios controlados no han deducido beneficios del tratamiento combinado con opioides. En un estudio de grupos cruzados controlado con placebo realizado en una población con lumbago crónico, el tratamiento con pregabalina y celecoxib se mostró superior a la monoterapia.[A13]

Tratamiento psicológico

La relación entre dolor y psicopatología es compleja. La prevalencia a lo largo de la vida de enfermedad psicológica coexistente en pacientes con dolor crónico oscila entre el 50 y más del 80%. Entre el 30 y el 60% de quienes padecen dolor crónico experimentan síntomas de depresión, siendo esta la enfermedad concomitante más frecuente en ellos. Para los trastornos de ansiedad y la adicción, las tasas de coprevalencia son del 30% y de entre el 10 y el 15%, respectivamente.

Desde otra perspectiva, la relación es aún más sorprendente. Más del 60% de los pacientes con depresión mayor y más de la mitad del total de los pacientes con trastornos de ansiedad o por drogodependencia sufren dolor crónico. Aunque es sabido que el dolor crónico predispone a depresión, ansiedad y comportamientos autodestructivos, como el consumo de drogas y el suicidio, lo que está menos estudiado es el efecto de los trastornos psiquiátricos preexistentes sobre la percepción del dolor. Abunda la literatura que demuestra que la psicopatología coexistente es un importante factor predictivo de desarrollo de dolor crónico tras un episodio traumático agudo (p. ej., dolor lumbar, cirugía) y se asocia a peores resultados terapéuticos.

Es imprescindible que los médicos examinen en todos los pacientes los posibles trastornos psicológicos que afecten adversamente al tratamiento (tabla 30-6). Ello puede suceder con cuadros psiquiátricos mayores, como depresión o ansiedad generalizada, pero también con conductas inadaptadas y diagnósticos secundarios, como el trastorno de somatización y la falta de capacidad de adaptación.

TABLA 30-6 FACTORES PSICOSOCIALES ASOCIADOS AL DOLOR CRÓNICO

Múltiples síntomas dolorosos
Insatisfacción laboral, salario bajo
Capacidades de afrontamiento inapropiadas
Conducta de miedo-evitación
Trabajo manual, trabajo físicamente estresante
Obesidad
Somatización
Tabaquismo
Bajos niveles de actividad basal
Pleitos o litigios en curso
Edad avanzada
Bajo nivel educativo
Intensidad creciente en la presentación del dolor, discapacidad
Síntomas neurológicos
Ansiedad
Estado depresivo
Trastornos emocionales

Técnicas de relajación como la biorretroalimentación, la autohipnosis y las imágenes guiadas se han demostrado eficaces en una amplia gama de trastornos con dolor crónico o agudo, aunque son especialmente útiles en casos de alto nivel de ansiedad. La terapia cognitivo-conductual es una forma altamente estructurada de psicoterapia basada en la sustitución de los patrones de pensamiento negativo por otros más constructivos. Estas terapias mejoran la modulación de las señales del dolor y pueden ser eficaces contra síntomas asociados, como fatiga y anomalías del sueño. Entre los candidatos ideales se cuentan pacientes debidamente instruidos y motivados, en quienes el pensamiento distorsionado (p. ej., por catastrofización) y las conductas contraproducentes amplifican el comportamiento relativo al dolor. En pacientes con trastornos de personalidad y conductas inadaptadas arraigadas, en ocasiones es necesaria psicoterapia a largo plazo.

Tratamientos intervencionistas: bloqueos nerviosos, neuromodulación y cirugía

Bloqueos nerviosos

Las inyecciones pueden aplicarse por motivos terapéuticos, diagnósticos y, en ocasiones, pronósticos. Desde el punto de vista mecanicista, las inyecciones aplicadas con anestésico local pueden inducir liberación de los nervios comprimidos, mejorar el flujo sanguíneo e interrumpir los procesos implicados en la sensibilización central (es decir, «romper el ciclo del dolor»). Entre los beneficios adicionales que supone añadir corticoesteroide al anestésico local cabe citar el bloqueo de la cascada inflamatoria, la supresión de las descargas ectópicas de los nervios lesionados y la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, algunas de las cuales sensibilizan a los nocirreceptores.

Los bloqueos nerviosos casi nunca son un recurso de eficacia generalizada para el dolor no oncológico, aunque, en pacientes apropiados, ofrecen alivio del dolor a medio plazo, facilitan el tratamiento de rehabilitación y mejoran la calidad de vida durante varias semanas o durante meses. Transformar este alivio en una mejora a largo plazo hace necesario el abordaje de las causas subyacentes y los factores predisponentes, lo que a menudo requiere psicoterapia y rehabilitación. Entre las inyecciones que reportan beneficios a pacientes seleccionados cabe citar las inyecciones en puntos gatillo con anestésico local para el dolor miofascial, la inyección intraarticular de esteroides o la viscosuplementación para la artrosis crónica, y los bloqueos nerviosos con corticoesteroides para síndromes de compresión (p. ej., síndrome del túnel carpiano). Entre las inyecciones raquídeas, las evidencias más significativas son las referidas a inyecciones de esteroides epidurales (vídeo 30-1) en pacientes con dolor radicular de menos de 6 meses de duración y la desnervación por radiofrecuencia para el dolor de carillas articulares. Las técnicas de neuroablación, como la neurólisis del plexo celíaco, han demostrado que alivian el dolor de varios meses de duración en pacientes con cáncer abdominal superior.

Estimulación eléctrica

Se han utilizado múltiples formas de estimulación eléctrica para tratar el dolor durante mucho tiempo. El tipo más utilizado es la electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS, del inglés *transcutaneous electrical nerve stimulations*), en la que se aplica una corriente eléctrica para estimular los nervios con efectos terapéuticos. La evidencia que avala la TENS como tratamiento del dolor crónico es de carácter mixto, siendo su principal crítica que sus beneficios son de corta duración. La estimulación de la médula espinal es una técnica neuromoduladora mínimamente invasiva que aborda el dolor neuropático resistente a las medidas conservadoras y en la que uno o varios electrodos se insertan en el espacio epidural con objeto de estimular la columna dorsal. Se desarrolló basándose en la teoría del control de puerta, que postula que la activación de las fibras A sensitivas periféricas puede atenuar la señalización del dolor, ralentizando la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 30-7 EVIDENCIAS PARA EL TRATAMIENTO DEL LUMBAGO CRÓNICO DE DIFERENTES CAUSAS

TRASTORNO	PREVALENCIA	TRATAMIENTO
Radiculopatía lumbosacra por disco herniado	Prevalencia anual del 5-15%	Evidencia moderada de que los esteroides epidurales proporcionan alivio a corto plazo; evidencia débil de beneficio a largo plazo Evidencia débil en favor de las técnicas intradiscales percutáneas, excepto con quimopapaína (evidencia sólida de efecto modesto) Evidencia sólida de que la cirugía puede reportar beneficios durante un período de hasta 2 años, pero evidencia controvertida a largo plazo Evidencia negativa o débil para el tratamiento farmacológico
Estenosis espinal	5-10% de los adultos ≥ 65 años Infrecuente en pacientes < 50 años	Evidencia moderada de que los esteroides epidurales proporcionan alivio a corto plazo; evidencia débil de beneficio a largo plazo Evidencia débil para el tratamiento percutáneo Evidencia sólida de que la cirugía aporta beneficio durante al menos 2 años Evidencia negativa o débil para el tratamiento farmacológico
Dolor discógeno por enfermedad discal degenerativa	20-40% de los pacientes con dolor lumbar axial	Evidencia débil y controvertida de modesto beneficio a corto plazo para tratamientos intradiscales Evidencia débil y controvertida de que la cirugía puede aportar un modesto beneficio en un plazo de hasta 2 años, en comparación con ausencia de tratamiento o con tratamiento desestructurado, y de que la cirugía no es más eficaz que la asistencia estructurada, con ejercicio y terapia cognitivo-conductual Evidencia negativa para los esteroides epidurales
Artropatía de carillas	10-15% de los pacientes con dolor lumbar axial, porcentaje que aumenta con la edad	Evidencia moderada de beneficio con radiofrecuencia y desnervación Evidencia negativa para las inyecciones de esteroides y la cirugía
Dolor en la articulación sacroilíaca	15-30% de los pacientes con dolor lumbar axial por debajo de L5, que aumenta con la edad y la artritis inflamatoria	Evidencia moderada de beneficio a corto plazo con inyecciones de esteroides Evidencia moderada de beneficio con radiofrecuencia y desnervación Evidencia negativa para cirugía
Dolor miofascial	20%, aunque puede estar superpuesto a otra causa en más del 75% de los pacientes	Evidencia sólida para el ejercicio, relajantes musculares y AINE Evidencia débil y controvertida para los antidepresivos Tratamiento farmacológico más eficaz para el dolor lumbar agudo que para el crónico
Fractura vertebral	6-18%, y aumenta con la edad y en ciertos grupos étnicos (p. ej., mujeres asiáticas)	Evidencia controvertida para el aumento vertebral Evidencia extrapolada moderada para los AINE, aunque hay problemas relacionados con los efectos sobre la cicatrización ósea Evidencia sólida para la artrosis y los bisfosfonatos Evidencia anecdótica para la cirugía, que puede ser necesaria para la estabilización El dolor de carillas puede relacionarse con dolor tras una fractura vertebral

AINE = antiinflamatorios no esteroideos.

actividad de las fibras C conductoras del dolor. Entre sus indicaciones frecuentes se cuentan síndrome por cirugía dorsal fracasada, síndrome de dolor regional complejo y, fuera de EE. UU., dolor isquémico asociado a enfermedad vascular periférica o angina. En pacientes con dolor crónico intratable que no responde a las medidas conservadoras, las técnicas de estimulación cerebral también han arrojado resultados prometedores. La estimulación cerebral profunda ha demostrado en estudios no controlados que aporta beneficios a los trastornos con dolor crónico neuropático o nociceptivo, entre ellos el dolor por extremidad fantasma y la cefalea en racimos, en tanto que la estimulación de la corteza motora se ha empleado con éxito en la neuralgia del trigémino y el dolor central.

Cirugía

Las intervenciones quirúrgicas se proponen a veces para pacientes con dolor crónico que no responden a medidas más conservadoras. El neuroma traumático es la consecuencia inexorable del corte o la quemadura de un nervio y se forma por regeneración nerviosa no regulada y desorganizada. Se ha confirmado que los neuromas activan señales ectópicas a menudo bastante dolorosas. Así pues, las técnicas neurolíticas rara vez resultan satisfactorias en el tratamiento a largo plazo del dolor neuropático. Parte del reto que supone decidir cuándo está indicada la intervención quirúrgica estriba en la dificultad de establecer una relación causal entre el proceso patológico que se aborda y el dolor. Alrededor del 10% de las mujeres en edad reproductiva padecen endometriosis (cap. 236), pero muchas de ellas exhiben síntomas mínimos, siendo frecuente el dolor pélvico en mujeres jóvenes sin enfermedad detectable. En cuanto a la reparación de la hernia inguinal y la descompresión vertebral, la incidencia del dolor postoperatorio presenta una correlación inversa con el tamaño de la hernia intestinal o discal, respectivamente. Ello ilustra que, en muchas personas, la enfermedad abordada puede no ser la principal causa de los síntomas. De modo similar, el tejido cicatricial es una secuela previsible del tratamiento quirúrgico, aunque la lisis de las adherencias solo ocasionalmente se asocia a atenuación a largo plazo de los síntomas, por la elevada tasa de recidivas y la ausencia de medios que permitan correlacionar la presencia de adherencias con el dolor. No es sorprendente que la cirugía practicada solo para extirpar una parte que genera dolor (p. ej., histerectomía, orquiectomía) pocas veces reporte beneficio a largo plazo.

Dolor dorsal

El dolor de espalda (cap. 400) es la principal causa de discapacidad en personas menores de 45 años en el mundo. En pacientes con afectación vertebral grave (tumor, traumatismo), la descompresión, la estabilización y la fusión pueden resultar positivas, aunque los resultados dependen en buena medida de la selección de los pacientes. Estudios aleatorizados han determinado que las técnicas efectuadas para abordar la radiculopatía y la estenosis vertebral son eficaces para aliviar el dolor a corto plazo, pero no observaron mejoras a largo plazo (> 2 años) en comparación con el tratamiento conservador.[A14,A15] En lo que respecta a la fusión o sustitución de discos para abordar el dolor mecánico asociado a alteraciones degenerativas frecuentes, los ensayos aleatorizados indican que menos de un tercio de los pacientes pueden esperar un alivio significativo del dolor o mejora funcional destacable, siendo así que los resultados tienden a empeorar con el tiempo[A16] (tabla 30-7).

Tratamientos físicos

El uso de tratamientos «físicos» para aliviar el dolor y mejorar la funcionalidad es uno de los pilares del abordaje multimodal del paciente con dolor. Los fisioterapeutas evalúan, instruyen y proporcionan intervenciones mínimamente invasivas que ayudan a prevenir el dolor y la disfunción. En ellas se abordan los mecanismos causantes del dolor (p. ej., corrigiendo las anomalías de la marcha) y los correspondientes tratamientos (p. ej., aplicación de compresas calientes y frías, manipulación articular).

El ejercicio, empleado durante décadas para tratar el dolor crónico y como medio de prevención de lesiones, actúa a través de múltiples mecanismos, como la mejora del flujo sanguíneo, la liberación de endorfinas, los efectos antiinflamatorios, la activación de vías inhibidoras y la mejora del sueño y del estado de ánimo. Aunque el núcleo de la investigación en este campo es el dolor vertebral, también se han documentado buenos resultados en cuadros como la fibromialgia, las cefaleas, la artritis, el dolor neuropático y el cáncer.

Terapias complementarias y alternativas

Con creciente frecuencia los pacientes solicitan tratamientos de medicina complementaria y alternativa (MCA) (cap. 39), que registra tasas de utilización del orden del 40%. El dolor es su indicación más frecuente. Algunas de las modalidades de MCA más generalizadas son la acupuntura, la quiropraxia y el yoga, todas las cuales reportan beneficios en determinados contextos. Sin embargo, la magnitud de su efecto tiende a ser modesta[A17], y hay escasas evidencias que permitan recomendar una de estas modalidades en detrimento de otra o de tratamientos médicos convencionales.

Tratamiento del dolor en personas de edad avanzada

La probabilidad de referir dolor es mayor en ancianos que en personas jóvenes, y en aquellos el dolor se presenta a menudo con múltiples enfermedades concomitantes. El mayor riesgo de efectos adversos relacionados con los fármacos en esta población es la base del principio de «empezar con poco e ir despacio» en el ajuste de las dosis analgésicas. Los factores fisiológicos relacionados con la edad que disminuyen la dosis terapéutica de analgésicos, opioides o no, incluyen cambios en el volumen de distribución y la unión a proteínas, atenuación del metabolismo, reducción de la excreción y aumento de la sensibilidad farmacológica. Por ello, en pacientes apropiados conviene considerar intervenciones no farmacológicas, como modificaciones ergonómicas, programas de fisioterapia y ejercicio personalizados, asesoramiento nutricional y abordajes psicoconductuales.[14]

booksmedicos.org

FÁRMACOS Y PREVENCIÓN DEL DOLOR EN EL FUTURO

Abunda la investigación dedicada al desarrollo de nuevas vías de administración de fármacos (p. ej., transdérmica, transmucosa), de opioides disuasorios del uso abusivo y de nuevos tratamientos farmacológicos no opioides, que puede optimizar el rendimiento y reducir los riesgos y efectos secundarios. Otras dos áreas que son objeto de niveles significativos de estudio son la genotipificación y la fenotipificación de los pacientes con dolor crónico. El atractivo conceptual de estos abordajes estriba en que el tratamiento personalizado del dolor puede generar mayores beneficios y menores inconvenientes que el tratamiento no diferenciado.

Las terapias regenerativas que fomentan la capacidad de reparación, reposición o regeneración de los tejidos dañados son otra de las fronteras de la medicina del dolor. Aunque muchos de estos tratamientos están actualmente en fase preliminar, es probable que en el futuro se empleen para tratar el dolor central, articular y vertebral. Ejemplos que se hallan en proceso de prueba son el uso de células madre y la infusión del plasma rico en plaquetas, que facilitan los procesos naturales de curación del organismo.

Otra área que hasta ahora se ha investigado poco es la identificación de pacientes con alto riesgo de experimentar dolor, utilizando estrategias destinadas a prevenir el dolor o minimizar la carga de enfermedad. En pacientes con alto riesgo de dolor postoperatorio crónico (p. ej., jóvenes con dolor preexistente y alteraciones psicológicas concomitantes), estas medidas pueden incluir uso preventivo de analgésicos, como AINE, anticonvulsivos o inhibidores de las citocinas, y técnicas quirúrgicas asociadas a menor grado de traumatismo. Para pacientes con síntomas musculoesqueléticos, ello implicará iniciativas formativas y de rehabilitación.

Por último, la medicina del dolor debe valorar los crecientes costes sanitarios, habilitando modelos rentables que calibren los beneficios. Los ensayos clínicos que evalúan nuevos tratamientos no solo han de considerar criterios de valoración subjetivos, como las escalas de dolor sino también objetivos que impliquen ahorro de costes a nivel social, como la reincorporación al trabajo o la prevención de la cirugía. Uno de los pilares de la futura investigación clínica es la constatación de que los nuevos tratamientos son más eficaces que los existentes, tomando como referencia la contención del coste.

Bibliografía de grado A

A1. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:463-472.
A2. Cohen SP, Gupta A, Strassels SA, et al. Does MRI affect outcomes in patients with lumbosacral radiculopathy referred for epidural steroid injections? A randomized, double-blind, controlled study. *Arch Intern Med*. 2012;172:134-142.
A3. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9. CD007400.
A4. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1. CD007115.
A5. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12. CD008242.
A6. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA*. 2014;312:182-183.
A7. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7. CD008943.
A8. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;115:428-442.
A9. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2. CD007393.
A10. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1. CD006605.
A11. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352:1324-1334.
A12. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 2009;374:1252-1261.
A13. Romano CL, Romano D, Bonora C, et al. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol*. 2009;10:185-191.
A14. Jacobs WC, van Tulder M, Arts M, et al. Surgery versus conservative management of sciatica due to a lumbar herniated disc: a systematic review. *Eur Spine J*. 2011;20:513-522.
A15. Kovacs FM, Urrútia G, Alarcón JD. Surgery versus conservative treatment for symptomatic lumbar spinal stenosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:E1335-E1351.
A16. Jacobs W, Van der Gaag NA, Tuschel A, et al. Total disc replacement for chronic back pain in the presence of disc degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9. CD008326.
A17. Vickers AJ, Linde K. Acupuncture for chronic pain. *JAMA*. 2014;311:955-956.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

31

BIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN

ERIC J. NESTLER Y STEVEN E. HYMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La drogadicción es el consumo compulsivo de ciertas sustancias, a pesar de sus graves consecuencias negativas. El consumo de drogas y la adicción son factores que contribuyen de manera significativa a la morbilidad y la mortalidad, sea directamente, como resultado de los efectos tóxicos de las drogas consumidas, o indirectamente, por accidentes, violencia, uso de agujas no estériles, tabaquismo y otros riesgos. Las sustancias que contribuyen en mayor medida cuantitativa, con gran diferencia, a la enfermedad y la muerte son las drogas legales de amplio consumo, es decir, tabaco (cap. 32) y alcohol (cap. 33), aunque las drogas ilegales adictivas y los fármacos con receta consumidos abusivamente también hacen estragos. Además, la adicción supone una ingente carga para la sociedad, pues impide que la persona adicta realice múltiples actividades, lo cual implica un grave trastorno para su familia y su comunidad, y aboca a la delincuencia. Desde el punto de vista global, el consumo de drogas no se distribuye de manera uniforme y no guarda relación solo con la dureza de las políticas antidroga.[1]

El consumo compulsivo, característica primordial de la adicción, supone que la persona afectada no controla el uso de la sustancia en cuestión durante un período de tiempo importante, a pesar de tener poderosas razones para hacerlo, como problemas de salud relacionados con las drogas, detenciones asociadas al consumo o amenaza de perder el empleo o la pareja. En la práctica clínica, el tratamiento de la adicción es a menudo muy frustrante: la búsqueda y la administración de la droga son aparentemente conductas voluntarias que la persona, por lo demás consciente de sus actos, no parece dispuesta a controlar. Incluso cuando, con gran esfuerzo, se consigue que un paciente adicto reciba tratamiento, las recaídas son frecuentes, aun mucho después de que el último síntoma de abstinencia desaparezca. Las recaídas suelen ser precipitadas por estrés, recordatorios del consumo de drogas (señales) procedentes de contextos asociados previamente al consumo (como fumar después de comer), interacción con amigos que consumen, olor a marihuana o del humo del tabaco, así como por sensaciones corporales asociadas anteriormente a la búsqueda de la droga (denominadas señales interoceptivas). Estudios moleculares, celulares y conductuales sobre la acción de la droga en modelos animales y estudios no invasivos de neuroimagen realizados en humanos están proporcionando importantes datos sobre la neurobiología subyacente al consumo de drogas y a su persistencia. Otros importantes horizontes de investigación son la genética humana asociada al riesgo de adicción y, más recientemente, la neurobiología de las denominadas adicciones conductuales, como la ludopatía.

El drogadicto puede consumir drogas repetidamente para percibir placer o escapar de sensaciones negativas, incluida la sensación de aversión que puede presentarse al no consumir. Como resultado de la administración repetida de la droga a lo largo del tiempo, la proteína diana inicial de la droga y sus vías de señalización (tabla 31-1) resultan estimuladas en exceso y sufren adaptaciones homeostáticas. Estas adaptaciones pueden producir tolerancia (necesidad de incrementar la dosis de droga para alcanzar los efectos deseados) o dependencia (manifestada con síntomas de abstinencia entre dosis o al abandonar el consumo). Tanto la tolerancia como la dependencia contribuyen a la drogadicción en curso y al incremento de la dosis; sin embargo, ni la tolerancia ni la dependencia explican por sí solas el consumo compulsivo. En primer lugar, la tolerancia y la dependencia se presentan no solo con el consumo repetido de muchas drogas adictivas (p. ej., heroína), sino también con muchos fármacos no adictivos (p. ej., antagonistas β-adrenérgicos [propranolol], agentes antihipertensivos agonistas α_2-adrenérgicos [clonidina], nitratos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina). En segundo lugar, algunas drogas altamente adictivas, como la cocaína, producen escasa dependencia física y poco síndrome de abstinencia en ciertas personas que, sin embargo, tienden al consumo compulsivo. Por último, si la dependencia y la abstinencia fueran factores necesarios para la adicción, el fenómeno de recaída tardía posdesintoxicación no sería el importante problema clínico que es en realidad.[2] Aunque estas formas de adaptación homeostática desempeñan su papel en la adicción, otros tipos de plasticidad en el sistema nervioso son, como veremos, más importantes.

FACTORES DE RIESGO DE ADICCIÓN

Solo una minoría de los individuos que consumen drogas se convierten en drogadictos. Los factores de riesgo que han quedado más firmemente consolidados en la adicción son el sexo masculino y los antecedentes familiares. En todos los países y culturas, los hombres están expuestos a mayor riesgo tanto de consumo de drogas duras como de adicción, con cocientes de riesgo en un intervalo de 1,4:1 a 2:1. En los últimos años, sin embargo, las diferencias entre sexos se han reducido en muchos

booksmedicos.org

FÁRMACOS Y PREVENCIÓN DEL DOLOR EN EL FUTURO

Abunda la investigación dedicada al desarrollo de nuevas vías de administración de fármacos (p. ej., transdérmica, transmucosa), de opioides disuasorios del uso abusivo y de nuevos tratamientos farmacológicos no opioides, que puede optimizar el rendimiento y reducir los riesgos y efectos secundarios. Otras dos áreas que son objeto de niveles significativos de estudio son la genotipificación y la fenotipificación de los pacientes con dolor crónico. El atractivo conceptual de estos abordajes estriba en que el tratamiento personalizado del dolor puede generar mayores beneficios y menores inconvenientes que el tratamiento no diferenciado.

Las terapias regenerativas que fomentan la capacidad de reparación, reposición o regeneración de los tejidos dañados son otra de las fronteras de la medicina del dolor. Aunque muchos de estos tratamientos están actualmente en fase preliminar, es probable que en el futuro se empleen para tratar el dolor central, articular y vertebral. Ejemplos que se hallan en proceso de prueba son el uso de células madre y la infusión del plasma rico en plaquetas, que facilitan los procesos naturales de curación del organismo.

Otra área que hasta ahora se ha investigado poco es la identificación de pacientes con alto riesgo de experimentar dolor, utilizando estrategias destinadas a prevenir el dolor o minimizar la carga de enfermedad. En pacientes con alto riesgo de dolor postoperatorio crónico (p. ej., jóvenes con dolor preexistente y alteraciones psicológicas concomitantes), estas medidas pueden incluir uso preventivo de analgésicos, como AINE, anticonvulsivos o inhibidores de las citocinas, y técnicas quirúrgicas asociadas a menor grado de traumatismo. Para pacientes con síntomas musculoesqueléticos, ello implicará iniciativas formativas y de rehabilitación.

Por último, la medicina del dolor debe valorar los crecientes costes sanitarios, habilitando modelos rentables que calibren los beneficios. Los ensayos clínicos que evalúan nuevos tratamientos no solo han de considerar criterios de valoración subjetivos, como las escalas de dolor sino también objetivos que impliquen ahorro de costes a nivel social, como la reincorporación al trabajo o la prevención de la cirugía. Uno de los pilares de la futura investigación clínica es la constatación de que los nuevos tratamientos son más eficaces que los existentes, tomando como referencia la contención del coste.

Bibliografía de grado A

A1. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:463-472.
A2. Cohen SP, Gupta A, Strassels SA, et al. Does MRI affect outcomes in patients with lumbosacral radiculopathy referred for epidural steroid injections? A randomized, double-blind, controlled study. *Arch Intern Med*. 2012;172:134-142.
A3. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9. CD007400.
A4. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1. CD007115.
A5. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12. CD008242.
A6. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA*. 2014;312:182-183.
A7. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7. CD008943.
A8. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;115:428-442.
A9. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2. CD007393.
A10. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1. CD006605.
A11. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352:1324-1334.
A12. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 2009;374:1252-1261.
A13. Romano CL, Romano D, Bonora C, et al. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol*. 2009;10:185-191.
A14. Jacobs WC, van Tulder M, Arts M, et al. Surgery versus conservative management of sciatica due to a lumbar herniated disc: a systematic review. *Eur Spine J*. 2011;20:513-522.
A15. Kovacs FM, Urrútia G, Alarcón JD. Surgery versus conservative treatment for symptomatic lumbar spinal stenosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:E1335-E1351.
A16. Jacobs W, Van der Gaag NA, Tuschel A, et al. Total disc replacement for chronic back pain in the presence of disc degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9. CD008326.
A17. Vickers AJ, Linde K. Acupuncture for chronic pain. *JAMA*. 2014;311:955-956.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

31

BIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN

ERIC J. NESTLER Y STEVEN E. HYMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La drogadicción es el consumo compulsivo de ciertas sustancias, a pesar de sus graves consecuencias negativas. El consumo de drogas y la adicción son factores que contribuyen de manera significativa a la morbilidad y la mortalidad, sea directamente, como resultado de los efectos tóxicos de las drogas consumidas, o indirectamente, por accidentes, violencia, uso de agujas no estériles, tabaquismo y otros riesgos. Las sustancias que contribuyen en mayor medida cuantitativa, con gran diferencia, a la enfermedad y la muerte son las drogas legales de amplio consumo, es decir, tabaco (cap. 32) y alcohol (cap. 33), aunque las drogas ilegales adictivas y los fármacos con receta consumidos abusivamente también hacen estragos. Además, la adicción supone una ingente carga para la sociedad, pues impide que la persona adicta realice múltiples actividades, lo cual implica un grave trastorno para su familia y su comunidad, y aboca a la delincuencia. Desde el punto de vista global, el consumo de drogas no se distribuye de manera uniforme y no guarda relación solo con la dureza de las políticas antidroga.[1]

El consumo compulsivo, característica primordial de la adicción, supone que la persona afectada no controla el uso de la sustancia en cuestión durante un período de tiempo importante, a pesar de tener poderosas razones para hacerlo, como problemas de salud relacionados con las drogas, detenciones asociadas al consumo o amenaza de perder el empleo o la pareja. En la práctica clínica, el tratamiento de la adicción es a menudo muy frustrante: la búsqueda y la administración de la droga son aparentemente conductas voluntarias que la persona, por lo demás consciente de sus actos, no parece dispuesta a controlar. Incluso cuando, con gran esfuerzo, se consigue que un paciente adicto reciba tratamiento, las recaídas son frecuentes, aun mucho después de que el último síntoma de abstinencia desaparezca. Las recaídas suelen ser precipitadas por estrés, recordatorios del consumo de drogas (señales) procedentes de contextos asociados previamente al consumo (como fumar después de comer), interacción con amigos que consumen, olor a marihuana o del humo del tabaco, así como por sensaciones corporales asociadas anteriormente a la búsqueda de la droga (denominadas señales interoceptivas). Estudios moleculares, celulares y conductuales sobre la acción de la droga en modelos animales y estudios no invasivos de neuroimagen realizados en humanos están proporcionando importantes datos sobre la neurobiología subyacente al consumo de drogas y a su persistencia. Otros importantes horizontes de investigación son la genética humana asociada al riesgo de adicción y, más recientemente, la neurobiología de las denominadas adicciones conductuales, como la ludopatía.

El drogadicto puede consumir drogas repetidamente para percibir placer o escapar de sensaciones negativas, incluida la sensación de aversión que puede presentarse al no consumir. Como resultado de la administración repetida de la droga a lo largo del tiempo, la proteína diana inicial de la droga y sus vías de señalización (tabla 31-1) resultan estimuladas en exceso y sufren adaptaciones homeostáticas. Estas adaptaciones pueden producir tolerancia (necesidad de incrementar la dosis de droga para alcanzar los efectos deseados) o dependencia (manifestada con síntomas de abstinencia entre dosis o al abandonar el consumo). Tanto la tolerancia como la dependencia contribuyen a la drogadicción en curso y al incremento de la dosis; sin embargo, ni la tolerancia ni la dependencia explican por sí solas el consumo compulsivo. En primer lugar, la tolerancia y la dependencia se presentan no solo con el consumo repetido de muchas drogas adictivas (p. ej., heroína), sino también con muchos fármacos no adictivos (p. ej., antagonistas β-adrenérgicos [propranolol], agentes antihipertensivos agonistas α_2-adrenérgicos [clonidina], nitratos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina). En segundo lugar, algunas drogas altamente adictivas, como la cocaína, producen escasa dependencia física y poco síndrome de abstinencia en ciertas personas que, sin embargo, tienden al consumo compulsivo. Por último, si la dependencia y la abstinencia fueran factores necesarios para la adicción, el fenómeno de recaída tardía posdesintoxicación no sería el importante problema clínico que es en realidad.[2] Aunque estas formas de adaptación homeostática desempeñan su papel en la adicción, otros tipos de plasticidad en el sistema nervioso son, como veremos, más importantes.

FACTORES DE RIESGO DE ADICCIÓN

Solo una minoría de los individuos que consumen drogas se convierten en drogadictos. Los factores de riesgo que han quedado más firmemente consolidados en la adicción son el sexo masculino y los antecedentes familiares. En todos los países y culturas, los hombres están expuestos a mayor riesgo tanto de consumo de drogas duras como de adicción, con cocientes de riesgo en un intervalo de 1,4:1 a 2:1. En los últimos años, sin embargo, las diferencias entre sexos se han reducido en muchos

booksmedicos.org

TABLA 31-1 PROPIEDADES DE LAS DROGAS ADICTIVAS

DROGA	NEUROTRANSMISOR	DIANA DE LA DROGA	EFECTO TRAS LA UNIÓN
Opiáceos (morfina, heroína, oxicodona)	Endorfinas; encefalinas	Receptores opioides μ y δ (agonista)	Activan G_i/G_o; activan los canales de K^+
Psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas)	Dopamina (DA)	Transportador de dopamina (DAT)* (antagonista)	Incrementan la DA sináptica; estimulan los receptores de DA pre- y postsinápticos
Nicotina	Acetilcolina	Receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) (agonista)	Estimula el canal catiónico (puede desensibilizar)
Alcohol	Ácido γ-aminobutírico (GABA) Glutamato	Receptor de $GABA_A$ (agonista) Receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (antagonista)	Activa el canal de Cl^- Inhibe la entrada de Ca^{2+}
Marihuana (Δ^9-tetrahidrocannabinol)	Anandamida; 2-araquidonilglicerol	Cannabinoide CB_1 (agonista)	Activa G_i/G_o; activa los canales de K^+
Fenciclidina, ketamina		Receptor de NMDA (antagonista)	Inhibe la entrada de Ca^{2+}

*Los psicoestimulantes también interactúan con los transportadores de noradrenalina y serotonina, pero en condiciones normales el DAT es esencial en lo concerniente a recompensa y propiedades adictivas. A diferencia de la cocaína, las anfetaminas entran en los terminales nerviosos de dopamina a través del DAT e interactúan con un segundo objetivo, el transportador vesicular de monoaminas (VMAT), para liberar DA en el citoplasma y de allí, a través del DAT, liberarla a la sinapsis.
Modificado de Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:565-598.

países, especialmente en lo concerniente al tabaco y al alcohol. Por otro lado, las mujeres que caen en la adicción tienden a hacerlo más rápidamente después de exposiciones iniciales a la droga, y el consumo de drogas durante el embarazo tiene efectos muy nocivos sobre el feto.

Los genes desempeñan un papel primordial en el riesgo familiar, tal como ponen de manifiesto estudios en gemelos y adoptados.[3,4] Los estudios en gemelos revelan índices más altos de concordancia para consumo de drogas duras y adicción en parejas de gemelos monocigóticos que en parejas de gemelos dicigóticos. Los estudios sobre adopción llevados a cabo en varios países escandinavos y en EE. UU. se han centrado sobre todo en el alcoholismo. Dichos estudios muestran que las personas adoptadas a corta edad tienden a parecerse más a sus padres biológicos que a los adoptivos en lo referente a los patrones de consumo de alcohol. Amplios estudios genéticos poblacionales indican que el riesgo heredado de adicción a cualquier sustancia, entre ellas opiáceos, estimulantes, nicotina, alcohol y marihuana, es aproximadamente el mismo, y varía entre un 20 y un 60% dependiendo del estudio.

Aunque es evidente que los genes desempeñan un papel importante en la vulnerabilidad ante la adicción, se han identificado con seguridad algunas de las variantes genéticas específicas que confieren riesgo. Como todos los trastornos neuropsiquiátricos comunes, el riesgo de adicción es genéticamente muy complejo; estudios de ligamiento y asociación han proporcionado datos sobre la contribución de gran número de variantes genéticas de efecto relativamente pequeño. Por otro lado, están en curso amplios estudios de asociación del genoma completo y otras aplicaciones de los modernos métodos de análisis del genoma. No obstante, la tarea de identificación es también complicada, debido a los retos que plantea la definición del fenotipo. No existen pruebas médicas objetivas que permitan establecer un diagnóstico, y existen factores de riesgo no genéticos y genéticos independientes para los diferentes estadios de los trastornos ligados al consumo de sustancias, como la experimentación con las drogas, la adicción y la respuesta al tratamiento. Por otro lado, los estudios en gemelos y familias indican que hay factores genéticos de riesgo compartidos y no compartidos subyacentes a las adicciones a diferentes drogas. Y, como en otros trastornos genéticos complejos, cabe esperar que, con la identificación de las múltiples variantes que confieren riesgo, sea posible identificar las vías bioquímicas implicadas en la patogenia de la adicción, que orientarán en consecuencia hacia los potenciales objetivos de tratamientos nuevos y más eficaces.

CIRCUITO DE RECOMPENSA: EL SUSTRATO NEURONAL DE LA ADICCIÓN

La supervivencia y la perpetuación de las especies requieren que los animales, incluido el ser humano, aprendan a identificar las amenazas y reconocer las circunstancias en las que pueden obtener «recompensas», como alimento, agua, cobijo y oportunidades de apareamiento. Una definición operativa sencilla de recompensa es la de un estímulo que desencadena conductas de aproximación y consumación. Diversos circuitos neuronales interconectados, bien conservados a lo largo de la evolución, controlan las respuestas del individuo a estímulos de recompensa y aversión (fig. 31-1). Las neuronas dopaminérgicas del área tegmentaria ventral (ATV) del mesencéfalo y su principal objetivo, las neuronas del núcleo *accumbens* (NAc) en el cuerpo estriado ventral, actúan como un reóstato que detecta y dirige las respuestas ante recompensas y amenazas. La amígdala y el hipocampo son esenciales para formar recuerdos relacionados con la recompensa y el miedo. El cuerpo estriado dorsal (núcleo caudado y putamen) interviene en comportamientos y hábitos aprendidos. Por último, varias regiones de la corteza prefrontal ejercen control sobre estos sistemas subcorticales. La adicción supone un funcionamiento anómalo de todo este circuito.[5]

El neurotransmisor dopamina, liberado a partir de las terminaciones nerviosas del ATV en el NAc, desempeña un papel clave (no exclusivo) en la conexión entre recompensas y señales asociadas a la recompensa, por un lado, y respuestas

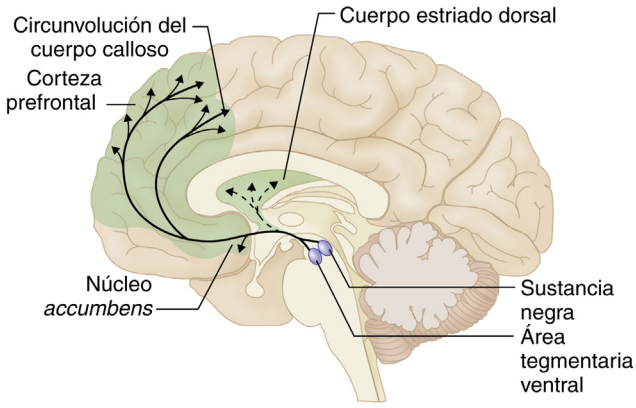

FIGURA 31-1. Circuitos de recompensa en el cerebro. Las principales proyecciones dopaminérgicas hacia el prosencéfalo que subyacen a la recompensa cerebral aparecen superpuestas en este esquema del cerebro humano: proyecciones desde el área tegmentaria ventral hacia el núcleo *accumbens,* la amígdala (no mostrada), el hipocampo (no mostrado) y la corteza cerebral prefrontal. Se muestran también proyecciones desde la sustancia negra hacia el cuerpo estriado dorsal (núcleo caudado, putamen y estructuras relacionadas) que intervienen en la creación del hábito y otras conductas motoras profundamente enraizadas, como las relacionadas con el consumo de drogas. (Tomado de Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:565-598.)

adaptativas de búsqueda de recompensa, por otro. En los animales, la implantación de electrodos permite registrar la activación de neuronas liberadoras de dopamina; es posible utilizar catéteres de microdiálisis y métodos electroquímicos para detectar la dopamina liberada por las terminaciones presinápticas. En el ser humano, la tomografía por emisión de positrones permite realizar mediciones indirectas de la liberación de dopamina mediante la observación del desplazamiento de un ligando del receptor de dopamina D_2 emisor de positrones, previamente unido a receptores tras un estímulo o tras la administración de un fármaco. Mediante la aplicación de estos métodos en múltiples paradigmas, ha quedado establecido que las recompensas naturales causan activación de las neuronas del ATV y liberación de dopamina en el NAc y otras regiones del prosencéfalo. Cuando la acción de la dopamina queda bloqueada, por lesión de las neuronas dopaminérgicas o por bloqueo de los receptores postsinápticos de dopamina o inhibición de la síntesis de esta, las recompensas dejan de motivar las conductas necesarias para obtenerlas.

Estudios llevados a cabo en pacientes con enfermedad de Parkinson han generado nuevas perspectivas sobre la función de la dopamina (cap. 409). La enfermedad de Parkinson es el resultado de la muerte de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo; no obstante, las neuronas en el seno de la sustancia negra, que se proyectan hacia el cuerpo estriado dorsal, resultan más gravemente afectadas que las neuronas dentro del ATV. Los pacientes suelen recibir tratamiento con L-dopa, un precursor de la dopamina, pero al avanzar la enfermedad se hacen necesarios otros fármacos, entre ellos agonistas del receptor selectivo D_2 de dopamina. Es importante a este respecto el hecho de que una minoría de pacientes tratados con agonistas del receptor D_2 de dopamina desarrollen nuevas conductas de riesgo orientadas a un objetivo, como ludopatía o compra compulsiva. Estas conductas cesan en general cuando se retira el fármaco. Se piensa que los agonistas del receptor de dopamina tienen efectos terapéuticos sobre la conducta motora en el cuerpo estriado dorsal más desnervado y que pueden combinarse con la dopamina endógena de las neuronas conservadas del

booksmedicos.org

ATV para sobreestimular el NAc y otros componentes del circuito de recompensa. Estas observaciones no solo subrayan la función de la dopamina en la motivación y la búsqueda de recompensa, sino que indican que las denominadas adicciones conductuales comparten sustratos neurales con la drogadicción.[6]

Numerosos datos indican que el patrón exacto de activación de las neuronas dopaminérgicas y la liberación sináptica resultante de dopamina en los circuitos del prosencéfalo actúan modelando la conducta para potenciar al máximo la futura recompensa. En estado basal, las neuronas dopaminérgicas muestran un patrón tónico lento de activación. Cuando se presenta una recompensa que es nueva, inesperada o mayor de la esperada, se produce un estallido fásico de activación de las neuronas dopaminérgicas, lo que causa un incremento transitorio de la dopamina sináptica. Cuando, a partir de señales conocidas, se prevé una recompensa y esta es exactamente como se esperaba, el cambio respecto del patrón tónico de activación es menor, es decir, existe solo una pequeña liberación adicional de dopamina. Cuando una recompensa prevista es ignorada o menor de la esperada, las neuronas dopaminérgicas detienen su activación en niveles situados por debajo de su índice tónico. Los incrementos fásicos de la dopamina sináptica indican que la situación es mejor de lo que se esperaba, facilitan el aprendizaje de nueva información predictiva y conectan las señales predictivas que se acaban de conocer con una acción.

La dopamina no es el único neurotransmisor que señala una recompensa. Otros, como la acetilcolina, los péptidos opioides endógenos (p. ej., encefalina y endorfina) y las sustancias lipídicas endógenas denominadas endocannabinoides (porque las drogas cannabinoides como la marihuana son agonistas de sus receptores), son liberados también en el circuito de recompensa en respuesta a recompensas naturales.

PROPIEDADES DE LAS DROGAS ADICTIVAS

Las drogas adictivas son químicamente diferentes entre sí e interactúan con distintas moléculas diana en el sistema nervioso (v. tabla 31-1). También muestran importantes diferencias en cuanto a muchos de sus efectos fisiológicos y conductuales. Por ejemplo, la cocaína y las anfetaminas son estimulantes; aumentan la agitación, pueden causar ansiedad y, en dosis bajas, potencian el rendimiento cognitivo. El alcohol es depresivo, ansiolítico en dosis bajas y degrada el rendimiento cognitivo. La heroína y otros opiáceos son analgésicos y causan somnolencia, estreñimiento y contracción pupilar. El efecto conductual compartido de todas las drogas adictivas es la posibilidad, en personas vulnerables, de provocar consumo compulsivo. La propiedad farmacológica compartida necesaria para provocar adicción es la capacidad de aumento de los niveles de dopamina sináptica en el NAc y otras regiones del prosencéfalo. Por ejemplo, la cocaína bloquea el transportador de dopamina, que normalmente limpia las sinapsis de dopamina. Las anfetaminas pueden causar transporte inverso de dopamina a las sinapsis a través del transportador de dopamina. Los opiáceos, la nicotina, el alcohol y los cannabinoides inducen liberación de dopamina y, a través de diferentes mecanismos iniciales, estimulan las neuronas dopaminérgicas del ATV o las libera del control inhibidor. Cada una de estas sustancias produce, además, una recompensa a través de mecanismos no ligados a la dopamina, es decir, por activación de receptores colinérgicos, opioides o cannabinoides dentro del circuito de recompensa (v. tabla 31-1).

Recompensas naturales, como el alimento o las oportunidades sexuales, regulan la activación de las neuronas dopaminérgicas a través de información sensitiva muy procesada, tanto externa como interoceptiva. Las drogas adictivas se saltan este tipo de procesado de la información, actuando directamente sobre las proteínas que controlan la dopamina y otras señales del circuito de recompensa. Actuando a través de estos mecanismos farmacológicos directos, las drogas adictivas producen específicamente mayores cantidades de dopamina sináptica y otros neurotransmisores relacionados con la recompensa durante períodos de tiempo más prolongados que las recompensas naturales. Además, las drogas adictivas generan una señal patológica de aprendizaje, al obstaculizar las pausas en la activación de las neuronas dopaminérgicas y otras neuronas, incluso cuando el consumo de la droga resulta menos agradable de lo esperado o incluso aversivo. Por ejemplo, cuando la inhalación de humo provoca en el fumador tos dolorosa, cabría esperar que el cerebro señalara esa experiencia, que es peor de lo que se esperaba, con disminución en la tasa de activación de las neuronas del ATV. Sin embargo, dado que la nicotina causa liberación de dopamina, independiente de la experiencia real del fumador, los circuitos de recompensa, no accesibles a la introspección consciente, siguen recibiendo un mensaje positivo que refuerza el deseo y el consumo de nicotina. En resumen, las drogas adictivas, en virtud de sus efectos sobre la dopamina y neurotransmisores relacionados, siempre indican que la experiencia es «mejor de lo esperado».

PLASTICIDAD NEURONAL INDUCIDA POR DROGAS EN LA ADICCIÓN

La investigación neurobiológica sobre la adicción se ha centrado significativamente en los aspectos compulsivos del consumo de drogas, en la capacidad de señales específicas para activar el deseo y la búsqueda de la droga, en su consumo compulsivo y en la prolongada persistencia de estrés y de riesgo de recaída dependiente de la señal. Como se ha descrito, el consumo compulsivo de drogas y la fuerza de las señales asociadas a la droga reflejan el asalto al circuito de recompensa del cerebro por parte de la droga.[7] La persistencia de la adicción refleja cambios a largo plazo en neuronas y sinapsis y en los circuitos en los que interactúan. Estudios de investigación desarrollados durante más de una década han identificado cambios a largo plazo en la expresión génica por el consumo de drogas adictivas; recientemente, ciertas alteraciones de larga duración en la expresión de genes han sido atribuidas a mecanismos epigenéticos inducidos por drogas, como modificaciones de la cromatina.[8]

Los cambios a largo plazo en la expresión génica pueden hacer que la persona adicta se torne propensa al estrés y pueden derivar en modificaciones persistentes en el estado hedónico y en la regulación del estado de ánimo que motiva el consumo de drogas. No obstante, los cambios en la expresión génica no explican por sí mismos la capacidad de señales muy específicas para activar la búsqueda de droga o, si la búsqueda se ve impedida, un intenso deseo subjetivo de droga. La capacidad de señales específicas para activar el deseo y la búsqueda de droga se basa en recuerdos asociativos a largo plazo, consolidados bajo la influencia de la dopamina y otras señales de recompensa. La formación de la memoria a largo plazo es quizás uno de los cambios más persistentes en la función cerebral que se producen en la vida adulta. Los sustratos neuronales de la memoria son propensos a incluir alteraciones del peso sináptico, como potenciación a largo plazo o depresión a largo plazo, y remodelado físico de espinas dendríticas. Los procesos de sensibilización de las drogas (o tolerancia inversa), demostrados en modelos animales y en humanos, contribuyen a estos fenómenos relacionados con la memoria.[9]

La importancia de los mecanismos de aprendizaje asociativo en las adicciones fue reconocida por primera vez mediante observación clínica: un elevado consumo de la droga y, lo que es más importante, las recaídas tardías siguen a la exposición a señales previamente asociadas al consumo de drogas. Las señales que pueden reiniciar el consumo de drogas son estímulos ambientales (p. ej., contacto con personas con las que se han consumido drogas, parafernalia que rodea al consumo) y sensaciones corporales. Dado que las drogas adictivas incrementan la dopamina sináptica y otros neurotransmisores relacionados con la recompensa como resultado de sus acciones farmacológicas directas –de hecho, producen señales de recompensa excesivas y distorsionadas–, el cerebro recibe un poderoso impulso para conectar las circunstancias en las que se ha consumido la droga con la motivación para consumirla de nuevo. Incluso si la droga ya ha dejado de producir placer, las señales siguen reforzando el deseo y la búsqueda de la misma. Por otro lado, la autenticidad y la magnitud de estas señales confieren a las drogas una marcada ventaja sobre recompensas naturales y otros objetivos aprendidos, como las actividades prosociales.

En laboratorio, ha sido posible estudiar los efectos de las drogas y de las señales asociadas a las drogas sobre circuitos neuronales, sobre la fisiología y sobre la respuesta subjetiva en sujetos humanos adictos. Por ejemplo, se ha puesto de manifiesto que, en estos sujetos, las señales asociadas a las drogas inducen deseo urgente de la droga y respuestas fisiológicas (como activación simpática), así como activación de los circuitos de recompensa. Mediante tomografía por emisión de positrones se ha observado que, en adictos, las señales relacionadas con la cocaína provocan liberación de dopamina en el cuerpo estriado dorsal.

Estudios de investigación a nivel celular y molecular han comenzado a identificar los cambios fisiológicos y moleculares subyacentes a los efectos de las drogas adictivas sobre los procesos de memoria relacionados con la recompensa. Entre las drogas psicotrópicas analizadas, solo aquellas que causan adicción producen potenciación a largo plazo en los circuitos cerebrales de recompensa, incluida el ATV. Las drogas adictivas activan también factores de transcripción, como la proteína de unión al elemento de respuesta al monofosfato de adenosina cíclico (CREB), y alteran la composición de los complejos activadores de la proteína 1 (AP-1) (compuestos por las familias Fos y Jun de factores de transcripción) en los circuitos de recompensa cerebrales. Se ha constatado que la cocaína, los opiáceos y otras drogas adictivas regulan muchos genes de CREB, AP-1 y otros factores de transcripción. Asimismo, mediante ratones modificados genéticamente y transferencia génica mediada por virus, ha sido posible demostrar la implicación de estos mecanismos de transcripción en las distintas anomalías del comportamiento inducidas por exposición repetida a drogas en modelos animales. No obstante, resulta más difícil determinar qué proteínas reguladas por drogas están implicadas en la adicción humana. En este contexto, parte del reto estriba en que, mientras los modelos de roedores han proporcionado muchos datos sobre la acción de la droga y el comportamiento, resulta difícil encontrar un modelo de comportamiento compulsivo humano en modelos animales, es decir, un modelo de persona independiente y de vida en libertad que pierde el control sobre las drogas mientras experimenta las consecuencias negativas de su uso. No obstante, cada día se sabe más sobre los procesos neuronales y moleculares que generan adicción y se espera que sea posible transferir estos avances a las pruebas médicas diagnósticas y a tratamientos más eficaces de los trastornos adictivos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

32

NICOTINA Y TABACO

TONY P. GEORGE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

Fumar cigarrillos es el método más corriente de consumo de tabaco (> 90%), aunque también son habituales otras formas, como el tabaco para pipa, los puros y el tabaco sin humo. La nicotina es el ingrediente activo que actúa, en todas las formas de tabaco, reforzando su uso continuado.

EPIDEMIOLOGÍA

Fumar cigarrillos es la causa más evitable de morbimortalidad en el mundo occidental. Aproximadamente el 20% de la población de EE. UU. consume tabaco, comparado con el 47% que lo hacía en 1965. Desde que se hizo público el informe del Surgeon General en 1965, la prevalencia del tabaquismo se ha reducido sustancialmente, pero esta reducción parece haberse ralentizado en los últimos años, probablemente debido a que el 20% restante de fumadores son resistentes a los tratamientos contra el tabaquismo. Aproximadamente 450.000 personas mueren cada año en EE. UU. debido a enfermedades atribuibles al tabaquismo, como cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular e ictus; los costes económicos y sanitarios por consumo de tabaco superan los 400.000 millones de dólares anuales. El consumo de tabaco sin humo (p. ej., tabaco de mascar) ha aumentado, contribuyendo a unas tasas más elevadas de patologías orales como lesiones orales precancerosas y cáncer de boca y de nasofaringe. Además, los riesgos para la salud del humo ambiental del tabaco se han hecho cada vez más evidentes, promoviendo la prohibición generalizada de consumo de tabaco en los lugares públicos.

Se estima que aproximadamente 1.100 millones de personas consumen tabaco de una forma habitual en todo el mundo, incluyendo aproximadamente 65 millones en EE. UU. El tabaquismo está aumentando rápidamente en todo el mundo desarrollado, y se calcula que fumar cigarrillos causará alrededor de 450 millones de muertes en todo el mundo durante los próximos 50 años.[1] En particular, el hábito de fumar comienza a edades menores, las tasas de tabaquismo en las mujeres van en aumento, y más fumadores pertenecen a estratos socioeconómicos bajos. Una reducción del 50% en la prevalencia del tabaquismo evitaría de 20 a 30 millones de muertes prematuras en el primer cuarto del presente siglo y 150 millones en el segundo.

Para la mayoría de los fumadores, dejarlo es lo mejor que pueden hacer para mejorar su salud.[2] Un reciente estudio prospectivo de cohortes realizado en Noruega indica que incluso con reducciones sostenidas (> 25-75%) en el consumo diario de tabaco existe poca o ninguna reducción de las enfermedades cardiovasculares y del riesgo de cáncer de pulmón u otros tipos de cáncer relacionados con el tabaquismo, confirmando además las ventajas de dejarlo frente a solo reducirlo.

BIOPATOLOGÍA

La nicotina es el principal refuerzo que se encuentra en el humo del tabaco, pero más de 4.000 componentes contribuyen en los aspectos sensoriales (no nicotínicos) de fumar cigarrillos. El sitio principal de acción de la nicotina es el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) $\alpha_4\beta_2$, y el neurotransmisor endógeno que actúa sobre este receptor es la acetilcolina. Los receptores nicotínicos de acetilcolina en el sistema nervioso central (SNC) son complejos pentaméricos de canales iónicos que comprenden dos subunidades α y tres subunidades β; las siete subunidades α se denominan α_2 a α_9, y las tres subunidades β se denominan β_2 a β_4. Esto produce una considerable diversidad en las combinaciones de subunidades, que puede explicar en parte la selectividad específica de la región y la selectividad funcional de los efectos de la nicotina en el SNC.[3] La activación de los nAChR provoca un flujo de Na^+/Ca^{2+} a través de los canales iónicos y despolarización de la membrana neuronal. Los nAChR se localizan presinápticamente en varios tipos de neuronas del SNC secretoras de neurotransmisores, como las neuronas dopaminérgicas (DA) mesolímbicas que se proyectan desde el área ventral tegmentaria (AVT) hacia el núcleo *accumbens* (NAc). La activación de los nAChR en las neuronas DA mesolímbicas provoca la secreción de dopamina en el NAc.

A concentraciones bajas de nicotina predomina la estimulación del nAChR $\alpha_4\beta_2$ de las proyecciones GABAérgicas aferentes en las neuronas DA del *mesoaccumbens,* produciendo una disminución del disparo de las neuronas DA mesolímbicas y de liberación de dopamina. A concentraciones de nicotina más elevadas, los re nAChR $\alpha_4\beta_2$ se desensibilizan, y predomina la activación de los nAChR α_7 en las proyecciones glutamatérgicas, produciendo un aumento del disparo de las neuronas DA mesolímbicas y de la liberación de dopamina. Durante los milisegundos de activación debida a la nicotina, los nAChR se desensibilizan; después de una noche de abstinencia, se resensibilizan. Esto puede explicar por qué la mayoría de los fumadores informan de que el primer cigarrillo de la mañana es el más gratificante. Curiosamente, recientes estudios diagnósticos de imágenes neurológicas realizados por tomografía por emisión de positrones (PET) han mostrado que dos o tres inhalaciones de un cigarrillo saturan los nAChR en el sistema de recompensas del cerebro, lo que indica que aunque la unión a estos receptores centrales es una primera etapa importante en los efectos de la nicotina, no explica completamente el hábito ininterrumpido de fumar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque existe un subgrupo de fumadores de cigarrillos que no fuman cada día (p. ej., consumidores ocasionales), la mayoría de los fumadores son consumidores diarios y presentan cierto grado de dependencia fisiológica de la nicotina. Los fumadores describen generalmente un «subidón» y sensaciones de alerta, relajación y «satisfacción» cuando fuman, y es bien sabido que la nicotina presenta efectos tanto estimulantes como ansiolíticos, dependiendo del nivel basal de excitación. La estimulación de las vías respiratorias es un aspecto importante del hábito de fumar, y aditivos como el mentol potencian la experiencia aumentando el sabor y disminuyendo la aspereza del tabaco fumado.

Curiosamente, los efectos positivos de fumar cigarrillos (p. ej., sabor, satisfacción) parecen depender de componentes no nicotínicos del tabaco, como el alquitrán. Además del refuerzo positivo, la abstinencia y el ansia, existen varios efectos secundarios de la nicotina y del consumo de tabaco que pueden contribuir tanto al mantenimiento del hábito como a la recaída, que incluyen la modulación del humor (p. ej., disminución de sentimientos negativos), la reducción del estrés y el control del peso. Además, estímulos condicionados pueden provocar el impulso de fumar incluso después de períodos prolongados de abstinencia. Los efectos específicos pueden ser particularmente relevantes para los fumadores que desean perder peso y para aquellos con presentaciones psiquiátricas (modulación del humor, potenciación cognitiva, reducción del estrés). Estos efectos secundarios pueden representar objetivos adicionales para la intervención farmacológica en ciertos subgrupos de fumadores (p. ej., aquellos con esquizofrenia, depresión o preocupados por el peso).

DIAGNÓSTICO

La quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5),[4] publicada en 2013 por la American Psychiatric Association, ha modificado la terminología diagnóstica sobre la nicotina y el tabaco, eliminando el término *dependencia* e introduciendo el de *trastorno por consumo de tabaco.* Dicho trastorno se establece clínicamente a partir de 2 de los 11 criterios siguientes:

1. Se consume tabaco con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo mayor del previsto.
2. Deseo persistente o intentos fracasados de abandonar o controlar el consumo de tabaco.
3. Mucho tiempo invertido en las actividades necesarias para conseguir tabaco o consumirlo.
4. Ansia o deseo o necesidad intensos de consumir tabaco.
5. Consumo recurrente de tabaco que lleva al incumplimiento de las obligaciones esenciales laborales, educativas o domésticas.
6. Consumo continuado de tabaco a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales causados o agravados por los efectos del tabaco.
7. El consumo de tabaco provoca abandono o reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de tabaco en situaciones en las que fumar genera riesgos (p. ej., fumar en la cama).
9. Consumo continuado de tabaco aun sabiendo que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente causado o agravado por el tabaco.
10. Tolerancia, definida por necesidad de consumir cantidades mayores para conseguir el efecto deseado, o efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de tabaco.
11. Privación, manifestada por características del síndrome de abstinencia de tabaco (p. ej., cuatro de las siguientes: irritabilidad, ansiedad, dificultad de concentración, aumento del apetito, agitación, estado de ánimo disfórico, insomnio) o consumo de tabaco (o nicotina) para evitar los síntomas del síndrome.

Para fumadores en abstinencia, la remisión se clasifica como precoz (de 3 a 12 meses de abstinencia) o sostenida (> 12 meses de abstinencia). Además, el trastorno por consumo de tabaco actual se califica como leve (dos o tres síntomas), moderado (cuatro o cinco síntomas) o grave (seis síntomas o más)

Por otra parte, la mayoría de los fumadores fisiológicamente dependientes afirman que fuman el primer cigarrillo del día en los primeros 5 min después de despertarse. Los procedimientos de seguimiento cronológico retrospectivo y los diarios de fumador se han usado con éxito para controlar el consumo de tabaco con el tiempo. Escalas como el Fagerstrom Test for Nicotine Dependence permiten una valoración del nivel de dependencia, siendo una puntuación de 4 o superior, en una escala de 0 a 10, coherente con una dependencia fisiológica de la nicotina. El ansia y la abstinencia de nicotina se pueden controlar de forma fiable mediante escalas validadas, como el Tiffany Questionnaire for Smoking Urges y la Minnesota Nicotine Withdrawal Scale. Estas escalas presentan una excelente fiabilidad y coherencia interna en los fumadores con esquizofrenia cuando se comparan con fumadores no psiquiátricos de control, lo que indica que se pueden usar en poblaciones con problemas psiquiátricos.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Tratamientos psicosociales

Las terapias conductuales (tabla 32-1) están basadas en la teoría de que los procesos de aprendizaje funcionan en el desarrollo, mantenimiento y abandono del tabaquismo. Los tratamientos conductuales para el tabaquismo pueden facilitar la motivación para abandonarlo, hacer hincapié en los aspectos sociales y contextuales de fumar, y potenciar los éxitos globales al dejarlo.[5] En la mayoría de las revisiones los índices de abandono a los 6 meses con terapias conductuales son del orden del 20-25%, y la terapia conductual por regla general aumenta hasta el doble los índices conseguidos con el consejo médico estándar. Los objetivos fundamentales de las terapias conductuales en el tratamiento de la dependencia del tabaco son proporcionar a los fumadores las habilidades necesarias para ayudarles a dejar de fumar y enseñarles técnicas para evitar que fumen en situaciones de alto riesgo.

Intervenciones breves

Se ha demostrado que las intervenciones breves aumentan el índice de abandono del tabaco y están fuertemente respaldadas por las últimas directrices del Department of Health and Human Services de EE. UU. para el tratamiento de la dependencia del tabaco. Se recomienda que los médicos usen con todos los pacientes las «cinco A»: preguntar *(ask)* a los pacientes si fuman, aconsejarles *(advise)* que lo dejen, evaluar *(assess)* el nivel de motivación de los pacientes para dejarlo, ayudar *(assist)* en los intentos de dejarlo y organizar *(arrange)* citas de seguimiento. Proporcionar material de autoayuda es una forma de intervención breve usada para aumentar la motivación para dejar el tabaco y para transmitir las habilidades para hacerlo. Varios estudios recientes han documentado que intervenciones conductuales mínimas, como los grupos de apoyo comunitario, el asesoramiento telefónico y los materiales de autoayuda adaptados generados por ordenador, pueden aumentar los índices de abandono del tabaquismo en entornos controlados.

Intervenciones motivacionales

La meta de las entrevistas motivacionales (EM) es provocar un cambio dirigiendo la ambivalencia, aumentando la motivación intrínseca del paciente para el cambio, y creando una atmósfera de aceptación en la que los pacientes asuman la responsabilidad para hacer que el cambio se produzca. Las intervenciones con EM breves se han desarrollado para ayudar en el abandono del tabaquismo, y existe alguna evidencia de que aumenta usando técnicas de EM.

Terapias cognitivo-conductuales

En la terapia cognitivo-conductual (TCC), los pacientes aprenden a identificar situaciones en las que es probable que fumen y a planear entonces cómo sobrellevar estas situaciones usando técnicas conductuales (p. ej., cambio de comportamiento) y cognitivas (p. ej., retando a los pensamientos). Se ha observado cierto grado de eficacia de la TCC entre los fumadores que usan tanto la modalidad de asesoramiento individual como grupal.

Terapias de prevención de las recaídas (habilidades para afrontarlas)

Un gran número de fumadores vuelven a fumar en un período de 6 meses desde el abandono. Enfocar las habilidades para la prevención de las recaídas, como reconocer las situaciones de alto riesgo y hacer frente a dichas recaídas, se puede incluir en el tratamiento inicial de abandono del tabaquismo o después de un intento de dejarlo.

Tratamientos farmacológicos

La Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado tres clases de farmacoterapias para abandonar el tabaquismo: las terapias sustitutivas de la nicotina (TSN), el bupropión de liberación prolongada y la vareniclina[6] (tabla 32-2).

Terapias sustitutivas de la nicotina

El objetivo de las TSN es aliviar la abstinencia del tabaco, lo que permite a los fumadores concentrarse en sus costumbres y factores condicionantes cuando intentan dejarlo. Las TSN dependen de la absorción venosa sistémica y, por tanto, no producen los niveles elevados y rápidos de nicotina arterial que se consiguen

TABLA 32-1 TRATAMIENTOS CONDUCTUALES PARA LA DEPENDENCIA DEL TABACO

TRATAMIENTO CONDUCTUAL	MECANISMO DE ACCIÓN	
Intervenciones breves	Aumentar de la motivación para dejar de fumar e impartir habilidades para el abandono del tabaquismo (p. ej., apoyo comunitario, asesoramiento telefónico	2
Terapias cognitivo-conductuales y de prevención de las recaídas	Usar estrategias conductuales para controlar los factores desencadenantes; usar estrategias cognitivas de afrontamiento dirigidas a los pensamientos de inadaptación y a la prevención de las recaídas	1
Entrevistas motivacionales	El terapeuta fomenta las declaraciones de automotivación del paciente y, a su vez, este aumenta la concienciación sobre los problemas relacionados con el tabaquismo y reitera la intención de dejar de fumar	2

Índices de efectividad: 1 = fuertes evidencias apoyan la eficacia; 2 = moderadas evidencias apoyan la eficacia; 3 = pocas evidencias apoyan la eficacia.

TABLA 32-2 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA DEPENDENCIA DEL TABACO

TERAPIAS SUSTITUTIVAS DE LA NICOTINA*		
Chicles (VSR)	La absorción lenta de la nicotina reduce gradualmente el ansia y la abstinencia de nicotina	1
PTN (VSR)	La absorción lenta de la nicotina reduce gradualmente el ansia y la abstinencia de nicotina	1
Pastillas para chupar (VSR)	La absorción lenta de la nicotina reduce gradualmente el ansia y la abstinencia de nicotina	1
Inhalador de vapor (con receta) y cigarrillos electrónicos	La absorción rápida de la nicotina produce estimulación de los nAChR, lo que reduce rápidamente el ansia y la abstinencia de nicotina. Los cigarrillos electrónicos no están aprobados por la FDA y están siendo sometidos a estudios comparativos con otros abordajes de sustitución de la nicotina	1
Pulverizador nasal (con receta)	La absorción rápida de la nicotina produce estimulación de los nAChR, lo que reduce el ansia y la abstinencia de nicotina	1
FARMACOTERAPIAS NO NICOTÍNICAS		
Bupropión LP*	Bloquea la recaptación de DA y NA; su antagonismo de elevada afinidad de los nAChR no competitivos reduce el efecto de refuerzo de la nicotina, y la abstinencia y el ansia de nicotina	1
Vareniclina*	Actúa como un agonista parcial de los nAChR $\alpha_4\beta_2$ de acetilcolina	1
Nortriptilina	Bloquea la recaptación de NA y 5-HT; probablemente reduce los síntomas de abstinencia y los síntomas depresivos comórbidos; los efectos secundarios limitan su utilidad	1-2
Clonidina	Agonista de los receptores α_2-adrenérgicos, reduce los síntomas de la abstinencia de nicotina	2
Mecamilamina	Antagonista de elevada afinidad de los nAChR no competitivos, combinada con los PTN reduce el efecto de refuerzo de la nicotina, y el ansia y la privación de nicotina, y puede aumentar los índices de abandono del tabaco en comparación con los PTN solos	2-3
Naltrexona	Mínima evidencia de que este antagonista de los receptores μ de péptidos opioides mejore las tasas de abandono del tabaco por sí solo o en combinación con PTN; puede reducir el consumo de alcohol y evitar la ganancia de peso asociada al abandono del tabaquismo	3
Citisina	Agonista parcial nicotínico que parece seguro y eficaz en el abandono del tabaquismo[A8]	2
Vacuna contra la nicotina	Evidencias limitadas sobre la eficacia para el abandono del tabaquismo en los ensayos preliminares en seres humanos; recientes ensayos de fase III han resultado negativos	3

*Aprobado por la Food and Drug Administration.
Índices de efectividad: 1 = fuertes evidencias apoyan la eficacia; 2 = moderadas evidencias apoyan la eficacia; 3 = pocas evidencias apoyan la eficacia.
DA = dopamina; 5-TH = serotonina; LP = liberación prolongada; NA = noradrenalina; nAChR = receptor nicotínico de acetilcolina; PTN = parches transdérmicos de nicotina; VSR = venta sin receta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cuando se inhala el humo de un cigarrillo. De esta forma, es improbable que las personas se conviertan en adictas a las TSN. Los problemas de seguridad del consumo mientras se usa un parche como TSN parecen menos graves de lo que se creía con anterioridad. La evidencia más reciente indica que el tratamiento con parches de nicotina mientras se continúa fumando no supone riesgos, y que el uso de TSN *antes* de la fecha de interrupción del consumo puede en realidad facilitar el abandono más que si se inicia en el momento de ese abandono. Todas las formas de TSN disponibles comercialmente son eficaces y aumentan aproximadamente de 1,5 a 2,5 veces los índices de abandono comparadas con un placebo.[A1] Los parches transdérmicos, los chicles y las pastillas para chupar son productos de venta sin receta (VSR), mientras que el pulverizador nasal requiere receta.

Chicles de nicotina

Cuando se ingiere, la nicotina se metaboliza en gran medida en el primer paso a través del hígado. Los chicles de polacrilex de nicotina evitan este problema mediante la absorción bucal. Los chicles de nicotina, que se autorizaron en EE. UU. como una medicación de VSR en 1996, contienen 2 o 4 mg de nicotina que se libera de una resina masticando. Los chicles de nicotina se deben administrar en dosis programadas (p. ej., un chicle de 2 mg/h). La duración originaria recomendada para el tratamiento era de 3 meses, pero muchos expertos creen que un tratamiento más largo es más eficaz. La absorción de nicotina del chicle tiene su máximo 30 min después de comenzar a mascarlo. Los niveles de nicotina venosa que se consiguen con los chicles de 2 y 4 mg son aproximadamente un tercio y dos tercios, respectivamente, de los niveles de nicotina en estado estacionario (p. ej., entre cigarrillos) que se consiguen fumando cigarrillos. La nicotina suministrada por los cigarrillos pasa directamente a la circulación arterial pulmonar. De esta forma, los niveles arteriales de nicotina que se consiguen fumando son de 5 a 10 veces más elevados que los procedentes de los chicles de 2 y 4 mg. La absorción de nicotina en la mucosa bucal disminuye debido a un entorno ácido, así que los pacientes no deberían tomar bebidas (p. ej., café, refrescos con gas, zumo) inmediatamente antes, durante o después de usar estos chicles.

Varios estudios controlados con placebo establecieron la seguridad y eficacia de los chicles de nicotina para el abandono del tabaquismo.[6] Parece existir alguna evidencia que apoya el uso de dosis mayores de chicles de nicotina (piezas de 4 mg) en los fumadores más dependientes (≥ 25 cigarrillos/día [cpd]), lo que sustenta la idea de ajustar la dosis de los chicles al nivel de dependencia del fumador. Los efectos secundarios de los chicles de nicotina son raros e incluyen aquellos de origen mecánico (p. ej., dificultades para masticar, mandíbula dolorida) o los de origen farmacológico local (p. ej., ardor en la boca, irritación de garganta). La tolerancia a la mayoría de los efectos secundarios aparece durante la primera semana, y la educación sobre el uso adecuado del chicle (p. ej., no mascar demasiado enérgicamente) disminuye los efectos secundarios.

Pastillas para chupar de nicotina

Las pastillas para chupar que suministran nicotina (preparados de 2 y 4 mg) por absorción bucal fueron aprobadas en EE. UU. como productos de VSR en 2002. Las pastillas para chupar ofrecen a los fumadores opciones de sustitución de la nicotina más flexibles y permiten una mayor absorción de la misma en comparación con los chicles. Se han comunicado irritaciones leves de garganta y boca en los ensayos preliminares. Las pastillas para chupar de nicotina han demostrado su superioridad frente a las pastillas para chupar de placebo, con una reducción significativa del ansia de nicotina y de la abstinencia. Además, dosis más altas de estas pastillas pueden ser más eficaces en los fumadores más dependientes, lo que indica que, al igual que con los chicles de nicotina, su dosis se puede ajustar al nivel de dependencia. Curiosamente, la combinación de estas pastillas y los parches puede producir los índices más elevados de abandono del tabaquismo a largo plazo, comparados con las monoterapias de sustitución de la nicotina y con el bupropión.

Parches transdérmicos de nicotina

Las formulaciones de parches transdérmicos de nicotina (PTN) aprovechan la fácil absorción cutánea de la nicotina. Tres de las formulaciones son para usar durante 24 h y una es para usar durante 16 h. Las dosis iniciales son un parche de 21 o 22 mg/24 h y un parche de 15 mg/16 h. Los parches se aplican diariamente cada mañana. La nicotina administrada por los parches se absorbe lentamente, de forma que durante el primer día se alcanzan los niveles máximos de nicotina venosa de 6 a 10 h después de la administración. A partir de entonces los niveles permanecen bastante estables, con una disminución desde el nivel máximo hasta un mínimo de 25 a 40% con los parches de 24 h. Los niveles de nicotina obtenidos con el uso de parches son, por regla general, la mitad de los obtenidos -fumando. Después de 4-6 semanas usando los de dosis elevadas (21 o 22 mg/24 h y 15 mg/16 h), se reduce la dosis a una dosis media (14 mg/24 h o 10 mg/16 h), y después de otras 2-4 semanas, a la dosis más baja (7 mg/24 h o 5 mg/16 h). La mayoría de los estudios indican que la interrupción brusca del uso de los parches no provoca una abstinencia significativa; así pues, la reducción gradual no parece necesaria. La duración total recomendada del tratamiento suele ser de 6-12 semanas.

La eficacia global de los PTN para el abandono del tabaquismo está muy documentada.[6] Los efectos son independientes del tipo de parche, de la duración del tratamiento, de los procedimientos de reducción de la dosis y de la modalidad o intensidad de la terapia conductual, aunque se debe indicar que los tratamientos conductuales con PTN mejoran los resultados comparados con los PTN solos. No se han asociado sucesos adversos graves con los parches de nicotina. Los efectos secundarios menores más habituales son reacciones cutáneas (50%), insomnio y aumento de los sueños o sueños más vívidos (15% con los parches de 24 h), y náuseas (5-10%). La tolerancia a estos efectos secundarios normalmente aparece en 1 semana. La rotación de los sitios de colocación de los parches disminuye la irritación cutánea. El insomnio comunicado durante la primera semana después de dejar de fumar parece deberse más a la abstinencia de nicotina que al parche de nicotina en sí mismo. Un parche de 24 h se puede retirar antes de ir a dormir para determinar si el insomnio se debe al parche de nicotina. Sin tratamiento, el insomnio normalmente cede después de 4 a 7 días. Los parches presentan mínimo riesgo de dependencia: solo el 2% de los usuarios continúan utilizándolos durante un período de tiempo que se prolonga más allá de la finalización del ensayo.

Pulverizador nasal de nicotina

El pulverizador nasal de nicotina consiste en una disolución de nicotina colocada en un recipiente para pulverización nasal similar a los usados para los pulverizadores de suero salino. Esta TSN fue autorizada en EE. UU. para el tratamiento de la dependencia de nicotina en 1996. El pulverizador suministra aproximadamente 1 mg de nicotina por administración, y el paciente se administra el pulverizado (10 mg/ml) en cada orificio nasal cada 4-6 h. Esta formulación produce una elevación más rápida de los niveles de nicotina que el chicle, y la elevación generada por el pulverizador se sitúa entre la producida por los chicles y la causada por los cigarrillos. Los niveles máximos se alcanzan en 10 min, y los niveles de nicotina venosa son aproximadamente dos tercios de los niveles entre cigarrillos. Los fumadores pueden usar el pulverizador nasal según lo necesiten, hasta 30 veces al día durante 12 semanas.

En ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo del pulverizador nasal frente a un pulverizador con placebo[6] se ha establecido la seguridad y eficacia del pulverizador nasal para el abandono del tabaquismo. Estos ensayos emplearon el tratamiento durante 3-6 meses, y el pulverizador nasal activo duplicó los índices de abandono durante el período de uso activo. Las diferencias fueron reducidas o nulas con la prolongación del seguimiento, lo que indica la necesidad de continuar usando este producto. Sin embargo, hasta la fecha estos estudios a largo plazo no han sido publicados. Sus principales efectos secundarios son irritación nasal y de garganta, rinitis, estornudos, tos y lagrimeo. El pulverizador nasal de nicotina implica riesgo moderado de dependencia; el uso prolongado se registra en aproximadamente el 10% de los fumadores que los emplean, por lo que se recomienda seguimiento.

Inhaladores de nicotina

Los inhaladores de nicotina son cartuchos (relleno) de nicotina (que contienen aproximadamente 1 mg de nicotina cada uno) que se colocan dentro de unos cilindros de plástico huecos similares a los cigarrillos. Los cartuchos producen un vapor de nicotina cuando se hace pasar aire templado a través de los mismos. La absorción de la nicotina de un inhalador es fundamentalmente bucal más que respiratoria. Versiones más recientes de inhaladores producen una elevación más rápida de los niveles de nicotina venosa comparada con la de los chicles, pero menos rápida comparada con la del pulverizador nasal, con unos niveles sanguíneos de nicotina de aproximadamente un tercio de los niveles entre cigarrillos. Se indica a los fumadores que inhalen continuamente del inhalador (0,013 mg/inhalación) durante el día, y la dosis recomendada es de 6 a 16 cartuchos diarios. El inhalador se usa cuando sea necesario durante aproximadamente 12 semanas. No se han notificado efectos secundarios médicos graves con los inhaladores de nicotina. El 50% de los pacientes notificaron irritación de garganta o tos. Estudios aleatorizados a doble ciego han demostrado la superioridad de los inhaladores de nicotina respecto a los inhaladores de placebo para el abandono del tabaquismo. Los resultados revelaron un aumento en los índices de abandono, dos a tres veces mayores (17-26%) al final del estudio que los de los inhaladores de placebo, y diferencias menores en los períodos de seguimiento de 1 año o más. Estos datos apoyan la eficacia a corto plazo de los inhaladores en los fumadores de cigarrillos, pero los ensayos a largo plazo con inhaladores son necesarios, y existen también pequeños problemas sobre el riesgo de abuso con utilización a largo plazo del producto, aunque se han registrado en menos del 10% de los fumadores.

Desde su introducción en 2004, los cigarrillos electrónicos que liberan nicotina han sido adquiridos por millones de personas (y su uso va en aumento); su papel en el control del tabaquismo es controvertido y se carece de datos fiables que avalen o refuten su eficacia en la mitigación de la abstinencia del tabaco o como ayuda para fumadores que intentan dejar el hábito. Un reciente ensayo controlado aleatorizado determinó que 13 semanas de uso del cigarrillo electrónico dio lugar a incremento de la abstinencia a 6 meses, en comparación con parches o cigarrillos electrónicos placebo, aunque con diferencias no significativas estadísticamente.[A2] Es necesaria más investigación para definir sus beneficios y perjuicios, tanto a nivel individual como poblacional.[7]

Bupropión de liberación prolongada

El bupropión, una fenilaminocetona que es un antidepresivo atípico, es un tratamiento farmacológico no nicotínico de primera línea aprobado por la FDA que se utiliza en su formulación de liberación prolongada (LP) en fumadores dependientes de nicotina que desean dejar de fumar.[A3] El mecanismo de acción de este antidepresivo en el tratamiento de la dependencia de la nicotina implica probablemente bloqueo de la recaptación de dopamina y noradrenalina, así como antagonismo de elevada afinidad de los nAChR. El mecanismo exacto por el cual el bupropión ejerce sus efectos antitabaco no está claro. Los objetivos de la terapia con bupropión son el abandono del tabaquismo, la reducción del ansia de nicotina y de los síntomas de abstinencia, y la prevención de la ganancia de peso que se produce al dejar de fumar.

La dosis establecida de bupropión en la dependencia de nicotina es de 300 mg diarios (150 mg dos veces al día). El tratamiento comienza generalmente

booksmedicos.org

7 días antes de la fecha objetivo para dejar de fumar (FO) con 150 mg diarios, y a continuación, después de 3-4 días, se aumenta a 150 mg dos veces al día. A diferencia de las TSN, no existe el requisito absoluto de que los fumadores dejen completamente de fumar hasta la FO, aunque muchos -fumadores notifican una reducción significativa en el impulso y las ansias de fumar, que facilita el abandono del tabaquismo en la FO, cuando los niveles del fármaco alcanzan los niveles plasmáticos estacionarios. Algunos fumadores reducen gradualmente la cantidad de cigarrillos que fuman durante varias semanas antes de dejarlo.

Un estudio multicéntrico fundamental estableció la eficacia y seguridad del bupropión LP para el tratamiento de la dependencia de nicotina, lo que condujo a su autorización por la FDA en EE. UU. en 1998. En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 7 semanas de duración, se recetaron cuatro dosis de bupropión LP (0, 100, 150 y 300 mg/día repartidos en 2 administraciones al día), en combinación con un asesoramiento individual semanal sobre el abandono del tabaquismo, a 615 fumadores de cigarrillos que consumían al menos 15 cpd. En un seguimiento de 1 año, los índices de abandono fueron del 12,4, 19,6, 22,9 y 23,1% respectivamente. El tratamiento con bupropión LP redujo, de una forma dependiente de la dosis, la ganancia de peso asociada con el abandono del tabaquismo y disminuyó significativamente los síntomas de abstinencia en dosis de 150 y 300 mg/día.

Posteriormente se estudió la eficacia de la combinación de bupropión LP y PTN en un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 893 fumadores de cigarrillos, que consumían al menos 15 cpd, se colocaron aleatoriamente en uno de cuatro grupos experimentales: 1) bupropión placebo + parche de placebo; 2) bupropión placebo + PTN; 3) bupropión (300 mg/día) + parche de placebo, o 4) bupropión + PTN. Los índices de abandono en la valoración del seguimiento a 1 año fueron del 15,6, 16,4, 30,3 y 35,5% respectivamente. Los grupos de bupropión lo hicieron significativamente mejor que los grupos de placebo y PTN solos, pero la combinación de bupropión y PTN no fue significativamente mejor que el bupropión solo. El control del peso después del abandono fue más sólido en el grupo de terapia combinada. Finalmente, un estudio controlado aleatorizado demostró la eficacia del bupropión LP en la prevención de las recaídas después de dejar de fumar. En pacientes que habían dejado de fumar con 7 semanas de tratamiento con bupropión (300 mg/día), el bupropión LP frente a placebo durante 12 meses retrasó la recaída y produjo ganancia de peso.

Los efectos secundarios habituales en los fumadores de cigarrillos notificados con la administración de bupropión son cefaleas, náuseas y vómitos, sequedad bucal, insomnio y activación, la mayoría de los cuales se producen durante la primera semana de tratamiento. La principal contraindicación para el uso de bupropión son antecedentes de convulsiones por cualquier causa en el pasado. Los índices de convulsiones *de novo* son bajas con esta sustancia (< 0,5%) en dosis de 300 mg/día o menores, pero se han observado cuando la dosis diaria supera los 450 mg/día.

Vareniclina

El tartrato de vareniclina, un agonista parcial de los nAChR $\alpha_4\beta_2$ de acetilcolina, fue autorizado como tratamiento de primera línea para el abandono del tabaquismo en 2006 en EE. UU. y en 2007 en Canadá y Europa. La vareniclina (2 mg/día) es al menos igual, si no mejor, que el bupropión LP (300 mg/día) para favorecer la abstinencia a largo plazo.[A4] La abstinencia continua a lo largo del seguimiento (semanas 9 a 52) fue menor, pero los participantes que tomaron vareniclina continuaron mostrando un índice de abstinencia mayor que los que tomaron bupropión y placebo. La vareniclina también es más eficaz en la prevención de las recaídas comparada con el placebo.

La vareniclina reduce las ansias de tabaco y la satisfacción al fumar y generalmente se tolera bien. Los sucesos adversos más habituales notificados en los estudios iniciales fueron náuseas e insomnio. Sin embargo, desde la aprobación del fármaco se ha observado la aparición de sucesos neuropsiquiátricos relacionados con el tratamiento, como agitación, ideas homicidas y suicidas, manía y psicosis. Por ello, se aconseja una estrecha vigilancia de los fumadores, especialmente de aquellos con antecedentes de enfermedades psiquiátricas, cuando se receta esta sustancia. De hecho, evidencias recientes indican que la vareniclina parece segura y eficaz en fumadores con trastornos psiquiátricos concomitantes[8] y, específicamente, con esquizofrenia o trastorno bipolar.

Tratamientos de combinación

Sustanciales evidencias indican que la combinación de varias formulaciones de TSN, la de TSN con bupropión LP o vareniclina,[A5] o la de bupropión y vareniclina,[A6] puede mejorar los resultados de abandono del tabaquismo en comparación con las monoterapias. Aunque es poco lo que se sabe sobre el mejor modo de cambiar los medicamentos en ausencia de respuesta inicial, un reciente estudio con diseño de ensayo adaptativo demostró que la respuesta inicial a la nicotina transdérmica (p. ej., reducción del 50% en el consumo de tabaco en las primeras 2 semanas tras la aplicación de parches) predijo el éxito en el ulterior abandono del hábito.[A7] Además, quienes no respondieron inicialmente a la nicotina transdérmica, sí lo hicieron al aumento del bupropión LP o al cambio a vareniclina. Están justificados nuevos estudios sobre farmacoterapia de combinación y estrategias de intercambios de medicamentos aprobados.

Medicamentos no aprobados

De otros medicamentos (v. tabla 32-2) se han demostrado evidencias de eficacia en el tratamiento del tabaquismo, pero su uso no está aprobado para esta indicación y deben ser considerados tratamientos de segunda línea.

PREVENCIÓN

La dependencia del tabaco continúa siendo una de las principales causas evitables de morbimortalidad en el mundo occidental. Aunque las terapias para el abandono del tabaquismo están entre las terapias médicas más rentables y comprobadas, la mayoría de los profesionales sanitarios no identifican el consumo de tabaco en sus pacientes. Recomendaciones recientes indican que a todos los fumadores se les debe plantear en abandono del hábito. Además, las políticas efectivas sobre el tabaco, como las tasas estatales y los esfuerzos preventivos dirigidos a reducir la iniciación de jóvenes y adultos en su consumo, son elementos críticos en la estrategia global para reducir la carga de enfermedad relacionada con el tabaco y los costes sociales y sanitarios asociados.

PRONÓSTICO

El pronóstico para fumadores de tabaco que dejan el hábito es excelente en términos de años de vida y calidad de vida ganados, y el abandono temprano del mismo parece asociarse a aumento de la esperanza y mejora de la calidad de vida.[9] Por otro lado, aunque está documentada la eficacia de las medicaciones y los tratamientos conductuales para tratar la dependencia del tabaco, es importante que estos abordajes se apliquen combinados para conseguir los mejores resultados globales y asegurar la adquisición de habilidades adecuadas y el cumplimiento del tratamiento. Nuevos y prometedores tratamientos e intervenciones preventivas y el empleo de la medicina personalizada, que ajusta las medicaciones correctas a los fumadores con respuestas preferenciales usando estrategias farmacogenéticas (p. ej., polimorfismos en los genes que codifican la catecolamina-*O*-metiltransferasa y las subunidades de receptores nicotínicos CHRNA3 y CHRNA4) y biomarcadores de neuroimagen (p. ej., tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética funcional), están generando un considerable entusiasmo en el campo del tratamiento[10] de la dependencia del tabaco y pueden estar disponibles en la próxima década. Además, dados los elevados índices de consumo y dependencia del tabaco en poblaciones psiquiátricas y los bajos índices de abandono en este subconjunto de fumadores comparados con la población general, la adaptación específica de los tratamientos a fumadores con enfermedades mentales será de fundamental importancia en la mejora del pronóstico y de los resultados en estos fumadores difíciles de tratar.[11] Desafíos futuros adicionales incluyen el desarrollo de tratamientos más seguros y eficaces para abandonar el tabaquismo y hacer que estén disponibles para todos los fumadores que deseen dejar de fumar.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation or Reduction. A Review of the Clinical Evidence. Ottawa ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014.

A2. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1629-1637.

A3. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1. CD000031.

A4. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, et al. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction*. 2014;109:1414-1425.

A5. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:155-161.

A6. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry*. 2014;171:1199-1205.

A7. Rose JE, Behm FM. Adaptive smoking cessation according to initial response to precessation nicotine patch. *Am J Psychiatry*. 2013;170:860-867.

A8. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4. CD006103.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

33

TRASTORNOS POR CONSUMO DE ALCOHOL

PATRICK G. O'CONNOR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Se ha usado una diversidad de términos para describir la variedad de problemas médicos, psicológicos, conductuales y sociales relacionados con el consumo excesivo de alcohol *(problemas con el alcohol)*. El *alcoholismo* es quizá uno de los términos más usados para referirse a los pacientes con problemas con el alcohol. En un intento por definir con más precisión el *alcoholismo,* un grupo de expertos del National Council on Alcoholism and Drug Dependence y la American Society of Addiction Medicine desarrollaron una definición del alcoholismo que incluía «una enfermedad crónica principal con factores genéticos, psicosociales y medioambientales… con frecuencia progresiva y mortal… caracterizada por un deterioro del control de la bebida, la preocupación por el alcohol, el consumo de alcohol pese a las futuras consecuencias y la alteración del pensamiento, principalmente la negación». Puesto que el término *alcoholismo* es tan amplio, también puede ser poco preciso para definir todo el espectro de problemas relacionados con el alcohol.

Los *abstemios* son las personas que no consumen nada de alcohol. El National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism define el consumo moderado como el consumo al día de un número promedio de bebidas que ponen al adulto en bajo riesgo de problemas con el alcohol. Hay algunos datos epidemiológicos que indican que el consumo moderado puede aportar algunos beneficios para la salud al reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (cap. 52). Sin embargo, el grado de consumo de alcohol que produce este beneficio puede ser bajo (p. ej., menos de una bebida al día).

El *consumo de riesgo* es un nivel de consumo de alcohol que provoca riesgos para la salud. Esta categoría de conducta de consumo se ha identificado sobre la base de datos epidemiológicos que muestran que ciertos niveles límite de consumo de alcohol están relacionados con un mayor riesgo de problemas específicos para la salud. El consumo de riesgo se define de forma diferente en hombres menores de 65 años que en mujeres de todas las edades debido a su peso corporal generalmente menor y las menores tasas de metabolismo del alcohol en la mujer; la definición en hombres mayores de 65 años es la misma que en mujeres debido al aumento del riesgo de problemas con el alcohol relacionados con la edad, en parte debido a los cambios en el metabolismo del alcohol en personas mayores. El *consumo compulsivo* o *consumo intensivo* es el consumo episódico de grandes cantidades de alcohol, normalmente cinco o más bebidas cada vez en el hombre y cuatro o más cada vez en la mujer. Una bebida estándar contiene 12 g de alcohol puro, cantidad equivalente a la que contienen 150 ml de vino, 350 ml de cerveza o 45 ml de una bebida alcohólica de 80°.

La reciente quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5) ha reemplazado los términos *abuso del alcohol* y *dependencia del alcohol* por el de *trastornos por consumo de alcohol* para describir más claramente el espectro de síntomas experimentados por los pacientes. Contempla los siguientes criterios de diagnóstico: tolerancia, abstinencia, mayor consumo del previsto, ansia por consumir alcohol, intentos infructuosos de interrumpirlo, dedicación de un tiempo excesivo a la adquisición de alcohol, renuncia a actividades por su consumo, consumo a pesar de los efectos negativos, incumplimiento de obligaciones principales, consumo recurrente en situaciones de riesgo y consumo continuado a pesar de los problemas sociales e interpersonales. Se considera que los que cumplen 2 o 3 criterios presentan un trastorno *leve;* si cumplen 4 o 5 corresponden a un trastorno *moderado,* y si cumplen de 6 a 11, a un trastorno *grave.*[1]

EPIDEMIOLOGÍA

En encuestas nacionales, el 52% de los adultos americanos comunicaron que consumen bebidas alcohólicas (licor, vino o cerveza), mientras que el 23% refirieron consumo rápido y compulsivo y el 6,5% ingesta de cantidades importantes de alcohol en los últimos 30 días.[2] Muchas de las personas que toman alcohol tienen problemas por la bebida. Se ha calculado que la sociedad norteamericana gasta más de 100.000 millones de dólares al año para tratar los trastornos relacionados con el consumo de alcohol y recuperarse de los costes de las pérdidas económicas relacionadas con el alcohol. El consumo excesivo de alcohol ocupa el tercer lugar como causa evitable de muerte en EE. UU. tras el tabaquismo y la obesidad. Más de 100.000 muertes al año en EE. UU. se atribuyen a los trastornos por el consumo de alcohol.

Los estudios epidemiológicos basados en la población han mostrado que los trastornos por el consumo de alcohol se encuentran entre los trastornos médicos, de la conducta o psiquiátricos más frecuentes en la población general. En un estudio epidemiológico de la población general en EE. UU. se estimó que la prevalencia del abuso y la dependencia del alcohol (utilizando los criterios del DSM-IV) oscilaba entre el 7,4 y el 9,7%. Se calcula que la prevalencia de abuso y dependencia durante una vida es aún mayor. Pese a los umbrales y la tolerancia más elevados, los hombres tienen al menos el doble de posibilidades que las mujeres de cumplir los criterios de abuso y dependencia del alcohol según las técnicas de encuestas diagnósticas estándar. Aunque características sociodemográficas como una edad joven, ingresos bajos y bajo nivel educativo se han relacionado con un mayor riesgo de problemas con la bebida, los trastornos por el consumo de alcohol son frecuentes en todos los grupos sociodemográficos y debe evaluarse a todas las personas minuciosamente. El estereotipo de paciente alcohólico de los «barrios bajos» es mucho más la excepción que la regla.

La frecuencia de trastornos por el consumo de alcohol es mayor en la mayoría de los ámbitos sanitarios que en la población general puesto que los problemas con el alcohol suelen provocar conductas de búsqueda de tratamiento. Se calcula que la frecuencia de problemas con la bebida en ámbitos sanitarios ambulatorios y hospitalarios generales oscila entre el 15 y el 40%. Estos datos respaldan firmemente la necesidad de que los médicos evalúen en todos los pacientes los posibles trastornos por el consumo de alcohol.

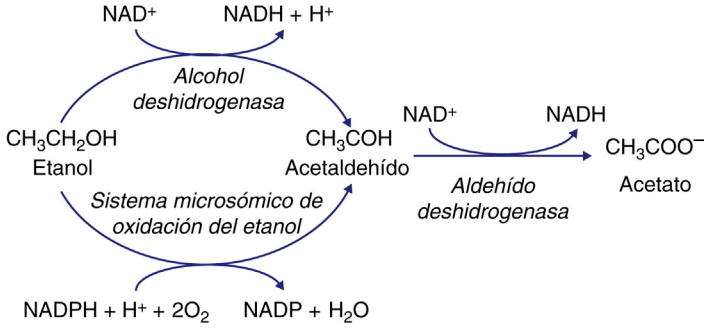

FIGURA 33-1. Metabolismo del etanol. La alcohol deshidrogenasa (ADH) predomina a dosis de etanol de bajas a moderadas. El sistema microsómico de oxidación del etanol se induce por la exposición crónica a niveles elevados de etanol y por ciertos fármacos. La inhibición de la aldehído deshidrogenasa (inducida genética o farmacológicamente) conduce a la acumulación de acetaldehído, sobre todo en el último grupo.

BIOPATOLOGÍA

El alcohol de las bebidas alcohólicas contiene etanol, que actúa como sedante-hipnótico. El alcohol se absorbe rápidamente a la circulación sanguínea del estómago y el intestino. Puesto que las mujeres presentan menores niveles de alcohol deshidrogenasa gástrica, la enzima responsable principalmente del metabolismo del alcohol, presentan mayores concentraciones de alcohol en sangre que los hombres que consumen cantidades similares de etanol por kilogramo de peso corporal. La absorción del alcohol puede verse afectada por otros factores, como la presencia de alimentos en el estómago y la velocidad de consumo de alcohol. Mediante el metabolismo hepático, el alcohol se convierte en acetaldehído y acetato (fig. 33-1). El metabolismo es proporcional al peso corporal de la persona, pero una diversidad de otros factores puede afectar al metabolismo del alcohol. Una variación genética en una proporción significativa de la población asiática altera la estructura de una isoenzima aldehído hidrogenasa, provocando el desarrollo de una reacción de crisis vasomotoras por el alcohol, con rubor facial, sensaciones de calor, taquicardia e hipotensión.

En el cerebro, el alcohol parece afectar a una diversidad de receptores, como los receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA), de *N*-metil-D-aspartato y opioides. Se piensa que los receptores glicinúricos y serotoninérgicos también intervienen en la interacción entre el alcohol y el cerebro. Se piensa que los fenómenos de refuerzo y adaptación celular, al menos en parte, influyen en las conductas de dependencia del alcohol. Se sabe que el alcohol es un reforzante porque la abstinencia del etanol y la ingesta de etanol fomentan el posterior consumo de alcohol. Tras la exposición crónica al alcohol, algunas neuronas cerebrales parecen adaptarse a esta exposición ajustando su respuesta a los estímulos normales. Se piensa que esta adaptación es responsable del fenómeno de tolerancia, por lo que se necesitan cantidades de alcohol cada vez mayores con el tiempo para lograr los efectos deseados. Aunque se ha aprendido mucho sobre la diversidad de efectos que el alcohol puede tener en distintos receptores cerebrales, no se ha detectado ningún centro de receptores único. Se observan una diversidad de trastornos neuropsicológicos asociados al consumo crónico de etanol, como el deterioro de la memoria a corto plazo, la alteración de la función cognitiva y las dificultades de percepción.

Aunque el cerebro es el principal objetivo de las acciones del alcohol, una diversidad de otros tejidos desempeñan un papel fundamental en cómo el alcohol afecta al organismo en el hombre. La toxicidad hepática directa puede encontrarse entre las consecuencias más importantes del consumo agudo y crónico de alcohol (cap. 152). Se han descrito una diversidad de alteraciones histológicas que abarcan desde infla-

booksmedicos.org

mación a cicatrización y cirrosis. Se piensa que el mecanismo fisiopatológico de estos efectos incluye la liberación directa de toxinas y la formación de radicales libres, que pueden interactuar de forma adversa con las proteínas hepáticas, los lípidos y el ADN. El alcohol también tiene considerables efectos negativos en el corazón y el sistema cardiovascular. La toxicidad directa en las células del miocardio suele provocar insuficiencia cardíaca (cap. 58) y se considera que el consumo intensivo de alcohol contribuye de forma fundamental a la hipertensión (cap. 67). Otros sistemas orgánicos que experimentan una toxicidad directa significativa por el alcohol son el tubo digestivo (esófago, estómago), el sistema inmunitario (médula ósea, función celular inmunitaria) y el sistema endocrino (páncreas, gónadas).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El alcohol presenta una diversidad de efectos agudos y crónicos específicos. Los efectos agudos más frecuentes son la intoxicación alcohólica y la abstinencia del alcohol. Los efectos clínicos crónicos afectan casi todos los sistemas orgánicos.

Efectos agudos

Intoxicación alcohólica

Tras entrar en el torrente sanguíneo, el alcohol atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación alcohólica están directamente relacionadas con el nivel de alcohol en sangre. Debido a la tolerancia, las personas expuestas crónicamente al alcohol generalmente experimentan menos efectos graves a un nivel de alcohol determinado que las personas no expuestas crónicamente al alcohol.

Los síntomas de intoxicación alcohólica leve en personas no tolerantes suelen producirse con niveles de alcohol en sangre de 20 a 100 mg/dl e incluyen euforia, leve descoordinación muscular y deterioro cognitivo leve. A mayores niveles de alcohol (100-200 mg/dl), se producen alteraciones neurológicas considerables, como deterioro mental más grave, ataxia y prolongación del tiempo de reacción. Las personas con niveles de alcohol en sangre dentro de esos intervalos pueden evidentemente intoxicarse, presentando habla escandida y descoordinación. Estos efectos avanzan a medida que los niveles de alcohol en sangre aumentan a niveles mayores, hasta el punto en que pueden producirse estupor, coma y muerte a niveles iguales o mayores de 300-400 mg/dl, especialmente en personas que no toleren los efectos del alcohol. La causa habitual de muerte en personas con niveles de alcohol en sangre muy elevados es depresión respiratoria e hipotensión.

Síndrome de abstinencia de alcohol

La abstinencia de alcohol puede producirse cuando una persona reduce su consumo de alcohol o deja totalmente de consumir alcohol. La gravedad de los síntomas puede variar considerablemente. Muchas personas sufren la abstinencia del alcohol sin buscar atención médica, mientras que otras precisan hospitalización por enfermedades graves. Puesto que el etanol es un depresor del sistema nervioso central, la respuesta natural del organismo a la retirada de la sustancia es un estado neurológico hiperexcitable. Se piensa que este estado es consecuencia de los mecanismos neurológicos de adaptación no limitados por el alcohol, con la consecuente liberación de una diversidad de sustancias neurohumorales, como la noradrenalina. Además, la exposición crónica al alcohol provoca una reducción del número de receptores de GABA y altera su funcionamiento.

Las manifestaciones clínicas de la abstinencia del alcohol incluyen la hiperactividad, que produce taquicardia y diaforesis. Los pacientes también sufren temblores, ansiedad e insomnio. Puede producirse un síndrome de abstinencia más grave, con náuseas y vómitos que pueden empeorar los trastornos metabólicos. Las alteraciones de la percepción, como alucinaciones visuales y auditivas y agitación psicomotriz, son manifestaciones frecuentes de la abstinencia del alcohol más moderada o grave. Las crisis tónico-clónicas suelen producirse durante la abstinencia del alcohol, aunque generalmente no requieren tratamiento después de la fase aguda de abstinencia.

La evolución del síndrome de abstinencia del alcohol puede variar en cada persona y por complejo de síntomas, y la duración global de los síntomas puede ser de unos pocos a varios días (fig. 33-2). El temblor es habitual entre los primeros síntomas y puede producirse en las 8 h siguientes a la última toma. Los síntomas de temblor e hiperactividad motriz suelen ser máximos entre 24 y 48 h después. Aunque el temblor leve suele afectar a las manos, los temblores más graves pueden afectar a todo el cuerpo y deteriorar considerablemente una diversidad de funciones motrices básicas. Las alteraciones de la percepción suelen comenzar entre 24 y 36 h después de la última bebida y se resuelven en unos pocos días. Cuando se producen las convulsiones por abstinencia, suelen ser convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que casi siempre aparecen entre 12 y 24 h después de la reducción de la ingesta de alcohol. Sin embargo, las convulsiones pueden producirse también en momentos posteriores.

La manifestación más grave del síndrome de abstinencia de alcohol es el *delirium tremens*. Este complejo de síntomas incluye desorientación, confusión, alucinaciones, diaforesis, fiebre y taquicardia. El *delirium tremens* suele comenzar entre 2 y 4 días después de la abstinencia, y la forma más grave puede provocar la muerte.[3]

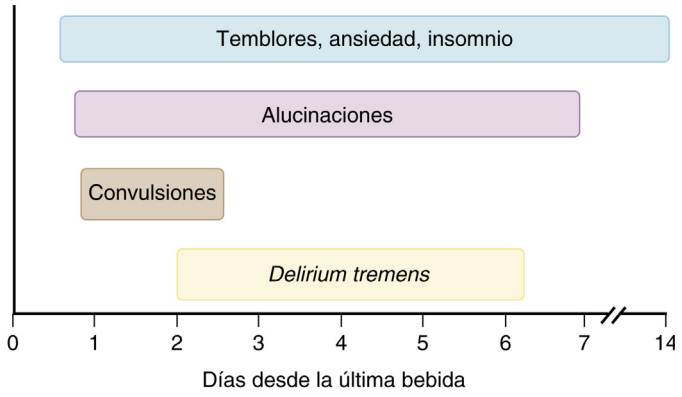

FIGURA 33-2. Evolución de la abstinencia de alcohol.

Efectos crónicos

Las manifestaciones agudas, como la intoxicación y la abstinencia, generalmente son de comienzo y evolución estereotípicos, pero las manifestaciones crónicas suelen ser más variadas. Muchos pacientes alcohólicos pueden no presentar ninguna manifestación médica crónica durante muchos años. Sin embargo, a medida que pasa el tiempo, la posibilidad de que aparezca una o más de estas manifestaciones aumenta considerablemente. Todos los sistemas orgánicos principales pueden verse afectados, pero los principales sistemas orgánicos afectados son el sistema nervioso, el sistema cardiovascular, el hígado, el sistema digestivo, el páncreas, el sistema hematopoyético y el sistema endocrino (tabla 33-1). Los pacientes bebedores presentan un riesgo de varias neoplasias malignas, como cáncer de cabeza y cuello, esófago, colorrectal, mama e hígado (v. capítulos específicos sobre estos cánceres). El consumo excesivo de alcohol suele provocar una morbilidad psiquiátrica y social importante que puede ser más frecuente y más grave que los efectos médicos directos, sobre todo al comienzo del problema de la bebida.

TABLA 33-1 COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL ALCOHOL

SISTEMA/ESFERA DEL PROBLEMA	COMPLICACIONES
Sistema nervioso	Intoxicación Abstinencia Deterioro cognitivo Degeneración cerebelosa Neuropatía periférica
Sistema cardiovascular	Arritmia cardíaca Miocardiopatía crónica Hipertensión
Hígado	Esteatosis hepática Hepatitis alcohólica Cirrosis
Tubo digestivo, esófago	Inflamación crónica Neoplasias malignas Desgarros de Mallory-Weiss Varices esofágicas
Estómago	Gastritis Úlcera péptica
Páncreas	Pancreatitis aguda Pancreatitis crónica
Otros problemas médicos	Cánceres: boca, bucofaringe, esófago, colorrectal, mama, carcinoma hepatocelular Hepatoma Neumonía Tuberculosis
Psiquiátricos	Depresión Ansiedad Suicidio
Trastornos de la conducta y psicosociales	Lesiones Violencia Delincuencia Abuso de hijos o pareja Tabaquismo, abuso de otras drogas Desempleo Problemas legales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sistema nervioso

Además de las manifestaciones neurológicas agudas de intoxicación y abstinencia, el alcohol tiene importantes efectos neurológicos crónicos. Aproximadamente 10 millones de norteamericanos presentan una alteración identificable del sistema nervioso por el consumo crónico de alcohol. La predisposición individual a estos trastornos es muy variable y está relacionada con la genética, el medioambiente, las características sociodemográficas y el género; la contribución relativa de estos factores no está clara.

En el sistema nervioso central, el principal efecto es el deterioro cognitivo. Los pacientes pueden presentar problemas de memoria leves o moderados a corto o largo plazo o pueden sufrir una demencia grave semejante a la enfermedad de Alzheimer (cap. 402). No se conoce bien hasta qué punto el efecto tóxico directo del alcohol es responsable de estos problemas o la repercusión de las carencias nutricionales relacionadas con el alcohol (cap. 416). La carencia de vitaminas como la tiamina puede jugar un papel muy importante en la aparición de la demencia alcohólica y en la alteración grave de la función cognitiva, como se observa en la encefalopatía de Wernicke y en el síndrome de Korsakoff (cap. 416). El alcohol también provoca una polineuropatía que puede presentarse con parestesias, entumecimiento, debilidad y dolor crónico (caps. 416 y 420). Igual que en el sistema nervioso central, se piensa que los efectos en el sistema nervioso periférico son provocados por una combinación de la toxicidad directa del alcohol y las carencias alimentarias. Una pequeña proporción (< 1%) de pacientes con dependencia del alcohol pueden desarrollar una degeneración cerebelosa de la línea media, que se manifiesta con una marcha inestable.

Sistema cardiovascular

Las complicaciones cardiovasculares más frecuentes del consumo crónico de alcohol son la miocardiopatía, hipertensión y arritmias supraventriculares. La miocardiopatía alcohólica puede manifestarse clínicamente de forma similar a otras causas de insuficiencia cardíaca (cap. 58). Es la causa más frecuente de miocardiopatía no isquémica en los países occidentales, y representa alrededor del 45% de los casos. Igual que estas otras causas, la miocardiopatía alcohólica también responde a los tratamientos tradicionales de la insuficiencia cardíaca (cap. 59). La abstinencia de alcohol puede provocar una mejoría significativa de la miocardiopatía en algunos pacientes. Los niveles crecientes de consumo de alcohol también están relacionados con los niveles crecientes de hipertensión sistólica y diastólica (cap. 67).

Las arritmias más frecuentes relacionadas con el consumo crónico de alcohol incluyen la fibrilación auricular y la taquicardia supraventricular; suelen observarse en el contexto de la intoxicación aguda y la abstinencia (cap. 64). No se conoce bien la prevalencia de las arritmias provocadas por el alcohol. La miocardiopatía alcohólica también está relacionada con la arritmia, especialmente la arritmia ventricular (cap. 65). Cabe destacar que la asociación entre ingesta elevada de alcohol y mayor mortalidad cardiovascular puede reducirse con actividad física intensa.[4]

Hígado

El abuso del alcohol es la principal causa de morbimortalidad por hepatopatía en EE. UU. Se calcula que hay más de 2 millones de personas con hepatopatía alcohólica comprobada en EE. UU. Los factores que predisponen a la hepatopatía temprana incluyen la cantidad y la duración de la exposición al alcohol, el género femenino y la desnutrición. La gama de manifestaciones clínicas incluye la esteatosis hepática aguda, la hepatitis alcohólica y la cirrosis (cap. 153). La esteatosis hepática relacionada con la ingesta de alcohol puede ser asintomática o estar relacionada con molestias abdominales inespecíficas; generalmente mejora con la abstinencia de alcohol. La hepatitis alcohólica puede presentarse como un trastorno asintomático detectado por alteraciones en las enzimas hepáticas o como un episodio agudo con dolor abdominal, náuseas, vómitos y fiebre. Los pacientes con hepatitis alcohólica tienen niveles especialmente elevados de aspartato aminotransferasa en sangre y niveles elevados de γ-glutamiltransferasa. La hepatitis alcohólica suele mejorar con la abstinencia de alcohol y asistencia complementaria.

La cirrosis relacionada con el alcohol es una importante causa de muerte en EE. UU. (cap. 154). Aunque los pacientes suelen estar asintomáticos, los pacientes con cirrosis más avanzada pueden presentar una diversidad de síntomas y signos, como ictericia, ascitis y coagulopatía. La cirrosis también está relacionada con hemorragia gastrointestinal por varices esofágicas (cap. 138). Aunque hay cierta polémica por el uso del trasplante hepático para el tratamiento de pacientes con cirrosis alcohólica, muchos piensan que los pacientes en recuperación comprobada son buenos candidatos para el trasplante hepático (cap. 154). Un ensayo aleatorizado demostró que el tratamiento de mejora de la motivación limitaba la cantidad y la frecuencia de consumo de alcohol pretrasplante en pacientes con dependencia.

Enfermedad gastrointestinal

El consumo crónico de alcohol está relacionado con una diversidad de problemas esofágicos, como varices esofágicas, desgarros de Mallory-Weiss y carcinoma escamoso del esófago. El riesgo de carcinoma escamoso es mayor en los pacientes que fuman y beben alcohol (cap. 192). Los pacientes con estos problemas pueden presentar dificultades de deglución, dolor torácico, pérdida de sangre gastrointestinal y pérdida de peso. La gastritis alcohólica aguda suele presentarse con molestias abdominales, náuseas y vómitos (cap. 135).

Páncreas

El riesgo de pancreatitis en personas con dependencia del alcohol es aproximadamente cuatro veces mayor que en la población general. La cantidad y la duración de la exposición al alcohol y los antecedentes de pancreatitis predicen futuros episodios. La pancreatitis alcohólica aguda, que puede manifestarse con un dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos, fiebre e hipotensión, puede ser potencialmente mortal (cap. 144). Las personas con pancreatitis aguda recurrente pueden presentar pancreatitis crónica, que suele manifestarse como un dolor abdominal crónico, malabsorción, pérdida de peso y desnutrición.

Sistema hematopoyético

La anemia que suele observarse en los pacientes con problemas crónicos de alcoholismo puede ser multifactorial (p. ej., pérdida de sangre, carencia alimentaria, secundaria a hepatopatía e hiperesplenismo). Los estudios en pacientes hospitalizados seleccionados, con dependencia del alcohol, mostraron una prevalencia de anemia en un intervalo de aproximadamente 10-60%. La pérdida de sangre gastrointestinal por desgarros de Mallory-Weiss (cap. 135), la gastritis alcohólica (cap. 132) o las varices esofágicas (caps. 135 y 153) pueden ser un factor fundamental, y muchos pacientes sufren una carencia de hierro posterior. La carencia de folato en la alimentación puede estar relacionada con anemia megaloblástica (cap. 164). El alcohol tiene también un efecto tóxico directo en la médula ósea, que puede provocar anemia sideroblástica que se resuelve después de la abstinencia. El alcohol puede suprimir la producción de megacariocitos y provocar trombocitopenia, que puede manifestarse como petequias o hemorragia (cap. 172); la trombocitopenia es especialmente sensible a la abstinencia, y el recuento de plaquetas normalmente rebota o vuelve a la normalidad a los 5-7 días de suspender la ingesta de alcohol. También parece que el alcohol interfiere directamente en la función plaquetaria. La alteración de la función inmunitaria relacionada con el alcohol, como muestra la reducción de la producción y función de los leucocitos y el trastorno de la inmunidad humoral y mediada celularmente, explica en parte por qué las personas dependientes del alcohol presentan un mayor riesgo de enfermedades infecciosas, como neumonía y tuberculosis.

Neoplasias malignas

La ingesta de alcohol se ha relacionado con numerosos cánceres, incluidas las neoplasias malignas del tubo digestivo, el aparato respiratorio y el hígado. La magnitud de la exposición al alcohol que aumenta el riesgo de cáncer varía sensiblemente y puede no correlacionarse con niveles considerados «seguros» de consumo de alcohol.[5] En cuanto a los cánceres específicos, el consumo de alcohol está relacionado con el carcinoma escamoso del esófago (cap. 192) y de la cabeza y el cuello (cap. 190). La simultaneidad del abuso de alcohol y de tabaco parece ser sinérgica. El consumo intensivo de alcohol o el tabaquismo por separado aumentan la tasa de cáncer de bucofaringe, siendo entre seis y siete veces mayor que en la población general, mientras que la tasa de personas con ambos factores de riesgo es alrededor de 40 veces la de la población general. Los pacientes con hepatopatía provocada por el alcohol que también tengan antecedentes de hepatitis B o C presentan un riesgo especialmente mayor de carcinoma hepatocelular (cap. 196).

El consumo crónico de alcohol también se ha relacionado con neoplasias malignas de la mama (cap. 198), próstata (cap. 201), páncreas (cap. 194), cuello del útero (cap. 199), pulmón (cap. 191) y colon (cap. 193). Las mujeres que tomen más de una o dos bebidas alcohólicas al día pueden aumentar 1,5 veces o más el riesgo de padecer cáncer de mama. Se han propuesto mecanismos hormonales y efectos cancerígenos directos del alcohol como causas de esta relación. La relación del cáncer de cuello uterino con la dependencia del alcohol puede deberse a conductas sexuales de alto riesgo relacionadas con el alcohol que se piensa que incrementan el riesgo de cáncer de cuello uterino.

Otros problemas médicos

Se ha relacionado la gota con el abuso de alcohol, pudiendo producirse episodios con niveles séricos de urato menores que en pacientes no alcohólicos (cap. 273). La cetoacidosis alcohólica (cap. 118), que normalmente sigue a una borrachera, se presenta como náuseas, vómitos, dolor abdominal e hipovolemia. Normalmente, la cetoacidosis se observa con lecturas bajas o normales de glucosa. Las alteraciones leves o inespecíficas de la función tiroidea, sobre todo en pacientes con hepatopatía de base, pueden reflejar alteraciones en la eliminación de la tirotropina o la repercusión del aumento de los estrógenos circulantes. La esterilidad y las irregularidades menstruales se han relacionado con el consumo crónico de alcohol, supuestamente debido a una alteración de la función hipotalámica-hipofisaria, toxicidad gonádica y alteración del metabolismo hepático de las hormonas circulantes provocadas por el alcohol. El hipogonadismo es muy frecuente en los hombres alcohólicos con cirrosis. La dependencia del alcohol también está relacionada con mayores índices de enfermedad dental y periodontal (cap. 425) y con una diversidad de problemas dermatológicos,

booksmedicos.org

como arañas vasculares y, en pacientes con una mala higiene, infestaciones de la piel. Tanto el consumo de riesgo como la dependencia del alcohol han demostrado estar asociados con un aumento en el riesgo de infecciones, sepsis y mortalidad durante la hospitalización, especialmente en pacientes en cuidados intensivos.

Problemas psiquiátricos

Los síntomas y enfermedades psiquiátricos son sumamente frecuentes en las personas con problemas con el alcohol. La frecuencia de trastornos de ansiedad es de alrededor del 40% y la frecuencia de trastornos emocionales es de alrededor del 30%. El trastorno de la personalidad antisocial también es más frecuente en personas con problemas con el alcohol que en la población general. Estos problemas psiquiátricos son más frecuentes en los períodos de consumo intensivo y de abstinencia. Todos los pacientes con trastornos por el consumo de alcohol precisan una minuciosa evaluación de enfermedades psiquiátricas. Aunque la dependencia del alcohol puede asociarse a peor pronóstico en pacientes con problemas psiquiátricos comunes, como depresión y ansiedad,[6] el tratamiento eficaz de los trastornos psiquiátricos de base puede provocar una mejora de las conductas de bebida.

Otros problemas de conducta y psicosociales

El alcohol suele ser la causa de base de los abusos en el hogar, lesiones, traumatismos, accidentes de tráfico y quemaduras. Por ejemplo, de todas las drogas, el alcohol y el cannabis parecen presentar mayor asociación a violencia de género.[7] Se preguntará minuciosamente a los pacientes que presenten lesiones por el consumo de alcohol. El abuso del tabaco (cap. 32) y de otras drogas (cap. 34) es más frecuente en las personas con problemas con el alcohol que en la población general.

DIAGNÓSTICO

Los datos de la historia clínica, exploración física y analítica suelen ser necesarios para ofrecer un cuadro completo del grado de problemas con el alcohol en los pacientes afectados (tabla 33-2).

Discusión del diagnóstico con los pacientes

Al hablar de los problemas con el alcohol, es fundamental que el médico sea sensible con el estigma y la vergüenza que pueden sentir los pacientes con problemas con el alcohol y sus familiares. Los diagnósticos o problemas relacionados con el alcohol deben comentarse sin opinar sobre ellos, forjando así un compañerismo y apuntando al compromiso de ayudar en los problemas que pueda tener el paciente. Para fijar la pauta para las conversaciones se educará a los pacientes sobre los distintos niveles de problemas con el alcohol (p. ej., consumo de riesgo, trastorno por consumo de alcohol), de forma que los pacientes entiendan el espectro de problemas relacionados con el alcohol. Muchos pacientes tienen una perspectiva sesgada de lo que constituye un problema con la bebida y pueden creer que solo las personas con problemas graves con el alcohol tienen un problema real con este. Los antecedentes, exploración física y pruebas analíticas se presentarán como «prueba» de que puede existir, o de hecho existe, un problema.

TABLA 33-2 DIAGNÓSTICO DE LOS PROBLEMAS CON EL ALCOHOL

ANTECEDENTES
Paso 1: Pregunte a todos los pacientes por su consumo actual y anterior.
¿Ha bebido alcohol alguna vez o lo hace actualmente?
¿Tiene antecedentes familiares de problemas con el alcohol?
Paso 2: Obtenga una historia detallada sobre la cantidad y la frecuencia de consumo de alcohol.
¿Qué tipos de alcohol consume?
¿Con qué frecuencia bebe?
¿Cuánto suele beber?
¿Bebe más alguna vez? Y, si es así, ¿cuánto?
Paso 3: Cuestionario normalizado
Preguntas del CAGE:
• ¿Ha pensado alguna vez que debería beber menos?
• ¿Le ha molestado que la gente le critique por beber?
• ¿Alguna vez se ha sentido mal o culpable por beber?
• ¿Ha bebido alguna vez nada más levantarse por la mañana (para despejarse) para tranquilizar sus nervios o librarse de una resaca?
Paso 4: Evalúe aspectos específicos en bebedores con problemas, sospechados o conocidos.
Criterios para el abuso y la dependencia del alcohol
Indicios de problemas médicos y psiquiátricos
Indicios de problemas conductuales o sociales
Consumo de otras sustancias
• Tabaco
• Medicamentos con receta que alteren el ánimo
• Drogas ilegales (p. ej., heroína, cocaína)
• Tratamiento previo por abuso de alcohol o de sustancias
EXPLORACIÓN FÍSICA
Exploración minuciosa y completa importante en todos los pacientes
Centre la atención en el sistema en el que se hayan detectado problemas
En todos los pacientes, examine detenidamente
Sistemas nerviosos central y periférico
Sistema cardiovascular
Hígado
Tubo digestivo
PRUEBAS DE LABORATORIO (EN PACIENTES SELECCIONADOS)
Enzimas hepáticas
Pruebas de coagulación
Hemograma completo
Transferrina deficiente en hidratos de carbono

Antecedentes

Una estrategia de cuatro pasos para recabar los antecedentes de consumo de alcohol incluye preguntas exhaustivas sobre el consumo de alcohol y una evaluación minuciosa de los problemas relacionados con este.

Paso 1: Pregunte a todos los pacientes sobre su consumo actual y pasado de alcohol

Una sola pregunta –«¿Toma actualmente o ha tomado alguna vez alcohol?»– puede detectar rápidamente a los pacientes no abstemios y que requieran una mayor evaluación. Los pacientes que contesten afirmativamente a esta pregunta pasarán a los tres pasos siguientes. Los pacientes que contesten de forma negativa pueden clasificarse como abstemios de siempre del alcohol y no precisan más preguntas salvo que su respuesta cambie con el tiempo. Es fundamental preguntar sobre el consumo actual y pasado de alcohol, ya que muchos pacientes que cumplen los criterios de trastorno por consumo de alcohol de siempre, pero que actualmente están en recuperación, contestan negativamente a la pregunta sobre el consumo actual; salvo que se les pregunte específicamente, puede omitirse la información sobre el consumo anterior.

Paso 2: Obtenga los antecedentes detallados sobre la cantidad y frecuencia de consumo de alcohol

Una pregunta que se formulará sistemáticamente es la siguiente: «¿Qué tipo o tipos de bebidas alcohólicas (cerveza, vino, licores) consume?». Muchos pacientes no consideran el consumo de cerveza o vino como «beber». Debe determinarse la cantidad de consumo habitual –«¿Cuánto suele beber en un día normal en que beba?» y para el intervalo de consumo –«¿Alguna vez ha bebido más de lo habitual y, si es así, cuánto?»–. Esta segunda pregunta puede ser especialmente importante para detectar a los bebedores compulsivos. Las preguntas sobre la cantidad ofrecen una fácil identificación del consumo de riesgo. Preguntar sobre la frecuencia de consumo de alcohol –«¿Con qué frecuencia bebe?»– ayuda a distinguir a los consumidores diarios y no diarios de alcohol. Los bebedores compulsivos que beben solo los fines de semana suelen presentar problemas importantes con el alcohol, aunque no sean bebedores diarios. Un objetivo principal del paso 2 es lograr una descripción completa de las conductas de consumo actual de alcohol y el patrón de cantidad y frecuencia de consumo de alcohol durante la vida del paciente.

Paso 3: Use instrumentos de evaluación normalizados

Se han desarrollado muchos cuestionarios normalizados para detectar el abuso y dependencia del alcohol. Los dos cuestionarios que se han evaluado más exhaustivamente en ámbitos médicos son el cuestionario CAGE (del inglés *Cut down, Annoyed, Guilty, and Eye opener,* «reducción del consumo, consecuencias sociales, sentimiento de culpabilidad y beber por la mañana para sentirse bien») (v. tabla 33-2) y el Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT). El cuestionario CAGE incluye cuatro preguntas y se puntúa asignando un punto a cada respuesta positiva. Dado que la palabra *alguna vez* se usa en las preguntas del CAGE, por definición este instrumento se ha diseñado para detectar los problemas permanentes con el alcohol y no distingue entre problemas permanentes y problemas actuales. Para evaluar los criterios del DSM-4 de abuso y dependencia del alcohol, el CAGE presenta sensibilidad del 43 al 94% y especificidad del 70 al 97%, con valor de corte de 2 para indicar resultado «positivo». El modo en que este y otros medios se relacionan con los nuevos criterios del DSM-5 para el trastorno por consumo de alcohol está siendo investigado.

Las 10 preguntas del AUDIT abarcan la cantidad y frecuencia de consumo de alcohol, conductas de bebida, síntomas psicológicos negativos y problemas relacionados con el alcohol. El AUDIT fue desarrollado por la Organización Mundial de la Salud para detectar el consumo peligroso (p. ej., de riesgo) y perjudicial (p. ej., consumo de alcohol que provoque daños físicos o psicológicos). A diferencia del cuestionario CAGE, el AUDIT se centra en las conductas de consumo reciente (de la actualidad al año pasado). Cada pregunta se puntúa de 0 a 4 (intervalo de puntuación total de 0 a 40) y se considera que una puntuación total de 8 es un resultado positivo.

Paso 4: Evalúe aspectos específicos de bebedores con problemas presuntos o comprobados

Las preguntas formuladas en el paso 4 se basan en los resultados de las preguntas formuladas en los pasos 2 y 3 para obtener información más detallada en los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con posibles problemas con el alcohol. Incluso en los pacientes que no den un resultado positivo en el cuestionario CAGE pueden estar justificadas preguntas detalladas sobre el abuso y dependencia del alcohol, especialmente si están bebiendo a niveles de riesgo o mayores o si hay otros indicios de posibles problemas con el alcohol. Se hará una revisión detallada de los indicios de problemas médicos y psiquiátricos relacionados con el alcohol y se determinará la necesidad de una posterior evaluación médica y psiquiátrica. El médico buscará indicios de los problemas de conducta y sociales habitualmente relacionados con el consumo de alcohol y evaluará la alteración de la vida familiar y profesional y otros problemas, como la violencia doméstica. Se preguntará a los pacientes sobre el uso de tabaco, medicaciones con receta que alteren el ánimo y drogas ilegales como heroína y cocaína.

Por último, muchos pacientes con problemas con el alcohol han recibido tratamientos previos que deben detallarse. La investigación incluirá preguntas no solo sobre tratamientos regulados del alcohol (como el número de veces, duración del tratamiento y tratamiento ambulatorio frente a hospitalario), sino también sobre tratamientos más informales, como asistencia a grupos de autoayuda como Alcohólicos Anónimos (AA). En pacientes que deban remitirse a tratamiento, el conocimiento de su tratamiento anterior es determinante para futuras recomendaciones de referencia.

El National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism ha publicado *Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide,* que ofrece un planteamiento similar a la valoración y evaluación de los pacientes con problemas relacionados con el alcohol e incluye un apéndice con material complementario de utilidad.

Exploración física

Los pacientes con posibles trastornos por el consumo de alcohol requieren una exploración física detallada para completar la historia clínica. Además, se prestará atención a la detección de los problemas habituales relacionados con el alcohol, incluido el sistema nervioso, aparato cardiovascular, hígado y sistema digestivo (v. tabla 33-1).

Pruebas de laboratorio

Se han propuesto una diversidad de pruebas analíticas para ayudar a la evaluación del abuso y dependencia del alcohol. Los niveles de aminotransferasas, recuento de eritrocitos, volumen corpuscular medio y transferrina deficiente en hidratos de carbono, solos o en combinación, no son tan eficaces como los cuestionarios de valoración, como el CAGE y el AUDIT.

Las pruebas analíticas desempeñan un papel en el diagnóstico y evaluación de los pacientes con posibles problemas con el alcohol. Se deberían realizar periódicamente en todos los pacientes con problemas con el alcohol pruebas analíticas sistemáticas que incluyan enzimas hepáticas (cap. 147), bilirrubina, hemograma completo y tiempo de protrombina, de forma que pueda obtenerse un cuadro adecuado y completo de los efectos del alcohol en cada persona.

TABLA 33-3 RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES CON PROBLEMAS CON EL ALCOHOL

Especifique el problema médico:
Sea específico con los patrones de consumo de su paciente y con los riesgos relacionados con su salud
Pregunte: «¿Cómo se siente bebiendo?»

Acuerde un plan de acción:
Pregunte: «¿Está listo para intentar reducir su consumo o abstenerse?»
Hable sobre un plan de acción específico con los pacientes que estén preparados para hacer un cambio en su consumo

Para pacientes no dependientes del alcohol:
Aconseje al paciente que reduzca su consumo si está tomando cantidades de riesgo o por encima de ellas y no existen indicios de dependencia del alcohol
Pida al paciente que fije un objetivo de consumo específico: «¿Está listo para fijar un objetivo de consumo?». Algunos pacientes deciden abstenerse durante un tiempo o para siempre; otros prefieren limitar la cantidad que beben. «¿Qué piensa que será lo mejor para usted?»
Proporcione al paciente materiales educativos y dígale: «Resulta útil pensar en sus motivos para querer reducir el consumo y determinar qué situaciones desencadenan patrones de consumo perjudiciales. Estos materiales le proporcionarán algunas pistas útiles para mantener su objetivo de consumo»

Para pacientes con signos de dependencia del alcohol:
Aconseje la abstinencia si:
- Hay indicios de dependencia del alcohol
- Hay antecedentes de intentos repetidos fallidos de reducir el consumo
- Paciente embarazada o que intente concebir
- Enfermedad o medicación contraindicadaRemitir para evaluación diagnóstica o tratamiento adicionales

Procedimientos para el paciente en la toma de decisiones de referencia:
- Implique a su paciente en la toma de decisiones de referencia
- Comente los servicios de tratamiento del alcoholismo disponibles
- Programe cita con un médico mientras el paciente está en la consulta

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Se ha descrito bien la relación del cambio en el consumo de alcohol con la prevención de posteriores problemas. El tratamiento de los trastornos por el consumo de alcohol debe basarse en la gravedad de los problemas con el alcohol, posibles o reales y adaptarse para satisfacer las necesidades de cada paciente. Se sugieren estrategias de asesoramiento y tratamiento independientes para los bebedores de riesgo no dependientes o problemáticos en comparación con las personas dependientes del alcohol (criterios DSM-IV) (tabla 33-3). Como en los medios de evaluación descritos anteriormente, la forma en que los nuevos criterios del DSM-5 se relacionan con las recomendaciones terapéuticas específicas se aclarará en un futuro próximo.

Tratamiento de los bebedores de riesgo

Las pruebas confirman que los médicos de cabecera pueden ayudar, de una forma rentable, a los pacientes a reducir su ingesta de alcohol y prevenir posteriores problemas relacionados con el alcohol utilizando breves (5 a 20 min) técnicas centradas en el asesoramiento (breves intervenciones) que se adaptan bien a la atención primaria y a otros ámbitos médicos.[8] La investigación más reciente ha examinado las intervenciones breves en entornos más especializados, avalando su uso en pacientes hospitalizados y en urgencias.[A1] Entre los nuevos enfoques para reducir el consumo en bebedores de riesgo se cuentan asesoramiento personalizado por medios informáticos[A2] y uso de mensajes de texto y redes sociales.

La estrategia de breve asesoramiento comprende cuatro elementos principales: técnicas de motivación, información sobre problemas con el consumo de alcohol, discusión de los efectos adversos del alcohol y fijar los límites recomendados de bebida. Las técnicas de motivación se han diseñado para motivar a los pacientes a modificar su conducta de consumo de alcohol detectando problemas posibles o reales con los que esté relacionado ese consumo. La información sobre estos problemas puede poner de manifiesto al paciente que el problema existe. Para los bebedores de riesgo y con problemas que no cumplan los criterios de dependencia del alcohol, un objetivo realista y adecuado es establecer los límites recomendados de consumo a niveles por debajo de los niveles de riesgo (p. ej., menos de una bebida al día en mujeres y menos de dos bebidas al día en hombres). Las pruebas epidemiológicas indican que beber por debajo de estos límites es menos probable que se asocie a problemas. Varios ensayos clínicos aleatorizados confirman que los pacientes en los que se realizan breves intervenciones reducen significativamente su ingesta de alcohol, con frecuencia a niveles «seguros», y pueden reducir el uso de atención sanitaria también.

Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol

Los pacientes que cumplen los criterios del trastorno por consumo de alcohol, en particular los dependientes, normalmente precisan una asistencia más intensiva que los pacientes que no cumplen los criterios de consumo de riesgo. La mayoría de los pacientes pueden tratarse en ámbitos de tratamiento ambulatorio, mientras que los pacientes con un trastorno por consumo de alcohol más grave o problemas comórbidos inicialmente pueden requerir tratamiento ambulatorio, programas de asesoramiento específicos y tratamiento farmacológico. Antes de comenzar un programa oficial para mantener la remisión, muchos pacientes primero necesitan tratamiento médico para la abstinencia del alcohol. Las organizaciones profesionales han publicado guías de praxis que ofrecen recomendaciones útiles para seleccionar las alternativas terapéuticas en los pacientes con dependencia del alcohol.

Tratamiento de la abstinencia del alcohol

Muchos pacientes pueden no presentarse para recibir tratamiento médico para la abstinencia del alcohol y tratarla por su cuenta. Sin embargo, un subgrupo considerable acude para el tratamiento de la abstinencia del alcohol. Los pacientes con abstinencia leve o moderada pueden tratarse de forma segura ambulatoriamente con un seguimiento estrecho. Los pacientes con abstinencia moderada o grave, manifestada por hipertensión, temblores y cualquier cambio en su estado mental, sobre todo los pacientes con enfermedades médicas o psiquiátricas simultáneas importantes, generalmente se tratan mejor mediante hospitalización. Los pacientes con antecedentes de abstinencia grave en el pasado (p. ej., *delirium tremens*) o que tengan antecedentes de convulsiones por abstinencia del alcohol también deben tratarse generalmente mediante hospitalización. Los tres objetivos principales del tratamiento médico de la abstinencia del alcohol son reducir al mínimo la gravedad de los síntomas relacionados con la abstinencia; prevenir las complicaciones específicas relacionadas con la abstinencia, como convulsiones y *delirium tremens;* y proporcionar referencia para el tratamiento de prevención de las recidivas.

Se ha evaluado la eficacia de una amplia variedad de medicaciones para el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohol (tabla 33-4). Se prefieren las

booksmedicos.org

TABLA 33-4 MEDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DEL ALCOHOL*

MEDICACIÓN	DOSIS Y VÍA	FRECUENCIA	EFECTOS	EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES IMPORTANTES
ABSTINENCIA				
Benzodiacepinas‡				
Clordiacepóxido*	25-100 mg, v.o./i.v./i.m.‡	Cada 4-6 h	Disminución de la gravedad de la abstinencia; estabilización de las constantes vitales; prevención de convulsiones y de *delirium tremens*	Confusión, sedación excesiva, depresión respiratoria
Diacepam†	5-10 mg, v.o./i.v./i.m.‡	Cada 6-8 h		
Oxacepam†	15-30 mg, v.o.‡	Cada 6-8 h		
Loracepam†	1-4 mg, v.o./i.v./i.m.‡	Cada 4-8 h		
β-bloqueantes				
Atenolol	25-50 mg, v.o.	Una vez al día	Mejora de las constantes vitales Reducción del ansia	Bradicardia, hipotensión
Propranolol	10-40 mg, v.o.	Cada 6-8 h		
Agonistas α				
Clonidina	0,1-0,2 mg, v.o.	Cada 6 h	Reducción de los síntomas de abstinencia	Hipotensión, fatiga
Antiepilépticos				
Carbamacepina	200 mg, v.o.	Cada 6-8 h	Reducción de la gravedad de la abstinencia; prevención de convulsiones	Vértigo, fatiga, alteraciones de los eritrocitos
PREVENCIÓN DE RECIDIVAS				
Disulfiram†	125-500 mg, v.o.	Diariamente	Reducción del consumo de alcohol en los que tienen recaídas	Reacción disulfiram-alcohol, exantema, somnolencia, neuropatía periférica
Naltrexona†	50 mg, v.o. 380 mg, i.m.	Diariamente Cada 4 semanas	Aumento de la abstinencia, disminución de los días de consumo	Náuseas, dolor abdominal, mialgia-artralgia
Acamprosato†	666 mg, v.o.	Tres veces al día	Aumento de la abstinencia	Diarrea

*Se enumeran las medicaciones usadas con más frecuencia.
†Aprobado actualmente por la Food and Drug Administration estadounidense para las indicaciones señaladas.
‡Dosis y vías para regímenes de dosis fijas estándar, que incluyen reducciones de la dosis en el tiempo.

benzodiacepinas de acción más prolongada porque provocan una abstinencia más suave. Las benzodiacepinas de acción más breve, como el oxacepam, pueden estar indicadas en personas con hepatopatía grave. La estrategia más frecuente es administrar una dosis permanente de una benzodiacepina, administrándose medicación complementaria «cuando sea necesario» según los síntomas de abstinencia. La benzodiacepina específica y la dosis suelen depender de la experiencia del médico que la prescribe y de las características del paciente, incluida la gravedad de la abstinencia (se utilizan dosis mayores si la abstinencia es más grave), la presencia de hepatopatía (los pacientes con hepatopatía grave deben recibir dosis menores o medicaciones de acción más breve) y la respuesta a dosis previas de medicación (se administran dosis mayores si el control de los síntomas es insuficiente; se administran dosis menores si se han producido efectos adversos, como una sedación excesiva). En general, la cantidad de medicación por período de administración se reduce progresivamente a medida que remite el síndrome de abstinencia. Una estrategia de administración personalizada «según los síntomas», en la que se administran las benzodiacepinas por dosis según los síntomas de abstinencia, es segura y eficaz en ciertos pacientes y puede reducir las dosis totales de benzodiacepinas necesarias para tratar la abstinencia. Los β-bloqueantes (atenolol y propranolol), agonistas α (clonidina) y antiepilépticos (carbamacepina) mejoran los signos y síntomas de abstinencia del alcohol, pero se considera que son mejores medicaciones auxiliares como complemento de las benzodiacepinas.

Prevención de recidivas

Estrategias de asesoramiento utilizadas en los programas de tratamiento de los problemas con el alcohol

Tres técnicas de psicoterapia utilizadas habitualmente son la terapia de mejora de la motivación, facilitación de 12 pasos y técnicas de afrontamiento cognitivo-conductual. Dos de estas técnicas se han diseñado para ofrecer a los pacientes herramientas específicas que les ayuden a evitar recaer en el alcohol. En la terapia de potenciación de la motivación, los pacientes detectan los motivos para mantenerse alejados del alcohol. La terapia de facilitación de 12 pasos sigue los principios de AA para ayudar a los pacientes a centrar su atención en la abstinencia. En la terapia de afrontamiento cognitivo-conductual, el paciente identifica los factores que desencadenan el consumo de alcohol y desarrolla estrategias que le ayuden a afrontar estos factores cuando se presentan.

El proyecto Matching Alcohol Treatments to Client Heterogenicity (MATCH) mostró la equivalencia entre tres estrategias de asesoramiento (habilidades de afrontamiento cognitivo-conductual, terapia de mejora de la motivación o terapia de facilitación de 12 pasos) para tratar la dependencia del alcohol. En un seguimiento de 1 año, la mayoría de los pacientes incluidos se mantuvieron sobrios o redujeron de manera significativa su consumo de alcohol.

Grupos de autoayuda

Los grupos de autoayuda como AA y Rational Recovery son una vía importante de apoyo y tratamiento para muchos pacientes con dependencia del alcohol. AA ofrecen la ventaja de estar disponibles en todo EE. UU. y no cobran nada. La estrategia de tratamiento global se basa en los 12 pasos para mantener la abstinencia y tratar los diversos efectos del alcohol. Las reuniones de AA pueden ser «abiertas» a cualquiera en la comunidad o «cerradas» solo para miembros activos. Las reuniones varían en formato, tamaño, localización y composición demográfica. Al aconsejar a los pacientes acudir a AA, es importante que los médicos les informen de las variaciones en la naturaleza de cada reunión, sobre todo la localización y composición demográfica de los participantes, y los pacientes deben estar dispuestos a acudir a más de un centro de reunión a modo de prueba para que encuentren un ambiente cómodo para ellos.

La investigación sobre la eficacia de AA ha sido limitada y no hay estudios controlados a gran escala. Sin embargo, las pruebas indirectas indican una mejoría significativa en las conductas de consumo de alcohol.

Farmacoterapia para prevenir las recidivas del consumo de alcohol

La incorporación de medicación para mejorar la eficacia de las terapias de asesoramiento ha sido objeto de investigaciones en los últimos 40 años. A medida que se ha ido conociendo mejor la neurobiología de los trastornos por el consumo de alcohol, ha crecido la capacidad de desarrollar medicaciones que puedan fomentar la abstinencia o reducir el consumo de alcohol.[9,10] Se han autorizado tres medicamentos –disulfiram, naltrexona y acamprosato– para el tratamiento de la dependencia del alcohol en EE. UU. (v. tabla 33-4).

Disulfiram

El disulfiram se ha diseñado para prevenir el consumo de alcohol provocando una reacción adversa grave cuando los pacientes toman alcohol. La reacción al disulfiram, que incluye sofocos, náuseas, vómitos y diarrea, está mediada por la inhibición de la alcohol deshidrogenasa y el aumento resultante en los niveles séricos de acetaldehído y acetato tras la ingestión de alcohol (v. fig. 33-1). El disulfiram también afecta al metabolismo de la monoamina, y la reacción de alcohol-disulfiram puede estar relacionada con cambios en la función de la monoamina central. Aunque el disulfiram ofrece pocos beneficios a la mayoría de los pacientes es eficaz para reducir la ingestión de alcohol en pacientes muy motivados y supervisados en un programa de tratamiento de los problemas relacionados con el alcohol.

Naltrexona

Se piensa que la naltrexona reduce el consumo de alcohol al disminuir los efectos euforizantes del alcohol y reducir el ansia en los pacientes con depen-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

dencia del alcohol. Los ensayos aleatorizados y controlados con placebo generalmente han mostrado que los pacientes que dependen del alcohol y reciben naltrexona (50 mg/día) tienen una mayor posibilidad de reducir su consumo de alcohol o mantenerse sobrios en comparación con los pacientes que reciben placebo, y el efecto persiste tras la suspensión del tratamiento, aunque un ensayo aleatorizado no mostró ningún beneficio en hombres excombatientes con una fuerte dependencia del alcohol. Aunque la mayoría de estudios con naltrexona se realizaron en un ámbito de tratamiento del alcohol especializado y se observó a los pacientes solo durante 10-12 semanas, la naltrexona también es eficaz en entornos ambulatorios y de atención primaria en pacientes sometidos a seguimiento durante hasta 34 semanas.[A3] Los efectos secundarios de la naltrexona son infrecuentes, principalmente náuseas que remiten espontáneamente en alrededor del 10% de los pacientes. Se ha comunicado hepatotoxicidad relacionada con la dosis en los pacientes tratados por obesidad con dosis elevadas de naltrexona (300 mg/día). Las alteraciones leves en las enzimas hepáticas no son una contraindicación a la naltrexona, pero debe vigilarse a los pacientes con análisis repetidos de las enzimas hepáticas. Los pacientes con hepatitis aguda o insuficiencia hepática no deben tomar naltrexona. Además de la naltrexona por vía oral, ha sido autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) en 2006 una nueva presentación inyectable de acción prolongada de naltrexona. La naltrexona inyectable se administra generalmente como una dosis intramuscular de 380 mg cada 4 semanas. Antes de comenzar el tratamiento con naltrexona es importante asegurarse de que el paciente no es dependiente de opioides para evitar una reacción potencialmente grave de abstinencia de opioides. Se recomienda una retirada completa de los mismos durante al menos 7-10 días. Entre las reacciones adversas observadas más frecuentemente en pacientes que reciben naltrexona inyectable están reacciones en la zona de inyección (p. ej., induración, prurito) y síntomas como náuseas y cefaleas, que generalmente remiten espontáneamente. Esta formulación de naltrexona resulta particularmente eficaz en trastornos por consumo de alcohol más graves.[11]

Acamprosato

Autorizado por la FDA en 2004, el acamprosato (acetilhomotaurinato de calcio) se ha identificado como un fármaco eficaz para el tratamiento de la dependencia del alcohol. No se conoce el mecanismo de acción exacto del acamprosato, pero puede estar relacionado con sus efectos en los aminoácidos neuroexcitadores y el sistema inhibidor de GABA. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, los pacientes que recibieron acamprosato solían mantenerse sobrios en comparación con los pacientes que recibieron placebo.[A3] Los efectos secundarios son mínimos y suelen incluir diarrea. Igual que la naltrexona, el acamprosato se administra como tratamiento adyuvante a los tratamientos psicológicos para la dependencia del alcohol. El acamprosato parece ser eficaz tanto en hombres como en mujeres.

Otras estrategias farmacológicas para prevenir las recidivas

Ha habido un gran interés por la evaluación de la eficacia de los tratamientos farmacológicos combinados para tratar las dependencias del alcohol. Un estudio en 160 pacientes indicó que la combinación de naltrexona y acamprosato fue más eficaz que cada medicación por separado. Un estudio financiado federalmente y a mayor escala, que incluyó 1.383 pacientes, el proyecto COMBINE, investigó la naltrexona y acamprosato solo y en combinación con dos tratamientos psicológicos distintos para determinar qué combinación de tratamiento farmacológico y conductual es más eficaz. Las terapias conductuales fueron tratamiento médico, que se diseñó para aproximar el asesoramiento que puede ofrecerse en atención primaria y otros ámbitos sanitarios, y la intervención conductual combinada, que incluía técnicas de asesoramiento que se ofrecen en ámbitos específicos para el tratamiento de los problemas relacionados con el alcohol. Los resultados de este estudio mostraron que les iba mejor a los pacientes que recibían tratamiento médico con naltrexona, intervenciones conductuales combinadas, o ambos, avalando más la idea de que los pacientes dependientes del alcohol pueden tratarse de forma eficaz en atención primaria y otros ámbitos sanitarios. Cabe destacar que se demostró que el acamprosato no era eficaz en este estudio. La gabapentina es eficaz en monoterapia para tratar la dependencia del alcohol y síntomas relacionados, como el insomnio,[A4] y su adicción a la naltrexona mejora los resultados de ingesta de alcohol en pacientes con dependencia.[A5]

El topiramato, un derivado de la fructopiranosa, es un tratamiento eficaz para la dependencia del alcohol en una dosis de hasta 300 mg/día y es especialmente eficaz en pacientes con un polimorfismo en *GRIK1*.[12] Otras medicaciones que se han mostrado prometedoras son el ondansetrón, la bromocriptina y el valproato sódico. Otros fármacos han mostrado posibles beneficios en pacientes con trastornos por consumo de alcohol, quizá más específicamente en aquellos con depresión concomitante (p. ej., fluoxetina) o ansiedad (p. ej., buspirona).

TABLA 33-5 RESUMEN DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON PROBLEMAS CON EL ALCOHOL

Evaluar a todos los pacientes
Sobre patrones de consumo problemático de alcohol
Sobre complicaciones relacionadas con el alcohol, si está indicado (v. tabla 33-1)
Mediante el uso de datos recogidos de la historia clínica, exploración física y pruebas analíticas (v. tabla 33-2)
Para bebedores problemáticos de riesgo y no dependientes
Recomendar reducir el consumo de alcohol por debajo de los niveles de riesgo (v. tabla 33-3)
Recomendar la abstinencia a los pacientes que no puedan reducir el consumo por debajo de los valores de riesgo
Para pacientes dependientes del alcohol
Evaluar la necesidad de medicaciones para el tratamiento de la abstinencia (v. tabla 33-4)
Remitir a un programa de tratamiento del alcoholismo
Considerar medicación para prevenir recidivas (v. tabla 33-4)

PRONÓSTICO

El consumo y la dependencia del alcohol son trastornos crónicos que se caracterizan por empeoramientos y remisiones. El pronóstico es mejor en los pacientes que busquen tratamiento y lo reciban de forma sistemática (tabla 33-5), pero puede ser malo en los pacientes con hepatopatía avanzada y que continúen consumiendo alcohol. Además, el uso de combinaciones de medicaciones (p. ej., naltrexona más acamprosato) está en fase de investigación.

ORIENTACIONES FUTURAS

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios se han centrado en los resultados a un plazo más corto, desde algunos meses a 1 año. Es importante entender mejor lo que ocurre en estos pacientes con el tiempo, sobre todo la necesidad de «sesiones de recuerdo» para mantener las mejoras logradas con intervenciones breves. Los tratamientos farmacológicos más nuevos pueden ayudar a muchos pacientes. Más recientemente se ha suscitado un creciente interés por extender las pautas de atención crónica, como las aplicadas en la diabetes o la insuficiencia cardíaca, a pacientes con trastornos por consumo de alcohol o drogas.[13] Aunque un extenso ensayo inicial no detectó beneficios, este enfoque puede resultar positivo en poblaciones de pacientes seleccionados con trastorno por consumo de estas sustancias. Los abordajes basados en nuevas tecnologías, como las aplicaciones de móvil para facilitar la recuperación de pacientes con trastornos por consumo de alcohol, se muestran prometedores en cuanto a mejora de resultados terapéuticos en el futuro.[14]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. D'Onofrio G, Fiellin DA, Pantalon MV, et al. A brief intervention reduces hazardous and harmful drinking in emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2012;60:181-192.
A2. Boon B, Risselada A, Huiberts A, et al. Curbing alcohol use in male adults through computer generated personalized advice: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2011;13:e43.
A3. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:1889-1900.
A4. Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:70-77.
A5. Anton RF, Myrick H, Wright TM, et al. Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2011;168:709-717.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

34

CONSUMO DE DROGAS

ROGER D. WEISS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los términos *consumo* y *dependencia de drogas* han sido reemplazados por el de *trastorno por consumo de drogas* en el lenguaje diagnóstico. Recientes investigaciones

booksmedicos.org

dencia del alcohol. Los ensayos aleatorizados y controlados con placebo generalmente han mostrado que los pacientes que dependen del alcohol y reciben naltrexona (50 mg/día) tienen una mayor posibilidad de reducir su consumo de alcohol o mantenerse sobrios en comparación con los pacientes que reciben placebo, y el efecto persiste tras la suspensión del tratamiento, aunque un ensayo aleatorizado no mostró ningún beneficio en hombres excombatientes con una fuerte dependencia del alcohol. Aunque la mayoría de estudios con naltrexona se realizaron en un ámbito de tratamiento del alcohol especializado y se observó a los pacientes solo durante 10-12 semanas, la naltrexona también es eficaz en entornos ambulatorios y de atención primaria en pacientes sometidos a seguimiento durante hasta 34 semanas.[A3] Los efectos secundarios de la naltrexona son infrecuentes, principalmente náuseas que remiten espontáneamente en alrededor del 10% de los pacientes. Se ha comunicado hepatotoxicidad relacionada con la dosis en los pacientes tratados por obesidad con dosis elevadas de naltrexona (300 mg/día). Las alteraciones leves en las enzimas hepáticas no son una contraindicación a la naltrexona, pero debe vigilarse a los pacientes con análisis repetidos de las enzimas hepáticas. Los pacientes con hepatitis aguda o insuficiencia hepática no deben tomar naltrexona. Además de la naltrexona por vía oral, ha sido autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) en 2006 una nueva presentación inyectable de acción prolongada de naltrexona. La naltrexona inyectable se administra generalmente como una dosis intramuscular de 380 mg cada 4 semanas. Antes de comenzar el tratamiento con naltrexona es importante asegurarse de que el paciente no es dependiente de opioides para evitar una reacción potencialmente grave de abstinencia de opioides. Se recomienda una retirada completa de los mismos durante al menos 7-10 días. Entre las reacciones adversas observadas más frecuentemente en pacientes que reciben naltrexona inyectable están reacciones en la zona de inyección (p. ej., induración, prurito) y síntomas como náuseas y cefaleas, que generalmente remiten espontáneamente. Esta formulación de naltrexona resulta particularmente eficaz en trastornos por consumo de alcohol más graves.[11]

Acamprosato

Autorizado por la FDA en 2004, el acamprosato (acetilhomotaurinato de calcio) se ha identificado como un fármaco eficaz para el tratamiento de la dependencia del alcohol. No se conoce el mecanismo de acción exacto del acamprosato, pero puede estar relacionado con sus efectos en los aminoácidos neuroexcitadores y el sistema inhibidor de GABA. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, los pacientes que recibieron acamprosato solían mantenerse sobrios en comparación con los pacientes que recibieron placebo.[A3] Los efectos secundarios son mínimos y suelen incluir diarrea. Igual que la naltrexona, el acamprosato se administra como tratamiento adyuvante a los tratamientos psicológicos para la dependencia del alcohol. El acamprosato parece ser eficaz tanto en hombres como en mujeres.

Otras estrategias farmacológicas para prevenir las recidivas

Ha habido un gran interés por la evaluación de la eficacia de los tratamientos farmacológicos combinados para tratar las dependencias del alcohol. Un estudio en 160 pacientes indicó que la combinación de naltrexona y acamprosato fue más eficaz que cada medicación por separado. Un estudio financiado federalmente y a mayor escala, que incluyó 1.383 pacientes, el proyecto COMBINE, investigó la naltrexona y acamprosato solo y en combinación con dos tratamientos psicológicos distintos para determinar qué combinación de tratamiento farmacológico y conductual es más eficaz. Las terapias conductuales fueron tratamiento médico, que se diseñó para aproximar el asesoramiento que puede ofrecerse en atención primaria y otros ámbitos sanitarios, y la intervención conductual combinada, que incluía técnicas de asesoramiento que se ofrecen en ámbitos específicos para el tratamiento de los problemas relacionados con el alcohol. Los resultados de este estudio mostraron que les iba mejor a los pacientes que recibían tratamiento médico con naltrexona, intervenciones conductuales combinadas, o ambos, avalando más la idea de que los pacientes dependientes del alcohol pueden tratarse de forma eficaz en atención primaria y otros ámbitos sanitarios. Cabe destacar que se demostró que el acamprosato no era eficaz en este estudio. La gabapentina es eficaz en monoterapia para tratar la dependencia del alcohol y síntomas relacionados, como el insomnio,[A4] y su adicción a la naltrexona mejora los resultados de ingesta de alcohol en pacientes con dependencia.[A5]

El topiramato, un derivado de la fructopiranosa, es un tratamiento eficaz para la dependencia del alcohol en una dosis de hasta 300 mg/día y es especialmente eficaz en pacientes con un polimorfismo en *GRIK1*.[12] Otras medicaciones que se han mostrado prometedoras son el ondansetrón, la bromocriptina y el valproato sódico. Otros fármacos han mostrado posibles beneficios en pacientes con trastornos por consumo de alcohol, quizá más específicamente en aquellos con depresión concomitante (p. ej., fluoxetina) o ansiedad (p. ej., buspirona).

TABLA 33-5 RESUMEN DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON PROBLEMAS CON EL ALCOHOL

Evaluar a todos los pacientes
Sobre patrones de consumo problemático de alcohol
Sobre complicaciones relacionadas con el alcohol, si está indicado (v. tabla 33-1)
Mediante el uso de datos recogidos de la historia clínica, exploración física y pruebas analíticas (v. tabla 33-2)
Para bebedores problemáticos de riesgo y no dependientes
Recomendar reducir el consumo de alcohol por debajo de los niveles de riesgo (v. tabla 33-3)
Recomendar la abstinencia a los pacientes que no puedan reducir el consumo por debajo de los valores de riesgo
Para pacientes dependientes del alcohol
Evaluar la necesidad de medicaciones para el tratamiento de la abstinencia (v. tabla 33-4)
Remitir a un programa de tratamiento del alcoholismo
Considerar medicación para prevenir recidivas (v. tabla 33-4)

PRONÓSTICO

El consumo y la dependencia del alcohol son trastornos crónicos que se caracterizan por empeoramientos y remisiones. El pronóstico es mejor en los pacientes que busquen tratamiento y lo reciban de forma sistemática (tabla 33-5), pero puede ser malo en los pacientes con hepatopatía avanzada y que continúen consumiendo alcohol. Además, el uso de combinaciones de medicaciones (p. ej., naltrexona más acamprosato) está en fase de investigación.

ORIENTACIONES FUTURAS

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios se han centrado en los resultados a un plazo más corto, desde algunos meses a 1 año. Es importante entender mejor lo que ocurre en estos pacientes con el tiempo, sobre todo la necesidad de «sesiones de recuerdo» para mantener las mejoras logradas con intervenciones breves. Los tratamientos farmacológicos más nuevos pueden ayudar a muchos pacientes. Más recientemente se ha suscitado un creciente interés por extender las pautas de atención crónica, como las aplicadas en la diabetes o la insuficiencia cardíaca, a pacientes con trastornos por consumo de alcohol o drogas.[13] Aunque un extenso ensayo inicial no detectó beneficios, este enfoque puede resultar positivo en poblaciones de pacientes seleccionados con trastorno por consumo de estas sustancias. Los abordajes basados en nuevas tecnologías, como las aplicaciones de móvil para facilitar la recuperación de pacientes con trastornos por consumo de alcohol, se muestran prometedores en cuanto a mejora de resultados terapéuticos en el futuro.[14]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. D'Onofrio G, Fiellin DA, Pantalon MV, et al. A brief intervention reduces hazardous and harmful drinking in emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2012;60:181-192.
A2. Boon B, Risselada A, Huiberts A, et al. Curbing alcohol use in male adults through computer generated personalized advice: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2011;13:e43.
A3. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:1889-1900.
A4. Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:70-77.
A5. Anton RF, Myrick H, Wright TM, et al. Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2011;168:709-717.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

34

CONSUMO DE DROGAS

ROGER D. WEISS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los términos *consumo* y *dependencia de drogas* han sido reemplazados por el de *trastorno por consumo de drogas* en el lenguaje diagnóstico. Recientes investigaciones

booksmedicos.org

han mostrado que la distinción jerárquica previa entre consumo y dependencia, representando esta última la forma más grave del trastorno, resulta problemática y no está justificada. Un trastorno por consumo de drogas es un síndrome clínico caracterizado por la siguiente definición de la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* de la American Psychiatric Association (DSM-5): «La característica esencial de un trastorno por consumo de drogas es un conjunto de síntomas cognitivos, conductuales y psicológicos que indican que la persona continúa consumiendo una sustancia pese a los importantes problemas relacionados con ella».[1] No existe un único síntoma patognomónico que sea diagnóstico del trastorno. Más bien, el síndrome consta de una serie de 11 síntomas, de los cuales la persona debe cumplir dos o más en un período de 12 meses para justificar el diagnóstico. Estos 11 síntomas se agrupan en cuatro categorías generales:

Control alterado: consumo de una droga en cantidad y durante un tiempo prolongado; deseo persistente o intentos infructuosos de suspender o reducir el consumo; mucho tiempo invertido en el consumo o la recuperación de los efectos de la droga; deseo ansioso de la droga.

Degradación social: incumplimiento de obligaciones domésticas, educativas o laborales por consumo repetido; consumo continuado a pesar de que este genera problemas interpersonales; reducción o abandono de actividades importantes, sociales, laborales o de ocio.

Usos de riesgo: consumo recurrente en situaciones de riesgo (p. ej., conducción de vehículos) o a sabiendas de que la sustancia causa o agrava problemas físicos o psicológicos.

Criterios farmacológicos: tolerancia y dependencia física, si procede; no todas las drogas las producen.

Para personas a las que se les recetan medicamentos con potencial de desarrollo de tolerancia y dependencia física, el término diagnóstico *trastorno por consumo de drogas* únicamente se aplica si el uso de la medicación resulta problemático: la tolerancia y la dependencia física no se consideran criterios diagnósticos de este trastorno en pacientes que toman fármacos como opioides o sedantes-hipnóticos en el marco de una atención médica apropiada. Si un paciente toma fármacos recetados legítimamente (p. ej., opioides para el dolor crónico o benzodiacepinas para trastornos de pánico) y estos mejoran su funcionalidad, no se cumplen los criterios de trastorno por consumo de drogas, aunque se desarrollaran tolerancia y dependencia física.

EPIDEMIOLOGÍA

El uso de drogas ilícitas y el uso no médico de fármacos con receta es bastante habitual. En 2011, aproximadamente 22,5 millones de norteamericanos informaron del uso de una droga ilícita durante el último mes, lo que representa aproximadamente el 9% de la población: cuando se les preguntó sobre su consumo de sustancias en el último mes, 18 millones de personas informaron del uso de marihuana, 6 millones informaron del consumo no médico de sustancias con receta potencialmente psicoactivas, 1,4 millones de personas consumieron cocaína, y 1 millón de personas consumieron alucinógenos; de hecho, el 10% de los jóvenes con edades comprendidas entre 12 y 17 años informaron del consumo de una droga ilícita durante el mes anterior. El consumo de drogas ilegales es un importante factor contribuyente a la carga de enfermedad global, siendo responsable de 20 millones de años de vida ajustados por discapacidad en 2010. En todo el mundo, los opioides y las anfetaminas son los fármacos empleados como droga que mayor dependencia generan.[2] El consumo de drogas produce una morbimortalidad médica considerable, así como unos tremendos costes sociales y económicos.

BIOPATOLOGÍA

Los trastornos por consumo de drogas comportan complejas interacciones entre la farmacología de una sustancia específica, la dotación genética de una persona, y las fortalezas y debilidades psicológicas, así como las circunstancias ambientales y las influencias sociales (como la disponibilidad física de la droga, la situación legal y el coste de la droga, las costumbres religiosas y culturales, y la presencia de actividades alternativas gratificantes). De esta manera, se puede conceptualizar la etiología del consumo de drogas empleando el modelo de salud pública citado frecuentemente cuando se estudian las enfermedades infecciosas; en otras palabras, como una interacción entre el huésped (es decir, el consumidor potencial de la droga), el agente (en este caso, una droga específica, en lugar de un microorganismo infeccioso) y el entorno (la vida familiar de la persona, su grupo de amigos, y también las actitudes sociales, culturales y religiosas hacia el consumo de esa sustancia).

Huésped

Un factor huésped muy conocido por aumentar la vulnerabilidad a los problemas por consumo de drogas son los antecedentes familiares positivos de un trastorno por consumo de sustancias adictivas, que ha demostrado aumentar la probabilidad de desarrollo de dependencia, tanto de alcohol como de drogas. Estudios en gemelos y en personas adoptadas dan demostrado que tanto los factores genéticos como los ambientales contribuyen a esta vulnerabilidad, aunque la naturaleza precisa en virtud de la cual se produce aún se desconoce y es objeto de una investigación activa. Un área de gran interés en investigación se refiere a si las personas pueden ser vulnerables a la dependencia de drogas en general (p. ej., como resultado de un temperamento temerario o de mala toma de decisiones) o si presentan un elevado riesgo de abuso de sustancias concretas (quizás debido a una respuesta altamente reafirmante hacia una droga específica).

Se ha demostrado que las enfermedades psiquiátricas influyen en la probabilidad de desarrollar problemas de consumo de drogas. Por ejemplo, tanto los trastornos de la conducta en la infancia y la adolescencia como los trastornos de personalidad antisocial en la edad adulta han demostrado predisponer a posteriores problemas de consumo de drogas. Los trastornos psiquiátricos como los trastornos del estado de ánimo se encuentran con frecuencia en personas con problemas de consumo de drogas. Sin embargo, la presencia de estos dos trastornos en la misma persona no implica necesariamente causalidad, incluso si uno de los trastornos se manifiesta primero.

Además de los factores de riesgo mencionados anteriormente, ciertos factores de protección personal pueden reducir la probabilidad de un trastorno por consumo de drogas. Las personas que tienen relaciones familiares positivas, éxito en actividades académicas y una afiliación religiosa seria presentan una menor probabilidad de desarrollar problemas con las drogas. El hecho de que muchas personas presenten una mezcla de factores de riesgo y protectores da testimonio de la compleja naturaleza etiológica de trastornos por consumo de drogas.

Agente

La mayoría de las drogas de abuso tienen un efecto intrínseco de refuerzo; los animales normalmente se autoadministrarán la mayoría de las drogas de las que habitualmente se abusa. En general, no todas las drogas tienen el mismo efecto de refuerzo, sin embargo existen muchísimas variaciones personales en la preferencia por una droga. A algunas personas les gustan los efectos estimulantes de drogas como la cocaína y las anfetaminas, mientras que otras experimentan dicho nivel de estimulación como sumamente desagradable. Algunas personas disfrutan con la relajación inducida por drogas como la marihuana y los sedantes-hipnóticos, mientras que otras se sienten insensibilizadas y demasiado relajadas. Aunque algunas personas se sienten atraídas por drogas de abuso concretas debido a sus propiedades farmacológicas específicas, otras consumirán indistintamente diversas drogas, según el nivel de disponibilidad; algunas de estas personas buscan fundamentalmente alterar su estado emocional actual, sin importar la dirección en la que se produce el cambio. Las propiedades de refuerzo de muchas drogas de abuso parecen estar mediadas a través de vías dopaminérgicas, aunque otros neurotransmisores, que incluyen el ácido γ-aminobutírico, la serotonina y la noradrenalina, también están implicados en la mediación del refuerzo inducido por drogas.

Entorno

El tercer factor crítico en el desarrollo, en el mantenimiento y quizás en el abandono del consumo de drogas es el entorno en el que tiene lugar el consumo. El consumo de drogas no se produce en un entorno aislado. Mejor dicho, muchos factores sociales, como el estado legal, disponibilidad, precio, percepción de peligrosidad, atractivo social, grupo de amigos y creencias religiosas, influyen en el comportamiento relacionado con el consumo de sustancias. Se sabe que la disponibilidad de las drogas tiene una considerable influencia en su probabilidad de consumo. Por ejemplo, se ha demostrado que el consumo de alcohol aumenta cuando se amplía el número de horas en que puede ser vendido. La restricción en la disponibilidad de alcohol mediante la reducción del número de horas de venta o mediante el aumento de su coste a través de impuestos disminuye, a su vez, el consumo. La disponibilidad de las drogas ilícitas es, por supuesto, menor por definición que la de alcohol o tabaco. Un factor muy importante que influye en el consumo de estas sustancias es la percepción de los consumidores potenciales sobre la seguridad de la droga, su caché social (o su falta), la probabilidad de incurrir en consecuencias legales y el comportamiento del grupo de amigos. Investigaciones sobre el tratamiento han demostrado que las influencias ambientales pueden tener un poderoso efecto en el consumo de drogas: algunos estudios han mostrado, por ejemplo, que ofrecer una recompensa positiva alternativa (p. ej., un vale intercambiable por productos y servicios deseados, como entradas para el cine o ropa) como respuesta a la abstinencia puede ayudar a las personas drogodependientes a superar su marcada ansia y a reducir el consumo de drogas. De hecho, este tipo de estrategia de tratamiento, basada en el uso de incentivos motivantes para la abstinencia, se ha revelado como uno de los tratamientos disponibles más potentes para los trastornos por consumo de drogas. El impacto de las contingencias ambientales demuestra la importancia de apreciar la complejidad de la interacción entre persona, droga y entorno en la decisión de consumir drogas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Complicaciones médicas relacionadas con trastornos por consumo de drogas

Los trastornos por consumo de drogas están relacionados con una morbilidad médica significativa y, en ocasiones, con mortalidad. Las complicaciones médicas con frecuencia están directamente relacionadas con la farmacología de la sustancia de la que se abusa, por ejemplo, las propiedades vasoconstrictoras de la cocaína; las complicaciones específicas de las drogas se describen más adelante en las secciones enfocadas a drogas de abuso concretas.

Además de estas secuelas específicas de las drogas, muchas complicaciones médicas en las que incurren los pacientes con trastornos por consumo de drogas no se producen, sin embargo, debido a la droga concreta de la que se está abusando. Mejor dicho, se pueden producir complicaciones graves debido a tres factores que van más allá de muchas de las drogas de abuso: la parafernalia, especialmente las agujas no estériles, los adulterantes y los problemas en el estilo de vida.

Parafernalia

Algunos de los problemas médicos más graves que se producen en personas con trastornos por consumo de drogas se deben a la vía de administración más que a la droga que se está consumiendo en sí misma. El uso de agujas no estériles, especialmente si se comparten con otros consumidores de drogas, puede provocar diversas infecciones localizadas y sistémicas, algunas de las cuales pueden ser mortales. Las infecciones cutáneas y la celulitis son relativamente habituales entre los consumidores de drogas inyectables. Las infecciones sistémicas relacionadas con el uso de agujas son, frecuentemente, graves; las personas que se inyectan drogas pueden desarrollar endocarditis infecciosa (cap. 76). Otras infecciones relativamente habituales entre los consumidores de drogas inyectables son la hepatitis B, la hepatitis C y la infección por el VIH.

Adulterantes

Las drogas que se adquieren y se venden de forma ilícita están con frecuencia adulteradas o «cortadas» con otros productos de aspecto similar, con la intención de aumentar el margen de beneficios del traficante. Por ejemplo, normalmente se añaden otras sustancias blancas en polvo a la cocaína y a la heroína durante el proceso de distribución, para reducir su pureza. Algunos de estos adulterantes pueden causar, a su vez, problemas médicos.[3] En ocasiones, estas complicaciones se producen debido a la toxicidad combinada del adulterante y la vía de administración. Así, un paciente puede tener, por ejemplo, granulomas en el pulmón o el hígado debido al uso de talco; el talco se añade normalmente a la heroína distribuida en las calles y puede causar también problemas en los consumidores que trituran y después se inyectan comprimidos farmacéuticos que contienen talco (p. ej., opioides). Otros adulterantes habituales en las calles incluyen quinina (usada frecuentemente con la heroína) y lidocaína o levamisol (a menudo añadidos a la cocaína), pero se han encontrado productos y materiales tóxicos tales como estricnina y polvo de vidrio en muestras de drogas conseguidas en las calles, lo que provoca graves secuelas médicas.

Problemas en el estilo de vida

Numerosos pacientes con trastornos por consumo de drogas se exponen a sí mismos a múltiples riesgos debido a intoxicación, participación en actividades ilegales peligrosas y asociación con personas potencialmente violentas. Debido a ello, estas personas sufren una elevada tasa de lesiones traumáticas y presentan un riesgo más elevado de ser víctimas de agresión, homicidio o suicidio. El suicidio es más habitual, con mucho, entre las personas con trastornos por consumo de drogas que entre la población en general: esto puede estar relacionado con una combinación de los efectos de la intoxicación aguda, la elevada prevalencia de la depresión entre estos individuos, y la mayor tasa de trastorno de personalidad antisocial en esta población, que se asocia con propensión hacia la impulsividad, temeridad y violencia. Aunque es bien sabido que la intoxicación puede provocar accidentes de vehículos a motor, también puede constituir un factor de riesgo para que una persona se convierta en una víctima del vehículo de otros; un estudio informa de que una tercera parte de los peatones que murieron atropellados tenían alcohol en su sangre, quizás un reflejo de la combinación de temeridad, mal juicio y deterioro en la coordinación motriz que puede producirse durante los períodos de intoxicación.

TRATAMIENTO Tto

Principios de los tratamientos generales

Los trastornos por consumo de drogas conforman un grupo heterogéneo según el tipo de droga o drogas usado, la frecuencia del consumo y la cantidad consumida, la gravedad de las consecuencias médicas, conductuales, y sociales, la presencia y gravedad de enfermedades médicas y psiquiátricas comórbidas, y la motivación para cambiar. El tratamiento requiere, de esta forma, una cuidadosa valoración médica y psiquiátrica, que incluye un historial detallado del consumo de drogas y pruebas analíticas. Con frecuencia es útil conseguir la ayuda de un miembro de la familia u otras personas significativas (con el permiso del paciente) para obtener información sobre los antecedentes. Es necesario que los síndromes de intoxicación y de abstinencia se traten plenamente; el tratamiento a largo plazo implica ayudar al paciente a reducir o (idealmente) abstenerse de las sustancias de abuso y mejorar así su funcionamiento global.

Entre las drogas de abuso habituales, las medicaciones con autorización de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. solo están disponibles para los opioides y la nicotina (la nicotina se trata en el capítulo 32). Sin embargo, los investigadores están estudiando activamente varios compuestos para el tratamiento del abuso de otras sustancias, especialmente estimulantes y marihuana. Los tratamientos conductuales son de importancia crítica en el tratamiento de los trastornos por consumo de drogas. Varios tratamientos conductuales presentan una base sólida que apoya su eficacia; incluyen la terapia cognitivo-conductual, la terapia basada en la potenciación de la motivación, la terapia de manejo de contingencias (también denominada de estímulo de la motivación), la terapia de facilitación de 12 pasos, y la terapia conductual de pareja. Además del tratamiento profesional, los grupos de apoyo entre iguales como los grupos de orientación de 12 pasos de Alcohólicos o Narcóticos Anónimos y los grupos alternativos a los de 12 pasos como SMART Recovery, pueden ser sumamente útiles para facilitar la recuperación de los problemas de consumo de drogas.

PRINCIPALES DROGAS DE ABUSO

Opioides

Los opioides han sido, durante siglos, una parte esencial de la farmacopea, debido principalmente a su capacidad para tratar el dolor, pero también debido a sus propiedades antitusivas y antidiarreicas. Desafortunadamente, los opioides también son unos poderosos euforizantes y por ello presentan una importante propensión al abuso. Aunque el mismo opio se ha usado durante siglos, el aislamiento de la morfina y la codeína a partir del opio en el siglo XIX, junto con la introducción de la aguja hipodérmica, provocó el aumento en la prevalencia del consumo intravenoso de los opioides. Irónicamente, la heroína se introdujo cerca de finales del siglo XIX como un tratamiento para la adicción a la morfina.

Los opioides se pueden dividir en cuatro categorías: alcaloides naturales del opio, como opio, morfina y codeína; derivados semisintéticos de la morfina, como heroína y oxicodona; opioides sintéticos no derivados de la morfina, como metadona y meperidina, y preparados que contienen opioides, como el elixir de hidrato de terpina.

EPIDEMIOLOGÍA

La dependencia de los opioides representa un importante problema de salud pública y es responsable de más ingresos para tratamiento de trastornos por consumo de drogas que cualquier sustancia distinta del alcohol. En las dos últimas décadas se produjo, sin embargo, un cambio en la epidemiología de trastornos por consumo de opioides, con una reducción en el consumo de heroína y un aumento en el abuso de analgésicos opioides; este último se ha producido debido al uso incorrecto de opioides con receta o al consumo ilícito de estas sustancias. Aproximadamente 620.000 personas en EE. UU. informaron del consumo de heroína en 2011, de las cuales 178.000 la tomaban por primera vez. Durante el mismo año, más de 11 millones de personas usaron incorrectamente opioides con receta o los consumieron de forma ilícita, de las cuales 1,9 millones lo hacían por primera vez; los opioides son actualmente las drogas con receta usadas más habitualmente de forma incorrecta. La mayoría de las personas que usaron analgésicos opioides de esta forma notificaron que al principio los obtenían de un amigo o familiar. Es, así, probable que una parte de estas personas puedan, por ejemplo, haber consumido opioides de un familiar para el tratamiento de una enfermedad pasajera muy dolorosa como una cefalea tipo migraña. Sin embargo, el número de personas que requirió tratamiento del trastorno por consumo de analgésicos opioides aumentó drásticamente en la última década.

BIOPATOLOGÍA

Los opioides se absorben rápidamente cuando se administran por vía oral, intranasal, o fumados o en inyección. La heroína, que se convierte casi inmediatamente en morfina en el hígado, se administra más habitualmente inyectada, pero se puede fumar o usar de forma intranasal.

Los opioides actúan uniéndose a receptores de opioides específicos y ejerciendo a continuación su actividad. Hasta ahora se han identificado y descrito cuatro subtipos principales de receptores de opioides. La mayoría de los opioides de los que se abusa habitualmente se unen como agonistas al receptor μ y producen los efectos más normalmente asociados con los opioides: miosis, depresión respiratoria, analgesia, euforia y somnolencia. Los opioides que se unen al receptor κ, a diferencia de los agonistas del receptor μ, producen con frecuencia disforia en vez de euforia. Los otros dos receptores, δ y N/OFQ, no parecen desempeñar un papel significativo conocido en trastornos por consumo de opioides.

booksmedicos.org

Los analgésicos opioides se administran habitualmente por vía oral, pero pueden ser alterados para ser consumidos a través de una vía distinta de administración. Esto es especialmente habitual con los preparados de liberación prolongada, que se pueden alterar masticando la pastilla (facilitando una rápida liberación del opioide) o machacándola, disolviéndola en agua e inyectándola o usándola de forma intranasal después.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La respuesta inicial a la administración de heroína, especialmente cuando se usa por vía intravenosa, es un «subidón», descrito con frecuencia como orgásmico, que dura de 30 a 60 s. Esta sensación va seguida generalmente por una profunda sensación de relajación que en ocasiones se describe como estar «envuelto en algodón tibio». Durante este período, el consumidor se siente normalmente somnoliento y se le puede observar «decaído», con obnubilación mental y una sensación de tranquilidad. Se produce una reducción en la frecuencia respiratoria, junto con miosis, reducción en la contractibilidad de los músculos lisos, y reducción de las secreciones en el estómago, páncreas y vías biliares. Se pueden producir, por consiguiente, estreñimiento y dificultad para orinar. Normalmente se observa prurito durante la intoxicación por opioides. Muchas personas experimentan náuseas y vómitos en el primer uso de opioides, aunque tiende a producirse tolerancia a estos efectos con el tiempo. También se produce tolerancia a otros efectos bastante rápidamente, en concreto el analgésico, la depresión respiratoria, y las propiedades euforizantes de los opioides. Por el contrario, se produce relativamente poca tolerancia al estreñimiento o la constricción pupilar. Así pues, es importante ser consciente de que la miosis es una manifestación del consumo de opioides, pero no es un diagnóstico de sobreconsumo de opioides o intoxicación por opioides.[4]

Dependencia física

La dependencia física de los opioides provoca un síndrome de abstinencia característico, cuyos síntomas fundamentales incluyen frecuencia cardíaca y presión arterial elevadas, midriasis, calambres abdominales, sudoración, piloerección, rinorrea, lagrimeo y malestar gastrointestinal, especialmente diarrea, náuseas y vómitos. El insomnio es habitual, especialmente la dificultad para conciliar el sueño; esta es con frecuencia la queja más duradera entre las personas que experimentan abstinencia de opioides. También se observan habitualmente bostezos, agitación muscular y dificultades con la regulación de la temperatura corporal. La gravedad de la abstinencia puede ser sumamente variable, dependiendo de la dosis de opioides tomada, de la duración del período durante el que se han consumido, y de factores individuales. Para opioides de acción breve como la heroína y la hidrocodona, las fases iniciales de la abstinencia normalmente se producen unas 6-12 h después del último consumo. Los síntomas máximos tienden a producirse de 48 a 72 h después de la última dosis, y la mayoría de los síntomas clínicos suelen resolverse después de 7 a 10 días. Cada uno de estos períodos asociados con la abstinencia de los opioides de acción breve se debe doblar o triplicar, aproximadamente, para los opioides de acción más prolongada, como la metadona.

Otras complicaciones médicas

Las complicaciones médicas graves más habituales que se producen debido al consumo de opioides están relacionadas normalmente con factores distintos de los opioides en sí mismos, especialmente con el uso de agujas y con los adulterantes; ambos discutidos con anterioridad. Los problemas médicos habituales entre los consumidores de heroína incluyen hepatitis B, hepatitis C, endocarditis infecciosa, granulomatosis por talco, infección por el VIH, celulitis y abscesos, todos ellos relacionados normalmente con el uso de agujas.

Una importante complicación no infecciosa que se ha notificado por trastornos por consumo de opioides es la alteración del sistema de conducción cardíaca, con una prolongación del intervalo QT; esto puede producir arritmias potencialmente graves, como las *torsades de pointes.* Esta complicación se ha apreciado especialmente con la metadona.

El dolor crónico se observa normalmente entre las personas con trastornos por consumo de opioides, no solo en aquellos que han recibido opioides para el tratamiento del dolor. El dolor puede producirse en estas personas por numerosas razones. Además de la posibilidad de que una enfermedad crónica muy dolorosa provoque el uso de opioides en un primer momento, es más probable que los dependientes de opioides sufran accidentes, violencia y otras formas de traumatismo físico que podrían producir dolor crónico. Existe también alguna evidencia de que el consumo crónico de opioides puede producir hiperalgesia, aunque se ha producido alguna controversia con relación a este problema. Como con todos los trastornos por consumo de drogas, las enfermedades psiquiátricas (especialmente los trastornos en el estado de ánimo) son más habituales en personas con trastornos por consumo de opioides que en la población en general. Además, el uso de múltiples drogas es habitual en los pacientes con trastornos por consumo de opioides, particularmente entre los que consumen heroína. Es más, el uso de más de una sustancia es normalmente la regla más que la excepción en la mayor parte de los casos de consumo de drogas.

TRATAMIENTO Tto

Abstinencia de opioides

La desintoxicación de opioides se puede conseguir cambiando a los pacientes su droga de abuso actual (p. ej., heroína, hidrocodona) por metadona o buprenorfina y reduciendo después progresivamente esta medicación. Aunque los detalles sobre la forma de llevarlo a cabo varían, un método usado habitualmente en ámbitos hospitalarios consiste en administrar 10 mg de metadona por vía oral siempre que un paciente experimente signos objetivos de abstinencia de opioides (p. ej., midriasis, taquicardia, hipertensión y sudoración). Este proceso se puede repetir cada 2-4 h durante 24 h después de la dosis inicial; la cantidad total de metadona administrada en dicho período de 24 h es la «dosis de estabilización», que no debe superar normalmente los 40 mg. La dosis de estabilización se reduce entonces en 5 mg al día hasta que se completa la desintoxicación.

También se puede emplear con éxito buprenorfina para la desintoxicación de opioides;[A1] los pacientes que muestran signos objetivos de abstinencia de opioides (con frecuencia medidos mediante una escala de gravedad de la abstinencia normalizada) pueden ser estabilizados con buprenorfina durante un período de 1 a 2 días; la reducción progresiva posterior de buprenorfina puede producirse inmediatamente o después de un período de estabilización con buprenorfina. La dosis dependerá de si la medicación se va a usar durante una desintoxicación breve, de varios días o durante una estabilización a largo plazo o un tratamiento de mantenimiento.

Tratamiento a largo plazo de dependencia de opioides

Existen tres medicaciones eficaces autorizadas por la FDA para el tratamiento de la dependencia de opioides: la metadona (un agonista opioide total), la buprenorfina (un agonista parcial), y la naltrexona (un antagonista opioide). La metadona se ha usado con éxito durante muchos años tanto para la desintoxicación de opioides como para tratamientos de mantenimiento.[A2] A diferencia de buprenorfina y naltrexona, que pueden ser recetadas por los médicos en sus consultas (aunque los médicos que deseen prescribir buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opioides deben recibir formación especializada y certificación para hacerlo), la metadona está disponible para el tratamiento de la dependencia de opioides solo en programas de tratamiento especialmente autorizados. La metadona es un agonista de los receptores m de acción prolongada, con un inicio lento de los efectos máximos (normalmente unas 2-6 h) y una finalización lenta de la acción, permitiendo una administración única diaria. La metadona reduce el ansia por los opioides e induce una tolerancia cruzada, bloqueando o atenuando así los efectos del consumo de otros opioides. Aunque la dosis terapéutica de metadona para un paciente concreto puede variar, dosis de 60 mg o superiores han demostrado ser normalmente más eficaces que dosis menores; existe alguna evidencia de que incluso dosis mayores (p. ej., 80 mg al día o más) pueden ser más eficaces que 60 mg. El tratamiento con metadona ha demostrado que reduce el consumo de opioides, aumenta el empleo, disminuye el comportamiento delictivo y reduce la tasa de aparición de infección por el VIH.

Cuando un paciente incluido en un programa de tratamiento con metadona sufre dolor (p. ej., postoperatorio) requiriendo analgesia mediante opioides, este paciente debe seguir recibiendo el tratamiento de mantenimiento basal con metadona para la adicción y debe recibir un opioide diferente para el tratamiento del dolor (cap. 30); antes de administrar metadona, es una buena idea confirmar la dosis de metadona del programa de tratamiento del paciente. El hecho de que el paciente esté recibiendo metadona cada día no elimina, sin embargo, la necesidad de analgesia con opioides. De hecho, muchos pacientes que reciben un tratamiento con metadona para la dependencia de opioides requerirán una dosis de opioides que es relativamente elevada debido a una tolerancia cruzada a los otros opioides.

La Drug Addiction Act de EE. UU. de 2000 revolucionó el tratamiento de la dependencia de opioides permitiendo la aprobación del agonista opioide parcial buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opioides y permitiendo que este tratamiento fuera administrado en las consultas de los médicos en vez de exclusivamente en los programas especializados de tratamiento de dependencia de opioides. Para recetar buprenorfina los médicos deben solicitar a la Substance Abuse and Mental Health Services Administration una autorización que les permite recetarla, después de recibir un curso de formación de 8 h sobre la buprenorfina. En el momento de la edición del presente libro, los médicos podían tratar con buprenorfina en sus consultas hasta 100 pacientes. La buprenorfina, un agonista μ parcial y un antagonista κ, tiene un perfil de seguridad más favorable que la metadona debido a sus propiedades de agonista parcial. La depresión respiratoria, que puede ser inducida por los agonistas totales, y que es responsable de algunas muertes por sobredosis, es mucho menos probable que se produzca con buprenorfina debido a que sus propiedades de agonista parcial provocan una meseta en los efectos de los opioides según aumenta la dosis. La buprenorfina se administra por vía sublingual en comprimidos en forma de película para el tratamiento de la dependencia de opioides como buprenorfina sola (en ocasiones denominada producto «mono») o (más habitualmente, en EE. UU.) como una combinación de buprenorfina y naloxona: la naloxona se añade para disuadir a los consumidores de disolver el comprimido e inyectarse la medicación debido a que la naloxona en el producto combinado precipita la abstinencia cuando se inyecta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La buprenorfina ha demostrado ser eficaz tanto para la desintoxicación de opioides como para los tratamientos de mantenimiento. Ensayos aleatorizados ha demostrado que el tratamiento con buprenorfina-naloxona ampliado mejora los resultados en comparación con la desintoxicación a corto plazo en jóvenes de entre 15 y 21 años adictos a opioides.[A3] Parece que dosis típicas de 12 a 16 mg de buprenorfina sublingual al día son tan eficaces como la metadona en dosis de hasta aproximadamente 60 mg al día. La buprenorfina también es eficaz como tratamiento de mantenimiento de la adicción a la heroína.[A4] Sin embargo, las personas que requieren dosis mucho mayores de metadona pueden responder mejor a esa sustancia que a la buprenorfina.[A5] Para abordar los problemas de cumplimiento, desviación de uso y utilización no médica, se ha desarrollado una formulación implantable de buprenorfina que proporciona una concentración baja y uniforme del fármaco durante 6 meses.[A6]

La naltrexona, un antagonista puro de los opioides, bloquea los efectos de los opioides (incluyendo la euforia). Debido a ello, las personas que toman naltrexona deben presentar una disminución en el deseo de consumir opioides dado que estos últimos no tendrán el efecto deseado. Cuando se consume por vía oral (50 mg/día) o en su forma de acción prolongada (380 mg intramusculares cada 4 semanas), la naltrexona es sumamente eficaz en la eliminación del consumo de opioides ilícitos. Un ensayo aleatorizado desarrollado en pacientes con dependencia de opioides dispensados con receta también ha contrastado la eficacia del mantenimiento de naltrexona tras reducción progresiva de la buprenorfina.[A7] Sin embargo, la naltrexona presenta generalmente muy baja aceptabilidad; pocos pacientes están interesados en ser tratados con naltrexona. Es más, la tasa de abandono del tratamiento entre quienes inicialmente aceptaron recibirla es muy elevada. Una ventaja de la naltrexona inyectable de liberación prolongada es que puede corregir el cumplimiento tradicionalmente malo asociado a las formulaciones orales.[A8] No obstante, la naltrexona es útil para pacientes que están dispuestos a usarla (como resultado de presión externa o por motivación interna).

La metadona, la buprenorfina y la naltrexona no están pensadas para ser suministradas solas, sino que deben administrarse junto con asesoramiento para ser eficaces. Está muy demostrado que la administración de metadona en ausencia de asesoramiento es una estrategia de tratamiento insuficiente; se sabe menos sobre la combinación óptima de buprenorfina y asesoramiento. Dos estudios demostraron que proporcionar asesoramiento dentro del ámbito de la consulta de un médico puede ser eficaz en combinación con el tratamiento con buprenorfina, lo que indica que los médicos de atención primaria que están formados para usar buprenorfina pueden tratar eficazmente en sus consultas al menos a una parte de los pacientes con dependencia de los opioides, con una combinación de buprenorfina y asesoramiento.

Estimulantes del sistema nervioso central: cocaína y anfetaminas

Los dos estimulantes del sistema nervioso central más importantes, cocaína y anfetamina (que incluye la metanfetamina[5]), derivan de fuentes distintas; la cocaína se extrae de las hojas de la planta de la coca, mientras que la anfetamina es un compuesto sintético. Sin embargo, ambas inducen un efecto psicoactivo similar cuando se consumen de forma ilícita y pueden producir consecuencias adversas similares. La anfetamina se ha usado durante años para tratar la obesidad y para combatir la fatiga y la depresión. La cocaína aún se usa como un anestésico tópico en cirugía otorrinolaringológica. Irónicamente, su acción vasoconstrictora, que es responsable de muchas de las complicaciones médicas relacionadas con la cocaína que se describirán más adelante, puede ser valiosa para los cirujanos en el campo quirúrgico, debido a la consiguiente disminución de la circulación sanguínea. Aunque la cocaína no se extrajo de las hojas de la coca hasta el siglo XIX, las hojas de coca se han venido masticado durante más de 1.500 años con propósitos medicinales y religiosos, así como para combatir la fatiga relacionada con el trabajo. Sigmund Freud fue uno de sus más destacados defensores, tanto ensalzando sus propiedades psicoactivas como descubriendo su capacidad para aliviar el dolor, conduciendo así finalmente a su descubrimiento como el primer anestésico local. A finales del siglo XIX la cocaína se consideraba como un «curalotodo» y se incluyó en numerosos medicamentos patentados así como en la Coca-Cola®. La ley de narcóticos de Harrison de 1914 restringió el uso de cocaína, y la droga no se usó de forma extendida hasta finales de los años setenta, cuando se produjo un resurgimiento de su consumo en EE. UU.

Como la cocaína,[6] la anfetamina se sintetizó por primera vez a finales del siglo XIX. Se usó con propósitos clínicos por primera vez en los años veinte. Los primeros informes de abuso de anfetamina se produjeron en los años treinta, con oleadas intermitentes de consumo desde ese momento. En los últimos años, el abuso de metanfetamina[5] ha sido particularmente prevalente y preocupante en EE. UU., con concentraciones especialmente altas de primer uso en los estados del medio oeste y del oeste, incluyendo Hawái.

La cocaína se puede consumir por vía intranasal, por inyección intravenosa o fumada. El clorhidrato de cocaína, que es la forma de la droga usada en los tratamientos médicos, es un compuesto soluble en agua que se puede usar de forma intranasal («aspirado») o inyectado. La adición de un compuesto alcalino como bicarbonato de sodio a una disolución acuosa de clorhidrato de cocaína produce un compuesto de aspecto parecido a una roca conocido como *crack*, que se puede fumar. Fumar cocaína produce el inicio de intoxicación más rápido (6-10 s) y el período más breve de efecto de la droga (10-15 min). La metanfetamina también se puede consumir por múltiples vías –oral, fumada o intravenosa–. Sus efectos duran mucho más que los producidos por la cocaína; los síntomas psiquiátricos como la paranoia, que por regla general duran solo cuestión de horas en los consumidores de cocaína, pueden persistir de días a semanas después del consumo de metanfetamina, y en ocasiones pueden producir un estado psicótico crónico.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 37 millones de norteamericanos han usado cocaína en algún momento de su vida. En 2011, casi 4 millones de personas consumieron cocaína; 1,4 millones de personas, o el 0,5% de la población, informaron del consumo de cocaína en el último mes. De estos consumidores de cocaína durante el último mes, el 17% (228.000) consumieron crack, lo que supone una reducción desde 2010. La cocaína presentó la tercera tasa más elevada de abuso o dependencia de drogas en 2011 y fue la tercera droga más habitual (tras los opioides y el cannabis) asociada con un tratamiento reciente; la cocaína es asimismo la droga relacionada más habitualmente con visitas a urgencias.

El consumo de otros estimulantes es menos habitual; aproximadamente 20 millones de norteamericanos han usado estimulantes de forma no médica en algún momento de su vida, de los cuales 12 millones fueron consumidores de metanfetamina. Se ha notificado que, en EE. UU., la metanfetamina es consumida en un solo mes por 400.000 personas.

BIOPATOLOGÍA

Tanto cocaína como anfetamina aumentan la acumulación y actividad de neurotransmisores específicos en las hendiduras sinápticas, incluyendo dopamina, noradrenalina y serotonina. Se cree que la cocaína ejerce este efecto uniéndose al transportador de la dopamina. Se piensa que el aumento en la actividad dopaminérgica, especialmente en el núcleo *accumbens*, es responsable de sus efectos de refuerzo. Parece que las anfetaminas aumentan el nivel de dopamina en las hendiduras sinápticas, estimulando principalmente la liberación presináptica de dopamina en lugar del bloqueo de la recaptación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tanto la cocaína como las anfetaminas producen de forma fidedigna euforia, vigilia, una sensación de iniciativa, aumento de la confianza en uno mismo (a veces hasta el punto de la grandiosidad) y, en algunos casos, estimulación sexual. Con dosis más elevadas, los consumidores se pueden sentir «conectados», un síndrome caracterizado por ansiedad, irritabilidad y quizás paranoia. La abstinencia de cualquiera de estas sustancias provoca los efectos opuestos a los de la intoxicación: aumento del apetito, hipersomnia y depresión, que en ocasiones pueden ser graves. Las complicaciones médicas asociadas con el consumo de cocaína[6] se relacionan con una combinación de su actividad estimulante (aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea) y de sus propiedades vasoconstrictoras. Las complicaciones locales que se producen debido a la actividad vasoconstrictora de la droga incluyen úlceras en la mucosa nasal, perforación del tabique nasal y disminución de la capacidad de difusión pulmonar. Las complicaciones sistémicas incluyen infarto de miocardio, hemorragia intracraneal, crisis tónico-clónicas (debido a la intoxicación, no a la abstinencia) y taquiarritmias ventriculares, que pueden ser responsables de la muerte súbita. Los médicos que atienden a un paciente en urgencias debido a convulsiones sin explicación deben considerar el consumo de drogas como causa potencial. (No solo la cocaína, sino también la intoxicación por fenciclidina y meperidina pueden provocar convulsiones, como puede hacerlo la abstinencia de sedantes-hipnóticos o de alcohol.) Por ello, un análisis toxicológico de suero y orina puede ser una importante herramienta diagnóstica en dicha situación.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los trastornos por consumo de estimulantes consiste fundamentalmente en terapias conductuales, que incluyen la terapia individual y de grupo, y los grupos de autoayuda. Se ha observado que son exitosas formas específicas de tratamiento, como la terapia cognitivo-conductual, el asesoramiento individual al consumidor usando un modelo de orientación de 12 pasos, y un tratamiento conductual en el que los pacientes se ven reforzados por resultados positivos (p. ej., resultados de análisis de orina libres de drogas). Se han dirigido muchísimas investigaciones hacia la búsqueda de un tratamiento farmacoterapéutico eficaz para la dependencia de estimulantes, pero hasta el momento no se ha encontrado ninguno que sea suficientemente eficaz de forma sistemática para justificar su autorización por la FDA con este propósito.

Sedantes-hipnóticos y ansiolíticos

Las benzodiacepinas y otras medicaciones sedantes-hipnóticas y ansiolíticas como los barbitúricos y el zolpidem se recetan con frecuencia para el tratamiento de la ansiedad y las dificultades para dormir. Aunque clasificaciones diferentes de estos fármacos tienen estructuras químicas muy distintas, se agrupan juntos según sus

booksmedicos.org

aplicaciones terapéuticas. La mayoría de estos fármacos actúan en el receptor de tipo A del ácido γ-aminobutírico y pueden provocar dependencia física y tolerancia, tanto disposicional como farmacodinámica.

Debido a que las benzodiacepinas son, sin lugar a dudas, los sedantes-hipnóticos recetados más habitualmente, son también de los que más se abusa. Existen dos patrones principales de abuso de benzodiacepinas. Muchas personas que al final acaban abusando de estas medicaciones las han recibido inicialmente como una prescripción legítima para el tratamiento de ansiedad o insomnio. Sin embargo, una combinación de tolerancia y disminución de la eficacia del fármaco puede provocar con el tiempo que algunas personas aumenten la dosis por su cuenta. En tales circunstancias, los intentos del médico por retirar gradualmente la medicación pueden ser muy complicados.

Un segundo patrón de abuso de benzodiacepinas se produce entre personas que están usando otras drogas de abuso, las más habituales son opioides o estimulantes. Por ejemplo, muchas personas que dependen de heroína u otros opioides pueden usar benzodiacepinas como un medio para potenciar el efecto del opioide o amortiguar los efectos de su abstinencia. Por regla general, dichas personas usan de forma intermitente dosis relativamente grandes de benzodiacepinas, y por tanto muchos de estos pacientes no desarrollan dependencia física de las mismas, a diferencia de la primera categoría de pacientes, para los que la dependencia física es habitual.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de las personas que abusan de las benzodiacepinas depende hasta cierto punto del patrón de abuso. Para personas que presentan un trastorno de ansiedad y han estado usando incorrectamente una medicación recetada legítimamente, una estrategia habitual sería reducir progresivamente la benzodiacepina y establecer un tipo de tratamiento diferente, como un antidepresivo junto con una terapia cognitivo-conductual. La reducción gradual de una benzodiacepina que una persona ha estado consumiendo durante un período prolongado de tiempo (a veces muchos años) es con frecuencia un proceso lento, con vigilancia atenta de los síntomas de abstinencia (ansiedad, agitación, insomnio, taquicardias, palpitaciones). Debido a que la abstinencia de benzodiacepinas, como la abstinencia de alcohol, puede precipitar la aparición de convulsiones, se prefiere una retirada gradual. La mayoría de los pacientes toleran una reducción inicial de la dosis de benzodiacepinas con relativamente poca dificultad. Sin embargo, como en la mayoría de los regímenes de retirada de drogas, las personas experimentan los mayores grados de dificultad hacia el final de la reducción. Una de las razones de que esto se produzca es que en el extremo final de un régimen de reducción el porcentaje de reducción de la dosis continúa aumentando con el tiempo; una reducción de 2 mg a 1,5 mg de clonacepam, por ejemplo, es una reducción del 25%, mientras que el mismo medio miligramo de reducción representa un descenso del 50% cuando se pasa de 1 mg a 0,5 mg.

Para pacientes que abusan de benzodiacepinas como parte de un patrón de consumo de múltiples sustancias, la desintoxicación médica de la benzodiacepina misma con frecuencia es innecesaria; para esta población las estrategias psicosociales que abogan por la abstinencia de todas las sustancias de abuso, en conjunto con una farmacoterapia apropiada según se necesite (p. ej., en el caso de dependencia de opioides), representan el abordaje preferido. Sin embargo, se han notificado algunas muertes en Francia y otros lugares como resultado de combinaciones de buprenorfina y benzodiacepinas, normalmente usadas por vía parenteral. De esta forma, es necesario que los médicos que estén tratando a pacientes que abusen de opioides y benzodiacepinas sean conscientes de esta complicación cuando consideren el uso de buprenorfina.

Marihuana

La marihuana, que se refiere a las hojas y flores secas de la planta *Cannabis sativa,* se ha venido usando durante siglos debido a sus propiedades psicoactivas y medicinales. La principal sustancia psicoactiva de la marihuana es el Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC); la concentración de THC ha aumentado desde el 1-3% en 1970 hasta cerca del 10% en los últimos años.

EPIDEMIOLOGÍA

La marihuana es la droga ilícita más consumida en EE. UU.; más de 120 millones de estadounidenses han consumido marihuana, y aproximadamente 22 millones comunicaron que la habían consumido en el último mes. Con la reciente tendencia a la legalización de la marihuana con usos clínicos y la legalización abierta en algunos estados, estas cifras continuarán aumentando.

BIOPATOLOGÍA

La marihuana y otros cannabinoides como el hachís (resina seca de cannabis) ejercen sus efectos uniéndose a los receptores de cannabinoides, de los que actualmente se conocen dos. La unión al receptor CB1, que se localiza principalmente en el cerebro, parece ser responsable de los efectos psicoactivos del THC, mientras que el receptor CB2 puede estar asociado con las respuestas del sistema inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando se fuma marihuana, sus efectos psicoactivos se producen casi inmediatamente, con una intensidad máxima aproximadamente 30 min después; los efectos tienden a desaparecer en las 3 h siguientes. La administración oral de marihuana produce un retraso en el inicio de la acción, pero los efectos de la droga persisten durante un período de tiempo más largo. Debido a que el THC es altamente soluble en lípidos, puede almacenarse en los depósitos de grasa de los consumidores habituales durante varias semanas, a veces más, con los consiguientes resultados positivos de las pruebas de THC en orina. Los efectos fisiológicos de la intoxicación por marihuana incluyen aumento en la frecuencia cardíaca e hiperemia conjuntival. Los efectos psicológicos incluyen una sensación de euforia y bienestar, amabilidad, aumento del apetito, distorsión en el sentido del tiempo, deterioro de la memoria a corto plazo y, algunas veces, un sentimiento de haber alcanzado un entendimiento especial. El cannabis tiene la capacidad de provocar tolerancia en los consumidores habituales, y algunos de los consumidores más intensivos sufren síntomas de abstinencia, como irritabilidad, dificultades para dormir, y ansiedad, cuando cesa el consumo.[7]

TRATAMIENTO Tto

El suceso adverso agudo que se produce más habitualmente en los fumadores de marihuana es una sensación de angustia aguda, el más común entre los fumadores primerizos, cuando el nivel de intoxicación del consumidor es mayor de lo esperado y se siente fuera de control. La mejor forma de controlar esta situación es tranquilizarle asegurando que los efectos desaparecerán según desaparece la droga. Evidencias recientes han mostrado que el uso de cannabis, especialmente en la adolescencia, puede aumentar la probabilidad de desarrollar un trastorno psicótico, como esquizofrenia, más adelante.

A diferencia de lo que sucede con el alcohol, los opioides y los estimulantes, es relativamente inusual que se solicite tratamiento para el trastorno por consumo de cannabis. Sin embargo, esta situación está cambiando gradualmente en los últimos años, y un número creciente de personas han buscado tratamiento debido a dificultades para abandonar el consumo de marihuana. No existe ninguna medicación autorizada por la FDA para el tratamiento del trastorno por consumo de cannabis. Estrategias psicosociales similares a las utilizadas en el tratamiento de los trastornos por consumo de otras sustancias son actualmente el tratamiento de elección.

Alucinógenos

Los alucinógenos son un grupo de drogas basadas en plantas y sintéticas que provocan alteraciones (fundamentalmente visuales) en la percepción, como ilusiones y alucinaciones, junto con alteraciones en la apreciación de estímulos externos; sucesos corrientes pueden parecer profundos a personas que están bajo la influencia de estas sustancias. Los alucinógenos más habituales son la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), la mescalina y la psilocibina. La metilenodioximetanfetamina (MDMA), también conocida como *éxtasis,* tiene propiedades tanto estimulantes suaves como potencialmente alucinógenas, y por ello a veces se categoriza como alucinógena y a veces como estimulante.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 1 millones de personas en EE. UU. informaron de haber consumido alucinógenos en el último mes; aproximadamente 36 millones los han consumido en algún momento de su vida. La LSD es el alucinógeno consumido más habitualmente, con 23 millones de consumidores permanentes en EE. UU.; aproximadamente el 60% de esta cifra consumieron MDMA.

BIOPATOLOGÍA

Se piensa que la LSD ejerce su acción mediante actividad agonista de la serotonina, especialmente en el receptor 5-HT_{2A}. Otros neurotransmisores pueden estar también implicados en la actividad alucinógena. Los alucinógenos pueden producir tolerancia en cuestión de días, pero no producen dependencia física.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de sus efectos sobre la percepción y el comportamiento, los alucinógenos pueden producir efectos simpaticomiméticos como taquicardia, aumento de la presión sanguínea y de la temperatura corporal, y dilatación pupilar. También se pueden observar hiperreflexia y debilidad muscular. La consecuencia médica del consumo de alucinógenos observada más habitualmente es la hipertermia, que puede producirse más habitualmente en los consumidores de MDMA.

El suceso psicológico agudo adverso más habitual, similar al de la marihuana, es una sensación de angustia sobre la sensación de pérdida de control que una persona puede sentir debido a la intoxicación; como en el caso de la marihuana, lo más probable es que se produzca en consumidores primerizos. Algunos usuarios de alucinógenos desarrollan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

síntomas psicóticos que no remiten después de que la droga se haya eliminado del organismo. El consumo de algunos alucinógenos también puede producir dificultades en la percepción a largo plazo. Cuando esto ocurre, un retorno espontáneo de unos síntomas muy breves inducidos por los alucinógenos, que se produce después de que la droga se haya eliminado del organismo, se conoce como *flashback*. Se puede decir que las personas que sufren dificultades mucho más generalizadas en la percepción presentan un *trastorno perceptivo persistente por alucinógenos,* que en ocasiones puede ser bastante incapacitante.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento sintomático se enfoca hacia las secuelas médicas y psiquiátricas adversas específicas descritas anteriormente. Si un episodio psicótico que se produce después del uso de un alucinógeno persiste en el tiempo, se debería tratar como cualquier otro trastorno psicótico. No existe un tratamiento concreto para el trastorno por consumo de alucinógenos, y es muy poco habitual que una persona busque tratamiento específicamente debido a que desee dejar de consumir alucinógenos.

Fenciclidina

La fenciclidina (PCP) se desarrolló inicialmente como un anestésico general para los seres humanos, pero su uso para ese propósito se interrumpió en los años sesenta debido a que con frecuencia producía psicosis y alucinaciones en el período postoperatorio. Aproximadamente 120.000 personas informaron del consumo de PCP durante 2011. Dosis bajas de PCP pueden producir síntomas que se parecen a los de la intoxicación por alcohol, con habla escandida, ataxia y una sensación subjetiva descrita en ocasiones como «sentirse muerto». La intoxicación por PCP va acompañada generalmente por aumento del tono muscular, hiperreflexia, nistagmo y ataxia.

Cuando se consumen dosis elevadas, el PCP puede producir graves consecuencias médicas y psiquiátricas. Los consumidores de dosis altas pueden experimentar psicosis, catatonia y comportamiento extremadamente violento. Las secuelas médicas de la intoxicación por PCP pueden incluir rigidez muscular, convulsiones, hipertermia, coma, y ocasionalmente muerte.

Esteroides anabólico-androgénicos

Los esteroides anabólico-androgénicos difieren de otras sustancias descritas en este capítulo debido a que la motivación para su consumo está relacionada generalmente con sus efectos físicos en vez de con los conductuales. Los esteroides anabólico-androgénicos, como la testosterona y sus análogos sintéticos, se han usado de forma tradicional fundamentalmente para potenciar la fuerza y por tanto el rendimiento deportivo, aunque en los últimos años un número creciente de personas han usado estas sustancias principalmente en un intento de mejorar su aspecto físico. Los esteroides anabólico-androgénicos pueden tener un propósito médico legítimo; el uso más habitual ha sido el tratamiento de la deficiencia de testosterona en los hombres y más recientemente el tratamiento de los síndromes de consunción en pacientes con sida.

El abuso de los esteroides anabólico-androgénicos puede provocar varios problemas médicos y psiquiátricos, como hipertensión, aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad, miocardiopatía, hepatotoxicidad, acné, feminización (ginecomastia y reducción del tamaño de los testículos) en los hombres, y masculinización (hirsutismo, reducción del tejido pectoral, voz más profunda) en las mujeres. Los efectos en la conducta incluyen agresividad (que conduce a veces a violencia) y un aumento en la prevalencia de los trastornos del estado de ánimo. No existe un tratamiento específico para ayudar a las personas que abusan de los esteroides anabolizantes a dejar de hacerlo. Con esta población deberían emplearse, más bien, las estrategias de tratamiento conductual que se usan habitualmente para tratar los trastornos debido al consumo de otras sustancias.

CONCLUSIONES Y ORIENTACIONES FUTURAS

El cambio constante en la epidemiología del consumo de drogas implica que en el próximo decenio probablemente aparecerán nuevos desafíos en forma de nuevas drogas de abuso cuya popularidad de consumo vaya en aumento. Investigaciones recientes se han dirigido hacia el desarrollo y prueba de tratamientos farmacológicos y conductuales eficaces para el trastorno por consumo de drogas. La evaluación de estos trastornos en la práctica médica general y la combinación de actuaciones en las consultas con remisión a la especialidad que se dedica al tratamiento del trastorno por consumo de drogas como se ha indicado pueden proporcionar resultados exitosos para muchos de estos pacientes.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD002025.

A2. Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3. CD002209.

A3. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, et al. Maintenance treatments for opiate-dependent adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6. CD007210.

A4. Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2. CD002207.

A5. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence a 2-phase randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:1238-1246.

A6. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, et al. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1576-1583.

A7. Sigmon SC, Dunn KE, Saulsgiver K, et al. A randomized, double-blind evaluation of buprenorphine taper duration in primary prescription opioid abusers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:1347-1354.

A8. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, et al. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet*. 2011;377:1506-1513.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

35

INMUNODEPRESORES (INCLUIDOS LOS CORTICOIDES)

GRANT W. CANNON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INMUNODEPRESORES

La respuesta inmunitaria es un mecanismo de defensa fundamental del huésped para controlar y combatir las infecciones. La capacidad para suprimir las reacciones inmunitarias es un elemento esencial del tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias y el tratamiento de los trasplantes. Durante las enfermedades autoinmunitarias, se produce una alteración de la fisiología inmunitaria básica, y uno o más componentes de este proceso no funcionan correctamente. Las dificultades actuales con relación a la elección, administración, vigilancia y desarrollo de fármacos inmunodepresores incluyen la identificación del componente del sistema inmunitario que la terapia inmunodepresora altera mientras se mantiene una respuesta inmunitaria adecuada para combatir la infección y se realizan otras importantes funciones inmunorreguladoras. Tras el trasplante de un órgano, la mayoría de los pacientes presentan una respuesta inmunitaria que rechaza el órgano implantado. La inmunodepresión durante la atención integral del trasplante, al contrario que la enfermedad autoinmunitaria, supone la supresión de las reacciones inmunitarias normales más que un intento de alterar un proceso patológico, como en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. En este último caso, el tratamiento inmunodepresor se dirige a la actuación sobre el sistema inmunitario alterado. La supresión de las respuestas inmunitarias naturales del huésped afecta a la capacidad de estos mecanismos de protección para combatir las infecciones. Los principios generales de la selección de la terapia inmunodepresora en los pacientes sometidos a un trasplante consisten en la vigilancia específica del rechazo de órganos y la selección de la terapia inmunodepresora, de forma proporcional al grado de rechazo o para mantener la tolerancia del órgano implantado. La selección del tratamiento más eficaz requiere un programa de tratamiento personalizado. Estas decisiones exigen un conocimiento del proceso fisiopatológico de base, del pronóstico y de los posibles acontecimientos adversos asociados con los fármacos seleccionados.

Este capítulo describe el mecanismo de acción –que incluye los elementos de la respuesta inmunitaria que se ven afectados por el tratamiento, las indicaciones y los acontecimientos adversos relacionados con los inmunodepresores usados habitualmente en las enfermedades autoinmunitarias y en los trasplantes–. Aunque cada uno de estos fármacos se comenta por separado, estos fármacos suelen usarse en combinación para aprovechar sus efectos complementarios. Un conocimiento de los principios y acontecimientos adversos relacionados con la terapia inmunodepresora es importante para todos los médicos, al generalizarse el uso de estos fármacos; sin embargo, el inicio y la aplicación de los tratamientos inmunodepresores, especialmente en pacientes con trasplantes de órganos y enfermedades autoinmunitarias graves, deben limitarse a especialistas con formación específica en su uso.

Corticoides

Los corticoides son inmunodepresores de alta eficacia, con notables efectos sobre las enfermedades autoinmunitarias y la evitación del rechazo de trasplantes. Desde un punto de vista histórico,[1] el entusiasmo inicial relacionado con el notable beneficio clínico de los corticoides en el tratamiento de la artritis reumatoide quedó empañado por los importantes acontecimientos adversos que aparecieron tras su uso prolongado. Al contrario que muchos acontecimientos adversos que se pueden desarrollar, como las reacciones

booksmedicos.org

síntomas psicóticos que no remiten después de que la droga se haya eliminado del organismo. El consumo de algunos alucinógenos también puede producir dificultades en la percepción a largo plazo. Cuando esto ocurre, un retorno espontáneo de unos síntomas muy breves inducidos por los alucinógenos, que se produce después de que la droga se haya eliminado del organismo, se conoce como *flashback*. Se puede decir que las personas que sufren dificultades mucho más generalizadas en la percepción presentan un *trastorno perceptivo persistente por alucinógenos,* que en ocasiones puede ser bastante incapacitante.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento sintomático se enfoca hacia las secuelas médicas y psiquiátricas adversas específicas descritas anteriormente. Si un episodio psicótico que se produce después del uso de un alucinógeno persiste en el tiempo, se debería tratar como cualquier otro trastorno psicótico. No existe un tratamiento concreto para el trastorno por consumo de alucinógenos, y es muy poco habitual que una persona busque tratamiento específicamente debido a que desee dejar de consumir alucinógenos.

Fenciclidina

La fenciclidina (PCP) se desarrolló inicialmente como un anestésico general para los seres humanos, pero su uso para ese propósito se interrumpió en los años sesenta debido a que con frecuencia producía psicosis y alucinaciones en el período postoperatorio. Aproximadamente 120.000 personas informaron del consumo de PCP durante 2011. Dosis bajas de PCP pueden producir síntomas que se parecen a los de la intoxicación por alcohol, con habla escandida, ataxia y una sensación subjetiva descrita en ocasiones como «sentirse muerto». La intoxicación por PCP va acompañada generalmente por aumento del tono muscular, hiperreflexia, nistagmo y ataxia.

Cuando se consumen dosis elevadas, el PCP puede producir graves consecuencias médicas y psiquiátricas. Los consumidores de dosis altas pueden experimentar psicosis, catatonia y comportamiento extremadamente violento. Las secuelas médicas de la intoxicación por PCP pueden incluir rigidez muscular, convulsiones, hipertermia, coma, y ocasionalmente muerte.

Esteroides anabólico-androgénicos

Los esteroides anabólico-androgénicos difieren de otras sustancias descritas en este capítulo debido a que la motivación para su consumo está relacionada generalmente con sus efectos físicos en vez de con los conductuales. Los esteroides anabólico-androgénicos, como la testosterona y sus análogos sintéticos, se han usado de forma tradicional fundamentalmente para potenciar la fuerza y por tanto el rendimiento deportivo, aunque en los últimos años un número creciente de personas han usado estas sustancias principalmente en un intento de mejorar su aspecto físico. Los esteroides anabólico-androgénicos pueden tener un propósito médico legítimo; el uso más habitual ha sido el tratamiento de la deficiencia de testosterona en los hombres y más recientemente el tratamiento de los síndromes de consunción en pacientes con sida.

El abuso de los esteroides anabólico-androgénicos puede provocar varios problemas médicos y psiquiátricos, como hipertensión, aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad, miocardiopatía, hepatotoxicidad, acné, feminización (ginecomastia y reducción del tamaño de los testículos) en los hombres, y masculinización (hirsutismo, reducción del tejido pectoral, voz más profunda) en las mujeres. Los efectos en la conducta incluyen agresividad (que conduce a veces a violencia) y un aumento en la prevalencia de los trastornos del estado de ánimo. No existe un tratamiento específico para ayudar a las personas que abusan de los esteroides anabolizantes a dejar de hacerlo. Con esta población deberían emplearse, más bien, las estrategias de tratamiento conductual que se usan habitualmente para tratar los trastornos debido al consumo de otras sustancias.

CONCLUSIONES Y ORIENTACIONES FUTURAS

El cambio constante en la epidemiología del consumo de drogas implica que en el próximo decenio probablemente aparecerán nuevos desafíos en forma de nuevas drogas de abuso cuya popularidad de consumo vaya en aumento. Investigaciones recientes se han dirigido hacia el desarrollo y prueba de tratamientos farmacológicos y conductuales eficaces para el trastorno por consumo de drogas. La evaluación de estos trastornos en la práctica médica general y la combinación de actuaciones en las consultas con remisión a la especialidad que se dedica al tratamiento del trastorno por consumo de drogas como se ha indicado pueden proporcionar resultados exitosos para muchos de estos pacientes.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD002025.

A2. Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3. CD002209.

A3. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, et al. Maintenance treatments for opiate-dependent adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6. CD007210.

A4. Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2. CD002207.

A5. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence a 2-phase randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:1238-1246.

A6. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, et al. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1576-1583.

A7. Sigmon SC, Dunn KE, Saulsgiver K, et al. A randomized, double-blind evaluation of buprenorphine taper duration in primary prescription opioid abusers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:1347-1354.

A8. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, et al. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet*. 2011;377:1506-1513.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

35

INMUNODEPRESORES (INCLUIDOS LOS CORTICOIDES)

GRANT W. CANNON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INMUNODEPRESORES

La respuesta inmunitaria es un mecanismo de defensa fundamental del huésped para controlar y combatir las infecciones. La capacidad para suprimir las reacciones inmunitarias es un elemento esencial del tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias y el tratamiento de los trasplantes. Durante las enfermedades autoinmunitarias, se produce una alteración de la fisiología inmunitaria básica, y uno o más componentes de este proceso no funcionan correctamente. Las dificultades actuales con relación a la elección, administración, vigilancia y desarrollo de fármacos inmunodepresores incluyen la identificación del componente del sistema inmunitario que la terapia inmunodepresora altera mientras se mantiene una respuesta inmunitaria adecuada para combatir la infección y se realizan otras importantes funciones inmunorreguladoras. Tras el trasplante de un órgano, la mayoría de los pacientes presentan una respuesta inmunitaria que rechaza el órgano implantado. La inmunodepresión durante la atención integral del trasplante, al contrario que la enfermedad autoinmunitaria, supone la supresión de las reacciones inmunitarias normales más que un intento de alterar un proceso patológico, como en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. En este último caso, el tratamiento inmunodepresor se dirige a la actuación sobre el sistema inmunitario alterado. La supresión de las respuestas inmunitarias naturales del huésped afecta a la capacidad de estos mecanismos de protección para combatir las infecciones. Los principios generales de la selección de la terapia inmunodepresora en los pacientes sometidos a un trasplante consisten en la vigilancia específica del rechazo de órganos y la selección de la terapia inmunodepresora, de forma proporcional al grado de rechazo o para mantener la tolerancia del órgano implantado. La selección del tratamiento más eficaz requiere un programa de tratamiento personalizado. Estas decisiones exigen un conocimiento del proceso fisiopatológico de base, del pronóstico y de los posibles acontecimientos adversos asociados con los fármacos seleccionados.

Este capítulo describe el mecanismo de acción –que incluye los elementos de la respuesta inmunitaria que se ven afectados por el tratamiento, las indicaciones y los acontecimientos adversos relacionados con los inmunodepresores usados habitualmente en las enfermedades autoinmunitarias y en los trasplantes–. Aunque cada uno de estos fármacos se comenta por separado, estos fármacos suelen usarse en combinación para aprovechar sus efectos complementarios. Un conocimiento de los principios y acontecimientos adversos relacionados con la terapia inmunodepresora es importante para todos los médicos, al generalizarse el uso de estos fármacos; sin embargo, el inicio y la aplicación de los tratamientos inmunodepresores, especialmente en pacientes con trasplantes de órganos y enfermedades autoinmunitarias graves, deben limitarse a especialistas con formación específica en su uso.

Corticoides

Los corticoides son inmunodepresores de alta eficacia, con notables efectos sobre las enfermedades autoinmunitarias y la evitación del rechazo de trasplantes. Desde un punto de vista histórico,[1] el entusiasmo inicial relacionado con el notable beneficio clínico de los corticoides en el tratamiento de la artritis reumatoide quedó empañado por los importantes acontecimientos adversos que aparecieron tras su uso prolongado. Al contrario que muchos acontecimientos adversos que se pueden desarrollar, como las reacciones

booksmedicos.org

alérgicas e idiosincrásicas a las medicaciones, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento con corticoides son una consecuencia directa de los efectos fisiológicos del fármaco. Esta observación suscitó una actividad encaminada a entender los mecanismos de acción de los corticoides a niveles fisiológicos y dosis terapéuticas. Los objetivos de estas investigaciones han sido desarrollar modificaciones de hormonas de producción natural para explotar los beneficios clínicos proporcionados por los corticoides, a la vez que se evitan los efectos adversos relacionados.

Mecanismo de acción

Los corticoides afectan a numerosas funciones fisiológicas a nivel molecular, celular y de órganos. El resultado final del tratamiento con corticoides representa los efectos compuestos del fármaco en estas múltiples funciones, que varían con cada fármaco, dosis, vía y duración del tratamiento[2] (tabla 35-1).

Acción molecular

Efectos genómicos

Los corticoides son lipófilos y atraviesan rápidamente las membranas celulares hacia el citosol, donde se unen al receptor de los glucocorticoides. El complejo de glucocorticoide y su receptor entra entonces en el núcleo y afecta a la transcripción genética uniéndose a los elementos de respuesta de los glucocorticoides. El complejo puede estimular o suprimir la transcripción genética y la posterior producción de proteínas. Este mecanismo puede influir en la función del 1% de todos los genes y suprime la producción de citocinas y otras importantes proteínas inflamatorias. Además de unirse a los elementos de respuesta a los glucocorticoides, el complejo de glucocorticoide-receptor de glucocorticoide suprime las vías de transducción de señales, como el factor de transcripción proteína activadora 1 (AP-1), el factor nuclear-κB (NF-κB) y el factor nuclear del activador de los linfocitos T (NF-AT). Los corticoides también pueden afectar a los pasos de postranscripción y postraducción de la síntesis de proteínas. Las acciones antiinflamatorias de los corticoides pueden estar relacionadas con su acción sobre las vías del NF-κB y de la AP-1; los acontecimientos adversos producidos están más relacionados con la activación o supresión de la transcripción genética. Más recientemente se ha reconocido que los corticoides también regulan el genoma mitocondrial. Los receptores de glucocorticoides están asimismo presentes en las mitocondrias, y el genoma mitocondrial contiene elementos de respuesta a los glucocorticoides.[3]

TABLA 35-1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS INMUNODEPRESORES

CORTICOIDES
Unión al receptor de glucocorticoides del citosol, que provoca la supresión de las citocinas proinflamatorias (efectos genómicos)
Inhibición de la liberación de ácido araquidónico y unión al receptor de superficie (efectos no genómicos)
Resultados de las acciones de los corticoides:
Cifra de leucocitos
Aumento de los neutrófilos en sangre
Reducción de los linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos en sangre
Función de los leucocitos
Neutrófilos: reducción de la migración
Linfocitos: reducción de las funciones inmunitarias celulares y de la producción de inmunoglobulina
Citocinas
Reducción de las citocinas proinflamatorias: IL-1, IL-2, IL-6 y del factor de necrosis tumoral α
Aumento de las citocinas antiinflamatorias: IL-4, IL-10 e IL-13
Prostaglandinas y leucotrienos: reducción de la producción
INHIBIDORES DE LAS VÍAS DE LA PURINA
Azatioprina: inhibición de la síntesis de ADN y de la síntesis de purina
Micofenolato de mofetilo: inhibición de la síntesis de purina
INHIBIDORES DE LA VÍA DE LA PIRIMIDINA
Leflunomida: inhibición de la síntesis de pirimidina inhibiendo la dihidroorotato deshidrogenasa
UNIÓN DE LAS INMUNOFILINAS
Inhibición de la calcineurina
Ciclosporina: se une a la ciclofilina para inhibir la calcineurina, provocando una reducción de la activación de los linfocitos T
Tacrolimús: se une al FKBP12 para inhibir la calcineurina, provocando una reducción de la activación de los linfocitos TInhibición de la diana de la rapamicina (mTOR) en los mamíferos
Sirolimús: se une al FKBP12 para inhibir el mTOR, provocando una reducción de la activación de los linfocitos T
ALQUILANTES
Ciclofosfamida: alquilación de los ácidos nucleicos con acción citotóxica

FKBP12 = proteína de unión a 12 kDa FK; IL = interleucina.

Efectos no genómicos

Los efectos genómicos de los corticoides requieren la difusión del fármaco a la célula, la unión al receptor, la entrada en el núcleo y la alteración de la transcripción. El efecto final en la síntesis de proteínas no es inmediato y generalmente la respuesta tarda un mínimo de 30 min en aparecer. La observación de que algunas acciones de los corticoides aparecen inmediatamente ha llevado a investigar los efectos no genómicos de estos fármacos. El complejo glucocorticoide-receptor del glucocorticoide puede inhibir la liberación de ácido araquidónico. Además del receptor del glucocorticoide del citosol, pueden estar presentes receptores unidos a la membrana que interactúan con moléculas de señalización de cinasas citoplásmicas y con proteínas G, y median los rápidos efectos esteroideos no clásicos y las funciones no genómicas.[2]

Efectos sistémicos

Repercusión en los leucocitos

Los corticoides afectan a la activación, producción, circulación, función y supervivencia de los leucocitos. Aunque esta influencia parece estar modulada principalmente por los efectos genómicos de los corticoides en las citocinas, los corticoides también actúan en las moléculas de adhesión y otros mecanismos. Los efectos se producen en neutrófilos, monocitos, macrófagos, linfocitos, eosinófilos y basófilos. Con el tratamiento con corticoides, aumentan los neutrófilos en la circulación periférica (cap. 167), principalmente por desmarginación; por el contrario se produce una reducción de monocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos. Aunque el número de neutrófilos en la circulación puede aumentar, parece que su proceso de migración se ve alterado. La repercusión en los linfocitos T es más pronunciada que los efectos en los linfocitos B, con la inducción de apoptosis, especialmente en linfocitos T inmaduros activados. Aunque la función de los linfocitos B y los neutrófilos no se ve tan afectada como la de los linfocitos T, el uso prolongado de dosis elevadas de corticoides puede llevar a la supresión de la producción de anticuerpos.

Cambios en los mediadores inflamatorios

Los corticoides provocan una reducción de numerosas citocinas e interleucinas (IL)[4] proinflamatorias, que incluyen IL-1, IL-2, IL-6 y el factor de necrosis tumoral α, al mismo tiempo que se produce un aumento de las citocinas antiinflamatorias –IL-4, IL-10 e IL-13–. Los corticoides se han relacionado con una reducción en la producción de prostaglandinas, leucotrienos y otros metabolitos del ácido araquidónico, probablemente en relación con una menor producción de compuestos proinflamatorios relacionados con la ciclooxigenasa-2 y la fosfolipasa A_2 (cap. 37).

TRATAMIENTO

Aspectos específicos del tratamiento con corticoides

Se dispone de numerosos compuestos y preparados con corticoides. Muchos de los compuestos empleados habitualmente se enumeran en la tabla 35-2. Estos compuestos presentan distintas potencias, semividas y propiedades de retención del sodio. Más recientemente, la prednisona de liberación retardada ha sido autorizada para uso clínico y puede desempeñar un papel destacado en el tratamiento de trastornos inflamatorios con características circadianas.[5] En muchos trastornos, la administración local de corticoides proporciona beneficios clínicos sin la toxicidad sistémica que acompaña al tratamiento oral. Los tratamientos locales pueden ser tópicos, oftálmicos, inhalados e inyectados localmente, como en las inyecciones en los tejidos blandos e intraarticulares. Aunque la posibilidad de acontecimientos adversos generalmente se reduce con un tratamiento local, pueden aparecer toxicidades locales así como efectos sistémicos si se utilizan dosis elevadas de corticoides por vía tópica.

Aunque la mayoría de los trastornos pueden tratarse con corticoides locales u orales, la administración intravenosa puede proporcionar dosis pulsadas si se desea. El tratamiento intravenoso se puede usar también cuando el paciente no puede tomar medicación oral o cuando la absorción de fármacos orales está alterada. El tratamiento pulsado generalmente consiste en un tratamiento intravenoso a dosis elevadas que normalmente se administra como dosis divididas a lo largo de 3-5 días. El tratamiento con dosis elevadas pulsadas se ha recomendado para los casos graves de rechazo del trasplante de órganos, de lupus eritematoso sistémico (LES) grave, vasculitis agresiva y otras enfermedades autoinmunitarias agudas y graves. El uso del tratamiento pulsado con dosis elevadas de corticoides se ha relacionado sobre todo con el desarrollo de arritmia cardíaca súbita y muerte súbita. Muchos de los pacientes refirieron haber tenido enfermedades concomitantes graves potencialmente responsables en parte de los trastornos electrolíticos y otras enfermedades relacionadas, que podrían contribuir a estas complicaciones. A pesar de la confusión sobre esta asociación, está justificada la estrecha vigilancia de los pacientes que reciben tratamiento pulsado con dosis altas de corticoides.

Indicaciones

Se emplean corticoides en una amplia variedad de trastornos autoinmunitarios e intervenciones con trasplante. Queda fuera del ámbito de este capítulo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 35-2 PREPARADOS QUE CONTIENEN GLUCOCORTICOIDES

	POTENCIA ANTIINFLAMATORIA	DOSIS EQUIVALENTE (mg)	POTENCIA DE RETENCIÓN DE SODIO	SEMIVIDA PLASMÁTICA (min)	SEMIVIDA BIOLÓGICA (h)
Hidrocortisona	1	20	2+	90	8-12
Cortisona	0,8	25	2+	30	8-12
Prednisona	4	5	1+	60	12-36
Prednisolona	4	5	1+	200	12-36
Metilprednisolona	5	4	0	180	12-36
Triamcinolona	5	4	0	300	12-36
Betametasona	20-30	0,6	0	100-300	36-54
Dexametasona	20-30	0,75	0	100-300	36-54

Tomado de Garber EK, Targoff C, Paulus HE. Glucocorticoid preparations. In: Paulus HE, Furst DE, Droomgoole SH, eds. *Drugs for Rheumatic Diseases.* New York: Churchill Livingstone; 1987:446.

presentar una lista de cada indicación para la que se han usado corticoides y se ha demostrado su eficacia, pero las indicaciones van desde numerosos trastornos reumatológicos y muchos otros trastornos inflamatorios hasta trasplantes. Por ejemplo, la demostración de que la inflamación desempeña un importante papel en la enfermedad reactiva de las vías respiratorias ha incrementado espectacularmente el uso de corticoides sistémicos e inhalados en el asma y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Lo difícil es determinar la dosis, la vía y la duración del tratamiento apropiadas para estos trastornos. Para los trastornos autoinmunitarios graves, están indicadas dosis elevadas de corticoides. En muchos casos, puede usarse la prednisona oral, de 60 a 80 mg/día en dosis únicas o divididas. Si los pacientes no pueden tomar la medicación oral o están indicadas dosis elevadas de corticoides, estas pueden administrarse por vía intravenosa. No se dispone en general de datos comparativos sobre las dosis y vías de administración más adecuadas. El criterio clínico y la literatura empírica han constituido la base de estos regímenes terapéuticos.

Efectos adversos

Como ya se ha indicado, la mayoría de los acontecimientos adversos asociados a corticoides son consecuencia de la acción fisiológica de estos fármacos. Se están realizando investigaciones para determinar si mecanismos independientes podrían estar vinculados a los beneficios terapéuticos mientras que otras vías intervienen en los acontecimientos adversos relacionados de los corticoides. Las formas de corticoides disponibles en la actualidad no permiten la separación de forma selectiva de acontecimientos adversos y efectos terapéuticos. Por ejemplo, el aumento de las infecciones relacionadas con los corticoides es una consecuencia de la repercusión de los fármacos en la función leucocítica y la producción de anticuerpos; no se trata de una reacción alérgica. La prevalencia y gravedad de estos efectos adversos aumenta de forma proporcional a la dosis y a la duración del tratamiento. La clave para reducir los acontecimientos adversos con corticoides es usar la dosis mínima necesaria durante la menor duración posible para la indicación necesaria. Los datos también indican que la administración intermitente y en días alternos puede estar relacionada con una menor toxicidad que las dosis diarias o las dosis diarias divididas.

Pese a estas limitaciones, los corticoides son la única alternativa terapéutica viable en muchos trastornos, y debe hacerse todo lo posible por prevenir, detectar el desarrollo y vigilar estos acontecimientos adversos. En la mayoría de las situaciones, la educación del paciente, junto con una atenta vigilancia, puede servir para detectar estos acontecimientos adversos y con frecuencia reducir su grave repercusión.

La siguiente descripción de acontecimientos adversos no es una lista exhaustiva de todos los acontecimientos adversos notificados asociados a los corticoides. Se destacan las infecciones, osteoporosis, alteraciones metabólicas y efectos cardiovasculares, puesto que las intervenciones específicas pueden repercutir en estos problemas mediante una adecuada educación del paciente, vigilancia o tratamiento profiláctico.

Infecciones

Las infecciones son más frecuentes en los pacientes que toman corticoides, especialmente las infecciones bacterianas, fúngicas y micobacterianas. El aumento de la incidencia y gravedad general de estas infecciones se ve complicado por las acciones antiinflamatorias de los corticoides, que pueden enmascarar muchos de los signos básicos de una infección, como fiebre, inflamación y molestias locales. Se advertirá a los pacientes que tomen corticoides de la posibilidad de estas «infecciones subclínicas» y el médico debe vigilar atentamente signos y síntomas que podrían ser menos preocupantes en pacientes que no toman corticoides. El tratamiento de las infecciones en pacientes que reciben corticoides requiere una atenta vigilancia. Los procedimientos diagnósticos, tratamientos antimicrobianos y medidas complementarias adecuadas son fundamentales para el éxito del tratamiento de las infecciones en huéspedes inmunocomprometidos. Los pacientes con supresión suprarrenal pueden necesitar dosis altas de corticoides durante el tratamiento inicial de una infección. Sin embargo, siempre que sea posible, la reducción de la dosis de corticoides puede ayudar a restaurar la respuesta inmunitaria del huésped a la infección subyacente, especialmente en las infecciones crónicas.

Medidas preventivas para reducir las infecciones incluyen las vacunaciones oportunas. Si es posible, por ejemplo, en un paciente que está siendo evaluado para un futuro trasplante, las vacunas se deben administrar antes de la terapia inmunodepresora. En muchos casos, sin embargo, no es posible retrasar el tratamiento inmunodepresor para poder actualizar las inmunizaciones. Sin embargo, en los pacientes que reciban tratamiento inmunodepresor crónico se administrarán las vacunas habituales cuando la enfermedad se haya estabilizado. En general no se recomiendan los antibióticos en profilaxis para prevenir las infecciones en pacientes que reciban tratamiento con corticoides. Sin embargo, dos notables excepciones son el uso de tratamiento contra la tuberculosis en pacientes positivos al derivado de la proteína purificada y el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes que reciban dosis elevadas de corticoides como profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *Pneumocystis carinii*).

Osteoporosis

La pérdida ósea (cap. 243) asociada con los corticoides afecta a numerosos lugares y tiene una mayor repercusión en el hueso trabecular que en el hueso cortical. Los lugares habituales de implicación son la columna vertebral y el fémur; los índices de fractura asociados pueden llegar al 20%, dependiendo de la dosis y duración del tratamiento. Al iniciar el tratamiento a largo plazo con corticoides, se evaluará a todos los pacientes para tratamiento profiláctico de la osteoporosis (cap. 243). Salvo que esté contraindicado, los pacientes recibirán la cantidad suficiente de calcio y vitamina D en su alimentación o mediante suplementos. En muchos pacientes, los bisfosfonatos ofrecerán una importante protección. Se puede evaluar en las mujeres posmenopáusicas la posibilidad del tratamiento sustitutivo con estrógenos, que puede ser de utilidad si los beneficios del tratamiento con corticoides superan los riesgos de enfermedades vasculares y neoplasias malignas. Si aparece osteoporosis en un paciente que reciba corticoides, se hará el mayor esfuerzo posible por interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. Se deben administrar también los fármacos empleados para el tratamiento de la osteoporosis. Entre los tratamientos eficaces están los bisfosfonatos, el tratamiento hormonal sustitutivo y los anabolizantes como los preparados de paratirina. Estos fármacos se usan generalmente asociados con suplementos de calcio y vitamina D. En la figura 35-1 se ofrece un algoritmo para la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.[6]

Efectos metabólicos

Los efectos metabólicos de los corticoides pueden influir en el metabolismo de la glucosa, con resultados que oscilan entre una leve intolerancia a la glucosa hasta una diabetes clara. Se vigilará la intolerancia a la glucosa en los pacientes que comiencen un tratamiento con corticoides y se les tratará si desarrollan una hiperglucemia significativa. El manejo de pacientes que ya presentan diabetes es especialmente complicado durante el tratamiento con corticoides y requiere estrecha vigilancia y ajustes del programa de tratamiento de la diabetes. Otras complicaciones metabólicas del tratamiento con corticoides son ganancia de peso con obesidad central, trastornos electrolíticos, como la hipopotasemia, y retención de líquidos.

Reducción gradual de los esteroides

Los corticoides exógenos suprimen el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS). La posibilidad de supresión suprarrenal aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se considerará la supresión del eje HHS en los pacientes que reciban dosis de 20 mg/día o más durante 3 semanas o más, aunque la supresión puede producirse con dosis menores. Pueden realizarse evaluaciones reguladas para estudiar la integridad del eje HHS, pero en la mayoría de los casos una reducción progresiva y programada de la dosis de corticoides a lo largo de varias semanas permite el regreso

booksmedicos.org

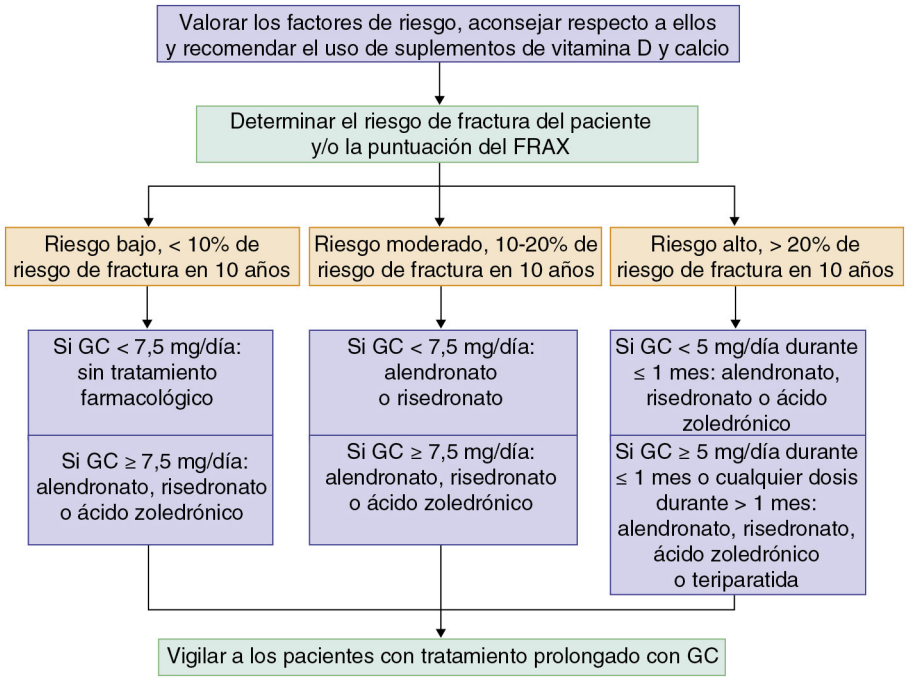

FIGURA 35-1. Algoritmo para la prevención de la osteoporosis inducida por esteroides en el inicio del tratamiento con glucocorticoides (GC). FRAX = herramienta de valoración del riesgo de fracturas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (Modificado de American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1515-1526.)

de la función del eje HHS sin signos de insuficiencia suprarrenal. Todavía no se ha valorado en ensayos clínicos cuál es el ritmo ideal de reducción progresiva de los corticoides. El índice de reducción de la dosis de corticoides suele verse más limitado por las potenciales recidivas de la actividad de la enfermedad que por la aparición de insuficiencia suprarrenal. En general, si no hay riesgo significativo de exacerbación de la enfermedad, una reducción rápida de la dosis, de aproximadamente el equivalente a 10 mg de prednisona/día, es bien tolerada. Esta dosis reemplaza a la producción fisiológica normal de cortisol. A continuación, las reducciones de 1 a 2,5 mg/día cada 1-2 semanas se toleran generalmente bien y pueden lograrse reduciendo la dosis del tratamiento en días alternos durante 6-8 semanas. Sin embargo, con enfermedad aguda, los pacientes que recibieron en el pasado dosis de corticoides suficientes para provocar la supresión del HHS deben recibir dosis elevadas de esteroides durante 1 año después del tratamiento con esteroides.

Efectos cardiovasculares

Los corticoides pueden provocar o empeorar los factores de riesgo cardiovasculares, como hipertensión, hiperlipidemia y diabetes. Se han propuesto numerosos mecanismos para estos efectos, pero el resultado final es que los pacientes que toman corticoides presentan una mayor prevalencia de enfermedades ateroescleróticas y sus complicaciones relacionadas. Este problema se complica por el riesgo cardiovascular aumentado en pacientes con trastornos inflamatorios, como artritis reumatoide y LES, por encima del esperado para los factores de riesgo tradicionales. Estas observaciones resaltan la necesidad de vigilar atentamente los factores de riesgo cardiovascular en pacientes tratados con corticoides y de abordar de forma agresiva las alteraciones detectadas.

Otros efectos adversos

Se han notificado muchos otros acontecimientos adversos con el tratamiento con corticoides, que se presentan en la tabla 35-3. La osteonecrosis (necrosis avascular) es habitual durante el tratamiento con corticoides, y afecta particularmente a la cabeza del fémur. La úlcera péptica aumenta independientemente del tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos. Las cataratas y una diversidad de alteraciones dermatológicas son más frecuentes. Pueden aparecer debilidad muscular o miopatía esteroidea, alteraciones del ánimo y de la conducta, y psicosis. Este amplio espectro de complicaciones clínicas requiere que quien prescriba corticoides conozca y esté atento al desarrollo de estos acontecimientos adversos.

Inhibición de la purina

Las purinas son componentes fundamentales de los ácidos nucleicos y son especialmente importantes en las células proliferativas como parte del crecimiento y la división celular. La inhibición de las purinas por inhibidores competitivos (azatioprina y 6-mercaptopurina) o el bloqueo de enzimas fundamentales (micofenolato de mofetilo) en la vía de la purina constituyen métodos eficaces de inmunodepresión.

Azatioprina y 6-mercaptopurina

Mecanismo de acción

La azatioprina es un compuesto inactivo que se metaboliza al compuesto activo 6-mercaptopurina (6-MP). No se han aclarado totalmente los mecanismos de acción exactos de la 6-MP y sus metabolitos. A dosis elevadas, la 6-MP puede penetrar en el ARN y el ADN, produciendo un efecto citotóxico; sin embargo, es probable que este efecto no sea la principal acción del fármaco con las dosis habitualmente empleadas para la inmunodepresión. Muy probablemente a través de la retroinhibición de la síntesis *de novo* de purina, la 6-MP y sus metabolitos pueden reducir la proliferación celular y de esta forma producir inmunodepresión. Se han detectado diferencias controladas genéticamente en la actividad de las enzimas que intervienen en el metabolismo de la 6-MP. La enzima tiopurina *S*-metiltransferasa es responsable del metabolismo de la 6-MP al metabolito metil-6-MP. Un raro defecto homocigótico (0,3%) y heterocigótico (10%) en la tiopurina *S*–metiltransferasa está relacionado con una mayor toxicidad, con toxicidad hematológica grave en pacientes homocigóticos.

El fármaco se metaboliza al final por la xantina oxidasa. Puesto que el alopurinol inhibe la xantina oxidasa, el uso concomitante de alopurinol y azatioprina o 6-MP puede provocar una reducción significativa del metabolismo de los compuestos activos y un aumento significativo de la toxicidad del fármaco. Por ello, debe evitarse la combinación de alopurinol con azatioprina.

Indicaciones

La azatioprina está autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para la prevención del rechazo del trasplante renal y para el tratamiento de la artritis reumatoide. Ensayos e informes clínicos indican que la azatioprina también es eficaz en otros tipos de trasplantes de órganos y enfermedades autoinmunitarias. La azatioprina ha sido especialmente eficaz como tratamiento complementario a los corticoides, permitiendo una reducción de la dosis de los mismos y evitando los acontecimientos adversos asociados.

Efectos adversos

Se comunicaron infecciones graves durante el tratamiento con azatioprina, similares a las observadas con otros inmunodepresores. Las infecciones oportunistas son un motivo especial de preocupación. Las alteraciones hematológicas incluyen leucopenia, trombopenia y anemia. Se recomienda realizar un hemograma completo periódicamente, con mayor frecuencia al principio del tratamiento. Las directrices actuales recomiendan un hemograma completo semanal durante el primer mes de tratamiento con azatioprina, dos veces a la semana durante el segundo y tercer mes y mensualmente después. Determinando el genotipo de la enzima tiopurina *S*-metiltransferasa se puede detectar a los pacientes de mayor riesgo de toxicidad hematológica, pero esto no debe sustituir a la vigilancia con el hemograma completo. La toxicidad gastrointestinal suele ser leve, pero los pacientes pueden sufrir

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 35-3 PRINCIPALES ACONTECIMIENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LOS TRATAMIENTOS INMUNODEPRESORES*

CORTICOIDES
Infecciones graves y oportunistas
Osteoporosis
Trastornos metabólicos: hiperglucemia, supresión suprarrenal, hiperlipidemia, trastornos electrolíticos, retención de líquidos, hipertensión, obesidad central
Cardiovasculares
Otros: osteonecrosis, úlcera péptica, cataratas, alteraciones dermatológicas, miopatía esteroidea, psicosis, retraso del crecimiento, alteración del ánimo y de la conducta
AZATIOPRINA
Infecciones graves y oportunistas
Alteraciones hematológicas: leucopenia, trombopenia, anemia
Gastrointestinales: náuseas, vómitos, hepatitis rara
En la función reproductora: clase D del embarazo
Otros: pancreatitis, neumonitis intersticial, exantema
MICOFENOLATO DE MOFETILO
Infecciones graves y oportunistas
Leucopenia
Gastrointestinales: diarrea, náuseas, dispepsia, transaminasas elevadas
En la función reproductora: clase C del embarazo
CICLOSPORINA
Infecciones graves y oportunistas
Enfermedad renal e hipertensión
Posibilidad de aumento de las neoplasias malignas
En la función reproductora: clase C del embarazo
Otros: hirsutismo, hiperplasia gingival, hiperuricemia, trastornos electrolíticos
TACROLIMÚS
Infecciones graves y oportunistas
Enfermedad renal e hipertensión, quizás menos que con ciclosporina
Posibilidad de aumento de las neoplasias malignas
Diabetes mellitus tras un trasplante
Neurotoxicidad: temblores, cefaleas, alteraciones de la función motora, alteración del estado mental, cambios sensoriales
En la función reproductora: clase C del embarazo
Otros: hirsutismo, hiperplasia gingival, hipertrofia de miocardio
SIROLIMÚS
Infecciones graves y oportunistas
Enfermedad renal e hipertensión
Posibilidad de aumento de las neoplasias malignas
En la función reproductora: clase C del embarazo
Otros: hiperlipidemia, neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial
CICLOFOSFAMIDA
Infecciones graves y oportunistas
Aumento de la incidencia de neoplasias malignas
Toxicidad hematológica: leucopenia, trombopenia, anemia
En la función reproductora: clase D de embarazo, fracaso ovárico prematuro, oligospermia, alteraciones fetales
Urológicas: cistitis hemorrágica, cáncer de vejiga
Otros: náuseas, vómitos, diarrea, fibrosis pulmonar

*Esta lista destaca los acontecimientos adversos más graves y frecuentes, pero no incluye todos los acontecimientos adversos notificados con estos agentes.

síntomas importantes, como náuseas, vómitos, diarrea y dolor epigástrico; estos suelen remitir espontáneamente y ser reversibles. Muy pocas veces se ha notificado toxicidad hepática grave, lo que ha llevado a recomendar un control periódico de las transaminasas séricas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina, especialmente durante los primeros 6 meses de tratamiento. Otras raras complicaciones del tratamiento con azatioprina son fiebre, artralgia, exantema, pancreatitis y neumonitis intersticial.

El uso de azatioprina en el embarazo está clasificado como categoría D y se ha relacionado con alteraciones fetales en animales. Debe evitarse el uso de azatioprina, si es posible, en las mujeres embarazadas y en período de lactancia, aunque pacientes sometidas a un trasplante de órgano y con enfermedades autoinmunitarias tuvieron embarazos normales cuando recibían azatioprina.

La relación entre el tratamiento con azatioprina y el desarrollo de neoplasias malignas es un tema polémico. En la mayoría de las situaciones clínicas, la azatioprina se usa en condiciones y en combinación o secuencia temporal con otros fármacos relacionados con el desarrollo de neoplasias malignas. Por ejemplo, los pacientes con vasculitis sistémica o LES pueden recibir inicialmente ciclofosfamida y a continuación son a menudo tratados con azatioprina. Un aumento de las neoplasias malignas en esta población podría estar relacionado con el tratamiento con azatioprina, pero el tratamiento previo con ciclofosfamida puede suponer un mayor factor de riesgo. Además, los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos, otra circunstancia en la que suele emplearse la azatioprina, parecen tener un mayor índice de neoplasias malignas no relacionadas con el uso de inmunodepresores. Pese a los considerables esfuerzos por determinar un mayor riesgo independiente de neoplasias malignas con la azatioprina, no se han obtenido resultados uniformes. Estos resultados indican que el riesgo de transformación maligna con azatioprina es muy bajo, si es que existe.

La azatioprina es un importante tratamiento eficaz en el trasplante de órganos y las enfermedades autoinmunitarias. Suele usarse junto con otros agentes y como fármaco ahorrador de corticoides. Son fundamentales el seguimiento de las infecciones y el control de la toxicidad hematológica. Debe evitarse el tratamiento concomitante con alopurinol para prevenir una toxicidad grave por la interacción entre ambos fármacos.

Micofenolato de mofetilo

Mecanismo de acción

El micofenolato de mofetilo es un profármaco que se transforma in vivo en el compuesto activo ácido micofenólico. El ácido micofenólico actúa mediante la inhibición de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, produciendo un aumento del ácido 6-tionosínico, que normalmente es metabolizado por esta enzima. La acumulación de ácido 6-tionosínico actúa mediante retroalimentación negativa, suprimiendo la síntesis *de novo* de purinas y la producción de ADN relacionada. Aunque no se trata de un agente citotóxico, las acciones del ácido micofenólico son más pronunciadas en las células proliferativas, como los linfocitos, reduciendo la división celular y funciones relacionadas de estas células fundamentales en la respuesta inmunitaria.

Indicaciones

El micofenolato de mofetilo está autorizado por la FDA para la prevención del rechazo del aloinjerto en el trasplante renal, hepático y cardíaco. Además de estas indicaciones aprobadas, se ha evaluado el micofenolato de mofetilo en el LES; su principal uso es en pacientes con nefritis lúpica,[A1] aunque el fármaco se ha usado para otras manifestaciones. En el tratamiento del LES, puede utilizarse con resultado satisfactorio en pacientes que no responden a la azatioprina,[7] especialmente como tratamiento inicial y de mantenimiento de la nefritis lúpica. Se ha comunicado un uso limitado en otras enfermedades autoinmunitarias, como artritis reumatoide, vasculitis y polimiositis.

Efectos adversos y vigilancia

Los acontecimientos adversos habituales del micofenolato de mofetilo son las complicaciones hematológicas y gastrointestinales. Se ha notificado leucopenia en el 20-35% de los pacientes que recibieron este fármaco para trasplante de órgano; sin embargo, solo en el 2-3% de los pacientes se observó una neutropenia grave. Los pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo son más propensos a infecciones, incluyendo las infecciones oportunistas, similares a las observadas con otros inmunodepresores. Son frecuentes la diarrea, las náuseas y la dispepsia. Las alteraciones de las enzimas hepáticas son frecuentes y parecen ser proporcionales a la dosis. Las complicaciones raras son fibrosis pulmonar y neoplasias malignas. El micofenolato de mofetilo está clasificado como fármaco de categoría C por la FDA para uso en mujeres embarazadas. Aunque este fármaco debe evitarse en pacientes embarazadas o que no utilicen un método anticonceptivo adecuado, este fármaco parece afectar menos al sistema reproductor que la ciclofosfamida. Los pacientes con LES preocupados por la posible repercusión grave de la ciclofosfamida en los órganos reproductores pueden elegir utilizar micofenolato de mofetilo en su lugar.

La vigilancia de los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo incluirá un hemograma completo y un control de la actividad de las enzimas hepáticas una vez al mes. Se realizará una vigilancia clínica de las complicaciones gastrointestinales e infecciosas durante el seguimiento clínico periódico.

El micofenolato de mofetilo es un fármaco importante y eficaz para el tratamiento de los pacientes trasplantados. Los estudios en curso están evaluando el papel de este fármaco en otras enfermedades autoinmunitarias. Se espera que el micofenolato de mofetilo pueda proporcionar un tratamiento eficaz para los trastornos reumáticos y autoinmunitarios con menos toxicidad que la observada con los fármacos disponibles en la actualidad, con una posibilidad particular de uso en la nefritis lúpica.

Agentes de unión a la inmunofilina

El desarrollo de inhibidores de la inmunofilina ha avanzado considerablemente el trasplante de órganos.[8] Cada uno de estos fármacos –la ciclosporina, el tacrolimús (también llamado FK506) y el sirolimús (también llamado rapamicina)– tiene una importante actividad inmunodepresora en las funciones mediadas por los linfocitos T. Aunque los mecanismos de acción de cada fármaco difieren, todos ellos tienen en común la acción de unión a una proteína citosólica. Esta unión provoca una reducción de la producción de citocina de los linfocitos T y la proliferación de linfocitos T. Estos lugares de acción separados permiten que estos fármacos se usen en combinación para el tratamiento de los trasplantes. Además, debido a estas diferencias en la acción y la unión, cada fármaco presenta un único perfil de acontecimientos adversos.

booksmedicos.org

Ciclosporina

Mecanismo de acción

La ciclosporina actúa uniéndose a la proteína citosólica ciclofilina para formar un complejo de ciclosporina-ciclofilina. El complejo de ciclosporina-ciclofilina inhibe la enzima calcineurina. La calcineurina es una enzima que interviene en numerosas funciones de los leucocitos T y es de especial importancia en la mejora de la transcripción de los genes para las citocinas proinflamatorias. El uso de ciclosporina inhibe la producción de IL-2, con la consiguiente reducción de la activación de los linfocitos T. La ciclosporina también inhibe la producción de otras citocinas, como IL-3, IL-4, factor estimulante de las colonias de macrófagos, factor de necrosis tumoral α e interferón α. La repercusión global de estas acciones es reducir la función inmunitaria y la inflamación.

Indicaciones

El uso de ciclosporina y otros inhibidores de la calcineurina ha revolucionado el trasplante de órganos sólidos. Las indicaciones específicas aprobadas por la FDA incluyen el trasplante renal, hepático y de corazón. La mayoría de las veces el fármaco se usa junto con otros inmunodepresores, como corticoides y azatioprina. La principal complicación clínica radica en equilibrar los potentes efectos inmunodepresores del fármaco frente a los acontecimientos adversos que produce, prestando especial atención a evitar las complicaciones infecciosas y controlar la hipertensión y la toxicidad renal. Debido a su perfil de acontecimientos adversos significativos, la ciclosporina generalmente se reserva para pacientes con enfermedades autoinmunitarias en los que fracasa el tratamiento con fármacos más tradicionales y menos tóxicos.

La ciclosporina oral también está autorizada para el tratamiento de la artritis reumatoide como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME), solo o en combinación con metotrexato. Aunque eficaz para el tratamiento de la artritis reumatoide y otras enfermedades reumáticas, la ciclosporina no presenta una eficacia notablemente mayor que otros FARME. La ciclosporina también está autorizada para el tratamiento de la psoriasis. Debido a su perfil de acontecimientos adversos significativos, la ciclosporina generalmente se reserva para los pacientes con enfermedades autoinmunitarias para los que ha fracasado el tratamiento con fármacos más tradicionales y menos tóxicos.

La ciclosporina tópica es eficaz y se ha autorizado para aumentar la producción de lágrimas, que puede estar suprimida tras la inflamación, en pacientes con síndrome de queratoconjuntivitis seca (cap. 423). El tratamiento tópico está relacionado con una frecuencia mucho menor de acontecimientos farmacológicos adversos que el tratamiento con ciclosporina sistémica.

Efectos adversos

Se requiere una estrecha vigilancia durante el tratamiento con ciclosporina. Pueden determinarse los niveles en sangre, lo que resulta de utilidad para garantizar que el fármaco permanece dentro de un intervalo terapéutico y por debajo de los niveles relacionados con el aumento de la toxicidad. Debido a que muchas posibles interacciones farmacológicas y alimentarias pueden elevar o reducir los niveles de ciclosporina, como el aumento en los niveles observado con la ingesta de pomelo y zumo de pomelo, los pacientes deben ser vigilados constantemente, y se deben medir los niveles en sangre cuando esté indicado. Estas evaluaciones deben garantizar que cuando se añada, modifique o suprima el tratamiento médico, estos ajustes no afecten a los efectos de la ciclosporina con sus aspectos terapéuticos y de toxicidad asociados.

Infección

Todas las infecciones son más probables en pacientes que reciben ciclosporina y otros inhibidores de la calcineurina, así como otros fármacos inmunosupresores. Las infecciones oportunistas relacionadas con alteración de la inmunidad celular se ven especialmente incrementadas.

Enfermedad renal e hipertensión

La enfermedad renal y la hipertensión son acontecimientos adversos frecuentes durante el tratamiento con ciclosporina, y su prevalencia aumenta cuando aumenta la dosis y la duración del tratamiento. La estrecha vigilancia de la presión sanguínea y de la concentración de creatinina sérica es fundamental durante el tratamiento con ciclosporina. En muchos casos, estos trastornos son reversibles si se detectan temprano y se implantan los ajustes de dosis apropiados. En muchos pacientes, puede tolerarse un leve aumento de la concentración de creatinina sérica si el nivel se mantiene estable. Aunque las alteraciones renales y la hipertensión se detectan con frecuencia durante el tratamiento con ciclosporina, la mayoría de los pacientes pueden continuar tomando el fármaco si se efectúan ajustes de la dosis o se adoptan otras medidas para evitar estas complicaciones.

Neoplasia maligna

Se ha observado que las neoplasias malignas, especialmente los linfomas, son más frecuentes en los pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos con tratamiento inmunodepresor asociado. Sin embargo, no se ha determinado la causa exacta de estas neoplasias malignas. Los análisis de mutagenia *in vitro* con ciclosporina han sido negativos. Los estudios in vivo en animales han mostrado resultados ambiguos, con algunos datos que indican un posible aumento de la frecuencia de neoplasias malignas en ratas y ratones.

Cuestiones relativas a la reproducción

La ciclosporina es un fármaco de clase C en el embarazo. Los datos de estudios en animales han mostrado toxicidad para el embrión y para el feto. Los pacientes deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras estén recibiendo este fármaco. Los datos procedentes de pacientes embarazadas trasplantadas resultan difíciles de interpretar debido a que la ciclosporina generalmente no es el único tratamiento médico que se administra a estas mujeres, y puede ser difícil separar la repercusión de la enfermedad relacionada con el trasplante de órganos de la repercusión del tratamiento. Pese a estas limitaciones, se han notificado embarazos normales y desarrollo precoz en la infancia en muchas mujeres que recibieron ciclosporina. El parto prematuro y el bajo peso al nacer son más frecuentes entre las mujeres que reciben ciclosporina. Por tanto, aunque debe evitarse el uso de ciclosporina durante el embarazo y la lactancia si es posible, en las pacientes que se quedan embarazadas, una evaluación puede determinar si debe continuarse el tratamiento inmunodepresor. En algunos casos, el riesgo de rechazo del órgano con la suspensión del tratamiento con ciclosporina puede superar al riesgo de la exposición del feto durante el embarazo.

Otros efectos adversos

La ciclosporina también se ha relacionado con el desarrollo de hirsutismo, hiperplasia gingival, hiperuricemia y desequilibrios electrolíticos.

Tacrolimús

Mecanismo de acción

Mientras que la ciclosporina se une a la ciclofilina, el tacrolimús se une a una proteína distinta, la proteína de unión a 12 kDa FK (FKBP12). La unión de FKBP12 y tacrolimús forma un complejo que inhibe la calcineurina de forma similar a la ciclosporina. Mediante este mecanismo, el tacrolimús tiene efectos inhibitorios similares en la función de los leucocitos T y la producción de citocinas.

Indicaciones

El tacrolimús está autorizado como tratamiento profiláctico del rechazo de órganos tras el trasplante renal y hepático. Su eficacia y seguridad en la artritis reumatoide son limitadas, pero esperanzadoras. La experiencia con este fármaco es menos amplia que la experiencia con ciclosporina.

Efectos adversos

Los principales acontecimientos adversos asociados con el tacrolimús son similares a los asociados con la ciclosporina e incluyen un aumento en la propensión a las infecciones, a las enfermedades renales y a la hipertensión. También se ha notificado un aumento de las neoplasias malignas, con un patrón similar al de los pacientes que reciben ciclosporina.

Aunque muchos acontecimientos adversos producidos por el tacrolimús son similares a los de otros inhibidores de la calcineurina, se han notificado algunas complicaciones específicas, como el desarrollo de diabetes mellitus tras el trasplante. Estos acontecimientos adversos se observaron en el 20% de los pacientes en ensayos clínicos de fase III con tacrolimús, produciéndose generalmente la aparición en los primeros 3 meses de tratamiento. En muchos pacientes, la diabetes mellitus posterior al trasplante se resuelve cuando se suspende el fármaco. Se han notificado neurotoxicidad, que incluye temblores, cefalea, alteraciones de la función motriz, alteraciones del estado mental y cambios sensoriales. Se ha comunicado también hipertrofia del miocardio. El tacrolimús, igual que la ciclosporina, es un fármaco de clase C en el embarazo. Las pacientes que reciben este fármaco deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Sirolimús

Mecanismo de acción

El sirolimús (o rapamicina) no es un inhibidor de la calcineurina, pero tiene muchas acciones y mecanismos similares a los de este tipo de fármacos. El mecanismo de acción del sirolimús incluye la unión a FKBP12, la proteína de unión para el tacrolimús, pero el efecto de esta unión es distinto. En vez de actuar en la calcineurina, el complejo sirolimús-FKBP12 se une a otra proteína, la diana de la rapamicina (mTOR) en los mamíferos, que es una cinasa reguladora esencial. La inhibición del mTOR provoca una inmunodepresión importante, reduciendo la proliferación de los linfocitos T y la progresión de la fase G_1 a la fase S del ciclo celular. Debido a que el sirolimús funciona mediante un mecanismo de acción distinto al de la ciclosporina, se han estudiado los dos fármacos en combinación. En los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sometidos a trasplante renal, estos dos fármacos en combinación ejercen un mayor efecto inmunodepresor que la ciclosporina sola.

Indicaciones

El sirolimús está autorizado como profilaxis del rechazo de órganos en el trasplante renal en combinación con ciclosporina y corticoides en pacientes mayores de 12 años. Los datos sobre el uso de sirolimús en otras poblaciones, como los pacientes con enfermedades autoinmunitarias, están limitados y en general solo proceden de modelos animales.

Efectos adversos

El perfil de acontecimientos adversos del sirolimús en la infección y las neoplasias malignas es similar al de los inhibidores de la calcineurina. Se ha notificado con más frecuencia enfermedad renal en pacientes que tomaron ciclosporina y sirolimús en combinación que en aquellos que recibieron ciclosporina sola. Las reacciones adversas específicas del sirolimús son hiperlipidemia, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome urémico-hemolítico provocado por el síndrome de la calcineurina, púrpura trombopénica trombótica y microangiopatía trombótica.

Alquilantes

Los alquilantes son un importante componente del tratamiento inmunodepresor en las enfermedades autoinmunitarias. El uso de estos fármacos está limitado debido a su toxicidad, especialmente la posibilidad de desarrollo de neoplasias malignas, toxicidad en la función reproductora y un aumento de la incidencia de infección. Se debe informar detalladamente a los pacientes que se consideren candidatos al tratamiento con alquilantes de los posibles riesgos y beneficios de estos fármacos y deben estar de acuerdo con la decisión de usarlos. La vigilancia periódica del hemograma completo y el análisis de orina es importante en los pacientes que reciban estos fármacos.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida se ha usado principalmente como citotóxico para el tratamiento de las neoplasias malignas; actualmente está autorizada para esta indicación, así como para la enfermedad nefrótica con cambios mínimos comprobada mediante biopsia en niños. Varias enfermedades autoinmunitarias graves también responden a la ciclofosfamida, que suele administrarse junto con el tratamiento inicial de corticoides a dosis elevadas. Debido a las importantes toxicidades relacionadas con estos fármacos, debe realizarse una evaluación del beneficio-riesgo y comentarse con cada paciente para el que se esté considerando la ciclofosfamida. En la mayoría de los casos, las enfermedades que justifican el tratamiento con ciclofosfamida son trastornos de riesgo vital con mal pronóstico que justifican el uso de dicho fármaco de alto potencial tóxico.

Mecanismo de acción

La ciclofosfamida es un compuesto inactivo que puede administrarse por vía oral o intravenosa. Se metaboliza al fármaco activo por el sistema de la oxidasa de función mixta del citocromo P-450. Este proceso produce los compuestos activos mostaza de fosforamida y el metabolito tóxico acroleína. El efecto citotóxico de este fármaco se produce por la alquilación de distintos componentes celulares, especialmente los ácidos nucleicos. Algunos cambios en la función inmunitaria con la ciclofosfamida son la reducción de los tejidos linfoides, con reducciones de los leucocitos B y T, la supresión de la función inmunitaria celular y la reducción de la producción de anticuerpos.

Indicaciones

El uso más común y mejor estudiado de la ciclofosfamida como tratamiento de enfermedades reumáticas se centra en la nefritis lúpica y la vasculitis sistémica grave. Ensayos clínicos controlados han mostrado mejora de los resultados en estos trastornos, en particular con menor progresión a nefropatía terminal en pacientes con LES y mejora de la supervivencia en quienes presentan vasculitis sistémicas como la granulomatosis con polivasculitis (GPV, antes granulomatosis de Wegener) y otras formas de vasculitis asociadas a autoanticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA). No obstante, en el tratamiento de la VAA se ha registrado un incremento del uso de rituximab (cap. 36) como sustituto de la ciclosporina, con beneficios clínicos similares y menos efectos adversos.[A2] La evaluación de ciclofosfamida en pacientes con LES ha demostrado el beneficio del tratamiento intermitente, normalmente mensual, con dosis intravenosas pulsadas como método para evitar algunos de los efectos secundarios, manteniendo la eficacia terapéutica. Sin embargo, la ciclofosfamida intravenosa pulsada no es tan eficaz como la ciclofosfamida oral continua en todos los trastornos, especialmente en la GPV. Según se informa, pacientes con otros trastornos, como la panarteritis nudosa, la arteritis de Takayasu y el síndrome de Churg-Strauss, se benefician del tratamiento con ciclofosfamida; sin embargo, la baja prevalencia de estas enfermedades ha impedido la realización de ensayos clínicos controlados para probar su eficacia. La ciclofosfamida también es eficaz para el tratamiento de artritis reumatoide, pero generalmente no se usa en este trastorno debido a su toxicidad y a la disponibilidad de otros fármacos eficaces. Aunque la aparición de la ciclofosfamida ha supuesto un enorme avance en el tratamiento de estas enfermedades en potencia mortales, en la actualidad se está investigando el uso de medicaciones menos tóxicas de eficacia clínica similar, como el rituximab y el micofenolato de mofetilo.

Efectos adversos

Antes del inicio del tratamiento con ciclofosfamida, se mantendrá y se registrará una conversación abierta con el paciente sobre los posibles acontecimientos adversos graves e incluso potencialmente mortales.

Neoplasias malignas

Pueden aparecer neoplasias malignas en los pacientes que reciben ciclofosfamida para el tratamiento de procesos malignos y no malignos. El riesgo de alteraciones malignas parece aumentar con la duración y la dosis de ciclofosfamida. Las neoplasias malignas más frecuentes son las de la vejiga, las mieloproliferativas y las linfoproliferativas. El uso de ciclofosfamida a dosis intravenosas pulsadas puede reducir, aunque no eliminar, el riesgo de cáncer de vejiga. Estas neoplasias malignas pueden desarrollarse años después de la interrupción del fármaco.

Cuestiones relacionadas con la reproducción

La ciclofosfamida puede ser teratógena, afectar a la reproducción de la mujer y reducir la fertilidad masculina. La ciclofosfamida se encuentra en categoría D del embarazo y no debe usarse en mujeres embarazadas salvo que se trate de una enfermedad potencialmente mortal ya presente que justifique este tratamiento. Aunque se han comunicado embarazos con un desenlace favorable en pacientes que recibieron ciclofosfamida durante el embarazo, se han descrito perfectamente anomalías fetales secundarias a daño cromosómico. El uso de ciclofosfamida en mujeres premenopáusicas puede provocar un fallo ovárico prematuro. El uso de análogos de la gonadoliberina durante el tratamiento con ciclofosfamida a dosis intravenosas pulsadas puede reducir, pero no eliminar, el riesgo de fallo ovárico prematuro en pacientes con LES. En hombres puede producirse con la ciclofosfamida una reducción pasajera o permanente del recuento de espermatozoides. Debido a que la recuperación de la fertilidad tras el tratamiento con ciclofosfamida es variable, debería considerarse la conservación en bancos de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

Otros efectos adversos

Igual que con otros inmunodepresores, las infecciones son más frecuentes y pueden ser más graves en los pacientes que reciben ciclofosfamida. Las infecciones oportunistas aparecen con más frecuencia en estos pacientes. Las alteraciones hematológicas pueden afectar a todas las líneas celulares. El hemograma completo debe vigilarse periódicamente, y se debe interrumpir la ciclofosfamida o reducir la dosis si aparece citopenia. El tratamiento con ciclofosfamida puede complicarse con la cistitis hemorrágica y el cáncer de vejiga, que probablemente estén relacionados con el metabolito tóxico acroleína. Los esfuerzos por reducir la posibilidad de cistitis hemorrágica y de neoplasias de la vejiga malignas incluyen el uso de tratamiento con dosis intravenosas pulsadas, hidratación, micción frecuente y tratamiento con fármacos que contienen grupos sulfhidrilo para neutralizar la acroleína. Están indicados los análisis de orina periódicos en busca de sangre para vigilar la toxicidad en la vejiga. Los pacientes pueden sufrir náuseas, vómitos y diarrea graves con el tratamiento con ciclofosfamida.

Clorambucilo

El clorambucilo no se ha evaluado con la misma profundidad que la ciclofosfamida, pero este fármaco parece tener propiedades y un perfil similares de acontecimientos adversos. Igual que la ciclofosfamida, el clorambucilo está relacionado con el desarrollo de neoplasias malignas y debe evitarse durante el embarazo.

Otros fármacos

Aunque se prescriben principalmente para otras indicaciones, se han evaluado el metotrexato y la leflunomida y se han usado por sus posibles efectos inmunodepresores. La leflunomida bloquea la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, provocando la inhibición de la síntesis de pirimidina y una reducción de la activación de los leucocitos T. El metotrexato tiene numerosos mecanismos de acción, pero su principal efecto en las enfermedades autoinmunitarias se produce por la inhibición de la enzima aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa. Esta inhibición afecta a la síntesis de purina, aumentando la concentración intracelular de aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido, que estimula la liberación de adenosina, un potente compuesto antiinflamatorio. El metotrexato se ha recomendado principalmente por sus efectos ahorradores de corticoides. Tanto el metotrexato como la leflunomida son FARME eficaces para el tratamiento de la artritis reumatoide y se tratan en otros capítulos.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, et al. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:834-838.
A2. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417-427.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

36

AGENTES BIOLÓGICOS E INHIBIDORES DE LA SEÑALIZACIÓN

CEM GABAY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los agentes biológicos son una nueva clase de recursos terapéuticos cuyo objetivo son diferentes mediadores implicados en la patogenia de enfermedades humanas. Su desarrollo ha mejorado notablemente el abordaje de numerosas dolencias. Además, su uso ha incrementado nuestros conocimientos sobre su fisiopatología. Uno de los ejemplos más convincentes es la eficacia de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) α en la artritis reumatoide y en enfermedades inflamatorias intestinales. Por otro lado, se han desarrollado fármacos nuevos cuyas dianas son específicamente vías intracelulares de señalización enzimática (cinasas). La mayoría de los inhibidores de señalización han sido desarrollados para el tratamiento del cáncer. Recientemente ha sido aprobado un inhibidor de cinasas para tratar la artritis reumatoide.

El United States Adopted Names Council ha establecido una clasificación común para estos abordajes (tabla 36-1). La compañía farmacéutica suele indicar el prefijo del nombre, mientras que el sufijo determina si se trata de un anticuerpo monoclonal (mab), un receptor soluble (cept) o de un inhibidor de cinasas (inib). Actualmente, los anticuerpos monoclonales, con diferencia el grupo más amplio de agentes biológicos, incluyen, asimismo, en su denominación el tipo de ámbito de aplicación (sistema inmunitario, cáncer, sistema cardiovascular o hueso) y su origen (quimérico, humanizado o humano).

Para que los anticuerpos monoclonales derivados de ratón y de otros animales sean menos inmunógenos, los métodos de ingeniería genética y química reemplazan dos tercios del anticuerpo de ratón por anticuerpo humano, creando anticuerpos monoclonales «quiméricos», o bien sustituyen un 90-95% con anticuerpo humano para crear anticuerpos monoclonales «humanizados». Los anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados, al ser menos inmunógenos, producen menos anticuerpos antirratón humanos neutralizantes en el receptor.

Todos los agentes biológicos son moléculas grandes, administradas por vía intravenosa o subcutánea, mientras que los inhibidores de las cinasas son compuestos químicos molecularmente pequeños recetados como fármacos orales. Por razones de seguridad, no se recomienda la combinación de agentes biológicos o inhibidores de cinasas. Más que proporcionar una perspectiva exhaustiva de todos los métodos probados, este capítulo pretende resumir los tratamientos actualmente aprobados.

TABLA 36-1 NOMENCLATURA DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

ÁMBITO DE APLICACIÓN	ABREVIATURA	EJEMPLO
Inmunología	li/l	ada**li**mumab
Cardiovascular	ci/c	beva**ci**zumab
Hueso	os/s	den**os**umab
Interleucinas	ki/k	cana**ki**numab
Tumores diversos	tu/t	ofa**tu**mumab
ORIGEN		
Quimérico	xi	ritu**xi**mab
Humanizado	zu	trastu**zu**mab
Humano	u	golim**u**mab

Tomado de la página web del United States Adopted Names Council (www.ama-assn.org).

INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α

La citocina TNF-α se une a dos receptores distintos, TNF-R55 y TNF-R75, y desempeña funciones importantes en el control de las respuestas del huésped frente a las infecciones. No obstante, la producción descontrolada de TNF-α puede generar inflamación crónica y ulterior daño tisular.

Tipos de inhibidores del factor de necrosis tumoral α

Se han desarrollado distintos agentes que inhiben la actividad biológica del TNF-α, entre ellos anticuerpos monoclonales y receptores solubles. El infliximab, el adalimumab y el golimumab son, entre otros, anticuerpos monoclonales. El infliximab es un anticuerpo quimérico, mientras que los otros dos son anticuerpos completamente humanos. El certolizumab-pegol es un fragmento Fab' de anticuerpo anti-TNF-α humanizado y pegilado. El etanercept es una proteína de fusión que contiene la porción extracelular del TNF-R75 acoplada al dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Todos estos agentes se unen al TNF-α y bloquean su actividad biológica. El etanercept se une también a la linfotoxina α (antes llamada TNF-β). Se ha puesto de manifiesto que el infliximab ejerce efectos citotóxicos sobre los macrófagos y los linfocitos T que expresan el TNF-α en su superficie.

Indicaciones

Los antagonistas del TNF-α han sido aprobados para el tratamiento de la artritis reumatoide (cap. 264). Tienen marcados efectos antiinflamatorios e impiden la progresión de la lesión estructural de la articulación. Los inhibidores del TNF-α son eficaces en la artritis reumatoide temprana y en la enfermedad de larga duración resistente a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) tradicionales, como el metotrexato. Los inhibidores del TNF-α son más eficaces cuando se administran en combinación con metotrexato que solos. Han sido también aprobados para el tratamiento de la espondilitis anquilosante resistente a fármacos antiinflamatorios no esteroideos y para la artritis psoriásica resistente a FARME (cap. 265). Los anticuerpos anti-TNF-α, no así el etanercept, han demostrado su eficacia en la enfermedad de Crohn grave (cap. 141), al reducir la puntuación de actividad de la enfermedad, inducir el cierre de fístulas drenantes y permitir una reducción de la dosis de la medicación crónica con glucocorticoides. Asimismo, el infliximab, el adalimumab y el golimumab están autorizados para tratar la colitis ulcerosa resistente al abordaje convencional. El infliximab, el adalimumab y el etanercept han sido igualmente aprobados para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas (cap. 438) resistente a la fototerapia o al abordaje sistémico.

Efectos adversos

Los inhibidores del TNF-α pueden relacionarse con reacciones alérgicas. Datos posteriores a la comercialización han confirmado que los inhibidores del TNF-α se asocian a un aumento del riesgo de infecciones, entre ellas todo tipo de infecciones bacterianas y oportunistas. En particular, el uso de inhibidores del TNF-α se asocia a aumento del riesgo de reactivación de tuberculosis latente. Los resultados de estudios de cohortes no han evidenciado un aumento global del riesgo de cáncer. Se han referido algunos casos aislados de trastornos de desmielinización, manifestaciones similares al lupus y citopenia.

INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA 1

La IL-1 (tanto la IL-1α como la IL-1β) se unen a los receptores IL-1 (IL-1R de tipo I y proteína accesoria de IL-1R) para inducir una amplia serie de señales inflamatorias. El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra) inhibe competitivamente la interacción de la IL-1 con sus receptores.[1]

Tipos de inhibidores de la interleucina 1

La anakinra, IL-1Ra humana recombinante, fue el primer inhibidor de la IL-1 utilizado en ensayos clínicos. El rilonacept es una proteína de fusión que incluye los sitios motivos de unión de la IL-1 de receptores IL-1 acoplados al dominio Fc de la IgG1 humana. El canakinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra la IL-1β.

Indicaciones

La anakinra está aprobada para el tratamiento de la artritis reumatoide resistente a FARME convencionales, aunque su eficacia es relativamente modesta. La anakinra, el canakinumab y el rilonacept han sido autorizados para tratar síndromes periódicos asociados a criopirina, un grupo de enfermedades autoinflamatorias sistémicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, et al. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:834-838.
A2. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417-427.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

36

AGENTES BIOLÓGICOS E INHIBIDORES DE LA SEÑALIZACIÓN

CEM GABAY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los agentes biológicos son una nueva clase de recursos terapéuticos cuyo objetivo son diferentes mediadores implicados en la patogenia de enfermedades humanas. Su desarrollo ha mejorado notablemente el abordaje de numerosas dolencias. Además, su uso ha incrementado nuestros conocimientos sobre su fisiopatología. Uno de los ejemplos más convincentes es la eficacia de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) α en la artritis reumatoide y en enfermedades inflamatorias intestinales. Por otro lado, se han desarrollado fármacos nuevos cuyas dianas son específicamente vías intracelulares de señalización enzimática (cinasas). La mayoría de los inhibidores de señalización han sido desarrollados para el tratamiento del cáncer. Recientemente ha sido aprobado un inhibidor de cinasas para tratar la artritis reumatoide.

El United States Adopted Names Council ha establecido una clasificación común para estos abordajes (tabla 36-1). La compañía farmacéutica suele indicar el prefijo del nombre, mientras que el sufijo determina si se trata de un anticuerpo monoclonal (mab), un receptor soluble (cept) o de un inhibidor de cinasas (inib). Actualmente, los anticuerpos monoclonales, con diferencia el grupo más amplio de agentes biológicos, incluyen, asimismo, en su denominación el tipo de ámbito de aplicación (sistema inmunitario, cáncer, sistema cardiovascular o hueso) y su origen (quimérico, humanizado o humano).

Para que los anticuerpos monoclonales derivados de ratón y de otros animales sean menos inmunógenos, los métodos de ingeniería genética y química reemplazan dos tercios del anticuerpo de ratón por anticuerpo humano, creando anticuerpos monoclonales «quiméricos», o bien sustituyen un 90-95% con anticuerpo humano para crear anticuerpos monoclonales «humanizados». Los anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados, al ser menos inmunógenos, producen menos anticuerpos antirratón humanos neutralizantes en el receptor.

Todos los agentes biológicos son moléculas grandes, administradas por vía intravenosa o subcutánea, mientras que los inhibidores de las cinasas son compuestos químicos molecularmente pequeños recetados como fármacos orales. Por razones de seguridad, no se recomienda la combinación de agentes biológicos o inhibidores de cinasas. Más que proporcionar una perspectiva exhaustiva de todos los métodos probados, este capítulo pretende resumir los tratamientos actualmente aprobados.

TABLA 36-1 NOMENCLATURA DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

ÁMBITO DE APLICACIÓN	ABREVIATURA	EJEMPLO
Inmunología	li/l	ada**li**mumab
Cardiovascular	ci/c	beva**ci**zumab
Hueso	os/s	den**os**umab
Interleucinas	ki/k	cana**ki**numab
Tumores diversos	tu/t	ofa**tu**mumab
ORIGEN		
Quimérico	xi	ritu**xi**mab
Humanizado	zu	trastu**zu**mab
Humano	u	golim**u**mab

Tomado de la página web del United States Adopted Names Council (www.ama-assn.org).

INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α

La citocina TNF-α se une a dos receptores distintos, TNF-R55 y TNF-R75, y desempeña funciones importantes en el control de las respuestas del huésped frente a las infecciones. No obstante, la producción descontrolada de TNF-α puede generar inflamación crónica y ulterior daño tisular.

Tipos de inhibidores del factor de necrosis tumoral α

Se han desarrollado distintos agentes que inhiben la actividad biológica del TNF-α, entre ellos anticuerpos monoclonales y receptores solubles. El infliximab, el adalimumab y el golimumab son, entre otros, anticuerpos monoclonales. El infliximab es un anticuerpo quimérico, mientras que los otros dos son anticuerpos completamente humanos. El certolizumab-pegol es un fragmento Fab' de anticuerpo anti-TNF-α humanizado y pegilado. El etanercept es una proteína de fusión que contiene la porción extracelular del TNF-R75 acoplada al dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Todos estos agentes se unen al TNF-α y bloquean su actividad biológica. El etanercept se une también a la linfotoxina α (antes llamada TNF-β). Se ha puesto de manifiesto que el infliximab ejerce efectos citotóxicos sobre los macrófagos y los linfocitos T que expresan el TNF-α en su superficie.

Indicaciones

Los antagonistas del TNF-α han sido aprobados para el tratamiento de la artritis reumatoide (cap. 264). Tienen marcados efectos antiinflamatorios e impiden la progresión de la lesión estructural de la articulación. Los inhibidores del TNF-α son eficaces en la artritis reumatoide temprana y en la enfermedad de larga duración resistente a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) tradicionales, como el metotrexato. Los inhibidores del TNF-α son más eficaces cuando se administran en combinación con metotrexato que solos. Han sido también aprobados para el tratamiento de la espondilitis anquilosante resistente a fármacos antiinflamatorios no esteroideos y para la artritis psoriásica resistente a FARME (cap. 265). Los anticuerpos anti-TNF-α, no así el etanercept, han demostrado su eficacia en la enfermedad de Crohn grave (cap. 141), al reducir la puntuación de actividad de la enfermedad, inducir el cierre de fístulas drenantes y permitir una reducción de la dosis de la medicación crónica con glucocorticoides. Asimismo, el infliximab, el adalimumab y el golimumab están autorizados para tratar la colitis ulcerosa resistente al abordaje convencional. El infliximab, el adalimumab y el etanercept han sido igualmente aprobados para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas (cap. 438) resistente a la fototerapia o al abordaje sistémico.

Efectos adversos

Los inhibidores del TNF-α pueden relacionarse con reacciones alérgicas. Datos posteriores a la comercialización han confirmado que los inhibidores del TNF-α se asocian a un aumento del riesgo de infecciones, entre ellas todo tipo de infecciones bacterianas y oportunistas. En particular, el uso de inhibidores del TNF-α se asocia a aumento del riesgo de reactivación de tuberculosis latente. Los resultados de estudios de cohortes no han evidenciado un aumento global del riesgo de cáncer. Se han referido algunos casos aislados de trastornos de desmielinización, manifestaciones similares al lupus y citopenia.

INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA 1

La IL-1 (tanto la IL-1α como la IL-1β) se unen a los receptores IL-1 (IL-1R de tipo I y proteína accesoria de IL-1R) para inducir una amplia serie de señales inflamatorias. El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra) inhibe competitivamente la interacción de la IL-1 con sus receptores.[1]

Tipos de inhibidores de la interleucina 1

La anakinra, IL-1Ra humana recombinante, fue el primer inhibidor de la IL-1 utilizado en ensayos clínicos. El rilonacept es una proteína de fusión que incluye los sitios motivos de unión de la IL-1 de receptores IL-1 acoplados al dominio Fc de la IgG1 humana. El canakinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra la IL-1β.

Indicaciones

La anakinra está aprobada para el tratamiento de la artritis reumatoide resistente a FARME convencionales, aunque su eficacia es relativamente modesta. La anakinra, el canakinumab y el rilonacept han sido autorizados para tratar síndromes periódicos asociados a criopirina, un grupo de enfermedades autoinflamatorias sistémicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

hereditarias asociadas a mutaciones del gen *NLRP3* (que codifica la criopirina) (cap. 261) y que se caracterizan por mayor liberación de IL-1β. El canakinumab está aprobado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico en niños mayores de 2 años. La anakinra también es eficaz en la enfermedad de Still de inicio en la edad adulta y en otras alteraciones autoinflamatorias. Los ensayos clínicos han documentado resultados prometedores con antagonistas de la IL-1 en artritis inducidas por cristales, como la gota y la condrocalcinosis. También se han referido resultados alentadores en la uveítis de Behçet con gevokizumab, otro anticuerpo monoclonal completamente humano anti-IL-1β.

Efectos adversos

La anakinra, el canakinumab y el rilonacept se asocian con frecuencia a reacciones en el sitio de infección y a infecciones de las vías respiratorias superiores. Con estos tres antagonistas de IL-1 se ha referido, por otra parte, un leve incremento de las infecciones graves. La combinación de anakinra y etanercept (y probablemente también de otros antagonistas del TNF-α) aumenta el riesgo de infecciones, por lo que no se recomienda.

INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA 6

La IL-6 es una citocina proinflamatoria que se une a receptores heterodiméricos, como el IL-6Rα y el gp130. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra IL-6Rα que inhibe su interacción con IL-6.

Indicaciones

El tocilizumab ha sido aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide resistente a FARME convencionales y antagonistas del TNF-α.[2] En los ensayos clínicos, ha impedido la progresión del daño radiológico. El tocilizumab en monoterapia parece tan eficaz como en combinación con metotrexato y es superior al adalimumab (inhibidor del TNF-α) en monoterapia. El tocilizumab ha sido también aprobado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico y para la artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes mayores de 2 años. En Japón, está autorizado para tratar la enfermedad de Castleman. También es eficaz en la enfermedad de Still presentada en la edad adulta. Se hallan en curso ensayos clínicos sobre otras enfermedades inflamatorias reumáticas. Además, se están llevando a cabo ensayos clínicos de evaluación de la eficacia y seguridad de otros anticuerpos monoclonales frente a IL-6R (sarilumab) e IL-6 (sirukumab, clazakizumab) en la artritis reumatoide.[3]

Efectos adversos

El tocilizumab se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones graves. Asimismo, se ha referido un aumento transitorio de las concentraciones de transaminasas. En algunos pacientes pueden aparecer hipercolesterolemia y citopenia.

ANTICUERPOS FRENTE A INTERLEUCINA 12 E INTERLEUCINA 23

La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodiméricas e incluyen una subunidad p40 común y una subunidad específica –p35 para IL-12 y p19 para la IL-23–. La IL-23 participa en la diferenciación de las células T_H17 que producen IL-17. Hallazgos experimentales indican que la IL-23 y la IL-17 son esenciales para el desarrollo de patologías autoinmunes. El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano contra p40 dirigido a IL-12 e IL-23 que bloquea sus actividades biológicas.

Indicaciones

El ustekinumab está aprobado para el tratamiento de los pacientes con psoriasis y exposición previa a fototerapia o que han recibido terapias sistémicas. En ensayos clínicos, el ustekinumab se ha asociado a tratamiento satisfactorio de la enfermedad de Crohn. Además, solo o en combinación con metotrexato, el ustekinumab ha sido aprobado también para tratar la artritis psoriásica activa. Los anticuerpos anti-IL-17 y anti-IL-17R están siendo valorados en ensayos clínicos para el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide.[4]

Efectos secundarios

El ustekinumab se ha asociado a reacción en el lugar de inyección y episodios alérgicos adversos. Se han referido infecciones de vías respiratorias superiores.

INHIBIDOR DE LA CINASA JANUS

La cinasa Janus (JAK), transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) de la vía de señalización, transmite información desde diversos receptores de la superficie celular, como los de citocinas, interferones y factores del crecimiento, hasta los promotores de ADN en los núcleos, estimulando así la activación de las células y la expresión génica. La familia JAK consta de varios miembros, entre ellos JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2, que se unen como hetero- u homodímeros a diferentes receptores. El tofacitinib es un inhibidor competitivo de la autofosforilación de JAK que induce ausencia de fosforilación de STAT por JAK y translocación nuclear de STAT. El tofacitinib inhibe preferentemente la señalización asociada con JAK3 y la activación de JAK1, actuando también sobre los receptores que intervienen en las respuestas inmunitarias e inflamatorias.

Indicaciones

El tofacitinib ha sido aprobado para el tratamiento oral de la artritis reumatoide moderada y grave resistente a FARME convencionales y antagonistas del TNF.[5] Se emplea solo o en combinación con FARME convencionales. Se hallan en curso ensayos clínicos para psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El ruxolitinib, inhibidor de JAK½, ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de la mielofibrosis.[6]

Efectos adversos

El tofacitinib se asocia a mayor tasa de episodios infecciosos, tales como diferentes tipos de infecciones bacterianas, herpes zóster e infecciones oportunistas. También se han observado aumento de los niveles de transaminasas, hipercolesterolemia y citopenia. Algunos de estos efectos adversos podrían relacionarse con la inhibición de señales inducidas por la IL-6 y los factores de crecimiento hematopoyético.

INHIBIDORES DE LA ANGIOGENIA

El factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) es en realidad una familia de factores de crecimiento que intervienen en la vasculogenia y la angiogenia. El VEGF-A se une a los receptores de tirosina cinasa, VEGFR1 y VEGFR2. El VEGF ha sido relacionado con crecimiento de tumor y metástasis, retinopatía diabética y retinopatía macular relacionada con la edad.

Tipos de inhibidores de la angiogenia

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra VEGF que actúa como inhibidor de la angiogenia. El aflibercept es una proteína de fusión que contiene elementos secuenciales (motivos) de inmunoglobulina extracelular de VEGFR1 y VEGFR2 acoplados a la IgG1 humana. Varios inhibidores de la tirosina cinasa asociados a receptores de VEGF se han aprobado para tratar el cáncer, entre ellos sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib y vandetanib. Algunos de ellos no solo bloquean los receptores de VEGF, sino también los receptores β del factor de crecimiento derivado de plaquetas y los de c-Kit y Flt3.

Indicaciones

El bevacizumab está aprobado para el tratamiento del glioblastoma (cap. 189) y de ciertos cánceres no microcíticos (cap. 191) y del cáncer colorrectal metastásico (cap. 193). En Europa, también se ha autorizado para tratar cánceres metastásicos de mama y ovario. Las inyecciones intraoculares de ranibizumab, un fragmento de anticuerpo derivado del bevacizumab, son efectivas en el mantenimiento de la visión en la mayoría de casos de degeneración macular húmeda (cap. 423) y están aprobadas para esta indicación. Por su parte, el aflibercept está aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. El sunitinib está autorizado para el carcinoma de células renales metastásico (cap. 197), el tumor estromal gastrointestinal resistente a imatinib (cap. 202) y los tumores neuroendocrinos pancreáticos no resecables. El axitinib y el pazopanib se utilizan para tratar el carcinoma de células renales, y el pazopanib está también aprobado para el sarcoma de tejidos blandos avanzados. Asimismo, están autorizados el vandetanib, para cáncer tiroideo medular avanzado, y el sorafenib, para carcinoma de células renales avanzado, para ciertos hepatocarcinomas (cap. 196) y para cáncer tiroideo avanzado.

Efectos adversos

El bevacizumab se ha asociado a mayor riesgo de hemorragia y perforación del tubo digestivo, habiéndose referido también retraso de la cicatrización de heridas e hipertensión. Entre los efectos adversos notificados para los inhibidores de cinasas se cuentan hipertensión, fatiga, astenia, diarrea y valores analíticos anómalos, como los de transaminasas, lipasa, amilasa y leucocitos y plaquetas. El vandetanib se relaciona con QT prolongado y, más ocasionalmente, con *torsades de pointes* y muerte súbita.

INHIBIDORES DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO TUMORAL

El receptor del factor de crecimiento (EGFR), miembro de la familia de receptores ErbB-1 (receptor del factor 1 de crecimiento epitelial humano [HER-1]), es un receptor de superficie celular del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y del

booksmedicos.org

factor α transformador del crecimiento. La unión del EGFR induce activación de la tirosina cinasa. En células tumorales, la sobreexpresión de EGFR o la desregulación por mutaciones en el gen *EGFR* (deleción del exón 19 o sustitución del 21 [L858R]) pueden provocar proliferación celular, bloqueo de la apoptosis, neovascularización y metástasis tumoral. El HER-2 (también conocido como ErbB2) es un receptor con actividad de tirosina cinasa que se expresa a niveles elevados en el 20-30% de los cánceres de mama, así como en otros tipos de cáncer, y que en ocasiones origina proliferación celular descontrolada.

Tipos de inhibidores

Dos tipos de estrategias abordan la vía del EGFR: la de los anticuerpos monoclonales dirigidos al dominio extracelular de EGFR y la de los inhibidores de la tirosina cinasa orales. El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 anti-EGFR que inhibe la señalización de EGFR y puede inducir la muerte de células tumorales por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. El panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 completamente humano dirigido contra EGFR. El erlotinib, el gefitinib y el afatinib son los tres inhibidores de la tirosina cinasa más estudiados. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une al dominio extracelular de HER-2. Por su parte, el lapatinib es una molécula pequeña con actividad inhibidora de las tirosina cinasas EGFR y HER-2.

Indicaciones

El cetuximab está aprobado como tratamiento de segunda y tercera línea para los carcinomas colorrectal y epidermoide de cabeza y cuello, y el panitumumab lo está para el cáncer colorrectal metastásico. El erlotinib y el afatinib están autorizados para el tratamiento del carcinoma no microcítico de pulmón con mutaciones de EGFR, mientras que el gefitinib se emplea para la misma indicación, aunque con ciertas limitaciones adicionales. El erlotinib también se ha aprobado para el cáncer pancreático. El trastuzumab y el lapatinib han recibido autorización para tratar el cáncer de mama metastásico que expresa HER-2, y el trastuzumab se puede emplear en cánceres metastásicos gástricos y de la unión gastroesofágica que expresan también HER-2.

Efectos adversos

El cetuximab se asocia en ocasiones a reacciones alérgicas graves durante su infusión. Se han notificado casos frecuentes de exantemas de tipo acneico. El erlotinib, el gefitinib y el afatinib se relacionan con exantema acneico y síntomas digestivos leves. La cardiotoxicidad resulta problemática en el trastuzumab. Alrededor del 10% de los pacientes no lo toleran por problemas cardíacos previos. El riesgo de miocardiopatía aumenta cuando se combina con antraciclina (que también conlleva toxicidad cardíaca). El lapatinib es en general bien tolerado, aunque se han referido casos de hepatotoxicidad. Se está investigando el desarrollo de inhibidores de la angiogenia más selectivos, con objeto de superar la resistencia adquirida a inhibidores específicos del VEGF y el VEGFR y de reducir sus efectos negativos inesperados.[7]

OTROS INHIBIDORES DE LAS TIROSINA CINASAS

El mesilato de imatinib actúa uniéndose al sitio de unión del trifosfato de adenosina (ATP) del BCR-ABL, produciendo inhibición competitiva de su actividad enzimática. El imatinib inhibe también la actividad de tirosina cinasa de los receptores de c-Kit y el factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Indicaciones

El imatinib constituye un notable avance con respecto a los tratamientos convencionales de la leucemia mielógena crónica (cap. 184), ya que genera una respuesta hematológica completa en más del 90% de los pacientes afectados y una respuesta citogenética también completa en el 70-80% de los casos. La resistencia a imatinib[8] es un importante reto clínico, debido a menudo a mutaciones puntuales que originan un cambio conformacional de BCR-ABL, que altera la unión del fármaco. El dasatinib y el nilotinib, otros dos inhibidores de la tirosina cinasa, se han autorizado para el tratamiento de primera línea de la leucemia mielógena crónica o para pacientes con respuesta o tolerancia inadecuadas al imatinib. El bosutinib y el ponatinib son inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación aprobados como tratamiento de segunda línea para esta leucemia.

El imatinib también se ha aprobado como tratamiento de pacientes con tumores estromales gastrointestinales avanzados c-Kit positivos (cap. 202). Ensayos clínicos iniciales han constatado un potencial efecto beneficioso del imatinib en la mastocitosis sistémica y el dermatofibrosarcoma protuberante.

Efectos adversos

El imatinib se asocia a citopenia, edema, náuseas y exantema y a casos infrecuentes de insuficiencia cardíaca congestiva. Esta última y la citopenia se han notificado en todos los inhibidores de la tirosina cinasa. El nilotinib también comporta riesgo de arritmias cardíacas graves. El ponatinib se asocia a episodios adversos graves, como coágulos arteriales y venosos, por lo que su uso se autoriza solo en pacientes resistentes a otros inhibidores de la tirosina cinasa o en portadores de una mutación en un gen específico *(T315I)*.

AGENTES BIOLÓGICOS DIRIGIDOS A LOS LINFOCITOS T

Los linfocitos T desempeñan un papel destacado en las respuestas inmunitarias, por lo que son importantes dianas terapéuticas contra el rechazo de injertos y en enfermedades autoinmunes.

Tipos de agentes que modulan la actividad de los linfocitos T

Entre los agentes que actúan sobre los linfocitos T se cuentan los anticuerpos generados contra ellos, los receptores solubles que inhiben las señales de coestimulación y los anticuerpos que bloquean la migración de linfocitos. Los tratamientos dirigidos a los CD3 se desarrollaron hace más de 30 años, con un anticuerpo monoclonal IgG2 murino llamado OKT3. Estos anticuerpos se emplearon para tratar el rechazo en el trasplante renal, aunque se asociaban a efectos secundarios limitantes inducidos por el «síndrome de liberación de citocinas». Para superar este problema se desarrollaron una serie de anticuerpos monoclonales anti-CD3 humanizados no unidos a Fc, así como anticuerpos de inmunoglobulinas antimurinas.

El abatacept y el belatacept son proteínas de fusión que contienen la porción extracelular del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos, acoplada a la porción Fc de la IgG1 humana, e inhiben las señales coestimuladoras entre CD28 y CD80/86. El alefacept es una proteína de fusión completamente humana recombinante, en la que el dominio extracelular de CD2 se ha unido a la porción Fc de IgG1, que inhibe las señales coestimuladoras entre CD2 y LFA-3.

El natalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la α_4-integrina, inhibe la migración de linfocitos T bloqueando la interacción entre la α_4-integrina y las moléculas de adhesión expresadas en las células endoteliales.

Indicaciones

En ensayos clínicos se utilizan diversos anticuerpos monoclonales anti-CD3 para prevenir el rechazo del trasplante (cap. 49) y tratar la enfermedad de injerto contra huésped aguda y la diabetes mellitus de tipo 1.

El abatacept está aprobado para pacientes con artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil poliarticular de 6 años o más, resistentes a los FARME convencionales y los inhibidores del TNF-α. El belatacept está autorizado para prevenir el rechazo agudo de trasplante renal; el alefacept, para tratar la psoriasis crónica en placas, y el natalizumab, para tratar en monoterapia la esclerosis múltiple con actividad de remisión-recidiva elevada (cap. 411) y la enfermedad de Crohn grave.

Efectos adversos

Generalmente, el abatacept se tolera bien, aunque en ocasiones induce graves efectos adversos infecciosos. El belatacept se asocia a anemia, infecciones urinarias y trastornos linfoproliferativos postrasplante en pacientes no expuestos al virus de Epstein-Barr. El alefacept puede generar linfopenia y, en ensayos clínicos, infecciones, neoplasias malignas y hepatotoxicidad. El natalizumab se asocia a reacciones alérgicas y hepatotoxicidad. Asimismo, se han notificado algunos casos de leucoencefalopatía progresiva multifocal (cap. 370), una complicación neurológica mortal de la reactivación del virus JC en inmunodeprimidos, lo que limita su uso.

AGENTES DIRIGIDOS A LINFOCITOS B

El linaje de los linfocitos B desempeña un papel esencial en las respuestas inmunitarias durante la producción de inmunoglobulinas, la presentación de antígenos a los linfocitos T y la producción de citocinas. Los tratamientos dirigidos a los linfocitos B se emplean en el linfoma de linfocitos B y en enfermedades autoinmunes.

Modo de acción

Los linfocitos B pueden abordarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales que reduzcan su número o por inhibición de citocinas esenciales para su maduración y supervivencia, como el factor activador de linfocitos B de la familia TNF (BAFF). El rituximab, el ofatumumab y el ocrelizumab son anticuerpos monoclonales reductores de linfocitos B que se unen a los CD20. El belimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra el BAFF.

Indicaciones

El rituximab está aprobado para tratar el linfoma de linfocitos B no hodgkiniano (cap. 185), la artritis reumatoide en pacientes con respuesta inadecuada a los inhibidores del TNF-α y vasculitis asociadas a autoanticuerpos citoplásmicos antineutrófilos, como la granulomatosis con polivasculitis (antes granulomatosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de Wegener) o la polivasculitis microscópica. En ensayos clínicos de rituximab aplicado al lupus eritematoso sistémico se han registrado resultados desalentadores. El ofatumumab está aprobado para tratar la leucemia linfocítica crónica (cap. 184). El ocrelizumab está siendo sometido a diversos ensayos clínicos de tratamiento de la esclerosis múltiple. El epratuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD22 humanizado que actúa contra los linfocitos B, está también en fase de ensayo para el tratamiento del linfoma de linfocitos B no hodgkiniano. Se han registrado resultados positivos para el lupus eritematoso sistémico, lo que apunta a que pueda ser aprobado para esta indicación. El belimumab es el primer agente biológico autorizado para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico resistente al abordaje convencional. Sin embargo, los ensayos de fase III que determinaron el registro de belimumab para esta indicación no incluyeron los casos más graves, con afectación renal y del sistema nervioso central. El belimumab no se mostró eficaz en la artritis reumatoide, pero sí registró resultados alentadores para el síndrome de Sjögren. La eficacia del tabalumab, anticuerpo monoclonal contra el BAFF unido a membrana y soluble, está siendo probada en un ensayo clínico sobre lupus eritematoso sistémico.

Efectos adversos

El rituximab se asocia a reacción alérgica durante las infusiones, reacción sistémica por lisis tumoral de linfocitos T y aumento del riesgo de episodios infecciosos. Se han notificado casos infrecuentes de leucoencefalopatía progresiva. En ocasiones se produce hipogammaglobulinemia, particularmente tras varias series de infusiones. El belimumab se relaciona con reacción alérgica durante la infusión y riesgo aumentado de infecciones.

CONCLUSIÓN

El uso de agentes biológicos ha generado avances importantes en el tratamiento de varias enfermedades resistentes a los abordajes convencionales. Estos fármacos constituyen también un medio singular para confirmar los mecanismos básicos de las enfermedades humanas. Los nuevos desarrollos en este campo seguirán diversas direcciones, como el perfeccionamiento de las estrategias existentes (mediante inhibidores más selectivos y anticuerpos humanos, no quiméricos), la ampliación de las indicaciones para las que en principio fueron diseñados, la selección de nuevas dianas y la identificación de marcadores de respuesta biológica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

37

PROSTANOIDES, ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS

CARLO PATRONO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El ácido araquidónico, o ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, es un ácido graso poliinsaturado con 20 átomos de carbono, esterificado en el dominio de los fosfolípidos de las membranas celulares. Como respuesta a estímulos químicos, físicos y hormonales, se libera ácido araquidónico de la posición sn2 de la cadena principal de glicerol por la acción de varias fosfolipasas A_2, y puede verse convertido, debido a una rápida acción enzimática, en una serie de derivados oxigenados denominados colectivamente *eicosanoides.* Las enzimas que catalizan varias modificaciones estructurales del ácido araquidónico libre incluyen las prostaglandina H sintasas (conocidas comúnmente como *ciclooxigenasas* [COX]), las *lipooxigenasas,* y las *isoenzimas del citocromo* P-450. Los eicosanoides resultantes incluyen prostanoides (prostaglandinas [PG] y tromboxano A_2 [TXA_2]), leucotrienos, lipoxinas y epoxilinas. El ácido araquidónico esterificado también puede verse sometido a peroxidación *in situ,* catalizada por radicales de oxígeno, para formar una serie de los correspondientes isómeros denominados *isoeicosanoides.*

Los eicosanoides no se almacenan, sino que se producen como respuesta a diversos estímulos, con un patrón que refleja la distribución, específica de las células, de las enzimas que metabolizan el ácido araquidónico y de las isomerasas y sintasas en fases metabólicas posteriores. Los eicosanoides no son hormonas circulantes sino más bien autacoides ubicuos que modulan la intensidad y duración de muchas e importantes respuestas celulares de una forma autocrina (actuando sobre las mismas células que los producen) o paracrina (actuando sobre las células cercanas).

BIOSÍNTESIS Y ACCIÓN DE LOS PROSTANOIDES

Los prostanoides incluyen las prostaglandinas D_2, E_2, $F_{2\alpha}$ e I_2 (prostaciclina) y el tromboxano A_2. Se forman por las acciones secuenciales de la fosfolipasa A_2 para liberar ácido araquidónico desde los fosfolípidos de membrana, de la prostaglandina H sintasa para catalizar la ciclooxigenación del ácido araquidónico para formar el intermedio inestable prostaglandina G_2 y su reducción a prostaglandina H_2, y de las isomerasas y sintasas específicas para catalizar la conversión de la prostaglandina H_2 en diferentes prostanoides (fig. 37-1). Una vez formados, los prostanoides interactúan con los receptores específicos acoplados a la proteína G para provocar diversas respuestas celulares, dependiendo de su lugar de biosíntesis (v. fig. 37-1).

Se han identificados dos prostaglandina H sintasas: la prostaglandina H sintasa-1 se expresa de forma constitutiva en todas las células; la prostaglandina H sintasa-2 se expresa de forma constitutiva en algunas células (p. ej., neuronas y células renales) y es inducida en otros tipos de células como respuesta a citocinas (p. ej., en los monocitos), a activadores tumorales (p. ej., en las células del epitelio intestinal), a factores de crecimiento (p. ej., en las células madre derivadas de médula ósea), y a fuerzas laterales de cizallamiento (p. ej., en las células endoteliales). Debido a que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se dirigen a la actividad COX de estas enzimas, se las ha llegado a conocer coloquialmente como COX-1 y COX-2.[1] Ambas enzimas son homodímeros que convierten ácido araquidónico, dos moléculas de O_2, y dos electrones de uno o más reductores desconocidos en prostaglandina H_2. La COX-1 y la COX-2 se encuentran predominantemente en los mismos orgánulos celulares, en la superficie luminal del retículo endoplásmico y en la envoltura nuclear de las células. Solo uno de los monómeros de un dímero cataliza la oxigenación del ácido araquidónico en un momento dado. La intercomunicación entre monómeros sirve como una manera de que la COX-2 muestre selectividad hacia el ácido araquidónico, incluso cuando es un componente menor de la reserva disponible de ácidos grasos, y para sustentar una «fase tardía» de la producción de prostanoides. Por el contrario, la COX-1 puede oxigenar eficazmente el ácido araquidónico en la fase temprana de la producción de prostanoides, cuando este sustrato constituye una gran fracción de los ácidos grasos libres, pero puede ser inhibida en la fase tardía por otros ácidos grasos competidores.

Análisis del fenotipo de ratones con una deficiencia de COX-1 y COX-2, así como estudios con inhibidores selectivos de las isoformas, indican que existen procesos en los que cada isoenzima está implicada de forma única (p. ej., agregación plaquetaria para COX-1, ovulación y desarrollo neonatal para COX-2) y otros en los que ambas isoenzimas funcionan de forma coordinada (p. ej., inflamación y su resolución, úlcera gastrointestinal y cicatrización, y carcinogenia). Una forma en la que las dos vías de biosíntesis pueden estar metabólicamente disociadas es por un acoplamiento preferente de las isoenzimas COX a varias fosfolipasas en etapas anteriores y sintasas en etapas posteriores de dichas vías, lo que condiciona la formación preferencial de un prostanoide concreto por un tipo de célula dado (p. ej., prostaciclina dependiente de COX-2 por las células del endotelio vascular).

Es más, la oxigenación por COX-2 puede jugar un papel único en una novedosa vía de señalización dependiente de la liberación de endocannabinoides inducida por agonistas.[2] Entre los productos de oxigenación de los endocannabinoides por la COX-2 están las gliceril prostaglandinas, algunas de las cuales (p. ej., gliceril prostaglandina E_2 y gliceril prostaglandina I_2) muestran interesantes actividades biológicas en los sistemas inflamatorio, neurológico y vascular.

DETERMINACIONES DE LA VÍA DE LA PROSTAGLANDINA H SINTASA

Los prostanoides se forman *in vivo* a una velocidad relativamente baja (p. ej., 0,1 ng/kg por minuto tanto para prostaciclina como para tromboxano A_2) y son exhaustivamente metabolizados por las enzimas de pulmón e hígado para formar derivados químicamente estables, pero biológicamente inactivos, que se excretan principalmente a través del riñón. Dada la inestabilidad química y las extremadamente bajas concentraciones (1-2 pg/ml) de los prostanoides en la circulación sistémica, la valoración de su producción en el ser humano se basa en su mayor parte en las determinaciones de metabolitos estables en la orina (p. ej., 11-deshidrotromboxano B_2, un derivado enzimático muy importante del tromboxano A_2, y 2,3-dinor-6-ceto-$PGF_{1\alpha}$, un derivado enzimático muy importante de la prostaciclina). Estas determinaciones analíticas han establecido que la excreción de metabolitos del tromboxano deriva fundamentalmente de la biosíntesis del tromboxano plaquetario y refleja en gran medida la velocidad de activación plaquetaria *in vivo.* De forma similar, la excreción de los metabolitos de la prostaciclina refleja en gran medida la velocidad de biosíntesis de la prostaciclina vascular *in vivo.* La biosíntesis del tromboxano se potencia

booksmedicos.org

de Wegener) o la polivasculitis microscópica. En ensayos clínicos de rituximab aplicado al lupus eritematoso sistémico se han registrado resultados desalentadores. El ofatumumab está aprobado para tratar la leucemia linfocítica crónica (cap. 184). El ocrelizumab está siendo sometido a diversos ensayos clínicos de tratamiento de la esclerosis múltiple. El epratuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD22 humanizado que actúa contra los linfocitos B, está también en fase de ensayo para el tratamiento del linfoma de linfocitos B no hodgkiniano. Se han registrado resultados positivos para el lupus eritematoso sistémico, lo que apunta a que pueda ser aprobado para esta indicación. El belimumab es el primer agente biológico autorizado para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico resistente al abordaje convencional. Sin embargo, los ensayos de fase III que determinaron el registro de belimumab para esta indicación no incluyeron los casos más graves, con afectación renal y del sistema nervioso central. El belimumab no se mostró eficaz en la artritis reumatoide, pero sí registró resultados alentadores para el síndrome de Sjögren. La eficacia del tabalumab, anticuerpo monoclonal contra el BAFF unido a membrana y soluble, está siendo probada en un ensayo clínico sobre lupus eritematoso sistémico.

Efectos adversos

El rituximab se asocia a reacción alérgica durante las infusiones, reacción sistémica por lisis tumoral de linfocitos T y aumento del riesgo de episodios infecciosos. Se han notificado casos infrecuentes de leucoencefalopatía progresiva. En ocasiones se produce hipogammaglobulinemia, particularmente tras varias series de infusiones. El belimumab se relaciona con reacción alérgica durante la infusión y riesgo aumentado de infecciones.

CONCLUSIÓN

El uso de agentes biológicos ha generado avances importantes en el tratamiento de varias enfermedades resistentes a los abordajes convencionales. Estos fármacos constituyen también un medio singular para confirmar los mecanismos básicos de las enfermedades humanas. Los nuevos desarrollos en este campo seguirán diversas direcciones, como el perfeccionamiento de las estrategias existentes (mediante inhibidores más selectivos y anticuerpos humanos, no quiméricos), la ampliación de las indicaciones para las que en principio fueron diseñados, la selección de nuevas dianas y la identificación de marcadores de respuesta biológica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

37

PROSTANOIDES, ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS

CARLO PATRONO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El ácido araquidónico, o ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, es un ácido graso poliinsaturado con 20 átomos de carbono, esterificado en el dominio de los fosfolípidos de las membranas celulares. Como respuesta a estímulos químicos, físicos y hormonales, se libera ácido araquidónico de la posición sn2 de la cadena principal de glicerol por la acción de varias fosfolipasas A_2, y puede verse convertido, debido a una rápida acción enzimática, en una serie de derivados oxigenados denominados colectivamente *eicosanoides.* Las enzimas que catalizan varias modificaciones estructurales del ácido araquidónico libre incluyen las prostaglandina H sintasas (conocidas comúnmente como *ciclooxigenasas* [COX]), las *lipooxigenasas,* y las *isoenzimas del citocromo* P-450. Los eicosanoides resultantes incluyen prostanoides (prostaglandinas [PG] y tromboxano A_2 [TXA_2]), leucotrienos, lipoxinas y epoxilinas. El ácido araquidónico esterificado también puede verse sometido a peroxidación *in situ,* catalizada por radicales de oxígeno, para formar una serie de los correspondientes isómeros denominados *isoeicosanoides.*

Los eicosanoides no se almacenan, sino que se producen como respuesta a diversos estímulos, con un patrón que refleja la distribución, específica de las células, de las enzimas que metabolizan el ácido araquidónico y de las isomerasas y sintasas en fases metabólicas posteriores. Los eicosanoides no son hormonas circulantes sino más bien autacoides ubicuos que modulan la intensidad y duración de muchas e importantes respuestas celulares de una forma autocrina (actuando sobre las mismas células que los producen) o paracrina (actuando sobre las células cercanas).

BIOSÍNTESIS Y ACCIÓN DE LOS PROSTANOIDES

Los prostanoides incluyen las prostaglandinas D_2, E_2, $F_{2\alpha}$ e I_2 (prostaciclina) y el tromboxano A_2. Se forman por las acciones secuenciales de la fosfolipasa A_2 para liberar ácido araquidónico desde los fosfolípidos de membrana, de la prostaglandina H sintasa para catalizar la ciclooxigenación del ácido araquidónico para formar el intermedio inestable prostaglandina G_2 y su reducción a prostaglandina H_2, y de las isomerasas y sintasas específicas para catalizar la conversión de la prostaglandina H_2 en diferentes prostanoides (fig. 37-1). Una vez formados, los prostanoides interactúan con los receptores específicos acoplados a la proteína G para provocar diversas respuestas celulares, dependiendo de su lugar de biosíntesis (v. fig. 37-1).

Se han identificados dos prostaglandina H sintasas: la prostaglandina H sintasa-1 se expresa de forma constitutiva en todas las células; la prostaglandina H sintasa-2 se expresa de forma constitutiva en algunas células (p. ej., neuronas y células renales) y es inducida en otros tipos de células como respuesta a citocinas (p. ej., en los monocitos), a activadores tumorales (p. ej., en las células del epitelio intestinal), a factores de crecimiento (p. ej., en las células madre derivadas de médula ósea), y a fuerzas laterales de cizallamiento (p. ej., en las células endoteliales). Debido a que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se dirigen a la actividad COX de estas enzimas, se las ha llegado a conocer coloquialmente como COX-1 y COX-2.[1] Ambas enzimas son homodímeros que convierten ácido araquidónico, dos moléculas de O_2, y dos electrones de uno o más reductores desconocidos en prostaglandina H_2. La COX-1 y la COX-2 se encuentran predominantemente en los mismos orgánulos celulares, en la superficie luminal del retículo endoplásmico y en la envoltura nuclear de las células. Solo uno de los monómeros de un dímero cataliza la oxigenación del ácido araquidónico en un momento dado. La intercomunicación entre monómeros sirve como una manera de que la COX-2 muestre selectividad hacia el ácido araquidónico, incluso cuando es un componente menor de la reserva disponible de ácidos grasos, y para sustentar una «fase tardía» de la producción de prostanoides. Por el contrario, la COX-1 puede oxigenar eficazmente el ácido araquidónico en la fase temprana de la producción de prostanoides, cuando este sustrato constituye una gran fracción de los ácidos grasos libres, pero puede ser inhibida en la fase tardía por otros ácidos grasos competidores.

Análisis del fenotipo de ratones con una deficiencia de COX-1 y COX-2, así como estudios con inhibidores selectivos de las isoformas, indican que existen procesos en los que cada isoenzima está implicada de forma única (p. ej., agregación plaquetaria para COX-1, ovulación y desarrollo neonatal para COX-2) y otros en los que ambas isoenzimas funcionan de forma coordinada (p. ej., inflamación y su resolución, úlcera gastrointestinal y cicatrización, y carcinogenia). Una forma en la que las dos vías de biosíntesis pueden estar metabólicamente disociadas es por un acoplamiento preferente de las isoenzimas COX a varias fosfolipasas en etapas anteriores y sintasas en etapas posteriores de dichas vías, lo que condiciona la formación preferencial de un prostanoide concreto por un tipo de célula dado (p. ej., prostaciclina dependiente de COX-2 por las células del endotelio vascular).

Es más, la oxigenación por COX-2 puede jugar un papel único en una novedosa vía de señalización dependiente de la liberación de endocannabinoides inducida por agonistas.[2] Entre los productos de oxigenación de los endocannabinoides por la COX-2 están las gliceril prostaglandinas, algunas de las cuales (p. ej., gliceril prostaglandina E_2 y gliceril prostaglandina I_2) muestran interesantes actividades biológicas en los sistemas inflamatorio, neurológico y vascular.

DETERMINACIONES DE LA VÍA DE LA PROSTAGLANDINA H SINTASA

Los prostanoides se forman *in vivo* a una velocidad relativamente baja (p. ej., 0,1 ng/kg por minuto tanto para prostaciclina como para tromboxano A_2) y son exhaustivamente metabolizados por las enzimas de pulmón e hígado para formar derivados químicamente estables, pero biológicamente inactivos, que se excretan principalmente a través del riñón. Dada la inestabilidad química y las extremadamente bajas concentraciones (1-2 pg/ml) de los prostanoides en la circulación sistémica, la valoración de su producción en el ser humano se basa en su mayor parte en las determinaciones de metabolitos estables en la orina (p. ej., 11-deshidrotromboxano B_2, un derivado enzimático muy importante del tromboxano A_2, y 2,3-dinor-6-ceto-$PGF_{1\alpha}$, un derivado enzimático muy importante de la prostaciclina). Estas determinaciones analíticas han establecido que la excreción de metabolitos del tromboxano deriva fundamentalmente de la biosíntesis del tromboxano plaquetario y refleja en gran medida la velocidad de activación plaquetaria *in vivo.* De forma similar, la excreción de los metabolitos de la prostaciclina refleja en gran medida la velocidad de biosíntesis de la prostaciclina vascular *in vivo.* La biosíntesis del tromboxano se potencia

booksmedicos.org

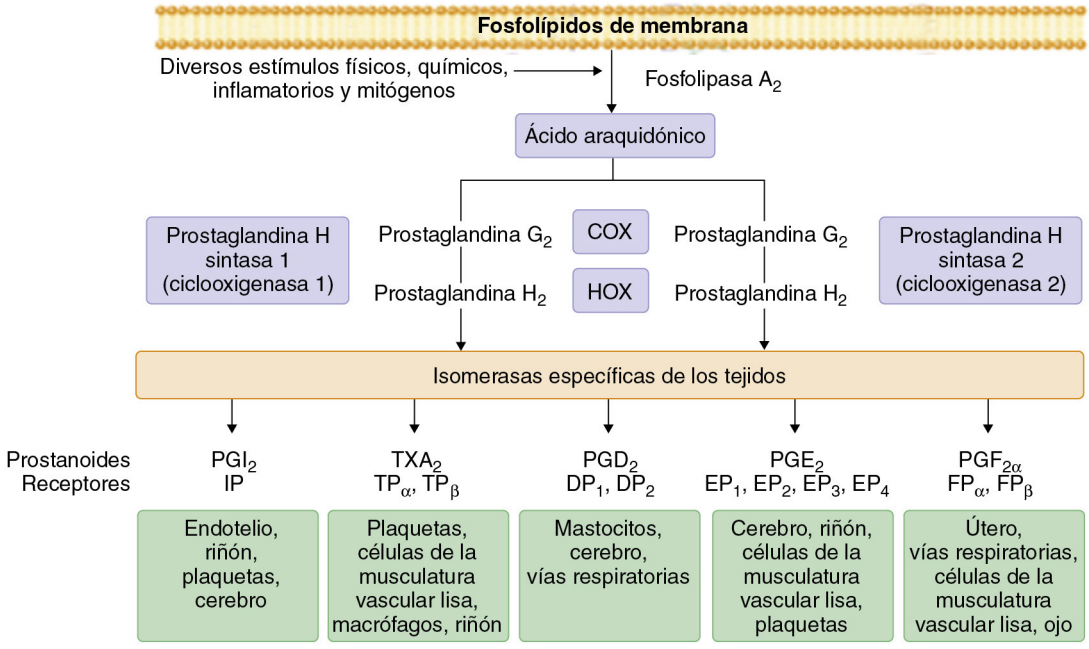

FIGURA 37-1. Producción y acciones de las prostaglandinas y el tromboxano. El ácido araquidónico, un ácido graso de 20 átomos de carbono que contiene cuatro enlaces dobles, es liberado de la posición sn2 en los fosfolípidos de membrana por la fosfolipasa A_2, que se activa por distintos estímulos. El ácido araquidónico es convertido por las prostaglandina H sintasas, que presentan tanto actividad de ciclooxigenasa (COX) como de hidroperoxidasa (HOX), en la prostaglandina H_2 intermedia inestable. Las sintasas se denominan coloquialmente *ciclooxigenasas* y existen en dos formas, ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. La prostaglandina H_2 es convertida por las isomerasas específicas de los tejidos en múltiples prostanoides. Estos lípidos bioactivos activan los receptores de membrana celular específicos de la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G. Se indican algunos de los tejidos en los que cada prostanoide ejerce efectos destacados. DP = receptor de la prostaglandina D_2; EP = receptor de la prostaglandina E_2; FP = receptor de la prostaglandina $F_{2\alpha}$; IP = preceptor de la prostaciclina; TP = receptor del tromboxano.

persistentemente en asociación con los principales factores de riesgo cardiovascular (p. ej., diabetes mellitus). Tanto la biosíntesis de tromboxano como de prostaciclina aumentan de forma episódica en los pacientes con síndromes coronarios graves, reflejando quizás una respuesta homeostática a la aceleración de las interacciones vasculares plaquetarias.

Los estudios en el hombre de la farmacología de los inhibidores de la COX han dependido en gran medida del desarrollo de los análisis en sangre completa de las actividades de la COX-1 plaquetaria (basados en las determinaciones de tromboxano B_2 sérico) y de la COX-2 de los monocitos (basados en la producción de prostaglandina E_2 inducida por lipopolisacáridos). Estos ensayos han sido útiles para la caracterización *in vitro* de la potencia variable de los AINE para inhibir COX-1 y COX-2 (una medida de la selectividad por la isoenzima) y para determinar *ex vivo* la dependencia de la dosis y del tiempo de sus efectos inhibidores sobre la salud y la enfermedad.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LA INHIBICIÓN DE LA PROSTAGLANDINA H SINTASA

Los AINE más tradicionales inhiben la COX-1 y la COX-2 con similar potencia (fig. 37-2). Algunos AINE tradicionales (p. ej., nimesulida y diclofenaco) y una clase de inhibidores de la COX-2 denominados coxib (p. ej., celecoxib y etoricoxib) son más potentes inhibiendo la COX-2 que la COX-1 (v. fig. 37-2). Estos fármacos se clasifican en tres categorías generales según su mecanismo de acción. Una categoría de inhibidores incluye los inhibidores competitivos abiertamente reversibles, como el ibuprofeno y el ácido mefenámico. Se requiere la unión de estos inhibidores a los sitios de la COX de los dos monómeros que comprende un dímero para la inhibición de la oxigenación del sustrato por la -COX-2. Un segundo grupo de inhibidores, que incluye flurbiprofeno, meclofenamato, diclofenaco e indometacina, comprende inhibidores no covalentes dependientes del tiempo. Estos AINE son inhibidores alostéricos que se unen a un monómero de la COX para inhibir su actividad. El ácido acetilsalicílico es el único componente de un tercer grupo de inhibidores que causan una inhibición covalente dependiente del tiempo. La unión del ácido acetilsalicílico a COX-1 o COX-2 provoca la acetilación irreversible de un residuo de serina muy protegido (Ser-529 y Ser-516 para COX-1 y COX-2 en el hombre, respectivamente). El ácido acetilsalicílico acetila solo un monómero de un dímero de COX-1 para causar la pérdida completa de la actividad de COX. El ácido acetilsalicílico también acetila al máximo un monómero de la COX-2 del hombre. El monómero acetilado de las COX-2 tratadas con ácido acetilsalicílico producen ácido 15-hidroperoxieicosatetranoico a partir del ácido araquidónico, mientras que el otro monómero no acetilado forma principalmente prostaglandina H_2 pero solo a un 15-20% de la velocidad de la COX-2 nativa. De esta forma, el efecto del ácido acetilsalicílico en la COX-2 es una inhibición alostérica incompleta en comparación con la observada para la COX-1.

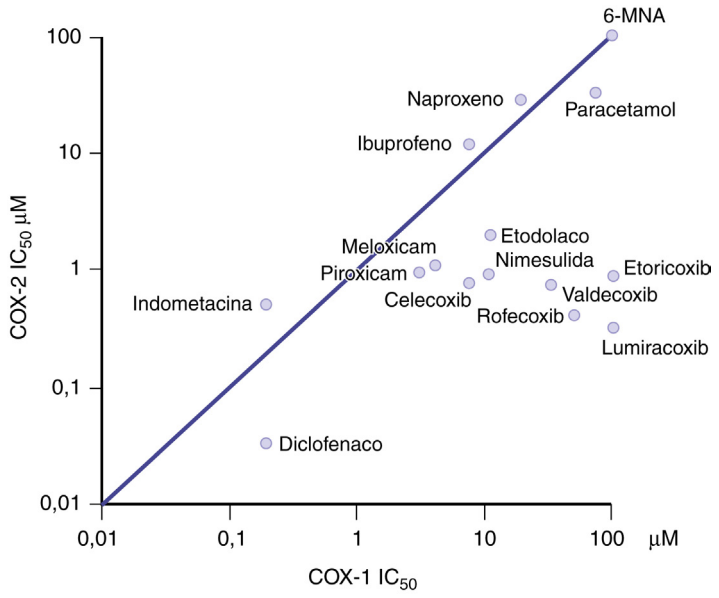

FIGURA 37-2. La selectividad por la COX-2 como una variable continua. En los ejes de abscisas y ordenadas se representan, respectivamente, concentraciones de varios inhibidores de la COX-2 para inhibir un 50% (IC_{50}) la actividad de la COX-1 plaquetaria y de la COX-2 de los monocitos. La *línea continua* describe la inhibición equipotente de COX-1 y COX-2. Los símbolos de la izquierda de esta línea indican una mayor inhibición de la COX-1 que de la COX-2. Los símbolos de la derecha de esta línea indican una inhibición progresivamente mayor de la COX-2 que de la COX-1, es decir, un aumento en el grado de selectividad por la COX-2. El ácido acetilsalicílico no se muestra en la figura debido a que la incubación de larga duración necesaria para la expresión de la COX-2 de los monocitos en la sangre humana completa afecta a la estabilidad química del fármaco e infravalora su potencia inhibitoria. 6-MNA = ácido 6-metoxi-2- naftilacético, el metabolito activo de la nabumetona.

Los AINE tradicionales inhiben generalmente la COX-1 de las plaquetas y la COX-2 de los monocitos un 50-90%, dependiendo de la dosis; este efecto es habitualmente transitorio, dependiendo de la dosis y la semivida (fig. 37-3). Los coxib inhiben la COX-2 de los monocitos en el mismo grado que otros AINE, mientras que no afecta sustancialmente a la COX-1 de las plaquetas (y presumiblemente de otras células) en la mayoría de los pacientes expuestos a dosis terapéuticas. Por el contrario, el ácido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

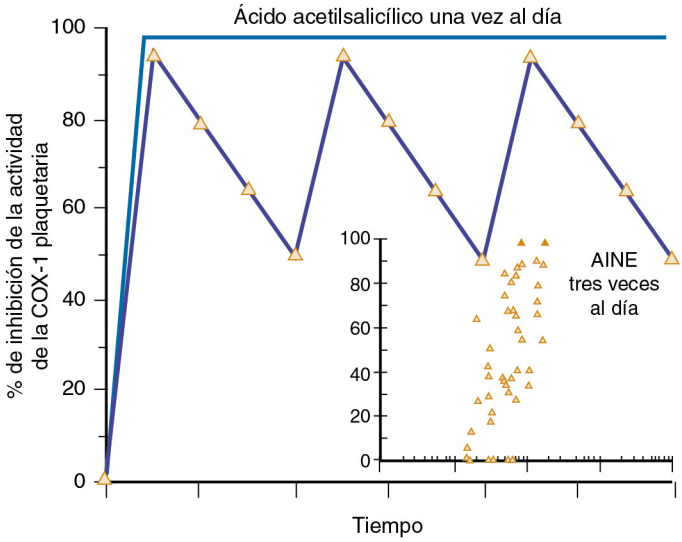

FIGURA 37-3. Inhibición dependiente del tiempo de la actividad de la COX-1 plaquetaria por el ácido acetilsalicílico y por un antiinflamatorio no esteroideo tradicional (AINE). El tiempo promedio de evolución de la inhibición del tromboxano B_2 sérico, un índice *ex vivo* de la actividad de la COX-1 plaquetaria, se representa a lo largo de 24 h tras la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico una vez al día y de un AINE tradicional con una semivida breve cada 8 h. La *inserción* representa la variabilidad interindividual en la relación entre los niveles plasmáticos del AINE, representados en la escala logarítmica del eje de abscisas, y el correspondiente nivel de inhibición de la COX-1 plaquetaria, representado en el eje de ordenadas.

acetilsalicílico consigue una inactivación prácticamente completa (es decir, > 97%) y persistente (es decir, ≥ 24 h) de la COX-1 plaquetaria en virtud de su mecanismo irreversible de acción y de la incapacidad de las plaquetas anucleadas de volver a sintetizar la enzima. El ácido acetilsalicílico es igualmente potente en la acetilación de COX-1 y COX-2 *in vitro*. Sin embargo, su mecanismo de acción único y sus inusuales características farmacocinéticas (semivida de 20 min; encuentro presistémico con las plaquetas diana en la sangre portal antes del metabolismo de primer paso en el hígado) permiten una inhibición selectiva y acumulativa de la COX-1 de las plaquetas a dosis bajas mientras que no afecta sustancialmente a la COX-2 vascular. El efecto del ácido acetilsalicílico en la producción de tromboxano A_2 dependiente de COX-1 es saturable a dosis diarias tan bajas como 30-50 mg; por el contrario, su efecto inhibitorio sobre la biosíntesis de la prostaglandina I_2 dependiente de COX-2 depende de la dosis hasta dosis diarias de 650-1.300 mg.

Las relaciones entre la inhibición de la actividad de la isoenzima COX, la reducción en la producción de prostanoides, y los cambios en la función celular dependiente de los prostanoides *in vivo* no son necesariamente lineales. La relación sorprendentemente no lineal entre la inactivación de la COX-1 plaquetaria y la inhibición de la activación plaquetaria dependiente del tromboxano *in vivo* presenta importantes implicaciones clínicas en los efectos cardiovasculares de bajas dosis de ácido acetilsalicílico frente a los AINE tradicionales (v. más adelante). Además, la variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos del fármaco, así como en el correspondiente nivel de inhibición de la isoenzima COX, contribuye a una sustancial imprevisibilidad de la respuesta clínica individual a los inhibidores de la COX (e-fig. 37-1).

Dosis bajas de ácido acetilsalicílico como antitrombótico y antineoplásico

Efectos antitrombóticos

Se ha evaluado la eficacia y seguridad del ácido acetilsalicílico como antitrombótico en diversas poblaciones, que abarcan desde personas aparentemente sanas con bajo riesgo de complicaciones vasculares (denominada prevención primaria) hasta pacientes con alto riesgo que se presentan o han sobrevivido a un infarto agudo de miocardio o a un ictus isquémico grave (denominada prevención secundaria). La eficacia clínica del ácido acetilsalicílico se demostró a dosis en el intervalo de 50 a 162 mg administradas una vez al día (tabla 37-1), compatible con la naturaleza irreversible de su mecanismo de acción. Además, no se encontró que dosis más elevadas (p. ej., de 300 a 325 mg) proporcionaran beneficios adicionales, lo que es compatible con la saturabilidad de la acetilación de la COX-1 plaquetaria a dosis bajas.[3,4]

En los seis estudios de prevención primaria realizados entre 95.000 individuos de bajo riesgo, la asignación de ácido acetilsalicílico proporcionó un 12% de reducción del riesgo relativo de episodios vasculares graves (infarto de miocardio, ictus o muerte vascular).[A1] Este efecto protector fue debido principalmente a una reducción de los infartos de miocardio no mortales. El efecto neto sobre el ictus no fue significativo, lo que refleja una pequeña reducción del ictus isquémico y efectos de compensación sobre el ictus hemorrágico. No se produjo reducción significativa de la mortalidad vascular. El ácido acetilsalicílico aumentó las hemorragias gastrointestinales (u otras extracraneales) aproximadamente un 50%.[A1] El balance entre beneficios cardiovasculares y riesgo hemorrágico asociado a dosis bajas de ácido acetilsalicílico, específicamente en prevención primaria, es incierto.[5]

TABLA 37-1 TRASTORNOS VASCULARES PARA LOS QUE EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO HA MOSTRADO SER EFICAZ Y MÍNIMA DOSIS DIARIA EFICAZ

TRASTORNO	MÍNIMA DOSIS DIARIA EFICAZ (mg)
AIT e ictus isquémico*	50
Hombres con elevado riesgo cardiovascular	75
Hipertensión esencial	75
Angina crónica estable	75
Angina inestable o IMSEST*	75
Estenosis carotídea grave*	75
Policitemia vera	100
Ictus isquémico grave*	160
IMEST grave	162

*Se probaron dosis mayores y no se encontró que proporcionaran una reducción mayor del riesgo.
AIT = accidente isquémico transitorio; IMEST = infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IMSEST = infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

En 16 estudios de prevención secundaria realizados en 17.000 pacientes de riesgo elevado con infarto de miocardio previo, o ictus o isquemia cerebral transitoria previos, la asignación de ácido acetilsalicílico proporcionó 19% menos episodios vasculares graves, con reducciones proporcionales similares en los episodios coronarios (20% de reducción del riesgo relativo) e ictus isquémico (22% de reducción del riesgo relativo), pero un aumento no significativo en el ictus hemorrágico.[A1] El beneficio absoluto del ácido acetilsalicílico fue aproximadamente 25 veces mayor en la prevención secundaria que en la primaria (15 frente a 0,6 menos episodios vasculares por 1.000 por año). Tanto en los estudios de prevención primaria como secundaria, las reducciones proporcionales en los episodios vasculares graves resultaron similares para hombres y mujeres y para personas mayores y más jóvenes. Los riesgos de episodios vasculares graves y de hemorragias extracraneales graves se predijeron mediante los mismos factores de riesgo independientes (edad, género masculino, diabetes mellitus, tabaquismo actual, presión sanguínea e índice de masa corporal), con lo que aquellos con un riesgo elevado de complicaciones vasculares también presentaban un riesgo elevado de hemorragia.

Para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares, los beneficios netos de añadir ácido acetilsalicílico a otras medidas preventivas (p. ej., estatinas) supera sustancialmente el peligro de hemorragia, independientemente de la edad y el sexo.

Efectos antineoplásicos

El ácido acetilsalicílico, 75 mg o más al día durante al menos varios años, reduce la incidencia y la mortalidad del cáncer colorrectal.[A2] El seguimiento a largo plazo de ensayos sobre prevención vascular aleatorizados del ácido acetilsalicílico diario frente a controles determinó que este fármaco no solo reduce la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal, sino también la muerte por otros cánceres frecuentes. Además, un metaanálisis ha constatado reducción de la incidencia y la mortalidad neoplásicas con ácido acetilsalicílico en mujeres y hombres, así como en fumadores y no fumadores.[A3] En un ensayo aleatorizado en portadores de genes de cáncer colorrectal hereditario, el ácido acetilsalicílico (600 mg diarios), durante una media de 25 meses, disminuyó sustancialmente la incidencia neoplásica tras unos 5 años.[A4] En dosis bajas también aminoró el riesgo de metástasis,[A5] especialmente de adenocarcinomas. El mecanismo subyacente al efecto quimiopreventivo del ácido acetilsalicílico en dosis bajas puede implicar inhibición de la actividad plaquetaria.[6] Evidencias más recientes muestran que el riesgo de hemorragia importante con ácido acetilsalicílico disminuye con el uso prolongado, lo que indica que el balance de riesgo y beneficio favorece la utilización diaria de ácido acetilsalicílico como prevención primaria del cáncer colorrectal y otros cánceres.[7] Es necesaria una revisión normativa de las evidencias y directrices terapéuticas existentes para esta potencial estrategia quimiopreventiva.

Antiinflamatorios no esteroideos tradicionales y coxib

Los AINE constituyen un grupo químicamente heterogéneo de compuestos que proporcionan alivio sintomático del dolor y la inflamación asociados con diversas enfermedades del ser humano, incluyendo las enfermedades reumáticas. Sus acciones terapéuticas compartidas (es decir, analgésica, antiinflamatoria y antipirética) van habitualmente acompañadas por efectos adversos basados en el mecanismo, sobre las funciones gastrointestinal, cardiovascular y renal. Los prostanoides reproducen los signos y síntomas principales de la respuesta inflamatoria y causan hiperalgia y fiebre. Debido a la redundancia de los mediadores de estas respuestas, no es sorprendente que los AINE solo ejerzan un efecto antiinflamatorio moderado, solo son eficaces

booksmedicos.org

contra el dolor de intensidad baja a moderada y reducen la fiebre, pero no interfieren en el control fisiológico de la temperatura corporal. Las acciones analgésica, antiinflamatoria y antipirética de los AINE tradicionales son reproducidas en gran medida por los coxib, una clase de inhibidores selectivos de la COX-2.

La selectividad por la COX-2 es una variable continua (v. fig. 37-2). De esta forma se pueden caracterizar de manera práctica tres niveles de selectividad por la COX-2 en términos de la probabilidad de no afectación de la COX-1 a niveles plasmáticos terapéuticos: baja (p. ej., paracetamol), intermedia (p. ej., celecoxib, nimesulida y diclofenaco), y alta (p. ej., rofecoxib, etoricoxib y lumiracoxib).

Interacciones farmacológicas

Los AINE pueden modificar la farmacocinética o farmacodinámica de otros fármacos administrados concurrentemente, lo que provoca interacciones farmacológicas clínicamente importantes. Se puede producir una interacción farmacodinámica entre la mayoría de los AINE y varias clases de antihipertensivos. La reducción en la producción del vasodilatador prostaciclina y de la prostaglandina E_2 natriurética, como consecuencia de la inhibición de la COX-2 renal, produce vasoconstricción y retención de sodio y agua que a su vez tiende a elevar la presión sanguínea, a pesar del mecanismo de acción de los antihipertensivos. Esta interacción farmacodinámica se ha descrito con la mayoría de los AINE tradicionales (incluyendo el paracetamol) y de los coxib, pero no con dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

Algunos AINE que favorecen la inhibición de la COX-1 sobre la COX-2, como ibuprofeno y naproxeno, pueden interferir en el efecto antiagregante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico compitiendo con el ácido acetilsalicílico por un sitio de acoplamiento común (arginina-120) en el canal de la COX-1. Los fármacos que favorecen la inhibición de la COX-2 frente a la COX-1, como paracetamol y diclofenaco, no interfieren en el efecto farmacodinámico de dosis bajas de ácido acetilsalicílico, de forma similar a celecoxib y rofecoxib.

Complicaciones digestivas y hemorrágicas

Las complicaciones gastrointestinales superiores (hemorragias, perforaciones y obstrucciones)[8,9] se producen en el 1-2% de los pacientes tratados con AINE (cap. 139). El índice de mortalidad asociado con hospitalización debida a episodios gastrointestinales graves es del 5 al 6% en los últimos estudios. Los índices de mortalidad asociados con complicaciones gastrointestinales superiores o inferiores debido a AINE son similares. Los principales factores de riesgo para la hemorragia gastrointestinal superior están representados por la edad y por antecedentes de trastornos gastrointestinales (v. e-fig. 37-1). El género masculino, fumar cigarrillos y el consumo intensivo de alcohol aumentan al menos al doble este riesgo, como lo hacen los glucocorticoides orales. Los anticoagulantes orales, las tienopiridinas, y dosis bajas de ácido acetilsalicílico aumentan de dos a tres veces el riesgo de complicaciones por hemorragias inducidas por AINE. Se calcula que el exceso de estas complicaciones debido a los AINE tradicionales está en un intervalo de 3 a 300 episodios por 1.000 pacientes tratados por año, dependiendo de la ausencia o presencia de factores de riesgo (v. e-fig. 37-1).

Los inhibidores altamente selectivos de la COX-2 están asociados con una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo del 50 al 66% en las complicaciones por úlceras, comparados con naproxeno o ibuprofeno. Sin embargo, tal agente no está disponible en el mercado estadounidense.

Complicaciones cardiovasculares

Un metaanálisis de datos de participantes individuales procedentes de ensayos aleatorizados de cinco coxib diferentes reveló que, en comparación con un placebo, la asignación de un coxib se asoció con un aumento de un 37% en el riesgo de episodios vasculares sin heterogeneidad estadísticamente significativa entre los diferentes coxib.[A6] Este exceso de riesgo de episodios vasculares derivó principalmente de un aumento al doble en el riesgo de infarto de miocardio. En conjunto, no existe diferencia significativa en la incidencia de episodios vasculares entre un coxib y cualquier AINE tradicional, pero existen evidencias de heterogeneidad significativa entre el naproxeno y los otros AINE tradicionales (representados en su mayor parte por ibuprofeno y diclofenaco). Los efectos proporcionales de los episodios vasculares mayores fueron independientes de las características basales, incluido el riesgo vascular. Por tanto, el exceso absoluto de episodios vasculares importantes causados por coxib y ciertos AINE tradicionales varió entre 2 y 9 por cada 1.000 pacientes asignados a 1 año de tratamiento, dependiendo del riesgo cardiovascular basal.

Evidencias actuales indican que el riesgo de infarto de miocardio depende del grado de inhibición de la COX-2 y no de la selectividad variable del inhibidor por la COX-2.[10] Este riesgo parece estar modulado por inhibición de alto grado simultánea y persistente de la actividad de la COX-1 plaquetaria, como indican los fenotipos cardiovasculares neutrales asociados con un régimen de dosis elevadas de naproxeno.[A6] Sin embargo, en pacientes con un elevado riesgo cardiovascular, cuya COX-1 plaquetaria está completa y persistentemente inactivada por dosis bajas de ácido acetilsalicílico, la administración de cualquier inhibidor de la COX-2 (incluyendo naproxeno) es probable que produzca consecuencias cardiovasculares perjudiciales.

Dada la relación no lineal entre la inhibición de la actividad de la COX-1 plaquetaria y la inhibición de la activación plaquetaria *in vivo*, quizá no es sorprendente que los perfiles de seguridad cardiovascular de los coxib y algunos AINE tradicionales (p. ej., diclofenaco) resulten similares debido a que ambos fracasan en inhibir adecuadamente la activación plaquetaria, independientemente de su selectividad por la COX-2. La aparición temprana, la dependencia de la dosis, y la lenta desaparición del riesgo son características importantes de la cardiotoxicidad relacionada con la COX-2.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. for the Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-1860.

A2. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1741-1750.

A3. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379:1602-1612.

A4. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2081-2087.

A5. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379:1591-1601.

A6. CNT Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-779.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

38

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

SAM SCHULMAN Y JACK HIRSH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El tratamiento antitrombolítico inhibe los mecanismos hemostáticos naturales (cap. 171) y es eficaz en la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa, cardíaca y arterial. Actualmente se dispone de numerosos medicamentos que interfieren en diferentes pasos de la coagulación y la activación de plaquetas, a veces con efectos sinérgicos. Los ensayos clínicos aleatorizados han generado una sustancial bibliografía basada en la evidencia, destinada a orientar la utilización del tratamiento antitrombótico para una amplia gama de alteraciones clínicas. La novena edición de las directrices clínicas basadas en la evidencia del American College of Chest Physicians (ACCP), publicadas en 2012 (disponibles en http://journal.publications.chestnet.org/ss/guidelines.aspx) ofrecen recomendaciones actualizadas al respecto. (Véase la bibliografía de grado A al final del presente capítulo.)

AGENTES FARMACOLÓGICOS

Antagonistas de la vitamina K

Durante más de 60 años, los antagonistas de la vitamina K fueron los únicos anticoagulantes orales de uso clínico. En la actualidad, con el desarrollo de nuevos fármacos orales que actúan sobre las enzimas de la coagulación (v. más adelante), la situación está cambiando. Los cumarínicos son antagonistas de la vitamina K, de los cuales la warfarina es el más utilizado. Las cumarinas inhiben una vitamina K reductasa que cataliza la reducción del 2,3-epóxido (vitamina K epóxido), lo que induce pérdida de vitamina KH_2, requerida para la producción de proteínas de coagulación funcionalmente activas (γ-carboxiladas) (factores II [protrombina], VII, IX y X) y proteínas anticoagulantes (proteínas C y S) (cap. 175). La vitamina K_1 de fuentes alimentarias puede revertir estos efectos de las cumarinas, al ser reducida a vitamina KH_2 por una vitamina K reductasa insensible a la warfarina (fig. 38-1).

La warfarina es rápida y se absorbe casi completamente del tubo digestivo. Tiene una semivida de unas 40 h, un inicio de acción retardado (de 2 a 7 días según la dosis) y un efecto anticoagulante residual que permanece hasta 5 días después de la interrupción del tratamiento. La relación dosis-respuesta de la warfarina varía ampliamente entre las personas y se ve influida por numerosos factores, como edad, peso corporal, presencia de hepatopatía, vitamina K_1 en la dieta, factores genéticos, fármacos concomitantes, cumplimiento del paciente y ajustes de dosis inadecuados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

contra el dolor de intensidad baja a moderada y reducen la fiebre, pero no interfieren en el control fisiológico de la temperatura corporal. Las acciones analgésica, antiinflamatoria y antipirética de los AINE tradicionales son reproducidas en gran medida por los coxib, una clase de inhibidores selectivos de la COX-2.

La selectividad por la COX-2 es una variable continua (v. fig. 37-2). De esta forma se pueden caracterizar de manera práctica tres niveles de selectividad por la COX-2 en términos de la probabilidad de no afectación de la COX-1 a niveles plasmáticos terapéuticos: baja (p. ej., paracetamol), intermedia (p. ej., celecoxib, nimesulida y diclofenaco), y alta (p. ej., rofecoxib, etoricoxib y lumiracoxib).

Interacciones farmacológicas

Los AINE pueden modificar la farmacocinética o farmacodinámica de otros fármacos administrados concurrentemente, lo que provoca interacciones farmacológicas clínicamente importantes. Se puede producir una interacción farmacodinámica entre la mayoría de los AINE y varias clases de antihipertensivos. La reducción en la producción del vasodilatador prostaciclina y de la prostaglandina E_2 natriurética, como consecuencia de la inhibición de la COX-2 renal, produce vasoconstricción y retención de sodio y agua que a su vez tiende a elevar la presión sanguínea, a pesar del mecanismo de acción de los antihipertensivos. Esta interacción farmacodinámica se ha descrito con la mayoría de los AINE tradicionales (incluyendo el paracetamol) y de los coxib, pero no con dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

Algunos AINE que favorecen la inhibición de la COX-1 sobre la COX-2, como ibuprofeno y naproxeno, pueden interferir en el efecto antiagregante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico compitiendo con el ácido acetilsalicílico por un sitio de acoplamiento común (arginina-120) en el canal de la COX-1. Los fármacos que favorecen la inhibición de la COX-2 frente a la COX-1, como paracetamol y diclofenaco, no interfieren en el efecto farmacodinámico de dosis bajas de ácido acetilsalicílico, de forma similar a celecoxib y rofecoxib.

Complicaciones digestivas y hemorrágicas

Las complicaciones gastrointestinales superiores (hemorragias, perforaciones y obstrucciones)[8,9] se producen en el 1-2% de los pacientes tratados con AINE (cap. 139). El índice de mortalidad asociado con hospitalización debida a episodios gastrointestinales graves es del 5 al 6% en los últimos estudios. Los índices de mortalidad asociados con complicaciones gastrointestinales superiores o inferiores debido a AINE son similares. Los principales factores de riesgo para la hemorragia gastrointestinal superior están representados por la edad y por antecedentes de trastornos gastrointestinales (v. e-fig. 37-1). El género masculino, fumar cigarrillos y el consumo intensivo de alcohol aumentan al menos al doble este riesgo, como lo hacen los glucocorticoides orales. Los anticoagulantes orales, las tienopiridinas, y dosis bajas de ácido acetilsalicílico aumentan de dos a tres veces el riesgo de complicaciones por hemorragias inducidas por AINE. Se calcula que el exceso de estas complicaciones debido a los AINE tradicionales está en un intervalo de 3 a 300 episodios por 1.000 pacientes tratados por año, dependiendo de la ausencia o presencia de factores de riesgo (v. e-fig. 37-1).

Los inhibidores altamente selectivos de la COX-2 están asociados con una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo del 50 al 66% en las complicaciones por úlceras, comparados con naproxeno o ibuprofeno. Sin embargo, tal agente no está disponible en el mercado estadounidense.

Complicaciones cardiovasculares

Un metaanálisis de datos de participantes individuales procedentes de ensayos aleatorizados de cinco coxib diferentes reveló que, en comparación con un placebo, la asignación de un coxib se asoció con un aumento de un 37% en el riesgo de episodios vasculares sin heterogeneidad estadísticamente significativa entre los diferentes coxib.[A6] Este exceso de riesgo de episodios vasculares derivó principalmente de un aumento al doble en el riesgo de infarto de miocardio. En conjunto, no existe diferencia significativa en la incidencia de episodios vasculares entre un coxib y cualquier AINE tradicional, pero existen evidencias de heterogeneidad significativa entre el naproxeno y los otros AINE tradicionales (representados en su mayor parte por ibuprofeno y diclofenaco). Los efectos proporcionales de los episodios vasculares mayores fueron independientes de las características basales, incluido el riesgo vascular. Por tanto, el exceso absoluto de episodios vasculares importantes causados por coxib y ciertos AINE tradicionales varió entre 2 y 9 por cada 1.000 pacientes asignados a 1 año de tratamiento, dependiendo del riesgo cardiovascular basal.

Evidencias actuales indican que el riesgo de infarto de miocardio depende del grado de inhibición de la COX-2 y no de la selectividad variable del inhibidor por la COX-2.[10] Este riesgo parece estar modulado por inhibición de alto grado simultánea y persistente de la actividad de la COX-1 plaquetaria, como indican los fenotipos cardiovasculares neutrales asociados con un régimen de dosis elevadas de naproxeno.[A6] Sin embargo, en pacientes con un elevado riesgo cardiovascular, cuya COX-1 plaquetaria está completa y persistentemente inactivada por dosis bajas de ácido acetilsalicílico, la administración de cualquier inhibidor de la COX-2 (incluyendo naproxeno) es probable que produzca consecuencias cardiovasculares perjudiciales.

Dada la relación no lineal entre la inhibición de la actividad de la COX-1 plaquetaria y la inhibición de la activación plaquetaria *in vivo*, quizá no es sorprendente que los perfiles de seguridad cardiovascular de los coxib y algunos AINE tradicionales (p. ej., diclofenaco) resulten similares debido a que ambos fracasan en inhibir adecuadamente la activación plaquetaria, independientemente de su selectividad por la COX-2. La aparición temprana, la dependencia de la dosis, y la lenta desaparición del riesgo son características importantes de la cardiotoxicidad relacionada con la COX-2.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. for the Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-1860.

A2. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1741-1750.

A3. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379:1602-1612.

A4. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2081-2087.

A5. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379:1591-1601.

A6. CNT Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-779.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

38

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

SAM SCHULMAN Y JACK HIRSH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El tratamiento antitrombolítico inhibe los mecanismos hemostáticos naturales (cap. 171) y es eficaz en la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa, cardíaca y arterial. Actualmente se dispone de numerosos medicamentos que interfieren en diferentes pasos de la coagulación y la activación de plaquetas, a veces con efectos sinérgicos. Los ensayos clínicos aleatorizados han generado una sustancial bibliografía basada en la evidencia, destinada a orientar la utilización del tratamiento antitrombótico para una amplia gama de alteraciones clínicas. La novena edición de las directrices clínicas basadas en la evidencia del American College of Chest Physicians (ACCP), publicadas en 2012 (disponibles en http://journal.publications.chestnet.org/ss/guidelines.aspx) ofrecen recomendaciones actualizadas al respecto. (Véase la bibliografía de grado A al final del presente capítulo.)

AGENTES FARMACOLÓGICOS

Antagonistas de la vitamina K

Durante más de 60 años, los antagonistas de la vitamina K fueron los únicos anticoagulantes orales de uso clínico. En la actualidad, con el desarrollo de nuevos fármacos orales que actúan sobre las enzimas de la coagulación (v. más adelante), la situación está cambiando. Los cumarínicos son antagonistas de la vitamina K, de los cuales la warfarina es el más utilizado. Las cumarinas inhiben una vitamina K reductasa que cataliza la reducción del 2,3-epóxido (vitamina K epóxido), lo que induce pérdida de vitamina KH_2, requerida para la producción de proteínas de coagulación funcionalmente activas (γ-carboxiladas) (factores II [protrombina], VII, IX y X) y proteínas anticoagulantes (proteínas C y S) (cap. 175). La vitamina K_1 de fuentes alimentarias puede revertir estos efectos de las cumarinas, al ser reducida a vitamina KH_2 por una vitamina K reductasa insensible a la warfarina (fig. 38-1).

La warfarina es rápida y se absorbe casi completamente del tubo digestivo. Tiene una semivida de unas 40 h, un inicio de acción retardado (de 2 a 7 días según la dosis) y un efecto anticoagulante residual que permanece hasta 5 días después de la interrupción del tratamiento. La relación dosis-respuesta de la warfarina varía ampliamente entre las personas y se ve influida por numerosos factores, como edad, peso corporal, presencia de hepatopatía, vitamina K_1 en la dieta, factores genéticos, fármacos concomitantes, cumplimiento del paciente y ajustes de dosis inadecuados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

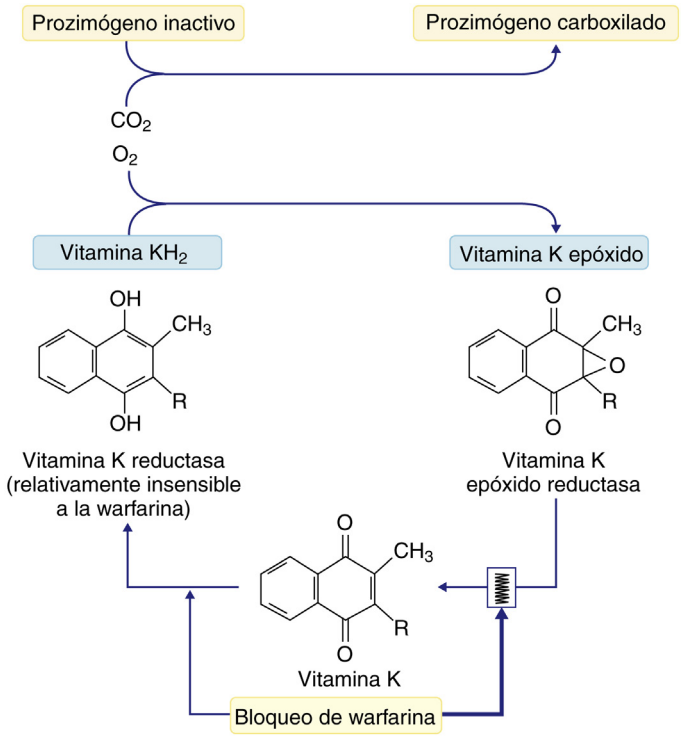

FIGURA 38-1. La warfarina inhibe la vitamina K epóxido reductasa y genera disminución intracelular (en el hepatocito) de vitamina KH_2. Esta es necesaria para la conversión (por γ-carboxilación) de formas inactivas en activas de las proteínas de coagulación. El efecto anticoagulante de la warfarina puede ser revertido por una vitamina K_1 presente en la comida debido a que es reducida a vitamina KH_2 por una vitamina K reductasa insensible a la warfarina.

De estos factores, este último y la mejora del cumplimiento mediante las pertinentes instrucciones al paciente son los más fácilmente corregibles.

El efecto de la warfarina ha de ser estrechamente controlado a fin de evitar sobredosis y dosificaciones escasas. El control se efectúa midiendo el tiempo de protrombina, que se consigna en términos de índice internacional normalizado (INR). Durante el comienzo del tratamiento con warfarina, el INR refleja fundamentalmente la depresión del factor VII, que tiene una semivida de solo 6 h. La viabilidad del control de la warfarina parece haber mejorado con el uso de nomogramas en papel o algoritmos asistidos por ordenador. La comodidad para proceder a dicho control es mayor con un dispositivo portátil utilizable a la cabecera del paciente. La dosificación de warfarina orientada en función de la farmacogenética se ha evaluado en cuatro ensayos aleatorizados sin obtener evidencias de que se redujera la tasa de hemorragias mayores o complicaciones tromboembólicas, siendo el coste actual por paciente de entre 100 y 200 dólares. Las directrices prácticas del ACCP de 2012 (http://journal.publications.chestnet.org/ss/guidelines.aspx) resumen la bibliografía publicada referida a las características analíticas y clínicas de los antagonistas de la vitamina K.

Indicaciones de la warfarina

La warfarina es eficaz en la prevención primaria y secundaria de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (cap. 64),[A1] con estenosis reumática complicada de la válvula mitral o trombo auricular izquierdo;[A2] en presencia de válvulas cardíacas bioprotésicas o mecánicas (cap. 75); en la prevención primaria y secundaria de la tromboembolia venosa (TEV) (caps. 81 y 98); en la prevención del infarto agudo de miocardio en pacientes de alto riesgo (caps. 72 y 73); y en la prevención del accidente cerebrovascular (cap. 407), el infarto recurrente y la muerte en pacientes con infarto agudo de miocardio (cap. 73). Para casi todas las indicaciones se recomienda un objetivo de INR de 2,5 (intervalo de 2 a 3). Excepciones a ello son la presencia de válvula cardíaca protésica en posición mitral o de una válvula de bola o disco enjaulados en posición aórtica, o de cualquier válvula aórtica, combinada con fibrilación auricular, infarto de miocardio anterior, hipertrofia auricular izquierda o fracción de eyección baja, en cuyo caso se recomienda un INR de 3 (intervalo de 2,5 a 3,5).

Dosificación y control

Si se requiere efecto coagulante rápido, la heparina y la warfarina han de empezar a utilizarse al mismo tiempo y solaparse durante al menos 5 días. La warfarina se inicia con una dosis estimada de mantenimiento de unos 5 mg/día, con la primera medición a los 2-3 días, alcanzándose el INR de 2 a los 4 o 5 días. Si tras 2 o 3 dosis el INR no aumenta, la dosis diaria se incrementa progresivamente hasta que se observe respuesta del índice. En pacientes con bajo riesgo de hemorragia, la warfarina puede comenzarse con dosis de 10 mg, ajustando a continuación según los resultados del INR. El tratamiento con heparina se interrumpe cuando el INR alcanza el intervalo terapéutico durante 2 días. El INR se valora dos o tres veces por semana durante 1 o 2 semanas o, después, semanalmente hasta un intervalo máximo de 4 semanas, dependiendo de la estabilidad de los resultados, y con mayor frecuencia cuando se añade otro fármaco al tratamiento. Una vez estabilizada la dosis, la evaluación de la warfarina cada 12 semanas parece tan segura y eficaz como la estimada cada 4 semanas.[A3,A4]

Los ajustes de dosis cuando el INR excede el intervalo terapéutico han de ser graduales y basarse en la dosis semanal (p. ej., cambios del 10-20% de dicha dosis). Se debe indicar a los pacientes que lleven un registro de las dosis y respuestas del INR.

TABLA 38-1 ABORDAJE RECOMENDADO DEL INR ELEVADO CON O SIN HEMORRAGIA EN PACIENTES TRATADOS CON WARFARINA

INR	HEMORRAGIA	WARFARINA	VITAMINA K_1	PFC/CCP/RFVIIA
< 5	Insignificante	Mantener una dosis o reducirla	No	No
5-9,9	Insignificante	Mantener una o dos dosis	Generalmente no*	No
≥ 10	Insignificante	Mantener	2,5-5 mg v.o.	No
Cualquiera	Grave o de riesgo vital	Mantener	10 mg i.v.† y repetir cuando sea necesario	Sí

*1-2,5 mg v.o. para pacientes con alto riesgo de hemorragia.
†Infusión intravenosa (i.v.) lenta.
CCP = concentrado de complejo de protrombina; INR = índice internacional normalizado; PFC = plasma fresco congelado; rFVIIa = factor VIIa recombinante; v.o. = vía oral.

Efectos adversos

La incidencia de hemorragia relacionada con warfarina aumenta con el nivel del INR. El riesgo de hemorragia también se incrementa con el uso concomitante de ácido acetilsalicílico en personas de más de 65 años, con antecedentes de accidente cerebrovascular o hemorragia digestiva, y en los afectados por enfermedades concomitantes graves. Los pacientes de edad avanzada son más sensibles a la warfarina, requieren dosis menores para alcanzar el intervalo terapéutico y presentan mayor propensión a la hemorragia, incluida la intracraneal, incluso con un INR dentro del intervalo terapéutico (cap. 24).

La *necrosis cutánea inducida por warfarina* (v. fig. 176-1) afecta a 1 de cada 5.000 pacientes, más frecuentemente a mujeres, y aparece sobre todo en mamas, nalgas y muslos. Un desequilibrio entre factores procoagulantes moderadamente reducidos e inhibidores naturales gravemente deprimidos puede causar este estado hipercoagulable con carencia congénita de proteínas C o S (cap. 176), carencia dietética de vitamina K, cáncer o trombocitopenia inducida por heparina con inicio prematuro de administración de antagonistas de la vitamina K (cap. 172).

Inversión del efecto de la warfarina

El efecto anticoagulante de la warfarina puede invertirse de una de las tres maneras siguientes: interrumpiendo el tratamiento, esperando que el INR recupere el valor basal en unos 5 días; administrando vitamina K_1, a fin de que el efecto anticoagulante se reduzca en unas 6 h y se invierta en 24 h, y mediante infusión de plasma fresco congelado (PFC), concentrado de complejo de protrombina (CCP) o factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa), que inducen inversión inmediata (tabla 38-1).

Heparina y heparinas de bajo peso molecular

Heparina

La heparina se une a la antitrombina (AT), aumentando la velocidad a la que la AT inactiva la trombina, el factor X activado (factor Xa) y otras enzimas de coagulación. La heparina acelera la inactivación de la trombina por la AT, proporcionando una plantilla a la que se unen tanto la enzima como el inhibidor para formar un complejo ternario (fig. 38-2). En cambio, la inactivación del factor Xa por el complejo AT-heparina no requiere formación de complejo ternario y se consigue mediante fijación de la AT unida a la heparina al factor Xa. La heparina se une a numerosas proteínas plasmáticas, plaquetarias y derivadas de células endoteliales, que compiten con la AT en cuanto a la unión a heparina. La fijación de la heparina a las proteínas plasmáticas contribuye a la variabilidad de su respuesta anticoagulante, en tanto que la unión a los macrófagos hepáticos es responsable de su aclaramiento dependiente de la dosis. Ambas propiedades contribuyen a la imprevisibilidad del efecto anticoagulante de la heparina y a la necesidad de su control mediante pruebas analíticas. La semivida plasmática es de unos 60 min en concentraciones terapéuticas.

booksmedicos.org

La heparina es eficaz en la prevención y el tratamiento de la TEV,[A5] para abordar inicialmente a pacientes con angina inestable e infarto agudo de miocardio,[A6] para pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea o a cirugía vascular, y durante la angioplastia coronaria y la colocación de una endoprótesis coronaria, o después de estas intervenciones.

Los efectos anticoagulantes de la heparina suelen ser controlados mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). El efecto terapéutico se consigue cuando la relación del TTPa es equivalente a un nivel de heparina de 0,3 a 0,7 unidades antifactor Xa, que, para muchos reactivos, corresponde a una relación del TTPa de 1,5 a 2,5. El riesgo de complicaciones hemorrágicas aumenta en paralelo a la dosis de heparina, que a su vez se relaciona con la respuesta anticoagulante. No obstante, otros condicionantes clínicos, como cirugía reciente, traumatismo o intervenciones invasivas, también son importantes factores predictivos de hemorragia durante el tratamiento con heparina.

Para tratar la TEV, la heparina se administra en dosis de 80 U/kg, seguidas de 18 U/kg por hora por infusión continua; la dosis se ajusta en función del resultado del TTPa a las 6 h mediante un nomograma convalidado. Dosis inferiores de heparina (70 U/kg o 5.000 U seguidas de 15 U/kg por hora o 1.000 U/h) se utilizan en pacientes con isquemia miocárdica aguda que también reciban ácido acetilsalicílico y antagonistas del complejo IIb/IIIa de glucoproteína plaquetaria (GPIIb-IIIa) o tratamiento trombolítico.

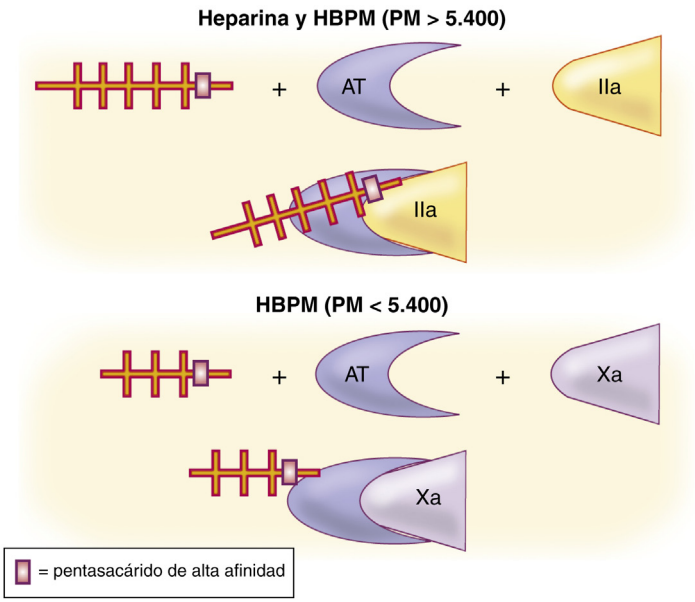

FIGURA 38-2. Solo un tercio de las moléculas de heparina que contienen pentasacáridos de alta afinidad y una quinta parte de las de heparina de bajo peso molecular (HBPM) que contienen pentasacáridos activan la antitrombina (AT). Prácticamente todas las moléculas de heparina de alta afinidad son lo bastante grandes como para enlazar la AT y el factor IIa (trombina). En cambio, solo el 25-50% de las moléculas de HBPM tienen un peso molecular (PM) de 5.400 o más y, si bien estas pequeñas moléculas inactivan el factor Xa, no inactivan el factor IIa. Aunque la heparina tiene la misma actividad antifactor IIa que antifactor Xa, en la HBPM la primera está reducida.

Las principales complicaciones de la heparina son la hemorragia y la trombocitopenia por heparina. Menos frecuentes son la osteoporosis y la hiperpotasemia inducidas por heparina. La hemorragia se relaciona con la dosis, y su riesgo aumenta en pacientes sometidos a técnicas invasivas y si la heparina se combina con un antagonista del GPIIb-IIIa plaquetario o un trombolítico.

Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina (cap. 172) y está indicado el tratamiento anticoagulante, debe suspenderse su administración reemplazándola por un inhibidor de la trombina: hirudina (lepirudina), argatrobán o danaparoide. La warfarina no debe utilizarse sola para tratar la trombocitopenia aguda inducida por heparina, puesto que puede agravar el proceso trombótico, pero es segura en combinación con un inhibidor de la trombina cuando el recuento plaquetario es superior a 100×10^9/l.

Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son fragmentos generados por despolarización química o enzimática de la heparina. Su tamaño molecular es aproximadamente un tercio del de la heparina (tabla 38-2). La despolimerización cambia el perfil anticoagulante y, por ello, las HBPM presentan menor grado de unión celular y a proteínas, lo que hace que su respuesta a la dosis sea más predecible, con mejor disponibilidad y semivida plasmática más prolongada que la heparina normal. Así pues, las HBPM pueden administrarse subcutáneamente una vez al día sin control analítico.

En comparación con la heparina, que presenta una relación de actividad antifactor Xa a actividad antifactor IIa de alrededor de 1:1, las diversas HBPM comercializadas presentan relaciones que varían entre 4:1 y 2:1, según la distribución del tamaño molecular. Las HBPM se eliminan principalmente por vía renal. Se asocian a menor incidencia de trombocitopenia y osteoporosis inducidas por heparinas que la propia heparina normal.

Las HBPM son eficaces en la prevención y el tratamiento de la TEV (cap. 81),[A5] en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (caps. 72 y 73)[A6] y como complemento del tratamiento fibrinolítico del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (cap. 73).

Pentasacáridos

Sobre la base del conocimiento de la secuencia de unión a la AT de la heparina, se ha sintetizado un pentasacárido, fondaparinux, con alta afinidad para la AT. Su estructura se ha modificado con objeto de incrementar esa afinidad. El fondaparinux inactiva el factor Xa por un mecanismo mediado por la AT. Al ser su molécula demasiado corta para enlazar la AT a la trombina, no tiene actividad contra esta última.

Tras su inyección subcutánea, el fondaparinux se absorbe rápida y completamente y presenta una biodisponibilidad del 100%. El volumen de distribución es similar al sanguíneo. El fármaco se excreta fundamentalmente por la orina, con una semivida terminal de 17 h en voluntarios jóvenes y de 21 h en voluntarios ancianos.

El fondaparinux circula extensamente en unión a la AT y con mínimos niveles de unión a otras proteínas plasmáticas. Estudios clínicos experimentales limitados

TABLA 38-2 PERFILES ANTICOAGULANTES, PESOS MOLECULARES, SEMIVIDAS PLASMÁTICAS Y DOSIS RECOMENDADAS DE HEPARINAS Y HEPARINOIDE DE BAJO PESO MOLECULAR COMERCIALES

FÁRMACO	RELACIÓN ANTI-X_a/ANTI-II_a	PESO MOLECULAR	SEMIVIDA PLASMÁTICA (min)	DOSIS RECOMENDADA (UNIDADES ANTI-X INTERNACIONALES)		
				Profilaxis en cirugía general	*Profilaxis en cirugía ortopédica*	TRATAMIENTO AGUDO
Enoxaparina	2,7:1	4.500	129-180	4.000 U s.c. al día	4.000 U s.c. al día o 3.000 U s.c. dos veces al día	7.000 U s.c. dos veces/día*† o 10.500 U s.c. al día*
Dalteparina	2:1	5.000	119-139	2.500 U s.c. al día	2.500 U s.c. dos veces al día o 5.000 U s.c. al día	8.400 U s.c. dos veces al día*† o 14.000 U s.c. al día*
Nadroparina	3,2:1	4.500	132-162	2.850 U s.c. al día	2.700 U s.c. al día,* 4.000 U s.c. al día* desde el día 4	13.300 U s.c. al día*
Tinzaparina	1,9:1	4.500	111	3.500 U s.c. al día	3.500 U s.c. al día* o 4.500 U s.c. al día*	12.250 U al día*
Ardeparina	2:1	6.000	200		50 U/kg s.c. dos veces al día	
Danaparoide‡	20:1	6.500	1.100	750 U s.c. al día	750 U s.c. dos veces al día	2.500 U i.v., a continuación, a lo largo de 4 h, 400 U/h y 300 U/h, y después, 200 U/h; o 2.000 U s.c. dos veces al día

*Dosis ajustada por peso; dosis establecida para pacientes de 70 kg.
†La dosis diaria superior es para síndromes coronarios agudos; la inferior, para trombosis venosa profunda.
‡El danaparoide sódico es un heparinoide.
i.v. = vía intravenosa; s.c. = vía subcutánea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

indican que el fármaco implica menor riesgo de trombocitopenia que la heparina o las HBPM, siendo menor también el riesgo de pérdida ósea y reacciones cutáneas locales.

El fármaco es eficaz y seguro en el tratamiento de la TEV[A5] y los síndromes coronarios agudos.

Nuevos anticoagulantes

Las limitaciones de los anticoagulantes convencionales han impulsado el desarrollo de nuevos anticoagulantes dirigidos a distintas etapas del mecanismo de coagulación.[1,2]

Inhibidores directos de la trombina

Los inhibidores directos de la trombina actúan con independencia de la AT para inactivar tanto la trombina libre como la unida a fibrina. Entre ellos cabe citar la hirudina, los fragmentos de hirudina sintéticos (hirugén, lepirudina y bivalirudina) y los inhibidores de bajo peso molecular que reaccionan con el sitio activo de la trombina (dabigatrán y argatrobán).[3]

La bivalirudina está aprobada para su uso en la angioplastia coronaria (cap. 73) y reduce el riesgo de hemorragia importante en relación con el de la heparina.[A7] El argatrobán y la lepirudina están autorizados para tratar la trombocitopenia inducida por heparina (cap. 172). Los datos comparativos del argatrobán y la hirudina en la trombocitopenia inducida por heparina son demasiado limitados para extraer conclusiones sobre su eficacia y seguridad. El argatrobán se metaboliza en el hígado y puede emplearse en pacientes con insuficiencia renal, en tanto que los demás inhibidores directos de la trombina dependen de la eliminación por excreción renal, por lo que se usan en pacientes con enfermedad hepática.

El etexilato de dabigatrán se administra por vía oral y es metabolizado por esterasas ubicuas a dabigatrán, un inhibidor reversible del sitio activo de la trombina. Las características farmacocinéticas del dabigatrán y los inhibidores orales del factor Xa se resumen en la tabla 38-3. El etexilato de dabigatrán está autorizado en Europa y otros países como profilaxis de la TEV tras artroplastia de cadera o rodilla (primera dosis, 110 mg y, a continuación, 220 mg una vez al día; para pacientes de más de 70 años o con aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min, la primera dosis es de 75 mg, seguida de 150 mg/día). El efecto es similar al de la enoxaparina (40 mg por vía subcutánea al día). El dabigatrán (150 mg dos veces al día) es más eficaz que la warfarina como profilaxis del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular,[A1] y una dosis menor (110 mg dos veces al día) es igualmente eficaz, con menor riesgo de hemorragia importante. Ambas dosis inducen menos hemorragias intracraneales que la warfarina.[A8] El régimen de 110 mg no se ha aprobado en EE. UU., aunque se dispone de una dosis de 75 mg dos veces/día para pacientes con aclaramiento de creatinina calculado de 15 a 30 ml/min. Para la TEV, el dabigatrán (150 mg dos veces al día) ejerce un efecto comparable al de la warfarina y es al menos igual de seguro en cuanto a las hemorragias. En términos de hemorragia perioperatoria, el dabigatrán y la warfarina son igual de seguros, y el primero favorece la interrupción más temprana de la anticoagulación oral.

Inhibidores directos del factor Xa

Varios inhibidores directos orales del factor Xa, dirigidos a su sitio activo y de bajo peso molecular, se han diseñado y se encuentran en diferentes etapas de su desarrollo clínico (rivaroxabán, apixabán, betrixabán, edoxabán). A diferencia de las heparinas y los pentasacáridos, los inhibidores directos inactivan el factor Xa sin necesidad de AT como cofactor.

El rivaroxabán, un derivado de la oxazolidinona (10 mg/día durante 30-39 días), es más eficaz que la enoxaparina en pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla, aunque con mayor tendencia a la hemorragia. Para la profilaxis del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular, el rivaroxabán presenta una eficacia y una seguridad equiparables a las de la warfarina.[A9] En pacientes con síndromes coronarios agudos, el rivaroxabán, añadido al tratamiento antiagregante estándar, redujo el riesgo de episodios tromboembólicos, aunque aumentó el de hemorragia. En el tratamiento de la TEV, el rivaroxabán registró una eficacia semejante a la de los antagonistas de la vitamina K y, en pacientes con embolia pulmonar, disminuyó el riesgo de hemorragia mayor.[A10]

El apixabán (2,5 mg dos veces al día) como profilaxis de la TEV tras artroplastia de cadera o rodilla es igual o más eficaz que las HBPM, con riesgo similar o inferior de hemorragia. En la fibrilación auricular, el apixabán (5 mg dos veces al día) reduce el riesgo de accidente cerebrovascular y hemorragia mayor en comparación con la warfarina,[A11] y el de accidente cerebrovascular sin aumento de riesgo de hemorragia en comparación con el ácido acetilsalicílico.[A12] Para la TEV, el apixabán (5 mg dos veces al día) registra efectos parecidos a los de la warfarina, pero con menor riesgo de hemorragia importante.[A13]

El edoxabán (60 mg diarios tras HBPM inicial) para pacientes con TEV genera efectos y riesgo de hemorragia análogos a los de la warfarina.[A14] En caso de embolia pulmonar extensa, el edoxabán parece más eficaz que la warfarina, y en pacientes con fibrilación auricular, el fármaco (60 mg/día) registra un riesgo semejante de accidente cerebrovascular y menor de hemorragia, comparado con warfarina.[A15]

Los cuatro nuevos anticoagulantes tienen en común que se asociaron a una disminución del riesgo relativo de muerte del 10% y de hemorragia intracraneal de alrededor del 50% en comparación con la warfarina (tabla 38-4). En las directrices prácticas del ACCP de 2012, solo el dabigatrán recibió una recomendación de grado A, al no disponer de suficientes datos sobre los otros anticoagulantes. Sin embargo, es difícil afirmar que uno sea mejor que los demás basándose solo en comparaciones indirectas. Una reciente revisión de resultados combinados de ensayos en fase 3, en los que se comparaban anticoagulantes orales directos (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán) con antagonistas de la vitamina K en el tratamiento de la TEV sintomática aguda, concluyó que los anticoagulantes orales directos exhibían una eficacia similar, pero reducían significativamente los riesgos de hemorragia mayor en relación con los antagonistas de la vitamina K.[A16] No obstante, ninguno de los nuevos anticoagulantes ha mostrado eficacia y seguridad equivalentes o superiores a las de los anticoagulantes tradicionales en la tromboprofilaxis de pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, por lo que su uso no se recomienda por el momento en este contexto.

Fármacos antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios inhiben diversos pasos de la activación de las plaquetas (ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cilostazol y dipiridamol) o de su reclutamiento (los antagonistas del GPIIb-IIIa abciximab, tirofibán, y eptifibatida) (fig. 38-3).

Ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de la ciclooxigenasa

Mecanismo de acción y farmacología

El ácido acetilsalicílico inactiva permanentemente las isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) que catalizan la conversión de ácido araquidónico prostaglandina H_2, precursora de varios eicosanoides, como el tromboxano A_2 en las plaquetas y la prostaciclina (prostaglandina I_2) en las células endoteliales vasculares (cap. 37).

La absorción del ácido acetilsalicílico en el estómago y el intestino superior es rápida, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas unos 30 min después de la ingestión. Su semivida es de unos 15 min. La inhibición de la función plaquetaria es evidente después de 1 h con ácido acetilsalicílico no recubierto, aunque puede retardarse si se administra en comprimidos con cubierta entérica (gastrorresistentes). Si solo se dispone de estos últimos y se precisa un efecto rápido, los comprimidos deben masticarse.

El ácido acetilsalicílico potencia los efectos antitrombóticos de la warfarina (en pacientes de alto riesgo), el dipiridamol (en afectados por accidente cerebrovascular

TABLA 38-3 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS INHIBIDORES ORALES DE TROMBINA Y FACTOR Xa

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD (%)	TIEMPO HASTA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA MÁXIMA (h)	VÍAS DE ELIMINACIÓN	SEMIVIDA PLASMÁTICA (h)	UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%)	MECANISMOS DE INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA
Dabigatrán	6	2	80% de excreción renal activa	14-17	35	Inducción o inhibición de P-gp
Rivaroxabán	80	2-3	⅓ de excreción renal activa ⅓ metabolizado, excreción renal inactiva ⅓ de metabolismo hepático, excreción fecal	7-11	92-95	Inducción o inhibición de P-gp Inducción o inhibición de CYP3A4
Apixabán	50	3	Excreción renal y fecal, metabolismo oxidativo	8-14	87	Inducción o inhibición de P-gp Inducción o inhibición de CYP3A4
Edoxabán	50	1-2	⅓ de excreción renal activa, 2/3 de excreción fecal	8-10	40-59	Inducción o inhibición de P-gp

P-gp = glucoproteína P.

booksmedicos.org

TABLA 38-4 REDUCCIÓN DEL RIESGO ANUAL ABSOLUTO* PARA LOS PRINCIPALES CRITERIOS DE VALORACIÓN CLÍNICA CON INHIBIDORES ORALES DE TROMBINA Y FACTOR Xa EN COMPARACIÓN CON WARFARINA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

FÁRMACO	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO (%)	MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA (%)	HEMORRAGIA MAYOR (%)	HEMORRAGIA INTRACRANEAL (%)	HEMORRAGIA DIGESTIVA (%)
Warfarina	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
Dabigatrán, 110 mg	+0,14	−0,38	**−0,65**	**−0,26**	+0,1
Dabigatrán, 150 mg	**−0,28**	−0,47	−0,25	**−0,28**	**+0,49**
Rivaroxabán	−0,08	−0,4	+0,2	**−0,18**	**+0,61**
Apixabán	−0,08	**−0,42**	**−0,96**	**−0,47**	−0,1
Edoxabán, 30 mg	**+0,52**	**−0,55**	**−1,82**	**−0,31**	**−0,41**
Edoxabán, 60 mg	0	−0,36	**−0,68**	**−0,21**	**+0,28**

*Los números positivos corresponden a un aumento absoluto del riesgo. Las diferencias estadísticamente significativas aparecen en negrita.

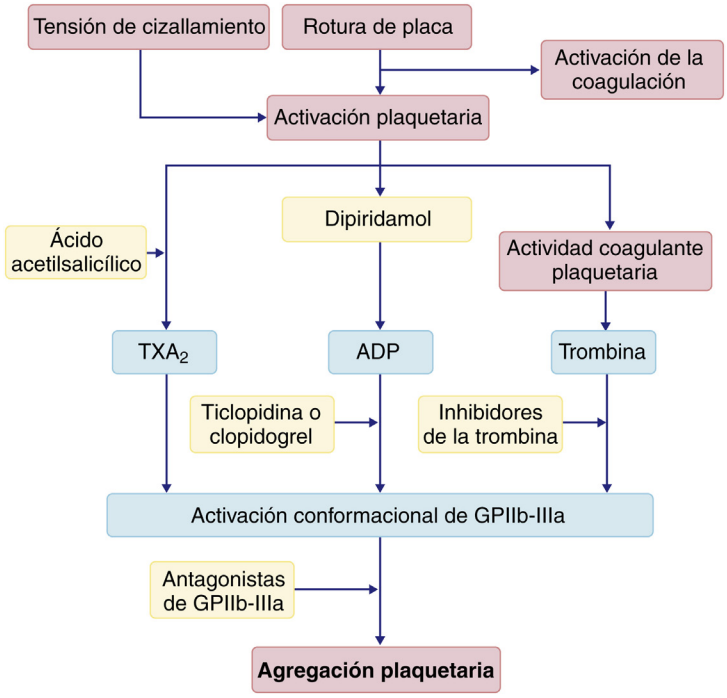

FIGURA 38-3. Sitios de acción de los inhibidores plaquetarios. ADP = difosfato de adenosina; GPIIb-IIIa = complejo de glucoproteínas IIb/IIIa; TXA_2 = tromboxano A_2.

isquémico), el clopidogrel (en los que presentan endoprótesis coronarias o isquemia miocárdica aguda) y la heparina (en la prevención de abortos espontáneos en embarazadas con síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos y en pacientes con isquemia coronaria aguda). El ácido acetilsalicílico induce un pequeño incremento de hemorragias mayores y uno mínimo de hemorragias cerebrales. Asimismo, potencia la hemorragia cuando se añade a otro antitrombótico.

Este fármaco causa efectos secundarios gastrointestinales dependientes de la dosis y está contraindicado en personas con enfermedad ulcerosa péptica activa o asma inducida por ácido acetilsalicílico, y cuando los efectos secundarios son graves.

Usos clínicos

Basándose en los resultados de un metaanálisis, se observan evidencias de que el ácido acetilsalicílico reduce la muerte vascular en aproximadamente un 15% y los episodios vasculares no mortales en alrededor de un 30% entre los pacientes con enfermedad cardiovascular.[A6] Esos efectos se consiguen en casos de isquemia miocárdica silente o angina estable,[A6] angina inestable,[A6] infarto de miocardio sin o con elevación del segmento ST,[A6] enfermedad cerebrovascular isquémica no cardioembólica[A17] y enfermedad arterial periférica.[A18] El ácido acetilsalicílico es también eficaz tras angioplastia coronaria,[A6] colocación de endoprótesis en una arteria coronaria[A6] o periférica,[A18] angioplastia[A18] o injerto de derivación,[A6] estenosis de la arteria carótida sintomática[A17] o durante el año siguiente a una cirugía de derivación arterial coronaria,[A6] así como en la prevención de episodios coronarios sintomáticos en hombres y mujeres asintomáticos de más de 50 años.[A6] Presenta una relación de riesgo-beneficio favorable para la prevención secundaria en pacientes con enfermedad vascular manifiesta, aunque dicha relación es poco significativa cuando se usa como prevención primaria en personas asintomáticas, incluso en afectados de diabetes de tipo 2. El ácido acetilsalicílico es menos eficaz que los anticoagulantes orales en la prevención del accidente cerebrovascular recurrente en la fibrilación auricular.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

El dipiridamol y el cilostazol son inhibidores de la fosfodiesterasa que elevan las concentraciones plaquetarias de los monofosfatos de adenosina y guanina cíclicos (AMPc y GMPc). Bloquean la reactividad plaquetaria e inhiben la vasoconstricción. Su efecto secundario más común es la cefalea.

El dipiridamol es un derivado de la pirimidopirimidina con una semivida terminal de 10 h y eliminación predominante por excreción biliar. Se obtuvieron resultados favorables con una preparación de liberación modificada en combinación con ácido acetilsalicílico en pacientes con estenosis carotídea[A18] y en pacientes con accidente cerebrovascular no cardioembólico o con ataque isquémico transitorio,[A17] en quienes el riesgo de accidente cerebrovascular se redujo un 16% con dipiridamol solo y un 37% con ácido acetilsalicílico y dipiridamol combinados, en comparación con placebo.

En un metaanálisis, el cilostazol (100 mg dos veces al día) redujo los episodios vasculares, debido sobre todo a la disminución de los episodios cerebrovasculares;[A17] en otro metaanálisis se constató que mejora la distancia máxima caminada sin dolor en pacientes con claudicación intermitente.[A19] El cilostazol está contraindicado en la insuficiencia cardíaca congestiva, dados los informes de desenlaces fatales con fármacos similares.

Tienopiridinas

La ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel son tienopiridinas que inhiben la agregación plaquetaria inducida por el difosfato de adenosina mediante la acción de sus metabolitos activos a nivel de los receptores $P2Y_{12}$. Los fármacos se administran por vía oral, aunque el comienzo de su acción se retrasa hasta que se forman sus metabolitos activos. De manera similar, la recuperación de la función plaquetaria se ve retardada hasta que las plaquetas circulantes son reemplazadas por otras nuevas no afectadas.

Por su mejor perfil de seguridad, con igual eficacia, el clopidogrel ha sustituido a la ticlopidina. El clopidogrel es rápidamente absorbido y metabolizado, generando inhibición de la agregación plaquetaria apenas 90 min después de una dosis de carga de 300 mg. Con administración diaria repetida de dosis bajas (75 mg), se produce inhibición acumulativa de la función plaquetaria, con regreso a la situación normal 7 días después de la última dosis del fármaco.

El clopidogrel es ligeramente más eficaz que el ácido acetilsalicílico en pacientes con accidente cerebrovascular[A17] o infarto de miocardio[A6] recientes o que presentan enfermedad arterial periférica sintomática.[A18] El beneficio adicional respecto al ácido acetilsalicílico es escaso y similar al observado con ticlopidina (reducción del riesgo relativo del orden del 10%). El clopidogrel también se recomienda para la estenosis de la arteria carótida sintomática[A18] y la angioplastia arterial periférica.[A18] La combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico es más eficaz que este último solo en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (reducción del riesgo del 20%) o con fibrilación auricular, aunque con un leve incremento del riesgo de hemorragia. La combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico también es más eficaz que este último por sí solo en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, por lo que se recomienda durante 1 mes después de la inserción de una endoprótesis de solo metal y durante un período de entre 3 y 6 meses después de una endoprótesis liberadora de fármacos.[A5,A6] El clopidogrel parece ser tolerado igual que el ácido acetilsalicílico.

El prasugrel es más potente y tiene un inicio de acción más rápido que el clopidogrel. Administrado en bolo de 60 mg, seguido de 10 mg/día, en comparación con el clopidogrel, el prasugrel reduce el riesgo absoluto de muerte cardiovascular o infarto de miocardio o accidente cardiovascular no mortales en un 2,2%, lo que se ve en parte compensado por un incremento del riesgo de hemorragia grave del 0,5%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El ticagrelor, inhibidor oral, directo y reversible de los receptores $P2Y_{12}$, proporciona una respuesta más rápida que las tienopiridinas.[A20] En un ensayo aleatorizado en pacientes con síndrome coronario agudo, el ticagrelor fue más eficaz que el clopidogrel, aportando una disminución del riesgo absoluto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular del 1,9%, sin aumento significativo del riesgo de hemorragia mayor.

Antagonistas de los receptores de integrinas $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb-IIIa)

La vía común final de la agregación de plaquetas está mediada por la unión del fibrinógeno a las integrinas funcionalmente activas $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb-IIIa) en la superficie plaquetaria. Entre los inhibidores de este proceso se cuentan anticuerpos monoclonales, péptidos sintéticos que contienen secuencias Arg-Gly-Asp (RGD) o Lys-Gly-Asp (KGD), y peptidomiméticos y miméticos de RGD no peptídicos. Estos compuestos se administran por vía intravenosa e inhiben la función plaquetaria, compitiendo con el fibrinógeno (y el factor de von Willebrand) por la ocupación de los receptores de las integrinas plaquetarias.[A20] El abciximab, un anticuerpo 7E3 Fab quimérico murino-humano, inhibe la agregación plaquetaria según un patrón dependiente de la concentración. La función plaquetaria se degrada rápidamente tras un bolo intravenoso de abciximab, recuperándose en 24-48 h. El tirofibán (MK-383) es un derivado no peptídico de la tirosina. Tiene una semivida plasmática de 1,6 h y su efecto sobre la hemostasia se invierte en las 4 h siguientes a la suspensión del tratamiento. La eptifibatida es un heptapéptido cíclico sintético unido por puentes disulfuro. Es de inicio y disminución de acción rápidos, y su efecto sobre la función plaquetaria se reduce en más del 50% en 4 h.

Los tres antagonistas de los receptores GPIIb-IIIa son fármacos intravenosos eficaces en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas (cap. 74), y el tirofibán y la eptifibatida son eficaces en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. Los antagonistas de los receptores GPIIb-IIIa se administran combinados con heparina y ácido acetilsalicílico. Se han desarrollado inhibidores del GPIIb-IIIa no peptídicos activos para uso a largo plazo, aunque los resultados de sus ensayos clínicos han resultado desalentadores.

Fármacos fibrinolíticos

Los fibrinolíticos convierten el plasminógeno en la enzima plasmina, que degrada la fibrina en fragmentos solubles, con lo que se produce la lisis del trombo. Entre los fibrinolíticos disponibles, la estreptocinasa y la urocinasa no son específicos de la fibrina; sí son relativamente específicos, en cambio, el activador del plasminógeno de tipo tisular recombinante (rt-PA, alteplasa) y su variante, la tenecteplasa (cap. 73).

La estreptocinasa es un fibrinolítico indirecto. Se une al plasminógeno, convirtiéndolo en una molécula similar a la plasmina, que, a su vez, convierte el plasminógeno en plasmina. Tiene diversos inconvenientes. Actúa como antígeno, lo que hace que su uso repetido resulte problemático, y es alérgeno, causando escalofríos, fiebre y temblores y, en ocasiones infrecuentes, anafilaxia. La anistreplasa (APSAC) es un compuesto acilado de estreptocinasa y Lys-plasminógeno. Comparada con la estreptocinasa, es más específica de la fibrina, tiene una semivida plasmática más larga y permanece inactiva hasta ser activada selectivamente por desacilación en la superficie de la fibrina. Su perfil de efectos secundarios y su antigenicidad y eficacia son similares a los de la estreptocinasa.

La urocinasa es un activador del plasminógeno natural que se diferencia de la estreptocinasa en que activa directamente el plasminógeno y no actúa como antígeno. La urocinasa se utilizó con profusión para tratar oclusiones vasculares periféricas, aunque problemas de producción limitaron su disponibilidad.

En su estado natural, el activador del plasminógeno es producido por endotelio vascular; el rt-PA (alteplasa) se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante. La alteplasa no es antígena ni alergénica y presenta mayor especificidad para la fibrina que la estreptocinasa. Su semivida es de apenas 3,5 min, por lo que se administra en infusión intravenosa continua.

Se han desarrollado formas truncadas de rt-PA; la primera fue la reteplasa (r-PA), un mutante de deleción monocatenaria que carece de algunos dominios. Por ello, su semivida duplica la del rt-PA, permitiendo su administración en dos bolos separados por 30 min. La r-PA presenta menor afinidad por la fibrina que el rt-PA, aunque la pérdida de fibrinógeno con r-PA es menor que con estreptocinasa. No se ha comunicado antigenicidad con este compuesto.

La tenecteplasa (TNK-tPA) es un activador del plasminógeno tisular mutante con tres sitios de sustitución aminoacídica. En comparación con el rt-PA, tiene mayor semivida, lo que facilita la administración en bolo único, más especificidad por la fibrina y mayor resistencia a la inhibición por parte del inhibidor del activador del plasminógeno 1.

Usos clínicos

El tratamiento trombolítico reduce la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST y cuando no hay posibilidad de intervención coronaria percutánea primaria, así como en pacientes con embolia pulmonar extensa e hipotensión. El tratamiento con rt-PA intravenoso, en las primeras 3 h desde el inicio de los síntomas de accidente cerebrovascular isquémico, aumenta la probabilidad de buen pronóstico funcional, a pesar de un leve incremento del riesgo de hemorragia intracerebral.[A4] La trombólisis está justificada en la embolia pulmonar grave sin contraindicaciones, aunque en caso de embolia pulmonar de riesgo moderado no mejora el pronóstico, a pesar de la mejor hemodinámica, por el aumento del riesgo de hemorragia mayor y accidente cerebrovascular.[A21]

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE GRADO A PARA EL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

El grado A indica que los expertos han constatado que los beneficios superan, o no, los riesgos, inconvenientes y costes. La reducción del número de recomendaciones de grado A con respecto a ediciones anteriores se debe a los cambios introducidos en las directrices del American College of Chest Physicians (ACCP). En particular: a) la metodología GRADE se siguió de manera estricta; b) se dio mucha menos importancia a los criterios de valoración indirectos, y c) fueron tenidas en cuenta las controversias de índole intelectual. Las recomendaciones para prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa que no se consideraron de grado A se citan en la bibliografía general.[4-9]

FIBRILACIÓN AURICULAR, INCLUIDA LA PAROXÍSTICA (CAP. 64)

Pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) previos o al menos otros dos factores de ACV[A1]

- Abordaje estándar: anticoagulación oral con dabigatrán, 150 mg dos veces al día, o warfarina (intervalo de INR, 2-3) (grado 1A)

CARDIOPATÍA VALVULAR Y ESTRUCTURAL (CAP. 75)

Enfermedad valvular mitral[A2]

- Enfermedad valvular mitral reumática con fibrilación auricular, embolia sistémica previa o trombo auricular izquierdo: anticoagulación con warfarina (intervalo de INR, 2-3) (grado 1A)
- Estenosis mitral con trombo auricular izquierdo antes de valvulotomía percutánea con balón mitral: anticoagulación con warfarina (intervalo de INR, 2-3) hasta documentar la resolución del trombo (grado 1A)

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO Y TROMBOLÍTICO DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO (CAP. 407)[A17]

- Accidente cerebrovascular isquémico en 3 h desde el inicio de los síntomas, en pacientes elegibles: tratamiento trombolítico con rt-PA i.v. en dosis de 0,9 mg/kg (máximo 90 mg), con el 10% de la dosis total en bolo inicial y el resto en infusión durante 60 min (grado 1A)
- Accidente cerebrovascular isquémico o AIT en 48 h: ácido acetilsalicílico en dosis de 160-325 mg/día (grado 1A)
- Accidente cerebrovascular isquémico o AIT no cardioembólicos: tratamiento a largo plazo con ácido acetilsalicílico, 75-100 mg una vez al día, o clopidogrel, 75 mg una vez al día; o combinación de ácido acetilsalicílico y dipiridamol de liberación prolongada, 25 mg/200 mg dos veces al día, o cilostazol, 100 mg dos veces al día (grado 1A)
- Accidente cerebrovascular criptógeno y agujero oval persistente o aneurisma septal auricular: tratamiento a largo plazo con ácido acetilsalicílico, 50-100 mg una vez al día (grado 1A)
- Accidente cerebrovascular isquémico o AIT y fibrilación auricular, incluida la paroxística: anticoagulación oral a largo plazo con dabigatrán, 150 mg dos veces al día, o warfarina (intervalo de INR, 2-3) (grado 1A)

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA (CAPS. 72 A 74)[A6]

- Enfermedad arterial coronaria establecida, incluida estenosis arterial coronaria > 50% por angiografía coronaria, isquemia cardíaca en pruebas diagnósticas, 1 año después de síndrome coronario agudo o después de injerto de derivación arterial coronaria: ácido acetilsalicílico a largo plazo, 75-100 mg/día, o clopidogrel, 75 mg/día (grado 1A)
- Intervención coronaria percutánea programada con colocación de endoprótesis de solo metal: tratamiento antiagregante durante 1 mes con ácido acetilsalicílico, 75-325 mg/día, y clopidogrel, 75 mg/día (grado 1A)
- Intervención coronaria percutánea programada con colocación de endoprótesis liberadora de fármaco: tratamiento antiagregante dual durante 3-6 meses con ácido acetilsalicílico, 75-325 mg/día, y clopidogrel, 75 mg/día (grado 1A)

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA (CAP. 79)[A18]

- Enfermedad arterial periférica sintomática: ácido acetilsalicílico a largo plazo, 75-100 mg/día, o clopidogrel, 75 mg/día (grado 1A)
- Angioplastia transluminal percutánea arterial periférica, con o sin colocación de endoprótesis: ácido acetilsalicílico a largo plazo, 75-100 mg/día, o clopidogrel, 75 mg/día (grado 1A)
- Cirugía de injerto de derivación arterial periférica: ácido acetilsalicílico a largo plazo, 75-100 mg/día, o clopidogrel, 75 mg/día (grado 1A)
- Estenosis de la arteria carótida sintomática, incluida endoarterectomía carotídea reciente: ácido acetilsalicílico a largo plazo, 75-100 mg/día, o clopidogrel, 75 mg/día (grado 1A), o ácido acetilsalicílico con dipiridamol de liberación prolongada, 25 mg/200 mg dos veces al día (grado 1A)

Tomado de Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e531S-e575S.

A2. Whitlock EP, Sun JC, Fremes SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141. e576S-eS80.

A3. Schulman S, Parpia S, Stewart C, et al. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155:653-659.

A4. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e89S-119S.

A5. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141. e419S-94S.

A6. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e637S-e668S.

A7. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369:2207-2217.

A8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.

A9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.

A10. Buller HR, Prins MH, Lensing AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-1297.

A11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.

A12. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-817.

A13. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.

A14. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-1415.

A15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.

A16. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124:1968-1975.

A17. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e601S-636S.

A18. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e669S-e690S.

A19. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1. CD003748.

A20. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines: Chest. 2012; 141: e89S-119S.

A21. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-1411.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

39

MEDICINA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA

ADAM PERLMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) de los National Institutes of Health estadounidenses ha definido la medicina complementaria y alternativa (MCA) como «un grupo de distintos sistemas, técnicas y productos de atención médica y sanitaria que, en general, no se consideran parte de la medicina convencional». El uso de la MCA por parte de la población general sigue en aumento. En EE. UU., aproximadamente el 12% de los niños y el 38% de los adultos utilizan alguna forma de MCA y, cuando se añaden el uso de megavitaminas y la oración practicada específicamente por razones de salud, el porcentaje aumenta a un 62%. El uso de la MCA es mayor entre mujeres y personas con mayor nivel educativo, aunque se observa en todos los niveles socioeconómicos, razas y etnias. En ciertas poblaciones, como los pacientes con cáncer o enfermedades reumáticas, su empleo es considerablemente mayor. En un estudio, el 75% de los pacientes de cáncer encuestados habían utilizado al menos una modalidad de MCA, y el 58% de los que utilizaban MCA habían comenzado a hacerlo después de ser diagnosticados.[1]

Motivados tal vez por el creciente interés de los pacientes en una época de aumento del consumismo en todo lo referente al cuidado de la salud o por la frustración en relación con la evolución actual de la atención sanitaria, muchos profesionales de la asistencia convencional han empezado a interesarse y a especializarse en la integración de la MCA en la atención al paciente. No obstante, es importante diferenciar entre integración de la MCA y otro campo en expansión dentro de la atención para la salud, la medicina integrativa. Esta última ha sido definida como «una forma de enfocar la asistencia que sitúa al paciente en el centro y aborda el abanico completo de influencias físicas, emocionales, mentales, sociales, espirituales y ambientales que afectan a la salud de la persona. Mediante una estrategia personalizada que tiene en cuenta las necesidades, las circunstancias y las características únicas del paciente, utiliza las intervenciones más adecuadas de toda una serie de disciplinas científicas para curar la enfermedad y ayudar a las personas a recuperar y a mantener un estado óptimo de salud».[2] La medicina integrativa y los programas basados en ella tienen cada día mayor cabida en la comunidad médica académica. Creado en 1999, el Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine incluye en la actualidad más de un tercio de todos los centros académicos de salud de Norteamérica.

Muchos de los principios que se definen en la tabla 39-1 no son exclusivos de la medicina integrativa, y el interés por ellos ha ido en aumento como parte de la transformación evolutiva del sistema sanitario en EE.UU. Ello ha dado lugar a un creciente interés por la medicina integrativa, así como por la MCA, y ha desembocado en la necesidad de que los médicos y todos los profesionales de la atención sanitaria tengan, como mínimo, unos conocimientos básicos de MCA. Los profesionales de la atención sanitaria deben estar preparados para hablar abiertamente con los pacientes sobre la posibilidad de utilizar la MCA, sobre la existencia o no de datos en lo referente a las modalidades más populares de MCA y sobre cualquier posible preocupación acerca de su seguridad.

Más recientemente, los NCCAM han empezado a utilizar el término *estrategias complementarias de salud* para describir las técnicas y los productos que se estudian como parte de la cartera de investigación de los NCCAM. En general, este repertorio puede dividirse en dos subgrupos principales: productos naturales y técnicas de mente y cuerpo.

PRODUCTOS NATURALES

Los productos naturales, a los que a menudo se hace referencia como suplementos dietéticos, son vitaminas y minerales, plantas medicinales o productos botánicos y una categoría independiente de productos naturales que no son ni vitaminas ni minerales. En 2007, el uso de productos naturales fue el método complementario de salud más común entre los adultos encuestados, después de la oración, habiendo referido un 17,7% de los adultos el consumo de productos naturales durante los 12 meses previos. La National Health Interview Survey (NHIS) de 2007 reveló que 83 millones de adultos habían destinado en EE. UU. casi 44.000 millones de dólares a visitas a profesionales de MCA y a la compra de productos y material o a la contratación de clases de MCA. De este gasto extra, 14.800 millones de dólares, o un 43,7%, correspondieron a productos naturales no vitamínicos ni minerales (tabla 39-2).

Los productos naturales utilizados habitualmente en adultos son sustancias como aceite de pescado, glucosamina y probióticos y, en los niños, aceite de pescado, probióticos y equinácea. Existe un volumen creciente de bibliografía de investigación sobre numerosos productos naturales, con diferentes conclusiones en cuanto a eficacia. Como ocurre con cualquier sustancia con un efecto sobre la fisiología orgánica, muchos productos naturales, aunque normalmente sean seguros, pueden tener efectos secundarios e interaccionar con medicamentos. Suplementos dietéticos utilizados habitualmente, como la vitamina E, el ginkgo y el aceite de pescado, pueden afectar a la función plaquetaria y, en consecuencia, dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado. A menudo, los pacientes no son conscientes de estos potenciales efectos secundarios o de las interacciones con los medicamentos.

Actualmente, los productos naturales se hallan regulados en EE. UU. por la Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA). Promulgada por el Congreso en 1994, esta ley otorga a la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense el poder de regular los suplementos dietéticos finales y los ingredientes dietéticos. Los suplementos dietéticos se definen como productos (distintos del tabaco) destinados a complementar la dieta e incluyen uno o más de los siguientes ingredientes: una vitamina, un mineral, una planta medicinal o un producto botánico, un aminoácido, una sustancia de uso en humanos para complementar la dieta al incrementar la ingesta dietética total; o un concentrado, un metabolito, un constituyente, un extracto o una combinación de algunos de los ingredientes mencionados.

Los fabricantes son responsables de garantizar la seguridad de los productos antes de su comercialización, y la FDA es responsable de tomar medidas frente a cualquier producto inseguro una vez que este se encuentra ya en el mercado. Aunque la FDA cuenta con un sistema para recopilar y revisar los efectos adversos ligados a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e531S-e575S.

A2. Whitlock EP, Sun JC, Fremes SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141. e576S-eS80.

A3. Schulman S, Parpia S, Stewart C, et al. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155:653-659.

A4. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e89S-119S.

A5. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141. e419S-94S.

A6. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e637S-e668S.

A7. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369:2207-2217.

A8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.

A9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.

A10. Buller HR, Prins MH, Lensing AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-1297.

A11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.

A12. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-817.

A13. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.

A14. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-1415.

A15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.

A16. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124:1968-1975.

A17. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e601S-636S.

A18. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e669S-e690S.

A19. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1. CD003748.

A20. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines: Chest. 2012; 141: e89S-119S.

A21. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-1411.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

39

MEDICINA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA

ADAM PERLMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) de los National Institutes of Health estadounidenses ha definido la medicina complementaria y alternativa (MCA) como «un grupo de distintos sistemas, técnicas y productos de atención médica y sanitaria que, en general, no se consideran parte de la medicina convencional». El uso de la MCA por parte de la población general sigue en aumento. En EE. UU., aproximadamente el 12% de los niños y el 38% de los adultos utilizan alguna forma de MCA y, cuando se añaden el uso de megavitaminas y la oración practicada específicamente por razones de salud, el porcentaje aumenta a un 62%. El uso de la MCA es mayor entre mujeres y personas con mayor nivel educativo, aunque se observa en todos los niveles socioeconómicos, razas y etnias. En ciertas poblaciones, como los pacientes con cáncer o enfermedades reumáticas, su empleo es considerablemente mayor. En un estudio, el 75% de los pacientes de cáncer encuestados habían utilizado al menos una modalidad de MCA, y el 58% de los que utilizaban MCA habían comenzado a hacerlo después de ser diagnosticados.[1]

Motivados tal vez por el creciente interés de los pacientes en una época de aumento del consumismo en todo lo referente al cuidado de la salud o por la frustración en relación con la evolución actual de la atención sanitaria, muchos profesionales de la asistencia convencional han empezado a interesarse y a especializarse en la integración de la MCA en la atención al paciente. No obstante, es importante diferenciar entre integración de la MCA y otro campo en expansión dentro de la atención para la salud, la medicina integrativa. Esta última ha sido definida como «una forma de enfocar la asistencia que sitúa al paciente en el centro y aborda el abanico completo de influencias físicas, emocionales, mentales, sociales, espirituales y ambientales que afectan a la salud de la persona. Mediante una estrategia personalizada que tiene en cuenta las necesidades, las circunstancias y las características únicas del paciente, utiliza las intervenciones más adecuadas de toda una serie de disciplinas científicas para curar la enfermedad y ayudar a las personas a recuperar y a mantener un estado óptimo de salud».[2] La medicina integrativa y los programas basados en ella tienen cada día mayor cabida en la comunidad médica académica. Creado en 1999, el Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine incluye en la actualidad más de un tercio de todos los centros académicos de salud de Norteamérica.

Muchos de los principios que se definen en la tabla 39-1 no son exclusivos de la medicina integrativa, y el interés por ellos ha ido en aumento como parte de la transformación evolutiva del sistema sanitario en EE.UU. Ello ha dado lugar a un creciente interés por la medicina integrativa, así como por la MCA, y ha desembocado en la necesidad de que los médicos y todos los profesionales de la atención sanitaria tengan, como mínimo, unos conocimientos básicos de MCA. Los profesionales de la atención sanitaria deben estar preparados para hablar abiertamente con los pacientes sobre la posibilidad de utilizar la MCA, sobre la existencia o no de datos en lo referente a las modalidades más populares de MCA y sobre cualquier posible preocupación acerca de su seguridad.

Más recientemente, los NCCAM han empezado a utilizar el término *estrategias complementarias de salud* para describir las técnicas y los productos que se estudian como parte de la cartera de investigación de los NCCAM. En general, este repertorio puede dividirse en dos subgrupos principales: productos naturales y técnicas de mente y cuerpo.

PRODUCTOS NATURALES

Los productos naturales, a los que a menudo se hace referencia como suplementos dietéticos, son vitaminas y minerales, plantas medicinales o productos botánicos y una categoría independiente de productos naturales que no son ni vitaminas ni minerales. En 2007, el uso de productos naturales fue el método complementario de salud más común entre los adultos encuestados, después de la oración, habiendo referido un 17,7% de los adultos el consumo de productos naturales durante los 12 meses previos. La National Health Interview Survey (NHIS) de 2007 reveló que 83 millones de adultos habían destinado en EE. UU. casi 44.000 millones de dólares a visitas a profesionales de MCA y a la compra de productos y material o a la contratación de clases de MCA. De este gasto extra, 14.800 millones de dólares, o un 43,7%, correspondieron a productos naturales no vitamínicos ni minerales (tabla 39-2).

Los productos naturales utilizados habitualmente en adultos son sustancias como aceite de pescado, glucosamina y probióticos y, en los niños, aceite de pescado, probióticos y equinácea. Existe un volumen creciente de bibliografía de investigación sobre numerosos productos naturales, con diferentes conclusiones en cuanto a eficacia. Como ocurre con cualquier sustancia con un efecto sobre la fisiología orgánica, muchos productos naturales, aunque normalmente sean seguros, pueden tener efectos secundarios e interaccionar con medicamentos. Suplementos dietéticos utilizados habitualmente, como la vitamina E, el ginkgo y el aceite de pescado, pueden afectar a la función plaquetaria y, en consecuencia, dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado. A menudo, los pacientes no son conscientes de estos potenciales efectos secundarios o de las interacciones con los medicamentos.

Actualmente, los productos naturales se hallan regulados en EE. UU. por la Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA). Promulgada por el Congreso en 1994, esta ley otorga a la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense el poder de regular los suplementos dietéticos finales y los ingredientes dietéticos. Los suplementos dietéticos se definen como productos (distintos del tabaco) destinados a complementar la dieta e incluyen uno o más de los siguientes ingredientes: una vitamina, un mineral, una planta medicinal o un producto botánico, un aminoácido, una sustancia de uso en humanos para complementar la dieta al incrementar la ingesta dietética total; o un concentrado, un metabolito, un constituyente, un extracto o una combinación de algunos de los ingredientes mencionados.

Los fabricantes son responsables de garantizar la seguridad de los productos antes de su comercialización, y la FDA es responsable de tomar medidas frente a cualquier producto inseguro una vez que este se encuentra ya en el mercado. Aunque la FDA cuenta con un sistema para recopilar y revisar los efectos adversos ligados a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 39-1 DEFINICIÓN DE LOS PRINCIPIOS DE LA MEDICINA INTEGRATIVA

Los principios que definen la medicina integrativa son los siguientes:
- Paciente y profesional son socios en el proceso de curación
- Todos los factores que influyen en la salud, el bienestar y la enfermedad son tenidos en consideración
- La atención contempla a la persona como un todo, es decir, cuerpo, mente y espíritu en el contexto de la comunidad
- Los profesionales utilizan todas las ciencias curativas adecuadas para facilitar la respuesta curativa innata del organismo
- Siempre que es posible, se utilizan intervenciones eficaces que son naturales y menos invasivas
- Dado que la buena medicina se basa en la buena ciencia, la medicina integrativa se halla impulsada por la investigación y está abierta a nuevos modelos de atención
- Junto con el concepto de tratamiento, son primordiales los conceptos más amplios de promoción de la salud y de prevención de la enfermedad
- Para abordar mejor los trastornos, las necesidades y las circunstancias específicas de la persona, la atención es individualizada
- Los profesionales de la medicina integrativa ejemplifican estos principios y se comprometen a la autoexploración y al autodesarrollo

Datos tomados de Horrigan, B, Lewis, S, Abrams D, et al. *Integrative Medicine in America: How Integrative Medicine Is Being Practiced in Clinical Centers across the United States.* Encinitas, CA: The Bravewell Collaborative; 2012.

TABLA 39-2 USO DE LA MEDICINA COMPLEMENTARIA O ALTERNATIVA ENTRE ADULTOS EN EE. UU. EN 2007

MODALIDAD	PORCENTAJE DE ADULTOS QUE LA UTILIZARON
TERAPIAS DE BASE BIOLÓGICA	
Plantas medicinales o productos naturales	17,7
Suplementos dietéticos	No disponible
Terapia basada en la dieta	3,5
TÉCNICAS BASADAS EN EL CUERPO	
Manipulación quiropráctica u osteopática	8,6
Masaje	8,3
Terapias basadas en el movimiento*	1,5
TERAPIAS MENTE-CUERPO	
Biorretroalimentación	0,2
Hipnosis	0,2
Meditación	9,4
Visualización guiada	2,2
Relajación progresiva	2,9
Respiración profunda	12,7
Yoga	6,1
Taichí	1
Qi gong	0,3
MEDICINA BASADA EN LA ENERGÍA†	
Reiki, biocampo y otras terapias	0,5
SISTEMAS MÉDICOS INTEGRADOS	
Naturopatía	0,3
Homeopatía	1,8
Ayurveda	0,1
Medicina china tradicional (acupuntura)	1,4
Curanderos	0,4

*Pilates, Trager, Feldenkrais y Alexander.
†La medicina basada en la energía se centra en la teoría de que existen campos energéticos que rodean el cuerpo humano y penetran en él. Las terapias energéticas tienen por objeto manipular estos campos de energía.

los suplementos dietéticos, ese sistema es voluntario y preocupa el hecho de que el organismo pueda no contar con los recursos adecuados para garantizar de un modo oportuno y eficaz la seguridad de los productos actualmente en el mercado.

La DSHEA también permitió la promulgación de reglamentaciones para garantizar que los fabricantes siguieran buenas prácticas de fabricación. Además, la ley establece la terminología permitida para las etiquetas de los suplementos dietéticos. No se permite afirmar que un suplemento dietético «diagnostica, previene, mitiga, trata o cura una enfermedad específica», pero sí se permite afirmar que un ingrediente dietético afecta a la estructura o a la función del cuerpo. La Federal Trade Commission tiene la responsabilidad y la autoridad para regular la publicidad en relación con los suplementos dietéticos.

Asimismo, la DSHEA estableció la Office of Dietary Supplements (ODS) de los National Institutes of Health. La misión de la ODS es «potenciar el conocimiento y la comprensión de los suplementos dietéticos a través de la evaluación de la información científica, la estimulación y el apoyo a la investigación, la propagación de los resultados de la investigación y la educación del público para fomentar una mayor calidad de vida y una salud mejor en la población de EE. UU.».

TÉCNICAS DE MENTE Y CUERPO

Tal como las definen los NCCAM, las técnicas de mente y cuerpo «son un variado grupo de técnicas o procedimientos impartidos o aplicados por un profesional o un profesor debidamente preparado». Las técnicas de mente y cuerpo abarcan terapias como la meditación, la acupuntura, el masaje terapéutico, la terapia basada en el movimiento, las técnicas de relajación, la manipulación de la columna, el taichí, el yoga y varias terapias basadas en el flujo de energía, como la curación a través del tacto, el *reiki* o el *qi gong*. Las técnicas de mente y cuerpo, tal y como las definen los NCCAM, no deben confundirse con el término *medicina mente-cuerpo,* utilizado habitualmente para describir técnicas diseñadas de manera específica para potenciar la capacidad de la mente y desplegar efectos fisiológicos que conducen a un resultado terapéutico, como reducir el dolor o la ansiedad.

Meditación

La meditación, que comprende diversas técnicas para autorregular la atención, ha sido utilizada durante miles de años en el marco de diferentes culturas y religiones, principalmente en Asia, con el fin de potenciar la conciencia y, en última instancia, mejorar el conocimiento de uno mismo, la paz interior y el entendimiento. En la cultura occidental, la meditación ha ido ganando popularidad desde los años sesenta y a menudo se utiliza, fuera del contexto religioso, para ayudar a abordar el estrés y mejorar la salud en general.

El efecto fisiológico de la meditación ha sido extensamente estudiado. Se ha puesto de manifiesto que la meditación aumenta la actividad del sistema nervioso autónomo y desencadena lo que Benson denominó «respuesta de relajación».[3] Esta respuesta puede conducir no solo a una sensación subjetiva de disminución del estrés, sino también a efectos mensurables, como disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Otros investigadores han hallado evidencia de aumento del flujo sanguíneo en el cerebro y variaciones en la química cerebral (v. «Técnicas de relajación», más adelante). La meditación realizada con regularidad se asocia a un aumento de la actividad de las ondas α, así como a una disminución de los niveles de hormonas asociadas al estrés, como el cortisol y la adrenalina, y a un incremento de los niveles de melatonina.

Existen numerosas técnicas de meditación, que pueden aprenderse en sesiones individuales o de grupo. Se ha demostrado que la meditación tiene potenciales efectos beneficiosos sobre el manejo del estrés, la ansiedad, la función cognitiva en la gente mayor, los trastornos gastrointestinales, el dolor crónico, las adicciones e incluso la psoriasis.[A1] Algunas técnicas, como la meditación trascendental, han sido más extensamente estudiadas, si bien faltan datos de comparación entre la eficacia potencial de las distintas técnicas.

Aunque se trata de técnicas seguras en la mayoría de los pacientes, lo limitado de los datos disponibles sugiere que la meditación ha de ser aplicada con cautela en las personas en riesgo de accesos convulsivos, presión arterial baja sintomática o enfermedad psicótica. En un estudio de pequeño alcance realizado entre personas que practicaban la meditación de manera intensiva como actividad de retiro, más de la mitad de los participantes experimentaron al menos un efecto adverso.

Acupuntura

Practicada en China durante más de 5.000 años, la acupuntura consiste en la inserción de agujas muy finas en puntos concretos del cuerpo. Los cerca de 360 puntos de acupuntura se localizan a lo largo de 14 canales del cuerpo, denominados *meridianos.* Según la teoría de la medicina china, la inserción de agujas estimula o mejora el equilibrio del flujo de «energía vital» o *qi* (se pronuncia «chi»). Se considera que los síntomas, o las enfermedades, están relacionados con un bloqueo del flujo o un desequilibrio del *qi*. Aunque la visión de la fisiopatología de la medicina occidental es muy diferente, se reconoce que la acupuntura tiene sobre el organismo diversos efectos fisiológicos, entre ellos la estimulación de endorfinas y de diversos centros cerebrales.

Un volumen creciente de estudios están investigando los potenciales efectos beneficiosos de la acupuntura en diferentes enfermedades. Hasta la fecha, se dispone de datos que indican que la acupuntura es potencialmente beneficiosa en trastornos como el dolor dental, la fibromialgia y la cefalea,[4] así como en el accidente cerebrovascular, la analgesia durante el parto y el tratamiento de la infertilidad. Un metaanálisis indica que la estimulación del punto P6 de acupuntura en la muñeca es una intervención potencialmente eficaz para reducir la náuseas y los vómitos postoperatorios.[5] Ensayos aleatorizados de evaluación de la acupuntura en la artrosis de rodilla han arrojado resultados contradictorios, dependiendo en parte del diseño del

booksmedicos.org

estudio,[A2] aunque un reciente ensayo ciego y cuidadosamente controlado no mostró ningún efecto beneficioso.[A3]

Es importante explicar a los pacientes interesados en probar la acupuntura que las agujas son muy finas y que su inserción, en general, no es dolorosa. La valoración del paciente por parte del profesional de acupuntura determinará la localización exacta de las agujas. La frecuencia de las sesiones de tratamiento suele ser de una vez por semana, y a menudo son necesarias entre 8 y 10 sesiones para valorar si la acupuntura tiene efecto terapéutico.

La acupuntura moderna, que utiliza fundamentalmente agujas estériles y desechables, es en general segura. No obstante, el riesgo de infección, aunque muy bajo, existe. Por otro lado, en pacientes con dispositivos electrónicos implantados, como marcapasos, debe evitarse la electroacupuntura, consistente en la estimulación del punto de acupuntura mediante el paso por la aguja de una corriente eléctrica muy débil.

Masaje terapéutico

El masaje terapéutico es quizás una de las modalidades más antiguas de curación. Decía Hipócrates que «el médico debe tener experiencia en muchas cosas, e indudablemente en el frotamiento». El masaje se utiliza sobre todo para aliviar el dolor musculoesquelético y por otros trastornos, así como para mejorar la función o aliviar el estrés y ayudar a la relajación. No obstante, existen más de 80 tipos diferentes de masaje terapéutico, y unas técnicas son más beneficiosas que otras para afecciones y trastornos específicos. El masaje es muy utilizado y cuenta con amplia aceptación en EE. UU., siendo en 2007 aproximadamente 18 millones los adultos receptores de masajes.

No se conoce exactamente cuál es el mecanismo exacto en virtud del cual el masaje ejerce su efecto terapéutico. Está documentado que mejora la circulación local, el tono de la musculatura de sostén y la flexibilidad articular. Antes se consideraba habitualmente que el ácido láctico almacenado daba lugar a dolor muscular de inicio retardado y que el masaje lo eliminaba del músculo. El ácido láctico está presente solo de manera significativa durante el ejercicio anaeróbico de alta intensidad e inmediatamente después del mismo. Se metaboliza en los 60 min posteriores al cese de este tipo de ejercicio y se convierte de nuevo en piruvato dentro del ciclo de Krebs, produciendo más energía. Ciertos estudios han sugerido que el masaje puede impedir la eliminación del ácido láctico del músculo después de ejercicio agotador, por obstaculización mecánica del flujo sanguíneo. Un estudio observó que el masaje parecía ejercer un efecto beneficioso al reducir la inflamación y favorecer la biogenia mitocondrial.[6] En un estudio llevado a cabo en 11 deportistas jóvenes del sexo masculino se constató que el masaje activaba las vías de señalización de mecanotransducción, la cinasa de adhesión focal (FAK) y la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK1/2), potenciaba la señalización de la biogenia mitocondrial (coactivador 1α del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas nucleares [PGC-1α]) y mitigaba el incremento de la acumulación nuclear del factor nuclear κB (NFκB) (p65) causada por un traumatismo muscular inducido por el ejercicio. También se observó que el masaje reducía la producción de citocinas inflamatorias, factor de necrosis tumoral α (TNF-α) e interleucina 6 (IL-6) y disminuía la fosforilación de la proteína 27 del shock por calor (HSP27), reduciendo en última instancia el estrés celular debido a lesión de fibras musculares. También se cree que combate el estrés emocional a través de la activación del sistema nervioso autónomo, dando lugar a diversos efectos neuroendocrinos.

En la práctica clínica, se ha observado que el masaje tiene potenciales efectos beneficiosos en diversos trastornos, como dolor de cuello, lumbalgia, estreñimiento, presión arterial elevada, linfoedema, estrés y depresión. Un ensayo aleatorizado y controlado sobre el masaje en la artrosis de rodilla dio como resultado que un plan de 8 semanas de masajes reducía el dolor y mejoraba la función, persistiendo muchos de los efectos durante varias semanas una vez finalizado el tratamiento.[A4] El masaje resultó ser una opción viable como complemento de modalidades terapéuticas más convencionales.

El masaje es seguro en la mayoría de los cuadros. Si bien no se halla totalmente exento de riesgos, los episodios adversos graves son con toda probabilidad auténticas rarezas. Debe evitarse el masaje sobre erupciones, heridas abiertas, fracturas, coágulos sanguíneos o tumores, y su aplicación es objeto de debate cuando se trata de pacientes con linfomas. Los masajes pueden dar lugar a aumento del dolor y hematomas y deben realizarse con cuidado en individuos con trastornos de la coagulación, como trombocitopenia.

Terapia basada en el movimiento

Terapia basada en el movimiento es un término utilizado para describir una amplia categoría de técnicas que abordan la salud y la enfermedad centrándose en el restablecimiento del equilibrio en el cuerpo mediante el movimiento físico. Se incluyen en ella terapias como el yoga, el taichí, la técnica de Alexander, el método de Feldenkrais y otros. Aunque ciertas terapias suponen movimientos complejos y requieren un profesor debidamente preparado, otras puede realizarlas cualquier persona utilizando material didáctico de vídeos o libros. Concretamente, el yoga y el taichí se han hecho muy populares en Occidente, existiendo un volumen creciente de estudios que indican sus beneficiosos efectos sobre la salud.

Originario de la India, el yoga lleva practicándose más de 5.000 años. Existen cientos de tipos diferentes de yoga, pero todos ellos siguen los principios de idoneidad del ejercicio, relajación, respiración, dieta y meditación y se han practicado tradicionalmente para el desarrollo físico, emocional y espiritual. En Occidente, la práctica del yoga se ha centrado en ejercicios o posturas *(asana),* pautas de respiración *(pranayama)* y en la meditación y la relajación *(dharana).* Las modalidades de yoga más populares en Occidente son el *ashtanga,* un estilo enérgico que se enseña a menudo en EE. UU. bajo el nombre de *power yoga,* el *bikram,* que se practica en salas a una temperatura de aproximadamente 37,8°C, el *iyengar,* una forma lenta de yoga que hace especial hincapié en la postura y la alineación, el *kundalini,* una modalidad más espiritual que combina posturas con posiciones de manos, respiración y meditación, y el *hatha,* que se centra en posturas y ejercicios de respiración para favorecer el equilibrio entre salud física y serenidad mental.

Numerosos estudios han analizado los potenciales efectos beneficiosos para la salud del yoga. Un estudio llevado a cabo en el Reino Unido y en el que participaron 313 adultos con lumbago crónico llegó a la conclusión de que el yoga da lugar a una mayor mejoría funcional que la atención convencional cuando se practica una vez a la semana durante 3 meses.[A5] En un metaanálisis, el yoga redujo la lumbalgia y la discapacidad específica de espalda, pero no mejoró la calidad de vida relacionada con la salud en general en comparación con la asistencia habitual, los programas educativos y los planes de ejercicio físico.[A6]

Bajo la dirección de un instructor de yoga con una buena preparación, el yoga es en general seguro para la mayoría de las personas sanas. Quienes padecen ciertas enfermedades crónicas, como glaucoma, hipertensión, dolor cervical o ciática, deben modificar o evitar ciertas posturas, y también deben hacerlo las mujeres embarazadas. Algunas modalidades de yoga son más seguras y adecuadas para las personas con determinados trastornos. Por ejemplo, el *bikram,* o yoga a altas temperaturas, no es recomendable para individuos con cardiopatías, enfermedades pulmonares o antecedentes de golpe de calor. En una revisión de estudios comparativos entre yoga y ejercicio, se llegó a la conclusión de que el yoga puede ser tan eficaz o más que el ejercicio físico a la hora de mejorar una serie de resultados relacionados con la salud, tanto en poblaciones sanas como en poblaciones de pacientes.[7]

El taichí es una antigua técnica china consistente en una serie de movimientos coordinados con la respiración que se practica para fortalecer el cuerpo, aumentar la agudeza mental y mejorar el flujo de energía o *qi.* En la medicina tradicional china se considera que el flujo saludable de *qi* o energía vital es un aspecto esencial para el mantenimiento de la salud. El taichí es una forma suave de movimiento que hace hincapié en la flexión y la extensión de manera continuada, lenta y a menudo simétrica de las partes superior e inferior del cuerpo. Pueden practicarlo incluso individuos con trastornos como enfermedades del corazón o artritis, así como personas mayores con riesgo de caídas.

El taichí ha sido estudiado como complemento de tratamientos convencionales en diversos trastornos. Una revisión sistemática de la eficacia del taichí en la mayoría de las personas mayores sanas encontró evidencia limitada de su eficacia a la hora de disminuir las caídas o de bajar la presión arterial. Una revisión sistémica del taichí para la artrosis llegó a una conclusión similar. Se encontraron algunos datos alentadores que avalaban su eficacia, pero se hacían necesarios nuevos ensayos en muestras más amplias de pacientes y durante períodos de tratamiento más largos. No obstante, un ensayo aleatorizado en pacientes con fibromialgia encontró que un programa de taichí de 12 semanas conducía a una notable mejoría del dolor y de la calidad de vida, comparado con un plan de educación para el bienestar y de ejercicios de estiramiento.[A7] Otro ensayo aleatorizado controlado en pacientes con enfermedad de Parkinson leve o moderada llegó a la conclusión de que el taichí, comparado con los estiramientos o los ejercicios de resistencia, reducía los trastornos del equilibrio, con efectos beneficiosos adicionales de mejor capacidad funcional y menos caídas.[A8]

Como ocurre con otras terapias basadas en el movimiento, el taichí se practica mejor bajo la dirección de un instructor con experiencia, si bien puede aprenderse también en vídeos y libros. Es seguro para la mayor parte de la población y las directrices que se deben seguir para una práctica adecuada del taichí son las mismas que para otras tablas de ejercicios de suelo.

Técnicas de relajación

Las técnicas de relajación conforman un amplio espectro de terapias y técnicas, entre ellas la meditación, el yoga y el taichí, que llevan practicándose miles de años, por sus supuestos efectos beneficiosos, tanto físicos como mentales y espirituales. En tiempos más modernos, se han desarrollado diversas técnicas con la intención de desencadenar la «respuesta de relajación». Esta respuesta conduce a una disminución de la activación del sistema nervioso simpático, y se ha observado que aumenta las ondas α en el electroencefalograma. Debido a su efecto sobre el sistema límbico y a su influencia sobre el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, se produce una disminución de las frecuencias cardíaca y respiratoria, así como muchos otros efectos neuroendocrinos, como la disminución del cortisol plasmático. Son técnicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

habituales la relajación progresiva, los ejercicios de respiración, la visualización guiada, la biorretroalimentación y el entrenamiento autógeno.

Aunque habitualmente se utilizan para controlar o manejar el estrés, las técnicas de relajación han sido estudiadas para diversos trastornos médicos, entre ellos ansiedad, dolor, síndrome del intestino irritable, diabetes, síndrome premenstrual, cefaleas tensionales y abandono del tabaco. Las técnicas de relajación y los programas de meditación permiten reducciones entre pequeñas y moderadas del estrés ocasionado por una amplia serie de trastornos. Las técnicas de relajación pueden dar lugar a mejoría del dolor agudo y crónico, aunque existen escasas evidencias de que la mejoría se mantenga en el tiempo.[8]

Las técnicas de relajación son una opción segura y normalmente de bajo coste para pacientes que necesitan abordar el estrés de manera más eficaz, o como parte de un plan global para tratar alguna de las miles de enfermedades relacionadas con el estrés. Dada la amplia diversidad de opciones, es importante para los pacientes encontrar una técnica con la que se encuentren cómodos, sobre la base de objetivos, personalidad, creencias y estilo de vida.

Manipulación de la columna vertebral

La manipulación de la columna vertebral es un método basado en la idea de que una mala alineación de la columna tiene efectos nocivos sobre la salud. La técnica implica de manera característica la corrección de una subluxación de la columna por aplicación de una fuerza súbita sobre las vértebras u otra articulación mientras el paciente permanece tumbado en distintas posiciones sobre una camilla. La manipulación quiropráctica es similar a la terapia manual osteopática practicada por médicos osteópatas. No obstante, los osteópatas son médicos que pueden utilizar o no la manipulación como parte de sus opciones de tratamiento. Los quiroprácticos utilizan diversas modalidades, pero su atención se centra en la manipulación y en el restablecimiento de una adecuada alineación de la columna. Según el estudio NHIS de 2007, más de 18 millones de adultos y más de 2 millones de niños se habían sometido a manipulación quiropráctica u osteopática en un período de 12 meses previos.

La eficacia de la manipulación ha sido estudiada en relación con diferentes enfermedades, centrándose la mayoría de los estudios en trastornos musculoesqueléticos. Una revisión de datos llegó a la conclusión de que la manipulación era eficaz en los casos de dolor lumbar crónico, agudo y subagudo, migrañas y dolor cervicógeno, mareo cervicógeno, diversos trastornos de las articulaciones de las extremidades y dolor cervical agudo y subagudo.[9] No se encontró evidencia concluyente cuando se trataba de dolor cervical de cualquier duración, dolor en la parte media de la espalda, ciática, cefalea de tipo tensional, coccigodinia, trastornos de la articulación temporomandibular, fibromialgia, síndrome premenstrual o neumonía en adultos mayores.

Aunque los efectos secundarios menores, como dolor muscular o ligera cefalea, no son infrecuentes, en general el riesgo de un episodio adverso grave es muy bajo. Ha surgido preocupación por la posibilidad de que la manipulación de la columna cervical suponga para los pacientes un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular de la arteria vertebrobasilar. No obstante, cualquier aumento del riesgo de este tipo de accidente cerebrovascular asociado a atención quiropráctica y a visitas a médicos de atención primaria puede deberse a que tales pacientes ya padecían dolores de cabeza o de cuello por disección inminente o en curso de arteria vertebral.

Terapias basadas en la energía

Se incluyen en esta categoría una serie de técnicas mediante las cuales el profesional intenta canalizar la energía de curación (por lo general mediante las manos) en la persona que solicita ayuda, con el fin de restablecer el equilibrio energético y en consecuencia la salud. El concepto en el que se basa es que todos los seres humanos tienen una energía vital sutil o biocampo que fluye a través de ellos y que puede manipularse o utilizarse para influir en la salud. Los ejemplos de terapias basadas en este concepto son la terapia a través del tacto, la sanación a través de las manos, el *reiki,* el *qi gong* y la oración intercesora (oración dirigida específicamente para mejorar la salud de un individuo).

Los NCCAM distinguen dos categorías de terapias basadas en la energía o medicina de la energía: la verdadera y la putativa. Las terapias verdaderas se basan en energía que se puede medir, como, por ejemplo, la terapia con luz o con radiación electromagnética (radioterapia), y no se consideran MCA. Las terapias putativas no se pueden medir de un modo fiable y suponen la modulación o manipulación teórica de la fuerza vital o del biocampo como se ha descrito anteriormente.

Las terapias putativas basadas en la energía han sido cuestionadas por no tener una base biológica y, como tales, se cuentan quizás entre las terapias más controvertidas dentro de la MCA. A pesar de ello, en el NHIS de 2007, la oración por la salud fue la intervención utilizada de forma más habitual, habiendo declarado el 30% de los encuestados que otras personas habían rezado por su salud. Aproximadamente el 1% habían recurrido al *reiki,* y un 0,5%, al *qi gong.*

En una revisión de la bibliografía sobre el dolor y la curación mediante energía, centrada en el *reiki,* la terapia a través del tacto y la sanación de las manos, se llegó a la conclusión de que, a pesar del interés por tales modalidades, sobre todo en la bibliografía de enfermería, existían pocos estudios correctamente realizados. Un estudio de 2008 financiado por los NCCAM evaluó la eficacia del *qi gong* en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Este ensayo aleatorizado controlado que comparaba a dos maestros de *qi gong* y a un maestro *sham* llegó a la conclusión de que, aunque el *qi gong* puede tener efectos beneficiosos en los pacientes con artrosis de rodilla, no se podía considerar que los dos curanderos fueran equivalentes.[10] Este estudio apunta al reto que supone determinar la cualificación y las aptitudes de los proveedores de terapias basadas en la energía para los interesados en la búsqueda de este tipo de terapias como posible modalidad terapéutica. A pesar de la falta de una investigación definitiva, las terapias basadas en la energía mantienen su popularidad entre los pacientes, y se considera en general que las terapias putativas no suponen ningún riesgo mensurable.

SISTEMAS MÉDICOS INTEGRALES

Es importante reconocer que muchas de las terapias y de las técnicas descritas proceden de sistemas integrales de curación, o *sistemas médicos integrales.* Dichos sistemas, con su propio paradigma particular o manera de considerar la enfermedad y la salud, incluyen modalidades como la medicina china tradicional, la medicina ayurvédica, la homeopatía, la curación practicada por indios nativos americanos y la naturopatía.

CONCLUSIÓN

Aunque sea aún objeto de controversia, el uso de la MCA por parte de pacientes y profesionales sanitarios con la debida preparación ha seguido aumentando. Tal como evidencian el crecimiento del Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine y eventos como 2009 Summit on Integrative Medicine and the Health organizado por el Public Institute of Medicine, la inclusión y la aceptación de los conceptos y principios de la medicina integrativa en la corriente principal y en los círculos médicos académicos también han aumentado. Tal vez se deba a que muchos de los principios de la medicina integrativa, como la asociación de pacientes y proveedores de servicios sanitarios, la asistencia centrada en la persona como un todo y la importancia conferida no solo al tratamiento, sino también a los conceptos más amplios de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, ofrecen al menos en parte solución a los retos de un sistema de atención sanitaria en evolución. Todos estos profesionales de la atención sanitaria, presentes y futuros, deben estar familiarizados con tales conceptos, incluido el uso seguro y adecuado de una amplia gama de ciencias y de profesionales de la salud para facilitar la respuesta de curación propia del organismo, aliviar el sufrimiento y potenciar al máximo la vitalidad.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Goyal M, Singh S, Sibinga EM, et al. Meditation programs for psychological stress and well-being: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174:357-368.

A2. Corbett MS, Rice SJ, Madurasinghe V, et al. Acupuncture and other physical treatments for the relief of pain due to osteoarthritis of the knee: network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:1290-1298.

A3. Hinman RS, McCrory P, Pirotta M, et al. Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1313-1322.

A4. Perlman AI, Sabina A, Williams A, et al. Massage therapy for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006;166:2533-2538.

A5. Tilbrook HE, Cox H, Hewitt CE, et al. Yoga for chronic low back pain: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155:569-578.

A6. Cramer H, Lauche R, Haller H, et al. A systematic review and meta-analysis of yoga for low back pain. *Clin J Pain*. 2013;29:450-460.

A7. Wang C, Schmid CH, Rones R, et al. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N Engl J Med*. 2010;363:743-754.

A8. Li F, Hammer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2012;366:511-519.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

40

PRINCIPIOS DE GENÉTICA

BRUCE R. KORF

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La determinación de la estructura y función del genoma es uno de los grandes triunfos científicos del siglo xx. A lo largo de la historia se ha reconocido la relevancia de la herencia para la salud y la enfermedad, pero es solo a finales del pasado siglo cuando se han aclarado las reglas que gobiernan la herencia y los mecanismos mediante los cuales se almacena y se utiliza la información genética. Hasta ahora, la aplicación de este conocimiento a la práctica médica se ha enfocado a trastornos monogénicos y cromosómicos relativamente raros. Se han realizado contribuciones relevantes en estas áreas en lo relativo al enfoque del consejo genético, las pruebas genéticas, el diagnóstico prenatal, el cribado neonatal, el cribado de los portadores y, hasta cierto punto, el tratamiento. Sin embargo, por muy relevantes que sean estas contribuciones, su impacto ha sido limitado debido a la rareza de estos trastornos. Las potentes herramientas resultantes de la secuenciación del genoma humano están cambiando esta situación (cap. 43).[1] Se están identificando los factores genéticos que contribuyen a los trastornos comunes y a los raros, lo que desembocará en nuevas estrategias diagnósticas, preventivas y terapéuticas. En este capítulo se examina el paradigma a partir del cual la genética se está integrando en la práctica rutinaria de la medicina.

CONTRIBUCIÓN GENÉTICA A LA ENFERMEDAD

Es posible afirmar que ningún trastorno está ni totalmente determinado genéticamente, ni totalmente determinado por factores no genéticos. Incluso las enfermedades monogénicas, como la fenilcetonuria, se modifican por el ambiente, en este caso por la ingestión de fenilalanina en la dieta. Se sabe que los factores del huésped determinados genéticamente modifican la susceptibilidad a la infección o a otros agentes ambientales. Incluso las personas que son víctimas de un traumatismo pueden correr riesgos debido, en parte, a rasgos genéticos que afectan al comportamiento o a la capacidad para percibir el peligro o para escapar de él.

Herencia multifactorial

Los rasgos complejos que son relevantes tanto para la salud como para la enfermedad son el resultado de una interacción de múltiples genes entre sí y con el ambiente (fig. 40-1). En algunos casos, los genes individuales o los factores ambientales contribuyen de forma abrumadora a la causa de un trastorno, tanto en una enfermedad genética, como la neurofibromatosis o el síndrome de Marfan, como en un trastorno adquirido, como una infección bacteriana o un traumatismo. Otras veces, pueden intervenir muchos factores, lo que dificulta discernir entre los genes específicos y las exposiciones ambientales.

Desde una perspectiva médica, es útil dividir la contribución genética a la enfermedad en tres categorías: 1) trastornos de alta penetrancia monogénicos o cromosómicos; 2) versiones monogénicas de trastornos comunes, y 3) trastornos multifactoriales complejos. Cada uno de ellos tiene un impacto diferente sobre la práctica médica.

Trastornos monogénicos o cromosómicos con alta penetrancia

Los trastornos monogénicos o cromosómicos con alta penetrancia son los que la mayoría de los clínicos consideran «enfermedades genéticas» (cap. 41). Incluyen trastornos de un solo gen, raros pero familiares, como la neurofibromatosis, el síndrome de Marfan y la fibrosis quística, y también las anomalías cromosómicas, como la trisomía 21 (síndrome de Down). En la actualidad, se han descrito varios miles de trastornos genéticos humanos distintos que han sido catalogados en la *Mendelian Inheritance in Man* (disponible en www.omim.org). Incluyen trastornos mendelianos dominantes o recesivos, trastornos ligados al sexo y enfermedades debidas a mutaciones dentro del genoma mitocondrial de 16,6 kb. También incluyen síndromes cromosómicos aneuploides y síndromes destacados resultantes de la duplicación o eliminación de pequeñas regiones del genoma que producen síndromes reproducibles, como el síndrome de Williams (eliminación de locus contiguos de una región del cromosoma 7), o discapacidad intelectual o trastorno del espectro del autismo.

PAPEL DEL NO ESPECIALISTA

Debido a la rareza de muchas de estas enfermedades, la mayoría de los profesionales tienen una experiencia limitada en un determinado trastorno y es muy probable que necesiten enviar al paciente al especialista apropiado para que ayude en lo que se refiere al diagnóstico y al tratamiento. No obstante, los no especialistas tienen muchos papeles específicos en el cuidado de estos pacientes, que comienzan con el reconocimiento del hecho de que el paciente puede tener dicho trastorno y con la organización de una evaluación diagnóstica adecuada.[2] Muchos trastornos genéticos producen signos o síntomas obvios que, al menos, inducen a derivar al paciente incluso aunque no sugieran inmediatamente un diagnóstico. Otros pueden ser más sutiles, aunque con consecuencias significativas si no se diagnostican. Un ejemplo es el síndrome de Marfan (cap. 260). El médico tiene que vigilar las características físicas de los pacientes con síndrome de Marfan porque puede evitarse una disección aórtica potencialmente mortal mediante una monitorización y un tratamiento adecuados. La tabla 40-1 contiene una lista de ejemplos de algunas enfermedades monogénicas que comienzan en la edad adulta, con las que el internista debería estar familiarizado.

Tratamiento de los pacientes con trastornos genéticos

El tratamiento de pacientes con trastornos genéticos puede requerir la ayuda de un especialista, pero es probable que el no especialista sea el primer contacto cuando una persona afectada está enferma. El médico de atención primaria necesita estar familiarizado con el trastorno y con las principales complicaciones potenciales. Por ejemplo, el paciente con neurofibromatosis que padece un dolor de espalda crónico puede presentar un tumor maligno de la vaina del nervio periférico, lo que requiere una evaluación más agresiva que la que sería habitual para una persona no afectada que tuviera dolor de espalda. La formación de una buena relación de trabajo entre el especialista y el no especialista es crucial para asegurar una atención médica eficaz.

El no especialista tiene también un papel básico a la hora de apoyar al paciente y explicar las difíciles opciones que pueden ofrecérsele para el tratamiento de la enfermedad. Esto incluye proporcionar apoyo a los pacientes con trastornos que no puedan ser tratados y ante el impacto emocional que acompaña al conocimiento de que un trastorno puede transmitirse a sus descendientes o compartirse con otros familiares. La mayoría de los pacientes entienden muy poco de los mecanismos de la genética y de la enfermedad genética. Aunque la responsabilidad de explicar estos problemas puede recaer en los especialistas y en los consejeros, el médico de atención primaria tiene un papel de apoyo destacado.

AVANCES EN GENÉTICA

Aunque muchos de los trastornos de este grupo se conocen desde hace tiempo, los avances recientes en genética han tenido un impacto sustancial en las estrategias diagnósticas y terapéuticas. Las pruebas genéticas se han refinado con la llegada de los análisis de diagnóstico molecular que detectan mutaciones dentro de los genes individuales. Incluso los trastornos raros pueden ser susceptibles de análisis diagnósticos; en internet se puede encontrar una base de datos de laboratorios de análisis (disponible en www.genetests.org o en www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/). El análisis del genoma completo mediante micromatrices citogenómicas detecta pequeñas deleciones o duplicaciones en trastornos como los del espectro del autismo, para los que los análisis cromosómicos estándar no eran previamente reveladores. La secuenciación de toda la región codificante del genoma (*«secuenciación del exoma completo»*) o del propio genoma (*«secuenciación del genoma completo»*) se está aplicando actualmente en clínica.[3] (En realidad, estas pruebas no detectan todos los genes o bases de ADN posibles, por lo que el uso de la palabra «completo» es discutible, pero se aplican a todo el genoma, por lo que el término las diferencia de las dirigidas a genes específicos.) El cribado poblacional para detectar estados portadores de trastornos autosómicos recesivos se ha realizado durante años, asignándose a grupos étnicos específicos para enfermedades de alta prevalencia en ellos. Los abordajes genómicos hacen posible la ampliación de este ámbito, aumentando el número de trastornos analizados, y un cribado global similar para decenas o cientos de genes, con independencia del origen étnico. El cribado prenatal de la trisomía se efectúa de forma no invasiva por secuenciación del ADN fetal aislado de la sangre materna. El cribado neonatal se está extendiendo más allá de los errores congénitos del metabolismo, como la fenilcetonuria y la galactosemia, en especial con la llegada de la espectrometría de masas en tándem y la disponibilidad de baterías de análisis estandarizadas.

Finalmente, se está haciendo factible el tratamiento de algunos trastornos monogénicos. La esperanza de vida de los pacientes con fibrosis quística se ha incrementado gradualmente con mejores tratamientos para la enfermedad pulmonar crónica; la terapia dietética está disponible para muchos errores congénitos del metabolismo; terapias novedosas que utilizan fármacos o bien estrategias de reemplazamiento de genes o enzimas están empezando a probarse para muchas enfermedades. Los principios terapéuticos de los trastornos genéticos están evolucionando rápidamente, de modo que el cuidado de los pacientes requiere cada vez más la asociación activa de los especialistas y de los profesionales de atención primaria. Además, las personas con enfermedades congénitas, como el síndrome de Down, sobreviven por lo general hasta la edad adulta y requieren profesionales de atención primaria familiarizados con sus necesidades especiales.

Versiones monogénicas de enfermedades comunes

No todos los trastornos monogénicos producen fenotipos poco evidentes y no todos los trastornos comunes se deben a causas multifactoriales complejas.

booksmedicos.org

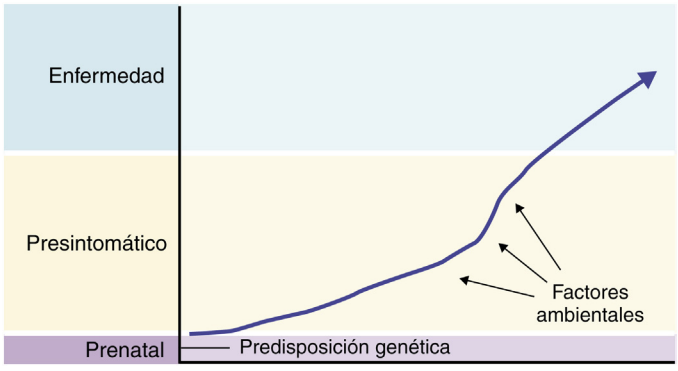

FIGURA 40-1. Etiología multifactorial de la enfermedad. Una persona nace con una predisposición genética, pero permanece en un estado presintomático durante algún tiempo hasta que suceden otros acontecimientos, como la exposición a factores ambientales, que producen que se traspase un umbral que se identifica como *enfermedad*. En los casos de trastornos monogénicos de alta penetrancia, la predisposición genética puede ser abrumadora. En otros casos, los factores genéticos pueden contribuir solo ligeramente al riesgo de enfermedad.

TABLA 40-1 TRASTORNOS MONOGÉNICOS DE ALTA PENETRANCIA QUE PUEDEN PRESENTARSE EN LA EDAD ADULTA, CON ALGUNAS IMPLICACIONES MÉDICAS SIGNIFICATIVAS*

TRASTORNO	HERENCIA	IMPLICACIONES MÉDICAS PRINCIPALES
CARDIOVASCULAR		
Síndrome de Marfan	AD	Riesgo de disección aórtica, luxación del cristalino
Síndrome de QT largo	AD, AR	Arritmia, muerte súbita
RENAL		
Poliquistosis renal del adulto	AD	Insuficiencia renal
PULMONAR		
Deficiencia de α_1-antitripsina	AR	Enfisema, cirrosis
NEUROLÓGICO		
NF1	AD	Tumores benignos y malignos de la vaina de los nervios, gliomas
NF2	AD	Schwannomas (especialmente vestibular), meningiomas
Von Hippel-Lindau	AD	Hemangioblastoma del cerebelo, tronco del encéfalo, ojo, feocromocitoma, carcinoma de células renales
Enfermedad de Huntington	AD	Trastornos del movimiento, trastornos psiquiátricos, demencia
HEMATOLÓGICO		
Trastornos de la globina	AR	Ictus, sobrecarga de hierro
ENDOCRINO		
Síndromes MEN	AD	Tumores de tiroides y de paratiroides, feocromocitoma

*Véanse ejemplos de trastornos de menor penetrancia en la tabla 40-2.
AD = autosómico dominante; AR = autosómico recesivo; MEN = neoplasia endocrina múltiple; NF = neurofibromatosis.

TABLA 40-2 TRASTORNOS MONOGÉNICOS CON PENETRANCIA INCOMPLETA QUE PUEDEN SER RESPONSABLES DE FORMAS HEREDADAS DE CIERTOS TRASTORNOS COMUNES

TRASTORNO	HERENCIA: GENES	PRINCIPALES IMPLICACIONES MÉDICAS
Hemocromatosis	AR: *HFE*	Cirrosis, miocardiopatía, diabetes mellitus
Trombofilia	AD, AR: múltiples genes	Trombosis venosa profunda
Cánceres de mama y ovario	AD: *BRCA1, BRCA2*	Cánceres de mama y ovario
Poliposis adenomatosa familiar	AD: *APC*	Pólipos cólicos múltiples, cáncer de colon
Síndrome de Lynch	AD: genes de reparación de ADN mal emparejado	Cáncer colorrectal, cáncer endometrial
Diabetes juvenil de inicio en la madurez	AD: múltiples genes	Diabetes mellitus
Miocardiopatía	AD: genes implicados en el aparato de la contracción cardíaca	Arritmia, insuficiencia cardíaca

AD = autosómico dominante; AR = autosómico recesivo.

Algunos trastornos comunes ocurren en ciertas familias como rasgos monogénicos (tabla 40-2). Normalmente esto es solo cierto para una proporción de las personas afectadas, pero en algunos casos es una proporción significativa y representa un grupo considerable de pacientes que se deben identificar.

Cáncer de mama

Un ejemplo es el cáncer de mama (cap. 198). La predisposición familiar a cánceres de mama y ovario es atribuible a menudo a mutaciones en *BCRA1* o *BCRA2*. Las mujeres que heredan una mutación en uno de es-tos genes se enfrentan a un alto riesgo de desarrollar un cáncer de mama o de ovario –que supera el 80% hacia los 70 años en el caso del cáncer de mama–. Las mujeres con riesgo debido a la mutación no parecen diferentes de las otras mujeres con cáncer de mama esporádico, pero puede distinguírselas por muchas características, como los antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario en múltiples familiares, la edad temprana de aparición del cáncer y la multifocalidad del mismo (p. ej., cáncer de mama bilateral, o cáncer de mama y de ovario).

CÁNCER DE COLON Y OTRAS ENFERMEDADES FRECUENTES

Otro ejemplo de la genética del cáncer es el cáncer de colon (cap. 193). Hay dos síndromes, la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Lynch, que se heredan de forma autosómica dominante y conllevan un alto riesgo de cáncer de colon. Otro ejemplo no relacionado con el cáncer es la hemocromatosis (cap. 212), en la que la cirrosis, la miocardiopatía, la diabetes, las enfermedades de las articulaciones y otros problemas provienen de una excesiva absorción del hierro; el 10% de las personas de raza blanca son portadores de un alelo que predispone a este trastorno recesivo. Las mutaciones en el gen del factor V o en el gen de la protrombina ocurren de manera general y predisponen a una trombosis venosa profunda (cap. 176). Entre los ejemplos más raros se encuentran las formas heredadas de miocardiopatía, hipertensión y la hipercolesterolemia familiar.

TRATAMIENTO

Puede que se consulte con el médico para tratar estos trastornos de muchas maneras. Hay una razón imperiosa para realizar un diagnóstico precoz de la hemocromatosis, porque las complicaciones se pueden prevenir, pero no revertir, mediante flebotomía y monitorización subsiguiente de los depósitos de hierro. A las personas con riesgo de cáncer de colon se les puede monitorizar mediante colonoscopia o resección quirúrgica del colon para reducir el riesgo de cáncer. Asimismo, a las personas con riesgo de cáncer de mama o de ovario se les puede ofrecer monitorización, quimioprofilaxis o cirugía. En otros casos, los beneficios del conocimiento de los riesgos genéticos son menos evidentes. A los portadores de la mutación del factor V Leiden no se les debería tratar con anticoagulación hasta después de un caso de trombosis, y el tratamiento no debería ser diferente para un portador que para un no portador. Sin embargo, en algunos casos el conocimiento del estado del portador puede ayudar a la hora de asegurar un diagnóstico rápido o de evitar situaciones de alto riesgo.

PRUEBAS GENÉTICAS

Al igual que con otras pruebas médicas, el clínico debe considerar cuidadosamente los riesgos, las ventajas y la utilidad clínica a la hora de decidir la utilización de una prueba genética. Algunas pruebas genéticas conllevan unos riesgos éticos y legales específicos, como la ansiedad, la estigmatización, la culpa y, posiblemente, la discriminación respecto a los seguros o el empleo. Algunos de estos riesgos pueden estar contemplados por la legislación para preservar la privacidad de la información genética, como la Genetic Information Nondiscrimination Act de 2008 de EE. UU., pero los riesgos de ansiedad, culpa y estigmatización no pueden ser legislados. Hasta cierto punto, una mayor investigación puede mejorar la base para la vigilancia o conducir a tratamientos efectivos. Hasta ahora, muchos de estos trastornos son un arma de doble filo, al permitir un conocimiento potencialmente útil y una información potencialmente peligrosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PAPEL DEL MÉDICO

El papel del médico en el tratamiento de los trastornos genéticos engloba la identificación de las personas con riesgo y la participación a la hora de elaborar un plan de cuidados.[4] Las personas con riesgo no pueden identificarse por el aspecto físico y, por lo general, no son evidentes a partir de la anamnesis ni de la exploración física. La herramienta de cribado más valiosa son los antecedentes familiares. La anamnesis dirigida sobre los antecedentes familiares de los principales trastornos monogénicos, especialmente los de cáncer de mama, de ovario y de colon, así como la hipercolesterolemia, hipertensión, trombosis venosa profunda, cirrosis y diabetes, pueden identificar los casos esporádicos de pacientes con segregación mendeliana de estos trastornos comunes. Incluso si la información tiene una fiabilidad incierta, la aclaración de los antecedentes familiares puede incitar a derivar al paciente para que se le haga una evaluación adicional, documentar sus antecedentes familiares y considerar las pruebas genéticas. El trabajo del médico no es solo identificar a las personas con riesgo, algunas personas creen que son pacientes de alto riesgo incluso en ausencia de factores de riesgo bien documentados. Resolver esas ideas falsas puede aportar tranquilidad y, por lo general, no requiere pruebas genéticas.

Trastornos complejos multifactoriales

Comprender la genética de los trastornos comunes es uno de los grandes retos de la medicina moderna, con la promesa de obtener resultados significativos en lo referente a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. La etiología de estos trastornos es compleja, ya que es el resultado de una interacción de múltiples genes entre sí y con los factores ambientales. Los genes específicos que son relevantes pueden ser diferentes de una persona a otra. La identificación de estos genes es difícil, dada esta heterogeneidad y el impacto relativamente pequeño que un gen concreto puede tener en una persona dada.

ESTUDIOS DE POBLACIÓN

La disección de la contribución genética a los trastornos comunes no puede realizarse con los enfoques genéticos estándar, que conciernen al estudio de las variantes raras o los estudios de ligamiento basados en familias. Los esfuerzos más recientes se han centrado en el estudio de amplios grupos de pacientes, comparando la prevalencia de marcadores genéticos particulares en pacientes caso y sujetos control. La disponibilidad de marcadores se ha reforzado por la identificación de los *polimorfismos de nucleótido único* (SNP) (cap. 43), que son diferencias interindividuales de bases únicas de ADN que ocurren cada varios cientos de bases. Algunas son responsables de las diferencias genéticas entre las personas, como las diferencias que pueden contribuir a la enfermedad. En la actualidad, el mapa de los SNP incluye varios millones de variantes, se ha encontrado que el genoma ha evolucionado como bloques de grupos de genes, lo que posibilita utilizar solamente un número limitado de SNP dentro de una región dada para determinar si hay un gen en esa región que esté asociado a una enfermedad. Desde la finalización del HapMap Project, se ha incrementado de forma espectacular el número de SNP asociados con enfermedades comunes. No obstante, para la mayoría de los trastornos, la contribución total a la heredabilidad no ha sido considerada en los estudios de asociación de SNP.

EVALUACIÓN DEL RIESGO GENÉTICO

El objetivo de la evaluación del riesgo genético es la identificación de las personas con riesgo de padecer una enfermedad antes de la aparición de signos o síntomas. En principio, los factores genéticos podrían identificarse en el nacimiento, o en cualquier otro momento de la vida, analizando una muestra de ADN. A las personas identificadas como de riesgo se les podría ofrecer un tratamiento antes de la aparición de la enfermedad para evitar complicaciones o podría aconsejárseles modificar su estilo de vida para evitar su exposición a factores ambientales que podrían incrementar su riesgo de enfermedad. Algunas compañías ofrecen pruebas genéticas con criterios de aplicación directa al consumidor, aunque su validez y utilidad clínicas son objeto de debate.

Aunque el concepto de la evaluación del riesgo genómico podría parecer un paradigma atractivo, pueden surgir muchas cuestiones sobre la posibilidad de ponerlo en práctica e implantarlo. En primer lugar, las pruebas predictivas serían útiles solo en la medida en que guiaran el tratamiento posterior de la enfermedad. Lo más probable es que se trate de un objetivo modificable, ya que la capacidad para realizar pruebas sobre el riesgo puede avanzar más rápidamente que la capacidad para modificar dicho riesgo. Diferentes personas pueden valorar la utilidad de las intervenciones de modo distinto. Esto ya ha sucedido con las pruebas para diagnosticar trastornos como el cáncer de mama. Algunas mujeres con riesgo eligen no conocer su estado respecto al gen *BRCA* porque las opciones, incluidas la vigilancia y la cirugía profiláctica, les resultan inaceptables. Si hubiera un tratamiento barato, seguro y eficaz que neutralizase cualquier riesgo, la decisión de realizar pruebas sería muy sencilla, pero, al no ser así, existen argumentos razonables tanto para decidir si se deben realizar las pruebas como si no. Para muchos trastornos, se necesitará mucho tiempo hasta demostrar la eficacia de cualquier intervención porque puede haber un período de muchos años entre las pruebas y la aparición del trastorno. A no ser que puedan identificarse marcadores sustitutivos y hacer su seguimiento, la tarea de demostrar el beneficio de las pruebas predictivas puede tardar años o décadas en algunos casos.

Valores predictivos de las pruebas genéticas

Un segundo problema surge del grado en el que las pruebas genéticas podrían ser predictivas. En pacientes con sospecha de trastornos genéticos, la secuenciación del exoma completo permite establecer el diagnóstico actualmente en alrededor de un 25% de los casos.[5,6] Sin embargo, la mayoría de las pruebas probablemente impliquen la detección de alelos polimórficos relativamente comunes, que son responsables de pequeños incrementos de la probabilidad de contraer una enfermedad. El valor predictivo de estas pruebas sería modesto y quizá demasiado bajo para inducir a una persona a modificar su conducta o a tomar medicación. Una vez más, aquí se depende mucho de la eficacia de cualquier intervención que se pueda ofrecer. Puede haber algunos trastornos para los que las pruebas tendrían un valor predictivo y una utilidad clínica sustanciales y otros en los que las pruebas no estarían justificadas.

Problemas sociales y éticos

Una tercera preocupación es la relacionada con los problemas éticos y sociales. ¿Utilizará la gente los resultados de las pruebas como excusa para llevar a cabo conductas autodestructivas al haber recibido lo que puede ser una falsa seguridad tranquilizadora de inmunidad? ¿Interpretará mal la gente los resultados de las pruebas como una noción simplista de determinismo genético, creyendo erróneamente que su futuro está escrito, no dejándoles más recurso que el de afrontar su destino? El rápido ritmo del cambio tecnológico pondrá a prueba la capacidad de los sistemas sociales y legales para mantenerse a la par.

Modelos de servicio

Por último, surgen dudas sobre cuál es el contexto ideal para ofrecer estas pruebas. Las compañías de genómica personal proporcionan sus servicios directamente al consumidor en la mayoría de los casos. Esto crea el riesgo evidente de que el paciente malinterprete los resultados, aunque no está claro que los profesionales sanitarios estén preparados para enfrentarse a los retos de interpretar estudios del genoma completo. Los retos son cada vez mayores a medida que el coste de secuenciación del genoma cae en picado. La secuenciación también plantea la compleja cuestión de cómo manejar los hallazgos accidentales (p. ej., el descubrimiento de riesgo de enfermedad imprevisto, que puede ser o no abordable médicamente).

ESTRATIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES

Una segunda aplicación de la genómica en la práctica médica se refiere a la estratificación de las enfermedades. Incluso aunque las pruebas genéticas no se utilicen para predecir las personas con riesgo, pueden muy bien utilizarse para determinar el tratamiento más apropiado para un trastorno diagnosticado clínicamente. Es probable que los trastornos más comunes, como la hipertensión y la diabetes, sean síntomas complejos que provienen de diversas causas. La combinación específica de causas puede diferir entre las diferentes personas y puede responder a distintos tratamientos. La selección de un fármaco antihipertensivo puede depender de alguna manera de las pruebas genéticas que se hagan para determinar la causa específica de la hipertensión en un paciente. El concepto de estratificación de la enfermedad está especialmente desarrollado en el tratamiento del cáncer, en el que pruebas multigénicas dirigidas, e incluso secuenciaciones de genoma, se emplean de manera creciente para orientar el tratamiento. Es probable que las pruebas genéticas se apliquen con el tiempo a muchas, si no todas, las decisiones terapéuticas.

EFECTOS E IDENTIFICACIÓN DE FÁRMACOS

Además de ayudar a elegir el medicamento más eficaz, las pruebas genéticas pueden ayudar a evitar los efectos secundarios y a determinar la posología adecuada. Se sabe que muchos medicamentos se asocian a efectos secundarios raros, algunos de los cuales son lo bastante graves como para que haya que retirarlos del mercado. Algunos de estos efectos pueden ocurrir solamente en personas susceptibles debido a que tienen un alelo particular en un locus polimórfico. Un ejemplo es la asociación de polimorfismos en ciertos genes de los canales de sodio o potasio con el riesgo de arritmia ante la exposición a fármacos específicos.

La absorción y el metabolismo de los fármacos están en gran parte bajo control genético. Se sabe que algunos polimorfismos llevan a un metabolismo rápido o lento, siendo responsables de que algunas personas experimenten efectos secundarios relacionados con la dosis o con la falta de eficacia de las dosis estándar (tabla 40-3). La detección de estos polimorfismos permitiría individualizar la posología en función del patrón metabólico de la persona, lo que incrementaría la probabilidad de eficacia sin necesidad de un período prolongado de prueba y error de la posología.[7]

El mayor regalo de la genética y de la genómica a la medicina puede ser la capacidad para identificar nuevas dianas farmacológicas y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos. La identificación de los genes que contribuyen a los trastornos comunes está revelando los mecanismos celulares causantes de enfermedades. Este conocimiento

booksmedicos.org

TABLA 40-3 GENES EN LOS QUE POLIMORFISMOS COMUNES AFECTAN A LA VELOCIDAD DEL METABOLISMO DEL FÁRMACO O A SU ACCIÓN

GEN	FÁRMACOS (EJEMPLOS)
CYP2C9	Difenilhidantoína, warfarina
CYP2D6	Debrisoquina, β-bloqueantes, antidepresivos
VKORC1	Warfarina
UGT1A1	Irinotecán
Tiopurina metiltransferasa	Mercaptopurina, azatioprina
N-acetiltransferasa	Isoniacida, hidralacina
CYP2C19	Clopidogrel

ofrece la oportunidad de desarrollar nuevos agentes farmacéuticos que se dirigirían con mayor precisión a los mecanismos fisiológicos, conduciendo a medicamentos que funcionen mejor, con menos efectos secundarios. También pueden desarrollarse nuevos enfoques para el reemplazo o la inserción de genes en las células, como sistemas de entrega localizada del medicamento. Es probable que el tratamiento de los trastornos comunes conlleve el uso de estrategias desarrolladas como resultado de la genómica, incluso en casos en los que las pruebas genéticas no se utilicen para predecir quiénes son las personas con riesgo.

CONCLUSIÓN

La mayoría de los médicos actualmente en activo se formaron antes de la determinación de la secuencia del genoma humano. Sin embargo, a lo largo de los próximos años los médicos utilizarán cada vez más los productos del proyecto genoma en su práctica diaria. Ya sea durante la asistencia a un paciente con un trastorno genético raro o bien a un paciente con una enfermedad común no considerada por lo general como genética, las opciones terapéuticas vendrán determinadas cada vez más por la información de pruebas y tratamientos que, de alguna manera, se basan en datos obtenidos a partir de la secuencia del genoma.

La esencia del encuentro entre el médico y el paciente puede reducirse a dos preguntas: ¿por qué esta persona? y ¿por qué ahora? Una persona que busca asistencia médica lo hace como producto de la evolución humana, al tener antepasados con ciertas vulnerabilidades genéticas, por la herencia de ciertos factores de riesgo familiares, por la exposición a algunos factores ambientales, porque salió mal un proceso fisiológico particular, por los rasgos conductuales que llevan a la persona a solicitar asistencia médica, porque la familia o los amigos le animan a ir al médico, porque la sociedad hace disponibles los servicios médicos y porque la persona puede permitírselo económicamente. La genética no puede responder a todas estas preguntas, pero está proporcionando la clave para dirigir muchas de las cuestiones biológicas que subyacen a los misterios médicos que han intrigado a la humanidad durante generaciones.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

41

GEN, GENÓMICA Y TRASTORNOS CROMOSÓMICOS

SANDESH C. S. NAGAMANI, PAWEL STANKIEWICZ Y JAMES R. LUPSKI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GENOMA HUMANO

Los avances tecnológicos sin precedentes logrados en biología molecular durante las dos últimas décadas han permitido la determinación de toda la secuencia del ADN (ácido desoxirribonucleico) del genoma humano (Proyecto Genoma Humano [PGH], http://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml) y el establecimiento de un genoma haploide de referencia.[1,2] La secuenciación de otros genomas humanos diploides personales y las iniciativas de cooperación internacionales (http://www.1000genomes.org/) han generado datos de secuencias de ADN que han revolucionado la perspectiva de la historia y la evolución humanas y las bases genéticas y genómicas de la enfermedad.[3]

El ADN genómico humano está empaquetado dentro del núcleo en 23 pares de cromosomas, los 22 autosomas y dos cromosomas sexuales (XX en las mujeres y XY en los hombres). El genoma diploide (2n) de cada célula se compone de dos copias haploides idénticas de alrededor de 3×10^9 pares de bases (pb), lo que supone un total de 6 mil millones de nucleótidos. La mayor parte del genoma humano se compone de elementos repetitivos: repeticiones en tándem (p. ej., secuencias satélite en los centrómeros), repeticiones teloméricas, los microsatélites, los minisatélites y transposones cortos y largos intercalados (p. ej., los elementos *Alu* y los elementos LINE, respectivamente) (tabla 41-1). Estos elementos forman heterocromatina constitutiva y sus funciones no se conocen bien aún. Las singulares secuencias de ADN «codificantes» comprenden una parte minoritaria de nuestro genoma e incluyen unos 23.000 genes codificantes de proteínas, secuencias conservadas que codifican ARN no codificante (es decir, no traducido a proteínas), entre ellas las de micro-ARN (miARN) ARN nucleolar pequeño (ARNnop) y ARN no codificante largo (ARNncl), así como elementos reguladores conservados. Aunque las secuencias codificantes de proteínas ocupan apenas el 1-2% del genoma humano, recientemente se ha demostrado que la mayoría de nuestro ADN puede transcribirse a ARN.

Alrededor del 4-5% del genoma humano, incluidas tanto las secuencias repetitivas como las específicas, está presente en dos o más copias en el genoma haploide. Los fragmentos de ADN mayores de 1 kb y con una identidad de secuencia de ADN mayor del 90% se han denominado *repeticiones de bajo número de copias* (LCR, del inglés *low-copy repeats*) o *duplicaciones segmentarias* (SD, del inglés *segmentary duplications*). La mayoría de las LCR han surgido durante la especiación de los primates. Un subconjunto de LCR con una identidad de la secuencia de ADN mayor del 95% y más larga de 10 kb puede causar inestabilidad genómica local durante la división celular tanto meiótica (constitucional) como mitótica (somática), lo que provoca reordenamientos genómicos y los consiguientes trastornos genómicos.

GEN

El concepto de gen se remonta a 1865, cuando Gregor Mendel observó la herencia de los rasgos fenotípicos en el guisante de jardín, *Pisum sativum*. Mendel observó que dos *factores,* que ahora sabemos que son locus de ADN correspondientes (alelos) localizados en los cromosomas homólogos, se separan entre sí durante la meiosis y se segregan en dos gametos diferentes. Este fenómeno de la segregación independiente ahora se denomina *primera ley de Mendel*. La *segunda ley de Mendel* describió la segregación independiente de los dos locus diferentes (no alélicos) durante la formación de gametos. Los *factores hereditarios* o *unidades de herencia* que codifican la información genética se denominaron más adelante *genes*. En la actualidad, un gen se define como un fragmento de ADN que transporta la información utilizada para transcribirla en un ARN (ácido ribonucleico) funcional.

La doble hélice del ADN se compone de cuatro nucleótidos: dos bases púricas, adenina (A) y guanina (G), y dos bases pirimidínicas, timina (T) y citosina (C), conectadas a un esqueleto del monosacárido desoxirribosa y unidas por enlaces fosfodiéster en los carbonos 5′ y 3′ del monosacárido. (En el ARN, la timina se sustituye por uracilo, U.) Tres nucleótidos consecutivos (codón-triplete) de ADN codificante codifican un aminoácido. Hay 64 posibles codones diferentes (4^3 combinaciones), pero solo 20 aminoácidos, por tanto, el código genético se ha denominado *degenerado*. La mayoría de los genes que codifican proteínas de nuestro genoma comprenden varias regiones codificantes o *exones* que están separadas por *intrones* no codificantes. El gen completo (exones e intrones) se transcribe en ARN mensajero (ARNm) por la ARN polimerasa II a partir de su extremo 5′ y continuando más allá de la señal de reconocimiento poli A en el extremo 3′. Por lo general, el ARNm comienza con un capuchón y termina con una cola poliadenilada (poliA) en el extremo 3′. En el proceso posterior de corte y empalme, los intrones no codificantes interpuestos se eliminan y el ARNm empalmado, maduro, se traduce en un polipéptido. Los polipéptidos comienzan en el extremo 5′ (extremo NH_2) con una metionina codificada por el triplete AUG. En el extremo 3′ (extremo COOH), los polipéptidos concluyen por uno de los tres codones de terminación, UAA, UAG o UGA (fig. 41-1).

El *micro-ARN* (miARN) (ARN monocatenario de unos 22 pb), el *ARN nucleolar pequeño* (ARNnop) (ARN monocatenario de 60 a 300 pb) y el *ARN no codificante largo* (ARNncl) (> 200 pb) son transcritos pero no traducidos. Estos ARN no codificantes participan en numerosos procesos biológicos importantes. Hay indicios de que la desregulación del ARN no codificante está implicada en cánceres y trastornos cardiovasculares, neurológicos y del desarrollo.

VARIACIÓN GENÉTICA Y GENÓMICA EN HUMANOS

Además del Proyecto Genoma Humano, otras iniciativas cooperativas como los proyectos International HapMap (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov), Human Genome Diversity (http://www.stanford.edu/group/morrinst/hgdp.html), ENCODE (http://www.genome.gov/10005107) o 1.000 Genomes (http://www.1000genomes.org/), junto con proyectos de secuenciación de genomas personales, han revelado la ingente e subestimada variación del genoma humano.[3] La variación genética es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 40-3 GENES EN LOS QUE POLIMORFISMOS COMUNES AFECTAN A LA VELOCIDAD DEL METABOLISMO DEL FÁRMACO O A SU ACCIÓN

GEN	FÁRMACOS (EJEMPLOS)
CYP2C9	Difenilhidantoína, warfarina
CYP2D6	Debrisoquina, β-bloqueantes, antidepresivos
VKORC1	Warfarina
UGT1A1	Irinotecán
Tiopurina metiltransferasa	Mercaptopurina, azatioprina
N-acetiltransferasa	Isoniacida, hidralacina
CYP2C19	Clopidogrel

ofrece la oportunidad de desarrollar nuevos agentes farmacéuticos que se dirigirían con mayor precisión a los mecanismos fisiológicos, conduciendo a medicamentos que funcionen mejor, con menos efectos secundarios. También pueden desarrollarse nuevos enfoques para el reemplazo o la inserción de genes en las células, como sistemas de entrega localizada del medicamento. Es probable que el tratamiento de los trastornos comunes conlleve el uso de estrategias desarrolladas como resultado de la genómica, incluso en casos en los que las pruebas genéticas no se utilicen para predecir quiénes son las personas con riesgo.

CONCLUSIÓN

La mayoría de los médicos actualmente en activo se formaron antes de la determinación de la secuencia del genoma humano. Sin embargo, a lo largo de los próximos años los médicos utilizarán cada vez más los productos del proyecto genoma en su práctica diaria. Ya sea durante la asistencia a un paciente con un trastorno genético raro o bien a un paciente con una enfermedad común no considerada por lo general como genética, las opciones terapéuticas vendrán determinadas cada vez más por la información de pruebas y tratamientos que, de alguna manera, se basan en datos obtenidos a partir de la secuencia del genoma.

La esencia del encuentro entre el médico y el paciente puede reducirse a dos preguntas: ¿por qué esta persona? y ¿por qué ahora? Una persona que busca asistencia médica lo hace como producto de la evolución humana, al tener antepasados con ciertas vulnerabilidades genéticas, por la herencia de ciertos factores de riesgo familiares, por la exposición a algunos factores ambientales, porque salió mal un proceso fisiológico particular, por los rasgos conductuales que llevan a la persona a solicitar asistencia médica, porque la familia o los amigos le animan a ir al médico, porque la sociedad hace disponibles los servicios médicos y porque la persona puede permitírselo económicamente. La genética no puede responder a todas estas preguntas, pero está proporcionando la clave para dirigir muchas de las cuestiones biológicas que subyacen a los misterios médicos que han intrigado a la humanidad durante generaciones.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

41

GEN, GENÓMICA Y TRASTORNOS CROMOSÓMICOS

SANDESH C. S. NAGAMANI, PAWEL STANKIEWICZ Y JAMES R. LUPSKI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GENOMA HUMANO

Los avances tecnológicos sin precedentes logrados en biología molecular durante las dos últimas décadas han permitido la determinación de toda la secuencia del ADN (ácido desoxirribonucleico) del genoma humano (Proyecto Genoma Humano [PGH], http://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml) y el establecimiento de un genoma haploide de referencia.[1,2] La secuenciación de otros genomas humanos diploides personales y las iniciativas de cooperación internacionales (http://www.1000genomes.org/) han generado datos de secuencias de ADN que han revolucionado la perspectiva de la historia y la evolución humanas y las bases genéticas y genómicas de la enfermedad.[3]

El ADN genómico humano está empaquetado dentro del núcleo en 23 pares de cromosomas, los 22 autosomas y dos cromosomas sexuales (XX en las mujeres y XY en los hombres). El genoma diploide (2n) de cada célula se compone de dos copias haploides idénticas de alrededor de 3×10^9 pares de bases (pb), lo que supone un total de 6 mil millones de nucleótidos. La mayor parte del genoma humano se compone de elementos repetitivos: repeticiones en tándem (p. ej., secuencias satélite en los centrómeros), repeticiones teloméricas, los microsatélites, los minisatélites y transposones cortos y largos intercalados (p. ej., los elementos *Alu* y los elementos LINE, respectivamente) (tabla 41-1). Estos elementos forman heterocromatina constitutiva y sus funciones no se conocen bien aún. Las singulares secuencias de ADN «codificantes» comprenden una parte minoritaria de nuestro genoma e incluyen unos 23.000 genes codificantes de proteínas, secuencias conservadas que codifican ARN no codificante (es decir, no traducido a proteínas), entre ellas las de micro-ARN (miARN) ARN nucleolar pequeño (ARNnop) y ARN no codificante largo (ARNncl), así como elementos reguladores conservados. Aunque las secuencias codificantes de proteínas ocupan apenas el 1-2% del genoma humano, recientemente se ha demostrado que la mayoría de nuestro ADN puede transcribirse a ARN.

Alrededor del 4-5% del genoma humano, incluidas tanto las secuencias repetitivas como las específicas, está presente en dos o más copias en el genoma haploide. Los fragmentos de ADN mayores de 1 kb y con una identidad de secuencia de ADN mayor del 90% se han denominado *repeticiones de bajo número de copias* (LCR, del inglés *low-copy repeats*) o *duplicaciones segmentarias* (SD, del inglés *segmentary duplications*). La mayoría de las LCR han surgido durante la especiación de los primates. Un subconjunto de LCR con una identidad de la secuencia de ADN mayor del 95% y más larga de 10 kb puede causar inestabilidad genómica local durante la división celular tanto meiótica (constitucional) como mitótica (somática), lo que provoca reordenamientos genómicos y los consiguientes trastornos genómicos.

GEN

El concepto de gen se remonta a 1865, cuando Gregor Mendel observó la herencia de los rasgos fenotípicos en el guisante de jardín, *Pisum sativum*. Mendel observó que dos *factores,* que ahora sabemos que son locus de ADN correspondientes (alelos) localizados en los cromosomas homólogos, se separan entre sí durante la meiosis y se segregan en dos gametos diferentes. Este fenómeno de la segregación independiente ahora se denomina *primera ley de Mendel*. La *segunda ley de Mendel* describió la segregación independiente de los dos locus diferentes (no alélicos) durante la formación de gametos. Los *factores hereditarios* o *unidades de herencia* que codifican la información genética se denominaron más adelante *genes*. En la actualidad, un gen se define como un fragmento de ADN que transporta la información utilizada para transcribirla en un ARN (ácido ribonucleico) funcional.

La doble hélice del ADN se compone de cuatro nucleótidos: dos bases púricas, adenina (A) y guanina (G), y dos bases pirimidínicas, timina (T) y citosina (C), conectadas a un esqueleto del monosacárido desoxirribosa y unidas por enlaces fosfodiéster en los carbonos 5′ y 3′ del monosacárido. (En el ARN, la timina se sustituye por uracilo, U.) Tres nucleótidos consecutivos (codón-triplete) de ADN codificante codifican un aminoácido. Hay 64 posibles codones diferentes (4^3 combinaciones), pero solo 20 aminoácidos, por tanto, el código genético se ha denominado *degenerado*. La mayoría de los genes que codifican proteínas de nuestro genoma comprenden varias regiones codificantes o *exones* que están separadas por *intrones* no codificantes. El gen completo (exones e intrones) se transcribe en ARN mensajero (ARNm) por la ARN polimerasa II a partir de su extremo 5′ y continuando más allá de la señal de reconocimiento poli A en el extremo 3′. Por lo general, el ARNm comienza con un capuchón y termina con una cola poliadenilada (poliA) en el extremo 3′. En el proceso posterior de corte y empalme, los intrones no codificantes interpuestos se eliminan y el ARNm empalmado, maduro, se traduce en un polipéptido. Los polipéptidos comienzan en el extremo 5′ (extremo NH_2) con una metionina codificada por el triplete AUG. En el extremo 3′ (extremo COOH), los polipéptidos concluyen por uno de los tres codones de terminación, UAA, UAG o UGA (fig. 41-1).

El *micro-ARN* (miARN) (ARN monocatenario de unos 22 pb), el *ARN nucleolar pequeño* (ARNnop) (ARN monocatenario de 60 a 300 pb) y el *ARN no codificante largo* (ARNncl) (> 200 pb) son transcritos pero no traducidos. Estos ARN no codificantes participan en numerosos procesos biológicos importantes. Hay indicios de que la desregulación del ARN no codificante está implicada en cánceres y trastornos cardiovasculares, neurológicos y del desarrollo.

VARIACIÓN GENÉTICA Y GENÓMICA EN HUMANOS

Además del Proyecto Genoma Humano, otras iniciativas cooperativas como los proyectos International HapMap (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov), Human Genome Diversity (http://www.stanford.edu/group/morrinst/hgdp.html), ENCODE (http://www.genome.gov/10005107) o 1.000 Genomes (http://www.1000genomes.org/), junto con proyectos de secuenciación de genomas personales, han revelado la ingente e subestimada variación del genoma humano.[3] La variación genética es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

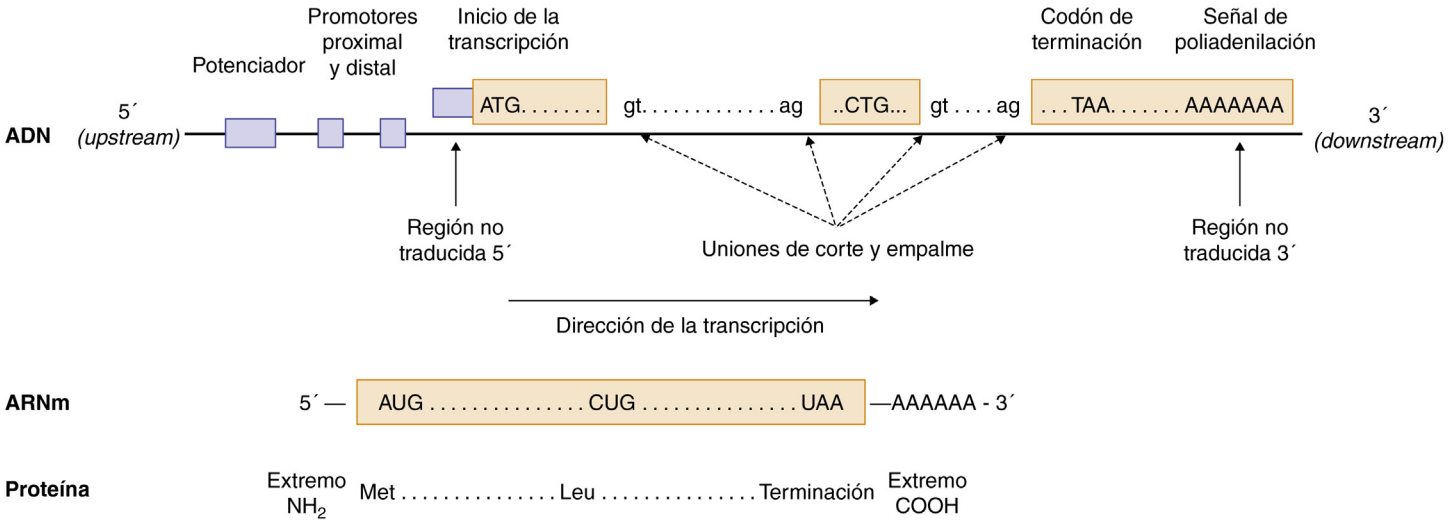

FIGURA 41-1. Estructura de los genes. Esquema de la estructura general de un gen humano típico. Se muestran tres exones como rectángulos. Obsérvese que la transcripción suele comenzar con el triplete ATG que codifica la metionina. La porción 5′ *(upstream)* del gen corresponde al extremo NH_2 y el segmento 3′ *(downstream)* codifica el extremo COOH del polipéptido. Los potenciadores y promotores se representan como rectángulos azules.

TABLA 41-1 ESTRUCTURA DEL GENOMA HUMANO

CARACTERÍSTICA DE LA CROMATINA	TIPO DE SECUENCIA	GENOMA HUMANO (HAPLOIDE)	% DE GENOMA HAPLOIDE*	
Eucromatina	Codificantew de proteína	20.000-25.000 genes	~2	
	No codificante	Genes de ARN	~38	
		Elementos reguladores		
		Seudogenes		
		Fragmentos génicos		
		Secuencias conservadas		
Heterocromatina	Repetitiva		~60	
		Tándem: satélites de ADN, minisatélites, microsatélites	~14	
		Intercalados (transposones):	~45	
		Retrotransposones		~8
		LTR		
		No LTR		
		SINE *(Alu)*		~13
		LINE		~21
		Transposones de ADN		~3

*Estimado.
LINE = elementos nucleares intercalados largos; LTR = repetición terminal larga; SINE = elementos nucleares intercalados cortos.

principalmente de dos tipos: 1) cambios en secuencias de nucleótidos, o variaciones de nucleótidos únicos (SNV, del inglés *single nucleotide variants*), y 2) cambios estructurales genómicos, o variaciones del número de copias (CNV, del inglés *copy-number variants*) (fig. 41-2).

Variaciones de nucleótido único

Un *polimorfismo* genético se define como una variación del ADN heterocigoto presente en más del 1% de la población (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/, http://www.1000genomes.org/, http://evs.gs.washington.edu/EVS/). La variación nucleotídica en todo el genoma descubierta en la fase inicial de la secuenciación del ADN demostró que los genomas humanos difieren del genoma de referencia haploide, sobre todo por cambios en nucleótidos aislados. Las diferencias se denominan *polimorfismos de nucleótido único* (SNP). Cada dos seres humanos difieren en un promedio de 3,5 millones de SNP (el 0,1% de los 3×10^9 constituyentes del genoma haploide de referencia). Aunque la mayoría de estos polimorfismos se localizan fuera de los exones, unos 20.000 se registran en regiones codificantes y, de ellos, entre 7.000 y 10.000 son no sinónimos (cambian el aminoácido codificado).[3] Es importante precisar que los SNP localizados fuera de las regiones que codifican proteínas pueden aún ejercer efectos fenotípicos, por ejemplo, modificando elementos reguladores génicos o sitios de unión a factores de transcripción, generando mutaciones de empalme o afectando a los ARN no codificantes.

Un conjunto de SNP (u otros marcadores) consecutivos se denomina *haplotipo*. Una asociación no aleatoria de marcadores en una población no interrumpida por recombinación meiótica *(entrecruzamiento)* se describe como un *desequilibrio de ligamiento*. (Obsérvese que el desequilibrio de ligamiento ejemplifica la excepción a la segunda ley de Mendel.)

Variación del número de copias

Un grupo caracterizado más recientemente de variación genética polimórfica marcada en el genoma humano está representado por los *cambios estructurales*. El análisis hologenómico de alta resolución de las secuencias del genoma humano ha mostrado características arquitectónicas de orden superior, que pueden causar inestabilidad genómica y variaciones estructurales submicroscópicas extensas.[4] Estas variaciones estructurales consisten en CNV no equilibradas, como deleciones, duplicaciones, triplicaciones, inserciones y translocaciones, que difieren del estado diploide normal, así como reorganizaciones equilibradas, como inversiones genómicas. Análisis recientes han revelado que unas 11.700 CNV (tamaño > 443 pb) cubren más de 112 millones de pares de bases (Mb) (3,7%) del genoma humano de referencia. Un subgrupo convalidado de estas CNV se solapan en un 13% a los genes de la secuencia de referencia (RefSeq) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/RefSeq/RSG) y al 12% de los genes del proyecto Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim) y se predijo que alterarían el 12,5% de los transcriptos génicos y el 5,5% de los ARNm. Como promedio, cada persona alberga unas 1.000 CNV, cuyas dimensiones oscilan entre 500 pb y 1,2 Mb; la frecuencia de las CNV menores (< 1 kb) y las *indels* (inserciones o deleciones de bases < 100 pb) es muy superior a la de los reordenamientos mayores. Cabe destacar que cualquier par de genomas humanos contiene más diferencias de pares de bases debidas a CNV que a SNV.

A pesar de estos logros recientes, el número total, posición, tamaño, contenido génico y distribución en la población de las CNV sigue sin esclarecerse, porque aún no se dispone de métodos moleculares precisos y fiables para estudiar CNV más pequeñas a escala hologenómica en distintas poblaciones, sobre todo cuando los cambios del número de copias son superiores a $n = 4$ o 5.

booksmedicos.org

Se ha demostrado que las CNV son responsables de enfermedades mendelianas, de rasgos no mendelianos como algunas enfermedades complejas, y de rasgos comunes (incluidos rasgos neuroconductuales) o que representan una variación polimórfica benigna (cap. 40).[5] Las CNV pueden causar fenotipos anómalos debido a la alteración de la estructura génica o a la modificación del número de copias de genes sensibles a la dosis génica. Sin embargo, también se han demostrado efectos a gran escala de las CNV que implican a secuencias no génicas (en las que el gen queda intacto). Además, la evidencia sugiere que una combinación de dos o más CNV en el mismo locus o en locus diferentes puede causar una variación fenotípica. La escala hologenómica de los efectos fenotípicos ejercidos por las CNV (carga genómica) no se conoce y se requieren más estudios para esclarecerla.

Un resumen de CNV puede consultarse en la Toronto Database of Genomic Variants (*http://projects.tcag.ca/variation*). Muchas CNV con relevancia clínica se pueden consultar en la Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER) (*https://decipher.sanger.ac.uk/information*).

Repeticiones en tándem

Un número variable de repeticiones en tándem (VNTR) o *minisatélites* y las repeticiones en tándem cortas (STR), como los dinucleótidos, trinucleótidos y tetranucleótidos inestables –$(GT)_n$, $(CAA)_n$, o $(GATA)_n$–, denominados *microsatélites,* son muy variables. Tanto los minisatélites como los microsatélites se han usado con éxito en los estudios de ligamiento y de asociación que permiten determinar la localización de los trazos e identificar los genes y locus responsables de los trastornos mendelianos y de rasgos complejos. Estas repeticiones de secuencias muy polimórficas son muy variables en cuanto al número de copias de sus subunidades repetitivas; esta propiedad permite el uso de varios de estos marcadores para obtener un patrón único de genotipos marcadores para cada persona. Tales marcadores han resultado útiles en pruebas de identificación de la huella del ADN y en estudios genéticos forenses.

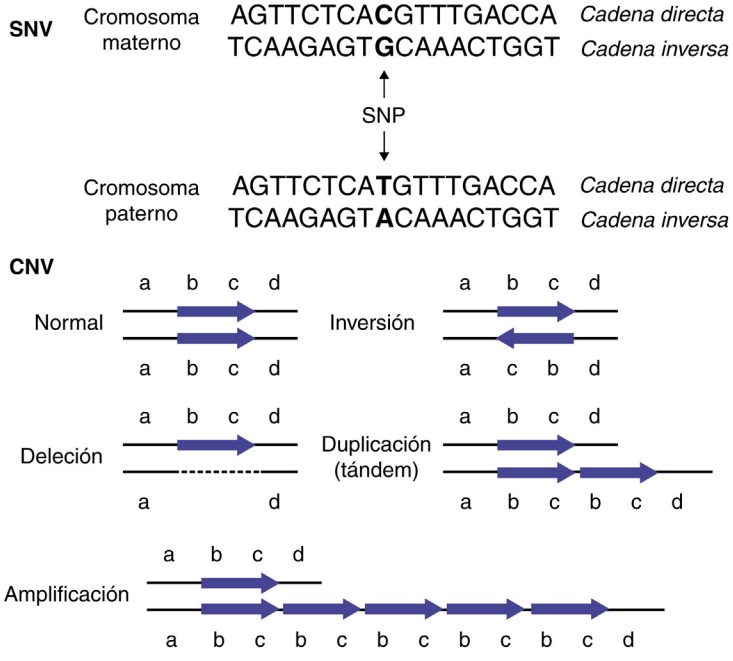

FIGURA 41-2. Variación genética. ***Arriba.*** **Se muestra un polimorfismo heterocigoto de nucleótido único (SNP, o variación de nucleótido único [SNV]) que representa la transición más frecuente C→T.** ***Abajo.*** **Cambios genómicos estructurales: una inversión equilibrada y las variaciones del número de copias desequilibradas (CNV), deleción, duplicación y amplificación se muestran con** ***flechas azules*** **en dos cromosomas homólogos** ***(líneas negras).*** **La** ***línea de puntos*** **representa un fragmento de un cromosoma que ha sufrido deleción.**

Elementos repetitivos

El otro grupo de elementos polimórficos en el genoma humano está representado por los retrotransposones, que son elementos nucleares intercalados largos y cortos (respectivamente, LINE y SINE, del inglés *long/short interspersed nuclear elements*) (v. tabla 41-1). Los elementos *Alu* y L1, que son los más frecuentes, introducen inestabilidad genómica recombinógena y actividad mutágena insercional; sus posiciones en el genoma diploide personal de cada ser humano pueden variar en gran medida.[6] Recientemente se ha estimado que los elementos repetitivos pueden ser más de dos tercios del genoma humano.[7]

CROMOSOMAS

El genoma humano haploide (1n) recombinado que se forma durante la meiosis se almacena en forma de cromosomas en los gametos femeninos y masculinos, que se fusionan en la concepción, de modo que el genoma diploide da las instrucciones para el desarrollo del cigoto; el genoma humano diploide se transmite después a las células hijas en división mitótica. Los cromosomas humanos pueden distinguirse entre sí mediante microscopia óptica por sus diferencias de tamaño y de patrones de bandas característicos tras las tinciones químicas específicas (p. ej., bandeo G con Giemsa) cuando los cromosomas se paran en una fase condensada (metafase) de las divisiones mitóticas.

Cada cromosoma metafásico humano consta de dos cromátidas que forman los brazos corto (p) y largo (q), que están conectados por un centrómero constituido por ADN α-satélite. Dependiendo de la posición relativa del centrómero a lo largo del cromosoma, este puede describirse como metacéntrico (brazos p y q de tamaño similar), submetacéntrico (brazo q mucho más largo que el p) y acrocéntrico (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22, en los que los centrómeros están cerca del final del cromosoma) (fig. 41-3).

Los *telómeros* constan de secuencias de ADN repetitivas (miles de copias de repeticiones TTAGGG) localizadas en los extremos de ambos brazos cromosómicos que están estabilizados por una enzima transcriptasa inversa, la *telomerasa,* que añade secuencias TTAGGG al extremo 3' de las cadenas de ADN. A diferencia de las células de la línea germinal y de tumores malignos, las células somáticas humanas que carecen de telomerasa pierden las secuencias teloméricas de forma gradual. Como resultado, las células alcanzan el límite de su capacidad replicativa y sufren senescencia.[8]

Aberraciones cromosómicas

Las aberraciones cromosómicas que pueden observarse mediante microscopia se han dividido en numéricas y estructurales. Tienen una incidencia de 1/160 nacidos vivos.

Aberraciones numéricas

Las aberraciones numéricas suelen generar mortalidad. Se clasifican en poliploidía (el número de cromosomas es múltiplo de juegos haploides de 23 cromosomas) o aneuploidía (con cromosomas adicionales o que faltan). Poliploidías como las triploidías

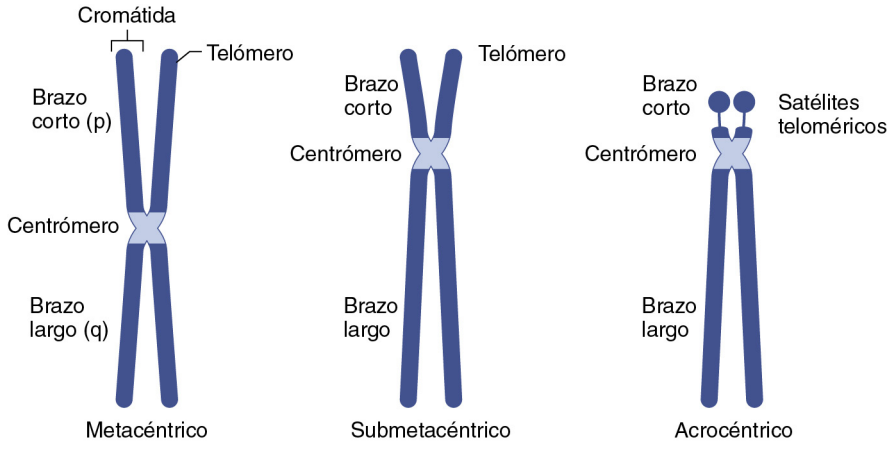

FIGURA 41-3. Tipos de cromosomas metafásicos. **Los cromosomas meta-, sub- y acrocéntrico están compuestos por dos brazos conectados por un centrómero. Cada brazo cromosómico consta de dos cromátidas.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

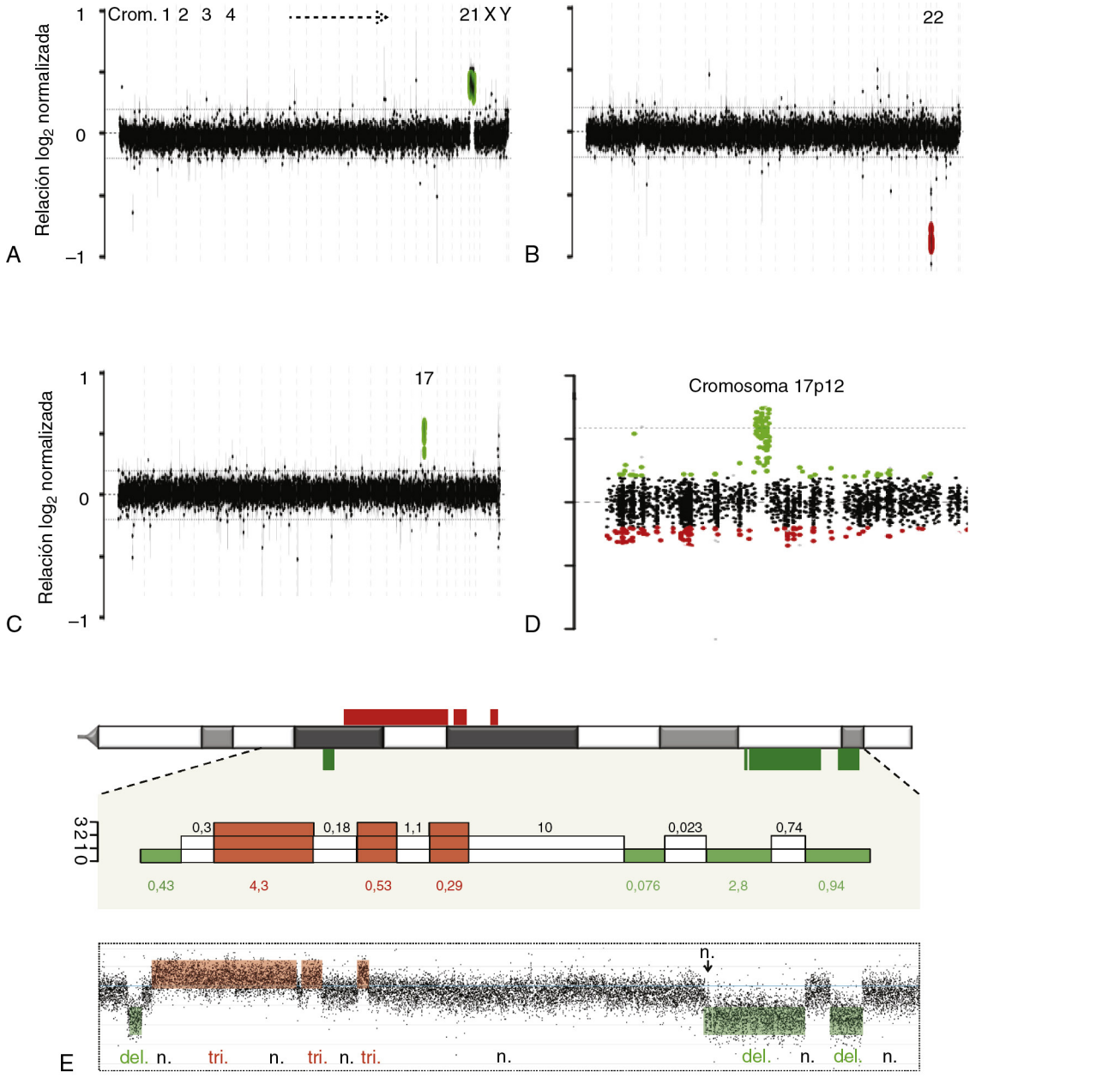

FIGURA 41-4. Análisis de variaciones del número de copias (CNV). Trazados de matrices de hibridación genómica comparativa de pacientes con reordenamientos genómicos. Cada «punto» del trazado representa un oligonucleótido que interroga a regiones específicas del genoma humano, desde el cromosoma 1 (izquierda) hasta los cromosomas sexuales (derecha). La ganancia del número de copias se consigna en verde, y la pérdida, en rojo. **A.** Paciente con síndrome de Down con ganancia (tres copias) en el cromosoma 21. **B.** Paciente con cardiopatía congénita y síndrome velocardiofacial con deleción de 3 Mb del cromosoma 22q11.2. **C.** Paciente con neuropatía sensitivomotora autosómica dominante (CMT1A) con ganancia del número de copias (duplicación) en el cromosoma 17p12. **D.** Imagen ampliada de la duplicación de 17p12 mostrada en C. **E.** Reordenamiento genómico complejo en un paciente pediátrico con epilepsia e hipotonía con múltiples puntos de rotura en un solo cromosoma. Los cuadros rectangulares bajo la representación del cromosoma muestran el número de copias de segmentos genómicos, y los números indican el tamaño de las CNV en megabases. crom. = cromosoma; del. = deleción; n. = normal; tri. = triplicación.

(3n), 69,XXX, 69,XXY y 69,XYY, y tetraploidías (4n), 92,XXYY o 92,XXXX, son causadas por fertilización anómala del óvulo por dos espermatozoides, o por alteración de la división del cigoto, respectivamente. Las aneuploidías cromosómicas viables que se detectan con más frecuencia (trisomías y monosomías) afectan a los cromosomas X, Y, 21, 18 y 13, y se deben a una no disyunción meiótica.

Las aneuploidías de los cromosomas sexuales son más frecuentes y se observan en 1/440 recién nacidos. La monosomía X (línea celular 45,X) en las mujeres con síndrome de Turner se identifica en 1/4.000 niñas recién nacidas. Sin embargo, esta tasa de nacimientos solo representa el 1% de los fetos con 45,X, porque más del 99% terminan en un aborto espontáneo. (A semejanza de la aneuploidía fetal más frecuente, la trisomía 16, cuya tasa de aborto es del 100%.) En la mayoría de los casos, la línea celular 45,X se observa como mosaico junto con otra línea celular que tiene un cariotipo normal o una reorganización estructural del cromosoma X (p. ej., deleción del brazo corto, cromosoma en anillo o isocromosoma del brazo largo o corto). Uno de cada 1.000 hombres presenta dotación cromosómica 47,XXY o 47,XYY; la primera provoca síndrome de Klinefelter; la segunda conlleva manifestaciones leves o nulas.

A diferencia de los gonosomas, las monosomías de todos los autosomas son mortales. Las únicas trisomías autosómicas compatibles con la vida corresponden a los pacientes con los síndromes de Down (trisomía 21 en 1/670 recién nacidos) (fig. 41-4A), de Edwards (trisomía 18 en 1/7.500 recién nacidos) y de Patau (trisomía 13 en 1/22.700 recién nacidos).

Los cromosomas supernumerarios incompletos se denominan *cromosomas marcadores*. Suelen originarse a partir de autosomas acrocéntricos (~50% del cromosoma 15) y aparecen en 1/4.000 recién nacidos. La gravedad del genotipo patológico en los portadores de cromosomas marcadores varía entre los distintos cromosomas.

Aberraciones estructurales

Las deleciones y duplicaciones cromosómicas se han clasificado en visibles con microscopia o submicroscópicas, terminales o intersticiales, así como recurrentes o no recurrentes. Las más habituales son las reorganizaciones recurrentes de tamaño común, flanqueadas por LCR o SD orientadas directamente, que median en la recombinación homóloga no alélica (NAHR por su acrónimo en inglés). Por ejemplo, una microdeleción de 3 Mb en el cromosoma 22q11.2 que produce

booksmedicos.org

síndrome de Di George (velocardiofacial) se registra en 1 de cada 4.000 recién nacidos (fig. 41-4B); una duplicación de 1,4 Mb del cromosoma 17p12 produce más de la mitad de las formas de desarrollo adulto de neuropatías hereditarias de Charcot-Marie-Tooth (CMT) (fig. 41-4C y D). La evidencia indica que los cruzamientos ectópicos que dan lugar a NAHR van precedidos de una sinapsis ectópica. Los reordenamientos no recurrentes son de tamaño variable, con diferentes puntos de rotura en cada paciente, que reflejan distintos mecanismos de formación, como la unión terminal no homóloga (NHEJ, del inglés *nonhomologous end joining*), y mecanismos replicativos, como el encallamiento de horquilla y cambio de plantilla (FoSTeS, del inglés *fork stalling and template switching*) y la replicación inducida por rotura mediada por microhomología (MMBIR, del inglés *microhomology-mediated break-induced replication*). Mientras que los reordenamientos más recurrentes son típicamente «simples», una fracción significativa de los no recurrentes, con dos o más puntos de rotura, se designan como *reordenamientos genómicos complejos* (CGR, del inglés *complex genomic rearrangements*) y se asocian a la etiología de fenotipos de enfermedad humanos (fig. 41-4E). Estos CGR a menudo se producen como episodios *de novo,* varían en tamaño con respecto a los que afectan a un exón aislado o megabases de una secuencia genómica, y suponen pérdida (deleción) y/o ganancia (duplicación, triplicación, etc.) en uno o varios locus génicos.[9] Un ejemplo extremo de CGR es una situación de catástrofe cromosómica en la que múltiples cambios del número de copias y puntos de rotura se concentran en un mismo cromosoma. Este fenómeno, llamado *cromotripsis,* se ha observado en alrededor del 3% de los cánceres y en hasta el 25% de los cánceres óseos, y puede predecir un agravamiento de la enfermedad.[10]

Las *translocaciones recíprocas equilibradas* se deben a un intercambio del material de ADN entre dos cromosomas y se observan en alrededor de 1/600 personas. Durante la meiosis, la translocación de los cromosomas forma una estructura de tétrada paquiténica y, dependiendo del tipo de segregación (alterna o adyacente, simétrica o asimétrica), se transmiten productos equilibrados o no equilibrados a la descendencia. Los productos desequilibrados a menudo inducen aborto espontáneo o nacimiento de un niño con alteraciones clínicas significativas. Recientemente, se ha demostrado mediante análisis genómico de alta resolución que hasta el 40% de las translocaciones en apariencia equilibradas observadas en pacientes con fenotipos anómalos se asociaban con desequilibrios adicionales en o cerca del punto de rotura de la translocación, o en algún otro lugar del genoma.

Las translocaciones que afectan a los brazos cortos (o a los centrómeros) de los cromosomas acrocéntricos se denominan *translocaciones robertsonianas.* Las translocaciones robertsonianas equilibradas (dotación de 45 cromosomas) aparecen en 1/900 recién nacidos, por lo que son las reorganizaciones cromosómicas más frecuentes en el ser humano. La translocación robertsoniana más habitual, t(13;14), se observa en 1/1.300 personas. Los portadores de translocaciones robertsonianas equilibradas tienen un riesgo muy elevado de transmitir un cariotipo no equilibrado a la descendencia (p. ej., trisomía 21 o 13) o de disomía uniparental para los cromosomas 14 y 15, que tienen genes con impronta conocidos.

Las translocaciones cromosómicas no robertsonianas constitucionales son no recurrentes, a excepción de tres translocaciones recurrentes: t(11;22)(q11.2;q23.3) que utilizan cruciformes ricos en AT, y t(4;8)(p16;p23) y t(4;11)(p16;p15.2), que están mediadas por grupos de genes con LCR.

Cuando un fragmento de un cromosoma se transloca al brazo de otro cromosoma, la aberración se denomina *inserción* o *translocación insercional.* Recientemente, se ha demostrado mediante análisis genómico de alta resolución que las translocaciones insercionales se producen con una frecuencia 100 veces mayor de lo que se había detectado con anterioridad. El portador de una inserción equilibrada tiene un 50% de probabilidades de que su descendencia tenga un desequilibrio.

Una *inversión* se define por el cambio de sentido de un fragmento cromosómico. Las inversiones que engloban el centrómero se denominan *pericéntricas* y las que tienen los puntos de rotura en el mismo brazo cromosómico son *paracéntricas.* Por lo general, solo los productos de las inversiones pericéntricas (deleción terminal no equilibrada de un brazo cromosómico acompañada de la duplicación terminal del segundo brazo) se observan en la descendencia. Los productos acéntricos o dicéntricos de las inversiones paracéntricas son inestables, por lo que no se transmiten.

Otras anomalías cromosómicas estructurales menos frecuentes son los cromosomas en anillo, isocromosomas, reorganizaciones cromosómicas complejas y variantes de la heterocromatina. Los anillos se producen cuando dos extremos rotos del mismo cromosoma se fusionan. Por lo general, el material cromosómico telomérico respecto a los puntos de rotura se pierde, lo que da lugar a un fenotipo anómalo. Los anillos suelen ser inestables desde el punto de vista mitótico y suelen formar dobles estructuras en anillo. Los isocromosomas surgen cuando una parte del cromosoma se duplica y se separa de la otra. Los isocromosomas pueden ser monocéntricos (punto de rotura situado en el centrómero) o dicéntricos y, por tanto, inestables, a menos que uno de los centrómeros se inactive (seudoisodicéntrico).

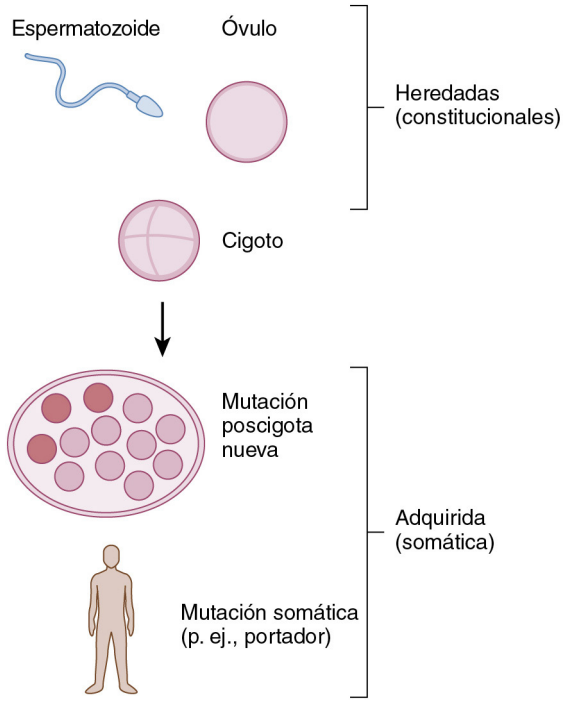

FIGURA 41-5. Mutación. Las mutaciones constitucionales se heredan de uno de los progenitores. Pueden estar presentes en las células somáticas de un progenitor (portador) o pueden surgir durante la gametogenia *(de novo).* Las mutaciones que se producen después de la fase cigota (adquiridas, somáticas) suelen estar presentes en forma de mosaico.

Mosaicismo y quimeras

La presencia de dos o más líneas celulares con distintas dotaciones cromosómicas en una persona se denomina *mosaicismo* cuando se origina del mismo cigoto o *quimeras* cuando las células se originan de cigotos diferentes. El mosaicismo cromosómico es un fenómeno complejo, que se observa en alrededor del 50% de los embriones en el estadio de 8 células y hasta en el 75% de los blastocistos. El mosaicismo cromosómico somático se observa, por ejemplo, en pacientes con hipomelanosis de Ito y en el síndrome de Pallister-Killian (tetrasomía 12p). El mosaicismo genómico en un organismo puede ser más prevalente de lo apreciado y ser causa de enfermedad.[11]

MUTACIONES

Una *mutación* se define como un cambio de la secuencia de nucleótidos debido a errores en la replicación, recombinación, reparación del ADN, o a radiación, mutágenos químicos, virus o transposones. Las mutaciones génicas pueden heredarse de un progenitor (*mutaciones* hereditarias, constitucionales o *de línea germinal*), en cuyo caso están presentes en todas las células o pueden adquirirse en algunos tejidos durante el desarrollo del feto, o después, durante la vida de la persona *(mutaciones somáticas)* (fig. 41-5). La secuenciación hologenómica del tejido del cáncer de pulmón sugiere que se produce una mutación puntual nueva por cada paquete de cigarrillos fumados. Las mutaciones puntuales, que suelen afectar solo a uno o a unos pocos nucleótidos, se han clasificado en sustituciones, inserciones y deleciones. Las mutaciones situadas en las secuencias codificantes de proteínas y que cambian la estructura proteica se han denominado *no sinónimas,* mientras que las que no causan cambios proteicos se denominan mutaciones *sinónimas* o silentes. Estas últimas aún pueden tener consecuencias funcionales (p. ej., al crear un sitio de corte y empalme críptico, un potenciador del corte y empalme exónico o al afectar a los elementos reguladores).

Dependiendo de las consecuencias funcionales, las mutaciones se han clasificado en aquellas con pérdida de función o con ganancia de función. Las primeras, denominadas también *hipomórficas* (pérdida parcial), o *amórficas* o *nulas* (pérdida completa), afectan a los genes sensibles a la dosis génica o haploinsuficientes, en los que una disminución de la cantidad de la proteína no es suficiente para lograr una función normal. Las mutaciones con ganancia de función aumentan o añaden una nueva función a la proteína *(neomórficas),* mientras que las mutaciones negativas dominantes codifican una proteína que interactúa de forma antagónica con el producto normal del otro alelo *(antimórficas).*

La situación en la que un alelo está mutado y el segundo es normal (tipo salvaje) se denomina *heterocigota.* Una combinación de las mismas dos mutaciones en cada uno de los alelos del mismo locus (p. ej., en familias consanguíneas) se denomina mutaciones *homocigotas* o *heterocigotos compuestos* cuando los dos alelos mutantes son distintos. Dos alelos mutantes en locus diferentes se denominan como *doble*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

heterocigoto. Cuando uno de los alelos está ausente (p. ej., debido a una CNV con deleción o la mayoría de los genes del cromosoma X en los hombres), el locus se denomina *hemicigoto.*

Las distintas mutaciones en un gen pueden manifestarse con el mismo o distintos fenotipos, fenómeno que se denomina *heterogeneidad alélica* o *afinidad alélica,* respectivamente. Por el contrario, el mismo fenotipo clínico patológico puede estar causado por mutaciones en genes distintos (*heterogeneidad genética* o *de locus*).

Variaciones de nucleótido único

Las mutaciones *no sinónimas* pueden inducir cambio en un solo aminoácido (*missense,* sentido erróneo), modificar el marco de lectura con la consiguiente alteración de la estructura de las proteínas formadas *(cambio del marco de lectura),* introducir un codón de terminación (*codón de terminación prematura* [CTP]) que trunca la proteína anticipadamente (*nonsense,* sin sentido) o eliminar el sitio específico en el que se producen el corte y el empalme de un intrón durante el procesado del ARNm precursor para formar ARNm maduro (*splice site,* «sitio de corte y empalme»). Los ARN con mutación por CTP son inactivados y eliminados de las células por un mecanismo de vigilancia llamado *degradación mediada por mutaciones sin sentido* (NMD, del inglés *nosense mediates decay*), iniciado por un codón de terminación prematura en cualquier exón, excepto el último, y por una porción de 50 a 55 pb situada entre el segundo y el penúltimo exón, que generalmente escapa al control de la NMD.

Las mutaciones de transición son cambios de pirimidina a pirimidina (p. ej., de C a T) o de purina a purina (p. ej., de A a G), y son más frecuentes que las transversiones, correspondientes a cambios de purina a pirimidina (p. ej., de A a C) o de pirimidina a purina (p. ej., de T a G). La transición más habitual, de C a T, es unas 10 veces más común que otros cambios de bases y se produce en el dinucleótido CpG metilado, ya que la C metilada puede someterse a desaminación y convertirse en T (v. fig. 41-2).

Expansiones de repeticiones inestables

Las mutaciones que son inestables se denominan *dinámicas*. La expansión dinámica patógena de secuencias repetidas de trinucleótidos, tetra- y pentanucleóticos pueden localizarse en regiones codificantes (p. ej., triplete CAG en la enfermedad de Huntington) o no codificantes como intrones (p. ej., GAA en la ataxia de Friedreich) o en regiones no traducidas, ya sean 5' (p. ej., CGG en el síndrome del cromosoma X frágil) o 3' (p. ej., CTG en la distrofia miotónica). Las mutaciones confieren fenotipos que pueden heredarse como rasgos autosómicos dominantes (p. ej., distrofia miotónica), autosómicos recesivos (p. ej., ataxia de Friedreich) o ligados al cromosoma X (p. ej., síndrome del cromosoma X frágil), debido a la ganancia o pérdida de función de las proteínas codificadas. Para cada una de las enfermedades por mutaciones dinámicas, existe un límite específico del número de repeticiones, por encima del cual se manifiesta la enfermedad. El número de repeticiones por debajo de este umbral, pero mayor de lo normal se denomina *premutación*. Sin embargo, en ciertos «genes de enfermedad», las premutaciones también se asocian a fenotipos más leves, de desarrollo posterior y a veces distintos (p. ej., insuficiencia ovárica en las mujeres y trastornos neurológicos de inicio tardío en los hombres con premutaciones en el gen *FMR1* del síndrome del cromosoma X frágil). El número de repeticiones tiende a expandirse en las siguientes generaciones, fenómeno denominado *anticipación,* que suele producirse de una forma específica según el sexo.

Variaciones del número de copias

Los cambios de pares de bases de ADN de Watson-Crick no son el único mecanismo mutacional responsable de las enfermedades monogénicas y los rasgos complejos mendelianos. Características de la arquitectura genómica de orden superior producen una inestabilidad regional intrínseca en el genoma humano y sensibilidad a los reordenamientos de ADN o, lo que es lo mismo, a las CNV, que son causa frecuente de enfermedad en humanos Las alteraciones resultantes de los cambios genómicos estructurales se designan como *trastornos genómicos.*

Un mecanismo principal por el que las reorganizaciones dan lugar a determinados fenotipos es la alteración de la dosis génica debida a la variación del número de copias de un gen. Las CNV pueden causar deleción, duplicación o alteración del gen sensible a la dosis génica, provocar fusiones de genes, ejercer efectos de posición o desenmascarar mutaciones en la región codificante o en otras SNP en el segundo alelo, como sucede cuando una CNV con deleción provoca un estado hemicigoto.

Diversos cálculos han demostrado que las tasas de mutación *de novo* específica de locus en las reorganizaciones genómicas son de 10^{-4}-10^{-5}, al menos 1.000-10.000 veces más frecuentes que las mutaciones puntuales *de novo.* Por tanto, las CNV con mutaciones *de novo* pueden contribuir de forma significativa a las enfermedades esporádicas,[12] incluyendo varias alteraciones humanas del desarrollo neurológico, como esquizofrenia, autismo y discapacidad intelectual, y casos esporádicos de trastornos mendelianos raros.[13]

Numerosas alteraciones genómicas se producen esporádicamente y a menudo obedecen a reordenamientos *de novo.* Los reordenamientos recurrentes (deleciones, duplicaciones o inversiones) se deben a NAHR entre repeticiones de pocas copias, localizadas a menos de 5-10 Mb de una a otra y con más de un 97% de identidad en la secuencia de ADN. La posición fija de estas repeticiones de bajo número de copias o duplicaciones segmentarias en el genoma humano genera reordenamientos recurrentes de dimensiones comunes para una región dada. La NAHR entre repeticiones de bajo número de copias orientadas directamente provoca deleciones o duplicaciones recíprocas de la región genómica localizada entre ellas, mientras que la NAHR entre repeticiones orientadas de forma opuesta induce inversión del segmento genómico interpuesto. Es interesante el hecho de que los intercambios de cadena para sitios de NAHR no están dispersos a lo largo de toda la homología en las repeticiones de bajo número de copias, sino que se concentran en puntos de recombinación.

La mayoría de las CNV no recurrentes parecen producirse por mecanismos de recombinación no homóloga, y es frecuente la microhomología en los puntos de rotura. Es probable que el resto de los reordenamientos de diferente tamaño no recurrentes obedezcan a recombinación de NHEJ. Un mecanismo destacado, particularmente para reordenamientos complejos (p. ej., deleción/normal/duplicación), es la replicación inducida por rotura mediada por microhomología (MMBIR, del inglés *microhomology-mediated break-induced replication*).

Síndromes de microduplicación y de microdeleción

Algunos de los síndromes de microduplicación y microdeleción se deben a un cambio del número de copias del gen sensible a la dosis génica o haploinsuficiente. Entre los trastornos genómicos mejor descritos se encuentran ciertas neuropatías periféricas dominantes autosómicas frecuentes (la CMT1A y la neuropatía hereditaria con propensión a las parálisis por presión), que están causadas por CNV con duplicación y deleción, respectivamente, de un intervalo genómico de unos 1,4 Mb en 17p12, que alberga un gen de la mielina sensible a la dosis génica *(PMP22).* Este segmento genómico está flanqueado por dos LCR de unas 24 kb e idénticas en alrededor del 98,7% de su secuencia, denominadas CMT1A-REP *proximal* y CMT1A-REP *distal,* que actúan como sustratos para la NAHR. Otro ejemplo de síndromes de microdeleción y microduplicación recíprocos frecuentes predominantemente monogénicos son el síndrome de Potocki-Lupski, que puede presentarse clínicamente como autismo y se debe a dup(17)(p11.2p11.2), la recombinación recíproca de del(17)(p11.2p11.2) encontrada en pacientes con síndrome de Smith-Magenis. Cuando intervienen dos o más genes sensibles a la dosis génica que suelen no tener una relación funcional, se habla de *síndromes de deleción* o *duplicación de genes contiguos,* como el síndrome de Potocki-Shaffer debido a la deleción del(11)(p11.2p11.2). Los síndromes de microdeleción y microduplicación recurrentes mediados por LCR suelen tener una prevalencia similar en poblaciones diferentes; sin embargo, en algunos trastornos genómicos, se han observado diferencias significativas en cuanto a la incidencia en distintas poblaciones mundiales, lo que probablemente demuestra que la variación de la arquitectura genómica es un factor significativo para la susceptibilidad a la enfermedad (p. ej., síndrome de microdeleción 17q21.31, síndrome de Sotos, 5q35). Algunos ejemplos de síndromes de microdeleción bien conocidos y caracterizados son el síndrome de Williams-Beuren (7q11.23), los síndromes de Prader-Willi y Angelman (15q11.2q12), el síndrome de DiGeorge (22q11.2), el síndrome de microdeleción 17q21.31, el síndrome de microdeleción 1q21.1 y el síndrome de Sotos. Para todas estas microdeleciones, se han descrito las microduplicaciones recíprocas predichas por el modelo de NAHR, con fenotipos que suelen ser más leves. Aunque la función de las CNV en la etiología de síndromes como los citados se conoce desde hace tiempo, estudios recientes demuestran que una parte de los pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas, como autismo o esquizofrenia, albergan CNV que afectan a locus específicos (p. ej., 1q21.1, 15q13.3 y 16p11.2).[13] Comienza a ser evidente que las CNV pueden estar relacionadas con ciertos rasgos humanos complejos.

PATRONES DE HERENCIA

Herencia mendeliana

La mayoría de las mutaciones asociadas a enfermedades descritas en el ser humano pueden asignarse a un único gen (monogénicas) o locus y se segregan como un rasgo mendeliano de forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X.

Una mutación autosómica dominante está presente solo en un alelo, por lo que se transmite en la meiosis al 50% de los gametos y es de esperar que se manifieste en la mitad de la descendencia, a menos que el rasgo tenga penetrancia incompleta (p. ej., en cánceres de mama y de ovario relacionados con BCRA), tenga una expresividad variable (p. ej., en el síndrome de Marfan), sea dependiente de la edad (p. ej., enfermedad de Huntington) o mortal (p. ej., displasia capilar alveolar). En el análisis de árboles genealógicos, la herencia autosómica dominante se observa como una transmisión vertical del rasgo.

En un rasgo autosómico recesivo, las personas afectadas portan dos alelos mutantes en un locus específico, que puede ser el mismo (homocigoto) o distinto (heterocigoto compuesto). Por lo general, ambas mutaciones se heredan de un progenitor portador no afectado (pero hay que indicar que, en ocasiones, los portadores heterocigotos

booksmedicos.org

del alelo mutado pueden tener un fenotipo leve o una mayor susceptibilidad a rasgos complejos o multifactoriales). En teoría, los probandos afectados representan el 25% de la progenie; dos tercios de los hermanos no afectados portan un alelo mutado y el 25% restante de toda la progenie (un tercio de los afectados) tienen dos alelos de tipo salvaje (normal). En el análisis de árboles genealógicos, la herencia autosómica recesiva se observa como la transmisión horizontal del rasgo.

En las enfermedades ligadas al cromosoma X (tanto dominantes como recesivas) no se observa transmisión entre hombres, y todas las hijas de los padres afectados son portadoras obligadas del alelo mutado. Las enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X son más infrecuentes que los trastornos recesivos ligados al cromosoma X y aparecen tanto en hombres como en mujeres. Por lo general, hay el doble de mujeres afectadas que de hombres; sin embargo, si la enfermedad es mortal en hombres, solo afecta a las mujeres (p. ej., síndrome de Rett). Por la inactivación de X, el fenotipo en enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X es más leve en mujeres que en hombres. En un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, solo se afectan los hombres; en las mujeres portadoras, el cromosoma X que alberga el alelo recesivo mutado se inactiva de forma preferente por inactivación no aleatoria del cromosoma X. Sin embargo, las mujeres que tienen una inactivación incompleta o sesgada del cromosoma X, aquellas que solo tienen un cromosoma X (síndrome de Turner), o las portadoras de una translocación equilibrada entre el cromosoma X y un autosoma (el material del cromosoma X situado en los cromosomas derivados no se inactiva) pueden manifestar la enfermedad recesiva ligada al cromosoma X.

Herencia no mendeliana

La aparición de casos esporádicos de una enfermedad puede explicarse por una herencia mendeliana clásica, como sucede con una mutación autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X; sin embargo, hay que considerar otras posibilidades, como la herencia no mendeliana: impronta genómica, disomía uniparental, mosaicismo, mutaciones del ADN mitocondrial y herencia digénica o trialélica.

Algunos genes adquieren una situación de actividad diferente (por lo general, mediante metilación) después de pasar por la espermatogenia en lugar de por la ovogenia. Como resultado de ello, un gen puede silenciarse *(sufrir impronta),* dependiendo del progenitor de origen. Este efecto del progenitor de origen se observa en el gen *UBE3A,* situado en el cromosoma 15q12, que sufre impronta durante la espermatogenia, y solo la copia materna presenta actividad. Cuando la copia materna activa de *UBE3A* está mutada, tiene una deleción o está inactivada de otro modo la descendencia presenta el síndrome de Angelman.

De forma esporádica, puede que un par cromosómico no se herede de ambos progenitores. Esta distorsión de la herencia biparental, denominada *disomía uniparental* (DUP), puede tener consecuencias clínicas cuando los cromosomas uniparentales contienen una mutación autosómica recesiva o un gen con impronta. Cuando ambos homólogos se heredan de un progenitor, se habla de *heterodisomía.* En la *isodisomía,* ambos homólogos de la descendencia se originan de uno solo de los homólogos parentales. El mecanismo más frecuente de DUP es el rescate de una trisomía, en el que un embrión poscigoto precoz es trisómico, debido a una no disyunción cromosómica en la meiosis I, tras lo que el cromosoma extra se pierde después durante el desarrollo posterior para restaurar la disomía. Debido a que este fenómeno es aleatorio, en un 33% de los casos, los cromosomas disómicos que permanecen tras el rescate de la trisomía a la disomía constituirán una DUP. Por consiguiente, la DUP se asocia con una edad materna avanzada.

En algunas enfermedades se han observado mutaciones patógenas en alelos únicos de dos genes diferentes, mientras que los otros alelos en cada locus concreto son normales. Este fenómeno de doble heterocigosis de dos genes que interactúan entre sí se ha descrito, por ejemplo, para los genes *ROM1* y *RDS* en la retinitis pigmentaria y para *GJB6* y *GJB2* en la hipoacusia.

En algunos pacientes, se han identificado tres alelos anómalos en dos genes diferentes. El fenómeno de la herencia trialélica (u oligogénica) se ha observado, por ejemplo, en el síndrome de Bardet-Biedl, la hipercolesterolemia familiar y la deficiencia de cortisona reductasa. Los síndromes de microduplicación cromosómica monogénica (p. ej., Charcot-Marie-Tooth de tipo 1A) también pueden clasificarse como trialélicos, debido a la presencia de tres alelos en un locus concreto debido a CNV con duplicación.

Otra distorsión de la herencia mendeliana puede deberse al mosaicismo. Puede haber dos o más líneas celulares solo en las gónadas (mosaicismo de la línea germinal) o en las células somáticas. El mosaicismo debería sospecharse cuando unos progenitores sanos tienen dos o más niños con una enfermedad dominante. El mosaicismo puede ser especialmente relevante cuando los procesos mutacionales implican errores de replicación del ADN y se producen a nivel mitótico (p. ej., mutación puntual y replicación inducida por rotura mediada por microhomología).

En muy pocas ocasiones, un rasgo patológico se transmite a las hijas y los hijos solo a partir de las madres. En estos casos, debería pensarse en una enfermedad mitocondrial debida a mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt). En el citoplasma celular hay muchas copias de ADNmt y se transmite a la descendencia solo a través de los óvulos. Los signos y síntomas clínicos iniciales suelen originarse a partir de los tejidos más dependientes de energía (p. ej., ojos, cerebro, músculo esquelético y corazón), y la expresión fenotípica entre los familiares varía y depende sobre todo de la proporción de ADNmt en el citoplasma que porta la mutación, lo que se denomina *heteroplasmia.*

ANÁLISIS DE LA VARIACIÓN GENÉTICA

Las aberraciones cromosómicas más largas de unos 5 Mb pueden detectarse mediante microscopia óptica después de una tinción específica, que muestra unos patrones de bandas característicos (p. ej., análisis del cariotipo con bandas G). Las reorganizaciones submicroscópicas, como las microdeleciones o microduplicaciones (de 30 kb a 5 Mb), se han analizado previamente mediante técnicas de citogenética molecular, como la hibridación *in situ* con fluorescencia. En estas técnicas citogenéticas clínicas rutinarias suele analizarse una subpoblación de linfocitos T de sangre periférica estimulados con fitohemaglutinina. Las reorganizaciones de tamaño similar (de 30 kb a 5 Mb) se pueden analizar también utilizando electroforesis en gel con campo pulsado. Sin embargo, ambas tecnologías se limitan al análisis de regiones genómicas específicas, es decir, se trata de un análisis específico de locus.

El desarrollo de la hibridación genómica comparativa basada en matrices (aCGH) ha permitido el cribado de todo el genoma humano para detectar desequilibrios, con un nivel de resolución genómica que solo depende del número, tamaño y distancia entre las sondas usadas para el estudio y dispuestas en la matriz. Las técnicas de imagen hologenómicas son análogas a la fotografía digital, en la que la resolución observada depende de los píxeles utilizados. La aCGH clínica inicial utilizaba clones genómicos largos, denominados BAC y PAC (cromosomas artificiales bacterianos o P1), como sondas para el estudio. Se han sustituido rápidamente por oligonucleótidos, que pueden sintetizarse por millones en un portaobjetos de cristal. Las sondas de oligonucleótidos también se usan en las matrices de SNP que, a diferencia de la aCGH, permiten realizar estudios de asociación o detectar disomías uniparentales. El uso generalizado de la matriz de CGH a efectos diagnósticos no solo ha aumentado la sensibilidad en la detección de CNV asociadas a enfermedad, sino que también ha determinado el descubrimiento de diversos nuevos trastornos genómicos.

Para la detección de desequilibrios genómicos se ha desarrollado una técnica basada en la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa: la amplificación de sonda dependiente de ligamiento múltiple (MLPA, del inglés *multiplex ligation-dependent probe amplification*). La MLPA es una herramienta barata, sencilla, rápida y sensible para detectar alteraciones de dosis en regiones genómicas seleccionadas.

Más recientemente se han desarrollado diversas tecnologías se secuenciación de próxima generación (NGS, del inglés *next-generation sequencing*) que permiten la secuenciación simultánea y masiva de ADN en paralelo. Se trata de medios que han abierto la era de las «pruebas en grupo» (análisis simultáneos de múltiples genes implicados en un determinado fenotipo), secuenciación del exoma completo (región codificante del genoma) y la del genoma completo de una persona. En la NGS, la secuenciación de ADN emplea procesos químicos distintos del método tradicional de terminación de cadena didesoxi de Sanger. Las técnicas de NGS producen una cantidad de datos sustancialmente mayor con menor coste. Sin embargo, las lecturas de secuencia netas individuales generadas de cada conjunto de secuencias de plantillas de ADN amplificadas presentan menor longitud y menos calidad de lectura. No obstante, la secuenciación masiva redundante de un genoma humano diploide personal (p. ej., con una superficie 30 veces superior a la secuencia del genoma humano de referencia) ofrece una secuenciación del genoma personal sólida y precisa. Las tecnologías de NGS han favorecido una gran expansión en el descubrimiento de nuevos genes y del conocimiento de las bases mecanicistas de los trastornos genéticos.[14] El uso de la secuenciación del exoma completo exclusivamente para diagnóstico clínico en la actualidad ha originado un rendimiento diagnóstico de alrededor del 25%, lo que supone una sustancial mejora respecto a las modalidades de prueba actualmente disponibles.[15] Las tecnologías de NGS también han facilitado la amplificación de ADN libre de células a partir de suero materno para facilitar el cribado neonatal de trisomías de los cromosomas 13, 18 o 21.

Avances recientes y la relativa expansión de las tecnologías de matriz CGH y NGS han transformado nuestra interpretación y el diagnóstico de la enfermedad humana. La disminución de los costes de secuenciación y la expansión de estas tecnologías harán que nuestro conocimiento de la historia y la evolución de la enfermedad humana y su tratamiento nos conduzca a nuevos niveles de complejidad.

CONCLUSIÓN

Las mutaciones en el ser humano se deben a SNV y CNV. Las nuevas mutaciones pueden contribuir a los casos esporádicos de enfermedad. La carga genómica total puede ser relevante para un fenotipo clínico. La variación genética individual es muy amplia. Aún no se ha determinado la función del 80-90% de los genes secuenciados en el genoma humano de referencia, con vistas a las posibles consecuencias clínicas de sus mutaciones, lo que invita a la prudencia. Además, más del 98% del genoma humano es no codificante, y las consecuencias de la variación en él no se pueden determinar usando el código genético.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

42

BASE HEREDITARIA DE LAS ENFERMEDADES COMUNES

SEKAR KATHIRESAN Y DAVID ALTSHULER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Una cuestión esencial en medicina es saber por qué unas personas enferman y otras no. Buscamos respuesta a esta pregunta por múltiples razones: para ofrecer explicaciones a nuestros pacientes, para predecir el riesgo de enfermedad con antelación suficiente para prevenirla y, lo que es más importante, para comprender la fisiopatología y diseñar así estrategias racionales de prevención y tratamiento. En algunos casos, se ha observado que la exposición ambiental, por sí sola, desempeña un papel relevante en la enfermedad (p. ej., consumo de tabaco y cáncer de pulmón o infección por el VIH y el sida). En otros casos, como en la enfermedad de Huntington o en la fibrosis quística, la mutación de un solo gen es necesaria y suficiente para causar la enfermedad. Por supuesto, este tipo de respuestas aisladas son la excepción más que la regla. En la mayoría de los casos, la enfermedad surge de la acción combinada de alteraciones congénitas y somáticamente adquiridas en la secuencia genómica, exposición ambiental y conductual y mala suerte. Tales trastornos, que explican la mayor parte de la morbilidad y de la mortalidad en la población humana, se conocen como *rasgos complejos.*[1]

Como herramienta para generar nuevas hipótesis sobre las causas primordiales de la enfermedad, la genética humana tiene diversas características únicas. En primer lugar, hoy en día es posible investigar de manera sistemática la secuencia genómica completa de un individuo de modo ilimitado a partir de cualquier hipótesis previa sobre genes subyacentes y procesos fisiopatológicos responsables. En segundo lugar, dado que la secuencia del genoma constitucional se establece en el momento de la concepción de la persona y se mantiene inalterada durante toda su vida, las asociaciones entre secuencia genómica y fenotipo humano pueden interpretarse como causa más que como reacción en su relación con la enfermedad. Sin embargo, aunque hayamos entrado en una era en la que es posible identificar los genes específicos y las variantes que contribuyen al riesgo de enfermedades comunes, es necesario seguir trabajando para comprender sus funciones y conocer el modo en que estos conocimientos mejoran la práctica de la medicina.[2]

HEREDABILIDAD: VARIACIÓN HEREDITARIA DEL RIESGO DE ENFERMEDAD

La predisposición a la enfermedad varía entre las poblaciones humanas y dentro de las mismas. Los estudios de *agregación familiar* permiten determinar el grado en que la diferencia heredada en la secuencia del genoma contribuye a la variación del riesgo de enfermedad. Tales estudios son conceptualmente simples e investigan si los miembros de una misma familia son más similares en cuanto a riesgo de enfermedad al compararlos con personas escogidas al azar en la población. Por supuesto, el agrupamiento familiar refleja no solo un genotipo compartido, sino también un ambiente compartido. La participación de un genotipo compartido puede analizarse más detenidamente valorando la concordancia de la enfermedad en relación con el grado de parentesco. El más simple de estos modelos es la comparación del grado de concordancia de la enfermedad entre parejas de gemelos mono- y dicigotos. En la actualidad se están desarrollando métodos más complejos, en los que el parentesco entre individuos se estima directamente a partir de los datos del genotipo (y no ya sobre la base del árbol genealógico), y la concordancia se compara con las estimaciones de parentesco realizadas de modo empírico. Con cada uno de estos planteamientos, enfermedades comunes como la diabetes mellitus de tipos 1 y 2, la obesidad, la hipertensión, la enfermedad arterial coronaria, las enfermedades autoinmunes, formas comunes de cáncer, la esquizofrenia y el trastorno bipolar muestran grados de concordancia de la enfermedad que aumentan con la semejanza genética. No obstante, muchos otros rasgos de interés clínico (p. ej., la mayoría de las respuestas a fármacos) no han sido estudiados mediante estos métodos y, en consecuencia, no se puede deducir el papel de la herencia en tales características. Es decir, la variabilidad en un fenotipo clínico (como la respuesta a un fármaco) no puede asumirse como heredada por naturaleza: son necesarios estudios familiares o estudios de genética molecular para llegar a una conclusión de esta índole.

Los datos sobre agregación familiar permiten calcular la *heredabilidad,* definida como la fracción de la variabilidad interindividual en el riesgo de enfermedad atribuible a influencias genéticas aditivas. En este marco, la variabilidad restante entre individuos se debe a la suma de todos los demás elementos que contribuyen al riesgo de enfermedad: influencias ambientales sobre la enfermedad, efectos genéticos no aditivos *(epistásicos)* (p. ej., interacciones gen-gen o interacciones gen-entorno), error en la evaluación del parentesco o de la enfermedad o azar. Para la mayoría de los rasgos clínicamente importantes (enfermedades y factores de riesgo), las estimaciones empíricas de variabilidad se hallan comprendidas entre un 20 y un 80% (v. Online Mendelian Inheritance in Man, disponible en *www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?db=OMIM*, para una información más completa).

Al interpretar las estimaciones de heredabilidad,[3] es importante considerar dos factores cruciales: el efecto de los errores de medición y el contexto ambiental. Los *errores de medición* reducen la estimación de la heredabilidad observada de un rasgo. Por ejemplo, una sola medición de presión arterial es mucho menos heredable que una valoración compuesta por mediciones seriadas de presión arterial a lo largo del tiempo. Es decir, las estimaciones de heredabilidad son menos vinculantes, porque la variabilidad de un día a otro y la imprecisión de las mediciones clínicas pueden alterar la propensión biológica subyacente debida a la herencia. Para el paciente y el médico, ello significa que la presión arterial en un determinado día puede no ser particularmente heredable, mientras que la presión arterial a lo largo del tiempo (que es el factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular) es heredable en mayor medida.

En segundo lugar, las estimaciones de heredabilidad se aplican solo en el contexto del entorno en que se realizó el estudio. En los casos en los que los desencadenantes ambientales de la enfermedad son relativamente constantes en la población objeto de estudio, los factores heredados pueden explicar gran parte de la variación de las tasas de enfermedad. Por el contrario, cuando la exposición a las causas ambientales de la enfermedad muestra elevada variación en la población objeto de estudio, los factores no genéticos pueden pesar más que la contribución de ese mismo grado de variabilidad en la predisposición genética. Por ejemplo, la incidencia y la diversidad del hábito de fumar tienen un impacto importante sobre el grado de variabilidad de las tasas de cáncer de pulmón (en un estudio dado o en una cohorte de pacientes) que halla explicación en la herencia. Si el hábito de fumar estuviera ausente en una población dada (de forma ubicua), una pequeña parte de la variación en el riesgo de cáncer de pulmón se debería al hábito de fumar; si, en cambio, la mitad de la población fumara varios paquetes al día y la otra mitad nada en absoluto, el hábito de fumar dominaría, por encima de la predisposición congénita.

Por estas razones, la heredabilidad no es una característica fija de una enfermedad, sino la evaluación de una población determinada, de un conjunto de mediciones y del grado en que la variabilidad de la exposición genética y ambiental explica el riesgo de enfermedad. Por tanto, no hay contradicción entre el hecho de que una enfermedad sea altamente heredable (en una población concreta) y que, aun así, presente tasas que varían sustancialmente entre poblaciones separadas por tiempo, geografía o nivel socioeconómico. En comparaciones amplias entre grupos, la exposición ambiental y los métodos de comprobación clínica a menudo varían considerablemente y contribuyen a cambios temporales en los patrones de las enfermedades. Por el contrario, dentro de un grupo expuesto a un ambiente relativamente uniforme y estudiado de manera estandarizada, la predisposición genética puede desempeñar un papel importante en la determinación del riesgo individual.

HETEROCIGOSIDAD: VARIACIÓN HEREDITARIA EN LA SECUENCIA DEL GENOMA

La *heredabilidad* expresa la variación hereditaria en las tasas de enfermedad; la *heterocigosidad* expresa la tasa de variación hereditaria en secuencias genómicas (tabla 42-1). La heterocigosidad se define como la proporción de sitios del cromosoma en los que dos copias elegidas al azar difieren en la secuencia de ADN. Dado que las células son *diploides* (contienen dos copias de la secuencia genómica) y que estas dos copias se seleccionaron entre la población de un modo casi al azar, la heterocigosidad equivale a la fracción de pares de bases que varían entre las dos copias que cada individuo heredamos de nuestra madre y nuestro padre. Es decir, la heterocigosidad es la tasa de variación genética de la persona.

Los *polimorfismos de nucleótido único* (SNP, del inglés *single-nucleotide polymorphisms*) son sitios en los que una letra del código de ADN ha sido cambiada por otra letra. Tales variantes se observan aproximadamente en 1 de cada 1.000 posiciones en la secuencia del genoma humano. En las regiones de los genes codificantes de proteínas, las tasas de variación genética son más bajas, inferiores a 1 de cada 2.000 bases; la tasa de variación que altera sustancialmente la secuencia de la proteína codificada es aún más baja (v. tabla 42-1). La menor tasa de variación en las regiones codificantes se debe a la selección natural frente a la alteración en la secuencia de aminoácidos de las proteínas codificadas.

Nuestro genoma también contiene otros tipos de variaciones en la secuencia de ADN: inserciones y deleciones de nucleótidos; alteración en el número de copias de determinados genes y secuencias; y alteraciones a mayor escala, como inversiones y translocaciones. Todos los tipos de cambios en la secuencia de ADN influyen en la función de los genes y el desarrollo de la enfermedad.

En el individuo, la variación genética es atribuible en gran medida a variantes que son comunes. Desde el punto de vista empírico, más de 98% de los sitios heterocigotos de un individuo muestran una frecuencia mayor del 1% en la población humana mundial.

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

42

BASE HEREDITARIA DE LAS ENFERMEDADES COMUNES

SEKAR KATHIRESAN Y DAVID ALTSHULER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Una cuestión esencial en medicina es saber por qué unas personas enferman y otras no. Buscamos respuesta a esta pregunta por múltiples razones: para ofrecer explicaciones a nuestros pacientes, para predecir el riesgo de enfermedad con antelación suficiente para prevenirla y, lo que es más importante, para comprender la fisiopatología y diseñar así estrategias racionales de prevención y tratamiento. En algunos casos, se ha observado que la exposición ambiental, por sí sola, desempeña un papel relevante en la enfermedad (p. ej., consumo de tabaco y cáncer de pulmón o infección por el VIH y el sida). En otros casos, como en la enfermedad de Huntington o en la fibrosis quística, la mutación de un solo gen es necesaria y suficiente para causar la enfermedad. Por supuesto, este tipo de respuestas aisladas son la excepción más que la regla. En la mayoría de los casos, la enfermedad surge de la acción combinada de alteraciones congénitas y somáticamente adquiridas en la secuencia genómica, exposición ambiental y conductual y mala suerte. Tales trastornos, que explican la mayor parte de la morbilidad y de la mortalidad en la población humana, se conocen como *rasgos complejos.*[1]

Como herramienta para generar nuevas hipótesis sobre las causas primordiales de la enfermedad, la genética humana tiene diversas características únicas. En primer lugar, hoy en día es posible investigar de manera sistemática la secuencia genómica completa de un individuo de modo ilimitado a partir de cualquier hipótesis previa sobre genes subyacentes y procesos fisiopatológicos responsables. En segundo lugar, dado que la secuencia del genoma constitucional se establece en el momento de la concepción de la persona y se mantiene inalterada durante toda su vida, las asociaciones entre secuencia genómica y fenotipo humano pueden interpretarse como causa más que como reacción en su relación con la enfermedad. Sin embargo, aunque hayamos entrado en una era en la que es posible identificar los genes específicos y las variantes que contribuyen al riesgo de enfermedades comunes, es necesario seguir trabajando para comprender sus funciones y conocer el modo en que estos conocimientos mejoran la práctica de la medicina.[2]

HEREDABILIDAD: VARIACIÓN HEREDITARIA DEL RIESGO DE ENFERMEDAD

La predisposición a la enfermedad varía entre las poblaciones humanas y dentro de las mismas. Los estudios de *agregación familiar* permiten determinar el grado en que la diferencia heredada en la secuencia del genoma contribuye a la variación del riesgo de enfermedad. Tales estudios son conceptualmente simples e investigan si los miembros de una misma familia son más similares en cuanto a riesgo de enfermedad al compararlos con personas escogidas al azar en la población. Por supuesto, el agrupamiento familiar refleja no solo un genotipo compartido, sino también un ambiente compartido. La participación de un genotipo compartido puede analizarse más detenidamente valorando la concordancia de la enfermedad en relación con el grado de parentesco. El más simple de estos modelos es la comparación del grado de concordancia de la enfermedad entre parejas de gemelos mono- y dicigotos. En la actualidad se están desarrollando métodos más complejos, en los que el parentesco entre individuos se estima directamente a partir de los datos del genotipo (y no ya sobre la base del árbol genealógico), y la concordancia se compara con las estimaciones de parentesco realizadas de modo empírico. Con cada uno de estos planteamientos, enfermedades comunes como la diabetes mellitus de tipos 1 y 2, la obesidad, la hipertensión, la enfermedad arterial coronaria, las enfermedades autoinmunes, formas comunes de cáncer, la esquizofrenia y el trastorno bipolar muestran grados de concordancia de la enfermedad que aumentan con la semejanza genética. No obstante, muchos otros rasgos de interés clínico (p. ej., la mayoría de las respuestas a fármacos) no han sido estudiados mediante estos métodos y, en consecuencia, no se puede deducir el papel de la herencia en tales características. Es decir, la variabilidad en un fenotipo clínico (como la respuesta a un fármaco) no puede asumirse como heredada por naturaleza: son necesarios estudios familiares o estudios de genética molecular para llegar a una conclusión de esta índole.

Los datos sobre agregación familiar permiten calcular la *heredabilidad,* definida como la fracción de la variabilidad interindividual en el riesgo de enfermedad atribuible a influencias genéticas aditivas. En este marco, la variabilidad restante entre individuos se debe a la suma de todos los demás elementos que contribuyen al riesgo de enfermedad: influencias ambientales sobre la enfermedad, efectos genéticos no aditivos *(epistásicos)* (p. ej., interacciones gen-gen o interacciones gen-entorno), error en la evaluación del parentesco o de la enfermedad o azar. Para la mayoría de los rasgos clínicamente importantes (enfermedades y factores de riesgo), las estimaciones empíricas de variabilidad se hallan comprendidas entre un 20 y un 80% (v. Online Mendelian Inheritance in Man, disponible en *www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?db=OMIM*, para una información más completa).

Al interpretar las estimaciones de heredabilidad,[3] es importante considerar dos factores cruciales: el efecto de los errores de medición y el contexto ambiental. Los *errores de medición* reducen la estimación de la heredabilidad observada de un rasgo. Por ejemplo, una sola medición de presión arterial es mucho menos heredable que una valoración compuesta por mediciones seriadas de presión arterial a lo largo del tiempo. Es decir, las estimaciones de heredabilidad son menos vinculantes, porque la variabilidad de un día a otro y la imprecisión de las mediciones clínicas pueden alterar la propensión biológica subyacente debida a la herencia. Para el paciente y el médico, ello significa que la presión arterial en un determinado día puede no ser particularmente heredable, mientras que la presión arterial a lo largo del tiempo (que es el factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular) es heredable en mayor medida.

En segundo lugar, las estimaciones de heredabilidad se aplican solo en el contexto del entorno en que se realizó el estudio. En los casos en los que los desencadenantes ambientales de la enfermedad son relativamente constantes en la población objeto de estudio, los factores heredados pueden explicar gran parte de la variación de las tasas de enfermedad. Por el contrario, cuando la exposición a las causas ambientales de la enfermedad muestra elevada variación en la población objeto de estudio, los factores no genéticos pueden pesar más que la contribución de ese mismo grado de variabilidad en la predisposición genética. Por ejemplo, la incidencia y la diversidad del hábito de fumar tienen un impacto importante sobre el grado de variabilidad de las tasas de cáncer de pulmón (en un estudio dado o en una cohorte de pacientes) que halla explicación en la herencia. Si el hábito de fumar estuviera ausente en una población dada (de forma ubicua), una pequeña parte de la variación en el riesgo de cáncer de pulmón se debería al hábito de fumar; si, en cambio, la mitad de la población fumara varios paquetes al día y la otra mitad nada en absoluto, el hábito de fumar dominaría, por encima de la predisposición congénita.

Por estas razones, la heredabilidad no es una característica fija de una enfermedad, sino la evaluación de una población determinada, de un conjunto de mediciones y del grado en que la variabilidad de la exposición genética y ambiental explica el riesgo de enfermedad. Por tanto, no hay contradicción entre el hecho de que una enfermedad sea altamente heredable (en una población concreta) y que, aun así, presente tasas que varían sustancialmente entre poblaciones separadas por tiempo, geografía o nivel socioeconómico. En comparaciones amplias entre grupos, la exposición ambiental y los métodos de comprobación clínica a menudo varían considerablemente y contribuyen a cambios temporales en los patrones de las enfermedades. Por el contrario, dentro de un grupo expuesto a un ambiente relativamente uniforme y estudiado de manera estandarizada, la predisposición genética puede desempeñar un papel importante en la determinación del riesgo individual.

HETEROCIGOSIDAD: VARIACIÓN HEREDITARIA EN LA SECUENCIA DEL GENOMA

La *heredabilidad* expresa la variación hereditaria en las tasas de enfermedad; la *heterocigosidad* expresa la tasa de variación hereditaria en secuencias genómicas (tabla 42-1). La heterocigosidad se define como la proporción de sitios del cromosoma en los que dos copias elegidas al azar difieren en la secuencia de ADN. Dado que las células son *diploides* (contienen dos copias de la secuencia genómica) y que estas dos copias se seleccionaron entre la población de un modo casi al azar, la heterocigosidad equivale a la fracción de pares de bases que varían entre las dos copias que cada individuo heredamos de nuestra madre y nuestro padre. Es decir, la heterocigosidad es la tasa de variación genética de la persona.

Los *polimorfismos de nucleótido único* (SNP, del inglés *single-nucleotide polymorphisms*) son sitios en los que una letra del código de ADN ha sido cambiada por otra letra. Tales variantes se observan aproximadamente en 1 de cada 1.000 posiciones en la secuencia del genoma humano. En las regiones de los genes codificantes de proteínas, las tasas de variación genética son más bajas, inferiores a 1 de cada 2.000 bases; la tasa de variación que altera sustancialmente la secuencia de la proteína codificada es aún más baja (v. tabla 42-1). La menor tasa de variación en las regiones codificantes se debe a la selección natural frente a la alteración en la secuencia de aminoácidos de las proteínas codificadas.

Nuestro genoma también contiene otros tipos de variaciones en la secuencia de ADN: inserciones y deleciones de nucleótidos; alteración en el número de copias de determinados genes y secuencias; y alteraciones a mayor escala, como inversiones y translocaciones. Todos los tipos de cambios en la secuencia de ADN influyen en la función de los genes y el desarrollo de la enfermedad.

En el individuo, la variación genética es atribuible en gran medida a variantes que son comunes. Desde el punto de vista empírico, más de 98% de los sitios heterocigotos de un individuo muestran una frecuencia mayor del 1% en la población humana mundial.

booksmedicos.org

TABLA 42-1 CARACTERÍSTICAS DE VARIACIÓN DE LA SECUENCIA DEL GENOMA HUMANO

Longitud de la secuencia del genoma humano (pares de bases)	3.000.000.000
Número de genes humanos (estimado)	20.000
Fracción de pares de bases que difieren entre las secuencias de genoma de un ser humano y de un chimpancé	1,3% (1 de 80)
Fracción de pares de bases que varían entre las secuencias de genoma de dos seres humanos	0,1% (1 de 1.000)
Fracción de pares de bases de región de codificación que varían de un modo que altera sustancialmente la secuencia de la proteína codificada	0,2% (1 de 5.000)
Número de variantes de secuencia presentes en cada individuo como sitios heterocigotos	3.000.000
Número de variantes que alteran los aminoácidos y que están presentes en cada individuo como sitios heterocigotos	12.000
Número de variantes de secuencia en una población humana dada con frecuencia > 1%	10.000.000
Número de polimorfismos de aminoácidos presentes en el genoma humano con una frecuencia de población > 1%	75.000
Fracción de toda la heterocigosidad humana atribuible a variantes con una frecuencia > 1%	98%

A lo largo de los últimos 15 años, se ha creado una base de datos pública que contiene esencialmente todas las variantes de secuencia comunes en la población humana (con una frecuencia > 1%). En el momento de escribir estas líneas, esta base de datos pública contiene más de 44 millones de variantes genéticas humanas *(www.ncbi.nlm.nih.gov:80/SNP/index.html)*. No todas estas entradas representan variantes comunes (algunas son raras), y una pequeña fracción podría corresponder a hallazgos técnicos falsos positivos.

La principal contribución de la variación común en la diversidad de la secuencia humana se explica por la singular historia demográfica de la población humana. A pesar de la distribución mundial de la población actual, se sabe ahora que todos los seres humanos descienden de una misma población que vivió en África hace entre 10.000 y 40.000 años. Esa población ancestral era reducida (con un tamaño real quizá de 10.000 individuos), se dedicaba a la caza-recolección, vivía en grupos de baja densidad (en relación con otros seres humanos y con los posteriores animales domésticos) y había evolucionado en África a lo largo de millones de años. La variación genética humana surgió en su mayor parte en esta fase de la historia de la humanidad, antes de las más recientes migraciones y expansiones, así como de los avances tecnológicos (p. ej., la agricultura) que dieron lugar a la expansión de la población mundial. La variación genética humana más común es anterior a la diáspora y es compartida por todas las poblaciones de la Tierra.

Un segundo factor es la lenta velocidad de cambio del ADN humano. Mutaciones y recombinaciones tienen lugar en proporciones muy bajas, del orden de 10^{-8} por cada par de bases y generación; y, sin embargo, cualquier par de genes humanos tiene una ascendencia que se extiende hasta un ancestro compartido que vivió hace del orden de 10^3 a 10^4 generaciones (si una generación abarca 20 años, entonces 10^4 generaciones equivalen a 200.000 años). En otras palabras, si consideramos el nucleótido tipo en dos seres humanos no relacionados, es más probable que se le pueda seguir la pista hacia atrás en el tiempo hasta un ancestro común sin identificar por el camino ninguna mutación. Esto explica por qué el 99,9% de pares de bases son idénticos cuando se comparan dos copias cualesquiera de genoma humano.

Hay otro aspecto de la variación genética en el ser humano que halla explicación en estas simples relaciones matemáticas y de genética poblacional: el grado de diversidad de la secuencia de ADN humano atribuible a variantes raras y comunes. Toda persona hereda de sus padres unos tres millones de polimorfismos comunes (definidos como aquellos que tienen una frecuencia > 1%). Heredamos variantes genéticas que son compartidas por individuos supuestamente no emparentados, aunque con frecuencias inferiores al 1%, y heredamos miles de variantes que se limitan al individuo y a sus parientes más cercanos.

La ascendencia compartida de las poblaciones humanas explica otro aspecto de la variación genética humana: las correlaciones entre las variantes cercanas, conocidas como *desequilibrio de ligamiento.* Desde el punto de vista empírico, se observa una probabilidad mayor que el azar de que las personas portadoras de una determinada variante común en un sitio del genoma sean portadoras de un conjunto particular de variantes en posiciones cercanas a lo largo del cromosoma. Es decir, no se observan en la población todas las combinaciones de variantes, sino más bien solo un pequeño subconjunto de posibles combinaciones. Estas correlaciones reflejan el hecho de que la mayoría de las variantes existentes en nuestro genoma surgieron en un momento dado en la historia de la humanidad (hace mucho tiempo) y lo hicieron en forma de una copia arbitraria pero única en el individuo en que la mutación surgió por primera vez. Esta única copia ancestral puede ser reconocida en la población actual por el tramo de alelos particulares (conocidos como un *haplotipo*). Estos haplotipos ancestrales, transmitidos por antepasados prehistóricos comunes que vivieron en África, ofrecen una práctica herramienta en estudios de asociación de enfermedades humanas, ya que no es necesario medir directamente cada nucleótido para obtener gran parte de la información.

BÚSQUEDA DE GENES SUBYACENTES A ENFERMEDADES MONOGÉNICAS

La *arquitectura genética* de una enfermedad hace referencia al número y a la magnitud de factores de riesgo genético que existen en cada paciente, así como a su frecuencia y las interacciones en la población. Las enfermedades pueden deberse a un solo gen en cada familia *(monogénicas)* o a múltiples genes *(poligénicas)*. Es más fácil identificar factores de riesgo genéticos cuando solo está implicado un gen y este gen tiene un gran impacto sobre la enfermedad en esa familia. En los casos en que un solo gen es necesario y suficiente para causar la enfermedad, la alteración recibe el nombre de trastorno *mendeliano,* porque la enfermedad responde a una mutación (en la familia) que obedece a las sencillas leyes de la herencia de Mendel.

Existen trastornos de un solo gen que tienen su causa en el mismo gen en todas las familias afectadas; por ejemplo, la fibrosis quística siempre es causada por mutaciones en el gen *CFTR*. Aunque muchas personas con fibrosis quística presentan la misma mutación fundamental (δ-508), otras son portadoras de un par cualquiera dentro una amplia variedad de diferentes mutaciones del gen *CFTR*. La existencia de muchas mutaciones diferentes en el gen de una enfermedad dada se conoce como *heterogeneidad alélica.*

En una familia dada, un trastorno mendeliano puede deberse a una sola lesión genética, pero en familias diferentes es posible que obedezca a mutaciones en varios genes. Un ejemplo de este fenómeno, denominado *heterogeneidad de locus,* se da en la retinosis pigmentaria. Aunque la mutación en un solo gen es necesaria y suficiente para causar retinosis pigmentaria, hay docenas de diferentes genes en los que se han encontrado mutaciones de retinosis pigmentaria (Online Mendelian Inheritance in Man #268000). En cada familia, sin embargo, solo uno de tales genes presenta la mutación causante de la enfermedad.

La mayoría de los trastornos monogénicos son infrecuentes (presentes en < 1% de la población) y se manifiestan de forma temprana en la vida. Muchos son graves y, en ausencia de atención médica actualizada, causan la muerte antes de la edad reproductiva. El hecho de que la mayoría de los trastornos monogénicos sean graves en la infancia y poco frecuentes en la población no es una coincidencia, sino que refleja el efecto de la *selección natural.* El efecto nocivo de estas mutaciones da lugar a una disminución de la idoneidad reproductiva (en personas que las heredan) y, por consiguiente, es improbable que las mutaciones y la enfermedad deriven en un incremento de la frecuencia elevada en la población.

Hay excepciones a esta pauta general: aquellos casos en que la mutación causante de una enfermedad monogénica grave (como la hemoglobina S, responsable de la anemia drepanocítica) es común en las poblaciones. Tales casos parecen ser el resultado de un tipo diferente de selección, conocido como *selección equilibradora* –en la cual una mutación genética resulta beneficiosa en una determinada situación (un genotipo o un ambiente) pero perjudicial en otra–. Los portadores heterocigotos de hemoglobina S se encuentran relativamente protegidos contra el paludismo, y este efecto beneficioso contrarresta el efecto perjudicial de la drepanocitosis en homocigotos.

A partir de los años ochenta, la introducción del análisis de ligamiento del genoma completo condujo al éxito inmediato en la identificación de mutaciones genéticas específicas causantes de trastornos mendelianos y, hoy en día, se han identificado ya miles de genes responsables de enfermedades importantes (para una información completa al respecto, v. *www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?db=OMIM*). El avance se produjo debido al desarrollo de un conjunto de potentes técnicas de investigación –*análisis de ligamiento en familias,* seguido de *clonaje posicional*– en el que se lleva a cabo un estudio de genoma completo en busca del gen causal, que se localiza en primer lugar en una región cromosómica. (La idea inicial de mapeo del ligamiento genético se remonta a Sturtevant, quien la desarrolló en moscas de la fruta en 1913, aunque no llegaría a aplicarse en humanos hasta los años ochenta.)

Cuando los estudios de investigación descubrieron la asociación entre una región cromosómica y una enfermedad, se procedió a recorrer esa «área» cromosómica en busca del responsable genético, que era identificado mediante la observación de mutaciones que alteraban la secuencia codificante de proteínas y que aumentaban en los casos de enfermedad en comparación con los familiares no afectados y los controles extraídos de la población. Estos planteamientos se vieron impulsados por el Proyecto Genoma Humano, que proporcionó las bases de la información sobre la estructura, la secuencia y la variación genética del ADN, necesaria para emprender este tipo de investigación.

En época más reciente se ha hecho realidad la posibilidad de buscar las mutaciones subyacentes a enfermedades mendelianas, saltándose el paso del análisis de ligamiento en familias, para proceder en su lugar a secuenciar el genoma del individuo y a buscar las mutaciones que podrían explicar la enfermedad. Si ya se conoce el gen y la mutación es fácilmente interpretable (p. ej., truncando la proteína), este enfoque arroja altas tasas de éxito y eficacia. Si el gen presenta una mutación infrecuente y todavía no se sabe qué causa enfermedad, o si las mutaciones se encuentran en regiones no codificantes, la secuenciación directa sigue afrontando el reto analítico y clínico de la interpretación del genoma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

INVESTIGACIÓN GENÉTICA DE ENFERMEDADES COMUNES

De forma similar a lo que sucede en los trastornos mendelianos, la mayoría de las enfermedades comunes se hallan bajo la influencia de la herencia. Sin embargo, a diferencia de lo que acontece en aquellos, la contribución génica a las enfermedades comunes se debe a la acción de muchos genes, en lugar de a un solo gen en cada familia. La evidencia empírica que avala este modelo procede de estudios de familias en los que no se observaron las clásicas proporciones mendelianas para enfermedades comunes. En los años noventa, las herramientas de análisis de ligamiento en familias fueron aplicadas a casi todos los trastornos comunes. Buena parte de este trabajo se realizó en poblaciones fundadoras aisladas (como las de Finlandia e Islandia) con objeto de simplificar la arquitectura genética y acceder a árboles genealógicos extensos. Exceptuando algunos éxitos notables, estos estudios revelaron escasas señales claras que localizaran los genes responsables de la enfermedad, lo que indica que son pocos los casos de enfermedades comunes originadas por genes individuales de gran efecto. Si un solo gen encerrara mutaciones infrecuentes de gran efecto que explicasen el 20% o más del riesgo hereditario de padecer diabetes de tipo 2, hipertensión o esquizofrenia, haría mucho tiempo que dicho gen habría sido identificado mediante análisis de ligamiento.

El siguiente método directo para comprender los determinantes genéticos de enfermedades comunes consistió en identificar y estudiar a las pocas familias que presentaban formas de inicio temprano de enfermedades comunes con claros patrones mendelianos de herencia. Ejemplos importantes son los que contemplan la función de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en el cáncer de mama de presentación temprana, la diabetes juvenil iniciada en la madurez como una forma de diabetes de tipo 2, diversos trastornos monogénicos de la presión arterial y de la regulación de electrólitos, la enfermedad de Alzheimer precoz y muchos otros.

Estos éxitos proporcionan información diagnóstica a las familias con una carga considerable de formas graves y de aparición temprana de enfermedades, y orientan sobre las vías subyacentes responsables de la enfermedad. Por ejemplo, se han identificado más de 20 genes que, cuando mutan, causan trastornos mendelianos raros de la presión arterial y de la regulación electrolítica. Todos estos genes tienen actividad en el riñón y la mayoría intervienen en la vía renina-angiotensina-aldosterona. Este resultado es una convincente demostración de la importancia del riñón en la regulación de la presión arterial en el ser humano y ha sugerido nuevos objetivos terapéuticos bastante prometedores.

Era de esperar que los genes identificados como responsables de formas monogénicas de inicio temprano de enfermedades comunes fueran los que contribuyeran al desarrollo de las formas más habituales de enfermedad en la población. En este escenario, las mutaciones graves podrían causar formas de inicio temprano y alteraciones más frecuentes, aunque sutiles, en los mismos genes que contribuirían a las formas comunes de enfermedad. Un ensayo completo de esta hipótesis está pendiente de la posibilidad de aprovechar las herramientas del Proyecto Genoma Humano y de métodos mejorados de análisis genético epidemiológico.

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN: DE LOS ESTUDIOS DE GENES CANDIDATOS A LOS DE ASOCIACIÓN DE GENOMA COMPLETO

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés *genome-wide association studies*) se hicieron posibles en torno al año 2005 sobre la base de la secuenciación del genoma humano, la catalogación de variantes genéticas comunes y la disponibilidad de herramientas de alto rendimiento para la medición de la variación genética. Sin embargo, los estudios de asociación genética son muy anteriores a las técnicas genómicas y responden a un concepto sencillo: la frecuencia de una variante común se mide en personas con la enfermedad de interés y se compara con los correspondientes controles equivalentes (de la población general o miembros no afectados de la familia). Ahora este procedimiento se aplica de forma sistemática con cientos de miles o millones de variantes genéticas de la colección del genoma completo.

Los primeros estudios de asociación genética se realizaron en el contexto del locus del antígeno leucocítico humano (HLA) en el cromosoma 6. El complejo HLA fue descubierto a partir de su función en la tolerancia en los trasplantes y se caracteriza por su variación alélica, que puede medirse a partir de las interacciones de anticuerpos y antígenos. Mediante la medición de estas lecturas de la variación genética subyacente basada en proteínas (inmunológicas), se encontró que los alelos del HLA eran un importante factor determinante de la predisposición a enfermedades infecciosas y autoinmunes. A partir de los años sesenta, se desarrollaron datos empíricos sobre la genética de poblaciones humanas y estudios de asociación genética en el contexto del complejo HLA.

En los años ochenta, las herramientas de la biología molecular hicieron posible la medición directa de la variación del ADN (en lugar de utilizar mediciones de proteínas o de fenotipos como sustitutos para la variación genética subyacente), dando comienzo a la era moderna de la investigación genética humana. En esa era pregenómica, solo resultaba práctico medir una variación genética o un pequeño número de las mismas en cada estudio, limitando los estudios de asociación a las evaluaciones incompletas de genes «candidatos», elegidos en función de criterios biológicos.

El estudio de genes candidatos condujo a un número modesto de sólidas asociaciones reproducibles, como son: la apolipoproteína E4 y la enfermedad de Alzheimer; el factor V Leiden y la trombosis venosa profunda; una deleción de 32 pares de bases en el receptor de quimiocinas CCR5 y la infección por el VIH; variantes comunes en el gen de la insulina y la diabetes de tipo 1; y los SNP en el receptor γ activado por proliferador de peroxisomas y el canal de potasio Kir 6.2 de las células β y el riesgo de diabetes de tipo 2.

A principios de la primera década del siglo XXI, exhaustivas valoraciones de los estudios publicados sobre asociación genética mostraron que las asociaciones válidas eran pocas y distantes entre sí, siendo muchas las que resultaron irreproducibles, al tratarse probablemente de falsos positivos. Uno de estos análisis estimaba que en la era pre-GWAS solamente se habían documentado entre 10 y 20 asociaciones fiables entre variantes genéticas comunes y enfermedades comunes.

Una razón importante para esta publicación fue la probabilidad intrínsecamente baja de encontrar un gen y una variante que contribuyeran a una enfermedad dada. Cada genoma contiene millones de variantes genéticas, y presumiblemente solo una pequeña fracción de las mismas influye en la enfermedad. Esto se describe a menudo como un problema de «ensayo de múltiples hipótesis», donde la comunidad investigadora busca asociaciones entre múltiples genes, múltiples variantes en cada gen y múltiples enfermedades. Una alternativa estadística de trabajo (interpretación bayesiana) plantea esta cuestión sobre la base de bajas probabilidades previas de asociación. No obstante, conceptualmente parece claro que son necesarios umbrales estadísticos más restrictivos (más que el tradicional valor de $P < 0{,}05$) para declarar la existencia de asociación entre variantes genéticas y enfermedad.

Al igual que en el análisis de ligamiento para rasgos mendelianos, la clave del éxito en los estudios de asociación fue la introducción del análisis del genoma completo, no sesgado por hipótesis previas sobre mecanismos biológicos. Con la secuenciación del genoma humano, el desarrollo de bases de datos de SNP a gran escala y de herramientas para establecer el genotipo de hasta un millón de SNP por individuo, en el año 2005 se realizaban ya GWAS para identificar locus genómicos con variación alélica. Sabiendo que una variante presentaba una muy baja probabilidad de estar realmente asociada a una enfermedad, se aplicaron umbrales estadísticos mucho más restrictivos (con un valor de P de 10^{-7} o inferior para declarar «importancia de genoma completo»).

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) proporcionó un éxito temprano del GWAS.[4] La DMAE es una enfermedad común poligénica típica (cap. 423); los hermanos de pacientes afectados son entre tres y seis veces más propensos a padecerla que las personas no emparentadas, y un análisis de ligamiento basado en la familia puso de manifiesto resultados de ligamiento solo de modesta importancia (y moderadamente reproducibles). Las alteraciones fisiopatológicas subyacentes a la DMAE eran en gran parte desconocidas, hasta que se encontró que un polimorfismo común de codificación en el gen para el factor de complemento H era un importante factor de riesgo de DMAE. La variante *(Y402H)* tiene una elevada frecuencia de población (aproximadamente el 35% en poblaciones europeas) y multiplica el riesgo por 2,5 a 3 veces en los heterocigotos y por 5 a 7 veces en los homocigotos. Desde entonces se han encontrado otros factores del complemento que albergan variaciones genéticas comunes que influyen en el riesgo de DMAE de forma altamente reproducible, proporcionando información inequívoca sobre el papel primordial del complemento en esta enfermedad común.

Desde 2005 se viene utilizando el GWAS para identificar, literalmente, cientos de nuevas variantes genéticas que muestran asociaciones reproducibles con una gran variedad de enfermedades comunes humanas. Se han desarrollado desde entonces un conjunto de criterios y normas que, en gran parte, han salvado dificultades anteriores existentes con resultados irreproducibles de asociación, convirtiendo los estudios de asociación en un método fiable para identificar locus genómicos relacionados con enfermedades humanas. El National Human Genome Research Institute de los National Institutes of Health estadounidenses mantiene un catálogo de hallazgos de GWAS *(www.genome.gov/26525384)* que, en el momento de escribir este texto, incluía 12.987 asociaciones de esta índole en 1.871 publicaciones. Ello representa un llamativo avance con respecto a las apenas dos decenas de hallazgos de este tipo conocidos al inicio de la década.

Los resultados de los estudios GWAS respaldan una serie de conclusiones sobre el papel de variantes genéticas comunes en enfermedades comunes. En primer lugar, casi todas las enfermedades investigadas mediante GWAS han generado nuevos hallazgos, conduciendo en unos casos a decenas de variantes comunes independientes asociadas a riesgo de enfermedad y en otros a más de 100. Como segundo factor que se debe considerar, solo una pequeña fracción de estos hallazgos eran conocidos previamente, confirmando que el abordaje no sesgado del mapeo genético puede proporcionar nuevas pistas acerca de la etiología de las enfermedades comunes. En tercer lugar, la mayoría de las asociaciones muestran un cociente de posibilidades modesto (del orden de 1,1 a 1,5 veces), lo cual indica que la naturaleza genética de la enfermedad común es altamente poligénica y que la selección natural ha eliminado probablemente alelos de gran efecto de la reserva de variantes comunes. Como cuarto punto, solo en unos pocos casos (alrededor del 10%) el haplotipo asociado lleva una variante que altera la estructura proteica; esto sugiere que la mayor parte del riesgo de enfermedad común actúa a través de efectos sobre la regulación de los genes, en vez de a través de secuencias de proteínas. En quinto lugar, en definitiva, las variantes hasta ahora identificadas explican solo una fracción modesta (que oscila entre el 1 y

booksmedicos.org

el 20%) de la heredabilidad estimada de cada enfermedad, lo cual indica que el resto del riesgo hereditario se debe a alguna combinación de variantes comunes de efecto más modesto, variantes raras aún por descubrir, interacciones no aditivas entre los genotipos y entre el genotipo y el medioambiente o a otros factores por conocer.

El análisis del genoma completo (no limitado a genes candidatos) puede considerarse un estudio de la integridad de los conjuntos de genes previamente descubiertos para cada enfermedad mediante otros métodos. Por ejemplo, en el caso de enfermedades autoinmunes, muchos (tal vez la mitad) de los hallazgos de GWAS se encuentran cerca de un gen conocido ya por desempeñar un papel en el sistema inmunitario. Del mismo modo, una fracción importante de las variantes genéticas que influyen en los niveles de lípidos se encuentran cerca de los genes de los que ya se sabía que tienen un papel en la biología de los lípidos (ya sea porque son portadores de mutaciones raras que contribuyen a formas mendelianas de hiperlipidemia, ya sea porque fueron descubiertos en estudios de laboratorio).[5] Ejemplos como la enfermedad autoinmune y los lípidos proporcionan una alineación tranquilizadora de la genética mendeliana, la investigación biológica y los genes mapeados por GWAS.

Sin embargo, para la mayoría de las enfermedades y de las variantes genéticas asociadas a enfermedad, las regiones genómicas que muestran asociación a enfermedad son nuevas y no contienen genes anteriormente estudiados. Uno de estos casos es el de la diabetes de tipo 2, para la cual se han encontrado más de 80 locus genómicos independientes que influyen en el riesgo de enfermedad y, sin embargo, solo unos pocos habían sido reconocidos con anterioridad mediante otros métodos. Otro caso es el infarto de miocardio, para el que tal vez un tercio de los SNP se encuentran cerca de los genes que intervienen en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad, mientras que los otros dos tercios no contienen ningún gen estudiado previamente. Estos ejemplos indican que existen importantes lagunas en nuestro conocimiento de la fisiopatología y de los mecanismos biológicos y que los abordajes de genoma completo pueden señalar a los candidatos de alta prioridad para el estudio.

Aunque prometedores, los resultados de los estudios GWAS han generado muchas más preguntas que las que han contestado. Cada descubrimiento señala una región genómica en particular, pero resulta difícil establecer qué gen es responsable de la asociación. Ello constituye todo un reto, en gran parte porque muchas de estas variantes comunes son no codificantes y los métodos para conectar las variaciones no codificantes con los genes que las regulan se encuentran en fase inicial de desarrollo. Incluso cuando se identifican nuevos genes, se requiere mucho trabajo para descubrir sus funciones biológica y fisiológica. Por último, los resultados de los estudios de GWAS explican solo una parte de la heredabilidad estimada de la mayoría de las enfermedades, dejando abierta la cuestión de qué genes y qué tipos de variantes y efectos genéticos explican el resto.

DE VARIANTES COMUNES A GENOMAS INDIVIDUALES

Aunque gran parte de la variación genética humana se debe a variantes comunes de ADN (como las analizadas mediante GWAS), cada uno de nosotros heredamos también miles de variantes surgidas posteriormente y que tienden a tener menor frecuencia y a ser más específicas de una población. En la medida en que tales variantes tienen importantes efectos sobre el fenotipo, pueden haber sido identificadas previamente en estudios de ligamiento de base familiar para trastornos mendelianos. No obstante, existe ciertamente un amplio universo de variaciones de baja frecuencia que tienen efectos demasiado modestos para ser reconocidos e identificados en análisis de ligamiento en familias y que son demasiado inhabituales para ser detectados en una primera generación de estudios GWAS.

El estudio de variantes infrecuentes y de incidencia más baja se lleva ahora a cabo gracias a avances en las técnicas de secuenciación de ADN. Debido a la significativa disminución de los costes y a un mayor rendimiento, cada día es más habitual secuenciar el genoma de una persona en el contexto de la investigación médica (y, en el futuro, en la práctica clínica general).[6] Este enfoque proporcionará una evaluación de la variación genética más completa que la obtenida ahora, incorporará variantes comunes e infrecuentes y apuntará, simultáneamente, hacia el gran reto de la interpretación del genoma.[7]

En las enfermedades mendelianas, la secuenciación de genomas individuales ha permitido prescindir del análisis de ligamiento basado en la familia y de la clonación posicional y pasar directamente a secuenciar todos los genes codificantes de proteínas del genoma (la llamada secuenciación de exoma) en individuos afectados y no afectados. Desde el año 2009, el uso de la secuenciación de exoma ha llevado a la identificación de numerosos genes implicados en trastornos mendelianos y que habían resultado inabordables con los métodos anteriores. Por ejemplo, se sometió a estudio a una familia en la que cuatro hermanos mostraban valores sanguíneos extremadamente bajos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, de colesterol de lipoproteínas de alta densidad y de niveles de triglicéridos –un trastorno aparentemente recesivo llamado hipolipidemia familiar combinada–. Estudios de ligamiento anteriores habían identificado una región cromosómica en la que se localizaba el gen causal, pero debido al extraordinario número de genes de la región no se habían encontrado las mutaciones causales. La secuenciación de exoma de muestras de ADN de dos de los hermanos identificó solo un gen, el de la angiopoyetina de tipo 3 *(ANGPTL3)*, que albergaba variantes raras de ADN en ambos alelos y en ambos hermanos.[8] Estudios posteriores confirmaron la presencia de mutaciones del gen *ANGPTL3* adicionales en individuos no relacionados y con la misma enfermedad.

Para las enfermedades comunes, la explicación del papel de las variantes infrecuentes y de baja frecuencia apenas ha comenzado. En el momento de redactar el presente texto, los estudios iniciales de secuenciación del genoma de cientos o miles de casos de enfermedades comunes (frente a controles apropiados) han identificado escasos hallazgos. Es probable que ello obedezca a una combinación de circunstancias: 1) las variantes etiológicas inhabituales presentan menor frecuencia y un efecto de menor magnitud (es decir, no determinista) y, por consiguiente, requieren muestras amplias para tener significado estadístico; 2) las limitaciones actuales de nuestra capacidad para reconocer mutaciones funcionales a partir de la enorme cantidad de variantes benignas de ADN, necesaria para aumentar la relación señal/ruido; 3) la necesidad de mejorar los métodos estadísticos para relacionar variantes raras con enfermedad, y 4) la selección natural durante la evolución humana, que ha dado forma al equilibrio general de variantes raras y comunes que contribuyen a cada enfermedad.

EFECTO CLÍNICO: PREDICCIÓN, PREVENCIÓN Y DIANAS FARMACOLÓGICAS

Mucho se ha escrito sobre el uso futuro de la predicción genética en medicina clínica, pero una evaluación seria requiere la consideración de la historia natural de cada enfermedad, de las pautas disponibles de prevención presintomática y de la naturaleza predictiva de cada prueba. Cuando el nivel de predicción genética es elevado, el pronóstico de la enfermedad es grave y existe prevención, es posible que esta combinación sea de alto valor clínico. Por ejemplo, en la hemocromatosis, el conocimiento del riesgo genético y la medición de las reservas de hierro permiten una flebotomía presintomática, un abordaje seguro y eficaz que reduce el desarrollo de daño de órgano diana y que, de otro modo, no se utilizaría. Del mismo modo, la prueba de mutaciones de *BRCA* en individuos de riesgo proporciona una valiosa información sobre el riesgo de cáncer, lo que permite a las mujeres elegir entre vigilancia intensiva y cirugía preventiva (mastectomía u ovariectomía) para reducir el riesgo de cáncer. Los elementos que comparten estos ejemplos son que la enfermedad es relativamente rara, que un factor de riesgo genético medido con solidez equivale a un aumento considerable del riesgo y que existe una prevención establecida, la cual, de otro modo (debido al coste, la conveniencia o el riesgo), no se utilizaría.

Para las enfermedades más comunes, el papel de la predicción genética sigue siendo poco claro. Esto se debe a que la enfermedad es común y el riesgo genético (tal como lo entendemos hoy en día) es de naturaleza probabilista en lugar de determinista. Por tanto, la discriminación del riesgo debido a la genética es mucho más limitada. Además, en muchos casos, es la característica de las intervenciones disponibles (en lugar de la prueba genética en sí misma) lo que limita la utilidad. Por ejemplo, algunas de las estrategias de prevención, tales como la dieta y la modificación del estilo de vida para la diabetes de tipo 2, son útiles para todos. En tales casos, la identificación de una población de alto riesgo es de uso limitado o incluso podría ser contraproducente (si un enfoque centrado en individuos de alto riesgo termina negando al resto de la población una estrategia de prevención útil y segura). En otros casos, simplemente carecemos de una intervención preventiva probada y, por tanto, la estimación del riesgo por sí sola no es lo que limita el progreso. Por ejemplo, la genética de la DMAE ha identificado variantes comunes con efectos importantes sobre el riesgo y una puntuación acumulada de tales variantes que puede estratificar el riesgo en la población en múltiplos de doce. Sin embargo, en la actualidad, la prevención de DMAE implica el abandono del consumo de tabaco, dieta y ejercicio, todo lo cual se aplica mejor en la población general que de un modo orientado a un objetivo.

Para comprender el valor de los conocimientos genéticos en relación con las enfermedades, será necesario desarrollar planteamientos nuevos y más eficaces para la prevención y que tengan como objetivo los mecanismos causales. Un ejemplo alentador es el del gen que codifica para la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 *(PCSK9)* y el riesgo de infarto miocardio. Las mutaciones en *PCSK9* se identificaron en un principio mediante estudios de mapeo genético de familias con niveles muy altos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Pronto, estudios de asociación de gen candidato de *PCSK9* revelaron la existencia de variantes comunes que reducían o eliminaban la función de la proteína *PCSK9;* en un estudio, el 2,6% de los afroamericanos eran portadores de mutaciones en *PCSK9*. Estas variantes de «pérdida de función» en *PCSK9,* al ser comunes, podían estudiarse en grandes poblaciones en busca del impacto sobre fenotipos clínicos, y muy pronto se mostró que reducían el colesterol plasmático de lipoproteínas de baja densidad y que protegían frente a la cardiopatía coronaria. Esto indicaba que cabía esperar que la reducción en la función *PSCK9* redujera el riesgo de infarto de miocardio, por sus efectos sobre el colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Por otra parte, se identificó a un pequeño número de personas homocigotas para estas mutaciones de *PCSK9* con pérdida de función, las cuales, a pesar de carecer de proteína *PCSK9* inmunorreactiva, se encontraban bien y sanas. Esto indicaba que incluso la reducción completa del riesgo de *PCSK9* probablemente sería segura.

Sobre la base de estos resultados, diversos fabricantes han desarrollado medicamentos basados en anticuerpos monoclonales y dirigidos a la proteína *PCSK9*.[9] Datos preliminares de ensayos clínicos con estos agentes han puesto de manifiesto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

grandes reducciones en los niveles sanguíneos del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, superando en algunos casos incluso a los más potentes medicamentos con estatinas. Sobre la base de los datos genéticos para las mutaciones de *PCSK9* con pérdida de función y de la experiencia con otros fármacos que reducen el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, cabe esperar una disminución del riesgo de infarto de miocardio. No obstante, los ensayos sobre resultados siguen siendo importantes y, en el momento de escribir estas líneas, todavía no se han completado.

IMPLICACIONES Y ORIENTACIONES FUTURAS

Los factores hereditarios contribuyen sustancialmente tanto a las enfermedades comunes como a las raras. Los trastornos mendelianos suelen obedecer a mutaciones raras en regiones génicas que codifican proteínas. Sobre la base de los resultados de los GWAS, es evidente que las variantes comunes desempeñan un papel significativo en la enfermedad común, con efectos modestos que a menudo actúan a través de la acción sobre la regulación de genes en lugar de sobre la estructura de proteínas. Cada persona es portadora de un sustancial acopio de variaciones genéticas poco comunes y raras que, en los próximos años, serán objeto de ensayos para determinar su papel en las enfermedades. Parece razonable esperar que, en la próxima década, análisis sistemáticos y de integración de millones de secuencias genómicas definirán las listas de genes y variantes (comunes y raras) que contribuyen a cada una de las enfermedades del ser humano. Si este esfuerzo transnacional incorpora muestras amplias y epidemiológicamente válidas y tiene en cuenta factores que podrían sesgar los resultados, como la comprobación de los casos, debería proporcionar la información de referencia necesaria para tomar nota de cada secuencia del genoma individual en relación con el riesgo de enfermedad.

No obstante, el éxito en la identificación de genes y mutaciones solo tendrá valor si conduce a una mejora de la predicción, del diagnóstico, del conocimiento y del tratamiento. El conocimiento biológico requiere investigación desde la cabecera de la cama hasta el laboratorio, en virtud de la cual los genes que se encuentran mutados en pacientes son estudiados en el laboratorio. Será necesario incorporar nuevos genes a vías biológicas conocidas (y aún no reconocidas) y comprender cómo la disfunción y el desequilibrio conducen a la enfermedad. En algunos casos, como en el del papel del complemento en la DMAE (v. anteriormente), las respuestas iniciales llegan rápidamente; en otros, en los que no se conoce aún la fisiopatología subyacente, la información que se puede obtener siguiendo las pistas es impredecible. Con el tiempo, los conocimientos genéticos recogidos de los pacientes deben conducir a una nueva generación de terapias, orientadas de modo más directo a las causas fundamentales subyacentes al riesgo en la población.

Las nuevas orientaciones hacia una medicina de «precisión» requieren no solo el desarrollo de modelos predictivos y de nuevas terapias, sino también una base de evidencias procedentes de ensayos clínicos que demuestren su efecto beneficioso. Es decir, no basta con plantear la hipótesis de que una prueba genética o una terapia dirigida beneficia a los pacientes, sino que será necesario someter a prueba esta hipótesis en ensayos controlados. Tales ensayos clínicos supondrán medir la variación de ADN en los participantes en el estudio y probar planteamientos de intervención (prevención o tratamiento) sobre la base de dicha información. Las pruebas genéticas pueden resultar predictivas sin ser útiles, y solo una cuidadosa investigación puede demostrar su valor y justificar la inversión de la sociedad en su uso.

Mientras persiste la incertidumbre, la información genética y genómica se está acumulando a un ritmo asombroso y encierra un gran potencial e interesantes retos para el futuro de la medicina. En lugar de lanzarnos a desplegar la genómica en el ámbito médico antes de demostrar su valor, nos corresponde desarrollar detenidamente y evaluar con actitud crítica el uso de esta nueva metodología para informar y mejorar el conocimiento, la prevención y el tratamiento de las enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

43

APLICACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS MOLECULARES A LA MEDICINA CLÍNICA

GEOFFREY S. GINSBURG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La conclusión del Proyecto Genoma Humano, hace ya más de una década, dotó a los investigadores de una herramienta que les capacitaba para la exploración sistemática de los fundamentos moleculares de la enfermedad y les ofrecía una serie de perspectivas llamadas a transformar la práctica médica. Hasta que no fuimos capaces de investigar la arquitectura molecular mediante el uso de tecnologías genómicas,

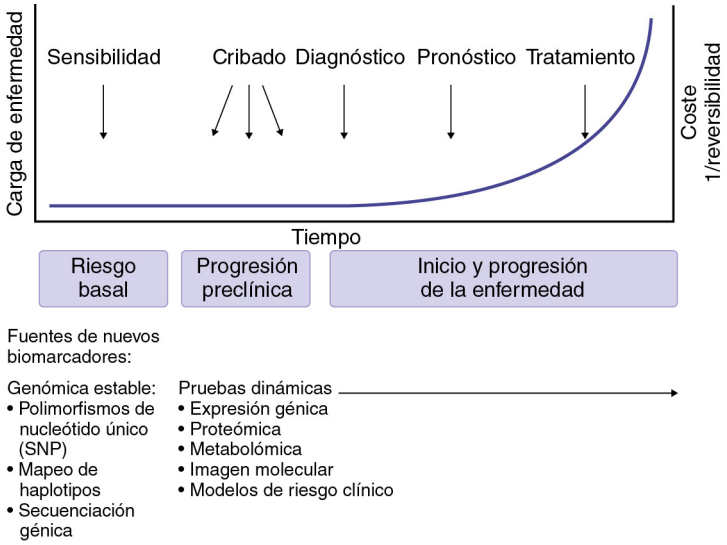

FIGURA 43-1. Uso de tecnologías moleculares en el espectro de salud a enfermedad. **Diversas tecnologías moleculares se emplean para complementar el abordaje tradicional y evaluar las referencias de tiempo indicadas. (Adaptado de Ginsburg GS, Willard HF. *Genomic and Personalized Medicine.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013.)**

la mayoría de las enfermedades se definían en virtud de su localización anatómica y sus síntomas clínicos y se trataban con terapias de enfoque único que no tenían en cuenta el trasfondo biológico específico del individuo. El Proyecto Genoma Humano sentó las bases de la medicina molecular y de los avances en las tecnologías de genotipificación y secuenciación, y en bioinformática, biología de sistemas y biología computacional. En la actualidad, la medicina molecular se plantea como meta consolidar estos fundamentos, trasladándolos a la práctica clínica, con el objetivo último de configurar una medicina personalizada y de precisión.

TECNOLOGÍAS MOLECULARES EN EL ESPECTRO DE LA SALUD A LA ENFERMEDAD

Dentro del espectro continuo de la salud a la enfermedad (mostrado en la figura 43-1), hay varios puntos importantes en los que la toma de decisiones clínicas está directamente influida y se ve mejorada por las tecnologías moleculares (tabla 43-1).[1,2] Las estimaciones de riesgo de desarrollar ciertas enfermedades pueden definirse cuando se está sano y, posiblemente, incluso en el momento del nacimiento, utilizando una amplia diversidad de análisis de ADN. Las firmas moleculares obtenidas de plataformas tecnológicas que miden el genoma expresado (ARN, proteínas, metabolitos) se utilizan para determinar estados fisiológicos generados en respuesta al propio entorno y para predecir futuros resultados clínicos. Estos abordajes también conforman la base de una nueva clasificación molecular y una nueva taxonomía de las enfermedades y su diagnóstico. Asimismo, aportan formas más precisas de detectar la enfermedad a partir de sus primeras manifestaciones moleculares, a menudo preclínicas. Además, la selección de ciertos fármacos puede hoy orientarse en función de la dotación genética, así como de la configuración molecular de la enfermedad. Dado que la evolución de una dolencia a partir del riesgo basal a menudo se desarrolla durante años (v. fig. 43-1), el perfil molecular periódico define una nueva forma de control de la asistencia sanitaria que se centra en la prevención y en el abordaje anticipativo, que reemplaza al actual paradigma de intervención aguda y respuesta a las situaciones de crisis.

GENOMAS, ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO

Una cuestión clave en medicina consiste en determinar en qué medida influye la variación genética en la probabilidad de aparición de una enfermedad o en qué grado afecta a su evolución natural u ofrece pistas importantes para su tratamiento. Además, no es solo el genoma *humano* el que condiciona el estado de salud de una persona. Los genomas de miles de microorganismos que conforman *nuestra microbiota* también se ven implicados en los fenotipos humanos, y el conocimiento de *sus* genomas proporciona nuevos enfoques al diagnóstico, el estudio y el tratamiento de la enfermedad (v. más adelante).

Secuenciación: un impulsor de la medicina molecular

El estudio de asociación del genoma completo (GWAS) fue instaurado en 2005 con la identificación de variantes en el gen del factor H del complemento como causa de la degeneración macular asociada a la edad (http://www.genome.gov/gwastudies). El GWAS ha constituido un elemento de transformación que ha permitido identificar variaciones genéticas comunes en todo el genoma humano, de manera no sesgada y ofreciendo una oportunidad sin precedentes de descubrir nuevas vías biológicas de

booksmedicos.org

grandes reducciones en los niveles sanguíneos del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, superando en algunos casos incluso a los más potentes medicamentos con estatinas. Sobre la base de los datos genéticos para las mutaciones de *PCSK9* con pérdida de función y de la experiencia con otros fármacos que reducen el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, cabe esperar una disminución del riesgo de infarto de miocardio. No obstante, los ensayos sobre resultados siguen siendo importantes y, en el momento de escribir estas líneas, todavía no se han completado.

IMPLICACIONES Y ORIENTACIONES FUTURAS

Los factores hereditarios contribuyen sustancialmente tanto a las enfermedades comunes como a las raras. Los trastornos mendelianos suelen obedecer a mutaciones raras en regiones génicas que codifican proteínas. Sobre la base de los resultados de los GWAS, es evidente que las variantes comunes desempeñan un papel significativo en la enfermedad común, con efectos modestos que a menudo actúan a través de la acción sobre la regulación de genes en lugar de sobre la estructura de proteínas. Cada persona es portadora de un sustancial acopio de variaciones genéticas poco comunes y raras que, en los próximos años, serán objeto de ensayos para determinar su papel en las enfermedades. Parece razonable esperar que, en la próxima década, análisis sistemáticos y de integración de millones de secuencias genómicas definirán las listas de genes y variantes (comunes y raras) que contribuyen a cada una de las enfermedades del ser humano. Si este esfuerzo transnacional incorpora muestras amplias y epidemiológicamente válidas y tiene en cuenta factores que podrían sesgar los resultados, como la comprobación de los casos, debería proporcionar la información de referencia necesaria para tomar nota de cada secuencia del genoma individual en relación con el riesgo de enfermedad.

No obstante, el éxito en la identificación de genes y mutaciones solo tendrá valor si conduce a una mejora de la predicción, del diagnóstico, del conocimiento y del tratamiento. El conocimiento biológico requiere investigación desde la cabecera de la cama hasta el laboratorio, en virtud de la cual los genes que se encuentran mutados en pacientes son estudiados en el laboratorio. Será necesario incorporar nuevos genes a vías biológicas conocidas (y aún no reconocidas) y comprender cómo la disfunción y el desequilibrio conducen a la enfermedad. En algunos casos, como en el del papel del complemento en la DMAE (v. anteriormente), las respuestas iniciales llegan rápidamente; en otros, en los que no se conoce aún la fisiopatología subyacente, la información que se puede obtener siguiendo las pistas es impredecible. Con el tiempo, los conocimientos genéticos recogidos de los pacientes deben conducir a una nueva generación de terapias, orientadas de modo más directo a las causas fundamentales subyacentes al riesgo en la población.

Las nuevas orientaciones hacia una medicina de «precisión» requieren no solo el desarrollo de modelos predictivos y de nuevas terapias, sino también una base de evidencias procedentes de ensayos clínicos que demuestren su efecto beneficioso. Es decir, no basta con plantear la hipótesis de que una prueba genética o una terapia dirigida beneficia a los pacientes, sino que será necesario someter a prueba esta hipótesis en ensayos controlados. Tales ensayos clínicos supondrán medir la variación de ADN en los participantes en el estudio y probar planteamientos de intervención (prevención o tratamiento) sobre la base de dicha información. Las pruebas genéticas pueden resultar predictivas sin ser útiles, y solo una cuidadosa investigación puede demostrar su valor y justificar la inversión de la sociedad en su uso.

Mientras persiste la incertidumbre, la información genética y genómica se está acumulando a un ritmo asombroso y encierra un gran potencial e interesantes retos para el futuro de la medicina. En lugar de lanzarnos a desplegar la genómica en el ámbito médico antes de demostrar su valor, nos corresponde desarrollar detenidamente y evaluar con actitud crítica el uso de esta nueva metodología para informar y mejorar el conocimiento, la prevención y el tratamiento de las enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

43

APLICACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS MOLECULARES A LA MEDICINA CLÍNICA

GEOFFREY S. GINSBURG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La conclusión del Proyecto Genoma Humano, hace ya más de una década, dotó a los investigadores de una herramienta que les capacitaba para la exploración sistemática de los fundamentos moleculares de la enfermedad y les ofrecía una serie de perspectivas llamadas a transformar la práctica médica. Hasta que no fuimos capaces de investigar la arquitectura molecular mediante el uso de tecnologías genómicas,

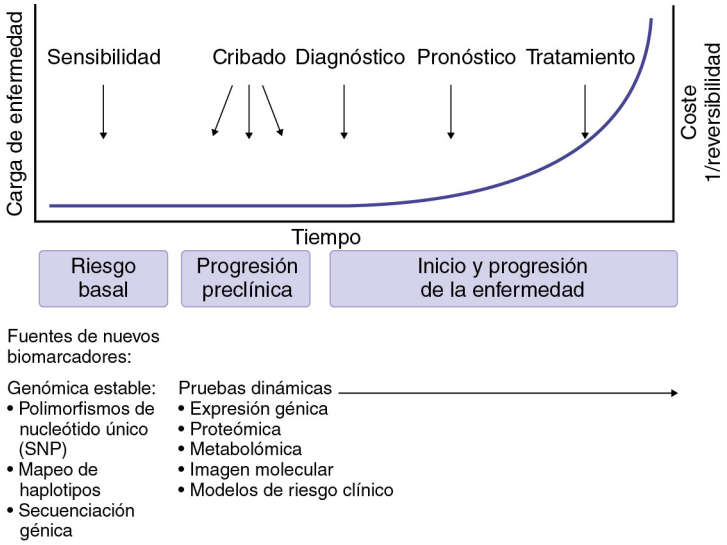

FIGURA 43-1. Uso de tecnologías moleculares en el espectro de salud a enfermedad. **Diversas tecnologías moleculares se emplean para complementar el abordaje tradicional y evaluar las referencias de tiempo indicadas. (Adaptado de Ginsburg GS, Willard HF. *Genomic and Personalized Medicine.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013.)**

la mayoría de las enfermedades se definían en virtud de su localización anatómica y sus síntomas clínicos y se trataban con terapias de enfoque único que no tenían en cuenta el trasfondo biológico específico del individuo. El Proyecto Genoma Humano sentó las bases de la medicina molecular y de los avances en las tecnologías de genotipificación y secuenciación, y en bioinformática, biología de sistemas y biología computacional. En la actualidad, la medicina molecular se plantea como meta consolidar estos fundamentos, trasladándolos a la práctica clínica, con el objetivo último de configurar una medicina personalizada y de precisión.

TECNOLOGÍAS MOLECULARES EN EL ESPECTRO DE LA SALUD A LA ENFERMEDAD

Dentro del espectro continuo de la salud a la enfermedad (mostrado en la figura 43-1), hay varios puntos importantes en los que la toma de decisiones clínicas está directamente influida y se ve mejorada por las tecnologías moleculares (tabla 43-1).[1,2] Las estimaciones de riesgo de desarrollar ciertas enfermedades pueden definirse cuando se está sano y, posiblemente, incluso en el momento del nacimiento, utilizando una amplia diversidad de análisis de ADN. Las firmas moleculares obtenidas de plataformas tecnológicas que miden el genoma expresado (ARN, proteínas, metabolitos) se utilizan para determinar estados fisiológicos generados en respuesta al propio entorno y para predecir futuros resultados clínicos. Estos abordajes también conforman la base de una nueva clasificación molecular y una nueva taxonomía de las enfermedades y su diagnóstico. Asimismo, aportan formas más precisas de detectar la enfermedad a partir de sus primeras manifestaciones moleculares, a menudo preclínicas. Además, la selección de ciertos fármacos puede hoy orientarse en función de la dotación genética, así como de la configuración molecular de la enfermedad. Dado que la evolución de una dolencia a partir del riesgo basal a menudo se desarrolla durante años (v. fig. 43-1), el perfil molecular periódico define una nueva forma de control de la asistencia sanitaria que se centra en la prevención y en el abordaje anticipativo, que reemplaza al actual paradigma de intervención aguda y respuesta a las situaciones de crisis.

GENOMAS, ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO

Una cuestión clave en medicina consiste en determinar en qué medida influye la variación genética en la probabilidad de aparición de una enfermedad o en qué grado afecta a su evolución natural u ofrece pistas importantes para su tratamiento. Además, no es solo el genoma *humano* el que condiciona el estado de salud de una persona. Los genomas de miles de microorganismos que conforman *nuestra microbiota* también se ven implicados en los fenotipos humanos, y el conocimiento de *sus* genomas proporciona nuevos enfoques al diagnóstico, el estudio y el tratamiento de la enfermedad (v. más adelante).

Secuenciación: un impulsor de la medicina molecular

El estudio de asociación del genoma completo (GWAS) fue instaurado en 2005 con la identificación de variantes en el gen del factor H del complemento como causa de la degeneración macular asociada a la edad (http://www.genome.gov/gwastudies). El GWAS ha constituido un elemento de transformación que ha permitido identificar variaciones genéticas comunes en todo el genoma humano, de manera no sesgada y ofreciendo una oportunidad sin precedentes de descubrir nuevas vías biológicas de

booksmedicos.org

TABLA 43-1 APLICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN EL ESPECTRO DE SALUD A ENFERMEDAD: EJEMPLOS

FASE TEMPORAL EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS	*CÁNCER*		*ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR*	
	Prueba	***Indicación***	***Prueba***	***Indicación***
Riesgo/sensibilidad	*BRCA1, BRCA2* *HNPCC* *TP53, PTEN*	Mama Colon Sarcomas	*KIF6, 9p21* Familión, perfil de cinco genes	EAC SQTL
Cribado	Genotipos del VPH	Cervical	Corus CAD	EAC
Diagnóstico	Cancer TYPE ID OVA1	Cáncer primario de origen desconocido Masa ovárica maligna	Corus CAD	EAC
Pronóstico	Oncotype DX (análisis de 21 genes) MammaPrint (análisis de 70 genes) HER2/neu, ER, PR	Mama	TnI, BNP, CRP	SCA
Farmacogenómica	HER2/neu *UGT1A1* *KRAS* *EGFR* *ALK* *BRAF* NGS de variación somática para tratamiento dirigido AmpliChip; DMET *CYP2D6/CYP2C19*	Trastuzumab Irinotecán Cetuximab Erlotinib, gefitinib Crizotinib Vemurafenib Varios (v. e-tabla 43-1)	*KIF6, SLCO1B1* AmpliChip; DMET *CYP2D6/CYP2C19* *VKORC1*	Estatinas Varios (v. e-tabla 43-1) Warfarina
Control	CTC	Recidiva o progresión tumoral	Perfil génico AlloMap	Rechazo de trasplante

BNP = péptido natriurético cerebral; CRP = proteína C reactiva; CTC = células tumorales circulantes; NGS = secuenciación de próxima generación; EAC = enfermedad arterial coronaria; ER = receptor de estrógenos; SCA = síndrome coronario agudo; SQTL = síndrome de QT largo; PR = receptor de progesterona; TnI = troponina I; VPH = virus del papiloma humano.
Datos tomados de Ginsburg GS, Willard H, eds. *Genomic and Personalized Medicine*. 2nd ed. New York, NY: Academic Press; 2012.

la enfermedad. El GWAS fue aplicado a grandes cohortes de pacientes y controles, analizando numerosos rasgos y enfermedades y detectando cientos de variantes genéticas comunes asociadas a tales rasgos.

Desde 2001, el coste de la secuenciación de un genoma humano ha disminuido de 3.000 millones de dólares a apenas 10.000 dólares. La tecnología de secuenciación de próxima generación (NGS, del inglés *next-generation sequencing*) permite actualmente leer unos 250.000 millones de bases en 1 semana y facilita la medición directa, no solo de las variantes comunes, sino también, en teoría, de *todas* las variantes del genoma. Se estima que la frecuencia poblacional de las variantes de línea germinal es aproximadamente de 1 por cada 1.000 de los 3.200 millones de posiciones nucleotídicas, lo que da lugar a unos 3 millones de variantes en un genoma humano dado. El reto consiste en descifrar el significado de las variantes, muchas de las cuales se producen en regiones no codificantes (intrones) del genoma, cuya función es en buena medida desconocida. Hasta que no se establezca la significación de las variantes no codificantes, el enfoque clínico se centra en la secuenciación del exoma (que examina la variación en la secuencia de codificación de los exones que son traducidos a proteínas), en el que las mutaciones tienen efectos predecibles sobre la estructura de las proteínas secuencia abajo *(downstream)*. La secuenciación del exoma, que representa solamente alrededor del 1,5% de los 3.000 millones de nucleótidos que constituyen el genoma humano, es menos costosa que la *secuenciación del genoma completo*. Las personas suelen ser portadoras de varios cientos de variantes en regiones codificantes, raras y potencialmente perniciosas. Las primeras aplicaciones clínicas satisfactorias de la secuenciación del exoma en 2009 determinaron el diagnóstico de pacientes con síndrome de Freeman-Sheldon y, en la actualidad, cada vez se están explorando más aplicaciones nuevas, entre las que se cuentan el diagnóstico clínico de enfermedades genéticas raras,[3] la selección de tratamientos oncológicos basados en la tipificación molecular de los tumores[4] y el seguimiento de brotes de enfermedades infecciosas en tiempo real[5] (v. más adelante).

Genética de enfermedades complejas comunes

A pesar de las significativas asociaciones estadísticas que vinculan las variantes genéticas a enfermedades complejas, el riesgo relativamente bajo de los alelos patológicos (generalmente < 2) limita su uso en pruebas de predisposición a enfermedad y valoración de riesgos. No obstante, hay notables excepciones, como la variación genética subyacente al cáncer de mama, el síndrome de Lynch y la enfermedad celíaca, en las que determinadas variantes han permitido el tratamiento preventivo o el cribado de los familiares. A pesar de los avances tecnológicos en el campo de la genómica, el simple historial familiar continúa siendo una de las mejores herramientas para identificar los riesgos de desarrollar enfermedades comunes. De hecho, para trastornos de heredabilidad alta, los antecedentes familiares son un factor predictivo más significativo que cualquier marcador o combinación de marcadores genéticos/genómicos.[6] Un modelo señala que ni los antecedentes familiares ni las pruebas genéticas han de usarse de manera independiente, sino que la verdadera importancia para la predicción de enfermedad, la valoración del riesgo y el diagnóstico diferencial estriba en su uso combinado.

Secuenciación clínica para dilemas diagnósticos

Más de 3.500 trastornos mendelianos tienen una base molecular conocida (http://omim.org/). Sin embargo, es casi igual el número de rasgos mendelianos para los cuales la base molecular aún está por identificar. El potencial de la secuenciación clínica para hallar la causa subyacente e identificar las opciones terapéuticas de estas enfermedades raras, a veces debilitantes, ha determinado la constitución de diversos grandes consorcios nacionales e internacionales para el estudio de las enfermedades raras. En algunos centros clínicos especializados, a través de programas como el Undiagnosed Diseases Program del National Human Genome Research Institute (http://www.genome.gov/27544402), se ofrece la secuenciación clínica a los pacientes con sospecha de enfermedad genética, en los llamados dilemas diagnósticos. Los resultados iniciales de estos programas de secuenciación indican que la tasa de éxito en la identificación de genes patológicos es del orden del 50%, lo que otorga una esperanza de diagnóstico a miles de personas con trastornos previamente no diagnosticados o no tratados.[7]

Cribado neonatal, diagnóstico prenatal y pruebas de portadores previas a la concepción

Una consecuencia natural de la identificación de genes en trastornos mendelianos raros es la aplicación de estos hallazgos a la detección precoz en el momento del nacimiento (cribado neonatal), intrauterina (diagnóstico prenatal) o antes de la concepción (pruebas de portadores). El cribado neonatal –aplicado en programas obligatorios de salud pública con apoyo estatal, configurados para proteger a los recién nacidos mediante detección de trastornos raros tratables (y en consecuencia evitables) en el nacimiento– ha aumentado regularmente, desde una media de cinco trastornos en 1995 hasta un panel de 31 trastornos primarios y 26 secundarios, según las actuales recomendaciones del Department of Health and Human Services estadounidense.[8] Recientemente se ha instaurado la secuenciación rápida del genoma completo (unas 50 h de la realización de la prueba a los resultados) y, dado el número de trastornos considerados en el cribado neonatal, su uso aumentará indudablemente, ya que puede ampliar y acelerar el diagnóstico diferencial, reduciendo los tratamientos provisionales y haciendo que sea más veloz la progresión hacia el asesoramiento genético y pronóstico.

En 1997 se aisló ADN fetal circulante libre en sangre materna, siendo amplificado y secuenciado de forma no invasiva a partir de una muestra de plasma materno. En 2008, las tecnologías de NGS se emplearon con éxito para identificar la aneuploidía a partir de ADN fetal libre de células en plasma materno. Este nuevo método se sometió de inmediato a ensayos clínicos y, a finales de 2011, comenzó a aplicarse en clínica y a comercializarse en EE. UU. y China una prueba prenatal no invasiva para detección de trisomía 21 por secuenciación de ADN del plasma materno. Las pruebas prenatales no invasivas eliminan la necesidad de utilizar técnicas invasivas, y amplían en gran medida el número de variantes genéticas que solían detectarse intrauterinamente.[9]

Antes de la concepción, el cribado de portadores permite que las parejas evalúen el riesgo de tener un hijo con un trastorno mendeliano recesivo y que utilicen esa información para orientar sus decisiones reproductivas. Hay más de 1.000 trastornos mendelianos *recesivos* raros de los que se conoce la mutación genética subyacente. Aunque individualmente poco frecuentes, estas alteraciones tienen un considerable

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

efecto en lo que a salud pública se refiere, considerando que se estima que cada persona es portadora de una media de 2,8 mutaciones de trastornos recesivos graves conocidos,[10] y el impacto del cribado puede ser sustancial en términos de reducción de la morbilidad y la mortalidad por estas enfermedades en la población.

Farmacogenómica: variantes genéticas de línea germinal y respuesta farmacológica

Se han descubierto diversos marcadores genómicos de eficacia, efectos adversos y dosis de los agentes terapéuticos (e-tabla 43-1), pero su aplicación en la práctica clínica ha sido variable, a pesar de su evidente accionabilidad. En algunos casos, como en el del genotipo *HLA-B*5701* para el fármaco contra el VIH abacavir, o el del *HLA-B*1502* para el anticonvulsivo carbamacepina, los portadores de estos genotipos han de evitar por completo el uso de los correspondientes fármacos para evitar episodios adversos graves específicos. En otros casos, como el de la tiopurina *S*-metiltransferasa *(TPMT)* para la mercaptopurina o el de *CYP2C9/VKORC1* para la warfarina, el ajuste de la dosis de fármaco basada en el genotipo contribuye a evitar los efectos tóxicos y mejora la eficacia. La *accionabilidad* no basta para asegurar la difusión de las pruebas farmacogenómicas en la práctica clínica. Un ejemplo de ello es el antiagregante clopidogrel, sobre cuyo uso, a pesar de contar con un aviso de advertencia de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense sobre su eficacia en personas portadoras de la variante genética *CYP2C19,* no existe un consenso claro entre los médicos. Por otro lado, en el tratamiento de la hepatitis C, la prueba del genotipo *IL28B* no solo se ha demostrado altamente predictiva de respuesta a la combinación interferón pegilado/ribavirina, usada para tratar la forma crónica de la enfermedad, sino que se ha adoptado de forma rápida y generalizada en la práctica clínica.[11] Los marcadores genéticos que predicen una reducción de la eficacia terapéutica pueden suponer un importante obstáculo para los fármacos establecidos, a no ser que la evidencia que avale la validez y la utilidad clínica de la prueba sea incontestable.

Farmacogenómica del cáncer: secuenciación genética del ADN tumoral para tratamientos farmacológicos dirigidos

El cáncer se desarrolla como consecuencia de mutaciones somáticas del ADN que confieren ventaja de crecimiento a las células en las que se producen, con el consiguiente desarrollo de tumores. La comparación de los perfiles genéticos de los tumores y del tejido normal circundante *(perfil de expresión génica)* manifiesta la variación adquirida por el ADN que impulsa el crecimiento y que puede identificar dianas terapéuticas.

Tratamientos dirigidos del cáncer

La idea de emparejar medicamentos a marcadores tumorales específicos de manera dirigida se hizo realidad a mediados de los años ochenta, cuando estudios moleculares detallados de tumores de mama condujeron al descubrimiento del receptor del factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2), un biomarcador sobreexpresado en aproximadamente el 30% de los tumores de mama, asociado a diversas reacciones adversas. Posteriormente, el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el HER2, se desarrolló en 1998 y demostró ser más eficaz en pacientes cuyos tumores resultaron positivos en las pruebas. La prueba tumoral del HER2 forma parte actualmente del estudio diagnóstico estandarizado y del tratamiento del cáncer de mama. En la pasada década se desarrollaron otros ejemplos de tratamientos oncológicos con diagnósticos emparejados (tabla 43-2). Por ejemplo, la prueba de mutación en *EGFR* ha mejorado sustancialmente la eficacia del gefitinib y el erlotinib, fármacos de moléculas pequeñas aplicados en el tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico dirigido contra *EGFR*. En el cáncer colorrectal metastásico, los tumores con *KRAS* mutado suelen ser resistentes al tratamiento con cetuximab y panitumumab, lo que hizo que la American Society of Clinical Oncology y la FDA estadounidense recomendaran la retirada de estos fármacos para pacientes con esa mutación. La NGS permite una evaluación global de los marcadores tumorales accionables que indican el potencial de que un agente terapéutico específico es eficaz contra un determinado tumor (v. tabla 43-1). En 2011, dos fármacos anticancerosos recibieron la aprobación acelerada de la FDA para su uso con una prueba diagnóstica asociada: 1) crizotinib para el tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado o metastásico, con una prueba diagnóstica asociada para detectar el gen de fusión *EML4-ALK,* y 2) vemurafenib para el tratamiento del melanoma metastásico o no resecable positivo para mutaciones V600E del gen *BRAF.* El International Cancer Genome Consortium (https://www.icgc.org/icgc) y el Cancer Genome Atlas (http://cancergenome.nih.gov/) son dos iniciativas de cooperación transnacional destinadas a definir el espectro de mutaciones halladas en los tumores y a obtener un mapa del espectro genómico del cáncer. Tales iniciativas configurarán una base a partir de la cual será posible desarrollar estrategias terapéuticas adicionales contra nuevos objetivos. No obstante, aunque alcancen el éxito, los resultados pueden verse limitados en el tiempo a medida que se desarrollen resistencias a los tratamientos. Por tanto, aunque la NGS resulta prometedora en el seguimiento de los genomas o del cáncer, es posible que no sea una panacea para la medicina genómica oncológica.

Genomas microbianos: ¿amigos o enemigos?

En la actualidad es posible secuenciar con rapidez genomas de microorganismos, tanto de bacterias comensales que habitualmente colonizan nuestro cuerpo (el *microbioma humano*)[12] como de organismos infecciosos patógenos causantes de enfermedades agudas y a veces mortales.[13] El Proyecto Microbioma Humano ha publicado recientemente un estudio de las poblaciones microbianas presentes en distintas localizaciones del cuerpo humano[14] y ha aportado secuencias de referencia para numerosos taxones en personas sanas, así como las pertinentes correlaciones con características del huésped, como raza, edad e índice de masa corporal. Actualmente se están identificando asociaciones emergentes entre la microbiota y enfermedades como diabetes, asma, psoriasis, ateroesclerosis y obesidad.[15,16] Además, las estrategias de modificación del microbioma intestinal se están investigando como posibles abordajes de la enfermedad intestinal inflamatoria, incluido el uso de trasplante fecal o de injerto de un donante sano en un receptor.[17] El microbioma humano desempeña un importante papel en la medicina molecular, ya que la composición microbiana puede alterarse mediante abordajes no invasivos, con la dieta o con uso de probióticos o antibióticos.

En las enfermedades infecciosas, el diagnóstico por NGS elude la necesidad de desarrollar los microorganismos en cultivo, que antes era un impedimento de primer orden en la identificación del patógeno. Por ejemplo, en 2003, la secuenciación de muestras tomadas de pacientes infectados con síndrome respiratorio agudo grave identificó que su agente causal era un coronavirus. La comparación de secuencias de múltiples aislamientos de un organismo en una epidemia aporta un cuadro de la evolución de dicho organismo y permite deducir dónde se originó el brote y cómo se diseminó la enfermedad. La secuenciación se ha utilizado para determinar el origen de las epidemias históricas de cólera y tuberculosis y el de la epidemia de gripe H1N1 en 2009. La aplicación clínica de la NGS en enfermedades infecciosas quedó recientemente evidenciada cuando el origen de un brote hospitalario de infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos fue identificado mediante secuenciación de aislamientos de la bacteria –en tiempo real– a partir de personas infectadas y examinando sus diferencias genéticas.[18]

TABLA 43-2 TRATAMIENTOS DEL CÁNCER CON INFORMACIÓN DE BIOMARCADORES MOLECULARES (TRATAMIENTOS DIRIGIDOS)

BIOMARCADOR	FÁRMACO	TIPO DE CÁNCER	ETIQUETADO DE FÁRMACOS DE LA FDA RECOMENDADO O REQUERIDO
Receptor estrogénico	Tamoxifeno	Mama	Sí
HER2/neu	Trastuzumab	Mama	Sí
EGFR	Cetuximab	Colorrectal	Sí
KRAS	Cetuximab	Colorrectal	Sí
EGFR	Panitumumab	Colorrectal	Sí
KRAS	Panitumumab	Colorrectal	Sí
DPYD	5-FU	Mama/colorrectal	No
EGFR	Erlotinib	Pulmón	No
EGFR	Gefitinib	Pulmón	No
BCR-ABL	Imatinib	LMC	Sí
C-KIT	Imatinib	LMC/LLA	Sí
ALK	Crizotinib	Pulmón	Sí
BRAF	Vemurafenib	Melanoma	Sí

5-FU = 5-fluorouracilo; LLA = leucemia linfoblástica aguda; LMC = leucemia mielógena crónica; FDA = Food and Drug Administration.

booksmedicos.org

GENOMA EXPRESADO

Pruebas genómicas de multimarcadores complejos para el diagnóstico y el pronóstico de enfermedades

Más allá de la secuenciación del ADN, en la actualidad se utilizan medidas de expresión génica, proteínas, metabolitos y cambios epigenéticos para generar perfiles globales de sistemas biológicos en la salud y la enfermedad. Muchos de los retos computacionales que implica el análisis de estos grandes conjuntos de datos complejos están siendo abordados con objeto de obtener una nueva generación de biomarcadores que sean multivariados y tengan valor diagnóstico, pronóstico y predictivo. Un creciente número de pruebas comercializadas miden las concentraciones de proteínas o de ARN, a menudo con algoritmos complejos, facilitando el diagnóstico y el pronóstico (v. tabla 43-1). Un ejemplo es Oncotype DX, prueba que analiza la expresión de 21 genes en tejido tumoral para determinar la probabilidad de recidiva en mujeres con cáncer de mama con receptor hormonal estrogénico positivo en fase inicial. La prueba, que en la actualidad es cubierta por numerosas compañías aseguradoras, analiza los niveles de expresión y los convierte en una puntuación de riesgo de recidiva que ayuda a orientar el tratamiento, reduce los costes globales y mejora los resultados.[19] Otros ejemplos son MammaPrint, que analiza la expresión de 70 genes para determinar si las pacientes están expuestas a riesgo alto o bajo de recidiva de cáncer de mama; OVA1, prueba de cinco proteínas que calibra si una masa ovárica es maligna y requiere cirugía; AlloMap, que mide los niveles de ARN de 11 genes en una muestra de sangre para el control del rechazo tras un trasplante cardíaco, y Corus CAD, que mide los niveles de ARN de 23 genes en sangre para valorar la eventual enfermedad arterial coronaria obstructiva.

A pesar de su complejidad, los análisis de índice multivariado de índice diagnóstico *in vitro* (IVDMIA, del inglés *in vitro diagnostic multianalyte index assays*) se están estableciendo en la práctica clínica. El borrador de directrices de la FDA de 2007 indica que los IVDMIA se utilizan en la toma de decisiones críticas y que, en consecuencia, han de ser regulados por ese organismo. Algunos de los IVDMIA comercializados han demostrado validez tanto analítica como clínica, aunque se carece de evidencias que constaten su utilidad clínica. Además, la propia naturaleza de los IVDMIA plantea retos para las aseguradoras, que se enfrentan no solo a la limitación de datos sobre su utilidad clínica, sino también a la elección de una modalidad de reembolso de estas pruebas, que presenta un componente de laboratorio, siendo este último parte integral del valor de la prueba, pero también otro de aplicación de un algoritmo de evaluación de riesgo, que es parte integral de la definición del valor de la prueba.

El éxito de algunos IVDMIA demuestra el potencial de la biología computacional, pero también la importancia del apoyo y los recursos financieros, que han de ser tomados en consideración por quienes comercializan estas pruebas. Las compañías que desarrollan IVDMIA pueden financiar estudios que demuestren su validez clínica, afrontar los obstáculos normativos, fomentar la cobertura de estas pruebas por parte de las aseguradoras y difundirlas a través de campañas de *marketing* entre los profesionales sanitarios. Todo ello aportará valiosas lecciones sobre la forma de transferir el uso de pruebas moleculares complejas a la práctica de la medicina.

Proteómica

La *proteómica,* el estudio de las proteínas a gran escala, facilita tanto la identificación de dichas proteínas como la expresión diferencial de las mismas entre dos estados fisiológicos (p. ej., buena salud y una enfermedad específica). La proteómica cuantitativa, que mide las diferencias globales de la abundancia de proteínas, continúa siendo un área prioritaria en el descubrimiento de biomarcadores y en la medicina molecular. Se trata de un ámbito dominado por los abordajes de isótopos estables, aunque recientemente se han desarrollado métodos cuantitativos sin marcado *(label-free)* que se basan en la intensidad medida de un ion peptídico y que comparan dicha intensidad con la registrada en otras muestras. Los métodos sin marcado tienen la ventaja de ofrecer mejor rendimiento con menos pasos en la manipulación de muestras. El control de reacciones múltiples, o seleccionadas, de péptidos específicos en biofluidos permite cuantificar la abundancia absoluta de proteínas en muestras clínicas. Aunque esta tecnología está relativamente poco desarrollada en lo que respecta a su aplicación en la salud y la enfermedad humanas, en comparación con los perfiles de ARN o metabólicos, se prevé que en los próximos años su uso, combinado con el desarrollo de tecnología de espectroscopia de masas, haga que la proteómica avance hacia su aplicación rutinaria en clasificación, diagnóstico y pronóstico de enfermedades y en la farmacogenómica.

Perfil metabólico

Un perfil metabólico es muy similar a algunos de los perfiles tradicionales, como el perfil lipídico, aunque es más completo. La *metabolómica* mide los cambios en el medio metabólico o químico inducidos por alteraciones genómicas o proteómicas. Se estima que los humanos contienen unos 5.000 metabolitos de moléculas pequeñas, y la identificación de las huellas metabólicas de enfermedades específicas puede ser particularmente útil en el desarrollo de tratamientos, ya que los cambios metabólicos indican de inmediato cuáles son las dianas farmacológicas enzimáticas. De forma similar a lo que sucede en la genómica y la proteómica, la metabolómica es útil en el diagnóstico y el pronóstico de enfermedades y en el desarrollo de medicamentos. En especial, resulta valiosa como medio de valoración de la toxicidad farmacológica. Los perfiles metabólicos dirigidos basados en espectroscopia de masas se han venido aplicando de forma creciente en estudios de enfermedades y alteraciones humanas. Estos medios tienen aplicación en distintas áreas, tales como diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular, cáncer y trastornos mentales.

APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS PERFILES MOLECULARES

Para poder poner en práctica la medicina molecular, es necesario integrarla en los actuales sistemas de prestación sanitaria, teniendo en cuenta no solo a los profesionales de la atención de salud sino también a las organizaciones en las que operan. Los especialistas en la aplicación de esta modalidad clínica han resaltado varios aspectos que deben ser considerados para que la medicina molecular se instaure en el entorno clínico. Más allá de la validez científica de las pruebas moleculares o genómicas, evaluada a partir de una amplia base de evidencias y con estimación de los potenciales beneficios y perjuicios, es preciso considerar el modo en que las nuevas pruebas se integran en el flujo de trabajo clínico. Se han de tener en cuenta aspectos como el acceso a un laboratorio certificado por las Clinical Laboratory Improvement Amendments, de 1988, los métodos para preparación y transporte de muestras, la solicitud de pruebas y la recepción y entrega de resultados. La aplicación de pruebas genómicas se ve complicada por cuestiones relativas a confidencialidad, interpretación de resultados complejos y necesidad de implicación de terceros para ejercer funciones de asesoramiento en ciertos casos. Todo ello requiere el desarrollo de nuevos sistemas para acomodar estas variables.

Son necesarios medios sólidos de integración de los datos genómicos y moleculares en los registros sanitarios electrónicos, considerando no solo los formatos de almacenamiento de datos y las cuestiones relativas a la confidencialidad sino también los medios de apoyo a la toma de decisiones, a fin de favorecer su aplicación en el punto de asistencia y la facilitación de resultados en un formato fácil de interpretar. Actualmente son varios los ejemplos de medios de apoyo a la toma de decisiones, como Warfarin Dosing (www.WarfarinDosing.org), pero suelen ser recursos independientes no incorporados a la rutina del flujo de trabajo clínico. Para optimizar su eficacia, estos medios han de integrarse en registros sanitarios electrónicos. Aprovechar el conocimiento y la experiencia colectivos de las diferentes instituciones que trabajan en este ámbito facilitaría sensiblemente estas tareas. Probablemente, en última instancia se requerirá una estructura técnica estandarizada a nivel nacional para integrar la toma de decisiones clínicas en registros sanitarios electrónicos. Algunas notables iniciativas en este ámbito son, por ejemplo, las de Health Level 7 (http://www.hl7.org), una organización que ofrece patrones de interoperabilidad para el intercambio, la integración, el uso compartido y la recuperación de información sanitaria electrónica. A través de su Grupo de Trabajo de Genómica Clínica, esta organización ha desarrollado una guía de pruebas genéticas que incluye plantillas de documentos para fomentar la integración de las pruebas en los registros electrónicos.[1] El apoyo adecuado a la toma de decisiones clínicas, proporcionado a partir de registros sanitarios electrónicos, facilitará en gran medida la difusión y la asimilación de la medicina genómica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

44

TERAPIAS CELULAR Y GÉNICA, Y MEDICINA REGENERATIVA

LIOR GEPSTEIN Y KARL SKORECKI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TERAPIA CELULAR

Introducción y definiciones

Existe una notable necesidad de desarrollo y evaluación clínica de diversos métodos orientados a facilitar la regeneración de tejidos y órganos lesionados o enfermos. Tal necesidad deriva de la incidencia implacable de traumatismos, trastornos congénitos y procesos isquémicos y degenerativos y se hace cada día más urgente a medida que la población mundial se expande y envejece. El cáncer está ligado a este ámbito, tanto directamente (p. ej., en el reemplazo de la función de un órgano vital, que puede haberse perdido como resultado de la invasión del cáncer o de distintos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

GENOMA EXPRESADO

Pruebas genómicas de multimarcadores complejos para el diagnóstico y el pronóstico de enfermedades

Más allá de la secuenciación del ADN, en la actualidad se utilizan medidas de expresión génica, proteínas, metabolitos y cambios epigenéticos para generar perfiles globales de sistemas biológicos en la salud y la enfermedad. Muchos de los retos computacionales que implica el análisis de estos grandes conjuntos de datos complejos están siendo abordados con objeto de obtener una nueva generación de biomarcadores que sean multivariados y tengan valor diagnóstico, pronóstico y predictivo. Un creciente número de pruebas comercializadas miden las concentraciones de proteínas o de ARN, a menudo con algoritmos complejos, facilitando el diagnóstico y el pronóstico (v. tabla 43-1). Un ejemplo es Oncotype DX, prueba que analiza la expresión de 21 genes en tejido tumoral para determinar la probabilidad de recidiva en mujeres con cáncer de mama con receptor hormonal estrogénico positivo en fase inicial. La prueba, que en la actualidad es cubierta por numerosas compañías aseguradoras, analiza los niveles de expresión y los convierte en una puntuación de riesgo de recidiva que ayuda a orientar el tratamiento, reduce los costes globales y mejora los resultados.[19] Otros ejemplos son MammaPrint, que analiza la expresión de 70 genes para determinar si las pacientes están expuestas a riesgo alto o bajo de recidiva de cáncer de mama; OVA1, prueba de cinco proteínas que calibra si una masa ovárica es maligna y requiere cirugía; AlloMap, que mide los niveles de ARN de 11 genes en una muestra de sangre para el control del rechazo tras un trasplante cardíaco, y Corus CAD, que mide los niveles de ARN de 23 genes en sangre para valorar la eventual enfermedad arterial coronaria obstructiva.

A pesar de su complejidad, los análisis de índice multivariado de índice diagnóstico *in vitro* (IVDMIA, del inglés *in vitro diagnostic multianalyte index assays*) se están estableciendo en la práctica clínica. El borrador de directrices de la FDA de 2007 indica que los IVDMIA se utilizan en la toma de decisiones críticas y que, en consecuencia, han de ser regulados por ese organismo. Algunos de los IVDMIA comercializados han demostrado validez tanto analítica como clínica, aunque se carece de evidencias que constaten su utilidad clínica. Además, la propia naturaleza de los IVDMIA plantea retos para las aseguradoras, que se enfrentan no solo a la limitación de datos sobre su utilidad clínica, sino también a la elección de una modalidad de reembolso de estas pruebas, que presenta un componente de laboratorio, siendo este último parte integral del valor de la prueba, pero también otro de aplicación de un algoritmo de evaluación de riesgo, que es parte integral de la definición del valor de la prueba.

El éxito de algunos IVDMIA demuestra el potencial de la biología computacional, pero también la importancia del apoyo y los recursos financieros, que han de ser tomados en consideración por quienes comercializan estas pruebas. Las compañías que desarrollan IVDMIA pueden financiar estudios que demuestren su validez clínica, afrontar los obstáculos normativos, fomentar la cobertura de estas pruebas por parte de las aseguradoras y difundirlas a través de campañas de *marketing* entre los profesionales sanitarios. Todo ello aportará valiosas lecciones sobre la forma de transferir el uso de pruebas moleculares complejas a la práctica de la medicina.

Proteómica

La *proteómica,* el estudio de las proteínas a gran escala, facilita tanto la identificación de dichas proteínas como la expresión diferencial de las mismas entre dos estados fisiológicos (p. ej., buena salud y una enfermedad específica). La proteómica cuantitativa, que mide las diferencias globales de la abundancia de proteínas, continúa siendo un área prioritaria en el descubrimiento de biomarcadores y en la medicina molecular. Se trata de un ámbito dominado por los abordajes de isótopos estables, aunque recientemente se han desarrollado métodos cuantitativos sin marcado *(label-free)* que se basan en la intensidad medida de un ion peptídico y que comparan dicha intensidad con la registrada en otras muestras. Los métodos sin marcado tienen la ventaja de ofrecer mejor rendimiento con menos pasos en la manipulación de muestras. El control de reacciones múltiples, o seleccionadas, de péptidos específicos en biofluidos permite cuantificar la abundancia absoluta de proteínas en muestras clínicas. Aunque esta tecnología está relativamente poco desarrollada en lo que respecta a su aplicación en la salud y la enfermedad humanas, en comparación con los perfiles de ARN o metabólicos, se prevé que en los próximos años su uso, combinado con el desarrollo de tecnología de espectroscopia de masas, haga que la proteómica avance hacia su aplicación rutinaria en clasificación, diagnóstico y pronóstico de enfermedades y en la farmacogenómica.

Perfil metabólico

Un perfil metabólico es muy similar a algunos de los perfiles tradicionales, como el perfil lipídico, aunque es más completo. La *metabolómica* mide los cambios en el medio metabólico o químico inducidos por alteraciones genómicas o proteómicas. Se estima que los humanos contienen unos 5.000 metabolitos de moléculas pequeñas, y la identificación de las huellas metabólicas de enfermedades específicas puede ser particularmente útil en el desarrollo de tratamientos, ya que los cambios metabólicos indican de inmediato cuáles son las dianas farmacológicas enzimáticas. De forma similar a lo que sucede en la genómica y la proteómica, la metabolómica es útil en el diagnóstico y el pronóstico de enfermedades y en el desarrollo de medicamentos. En especial, resulta valiosa como medio de valoración de la toxicidad farmacológica. Los perfiles metabólicos dirigidos basados en espectroscopia de masas se han venido aplicando de forma creciente en estudios de enfermedades y alteraciones humanas. Estos medios tienen aplicación en distintas áreas, tales como diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular, cáncer y trastornos mentales.

APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS PERFILES MOLECULARES

Para poder poner en práctica la medicina molecular, es necesario integrarla en los actuales sistemas de prestación sanitaria, teniendo en cuenta no solo a los profesionales de la atención de salud sino también a las organizaciones en las que operan. Los especialistas en la aplicación de esta modalidad clínica han resaltado varios aspectos que deben ser considerados para que la medicina molecular se instaure en el entorno clínico. Más allá de la validez científica de las pruebas moleculares o genómicas, evaluada a partir de una amplia base de evidencias y con estimación de los potenciales beneficios y perjuicios, es preciso considerar el modo en que las nuevas pruebas se integran en el flujo de trabajo clínico. Se han de tener en cuenta aspectos como el acceso a un laboratorio certificado por las Clinical Laboratory Improvement Amendments, de 1988, los métodos para preparación y transporte de muestras, la solicitud de pruebas y la recepción y entrega de resultados. La aplicación de pruebas genómicas se ve complicada por cuestiones relativas a confidencialidad, interpretación de resultados complejos y necesidad de implicación de terceros para ejercer funciones de asesoramiento en ciertos casos. Todo ello requiere el desarrollo de nuevos sistemas para acomodar estas variables.

Son necesarios medios sólidos de integración de los datos genómicos y moleculares en los registros sanitarios electrónicos, considerando no solo los formatos de almacenamiento de datos y las cuestiones relativas a la confidencialidad sino también los medios de apoyo a la toma de decisiones, a fin de favorecer su aplicación en el punto de asistencia y la facilitación de resultados en un formato fácil de interpretar. Actualmente son varios los ejemplos de medios de apoyo a la toma de decisiones, como Warfarin Dosing (www.WarfarinDosing.org), pero suelen ser recursos independientes no incorporados a la rutina del flujo de trabajo clínico. Para optimizar su eficacia, estos medios han de integrarse en registros sanitarios electrónicos. Aprovechar el conocimiento y la experiencia colectivos de las diferentes instituciones que trabajan en este ámbito facilitaría sensiblemente estas tareas. Probablemente, en última instancia se requerirá una estructura técnica estandarizada a nivel nacional para integrar la toma de decisiones clínicas en registros sanitarios electrónicos. Algunas notables iniciativas en este ámbito son, por ejemplo, las de Health Level 7 (http://www.hl7.org), una organización que ofrece patrones de interoperabilidad para el intercambio, la integración, el uso compartido y la recuperación de información sanitaria electrónica. A través de su Grupo de Trabajo de Genómica Clínica, esta organización ha desarrollado una guía de pruebas genéticas que incluye plantillas de documentos para fomentar la integración de las pruebas en los registros electrónicos.[1] El apoyo adecuado a la toma de decisiones clínicas, proporcionado a partir de registros sanitarios electrónicos, facilitará en gran medida la difusión y la asimilación de la medicina genómica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

44

TERAPIAS CELULAR Y GÉNICA, Y MEDICINA REGENERATIVA

LIOR GEPSTEIN Y KARL SKORECKI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TERAPIA CELULAR

Introducción y definiciones

Existe una notable necesidad de desarrollo y evaluación clínica de diversos métodos orientados a facilitar la regeneración de tejidos y órganos lesionados o enfermos. Tal necesidad deriva de la incidencia implacable de traumatismos, trastornos congénitos y procesos isquémicos y degenerativos y se hace cada día más urgente a medida que la población mundial se expande y envejece. El cáncer está ligado a este ámbito, tanto directamente (p. ej., en el reemplazo de la función de un órgano vital, que puede haberse perdido como resultado de la invasión del cáncer o de distintos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tratamientos, o las terapias génicas o inmunitarias de base celular para el cáncer) como indirectamente (p. ej., por el papel de las células madre en la patogenia del cáncer o el riesgo oncógeno en terapias basadas en células madre). Los avances recientes en biología de células madre, intervenciones moleculares, biopolímeros y otras disciplinas relacionadas de bioingeniería y biología han abierto el camino a una investigación emergente y a la disciplina clínica de la medicina regenerativa.[1]

Medicina regenerativa

La medicina regenerativa pretende hacer uso de los métodos de sustitución o reparación de células, tejidos u órganos disfuncionales a fin de restablecer la función normal. Por tanto, se vale de los métodos de los tres pilares clásicos de la terapéutica médica (productos farmacéuticos, agentes biológicos y dispositivos médicos), así como de la más novedosa plataforma tecnológica, es decir, la terapia celular. El objetivo a largo plazo de la medicina regenerativa es curar las enfermedades mediante la sustitución de las funciones perdidas de tejidos y órganos y, en consecuencia, representa realmente un cambio de planteamiento en relación con los tratamientos convencionales, que persiguen alterar el curso natural de la enfermedad u ofrecer control sintomático. Por consiguiente, la medicina regenerativa tiene como objetivo desarrollar estrategias curativas para necesidades clínicas no satisfechas en trastornos como la diabetes, la insuficiencia cardíaca y los trastornos neurodegenerativos, entre otros.

Terapia celular

La terapia celular consiste en el uso de células para alcanzar un beneficio terapéutico, independientemente de cuál sea el tipo de célula o la indicación clínica. Aunque conseguir la regeneración de un tejido o un órgano mediante la sustitución de células constituye un importante objetivo de las técnicas de terapia celular, sus aplicaciones se extienden más allá del campo de la medicina regenerativa. Por tanto, el espectro de los planteamientos de la terapia celular abarca desde estrategias de sustitución celular permanente (reemplazar células perdidas o disfuncionales) hasta abordajes celulares de carácter más transitorio, orientados a modular la progresión de la enfermedad o proteger los tejidos en riesgo, alcanzar efectos inmunomoduladores (p. ej., para la prevención de la enfermedad injerto contra huésped), actuar como vehículos para la inserción de genes o productos génicos (estrategias de terapia génica basada en células), e incluso actuar como vacunas de base celular contra el cáncer. Este capítulo se centra en el uso de la terapia celular para la medicina regenerativa y aborda en concreto el papel potencial de los diferentes tipos de células madre para afrontar este reto.

Células madre

Las células madre poseen dos propiedades que las definen: 1) capacidad de autorrenovación, y 2) capacidad para diferenciarse en tipos de células con funciones especializadas (fig. 44-1). Ello puede ocurrir a nivel de la célula madre individual, a través del proceso de división celular asimétrica, o a nivel de la población celular, en el que un subconjunto de células se diferencian y el resto de células madre permanecen latentes o se replican ellas mismas como células madre. Después de la división celular asimétrica, las células no madre derivadas pueden generar una reserva de células amplificadoras de tránsito y restringidas a un sistema orgánico, con capacidad proliferativa aumentada, o pueden seguir diferenciándose mediante cambios de perfil de expresión génica y epigénica hasta alcanzar el estado de diferenciación final. Este marco conceptual se desarrolló después del descubrimiento de células de médula ósea capaces de reconstituir el sistema hematopoyético adulto. Estas células madre hematopoyéticas constituyen la base para el trasplante de células madre hematopoyéticas, la única forma de terapia de células madre actualmente establecida de manera sistemática en la práctica clínica (cap. 178).

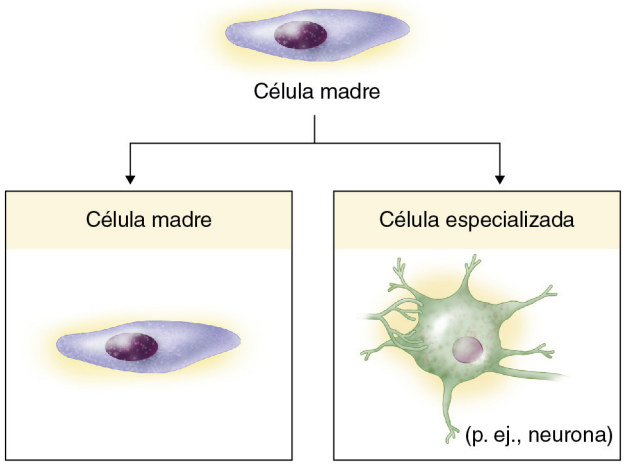

FIGURA 44-1. División celular asimétrica. Aunque esta primera característica fue considerada requisito necesario de las células madre según su descripción original dentro del sistema hematopoyético adulto, no todos los tipos celulares actualmente conocidos como células madre muestran esta propiedad. Por ejemplo, las células madre embrionarias del ser humano presentan división celular simétrica.

Los diferentes tipos de células madre se clasifican de acuerdo con la proteína o los factores de transcripción que expresan, pero también de acuerdo con otros tres atributos clásicos. Dichos atributos son la capacidad de replicación (limitada frente a ilimitada), el alcance o la potencia de la diferenciación (es decir, pluri-, multi-, oligo- o unipotente) y su posición en la historia vital del organismo (en el desarrollo o posterior al desarrollo). Por tanto, la terminología más reciente ha ampliado el uso de la denominación *células madre* para cubrir una gama más amplia de tipos celulares que contribuyen al desarrollo de órganos o que tienen la capacidad de repoblar tejidos y sistemas orgánicos. El término *células madre,* junto con las fórmulas anteriormente citadas, ha sido también recientemente extrapolado a la descripción de ciertas subpoblaciones celulares responsables, principalmente, del crecimiento de tumores malignos. Sin embargo, las células madre del cáncer no tienen ningún papel en la regeneración de tejidos, por lo que se consideran en el capítulo 181.

Células madre del adulto (posnatales)

Después del nacimiento, se considera que muchos tejidos contienen una subpoblación de células con capacidad de autorrenovación ampliada, además de capacidad para diferenciarse en tipos de células más maduras y con funciones especializadas (fig. 44-2). Las células madre del adulto, que se cree que representan menos del 0,01% del número total de células, se encuentran en compartimentos especializados, dentro del sistema hematopoyético y en otras localizaciones, y responden a señales de su microentorno local. Como resultado del éxito del trasplante de células madre hematopoyéticas en el tratamiento de la insuficiencia de médula ósea o junto con la terapia de mieloablación en neoplasias malignas, los científicos han hallado motivación suficiente para buscar células madre del adulto en otros órganos. Los sistemas orgánicos y tejidos adultos en los que se han encontrado células madre putativas son la médula ósea (compartimentos hematopoyético y mesenquimatoso) y la sangre periférica, el endotelio de los vasos sanguíneos, la pulpa dental, los epitelios de la piel, el tejido adiposo, el sistema digestivo, la córnea, la retina, los testículos y el hígado. También se ha referido la presencia de células madre/progenitoras similares en órganos de los que antes no se creía que contenían tales células, como el sistema nervioso central, el corazón y el riñón. No está del todo claro si las células madre del adulto son remanentes de células madre en desarrollo que persisten en la edad adulta con fines de mantenimiento y reparación de órganos o si son un tipo celular diferente, destinado a este último propósito. Es importante destacar que, en muchos órganos, a pesar de la presencia de tales células madre específicas de tejidos, su capacidad de regeneración es insuficiente para hacer frente a una pérdida masiva de células, tal como ocurre, por ejemplo, después de un infarto de miocardio extenso o después de una lesión cerebral isquémica.

Células madre embrionarias y pluripotentes inducidas

A diferencia de las células madre del adulto, con poder de diferenciación relativamente limitado, las células del embrión en desarrollo previo a la implantación conservan la capacidad de diferenciarse en los derivados de las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo), con posibilidad de contribuir a todos los tejidos del organismo (fig. 44-3). En el desarrollo normal, sin embargo, dichas células no persisten más allá de la etapa de blastocisto. Cuando se aíslan a partir de blastocistos no utilizados antes de la implantación, generados para fecundación *in vitro,* las células de la masa celular interna puede utilizarse para generar líneas de células madre embrionarias (CME) humanas (v. fig. 44-3). Las CME humanas generadas muestran autorrenovación ilimitada en cultivo celular en estado no diferenciado, al tiempo que conservan la capacidad de diferenciarse en derivados celulares de las tres capas germinales, dando lugar básicamente a cualquier tipo de célula del cuerpo. Aprovechando las lecciones aprendidas de la embriología, los científicos han sido capaces de utilizar la aplicación secuencial de diferentes combinaciones de factores de crecimiento para lograr sistemas eficaces de diferenciación de CME humanas, produciendo poblaciones purificadas de diferentes tipos de neuronas, neurogliocitos, cardiomiocitos, células de endotelio vascular y de músculo liso, células β pancreáticas, hepatocitos, diferentes células sanguíneas (plaquetas, eritrocitos) y otras líneas celulares.

Una de las limitaciones de la tecnología de las CME humanas es la imposibilidad de obtener tales células de un individuo adulto, lo cual impide su utilización de manera específica para un paciente. Esta limitación se puede superar gracias a la introducción de la técnica de células madre pluripotentes inducidas (CMPi).[2] Este método permite reprogramar células somáticas del adulto (p. ej., fibroblastos) en células madre pluripotentes mediante la introducción de un conjunto de factores de transcripción relacionados con la pluripotencia (la combinación de factores documentada en origen incluía OCT3/4, SOX2, c-MYC y KLF4). Después es posible conseguir que las CMPi humanas generadas de esta manera se diferencien en diversos tipos celulares,

booksmedicos.org

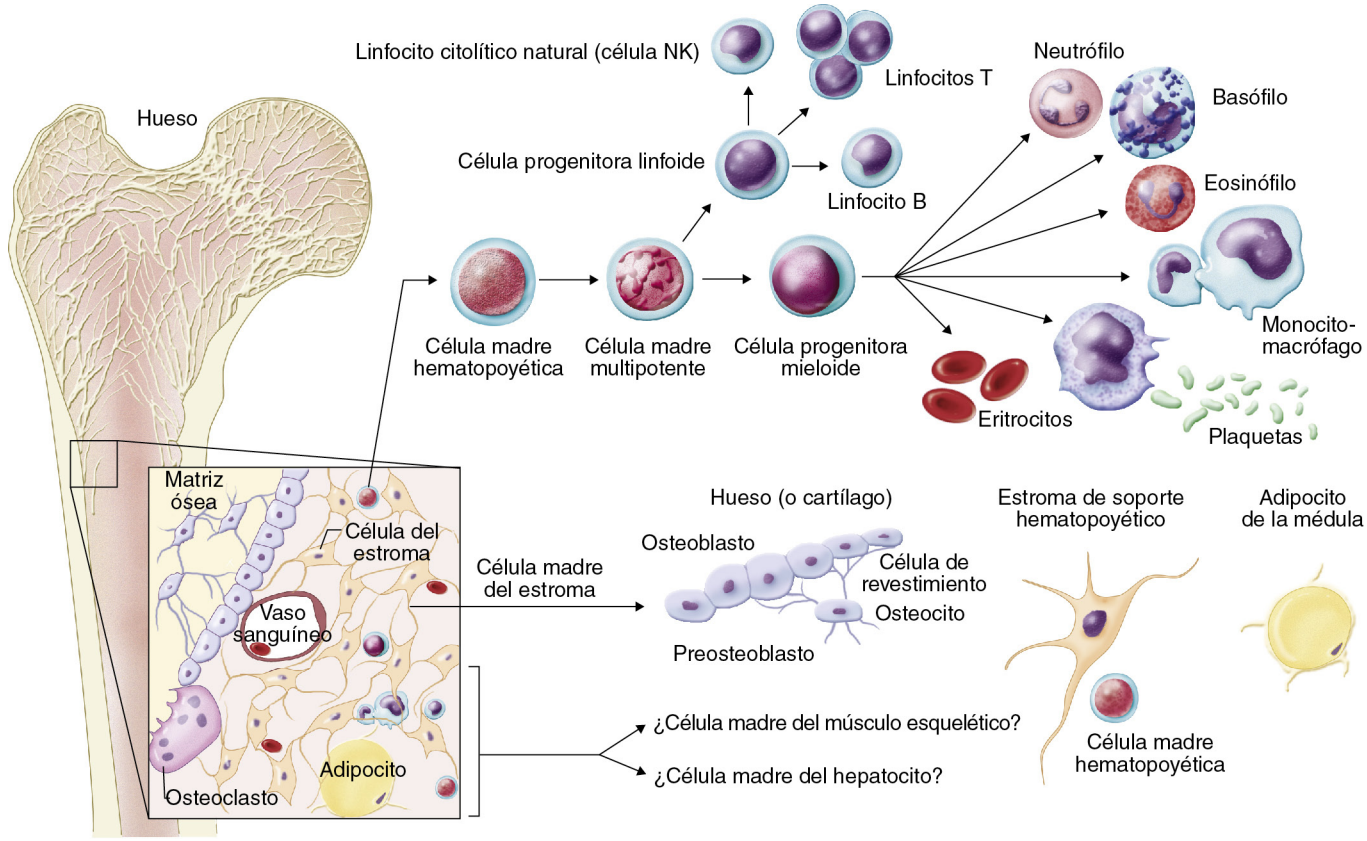

FIGURA 44-2. Células madre del adulto. Las células madre del adulto pueden ser multipotentes y tienen la capacidad de diferenciarse en un número limitado de tipos celulares distintos, a menudo restringidos a un determinado tejido o sistema orgánico, como en el caso de células madre epidérmicas o hematopoyéticas del adulto. Se han aislado dos tipos de células madre a partir de médula ósea adulta: las células madre hematopoyéticas y las células madre mesenquimatosas. Las células madre mesenquimatosas del adulto con origen en la médula ósea, aunque se ha demostrado que poseen un rango de diferenciación más amplio que el de cualquier otro tipo de células madre en el adulto, no alcanzan la pluripotencia. Se considera que en algunos sistemas orgánicos, como el epitelio gastrointestinal, existe una reserva unipotente de células progenitoras para un recambio rápido de población de un solo tipo celular, si bien es difícil estar seguro de si estas células progenitoras pueden distinguirse de la población general de células totalmente diferenciadas en tejidos con una elevada tasa de renovación celular.

utilizando para ello protocolos de diferenciación similares a los que ya existen para las CME humanas (fig. 44-4). Es importante destacar que, dado que es posible generar CMPi humanas de manera específica para un paciente, en teoría esta tecnología se puede utilizar para desarrollar estrategias de sustitución de células autólogas que burlen la acción del sistema inmunitario, para generar modelos de diferentes trastornos genéticos y de aplicación en enfermedades y pacientes específicos, y para establecer pruebas sistemáticas orientadas al descubrimiento y al ensayo de fármacos.

Propuestas de terapia celular en medicina regenerativa

Desde el punto de vista histórico, el campo de la terapia celular tiene sus orígenes en las transfusiones de sangre y productos sanguíneos (cap. 177), en los trasplantes de órganos sólidos (cap. 49), en la fecundación *in vitro* y en los trasplantes de médula ósea (cap. 178). Más allá de los tratamientos mencionados, convertidos en pilares terapéuticos en varios campos de la medicina, existen otras estrategias que, sin embargo, se consideran experimentales y se encuentran aún en diferentes fases de desarrollo preclínico y clínico. Estos trabajos de investigación en curso se agrupan conceptualmente en seis métodos distintos (fig. 44-5).

Administración de médula ósea y células progenitoras/células madre derivadas de la sangre

Multitud de estudios llevados a cabo a lo largo de la última década han evaluado la capacidad de las células madre mesenquimatosas o hematopoyéticas derivadas de médula ósea para lograr la reparación tisular tras su introducción en diversos órganos. Tales estudios se basaron inicialmente en la suposición de que estos tipos de células madre del adulto poseen cierto grado de plasticidad, lo cual les permite transdiferenciarse en tipos celulares fundamentales (p. ej., células cardíacas, células nerviosas y células hepáticas) después de su trasplante al medio tisular apropiado. Aunque cada día se cuenta con más datos indicativos de que esa transdiferenciación probablemente no es significativa, en muchos de estos estudios sí se observó cierto grado de mejora funcional después de la introducción de células madre en diferentes órganos. Este efecto clínico beneficioso podría deberse a la secreción de diferentes factores de crecimiento por parte de las células injertadas («hipótesis paracrina»); se cree que estos factores, a su vez, aumentan los mecanismos endógenos de reparación tisular, mejoran la vascularización del tejido, modulan la inflamación y protegen los tejidos en riesgo.

Administración o activación de células progenitoras/células madre específicas de tejidos o inducción de proliferación celular

En contraste con las teorías convencionales, datos recientes indican que una serie de órganos de los que antes se pensaba que carecían de toda capacidad regenerativa (p. ej., cerebro, páncreas, riñón y corazón) sí poseen en realidad tal capacidad, aunque de forma limitada. El hecho de que esta capacidad se deba a la presencia de células madre/progenitoras específicas de los tejidos o a cierta capacidad de replicación de las células diferenciadas finales sigue siendo objeto de debate para cada órgano.

En los últimos años se han llevado a cabo importantes trabajos orientados a aislar tales potenciales células madre/progenitoras, específicas de los tejidos, sobre la base de la expresión de marcadores de células madre generales o específicos o en función de sus propiedades en cultivo. Dichos estudios también han puesto de manifiesto la posibilidad de realizar cultivos de esas células de un modo clonal, para dar lugar a uno o más tipos de células importantes para los órganos a partir de los cuales han sido aisladas. Los trabajos actuales de aplicación de los mencionados hallazgos en medicina regenerativa se centran bien en el aislamiento, la expansión *ex vivo* y el trasplante de estas células madre/progenitoras putativas de nuevo a sus respectivos órganos de origen, bien en el aumento de su potencial reparador endógeno *in vivo*. Un ejemplo de la primera de estas estrategias puede encontrarse en el sistema nervioso central, a partir del cual las células progenitoras son extraídas y cultivadas (como neuroesferas), obteniéndose diferentes tipos de neuronas y neurogliocitos de soporte. Trabajos similares se han llevado a cabo en otros órganos. En el corazón, por ejemplo, los trabajos han llegado ya a los primeros ensayos clínicos, en los cuales células madre cardíacas autólogas han sido recogidas del corazón, expandidas *ex vivo* y después injertadas de nuevo en el corazón. La segunda estrategia, en cambio, pretende influir en nichos de células madre putativas dentro de órganos dañados con el fin de mejorar las propiedades reparadoras endógenas de esas células madre/progenitoras. Este puede ser el efecto subyacente a la potencial acción terapéutica de las células madre derivadas de médula ósea tras su introducción en diferentes órganos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

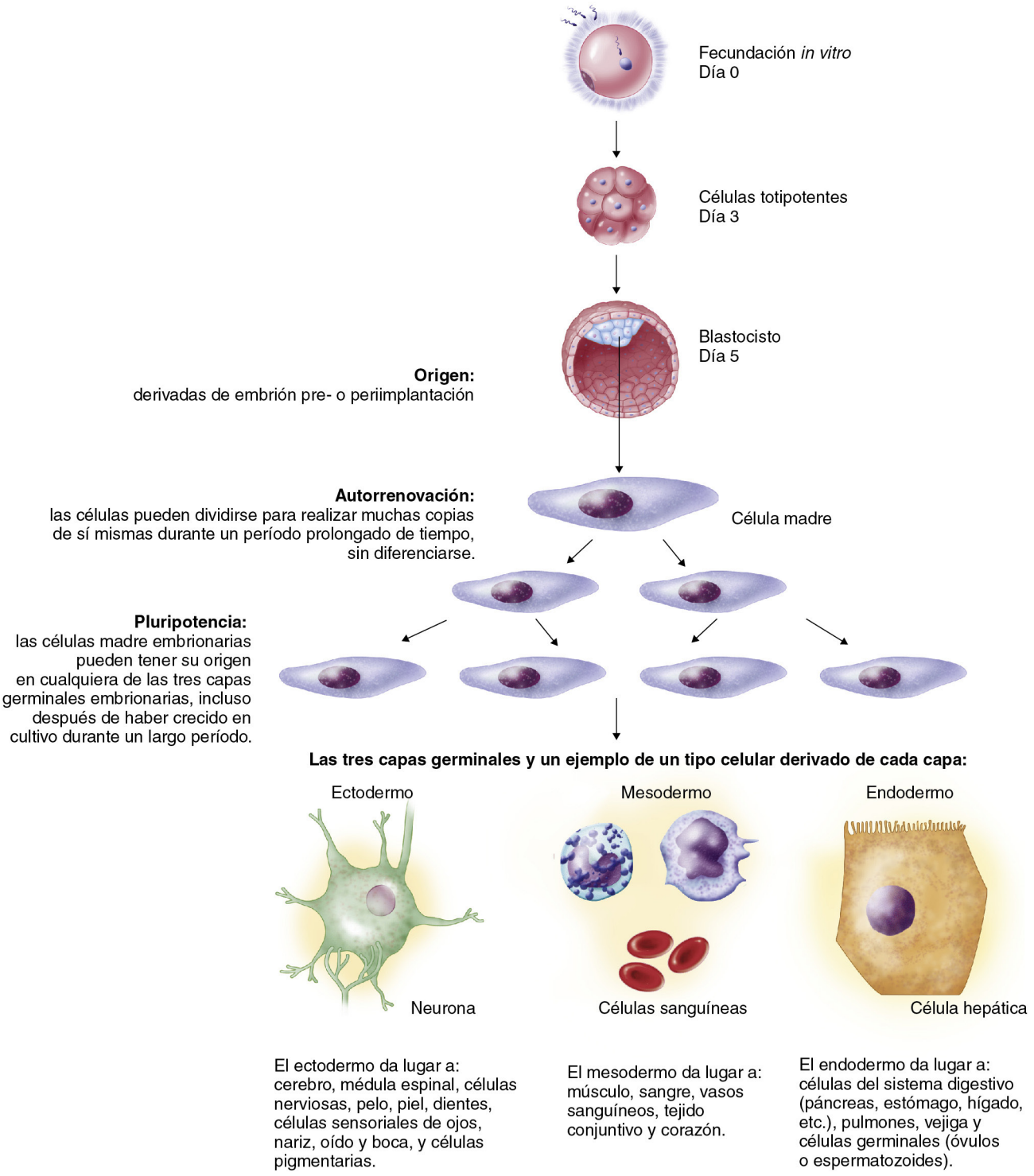

FIGURA 44-3. Células madre embrionarias. El término *totipotencia* se refiere a la capacidad de diferenciación en todos los tipos celulares de un organismo, incluidos tejidos extraembrionarios, placenta y cordón umbilical, una propiedad única del óvulo fecundado y que poseen también las células derivadas de las primeras divisiones celulares después de la fecundación. El término *pluripotencia* se refiere a la capacidad de diferenciación en todos los tipos de células especializadas a partir de las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo) del embrión en desarrollo y es un rasgo característico de las células madre embrionarias y de las células germinales.

La estrategia definitiva tiene como objetivo impulsar la reparación endógena de órganos mediante la replicación de células diferenciadas finales de tejidos específicos. Tal estrategia puede aumentar la capacidad fisiológica inherente de un órgano dado (p. ej., secretagogos de insulina para las células β del páncreas) o intentar inducir la replicación en células que ya están retiradas del ciclo celular. Esta última propuesta ha de interpretarse con cautela, porque la inducción de una proliferación incontrolada (p. ej., mediante manipulación genética) aumenta el riesgo oncógeno.

Injerto de tejido fetal

El método más directo para la reparación de órganos es la sustitución de las células perdidas por homólogas idénticas. Sin embargo, la recolección y expansión de células humanas del adulto para su trasplante no siempre es posible en el caso de diversos órganos con capacidad regenerativa limitada. Durante el desarrollo humano prenatal, las células de origen fetal muestran a menudo una mayor capacidad proliferativa, así como posibilidad de diferenciarse en más de un tipo de células maduras especializadas. Además, estudios en animales han demostrado que el trasplante de tejidos recogidos de órganos en desarrollo (recogidos dentro de un intervalo concreto de tiempo durante el desarrollo embrionario) puede dar lugar a órganos completos funcionales, como riñones, pulmones y páncreas. Sin embargo, hasta la fecha, las únicas células derivadas del feto que se han utilizado para aplicaciones clínicas en humanos han sido las células dopaminérgicas derivadas del sistema nervioso fetal en desarrollo, aplicadas al tratamiento de la enfermedad de Parkinson (cap. 409). El uso más amplio de tejidos fetales en medicina regenerativa puede verse obstaculizado por razones, tanto técnicas como éticas, que limitan el acceso a dichas células, por la naturaleza alógena

booksmedicos.org

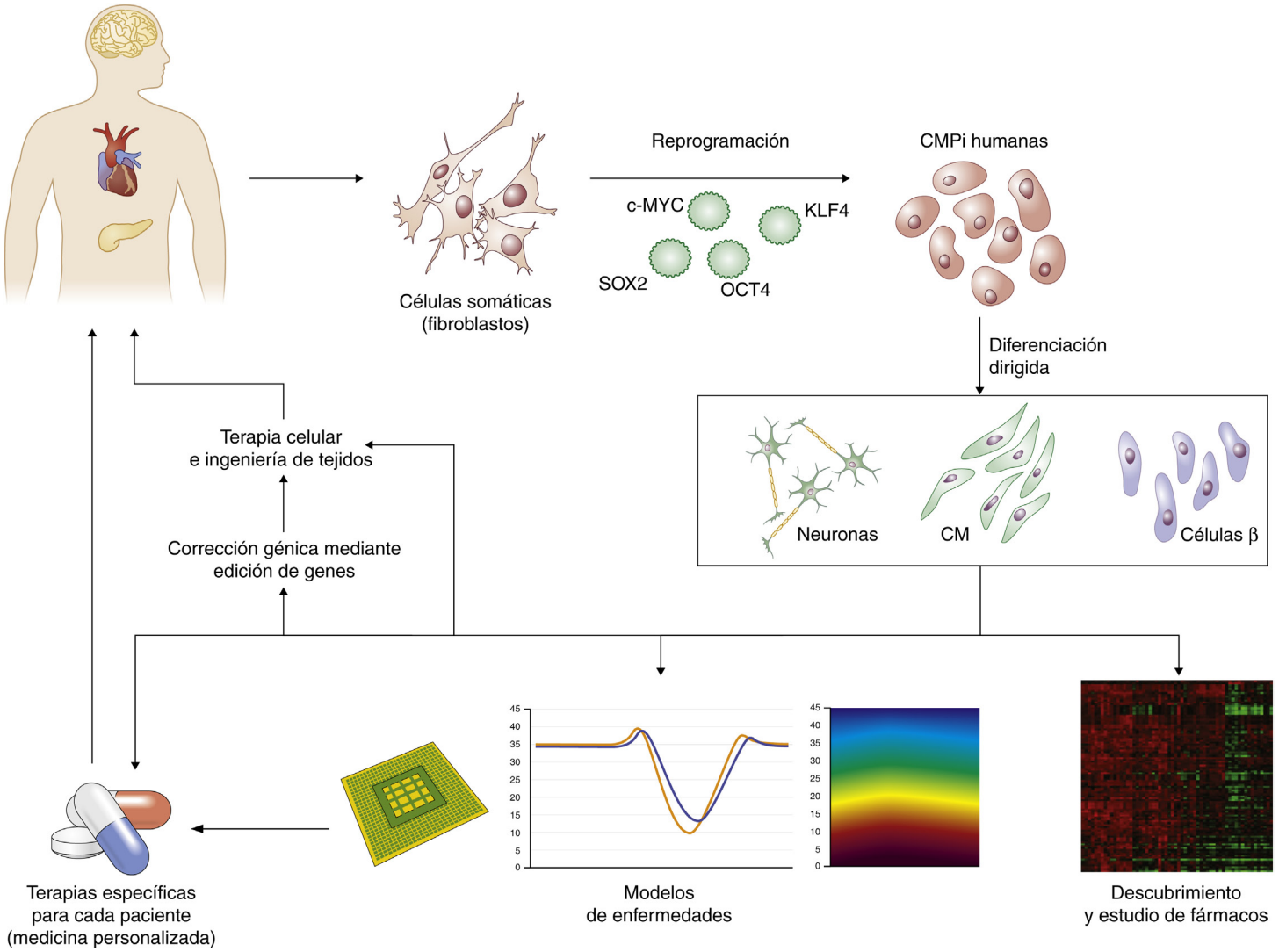

FIGURA 44-4. Aplicación de la técnica de células madre pluripotentes inducidas (CMPi). Es posible generar CMPi humanas específicas para un paciente por reprogramación de células somáticas del adulto (fibroblastos) con un conjunto de factores de transcripción para después estimular su diferenciación en distintas líneas celulares. Las CMPi humanas específicas pueden luego ser trasplantadas de nuevo al paciente de una manera autóloga en aplicaciones de medicina regenerativa. De manera similar, es posible generar modelos de trastornos hereditarios con CMPi humanas específicas de un paciente y de una enfermedad («modelos de enfermedad en placa») y utilizarlos para conocer mejor los trastornos genéticos, para el desarrollo de fármacos y para optimizar tratamientos personalizados. Las técnicas de edición de genes pueden utilizarse para corregir la mutación y para el trasplante de células sanas. CM = cardiomiocitos.

de tales procedimientos (que requieren inmunodepresión) y por la posibilidad de formación de tumores, como ya se ha descrito en algunos informes de casos.

Trasplante de células madre pluripotentes y diferenciación *ex vivo*

A diferencia de los tejidos fetales, las CME humanas son realmente pluripotentes (dan lugar a derivados celulares avanzados de las tres capas germinales). Es importante destacar que las CME humanas se pueden propagar en estado indiferenciado, para luego diferenciarse en diversos tipos celulares, generando un número potencialmente ilimitado de tipos de células especializadas para su trasplante. Numerosos estudios preclínicos han demostrado la capacidad de los derivados de CME humanas de sobrevivir tras ser injertadas y de mejorar el rendimiento de órganos en un amplio espectro de modelos patológicos animales (p. ej., de insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurodegenerativos, diabetes). Los primeros estudios clínicos en los que se utilizaron CME humanas acaban de salir a la luz, centrándose hasta ahora en la retina (trasplante de células del epitelio pigmentario de la retina [EPR]) y en lesiones de la médula espinal (utilizando progenitores de oligodendrocitos).

A pesar de los importantes logros alcanzados con CME humanas, la imposibilidad de generar CME humanas específicas para los pacientes a partir de individuos adultos, las cuestiones éticas ligadas al uso destructivo de embriones humanos y el esperado rechazo inmunológico asociado a estos trasplantes de células alógenas suponen importantes obstáculos a su uso clínico. La técnica con CMPi humanas ofrece una solución potencial a estos retos. Como se ha señalado, las propias células somáticas del paciente (fibroblastos, folículos pilosos, células epiteliales urinarias o células sanguíneas) podrían ser reprogramadas mediante un conjunto de factores químicos y de transcripción para producir células madre pluripotentes. Las CMPi humanas específicas del paciente pueden luego ser estimuladas para diferenciarse en diversas líneas celulares, siguiendo para ello protocolos similares a los establecidos ya para las CME humanas. A su vez, estos derivados diferenciados son luego trasplantados, ya sea de modo autólogo o alógeno. Es de esperar que en los próximos años se inicien los ensayos clínicos que utilizan líneas celulares derivadas de CMPi humanas, siendo en un principio objeto de tratamiento la degeneración macular (células del EPR), la enfermedad de Parkinson (neuronas dopaminérgicas), la transfusión de productos sanguíneos (plaquetas y eritrocitos derivados de CMPi humanas) y la insuficiencia cardíaca (cardiomiocitos).

Una de las preocupaciones a la hora de trasladar las CME y CMPi humanas a una plataforma terapéutica es el riesgo de oncogenia. Esta preocupación se debe a la posibilidad de que las células indiferenciadas que quedan dentro de los injertos celulares formen teratomas, al uso de factores de reprogramación oncógenos, a la integración aleatoria de los vectores víricos utilizados en reprogramación celular («oncogenia por inserción») y a la inestabilidad génica, que conduce a mutaciones y aberraciones cromosómicas. El avance en los ensayos clínicos requiere la resolución definitiva de este problema.

Reprogramación directa

A diferencia de la estrategia basada en el uso de CMPi, cuya intención es inicialmente reprogramar células somáticas hasta un estado pluripotente, con posterior diferenciación de las células CMPi generadas hasta la obtención de líneas celulares específicas, las estrategias de reprogramación directa recientemente descritas tienen por objeto convertir el fenotipo de un tipo de célula madura (fibroblastos) directamente en otro. El prototipo de esta estrategia fue la demostración de que *MyoD*, regulador maestro

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

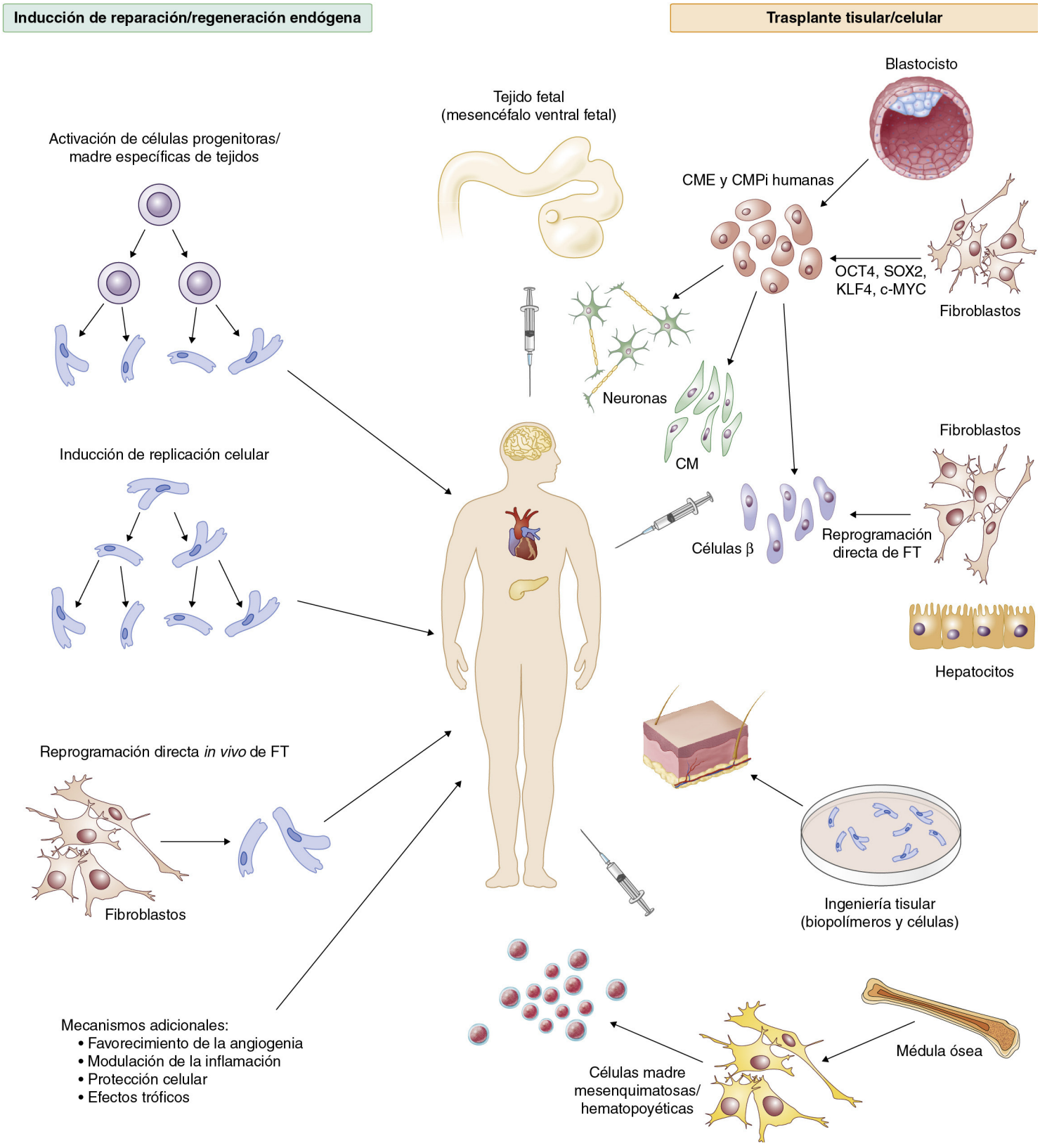

FIGURA 44-5. Marco conceptual de propuestas de medicina regenerativa. Estas estrategias se pueden dividir entre las que tratan de aumentar la regeneración endógena *(lado izquierdo)* y las que se centran en el trasplante de células *(lado derecho)*. El primer objetivo podría lograrse mediante activación de células madre/progenitoras putativas específicas de tejidos, mediante inducción de la replicación celular, por reprogramación directa *in vivo* basada en el factor de transcripción (FT) (convirtiendo directamente una célula somática [fibroblasto] en otra) y por otros medios indirectos (p. ej., modulación de la inflamación, inducción de angiogenia, efecto trófico y protección de tejido en riesgo). Entre las fuentes celulares que se pueden utilizar para el trasplante de células están los tejidos fetales (p. ej., mesencéfalo fetal ventral rico en células dopaminérgicas, para la enfermedad de Parkinson), las células madre pluripotentes (células madre embrionarias [CME] humanas] y las células madre pluripotentes inducidas [CMPi] humanas]), las líneas celulares derivadas y células somáticas que se pueden generar *ex vivo* mediante reprogramación directa de fibroblastos basada en el factor de transcripción. CM = cardiomiocitos.

de la formación de músculo esquelético, puede convertir fibroblastos directamente en músculo esquelético. Tras este trabajo, los avances en la obtención de otros tipos celulares se prolongaron muchos años, ya que, a diferencia del músculo esquelético, para la mayoría de las demás líneas celulares no existe un único gen maestro regulador del desarrollo.

Sobre la base del enfoque experimental utilizado para identificar la combinación de factores de transcripción que pueden reprogramar células somáticas en CMPi, los investigadores evaluaron la posibilidad de lograr estrategias de reprogramación del factor de transcripción de modo que el destino celular fuera directamente el de células somáticas. En consecuencia, usando una combinación de factores de transcripción

booksmedicos.org

para el desarrollo de líneas celulares específicas, los científicos fueron capaces de convertir fibroblastos diferenciados finales u otras células somáticas directamente en neuronas, células β, diferentes líneas de células hematopoyéticas y células similares a cardiomiocitos. Estudios recientes han avanzado en este planteamiento, mediante la demostración de que la transdiferenciación basada en el factor de transcripción también se puede conseguir *in vivo,* un método en virtud del cual las células residentes (fibroblastos, células hepáticas u otras células) podrían convertirse en tipos celulares apropiados para la reparación de órganos. El desarrollo de este último enfoque para su aplicación clínica puede considerarse más cercano a la terapia génica, con las ventajas, limitaciones y retos asociados a esta disciplina (v. más adelante).

Ingeniería de tejidos

La ingeniería de tejidos es una especialidad tecnológica interdisciplinar que combina los principios de las ciencias de la vida y la ingeniería con el objetivo de desarrollar sustitutos funcionales de tejidos y órganos dañados.[3,4] En lugar de introducir simplemente células en un área enferma, en la ingeniería de tejidos las células se insertan o siembran en andamios tridimensionales (derivados de diferentes biomateriales) antes de su trasplante. Independientemente de la aplicación clínica concreta, las estrategias de ingeniería de tejidos implican generalmente la utilización de combinaciones de biomateriales, células y factores biológicamente activos. El andamio sirve para múltiples propósitos, como son controlar la forma y el tamaño del tejido injertado, proporcionar señales biológicas y soporte biomecánico adecuado para las células, inducir la vascularización del injerto y proteger las células del daño físico. Los andamios utilizados en las técnicas de ingeniería de tejidos se dividen comúnmente en dos categorías generales: 1) andamios celulares, en los que se siembran células *ex vivo* antes de su trasplante *in vivo,* y 2) andamios acelulares, que dependen de las células del receptor para su repoblación, con la subsiguiente reconstitución después del trasplante. Tales trabajos de ingeniería han llegado ya a los ensayos clínicos de prueba de concepto. Estos trabajos se han centrado principalmente en el sistema musculoesquelético (reparación de cartílago y hueso), aunque también se han dirigido a otros órganos, como el corazón, y a estructuras orgánicas complejas, como el esófago, la tráquea y la vejiga urinaria.

Aplicaciones de la terapia celular a enfermedades específicas

Aunque un número creciente de terapias celulares experimentales se encuentran en distintos estadios de ensayos clínicos, hasta ahora ninguna de ellas ha sido reconocida como tratamiento establecido o aprobado, a excepción del mencionado trasplante de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, ante la expectativa de importantes avances futuros, se ofrecen ejemplos de algunos de los trabajos que, desde el punto de vista del tratamiento, están realizándose en campos como los trastornos neurodegenerativos, la insuficiencia cardíaca y la diabetes.

Trastornos neurodegenerativos

El sistema nervioso central tiene una capacidad limitada de regeneración de tejido perdido, ya sea en circunstancias neurológicas degenerativas lentamente progresivas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ya sea en lesiones agudas que conducen a la pérdida rápida de células (accidente cerebrovascular isquémico o lesión traumática de médula espinal). Los tratamientos basados en células madre están siendo estudiados como posibles nuevos paradigmas terapéuticos para trastornos neurodegenerativos agudos y crónicos.[5] De acuerdo con el espectro de las acciones mecanicistas anteriormente descritas en relación con la terapia celular, estos procedimientos pueden actuar en virtud de los siguientes mecanismos: 1) sustitución de células, consistente en que las células (preparadas para líneas celulares neuronales o gliales específicas) son trasplantadas para reemplazar subtipos concretos de células perdidas (es decir, neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson, neuronas motoras en la ELA o una mezcla de diferentes subtipos neuronales y gliales en otros trastornos); 2) soporte trófico, en virtud del cual las células injertadas son empleadas para promover la supervivencia de neuronas o gliocitos afectados o para estimular la reparación endógena del sistema nervioso central enfermo a través de la secreción de factores neurotróficos, y 3) modulación del proceso inflamatorio, que se cree que contribuye a la patogenia de numerosos procesos neurodegenerativos. El primer objetivo, a pesar de ser el más atractivo, es probablemente el más difícil de alcanzar, porque sería necesario no solo contar con un número clínicamente relevante de subtipos gliales y neuronales específicos o con una combinación de estas células, sino también insertarlos en el sitio apropiado (ya sea de manera localizada, ya sea de forma difusa por todo el cerebro), y también sería necesario asegurar la supervivencia del injerto celular, su función continuada y adecuada y, otro aspecto importante, su integración en la red neuronal huésped.

La enfermedad de Parkinson (cap. 409) conlleva pérdida de neuronas dopaminérgicas que contienen melanina en el seno de la parte compacta de sustancia negra del mesencéfalo, junto con agotamiento concomitante de dopamina del estriado. Esta pérdida celular es responsable de las principales características motoras de la enfermedad. En la búsqueda de un tratamiento más definitivo que el farmacológico, los primeros informes sobre terapia de sustitución celular indicaron una mejora importante de la función motora después de la implantación en el estriado de tejido mesencefálico rico en dopamina, obtenido de abortos de fetos humanos de 6 a 9 semanas. La terapia inmunodepresora a largo plazo es esencial para permitir que las neuronas dopaminérgicas trasplantadas se desarrollen en todo su potencial funcional, a pesar de la idea de que el interior del cerebro es un santuario inmunológico. Estándares de evaluación clínica ofrecen pruebas de supervivencia del injerto a largo plazo, integración morfológica y funcional y beneficio clínico después de la terapia con células de origen fetal, que ahora duran 10 años o más en algunos pacientes. No obstante, nuevos avances se han visto limitados por la falta de tejido de origen en cantidad suficiente para tratar a un número elevado de pacientes afectados, por la variabilidad inabordable de los resultados funcionales, por las graves discinesias referidas en un subconjunto de pacientes tratados y por consideraciones éticas.

Dadas las mencionadas limitaciones, los derivados de células madre podrían constituir una alternativa viable al tratamiento de la enfermedad de Parkinson, bien sustituyendo las neuronas dopaminérgicas, bien frenando el proceso de degeneración y restaurando la integridad de la vía nigroestriada mediante liberación de factores tróficos. Es importante destacar que se han generado *ex vivo* células dopaminérgicas similares a neuroblastos a partir de diferentes fuentes de células madre, entre ellas células madre pluripotentes (CMPi y CME humanas) por reprogramación directa de fibroblastos, células madre nerviosas y células progenitoras del mesencéfalo ventral embrionario y células madre nerviosas del adulto de la zona subventricular. Estudios preclínicos de injerto demostraron que tales células podían sobrevivir en modelos animales de la enfermedad de Parkinson y tener efectos funcionales beneficiosos después de la maduración celular. Sin embargo, algunas propiedades que son fundamentales para el éxito clínico no se han cumplido en su totalidad en ensayos de trasplantes en animales en lo que se emplearon neuronas dopaminérgicas derivadas de células madre humanas. Otros retos que han de ser abordados son el desarrollo de métodos para evitar el avance de la enfermedad por destrucción de la neuronas injertadas (p. ej., manipular genéticamente las células para que segreguen factores neurotróficos) y la limitación de la discinesia inducida por el injerto (p. ej., reduciendo al mínimo el número de neuroblastos serotoninérgicos en el tejido injertado).

La investigación en el terreno de las estrategias basadas en células madre para el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas, entre ellas ELA, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Batten, accidentes cerebrovasculares y las lesiones de cerebro y médula espinal, se encuentra ahora en fase de tránsito de los estudios experimentales en modelos animales a la planificación de ensayos clínicos. Informes recientes han puesto de manifiesto importantes efectos clínicos beneficiosos en modelos animales de diferenciación dirigida y de trasplante de CME y CMPi humanas en epitelio pigmentario de retina. Recientemente se han iniciado estudios con estas células en pacientes humanos afectados por degeneración macular.

Cardiopatías

Aunque estudios recientes han cuestionado el dogma de que el corazón es un órgano final completamente diferenciado, los mecanismos endógenos de reparación del corazón adulto suelen ser inadecuados para afrontar un infarto de miocardio extenso. La disminución resultante de la masa contráctil, que se asocia a pérdida de aproximadamente mil millones de cardiomiocitos, puede llevar al desarrollo de insuficiencia cardíaca clínica (caps. 58 y 59). Al ser la insuficiencia cardíaca la principal causa de hospitalización y dada la escasez de órganos de donantes que limita el número de trasplantes cardíacos a nivel mundial, no resulta sorprendente que el corazón se haya convertido en objeto de diversos trabajos de medicina regenerativa.[6]

Las primeras células empleadas en ensayos clínicos sobre insuficiencia cardíaca fueron mioblastos de músculo esquelético. Tales células (células satélite) eran cultivadas de modo autólogo, expandidas *ex vivo* y trasplantadas al corazón. Sin embargo, los mioblastos del músculo esquelético muestran propiedades fisiológicas diferentes de las de los cardiomiocitos y no forman conexiones electromecánicas con el tejido cardíaco receptor. En consecuencia, estos trabajos clínicos han sido en gran medida abandonados debido a falta de la eficacia y a las evidencias de aumento de arritmogenia en algunos pacientes.

La experiencia clínica más extensa en terapia celular miocárdica proviene del uso de células madre derivadas de médula ósea (principalmente células madre hematopoyéticas y, más recientemente, también células madre mesenquimatosas). Los efectos de la introducción de estas células (principalmente a través de la circulación coronaria) han sido estudiados en miles de pacientes, fundamentalmente en un contexto de infarto de miocardio agudo o reciente. Estos estudios han revelado un efecto neutral sobre el rendimiento miocárdico o bien una ligera mejora funcional. Aunque un reciente metaanálisis de 33 ensayos controlados aleatorizados, que estudiaban el trasplante de células del adulto derivadas de médula ósea, reveló una mejora estadísticamente significativa en la fracción de eyección ventricular izquierda, esta mejora no se asoció a variación en la mortalidad.[A1]

Se cree que las células madre derivadas de médula ósea ejercen sus efectos beneficiosos a través de la secreción de diferentes factores de crecimiento, en lugar de transformarse para convertirse en nuevas células cardíacas. En consecuencia, se hace

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

muy necesaria una fuente de células que puedan verdaderamente remuscularizar el corazón. Potenciales candidatos a este respecto pueden ser las células progenitoras cardíacas, recientemente descritas. Varios informes las han descrito como células clonógenas multipotentes que podrían aislarse sobre la base de diferentes marcadores o propiedades de cultivo y diferenciarse en cardiomiocitos y células vasculares. Es posible recoger dichas células del corazón (por intervención quirúrgica o mediante técnica de biopsia con cateterismo cardíaco percutáneo), expandirlas *ex vivo* y, a continuación, volver a trasplantarlas al ventrículo izquierdo de manera autóloga.

A diferencia de los tipos celulares previamente mencionados, las líneas de células madre pluripotentes (CME y CMPi) humanas pueden convertirse, sin duda, en cardiomiocitos durante la diferenciación *ex vivo*. En los últimos años, trabajos de investigación han establecido eficaces sistemas dirigidos de diferenciación que pueden producir cardiomiocitos en número clínicamente relevante y han demostrado la capacidad de las células generadas para injertarse, integrarse funcionalmente en el tejido cardíaco receptor y mejorar el rendimiento del miocardio en modelos animales de infarto de miocardio. Sin embargo, cuestiones relacionadas con la ética y la naturaleza alógena del injerto (CME humanas), con el procedimiento ineficaz e incompleto de reprogramación (CMPi humanas), con las propiedades heterogéneas y relativamente inmaduras de los cardiomiocitos generados, con el riesgo de oncogenia y con complejas cuestiones legales y económicas, han impedido hasta la fecha el desarrollo clínico de estas células.

Los trabajos más recientes en este campo se han centrado en tratar de inducir el reingreso de cardiomiocitos maduros en el ciclo celular (directamente o después de una fase inicial de desdiferenciación) o de convertir el fenotipo de no miocitos (fibroblastos) en cardiomiocitos. Dentro de esta última estrategia, estudios recientes han demostrado la capacidad de convertir el fenotipo de los fibroblastos murinos tanto *in vitro* como *in vivo* en células similares a cardiomiocitos mediante la expresión de una combinación de factores de transcripción específicos de cardiomiocitos (GATA-4, MEF-2C y TBX-5 en un estudio). Aunque estos y otros métodos pueden aumentar el número de cardiomiocitos y, en consecuencia, mejorar la contracción del corazón con insuficiencia cardíaca, se hallan aún en fase inicial de investigación.

Diabetes mellitus

Se ha constatado que el trasplante de páncreas con resultado satisfactorio y los protocolos mejorados sin glucocorticoides para trasplante de islotes de Langerhans no solo restablecen el control de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus, sino que previenen e incluso inhiben algunas complicaciones de la enfermedad (cap. 229). Sin embargo, las técnicas de trasplante de órgano completo o de islotes se ven limitadas tanto por el rechazo inmunológico como por la reducida disponibilidad de tejidos trasplantables. Ello ha motivado la búsqueda de tipos de células que reemplacen (diabetes mellitus de tipo 1) o estimulen (diabetes mellitus de tipo 2) la función deficiente de las células β.[7]

El desarrollo de CME y CMPi humanas, junto con un mejor conocimiento del desarrollo de las células β, ha proporcionado una fuente de células potencialmente específica para derivar células β para la terapia de trasplante. Las células β resultan especialmente atractivas para las estrategias de sustitución celular porque solo se pierde un tipo de células, la sustitución celular no debe realizarse necesariamente en el entorno de origen (páncreas) y, en teoría, tales células podrían implantarse incluso por vía subcutánea. Gracias a los conocimientos sobre embriología, se han desarrollado protocolos muy eficaces para promover la diferenciación *in vitro* de células pluripotentes hasta el fenotipo de células β en estadio temprano o precursoras. Trabajos más recientes han avanzado hacia un campo más próximo a la aplicación clínica, abordando el reto de generar células β más maduras y funcionales.

Uno de los problemas que entraña el uso de células β en la terapia de sustitución celular es que la destrucción autoinmune de células β endógenas, que subyace a la patogenia de la diabetes de tipo 1, probablemente también provoca destrucción de las células β derivadas de células pluripotentes, incluso cuando derivan de una fuente autóloga (CMPi humanas). En consecuencia, se están realizando importantes esfuerzos por desarrollar los medios biotecnológicos (tecnología de encapsulación) para implantar las células en un entorno inmunoprotector que evite el rechazo celular, pero conserve la capacidad de las células β injertadas para detectar la glucosa y secretar insulina.

Más allá de la derivación de nuevas células β a partir de células madre pluripotentes, se han registrado también avances en la reprogramación en células β de tipos celulares estrechamente relacionados, por sobreexpresión de factores de transcripción reguladores maestros. Los primeros estudios se centraron en la conversión de hepatocitos en células similares a las β por sobreexpresión de PDX1, el factor de transcripción MAFA y NeuroD. En trabajos *in vivo*, se ha conseguido la transdiferenciación de células acinares de ratón a células β mediante sobreexpresión vírica transitoria de tres factores de transcripción (PDX1, NGN3 y MAFA), mientras que la sobreexpresión de un solo factor de transcripción, PAX4, ha convertido con éxito células α murinas en células β.

La estrategia regenerativa se centra en el aumento de la masa de células β del páncreas por inducción de la replicación de células β existentes. Este enfoque terapéutico tendría probablemente como principal objetivo a pacientes diabéticos de tipo 2, al disminuir la carga de las células β con sobrecarga de trabajo, pero también puede ser beneficioso para algunos pacientes con diabetes de tipo 1 que aún conservan cierta masa de células β. Mientras diversos tejidos se regeneran por diferenciación de células madre específicas de tejidos, nuevas células β pancreáticas derivan de la replicación de células β existentes. Recientemente se han identificado prometedores candidatos para aumentar la replicación de las células β, entre ellos activadores de la glucocinasa o la β-trofina, una proteína segregada por el hígado.

Plataformas derivadas de células madre para crear modelos de enfermedades, nuevos fármacos y una medicina personalizada

Además de la producción de células para aplicaciones regenerativas, la posibilidad de obtener mediante cultivo una amplia variedad de diferentes tipos celulares especializados de origen humano ofrece oportunidades sin precedentes en el campo del descubrimiento y ensayo de genes y fármacos. Por ejemplo, la posibilidad de obtener en cultivo cardiomiocitos humanos proporciona una plataforma experimental preclínica de base celular para el estudio sistemático de fármacos de nuevo desarrollo, en términos de su potencial para causar prolongación del intervalo QT y, por tanto, de inducir riesgo de arritmia en el ámbito clínico. Otros ejemplos incluyen la creación de un microambiente tisular experimental de origen humano para estudiar la respuesta del estroma al crecimiento tumoral y la realización de ensayos de fármacos contra el cáncer dirigidos a respuestas oncógenas, como la angiogenia.[8]

La tecnología de las CMPi humanas ha revolucionado aún más este campo, ya que ha permitido por primera vez crear modelos de CMPi humanas específicos de enfermedad/genotipo y paciente para un extenso grupo de trastornos hereditarios. Los estudios iniciales se centraron en enfermedades hereditarias monogénicas, pero estudios más recientes han incluido enfermedades con patrones de herencia más complejos.[9] En consecuencia, se ha demostrado que diferentes tipos de neuronas derivadas de CMPi humanas específicas de pacientes, cardiomiocitos, células de músculo esquelético, células sanguíneas, hepatocitos y otros tipos celulares resumen en una placa de cultivo el fenotipo anómalo de una amplia gama de trastornos genéticos, entre ellos trastornos neurodegenerativos (p. ej., atrofia muscular espinal, disautonomía familiar, ELA, esquizofrenia e incluso enfermedades de aparición tardía, como parkinsonismo y enfermedad de Alzheimer), diferentes cardiomiopatías y síndromes arritmógenos, una amplia gama de trastornos sanguíneos y otros trastornos genéticos. Estos modelos han supuesto ya importantes avances en el conocimiento de los mecanismos que subyacen a tales estados patológicos y han establecido plataformas experimentales únicas que permitirán realizar ensayos de tratamientos existentes de una manera específica para cada paciente (medicina personalizada), con objeto de evaluar el desarrollo de las terapias («estudios clínicos en placa de cultivo») y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

TERAPIA GÉNICA

La terapia génica puede definirse en términos generales como transferencia de material genético a células para restaurar o corregir una disfunción celular o para proporcionar una nueva función celular en un intento de curar una enfermedad o, al menos, de mejorar el estado clínico de un paciente. El uso de genes como plataformas terapéuticas surgió a mediados del siglo XX, y los primeros estudios regulados se llevaron a cabo en EE. UU. en los años noventa. En el primer estudio clínico, una niña de 4 años de edad con carencia de adenosina desaminasa (ADA) fue tratada mediante transfección del gen de la ADA en sus leucocitos, mejorando su sistema inmunitario. Desde entonces, más de 10.000 pacientes han participado en más de 1.700 estudios clínicos de terapia génica realizados en todo el mundo. Las poblaciones de pacientes que con mayor frecuencia han sido objeto de dichos estudios son los pacientes de cáncer (más de 1.000 estudios), siendo otra categoría importante la de los trastornos hereditarios monogénicos (más de 100 estudios). Aunque la terapia génica fue concebida inicialmente como una forma de tratar trastornos potencialmente mortales (errores congénitos, cáncer) resistentes al tratamiento convencional, ahora se está explorando para trastornos no potencialmente mortales, pero que condicionan la calidad de vida del paciente.

Aunque los fracasos clínicos iniciales y cierto número de fallecimientos (solo dos de los cuales fueron en realidad directamente atribuibles a la terapia génica) y de casos de transformación leucémica relacionados con esta modalidad de tratamiento llevaron a muchos a descartarla por peligrosa y prematura, éxitos clínicos recientes han reavivado el optimismo ante lo prometedor de esta disciplina. Se incluyen aquí iniciativas totalmente nuevas en el tratamiento de síndromes de inmunodeficiencia primaria, la mejora en la visión de pacientes con enfermedad retiniana (p. ej., amaurosis congénita de Leber), el éxito del tratamiento de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X[10] y el fomento de resultados experimentales en el tratamiento de diferentes formas de cáncer.

A pesar de estos éxitos, solo unos pocos agentes de terapia génica están actualmente aprobados y disponibles. El fomivirsén se utiliza para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con sida. En 2012, el fármaco alipógeno tiparvovec se convirtió en el primer tratamiento génico aprobado para uso clínico tanto en Europa como en EE. UU. Este medicamento utiliza un virus inyectado en un paciente

booksmedicos.org

para proporcionar una copia de trabajo de un gen y producir lipoproteína lipasa (LPL), con el objetivo de tratar el trastorno hereditario infrecuente de deficiencia de LPL. Por último, la secuencia codificante del inhibidor tumoral *p53* en un vector adenovírico se utiliza para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, aunque solo se ha registrado en China.

Clasificaciones y mecanismos de acción

En general, las aplicaciones de la terapia génica somática se pueden dividir en aquellas que pretenden tratar o corregir diversos trastornos genéticos y aquellas cuyo objetivo es abordar enfermedades no genéticas, tratando de alterar células, tejidos y funciones orgánicas de manera favorable. Según la Organización Mundial de la Salud, existen más de 10.000 trastornos con patrón de herencia monogénica descritos en seres humanos (http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html), aunque solo una pequeña fracción son abordables mediante terapia génica. Los trabajos tradicionales de terapia génica para trastornos hereditarios se han centrado principalmente en la expresión exógena de genes que codifican proteínas anómalas o ausentes y también, en menor medida, en la modificación de patrones de expresión de genes anómalos. Se espera que trabajos futuros desvíen el centro de atención de la sobreexpresión incontrolada de la proteína deficiente a la corrección directa de la mutación en el ADN (estrategias de edición de genes) en las células afectadas, utilizando novedosas técnicas emergentes conocidas como métodos TALEN y CRISPR,[11] descritos con mayor detalle en el apartado «Edición de genes». Ante el amplio uso, los buenos resultados en los estudios de investigación y las probadas aplicaciones en la edición de secuencias génicas en células madre, el próximo paso será sin duda su aplicación clínica.

Para los trastornos no genéticos, los trabajos de terapia génica están dirigidos a la sobreexpresión de una proteína específica, con objeto de alterar favorablemente la función celular (p. ej., aumentando la contractilidad en la insuficiencia cardíaca por sobreexpresión de la calcio ATPasa SERCA2a del retículo sarcoplásmico), proteger el tejido expuesto a riesgo (p. ej., en lesiones renales agudas), producir efectos paracrinos a través de la secreción local de proteínas específicas por parte de células manipuladas genéticamente (p. ej., promoviendo la angiogenia en los tejidos isquémicos o induciendo efectos neurotróficos en trastornos neurodegenerativos) e incluso obtener la secreción sistémica de proteínas (p. ej., en los ensayos de terapia génica, intentando corregir trastornos de la coagulación mediante la secreción de factores de la coagulación o la liberación sistémica de hormonas, como la eritropoyetina para el tratamiento de la anemia). Hasta la fecha, los mayores esfuerzos en el terreno de la terapia génica se han realizado en el diseño de varios métodos para tratar el cáncer (v. más adelante).

Los avances en el campo de la terapia génica han dado lugar al desarrollo de dos estrategias distintas: la terapia génica *ex vivo* e *in vivo*. La terapia génica *ex vivo* (estrategia de terapia celular y génica combinada) supone la obtención inicial de células de un paciente dado, seguida de la modificación genética de esas células en laboratorio. Las células modificadas genéticamente pueden después seleccionarse, ampliando su número y reintegrándolas a continuación al mismo paciente, a fin de lograr el efecto terapéutico deseado. Esta estrategia resulta particularmente atractiva para la modificación genética de células madre, que podrían reconstituir los tejidos, órganos y sistemas pertinentes después de un trasplante. El ejemplo más notorio es el uso de injertos de células madre hematopoyéticas en ensayos de terapia génica para trastornos hematopoyéticos.

La terapia génica *in vivo*, por el contrario, implica la inserción del transgén pertinente (mediante diversos vectores) directamente en el tejido diana, seguida de la expresión estable o transitoria del transgén en las células pertinentes. La expresión del transgén solo en los tejidos/células pertinentes se puede alcanzar mediante una combinación de administración (inyección) localizada, un tropismo particular del vector utilizado para el tejido de interés y la expresión del transgén bajo el control de un promotor específico de la célula o el tejido.

Métodos de administración de terapia génica

Los agentes de terapia génica se hallan a menudo compuestos por dos elementos: el material genético en sí (es decir, el casete de expresión de ADN [la carga terapéutica útil más común que se utiliza], ARN corto de interferencia o una molécula no codificante) y el sistema de administración de vectores. Este último suele ser el componente más complejo y condicionante, y es importante seleccionar el método de administración más eficiente para cualquier terapia génica, así como conocer los posibles efectos adversos de cada tipo de vector, adaptando así la terapia a consideraciones clínicas específicas. Existen ingentes impedimentos para la transferencia satisfactoria de genes, entre ellos, atravesar la membrana celular, salir del endosoma, traspasar la membrana nuclear y lograr la integración en el genoma huésped. Los vectores que se han desarrollado para tratar de superar estos obstáculos pertenecen a dos amplias categorías, las de los vectores no víricos y víricos.

La terapia génica mediada por vectores no víricos se conoce como *transfección* y consiste en la inserción directa de ADN desnudo mediante inyección, el uso de liposomas (lípidos catiónicos mezclados con ácidos nucleicos), nanopartículas y otros medios. Aunque los vectores no víricos se producen en cantidades relativamente grandes y tienden a plantear escasos problemas tóxicos o inmunológicos, su principal inconveniente es la transferencia ineficaz de genes. Además, la expresión del gen ajeno tiende a ser transitoria, lo que impide la aplicación de vectores no víricos a muchos estados patológicos en los que es necesaria la expresión sostenida y de alto nivel del transgén. La eficacia de la administración de un vector no vírico podría mejorarse mediante el uso de diferentes métodos físicos que han ido evolucionando, como la electroporación (para compartimentos corporales bien circunscritos o masas tales como músculo, piel y tumores), la pistola de genes (para vacunas de ADN) y la aplicación de ultrasonido (para aplicaciones cardiovasculares y relacionadas con tumores).

La terapia génica mediada por vectores víricos se conoce como *transducción*. Este método ha sido el conducto principal para la transferencia de genes a las células humanas en la mayoría de los ensayos de terapia génica. El principio en el que se basan los vectores víricos es el aprovechamiento de la capacidad innata de los virus para insertar material genético en la célula infectada. Los virus utilizados en terapia génica han sido modificados para mejorar la seguridad, aumentar la captación específica y potenciar la eficacia. Sin embargo, por cada vector de terapia génica basado en un virus específico se han producido importantes inconvenientes, que deben contrarrestarse con los potenciales efectos terapéuticos beneficiosos. Por ejemplo, en la terapia génica para el cáncer, la respuesta inmunitaria frente al vehículo de administración que lleva el material genético contra el cáncer se aprovecha y sirve como adyuvante. En cambio, en enfermedades monogénicas, sería preferible que el sistema de introducción de un gen para que se exprese durante un período prolongado, en sustitución o como complemento de un producto génico deficiente, fuera ignorado por el sistema inmunitario.

Los vectores víricos derivan de virus con genoma de ARN (retrovirus y lentivirus) o de ADN (adenovirus, virus adenoasociado [VAA], del virus del herpes simple [VHS] y del virus de la viruela [virus vacuna]). Los vectores víricos se subdividen en dos categorías principales: vectores integrativos, que se insertan a sí mismos en el genoma del receptor, y vectores no integrativos, que, a menudo (aunque no siempre), forman un elemento genético extracromosómico. Los vectores integrativos, tales como vectores γ-retrovíricos y vectores lentivíricos, se utilizan en general para la transfección activa de células en división, ya que son heredados de forma estable. No obstante, los vectores integrativos pueden ser portadores de riesgo de mutagenia insercional (habiéndose referido transformaciones oncógenas clínicas con uso de retrovirus). Los vectores no integrativos, como los vectores adenovíricos y los vectores de VAA, se pueden utilizar en la transfección de células latentes o células en división lenta, pero se pierden enseguida (en el caso de los vectores adenovíricos) a partir de células que se dividen rápidamente. Por último, puede también alcanzarse una eficiente transducción de genes usando vectores que se mantienen como episomas, sobre todo en células que no se encuentran en división.

Los vectores adenovíricos y los vectores retrovíricos basados en el virus de la leucemia murina de Moloney ocuparon un lugar destacado en los primeros ensayos de terapia génica. No obstante, se produjo cierto movimiento de rechazo de ambos después de un caso de fallecimiento, que se vinculó a la toxicidad del vector adenovírico (utilizado en ese estudio específico para introducir el gen ornitina transcarbamoilasa), y de los casos de leucemia en pacientes de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) X1 (vinculados a activación de *LMO2*, un oncogén en el cromosoma 11, por mutagenia de inserción asociada al vector vírico de la leucemia murina). En consecuencia, estos vectores han sido en gran medida reemplazados por VAA y vectores lentivíricos, respectivamente, que son actualmente los vectores más utilizados en los ensayos clínicos. Existen otros vectores víricos que tienen aplicación en entornos específicos. Por ejemplo, se están desarrollando en terapia génica aplicaciones para el tratamiento del dolor, y se está utilizando un vector VHS de replicación deficiente, por su tropismo por los tejidos nerviosos. Además, en terapia génica del cáncer se están utilizando diferentes virus oncolíticos con tropismo preferencial por células cancerosas.

Enfermedades tratadas mediante terapia génica

Inmunodeficiencia heredada

Se han documentado hasta la fecha más de 30 pacientes sometidos en todo el mundo a tratamiento de inmunodeficiencias hereditarias con diferentes vectores retrovíricos (cap. 250). Se incluyen en este grupo pacientes con una de las tres enfermedades siguientes: dos tipos de IDCG, ambos caracterizados por un defecto en el desarrollo de los linfocitos, y la enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X (EGC-X), una carencia inmunitaria hereditaria con defecto de fagocitos y actividad reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa causada por mutaciones en el gen *gp91 (phox)*. Los afectados por IDCG de ADA experimentan muerte prematura de linfocitos T, B y NK (citolíticos naturales) como resultado de la acumulación de metabolitos de la purina; los pacientes con esta enfermedad han sido tratados con vectores que expresan el gen *ADA*. En los primeros pacientes con IDCG de *ADA*, se puso de manifiesto que los linfocitos T transducidos que expresan *ADA* transgénico persisten durante más de 10 años; sin embargo, el efecto beneficioso de la terapia génica daba lugar a una corrección incompleta del defecto metabólico. Más recientemente, un protocolo de transferencia de genes mejorado de células CD34+

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de médula ósea, combinadas con busulfano en baja dosis, resultó en un injerto multilinaje estable de células progenitoras transducidas en niveles importantes, restablecimiento de la función inmunitaria, corrección del defecto metabólico de *ADA* y beneficiosos efectos clínicos probados.[12] En general, no se han observado efectos adversos ni toxicidad en pacientes tratados con transferencia de gen de *ADA* a linfocitos maduros o células progenitoras hematopoyéticas.

Se ha puesto de manifiesto que el tipo ligado al cromosoma X (grupo IDCG-X), en el que existe deficiente señalización dependiente de citocina en linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales, se corrige mediante la introducción de la secuencia natural de la cadena común γ-C, que es un componente esencial de cinco receptores de citocinas. En un estudio clínico, se desarrollaron en cuatro pacientes neoplasias hematológicas malignas. Uno de ellos murió por esta complicación. Diez pacientes fueron tratados con éxito con un protocolo diferente de transducción vírica, refiriéndose una neoplasia maligna en 8 años de seguimiento. Dos pacientes adultos con EGC-X que sufrían infecciones bacterianas recurrentes fueron tratados con células CD34+ transducidas con un vector γ-retrovírico que expresa *gp91 phox,* produciéndose una significativa mejoría clínica a corto plazo. No obstante, en estos dos pacientes, se observó una expansión de células transducidas por genes causada por la activación transcripcional de genes promotores del crecimiento, lo cual dio lugar a mielodisplasia y pérdida gradual de eficacia. En resumen, en muchos de los cerca de 30 pacientes tratados en todo el mundo por trastornos de inmunodeficiencia se ha observado una mejoría clínica significativa. Sin embargo, ciertos protocolos y vectores víricos han provocado reacciones adversas graves e incluso potencialmente mortales. Para una evaluación más clara de los efectos beneficiosos se requiere información adicional, que deberá recabarse de nuevos estudios clínicos y de la observación a largo plazo.[13]

Pérdida de visión

Las terapias de base celular y génica son campos punteros en relación con las enfermedades retinianas. Aunque los primeros ensayos de terapia de la retina basados en células madre no han demostrado aún su eficacia, en el terreno de la terapia génica investigadores clínicos han utilizado en adultos y niños con amaurosis congénita de Leber la estrategia de aumento de la expresión del gen con inyección subretiniana directa de un VAA recombinante, que expresa ADN complementario en el gen *RPE65*. Esta rara enfermedad hereditaria del ojo destruye fotorreceptores (cap. 424), y los resultados de la terapia génica han proporcionado datos médicos de conservación de la visión a pesar de la degeneración continuada de la retina.[14]

Enfermedades cardiovasculares y pulmonares

Los trabajos de terapia génica en el campo cardiovascular se han centrado en alcanzar la angiogenia terapéutica en pacientes afectados por cardiopatía isquémica crónica[A2,A3] o isquemia crítica de extremidades (ICE) y en mejorar la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca. El uso de genes para revascularizar el miocardio isquémico por arteriopatía coronaria y las extremidades isquémicas por arteriopatía periférica ha sido el centro de interés durante dos décadas de investigación preclínica con diversos mediadores angiógenos, entre ellos el factor vascular de crecimiento endotelial, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento de hepatocitos y otros, codificados por plásmidos de ADN o vectores adenovíricos. En general, estos estudios de terapia génica en modelos animales experimentales de isquemia resultaron muy alentadores, conduciendo finalmente a varios ensayos clínicos. Sin embargo, a pesar de las demostraciones preliminares de eficacia y seguridad razonable, los resultados de los últimos ensayos clínicos sobre angiogenia terapéutica en isquemia miocárdica e ICE han ofrecido resultados poco uniformes, de modo que quedan por precisar los medios concretos de inducción de una angiogenia terapéutica clínicamente útil. Estos resultados subóptimos pueden deberse a diversas razones, entre ellas la aplicación de un único factor de crecimiento –que puede no ser suficiente para abordar las diversas implicaciones del desarrollo de una inducción eficaz de vasos colaterales–, la necesidad de administrar de manera más sostenida el factor de crecimiento con el fin de establecer vasos más estables y la necesidad de plantearse como objetivo la arteriogenia en lugar de la angiogenia, con objeto de conseguir un aumento más significativo de la perfusión. En consecuencia, los trabajos en este campo tienden a utilizar diferentes terapias celulares para estos trastornos isquémicos, así como a la aplicación combinada de estrategias de inserción de células y genes para lograr mejores resultados. Por ejemplo, un estudio reciente ha empleado la inserción combinada de células endoteliales y de músculo liso (cada tipo celular modificado para segregar un factor de crecimiento angiógeno diferente) en pacientes con ICE.

Por cuanto respecta a la insuficiencia cardíaca, los ensayos de terapia génica se han centrado en la reparación de la regulación anómala del calcio, característica de los cardiomiocitos humanos con insuficiencia.[15] Debido a que se ha observado que una reducción en los niveles de la calcio-ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA2a, la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico) es un factor clave en la alteración del ciclo del calcio en la insuficiencia cardíaca, esta proteína se convirtió en un atractivo objetivo clínico dentro de la estrategia de inserción de genes. La sobreexpresión de los niveles de SERCA2a por introducción de genes de cardiomiocitos ha dado lugar al restablecimiento de los canales de calcio de tipo transitorio antes anómalos y a una mejor contractilidad cardíaca, a reducción de la frecuencia de las arritmias y a una mejor utilización del oxígeno en modelos animales de insuficiencia cardíaca. Más recientemente, se han demostrado los efectos clínicos beneficiosos de la sobreexpresión de SERCA2a en las fases I y II de los ensayos Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID).[A4] Estos estudios han demostrado que la introducción del VAA del transgén de SERCA2a mediante inserción intracoronaria es factible y segura, da lugar a la expresión persistente del transgén y se asocia a una mejora significativa de las alteraciones bioquímicas asociadas y de los síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados.

Fibrosis quística

Los protocolos experimentales de terapia génica de la fibrosis quística (FQ) (cap. 89) se aplican desde 1990. La proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) se encuentra mutada en los pacientes con esta enfermedad. La transducción del epitelio nasal y del árbol bronquial es potencialmente factible por métodos no sistémicos. Se han desarrollado métodos de terapia génica no víricos que introducen una copia del gen de *CFTR* en las vías respiratorias de los pacientes con FQ. Varios ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se ha llevado a cabo la transferencia del gen de *CFTR* mediada por liposomas al epitelio nasal, han confirmado su seguridad y demostrado grados variables de corrección funcional. Además, diversos estudios clínicos han evaluado el potencial de retrovectores, adenovectores y vectores VAA para la terapia génica en la FQ. Con sistemas de introducción tanto víricos como no víricos, se registraron efectos secundarios leves. Sin embargo, el efecto clínico beneficioso a largo plazo ha sido marginal. Vectores mejorados están siendo evaluados en estudios preclínicos.

Cáncer

Una de las aplicaciones más interesantes de la terapia génica es la centrada en el cáncer. Las estrategias de terapia génica orientadas al cáncer se agrupan según sus mecanismos de acción e incluyen terapias dirigidas a inducir directamente efectos citotóxicos en células cancerosas (mediante virus oncolíticos o introducción de inductores de apoptosis y genes suicidas), tratamientos destinados a aumentar la respuesta inmunitaria frente a antígenos tumorales y terapias dirigidas al microentorno del tumor.

Efectos citotóxicos directos

Un enfoque interesante de la terapia génica del cáncer consiste en aprovechar la acción de los virus oncolíticos.[16] Tales virus tienen utilidad terapéutica frente al cáncer e infectan de forma selectiva, amplían y luego dañan los tejidos cancerosos, sin afectar a los normales. La selectividad de los diferentes virus oncolíticos en relación con el cáncer aprovecha las deficiencias que se encuentran habitualmente en muchos tipos de tumores, como la ausencia de respuesta antivírica, la activación de las vías de Ras, la pérdida de inhibidores tumorales y una apoptosis defectuosa. Los virus oncolíticos pueden eliminar células cancerosas infectadas de muchas maneras diferentes, que van desde la citotoxicidad directa mediada por virus hasta distintos mecanismos efectores citotóxicos de la respuesta inmunitaria.

Diversos virus, como el virus de la enfermedad de Newcastle (que activa la respuesta inmunitaria innata o la adaptativa), el reovirus (que activa las proteína cinasas del huésped para detener la producción de proteínas) y el virus de la parotiditis, tienen capacidad intrínseca para dirigirse de manera específica a las células cancerosas y, al producirse su replicación, causan niveles significativos de muerte celular y regresión tumoral. Otros virus (VHS, adenovirus, virus de la viruela [virus vacuna], virus de la estomatitis vesicular y poliovirus) han de ser diseñados genéticamente para generar actividad oncolítica. Los virus fruto de ingeniería genética y los virus antitumorales intrínsecamente selectivos están siendo objeto de ensayos en trastornos clínicos tanto iniciales como avanzados para determinar su eficacia en tipos específicos de cáncer (p. ej., melanoma metastásico y diferentes tumores cerebrales).

Más allá del efecto citopático vírico directo, es posible utilizar vectores víricos para administrar genes a las células cancerosas, lo cual causa la muerte de las células tumorales. Los transgenes correspondientes codifican proteínas celulares que están implicadas en la apoptosis o que impiden la proliferación. La selectividad por la activación de estos genes solo en las células tumorales se logra, ya sea mediante el uso de los mencionados virus oncolíticos, por expresión de los transgenes bajo control de promotores que se activan solamente en células cancerosas, como una propiedad general del cáncer (p. ej., telomerasa humana o survivina) o en tipos específicos de tumores (probasina en el cáncer de próstata, ceruloplasmina en el cáncer de ovario, HER2 en el cáncer de mama y antígeno carcinoembrionario en el cáncer de colon). El fármaco de terapia génica clínicamente más avanzado contra el cáncer es el adenovector de replicación deficiente que expresa el gen *p53* humano. Este tratamiento (gendicina) está aprobado en China para el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello por administración directa en el lecho tumoral.

booksmedicos.org

Otro método interesante es el uso de genes suicidas. La terapia con genes suicidas consiste en la introducción de una enzima activadora de profármaco (gen suicida) que convierte profármacos no tóxicos en metabolitos citotóxicos. El prototipo de este tipo de combinación gen suicida/profármaco es la VHS-timidina cinasa (TK)/ganciclovir (GCV). El gen de la TK se expresa selectivamente solo en células cancerosas (por uno de los métodos descritos anteriormente) y, después de la aplicación de GCV, se convierte en el agente citotóxico GCV fosforilado. Curiosamente, el GCV fosforilado solo es tóxico para las células en división, aumentando aún más la selectividad para las células cancerosas. Otras estrategias citotóxicas consisten en expresar proteínas proapoptósicas segregadas, como el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL) o citotoxinas, como la exotoxina de *Pseudomonas*.

Terapia génica y celular inmunomoduladora en el cáncer y las enfermedades autoinmunes

En los últimos años, la terapia de base génica y celular para el cáncer se ha apartado de las células cancerosas como objetivo y de su manipulación directa para desviarse hacia la modulación del sistema inmunitario en sí mismo. El antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) son dos proteínas de los linfocitos que atenúan la destrucción inmunitaria de las células cancerosas. Se ha observado que el bloqueo de anticuerpos monoclonales para eludir esta atenuación induce remisiones limitadas en varias formas de tumores metastásicos antes intratables, incluido el melanoma maligno. Estos éxitos parciales han supuesto la introducción de métodos terapéuticos más sofisticados, basados en la ingeniería genética personalizada *ex vivo* de linfocitos T citotóxicos de pacientes con cáncer, con el fin de que el sistema inmunitario tenga como objetivo las células tumorales. La terapia con receptores de antígenos quiméricos (CAR) salva el obstáculo de la restricción del complejo mayor de histocompatibilidad en el reconocimiento del antígeno canceroso, combinando el sitio de unión al antígeno de un anticuerpo monoclonal con la maquinaria de señal activadora de los linfocitos T citotóxicos. Esto permite combinar el alto nivel de especificidad en relación con el objetivo, típico de los anticuerpos monoclonales, con la expansión *in vivo* y el potencial de respuesta duradera, como se ha demostrado en los protocolos de tratamiento clínico en la leucemia y otras neoplasias malignas.[17] Cabe prever que los linfocitos T modificados por CAR resulten también útiles en el abordaje de la enfermedad autoinmune, como método combinado de terapia celular e ingeniería genética.

Alteración de microentorno tumoral

Otro enfoque atractivo de la terapia génica del cáncer es el que se centra en el microentorno tumoral, que de hecho se halla integrado por células normales que no deberían desarrollar resistencia al tratamiento. El objetivo más evidente es el proceso de neovascularización tumoral. El uso de fármacos antiangiógenos, como el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal antifactor de crecimiento del endotelio vascular, ha resultado satisfactorio en ensayos clínicos con ciertos tipos de células cancerosas, aunque el efecto es transitorio o poco significativo en otros casos. Es posible que ello se deba a que el proceso de angiogenia es complejo y a que la inhibición de un solo aspecto puede no ser suficiente. El desarrollo de estrategias alternativas como las terapias combinadas, que contemplan múltiples vías angiógenas como objetivo, podría ser una mejor estrategia, especialmente porque la inhibición de la angiogenia es citostática y no citotóxica. Diversos factores antiangiógenos (p. ej., angiostatina) han hallado expresión en vectores víricos y se han utilizado en estudios preclínicos, aunque aún no han llegado a la clínica.

Otras formas de terapia molecular: ARN de interferencia y edición de genes

ARN de interferencia

El ARN de interferencia (ARNi) regula la expresión génica en virtud de un mecanismo de gran precisión de silenciamiento génico dirigido a una secuencia en la etapa de traducción mediante degradación de los ARN mensajeros específicos o por bloqueo de su traducción a proteínas. La investigación sobre el uso de ARNi para aplicaciones terapéuticas ha conocido un notable impulso. Se ha sugerido que muchas de las nuevas dianas asociadas a enfermedades que han sido identificadas responden al bloqueo convencional de fármacos de molécula pequeña y podrían ser objetivo del ARNi. En los próximos años, el concepto de ARNi se traducirá de forma activa en una opción terapéutica, con numerosos ensayos ya en marcha en fase inicial.

Edición de genes

Es posible que el centro de atención en el ámbito de la terapia génica esté desplazándose de la reparación del gen (en la que se introduce en el genoma un gen nuevo) a la edición del genoma, en la que la mutación patógena se corrige en su localización natural en el gen con nucleasas de dedos de cinc, nucleasas efectoras tipo activador de transcripción (TALEN) o repeticiones palindrómicas cortas, agrupadas e interespaciadas regularmente (CRISPR).[18,19] Estas moléculas híbridas actúan como «tijeras moleculares» de alta especificidad y están diseñadas para dirigirse a un lugar concreto del genoma e introducir una rotura de doble cadena en el ADN proximal a la mutación de destino. La escisión en el ADN se resuelve luego mediante recombinación homóloga entre los genes endógenos y un fragmento donante introducido de forma exógena y que contiene la secuencia normal. De esta manera, se consigue que la mutación patógena cambie de nuevo y de modo permanente a la secuencia normal. Además, se conserva la arquitectura del genoma y se mantiene el control génico bajo elementos reguladores celulares normales.

En consecuencia, la edición de genes representa un cambio de paradigma en la manera en que puede llevarse a cabo la terapia génica. Hasta la fecha, se han utilizado técnicas de edición de genes para corregir las mutaciones causantes de enfermedades asociadas a IDCG ligada al cromosoma X, hemofilia B, drepanocitosis[20] y deficiencia de α_1-antitripsina, así como para reparar mutaciones asociadas a la enfermedad de Parkinson (gen *SNCA*), en CMPi humanas derivadas de pacientes o en modelos preclínicos de ratón. La desactivación de genes diana mediante tales técnicas promete ser una estrategia poderosa para combatir el VIH/SIDA. Las nucleasas de dedos de cinc se han utilizado para conferir resistencia a VIH-1, al deshabilitar el correceptor de VIH C-C quimiocina receptor de tipo 5 (CCR5) en linfocitos T primarios y células madre/progenitoras hematopoyéticas. Este enfoque se utiliza actualmente en ensayos clínicos. Además, las nucleasas de dedos de cinc se han utilizado para mejorar el rendimiento de inmunoterapias basadas en linfocitos T mediante la inactivación de la expresión de genes del receptor endógeno de linfocitos T, permitiendo de este modo la obtención de linfocitos específicos de tumores, con mejores perfiles de eficacia.

Por último, las nucleasas específicas del sitio pueden también aportar un valor singular al método convencional de adición de genes, al permitir la inserción de transgenes terapéuticos en localizaciones específicas de «puerto seguro» en el genoma humano, asegurando la expresión a largo plazo del transgén, así como la reducción del potencial de mutagenia insercional aleatoria.

Es importante mencionar que el uso de la técnica de la nucleasa específica de sitio en la situación actual requiere la presencia de células en proliferación, y su utilidad sigue viéndose, por tanto, relativamente limitada en el caso de células somáticas no proliferativas y de aplicaciones directas *in vivo*. Los continuos avances en el campo de la investigación de células madre, entre los que se incluyen la producción y la manipulación de células CMPi humanas, están abriendo nuevas e innumerables perspectivas en el campo de la terapia génica, incluidos los tratamientos basados en el autoinjerto de células madre.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Clifford DM, Fisher SA, Brunskill SJ, et al. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD006536.

A2. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD007888.

A3. Wang ZX, Li D, Cao JX, et al. Efficacy of autologous bone marrow mononuclear cell therapy in patients with peripheral arterial disease. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21:1183-1196.

A4. Zsebo K, Yaroshinsky A, Rudy JJ, et al. Long-term effects of AAV1/SERCA2a gene transfer in patients with severe heart failure: analysis of recurrent cardiovascular events and mortality. *Circ Res.* 2014;114:101-108.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

45

SISTEMA INMUNITARIO INNATO

MARY K. CROW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SISTEMA INMUNITARIO INNATO EN LA DEFENSA DEL HUÉSPED Y EN LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

El sistema inmunitario, compuesto por células, las moléculas que producen y los órganos que organizan esos componentes, evolucionó a lo largo de millones de años en respuesta a las infecciones producidas por microorganismos patógenos.[1] Su papel esencial en el mantenimiento de la salud se basa en el reconocimiento y la eliminación o control de esos microbios extraños. Central para el éxito del papel protector del sistema inmunitario es su capacidad para distinguir los invasores extraños y peligrosos de los componentes propios.[2,3] Además de sus contribuciones a la defensa del huésped, el sistema inmunitario participa en la prevención de neoplasias malignas mediante la vigilancia y el reconocimiento de células propias que expresan nuevos antígenos,[4] y también en la resolución y reparación del daño tisular.

Generalmente se describe que el sistema inmunitario contiene un *sistema inmunitario innato* y un *sistema inmunitario adaptativo.* El primero proporciona la primera y rápida línea de defensa y la respuesta celular a un estímulo extraño. El segundo, que depende de la activación de la respuesta inmunitaria innata, desarrolla una respuesta más específica contra el microorganismo causal y genera una memoria respecto a este estímulo, y puede desencadenarse rápidamente en el caso de un nuevo encuentro con ese microorganismo.

Las células del sistema inmunitario derivan de células precursoras del linaje hematopoyético y pueblan órganos linfáticos definidos, incluidos los ganglios linfáticos, el bazo y el timo, así como la piel y el intestino. Las células del sistema inmunitario innato sirven de centinelas en los lugares en que es probable el encuentro con microorganismos extraños, y después de activarse viajan a menudo a un órgano linfático local. La inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa se produce en el contexto de agregados estructurados de células inmunitarias innatas y adaptativas en los órganos linfáticos. Una vez activadas y diferenciadas para producir moléculas efectoras pueden recogerse células del sistema inmunitario de la sangre en su viaje a los lugares de infección o lesión tisular. Allí pueden interactuar directamente con las células diana para mediar la muerte celular o, en otros casos, proporcionar señales activadoras que expandan o regulen la respuesta, o secretar concentraciones locales altas de sustancias inmunomoduladoras llamadas citocinas. Las citocinas son pequeñas proteínas solubles que comunican las células del sistema inmunitario o las células del sistema inmunitario con las células de otros tejidos.[5] Las células y los productos del sistema inmunitario funcionan como un sistema complejo exquisitamente regulado.[6] Variaciones hereditarias en cientos de genes han evolucionado, bajo la presión de la exposición a los microbios, para asegurar una defensa adecuada contra los microorganismos patógenos a lo largo de la población humana.[1] Sin embargo, en cualquier sujeto, el perfil génico compuesto puede generar una predisposición a la infección o, en otros casos, enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias.

La respuesta inmunitaria innata se ha visto tradicionalmente como mediadora de una protección inespecífica por medio de la producción de moléculas efectoras preformadas. Sin embargo, avances importantes realizados en la caracterización de los receptores de reconocimiento del patrón (PRR, del inglés *intracelular pattern recognition receptors*) de la superficie celular e intracelulares, en particular de la familia de receptores de tipo *toll* (TLR, del inglés *toll-like receptor*), y de las vías transmisoras de señales usadas por las células inmunitarias innatas para poner en marcha una respuesta defensiva han llevado a entender que poseen una relativa especificidad frente a los patrones moleculares asociados a los microorganismos patógenos (PAMP, del inglés *pathogen-associated molecular patterns*) que son característicos de categorías de microbios.[7,8] Al contrario que estos sistemas de receptores que ponen en marcha una respuesta inmunitaria innata, los productos proteínicos que efectúan la respuesta, ya sea para ampliar la reacción a más células, promover el tráfico hacia la localización más relevante o modelar los programas de diferenciación de las células del sistema inmunitario adaptativo, no muestran ninguna especificidad basada en el estímulo desencadenante inicial. Los productos de la respuesta inmunitaria innata pueden eliminar o limitar muy bien la extensión de la infección y generar un programa de reparación tisular que resuelva satisfactoriamente el episodio de infección. Sin embargo, cuando se mantienen o se regulan mal, pueden constituir un mecanismo fisiopatológico importante de muchas enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias.

Células del sistema inmunitario innato

Monocitos y macrófagos

Los monocitos circulan en la sangre periférica con una semivida de 1 a 3 días. Los macrófagos surgen de los monocitos que han salido de la circulación y han proliferado y diferenciado en el tejido. Los macrófagos tisulares son los macrófagos alveolares del pulmón, las células de Kupffer del hígado, los osteoclastos en el hueso, la microglía en el sistema nervioso central y los sinoviocitos de tipo A de la membrana sinovial. Los macrófagos secretan muchos productos, incluidas enzimas hidrolíticas, especies reactivas del oxígeno, citocinas y quimiocinas. Los macrófagos engullen microorganismos y partículas extrañas directamente o son activados por complejos proteínicos que contienen anticuerpos que se unen a receptores de la superficie celular para la porción Fc de las moléculas de inmunoglobulinas (receptores para el Fc, o FcR). Estos encuentros activan vías transmisoras de señales intracelulares que inducen la transcripción de genes diana, sobre todo de los que codifican mediadores que promueven la inflamación o la muerte mediada por enzimas del microbio. Las citocinas procedentes de otras células del sistema inmunitario, como el interferón (IFN) γ o la interleucina (IL) 4, pueden inducir la diferenciación del macrófago hacia la producción de mediadores que son sobre todo proinflamatorios o hacia un perfil funcional de curación de la herida. Los investigadores han caracterizado estos fenotipos funcionales en M1 o M2, aunque se reconoce que el contexto de una respuesta inmunitaria innata determinará la respuesta funcional, con perfiles compuestos comunes.[9]

Además de responder a microbios extraños, los macrófagos contribuyen a eliminar células viejas o apoptósicas de una manera que evita la inducción de una respuesta inflamatoria. Los macrófagos también interactúan con otros tipos de células por medio de receptores complementarios de adhesión a la superficie celular o coestimuladores. Después de capturar al antígeno, pueden actuar como células presentadoras de antígeno para los linfocitos T, y pueden interactuar con células que no pertenecen al sistema inmunitario, como las células endoteliales o los fibroblastos.

Células dendríticas

Las células dendríticas (DC) comprenden una familia compleja de células que realizan funciones esenciales en la respuesta inmunitaria innata y sirven de puente para la activación de una respuesta inmunitaria adaptativa. Las células dendríticas mielocíticas pueden incorporar antígenos derivados de microbios invasores, viajar a ganglios linfáticos cercanos y presentar péptidos antigénicos procesados a los linfocitos T en forma de complejos péptido-molécula del complejo principal del histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*). Son las células presentadoras de antígeno más eficaces en función de la expresión de moléculas coestimuladoras de la superficie celular, y producen citocinas, como la IL-12 y la IL-23, después de interaccionar con los PAMP. Por tanto, contribuyen a moldear el programa de diferenciación del linfocito T para generar funciones efectoras. A las células dendríticas plasmacitoides (pDC) se las ha identificado como productoras muy eficaces de IFN de tipo I, un mediador clave de la defensa del huésped contra las infecciones víricas.

Linfocitos citolíticos espontáneos

Los linfocitos citolíticos espontáneos (NK, del inglés *natural killer*) y los linfocitos NK T proporcionan una defensa temprana frente a las infecciones víricas y otros microorganismos patógenos intracelulares mientras se producen las respuestas adaptativas.[10] A los linfocitos NK los sensibilizan citocinas, incluidos los IFN de tipo I, liberadas por las pDC y los macrófagos, y secretan abundante IFN-γ, que activa a los macrófagos y a otras células. También pueden matar células infectadas por virus inyectando enzimas formadoras de poros y granzimas. La activación de los linfocitos NK se inhibe gracias a la interacción con moléculas propias del MHC de la clase I en las células diana. Cuando estos antígenos de histocompatibilidad propios no están presentes, el linfocito NK pone en marcha su actividad lítica. Los linfocitos NK son importantes en la vigilancia de los tumores porque pueden matar células tumorales que presentan deficiencia en el MHC de la clase I y que ya no son sensibles a las respuestas inmunitarias adaptativas. Además de los linfocitos NK, es objeto de estudio en la actualidad un tipo de linfocitos, también conocido como células linfocíticas innatas, que participan en las primeras fases de las respuestas inmunitarias innatas pero no expresan receptores reordenados.[11]

Neutrófilos

Los neutrófilos son los leucocitos circulantes más abundantes. Se reclutan rápidamente en los lugares inflamados y pueden fagocitar y digerir microbios (caps. 167 y 169). La activación de los neutrófilos y la fagocitosis se ven facilitados por la unión de los FcR o de los receptores para el complemento a sus ligandos. Los fagosomas que contienen microbios se fusionan con los lisosomas, que contienen enzimas, proteínas y péptidos que inactivan y digieren los microbios. Más allá de su capacidad fagocítica, los neutrófilos producen varios productos tóxicos. La liberación de productos tóxicos se conoce como estallido respiratorio porque se acompaña de un incremento del consumo de oxígeno. Durante el estallido respiratorio, la difosfato del dinucleótido de nicotinamida adenina (NADPH)-oxidasa genera radicales del oxígeno. Los neutrófilos también contribuyen a la defensa del huésped por medio de la expulsión de ADN asociado a

booksmedicos.org

proteínas en forma de trampas extracelulares del neutrófilo (NET, del inglés *neutrophil extracelular traps*), a las que pueden pegarse las bacterias, lo que facilita su eliminación. A pesar de sus contribuciones eficaces a la respuesta inmunitaria innata y a la defensa del huésped frente a los microbios, los neutrófilos pueden generar un considerable daño colateral. Las NET pueden inducir la producción de citocinas por las pDC y dañar a las células endoteliales vasculares. La secreción del contenido del gránulo del neutrófilo, en particular de sus enzimas (mieloperoxidasa, elastasa, colagenasa y lisozima), causa una lesión celular directa y daña las macromoléculas en las zonas inflamadas.

Eosinófilos

Al contrario que los macrófagos y los neutrófilos, los eosinófilos solo son débilmente fagocíticos, pero son células efectoras citotóxicas potentes contra los parásitos. Su principal mecanismo efector es la secreción de proteínas catiónicas (proteína principal básica, proteína catiónica del eosinófilo y neurotoxina derivada del eosinófilo). Estas proteínas se liberan en el espacio extracelular, donde destruyen directamente a los microorganismos invasores, pero también pueden dañar el tejido del huésped (cap. 170).

Basófilos y mastocitos

Los basófilos y los mastocitos tisulares secretan mediadores inflamatorios como la histamina, las prostaglandinas, los leucotrienos y algunas citocinas.[12] La liberación de estas sustancias se desencadena cuando los receptores de la superficie celular para la inmunoglobulina E (IgE) se encuentran con IgE monomérica. Intervienen en la alergia atópica, en la que los alérgenos se unen a la inmunoglobulina (IgE) y entrecruzan varios FcεR. Se han observado mastocitos en el tejido sinovial de la artritis reumatoide, a los que se ha implicado en respuestas inflamatorias locales (cap. 255). Como las pDC y los macrófagos, los mastocitos expresan TLR y FcR, y producen citocinas después de encontrarse con inmunocomplejos compuestos de ligandos de los TLR.

Receptores de reconocimiento y desencadenantes de la respuesta inmunitaria innata

Receptores de tipo *toll*

El sistema inmunitario innato utiliza los PRR de la superficie celular y los intracelulares para reconocer estructuras conservadas de los microbios (PAMP). Ejemplos de PAMP son los lipopolisacáridos bacterianos, los peptidoglucanos, los mananos, el ADN bacteriano, el ARN bicatenario y los glucanos. El descubrimiento y la caracterización de la familia de receptores TLR y sus ligandos relevantes han centrado la atención sobre los mecanismos que permiten a la respuesta inmunitaria innata modelar la naturaleza de los programas inflamatorios o reparativos resultantes, así como las funciones efectoras de los linfocitos T que siguen al reconocimiento de los antígenos de microorganismos patógenos relevantes. Los TLR tienen en común dominios ricos en leucina y se unen a PAMP comunes a clases de microorganismos patógenos.[7,8] Por ejemplo, el TLR-4, un PRR que se expresa en la superficie celular, se une al lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas y el TLR-2 reconoce peptidoglucanos y lipoproteínas bacterianas, a menudo en función de su dimerización con otros miembros de la familia de los TLR. Se han producido avances importantes en el conocimiento de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas tras la caracterización de TLR endosómicos con especificidad relativa por el ARN monocatenario (TLR-7 y TLR-8), el ADN desmetilado rico en CpG (TLR-9) y el ARN bicatenario (TLR-3, que tiene las formas de superficie celular y endosómica). La distribución de TLR particulares entre las células del sistema inmunitario innato varía, y aún pueden descubrirse y caracterizarse otros miembros de la familia de los TLR. Los TLR desempeñan papeles centrales en el aviso al sistema inmunitario de que un microbio, habitualmente una bacteria en el caso del TLR-2 y del TLR-4 o un virus en el caso del TLR-3, TLR-7, TLR-8 y TLR-9, está amenazando al huésped. Pero en algunos casos, cuando un inmunocomplejo con un ácido nucleico propio accede a un TLR endosómico, puede iniciarse o amplificarse una respuesta inmunitaria innata dirigida contra uno mismo.

Detectores citoplásmicos de ácidos nucleicos

Tras la descripción de la familia de los TLR y de la capacidad de los TLR endosómicos de reconocer ácidos nucleicos microbianos y propios, se definió una segunda categoría de receptores intracelulares del sistema inmunitario innato que reconoce ARN o ADN de los microbios, sobre todo de los virus, que acceden al citoplasma celular. La familia DExD/H-*box* de helicasas comprende el gen inducible por el ácido retinoico (RIG-I, del inglés *retinoic acid-inducible gene I*) y la proteína asociada a la diferenciación del melanoma 5 (MDA5, del inglés *melanoma differentiation-associated protein 5*), descritos como miembros de la familia de receptores similar a RIG-I (RLR) que reconoce ARN víricos con características estructurales particulares que distinguen el ARN vírico de la mayoría de los ARN del huésped (fig. 45-1).[13,14] También se han definido receptores citoplásmicos de ADN, como el caso de la sintasa de monofosfato de guanosina-monofosfato de adenosina cíclico (cGAS), identificada recientemente como un detector citoplásmico importante del ADN que desencadena una respuesta inmunitaria innata tras interaccionar con el estimulador de los genes del IFN (STING, del inglés *stimulator of interferon genes*).[15] Ya sea el ARN o el ADN el que active estos detectores citoplásmicos, el resultado es la transcripción y producción de IFN-β y de otras citocinas proinflamatorias que orquestan la fase temprana de una respuesta inmunitaria antivírica.

Receptores NOD

Otra categoría de receptores intracelulares se ha mostrado importante en la defensa antimicrobiana, así como en su contribución a la activación de los estados inflamatorios. La familia de receptores similares al dominio de oligomerización ligador de nucleótidos (NOD, del inglés *nucleotide-binding oligomerization domain*) comprende componentes de una estructura intracelular llamada inflamasoma, una plataforma productora de señales que organiza la activación del sistema inmunitario innato en respuesta a algunos estímulos.[16] El inflamasoma puede activar la caspasa 1, una enzima importante para la maduración de las citocinas proinflamatorias IL-1β e IL-18. Al inflamasoma que contiene NLRP3 se le ha estudiado e implicado en la respuesta inflamatoria a los cristales de urato monosódico, los desencadenantes de las crisis de gota (cap. 273). Las mutaciones en el gen *NLRP3* son la base de los síndromes autoinflamatorios crónicos que se asocian a una producción exagerada de IL-1 (cap. 261).

Receptores lectina de tipo C

Los miembros de la familia de receptores lectinas de tipo C tienen un dominio reconocedor de glúcidos y un dominio ligador de calcio que promueve la producción de señales después de la interacción con microbios o moléculas propias que expresan glúcidos. DC-SIGN (ligador no integrínico de la molécula de adhesión intercelular 3 específica de la célula dendrítica) es un ejemplo de un miembro de una familia que reconoce estructuras ricas en manosa de antígenos extraños y que da apoyo a la activación de la célula dendrítica. Los receptores para manosa situados en los macrófagos, las células dendríticas y otros tipos de células, como las células mesangiales renales, participan en la eliminación de los microbios, así como en el atrapamiento del antígeno, para presentarlo a las células del sistema inmunitario adaptativo. La familia de proteínas selectinas tiene un dominio lectina, se une a ligandos glucídicos y media los primeros pasos de la migración del leucocito. La selectina L está en casi todos los leucocitos; la selectina P y la selectina E se expresan en las células endoteliales activadas, y la selectina P también se almacena en las plaquetas. Las selectinas capturan leucocitos flotantes e inician su unión a las células endoteliales activadas y su rodadura sobre ellas.

Receptores basurero

Los receptores basurero comprenden una familia diversa de receptores con el papel funcional común de unirse a varios ligandos y de transportar o eliminar dianas extrañas o propias alteradas.[17] Pueden participar en la eliminación de microorganismos y en el transporte de colesterol, pero también pueden contribuir a la enfermedad. Por ejemplo, entre los receptores basurero se encuentran el receptor para las lipoproteínas de densidad baja oxidadas, que pueden promover la generación de macrófagos cargados de lípidos y la ateroesclerosis cuando se acumulan en exceso, y los receptores para sustancias relativamente inertes como el silicio, que pueden inducir una respuesta inflamatoria una vez captadas por las células fagocíticas. Los receptores basurero también pueden participar en la activación del inflamasoma, como puede ocurrir tras la unión a la proteína amiloide sérico A.

Receptores inhibidores del linfocito citolítico espontáneo

La familia de receptores inhibidores citolíticos de tipo inmunoglobulínico (KIR, del inglés *inmunoglobulin-like killer inhibitory receptor*) participa en la distinción entre células propias y células de origen extraño o tumorales que expresan moléculas propias modificadas. Los linfocitos NK están listos para producir sus mediadores tóxicos, pero se mantienen controlados gracias a los receptores inhibidores que reconocen moléculas del MHC de la clase I o similares a ellas.[10] El reconocimiento de las moléculas del MHC de la clase I proporciona una señal negativa que suprime la actividad celular. La observación de que los linfocitos NK matan a las células diana que carecen de moléculas del MHC de la clase I reconocidas como propias llevó a la hipótesis de la falta de lo propio. A través del cribado de las superficies celulares para la expresión de moléculas del MHC de la clase I, el sistema inmunitario innato recoge información sobre si el tejido está o no intacto, lo que pone de relieve el papel crucial de las moléculas del MHC de la clase I como marcadores de la integridad tisular.

Receptores para el Fc y para el complemento

La mayoría de las células del sistema inmunitario innato posee receptores (FcR) que interaccionan de forma específica con la región constante (porción Fc) de las inmunoglobulinas y que pueden unirse a anticuerpos unidos a antígenos. El isotipo del anticuerpo determina qué tipo de célula se activa en una respuesta dada. La activación de la mayoría de los FcR transmite señales activadoras; sin embargo, los FcR inhibidores en los linfocitos B y en los macrófagos pueden limitar las respuestas. La unión a su ligando de un FcγR situado en los macrófagos o los neutrófilos desencadena la fagocitosis del antígeno, la activación del estallido respiratorio y la inducción de la citotoxicidad. En los linfocitos NK, los FcγR inician la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Los FcR situados en las pDC son importantes para llevar los inmunocomplejos a los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

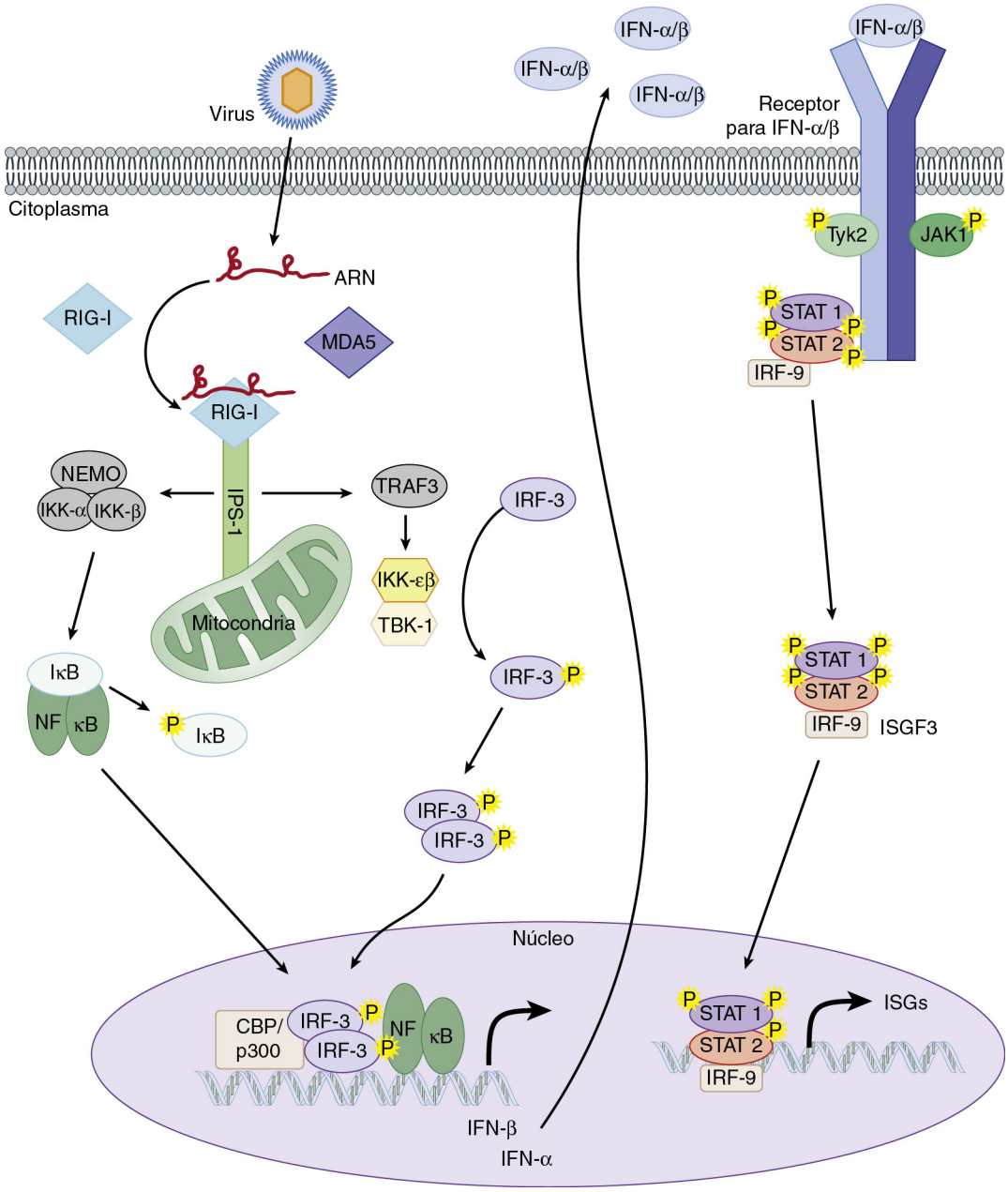

FIGURA 45-1. Inducción de la respuesta antivírica por el interferón de tipo I. Los detectores citoplásmicos del ARN, incluidos RIG-I y MDA5, desencadenan una cascada de señales que da lugar a la translocación del IRF-3 al núcleo y a la transcripción de interferones. Las citocinas promueven una respuesta inmunitaria antivírica después de unirse a su receptor y activar la vía JAK-STAT. CBP/p300 = proteína ligadora de CREB; IFN = interferón; IKK = subunidad cinasa κB del inhibidor del factor nuclear; IPS-1 = estimulador del promotor del interferón β de tipo 1; IRF = factor de respuesta del interferón; ISG = gen estimulado del interferón; ISGF3 = factor del gen estimulado por el interferón 3; JAK = cinasa Janus; MDA5 = proteína asociada a la diferenciación del melanoma 5; NEMO = modulador esencial de NF-κB; RIG-1 = gen inducible por el ácido retinoico 1; STAT = transductor de la señal y activador de la transcripción; TBK-1 = cinasa de unión a TANK 1; TRAF3 = factor asociado al receptor para TNF (factor de necrosis tumoral); Tyk = tirosina cinasa. (Tomado de Wilkins C, Gale M Jr. Recognition of viruses by cytoplasmic sensors. *Curr Opin Immunol.* 2010;22:41-47.)

compartimentos intracelulares que contienen TLR endosómicos. Los FcR situados en los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos activados se unen a la IgE monomérica con una elevada afinidad. El entrecruzamiento de la IgE unida de forma constitutiva a la superficie de la célula induce la activación celular y la liberación de gránulos citoplásmicos. Algunos isotipos de inmunoglobulinas fijan el complemento, y los receptores para el complemento situados en los monocitos amplifican la activación celular inducida por los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo-complemento[18] (cap. 50). El receptor para el complemento 1 (CR1) se une al C3b y al C4b, los primeros productos de la degradación de la activación del complemento, y cuando se activan promueven la fagocitosis de un inmunocomplejo que porte el complemento. El CR3 y el CR4 son integrinas β_2 y se unen al producto de degradación iC3b.

Citocina y receptores para quimiocinas

Las células del sistema inmunitario innato expresan receptores para muchas citocinas, glucoproteínas solubles de masa molecular baja que derivan de muchas fuentes celulares.[5] La unión del IFN-γ, producido por los linfocitos NK o por los linfocitos T colaboradores de tipo 1 (linfocitos T_H1), a su receptor situado en los monocitos activa un programa de diferenciación que expande la respuesta inflamatoria. Los receptores para la IL-4 situados en los monocitos inducen un programa de transcripción génico que apoya más la curación de las heridas y un programa de reparación. El factor de necrosis tumoral α (TNF-α) es un producto de los macrófagos activados, pero también se une a aquellas células por medio de su receptor específico, lo que expande la respuesta inflamatoria. Las células inmunitarias innatas también expresan receptores para la IL-6, que induce los reactantes de fase aguda y el IFN de tipo I, que orquesta un programa de defensa amplio del huésped en respuesta a la infección vírica (v. fig. 45-1). Los receptores para quimiocinas abarcan muchos miembros de la familia que se distribuyen de forma diferencial entre las células del sistema inmunitario y detectan el gradiente generado por quimiocinas solubles, lo que resulta en la atracción de las células por las zonas en que son necesarias para poner en marcha las funciones inflamatorias o inmunitarias.

Vías transmisoras de señales y mediadores efectores del sistema inmunitario innato

Cada familia de receptores del sistema inmunitario innato utiliza una red compleja de moléculas para transmitir información desde la superficie celular o su citoplasma hasta el núcleo, lo que deriva en la inducción de un programa amplio de transcripción génica y de síntesis de proteínas que pone en marcha la siguiente fase de la respuesta. Las contribuciones de cada vía transductora de señales a la respuesta inmunitaria

booksmedicos.org

innata dependerán de las proteínas producidas y determinarán si los productos celulares resultantes centrarán la función inmunitaria global sobre la eliminación de los efectos dañinos de la infección vírica sobre el huésped, la limitación de la inflamación y la lesión tisular que sigue a la infección bacteriana o micótica o la curación de una herida tisular por medio de la producción de tejido cicatricial.

Vías transmisoras de señales mediadas por el receptor

Ciertos sistemas celulares transmisores de señales frecuentes los utilizan muchas células y sistemas de receptores.[6,7] Podríamos decir que la más importante es la vía del factor nuclear κ, potenciador de las cadenas ligeras de los linfocitos B activados células (NF-κB). El NF-κB es un factor de transcripción de acción rápida porque está preformado en las células del sistema inmunitario innato y no precisa la síntesis de nuevas proteínas para ejercer su acción. Su actividad la induce la unión de los TLR a sus ligandos y de muchos receptores para citocinas. Sus factores de transcripción pasan al núcleo celular después de la degradación de un componente inhibidor, el inhibidor de κB (IκB), y se unen a regiones promotoras de los genes que codifican mediadores de la inflamación y de la proliferación celular. Otra vía importante está mediada por la familia del factor regulador del IFN (IRF, del inglés *interferon regulatory factor*), que incluye factores de transcripción que activan los TLR endosómicos en respuesta a su unión al ADN o al ARN o a detectores citoplásmicos de ácidos nucleicos, habitualmente de origen vírico. El IRF-3 es particularmente importante para promover la transcripción de IFN-β, producido habitualmente pronto en una respuesta inmunitaria innata frente a los virus. El IRF-7 es particularmente valioso para la producción de IFN-α inducida por los TLR endosómicos y está presente de forma constitutiva en las pDC, los productores más activos de IFN-α.

La vía de la cinasa Janus (JAK, del inglés *Janus kinase*) y del transductor y activador de la transcripción (STAT, del inglés *signal transducer and activator of transcription*) la utilizan muchos receptores para citocinas y consiste en reacciones enzimáticas secuenciales realizadas por cinasas que terminan en la translocación de proteínas STAT al núcleo, donde se unen a promotores de genes e inducen la transcripción y producción de productos importantes para poner en marcha la inmunorregulación y la inflamación.

Los miembros de la familia del receptor para el TNF activan una vía transmisora de señales compleja en la que participan proteínas llamadas proteínas del dominio mortal asociadas al receptor para el TNF (TRADD, del inglés *TNF receptor-associated death domain*) y factores asociados al receptor para el TNF (TRAF, del inglés *TNF receptor-associated factors*), que finalmente activan las vías del NF-κB y de la proteína cinasa activada por el mitógeno (MAP, del inglés *mitogen-activated protein*).

El receptor para el TGF-β es un receptor cinasa de serina/treonina que fosforila proteínas citoplásmicas de la familia SMAD, que actúan como factores de transcripción después de la unión de TGF-β a su receptor. Las señales producidas por el TGF-β pueden ser importantes para terminar una respuesta inmunitaria innata e iniciar un programa de cicatrización de la herida o de reparación tisular.

Queda claro que muchos de los sistemas de receptores que activan y regulan el sistema inmunitario innato utilizan estrategias inductoras de señales comunes, de modo que la unión del ligando a su receptor desencadena la activación de cinasas que fosforilan proteínas situadas a continuación en la vía y dan lugar a la translocación de factores de transcripción importantes desde el citoplasma hasta el núcleo, donde tiene lugar la transcripción de nuevos genes.

Productos solubles de la respuesta inmunitaria innata

Las células del sistema inmunitario innato son los principales productores de muchas de las citocinas proinflamatorias y reguladoras ya mencionadas, y también son sus dianas. Además de las citocinas descritas, las células del sistema inmunitario innato producen quimiocinas que atraen a las células del sistema inmunitario hacia las zonas de lesión tisular o de infección, y producen factores de supervivencia y diferenciación celular que ayudan a desarrollar una respuesta inmunitaria adaptativa. Los macrófagos y las células dendríticas producen IL-12 e IL-23 para apoyar el desarrollo de programas de linfocitos T efectores, y producen el factor activador del linfocito B (BAFF, del inglés *B-cell-activating factor*), un mediador soluble de la familia del TNF. El BAFF apoya la supervivencia del linfocito B y puede proporcionar señales coestimuladoras a los linfocitos B que han recibido señales de activación específicas del antígeno a través de los receptores para el antígeno de la superficie del linfocito B, lo que promueve la diferenciación en células plasmáticas productoras de anticuerpos.

Un grupo particularmente importante de productos incluye componentes del sistema del complemento, un grupo de enzimas plasmáticas y de proteínas reguladoras que se convierten de proenzimas inactivas en enzimas activas en una cascada controlada y sistemática crucial para ligar el reconocimiento de los microbios con la función celular efectora (cap. 50). La lectina ligadora de manosa circula en el plasma, funcionando como una opsonina, y participa en la activación de la vía del complemento. La proteína C reactiva, una proteína de fase aguda, participa en la opsonización al unirse a fosfolípidos bacterianos. Los macrófagos y los neutrófilos son importantes en la fase de inicio de la respuesta inmunitaria innata debido a su producción de defensinas antimicrobianas, proteínas catiónicas ricas en cisteína y péptidos catelicidinas, como LL37.[19] Ambas categorías de mediadores pueden ayudar a matar a los microbios en los fagosomas. Los neutrófilos expulsan ADN estimulador en forma de NET o ADN mitocondrial liberado, junto con proteínas asociadas al ADN como el grupo box 1 de movilidad alta (HMGB1), que amplifica las respuestas de los TLR en las pDC o los macrófagos.

Papel del sistema inmunitario innato en la localización, la extensión y la resolución de una reacción de defensa del huésped

Localización de las células del sistema inmunitario innato

La mayoría de las células de la respuesta inmunitaria innata son elementos libres que se mueven a través de la sangre o de la linfa en tránsito de la una hacia la otra. La movilidad de los constituyentes celulares del sistema inmunitario innato es necesaria para un inicio eficaz de la respuesta a los microbios invasores. Las células usan un proceso en múltiples pasos de adherencia y activación. Al principio, los leucocitos ruedan sobre las células endoteliales activadas, activan los receptores para quimiocinas, aumentan su adherencia y finalmente migran a través de la capa endotelial a lo largo del gradiente de la quimiocina. La familia de proteínas de las selectinas media los primeros pasos de la migración del leucocito. La selectina P y la selectina E se expresan en las células endoteliales activadas, y la selectina P se almacena también en las plaquetas. Las selectinas capturan leucocitos flotantes e inician su unión y su rodadura sobre las células endoteliales activadas. Para transformar la unión y la rodadura en una adhesión firme, es necesaria la acción concertada de quimiocinas, receptores para quimiocinas e integrinas. Las integrinas son heterodímeros formados de muchas cadenas α y β diferentes; se expresan diferentes combinaciones α/β en diferentes subgrupos de células. Solo después de la activación pueden las integrinas interactuar con los ligandos situados en las células endoteliales. La activación implica una modificación del dominio citoplásmico de la cadena β, que conduce a un cambio estructural de los dominios extracelulares. Este proceso se denomina *transmisión de señales de dentro afuera.* El último paso del alojamiento es la migración transendotelial. Aquí, los leucocitos firmemente unidos migran a través de la monocapa de células endoteliales y la membrana basal de la pared vascular.

Transición a una respuesta inmunitaria adaptativa

El movimiento de las células del sistema inmunitario innato también es necesario para la transición de una respuesta del huésped que depende sobre todo de las células del sistema inmunitario innato a otra en la que participan los linfocitos T y B. Las células dendríticas residentes en la piel y en el intestino sirven de centinelas y de primera línea de defensa contra los microorganismos invasores. Cuando las DC se activan tras detectar PAMP con sus PRR y captar componentes microbianos, migran a los ganglios linfáticos locales, donde su contenido, expresado ahora en su superficie asociado a moléculas del MHC de las clases I o II, puede ser observado por los linfocitos T. Como se ha expuesto, los macrófagos activados, las DC y las pDC producen citocinas que modelan el programa de diferenciación de los linfocitos T. Además, moléculas coestimuladoras de la superficie celular inducidas después de la activación mediada por los TLR, como CD80 y CD86, proporcionan señales accesorias de activación esenciales a los linfocitos T para asegurar su activación eficaz. Los macrófagos y las DC también apoyan el desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa por medio de la producción de factores de supervivencia y diferenciación. El capítulo 46 proporciona una descripción completa del sistema inmunitario adaptativo y su puesta en marcha.

Papel de las células del sistema inmunitario innato en la resolución de una respuesta inmunitaria y en la reparación de la herida

Los macrófagos son particularmente importantes en la resolución de una respuesta inmunitaria y en la organización de la reparación del tejido dañado. El paradigma clásico que describe a los macrófagos proinflamatorios/activados de la forma clásica (M1) y los antiinflamatorios/activados de la forma alternativa (M2) (v. anteriormente en «Monocitos y macrófagos») es probablemente demasiado simplista. Está claro que en el curso de una infección crónica, los macrófagos pueden cambiar su perfil funcional de M1 a M2, en algunos casos promovido por las citocinas del linfocito T IL-4 e IL-13, para desarrollar un programa de expresión génica que comprenda la producción de TGF-β, que apoya una respuesta fibrótica, y de IL-10, una citocina que inhibe la función presentadora de antígeno.[9] Aunque un perfil de tipo M1 dirigido por el IFN-γ consigue muy bien el control inicial sobre el microbio patógeno invasor, y los mediadores derivados de M2 promueven la curación de la herida, debe tenerse en cuenta que cualquier fenotipo del macrófago, y los perfiles complejos situados entre ellos, también puede asociarse a estados patológicos (fig. 45-2). La investigación actual está aclarando los mecanismos inmunitarios innatos que son responsables de enfermedades tan diversas como la ateroesclerosis (cap. 70), que se considera asociada a los macrófagos M1, y la fibrosis pulmonar idiopática (cap. 92), posiblemente relacionada con macrófagos de tipo M2.

Contribución de la respuesta inmunitaria innata a la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias

Entre los datos más significativos conocidos durante la pasada década está el relativo a la contribución esencial del sistema inmunitario innato a la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Como se ha descrito, las células del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

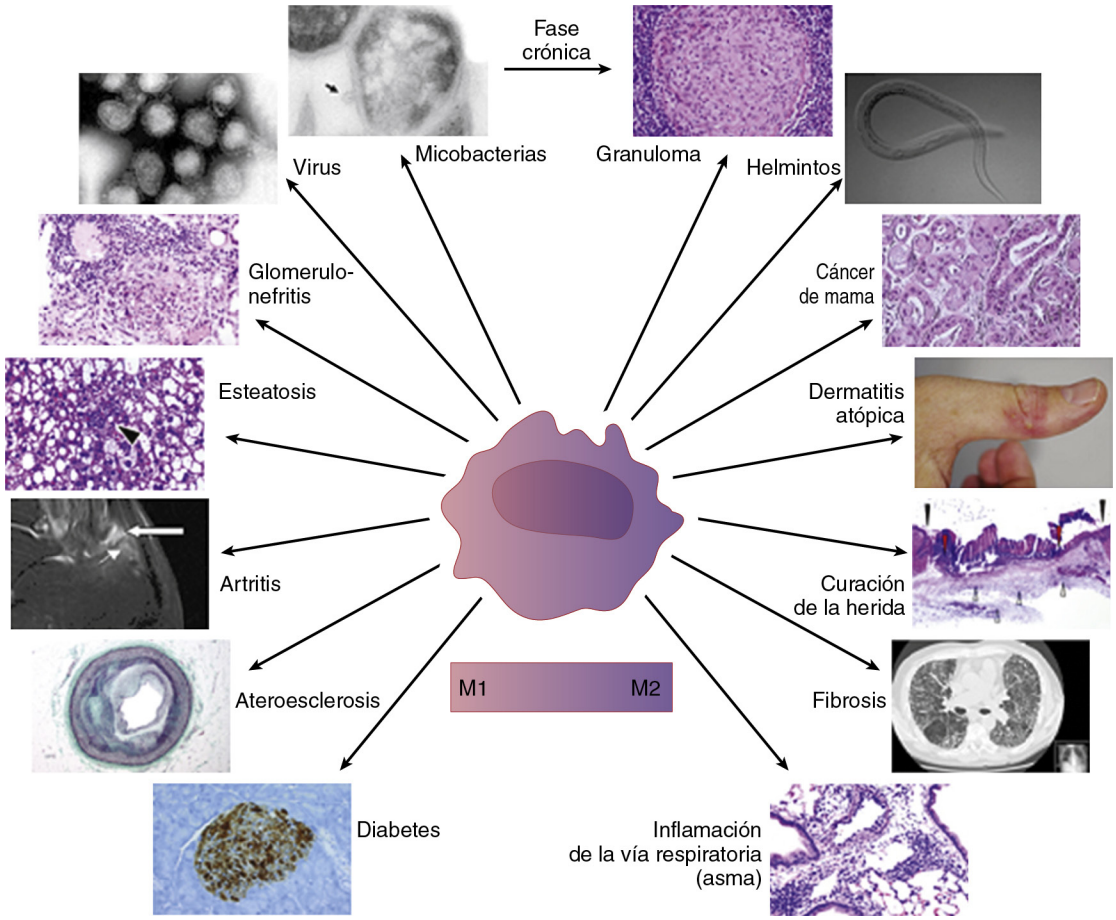

FIGURA 45-2. Representación esquemática de la plasticidad del macrófago y de su polarización en las enfermedades. Se producen cambios dinámicos en el tiempo con la evolución del trastorno: por ejemplo, un cambio del macrófago M1 al M2 caracteriza la transición desde la fase temprana hasta la fase crónica de la infección. Además, pueden coexistir fenotipos mixtos o poblaciones con fenotipos diferentes. (Tomado de Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012;122:787-795.)

sistema inmunitario innato son actores integrales en el reconocimiento temprano de los microbios patógenos invasores, y cuando las funciones de este sistema complejo se orquestan y equilibran cuidadosamente, el resultado es una eliminación eficiente, o al menos el aislamiento, del microbio. Sin embargo, si el microbio no se elimina de un modo eficaz del sistema y persiste, el resultado es un estado crónico de infección asociado a la activación inmunitaria y la lesión tisular. Resulta interesante el hecho de que puedan observarse muchos paralelismos entre las alteraciones inmunitarias observadas en el marco de una infección vírica crónica y la alteración de la regulación inmunitaria característica de la enfermedad autoinmunitaria prototípica lupus eritematoso sistémico. La producción excesiva de IFN-α es una característica de la mayoría de los pacientes con esta enfermedad, y ahora se entiende que la activación de los TLR endosómicos por inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos amplifique la actividad de la respuesta inmunitaria innata y dirija la producción de IFN-α y de otras citocinas proinflamatorias. Ahora se reconoce que los neutrófilos contribuyen a la inducción de esa respuesta por medio de la producción de HMGB1, catelicidinas y la expulsión de agregados de ADN estimuladores. Se ha propuesto que la activación del TLR contribuye a muchas más enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias; los ligandos endógenos de los TLR pueden actuar como estímulos eficaces del TLR en el marco de un ambiente proinflamatorio asociado al daño celular oxidativo. El inflamasoma y sus componentes proteínicos, incluidos los receptores de tipo NOD, se consideran mediadores de las respuestas inflamatorias inducidas por cristales de urato que resultan en crisis de gota (cap. 273), y son dianas de mutaciones que definen síndromes autoinflamatorios llamativos (cap. 261), particularmente en los niños.

Conclusión

Las células y los productos de la respuesta inmunitaria innata, vistos durante muchos años como menos sofisticados e importantes que los linfocitos T y B muy específicos de la respuesta inmunitaria adaptativa, han ocupado su lugar como defensores esenciales de los microbios patógenos. Por medio del reconocimiento de patrones moleculares frecuentes característicos de los microbios por parte de miembros de familias de receptores, algunos aún por descubrir, las células de la respuesta inmunitaria innata orquestan programas efectores que están muy bien ajustados para aprovechar las vulnerabilidades de cada microorganismo y matarlo, o al menos limitar la expansión de ese microbio. Los avances en el conocimiento de los mecanismos utilizados por la respuesta inmunitaria innata y los síndromes clínicos que resultan cuando los componentes de ese sistema se alteran por mecanismos genéticos han aclarado el papel central que los receptores y los productos del sistema inmunitario innato desempeñan en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Estas informaciones están guiando los esfuerzos encaminados a desarrollar tratamientos dirigidos que darán apoyo a un nuevo conocimiento destinado a controlar o incluso prevenir enfermedades humanas en las que el sistema inmunitario innato desempeñe un papel patogénico importante.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

46

SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

JOSEPH CRAFT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PRINCIPIOS DE LA ADAPTACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO: RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO

Estructura de los receptores específicos para el antígeno

El sistema inmunitario innato reconoce patrones estructurales que son frecuentes en el mundo microbiano, mientras que el sistema inmunitario adaptativo está diseñado para responder a todo el espectro continuo de antígenos. Este objetivo se consigue a través de dos tipos principales de receptores de reconocimiento del antígeno: los anticuerpos y los receptores del linfocito T (TCR, del inglés *T-cell receptors*). Los anticuerpos, o inmunoglobulinas, se expresan en forma de receptores en la superficie celular

booksmedicos.org

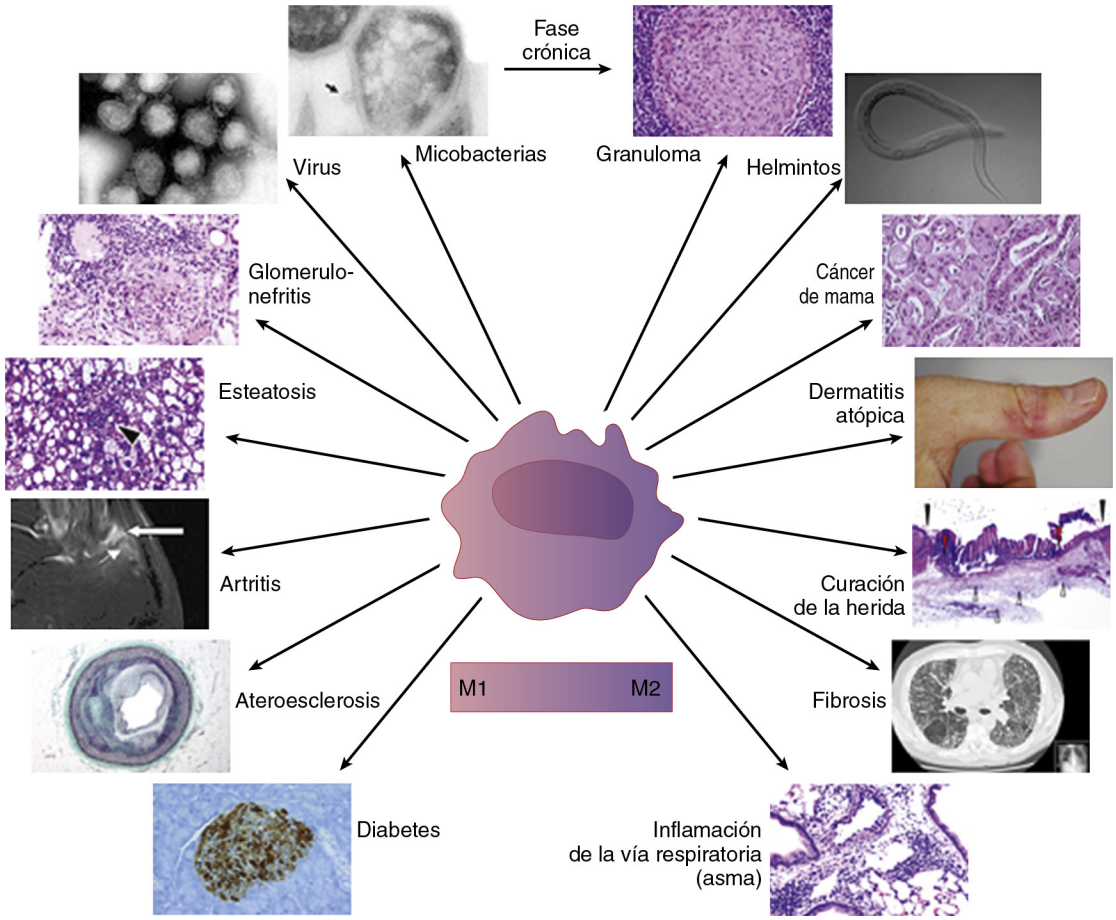

FIGURA 45-2. Representación esquemática de la plasticidad del macrófago y de su polarización en las enfermedades. Se producen cambios dinámicos en el tiempo con la evolución del trastorno: por ejemplo, un cambio del macrófago M1 al M2 caracteriza la transición desde la fase temprana hasta la fase crónica de la infección. Además, pueden coexistir fenotipos mixtos o poblaciones con fenotipos diferentes. (Tomado de Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012;122:787-795.)

sistema inmunitario innato son actores integrales en el reconocimiento temprano de los microbios patógenos invasores, y cuando las funciones de este sistema complejo se orquestan y equilibran cuidadosamente, el resultado es una eliminación eficiente, o al menos el aislamiento, del microbio. Sin embargo, si el microbio no se elimina de un modo eficaz del sistema y persiste, el resultado es un estado crónico de infección asociado a la activación inmunitaria y la lesión tisular. Resulta interesante el hecho de que puedan observarse muchos paralelismos entre las alteraciones inmunitarias observadas en el marco de una infección vírica crónica y la alteración de la regulación inmunitaria característica de la enfermedad autoinmunitaria prototípica lupus eritematoso sistémico. La producción excesiva de IFN-α es una característica de la mayoría de los pacientes con esta enfermedad, y ahora se entiende que la activación de los TLR endosómicos por inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos amplifique la actividad de la respuesta inmunitaria innata y dirija la producción de IFN-α y de otras citocinas proinflamatorias. Ahora se reconoce que los neutrófilos contribuyen a la inducción de esa respuesta por medio de la producción de HMGB1, catelicidinas y la expulsión de agregados de ADN estimuladores. Se ha propuesto que la activación del TLR contribuye a muchas más enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias; los ligandos endógenos de los TLR pueden actuar como estímulos eficaces del TLR en el marco de un ambiente proinflamatorio asociado al daño celular oxidativo. El inflamasoma y sus componentes proteínicos, incluidos los receptores de tipo NOD, se consideran mediadores de las respuestas inflamatorias inducidas por cristales de urato que resultan en crisis de gota (cap. 273), y son dianas de mutaciones que definen síndromes autoinflamatorios llamativos (cap. 261), particularmente en los niños.

Conclusión

Las células y los productos de la respuesta inmunitaria innata, vistos durante muchos años como menos sofisticados e importantes que los linfocitos T y B muy específicos de la respuesta inmunitaria adaptativa, han ocupado su lugar como defensores esenciales de los microbios patógenos. Por medio del reconocimiento de patrones moleculares frecuentes característicos de los microbios por parte de miembros de familias de receptores, algunos aún por descubrir, las células de la respuesta inmunitaria innata orquestan programas efectores que están muy bien ajustados para aprovechar las vulnerabilidades de cada microorganismo y matarlo, o al menos limitar la expansión de ese microbio. Los avances en el conocimiento de los mecanismos utilizados por la respuesta inmunitaria innata y los síndromes clínicos que resultan cuando los componentes de ese sistema se alteran por mecanismos genéticos han aclarado el papel central que los receptores y los productos del sistema inmunitario innato desempeñan en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Estas informaciones están guiando los esfuerzos encaminados a desarrollar tratamientos dirigidos que darán apoyo a un nuevo conocimiento destinado a controlar o incluso prevenir enfermedades humanas en las que el sistema inmunitario innato desempeñe un papel patogénico importante.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

46

SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

JOSEPH CRAFT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PRINCIPIOS DE LA ADAPTACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO: RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO

Estructura de los receptores específicos para el antígeno

El sistema inmunitario innato reconoce patrones estructurales que son frecuentes en el mundo microbiano, mientras que el sistema inmunitario adaptativo está diseñado para responder a todo el espectro continuo de antígenos. Este objetivo se consigue a través de dos tipos principales de receptores de reconocimiento del antígeno: los anticuerpos y los receptores del linfocito T (TCR, del inglés *T-cell receptors*). Los anticuerpos, o inmunoglobulinas, se expresan en forma de receptores en la superficie celular

booksmedicos.org

de los linfocitos B o se secretan, y ambos son específicos frente al mismo antígeno. Reconocen estructuras tridimensionales formadas por la configuración terciaria de las proteínas. Por el contrario, los TCR-α/β, la clase más abundante de TCR, se ajusta de forma específica a epítopos formados por un pequeño péptido lineal embebido en moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*) situadas en la superficie de células presentadoras de antígeno.

Anticuerpos

Los anticuerpos consisten en dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas, que están unidas de forma covalente por enlaces disulfuro. El dominio amino (N) terminal de cada cadena es variable y constituye la estructura de reconocimiento que interacciona con el antígeno. Cada anticuerpo tiene dos brazos de unión al antígeno con la misma especificidad. Los extremos carboxílicos (C) terminales de las cadenas pesadas y ligeras forman la región constante, que define la subclase del anticuerpo (κ o λ para las cadenas ligeras; inmunoglobulina M (IgM), IgA, IgD, IgE o IgG para las cadenas pesadas). Pueden distinguirse subclases adicionales en la IgG y la IgA. La región constante de los anticuerpos comprende la región Fc. Las regiones Fc pueden polimerizarse (IgA) o pentamerizarse en presencia de una cadena J (de unión, en inglés *joining*) (IgM). Las regiones Fc son también el ligando para los receptores para el Fc (FcR) situados en las células del sistema inmunitario innato.

Receptores del linfocito T

Los TCR son dímeros de cadenas α y β o de cadenas γ y δ, cada una de ellas con tres zonas de unión determinantes de la complementariedad en el dominio N terminal. Estos lugares determinantes de la complementariedad definen la especificidad. Los TCR-α/β reconocen fragmentos peptídicos en el contexto de las moléculas del MHC, aunque algunos de ellos se unen a antígenos glucolipídicos, por ejemplo, de las micobacterias, mostrados por moléculas con una estructura similar al MHC. Los TCR γ/δ son más variables y pueden reconocer péptidos o ciertos antígenos glucolípidos en el contexto de moléculas miliares al MHC, o incluso antígenos sin procesar, actuando de un modo análogo a los anticuerpos; esto es un reflejo de su similitud estructural.

Especificidades de los anticuerpos y de los receptores del linfocito T

Los repertorios, o número total de especificidades, de los anticuerpos y los TCR son sumamente diversos, y en el ser humano se calcula que son de hasta 10^{11} o más y 10^{18} combinaciones, respectivamente. Esta enorme diversidad refleja la naturaleza anticipatoria de los receptores de la inmunidad adaptativa, que debe adquirirse; no puede codificarse con los genes, a diferencia de los receptores innatos. Su base consta de menos de 400 genes que se combinan y modifican. Las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas están formadas por cuatro segmentos génicos: el variable, el de diversidad, el de unión y el de la región constante. Además, las cadenas β y δ del TCR se ensamblan mediante la recombinación de los segmentos génicos variable, de diversidad, de unión y constante de los genes del TCR. Las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas y las cadenas α y γ del TCR carecen del segmento de cadenas de diversidad y están compuestas por tres segmentos génicos. Durante el reordenamiento del anticuerpo o del TCR, los segmentos génicos son cortados por nucleasas y recombinados a nivel del ADN para formar unidades codificadoras lineales para cada gen del receptor. A través de la combinación de varios mecanismos diferentes se genera una enorme diversidad de receptores. Primero, el genoma contiene múltiples formas de segmentos génicos; cada receptor o anticuerpo usa una combinación diferente de estos segmentos génicos. Segundo, el proceso de corte y empalme es impreciso, de modo que introduce variaciones de nucleótidos en las uniones variable-diversidad, diversidad-unión y variable-unión. Estas imprecisiones provocan desplazamientos del marco de lectura y dan lugar a secuencias de aminoácidos completamente diferentes. Finalmente, pueden insertarse nucleótidos aleatorios en la región de la unión gracias a la acción de una enzima, la desoxirribonucleotidilo-transferasa.

Una vez generadas, las secuencias del TCR no cambian. Esta regla no se aplica a las inmunoglobulinas, que sufren modificaciones. Las modificaciones de las inmunoglobulinas son: 1) la sustitución de toda una región variable, o edición del receptor, que suele tener lugar en la médula ósea durante el desarrollo del linfocito B para modificar aquellos receptores inmunoglobulínicos que se unen inadvertidamente a antígenos propios tras la primera recombinación de segmentos génicos; 2) cambio de clase, en la que la unidad variable-diversidad-unión se combina con diferentes genes de la región constante (cambio de isotipo), o 3) hipermutación somática, en la que zonas de contacto con el antígeno del anticuerpo sufren mutaciones durante una respuesta inmunitaria para mejorar la afinidad (maduración de la afinidad). Los últimos dos acontecimientos se producen en los tejidos linfáticos secundarios, como el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfático mucoso, donde empiezan las respuestas inmunitarias a los antígenos.

Procesamiento del antígeno

Los linfocitos T portadores de TCR-α/β reconocen fragmentos peptídicos que se muestran en el contexto de moléculas del MHC de las clases I y II por medio de un proceso llamado *presentación del antígeno*. Las dos clases de moléculas del MHC se utilizan como elementos de restricción por parte de dos subgrupos diferentes de linfocitos T. Los linfocitos T $CD4^+$ reconocen péptidos antigénicos embebidos en moléculas del MHC de la clase II, mientras que los linfocitos T $CD8^+$ se unen a péptidos que forman complejos con moléculas del MHC de la clase I. Las moléculas del MHC de la clase II se expresan generalmente solo en células presentadoras de antígeno especializadas, denominadas también profesionales, como las células dendríticas, los monocitos, los macrófagos y los linfocitos B, mientras que las proteínas de la clase I se muestran en casi todas las células nucleadas, lo que facilita el reconocimiento por los linfocitos T $CD8^+$ de péptidos procedentes de virus que tienen a menudo una variedad amplia de tejidos diana. Los péptidos unidos a moléculas del MHC de la clase II derivan habitualmente de antígenos extracelulares capturados e interiorizados en endosomas para ser digeridos por proteinasas, sobre todo la catepsina. Pero en ocasiones también se envían a esta vía a proteínas intracelulares o de la membrana. Las moléculas del MHC de la clase II se ensamblan en el retículo endoplásmico asociadas a una proteína llamada *cadena invariante* (fig. 46-1). Las moléculas son transportadas al endosoma, donde se extrae la cadena invariante de la hendidura de unión al péptido, lo que deja accesible la hendidura a péptidos derivados de proteínas extracelulares. Las moléculas del MHC de la clase II, estabilizadas con péptidos de 10 a 30 aminoácidos de longitud, se muestran en la superficie celular, donde son reconocidas por linfocitos T $CD4^+$.

Los péptidos asociados al MHC de la clase I se producen en el citosol gracias a la acción del proteosoma, un gran complejo enzimático multiproteínico citoplásmico (v. fig. 46-1). Proteínas transportadoras especializadas, llamadas *transportadores en el procesamiento del antígeno* (TAP, del inglés *transporter in antigen processing*), facilitan el paso de los péptidos desde el proteosoma citosólico hacia el retículo endoplásmico. Allí, los péptidos se unen a moléculas recién formadas del MHC de la clase I y son transportados a la superficie celular, donde son reconocidos por linfocitos T $CD8^+$ específicos frente al antígeno. Los péptidos asociados al MHC de la clase I también pueden proceder del ambiente extracelular y ser presentados a los linfocitos T por

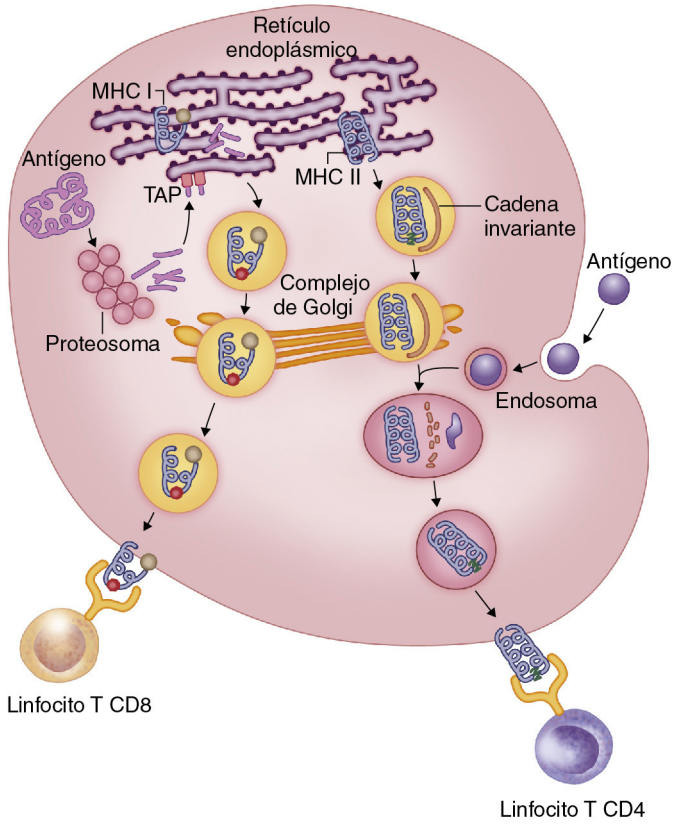

FIGURA 46-1. Vías de procesamiento y transporte del antígeno a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). A las proteínas citosólicas las lisa el proteosoma para generar fragmentos peptídicos, que son transportados al retículo endoplásmico por los transportadores de péptidos especializados (TAP). Después de que los péptidos se unan a las moléculas del MHC de la clase I, los complejos MHC-péptido se liberan del retículo endoplásmico y viajan hasta la superficie celular, donde son ligandos para los receptores de los linfocitos T $CD8^+$ (TCR). Los antígenos extraños extracelulares son captados por vesículas intracelulares, llamadas *endosomas*. A medida que el pH de los endosomas disminuye de forma gradual, se activan proteasas, que digieren los antígenos en fragmentos peptídicos. Después de fusionarse con vesículas que contienen moléculas del MHC de la clase II, los péptidos antigénicos se sitúan en el surco de unión al antígeno. Los complejos MHC de la clase II-péptido son transportados a la superficie de la célula, donde son reconocidos por el TCR de los linfocitos T $CD4^+$.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

medio de la *vía de presentación cruzada*, un nombre muy adecuado. Esto capacita a los linfocitos T $CD8^+$ a reconocer péptidos extraños, por ejemplo, procedentes de virus, que derivan de células infectadas y muertas que son ingeridas por células mielocíticas y después presentadas en moléculas del MHC de la clase I.

La naturaleza de la vía de procesamiento del antígeno determina la secuencia de acontecimientos en las respuestas inmunitarias. Los antígenos extracelulares entran, en general, en la reserva endosómica y se asocian a moléculas del MHC de la clase II para estimular a los linfocitos T $CD4^+$. Los antígenos citosólicos, incluidos los antígenos procedentes de microorganismos infecciosos intracelulares, son degradados y mostrados en el contexto de moléculas del MHC de la clase I para iniciar las respuestas del linfocito T $CD8^+$.

ELEMENTOS CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

Linfocitos T

Desarrollo del linfocito T

Las células precursoras del linfocito T derivan de células madre hematopoyéticas que migran al timo, un tejido linfático primario, donde tienen lugar todos los estadios posteriores de maduración del linfocito T (fig. 46-2). Los prelinfocitos T expresan dos enzimas, la recombinasa y la desoxinucleotidilo-transferasa terminal, que posibilita la recombinación de los genes del TCR. La cadena β del TCR se reordena en primer lugar y se expresa junto a la cadena α del pre-TCR. Las señales del complejo del TCR inmaduro inhiben la reordenación del segundo alelo de la cadena β e inducen la proliferación del timocito y la expresión de las moléculas CD4 y CD8, los denominados timocitos con doble positividad. Después se recombina la cadena α del TCR, con la formación de un TCR maduro. A partir de aquí, el timocito sufre muchos pasos de diferenciación y selección modulados por el microambiente tímico, con el resultado final de la formación de un linfocito T que está listo para migrar a los tejidos linfáticos secundarios y que está dotado para reconocer péptidos antigénicos. Los timocitos en sus primeros estadios residen en la corteza tímica, donde interaccionan sobre todo con las células epiteliales. Después pueden migrar hacia la médula, encontrándose con células dendríticas y macrófagos en la unión corticomedular. Las células estromales tímicas regulan la proliferación del linfocito T mediante la secreción de factores de crecimiento linfopoyéticos, como la interleucina 7 (IL-7). Las interacciones del TCR con moléculas del MHC expresadas en las células epiteliales y en las células dendríticas o los macrófagos determinan el destino del timocito.[1] El reconocimiento con baja avidez de los complejos péptido-MHC en las células epiteliales tímicas por el TCR resulta en una selección positiva.[2] Este reconocimiento rescata a las células de una muerte por apoptosis y asegura que solo sobrevivan los linfocitos T con receptores funcionales que puedan reconocer moléculas del MHC, cruciales para su activación en la residencia posterior en el bazo y los ganglios linfáticos. Los timocitos que expresan un receptor que no se ajusta a ningún complejo MHC-antígeno mueren por negligencia. La interacción de alta afinidad entre el TCR y el complejo péptido-MHC induce la muerte por apoptosis del linfocito T que lleva a cabo el reconocimiento. Este proceso de selección negativa elimina a los linfocitos T con especificidad frente a los antígenos propios y es responsable de la tolerancia central frente a muchos autoantígenos. Se calcula que alrededor del 1% de los timocitos sobreviven a este exigente proceso de selección. Mientras se someten a la selección, los linfocitos T continúan diferenciándose, con la expresión ordenada de moléculas en su superficie. Los timocitos con doble positividad que expresan las moléculas CD4 y CD8 reducen la una o la otra, convirtiéndose en linfocitos T cooperadores $CD4^+$ de una sola positividad que han sido seleccionados sobre la base de los complejos del MHC de la clase II o en linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ que están restringidos por complejos del MHC de la clase I. Estas células de una sola positividad son ahora linfocitos T maduros que están listos para salir y migrar a través de la circulación a los órganos linfáticos secundarios, incluidos el bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos linfáticos mucosos, siguiendo las pistas de las quimiocinas y usando moléculas de adhesión para entrar en ellos. Permanecen en estos tejidos como células inactivadas, o vírgenes, hasta que reciben la señal antigénica apropiada para su activación y posterior función efectora.

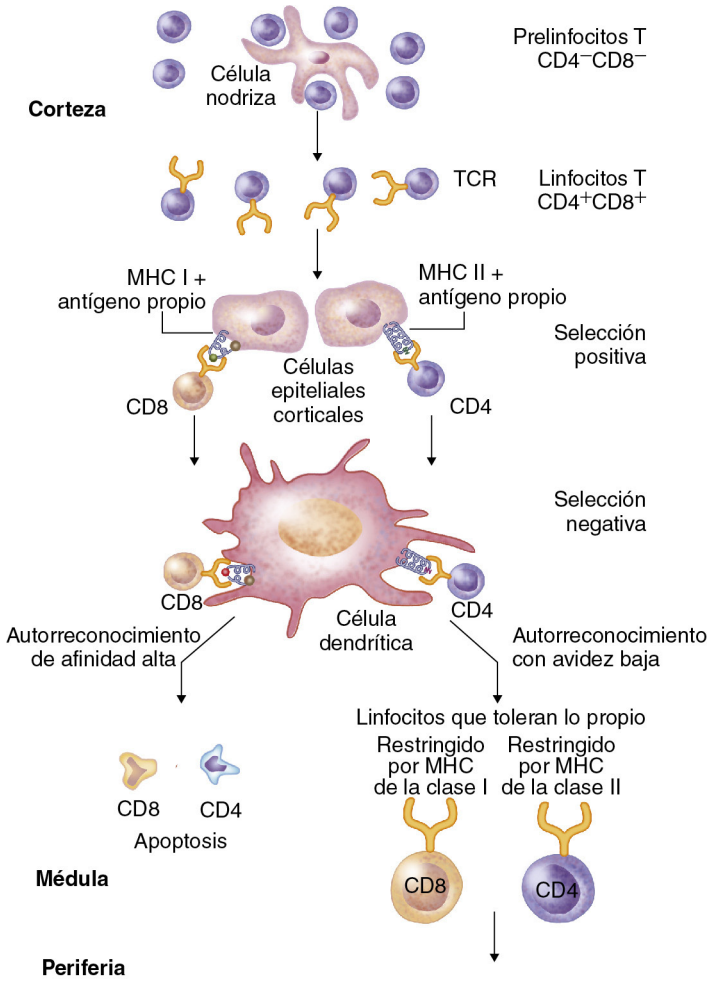

FIGURA 46-2. Maduración de los linfocitos T en el timo. Los precursores comprometidos en el linaje de los linfocitos T llegan al timo y empiezan a reordenar los genes de su receptor del linfocito T (TCR). Los linfocitos T inmaduros con receptores que se unen al complejo principal de histocompatibilidad (MHC) situado en las células epiteliales corticales reciben señales para sobrevivir (selección positiva). En la unión corticomedular, los linfocitos T que sobreviven exploran los antígenos propios presentados por las células dendríticas y los macrófagos. Los linfocitos T que reaccionan con fuerza a los antígenos propios son eliminados por apoptosis (selección negativa). Los linfocitos T liberados a la periferia toleran los antígenos propios y reconocen a los extraños en el contexto del MHC propio.

Estimulación del linfocito T y moléculas accesorias

La activación del linfocito T empieza cuando los complejos TCR reconocen péptidos antigénicos en el contexto de la molécula apropiada del MHC situada en la superficie de una célula presentadora de antígeno en los órganos linfáticos secundarios. Las principales células presentadoras de antígeno para activar a los linfocitos T vírgenes son las células dendríticas. El reconocimiento del MHC-péptido por el TCR, la primera señal para la activación del linfocito T, lleva al agrupamiento del receptor y a la fosforilación de la porción intracelular del complejo proteínico CD3, el componente generador de señales del TCR, por las tirosina cinasas asociadas al receptor. Estos acontecimientos transmiten señales al núcleo del linfocito T e inician su activación. Los correceptores CD4 y CD8 también son cruciales para los primeros acontecimientos de la activación del linfocito T, por medio de su interacción con las moléculas del MHC de las clases II y I, respectivamente, lo que apoya las señales mediadas por el CD3. Pero esta primera señal de activación producida por el TCR y los correceptores no es suficiente para la supervivencia y diferenciación del linfocito T. Debe complementarse con la interacción de moléculas accesorias en el linfocito T y sus ligandos en la célula presentadora de antígeno. Se conoce un espectro de moléculas accesorias, de las que la mejor conocida es el CD28, que se unen al CD80 y el CD86 (también conocidas como B7.1 y B7.2, respectivamente) en las células presentadoras de antígeno (e-tabla 46-1). La unión del CD28 proporciona a los linfocitos T una segunda señal, o coestimuladora, al linfocito T.[3] Esta segunda señal, producida por la célula dendrítica presentadora del antígeno, asegura la supervivencia y la expansión del linfocito T. Las señales mediadas por el CD28 son obligadas para la expresión de muchos marcadores de activación en los linfocitos T que responden y, en particular, para la secreción de IL-2. Sin este tipo de segunda señal, los linfocitos T dejan de ser reactivos y se vuelven anérgicos o sufren la apoptosis. Finalmente, las moléculas de adhesión (integrinas) estabilizan las interacciones entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno.

Las señales del TCR dan lugar a la activación de muchos genes y a la entrada del linfocito T en el ciclo celular. Las señales las transmite una cascada de acontecimientos citoplásmicos. El entrecruzamiento del TCR y de las moléculas CD3 asociadas da lugar al reclutamiento y la activación de fosfotirosina cinasas y a la fosforilación de constituyentes moleculares del TCR y de varias moléculas adaptadoras. Las señales mediadas a través del TCR activan entonces varias vías bioquímicas, que llevan en su conjunto a la activación de factores de transcripción que regulan la expresión génica.

Tres principales variables determinan el resultado de la estimulación del TCR: la duración y la afinidad de la interacción TCR-antígeno, el estadio de maduración del linfocito T que responde y la naturaleza de la célula presentadora de antígeno. Las células presentadoras de antígeno son guardianes en el inicio de las respuestas del linfocito T. Pueden aumentar la expresión de moléculas accesorias que proporcionan

booksmedicos.org

señales coestimuladoras. Los complejos MHC-péptido son particularmente densos en las células dendríticas, lo que las capacita para activar a los linfocitos T vírgenes. Por el contrario, las células efectoras y memoria tienen un umbral menor de activación y pueden reaccionar a antígenos presentados en las células del tejido periférico.

Diferenciación del linfocito T y funciones efectoras

La activación del linfocito T induce su proliferación, con el objetivo de seleccionar y expandir de forma clonal a los linfocitos T específicos frente al antígeno. La extensión de la proliferación clonal es impresionante. Los linfocitos T $CD8^+$ específicos frente al antígeno se expanden varios cientos de veces; los linfocitos T $CD4^+$ se expanden algo menos. Durante la fase de crecimiento rápido, los linfocitos T se diferencian desde linfocitos T vírgenes que carecen prácticamente de funciones efectoras hasta linfocitos T efectores, que son necesarios para eliminar a los microorganismos infecciosos, o patógenos. La transición hacia células efectoras se asocia a un cambio fundamental en los perfiles funcionales. Primero, los linfocitos T efectores tienen un umbral de activación más bajo; no requieren coestimulación y pueden explorar tejidos que carecen de células presentadoras de antígeno profesionales. Segundo, cambian la expresión de receptores para quimiocinas y moléculas de adhesión para acceder a los tejidos periféricos. Finalmente, adquieren funciones efectoras.

La principal función efectora de los linfocitos T $CD8^+$ es lisar células diana infectadas portadoras de antígenos. Este compromiso en una función citotóxica final se adquiere durante el desarrollo en el timo. Tras la migración desde el timo en el estado virgen o inactivado, los linfocitos T $CD8^+$ circulan a través de los tejidos linfáticos secundarios, explorando a las células dendríticas presentadoras de antígeno en busca del complejo MHC de la clase I-péptido adecuado que encaje con su TCR y que pueda producir señales coestimuladoras. Tras la activación, los linfocitos T $CD8^+$ adquieren funciones citotóxicas y, usando diversos receptores y moléculas de adhesión, pueden migrar desde los órganos linfáticos secundarios al tejido periférico en busca de células infectadas por virus o bacterias intracelulares que muestren péptidos derivados de los microorganismos patógenos sobre las moléculas del MHC de la clase I. Al reconocer el complejo MHC de la clase I-péptido apropiado, los linfocitos T $CD8^+$ inducen la apoptosis de las células diana. El linfocito T se polariza hacia la zona de contacto con el antígeno; gránulos líticos especializados se agrupan en la zona de contacto. Se libera una proteína formadora de poros, la perforina, desde los gránulos líticos y se inserta en la membrana celular diana. Se inyectan proteasas (granzimas) en las células diana para empezar el proceso apoptósico mediante la activación de cascadas de enzimas. Los mecanismos desplegados por los linfocitos T $CD8^+$ son prácticamente idénticos a los de los linfocitos citolíticos espontáneos (NK, del inglés *natural killer*). Los linfocitos T $CD4^+$ también pueden inducir la apoptosis, pero por un mecanismo diferente al de los linfocitos T $CD8^+$. Tras su activación, expresan moléculas de superficie celular como el ligando de Fas (CD178) y TRAIL, que inician la cascada apoptósica de forma selectiva en las células que expresan los respectivos ligandos Fas (CD95) o receptores mortales DR4 y DR5.

En comparación con los linfocitos T $CD8^+$, el espectro de opciones de los linfocitos T $CD4^+$ es mayor. Generalmente se les caracteriza como linfocitos T cooperadores, o T_H, porque producen citocinas y expresan moléculas de la superficie celular que promueven la función efectora de otros linfocitos y fagocitos. Como los linfocitos T $CD8^+$, al principio son activados en los tejidos linfáticos secundarios en contacto con las células dendríticas que muestran el complejo MHC-péptido (MHC de la clase II, comparado con el MHC de la clase I en la activación de los linfocitos T $CD8^+$) unido a un TCR específico junto con las señales coestimuladoras adecuadas. Tras su activación, pueden distinguirse diferentes subgrupos de linfocitos T $CD4^+$ efectores en función de la producción preferente de ciertas citocinas (v. e-tabla 46-1). Los linfocitos T_H1 producen predominantemente interferón γ (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y participan en la inmunidad celular, como las reacciones de hipersensibilidad del tipo retardado. Estas citocinas, entre otras acciones, promueven la activación del macrófago, que es crucial para las respuestas protectoras frente a microorganismos patógenos intracelulares como las micobacterias y *Listeria*. Los linfocitos T_H2 producen preferentemente IL-4, IL-5 e IL-13, citocinas que promueven el mantenimiento, la expansión y la acumulación en los tejidos de los eosinófilos, así como la función del macrófago; estos son importantes para la protección del huésped frente a la infección por los helmintos, como los esquistosomas y otros gusanos. Los linfocitos T_H17 producen IL-17, crucial para la expansión y la función del neutrófilo, con la muerte de bacterias extracelulares, como los estreptococos, y los hongos patógenos.[4] Estas células también pueden producir IL-22, que promueve la función protectora del huésped en las superficies de barrera, como la piel y el intestino. Los linfocitos T cooperadores foliculares (T_{FH}) se alojan en los folículos linfáticos, donde se congregan los linfocitos B, donde expresan el ligando para el CD40 (CD154) y otras proteínas de la superficie celular junto con citocinas, incluidas la IL-21, la IL-4 y el IFN-γ, que son cruciales para la maduración del linfocito B en células plasmáticas y linfocitos B memoria. Se decide qué vía de diferenciación tomar durante las primeras fases de activación del linfocito T virgen por las células presentadoras de antígeno en los órganos linfáticos secundarios. Las vías de diferenciación dependen de varios factores, como: 1) las citocinas producidas por la célula presentadora de antígeno activadora y otras células innatas del microambiente; 2) la naturaleza de las señales coestimuladoras, y 3) la avidez de la interacción entre el TCR y el MHC-antígeno. El desarrollo del subgrupo o linaje de linfocitos T $CD4^+$ se correlaciona generalmente con la expresión de factores de transcripción específicos (T-bet para los linfocitos T_H1, GATA3 para los T_H2, RORγt para los T_H17 y Bcl6 para los T_{FH}). Sin embargo, el compromiso en el linaje entre los linfocitos T $CD4^+$ diferenciados no es absoluto ni terminal, y es posible la transición entre diferentes tipos efectores.

Linfocitos T reguladores

Dependiendo de su perfil de citocinas, los linfocitos T $CD4^+$ tienen la capacidad de regularse entre sí, de influir en la diferenciación del linfocito T y de suprimir la actividad efectora del linfocito T. Ejemplos clásicos de linfocitos T con actividad reguladora generados durante la respuesta inmunitaria normal son las células productoras de IL-10 y del factor de crecimiento transformador β (TGF-β). Además, subgrupos especializados de linfocitos T reguladores (Treg) se caracterizan por la expresión del factor de transcripción cabeza de horquilla *box* P3 (Foxp3). Se generan linfocitos Treg $Foxp3^+$ de forma espontánea durante el desarrollo del linfocito T en el timo que reconocen antígenos propios. Los linfocitos Treg $Foxp3^+$ también pueden proceder de linfocitos T $CD4^+$ tradicionales en la periferia. Los linfocitos Treg espontáneos e inducibles son en muchas formas indistinguibles, particularmente porque su desarrollo y su función dependen de Foxp3, y pueden suprimir la expansión del linfocito T y expresar de forma constitutiva marcadores en la superficie celular, aunque estos marcadores no son necesariamente específicos de los Treg porque los linfocitos T activados también pueden expresarlos. Los linfocitos Treg son importantes en la tolerancia periférica, controlando la expansión de los linfocitos T autorreactivos. También intervienen en las respuestas inmunitarias frente a microorganismos patógenos en virtud de su capacidad de suprimir la función efectora del linfocito T y en consecuencia de reducir la respuesta inflamatoria incitada por el primero, una consecuencia natural de la eliminación del microorganismo patógeno. Una diferencia importante entre los linfocitos Treg espontáneos e inducidos es que estos últimos exploran en gran medida en las mucosas y otras superficies expuestas al ambiente. A pesar de extensos estudios en varios modelos, el mecanismo por el cual los linfocitos Treg actúan en vivo sigue sin entenderse del todo, aunque es ciertamente consecuencia de la secreción de citocinas reguladoras, como la IL-10 y el TGF-β, que pueden amortiguar las respuestas inflamatorias. Los Treg también pueden expresar la molécula del linfocito T llamada antígeno del linfocito T citotóxico 4 (CTLA-4, del inglés *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) (CD152) que, como el CD28, se une al CD80 y al CD86 en las células presentadoras de antígeno. Al contrario que el CD28, que recibe una señal positiva del CD80 y del CD86, que conduce a una fuerte activación del linfocito T, la unión de estas moléculas situadas en las células presentadoras de antígeno al CTLA-4 situado en los Treg suprime la capacidad de las células presentadoras de antígeno de activar a los linfocitos T vírgenes.

Homeostasis del linfocito T

Una inmunidad eficaz depende de la capacidad del sistema inmunitario de generar con rapidez un gran número de linfocitos T específicos frente al antígeno, aunque el espacio en el compartimento de los linfocitos T es limitado. Para evitar competir por el espacio y los recursos y evitar perturbar la diversidad de linfocitos T por la exposición a lo largo de la vida a los antígenos, el sistema inmunitario adaptativo emplea varios mecanismos contrarreguladores. En los últimos estadios del proceso de activación, una fuerte señal negativa deriva de la interacción del CTLA-4 con el CD80/CD86 situado en las células presentadoras de antígeno. Además, los linfocitos T sufren una muerte inducida por la activación. Los linfocitos T $CD4^+$ activados empiezan a secretar el ligando de Fas y adquieren sensibilidad a la muerte mediada por Fas, induciendo el suicidio apoptósico y el fratricidio en los linfocitos T adyacentes. Estos mecanismos imponen límites en las primeras fases de respuesta al antígeno del linfocito T. Otros mecanismos controlan la rápida declinación de los linfocitos T específicos frente al antígeno expandidos cuando se ha conseguido eliminar el antígeno. La eliminación del antígeno causal produce una privación de citocinas y moléculas coestimuladoras, y los linfocitos T privados de factores de crecimiento mueren por apoptosis. Se calcula que solo el 5% de la población expandida por el antígeno sobrevive después de eliminarse el antígeno, convirtiéndose en linfocitos memoria preparados para responder si el huésped se ve de nuevo desafiado por el mismo microorganismo patógeno causal.

Linfocitos B

Desarrollo del linfocito B

Los linfocitos B se generan en la médula ósea, un órgano linfático primario como el timo. Las células madre linfocíticas se diferencian en distintas células del linaje B en la médula, apoyadas por un microambiente especializado de células estromales no linfocíticas que aportan las quimiocinas necesarias, incluidos el factor 1 derivado de la célula estromal y citocinas (IL-7). Los precursores de los linfocitos B entran en un proceso de reordenamiento muy bien regulado de los genes de las cadenas pesada y ligera de las inmunoglobulinas. En los prelinfocitos B, la cadena μ de la membrana se asocia a un sustituto de la cadena ligera para formar un receptor del prelinfocito B (BCR, del inglés *pre-B-cell receptor*). Las señales proporcionadas a través de este receptor inducen la proliferación de la progenie que posteriormente reordenará los diferentes segmentos génicos de la cadena ligera.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

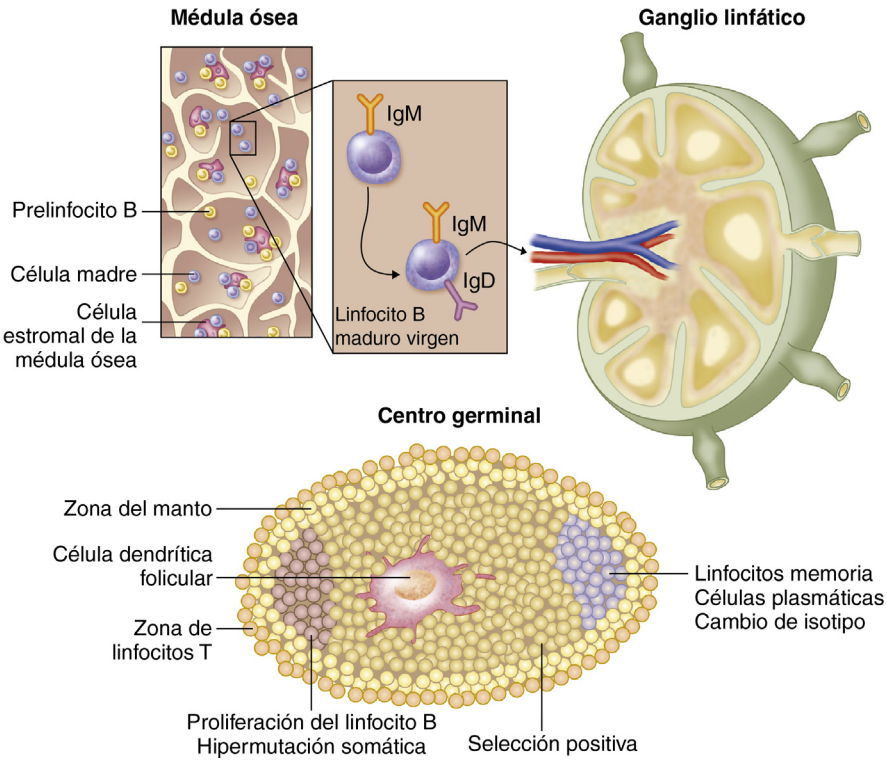

FIGURA 46-3. Desarrollo y diferenciación del linfocito B. Los primeros estadios del desarrollo del linfocito B se producen en la médula ósea, con células que progresan a través de un programa de desarrollo determinado por el reordenamiento y la expresión de los genes de las inmunoglobulinas (Ig). Los linfocitos B inmaduros con receptores para autoantígenos multivalentes mueren en la médula ósea. Los linfocitos B que sobreviven coexpresan receptores IgD e IgM en su superficie. Acuden a los órganos linfáticos periféricos, donde se alojan en lugares seleccionados y reciben señales para sobrevivir y convertirse en linfocitos B vírgenes de vida larga. Los linfocitos B que se unen a su antígeno y los linfocitos B que presentan el antígeno y reciben la ayuda de los linfocitos T específicos frente al antígeno se activan a través de moléculas de membrana y secretadas. Los linfocitos B activados migran a los folículos, lo que conduce a la formación de los centros germinales. Los linfocitos B de los centros germinales sufren una hipermutación somática de los genes de las inmunoglobulinas; los linfocitos con una alta afinidad por los antígenos presentados en la superficie de las células dendríticas foliculares son seleccionados para diferenciarse en linfocitos B memoria o células plasmáticas.

Se calcula que solo el 10% de los linfocitos B generados en la médula ósea alcanzan la reserva circulante. Las pérdidas se deben sobre todo a la selección negativa y a la eliminación clonal de linfocitos B inmaduros que expresan receptores dirigidos contra antígenos propios. El entrecruzamiento de la IgM de la superficie por autoantígenos multivalentes hace que los linfocitos B inmaduros mueran. A tales linfocitos B autorreactivos se les puede rescatar de la muerte sustituyendo la cadena ligera por otra recién reordenada que ya no sea autorreactiva, un proceso llamado *edición del receptor*.[5] Tras su maduración, los linfocitos B empiezan a expresar IgD en su superficie. Los linfocitos B que expresan IgD e IgM salen de la médula ósea y migran a los tejidos linfáticos periféricos siguiendo un gradiente de quimiocinas, en un proceso análogo a la migración de los linfocitos T vírgenes desde el timo hacia los mismos tejidos (fig. 46-3). Allí, la localización conjunta de los dos tipos de linfocitos facilita su interacción tras exponerse ambos al microorganismo patógeno. Esto capacita a los linfocitos B para recibir la ayuda del linfocito T para activarse y funcionar, incluido el desarrollo de memoria y la secreción de anticuerpos, necesarios para las respuestas a los antígenos proteínicos.

Estimulación del linfocito B

Los linfocitos B maduros, pero vírgenes, en los órganos linfáticos secundarios son activados por antígenos solubles y unidos a células para evolucionar a linfocitos efectores secretores de anticuerpos. Los linfocitos B responden a una gran variedad de antígenos, incluidos proteínas, polisacáridos y lípidos. La unión del antígeno a las moléculas de IgM de la superficie celular induce el agrupamiento de BCR, el primer paso para la activación del linfocito B. Además de la inmunoglobulina ligadora del antígeno, el BCR comprende dos proteínas, Ig-α e Ig-β. El heterodímero Ig-α/Ig-β transduce una señal e inicia la cascada de señales intracelulares, como la molécula CD3 del TCR. De este modo, la composición del BCR, con unidades que se unen al ligando y unidades transductoras de señales, y las señales que llevan a la inducción génica son similares a las del TCR. La activación del BCR se refuerza con los correceptores, como en el caso del TCR. El complejo BCR-correceptor está compuesto por el CD81, el CD19 y el CD21, análogos a los correceptores del TCR CD4 y CD8. El CD21 se une a fragmentos del complemento situados en antígenos opsonizados que se han unido al BCR, lo que da lugar a la fosforilación de la cola intracelular del CD19 por tirosina cinasas y al refuerzo de la señal generada por el BCR.

Como los linfocitos T vírgenes, los linfocitos B vírgenes necesitan señales accesorias además de la activación del receptor al unirse a su antígeno. Reciben segundas señales de los linfocitos T cooperadores foliculares o de componentes microbianos. Constituyentes microbianos como los polisacáridos bacterianos pueden inducir la producción de anticuerpos sin linfocitos T cooperadores, lo que hace que haya antígenos independientes del timo o de T.[6] Por el contrario, en el caso de los antígenos proteínicos, que son dependientes del timo o de T, el estímulo inicial del BCR prepara a la célula para la posterior interacción con los linfocitos T cooperadores foliculares. Estos linfocitos B activados empiezan a entrar en el ciclo celular; aumentan moléculas de la superficie celular, como el CD80 y el CD86, que proporcionan señales coestimuladoras a los linfocitos T, y se incrementan ciertos receptores para citocinas. Como tales, estos linfocitos B están preparados para activar a los linfocitos T cooperadores y responder a las citocinas secretadas por esos linfocitos T, pero no pueden diferenciarse en células productoras de anticuerpos sin la ayuda del linfocito T. Factores de supervivencia y diferenciación producidos por células mielocíticas, como el factor activador del linfocito B (BAFF, del inglés *B-cell-activating factor*), también estimulan a los linfocitos B y ayudan a mantener la reserva de linfocitos B.[7]

Diferenciación del linfocito B

La diferenciación de los linfocitos B activados por antígenos proteínicos depende de la interacción con los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos B usan sus receptores para el antígeno no solo para reconocer antígenos sino también para interiorizarlos. Después del procesamiento de los antígenos endocitados aparecen complejos MHC de la clase II-péptido en la superficie celular, donde linfocitos T $CD4^+$ específicos frente al antígeno los detectan. Además, los linfocitos B expresan moléculas coestimuladoras y proporcionan condiciones óptimas para la activación del linfocito T. Tras su activación, los linfocitos T $CD4^+$ expresan CD154, también conocido como ligando del CD40, en su superficie y pueden estimular la molécula CD40 situada en el linfocito B compañero. La interacción CD40-CD154 es esencial para la posterior proliferación y diferenciación del linfocito B. Las citocinas secretadas por los linfocitos T cooperadores actúan en concierto con el CD154 para amplificar la diferenciación del linfocito B y para determinar el tipo de anticuerpo controlando el cambio de isotipo. Los isotipos influyen mucho en la versatilidad de los anticuerpos como moléculas efectoras, y las citocinas dirigen el cambio de isotipo al estimular la activación de la transcripción de los genes de la región constante de la cadena pesada y posibilitar el cambio de la transcripción del gen de la cadena pesada de la IgM al de la IgG, la IgA o la IgE.

La diferenciación y la maduración del linfocito B dependientes del linfocito T tienen lugar en los centros germinales, zonas especializadas situadas en los tejidos linfáticos secundarios donde los linfocitos B proliferan con rapidez, con una mutación de la porción variable, o ligadora del antígeno, de los receptores de superficie inmunoglobulínicos (BCR) (v. fig. 46-3). Aquellos linfocitos B que portan receptores con

booksmedicos.org

la mayor afinidad por el antígeno son seleccionados para sobrevivir con la ayuda de señales específicas producidas por los linfocitos T cooperadores foliculares, mientras que aquellos con una menor afinidad mueren por apoptosis. Este proceso posibilita que madure la afinidad de los linfocitos B, que se unen de forma más eficiente al antígeno y así facilitan su eliminación. A medida que avanzan la hipermutación somática y la maduración de la afinidad en el centro germinal, también se produce el cambio de clase de isotipo de los receptores inmunoglobulínicos.[8]

Linfocitos y tejido linfático

El inicio de las respuestas inmunitarias adaptativas depende de que linfocitos T y B específicos frente al antígeno muy poco frecuentes se encuentren con las células presentadoras de antígeno y su antígeno relevante. El reconocimiento de un antígeno específico en el tejido por parte de los escasos linfocitos T tiene una probabilidad muy baja, y es improbable que un número suficiente de células presentadoras de antígeno y de linfocitos se encuentren para proporcionar el momento crucial. El sistema inmunitario usa microestructuras linfáticas especializadas para llevar los antígenos al lugar por el que circulan y se acumulan los linfocitos. Los órganos linfáticos secundarios son el bazo para los antígenos transportados por la sangre, los ganglios linfáticos para los antígenos que se encuentran en los tejidos periféricos y los tejidos linfáticos asociados a la mucosa, al bronquio o al intestino, donde se recogen los antígenos procedentes de las superficies epiteliales. Los linfocitos circulan a través de los órganos linfáticos secundarios, buscando constantemente su antígeno. Su alojamiento en los ganglios linfáticos se ve facilitado por microvasos especializados llamados *vénulas de endotelio alto,* que proporcionan la estructura adecuada para que abandonen la circulación y entren en el tejido. Los tejidos linfáticos secundarios han elaborado varias estrategias para secuestrar el antígeno relevante. Los antígenos en el tejido periférico se encuentran primero con las células dendríticas, que, después de activarse, se mueven para transportar los antígenos a los ganglios linfáticos locales a través de la linfa que drena. Estas células dendríticas portadoras del antígeno entran en los ganglios linfáticos a través del vaso linfático aferente y se asientan en las zonas ricas en linfocitos T para presentar los antígenos procesados a los linfocitos T. El resultado neto de este proceso es una acumulación y concentración del antígeno en un ambiente que los escasos linfocitos T específicos frente al antígeno pueden explorarse fácilmente.

Los linfocitos B se segregan de los linfocitos T en los ganglios linfáticos y se localizan en los folículos. Si, tras la unión del antígeno, los linfocitos B encuentran a sus linfocitos T cooperadores (afines) en los bordes de las zonas ricas en linfocitos T y del folículo, reciben pistas para entrar en los centros germinales junto con sus linfocitos T colaboradores foliculares afines. Los centros germinales contienen una red de células dendríticas foliculares que capturan partículas de antígeno o inmunocomplejos en la superficie celular. Este antígeno sin procesar es captado por linfocitos B específicos frente al antígeno, y procesado, presentado y reconocido por linfocitos T_{FH} específicos frente al antígeno. Estos linfocitos T proporcionan citocinas y señales mediante el contacto intercelular que apoyan la reacción del centro germinal, un proceso que comprende la hipermutación somática, la selección de la afinidad y el cambio de isotipo (v. fig. 46-3). Los centros germinales son esenciales para generar células plasmáticas secretoras de anticuerpos de vida larga y linfocitos B memoria.

El desarrollo de los órganos linfáticos depende mucho de las pistas ambientales. La relación simbiótica entre el sistema inmunitario del huésped y los microorganismos se observa mejor en el tubo digestivo. El desarrollo del tejido linfático asociado al intestino depende totalmente de la colonización bacteriana. Pruebas cada vez más numerosas indican que las interacciones entre el huésped y el simbionte regulan las funciones inmunitarias adaptativas a lo largo de la vida. Los trastornos en la microbiota bacteriana y la imposibilidad de mantener la homeostasis intestinal son importantes en diversas enfermedades, como la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141) y los defectos inmunitarios asociados al VIH.

Memoria

Una consecuencia importante de la inmunidad adaptativa es la generación de memoria inmunitaria, la base de la protección duradera posterior a una infección primaria. La inducción de memoria mediante la vacunación es uno de los éxitos de referencia de la medicina. La memoria inmunitaria se define como la capacidad de responder más rápida y eficazmente a los microorganismos patógenos con los que nos hemos encontrado antes. Las bases de la memoria inmunitaria son los cambios cualitativos y cuantitativos en los linfocitos T y B específicos frente al antígeno. Como resultado directo de la expansión clonal y de la selección en las respuestas dirigidas por el antígeno, las frecuencias de linfocitos B memoria y de linfocitos T memoria específicos frente al antígeno aumentan de 10 a 1.000 veces comparados con los repertorios vírgenes. Los mecanismos a través de los cuales los linfocitos T y B memoria escapan a la reducción del tamaño clonal en los estadios terminales de la respuesta inmunitaria primaria son consecuencia del aumento de un grupo selecto de factores de transcripción que asegura la supervivencia. El enriquecimiento en linfocitos T y B específicos frente al antígeno aumenta la sensibilidad del sistema a exposiciones nuevas y proporciona un comienzo de 4 a 10 divisiones celulares. Además de la mayor frecuencia, los linfocitos T y B memoria tienen una funcionalidad diferente a la de sus correlatos vírgenes. Los linfocitos memoria viven mucho tiempo y sobreviven en presencia de ciertas citocinas sin la necesidad de un estímulo antigénico continuo, lo que garantiza la memoria inmunitaria para la esperanza de vida de la célula individual. Los linfocitos B memoria producen sobre todo anticuerpos IgG e IgA con signos de hipermutación somática y afinidad alta por el antígeno. La expresión en la superficie celular de anticuerpos de afinidad alta permite una captación más eficaz del antígeno, lo que potencia la interacción crucial con los linfocitos T. Tras el encuentro con el antígeno, los linfocitos B memoria cambian a células plasmáticas secretoras de anticuerpos, o vuelven a entrar en el centro germinal, donde la elevada afinidad de su receptor inmunoglobulínico les da una ventaja competitiva sobre los linfocitos B vírgenes a la hora de unirse al antígeno, lo que lleva a una maduración progresiva de la afinidad de las moléculas de anticuerpo que han sufrido la mutación somática.

Como el TCR no sufre cambio de isotipo ni maduración de la afinidad, los linfocitos T memoria son más difíciles de distinguir de los linfocitos T vírgenes o efectores. Al contrario que las células efectoras, los linfocitos T memoria carecen de marcadores de activación y necesitan ser estimulados por el antígeno para reanudar sus funciones efectoras. Al contrario que los linfocitos T vírgenes, los linfocitos T memoria tienen un umbral de activación menor y dependen menos de señales coestimuladoras. En esencia, sus necesidades de estimulación antigénica son menores y su tamaño clonal mayor, lo que permite respuestas rápidas y eficientes a los encuentros secundarios con el antígeno. Además, los linfocitos T memoria reanudan sus funciones efectoras sin sufrir divisiones celulares.

Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad

La falta de respuesta frente a lo propio es una propiedad fundamental del sistema inmunitario y es una condición *sine qua non* para mantener la integridad tisular del huésped. La distinción entre lo propio y lo ajeno es relativamente fácil para el sistema inmunitario innato, en donde los receptores para moléculas extrañas están codificados por genes y se han seleccionado durante la evolución. La discriminación entre lo propio y lo ajeno es mucho más compleja para el sistema inmunitario adaptativo, en donde se generan receptores específicos para el antígeno de forma aleatoria y puede reconocerse todo el espectro de antígenos. De este modo, el sistema inmunitario adaptativo debe adquirir la capacidad de distinguir entre lo propio y lo ajeno. Se utilizan varios mecanismos diferentes, lo que en conjunto se llama *tolerancia.* La tolerancia es específica del antígeno; su inducción requiere el reconocimiento del antígeno por los linfocitos en un marco definido. El fallo de la autotolerancia da lugar a respuestas inmunitarias frente a antígenos propios. Tales reacciones se denominan *autoinmunidad* y pueden dar lugar a enfermedades autoinmunitarias inflamatorias crónicas.

Pueden distinguirse unos mecanismos centrales y periféricos de tolerancia. En la tolerancia central se elimina a los linfocitos autorreactivos durante el desarrollo. Este proceso de selección negativa es particularmente importante para los linfocitos T. Durante el desarrollo tímico, los linfocitos T que reconocen al antígeno con alta afinidad, en particular antígenos que se expresan de forma constitutiva en las células presentadoras de antígeno, son eliminados. La tolerancia central para los linfocitos B sigue los mismos principios. El reconocimiento del antígeno por los linfocitos B en desarrollo en la médula ósea induce la apoptosis, o la edición del receptor que sustituye el receptor autorreactivo por uno que contenga el producto de un gen de la cadena ligera recién reordenado. La selección negativa es particularmente importante en los linfocitos B que reconocen antígenos multivalentes, porque no dependen de la ayuda del linfocito T y no pueden controlarse en la periferia.

No todos los linfocitos T autorreactivos se purgan a nivel central del repertorio; ciertos antígenos no se encuentran en densidad suficiente en el timo. Además, todos los linfocitos T tienen algún grado de autorreactividad, que es necesaria para la selección positiva en el timo y para la supervivencia periférica. Los mecanismos de la tolerancia periférica del linfocito T son: 1) la anergia; 2) la eliminación periférica; 3) la ignorancia clonal, y 4) la supresión de las respuestas inmunitarias por linfocitos T reguladores. La anergia del linfocito T es transitoria y se mantiene de forma activa. Se induce si los linfocitos T $CD4^+$ reconocen antígenos presentados por moléculas del MHC de la clase II sin recibir señales coestimuladoras. En general, las moléculas coestimuladoras como el CD80 y el CD86 se restringen a las células presentadoras de antígeno, y su expresión depende del reconocimiento microbiano, lo que lleva a la activación de las células presentadoras de antígeno. La presentación del MHC-péptido a los linfocitos T por células presentadoras de antígeno inactivadas o inmaduras en reposo o por cualquier célula diferente a las células presentadoras de antígeno periféricas da lugar a la anergia porque estas células no suelen expresar moléculas coestimuladoras. Las células dendríticas inmaduras residentes en los tejidos necesitan activarse con citocinas o reconociendo patrones moléculas asociados a microorganismos patógenos (PAMP, del inglés *pathogen-associated molecular patterns*) para estimular y no anergizar a los linfocitos T. Un segundo mecanismo de tolerancia, la eliminación periférica, se induce a consecuencia de la hiperestimulación. La hiperestimulación de los linfocitos T (p. ej., por dosis altas de antígeno y concentraciones altas de IL-2) activa preferentemente las vías proapoptósicas y da lugar a la eliminación de los linfocitos T específicos que responden. Este mecanismo puede ser responsable de la eliminación de los linfocitos T específicos frente a autoantígenos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

periféricos abundantes y frente a antígenos extraños presentes de forma abundante durante la infección. Mientras que la inducción de la anergia y la muerte celular inducida por la activación son consecuencias activas del reconocimiento del antígeno, el tercer mecanismo de tolerancia, la ignorancia clonal, se conoce peor. La ignorancia clonal se define por la presencia de linfocitos autorreactivos que no reconocen o responden a antígenos periféricos. Estas células siguen siendo reactivas a la provocación antigénica si el antígeno se administra en el marco adecuado. Un ejemplo de ignorancia clonal es la falta de respuesta a antígenos secuestrados que no son accesibles al sistema inmunitario. Deben existir otros mecanismos, sin embargo, porque la ignorancia clonal también se ha demostrado frente a antígenos accesibles. En cuarto lugar, los linfocitos Treg desempeñan una función crucial en el mantenimiento de la tolerancia periférica. Durante una respuesta inmunitaria, los linfocitos T pueden adquirir la capacidad de producir citocinas reguladoras, como el TGF-β, la IL-10 o la IL-4, que amortiguan o suprimen las respuestas inmunitarias. Se ha identificado y caracterizado un subgrupo especial de linfocitos Treg, los linfocitos T Foxp3 $CD4^+$. Modificar las frecuencias y función de estas células podría constituir un método prometedor para restaurar la tolerancia periférica en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias o facilitar la tolerancia en el trasplante; su eliminación o supresión funcional podría potenciar la inmunoterapia contra el cáncer.

Un mecanismo muy importante de tolerancia periférica de los linfocitos B se mantiene por medio de la falta de la ayuda del linfocito T. Los linfocitos B precisan señales de los linfocitos T para diferenciarse en linfocitos B efectores. Los linfocitos B que reconocen antígenos propios en la periferia sin la ayuda del linfocito T se vuelven anérgicos o son incapaces de entrar en los folículos linfáticos, donde podrían recibir la ayuda del linfocito T, excluyéndoles así eficazmente de las respuestas inmunitarias.

La generación y el mantenimiento de la autotolerancia puede fallar, en cuyo caso se generan respuestas autoinmunitarias. En general, las enfermedades inflamatorias crónicas inducidas por un fracaso de la tolerancia aparecen en alrededor del 5% de la población general. Dada la complejidad de la regulación, es sorprendente que las enfermedades autoinmunitarias no sean más frecuentes. Se cree que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias se deben a una disfunción del sistema inmunitario adaptativo, aunque la activación del sistema inmunitario innato puede sentar las bases para una respuesta inmunitaria adaptativa autorreactiva. Muchos modelos de autoinmunidad se apoyan en la hipótesis de que la anergia periférica se ha roto. La expresión aberrante de moléculas coestimuladoras en células presentadoras de antígeno no profesionales o la activación inadecuada de grupos de células dendríticas residentes en tejidos establece las condiciones para la inducción de respuestas del linfocito T «prohibidas». Además, los linfocitos B autorreactivos que reconocen antígenos propios unidos a un antígeno extraño pueden engullir este complejo y recibir la ayuda de los linfocitos T específicos frente al antígeno extraño. La autoinmunidad también puede surgir si se deja de ignorar al antígeno. Esto podría suceder si las barreras tisulares se rompieran y antígenos que están habitualmente apartados del sistema inmunitario, como los antígenos del sistema nervioso central o del ojo, se hicieran accesibles. Los mecanismos de la tolerancia o de la ignorancia clonal también pueden fracasar si un antígeno extraño es lo suficientemente diferente de un antígeno propio como para iniciar una respuesta inmunitaria, pero suficientemente parecido como para que linfocitos T activados desencadenen funciones efectoras en los linfocitos T y B (imitación molecular).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

47

MECANISMOS DE LA LESIÓN TISULAR INMUNITARIA

JANE E. SALMON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA

Definición

La respuesta inmunitaria adaptativa es un componente crucial de la defensa del huésped frente a la infección. Su característica distinguidora y única es la capacidad de reconocer microorganismos patógenos de forma específica basada en la selección clonal de los linfocitos que expresan receptores específicos frente al antígeno. Los antígenos no asociados a microorganismos infecciosos también pueden desencadenar respuestas inmunitarias adaptativas. Muchas enfermedades importantes se caracterizan por respuestas inmunitarias normales dirigidas contra un antígeno inadecuado, habitualmente sin infección. Las respuestas inmunitarias dirigidas contra antígenos no infecciosos ocurren en la alergia, en la que el antígeno es una sustancia ajena inocua, y en la autoinmunidad, en la que la respuesta se produce frente a un antígeno propio.

Los mecanismos efectores que eliminan a los patógenos en las respuestas inmunitarias adaptativas son idénticos en lo fundamental a los de la inmunidad innata. La característica del reconocimiento específico del antígeno de la respuesta inmunitaria adaptativa parece haberse añadido al sistema de defensa innato preexistente. Como resultado de ello, las células y las moléculas inflamatorias del sistema inmunitario innato son fundamentales para las funciones efectoras de los linfocitos B y T. Además de iniciar respuestas protectoras, median la lesión tisular en la alergia, la hipersensibilidad y la autoinmunidad.

Mecanismos efectores

Las acciones efectoras de los anticuerpos dependen del reclutamiento de células y moléculas del sistema inmunitario innato. Los anticuerpos son adaptadores que ligan los antígenos a células inflamatorias inespecíficas y dirigen sus respuestas efectoras destructoras. Los anticuerpos también activan el sistema del complemento, que potencia la opsonización de los antígenos, recluta células fagocíticas y amplifica (o «complementa») la lesión desencadenada por el anticuerpo. El isotipo o clase de anticuerpo producido determina los mecanismos efectores que se activan.

Los receptores celulares para las inmunoglobulinas (Ig) constituyen un nexo entre los aspectos humoral y celular de la cascada inmunitaria y forman una parte integral del proceso por el que se identifica y destruye el material extraño y endógeno opsonizado. Estos lugares de unión para los anticuerpos que se sitúan en las células, denominados *receptores para el Fc,* interactúan con la región constante (porción Fc) de la cadena pesada de la inmunoglobulina de una clase particular de anticuerpo independientemente de su especificidad por el antígeno. Las células accesorias que carecen de especificidad intrínseca, como los neutrófilos, los macrófagos y los mastocitos, son reclutadas para participar en las respuestas inflamatorias a través de la interacción de su receptor para el Fc con los anticuerpos específicos frente al antígeno. Diferentes células efectoras expresan receptores para diferentes isotipos de inmunoglobulinas.

Los receptores para la IgG (FcγR) son un grupo diverso de receptores expresados como moléculas de superficie de célula hematopoyética en los fagocitos (macrófagos, monocitos, neutrófilos), las plaquetas, los mastocitos, los eosinófilos y los linfocitos citolíticos espontáneos (NK, del inglés *natural killer*). Los FcγR se expresan a menudo como parejas estimuladoras e inhibidoras.[1] La activación de FcγR estimuladores inicia una serie de acontecimientos como la fagocitosis, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la secreción de gránulos y la liberación de mediadores inflamatorios, como citocinas, oxidantes reactivos y proteasas. La diversidad estructural extensa que hay entre los miembros de la familia del FcγR conlleva diferencias en la capacidad de unión, las vías de transducción de señales y los patrones de expresión específicos de tipo celular. Esta diversidad permite a los complejos que tienen IgG activar un amplio programa de funciones celulares relevantes para la inflamación, la defensa del huésped y la autoinmunidad. La activación del fagocito la desencadenan los FcγR estimuladores, que facilitan el reconocimiento, la captación y la destrucción de objetivos cubiertos de anticuerpos, mientras que la unión de IgG multivalentes a los FcγR de las plaquetas lleva a la agregación plaquetaria y la trombosis y la unión a los FcγR de los linfocitos NK media la citotoxicidad de objetivos cubiertos de anticuerpos.

La IgE se une al FcεR de afinidad alta situado en los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos activados.[2] Al contrario que los FcγR, que muestran una afinidad baja y se unen a IgG multivalentes en lugar de a moléculas de IgG individuales circulantes, los FcεR pueden unirse a IgE monoméricas. Un solo mastocito puede estar armado con moléculas de IgE específicas frente a antígenos diferentes, todos unidos al FcεR presente en su superficie. Los mastocitos, localizados por debajo de la mucosa de los aparatos digestivo y respiratorio y en la dermis de la piel, esperan exponerse a antígenos multivalentes, que entrecruzan la IgE de superficie unida a los FcεR y causan la liberación de gránulos que contienen histamina y la generación de citocinas y otros mediadores inflamatorios. La activación de los eosinófilos, células presentes normalmente en el tejido conjuntivo del epitelio respiratorio, urogenital e intestinal subyacente, a través de la IgE lleva a la liberación de proteínas muy tóxicas de sus gránulos, radicales libres y mediadores químicos como las prostaglandinas, las citocinas y las quimiocinas. Estos amplifican las respuestas inflamatorias locales al activar las células endoteliales y reclutar y activar más eosinófilos y leucocitos. Los gránulos almacenados y los FcεR de afinidad alta que se unen a la IgE libre monomérica hacen posible una respuesta inmediata frente a patógenos o alérgenos en el primer lugar de entrada, un lugar donde residen células portadoras de FcεR.

Los FcγR inhibidores, que modulan los umbrales de activación y terminan las señales estimuladoras, son elementos clave en la regulación de la función efectora. Dado que pueden coexpresarse receptores para el Fc inhibidores y estimuladores en las mismas células, la respuesta efectora frente a un estímulo específico en una célula particular representa el equilibrio entre las señales estimuladoras e inhibidoras. Los FcγR inhibidores pueden amortiguar respuestas desencadenadas por los FcεR de los mastocitos y la inflamación mediada por el FcγR en las zonas de depósito de inmunocomplejos.

booksmedicos.org

periféricos abundantes y frente a antígenos extraños presentes de forma abundante durante la infección. Mientras que la inducción de la anergia y la muerte celular inducida por la activación son consecuencias activas del reconocimiento del antígeno, el tercer mecanismo de tolerancia, la ignorancia clonal, se conoce peor. La ignorancia clonal se define por la presencia de linfocitos autorreactivos que no reconocen o responden a antígenos periféricos. Estas células siguen siendo reactivas a la provocación antigénica si el antígeno se administra en el marco adecuado. Un ejemplo de ignorancia clonal es la falta de respuesta a antígenos secuestrados que no son accesibles al sistema inmunitario. Deben existir otros mecanismos, sin embargo, porque la ignorancia clonal también se ha demostrado frente a antígenos accesibles. En cuarto lugar, los linfocitos Treg desempeñan una función crucial en el mantenimiento de la tolerancia periférica. Durante una respuesta inmunitaria, los linfocitos T pueden adquirir la capacidad de producir citocinas reguladoras, como el TGF-β, la IL-10 o la IL-4, que amortiguan o suprimen las respuestas inmunitarias. Se ha identificado y caracterizado un subgrupo especial de linfocitos Treg, los linfocitos T Foxp3 $CD4^+$. Modificar las frecuencias y función de estas células podría constituir un método prometedor para restaurar la tolerancia periférica en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias o facilitar la tolerancia en el trasplante; su eliminación o supresión funcional podría potenciar la inmunoterapia contra el cáncer.

Un mecanismo muy importante de tolerancia periférica de los linfocitos B se mantiene por medio de la falta de la ayuda del linfocito T. Los linfocitos B precisan señales de los linfocitos T para diferenciarse en linfocitos B efectores. Los linfocitos B que reconocen antígenos propios en la periferia sin la ayuda del linfocito T se vuelven anérgicos o son incapaces de entrar en los folículos linfáticos, donde podrían recibir la ayuda del linfocito T, excluyéndoles así eficazmente de las respuestas inmunitarias.

La generación y el mantenimiento de la autotolerancia puede fallar, en cuyo caso se generan respuestas autoinmunitarias. En general, las enfermedades inflamatorias crónicas inducidas por un fracaso de la tolerancia aparecen en alrededor del 5% de la población general. Dada la complejidad de la regulación, es sorprendente que las enfermedades autoinmunitarias no sean más frecuentes. Se cree que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias se deben a una disfunción del sistema inmunitario adaptativo, aunque la activación del sistema inmunitario innato puede sentar las bases para una respuesta inmunitaria adaptativa autorreactiva. Muchos modelos de autoinmunidad se apoyan en la hipótesis de que la anergia periférica se ha roto. La expresión aberrante de moléculas coestimuladoras en células presentadoras de antígeno no profesionales o la activación inadecuada de grupos de células dendríticas residentes en tejidos establece las condiciones para la inducción de respuestas del linfocito T «prohibidas». Además, los linfocitos B autorreactivos que reconocen antígenos propios unidos a un antígeno extraño pueden engullir este complejo y recibir la ayuda de los linfocitos T específicos frente al antígeno extraño. La autoinmunidad también puede surgir si se deja de ignorar al antígeno. Esto podría suceder si las barreras tisulares se rompieran y antígenos que están habitualmente apartados del sistema inmunitario, como los antígenos del sistema nervioso central o del ojo, se hicieran accesibles. Los mecanismos de la tolerancia o de la ignorancia clonal también pueden fracasar si un antígeno extraño es lo suficientemente diferente de un antígeno propio como para iniciar una respuesta inmunitaria, pero suficientemente parecido como para que linfocitos T activados desencadenen funciones efectoras en los linfocitos T y B (imitación molecular).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

47

MECANISMOS DE LA LESIÓN TISULAR INMUNITARIA

JANE E. SALMON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA

Definición

La respuesta inmunitaria adaptativa es un componente crucial de la defensa del huésped frente a la infección. Su característica distinguidora y única es la capacidad de reconocer microorganismos patógenos de forma específica basada en la selección clonal de los linfocitos que expresan receptores específicos frente al antígeno. Los antígenos no asociados a microorganismos infecciosos también pueden desencadenar respuestas inmunitarias adaptativas. Muchas enfermedades importantes se caracterizan por respuestas inmunitarias normales dirigidas contra un antígeno inadecuado, habitualmente sin infección. Las respuestas inmunitarias dirigidas contra antígenos no infecciosos ocurren en la alergia, en la que el antígeno es una sustancia ajena inocua, y en la autoinmunidad, en la que la respuesta se produce frente a un antígeno propio.

Los mecanismos efectores que eliminan a los patógenos en las respuestas inmunitarias adaptativas son idénticos en lo fundamental a los de la inmunidad innata. La característica del reconocimiento específico del antígeno de la respuesta inmunitaria adaptativa parece haberse añadido al sistema de defensa innato preexistente. Como resultado de ello, las células y las moléculas inflamatorias del sistema inmunitario innato son fundamentales para las funciones efectoras de los linfocitos B y T. Además de iniciar respuestas protectoras, median la lesión tisular en la alergia, la hipersensibilidad y la autoinmunidad.

Mecanismos efectores

Las acciones efectoras de los anticuerpos dependen del reclutamiento de células y moléculas del sistema inmunitario innato. Los anticuerpos son adaptadores que ligan los antígenos a células inflamatorias inespecíficas y dirigen sus respuestas efectoras destructoras. Los anticuerpos también activan el sistema del complemento, que potencia la opsonización de los antígenos, recluta células fagocíticas y amplifica (o «complementa») la lesión desencadenada por el anticuerpo. El isotipo o clase de anticuerpo producido determina los mecanismos efectores que se activan.

Los receptores celulares para las inmunoglobulinas (Ig) constituyen un nexo entre los aspectos humoral y celular de la cascada inmunitaria y forman una parte integral del proceso por el que se identifica y destruye el material extraño y endógeno opsonizado. Estos lugares de unión para los anticuerpos que se sitúan en las células, denominados *receptores para el Fc,* interactúan con la región constante (porción Fc) de la cadena pesada de la inmunoglobulina de una clase particular de anticuerpo independientemente de su especificidad por el antígeno. Las células accesorias que carecen de especificidad intrínseca, como los neutrófilos, los macrófagos y los mastocitos, son reclutadas para participar en las respuestas inflamatorias a través de la interacción de su receptor para el Fc con los anticuerpos específicos frente al antígeno. Diferentes células efectoras expresan receptores para diferentes isotipos de inmunoglobulinas.

Los receptores para la IgG (FcγR) son un grupo diverso de receptores expresados como moléculas de superficie de célula hematopoyética en los fagocitos (macrófagos, monocitos, neutrófilos), las plaquetas, los mastocitos, los eosinófilos y los linfocitos citolíticos espontáneos (NK, del inglés *natural killer*). Los FcγR se expresan a menudo como parejas estimuladoras e inhibidoras.[1] La activación de FcγR estimuladores inicia una serie de acontecimientos como la fagocitosis, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la secreción de gránulos y la liberación de mediadores inflamatorios, como citocinas, oxidantes reactivos y proteasas. La diversidad estructural extensa que hay entre los miembros de la familia del FcγR conlleva diferencias en la capacidad de unión, las vías de transducción de señales y los patrones de expresión específicos de tipo celular. Esta diversidad permite a los complejos que tienen IgG activar un amplio programa de funciones celulares relevantes para la inflamación, la defensa del huésped y la autoinmunidad. La activación del fagocito la desencadenan los FcγR estimuladores, que facilitan el reconocimiento, la captación y la destrucción de objetivos cubiertos de anticuerpos, mientras que la unión de IgG multivalentes a los FcγR de las plaquetas lleva a la agregación plaquetaria y la trombosis y la unión a los FcγR de los linfocitos NK media la citotoxicidad de objetivos cubiertos de anticuerpos.

La IgE se une al FcεR de afinidad alta situado en los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos activados.[2] Al contrario que los FcγR, que muestran una afinidad baja y se unen a IgG multivalentes en lugar de a moléculas de IgG individuales circulantes, los FcεR pueden unirse a IgE monoméricas. Un solo mastocito puede estar armado con moléculas de IgE específicas frente a antígenos diferentes, todos unidos al FcεR presente en su superficie. Los mastocitos, localizados por debajo de la mucosa de los aparatos digestivo y respiratorio y en la dermis de la piel, esperan exponerse a antígenos multivalentes, que entrecruzan la IgE de superficie unida a los FcεR y causan la liberación de gránulos que contienen histamina y la generación de citocinas y otros mediadores inflamatorios. La activación de los eosinófilos, células presentes normalmente en el tejido conjuntivo del epitelio respiratorio, urogenital e intestinal subyacente, a través de la IgE lleva a la liberación de proteínas muy tóxicas de sus gránulos, radicales libres y mediadores químicos como las prostaglandinas, las citocinas y las quimiocinas. Estos amplifican las respuestas inflamatorias locales al activar las células endoteliales y reclutar y activar más eosinófilos y leucocitos. Los gránulos almacenados y los FcεR de afinidad alta que se unen a la IgE libre monomérica hacen posible una respuesta inmediata frente a patógenos o alérgenos en el primer lugar de entrada, un lugar donde residen células portadoras de FcεR.

Los FcγR inhibidores, que modulan los umbrales de activación y terminan las señales estimuladoras, son elementos clave en la regulación de la función efectora. Dado que pueden coexpresarse receptores para el Fc inhibidores y estimuladores en las mismas células, la respuesta efectora frente a un estímulo específico en una célula particular representa el equilibrio entre las señales estimuladoras e inhibidoras. Los FcγR inhibidores pueden amortiguar respuestas desencadenadas por los FcεR de los mastocitos y la inflamación mediada por el FcγR en las zonas de depósito de inmunocomplejos.

booksmedicos.org

Las actividades efectoras dirigidas por la IgG y la IgM también pueden estar mediadas por componentes del sistema del complemento (cap. 50). La inmunoglobulina multimérica unida al antígeno puede iniciar la activación de la vía clásica del complemento, lo que potencia la fagocitosis de complejos antígeno-anticuerpo y aumenta la permeabilidad vascular local y el reclutamiento y la activación de células inflamatorias. El objetivo de la lesión lo especifica el anticuerpo y la extensión del daño la determinan las actividades sinérgicas de las inmunoglobulinas y el complemento.

Los linfocitos T efectores específicos frente al antígeno también pueden iniciar la lesión tisular. Al exponerse al antígeno adecuado, los linfocitos T memoria se estimulan para liberar citocinas y quimiocinas que activan las células endoteliales locales y reclutan y activan macrófagos y otras células inflamatorias. Las células efectoras dirigidas por las citocinas derivadas del linfocito T, o los propios linfocitos T citolíticos, median la lesión tisular. Los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (T_H1) producen interferón γ (IFN-γ) y activan los macrófagos para que causen lesiones, mientras que los linfocitos T_H2 producen interleucina 4 (IL-4), IL-5 y eotaxina (una quimiocina específica del eosinófilo) y desencadenan respuestas inflamatorias en las que predominan los eosinófilos. Los linfocitos T_H17 secretan varias moléculas efectoras, como la IL-17, que actúan sobre las células inmunitarias y no inmunitarias para activar la diferenciación, la liberación de moléculas antimicrobianas, citocinas y quimiocinas, y el reclutamiento en los lugares de inflamación.[3] Recientemente se han identificado nuevos subgrupos T_H efectores, como los linfocitos cooperadores T foliculares (T_{FH}), que proporcionan ayuda a los linfocitos B en los centros germinales y de este modo son reguladores clave de las respuestas humorales y de la producción de anticuerpos.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

En sujetos predispuestos, los antígenos ambientales inocuos pueden estimular una respuesta inmunitaria adaptativa, una memoria inmunitaria y, ante una exposición posterior al antígeno, una inflamación. Estas «reacciones excesivas» del sistema inmunitario frente a antígenos ambientales inocuos (alérgenos), llamadas *reacciones de hipersensibilidad* o *alérgicas,* producen una lesión tisular y pueden dar lugar a enfermedades graves. Las reacciones de hipersensibilidad se agrupan en cuatro tipos en función de los mecanismos efectores por los que se producen (tabla 47-1). Los efectores de las reacciones de hipersensibilidad de los tipos I, II y III son moléculas de anticuerpos, mientras que las reacciones de tipo IV están mediadas por linfocitos T efectores específicos frente al antígeno.[4]

Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por la presencia de anticuerpos y linfocitos T específicos frente a antígenos propios expresados en tejidos diana. Los mecanismos de reconocimiento del antígeno y la función efectora que conducen a la lesión tisular en las enfermedades autoinmunitarias son parecidos a los mecanismos que se ponen en marcha en la respuesta frente a microorganismos patógenos y antígenos ambientales. Estos mecanismos se parecen a ciertas reacciones de hipersensibilidad y pueden clasificarse en función de ello (tabla 47-2). Las enfermedades autoinmunitarias causadas por anticuerpos dirigidos contra antígenos de la superficie celular o de la matriz extracelular corresponden a reacciones de tipo II de hipersensibilidad; las enfermedades causadas por la formación de inmunocomplejos solubles que después se depositan en los tejidos corresponden a la hipersensibilidad de tipo III, y las enfermedades causadas por linfocitos T efectores corresponden a la hipersensibilidad de tipo IV. Varios de estos mecanismos patogénicos suelen operar en las enfermedades autoinmunitarias. Sin embargo, las respuestas IgE no se asocian a lesiones en la autoinmunidad.

TABLA 47-1 CUATRO TIPOS DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD MEDIADAS INMUNOLÓGICAMENTE*

ESPECIFICIDAD INMUNOLÓGICA	TIPO I (ANTICUERPO IgE)	TIPO II (ANTICUERPO IgG)	TIPO III (ANTICUERPO IgG)	TIPO IV (LINFOCITOS T)			
				Linfocitos T_H1	*Linfocitos T_H2*	*Linfocitos T_H17*	*Linfocitos T*
Antígeno	Antígeno alérgeno soluble	Antígeno asociado a la célula o la matriz	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno asociado a la célula
Mecanismo efector	Activación dependiente del FcεRI o FcγRIII, con liberación de mediadores/citocinas	Células $Fc\gamma R^+$ (fagocitos, linfocitos NK), complemento	Células $Fc\gamma R^+$, complemento	Activación de macrófagos	Activación de eosinófilos	Activación de macrófagos Activación de neutrófilos	Citotoxicidad directa
Ejemplos	Anafilaxia sistémica, asma, rinitis alérgica, urticaria, angioedema	Algunas reacciones farmacológicas y reacciones por transfusión de sangre incompatible	Reacción de Arthus y otras reacciones mediadas por inmunocomplejos (p. ej., enfermedad del suero, endocarditis bacteriana subaguda)	Dermatitis de contacto, reacción de tuberculina	Inflamación alérgica crónica (p. ej., asma crónica, rinitis alérgica crónica)	Dermatitis de contacto, dermatitis atópica, asma, artritis reumatoide	Dermatitis de contacto (p. ej., hiedra venenosa), reacciones contra células infectadas por ciertos virus, algunos ejemplos de rechazo de injertos

*Coombs y Gell (1963) clasificaron las reacciones de hipersensibilidad en cuatro tipos y estos fueron modificados por Janeway et al. (2001).
FcεR = receptor Fc para la inmunoglobulina E; FcγR = receptor Fc para la inmunoglobulina G; NK = citolítico espontáneo.
Tomado de Coombs RRA, Gell PGH: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RA, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford, UK: Blackwell; 1963; y Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchick M: *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.* 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.

TABLA 47-2 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SEGÚN EL MECANISMO DE LESIÓN TISULAR

REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD	ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA	AUTOANTÍGENO
TIPO II		
Anticuerpo frente a antígeno de la superficie celular	Anemia hemolítica autoinmunitaria	Antígenos del grupo sanguíneo Rh, antígeno I
	Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria	Glucoproteína integrina plaquetaria IIb:IIIa
Anticuerpo contra receptores	Enfermedad de Graves	Receptor hormonal estimulante del tiroides (anticuerpos agonistas)
	Miastenia grave	Receptor de acetilcolina (anticuerpos agonistas)
Anticuerpo contra antígenos de la matriz	Síndrome de Goodpasture	Colágeno de la membrana basal (cadena α_3 del colágeno de tipo IV)
	Pénfigo vulgar	Cadherina epidérmica (desmogleína)
TIPO III		
Enfermedades por inmunocomplejos	Crioglobulinemia mixta esencial	Complejos IgG del factor reumatoide (con o sin antígenos de la hepatitis C)
	Lupus eritematoso sistémico	ADN, histonas, ribosomas, proteínas binucleares
TIPO IV		
Enfermedades mediadas por los linfocitos T	Diabetes mellitus insulinodependiente	Antígeno de la célula pancreática B
	Artritis reumatoide	Antígeno desconocido de la articulación sinovial
	Esclerosis múltiple	Proteína básica de la mielina, proteína proteolipídica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

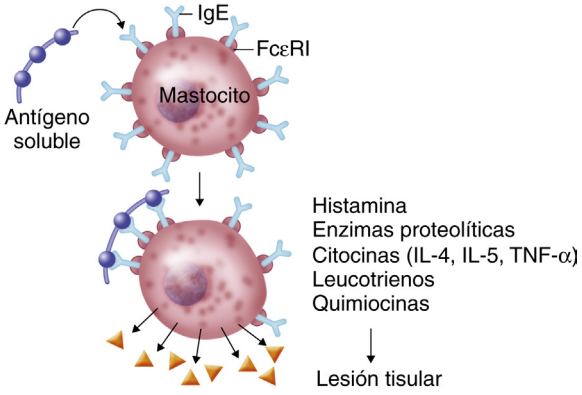

FIGURA 47-1. Hipersensibilidad de tipo I. Las respuestas de tipo I están mediadas por la inmunoglobulina E (IgE) que induce la activación del mastocito. La unión cruzada del receptor del Fc para la IgE (FcεR) sobre los mastocitos, desencadenada por la interacción de un antígeno multivalente con la IgE específica de antígeno unida al FcεR, produce la liberación de los gránulos preformados que contienen histamina y proteasas. Las citosinas, las quimiocinas y los mediadores lipídicos se sintetizan después de la activación celular. IL = interleucina; TNF = factor de necrosis tumoral.

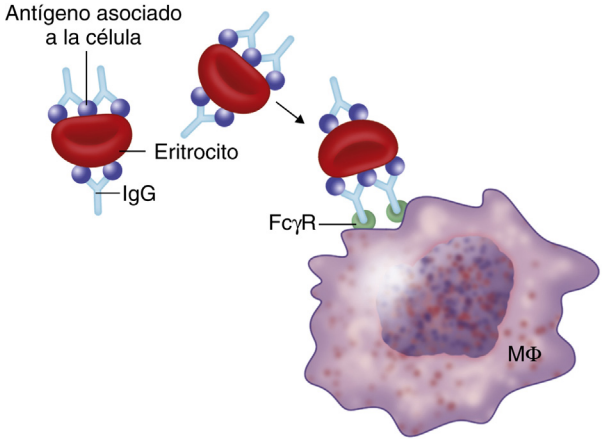

FIGURA 47-2. Hipersensibilidad de tipo II. Las respuestas de tipo II están mediadas por la inmunoglobulina G (IgG) dirigida contra antígenos de la superficie celular o matriciales que inician respuestas efectoras a través del receptor Fc para la IgG (FcγR) y el complemento. Las contribuciones relativas de estas vías varían con la subclase de IgG y la naturaleza del antígeno. En esta figura solo se ilustra la fagocitosis mediada por el FcγR por los macrófagos (Mϕ). La activación de los componentes del complemento conllevaría la unión del C3b a la membrana de los eritrocitos haciéndolos más susceptibles a la fagocitosis y formando el complejo de ataque de membrana y la lisis celular.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo I

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (fig. 47-1) las desencadena la interacción del antígeno con IgE específica frente al antígeno unida al FcεR de los mastocitos, lo que activa el mastocito. Se liberan de inmediato enzimas proteolíticas y mediadores tóxicos, como la histamina, de los gránulos preformados, y después de la activación se sintetizan quimiocinas, citocinas y leucotrienos. Juntos, estos mediadores aumentan la permeabilidad vascular, rompen las proteínas de la matriz tisular, favorecen la producción y activación de los eosinófilos (IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]) y provocan la llegada de leucocitos efectores (factor de necrosis tumoral α [TNF-α], factor activador de las plaquetas y proteína inflamatoria del macrófago [MIP-1]), la constricción del músculo liso, la estimulación de la secreción de moco y la amplificación de las respuestas de los linfocitos T_H2 (IL-4 e IL-13). Los eosinófilos y los basófilos, activados por medio de los FcεR de la superficie celular, liberan con rapidez proteínas granulares muy tóxicas (proteína principal básica, peroxidasa del eosinófilo y colagenasa) y, a lo largo de un período más largo, producen citocinas (IL-3, IL-5 y GM-CSF), quimiocinas (IL-8), prostaglandinas y leucotrienos que activan las células epiteliales, los leucocitos y los eosinófilos para aumentar la inflamación local y el daño tisular.

Los efectores que expresan el FcεR actúan de forma coordinada. A la reacción inflamatoria alérgica inmediata iniciada por los productos del mastocito le sigue una respuesta de fase tardía en la que se reclutan y activan eosinófilos, basófilos y linfocitos T_H2.[5] Las manifestaciones de las reacciones mediadas por la IgE dependen de la activación del mastocito. Los mastocitos residen en el tejido vascular y epitelial por todo el cuerpo. En un huésped sensibilizado (un sujeto con respuestas IgE frente a los antígenos), la reexposición al antígeno lleva a respuestas de hipersensibilidad de tipo I solo en los mastocitos expuestos al antígeno. La inhalación de antígenos produce broncoconstricción y aumento de la secreción de moco (asma y rinitis alérgica), la ingestión de antígenos aumenta el peristaltismo y produce secreción (diarrea y vómitos) y la presencia de antígenos subcutáneos inicia el aumento de la permeabilidad vascular y la tumefacción (urticaria y angioedema). Los antígenos transportados por la sangre producen una activación sistémica de los mastocitos, un aumento de la permeabilidad capilar, una hipotensión, una tumefacción tisular y la contracción del músculo liso, las características de la anafilaxia.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo II

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo II (fig. 47-2) se deben a una modificación química de antígenos de la superficie celular o asociados a la matriz que genera epítopos «extraños» que el sistema inmunitario no tolera. Los linfocitos B responden a esta provocación antigénica produciendo IgG que se une a estas células modificadas y las hace proclives a la destrucción por medio de la activación del complemento, la fagocitosis y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

Este fenómeno se ve en la clínica cuando los fármacos interactúan con los constituyentes sanguíneos y alteran sus antígenos celulares. La anemia hemolítica causada por una destrucción inmunitaria de los eritrocitos (cap. 160) y la trombocitopenia debida a una destrucción de las plaquetas (cap. 172), ambas reacciones de hipersensibilidad de tipo II, son efectos adversos de ciertos fármacos. Las moléculas reactivas del fármaco se unen mediante enlaces covalentes a la superficie de los eritrocitos o las plaquetas creando nuevos epítopos que, en un pequeño subgrupo de sujetos, son reconocidos como antígenos extraños por el sistema inmunitario y estimulan la producción de anticuerpos IgM e IgG reactivos con el conjugado del fármaco y la proteína presente en la superficie celular. La IgG específica frente a la penicilina se une a las proteínas modificadas por la penicilina presentes en los eritrocitos y desencadena la activación de la cascada del complemento. La activación de los componentes del complemento C1 a C3 da lugar a la unión covalente de C3b a la membrana celular del eritrocito y hace los eritrocitos circulantes proclives a la fagocitosis por los macrófagos que expresan FcγR y receptores del complemento en el bazo o el hígado. La activación de los componentes del complemento C1 a C9 y la formación del complejo de ataque de la membrana producen una lisis intravascular de los eritrocitos. Se desconocen los factores que predisponen solo a algunas personas a reacciones de hipersensibilidad de tipo II a los fármacos. La penicilina, la quinidina y la metildopa se han asociado a la anemia y la trombocitopenia hemolítica por medio de estos mecanismos. Otro ejemplo es la trombocitopenia o la trombosis inducida por la heparina, una complicación grave que pone en peligro la vida y aparece en el 1-3% de los pacientes expuestos a la heparina (cap. 172). Las interacciones entre la heparina, el factor 4 plaquetario humano, los anticuerpos frente al complejo factor 4 plaquetario humano/heparina, el FcγRIIA plaquetario y los FcγR esplénicos (que eliminan plaquetas opsonizadas) participan en la patogenia de estas enfermedades.

Los autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos en la superficie celular o la matriz extracelular causan daño tisular por mecanismos similares a los de las reacciones de hipersensibilidad de tipo II. Los anticuerpos IgG o IgM frente a los eritrocitos llevan a la destrucción celular en una anemia hemolítica autoinmunitaria porque las células opsonizadas (cubiertas de IgG o IgM y complemento) son eliminadas de la circulación por los fagocitos en el hígado y el bazo o son lisadas por la formación del complejo de ataque de la membrana. La destrucción de plaquetas en la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria se produce a través de un proceso similar. Como las células nucleadas expresan proteínas membranarias reguladoras del complemento, son menos sensibles a la lisis por medio del complejo de ataque de la membrana, pero cuando están cubiertas por anticuerpos se convierten en dianas para la fagocitosis o la citotoxicidad dependiente de los anticuerpos. Este mecanismo es responsable de la neutropenia autoinmunitaria y aloinmunitaria (cap. 167).

Los anticuerpos IgM e IgG que reconocen antígenos dentro del tejido o se unen a antígenos extracelulares producen una lesión local inflamatoria a través del FcγR y los mecanismos del complemento. El pénfigo vulgar (cap. 439) es una enfermedad ampollosa grave causada por la pérdida de la adhesión entre los queratinocitos debida a autoanticuerpos contra las porciones extracelulares de la desmogleína 3, una estructura de adhesión intercelular de los queratinocitos epidérmicos. Otro ejemplo de una reacción de hipersensibilidad de tipo II es la enfermedad de Goodpasture (cap. 121), en la que se depositan anticuerpos contra la cadena α_3 del colágeno de tipo IV (el colágeno de las membranas basales) en la membrana basal glomerular y pulmonar. Los autoanticuerpos unidos a los tejidos activan los monocitos, los neutrófilos y los basófilos a través de sus FcγR, lo que inicia la liberación de proteasas, oxidantes reactivos, citocinas y prostaglandinas. La activación local del complemento, en particular de C5a, recluta y activa células inflamatorias y amplifica la lesión tisular. Las células vecinas son lisadas por el ensamblaje del complejo de ataque de la membrana o una citotoxicidad dependiente de anticuerpos iniciada por los FcγR.

Los autoanticuerpos contra los receptores de la superficie celular producen enfermedades al estimular o bloquear la función del receptor. En la miastenia grave (cap. 422), los autoanticuerpos contra los receptores de la acetilcolina situados en las células musculares esqueléticas se unen al receptor e inducen su interiorización

booksmedicos.org

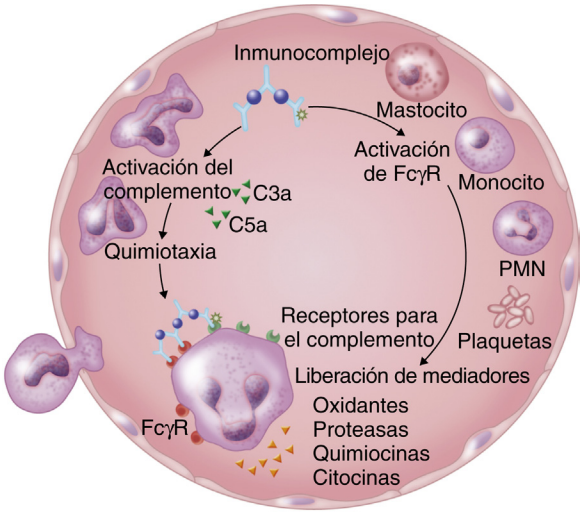

FIGURA 47-3. Hipersensibilidad de tipo III. Las respuestas de tipo III están mediadas por la inmunoglobulina G (IgG) dirigida contra antígenos solubles. El depósito localizado de los inmunocomplejos activa los mastocitos, los monocitos, los neutrófilos y las plaquetas que comportan el receptor Fc para la IgG (FcγR) e inicia la cascada del complemento, todos ellos efectores del daño tisular. La generación de los componentes del complemento C3a y C5a recluta y estimula las células inflamatorias y amplifica la funciones efectoras. PMN = leucocito polimorfonuclear (también denominado *neutrófilo*).

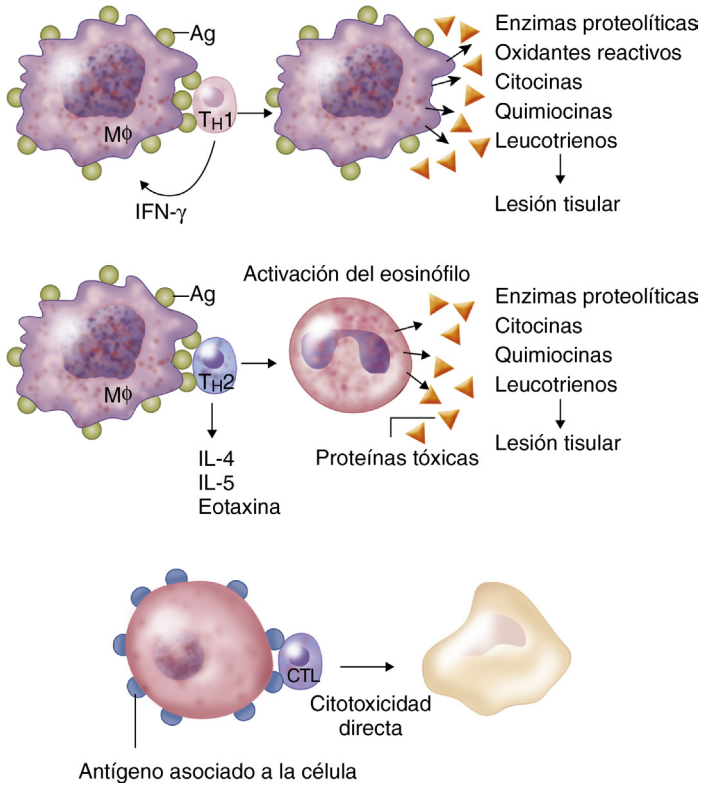

FIGURA 47-4. Hipersensibilidad de tipo IV. Las respuestas de tipo IV están mediadas por los linfocitos T a través de tres vías distintas. En la primera, los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (T_H1) reconocen antígenos (Ag) solubles y liberan interferón-γ (IFN-γ) para activar las células efectoras, en este caso los macrófagos (Mϕ), y producen el daño tisular. En las respuestas mediadas por los T_H2 predominan los eosinófilos. Los linfocitos T_H2 producen citocinas para reclutar y activar los eosinófilos produciendo su desgranulación y daño tisular. En la tercera vía, el daño está causado directamente por los linfocitos T citolíticos (CTL). IL = interleucina.

y degradación en los lisosomas, lo que reduce la eficiencia de la transmisión neuromuscular y provoca una debilidad progresiva. Por el contrario, la enfermedad de Graves (cap. 226) se caracteriza por autoanticuerpos que actúan como agonistas. Los autoanticuerpos frente a los receptores de la tirotropina se unen al receptor, imitando al ligando natural, lo que induce la producción de un exceso de hormona tiroidea, rompe la regulación por retroalimentación y provoca un hipertiroidismo.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo III

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III (fig. 47-3) se deben al depósito tisular de pequeños inmunocomplejos solubles que contienen antígenos con anticuerpos IgG de afinidad alta dirigidos contra estos antígenos. El depósito localizado de inmunocomplejos activa los mastocitos portadores del FcγR y los fagocitos e inicia la cascada del complemento, todos efectores de la lesión tisular.[6]

En todas las respuestas de anticuerpos se generan inmunocomplejos. La formación y el destino de los inmunocomplejos dependen de las propiedades biofísicas e inmunitarias del antígeno y del anticuerpo. Estas propiedades son el tamaño, la carga neta y la valencia del antígeno; la clase y subclase del anticuerpo; la afinidad de la interacción entre el anticuerpo y el antígeno; la carga neta y concentración del anticuerpo; la relación molar entre el antígeno y el anticuerpo disponibles; y la capacidad del inmunocomplejo de interactuar con las proteínas del sistema del complemento. El tamaño del enrejado del inmunocomplejo está muy influido por el tamaño físico y la valencia del antígeno, la constante de asociación del anticuerpo a ese antígeno, la relación molar entre el antígeno y el anticuerpo y las concentraciones absolutas de los reactantes. Los agregados grandes fijan mejor el complemento, presentan una serie multivalente más amplia de ligandos para el complemento y los FcγR y son captados con más facilidad por los fagocitos mononucleares del hígado y el bazo y, por tanto, se eliminan con más facilidad de la circulación. Los inmunocomplejos más pequeños, que se forman cuando hay un exceso de antígeno –como ocurre al principio de la respuesta inmunitaria–, circulan en la sangre y se depositan en los vasos sanguíneos, donde inician las reacciones inflamatorias y la lesión tisular a través de interacciones con los FcγR y los receptores del complemento.

La enfermedad del suero es una reacción de hipersensibilidad sistémica de tipo III, que se describió en pacientes a los que se inyectó antisuero equino terapéutico para el tratamiento de las infecciones bacterianas. La enfermedad del suero aparece generalmente tras la inyección de grandes cantidades de un antígeno soluble. Sus manifestaciones clínicas son la tiritona, la fiebre, el exantema, la urticaria, la artritis y la glomerulonefritis. Las manifestaciones de la enfermedad se hacen evidentes entre 7 y 10 días después de la exposición al antígeno, cuando se generan anticuerpos contra la proteína extraña y se forman inmunocomplejos con estos antígenos circulantes. Los inmunocomplejos se depositan en los vasos sanguíneos, donde activan los fagocitos y el complemento, lo que produce una lesión tisular generalizada y síntomas clínicos. Pero los efectos son transitorios y se resuelven cuando se elimina el antígeno.

Aparece un síndrome similar a la enfermedad del suero en las infecciones crónicas en las que los microorganismos patógenos persisten a pesar de una respuesta inmunitaria continua. En la endocarditis bacteriana subaguda (cap. 76), la producción de anticuerpo continúa pero no elimina a los microorganismos infecciosos. A medida que los microorganismos patógenos se multiplican, generando nuevos antígenos, se forman inmunocomplejos en la circulación que se depositan en los vasos sanguíneos pequeños, donde conducen a una lesión inflamatoria de la piel, el riñón y los nervios. La infección por el virus de la hepatitis B (caps. 148 y 149) puede asociarse al depósito de inmunocomplejos al principio de su evolución, durante un período de exceso de antígeno debido a que la producción de anticuerpos en respuesta al antígeno de superficie de la hepatitis B es todavía relativamente insuficiente. Algunos pacientes anictéricos pueden presentar una artritis aguda. La crioglobulinemia mixta esencial, que puede asociarse a la infección por el virus de la hepatitis C, es una vasculitis mediada por inmunocomplejos en la que el depósito de complejos que contienen IgG, IgM y antígenos de la hepatitis C causa una inflamación de los nervios periféricos, los riñones y la piel. La enfermedad del suero también puede aparecer en receptores de órganos trasplantados tratados con anticuerpos monoclonales múridos específicos frente a los linfocitos T humanos para evitar el rechazo y en pacientes con infarto de miocardio tratados con la enzima bacteriana estreptocinasa para producir una trombólisis.

El lupus eritematoso sistémico (cap. 266), la enfermedad autoinmunitaria por inmunocomplejos prototípica, se caracteriza por IgG circulantes dirigidos contra constituyentes celulares frecuentes, habitualmente ADN y proteínas ligadoras de ADN. Se depositan inmunocomplejos pequeños en la piel, las articulaciones y los glomérulos e inician la lesión tisular local.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo IV

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV (fig. 47-4), también conocidas como *reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado,* están mediadas por linfocitos T efectores específicos frente al antígeno. Se distinguen de otras reacciones de hipersensibilidad por el tiempo que transcurre entre la exposición al antígeno y la respuesta (de 1 a 3 días). Las células dendríticas o los macrófagos captan el antígeno, lo procesan y lo presentan. Se estimula a los linfocitos efectores T_H1 que reconocen el antígeno específico (que son escasos y tardan tiempo en llegar) para que liberen quimiocinas, que reclutan macrófagos en la zona y liberan citocinas que median la lesión tisular. El IFN-γ activa los macrófagos y potencia la liberación por estas células de mediadores inflamatorios, mientras que el TNF-α y el TNF-β activan las células endoteliales, aumentan la permeabilidad vascular y dañan el tejido local. El prototipo de reacción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de hipersensibilidad de tipo IV es la prueba de la tuberculina, pero pueden producirse reacciones parecidas tras el contacto con antígenos sensibilizadores (p. ej., hiedra venenosa, ciertos metales) que provocan reacciones epidérmicas caracterizadas por eritema, infiltración celular y vesículas. Los linfocitos T $CD8^+$ también pueden mediar la lesión por toxicidad directa.

Al contrario que las reacciones de hipersensibilidad mediadas por T_H1, en las que los efectores son los macrófagos, en las respuestas mediadas por T_H2 predominan los eosinófilos. Los linfocitos T_H2 efectores se asocian a la lesión tisular en el asma crónica (cap. 87). Los linfocitos T_H2 producen citocinas que reclutan y activan a los eosinófilos (IL-5 y eotaxina), lo que lleva a la desgranulación, una mayor lesión tisular y una lesión crónica e irreversible de la vía respiratoria.

Otros linfocitos T_H efectores, como los linfocitos T_H17, median el daño tisular. Los linfocitos T_H17 producen citocinas de la familia de la IL-17, así como IL-21, IL-22 y GM-CSF, que regulan los efectores innatos y orquestan la inflamación local mediante la inducción de la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, la proliferación y activación de las células efectoras y de otras células diana, el reclutamiento de neutrófilos y el aumento de la inflamación mediada por los linfocitos T_H2, todos los cuales amplifican las respuestas alérgicas y autoinmunitarias.[3,7] A los linfocitos T_H17 se les ha implicado en los trastornos alérgicos (dermatitis atópica, asma) y en las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple).

En algunas enfermedades autoinmunitarias, los linfocitos T efectores reconocen de forma específica antígenos propios y causan una lesión tisular, bien a través de una citotoxicidad directa o a través de respuestas inflamatorias mediadas por macrófagos activados. En la diabetes mellitus insulinodependiente de tipo 1, los linfocitos T median la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos. A los linfocitos T productores de IFN-γ específicos frente a las proteínas básicas de la mielina se les ha implicado en la esclerosis múltiple. La artritis reumatoide es otra enfermedad autoinmunitaria causada, al menos en parte, por linfocitos T_H1 activados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

48

MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN Y DE LA REPARACIÓN TISULAR

GARY S. FIRESTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los mecanismos de defensa del huésped han evolucionado para reconocer rápidamente los microorganismos patógenos, volverlos inofensivos y reparar el tejido dañado. Esta secuencia de acontecimientos compleja y muy bien regulada también pueden desencadenarla estímulos ambientales como sustancias mecánicas y químicas nocivas. En circunstancias normales, respuestas muy bien controladas protegen contra una lesión adicional y eliminan el tejido dañado. En las enfermedades, sin embargo, la inflamación patológica puede llevar a una destrucción de la matriz extracelular (MEC) y a una disfunción orgánica.

INICIACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Cuando el tejido normal se encuentra con un microorganismo patógeno, las células residentes resultan estimuladas por su unión a receptores que activan un brazo antiguo de la defensa del huésped conocido como *inmunidad innata*. Al contrario que la *inmunidad adaptativa*, que proporciona una exquisita especificidad antigénica, las respuestas de la inmunidad innata reconocen patrones habituales de los patógenos (cap. 45). Los receptores citoplasmáticos adicionales pueden percibir señales de «peligro» de un ambiente tóxico o del estrés celular, como el urato o el trifosfato de adenosina (ATP). Los mecanismos innatos están diseñados para las respuestas rápidas (de minutos a horas), en comparación con el sistema adaptativo más lento que puede tardar de días a semanas en organizarse. Además de dirigir los acontecimientos iniciales, que son críticos para la defensa del huésped, las células del sistema innato, como las células dendríticas, organizan la cascada adaptativa subsecuente mediante la generación de quimiocinas que organizan el tejido linfático y la presentación de antígenos a los linfocitos. La inmunidad innata proporciona una continuidad intergeneracional desde el momento en que los receptores están codificados en la línea germinal y se transmiten inmutados a la progenie para proteger la especie. Por el contrario, cada individuo debe generar su propio sistema adaptativo mediante mutaciones somáticas complejas y reorganización de genes. Esto proporciona una defensa a medida de cada individuo de la especie; su complejidad y belleza permiten la especificidad además de oportunidades para el error, tales como las respuestas contra los autoantígenos en la autoinmunidad.

Reconocimiento del patrón molecular asociado a los microorganismos patógenos

La familia de proteínas receptores de tipo *toll* (TLR, del inglés *toll-like receptor*) se une a patrones frecuentes de estructuras moleculares situadas en los microbios patógenos que normalmente no se encuentran en las células de los mamíferos. Los TLR son miembros cruciales del sistema inmunitario innato y sirven de centinelas para iniciar una respuesta rápida.[1] Algunos se expresan en la superficie celular, como el TLR2, al que activan sobre todo peptidoglucanos y lipoproteínas bacterianas, y el TLR4, al que activa el lipopolisacárido (LPS, o endotoxina). Otros se expresan sobre todo en la capa interna de las vesículas citoplásmicas, como el TLR9, al que activan secuencias bacterianas sin metilar enriquecidas con estructuras CpG (regiones de ADN donde los nucleótidos de citosina y guanina en la secuencia lineal de bases a lo largo de su longitud están separados por un fosfato), o el TLR3 y el TLR7 que son importantes para la defensa antivírica debido a que se unen al ARN vírico bi- o monocatenario, respectivamente. Además de moléculas exógenas, algunas estructuras endógenas pueden unirse a los TLR, como las proteínas del choque térmico y las lipoproteínas de densidad baja oxidadas (oxLDL). Esto último podría ser especialmente importante en la patogenia de la ateroesclerosis, donde TLR4 es activado por las LDL presentes dentro de las placas vasculares. Los factores quimiotácticos derivados de la célula endotelial y de los macrófagos locales pueden entonces reclutar linfocitos T activados en el ateroma.

La transmisión de señales desde los TLR2 y TLR4 progresa a través de proteínas adaptadoras y converge en una cinasa conocida como MyD88, que orquesta varias cascadas posteriores. Al dirigir la fosforilación de la cinasa β IκB (IKK-β), MyD88 activa el factor nuclear κB (NF-κB), un interruptor general para los genes inflamatorios.[2] La translocación de NF-κB al núcleo celular estimula la producción de citocinas (p. ej., interleucina 6 [IL-6], IL-8 y factor de necrosis tumoral [TNF]), la maquinaria para la liberación de prostaglandinas (p. ej., ciclooxigenasa 2 [COX-2]) y genes que regulan la MEC (p. ej., metaloproteinasas). Esta respuesta rápida es normalmente transitoria, aunque puede persistir en estados morbosos. También hay vías independientes de MyD88 que estimulan la inmunidad innata. Por ejemplo, el estímulo de TLR3 por virus ARN usa una vía separada en la que intervienen IKK-ε y el factor regulador del interferón 3 (IRF-3). El IRF-3, combinado con otros factores de transcripción, induce la expresión de genes como el del interferón β (IFN-β) para establecer un estado antivírico.

Estos genes protegen primariamente contra microorganismos patógenos al iniciar mecanismos de defensa clave. Sin embargo, estas mismas vías pueden crear un ambiente peligroso que sea tóxico para las células normales mediante la producción de radicales de oxígeno, óxido nítrico y otros intermediarios reactivos. Estas moléculas pueden dañar el ADN y lesionar células vecinas, o incluso llevar a neoplasias (e-tabla 48-1). Por ejemplo, la inflamación prolongada en el colon, como en la colitis ulcerosa, se asocia al adenocarcinoma. El aumento en la expresión de COX-2 debido a la translocación de NF-κB es otro mecanismo que también contribuye al desarrollo de tumores en las zonas inflamadas. Una observación no prevista es que el propio NF-κB también puede aumentar directamente la carcinogenia al servir de señal de supervivencia para las células dañadas que serían normalmente eliminadas por apoptosis.

Los mecanismos de transducción de la señal del TLR integran los estímulos ambientales y generan una respuesta amplia contra los microorganismos patógenos. El ajuste fino de las defensas del huésped contra estructuras únicas de los microorganismos patógenos con el fin de proporcionar una inmunidad duradera requiere el sistema inmunitario adaptativo, más lento y preciso. Aunque es más lenta y primitiva, la inmunidad innata proporciona señales que activan las respuestas adaptativas. Por ejemplo, los TLR pueden estimular las células dendríticas (cap. 45), que ha interiorizado y procesado el antígeno, para migrar de los tejidos periféricos a los órganos linfáticos centrales. Las células dendríticas también pueden producir citocinas y, después de madurar, presentan antígenos a los linfocitos T en el contexto de las moléculas de histocompatibilidad principal de la clase II y las proteínas coestimuladoras de la superficie. Los linfocitos T activados pueden migrar entonces al tejido para potenciar y amplificar la respuesta del huésped. Los linfocitos T también ayudan a los linfocitos B, con lo que estimulan la producción de anticuerpos y activan otros componentes de la inmunidad innata (p. ej., sistema del complemento; cap. 50).

Otros detectores citoplásmicos diferentes a los TLR también realizan una función análoga en el ambiente. Por ejemplo, el gen inducible por el ácido retinoico 1 (RIG-1, del inglés *retinoic acid-inducible gene 1*) y el gen asociado a la diferenciación del melanoma 5 (MDA5, del inglés *melanoma differentiation-associated gene 5*) pueden detectar virus ARN e iniciar una respuesta inflamatoria. Estos son, en algunos casos, parcialmente redundantes con el TLR3 y el TLR7, y pueden activar mecanismos

booksmedicos.org

de hipersensibilidad de tipo IV es la prueba de la tuberculina, pero pueden producirse reacciones parecidas tras el contacto con antígenos sensibilizadores (p. ej., hiedra venenosa, ciertos metales) que provocan reacciones epidérmicas caracterizadas por eritema, infiltración celular y vesículas. Los linfocitos T $CD8^+$ también pueden mediar la lesión por toxicidad directa.

Al contrario que las reacciones de hipersensibilidad mediadas por T_H1, en las que los efectores son los macrófagos, en las respuestas mediadas por T_H2 predominan los eosinófilos. Los linfocitos T_H2 efectores se asocian a la lesión tisular en el asma crónica (cap. 87). Los linfocitos T_H2 producen citocinas que reclutan y activan a los eosinófilos (IL-5 y eotaxina), lo que lleva a la desgranulación, una mayor lesión tisular y una lesión crónica e irreversible de la vía respiratoria.

Otros linfocitos T_H efectores, como los linfocitos T_H17, median el daño tisular. Los linfocitos T_H17 producen citocinas de la familia de la IL-17, así como IL-21, IL-22 y GM-CSF, que regulan los efectores innatos y orquestan la inflamación local mediante la inducción de la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, la proliferación y activación de las células efectoras y de otras células diana, el reclutamiento de neutrófilos y el aumento de la inflamación mediada por los linfocitos T_H2, todos los cuales amplifican las respuestas alérgicas y autoinmunitarias.[3,7] A los linfocitos T_H17 se les ha implicado en los trastornos alérgicos (dermatitis atópica, asma) y en las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple).

En algunas enfermedades autoinmunitarias, los linfocitos T efectores reconocen de forma específica antígenos propios y causan una lesión tisular, bien a través de una citotoxicidad directa o a través de respuestas inflamatorias mediadas por macrófagos activados. En la diabetes mellitus insulinodependiente de tipo 1, los linfocitos T median la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos. A los linfocitos T productores de IFN-γ específicos frente a las proteínas básicas de la mielina se les ha implicado en la esclerosis múltiple. La artritis reumatoide es otra enfermedad autoinmunitaria causada, al menos en parte, por linfocitos T_H1 activados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

48

MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN Y DE LA REPARACIÓN TISULAR

GARY S. FIRESTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los mecanismos de defensa del huésped han evolucionado para reconocer rápidamente los microorganismos patógenos, volverlos inofensivos y reparar el tejido dañado. Esta secuencia de acontecimientos compleja y muy bien regulada también pueden desencadenarla estímulos ambientales como sustancias mecánicas y químicas nocivas. En circunstancias normales, respuestas muy bien controladas protegen contra una lesión adicional y eliminan el tejido dañado. En las enfermedades, sin embargo, la inflamación patológica puede llevar a una destrucción de la matriz extracelular (MEC) y a una disfunción orgánica.

INICIACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Cuando el tejido normal se encuentra con un microorganismo patógeno, las células residentes resultan estimuladas por su unión a receptores que activan un brazo antiguo de la defensa del huésped conocido como *inmunidad innata*. Al contrario que la *inmunidad adaptativa*, que proporciona una exquisita especificidad antigénica, las respuestas de la inmunidad innata reconocen patrones habituales de los patógenos (cap. 45). Los receptores citoplasmáticos adicionales pueden percibir señales de «peligro» de un ambiente tóxico o del estrés celular, como el urato o el trifosfato de adenosina (ATP). Los mecanismos innatos están diseñados para las respuestas rápidas (de minutos a horas), en comparación con el sistema adaptativo más lento que puede tardar de días a semanas en organizarse. Además de dirigir los acontecimientos iniciales, que son críticos para la defensa del huésped, las células del sistema innato, como las células dendríticas, organizan la cascada adaptativa subsecuente mediante la generación de quimiocinas que organizan el tejido linfático y la presentación de antígenos a los linfocitos. La inmunidad innata proporciona una continuidad intergeneracional desde el momento en que los receptores están codificados en la línea germinal y se transmiten inmutados a la progenie para proteger la especie. Por el contrario, cada individuo debe generar su propio sistema adaptativo mediante mutaciones somáticas complejas y reorganización de genes. Esto proporciona una defensa a medida de cada individuo de la especie; su complejidad y belleza permiten la especificidad además de oportunidades para el error, tales como las respuestas contra los autoantígenos en la autoinmunidad.

Reconocimiento del patrón molecular asociado a los microorganismos patógenos

La familia de proteínas receptores de tipo *toll* (TLR, del inglés *toll-like receptor*) se une a patrones frecuentes de estructuras moleculares situadas en los microbios patógenos que normalmente no se encuentran en las células de los mamíferos. Los TLR son miembros cruciales del sistema inmunitario innato y sirven de centinelas para iniciar una respuesta rápida.[1] Algunos se expresan en la superficie celular, como el TLR2, al que activan sobre todo peptidoglucanos y lipoproteínas bacterianas, y el TLR4, al que activa el lipopolisacárido (LPS, o endotoxina). Otros se expresan sobre todo en la capa interna de las vesículas citoplásmicas, como el TLR9, al que activan secuencias bacterianas sin metilar enriquecidas con estructuras CpG (regiones de ADN donde los nucleótidos de citosina y guanina en la secuencia lineal de bases a lo largo de su longitud están separados por un fosfato), o el TLR3 y el TLR7 que son importantes para la defensa antivírica debido a que se unen al ARN vírico bi- o monocatenario, respectivamente. Además de moléculas exógenas, algunas estructuras endógenas pueden unirse a los TLR, como las proteínas del choque térmico y las lipoproteínas de densidad baja oxidadas (oxLDL). Esto último podría ser especialmente importante en la patogenia de la ateroesclerosis, donde TLR4 es activado por las LDL presentes dentro de las placas vasculares. Los factores quimiotácticos derivados de la célula endotelial y de los macrófagos locales pueden entonces reclutar linfocitos T activados en el ateroma.

La transmisión de señales desde los TLR2 y TLR4 progresa a través de proteínas adaptadoras y converge en una cinasa conocida como MyD88, que orquesta varias cascadas posteriores. Al dirigir la fosforilación de la cinasa β IκB (IKK-β), MyD88 activa el factor nuclear κB (NF-κB), un interruptor general para los genes inflamatorios.[2] La translocación de NF-κB al núcleo celular estimula la producción de citocinas (p. ej., interleucina 6 [IL-6], IL-8 y factor de necrosis tumoral [TNF]), la maquinaria para la liberación de prostaglandinas (p. ej., ciclooxigenasa 2 [COX-2]) y genes que regulan la MEC (p. ej., metaloproteinasas). Esta respuesta rápida es normalmente transitoria, aunque puede persistir en estados morbosos. También hay vías independientes de MyD88 que estimulan la inmunidad innata. Por ejemplo, el estímulo de TLR3 por virus ARN usa una vía separada en la que intervienen IKK-ε y el factor regulador del interferón 3 (IRF-3). El IRF-3, combinado con otros factores de transcripción, induce la expresión de genes como el del interferón β (IFN-β) para establecer un estado antivírico.

Estos genes protegen primariamente contra microorganismos patógenos al iniciar mecanismos de defensa clave. Sin embargo, estas mismas vías pueden crear un ambiente peligroso que sea tóxico para las células normales mediante la producción de radicales de oxígeno, óxido nítrico y otros intermediarios reactivos. Estas moléculas pueden dañar el ADN y lesionar células vecinas, o incluso llevar a neoplasias (e-tabla 48-1). Por ejemplo, la inflamación prolongada en el colon, como en la colitis ulcerosa, se asocia al adenocarcinoma. El aumento en la expresión de COX-2 debido a la translocación de NF-κB es otro mecanismo que también contribuye al desarrollo de tumores en las zonas inflamadas. Una observación no prevista es que el propio NF-κB también puede aumentar directamente la carcinogenia al servir de señal de supervivencia para las células dañadas que serían normalmente eliminadas por apoptosis.

Los mecanismos de transducción de la señal del TLR integran los estímulos ambientales y generan una respuesta amplia contra los microorganismos patógenos. El ajuste fino de las defensas del huésped contra estructuras únicas de los microorganismos patógenos con el fin de proporcionar una inmunidad duradera requiere el sistema inmunitario adaptativo, más lento y preciso. Aunque es más lenta y primitiva, la inmunidad innata proporciona señales que activan las respuestas adaptativas. Por ejemplo, los TLR pueden estimular las células dendríticas (cap. 45), que ha interiorizado y procesado el antígeno, para migrar de los tejidos periféricos a los órganos linfáticos centrales. Las células dendríticas también pueden producir citocinas y, después de madurar, presentan antígenos a los linfocitos T en el contexto de las moléculas de histocompatibilidad principal de la clase II y las proteínas coestimuladoras de la superficie. Los linfocitos T activados pueden migrar entonces al tejido para potenciar y amplificar la respuesta del huésped. Los linfocitos T también ayudan a los linfocitos B, con lo que estimulan la producción de anticuerpos y activan otros componentes de la inmunidad innata (p. ej., sistema del complemento; cap. 50).

Otros detectores citoplásmicos diferentes a los TLR también realizan una función análoga en el ambiente. Por ejemplo, el gen inducible por el ácido retinoico 1 (RIG-1, del inglés *retinoic acid-inducible gene 1*) y el gen asociado a la diferenciación del melanoma 5 (MDA5, del inglés *melanoma differentiation-associated gene 5*) pueden detectar virus ARN e iniciar una respuesta inflamatoria. Estos son, en algunos casos, parcialmente redundantes con el TLR3 y el TLR7, y pueden activar mecanismos

booksmedicos.org

transmisores de señales similares, como el NF-κB a través de IKK-β y el IRF a través de una vía distinta en la que intervienen IKK-ε y TBK-1.

Patrones moleculares asociados al estrés ambiental y al peligro

Las moléculas del patrón molecular asociadas al peligro son un mecanismo para detectar y responder al daño en el microambiente. La lesión tisular debida a un traumatismo directo o un estímulo nocivo inicia una respuesta inflamatoria y se asocia al daño microvascular, la extravasación de leucocitos a través de las paredes vasculares y la fuga de plasma y proteínas al tejido. Proteínas endógenas, incluidos receptores para el ATP, las S100, las proteínas del choque térmico y el grupo de movilidad alta 1 (HMGB1, del inglés *high mobility-group box 1*), median la liberación de moléculas que reflejan la toxicidad celular e inducen una respuesta celular. Los canales iónicos sensibles al ácido (ASIC, del inglés *acid-sensitive ion channels*) situados en la superficie celular también pueden detectar el estrés ambiental causado por un descenso del pH tisular. Los ASIC pueden mediar diversas funciones celulares, como la muerte celular a través de la apoptosis o las respuestas de dolor que llevan a conductas adaptativas al dolor que limitan una exposición adicional a los estímulos nocivos.

Proteasas, coagulación e inflamación

Aunque la principal función del sistema de la coagulación es mantener la integridad vascular (cap. 171), las proteasas que regulan sus funciones también desempeñan una función importante en las respuestas tempranas al daño tisular y la inflamación. Por ejemplo, el plasminógeno es una proenzima circulante que puede ser escindida en plasmina por enzimas de la vía de la coagulación, como los factores XIa y XIIa. El factor activador del plasminógeno tisular y la calicreína también tienen esta capacidad. Cuando se activa, la serina proteasa plasmina puede digerir la fibrina, la fibronectina, la trombospondina y la laminina, así como activar la colagenasa de tipo metaloproteinasa de la matriz 1 (MMP1, del inglés *matrix metalloproteinase 1*). Al reestructurar la matriz extracelular, este sistema puede finalmente regular el reclutamiento celular y el daño tisular.

La formación del trombo en el lugar del daño vascular puede empezar una cascada inflamatoria mediante la liberación de aminas vasoactivas (p. ej., serotonina), la liberación de proteasas lisosómicas y la formación de productos eicosanoides. Las plaquetas también pueden regular más tarde la cicatrización con la liberación de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, del inglés *platelet-derived growth factor*) y el factor de crecimiento transformador β (TGF-β, del inglés *transforming growth factor-β*).

Inflamasoma

El inflamasoma[3] se encuentra entre los mecanismos mejor caracterizados para detectar el peligro e incluye el miembro 22 de la familia de proteínas citoplásmicas humanas de receptores de tipo Nod (NLR, del inglés *Nod-like receptor*). Las proteínas NLR activadas reclutan a otras proteínas para formar un complejo con la caspasa 1 y la molécula adaptadora proteína moteada asociada a la apoptosis (ASC, del inglés *apoptosis associated specklike protein*). La activación de la caspasa 1 es una función clave de los inflamasomas, con la escisión y activación resultantes de la IL-1, la IL-18 y la IL-33. A esta última molécula también se la considera una «alarmina» debido a su rápida liberación en presencia de daño tisular o de un microorganismo patógeno. Las alarminas están a menudo preformadas en las células, como los mastocitos, y pueden liberarse directamente en el microambiente o procesarse y secretarse rápidamente. Otras alarminas son los productos de la destrucción celular, como el ATP o el ácido úrico.

Los trastornos del inflamasoma se asocian a un grupo de enfermedades conocidas como enfermedades autoinflamatorias (cap. 261). Los síndromes prototípicos conocidos como enfermedad autoinflamatoria familiar por frío, la enfermedad de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN) se deben a mutaciones no conservadas en el gen *NLR* que codifica la criopirina (también conocido como *NALP3*). Se trata de enfermedades infrecuentes caracterizadas por una activación anómala del inflamasoma con la liberación aberrante de IL-1β procesada. Las manifestaciones clínicas, como la fiebre, el exantema, la pérdida de audición y la artritis, dependen del aminoácido sustituido específicamente, así como de otras influencias génicas peor definidas. La función crucial de la IL-1 se ha demostrado utilizando tratamientos con inhibidores de la IL-1, que impiden las reagudizaciones y pueden revertir la lesión de órgano diana. El inflamasoma también participa en algunas enfermedades frecuentes como la gota (cap. 273), en las que los cristales de urato pueden activar el inflamasoma.

Inmunocomplejos y complemento

El sistema del complemento (cap. 50) es otro mecanismo de defensa que conecta la inmunidad innata y el brazo humoral de la inmunidad adaptativa. La vía clásica del complemento, activada por inmunocomplejos que contienen la inmunoglobulina G (IgG) y la IgM, y la vía alternativa, activada por productos bacterianos, convergen en el tercer componente del complemento, C3, con la liberación mediante proteólisis de fragmentos que amplifican la respuesta inflamatoria y median la lesión tisular. C3a y C5a aumentan directamente la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso. El C5a induce la liberación de histamina por el mastocito, con lo que media indirectamente el aumento de la permeabilidad vascular. El C5a también activa los leucocitos y potencia su quimiotaxia, adhesión y desgranulación, con la liberación de proteasas y metabolitos tóxicos. El C5b se une a la superficie de las células y los microorganismos y es el primer componente en el ensamblaje del complejo de ataque de la membrana C5b-9.

Los sujetos con alteraciones en los primeros componentes del complemento, en especial C1q, C2 y C4, suelen tener una incidencia ligeramente mayor de infección, pero muestran un mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico (LES) (cap. 266). El mecanismo de aumento de la predisposición a la enfermedad se relaciona probablemente con una eliminación ineficiente de los inmunocomplejos. El aumento en la activación y el consumo de las proteínas del complemento también pueden darse en el LES debido a unas concentraciones plasmáticas bajas de C3 y C4, especialmente asociadas a las exacerbaciones de la enfermedad. El déficit de C3 o C5 aumenta la propensión a las infecciones bacterianas, mientras que los defectos en los componentes tardíos que forman el complejo de ataque de la membrana dan lugar a una mayor incidencia de bacteriemia por *Neisseria* (cap. 298).

SEGUNDA ONDA DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

La activación de la inmunidad innata lleva rápidamente a la llegada de muchas células inflamatorias. Las células residentes, como las células endoteliales vasculares, los mastocitos, las células dendríticas y los fibroblastos intersticiales, responden liberando mediadores solubles, como los eicosanoides y las citocinas proinflamatorias (v. e-tabla 48-2). Estos mediadores amplifican la respuesta inflamatoria y reclutan más leucocitos. Las células locales estimuladas, junto a las células inflamatorias recién llegadas, liberan intermediarios reactivos tóxicos del nitrógeno y oxígeno así como una miríada de proteasas, sobre todo metaloproteinasas de la matriz (MMP), serina proteasas y cisteína proteasas. Estas moléculas ayudan a destruir microorganismos infecciosos y eliminar células dañadas, con lo que limpian la zona lesionada para la reparación tisular. En la mayoría de las situaciones, la respuesta fisiológica normal es un programa exquisitamente coordinado que utiliza enzimas proteolíticas para reestructurar la MEC y promover un ambiente adecuado para la curación de la herida en lugar de para la lesión tisular.

Respuesta celular

La infiltración de células inflamatorias en la zona de la lesión tisular inicial suele comenzar con la liberación de quimiocinas y mediadores solubles por las células residentes, incluidos los fibroblastos intersticiales, los mastocitos y las células endoteliales vasculares. Las señales producidas por estos acontecimientos alteran el perfil local de moléculas de adhesión y crea un gradiente quimiotáctico que recluta células del torrente sanguíneo. Los mastocitos, en particular, actúan como centinelas que se desgranulan en segundos tras la unión de los ligandos a sus inmunorreceptores y la activación de la molécula transmisora de señales tirosina cinasa esplénica (Syk, del inglés *spleen tyrosine kinase*) para liberar aminas vasoactivas. En la mayoría de las respuestas agudas, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) son las primeras células inflamatorias que llegan a la zona de la lesión, seguidos más tarde de las células mononucleares.

La mayoría de los fibroblastos tisulares y las células endoteliales vasculares normalmente están inactivas antes de que los PMN migren al tejido. Sin embargo, se puede activar a estas células residentes para que proliferen y migren hacia la zona de la lesión así como para que sinteticen citocinas, proteasas y componentes de la MEC. Se liberan factores de crecimiento, como el factor de crecimiento del fibroblasto básico (bFGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos. Junto al factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), estos factores de crecimiento liberados en la zona contribuyen a la proliferación celular y a la amplificación de la respuesta inflamatoria y también inducen la maduración de las células dendríticas que procesan los antígenos. Además, los fibroblastos y las células endoteliales secretan proteínas nuevas de la MEC, MMP y otras enzimas que digieren la MEC. Al principio la respuesta favorece la actividad proteolítica para limpiar la infraestructura dañada. A esto le sigue un cambio a una mayor producción de MEC nueva para reparar el tejido y curar la herida.

El aumento de la permeabilidad vascular, causado por la ruptura de las uniones intercelulares herméticas endoteliales, permite que proteínas transportadas por la sangre, como el fibrinógeno, la fibronectina y la vitronectina, se extravasen a la MEC perivascular. La interacción con la MEC preexistente permite el ensamblaje de nuevos ligandos para un subgrupo de moléculas de adhesión (p. ej., integrinas α5β1 y αvβ3). Este aumento de la permeabilidad vascular y el cambio en los perfiles de las moléculas de adhesión y ligandos, junto a la liberación de moléculas quimiotácticas, permiten el reclutamiento de leucocitos en las zonas de inflamación. Algunas quimiocinas implicadas son la IL-8 (para los neutrófilos), la proteína 1 quimioatrayente del macrófago (MCP-1) para los monocitos, la RANTES (citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su activación; para monocitos y eosinófilos) y la IL-16 (para linfocitos T $CD4^+$).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las quimiocinas tienen la capacidad de reclutar subgrupos de células al unirse a receptores para quimiocinas acoplados a la proteína G. El tratamiento dirigido contra estas quimiocinas, bien con sustancias biológicas, bien con moléculas pequeñas, ha tenido cierto éxito en ensayos clínicos, quizá porque el sistema es muy complejo y redundante. Un abordaje alternativo podría ser abordar los mecanismos intracelulares diana distales a la unión del receptor a su ligando. Los receptores para quimiocinas producen generalmente señales a través del sistema de la fosfoinosítido-3-cinasa (PI3K), especialmente la isoforma γ. PI3K-γ se expresa sobre todo en las células derivadas de la médula ósea y es el punto de convergencia de múltiples factores quimiotácticos. Los estudios preclínicos indican que el bloqueo de esta vía reduce el reclutamiento de células inflamatorias en modelos de lupus y de artritis reumatoide.

La combinación precisa de quimiocinas y moléculas de adhesión vascular presente en una lesión inflamatoria determina el momento del reclutamiento de tipos de células inflamatorias individuales. La unión de las integrinas presentes en los leucocitos también prolonga la supervivencia celular una vez que han pasado al tejido, al evitar su apoptosis. La función central de ciertas parejas de moléculas de adhesión-ligando se ha confirmado en enfermedades humanas. Por ejemplo, α4β1 desempeña una función clave en el reclutamiento de linfocitos en el sistema nervioso central en la esclerosis múltiple y el bloqueo de esta interacción suprime la actividad de la enfermedad (cap. 411). Los eosinófilos usan los mismos receptores de adhesión para migrar al pulmón en el asma inducida por alérgenos (cap. 87).

La mayor expresión de la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) y de la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), así como la mayor expresión de quimiocinas, es evidente en otros tipos de células, como el epitelio de la vía respiratoria tras la provocación con alérgeno en el asma. Hay una llegada rápida y transitoria de neutrófilos en las enfermedades alérgicas de la vía respiratoria, junto a una activación de los linfocitos T y los mastocitos locales. Estos neutrófilos producen mediadores lipídicos, intermediarios reactivos del oxígeno y proteasas como la elastasa, que pueden contribuir a la obstrucción del flujo aéreo, el daño epitelial y la reestructuración. La elastasa del neutrófilo, junto a las quimiocinas liberadas por los linfocitos T y los mastocitos reclutados y activados por el alérgeno, sirve para reclutar eosinófilos.

Mediadores solubles

CITOCINAS PROINFLAMATORIAS

Las citocinas proinflamatorias, a menudo derivadas de los macrófagos y los fibroblastos, son mediadores que activan el sistema inmunitario. Los miembros proinflamatorios de la familia de la IL-1 (p. ej., IL-α, IL-1β, IL-18 e IL-33) y el TNF tienen actividades pleótropas y pueden potenciar la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, inducir la proliferación de células endógenas y estimular la presentación del antígeno. La IL-1 y el TNF también aumentan la expresión de enzimas que degradan la matriz, como la colagenasa y la estromelisina. Además, estimulan la síntesis de otros mediadores inflamatorios como las prostaglandinas de los fibroblastos. Los inhibidores del TNF (cap. 36) son eficaces en enfermedades inflamatorias como la psoriasis, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal, y los inhibidores de la IL-1 (cap. 36) son beneficiosos en enfermedades génicas como el síndrome de Muckle-Wells y el síndrome autoinflamatorio por frío familiar.

La IL-1 y el TNF constituyen solo una pequeña fracción de la respuesta aguda de las citocinas. Muchos otros factores participan también, como la IL-6 y sus citocinas relacionadas (IL-11, osteopontina y factor inhibidor de la leucemia), que pueden inducir reactantes de fase aguda y desplazar una respuesta inmunitaria hacia un fenotipo T cooperador de tipo 1 (T_H1) o T_H2 (cap. 47). El GM-CSF puede regular la maduración de la célula dendrítica, aumentar la expresión del antígeno leucocítico humano (HLA-DR) en estas células y potenciar la presentación del antígeno. La linfocina IFN-γ de tipo T_H1, aunque generalmente considerada parte de la onda secundaria que aparece tras la activación del linfocito T, también puede inducir la expresión de HLA-DR, incrementar la expresión de moléculas de adhesión en la célula endotelial e inhibir la producción de colágeno. La IL-1, la IL-6 y la IL-23 pueden coordinar la diferenciación hacia linfocitos T_H17, un fenotipo que se cree desempeña un papel muy importante en la inflamación y la autoinmunidad gracias a la producción de los miembros de la familia de IL-17 (IL-17A a F). De estas, la IL-17A y quizás la IL-17F son de especial importancia puesto que actúan en sinergia con la IL-1 y el TNF. El factor de crecimiento TGF-β dirige las células hacia el fenotipo de linfocito T regulador (Treg), que puede suprimir las respuestas específicas de antígeno de otros linfocitos T (v. más adelante). El beneficio de los inhibidores de citocinas varía en función de la enfermedad. Por ejemplo, el bloqueo de la IL-6 es eficaz en la artritis reumatoide, mientras que la inhibición de la IL-12/23 y de la IL-17A suprime la inflamación cutánea en la psoriasis. Los ensayos clínicos muestran ahora con claridad que los anticuerpos contra la IL-17A son eficaces en la psoriasis.[A1]

Muchas citocinas activan células uniéndose a sus receptores e implicando a moléculas de la familia de la cinasa Janus (JAK) de moléculas transmisoras de señales, como JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2. Estas cinasas fosforilan, a su vez, a proteínas transductoras de la señal y activadoras de la transcripción (STAT, del inglés *signal transducer and activator of transcription*). Las STAT sirven de factores de transcripción que inician la expresión de otras muchas citocinas y mediadores de la inflamación y amplifican la respuesta. La inhibición de JAK constituye un abordaje alternativo para reducir la respuesta inflamatoria.

Las citocinas desempeñan una función clave en el establecimiento y perpetuación de las enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios. Como se señaló anteriormente, las redes autocrinas y paracrinas de citocinas desempeñan una función clave en la perpetuación de la inflamación en la artritis reumatoide[4] (cap. 264). La MCP-1 recluta y activa a los macrófagos en los ateromas que contienen oxLDL y en las células espumosas. En el asma alérgica (cap. 87), la IL-13 está emergiendo como una citocina inflamatoria central. La IL-13 actúa a través de la unión a receptores para la IL-4 situados en la superficie celular, y los ratones que carecen de IL-4R son relativamente resistentes al desarrollo de asma.

EICOSANOIDES

Además de las citocinas y los inmunocomplejos, las respuestas inflamatorias locales llevan a la liberación de eicosanoides, que son moléculas derivadas de los lípidos. Como los lípidos están en la membrana celular, son sustratos de fácil disposición para la síntesis de mediadores. Estas moléculas se producen junto a las zonas de lesión, y sus semividas son de segundos a minutos. Los eicosanoides no se almacenan sino que se producen a partir de los lípidos de las membranas cuando la activación celular por traumatismo mecánico, citocinas, factores de crecimiento u otros estímulos conducen a la liberación de ácido araquidónico. La fosfolipasa A_2 citosólica ($cPLA_2$) es la enzima clave en la producción de eicosanoides. Los acontecimientos específicos de células y dependientes de agonistas coordinan la translocación de $cPLA_2$ a la cubierta nuclear, el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, donde puede interaccionar con la COX (en el caso de la síntesis de prostaglandinas) o la 5-lipooxigenasa (en el caso de la síntesis de leucotrienos).

PROSTAGLANDINAS

Los prostanoides[5] se producen cuando se libera ácido araquidónico de la membrana plasmática de las células dañadas por las fosfolipasas y son metabolizados por las ciclooxigenasas e isomerasas específicas (cap. 37). Estas moléculas actúan en las neuronas sensitivas periféricas y en zonas centrales dentro de la médula espinal y el encéfalo para provocar el dolor y la hiperalgesia. Su producción aumenta en la mayoría de los procesos inflamatorios agudos, como la artritis y las enfermedades intestinales inflamatorias. En respuesta a pirógenos exógenos y endógenos, la prostaglandina E_2 (PGE_2) derivada de la COX-2 media una respuesta febril central. Además, las prostaglandinas actúan de forma sinérgica con la bradicinina y la histamina aumentando la permeabilidad vascular y el edema. Las concentraciones de prostaglandinas suelen ser muy bajas en los tejidos normales y aumentan con rapidez en la inflamación aguda, mucho antes del reclutamiento de leucocitos. La inducción de la COX-2 con estímulos inflamatorios es probablemente responsable de las concentraciones elevadas de prostanoides en la inflamación crónica.

La COX-2 también interviene de forma fundamental en las interacciones entre las plaquetas y las células endoteliales al aumentar la producción de prostaciclina (PGI_2) en las células endoteliales (cap. 37). El mayor riesgo de infarto de miocardio asociado al uso de inhibidores selectivos de la COX-2 podría relacionarse con la producción sin oposición de tromboxano A_2 por la COX-1 en las plaquetas. La prostaciclina también protege contra la ateroesclerosis en ratones y el bloqueo de la COX-2 anula este efecto beneficioso. Así pues, los inhibidores de la COX pueden aumentar potencialmente los fenómenos trombóticos.

LEUCOTRIENOS

Un grupo diferente de enzimas dirige los metabolitos del ácido araquidónico hacia la síntesis de leucotrienos (cap. 87). Su importancia relativa depende del órgano diana específico de una respuesta inflamatoria. Por ejemplo, los antagonistas de los receptores de los leucotrienos son eficaces en el asma, mientras que enfoques similares han sido menos espectaculares en la artritis reumatoide. Al contrario que las prostaglandinas, los leucotrienos los producen sobre todo células inflamatorias como los neutrófilos, los macrófagos y los mastocitos. La 5-lipooxigenasa es la enzima clave en esta cascada al transformar el ácido araquidónico liberado en leucotrieno epóxido A_4 (LTA_4) en concierto con la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (FLAP). Al LTA_4 lo puede hidrolizar una LTA_4-hidrolasa citosólica en LTB_4, un potente quimiotáctico del neutrófilo y estimulador de la adhesión del leucocito a las células endoteliales. El LTA_4 también puede conjugarse con el glutatión para formar LTC_4 por medio de la LTC_4-sintasa en la cubierta nuclear. El LTC_4 puede ser metabolizado fuera de la célula a LTD_4 y LTE_4. Estos tres leucotrienos cisteinílicos favorecen la fuga de plasma de las vénulas poscapilares, aumentan la expresión de moléculas de adhesión de la superficie celular y producen broncoconstricción.

HISTAMINA

La histamina es una amina vasoactiva producida por los basófilos y los mastocitos que aumenta mucho la fuga capilar. En los basófilos, la histamina se libera en respuesta

booksmedicos.org

a las secuencias bacterianas formilmetionil-leucil-fenilalanina (f-MLP), los fragmentos del complemento C3a y C5a y la IgE. El edema resultante puede observarse fácilmente en la clínica en los casos de urticaria (caps. 252 y 440) y rinitis alérgica (cap. 251). El estímulo para la liberación de histamina de los gránulos del mastocito es el mismo que en los basófilos, excepto por la falta de receptores para f-MLP en este tipo de célula. La histamina puede ejercer una acción sinérgica con el LTB_4 y el LTC_4 producido en la zona. Además, la histamina potencia el rodamiento y la adhesión firme del leucocito e induce huecos en el recubrimiento celular endotelial, lo que aumenta la extravasación de leucocitos.

A pesar de la producción de histamina en el asma y la sinovitis aguda, los antagonistas de la histamina disponibles actualmente tienen un mínimo efecto terapéutico en estos trastornos. El abordaje del receptor para la histamina de tipo 4 (HR4) recientemente descrito, que tiene varios efectos inmunomoduladores sobre las células derivadas de la médula ósea, indica que una inhibición más precisa de esta nueva vía de la histamina podría tener más éxito.[6]

CININAS

Las cininas inducen vasodilatación, edema y contracción del músculo liso, así como dolor e hiperalgesia mediante la estimulación de las fibras C. Se forman a partir de cininógenos de masa molecular alta y baja por la acción de calicreínas proteasas de serina en el plasma y los tejidos periféricos. Los principales productos de la digestión del cininógeno son la bradicinina y la lisil-bradicinina. Estos productos tienen una afinidad alta por el receptor B2, que se expresa ampliamente y es responsable de la mayoría de los efectos comunes de las cininas. Los péptidos desArg-BK y Lis-desArg-BK los generan carboxipeptidasas, y se unen al subtipo de receptor de cinina B1, que no se expresa en los tejidos normales pero aumenta con rapidez los ligandos de los TLR y las citocinas. El receptor de cinina B2 se interioriza con rapidez y se desensibiliza, mientras que el receptor B1 sigue siendo muy reactivo. Las acciones de la cinina se asocian a la producción secundaria de otros mediadores de la inflamación, como el óxido nítrico, los productos derivados del mastocito y las citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-8. Además, las cininas pueden aumentar la producción de IL-1 a través del estímulo inicial del TNF y pueden aumentar la producción de prostanoides mediante la activación de la fosfolipasa A_2 y la liberación de ácido araquidónico.

REDES NEURALES

Las señales neurales también pueden activar con rapidez mecanismos inflamatorios y alterar la permeabilidad vascular en las zonas de daño tisular. Los receptores para el dolor pueden activar las fibras de tipo δ y llevar información a la médula espinal sobre estímulos dolorosos allí donde se producen citocinas como la IL-1 o el TNF. Las citocinas medulares pueden provocar la fosforilación de moléculas señal en el sistema nervioso central como las proteína cinasas activadas por el mitógeno (MAPK, del inglés *mitogen activated protein kinases*). Asas neurales reflejas, incluidos los nervios simpáticos y parasimpáticos, liberan mediadores como la sustancia P, la acetilcolina, la adrenalina o la noradrenalina en la localización inmediata, así como en el tejido que la rodea. La permeabilidad vascular y la activación de células residentes como los macrófagos pueden ayudar a reclutar más células en la región afectada.

MECANISMOS DE LESIÓN TISULAR EN LA INFLAMACIÓN

Oxígeno y nitrógeno reactivos

Los macrófagos, los neutrófilos y otras células fagocíticas pueden generar grandes cantidades de intermediarios reactivos del oxígeno (ROI, del inglés *reactive oxygen intermediates*) e intermediarios reactivos del nitrógeno (RNI, del inglés *reactive nitrogen intermediates*) que son tóxicos y pueden matar directamente microorganismos patógenos. Tanto los ROI como los RNI también son moléculas críticas de transducción de señales que regulan la expresión de los genes inflamatorios.

Estas moléculas también tienen efectos nocivos en el tejido normal al dañar el ADN, oxidar los lípidos de membrana y nitrosilar las proteínas. La liberación de intermediarios reactivos pueden iniciarla productos microbianos como el LPS y las lipoproteínas, citocinas como IFN-γ e IL-8 y por la unión de la IgG al receptor para el Fc. Estos acontecimientos inducen la translocación de varias proteínas citosólicas, como las guanosina trifosfatasa (GTPasa) Rac2 y de la familia Rho al complejo membranario que porta el citocromo *c*, con la activación posterior del dinucleótido de fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH)-oxidasa. La reacción catalizada por la NADPH-oxidasa lleva a la producción de superóxido que, a su vez, aumenta el peróxido de hidrógeno, los radicales y aniones hidroxilo, el ácido hipocloroso y las cloraminas.

En algunos casos, los ROI pueden contribuir directamente a la iniciación de enfermedades crónicas. La oxidación de lípidos produce aldehídos que sustituyen lisinas en la apolipoproteína B-100. Esta estructura alterada se une a TLR2 para inducir la producción de citocinas o es interiorizada por los macrófagos, lo que lleva a la producción de células espumosas y hebras grasas, las lesiones primarias de la ateroesclerosis (cap. 70). Después, los epítopos alterados en las proteínas dañadas del huésped pueden presentarse a los linfocitos T para iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa que amplifique la lesión vascular inflamatoria.

Las óxido nítrico sintasas (NOS) convierten la L-arginina y el oxígeno molecular en L-citrulina y óxido nítrico (NO). Se conocen tres isoformas de NOS: NOS neuronal (ncNOS o NOS1) y NOS de célula endotelial (ecNOS o NOS3) se expresan de forma constitutiva, mientras que la NOS del macrófago (macNOS, iNOS o NOS2) la inducen citocinas inflamatorias como el TNF y el IFN-γ así como los productos de virus, bacterias, protozoos y hongos, y la tensión baja de oxígeno y el pH ambiental bajo.

Junto a las prostaglandinas, la producción de NO por la NOS2 y de ROI por la NADPH-oxidasa es un mecanismo clave por el que los macrófagos entorpecen paradójicamente la proliferación del linfocito T. Esto podría controlar los procesos inflamatorios o eliminar linfocitos T autorreactivos, y es al menos en parte responsable de la inmunodepresión que se ve en ciertas infecciones y neoplasias malignas.

Proteasas y daño de la matriz

La producción de enzimas que degradan la MEC regula el recambio tisular en la inflamación. La reconfiguración de la matriz reestructura el tejido dañado, libera factores de crecimiento unidos a la matriz y citocinas, prepara el tejido para su invasión por vasos sanguíneos nuevos y altera el ambiente local para permitir la adherencia y retención de células recién reclutadas.

Las MMP son una familia de más de 20 endopeptidasas extracelulares que participan en la degradación y reestructuración de la MEC (tabla 48-1). Se producen en forma de proenzimas y requieren una proteólisis limitada o una desnaturalización parcial para exponer su zona catalítica. Su nombre deriva de su dependencia de iones metálicos (superfamilia cinc/metcincina) para su actividad y de su capacidad potente de degradar las proteínas estructurales de la MEC. Las MMP también pueden escindir moléculas de superficie celular y otras proteínas pericelulares que no están en la matriz, regulando así el comportamiento celular. Por ejemplo, las MMP pueden modificar el crecimiento celular digiriendo proteínas de la matriz asociadas a factores de crecimiento. El FGF y el TGF-β muestran afinidades altas por moléculas de la matriz que sirven como depósito de estas citocinas. La proteólisis de la matriz libera algunos factores de crecimiento y puede hacerlos disponibles a receptores de la superficie celular. Además, las MMP pueden escindir y activar directamente factores de crecimiento. Las MMP influyen en la migración del linfocito T al alterar las uniones entre la matriz y las células o de las células entre sí. A la molécula de adhesión integrina β4 la escinde la MMP-7. La MMP-3 y la MMP-7 digieren la

TABLA 48-1 MMP HABITUALES Y SUS SUSTRATOS

FAMILIA DE MMP	SUSTRATOS DE LA MATRIZ	OTROS SUSTRATOS
Colagenasas	Colágenos I, II, III, VII y X Agrecano	Pro-MMP-1, 2, 8, 9 y 13 Pro-TNF
Entactina	Inhibidores de la α_1-proteinasa Gelatina Tenascina	
Gelatinasas	Agrecano Colágeno desnaturalizado Elastina Fibronectina Laminina Vitronectina	Pro-MMP-1, 2 y 13 Pro-TNF Pro-IL-1β TGF-β latente
Matrilisinas	Proteoglucanos Colágenos desnaturalizados Entactina Fibrina, fibrinógeno Fibronectina Gelatina Laminina Tenascina Vitronectina	Pro-MMP-2 y 7 Pro-TNF Ligando Fas unido a la membrana (FasL) Plasminógeno β_4 integrinas
Estromelisinas	Proteoglucanos Agrecano Colágeno III, IV, V, IX, X y XI Pro-IL-1β Entactina Fibrina, fibrinógeno Fibronectina Gelatina Laminina Tenascina Vitronectina	Pro-MMP-1, 3, 7, 8, 9, 10 y 13 Pro-TNF Plasminógeno Inhibidores de la α_1-proteinasa

IL = interleucina; MMP = metaloproteinasas de la matriz TG = factor transformador del crecimiento; TNF = factor de necrosis tumoral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cadherina E y no solo rompen las uniones entre las células endoteliales sino que estimulan la migración celular.

La degradación de la MEC suelen iniciarla las colagenasas, que escinden el colágeno natural. El colágeno desnaturalizado es después reconocido y degradado más por las gelatinasas y las estromelisinas. Al contrario que las colagenasas, las estromelisinas muestran una especificidad amplia por el sustrato y actúan sobre muchas proteínas de la MEC, como el proteoglucano, la fibronectina, la laminina y muchas proteínas del cartílago. Las estromelisinas también pueden amplificar el proceso de reestructuración mediante la activación de la colagenasa a través de una proteólisis limitada.

La expresión de genes de MMP pueden inducirla muchas citocinas proinflamatorias, como el TNF, la IL-1, la IL-17A y la IL-18. Un elemento frecuente en los promotores de las MMP que regula la transcripción es la proteína activadora 1 (AP-1, del inglés *activator protein-1*). La AP-1 es un dímero que comprende miembros de las familias Jun y Fos. Las citocinas pueden regular el gen *MMP* activando a las MAPK, especialmente a la cinasa aminoterminal de c-Jun (JNK, del inglés *c-Jun amino terminal kinase*), que, a su vez, fosforila a c-Jun y aumenta mucho la producción de MMP. El NF-κB y los lugares de unión similares a NF-κB también pueden contribuir a la transcripción de la proteasa.

Otras muchas clases de proteasas reestructuran la matriz, como las serina proteasas y las cisteína proteasas. Los PMN infiltrantes en las zonas de inflamación liberan concentraciones altas de serina proteasas, como la tripsina, la quimotripsina y la elastasa, que pueden digerir directamente la MEC o activar las formas proenzimáticas de MMP secretadas. La familia de las ADAM (desintegrina y metaloproteinasa) puede escindir el dominio extracelular de los receptores de citocinas. Estas proteasas de la MEC incluyen dos miembros de la familia agrecanasa. Una de estas agrecanasas (la agrecanasa 2 o ADAMTS5) se ha implicado en la artrosis puesto que en los modelos de ratones con artrosis que carecen de esta enzima hay una menor destrucción del cartílago (cap. 262).

REPARACIÓN TISULAR Y RESOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación es una respuesta fisiológica normal, pero puede provocar lesiones graves al huésped si se le permite persistir. Son necesarios mecanismos adicionales para restablecer la homeostasia una vez que se ha iniciado esta respuesta. La supresión de la inflamación aguda mediante la retirada o desactivación de mediadores y células efectoras permite al huésped reparar los tejidos dañados mediante la elaboración de factores de crecimiento y citocinas adecuados (fig. 48-1). Como en la generación inicial de una respuesta inflamatoria, los componentes de la resolución son una respuesta celular (apoptosis y necrosis), la formación de mediadores solubles (como citocinas antiinflamatorias y antioxidantes) y la producción de efectores directos (como los inhibidores de proteasas).

Eliminación de células inflamatorias

Las células pueden eliminarse de un lugar inflamado mediante diversos mecanismos. En primer lugar, el influjo celular puede disminuirse por la producción de factor quimiotáctico y la expresión de molécula de adhesión vascular. En segundo lugar, se pueden liberar células, especialmente linfocitos, desde el tejido y volver a la circulación a través de los vasos linfáticos. En tercer lugar, las células sometidas a estrés pueden sufrir una necrosis con la liberación de sus contenidos al ambiente local. Un cuarto mecanismo conocido como autofagia[7] puede llevar a la digestión de orgánulos internos y finalmente a la muerte celular. Quizás el método más crítico y efectivo para eliminar células de un lugar inflamado sea la muerte celular programada, o apoptosis.

La apoptosis es un proceso muy bien regulado en las células eucariotas que lleva a la muerte celular y marca la membrana de superficie para una eliminación rápida por los fagocitos. Este proceso de limpieza no desencadena ninguna respuesta inflamatoria, al contrario que la muerte celular producida por la necrosis. Los fagocitos PMN tienen una semivida muy corta en el tejido y la persistencia o liberación de su contenido al microambiente tras su muerte puede ser perjudicial. En algunos trastornos, como la vasculitis leucocitoclástica (cap. 270), la apoptosis abundante del neutrófilo se ve fácilmente en el estudio histopatológico. Otras células, incluidos los linfocitos T, sufren una apoptosis posterior a la activación para impedir la persistencia exagerada de la respuesta del huésped. La apoptosis defectuosa o incluso la persistencia de células apoptósicas que no se eliminen puede contribuir a las enfermedades inflamatorias crónicas y a las enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, la pérdida de tolerancia a antígenos propios podría participar en las respuestas autoinmunitarias en el LES.

El compromiso de una célula en su apoptosis pueden iniciarlo varios factores, como los ROI en el microambiente celular, así como las señales producidas a través de varias vías de receptores de muerte (p. ej., FasL/Fas y ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF [TRAIL]). El primero puede dañar el ADN, que es un subproducto frecuente del ambiente genotóxico creado por la inflamación. Si la lesión del ADN es excesiva, la reparación por medio de mecanismos muy estrechamente regulados se termina y genes como el supresor de tumores p53 pueden iniciar la muerte celular programada. La carga de mutaciones inducida por los ROI o RNI en la inflamación crónica podría acumularse con el tiempo y llevar finalmente a sustituciones de aminoácidos en proteínas reguladoras clave. Finalmente, como se ha observado en la colitis ulcerosa, pueden aparecer enfermedades neoplásicas.

La retirada de los cuerpos apoptósicos, o de los restos de células apoptósicas empaquetadas, es rápida y pueden realizarla los macrófagos, los fibroblastos, las células epiteliales y endoteliales, las células musculares y las células dendríticas. Los receptores de superficie usados en el reconocimiento y engullido de células apoptósicas son las integrinas (p. ej., αvβ3), las lectinas, los receptores basurero, el transportador con bloque ligador de ATP 1, el receptor de LPS, el CD14 y los receptores del complemento CR3 y CR4. Sin embargo, algunas de estas moléculas membranarias pueden utilizarse en las vías proinflamatoria y apoptósica, y su divergencia puede basarse en diferentes ligandos y moléculas accesorias. Las células apoptósicas muestran una serie de patrones moleculares asociados a la membrana que interactúan con receptores presentes en los fagocitos. Una característica general de las células apoptósicas es la pérdida de la asimetría fosfolipídica, con la presentación externa de fosfatidilserina.

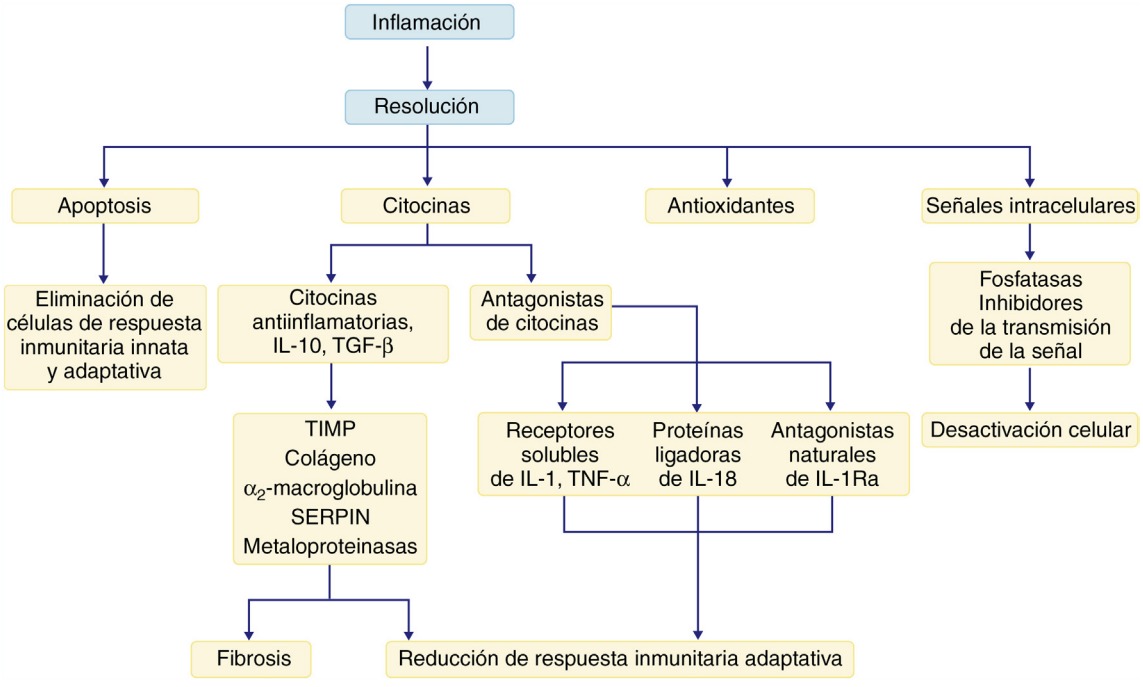

FIGURA 48-1. Mecanismos antiinflamatorios que resuelven la inflamación y conducen a la reparación de la matriz extracelular. IL = interleucina; SERPIN = inhibidores de la serina proteasa; TGF = factor transformador del crecimiento; TIMP = inhibidor tisular de metaloproteinasas; TNF = factor de necrosis tumoral.

booksmedicos.org

La fosfatidilserina exteriorizada puede ser suficiente para desencadenar la fagocitosis, pero hay otras estructuras apoptósicas de la superficie celular.

Aunque algunas células inflamatorias e inmunitarias se eliminan, otras líneas celulares se expanden durante la fase de resolución. Las células mesenquimatosas, en especial los fibroblastos, proliferan y producen matriz nueva que puede contraerse para formar una cicatriz fibrosa. Los factores de crecimiento producidos en la zona como el PDGF inducen la síntesis de ADN en estas células estromales por medio de la activación de PI3K. El TGF-β[8] también estimula la proliferación del fibroblasto y convierte el fenotipo celular hacia la formación de matriz en lugar de su destrucción aumentando la producción de colágeno y suprimiendo la expresión de MMP. Además, las células progenitoras mesenquimatosas que residen en el tejido o migran desde la sangre periférica pueden diferenciarse en la línea apropiada específica del órgano. Las células pluripotenciales pueden, en presencia del ambiente adecuado, convertirse en adipocitos, condrocitos, células óseas u otras células estromales diferenciadas.

Mediadores solubles

CITOCINAS ANTIINFLAMATORIAS

Las células residentes e infiltrantes liberan una diversidad de citocinas antiinflamatorias. El TGF-β y la IL-10 son ejemplos producidos por los macrófagos, los fibroblastos intersticiales o los linfocitos T. Algunas citocinas del linfocito T, como la IL-4, la IL-10 y la IL-13, suprimen la expresión de MMP por las células estimuladas por la IL-1 o el TNF. Además de aumentar la proliferación del fibroblasto, el TGF-β suprime la producción de colagenasa, aumenta el depósito de colágeno y reduce la actividad de las MMP al inducir la producción de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP, del inglés *tissue inhibitors of metalloproteinases*). La fase de reparación es anormal en enfermedades en las que la fibrosis tisular representa una manifestación patológica importante. Por ejemplo, la esclerodermia (cap. 267) se caracteriza por una fibrosis difusa y se acompaña de concentraciones altas de TGF-β y de una mayor producción de MEC.

Los receptores señuelo de citocinas también pueden reducir la respuesta inflamatoria. Los receptores también pueden desprenderse de la superficie celular tras su escisión proteolítica y pueden absorber citocinas, con lo que evitan que se unan a receptores funcionales en las membranas celulares. Estos inhibidores de citocinas pueden liberarse en forma de un intento coordinado de evitar una inflamación sin control, como en el choque séptico (cap. 108), en el que la endotoxina induce la producción de receptores solubles después de la producción inicial masiva de TNF e IL-1. También se producen otros tipos de proteínas ligadoras de citocinas como mecanismos reguladores, como la proteína ligadora de IL-18 (IL-18BP), que es un receptor relacionado con la superfamilia de Ig que captura IL-18. En la reestructuración ósea (cap. 243) son necesarias las interacciones entre el receptor activador de NF-κB (RANK) con el ligando de RANK para la resorción mediada por los osteoclastos. El antagonista competitivo osteoprotegerina (OPG) es un miembro de la familia del receptor del TNF que se une al ligando de RANK e inhibe la activación del osteoclasto.

Al menos dos mecanismos diferentes contribuyen a la inhibición natural de la IL-1. Un receptor señuelo de IL-1 (IL-1R de tipo II) tiene las formas membranaria y soluble que neutralizan la actividad de la IL-1. Además, un antagonista natural de la IL-1, IL-1Ra, puede unirse a receptores funcionales para la IL-1 y competir con la IL-1α o la IL-1β. Pero el IL-1Ra no transduce la señal a la célula y bloquea las funciones biológicas de la IL-1 del ambiente. El equilibrio entre la producción de IL-1 e IL-1Ra depende de muchas influencias. Por ejemplo, los monocitos producen más IL-1, mientras que los macrófagos maduros producen IL-1Ra.

DESACTIVACIÓN DE LAS VÍAS TRANSMISORAS DE SEÑALES

Las vías transmisoras de señales descritas anteriormente que inician una respuesta inflamatoria tienen mecanismos intracelulares que aseguran que el proceso sea autolimitado. Muchas cinasas, como las MAPK, necesitan una modificación posterior a la traducción mediante fosforilación para incrementar la actividad enzimática. Un sistema de fosfatasas que elimina estos fosfatos puede devolver a la cinasa a su estado de reposo. Por ejemplo, la fosfatasa de especificidad dual 1 (DUSP1, del inglés *dual specificity phosphatase 1*) es una enzima que desfosforila la MAPK p38, así como otras MAPK. La expresión de DUSP1 aumenta gracias a la MAPK p38; de este modo, el proceso de activación de la célula por medio de p38 es responsable de su propio mecanismo de contrarregulación. La activación de NF-κB suele iniciarse mediante la fosforilación del inhibidor de kB (IkB), que lo dirige a su proteólisis. La expresión de IkB aumenta después mucho y detiene la transmisión de la señal a través de esta vía. La vía transmisora de señales JAK-STAT se inhibe por las proteínas supresoras de la estimulación citocínica (SOCS, del inglés *suppressor of cytokine stimulation*). De este modo, los mecanismos de defensa celular han evolucionado para impedir una activación celular persistente.

PROSTANOIDES ANTIINFLAMATORIOS Y CICLOOXIGENASA

La COX-2 inducida por mediadores proinflamatorios aparece pronto y puede contribuir a las respuestas inflamatorias. Sin embargo, la expresión tardía de COX-2 en el proceso ha llevado a especular que también actúa en la resolución de la inflamación. Esta regulación podría ocurrir a través de la formación de prostaglandinas ciclopentenonas (CyPG). Los prostanoides pueden servir de ligandos para los receptores activados por el proliferador del peroxisoma (PPAR, del inglés *peroxisome proliferator-activated receptors*) (cap. 206). Hay tres clases principales de receptores PPAR –PPARα, PPARβ/δ y PPARγ–, todos los cuales se unen al ADN como heterodímeros asociados al receptor del retinoide X. La activación de PPARγ por las CyPG se asocia a la supresión de las vías de la transcripción de la AP-1 y del STAT en los macrófagos. Se ha demostrado la eficacia de una diversidad de agonistas naturales y sintéticos del PPAR en modelos de lesión por isquemia y reperfusión, artritis y enfermedades inflamatorias de la vía respiratoria.

Inhibidores de efectores directos

ANTIOXIDANTES

Las enzimas antioxidantes que pueden inactivar los intermediarios tóxicos y protegen los tejidos normales son la catalasa y la superóxido dismutasa. La catalasa es una enzima peroxisómica que cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Las superóxido dismutasas (SOD) catalizan la dismutación del superóxido en peróxido de hidrógeno, que después es eliminado por la catalasa o la glutatión-peroxidasa. Las glutatión peroxidasas y la glutatión-reductasa son mecanismos adicionales para mantener el equilibrio de reducción y oxidación y la eliminación de metabolitos tóxicos. La producción insuficiente de antioxidantes intracelulares como el glutatión puede suprimir las respuestas linfocíticas y podría ser responsable de la transmisión defectuosa de señales por el receptor del linfocito T y de la inmunidad reducida en los linfocitos T derivados de la sinovial de la artritis reumatoide (cap. 264).

Las interacciones de los radicales libres con las moléculas que les rodean puede generar especies de radicales secundarias en una reacción en cadena que se propaga a sí misma. Los antioxidantes rompedores de cadenas son pequeñas moléculas que pueden recibir o donar un electrón y así formar productos intermedios estables con un radical. Estas moléculas antioxidantes se clasifican en moléculas de fase acuosa (vitamina C, albúmina, glutatión reducido) o de fase lipídica (vitamina E, ubiquinol 10, carotenoides y flavonoides). Además, las proteínas ligadoras de metales de transición (ceruloplasmina, ferritina, transferrina y lactoferrina) pueden servir de antioxidantes al secuestrar cationes de hierro y cobre y así inhibir la propagación de radicales hidroxilo.

INHIBIDORES DE PROTEASAS

Los inhibidores de las proteasas regulan la función de las proteasas endógenas y reducen la probabilidad de daño colateral en los tejidos. Estas proteínas forman dos clases funcionales, los inhibidores de la zona activa y la α_2-macroglobulina (α_2M). La última clase de inhibidores de las proteasas actúa mediante la unión covalente de la proteasa a la cadena α_2M, lo que bloquea el acceso a los sustratos. La α_2M se une a todas las clases de proteasas y, después de formar un enlace covalente, las conduce a las células a través de una endocitosis mediada por receptores con su posterior inactivación enzimática. La familia de inhibidores de las serina proteasas (SERPIN) es el miembro más abundante de la primera clase de inhibidores de las proteasas y desempeña una función importante en la regulación de la resolución del coágulo sanguíneo y la inflamación, como indican muchos de sus nombres: antitrombina III, inhibidores del activador del plasminógeno 1 y 2, α_2-antiplasmina, α_1-antitripsina y calistatina.

La familia de los TIMP bloquea la función de la mayoría de MMP. Los TIMP se unen a las MMP activadas y bloquean de un modo irreversible sus zonas catalíticas. Algunos ejemplos de enfermedades con un equilibrio desfavorable entre TIMP y MMP son la pérdida de cartílago en la artritis y la regulación de las metástasis tumorales. El desequilibrio entre TIMP y MMP en las formas destructivas de artritis parece causado por la capacidad productiva limitada de inhibidores de proteasas, que se ve abrumada por la expresión enorme de MMP. Mientras que la IL-1 y el TNF inducen a las MMP, la IL-6 y el TGF-β suprimen la producción de MMP y aumentan las concentraciones de TIMP. Por tanto, el perfil de citocinas tiene una gran influencia en el estado de la reestructuración. Cuando predominan las citocinas proinflamatorias, el equilibrio favorece la destrucción de la matriz; en presencia de inhibidores de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento aumenta la producción de proteínas de la matriz y los TIMP inhiben las MMP.

Bibliografía de grado A

A1. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326-338.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

49 INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

MEGAN SYKES

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El trasplante clínico engloba el trasplante de órganos y el de islotes de Langerhans con células β productoras de insulina, en los que es necesario superar la respuesta inmunitaria del huésped contra el injerto (HCI) con el fin de evitar el rechazo, así como el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) (cap. 178), en el que es necesario enfrentarse no solo al HCI sino también a la respuesta inmunitaria del injerto contra el huésped (ICH). Como los preparados de médula ósea o de células madre de la sangre periférica movilizadas (CMSPm) contienen linfocitos T maduros, su administración a receptores acondicionados, y en consecuencia inmunodeprimidos, se asocia a un riesgo de enfermedad de ICH. Entre los órganos trasplantados están la córnea, los riñones, el hígado, el corazón, los pulmones, el intestino delgado, el páncreas y los aloinjertos de tejidos compuestos como las manos y las caras. Es probable que la lista de células alógenas trasplantadas se amplíe en el futuro hasta incluir otros tipos, como los hepatocitos, los mioblastos y células sustitutivas derivadas de células madre. Los trasplantes procedentes de un miembro de la misma especie se denominan *alotrasplantes.* Sin embargo, muchos creen que los trasplantes procedentes de otras especies, denominados *xenoinjertos,* son una solución prometedora al suministro muy inadecuado de órganos y tejidos alógenos, y tales injertos podrían usarse en el futuro. Los trasplantes de tejidos o células procedentes del receptor, procesando las células de un órgano del propio receptor (p. ej., islotes de Langerhans tras pancreatectomía para la pancreatitis crónica) o de poblaciones celulares (p. ej., células progenitoras hematopoyéticas $CD34^+$ y células madre obtenidas de leucaféresis tras la movilización de la médula ósea antes de la administración de dosis altas de radiación o quimioterapia para el cáncer), se denominan *autógenos.* En el futuro, estos trasplantes pueden incluir células autógenas derivadas de células madre usadas con fines terapéuticos.

ANTÍGENOS EN EL TRASPLANTE

Los principales antígenos reconocidos durante el rechazo del injerto y los tipos celulares que los reconocen se resumen en la tabla 49-1.

Antígenos principales de histocompatibilidad

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex;* antígenos leucocíticos humanos [HLA, del inglés *human leukocyte antigens*] en los seres humanos) controla las respuestas inmunitarias adaptativas y algunas innatas y tiene una relevancia crucial en muchas enfermedades inmunitarias. El MHC también constituye el obstáculo inmunitario más fuerte a todos los tipos de aloinjertos. Las moléculas del HLA comprenden dos isoformas principales, llamadas clases I y II, y están codificadas por el complejo MHC del cromosoma 6. Aunque todas las moléculas del HLA tienen una estructura general parecida, las moléculas de las clases I y II muestran diferentes patrones de expresión, de modo que la clase I del MHC se expresa en la mayoría de las células del cuerpo, mientras que los antígenos de la clase II se expresan sobre todo en poblaciones de células presentadoras de antígenos (APC, del inglés *antigen-presenting cell*), como las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B, y de células epiteliales tímicas implicadas en la selección de los linfocitos T. La clase II del MHC también puede expresarse en las células endoteliales vasculares y en los linfocitos T activados de algunas especies, incluidos los seres humanos.

La función especializada de ambas clases de moléculas del MHC es la presentación de antígenos peptídicos a los receptores del linfocito T (TCR, del inglés *T-cell receptors*), lo que permite que tengan lugar las respuestas inmunitarias adaptativas. En términos generales, los péptidos presentados por las moléculas de la clase I son de 8 a 9 aminoácidos derivados de proteínas citosólicas (p. ej., proteínas víricas) que son transportadas al retículo endoplásmico, donde son procesadas y cargadas en moléculas de la clase I durante su síntesis. Las moléculas CD8 interactúan con el dominio α_3 de la cadena pesada de la clase I, lo que fortalece la interacción de los linfocitos T $CD8^+$, que reconocen los complejos clase I-péptido. Los péptidos presentados por las moléculas de la clase II del MHC son, por otra parte, en su mayoría de 10 a 20 aminoácidos derivados de proteínas exógenas (p. ej., bacterias fagocitadas) que son procesadas a través de la vía endosómica, y son reconocidos por el TCR de los linfocitos T, cuyas moléculas CD4 fortalecen la interacción global entre el linfocito T y la APC. La vía de presentación de la clase I tiene una importancia particular en la destrucción de células infectadas por virus, lo que es compatible con la expresión de la clase I del MHC en casi todos los tipos celulares del cuerpo. Sin embargo, hay excepciones a este paradigma, que es responsable del fenómeno de la sensibilización cruzada y de la presentación cruzada, donde péptidos procedentes de proteínas exógenas son presentados por moléculas de la clase I, un fenómeno que puede tener interés para el trasplante. La presentación en la clase II del MHC de antígenos exógenos tiene lugar sobre todo en las APC profesionales y en los linfocitos B, en consonancia con el papel de los linfocitos T $CD4^+$ en el inicio de las respuestas inmunitarias al activar a las APC, lo que proporciona una «ayuda» directa e indirecta (a través de APC activadas que también presentan péptidos en moléculas de la clase I) a los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ (CTL, del inglés *cytotoxic T cells*) y a los linfocitos B productores de anticuerpos. Los linfocitos B pueden concentrar los antígenos reconocidos por sus receptores inmunoglobulínicos específicos de su superficie ligándolos e interiorizándolos, de modo que así predominan en la vía de procesamiento endosómica del antígeno y son presentados por una proporción elevada de las moléculas de la clase II del linfocito B. Esta capacidad de los linfocitos B de presentar de forma preferente péptidos derivados de sus antígenos afines a los linfocitos T CD4 que reconocen estos aloantígenos es muy importante para dirigir la producción de aloanticuerpos.

Varias moléculas del MHC se han cristalizado, solas y con el TCR que las reconoce. La estructura del TCR que se une a las moléculas de las clases I y II del MHC es parecida en general y comprende la hendidura ligadora del péptido, compuesta por una lámina plegada en β y dos hélices α que forman los lados de la hendidura (e-fig. 49-1). Sin embargo, las moléculas de la clase I y II del MHC también tienen diferencias estructurales significativas, como se resume en la e-tabla 49-1. Aunque las moléculas de la clase I están formadas por la combinación de una cadena pesada muy variable (45 kDa) (cadena α) ligada de forma no covalente a una cadena ligera menor no polimórfica (12 kDa) (microglobulina β_2), las moléculas de la clase II son heterodímeros de dos cadenas polimórficas, una cadena α de 32 kDa y una cadena β de 28 kDa, unidas de forma no covalente. El TCR interacciona físicamente con las dos hélices α de las moléculas del MHC y con las cadenas laterales del péptido que está unido al surco, lo que constituye una interacción trimolecular MHC-péptido-TCR (v. e-fig. 49-1). Esta es la porción más variable («hipervariable») del TCR, producida por reordenamientos somáticos V-D-J e inserciones N en las cadenas α y β del TCR, lo que se conoce como región determinante de la complementariedad 3 (CDR3, del inglés *complementarity-determining region 3*), que reconoce complejos MHC-péptido específicos.

TABLA 49-1 LINFOCITOS IMPLICADOS EN EL RECHAZO DEL INJERTO

TIPO CELULAR	ANTÍGENOS RECONOCIDOS	FUNCIÓN	RELEVANCIA
Linfocitos T $CD4^+$	Clase II del MHC alógeno (+ péptido) Clase II del MHC propio + péptido del donante	Activación de célula presentadora de antígeno Ayuda (citocinas y coestimulación) Producción de citocinas proinflamatorias Citotoxicidad Función reguladora	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos EICH
Linfocitos T $CD8^+$	Clase I del MHC alógeno (+ péptido) Clase I del MHC propio + péptido del donante	Citotoxicidad Producción de citocinas Función reguladora	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos EICH
Linfocitos NK	Clase I del MHC (activa o inhibe la función del linfocito NK) Otros ligandos activadores	Citotoxicidad Producción de citocinas	¿Aloinjertos de órganos? Aloinjertos celulares Xenoinjertos
Linfocitos B	Clases I y II del MHC y antígenos del grupo sanguíneo Hidratos de carbono xenógenos	Rechazo mediado por anticuerpos (rechazo hiperagudo, humoral agudo y crónico)	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos

EICH = enfermedad injerto contra huésped; MHC = complejo principal de histocompatibilidad; NK = citolítico natural.

booksmedicos.org

49 INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

MEGAN SYKES

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El trasplante clínico engloba el trasplante de órganos y el de islotes de Langerhans con células β productoras de insulina, en los que es necesario superar la respuesta inmunitaria del huésped contra el injerto (HCI) con el fin de evitar el rechazo, así como el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) (cap. 178), en el que es necesario enfrentarse no solo al HCI sino también a la respuesta inmunitaria del injerto contra el huésped (ICH). Como los preparados de médula ósea o de células madre de la sangre periférica movilizadas (CMSPm) contienen linfocitos T maduros, su administración a receptores acondicionados, y en consecuencia inmunodeprimidos, se asocia a un riesgo de enfermedad de ICH. Entre los órganos trasplantados están la córnea, los riñones, el hígado, el corazón, los pulmones, el intestino delgado, el páncreas y los aloinjertos de tejidos compuestos como las manos y las caras. Es probable que la lista de células alógenas trasplantadas se amplíe en el futuro hasta incluir otros tipos, como los hepatocitos, los mioblastos y células sustitutivas derivadas de células madre. Los trasplantes procedentes de un miembro de la misma especie se denominan *alotrasplantes.* Sin embargo, muchos creen que los trasplantes procedentes de otras especies, denominados *xenoinjertos,* son una solución prometedora al suministro muy inadecuado de órganos y tejidos alógenos, y tales injertos podrían usarse en el futuro. Los trasplantes de tejidos o células procedentes del receptor, procesando las células de un órgano del propio receptor (p. ej., islotes de Langerhans tras pancreatectomía para la pancreatitis crónica) o de poblaciones celulares (p. ej., células progenitoras hematopoyéticas $CD34^+$ y células madre obtenidas de leucaféresis tras la movilización de la médula ósea antes de la administración de dosis altas de radiación o quimioterapia para el cáncer), se denominan *autógenos.* En el futuro, estos trasplantes pueden incluir células autógenas derivadas de células madre usadas con fines terapéuticos.

ANTÍGENOS EN EL TRASPLANTE

Los principales antígenos reconocidos durante el rechazo del injerto y los tipos celulares que los reconocen se resumen en la tabla 49-1.

Antígenos principales de histocompatibilidad

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex;* antígenos leucocíticos humanos [HLA, del inglés *human leukocyte antigens*] en los seres humanos) controla las respuestas inmunitarias adaptativas y algunas innatas y tiene una relevancia crucial en muchas enfermedades inmunitarias. El MHC también constituye el obstáculo inmunitario más fuerte a todos los tipos de aloinjertos. Las moléculas del HLA comprenden dos isoformas principales, llamadas clases I y II, y están codificadas por el complejo MHC del cromosoma 6. Aunque todas las moléculas del HLA tienen una estructura general parecida, las moléculas de las clases I y II muestran diferentes patrones de expresión, de modo que la clase I del MHC se expresa en la mayoría de las células del cuerpo, mientras que los antígenos de la clase II se expresan sobre todo en poblaciones de células presentadoras de antígenos (APC, del inglés *antigen-presenting cell*), como las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B, y de células epiteliales tímicas implicadas en la selección de los linfocitos T. La clase II del MHC también puede expresarse en las células endoteliales vasculares y en los linfocitos T activados de algunas especies, incluidos los seres humanos.

La función especializada de ambas clases de moléculas del MHC es la presentación de antígenos peptídicos a los receptores del linfocito T (TCR, del inglés *T-cell receptors*), lo que permite que tengan lugar las respuestas inmunitarias adaptativas. En términos generales, los péptidos presentados por las moléculas de la clase I son de 8 a 9 aminoácidos derivados de proteínas citosólicas (p. ej., proteínas víricas) que son transportadas al retículo endoplásmico, donde son procesadas y cargadas en moléculas de la clase I durante su síntesis. Las moléculas CD8 interactúan con el dominio α_3 de la cadena pesada de la clase I, lo que fortalece la interacción de los linfocitos T $CD8^+$, que reconocen los complejos clase I-péptido. Los péptidos presentados por las moléculas de la clase II del MHC son, por otra parte, en su mayoría de 10 a 20 aminoácidos derivados de proteínas exógenas (p. ej., bacterias fagocitadas) que son procesadas a través de la vía endosómica, y son reconocidos por el TCR de los linfocitos T, cuyas moléculas CD4 fortalecen la interacción global entre el linfocito T y la APC. La vía de presentación de la clase I tiene una importancia particular en la destrucción de células infectadas por virus, lo que es compatible con la expresión de la clase I del MHC en casi todos los tipos celulares del cuerpo. Sin embargo, hay excepciones a este paradigma, que es responsable del fenómeno de la sensibilización cruzada y de la presentación cruzada, donde péptidos procedentes de proteínas exógenas son presentados por moléculas de la clase I, un fenómeno que puede tener interés para el trasplante. La presentación en la clase II del MHC de antígenos exógenos tiene lugar sobre todo en las APC profesionales y en los linfocitos B, en consonancia con el papel de los linfocitos T $CD4^+$ en el inicio de las respuestas inmunitarias al activar a las APC, lo que proporciona una «ayuda» directa e indirecta (a través de APC activadas que también presentan péptidos en moléculas de la clase I) a los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ (CTL, del inglés *cytotoxic T cells*) y a los linfocitos B productores de anticuerpos. Los linfocitos B pueden concentrar los antígenos reconocidos por sus receptores inmunoglobulínicos específicos de su superficie ligándolos e interiorizándolos, de modo que así predominan en la vía de procesamiento endosómica del antígeno y son presentados por una proporción elevada de las moléculas de la clase II del linfocito B. Esta capacidad de los linfocitos B de presentar de forma preferente péptidos derivados de sus antígenos afines a los linfocitos T CD4 que reconocen estos aloantígenos es muy importante para dirigir la producción de aloanticuerpos.

Varias moléculas del MHC se han cristalizado, solas y con el TCR que las reconoce. La estructura del TCR que se une a las moléculas de las clases I y II del MHC es parecida en general y comprende la hendidura ligadora del péptido, compuesta por una lámina plegada en β y dos hélices α que forman los lados de la hendidura (e-fig. 49-1). Sin embargo, las moléculas de la clase I y II del MHC también tienen diferencias estructurales significativas, como se resume en la e-tabla 49-1. Aunque las moléculas de la clase I están formadas por la combinación de una cadena pesada muy variable (45 kDa) (cadena α) ligada de forma no covalente a una cadena ligera menor no polimórfica (12 kDa) (microglobulina β_2), las moléculas de la clase II son heterodímeros de dos cadenas polimórficas, una cadena α de 32 kDa y una cadena β de 28 kDa, unidas de forma no covalente. El TCR interacciona físicamente con las dos hélices α de las moléculas del MHC y con las cadenas laterales del péptido que está unido al surco, lo que constituye una interacción trimolecular MHC-péptido-TCR (v. e-fig. 49-1). Esta es la porción más variable («hipervariable») del TCR, producida por reordenamientos somáticos V-D-J e inserciones N en las cadenas α y β del TCR, lo que se conoce como región determinante de la complementariedad 3 (CDR3, del inglés *complementarity-determining region 3*), que reconoce complejos MHC-péptido específicos.

TABLA 49-1 LINFOCITOS IMPLICADOS EN EL RECHAZO DEL INJERTO

TIPO CELULAR	ANTÍGENOS RECONOCIDOS	FUNCIÓN	RELEVANCIA
Linfocitos T $CD4^+$	Clase II del MHC alógeno (+ péptido) Clase II del MHC propio + péptido del donante	Activación de célula presentadora de antígeno Ayuda (citocinas y coestimulación) Producción de citocinas proinflamatorias Citotoxicidad Función reguladora	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos EICH
Linfocitos T $CD8^+$	Clase I del MHC alógeno (+ péptido) Clase I del MHC propio + péptido del donante	Citotoxicidad Producción de citocinas Función reguladora	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos EICH
Linfocitos NK	Clase I del MHC (activa o inhibe la función del linfocito NK) Otros ligandos activadores	Citotoxicidad Producción de citocinas	¿Aloinjertos de órganos? Aloinjertos celulares Xenoinjertos
Linfocitos B	Clases I y II del MHC y antígenos del grupo sanguíneo Hidratos de carbono xenógenos	Rechazo mediado por anticuerpos (rechazo hiperagudo, humoral agudo y crónico)	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos

EICH = enfermedad injerto contra huésped; MHC = complejo principal de histocompatibilidad; NK = citolítico natural.

booksmedicos.org

Las moléculas del HLA están codificadas por una región de 3,6 millones de pares de bases que codifica más de 200 genes, incluidos los genes del complemento y del factor de necrosis tumoral (TNF) y muchos otros, además del MHC, que tienen funciones inmunitarias. La organización de la región del HLA se ilustra en la e-figura 49-2, que muestra que las cadenas pesadas de la clase I «clásicas» del HLA-A, B y C y las moléculas «no clásicas» de la clase I están codificadas por una región que es telomérica a la región «central del MHC», que comprende los genes del complemento y del TNF entre otros, y se dispone entre las regiones de las clases II y I del HLA. La región de la clase II contiene genes de las dos cadenas α y β, de los que solo uno es funcional, para cada HLA-DQ y DP. Sin embargo, el locus DR contiene diferente número de cadenas β para diferentes alelos del HLA. Algunas de estas cadenas β del DR son seudogenes, pero varios alelos del HLA-DR contienen uno o dos genes funcionales de la cadena β.

Una de las características más llamativas de las moléculas del HLA (y del MHC de la mayoría de las especies de mamíferos) es su extenso polimorfismo. Se han definido miles de alelos del HLA en las regiones de las clases I y II. Debido a que la principal función de la presentación del antígeno a los linfocitos T es permitir su respuesta y la eliminación de los microorganismos patógenos, este polimorfismo puede haber evolucionado para mantener la diversidad de la reactividad inmunitaria frente a varios microorganismos patógenos dentro de una población, evitando así la aniquilación de esa población por un solo microorganismo que podría no ser presentado bien por ningún MHC particular. Los alelos del HLA se distinguían en un principio con grupos de sueros humanos muy sensibilizados que contenían múltiples aloanticuerpos. Aunque identificaba eficazmente alelos del HLA con relación estructural, este método no puede distinguir muchas diferencias alélicas que tienen relevancia funcional para la unión del antígeno y el reconocimiento del linfocito T. Solo con el desarrollo de los métodos moleculares para distinguir alelos a nivel genómico, finalmente a través de secuencias genómicas específicas, se ha revelado la extensión completa del polimorfismo de esta región. Junto a este conocimiento, ha sido necesario revisar y refinar continuamente el sistema de nomenclatura que define estos alelos. De acuerdo con la nomenclatura aceptada más reciente,[1] los alelos del HLA se identifican por el locus (p. ej., HLA-A), seguido de un asterisco, y después de un número único con hasta cuatro grupos de dígitos separados por dos puntos. El primer grupo describe el grupo del alelo (p. ej., HLA-A*02), que suele corresponder con un antígeno definido por métodos serológicos, y el segundo grupo indica el alelo específico (p. ej., HLA-A*02:101). Los grupos de dígitos tercero y cuarto tienen una menor importancia práctica porque identifican sustituciones silentes de nucleótidos en diferentes alelos y variaciones en las regiones no traducidas del gen, respectivamente.

En ciertas poblaciones, el grado de diversidad dentro de grupos de alelos puede ser bastante limitado debido al origen génico común del alelo. Por ejemplo, para el grupo alélico HLA-DR3 definido en un principio con técnicas serológicas, hay escasa diversidad entre los europeos septentrionales, de forma que la mayoría son portadores del alelo DRB1*0301. De este modo, para esta población, es razonable referirse al tipo serológico HLA-DR3 como definidor de este alelo. Algunos alelos predominan dentro de grupos raciales. Por ejemplo, tan solo cinco alelos del DRB1 predominan entre los europeos septentrionales, y cada alelo constituye entre el 10 y el 30% de esta población. La e-tabla 49-2 resume los principales grupos del alelo del DRB1, definidos en un principio con técnicas serológicas y después mediante la secuenciación genómica.

La mayoría de los trasplantes de órganos se realizan entre disparidades del HLA, y los fuertes regímenes inmunodepresores usados en los receptores de trasplantes pretenden impedir el rechazo por esta respuesta inmunitaria excepcionalmente fuerte. Al contrario que las respuestas del linfocito T a antígenos peptídicos derivados de proteínas extrañas, que son reconocidos por una fracción muy pequeña de los linfocitos T vírgenes (en torno a 1 de cada 10^5), una proporción muy alta, estimada en el 1 al 10% del repertorio de los linfocitos T, reconoce aloantígenos del MHC. La fuerte inmunogenicidad de las moléculas alógenas del MHC se relaciona con la forma en que se selecciona a los linfocitos T en el timo; los timocitos en desarrollo no sobreviven a no ser que puedan reconocer débilmente un complejo MHC/péptido propio en una célula estromal tímica. Este proceso se denomina *selección positiva.* Los timocitos cuyos receptores tienen una elevada afinidad por los complejos péptido/MHC propio son eliminados, de modo que los linfocitos T muy autorreactivos pocas veces llegan a formar parte de la reserva periférica de linfocitos T. Los antígenos alógenos no forman parte de este proceso de *selección negativa.* El resultado neto de estos dos pasos de selección es que el «repertorio» de linfocitos T humanos está muy sesgado para tener reactividad cruzada frente a moléculas alógenas del MHC, lo que proporciona una barrera al trasplante de órganos y células hematopoyéticas. En el caso del trasplante de órganos, en cuyo caso se utiliza una farmacoterapia prolongada con fármacos inmunodepresores potentes con el fin de evitar el rechazo del injerto, esto puede traducirse en algunas situaciones en una mejora de los resultados con los órganos con un HLA compatible. Sin embargo, en el trasplante de donante cadáver no emparentado, los beneficios de la compatibilidad del HLA pueden verse contrarrestados con las desventajas asociadas a una isquemia prolongada del injerto cuando se intenta transportar los órganos hasta el receptor más compatible.[2]

En el TCH (cap. 178), los riesgos de enfermedad de ICH y de fracaso medular se amplifican mucho en presencia de diferencias extensas en el HLA, de modo que hay que evitar estos trasplantes siempre que sea posible; si no puede encontrarse un donante emparentado suficientemente compatible, se realizará una búsqueda en los grandes registros, que contienen millones de donantes voluntarios no emparentados. Debido a su extenso polimorfismo, puede ser difícil encontrar donantes no emparentados con un MHC verdaderamente idéntico en la población humana en su conjunto. En los sujetos con genotipos HLA frecuentes, la probabilidad de encontrar un donante no emparentado compatible es mucho mayor que en los sujetos con genotipos infrecuentes. Esta situación se relaciona en parte con el fenómeno del *desequilibrio de ligamiento,* por el que alelos situados en locus cercanos se encuentran juntos en el mismo segmento cromosómico, o *haplotipo,* con mayor frecuencia de lo que podría esperarse por azar. El patrón de desequilibrio de ligamiento es diferente en distintos grupos raciales, de modo que la probabilidad de encontrar un haplotipo realmente idéntico es mayor dentro de la misma población. Por ejemplo, entre los sujetos de raza blanca, el alelo DRB1*0301 está en desequilibrio de ligamiento con DQB1*0201, que se localiza a varios cientos de miles de pares de bases en el cromosoma 6; este complejo, además de los alelos DR4 que están en desequilibrio de ligamiento con DQB1*0302, confiere el mayor componente génico de riesgo para el desarrollo de la diabetes de tipo 1. Muchas enfermedades autoinmunitarias muestran de forma similar fuertes asociaciones al HLA. Aunque hay datos que indican que la presentación de autoantígenos en HLA específicos desempeña una función importante en la determinación de la predisposición a la enfermedad, probablemente genes diferentes al HLA en desequilibrio de ligamiento son responsables de un componente significativo de estos factores de riesgo génicos.

El uso de donantes alternativos ha aumentado también la disponibilidad del TCH en los sujetos en que no puede identificarse un donante emparentado o no emparentado con el HLA idéntico (cap. 178). Tanto el uso del trasplante de sangre de cordón, que ha reducido la actividad inductora de la enfermedad de ICH respecto a las células madre de los adultos, como los avances en la evitación de la enfermedad de ICH en el TCH de donante emparentado haploidéntico han aumentado mucho la seguridad y el uso del TCH con disparidad del HLA.[3]

Antígenos de histocompatibilidad secundarios

Los antígenos de histocompatibilidad «secundarios» son péptidos derivados de péptidos polimórficos presentados por una molécula del MHC. Incluso los hermanos con un genotipo de HLA idéntico tienen diferentes antígenos de histocompatibilidad secundarios. Estos son suficientes para inducir el rechazo del injerto si no se utiliza un tratamiento farmacológico inmunodepresor. En el caso del TCH, una enfermedad de ICH significativa complica con frecuencia (en alrededor del 30-50% de las veces) el trasplante entre hermanos con un HLA idéntico, incluso con el uso de inmunoprofilaxis farmacológica.

Otros antígenos

Los antígenos del grupo sanguíneo principales (ABO) pueden ser los objetivos del proceso de rechazo «hiperagudo» llamativo que se produce cuando se trasplantan injertos vascularizados incompatibles. El reconocimiento de los antígenos del grupo sanguíneo en la superficie endotelial de los vasos del injerto por los anticuerpos «naturales» del receptor (anticuerpos que están presentes sin sensibilización conocida a los antígenos) activa las cascadas del complemento y de la coagulación, lo que da lugar a una trombosis e isquemia rápidas del injerto. Puede producirse un resultado similar después del trasplante en un sujeto con anticuerpos preformados contra el HLA del donante debido a una presensibilización por trasplantes, transfusiones o embarazos previos. Los anticuerpos contra otros antígenos polimórficos, como la cadena A relacionada con el MHC de la clase I (MICA, del inglés *MHC clase I-related chain A*), se han asociado al rechazo del injerto. En el pasado, el trasplante no podía realizarse con éxito en presencia de una prueba cruzada positiva contra el donante. Sin embargo, se ha obtenido un éxito considerable en el trasplante de riñones, hígado y corazón con un ABO distinto (estos últimos solo en el período neonatal) y en el trasplante de riñones en pacientes muy sensibilizados previamente.[4,5] En el caso del trasplante de riñón e hígado, la eliminación inicial de los anticuerpos, incluso la eliminación de los linfocitos B, y la infusión de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) han procurado este éxito. El trasplante cardíaco neonatal con un ABO diferente ha tenido éxito porque los trasplantes se realizan antes de que el receptor haya adquirido concentraciones altas de anticuerpos contra los antígenos del grupo sanguíneo, y parece que el proceso del trasplante vuelve a los linfocitos B tolerantes al antígeno del grupo sanguíneo del donante. El reconocimiento de los antígenos del grupo sanguíneo también puede tener relevancia en el TCH, donde se cruzan habitualmente las barreras del ABO en ambas direcciones. Esto puede provocar una hemólisis de los eritrocitos del receptor si la disparidad está en la dirección del ICH, aunque esta complicación puede evitarse lavando el producto celular antes de la infusión. La disparidad en la dirección del ICH puede provocar problemas más persistentes debido a la destrucción continua de células eritropoyéticas del donante, lo que provoca una aplasia de eritrocitos pura. No obstante, lo más frecuente es que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se establezca con éxito una eritropoyesis del donante y que las aglutininas contra el donante desaparezcan de la circulación.

Los antígenos A y B del grupo sanguíneo son la consecuencia de la presencia o ausencia en diferentes sujetos de enzimas específicas para la glucosilación. Además, una especificidad antigénica de máxima importancia en el xenotrasplante es el epítopo de hidrato de carbono, Galα1-3Galβ1-4GlcNAc (αGal), que produce una galactosil-transferasa específica. Los seres humanos y los monos del viejo mundo carecen de una αGal-transferasa funcional y producen cantidades elevadas de anticuerpos naturales contra el epítopo ubicuo αGal. Como los animales de interés como fuentes de xenoinjertos (p. ej., cerdos) expresan αGal en cantidades altas en su endotelio vascular, el trasplante de órganos vascularizados procedentes de cerdos da lugar a un rechazo hiperagudo, a no ser que se haga algo para absorber los anticuerpos o inactivar el complemento. La obtención de cerdos con el gen de αGal-transferasa anulado fue, por tanto, un hecho crucial, y se han obtenido resultados alentadores en el trasplante de cerdo a primate en los primeros estudios.

En otro tipo de reacción al trasplante, el reconocimiento como extraño no se debe a la presencia de un antígeno, sino paradójicamente a la ausencia de una molécula del MHC propia. Los linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) expresan una serie de receptores de superficie inhibidores y activadores que, en conjunto, determinan si el linfocito NK mata o no a una posible célula diana. Los ligandos de los receptores inhibidores son moléculas del MHC de la clase I, y los receptores reconocen grupos específicos de alelos. Un linfocito NK puede matar a una diana alógena que carece de un ligando inhibitorio MHC propio. En modelos animales se ha demostrado que este fenómeno da lugar a un rechazo rápido de la médula ósea cuando las células medulares del donante no se administran en un número excesivo o cuando una fracción de ellas es destruida por una respuesta de linfocitos T incompletamente suprimida. No se ha demostrado claramente ningún fenómeno similar en el TCH clínico. La posibilidad de que los linfocitos NK intervengan en el rechazo de aloinjertos de órganos ha sido un tema de controversia desde hace tiempo. Los linfocitos NK pueden tener una particular importancia en el xenotrasplante, donde aparecen pronto en los infiltrados de xenoinjertos de órganos que sufren un rechazo vascular agudo. Los linfocitos NK desempeñan claramente un papel fuerte en el rechazo de médula ósea xenógena, una observación que es relevante para un método de inducción de tolerancia (v. exposición más adelante).

MECANISMOS DEL RECHAZO Y DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

Mediadores celulares

Muchos tipos celulares diferentes participan en las respuestas de rechazo, y hay una considerable redundancia. Los linfocitos T son actores clave en la mayoría de las formas de rechazo, con la excepción del rechazo que pueden inducir los anticuerpos sin la ayuda del linfocito T. Entre ellos están los procesos del rechazo vascular hiperagudo y agudo que pueden inducir los anticuerpos naturales, como se describió anteriormente, o los anticuerpos presentes debidos a una sensibilización previa. Ya se ha expuesto el posible papel de los linfocitos NK.

Alorreconocimiento directo e indirecto

Las respuestas del linfocito T las inducen las APC que presentan aloantígenos. Hay dos formas de reconocimiento de los aloantígenos, denominados *directo* e *indirecto* (fig. 49-1). El alorreconocimiento directo denota el reconocimiento de antígenos del donante en las APC del donante proporcionadas por el injerto. La frecuencia extraordinariamente alta de linfocitos T con alorreactividad se debe al reconocimiento directo de MHC alógeno. El reconocimiento indirecto es el reconocimiento de antígenos del donante que son captados y presentados en moléculas del MHC del receptor por las APC del receptor. La respuesta indirecta es más parecida a las respuestas «normales» del linfocito T, en las que APC profesionales presentan antígenos peptídicos a los linfocitos T que están presentes con una frecuencia relativamente baja en el repertorio virgen.

En el trasplante de órganos, la alorreactividad directa es particularmente importante en el período temprano que sigue al trasplante, cuando todavía hay APC dentro del órgano trasplantado; muchas de estas células migran a los tejidos linfáticos, donde inician la alorrespuesta. Sin embargo, el aporte de APC que viene con el injerto del donante no es renovable, de modo que, si la respuesta directa no se mantiene por el reconocimiento de antígenos del donante en las células endoteliales u otras células del injerto, puede perder importancia. La respuesta indirecta, por otra parte, puede mantenerse con la reserva constantemente renovada de APC del receptor. La respuesta indirecta tiene particular importancia en la inducción de respuestas de anticuerpos.

Mecanismos efectores del rechazo

Los linfocitos T pueden promover el rechazo del injerto a través de varios mecanismos efectores. Uno es el de los procesos dependientes de anticuerpos que ya se han expuesto, que pueden inducir linfocitos T cooperadores $CD4^+$ que promueven la diferenciación y el cambio de clase de inmunoglobulina (Ig) en los linfocitos B que reconocen otras especificidades en los mismos aloantígenos. Los linfocitos T proporcionan una ayuda afín a los linfocitos B cuando los TCR reconocen complejos del MHC propio con antígenos peptídicos derivados del MHC del donante (producidos por linfocitos B cuyos receptores Ig de superficie reconocen y captan el antígeno del MHC del donante). Si no hay anticuerpos contra el donante antes del trasplante, pero se inducen después, la respuesta puede conducir al cuadro patológico del rechazo humoral agudo. Los anticuerpos también pueden participar en un proceso más lento y peor conocido de rechazo crónico, que, en el caso del riñón y del corazón, se caracteriza por lesiones vasculares únicas con engrosamiento de la íntima y pérdida del espacio vascular, y en el caso del trasplante pulmonar, por una bronquiolitis obliterante. Los mecanismos subyacentes a estas lesiones del rechazo crónico no se conocen bien; de hecho, varios procesos inmunitarios diferentes pueden conducir a lesiones parecidas.

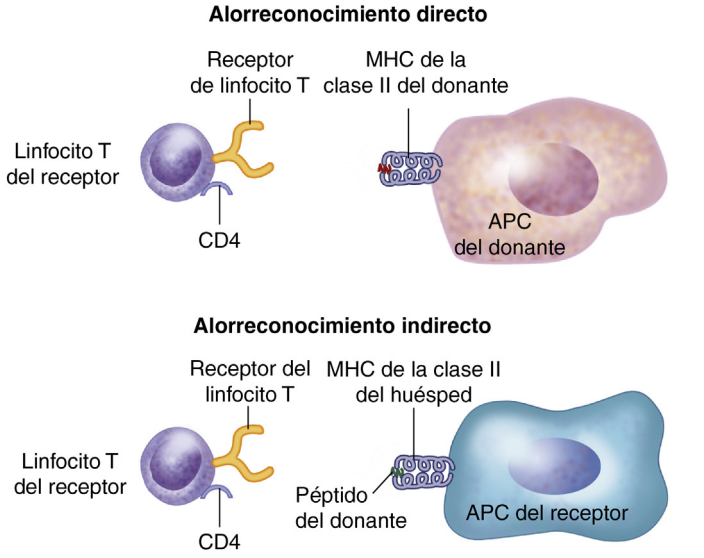

FIGURA 49-1. Alorreconocimiento directo e indirecto. El alorreconocimiento directo implica el reconocimiento por un receptor del linfocito T de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (con o sin un péptido) en una célula presentadora de antígeno (APC) del donante. El alorreconocimiento indirecto implica el reconocimiento por el receptor del linfocito T de un péptido del donante presentado en una APC del receptor que ha captado y procesado antígenos del donante.

Otra vía efectora importante que conduce al rechazo del injerto tiene relación con los CTL, que son sobre todo miembros del subgrupo de linfocitos T $CD8^+$ pero también comprenden linfocitos T $CD4^+$. Varios mecanismos efectores llevan a la muerte de las células diana por los CTL, y entre ellas están la vía mediada por la granzima/perforina y las vías en que participan Fas/ligando de Fas (FasL) y otros miembros de la familia del receptor para el TNF y sus ligandos (cap. 47). Como los linfocitos $CD8^+$ reconocen las moléculas de la clase I del MHC, que se expresan ampliamente, no es difícil prever una destrucción del injerto por los CTL $CD8^+$. Los CTL $CD8^+$ pueden ser activados por medio de una APC que sea estimulada inicialmente por medio del contacto con un linfocito $CD4^+$ alorreactivo. Esta es una forma de «ayuda» del CD4 para los linfocitos $CD8^+$. Además, los linfocitos $CD8^+$ pueden depender de citocinas como la interleucina 2 (IL-2) procedente de los linfocitos $CD4^+$ para su expansión y diferenciación citotóxica. Sin embargo, hay también muchos ejemplos de rechazo mediado por linfocitos $CD8^+$ que son independientes de la «ayuda» de los linfocitos $CD4^+$. La clase II del MHC, que es reconocida por los linfocitos T $CD4^+$, se expresa menos ampliamente en los tejidos del injerto que la clase I del MHC, aunque puede inducirse en las células endoteliales y parenquimatosas del injerto en presencia de citocinas inflamatorias como el interferón γ (IFN-γ).

Además de los mecanismos citotóxicos debidos al alorreconocimiento directo, los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ con especificidad indirecta parecen capaces de destruir el injerto en ciertas circunstancias. A citocinas como el IFN-γ se las ha implicado en algunos casos pero, en general, no se conocen bien las vías de la destrucción indirecta del injerto. Se ha descrito una forma mediada por linfocitos $CD8^+$ de rechazo de injertos cutáneos que depende de antígenos del donante presentados de forma cruzada en moléculas del MHC del receptor (una forma de alorreconocimiento indirecto para los linfocitos $CD8^+$) en un modelo animal. Esta forma de rechazo del injerto puede estar dirigida por el antígeno presentado en las células endoteliales de los vasos del receptor que revascularizan el injerto. Este mecanismo no se aplicaría a aloinjertos de órganos ya vascularizados de forma primaria

Papel del tráfico de los linfocitos T

Todos los procesos de rechazo descritos exigen el tráfico de linfocitos T hacia el injerto. Este proceso es posible después de la activación inicial de los linfocitos T

booksmedicos.org

vírgenes en los tejidos linfáticos. Los linfocitos T vírgenes pueden migrar a los ganglios linfáticos debido a que expresan el receptor para quimiocinas CCR7 y a la molécula de adhesión selectina L. A estos linfocitos T les activan las APC migratorias del injerto, que también entran en los ganglios linfáticos. La activación del linfocito T se asocia a una pérdida de la expresión de CCR7 y de selectina L, así como a la adquisición de un grupo nuevo de receptores para quimiocinas y moléculas de adhesión que permiten la rodadura y adhesión sobre el endotelio del injerto y la entrada en el parénquima del injerto (cap. 47). La inflamación en el injerto, tanto la inducida por la lesión por isquemia-reperfusión y la intervención para el trasplante como la inducida por los linfocitos T que responden al principio, se asocia a un aumento de ligandos para quimiocinas y de adhesión que promueven la entrada de los linfocitos en el injerto. No obstante, injertos bien cicatrizados pueden ser rechazados lentamente por linfocitos T memoria transferidos de forma adoptiva, lo que demuestra que la lesión aguda del injerto y la inflamación no son esenciales para el rechazo en presencia de una respuesta establecida de linfocitos T memoria. El rechazo de injertos de células hematopoyéticas puede mostrar muchos de los mecanismos expuestos para los órganos sólidos, aunque en esta área se ha trabajado con menor detalle.

Mecanismos de la enfermedad injerto contra huésped

El comienzo de la enfermedad de ICH (cap. 178) requiere que los linfocitos T del donante reconozcan aloantígenos del huésped. La enfermedad implica ataques sobre una variedad de tejidos epiteliales del receptor, sobre todo la piel, el intestino y el hígado. Los modelos animales han demostrado claramente los papeles de los linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$ en el inicio de la enfermedad de ICH, y cada subgrupo es capaz de hacerlo de forma independiente del otro. Entre los mecanismos de la enfermedad de ICH están la activación de los linfocitos T aloreactivos del donante por las APC del receptor, lo que lleva a la diferenciación en células efectoras con actividad citotóxica directa y a la producción de citocinas en respuesta a los antígenos del huésped. Un papel destacado lo desempeña el TNF-α, cuya producción la induce en parte la translocación de bacterias a través de la pared intestinal, lo que promueve la activación del sistema inmunitario innato por medio de los receptores de tipo *toll* (cap. 45). La combinación de la lesión tisular inducida por el acondicionamiento y la ruptura de las barreras mucosas, la activación por las bacterias del sistema inmunitario innato y la alorrespuesta de ICH produce un ambiente intensamente proinflamatorio. Ahora se aprecia el papel importante del microambiente inflamado en los tejidos diana en la promoción del tráfico de linfocitos T reactivos en el ICH hacia estos tejidos.[6]

ESTRATEGIAS PARA EVITAR LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

En vista del papel crucial de los linfocitos T del donante en la inducción de la enfermedad de ICH, una estrategia obvia para evitar esta complicación es eliminar los linfocitos T maduros del injerto medular. De hecho, se ha demostrado que este método evita en modelos animales y clínicos la enfermedad de ICH de una forma eficaz. Sin embargo, este método tiene varias desventajas. Una es que los humanos adultos, particularmente aquellos que se han sometido antes a quimioterapia y radioterapia, tienen poco tejido tímico restante y, por tanto, muestran una recuperación perezosa de los linfocitos T, lo que provoca infecciones oportunistas graves.

La segunda desventaja se aplica a la indicación más frecuente del TCH alógeno, el tratamiento de las neoplasias malignas hematológicas (cap. 178). En este marco, la eliminación de los linfocitos T se asocia a menudo a una mayor frecuencia de recaídas debido a la pérdida del efecto injerto contra tumor (ICT), que está mediado en parte por la alorreactividad ICH. La separación de la enfermedad de ICH de los efectos de ICT es un objetivo importante de la investigación del TCH, y se están analizando algunas estrategias prometedoras (e-tabla 49-3). Entre ellas está el control del tráfico de linfocitos T, de modo que la alorrespuesta ICH se limite a los tejidos linfohematopoyéticos donde reside el tumor y otros abordajes.[6,7]

La tercera desventaja de la eliminación de los linfocitos T del donante en el TCH es que aumenta la frecuencia de fracasos de la integración del injerto. La alorreactividad ICH y un efecto de «veto» de los linfocitos T del donante ayudan a superar la resistencia del huésped a la integración del injerto del donante. Una célula veto, que puede ser un linfocito T o un linfocito NK, mata a un CTL que le ataca. Aunque el fenómeno se ha establecido bien en modelos animales, sus mecanismos no están claramente establecidos, y su posible papel en los seres humanos es incierto. El reconocimiento por el linfocito NK en la dirección ICH debido a la falta en el receptor de un ligando de la clase I del MHC (e-fig. 49-3) que active al receptor inhibidor del linfocito NK (KIR) del donante puede promover la integración de la médula del donante y los efectos antitumorales contra las leucemias mielocíticas en el marco de un TCH con un HLA incompatible y la eliminación de los linfocitos T.

En la clínica suele utilizarse una profilaxis farmacológica inmunodepresora en al menos los primeros 6 meses posteriores al TCH para minimizar la complicación de la enfermedad de ICH. Además, se eligen, siempre que es posible, donantes con un HLA compatible o casi porque la enfermedad de ICH aumenta en frecuencia y gravedad a medida que se transgreden las barreras del HLA. Estas medidas, no obstante, son insuficientes, y la enfermedad de ICH sigue siendo una complicación importante del TCH. Por tanto, se están investigando muchas de las nuevas estrategias para el trasplante de órganos y en otros campos para prevenir la enfermedad de ICH en modelos experimentales. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la tolerancia de los linfocitos T del donante hacia los aloantígenos del receptor (v. exposición más adelante) podría no ser completamente beneficiosa en el marco del TCH para el tratamiento de las enfermedades malignas, porque es probable que la pérdida de la alorreactividad ICH se acompañe de una pérdida de los efectos antitumorales.

ESTRATEGIAS PARA PREVENIR EL RECHAZO DEL ALOINJERTO

Inmunodepresión inespecífica

Los fármacos inmunodepresores son la piedra angular del trasplante clínico de órganos, y las mejoras en estos fármacos que han seguido al descubrimiento de la ciclosporina se han extendido al trasplante de órganos hasta incluir corazones, pulmones, páncreas, hígados y otros órganos y tejidos en los últimos 30 años. Los mecanismos de acción de estos fármacos se exponen en el capítulo 35. Sin embargo, es notable que, a pesar de estas mejoras y de su enorme repercusión en la supervivencia temprana del injerto, estos fármacos han atenuado peor la pérdida tardía del injerto. Como los procesos inmunitarios crónicos del rechazo y los efectos adversos de los fármacos inmunodepresores son en sí mismos responsables de gran parte de la pérdida tardía del injerto, la mejora de estos fármacos y la inducción de la tolerancia inmunitaria (v. exposición más adelante) son objetivos importantes en el trasplante.

Bloqueo de la coestimulación

A medida que el conocimiento de las respuestas inmunitarias se ha incrementado, los últimos años han sido testigos de numerosas sustancias biológicas, incluidos anticuerpos y pequeñas moléculas dirigidas contra receptores del sistema inmunitario, así como de tratamientos celulares, destinadas a mejorar la supervivencia del aloinjerto. Debido al papel central desempeñado por los linfocitos T en la respuesta inmunitaria, se ha prestado una atención considerable a los bloqueadores de la coestimulación del linfocito T. Cuando un linfocito T virgen reconoce a un antígeno a través de su TCR único, son necesarias señales «coestimuladoras» adicionales para su completa activación, expansión y diferenciación. Estas señales las proporcionan a menudo las APC en forma de ligandos (p. ej., B7-1, B7-2) para receptores coestimuladores (p. ej., CD28) situados en el linfocito T. La interferencia entre el linfocito T y la APC (p. ej., debido a la activación del CD40 por el aumento en la expresión del CD154 en el linfocito T activado) amplifica más la actividad coestimuladora de la APC, lo que le permite activar eficazmente también a otros linfocitos T. La interacción CD154 (linfocito T)-CD40 (linfocito B) también promueve el cambio de clase de Ig y la función de los linfocitos B como APC. El bloqueo de estos procesos (p. ej., con CTLA4Ig y anticuerpos monoclonales [Acm] anti-CD154) ha prolongado mucho la supervivencia del aloinjerto en modelos exigentes de roedores y animales mayores. Se ha conseguido una tolerancia sólida y sistémica a los antígenos del donante recibiendo un trasplante de médula ósea con bloqueo coestimulador y poco o ningún acondicionamiento adicional. Algunos de estos fármacos se han unido al arsenal de fármacos inmunodepresores en ensayos clínicos del trasplante y enfermedades autoinmunitarias.[8] Aunque los anticuerpos anti-CD154 se han asociado a complicaciones tromboembólicas, que excluyen su evaluación en ensayos de trasplantes, los anticuerpos anti-CD40 recientemente desarrollados se han mostrado prometedores en estudios de animales. Se han descrito numerosas vías coestimuladoras e inhibidoras adicionales que influyen en las respuestas del linfocito T, y constituyen posibles dianas para la manipulación de la alorrespuesta.

Tolerancia inmunitaria

La *tolerancia inmunitaria* denota un estado en el que el sistema inmunitario es arreactivo de un modo específico al injerto del donante (o del receptor en el caso de la reactividad ICH), mientras que permanece normalmente reactivo a otros antígenos.[9-11] La tolerancia es distinta al estado producido por los fármacos inmunodepresores inespecíficos, que aumenta los riesgos de infección y neoplasias malignas. Se han descrito varios abordajes para inducir tolerancia en modelos de roedores, debido en gran medida a la fuerte tolerogenicidad de los injertos ya vascularizados de corazón, hígado y riñón en estos animales. Dado que tales injertos son menos tolerógenos en los seres humanos, ninguna de estas estrategias se ha aplicado con eficacia en la clínica hasta la fecha. Por tanto, las estrategias de tolerancia que son adecuadas para la evaluación clínica deben probarse en primer lugar en modelos «rigurosos», incluidos injertos relativamente no tolerógenos como el de piel con incompatibilidad del MHC en roedores y los modelos de injertos de órganos vascularizados en los grandes animales. Solo disponemos actualmente de un conocimiento superficial de los mecanismos que conducen a la tolerancia en la mayoría de estos modelos.

Los tres principales mecanismos de la tolerancia del linfocito T son la eliminación, la anergia y la supresión (denominada a menudo «regulación»). La *eliminación* denota la destrucción de los linfocitos T con los receptores que reconocen a los antígenos del donante; puede conseguirse durante el desarrollo del linfocito T en el timo, por ejemplo, mediante la inducción de un quimerismo mixto de huéspedes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

desprovistos de linfocitos T. La eliminación también puede aplicarse a los linfocitos T maduros en la periferia, por ejemplo, mediante el trasplante de un órgano o médula tolerógeno combinado con el bloqueo de moléculas coestimuladoras. La *anergia* denota la incapacidad de los linfocitos T de responder completamente a los antígenos que reconocen, y puede inducirse mediante la presentación del antígeno sin coestimulación. La *supresión* ha atraído un interés considerable desde el descubrimiento de que los linfocitos T $CD25^+$ del subgrupo constitutivo $CD4^+$ tienen actividad supresora que depende de la expresión del factor de transcripción cabeza de horquilla P3 (Foxp3, del inglés *forkhead box protein 3*). A estos y a otros tipos de linfocitos T supresores (p. ej., linfocitos NKT, linfocitos $CD8^+$ reguladores y linfocitos B, células supresoras de origen mielocítico) se les ha implicado en modelos de tolerancia al trasplante en roedores y en la prevención de la autoinmunidad. El uso de células reguladoras expandidas ha entrado recientemente en los ensayos clínicos, y quedan por determinar la aplicabilidad práctica final del método y las ventajas relativas del tratamiento con células reguladoras específicas frente a antígenos en comparación con las del tratamiento con células reguladoras inespecíficas. También hay interés en las estrategias para activar o expandir linfocitos T reguladores en vivo, lo que favorece la respuesta inmunitaria supresora sobre la aloinmunidad destructiva.[12]

El desarrollo de modelos animales y el conocimiento de los mecanismos inmunitarios descritos aquí han impulsado los esfuerzos destinados a alcanzar la tolerancia inmunitaria en el trasplante clínico. Todo centro de trasplante posee casos anecdóticos de pacientes que han abandonado por su cuenta la inmunodepresión crónica sin sufrir el rechazo del injerto. Sin embargo, por cada uno de estos pacientes hay docenas que han sufrido rechazo al reducir la dosis o suspender los fármacos inmunodepresores. Aunque se están realizando ensayos de minimización y retirada lenta del tratamiento inmunodepresor en receptores de trasplantes de órganos, una limitación actual importante es la falta de buenos factores predictivos del éxito. Queda por ver si las «firmas de la tolerancia» moleculares identificadas recientemente proporcionarán marcadores con suficiente valor predictivo como para permitir acometer esta retirada con seguridad.

Un método desarrollado en modelos animales se ha aplicado con éxito a la inducción de tolerancia inmunitaria en un pequeño grupo de pacientes que recibieron aloinjertos renales. Este método, en el que se trasplantaba médula ósea tras un acondicionamiento sin mieloeliminación, que es mucho menos tóxico que el acondicionamiento estándar para el TCH, resultó eficaz en los modelos de roedores y animales grandes más exigentes antes de evaluarse en la clínica. El éxito inicial derivado del uso de trasplantes combinados de riñón y médula ósea en pacientes con insuficiencia renal debida al mieloma múltiple condujo a la realización de estudios piloto en pacientes con insuficiencia renal sin enfermedades malignas, con resultados preliminares alentadores. Este abordaje y otros que han surgido de las investigaciones actuales dan la esperanza de que, en el futuro, el trasplante podrá realizarse de forma habitual sin necesidad de tratamiento inmunodepresor crónico, con sus complicaciones acompañantes y su capacidad limitada de controlar el rechazo crónico.[11] Como las enfermedades autoinmunitarias son factores que contribuyen de forma importante a la enfermedad renal terminal, la diabetes y otros tipos de fallo orgánico, el potencial de las estrategias a favor de la tolerancia para revertir la autoinmunidad mientras se induce la tolerancia al aloinjerto es también motivo de esperanza. Todos estos métodos deben realizarse, sin embargo, con precaución, dado que los regímenes satisfactorios podrían conducir también a la tolerancia inmunitaria frente a microorganismos infecciosos activos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

50 SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LA ENFERMEDAD

JOHN P. ATKINSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El sistema del complemento consiste en proteínas del plasma y membranarias que participan en la defensa del huésped frente a las infecciones y en la eliminación de los restos celulares y extracelulares, así como en una amplia variedad de estados autoinmunitarios e inflamatorios (fig. 50-1).[1,2] El complemento es esencial en la inmunidad innata y un potente brazo efector de la inmunidad adaptativa (humoral). Es un *primer* respondedor, especialmente en la sangre, a la invasión bacteriana y vírica (tabla 50-1). Al depositar en segundos sus fragmentos opsonizadores y perturbadores de la membrana sobre la superficie del microorganismo patógeno, ayuda a mantener la esterilidad («guardián del espacio intravascular»). Una segunda actividad importante del complemento es promover la respuesta inflamatoria por medio de la liberación de fragmentos solubles *(anafilotoxinas)*. Se unen a sus receptores, lo que conduce a la activación celular, incluida la quimiocinesia y la quimiotaxia de las células fagocíticas, y por tanto refuerza la protección frente a las infecciones. Además, el depósito de fragmentos del complemento sobre los inmunocomplejos impide que precipiten y promueve su adherencia a los eritrocitos para que sean manejados por los monocitos y las células dendríticas en el hígado y el bazo.

Mediante estas interacciones, el complemento también instruye a la respuesta inmunitaria adaptativa. Los antígenos decorados con las proteínas del complemento

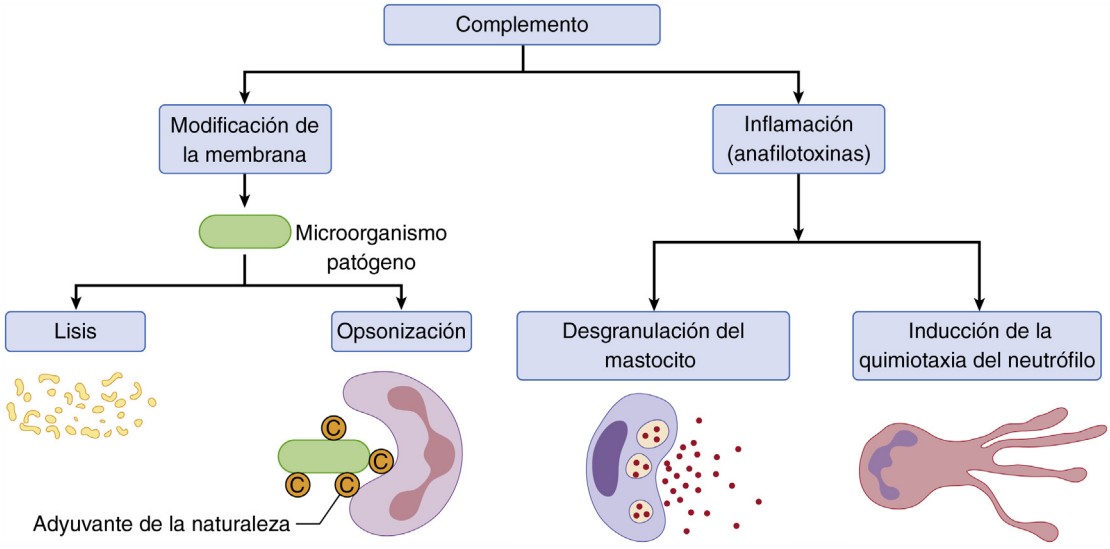

FIGURA 50-1. Función del sistema del complemento. La función más importante del sistema del complemento es alterar la membrana del microorganismo patógeno cubriendo su superficie con grupos de fragmentos de activación. En un caso, facilitan el proceso clave de la opsonización, en la que el C4b y el C3b interaccionan con los receptores para el complemento. En el otro caso, como con ciertas bacterias gramnegativas y virus, el complejo de ataque a la membrana lisa el microorganismo. La segunda función crítica del complemento es activar las células y así promover respuestas inflamatorias e inmunitarias. Los fragmentos del complemento C3a y C5a (conocidos como anafilotoxinas) estimulan a muchos tipos de células, como los mastocitos, para que liberen su contenido e inciten a las células fagocíticas a migrar a los lugares de inflamación (quimiotaxia). A través de estos fenómenos de opsonización y activación celular, el complemento sirve de adyuvante de la naturaleza para preparar, facilitar e instruir la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped. Como el complemento se activa en unos segundos, este sistema inmunitario innato se une al principio a la mayoría de los microorganismos patógenos, especialmente a aquellos que intentan entrar en el espacio vascular. Como se ilustrará, estas funciones básicas también son necesarias para manejar los inmunocomplejos y evitar la autoinmunidad. (Modificado de Arthritis Foundation. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12th ed. Arthritis Foundation; Atlanta, Ga 2001.)

booksmedicos.org

desprovistos de linfocitos T. La eliminación también puede aplicarse a los linfocitos T maduros en la periferia, por ejemplo, mediante el trasplante de un órgano o médula tolerógeno combinado con el bloqueo de moléculas coestimuladoras. La *anergia* denota la incapacidad de los linfocitos T de responder completamente a los antígenos que reconocen, y puede inducirse mediante la presentación del antígeno sin coestimulación. La *supresión* ha atraído un interés considerable desde el descubrimiento de que los linfocitos T $CD25^+$ del subgrupo constitutivo $CD4^+$ tienen actividad supresora que depende de la expresión del factor de transcripción cabeza de horquilla P3 (Foxp3, del inglés *forkhead box protein 3*). A estos y a otros tipos de linfocitos T supresores (p. ej., linfocitos NKT, linfocitos $CD8^+$ reguladores y linfocitos B, células supresoras de origen mielocítico) se les ha implicado en modelos de tolerancia al trasplante en roedores y en la prevención de la autoinmunidad. El uso de células reguladoras expandidas ha entrado recientemente en los ensayos clínicos, y quedan por determinar la aplicabilidad práctica final del método y las ventajas relativas del tratamiento con células reguladoras específicas frente a antígenos en comparación con las del tratamiento con células reguladoras inespecíficas. También hay interés en las estrategias para activar o expandir linfocitos T reguladores en vivo, lo que favorece la respuesta inmunitaria supresora sobre la aloinmunidad destructiva.[12]

El desarrollo de modelos animales y el conocimiento de los mecanismos inmunitarios descritos aquí han impulsado los esfuerzos destinados a alcanzar la tolerancia inmunitaria en el trasplante clínico. Todo centro de trasplante posee casos anecdóticos de pacientes que han abandonado por su cuenta la inmunodepresión crónica sin sufrir el rechazo del injerto. Sin embargo, por cada uno de estos pacientes hay docenas que han sufrido rechazo al reducir la dosis o suspender los fármacos inmunodepresores. Aunque se están realizando ensayos de minimización y retirada lenta del tratamiento inmunodepresor en receptores de trasplantes de órganos, una limitación actual importante es la falta de buenos factores predictivos del éxito. Queda por ver si las «firmas de la tolerancia» moleculares identificadas recientemente proporcionarán marcadores con suficiente valor predictivo como para permitir acometer esta retirada con seguridad.

Un método desarrollado en modelos animales se ha aplicado con éxito a la inducción de tolerancia inmunitaria en un pequeño grupo de pacientes que recibieron aloinjertos renales. Este método, en el que se trasplantaba médula ósea tras un acondicionamiento sin mieloeliminación, que es mucho menos tóxico que el acondicionamiento estándar para el TCH, resultó eficaz en los modelos de roedores y animales grandes más exigentes antes de evaluarse en la clínica. El éxito inicial derivado del uso de trasplantes combinados de riñón y médula ósea en pacientes con insuficiencia renal debida al mieloma múltiple condujo a la realización de estudios piloto en pacientes con insuficiencia renal sin enfermedades malignas, con resultados preliminares alentadores. Este abordaje y otros que han surgido de las investigaciones actuales dan la esperanza de que, en el futuro, el trasplante podrá realizarse de forma habitual sin necesidad de tratamiento inmunodepresor crónico, con sus complicaciones acompañantes y su capacidad limitada de controlar el rechazo crónico.[11] Como las enfermedades autoinmunitarias son factores que contribuyen de forma importante a la enfermedad renal terminal, la diabetes y otros tipos de fallo orgánico, el potencial de las estrategias a favor de la tolerancia para revertir la autoinmunidad mientras se induce la tolerancia al aloinjerto es también motivo de esperanza. Todos estos métodos deben realizarse, sin embargo, con precaución, dado que los regímenes satisfactorios podrían conducir también a la tolerancia inmunitaria frente a microorganismos infecciosos activos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

50 SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LA ENFERMEDAD

JOHN P. ATKINSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El sistema del complemento consiste en proteínas del plasma y membranarias que participan en la defensa del huésped frente a las infecciones y en la eliminación de los restos celulares y extracelulares, así como en una amplia variedad de estados autoinmunitarios e inflamatorios (fig. 50-1).[1,2] El complemento es esencial en la inmunidad innata y un potente brazo efector de la inmunidad adaptativa (humoral). Es un *primer* respondedor, especialmente en la sangre, a la invasión bacteriana y vírica (tabla 50-1). Al depositar en segundos sus fragmentos opsonizadores y perturbadores de la membrana sobre la superficie del microorganismo patógeno, ayuda a mantener la esterilidad («guardián del espacio intravascular»). Una segunda actividad importante del complemento es promover la respuesta inflamatoria por medio de la liberación de fragmentos solubles *(anafilotoxinas)*. Se unen a sus receptores, lo que conduce a la activación celular, incluida la quimiocinesia y la quimiotaxia de las células fagocíticas, y por tanto refuerza la protección frente a las infecciones. Además, el depósito de fragmentos del complemento sobre los inmunocomplejos impide que precipiten y promueve su adherencia a los eritrocitos para que sean manejados por los monocitos y las células dendríticas en el hígado y el bazo.

Mediante estas interacciones, el complemento también instruye a la respuesta inmunitaria adaptativa. Los antígenos decorados con las proteínas del complemento

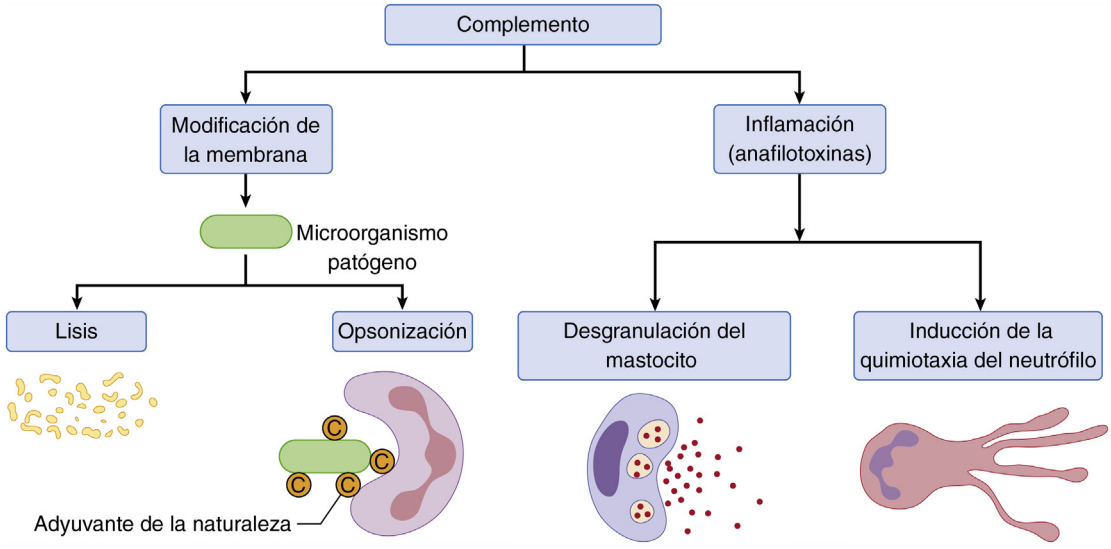

FIGURA 50-1. Función del sistema del complemento. La función más importante del sistema del complemento es alterar la membrana del microorganismo patógeno cubriendo su superficie con grupos de fragmentos de activación. En un caso, facilitan el proceso clave de la opsonización, en la que el C4b y el C3b interaccionan con los receptores para el complemento. En el otro caso, como con ciertas bacterias gramnegativas y virus, el complejo de ataque a la membrana lisa el microorganismo. La segunda función crítica del complemento es activar las células y así promover respuestas inflamatorias e inmunitarias. Los fragmentos del complemento C3a y C5a (conocidos como anafilotoxinas) estimulan a muchos tipos de células, como los mastocitos, para que liberen su contenido e inciten a las células fagocíticas a migrar a los lugares de inflamación (quimiotaxia). A través de estos fenómenos de opsonización y activación celular, el complemento sirve de adyuvante de la naturaleza para preparar, facilitar e instruir la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped. Como el complemento se activa en unos segundos, este sistema inmunitario innato se une al principio a la mayoría de los microorganismos patógenos, especialmente a aquellos que intentan entrar en el espacio vascular. Como se ilustrará, estas funciones básicas también son necesarias para manejar los inmunocomplejos y evitar la autoinmunidad. (Modificado de Arthritis Foundation. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12th ed. Arthritis Foundation; Atlanta, Ga 2001.)

booksmedicos.org

TABLA 50-1 SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LA DEFENSA DEL HUÉSPED CONTRA BACTERIAS Y VIRUS

ACTIVIDAD	ACTORES
Opsonización	(C3b > C4b, C1q, MBL)*
Perturbación de la membrana, incluida la lisis (complejo de ataque a la membrana)	(C5b-C9)
Proinflamatoria a través de la activación celular (las anafilotoxinas y sus receptores)	(C3a, C5a)

*El C3b es la principal opsonina del sistema del complemento. El C1q y la lectina ligadora de manosa o manano (MBL) participan en la activación de las vías clásica y de la lectina, respectivamente, pero también se unen a sus receptores específicos tras unirse a una diana.

son captados por los monocitos, las células dendríticas foliculares y los linfocitos B, así como por otras células presentadoras de antígeno, lo que resulta en una respuesta inmunitaria adaptativa. (Al sistema del complemento se le denomina a menudo «adyuvante natural».) De este modo, es necesaria la activación del complemento para una respuesta de anticuerpos óptima frente a la mayoría de los antígenos extraños. Los sujetos que carecen de un sistema del complemento funcional están predispuestos a las infecciones bacterianas, sobre todo por microorganismos encapsulados, incluidos estreptococos, estafilococos, especies de *Haemophilus* y especies de *Neisseria*.[3] Resulta sorprendente que una deficiencia completa de un componente temprano de la vía clásica del complemento predisponga a las enfermedades autoinmunitarias, particularmente al lupus eritematoso sistémico (LES).[4] Esta asociación indica que el complemento no solo es necesario para la defensa del huésped frente a sustancias extrañas sino también para identificar y eliminar con seguridad materiales propios (retirada de los restos), particularmente especies de ARN y de ADN.

Una característica notable del sistema del complemento es que reacciona en segundos (tabla 50-2). En menos de 2 min puede cubrir una bacteria grampositiva encapsulada con varios millones de fragmentos C3b opsónicos y lisar bacterias gramnegativas mediante la inserción de sus últimos componentes (complejo de ataque a la membrana [MAC, del inglés *membrane attack complex*]). Actúa incluso de forma más eficaz si es dirigido por la unión de IgM o IgG a un antígeno situado en una membrana microbiana para activar la cascada. Los anticuerpos y las lectinas dirigen el proceso de activación a la superficie del microorganismo patógeno. De forma global, la cascada del complemento está diseñada para engarzarse en la superficie de un microorganismo patógeno, particularmente bacterias. Los *reguladores de la activación del complemento* plasmáticos y membranarios inhiben su formación sobre las células «propias» normales.

Muchos de los trastornos mediados por el complemento se resuelven alrededor del asa de amplificación de la vía alternativa (VA). Esta asa de amplificación por retroalimentación es clave en el desencadenamiento de la activación en las primeras fases de una respuesta inmunitaria; sin embargo, debe regularse de forma rigurosa para evitar la activación sobre lo propio normal y una activación excesiva sobre lo propio dañado.[5] Alrededor de la mitad de las proteínas asociadas al sistema del complemento están dedicadas al control de su activación y de sus funciones efectoras, especialmente para mantener la homeostasis del asa de amplificación de la VA.

En la medicina clínica (tabla 50-3), el sistema del complemento participa en tres procesos patológicos (tabla 50-4): 1) una reducción heredada de la actividad funcional que conduce a una mayor predisposición a las infecciones bacterianas y a la autoinmunidad; 2) la mediación en la lesión tisular indeseable tras la activación por autoanticuerpos e inmunocomplejos, y 3) una activación excesiva en los lugares de lesión tisular en los sujetos portadores de variantes génicas en los reguladores.

El conocimiento de cómo se activa el complemento y cómo puede controlarse genera oportunidades para desarrollar sustancias terapéuticas como el tratamiento con el anticuerpo monoclonal (Acm) anti-C5, que ha sido aprobado recientemente para tratar los trastornos hemolíticos graves dependientes del complemento.

TABLA 50-2 CARACTERÍSTICAS SOBRESALIENTES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Sistema innato antiguo de la inmunidad que se encuentra sobre todo en la sangre («guardián del espacio intravascular»)
Capaz de opsonizar y lisar con rapidez bacterias y virus (pueden depositarse millones de fragmentos activos en una diana)
¡Actúa en segundos!
La mayoría de sus proteínas se sintetizan en el hígado
Activación constante (la proteína C3 de la VA se «activa» con una intensidad del 1 al 2% por hora)
La VA también cuenta con un asa de retroalimentación o amplificación, que exige un control estrecho
Brazo efector del sistema inmunitario humoral (IgM e IgG)
Crucial para la eliminación de restos propios (recogida de la basura)
Tras las inmunoglobulinas y la albúmina, las proteínas del complemento se encuentran entre las más abundantes en la sangre
Adyuvante de la naturaleza (casi todos los antígenos extraños están cubiertos de fragmentos del complemento); instruye a la respuesta inmunitaria adaptativa
Una deficiencia de un activador lleva a las infecciones bacterianas o a la autoinmunidad (LES)
Una deficiencia de un regulador lleva a una lesión celular y tisular indeseable en los lugares de lesión o degeneración (activación excesiva)

LES = lupus eritematoso sistémico; VA = vía alternativa.

TABLA 50-3 PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LAS ENFERMEDADES HUMANAS

Activación por autoanticuerpo (formación de inmunocomplejos)
Unión a lo propio modificado (eliminación de restos o basura): • Procesos degenerativos (enfermedades del envejecimiento, como la degeneración macular asociada al envejecimiento) • Lesión celular o tisular (lesión por isquemia-reperfusión; síndrome hemolítico urémico atípico)

TABLA 50-4 TRASTORNOS PATOLÓGICOS ASOCIADOS A LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

Ejemplos de enfermedades en las que la activación del complemento contribuye al trastorno inmunopatológico:
• Síndrome hemolítico urémico atípico*†
• Hemoglobinuria paroxística nocturna†
• Degeneración macular asociada al envejecimiento*†
• Glomerulonefritis membranoproliferativa (tipos 1, 2 y 3)†‡
• Miastenia grave‡
• Penfigoide ampolloso‡
• Lupus eritematoso sistémico/síndrome antifosfolipídico‡
• Artritis reumatoide‡
• Anemias hemolíticas inmunitarias‡
• Vasculitis inmunitarias (síndromes con ANCA)‡
• Lesión por isquemia-reperfusión*†
• Alotrasplante‡
• Enfermedad del suero‡
• Exposición a materiales extraños (p. ej., membranas, nanopartículas)*

*La lesión, la isquemia, el traumatismo, la degeneración o el cuerpo extraño son el desencadenante (activación inmunitaria innata).
†La falta de una regulación adecuada contribuye a la patogenia de la enfermedad.
‡Activación dependiente de anticuerpos del sistema del complemento (activación inmunitaria humoral adaptativa).

ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

Vía clásica

La unión de la IgM o la IgG a un antígeno diana activa esta vía excepcionalmente poderosa y de acción rápida destinada a destruir los microbios (figs. 50-2 y 50-3; tabla 50-5). La cascada de la vía clásica (VC) está diseñada para opsonizar y perturbar la membrana de los microorganismos. Por supuesto, los autoanticuerpos también activan esta VC de forma muy eficiente. La acción del complemento mediada por los inmunocomplejos puede conducir entonces a la lesión celular y tisular. Ejemplos instructivos de autoanticuerpos y enfermedades mediadas por el complemento son las anemias inmunitarias hemolíticas, la miastenia grave y el penfigoide ampolloso. El problema básico o el defecto patológico en este tipo de enfermedad humana es, por supuesto, la formación del autoanticuerpo. Una identificación errónea de lo propio que se produce por una brecha en la tolerancia. En esta situación patológica, el sistema del complemento está actuando a petición del autoanticuerpo.

La VC también se activa por medio de la formación de inmunocomplejos portadores de IgM e IgG. El amiloide β en las placas neuríticas de los pacientes con enfermedad de Alzheimer se involucra directamente en la VC por medio de la interacción con C1q. Además, la proteína C reactiva (CRP) y la proteína amiloide sérica (SAP, del inglés, *serum amyloid protein*) se unen a la cromatina y a otros complejos ribonucleoproteínicos liberados de las células apoptósicas, y estos tipos de complejos activan la VC. Como se ha señalado, la VC desempeña una función clave en la opsonización y eliminación de restos nucleares. Aproximadamente el 80% de los pacientes con deficiencia hereditaria de C1q o C4 sufren LES. Se han demostrado depósitos de CRP y de C1 activado en tejido isquémico como el miocardio humano infartado. Estas observaciones indican que la activación de la VC a través de estos medios independientes de los anticuerpos es crucial para proteger frente a respuestas autoinmunitarias al facilitar la eliminación de los restos.

La regulación de la activación de la VC se produce en dos niveles. Primero, el inhibidor de serina proteasa (serpina, por *in*hibidor de *ser*ina *p*roteasa) conocido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

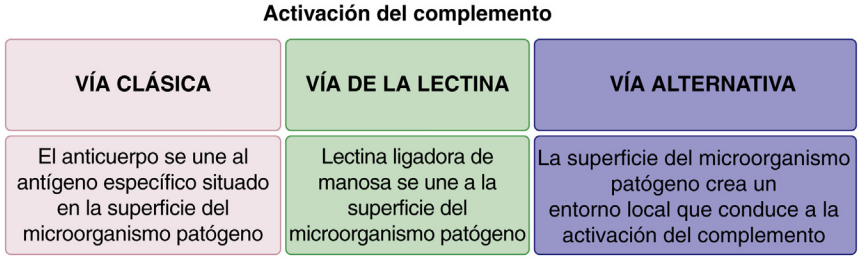

FIGURA 50-2. Las tres vías de activación del complemento.

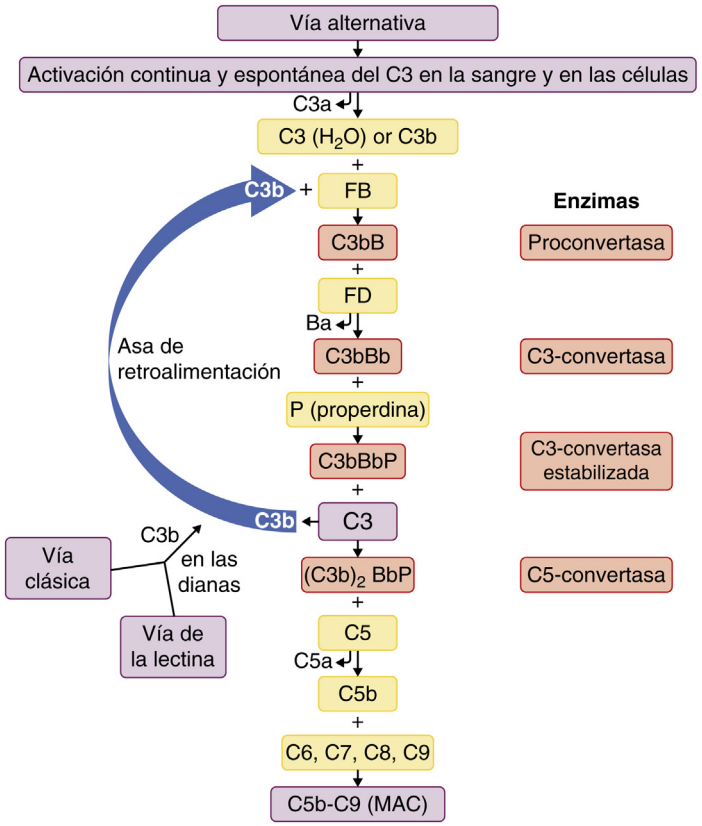

FIGURA 50-3. Vías de activación del complemento. En la cascada mostrada, el C3b o el C3 (H_2O) se unen a la proenzima factor B (FB), y el complejo C36B es después escindido por la proteasa factor D (FD). La adición de properdina (P) al complejo enzimático aumenta la semivida del complejo enzimático unas 10 veces. Aunque la fuente de C3b puede ser la activación espontánea o la activación de las vías de la lectina (VL) y clásica (VC), el asa de retroalimentación de la vía alternativa (VA) asume el control para generar la mayor parte del C3b que se une a la diana. La vía alternativa se activa continuamente. Si el C3b activado o el C3 (H_2O) permanecen en la fase líquida, es rápidamente inhibido por el regulador plasmático factor H. Si el C3 activado se une a lo propio normal o sano, se evita que forme una convertasa gracias a la proteína cofactor que se expresa de forma ubicua en la membrana (MCP [CD46]) y factor acelerador de la degradación (DAF [CD55]). DAF «echa» al dominio catalítico Bb (una parada temporal), pero la mayor parte del MCP es una parada permanente porque, tras su unión, el C3b es escindido mediante proteólisis en C3b inactivo (iC3b) por una serina proteasa conocida como factor I. El asa de retroalimentación es un sistema de amplificación poderoso. ¡Un solo organismo *Escherichia coli* en la sangre puede cubrirse de varios millones de C3b en un par de minutos!

como inhibidor de C1 (C1-INH) bloquea la actividad de muchas proteasas, incluidos el factor XIIa, la calicreína y el factor XIa del sistema de la coagulación, así como de C1r, C1s y MASP2 del sistema del complemento. La importancia de C1-INH se manifiesta en su papel en el angioedema hereditario (tabla 50-6). En esta enfermedad de herencia dominante, una deficiencia de C1-INH permite una proteólisis descontrolada de C4 y C2 y la generación de bradicinina, lo que provoca episodios recurrentes de tumefacción. Esta serpina impide la activación crónica de la cascada de la VC y, tras unos minutos, ayuda a cerrar el sistema. La activación de la VC también está regulada por múltiples inhibidores en el paso clave de la activación del C3. Estas proteínas plasmáticas y membranarias inhiben la formación de la C3-convertasa sobre lo propio sano. Los reguladores membranarios se expresan en gran cantidad en la

TABLA 50-5 LESIÓN O DEGENERACIÓN TISULAR Y ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO*

Degeneración macular asociada al envejecimiento
Artrosis (enfermedad articular degenerativa)
Accidente cerebrovascular isquémico
Infarto de miocardio
Lesión encefálica traumática (p. ej., hígado, riñón, intestino)
Lesión por isquemia-reperfusión
Quemaduras
Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Choque séptico
Síndromes con fallo multiorgánico
Enfermedad de Alzheimer

*En estos trastornos, la activación del complemento lleva al depósito de fragmentos en el lugar de la lesión; sin embargo, se desconoce qué parte de la lesión tisular se debe al sistema del complemento. En muchos casos, modelos animales apoyan la función patológica del sistema del complemento. Solo para la degeneración macular asociada al envejecimiento disponemos de pruebas genéticas poderosas para su aplicación en el ser humano que indican la participación clave del sistema del complemento.

mayoría de los tipos de células, donde impiden la activación sobre lo propio normal y la activación exuberante excesiva sobre lo alterado y lo ajeno.

Vía de la lectina

La proteína lectina ligadora de manosa (MBL, del inglés *mannose-binding lectin*) es un miembro de la familia de las colectinas que también incluye los surfactantes pulmonares A y D.[6] La MBL tiene una estructura similar al C1q, dado que consta de varias subunidades; sobre todo, un dominio globular frontal de reconocimiento de glúcidos y una cola similar al colágeno que interacciona con serina proteasas. En el caso de la MBL, el dominio globular es una lectina (proteína) que se une a repeticiones de manosas y a residuos *N*-acetilglucosamina en la superficie de los microorganismos patógenos (v. figs. 50-2 y 50-3). Muchos microorganismos son reconocidos por la MBL, como las bacterias grampositivas y las gramnegativas, las micobacterias, los hongos, los parásitos y los virus (incluido el virus de la inmunodeficiencia humana 1 [VIH-1]). En general, como era de esperar, las glucoproteínas y glucolípidos de los mamíferos no son reconocidos fácilmente por la MBL ni por lectinas relacionadas (ficolina y colectinas) que activan a la vía de la lectina.

Tres serina proteasas, MASP-1, MASP-2 y MASP-3, se asocian a la MBL (y a las ficolinas y colectinas) a través del dominio de tipo colágeno. Esto es análogo a la asociación de C1r y C1s a C1q. La activación de MASP-2, con alguna ayuda de MASP-1, da lugar a la escisión de C2 y C4, lo que conduce a la formación de la C3-convertasa de la VC y de la lectina (C4b2a).

Las variaciones génicas en las porciones estructural y reguladora del gen de la MBL llevan a amplias diferencias en las concentraciones séricas. Una concentración baja de MBL se asocia a infecciones recurrentes en niños y adultos y es un factor de riesgo de LES. Más llamativa es la asociación de las concentraciones bajas de MBL a las infecciones en el marco del tratamiento del LES. Por ejemplo, la deficiencia heterocigota de MBL se ha asociado a un incremento de cuatro veces en el riesgo de neumonía bacteriana, y la deficiencia homocigota se ha relacionado con un incremento mayor de 100 veces.

Vía alternativa

La VA aprovecha el hecho de que el C3 sufre una activación crónica espontánea de bajo grado (fig. 50-4; v. también figs. 50-2 y 50-3). Este C3b puede unirse de forma covalente a cualquier célula; sin embargo, en lo propio normal, la amplificación de la cascada se bloquea con inhibidores. Por el contrario, el depósito sobre los polisacáridos de las membranas bacterianas y otros objetivos, como la endotoxina y las células infectadas por virus, lleva a la activación rápida de esta vía. Estos lugares,

booksmedicos.org

TABLA 50-6 FACTORES SOLUBLES Y DE MEMBRANA QUE REGULAN EL COMPLEMENTO

NOMBRE	LIGANDO O FACTOR LIGADOR	ACTIVIDAD FUNCIONAL	TRASTORNO, SI ES DEFICIENTE
FACTORES SOLUBLES QUE REGULAN EL COMPLEMENTO			
C1-INH	C1r, C1s, MASP-2	Se une y desplaza a C1r y C1s de C1q y a MASP-2 de MBL	AEH
C4bp* (proteína ligadora de C4)	C4b, GAG	Desplaza a C2a (DAA); cofactor para escisión de C4b por factor I (CA)	Sin síndrome clínico claramente definido
CPN-1 (carboxipeptidasa-N)	C3a, C5a	Inactiva a C3a y a C5a	Urticaria y angioedema
Factor H*†	C3b, C3d, GAG	Desplaza a Bb de la C3-convertasa y de la C5-convertasa de la VA (DAA) y es un cofactor para que el factor I escinda a C3b (CA)	DMAE, SHUa, glomerulopatías por C3; infecciones bacterianas secundarias a C3 bajo
Factor I†	C3b, C4b	Serina proteasa; escinde el C3b y el C4b, requiere una proteína cofactor (CA)	DMAE, SHUa; infecciones bacterianas secundarias a C3 bajo
Proteína S (vitronectina)	C5b67	Inhibe la unión a la membrana de C5b67	Ninguno definido
FACTORES UNIDOS A LA MEMBRANA QUE REGULAN EL COMPLEMENTO			
DAF (CD55)	C3-convertasa y C5-convertasa	Desplaza a Bb de convertasa de VA y a C2a de convertasas de VC o VL, respectivamente	HPN
Proteína cofactor de membrana (MCP, CD46)	C3b, C4b	Cofactor para factor I (CA)	SHUa
Protectina (CD59)	C8, C9	Inhibe la formación o inserción de MAC	HPN
CR1 (CD35) (adherencia inmunitaria o receptor para C4b/C3b)	C3b, C4b, C3-convertasa y C5-convertasa	Cofactor para factor I para escindir C4b y C3b (CA); desplaza Bb de C3b y C2a de C4b para inhibir las convertasas (DAA)	Ninguna deficiencia completa descrita; concentraciones reducidas en enfermedades mediadas por inmunocomplejos como el lupus
CRIg	C3b, iC3b, C3c	Inhibe activación de VA	Ninguno definido

*El factor H y C4bp también se unen a las superficies, particularmente en las zonas de lesión tisular y celular, donde también ejercen una actividad reguladora.
†Si es una deficiencia heterocigota, el sujeto está predispuesto a la DMAE y al SHUa. Si la deficiencia es homocigota, la VA se activa en exceso, lo que daña el riñón (glomerulopatías por C3) y provoca infecciones bacterianas (secundarias a un C3 muy bajo).
AEH = angioedema hereditario; $(C3b)_2$ Bb = C5-convertasa de la vía alternativa; C3bC4bC2a = C5-convertasa de las vías clásica y de la lectina; C4bC2a = C3-convertasa de las vías clásica y de la lectina; CA = actividad de cofactor; CR1 = receptor para el complemento de tipo 1; CRIg = receptor para el complemento de la superfamilia de Ig; DAA = actividad aceleradora de la degradación; DMAE = degeneración macular asociada al envejecimiento; GAG = glucosaminoglucano; HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna; MAC = complejo de ataque a la membrana; MASP = serina proteasa asociada a lectina ligadora de manano; MBL = lectina ligadora de manano o manosa; SHUa = síndrome hemolítico urémico atípico; VA = vía alternativa.

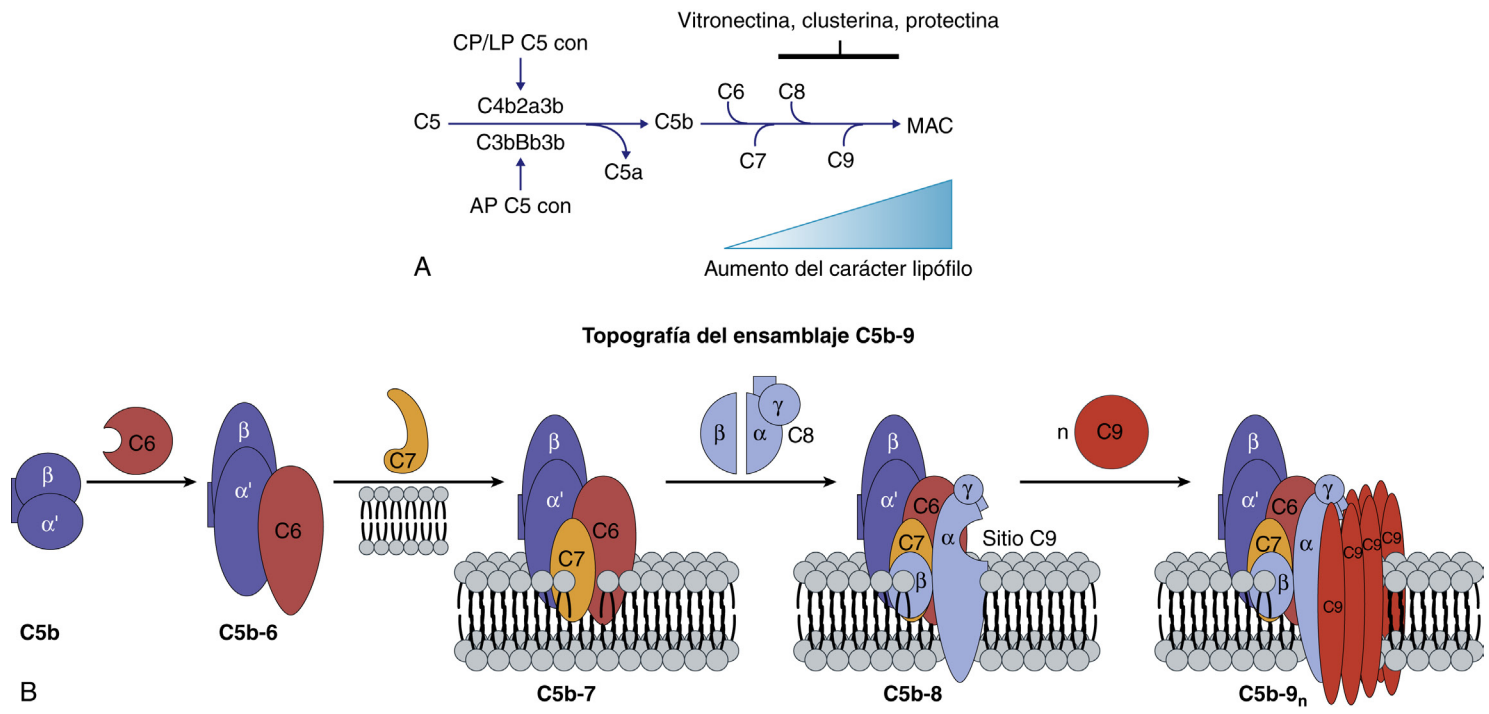

FIGURA 50-4. Activación del C5 y del complejo de ataque a la membrana (MAC). A. Las C5-convertasas («con») son las mismas que las C3-convertasas, excepto en que se ha unido un C3b al C4bC2a o un segundo C3b en el caso de la C5-convertasa de la vía alternativa. **B.** Representación esquemática del ensamblaje del MAC sobre la membrana celular. El C5b (compuesto de dos cadenas) se une al C6 y después al C7. El complejo C5b-7 puede insertarse en una membrana y después unirse al C8 (compuesto de tres cadenas) y múltiples C9 para formar un poro o conducto en la membrana. (Modificado de Liszewski M K, et al. *The Human Complement System in Health and Disease*. Marcel Dekker; New York, NY 1998.)

como los inmunocomplejos y casi cualquier tipo de material biológico (membranas de circulación extracorpórea y de hemodiálisis, nanopartículas y otros), carecen de reguladores, de modo que puede producirse una activación masiva y rápida.

Durante la activación espontánea, llamada *activación basal,* se generan continuamente pequeñas cantidades de C3 activado (el C3 se elimina de la sangre a una velocidad del 1-2%/h). Puede dar inicio a un asa de retroalimentación y escindir más C3 en C3b. Además, el C3b inicial puede derivar de la VC o de la lectina. De este modo, la activación del complemento por cualquiera de estas tres vías puede amplificarse rápidamente.[7] La C3-convertasa de la VA se reduce (para mantener la homeostasis) en la fase líquida y en las células del huésped mediante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 50-7 EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO MEDIA EL PROCESO MORBOSO Y CON SU INHIBICIÓN SE TRATA EL TRASTORNO

ENFERMEDAD	FISIOPATOLOGÍA	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO	APROBADO POR LA FDA
HPN	Lisa eritrocitos	Mutación adquirida de célula madre hematopoyética en gen necesario para la síntesis del anclaje GPI	Acm frente a C5	Sí
SHUa	Daña células endoteliales	Pérdida heredada de variantes de función en reguladores de VA o de ganancia de función en variantes de activadores de la VA	Acm frente a C5	Sí
AEH	Generación de bradicinina	Variantes autosómicas dominantes en el gen del C1-inhibidor	Restitución del C1-inhibidor	Sí
			Bloqueo del receptor para bradicinina	Sí
			Inhibidor de calicreína	Sí
DMAE	Degeneración de la retina	Variantes heredadas en un regulador (FH o FI) o ganancia de función en un componente de la vía alternativa (C3 o FB)	Ensayos clínicos en progreso	No

Acm = anticuerpo monoclonal; AEH = angioedema hereditario; DMAE = degeneración macular asociada al envejecimiento; FDA = Food and Drug Administration; GPI = glucosilfosfatidilinositol; HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna; SHUa = síndrome hemolítico urémico atípico.

dos proteínas plasmáticas abundantes y dos proteínas membranarias que se expresan ampliamente.[8]

El papel central de la VA como amplificadora de la activación del complemento viene dado por su asociación a varios estados clínico-patológicos en el marco de una regulación deficiente (tabla 50-7; v. también tabla 50-6). Por ejemplo, múltiples formas de glomerulonefritis membranoproliferativa se asocian a un depósito excesivo de fragmentos de C3 en el riñón debido a la presencia de autoanticuerpos (factores nefríticos C3 o C4) que estabilizan a las C3-convertasas o a una deficiencia génica de la proteína reguladora del complemento (factor H o I).[9] Además, el síndrome hemolítico urémico atípico (es decir, el que no se asocia a una infección enteropática previa en la que intervenga una toxina de tipo *Shiga*) aparece en sujetos que albergan mutaciones de cambio de aminoácido en los factores H o I o tienen mutaciones con ganancia de función en el factor B o en C3.[10] Los estudios de asociación pangenómicos y de secuenciación profunda dirigida también han ligado la degeneración macular asociada al envejecimiento (DMAE) a mutaciones codificadoras funcionales en los factores H e I y menos al factor B y a C3.[11] Finalmente, los modelos de roedores de artritis reumatoide, LES y síndromes vasculíticos asociados a los ANCA se reducen si se interrumpe la VA.

C3-convertasa y C5-convertasa

Las tres vías de activación convergen en el C3. Una característica notable del C3 es la presencia de un enlace tioéster. Enterrado dentro de la estructura tridimensional de la proteína C3, hay un grupo γ-carboxilo de un ácido glutámico reactivo ligado a una cisteína en un «tioéster interno». Tras su escisión, durante unos milisegundos, puede producirse una unión covalente a través de un enlace éster o amida a cualquier grupo hidroxilo o amino cercano. La mayoría de los enlaces tioéster escindidos se hidrolizan con agua para producir una forma de C3 (conocida como C3 [H_2O]); sin embargo, un porcentaje sustancial forma un enlace amida o éster con grupos amino o glúcidos, uniendo así de forma covalente el C3b a la superficie de la diana. Además, la adición de un C3b al C4b2a (C3-convertasa de la VC/de la lectina) o a un C3bBb (C3-convertasa de la VA) forma entonces una C5-convertasa (C3bBbC3b para la VA y C4bC2aC3b para las VC/VL).

Reguladores de la activación del complemento en los pasos del C3 y el C5

Los reguladores de la activación del complemento (RCA, del inglés *regulators of complement activation*) (v. tabla 50-2) limitan la producción de C3b, sobre todo por medio de la C3-convertasa de la vía alternativa. Como la adición de C3b a una C3-convertasa la convierte en una C5-convertasa, se une así la regulación de los dos complejos enzimáticos. La modulación de su actividad en las células del huésped limita la destrucción tisular y la producción de mediadores inflamatorios.

Las proteínas RCA controlan la activación del complemento mediante dos procesos. La *actividad aceleradora de la degradación* se refiere a la unión transitoria del inhibidor al C3b o el C4b en la convertasa y la disociación de los otros miembros del complejo, lo que inactiva su actividad enzimática (ya que el componente liberado es el dominio catalítico de la proteasa). El segundo proceso es la actividad de cofactor, que requiere el reconocimiento del C3b o del C4b por una proteína cofactor plasmático. Tras esta interacción, la proteasa, el factor I, escinde el C3b o el C4b. La escisión del C3b por el factor I inactiva de forma irreversible a la convertasa (genera iC3b, que no participa en la formación de la convertasa).

Complejo de ataque a la membrana

La escisión del C5 genera C5a, la más potente de las anafilotoxinas del complemento, y C5b. El C5b se asocia al C6 y al C7 para crear un trímero lipófilo como parte inicial del MAC (v. fig. 50-4). El trímero C5b67 se inserta en la bicapa lipídica y sirve de lugar de unión para el C8 y el C9. El C9 se autopolimeriza, lo que conduce a 12-18 moléculas de C9 a formar una estructura anular (lo que completa el MAC). El MAC se parece a una rosquilla con un poro de 10 nm en su centro. Este poro permite al agua y a los iones entrar en las células, lo que finalmente provoca una lisis osmótica. Muchos microorganismos patógenos como las bacterias grampositivas poseen una cápsula que les hace resistentes a la lisis.[12] La opsonización que provoca la fagocitosis es así el principal medio de eliminar tales microorganismos.

TABLA 50-8 DISTRIBUCIÓN DE LOS RECEPTORES PARA LAS ANAFILOTOXINAS Y SUS RESPUESTAS CELULARES

TIPO CELULAR	RESPUESTAS
C5aR (CD88)	
Neutrófilos	Quimiotaxia
Eosinófilos	Liberación de enzimas
Basófilos	Generación de especies reactivas del oxígeno
Mastocitos	Aumento de moléculas de adhesión
Monocitos	Aumento de la síntesis de IL-1, IL-6 e IL-8
	Síntesis de prostaglandinas y leucotrienos
Hepatocitos	Aumento de la síntesis de reactantes de la fase aguda
Epitelio pulmonar	Aumento de IL-8
Células neuronales	Activación celular
Células endoteliales	Mayor expresión de selectina P
Células epiteliales/mesangiales renales	Proliferación
	Síntesis de factores de crecimiento
C3aR	
Eosinófilos	Quimiotaxia
Mastocitos	Liberación de enzimas
Plaquetas	Generación de especies reactivas del oxígeno
	Aumento de moléculas de adhesión
Epitelial, endotelial, etc.	Activación celular

IL = interleucina.

El MAC parece esencial solo para la eliminación de las especies de *Neisseria*. Los sujetos con una deficiencia completa de C5, C6, C7, C8 o C9 solo tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones por meningococos y gonococos. La deficiencia de C9 es una inmunodeficiencia frecuente en Japón, con una frecuencia heterocigota del 3-5%. De este modo, la deficiencia heterocigota no parece perjudicial para la población en general, pero podría tener una ventaja selectiva.

La activación extensa del complemento durante una respuesta inflamatoria puede dar lugar a un depósito suficiente de MAC como para producir una lisis en la célula del huésped. Las células del huésped tienen, sin embargo, mecanismos para resistir los cambios osmóticos causados por el MAC y bloquear su ensamblaje a medida que se forma (la proteína se denomina protectina o CD59). En cambio, es más probable que los efectos no mortales del depósito sublítico de MAC contribuyan a la enfermedad. En la mayoría de las células, esto se produce por una activación general de múltiples vías transmisoras de señales celulares.

La respuesta al depósito de MAC en los lugares de activación del complemento depende del tipo celular (tabla 50-8). En las células fagocíticas, como los neutrófilos o los macrófagos, la inserción sublítica del MAC lleva a la producción de especies reactivas del oxígeno (p. ej., superóxido, peróxido de hidrógeno), así como a la liberación de prostaglandina y leucotrienos. Las plaquetas que sufren un «ataque del MAC» incorporan fosfatidilserina en su membrana externa, lo que facilita la formación de

booksmedicos.org

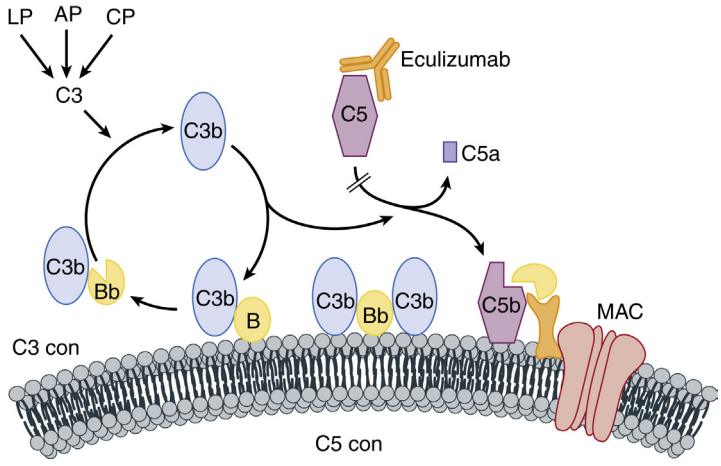

FIGURA 50-5. Activación del complemento y mecanismo de acción del eculizumab (anticuerpo monoclonal [Acm] frente a C5). La vía alternativa (VA) sufre una constante «activación basal», pero también puede verse potenciada por la vía clásica (VC) y la vía de la lectina (VL). El C3b que se forma interacciona con el factor B (B), que después es escindido por el factor D para formar la C3-convertasa (C3Bb). A medida que se genera más C3b, parte se une a la C3-convertasa para formar la C5-convertasa. El Acm frente al C5 (eculizumab) impide la escisión del C5 por la C5-convertasa. No se muestra la properdina, que se une a la C3-convertasa y a la C5-convertasas para aumentar sus semividas unas 5 a 10 veces (de ≈30 s a varios minutos).[7] (Modificado de Wong EK, Goodship TH, Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Mol Immunol*. 2013;56(3):199-212.)

complejos enzimáticos de la coagulación sanguínea con un efecto potencialmente procoagulante. En las células endoteliales, el depósito de MAC induce la síntesis de interleucina 1α (IL-1α), que conduce a una activación endotelial autocrina y paracrina adicional. Esto estimula un estado procoagulante mediante: 1) la alteración de la composición fosfolipídica de la membrana endotelial; 2) la inducción de la síntesis del factor tisular y el aumento de la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno; 3) el aumento de la expresión de moléculas de adhesión, incluidas la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la selectina E, y 4) la estimulación de las células endoteliales, para que proliferen a través de la producción del factor de crecimiento. En resumen, aunque no suele producirse la muerte celular, el depósito de cantidades sublíticas de MAC conduce a una situación potencialmente peligrosa, con aumento de la inflamación, un estado procoagulante y una proliferación celular. Por supuesto, parte de esta respuesta es necesaria en los lugares de lesión para eliminar los microorganismos patógenos y los restos y facilitar la reparación de la herida. La corta duración de la activación del complemento y la presencia de inhibidores ayudan a mantener la homeostasis.

La regulación de la formación del MAC es importante en la clínica (fig. 50-5). Dos proteínas plasmáticas, la clusterina y la proteína S (vitronectina), se unen al complejo C5b-7 e impiden su asociación a la membrana lipídica. El C8 y múltiples moléculas de C9 se adhieren a este complejo soluble, denominado *C5b-9 soluble,* que no suele tener actividad lítica. El CD59 (protectina) es un inhibidor membranario de la formación del MAC. Esta pequeña glucoproteína está unida a la membrana celular a través de una cola de glucosilfosfatidilinositol (anclaje GPI). Se une al C5b-8, insertado en la membrana celular, para impedir la unión y polimerización del C9. La expresión del CD59 es defectuosa en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), debido a que no se sintetiza el anclaje GPI usado por este y por muchas otras proteínas de la membrana (incluido el factor acelerador de la degradación [DAF, del inglés *decay-accelerating factor*]) para insertarse en la célula. Las manifestaciones clínicas de la HPN son sobre todo la hemólisis crónica y la trombosis intermitente. La hemólisis se debe a la activación del complemento en los eritrocitos como consecuencia de la falta de DAF y, particularmente, de CD59. La trombosis es probablemente secundaria a la activación intravascular del complemento, lo que lleva a la activación de la célula endotelial. El defecto primario es una mutación adquirida en la célula madre hematopoyética de un gen situado en el cromosoma X responsable de la codificación de la primera enzima en la vía de síntesis del anclaje GPI.

Anafilotoxinas

Las anafilotoxinas realizan una función temprana clave en el inicio de las respuestas inflamatorias locales, ya que activan las vías para preparar a una célula a enfrentarse a microorganismos patógenos o a la lesión (tabla 50-9). Como el MAC, las anafilotoxinas son otra fuente importante de posible daño patológico de lo propio que da lugar a la activación del complemento. Estos péptidos, C3a y C5a, son escindidos de sus respectivas proteínas durante la activación del complemento. Fueron nombradas así en 1910 para describir sus efectos tóxicos, incluido el choque tras la transferencia

TABLA 50-9 RESPUESTAS A LA ACTIVACIÓN SUBLÍTICA DEL COMPLEJO DE ATAQUE A LA MEMBRANA

TIPO CELULAR	EFECTOS
La mayoría de las células	Aumento de entrada intracelular de calcio Activación de proteínas G Activación de cinasas de proteínas Activación de factores de transcripción Proliferación
Neutrófilos y macrófagos	Liberación de especies reactivas del oxígeno Activación de fosfolipasa A_2 Liberación de prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos
Plaquetas	Liberación de ATP Aumento de la expresión de selectina P Cambios procoagulantes en la membrana
Células endoteliales	Aumento de la síntesis de IL-1α Mayor liberación de factor tisular Mayor liberación de factor de von Willebrand Mayor síntesis de factores de crecimiento básicos derivados del fibroblasto y de las plaquetas
Sinoviocitos	Mayor síntesis de prostaglandinas Mayor síntesis de IL-6 Mayor producción de metaloproteinasa de la matriz
Epitelio glomerular	Activación de la fosfolipasa A_2 Síntesis de prostaglandinas Mayor síntesis de colágeno y fibronectina
Oligodendrocitos	Mayor síntesis de proteína básica de la mielina y proteolípidos Aumento de la proliferación

ATP = trifosfato de adenosina; IL = interleucina.

de suero con complemento activado en animales de laboratorio. Tienen 77 (C3a) o 74 (C5a) aminoácidos de longitud y contienen una arginina carboxilo (C) terminal clave. Interaccionan con los receptores para las anafilotoxinas. En el plasma, la arginina C terminal es escindida por la carboxipeptidasa-N de las anafilotoxinas no unidas a sus receptores. Dependiendo de la respuesta estudiada, esta escisión inactiva totalmente a la anafilotoxina o reduce su potencia unas 1.000 veces.

El receptor para C5a (C5aR [CD88]) es una proteína con siete tramos transmembrana que acoplan la unión del ligando a proteínas G transmisoras de señales. Expresado en las células mielocíticas, particularmente en los neutrófilos y los eosinófilos, media la potente propiedad quimiotáctica del C5a sobre estos tipos de células. Las señales producidas a través del CD88 llevan a la secreción rápida del contenido de todos los gránulos. En él se encuentran lipasas y proteasas, así como la lactoferrina de los neutrófilos y la peroxidasa, la proteína principal básica y la proteína catiónica de los eosinófilos. El C5a también induce la liberación de citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-1, la IL-6, la IL-8 y otras moléculas de adhesión, que promueven la respuesta inflamatoria. El C5aR se expresa en numerosos tejidos, como los hepatocitos, el epitelio bronquial y alveolar, el endotelio vascular, las células mesangiales y epiteliales tubulares renales, y las células neuronales encefálicas. Estas células se activan tras la unión del ligando a su receptor, lo que lleva a la producción y liberación de citocinas, quimiocinas y prostaglandinas y a la proliferación celular.

El receptor para el C3a es también una proteína con siete tramos transmembranarios. Se expresa en casi todas las células mielocíticas, incluidos los mastocitos, donde media la liberación de los mediadores de la alergia. El C3aR también se ha detectado en muchos tejidos, como el encéfalo y el pulmón.

Las anafilotoxinas tienen múltiples efectos biológicos. En general, producen la contracción del músculo liso y el reclutamiento de granulocitos, monocitos y mastocitos. En teoría, pueden contribuir a la fisiopatología de cualquier trastorno inflamatorio. En modelos de enfermedad se ha demostrado que el C3a y el C5a intervienen en enfermedades como el síndrome de la dificultad respiratoria aguda (SDRA), el fallo orgánico multisistémico, el choque séptico, la lesión miocárdica por isquemia-reperfusión, el asma, la artritis reumatoide, el LES y la enfermedad inflamatoria intestinal. Los péptidos anafilotoxinas son responsables del síndrome «de salida de bomba» que se observa en los pacientes sometidos a circulación extracorpórea o hemodiálisis. La exposición de la sangre a las membranas de diálisis o de perfusión conduce a la activación del complemento. A los pocos minutos de empezar la circulación, se produce un rápido incremento de las concentraciones de C3a y C5a en el circuito extracorpóreo que vuelve al paciente. Este incremento puede asociarse a dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar y edema pulmonar. Se ha demostrado que el tiempo necesario para que los pacientes permanezcan en el respirador tras una cirugía con circulación extracorpórea se correlaciona con la concentración de C3a generada durante la reperfusión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

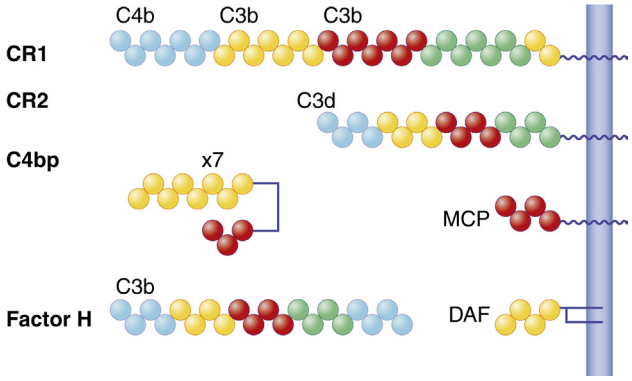

FIGURA 50-6. Modelo de los reguladores del complemento necesarios para inhibir la activación del complemento sobre lo propio en los pasos de escisión del C3 y del C5. Los *círculos* representan repeticiones de control del complemento individuales (~60 aminoácidos cada uno), y el *sombreado* indica las unidades organizativas superiores compuestas de varias repeticiones. Se indican las localizaciones aproximadas de los fragmentos C3b y C4b. El factor H y el C4bp son proteínas plasmáticas. C4bp = proteína ligadora de C4; CR = receptor para el complemento; DAF = factor acelerador de la degradación; MCP = proteína cofactor de membrana.

Al C3a y al C5a se les ha implicado en el inicio y la prolongación del SDRA y del fallo orgánico multisistémico. Tras un traumatismo grave, se han medido concentraciones de C3a que hacen pensar en la activación de toda la reserva circulante de C3. Esta activación conduce a la broncoconstricción, el aumento de la permeabilidad vascular, la hipotensión y la formación de tapones vasculares de leucocitos. La activación de los leucocitos continúa el ciclo de la lesión tisular con mayor activación del complemento. La elevación continua de C3a en el choque o el SDRA es un mal signo pronóstico. El C3a y el C5a también parecen intervenir en la patogenia del asma.

Receptores para el complemento

La opsonización del objetivo con C4b y C3b impide las infecciones porque estos dos fragmentos del complemento (y sus productos de escisión en el caso del C3b) son ligandos de receptores para el complemento (fig. 50-6). Tras la unión covalente del C4b y del C3b, se produce la adhesión inmunitaria entre el microbio opsonizado y las células inmunitarias, predominantemente neutrófilos, monocitos y macrófagos. Las opsoninas del complemento son mediadores muy eficaces de la adherencia inmunitaria. En las células fagocíticas, este es el preludio de la ingestión y destrucción del antígeno diana. En los eritrocitos, la adherencia inmunitaria se sigue de la transferencia de la carga cubierta de C4b/C3b a los monocitos y los macrófagos en el hígado y el bazo. El CR1 es particularmente eficiente en la adherencia inmunitaria. La modificación proteolítica del C3b lleva al iC3b, que es un ligando del CR3 y CR4 muy fagocítico. Una mayor degradación del iC3b en C3d lleva a una interacción con CR2 para reducir el umbral de activación del linfocito B. Globalmente, el proceso está diseñado con dos objetivos: primero, destruir por fagocitosis el microbio y, segundo, cubrir los antígenos microbianos para una respuesta inmunitaria adaptativa. Por ejemplo, las células dendríticas foliculares y los B linfocitos expresan CR1, CR2, CR3 y CR4, que favorecen la unión a antígenos cubiertos de complemento, su interiorización y su presentación a otras células inmunitarias. El CR3 y el CR4 facilitan la fagocitosis, y el CR2 situado en las células dendríticas foliculares posibilita la generación de memoria inmunitaria.

INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO

Dados los muchos estados morbosos en los que el complemento es un mediador central del trastorno, no es sorprendente que los inhibidores del complemento estén en desarrollo preclínico o clínico para el tratamiento de las enfermedades humanas (v. tabla 50-2 y fig. 50-6). Estos inhibidores toman varias formas diferentes. Mientras que algunas son variaciones de inhibidores fisiológicos, otras son los productos de búsquedas biológicas moleculares en busca de nuevos compuestos.

Es importante considerar en qué lugar de la vía del complemento actuará el inhibidor diseñado. La inhibición de las vías de activación limita la producción de péptidos con actividad biológica. La inhibición de la activación del C3 no solo evita la generación de la anafilotoxina C3a, sino que también puede dejar al paciente predispuesto a la infección al limitar el depósito de C3b sobre las dianas como opsonina. La inhibición del depósito de C3b reduciría la capacidad del paciente de eliminar los inmunocomplejos, lo que podría dar lugar a lesiones renales, pulmonares y vasculares. También podría promover el desarrollo de anticuerpos frente a antígenos propios.

La inhibición de las C5-convertasas es un objetivo atractivo porque impediría la generación de la anafilotoxina C5a y del MAC (v. fig. 50-5). Esta estrategia inhibiría la activación del complemento sin limitar el depósito de C3b. Los inhibidores basados en esta idea han tenido éxito; el Acm frente al C5 está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para tratar la HPN y el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).

Otras preocupaciones relacionadas con la inhibición del complemento son si se produce a corto o largo plazo y si es sistémica o local. La inhibición prolongada del complemento, en particular en uno de los primeros pasos, probablemente predisponga a la infección y a la autoinmunidad. Es improbable que la inhibición corta (de horas a días) de cualquier paso produzca problemas. Dado que la inflamación suele ser un fenómeno local, se están estudiando varios mecanismos contra los inhibidores del complemento en estos lugares. De esta forma, pueden conseguirse mayores grados de inhibición allí donde es necesario y con menores dosis de inhibidor.

Inhibidores naturales del complemento

Entre los compuestos naturales que controlan la activación del complemento están los productos o extractos de plantas, hongos, insectos, bacterias, virus y venenos.[12] Se conoce el mecanismo de inhibición del complemento de algunos de estos productos naturales y tiene importancia clínica y experimental. En particular, para protegerse del sistema del complemento del huésped, los poxvirus, los virus del herpes y los flavivirus producen imitadores de los reguladores humanos que en algún momento piratearon a sus huéspedes o proteínas que se unen a reguladores de los huéspedes, como la proteína plasmática factor H. Las bacterias también expresan una amplia variedad de inhibidores del sistema del complemento humano. *Staphylococcus aureus,* por ejemplo, sintetiza hasta 10 proteínas diferentes que inhiben casi cualquier paso de la cascada del complemento. El factor del veneno de cobra (CVF, del inglés *cobra venom factor*) es una forma modificada del C3b de la cobra secretado por las glándulas del veneno de la cavidad oral. Es una glucoproteína de 144.000 Da que forma una convertasa de la VA asociada al factor B del huésped. Tras su inyección, el CVF lleva a una activación masiva de la VA, lo que provoca el choque y una lesión microvascular pulmonar en animales experimentales. Es resistente a los inhibidores del huésped porque el lugar para esa interacción está alterado en el CVF. Quizás el inhibidor natural más usado de la activación del complemento es la heparina. Reduce la activación de la VC y de la VA. En la práctica clínica, el efecto contra el complemento de la heparina se ha usado para evitar la activación del complemento durante la circulación extracorpórea. La medida de los productos de la activación del complemento como el C3a o el C5b-9 soluble después de la circulación extracorpórea mostró un descenso del 35 al 70% en pacientes adultos y pediátricos cuando se usaron circuitos extracorpóreos cubiertos de heparina. Aunque numerosos estudios han examinado la reducción de la activación del complemento en los circuitos extracorpóreos cubiertos de heparina, se han realizado pocos intentos de correlacionarlo con el resultado clínico.

Anti-C5

El inhibidor del complemento que ha captado la más amplia atención como sustancia terapéutica para detener la activación del complemento es un Acm frente al C5 que impide su escisión en C5a (anafilotoxina potente) y el C5b (iniciador del MAC) (v. fig. 50-5). Aún se generan C3b y C4b, lo que permite la opsonización de microorganismos patógenos y la formación de inmunocomplejos. Como la activación de los primeros componentes del complemento también es importante para mantener la tolerancia frente a los antígenos propios, la inhibición de la activación del C5 es menos preocupante que la inhibición de la activación del C3. La única consecuencia de la deficiencia del C5 en los seres humanos es el mayor riesgo de infecciones por *Neisseria,* que puede, en gran medida, mitigarse mediante la vacunación. El Acm anti-C5 eculizumab ha sido aprobado en pacientes con HPN y SHUa.

El sistema del complemento está disfrutando de un renacimiento. Hay varias razones, pero probablemente la más importante sea el descubrimiento de las mutaciones de los reguladores del complemento que conducen al SHUa y a la DMAE. La segunda es el éxito terapéutico de un Acm frente al C5 en el tratamiento del SHUa y de la HPN. La tercera es la introducción del C1-inhibidor purificado, los inhibidores de la calicreína y un antagonista del receptor para la bradicinina para evitar y tratar las crisis de tumefacción en el angioedema hereditario. Por último, datos recientes misteriosos que implican al sistema del complemento en la fisiopatología de múltiples trastornos, incluida la DMAE, la lesión por isquemia-reperfusión, la regeneración de órganos, el desarrollo del encéfalo (poda de sinapsis indeseables), la obesidad, el asma, los fenómenos de activación del linfocito T asociados a las enfermedades alérgicas y reumáticas,[13] y otras más.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

51

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON POSIBLE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

LEE GOLDMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares pueden presentar una gran variedad de síntomas y signos, que pueden deberse también a causas no cardiovasculares. Por otro lado, un paciente con enfermedad cardiovascular importante puede permanecer asintomático. Debido a que estas enfermedades constituyen la principal causa de muerte en EE. UU. y en otros países desarrollados, resulta crucial evaluar detenidamente al paciente para detectarlas en su fase inicial, estudiar en detalle los signos o síntomas propios de dichas enfermedades e instaurar tratamientos adecuados. Las mejoras en diagnóstico, tratamiento y prevención han contribuido a un descenso de la tasa de muerte de origen cardiovascular ajustada en función de la edad cercano al 70% en EE. UU. desde los años sesenta. Por otro lado, en personas de 65 años o más las visitas regulares al médico de atención primaria se asocian a una reducción de la mortalidad global del 25 al 30%. Sin embargo, el número absoluto de muertes de origen cardiovascular en EE. UU. no ha disminuido proporcionalmente debido al aumento de la población mayor de 40 años y al envejecimiento de la población general.

En la evaluación de un paciente con cardiopatía conocida o sospechada, el médico debe determinar con rapidez si existe algún trastorno que amenace la vida del paciente. En estas situaciones, la evaluación debe centrarse en el motivo de urgencia concreto, y acompañarse de la realización rápida de las pruebas adicionales dirigidas correspondientes. Algunos ejemplos de situaciones de compromiso vital son el infarto de miocardio (IM) (cap. 73), la angina inestable (cap. 72), la sospecha de disección aórtica (cap. 78), el edema pulmonar (cap. 59) y la embolia pulmonar (cap. 98).

USO DE LA HISTORIA CLÍNICA EN LA DETECCIÓN DE SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES

Los pacientes pueden referir espontáneamente diversos síntomas cardiovasculares (tabla 51-1), pero a veces estos síntomas solo salen a la luz mediante una historia clínica detallada y completa. En los pacientes con sospecha o certeza de enfermedad cardiovascular, las preguntas acerca de síntomas cardiovasculares son claves en la historia de la enfermedad actual; en otros pacientes, estas mismas preguntas son parte fundamental de la anamnesis por aparatos.

Dolor torácico

Las molestias o el dolor torácicos son la manifestación cardinal de la isquemia miocárdica debida a coronariopatía o a otro trastorno que causa isquemia miocárdica por desequilibrio entre la demanda miocárdica de oxígeno y el aporte del mismo (cap. 71). Un dolor agudo, nuevo, y, a menudo, constante puede deberse a un infarto agudo de miocardio, a una angina inestable o a una disección aórtica; tener un origen pulmonar, como la embolia de pulmón o la irritación pleural; deberse a un trastorno musculoesquelético de la pared torácica, del tórax o del hombro; o deberse a alteraciones gastrointestinales como el reflujo o el espasmo gastroesofágicos, una úlcera péptica o una colecistitis (tabla 51-2). La molestia torácica o el IM suelen presentarse sin una causa clínica precipitante obvia o inmediata y aumentan en intensidad a lo largo de varios minutos; la sensación puede variar desde una simple molestia hasta un dolor intenso (cap. 73). Aunque los pacientes pueden emplear una gran variedad de adjetivos para describir la sensación, el médico debe sospechar de cualquier molestia, especialmente si se irradia al cuello, al hombro o a los brazos. Se puede estimar la probabilidad de que se trate de un infarto de miocardio integrando la información de la anamnesis, de la exploración física y del electrocardiograma (fig. 51-1).

La molestia torácica de la angina inestable es clínicamente indistinguible de la del IM, excepto en que la primera puede haber sido precipitada claramente por la actividad física y en el hecho de que la respuesta al tratamiento antianginoso es más rápida (cap. 72). La disección aórtica (cap. 78) se presenta clásicamente como dolor torácico intenso de inicio súbito irradiado a la espalda; la localización del dolor habitualmente proporciona una orientación sobre la localización de la disección. Las disecciones de la aorta ascendente suelen presentarse con malestar torácico irradiado a la espalda, mientras que las disecciones de la aorta descendente se presentan con dolor de espalda irradiado hacia el abdomen. La presencia de dolor de espalda o el antecedente de hipertensión u otros factores predisponentes, como el síndrome de Marfan, deben dar lugar a la evaluación minuciosa de los pulsos periféricos para determinar si los grandes vasos están afectados por la disección, y a la obtención de una radiografía de tórax para determinar el tamaño de la aorta. Si tras esta evaluación inicial la sospecha sigue siendo alta, se procede a la realización de pruebas como la ecocardiografía transesofágica, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM). El dolor debido a pericarditis (cap. 77) puede parecerse al del infarto agudo de miocardio, puede ser principalmente pleurítico o puede ser continuo; el signo fundamental en la exploración física es el roce pericárdico. El dolor de la embolia pulmonar (cap. 98) es habitualmente pleurítico y se asocia a disnea; también puede haber hemoptisis. La hipertensión pulmonar (cap. 68) de cualquier origen puede asociarse a molestias torácicas desencadenadas por el esfuerzo; suele asociarse a disnea intensa y a menudo se asocia a cianosis.

El dolor torácico recurrente y episódico puede deberse a angina de pecho y a muchas causas cardíacas y no cardíacas (cap. 71). Se pueden utilizar diversas pruebas de esfuerzo (tabla 51-3) para provocar isquemia miocárdica reversible en individuos susceptibles y para ayudar a determinar si la isquemia es la explicación fisiopatológica de la molestia torácica (cap. 71).

Disnea

La disnea, que es la sensación subjetiva desagradable de falta de aire, con frecuencia se debe a enfermedades cardiovasculares o pulmonares. Una evaluación sistemática (v. fig. 83-3) con pruebas seleccionadas prácticamente siempre revela la causa. La disnea aguda puede ser secundaria a isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, hipertensión grave, taponamiento pericárdico, embolia pulmonar, neumotórax, obstrucción de la vía respiratoria superior, bronquitis aguda o neumonía, o a algunas intoxicaciones farmacológicas (p. ej., salicilatos). La disnea subaguda o crónica también es un síntoma frecuente en la enfermedad pulmonar (cap. 83), como presentación o como acompañamiento. La disnea también puede deberse a anemia grave (cap. 158) y puede confundirse con el cansancio que con frecuencia se aprecia en pacientes con enfermedades sistémicas y neurológicas (caps. 256 y 396).

En la insuficiencia cardíaca, la disnea típicamente se percibe como un ansia de aire y una necesidad o urgencia para respirar. La sensación de que se precisa un aumento del esfuerzo para respirar es más típica de la obstrucción de la vía respiratoria o de las enfermedades neuromusculares. La sensación de opresión o constricción torácicas durante la respiración es típica de la broncoconstricción, que se debe habitualmente a la obstrucción de la vía respiratoria (caps. 87 y 88), pero que también puede observarse en el edema de pulmón. La sensación de respiración pesada o de respiración rápida, o la necesidad de respirar más, se asocian clásicamente a la mala forma física.

En las enfermedades cardiovasculares, la disnea crónica suele deberse a aumentos de la presión venosa pulmonar por fallo ventricular izquierdo (caps. 58 y 59) o por enfermedad valvular (cap. 75). La ortopnea, que es el aumento de la disnea cuando el paciente se tumba, se debe a un aumento del trabajo respiratorio por el aumento del retorno venoso a la vasculatura pulmonar o por la pérdida de asistencia gravitacional en el esfuerzo diafragmático. La disnea paroxística nocturna es una disnea grave que despierta al paciente por la noche y le fuerza a sentarse o a ponerse de pie para conseguir una redistribución gravitacional de los líquidos.

Palpitaciones

Las palpitaciones (cap. 62) describen la sensación subjetiva de latido irregular o anómalo. Estas pueden estar causadas por cualquier arritmia (caps. 64 y 65), con o sin cardiopatía estructural subyacente importante. Las palpitaciones se definen por la duración y la frecuencia de los episodios; los factores precipitantes y relacionados; y por cualquier síntoma asociado, como dolor torácico, disnea, mareo o síncope. Resulta crucial intentar determinar a partir de la historia clínica si las palpitaciones se deben a un ritmo irregular o regular. Debe diferenciarse la sensación que se asocia a las contracciones auriculares y ventriculares prematuras, con frecuencia descritas como «falta de un latido» o «baile del corazón», del ritmo irregular de la fibrilación auricular y del ritmo rápido pero regular de la taquicardia supraventricular. La presencia de síntomas asociados como dolor torácico, disnea, mareo o diaforesis sugiere un efecto importante sobre el gasto cardíaco y obliga a ampliar el estudio. En general, la evaluación comienza con un electrocardiograma en régimen ambulatorio (ECG) (tabla 51-4), que está indicado en pacientes con palpitaciones en presencia de cardiopatía estructural o de síntomas asociados importantes. Dependiendo de las series estudiadas, el 9-43% de los pacientes tienen cardiopatía subyacente importante. En dichos pacientes es preciso realizar una evaluación más detallada (v. fig. 62-1).

El *mareo* o *síncope* (cap. 62) puede estar causado por cualquier trastorno que disminuya el gasto cardíaco (p. ej., bradiarritmia, taquiarritmia, obstrucción del flujo de entrada o de salida de los ventrículos izquierdo o derecho, taponamiento cardíaco, disección aórtica, o fallo grave del bombeo), por inestabilidad vasomotora neuromediada (p. ej., vasovagal, situacional, o síncope del seno carotídeo) o por hipotensión ortostática (v. tabla 62-1). Las enfermedades neurológicas también pueden causar una pérdida transitoria de la conciencia (p. ej., migrañas, accidentes isquémicos transitorios o crisis comiciales). A menudo la historia clínica, la exploración física y

booksmedicos.org

TABLA 51-1 SÍNTOMAS CARDINALES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Dolor o molestia torácica
Disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, sibilancias
Palpitaciones, mareo, síncope
Tos, hemoptisis
Cansancio, debilidad
Dolor en las extremidades con el esfuerzo (claudicación)

el ECG proporcionan el diagnóstico de la causa del síncope (v. tabla 62-2). El síncope causado por una arritmia cardíaca suele producirse con poco aviso. El síncope del esfuerzo o inmediatamente después del esfuerzo es típico de la estenosis aórtica y de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. En muchos pacientes hacen falta más pruebas para documentar las enfermedades del sistema nervioso central, la causa de la reducción del gasto cardíaco o el síncope del seno carotídeo. Cuando ni la anamnesis, ni la exploración ni el ECG proporcionan información diagnóstica para orientar acerca del origen del síncope, es obligatorio que los pacientes con enfermedad cardíaca o ECG anómalo se sometan a una monitorización ECG continua en régimen ambulatorio para detectar una posible arritmia (v. fig. 62-1); en algunos pacientes pueden estar indicadas pruebas electrofisiológicas formales (cap. 62). En pacientes

TABLA 51-2 CAUSAS DE DOLOR TORÁCICO

TRASTORNO	LOCALIZACIÓN	CALIDAD	DURACIÓN	FACTORES QUE LO AGRAVAN O MEJORAN	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS
CAUSAS CARDIOVASCULARES					
Angina	Retroesternal; se irradia o a veces se localiza de forma aislada en el cuello, la mandíbula, el epigastrio, el hombro o los brazos (izquierdo habitualmente)	Opresión, ardor, constricción, pesadez, indigestión	< 2-10 min	Se desencadena por el ejercicio, el frío o el estrés emocional; se alivia con reposo o con nitroglicerina; la angina atípica (Prinzmetal) puede no guardar relación con la actividad, con frecuencia por la mañana temprano	S_3 o soplo de disfunción del músculo papilar durante el dolor
Angina en reposo o inestable	Igual que la angina	Igual que la angina, pero más intenso	Generalmente < 20 min	Igual que la angina, pero con menos tolerancia al esfuerzo, o incluso en reposo	Similar a la angina estable, pero más pronunciado; puede producir insuficiencia cardíaca transitoria
Infarto de miocardio	Subesternal y con la misma irradiación que la angina	Opresión, pesadez, ardor, constricción	≥ 30 min, pero variable	No se calma con el reposo ni con la nitroglicerina	Disnea, sudoración, debilidad, náuseas, vómitos
Pericarditis	Suele comenzar sobre el esternón o hacia el ápex cardíaco e irradiarse al cuello o al hombro izquierdo; suele estar más localizado que el dolor de la isquemia miocárdica	Agudo, punzante, en puñalada	Dura entre muchas horas y varios días; puede aumentar y disminuir	Se intensifica con la respiración profunda, la rotación del tórax o la posición en supino; se calma con la sedestación y con la inclinación del tronco hacia delante	Roce de fricción pericárdica
Disección aórtica	Tórax anterior; puede irradiarse a la espalda	Desgarrante, disecante, punzante	Inicio súbito, no cede	Suele producirse en el contexto de la hipertensión o en caso de predisposición, como en el síndrome de Marfan	Soplo de insuficiencia aórtica, asimetría de los pulsos o de la presión arterial; déficit neurológico
Embolia pulmonar (es frecuente que no haya dolor torácico)	Subesternal o sobre región de infarto pulmonar	Pleurítico (con infarto pulmonar) o anginoide	Inicio súbito; min. a < 1 h	Puede intensificarse con la respiración	Disnea, taquipnea, taquicardia; hipotensión, signos de insuficiencia ventricular derecha aguda, e hipertensión pulmonar con émbolos grandes; crepitantes, roce por fricción pleural, hemoptisis con infarto pulmonar
Hipertensión pulmonar	Subesternal	Opresión	Similar a la de la angina	Se intensifica con el esfuerzo	El dolor suele asociarse a disnea; signos de hipertensión pulmonar
CAUSAS NO CARDÍACAS					
Neumonía con pleuresía	Localizado sobre el área afectada	Pleurítico, localizado	Breve o prolongado	Respiración dolorosa	Disnea, tos, fiebre, percusión mate, ruidos bronquiales, crepitantes, roce por fricción pleural
Neumotórax espontáneo	Unilateral	Agudo, muy localizado	Inicio súbito, dura varias horas	Respiración dolorosa	Disnea; hiperresonancia y disminución de los ruidos respiratorios y de las vibraciones vocales en el pulmón afectado
Trastornos musculoesqueléticos	Variable	Molestia generalizada	Breve o prolongado	Se intensifica con el movimiento; antecedentes de ejercicio o lesión muscular	Dolor con la presión o con el movimiento
Herpes zóster	Distribución en dermatomas	Quemazón, picor	Prolongado	Ninguno	Erupción vesicular en la zona afectada
Reflujo gastroesofágico	Subesternal, epigástrico	Ardor, molestia visceral	10-60 min	Se intensifica con comidas pesadas y con el decúbito posprandial; se calma con antiácidos	Reflujo líquido
Úlcera péptica	Epigástrico, subesternal	Ardor visceral, dolor	Prolongado	Cede con los alimentos y los antiácidos	
Vesícula biliar	Epigástrico, cuadrante superior izquierdo	Visceral	Prolongado	Puede ser espontáneo o comenzar tras las comidas	Dolor por palpación del cuadrante superior derecho
Ansiedad	Con frecuencia de localización precordial	Variable; suele desplazarse	Varía; a menudo es inconstante	Depende de la situación	Respiración superficial, con frecuencia dolor al palpar la pared torácica

Modificado de Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, et al. Evaluation of the patient with cardiovascular disease. In: *Cecil Essentials of Medicine*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004:34-35.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

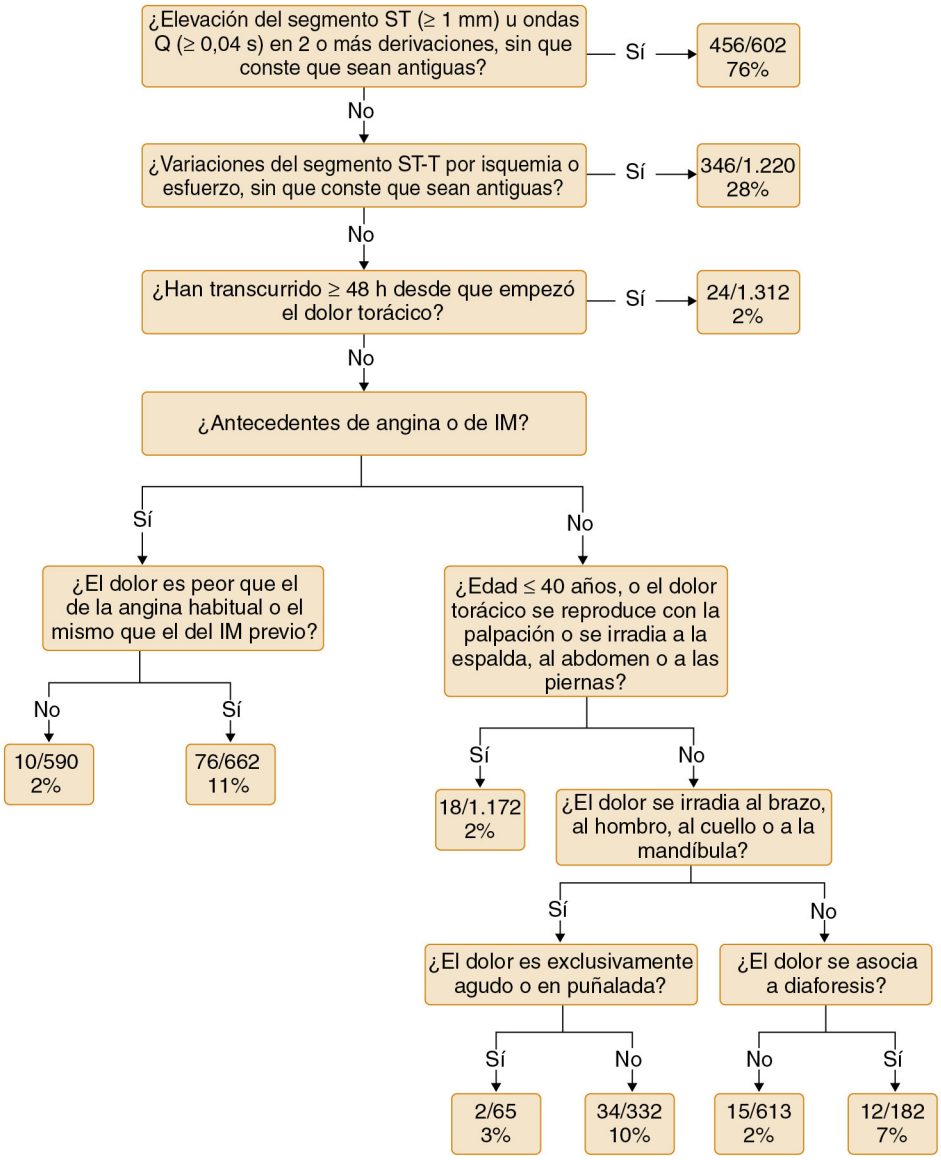

FIGURA 51-1. Algoritmo para calcular el riesgo de infarto de miocardio (IM) agudo en urgencias en pacientes con dolor torácico agudo. En cada subgrupo clínico el numerador es el número de pacientes con el grupo de características de presentación y que sufrieron IM; el denominador es el número total de pacientes que presentaron esa característica o grupo de características. (Modificado de Pearson SD, Goldman L, Garcia TB, et al. Physician response to a prediction rule for the triage of emergency department patients with chest pain. *J Gen Intern Med*. 1994;9:241-247.)

TABLA 51-3 PROTOCOLOS HABITUALES DE LAS PRUEBAS DE ESFUERZO*

PROTOCOLO	FASE	DURACIÓN (min)	GRADO (%)	VELOCIDAD (km/h)	EQUIVALENTES METABÓLICOS AL TERMINAR	CLASE FUNCIONAL
Protocolo de Bruce modificado†	1	3	0	2,7	2,5	III
	2	3	10	2,7	5	II
	3	3	12	4	7	I
	4	3	14	5,5	10	I
	5	3	16	6,5	13	I
Protocolo de Naughton‡	0	2	0	3,2	2	III
	1	2	3,5	3,2	3	III
	2	2	7	3,2	4	III
	3	2	10,5	3,2	5	II
	4	2	14	3,2	6	II
	5	2	17,5	3,2	7	I

*También son de utilidad los protocolos en rampas en los que se va aumentando gradualmente la carga de trabajo en función de la capacidad funcional estimada del paciente para lograr el esfuerzo máximo en aproximadamente 10 min.
†Habitualmente en pacientes ambulatorios.
‡Habitualmente en pacientes con infarto de miocardio reciente, angina inestable u otros trastornos que puedan limitar el ejercicio.
Modificado de Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.

booksmedicos.org

TABLA 51-4 GUÍAS DE LA AMERICAN HEART ASSOCIATION/AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY PARA EL USO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN PACIENTES CON PALPITACIONES*

ELECTROCARDIOGRAFÍA AMBULATORIA	
Clase I	Palpitaciones, síncope, mareo
Clase II	Disnea, dolor torácico o cansancio (que no se explica por otra causa, que es episódico y que apunta claramente a que la causa es una arritmia, por la relación entre el síntoma y las palpitaciones)
Clase III	No es razonable atribuir los síntomas a la arritmia
ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO	
Clase I	Pacientes con palpitaciones y cuya frecuencia cardíaca, medida por el personal sanitario, es inadecuadamente rápida, y cuya causa no se refleja en el electrocardiograma Pacientes con palpitaciones que preceden a un episodio sincopal
Clase II	Pacientes con palpitaciones clínicamente significativas, con sospecha de origen cardíaco de las mismas, en los que los síntomas son esporádicos y no pueden documentarse; se realizan estudios para determinar los mecanismos de la arritmia, para dirigir o proporcionar el tratamiento o para determinar el pronóstico
Clase III	Pacientes con palpitaciones de causa extracardíaca documentada (p. ej., hipertiroidismo)
ECOCARDIOGRAFÍA	
Clase I	Arritmias con demostración de cardiopatía Antecedentes familiares de trastorno genético asociado a arritmias
Clase II	Arritmias habitualmente asociadas a cardiopatías, pero sin demostración de estas Fibrilación auricular o aleteo
Clase III	Palpitaciones sin demostración de arritmia Arritmias poco importantes sin demostración de cardiopatía

*En cuanto a la clase I, hay un acuerdo general sobre la utilidad y la indicación de la prueba; la clase II se usa con frecuencia, pero hay diversas opiniones sobre su utilidad; en cuanto a la clase III, la opinión general es que no es útil.
Tomado de Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:132.

TABLA 51-5 COMPARACIÓN DE TRES MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD CARDIOVASCULAR

CLASE	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA NEW YORK HEART ASSOCIATION	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY	SPECIFIC ACTIVITY SCALE
I	Pacientes con cardiopatía pero sin limitaciones en la actividad física La actividad física habitual no causa cansancio, palpitaciones, disnea ni dolor anginoso	La actividad física habitual, como caminar o subir escaleras, no causa angina La actividad enérgica, rápida o prolongada en el trabajo o en el ocio causa angina	Los pacientes pueden completar actividades que precisen ≥ 7 equivalentes metabólicos, p. ej., subir 8 escalones cargando con 10 kg; transportar objetos de 36 kg; trabajar al aire libre (quitar la nieve con una pala, cavar); realizar actividades recreativas (esquí, baloncesto, squash, balonmano, correr o caminar a 8 km/h)
II	Pacientes con cardiopatía con ligera limitación de la actividad física Cómodos en reposo La actividad física habitual origina cansancio, palpitaciones, disnea o dolor anginoso	Ligera limitación de la actividad física habitual Caminar o subir escaleras rápido, caminar cuesta arriba, caminar o subir escaleras después de las comidas, con frío, con viento o con problemas emocionales, o solo en las horas siguientes al despertar Caminar > 2 manzanas sin cuestas y subir > 1 tramo de escaleras normales a paso normal y en condiciones normales	El paciente puede completar actividades que precisen ≥ 5 equivalentes metabólicos, pero no las que precisen ≥ 7 equivalentes metabólicos, p. ej., mantener relaciones sexuales sin pausas, jardinería, rastrillado, siembra, patinaje, bailar foxtrot, caminar a 6 km/h en llano
III	Pacientes con cardiopatía con notable limitación de la actividad física Cómodos en reposo Una actividad física inferior a la habitual origina cansancio, palpitaciones, disnea o dolor anginoso	Notable limitación de la actividad física habitual Caminar 1 o 2 manzanas sin cuestas y subir > 1 tramo de escaleras en condiciones normales	El paciente puede completar actividades que precisen ≥ 5 equivalentes metabólicos, p. ej., ducha sin pausas, estirar y hacer la cama, limpiar ventanas, caminar a 4 km/h, jugar a los bolos, jugar al golf, vestirse sin pausas
IV	Pacientes con cardiopatía incapaces de realizar cualquier actividad física sin molestias Pueden presentar síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso incluso en reposo Al realizar cualquier actividad física la molestia aumenta	Incapacidad de realizar cualquier actividad física sin molestia; puede haber síndrome anginoso en reposo	El paciente no puede completar actividades que precisen ≥ 2 equivalentes metabólicos; no puede realizar las actividades que se han descrito arriba (clase III de la Specific Activity Scale)

Tomado de Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981;64:1227-1234. Reproducido con autorización de la American Heart Association.

sin enfermedad cardíaca evidente, la prueba de basculación *(tilt-test)* (cap. 62) puede ayudar a detectar inestabilidad vasomotora mediada por reflejos.

Otros síntomas

La *tos* no productiva (cap. 83), especialmente si es persistente (v. fig. 83-1), puede ser una manifestación precoz de elevación de la presión venosa pulmonar y de insuficiencia cardíaca no sospechada. El *cansancio* y la *debilidad* acompañan con frecuencia a la enfermedad cardíaca avanzada y se manifiestan como una incapacidad para realizar las actividades cotidianas. Se han utilizado varias clasificaciones de la gravedad de las limitaciones cardíacas, variando desde la clase I (limitación escasa o nula) hasta la clase IV (limitación importante) (tabla 51-5). La *hemoptisis* (cap. 83) es una presentación clásica en el paciente con embolia pulmonar, pero también es frecuente en pacientes con estenosis mitral, edema pulmonar, infecciones pulmonares y neoplasias malignas (v. tabla 83-6). La *claudicación,* que es el dolor en las extremidades con el esfuerzo, debe alertar al médico sobre una posible enfermedad arterial periférica (caps. 79 y 80).

Historia clínica completa

En la historia clínica completa se debe incluir un repaso exhaustivo por aparatos y antecedentes familiares, sociales y personales (cap. 15). La anamnesis por aparatos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

puede descubrir otros síntomas que apunten a que el origen de los problemas cardiovasculares es una enfermedad sistémica. La historia familiar debe centrarse en la ateroesclerosis prematura o en la demostración de anomalías familiares, como las que pueden producir síndrome del QT largo (cap. 65) o miocardiopatía hipertrófica (cap. 60).

Los antecedentes sociales deben referirse específicamente al consumo de tabaco, alcohol y otras drogas. Los antecedentes personales pueden poner de manifiesto enfermedades previas o uso de fármacos que sugieran la presencia de una enfermedad sistémica, desde la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que explicaría la disnea, hasta la hemocromatosis, que puede causar miocardiopatía restrictiva. Resulta crucial interrogar sobre manipulaciones dentales u otros procedimientos recientes si la endocarditis bacteriana forma parte del diagnóstico diferencial.

EXPLORACIÓN FÍSICA EN LA DETECCIÓN DE SIGNOS DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La exploración física cardiovascular, que forma parte de la exploración física general, proporciona datos importantes del diagnóstico de las enfermedades cardíacas sintomáticas y no sintomáticas, y puede revelar manifestaciones cardiovasculares de enfermedades no cardiovasculares. La exploración física cardiovascular comienza con la medición cuidadosa del pulso y la presión arterial (cap. 8). Si se está considerando la posibilidad de una disección aórtica (cap. 78) se debe tomar la presión arterial en ambos brazos y, preferiblemente, en al menos una pierna. Cuando se sospecha coartación aórtica (cap. 69), la presión arterial debe medirse en al menos una pierna y en ambos brazos. Las discrepancias en la presión arterial entre ambos brazos también pueden deberse a ateroesclerosis de los grandes vasos. El pulso paradójico, que es un descenso de la presión sistólica superior a los habituales 10 mmHg durante la inspiración, es típico del taponamiento pericárdico (cap. 77).

Estado general

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la frecuencia respiratoria puede estar aumentada. Habitualmente, los pacientes con edema de pulmón están notoriamente taquipneicos y les cuesta trabajo respirar. Los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada pueden presentar respiración de Cheyne-Stokes.

Las enfermedades sistémicas, como el hipertiroidismo (cap. 226), el hipotiroidismo (cap. 226), la artritis reumatoide (cap. 264), la esclerodermia (cap. 267) y la hemocromatosis (cap. 212) pueden sospecharse por el aspecto general del paciente. Los síndromes de Marfan (cap. 260), de Turner (cap. 235) y de Down (cap. 41), y diversas anomalías congénitas pueden también ser evidentes por el aspecto general del paciente.

Exploración oftalmológica

El fondo de ojo puede mostrar retinopatía diabética (v. fig. 423-24) o hipertensiva (v. fig. 67-8), o manchas de Roth (v. fig. 423-28) típicas de la endocarditis infecciosa. El aspecto arrosariado de las arterias retinianas es típico de la hipercolesterolemia grave. La osteogenia imperfecta, que se asocia a escleróticas azuladas, también se asocia a dilatación aórtica y a prolapso de la válvula mitral. La oclusión de la arteria retiniana (v. fig. 423-29) puede deberse a un émbolo desde la aurícula izquierda o el ventrículo izquierdo, a un mixoma de la aurícula izquierda o a residuos ateroescleróticos de los grandes vasos. El hipertiroidismo se puede presentar como exoftalmos y mirada típica (v. fig. 423-6), mientras que la distrofia miotónica, que se asocia a bloqueo auriculoventricular y a arritmias, se acompaña con frecuencia de ptosis y de facies inexpresiva (v. fig. 421-2).

Venas yugulares

Las venas yugulares externas ayudan a evaluar la presión media de la aurícula derecha, que normalmente varía entre 5 y 10 cmH_2O; la altura (en centímetros) de la presión venosa central se obtiene añadiendo 5 cm a la altura de la distensión yugular observada por encima del ángulo esternal de Louis (fig. 51-2). El pulso venoso yugular normal, que se aprecia óptimamente en la vena yugular interna (y que no se ve en la vena yugular externa, salvo que exista una insuficiencia de las válvulas venosas), incluye la onda *a*, causada por la contracción auricular; la onda *c*, que refleja el pulso carotídeo; el descenso *x*; la onda *v*, que se corresponde con la contracción ventricular derecha isovolumétrica y es más marcada en presencia de insuficiencia tricuspídea; y el descenso *y*, que se produce cuando se abre la válvula tricúspide y comienza el llenado ventricular (fig. 51-3). Las alteraciones en la presión venosa yugular (fig. 51-4) son útiles para detectar insuficiencia cardíaca y guardan una buena correlación con las concentraciones de péptido natriurético (cap. 58) y con la evidencia ecocardiográfica de presión arterial pulmonar elevada (cap. 55).[1] La presión venosa yugular también contribuye al diagnóstico de enfermedad pericárdica, enfermedad vascular tricuspídea e hipertensión pulmonar (tabla 51-6).

Pulso carotídeo

Deben examinarse el volumen y el contorno del pulso carotídeo (fig. 51-5), que puede estar aumentado en frecuencia y ser más intenso de lo normal en pacientes con un mayor volumen de latido secundario a insuficiencia aórtica, fístula arteriovenosa, hipertiroidismo, fiebre o anemia. En la insuficiencia aórtica o en la fístula arteriovenosa el pulso puede ser doble (*bisferiens*). El latido carotídeo está retrasado en los pacientes con estenosis aórtica (cap. 75) y tiene un contorno normal pero con amplitud disminuida ante cualquier causa de reducción del volumen sistólico.

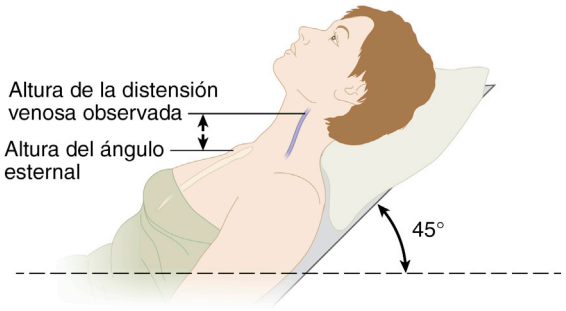

FIGURA 51-2. **La distensión venosa yugular se define como la ingurgitación de la vena yugular interna más de 5 cm por encima del ángulo esternal, con el paciente inclinado formando un ángulo de 45°. La presión venosa central es la distensión venosa que se observa por encima del ángulo esternal más 5 cm.**



FIGURA 51-3. **Ingurgitación típica de la vena yugular interna. (Tomado de http://courses.cvcc.vccs.edu/WisemanD/jugular_vein_distention.htm.)**

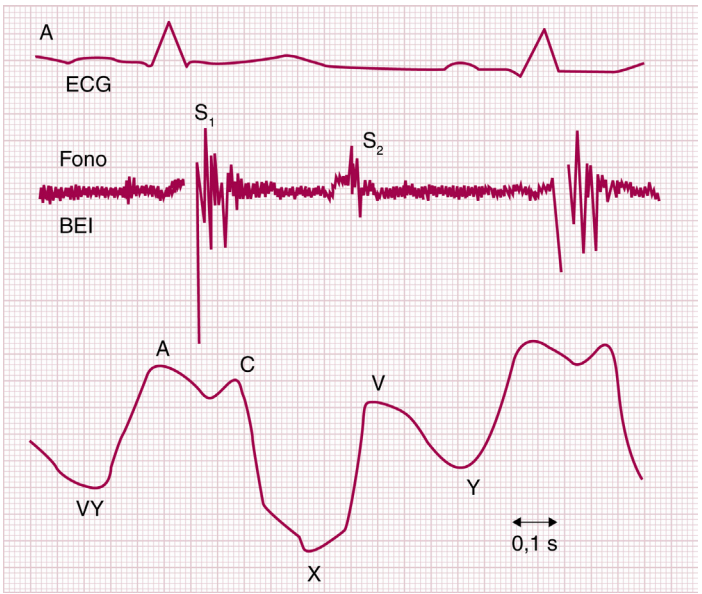

FIGURA 51-4. **Pulso venoso yugular normal. BEI = borde esternal izquierdo; ECG = electrocardiograma; fono = fonocardiograma; S_1 = primer sonido cardíaco; S_2 = segundo sonido cardíaco; VY = vena yugular.**

booksmedicos.org

Inspección y palpación cardíacas

La inspección del precordio puede poner de manifiesto la hiperinsuflación de la enfermedad pulmonar obstructiva o una asimetría del tórax izquierdo por hipertrofia ventricular derecha antes de la pubertad. La palpación se realiza con el paciente en posición de decúbito supino o de decúbito lateral izquierdo; esta última posición acerca el ápex ventricular izquierdo a la pared torácica y aumenta la posibilidad de palpar el punto de máximo impulso y otros fenómenos. Los fenómenos de baja frecuencia, como las elevaciones o «saltos» sistólicos del ventrículo izquierdo (en el ápex cardíaco) o del ventrículo derecho (paraesternal en el tercer o cuarto espacio intercostal), se notan mejor con el talón de la mano. Con el paciente en la posición de decúbito lateral izquierdo, esta técnica permite también palpar el galope S_3 en los casos de insuficiencia cardíaca avanzada o el galope S_4 en los casos de mala distensibilidad ventricular izquierda durante la diástole. En pacientes con cardiopatía avanzada, el ápex ventricular izquierdo es más difuso y a veces es claramente discinético. Los frémitos *(thrill),* el equivalente táctil de los soplos cardíacos, se palpan mejor con la parte distal de la palma de la mano. Por definición, un frémito denota un soplo de grado 4/6 o mayor. Los fenómenos de alta frecuencia se palpan mejor con la punta de los dedos; un ejemplo es el chasquido de apertura de la estenosis mitral o el segundo sonido pulmonar alto en la hipertensión pulmonar.

TABLA 51-6 ALTERACIONES DE LA PRESIÓN Y PULSO VENOSOS Y SU SIGNIFICADO CLÍNICO

Reflujo hepatoyugular positivo	Sospecha de insuficiencia cardíaca, especialmente disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (ecocardiograma recomendado)
Elevación de la presión venosa sistémica sin descenso *x* o *y* obvio, precordio silencioso y pulso paradójico	Sospecha de taponamiento cardíaco (ecocardiograma recomendado)
Elevación de la presión venosa sistémica con descenso *y* agudo, signo de Kussmaul y precordio silencioso	Sospecha de pericarditis constrictiva (se recomienda cateterismo cardíaco y RM o TC)
Elevación de la presión venosa sistémica con descenso *y* agudo y breve, signo de Kussmaul y datos de hipertensión pulmonar e insuficiencia tricuspídea	Sospecha de miocardiopatía restrictiva (se recomienda cateterismo cardíaco y RM o TC)
Onda *a* prominente con o sin elevación de la presión venosa sistémica media	Descartar estenosis tricuspídea, hipertrofia de ventrículo derecho por estenosis pulmonar e hipertensión pulmonar (se recomienda eco-Doppler)
Onda *v* prominente con descenso *y* agudo	Sospecha de insuficiencia tricuspídea (eco-Doppler o cateterismo cardíaco para determinar la etiología)

RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada.
Tomado de Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997.

Auscultación

El primer sonido cardíaco (fig. 51-6), producido en gran parte por el cierre de la válvula mitral y, en menor medida, por el de la tricúspide, puede ser más intenso en pacientes con estenosis de la válvula mitral con movimiento de los velos valvulares intacto, y menos audible en pacientes con mal cierre debido a insuficiencia mitral (cap. 75). El segundo sonido cardíaco se debe principalmente al cierre de la válvula aórtica, pero es habitual que también se oiga el cierre de la pulmonar. En sujetos normales, el cierre aórtico, más fuerte, se produce primero, seguido del cierre pulmonar. Con la espiración, ambos sonidos prácticamente se superponen. Con la inspiración, por el contrario, el aumento del volumen sistólico del ventrículo derecho suele originar un desdoblamiento claro del segundo ruido, que puede ser fijo en pacientes con comunicación interauricular (cap. 69) o con bloqueo de rama derecha. El desdoblamiento puede ser paradójico en pacientes con bloqueo de rama izquierda u otras causas de retraso en la eyección ventricular izquierda. El componente aórtico del segundo ruido aumenta en intensidad con la presencia de hipertensión sistémica y disminuye en intensidad en pacientes con estenosis aórtica. El segundo ruido pulmonar aumenta en presencia de hipertensión pulmonar.

Los sonidos de eyección precoces se relacionan con aperturas forzadas de las válvulas aórtica o pulmonar. Son frecuentes en la estenosis aórtica congénita, con válvula móvil; en la hipertensión, con apertura forzada de la válvula aórtica; y en individuos sanos jóvenes, especialmente cuando se incrementa el gasto cardíaco. En la mayor parte de los casos, los clics meso- o telesistólicos se deben a prolapso de la válvula mitral (cap. 75). Los clics son sonidos de frecuencia relativamente alta y se escuchan mejor con el diafragma del estetoscopio.

El S_3 se corresponde con un llenado ventricular rápido al principio de la diástole. Puede escucharse en niños y adultos jóvenes normales, especialmente si está aumentado el volumen sistólico. No obstante, después de los 40 años de edad, un sonido S_3 debe considerarse anómalo; lo originan las situaciones que aumentan el volumen de

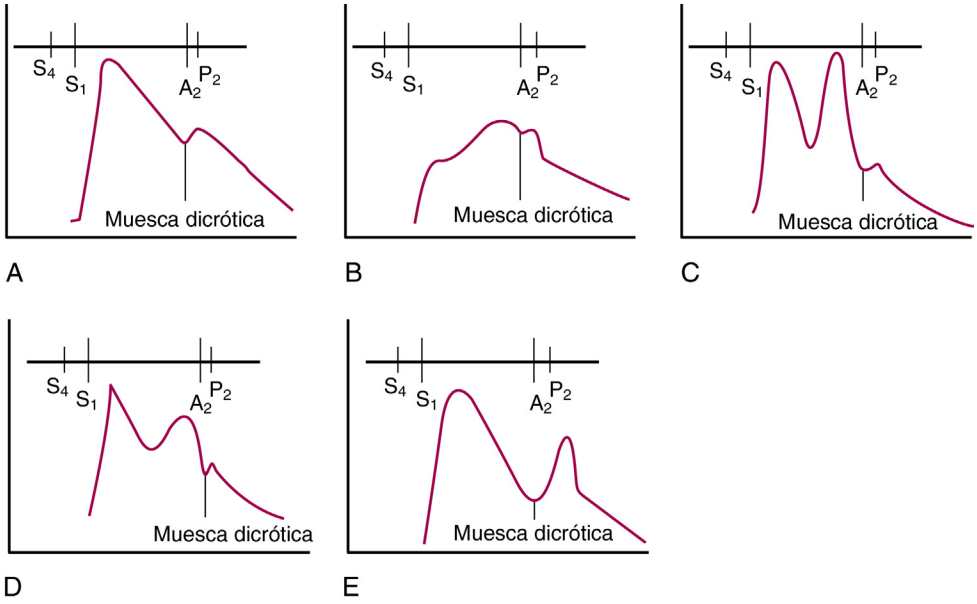

FIGURA 51-5. Esquemas de los cambios de configuración del pulso carotídeo y su diagnóstico diferencial. También se muestran los sonidos cardíacos. **A.** Normal. **B.** Pulso anacrótico con elevación inicial lenta. El pico se encuentra próximo al segundo sonido cardíaco. Estas características sugieren obstrucción fija de la salida del ventrículo izquierdo, como en la estenosis aórtica. **C.** Pulso doble *(bisferiens),* con percusión y oleadas durante la sístole. La mayor parte de las veces, este tipo de contorno del pulso carotídeo se observa en pacientes con insuficiencia aórtica hemodinámicamente significativa o combinada con estenosis con predominio de la insuficiencia. Rara vez se observa en pacientes con prolapso de la válvula mitral o en individuos normales. **D.** Pulso doble *(bisferiens)* en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Este signo no se suele apreciar por palpación. **E.** Pulso dicrótico, resultado de una onda dicrótica acentuada y que tiende a presentarse en la sepsis, la insuficiencia cardíaca grave, el shock hipovolémico y el taponamiento cardíaco, y tras la cirugía de sustitución valvular aórtica. A_2 = componente aórtico del segundo sonido cardíaco; P_2 = componente pulmonar del segundo sonido cardíaco; S_1 = primer sonido cardíaco; S_4 = sonidos auriculares. (Tomado de Chatterjee K. Bedside evaluation of the heart: the physical examination. In: Chatterjee K, Chetlin MD, Karliner J, et al., eds. *Cardiology: An Illustrated Text/Reference*. Philadelphia: JB Lippincott; 1991:3.11-3.51.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

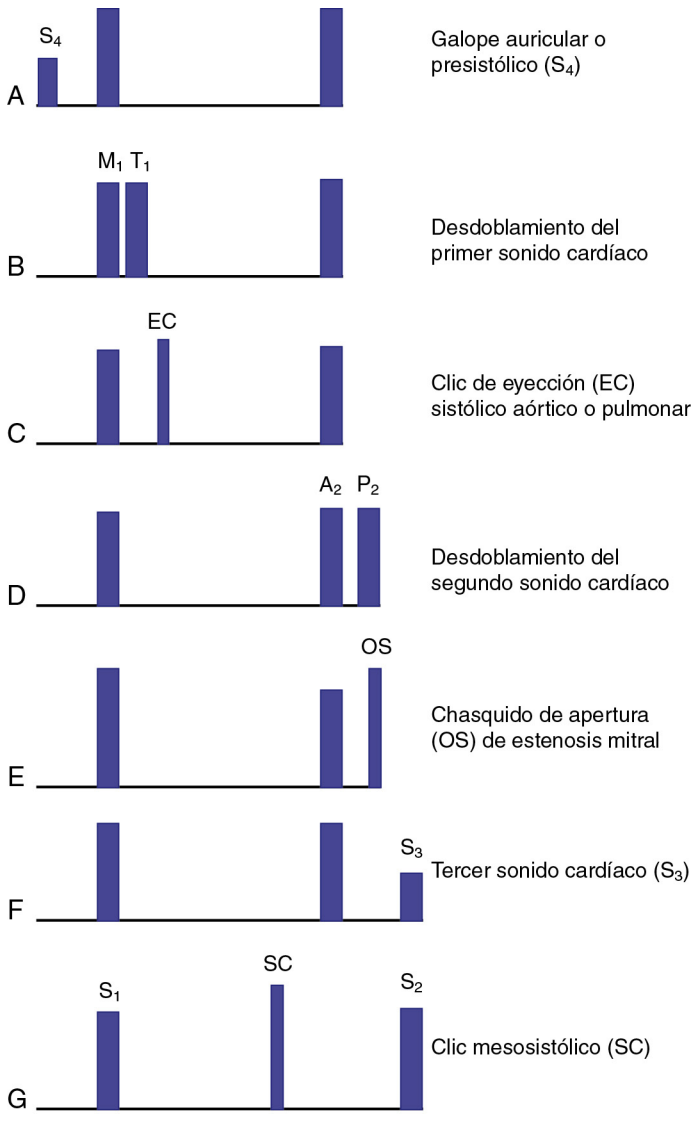

FIGURA 51-6. Cronología de los distintos sonidos cardíacos y de los sonidos añadidos. (Modificado de Wood P. *Diseases of the Heart and Circulation*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1968.)

llenado ventricular durante la diástole temprana (p. ej., la insuficiencia mitral) o que aumentan la presión en la diástole temprana (p. ej., la insuficiencia cardíaca avanzada). El galope ventricular izquierdo S_3 se escucha mejor en el ápex, mientras que el galope ventricular derecho S_3 se escucha mejor en el cuarto espacio intercostal en el borde paraesternal izquierdo; ambos se escuchan mejor con la campana del estetoscopio. Es raro escuchar el S_4 en jóvenes, pero es común en adultos mayores de 40 o 50 años porque la distensibilidad ventricular durante la contracción auricular está reducida; se trata de un hallazgo generalizado en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica.

El chasquido de apertura de la estenosis de la válvula mitral y, menos frecuentemente, de la tricúspide (cap. 75) se produce al inicio de la diástole mecánica, antes del inicio de la fase rápida de llenado ventricular. El sonido del chasquido es de alta frecuencia, por lo que se escucha mejor con el diafragma; esta diferencia de frecuencia debe ayudar a distinguir en la exploración física entre un chasquido de apertura y un S_3. El chasquido de apertura habitualmente puede distinguirse de un componente pulmonar alto del segundo sonido cardíaco por la diferente localización (chasquido de apertura mitral en el ápex, chasquido de apertura tricuspídea en el tercer o cuarto espacio intercostal izquierdo, segundo sonido pulmonar en el segundo espacio intercostal izquierdo) y porque el intervalo entre S_2 y el chasquido de apertura es mayor.

Los soplos cardíacos pueden clasificarse en sistólicos, diastólicos o continuos (tabla 51-7). Se ordenan por intensidad en una escala de 1 a 6. El grado 1 es leve y se aprecia únicamente con una auscultación cuidadosa; el grado 2 es claramente audible; el grado 3, moderadamente alto; el grado 4, alto y asociado a frémito palpable; el grado 5, alto y audible con el estetoscopio solo parcialmente colocado sobre el tórax, y el grado 6, suficientemente alto como para escucharse sin poner el estetoscopio sobre el tórax. Los soplos de eyección sistólicos suelen tener su pico entre el principio y la mitad de la sístole, cuando la eyección desde el ventrículo izquierdo es máxima; son ejemplos la estenosis aórtica fija valvular, supravalvular o infravalvular, y la estenosis pulmonar. El soplo de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva tiene una calidad de eyección similar, pero su pico puede ser más tardío en la sístole cuando la obstrucción dinámica es máxima (cap. 60). Los soplos pansistólicos son típicos de la insuficiencia mitral o tricúspide o de los cortocircuitos izquierda-derecha en situaciones de comunicación interventricular (del ventrículo izquierdo al ventrículo derecho). El soplo sistólico tardío es característico del prolapso de la válvula mitral (cap. 75) o de la disfunción isquémica de los músculos papilares. En personas con válvulas normales pero con aumento de flujo también se pueden escuchar soplos con calidad de eyectivos, como es el caso en la anemia grave, en la fiebre, o en la bradicardia secundaria a bloqueo cardíaco completo congénito; también pueden escucharse en una válvula distal a una zona de alto flujo por cortocircuito intracardíaco. Maniobras como la inspiración, la espiración, la sedestación, la postura de cuclillas y la prensión con las manos pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de un soplo; sin embargo, se suele acabar requiriendo de un estudio ecocardiográfico para el diagnóstico definitivo de la causa y de su gravedad (tabla 51-8).

Los soplos diastólicos precoces, que son de alta frecuencia, son típicos de la insuficiencia aórtica y pulmonar de causas diversas. Los soplos de las estenosis mitral y tricúspide empiezan en la parte inicial o media de la diástole, y después tienden a disminuir en intensidad si la contracción auricular no es eficaz, pero tienden a aumentar en intensidad al final de la diástole si la contracción auricular sí es eficaz.

Los soplos continuos pueden deberse a cualquier alteración que se asocie a un gradiente de presión en sístole y diástole. Ejemplo de ello son el conducto arterioso persistente, la rotura de los senos de un aneurisma de Valsalva, la fístula arteriovenosa (de arteria coronaria, pulmonar o torácica) y el soplo mamario. En algunas situaciones, los soplos de dos trastornos coexistentes (p. ej., estenosis e insuficiencia aórticas; comunicación interauricular con gran cortocircuito que produce soplos de estenosis mitral y pulmonar relativas) pueden simular un soplo continuo.

Desafortunadamente, la exploración física es limitada a la hora de detectar una cardiopatía valvular significativa.[2] Como consecuencia de ello, la ecocardiografía (cap. 55) es fundamental para la evaluación de pacientes con sospecha de cardiopatía estructural.

Abdomen

La causa más frecuente de hepatomegalia en pacientes con cardiopatía es la congestión hepática por elevación de las presiones derechas, asociadas a fallo ventricular derecho de cualquier causa. El reflujo hepatoyugular se demuestra presionando sobre el hígado y observando un aumento de la presión venosa yugular; indica fallo ventricular derecho avanzado u obstrucción del llenado del ventrículo derecho. La exploración del abdomen también puede poner de manifiesto la existencia de un hígado aumentado de tamaño por una enfermedad sistémica, como la hemocromatosis (cap. 212) o la sarcoidosis (cap. 95), que también pueden afectar al corazón. En los casos más graves, también se aprecian esplenomegalia y ascitis. A menudo, los riñones grandes, palpables y poliquísticos (cap. 127) se asocian a hipertensión. Un soplo sistólico indicativo de estenosis de arteria renal (cap. 125) o una aorta abdominal distendida (cap. 78) son datos clave de ateroesclerosis.

Extremidades

En las extremidades se deben evaluar los pulsos periféricos y la presencia de edema, cianosis y acropaquias. La disminución de los pulsos periféricos indica enfermedad arterial periférica (caps. 79 y 80). El retraso del pulso en las extremidades inferiores es compatible con la coartación de la aorta, y se aprecia tras la disección aórtica.

El *edema* (fig. 51-7) es una manifestación cardinal de fallo cardíaco derecho.[3] Cuando se debe a insuficiencia cardíaca, a enfermedad pericárdica o a hipertensión pulmonar, el edema suele ser simétrico y progresa de forma ascendente desde los tobillos; cada una de estas causas de edema cardíaco suele asociarse a ingurgitación yugular y frecuentemente a congestión hepática. El edema unilateral denota tromboflebitis u obstrucción venosa o linfática proximales (fig. 51-8). En ausencia de datos de fallo derecho o izquierdo, el edema debe hacer pensar en enfermedad renal, hipoalbuminemia, mixedema u otras causas no cardíacas. En pacientes no seleccionados con edema bilateral, aproximadamente un 40% tiene cardiopatía subyacente, un 40% tiene elevación de la presión pulmonar, un 20% tiene enfermedad venosa bilateral, un 20% tiene enfermedad renal y un 25% tiene edema idiopático.

La *cianosis* (fig. 51-9) es la coloración azulada que se observa cuando la hemoglobina reducida supera los 5 g/dl (aproximadamente) en el lecho capilar. Se observa cianosis central en pacientes con escasa saturación de oxígeno debido a una reducción en la concentración de oxígeno inspirado o por incapacidad de oxigenar la sangre que circula por los pulmones (p. ej., como resultado de enfermedad pulmonar avanzada, edema pulmonar, fístula arteriovenosa pulmonar o cortocircuito derecha-izquierda); también puede verse en pacientes con marcada eritrocitosis. La metahemoglobinemia (cap. 158) también puede presentarse con cianosis. La cianosis periférica puede deberse a una reducción del flujo sanguíneo a las extremidades secundaria a

booksmedicos.org

TABLA 51-7 CAUSAS HABITUALES DE SOPLOS CARDÍACOS*

	LOCALIZACIÓN HABITUAL	HALLAZGOS QUE SE SUELEN ASOCIAR
SISTÓLICOS		
Holosistólico		
Insuficiencia mitral	Ápex → axila	↑ con la prensión; S_3 en caso de insuficiencia mitral notable; es frecuente la dilatación ventricular izquierda
Insuficiencia tricuspídea	BEII	↑ con la inspiración; es frecuente la dilatación ventricular derecha
Comunicación interventricular	BEII → BEDI	A menudo con frémito
Sistólico precoz-medio		
Estenosis valvular aórtica	BEDS	
Supravalvular o subvalvular fijos	BEDS	Clic de eyección si la válvula se mueve; A_2 suave o ausente si la válvula no se mueve; pico tardío asociado a estenosis más grave
Infravalvular dinámico	BEII → ápex + axila	Miocardiopatía obstructiva hipertrófica; soplo más audible si disminuye el volumen ventricular izquierdo o si aumenta la contractilidad, menos audible si aumenta el volumen ventricular izquierdo†; puede ser más tardío en la sístole si la obstrucción está retrasada
Estenosis valvular pulmonar	BEIS	↑ con la inspiración
Infravalvular (infundibular)	BEIS	↑ con la inspiración
Supravalvular	BEIS	↑ con la inspiración
«Soplos de flujo»	BEIS	Anemia, fiebre, aumento del flujo por cualquier causa‡
Sistólico medio-tardío		
Prolapso de la válvula mitral	BEII o ápex → axila	Precedido de clic; el soplo se alarga con las maniobras que reducen el volumen ventricular izquierdo†
Disfunción de músculos papilares	Ápex → axila	Cardiopatía isquémica
DIASTÓLICOS		
Diástole temprana		
Insuficiencia aórtica	BEDS, BEIS	De alta frecuencia, soplante; endocarditis, enfermedades de la aorta, estenosis aórtica asociada; signos de disminución de la resistencia vascular periférica
Insuficiencia pulmonar	BEIS	Hipertensión pulmonar como factor causante
Diastólico medio-tardío		
Estenosis mitral, estenosis tricuspídea	Ápex, BEII	De baja frecuencia; en la cardiopatía reumática el soplo suele ir precedido por un chasquido de apertura; puede deberse al aumento del flujo a través de una válvula normal‡
Mixomas auriculares	Ápex (izq.), BEII (der.)	«Bamboleo tumoral»
Continuo		
Ruido venoso	Sobre vena yugular o hepática o sobre la mama	
Conducto arterioso persistente	BEIS	
Fístula arteriovenosa		
Coronaria	BEIS	
Pulmonar, bronquial, de la pared torácica	Sobre la fístula	
Rotura de aneurisma del seno de Valsalva	BEDS	Inicio súbito

*Véanse también los capítulos 69 y 75.
†El volumen ventricular izquierdo disminuye con la bipedestación o con la espiración forzada y prolongada contra la glotis cerrada (maniobra de Valsalva); aumenta en cuclillas o elevando las piernas; la contractilidad aumenta con la estimulación adrenérgica o en el latido tras una extrasístole.
‡Como en caso de cortocircuito izquierda-derecha a través de una comunicación interauricular en los soplos tricuspídeos o pulmonares, y de una comunicación interventricular en los soplos pulmonares o mitrales.
BEII = borde esternal izquierdo inferior (4.° espacio intercostal); BEIS = borde esternal izquierdo superior (2.°-3.er espacios intercostales); BEDI = borde esternal derecho inferior (4.° espacio intercostal); BEDS = borde esternal derecho superior (2.°-3.er espacios intercostales).

TABLA 51-8 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS MANIOBRAS EXPLORATORIAS EN LA IDENTIFICACIÓN DE SOPLOS SISTÓLICOS

MANIOBRA	RESPUESTA	SOPLO	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Inspiración	↑	D	100	88
Espiración	↓	D	100	88
Maniobra de Valsalva	↑	MCH	65	96
Paso de cuclillas a bipedestación	↑	MCH	95	84
Paso de bipedestación a cuclillas	↓	MCH	95	85
Elevación de piernas	↓	MCH	85	91
Apretar los puños	↓	MCH	85	75
Apretar los puños	↑	IMit y CIV	68	92
Oclusión arterial transitoria	↑	IMit y CIV	78	100

D = derecho; CIV = comunicación interventricular; IMit = insuficiencia mitral; MCH = miocardiopatía hipertrófica.
Modificado con autorización de Lembo NJ, Dell'Italia IJ, Crawford MH, et al. Bedside diagnosis of systolic murmurs. *N Engl J Med.* 1988;318:1572-1578. Copyright 1988 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

vasoconstricción, insuficiencia cardíaca o shock. Las *acropaquias* (fig. 51-10), que consisten en la pérdida de la concavidad normal de la uña según nace de la falange distal, se observan en pacientes con anomalías pulmonares como el cáncer pulmonar (cap. 191) y en pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas (cap. 69).[4]

Exploración cutánea

La exploración cutánea puede poner de manifiesto la pigmentación broncínea típica de la hemocromatosis (cap. 212); la ictericia (v. fig. 146-1) característica del fallo cardíaco derecho grave o de la hemocromatosis; o los hemangiomas capilares típicos de la enfermedad de Osler-Weber-Rendu (v. fig. 173-1), que también se asocian a fístulas arteriovenosas pulmonares y a cianosis. La endocarditis infecciosa puede presentarse con nódulos de Osler (v. fig. 76-2), lesiones de Janeway o hemorragias en astilla (fig. 51-11) (cap. 76). Los xantomas (fig. 51-12) son depósitos subcutáneos de colesterol que se observan en las superficies extensoras de las extremidades o en las palmas y pliegues digitales; se encuentran en pacientes con hipercolesterolemia grave.

Pruebas complementarias

Todos los pacientes con cardiopatía conocida o sospechada deben hacerse un ECG y una radiografía de tórax. El ECG (cap. 54) ayuda a identificar la frecuencia cardíaca, el ritmo, las alteraciones en la conducción y posibles zonas isquémicas. La radiografía de tórax (cap. 56) aporta información importante sobre el crecimiento de las cavidades, la vasculatura pulmonar y los grandes vasos.

Los análisis de sangre en pacientes con sospecha o certeza de cardiopatía deben centrarse en los trastornos en cuestión. En general, las pruebas habituales son el hemograma, la medición de las hormonas tiroideas y el perfil lipídico. Las mediciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de biomarcadores de diagnóstico inmediato en urgencias pueden reducir los ingresos innecesarios y la mediana de la duración de la estancia hospitalaria. Por ejemplo, entre pacientes en los que se está evaluando un IM agudo, una concentración de troponina de alta sensibilidad indetectable en la presentación reduce la probabilidad de dicho IM a menos del 1%.[5] Un protocolo en el que el ECG y la concentración de troponina se repiten en 2 h es tan adecuado como los períodos de observación más largos para evaluar a pacientes con dolor torácico agudo y sospecha de IM.[A1] Sin embargo, la aparición de los estudios de troponina de alta sensibilidad también ha incrementado sensiblemente el riesgo de diagnóstico falso positivo de IM,[5] en especial por las elevaciones de troponina crónicas en diversos trastornos cardíacos y en pacientes ancianos (cap. 72).[6]

La ecocardiografía (cap. 55) es la prueba más útil para analizar la función valvular y ventricular. Utilizando métodos de flujo Doppler se pueden cuantificar las lesiones estenóticas y las insuficiencias. Los médicos de cabecera pueden servirse de ecógrafos portátiles para mejorar la evaluación de la función del ventrículo izquierdo, la cardiomegalia y el derrame pericárdico. El método de elección para descartar una disección aórtica e identificar trombos en las cavidades cardíacas es el ecocardiograma transesofágico. Los estudios con radioisótopos (cap. 56) permiten medir la función del ventrículo izquierdo, evaluar la isquemia miocárdica y determinar si un miocardio isquémico es viable. La TC permite detectar el calcio en las coronarias, que es un factor de riesgo de las enfermedades coronarias sintomáticas (cap. 56). En caso de dolor torácico agudo, una TC con múltiples cortes es eficaz para diagnosticar las

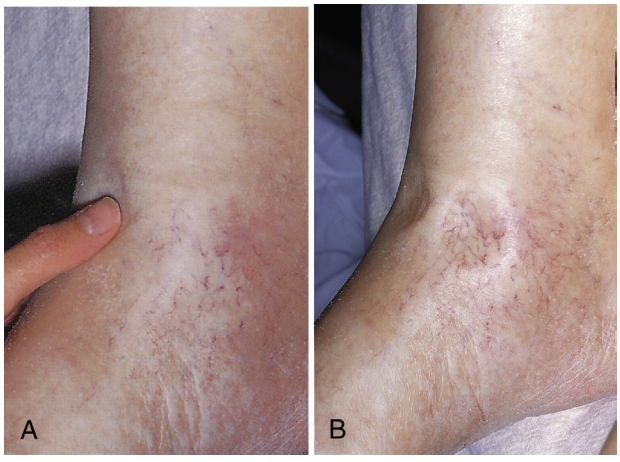

FIGURA 51-7. Edema con fóvea en un paciente con insuficiencia cardíaca. Tras aplicar presión con los dedos, queda una depresión («fóvea») en el edema durante unos minutos. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)



FIGURA 51-9. Embolia arterial que causa isquemia aguda y cianosis de la pierna. Palidez inicial seguida de cianosis de la pierna y el pie. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

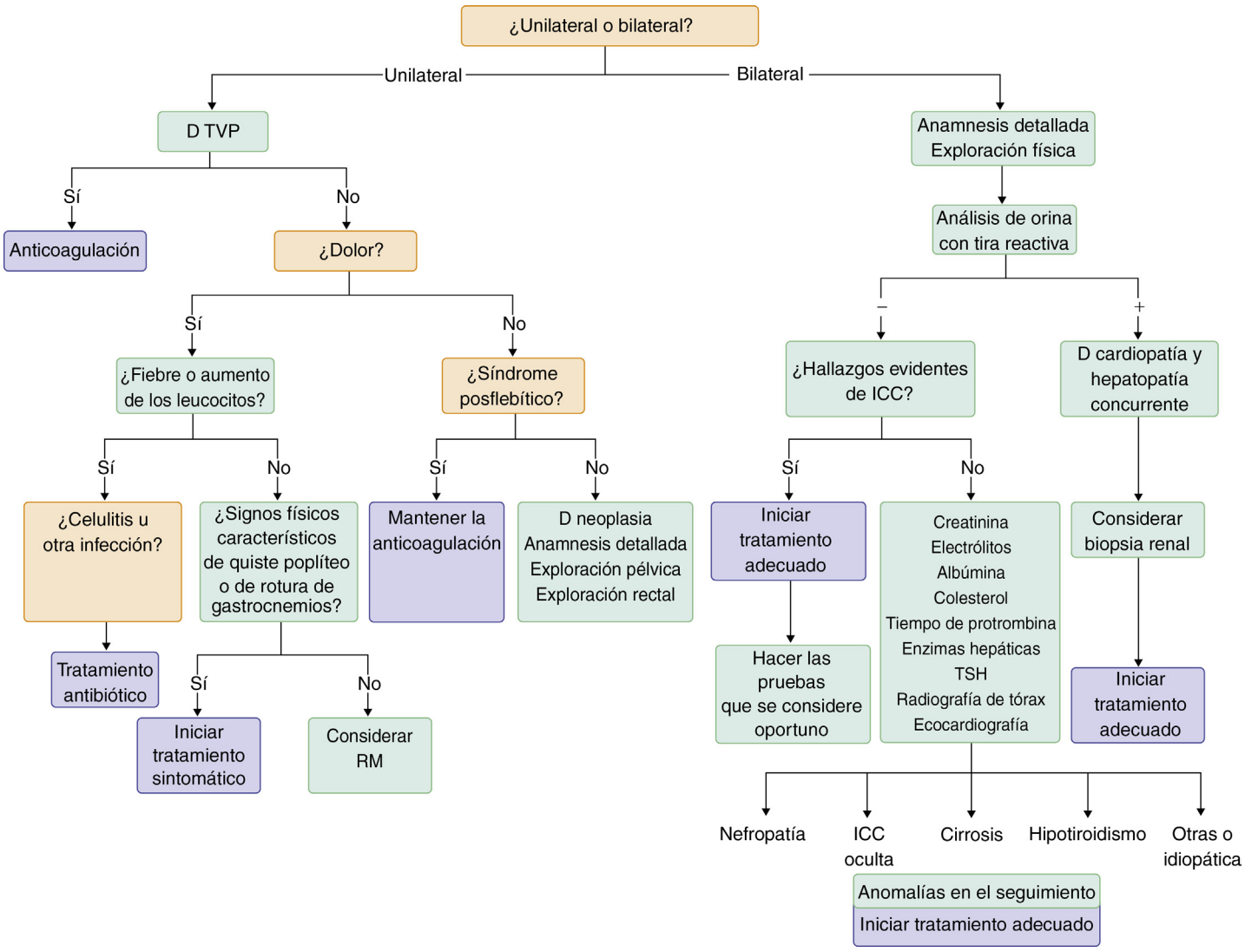

FIGURA 51-8. Algoritmo diagnóstico en el paciente con edema. D = descartar; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; L = leucocitos; RM = resonancia magnética; TSH = tirotropina; TVP = trombosis venosa profunda. (Tomado de Chertow G. Approach to the patient with edema. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.)

booksmedicos.org



FIGURA 51-10. Acropaquias notables en un paciente con cardiopatía congénita cianótica. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

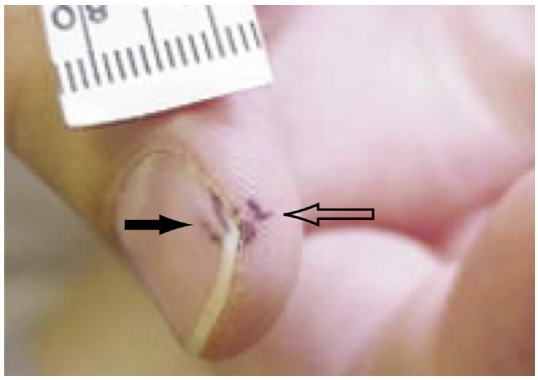

FIGURA 51-11. Hemorragia en astilla *(flecha negra)* y lesiones de Janeway *(flecha blanca)*. Estos hallazgos obligan a descartar una endocarditis. (Por cortesía de Daniel L. Stulberg, MD.)

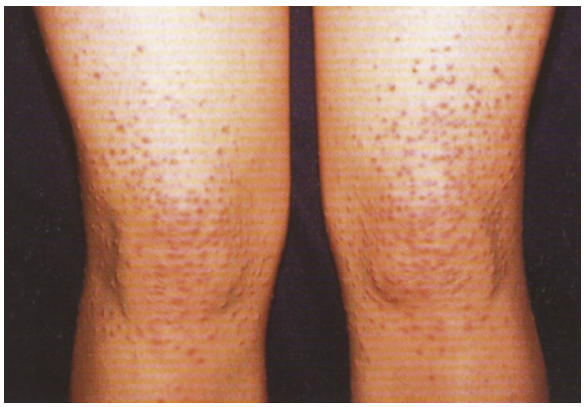

FIGURA 51-12. Xantomas eruptivos en la superficie extensora de las extremidades inferiores. Este paciente sufría hipertrigliceridemia grave. (Tomado de Massengale WT, Nesbitt LT Jr. Xanthomas. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. Philadelphia: Mosby; 2003:1449.)

enfermedades coronarias, pero en la actualidad no permite determinar su importancia fisiológica.[A2] En un ensayo aleatorizado de pacientes con riesgo bajo o intermedio de posible síndrome coronario agudo atendidos en urgencias, la angiografía por TC coronaria determinó una mayor tasa de altas del servicio de urgencias (50 frente a 23%), una menor duración del ingreso (mediana, 18 frente a 24,8 h) y un mayor índice de detección de enfermedad coronaria (9 frente a 3,5%), sin cambios en la incidencia de efectos adversos graves.[A3] No obstante, en un estudio aleatorizado posterior de pacientes del servicio de urgencias con síntomas indicativos de síndrome coronario agudo, pero sin cambios isquémicos en el ECG o con prueba de troponina inicialmente positiva, la incorporación de la TC coronaria a la estrategia de triaje no aumentó los costes globales de la asistencia.[A4]

Las pruebas de provocación (con ejercicio o con fármacos) sirven para precipitar la isquemia miocárdica, que puede detectarse por las alteraciones en el ECG, las alteraciones de la perfusión en los estudios con isótopos o las alteraciones transitorias de la movilidad de la pared en la ecocardiografía.[7,8] Con frecuencia estas pruebas son cruciales en el diagnóstico de una posible isquemia miocárdica (cap. 71) y en el establecimiento del pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica conocida. Sin embargo, no se recomiendan para el cribado de personas asintomáticas[9] o antes de participar en deportes.[10]

El cateterismo cardíaco (cap. 57) permite medir con precisión los gradientes a través de las válvulas estenóticas, determinar la gravedad de los cortocircuitos intracardíacos y medir las presiones intracardíacas. La angiografía coronaria proporciona el diagnóstico definitivo de la enfermedad coronaria y es necesario realizarla antes de la revascularización percutánea o de la cirugía de derivación coronaria (cap. 74).

La monitorización ECG continua en régimen ambulatorio puede ayudar en el diagnóstico de las arritmias. Diversas tecnologías nuevas permiten la monitorización a largo plazo en pacientes con síntomas importantes pero poco frecuentes (cap. 62). En el diagnóstico de las taquicardias ventriculares o supraventriculares de complejo ancho pueden ser útiles los estudios electrofisiológicos invasivos formales, y son cruciales para guiar muchas de las nuevas terapias electrofisiológicas invasivas (cap. 66).

RESUMEN

La anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias de laboratorio pueden ayudar al médico a establecer la causa del problema cardiovascular; a identificar y cuantificar alteraciones anatómicas; a determinar el estado fisiológico de las válvulas, del miocardio y del sistema de conducción; a determinar la capacidad funcional; a estimar el pronóstico, y a proporcionar prevención primaria o secundaria. Las estrategias preventivas fundamentales, que incluyen la modificación de la dieta, el diagnóstico y tratamiento de la hiperlipidemia, el abandono del tabaco y el ejercicio físico adecuado, deben formar parte del consejo al paciente, tenga o no enfermedad cardíaca.

Bibliografía de grado A

A1. Than M, Aldous S, Lord SJ, et al. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:51-58.

A2. Goodacre SW, Bradburn M, Cross E, et al. The randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart*. 2011;97:190-196.

A3. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393-1403.

A4. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

52

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

DONALD M. LLOYD-JONES

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, discapacidad y gasto médico en todo el mundo y probablemente lo seguirán siendo en un futuro próximo. Se manifiestan como malformaciones cardíacas y vasculares congénitas (cap. 69), cardiopatías coronarias (caps. 70 a 74), insuficiencia cardíaca (cap. 59), miocardiopatías (cap. 60), cardiopatía valvular (cap. 75), arritmias (caps. 62 a 65), enfermedades del pericardio (cap. 77), enfermedades aórticas (cap. 78), vasculares periféricas (cap. 79) y cerebrovasculares (cap. 406), hipertensión sistémica (cap. 67), vasculitis (cap. 270), enfermedad tromboembólica venosa (cap. 81) e hipertensión vascular pulmonar (cap. 68). De todas estas enfermedades, la cardiopatía coronaria, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca, que comparten numerosos factores de riesgo, son las que tienen, con mucha diferencia, mayor impacto sobre la población en términos de incidencia, prevalencia, calidad de vida y coste médico.

CARGA DE ENFERMEDAD EN EE. UU

Las enfermedades cardiovasculares han sido la principal causa de muerte en EE. UU. todos los años del siglo XX y de lo que llevamos del XXI, salvo en 1918, año en el que fueron superadas por la gran pandemia de gripe de esa fecha. Las enfermedades

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 51-10. Acropaquias notables en un paciente con cardiopatía congénita cianótica. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

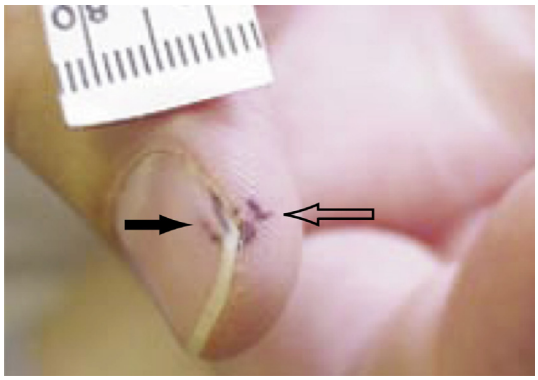

FIGURA 51-11. Hemorragia en astilla *(flecha negra)* y lesiones de Janeway *(flecha blanca)*. Estos hallazgos obligan a descartar una endocarditis. (Por cortesía de Daniel L. Stulberg, MD.)

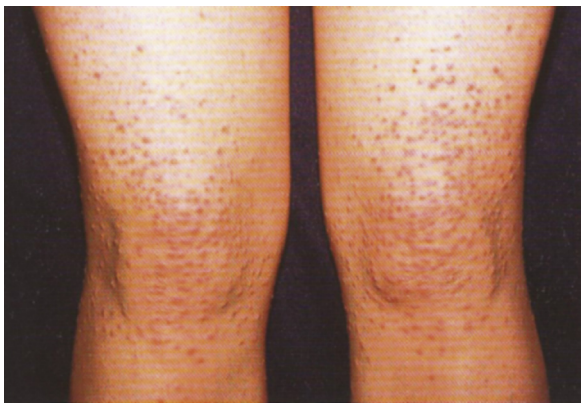

FIGURA 51-12. Xantomas eruptivos en la superficie extensora de las extremidades inferiores. Este paciente sufría hipertrigliceridemia grave. (Tomado de Massengale WT, Nesbitt LT Jr. Xanthomas. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. Philadelphia: Mosby; 2003:1449.)

enfermedades coronarias, pero en la actualidad no permite determinar su importancia fisiológica.[A2] En un ensayo aleatorizado de pacientes con riesgo bajo o intermedio de posible síndrome coronario agudo atendidos en urgencias, la angiografía por TC coronaria determinó una mayor tasa de altas del servicio de urgencias (50 frente a 23%), una menor duración del ingreso (mediana, 18 frente a 24,8 h) y un mayor índice de detección de enfermedad coronaria (9 frente a 3,5%), sin cambios en la incidencia de efectos adversos graves.[A3] No obstante, en un estudio aleatorizado posterior de pacientes del servicio de urgencias con síntomas indicativos de síndrome coronario agudo, pero sin cambios isquémicos en el ECG o con prueba de troponina inicialmente positiva, la incorporación de la TC coronaria a la estrategia de triaje no aumentó los costes globales de la asistencia.[A4]

Las pruebas de provocación (con ejercicio o con fármacos) sirven para precipitar la isquemia miocárdica, que puede detectarse por las alteraciones en el ECG, las alteraciones de la perfusión en los estudios con isótopos o las alteraciones transitorias de la movilidad de la pared en la ecocardiografía.[7,8] Con frecuencia estas pruebas son cruciales en el diagnóstico de una posible isquemia miocárdica (cap. 71) y en el establecimiento del pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica conocida. Sin embargo, no se recomiendan para el cribado de personas asintomáticas[9] o antes de participar en deportes.[10]

El cateterismo cardíaco (cap. 57) permite medir con precisión los gradientes a través de las válvulas estenóticas, determinar la gravedad de los cortocircuitos intracardíacos y medir las presiones intracardíacas. La angiografía coronaria proporciona el diagnóstico definitivo de la enfermedad coronaria y es necesario realizarla antes de la revascularización percutánea o de la cirugía de derivación coronaria (cap. 74).

La monitorización ECG continua en régimen ambulatorio puede ayudar en el diagnóstico de las arritmias. Diversas tecnologías nuevas permiten la monitorización a largo plazo en pacientes con síntomas importantes pero poco frecuentes (cap. 62). En el diagnóstico de las taquicardias ventriculares o supraventriculares de complejo ancho pueden ser útiles los estudios electrofisiológicos invasivos formales, y son cruciales para guiar muchas de las nuevas terapias electrofisiológicas invasivas (cap. 66).

RESUMEN

La anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias de laboratorio pueden ayudar al médico a establecer la causa del problema cardiovascular; a identificar y cuantificar alteraciones anatómicas; a determinar el estado fisiológico de las válvulas, del miocardio y del sistema de conducción; a determinar la capacidad funcional; a estimar el pronóstico, y a proporcionar prevención primaria o secundaria. Las estrategias preventivas fundamentales, que incluyen la modificación de la dieta, el diagnóstico y tratamiento de la hiperlipidemia, el abandono del tabaco y el ejercicio físico adecuado, deben formar parte del consejo al paciente, tenga o no enfermedad cardíaca.

Bibliografía de grado A

A1. Than M, Aldous S, Lord SJ, et al. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:51-58.

A2. Goodacre SW, Bradburn M, Cross E, et al. The randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart*. 2011;97:190-196.

A3. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393-1403.

A4. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

52

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

DONALD M. LLOYD-JONES

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, discapacidad y gasto médico en todo el mundo y probablemente lo seguirán siendo en un futuro próximo. Se manifiestan como malformaciones cardíacas y vasculares congénitas (cap. 69), cardiopatías coronarias (caps. 70 a 74), insuficiencia cardíaca (cap. 59), miocardiopatías (cap. 60), cardiopatía valvular (cap. 75), arritmias (caps. 62 a 65), enfermedades del pericardio (cap. 77), enfermedades aórticas (cap. 78), vasculares periféricas (cap. 79) y cerebrovasculares (cap. 406), hipertensión sistémica (cap. 67), vasculitis (cap. 270), enfermedad tromboembólica venosa (cap. 81) e hipertensión vascular pulmonar (cap. 68). De todas estas enfermedades, la cardiopatía coronaria, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca, que comparten numerosos factores de riesgo, son las que tienen, con mucha diferencia, mayor impacto sobre la población en términos de incidencia, prevalencia, calidad de vida y coste médico.

CARGA DE ENFERMEDAD EN EE. UU

Las enfermedades cardiovasculares han sido la principal causa de muerte en EE. UU. todos los años del siglo XX y de lo que llevamos del XXI, salvo en 1918, año en el que fueron superadas por la gran pandemia de gripe de esa fecha. Las enfermedades

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cardiovasculares son responsables de uno de cada tres fallecimientos al año en EE. UU. o, lo que es lo mismo, de 790.000 muertes, de las cuales alrededor de 400.000 corresponden a mujeres y alrededor de 390.000 a hombres.[1] El índice general de muertes debidas a enfermedad cardiovascular en EE. UU. es de alrededor de 230 por 100.000 personas, con índices más altos entre los hombres que entre las mujeres, y en la población afroamericana que en la de raza blanca. Si nos atenemos a la tendencia observada en los últimos 40-50 años, la cardiopatía coronaria podría situarse pronto por debajo de todos los cánceres combinados, aunque previsiblemente todas las enfermedades cardiovasculares combinadas seguirán representando la principal causa de muerte en EE. UU. y a escala mundial en un futuro próximo.

Las enfermedades cardiovasculares son también la primera causa de hospitalización y el principal gasto médico en EE. UU. Cada año, alrededor de 5,8 millones de estadounidenses son hospitalizados por enfermedad cardiovascular y, de esta cifra, más de 1,3 millones de casos se deben a cardiopatía coronaria y otro millón o más a insuficiencia cardíaca. Actualmente, EE. UU. gasta más de 300.000 millones de dólares al año en cubrir los costes directos o indirectos que suponen las enfermedades cardiovasculares y se prevé que, para el año 2030, este coste total se habrá triplicado hasta superar el billón de dólares anuales.

En EE. UU., alrededor de 15,4 millones de adultos presentan una cardiopatía coronaria y aproximadamente la mitad de ellos han sufrido un infarto de miocardio. Todos los años los estadounidenses sufren más de 900.000 infartos de miocardio, nuevos y recurrentes, y se registran cerca de 380.000 fallecimientos por cardiopatía coronaria, de los cuales un amplio porcentaje son muertes súbitas por causas cardíacas. Se cuentan alrededor de 6,8 millones de supervivientes a accidentes cerebrovasculares en EE. UU., y cada año se producen 800.000 episodios de esta naturaleza, nuevos o recurrentes. La incidencia de accidentes cerebrovasculares es especialmente notoria en el llamado «cinturón del ictus», en el sudeste de EE. UU., donde la población afroamericana es numerosa. Con la edad, el riesgo de accidente cerebrovascular y el de insuficiencia cardíaca tienden a aumentar antes en las mujeres y en la población afroamericana que en los hombres blancos, en los que el riesgo coronario aumenta a edad más temprana. En la actualidad, más de 5 millones de estadounidenses sufren insuficiencia cardíaca crónica, con una cifra aproximadamente equivalente entre hombres y mujeres afectados. No obstante, la prevalencia de insuficiencia cardíaca es cerca de dos veces más alta en la población afroamericana que en la de raza blanca.

CARGA GLOBAL

Las enfermedades cardiovasculares, entre ellas las cardiopatías coronarias y los accidentes cerebrovasculares, se convirtieron en la primera causa de muerte y discapacidad en todo el mundo a principios del siglo XXI.[2] En torno al 80% de los episodios cardiovasculares y de los fallecimientos por esta causa se producen actualmente en los países con rentas medias y bajas, y el inicio de la enfermedad cardiovascular tiende a producirse a una edad más temprana en estos países. Por ejemplo, en la India alrededor del 50% de las muertes por causas coronarias se producen antes de los 70 años de edad, mientras que en los países de rentas elevadas solo un 25% se registran a esa edad. Las tendencias globales desfavorables en materia de patrones de alimentación, los altos índices de tabaquismo y la creciente incidencia de obesidad, diabetes e hipertensión están alimentando la carga de las enfermedades cardiovasculares.[3] Durante décadas, el accidente cerebrovascular fue la causa predominante de muerte y discapacidad en los países del este de Asia debido a la elevada ingesta de sodio y a la hipertensión resultante, pero cambios recientes en la dieta, en los niveles de actividad física y en el hábito tabáquico han convertido las cardiopatías coronarias en una carga sanitaria equivalente o aún mayor en esa área geográfica.

FACTORES DE RIESGO PARA LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Factores de riesgo establecidos

Se han identificado para las enfermedades cardiovasculares diversos factores de riesgo sobre la base de la fuerza y la consistencia de las asociaciones, la especificidad, la temporalidad y la plausibilidad biológica.[4,5] Por otro lado, estos factores de riesgo establecidos explican en su mayoría el riesgo de un primer infarto de miocardio. Estudios de cohortes longitudinales demuestran que el 90% de las personas que sufren un infarto de miocardio presentaban al menos un factor de riesgo clínico establecido antes de su primer episodio, y que niveles adversos de nueve factores y conductas de riesgo son responsables, en conjunto, del 90% o más del riesgo de infarto de miocardio en hombres y mujeres, en personas más jóvenes y más ancianas, y en todas las regiones del mundo. Estos nueve factores y conductas de riesgo son el tabaquismo (cap. 32), una relación apolipoproteína B-apolipoproteína A1 elevada (cap. 206), la hipertensión (cap. 67), la diabetes (cap. 229), la obesidad abdominal (cap. 220), factores psicosociales, el bajo consumo de frutas y verduras (cap. 213), la ingesta de alcohol (cap. 33) y la inactividad física (cap. 16). Muchos de los factores de riesgo establecidos tienden a agruparse en el *síndrome metabólico*, que se caracteriza por obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hiperglucemia, presión arterial elevada, niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL).

La *edad* es el factor de riesgo más poderoso para el desarrollo de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, especialmente del accidente cerebrovascular (cap. 407), la insuficiencia cardíaca (caps. 58 y 59) y la fibrilación auricular (cap. 64). La edad cronológica representa la exposición total de una persona a múltiples efectos fisiológicos y ambientales sobre su sistema cardiovascular. En el adulto, la incidencia de enfermedades cardiovasculares se duplica, como poco, con cada década adicional de edad, hasta edades avanzadas, cuando la pesada carga de causas concurrentes de mortalidad (cap. 23) limita la progresión.

La influencia del sexo de la persona sobre las enfermedades cardiovasculares es importante. Anualmente mueren por enfermedades cardiovasculares más mujeres que hombres. Sin embargo, las mujeres tienden a desarrollar factores de riesgo más tarde en la vida que los hombres y las tasas de incidencia en las mujeres se retrasan unos 10 años con respecto a las de los hombres. No se conoce con certeza la influencia exacta de las hormonas sexuales sobre estas tendencias debidas a la edad, pero se ha observado que, durante la transición menopáusica y después de ella, muchas mujeres desarrollan un empeoramiento de los niveles de factores de riesgo, especialmente en lo referente a lípidos, presión arterial, peso y resistencia a la insulina (cap. 240).

La *raza*, en sí misma, no se considera un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, y los factores de riesgo causal establecidos tienen efectos muy similares en todas las razas y en todos los grupos étnicos. Aun así, la hipertensión tiende a mostrar una prevalencia más alta en personas con antepasados de origen africano, especialmente en entornos con ingesta elevada de sodio, y a mostrar una asociación algo más fuerte con episodios cardiovasculares, especialmente con insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. En comparación con las personas de raza blanca, las que tienen antepasados del este o el sur de Asia presentan un riesgo más alto de desarrollo de síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes, con un índice de masa corporal en general más bajo. No obstante, algunas de las diferencias de riesgo cardiovascular observadas entre grupos étnicos y razas pueden atribuirse a diferencias en cuanto a la situación socioeconómica, más que a la raza o al grupo étnico.

Los niveles de *lípidos en sangre* (cap. 206), tales como el nivel de colesterol sérico total y sus subfracciones, pero en particular el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), presentan una significativa asociación continua y gradual con el riesgo de cardiopatía coronaria y de arteriopatía periférica aterotrombótica. En comparación, la asociación independiente de lípidos sanguíneos con accidente cerebrovascular y episodios de insuficiencia cardíaca es mucho más débil, lo cual indica un papel potencialmente menor en la patogenia de estas enfermedades cuando se producen independientemente de su relación con una cardiopatía coronaria coexistente. Las partículas que contienen apolipoproteína B componen la subpoblación de partículas que contienen colesterol circulante, que representan la fracción de lipoproteínas aterógenas. Estas partículas se consideran elementos centrales en el inicio y el favorecimiento de la aterogenia, sobre la base de un volumen considerable de datos científicos, clínicos y epidemiológicos. El 43% de los adultos estadounidenses de 20 años y mayores (cerca de 100 millones) tienen niveles de colesterol total por encima del rango deseable, que es inferior a 200 mg/dl, y un 14% (31 millones) tienen niveles elevados, es decir de 240 mg/dl o superiores. Los valores medios de colesterol total han caído de forma pronunciada en décadas recientes, sobre todo debido a cambios en la composición de la dieta, pero también por el uso más extendido de medicamentos reductores de los niveles de lípidos. En los años setenta, las concentraciones medias de colesterol total eran de aproximadamente 220 mg/dl, mientras que en la actualidad se encuentran por debajo de los 200 mg/dl. Esta mejoría ha contribuido de manera importante a la caída de las tasas de muerte por causas coronarias en ese mismo período. Ensayos clínicos aleatorios han establecido de manera inequívoca que el colesterol LDL es un agente causal de cardiopatía coronaria y que las estatinas son notablemente eficaces en la reducción de las tasas de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular.[A1] En comparación, la niacina no tiene un valor añadido evidente,[A2] mientras que otros medicamentos están siendo estudiados de manera activa (cap. 206).

La *presión arterial* (cap. 67) tiene una relación continua y gradual con la aparición de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y episodios de insuficiencia cardíaca. En estudios llevados a cabo en todo el mundo en cerca de 1 millón de personas, el riesgo a cualquier edad y para todos los tipos de muerte por enfermedad cardiovascular se duplicaba por cada 20 mmHg que aumentaba la presión arterial sistólica y por cada 100 mmHg que aumentaba la presión arterial diastólica, comenzando por una presión arterial de 115/75 mmHg.[6] Aunque la relación con los resultados es lineal, habitualmente la hipertensión queda definida por valores de presión arterial sistólica de 140 mmHg o superiores y de presión arterial diastólica de 90 mmHg (cap. 67). Según esta definición, la hipertensión es el factor de riesgo cardiovascular modificable de mayor prevalencia en todo el mundo. Entre las personas que son normotensas a los 55 años, el riesgo de desarrollo de hipertensión durante el resto de su vida es del 90%. Aproximadamente un tercio de los adultos estadounidenses tienen actualmente hipertensión, y su prevalencia ha ido aumentando debido a la epidemia de obesidad. La hipertensión presenta asociaciones relativas más fuertes con el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca que con la cardiopatía coronaria, en parte debido a sus efectos sobre la remodelación miocárdica y cerebrovascular. En EE. UU., las tasas de tratamiento y control de la hipertensión han ido aumentando gradualmente. El

booksmedicos.org

tratamiento eficaz de la hipertensión reduce el riesgo de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y episodios de cardiopatía coronaria.[A3]

El *tabaquismo* (cap. 32) es uno de los factores de riesgo más potentes de enfermedad cardiovascular. Tras el ajuste por otros factores de riesgo, el tabaquismo supone un riesgo dos o tres veces mayor para todas las manifestaciones de enfermedad cardiovascular, especialmente para cardiopatía coronaria y arteriopatía periférica. Por fortuna, la importante intervención de la sanidad pública en EE. UU. ha reducido la prevalencia del tabaquismo desde alrededor de un 45% en los años sesenta hasta algo menos de un 20% en la actualidad. La prevalencia del tabaquismo sigue siendo más alta en muchos países europeos y asiáticos, y su incremento continuado en algunas partes del mundo conduce a tendencias desfavorables en cuanto a morbilidad y mortalidad. Un extenso volumen de datos indica que la exposición ambiental al humo del tabaco en los no fumadores (fumadores «pasivos») también aumenta considerablemente el riesgo de episodios cardiovasculares (cap. 32) y contribuye a la carga de enfermedad en la población. Asimismo, numerosos datos avalan los efectos beneficiosos del abandono del hábito tabáquico para reducir el riesgo de episodios coronarios y muerte.[7]

El *sobrepeso* y la *obesidad* han ido aumentando en EE. UU. y en todo el mundo. Antes de 1985, menos del 10% de los estadounidenses presentaban obesidad, definida por un índice de masa corporal de 30 kg/m^2 o superior. Actualmente, sin embargo, en torno al 35% de los estadounidenses son obesos y otro 35% tienen sobrepeso (cap. 220). Los importantes cambios sociales en cuanto a disponibilidad de alimento y contenido de la dieta, asociados a la disminución de la actividad física, han dado lugar a esta epidemia sin precedentes. Aunque el sobrepeso y la obesidad, en sí mismos, son en general débiles factores independientes predictivos de episodios cardiovasculares a corto plazo, son, sin embargo, importantes elementos favorecedores de presión arterial elevada, niveles altos de glucosa en sangre y perfiles adversos de lípidos, que contribuyen de forma importante a la incidencia de enfermedades cardiovasculares.[8]

La *glucosa sanguínea* y su marcador en sangre, la hemoglobina A_{1c}, muestran una asociación continua y gradual con episodios cardiovasculares. Las personas con diabetes (cap. 229), diagnosticadas o no, corren un riesgo dos o tres veces mayor de sufrir episodios cardiovasculares que las personas sin diabetes, y presentan asimismo un riesgo considerablemente más alto de desarrollar enfermedad renal crónica (cap. 130). La diabetes era relativamente infrecuente antes de los años ochenta, pero la epidemia de obesidad ha dado lugar a un llamativo incremento de la prevalencia de diabetes de tipo 2 y de niveles deficientes de glucosa en ayunas, o *prediabetes*. Actualmente han sido diagnosticadas como diabéticas cerca de 20 millones de personas en EE. UU., lo cual representa más del 8% de la población adulta, y otros 8 millones (en torno al 3,5% de los adultos) padecen diabetes no diagnosticada. Otros 87 millones más de adultos, lo cual equivale a cerca del 38% de la población adulta de EE. UU., tienen prediabetes en la actualidad. Si la tendencia actual continúa, se estima que en EE. UU. un 77% de los hombres y un 53% de las mujeres podrían tener diabetes en 2020. La diabetes afecta a grupos étnicos y raciales no blancos, como indios americanos, afroamericanos, asiáticos del Este y del Sur, y latinoamericanos, que presentan una mayor sensibilidad a la resistencia a la insulina con un menor índice de masa corporal, en proporción mucho mayor que la población blanca. Por desgracia, el estrecho control de los niveles de glucosa en personas con diabetes no se ha asociado a reducciones importantes del riesgo de enfermedad cardiovascular macrovascular.[A4,A5]

Una *dieta inadecuada* (cap. 213) es un factor que contribuye de forma importante a la aparición de obesidad, diabetes, hipertensión e hiperlipidemia. Patrones saludables de alimentación hacen hincapié en una ingesta calórica más baja y se centran en el consumo de frutas y verduras, grasas saludables procedentes de frutos secos y del aceite de oliva, fuentes magras de proteína, como el pescado, y cereales integrales; en una ingesta reducida de sodio, y en un consumo limitado de alimentos procesados, grasas poco saludables y azúcares simples. Este patrón de alimentación es característico de la «dieta mediterránea», que se asocia, según se ha comprobado, a una menor incidencia de enfermedad cardiovascular.[A6] En comparación, no se ha demostrado de manera concluyente que los suplementos vitamínicos ni los minerales reduzcan el riesgo cardiovascular.[9]

El *alcohol* (cap. 33) exhibe una compleja asociación con los episodios cardiovasculares. Una ingesta moderada de alcohol al día se asocia a un riesgo modestamente más bajo de enfermedad cardiovascular. Con niveles de ingesta más altos, sin embargo, el riesgo de mortalidad total, hipertensión, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca tiende a aumentar.

La *inactividad física* (cap. 16) y un *estilo de vida sedentario* son también importantes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Las personas que no realizan ninguna actividad física corren mayor riesgo de sufrir episodios cardiovasculares. El riesgo es considerablemente más bajo para las personas que desarrollan alguna actividad física, aunque sea mínima, y los riesgos disminuyen en mayor medida con niveles más altos de actividad, concretamente en la medida en que contribuyen a mejorar la forma física objetiva de la persona. La biología y los riesgos de una vida sedentaria pueden ir más allá de la mera ausencia de actividad física, porque un estilo de vida sedentario, valorado en función de las horas que pasa la persona frente al televisor o el ordenador, parece tener un efecto adverso independiente del tiempo que destina a la realización de actividad física.

Los *antecedentes familiares* constituyen, evidentemente, un importante factor de riesgo cardiovascular, independiente de otros factores de riesgo mensurables. No obstante, los niveles ideales de salud cardiovascular no parecen estar programados genéticamente ni comprometidos de manera inexorable como consecuencia del envejecimiento. Los datos indican que la heredabilidad de una salud cardiovascular ideal es inferior al 20%, lo cual es indicativo de que fuertes influencias ambientales y comportamentales actúan sobre este rasgo.

Nuevos marcadores de riesgo

Los *marcadores sanguíneos de inflamación, trombosis y daño de órgano diana* son también característicos del proceso ateroesclerótico (cap. 70). Los biomarcadores séricos, como la proteína reactiva C, el fibrinógeno, el inhibidor del activador del plasminógeno 1, la interleucina 6 y la fosfolipasa A_2 asociada a lipoproteínas, presentan importantes asociaciones con episodios cardiovasculares, independientes de los factores de riesgo establecidos.[10] No obstante, debido a su falta de especificidad y a que presentan asociaciones independientes relativamente débiles con la enfermedad, aún no se ha demostrado la utilidad de ninguno de estos marcadores en pruebas sistemáticas ni en algoritmos de valoración del riesgo en prevención primaria o secundaria. Hasta la fecha, ninguno de ellos ha permitido una reclasificación significativa del riesgo después de la valoración cuantitativa mediante los factores de riesgo establecidos tradicionales. Los biomarcadores más recientes que indican la presencia de daño de órgano diana, como los niveles de péptidos natriuréticos o de troponina de alta sensibilidad, se muestran prometedores para la detección sistemática y la prevención en personas asintomáticas de edad avanzada (cap. 23).

Las *pruebas cardíacas no invasivas y de imagen* pueden detectar la enfermedad en estado preclínico y orientar una intervención temprana. Por ejemplo, la evidencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda supone un significativo exceso de riesgo de cardiopatía coronaria, muy por encima de la presencia de hipertensión y otros factores de riesgo. Niveles altos de calcificación coronaria en las pruebas de tomografía computarizada (TC) de corazón (cap. 56) o un mayor grosor íntimo-medial de la carótida medido mediante ecografía en modo B de las arterias carótidas predicen un riesgo más alto de futuros episodios cardiovasculares. Dado que estos marcadores por imagen detectan evidencia de verdaderas enfermedades de interés subyacentes (es decir, hipertrofia ventricular izquierda o ateroesclerosis), en lugar de factores de riesgo inespecíficos, son más eficaces para la identificación de personas con alto riesgo de presentar nuevos episodios clínicos, como insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. De todas las modalidades disponibles, la valoración mediante TC de la calcificación de la arteria coronaria es el método más ampliamente disponible para la identificación de personas en riesgo a corto plazo. Por ejemplo, en un estudio multiétnico sobre la ateroesclerosis, personas asintomáticas con puntuaciones de calcio en la arteria coronaria de más de 100 unidades Agatston corrían un riesgo relativo de episodio coronario entre 7 y 10 veces más alto que las personas sin calcificación coronaria, incluso después del ajuste para los principales factores de riesgo establecidos.[11] Asimismo, se ha puesto de manifiesto que la puntuación correspondiente al calcio coronario es la forma más eficaz y fiable de reclasificación del riesgo después de una valoración cuantitativa utilizando los factores de riesgo establecidos, lo cual ofrece la posibilidad de identificar casos que, de otro modo, serían considerados de bajo riesgo y presentarían un episodio cardiovascular. Si bien las pruebas no invasivas para la detección sistemática de enfermedades cardiovasculares suponen una promesa de futuro, su papel exacto sigue siendo incierto en el momento actual (cap. 56).

Valoración del riesgo de enfermedad cardiovascular

Estimación del riesgo a corto plazo

Niveles adversos de cualquier factor de riesgo o marcador de riesgo se asocian a un riesgo elevado de sufrir nuevos episodios cardiovasculares. Por otro lado, los factores de riesgo adversos, al combinarse, se suman y en ocasiones son sinérgicos, incrementando el riesgo. Para mejorar la predicción de episodios cardiovasculares y proporcionar una valoración cuantitativa del riesgo, se han desarrollado diversas puntuaciones o ecuaciones multivariables de riesgo, como las ecuaciones de Framingham (e-tablas 52-1 y 52-2). La gran mayoría de las puntuaciones de riesgo disponibles se han centrado en la predicción del riesgo absoluto a 10 años; todas ellas incluyen esencialmente edad, sexo, hábito tabáquico, colesterol y presión arterial, y algunas de ellas consideran también la diabetes, los antecedentes familiares, el índice de masa corporal, la situación socioeconómica o los nuevos biomarcadores. Los criterios de valoración de las distintas ecuaciones de riesgo han variado mucho, desde la predicción de muerte cardiovascular solamente hasta la predicción de episodios coronarios mayores, mortales o no, episodios ateroscleróticos importantes (coronariopatía y accidente cerebrovascular) y una amplia serie de episodios cardiovasculares (entre ellos insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria, angina o claudicación). Por ejemplo, el riesgo a 10 años para la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica puede predecirse en hombres y mujeres de 50 años de acuerdo con el sexo, la raza y diferentes niveles de factores de riesgo (fig. 52-1), y los riesgos son llamativamente más altos al aumentar la carga del factor de riesgo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

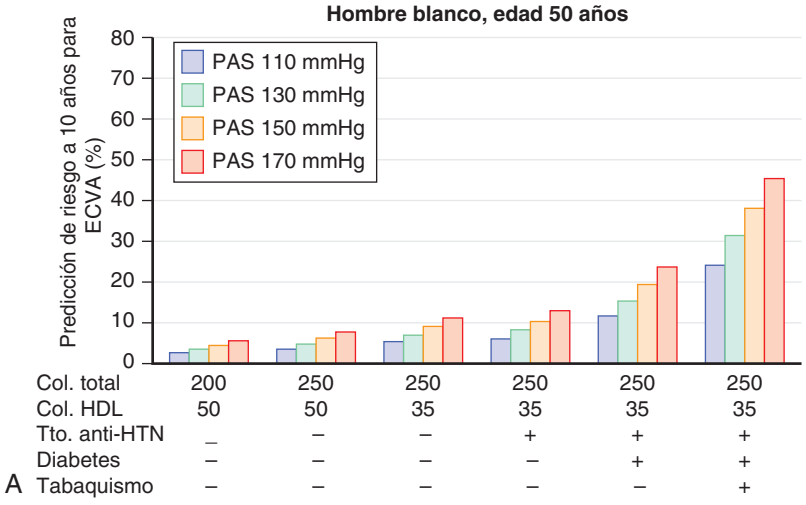

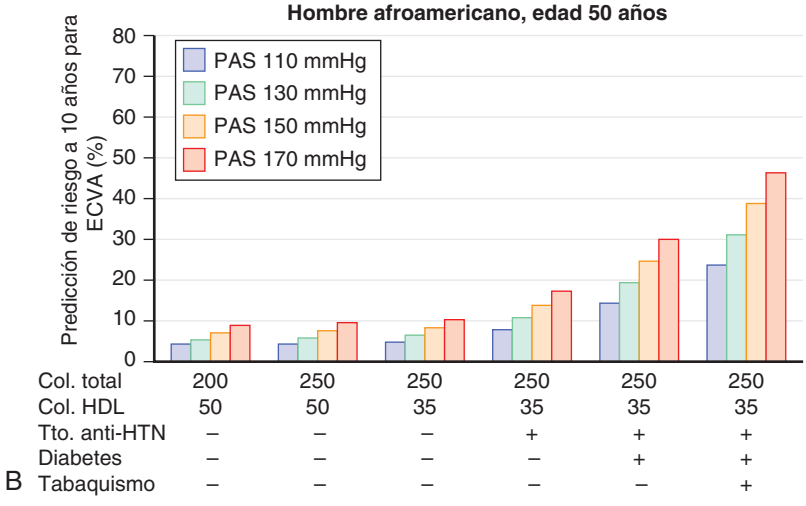

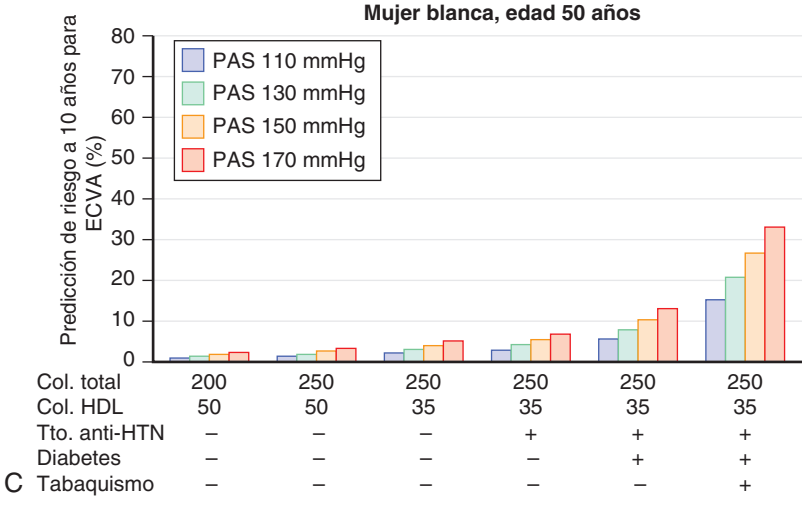

FIGURA 52-1. Predicción del riesgo a 10 años para enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas (ECVA), entre ellas cardiopatía coronaria mortal, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular mortal o no, en función de los niveles del factor de riesgo elegido en un hombre afroamericano de 50 años (**A**), un hombre blanco (**B**), una mujer blanca (**C**) o una mujer afroamericana (**D**). Col. = colesterol; HDL = lipoproteínas de alta densidad; HTN = hipertensión; Tto. = tratamiento. (La predicción de riesgo deriva de las Pooled Cohort Equations de la 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2935-2959.)

Estimación del riesgo a lo largo de la vida

A pesar del uso extendido de las estimaciones de riesgo a 10 años para orientar las estrategias de prevención, este enfoque tiene importantes limitaciones. Por ejemplo, una consecuencia del peso sustancial de la edad en las ecuaciones de riesgo a 10 años es que los hombres y las mujeres más jóvenes, incluso con una importante carga de factores de riesgo, no tienden a correr un riesgo alto a corto plazo. Cuando se aplican los umbrales de tratamiento a estimaciones de riesgo cuantitativas para establecer directrices clínicas, los hombres menores de 50 años y las mujeres menores de 60 no suelen superar esos umbrales. Por consiguiente, recientes directrices han considerado horizontes de riesgo más amplios, como son 30 años del resto de la vida de la persona.[12] Los factores de riesgo establecidos se asocian a los riesgos de enfermedad cardiovascular a lo largo de la vida del individuo, aunque la naturaleza de

booksmedicos.org

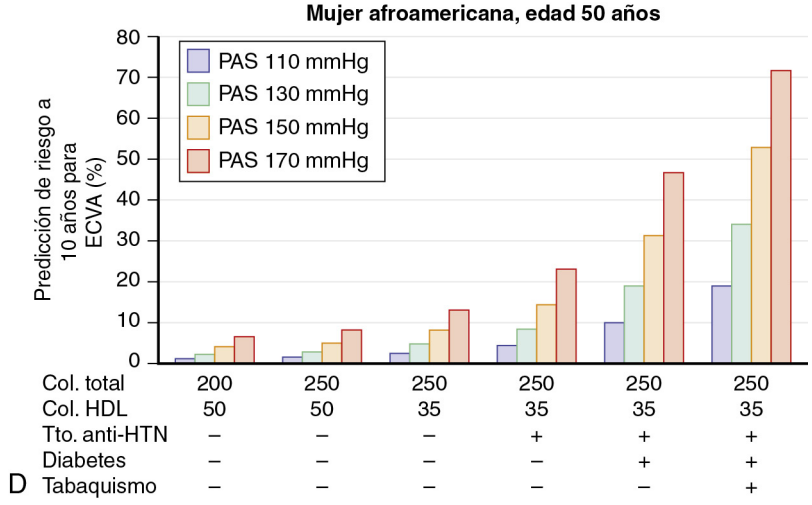

FIGURA 52-1. *(cont.)*

las relaciones difiere en ocasiones de las asociaciones a corto plazo, debido a riesgos concurrentes. Por ejemplo, el tabaquismo es un fuerte factor de riesgo de episodios cardiovasculares a corto plazo, pero es un factor predictivo más débil de riesgo de episodios cardiovasculares a lo largo de toda la vida, debido al riesgo simultáneo e importante de muerte por cáncer, que limita el riesgo de enfermedad cardiovascular entre los fumadores cuando se tiene en cuenta toda la vida de la persona. Como resultado, las estimaciones de riesgo a lo largo de la vida pueden favorecer la comunicación en pacientes concretos, aunque queda menos clara la forma en la que deberían utilizarse a la hora de tomar decisiones referentes a la instauración de una terapia farmacológica de prevención.

Prevención de las enfermedades cardiovasculares

Dado que los pacientes con enfermedad cardiovascular sintomática corren el mayor riesgo, las intervenciones de prevención, como las modificaciones del estilo de vida y la farmacoterapia para reducir el riesgo, son las más eficaces y rentables cuando se usan como tratamiento para la prevención secundaria de episodios recurrentes. Ejemplos de modificación intensiva del estilo de vida y de tratamientos probados son la administración de ácido acetilsalicílico,[A7] estatinas[13 A1,A2] y medicamentos antihipertensores,[14] así como de otros medicamentos, y la implantación de dispositivos que pueden prevenir complicaciones como la insuficiencia cardíaca o las arritmias ventriculares, potencialmente mortales.

En lo referente a la prevención primaria, los casos asintomáticos pueden encontrarse en situación de riesgo por antecedentes familiares heredados de enfermedad cardiovascular prematura, por uno o más factores de riesgo considerablemente alto o por múltiples factores de riesgo moderadamente alto. El actual paradigma de prevención primaria consiste en adaptar los esfuerzos de prevención al riesgo absoluto del paciente. Se recomiendan para todas las personas las pertinentes intervenciones sobre el estilo de vida (p. ej., abandono del hábito tabáquico, pérdida de peso, modificación de la dieta), mientras que la terapia farmacológica está recomendada solo en casos en los que cabe esperar que los efectos beneficiosos absolutos superen cualquier posible efecto farmacológico adverso y en los que la relación coste-beneficio sea favorable. El tratamiento que restablece niveles óptimos de factores de riesgo no siempre implica que el caso tratado vaya a tener las bajas tasas de incidencia observadas en las personas que han mantenido factores de riesgo óptimos siendo adultos jóvenes y ya en la mediana edad. En consecuencia, otro concepto que se debe considerar es la *prevención primordial,* que es la prevención, en primer lugar, del desarrollo de factores de riesgo. La prevención primordial requiere centrarse en conductas de salud que previenen el desarrollo de dislipidemia, diabetes e hipertensión, así como en estrategias dirigidas a la población y orientadas a crear un ambiente propicio para conductas saludables.

Salud cardiovascular: un nuevo paradigma

Tras décadas de descenso de las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares y por accidente cerebrovascular en EE. UU., el nuevo objetivo consiste en promover la salud cardiovascular a nivel individual y en la población, realizar un seguimiento de la misma a lo largo del tiempo y mejorarla mediante actuaciones coordinadas. Dentro del concepto de salud cardiovascular es esencial la observación de niveles óptimos de siete conductas y factores (tabla 52-1) que se asocian a la salud cardiovascular ideal. A pesar de que alrededor del 40% de los estadounidenses adultos consideran que gozan de una salud cardiovascular ideal, menos del 1% mantienen esos siete parámetros en niveles ideales, principalmente debido a una dieta de mala calidad.[15] Las personas que se mantienen en niveles altos de salud cardiovascular desde la juventud hasta la mediana edad muestran resultados muy favorables desde la mediana edad hasta edades avanzadas, consistentes en longevidad considerablemente mayor; mejor calidad de vida; incidencia sustancialmente más baja de episodios de enfermedad cardiovascular, de desenlace mortal o no; menor incidencia de otras enfermedades crónicas del envejecimiento, entre ellas cáncer y tromboembolia venosa; menor carga de ateroesclerosis subclínica (p. ej., grosor íntimo-medial de la carótida, calcificación de arteria coronaria); niveles más altos de función cognitiva a edades medias y avanzadas, y reducción de los costes de atención médica. Estos resultados se observan en todos los segmentos de la población, así como a todas las edades y en ambos sexos.

Las personas que siguen un estilo de vida saludable desde que son adultos jóvenes hasta la mediana edad conservarán la salud cardiovascular ideal con una probabilidad mucho mayor que las personas sin ningún propósito a este respecto: el 60% del primer grupo frente al 3% del segundo mantuvieron factores de salud cardiovascular ideal en la mediana edad. La promoción de la salud cardiovascular representa, así pues, un paradigma de primera importancia y una gran oportunidad en las iniciativas de salud pública.

Futuro de la epidemiología cardiovascular

Décadas de éxitos de investigación en epidemiología observacional siguen proporcionando nuevos datos referentes a marcadores de riesgo y tendencias en el terreno de las enfermedades cardiovasculares, así como en relación con la influencia de la exposición en el útero materno y en las primeras etapas de la vida sobre el curso vital de las enfermedades cardiovasculares. Entre las nuevas técnicas utilizadas para valorar la exposición ambiental y comportamental, la fisiología, el estado de salud y los precursores de enfermedad se encuentran la genómica funcional, la proteómica, la metabolómica y las técnicas de imagen de alta resolución. Con estas herramientas, la investigación epidemiológica ha avanzado en la caracterización del curso de las enfermedades cardiovasculares a lo largo de la vida en personas y poblaciones. Por ejemplo, estudios de los genotipos de individuos en los extremos de la distribución de los niveles de colesterol LDL han llevado al descubrimiento de polimorfismos en un gen nuevo llamado proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 *(PCSK9)*. Aunque tales polimorfismos son muy infrecuentes, mutaciones específicas de sentido alterado y mutaciones de terminación en mujeres y hombres blancos y afroamericanos se asocian a niveles de colesterol LDL notablemente más bajos a lo largo de la vida. Por su parte, los portadores de estos polimorfismos presentaron una incidencia de cardiopatía coronaria entre un 47 y un 88% más baja durante 15 años de seguimiento a medianas edades, en comparación con personas sin tales polimorfismos. El gen *PCSK9* se ha convertido por ello en un nuevo objetivo terapéutico potencial.

Un segundo foco emergente en la investigación epidemiológica cardiovascular ha sido el estudio de los efectos de las actuaciones de salud pública y política social sobre las poblaciones. Por ejemplo, diversos estudios han demostrado marcadas reducciones en el número de hospitalizaciones por infarto agudo de miocardio registradas después del inicio de la prohibición de fumar en sitios cerrados. Estudios de modelos han recogido datos de numerosas fuentes epidemiológicas y han puesto de manifiesto que entre un 50 y un 75% de las reducciones en las tasas de mortalidad por causas coronarias en países occidentales son atribuibles a cambios en los niveles de factores de riesgo en la población, a pesar de que dicha tendencia está viéndose contrarrestada por un reciente empeoramiento de la prevalencia de obesidad y diabetes; el porcentaje restante es atribuible probablemente a avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 52-1 DEFINICIONES DE SALUD CARDIOVASCULAR DEFICIENTE, INTERMEDIA E IDEAL PARA SIETE PARÁMETROS, Y PREVALENCIA NO AJUSTADA EN EE. UU.

	SALUD DEFICIENTE		SALUD INTERMEDIA		SALUD IDEAL	
Objetivo/parámetro	*Definición*	*Prevalencia %*	*Definición*	*Prevalencia %*	*Definición*	*Prevalencia %*
TABAQUISMO ACTUAL						
Adultos > 20 años de edad	Sí	24	Anterior ≤ 12 meses	3	Nunca o cese del consumo > 12 meses	73 (51 nunca; 22 anterior > 12 meses)
Niños y jóvenes de 12-19 años de edad	Probado en los 30 días anteriores	17			Nunca lo ha probado; nunca ha fumado un cigarrillo entero	83
ÍNDICE DE MASA CORPORAL						
Adultos > 20 años de edad	≥ 30 kg/m^2	34	25-29,9 km/m^2	33	< 25 kg/m^2	33
Niños y jóvenes de 2-19 años de edad	> percentil 95	17	Percentil 85-95	15	< percentil 85	69
ACTIVIDAD FÍSICA						
Adultos > 20 años de edad	Ninguna	32	1-149 min/semana de intensidad moderada o 1-74 min/semana de intensidad fuerte o 1-149 min/semana moderada + fuerte	24	≥ 150 min/semana de intensidad moderada o ≥ 75 min/semana de intensidad fuerte o ≥ 150 min/semana moderada + fuerte	44
Niños y jóvenes de 2-19 años de edad	Ninguna	10	> 0 y < 60 min de actividad moderada o fuerte todos los días	46	≥ 60 min de actividad moderada o fuerte todos los días	44
PUNTUACIÓN DE UNA DIETA SANA						
Adultos > 20 años de edad	0-1 componentes	76	2-3 componentes	24	4-5 componentes	< 0,5
Niños y jóvenes de 5-19 años de edad	0-1 componentes	91	2-3 componentes	9	4-5 componentes	< 0,5
COLESTEROL TOTAL						
Adultos > 20 años de edad	≥ 240 mg/dl	16	200-239 mg/dl o tratados hasta el objetivo	38 (27; 12 tratados hasta el objetivo)	< 200 mg/dl	45
Niños y jóvenes de 6-19 años de edad	≥ 200 mg/dl	9	170-199 mg/dl	25	< 170 mg/dl	67
PRESIÓN ARTERIAL						
Adultos > 20 años de edad	PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90 mmHg	17	PAS 120-139 o PAD 80-89 mmHg o tratados hasta el objetivo	41 (28; 13 tratados hasta el objetivo)	< 120/< 80 mmHg	42
Niños y jóvenes de 8-19 años de edad	> percentil 95	5	Percentil 90-95 o PAS ≥ 120 o PAD ≥ 80 mmHg	13	< percentil 90	82
GLUCOSA PLASMÁTICA EN AYUNAS						
Adultos > 20 años de edad	≥ 126 mg/dl	8	100-125 mg/dl o tratados hasta el objetivo	34 (32; 3 tratados hasta el objetivo)	< 100 mg/dl	58
Niños y jóvenes de 12-19 años de edad	≥ 126 mg/dl	0,5	100-125 mg/dl	18	< 100 mg/dl	81

PAD = presión arterial diastólica; PAS = presión arterial sistólica.
Tomado de los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) y de la American Heart Association. Reproducido a partir de Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121:586-613.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681.
A2. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203-212.
A3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285-2295.
A4. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD009122.
A5. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD008143.
A6. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-1290.
A7. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess*. 2013;17:1-253.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

53

FUNCIÓN CARDÍACA Y CONTROL CIRCULATORIO

ANDREW R. MARKS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El corazón tiene la gigantesca tarea de bombear cantidades suficientes de sangre para satisfacer sus propias demandas metabólicas y las de los demás órganos. Es el único órgano que causa la muerte si deja de funcionar durante solo unos minutos. El corazón cumple continuamente con su función fisiológica mediante diversas funciones eléctricas, contráctiles y estructurales que controlan el flujo de sangre a los órganos.

ESTRUCTURA DEL CORAZÓN

Desarrollo cardíaco

En los seres humanos se forma un tubo cardíaco lineal a partir de la cresta cardíaca primaria, entre los días 21 y 23 de la gestación. El tubo cardíaco se pliega y se forman

booksmedicos.org

TABLA 52-1 DEFINICIONES DE SALUD CARDIOVASCULAR DEFICIENTE, INTERMEDIA E IDEAL PARA SIETE PARÁMETROS, Y PREVALENCIA NO AJUSTADA EN EE. UU.

	SALUD DEFICIENTE		SALUD INTERMEDIA		SALUD IDEAL	
Objetivo/parámetro	*Definición*	*Prevalencia %*	*Definición*	*Prevalencia %*	*Definición*	*Prevalencia %*
TABAQUISMO ACTUAL						
Adultos > 20 años de edad	Sí	24	Anterior ≤ 12 meses	3	Nunca o cese del consumo > 12 meses	73 (51 nunca; 22 anterior > 12 meses)
Niños y jóvenes de 12-19 años de edad	Probado en los 30 días anteriores	17			Nunca lo ha probado; nunca ha fumado un cigarrillo entero	83
ÍNDICE DE MASA CORPORAL						
Adultos > 20 años de edad	≥ 30 kg/m^2	34	25-29,9 km/m^2	33	< 25 kg/m^2	33
Niños y jóvenes de 2-19 años de edad	> percentil 95	17	Percentil 85-95	15	< percentil 85	69
ACTIVIDAD FÍSICA						
Adultos > 20 años de edad	Ninguna	32	1-149 min/semana de intensidad moderada o 1-74 min/semana de intensidad fuerte o 1-149 min/semana moderada + fuerte	24	≥ 150 min/semana de intensidad moderada o ≥ 75 min/semana de intensidad fuerte o ≥ 150 min/semana moderada + fuerte	44
Niños y jóvenes de 2-19 años de edad	Ninguna	10	> 0 y < 60 min de actividad moderada o fuerte todos los días	46	≥ 60 min de actividad moderada o fuerte todos los días	44
PUNTUACIÓN DE UNA DIETA SANA						
Adultos > 20 años de edad	0-1 componentes	76	2-3 componentes	24	4-5 componentes	< 0,5
Niños y jóvenes de 5-19 años de edad	0-1 componentes	91	2-3 componentes	9	4-5 componentes	< 0,5
COLESTEROL TOTAL						
Adultos > 20 años de edad	≥ 240 mg/dl	16	200-239 mg/dl o tratados hasta el objetivo	38 (27; 12 tratados hasta el objetivo)	< 200 mg/dl	45
Niños y jóvenes de 6-19 años de edad	≥ 200 mg/dl	9	170-199 mg/dl	25	< 170 mg/dl	67
PRESIÓN ARTERIAL						
Adultos > 20 años de edad	PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90 mmHg	17	PAS 120-139 o PAD 80-89 mmHg o tratados hasta el objetivo	41 (28; 13 tratados hasta el objetivo)	< 120/< 80 mmHg	42
Niños y jóvenes de 8-19 años de edad	> percentil 95	5	Percentil 90-95 o PAS ≥ 120 o PAD ≥ 80 mmHg	13	< percentil 90	82
GLUCOSA PLASMÁTICA EN AYUNAS						
Adultos > 20 años de edad	≥ 126 mg/dl	8	100-125 mg/dl o tratados hasta el objetivo	34 (32; 3 tratados hasta el objetivo)	< 100 mg/dl	58
Niños y jóvenes de 12-19 años de edad	≥ 126 mg/dl	0,5	100-125 mg/dl	18	< 100 mg/dl	81

PAD = presión arterial diastólica; PAS = presión arterial sistólica.
Tomado de los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) y de la American Heart Association. Reproducido a partir de Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121:586-613.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681.
A2. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203-212.
A3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285-2295.
A4. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD009122.
A5. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD008143.
A6. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-1290.
A7. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess*. 2013;17:1-253.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

53

FUNCIÓN CARDÍACA Y CONTROL CIRCULATORIO

ANDREW R. MARKS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El corazón tiene la gigantesca tarea de bombear cantidades suficientes de sangre para satisfacer sus propias demandas metabólicas y las de los demás órganos. Es el único órgano que causa la muerte si deja de funcionar durante solo unos minutos. El corazón cumple continuamente con su función fisiológica mediante diversas funciones eléctricas, contráctiles y estructurales que controlan el flujo de sangre a los órganos.

ESTRUCTURA DEL CORAZÓN

Desarrollo cardíaco

En los seres humanos se forma un tubo cardíaco lineal a partir de la cresta cardíaca primaria, entre los días 21 y 23 de la gestación. El tubo cardíaco se pliega y se forman

booksmedicos.org

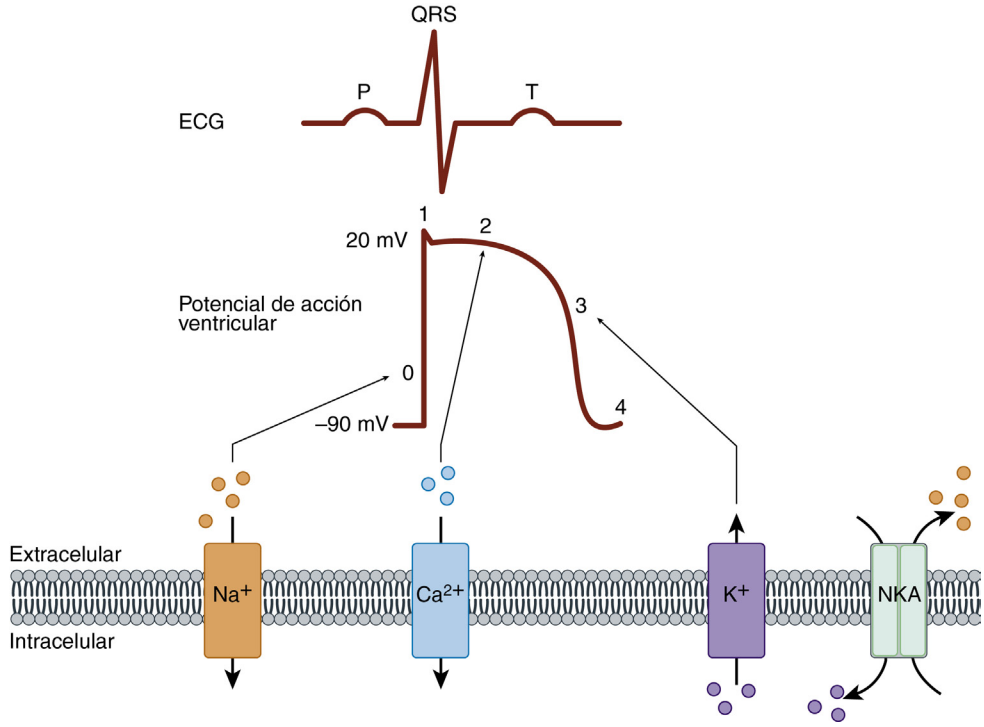

FIGURA 53-1. El potencial de acción cardíaco y los canales iónicos. La contracción del miocardio comienza cuando se abren los canales de sodio y los iones de sodio, que tienen carga positiva, entran en la célula y producen la despolarización de la membrana (fase 0). En las fases 1, 2 y 3 los iones de calcio entran en la célula por los canales de calcio de tipo L, mientras que el potasio sale de la célula por los canales de potasio dependientes del voltaje. Estas tres fases corresponden a la contracción del miocardio, que a su vez se corresponde con el complejo QRS en el electrocardiograma de superficie (ECG). La trifosfatasa de adenosina de sodio y potasio (NKA) colabora para que el sistema recupere el estado de reposo.

las trabéculas del ventrículo el día 26 de la gestación (e-fig. 53-1). En la semana 6 se cierra la comunicación interventricular del embrión, seguido de un engrosamiento y remodelado de las paredes ventriculares en el primer trimestre. Al final de la semana 7 la parte esencial del desarrollo cardíaco ha concluido, aunque el corazón sigue aumentando de tamaño durante toda la gestación.[1,2]

Células eléctricas

El corazón es una bomba muscular controlada por descargas eléctricas periódicas de miocitos especializados del sistema de conducción (cap. 61). La base molecular de la actividad eléctrica del corazón es la activación de canales de conducción de iones específicos (fig. 53-1). La activación e inactivación coordinadas de los canales iónicos cardíacos regulan el potencial de membrana de las células cardíacas, lo que origina una secuencia de despolarización rápida, seguida por repolarización. Esta actividad eléctrica, que se manifiesta en la superficie del cuerpo en el electrocardiograma (ECG), se conoce como potencial de acción, y es responsable de la activación de la contracción del músculo cardíaco. A la frecuencia cardíaca habitual de 70 latidos/min, el corazón late aproximadamente 100.000 veces al día, o 37 millones de veces al año, lo que corresponde a 3.000 millones de latidos en una vida de 80 años de duración. Si la señal no se propaga por el corazón (p. ej., bloqueo cardíaco) o si adopta ritmos anómalos (arritmias) demasiado lentos (bradicardia) o demasiado rápidos (taquicardia), se puede producir la muerte (cap. 62). Hay estudios que indican que las arritmias cardíacas pueden ser generadas por escape de calcio en los cardiomiocitos, lo que indica un posible nuevo objetivo terapéutico para una nueva generación de antiarrítmicos.

Canales iónicos

Los canales de sodio, potasio y calcio determinan la actividad eléctrica del corazón abriéndose y cerrándose con una elaborada coreografía que determina el potencial de acción del corazón. La regulación eléctrica del corazón, que se refleja en las concentraciones relativas de los iones dentro y fuera de los miocitos cardíacos, determina las cinco fases del potencial de acción. El potencial de acción se inicia cuando la apertura de los canales de sodio permite la entrada rápida de sodio (fase 0) en el sentido de su gradiente de concentración (~145 mmol fuera de la célula del músculo cardíaco y ~10 mmol dentro). Tras un breve período de repolarización temprana debido a la activación de los canales de potasio (fase 1), la entrada rápida de sodio despolariza la célula, lo que activa los canales de calcio y la entrada de calcio (fase 2) en el sentido de su gradiente de concentración (~3 mmol fuera, ~100 nmol dentro). Esta entrada de calcio desencadena el par de excitación-contracción, cuyo resultado es el bombeo por el corazón. Entonces se abren los canales de potasio y se produce la repolarización (fase 3), al salir el potasio de la célula en el sentido de su gradiente de concentración (~4 mmol fuera, ~135 mmol dentro). El potencial de membrana recupera el nivel de reposo de unos −90 mV (fase 4).

Sistema de conducción

Las células marcapaso especializadas del nódulo sinoauricular (fig. 53-2) tienen potenciales de reposo ligeramente superiores (menos negativos) y se despolarizan gradualmente durante la fase 5, debido a la actividad de los canales de potasio y de calcio y de los canales modulados por nucleótidos cíclicos y activados por la hiperpolarización, que son responsables de una pequeña corriente de entrada (despolarizante). En el corazón normal, las células marcapaso son las primeras que se despolarizan, y desencadenan la ulterior despolarización de las células de las fibras de conducción especializada que propagan la señal eléctrica por todo el músculo cardíaco de forma muy uniforme e integrada. La activación eléctrica (despolarización) que se disemina por la aurícula hasta el nódulo auriculoventricular (AV) se refleja en la onda P del ECG (cap. 54). La ralentización de la conducción en el nódulo AV es responsable del intervalo PR del ECG. Después de atravesar el nódulo AV, la señal de despolarización entra en el haz de His, en el que la conducción es rápida. El haz de His se divide en sus ramas derecha e izquierda, que transportan las señales de despolarización a los ventrículos y son responsables del complejo QRS en el ECG. La repolarización se representa mediante el segmento ST y las ondas T y U del ECG.

Células contráctiles

El músculo cardíaco se compone de millones de células individuales, que se denominan *cardiomiocitos* y que contienen la elaborada maquinaria que se precisa para la contracción coordinada que bombea la sangre. Cada cardiomiocito está conectado con sus vecinos por medio de uniones especializadas que les permiten actuar como una sola unidad contráctil.

Los cardiomiocitos están llenos de proteínas contráctiles especializadas dispuestas en unidades altamente reguladas, denominadas sarcómeros, que aportan a los músculos patrones característicos llamados estrías (e-fig. 53-2). En consecuencia, al igual que le sucede al músculo esquelético, el músculo cardíaco se denomina estriado, para diferenciarlo del músculo liso, constituyente de la vasculatura y de otros órganos como vejiga, útero y estómago. Los cardiomiocitos también cuentan con mitocondrias, que proporcionan la energía (trifosfato de adenosina [ATP]) necesaria para alimentar las contracciones (sístoles) y las relajaciones (diástoles).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

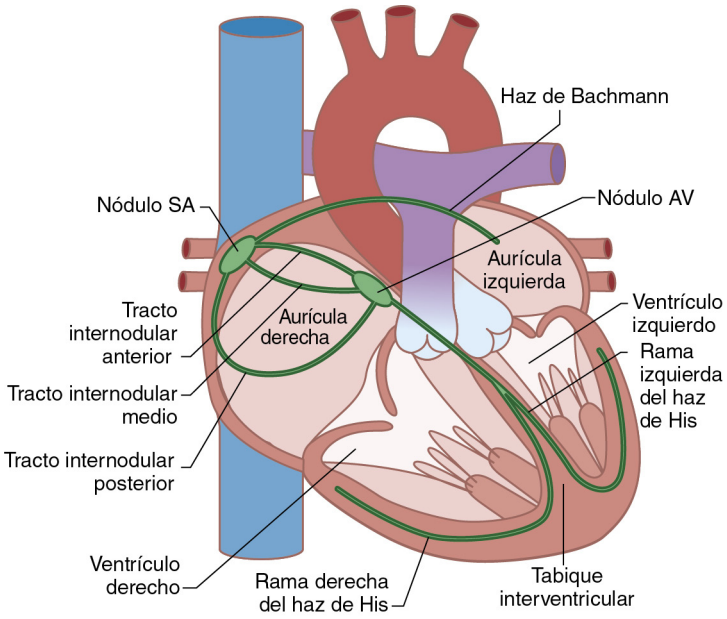

FIGURA 53-2. Anatomía del corazón. La anatomía del corazón comprende componentes eléctricos y estructurales. El impulso eléctrico que dirige la contracción cardíaca se origina en el nódulo sinoauricular (SA) y se transmite rápidamente por la aurícula, por medio de vías de conducción especializadas. Los impulsos convergen en el nódulo auriculoventricular (AV) donde, tras una breve pausa, se transmiten rápidamente a los ventrículos por medio del haz de His, que está formado por células de Purkinje especializadas. La sangre pasa de las aurículas a los ventrículos a través de las válvulas tricúspide y mitral durante la diástole. En la sístole, la sangre de los ventrículos se bombea a la arteria pulmonar y a la aorta, a través de las válvulas pulmonar y aórtica, respectivamente.

Ultraestructura

La unidad básica del sistema de contracción es el sarcómero, que se define desde el punto de vista anatómico como la distancia entre dos líneas Z, en las que se anclan filamentos delgados compuestos por actina, tropomiosina y troponina. Estos filamentos se deslizan sobre los filamentos gruesos (compuestos por miosina y titina) para acortar la longitud del sarcómero, proceso en el que interviene el calcio. Las proteínas contráctiles están rodeadas por una membrana rellena de calcio, que se denomina *retículo sarcoplásmico*. El retículo sarcoplásmico forma asociaciones especializadas con los túbulos transversos, que son invaginaciones de la membrana plasmática que contienen canales de calcio sincronizados con el voltaje. Cuando el músculo se activa por la despolarización de su membrana, su señal eléctrica viaja a la profundidad del músculo a través de los túbulos transversos. En el interior del músculo, la señal de despolarización eléctrica activa los canales sincronizados con el voltaje, que se abren para permitir que entre una pequeña cantidad de calcio en los miocitos. Esta entrada de calcio activa a su vez el receptor de rianodina de tipo 2 (RyR2) (canales de liberación de calcio) del retículo sarcoplásmico. Los canales RyR se abren y liberan calcio del retículo sarcoplásmico suficiente para multiplicar por 10 su concentración en el mioplasma. Como resultado, el calcio se une a la troponina C de los filamentos delgados e induce un cambio de conformación que permite el entrecruzamiento entre la actina y la miosina, lo que produce el deslizamiento de los filamentos, el acortamiento del sarcómero y la contracción del músculo. La hidrólisis del ATP proporciona la energía necesaria para generar la fuerza de la interacción entre la actina y la miosina. La conversión de la energía eléctrica (despolarización de la membrana celular) en energía mecánica se conoce como acoplamiento excitación-contracción. El músculo cardíaco se relaja cuando la ATPasa del retículo sarcoendoplásmico vuelve a bombear calcio al retículo sarcoplásmico.

Señales que regulan la contracción

Se puede aumentar la fuerza de la contracción durante una situación estresante mediante la activación de la vía β-adrenérgica, que aumenta la cantidad de calcio liberado y la tasa de captación del calcio por el retículo sarcoplásmico (e-fig. 53-3). Los β-agonistas (p. ej., adrenalina o noradrenalina) se unen a los receptores β-adrenérgicos para activar la adenilil ciclasa, que genera monofosfato de adenosina cíclico y activa la proteína cinasa A. Esta fosforila el fosfolambán, el canal del calcio regulado por voltaje, el receptor de rianodina y las proteínas reguladoras del sarcómero, lo que da lugar a un incremento de la liberación de calcio a partir del retículo sarcoplásmico y potencia la contractilidad del corazón.

Células no musculares

Aunque el corazón es una bomba muscular, el 60-70% de sus células son fibroblastos cardíacos, no miocitos. Estos fibroblastos proporcionan componentes fundamentales de la matriz extracelular, que determinan la estructura del corazón. El colágeno, producido por los fibroblastos cardíacos, es un componente destacado de la matriz extracelular, donde forma una red que rodea los cardiomiocitos y crea tejido capaz de soportar la sobrecarga que supone el bombeo constante. En ciertas patologías, tales como hipertensión, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, los fibroblastos del corazón responden a la sobrecarga generando un exceso de matriz extracelular, que produce fibrosis, lo cual puede alterar la función cardíaca.[3] Diversos tratamientos, como los hipolipidemiantes con estatinas o fibratos, o los antihipertensores con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, β-bloqueantes y antagonistas del receptor de angiotensina, ejercen parte de sus efectos beneficiosos sobre los fibroblastos cardíacos reduciendo la fibrosis, lo que determina un remodelado «inverso» del corazón favorable. Linajes de fibroblastos residentes median la fibrosis cardíaca inducida por sobrecarga de presión.[4]

ANATOMÍA DEL CORAZÓN

La principal cavidad del corazón en la que se bombea sangre es el ventrículo izquierdo, que tiene una pared gruesa y está formado por miles de millones de cardiomiocitos conectados entre sí por uniones comunicantes. El ventrículo derecho, cuya pared es más delgada, está separado del ventrículo izquierdo por el *tabique interventricular*. Sobre los ventrículos están las aurículas derecha e izquierda, que son cámaras con paredes delgadas que reciben la sangre venosa, que circula a baja presión; están separadas de los ventrículos por la *válvula tricúspide* en el lado derecho y por la *válvula mitral* en el lado izquierdo. Esta válvulas están conectadas con los *músculos papilares* (que nacen de las paredes ventriculares) por medio de *cuerdas tendinosas*. El gradiente de presión que existe entre los ventrículos y las aurículas abre las válvulas AV. Los músculos papilares ayudan a fijar las posiciones de las valvas de las válvulas e impiden que la sangre retroceda durante la contracción. Las *válvulas aórtica y pulmonar* separan los ventrículos izquierdo y derecho de sus conexiones arteriales y permiten la salida de la sangre de los ventrículos.[5]

Flujo sanguíneo coronario

Las arterias coronarias reciben la sangre de la aorta, directamente por encima de la válvula aórtica, y recorren el epicardio que rodea al corazón para suministrar sangre al músculo cardíaco (v. fig. 57-4). La presión diastólica en la aorta ascendente inmediatamente por encima de la válvula aórtica determina la mayor parte del flujo sanguíneo en las coronarias normales (no estenosadas) cuando el corazón se encuentra en fase de relajación. En la sístole, el flujo coronario depende de la presión intracavitaria del ventrículo izquierdo, que iguala a la presión en el interior de la pared miocárdica interna, en la que las arterias coronarias quedan comprimidas durante la sístole. La sangre de las coronarias fluye hacia el epicardio durante la sístole y la diástole, pero al endocardio fluye principalmente en la diástole.

Regulación del metabolismo del sistema cardiovascular

El músculo cardíaco precisa un aporte constante de oxígeno y de otros metabolitos. El aumento del consumo de energía debido al aumento de la contractilidad que se precisa cuando aumentan la presión o la frecuencia cardíaca (p. ej., al hacer ejercicio) solo se puede atender aumentando el flujo sanguíneo coronario. Las señales que aumentan el flujo sanguíneo coronario (hasta sextuplicarlo) son el óxido nítrico, la adenosina, las bradicininas, las prostaglandinas y el dióxido de carbono. La degradación del ATP es la fuente de la adenosina, mientras que el óxido nítrico se produce por la acción de las sintasas del óxido nítrico, que metabolizan el aminoácido L-arginina. Los mecanismos de autorregulación, como la constricción en respuesta al aumento de las presiones luminales y la dilatación en respuesta a la reducción de la presión, también desempeñan un papel en la determinación del flujo sanguíneo coronario. Otros factores metabólicos que causan vasoconstricción son los péptidos de la endotelina, la serotonina, la 5-hidroxitriptamina, el tromboxano, la angiotensina II y la estimulación β_1-adrenérgica.

Las vías simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo y el sistema renina-angiotensina ejercen potentes efectos de regulación de la función cardiovascular. El sistema nervioso simpático interpreta el papel principal en la respuesta a las situaciones estresantes (p. ej., respuesta de enfrentamiento o huida) al aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica y reducir el tono vascular. En la regulación de la función cardiovascular por el sistema nervioso simpático intervienen la noradrenalina, que se libera en las terminaciones nerviosas, y la adrenalina, que es liberada por las suprarrenales. La adrenalina interviene en la transmisión de señales β-adrenérgicas: aumenta la frecuencia cardíaca y produce la vasodilatación del lecho arterial central, de forma que disminuye la poscarga, lo que a su vez ayuda a aumentar el gasto cardíaco.

booksmedicos.org

Los nódulos sinoauricular y AV son regulados por inervación parasimpática que ralentiza la frecuencia de activación del marcapasos y la conducción a través del nódulo AV mediante la liberación de acetilcolina. La vasoconstricción del sistema venoso es mediada por el sistema nervioso simpático, que limita la pérdida de líquidos y sangre tras un traumatismo.

El sistema renina-angiotensina también regula la presión arterial, la vasoconstricción periférica y la contractilidad, en coordinación con el sistema simpático. Ambos sistemas son activados crónicamente en la insuficiencia cardíaca (cap. 58), cuya progresión se ve favorecida por el consiguiente remodelado inadaptado del sistema cardiovascular. La reducción de la perfusión renal y de la liberación de sodio a la mácula densa, o el incremento de la actividad simpática, inducen liberación de la hormona renina a partir de la mácula densa en el aparato yuxtaglomerular del riñón. La renina favorece la producción de angiotensina II, potente vasoconstrictor de las arterias periféricas y coronarias. Por su parte, la angiotensina II facilita la producción de la hormona conservadora de sodio aldosterona por la glándula suprarrenal (cap. 227). En conjunto, estas señales producen retención de sodio y elevación de la presión arterial.

FISIOLOGÍA DEL CORAZÓN Y CONTROL DE LA CIRCULACIÓN

Energía del corazón

La principal fuente inmediata de energía en el corazón es la oxidación de ácidos grasos y de glucosa. Cuando el aporte de oxígeno disminuye, se favorece el metabolismo de la glucosa porque genera más ATP por oxígeno consumido. El corazón apenas puede hacer metabolismo anaerobio (es decir, glucólisis), por lo que depende del oxígeno para su funcionamiento. Por ejemplo, en condiciones de hipoxia, de isquemia y de intoxicación por monóxido de carbono, la función cardíaca se deteriora de inmediato.

El metabolismo basal, el trabajo mecánico total realizado por el corazón, la contractilidad y la frecuencia cardíaca determinan el consumo de oxígeno y de energía del corazón. En el acoplamiento excitación-contracción hay dos pasos clave que precisan consumo de energía (hidrólisis del ATP): la liberación de la interacción entre la cabeza de la miosina y la actina, y la recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico.

El trabajo mecánico del corazón viene determinado por la *superficie de presión-volumen* total, que está relacionada con el número de entrecruzamientos de actina y miosina formados durante la contracción. Es la suma del trabajo externo realizado por el corazón para bombear la sangre del ventrículo a la aorta (que se representa por la superficie abarcada por el asa de presión-volumen) más la energía almacenada en el miocardio al final de la contracción. El aumento de la contractilidad precisa de un aumento del consumo de oxígeno, puesto que el aumento de la cantidad de calcio liberado del retículo sarcoplásmico precisa de un aumento del ATP y del consumo de oxígeno a fin de devolver al retículo sarcoplásmico el calcio liberado, por medio de la ATPasa del retículo sarcoplásmico. Según estos principios, para aumentar la frecuencia cardíaca es preciso incrementar el consumo de oxígeno. Si la frecuencia cardíaca aumenta de 70 a 140 latidos/min durante el ejercicio o las situaciones estresantes, el consumo de oxígeno prácticamente se duplica con respecto al valor basal.

Contractilidad y relajación

Ciclo cardíaco

En los seres humanos en reposo, el corazón late aproximadamente una vez por segundo. En cada latido el corazón pasa por una serie de cuatro acontecimientos hemodinámicos, manifestados por variaciones de las presiones y los volúmenes (fig. 53-3) y de la actividad eléctrica, que se representa por el ECG. Cuando el músculo cardíaco se encuentra relajado al final de la diástole, la presión ventricular se encuentra en su nivel de reposo *(presión telediastólica)* y los volúmenes ventriculares son máximos *(volumen telediastólico)*. La presión aórtica disminuye según va saliendo por la aorta hacia la circulación periférica, la sangre bombeada en la contracción ventricular previa. La contracción auricular aporta un refuerzo final al volumen ventricular inmediatamente antes de la sístole ventricular. La contracción ventricular hace que aumente la presión en el ventrículo; cuando esta presión supera a la de la aurícula, la válvula mitral se cierra. Pero como la presión ventricular sigue siendo menor que la aórtica, la válvula aórtica permanece cerrada, y no entra ni sale sangre del ventrículo en esta primera fase del ciclo cardíaco, la fase de *contracción isovolumétrica*. Durante la sístole, la presión ventricular termina por superar a la aórtica, y en ese momento se abre la válvula aórtica, sale la sangre por la aorta y el volumen ventricular disminuye durante la fase de *eyección* del ciclo. Al final de la sístole, cuando la contracción es máxima, finaliza la eyección, y los volúmenes ventriculares alcanzan sus valores mínimos *(volumen telesistólico)*. El volumen de sangre expulsada, que se denomina *volumen sistólico* (VS), se define como la diferencia entre los volúmenes telediastólico y telesistólico. La fracción de eyección (FE), que se define como el porcentaje del volumen telediastólico (VTD) que se expulsa en una contracción (FE = 100 × VS/VTD), es un índice de la función cardíaca. La siguiente fase del

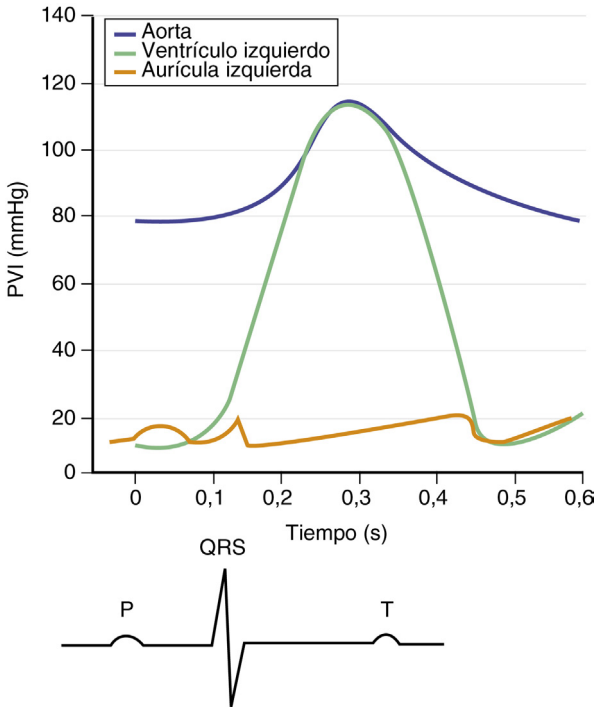

FIGURA 53-3. Diagrama de Wiggers. Representación gráfica de las variaciones de las presiones en la aorta, en el ventrículo izquierdo y en la aurícula izquierda en función del tiempo, con la correspondiente señal de cada una en el electrocardiograma. PVI = presión en el ventrículo izquierdo.

ciclo tiene lugar cuando el músculo cardíaco se relaja, las presiones ventriculares son menores que la presión de la aorta y la válvula aórtica se cierra. Durante esta fase de *relajación isovolumétrica,* los volúmenes ventriculares permanecen constantes porque, de nuevo, las válvulas mitral y aórtica están cerradas. Cuando la presión ventricular cae por debajo de las presiones auriculares, las válvulas mitral y tricúspide se abren, y la sangre pasa de las aurículas a los ventrículos en la fase de *llenado.*

Estas cuatro fases del ciclo cardíaco se pueden representar con un *diagrama de presión y volumen* (fig. 53-4), en el que se indica la presión ventricular instantánea frente al volumen, a fin de calcular el *asa de presión y volumen*. Similares efectos se producen en los lados derecho e izquierdo del corazón, pero con mayores presiones en el lado izquierdo (tabla 53-1).

Relaciones entre la presión y el volumen

El volumen de la cavidad ventricular se correlaciona con la longitud de sus músculos y de sus sarcómeros. En el ventrículo izquierdo, con su sección circular, la ley de Laplace define la relación entre la presión en el interior de la cavidad (P), la tensión muscular (T, fuerza/unidad de superficie de la sección del músculo), el grosor de la pared ventricular (h) y el radio interno de la cavidad (R): $P \approx 2 \cdot T \cdot h/R$. El calcio y la longitud del músculo cardíaco determinan la fuerza (fig. 53-5). Cada músculo está compuesto por una alineación de haces de sarcómeros. La fuerza máxima se logra cuando la longitud del sarcómero es de aproximadamente 2,2 a 2,3 mm, con lo que se logra la superposición óptima de los filamentos gruesos y los delgados. Cuando la longitud del sarcómero es inferior a 2 mm, los extremos de los filamentos delgados contactan entre sí, lo que ocasiona una reducción de la fuerza. Por el contrario, cuando los sarcómeros se estiran más de 2,3 mm, la fuerza disminuye debido a la reducción de la superposición entre las cabezas de la miosina y la actina.

Las relaciones entre fuerza y longitud, que se determinan midiendo la fuerza desarrollada por diferentes longitudes del músculo impidiendo que el músculo se acorte (contracciones isométricas), caracterizan las propiedades contráctiles sistólicas y diastólicas del músculo cardíaco. Al aumentar la longitud del músculo, la fuerza telesistólica aumenta en mayor medida que la fuerza telediastólica. La diferencia en la fuerza al final de la diástole con respecto al final de la sístole aumenta al hacerlo la longitud del músculo, porque el músculo estirado desarrolla más fuerza. Esta relación entre fuerza y longitud se conoce como ley de Frank-Starling del corazón.

Trabajo del corazón

El rendimiento cardiovascular se refleja en la presión arterial y en el gasto cardíaco (flujo sanguíneo arterial medio), que a su vez depende de cuatro factores: la precarga, la poscarga, la contractilidad ventricular y la frecuencia cardíaca.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

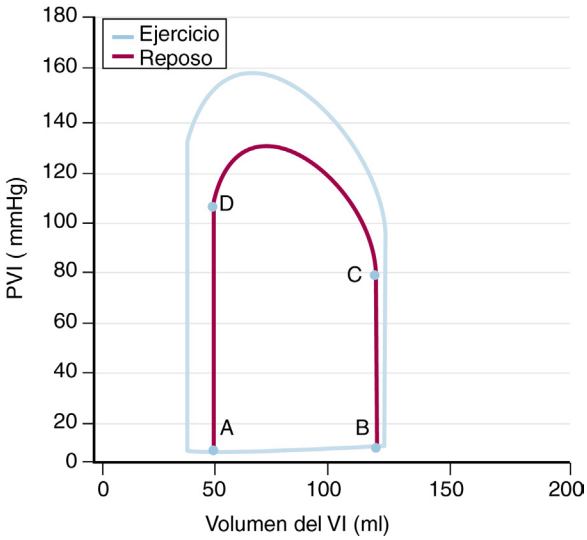

FIGURA 53-4. Asa de presión y volumen. El ventrículo izquierdo (VI) empieza a llenarse cuando la presión en su interior cae por debajo de la presión en la aurícula izquierda, y se abre la válvula mitral (punto A). La presión en el ventrículo aumenta lentamente, según se van distendiendo las fibras musculares por el aumento de volumen. Cuando se contrae el miocardio (punto B) aumenta la presión en el ventrículo izquierdo, lo que cierra la válvula mitral y atrapa la sangre en el interior de la cavidad (contracción isovolumétrica). Cuando la presión en el ventrículo izquierdo supera a la de la aorta, se abre la válvula aórtica (punto C) y se expulsa la sangre del ventrículo izquierdo. Cuando cesa la contracción del ventrículo izquierdo, la presión en la aorta supera a la del ventrículo izquierdo, y se cierra la válvula aórtica (punto D). Durante este período de relajación isovolumétrica, el ventrículo se relaja rápidamente, hasta que empieza a llenarse de nuevo. Durante el ejercicio, la liberación de noradrenalina por los terminales simpáticos da lugar a un aumento de la contractilidad miocárdica. El resultado es que el ventrículo izquierdo genera presiones elevadas y expulsa un volumen de sangre mayor con cada latido. PVI = presión en el ventrículo izquierdo.

TABLA 53-1 INTERVALOS DE VALORES HEMODINÁMICOS EN REPOSO NORMALES

PRESIÓN
Venosa central (media): 0-5 mmHg
Aurícula derecha (media): 0-5 mmHg
Ventrículo derecho (sistólica/diastólica): 20-30/0-5 mmHg
Arteria pulmonar (sistólica/diastólica): 20-30/8-12 mmHg
Aurícula izquierda (media): 8-12 mmHg
Ventrículo izquierdo (sistólica/diastólica): 100-150/8-12 mmHg
Aórtica (sistólica/diastólica): 100-150/70-90 mmHg
MEDICIONES RELACIONADAS CON EL VOLUMEN
Volumen telediastólico del ventrículo derecho: 70-100 ml
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo: 70-100 ml
Volumen latido: 40-70 ml
Índice cardíaco: 2,5-4 l/min/m^2
Fracción de eyección: 55-70%
RESISTENCIA ARTERIAL
Resistencia vascular sistémica: 10-20 mmHg · min/l
Resistencia vascular pulmonar: 0,5-1,5 mmHg · min/l

La *precarga,* que hace referencia al grado de distensión de los sarcómeros inmediatamente antes de la sístole, se define como la presión o el volumen telediastólicos. La ley de Frank-Starling del corazón determina que la presión ventricular y el gasto cardíaco varían con la precarga, de forma que una disminución de esta reduce el volumen y la presión telediastólicos, la presión máxima y el volumen latido. A la inversa, el aumento de la precarga eleva la presión y el gasto ventriculares, hasta donde se puede aumentar la precarga. Con presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo de 20 a 25 mmHg y superiores se produce una exudación de líquido en los alvéolos y edema pulmonar (cap. 58).

La *poscarga* se refiere a la oposición que el ventrículo debe superar para expulsar la sangre. La presión arterial máxima refleja la carga máxima que se impone a los cardiomiocitos, según la ley de Laplace (que ya hemos mencionado: $P \approx 2\ T \cdot h/R$). Si no hay obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo, la presión arterial refleja la poscarga de los miocitos, igual que la *resistencia periférica total* (RPT), que corresponde al tono de los vasos de resistencia. La RPT es el cociente entre la caída media de la presión en el sistema arterial (presión arterial media [PAM] menos presión venosa central [PVC] media) y el gasto cardíaco (GC): RPT = (PAM − PVC)/GC.

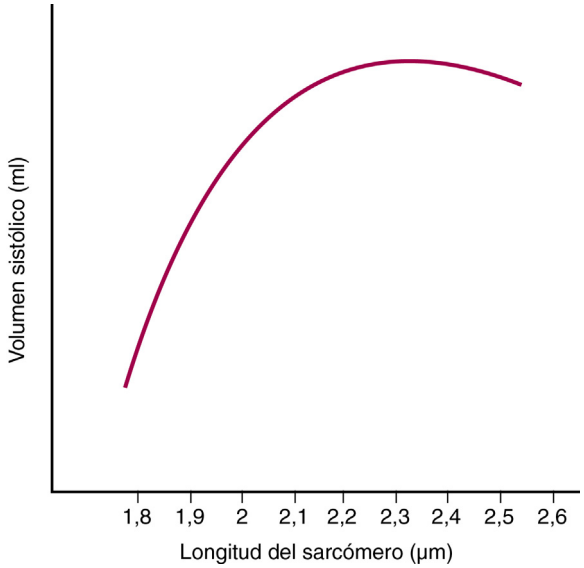

FIGURA 53-5. Ley de Starling. El gasto cardíaco, representado por el volumen sistólico (volumen telesistólico menos volumen telediastólico) en función de la distensión inicial del sarcómero. Cuanto mayor sea la distensión inicial de las fibras durante la diástole, lo que se conoce como *precarga,* más fuerza se genera en la sístole.

Cuando aumenta la RPT, la relación entre la presión y el volumen varía, de forma que la presión máxima aumenta mientras que el volumen sistólico y la fracción de eyección disminuyen.

La *contractilidad* del músculo cardíaco *(contractilidad miocárdica)* o de un ventrículo *(contractilidad ventricular)* es la capacidad intrínseca de generar fuerza con independencia de la precarga o de la poscarga. Cuando aumenta la contractilidad se modifica la relación entre presión y volumen, de forma que la presión, el volumen sistólico y la fracción de eyección aumentan con un volumen de precarga y una resistencia arterial constantes.

El gasto cardíaco se mide en litros por minuto y es igual a la cantidad de sangre expulsada con cada latido (volumen sistólico en litros por latido) multiplicada por el número de latidos/min. Como resultado, la *frecuencia cardíaca* es un determinante fundamental del rendimiento cardíaco. El gasto cardíaco y la presión arterial media se pueden relacionar con la precarga, la poscarga, la contractilidad y la frecuencia cardíaca por medio de las curvas de Frank-Starling, que representan la presión telediastólica frente al gasto cardíaco o la presión arterial media, para ofrecer una imagen completa de la función del ventrículo izquierdo.

RESPUESTAS CARDIOVASCULARES A FACTORES ESTRESANTES

Ejercicio

El ejercicio precisa de aumentos espectaculares de la función cardíaca combinados con un remodelado de la circulación periférica, a fin de atender el aumento de la demanda metabólica por parte de órganos fundamentales, y redirigir el flujo sanguíneo a dichos órganos. De hecho, durante el ejercicio el consumo de oxígeno puede llegar a multiplicarse por 18. Aproximadamente un tercio del aumento del oxígeno necesario se satisface mejorando la extracción de oxígeno de la sangre en los músculos (reduciendo la saturación venosa del 75 al 25% aproximadamente), y el resto se logra multiplicando el gasto cardíaco hasta por seis. Se logra aumentar la función cardíaca en gran parte por medio de la estimulación simpática y la reducción del tono vagal, que se combinan para aumentar la frecuencia cardíaca, la contractilidad, la fracción de eyección, las tasas de llenado y la presión arterial sistólica, y para reducir la impedancia aórtica. En personas jóvenes y sanas, la frecuencia cardíaca puede aumentar desde una cifra basal de 60-70 latidos/min en reposo hasta 170-200 latidos/min con el ejercicio. Para aumentar el gasto cardíaco con estas frecuencias tan elevadas, que pueden limitar el llenado ventricular y el volumen latido, también debe aumentar la contractilidad, mediante un fenómeno que se conoce como relación positiva entre fuerza y frecuencia, o fenómeno de Bowditch. Junto con el aumento de la contractilidad cardíaca, la vasodilatación de la aorta y de otras grandes arterias reduce la resistencia al flujo sanguíneo. El aumento de la contractilidad cardíaca y la vasodilatación arterial se desencadenan por las mismas señales del sistema nervioso simpático. Cuando aumenta el flujo de salida del corazón también debe aumentar el retorno venoso para poder mantener la precarga lo mejor posible a fin de mejorar la función cardíaca por el mecanismo de Frank-Starling. En respuesta al ejercicio repetido (p. ej., en deportistas entrenados), el corazón experimenta en ocasiones

booksmedicos.org

una hipertrofia fisiológica, que ha de distinguirse de la patológica, inducida por hipertensión, infarto de miocardio y activación crónica de las vías neurohormonales (p. ej., el sistema renina-angiotensina) (e-fig. 53-4).

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca puede definirse como la incapacidad de corazón de aportar un flujo sanguíneo suficiente para satisfacer las demandas metabólicas de los órganos (cap. 58). La insuficiencia cardíaca puede deberse a disfunción sistólica con sobrecarga de volumen, casi siempre a consecuencia de una cardiopatía isquémica (infarto de miocardio) o como consecuencia final de la hipertensión.[6] La insuficiencia cardíaca sistólica se caracteriza por aumentos del tamaño de las diversas cavidades de corazón (desviación a la derecha de la relación entre presión y volumen al final de la diástole). En otra forma de insuficiencia cardíaca, que se conoce como *insuficiencia cardíaca diastólica*, el corazón no tiene necesariamente que encontrarse aumentado de tamaño y la función sistólica se encuentra preservada. Datos crecientes implican la regulación alterada del calcio por el cardiomiocito en la patogenia de la debilidad cardíaca y esquelética propia de la insuficiencia cardíaca.

Envejecimiento

La prolongación de los tiempos de contracción y relajación, que son anomalías habituales en personas mayores, puede estar relacionada con la hipertrofia cardíaca, a consecuencia del aumento de la prevalencia de la hipertensión con la edad (cap. 67). El progresivo «endurecimiento» de las grandes arterias con la edad aumenta la resistencia, aunque no se conoce el mecanismo por el que esto ocurre. Se reducen las respuestas de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad a las señales simpáticas, lo que ocasiona una reducción de la capacidad de responder a situaciones de sobrecarga aguda, como el aumento de la presión arterial o un infarto de miocardio.

Regeneración cardíaca

Ciertos animales, como el pez cebra, regeneran porciones sustanciales de su corazón después de que este se lesione, a veces mediante reclutamiento de miocitos auriculares que reemplazan los miocitos ventriculares dañados.[7] En cambio, en los mamíferos, los miocitos dejan de proliferar después del nacimiento. Cualquier aumento ulterior del tamaño del corazón en respuesta a estrés (p. ej., hipertensión) o pérdida de miocardio (p. ej., infarto de miocardio) se limita a la hipertrofia de los cardiomiocitos existentes. No obstante, ciertos estudios demuestran que los micro-ARN (miARN) activan la proliferación y reparación de cardiomiocitos, haciendo que los diferenciados terminalmente se reincorporen al ciclo celular y proliferen.[8] Estos miARN son secuencias breves de ARN no codificante que regulan a la baja el ARNm diana, uniéndose a secuencias parcialmente complementarias y reduciendo la expresión de las proteínas codificadas.[9] En ratones, los miARN inducen regeneración cardíaca y evitan la pérdida de función cardíaca tras un infarto de miocardio, lo que incrementa la posibilidad de mejorar el conocimiento y el tratamiento de las cardiopatías.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

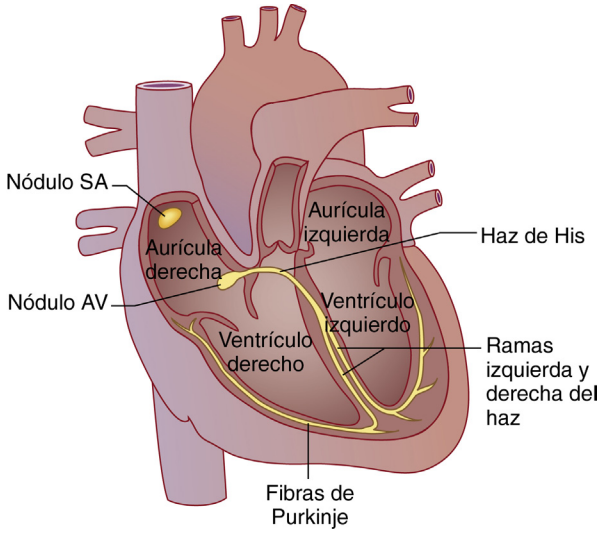

FIGURA 54-1. Sistema de conducción del corazón. El sistema normal de conducción consiste en las células marcapasos del complejo nodular sinoauricular (SA), las vías especializadas en la conducción intraauricular (como el haz de Bachmann), el nódulo auriculoventricular (AV), el sistema His-Purkinje, y el miocardio auricular y ventricular en funcionamiento.

54 ELECTROCARDIOGRAFÍA

LEONARD GANZ

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La electrocardiografía, que, sorprendentemente, ha cambiado muy poco desde su introducción por Einthoven a principios del siglo XX, permite el registro simultáneo de la activación miocárdica desde varios puntos en la superficie del cuerpo, y hace posible el análisis de la activación eléctrica en distintas regiones miocárdicas. La electrocardiografía de superficie puede complementarse con registros intracardíacos, que resultan de especial utilidad para el diagnóstico y el tratamiento de las arritmias cardíacas (cap. 62).

FUNCIÓN NORMAL Y ELECTROCARDIOGRAMA

Activación cardíaca normal

La activación eléctrica del corazón depende de la propagación del frente de onda de despolarización desde las células del nódulo sinoauricular y a través del músculo cardíaco, así como a través de tejidos de conducción especializados (fig. 54-1). En circunstancias normales, las células del complejo nodular sinoauricular en localización epicárdica lateral alta de la aurícula derecha se despolarizan de manera espontánea a la velocidad más alta y constituyen, en consecuencia, el «marcapasos» cardíaco dominante (cap. 61). Este frente de onda eléctrica se propaga a través de las aurículas derecha e izquierda; vías de conducción especializadas que componen el llamado haz de Bachmann impulsan el frente de onda de despolarización hacia la aurícula izquierda. La activación eléctrica auricular desencadena la contracción del músculo auricular, que impulsa la sangre a través de las válvulas tricúspide y mitral hasta los ventrículos derecho e izquierdo. Normalmente, el nódulo auriculoventricular (AV), donde el retraso en la conducción es fisiológico, actúa como única conexión eléctrica entre aurículas y ventrículos; los anillos de las válvulas AV proporcionan aislamiento a las corrientes. El frente de onda de despolarización sale del nódulo AV hacia el haz de His, un tejido de conducción especializado capaz de una rápida conducción. El haz de His se bifurca en ramas derecha e izquierda, y esta última se divide a su vez en fascículos anterior izquierdo y posterior izquierdo. Las ramas del haz y sus ramificaciones más distales de tejido de conducción especializado componen el sistema de Purkinje. Desde estos tejidos de conducción especializados, el frente de onda de despolarización entra en el músculo ventricular y después se desplaza a través de él. Como en las aurículas, la activación eléctrica ventricular genera contracción del músculo, que bombea sangre a través de las válvulas semilunares a las circulaciones pulmonar y sistémica. Tras la activación eléctrica, o despolarización, es necesario un período de recuperación eléctrica, o repolarización, antes de que pueda repetirse la activación.

A nivel celular, una compleja configuración de apertura y cierre de canales iónicos determina el potencial de membrana durante todo este proceso. El flujo de iones de entrada y salida de las células miocárdicas define un potencial de acción que refleja despolarización y repolarización, así como la despolarización espontánea de las células del nódulo sinoauricular (cap. 61).

Ondas electrocardiográficas

Nombradas por orden alfabético comenzando por la P, las ondas básicas del electrocardiograma (ECG) corresponden a los episodios eléctricos descritos (fig. 54-2). La onda P representa la despolarización del músculo auricular; en la hiperpotasemia grave, la activación eléctrica auricular puede no ir acompañada de activación del músculo auricular y no se registra ninguna onda P. El complejo QRS representa la despolarización del músculo ventricular; la disparidad entre las masas musculares ventricular y auricular produce de forma característica un complejo QRS mucho mayor en amplitud de voltaje que la onda P. Registrado desde múltiples puntos, el complejo QRS proporciona muchísima información sobre la estructura y la función del tejido ventricular. En circunstancias normales, el intervalo PR, que es el segmento desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS, representa el retraso entre despolarización auricular y ventricular. El segmento ST y la onda T (y ocasionalmente la onda U) reflejan la repolarización ventricular, un proceso de recuperación eléctrica que debe tener lugar antes de que el ventrículo pueda despolarizarse de nuevo. El punto J (unión) denota el final del complejo QRS y el comienzo del segmento ST. El músculo auricular requiere también repolarización antes del siguiente frente de onda de despolarización. Dado que la masa ventricular excede con mucho la masa muscular

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una hipertrofia fisiológica, que ha de distinguirse de la patológica, inducida por hipertensión, infarto de miocardio y activación crónica de las vías neurohormonales (p. ej., el sistema renina-angiotensina) (e-fig. 53-4).

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca puede definirse como la incapacidad de corazón de aportar un flujo sanguíneo suficiente para satisfacer las demandas metabólicas de los órganos (cap. 58). La insuficiencia cardíaca puede deberse a disfunción sistólica con sobrecarga de volumen, casi siempre a consecuencia de una cardiopatía isquémica (infarto de miocardio) o como consecuencia final de la hipertensión.[6] La insuficiencia cardíaca sistólica se caracteriza por aumentos del tamaño de las diversas cavidades de corazón (desviación a la derecha de la relación entre presión y volumen al final de la diástole). En otra forma de insuficiencia cardíaca, que se conoce como *insuficiencia cardíaca diastólica*, el corazón no tiene necesariamente que encontrarse aumentado de tamaño y la función sistólica se encuentra preservada. Datos crecientes implican la regulación alterada del calcio por el cardiomiocito en la patogenia de la debilidad cardíaca y esquelética propia de la insuficiencia cardíaca.

Envejecimiento

La prolongación de los tiempos de contracción y relajación, que son anomalías habituales en personas mayores, puede estar relacionada con la hipertrofia cardíaca, a consecuencia del aumento de la prevalencia de la hipertensión con la edad (cap. 67). El progresivo «endurecimiento» de las grandes arterias con la edad aumenta la resistencia, aunque no se conoce el mecanismo por el que esto ocurre. Se reducen las respuestas de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad a las señales simpáticas, lo que ocasiona una reducción de la capacidad de responder a situaciones de sobrecarga aguda, como el aumento de la presión arterial o un infarto de miocardio.

Regeneración cardíaca

Ciertos animales, como el pez cebra, regeneran porciones sustanciales de su corazón después de que este se lesione, a veces mediante reclutamiento de miocitos auriculares que reemplazan los miocitos ventriculares dañados.[7] En cambio, en los mamíferos, los miocitos dejan de proliferar después del nacimiento. Cualquier aumento ulterior del tamaño del corazón en respuesta a estrés (p. ej., hipertensión) o pérdida de miocardio (p. ej., infarto de miocardio) se limita a la hipertrofia de los cardiomiocitos existentes. No obstante, ciertos estudios demuestran que los micro-ARN (miARN) activan la proliferación y reparación de cardiomiocitos, haciendo que los diferenciados terminalmente se reincorporen al ciclo celular y proliferen.[8] Estos miARN son secuencias breves de ARN no codificante que regulan a la baja el ARNm diana, uniéndose a secuencias parcialmente complementarias y reduciendo la expresión de las proteínas codificadas.[9] En ratones, los miARN inducen regeneración cardíaca y evitan la pérdida de función cardíaca tras un infarto de miocardio, lo que incrementa la posibilidad de mejorar el conocimiento y el tratamiento de las cardiopatías.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

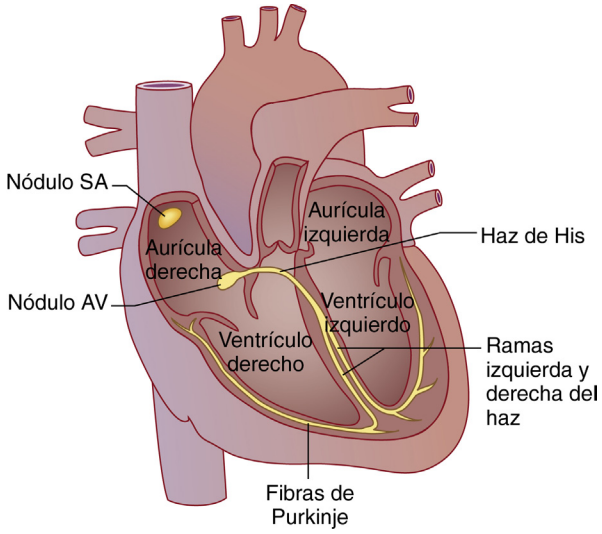

FIGURA 54-1. Sistema de conducción del corazón. El sistema normal de conducción consiste en las células marcapasos del complejo nodular sinoauricular (SA), las vías especializadas en la conducción intraauricular (como el haz de Bachmann), el nódulo auriculoventricular (AV), el sistema His-Purkinje, y el miocardio auricular y ventricular en funcionamiento.

cardíaco, así como a través de tejidos de conducción especializados (fig. 54-1). En circunstancias normales, las células del complejo nodular sinoauricular en localización epicárdica lateral alta de la aurícula derecha se despolarizan de manera espontánea a la velocidad más alta y constituyen, en consecuencia, el «marcapasos» cardíaco dominante (cap. 61). Este frente de onda eléctrica se propaga a través de las aurículas derecha e izquierda; vías de conducción especializadas que componen el llamado haz de Bachmann impulsan el frente de onda de despolarización hacia la aurícula izquierda. La activación eléctrica auricular desencadena la contracción del músculo auricular, que impulsa la sangre a través de las válvulas tricúspide y mitral hasta los ventrículos derecho e izquierdo. Normalmente, el nódulo auriculoventricular (AV), donde el retraso en la conducción es fisiológico, actúa como única conexión eléctrica entre aurículas y ventrículos; los anillos de las válvulas AV proporcionan aislamiento a las corrientes. El frente de onda de despolarización sale del nódulo AV hacia el haz de His, un tejido de conducción especializado capaz de una rápida conducción. El haz de His se bifurca en ramas derecha e izquierda, y esta última se divide a su vez en fascículos anterior izquierdo y posterior izquierdo. Las ramas del haz y sus ramificaciones más distales de tejido de conducción especializado componen el sistema de Purkinje. Desde estos tejidos de conducción especializados, el frente de onda de despolarización entra en el músculo ventricular y después se desplaza a través de él. Como en las aurículas, la activación eléctrica ventricular genera contracción del músculo, que bombea sangre a través de las válvulas semilunares a las circulaciones pulmonar y sistémica. Tras la activación eléctrica, o despolarización, es necesario un período de recuperación eléctrica, o repolarización, antes de que pueda repetirse la activación.

A nivel celular, una compleja configuración de apertura y cierre de canales iónicos determina el potencial de membrana durante todo este proceso. El flujo de iones de entrada y salida de las células miocárdicas define un potencial de acción que refleja despolarización y repolarización, así como la despolarización espontánea de las células del nódulo sinoauricular (cap. 61).

Ondas electrocardiográficas

Nombradas por orden alfabético comenzando por la P, las ondas básicas del electrocardiograma (ECG) corresponden a los episodios eléctricos descritos (fig. 54-2). La onda P representa la despolarización del músculo auricular; en la hiperpotasemia grave, la activación eléctrica auricular puede no ir acompañada de activación del músculo auricular y no se registra ninguna onda P. El complejo QRS representa la despolarización del músculo ventricular; la disparidad entre las masas musculares ventricular y auricular produce de forma característica un complejo QRS mucho mayor en amplitud de voltaje que la onda P. Registrado desde múltiples puntos, el complejo QRS proporciona muchísima información sobre la estructura y la función del tejido ventricular. En circunstancias normales, el intervalo PR, que es el segmento desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS, representa el retraso entre despolarización auricular y ventricular. El segmento ST y la onda T (y ocasionalmente la onda U) reflejan la repolarización ventricular, un proceso de recuperación eléctrica que debe tener lugar antes de que el ventrículo pueda despolarizarse de nuevo. El punto J (unión) denota el final del complejo QRS y el comienzo del segmento ST. El músculo auricular requiere también repolarización antes del siguiente frente de onda de despolarización. Dado que la masa ventricular excede con mucho la masa muscular

54

ELECTROCARDIOGRAFÍA

LEONARD GANZ

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La electrocardiografía, que, sorprendentemente, ha cambiado muy poco desde su introducción por Einthoven a principios del siglo XX, permite el registro simultáneo de la activación miocárdica desde varios puntos en la superficie del cuerpo, y hace posible el análisis de la activación eléctrica en distintas regiones miocárdicas. La electrocardiografía de superficie puede complementarse con registros intracardíacos, que resultan de especial utilidad para el diagnóstico y el tratamiento de las arritmias cardíacas (cap. 62).

FUNCIÓN NORMAL Y ELECTROCARDIOGRAMA

Activación cardíaca normal

La activación eléctrica del corazón depende de la propagación del frente de onda de despolarización desde las células del nódulo sinoauricular y a través del músculo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

auricular, la onda de repolarización auricular de baja amplitud queda enterrada bajo el complejo QRS y no suele manifestarse en el ECG.

Un hallazgo pocas veces observado en el ECG, la onda J (de Osborn), rompe con la convención alfabética de las demás ondas electrocardiográficas. Definida como una desviación positiva en el tramo descendente del QRS o en el punto J, la onda J se observa habitualmente en la hipotermia (fig. 54-3). Se ha descrito asimismo en la hipercalcemia y en la lesión cerebral, y puede incrementar el riesgo de fibrilación ventricular idiopática (v. más adelante).

Patrones de electrocardiografía

El ECG estándar se registra en papel milimetrado con casillas de 1 mm (cuadrados «pequeños») y de 5 mm (cuadrados «grandes») (v. fig. 54.2). La amplitud del voltaje se mide en el eje vertical (10 mm equivalen a 1 mV) y el tiempo en el eje horizontal. Dado que la velocidad habitual de registro es de 25 mm/s, cada línea de cuadrícula de 1 mm (cuadrado pequeño) representa 0,04 s (40 ms) y cada línea de cuadrícula de 5 mm (cuadrado grande) equivale a 0,2 s (200 ms). Este calibrado estándar puede modificarse en circunstancias especiales, pero tales modificaciones quedan grabadas en el ECG.

Un ECG estándar se registra durante un período de 10 s, aunque, si es necesario, puede registrarse una tira de ritmo o de monitorización durante bastante más tiempo. Habitualmente se registran múltiples derivaciones al mismo tiempo, desde el extremo superior de la página hasta el inferior. Los agrupamientos habituales de derivaciones son los siguientes: I, II y III; aVR, aVL y aVF; V_1, V_2 y V_3, y V_4, V_5 y V_6 (v. más adelante). Cada grupo de derivaciones se registra durante 2,5 s. Durante los 10 s se registra en la parte de abajo una tira de ritmo de una sola derivación (o de múltiples derivaciones). De este modo, como el ECG se lee de izquierda a derecha, se observan 10 s de actividad cardíaca, con cada complejo registrado al mismo tiempo en múltiples derivaciones.

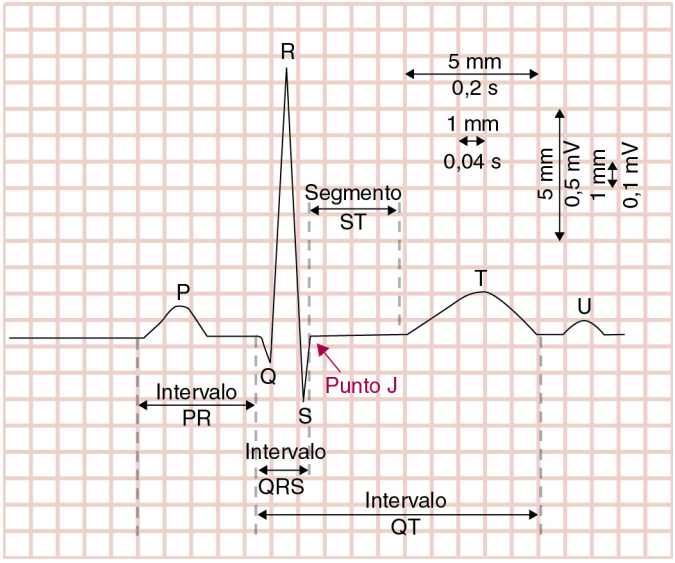

FIGURA 54-2. Trazado de un electrocardiograma (ECG) normal. La despolarización del nódulo sinoauricular no es visible en el ECG de superficie; la onda P corresponde a la despolarización del músculo auricular. El intervalo PR denota conducción a través del músculo auricular, del nódulo auriculoventricular y del sistema His-Purkinje. El complejo QRS refleja la despolarización del músculo ventricular. El segmento ST, la onda T y la onda U (si existe) representan la repolarización ventricular. El punto J se encuentra en la unión del final del complejo QRS con el inicio del segmento ST. El intervalo QT se mide desde el inicio del QRS hasta el final de la onda T. Obsérvese la cuadrícula. En el eje horizontal, cada línea de 1 mm (cuadrado «pequeño») corresponde a 0,04 s (40 ms); un cuadrado «grande» equivale a 0,2 s (200 ms). En el eje vertical, 1 mm (cuadrado pequeño) corresponde a 0,1 mV; en consecuencia, 10 mm (dos cuadrados grandes) corresponden a 1 mV.

Intervalos normales

Cada uno de los distintos intervalos y ondas del ECG se encuentran dentro de márgenes normales, definidos por numerosos registros electrocardiográficos obtenidos en sujetos (presumiblemente) sanos (tabla 54-1; v. fig. 54-2).

El intervalo RR (o intervalo PP), que es la medida desde una onda R hasta otra onda R (o de onda P a onda P), permite el cálculo de la frecuencia cardíaca. Dado que 1 min tiene 60.000 ms, es posible calcular fácilmente la frecuencia cardíaca (FC) en latidos/min a partir del intervalo RR o PP en milisegundos.

$$FC = \frac{60.000}{RR}$$

Si bien la frecuencia cardíaca normal en reposo se ha definido tradicionalmente como de 60 a 100 latidos/min, en realidad puede considerarse que un margen de 50 a 90 latidos/min en reposo refleja mejor la fisiología normal. Cuando la frecuencia cardíaca es irregular de manera evidente, como en la fibrilación auricular (cap. 64), puede calcularse la media del intervalo RR a partir de diversos ciclos cardíacos para estimar la frecuencia cardíaca. Dado que un ECG estándar registra 10 s cada vez, la frecuencia cardíaca (latidos/minuto) equivaldrá al número de complejos QRS registrados en un

TABLA 54-1 INTERVALOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS NORMALES

Frecuencia cardíaca	50-100 latidos/min
Duración de la onda P	< 0,12 s (120 ms)
Intervalo PR	0,09-0,2 s (90-200 ms)
Duración del QRS	0,075-0,11 s (75-110 ms)
QTc	Hombres: 0,39-0,45 s (390-450 ms); mujeres: 0,39-0,46 s (390-460 ms)
Eje del QRS	De −30 a +90°

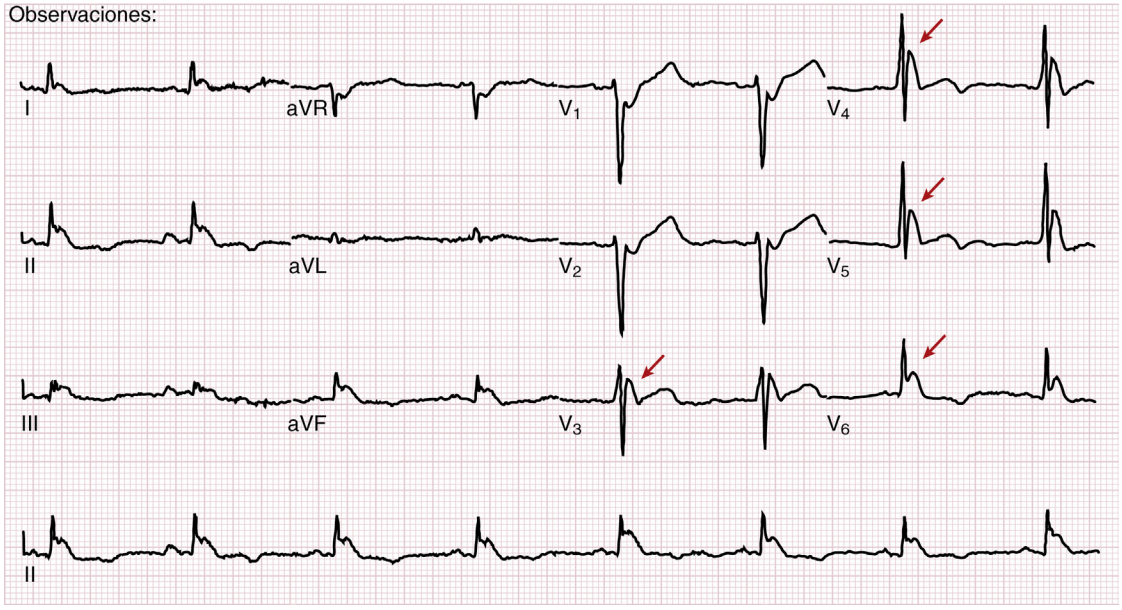

FIGURA 54-3. Onda J (de Osborn). Este ECG se registró en una mujer diabética de 40 años con hipotermia profunda (26,6 °C), cetoacidosis diabética e hipopotasemia. Obsérvense las ondas J considerables en las derivaciones V_3 a V_6 *(flechas)* y las ondas J más pequeñas en las derivaciones I, II, III y aVF. Otros hallazgos notables son bradicardia sinusal y prolongación del intervalo QT.

booksmedicos.org

ECG estándar, multiplicado por 6. Otra posibilidad, en un ritmo regular, consiste en estimar la frecuencia cardíaca contando el número de cuadrados grandes entre ondas P o complejos QRS consecutivos (es decir, 2 cuadrados grandes = 150 latidos/min, 3 cuadrados grandes = 100 latidos/min, 4 cuadrados grandes = 75 latidos/min, 5 cuadrados grandes = 60 latidos/min, y así sucesivamente).

Duración de la onda P

La duración de la onda P, de principio a fin, es habitualmente inferior a 0,12 s (120 ms, tres cuadrados pequeños). Una onda P más ancha refleja un retraso en la conducción intraauricular o interauricular, o en ambas. Anomalías de amplitud, morfología o eje de la onda P pueden reflejar un aumento del tamaño auricular.

Intervalo PR

El intervalo PR, medido desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS, dura normalmente entre 0,09 y 0,2 s (de 90 a 200 ms). La conducción AV con un intervalo PR mayor de 0,2 s se ha denominado tradicionalmente *bloqueo AV de primer grado,* si bien *conducción AV retardada* podría ser una denominación más apropiada. La conducción a través del tejido auricular, el nódulo AV y el sistema His-Purkinje contribuye al intervalo PR. Cuando el intervalo PR es largo, suele existir retraso en el nódulo AV, aunque son posibles otros lugares de retraso. En el Framingham Heart Study, la prolongación del intervalo PR se asoció a un riesgo aumentado de fibrilación auricular, una mayor probabilidad de posterior necesidad de marcapasos y una mortalidad general más alta. Un intervalo PR corto puede ser reflejo de preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson), ritmo de la unión o conducción nodular AV acentuada.

Complejo QRS

El complejo QRS, que refleja la activación eléctrica del músculo ventricular, proporciona importante información en pacientes con enfermedad arterial coronaria, miocardiopatía, anomalías metabólicas y otros trastornos. Las letras mayúsculas (Q, R, S) denotan desviaciones de gran amplitud ($\geq$ 5 mm o 0,5 mV), mientras que las letras minúsculas (q, r, s) indican desviaciones de baja amplitud ($<$ 5 mm o 0,5 mV). Las ondas Q, q, S y s son oscilaciones negativas a partir de la línea isoeléctrica basal, mientras que las ondas R y r son desviaciones positivas. Las ondas Q y q son desviaciones negativas iniciales, y las ondas S y s son desviaciones negativas que siguen a una desviación positiva (onda R o r); un complejo QS es una desviación totalmente negativa. Las ondas Q pueden reflejar un infarto de miocardio previo (cap. 73). Una onda R' o r' se refiere a una segunda desviación positiva después de una onda S (o s). La duración del complejo QRS refleja el tiempo necesario para la despolarización ventricular. La activación ventricular suele requerir al menos 0,075 s (75 ms, cerca de dos cuadrados pequeños). Existe cierto debate en torno al límite superior del rango normal de duración del QRS; en un documento de consenso se especifica que son 0,11 s (110 ms, cerca de tres cuadrados pequeños). Si la duración del QRS se prolonga, existe un retraso de conducción interventricular o intraventricular (o de ambas). Los patrones particulares de retraso en la conducción interventricular responden a la denominación de bloqueo de rama. (v. más adelante).

Intervalo QT

El intervalo QT, que refleja la repolarización ventricular, se mide desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. El intervalo QT se mide en general en las derivaciones II, V_5 y V_6 (v. más adelante), y se refiere como el intervalo más largo de los tres, calculándose la media a partir de tres a cinco ciclos. Si no es posible medir debidamente el intervalo QT en estas derivaciones, pueden usarse otras. El intervalo QT debe corregirse para poder comparar sus valores a diferentes frecuencias cardíacas. La fórmula de Bazett define el intervalo QT corregido (QTc) como:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

La fórmula de Bazett funciona razonablemente bien con frecuencias cardíacas dentro del rango normal, pero corrige al alza con frecuencias altas y a la baja con frecuencias bajas. Si bien se han desarrollado fórmulas de regresión más complejas para corregir el intervalo QT a diferentes frecuencias cardíacas, ninguna ha alcanzado un uso clínico extendido. Los ritmos irregulares (cabe destacar la fibrilación auricular) complican el cálculo del intervalo QTc. Algunos investigadores recomiendan medir al menos tres intervalos QT para obtener una media y después utilizar el intervalo RR medio de 10 ciclos en la fórmula de Bazett. Es posible que la fórmula de Fridericia,

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

sea realmente más precisa que la fórmula de Bazett en la fibrilación auricular.[1]

La presencia de una onda U complica la medición del intervalo QT (y en consecuencia la del QTc), porque no siempre está claro dónde termina la onda T y si la onda U debería incluirse en un intervalo QTU. Si se alcanza la línea isoeléctrica basal entre las ondas T y U, la onda U no se suele incluir en el intervalo QT. Si la onda T se «fusiona» con la onda U sin alcanzar la línea isoeléctrica basal, la onda U se incluye en el intervalo QT (o QTU). En un paciente dado, el intervalo QTc puede variar en cierta medida a lo largo del día y tiende a ser ligeramente más largo en las mujeres jóvenes y de mediana edad que en los hombres. El límite superior de un intervalo QTc normal es en cierta medida discutible, aunque en general se admite un valor máximo de 0,45 s (450 ms) en los hombres y de 0,46 s (460 ms) en las mujeres. El intervalo QT es sensible a los efectos de fármacos, así como a los trastornos electrolíticos y metabólicos. Los pacientes con complejos QRS anchos presentan con frecuencia intervalos QT y QTc prolongados. En estos pacientes, el intervalo JT (desde el punto J hasta el final de la onda T) puede ser un indicador más preciso de repolarización, si bien no se han establecido estándares normales.

Los pacientes con un QTc prolongado, ya sea congénito o adquirido, pueden encontrarse en riesgo de taquicardia ventricular en *torsades de pointes* (cap. 65). Un intervalo QTc corto ($<$ 390 ms) es infrecuente y el paciente que lo presenta, aunque es insólito, corre el riesgo de sufrir arritmias ventriculares malignas. Los intervalos QTc tanto cortos como más largos se asocian a un riesgo más alto de desarrollar fibrilación auricular, incluso en ausencia de cardiopatía estructural subyacente.[2]

Derivaciones electrocardiográficas

El registro de una sola derivación electrocardiográfica permite el cálculo de la frecuencia cardíaca y, con frecuencia, un diagnóstico preciso del ritmo cardíaco. Cuando se registra el ECG desde múltiples derivaciones cutáneas simultáneamente, es posible deducir la dirección (o vector) de activación al desplazarse el frente de onda eléctrica a través del corazón. Si bien existen diferentes sistemas de derivaciones (de hecho, algunos se utilizan en el ámbito de la investigación), la electrocardiografía estándar utiliza 12 derivaciones desde 12 puntos, con 10 electrodos de registro, 6 en la pared torácica y 4 en las extremidades. En realidad, solo se utilizan tres derivaciones en las extremidades para generar registros, pues la derivación de la pierna derecha actúa como polo de tierra. Las derivaciones de las extremidades, denominadas derivaciones del plano frontal, generan registros bipolares y unipolares aumentados. Los electrodos del tórax, o precordiales, recogen registros unipolares. Las derivaciones bipolares registran la diferencia de potencial entre dos electrodos en la piel. En registros unipolares, la derivación de interés, el electrodo explorador, se compara con un electrodo de referencia. Por convención, se registra una desviación positiva si el frente de onda eléctrica se desplaza hacia el electrodo positivo en un par bipolar o hacia el electrodo explorador en una derivación unipolar.

Las derivaciones bipolares de las extremidades miden las diferencias de potencial entre los electrodos situados por pares en las extremidades, y se asemejan mucho a los registros del galvanómetro de tira original de Einthoven. La derivación I compara el brazo derecho (negativo) con el brazo izquierdo (positivo); la derivación II, el brazo derecho (negativo) con la pierna izquierda (positivo), y la derivación III, el brazo izquierdo (negativo) y la pierna izquierda (positivo) (e-fig. 54-1). Dado que la dirección de despolarización tanto auricular como ventricular se aleja del brazo derecho y se dirige hacia el brazo izquierdo, en la derivación I se registran generalmente una onda P positiva y un complejo QRS. De manera similar, en un ritmo sinusal normal la onda P y los complejos QRS son positivos en las derivaciones II y III, porque la activación ventricular y auricular avanza en sentido craneocaudal.

Las derivaciones aVR, aVL y aVF son derivaciones unipolares aumentadas, en las que el potencial en cada extremidad se compara con un electrodo de referencia. Para la derivación aVR, el potencial del brazo derecho se compara con una referencia compuesta por los electrodos del brazo y la pierna izquierdos; la derivación aVL compara el potencial del brazo izquierdo con una referencia combinada del brazo derecho y la pierna izquierda, y la derivación aVF compara la pierna izquierda con una referencia de los brazos derecho e izquierdo. Dado que normalmente la activación auricular y ventricular se desplaza de derecha a izquierda y en sentido craneocaudal, la onda P y el complejo QRS son negativos en la derivación aVR, pero positivos en la derivación aVF. En la derivación aVL, las ondas P y los complejos QRS son en general rectos, aunque puede registrarse un complejo rS, especialmente en pacientes jóvenes.

Los electrodos precordiales se colocan en puntos concretos de la pared torácica (e-fig. 54-2A). Estas derivaciones unipolares comparan el potencial eléctrico entre el electrodo torácico y un electrodo de referencia llamado terminal central de Wilson. Este último combina los potenciales del brazo derecho, el brazo izquierdo y la pierna izquierda a través de resistencias de 5.000 Ω. Las seis derivaciones precordiales definen la activación auricular y ventricular con respecto a un plano transversal que atraviesa la pared torácica (e-fig. 54-2B). En este plano, la activación auricular se desplaza de derecha a izquierda. La activación ventricular inicial que afecta al tabique se dirige de izquierda a derecha; la despolarización ventricular izquierda, que domina la despolarización ventricular derecha por el diferencial de masa miocárdica, se desplaza después en sentido apical y lateral. En la derivación V_1, a la derecha del esternón, la onda P es bifásica (refleja la activación auricular derecha y después la izquierda). La activación ventricular inicial del tabique describe una onda r, mientras que la subsiguiente activación lejos de la derivación V_1 registra una onda S dominante. En la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

derivación V_6, la onda P es positiva y la despolarización inicial del tabique ventricular traza una diminuta onda q «septal» (generalmente ≤ 0,02 s). La subsiguiente despolarización ventricular da lugar a una onda R dominante.

Si se sospechan anomalías del ventrículo derecho, deben registrarse las derivaciones torácicas del lado derecho. La derivación RV_3, imagen especular de la derivación V_3, se registra de manera sistemática en pacientes pediátricos, debido a la posibilidad de cardiopatía congénita En los adultos, la elevación del segmento ST en la derivación RV_3 es específica de infarto ventricular derecho agudo en los pacientes evaluados por infarto agudo de miocardio en la pared inferior.

Eje

Un eje de activación eléctrica queda definido, en el eje del plano frontal, por la combinación de las derivaciones bipolares y unipolares aumentadas de las extremidades (e-fig. 54-3A). Por convención, el eje paralelo a la derivación I, hacia la izquierda, corresponde a 0°. Un eje de plano frontal entre –30 y +90° se considera normal, mientras que otros ejes son anómalos (fig. 54-4) en el adulto. La desviación del eje hacia la derecha, más allá de +90° es a menudo una variante normal en niños y adolescentes. El eje del plano frontal puede estimarse por identificación de la derivación de la extremidad en la que el complejo QRS está más próximo a ser isoeléctrico (desviaciones positivas y negativas similares); el eje es perpendicular a esta derivación (e-fig. 54-3B). Dado que es posible trazar dos líneas que forman un ángulo de 180° perpendiculares a una línea dada, la exploración de las otras derivaciones de las extremidades define la dirección del eje. Si el complejo QRS es positivo en una derivación dada de las extremidades, el eje estará orientado hacia esa derivación de las extremidades, no en sentido contrario. Como alternativa, se considera que el eje se encuentra dentro del rango normal si los complejos QRS son fundamentalmente positivos en ambas derivaciones I y II.

En las derivaciones precordiales no se define un eje. En lugar de ello, y dado que la progresión típica desde las derivaciones V_1 a V_6 es de un complejo QRS predominantemente negativo a uno positivo, el punto de transición suele definirse como aquel en el que la amplitud de la onda R supera en primer lugar la amplitud de la onda S. La rotación en sentido horario (zona de transición en V_4 o más tarde) puede predecir un riesgo más alto de futuros episodios coronarios, y la rotación en sentido antihorario (zona de transición en V_3 o antes) predice un riesgo más bajo de tales episodios.[3]

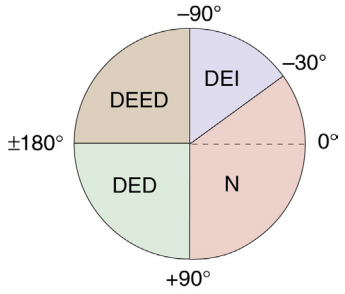

FIGURA 54-4. Diagrama de ejes de plano frontal. Normal (N), de –30 a +90°; desviación del eje a la izquierda (DEI), de –30 a –90° (moderada, de –30 a –45°; marcada, de –45 a –90°); desviación del eje a la derecha (DED), de +90 a +180° (moderada, de +90 a +120°; marcada, de +120 a +180°); desviación extrema de eje a la derecha (DEED), de –90 a ±180°. Una ligera DED se considera normal en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

MÉTODO PARA LA INTERPRETACIÓN DEL ELECTROCARDIOGRAMA

Un acercamiento gradual a la interpretación del ECG permite no pasar por alto ningún elemento del trazado (tabla 54-2).

Electrocardiograma normal

La figura 54-5 es un ejemplo de ECG normal. El ritmo sinusal es de alrededor de 78 latidos/min, con variaciones menores en los intervalos RR (arritmia sinusal). El intervalo PR y la duración del QRS y el QTc son normales. El complejo QRS está más cerca de ser isoeléctrico en la derivación aVL, de modo que el eje del QRS será perpendicular a la derivación aVL. Dado que la derivación aVL apunta a –30°, el eje del QRS debe estar aproximadamente a –120 o +60°. Dado que el complejo QRS es positivo en las derivaciones I y II (ondas R grandes), su eje se encuentra aproximadamente a +60°. La transición en las derivaciones precordiales se encuentra de forma característica en las derivaciones V_3 o V_4. La onda P es bifásica en la derivación V_1 y después positiva en las demás derivaciones precordiales. En las derivaciones V_5 y V_6 existen ondas q septales, que no reflejan ningún infarto lateral, sino más bien despolarización temprana normal del tabique. En las derivaciones inferiores se observan ondas q diminutas, una variante normal.

Electrocardiograma anómalo

Para pacientes con enfermedad arterial coronaria, en los capítulos 71 a 73 se realiza una revisión de los aspectos electrocardiográficos.[4] Las arritmias se consideran en los capítulos 61 a 66.

TABLA 54-2 APROXIMACIÓN POR PASOS A LA INTERPRETACIÓN DEL ELECTROCARDIOGRAMA

Estime la frecuencia cardíaca
Defina el ritmo cardíaco (regular frente a irregular; relación de ondas P con complejos QRS)
Mida los intervalos (PR, duración del QRS, QT)
Calcule/estime el QTc
Estime el eje del QRS
Examine la morfología, la duración y el eje de la onda P
Examine la progresión y la transición del QRS en las derivaciones precordiales
Examine los complejos QRS en agrupamientos regionales (derivaciones septales [V_1, V_2], derivaciones anteriores [V_2, V_3, V_4], derivaciones laterales [I, aVL, V_5, V_6], derivaciones inferiores y posteriores [II, III, aVF, V_1, V_2])
Examine los segmentos ST en agrupamientos regionales
Examine las ondas T en agrupamientos regionales

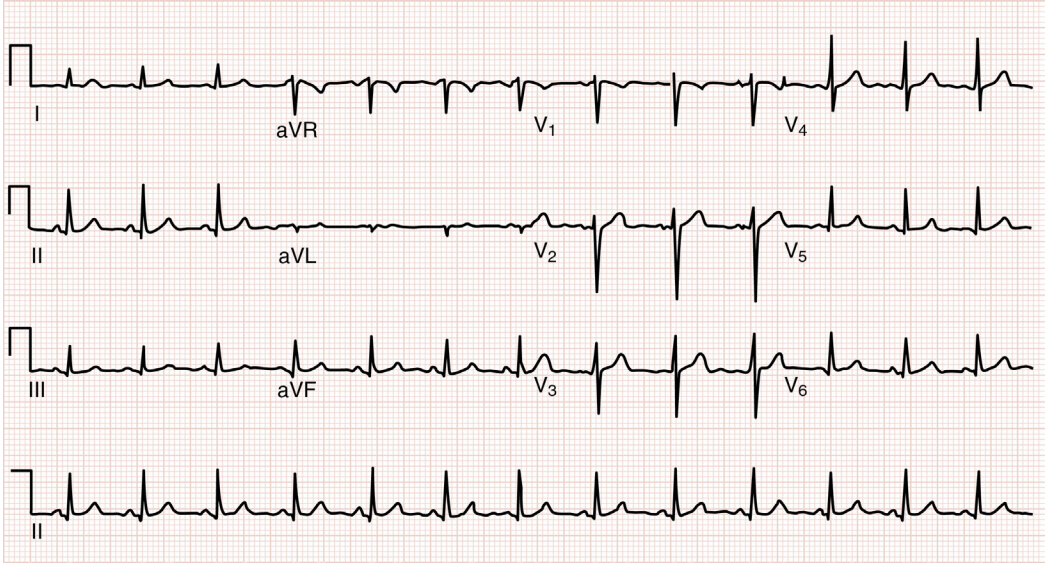

FIGURA 54-5. Electrocardiograma normal. La frecuencia cardíaca es de alrededor de 78 latidos/min, con una irregularidad menor. Existe arritmia sinusal. El eje se encuentra aproximadamente a +60°. Los intervalos PR, QRS y QT son aproximadamente de 140, 90 y 360 ms, respectivamente. La morfología, la duración y el eje de la onda P son normales. La transición se encuentra en la derivación V_4. No existen ondas Q anómalas. Los segmentos ST son isoeléctricos y las ondas T son concordantes con los complejos QRS.

booksmedicos.org

Anomalías de la conducción y desviación del eje

Las anomalías del sistema especializado de conducción (es decir, del sistema de Purkinje) reflejan una conducción lenta o ausente en una estructura en particular (tabla 54-3 y fig. 54-6). El bloqueo fascicular posterior o anterior izquierdo no prolonga la duración del QRS más allá de 120 ms. Un bloqueo incompleto de rama da lugar a patrones del QRS morfológicamente similares al bloqueo de rama derecha o izquierda, pero con una duración de menos de 0,12 s (120 ms). Un retraso en la conducción interventricular se define, en general, como una duración del QRS de más de 0,11 s (110 ms). Cuando el QRS tiene una duración de al menos 0,12 s (120 ms), a menudo presenta la configuración de un bloqueo de rama específico. Un bloqueo de rama izquierda aislado, en una persona por lo demás sana, se asocia a un riesgo dos veces mayor de desarrollo de episodio cardiovascular o de muerte por causa cardiovascular. En consecuencia, este hallazgo justifica una evaluación por posible cardiopatía. En comparación, un bloqueo completo de rama derecha no se ha asociado, en general, a un incremento del riesgo, si bien un estudio ha indicado un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular de hasta un 30%.[5]

TABLA 54-3 BLOQUEOS FASCICULARES Y DE RAMA

	DURACIÓN DEL QRS	EJE	MORFOLOGÍA DEL QRS	SEGMENTOS ST Y ONDAS T
HAI	< 0,12 s (120 ms)	De –45 a –90°	Transición retardada en el precordio qR aVL	Normal
HPI	< 0,12 s (120 ms)	De +90 a +180°	Transición retardada en el precordio rS I, aVL qR en III, aVF	Normal
BRD	≥ 0,12 s (120 ms)	Normal	rsr′, rsR′, rSR′ en V_1 (y generalmente en V_2); S ancha en V_6 y I	Discordante en V_1 y V_2
BRD con HAI	≥ 0,12 s (120 ms)	De –45 a 90°	rsr′, rsR′, rSR′ en V_1 (y generalmente en V_2); S ancha en V_6 y I	Discordante en V_1 y V_2
BRD con HPI	≥ 0,12 s (120 ms)	De +90 a +180°	rsr′, rsR′, rSR′ en V_1 (y generalmente en V_2); S ancha en V_6 y I	Discordante en V_1 y V_2
BRI	≥ 0,12 s (120 ms)	Variable	rS o QS en V_1 (S ancha y escotada); R ancha y escotada sin q en V_5, V_6, e I R ancha y escotada con o sin q pequeña en aVL	Discordante en V_1 a V_6

BRI = bloqueo de rama izquierda; BRD = bloqueo de rama derecha; DEI = desviación de eje a la izquierda; HAI = hemibloqueo anterior izquierdo; HPI = hemibloqueo posterior izquierdo.

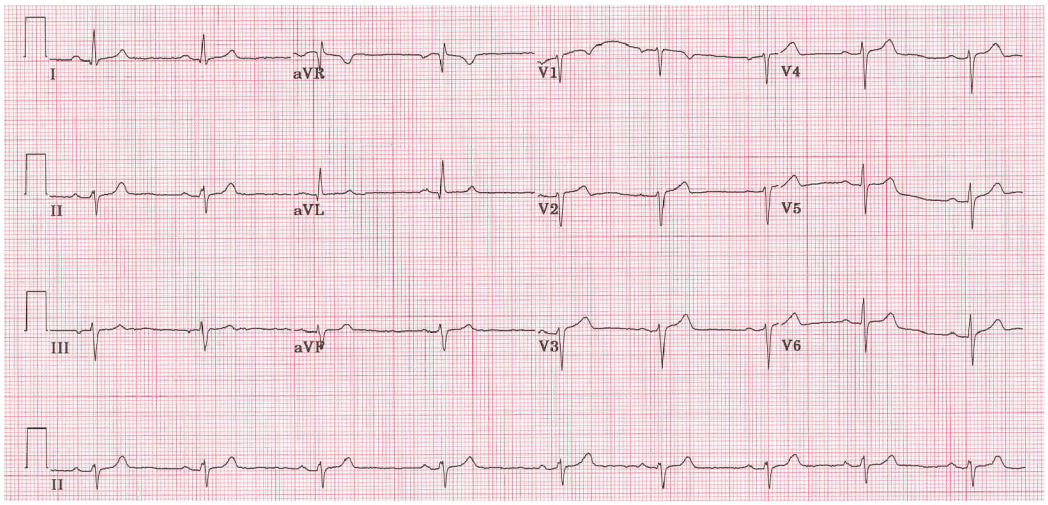

A

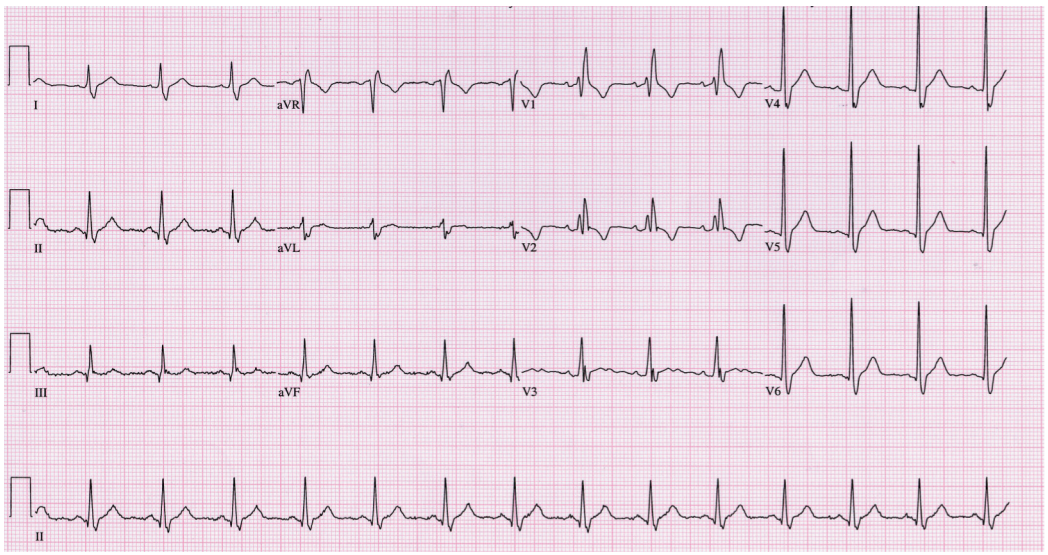

B

FIGURA 54-6. Bloqueos fasciculares y de rama. A. Bloqueo fascicular anterior izquierdo o hemibloqueo anterior izquierdo (HAI). Existe desviación del eje a la izquierda; el eje se encuentra aproximadamente a –60°. La duración del QRS es normal y existe retraso en la progresión de la onda R a través de las derivaciones precordiales (transición tardía). Existen ondas q pequeñas en las derivaciones I y aVL, y ondas r pequeñas en las derivaciones II, III y aVF. **B.** Bloqueo de rama derecha (BRD) del haz de His. El QRS se muestra ensanchado, con un patrón de rsR′ en la derivación V_1 y una onda S terminal ancha en la derivación V_6. Los segmentos ST son descendentes y las ondas T son discordantes con el complejo QRS en las derivaciones precordiales derechas. El eje es normal y existen signos de activación septal normal (ondas q en la derivación V_6).

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

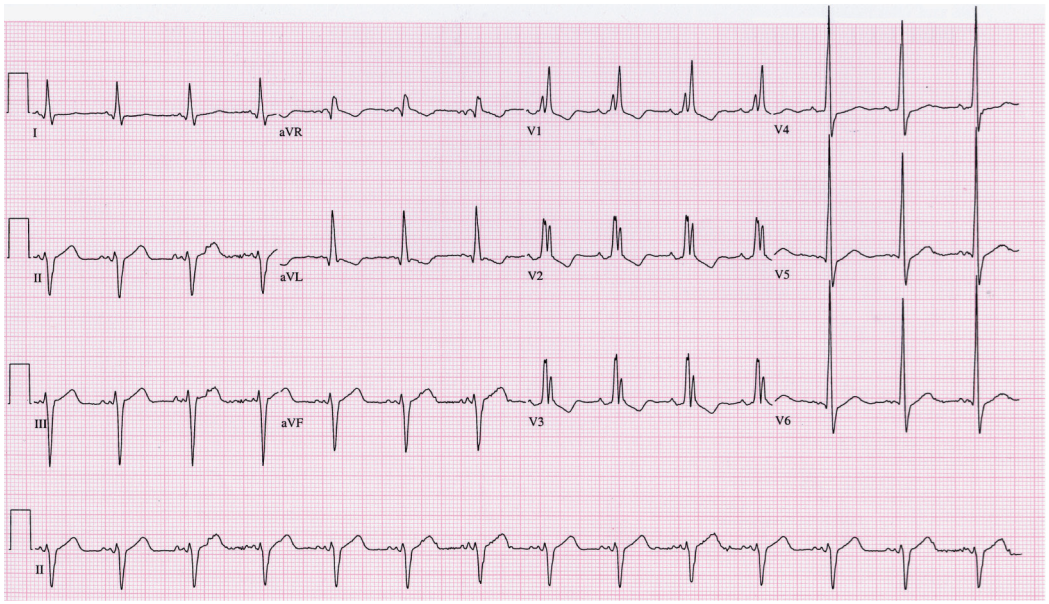

C

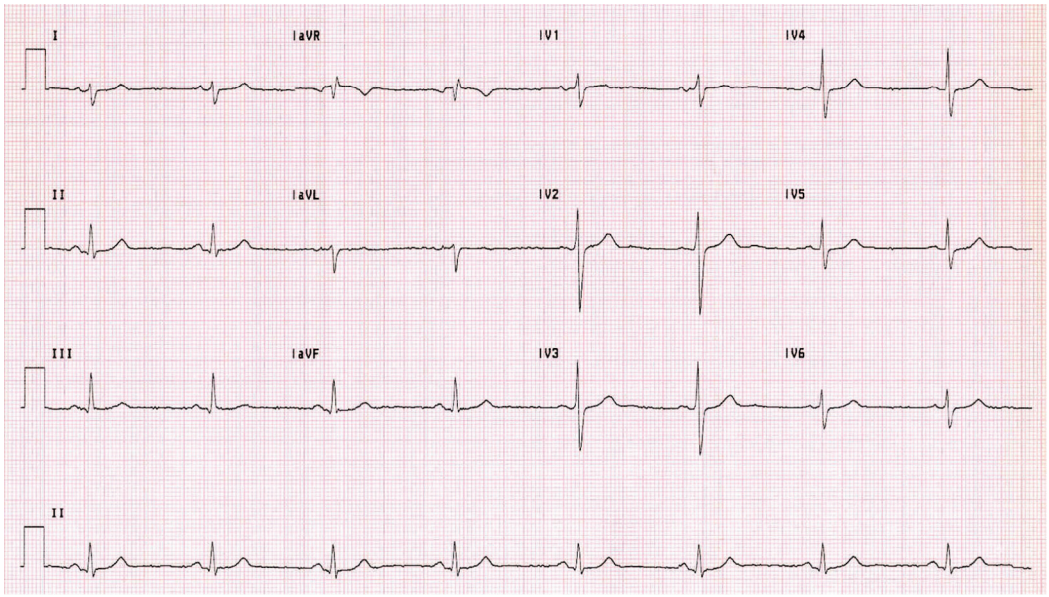

D

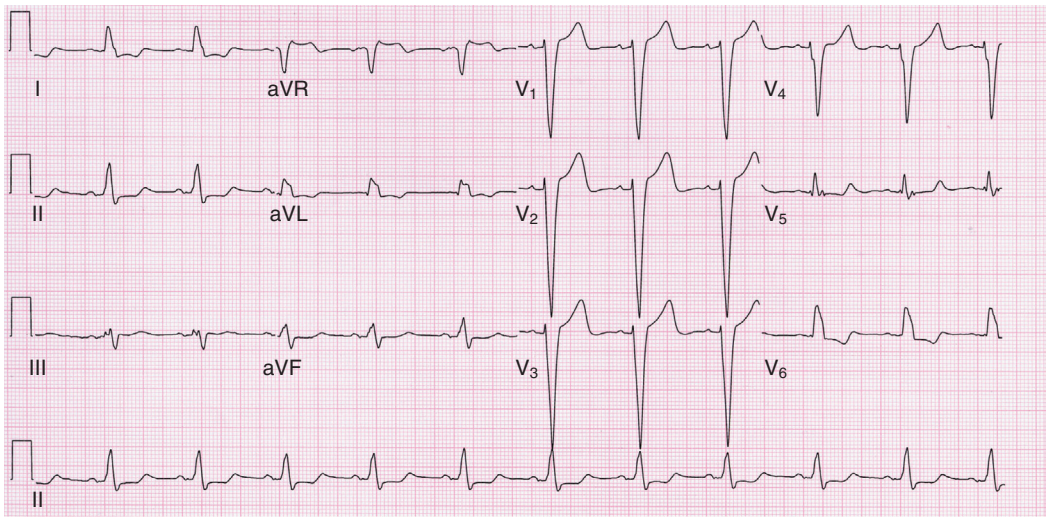

E

FIGURA 54-6. *(cont.)* **C.** BRD y HAI. Además de las características diagnósticas de BRD, existe un eje a –60°. **D.** Bloqueo fascicular posterior izquierdo o hemibloqueo posterior izquierdo (HPI). Existe desviación del eje a la derecha (+120°). La duración del QRS es normal y la progresión de la onda R a través de las derivaciones precordiales está retrasada. Las derivaciones I y aVL tienen complejos rS, y las derivaciones inferiores tienen ondas q irrelevantes. **E.** Bloqueo de rama izquierda (BRI) del haz de His. El QRS aparece ensanchado, con un complejo ancho con escotadura en las derivaciones I y aVL, y en las derivaciones precordiales izquierdas. Existen ondas r pequeñas y ondas S anchas y profundas en las derivaciones precordiales derechas. Con BRI, el eje suele ser normal o estar desviado a la izquierda. Los segmentos ST y las ondas T son discordantes con el complejo QRS en todo el precordio.

booksmedicos.org

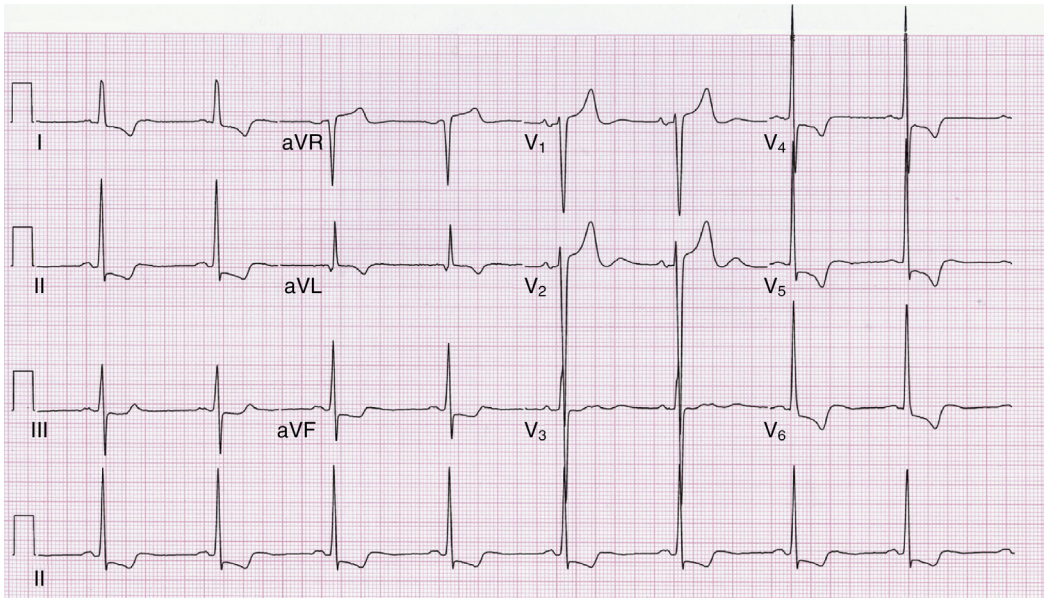

FIGURA 54-7. Hipertrofia ventricular izquierda. Obsérvense la llamativa amplitud de la onda S en las derivaciones precordiales derechas y la amplitud de la onda R en las derivaciones precordiales izquierdas. Existen anomalías de repolarización en las derivaciones precordiales izquierdas, así como en las derivaciones de las extremidades. La amplitud de la onda S en V_3 (2,4 mV) más la amplitud de la onda R en aVL (1 mV) alcanzan un total de 3,4 mV, con lo que se cumplen fácilmente los criterios de voltaje de Cornell en este hombre hipertenso de 76 años. Existe también bradicardia sinusal (50 latidos/min).

Hipertrofia de cavidades

Se han propuesto diversos criterios para definir la hipertrofia ventricular izquierda (HVI; fig. 54-7) y la hipertrofia ventricular derecha (HVD). Todos los criterios para HVI adolecen de escasa sensibilidad (entre un 30 y un 50%), si bien su especificidad es buena (de un 85 a un 95%). El criterio de voltaje de Cornell, desarrollado con un estándar electrocardiográfico para la HVI, simplemente añade la amplitud de la onda S en V_3 y la amplitud de la onda R en aVL; un total de más de 2 mV en las mujeres y 2,8 mV en los hombres supone HVI. En muchos ámbitos clínicos, el criterio de Cornell ha sustituido a los más complicados criterios de Romhilt-Estes, que asignan puntos a la amplitud del QRS, a las anomalías de repolarización (patrón de «sobrecarga»), a la desviación del eje a la izquierda y a otros aspectos electrocardiográficos. La HVD es mucho menos frecuente que la HVI. Los criterios electrocardiográficos para el diagnóstico de HVD tienen incluso menor sensibilidad (de un 10 a un 20%) que en el caso de la HVI, aunque su especificidad es similar. El criterio de Sokolow-Lyon para la HVD añade la amplitud de la onda R en la derivación V_1 a la amplitud de la onda S en las derivaciones V_5 o V_6: una suma de 1,05 mV o superior indica HVD.

Bajo voltaje del QRS

Se define como bajo voltaje del QRS el voltaje de derivación de extremidad de menos de 5 mm (0,5 mV) en todas las derivaciones, o un voltaje precordial de menos de 10 mm (1 mV) en todas las derivaciones. El diagnóstico diferencial es amplio (tabla 54-4) y para muchos pacientes no se encuentra una explicación subyacente clínicamente clara.

TABLA 54-4 CAUSAS DE BAJO VOLTAJE DEL QRS

Variante normal
Derrame pericárdico
Infarto miocárdico
Miocardiopatía
Hipotiroidismo
Obesidad
Sarcoidosis
Amiloidosis
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Anasarca

Anomalías de repolarización

Las anomalías del segmento ST o de las ondas T, o ambas, son muy frecuentes (tabla 54-5). Las ondas T pueden presentar la misma dirección (concordantes) que el complejo QRS, o ser discordantes. Las anomalías electrolíticas y metabólicas, los efectos farmacológicos (particularmente de la digoxina y de los fármacos antiarrítmicos) y los efecto secundarios causados por la HVI, el bloqueo de rama o la electroestimulación cardíaca son habitualmente los factores responsables. Por otro lado, los patrones anómalos de despolarización generan con frecuencia repolarización anómala.

La repolarización temprana, un patrón relativamente común de elevación del segmento ST, se produce con mayor frecuencia en pacientes con fibrilación ventricular idiopática frente a individuos control, y se ha asociado también a un riesgo incrementado de mortalidad cardíaca.[6] El riesgo es en torno a un 30% más alto con 0,1 mV de elevación del segmento ST, pero tres veces más alto con más de 0,2 mV de elevación. En ausencia de hipotermia, las ondas J también incrementan en torno a cuatro veces el riesgo de fibrilación ventricular idiopática.[7]

Inconvenientes de las lecturas electrocardiográficas digitales automatizadas

Las interpretaciones automatizadas de ECG digitales son en general exactas en el cálculo de frecuencias cardíacas, ejes e intervalos, pero tienen una sensibilidad de apenas un 70% y un valor predictivo positivo de solo un 75% para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio en un primer electrocardiograma.[8] Las lecturas informatizadas no son fiables para el diagnóstico de trastornos del ritmo, un llamativo punto débil de estos programas.

TABLA 54-5 CAUSAS DE ANOMALÍAS DE REPOLARIZACIÓN

Corazón de deportista
Repolarización temprana (variante normal)
Isquemia/lesión miocárdica
Pericarditis
Anomalías electrolíticas
Hipertrofia ventricular izquierda
Retraso de conducción intraventricular/bloqueo de rama
Efectos farmacológicos (digital, fármacos antiarrítmicos)
Síndrome del QT largo
Accidente cerebrovascular/catástrofe neurológica

Por ello, es obligada la revisión por parte de un médico, que incluya la comparación con trazados previos disponibles. También se recomienda la revisión formal por parte de un cardiólogo, aunque puede que ello no altere muy a menudo la atención clínica en comparación con la revisión por parte de un médico de urgencias o un internista.[9]

Electrocardiogramas en deportistas

Una preparación física intensa conduce a adaptaciones estructurales, electrofisiológicas y neurovegetativas que pueden dar lugar a lecturas de ECG aparentemente anómalas si no se dispone de la información necesaria.[10] Entre los hallazgos electrocardiográficos más importantes se encuentran ritmos que sugieren hipervagotonía, repolarización temprana y aumento de tamaño de cámara (tabla 54-6 y fig. 54-8).[11] La diferenciación entre adaptaciones fisiológicas al ejercicio y anomalías potencialmente mortales puede resultar difícil y requiere a menudo la consulta a un experto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

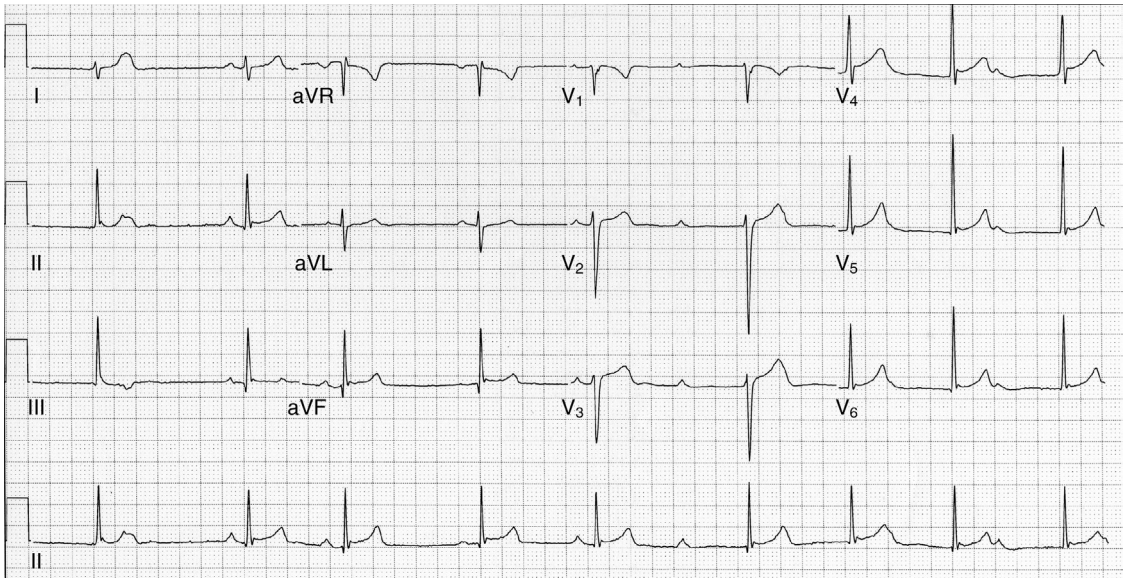

FIGURA 54-8. Corazón de deportista. La bradicardia, la morfología variable de la onda P, el bloqueo auriculoventricular de segundo grado de tipo Mobitz I (Wenckebach) y los latidos de escape de la unión auriculoventricular reflejan la hipervagotonía en este deportista de 18 años de constitución delgada. Existe una ligera desviación del eje a la derecha, que no es infrecuente en adolescentes y adultos jóvenes. En las derivaciones V_2 y V_3 existen ondas S pronunciadas, aunque no se dan criterios de voltaje propios de hipertrofia ventricular izquierda. Obsérvense las ondas P del seno bloqueado que siguen a los latidos de la unión; no es una fisiología anómala.

TABLA 54-6 HALLAZGOS GENERALMENTE BENIGNOS EN EL ELECTROCARDIOGRAMA DE UN DEPORTISTA

Arritmia sinusal, bradicardia sinusal, ritmo auricular errático, ritmo de la unión
Bloqueo auriculoventricular de primer grado
Bloqueo auriculoventricular de segundo grado de tipo Mobitz I (Wenckebach)
Bloqueo incompleto de rama derecha
Criterios de voltaje aislados de hipertrofia ventricular izquierda (p. ej., sin anomalías de repolarización, desvío de eje a la izquierda, anomalía auricular izquierda u ondas Q patológicas)
Patrón de repolarización temprana

Electrocardiogramas de cribado

Recomendados con frecuencia por cardiólogos y médicos de atención primaria, los ECG de cribado y los ECG de esfuerzo (es decir, la prueba de esfuerzo) no han mostrado que mejoren los resultados en adultos asintomáticos. El Preventive Services Task Force estadounidense recomienda prescindir del ECG de cribado en reposo o de esfuerzo en adultos asintomáticos con bajo riesgo de episodios de cardiopatía coronaria (cap. 52).[12,13] Para adultos asintomáticos con riesgo medio o alto, los datos disponibles son insuficientes para realizar una recomendación.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

55

ECOCARDIOGRAFÍA

CATHERINE M. OTTO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La ecocardiografía es la prueba clínica de referencia para la evaluación de la función cardíaca en pacientes con cardiopatía conocida o probable. En este capítulo se revisan los principios básicos de la ecocardiografía, los métodos ecocardiográficos, las mediciones cuantitativas y las indicaciones clínicas. Las indicaciones específicas de ecocardiografía e imágenes ecocardiográficas adicionales se presentan en otros capítulos sobre tipos concretos de enfermedades cardiovasculares.

PRUEBAS DE IMAGEN ECOCARDIOGRÁFICAS

Principios

La ecocardiografía se basa en el uso de un cristal piezoeléctrico que convierte la energía eléctrica en mecánica, y viceversa, permitiendo la transmisión y la recepción de una señal de ultrasonidos. La frecuencia de las ondas de ultrasonidos utilizada para la obtención diagnóstica de imágenes está comprendida entre 2 y 10 MHz, de modo que las frecuencias más bajas ofrecen mayor penetración en los tejidos y las más altas una mejor resolución de imagen. Cada transductor consiste en un complejo conjunto de cristales piezoeléctricos dispuestos de tal manera que proporcionan imágenes bidimensionales o tridimensionales en abanico, en las que la parte superior y más estrecha del sector indica el origen de la señal ecográfica. Los transductores incluyen, asimismo, una lente acústica que determina la profundidad focal, la altura y la amplitud del haz de ultrasonidos.

Las imágenes se generan sobre la base del reflejo del ultrasonido en interfases acústicas, como por ejemplo el límite entre la sangre y el miocardio en el ventrículo izquierdo. El retraso temporal entre transmisión y recepción se utiliza para determinar la profundidad del origen del ultrasonido reflejado. Las distintas profundidades de las señales reflejadas desde múltiples haces de ultrasonidos se combinan para generar una imagen. La velocidad del análisis de la señal permite tomar imágenes ecográficas en dos dimensiones, con una frecuencia de 30 a 60 imágenes por segundo, e imágenes en tres dimensiones, con una frecuencia más baja. Los ultrasonidos resultan muy atenuados por el tejido óseo y el aire, de modo que la imagen ecocardiográfica depende de «ventanas» acústicas por las que el ultrasonido puede entrar, por ejemplo, hasta el corazón, evitando las costillas y los pulmones. En la toma de imágenes transtorácicas, se coloca al paciente de manera que las estructuras cardíacas queden pegadas a la pared torácica, generalmente en posición de decúbito lateral izquierdo, y se sitúa el transductor sobre el tórax, utilizando gel para conseguir una buena adaptación acústica entre transductor y piel. Las ventanas acústicas estandarizadas son la paraesternal, la apical, la subcostal y la escotadura supraesternal.[1]

Planos de referencia

Desde la ventana paraesternal, el médico o técnico en ecografía ajusta manualmente el plano de imagen para obtener proyecciones de los ejes menor y mayor. Los planos de referencia de las imágenes cardíacas están alineados con el eje del corazón, y el eje mayor queda definido por el plano que atraviesa la punta del corazón y la válvula aórtica por la mitad. Las proyecciones del eje menor son perpendiculares a este eje mayor, y los planos de referencia se encuentran a la altura de la base del corazón (nivel de la válvula aórtica), de la válvula mitral y de los ventrículos. Desde la ventana apical, se rota el transductor para obtener tres proyecciones con una orientación de 60° desde cada una de ellas, lo que da lugar a una proyección de cuatro cavidades, de dos cavidades y del eje mayor (fig. 55-1; vídeo 55-1). Estos planos de imágenes también pueden obtenerse mediante transductores de ecografía tridimensional, que reconstruyen un plano bidimensional de referencia a partir del conjunto de datos tridimensionales.

booksmedicos.org

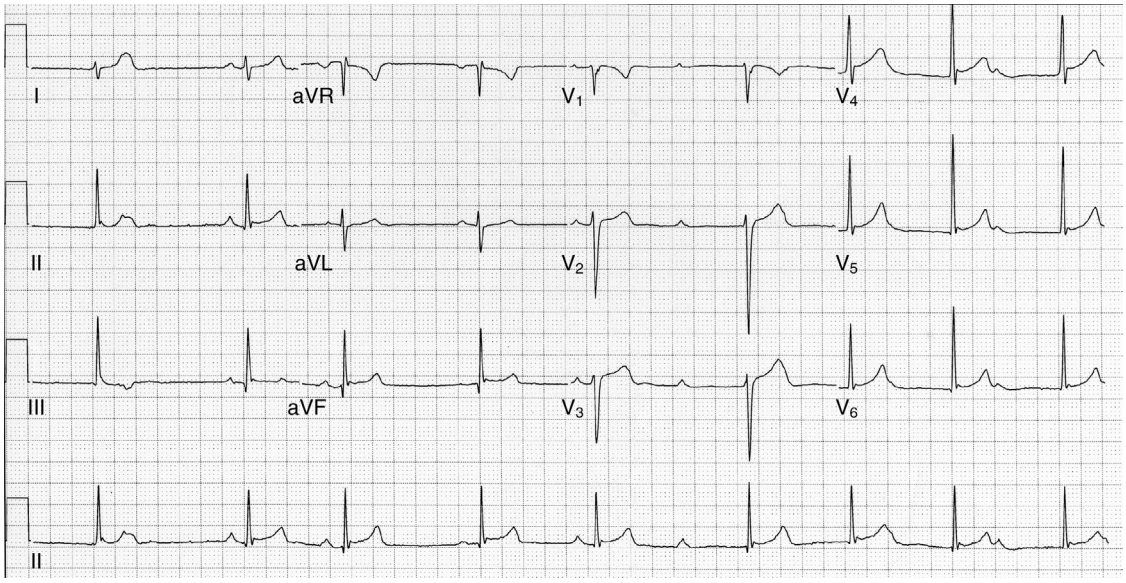

FIGURA 54-8. Corazón de deportista. La bradicardia, la morfología variable de la onda P, el bloqueo auriculoventricular de segundo grado de tipo Mobitz I (Wenckebach) y los latidos de escape de la unión auriculoventricular reflejan la hipervagotonía en este deportista de 18 años de constitución delgada. Existe una ligera desviación del eje a la derecha, que no es infrecuente en adolescentes y adultos jóvenes. En las derivaciones V_2 y V_3 existen ondas S pronunciadas, aunque no se dan criterios de voltaje propios de hipertrofia ventricular izquierda. Obsérvense las ondas P del seno bloqueado que siguen a los latidos de la unión; no es una fisiología anómala.

TABLA 54-6 HALLAZGOS GENERALMENTE BENIGNOS EN EL ELECTROCARDIOGRAMA DE UN DEPORTISTA

Arritmia sinusal, bradicardia sinusal, ritmo auricular errático, ritmo de la unión
Bloqueo auriculoventricular de primer grado
Bloqueo auriculoventricular de segundo grado de tipo Mobitz I (Wenckebach)
Bloqueo incompleto de rama derecha
Criterios de voltaje aislados de hipertrofia ventricular izquierda (p. ej., sin anomalías de repolarización, desvío de eje a la izquierda, anomalía auricular izquierda u ondas Q patológicas)
Patrón de repolarización temprana

Electrocardiogramas de cribado

Recomendados con frecuencia por cardiólogos y médicos de atención primaria, los ECG de cribado y los ECG de esfuerzo (es decir, la prueba de esfuerzo) no han mostrado que mejoren los resultados en adultos asintomáticos. El Preventive Services Task Force estadounidense recomienda prescindir del ECG de cribado en reposo o de esfuerzo en adultos asintomáticos con bajo riesgo de episodios de cardiopatía coronaria (cap. 52).[12,13] Para adultos asintomáticos con riesgo medio o alto, los datos disponibles son insuficientes para realizar una recomendación.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

55

ECOCARDIOGRAFÍA

CATHERINE M. OTTO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La ecocardiografía es la prueba clínica de referencia para la evaluación de la función cardíaca en pacientes con cardiopatía conocida o probable. En este capítulo se revisan los principios básicos de la ecocardiografía, los métodos ecocardiográficos, las mediciones cuantitativas y las indicaciones clínicas. Las indicaciones específicas de ecocardiografía e imágenes ecocardiográficas adicionales se presentan en otros capítulos sobre tipos concretos de enfermedades cardiovasculares.

PRUEBAS DE IMAGEN ECOCARDIOGRÁFICAS

Principios

La ecocardiografía se basa en el uso de un cristal piezoeléctrico que convierte la energía eléctrica en mecánica, y viceversa, permitiendo la transmisión y la recepción de una señal de ultrasonidos. La frecuencia de las ondas de ultrasonidos utilizada para la obtención diagnóstica de imágenes está comprendida entre 2 y 10 MHz, de modo que las frecuencias más bajas ofrecen mayor penetración en los tejidos y las más altas una mejor resolución de imagen. Cada transductor consiste en un complejo conjunto de cristales piezoeléctricos dispuestos de tal manera que proporcionan imágenes bidimensionales o tridimensionales en abanico, en las que la parte superior y más estrecha del sector indica el origen de la señal ecográfica. Los transductores incluyen, asimismo, una lente acústica que determina la profundidad focal, la altura y la amplitud del haz de ultrasonidos.

Las imágenes se generan sobre la base del reflejo del ultrasonido en interfases acústicas, como por ejemplo el límite entre la sangre y el miocardio en el ventrículo izquierdo. El retraso temporal entre transmisión y recepción se utiliza para determinar la profundidad del origen del ultrasonido reflejado. Las distintas profundidades de las señales reflejadas desde múltiples haces de ultrasonidos se combinan para generar una imagen. La velocidad del análisis de la señal permite tomar imágenes ecográficas en dos dimensiones, con una frecuencia de 30 a 60 imágenes por segundo, e imágenes en tres dimensiones, con una frecuencia más baja. Los ultrasonidos resultan muy atenuados por el tejido óseo y el aire, de modo que la imagen ecocardiográfica depende de «ventanas» acústicas por las que el ultrasonido puede entrar, por ejemplo, hasta el corazón, evitando las costillas y los pulmones. En la toma de imágenes transtorácicas, se coloca al paciente de manera que las estructuras cardíacas queden pegadas a la pared torácica, generalmente en posición de decúbito lateral izquierdo, y se sitúa el transductor sobre el tórax, utilizando gel para conseguir una buena adaptación acústica entre transductor y piel. Las ventanas acústicas estandarizadas son la paraesternal, la apical, la subcostal y la escotadura supraesternal.[1]

Planos de referencia

Desde la ventana paraesternal, el médico o técnico en ecografía ajusta manualmente el plano de imagen para obtener proyecciones de los ejes menor y mayor. Los planos de referencia de las imágenes cardíacas están alineados con el eje del corazón, y el eje mayor queda definido por el plano que atraviesa la punta del corazón y la válvula aórtica por la mitad. Las proyecciones del eje menor son perpendiculares a este eje mayor, y los planos de referencia se encuentran a la altura de la base del corazón (nivel de la válvula aórtica), de la válvula mitral y de los ventrículos. Desde la ventana apical, se rota el transductor para obtener tres proyecciones con una orientación de 60° desde cada una de ellas, lo que da lugar a una proyección de cuatro cavidades, de dos cavidades y del eje mayor (fig. 55-1; vídeo 55-1). Estos planos de imágenes también pueden obtenerse mediante transductores de ecografía tridimensional, que reconstruyen un plano bidimensional de referencia a partir del conjunto de datos tridimensionales.

booksmedicos.org

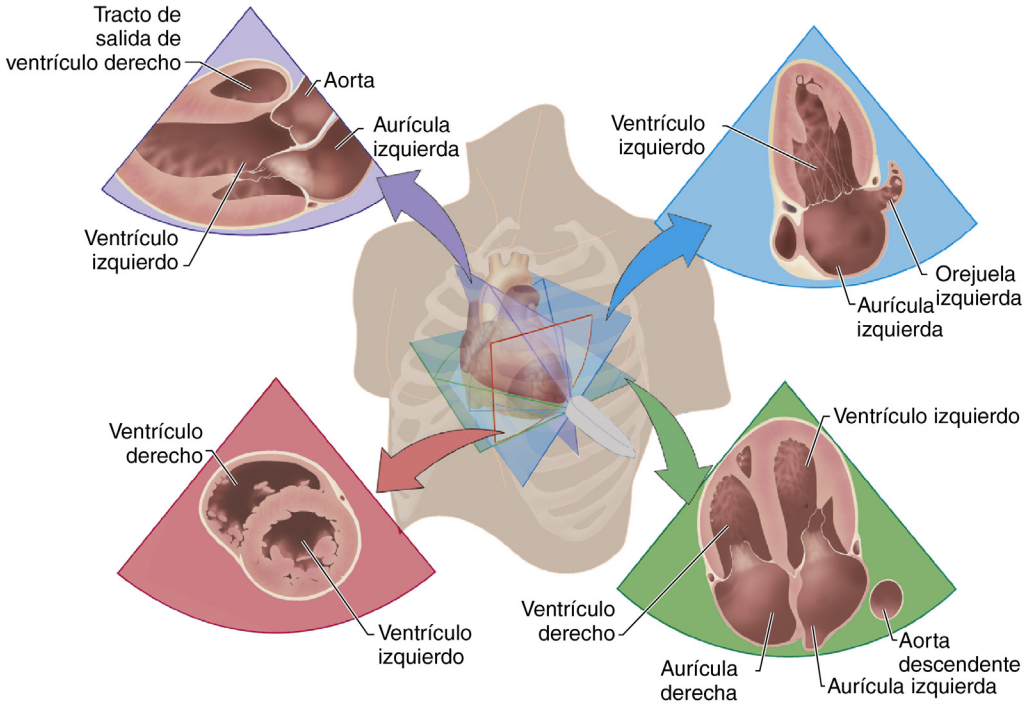

FIGURA 55-1. Los cuatro planos básicos de imagen que se utilizan en la ecocardiografía transtorácica. Para obtener proyecciones de los ejes mayor y menor se coloca el transductor en situación (o «ventana») paraesternal. La proyección del eje mayor *(sector morado)* se extiende desde la punta del ventrículo izquierdo y a través del plano de la válvula aórtica. La proyección del eje menor es perpendicular a la proyección del eje mayor y da lugar a una proyección circular del ventrículo izquierdo *(sector rojo)*. El transductor se coloca en la punta ventricular para obtener las proyecciones de dos cavidades *(sector azul)* y de cuatro cavidades *(sector verde)*, cada una de ellas con una rotación de unos 60° con respecto al eje mayor y perpendicular a la proyección del eje menor. La proyección de cuatro cavidades incluye ambos ventrículos y ambas aurículas. La proyección bicameral incluye el ventrículo y la aurícula izquierdos; en ocasiones se visualiza la orejuela. Véase el vídeo 55-1. (Tomado de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:32.)

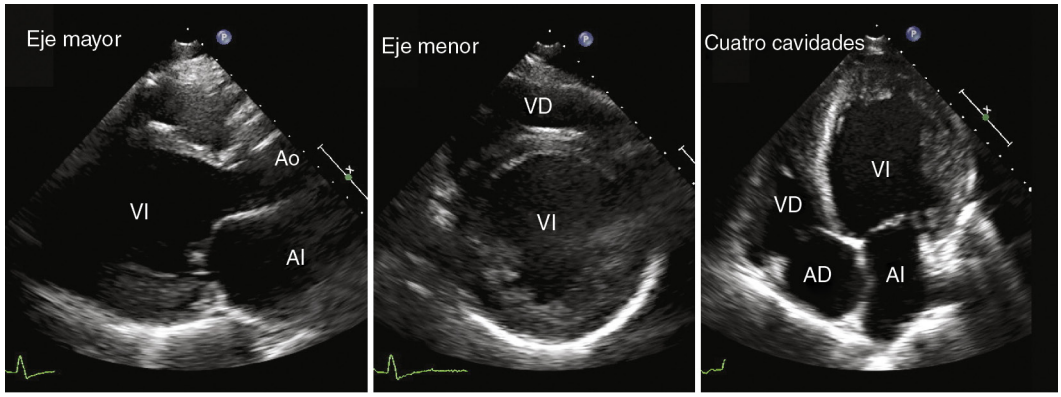

FIGURA 55-2. Miocardiopatía con dilatación en una ecocardiografía. Este ejemplo muestra una grave dilatación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica en planos estándar paraesternal de eje mayor *(izquierda)*, paraesternal de eje menor *(centro)* y apical de cuatro cavidades *(derecha)*. AD = aurícula derecha; AI = aurícula izquierda; Ao = aorta; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo. Véase el vídeo 55-2.

Mediciones

La ecocardiografía proporciona medidas cardíacas precisas a partir de registros de profundidad lineales tridimensionales, bidimensionales y bidimensionales guiados (modo M). Las medidas ofrecidas habitualmente son las dimensiones telesistólicas y telediastólicas del ventrículo izquierdo, el grosor de la pared ventricular izquierda, el diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda y las dimensiones del seno aórtico. La fracción de eyección (FE) ventricular izquierda se determina sobre la base de la detección automatizada del borde a partir de imágenes tridimensionales o por rastreo de los bordes endocárdicos mediante ecocardiografía bidimensional, al final de la diástole y al final de la sístole, en dos proyecciones ortogonales (figs. 55-2 y 55-3; vídeo 55-2).[2] Los volúmenes ventriculares telediastólico y telesistólico (VTD y VTS, respectivamente) se calculan mediante fórmulas reconocidas, y la FE se determina de la siguiente manera:

$$FE = (VTD - VTS) / VTD$$

Limitaciones

La ecocardiografía es una técnica exacta, ampliamente accesible y muy utilizada en el diagnóstico por imagen. No obstante, la calidad de las imágenes puede ser insuficiente debido a una escasa penetración en los tejidos (p. ej., tejido adiposo excesivo, situación de los pulmones con respecto al corazón), si bien, con los equipos actuales, las imágenes no son diagnósticas en menos de un 5% de los pacientes. Los reflejos son más intensos cuando la interfase es perpendicular al eje del ultrasonido, de modo que las estructuras paralelas al haz pueden no ser visibles, artefacto denominado *pérdida de eco*. Esta potencial limitación puede evitarse mediante el uso de planos de imagen adecuados y la integración de los datos recogidos de múltiples posiciones del transductor. Los artefactos ecográficos, como ancho del haz, sombras y reverberaciones, pueden ser malinterpretados por observadores sin experiencia.

ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER

Principios

La energía ultrasónica que se retrodispersa a partir de los eritrocitos pasa a una frecuencia más alta cuando la sangre se mueve hacia el transductor y a una frecuencia más baja cuando se aleja de él. La magnitud de este cambio de frecuencia, o efecto Doppler, corresponde a la velocidad del flujo sanguíneo.

Modalidades

El *Doppler pulsado* permite medir la velocidad de flujo en un punto intracardíaco concreto, con la ventaja de una elevada resolución espacial y temporal. Sin embargo, la localización espacial se basa en un muestreo intermitente, a intervalos de tiempo correspondientes a la profundidad de interés. La frecuencia de muestreo, que depende

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

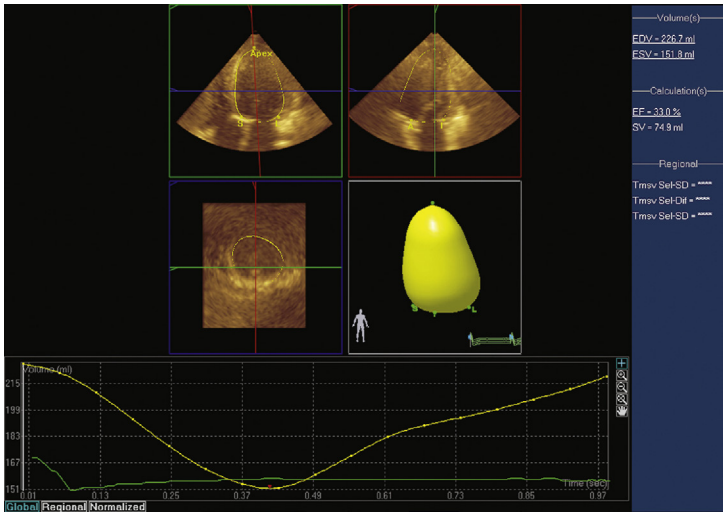

FIGURA 55-3. Medición de los volúmenes y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiografía tridimensional. En el mismo paciente que en la figura 55-2, se muestra el ventrículo en proyecciones de cuatro cavidades *(arriba a la izquierda)*, dos cavidades *(arriba a la derecha)* y eje menor *(abajo a la izquierda)*, tomadas de imágenes tridimensionales. La cavidad ventricular izquierda aparece reconstruida en la imagen inferior derecha. La fracción de eyección es del 33%.

de la profundidad, limita la velocidad máxima detectable debido a un fenómeno de *saturación de señal*, conocido en inglés como *aliasing*, que suele traducirse como solapamiento. Las velocidades normales de flujo intracardíaco son de alrededor de 1 m/s y habitualmente pueden registrarse mediante Doppler pulsado.

El *Doppler de onda continua* permite la medición de velocidades altas en toda la longitud del haz de ultrasonidos, si bien el origen de la señal de alta velocidad debe deducirse de las imágenes en dos dimensiones. Con válvulas que presentan estenosis e insuficiencia, las velocidades del flujo sanguíneo pueden alcanzar los 5-6 m/s, lo cual requiere el uso de la modalidad Doppler de onda continua. Tanto en el Doppler pulsado como en el de onda continua, las velocidades se representan en una gráfica de velocidad frente a tiempo, en la que la densidad de la imagen espectral se corresponde con la intensidad de la señal.

La técnica *Doppler color de flujo* es una modificación del Doppler pulsado en la que la velocidad de flujo se muestra en una imagen bidimensional o tridimensional con una escala de color para indicar dirección y velocidad. La ventaja es una imagen visualmente atractiva de los patrones de flujo cardíaco. Los inconvenientes son una baja resolución temporal (frecuencias de imágenes de 10 a 30 por segundo) y una mala resolución de velocidad debido al fenómeno de *aliasing*.

El *Doppler tisular* utiliza el principio del efecto Doppler para registrar la velocidad de movimiento de la pared miocárdica. Los registros del miocardio adyacente al anillo mitral mediante Doppler tisular se utilizan para valorar la función ventricular diastólica. Las imágenes de deformación por rastreo de puntos permiten orientar la valoración de la mecánica miocárdica (e-fig. 55-1).[3]

Mediciones

Un estudio ecocardiográfico estándar incluye la medición de las velocidades de flujo anterógrado (transmitral y transaórtico) mediante Doppler pulsado y la evaluación de la regurgitación valvular mediante las modalidades de Doppler color y de onda. Otras mediciones con Doppler dependen de la indicación clínica concreta.

Las mediciones cuantitativas utilizando datos de Doppler se basan en dos conceptos básicos: la tasa de flujo de volumen y la relación presión-velocidad. El volumen sistólico o volumen por latido (VL, en centímetros cúbicos) puede calcularse como el volumen de un cilindro, cuya base es el área de sección transversal (AST, en centímetros cuadrados) de flujo, determinada como el área de un círculo a partir de la medición bidimensional de un diámetro. La altura del cilindro es la distancia media que recorren los eritrocitos en un ciclo cardíaco, que a su vez es la integral velocidad-tiempo (IVT, en centímetros) de flujo. En consecuencia,

$$VL(cm^3) = AST(cm^2) \times IVT(cm)$$

Este planteamiento ha sido validado para la medición del flujo transaórtico, transmitral y transpulmonar. La medición de la velocidad de flujo en dos puntos intracardíacos diferentes permite cuantificar las comunicaciones intracardíacas y la insuficiencia valvular.

La relación entre el gradiente de presión (ΔP) a través de un estrechamiento y la velocidad (v) del flujo sanguíneo queda definida por la ecuación de Bernoulli simplificada

$$\Delta P = 4v^2$$

TABLA 55-1 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA EN CASOS AGUDOS Y EN PACIENTES CON SIGNOS O SÍNTOMAS CARDÍACOS

SIGNOS Y SÍNTOMAS CARDÍACOS
• Síntomas cardíacos: dolor de pecho, acortamiento de la respiración, palpitaciones, síncope/presíncope, AIT, accidente cerebrovascular o episodio embólico periférico
• Soplo cardíaco anómalo (cualquier soplo diastólico o sistólico de grado 3 o más alto)
• Resultados de una prueba previa que indican cardiopatía estructural
• Fibrilación auricular, TSV, TV, CVP frecuentes o inducidas por el ejercicio
• Evaluación de hipertensión pulmonar
• Supuesta endocarditis infecciosa (válvula original o protésica) con cultivos de sangre positivos o nuevo soplo
CASOS AGUDOS
• Hipotensión o inestabilidad hemodinámica de presunta etiología cardíaca
• Dolor agudo en el pecho con presunto IM, pero ECG no diagnóstico
• Biomarcadores cardíacos elevados, sin otras características de SCA
• Posibles complicaciones de IM agudo
• Evaluación de la función ventricular después de SCA
• Insuficiencia respiratoria de etiología incierta
• Guía del tratamiento con embolia pulmonar aguda
• Traumatismo torácico o lesión grave por desaceleración, con posibles consecuencias cardíacas

AIT = ataque isquémico transitorio; CVP = contracciones ventriculares prematuras; ECG = electrocardiograma; IM = infarto de miocardio; SCA = síndrome coronario agudo; TSV = taquicardia supraventricular; TV = taquicardia ventricular.
Resumido de Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1126-1166. Reproducido a partir de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:119.

Esta ecuación permite calcular los gradientes máximo y medio a través de válvulas estenóticas, estimar la presión sistólica pulmonar y evaluar con detalle la hemodinámica intracardíaca con insuficiencia valvular.

TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS

Existen diversas modalidades ecocardiográficas de uso en la práctica clínica. Si no resulta evidente qué modalidad es la óptima en una situación clínica concreta, conviene consultar al especialista en ecocardiografía.

La *ecocardiografía transtorácica* es la técnica clínica de referencia en la mayoría de los pacientes con cardiopatía conocida o supuesta (tabla 55-1). Sus ventajas son que no es invasiva, que no tiene efectos adversos conocidos y que proporciona datos precisos sobre la anatomía y la fisiología cardíacas. Las limitaciones son una deficiente calidad de la imagen en algunos pacientes, una limitada visualización de las estructuras situadas a cierta distancia del transductor (p. ej., tabique auricular, orejuela izquierda) y la imposibilidad de visualizar estructuras inmediatamente distales a válvulas cardíacas protésicas (sombras acústicas).[4]

La *ecocardiografía transesofágica* ofrece una calidad de imagen superior debido a una distancia más corta entre el transductor y el corazón, a la ausencia de interposición de hueso o pulmón y al uso de un transductor de frecuencia más alta (tabla 55-2). La ecocardiografía transesofágica suele ser bien tolerada, pero la intubación del esófago entraña cierto riesgo y la mayoría de los médicos llevan a cabo este procedimiento con el paciente en estado de sedación moderada. La ecocardiografía transesofágica es mucho más sensible que la modalidad transtorácica para la detección de trombo auricular izquierdo (95 frente a 50%), vegetaciones valvulares (99 frente a 60%) e insuficiencia de válvula mitral protésica (fig. 55-4).

La *ecocardiografía diagnóstica en el punto de asistencia* utiliza sistemas de ultrasonidos de menor tamaño, menos costosos y que pueden ser transportados por el médico, el cual puede así realizar exploraciones rápidas, aunque ciertamente limitadas, en el servicio de urgencias, a la cabecera del paciente o en consulta externa (tabla 55-3). Las unidades de ecocardiografía en el punto de asistencia pueden ser de bolsillo o alcanzar incluso el tamaño de un ordenador portátil. Algunos son muy sencillos, con imágenes solamente bidimensionales y controles limitados; otros sistemas ofrecen imágenes de calidad y todas las modalidades de Doppler. La ecocardiografía diagnóstica no sustituye a un estudio completo, pero puede servir como complemento a la exploración física, especialmente en el marco de la asistencia de casos agudos, como por ejemplo para distinguir una dilatación ventricular de un derrame pericárdico, para estimar el rendimiento sistólico ventricular (tabla 55-4) o para detectar una estenosis aórtica crítica.[5,6]

La *ecocardiografía de contraste* puede realizarse mediante inyección intravenosa de suero fisiológico agitado para opacificar las cavidades del lado derecho del corazón.

booksmedicos.org

TABLA 55-2 INDICACIONES PARA EL USO DE LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA COMO PRUEBA INICIAL O COMPLEMENTARIA

- Pacientes con probabilidad alta de ETT no diagnóstica debido a sus características personales o posibilidad de visualizar las estructuras de interés
- Sospecha de enfermedad aórtica aguda, como disección o sección transversal
- Posible endocarditis, con probabilidad moderada o alta antes de la prueba (p. ej., bacteriemia estafilocócica, fungemia, válvula cardíaca protésica o dispositivo intracardíaco)
- Evaluación de la estructura y la función de la válvula para valorar la pertinencia de intervenciones valvulares quirúrgicas o transcatéter
- Guía de intervenciones cardíacas percutáneas no coronarias, como ablación del tabique, valvuloplastia mitral, cierre de FOP/CIA y ablación por radiofrecuencia, entre otras
- Evaluación de pacientes con fibrilación o aleteo auricular para favorecer la toma de decisiones clínicas con respecto a la anticoagulación, la cardioversión o la ablación con radiofrecuencia
- Evaluación de fuente cardíaca de un émbolo de origen no identificado en la ETT
- Reevaluación de variaciones de intervalo en comparación con una ETE previa cuando se prevé un cambio en el tratamiento
- Probables complicaciones de endocarditis (p. ej., absceso, fístula)*
- Suposición de disfunción de una válvula mitral protésica*
- Evaluación de estructura posterior (p. ej., colectores auriculares) en pacientes con cardiopatía congénita*

*No se consideran en el documento de directrices de pertinencia, pero se aceptan en general como indicaciones apropiadas para la ecocardiografía transesofágica como procedimiento inicial.
ETE = ecocardiografía transesofágica; ETT = ecocardiografía transtorácica; FOP/CIA = foramen oval permeable/comunicación interauricular.
Resumido de Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography.
A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1126-1166 con modificaciones.
Reproducido a partir de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:121.

Estas microburbujas son relativamente grandes y no pasan por los capilares pulmonares. Por consiguiente, el aspecto del material de contraste en el lado izquierdo del corazón durante uno o dos latidos después de la opacificación del lado derecho del corazón es compatible con una comunicación intracardíaca. Aunque la mayoría de las comunicaciones de las aurículas son predominantemente de izquierda a derecha, también se producen una pequeña cantidad de comunicaciones de derecha a izquierda, y en ello se basa esta técnica.

La ecocardiografía de contraste también puede realizarse con microburbujas comercializadas, de un tamaño comprendido entre 1 y 5 (m. Dado que estas microburbujas son más pequeñas que los capilares pulmonares, la opacificación del lado derecho del corazón se presenta seguida de opacificación de lado izquierdo, lo cual favorece la evaluación de la función sistólica cuando la calidad de la imagen es insuficiente, especialmente durante la ecocardiografía de esfuerzo (fig. 55-5).

La *ecocardiografía tridimensional* se utiliza cada día más y se recomienda para la cuantificación de la función ventricular izquierda, para la evaluación de las cardiopatías estructurales complejas y para dirigir intervenciones transcatéter (fig. 55-6; vídeo 55-3).

La *ecocardiografía de esfuerzo* es una técnica de referencia para la evaluación de pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida o supuesta; tiene una sensibilidad (85-95%) y una especificidad (80-90%) similares a las de las pruebas de esfuerzo mediante gammagrafía (caps. 56 y 71). El infarto de miocardio da lugar a adelgazamiento y acinesia de la pared afectada. No obstante, en ausencia de infarto, la función miocárdica en reposo es normal, incluso cuando existe enfermedad coronaria epicárdica grave. El aumento de demanda del miocardio asociada al ejercicio o a sobrecarga farmacológica conduce a isquemia miocárdica, que da lugar a una anomalía regional del movimiento de la pared, a menudo antes del inicio del dolor en el pecho o de los cambios electrocardiográficos (fig. 55-7; vídeo 55-4).

En pacientes que pueden realizar ejercicio, las proyecciones de referencia del ventrículo izquierdo se registran en el momento inicial e inmediatamente después del ejercicio máximo en cinta continua o bicicleta. Si la definición endocárdica es insuficiente, se utiliza contraste de lado izquierdo. Las imágenes en reposo y durante el ejercicio se comparan en un formato de *cine-loop* de lado a lado. Existe isquemia miocárdica si el movimiento de la pared en reposo es normal, pero se observan hipocinesia o acinesia después del ejercicio. El patrón de movimiento de la pared

TABLA 55-3 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA EN EL PUNTO DE ASISTENCIA

Para complementar una exploración física, especialmente en la unidad de cuidados intensivos
Cribado inicial rápido en el servicio de urgencias o en una ambulancia
Programas de cribado en escuelas, en la industria y en actividades comunitarias
Clasificación de candidatos para un examen ecocardiográfico completo
Herramienta de enseñanza, especialmente en correlación con la exploración cardíaca

Modificado de Sicari R, Galderisi M, Voigt JU, et al. The use of pocket-size imaging devices: a position statement of the European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:85-87.

TABLA 55-4 OBJETIVOS DE LA ECOCARDIOGRAFÍA EN EL PUNTO DE ASISTENCIA EN EL PACIENTE SINTOMÁTICO DEL SERVICIO DE URGENCIAS

Valorar posible derrame pericárdico y guiar la pericardiocentesis
Valorar la función cardíaca sistólica global
Identificar el agrandamiento ventricular
Valorar el volumen intravascular
Confirmar la potencial colocación de un alambre de marcapasos transvenoso

Modificado de Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M, et al. Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:1225-1230.

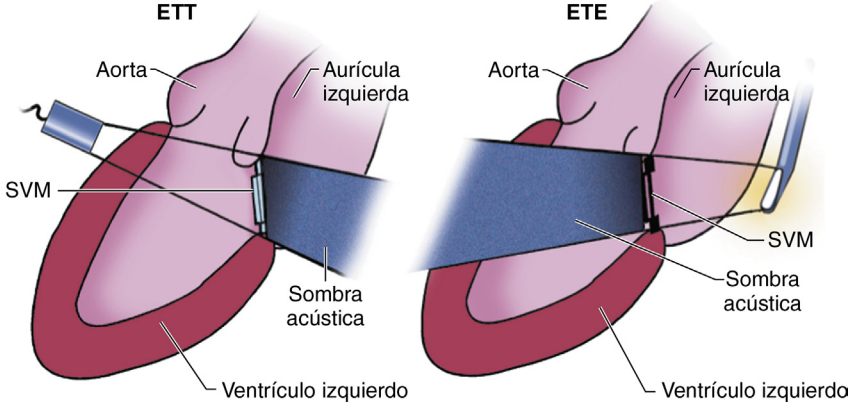

FIGURA 55-4. El problema de la sombra acústica en la sustitución protésica de la válvula mitral (SVM). ***Izquierda.*** **Mediante ecocardiografía transtorácica (ETT), la sombra acústica dorsal a la válvula protésica oscurece la aurícula izquierda, limitando la valoración de la insuficiencia valvular por técnicas Doppler.** ***Derecha.*** **Aquí, mediante ecocardiografía transesofágica (ETE), es posible evaluar la aurícula izquierda en busca de insuficiencia valvular. No obstante, ahora la sombra acústica oscurece el ventrículo izquierdo. (Tomado de Otto CM.** ***Textbook of Clinical Echocardiography.*** **5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:121.)**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

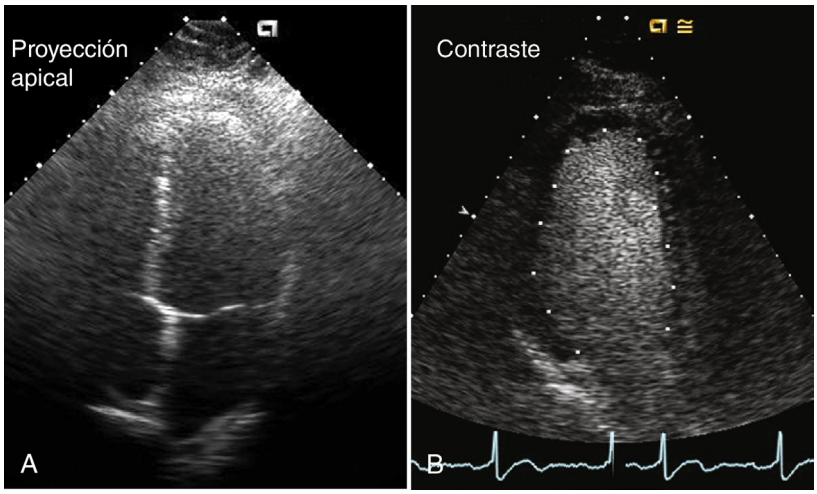

FIGURA 55-5. Proyección apical de mala calidad (A) con definición muy mejorada de la cavidad ventricular izquierda después de opacificación mediante ecocardiografía de contraste (B). Los *puntos* indican el trazado endocárdico del ventrículo izquierdo para el cálculo de la fracción de eyección.

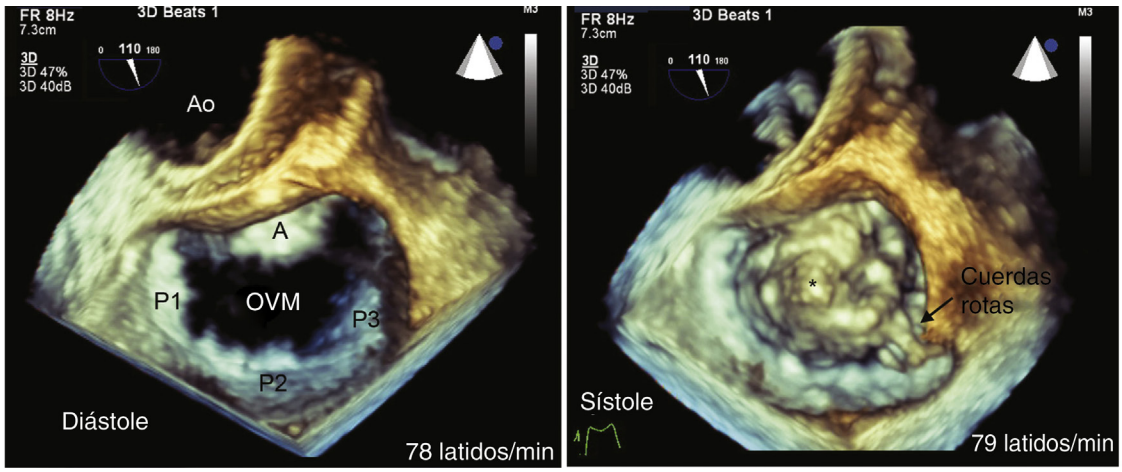

FIGURA 55-6. Proyección tridimensional del cirujano de la válvula mitral desde el lado auricular izquierdo de la válvula, donde se distingue la válvula aórtica en la parte superior de la imagen. En la diástole, la valva anterior (A) y la valva posterior (con festones P1, P2 y P3) se observan en posición abierta, con el orificio de la válvula mitral (OVM) normal. En la sístole, se observa un intenso prolapso de la valva anterior, concretamente un sector abombado *(asterisco)*, y se distingue bien un segmento inestable con dos pequeñas cuerdas rotas *(flecha)*. Estas anomalías causan una grave insuficiencia mitral dirigida hacia atrás. Ao = aorta. Véase el vídeo 55-3. (Tomado de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:327.)

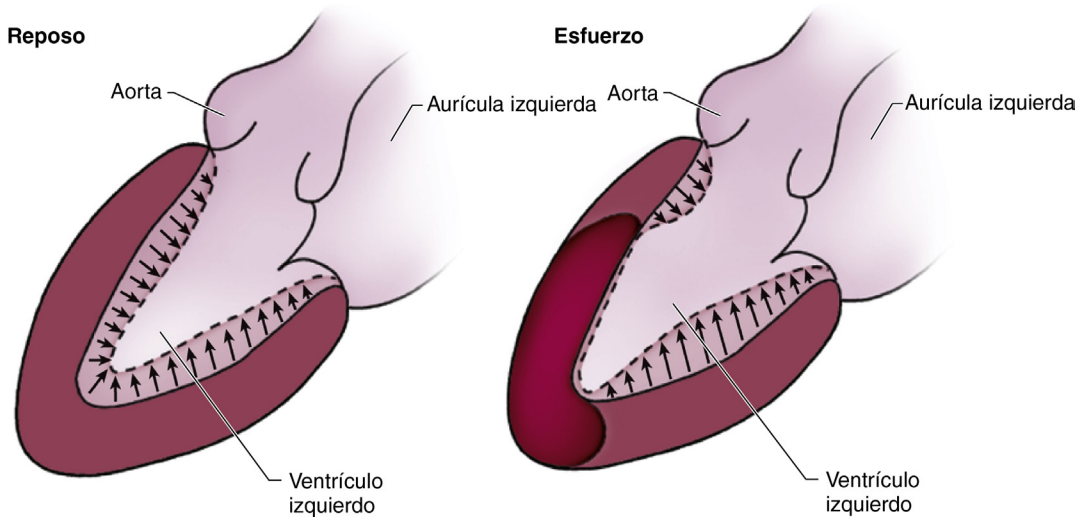

FIGURA 55-7. Esquema de la ecocardiografía de esfuerzo en un paciente con estenosis del 70% en el tercio proximal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. En reposo *(izquierda)*, el movimiento endocárdico y el grosor de la pared son normales. Después del esfuerzo *(derecha)*, ya sea por ejercicio o por sobrecarga de fármacos, los segmentos medio y apical de la pared anterior se tornan isquémicos, y muestran reducción del movimiento y engrosamiento de la pared endocárdica. Si la arteria coronaria descendente anterior izquierda se extiende por la punta del corazón, el segmento apical de la pared posterior también resultará afectado, como se muestra aquí. El segmento normal de la pared posterior muestra hipercinesia compensadora. Véase el vídeo 55-4. (Tomado de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:199.)

booksmedicos.org

regional identifica con precisión el área del miocardio en riesgo y resulta razonablemente fiable para la identificación de la arteria coronaria afectada. Si, en lugar de una anomalía del movimiento de la pared regional, existe coronariopatía de tres vasos, la única pista en las imágenes puede ser la ausencia de la esperada disminución del tamaño de la cavidad en el pico de ejercicio, debido a isquemia difusa. La interpretación de una ecocardiografía de esfuerzo tiene en cuenta la duración del ejercicio, la respuesta hemodinámica, los síntomas y los cambios electrocardiográficos, además de las imágenes ecocardiográficas.

En pacientes que no pueden realizar ejercicio, la prueba de esfuerzo se lleva a cabo mediante infusión intravenosa graduada de dobutamina, comenzando por 5-10 (g/kg/min y aumentando cada 3 min hasta una dosis máxima de 40 (g/kg/min. Si es necesario, se utiliza atropina hasta alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxima predicha. Además de la evaluación de la isquemia miocárdica, la ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina valora la viabilidad del miocardio en áreas de aturdimiento o hibernación miocárdica, sobre la base de una mejora en el movimiento endocárdico desde el inicio hasta dosis bajas de dobutamina, con el subsiguiente empeoramiento de la función con dosis más altas –respuesta «bifásica»–.

La *ecocardiografía intracardíaca* se realiza mediante una sonda de ultrasonidos montada en un catéter que se inserta en el lado derecho del corazón a través de la vena femoral. Se utiliza en el cateterismo cardíaco para guiar el cierre percutáneo del foramen oval permeable (FOP) y otros procedimientos. En electrofisiología, la ecocardiografía intracardíaca ayuda a guiar la colocación del catéter y a identificar complicaciones.

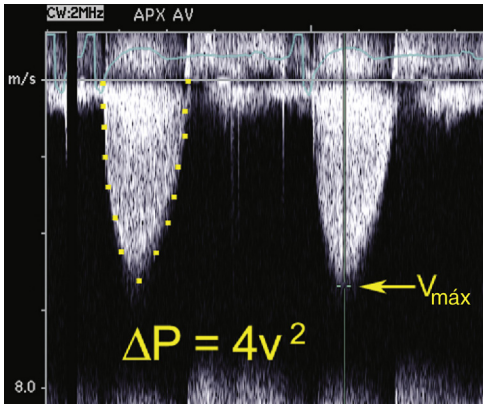

FIGURA 55-8. En un paciente con estenosis aórtica, la velocidad del chorro aórtico queda registrada mediante Doppler de onda continua desde la ventana que produce la señal de mayor velocidad. La velocidad máxima ($V_{máx}$) se utiliza para calcular el gradiente sistólico máximo. Tal y como se muestra, la curva Doppler se traza para calcular el gradiente sistólico medio a partir de la ecuación de Bernoulli, según la cual el gradiente de presión (ΔP) es igual a cuatro veces el cuadrado de la velocidad.

MEDICIONES DE LA FUNCIÓN CARDÍACA

Además de las descripciones cuantitativas de la anatomía y la fisiología cardíacas, la ecocardiografía proporciona una cuantificación precisa y detallada de la función cardíaca (incluida la función ventricular sistólica y diastólica), una estimación de la gravedad de la estenosis y de la insuficiencia valvulares, y una estimación no invasiva de las presiones pulmonares.

Función ventricular sistólica

La función sistólica global del ventrículo izquierdo se valora por estimación visual, con la siguiente correspondencia aproximada con la FE: normal (FE > 55%), ligeramente reducida (FE del 40 al 55%), moderadamente reducida (FE del 20 al 40%) y gravemente reducida (FE < 20%). Si está indicado, se realiza una valoración cuantitativa más precisa mediante el cálculo de la fracción de eyección por ecocardiografía bidimensional o tridimensional. Los cálculos del gasto cardíaco no son sistemáticos, pero pueden ser de ayuda en el seguimiento no invasivo del tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. Dado que las mediciones de la FE resultan afectadas por la precarga y la poscarga, a la hora de tomar decisiones en situaciones como la programación de una intervención quirúrgica por insuficiencia valvular crónica son preferibles, en general, medidas que dependan menos de las condiciones de carga, como las dimensiones o el volumen telesistólico.

La evaluación de la función ventricular derecha mediante ecocardiografía resulta más difícil debido a la complejidad de la forma de la cavidad. Entre las mediciones de utilidad se encuentran el diámetro basal, la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo y la velocidad sistólica mediante Doppler tisular. La técnica de resonancia magnética del corazón proporciona una valoración cuantitativa más exacta de la función y del volumen ventricular derecho cuando resulta clínicamente necesario.

Función ventricular diastólica

La evaluación de la función ventricular diastólica resulta difícil debido a que los patrones de llenado ventricular se ven afectados por la precarga, la frecuencia cardíaca y la coexistencia de insuficiencia valvular, además de por las propiedades diastólicas del ventrículo. Sin embargo, la ecocardiografía permite clasificar la función diastólica sobre la base de la combinación del flujo de entrada al ventrículo izquierdo, el flujo venoso pulmonar, las velocidades medidas mediante Doppler tisular y el tiempo de relajación isovolumétrica. Tales mediciones permiten también estimar la presión de llenado del ventrículo izquierdo (es decir, la presión ventricular izquierda telediastólica).

Estenosis valvular

La ecocardiografía es la técnica de referencia en clínica para la evaluación de las cardiopatías valvulares aórticas (v. fig. 75-2). El cateterismo cardíaco se reserva para casos en los que la ecocardiografía no es diagnóstica, los datos clínicos no concuerdan con los hallazgos ecocardiográficos o se hace necesaria una evaluación de la anatomía coronaria (cap. 75).

En pacientes con estenosis aórtica, el parámetro más directo para medir la gravedad de la estenosis es la velocidad anterógrada a través de la válvula, que indica obstrucción valvular leve (<3 m/s), moderada (de 3 a 4 m/s) o grave (>4 m/s). Los gradientes de presión transaórtica máxima y media pueden calcularse también a partir de la ecuación de Bernoulli. La precisión de la evaluación depende de que el técnico especializado en ecocardiografía sea capaz de realizar una cuidadosa exploración.

El área de la válvula aórtica (AVA) se calcula mediante la ecuación de continuidad, basada en el concepto de que la velocidad de flujo proximal al orificio estenosado y dentro del mismo es igual a:

$$AVA \times IVT_{EA} = AST_{TSVI} \times IVT_{TSVI}$$

o

$$AVA = (AST_{TSVI} \times IVT_{TSVI}) / IVT_{EA}$$

donde TSVI es el tracto de salida de ventrículo izquierdo, IVT es la integral velocidad-tiempo, AST es el área de sección transversal y EA es la estenosis aórtica (fig. 55-8). Resulta especialmente importante calcular el AVA cuando la valvulopatía aórtica cursa acompañada de disfunción sistólica ventricular izquierda. En algunos pacientes, la ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina en dosis bajas resulta útil para ayudar a distinguir la disfunción ventricular causada por grave estenosis aórtica de una miocardiopatía primaria con moderada estenosis concurrente.

La valoración de la estenosis mitral (v. fig. 75-4) incluye la medición del gradiente transmitral medio a partir de la curva de velocidad y el cálculo del área valvular, ambas mediciones realizadas sobre la planimetría bidimensional de una imagen del eje menor del orificio y sobre la pendiente de desaceleración de la curva Doppler (método presión media-tiempo).

Insuficiencia valvular

El procedimiento actualmente utilizado para la evaluación de la insuficiencia valvular (v. fig. 75-8) se basa en la geometría proximal del chorro de regurgitación, junto con la medición de la anchura del chorro en el segmento más estrecho *(vena contracta)*. Cuando se hace necesaria una valoración cuantitativa más precisa, se calculan el volumen, la fracción y el orificio de regurgitación. Si bien la visualización del color en el trastorno de flujo puede servir para detectar la insuficiencia y para conocer el mecanismo de la disfunción valvular, este procedimiento no debe utilizarse para evaluar la gravedad.

En la insuficiencia aórtica, una *vena contracta* estrecha (< 3 mm) indica insuficiencia leve, mientras que una *vena contracta* ancha (> 6 mm) indica insuficiencia grave. Otra evaluación de la gravedad de la insuficiencia aórtica se basa en la presencia de flujo holodiastólico retrógrado en la aorta abdominal, y en la densidad y la pendiente de la curva de velocidad con Doppler de onda continua. El procedimiento para evaluar la insuficiencia mitral (v. fig. 75-6) es similar, comenzando por la medición de la *vena contracta*. Además del cálculo basado en las velocidades de flujo transaórtico frente a transmitral, la aceleración proximal del flujo por el orificio de regurgitación permite la evaluación con chorros de regurgitación centrales. El flujo de color muestra un área de isovelocidad proximal.

Presiones pulmonares

La estimación de la presión sistólica en la arteria pulmonar (PAP) es un componente típico de una exploración completa.[7] La diferencia de presión sistólica entre las aurículas derecha e izquierda se calcula a partir de la velocidad máxima del chorro de regurgitación tricuspídea (V_{RT}) en la ecuación de Bernoulli. A continuación, se estima la presión en la aurícula derecha (PAD) a partir del tamaño y de la imagen de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la vena cava inferior. Dado que las presiones sistólicas en la arteria pulmonar y en el ventrículo derecho son iguales (en ausencia de estenosis pulmonar),

$$PAP = 4(V_{RT})^2 + PAD$$

La mayoría de los pacientes presentan, en pequeña medida, cierta insuficiencia tricuspídea, de modo que, en más del 90% de los casos, las presiones pulmonares pueden estimarse mediante este procedimiento. Dado que este método mide solo la presión sistólica pulmonar, no la resistencia vascular pulmonar, en ciertas situaciones clínicas puede seguir siendo necesaria una evaluación invasiva (cap. 68).

EXPLORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA

Indicaciones clínicas

La ecocardiografía no sirve como técnica sistemática de cribado en la población general,[A1] pero es un método eficaz de evaluación inicial de muchos signos y síntomas cardíacos (tabla 55-5).[8] La mayoría de los médicos comienzan por un examen transtorácico, incluso cuando las imágenes transesofágicas podrían ser de utilidad; representan una excepción los pacientes con posible disección aórtica aguda (cap. 78), en los cuales deberá realizarse una ecocardiografía transesofágica tan pronto como sea posible, así como los casos de posible trombosis auricular izquierda, en los que se hace necesaria una evaluación antes de la cardioversión sin anticoagulación (cap. 64). La ecocardiografía en reposo no resulta de ayuda en el diagnóstico de arteriopatías coronarias; si se sospecha este diagnóstico, se hace necesaria una ecocardiografía de esfuerzo (cap. 71). En pacientes con cardiopatía conocida, la ecocardiografía se utiliza para evaluar la gravedad y los resultados de las intervenciones médicas y quirúrgicas, y para guiar los procedimientos. La ecografía en el punto de asistencia permite un cribado rápido, para evaluar la función ventricular izquierda global y para detectar derrame pericárdico (fig. 55-9; vídeo 55-5).

Hallazgos normales

Una insuficiencia valvular mínima o leve se considera «fisiológica» y se observa en el 70-80% de las válvulas mitrales, en el 80-90% de las válvulas tricúspides y en el 70-80% de las válvulas pulmonares en adultos normales. La prevalencia de

TABLA 55-5 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA (ETT) POR DIAGNÓSTICO CONOCIDO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS CLAVE	LIMITACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA	PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS
CARDIOPATÍA VALVULAR (CAP. 75)			
Estenosis valvular	Causa de estenosis, anatomía de la válvula ΔP transvalvular, área de la válvula Agrandamiento e hipertrofia de la cavidad Función sistólica del VI y el VD Insuficiencia valvular asociada	Posible subestimación de la gravedad de la estenosis Posible arteriopatía coronaria coexistente	Cateterismo cardíaco; RMC
Insuficiencia de válvula	Mecanismo y causa de la insuficiencia Gravedad de la insuficiencia Agrandamiento de la cavidad Función sistólica del VD y el VI Estimación de la presión en la AP	La ETE puede ser necesaria para evaluar la gravedad de la insuficiencia mitral y la anatomía valvular (especialmente antes de la reparación de la VM)	Cateterismo cardíaco; RMC
Función de válvula protésica	Evidencia de estenosis Detección de insuficiencia Agrandamiento de la cavidad Función ventricular Estimación de la presión en la AP	La ETT se ve limitada por las sombras y reverberaciones La ETE es necesaria por posible IMi protésica debida a «enmascaramiento» de la AI en la ETT	Cateterismo cardíaco; radioscopia
Endocarditis (cap. 76)	Detección de vegetaciones (sensibilidad de la ETT, 70-85%) Presencia y grado de disfunción de la válvula Agrandamiento y función de la cavidad Detección de un absceso Posibles implicaciones en el pronóstico	La ETE es más sensible para la detección de vegetaciones (> 90%) Un diagnóstico definido de endocarditis depende también de criterios bacteriológicos La ETE es más sensible para la detección de abscesos	Los cultivos de sangre y los hallazgos clínicos también son criterios diagnósticos de endocarditis
ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA			
Infarto agudo de miocardio (caps. 72 y 73)	La anomalía de movimiento segmentario de la pared refleja «miocardio en riesgo» Función del VI global (FE) Complicaciones IMi aguda frente a CIV Pericarditis Trombo, aneurisma o rotura del VI Infarto del VD	La anatomía de la arteria coronaria no se visualiza directamente	Angiografía coronaria (cateterismo o TC) Gammagrafía o PET para perfusión miocárdica
Angina (cap. 71)	Función sistólica del VI global y segmentaria Excluir otras causas de angina (p. ej., EA, MCH)	El movimiento de la pared en reposo puede ser normal a pesar de EAC importante Es necesaria una ecocardiografía de esfuerzo para inducir isquemia y anomalía del movimiento de la pared	Angiografía coronaria Gammagrafía o PET PEC
Prerrevascularización/posrevascularización	Valorar el engrosamiento de la pared y el movimiento endocárdico iniciales Mejorar la función segmentaria después del procedimiento	Es necesaria una ecocardiografía de contraste o con dobutamina para detectar el miocardio viable pero no en funcionamiento	RMC Angiografía coronaria Gammagrafía o PET Ecocardiografía de contraste
Enfermedad isquémica terminal	Función sistólica global del VI (FE) Presiones AP IMi asociada Trombo en el VI Función sistólica del VD	—	Angiografía coronaria (cateterismo o TC) Gammagrafía o PET RMC para viabilidad miocárdica
MIOCARDIOPATÍA (CAPS. 58 A 60)			
Dilatada	Dilatación de las cavidades (las cuatro) Función sistólica del VD y el VI (cualitativa y FE) Insuficiencia coexistente de válvula auriculoventricular Presión sistólica en la AP Trombo en el VI	Mediciones indirectas de PTDVI Una FE precisa puede ser difícil si la calidad de la imagen es mala	FE por gammagrafía Angiografía del VI y el VD

booksmedicos.org

TABLA 55-5 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA (ETT) POR DIAGNÓSTICO CONOCIDO *(cont.)*

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS CLAVE	LIMITACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA	PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS
Restrictiva	Grosor de pared del VI Función sistólica del VI Función diastólica del VI Presión sistólica en la AP	Debe distinguirse de la pericarditis constrictiva	Cateterismo cardíaco con medición simultánea y directa de la presión en el VD y el VI después de una carga de volumen RMC
Hipertrófica	Patrón y extensión de la hipertrofia del VI Obstrucción dinámica del TSVI (ecografía y Doppler) IMi coexistente Disfunción diastólica del VI	Ecografía de esfuerzo para detectar obstrucción de la vía de salida del VI inducible	RMC Estudio de deformación y tasa de deformación
HIPERTENSIÓN (CAP. 67)			
	Grosor de la pared del VI y dimensiones de la cavidad Masa del VI Función sistólica del VI Dilatación de la raíz aórtica	La disfunción diastólica precede a la disfunción sistólica, aunque la detección es difícil por la edad y otros factores	Rastreo de puntos; estudio por imagen de deformación y tasa de deformación Giro y torsión del VI
PERICARDIOPATÍA (CAP. 77)			
	Engrosamiento pericárdico Detección, tamaño y localización de un DP Signos bidimensionales de fisiología de taponamiento Signos Doppler de fisiología de taponamiento	El diagnóstico de taponamiento es un diagnóstico hemodinámico y clínico La pericarditis constrictiva constituye un diagnóstico difícil No todos los pacientes con pericarditis presentan derrame	Mediciones de presión intracardíaca para valorar taponamiento o constricción RMC o TC para detectar engrosamiento pericárdico
ENFERMEDADES DE LA AORTA (CAP. 78)			
Dilatación de raíz aórtica	Causa de dilatación aórtica Mediciones cuidadosas del diámetro de la raíz aórtica Anatomía de los senos de Valsalva (especialmente el síndrome de Marfan) Insuficiencia aórtica asociada	En la mayoría de los pacientes la aorta ascendente solo se visualiza parcialmente en la ETT	TC RMC ETE
Disección aórtica	Imágenes bidimensionales de la aorta ascendente, el cayado aórtico, la aorta abdominal proximal y la torácica descendente Imágenes de «colgajo» de disección Insuficiencia aórtica asociada Función ventricular	La ETE es más sensible (97%) y más específica (100%) No se pueden valorar los lechos vasculares distales	Aortografía TC RMC ETE
MASAS CARDÍACAS (CAP. 60)			
Trombo en el VI	Altas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de trombo en el VI Sospecha en caso de movimiento anormal de pared apical o disfunción sistólica difusa del VI	Los artefactos técnicos pueden confundir Son necesarios un transductor con una frecuencia de 5 MHz o superior y proyecciones apicales en ángulo	El trombo en el VI puede no ser identificado mediante gammagrafía o angiografía de contraste
Trombo en la AI	Baja sensibilidad para detección de trombo en la AI, aunque la especificidad es alta Sospecha en caso de agrandamiento de la AI, patología de la VM	La ETE es necesaria para detectar el trombo en la AI de manera fiable	ETE
Tumores cardíacos	Tamaño, localización y consecuencias fisiológicas de la masa tumoral	No se ve bien la implicación extracardíaca No es posible distinguir un tumor benigno de uno maligno, ni un tumor de un trombo	ETE TC RMC (con sincronismo cardíaco) Ecocardiografía intracardíaca
HIPERTENSIÓN PULMONAR (CAP. 68)			
	Estimación de la presión en la AP Evidencia de cardiopatía de lado izquierdo que explique el aumento de presión en la AP Tamaño del VD y función sistólica *(cor pulmonale)* IT asociada	Medición indirecta de la presión en la AP No se puede determinar con precisión la resistencia vascular pulmonar	Cateterismo cardíaco
CARDIOPATÍA CONGÉNITA (CAP. 69)			
	Detección y valoración de anomalías anatómicas Cuantificación de anomalías fisiológicas Agrandamiento de las cavidades Función ventricular	No se realizan mediciones intracardíacas directas de la presión Puede ser difícil evaluar la complicada anatomía si la calidad de imagen es mala (la ETE resulta útil)	RMC con reconstrucción tridimensional Cateterismo cardíaco ETE Ecocardiografía tridimensional

AI = aurícula izquierda; AP = arteria pulmonar; CIV = comunicación interventricular; DP = derrame pericárdico; EA = estenosis aórtica; EAC = enfermedad arterial coronaria; ETE = ecocardiografía transesofágica; FE = fracción de eyección; IMi = insuficiencia mitral; IT = insuficiencia tricuspídea; MCH = miocardiopatía hipertrófica; ΔP = gradiente de presión; PEC = prueba de esfuerzo en cinta continua; PET = tomografía por emisión de positrones; PTDVI = presión telediastólica del ventrículo izquierdo; RMC = resonancia magnética de corazón; TC = tomografía computarizada; TSVI = tracto de salida de ventrículo izquierdo; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo; VM = válvula mitral.
Tomado de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:507-509.

insuficiencia aórtica aumenta con la edad, pero se observa en apenas un 5% de los adultos jóvenes normales; la presencia de insuficiencia aórtica incrementa la probabilidad de anomalías de la raíz o de la válvula aórtica que pasan desapercibidas.

Entre un 25 y un 35% de los individuos normales presentan FOP (cap. 69), que puede identificarse mediante Doppler color o mediante ecocardiografía de contraste. La maniobra de Valsalva potencia la identificación de FOP porque la ligera elevación de la presión en la aurícula derecha puede dar lugar a una breve comunicación izquierda-derecha. La importancia de un FOP en pacientes sin episodios clínicos no está clara. Otras variantes anatómicas frecuentes que se observan en la ecocardiografía son cuerdas aberrantes (o «redes») en el ventrículo izquierdo; ecos móviles, pequeños y lineales asociados a las válvulas (excrecencias de Lambl), y crestas normales en las aurículas izquierda y derecha.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

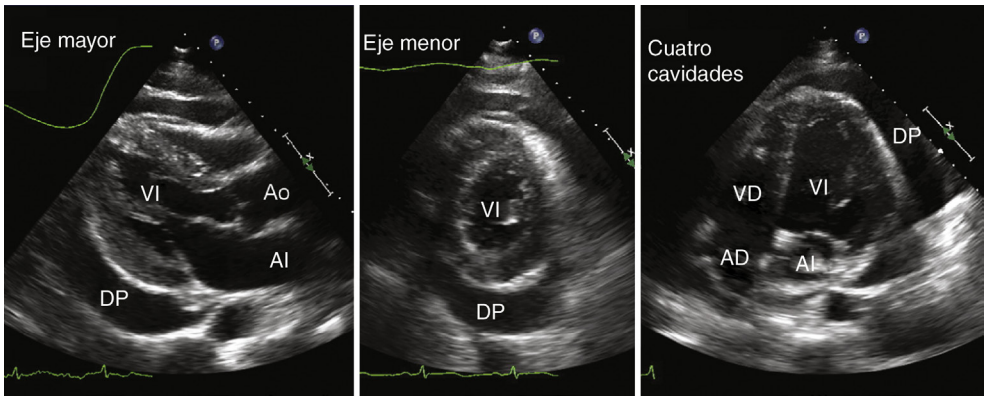

FIGURA 55-9. Derrame pericárdico. Se observa un amplio espacio libre de eco, en situación anterior y posterior a la estructura cardíaca, en la proyección paraesternal de eje mayor *(izquierda)* y de eje menor *(centro)*, y en la proyección apical de cuatro cavidades *(derecha)*, compatible con un derrame pericárdico (DP). AD = aurícula derecha; AI = aurícula izquierda; Ao = aorta; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo. Véase el vídeo 55-5.

También pueden darse hallazgos anómalos en estudios solicitados para otras indicaciones. Entre un 1 y un 2% de la población presenta válvula aórtica bicúspide; la mayoría de estos pacientes son asintomáticos hasta etapas tardías de la vida, de modo que muchos casos se diagnostican de manera «accidental» al realizar una ecocardiografía. La esclerosis de la válvula aórtica, que es un frecuente diagnóstico ecocardiográfico inesperado, constituye un marcador de enfermedad cardiovascular y aumenta el riesgo de infarto de miocardio incluso si la función valvular es normal.

INTEGRACIÓN DE DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

La petición de una ecocardiografía debe indicar la razón concreta del estudio, así como cualquier síntoma o signo importante. El estudio ecocardiográfico puede entonces dirigirse a responder la cuestión clínica. Los resultados del examen ecocardiográfico han de ser interpretados en combinación con otros datos clínicos.[8] Si los datos de la ecocardiografía parecen discrepar de los datos clínicos, el médico solicitante deberá revisar las imágenes junto con el especialista en ecocardiografía para identificar áreas dudosas y para determinar el paso siguiente más apropiado para el diagnóstico.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lindekleiv H, Lochen ML, Mathiesen EB, et al. Echocardiographic screening of the general population and long-term survival: a randomized clinical study. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1592-1598.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

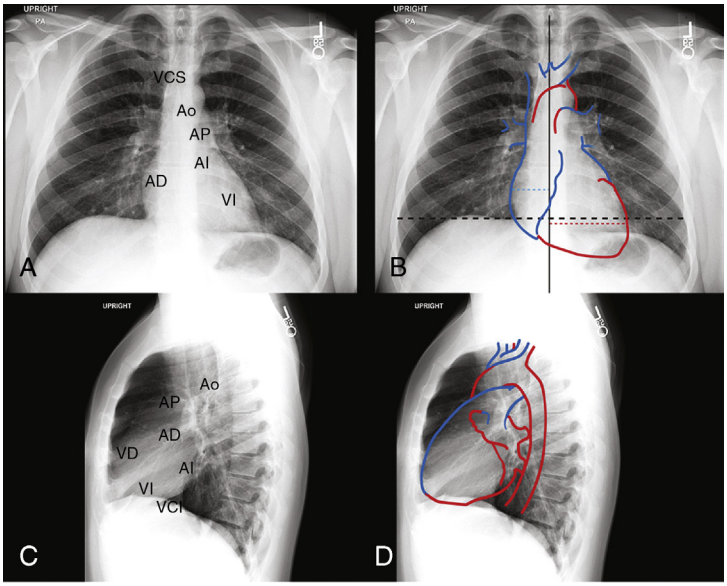

FIGURA 56-1. Anatomía normal. Proyecciones radiográficas de tórax posteroanterior (A) y lateral (B) en un hombre sano de 28 años. Las cavidades cardíacas y los grandes vasos aparecen marcados en las correspondientes imágenes (A, C). La relación cardiotorácica (B, D) se calcula dividiendo el diámetro transversal máximo de la silueta cardíaca (*línea azul:* mayor distancia entre el borde derecho del corazón y el punto medio de la columna; *línea roja:* mayor distancia entre el borde izquierdo del corazón y el punto medio de la columna) por la distancia entre los márgenes internos de las costillas, medida en la parte superior derecha del diafragma *(línea negra)*. AD = aurícula derecha; AI = aurícula izquierda; Ao = aorta; AP = arteria pulmonar; VCI = vena cava inferior; VCS = vena cava superior; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.

56 PRUEBAS DE IMAGEN CARDÍACAS NO INVASIVAS

CHRISTOPHER M. KRAMER, GEORGE A. BELLER Y KLAUS D. HAGSPIEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RADIOGRAFÍA DEL CORAZÓN

La radiografía de tórax es una modalidad de obtención de imágenes diagnósticas ampliamente accesible, rápida y de coste relativamente bajo, con una dosis media de radiación eficaz de 0,03 a 0,1 mSv. El corazón se evalúa mejor en radiografías posteroanteriores (PA) y laterales, con el órgano lo más próximo posible al detector de imagen.

En la radiografía de tórax, el corazón aparece como una sombra homogénea rodeada de pulmón, de modo que la valoración diagnóstica del corazón y de los grandes vasos no se basa en la visualización directa de su anatomía interna, sino en el tamaño y en la forma de la silueta cardíaca. En cualquier caso, el tamaño y la forma del corazón, y sus cambios en el tiempo, junto con la imagen de los vasos sanguíneos pulmonares, contribuyen al diagnóstico de las cardiopatías. La imagen radiográfica del corazón también se ve condicionada por la técnica radiográfica, la proyección, la constitución corporal, el grado de inspiración y la posición en decúbito supino o erguida del paciente durante el examen.

En la proyección PA, el corazón normal se localiza en el mediastino medio, y alrededor de dos tercios del mismo se extienden hacia la izquierda del esternón medio (fig. 56-1). El segmento superior del borde derecho del corazón es una línea más o menos recta, formada por la vena cava superior y la vena braquiocefálica derecha. El segmento inferior es convexo y está formado por la aurícula derecha. El borde izquierdo del corazón queda definido por tres segmentos: el cayado aórtico por arriba, la arteria pulmonar principal en el medio y el ventrículo izquierdo (VI) por abajo, en el segmento más largo. La orejuela izquierda está situada en la unión entre los segmentos inferior y medio; si está agrandada, puede aparecer como un segmento separado y prominente. En ocasiones, el borde inferior del corazón no se diferencia bien del diafragma (v. fig. 56-1).

booksmedicos.org

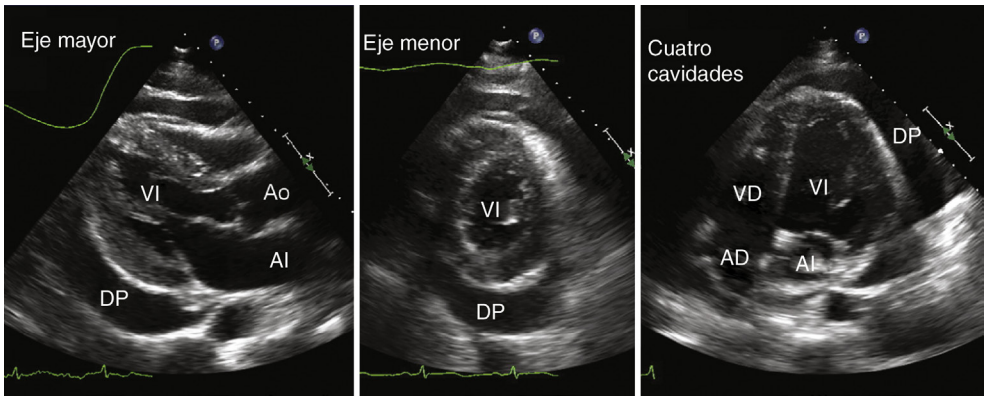

FIGURA 55-9. Derrame pericárdico. Se observa un amplio espacio libre de eco, en situación anterior y posterior a la estructura cardíaca, en la proyección paraesternal de eje mayor *(izquierda)* y de eje menor *(centro)*, y en la proyección apical de cuatro cavidades *(derecha)*, compatible con un derrame pericárdico (DP). AD = aurícula derecha; AI = aurícula izquierda; Ao = aorta; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo. Véase el vídeo 55-5.

También pueden darse hallazgos anómalos en estudios solicitados para otras indicaciones. Entre un 1 y un 2% de la población presenta válvula aórtica bicúspide; la mayoría de estos pacientes son asintomáticos hasta etapas tardías de la vida, de modo que muchos casos se diagnostican de manera «accidental» al realizar una ecocardiografía. La esclerosis de la válvula aórtica, que es un frecuente diagnóstico ecocardiográfico inesperado, constituye un marcador de enfermedad cardiovascular y aumenta el riesgo de infarto de miocardio incluso si la función valvular es normal.

INTEGRACIÓN DE DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

La petición de una ecocardiografía debe indicar la razón concreta del estudio, así como cualquier síntoma o signo importante. El estudio ecocardiográfico puede entonces dirigirse a responder la cuestión clínica. Los resultados del examen ecocardiográfico han de ser interpretados en combinación con otros datos clínicos.[8] Si los datos de la ecocardiografía parecen discrepar de los datos clínicos, el médico solicitante deberá revisar las imágenes junto con el especialista en ecocardiografía para identificar áreas dudosas y para determinar el paso siguiente más apropiado para el diagnóstico.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lindekleiv H, Lochen ML, Mathiesen EB, et al. Echocardiographic screening of the general population and long-term survival: a randomized clinical study. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1592-1598.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

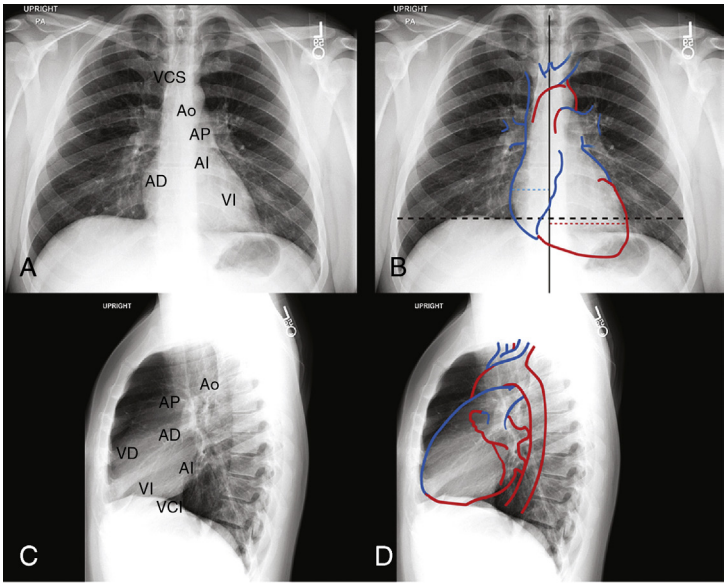

FIGURA 56-1. Anatomía normal. Proyecciones radiográficas de tórax posteroanterior (A) y lateral (B) en un hombre sano de 28 años. Las cavidades cardíacas y los grandes vasos aparecen marcados en las correspondientes imágenes (A, C). La relación cardiotorácica (B, D) se calcula dividiendo el diámetro transversal máximo de la silueta cardíaca (*línea azul:* mayor distancia entre el borde derecho del corazón y el punto medio de la columna; *línea roja:* mayor distancia entre el borde izquierdo del corazón y el punto medio de la columna) por la distancia entre los márgenes internos de las costillas, medida en la parte superior derecha del diafragma *(línea negra)*. AD = aurícula derecha; AI = aurícula izquierda; Ao = aorta; AP = arteria pulmonar; VCI = vena cava inferior; VCS = vena cava superior; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.

56 PRUEBAS DE IMAGEN CARDÍACAS NO INVASIVAS

CHRISTOPHER M. KRAMER, GEORGE A. BELLER Y KLAUS D. HAGSPIEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RADIOGRAFÍA DEL CORAZÓN

La radiografía de tórax es una modalidad de obtención de imágenes diagnósticas ampliamente accesible, rápida y de coste relativamente bajo, con una dosis media de radiación eficaz de 0,03 a 0,1 mSv. El corazón se evalúa mejor en radiografías posteroanteriores (PA) y laterales, con el órgano lo más próximo posible al detector de imagen.

En la radiografía de tórax, el corazón aparece como una sombra homogénea rodeada de pulmón, de modo que la valoración diagnóstica del corazón y de los grandes vasos no se basa en la visualización directa de su anatomía interna, sino en el tamaño y en la forma de la silueta cardíaca. En cualquier caso, el tamaño y la forma del corazón, y sus cambios en el tiempo, junto con la imagen de los vasos sanguíneos pulmonares, contribuyen al diagnóstico de las cardiopatías. La imagen radiográfica del corazón también se ve condicionada por la técnica radiográfica, la proyección, la constitución corporal, el grado de inspiración y la posición en decúbito supino o erguida del paciente durante el examen.

En la proyección PA, el corazón normal se localiza en el mediastino medio, y alrededor de dos tercios del mismo se extienden hacia la izquierda del esternón medio (fig. 56-1). El segmento superior del borde derecho del corazón es una línea más o menos recta, formada por la vena cava superior y la vena braquiocefálica derecha. El segmento inferior es convexo y está formado por la aurícula derecha. El borde izquierdo del corazón queda definido por tres segmentos: el cayado aórtico por arriba, la arteria pulmonar principal en el medio y el ventrículo izquierdo (VI) por abajo, en el segmento más largo. La orejuela izquierda está situada en la unión entre los segmentos inferior y medio; si está agrandada, puede aparecer como un segmento separado y prominente. En ocasiones, el borde inferior del corazón no se diferencia bien del diafragma (v. fig. 56-1).

booksmedicos.org

En imágenes laterales del tórax, el ventrículo derecho (VD) y el infundíbulo del VD forman el borde anterior del corazón, quedando el VD en contacto con el tercio inferior del esternón. La porción pulmonar que se localiza entre el esternón, el VD curvado hacia atrás y el infundíbulo del VD integra el espacio retroesternal. El borde posterior del corazón, que se distingue entre la carina y el diafragma en imágenes laterales, está formado por la aurícula izquierda, hacia arriba, y el VI, hacia abajo. La vena cava inferior discurre en dirección oblicua hacia arriba antes de unirse a la aurícula derecha. La aorta ascendente, el cayado aórtico y la aorta torácica descendente proximal suelen visualizarse bien en imágenes laterales (v. fig. 56-1).

Las alteraciones del contorno del corazón suelen deberse a dilatación de aurículas, ventrículos o vasos sanguíneos. Las imágenes torácicas no son sensibles en lo referente a la detección de hipertrofia cardíaca, salvo si es grave.

El análisis cardiovascular completo de las radiografías de tórax requiere la evaluación del tamaño y de la morfología del corazón y los grandes vasos, de los vasos pulmonares, y de la presencia y la situación de cualquier calcificación o dispositivo implantado, como válvulas, marcapasos y desfibriladores.

Valoración radiográfica del tamaño del corazón

La relación cardiotorácica (v. fig. 56-1) estima el tamaño del corazón. Un valor inferior a 0,5 se considera normal en una radiografía tomada durante la inspiración profunda. Las deformidades de tórax en embudo (cap. 99) y las almohadillas de grasa epicárdica pueden dar lugar a una relación cardiotorácica anormalmente alta a pesar del tamaño normal del corazón. La dilatación del VI, que incrementa la relación cardiotorácica, se muestra como un borde cóncavo en el corazón medio y un alargamiento de todo el borde cardíaco izquierdo, con la punta del corazón dirigida hacia abajo y proyectándose por debajo del diafragma en imágenes PA (fig. 56-2).

La extensión del margen posterior del ventrículo izquierdo más de 2 cm por detrás de la vena cava inferior en la proyección lateral se considera un signo de hipertrofia ventricular izquierda. Un aumento de tamaño del VI no global, sino localizado, suele indicar la presencia de aneurismas ventriculares (cap. 73). La hipertrofia del VI sin dilatación no suele detectarse en las radiografías de tórax.

La causa más habitual de aumento de tamaño de la aurícula izquierda es la disfunción del VI, especialmente la dilatación. El aumento aislado de tamaño de la aurícula izquierda suele ser una secuela de anomalías de la válvula mitral o de fibrilación auricular. También puede producirse junto con hipertrofia del VI sin dilatación en pacientes con estenosis aórtica (cap. 75) o miocardiopatía hipertrófica (cap. 60). El enderezamiento del borde izquierdo del corazón entre la arteria pulmonar y el VI, justo por debajo del bronquio principal izquierdo, debido a un aumento de tamaño de la orejuela izquierda, es uno de primeros signos de hipertrofia de la aurícula izquierda; al aumentar de tamaño, este segmento se torna convexo. Un doble contorno en el borde cardíaco derecho (signo de doble densidad), la separación de la carina y la elevación del bronquio principal derecho son signos menos frecuentes (fig. 56-3).

El VD normalmente no forma parte del borde del corazón en las radiografías PA, pero un aumento de tamaño importante del mismo puede dar lugar a una convexidad anómala del borde izquierdo del corazón, con elevación y desplazamiento de la punta del corazón hacia la izquierda. El mejor indicador radiográfico de aumento de tamaño del VD es la obliteración del espacio libre retroesternal en la proyección lateral, a causa de la dilatación del infundíbulo del VD (fig. 56-4).

La dilatación de la aurícula derecha da lugar a que el segmento inferior del borde derecho del corazón se torne más prominente y redondeado. En casos graves, todo el borde derecho del corazón está aumentado y, en casos extremos, la aurícula derecha puede formar el borde en la proyección lateral (v. fig. 56-3).

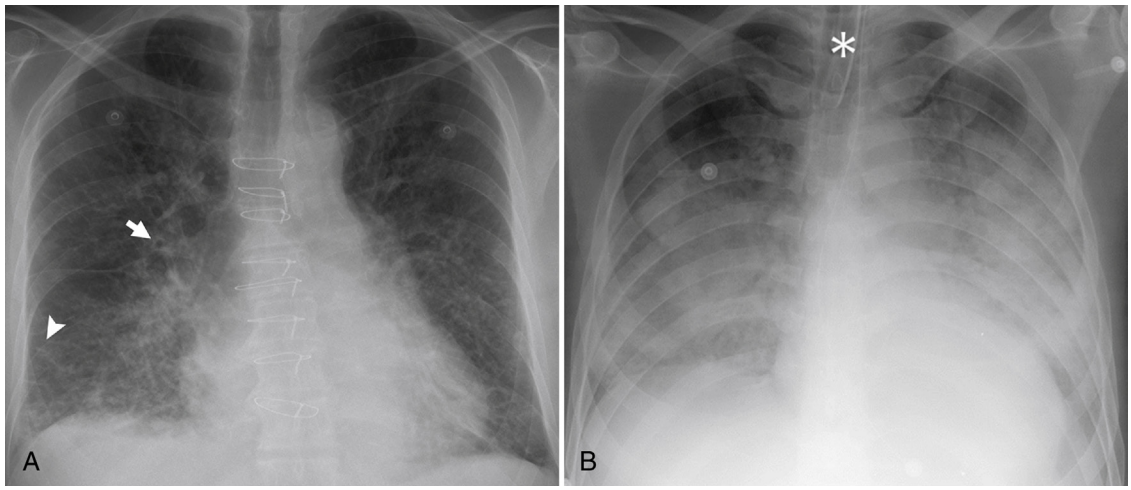

FIGURA 56-2. Aumento de tamaño de ventrículo izquierdo y edema pulmonar en dos pacientes distintos. La imagen de la izquierda **(A)** se obtuvo en un paciente con infarto agudo de miocardio, sometido previamente a revascularización aórtica (pueden verse los alambres de la esternotomía y los clips de la revascularización). El edema intersticial es evidente por la presencia de redistribución vascular, líneas B de Kerley *(punta de flecha)* y manguito peribronquial *(flecha)*. La imagen de la derecha **(B)** se obtuvo en un paciente con edema alveolar cardiogénico. El ventrículo izquierdo presenta un importante aumento de tamaño y se observa una extensa consolidación de espacio aéreo bilateral con broncograma aéreo. Obsérvese la posición normal de una sonda endotraqueal *(asterisco)* y de una sonda nasogástrica.

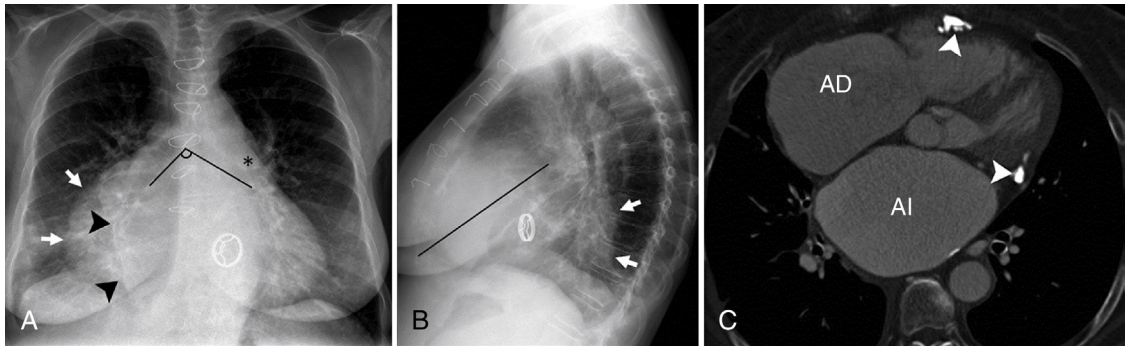

FIGURA 56-3. Aumento de tamaño de ambas aurículas tras una reparación de la válvula mitral. La radiografía torácica posteroanterior **(A)** muestra una orejuela izquierda notoria *(asterisco)*, el signo de doble densidad *(puntas de flecha)* y separación de la carina. También existe aumento de tamaño de la aurícula derecha, tal y como ponen de manifiesto la prominencia y la forma redondeada del borde del lado derecho en la proyección posteroanterior *(flechas)*. En la proyección lateral **(B)** se observa abombamiento posterior del corazón *(flechas)* debido al aumento de tamaño biauricular. Existe edema pulmonar intersticial. La localización de las válvulas cardíacas se valora mejor en una proyección lateral **(B)** trazando una línea desde la carina hasta el seno costodiafragmático anterior *(línea negra)*. Las válvulas pulmonar y aórtica suelen situarse por encima de esta línea, y las válvulas tricúspide y mitral, por debajo de ella. Una imagen de tomografía computarizada **(C)** muestra asimismo aumento de tamaño biauricular, así como calcificaciones pericárdicas. AD = aurícula derecha; AI = aurícula izquierda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

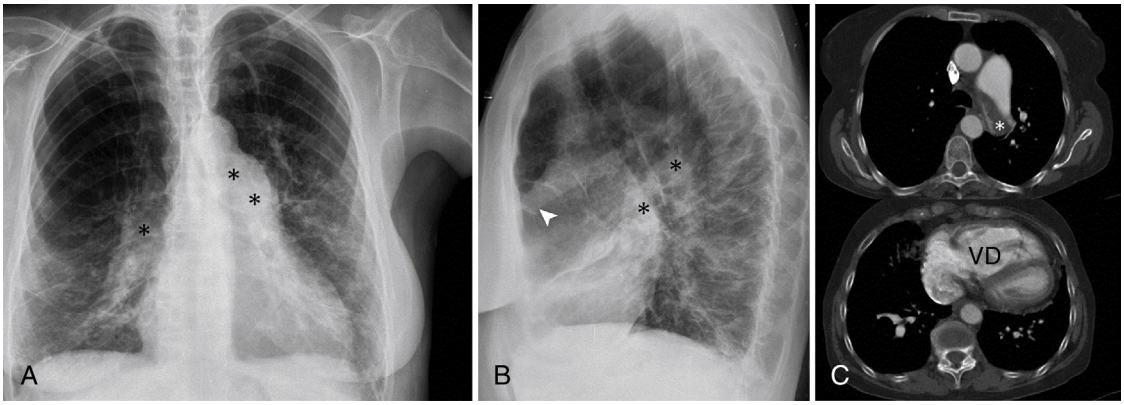

FIGURA 56-4. Hipertensión arterial pulmonar en una paciente con enfisema pulmonar grave y embolia pulmonar crónica. En las proyecciones posteroanterior **(A)** y lateral **(B)** pueden observarse aumento de tamaño de las arterias pulmonares centrales *(asteriscos)* y el signo del árbol en gemación. Existe hipertransparencia en ambos lóbulos superiores debido a un enfisema pulmonar extenso. El aumento de tamaño del ventrículo derecho ha obliterado el espacio libre retroesternal en la proyección lateral *(punta de flecha)* **(B).** La imagen de tomografía computarizada **(C)** muestra dilatación de las arterias pulmonares centrales con émbolo pulmonar crónico pegado a la pared *(asterisco),* así como dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho (VD).

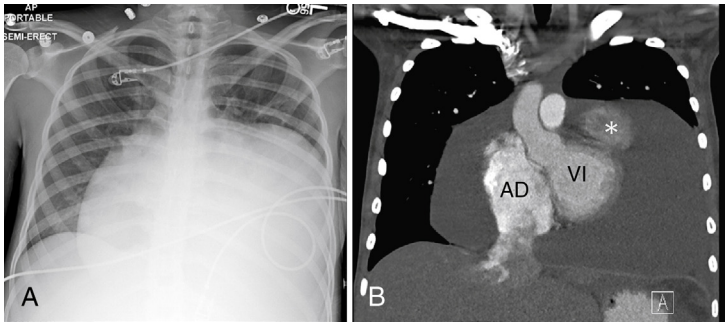

FIGURA 56-5. Mujer de 17 años con extenso derrame pericárdico. La radiografía posteroanterior **(A)** muestra el signo de la garrafa; los vasos hiliares están enmascarados. Una imagen frontal por tomografía computarizada reformateada **(B)** muestra líquido en el saco pericárdico, así como dilatación de la aurícula derecha y de la orejuela izquierda *(asterisco).* AD = aurícula derecha; VI = ventrículo izquierdo.

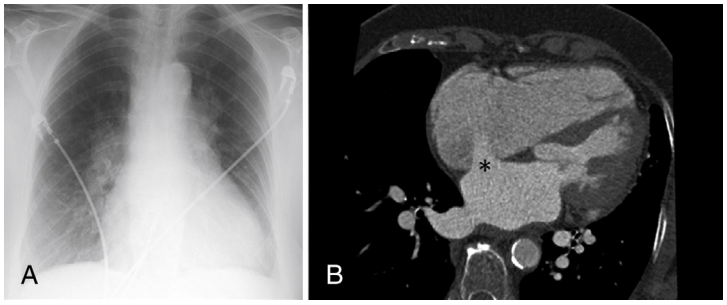

FIGURA 56-6. Mujer con comunicación interauricular de tipo *secundum* conocida. La radiografía posteroanterior **(A)** muestra aumento de tamaño de las arterias pulmonares, vasos característicos de comunicación y agrandamiento del borde derecho del corazón. La imagen de tomografía computarizada **(B)** muestra el defecto del tabique *(asterisco)* con comunicación de izquierda a derecha. También se observa aumento de tamaño del corazón derecho.

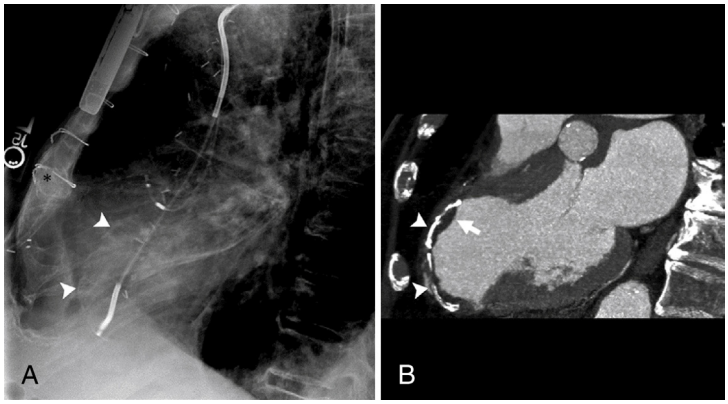

FIGURA 56-7. Infarto crónico de miocardio calcificado. La radiografía lateral **(A)** muestra diminutas calcificaciones curvilíneas *(puntas de flecha)* en la región de la punta ventricular izquierda. Una imagen de tomografía computarizada reformateada del corazón **(B)** muestra dilatación aneurismática y adelgazamiento de la punta, calcificaciones curvilíneas y trombo *(flecha).* En la radiografía lateral **(A)** se observan asimismo cables de marcapasos bicameral, clips de revascularización aórtica y rotura del alambre inferior de esternotomía *(asterisco).*

Derrame pericárdico

Los derrames pericárdicos importantes provocan un considerable aumento de tamaño de la silueta cardíaca a pesar de la existencia de un mediastino superior normal –el llamado signo de la garrafa–. El líquido presente en el saco pericárdico enmascara los vasos del hilio en la placa de tórax PA (fig. 56-5), a diferencia de lo que ocurre en la cardiomegalia sin derrame, en la que las estructuras hiliares son a menudo relativamente evidentes. El desplazamiento posterior de la línea de grasa pericárdica en imágenes laterales también es un valioso dato para la detección de derrames pericárdicos.

Vasos sanguíneos pulmonares

Las arterias y venas pulmonares de tamaño mediano y grande pueden verse en las radiografías como sombras lineales, y su tamaño y aspecto guardan relación con el flujo sanguíneo pulmonar y con la presión venosa pulmonar. Los vasos de las zonas pulmonares inferiores suelen ser más grandes que los de las zonas superiores, como resultado de la normal distribución del flujo sanguíneo pulmonar (v. fig. 56-1). En pacientes con derivaciones cardíacas de derecha a izquierda (cap. 69), los vasos sanguíneos pulmonares son de menor calibre. En cambio, en las derivaciones de izquierda a derecha son de mayor tamaño, y se muestran nítidamente perfilados si el paciente no presenta insuficiencia cardíaca (fig. 56-6). Al aumentar la presión venosa pulmonar, como sucede en la insuficiencia cardíaca (caps. 58 y 59), los vasos de la zona superior se muestran de tamaño aumentado en la radiografía torácica. Al aumentar la presión en los vasos sanguíneos pulmonares, el líquido se extravasa al intersticio pulmonar y los vasos pierden su definición nítida. Las líneas horizontales en la periferia de los pulmones (Kerley B) y las líneas verticales en los lóbulos superiores (Kerley A) representan tabiques interlobulillares engrosados. El líquido intersticial de las paredes bronquiales da lugar a engrosamiento o imagen de manguito peribronquial (v. fig. 56-2). En casos avanzados, los pulmones muestran un aspecto difuso de vidrio esmerilado que enmascara las estructuras vasculares y finalmente se desarrolla edema pulmonar (v. fig. 56-2). La hipertensión arterial pulmonar prolongada da lugar a dilatación de las arterias pulmonares centrales, con cambio brusco del calibre en lugar de la típica disminución gradual de diámetro. El tamaño y el número de las ramas arteriales periféricas disminuye, dando lugar a aspecto de árbol en gemación (v. fig. 56-4).

Calcificaciones

En las radiografías de tórax se observan con frecuencia calcificaciones. En el corazón, las calcificaciones afectan sobre todo a las válvulas y al anillo mitral (cap. 75). La mayoría de las calcificaciones valvulares son degenerativas por naturaleza y se producen en válvulas por lo demás normales, aunque su incidencia es más alta en la válvula bicúspide o en pacientes que han tenido fiebre reumática. La calcificación del anillo mitral es frecuente y suele ser un hallazgo asintomático. Las calcificaciones de la arteria coronaria también son frecuentes, pero pocas veces se distinguen en las radiografías de tórax. Las calcificaciones de los ventrículos se observan la mayoría de las veces en pacientes con infarto de miocardio previo o aneurismas ventriculares (fig. 56-7). Las calcificaciones pericárdicas tienden a ser más gruesas que las

booksmedicos.org

calcificaciones en el miocardio y, en casos graves, pueden rodear por completo el corazón (v. fig. 56-3).

Dispositivos implantados

En las radiografías de tórax se ven un gran número de dispositivos y es importante estar familiarizado con su aspecto para poder valorar su correcta colocación y su integridad. No obstante, la evaluación de la colocación de un dispositivo puede requerir en ocasiones imágenes de secciones transversales, porque la proyección radiográfica, la constitución corporal, el grado de inspiración y la postura del paciente (supina frente a erguida) influyen sensiblemente en la imagen de un dispositivo en la placa (v. figs. 56-2, 56-3 y 56-7).

Imagen característica de la silueta cardíaca

Ciertos conjuntos de hallazgos en las radiografías torácicas pueden ser característicos de trastornos concretos. Por ejemplo, en la estenosis mitral, el aumento de tamaño de la aurícula izquierda, la hipertensión venosa pulmonar, un pequeño botón aórtico y un aumento de tamaño de la arteria pulmonar principal son hallazgos característicos. En la estenosis aórtica, existen a menudo aumento de tamaño del VI, calcificaciones de la válvula aórtica y dilatación de la aorta ascendente. En la estenosis de la válvula pulmonar, el aumento de tamaño del tronco pulmonar es el signo radiográfico más frecuente, con signos de aumento de tamaño del VD o sin ellos. En los defectos auriculares, el corazón suele ser de tamaño normal, con vasos sanguíneos pulmonares evidentes (vasos característicos de comunicación). En las comunicaciones interventriculares, la aurícula izquierda y el VI son notorios y existen vasos característicos de comunicación. Para los pacientes con cardiopatías congénitas más complejas se han descrito diversos signos torácicos radiográficos (cap. 69). Entre ellos se incluyen el signo del corazón en forma de huevo que se observa en la transposición de grandes arterias, el signo de cuello de cisne en los defectos de la almohadilla endocárdica, el corazón en forma de bota en la tetralogía de Fallot (fig. 56-8), los signos del número 3 y de número 3 invertido en la coartación de la aorta, el corazón con forma de caja en la anomalía de Ebstein, el signo del muñeco de nieve en la anomalía total del retorno venoso pulmonar y el signo de la cimitarra en las anomalías parciales (v. fig. 56-8). Aunque estos signos clásicos son útiles cuando aparecen, actualmente se observan con menor frecuencia que en tiempos pasados, porque las enfermedades congénitas son ahora diagnosticadas y tratadas en etapas tempranas de la vida. Como resultado, en la actualidad la radiografía de tórax tiene un papel limitado en el diagnóstico de las cardiopatías congénitas y adquiridas, si bien sigue siendo una técnica de utilidad en el seguimiento de la evolución de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.

CARDIOLOGÍA NUCLEAR

Las técnicas de cardiología nuclear permiten realizar estudios de imagen no invasivos de la perfusión miocárdica, con esfuerzo o en reposo, y de la función regional y global en reposo, por medio de radionúclidos y gammacámaras o cámaras de positrones, y del correspondiente procesado informático de las imágenes. Todas estas técnicas se basan en la adquisición de imágenes emanadas de marcadores localizados en el músculo cardíaco o en la sangre del VI y el VD. La imagen de perfusión miocárdica es la técnica de cardiología nuclear más utilizada, generalmente en unión con una prueba de esfuerzo o de provocación con fármacos, cuyo objetivo es generar heterogeneidad de flujo entre regiones miocárdicas relativamente hipoperfundidas y regiones de perfusión normal. La tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) se emplea para obtener imágenes de marcadores en el miocardio. La angiografía con radionúclidos, en la que se inyectan por vía intravenosa eritrocitos, u otros medios marcados con tecnecio-99m (^{99m}Tc), se aplica a la medición de la fracción de eyección del VI y a la evaluación del movimiento de la pared, en especial en lo que afecta a los cambios de función global del VI en pacientes sometidos a quimioterapia con fármacos cardiotóxicos. La tomografía por emisión de positrones (PET) valora el metabolismo miocárdico regional, habitualmente con 2-desoxiglucosa marcada con flúor 18 (FDG), así como la perfusión miocárdica con amoníaco marcado con nitrógeno-13 (^{13}N) o rubidio-82 (^{82}Rb).

Pruebas de imagen de perfusión miocárdica

RADIONÚCLIDOS

Para la valoración de la perfusión miocárdica mediante SPECT, en pruebas de esfuerzo o provocación farmacológica realizadas a pacientes con cardiopatía isquémica (CI) conocida o sospechada, se utilizan con frecuencia productos marcados con ^{99m}Tc, que proporcionan imágenes de alta calidad más rápidamente que con talio-201 (^{201}Tl). Entre los diversos productos marcados con ^{99m}Tc, el ^{99m}Tc-sestamibi y el ^{99m}Tc-tetrofosmina son los más habituales. Estos permiten valorar simultáneamente la función global y regional y los volúmenes con tecnología de SPECT sincronizada *(gated SPECT)*. Las ventajas de las pruebas de perfusión miocárdica mediante PET, en comparación con las de SPECT, comprenden mayor sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad arterial coronaria, con menos dosis de radiación. Comparando el flujo sanguíneo con esfuerzo y en reposo, la PET también permite la cuantificación del flujo miocárdico regional absoluto en ml/min/g y de la reserva de flujo coronario.

DETECCIÓN DE CARDIOPATÍAS CORONARIAS

Las principales indicaciones para las pruebas de imagen de perfusión miocárdica son el diagnóstico de CI, la valoración del pronóstico y la detección de la viabilidad del miocardio.[1] Las pruebas de perfusión miocárdica, de esfuerzo o de provocación con fármacos, en pacientes con dolor torácico arrojan un rendimiento del 88% para la SPECT y del 93% para la PET.[2] La especificidad para descartar la CI es del 76% para la primera y del 81% para la segunda. Las pruebas de imagen de perfusión con SPECT, de esfuerzo o de provocación con fármacos, presentan sensibilidades y especificidades superiores a las del electrocardiograma (ECG) de esfuerzo por sí solo. La especificidad de las pruebas de SPECT aumenta cuando se inspecciona la función regional mediante imágenes sincronizadas con el ECG y con algoritmos informáticos, que corrigen la atenuación. Tanto la sensibilidad como la especificidad para detectar la CI se incrementan con la cuantificación de las imágenes.

Las pruebas de imagen de perfusión miocárdica son particularmente valiosas, en comparación con el ECG solo, para 1) pacientes con anomalías en el ECG en reposo, como las observadas en casos de hipertrofia del VI, efecto digitálico, síndrome de Wolff-Parkinson-White y alteraciones de la conducción, y 2) pacientes que no alcanzan más de un 85% de la frecuencia cardíaca prevista máxima. La adición de pruebas de imagen de perfusión de esfuerzo ayuda a diferenciar los positivos verdaderos de los falsos positivos en la depresión del segmento ST. La capacidad de detección de estenosis de la arteria descendente anterior izquierda proximal y la CI multivaso proximal se ve potenciada por la identificación del engrosamiento sistólico regional o de anomalías del movimiento parietal en las imágenes de SPECT sincronizada, en comparación con la valoración basada solo en la perfusión. Si es posible, la administración de fármacos como los nitratos de acción prolongada, los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio reductores de la frecuencia debe interrumpirse 24 h antes de la prueba de esfuerzo que se realice para diagnosticar o descartar la CI como causa de dolor torácico. Los avances en la tecnología de las gammacámaras han determinado una nueva generación de gammacámaras de SPECT de alta velocidad, que utilizan detectores de semiconductores de telururo de cadmio-cinc. Esta tecnología presenta una mayor resolución espacial, permite usar una dosis eficaz de marcador menor

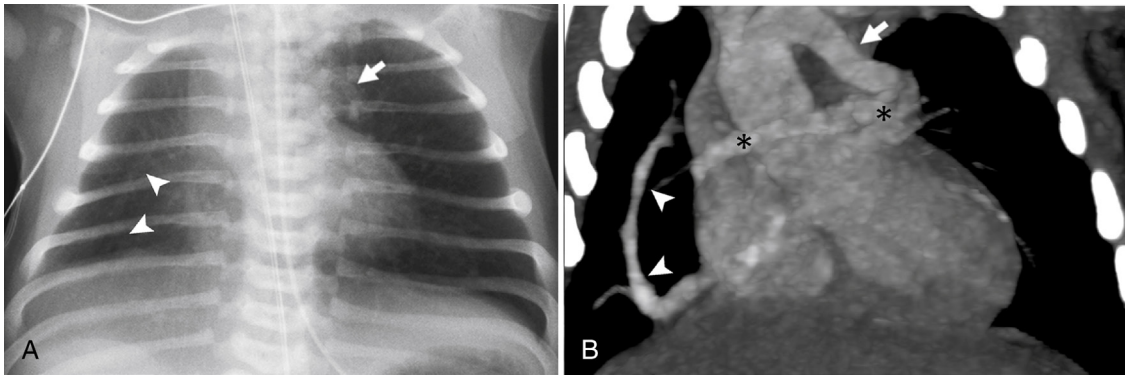

FIGURA 56-8. Niño con tetralogía de Fallot, atresia pulmonar y anomalía parcial del retorno venoso pulmonar. La radiografía anteroposterior (A) muestra el clásico corazón en forma de bota de la tetralogía de Fallot, el signo de la cimitarra originado por el drenaje anómalo de la vena pulmonar derecha a la vena cava inferior *(puntas de flecha)* y densidad mediastínica anómala en el lado paraesternal superior izquierdo causada por el drenaje de la vena pulmonar superior izquierda a la vena braquiocefálica izquierda *(flecha)*. La tomografía computarizada reformateada frontal (B) confirma estos hallazgos. Las arterias pulmonares son diminutas *(asteriscos)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para la obtención de imágenes y requiere menos tiempo que la de las gammacámaras convencionales (e-fig. 56-1).

El uso de un protocolo «solo de esfuerzo» en las pruebas de imagen de perfusión miocárdica con SPECT, en pacientes con probabilidad de CI previa a la prueba baja o de baja a intermedia, reduce la exposición a radiación y el tiempo empleado. El protocolo convencional de adquisición de imágenes de SPECT de 1 día requiere efectuar primero un estudio de SPECT en reposo, seguido de un estudio de esfuerzo pocas horas después, con dosis elevadas de marcador. Con el abordaje solo de esfuerzo, el estudio de esfuerzo se lleva a cabo antes. Si el resultado de la prueba de esfuerzo es normal, el estudio en reposo no se realiza. Sin embargo, si el resultado es anómalo, el paciente debe regresar al día siguiente para someterse a un estudio en reposo, a fin de comprobar si el defecto de perfusión en cuestión es reversible e indicativo de isquemia inducible. Los dos abordajes son adecuados para predecir tasas de futuros episodios de CI (e-fig. 56-2).

Algunas gammacámaras se combinan con dispositivos de tomografía computarizada (TC), lo que permite obtener imágenes anatómicas y fisiológicas híbridas multimodales. Las pruebas de imagen de perfusión miocárdica pueden añadirse al estudio angiográfico coronario por TC, si este muestra una estenosis coronaria intermedia con diámetro de entre el 50 y el 70%. A la inversa, la angiografía por TC se efectúa tras un estudio de SPECT equívoco, a fin de distinguir los defectos de perfusión positivos verdaderos y falsos.

PRUEBAS DE IMAGEN DE PROVOCACIÓN CON FÁRMACOS

En pacientes que no pueden ejercitarse hasta el 85% de su frecuencia cardíaca máxima prevista en función de la edad en la prueba de esfuerzo, las pruebas de provocación con fármacos –vasodilatadores o dobutamina– son una alternativa para detectar estenosis arteriales coronarias significativas. Las pruebas de perfusión miocárdica con SPECT de provocación con vasodilatadores utilizan dipiridamol, adenosina o regadenosón. Este último, un agonista del receptor de adenosina A2A, administrado en bolo intravenoso, es actualmente el vasodilatador más empleado como fármaco de provocación. La adición de ejercicio limitado en las pruebas con adenosina o regadenosón puede atenuar la disminución de la presión arterial inducida por los vasodilatadores, mejorar la calidad de la imagen y aumentar la correlación corazón-hígado de la captación de marcador. La provocación con dobutamina se prefiere en pacientes que presentan broncoespasmo, con antecedentes de asma o que han consumido cafeína, antagonista del receptor de adenosina, en las 12 h previas a la prueba. Los pacientes con efectos secundarios, como hipotensión y dolor torácico, durante la infusión del vasodilatador deben tratarse por vía intravenosa con aminofilina, antagonista de la adenosina que invierte de inmediato tales efectos. La administración de regadenosón normalmente aumenta la frecuencia cardíaca y, si no lo hace, ello es signo de mal pronóstico.

VALORACIÓN DEL PRONÓSTICO

El alcance de la hipoperfusión en las imágenes de perfusión de SPECT posteriores al esfuerzo aporta una importante y creciente información cuando se añade a las características clínicas, la fracción de eyección del VI en reposo, las variables del ECG de esfuerzo e incluso la anatomía de las arterias coronarias. Los pacientes no diabéticos con dolor torácico e imagen de perfusión miocárdica normal, con esfuerzo máximo o con provocación con vasodilatadores, registran tasas de muerte cardíaca o de infarto inferiores al 1% al año y suelen ser candidatos idóneos para el tratamiento médico (cap. 71), o bien requieren una ulterior evaluación diagnóstica del dolor torácico de causas no cardíacas (caps. 51 y 137). En cambio, los pacientes con resultados de imagen de alto riesgo pueden beneficiarse de una derivación temprana a estrategias invasivas, incluida la revascularización coronaria (cap. 74), aun cuando los síntomas sean leves. Los pacientes que muestran una isquemia inducible (fig. 56-9) que afecta a más del 10% del miocardio del VI pueden presentar mejor pronóstico con revascularización coronaria que con tratamiento médico.

La dilatación de la cavidad del VI de forma transitoria por la isquemia, en virtud de la cual dicha cavidad aparece más dilatada en las imágenes de esfuerzo que en las de reposo, se produce cuando la isquemia subendocárdica tras esfuerzo provoca una disminución de la captación de marcador en el subendocardio. Este hallazgo es un factor particularmente predictivo de mal pronóstico en pacientes diabéticos sometidos a pruebas de imagen de perfusión miocárdica con SPECT, aunque resulta de valor limitado en pacientes de bajo riesgo, con imágenes por lo demás normales, sin defectos perceptibles.

La valoración de la función regional del VI con imágenes de SPECT sincronizada posteriores a esfuerzo mejora la detección de la CI multivaso. La fracción de eyección del VI y los volúmenes telesistólico y telediastólico también pueden medirse con SPECT sincronizada. Las pruebas de imagen de perfusión miocárdica de esfuerzo no parecen aportar información pronóstica adicional de utilidad, en comparación con el ECG de esfuerzo solo, en pacientes que alcanzan 10 equivalentes metabólicos o más de carga de trabajo, sin depresión del segmento ST en el ECG de esfuerzo. De manera similar, en mujeres de bajo riesgo con capacidad física adecuada, una estrategia diagnóstica que utiliza ECG solo de esfuerzo es equiparable a la SPECT de perfusión miocárdica en la predicción del pronóstico a 2 años, con un coste inferior.[3] Una limitación significativa de esta última es su ineficacia para identificar la enfermedad multivaso y la arteriopatía de la arteria coronaria principal izquierda en algunos pacientes con isquemia equilibrada, en los que la captación del marcador con esfuerzo máximo se encuentra reducida de forma homogénea en el miocardio del VI, debido a la disminución difusa del flujo en las regiones irrigadas por las tres arterias coronarias mayores. La PET de perfusión miocárdica cuantitativa identifica a estos pacientes, mostrando una reducción global del flujo coronario absoluto.

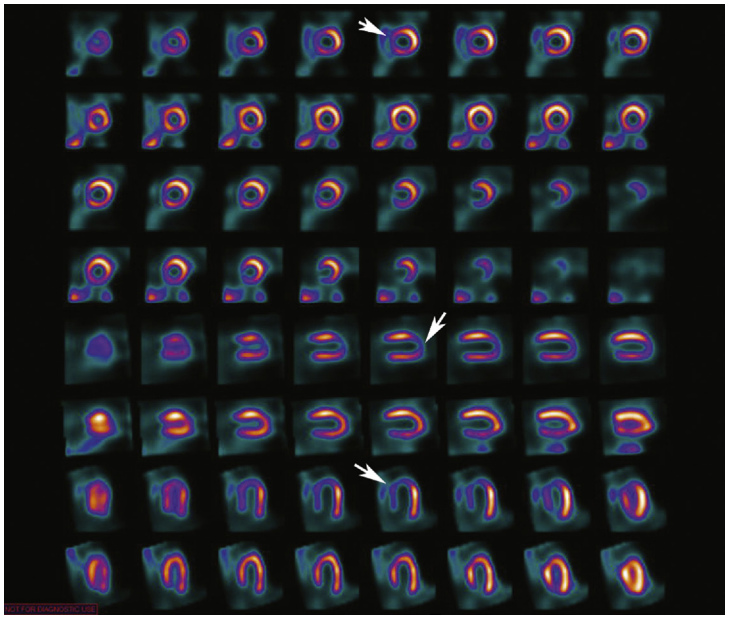

FIGURA 56-9. Imágenes de tomografía computarizada por emisión monofotónica, del eje menor con esfuerzo (filas 1 y 3 de arriba abajo) y en reposo (filas 2 y 4), del eje mayor vertical con esfuerzo (fila 5) y en reposo (fila 6), y del eje mayor horizontal con esfuerzo (fila 7) y en reposo (fila 8); en ellas se muestran defectos de perfusión reversibles en el tabique interventricular *(flechas inferiores)* y en la región anteroapical *(flecha superior)*. (Reproducido a partir de Beller GA, Bateman TM. Provisional use of myocardial perfusion imaging in patients undergoing exercise stress testing. *J Nucl Cardiol.* 2013;20:711-714.)

DETERMINACIÓN DE LA VIABILIDAD MIOCÁRDICA CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN MONOFOTÓNICA O POR EMISIÓN DE POSITRONES

La SPECT de perfusión miocárdica se obtiene en reposo, para identificar la viabilidad miocárdica residual en zonas que corresponden a anomalías graves del movimiento de la pared regional en pacientes con CI y función del VI deprimida. Cuando la disfunción del VI grave es causada por «hibernación» (estado de contractilidad reducida crónica por isquemia sustancial) y no por necrosis miocárdica irreversible, las áreas de hipoperfusión en reposo viables y que contribuyen a la hibernación muestran defectos iniciales en las primeras imágenes, pero defectos ausentes o menos graves en las imágenes retrasadas 3 h. Si, en última instancia, la captación supera el 50 o el 60% del nivel máximo en estas regiones, hay una elevada probabilidad (del 65 al 75%) de que la función miocárdica regional mejore tras una revascularización satisfactoria, mientras que la probabilidad es apenas del 10 o el 20% en las zonas del miocardio que muestran una captación máxima de menos del 50% en las imágenes obtenidas en reposo.

El metabolismo miocárdico regional puede evaluarse de modo no invasivo mediante PET con FDG y un marcador de flujo, como amoníaco [^{13}N] o ^{82}Rb. La FDG es un análogo de la glucosa que es captado inicialmente por las células del miocardio y es atrapado por conversión en FDG-6-fosfato. La FDG no atraviesa la membrana celular y permanece en las células viables en concentraciones altas durante más de 40-60 min. El aumento de la actividad de la FDG en las imágenes clínicas de PET en áreas de flujo sanguíneo regional disminuido, determinado mediante imágenes con amoníaco [^{13}N], es característico de la viabilidad miocárdica. Estas áreas con descompensación de FDG en el flujo sanguíneo suelen presentar mejora de la función regional tras revascularización coronaria. Cuando el alcance de la viabilidad (hibernación) por PET-FDG excede el 10% del VI, la revascularización se asocia a mejora de la supervivencia a largo plazo en comparación con la registrada en el tratamiento médico.[4] Las regiones cardíacas que exhiben disminución de la perfusión y la captación de FDG (patrón «parejo») corresponden predominantemente a miocardio no viable, con una probabilidad de solo el 10 o el 15% de mejor función sistólica tras revascularización. Los pacientes con miocardiopatía isquémica y mala viabilidad observada en la SPECT o la PET presentan peor pronóstico tras revascularización coronaria que los que tienen miocardio viable preponderante.

booksmedicos.org

Pruebas de imagen de función ventricular

Las funciones ventriculares izquierda y derecha globales y segmentarias pueden evaluarse con exactitud mediante imagen sincronizada del compartimento sanguíneo cardíaco, por angiografía o ventriculografía con radionúclidos. El abordaje angiográfico en equilibrio se efectúa combinando cuidadosamente células sanguíneas marcadas con ^{99m}Tc en el compartimento intravascular. Dado que el ^{99m}Tc permanece en la mezcla de sangre, pueden adquirirse imágenes seriadas durante varias horas. La adquisición de imágenes se sincroniza con el complejo QRS del ECG por medio de un enfoque multisincronizado *(multigated)*, en el que el ciclo cardíaco se divide en varias imágenes. Una disminución uniforme de la función sistólica del VI sin anomalías de la movilidad de la pared es indicativa de miocardiopatía dilatada no isquémica (cap. 60), mientras que una función del VI global deprimida asociada a anomalías segmentarias del movimiento de la pared se relaciona con cardiopatía isquémica. La función del VI también se evalúa mediante SPECT de perfusión miocárdica sincronizada, y la fracción de eyección del VI y el alcance de las anomalías de la movilidad de la pared medidas con este sistema aportan información pronóstica sobre la estratificación del riesgo, en comparación con la referida a la perfusión sola.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CARDÍACA

En la TC, la obtención de imágenes de alta resolución espacial y temporal, y la sincronización con el ECG con la respiración contenida proporcionan instantáneas del corazón reconstruidas a partir de la misma fase del ciclo cardíaco. La angiografía coronaria por TC permite capturar una imagen tridimensional del corazón en uno o dos latidos en los escáneres de última generación, además de aportar una referencia del calcio arterial coronario, sin utilizar contraste y con escasa radiación.[5] La angiografía coronaria por TC requiere de 60 a 100 ml de contraste yodado y dosis de radiación medias de menos de 5 mSv. Con los dispositivos de última generación, se llegan a conseguir dosis de radiación de menos de 1 mSv. Por el contrario, sin una cuidadosa planificación de la adquisición de imágenes, en los aparatos más antiguos, de 64 detectores, son características dosis de radiación de entre 5 y 20 mSv. El β-bloqueo a menudo se emplea para alcanzar valores de frecuencia cardíaca de 60 latidos/min o menos, a fin de optimizar la calidad de la imagen, que puede disminuir con ritmos irregulares, como en la fibrilación auricular.

Puntuación de calcio arterial coronario

El calcio coronario es un indicador de la carga de placa ateroesclerótica, aunque no existe correlación entre la cantidad de calcio coronario local y la significación fisiológica o anatómica de una eventual estenosis coronaria subyacente. Los valores de calcio suelen calcularse en forma de puntuación de Agatston, que corresponde a cada área de calcio de la lesión, multiplicada por el valor de la atenuación máxima de la TC de la lesión, sumándole a continuación el de todo el árbol coronario. Las puntuaciones muy altas implican un aumento del riesgo de futuros episodios cardíacos[6] (fig. 56-10). Los registros de calcio dependen de la edad, el sexo y la raza, y han de normalizarse en función de tales factores. Dichos registros predicen los episodios asociado a la CI, con independencia de los factores de riesgo, las concentraciones de proteína C reactiva o la puntuación de riesgo de Framingham. Los valores de calcio superiores a 300 se relacionan especialmente con aumento del riesgo de infarto de miocardio y muerte cardíaca. La utilidad de la puntuación de calcio es mayor en pacientes con riesgo intermedio de CI, según los datos de riesgo de Framingham (cap. 52), y el incremento de esa puntuación con el tiempo augura un mayor riesgo de episodios de CI.[7] Comparativamente, una puntuación de calcio baja o intermedia rara vez modifica el tratamiento, mientras que las puntuaciones muy elevadas en ocasiones llevan a realizar pruebas de esfuerzo cardíacas.

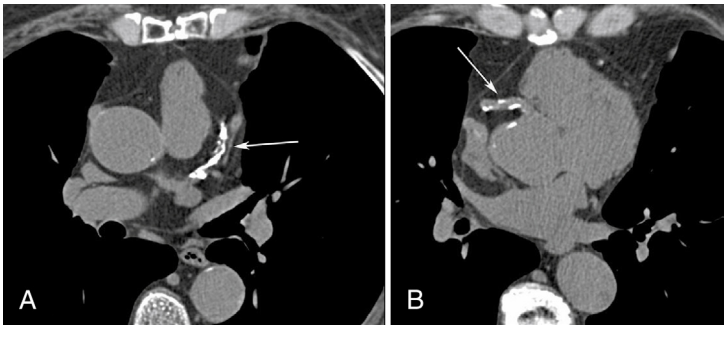

FIGURA 56-10. **Cortes axiales de tomografía computarizada no realzada con contraste en dos localizaciones del corazón, para la determinación de la puntuación de calcio como evaluación del riesgo en un paciente asintomático. A.** El corte comprende la arteria descendente anterior izquierda con calcificación extensa en su porción proximal *(flecha)*. **B.** El corte comprende la arteria con calcificación punteada proximal *(flecha)*. La puntuación de calcio del paciente fue de 457, lo que lo situaba en un grupo de alto riesgo, con independencia de la puntuación de riesgo de Framingham.

Angiografía coronaria por tomografía computarizada

La angiografía coronaria por TC es un excelente medio para diagnosticar la anatomía anómala de las arterias coronarias en adultos (fig. 56-11). Para la detección de enfermedad arterial coronaria, los valores predictivos positivos se sitúan en un intervalo de entre el 64 y el 91%, mientras que los negativos se aproximan al 99%. Así pues, la técnica resulta excelente para descartar (fig. 56-12) una enfermedad arterial coronaria significativa en los tres vasos coronarios principales (fig. 56-13). Sin embargo, una de sus limitaciones es su baja especificidad en vasos altamente calcificados, frecuentes en pacientes ancianos. La angiografía por TC tiende a sobrestimar el porcentaje de estenosis en comparación con la ecografía intravascular. Su exactitud en la detección de estenosis en injertos de derivación es bastante alta, aunque la evaluación de la enfermedad coronaria de vasos nativos es limitada en pacientes con estos injertos, debido a la extensa calcificación y al menor tamaño de los vasos. La adquisición de imágenes en el interior de la mayoría de las endoprótesis coronarias se ha demostrado dificultosa.

La angiografía por TC no se recomienda como prueba de detección sistemática, pero resulta útil en determinadas situaciones, por ejemplo, en pacientes de riesgo bajo o intermedio que acuden a urgencias con dolor torácico, pero sin alteraciones en el ECG ni elevación de los biomarcadores cardíacos (caps. 51 y 72). El elevado valor predictivo negativo de la angiografía por TC a menudo permite descartar la CI importante y evita la realización de otras pruebas en este grupo de pacientes; ensayos aleatorizados han demostrado que, en él, la angiografía por TC permite un alta más temprana del servicio de urgencias sin incremento del riesgo.[A1,A2]

La técnica también resulta útil en pacientes con pruebas de esfuerzo equívocas o no diagnósticas, o con insuficiencia cardíaca de comienzo reciente. El alcance y la gravedad de la enfermedad coronaria observados en la angiografía por TC se correlacionan con la subsiguiente mortalidad por cualquier causa, según una pauta similar a la de angiografía coronaria con catéter. Sin embargo, en pacientes asintomáticos la angiografía por TC no mejora la estratificación del riesgo en comparación con la puntuación de riesgo.

Otras aplicaciones cardíacas

Los mismos datos adquiridos mediante angiografía coronaria por TC pueden ser reformateados y utilizados en pruebas de imagen cardíacas funcionales, tales como la medida de los volúmenes, la fracción de eyección, y el grosor y la movilidad global y segmentaria de la pared del VI. En infartos de miocardio agudos y crónicos, la TC realzada con contraste muestra realce tardío de modo similar al de la resonancia magnética cardiovascular (RMC), aunque con señal y relación contraste-ruido significativamente inferiores. La angiografía por TC complementa a la ecocardiografía en la evaluación anatómica de pacientes con cardiopatía congénita, especialmente si hay contraindicaciones para RMC. La TC permite evaluar el grosor pericárdico y la calcificación en pacientes con sospecha de pericarditis constrictiva (v. fig. 77-10), así como evaluar las estructuras valvulares nativas y protésicas (fig. 56-14), y las masas cardíacas, cuando otras modalidades de imagen son inadecuadas.



FIGURA 56-11. **Angiografía por tomografía computarizada realzada con contraste de un paciente joven con dolor torácico y arteria coronaria derecha (CD) anómala.** La CD parte de un origen a modo de hendidura de la valva coronaria izquierda *(flecha)* y pasa por delante entre la aorta y el infundíbulo del ventrículo derecho. La arteria coronaria principal izquierda se origina normalmente a partir de la valva izquierda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

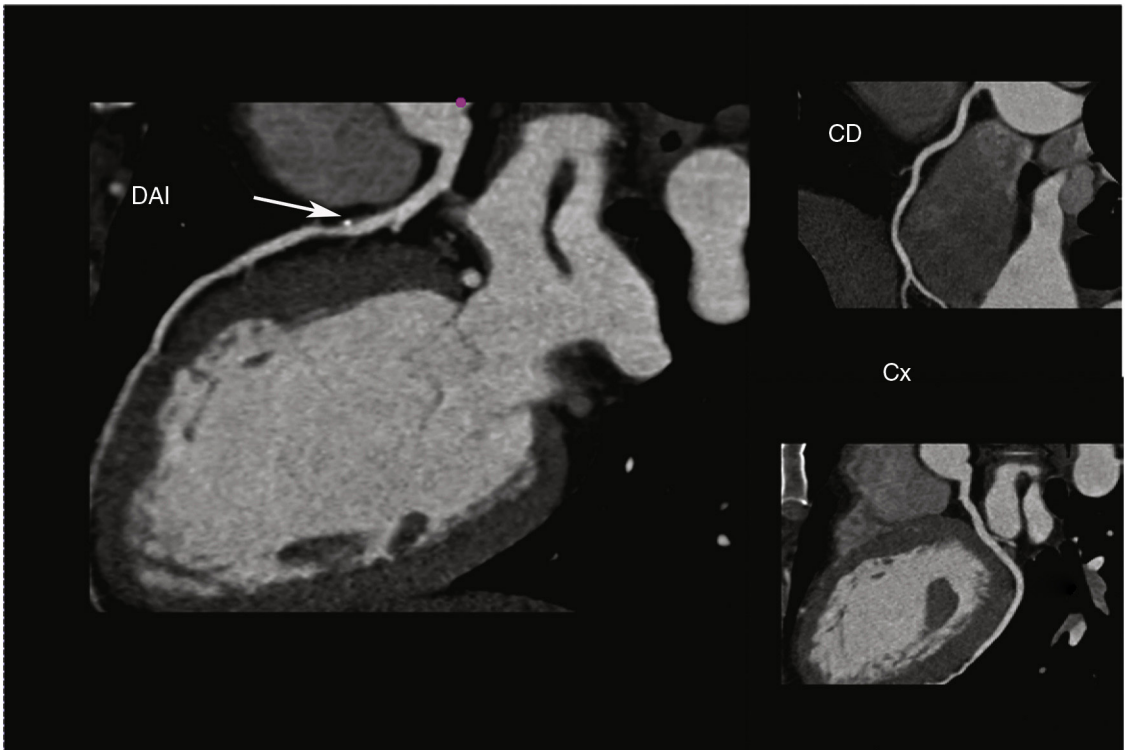

FIGURA 56-12. Angiografía por tomografía computarizada realzada con contraste obtenida de un escáner dual de 64 detectores en un paciente con dolor torácico atípico. La arteria descendente anterior izquierda (DAI) presenta una lesión no obstructiva *(flecha)* que contiene tanto placa no calcificada (blanda), que aparece oscura, como un área focal de calcificación. La arteria coronaria derecha (CD) y la arteria coronaria circunfleja (Cx) izquierda son normales.

La angiografía por TC se usa a menudo para visualizar la aurícula izquierda y la anatomía venosa pulmonar, en la planificación previa de la ablación de fibrilación auricular (cap. 66) o en la valoración postoperatoria de una posible complicación de la estenosis de la vena pulmonar (fig. 56-15). La anatomía venosa cardíaca puede evaluarse para ayudar en la implantación de marcapasos en el VI en el sistema venoso cardíaco, y para inducir electroestimulación biventricular en la insuficiencia cardíaca (caps. 59 y 66).

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR

Indicaciones, contraindicaciones y secuencias de pulso

La RMC es una modalidad de imagen versátil y flexible que se aplica a varias alteraciones cardiovasculares,[8] especialmente utilizando nuevos escáneres de 1,5 o 3 teslas (T). Entre las ventajas de la RMC cabe reseñar la ausencia de radiación ionizante, la variedad de tejidos analizables y la capacidad de obtener imágenes cardíacas en un plano arbitrario. Las imágenes suelen obtenerse con sincronización al ECG y secuencias con respiración contenida.

Además de considerar las limitaciones generales de la resonancia magnética (p. ej., pacientes con clips de aneurismas intracraneales, unidades de electroestimulación transcutánea, implantes cocleares), los pacientes con marcapasos cardíacos y desfibriladores automáticos implantables generalmente no deben someterse a pruebas de RMC por cuestiones de seguridad. Los nuevos sistemas de marcapasos, actualmente en desarrollo, pueden ser compatibles con la resonancia magnética. Por otro lado, ciertos pacientes no dependientes de marcapasos con nuevos modelos de marcapasos y desfibriladores han sido explorados con seguridad en condiciones controladas, bajo estrecha vigilancia, y con prueba y reprogramación del dispositivo tras la técnica. La RMC es segura para todas las válvulas cardíacas protésicas, aunque las distorsiones de imagen en inmediata proximidad a la prótesis ocultan en ocasiones patologías cercanas. La RMC es asimismo segura para pacientes con endoprótesis intracoronarias. Los medios de contraste con gadolinio están contraindicados en pacientes con tasas de filtración glomerular inferiores a 30 ml/min/1,83 m^2, por su asociación a fibrosis sistémica nefrógena (cap. 267).

Un estudio completo de RMC comprende evaluación de la estructura, la función, las características tisulares y la perfusión del corazón, además de su cicatrización y eventual fibrosis. La RMC es muy precisa como medio de valoración cuantitativa no invasiva de los volúmenes y la fracción de eyección del VI y el VD. Los componentes de la exploración se ajustan al diagnóstico en cuestión.

Aplicaciones clínicas específicas

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

En la detección de isquemia miocárdica, el estudio de perfusión de primer paso de gadolinio, con provocación con adenosina o regadenosón, muestra defectos, generalmente en el subendocardio, que persisten durante al menos cinco latidos durante el primer paso del contraste (fig. 56-16). A menudo la exploración se repite en reposo, aproximadamente a los 10 min, para verificar que cualquier posible defecto observado con provocación no era un artefacto ni se debía a un infarto (este último se descarta en combinación con realce tardío del gadolinio). Las comparaciones de la RMC de perfusión con provocación con vasodilatadores o con dobutamina indican una mayor sensibilidad de las pruebas de imagen de perfusión realzadas con contraste y una mayor especificidad para las de movimiento de la pared con dobutamina. La RMC de esfuerzo es más exacta que la SPECT[9] y es un importante medio predictivo de episodios cardíacos y supervivencia. La angiografía coronaria por TC presenta una resolución espacial y una exactitud mayores que las de la RMC en la visualización de las arterias coronarias, aunque la RMC es útil en el diagnóstico de las arterias coronarias anómalas.

La RMC con realce tardío de gadolinio es la técnica de referencia para la evaluación de la cicatriz provocada por un infarto de miocardio, con mayor exactitud que los abordajes de medicina nuclear, especialmente para pequeños infartos sin onda Q (fig. 56-17). En el infarto agudo de miocardio, las técnicas de RMC ponderadas en T2 pueden evaluar el miocardio expuesto a riesgo y estimar la extensión del miocardio rescatado debido a la reperfusión. Las áreas de baja señal en el centro subendocárdico del infarto corresponden a las regiones de obstrucción microvascular con destrucción importante de capilares, y constituyen indicadores de ulterior remodelado del VI y de mal pronóstico. En la valoración de la viabilidad miocárdica en pacientes con CI crónica, la RMC con realce tardío de gadolinio presenta la mayor sensibilidad en cuanto a la recuperación de la función con revascularización, mientras que la reserva contráctil con dobutamina en dosis bajas registra mayor especificidad.

MIOCARDIOPATÍAS

La RMC se utiliza a menudo para identificar la etiología subyacente a las miocardiopatías (cap. 60). En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o dolor torácico y concentraciones elevadas de troponina, pero con arteriografía coronaria negativa, la RMC es idónea para la identificación de la miocarditis (cap. 60) (fig. 56-18). En casos de miocardiopatía hipertrófica (cap. 60), la RMC es más sensible que

booksmedicos.org



FIGURA 56-13. Angiografía por tomografía computarizada realzada con contraste de la arteria descendente anterior izquierda (DAI), en un hombre de 54 años que se presenta en urgencias con factores de riesgo y dolor torácico atípico. La DAI media muestra una placa obstructiva mixta con componentes calcificados y no calcificados.



FIGURA 56-15. Angiografía por tomografía computarizada realzada con contraste en un paciente sometido a ablación de la vena pulmonar por fibrilación auricular que muestra estenosis de la vena pulmonar superior izquierda hacia su origen *(flecha)* en relación con el vaso más distal.

la ecocardiografía para identificar el aumento del grosor de la pared regional y puede mostrar realce tardío de gadolinio (fig. 56-19). La amiloidosis cardíaca (caps. 60 y 188) se observa como un realce subendocárdico difuso o como realce parcheado, o simplemente como dificultad para anular el miocardio. Un nuevo método sin contraste, designado como mapa de T1 nativo, permite identificar la amiloidosis y otras miocardiopatías, midiendo los valores elevados de T1 en el miocardio. La fibrosis parcheada se identifica fácilmente en la sarcoidosis cardíaca (caps. 60 y 95) (fig. 56-20) y es más sensible que la biopsia endomiocárdica. El hallazgo de fibrosis con realce tardío de gadolinio en casi todas las formas de miocardiopatía se asocia a pronóstico adverso, en comparación con los casos sin fibrosis.[10]

La RMC se emplea con frecuencia en el diagnóstico de la miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica (fig. 56-21; caps. 60 y 65), que se caracteriza por dilatación global del VD, y acinesia o discinesia regional del VD. El realce tardío de gadolinio se observa en ocasiones, aunque a veces es difícil de identificar en el ventrículo derecho de pared delgada. La grasa es un hallazgo inespecífico. En trastornos con sobrecarga de hierro, como la talasemia (cap. 162), la imagen en T2* ponderada en T1 multiecoica identifica el alcance de la sobrecarga de hierro y puede emplearse para seguir los efectos del tratamiento de quelación. Formas más infrecuentes de miocardiopatía, como la falta de compactación ventricular, la enfermedad de Chagas (caps. 60 y 347) y la miocardiopatía de *takotsubo* (cap. 60), también presentan hallazgos característicos en la RMC.

ENFERMEDAD AÓRTICA, ENFERMEDAD PERICÁRDICA Y MASAS

La RMC es una modalidad excelente para obtener imágenes de aneurismas, pero es solo de segunda línea para detectar una disección aórtica aguda (v. fig. 78-6) o un hematoma aórtico intraluminal (v. fig. 78-7) en pacientes estables. También es idónea para la evaluación de la enfermedad pericárdica crónica (fig. 56-22), ya que identifica con exactitud el grosor pericárdico y la adhesión del pericardio al epicardio en la pericarditis constrictiva. La imagen en tiempo real puede poner de manifiesto interdependencia ventricular, característica de esta enfermedad, La RMC también es una buena herramienta para diagnosticar masas intracardíacas (fig. 56-23) y extracardíacas, tales como mixomas, trombos y tumores (cap. 60), por su alta resolución espacial y su capacidad de tipificación de tejidos.

CARDIOPATÍA CONGÉNITA

La RMC es útil para valorar las cardiopatías congénitas, tanto simples como complejas, y a menudo se emplea como complemento de la ecocardiografía (cap. 69). Por ejemplo, la RMC con ajuste de velocidad de fase cuantifica fácilmente el flujo sanguíneo en los vasos mayores, y favorece así la evaluación exacta de la relación de sangre pulmonar y sistémica en comunicaciones interauriculares o intraventriculares. La técnica es particularmente valiosa en la valoración de anomalías de los grandes vasos, como la coartación aórtica (fig. 56-24), de la anatomía extracardíaca o del drenaje venoso pulmonar anómalo, y en pacientes con cardiopatías congénitas complejas sometidos a cirugía de derivación correctora o paliativa previa, como en casos de tetralogía de Fallot o síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. La RMC es singularmente idónea para medir con exactitud

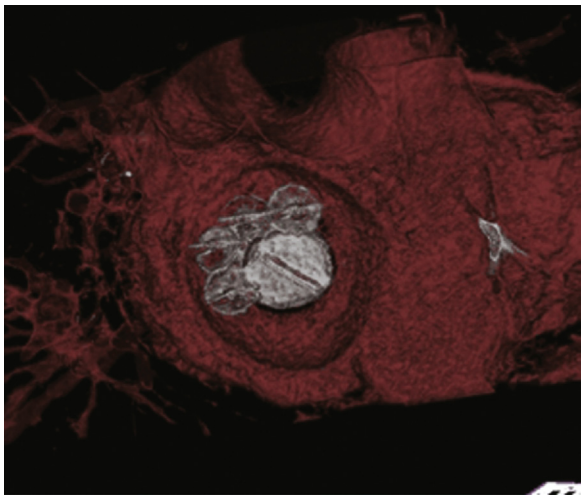

FIGURA 56-14. Reconstrucción tridimensional de una angiografía por tomografía computarizada en un paciente con válvula mitral mecánica St. Jude, con fuga paravalvular cerrada con cuatro dispositivos Amplatzer.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

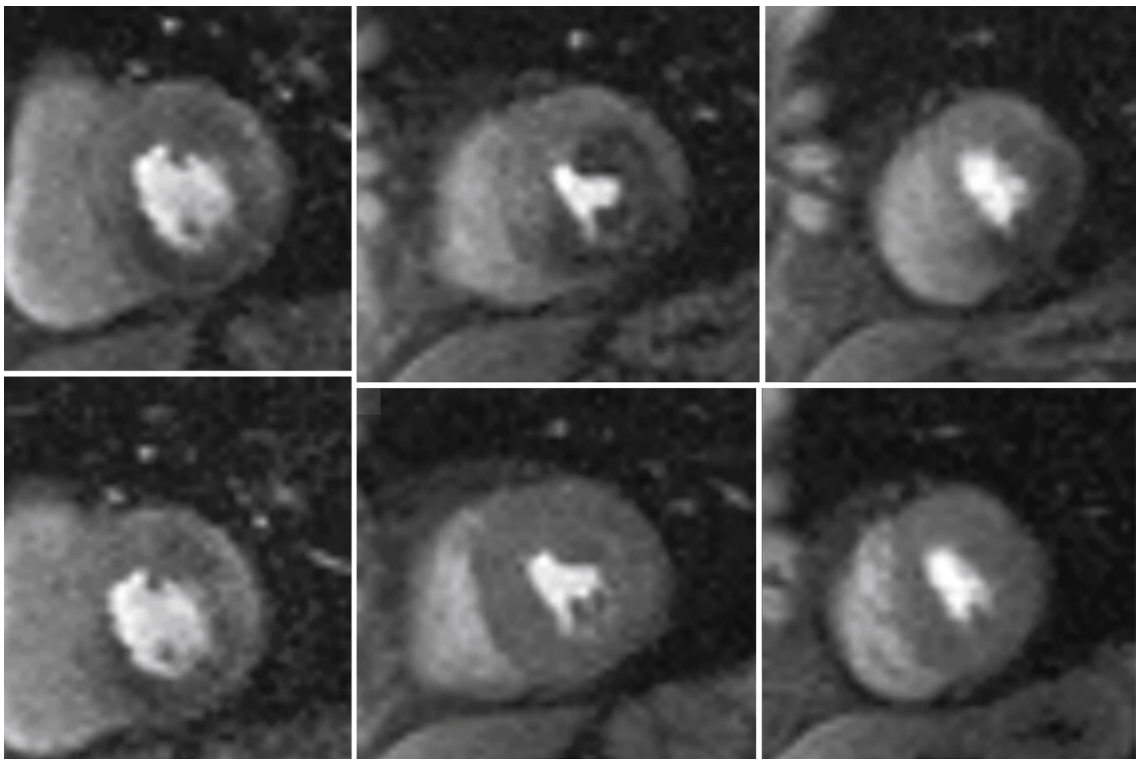

FIGURA 56-16. Conjunto de imágenes de perfusión con resonancia magnética realzada con primer paso de gadolinio, con provocación con adenosina *(fila superior)* y en reposo *(fila inferior),* en la base *(izquierda),* el ventrículo medio *(centro)* y la punta *(derecha).* Las imágenes con provocación muestran una notable carencia de perfusión en las paredes (de la 1 a las 7, en referencias horarias), especialmente en el ventrículo medio y la punta, mientras que las mismas regiones aparecen normales en reposo.

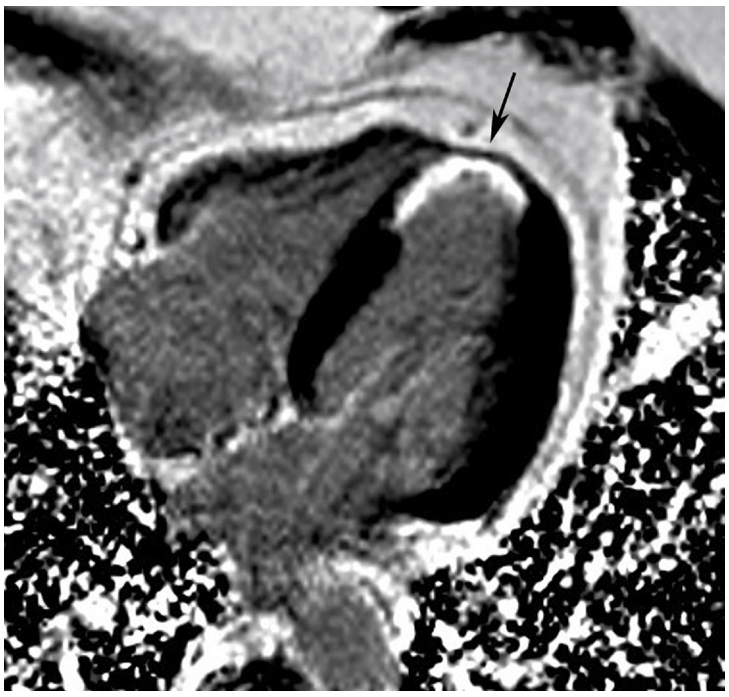

FIGURA 56-17. Imagen de eje mayor de cuatro cavidades con realce tardío de gadolinio, en un paciente con una cicatriz *(flecha)* de un infarto de miocardio anterior previo.

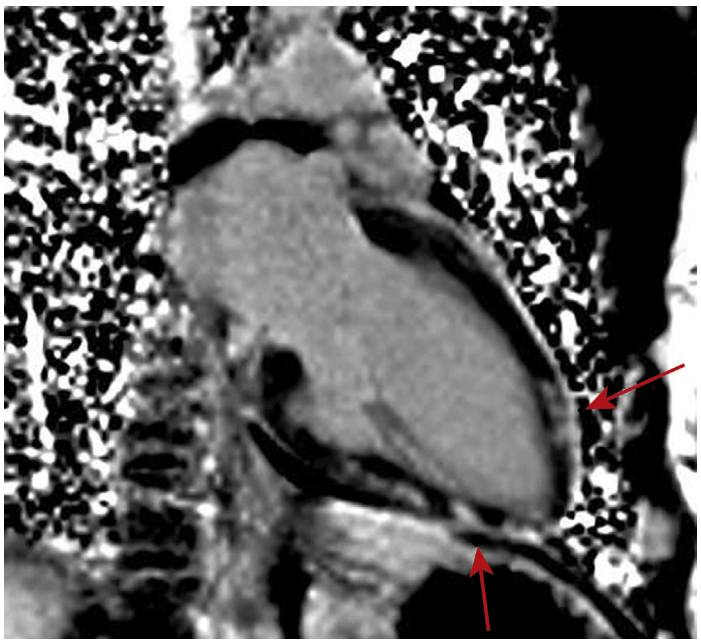

FIGURA 56-18. Imagen realzada con gadolinio, en un hombre de 22 años, que muestra realce subepicárdico parcheado *(flechas),* característico de la miocarditis aguda.

booksmedicos.org

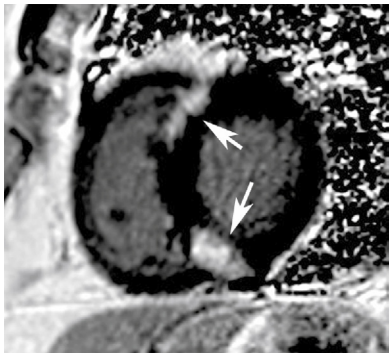

FIGURA 56-19. Imagen del eje menor de resonancia magnética con realce tardío de gadolinio, de un hombre de 35 años con miocardiopatía hipertrófica, que muestra un clásico patrón de realce donde se identifica fibrosis *(flechas)* en los lugares de inserción ventricular derecha.

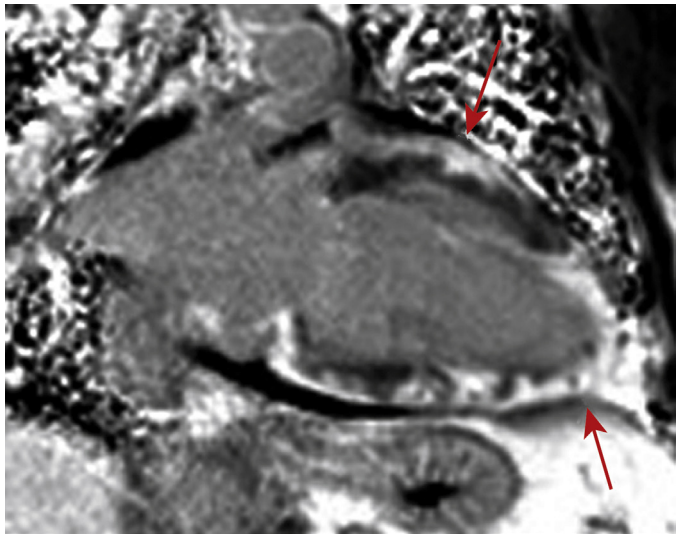

FIGURA 56-20. Resonancia magnética con realce tardío de gadolinio en un hombre de 47 años con insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco y adenopatía hiliar, que muestra realce tardío de gadolinio parcheado con distribución no coronaria, incluyendo realce de la pared anterior subepicárdica *(flecha superior)* y realce apical casi transmural *(flecha inferior)* compatible con sarcoidosis miocárdica.

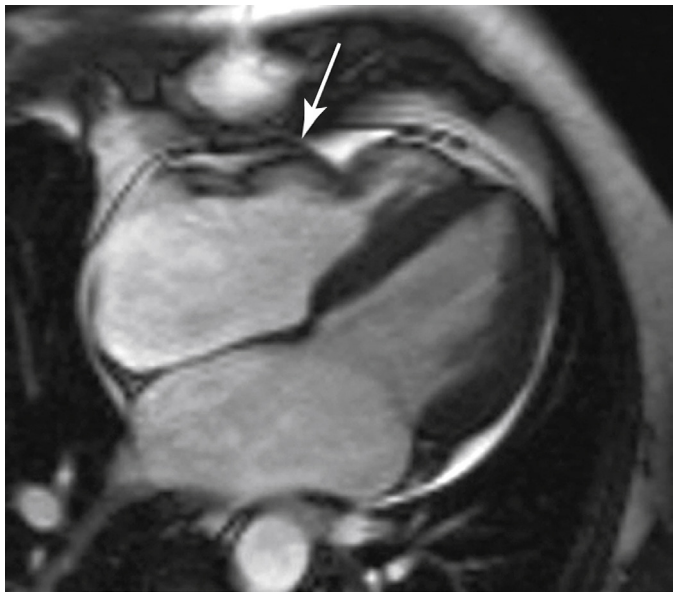

FIGURA 56-21. Resonancia magnética en una mujer de 27 años con miocardiopatía ventricular derecha que muestra disfunción sistólica del ventrículo derecho (VD), característica de la enfermedad. La *flecha* apunta a la región de discinesia del VD en la telesístole y el VD aparece como un acordeón en ella.

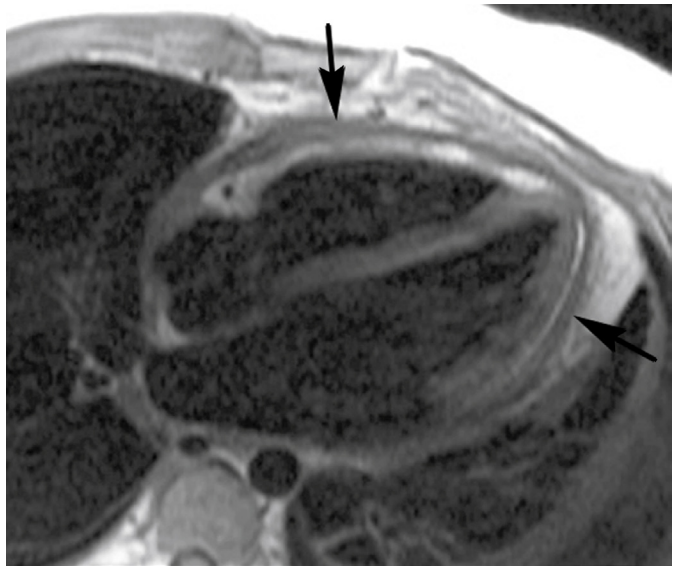

FIGURA 56-22. Resonancia magnética de un hombre de 35 años de edad con disnea, muchos años después de haber sido sometido a radiación en manto por un linfoma de Hodgkin, que muestra un pericardio engrosado *(flechas)* circunferencialmente en torno a los ventrículos izquierdo y derecho.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

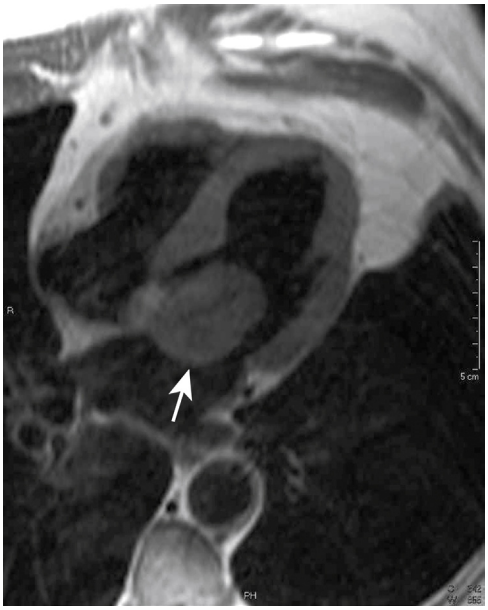

FIGURA 56-23. Resonancia magnética de un mixoma auricular izquierdo grande *(flecha)* que muestra que está unido al tabique intraauricular y prolapsa a través de la válvula mitral.



FIGURA 56-24. Angiografía por resonancia magnética tridimensional realzada con contraste en un paciente con coartación aórtica *(flecha)*.

volúmenes ventriculares derechos, cuya determinación es a menudo importante en este contexto.

Bibliografía de grado A

A1. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393-1403.

A2. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

57

CATETERISMO Y ANGIOGRAFÍA

MORTON KERN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El cateterismo cardíaco consiste en introducir pequeños tubos de plástico (catéteres) en las arterias y las venas y hacerlos llegar hasta el corazón para obtener imágenes radiográficas de las arterias coronarias y de las cámaras cardíacas (angiografía y ventriculografía) y para medir las presiones en el corazón (hemodinámica). Mediante la angiografía coronaria se definen la localización, severidad y morfología de las lesiones ateroescleróticas, y se identifican las colaterales que suplen el aporte sanguíneo más allá de los segmentos vasculares ocluidos. El cateterismo cardíaco no se utiliza solo en el diagnóstico de las enfermedades arteriales, valvulares (cap. 75) y del miocardio (cap. 60), sino también para realizar intervenciones terapéuticas a fin de aliviar estenosis arteriales obliterantes (cap. 74), abrir válvulas estrechadas o cerrar comunicaciones intracardíacas (cap. 69) mediante técnicas percutáneas con catéteres, que son muy poco invasivas. Estas mismas técnicas diagnósticas y terapéuticas se utilizan también en la circulación arterial periférica con algunas modificaciones, para abordar la enfermedad vascular carotídea, renal y periférica (caps. 79 y 80), los aneurismas de la aorta (cap. 78) y los cortocircuitos vasculares (tabla 57-1).

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL CATETERISMO CARDÍACO

Las indicaciones para realizar un cateterismo cardíaco son la necesidad de diagnosticar una enfermedad coronaria ateroesclerótica, anomalías de la función del músculo cardíaco, anomalías vasculares y cardiopatías congénitas (tabla 57-2).[1] Apenas tiene contraindicaciones. Las contraindicaciones absolutas se refieren exclusivamente a las instalaciones o los equipos de cateterismo inadecuados. Las contraindicaciones relativas dependen de la urgencia del procedimiento y de las circunstancias.

TÉCNICA DEL CATETERISMO

Después de explicarle al paciente la intervención y sus indicaciones, sus riesgos y sus beneficios, este se tiende en la mesa de cateterismo cardíaco y se le centra con respecto al brazo en C del equipo de rayos (e-fig. 57-1). Se prepara la zona estéril y se rodea con paños, y, a continuación, se administra anestésico local en el punto de acceso vascular, habitualmente la arteria femoral, aunque cada vez más también la arteria radial, lo que se asocia a mejores resultados en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.[A1,A2] Se punciona la arteria y se inserta un introductor vascular, a través del cual se va haciendo avanzar el catéter de angiografía mediante una guía de punta blanda curvada de 0,09 cm que permite que el catéter llegue hasta el corazón de forma inocua y no traumática. Los catéteres especialmente preformados se conectan a una llave de tres pasos para medir presiones e inyectar medios de contraste radiológico.

La arteriografía coronaria permite obtener imágenes desde diversos ángulos, rotando el brazo en C. Las imágenes se ven y se conservan en sistemas de visualización digitales.

Tras la angiografía coronaria, se cambia el catéter por uno de ventriculografía, que se inserta en el ventrículo izquierdo. Se mide la presión en el ventrículo izquierdo (VI) y se inyecta contraste radiológico (unos 25-45 ml) con mucha presión (1.000 psi) para evaluar la motilidad parietal, el tamaño de la cámara y para detectar la presencia de insuficiencia mitral en el VI y la forma de la raíz de la aorta. Se calcula la fracción de eyección del VI (que normalmente es del 50-70%) como porcentaje del volumen diastólico expulsado; la fracción de eyección mide la función cardíaca.

Una vez finalizada la angiografía diagnóstica se considera la posibilidad de realizar una revascularización coronaria (cap. 74). Si se observan obstrucciones coronarias sintomáticas que reúnan las condiciones, se podrá practicar una intervención coronaria percutánea (ICP) en la misma sesión, si se ha comentado con anterioridad con el paciente y este ha dado su consentimiento. En caso contrario, se puede remitir al paciente a una ICP ulterior o a una intervención para implantar un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).

Concluido el cateterismo se retiran los catéteres. En la arteria femoral la hemostasia se logra por compresión manual, para lo cual el paciente debe permanecer en cama durante 4 h sin moverse, o mediante un dispositivo de cierre vascular, que obliga al paciente a permanecer en cama 1-2 h. Si se utiliza la arteria radial, se retira el introductor y solo se precisa una pulsera de compresión especial; el paciente puede caminar inmediatamente después.

booksmedicos.org

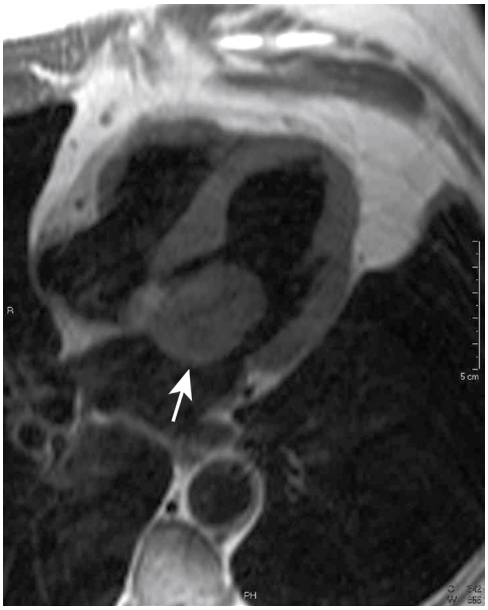

FIGURA 56-23. Resonancia magnética de un mixoma auricular izquierdo grande *(flecha)* que muestra que está unido al tabique intraauricular y prolapsa a través de la válvula mitral.



FIGURA 56-24. Angiografía por resonancia magnética tridimensional realzada con contraste en un paciente con coartación aórtica *(flecha)*.

volúmenes ventriculares derechos, cuya determinación es a menudo importante en este contexto.

Bibliografía de grado A

A1. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393-1403.

A2. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

57

CATETERISMO Y ANGIOGRAFÍA

MORTON KERN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El cateterismo cardíaco consiste en introducir pequeños tubos de plástico (catéteres) en las arterias y las venas y hacerlos llegar hasta el corazón para obtener imágenes radiográficas de las arterias coronarias y de las cámaras cardíacas (angiografía y ventriculografía) y para medir las presiones en el corazón (hemodinámica). Mediante la angiografía coronaria se definen la localización, severidad y morfología de las lesiones ateroescleróticas, y se identifican las colaterales que suplen el aporte sanguíneo más allá de los segmentos vasculares ocluidos. El cateterismo cardíaco no se utiliza solo en el diagnóstico de las enfermedades arteriales, valvulares (cap. 75) y del miocardio (cap. 60), sino también para realizar intervenciones terapéuticas a fin de aliviar estenosis arteriales obliterantes (cap. 74), abrir válvulas estrechadas o cerrar comunicaciones intracardíacas (cap. 69) mediante técnicas percutáneas con catéteres, que son muy poco invasivas. Estas mismas técnicas diagnósticas y terapéuticas se utilizan también en la circulación arterial periférica con algunas modificaciones, para abordar la enfermedad vascular carotídea, renal y periférica (caps. 79 y 80), los aneurismas de la aorta (cap. 78) y los cortocircuitos vasculares (tabla 57-1).

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL CATETERISMO CARDÍACO

Las indicaciones para realizar un cateterismo cardíaco son la necesidad de diagnosticar una enfermedad coronaria ateroesclerótica, anomalías de la función del músculo cardíaco, anomalías vasculares y cardiopatías congénitas (tabla 57-2).[1] Apenas tiene contraindicaciones. Las contraindicaciones absolutas se refieren exclusivamente a las instalaciones o los equipos de cateterismo inadecuados. Las contraindicaciones relativas dependen de la urgencia del procedimiento y de las circunstancias.

TÉCNICA DEL CATETERISMO

Después de explicarle al paciente la intervención y sus indicaciones, sus riesgos y sus beneficios, este se tiende en la mesa de cateterismo cardíaco y se le centra con respecto al brazo en C del equipo de rayos (e-fig. 57-1). Se prepara la zona estéril y se rodea con paños, y, a continuación, se administra anestésico local en el punto de acceso vascular, habitualmente la arteria femoral, aunque cada vez más también la arteria radial, lo que se asocia a mejores resultados en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.[A1,A2] Se punciona la arteria y se inserta un introductor vascular, a través del cual se va haciendo avanzar el catéter de angiografía mediante una guía de punta blanda curvada de 0,09 cm que permite que el catéter llegue hasta el corazón de forma inocua y no traumática. Los catéteres especialmente preformados se conectan a una llave de tres pasos para medir presiones e inyectar medios de contraste radiológico.

La arteriografía coronaria permite obtener imágenes desde diversos ángulos, rotando el brazo en C. Las imágenes se ven y se conservan en sistemas de visualización digitales.

Tras la angiografía coronaria, se cambia el catéter por uno de ventriculografía, que se inserta en el ventrículo izquierdo. Se mide la presión en el ventrículo izquierdo (VI) y se inyecta contraste radiológico (unos 25-45 ml) con mucha presión (1.000 psi) para evaluar la motilidad parietal, el tamaño de la cámara y para detectar la presencia de insuficiencia mitral en el VI y la forma de la raíz de la aorta. Se calcula la fracción de eyección del VI (que normalmente es del 50-70%) como porcentaje del volumen diastólico expulsado; la fracción de eyección mide la función cardíaca.

Una vez finalizada la angiografía diagnóstica se considera la posibilidad de realizar una revascularización coronaria (cap. 74). Si se observan obstrucciones coronarias sintomáticas que reúnan las condiciones, se podrá practicar una intervención coronaria percutánea (ICP) en la misma sesión, si se ha comentado con anterioridad con el paciente y este ha dado su consentimiento. En caso contrario, se puede remitir al paciente a una ICP ulterior o a una intervención para implantar un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).

Concluido el cateterismo se retiran los catéteres. En la arteria femoral la hemostasia se logra por compresión manual, para lo cual el paciente debe permanecer en cama durante 4 h sin moverse, o mediante un dispositivo de cierre vascular, que obliga al paciente a permanecer en cama 1-2 h. Si se utiliza la arteria radial, se retira el introductor y solo se precisa una pulsera de compresión especial; el paciente puede caminar inmediatamente después.

booksmedicos.org

TABLA 57-1 PROCEDIMIENTOS QUE PUEDEN ACOMPAÑAR A LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA

PROCEDIMIENTO	OBSERVACIONES
Acceso venoso central: femoral, yugular interna, subclavia	Se utiliza el acceso i.v. para la administración urgente de medicamentos o de líquidos, o para implantar un marcapasos temporal; el marcapasos no es obligatorio en la mayor parte de las angiografías coronarias
Evaluación hemodinámica, presiones en la parte izquierda del corazón, la aorta y el ventrículo izquierdo	Sistemáticamente en todos los estudios
Combinación de las presiones cardíacas de las partes izquierda y derecha del corazón	No es habitual en la enfermedad coronaria pero es obligatoria para las valvulopatías y habitual en la insuficiencia cardíaca, la disfunción del ventrículo derecho, la enfermedad pericárdica, las miocardiopatías, los cortocircuitos intracardíacos y las cardiopatías congénitas
Ventriculografía izquierda	Habitual en todos los estudios; se puede prescindir de ella en pacientes de alto riesgo y en los que presentan estenosis aórtica o del tronco de la coronaria izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva grave o insuficiencia renal
Angiografía de injerto de las venas mamaria interna y safena	Habitual en caso de derivación coronaria
Estudios farmacológicos: Estudio de espasmo coronario (uso de ergonovina o de acetilcolina, realizado en centros especializados solo para investigación) Uso de vasodilatadores	Es habitual con nitroglicerina para la angiografía coronaria (para espasmo coronario) Óxido nítrico en caso de hipertensión pulmonar
Aortografía	Habitual para insuficiencia aórtica, la disección aórtica y los aneurismas, y puede hacerse en pacientes con estenosis aórtica; habitual para localizar los injertos de derivación que no se ven con angiografía selectiva
Estudios electrofisiológicos de estimulación cardíaca	Estudio de arritmias
Técnicas intervencionistas y especiales	Intervención coronaria percutánea: incluye angioplastia con balón, endoprótesis metálica o liberadora de fármacos y aterectomía coronaria rotatoria Evaluación de la reserva fraccional de flujo para determinar la gravedad funcional de una estenosis coronaria Valvuloplastia con balón; sustitución de válvula aórtica por catéter; biopsia miocárdica; cierre de comunicación interauricular o foramen oval permeable; punción transeptal para estudio de valvulopatías; ablación electrofisiológica por catéter
Dispositivos de cierre vascular	Habitualmente disponible para pacientes proclives a sangrar por el acceso de la arteria femoral

Modificado de Kern MJ, ed. The Interventional Cardiac Catheterization Handbook. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

TABLA 57-2 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL CATETERISMO CARDÍACO

INDICACIONES
Identificación del grado y la severidad de la enfermedad coronaria y evaluación de la función del ventrículo izquierdo
Evaluación de la severidad de los trastornos valvulares o miocárdicos, como la estenosis o la insuficiencia aórtica o mitral y diversas miocardiopatías, para determinar si precisan corrección quirúrgica
Obtención de datos para confirmar y completar los estudios no invasivos
Determinación de la presencia de enfermedad coronaria en pacientes con presentación clínica confusa o con dolor torácico de origen incierto
CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS
Instalaciones inadecuadas
Negativa del paciente
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
Hipertensión no controlada grave
Arritmias ventriculares
Ictus agudo reciente
Anemia grave
Hemorragia digestiva activa
Alergia al contraste radiográfico
Insuficiencia renal aguda
Insuficiencia cardíaca congestiva descompensada (el paciente no puede tumbarse)
Fiebre de origen desconocido o infección activa no tratada
Alteraciones electrolíticas (p. ej., hipopotasemia)
Coagulopatía grave
Embarazo
Arritmias no controladas, hipertensión
Paciente que no colabora o que se niega

TABLA 57-3 COMPLICACIONES DEL CATETERISMO CARDÍACO

COMPLICACIONES PRINCIPALES
Muerte
Accidente cerebrovascular
Infarto de miocardio, shock
Taquicardia/fibrilación ventricular
COMPLICACIONES INFRECUENTES PERO GRAVES
Disección aórtica
Perforación cardíaca
Taponamiento
Insuficiencia cardíaca
Reacción a medios de contraste/anafilaxia
Nefrotoxicidad
Arritmias, como bloqueo cardíaco, asistolia, taquiarritmias supraventriculares
Hemorragia, local o retroperitoneal
Infección
Reacción a la protamina
Complicaciones vasculares, como trombosis, embolias, lesión vascular, seudoaneurisma

COMPLICACIONES DEL CATETERISMO CARDÍACO

Los riesgos del cateterismo diagnóstico cardíaco son: < 0,2% de muerte, < 0,5% de infarto de miocardio, < 0,07% de ictus, < 0,5% de arritmias graves y < 1% de complicaciones vasculares importantes, como trombosis y hemorragia con necesidad de transfusión o de seudoaneurisma (tabla 57-3). Las complicaciones vasculares son más frecuentes si se emplea la arteria femoral que si se emplea la radial; solo cuando no se puede utilizar ni una ni otra se emplea la arteria braquial, que es la que más complicaciones vasculares ocasiona; la arteria radial es la que menos complicaciones da.

Normalmente no se anticoagula a los pacientes para un cateterismo diagnóstico, y se deben tomar medidas de preparación especiales para los pacientes que reciben anticoagulantes, para los que presentan diabetes o insuficiencia renal y para los que puedan ser alérgicos a los medios de contraste radiográficos. En el caso de los pacientes anticoagulados hay que tomar medidas para retirar la warfarina o la heparina a fin de reducir las posibles complicaciones hemorrágicas en el punto de punción femoral (p. ej., hematoma retroperitoneal o seudoaneurisma). Por ejemplo, si un paciente recibe warfarina tras haberle sustituido una válvula aórtica, dejará de recibirla aproximadamente 3 días antes del cateterismo, se controlará el índice normalizado internacional y el paciente podrá recibir heparina en la transición hasta el momento de la intervención; se podrá reanudar la administración de warfarina después de la intervención.

Para los cateterismos programados en pacientes con diabetes insulinodependiente, se suele administrar la mitad de la dosis matutina habitual de insulina en la mañana del procedimiento, para lograr una cobertura razonable de la diabetes y evitar la hipoglucemia. Se suspenderá la administración de metformina antes de la prueba. Los medicamentos para la hipertensión y otras enfermedades se mantendrán hasta la mañana de la intervención, inclusive.

La nefropatía inducida por contraste, que suele dar síntomas 2 a 3 días después del cateterismo, es infrecuente. En los pacientes con diabetes o con insuficiencia renal y en los pacientes deshidratados por la causa que sea, el riesgo de presentar insuficiencia renal inducida por el contraste es tres a cinco veces mayor. En pacientes con insuficiencia renal o con riesgo alto de insuficiencia renal inducida por contraste debido a diabetes o deshidratación, se recomienda hidratación con cloruro sódico para incrementar la diuresis.[A3] El tratamiento con *N*-acetilcisteína ya no se aconseja para evitar la nefropatía por contraste.[A4] Datos recientes indican un efecto beneficioso de la rosuvastatina oral, 40 mg en el momento del ingreso seguidos de 20 mg al día para pacientes con síndrome coronario agudo[A5], o 10 mg durante 2 días antes y 3 días después, para pacientes con diabetes y nefropatía crónica.[A6]

Las reacciones a los medios de contraste son infrecuentes, con una incidencia global del 5% o menos, pero pueden ser graves. Se observan reacciones adversas en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el 10-12% de los pacientes con antecedentes de alergia y en el 15% de los pacientes que han presentado una reacción al contraste en una exploración radiológica previa. Hay tres tipos de alergias al contraste: manifestaciones cutáneas y mucosas, respuestas de la musculatura lisa y anafilactoides menores, y respuestas cardiovasculares y anafilactoides importantes, con edema de laringe o de pulmón. El tratamiento previo con corticoides es útil para reducir todos los tipos de reacciones, salvo la urticaria. Si un paciente indica que ha presentado reacciones alérgicas a medios de contraste en el pasado recibirá medicación previa con prednisona (60 mg por vía oral la noche antes de la intervención y en la mañana de la intervención) y difenhidramina (25-50 mg por vía oral en la mañana de la intervención). Los pacientes que hayan presentado reacciones anafilactoides en el pasado deberán recibir premedicación con esteroides en las mismas dosis antedichas. No parece que el tratamiento sistemático con un bloqueante del receptor de la histamina$_2$ (p. ej., cimetidina) aporte ningún beneficio.

La hipotensión durante el cateterismo cardíaco y después puede deberse a respuesta vasovagal, hemorragia retroperitoneal oculta, isquemia o infarto de miocardio, o taponamiento cardíaco. La hipotensión vasovagal se trata con reposición de volumen y atropina (0,5-1,0 mg por vía intravenosa). La hipertensión con dolor dorsal es indicativa de hematoma retroperitoneal. La hipotensión debida a taponamiento cardíaco, que puede darse durante una ICP o después, requiere un diagnóstico rápido, revertir la anticoagulación y una pericardiocentesis urgente (cap. 77).

Puede haber congestión pulmonar en pacientes con función del VI muy deprimida o con valvulopatías muy severas. Una congestión que comprometa la función respiratoria y hemodinámica es una urgencia que se trata con oxígeno, diuréticos, nitroglicerina, fármacos inotrópicos, intubación y la implantación de un balón intraaórtico, en su caso (cap. 107).

El dolor torácico durante la angiografía coronaria no es habitual, pero puede haber isquemia miocárdica, dolor y alteraciones del segmento ST durante una ICP (cap. 74). El tratamiento con nitroglicerina, heparina y antiplaquetarios suele controlar la isquemia miocárdica antes de la revascularización (cap. 72). Son frecuentes las arritmias sin importancia (p. ej., extrasístoles auriculares o ventriculares, breves episodios de taquicardia supraventricular), que se suelen resolver sin tratamiento. La taquicardia o la fibrilación ventriculares son infrecuentes, pero precisan una desfibrilación urgente (cap. 63).

DATOS HEMODINÁMICOS OBTENIDOS EN EL CATETERISMO CARDÍACO

Los datos hemodinámicos son los registros de la presión y el flujo generados por el corazón, que se obtienen durante el cateterismo.[2] La contracción del músculo cardíaco crea una onda de presión que se transmite a través del circuito arterial (fig. 57-1). Las ondas de presión se miden a través de catéteres rellenos de líquido mediante un transductor de presión que convierte la presión mecánica en una señal eléctrica, que se muestra en un monitor de vídeo.

Las mediciones simultáneas de la presión a través de las válvulas cardíacas se utilizan para diagnosticar el estado de la función valvular. Además de las mediciones de la presión, los datos hemodinámicos incluyen también análisis de múltiples saturaciones de oxígeno en muestras de los lados derecho e izquierdo del corazón, para identificar una posible derivación intracardíaca. El gasto cardíaco suele medirse por técnica de termodilución, aunque puede computarse asimismo conociendo el consumo de oxígeno y comparándolo con la relación entre el contenido de oxígeno arterial sistémico y el contenido de oxígeno arterial pulmonar, mediante la ecuación de Fick. Los datos hemodinámicos permiten calcular las resistencias vascular y pulmonar y la superficie de las válvulas cardíacas (v. tabla 53-1). Está indicado obtener datos hemodinámicos completos, con cateterismo de las partes derecha e izquierda del corazón, para evaluar la disnea de cualquier causa; para confirmar los datos ecocardiográficos cuando no coinciden con los resultados clínicos o de otro tipo; y para determinar la situación de las valvulopatías, las miocardiopatías y la fisiología cardíaca constrictiva o restrictiva.

Es excepcional que el cateterismo cardíaco derecho provoque complicaciones. El problema más frecuente consiste en arritmias transitorias causadas por la estimulación mecánica que ejerce el catéter al pasar por el tracto de salida del ventrículo derecho. En pacientes con bloqueo de rama izquierda, puede ser preciso implantar un marcapasos transitorio si se produce un bloqueo de la rama derecha durante el cateterismo del lado derecho del corazón.

Ejemplos de patrones hemodinámicos en las valvulopatías

La severidad de una estenosis valvular depende del gradiente de presión y del flujo que pasa por la válvula. En pacientes con sospecha de estenosis aórtica es preciso medir el gradiente de presión transvalvular siempre que los datos clínicos o ecocardiográficos no coincidan. Aunque los registros de presión necesarios para valorar el gradiente valvular aórtico pueden obtenerse mediante un catéter en el ventrículo izquierdo y el brazo lateral de la vaina en la arteria femoral, es posible conseguir mediciones más precisas con catéter en cola de cerdo de doble luz (fig. 57-2). El área de la válvula aórtica normal es de 2,5 a 3,5 cm^2 en adultos. Se considera una estenosis aórtica severa con áreas de menos de 1,0 cm^2.

En pacientes con estenosis mitral, el gradiente valvular se suele medir utilizando las presiones del VI y de enclavamiento en el lecho capilar pulmonar. El método más preciso para calcular el gradiente en la estenosis mitral emplea las presiones en la aurícula izquierda (medida por punción transeptal) y del ventrículo izquierdo (fig. 57-3). El área normal de la válvula mitral es de 4 a 6 cm^2. Se consideran severas las estenosis con superficie menor de 1,0 a 1,2 cm^2.

En pacientes con insuficiencia mitral es frecuente que en los estudios hemodinámicos se observe una gran onda *v* característica en el registro de la presión de enclavamiento capilar pulmonar (e-fig. 57-2). Durante la ventriculografía izquierda,

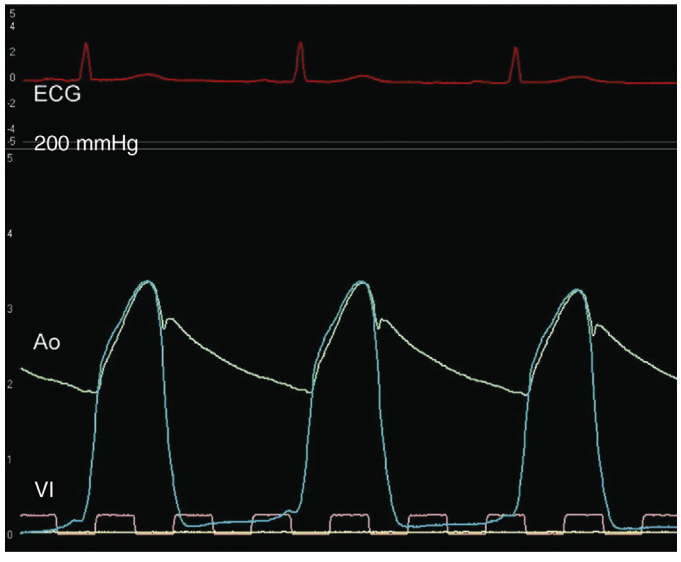

FIGURA 57-1. Presiones normales en el ventrículo izquierdo (VI) y en la aorta (Ao), medidas con un transductor dual de alta precisión.

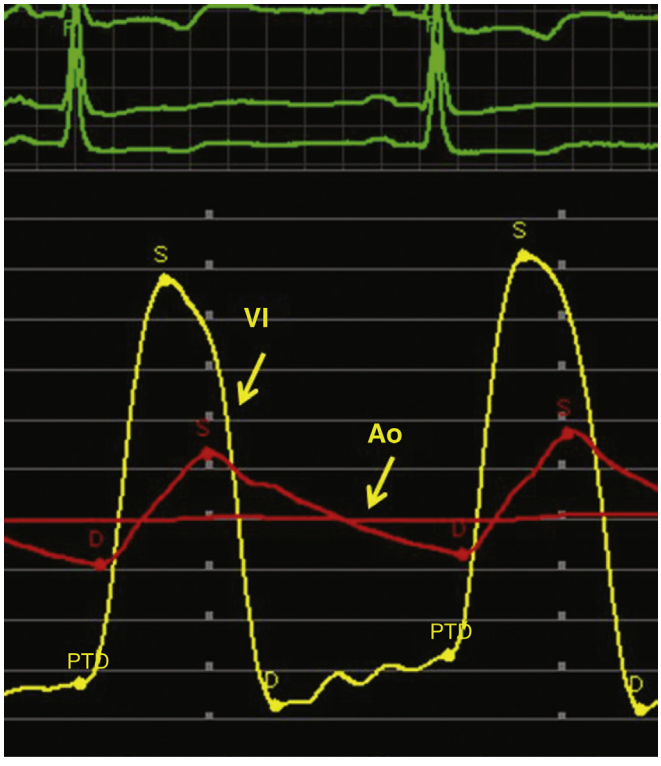

FIGURA 57-2. Hemodinámica de la estenosis aórtica. Presión aórtica (Ao) y ventricular izquierda (VI) en un paciente con estenosis aórtica medida con catéter único de doble luz. Se observa retardo de la presión aórtica en relación con la ventricular izquierda. D = primer punto de presión VI diastólica; PTD = presión telediastólica; S = presión en el VI máxima (sístole).

booksmedicos.org

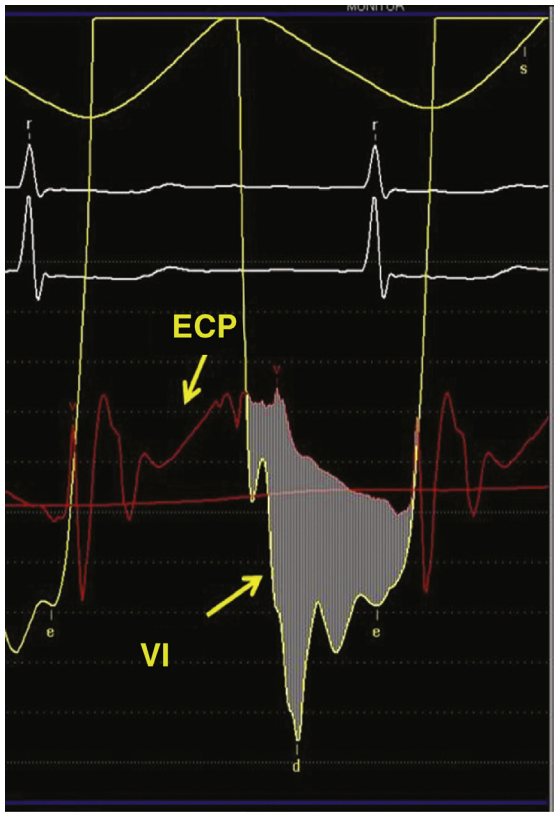

FIGURA 57-3. Estenosis mitral. La diferencia entre presión de enclavamiento capilar pulmonar (ECP) y ventricular izquierda (VI) durante la diástole define el gradiente de estenosis valvular mitral.

la severidad de la insuficiencia mitral se mide en una escala semicuantitativa de 1 a 4 basada en la cantidad de contraste que se ve retroceder desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda, a través de la válvula mitral incompetente. La insuficiencia mitral angiográfica de grado 1 presenta una breve bocanada de contraste en la aurícula izquierda, que se retira de inmediato; en la de grado 2 se observa cómo el contraste pasa a la aurícula izquierda en 3 latidos consecutivos, con una intensidad moderada; en la de grado 3, la aurícula se llena de contraste inmediatamente y muestra un densidad moderada durante 2-3 latidos; y en la de grado 4 el contraste llena toda la aurícula izquierda, a menudo incluyendo la orejuela, con una densidad igual a la del ventrículo izquierdo durante varios latidos después de la inyección.

ANGIOGRAFÍA CORONARIA

La angiografía coronaria permite visualizar las arterias epicárdicas, sus ramas, sus colaterales y sus anomalías, para diagnosticar y tratar a los pacientes con enfermedad coronaria (fig. 57-4). Antes de la ICP, la angiografía muestra no solo la presencia y la localización de estenosis, sino también la proximidad de ramas colaterales de mayor o menor tamaño, las alteraciones luminales (p. ej., trombos), las zonas de calcificación y el suministro colateral, que influirán en la decisión sobre la revascularización y en las técnicas que se utilizarán para ello. Para lograr que las imágenes radiográficas bidimensionales muestren el árbol coronario en tres dimensiones, se precisan múltiples posiciones del sistema radiográfico.

Evaluación de las estenosis coronarias

En la mayor parte de los casos el grado de estenosis se expresa como el porcentaje de reducción del diámetro luminal estimado del segmento más estenosado, con respecto al segmento de vaso adyacente «normal» o no obstruido desde el punto de vista angiográfico, en la proyección radiográfica en la que sea más severa (fig. 57-5). Como el operario hace una estimación visual, es imposible que sea exacta, aunque la variación entre dos o más hemodinamistas experimentados es inferior al 20%. No siempre hay que suponer que la severidad de una estenosis se asocia a una fisiología (flujo) anómala y a isquemia. Además, la enfermedad coronaria es un proceso difuso, por lo que mínimas irregularidades luminales en la angiografía pueden indicar enfermedad coronaria significativa aunque no sean obstructivas en el momento de la angiografía. Se puede conocer la repercusión fisiológica o el detalle morfológico precisos de la estenosis con catéteres especializados y con guías con sensores en la punta. Por ejemplo, es posible evaluar las lesiones de severidad intermedia (estrechamiento del 40-70%) sin datos previos de isquemia con una guía con sensor de presión para medir la presión translesional con flujo máximo (p. ej., hiperemia inducida con adenosina). La relación de presión coronaria a presión aórtica con flujo máximo, llamada reserva fraccional de flujo (RFF), representa el porcentaje de flujo normal que atraviesa la estenosis. Las lesiones con valores de RFF superiores a 0,8 se consideran no isquémicas y no precisan revascularización. En cambio, si el valor es inferior a 0,8 puede ser necesaria una ICP. Tras la ICP, la longitud, el diámetro real, la excentricidad y el grado de implicación del calcio de la lesión se determinan mediante imagen ecográfica intravascular obtenida por catéter o con luz reflejada por tomografía de coherencia óptica, para definir la anatomía intravascular y guiar la ICP subsiguiente (fig. 57-6). Sin embargo, ni la ecografía intravascular ni la tomografía de coherencia óptica reemplazan a una determinación funcional de la isquemia mediante el cálculo de la RFF. El grado de colateralización detectado en la angiografía también es importante. Por ejemplo, los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable con alto grado de vasos colaterales registran una mortalidad un 36% inferior a los de colateralización escasa.[3]

Anomalías de las arterias coronarias

En pacientes con dolor torácico o en jóvenes que han sobrevivido a una muerte súbita puede haber anomalías de las arterias coronarias. El aspecto angiográfico de las anomalías coronarias no siempre aclara el problema, por lo que la angiografía por TC (cap. 56) se ha convertido en la modalidad diagnóstica idónea para describir el origen y el recorrido del vaso anómalo (fig. 57-7).

Un posible problema de la angiografía coronaria es el de equivocarse en el diagnóstico cuando no se sospecha del origen anómalo de una coronaria. Como la historia natural de un paciente con una coronaria con origen anómalo puede depender de la anatomía del vaso anómalo, es importante definir bien el origen y el trayecto del vaso. Incluso los hemodinamistas con experiencia tienen problemas para describir el trayecto real del vaso anómalo.

La anomalía coronaria más importante es la que se observa cuando la coronaria izquierda principal sale de la cúspide derecha y tiene un recorrido entre las arterias aorta y pulmonar. El trayecto inicial de la arteria atravesando la pared de la aorta crea una apertura oval estrecha; cuando la aorta se contrae con el ejercicio disminuye el flujo coronario.

Ventriculografía

El ventriculograma izquierdo, que forma parte de casi todos los estudios angiográficos coronarios, aporta información sobre la motilidad de las paredes del corazón (fig. 57-8), los volúmenes del VI en sístole y en diástole, la fracción de eyección del VI, la tasa de eyección, la calidad de la contractilidad, la presencia de miocardiopatía hipertrófica y la insuficiencia valvular mitral. El patrón normal de contracción del VI es un movimiento hacia dentro, coordinado, uniforme y casi concéntrico, de todos los puntos de la superficie ventricular interna durante la sístole. Las alteraciones de la contractilidad se denominan en función de su severidad (p. ej., hipocinesia moderada o intensa, acinesia y discinesia-aneurisma). Una alteración focal de la contractilidad parietal indica la presencia de isquemia, de infarto o de aneurisma.

OTRAS TÉCNICAS QUE SE LLEVAN A CABO EN EL LABORATORIO DE CATETERISMO

Angiografía no cardíaca

Otros estudios angiográficos cardiovasculares que pueden acompañar a la angiografía coronaria y a la ventriculografía izquierda son la aortografía (cap. 78), la angiografía pulmonar (cap. 98) y la angiografía vascular periférica de las arterias ilíacas y de las extremidades inferiores (caps. 79 y 80) o de las arterias renales (cap. 125).

Estudios electrofisiológicos y técnicas de ablación

Un estudio electrofisiológico (EEF) es un procedimiento invasivo que consiste en implantar catéteres con electrodos multipolares en varios puntos del interior del corazón (cap. 62). Los objetivos generales de un EEF son caracterizar las propiedades electrofisiológicas del sistema de conducción, inducir y analizar el mecanismo de las arritmias y evaluar los efectos de intervenciones terapéuticas. Se suelen colocar catéteres con electrodos en la aurícula derecha, a través del anillo de la válvula tricúspide, en la superficie del nódulo auriculoventricular y en el haz de His, el ventrículo derecho, el seno coronario y, a veces, en el ventrículo izquierdo. El EEF se utiliza habitualmente en el tratamiento clínico de pacientes con arritmias supraventriculares y ventriculares (caps. 64 y 65).

Cateterismo cardíaco transeptal

El acceso transeptal utilizando un catéter largo provisto de una aguja que atraviesa la delgada membrana de la fosa oval del tabique interauricular permite introducir un catéter en la aurícula izquierda y llegar hasta el ventrículo izquierdo. Se trata de una técnica establecida para obtener datos hemodinámicos precisos y de alta calidad en pacientes con estenosis aórtica, valvulopatía mitral (estenosis e insuficiencia)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

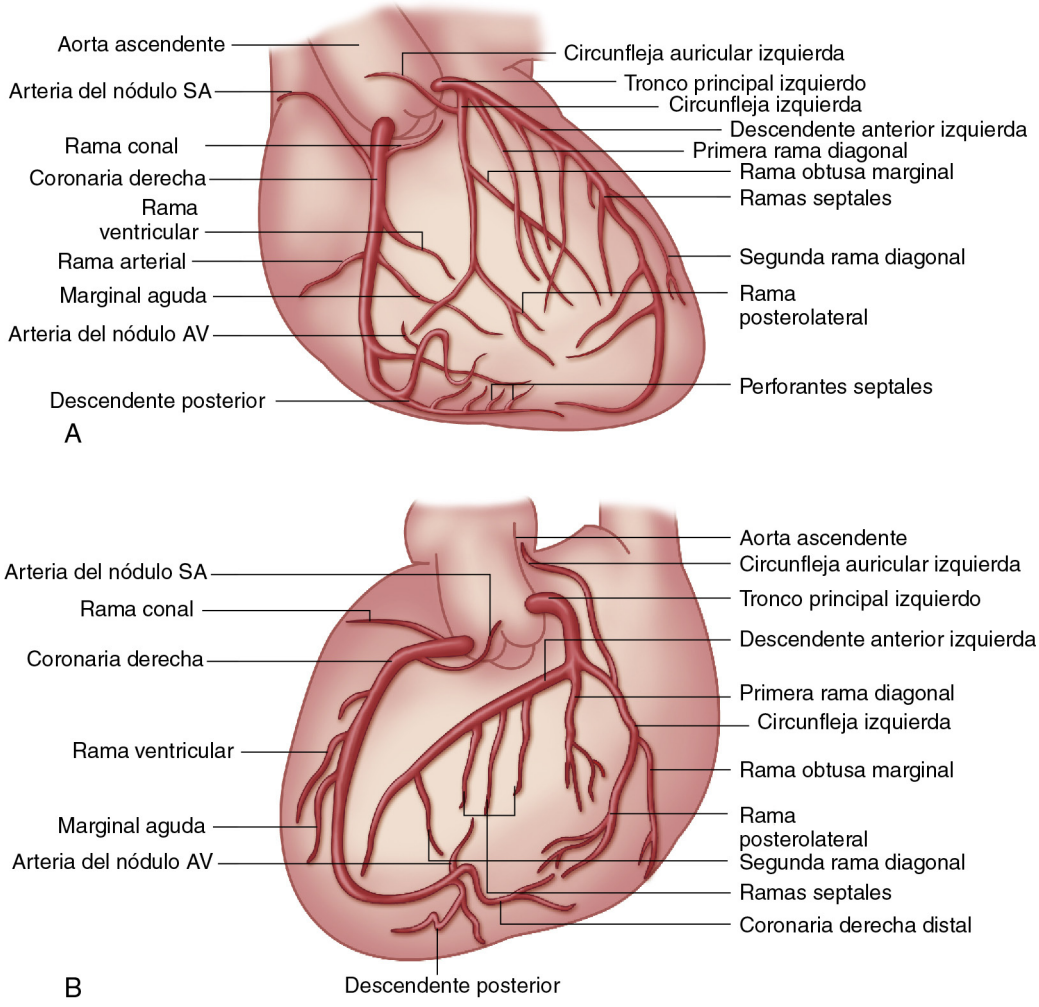

FIGURA 57-4. Vasos coronarios. Se muestran las proyecciones oblicua anterior derecha (A) y oblicua anterior izquierda (B). Las principales arterias son la arteria principal izquierda, la descendente anterior izquierda, la circunfleja y la coronaria derecha. AV = auriculoventricular; SA = sinoauricular. (Modificado de Yang SS, Bentivoglio LG, Maranhao V, et al., eds. From Cardiac Catheterization Data to Hemodynamic Parameters. Philadelphia: Oxford University Press; 1988.)



FIGURA 57-5. Ejemplo de estenosis significativa en la arteria coronaria derecha.

booksmedicos.org

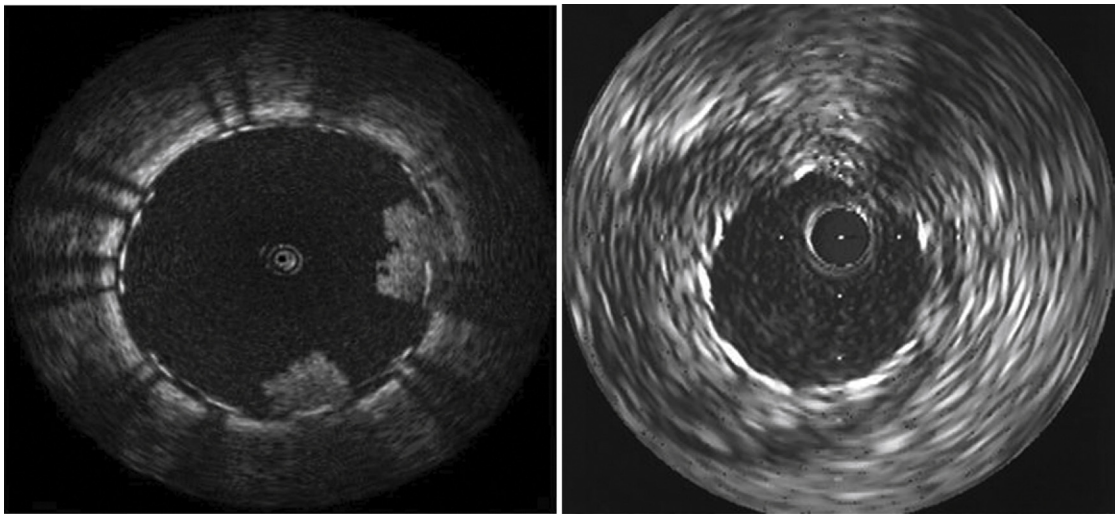

FIGURA 57-6. **Imágenes transversales de una arteria coronaria observada por ecografía intravascular *(derecha)* y por tomografía de coherencia óptica *(izquierda)*.**

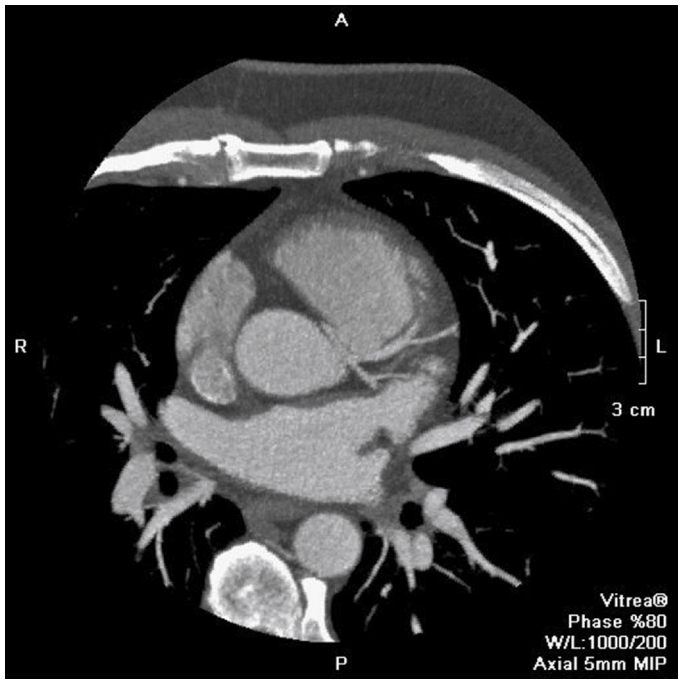

FIGURA 57-7. **Imagen de un estudio angiográfico por tomografía computarizada en la que se observa el origen de la coronaria principal izquierda que sale del seno de Valsalva derecho y avanza en sentido anterior entre la aorta y la arteria pulmonar.**

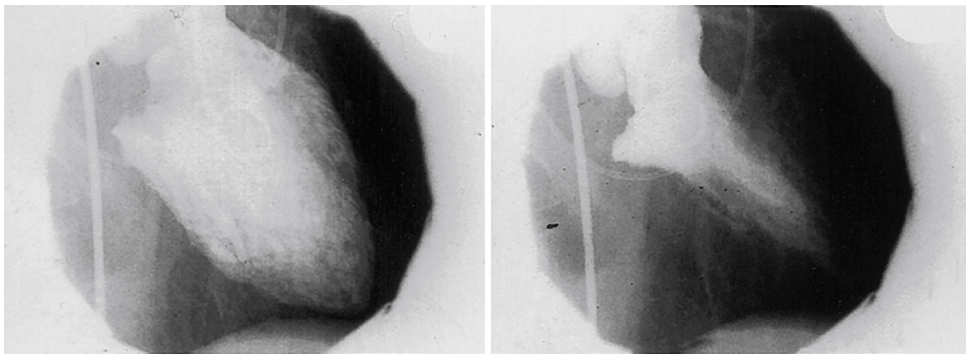

FIGURA 57-8. **Ejemplo de ventriculografía izquierda.** Se aprecia el contorno ventricular en diástole *(izquierda)* y en sístole *(derecha)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y miocardiopatía hipertrófica (gradiente obstructivo del tracto de salida), y para tener acceso para realizar técnicas de valvuloplastia (cap. 75). Los riesgos del cateterismo transeptal, que puede provocar punciones de la raíz de la aorta, del seno coronario o de la pared libre posterior de la aurícula, constituyen problemas potencialmente mortales.

Biopsia endomiocárdica

Para obtener una biopsia endomiocárdica se accede desde la vena yugular interna o desde la vena femoral con un biotomo de metal flexible, para obtener cuatro a seis muestras de 1 mm^3 de miocardio del ventrículo derecho. La biopsia endomiocárdica tiene dos indicaciones concretas: el control del rechazo del trasplante cardíaco (cap. 82) y la detección de la toxicidad cardíaca de las antraciclinas (cap. 60). Otras indicaciones en determinados pacientes son el diagnóstico de miocardiopatía y miocarditis, y la diferenciación entre las miocardiopatías restrictiva y constrictiva.

Otros procedimientos

Las pericardiocentesis (cap. 77) y las ICP (cap. 74) se llevan a cabo en el laboratorio de hemodinámica para indicaciones concretas. Otros procedimientos son la valvuloplastia con balón y la sustitución de la válvula aórtica transcatéter para las valvulopatías estenóticas (cap. 75)[4] y el cierre de comunicaciones interauriculares o de un foramen oval permeable (cap. 69), que se confirman con las saturaciones de oxígeno típicas que se miden en el cateterismo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2481-2489.

A2. Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, et al. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2490-2499.

A3. Koc F, Ozdemir K, Altunkas F, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with diabetes mellitus undergoing coronary angiography and/or intervention: a multicenter prospective randomized study. *J Investig Med*. 2013;61:872-877.

A4. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). Circulation. 2011;124:1250-1259.

A5. Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:71-79.

A6. Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:62-70.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

58 INSUFICIENCIA CARDÍACA: FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

CHRISTOPHER M. O'CONNOR Y JOSEPH G. ROGERS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico que se produce cuando anomalías en la estructura y la función del miocardio alteran el gasto cardíaco o reducen el llenado de los ventrículos. Los rasgos característicos del síndrome de insuficiencia cardíaca son disnea (falta de aliento), fatiga, retención de líquidos, rendimiento deficiente en el ejercicio y edema. La congestión pulmonar es una característica frecuente, aunque no universal, de modo que el término *insuficiencia cardíaca congestiva* ha dejado de utilizarse.

EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo de insuficiencia cardíaca durante toda la vida del individuo es, al menos, de un 20% para los estadounidenses y de un 25% para los europeos.[1] Aunque estas incidencias acumuladas se han mantenido estables durante los últimos 30 años, la prevalencia de insuficiencia cardíaca ha aumentado, debido a la mayor supervivencia a largo plazo de los pacientes con cardiopatía isquémica y otras formas de cardiopatía, así como por la fuerte asociación entre insuficiencia cardíaca y edad avanzada.[2] Por ejemplo, más del 10% de la población mayor de 80 años presenta insuficiencia cardíaca y los pacientes viven progresivamente más tiempo con insuficiencia cardíaca clínica. Hoy en día, en EE. UU., más de 5 millones de pacientes presentan insuficiencia cardíaca clínica, y se generan más de 1 millón de hospitalizaciones anuales por esta causa. La insuficiencia cardíaca es la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años. Una vez que el paciente ha sido ingresado por insuficiencia cardíaca, el riesgo de nueva hospitalización en 30 días es del 25% y el riesgo de mortalidad en 30 días tras el alta es del 10%. A pesar del aumento de la supervivencia, las tasas de mortalidad absoluta por insuficiencia cardíaca siguen siendo, aproximadamente, de un 50% en los 5 años posteriores al diagnóstico.

Entre un 40 y un 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen conservada la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Estos pacientes tienden a tener más edad y a ser mujeres con antecedentes de hipertensión y diabetes, en comparación con los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección baja. La tasa de mortalidad de los pacientes que conservan la fracción de eyección es algo más baja que la correspondiente a aquellos que presentan disminución de la fracción, aunque aun así es más alta que en la población de la misma edad.[3] Las tasas de hospitalización y rehospitalización son comparables en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de la fracción de eyección que presenten.

Disparidades

En EE. UU., el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca es más alto en la población afroamericana que en la población blanca, y también son más frecuentes las hospitalizaciones.[4] Los afroamericanos con insuficiencia cardíaca presentan altas tasas de mortalidad, similares a las de la población blanca. Las razones de esas disparidades son multifactoriales y entre ellas se incluyen diferencias en la etiología de la insuficiencia cardíaca, prevalencia de enfermedades concomitantes, situación socioeconómica y respuesta a los tratamientos.

La población hispana de EE. UU. registra un creciente número de casos de insuficiencia cardíaca. Aunque en la actualidad se dispone de escasos estudios realizados a gran escala, datos preliminares indican que dicha población es particularmente vulnerable a esta patología.

Clasificación

La clasificación de la insuficiencia cardíaca tiene en cuenta el estado y la progresión de la enfermedad, el grado de intolerancia al ejercicio (cap. 51), la medición de la función cardíaca a partir de la fracción de eyección, y su causa.[5] Según el primero de estos criterios, la insuficiencia cardíaca se clasifica por su progresión a través de cuatro estadios, desde la preenfermedad hasta los síntomas avanzados (fig. 58-1). Aplicando el segundo de los criterios, se evalúa el estado funcional, utilizando para ello sistemas de clasificación como los de la New York Heart Association o la Canadian Cardiovascular Society, u otras medidas validadas de tolerancia al ejercicio (v. tabla 51-5). La valoración del estado funcional es la manera más apropiada de conocer las limitaciones del paciente y el impacto de la insuficiencia cardíaca sobre la calidad de vida. También guarda relación con el pronóstico y a menudo se utiliza como criterio secundario de valoración en ensayos clínicos. El tercer enfoque consiste en medir la fracción de eyección. Este método, para el que generalmente se recurre a la ecocardiografía (cap. 55), agrupa a los pacientes de insuficiencia cardíaca en función de si presentan fracción de eyección reducida ($< 50\%$) o preservada. Esta simple clasificación dicotómica ayuda a conocer el proceso fisiopatológico subyacente y a identificar estrategias de tratamiento adecuadas. La clasificación basada en la causa, que distingue entre insuficiencia cardíaca isquémica y no isquémica (cap. 60), resulta de utilidad para guiar la evaluación diagnóstica en el diseño de estrategias de tratamiento. En la actualidad, los trabajos de investigación se centran en una identificación fenotípica más profunda.[6]

Causas de insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca obedece a numerosas causas (tabla 58-1). En EE. UU. y otros países desarrollados, la enfermedad arterial coronaria provoca en torno al 70% de los casos de insuficiencia cardíaca, relacionados generalmente con infarto de miocardio (cap. 73). Aunque la hipertensión es la segunda causa destacada de insuficiencia cardíaca en los países occidentales desarrollados, constituye la causa principal en muchos países en desarrollo. Las enfermedades del miocardio (cap. 60), de las válvulas (cap. 75) y del pericardio (cap. 77), así como las endocrinopatías, las anomalías metabólicas y los trastornos genéticos, también pueden ser causa de insuficiencia cardíaca. La quimioterapia (p. ej., antraciclinas y trastuzumab; cap. 179) y la radioterapia de tórax (cap. 20) dañan en ocasiones el músculo cardíaco. La disfunción miocárdica reversible por exposición a toxinas (p. ej., cocaína [cap. 34] y alcoholismo [cap. 33]), la taquicardia persistente (caps. 64 y 65) y una intensa tensión mental/emocional (p. ej., miocardiopatía de *takotsubo* [cap. 60]) pueden causar disfunción ventricular, que se resuelve al subsanar la etiología desencadenante.

booksmedicos.org

y miocardiopatía hipertrófica (gradiente obstructivo del tracto de salida), y para tener acceso para realizar técnicas de valvuloplastia (cap. 75). Los riesgos del cateterismo transeptal, que puede provocar punciones de la raíz de la aorta, del seno coronario o de la pared libre posterior de la aurícula, constituyen problemas potencialmente mortales.

Biopsia endomiocárdica

Para obtener una biopsia endomiocárdica se accede desde la vena yugular interna o desde la vena femoral con un biotomo de metal flexible, para obtener cuatro a seis muestras de 1 mm^3 de miocardio del ventrículo derecho. La biopsia endomiocárdica tiene dos indicaciones concretas: el control del rechazo del trasplante cardíaco (cap. 82) y la detección de la toxicidad cardíaca de las antraciclinas (cap. 60). Otras indicaciones en determinados pacientes son el diagnóstico de miocardiopatía y miocarditis, y la diferenciación entre las miocardiopatías restrictiva y constrictiva.

Otros procedimientos

Las pericardiocentesis (cap. 77) y las ICP (cap. 74) se llevan a cabo en el laboratorio de hemodinámica para indicaciones concretas. Otros procedimientos son la valvuloplastia con balón y la sustitución de la válvula aórtica transcatéter para las valvulopatías estenóticas (cap. 75)[4] y el cierre de comunicaciones interauriculares o de un foramen oval permeable (cap. 69), que se confirman con las saturaciones de oxígeno típicas que se miden en el cateterismo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2481-2489.

A2. Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, et al. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2490-2499.

A3. Koc F, Ozdemir K, Altunkas F, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with diabetes mellitus undergoing coronary angiography and/or intervention: a multicenter prospective randomized study. *J Investig Med*. 2013;61:872-877.

A4. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). Circulation. 2011;124:1250-1259.

A5. Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:71-79.

A6. Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:62-70.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

58 INSUFICIENCIA CARDÍACA: FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

CHRISTOPHER M. O'CONNOR Y JOSEPH G. ROGERS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico que se produce cuando anomalías en la estructura y la función del miocardio alteran el gasto cardíaco o reducen el llenado de los ventrículos. Los rasgos característicos del síndrome de insuficiencia cardíaca son disnea (falta de aliento), fatiga, retención de líquidos, rendimiento deficiente en el ejercicio y edema. La congestión pulmonar es una característica frecuente, aunque no universal, de modo que el término *insuficiencia cardíaca congestiva* ha dejado de utilizarse.

EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo de insuficiencia cardíaca durante toda la vida del individuo es, al menos, de un 20% para los estadounidenses y de un 25% para los europeos.[1] Aunque estas incidencias acumuladas se han mantenido estables durante los últimos 30 años, la prevalencia de insuficiencia cardíaca ha aumentado, debido a la mayor supervivencia a largo plazo de los pacientes con cardiopatía isquémica y otras formas de cardiopatía, así como por la fuerte asociación entre insuficiencia cardíaca y edad avanzada.[2] Por ejemplo, más del 10% de la población mayor de 80 años presenta insuficiencia cardíaca y los pacientes viven progresivamente más tiempo con insuficiencia cardíaca clínica. Hoy en día, en EE. UU., más de 5 millones de pacientes presentan insuficiencia cardíaca clínica, y se generan más de 1 millón de hospitalizaciones anuales por esta causa. La insuficiencia cardíaca es la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años. Una vez que el paciente ha sido ingresado por insuficiencia cardíaca, el riesgo de nueva hospitalización en 30 días es del 25% y el riesgo de mortalidad en 30 días tras el alta es del 10%. A pesar del aumento de la supervivencia, las tasas de mortalidad absoluta por insuficiencia cardíaca siguen siendo, aproximadamente, de un 50% en los 5 años posteriores al diagnóstico.

Entre un 40 y un 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen conservada la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Estos pacientes tienden a tener más edad y a ser mujeres con antecedentes de hipertensión y diabetes, en comparación con los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección baja. La tasa de mortalidad de los pacientes que conservan la fracción de eyección es algo más baja que la correspondiente a aquellos que presentan disminución de la fracción, aunque aun así es más alta que en la población de la misma edad.[3] Las tasas de hospitalización y rehospitalización son comparables en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de la fracción de eyección que presenten.

Disparidades

En EE. UU., el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca es más alto en la población afroamericana que en la población blanca, y también son más frecuentes las hospitalizaciones.[4] Los afroamericanos con insuficiencia cardíaca presentan altas tasas de mortalidad, similares a las de la población blanca. Las razones de esas disparidades son multifactoriales y entre ellas se incluyen diferencias en la etiología de la insuficiencia cardíaca, prevalencia de enfermedades concomitantes, situación socioeconómica y respuesta a los tratamientos.

La población hispana de EE. UU. registra un creciente número de casos de insuficiencia cardíaca. Aunque en la actualidad se dispone de escasos estudios realizados a gran escala, datos preliminares indican que dicha población es particularmente vulnerable a esta patología.

Clasificación

La clasificación de la insuficiencia cardíaca tiene en cuenta el estado y la progresión de la enfermedad, el grado de intolerancia al ejercicio (cap. 51), la medición de la función cardíaca a partir de la fracción de eyección, y su causa.[5] Según el primero de estos criterios, la insuficiencia cardíaca se clasifica por su progresión a través de cuatro estadios, desde la preenfermedad hasta los síntomas avanzados (fig. 58-1). Aplicando el segundo de los criterios, se evalúa el estado funcional, utilizando para ello sistemas de clasificación como los de la New York Heart Association o la Canadian Cardiovascular Society, u otras medidas validadas de tolerancia al ejercicio (v. tabla 51-5). La valoración del estado funcional es la manera más apropiada de conocer las limitaciones del paciente y el impacto de la insuficiencia cardíaca sobre la calidad de vida. También guarda relación con el pronóstico y a menudo se utiliza como criterio secundario de valoración en ensayos clínicos. El tercer enfoque consiste en medir la fracción de eyección. Este método, para el que generalmente se recurre a la ecocardiografía (cap. 55), agrupa a los pacientes de insuficiencia cardíaca en función de si presentan fracción de eyección reducida ($< 50\%$) o preservada. Esta simple clasificación dicotómica ayuda a conocer el proceso fisiopatológico subyacente y a identificar estrategias de tratamiento adecuadas. La clasificación basada en la causa, que distingue entre insuficiencia cardíaca isquémica y no isquémica (cap. 60), resulta de utilidad para guiar la evaluación diagnóstica en el diseño de estrategias de tratamiento. En la actualidad, los trabajos de investigación se centran en una identificación fenotípica más profunda.[6]

Causas de insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca obedece a numerosas causas (tabla 58-1). En EE. UU. y otros países desarrollados, la enfermedad arterial coronaria provoca en torno al 70% de los casos de insuficiencia cardíaca, relacionados generalmente con infarto de miocardio (cap. 73). Aunque la hipertensión es la segunda causa destacada de insuficiencia cardíaca en los países occidentales desarrollados, constituye la causa principal en muchos países en desarrollo. Las enfermedades del miocardio (cap. 60), de las válvulas (cap. 75) y del pericardio (cap. 77), así como las endocrinopatías, las anomalías metabólicas y los trastornos genéticos, también pueden ser causa de insuficiencia cardíaca. La quimioterapia (p. ej., antraciclinas y trastuzumab; cap. 179) y la radioterapia de tórax (cap. 20) dañan en ocasiones el músculo cardíaco. La disfunción miocárdica reversible por exposición a toxinas (p. ej., cocaína [cap. 34] y alcoholismo [cap. 33]), la taquicardia persistente (caps. 64 y 65) y una intensa tensión mental/emocional (p. ej., miocardiopatía de *takotsubo* [cap. 60]) pueden causar disfunción ventricular, que se resuelve al subsanar la etiología desencadenante.

booksmedicos.org

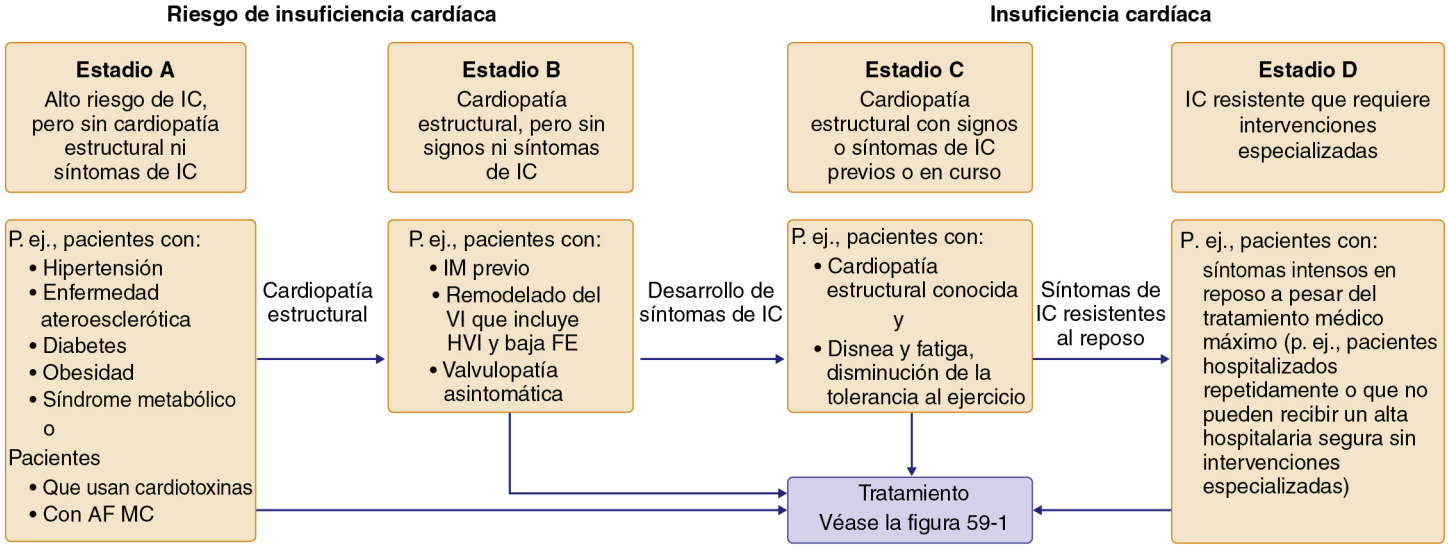

FIGURA 58-1. Estadios de la insuficiencia cardíaca. AF MC = antecedentes familiares de miocardiopatía; FE = fracción de eyección; HVI = hipertrofia del ventrículo izquierdo; IC = insuficiencia cardíaca; IM = infarto de miocardio; VI = ventrículo izquierdo. (Modificado de Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure]. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:e1-e82.)

TABLA 58-1 CAUSAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Enfermedad arterial coronaria, o infarto de miocardio o lesión isquémica previos
Hipertensión
Trastornos familiares o genéticos, entre ellos miocardiopatías dilatadas, miocardiopatías hipertróficas, tesaurismosis y distrofias musculares
Enfermedad valvular: estenosis o insuficiencia
Lesión inducida por tóxico/fármaco, incluida quimioterapia previa
Procesos infiltrantes, como sarcoidosis, amiloidosis y hemocromatosis (miocardiopatía restrictiva)
Disfunción relacionada con arritmia, incluida miocardiopatía inducida por extrasístole ventricular y disfunción relacionada con taquiarritmia auricular
Miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica
Cardiopatía pulmonar, incluido *cor pulmonale*
Agentes infecciosos, entre ellos infecciones por virus y enfermedad de Chagas
Procesos miocárdicos con intervención del sistema inmunitario
Comunicación intracardíaca o extracardíaca, incluidas las fístulas arteriovenosas
Pericarditis constrictiva (es decir, procesos no miocárdicos)
Cambios relacionados con la edad
Trastornos nutricionales, como el beriberi
Estados de gasto elevado, como anemia crónica y tirotoxicosis

TABLA 58-2 FACTORES QUE PUEDEN PRECIPITAR LA DESCOMPENSACIÓN AGUDA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

Isquemia o infarto de miocardio
Arritmias
Empeoramiento de la hipertensión
Empeoramiento de la insuficiencia mitral o tricuspídea
Inicio de medicamentos que empeoran la insuficiencia cardíaca (antagonistas del calcio, β-bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, antiarrítmicos)
Interrupción del tratamiento (incumplimiento por parte del paciente o indicada por el médico)
Descuido en la dieta
Sobrecarga yatrógena de volumen (transfusión, administración de líquido)
Consumo de alcohol
Aumento de la actividad
Fiebre o infección
Anemia
Anomalías tiroideas
Exposición a grandes altitudes
Embarazo

TABLA 58-3 MECANISMOS BIOPATOLÓGICOS DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Hemodinámica
Neurohormonas
Interacciones cardiorrenales
Ciclo anómalo del calcio
Muerte celular
Genética miocárdica

Los mecanismos fisiopatológicos correspondientes que contribuyen a la carga de insuficiencia cardíaca varían según la región del globo. Por ejemplo, las causas infecciosas, como la miocardiopatía de Chagas (cap. 60), muestran prevalencia en América Central y del Sur. La enfermedad valvular reumática es una causa frecuente de insuficiencia cardíaca en países en desarrollo, pero en cambio es muy poco frecuente en los desarrollados.

Debido al elevado número de posibles causas, la identificación de los principales factores que contribuyen a la insuficiencia cardíaca puede suponer un reto diagnóstico para el médico. Por otro lado, una descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca puede guardar relación con un empeoramiento de la causa primaria, con un nuevo problema cardíaco o pulmonar, con la influencia de enfermedades cardíacas que requieren un mayor gasto cardíaco o con un escaso seguimiento de tratamientos con buenos resultados en otros casos (tabla 58-2). Por consiguiente, es esencial un enfoque sistemático de la evaluación clínica. Algunos pacientes tendrán una insuficiencia cardíaca descompensada que requiera hospitalización, mientras que otros presentarán una insuficiencia cardíaca como importante enfermedad concomitante durante la hospitalización por otro problema.

BIOPATOLOGÍA

Distintos factores contribuyen al desarrollo biopatológico y a la progresión de la insuficiencia cardíaca (tabla 58-3). La implicación relativa de estos mecanismos en las manifestaciones fisiopatológicas de la insuficiencia cardíaca (fig. 58-2) varía de un paciente a otro.

Insuficiencia cardíaca con disminución de la fracción de eyección

Un principio esencial en la hemodinámica de la insuficiencia cardíaca es que una anomalía de la función miocárdica es responsable de que el corazón deje de ser capaz de bombear sangre a un ritmo proporcional a las necesidades de los tejidos metabolizadores, o que pueda hacerlo solo en el marco de presiones cardíacas de llenado elevadas.[7] En corazones con insuficiencia, un incremento de la carga hemodinámica causa falta de adaptación reguladora de las vías neurohormonales que reducen la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

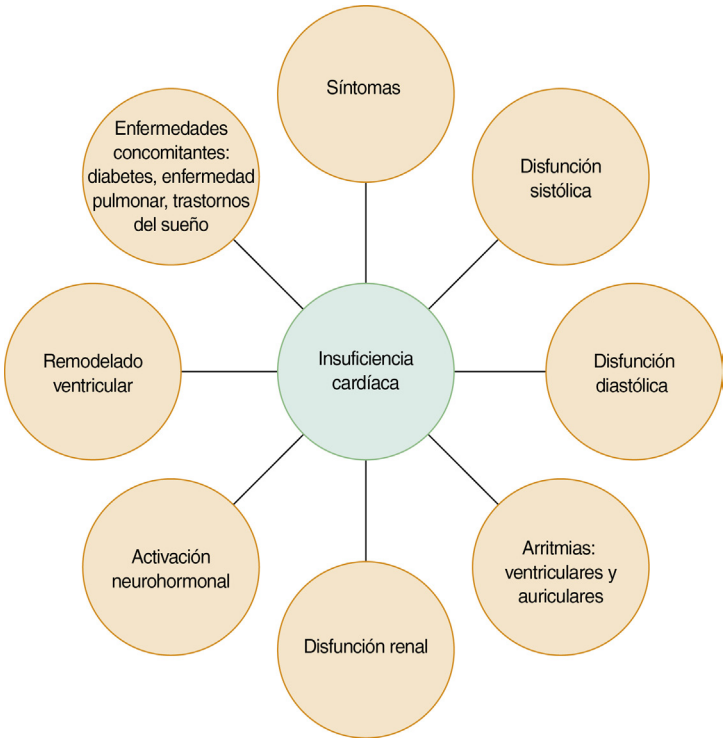

FIGURA 58-2. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Factores que contribuyen al proceso fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca y lo agravan.

contractilidad intrínseca muscular (cap. 53), en parte debido al remodelado ventricular. La estructura de la matriz extracelular del corazón tiene un papel central en el andamiaje ventricular y en la función global de bombeo. La fibrosis de sustitución después de lesión miocárdica (p. ej., infarto de miocardio, exposición a toxinas o activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona) incrementa el contenido de tejido conectivo e impide la función de bombeo normal (cap. 53). Se han identificado diversas vías neurohormonales con acción reguladora de la fibrosis miocárdica, entre ellas la aldosterona, las metaloproteinasas de matriz, los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), el TNF-α y el ST2.

Los mecanismos neurohumorales subrayan la importancia de la activación del sistema nervioso adrenérgico en el desarrollo y la progresión de la disfunción ventricular izquierda. La activación inicial del sistema nervioso simpático es probablemente resultado de una disminución de la presión diferencial, que activa los barorreceptores arteriales. La evidencia de su activación proviene de las concentraciones elevadas de noradrenalina circulante, registros directos de nervio simpático que muestran actividad elevada y aumento de la liberación de noradrenalina en diversos órganos, entre ellos el corazón. En la insuficiencia cardíaca, los elementos del sistema renina-angiotensina-aldosterona son activados en una fase relativamente temprana. Los supuestos mecanismos de inducción son hipoperfusión renal, estimulación del sistema β-adrenérgico e hiponatremia. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona da lugar a la estimulación del corazón debilitado, al tiempo que causa vasoconstricción periférica, y retención de sodio y líquidos. El resultado inicial es una mejora de la circulación y de la perfusión de los órganos vitales. Sin embargo, con el tiempo, la activación prolongada de estos sistemas provoca remodelado del ventrículo izquierdo y, a la larga, disfunción. Además, el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona están corregulados, de modo que esa actividad aumentada de una vía estimula un incremento simultáneo de la otra. A medida que se deteriora la función cardíaca, la capacidad de respuesta a la noradrenalina disminuye, tal y como ponen de manifiesto la desensibilización del barorreceptor y la regulación a la baja de los receptores adrenérgicos cardíacos. Posteriormente, esta desensibilización puede estimular las respuestas simpáticas. Cuando una vasoconstricción excesiva deprime la función ventricular izquierda, la retención de sodio aumenta las presiones de llenado ventricular, ya de por sí elevadas. Como resultado de ello, la insuficiencia cardíaca se caracteriza por hipoperfusión asociada a hipervolemia. Los efectos dañinos de la vasoconstricción y de la retención de volumen son indicativos de síndromes clínicos de insuficiencia cardíaca.

Los péptidos natriuréticos pueden contrarrestar las acciones de vasoconstricción y retención de sodio del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, al causar vasodilatación arterial y venosa, así como aumento de la natriuresis y la diuresis. De manera similar a otras vías neurohormonales activadas en la insuficiencia cardíaca, el grado de activación de la vía natriurética se asocia a consecuencias adversas para el paciente, como riesgo de hospitalización y muerte.

TABLA 58-4 CIRCUNSTANCIAS QUE CONTRIBUYEN A LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA

Hipertrofia ventricular izquierda
Hipertensión
Fibrosis miocárdica
Fibrosis subendocárdica (por isquemia intermitente, especialmente con diabetes)
Rigidez arterial
Disfunción endotelial

Los efectos compensadores favorables de las vías natriuréticas sugieren que una nueva estimulación o la administración de hormonas natriuréticas exógenas podrían mejorar los signos, síntomas o consecuencias de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la infusión endovenosa del péptido natriurético recombinante nesiritida no ofrece ningún efecto clínico beneficioso destacable.[A1]

Muchos pacientes con insuficiencia cardíaca presentan concentraciones elevadas de endotelina y de arginina vasopresina. Esta última induce vasoconstricción a través de un receptor vascular (V_1) y reduce el aclaramiento de agua libre a través de un receptor tubular renal (V_2). La endotelina causa vasoconstricción prolongada, reducciones en la filtración glomerular y constricción de las arteriolas pulmonares. Aunque tanto la endotelina como la vasopresina son objetivos atractivos para el tratamiento, ensayos clínicos con antagonistas de estos sistemas han resultado negativos, lo cual indica que la interrupción de la activación neurohormonal no es beneficiosa de manera uniforme.

Los mecanismos cardiorrenales hacen hincapié en el papel esencial de la disfunción renal en el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, contribuyendo ambos órganos a la retención de sodio y agua. En la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, los riñones tienen una anatomía y una estructura normales, aunque la congestión venosa pasiva y una disminución de la perfusión renal conducen al empeoramiento de la función renal y a un círculo vicioso de progresiva disfunción de ambos sistemas orgánicos. La insuficiencia renal también compromete la capacidad de utilización de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona para tratar la insuficiencia cardíaca.

El ciclo anómalo del calcio reduce el contenido de dicho elemento en el retículo sarcoplásmico cardíaco, debido a fuga diastólica a través de receptores de rianodina alterados. La disminución del contenido de calcio del retículo sarcoplásmico modifica las interacciones de contracción entre la miosina cardíaca y los miofilamentos de actina. Además, la pérdida de función de las bombas cardíacas SERCA2a (ATPasa 2a de transporte del calcio del retículo sarcoplásmico), que son responsables de la eliminación del calcio citoplásmico, afecta a la relajación ventricular y causa disfunción diastólica.

En todas las formas de insuficiencia cardíaca, diversos factores que suponen una agresión (p. ej., concentraciones altas de neurohormonas, activación adrenérgica, mecanismos inflamatorios y exposición a toxinas) propician la muerte celular. Concentraciones séricas elevadas de muchas citocinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral α, la interleucina 1β y la interleucina 6) pueden inducir disfunción contráctil, fibrosis miocárdica y necrosis de miocitos, quizá por mediación de algunas de las respuestas dañinas a las catecolaminas y a la angiotensina II. La muerte celular es también una causa de insuficiencia cardíaca después de infarto de miocardio.

La taquicardia persistente (p. ej., fibrilación auricular con rápida respuesta ventricular) también da lugar a insuficiencia cardíaca, relacionada posiblemente con estimulación hiperadrenérgica crónica. En algunos pacientes, la respuesta de taquicardia a la insuficiencia cardíaca puede en sí misma contribuir al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Estas formas de insuficiencia cardíaca a veces son reversibles, dependiendo de la contribución relativa de la taquicardia a la disfunción miocárdica subyacente.

Cada día se identifican más mutaciones genéticas como importantes mediadores en el desarrollo de anomalías cardíacas estructurales y funcionales ligadas a la insuficiencia cardíaca sintomática (v. tabla 60-2). La mayoría de las miocardiopatías familiares, casi todas ellas heredadas según un modelo de herencia autosómica dominante, guardan relación con defectos del citoesqueleto o de proteínas nucleares. La miocardiopatía heredada se asocia asimismo a distrofias musculares, enfermedades infiltrantes como la hemocromatosis y trastornos mitocondriales.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

El mecanismo fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada es complejo e incluye alteraciones de la estructura y la función cardíacas, anomalías vasculares, disfunción de órgano final y enfermedades concomitantes interrelacionadas (tabla 58-4). En principio, en la insuficiencia cardíaca con mantenimiento de la fracción de eyección, la disfunción diastólica es consecuencia del aumento de la rigidez ventricular izquierda por hipertrofia y fibrosis intersticial, así como de la relajación anómala del ventrículo izquierdo por disfunción del ciclo del calcio. Aunque existen muchas causas potenciales de insuficiencia cardíaca con mantenimiento de la fracción de eyección, la mayoría de los pacientes presentan

booksmedicos.org

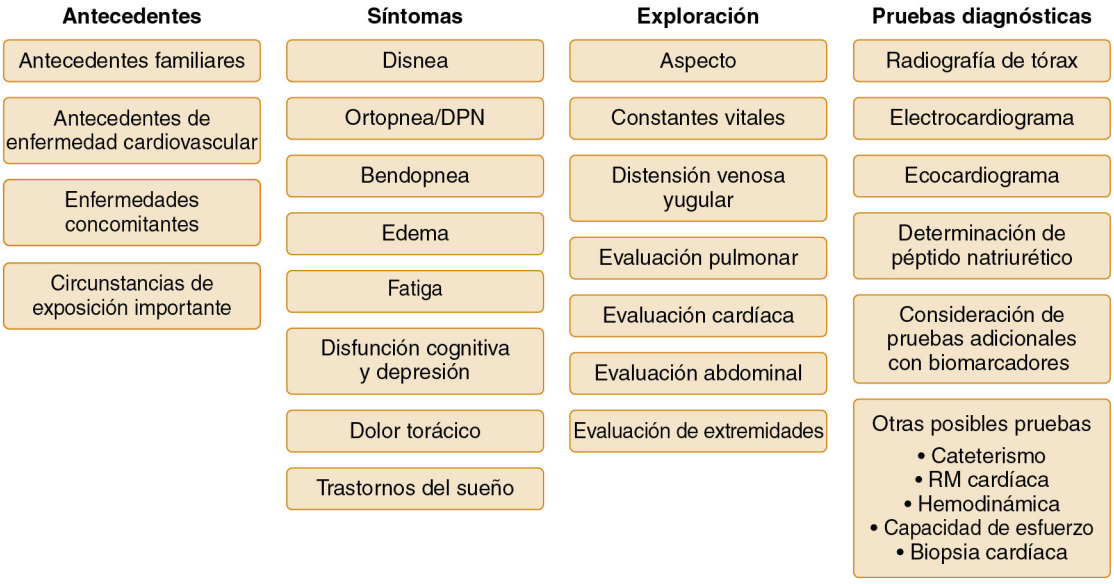

FIGURA 58-3. Evaluación diagnóstica de la insuficiencia cardíaca. Se presentan los distintos componentes de la evaluación diagnóstica de pacientes con insuficiencia cardíaca, desde antecedentes, síntomas y exploración hasta las pruebas diagnósticas. DPN = disnea paroxística nocturna; RM = resonancia magnética.

hipertensión en curso o pasada; la hipertrofia y la fibrosis del ventrículo izquierdo resultantes son responsables del aumento de la rigidez de la cavidad. La cardiopatía isquémica también puede contribuir a la insuficiencia cardíaca con mantenimiento de la fracción de eyección, pero debido a fibrosis subendocárdica o como resultado de disfunción isquémica intermitente. A menudo existe diabetes mellitus, especialmente en mujeres. La edad en sí misma es un factor predisponente crucial porque causa pérdida de miocitos (apoptosis), aumento de la fibrosis con desvíos hacia formas más rígidas de colágeno y pérdida de distensibilidad vascular.

La relajación miocárdica es un proceso dependiente del trifosfato de adenosina. Los procesos que interfieren en el metabolismo energético del miocardio (p. ej., la isquemia) afectan a la relajación miocárdica. Estos cambios dan lugar a disminución de la distensibilidad ventricular y a aumento de las presiones de llenado. Estas últimas, al ser altas, incrementan la presión en los capilares pulmonares y contribuyen a la sensación de disnea. La disfunción diastólica puede mantenerse asintomática durante años, aunque, al aumentar la edad, la disfunción renal, la hipertensión y la progresiva disfunción ventricular izquierda se asocian a desarrollo de síntomas de insuficiencia cardíaca. El perfil hemodinámico en reposo en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada es a menudo normal, pero alteraciones fisiológicas como la taquicardia o el ejercicio físico dan lugar a incrementos exagerados de las presiones de llenado. Este fenómeno es responsable de la marcada dificultad para el ejercicio que se observa en este síndrome. Por otro lado, dado que la contracción auricular es responsable de un porcentaje desproporcionadamente alto del llenado diastólico del ventrículo no distensible, la fibrilación auricular (es decir, la pérdida de contracción auricular) empeora gravemente los síntomas del paciente. Las anomalías de relajación ventricular y rigidez miocárdica limitan el llenado ventricular, de modo que es posible que los pacientes cuenten con un estrecho margen de volumen óptimo de líquido. Una modesta sobrecarga de volumen agrava considerablemente los síntomas de disnea, y la diuresis terapéutica puede precipitar la hipotensión sintomática por escaso llenado ventricular. Si bien a veces la disfunción diastólica se produce de manera aislada como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, la mayoría de los pacientes con disfunción diastólica importante también presentan disfunción sistólica.[8] Como resultado de ello, es preferible clasificar a los pacientes como afectados por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, que como afectados por una insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca es evidente cuando los pacientes presentan los síntomas clásicos de disnea, en combinación con una exploración clínica que indica sobrecarga de volumen. Antecedentes de infarto de miocardio o de hipertensión mal controlada deben suscitar la sospecha del médico sobre el diagnóstico. Por el contrario, este puede no establecerse o retrasarse en pacientes que presentan una evolución más gradual, con síntomas imprecisos, como fatiga e intolerancia al ejercicio. El uso de biomarcadores como los péptidos natriuréticos ha mejorado notablemente la eficacia diagnóstica en los últimos años.

La evaluación de un paciente con supuesta insuficiencia cardíaca debe llevarse a cabo de modo atento y organizado (fig. 58-3 y tabla 58-5).

TABLA 58-5 ENFOQUE DEL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Obtención de la anamnesis y exploración física para identificar trastornos o conductas que podrían causar o agravar la insuficiencia cardíaca
Obtención de los antecedentes familiares para facilitar el diagnóstico de las causas familiares de insuficiencia cardíaca
Valoración del estado de volumen y las constantes vitales en cada consulta
Los pacientes con supuesta insuficiencia cardíaca aguda o de comienzo reciente deben someterse a una radiografía de tórax para valorar el tamaño del corazón y la congestión pulmonar, y para detectar otras enfermedades que podrían causar los síntomas del paciente o contribuir a ellos
Todos los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca han de someterse a una electrocardiografía de 12 derivaciones
En la evaluación inicial de pacientes con insuficiencia cardíaca debe realizarse una ecocardiografía para valorar la función ventricular y la función valvular
Se recomienda la determinación de péptidos natriuréticos en los siguientes casos: Para corroborar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes ambulatorios con disnea, así como en pacientes con posible insuficiencia cardíaca aguda, especialmente en caso de diagnóstico incierto Para establecer el pronóstico o la gravedad de la enfermedad en la insuficiencia cardíaca
La evaluación inicial de pacientes que presentan insuficiencia cardíaca debe incluir hemograma completo, análisis de orina, pruebas de función renal, electrólitos séricos, valores de glucosa y lípidos, pruebas de función hepática y tirotropina
Se recomienda el seguimiento hemodinámico para dirigir el tratamiento en pacientes con dificultad respiratoria o evidencia clínica de perfusión deficiente, en los que las presiones intracardíacas de llenado, correctas o excesivas, no pueden determinarse a partir de la valoración clínica

Modificado de Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-e239.

Síntomas

Disnea

La disnea (cap. 83) es el síntoma más frecuente de insuficiencia cardíaca, pero también el más inespecífico, porque los pacientes con enfermedad pulmonar predominante o anemia presentan a menudo síntomas similares. En la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca, la disnea se presenta solo con la actividad. Es el motivo más frecuente por el que los pacientes solicitan atención por insuficiencia cardíaca, ya sea durante el estado crónico o en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada. La causa más importante de disnea es la congestión pulmonar, que aumenta la acumulación de líquido intersticial o intraalveolar, reduce la distensibilidad pulmonar e incrementa el trabajo respiratorio (fig. 58-4). El alivio de la disnea es un primer objetivo del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Se puede cuantificar y realizar un seguimiento mediante la escala de disnea validada de Likert, que consiste en demarcaciones de 5 o 7 puntos entre las que se pide al paciente que puntúe su grado de mejoría a partir de un punto inicial, desde notablemente mejor hasta notablemente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

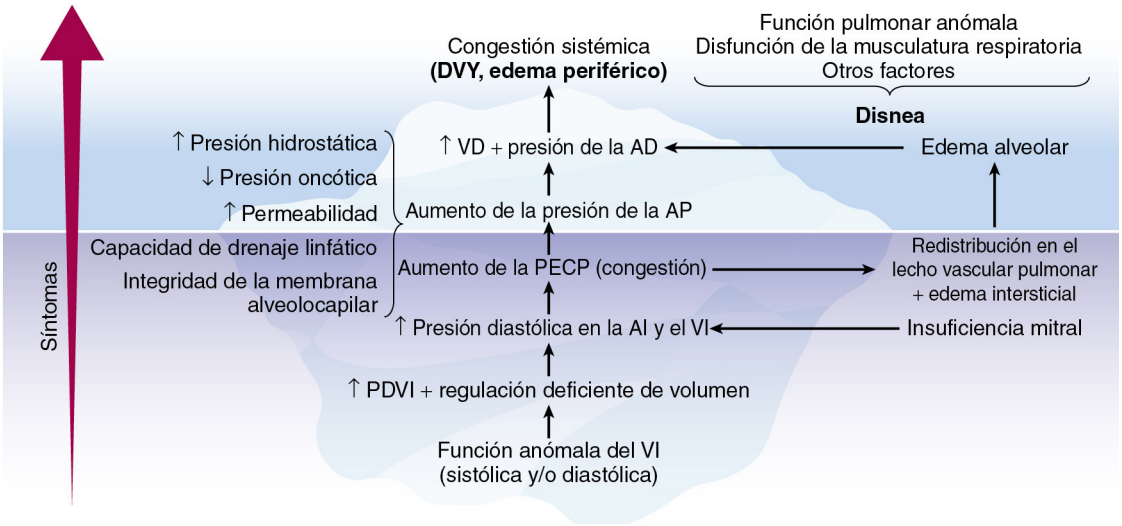

FIGURA 58-4. Papel de la congestión en la insuficiencia cardíaca. AD = aurícula derecha; AI = aurícula izquierda; AP = arteria pulmonar; DVY = distensión venosa yugular; PDVI = presión diastólica del ventrículo izquierdo; PECP = presión de enclavamiento capilar pulmonar; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo. (Tomado de Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:423-433.)

peor, o mediante una escala visual analógica, en la que se pide a los pacientes que puntúen su nivel de dificultad respiratoria en una línea vertical desde 0 en la base hasta 100 en la parte superior, siendo 100 la mejor capacidad respiratoria y 0 la peor disnea. La mejoría de la disnea representa una importante respuesta referida por el paciente, mientras que una disnea más intensa se asocia a peores consecuencias, tanto en el hospital como tras el alta.

La disnea que se experimenta en posición tumbada se denomina *ortopnea*. Este síntoma se concreta sobre todo al preguntar al paciente por su respiración cuando se tumba en la cama por la noche. La ortopnea es consecuencia de un incremento del retorno venoso desde las extremidades y la circulación esplácnica hacia la circulación central al cambiar de postura. El incremento de la precarga ventricular eleva las presiones hidrostáticas de capilares y venas pulmonares. La ortopnea se clasifica de manera característica en función de una escala ordinal basada en el número de almohadas que requiere el paciente para dormir cómodamente sin dificultad respiratoria. Los pacientes con ortopnea pronunciada refieren a veces que son incapaces de dormir en una cama y en cambio pueden dormir en un sillón reclinable. La ortopnea es un síntoma específico de insuficiencia cardíaca y guarda relación con la gravedad de la congestión pulmonar.

La *bendopnea* se define como una disnea intensa que se siente al inclinarse el paciente hacia delante. El mecanismo por el que se produce este fenómeno no ha sido claramente definido, pero parece guardar relación con incrementos de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo durante la flexión del cuerpo en pacientes con elevación inicial de la presión de enclavamiento capilar pulmonar.[9] Parece existir una asociación entre bendopnea y discordancia inicial entre presiones de llenado de los lados derecho e izquierdo (es decir, presión de enclavamiento elevada y desproporcionada en relación con la presión en la aurícula derecha). El espectro clínico de este síntoma y su relación con los resultados no se conocen bien, aunque datos recientes sugieren que este síntoma podría ser más común de lo que se pensaba.

La *disnea paroxística nocturna* es aguda y consiste en una intensa dificultad respiratoria, que despierta al paciente cuando duerme. Estos síntomas deben distinguirse de períodos de apnea relacionados con la respiración alterada durante el sueño (cap. 100). La disnea paroxística nocturna suele manifestarse alrededor de 1 h después de que el paciente se haya acostado y empieza a remitir poco después de despertarse. Se debe a un aumento del retorno venoso y a la movilización de líquido intersticial a partir de la circulación esplácnica y de las extremidades inferiores, con edema alveolar. Es relativamente infrecuente, pero casi siempre se relaciona con insuficiencia cardíaca grave y parece estar asociada a un aumento de la mortalidad.

Fatiga

La fatiga, uno de los síntomas más comunes de insuficiencia cardíaca, aparece en más del 90% de los pacientes. Aunque resulta difícil de cuantificar y no es específica de la insuficiencia cardíaca, su gravedad se relaciona con el pronóstico. Como consecuencia de ello, los médicos deben prestar especial atención a este síntoma como manifestación oculta de insuficiencia cardíaca.

Dolor torácico

El dolor torácico (cap. 51) puede deberse a isquemia miocárdica por enfermedad arterial coronaria subyacente, aunque también afecta a pacientes sin enfermedad obstructiva de la arteria coronaria por aumento de la tensión parietal, que es proporcional al grado de dilatación ventricular izquierda. Los pacientes con insuficiencia cardíaca y preservación de la fracción de eyección e hipertrofia ventricular izquierda pueden desarrollar dolor en el pecho por discordancia entre demanda y abastecimiento de oxígeno. El dolor de pecho en la cardiopatía amiloidea se produce cuando el depósito de proteína amiloide en la capa media de las arteriolas miocárdicas causa isquemia transitoria.

Caquexia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca desarrollan síntomas inespecíficos, entre ellos vómitos, anorexia y dolor abdominal difuso. La atrofia muscular progresiva es una alteración concomitante frecuente entre pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada.[10] En ciertos casos, estos síntomas causan una importante pérdida de peso y masa muscular, denominada caquexia cardíaca, asociada a muy mal pronóstico. En muchos pacientes, estos síntomas provienen de una insuficiencia cardíaca importante del lado derecho y de la consiguiente congestión venosa pasiva en el sistema vascular abdominal o en el hígado. En ocasiones, la insuficiencia tricuspídea grave es un factor implicado. En pacientes con intensa congestión hepática, es posible que el dolor abdominal se localice en el cuadrante superior derecho y que se observe ictericia. El grupo de pacientes que con mayor probabilidad experimentarán estos síntomas son los que presentan notoria insuficiencia cardíaca derecha. Cuando los pacientes se presentan con este conjunto de síntomas, entre los que se incluye dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho como consecuencia de la congestión hepática, esos síntomas de insuficiencia cardíaca a veces se atribuyen inicial y erróneamente a afectación de la vesícula biliar (cap. 155) o a otra enfermedad abdominal. En pacientes con shock cardiogénico avanzado (cap. 107), el dolor abdominal intenso es a veces signo de mal pronóstico de isquemia abdominal (cap. 143).

Disfunción cognitiva y trastornos del estado de ánimo

La disfunción cognitiva (cap. 402) es frecuente, sobre todo en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca. La confusión puede ser una manifestación de un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, relacionado con la hipotensión que pueden provocar los medicamentos que se emplean precisamente para tratar la insuficiencia cardíaca, o una manifestación de una complicación específica de un fármaco concreto, como un β-bloqueante. Aunque en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca la función cerebral intrínseca no se encuentra afectada en sí misma, la hipoperfusión cerebral de la insuficiencia cardíaca avanzada causa deterioro de la memoria, reducción de la capacidad de concentración y alteración de la función mental.

En el 25% de los pacientes con insuficiencia cardíaca se registran síntomas de depresión (cap. 397). Los síntomas depresivos se detectan mediante sencillas preguntas, como las del módulo de depresión del Patient Health Questionnaire (cap. 24), que tiene un valor predictivo del 80% para la depresión y se asocia a peores resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Trastornos del sueño

Los trastornos respiratorios durante el sueño se observan en más del 70% de los pacientes con insuficiencia cardíaca, y se asocian a un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Los patrones de los trastornos respiratorios del sueño son la apnea del sueño (cap. 100) y la apnea del sueño central/respiración de Cheyne-Stokes (cap. 86). Un mismo paciente puede sufrir ambos tipos y la proporción relativa de

booksmedicos.org

cada uno varía en función de la gravedad de la insuficiencia cardíaca y de su tratamiento. El movimiento nocturno de líquido en sentido cefálico desde las extremidades inferiores en pacientes con insuficiencia cardíaca puede empeorar la apnea obstructiva. La apnea del sueño central se debe en parte a la inestabilidad de los sistemas de control de la ventilación que se registra en la insuficiencia cardíaca.

Los trastornos respiratorios crónicos durante el sueño causan también una serie de alteraciones que precipitan o agravan la insuficiencia cardíaca. Dichos trastornos incrementan la presión arterial y el riesgo de arritmias.

Los síntomas de los trastornos respiratorios durante el sueño son hipersomnolencia, ahogo o jadeo durante el sueño, repetidos despertares, sueño no reparador, fatiga durante el día, dificultad de concentración y deterioro de la memoria. Los síntomas pueden resultar difíciles de distinguir de otros propios de la insuficiencia cardíaca, entre ellos el sueño no reparador debido a ortopnea y la disnea paroxística nocturna. Datos preliminares sugieren que la atención al diagnóstico y el abordaje del trastorno respiratorio del sueño mediante ventilación con presión positiva mejoran la calidad de vida en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca.

Exploración física

Una exploración física detenida es esencial para realizar un correcto diagnóstico, para valorar otros posibles trastornos asociados y para comenzar a estimar el pronóstico.

Observación general y constantes vitales

El aspecto general del paciente proporciona detalles relativos a la agudeza y la gravedad de la insuficiencia cardíaca. Los pacientes con síntomas graves pueden mostrarse pálidos o diaforéticos, e incapaces de comunicarse con frases completas. En circunstancias extremas, no pueden tenderse en la cama debido a grave disnea o edema pulmonar. La frecuencia cardíaca a veces es elevada (> 100 latidos/min) y son habituales las extrasístoles ventriculares o las arritmias auriculares. Alrededor del 30% de los pacientes de insuficiencia cardíaca presentan fibrilación auricular (cap. 64). El pulso alternante (amplitud alternante de latidos sucesivos) es un síntoma poco frecuente, pero en teoría es un signo diagnóstico de insuficiencia cardíaca avanzada. La presión arterial suele ser normal o estar elevada, aunque también puede estar baja (presión arterial sistólica < 90 mmHg) en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada con bajo gasto. La presión sanguínea ha sido reconocida como un importante marcador de pronóstico (es decir, la presión arterial más elevada se asocia a mejores resultados a largo plazo), pero estos datos asociados pueden no ser aplicables a todos los subgrupos de pacientes, especialmente al de pacientes de avanzada edad. Un estrecho margen de presión diferencial (p. ej., < 30-35 mmHg) indica asimismo insuficiencia cardíaca más grave. El peso ha de ser valorado y comparado con el peso seco del paciente o con la evolución reciente de su peso. La valoración del peso no solo ayuda al médico a valorar la gravedad de la sobrecarga de volumen, sino que también sirve para cuantificar el grado de caquexia cardíaca. Debe determinarse la frecuencia respiratoria. En la insuficiencia cardíaca se registran frecuencias tanto elevadas como bajas. De igual modo, tanto la hipotermia como la hipertermia son indicativas de shock inminente o causas secundarias de insuficiencia cardíaca.

Venas yugulares

La exploración de las venas yugulares es parte esencial de la exploración física en la insuficiencia cardíaca (cap. 51), tanto al inicio como de forma seriada.[11] El paciente ha de ser colocado parcialmente recostado, con el cuello girado hacia la izquierda. La cabeza debe descansar sobre una almohada para limitar la tensión en los músculos del cuello, lo cual podría impedir la visualización de las pulsaciones venosas (v. fig. 51-2). El método ideal para la medición es la cuantificación en centímetros de agua (normal, 8 cmH_2O) y la estimación del nivel de pulsaciones por encima del ángulo esternal (y añadiendo 5 cmH_2O; v. fig. 51-3). Para distinguir las pulsaciones venosas de las pulsaciones carotídeas, los médicos deben buscar una doble pulsación en la forma de la onda venosa y comparar el ritmo con el pulso arterial en la muñeca. Si no es posible apreciar el máximo de la pulsación venosa yugular en la posición inicial, puede ser necesario volver a situar al paciente para observar el pico de la pulsación. Por ejemplo, en determinadas circunstancias, es necesario colocar al paciente en posición erguida para visualizar el pico de la pulsación junto al trago. La existencia de reflujo abdominoyugular debe valorarse ejerciendo una presión sostenida sobre el abdomen durante 30 s; un hallazgo positivo es un ascenso de al menos 1 cm en la presión yugular, que después disminuye lentamente cuando se deja de ejercer la presión. Estos hallazgos son signo de presiones de llenado del ventrículo derecho anormalmente elevadas. En el 80% de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada se han referido tanto presión venosa yugular elevada como reflujo yugular abdominal anómalo. Ningún otro signo simple es tan sensible.

Otro dato importante que se recoge en el cuello es la evidencia de insuficiencia tricuspídea, que se visualiza como una onda *cv* grande (v. fig. 51-4). Este hallazgo halla confirmación en la observación de pulsaciones hepáticas, que pueden detectarse durante la determinación del reflujo abdominoyugular. Los pulsos carotídeos han de evaluarse en busca de evidencia de estenosis aórtica (v. fig. 51-5) y se han de buscar posibles anomalías tiroideas.

Exploración pulmonar

A pesar de presentar una elevada presión ventricular izquierda de llenado, que se transmite hacia atrás a la aurícula izquierda y a los vasos pulmonares, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca compensada no manifiestan evidencias de congestión pulmonar en la exploración física. Los pulmones de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica pasan por cambios adaptativos y presentan un fuerte drenaje linfático para compensar las elevadas presiones de llenado. No obstante, un subgrupo de pacientes desarrolla acumulación de líquido alveolar, que se aprecia en forma de estertores o «crepitantes» en la exploración clínica (cap. 83). Estos hallazgos son más frecuentes en pacientes con edema pulmonar agudo debido a descompensación súbita por un episodio provocador, como isquemia o empeoramiento de la hipertensión.

El líquido también puede acumularse en el espacio pleural en relación con un aumento de la trasudación y un deficiente drenaje linfático en el marco de una elevación de las presiones venosas sistémicas (cap. 99). En la insuficiencia cardíaca también pueden producirse derrames pericárdicos (cap. 77), particularmente en la miocardiopatía inflamatoria, aunque este patrón de acumulación de líquido es, en general, relativamente infrecuente. El médico debe explorar al paciente mediante auscultación y percusión para detectar la posible presencia de derrames pleurales (cap. 99), que tienden a lateralizar hacia el lado derecho debido a la mayor área superficial de los pulmones y a la situación del diafragma. El diagnóstico de un derrame pleural moderado o grande es esencial, pues su drenaje es una importante intervención para disminuir la disnea.

Exploración cardíaca

La exploración cardíaca es la piedra angular de la evaluación del paciente con insuficiencia cardíaca. La inspección visual puede revelar impulso ventricular derecho, que proporciona información sobre la disfunción ventricular derecha y la hipertensión pulmonar subyacente. La palpación de la localización, el tamaño y la duración del punto de máximo impulso contra la pared torácica proporciona detalles relativos al grado de dilatación ventricular izquierda; el impulso se desplaza lateralmente de forma característica en el marco del agrandamiento ventricular y a veces es sostenido en la hipertrofia ventricular izquierda.

La auscultación de los ruidos cardíacos proporciona información importante relativa al ritmo y la frecuencia de latidos ectópicos. Trastornos como la hipertensión pulmonar pueden apreciarse sobre la base de un incremento de la intensidad del segundo ruido cardíaco. La presencia (o el empeoramiento) de trastornos valvulares (cap. 75) se caracteriza por su potencial contribución a la disfunción cardíaca. Un ruido de galope apical S_3 (v. fig. 51-6) es frecuente en la disfunción grave del VI, y su presencia se relaciona con una elevada presión ventricular izquierda al final de la diástole y con mal pronóstico. Al ser tratados los pacientes por sobrecarga de volumen, la intensidad y la capacidad de detección del ruido de galope S_3 pueden disminuir. El ruido de galope S_4 es habitual en pacientes con cardiopatía isquémica e hipertensión, y es probablemente más indicativo de disfunción diastólica.

Abdomen

La exploración física debe estimar el tamaño del bazo y el hígado, y la presencia de ascitis (cap. 146). La hipertensión intraabdominal y la congestión venosa abdominal pueden causar hipertensión venosa renal y la consiguiente disfunción renal. En individuos con presiones cardíacas derechas notablemente elevadas y en pacientes con importante insuficiencia tricuspídea se observa un hígado pulsátil y de tamaño incrementado. El aumento de tamaño y la disfunción del hígado constituyen un importante paso en la determinación del momento más adecuado para la intervención en una válvula tricúspide con insuficiencia. En el ámbito de la enfermedad hepática irreversible (cirrosis cardíaca), los pacientes con insuficiencia cardíaca corren un riesgo considerablemente más alto durante las intervenciones quirúrgicas. Así pues, una exploración abdominal completa es un componente esencial en la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Extremidades

El edema (cap. 51) se debe a una retención de sodio por bajo gasto cardíaco y reducción de las presiones de perfusión renal, lo cual en última instancia da lugar a elevación de las presiones de llenado del lado derecho, aumento de las presiones hidrostáticas en la circulación venosa y trasudación de líquido a espacios intersticiales en áreas declives, especialmente tobillos y extremidades inferiores. El edema suele medirse en una escala de 0 a 3 + , aunque este sistema muestra una marcada variación entre observadores. El edema periférico es un hallazgo inespecífico y el edema debido a insuficiencia cardíaca debe distinguirse del edema relacionado con uso de medicamentos (p. ej., antagonistas del calcio, tiazolidinedionas o antiinflamatorios no esteroideos), insuficiencia venosa o hipoproteinemia.

También ha de valorarse la temperatura de las extremidades. Unas extremidades frías sugieren escaso gasto cardíaco o enfermedad arterial periférica concomitante (cap. 79).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

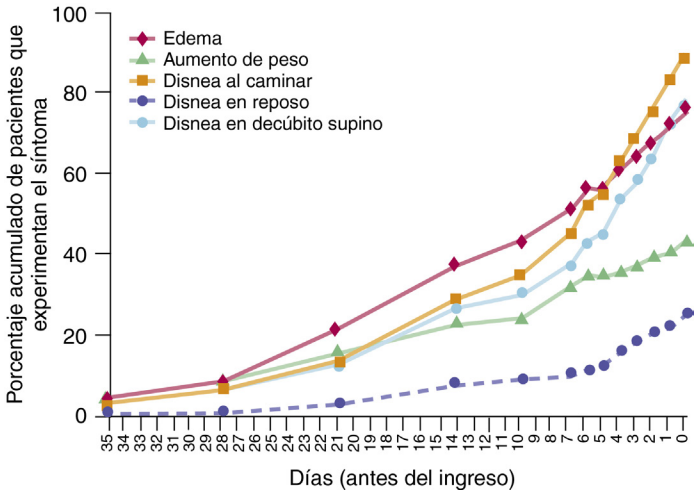

FIGURA 58-5. Número de días desde el inicio del empeoramiento de determinados síntomas de insuficiencia cardíaca hasta el ingreso en el hospital: porcentaje acumulado de pacientes. (Tomado de Schiff GD, Fung S, Speroff T, et al. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med.* 2003;114:625-630.)

DIAGNÓSTICO

Patrones de presentación

La presentación inicial oscila entre hallazgos imprecisos en el paciente ambulatorio hasta descompensación aguda que requiere hospitalización. Una presentación inicial puede corresponder a la progresión gradual de una insuficiencia cardíaca (en estadio A o B) conocida pero antes asintomática, o bien ser el primer indicio de una alteración de la función cardíaca. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca, han de tenerse en cuenta factores precipitantes, como infarto agudo de miocardio (cap. 73), taquiarritmias (caps. 64 y 65), anomalías valvulares nuevas o no identificadas con anterioridad (cap. 75), daño tóxico (incluido el alcoholismo) o miocarditis aguda (cap. 60).

Cuando pacientes con insuficiencia cardíaca en estadio C o D presentan empeoramiento de los síntomas, también es posible que los factores precipitantes de la isquemia miocárdica sean arritmias o un empeoramiento de la función valvular (v. tabla 58-2). Otras enfermedades son anemia, infección, hipertiroidismo y cualquier trastorno que favorezca el incremento del gasto cardíaco. No obstante, en muchos pacientes, el empeoramiento es gradual, presagiado por un incremento, en ocasiones pequeño, de los signos y síntomas del paciente ambulatorio (fig. 58-5).

Electrocardiografía

En todos los pacientes que presenten una posible insuficiencia cardíaca hay que obtener un electrocardiograma de 12 derivaciones (cap. 54). El punto más importante del electrocardiograma es la evaluación del ritmo cardíaco, para identificar isquemia en curso o infarto de miocardio previo, y para detectar evidencia de hipertrofia ventricular izquierda. Las anomalías del ritmo son responsables del desarrollo o del agravamiento de la disfunción cardíaca subyacente. Por ejemplo, una taquiarritmia subyacente puede conducir al desarrollo de disfunción sistólica ventricular izquierda, que es reversible mediante la adecuada intervención. Las ondas Q son indicativas de enfermedad arterial coronaria como probable factor que contribuye a la disfunción ventricular. La presencia de criterios de voltaje para hipertrofia ventricular izquierda señala un diagnóstico de cardiopatía hipertensiva, que incluye insuficiencia cardíaca con preservación de la fracción de eyección. Las anomalías de conducción subyacentes, como el retraso en la conducción ventricular (es decir, morfología de bloqueo de rama), determinan los criterios de elegibilidad para el tratamiento de resincronización cardíaca (caps. 59 y 66) y tienen importantes implicaciones en cuanto al pronóstico. La monitorización con Holter resulta en ocasiones de utilidad para determinar la carga de arritmias ventriculares o latidos ectópicos, porque las miocardiopatías que cursan con taquicardia pueden ser reversibles mediante tratamiento médico o de ablación.

Radiografía de tórax

Los pacientes con posible insuficiencia cardíaca de comienzo reciente o en fase de empeoramiento deben someterse a una radiografía de tórax para valorar el tamaño del corazón y la congestión pulmonar, así como para detectar otras enfermedades que causen o contribuyan a los síntomas. Muchos pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, pero solo una minoría de los que sufren insuficiencia cardíaca crónica, muestran evidencia clara de hipertensión venosa pulmonar (redistribución del lóbulo superior, venas pulmonares de tamaño aumentado) o edema pulmonar (infiltrados periféricos dispersos o perihiliares; v. fig. 56-2). En la radiografía de tórax se identifican asimismo derrames pleurales, generalmente a la derecha si son unilaterales, aunque con frecuencia son bilaterales (v. fig. 99-3). La radiografía también sirve para precisar la localización de cables de dispositivos intracardíacos, como marcapasos biventriculares. Es posible que, en pacientes con empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca, se observe una localización inadecuada de los cables.

Pruebas de laboratorio

La evaluación inicial de los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca debe incluir: un hemograma completo para detectar anemia y enfermedades sistémicas con manifestaciones hematológicas; análisis de orina y pruebas de función renal para valorar el estado de los riñones; valores séricos de electrólitos para identificar anomalías que requieren tratamiento y ofrecer un punto de partida para el posterior plan terapéutico; valores de glucosa y perfil lipídico para diagnosticar diabetes y dislipidemia, que deben ser atentamente abordadas en pacientes con insuficiencia cardíaca, y concentración de tirotropina. También deben medirse los marcadores de congestión hepática, como los valores altos de aminotransferasa sérica y bilirrubina (cap. 147), ya que son importantes signos pronósticos en pacientes con insuficiencia cardíaca. Las pruebas de cribado para hemocromatosis (cap. 212) o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) resultan razonables en ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca. Las pruebas diagnósticas para enfermedades reumáticas (cap. 256), amiloidosis (cap. 188) o feocromocitoma (cap. 228) no están indicadas de modo sistemático, sino que deben ir dirigidas a pacientes con otros signos indicadores de tales enfermedades. Los valores de anticuerpos virales ofrecen información adicional relativamente escasa, y rara vez están indicados en la evaluación de la insuficiencia cardíaca.

Péptidos natriuréticos

El péptido natriurético cerebral (BNP) y su fragmento amino-terminal (NT-proBNP) proporcionan información pronóstica y diagnóstica gradual más allá de la exploración física y de la historia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca. La concentración de BNP debe medirse para avalar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes ambulatorios con disnea, así como en pacientes con posible insuficiencia cardíaca aguda, especialmente en el marco de un diagnóstico incierto. También es útil para estimar la gravedad de la insuficiencia cardíaca y su pronóstico.

Aunque los valores de BNP son marcadores específicos y relativamente sensibles de insuficiencia cardíaca clínicamente confirmada, los niveles circulantes se ven condicionados por patologías concomitantes. Por ejemplo, la obesidad reduce las concentraciones de BNP, mientras que la edad avanzada y la disfunción renal se asocian a valores más altos. La mayoría de las terapias para la insuficiencia cardíaca aminoran las concentraciones de BNP, pero la utilidad del tratamiento de la insuficiencia cardíaca guiada por BNP no ha quedado establecida.

Troponina

Debido al aumento de la sensibilidad de las pruebas de troponina actualmente disponibles, la mayoría de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda presentan elevaciones de troponina circulante, incluso sin isquemia miocárdica evidente. Estas elevaciones, indicativas de lesión o necrosis miocítica en curso, se asocian a peores desenlaces clínicos y mayor mortalidad.[12]

Otros biomarcadores: galectina 3 y ST2

Otros biomarcadores son característicos de inflamación, lesión miocítica, regulación neurohormonal al alza y recambio de la matriz extracelular en pacientes con insuficiencia cardíaca (e-tabla 58-1 y e-fig. 58-1). Por ejemplo, los biomarcadores de fibrosis miocárdica, como el ST2 y la galectina 3, se asocian a hospitalización y muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca. En el futuro, es posible que se utilicen estrategias que combinan múltiples biomarcadores en el marco de un modelo de estratificación del riesgo.[13]

Ecocardiografía

En la evaluación inicial del paciente con insuficiencia cardíaca debe realizarse una ecocardiografía para valorar la función ventricular y valvular. Asimismo, la repetición de las ecocardiografías está indicada cuando los pacientes presentan un cambio importante en su estado clínico o reciben tratamiento que puede haber tenido un efecto importante sobre la función cardíaca. Por el contrario, no deben realizarse de forma sistemática mediciones repetidas de la función ventricular izquierda en ausencia de un cambio en el estado clínico o en el tratamiento.

La ecocardiografía (cap. 55) permite la valoración de la función sistólica y diastólica ventricular izquierda (v. figs. 55-2 y 55-3). El grosor de la pared, la dilatación ventricular y las anomalías del movimiento de la pared regional proporcionan datos sobre la etiología subyacente y la cronicidad de la insuficiencia cardíaca. También se puede valorar la insuficiencia ventricular derecha, que se asocia a peor pronóstico; de esta manera se tiene en cuenta la contribución relativa de la disfunción del lado derecho. La ecocardiografía también evalúa la disfunción valvular (cap. 75), que puede ser el resultado o la causa del empeoramiento de la función ventricular. Las mediciones cuantitativas de presión arterial pulmonar y de presión venosa central ayudan a determinar el grado de hipertensión pulmonar y orientan los tratamientos

booksmedicos.org

diuréticos en circunstancias en las que resulta difícil visualizar las venas yugulares. La presencia de un trombo ventricular o auricular requiere anticoagulación. Nuevos métodos en los que se utilizan el análisis de la tensión ventricular y la ecocardiografía tridimensional proporcionan información más detallada sobre asincronía y distensibilidad, y es posible que, en el futuro, sean de utilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada.

Cardiología nuclear y angiografía coronaria

Cuando es posible que la isquemia miocárdica esté contribuyendo a la insuficiencia cardíaca, la arteriografía coronaria (cap. 57) es una opción razonable para valorar la idoneidad de la revascularización. Los elementos predictores de pronóstico más poderosos en pacientes con miocardiopatía isquémica son los antecedentes de infarto de miocardio o revascularización, la estenosis del 75% o más de la arteria coronaria izquierda principal y de la arteria descendente anterior izquierda proximal, la estenosis mayor del 75% de dos o más vasos epicárdicos y la gravedad de la función ventricular. La angiografía coronaria por tomografía computarizada (cap. 56) es una modalidad no invasiva de valoración de la coronariopatía que se debe considerar en pacientes debidamente elegidos.

Las técnicas de imagen no invasivas (cap. 56) para detectar la isquemia y la viabilidad miocárdicas son una opción razonable en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca de comienzo reciente, y en pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida y sin angina, aunque no son candidatos a revascularización. La valoración de la viabilidad es una opción razonable en determinadas situaciones de planificación de la revascularización en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria. No obstante, las pruebas de esfuerzo para valorar la viabilidad miocárdica no han podido identificar a los pacientes que se beneficiarían de la revascularización en comparación con el tratamiento médico aislado.[A2]

El marcador *m*-yodobencilguanidina (mIBG) de tomografía computarizada por emisión monofotónica ha sido ampliamente utilizado para estudiar las causas y los efectos de la hiperactividad simpática cardíaca. Las pruebas de imagen de la actividad simpática cardíaca con mIBG son una herramienta no invasiva que contribuye a la estratificación del riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca. Mediante las técnicas con mIBG, es posible valorar y cuantificar visualmente la captación y la distribución miocárdicas calculando la relación corazón-mediastino. Este enfoque proporciona un índice de actividad simpática cardíaca de elevada reproducibilidad. Se hacen necesarios nuevos estudios para determinar el papel de esta modalidad de imagen en la estratificación del riesgo de insuficiencia cardíaca y en la atención clínica.

Pruebas de imagen por resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética cardíaca (cap. 56), que proporciona datos precisos sobre el volumen y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, resulta de utilidad cuando la ecocardiografía no es adecuada. También ayuda a valorar posibles miocardiopatías infiltrantes si no está clara la causa de la insuficiencia cardíaca, especialmente si se trata de insuficiencia cardíaca con preservación de la fracción de eyección. El realce tardío con gadolinio ofrece importante información sobre el pronóstico en relación con las arritmias ventriculares y el riesgo de mortalidad (v. fig. 56-21).

Biopsia miocárdica

Las directrices generales indican que la biopsia endomiocárdica no debe llevarse a cabo en la evaluación sistemática de pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, resulta útil en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca cuando la sospecha de un diagnóstico concreto puede influir en el tratamiento. Por ejemplo, en pacientes con miocarditis aguda[14] o miocarditis de células gigantes y en pacientes con miocardiopatía sarcoidea o amiloidea (cap. 60), un diagnóstico patológico apropiado ofrecerá información sobre el pronóstico y las recomendaciones terapéuticas. En determinadas circunstancias, puede llevarse a cabo la biopsia junto con pruebas genéticas (es decir, mutación del gen de la transtiretina) para guiar las decisiones sobre el tratamiento y el asesoramiento a la familia.

Valoración de la capacidad de esfuerzo

La capacidad de esfuerzo de un paciente con insuficiencia cardíaca se cuantifica mediante diversas pruebas, entre ellas la prueba de marcha de 6 min y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (cap. 85). Aunque no se recomienda la realización sistemática de estas pruebas, resultan de utilidad para determinar la contribución de las causas cardíacas en comparación con las pulmonares en la limitación funcional. Los resultados de las pruebas pulmonares de esfuerzo son esenciales para determinar la gravedad de la enfermedad en pacientes que están siendo considerados para tratamientos tales como trasplante de corazón o colocación de un dispositivo de asistencia ventricular (cap. 82). Un consumo máximo de oxígeno por debajo de 14 ml/kg/min se asocia a un pronóstico lo suficientemente desfavorable como para que la supervivencia sea probablemente mejor con trasplante o implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda que con tratamiento médico. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar seriada o la prueba de marcha de 6 min también ayudan al seguimiento del curso de la enfermedad en pacientes concretos y de modo objetivo.

Monitorización hemodinámica y métodos diagnósticos invasivos

Los métodos invasivos de seguimiento resultan de utilidad en ciertos pacientes que presentan insuficiencia cardíaca aguda y síntomas persistentes a pesar del ajuste de tratamientos de referencia y de los que no se conoce con certeza el estado de líquidos o la perfusión. No obstante, se debe desaconsejar el uso sistemático de catéteres de arteria pulmonar.[A3]

Hasta un 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección tienen implantado un dispositivo que detecta arritmias y proporciona una valoración hemodinámica. Las mediciones indirectas, como cambios de impedancia o variabilidad de la frecuencia cardíaca, ofrecen datos indicativos de empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca. La Food and Drug Administration de EE. UU. ha aprobado dispositivos hemodinámicos de uso continuo (es decir, que ofrecen mediciones directas de las presiones pulmonares y del ventrículo derecho), que actualmente se hallan disponibles para la medición seriada de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. El uso de estos dispositivos puede convertirse en parte del seguimiento diagnóstico sistemático para guiar el tratamiento en pacientes con dificultad respiratoria o evidencia clínica de perfusión deficiente, y en los que no sea posible determinar mediante valoración clínica la idoneidad o el exceso de las presiones intracardíacas.

CONSECUENCIAS DE UN DIAGNÓSTICO EQUIVOCADO

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca puede ser directo en un paciente con disnea, signos de congestión y valores de BNP elevados. Por el contrario, muchos pacientes presentan múltiples patologías concomitantes que convierten la valoración de la disnea en un dilema diagnóstico. Trastornos pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 88) constituyen el motivo más frecuente de diagnóstico erróneo. Las concentraciones de BNP y los resultados de la ecocardiografía son útiles en tales situaciones. Otras causas potenciales de edema o de sobrecarga de volumen son la insuficiencia renal (cap. 131), la trombosis venosa (caps. 81 y 98) y la insuficiencia valvular. Si la función ventricular izquierda es normal, a veces resulta difícil llegar a una conclusión determinante sobre el papel relativo de la insuficiencia cardíaca en el mantenimiento de la fracción de eyección, en comparación con otras enfermedades concomitantes, como obesidad grave, pérdida de forma física, anemia crónica y otras enfermedades sistémica. Las concentraciones de BNP son útiles en determinadas circunstancias. En otras, es posible que sean necesarias pruebas de esfuerzo o hemodinámicas para establecer el diagnóstico adecuado. Un diagnóstico erróneo puede dar lugar a pruebas diagnósticas innecesarias o excesivas, costes más altos, y aumento de la morbilidad y la mortalidad por uso inapropiado o inexistente de tratamientos para la insuficiencia cardíaca.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32-43.
A2. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1617-1625.
A3. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 2005;294:1625-1633.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

59

INSUFICIENCIA CARDÍACA: TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

JOHN J. V. MCMURRAY Y MARC A. PFEFFER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

El término *insuficiencia cardíaca* es muy amplio, y se utiliza para referirse a un síndrome (es decir, a un conjunto de signos y síntomas) que engloba a una gran variedad de trastornos cardiovasculares y que se asocian a un enorme aumento del riesgo de muerte y de episodios cardiovasculares adversos no mortales (cap. 58).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

diuréticos en circunstancias en las que resulta difícil visualizar las venas yugulares. La presencia de un trombo ventricular o auricular requiere anticoagulación. Nuevos métodos en los que se utilizan el análisis de la tensión ventricular y la ecocardiografía tridimensional proporcionan información más detallada sobre asincronía y distensibilidad, y es posible que, en el futuro, sean de utilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada.

Cardiología nuclear y angiografía coronaria

Cuando es posible que la isquemia miocárdica esté contribuyendo a la insuficiencia cardíaca, la arteriografía coronaria (cap. 57) es una opción razonable para valorar la idoneidad de la revascularización. Los elementos predictores de pronóstico más poderosos en pacientes con miocardiopatía isquémica son los antecedentes de infarto de miocardio o revascularización, la estenosis del 75% o más de la arteria coronaria izquierda principal y de la arteria descendente anterior izquierda proximal, la estenosis mayor del 75% de dos o más vasos epicárdicos y la gravedad de la función ventricular. La angiografía coronaria por tomografía computarizada (cap. 56) es una modalidad no invasiva de valoración de la coronariopatía que se debe considerar en pacientes debidamente elegidos.

Las técnicas de imagen no invasivas (cap. 56) para detectar la isquemia y la viabilidad miocárdicas son una opción razonable en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca de comienzo reciente, y en pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida y sin angina, aunque no son candidatos a revascularización. La valoración de la viabilidad es una opción razonable en determinadas situaciones de planificación de la revascularización en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria. No obstante, las pruebas de esfuerzo para valorar la viabilidad miocárdica no han podido identificar a los pacientes que se beneficiarían de la revascularización en comparación con el tratamiento médico aislado.[A2]

El marcador *m*-yodobencilguanidina (mIBG) de tomografía computarizada por emisión monofotónica ha sido ampliamente utilizado para estudiar las causas y los efectos de la hiperactividad simpática cardíaca. Las pruebas de imagen de la actividad simpática cardíaca con mIBG son una herramienta no invasiva que contribuye a la estratificación del riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca. Mediante las técnicas con mIBG, es posible valorar y cuantificar visualmente la captación y la distribución miocárdicas calculando la relación corazón-mediastino. Este enfoque proporciona un índice de actividad simpática cardíaca de elevada reproducibilidad. Se hacen necesarios nuevos estudios para determinar el papel de esta modalidad de imagen en la estratificación del riesgo de insuficiencia cardíaca y en la atención clínica.

Pruebas de imagen por resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética cardíaca (cap. 56), que proporciona datos precisos sobre el volumen y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, resulta de utilidad cuando la ecocardiografía no es adecuada. También ayuda a valorar posibles miocardiopatías infiltrantes si no está clara la causa de la insuficiencia cardíaca, especialmente si se trata de insuficiencia cardíaca con preservación de la fracción de eyección. El realce tardío con gadolinio ofrece importante información sobre el pronóstico en relación con las arritmias ventriculares y el riesgo de mortalidad (v. fig. 56-21).

Biopsia miocárdica

Las directrices generales indican que la biopsia endomiocárdica no debe llevarse a cabo en la evaluación sistemática de pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, resulta útil en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca cuando la sospecha de un diagnóstico concreto puede influir en el tratamiento. Por ejemplo, en pacientes con miocarditis aguda[14] o miocarditis de células gigantes y en pacientes con miocardiopatía sarcoidea o amiloidea (cap. 60), un diagnóstico patológico apropiado ofrecerá información sobre el pronóstico y las recomendaciones terapéuticas. En determinadas circunstancias, puede llevarse a cabo la biopsia junto con pruebas genéticas (es decir, mutación del gen de la transtiretina) para guiar las decisiones sobre el tratamiento y el asesoramiento a la familia.

Valoración de la capacidad de esfuerzo

La capacidad de esfuerzo de un paciente con insuficiencia cardíaca se cuantifica mediante diversas pruebas, entre ellas la prueba de marcha de 6 min y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (cap. 85). Aunque no se recomienda la realización sistemática de estas pruebas, resultan de utilidad para determinar la contribución de las causas cardíacas en comparación con las pulmonares en la limitación funcional. Los resultados de las pruebas pulmonares de esfuerzo son esenciales para determinar la gravedad de la enfermedad en pacientes que están siendo considerados para tratamientos tales como trasplante de corazón o colocación de un dispositivo de asistencia ventricular (cap. 82). Un consumo máximo de oxígeno por debajo de 14 ml/kg/min se asocia a un pronóstico lo suficientemente desfavorable como para que la supervivencia sea probablemente mejor con trasplante o implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda que con tratamiento médico. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar seriada o la prueba de marcha de 6 min también ayudan al seguimiento del curso de la enfermedad en pacientes concretos y de modo objetivo.

Monitorización hemodinámica y métodos diagnósticos invasivos

Los métodos invasivos de seguimiento resultan de utilidad en ciertos pacientes que presentan insuficiencia cardíaca aguda y síntomas persistentes a pesar del ajuste de tratamientos de referencia y de los que no se conoce con certeza el estado de líquidos o la perfusión. No obstante, se debe desaconsejar el uso sistemático de catéteres de arteria pulmonar.[A3]

Hasta un 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección tienen implantado un dispositivo que detecta arritmias y proporciona una valoración hemodinámica. Las mediciones indirectas, como cambios de impedancia o variabilidad de la frecuencia cardíaca, ofrecen datos indicativos de empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca. La Food and Drug Administration de EE. UU. ha aprobado dispositivos hemodinámicos de uso continuo (es decir, que ofrecen mediciones directas de las presiones pulmonares y del ventrículo derecho), que actualmente se hallan disponibles para la medición seriada de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. El uso de estos dispositivos puede convertirse en parte del seguimiento diagnóstico sistemático para guiar el tratamiento en pacientes con dificultad respiratoria o evidencia clínica de perfusión deficiente, y en los que no sea posible determinar mediante valoración clínica la idoneidad o el exceso de las presiones intracardíacas.

CONSECUENCIAS DE UN DIAGNÓSTICO EQUIVOCADO

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca puede ser directo en un paciente con disnea, signos de congestión y valores de BNP elevados. Por el contrario, muchos pacientes presentan múltiples patologías concomitantes que convierten la valoración de la disnea en un dilema diagnóstico. Trastornos pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 88) constituyen el motivo más frecuente de diagnóstico erróneo. Las concentraciones de BNP y los resultados de la ecocardiografía son útiles en tales situaciones. Otras causas potenciales de edema o de sobrecarga de volumen son la insuficiencia renal (cap. 131), la trombosis venosa (caps. 81 y 98) y la insuficiencia valvular. Si la función ventricular izquierda es normal, a veces resulta difícil llegar a una conclusión determinante sobre el papel relativo de la insuficiencia cardíaca en el mantenimiento de la fracción de eyección, en comparación con otras enfermedades concomitantes, como obesidad grave, pérdida de forma física, anemia crónica y otras enfermedades sistémica. Las concentraciones de BNP son útiles en determinadas circunstancias. En otras, es posible que sean necesarias pruebas de esfuerzo o hemodinámicas para establecer el diagnóstico adecuado. Un diagnóstico erróneo puede dar lugar a pruebas diagnósticas innecesarias o excesivas, costes más altos, y aumento de la morbilidad y la mortalidad por uso inapropiado o inexistente de tratamientos para la insuficiencia cardíaca.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32-43.
A2. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1617-1625.
A3. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 2005;294:1625-1633.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

59

INSUFICIENCIA CARDÍACA: TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

JOHN J. V. MCMURRAY Y MARC A. PFEFFER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

El término *insuficiencia cardíaca* es muy amplio, y se utiliza para referirse a un síndrome (es decir, a un conjunto de signos y síntomas) que engloba a una gran variedad de trastornos cardiovasculares y que se asocian a un enorme aumento del riesgo de muerte y de episodios cardiovasculares adversos no mortales (cap. 58).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Inicialmente, el tratamiento va dirigido a la prevención de la lesión cardíaca (p. ej., debida a hipertensión o a infarto de miocardio) o a limitar la progresión estructural si ya se ha producido lesión cardíaca (p. ej., remodelado del ventrículo izquierdo con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) y a retrasar la aparición de insuficiencia cardíaca sintomática. Una vez que aparecen los síntomas, los tratamientos también pretenden mejorar la función y el pronóstico.

Aproximadamente uno de cada cinco adultos presentará insuficiencia cardíaca. En EE. UU. 5,8 millones de personas tienen insuficiencia cardíaca, y cada año 1 millón de pacientes ingresan en hospitales estadounidenses con el diagnóstico principal de insuficiencia cardíaca. Se calcula que en EE. UU. la insuficiencia cardíaca cuesta 24.000 millones de dólares al año. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (EAC) proporcionan el marco para cuantificar lo que pueden ofrecer los diferentes tratamientos. Incluso cuando llegan a ser definitivos, los EAC solo generan datos sobre riesgos y beneficios promedio de la opción terapéutica evaluada en una cohorte determinada. Como solo es posible deducir las respuestas de los pacientes individuales a partir de las respuestas globales estimadas del grupo, los EAC no pueden orientar de manera definitiva el tratamiento de cada paciente ni responder a las preguntas que se le hacen al médico sobre las circunstancias concretas del paciente. Otra limitación importante de los EAC es la brevedad relativa del período de observación, que suele ser solo de meses a años, en comparación con la experiencia epidemiológica, que dura decenios. A pesar de estas limitaciones, los EAC son la principal herramienta de la medicina basada en evidencias, y afortunadamente el campo de la insuficiencia cardíaca ha sido objeto de EAC de calidad relativamente alta, que han aportado datos consistentes para mejorar la atención clínica y el pronóstico (tabla 59-1 y e-tabla 59-1). De hecho, la aplicación de los datos de los EAC a la práctica clínica ha logrado mejoras temporales impresionantes de la supervivencia tras el alta de un primer ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca. Además, ha aumentado la edad a la que se pone de manifiesto por primera vez la insuficiencia cardíaca sintomática. A pesar de estos avances tangibles, la insuficiencia cardíaca sigue siendo la principal causa de morbimortalidad en los ancianos.

ESTADIOS DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Las guías de la American Heart Association/American College of Cardiology de evaluación y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica del adulto emplean una estadificación para subrayar la evolución y la progresión de la gravedad de la insuficiencia cardíaca (fig. 59-1).[1] Esta clasificación hace hincapié en el uso de

TABLA 59-1 TRATAMIENTOS DE EFECTOS BENEFICIOSOS DEMOSTRADOS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA*

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
Antagonistas del receptor de la angiotensina
β-bloqueantes
Antagonistas del receptor de mineralocorticoides
Sacubitril-valsartán
Hidralacina-dinitrato de isosorbida
Ivabradina
Digitálicos
Tratamiento de resincronización cardíaca
Desfibrilador-cardioversor
Dispositivo de asistencia ventricular
Entrenamiento físico

*Véase la e-tabla 59-1 para más detalles.

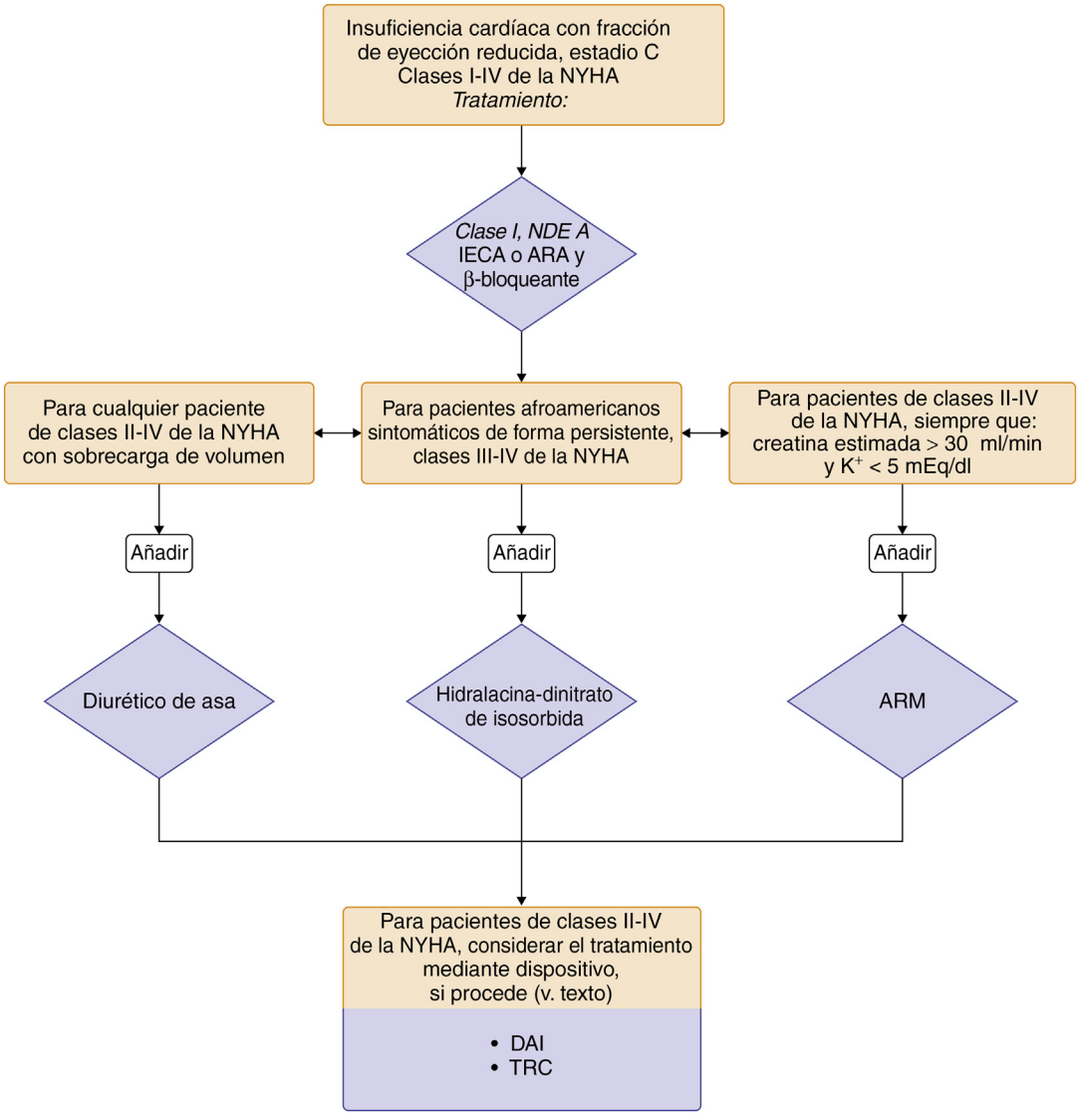

FIGURA 59-1. Abordaje general de la insuficiencia cardíaca. Insuficiencia cardíaca en estadio C con una reducida fracción de eyección. Tratamiento médico basado en datos científicos y orientado por directrices. ARA = antagonista del receptor de la angiotensina; ARM = antagonista del receptor de mineralocorticoides; DAI = desfibrilador automático implantable; IECA = inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; NDE = nivel de evidencia; NYHA = New York Heart Association; TRC = tratamiento de resincronización cardíaca. (Adaptado de Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-327.)

booksmedicos.org

diferentes estrategias y opciones terapéuticas en todo el enorme espectro clínico del síndrome, desde la prevención hasta las medidas paliativas en situaciones terminales.

Estadio A: individuos con riesgo de presentar insuficiencia cardíaca

El estadio A hace referencia a los pacientes con riesgo de presentar insuficiencia cardíaca ante enfermedades cardiovasculares concomitantes como la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y la diabetes mellitus. También se incluyen en este estadio los pacientes con exposición previa a cardiotóxicos, como la doxorubicina (cap. 179) y aquellos con antecedentes familiares de miocardiopatía (cap. 60). Aunque desde el punto de vista técnico estos factores predisponentes no constituyen por sí mismos el síndrome de insuficiencia cardíaca, las guías resaltan la importancia de la identificación de individuos con factores modificables, porque esto representa una oportunidad importante de reducir el número de pacientes en riesgo.

Las estrategias preventivas poblacionales pueden reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, los programas de salud pública cuyo objetivo es la erradicación del insecto vector de *Trypanosoma cruzi* (cap. 347) han conseguido reducir la incidencia de miocardiopatía chagásica (cap. 60) en algunas regiones endémicas de América Central y del Sur.

Otras estrategias poblacionales para reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca requieren esfuerzos de cribado específicos para identificar a los sujetos con factores de riesgo modificables. El factor de riesgo más importante, aunque por desgracia no es modificable, es la edad; la incidencia de insuficiencia cardíaca aumenta en gran medida con cada década a partir de los 45 años (cap. 58). La incidencia de insuficiencia cardíaca se duplica cada decenio a partir de los 45 años, y es el diagnóstico hospitalario principal en los pacientes mayores de 65 años en EE. UU.

HIPERTENSIÓN

De entre los factores modificables, la hipertensión (cap. 67) es sin duda el que más contribuye al riesgo poblacional atribuible. En otras palabras, aunque la hipertensión apenas aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca en una persona con hipertensión, la elevada prevalencia de la hipertensión en la población general hace que, en la población, la hipertensión sea la causa principal de insuficiencia cardíaca.

La contribución de la hipertensión al riesgo de insuficiencia cardíaca ha sido un hallazgo uniforme en todos los grandes estudios epidemiológicos cardiovasculares, y en los primeros EAC sobre el tratamiento antihipertensores se observaron reducciones evidentes del riesgo de insuficiencia cardíaca. De entre los componentes de la presión arterial, la elevación de la presión sistólica influye más en la incidencia de insuficiencia cardíaca que la presión diastólica. De hecho, la edad se asocia a un aumento progresivo de la presión arterial sistólica y a un descenso de la diastólica a medida que la distensibilidad arterial disminuye (cap. 67). En los estudios comunitarios, la hipertensión sistólica aislada y la presión del pulso elevada han sido las medidas de mayor poder predictivo de desarrollo de insuficiencia cardíaca. En el Systolic Hypertension in the Elderly Program el tratamiento antihipertensor con clortalidona seguida por atenolol redujo la incidencia de insuficiencia cardíaca de nuevo diagnóstico en un 50% aproximadamente, efecto que se ha superado recientemente (reducción del riesgo relativo del 64%) con indapamida seguida por perindopril en el Hypertension in Very Elderly Trial, que probablemente sea el último ensayo controlado con placebo sobre la hipertensión. En general, es la reducción real de la presión arterial conseguida y no el fármaco empleado el factor más importante en la prevención de la insuficiencia cardíaca y la disminución de las tasas de episodios cardiovasculares importantes.[A1] Sin embargo, la máxima reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca parece observarse cuando el tratamiento inicial consiste en un diurético y en un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Por el contrario, el tratamiento con α-bloqueantes aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca comparado con otros antihipertensores. El dato más importante es que el tratamiento eficaz de la hipertensión (cap. 67) reducirá sustancialmente la incidencia ajustada a la edad de insuficiencia cardíaca en aproximadamente un 60% en las mujeres y un 50% en los hombres.

OTROS FACTORES DE RIESGO

El tratamiento de los factores de riesgo ateroescleróticos, como la hipercolesterolemia (cap. 206) y la promoción de hábitos de vida saludables, como dejar de fumar (cap. 32), el control de peso (cap. 220), la adopción de la dieta mediterránea (cap. 213) y el ejercicio aeróbico (cap. 16) reducen también el número de individuos que pasan del estadio A al B (cardiopatía estructural pero sin síntomas de insuficiencia cardíaca). Los inhibidores de la ECA protegen frente al desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus o con datos de ateroesclerosis. Aunque la obesidad se correlaciona con la hipertensión, las alteraciones lipídicas y la intolerancia a la glucosa, la elevación del índice de masa corporal es también un factor de riesgo independiente de desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Estadio B: cardiopatía estructural o funcional asintomática

En el estadio B se incluye a los pacientes asintomáticos (clase I de la New York Heart Association o de la Canadian Cardiovascular Society; cap. 58) que presentan una cardiopatía estructural o funcional (p. ej., hipertrofia, dilatación o disfunción del ventrículo izquierdo o valvulopatías), pero que no presentan signos ni síntomas de insuficiencia cardíaca, como disnea o astenia. Además de la anamnesis, de la exploración física y del electrocardiograma (cap. 54), a menudo se requiere un estudio más profundo con ecocardiografía (cap. 55) u otros métodos de imagen (cap. 56) para pacientes asintomáticos con lesión estructural.

Un paciente con infarto agudo de miocardio no complicado es un ejemplo obvio de alguien que pasa de un estadio A a uno B. La reperfusión coronaria rápida, ya sea farmacológica o mecánica, es uno de los objetivos inmediatos del tratamiento, con el propósito de limitar la extensión de la lesión miocárdica, y de reducir el riesgo de muerte y desarrollo futuro de insuficiencia cardíaca (caps. 72 y 73). Los que sobreviven a la fase aguda de un infarto de miocardio, una cohorte de pacientes en estadio B bien estudiada, tienen un riesgo especialmente elevado de desarrollar insuficiencia cardíaca, con una incidencia anual global del 2%, y aún más alta en pacientes mayores, en los que tienen una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) menor, en los que no realizan al menos ejercicio moderado, o los que además tienen hipertensión o diabetes mellitus. Por ejemplo, un paciente clínicamente estable y asintomático que se ha recuperado de un infarto de miocardio pero que es mayor de 60 años, con una FEVI inferior al 50% y antecedentes de diabetes e hipertensión, tiene una probabilidad estimada de muerte o de desarrollo de insuficiencia cardíaca, a 5 años, del 30%; sin hipertensión ni diabetes, la probabilidad a 5 años baja al 12%. En comparación, un paciente más joven que ha superado un infarto de miocardio, con una FEVI mayor del 50% y sin hipertensión ni diabetes tendría una probabilidad estimada, a 5 años, de muerte o desarrollo de insuficiencia cardíaca de tan solo un 3%. Datos recientes también indican que la evaluación de la función ventricular derecha mejora la predicción independiente del riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca. Con los continuos avances en la asistencia de los pacientes con infarto de miocardio (caps. 72 y 73) y con el uso de los desfibriladores automáticos implantables tras el infarto en pacientes con FEVI reducida, el número de pacientes en estadio B, que representan un reservorio para nuevas insuficiencias cardíacas, no deja de aumentar. El DAI se recomienda en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 35% o inferior y que hayan sobrevivido al menos 40 días después de un infarto agudo de miocardio, para reducir así el riesgo de muerte (cap. 73).

El ventrículo izquierdo dañado, generalmente por un infarto de miocardio previo, puede sufrir un aumento progresivo del tamaño de la cámara. Este proceso, también llamado *remodelado ventricular izquierdo,* describe las alteraciones estructurales frecuentemente insidiosas y relacionadas con el tiempo del ventrículo izquierdo lesionado, por las que el aumento del volumen de la cavidad supera al aumento de la masa, de manera que la geometría ventricular global se hace más distorsionada, habitualmente más esférica. Es frecuente que tal distorsión de la geometría del ventrículo izquierdo ocasione insuficiencia mitral. Estos cambios estructurales producen un aumento global y regional de la tensión de la pared miocárdica, lo que puede promover futuros remodelados y contribuir al deterioro progresivo de la función y la estructura cardíacas, a menudo asociado a los estadios finales de la insuficiencia cardíaca sintomática.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca se establece guiado por el estadio de los síntomas y signos (v. fig. 59-1), así como por una sólida literatura sobre terapias de eficacia probada mediante ensayos aleatorizados (fig. 59-2; v. e-tabla 59-1).

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina

Los estudios mecanicistas confirman que los inhibidores de la ECA inhiben la progresiva dilatación del ventrículo izquierdo reduciendo la tensión de la pared durante todo el ciclo cardíaco, así como por la inhibición más directa de las vías de transducción de señales intracelulares implicadas en la hipertrofia miocárdica y en la fibrosis intersticial. Esta atenuación del remodelado ventricular por los inhibidores de la ECA reduce el desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática y la muerte en pacientes asintomáticos en estadio B con disfunción del ventrículo izquierdo en un 20%. Además, en pacientes en estadio B que reciben tratamiento con inhibidores de la ECA se reducen las muertes, que con frecuencia son súbitas e inesperadas y atribuidas a causas cardiovasculares.

Varios inhibidores de la ECA son eficaces en el tratamiento profiláctico de los pacientes de alto riesgo en estadio B, y se ha concretado la dosis objetivo de cada uno de ellos (tabla 59-2). En consecuencia, los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca o ambos trastornos en el marco de un infarto agudo de miocardio deben recibir un inhibidor de la ECA

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Ensayos

Tratamiento	Estadio A	Estadio B	Estadio C	Estadio D
Antihipertensores	✓	✓	✓	
Estatinas	✓	✓	(✓)	(✓)
β-bloqueantes		✓	✓	✓
IECA	✓	✓	✓	✓
Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA)		✓	✓	✓
Hidralacina/nitratos			✓	✓
Digoxina			✓	✓
Ivabradina			✓	✓
Antagonistas de la aldosterona			✓	✓
Desfibrilador automático implantable (DAI)		✓	✓	(✓)
Tratamiento de resincronización cardíaca (TRC)			✓	✓
Dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo (DAVI)				✓

Estadio A	**Estadio B**	**Estadio C**	**Estadio D**
Alto riesgo de IC sin cardiopatía estructural ni síntomas de IC	Enfermedad cardíaca estructural pero sin signos o síntomas de IC	Enfermedad cardíaca estructural con síntomas previos o actuales de IC	IC refractaria que requiere intervenciones especializadas
Pacientes con • Hipertensión • Enfermedad ateroesclerótica • Diabetes • Obesidad • Síndrome metabólico o Pacientes que utilizan • Cardiotóxicos con antecedentes familiares de miocardiopatía	Pacientes con • IM previo • Remodelado VI incluyendo HVI y FE reducida • Enfermedad valvular asintomática	Pacientes con • Enfermedad cardíaca estructural conocida • Disnea y fatiga, tolerancia reducida al ejercicio	Pacientes con síntomas marcados en reposo a pesar del tratamiento médico máximo (p. ej., aquellos hospitalizados de forma recurrente o que no se les puede dar de alta de forma segura sin intervenciones especializadas)
TRATAMIENTO	**TRATAMIENTO**	**TRATAMIENTO**	**TRATAMIENTO**
Objetivos • Tratar la hipertensión • Fomentar el abandono del tabaquismo • Tratar los trastornos de los lípidos • Fomentar el ejercicio periódico • Desaconsejar el consumo de alcohol y de drogas • Controlar el síndrome metabólico **Fármacos** • IECA o ARA según proceda en pacientes vasculares o diabéticos	**Objetivos** • Tratar la hipertensión • Alentar el abandono del hábito de fumar • Tratar las alteraciones lipídicas • Alentar un ejercicio regular • Desaconsejar la ingesta de alcohol, uso ilícito de fármacos • Controlar el síndrome metabólico **Fármacos** • IECA o ARA según proceda en pacientes vasculares o diabéticos • β-bloqueantes en pacientes adecuados **Dispositivos en pacientes seleccionados** • Desfibriladores implantables	**Objetivos** • Tratar la hipertensión • Alentar el abandono del hábito de fumar • Tratar las alteraciones lipídicas • Alentar un ejercicio regular • Desaconsejar la ingesta de alcohol, uso ilícito de fármacos • Controlar el síndrome metabólico • Restricción de la ingesta de sal **Fármacos de uso habitual** • Diuréticos en caso de retención de líquido • IECA • β-bloqueantes en pacientes adecuados • Antagonistas de mineralocorticoides **Fármacos en pacientes seleccionados** • ARA • Digital • Hidralacina/nitratos • Ivabradina **Dispositivos en pacientes seleccionados** • Marcapasos biventricular • Desfibriladores implantables	**Objetivos** • Mismas medidas que para estadios A, B, C • Decisión: nivel de cuidados adecuado **Opciones** • Tratamiento paliativo • Medidas extraordinarias • Trasplante cardíaco • Inótropos crónicos • Soporte mecánico permanente • Cirugía y fármacos experimentales

FIGURA 59-2. Estadios de insuficiencia cardíaca (IC) y tratamientos en los distintos estadios. Aparecen señalados los efectos beneficiosos que han quedado probados en ensayos aleatorizados; las indicaciones entre paréntesis indican efectos beneficiosos dudosos. ARA = antagonista del receptor de angiotensina; FE = fracción de eyección; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; IECA = inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; IM = infarto de miocardio; VI = ventrículo izquierdo.

booksmedicos.org

para reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca crónica, nuevo infarto, accidente cerebrovascular y muerte.[1,2] El antagonista del receptor de angiotensina (ARA) valsartán (tabla 59-3) es tan eficaz como el captopril en la reducción del riesgo de muerte de origen cardiovascular y de otros criterios de valoración cardiovasculares no mortales, por lo que supone una alternativa farmacológica para pacientes que no toleran un inhibidor de la ECA por tos o angioedema.[A2] Es importante destacar que en los pacientes con disfunción de ventrículo izquierdo o insuficiencia cardíaca aguda en el contexto de un infarto de miocardio, la combinación de un inhibidor de la ECA y un ARA no es mejor que cada uno de ellos por separado, de manera que, en este contexto, no se recomienda el tratamiento combinado.

β-bloqueantes

Se sabe desde antiguo que los bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos (β-bloqueantes) reducen la mortalidad y la recurrencia del infarto de miocardio cuando se administran durante la fase aguda del infarto en pacientes sin congestión pulmonar (cap. 73). Sin embargo, el carvedilol (tabla 59-4) también mejora la supervivencia, reduce los infartos no mortales ulteriores y tiene un efecto positivo en la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con un infarto reciente y con FEVI reducida (≤ 40%) cuando se añade a un inhibidor de la ECA, y debe considerarse en estos pacientes.[A3] Para pacientes en estadio B cuya disfunción ventricular izquierda no tiene una etiología isquémica, los datos indicativos del uso de β-bloqueantes son menos sólidos.

Tratamiento de las arritmias

Tanto las alteraciones funcionales como las estructurales pueden originar insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, una frecuencia ventricular rápida persistente en pacientes con fibrilación auricular puede causar una miocardiopatía dependiente de la frecuencia (inducida por la taquicardia) (cap. 64). El control farmacológico adecuado de la frecuencia ventricular, de las intervenciones para restaurar el ritmo sinusal o la ablación de vías de reentrada (cap. 66) pueden reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca.

Otros tratamientos

Cualquier medida que controle la hipertensión o reduzca el riesgo de infarto de miocardio beneficiará a los pacientes en estadio B; por ejemplo las estatinas, los antiplaquetarios y dejar de fumar.

Estadios C y D: insuficiencia cardíaca sintomática

La aparición de signos y síntomas del síndrome de la insuficiencia cardíaca define la transición desde estadios asintomáticos «con riesgo» (A y B) hacia estadios con criterios clínicos de insuficiencia cardíaca sintomática (cap. 58). Esta transición a la fase sintomática subraya la naturaleza progresiva de la insuficiencia cardíaca y anuncia un notable empeoramiento del pronóstico. En un estudio, por ejemplo, la mortalidad a 2 años fue del 27% en pacientes sintomáticos y del 10% en pacientes asintomáticos, a pesar de que la reducción de la FEVI y de que las enfermedades simultáneas fueron similares.

TRATAMIENTO Tto

Los objetivos del tratamiento de los pacientes en estadio C y D son aliviar los síntomas, evitar las hospitalizaciones y prevenir la muerte prematura. En general, las medidas preventivas válidas durante los estadios A y B deben mantenerse en los estadios C y D.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida

Tratamiento farmacológico

Los fármacos son la piedra angular del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática según el conjunto de datos obtenidos en EAC (v. e-tabla 59-1), especialmente en el caso de pacientes con FEVI reducida. Sin embargo, los dispositivos y la cirugía tienen un papel de importancia creciente en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (estadios C y D; v. fig. 59-1). Está claro que el ejercicio mejora el bienestar y los resultados clínicos (v. e-tabla 59-1), pero los datos en apoyo de otras modificaciones del tipo de vida son menos contundentes. La organización y la prestación de la asistencia también pueden influir de manera sustancial en los resultados.

Diuréticos

Mecanismo de acción

Los diuréticos actúan bloqueando la reabsorción de sodio en puntos concretos del túbulo renal, propiciando la excreción urinaria de sodio y agua.

Beneficios clínicos

Aunque no se ha demostrado que mejoren la mortalidad ni la morbilidad en ensayos de grandes dimensiones, los diuréticos son necesarios en casi todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (estadios C y D) para aliviar la disnea y los signos de retención de sodio y agua («congestión»), es decir, el edema periférico y pulmonar. Ningún otro tratamiento mejora los síntomas y los signos de la sobrecarga de sodio y agua tan rápida y eficazmente. Cuando un paciente precisa un diurético, el tratamiento suele ser necesario de por vida, aunque la dosis y el tipo de diurético puedan variar.

Uso práctico

El principio fundamental es prescribir la dosis mínima de diurético necesaria para que el paciente no presente edema («peso seco»). Un uso excesivo puede originar alteraciones electrolíticas, como hiponatremia, hipopotasemia (con riesgo de toxicidad por digital), hiperuricemia (con riesgo de gota) y uremia. El riesgo de insuficiencia renal aumenta por el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La hipovolemia inducida por diuréticos también puede causar hipotensión sintomática y azoemia prerrenal. La restricción de la ingesta de sodio puede ayudar a reducir la necesidad de diuréticos, pero no permite prescindir de ellos. La dosis de estos debe ser flexible, con aumentos transitorios ante retenciones de líquido (p. ej., cuando aumenten los síntomas, se gane peso o aumenten los edemas) y disminuciones cuando se produzca hipovolemia (p. ej., como consecuencia del aumento de la pérdida de electrólitos por gastroenteritis o de la disminución de la ingesta de líquidos).

En algunos pacientes con síntomas poco importantes de insuficiencia cardíaca con función renal conservada (estadio C), suele ser suficiente un diurético tiacídico como la clortalidona. En estadios más avanzados (estadio D) o en pacientes con insuficiencia renal añadida, suele ser necesario un diurético de asa como la furosemida. Los diuréticos de asa causan un rápido inicio de una diuresis intensa pero relativamente corta si se compara con el efecto de una tiacida, que es menos intenso pero más duradero. El momento de la administración del diurético de asa, que no tiene por qué ser a primera hora de la mañana, puede ajustarse según la actividad social del paciente. La administración puede posponerse u omitirse temporalmente si el paciente tiene que viajar o tiene alguna actividad que pueda verse comprometida por la rápida acción del diurético. En la insuficiencia cardíaca grave (estadio D), los efectos de la administración a largo plazo de diuréticos de asa pueden reducirse por un aumento en la reabsorción de sodio en el túbulo distal. Este problema se evita usando una combinación de diurético de asa y tiacida o similares a las tiacidas (p. ej., hidroclorotiacida o metolazona), que actúan sinérgicamente con el diurético de asa bloqueando la reabsorción de sodio en diferentes segmentos de la nefrona. Esta combinación precisa de una monitorización más frecuente de los electrólitos y de la función renal para detectar una hiponatremia inducida por diuréticos, alteraciones de la potasemia y azoemia prerrenal.

En pacientes que se hacen resistentes a la acción de los diuréticos orales se administra temporalmente por vía intravenosa un diurético de asa, en bolos o como infusión continua. Se desconoce por qué se da esta resistencia, pero se piensa que es por importantes factores como la alteración de la absorción de los diuréticos orales por el edema intestinal, la hipotensión, la reducción del flujo sanguíneo renal, la congestión venosa renal y los cambios adaptativos en la nefrona.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (estadios C y D) también han de ser considerados para el tratamiento con un antagonista del receptor de mineralocorticoides (aldosterona), como la espironolactona, que aumenta la excreción de sodio pero no la de potasio (v. más adelante). Los pacientes que reciben una combinación de diuréticos tienen que recibir una vigilancia estricta de la bioquímica en sangre y de su situación clínica. El empleo de un receptor de mineralocorticoides (o, en raras ocasiones, de un diurético ahorrador de potasio) junto con un inhibidor de la ECA o un ARA (no se recomienda el tratamiento con los tres grupos farmacológicos) precisa de una vigilancia estrecha por la posible aparición de hiperpotasemia.

Aunque son muy eficaces en el alivio de síntomas y signos, los diuréticos por sí solos no son suficientes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En los casos de sobrecarga de volumen resistente e intensa, debe considerarse la retirada mecánica de líquido mediante ultrafiltración. Añadiendo otros tratamientos modificadores de la enfermedad se consigue mantener la estabilidad clínica, enlentecer la progresión estructural y reducir el riesgo de hospitalización y de muerte prematura.

Inhibidores de la ECA

Mecanismo de acción

Estos fármacos actúan inhibiendo la enzima que convierte el decapéptido inactivo angiotensina I en el octapéptido activo angiotensina II (y que también escinde la bradicinina). Se cree que en los pacientes con insuficiencia cardíaca el exceso de angiotensina II ejerce muchas acciones dañinas mediadas por la estimulación del receptor de angiotensina II de tipo 1 (RAT1), como la vasoconstricción (que aumenta la poscarga ventricular), el crecimiento excesivo de los miocitos y de la matriz extracelular (lo que contribuye al remodelado ventricular izquierdo incorrecto), la activación del sistema nervioso simpático, las acciones protrombóticas y el aumento de la liberación de la argipresina y la retención de sodio (directamente y mediante la estimulación de la secreción de aldosterona, que activa el receptor de mineralocorticoides).

Los inhibidores de la ECA también reducen la degradación de la bradicinina (ya que la ECA es idéntica a la cininasa II) y el acúmulo de bradicinina resultante es responsable directa o indirectamente de dos de los efectos secundarios específicos de estos fármacos, la tos y el angioedema. La bradicinina, sin embargo, también tiene efectos beneficiosos (vasodilatación, inhibición del remodelado cardiovascular adverso y acciones antitrombóticas), aunque la importancia que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 59-2 GUÍA PRÁCTICA PARA EL USO DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA Y DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DEBIDA A DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

¿POR QUÉ?

En dos ensayos aleatorizados importantes (CONSENSUS I y SOLVD-T) y en un metaanálisis de ensayos de menores dimensiones se ha demostrado de forma concluyente que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) aumentan la supervivencia, reducen las hospitalizaciones y mejoran la clase de la New York Heart Association (NYHA) y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática de *todos* los grados. En otros ensayos aleatorizados importantes en pacientes con disfunción sistólica tras un infarto de miocardio agudo (SAVE, AIRE, TRACE) se ha demostrado que los inhibidores de la ECA aumentan la supervivencia. En pacientes con insuficiencia cardíaca (ATLAS) el criterio de valoración compuesto por muerte u hospitalización se redujo con dosis superiores de inhibidores de la ECA, en comparación con el uso de dosis más bajas. También se ha demostrado que los inhibidores de la ECA posponen o impiden la aparición de insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo *asintomática*.

En pacientes con intolerancia previa a un inhibidor de la ECA, se ha observado que el candesartán reduce el riesgo de la variable compuesta de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, disminuye el riesgo de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca y mejora la clase de la NYHA. Estos datos sobre insuficiencia cardíaca se hallan respaldados por otro ensayo aleatorizado llevado a cabo en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca o ambas en el marco de un infarto agudo de miocardio (VALIANT), en el que el valsartán fue tan eficaz como el inhibidor de la ECA captopril en lo referente a la reducción de la mortalidad y de la morbilidad cardiovasculares.

Añadidos al tratamiento estándar, incluido el inhibidor de la ECA, en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática de cualquier grado, los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) valsartán y candesartán han demostrado, en dos grandes ensayos aleatorizados (Val-HeFT y CHARM), que reducen las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, mejoran la clase de la NYHA y mantienen la calidad de vida. Los dos ensayos CHARM con fracción de eyección ventricular izquierda baja (CHAR-Alternative y CHARM-Added) también pusieron de manifiesto que el candesartán reduce la mortalidad por cualquier causa.

¿EN QUIÉN Y CUÁNDO?

Inhibidores de la ECA

Indicaciones
- En principio, todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección baja
- Tratamiento de primera línea (junto con β-bloqueantes) en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA; debe iniciarse lo antes posible. Los inhibidores de la ECA también son beneficiosos en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática (clase I de la NYHA).

Contraindicaciones
- Antecedentes de angioedema
- Estenosis bilateral de las arterias renales

Precauciones/consultar con un especialista
- Hiperpotasemia significativa ($K^+ > 5$ mmol/l)
- Insuficiencia renal significativa (creatinina > 221 μmol/l o > 2,5 mg/dl)
- Hipotensión intensa (presión arterial sistólica < 90 mmHg), con o sin síntomas.

Deben tenerse en cuenta las siguientes posibles interacciones farmacológicas
- Suplementos de K^+/diuréticos ahorradores de K^+, p. ej., amilorida y triamtereno (precaución con las preparaciones combinadas con furosemida)
- Antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona), bloqueantes del receptor de angiotensina, AINE*
- Sustitutos «bajos en sal» que llevan mucho K^+.

Antagonistas del receptor de angiotensina

Indicaciones
- Tratamiento de primera línea (junto con β-bloqueantes) en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases II a IV de la NYHA e intolerancia a un inhibidor de la ECA por tos o angioedema
- Tratamiento de segunda línea (tras optimización de inhibidor de la ECA y β-bloqueante*) en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases II a IV de la NYHA e intolerancia a un antagonista del receptor de mineralocorticoides

Contraindicaciones
- Estenosis bilateral conocida de la arteria renal

Precaución/solicitud de atención de un especialista
- Como para los inhibidores de la ECA

Interacciones farmacológicas
- Como para los inhibidores de la ECA

¿DÓNDE?

Fuera del hospital para la mayoría de los pacientes.
Excepciones (v. *Precauciones/consultar con un especialista*).

¿QUÉ INHIBIDOR DE LA ECA Y EN QUÉ DOSIS?

	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO
Captopril	6,25 mg dos veces al día	50 mg tres veces al día
Enalapril	2,5 mg dos veces al día	10 a 20 mg dos veces al día
Lisinopril	2,5 a 5 mg una vez al día	20 a 35 mg una vez al día
Ramipril	2,5 mg una vez al día	5 mg dos veces al día o 10 mg una vez al día
Trandolapril	0,5 mg una vez al día	4 mg una vez al día

¿QUÉ ARA Y EN QUÉ DOSIS?

	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO
Candesartán	4 u 8 mg una vez al día	32 mg una vez al día
Valsartán	40 mg dos veces al día	160 mg dos veces al día
Losartán	50 mg una vez al día	150 mg al día

¿CÓMO UTILIZARLO?

Comenzar con una dosis baja (v. arriba).
Duplicar la dosis cada 2 semanas como mínimo.
Apuntar hacia la dosis objetivo (v. arriba) o, en su defecto, hacia la dosis máxima tolerada.
Recordar: *un poco* de inhibidor de la ECA/ARA es mejor que no administrarlo.
Controlar la presión arterial y la bioquímica en sangre (urea/nitrógeno ureico en sangre, creatinina, K^+).
Comprobar la bioquímica en sangre de 1 a 2 semanas después del inicio, y de 1 a 2 semanas después del último ajuste de la dosis.
Cuándo detener el aumento de la dosis, reducir la dosis, detener el tratamiento (v. *Resolución de problemas*).
Un miembro del personal de enfermería especializado en insuficiencia cardíaca podrá colaborar en la educación del paciente, el seguimiento (en persona o por teléfono), el control bioquímico y el aumento de la dosis.

CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Explicar los beneficios previstos (v. *¿Por qué?*).
El tratamiento se administra para mejorar los síntomas, evitar el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca causante de la hospitalización, y aumentar la supervivencia.
Los síntomas mejoran en las semanas a meses siguientes al inicio del tratamiento.
Aconsejar a los pacientes que informen de los principales efectos adversos (es decir, mareo/hipotensión sintomática, tos) (v. *Resolución de problemas*).
Aconsejar a los pacientes que eviten los AINE* que no hayan sido recetados por un médico (adquiridos sin receta) y los sustitutos de la sal ricos en K^+ (v. *Resolución de problemas*).

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Presión arterial baja, sin síntomas
- No suele precisar cambios del tratamiento.

Hipotensión sintomática
- Si causa mareo, desvanecimiento o confusión e hipotensión, volver a considerar la posibilidad de administrar nitratos, antagonistas del calcio † y otros vasodilatadores.
- Si no hay signos ni síntomas de congestión, considerar la posibilidad de reducir la dosis de diurético.
- Si con estas medidas no se resuelve el problema, consulte con un especialista.

Tos
- La tos es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca, muchos de los cuales presentan neumopatías relacionadas con el tabaco.
- La tos también es síntoma de edema pulmonar, que se debe descartar en caso de aparición o empeoramiento de la tos. La tos inducida por inhibidores de la ECA rara vez obliga a suspender el tratamiento.
- Cuando la tos se hace preocupante (p. ej., no dejar dormir al paciente) y se puede demostrar que se debe al inhibidor de la ECA (es decir, reaparece tras retirar el inhibidor de la ECA y volver a administrarlo), se puede considerar la posibilidad de sustituirlo por un ARA.

Empeoramiento de la función renal
- Cabe esperar que aumenten algo la urea (nitrógeno ureico en sangre), la creatinina y el potasio después de empezar a recibir un inhibidor de la ECA/ARA; si el aumento es pequeño y el paciente sigue asintomático, no es preciso tomar medidas.
- Es aceptable un aumento de la creatinina hasta el 50% con respecto al valor basal o ≤ 266 μmol/l (3 mg/dl), lo que suponga menos.
- Se considera aceptable un aumento del potasio si es ≤ 5,5 mmol/l. Si la urea, la creatinina o el potasio aumentan mucho se considerará la posibilidad de suspender la administración de fármacos nefrotóxicos concomitantes (p. ej., AINE*) y otros suplementos de potasio o fármacos que produzcan retención (triamtereno, amilorida, espironolactona-eplerenona ‡) y, si no hay signos de congestión, de reducir la dosis de diurético.
- Si la creatinina o el potasio superan los valores antedichos y persisten a pesar del ajuste de la medicación concomitante, se reducirá a la mitad la dosis del inhibidor de la ECA y se volverá a comprobar la bioquímica en sangre en el plazo de 1 a 2 semanas; si la respuesta sigue sin ser satisfactoria, se consultará a un especialista.
- Si el potasio es > 5,5 mmol/l o la creatinina aumenta > 100% o supera los 310 μmol/l (3,5 mg/dl), se suspenderá la administración del inhibidor de la ECA y se consultará a un especialista.
- La bioquímica en sangre se controlará a menudo hasta que el potasio y la creatinina se estabilicen.

Nota: Muy rara vez es necesario suspender un inhibidor de la ECA, y es probable que el paciente empeore si se retira el tratamiento. Lo ideal es consultar a un especialista antes de suspender el tratamiento.
*Evite los AINE, a menos que sean esenciales.
†Los antagonistas del calcio se suspenderán salvo que sean absolutamente esenciales (p. ej., por angina o hipertensión).
‡La seguridad y la eficacia de un inhibidor de la ECA con un antagonista del calcio y espironolactona (así como los β-bloqueantes) no están claras, por lo que no se recomienda utilizar juntos estos tres grupos de inhibidores de la renina-angiotensina-aldosterona.
Modificado de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

booksmedicos.org

TABLA 59-3 GUÍA PRÁCTICA PARA EL USO DE β-BLOQUEANTES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DEBIDA A DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

¿POR QUÉ?

En varios ensayos aleatorizados y controlados importantes (es decir, USCP, CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS) se ha demostrado de forma concluyente que determinados β-bloqueantes aumentan la supervivencia, reducen las hospitalizaciones y mejoran la clase de la New York Heart Association (NYHA) y la calidad de vida cuando se añaden al tratamiento convencional (diuréticos, digoxina e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [ECA]) en pacientes con insuficiencia cardíaca leve y moderada *estable*, y en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca grave. En el ensayo SENIORS, de diseño sustancialmente diferente al de los antedichos (pacientes mayores, algunos con función sistólica del ventrículo izquierdo conservada, seguimiento más duradero) se observó que el efecto del tratamiento con nebivolol es menor, aunque es difícil hacer una comparación directa. En otro ensayo (BEST) no se demostró una reducción de la mortalidad global, pero se observó una reducción de la mortalidad de origen cardiovascular, lo que, por otro lado, coincide en gran medida con los estudios antedichos. En el ensayo COMET se demostró que el carvedilol fue sustancialmente más eficaz que una dosis baja de tartrato de metoprolol* de corta duración (en el estudio MERIT-HF se utilizó succinato de metoprolol de acción prolongada).

¿EN QUIÉN Y CUÁNDO?

Indicaciones
- En principio *todos* los pacientes con insuficiencia cardíaca leve y moderada *estable;* los pacientes con insuficiencia cardíaca grave deben acudir al especialista.
- Tratamiento de primera línea (junto con inhibidores de la ECA) en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases II y III de la NYHA *estable;* empezar cuanto antes.

Contraindicaciones
- Asma
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado

Precauciones/consultar con un especialista
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA)
- Agravamiento actual o reciente (< 4 semanas) de la insuficiencia cardíaca (p. ej., hospitalización con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco o frecuencia cardíaca < 60/min).
- Signos persistentes de congestión, hipotensión/presión arterial baja (sistólica < 90 mmHg), elevación de la presión venosa yugular, ascitis, edema periférico notable.

Deben tenerse en cuenta las siguientes posibles interacciones farmacológicas
- Verapamilo, diltiacem (debe interrumpirse)†
- Digoxina, amiodarona

¿DÓNDE?

Fuera del hospital en pacientes estables (los pacientes con insuficiencia cardíaca grave/clase IV de la NYHA deben consultar a un especialista)

No debe utilizarse en pacientes inestables hospitalizados por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

Otras excepciones (v. *Precauciones/consultar con un especialista*).

¿QUÉ β-BLOQUEANTE Y EN QUÉ DOSIS?

	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO
Bisoprolol	1,25 mg una vez al día	10 mg una vez al día
Carvedilol	3,125 mg dos veces al día	25 a 50 mg dos veces al día
Metoprolol LC/LP	12,5 a 25 mg una vez al día	200 mg una vez al día*
Nebivolol	1,25 mg una vez al día	10 mg una vez al día

¿CÓMO UTILIZARLO?

Comenzar con una dosis baja (v. arriba).

Duplicar la dosis cada 2 semanas *como mínimo*.

Apuntar hacia la dosis objetivo (v. arriba) o, en su defecto, hacia la dosis máxima tolerada.

Recordar: es mejor *un poco* de β-bloqueante que *nada*.

Controlar la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la situación clínica (síntomas, signos [especialmente signos de congestión, peso corporal]).

Comprobar la bioquímica en sangre de 1 a 2 semanas después del inicio, y de 1 a 2 semanas después del último ajuste de la dosis.

Cuándo detener el aumento de la dosis, reducir la dosis, detener el tratamiento (v. *Resolución de problemas*).

Un miembro del personal de enfermería especializado en insuficiencia cardíaca podrá colaborar en la educación del paciente, el seguimiento (en persona o por teléfono) y el aumento de la dosis.

CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Explicar los beneficios previstos (v. *¿Por qué?*).

El tratamiento se administra para mejorar los síntomas, evitar el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca causante de la hospitalización, y aumentar la supervivencia.

Una vez iniciado el tratamiento, la mejoría sintomática puede ser lenta (3 a 6 meses o más).

Puede haber un empeoramiento *transitorio* de los síntomas al principio del tratamiento o en la fase de aumento de la dosis; a largo plazo, los β-bloqueantes mejoran el bienestar.

Se aconsejará a los pacientes que informen del empeoramiento (v. *Resolución de problemas*) y se les informará de que normalmente el deterioro (astenia, cansancio, dificultad respiratoria) se puede tratar fácilmente ajustando los demás medicamentos; se indicará a los pacientes que no suspendan el tratamiento con β-bloqueantes sin consultar con el médico.

Para detectar y tratar el deterioro desde el principio, se animará a los pacientes a pesarse a diario (después de levantarse y de orinar, antes de vestirse y de comer) y a aumentar la dosis de diurético si aumentan de peso de forma persistente (> 2 días) en > 1,5 a 2 kg‡.

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Empeoramiento de síntomas o signos (p. ej., aumento de la disnea, cansancio, edema, aumento de peso)
- Si aumenta la congestión, se aumentará la dosis de diurético o se reducirá a la mitad la de β-bloqueante (si el aumento de la dosis del diurético no funciona).
- En caso de cansancio notable (o de bradicardia [v. más adelante]) se reducirá a la mitad la dosis del β-bloqueante (no suele ser necesario) y se revisará al paciente al cabo de 1 a 2 semanas; si no mejora, se consultará con el especialista.
- En caso de empeoramiento grave, se reducirá a la mitad la dosis de β-bloqueante o se suspenderá el tratamiento (no suele ser necesario); se consultará con el especialista.

Frecuencia cardíaca baja
- Si es < 50 latidos/min y hay empeoramiento de síntomas, dividir por la mitad la dosis de β-bloqueante o, en caso de grave deterioro, interrumpir el β-bloqueante (rara vez necesario).
- Revisar la necesidad de otros fármacos reductores de la frecuencia cardíaca (p. ej., digoxina, amiodarona, diltiacem o verapamilo†).
- Preparar el electrocardiograma para excluir bloqueo cardíaco.
- Consultar con un especialista.

Presión arterial baja asintomática
- En general no requiere ninguna modificación del tratamiento.

Hipotensión sintomática
- Si existe aturdimiento, mareo o confusión, y baja presión arterial, reconsiderar la necesidad de nitratos, antagonistas del calcio† y otros vasodilatadores.
- Si no existen signos ni síntomas de congestión, considerar la reducción de la dosis de diurético o de inhibidor de la ECA.
- Si tales medidas no resuelven el problema, solicitar asesoramiento especializado.

Nota: La interrupción de los β-bloqueantes no debe ser repentina, a menos que sea absolutamente necesario (existe el riesgo de aumento de «rebote» de isquemia o infarto miocárdico y de arritmias). Lo ideal es consultar a un especialista antes de suspender el tratamiento.

*El tartrato de metoprolol no debe utilizarse en la insuficiencia cardíaca en lugar de un β-bloqueante basado en la evidencia.

†Los antagonistas del calcio deben abandonarse a menos que sean absolutamente necesarios, y el diltiacem y el verapamilo están en general contraindicados en la insuficiencia cardíaca.

‡Este es en general un buen consejo para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Modificado de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 59-4 GUÍA PRÁCTICA PARA EL USO DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE MINERALOCORTICOIDES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DEBIDA A DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

¿POR QUÉ?

En el estudio RALES se demostró que la espironolactona en dosis bajas aumentó la supervivencia, redujo las hospitalizaciones y mejoró la clase de la New York Heart Association (NYHA) cuando se añadió al tratamiento convencional (diurético, digoxina, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y, en pocos casos, β-bloqueante) en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase III o IV de la NYHA). Las conclusiones del estudio RALES se ven avaladas por otro ensayo aleatorizado llevado a cabo en pacientes con insuficiencia cardíaca, fracción de eyección reducida y síntomas leves (clase II de la NYHA) en los que otro antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM), la eplerenona, incrementó la supervivencia y redujo las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca cuando se añadió a un inhibidor de la ECA (o a un antagonista del receptor de la angiotensina [ARA]) y a un β-bloqueante (EMPHASIS-HF). Estos hallazgos en la insuficiencia cardíaca se hallan respaldados por otro ensayo aleatorizado llevado a cabo en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca (o diabetes) en el marco de un infarto *agudo* de miocardio (EPHESUS), en los que la eplerenona aumentó la supervivencia y redujo las hospitalizaciones por causas cardíacas.

¿EN QUIÉN Y CUÁNDO?

Indicaciones
- En principio, todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clase II a IV de la NYHA)
- Tratamiento de segunda línea (después de los inhibidores de la ECA y los β-bloqueantes*) en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA; tratamiento de segunda línea (después de los inhibidores de la ECA y los β-bloqueantes) en pacientes con FEVI ≤ 40%

Precauciones/consultar con un especialista
- Hiperpotasemia significativa ($K^+ > 5$ mmol/l)†
- Insuficiencia renal significativa (creatinina > 221 μmol/l o > 2,5 mg/dl)†

Deben tenerse en cuenta las siguientes posibles interacciones farmacológicas
- Suplementos de K^+/diuréticos ahorradores de K^+, p. ej., amilorida y triamtereno (precaución con las preparaciones combinadas con furosemida)
- Inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor de angiotensina, AINE‡
- Sustitutos «bajos en sal» que llevan mucho K^+

¿DÓNDE?

Fuera del hospital o en el hospital.
Excepciones (v. *Precauciones/consultar con un especialista*).

¿EN QUÉ DOSIS?†

	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO
Espironolactona	25 mg una vez al día o en días alternos	25-50 mg una vez al día
Eplerenona	25 mg una vez al día	50 mg una vez al día

¿CÓMO UTILIZARLO?

Comenzar con una dosis baja (v. arriba).
Análisis de bioquímica en sangre al cabo de 1, 4, 8 y 12 semanas; 6, 9 y 12 meses; posteriormente, cada 6 meses.
Si el potasio supera los 5,5 mmol/l o la creatinina aumenta a 221 μmol/l (2,5 mg/dl), se reducirá la dosis 25 mg en días alternos y se analizará a menudo la bioquímica en sangre.
Si el potasio es > 6 mmol/l o la creatinina aumenta a > 310 μmol/l (3,5 mg/dl), se suspenderá inmediatamente la administración de espironolactona y se consultará a un especialista.
Un miembro del personal de enfermería especializado en insuficiencia cardíaca podrá colaborar en la educación del paciente, el seguimiento (en persona o por teléfono), el control bioquímico y el aumento de la dosis.

CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Explicar los beneficios previstos (v. *¿Por qué?*).
El tratamiento se administra para mejorar los síntomas, evitar el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca causante de la hospitalización, y aumentar la supervivencia.
Los síntomas mejoran en las semanas a meses siguientes al inicio del tratamiento.
Evitar los AINE‡ si no han sido recetados por un médico (adquiridos sin receta) y los sustitutos de la sal ricos en K^+.
Si el paciente presenta diarrea o vómitos deberá dejar de recibir espironolactona y ponerse en contacto con el médico.

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Empeoramiento de la función renal/hiperpotasemia
Véase *¿Cómo utilizarlo?*
El principal problema es la hiperpotasemia (> 6 mmol/l); aunque fue infrecuente en el estudio RALES, se ha observado con más frecuencia en la práctica clínica.
Por otro lado, en pacientes con insuficiencia cardíaca puede ser deseable que la concentración de potasio sea un poco más alta que lo normal, sobre todo si reciben digoxina.
Es importante evitar los fármacos que retienen K^+ (p. ej., los diuréticos ahorradores de K^+, como la amilorida y el triamtereno) y los fármacos nefrotóxicos (p. ej., los AINE‡).
El riesgo de hiperpotasemia e insuficiencia renal cuando se administra un antagonista de la aldosterona a pacientes que ya reciben tratamiento con un inhibidor de la ECA y un bloqueante del receptor de la angiotensina es mayor que cuando se añade un antagonista de la aldosterona solo a un inhibidor de la ECA o a un bloqueante del receptor de la angiotensina; es obligatorio hacer un seguimiento cuidadoso.*
Algunos sustitutos «bajos en sal» llevan mucho K^+.
Los hombres tratados con espironolactona pueden presentar molestias mamarias o ginecomastia (significativamente menos frecuente con eplerenona).

*La seguridad y la eficacia de la espironolactona utilizada con un inhibidor de la ECA y un ARA (así como con un β-bloqueante) es incierta, y no se recomienda el uso de los tres inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona juntos.
†Es extremadamente importante seguir estas precauciones y dosis a la luz de las pruebas recientes de grave hiperpotasemia con el uso de espironolactona en la práctica clínica habitual en Ontario.
‡Evitar los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), salvo que sean esenciales.
Modificado de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

tienen estas acciones mediadas por la bradicinina en relación con los efectos beneficiosos de los inhibidores de la ECA no está aclarada.

Beneficios clínicos

Se ha demostrado en ensayos clínicos que el tratamiento con un inhibidor de la ECA, solo o añadido a diuréticos y digoxina, disminuye el tamaño del ventrículo izquierdo, mejora la fracción de eyección, reduce los síntomas y las hospitalizaciones, y prolonga la supervivencia (v. e-tabla 59-1). Estos fármacos también reducen el riesgo de presentar infarto de miocardio y, posiblemente, diabetes y fibrilación auricular. Por eso se recomienda el tratamiento con un inhibidor de la ECA en todos los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, al margen de los síntomas y de la etiología. Los inhibidores de la ECA no sustituyen a los diuréticos pero pueden mitigar la hipopotasemia que estos inducen.

Uso práctico

Los inhibidores de la ECA deben introducirse en el régimen terapéutico del paciente tan pronto como sea posible. La única contraindicación es la hipotensión sintomática y la estenosis bilateral de arteria renal (cap. 125); esta última se suele asociar a un aumento precoz y marcado de las concentraciones séricas de urea y de creatinina al reducirse rápidamente la perfusión renal por la inhibición de la producción y de la acción de la angiotensina II. El tratamiento debe iniciarse en dosis baja (v. tabla 59-2), que se aumentará gradualmente hasta alcanzar el objetivo que ha demostrado beneficios en un ensayo clínico. Se debe evaluar al paciente para detectar hipotensión sintomática, uremia e hiperpotasemia tras cada incremento de la dosis; estos efectos adversos son poco frecuentes y generalmente suelen resolverse mediante la reducción de la dosis de diuréticos (si el paciente no presenta edema) o de los fármacos nefrotóxicos o antihipertensores concomitantes (p. ej., nitratos, antagonistas del calcio, o AINE). En un 15% de los pacientes tratados con un inhibidor de la ECA aparece una tos seca y no productiva; cuando supone un problema, se recomienda sustituir el inhibidor de la ECA por un ARA. En los raros casos en los que se produce angioedema (cap. 252), el inhibidor de la ECA debe suspenderse y no ser empleado nunca más; se puede intentar sustituir, con cautela, por un ARA (v. más adelante).

β-bloqueantes

Mecanismo de acción

La insuficiencia cardíaca se caracteriza por una activación excesiva del sistema nervioso simpático, que causa vasoconstricción y retención de sodio; de esta forma aumentan la precarga y la poscarga y a menudo se induce isquemia miocárdica o arritmias. Además, la noradrenalina puede originar hipertrofia de los miocitos y aumentar su apoptosis. Los β-bloqueantes contrarrestan muchos de estos efectos nocivos de la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Una frecuencia cardíaca elevada es un importante factor pronóstico en la insuficiencia cardíaca entre pacientes en ritmo sinusal y, en este contexto, los β-bloqueantes reducen la frecuencia cardíaca.

Beneficios clínicos

La adición de un β-bloqueante a un inhibidor de la ECA (y un diurético, digoxina, y un antagonista del receptor de mineralocorticoides) durante períodos prolongados mejora aún más la función ventricular izquierda, reduce

booksmedicos.org

las hospitalizaciones y mejora notoriamente la supervivencia. Por tanto, se recomienda administrar un β-bloqueante a todos los pacientes con disfunción sistólica sintomática, al margen de la etiología y de la gravedad, y la combinación de un β-bloqueante y de un inhibidor de la ECA es actualmente la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática (v. fig. 59-1). El tratamiento con un β-bloqueante añadido a un inhibidor de la ECA está recomendado en todos los pacientes con síntomas (clases II y IV de la NYHA) y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, independientemente de la etiología.

Uso práctico

Las principales contraindicaciones para el empleo de los β-bloqueantes en la insuficiencia cardíaca son el asma (aunque es importante resaltar que la disnea por congestión pulmonar puede confundirse con reactividad bronquial) y el bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado. El inicio del tratamiento durante un episodio de descompensación aguda de una insuficiencia cardíaca debe también evitarse hasta que el paciente esté estabilizado. Además, se recomienda precaución en pacientes con frecuencias cardíacas inferiores a 60 latidos/min o presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg. Se recomienda usar los β-bloqueantes que han demostrado beneficios en los ensayos clínicos (v. e-tabla 59-1).

Al igual que los inhibidores de la ECA, los β-bloqueantes deben introducirse tan pronto como sea posible en el régimen de tratamiento del paciente, empezando por dosis bajas (v. tabla 59-3), que se aumentarán gradualmente hasta alcanzar la dosis objetivo empleada en un ensayo clínico (la estrategia «empieza con poco-sigue poco a poco»). Hay que vigilar la aparición de hipotensión sintomática o de bradicardia extrema en cada incremento de la dosis, pero ambos efectos secundarios son raros y la hipotensión generalmente puede controlarse reduciendo la dosis de otros antihipertensores no fundamentales (p. ej., nitratos y antagonistas del calcio). La bradicardia es más probable en pacientes que además toman digoxina o amiodarona y el uso simultáneo de estos fármacos debe revisarse si la bradicardia es especialmente grave. En ocasiones, tras el inicio del tratamiento con un bloqueante o al aumentar la dosis se produce un empeoramiento sintomático y retención de líquidos (p. ej., aumento de peso o edema); estos efectos secundarios suelen resolverse con un aumento temporal de la dosis de diurético sin necesidad de interrumpir el tratamiento β-bloqueante.

El tratamiento con un β-bloqueante es de por vida, aunque puede ser necesario reducir la dosis (o, en casos excepcionales, suspender el tratamiento) temporalmente durante los episodios de descompensación aguda si el paciente muestra signos de hipoperfusión o de congestión refractaria.

Antagonistas del receptor de mineralocorticoides (aldosterona)

Mecanismo de acción

La aldosterona, la segunda hormona de la cascada renina-angiotensina-aldosterona, tiene acciones nocivas vasculares, renales, autonómicas y cardíacas cuando se produce en exceso en pacientes con insuficiencia cardíaca. El exceso de aldosterona fomenta la retención de sodio y la hipopotasemia, y se cree que contribuye a la fibrosis miocárdica; y todo ello predispone a las arritmias. La aldosterona despliega sus efectos activando el receptor de mineralocorticoides, que a su vez es estimulado por otros corticoesteroides endógenos. Los antagonistas del receptor de mineralocorticoides bloquean estas acciones indeseadas y, en dosis elevadas, actúan también como diuréticos ahorradores de potasio.

Beneficios clínicos

El antagonista del receptor de mineralocorticoides espironolactona (v. e-tabla 59-1), que es un antagonista de la aldosterona, mejora los síntomas, reduce las hospitalizaciones y mejora la supervivencia cuando se añade a un inhibidor de la ECA (y a un diurético y digoxina) en pacientes con FEVI disminuida y muy sintomáticos. La eplerenona, otro antagonista del receptor de mineralocorticoides, reduce la mortalidad y la morbilidad cuando se añade a un inhibidor de la ECA y a un β-bloqueante en pacientes con FEVI disminuida e insuficiencia cardíaca con síntomas leves (clase II de la NYHA) (v. e-tabla 59-1). Por ello, se debe considerar la administración de un antagonista del receptor de mineralocorticoides a todos los pacientes que continúen sintomáticos (clases II a IV) a pesar del tratamiento con diuréticos, inhibidores de la ECA (o ARA), y β-bloqueantes.[2,A4] La adición de un antagonista del receptor de mineralocorticoides a un inhibidor de la ECA (y diurético, digoxina y β-bloqueante) es preferible a añadir un ARA, debido al mayor efecto beneficioso de un antagonista del receptor de mineralocorticoides, especialmente en la reducción de la mortalidad por cualquier causa. Cuando se comienza a usar un antagonista del receptor de mineralocorticoides, su administración ha de ser indefinida. La combinación de un inhibidor de la ECA, un ARA y un antagonista del receptor de mineralocorticoides no ha sido convenientemente evaluada y no se recomienda.

Uso práctico

El tratamiento con un antagonista del receptor de mineralocorticoides debe iniciarse en dosis bajas (v. tabla 59-4) con monitorización de los electrólitos en suero y de la función renal. Los efectos secundarios más graves son la hiperpotasemia y la uremia (al igual que con los inhibidores de la ECA y los ARA), por lo que no debe administrarse un antagonista del receptor de mineralocorticoides a pacientes con potasemia de más de 5 mmol/l, creatinina en suero superior a 2,5 mg/dl (> 221 μmol/l) u otros datos de alteración importante de la insuficiencia renal alterada. La importancia de la selección de los pacientes y de las dosis está infravalorada por los informes de incidencias preocupantes de hiperpotasemia en la práctica en la comunidad. La espironolactona puede tener efectos androgénicos, especialmente la ginecomastia dolorosa en hombres; dado que la eplerenona no bloquea el receptor androgénico, constituye un sustituto razonable en pacientes que sufren este efecto secundario.

Antagonistas del receptor de angiotensina

Mecanismo de acción

En lugar de inhibir la producción de angiotensina II a través de la ECA, los ARA bloquean la unión de la angiotensina II al AT1R. Este mecanismo farmacológico de acción diferenciado es importante, porque se piensa que la angiotensina II es producida también por otras enzimas, como la quimasa. Los ARA no inhiben la cininasa II ni la degradación de la bradicinina, de modo que no causan tos y dan lugar a menos angioedema que los inhibidores de la ECA.

Beneficios clínicos

Cuando se utilizan como fármaco único en la insuficiencia cardíaca, los ARA tienen efectos beneficiosos similares a los de los inhibidores de la ECA. Un ARA puede utilizarse como sustituto en pacientes que presentan tos o angioedema con un inhibidor de la ECA. Cuando se utilizan en dosis clínicamente eficaces, otros efectos adversos como hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia se observan con la misma frecuencia que en el caso de un inhibidor de la ECA. Como ocurre con los inhibidores de la ECA, se recomiendan fármacos específicos, pautas de dosificación y dosis diana cuyos efectos beneficiosos hayan quedado demostrados en ensayos clínicos (v. e-tabla 59-1).

En el más amplio sector de población de pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca persistente (estadios C o D, clases funcionales II a IV) que pueden ser tratados mediante un inhibidor de la ECA, un ARA combinado con un inhibidor de la ECA (y un β-bloqueante) mejora la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, alivia los síntomas y reduce el riesgo de muerte cardiovascular (v. tabla 59-2), aunque los efectos beneficiosos no son de la misma magnitud que cuando se añade un antagonista del receptor de mineralocorticoides (v. más adelante). Aunque un antagonista del receptor de mineralocorticoides constituye el tratamiento adicional de elección por sus mayores efectos beneficiosos (v. anteriormente), un ARA es una alternativa como tercer fármaco modificador de la enfermedad (añadido a un inhibidor de la ECA y un β-bloqueante) en pacientes con síntomas persistentes (estadios C y D) y que no toleran un antagonista del receptor de mineralocorticoides. La eficacia y la seguridad de la combinación de cuatro fármacos, integrada por un inhibidor de la ECA, un β-bloqueante, un ARA y un antagonista del receptor de mineralocorticoides, son inciertas. En consecuencia, en dichos pacientes, al tratamiento con un inhibidor de la ECA más un β-bloqueante debe añadirse un antagonista del receptor de mineralocorticoides o un ARA, pero no ambos.

Las pautas que se siguen para el inicio, el ajuste de la dosis y el seguimiento del tratamiento con ARA son similares a las adoptadas para un inhibidor de la ECA (v. tabla 59-2). Los efectos adversos, a excepción de la tos y el angioedema, también son similares. El uso de múltiples inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona requiere un seguimiento incluso más diligente, especialmente en pacientes con elevado riesgo de uremia, hipotensión o hiperpotasemia (es decir, en pacientes mayores de 75 años o con presión arterial sistólica por debajo de 100 mmHg, diabetes o insuficiencia renal), porque el tratamiento combinado con un inhibidor de la ECA y un ARA aumenta considerablemente los riesgos de empeoramiento de la función renal, hiperpotasemia e hipotensión sintomática. Como ocurre con los inhibidores de la ECA, los β-bloqueantes y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides, el tratamiento con ARA debe ser indefinido, salvo si existe intolerancia.

La neprilisina es una enzima que descompone los péptidos natriuréticos y otras sustancias vasoactivas, entre ellas la adrenomedulina y la bradicinina. La inhibición de la neprilisina aumenta las concentraciones de tales sustancias, que tienen efectos vasodilatadores y natriuréticos. Dado que la neprilisina degrada también la angiotensina II, la administración de un inhibidor de la neprilisina debe combinarse con un agente que bloquee el sistema renina-angiotensina. Tanto la ECA como la neprilisina degradan la bradicinina, de modo que la inhibición de ambas enzimas da lugar a un aumento importante del riesgo de angioedema. Por esta razón se desarrolló el inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina (INRA) sacubitril-valsartán (LCZ696). Cuando se comparó la administración de 200 mg de sacubitril-valsartán dos veces al día con la de enalapril, 10 mg dos veces al día, el INRA redujo la mortalidad cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca, y redujo otros parámetros de empeoramiento progresivo de la insuficiencia cardíaca, entre ellos el deterioro de los síntomas.[A5] El sacubitril-valsartán causa más hipotensión y ligeramente más angioedema que el enalapril. Actualmente se encuentra en proceso de regulación en EE. UU. y Europa.

Ivabradina

Mecanismo de acción

La ivabradina es el primer fármaco de una nueva clase desarrollada para inhibir la corriente o el canal mixto sodio-potasio (conocido también en inglés como *funny* y abreviado como I_f o I_{kf}) en el nódulo sinoauricular y, al hacerlo, reduce la frecuencia cardíaca. La reducción de la frecuencia cardíaca es la única acción conocida de la ivabradina sobre el corazón, y dicho efecto solo se da en pacientes con ritmo sinusal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Beneficios clínicos

Solo un ensayo aleatorizado y controlado ha analizado el efecto de la ivabradina sobre la mortalidad y la morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clases II a IV de la NYHA), fracción de eyección reducida (≤ 35%) y ritmo sinusal con una frecuencia de 70 latidos/min o superior. Ese ensayo puso de manifiesto que la ivabradina mejoraba los síntomas y la fracción de eyección, y reducía el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (pero no la mortalidad) cuando se añadía a un inhibidor de la ECA (o un ARA), un β-bloqueante y un antagonista del receptor de mineralocorticoides.[A6]

Uso práctico

Si bien no ha sido aprobada para su uso en EE. UU., la ivabradina ha de tenerse en cuenta, cuando esté disponible, en pacientes con síntomas persistentes (clases II a IV de la NYHA) a pesar de la aplicación de otros tratamientos modificadores de la enfermedad, es decir un inhibidor de la ECA (o un ARA), un β-bloqueante y un antagonista del receptor de mineralocorticoides, y en aquellos individuos que presenten ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca de 70 latidos/min o superior. El tratamiento debe iniciarse con 5 mg dos veces al día, incrementarse a 7,5 mg dos veces al día 14 días después, salvo si la frecuencia cardíaca es de 60 latidos/min o inferior, y, en general, reducirse a 2,5 mg dos veces al día si la frecuencia es inferior a 50 latidos/min. La bradicardia sintomática y las alteraciones visuales (fosfenos) son infrecuentes, pero requieren reducción de la dosis o interrupción de la administración de ivabradina. Además, la ivabradina puede aumentar el riesgo de fibrilación auricular, lo que determina la suspensión del tratamiento con el fármaco. No se utiliza en combinación con agentes que prolongan el intervalo QT (p. ej., amiodarona) y debe emplearse con cautela con inhibidores (como el zumo de pomelo) o inductores de CYP3A4.

Digoxina

Mecanismo de acción

Los glucósidos digitálicos inhiben la bomba Na^+,K^+-ATPasa de la membrana celular, aumentando así el calcio intracelular y la contractilidad miocárdica. Por otra parte, se cree que la digoxina potencia la actividad parasimpática y reduce la simpática, e inhibe la liberación de renina.

Beneficios clínicos

Solo se ha llevado a cabo un EAC sobre los efectos de iniciar tratamiento (y no retirar) con digoxina en la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal. En dicho ensayo, la digoxina no redujo la mortalidad y sí redujo el riesgo de hospitalización por empeoramiento cuando se añadió a la combinación diurético más inhibidor de la ECA. En pacientes en ritmo sinusal, se recomienda añadir digoxina solo si la insuficiencia cardíaca sigue siendo sintomática a pesar del tratamiento estándar con un diurético y tres fármacos modificadores de la enfermedad, es decir, un inhibidor de la ECA (o un ARA), un β-bloqueante y un antagonista del receptor de mineralocorticoides (o un ARA). En los pacientes con fibrilación auricular, la digoxina puede añadirse antes si el β-bloqueante no consigue controlar la frecuencia ventricular en esfuerzo; cap. 64). La digoxina también puede emplearse para controlar la frecuencia ventricular cuando se está empezando el tratamiento con β-bloqueantes o aumentando la dosis.

Si el efecto de la digoxina se precisa con urgencia, se puede administrar una dosis de carga de 10 a 15 μg/kg de peso magro en tres dosis separadas en intervalos de 6 h. La dosis de mantenimiento es un tercio de la dosis de carga. En los pacientes ancianos con reducción de la función renal y en los pacientes con poca masa corporal se emplean dosis de mantenimiento más bajas (p. ej., un cuarto de la dosis de carga y no más de 62,5 μg/día). Se recomienda monitorizar la concentración sérica de digoxina por su margen terapéutico estrecho. Al cabo de unos 7-10 días se alcanza un estado de equilibrio; la muestra de sangre para monitorización se recoge transcurridas al menos 6 h (e idealmente entre 8 y 24 h) tras la última dosis. El intervalo terapéutico recomendado actualmente es 0,5 a 1 ng/ml.

La digoxina puede causar anorexia, náuseas, arritmias, confusión y alteraciones visuales, especialmente cuando su concentración supera los 2 ng/ml. La hipopotasemia aumenta la sensibilidad a los efectos secundarios. La dosis de digoxina debe reducirse en ancianos y en los pacientes con insuficiencia renal. Algunos fármacos aumentan la concentración sérica de digoxina, como la amiodarona.

Hidralacina y dinitrato de isosorbida

Mecanismo de acción

La hidralacina es un potente vasodilatador arterial directo. Su mecanismo de acción se desconoce, aunque parece que inhibe la producción enzimática de superóxido, que neutraliza el óxido nítrico e induce tolerancia de los nitratos. Los nitratos dilatan tanto las venas como las arterias, reduciendo la precarga y la poscarga mediante la estimulación de la vía del óxido nítrico e incrementando el monofosfato de guanosina cíclico en el músculo liso vascular. Ninguno de estos fármacos por sí solo ni otros vasodilatadores directos han demostrado beneficios en la insuficiencia cardíaca.

Beneficios clínicos

Aunque esta combinación se conoce desde hace tiempo y se sabe que mejora la función sistólica y que probablemente reduce la mortalidad en las clases II-IV de insuficiencia cardíaca en comparación con placebo, las comparaciones con otros fármacos han demostrado que los inhibidores de la ECA son mejores en términos de supervivencia. Pero a la vista de los análisis de subgrupos que indican que los afroamericanos responden mejor a la hidralacina y al dinitrato de isosorbida, se llevó a cabo un EAC que mostró que añadir hidralacina y dinitrato de isosorbida al tratamiento de los afroamericanos, la mayoría de los cuales recibían ya inhibidor de la ECA y β-bloqueante, y muchos de los cuales tomaban también espironolactona, reducía aún más la mortalidad y las hospitalizaciones, y mejoraba la calidad de vida.[A7] La combinación de hidralacina y dinitrato de isosorbida se recomienda en pacientes afroamericanos con síntomas de clases III o IV de la NYHA y una fracción de eyección del 45% o menor a pesar del tratamiento con fármacos estándar modificadores de la enfermedad, esto es, un inhibidor de la ECA, un β-bloqueante y un antagonista del receptor de mineralocorticoides.

En el ensayo se utilizó una combinación fija de 37,5 mg de hidralacina y 20 mg de dinitrato de isosorbida; se daba un comprimido y, si se toleraba, se añadía un segundo comprimido 12 h después. Luego, se prescribía un comprimido tres veces al día durante 3-5 días, momento en el cual se aumentaba la dosis hasta la dosis de mantenimiento de 2 comprimidos tres veces al día, es decir, una dosis diaria total de 225 mg de hidralacina y 120 mg de dinitrato de isosorbida. Pero, dados los limitados criterios de inclusión de este ensayo, se ignora si esta combinación de vasodilatadores es eficaz cuando se añade al régimen terapéutico en otras poblaciones de pacientes.

Uso práctico

Además de los afroamericanos, la principal indicación de la hidralacina con dinitrato de isosorbida como tratamiento sustitutivo es para pacientes que no toleran un inhibidor de la ECA y un ARA. La combinación de hidralacina y dinitrato de isosorbida debe emplearse como tratamiento adicional en afroamericanos y considerarse en otros pacientes que permanecen sintomáticos con otros tratamientos. Los efectos secundarios limitantes de dosis principales de la hidralacina y el dinitrato de isosorbida son la cefalea y el mareo. Un efecto raro que se observa con las dosis altas de hidralacina, especialmente en acetiladores lentos, es un síndrome similar al lupus eritematoso diseminado (cap. 266).

Ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPI ω-3)

En un ensayo en el que se administró 1 g de AGPI ω-3 (850 mg de ácido eicosapentaenoico y 852 mg de ácido docosahexaenoico en forma de etil ésteres en proporción 1:1,2) al día, se observó una pequeña reducción de la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Si bien este agente puede tener efectos antiinflamatorios y efectos antiarrítmicos beneficiosos, su papel actual en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es incierto, especialmente porque los ensayos llevados a cabo en supervivientes de infarto agudo de miocardio no han mostrado beneficio alguno (cap. 73).[A8]

Los tratamientos que hemos mencionado son los únicos que han demostrado beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida. Otros tratamientos estudiados en ensayos aleatorizados han demostrado efectos neutros (p. ej., amlodipino) o inciertos (p. ej., bosentán o etanercept) en la mortalidad y la morbilidad, o aumentos de la mortalidad (p. ej., milrinona, flosequinán, vesnarinona y moxonidina).

Otras cuestiones farmacológicas

Ciertos tratamientos de valor probado para los trastornos cardiovasculares subyacentes o asociados a insuficiencia cardíaca son de beneficio incierto (tratamiento antiplaquetario; cap. 38) o no mejoran los resultados (estatinas; cap. 206) en pacientes con insuficiencia cardíaca persistente y sintomática. Los antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, y otros anticoagulantes orales que no actúan sobre la vitamina K, sino que inhiben el factor Xa o la trombina, están indicados en pacientes con fibrilación auricular para reducir el riesgo de tromboembolia, siempre y cuando los pacientes no presenten contraindicaciones para su uso (cap. 64). También pueden utilizarse anticoagulantes en pacientes con evidencia de trombo intracardíaco (p. ej., detectado durante el examen ecocardiográfico) o tromboembolia sistémica. Deben tenerse en cuenta las numerosas interacciones de la warfarina con otros fármacos, entre ellos algunas estatinas y la amiodarona (cap. 38). Los anticoagulante orales que no actúan sobre la vitamina K están contraindicados en pacientes con disfunción renal grave y deben administrarse en dosis reducidas en pacientes con disfunción menos grave (cap. 38), sin olvidar que no se dispone de un tratamiento para revertir los efectos de estos fármacos.[A9,A10] La profilaxis con heparina (cap. 38) ante trombosis venosa profunda está indicada cuando los pacientes con insuficiencia cardíaca se encuentren postrados en cama, por ejemplo por hospitalización. Se aconseja la vacunación contra la gripe y la infección por neumococos (cap. 18) de todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, porque estas infecciones pueden causar grave deterioro clínico.

Fármacos que se deben utilizar con precaución en la insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente si es grave, suelen padecer también insuficiencia renal o hepática, por lo que cualquier fármaco que se excrete predominantemente por vía renal o que se metabolice en el hígado puede acumularse (cap. 29). Además, los pacientes con insuficiencia cardíaca suelen presentar muchas otras enfermedades, por lo que reciben tratamiento con muchos fármacos, y así el riesgo de interacciones aumenta.

Los fármacos que deben evitarse, si es posible, son las tiazolidinedionas (por el riesgo de retención de líquidos), los antiarrítmicos (como la dronedarona, aunque la amiodarona y la dofetilida son útiles), la mayor parte de los antagonistas del calcio (con la posible excepción del amlodipino, aunque en ocasiones este fármaco incrementa el riesgo de edema pulmonar), los corticoides, los AINE, los inhibidores de la ciclooxigenasa 2, muchos antipsicóticos (p. ej., la

booksmedicos.org

clozapina) y los antihistamínicos. La Food and Drug Administration de EE. UU. ha puesto de manifiesto recientemente su preocupación por que el agonista dopaminérgico pramipexol, utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson (cap. 409), pueda aumentar el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. La metformina debe emplearse con precaución (por el riesgo de acidosis láctica). En un ensayo reciente, se mostró que la saxagliptina incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes.[A11] Algunos sustitutos de la sal contienen cantidades considerables de potasio y deben emplearse con cautela. Otros alimentos (p. ej., los zumos de pomelo y de arándanos) y suplementos, como la hierba de San Juan, pueden interaccionar con los fármacos que toman los pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente la warfarina y la digoxina.

Organización de la asistencia

Se ha demostrado en varios estudios que el tratamiento multidisciplinario, organizado y coordinado por el personal de enfermería puede mejorar los resultados en los pacientes con insuficiencia cardíaca, sobre todo reduciendo las hospitalizaciones recurrentes. En consecuencia, se recomienda que todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sean incluidos en un programa de abordaje de la enfermedad.[A12] Parece que el tratamiento más eficaz de la enfermedad es la educación de los pacientes, de sus familiares y de los cuidadores sobre lo que es la insuficiencia cardíaca y su tratamiento (incluyendo la dosificación flexible de los diuréticos y el hincapié en la importancia del cumplimiento), sobre cómo reconocer (y actuar) cuanto antes el empeoramiento (disnea, aumento repentino de peso, edema) y cómo optimizar los tratamientos farmacológicos probados. Quizá lo mejor sea el tratamiento a domicilio y no en la consulta, aunque se necesitan ensayos comparativos directos en este sentido. Incluso el seguimiento telefónico es valioso.[A13] Las nuevas tecnologías que permiten la telemonitorización no invasiva a domicilio de medidas fisiológicas (p. ej., frecuencia y ritmo cardíaco, presión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria, peso y estimación del contenido corporal de líquido) y los dispositivos implantables, que recogen datos similares y se pueden consultar a distancia, se están ensayando como ayudas a la monitorización y al tratamiento, pero los estudios realizados hasta la fecha no han arrojado resultados indicativos. No obstante, en un ensayo de tamaño moderado, el uso de un sensor implantado para la medición no invasiva de la presión de la arteria pulmonar dio lugar a una reducción del 30% en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.[A14] A pesar de la utilidad del péptido natriurético de tipo B (BNP) en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca y como medida de pronóstico, no se ha demostrado en ensayos clínicos que el tratamiento guiado por el BNP sea mejor que la asistencia convencional basada en evidencias.

Educación

La educación del paciente, de la familia y de los cuidadores no tiene precio (tabla 59-5). La autodetección de los signos y síntomas iniciales de deterioro permite intervenir antes. Es fundamental el asesoramiento sobre el correcto uso de los fármacos, haciendo hincapié en el cumplimiento del tratamiento.

Se puede obtener información útil para los pacientes en la Heart Failure Society of America (http://www.hfsa.org/hfsa-wp/wp/patient/education-modules/), American Heart Association (http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1486), National Heart, Lung and Blood Institute (http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hf/HF_WhatIs.html), en la Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (http://www.heartfailurematters.org/EN/Pages/index.aspx) y en otras organizaciones.

Asesoramiento sobre el uso de los fármacos

Cuando sea procedente, al paciente se le debe enseñar cómo ajustar la dosis de diurético con arreglo a unos límites personalizados. La dosis se aumentará (o se añadirá un diurético suplementario) si hay datos de retención de líquidos (síntomas de congestión), y se reducirá en caso de hipovolemia (p. ej., aumento de la sed asociado a pérdida de peso o a mareo postural, especialmente en épocas de calor o ante trastornos que hacen que se ingiera menos líquido o sodio y se pierda agua). Si la hipovolemia es muy marcada, también será preciso reducir las dosis de otros fármacos.

También deben explicarse en detalle los efectos esperados de otros fármacos, tanto beneficiosos como adversos (p. ej., la tos y los inhibidores de la ECA). Es útil informar al paciente de que la mejoría con múltiples fármacos es gradual y puede no notarse del todo hasta pasadas semanas o meses de tratamiento. Además, es importante explicar la necesidad de aumentar gradualmente la dosis de inhibidores de la ECA, ARA y β-bloqueante hasta la dosis deseada, lo que de nuevo puede llevar semanas o meses. Los pacientes deben saber que no deben tomar AINE sin consultarlo y que deben ser cautos con los productos de herbolario o similares (cap. 39).

Cumplimiento

La educación y el asesoramiento del paciente, del cuidador y de la familia fomentan el cumplimiento, que se asocia a mejores resultados. El cumplimiento del tratamiento farmacológico también puede favorecerse mediante visitas domiciliarias, programas de seguimiento especializado[3] y ciertas ayudas de farmacia, como las cajas de distribución de dosis (pastilleros organizadores).

Modificación del estilo de vida

Ejercicio

El ejercicio aeróbico personalizado, estructurado y supervisado es inocuo y mejora la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca (v. e-tabla 59-1). Una tabla de ejercicio adecuado también puede reducir las hospitalizaciones y la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Se recomienda actividad física regular o entrenamiento físico para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y en condiciones adecuadas.[4]

TABLA 59-5 TEMAS QUE DEBEN ABORDARSE CON UN PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDÍACA, CON SU FAMILIA Y CON SUS CUIDADORES

CONSEJOS GENERALES
Explicar qué es la insuficiencia cardíaca y por qué produce síntomas
Causas de la insuficiencia cardíaca
Cómo reconocer los síntomas
Qué hacer si aparecen síntomas
Pesarse (para advertir la retención de líquido)
JUSTIFICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS
Importancia de cumplir los tratamientos, farmacológicos o no (p. ej., la dieta)
Asesoramiento con respecto al tabaco
Pronóstico
ASESORAMIENTO CON RESPECTO A LOS FÁRMACOS
Justificación (es decir, ventajas de cada fármaco)
Dosis y momento de la administración
Posibles efectos adversos (y qué medidas tomar, en su caso)
Qué hacer si se olvida o se salta una dosis
Autotratamiento (p. ej., flexibilidad con la administración de los diuréticos)
DESCANSO Y EJERCICIO
Reposo
Ejercicio y actividades relacionadas con el trabajo
Actividad física diaria
Actividad sexual
Rehabilitación
ASPECTOS PSICOSOCIALES
Depresión
Función cognitiva
Asistencia social
VACUNAS E INMUNIZACIONES
Viajes
Conducción
Hábitos alimentarios y sociales
Control de la ingesta de sodio, en su caso (p. ej., algunos pacientes con insuficiencia cardíaca grave)
Evitar el exceso de líquidos en la insuficiencia cardíaca grave
Evitar el alcohol en exceso y las drogas ilícitas

Modificado de McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-1847.

Dieta, nutrición y alcohol

En la mayor parte de las guías se aconseja evitar los alimentos que contienen mucha sal en términos relativos, basándose en que de esta manera la necesidad de diuréticos será menor. Esta recomendación está basada en la experiencia clínica, según la cual un exceso de consumo de sodio puede precipitar una descompensación clínica. Algunos sustitutos de la sal tienen un elevado contenido de potasio, lo que puede originar hiperpotasemia.

La restricción de la ingesta de líquidos está indicada únicamente durante los episodios de descompensación asociados a edema periférico o a hiponatremia. En estas situaciones, la ingesta diaria debe restringirse a 1,5-2 l para facilitar la reducción del volumen extracelular e impedir la hiponatremia.

La pérdida de peso reduce el trabajo cardíaco y la presión arterial (cap. 67). Por el contrario, la malnutrición es frecuente en la insuficiencia cardíaca grave, y la aparición de caquexia cardíaca es un signo de mal pronóstico. A veces, la disminución de la ingesta de alimentos se debe a náuseas (p. ej., por digoxina o por congestión hepatoesplénica) o a distensión abdominal (p. ej., por ascitis). En estos casos, hacer comidas pequeñas y frecuentes, y la ingesta de líquidos hipercalóricos e hiperproteicos pueden ser de utilidad. En los casos de descompensación grave de la insuficiencia cardíaca, comer e inclinarse puede resultar difícil por la disnea.

Se cree que la ingesta moderada de alcohol no es nociva para los pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque en exceso puede causar miocardiopatía y arritmias en personas sensibles. En los pacientes con sospecha de miocardiopatía alcohólica, la abstinencia puede mejorar la función cardíaca.

Tabaquismo

El tabaco causa vasoconstricción periférica, que es funesta en la insuficiencia cardíaca. Se cree que el tratamiento sustitutivo de la nicotina (cap. 32) es inocuo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En cambio, la inocuidad del bupropión se desconoce, especialmente partiendo del hecho de que aumenta la presión arterial, y la vareniclina puede incrementar el riesgo cardiovascular.

Actividad sexual

No es necesario limitarla en los pacientes con insuficiencia cardíaca compensada, pero la disnea puede ser limitante. En los hombres con disfunción eréctil (cap. 234), el tratamiento con un inhibidor de la guanidina monofosfato fosfodiesterasa cíclica de tipo 5 puede ser útil, pero estos fármacos nunca deben tomarse en las 24 h que siguen a la toma de nitratos, y los nitratos no pueden recomenzarse hasta al menos 24 h después.

Conducción de vehículos

Los pacientes con insuficiencia cardíaca pueden seguir conduciendo, siempre y cuando no tengan disnea, cansancio o síntomas incapacitantes. Los pacientes que deben dejar de conducir, al menos temporalmente y según las normas locales, son aquellos con historia reciente de síncope, cirugía cardíaca, angioplastia percutánea o colocación de dispositivos. Los pacientes que conduzcan por motivos laborales o comerciales también pueden ser objeto de restricciones.

Viajes

Los vuelos cortos rara vez causan problemas a estos pacientes. Se suele mantener una presión de cabina que proporciona un nivel de oxígeno no inferior al equivalente a 6.000 pies sobre el nivel del mar, lo cual deben tolerar los pacientes que no presentan enfermedad pulmonar grave ni hipertensión pulmonar. Los viajes más largos pueden causar edema en los miembros inferiores y deshidratación, predisponiendo a la trombosis venosa. Si un paciente desea viajar a una zona templada o a un país donde el riesgo de gastroenteritis es elevado, se le explicará cómo ajustar la dosis de diuréticos y de otros fármacos. También se recomienda que lleven una lista de los fármacos e información para contactar con su médico.

Enfermedades simultáneas

Las enfermedades simultáneas, habituales e importantes en los pacientes con insuficiencia cardíaca, pueden deberse a la enfermedad cardiovascular subyacente que causó o contribuyó a la insuficiencia cardíaca (p. ej., hipertensión, coronariopatía, diabetes mellitus), puede surgir como complicación (p. ej., arritmias) o resultar de efectos secundarios del tratamiento de la insuficiencia cardíaca (p. ej., gota). Las causas exactas de otras enfermedades que se dan a la vez que la insuficiencia cardíaca, como la diabetes (cap. 229), la depresión (cap. 397), la apnea del sueño (cap. 100), la insuficiencia renal (cap. 130) y la anemia (cap. 158), son complejas e inciertas. Estos y otros trastornos, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma, son importantes porque determinan en gran medida el pronóstico y pueden limitar el uso de ciertos tratamientos de la insuficiencia cardíaca (p. ej., la insuficiencia renal limita el uso de inhibidores de la ECA, o el asma limita los β-bloqueantes) y porque el tratamiento de estos trastornos puede afectar a la estabilidad de la insuficiencia cardíaca (p. ej., los AINE en los trastornos reumáticos pueden provocar retención de sal y agua e insuficiencia renal). Tanto la prevención (p. ej., diabetes mellitus) como el tratamiento (p. ej., anemia) de las enfermedades simultáneas se están estudiando como nuevos objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Angina

Los β-bloqueantes son beneficiosos tanto en la angina (cap. 71) como en la insuficiencia cardíaca. De forma similar, la ivabradina, que reduce la frecuencia cardíaca al inhibir la corriente I_f en el nódulo sinusal, también tiene efectos beneficiosos, tanto en la angina como en la insuficiencia cardíaca. Los nitratos mejoran los síntomas de angina pero por sí solos no son útiles en la insuficiencia cardíaca crónica. En general, deben evitarse los antagonistas del calcio porque tienen una acción inotrópica negativa y causan edema periférico; tan solo el amlodipino ha demostrado no tener efectos negativos en la supervivencia, pero aumenta el riesgo de edema pulmonar. La trimetacidina, la ranolacina y el nicorandil son antianginosos autorizados en determinados países; no está clara su inocuidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. La revascularización percutánea y quirúrgica (cap. 74) también es beneficiosa para aliviar la angina en pacientes seleccionados (v. más adelante). Los injertos de derivación arterial coronaria reducen el riesgo de muerte por causas cardiovasculares y de hospitalización cardiovascular (incluida la hospitalización por insuficiencia cardíaca) en ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca y angina de pecho, o con una fracción de eyección reducida (v. más adelante).

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (cap. 64) puede ser la causa o la consecuencia de la insuficiencia cardíaca en un paciente que presenta fibrilación auricular y frecuencia ventricular rápida; la distinción no es fácil, especialmente cuando la fibrilación auricular prolongada ocasiona una miocardiopatía relacionada con la frecuencia. Hay que descartar la tirotoxicosis (cap. 226) y la valvulopatía mitral (cap. 75), en particular la estenosis. También hay que pensar en un posible abuso del alcohol. El paciente debe ser observado estrechamente porque, tras el inicio de estos fármacos, puede presentarse una bradicardia por disfunción subyacente del nódulo sinusal. Prácticamente no hay datos en apoyo de la estrategia de restaurar el ritmo sinusal en lugar de controlar la frecuencia ventricular en la mayoría de los pacientes (cap. 64), salvo cuando se presentan con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica o hipertensión.[5] A veces es necesaria la ablación del nódulo auriculoventricular y un marcapasos para controlar la frecuencia ventricular (cap. 66). La ablación con catéter puede curar la fibrilación auricular en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque la tasa de éxito y sus efectos beneficiosos a largo plazo siguen siendo inciertos (cap. 66). Está demostrada la indicación de profilaxis tromboembólica con warfarina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular (cap. 64).

Asma y obstrucción reversible de las vías respiratorias

El asma es una contraindicación para el uso de β-bloqueantes, pero la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 88) los toleran. La congestión pulmonar puede simular una enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La administración de un corticoide por vía sistémica para tratar obstrucciones reversibles de las vías respiratorias puede causar retención de sodio y agua, y exacerbar la insuficiencia cardíaca, mientras que el tratamiento inhalado se tolera mejor.

Diabetes mellitus

Este tema se aborda en detalle más adelante (cap. 229). La prevalencia e incidencia de la diabetes mellitus es elevada en la insuficiencia cardíaca, y el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 disminuye con los inhibidores de la ECA y ARA. El tratamiento con β-bloqueantes no está contraindicado y es beneficioso en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca. Las tiazolidinedionas causan retención de sodio y agua, y pueden desembocar en descompensación cardíaca, por lo que no se recomiendan en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo de padecerla. La metformina puede causar acidosis metabólica y no se recomienda en la insuficiencia cardíaca grave. La saxagliptina aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes.

Disfunción tiroidea

Tanto la tirotoxicosis como el hipotiroidismo pueden causar insuficiencia cardíaca (y además la tirotoxicosis puede provocar fibrilación auricular, que a su vez desencadena insuficiencia cardíaca). La amiodarona también puede inducir hipotiroidismo e hipertiroidismo, este último especialmente difícil de diagnosticar. El riesgo de disfunción tiroides puede ser menor con el antiarrítmico relacionado dronedarona, pero aumenta la mortalidad en la insuficiencia cardíaca grave y debe evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca en estadios C o D con insuficiencia cardíaca descompensada recientemente.

Gota

La hiperuricemia y la gota (cap. 273) son frecuentes en la insuficiencia cardíaca, y pueden deberse a los diuréticos o agravarse con su uso. El alopurinol puede prevenir la gota, y los ataques agudos se tratan con colchicina, esteroides orales o esteroides intraarticulares mejor que con AINE.

Insuficiencia renal

La mayoría de los pacientes tienen disminución del filtrado glomerular. A menudo, los inhibidores de la ECA, ARA y antagonistas del receptor de mineralocorticoides causan una pequeña reducción añadida del filtrado y un aumento de las concentraciones séricas de nitrógeno ureico y de creatinina que, si no son muy intensos, no deben obligar a interrumpir el tratamiento. Pero si dichas concentraciones aumentan mucho hay que pensar en una estenosis de la arteria renal subyacente (cap. 125). La insuficiencia renal también puede deberse a depleción de sodio y agua, lo que origina hipovolemia relativa (p. ej., por diuresis excesiva, diarrea y vómitos) o hipotensión. Los fármacos nefrotóxicos como los AINE también son una causa habitual de insuficiencia renal en la insuficiencia cardíaca.

Obstrucción prostática

Para las enfermedades de la próstata (cap. 129) puede ser preferible un inhibidor de 5α-reductasa que un antagonista α-adrenérgico, que puede producir hipotensión y retención de sal y de agua. Un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 del monofosfato de guanosina cíclico es una alternativa, aunque no se emplea en paciente tratados con nitratos. También hay que descartar la obstrucción prostática en hombres con deterioro de la función renal.

Anemia

La anemia normocítica normocrómica (cap. 158) también es frecuente en la insuficiencia cardíaca, en parte por la elevada prevalencia de insuficiencia renal. La malnutrición y las pérdidas sanguíneas también contribuyen. El tratamiento con hierro por vía intravenosa con 200 mg de carboximaltosa férrica mejora la calidad de vida y reduce los síntomas en los pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II o III de la NYHA, fracción de eyección reducida y carencia de hierro sin efectos adversos.[A15]. En comparación, la darbepoetina, agente estimulador de la eritropoyesis, no supone beneficio alguno.[A16]

Depresión

La depresión (cap. 397) es frecuente en los pacientes con insuficiencia cardíaca, quizá debido en parte a la alteración del eje hipotálamo-hipófisis y de otras vías neuroquímicas, pero también como resultado del aislamiento social y de la adaptación a la enfermedad crónica. La depresión se asocia a un peor estado funcional, a un menor cumplimiento y a un resultado clínico peor. El tratamiento psicosocial y farmacológico es útil. Se piensa que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina son los que mejor se toleran, mientras que los antidepresivos tricíclicos deben evitarse por sus efectos anticolinérgicos y su potencial para causar arritmias.

booksmedicos.org

Cáncer

Muchos antineoplásicos, especialmente las antraciclinas, la ciclofosfamida y el trastuzumab pueden causar daño miocárdico e insuficiencia cardíaca, al igual que la radioterapia mediastínica. La constricción pericárdica puede ser resultado de la radioterapia previa, y la afectación maligna del pericardio causa derrame pleural y taponamiento (cap. 77).

Dispositivos y cirugía

Desfibriladores automáticos implantables

Aproximadamente la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca mueren de forma súbita, principalmente como resultado de una arritmia ventricular. El riesgo relativo de muerte súbita, en contraste con la muerte por insuficiencia cardíaca progresiva, es mayor en pacientes con síntomas leves. En los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, las muertes por fallo progresivo de la bomba son relativamente frecuentes. No se ha demostrado que los antiarrítmicos mejoren la supervivencia en la insuficiencia cardíaca, pero los desfibriladores automáticos implantables (DAI; cap. 66) reducen el riesgo de muerte en determinados pacientes tras un infarto de miocardio (cap. 73) y mejoran la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II o III y disfunción sistólica que ya estaban siendo tratados con el tratamiento médico óptimo. Los pacientes con insuficiencia cardíaca de clases II o III, sea cual sea la etiología, y FEVI del 35% o inferior a pesar del tratamiento durante al menos 3 meses con agentes modificadores de la enfermedad (es decir, un inhibidor de la ECA [o un ARA], un β-bloqueante y un antagonista del receptor de mineralocorticoides [o un ARA]) han de ser considerados candidatos para recibir un DAI, siempre y cuando no presenten ninguna otra enfermedad que limite significativamente la esperanza de vida (es decir, que la previsión de supervivencia sea de al menos 1 año) o la calidad de vida.

Tratamiento de resincronización cardíaca

Aproximadamente un 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una prolongación importante de la duración del QRS en el electrocardiograma de superficie, que es el marcador de activación eléctrica anómala del ventrículo izquierdo causante de desincronización, vaciado ventricular ineficiente y, frecuentemente, insuficiencia mitral. El acoplamiento auriculoventricular también puede ser anómalo, como refleja la prolongación del intervalo PR, así como la sincronía interventricular. El tratamiento de resincronización cardíaca (TRC) con marcapasos auricular-biventricular o multilocalización optimiza el acoplamiento y mejora la sincronización de la contracción. En pacientes sintomáticos (clases II a IV de la NYHA) que estén en ritmo sinusal, presenten marcada disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 35%) y tengan un complejo QRS ancho, la pauta de añadir TRC al tratamiento médico óptimo y un DAI mejora la función de bombeo, reduce el reflujo mitral, alivia los síntomas y prolonga considerablemente la capacidad de esfuerzo físico. Además, la TRC reduce de manera significativa el riesgo de muerte y de hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en dichos pacientes (v. e-tabla 59-1).[A17,A18] Muchos otros parámetros de valoración de resultados, como la calidad de vida, también mejoran. El mayor efecto beneficioso parece producirse en pacientes con morfología de bloqueo de rama izquierda (BRI) y en pacientes con síntomas leves (clase II de la NYHA).[A19] No se sabe con certeza si la TRC resulta beneficiosa en pacientes con fibrilación auricular o con ensanchamiento del complejo QRS sin morfología de BRI. Todos los pacientes en ritmo sinusal con síntomas persistentes (clases II a IV de la NYHA) y una fracción de eyección del 35% o inferior a pesar del tratamiento médico óptimo modificador de la enfermedad (un inhibidor de la ECA, un β-bloqueante y un antagonista del receptor de mineralocorticoides) han de ser considerados para TRC si muestran una duración del complejo QRS de 130 ms o mayor, especialmente si tienen BRI.[6]

Cirugía

A excepción del trasplante cardíaco y de los dispositivos de asistencia ventricular, no hay criterios aceptados universalmente para la cirugía. El uso de la cirugía varía de unos centros a otros, y depende en gran medida de la experiencia local. Suele ser precisa la evaluación de la pruebas de imagen y de la hemodinámica por expertos cuando se está planteando la cirugía en un paciente con insuficiencia cardíaca, y es fundamental que haya una buena coordinación entre expertos. Se suelen emplear los comités de expertos para tomar decisiones individualizadas respecto a la indicación de cirugía y a los procedimientos. Los tratamientos quirúrgicos «establecidos» en pacientes con insuficiencia cardíaca son la derivación coronaria con injerto, la cirugía de incompetencia valvular mitral, intervenciones quirúrgicas o percutáneas para estenosis de la válvula aórtica (cap. 75), implantación de dispositivos de asistencia ventricular y trasplante de corazón.

En un ensayo reciente no se pudieron demostrar las ventajas de la reconstrucción ventricular por cirugía (en lo que respecta a los síntomas o a las tasas de mortalidad o de hospitalización por causas cardíacas). La miocardioplastia y la ventriculectomía izquierda parcial son otras operaciones para la insuficiencia cardíaca, pero en la actualidad se considera que no aportan beneficio alguno.

Intervención coronaria percutánea o injerto de derivación de arteria coronaria

La coronariografía percutánea o la derivación coronaria con injerto (cap. 74), según proceda, están indicadas para el tratamiento de la angina. La extensión de la isquemia y la viabilidad miocárdica residual pueden determinarse por métodos no invasivos como la ecocardiografía con dobutamina (cap. 55), la resonancia magnética (cap. 56) y la tomografía por emisión de positrones (cap. 56) en pacientes con alteración de la FEVI. Los injertos de revascularización coronaria pueden reducir el riesgo de muerte por causas cardiovasculares y hospitalizaciones (incluida la hospitalización por insuficiencia cardíaca) en ciertos pacientes de insuficiencia cardíaca con angina de pecho, fracción de eyección reducida y coronariopatía de dos o tres vasos.[A20] Así pues, se recomienda el injerto de revascularización coronaria en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca (clases II a III de la NYHA), angina de pecho y anatomía coronaria apropiada, y que, por lo demás, sean aptos para cirugía.

No es tan seguro que los injertos de revascularización coronaria resulten beneficiosos en pacientes con coronariopatía pero sin angina de pecho. Muchos médicos y cirujanos tienen en cuenta la revascularización en estos pacientes asintomáticos solo si la isquemia afecta a un área importante del miocardio, tal y como muestran las pruebas no invasivas de imagen. No obstante, queda por demostrar la hipótesis de que el favorecimiento del flujo sanguíneo coronario hacia un miocardio viable pero que no se contrae («en hibernación») mejore la función ventricular y los resultados clínicos.

Trasplante cardíaco

El trasplante (cap. 82) sigue siendo la intervención quirúrgica más aceptada en la insuficiencia cardíaca terminal. Los criterios de selección suelen centrarse en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria, es decir, en aquellos con síntomas graves y limitación funcional (pico de consumo de oxígeno inferior a 12 ml/kg/min) y en aquellos con un curso clínico y pronóstico especialmente preocupantes, atribuidos a su cardiopatía. Estos pacientes suelen depender de fármacos inotrópicos intravenosos y del apoyo mecánico.

Asistencia circulatoria mecánica

Dada la escasez de donantes de órganos, la asistencia circulatoria mecánica que utiliza un dispositivo de asistencia ventricular izquierdo (o biventricular) puede servir como «puente hasta el trasplante» o incluso como procedimiento permanente y definitivo («tratamiento de destino») en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada o en fase terminal. Un dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo pulsátil para el desplazamiento de volumen puede aportar una prolongación corta pero significativa de la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal que no pueden recibir trasplante (v. e-tabla 59-1), pero las tasas de hemorragia, de complicaciones infecciosas y trombóticas, y de disfunción mecánica que precisó la repetición de la intervención fueron elevadas con este antiguo dispositivo. En pacientes con insuficiencia cardíaca terminal que no pueden recibir trasplante se puede utilizar un nuevo dispositivo de flujo continuo, que es mucho mejor que el antiguo en cuanto a la supervivencia a los 2 años, sin repetir la intervención de implantación y sin causar ictus discapacitante (46 y 11%).[A21] Dado que no cualquier hospital puede ni debe ofrecer todos estos niveles de asistencia a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, se acepta en general que tales servicios se concentren en un número limitado de centros de atención especializada.[7] Los centros en los que se implantan estos dispositivos manejan criterios como la existencia de síntomas graves persistentes (> 2 meses) a pesar de utilizar los fármacos y los dispositivos de tratamiento óptimos, así como otros elementos que sitúan al paciente en alto riesgo de muerte (p. ej., fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 25%, tres o más hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los 12 últimos meses, consumo máximo de oxígeno < 12 ml/kg/min, dependencia de terapia inotrópica intravenosa, progresiva disfunción de órgano final y deterioro de la función ventricular derecha) para decidir qué paciente ha de ser considerado para asistencia circulatoria mecánica.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada (disfunción diastólica)

Aunque todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática comparten los mismos signos y síntomas, la limitación física y el deterioro de la calidad de vida, algunos tienen una FEVI preservada (generalmente superior al 40-50%) y se considera que muchos padecen disfunción diastólica (cap. 58).[8] La insuficiencia cardíaca diastólica suele tener una causa distinta a la sistólica y un mejor índice de supervivencia (caps. 53, 58 y 60), pero a veces es simplemente la primera manifestación de lo que posteriormente evolucionará hacia una insuficiencia cardíaca con FEVI reducida. Esta distinción es importante, sin embargo, porque en la mayor parte de los EAC que generaron las pruebas a favor del tratamiento de la insuficiencia cardíaca solo participaron pacientes con FEVI reducida (v. e-tabla 59-1). El tratamiento de los trastornos cardiovasculares subyacentes y de otros que pueden contribuir a los estadios sintomáticos C y D de la insuficiencia cardíaca con FEVI conservada, como la hipertensión, la isquemia miocárdica y la diabetes, es crucial al igual que lo es durante los estadios previos A y B (v. anteriormente). En los pacientes con fibrilación auricular, el control de la frecuencia ventricular con un β-bloqueante o un antagonista del calcio inótropo negativo (o la restauración del ritmo sinusal) es especialmente importante (cap. 64). Los diuréticos se usan de forma empírica para tratar la retención de sodio y agua, de acuerdo a los mismos principios que en la insuficiencia cardíaca con FEVI reducida. En un ensayo con pacientes con FEVI superior al 40% (media del 54%) el tratamiento con el ARA candesartán redujo el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, pero no mejoró la supervivencia ni el criterio de valoración compuesto por muerte de origen cardiovascular u hospitalización por empeoramiento. En un estudio subsiguiente con pacientes con una FEVI del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

45% o superior (media del 60%), el ARA irbesartán no tuvo efecto beneficioso, lo que alienta la posibilidad de que el beneficio del candesartán observado en el ensayo anterior se diera principalmente en pacientes con disfunción sistólica en el límite (es decir, con FEVI del 40-50%). En un estudio más reciente de pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 45% o mayor (media 56%), el tratamiento con el antagonista del receptor de mineralocorticoides espironolactona redujo el riesgo de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca, pero no mejoró la supervivencia ni la variable compuesta de muerte cardiovascular u hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.[A22] En estudios más pequeños en pacientes en ritmo se ha observado que el antagonista del calcio verapamilo puede mejorar los síntomas y la capacidad de esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI conservada, posiblemente mediante la disminución de la frecuencia cardíaca y así alargando la duración del llenado ventricular diastólico izquierdo y también directamente aumentando la relajación del miocardio. Pero en la actualidad no existen EAC en los que estos fármacos hayan reducido decisivamente la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI conservada, por lo que el objetivo del tratamiento es el alivio sintomático.

Insuficiencia cardíaca por valvulopatía

La insuficiencia o la estenosis valvular (cap. 75) también pueden ser origen de insuficiencia cardíaca. A veces resulta difícil determinar si la insuficiencia mitral es primaria o secundaria en un paciente con insuficiencia cardíaca y dilatación ventricular izquierda, aunque los antecedentes de valvulopatía o de fiebre reumática apuntan a un problema valvular primario. El objetivo del tratamiento de las valvulopatías primarias es la prevención de la insuficiencia cardíaca mediante reparación o reemplazamiento de la válvula o válvulas afectadas (cap. 75). El desarrollo de insuficiencia cardíaca es un signo de mal pronóstico, que a veces requiere un reemplazamiento a corto plazo (p. ej., estenosis aórtica) pero que, en ocasiones, indica que el reemplazamiento no será posible (p. ej., por hipertensión pulmonar grave).

Estenosis aórtica

En pacientes con función sistólica ventricular deficiente puede ser difícil evaluar la válvula aórtica (cap. 75). Estos pacientes pueden presentar un gasto cardíaco insuficiente para generar un gradiente elevado, aunque la válvula esté muy estenosada. Por otro lado, una válvula aórtica calcificada y degenerada, aunque no estenótica, puede parecer estenótica simplemente porque no se abre con normalidad en pacientes con gasto cardíaco muy bajo. En estos pacientes, la mejor forma de evaluar la intensidad de la estenosis aórtica es calcular la superficie de la válvula. La ecocardiografía de esfuerzo (cap. 55) puede ayudar a evaluar la posible recuperación ventricular tras el alivio de la estenosis aórtica. Hay que considerar la posibilidad de que la isquemia miocárdica concomitante por la coronariopatía también contribuya a una depresión reversible de la función sistólica. La sustitución valvular mediante catéter es una valiosa técnica para pacientes con estenosis aórtica y riesgo alto en caso de intervención quirúrgica abierta.

Insuficiencia mitral

La insuficiencia mitral puede ser una causa primaria o una manifestación secundaria en un paciente con insuficiencia cardíaca y dilatación del ventrículo izquierdo (cap. 75). En ocasiones se observa mejoría clínica con la cirugía, pero algunos pacientes con disfunción ventricular izquierda avanzada no logran una mejora sustancial (p. ej., cirugía de la válvula mitral en un paciente con insuficiencia mitral intensa y de larga duración). No obstante, puede que la reparación valvular o la anuloplastia sean beneficiosas en pacientes cuidadosamente seleccionados, con insuficiencia mitral secundaria causada o exacerbada por dilatación ventricular izquierda. No se sabe si la reparación de la válvula es preferible a su sustitución.[A23] El papel de la reparación percutánea de la válvula mitral es aún incierto y se halla en estudio.

Insuficiencia cardíaca por miocardiopatía dilatada no isquémica

Los pacientes con insuficiencia cardíaca y arterias coronarias normales deben ser evaluados para descartar causas reversibles. En la actualidad, la hipertensión no tratada es una causa poco frecuente de miocardiopatía no dilatada en EE. UU., pero fue una de las principales causas y lo sigue siendo en muchas partes del mundo. A veces, las miocardiopatías infiltrantes (p. ej., hemocromatosis, amiloidosis, sarcoidosis) y las arteritis tienen tratamiento específico recomendado (caps. 60, 95, 188 y 212). La enfermedad de Chagas (cap. 347) debe tenerse siempre en consideración si el paciente proviene del área endémica. El alcohol y otras toxinas (p. ej., los quimioterápicos) son otras causas conocidas de miocardiopatía dilatada. También puede aparecer una miocardiopatía dilatada en el período que rodea al parto. La mayor parte de los casos de miocardiopatía dilatada no isquémica son idiopáticos (es decir, no es posible determinar la causa concreta), aunque pueden tener un origen genético, sobre todo si hay antecedentes familiares al respecto. Independientemente de la etiología, la miocardiopatía dilatada no isquémica debe ser tratada del mismo modo que la miocardiopatía dilatada isquémica.

Insuficiencia cardíaca por miocardiopatía hipertrófica

La insuficiencia cardíaca puede surgir en pacientes con miocardiopatía hipertrófica por la disfunción diastólica predominante, asociada a incompetencia mitral o desarrollo de disfunción sistólica. A menudo, el tratamiento de esta miocardiopatía y de sus complicaciones difiere del de la dilatada (cap. 60), lo que se subraya el valor de la ecocardiografía en la evaluación del paciente con insuficiencia cardíaca.

Descompensación aguda de insuficiencia cardíaca y edema pulmonar

Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda están los que la desarrollan *de novo* como consecuencia de otro evento cardíaco, generalmente un infarto de miocardio, y los que la presentan por primera vez como descompensación de una disfunción previamente asintomática y a menudo no diagnosticada (pacientes en estadio B, una transición con profundas implicaciones pronósticas).[9] Sin embargo, debido a las frecuentes recurrencias, la mayor parte de los episodios de descompensación aguda ocurren en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida crónica, que empeoran como consecuencia de la inevitable progresión natural de la enfermedad, por eventos intercurrentes cardíacos (p. ej., arritmias) o no cardíacos (p. ej., neumonía), o como consecuencia de situaciones prevenibles como son el incumplimiento del tratamiento o el uso de fármacos que alteran la función renal. Aunque no siempre identificable, la búsqueda de un precipitante reversible es un aspecto importante del tratamiento inicial (tabla 59-6).

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda requieren hospitalización, especialmente si tienen edema pulmonar. Al contrario que la insuficiencia cardíaca crónica, por lo general no hay datos de EAC que sean adecuados para guiar el tratamiento en caso de descompensación aguda. Los principales objetivos terapéuticos en este grupo heterogéneo de pacientes son aliviar los síntomas, el más importante de los cuales es la disnea extrema, y mantener o restaurar la perfusión de órganos vitales. Los tratamientos de primera línea son la administración intravenosa de bolos o infusión de diuréticos de asa y, en pacientes hipoxémicos, la administración de oxígeno. Un ensayo aleatorizado y controlado de tamaño reducido indicó que el diurético en dosis elevadas (más de 2,5 veces la dosis oral previa) daba lugar a un mayor alivio de la disnea y de la congestión que en dosis bajas (la misma dosis intravenosa que la dosis oral previa), a expensas de una disfunción renal mayor, aunque transitoria.[A24] También se puede administrar un opiáceo por vía intravenosa, para calmar la ansiedad y el malestar. La ventilación con invasiva con mascarilla bien ajustada para administrar presión positiva reduce la dificultad respiratoria y las alteraciones metabólicas más deprisa que el tratamiento con oxígeno convencional, pero no ha reducido la mortalidad a corto plazo. La infusión intravenosa de un nitrato (p. ej., infusión intravenosa continua de 20 a 200 μg/mm de nitroglicerina, ajustada en función de la respuesta sintomática y de las mediciones hemodinámicas, en particular la presión arterial) también es valiosa en pacientes con hipertensión o isquemia miocárdica (fig. 59-3). La administración intravenosa de nesiritida (péptido natriurético de tipo B humano mediante embolada intravenosa de 2 μg/kg seguida por infusión intravenosa continua de 0,01 a 0,03 μg/kg/mm, ajustada en función de la respuesta sintomática y de las mediciones hemodinámicas, en particular la presión arterial) puede reducir la presión de enclavamiento capilar pulmonar más rápidamente que la de nitroglicerina intravenosa, pero tiene un efecto mínimo sobre la disnea y no mejora otras consecuencias clínicas.[A25] En pacientes con sobrecarga de volumen y grave insuficiencia cardíaca que no responde a diuréticos, la ultrafiltración es una opción en centros especializados, si bien en un ensayo reciente no resultó superior al tratamiento farmacológico intensificado.

En los pacientes con hipotensión notable u otro indicio de hipoperfusión orgánica, se tiene que considerar emplear un agente inotrópico como la dobutamina (infusión intravenosa continua de 2,5 a 25 μg/kg/min, ajustada en función de la respuesta hemodinámica y de la frecuencia cardíaca, y de la inducción de arritmias o de isquemia miocárdica) o un inhibidor de la fosfodiesterasa (p. ej., milrinona), aunque ninguno de estos tratamientos ha demostrado nunca reducir las muertes hospitalarias. En algunos países, el sensibilizador de calcio levosimendán se usa en estos pacientes. En general, los inótropos potentes deben emplearse en un contexto de monitorización cardíaca y en la menor dosis eficaz y con una duración lo más corta posible (cap. 107). Aunque a menudo se administra dopamina en dosis bajas (infusión intravenosa de 2,5 μg/kg/min) en un intento por mejorar la diuresis y la función renal, tales efectos beneficiosos

TABLA 59-6 DESENCADENANTES DE INSUFICIENCIA CARDÍACA MÁS HABITUALES

Isquemia o infarto de miocardio
Fibrilación auricular u otras taquicardias supraventriculares
Hipertensión no controlada
Valvulopatía
Taquicardia ventricular
Embolia pulmonar
Pericardiopatía
Sepsis
Anemia
Incumplimiento nutricional y médico
Efectos adversos de fármacos
Hipertiroidismo o hipotiroidismo

Tomado de Kimmelstiel CD, DeNofrio D, Konstam MA. Heart failure. In: Wachter RM, Goldman L, Hollander H, eds. *Hospital Medicine.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:360.

booksmedicos.org

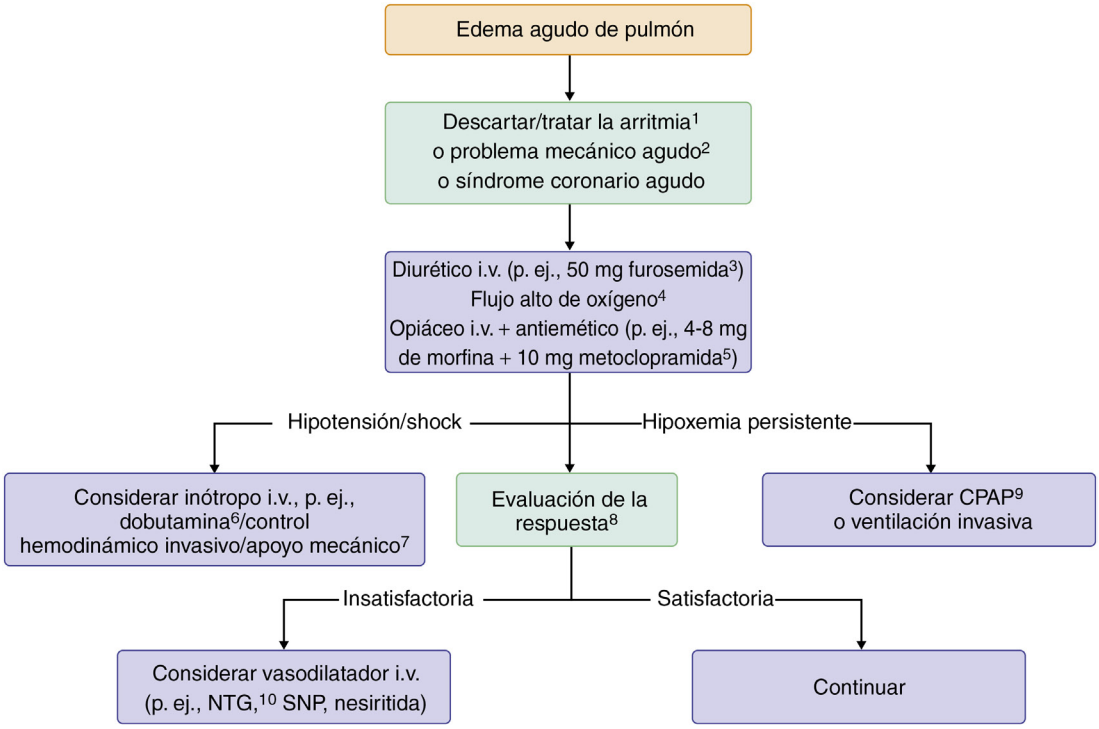

[1] Arritmia causal (p. ej., taquicardia ventricular). Puede resultar difícil determinar si la fibrilación auricular es una causa principal del edema pulmonar agudo o es consecuencia del mismo. Es esencial realizar un ECG.

[2] Los problemas mecánicos agudos son la rotura del septo ventricular y la rotura del músculo papilar de la válvula mitral. Considerar soporte mecánico (p. ej., un balón de contrapulsación intraaórtico) y cirugía de urgencia. Debe realizarse un ecocardiograma tan pronto sea posible, especialmente en un paciente sin diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca/otra enfermedad cardíaca relevante (p. ej., infarto de miocardio previo o enfermedad valvular).

[3] La dosis del diurético depende del uso previo de diuréticos y de la función renal; una dosis baja puede ser suficiente si la función renal está preservada y no hay uso previo de diuréticos.

[4] El oxígeno provoca un aumento de la resistencia vascular sistémica y una reducción de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, y solo debe administrarse a pacientes con hipoxemia.

[5] Considerar en caso de paciente agitado/molesto/con dolor; puede causar depresión respiratoria y la dosis debe ser menor en personas muy mayores.

[6] Puede iniciarse una infusión intravenosa de dobutamina en una dosis de 2,5 µg/kg/min, doblándola cada 15 min en función de la respuesta y la tolerabilidad (la dosis suele limitarse por taquicardia excesiva, arritmias o isquemia). Rara vez se necesita una dosis superior a 20 µg/kg/min.

[7] Por ejemplo, balón de contrapulsación intraaórtico.

[8] Mejora de los síntomas y de la perfusión periférica, y diuresis adecuada; debe realizarse un seguimiento cuidadoso del paciente y normalmente habrá una respuesta a los 30 min. El sondaje vesical puede ayudar a monitorizar la diuresis.

[9] La presión positiva continua de la vía respiratoria (CPAP) es útil en el edema pulmonar grave, especialmente si está asociada a hipoxemia. Deben considerarse la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica en pacientes con hipoxemia persistente y agotamiento ventilatorio físico.

[10] Si la presión arterial sistólica es adecuada (> 100 mmHg), puede considerarse la infusión intravenosa de nitroglicerina (NTG). Comenzar por una dosis de 10 µg/min y doblarla cada 10 min en función de la respuesta y la tolerancia (generalmente el ajuste de la dosis queda limitado por la hipotensión). Pocas veces es necesaria una dosis mayor de 100 µg/min.

FIGURA 59-3. Abordaje del paciente con edema agudo del pulmón. SNP = nitroprusiato de sodio.

no se han visto confirmados en un reciente estudio aleatorizado y controlado.[A26] En un ensayo con pacientes ingresados en el hospital por insuficiencia cardíaca aguda y presión arterial sistólica de 125 mmHg o superior, la serelaxina (relaxina 2 recombinante humana, 30 µg/kg al día por vía intravenosa cada 48 h) mejoró la disnea y redujo en un tercio la muerte a los 6 meses, si bien este tratamiento no ha sido aprobado para su uso en EE. UU. ni en la Unión Europea. Los pacientes con hiponatremia intensa pueden beneficiarse del antagonista de la arginina vasopresina tolvaptán (15-60 mg por vía oral una vez al día).

En pacientes más graves debe considerarse el soporte mecánico circulatorio (p. ej., con balón de contrapulsación intraaórtico) (cap. 107). El objetivo del tratamiento es mantener la circulación y la función orgánica hasta que se recupere el corazón del paciente o se realice un procedimiento definitivo (p. ej., trasplante o implante de un dispositivo de asistencia ventricular a largo plazo).

En los pacientes ingresados es muy importante planear el alta y los cuidados posteriores para reducir el riesgo de readmisión.[10,11] Lo ideal es haber encontrado un régimen diurético eficaz y haberse logrado la estabilidad en el volumen de líquido y en la bioquímica. Se cree que esta optimización del volumen y el establecimiento de una pauta oral estable antes del alta reducen el riesgo de reingreso. También debe comenzarse el tratamiento con un inhibidor de la ECA (o un ARA), un β-bloqueante y un antagonista del receptor de mineralocorticoides (o un ARA), según proceda, y empezar a ajustar la dosis mientras el paciente está estable, antes del alta. El seguimiento ambulatorio debe organizarse de forma que se garantice que aquellos tratamientos que no se han iniciado durante el ingreso se inicien al alta y que la dosis de cada fármaco se vaya incrementando, según tolerancia, de acuerdo a los objetivos.

Seguimiento en régimen ambulatorio

La clave de un buen seguimiento está en el control de los síntomas clínicos y del peso del paciente, lo que suele implicar entrevistar no solo al paciente sino también a los miembros de la familia, que quizá estén más al tanto de los cambios clínicos en el paciente (v. apartado «Organización de la asistencia», anteriormente). La continuidad de los cuidados y la transición sin interrupción desde la estancia en el hospital hasta el régimen ambulatorio son aspectos cruciales para el tratamiento óptimo del paciente. Los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y los que requieren hospitalizaciones frecuentes precisan de un tratamiento especial. Los programas de seguimiento telefónico diario del peso y de los síntomas pueden detectar deterioros a tiempo de una intervención que evite la hospitalización. Aunque estos programas pueden ser caros, algunas evaluaciones han demostrado que son rentables. Como el tratamiento de estos pacientes requiere experiencia considerable, se han venido desarrollando programas y clínicas especializadas en el tratamiento de la enfermedad, que pueden proporcionar un beneficio adicional en comparación con los cuidados tradicionales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca es malo a pesar de los avances en el tratamiento. De entre los pacientes que sobreviven al inicio agudo de insuficiencia cardíaca, solo un 35% de los hombres y un 50% de las mujeres siguen vivos a los 5 años. Aunque es difícil predecir el pronóstico de un paciente en concreto, se estima que los pacientes sintomáticos en reposo (clase IV) tienen un 30-50% de mortalidad anual, los pacientes asintomáticos con la actividad leve (clase III) tienen una mortalidad anual del 10-20%, y los pacientes que presentan síntomas con la actividad moderada (clase II) tienen una mortalidad anual del 5-10%. Las tasas de mortalidad son mayores en los pacientes de mayor edad, en hombres y en aquellos con FEVI reducida o con coronariopatía de base.

Consideraciones en pacientes terminales

Pese a lo difícil que resulta predecir la evolución de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, con frecuencia resulta evidente cuándo un paciente ha progresado hasta la fase terminal, habitualmente asociada a insuficiencia renal concomitante. En estas circunstancias, la experiencia del equipo de cuidados paliativos es especialmente útil (cap. 3).[12] Existen páginas web útiles con información sobre los cuidados paliativos relevantes para los pacientes con insuficiencia cardíaca (http://www.goldstandardsframework.nhs.uk/ y http://www.palliativecarescotland.org.uk/content/publications/HF-final-document.pdf). Fármacos como los opiáceos parenterales (con un antiemético) y las benzodiacepinas pueden ser especialmente útiles para aliviar la disnea, la ansiedad y el dolor que aparece secundario a la ascitis, la congestión hepática y los edemas de extremidades inferiores y en los puntos de presión. En este estadio de la enfermedad, puede plantearse la retirada del tratamiento convencional, la desactivación del DAI, para evitar descargas innecesarias e incómodas, y la orden de no reanimación si el paciente y los implicados en su cuidado se muestran de acuerdo en mantener únicamente medidas paliativas. En este punto, algunos pueden optar por una residencia especializada.

ORIENTACIONES FUTURAS

Se hallan en estudio numerosos enfoques experimentales en los que se está empleando biología regenerativa, pero ninguno de ellos ha generado aún datos suficientes que justifiquen su uso clínico. El tratamiento mediante dispositivos probablemente avanzará en los próximos años y el desarrollo de un corazón artificial total sigue siendo un objetivo a largo plazo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2011;171:384-394.
A2. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-1906.
A3. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-1390.
A4. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21.
A5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
A6. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-885.
A7. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-2057.
A8. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:1024-1033.
A9. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with atrial fibrillation compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1935-1944.
A10. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-2747.
A11. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326.
A12. Konstam MA. Home monitoring should be the central element in an effective program of heart failure disease management. *Circulation*. 2012;125:820-827.
A13. Desai AS. Home monitoring heart failure care does not improve patient outcomes: looking beyond telephone-based disease management. *Circulation*. 2012;125:828-836.
A14. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:658-666.
A15. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiencydagger. *Eur Heart J*. 2014;. [Epub ahead of print].
A16. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368:1210-1219.
A17. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:3547-3556.
A18. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370:1694-1701.
A19. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369:1395-1405.
A20. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1607-1616.
A21. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241-2251.
A22. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383-1392.
A23. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370:23-32.
A24. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797-805.
A25. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32-43.
A26. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2533-2543.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

60

ENFERMEDADES DEL MIOCARDIO Y DEL ENDOCARDIO

WILLIAM J. MCKENNA Y PERRY ELLIOTT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MIOCARDIOPATÍAS

Una minoría importante de los casos de insuficiencia cardíaca se debe a alteraciones, familiares (genéticas) o no (adquiridas), que pueden confinarse al corazón o ser trastornos multisistémicos. El término *miocardiopatía* se refiere a los trastornos del miocardio en los que el músculo cardíaco presenta alguna anomalía estructural y funcional, en ausencia de enfermedad coronaria (cap. 73), hipertensión (cap. 67), valvulopatías (cap. 75) o cardiopatías congénitas (cap. 69) que expliquen la anomalía miocárdica observada.[1] Las miocardiopatías se clasifican en cuatro tipos principales en función de la morfología y de la fisiopatología ventriculares: miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) (fig. 60-1 y tabla 60-1). Las enfermedades que no entran en estos grupos (como la fibroelastosis endocárdica y la ausencia de compactación del ventrículo izquierdo) se denominan *miocardiopatías sin clasificar*. Puede haber fenotipos mixtos; por ejemplo, es frecuente que los pacientes con miocardiopatías hipertrófica y dilatada tengan fisiología ventricular izquierda restrictiva, o que presenten dilatación ventricular.

Miocardiopatía hipertrófica

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía hipertrófica se define como una hipertrofia ventricular izquierda no explicada, sin alteraciones de la carga (valvulopatía, hipertensión, defectos cardíacos congénitos) que expliquen la magnitud de la hipertrofia.[2] Esta enfermedad se da en todas las razas con una prevalencia del 0,2 al 0,5%.

BIOPATOLOGÍA

La miocardiopatía hipertrófica suele ser familiar, con herencia autosómica dominante. Las mutaciones en los genes de las proteínas contráctiles del sarcómero (tabla 60-2) son responsables del 50-60% de los casos, aproximadamente. Se han identificado más de 1.400 mutaciones diferentes, con notables variaciones en la penetración de la enfermedad y en su expresión clínica. Se ha observado un fenotipo clínico similar asociado a otros trastornos genéticos infrecuentes, como el síndrome de Noonan (cap. 69), la ataxia de Friedreich (cap. 421), la neurofibromatosis (cap. 417), la esferocitosis hereditaria (cap. 161), los trastornos de la cadena respiratoria, las enfermedades por depósito de glucógeno (cap. 207) y los trastornos del almacenamiento lisosómico (cap. 208) (v. tabla 60-2).

Anatomía patológica

En la forma habitual de la miocardiopatía hipertrófica autosómica dominante, la hipertrofia miocárdica suele afectar al tabique interventricular más que a otras zonas

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca es malo a pesar de los avances en el tratamiento. De entre los pacientes que sobreviven al inicio agudo de insuficiencia cardíaca, solo un 35% de los hombres y un 50% de las mujeres siguen vivos a los 5 años. Aunque es difícil predecir el pronóstico de un paciente en concreto, se estima que los pacientes sintomáticos en reposo (clase IV) tienen un 30-50% de mortalidad anual, los pacientes asintomáticos con la actividad leve (clase III) tienen una mortalidad anual del 10-20%, y los pacientes que presentan síntomas con la actividad moderada (clase II) tienen una mortalidad anual del 5-10%. Las tasas de mortalidad son mayores en los pacientes de mayor edad, en hombres y en aquellos con FEVI reducida o con coronariopatía de base.

Consideraciones en pacientes terminales

Pese a lo difícil que resulta predecir la evolución de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, con frecuencia resulta evidente cuándo un paciente ha progresado hasta la fase terminal, habitualmente asociada a insuficiencia renal concomitante. En estas circunstancias, la experiencia del equipo de cuidados paliativos es especialmente útil (cap. 3).[12] Existen páginas web útiles con información sobre los cuidados paliativos relevantes para los pacientes con insuficiencia cardíaca (http://www.goldstandardsframework.nhs.uk/ y http://www.palliativecarescotland.org.uk/content/publications/HF-final-document.pdf). Fármacos como los opiáceos parenterales (con un antiemético) y las benzodiacepinas pueden ser especialmente útiles para aliviar la disnea, la ansiedad y el dolor que aparece secundario a la ascitis, la congestión hepática y los edemas de extremidades inferiores y en los puntos de presión. En este estadio de la enfermedad, puede plantearse la retirada del tratamiento convencional, la desactivación del DAI, para evitar descargas innecesarias e incómodas, y la orden de no reanimación si el paciente y los implicados en su cuidado se muestran de acuerdo en mantener únicamente medidas paliativas. En este punto, algunos pueden optar por una residencia especializada.

ORIENTACIONES FUTURAS

Se hallan en estudio numerosos enfoques experimentales en los que se está empleando biología regenerativa, pero ninguno de ellos ha generado aún datos suficientes que justifiquen su uso clínico. El tratamiento mediante dispositivos probablemente avanzará en los próximos años y el desarrollo de un corazón artificial total sigue siendo un objetivo a largo plazo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2011;171:384-394.
A2. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-1906.
A3. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-1390.
A4. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21.
A5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
A6. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-885.
A7. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-2057.
A8. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:1024-1033.
A9. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with atrial fibrillation compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1935-1944.
A10. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-2747.
A11. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326.
A12. Konstam MA. Home monitoring should be the central element in an effective program of heart failure disease management. *Circulation*. 2012;125:820-827.
A13. Desai AS. Home monitoring heart failure care does not improve patient outcomes: looking beyond telephone-based disease management. *Circulation*. 2012;125:828-836.
A14. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:658-666.
A15. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiencydagger. *Eur Heart J*. 2014;. [Epub ahead of print].
A16. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368:1210-1219.
A17. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:3547-3556.
A18. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370:1694-1701.
A19. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369:1395-1405.
A20. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1607-1616.
A21. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241-2251.
A22. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383-1392.
A23. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370:23-32.
A24. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797-805.
A25. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32-43.
A26. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2533-2543.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

60

ENFERMEDADES DEL MIOCARDIO Y DEL ENDOCARDIO

WILLIAM J. MCKENNA Y PERRY ELLIOTT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MIOCARDIOPATÍAS

Una minoría importante de los casos de insuficiencia cardíaca se debe a alteraciones, familiares (genéticas) o no (adquiridas), que pueden confinarse al corazón o ser trastornos multisistémicos. El término *miocardiopatía* se refiere a los trastornos del miocardio en los que el músculo cardíaco presenta alguna anomalía estructural y funcional, en ausencia de enfermedad coronaria (cap. 73), hipertensión (cap. 67), valvulopatías (cap. 75) o cardiopatías congénitas (cap. 69) que expliquen la anomalía miocárdica observada.[1] Las miocardiopatías se clasifican en cuatro tipos principales en función de la morfología y de la fisiopatología ventriculares: miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) (fig. 60-1 y tabla 60-1). Las enfermedades que no entran en estos grupos (como la fibroelastosis endocárdica y la ausencia de compactación del ventrículo izquierdo) se denominan *miocardiopatías sin clasificar*. Puede haber fenotipos mixtos; por ejemplo, es frecuente que los pacientes con miocardiopatías hipertrófica y dilatada tengan fisiología ventricular izquierda restrictiva, o que presenten dilatación ventricular.

Miocardiopatía hipertrófica

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía hipertrófica se define como una hipertrofia ventricular izquierda no explicada, sin alteraciones de la carga (valvulopatía, hipertensión, defectos cardíacos congénitos) que expliquen la magnitud de la hipertrofia.[2] Esta enfermedad se da en todas las razas con una prevalencia del 0,2 al 0,5%.

BIOPATOLOGÍA

La miocardiopatía hipertrófica suele ser familiar, con herencia autosómica dominante. Las mutaciones en los genes de las proteínas contráctiles del sarcómero (tabla 60-2) son responsables del 50-60% de los casos, aproximadamente. Se han identificado más de 1.400 mutaciones diferentes, con notables variaciones en la penetración de la enfermedad y en su expresión clínica. Se ha observado un fenotipo clínico similar asociado a otros trastornos genéticos infrecuentes, como el síndrome de Noonan (cap. 69), la ataxia de Friedreich (cap. 421), la neurofibromatosis (cap. 417), la esferocitosis hereditaria (cap. 161), los trastornos de la cadena respiratoria, las enfermedades por depósito de glucógeno (cap. 207) y los trastornos del almacenamiento lisosómico (cap. 208) (v. tabla 60-2).

Anatomía patológica

En la forma habitual de la miocardiopatía hipertrófica autosómica dominante, la hipertrofia miocárdica suele afectar al tabique interventricular más que a otras zonas

booksmedicos.org

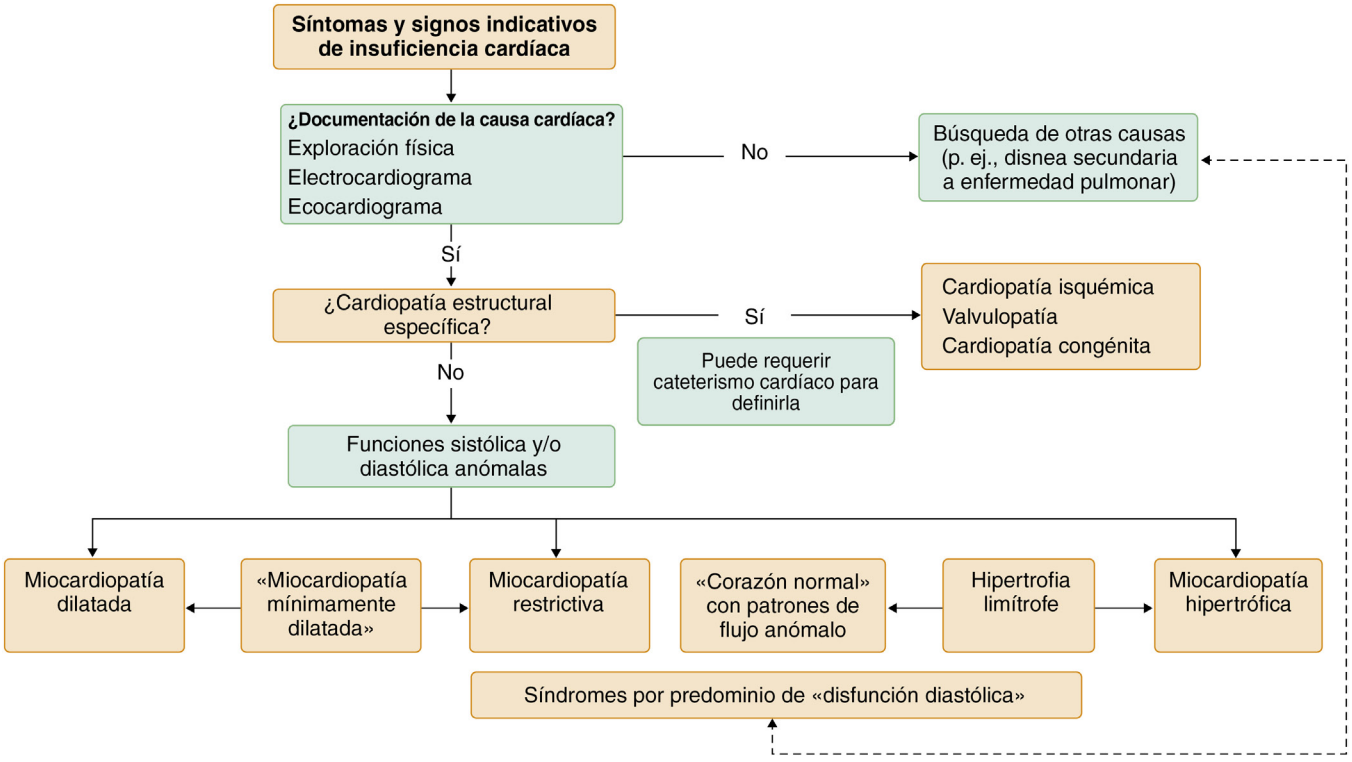

FIGURA 60-1. Enfoque inicial para la clasificación de las miocardiopatías. La evaluación de los síntomas o signos compatibles con insuficiencia cardíaca incluye la confirmación de que pueden atribuirse a una causa cardíaca. Aunque esta conclusión suele ser evidente en la exploración física habitual y en el electrocardiograma, la ecocardiografía permite confirmar la enfermedad cardíaca y aporta pruebas de la presencia de otras cardiopatías, por ejemplo anomalías focales indicativas de una valvulopatía o una cardiopatía congénita. Una vez excluidos estos cuadros, se considera en general que la miocardiopatía es dilatada, restrictiva o hipertrófica, tal como se muestra en la tabla 60-1. A veces, en los pacientes con estructura y contractilidad cardíaca aparentemente normales, se encuentran patrones de flujo intracardíaco anómalos compatibles con disfunción diastólica, pero también hay que analizar con cuidado otras causas de sus síntomas. La mayoría de los pacientes con la llamada disfunción diastólica tienen también criterios, al menos limítrofes, de hipertrofia ventricular izquierda en el marco de hipertensión crónica y diabetes. Una reducción moderada de la fracción de eyección sin dilatación importante o con un patrón de miocardiopatía restrictiva se denomina *miocardiopatía mínimamente dilatada,* que puede corresponder a una entidad distinta o a la transición entre la enfermedad aguda y crónica.

TABLA 60-1 TIPOS DE MIOCARDIOPATÍA

	HIPERTRÓFICA	DILATADA	RESTRICTIVA	MAVD
Causas	Genéticas (v. tabla 60-2)	Miocarditis (v. tabla 60-4) Metabólicas/endocrinas Genéticas (v. tabla 60-2)	Enfermedades infiltrativas o por depósito (v. tabla 60-8) Endomiocárdicas (p. ej., de Löffler, carcinoide) Genéticas (v. tabla 60-2)	Genéticas (v. tabla 60-2)
Fracción de eyección	Aumentada	Reducida	25-50%	Normal hasta el estadio final 30% enfermedad regional del VI
Dimensión telediastólica del VI	Habitualmente reducido	Dilatado	Normal	Normal hasta el estadio final Ventrículo derecho dilatado
Grosor de la pared del VI	Aumentado	Normal	Normal o levemente aumentado	Normal
Tamaño de las aurículas	Aumentado	Aumentado	Aumentado: puede ser severamente	AD normal; AI dilatada en casos severos
Valvulopatía	Insuficiencia mitral (SAM)	Mitral (funcional); insuficiencia tricuspídea en las fases finales	Insuficiencia mitral y tricuspídea, rara vez severas	Insuficiencia tricuspídea en casos severos
Síntomas habituales	Disnea; dolor torácico; síncope Más adelante: ortopnea, DPN	Disnea, cansancio Más adelante: ortopnea, DPN	Disnea Más adelante: ortopnea, DPN, insuficiencia cardíaca derecha	Palpitaciones, síncope Más adelante: insuficiencia cardíaca derecha
Arritmia	Fibrilación auricular, taquicardia ventricular; bloqueo de la conducción en *PRKAG2,* mitocondrial; enfermedad de Fabry	Taquiarritmias ventriculares; bloqueo cardíaco en la enfermedad de Chagas, miocarditis de células gigantes, laminopatías	Fibrilación auricular; bloqueo de la conducción en la sarcoidosis, amiloidosis, desminopatía	Ectopia ventricular y taquicardia

DPN = disnea paroxística nocturna; MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MSA = movimiento sistólico anterior de la válvula mitral; PRKAG2 = mutación en la subunidad no catalítica γ2 de la proteína cinasa activada por AMP; VI = ventrículo izquierdo.

del ventrículo izquierdo. También se observan otras formas de afectación, como la concéntrica, la mesoventricular (que en ocasiones se asocia a un divertículo apical del ventrículo izquierdo) y la apical. En el 44% de los casos también hay hipertrofia del ventrículo derecho. A menudo los músculos papilares se encuentran poco desarrollados y pueden estar desplazados hacia delante, de forma que contribuyen al movimiento sistólico anterior de la valva anterior de la válvula mitral en el 25% de los pacientes, y de la valva posterior en el 10% de los casos, en reposo. A menudo la válvula mitral es anómala desde el punto de vista estructural, con elongación de la valva anterior y, en ocasiones, con inserción directa del músculo papilar en la valva anterior. La característica histológica de la miocardiopatía hipertrófica es una tríada de hipertrofia de los miocitos, desorganización de dichas células y fibrosis intersticial. La desorganización de los miocitos se refiere a la arquitectura del miocardio; los miocitos adyacentes se alinean de forma oblicua o perpendicular entre sí, junto con un aumento del colágeno intersticial. La arquitectura miofibrilar en el seno del miocito también se desorganiza. Aunque se observa desorganización de los miocitos en la estenosis aórtica, en la hipertensión de larga duración y en algunas formas de cardiopatías congénitas, se cree que una desorganización intensa (que afecte a más del 10% de los miocitos del tabique ventricular) puede ser un marcador muy específico de miocardiopatía hipertrófica. A menudo las pequeñas arterias coronarias intramurales aparecen displásicas y estrechadas debido al engrosamiento de la pared y a la hiperplasia de los miocitos lisos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 60-2 CAUSAS GENÉTICAS DE LAS MIOCARDIOPATÍAS

GEN	SÍMBOLO	HERENCIA	FENOTIPOS	FRECUENCIA ESTIMADA
PROTEÍNAS DEL SARCÓMERO				
Cadena pesada de la β-miosina cardíaca	MYH7	AD	Variable; pronóstico de moderado a grave; MCH; ACVI; MCD; miopatías distal de Laing	MCH 30-40%; MCD 4-6%
Proteína transportadora de la miosina cardíaca C	MYBPC3	AD	Se ha descrito el inicio tardío de la enfermedad; también se han publicado casos de niños con hipertrofia grave; MCD	MCH 30-40%; MCD ~1%
Troponina cardíaca T	TNNT2	AD	MCH: posible incidencia elevada de muerte súbita; MCD	MCH 10-15%; MCD 3-5%
Troponina cardíaca I	TNNI3	MCH: AD; MCD: AD, AR	MCR; MCH; MCD	MCH 2-55%; MCD < 1%
α-Tropomiosina	TPM1	AD	MCH; MCD	MCH ~1-2%; MCD < 1%
Cadena ligera de la miosina reguladora	MYL2	AD	MCH; MCD	MCH ~1%; MCD infrecuente
Actina cardíaca	ACTC	AD	MCD; ACVI; MCH	MCD ~1%; MCH ~1%
Cadena ligera de la miosina esencial	MYL3	AD	MCH; MCD	Infrecuente
Cadena pesada de la α-miosina cardíaca	MYH6	AD	MCD; MCH	MCH < 1%; MCD infrecuente
Titina	TTN	AD	MCD, MCH	MCD (?); MCH infrecuente
PROTEÍNAS DEL SARCÓMERO Y RELACIONADAS CON EL DISCO Z				
Titina	TTN	AD	MCD; MCH; MAVD	MCH infrecuente; MCD 15-25%; MAVD infrecuente
Atanogén 3 asociado a BCL2	BAG3	AD	MCD	2-4%
Cypher/ZASP	LDB3	AD	ACVI; MCD	MCD < 1%
Titina-cap o teletonina	TCAP	AD	MCH; MCD	MCH < 1%; MCD infrecuente
α-actinina 2	ACTN2	AD	MCH; MCD	Infrecuente
Proteína 1 con dominio de repetición de anquirina	ANKRD1	AD	MCD	Infrecuente
Proteína 3 rica en cisteína y glicina (proteína LIM cardíaca)	CSRP3	AD	MCD; MCH	Infrecuente
Proteína 1 LIM cuatro y medio	FHL1	AD	MCD	Infrecuente
Proteína 2 LIM cuatro y medio	FHL2	AD	MCD	Infrecuente
Miocenina 2	MYOZ2	AD	MCH	Infrecuente
Miopaladina	MYPN	AD	MCD	Infrecuente
Nexilina	NEXN	AD	MCH; MCD	Infrecuente
Nebulette	NEBL	AD	MCD	Infrecuente
PDZ y proteína 3 de dominio LIM	PDLIM3	AD	MCD; MCH	Infrecuente
Metavinculina	VCL	AD	MCD; MCH	Infrecuente
PROTEÍNAS DEL CITOESQUELETO				
Desmina	DES	AD, AR	MCD; desminopatías; MCD con rasgos clínicos habitualmente asociados a MAVD	MCD < 1%
Distrofina	DMD	XL	MCD en distrofia muscular de Duchenne (DMD); distrofia muscular de Becker (DMB)	MCD < 1%
Caveolina 3	CAV3	AD	MCH	Infrecuente
α-cristalina B	CRYAB	AD	MCD; miopatías miofibrilares	Infrecuente
Sarcoglucanos α, β, γ y δ	SGCA, SGCB, SGCG, SGCD	SGCD: AD	MCD	Infrecuente
PROTEÍNAS NUCLEARES				
Lamina A/C	LMNA	ACVI, MCD: AD EMD2: AD EMD3: AR LGMD1B: AD MAVD: AD	ACVI; MCD; MCD en distrofia muscular de Emery-Dreifuss de tipos 2 y 3 (EMD2 y EMD3); MCD en distrofia muscular de la cintura de las extremidades inferiores; MCD con rasgos clínicos habitualmente asociados a MAVD	MCD 4-8%
Distrobrevina	α-DTNA	AD	MCD; ACVI	Infrecuente
Emerina	EMD	XL	MCD, distrofia muscular de Emery-Dreifuss	Infrecuente
Proteína 16 con contenido de dominio PR	PRDM16	AD	ACVI; MCD	Infrecuente
Sintrofina	SNTA1	AD	MCD	Infrecuente
Cubierta nuclear 1 con repeticiones de espectrina	SYNE1	AD	MCD	Infrecuente
Cubierta nuclear 2 con repeticiones de espectrina	SYNE2	AD	MCD	Infrecuente
Proteína transmembrana 43	TMEM43	AD	MAVD	Infrecuente
Timopoyetina	TMPO	AD	MCD	Infrecuente

booksmedicos.org

TABLA 60-2 CAUSAS GENÉTICAS DE LAS MIOCARDIOPATÍAS *(cont.)*

GEN	SÍMBOLO	HERENCIA	FENOTIPOS	FRECUENCIA ESTIMADA
CANALES IÓNICOS Y AFINES				
Canal del sodio cardíaco	SCN5A	AD	MCD; ACVI	MCD 1-2%
Subunidad SUR2A reguladora del canal de K(ATP) cardíaco	ABCC9	AD	MCD	Infrecuente
PROTEÍNAS DESMOSÓMICAS				
Placofilina 2	PKP2	AD, AR	MAVD	AD 30-40%; AR infrecuente
Desmogleína 2	DSG2	AD	MAVD	12-40%
Desmoplaquina	DSP	MAVD: AD Síndrome de Carvajal: AR	MAVD; MCD en el síndrome de Carvajal	MAVD 6-16%
Desmocolina 2	DSC2	AD	MAVD	Infrecuente
Placoglobina	JUP	MAVD: AD Enfermedad de Naxos: AR	MAVD; enfermedad de Naxos	Infrecuente
PROTEÍNAS DE MANEJO DEL CALCIO				
Fosfolambán	PLN	AD	MCD; MCH; MAVD	MCD < 1%; MCH infrecuente; MAVD infrecuente
Calsecuestrina 2 (músculo cardíaco)	CASQ2	AD	ACVI; TVPC	Infrecuente
Junctofilina 2	JPH2	AD	MCH	Infrecuente
Receptor de rianodina cardíaca	RYR2	AD	MAVD; TVPC	Infrecuente
PROTEÍNAS METABÓLICAS				
Amilo-1,6-glucosidasa	AGL	AR	Miocardiopatía en enfermedad de Forbes	¿?
α-1,4-glucosidasa ácida	GAA	AR	Miocardiopatía en enfermedad de Pompe	¿?
α-galactosidasa A	GLA	XL	MCH en enfermedad de Anderson-Fabry	¿?
Proteína de membrana asociada a lisosomas 2	LAMP2	XL	MCH en enfermedad de Danon	¿?
Proteína cinasa activada por AMP, subunidad no catalítica γ_2	PRKAG2	AD	MCH en síndrome de Wolff-Parkinson-White	¿?
Frataxina	FRDA	AR	MCH en ataxia de Friedreich	¿?
OTRAS				
Proteína 20 de unión a ARN	RBM20	AD	MCD	3-5%
Receptor muscarínico M_2	CHRM2	AD	MCD	Infrecuente
Cardiotrofina 1	CTF1	AD	MCD	Infrecuente
αT-catenina	CTNNA3	AD	MAVD	Infrecuente
Dolicol cinasa	DOLK	AD	MCD	Infrecuente
Eye absent 4	EYA4	AD	MCD	Infrecuente
Proteína relacionada con la fukutina	FKRP	AD, AR	MCD como parte de la distrofia muscular de la cintura inferior 21	Infrecuente
Fukutina	FKTN	AD, AR	MCD; distrofia de la cintura inferior	Infrecuente
Proteína 1 con dominio de dedo de cinc GATA	GATAD1	AR	MCD	Infrecuente
Hemocromatosis hereditaria	HFE	AR	MCD y MCR en hemocromatosis hereditaria	Infrecuente
Laminina α2	LAMA2	AD	MCD	Infrecuente
Laminina α4	LAMA4	AD	MCD	Infrecuente
Cinasa unida a integrina	ILK	AD	MCD	Infrecuente
Genes codificantes de componentes mitocondriales	MTTG, MTTY, MTND5, otros	AD, materna	MCH en síndromes MELAS, MERRF, LHON	¿?
Proteína de espiral enrollada relacionada con el músculo	MURC	AD	MCD	Infrecuente
Miosina de cadena ligera cinasa 2	MYLK2	AD	MCH	Infrecuente
Miomesina 1	MYOM1	AD	MCH	Infrecuente
Miomesina 2	MYOM2	AD	MCH	Infrecuente
Miotilina	MYOT	AD	MCD	Infrecuente
Presenilina 1	PSEN1	AD	MCD	Infrecuente
Presenilina 2	PSEN2	AD	MCD	Infrecuente
Genes de las vías RAS-MAPK	PTPN11, RAF1, SOS1, KRAS, HRAS, BRAF, MEK1-2, otros	AD	MCH en síndrome de Noonan y síndrome LEOPARD	¿?
Tafacina	TAZ	XL	MCD; ACVI; síndrome de Barth	Infrecuente
Factor de transcripción TBX20	TBX20	AD	MCD con anomalías del desarrollo	Infrecuente
Factor de crecimiento transformante β3	TGFB3	AD	MAVD	Infrecuente
Músculo RING finger 1 (MuRF1)	TRIM63	AD	MCH	Infrecuente
Amiloidosis hereditaria	TTR	AD	MCH y MCR en amiloidosis hereditaria	Infrecuente

ACVI = ausencia de compactación del ventrículo izquierdo; AD = autosómica dominante; AR = autosómica recesiva; MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD = miocardiopatía dilatada; MCH = miocardiopatía hipertrófica; MCR = miocardiopatía restrictiva; ND = no disponible; TVPC = taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; XL = ligada al cromosoma X.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

FISIOPATOLOGÍA

La anomalía de la geometría ventricular, el engrosamiento de la pared, la hipertrofia de los miocitos, la desorganización de los miocitos y de las miofibrillas y la fibrosis miocárdica contribuyen a alterar la función diastólica del ventrículo izquierdo. El resultado neto es la elevación de las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo, la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca y la reducción de la tolerancia del ejercicio. Las mediciones globales de la función sistólica del ventrículo izquierdo suelen ser normales, pero la disfunción miocárdica regional y el deterioro sistólico progresivo son relativamente frecuentes.

Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan obstrucción del flujo del tracto de salida del ventrículo izquierdo, causada por el contacto entre la valva anterior de la válvula mitral y el tabique interventricular durante la sístole ventricular. Muchos pacientes sin obstrucción del flujo de salida en reposo lo presentan con maniobras de provocación fisiológicas o farmacológicas que reducen el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo o aumentan la contractilidad del ventrículo izquierdo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes no presentan síntomas, o solo presentan síntomas leves o intermitentes. La progresión de los síntomas suele ser lenta, relacionada con la edad y asociada a un deterioro gradual de la función del ventrículo izquierdo a lo largo de decenios. Menos del 5% de los pacientes presentan deterioro sintomático rápido. Los síntomas pueden comenzar a cualquier edad, incluso muchos años después de la aparición de las manifestaciones electrocardiográficas (ECG) o ecocardiográficas de la hipertrofia del ventrículo izquierdo. A veces la muerte súbita puede ser la presentación inicial, pero la mayoría de las personas con miocardiopatía hipertrófica no tienen síntomas o tienen pocos, y a menudo el diagnóstico se hace a consecuencia de un cribado familiar, de la detección accidental de un soplo cardíaco o por un ECG anómalo.

Aproximadamente del 20 al 30% de los adultos presentan dolor torácico (caps. 51 y 71) que puede desencadenarse por el esfuerzo o aparecer en reposo, o por la noche. Es habitual la angina posprandial asociada a un esfuerzo leve. La disnea de leve a moderada desencadenada por el esfuerzo es relativamente frecuente, y algunos pacientes presentan disnea paroxística nocturna que puede deberse a isquemia miocárdica transitoria o a arritmias. Aproximadamente el 20% de los pacientes presenta síncope (caps. 51 y 62), y un porcentaje similar presenta presíncope. Son frecuentes las palpitaciones (cap. 62), que habitualmente se atribuyen a extrasístoles supraventriculares o ventricular o a una contracción cardíaca enérgica. Las palpitaciones continuadas suelen deberse a taquiarritmias supraventriculares, pero no es habitual la presentación con una arritmia sintomática. Los pacientes con hipertrofia distal o apical tienen menos síntomas y arritmias, toleran mejor el ejercicio y su pronóstico es bueno. Pero en ocasiones hay pacientes con hipertrofia distal o apical que presentan dolor torácico resistente e intenso, o pueden debutar con arritmias supraventriculares problemáticas.

DIAGNÓSTICO

Debe obtenerse la historia familiar de hasta tres o cuatro generaciones en todos los diagnósticos nuevos de miocardiopatía, porque ayuda a determinar la probabilidad de que se trate de una enfermedad familiar y el tipo de herencia. La evaluación diagnóstica inicial incluye los antecedentes familiares, centrados en enfermedades cardíacas o muertes prematuras, una anamnesis exhaustiva centrada en los síntomas cardiovasculares, una exploración física cuidadosa, un electrocardiograma de 12 derivaciones, y un ecocardiograma bidimensional.

La evaluación general puede aportar datos diagnósticos en pacientes cuya miocardiopatía hipertrófica se asocie a síndromes o a trastornos metabólicos. Por ejemplo, el síndrome de Noonan) se caracteriza por baja estatura, retraso del desarrollo, anomalías cutáneas (manchas café con leche), hipertelorismo, ptosis, implantación baja de las orejas con rotación de estas hacia atrás, y membranas en el cuello. Estos hallazgos también corresponden al síndrome LEOPARD, que es menos frecuente. Los angioqueratomas, la anhidrosis, los síntomas de tipo Raynaud con neuropatía, la córnea verticilada (de Gruber, o distrofia de Fleischer), la dilatación vascular retiniana, los acúfenos, la diarrea y la proteinuria son datos típicos de la enfermedad de Fabry (cap. 208).

La exploración física del sistema cardiovascular suele ser normal. En presencia de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, el pulso arterial con ascenso y descenso rápidos (a veces tipo *bisferiens*), el latido de la punta es sostenido o doble (reflejo de un impulso auricular palpable, seguido por la contracción del ventrículo izquierdo), y en la auscultación se escuchará un soplo sistólico de eyección, de máxima intensidad en el borde esternal izquierdo, y que se irradia al borde esternal superior derecho y al ápex (cap. 51). La mayoría de los pacientes con obstrucción del flujo del tracto de salida del ventrículo izquierdo presentan también un soplo de insuficiencia mitral, que se debe a que las valvas de la válvula mitral no coaptan debido al desplazamiento anterior de la válvula mitral en sístole. Las maniobras fisiológicas y farmacológicas que reducen la poscarga o el retorno venoso (p. ej., ponerse de pie, la maniobra de Valsalva, la inhalación de nitrito de amilo) o que aumentan la contractilidad (p. ej., un latido después de una extrasístole) aumentarán la intensidad del soplo, mientras que las maniobras que aumentan la precarga y el retorno venoso (p. ej., ponerse en cuclillas o apretar los puños) la reducirán (v. tabla 51-8). Por el contrario, en la mayoría de los pacientes que no presentan obstrucción del flujo del tracto de salida ventricular los signos físicos son limitados, y reflejan la contracción hiperdinámica (pulso de ascenso rápido) y la escasa distensibilidad de los ventrículos derecho (onda a prominente en la presión yugular venosa) e izquierdo (galope S_4, doble latido del ápex) (cap. 51).

Evaluación diagnóstica

Más del 95% de los pacientes presentan anomalías en el ECG, pero no son específicas de la enfermedad. Las alteraciones más habituales son el aumento del voltaje del QRS compatible con hipertrofia del ventrículo izquierdo, desviación del eje a la izquierda (15-20%), ondas Q anómalas (25-30%, casi siempre en las derivaciones inferolaterales) y alteraciones del segmento ST o de la onda T (> 50%). En la miocardiopatía hipertrófica es raro observar un aumento aislado del voltaje del QRS sin alteraciones del segmento ST o inversión de la onda T. La presencia de engrosamiento predominantemente distal o apical se asocia a ondas T gigantes negativas invertidas en el ECG, que son máximas en las derivaciones V_3 y V_4.

El ecocardiograma bidimensional (cap. 55) es la piedra angular en el estudio diagnóstico por imagen, pero se puede recurrir a la resonancia magnética (cap. 56) y a la tomografía computarizada (cap. 56) si el ecocardiograma es de mala calidad. En la mayoría de los pacientes la hipertrofia es asimétrica y afecta a las partes anterior y posterior del tabique intraventricular (fig. 60-2). No obstante, la hipertrofia puede ser

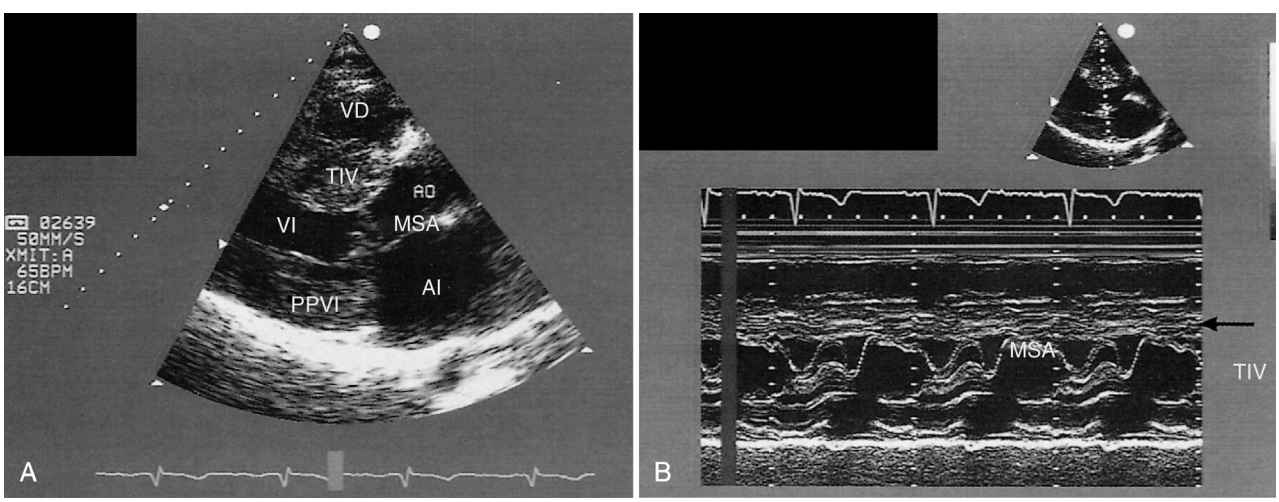

FIGURA 60-2. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva. A. La proyección bidimensional en el eje mayor muestra las cavidades del corazón. La pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI) está engrosada, y la anomalía más llamativa es la hipertrofia del tabique interventricular (TIV). Otra característica es el efecto Venturi: al salir del ventrículo izquierdo (VI), la sangre succiona la valva anterior de la válvula mitral hacia delante, un fenómeno conocido como *movimiento sistólico anterior* (MSA). **B.** Este fenómeno se observa con mayor claridad en la imagen paraesternal de eje mayor del ecocardiograma en modo M. El engrosamiento severo del tabique es también evidente en la imagen en modo M (TIV). AI = aurícula izquierda; AO = aorta; VD = ventrículo derecho. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

booksmedicos.org

más generalizada y afectar a la pared libre del ventrículo izquierdo, o ser localizada y estar confinada a otras zonas distintas del tabique, como la pared lateral o la posterior del ventrículo izquierdo. El ecocardiograma permite medir el grado de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, tanto en reposo como después de practicar maniobras de provocación. Habitualmente, los pacientes con un gradiente en el tracto de salida de 30 mmHg o más, presentan desplazamiento sistólico anterior de la válvula mitral, lo que pone en contacto la valva mitral anterior o (menos frecuentemente) la posterior con el tabique intraventricular durante la sístole, asociado a un chorro de insuficiencia mitral de dirección posterior, cuya severidad es proporcional a la severidad de la obstrucción. La mayoría de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica presentan dilatación de la aurícula izquierda y datos ecocardiográficos de disfunción diastólica. La resonancia magnética, aunque innecesaria para el diagnóstico, muestra fácilmente las anomalías características (e-figs. 60-1 a 60-4).

Si está disponible, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar con mediciones del metabolismo e intercambio gaseoso proporciona una evaluación precisa y reproducible de la capacidad de ejercicio, que se puede seguir periódicamente. Rara vez se precisa un cateterismo cardíaco para el diagnóstico o el tratamiento, pero puede estar indicado si es preciso medir las presiones intracardíacas para orientar las decisiones terapéuticas (p. ej., en pacientes con insuficiencia mitral grave) y para descartar enfermedad coronaria concomitante en pacientes con dolor torácico.

Criterios diagnósticos

Por lo general se acepta para el diagnóstico un grosor de la pared de más de 2 desviaciones estándar por encima de la media, corregido en función de la edad, el sexo y la estatura. En adultos, esta cifra suele ser de 1,5 cm o más en hombres, y de 1,3 cm o más en mujeres. En presencia de otras causas de hipertrofia del ventrículo izquierdo, como la hipertensión sistémica de larga evolución o la estenosis aórtica, el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica puede ser problemático. Pero la hipertrofia secundaria a otras causas rara vez supera los 1,8 cm. En deportistas de élite la hipertrofia suele ser menor de 1,6 cm en hombres y de 1,4 cm en mujeres, y habitualmente se asocia a un aumento de la dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo y del volumen latido. Un ECG con ondas Q o alteraciones de la repolarización inferolateral en deportistas apunta al diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica.

Dado que la probabilidad de presentar miocardiopatía hipertrófica es del 50% si la padece un pariente de primer grado, en los criterios diagnósticos modificados (tabla 60-3) se tiene en cuenta la elevada probabilidad de que en estos casos unos hallazgos ECG y ecocardiográficos no explicados sean reflejo de una expresión incompleta de la enfermedad, con los riesgos y complicaciones correspondientes y la transmisión del gen a sus hijos.

TABLA 60-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA EN PARIENTES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES AFECTADOS*

CRITERIOS PRINCIPALES	CRITERIOS SECUNDARIOS
ECOCARDIOGRAFÍA	
Grosor de la pared del VI ≥ 13 mm en la parte anterior del tabique o en la pared posterior, o ≥ 15 mm en la parte posterior del tabique o en la pared libre	Grosor de la pared del VI de 12 mm en la parte anterior del tabique o en la pared posterior, o de 14 mm en la parte posterior del tabique o en la pared libre
SAM importante en la válvula mitral (contacto tabique-valva)	SAM moderado en la válvula mitral (sin contacto tabique-valva)
	Valvas mitrales redundantes
ELECTROCARDIOGRAFÍA	
Hipertrofia VI con cambios en la repolarización (Romhilt y Estes)	Bloqueo de rama completo o trastornos menores de la conducción interventricular (en las derivaciones ventriculares izquierdas)
Inversión de la onda T en las derivaciones I y aVL (≥ 3 mm con diferencia en el eje de la onda QRS-T ≥ 30°), V_3-V_6 (≥ 3 mm) o II y III y aVF (≥ 5 mm)	Trastornos de la repolarización menores en las derivaciones ventriculares izquierdas
	Onda S profunda en la derivación V_2 (> 25 mm)
Ondas Q anómalas (> 40 ms o > 25% de la onda R) en al menos dos derivaciones de II, III, aVF (en ausencia de hemibloqueo anterior izquierdo), y V_1-V_4; o I, aVL, V_5-V_6	Dolor torácico no explicado, disnea o síncope

*El diagnóstico de MCH en los parientes de primer grado de los pacientes que la padecen se basa en la presencia de un criterio principal o dos criterios ecocardiográficos secundarios, o de un criterio ecocardiográfico principal y dos criterios electrocardiográficos secundarios.
aVF = derivación unipolar de voltaje aumentado del pie izquierdo; aVL = derivación unipolar de voltaje aumentado del brazo izquierdo; SAM = movimiento sistólico anterior.
Tomado de McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, et al. Experience in clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 1997;77:130-132.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento clínico se basa principalmente en los síntomas (fig. 60-3).[3,4] Son excepciones los tratamientos específicos de las enfermedades por depósito lisosómico, como las de Pompe (cap. 207) y Fabry (e-fig. 60-5; cap. 208) y la ataxia de Friedreich (cap. 421). El tratamiento de los demás pacientes con hipertrofia miocárdica se centra en el asesoramiento de los familiares, el tratamiento de los síntomas y la prevención de las complicaciones relacionadas con la enfermedad.

Evaluación de la familia

Todos los pacientes con miocardiopatía hipertrófica deben recibir asesoramiento sobre las consecuencias del diagnóstico para sus familias. Un análisis minucioso del árbol genealógico permite tranquilizar a los parientes que no corren riesgo de heredar la enfermedad. Para los parientes en riesgo, las directrices vigentes recomiendan el cribado con un electrocardiograma de 12 derivaciones y ecocardiograma cada 12-18 meses, habitualmente desde los 12 años de edad (salvo que haya un antecedente familiar «maligno» de muerte súbita prematura, que el niño tenga síntomas, que sea un deportista de competición o que haya sospecha clínica de hipertrofia del ventrículo izquierdo) hasta que termine de crecer y alcance la madurez (normalmente hacia los 18-21 años de edad). Posteriormente, si no hay signos de expresión de la enfermedad, se aconseja hacer un seguimiento cada 5 años porque, en algunas familias, puede que la hipertrofia del ventrículo izquierdo no debute hasta bien entrada la edad adulta. En los criterios diagnósticos modificados (v. tabla 60-3) se tiene en cuenta la elevada probabilidad de que los hallazgos ECG y ecocardiográficos en parientes de primer grado que no se expliquen por otra causa sean en realidad un expresión incompleta de la enfermedad.

Si es posible hacerlos, los análisis genéticos permiten identificar la mutación causante de la enfermedad en un caso índice, que facilita entonces el diagnóstico presintomático de los miembros de la familia. Siempre que se considere la posibilidad de hacer análisis genéticos se informará a los pacientes sobre su finalidad, del tipo de herencia más probable, y de los posibles peligros y limitaciones de dichos análisis.

Tratamiento de los síntomas

Tratamiento médico

Las opciones terapéuticas en pacientes *sin* gradiente del flujo de salida del ventrículo izquierdo se limitan predominantemente al tratamiento farmacológico. El β-bloqueo puede mejorar el dolor torácico y la disnea. La dosis (que al principio debe ser equivalente a la de propranolol, 120 mg/día) debe aumentarse gradualmente hasta alcanzar una frecuencia cardíaca objetivo de 50 a 70 latidos/min en reposo, y de 130 a 140 latidos/min con el ejercicio máximo. Los antagonistas del calcio, como el verapamilo (con una dosis inicial de 120 mg/día) y el diltiacem (con una dosis inicial de 180 mg/día) son alternativas útiles, sobre todo en pacientes con dolor torácico resistente, pero puede precisar dosis elevadas (p. ej., verapamilo > 480 mg/día, diltiacem > 360 mg/día). En pacientes con disnea paroxística nocturna sin indicio de obstrucción del flujo de salida ventricular, puede que la causa sea transitoria, como isquemia miocárdica o arritmias, pero no suele ser posible identificar la causa precisa. Estos pacientes, y los que presentan elevación crónica de las presiones pulmonares, pueden precisar diuréticos (p. ej., furosemida 20-40 mg por vía oral en función de las necesidades, seguido por 20 mg/día, en caso necesario). La dosis y la duración del tratamiento diurético deben reducirse al mínimo, porque su empleo imprudente puede ser peligroso, sobre todo en pacientes con alteración diastólica grave o con obstrucción inestable.

Si los síntomas se deben a obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, el principal objetivo del tratamiento es reducir el gradiente del tracto de salida. Las opciones son los fármacos inotrópicos negativos, la cirugía,[5] la implantación de un marcapasos secuencial auriculoventricular y la ablación percutánea del tabique interventricular con alcohol. Aproximadamente del 60 al 70% de los pacientes mejoran con β-bloqueantes, aunque a menudo se precisan dosis elevadas (equivalente a 480 mg de propranolol), y los efectos secundarios suelen ser limitantes. Cuando el β-bloqueo solo no es eficaz puede serlo la disopiramida en la dosis máxima tolerada (habitualmente, de 400 a 600 mg/día) en hasta dos tercios de los pacientes, pero los efectos secundarios de tipo anticolinérgico (p. ej., sequedad de ojos y boca, retención urinaria) limitan su utilización. La disopiramida debe administrarse junto con una dosis intermedia de un β-bloqueante (p. ej., propranolol en dosis de 120 a 240 mg/día), que reducirá la frecuencia cardíaca y la conducción rápida en el nódulo auriculoventricular en caso de arritmia supraventricular. En pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo que reciben un β-bloqueante y disopiramida deben evitarse otros antiarrítmicos que alteren la repolarización (p. ej., sotalol o amiodarona), por su posible efecto proarrítmico. En pacientes con gradiente en el tracto de salida el verapamilo puede ser eficaz, pero hay que tener cuidado en pacientes con obstrucción severa o con elevación de las presiones pulmonares.

Tratamiento invasivo

En los casos de obstrucción importante del flujo de salida (gradiente > 50 mmHg) en los pacientes con síntomas que no responden al tratamiento médico debe plantearse la posibilidad de intervención quirúrgica. La intervención quirúrgica más frecuente, la miomectomía del tabique ventricular, anula

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

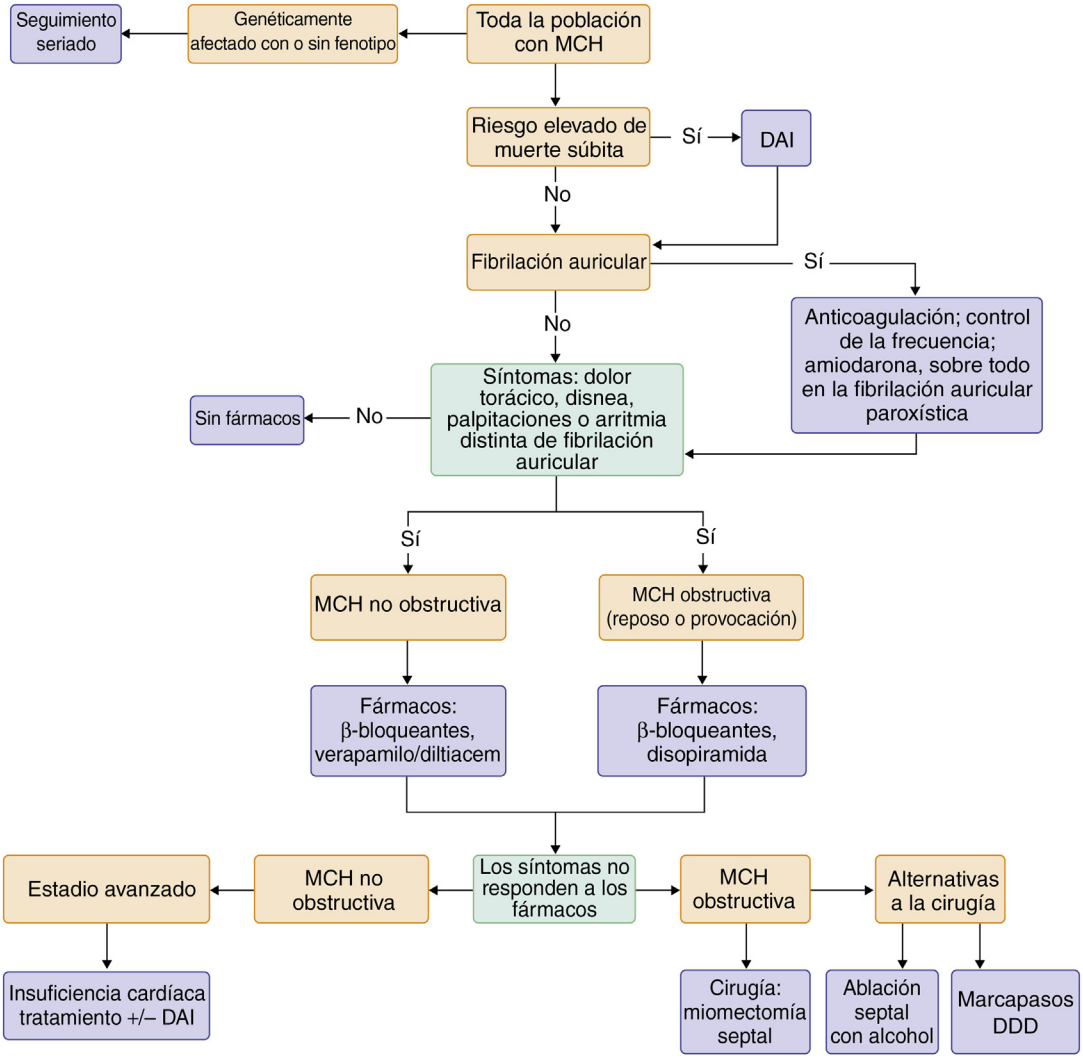

FIGURA 60-3. Estrategia terapéutica en la miocardiopatía hipertrófica (MCH). DAI = desfibrilador automático implantable; DDD = cámara dual. (Modificado de Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1687-1713.)

o reduce de manera significativa el gradiente en el 95% de los casos, reduce la insuficiencia mitral, y mejora la capacidad de ejercicio y los síntomas. La intervención debe practicarse en un centro con experiencia, donde la mortalidad debe ser inferior al 1% para la miomectomía aislada. Las principales complicaciones (bloqueo auriculoventricular, comunicaciones interventriculares) son infrecuentes (2-5%). Cuando son necesarias técnicas concomitantes (p. ej., reparación o sustitución de la válvula mitral o injerto de derivación de arteria coronaria) o en presencia de otras alteraciones concurrentes, las tasas de mortalidad perioperatoria son superiores (4-5%).

En los centros con experiencia, los resultados de la inyección selectiva de alcohol en una rama perforante septal seleccionada de la coronaria descendente anterior izquierda para crear una cicatriz septal localizada, son similares a los de la cirugía. La complicación no mortal más importante es el bloqueo auriculoventricular, que obliga a colocar un marcapasos en el 5-20% de los pacientes.

Un marcapasos bicameral programado con un breve retraso auriculoventricular para que la preexcitación sea máxima manteniendo un transporte auricular eficaz puede reducir el gradiente de salida entre un 30 y un 50%, pero apenas mejora objetivamente la capacidad de ejercicio en la mayoría de los pacientes. Los resultados (reducción de gradiente, mejora de síntomas) son mejores en pacientes de edad avanzada con tabiques angulados e hipertrofia septal superior localizada.

Arritmias supraventriculares

La fibrilación auricular en la miocardiopatía hipertrófica se asocia a un riesgo elevado de embolia sistémica, por lo que en todos los pacientes con fibrilación auricular permanente o paroxística (cap. 64) se considerará la posibilidad de anticoagular (índice normalizado internacional de 2 a 3). El tratamiento con una dosis baja de amiodarona, de 1.000 a 1.400 mg/semana, es eficaz para mantener el ritmo sinusal y controlar la respuesta ventricular durante los episodios intercurrentes. Puede ser necesario añadir un β-bloqueante a baja dosis, verapamilo o diltiacem, para controlar la frecuencia. No es frecuente que la amiodarona en dosis bajas tenga efectos secundarios graves. Los β-bloqueantes, sobre todo los que presentan efectos de clase III (p. ej., sotalol), son alternativas menos eficaces. En general, los principios del tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con miocardiopatía hipertrófica son similares a los de otros pacientes (cap. 64), teniendo en cuenta que el umbral para utilizar la anticoagulación debe ser bajo, por el elevado riesgo de embolia.

Prevención de la muerte súbita

El riesgo global de muerte súbita en niños y adultos con miocardiopatía hipertrófica es aproximadamente del 0,5-1% por año, pero una minoría de individuos presentan un riesgo mucho mayor de arritmia ventricular y muerte súbita. En la miocardiopatía hipertrófica, el factor de predicción de muerte súbita de origen cardíaco más potente es un antecedente de paro cardíaco. En pacientes que no presentan este antecedente, los marcadores de riesgo más útiles son los antecedentes familiares de muerte súbita prematura de origen cardíaco (< 40 años de edad), el síncope inexplicado (sin relación con mecanismos neurocardiogénicos), una respuesta plana o de hipotensión al ejercicio en bipedestación, la presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el ECG ambulatorio o durante el ejercicio, y la hipertrofia ventricular izquierda significativa en la ecocardiografía (definida por un grosor máximo de la pared del ventrículo izquierdo de 30 mm o más). Un modelo de predicción de riesgo clínico de muerte súbita (disponible en http://www.hcmrisk.org/) permite estimar el riesgo absoluto de muerte súbita a 5 años.[5] Los pacientes con una tasa de mortalidad anual del 4-6% según este modelo predictivo, o con dos o más de estos marcadores, son candidatos a recibir un desfibrilador automático implantable (DAI) (cap. 66). A todos los pacientes con miocardiopatía hipertrófica se les aconsejará que eviten los deportes de competición y el ejercicio físico intenso. Los pacientes que no presentan factores de riesgo no precisan DAI. Si tienen un factor de riesgo, la decisión sobre el DAI se tomará teniendo en cuenta la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad y el nivel de riesgo aceptable.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica evolucionan de forma estable y benigna con bajo riesgo de acontecimientos adversos y una supervivencia similar a la de la población normal ajustada en cuanto a edad y sexo, pero muchos presentan síntomas progresivos causados por arritmias auriculares y por el deterioro progresivo de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. Cada año, aproximadamente el 0,5-1% de las personas afectadas mueren repentinamente. La incidencia anual del ictus varía entre el 0,56 y el 0,8%, llega al 1,9% en pacientes mayores de 60 años de edad, y el 23% de los ictus son mortales. La aparición de insuficiencia cardíaca sistólica severa se asocia a mal pronóstico, con una tasa de mortalidad global de hasta el 11% al año. La incidencia de endocarditis infecciosa es de 1,4 por 1.000 personas-año, pero alcanza los 3,8 por 1.000 personas-año en pacientes con obstrucción.

Miocarditis

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Las *miocarditis* son procesos inflamatorios que afectan al miocardio, pueden deberse a infecciones, a lesión inmunitaria o a toxinas (tabla 60-4). Es difícil estimar su incidencia y prevalencia, porque la presentación clínica va de las alteraciones asintomáticas del ECG al colapso hemodinámico y la muerte súbita. Las estimaciones de la prevalencia de la miocarditis en la población van de 1 por 100.000 a 1 por 10.000, mientras que en las autopsias se observa miocarditis en hasta el 12% de las víctimas jóvenes de muerte súbita de origen cardíaco.

En todo el mundo, la miocarditis infecciosa más frecuente es la enfermedad de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzi,* un protozoo endémico en zonas rurales de América Central y del Sur (cap. 347). En el mundo occidental, la causa más frecuente de cardiopatía inflamatoria son los virus. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 384) se asocia a miocarditis linfocítica y es un importante factor de predicción de mal pronóstico. La vacunación contra la viruela (cap. 18) produce miopericarditis; se ha informado de que la incidencia es de 7,8 casos por 100.000 vacunas administradas. Otras miocarditis raras son la miocarditis de células gigantes, la miocarditis que complica los trastornos autoinmunitarios como el lupus eritematoso sistémico (cap. 266) y la debida al abuso de la cocaína (cap. 34).

TABLA 60-4 CAUSAS DE MIOCARDITIS

INFECCIÓN
Viral
Virus de Coxsackie, virus de la inmunodeficiencia humana, virus ECHO, adenovirus, gripe, sarampión, parotiditis, parvovirus, poliovirus, rubéola, virus de la varicela-zóster, virus del herpes simple, citomegalovirus, virus de la hepatitis C, virus de la rabia, virus respiratorio sincitial, virus de la vacuna, virus del dengue, virus de la fiebre amarilla
Por protozoos
Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii
Bacteriana
Brucella, Corynebacterium diphtheriae, Salmonella, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria meningitidis (meningococo), *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus, Mycobacterium, Neisseria gonorrhoeae* (gonococo), *Vibrio cholerae*
Por espiroquetas
Treponema pallidum, Borrelia, Leptospira
Por hongos
Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Actinomyces, Blastomyces, Histoplasma, Coccidioides
Por rickettsias
Coxiella burnetii, Rickettsia rickettsii, Rickettsia tsutsugamushi
Por parásitos
Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium
TRASTORNOS MEDIADOS POR LA INMUNIDAD
Aloantígenos
Rechazo del trasplante cardíaco
Autoantígenos
Síndrome de Churg-Strauss, enfermedad celíaca, enfermedad de Whipple, miocarditis de células gigantes, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, sarcoidosis, esclerodermia, polimiositis, púrpura trombocitopénica
Alérgenos (fármacos)
Penicilina, sulfamidas, tetraciclina, metildopa, estreptomicina, antidepresivos tricíclicos, diuréticos tiacídicos, dobutamina, indometacina
CAUSAS TÓXICAS
Fármacos y drogas
Antraciclinas, catecolaminas, anfetaminas, cocaína, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, trastuzumab, interferón, interleucina 2
Agentes físicos
Shock eléctrico, radiación, hiperpirexia
Metales pesados
Cobre, hierro, plomo
Otras
Arsénico, picadura de serpiente, de escorpión, de avispa y de araña, fósforo, monóxido de carbono
TRASTORNOS GENÉTICOS
Miocardiopatías hereditarias con patogenia mediada por el sistema inmunitario (miocardiopatía dilatada y del ventrículo derecho

BIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista histológico, la miocarditis se define por la presencia de lesión de los miocitos, con degeneración o necrosis, y un infiltrado inflamatorio que no se debe a isquemia. Se observan cuatro patrones: *miocarditis activa,* con degeneración o necrosis de los miocitos y un infiltrado celular evidente, con o sin fibrosis; *miocarditis límite*, con un infiltrado celular evidente sin indicios de lesión de las células del miocardio; *miocarditis persistente*, con miocarditis activa al repetir la biopsia; y *miocarditis en resolución o resuelta,* que se caracteriza por la reducción o la ausencia de infiltrado con datos de cicatrización por tejido conectivo al repetir la biopsia. Aunque se utilizan mucho, los criterios de Dallas tienen poca especificidad y sensibilidad, por lo que en algunas series el rendimiento diagnóstico es solo del 10-20%. Por eso, junto con la microscopía convencional, se utilizan técnicas de virología más modernas, como la reacción en cadena de la polimerasa anidada o la reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa de ARN y ADN extraídos de muestras de biopsia endocárdica, así como la tinción inmunohistoquímica de los subtipos de linfocitos infiltrantes y la expresión anómala de moléculas de adhesión celular en células intersticiales o endoteliales.

Miocarditis viral

La mayor parte de los datos de la anatomía patológica de la miocarditis viral proceden de modelos de múridos. Inicialmente se produce una invasión directa del miocardio por virus cardiótropos, que entran en el cardiomiocito por endocitosis mediada por receptores. El genoma del virus, que en el interior de las células se traduce para producir las proteínas virales, o que se incorpora al genoma de la célula huésped, puede contribuir a la disfunción del miocito mediante la escisión de la distrofina. En la segunda fase, la activación del sistema inmunitario del huésped, con reclutamiento de linfocitos citolíticos y de macrófagos, aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral. La activación de los linfocitos T $CD4^+$ fomenta la expansión clónica de los linfocitos B, lo que aumenta la lesión de los cardiomiocitos, la inflamación y la producción de anticuerpos circulantes contra el corazón dirigidos contra las proteínas contráctiles, estructurales y mitocondriales. Esta respuesta autoinmunitaria puede originar un remodelado ventricular a largo plazo debido a los efectos directos sobre los componentes estructurales del miocardio o a las alteraciones de la matriz extracelular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos pacientes refieren síntomas prodrómicos de viremia, como fiebre, mialgia, síntomas de coriza o gastroenteritis, pero muchas personas con miocarditis no presentan síntomas, y solo se observan anomalías transitorias del ECG, como alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T, ondas Q patológicas y voltaje del QRS bajo. Otras presentaciones menos frecuentes son el infarto de miocardio agudo con arterias coronarias normales en la angiografía (cap. 73), el bloqueo auriculoventricular (cap. 64) y las arritmias ventriculares (cap. 65). Los pacientes con alteración de la función ventricular izquierda pueden presentar signos y síntomas de shock cardiogénico fulminante (cap. 107) con colapso cardiovascular agudo. En algunos casos, la primera señal es la muerte súbita de origen cardíaco.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de miocarditis precisa de un alto índice de sospecha, porque puede parecerse a otros trastornos frecuentes. No hay rasgos típicos en la ecocardiografía, aunque puede haber deterioro de la función sistólica ventricular izquierda o derecha (con dilatación ventricular o sin ella), anomalías regionales de la motilidad de la pared, trombo ventricular izquierdo (o derecho), alteración diastólica y derrames pericárdicos. La resonancia magnética cardíaca permite detectar la inflamación miocárdica y la lesión de los miocitos, con edema pericelular y celular.

Los análisis de sangre habituales, como el hemograma completo y la velocidad de sedimentación, suelen ser inútiles. Los marcadores séricos de lesión miocárdica, como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

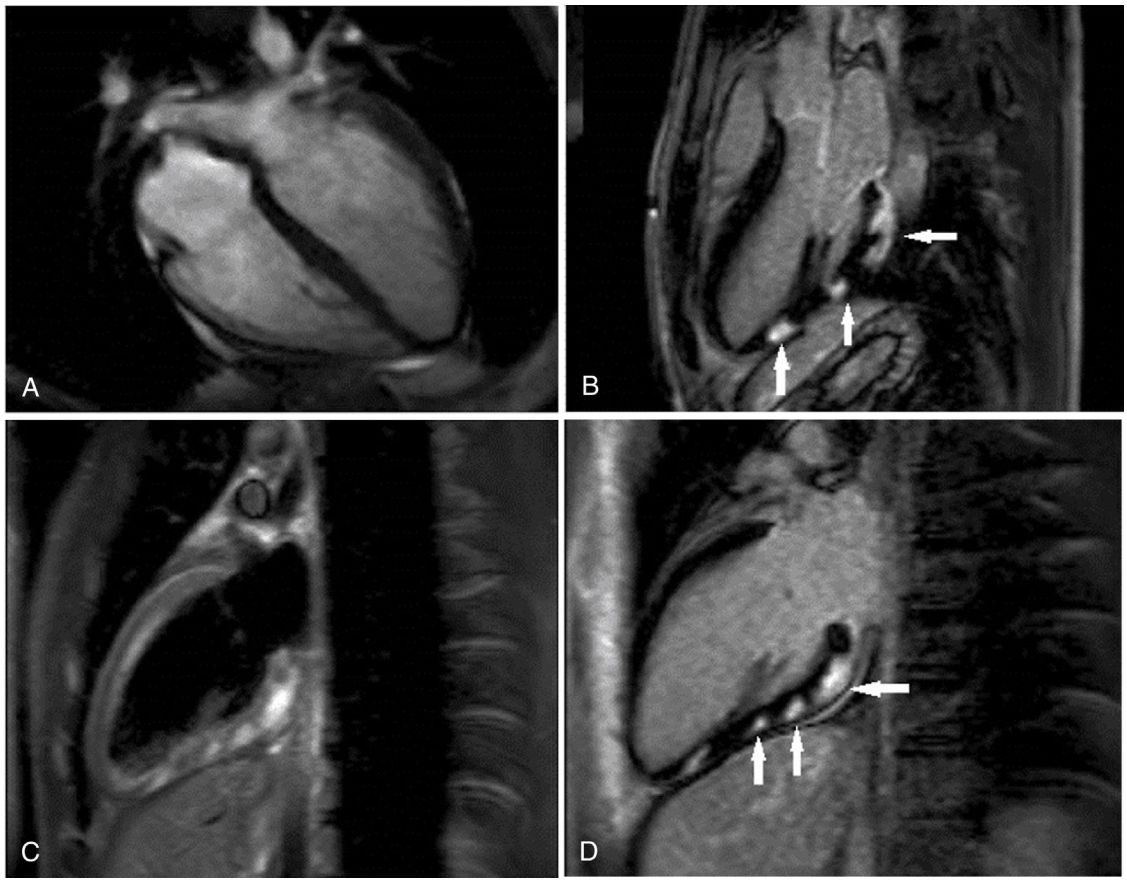

FIGURA 60-4. Hombre de 17 años con miopericarditis aguda aparente. La proyección telediastólica de cuatro cámaras (A) muestra un ventrículo izquierdo levemente dilatado. Hay realce tardío con gadolinio parcheado en las paredes inferior y lateral (B, D, *flechas*). En la imagen en T1 (C) se aprecia edema con realce tardío extenso. El diagnóstico diferencial de este cuadro incluye también las miocarditis sarcoide y de células gigantes.

las troponinas T e I, pueden estar elevados, aunque la miocarditis ha de confirmarse mediante biopsia, aun en ausencia de elevación de troponinas. La creatina cinasa y su isoforma cardíaca CK-MB son menos sensibles y específicas que la troponina. Las concentraciones aumentadas de autoanticuerpos contra las proteínas del miocardio (como la miosina y la proteína translocadora del nucleótido adenina) son biomarcadores de miocarditis autoinmunitaria y se correlacionan con un empeoramiento progresivo de la función ventricular.

La resonancia magnética realzada con gadolinio puede revelar evidencias de miocarditis (fig. 60-4), aunque el cateterismo cardíaco con biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho sigue siendo la prueba diagnóstica de referencia para la miocarditis. En EE. UU., se reserva para pacientes con insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento convencional, con datos sugerentes de enfermedad sistémica (p. ej., conectivopatías [cap. 260], amiloidosis [cap. 188], hemocromatosis [cap. 212], sarcoidosis [cap. 95]) o sospecha de miocarditis de células gigantes al presentar un primer episodio de insuficiencia cardíaca asociada a taquiarritmias o a trastornos de la conducción. En comparación, una declaración de consenso europea recomienda la biopsia endomiocárdica para obtener un diagnóstico etiológico u orientar las posibles nuevas opciones terapéuticas en pacientes «con sospecha clínica de miocarditis»,[6] aun en ausencia de datos definitivos que avalen esta recomendación.

Causas específicas

Las miocarditis virales se pueden sospechar si existe un cuadro clínico reciente de enfermedad con fiebre, a menudo con mialgias prominentes, seguidas por dolor torácico de tipo anginoso, disnea o arritmias. La elevación de las concentraciones de troponina apoya el diagnóstico, y el aumento del título de anticuerpos (frente a virus de Coxsackie, virus ECHO, adenovirus o virus de la gripe) confirma que la infección es reciente. La correlación con la miocarditis demostrada mediante biopsia es mayor en la infección por el VIH y en la enfermedad de Lyme. Se observa miocardiopatía clínica en el 10-40% de los pacientes infectados por el VIH, por el propio VIH o por una infección simultánea por citomegalovirus.

La *miocarditis de células gigantes,* que representa el 10-20% de los casos de miocarditis que dan positivo en la biopsia, debuta con dolor torácico de inicio rápido, fiebre y compromiso hemodinámico, a menudo con taquicardia ventricular o bloqueo auriculoventricular. Cuando las taquiarritmias ventriculares o la insuficiencia cardíaca progresiva son componentes destacados de una miocarditis sospechada clínicamente, en especial en personas jóvenes, se recomienda realizar una biopsia endomiocárdica para determinar la eventual presencia de miocarditis de células gigantes.

La *miocarditis por Toxoplasma* (cap. 349), que se debe a la rotura intermitente de quistes en el miocardio, puede causar dolor torácico atípico, arritmias, pericarditis e insuficiencia cardíaca sintomática. El diagnóstico se obtiene con los títulos de anticuerpos. La presentación clásica de la carditis de Lyme (cap. 321) es con anomalías del sistema de conducción debidas a la infección por *Borrelia burgdorferi,* que se diagnostica por medios serológicos.

La *miocarditis de origen inmunitario* puede asociarse a polimiositis (cap. 269) o a lupus eritematoso sistémico (cap. 266), aunque son más frecuentes las pericarditis y las vasculitis de las coronarias. Las reacciones de hipersensibilidad, especialmente a los fármacos (cap. 254), pueden causar miocarditis que a menudo se asocia a eosinofilia periférica y que se puede confirmar por biopsia endomiocárdica.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de primera línea de la miocarditis es de soporte, con reducción de la poscarga y diuréticos (cap. 59). Los pacientes con miocarditis aguda fulminante pueden precisar soporte inotrópico, dispositivos de asistencia mecánica u oxigenación extracorpórea con membrana (cap. 107). Una vez estabilizados, los pacientes que presenten síntomas y signos de insuficiencia cardíaca deben recibir inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), diuréticos, β-bloqueantes y anticoagulantes, de conformidad con las directrices habituales (cap. 59). Los pacientes con insuficiencia cardíaca que no responde al tratamiento y empeora pueden precisar un trasplante cardíaco (cap. 82).

No está claro el papel de la inmunosupresión. En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo en el que participaron 111 adultos con miocarditis demostrada por biopsia, no hubo diferencia en cuanto a la mortalidad ni a la mejora de la función del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con prednisolona más ciclosporina o azatioprina.[A1] Por otro lado, en un ensayo aleatorizado de pacientes con expresión del complejo principal de histocompatibilidad en muestras de biopsia de endomiocardio que fueron aleatorizados al tratamiento con prednisolona (1 mg/kg/día, con reducción gradual de la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 0,2 mg/kg/día durante 90 días en total) y

booksmedicos.org

azatioprina (1 mg/kg/día durante 100 días en total) en comparación con placebo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mejoró en el grupo inmunodeprimido, pero no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad ni en cuanto a las tasas de trasplante ni de rehospitalización durante 2 años de seguimiento.[A2] La inmunodepresión se ha reservado para pacientes con miocarditis de células gigantes,[A3] aunque recomendaciones recientes la hacen extensiva a otras formas de miocarditis inmunomediadas, negativas para infección y contrastadas mediante biopsia, como la miocarditis eosinofílica, la sarcoidosis cardíaca y la miocarditis linfocítica resistente al tratamiento convencional de la insuficiencia cardíaca. Los regímenes óptimos aún están por determinar y el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas no resulta útil.

PRONÓSTICO

Los pacientes con una miocarditis aguda con insuficiencia cardíaca leve o con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica o de infarto suelen mejorar en el plazo de semanas sin secuelas. Una presentación aguda de miocarditis con insuficiencia cardíaca avanzada (fracción de eyección < 35%) puede resolverse, pero también puede causar disfunción crónica del ventrículo izquierdo (miocardiopatía dilatada), evolucionar a muerte o necesitar un trasplante cardíaco. No obstante, los pacientes que presentan miocarditis fulminante aguda tienen un pronóstico excelente, con tasas de supervivencia superiores al 90%. En conjunto, la miocarditis viral demostrada mediante biopsia se asocia a una mortalidad a largo plazo de casi el 20% a 4,7 años, y la existencia de disfunción biventricular al inicio de la enfermedad es el mejor factor predictivo de mortalidad por cualquier causa. La miocarditis de células gigantes suele ser mortal si el paciente no recibe un trasplante de corazón, aunque puede estabilizarse mediante diagnóstico precoz e introducción temprana de la inmunodepresión.[7]

Miocardiopatía dilatada

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía dilatada es un trastorno del músculo cardíaco que se define por la dilatación y la alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos, en ausencia de coronariopatía, valvulopatía o pericardiopatía. Se estima que, en adultos, la prevalencia es de 14 a 36 por 100.000. En niños la miocardiopatía dilatada es la miocardiopatía más frecuente, responsable de hasta el 58% de los casos. En conjunto, hombres y mujeres se ven afectados por igual, excepto por la miocardiopatía dilatada asociada a trastornos neuromusculares o a errores congénitos del metabolismo, que afecta más a los hombres, porque algunos de ellos se heredan ligados al cromosoma X.

BIOPATOLOGÍA

Algunos trastornos se asocian a miocardiopatía dilatada, como trastornos neuromusculares, alteraciones congénitas del metabolismo y síndromes malformativos. En la mayoría de los pacientes no se encuentran causas identificables, y la enfermedad se denomina *miocardiopatía dilatada idiopática*.

Miocardiopatía dilatada genética

Entre el 20 y el 50% de las personas con miocardiopatía dilatada presentan antecedentes familiares (v. tabla 60-2).[8] La herencia autosómica dominante, presente en el 68% de los casos familiares, adopta dos formas principales: miocardiopatía dilatada aislada, que se manifiesta con un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca, y miocardiopatía dilatada, en la que la arritmia asociada (enfermedad del sistema de conducción, taquicardia ventricular o fibrilación) suele ser la manifestación inicial. Estos pacientes también presentan miopatía esquelética asociada. Los genes implicados en la miocardiopatía dilatada aislada son los de las proteínas del citoesqueleto y de los sarcómeros. Las mutaciones truncantes en *TTN*, el gen que codifica la proteína del sarcómero titina, se registran aproximadamente en el 25% de los casos familiares de miocardiopatía dilatada idiopática y en el 18% de los casos esporádicos. Las mutaciones en el gen de la lamina A/C, que codifica una proteína de la cubierta nuclear, produce arritmias auriculares y ventriculares, y enfermedad progresiva de la conducción auriculoventricular, que precede a la aparición de la miocardiopatía dilatada.

La herencia ligada al cromosoma X es responsable del 2-5% de los casos familiares de miocardiopatía dilatada; los trastornos neuromusculares lo son del 26% de los casos, y el 90% de estos últimos son distrofias musculares de Duchenne, de Becker y de Emery-Dreifuss (cap. 421). La miocardiopatía dilatada ligada al cromosoma X aislada, que también se debe a mutaciones del gen de la distrofina, se caracteriza por la elevación de las isoformas de la creatina cinasa muscular, pero no produce signos ni síntomas de distrofia de la musculatura esquelética.

Miocardiopatía dilatada adquirida

Las causas frecuentes de miocardiopatía dilatada adquirida son la miocarditis infecciosa, la quimioterapia (cap. 179), la radioterapia (cap. 20), el alcohol (cap. 33), la cocaína (cap. 34), las carencias nutricionales (cap. 215), la sobrecarga de hierro (cap. 212), los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios (caps. 266 y 270), las endocrinopatías (cap. 226) y el embarazo (cap. 239). La miocardiopatía mediada por taquicardia (taquimiocardiopatía) es infrecuente y suele resolverse cuando se controla la taquicardia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos que se asocian a la miocardiopatía dilatada dependen de la edad del paciente y del grado de la disfunción ventricular izquierda. Aunque la primera presentación puede ser una muerte súbita o un episodio tromboembólico, la mayoría de los pacientes presentan síntomas de elevación de la presión venosa pulmonar o bajo gasto cardíaco (cap. 58), que pueden ser agudos, en ocasiones precipitados por una enfermedad o una arritmia intercurrentes, o crónicos. Cada vez se diagnostican más miocardiopatías dilatadas en personas asintomáticas, en el curso de un cribado familiar.

Inicialmente, los adultos presentan disminución de la tolerancia al ejercicio y disnea de esfuerzo. A medida que empeora la función del ventrículo izquierdo, los pacientes pueden presentar disnea en reposo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema periférico y ascitis. Puede que predominen síntomas relacionados con isquemia mesentérica, como dolor abdominal después de las comidas, náuseas, vómitos y anorexia, especialmente en niños. Puede haber síntomas de arritmia (palpitaciones, presíncope y síncope) a cualquier edad.

En casos avanzados, los signos de bajo gasto cardíaco son taquicardia sinusal, pulsos periféricos débiles e hipotensión. Puede aumentar la presión venosa yugular y desplazarse el impulso apical. El edema periférico, la hepatomegalia y la ascitis son frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca. Habitualmente, en la auscultación pulmonar se oyen estertores basales. La auscultación del corazón puede poner de manifiesto un tercer ruido (y, en ocasiones, también un cuarto). En pacientes con insuficiencia mitral funcional puede oírse un soplo pansistólico en el ápex que se irradia a la axila, pero a menudo no se oyen soplos, ni aunque haya insuficiencia mitral, especialmente si el gasto cardíaco es bajo.

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma puede ser normal, pero lo más habitual es que se observen taquicardia sinusal, cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T (casi siempre en las derivaciones inferiores y laterales), dilatación auricular, y criterios de voltaje indicativos de hipertrofia ventricular. El bloqueo auriculoventricular suscita la posibilidad de que haya mutaciones en el gen de la lamina A/C. Son frecuentes las arritmias supraventriculares y ventriculares. La radiografía de tórax suele ser anormal, con un aumento del índice cardiotorácico (superior a 0,5) que refleja la dilatación del ventrículo y la aurícula izquierdos. Los pacientes con edema pulmonar presentan un aumento de la trama vascular pulmonar y derrame pleural.

En la ecocardiografía, la presencia de dimensiones telediastólicas ventriculares de más de 2 desviaciones estándar por encima de las medias corregidas en función de la superficie corporal (o por encima del 112% de la dimensión prevista) o de una fracción de acortamiento inferior al 25% son suficientes para hacer el diagnóstico. Otros datos frecuentes son la insuficiencia mitral y tricuspídea funcional y las anomalías de la función diastólica del ventrículo izquierdo. La resonancia magnética cardíaca puede mostrar zonas de fibrosis miocárdica (e-fig. 60-6).

Otros estudios recomendados (tabla 60-5) son el hemograma completo y las pruebas de función renal, tiroidea y hepática. En todos los pacientes con miocardiopatía dilatada deben medirse las concentraciones de creatina cinasa sérica, porque puede aportar pistas importantes con respecto a la etiología. Por ejemplo, la miocardiopatía dilatada vinculada a distrofina de ha diagnosticado hasta en el 8% de los hombres con miocardiopatía dilatada, y debe considerarse en hombres con concentraciones séricas elevadas de creatina cinasa y antecedentes familiares de casos ligados al cromosoma X. Pueden estar elevados otros biomarcadores cardíacos, como las troponinas I y T. Las concentraciones plasmáticas de péptido natriurético de tipo B predicen la supervivencia, las tasas de hospitalización y la inclusión en lista de trasplante cardíaco. La prueba de esfuerzo limitada por síntomas, con medida del intercambio gaseoso, es una técnica útil para evaluar la limitación funcional y la progresión de la enfermedad en pacientes con miocardiopatía dilatada estable.

Rara vez se precisa un cateterismo cardíaco, excepto quizá para descartar una enfermedad coronaria grave o para obtener información más precisa sobre posibles valvulopatías. La biopsia endomiocárdica puede ser diagnóstica de miocarditis y de algunos trastornos metabólicos y mitocondriales, pero rara vez se aconseja. Puede ser necesaria una evaluación hemodinámica de las presiones telediastólica ventricular y de la arteria pulmonar antes del trasplante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 60-5 EVALUACIÓN DE LABORATORIO DE LAS MIOCARDIOPATÍAS

EVALUACIÓN CLÍNICA
Antecedentes y exploración física para identificar los trastornos cardíacos y no cardíacos*
Evaluación de la capacidad de realizar actividades cotidianas y deseadas*
Evaluación del volumen*
EVALUACIÓN DE LABORATORIO
Electrocardiograma*
Radiografía de tórax*
Ecocardiograma bidimensional y Doppler*
Bioquímica
Concentración sérica de sodio,* potasio,* glucosa, creatinina,* nitrógeno ureico en sangre,* calcio,* magnesio*
Albúmina,* proteínas totales,* pruebas de función hepática,* hierro sérico, ferritina
Análisis de orina
Creatina cinasa
Tirotropina*
Hematología
Hemoglobina/hematocrito*
Recuento de leucocitos con fórmula,* incluidos los eosinófilos
Velocidad de sedimentación globular
EVALUACIÓN INICIAL, SOLO EN DETERMINADOS PACIENTES
Títulos para confirmar la sospecha de infección
Viral aguda (virus de Coxsackie, virus ECHO, virus de la gripe)
Virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr
Enfermedad de Lyme, toxoplasmosis
Enfermedad de Chagas
Cateterismo con angiografía coronaria en pacientes con angina candidatos a intervencionismo*
Estudios serológicos para las enfermedades reumatológicas activas
Biopsia de endomiocardio

*Recomendaciones de nivel I de Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation.* 2005;112:e154-e235.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de apoyo consiste en limitar la ingesta de sodio y de líquidos, evitar el alcohol y otras toxinas, y utilizar los medicamentos convencionales para la insuficiencia cardíaca (cap. 59). Aunque antiguamente se hacía hincapié en el reposo y en evitar el ejercicio, esta recomendación debe hacerse solo a los pacientes con miocarditis o con miocardiopatía relacionada con el parto; para otros pacientes se aconseja el ejercicio poco intenso a fin de mantener la movilidad y la forma física y psicológica. Los pacientes con fibrilación auricular o con datos ecocardiográficos de trombosis mural en la aurícula o el ventrículo izquierdos deben recibir anticoagulación hasta alcanzar un índice normalizado internacional de 2 a 3. En caso de arritmias ventriculares, el DAI es superior a la medicación[A4] y algunos pacientes precisan tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada (cap. 59) con marcapasos biventricular, medicamentos inotrópicos, dispositivos de ayuda ventricular y trasplante cardíaco (cap. 82).

Cribado familiar

Cuando se llega al diagnóstico (y periódicamente después) es preciso obtener la anamnesis, una exploración física, un ECG de 12 derivaciones y un ecocardiograma de dos dimensiones de los parientes de primer grado. Todavía no hay normas precisas sobre los intervalos de evaluación; como la evolución de la enfermedad suele ser lenta, parece adecuado hacer evaluaciones cada 5 años aproximadamente, hasta los 50 años de edad. La detección de enfermedad incipiente en un miembro de la familia ofrece una oportunidad de poner en marcha el tratamiento, habitualmente con un IECA o con un β-bloqueante, pero no está demostrada la eficacia de este tratamiento.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la miocardiopatía dilatada idiopática y de causa genética está relacionado con la gravedad de la enfermedad en el momento de la presentación y con la respuesta al tratamiento. La mayoría de los pacientes mejoran con el tratamiento, pero la supervivencia a los 5 años es menor del 50% en los pacientes que presentan enfermedad grave (p. ej., fracción de eyección < 25%, dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo > 65 mm y consumo máximo de oxígeno < 12 ml/kg/min).[9]

Causas específicas de miocardiopatía dilatada

Miocardiopatía alcohólica

En EE. UU., el consumo elevado de alcohol (cap. 33) contribuye a más del 10% de los casos de insuficiencia cardíaca. El alcohol y su metabolito, el acetaldehído, son cardiotoxinas. Al principio la depresión miocárdica es reversible pero, si se mantiene el consumo de alcohol puede haber vacuolización de los miocitos, alteraciones mitocondriales y fibrosis miocárdica. Pero incluso en estadios crónicos, la insuficiencia cardíaca representa una suma de disfunción miocárdica reversible e irreversible. Se desconoce la cantidad de alcohol que se necesita para producir una miocardiopatía sintomática en personas susceptibles, pero se ha calculado que es de seis bebidas (~118 ml de etanol puro) al día durante 5-10 años. También basta con emborracharse a menudo, aunque el consumo diario no sea elevado. Puede haber miocardiopatía alcohólica en pacientes que no presenten indicios sociales de tener un problema con el alcohol. La abstinencia logra una mejoría en al menos el 50% de los pacientes con síntomas intensos; en algunos llega a normalizarse la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los pacientes con insuficiencia cardíaca por otras causas también deben moderar el consumo de alcohol.

Quimioterapia

La toxicidad cardíaca por *antraciclinas* (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina) (cap. 179) causa alteraciones histológicas características en la biopsia endomiocárdica, con insuficiencia cardíaca manifiesta en el 5-10% de los pacientes que reciben dosis de 450 mg/m^2 de superficie corporal o superiores. En adultos que reciben estos fármacos, el tratamiento combinado con enalapril (comenzando con 1,25 mg o 2,5 mg dos veces al día, y aumentando a 10 mg dos veces al día en función de la tolerancia con presión arterial sistólica ≥ 90 mmHg) y carvedilol (comenzando con 6,25 mg dos veces diarias, y aumentando a 25 mg dos veces al día en ausencia de insuficiencia cardíaca, bradicardia o bloqueo auriculoventricular) puede reducir significativamente el riesgo de dilatación ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca.[A5] Los pacientes que han recibido antraciclinas en el período prepuberal sin cardiotoxicidad aparente pueden presentar insuficiencia cardíaca al principio de la edad adulta. El riesgo es mayor en pacientes con fracción de eyección basal baja, o que reciben radioterapia concomitante o dosis de antraciclinas más elevadas. La *ciclofosfamida* y la *ifosfamida* pueden causar insuficiencia cardíaca aguda grave y arritmias ventriculares malignas. Algunos *inhibidores de la tirosina cinasa* (p. ej., sunitinib) deprimen la función sistólica, especialmente en presencia de enfermedad coronaria, pero responden bien a la retirada del tratamiento y al tratamiento médico convencional (cap. 184). El *5-fluorouracilo* puede producir espasmo coronario y depresión de la contractilidad del ventrículo izquierdo. Hasta el 11% de los pacientes que reciben *trastuzumab* (cap. 198), un anticuerpo monoclonal recombinante que se une al factor de crecimiento epidérmico humano de tipo 2, presentan miocardiopatía dilatada, reversible tras la retirada del tratamiento y la administración de tratamiento convencional. El riesgo de cardiotoxicidad aumenta si el paciente ha recibido antraciclinas y radioterapia previamente. El *interferón α* puede asociarse a hipotensión y arritmias en hasta el 10% de los pacientes, y la *interleucina 2* rara vez se ha asociado a cardiotoxicidad.

Enfermedades metabólicas y endocrinas

El exceso de catecolaminas, como ocurre en el *feocromocitoma* (cap. 228), puede lesionar el corazón por alterar la microcirculación coronaria o por efectos tóxicos directos en los miocitos. La *cocaína* (cap. 34) aumenta las concentraciones sinápticas de las catecolaminas por inhibición de la recaptación en los terminales nerviosos; el resultado puede ser un síndrome coronario agudo o una miocardiopatía crónica.

La *carencia de tiamina* por problemas de nutrición o por alcoholismo (cap. 218) puede causar la cardiopatía del beriberi, con vasodilatación y elevación del gasto cardíaco, que posteriormente se reduce. La *carencia de calcio* resultante del hipoparatiroidismo, de problemas digestivos o por quelación afecta directamente a la contractilidad del miocardio.

La *hipofosfatemia* (cap. 119), que puede verse en el alcoholismo, en la recuperación de la malnutrición y en el exceso de alimentación, también reduce la contractilidad miocárdica. Los pacientes con *disminución del magnesio* por alteración de la absorción o aumento de la excreción en los riñones (cap. 119) también pueden presentar disfunción del ventrículo izquierdo.

El *hipotiroidismo* (cap. 226) deprime la contractilidad y la conducción, y puede causar derrames pericárdicos, mientras que el *hipertiroidismo* incrementa el gasto cardíaco, puede empeorar una insuficiencia cardíaca subyacente y, en casos excepcionales, puede ser la única causa de la insuficiencia cardíaca.

La *diabetes* (cap. 229) puede presentarse con miocardiopatía, especialmente con disfunción diastólica, con independencia de la ateroesclerosis coronaria epicárdica, de la que es un factor de riesgo importante.

La *obesidad* (cap. 220) puede causar miocardiopatía con aumento de la masa ventricular y depresión de la contractilidad, que mejoran si se pierde peso, o que pueden agravar la insuficiencia cardíaca subyacente debida a otras causas.

booksmedicos.org

Miocardiopatía periparto

La miocardiopatía periparto aparece en el último mes del embarazo o en los primeros 5 meses después del parto en ausencia de otra enfermedad cardíaca preexistente (cap. 239). Se calcula que su incidencia es de 1 por cada 3.000 a 15.000 partos, siendo mayor el riesgo en las madres mayores, los embarazos gemelares, la malnutrición, el tratamiento con tocolíticos, la toxemia o la hipertensión. La miocarditis linfocítica que se encuentra en el 30-50% de las biopsias, apunta a un componente inmunitario, quizá una reactividad cruzada entre las proteínas de los miocitos cardíacos y uterinos o una mayor susceptibilidad a la miocarditis viral. Recientemente se ha indicado que un aumento de la actividad oxidativa desencadena la activación de la catepsina D, una enzima lisosómica ubicua, que escinde la prolactina sérica en sus formas antiangiogénica y proapoptósica de 16 kDa. Parece que esta fomenta la inflamación endotelial y altera el metabolismo y la contracción de los miocitos cardíacos. Suele comenzar con ortopnea y disnea de mínimos esfuerzos, sobre todo en las primeras semanas después del parto, cuando el exceso de volumen del embarazo debería normalmente eliminarse. Hay que excluir una cardiopatía preexistente. Los diuréticos facilitan la diuresis después del parto y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina mejoran los síntomas (cap. 59). En un pequeño ensayo aleatorizado la bromocriptina oral (2,5 mg dos veces al día durante 2 semanas y posteriormente una vez al día durante 6 semanas) mejoró significativamente la función ventricular izquierda, y puede reducir las muertes.[A6] El pronóstico es de mejoría hasta recuperar la fracción de eyección normal (o casi) en los siguientes 6 meses en más del 50% de las pacientes. Aproximadamente el 4% precisan trasplante cardíaco, y aproximadamente el 9% fallecen repentinamente o por complicaciones del trasplante.

Superposición con la miocardiopatía restrictiva

En ocasiones, las enfermedades causantes de miocardiopatías principalmente restrictivas pueden superponerse formando un cuadro compatible con la miocardiopatía dilatada. Por ejemplo, en la evaluación de un paciente con miocardiopatía hay que tener en cuenta la *hemocromatosis* (cap. 212) y la *sarcoidosis* (cap. 95), aunque es más frecuente que estos trastornos se incluyan con las enfermedades restrictivas. Es menos frecuente confundir la *amiloidosis* (cap. 188) con la miocardiopatía dilatada que con la hipertrófica, pero debe tenerse en cuenta en pacientes con ventrículo de pared gruesa y función contráctil moderadamente reducida.

Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) (cap. 65) es una enfermedad del músculo cardíaco de causa genética caracterizada por la pérdida de cardiomiocitos con sustitución fibroadiposa del miocardio ventricular derecho; desde el punto de vista clínico, se caracteriza por arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. La enfermedad afecta a pacientes de ascendencia europea, africana y asiática, con una prevalencia en los adultos que se calcula en 1 por cada 1.000 a 5.000 personas.

BIOPATOLOGÍA

La MAVD es una enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica dominante, en general con una penetrancia incompleta, aunque se han descrito formas recesivas con manifestaciones cutáneas (v. tabla 60-2). La mayor parte de los casos se deben a mutaciones heterocigotas de genes que codifican componentes de las uniones desmosómicas de los cardiomiocitos. Las más habituales son las de placofilina 2, desmocolina 2, desmoplaquina y desmogleína 2. Las mutaciones homocigotas de la placoglobina y la desmoplaquina son responsables de las formas autosómicas recesivas infrecuentes (p. ej., enfermedad de Naxos y síndrome de Carvajal). En familias de Terranova, se ha descrito una mutación de alta penetrancia y mortalidad en la proteína citoplásmica transmembrana 43 (TMEM43). Se han vinculado a la MAVD otros dos genes no desmosómicos, el receptor de rianodina cardíaca y el factor de transformación del crecimiento β3, pero probablemente no sean importantes en la mayoría de los pacientes.

Anatomía patológica

La principal característica anatomopatológica es la pérdida progresiva de miocardio ventricular derecho, sustituido por tejido adiposo y fibroso. Estas alteraciones comienzan en las regiones del tracto de entrada, de salida y apical del ventrículo derecho. Es típica la formación de aneurismas en estas zonas. La afectación progresiva del miocardio puede acabar en una dilatación global del ventrículo derecho. La enfermedad ventricular derecha avanzada suele asociarse a sustitución fibroadiposa del miocardio ventricular izquierdo, con afectación preferente de la pared posterolateral.

Las mutaciones de los genes de las proteínas del desmosoma pueden aumentar la susceptibilidad del miocardio a los efectos nocivos del esfuerzo mecánico, que predispone al desprendimiento de los cardiomiocitos, su muerte y, finalmente, su sustitución por tejido fibroadiposo. La fase aguda del daño miocárdico puede ir acompañada de inflamación. La predilección por el ventrículo derecho se ha explicado por su pared delgada y por su mayor distensibilidad. Como las proteínas desmosómicas interactúan con muchas otras proteínas, como los componentes del citoesqueleto celular y los filamentos intermedios, es posible que se produzca disfunción ventricular como resultado de la disminución de la integridad del citoesqueleto y de la alteración de la transmisión de fuerzas. Algunas proteínas desmosómicas, en particular la placoglobina, también son importantes moléculas de transducción de señales que regulan la transcripción de muchos otros genes. Por último, puede que la reducción del número y del tamaño de las uniones comunicantes provoque un defecto del acoplamiento eléctrico, lo que aumentará la propensión a sufrir arritmias sin cambios morfológicos significativos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se ha convenido en dividir la historia natural de la MAVD en fases, pero no todos los pacientes tienen que pasar por todas. En la primera, los pacientes suelen estar asintomáticos, aunque las manifestaciones iniciales pueden ser una parada cardíaca o una muerte súbita reanimada, sobre todo en adolescentes y en adultos jóvenes. La fase de arritmias francas ocurre sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes, y en ella los pacientes presentan palpitaciones o síncopes. Las arritmias sostenidas sintomáticas suelen ir acompañadas de anomalías ECG, morfológicas y funcionales del ventrículo derecho, suficientes para cumplir los criterios diagnósticos de MAVD. Una reducida proporción de pacientes evoluciona a una fase más avanzada, caracterizada por afectación difusa del ventrículo derecho o izquierdo, que requiere tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca (cap. 59).

DIAGNÓSTICO

La evaluación clínica consta de un interrogatorio sobre los síntomas de arritmia (síncope, presíncope, palpitaciones mantenidas); los antecedentes familiares de síntomas cardíacos y muerte súbita prematuros; registros ECG de 12 derivaciones, de 24 h y de esfuerzo máximo; y un ecocardiograma bidimensional con imágenes específicas del ventrículo derecho. Para obtener una mejor definición endocárdica del miocardio del ventrículo derecho y del ápex del ventrículo izquierdo puede ser necesaria una ecocardiografía con contraste. La resonancia magnética (cap. 56) proporciona una medida exacta de los volúmenes ventriculares, así como una caracterización no invasiva del tejido fibroso y la grasa, que determina el diagnóstico y aporta información pronóstica (fig. 60-5).[10]

Son características las arritmias ventriculares con morfología de bloqueo de rama izquierda, compatibles con un origen ventricular derecho. Sin embargo, el ECG y las manifestaciones arrítmicas son inespecíficas de la MAVD y se superponen a muchas otras enfermedades, por lo que para hacer el diagnóstico se recomienda seguir los criterios establecidos (tabla 60-6). Como estos criterios son muy específicos pero carecen de sensibilidad para detectar la enfermedad inicial, para el diagnóstico en los parientes de primer grado de los casos conocidos se aconseja utilizar criterios más sensibles (tabla 60-7). El diagnóstico de MAVD en un probando obliga a realizar un estudio genético de mutaciones en la familia con objeto de identificar a los que están en situación de riesgo y necesitan estudios periódicos, así como a los que no necesitan ningún tipo de seguimiento.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial abarca a otras miocardiopatías hereditarias, a las arritmias hereditarias (síndrome del QT largo, síndrome de Brugada y taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; cap. 65) y a las causas de dilatación del ventrículo derecho, como los cortocircuitos intra- o extracardíacos (cap. 69). El diagnóstico diferencial con la conocida como taquicardia benigna del tracto de salida del ventrículo derecho puede ser difícil, aunque es típico que el ECG de 12 derivaciones y los estudios de imagen del ventrículo derecho sean normales, además de que no es una enfermedad familiar. Algunos pacientes con mutaciones de genes de las proteínas desmosómicas muestran afectación del ventrículo izquierdo al principio de la enfermedad, y una minoría tiene un fenotipo de miocardiopatía dilatada ventricular izquierda predominante.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento farmacológico es el tratamiento de primera línea para pacientes con arritmias ventriculares bien toleradas y sin riesgo vital, como las extrasístoles ventriculares frecuentes. El tratamiento de los pacientes con arritmias ventriculares sintomáticas se hace con un DAI, complementado con sotalol (160 a 240 mg/día) o incluso amiodarona (dosis de mantenimiento de 200 mg/día). La ablación con catéter (cap. 66) está indicada en pacientes con arritmias ventriculares incesantes y resistentes a los fármacos, o con recurrencias frecuentes de taquicardia ventricular tras la implantación de un DAI, aunque la recurrencia es frecuente.

El análisis retrospectivo de series clínicas y anatomopatológicas ha permitido identificar algunos posibles factores de predicción de resultados adversos en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

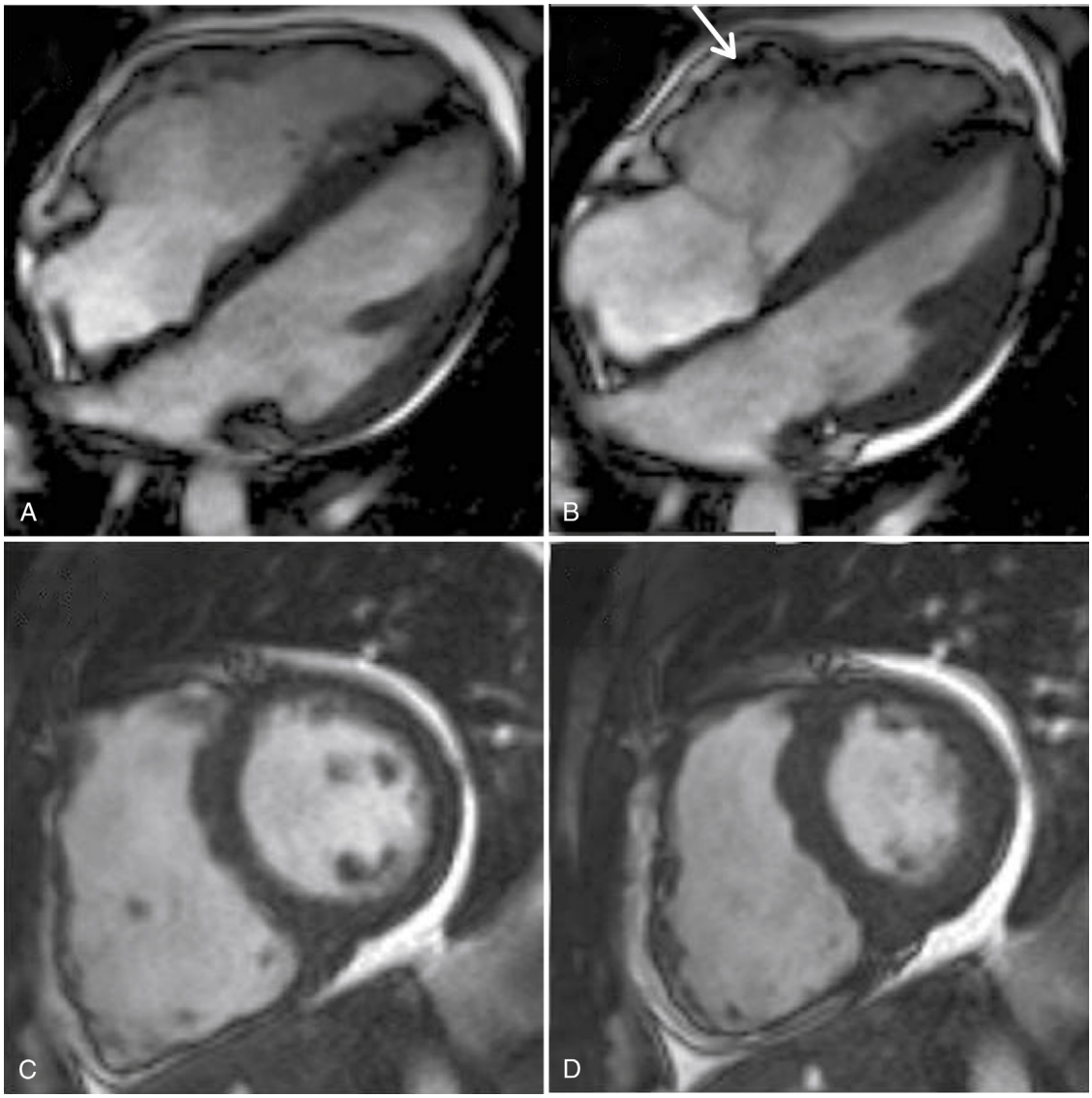

FIGURA 60-5. Hombre de 21 años con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. Imágenes telediastólica (A) y telesistólica (B) de una proyección de cuatro cámaras, con ventrículo derecho dilatado y afectado por una anomalía de la motilidad basal de la pared *(flecha),* confirmada en proyecciones del eje menor telediastólica (C) y telesistólica (D). Este paciente no presentaba cicatriz en el ventrículo izquierdo y mantenía una función sistólica bien preservada; la imagen de cicatriz en el ventrículo derecho delgado (con grasa adyacente y pequeño derrame) era equívoca.

los probandos, como el inicio de los síntomas a edad temprana; la práctica de deportes de competición; la dilatación severa del ventrículo derecho; la afectación del ventrículo izquierdo; el síncope; los episodios de arritmias ventriculares complejas o de taquicardia ventricular; y el aumento de la dispersión del QRS en el electrocardiograma de 12 derivaciones. Se recomienda la implantación de un DAI para la prevención de la muerte súbita de origen cardíaco en pacientes con demostración de taquicardias ventriculares sostenidas o de fibrilación ventricular, y una previsión razonable de supervivencia con buena clase funcional de más de 1 año. La implantación de un DAI también puede ser adecuada en pacientes con enfermedad extensa, incluidos los que presentan afectación del ventrículo izquierdo, o síncope no diagnosticado, cuando no se puede descartar una taquicardia ventricular o fibrilación ventricular como causa.

En pacientes con MAVD que ha progresado a insuficiencia cardíaca grave o a disfunción sistólica biventricular, está indicado el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca con diuréticos, IECA y β-bloqueantes (cap. 59). Hay que considerar la posibilidad de la anticoagulación si el paciente presenta fibrilación auricular (cap. 64), dilatación ventricular notable o aneurismas ventriculares. En pacientes con insuficiencia cardíaca resistente, puede considerarse el trasplante cardíaco (cap. 82).

PRONÓSTICO

La mayor parte de los datos sobre el pronóstico de la MAVD proceden de poblaciones pequeñas y con riesgo elevado. Hacia los 40 años de edad, la supervivencia libre de acontecimientos es del 50-60% en pacientes con enfermedad de Naxos y en algunas formas dominantes autosómicas. Aproximadamente el 75% de los pacientes con síncope o con arritmias ventriculares sostenidas que reciben un DAI no precisan un tratamiento de descarga adecuada en los 48 meses siguientes a la implantación, y el 96% de los pacientes siguen vivos. Los factores de riesgo de muerte súbita de origen cardíaco son la enfermedad severa del ventrículo derecho, la afectación del ventrículo izquierdo y los antecedentes de síncope no explicado.

Miocardiopatía restrictiva

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Se desconocen la incidencia y la prevalencia de la miocardiopatía restrictiva en adultos. Las miocardiopatías restrictivas (tabla 60-8) se caracterizan por rigidez, alteración del llenado, aumento de las presiones diastólicas del ventrículo izquierdo y disminución del volumen diastólico del ventrículo izquierdo o del derecho, a pesar de que la función sistólica y el grosor de la pared son normales o casi normales. Las formas primarias son poco frecuentes, y las secundarias, en las que el corazón se ve afectado dentro del marco de un trastorno multisistémico, suelen manifestarse en un estadio avanzado de una enfermedad infiltrativa (p. ej., amiloidosis o sarcoidosis) o de una enfermedad de depósito (p. ej., hemocromatosis). La miocardiopatía restrictiva idiopática afecta a hombres y a mujeres, y puede manifestarse en niños y adultos jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

Aproximadamente el 30% de los pacientes con miocardiopatía restrictiva idiopática presentan enfermedad familiar y la mayoría de estos pacientes portan mutaciones en los genes de las proteínas sarcoméricas cardíacas, particularmente en la cadena pesada de troponina I y β-miosina. Las mutaciones del gen que codifica la desmina (un filamento intermedio) causan miocardiopatía restrictiva asociada a miopatía esquelética y a alteraciones del sistema de conducción cardíaca.

booksmedicos.org

TABLA 60-6 CRITERIOS REVISADOS DEL GRUPO DE TRABAJO DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO EN PROBANDOS*

CRITERIOS	
MAYORES	**MENORES**
I. DISFUNCIÓN GLOBAL O REGIONAL Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES*	
Por ecografía bidimensional • Acinesia, discinesia o aneurisma regional en VD • *y* 1 de los siguientes (telediástole): PLAX TSVD ≥ 32 mm (corregido en función del tamaño corporal [PLAX/BSA] ≥ 19 mm/m²) PSAX TSVD ≥ 36 mm (corregido en función del tamaño corporal [PLAX/BSA] ≥ 21 mm/m²) *o* variación fraccional del área ≤ 33%	**Por ecografía bidimensional** • Acinesia o discinesia regional en VD • *y* 1 de los siguientes (telediástole): PLAX TSVD ≥ 29 a < 32 mm (corregido en función del tamaño corporal [PLAX/BSA] ≥ 16 a < 19 mm/m²) PSAX TSVD ≥ 32 a < 36 mm (corregido en función del tamaño corporal [PSAX/BSA] ≥ 18 a < 21 mm/m²) *o* variación fraccional del área > 33% a ≤ 40%
Por RM • Acinesia o discinesia regional del VD o contracción asincrónica del VD • *y* 1 de los siguientes: Volumen telediastólico del VD en relación con SC ≥ 110 ml/m² (hombres) o ≥ 100 ml/m² (mujeres) *o* fracción de eyección del VD ≤ 40%	**Por RM** • Acinesia o discinesia regional del VD o contracción disincrónica del VD • *y* 1 de los siguientes: Volumen telediastólico del VD en relación con SC ≥ 110 a < 110 ml/m² (hombres) o ≥ 90 a < 100 ml/m² (mujeres) *o* fracción de eyección del VD > 40% a ≤ 45%
Por angiografía del VD • Acinesia, discinesia o aneurisma regional en VD	
II. CARACTERIZACIÓN TISULAR DE LA PARED	
• Miocitos residuales < 60% por análisis morfométrico (o < 50% si se estima), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en ≥ 1 muestra, con o sin sustitución por grasa en la biopsia de endomiocardio	• Miocitos residuales 60-75% por análisis morfométrico (o 50-65% si se estima), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en ≥ 1 muestra, con o sin sustitución por grasa en la biopsia de endomiocardio
III. ALTERACIONES DE LA REPOLARIZACIÓN	
• Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V^1, V^2 y V_3) o más allá en personas > 14 años de edad (en ausencia de bloqueo completo de rama derecha con QRS ≥ 120 ms)	• Ondas T invertidas en las derivaciones V_1 y V_2 en personas > 14 años de edad (en ausencia de bloqueo completo de rama derecha) o en V_4, V_5 o V_6 • Ondas T invertidas en las derivaciones V_1, V_2, V_3 y V_4 en personas > 14 años de edad
IV. ALTERACIONES DE LA DESPOLARIZACIÓN/CONDUCCIÓN	
• Onda épsilon (señales de baja amplitud reproducibles entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las derivaciones precordiales derechas (de V_1 a V_3)	• Potenciales tardíos por SAECG en ≥ 1 de 3 parámetros, en ausencia de una duración del QRS ≥ 110 ms en el ECG convencional • Duración del QRS filtrado (fQRS) ≥ 114 ms • Duración del QRS terminal < 40 μV (duración de la señal de baja amplitud) ≥ 38 ms • Voltaje en raíz cuadrada media de los últimos 40 ms ≤ 20 μV • Duración de la activación terminal del QRS ≥ 55 ms medidos al final del QRS, incluida R′, en V_1, V_2 o V_3, en ausencia de bloqueo completo de rama derecha
V. ARRITMIAS	
• Taquicardia ventricular, sostenida o no, con morfología de bloqueo de rama izquierda con eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones II, III y aVF y positivo en la derivación aVL)	• Taquicardia ventricular, sostenida o no, con configuración de tracto de salida del VD, morfología de bloqueo de rama izquierda con eje inferior (QRS positivo en las derivaciones II, III y aVF y negativo en la derivación aVL) o de eje indeterminado • > 500 extrasístoles ventriculares en 24 h (Holter)
VI. ANTECEDENTES FAMILIARES	
• MAVD confirmada en un pariente de primer grado que cumple los criterios vigentes del grupo de trabajo • MAVD confirmada por anatomía patológica en la autopsia o en cirugía en un pariente de primer grado • Identificación de una mutación patogénica† categorizada como asociada o probablemente asociada a MAVD en el paciente evaluado	• Antecedentes de MAVD en un pariente de primer grado en quien no es posible o práctico determinar si cumple los criterios vigentes del grupo de trabajo • Muerte súbita prematura (< 35 años de edad) por MAVD (sospechada) en un pariente de primer grado

*La hipocinesia no se incluye en esta ni en ulteriores definiciones de las alteraciones de la motilidad regional de la pared del VD en los criterios modificados propuestos.
†Una mutación patogénica es un alteración del ADN asociada a la MAVD que altera o se prevé que altere a la proteína codificada, no se observa o es rara en una población de control de grandes dimensiones y sin MAVD, y altera o se prevé que alterara la estructura o la función de la proteína, o se ha demostrado que está ligada al fenotipo de la enfermedad en un pedigrí concluyente.
aVF = derivación unipolar de voltaje aumentado del pie izquierdo; aVL = derivación unipolar de voltaje aumentado del brazo izquierdo; MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; PLAX = proyección del eje mayor paraesternal; PSAX = proyección del eje menor paraesternal; TSVD = tracto de salida del ventrículo derecho; SC = superficie corporal.
Terminología del diagnóstico de los criterios originales: este diagnóstico se obtiene si se cumplen 2 criterios mayores, 1 mayor y 2 menores, o 4 menores en grupos diferentes.
Terminología del diagnóstico de los criterios revisados: diagnóstico definitivo: 2 criterios mayores, 1 mayor y 2 menores, o 4 menores en categorías diferentes; en el límite: 1 principal y 1 secundario, o 3 secundarios en categorías diferentes; posible: 1 mayor o 2 menores en categorías diferentes.
Tomado de Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation.* 2010;121:1533-1541.

Los datos macroscópicos de la miocardiopatía restrictiva son la dilatación biauricular y las cavidades ventriculares pequeñas. En muchos corazones hay trombos en las orejuelas y fibrosis endocárdica en placas. Los datos histológicos de la miocardiopatía restrictiva idiopática suelen ser inespecíficos (fibrosis intersticial en placas), pero no es rara la desorganización de los miocitos en pacientes con miocardiopatía restrictiva pura. La amiloidosis, la hemocromatosis y la sarcoidosis son algunas de las enfermedades sistémicas que causan miocardiopatía restrictiva (v. más adelante).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes presentan síntomas y signos de insuficiencia cardíaca y arritmias. Los síntomas habituales son disnea de esfuerzo, infecciones recurrentes del tracto respiratorio, cansancio general y astenia. Los síntomas pueden evolucionar rápidamente a disnea de reposo, ortopnea, disnea paroxística nocturna y molestias abdominales por congestión hepática. Muchos pacientes presentan dolor torácico y palpitaciones. El síncope es el síntoma de presentación en el 10% de los niños. En ocasiones excepcionales, la muerte súbita es la manifestación inicial de la enfermedad.

Habitualmente, la exploración física pone de manifiesto un aumento de la presión venosa yugular, con un descenso *y* prominente que no se altera con la inspiración (signo de Kussmaul). En la auscultación cardíaca, el componente pulmonar del segundo sonido cardíaco puede ser prominente si la resistencia vascular pulmonar está elevada. Un tercer ruido, y a veces un cuarto, suelen producir un ritmo de galope. Son frecuentes el edema periférico, la ascitis y la hepatomegalia.

DIAGNÓSTICO

Las alteraciones del ECG más frecuentes son la P mitral y la P pulmonar, las anomalías inespecíficas del segmento ST y de la onda T, la depresión del segmento ST y la inversión de la onda T, habitualmente en las derivaciones inferolaterales. Puede haber criterios de voltaje de hipertrofia ventricular izquierda y derecha, aunque los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 60-7 MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO: CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PARIENTES DE PRIMER GRADO QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS COMO PROBANDOS*

MAVD en un pariente de primer grado más uno de los siguientes:	
ECG	Inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas (V_2 y V_3)
ECG con señal promediada	Potenciales tardíos en el ECG de señal promediada
Arritmia	Taquicardia ventricular con morfología de bloqueo de rama izquierda en el ECG, monitorización Holter, o durante la prueba de esfuerzo; > 200 extrasístoles en 24 h
Anomalía estructural o funcional del ventrículo derecho	Leve dilatación ventricular global del VD o reducción de la fracción de eyección con VI normal; leve dilatación segmentaria del VD; hipocinesia regional del VD

*Cualquiera de estos criterios basta para el diagnóstico.
ECG = electrocardiograma; MAVD = miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho.
Tomado de Hamid MS, Norman M, Quraishi A, et al.: Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1445-1450.

TABLA 60-8 CAUSAS DE LAS MIOCARDIOPATÍAS RESTRICTIVAS

TRASTORNOS INFILTRANTES
Amiloidosis
Sarcoidosis
TRASTORNOS POR DEPÓSITO
Hemocromatosis
Enfermedad de Fabry
Enfermedades por depósito del glucógeno
TRASTORNOS FIBRÓTICOS
Radiación
Esclerodermia
Fármacos (p. ej., doxorubicina, serotonina, ergotamina)
TRASTORNOS METABÓLICOS
Carencia de carnitina
Defectos en el metabolismo de los ácidos grasos
TRASTORNOS ENDOMIOCÁRDICOS
Fibrosis endomiocárdica
Síndrome hipereosinofílico (endocarditis de Löffler)
CAUSAS VARIAS
Síndrome carcinoide

pacientes con amiloidosis presentan complejos QRS de bajo voltaje. Las anomalías de la conducción pueden consistir en retraso de la conducción intraventricular y ondas Q patológicas.

En las pruebas de imagen ambas aurículas aparecen notablemente dilatadas, lo que puede hacer parecer pequeños los ventrículos en pacientes con función sistólica global normal y ventrículo izquierdo no hipertrofiado ni dilatado. Habitualmente, las velocidades del Doppler pulsado muestran un aumento de la velocidad de llenado protodiastólica, aumento de la relación entre el llenado protodiastólico y el llenado auricular, acortamiento del tiempo de desaceleración de la onda E y acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrica. En el Doppler pulsado de las venas pulmonares y hepáticas se observa que la velocidad es mayor en diástole que en sístole, que aumentan las velocidades auriculares retrógradas y que la duración de la onda auricular retrógrada es mayor que la del llenado auricular mitral. La imagen del Doppler tisular suele presentar reducción de las velocidades anulares diastólicas y un aumento del cociente entre la velocidad anular por Doppler tisular al principio de la diástole y la velocidad de llenado mitral al principio de la diástole, reflejo del aumento de las presiones telediastólicas en el ventrículo izquierdo.

El patrón hemodinámico característico en el cateterismo cardíaco es una profunda y rápida disminución de la presión ventricular al iniciarse la diástole, con un rápido aumento hasta estabilizarse en la fase inicial de la diástole («valle y meseta» o «signo de la raíz cuadrada») (fig. 60-6). Las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo, de la aurícula izquierda y de enclavamiento capilar pulmonar se encuentran muy elevadas, al menos 5 mmHg o más que las presiones en la aurícula derecha y telediastólica del ventrículo derecho. La sobrecarga de volumen y el ejercicio acentúan la diferencia entre las presiones de los lados izquierdo y derecho.

Mediante el estudio diagnóstico se pretende descartar posibles trastornos potencialmente reversibles. En estos casos, las manifestaciones cardíacas pueden dar pistas, pero el diagnóstico definitivo depende de la demostración de datos específicos de la

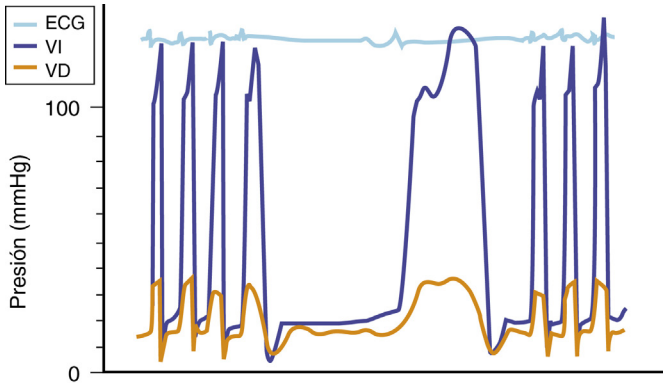

FIGURA 60-6. Miocardiopatía restrictiva idiopática. Registros electrocardiográficos (ECG) del ventrículo derecho (VD) y el ventrículo izquierdo (VI) en un paciente con miocardiopatía restrictiva idiopática. En los dos ventrículos se observa un patrón de bajada y meseta, con elevación de las presiones de llenado diastólico. La meseta se observa con presiones diferentes, de unos 16 mmHg en el VD y de 20 mmHg en el VI. El diagnóstico de miocardiopatía restrictiva se confirmó en la toracotomía. (Reproducido a partir de Benofti JR, Grossman W, Cohn PF. The clinical profile of restrictive cardiomyopathy. *Circulation*. 1980;61:1206.)

enfermedad, como la proteína amiloide en la amiloidosis (cap. 188), los granulomas no caseificantes en la sarcoidosis (cap. 95), los estudios de hierro anómalos en la hemocromatosis (cap. 212) o la reducción de las concentraciones de α-galactosidasa A en la enfermedad de Fabry (cap. 208). Rara vez se precisa una biopsia endomiocárdica para hacer estos diagnósticos.

TRATAMIENTO

Tto

Los diuréticos con el principal tratamiento para los síntomas de insuficiencia cardíaca (cap. 59), pero deben administrarse con precaución para no reducir las presiones de llenado del ventrículo izquierdo hasta el punto de producir hipotensión. Los fármacos que suelen recomendarse son los IECA y los β-bloqueantes, a pesar de que los datos sobre su efectividad son escasos. En pacientes con miocardiopatías restrictivas secundarias, suele ser adecuado el tratamiento específico de la enfermedad sistémica subyacente (v. más adelante). Hay que consultar cuanto antes sobre la posibilidad de trasplante, porque puede aparecer hipertensión pulmonar que precise un trasplante de corazón y pulmones.

PRONÓSTICO

En adultos con miocardiopatía restrictiva la evolución clínica suele ser lenta y prolongada. La supervivencia desde el momento del diagnóstico suele ser de 10 años o más, salvo en el caso de la amiloidosis AL, que progresa de forma mucho más rápida. Los síntomas de insuficiencia cardíaca suelen ser progresivos y responden mal al tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Síndromes clínicos específicos

SARCOIDOSIS

Es difícil determinar la frecuencia de la afectación miocárdica en pacientes con sarcoidosis (cap. 95), porque a menudo es subclínica y parcheada. En las autopsias se observa que el corazón está afectado en al menos el 25% de los pacientes, pero se observa afectación cardíaca clínica en menos del 10%. Las manifestaciones clínicas de la sarcoidosis son insuficiencia cardíaca, anomalías de la conducción, arritmias auriculares y ventriculares, derrame pericárdico, disfunción valvular y, en casos excepcionales, muerte súbita de origen cardíaco.[11] Puede haber insuficiencia cardíaca derecha secundaria a hipertensión pulmonar en pacientes con neumopatía fibrótica masiva. La infiltración del miocardio por los granulomas sarcoideos produce miocardiopatía restrictiva o dilatada. La localización más habitual es la pared lateral del ventrículo izquierdo. La afectación de los músculos papilares es responsable de la valvulopatía más frecuente, la insuficiencia mitral. La formación de granulomas en la base del tabique interventricular puede causar anomalías de la conducción. También son frecuentes las arritmias ventriculares. La biopsia de focos extracardíacos suele ser adecuada para el diagnóstico, pero la gammagrafía con galio, la resonancia magnética en T2 y la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada a menudo revelan inflamación cardíaca. Pueden observarse granulomas en una biopsia endomiocárdica, pero debido a la distribución focal de las lesiones, puede que no sea diagnóstica. El tratamiento con corticoides puede mejorar las arritmias, pero la insuficiencia cardíaca puede empeorar a pesar de dicho tratamiento. Suele estar indicado un DAI para las arritmias ventriculares.

booksmedicos.org

AMILOIDOSIS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La amiloidosis puede dar lugar al depósito de proteína amiloide en las aurículas, en los ventrículos, en los vasos coronarios, en el sistema de conducción y en las válvulas. El grado de afectación cardíaca varía de unos subtipos a otros.[12] Los trastornos hematológicos (cap. 187) que se asocian a exceso de producción de inmunoglobulinas de cadenas ligeras (AL) son la causa más habitual de amiloidosis cardíaca. La afectación cardíaca en las formas familiares causadas por acumulación de proteínas mutantes (transtiretina o apolipoproteína A) (cap. 188) es variable. La amiloidosis secundaria debida al depósito de proteína amiloide A sérica en las enfermedades inflamatorias crónicas rara vez afecta al corazón. En la amiloidosis sistémica senil, la miocardiopatía se debe al depósito de transtiretina nativa; esta enfermedad afecta casi siempre a personas mayores (> 70 años), y tiene una evolución clínica considerablemente más lenta que la de otros tipos de amiloidosis.

DIAGNÓSTICO

En la mayor parte de las amiloidosis cardíacas es característico observar en el ECG una disminución del voltaje, a pesar del aumento del grosor de la pared en la ecocardiografía. Los hallazgos característicos de la amiloidosis cardíaca avanzada en la ecocardiografía de dos dimensiones son hipertrofia biventricular, engrosamiento de las válvulas y del tabique interauricular, dilatación auricular y un pequeño derrame pericárdico. El miocardio presenta una textura granular muy refringente (fig. 60-7), que como mejor se ve es mediante análisis digital de la imagen. Si la enfermedad está avanzada, el eco Doppler muestra un patrón de llenado del ventrículo izquierdo restrictivo. La resonancia magnética cardíaca puede mostrar realce tardío con gadolinio en el subendocardio, con cinética anómala de dicho contraste (fig. 60-8). Las pruebas de medicina nuclear con el componente P de la amiloide sérico marcado con ^{123}I son muy específicas. En la amiloidosis relacionada con transtiretina hereditaria, las anomalías suelen detectarse mediante gammagrafía con ^{99m}Tc-DPD antes de la aparición de cambios ecocardiográficos.

Para lograr un diagnóstico definitivo de amiloidosis se precisa una biopsia de tejido, que se puede obtener de otros puntos. Por ejemplo, la aspiración con aguja fina de la grasa abdominal permite observar depósitos de amiloide en más del 70% de los pacientes con amiloidosis AL. Pero si no se encuentran, la biopsia endomiocárdica es muy sensible.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Siempre que sea posible deben utilizarse tratamientos específicos que impidan la producción de la proteína precursora y la formación de fibrillas (cap. 188). Los diuréticos, a menudo en dosis elevadas (p. ej., furosemida 40-80 mg al día), son la piedra angular del tratamiento paliativo de la insuficiencia cardíaca. Los IECA o los inhibidores de la angiotensina II deben utilizarse con mucha precaución porque a menudo se toleran mal y su eficacia en la amiloidosis cardíaca no está demostrada. Los inhibidores de la aldosterona pueden ser útiles en casos avanzados. Los pacientes pueden ser hipersensibles a la digoxina, al verse favorecida la unión del fármaco a la fibrillas de amiloide. Los pacientes con fibrilación auricular en la amiloidosis AL deben recibir anticoagulación con warfarina (cap. 38), porque la tasa de tromboembolia es muy elevada. Persiste la controversia sobre el trasplante cardíaco, aunque se ha empleado (cap. 82) en combinación con quimioterapia en dosis elevadas y trasplante de células madre (cap. 178) en pacientes con amiloidosis AL.

Los enfermos de amiloidosis con insuficiencia cardíaca presentan una mediana de supervivencia de menos de 1 año, y una tasa de supervivencia a los 5 años de menos del 5%. La mayor parte de las muertes son repentinas. La evolución es más lenta en los pacientes con amiloidosis familiar que en los que presentan gammapatía monoclonal.

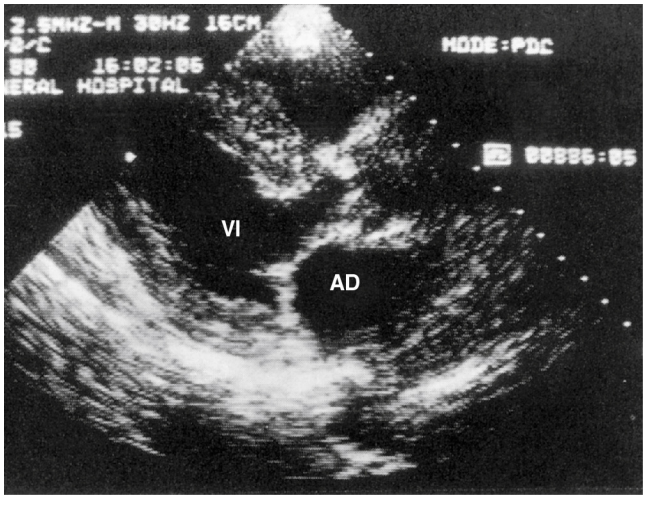

FIGURA 60-7. Amiloidosis. Imagen ecocardiográfica apical de cuatro cámaras que muestra la hipertrofia biventricular en un paciente con amiloidosis confirmada con biopsia. AD = aurícula derecha; VD = ventrículo derecho. (Tomado de Levine RA. Echocardiographic assessment of the cardiomyopathies. In: Weyman AE, ed. *Principles and Practice of Echocardiography*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994:810.)

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

La hemocromatosis hereditaria (cap. 212) es un trastorno autosómico recesivo causado por un excesivo depósito de hierro en varios órganos, como el hígado, el bazo, el páncreas, las glándulas endocrinas y el corazón. En pacientes de raza blanca su prevalencia es de entre 1 por 200 y 1 por 500, con una prevalencia aún mayor en los irlandeses. La forma más habitual se debe a las mutaciones del gen *HFE;* dos mutaciones sin sentido son responsables de la mayor parte de los casos (C282Y y H63D).

La mayoría de los pacientes con la enfermedad clásica tienen entre 40 y 60 años de edad y presenta hiperpigmentación, diabetes mellitus y hepatomegalia. Hasta el 35% de los pacientes con hemocromatosis presenta insuficiencia cardíaca, y el 36% presenta arritmias. Al principio de la enfermedad domina un patrón de fisiología restrictiva, seguido de dilatación ventricular. El diagnóstico suele hacerse a partir del cuadro clínico, y de la elevación de la concentración sérica de hierro y de la saturación de la transferrina. El análisis genético es útil, y el diagnóstico se puede confirmar con una biopsia endomiocárdica. La flebotomía y la quelación del hierro con deferoxamina (cap. 212) pueden mejorar la función cardíaca antes de que la lesión celular se haga irreversible. Se suele recomendar el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca (cap. 59). La muerte en la hemocromatosis es más frecuente por cirrosis y carcinoma hepático que por la enfermedad cardíaca.

Miocardiopatías sin clasificar

AUSENCIA DE COMPACTACIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

En algunas cardiopatías congénitas, como la comunicación interauricular e interventricular y la coartación aórtica (cap. 69) y en el síndrome de Barth, una rara enfermedad multisistémica ligada al cromosoma X, puede producirse una falta de compactación de la capa trabecular o espongiforme del miocardio.[13] Los recientes avances en las técnicas de imagen también han permitido reconocer esta alteración en pacientes con miocardiopatía hipertrófica y dilatada. Se ignora cuál es la prevalencia de áreas localizadas de falta de compactación, pero la ausencia de compactación aislada del ventrículo izquierdo clínicamente significativa y no acompañada de otras anomalías cardíacas es rara.

La mejor forma de delimitar las áreas de miocardio no compacto del miocardio normal es mediante la demostración de flujo intramiocárdico con ecocardiografía Doppler o con ecocardiografía con contraste o con resonancia magnética cardíaca (fig. 60-9). Si la afectación es amplia puede alterarse la función sistólica y existe riesgo de que se produzcan arritmias ventriculares y embolias sistémicas. Cuando es necesario, el tratamiento es el de la insuficiencia cardíaca (cap. 59), las arritmias (caps. 64 y 65) o el riesgo de embolia (cap. 59). No se conocen con exactitud la evolución natural ni el pronóstico del cuadro.

MIOCARDIOPATÍA DE *TAKOTSUBO*

La miocardiopatía de *takotsubo* es un síndrome consistente en disfunción transitoria del ápex del ventrículo izquierdo que simula un infarto de miocardio (cap. 73).[14] Se han propuesto mecanismos como el espasmo coronario, la miocarditis, el síndrome hiperadrenérgico y la obstrucción dinámica de la porción media de la cavidad.

El síndrome clínico clásico consiste en dolor torácico, elevación del segmento ST y de los biomarcadores cardíacos, coincidiendo con una situación de estrés físico o emocional. La arteriografía coronaria muestra que los vasos epicárdicos son normales. El tratamiento conservador con rehidratación y eliminación de los factores de estrés suele lograr una rápida resolución de los síntomas, de las alteraciones ECG y de las anomalías de la motilidad parietal, que desaparecen en cuestión de horas. En los alrededor de 12.000 pacientes que desarrollan miocardiopatía de *takotsubo* anualmente en EE. UU., la mortalidad intrahospitalaria es del 4,2%, mayoritariamente en personas con otra enfermedad crítica subyacente.

ENFERMEDADES DEL ENDOCARDIO

La fibrosis, fibroelastosis y trombosis endocárdicas se subclasifican en enfermedades endomiocárdicas con hipereosinofilia (síndromes hipereosinofílicos) y sin hipereosinofilia (p. ej., la fibrosis endomiocárdica) (v. tabla 60-8).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

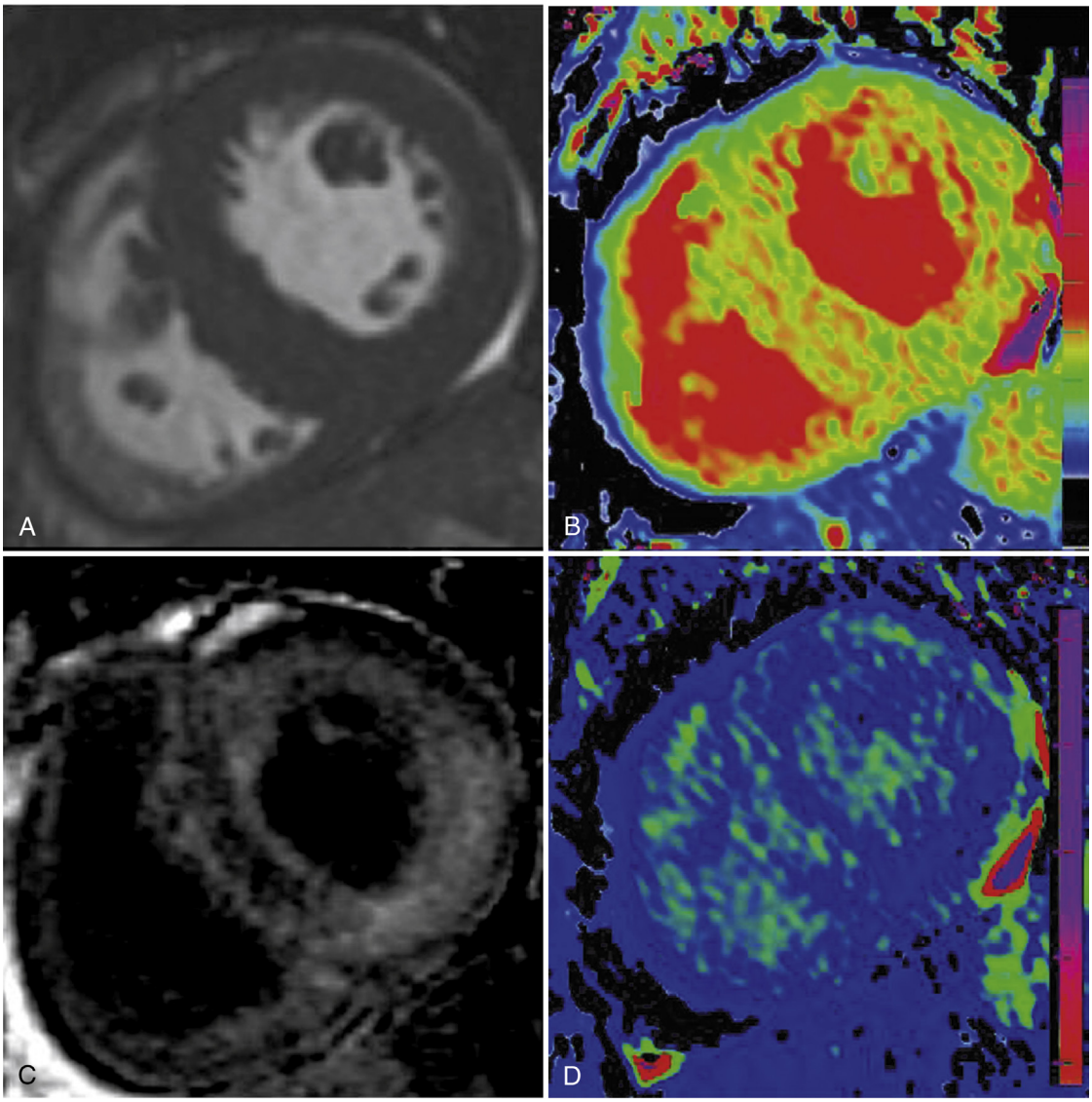

FIGURA 60-8. Mujer de 66 años con amiloidosis AL y afectación cardíaca. Se observan hipertrofia concéntrica en el eje menor (A) y presencia de una señal roja en el miocardio indicativa de elevación de T1 «nativa» (B). Hay un patrón de gadolinio tardío transmural y circunferencial (C) típico de la amiloidosis cardíaca. En la imagen poscontraste (D), las áreas de color azul oscuro dentro del miocardio se caracterizan por presencia de gadolinio y T1 inferior a la de otras partes del miocardio y la sangre (verde). Estos hallazgos indican alto volumen extracelular (sustitución de fibrillas de amiloide) dentro del miocardio.

Síndromes hipereosinofílicos

Los síndrome hipereosinofílicos son un grupo de trastornos raros y heterogéneos que se definen por eosinofilia ($> 1{,}5 \times 10^9$/l) en sangre durante más de 6 meses consecutivos, asociada a la demostración de lesión orgánica inducida por los eosinófilos en ausencia de causas de hipereosinofilia, como los trastornos alérgicos, parasitarios y malignos (cap. 170). Los mecanismos patógenos incluyen mutaciones de células madre que dan lugar a la expresión de genes de fusión que contienen PDGFRA, principalmente el gen de fusión *FIP1L1-PDGFRA*, que tiene actividad de tirosina cinasa de forma constitutiva y la producción excesiva y continua de interleucina 5 por subgrupos de linfocitos T activados. Desde el punto de vista clínico, el síndrome hipereosinofílico puede clasificarse en la leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico linfocítico, síndrome hipereosinofílico mieloproliferativo y síndrome hipereosinofílico idiopático. El término *enfermedad eosinofílica restringida a un órgano,* como la gastroenteritis, la dermatitis o la neumonía eosinofílicas, se utiliza cuando un órgano o un tejido específico es el objetivo exclusivo de la infiltración y la lesión eosinofílica. El término *endocarditis fibroplásica de Löffler* con eosinofilia se ha utilizado para describir la lesión cardíaca causada por la toxicidad directa de los eosinófilos circulantes en pacientes con hipereosinofilia persistente, pero en la actualidad se desaconseja utilizarlo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El *síndrome hipereosinofílico* es una enfermedad rara que tiende a darse en pacientes de 20 a 50 años de edad, pero que afecta a todos los grupos de edad. La afectación cardíaca suele evolucionar en tres fases: una fase inicial necrótica que afecta al endomiocardio, que suele ser asintomática pero puede presentarse como insuficiencia cardíaca aguda; una fase trombótica, en la se forman trombos en el endocardio ventricular, en ocasiones causando embolias periféricas; y la fase fibrótica final, la fibrosis endomiocárdica, que causa miocardiopatía restrictiva y lesión de las válvulas auriculoventriculares. Los síntomas habituales son dolor torácico, tos, disnea u ortopnea y edema de las extremidades inferiores. Algunos pacientes pueden presentar arritmias.

Los hallazgos habituales en la ecocardiografía bidimensional son engrosamiento endocárdico, obliteración apical de uno o ambos ventrículos por un material ecogénico, contracción hiperdinámica de las paredes ventriculares no afectadas con dilatación de ambas aurículas y patrón restrictivo en la ecografía Doppler.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con reorganización cromosómica del gen de fusión F/P deben recibir tratamiento con el inhibidor de la tirosina cinasa imatinib (100 mg al día durante 1 semana, aumentando la dosis en 100 mg por semana hasta 400 mg, dependiendo de la toxicidad y de la respuesta hematológica); se sigue investigando sobre la duración del tratamiento. Algunos expertos recomiendan el tratamiento previo con corticoides, porque algunos pacientes presentan insuficiencia cardíaca grave en los días siguientes al inicio del tratamiento. En pacientes sin el gen de fusión F/P, los corticoides (mediana de la dosis diaria máxima de prednisona de 40 mg, intervalo de 5 a 60 mg; duración: de 2 meses a 20 años; mediana de la dosis de mantenimiento de 10 mg al día; intervalo de 1 a 40 mg/día) son los tratamientos de primera línea más habituales. Los fármacos ahorradores de esteroides y de segunda línea son la hidroxiurea (mediana de la dosis máxima diaria de 1.000 mg, intervalo de 500 a 2.000 mg, ajustada en función de la respuesta), el interferón α (mediana de la dosis máxima de 14 millones de unidades por semana, intervalo de 3 a 40 millones de unidades por semana, ajustada en función de la respuesta) e imatinib (v. anteriormente).

booksmedicos.org

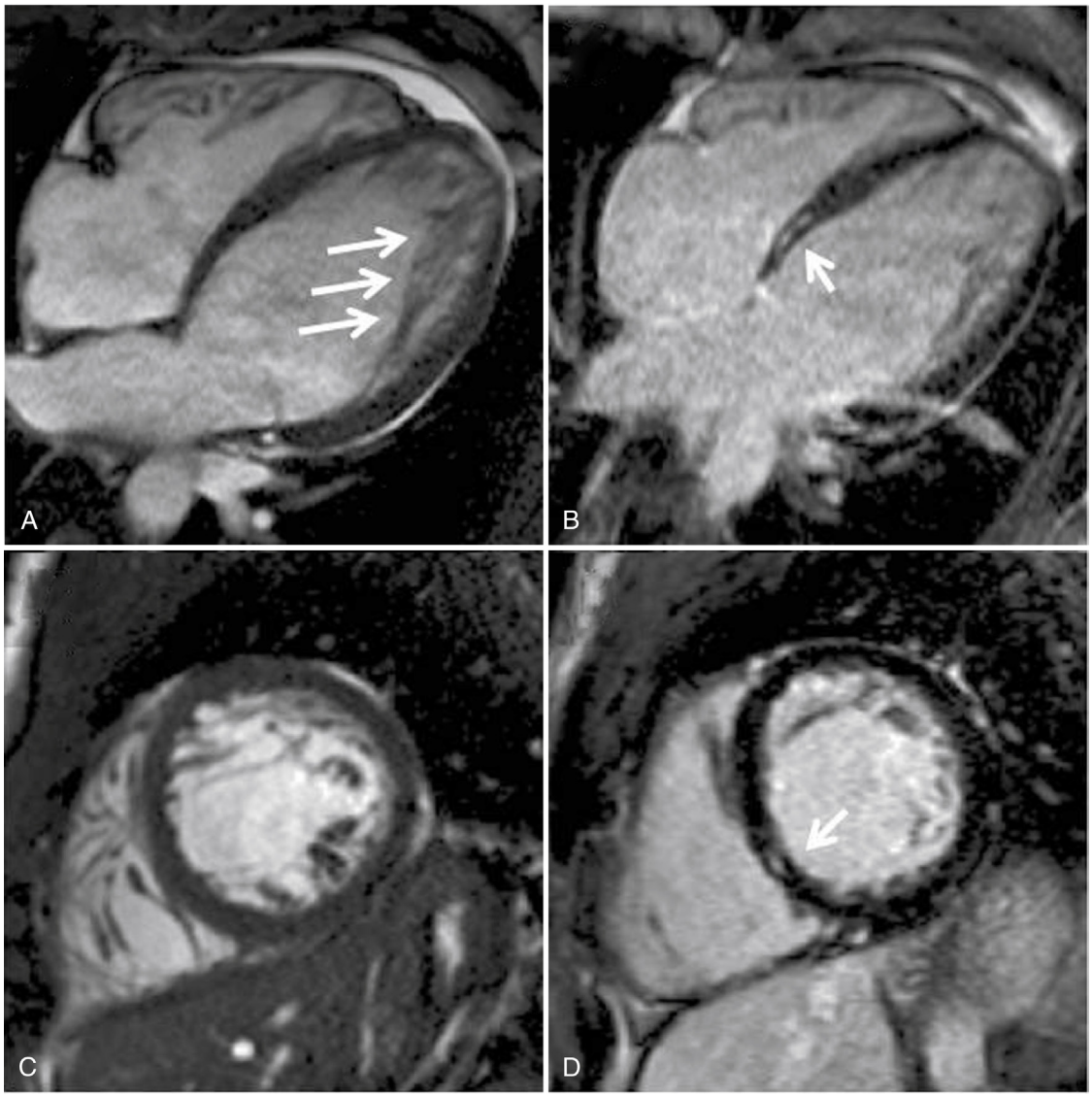

FIGURA 60-9. Hombre caucásico de 23 años con ausencia de compactación del ventrículo izquierdo. Proyecciones de cuatro cámaras telediastólica **(A)** y del eje menor **(C)** que muestran dilatación ventricular izquierda, trabéculas prominentes *(flechas largas)* y músculos papilares escasamente formados. La fracción de eyección era del 55%. Se observa realce de gadolinio tardío septal limitado mesomiocárdico (**B, D,** *flechas cortas*).

Fibrosis endomiocárdica tropical

Probablemente, la fibrosis endomiocárdica tropical es el tipo más habitual de miocardiopatía restrictiva en todo el mundo. Se da principalmente en los trópicos y afecta casi siempre a niños y adolescentes, habitualmente de clases socioeconómicas bajas. Se desconoce su causa, pero pueden contribuir las infecciones, la autoinmunidad, la predisposición genética, la raza, la dieta, el clima y la pobreza.

Se observa hipereosinofilia grave en algunos pacientes al principio de la enfermedad; se caracteriza por fiebre, pancarditis, hinchazón orbitaria y periorbitaria, prurito, urticaria y síntomas neurológicos. Esta fase va seguida por trombosis ventricular que afecta al ápex y al aparato subvalvular, y que posteriormente evoluciona a fibrosis endocárdica. La fase final se caracteriza por fisiología restrictiva, insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares y notable dilatación auricular. La muerte se produce por complicaciones de la insuficiencia cardíaca crónica, pero puede ser repentina por tromboembolia o por arritmias.

Es frecuente la presentación con fibrilación auricular. En la enfermedad avanzada, el electrocardiograma muestra complejos QRS de bajo voltaje, cambios inespecíficos del ST y la onda T, y alteraciones de la conducción. En la ecocardiografía se observa obliteración apical, reducción del tamaño de la cavidad ventricular, y limitación de la movilidad o retracción de los velos mitrales o tricuspídeos. No hay análisis de laboratorio específicos, y solo se observa hipereosinofilia al principio de la enfermedad.

No existe tratamiento específico de la fibrosis endomiocárdica. Se utiliza tratamiento médico para controlar la insuficiencia cardíaca (cap. 59) y las arritmias (caps. 64 y 65). La resección endocárdica quirúrgica, combinada con la reparación o la sustitución de la válvula, tiene una mortalidad posquirúrgica precoz del 15-30%. El pronóstico general es malo, con una tasa de mortalidad a 1 año del 44%, que aumenta a casi el 90% a los 3 años.

Síndrome carcinoide

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los tumores carcinoides son neoplasias neuroendocrinas malignas raras (1 por 100.000) que se originan principalmente en las células enterocromafines del aparato digestivo (cap. 232). El síndrome carcinoide con rubefacción, diarrea y broncoespasmo se produce cuando las células tumorales metastatizan al hígado y las sustancias vasoactivas que producen los tumores entran en la circulación sistémica por la vena hepática. El carcinoide cardíaco se da en hasta el 70% de los casos de síndrome carcinoide.

La lesión carcinoide típica es la placa carcinoide, que está compuesta por miocitos lisos, miofibroblastos y tejido elástico que forma una capa fibrosa en la superficie del endocardio del ventrículo y la aurícula derechos, los velos de la válvula y el aparato subvalvular, afectando a las cuerdas y a los músculos papilares. Las placas de la válvula tricúspide tienden a formarse en el lado ventricular de los velos, donde se adhieren al endocardio mural y producen insuficiencia valvular. En la válvula pulmonar, la lesión predominante es la estenosis. En los pacientes con conducto arterioso persistente se pueden ver afectadas las válvulas izquierdas. Ocasionalmente, los pacientes pueden presentar metástasis miocárdicas concomitantes y derrame pericárdico por invasión tumoral directa.

La presentación más habitual es la disnea con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. El electrocardiograma y la radiografía son inespecíficos. La ecocardiografía muestra engrosamiento de la válvula tricúspide, del aparato subvalvular y de la válvula pulmonar. En casos graves los velos de la tricúspide se retraen y se fijan, perdiéndose la coaptación normal. Pueden observarse hallazgos similares en la resonancia magnética cardíaca.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento del carcinoide subyacente con un análogo de la somatostatina puede mejorar los síntomas sistémicos (cap. 232). En la actualidad, la sustitución valvular tiene una mortalidad quirúrgica inferior al 10% (cap. 232). Sin tratamiento, la esperanza de vida media de los pacientes con cardiopatía carcinoide es de 1,6 años. En otras series, la cirugía valvular se asoció a una reducción del riesgo del 50% aproximadamente.

Endocarditis trombótica no bacteriana (marántica)

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En alrededor del 20% de los pacientes con tumores malignos, sobre todo adenocarcinomas productores de mucina, melanomas, leucemias y linfomas, se observan masas de fibrina y plaquetas adheridas a las válvulas mitral, aórtica o ambas. Estas lesiones son estériles, habitualmente verrugosas y sin inflamación asociada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La endocarditis trombótica no bacteriana es asintomática en la práctica totalidad de los casos, aunque en ocasiones es una fuente de embolias sistémicas. Debido al pequeño tamaño de muchos de estos émbolos, la primera manifestación suelen ser síntomas cerebrales. Las lesiones de mayor tamaño se pueden detectar por ecocardiografía, pero ni siquiera la ecocardiografía transesofágica es suficientemente sensible para identificar lesiones que se pueden encontrar en una autopsia y que pueden ser la fuente de las embolias sistémicas.

TRATAMIENTO

Tto

Ningún tratamiento se ha mostrado eficaz, aunque suele intentarse una anticoagulación sistémica similar a la que se usa en los pacientes con trombosis venosas profundas asociadas a tumores (caps. 81 y 179).

TUMORES CARDÍACOS

Tumores del miocardio

La mayoría de los tumores cardíacos primarios son benignos (tabla 60-9). Sin embargo, todos los tumores que infiltran el corazón desde otros tejidos son malignos, como sucede con las metástasis.

TABLA 60-9 TUMORES CARDÍACOS

PRIMARIOS
Benignos
Mixoma
Lipoma
Fibroma
Rabdomioma
Fibroelastoma
Malignos
Sarcoma
Mesotelioma
Linfoma
SECUNDARIOS
Extensión directa
Cáncer de pulmón
Cáncer de mama
Tumores mediastínicos
Tumores metastásicos
Melanoma maligno
Leucemia
Linfoma
Extensión venosa
Cáncer renal
Cáncer suprarrenal
Cáncer hepático

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los tumores primarios del corazón son poco frecuentes, con una prevalencia de 1 por 2.000 a 1 por 4.000 en las series de autopsias. Casi todos los tumores primarios son mixomas benignos, aunque también pueden encontrarse fibromas, lipomas y fibroelastomas. Los rabdomiomas son tumores infantiles que se asocian sobre todo a la esclerosis tuberosa (cap. 417). Los raros tumores malignos primarios del corazón son sarcomas, sobre todo angiosarcomas (v. tabla 60-9). De manera excepcional puede encontrarse un mesotelioma o un linfoma primario del corazón.

Hasta un 20% de los cánceres avanzados afectan al pericardio, al epicardio o a las cavidades cardíacas, bien por extensión directa del tumor primario o por una metástasis. La extensión directa se observa sobre todo en los cánceres de pulmón, mama, esófago o mediastino. Los cánceres de riñón, suprarrenales y de hígado pueden extenderse, a través de la vena cava inferior, hasta la aurícula derecha e incluso al ventrículo derecho. La propagación metastásica es más frecuente en los melanomas y linfomas.

Tumores del pericardio

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tumores pericárdicos casi siempre corresponden a extensiones directas de neoplasias, sobre todo de pulmón y mama, que producen un derrame pericárdico que puede progresar a un taponamiento cardíaco (cap. 77). Es típico que los pacientes permanezcan asintomáticos o con síntomas mínimos en lo que se refiere a la afectación cardíaca hasta que el derrame es muy grande, aunque a menudo estén muy enfermos debido a la progresión del tumor en otros lugares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele sospecharse en los pacientes con una enfermedad maligna avanzada que presentan signos de insuficiencia cardíaca, hipertensión o arritmias, y se confirma con la ecocardiografía. La diferenciación entre la afectación pericárdica por un tumor y la pericarditis posradiación depende de la pericardiocentesis, a menudo controlada con ecocardiografía, y del estudio citológico.

TRATAMIENTO

Tto

El taponamiento cardíaco debe tratarse con pericardiocentesis urgente, preferiblemente con control ecocardiográfico o radiológico (cap. 77). Aunque esta intervención puede salvar la vida del paciente y proporcionarle un alivio parcial inmediato o a corto plazo, el control del derrame suele requerir un drenaje prolongado, la administración de fármacos quimioterapéuticos intrapericárdicos o una pericardiectomía limitada (cap. 77). Algunos pacientes con tumores pericárdicos pueden responder a una quimioterapia sistémica agresiva, pero la acumulación recidivante de líquido es tan probable que antes de darles de alta del hospital debe considerarse la posibilidad de practicarles una ventana pericárdica.

PRONÓSTICO

En muchos casos, los tumores que producen una pericarditis se extienden o acabarán extendiéndose por el espacio pericárdico al miocardio, por lo que no es probable que ningún tratamiento sea satisfactorio. El pronóstico es muy malo, salvo en los casos poco frecuentes en los que el tratamiento sistémico logra una respuesta espectacular.

Tumores intracavitarios

MIXOMA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Un mixoma es una neoplasia polipoidea benigna que se origina en las células del endocardio y que se fija en el tabique interauricular, sobresaliendo en general hacia la aurícula izquierda, aunque a veces lo hace hacia la aurícula derecha y, con menos frecuencia, hacia los ventrículos. Los mixomas son más frecuentes en la mujer, sobre todo entre los 30 y los 60 años de vida. Estos tumores pueden ser familiares y en raras ocasiones se asocian a otras alteraciones sistémicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los mixomas son tumores de crecimiento lento que no suelen producir síntomas o signos hasta que aumentan de tamaño. La presentación típica es una embolia tumoral que se produce cuando partes del tumor se desprenden y producen una embolia única o una siembra de émbolos.[15] Sin embargo, una embolia grande procedente de un mixoma puede tener el tamaño suficiente para obstruir una arteria de mediano calibre. Algunos pacientes tienen síntomas sistémicos como fiebre, malestar y artralgias como parte de un síndrome clínico que puede confundirse con una endocarditis bacteriana (cap. 76) o con una enfermedad del colágeno. Los mixomas de gran tamaño pueden prolapsar a través del orificio de la válvula mitral durante la diástole o pueden obstruir el flujo

booksmedicos.org

sanguíneo desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo y simular una estenosis mitral reumática.

DIAGNÓSTICO

Un mixoma de tamaño suficiente como para obstruir el orificio mitral puede producir un «plop» tumoral audible cuando prolapsa y obstruye el flujo sanguíneo durante la diástole, que se oye cuando se escucha el chasquido de apertura de la estenosis mitral. Si la obstrucción es incompleta, el «plop» tumoral puede ir seguido de un retumbo diastólico. Cuando la obstrucción se hace mayor, el gasto cardíaco puede desplomarse. La ecocardiografía (cap. 55) suele ser definitiva; en estos casos, la ecocardiografía transesofágica es más sensible que la transtorácica, y la resonancia magnética puede ser útil.

TRATAMIENTO

Tto

La extirpación quirúrgica suele ser curativa, aunque los mixomas pueden ser múltiples y recidivan en el 5% de los casos. Tras la intervención se recomienda un seguimiento ecocardiográfico, aunque su frecuencia y duración son discutibles.

OTROS TUMORES INTRACAVITARIOS PRIMARIOS

Los *fibroelastomas papilares* son tumores raros, típicamente foliáceos, que pueden originarse en una válvula cardíaca, a menudo en la mitral, y que suelen detectarse de forma incidental en una ecocardiografía. Sin embargo, como los mixomas, pueden manifestarse con embolias sistémicas o incluso coronarias. La extirpación quirúrgica suele ser eficaz.

Los *angiosarcomas,* que son más frecuentes en los hombres que en las mujeres, afectan sobre todo al pericardio y a la aurícula derecha. Producen obstrucción con signos clínicos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. Estos sarcomas no suelen responder al tratamiento.

EXTENSIÓN DE TUMORES A LAS CAVIDADES CARDÍACAS

Los carcinomas renales, y con menos frecuencia los suprarrenales y los hepáticos, pueden extenderse por la vena cava inferior hasta la aurícula derecha. En algunos casos, la extensión del tumor va acompañada de un coágulo adherido y tanto el tumor como el coágulo pueden provocar una obstrucción o una embolia pulmonar (cap. 98). El tratamiento no suele ser eficaz y el pronóstico es nefasto.

Tumores intramiocárdicos

Los tumores benignos del miocardio son lipomas, fibromas y rabdomiomas. Los tumores malignos primarios son sarcomas, linfomas y mesoteliomas, y los metastásicos son melanomas, linfomas y leucemias. Estos tumores pueden no dar manifestaciones clínicas o pueden producir arritmias o incluso afectar a las arterias coronarias dando lugar a síndromes isquémicos. Los tumores de gran tamaño sobresalen hacia la cavidad cardíaca y provocan obstrucción. El tratamiento no es eficaz, salvo en algunos pacientes cuyos tumores metastásicos responden a la quimioterapia sistémica o en los que los tumores primarios se han curado con un trasplante de corazón.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: the Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333:269-275.

A2. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation*. 2001;104:39-45.

A3. Cooper LTJJr, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;102:1535-1539.

A4. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-2158.

A5. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355-2362.

A6. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation*. 2010;121:1465-1473.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

61

PRINCIPIOS DE ELECTROFISIOLOGÍA

GLENN I. FISHMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los latidos rítmicos del corazón son un reflejo de la actividad integrada y regulada de manera precisa por numerosos complejos proteicos que controlan el flujo de iones a través de las membranas celulares, como son los canales, los transportadores, los intercambiadores y los canales de unión comunicante (unión *gap*).[1] El corazón humano late alrededor de 3.000 millones de veces durante toda una vida y los períodos de disfunción, aunque sean breves, pueden tener consecuencias mortales. La tasa de fallo del ritmo cardíaco es excepcionalmente baja. Con todo, síndromes heredados y cardiopatías adquiridas le afectan y dan lugar a una morbilidad y una mortalidad considerables, por ejemplo por muerte cardíaca súbita (cap. 63). Este capítulo aborda los determinantes moleculares, celulares y orgánicos del ritmo cardíaco y relaciona estos principios con los mecanismos fundamentales responsables de las arritmias de importancia clínica.

CONCEPTOS BÁSICOS

La función del corazón como bomba dinámica se halla íntimamente ligada a la activación eléctrica regulada con precisión de sus cardiomiocitos constituyentes. En cada ciclo cardíaco, un impulso eléctrico conocido como *potencial de acción* parte del nódulo sinoauricular, generado de manera espontánea por un número relativamente pequeño de células marcapasos, y después se propaga a los miocitos cardíacos vecinos a través de una serie de canales intercelulares conocidos como uniones o conexiones comunicantes. Las subpoblaciones de miocitos del corazón tienen propiedades eléctricas únicas que reflejan especialización regional. Los miocitos de los nódulos sinoauricular y auriculoventricular producen potenciales de acción espontáneos derivados de su función ritmógena. Las células de la red de His-Purkinje están optimizadas para producir rápidamente una corriente de excitación dirigida a la gran masa del miocardio ventricular, mientras que los miocitos ventriculares presentan potenciales de acción optimizados para facilitar el acoplamiento excitación-contracción, esto es, para desencadenar la liberación de iones de calcio a partir del retículo sarcoplásmico y para promover la formación de los puentes de actomiosina que subyacen a la contracción cardíaca (cap. 53). Las anomalías de la electrofisiología cardíaca, tanto si son consecuencia de síndromes congénitos como si lo son de una enfermedad cardíaca adquirida, conducen a trastornos en el inicio, la propagación o la conducción de los impulsos eléctricos y, como resultado de ello, a una amplia variedad de síndromes arrítmicos.

BASES IÓNICAS DE LA ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

Potencial de acción cardíaco

El potencial de acción cardíaco (fig. 61-1) es el registro de un potencial de membrana celular, V_m, frente al tiempo. En cada ciclo cardíaco, los iones se mueven hacia delante y hacia atrás a través de la membrana celular, cambiando en consecuencia el V_m. El potencial de acción cardíaco, que refleja el comportamiento integral de numerosas corrientes iónicas individuales, se halla gobernado por el movimiento de iones Na^+, Ca^{+2} y K^+. Estos iones atraviesan la membrana celular por poros selectivos para los distintos iones, formados por el ensamblaje de proteínas integrales transmembrana y proteínas accesorias. El comportamiento de estas vías iónicas está muy regulado y el paso de iones específicos se halla condicionado por múltiples factores; de ellos, los más importantes son los cambios en el potencial de membrana (regulación por voltaje), la unión de un ligando, los segundos mensajeros, como el monofosfato de adenosina, cíclico y la modificación postraduccional. La función de canal y, por extensión, el comportamiento del potencial de acción se ajustan de manera dinámica en respuesta a factores fisiológicos normales, especialmente la frecuencia cardíaca. No obstante, diversos factores patológicos influyen en la actividad de los canales, entre ellos los síndromes adquiridos que se asocian a hipertrofia e insuficiencia cardíaca, así como un número creciente de enfermedades congénitas. Independientemente de la patología subyacente, los efectos sobre el comportamiento del potencial de acción pueden desencadenar actividad arrítmica.

El potencial de acción cardíaco se divide en fases, cada una de las cuales refleja los principales movimientos iónicos que tienen lugar. En los cardiomiocitos en funcionamiento, como los miocitos ventriculares y auriculares, el *potencial de membrana en reposo* durante la diástole, o fase 4 del potencial de acción cardíaco, se determina en función de los gradientes iónicos iniciales y de los gradientes de carga que se producen en la membrana sarcolémica. Estos gradientes son generados por transportadores y bombas; en este sentido, la más importante es la Na^+,K^+-ATPasa. Esta bomba electrógena que requiere energía y que es el principal objetivo de compuestos similares

booksmedicos.org

sanguíneo desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo y simular una estenosis mitral reumática.

DIAGNÓSTICO

Un mixoma de tamaño suficiente como para obstruir el orificio mitral puede producir un «plop» tumoral audible cuando prolapsa y obstruye el flujo sanguíneo durante la diástole, que se oye cuando se escucha el chasquido de apertura de la estenosis mitral. Si la obstrucción es incompleta, el «plop» tumoral puede ir seguido de un retumbo diastólico. Cuando la obstrucción se hace mayor, el gasto cardíaco puede desplomarse. La ecocardiografía (cap. 55) suele ser definitiva; en estos casos, la ecocardiografía transesofágica es más sensible que la transtorácica, y la resonancia magnética puede ser útil.

TRATAMIENTO

Tto

La extirpación quirúrgica suele ser curativa, aunque los mixomas pueden ser múltiples y recidivan en el 5% de los casos. Tras la intervención se recomienda un seguimiento ecocardiográfico, aunque su frecuencia y duración son discutibles.

OTROS TUMORES INTRACAVITARIOS PRIMARIOS

Los *fibroelastomas papilares* son tumores raros, típicamente foliáceos, que pueden originarse en una válvula cardíaca, a menudo en la mitral, y que suelen detectarse de forma incidental en una ecocardiografía. Sin embargo, como los mixomas, pueden manifestarse con embolias sistémicas o incluso coronarias. La extirpación quirúrgica suele ser eficaz.

Los *angiosarcomas,* que son más frecuentes en los hombres que en las mujeres, afectan sobre todo al pericardio y a la aurícula derecha. Producen obstrucción con signos clínicos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. Estos sarcomas no suelen responder al tratamiento.

EXTENSIÓN DE TUMORES A LAS CAVIDADES CARDÍACAS

Los carcinomas renales, y con menos frecuencia los suprarrenales y los hepáticos, pueden extenderse por la vena cava inferior hasta la aurícula derecha. En algunos casos, la extensión del tumor va acompañada de un coágulo adherido y tanto el tumor como el coágulo pueden provocar una obstrucción o una embolia pulmonar (cap. 98). El tratamiento no suele ser eficaz y el pronóstico es nefasto.

Tumores intramiocárdicos

Los tumores benignos del miocardio son lipomas, fibromas y rabdomiomas. Los tumores malignos primarios son sarcomas, linfomas y mesoteliomas, y los metastásicos son melanomas, linfomas y leucemias. Estos tumores pueden no dar manifestaciones clínicas o pueden producir arritmias o incluso afectar a las arterias coronarias dando lugar a síndromes isquémicos. Los tumores de gran tamaño sobresalen hacia la cavidad cardíaca y provocan obstrucción. El tratamiento no es eficaz, salvo en algunos pacientes cuyos tumores metastásicos responden a la quimioterapia sistémica o en los que los tumores primarios se han curado con un trasplante de corazón.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: the Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333:269-275.

A2. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation*. 2001;104:39-45.

A3. Cooper LTJJr, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;102:1535-1539.

A4. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-2158.

A5. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355-2362.

A6. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation*. 2010;121:1465-1473.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

61

PRINCIPIOS DE ELECTROFISIOLOGÍA

GLENN I. FISHMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los latidos rítmicos del corazón son un reflejo de la actividad integrada y regulada de manera precisa por numerosos complejos proteicos que controlan el flujo de iones a través de las membranas celulares, como son los canales, los transportadores, los intercambiadores y los canales de unión comunicante (unión *gap*).[1] El corazón humano late alrededor de 3.000 millones de veces durante toda una vida y los períodos de disfunción, aunque sean breves, pueden tener consecuencias mortales. La tasa de fallo del ritmo cardíaco es excepcionalmente baja. Con todo, síndromes heredados y cardiopatías adquiridas le afectan y dan lugar a una morbilidad y una mortalidad considerables, por ejemplo por muerte cardíaca súbita (cap. 63). Este capítulo aborda los determinantes moleculares, celulares y orgánicos del ritmo cardíaco y relaciona estos principios con los mecanismos fundamentales responsables de las arritmias de importancia clínica.

CONCEPTOS BÁSICOS

La función del corazón como bomba dinámica se halla íntimamente ligada a la activación eléctrica regulada con precisión de sus cardiomiocitos constituyentes. En cada ciclo cardíaco, un impulso eléctrico conocido como *potencial de acción* parte del nódulo sinoauricular, generado de manera espontánea por un número relativamente pequeño de células marcapasos, y después se propaga a los miocitos cardíacos vecinos a través de una serie de canales intercelulares conocidos como uniones o conexiones comunicantes. Las subpoblaciones de miocitos del corazón tienen propiedades eléctricas únicas que reflejan especialización regional. Los miocitos de los nódulos sinoauricular y auriculoventricular producen potenciales de acción espontáneos derivados de su función ritmógena. Las células de la red de His-Purkinje están optimizadas para producir rápidamente una corriente de excitación dirigida a la gran masa del miocardio ventricular, mientras que los miocitos ventriculares presentan potenciales de acción optimizados para facilitar el acoplamiento excitación-contracción, esto es, para desencadenar la liberación de iones de calcio a partir del retículo sarcoplásmico y para promover la formación de los puentes de actomiosina que subyacen a la contracción cardíaca (cap. 53). Las anomalías de la electrofisiología cardíaca, tanto si son consecuencia de síndromes congénitos como si lo son de una enfermedad cardíaca adquirida, conducen a trastornos en el inicio, la propagación o la conducción de los impulsos eléctricos y, como resultado de ello, a una amplia variedad de síndromes arrítmicos.

BASES IÓNICAS DE LA ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

Potencial de acción cardíaco

El potencial de acción cardíaco (fig. 61-1) es el registro de un potencial de membrana celular, V_m, frente al tiempo. En cada ciclo cardíaco, los iones se mueven hacia delante y hacia atrás a través de la membrana celular, cambiando en consecuencia el V_m. El potencial de acción cardíaco, que refleja el comportamiento integral de numerosas corrientes iónicas individuales, se halla gobernado por el movimiento de iones Na^+, Ca^{+2} y K^+. Estos iones atraviesan la membrana celular por poros selectivos para los distintos iones, formados por el ensamblaje de proteínas integrales transmembrana y proteínas accesorias. El comportamiento de estas vías iónicas está muy regulado y el paso de iones específicos se halla condicionado por múltiples factores; de ellos, los más importantes son los cambios en el potencial de membrana (regulación por voltaje), la unión de un ligando, los segundos mensajeros, como el monofosfato de adenosina, cíclico y la modificación postraduccional. La función de canal y, por extensión, el comportamiento del potencial de acción se ajustan de manera dinámica en respuesta a factores fisiológicos normales, especialmente la frecuencia cardíaca. No obstante, diversos factores patológicos influyen en la actividad de los canales, entre ellos los síndromes adquiridos que se asocian a hipertrofia e insuficiencia cardíaca, así como un número creciente de enfermedades congénitas. Independientemente de la patología subyacente, los efectos sobre el comportamiento del potencial de acción pueden desencadenar actividad arrítmica.

El potencial de acción cardíaco se divide en fases, cada una de las cuales refleja los principales movimientos iónicos que tienen lugar. En los cardiomiocitos en funcionamiento, como los miocitos ventriculares y auriculares, el *potencial de membrana en reposo* durante la diástole, o fase 4 del potencial de acción cardíaco, se determina en función de los gradientes iónicos iniciales y de los gradientes de carga que se producen en la membrana sarcolémica. Estos gradientes son generados por transportadores y bombas; en este sentido, la más importante es la Na^+,K^+-ATPasa. Esta bomba electrógena que requiere energía y que es el principal objetivo de compuestos similares

booksmedicos.org

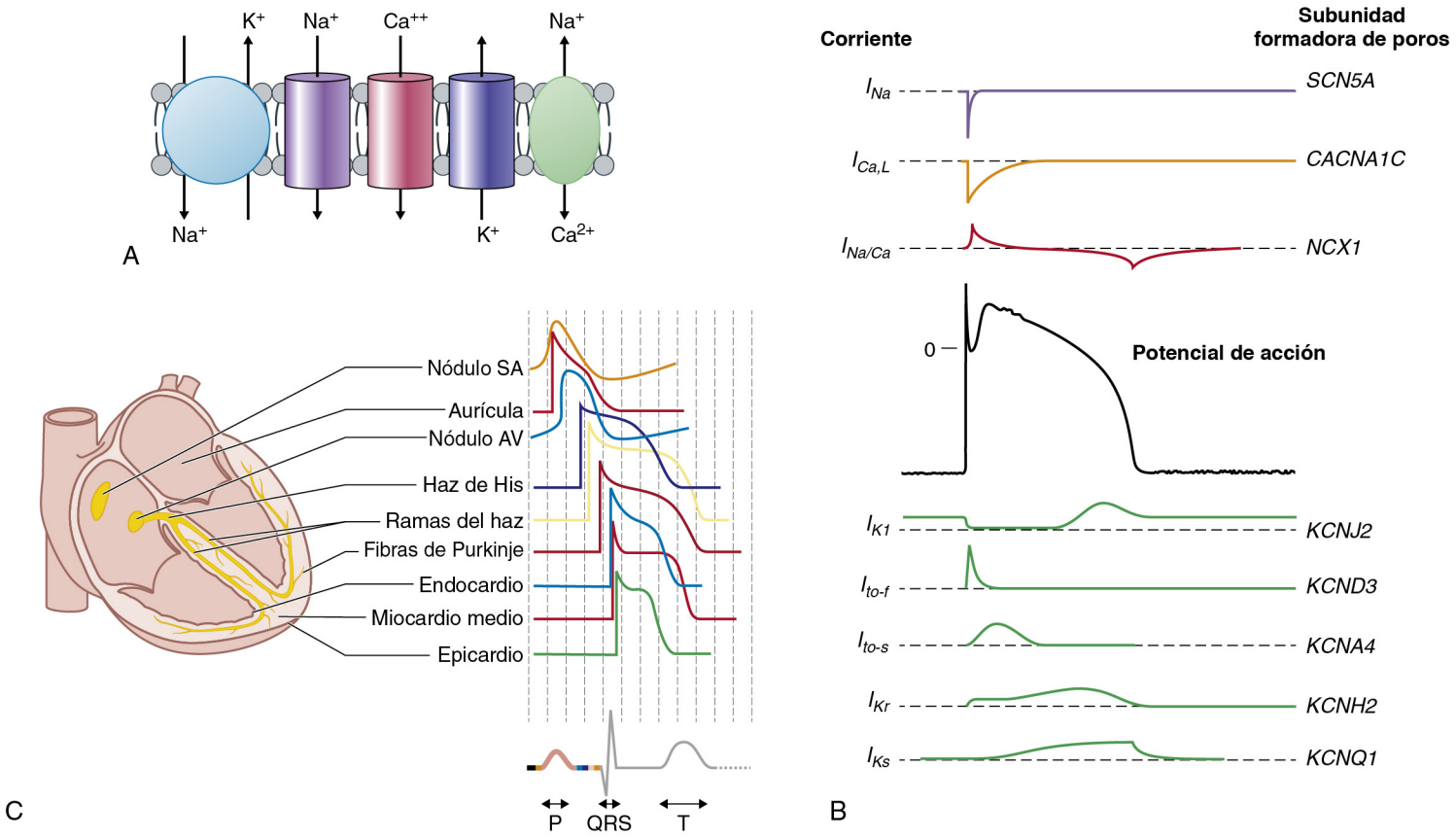

FIGURA 61-1. Canales iónicos y potencial de acción cardíaco. A. Canales clave que intervienen en la excitabilidad cardíaca y en la generación del potencial de acción cardíaco. Las corrientes de entrada son soportadas por canales de Na^+ *(morado)* y canales de Ca^{2+} *(rojo)*. Las corrientes de repolarización son soportadas fundamentalmente por canales de K^+ *(azul)*. La bomba N^+,K^+-ATPasa es un intercambiador que requiere energía y que bombea K^+ al exterior de la célula, intercambiándolo por Na^+, y es esencial para establecer gradientes iónicos en reposo y el potencial de membrana en reposo. **B.** Tiempo y magnitud relativa de las corrientes iónicas activas durante el potencial de acción cardíaco. Las corrientes de entrada se hallan representadas por desviaciones hacia abajo, y las corrientes de salida, por desviaciones hacia arriba. **C.** Aparecen indicados los potenciales de acción procedentes de diferentes regiones del corazón y su relación con el electrocardiograma de superficie. AV = auriculoventricular. (Adaptado de Marbán E. Cardiac channelopathies. *Nature.* 2002;415:213-218.)

a la ouabaína, como la digoxina, expulsa tres iones Na^+ a partir del compartimento intracelular a cambio de dos iones K^+, lo que da lugar a gradientes, en sentidos opuestos, de iones Na^+ (fuera > dentro) e iones K^+ (dentro > fuera). En condiciones de reposo, un subgrupo de canales de membrana muy permeables al K^+ están abiertos, pero aquellos que permiten el paso de otros iones como el Na^+ o el Ca^{2+} son solo mínimamente permeables. Como consecuencia de ello, el gradiente de concentración favorece el movimiento de iones potasio desde el interior hacia el exterior de la célula, hasta que el exceso resultante de carga negativa dentro de la célula equilibra las fuerzas de difusión y se establece un equilibrio electrolítico. El potencial de equilibrio para un ion dado se calcula a partir de la *ecuación de Nernst,* en la que E_{eq} es el equilibrio potencial, R es la constante universal de los gases, T es la temperatura absoluta, z es la valencia de la especie iónica y F es la constante de Faraday:

$$E_{eq} = \frac{RT}{zF} ln\left(\frac{[X]_{fuera}}{[X]_{dentro}}\right)$$

Si la membrana celular fuera *solo* permeable a los iones K^+, a concentraciones medidas de K^+ extracelular e intracelular, el potencial de membrana en reposo sería aproximadamente de –100 mV. No obstante, debido a la ligera pero mensurable permeabilidad a otras especies iónicas que tienen potenciales de Nerst menos negativos que el del K^+, el potencial real de membrana en reposo en un cardiomiocito ventricular típico se encuentra más próximo a –85 mV.

Cuando la célula cardíaca se despolariza hasta su umbral de excitación, se desencadena un potencial de acción a través de una serie de cambios de conductancia iónica dependientes del tiempo y muy regulados (v. fig. 61-1B). La corriente rápida de sodio se activa y la membrana se despolariza de inmediato en la fase 0 del potencial de acción. La corriente de sodio se inactiva en el pico de la despolarización, que se produce aproximadamente a +40 mV. El incremento de V_m durante la fase 0 activa varias corrientes adicionales dependientes del voltaje. Una corriente transitoria de potasio hacia fuera, o I_{to}, repolariza parcialmente la célula, y produce en consecuencia una pequeña muesca en el potencial de acción, o fase 1. El incremento de V_m durante la fase 0 activa también, aunque más lentamente, la corriente de calcio de tipo L hacia dentro, o $I_{Ca,L}$. Este desencadenante de Ca^{2+} es el responsable de la liberación inducida por Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplásmico y forma parte del proceso de acoplamiento excitación-contracción (cap. 53). La corriente de Ca^{2+} hacia dentro se ve contrarrestada por varias corrientes de repolarización hacia fuera, incluido el componente rápido de la corriente rectificadora retardada de potasio, I_{Kr}; el componente lento de la corriente rectificadora retardada de potasio, I_{Ks}, y el intercambiador electrógeno Na^+-Ca^{+2}, todo lo cual da lugar a una meseta en el potencial de acción, conocida como fase 2. Cuando las corrientes de potasio hacia fuera aumentan y la corriente de calcio disminuye al final de la fase 2, el potencial de acción avanza hacia la fase 3, que es la fase de repolarización rápida. La corriente rectificadora de potasio hacia dentro, I_{K1}, contribuye de manera importante a esta fase final de repolarización y lleva al potencial de acción de vuelta a su potencial de membrana en reposo, o fase 4, punto en el que la célula queda preparada para otro potencial de acción.

Los registros de potencial de acción en cardiomiocitos y células del sistema His-Purkinje son cualitativamente similares a los descritos anteriormente, pero con algunas diferencias notables que reflejan fundamentalmente la expresión diferencial de corrientes de potasio repolarizadoras que tienden a abreviar (en el caso de las células auriculares) o a alargar (para las células de Purkinje) la duración del potencial de acción (v. fig. 61-1C).

Las poblaciones relativamente pequeñas de células del nódulo sinoauricular (NSA) y del nódulo auriculoventricular (NAV) expresan complementos únicos de corrientes iónicas que son responsables de la despolarización espontánea durante la fase 4 y del desencadenamiento de potenciales de acción. Las células marcapasos expresan menos I_{K1} en comparación con los miocitos ventriculares y, en consecuencia, su V_m mínima es de –65mV y no repolarizan en la misma medida que los cardiomiocitos ventriculares en funcionamiento. Además, las células marcapasos muestran un tipo de corriente denominada en inglés *funny,* I_f, activada por *hiper*polarización y vehiculada por el sodio. La activación de I_f durante la fase 4 despolariza lentamente la membrana celular. Por otro lado, un regulador de calcio subsarcolémico contribuye a la despolarización diastólica a través de la liberación rítmica espontánea de Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplásmico, un proceso que está ligado al regulador de voltaje a través de la actividad de la corriente de intercambio sodio-calcio, I_{NCX}. Dado que existe una mínima entrada rápida, I_{Na}, de expresión en las células nodales, el potencial de acción desencadenado por la despolarización espontánea de la fase 4 se debe a la activación de corrientes de calcio vehiculadas por $I_{Ca,L}$ e $I_{Ca,T}$. La magnitud de I_f e I_{Ca}, y por consiguiente la pendiente de despolarización de la fase 4, así como la velocidad del impulso ascendente del potencial de acción en las células marcapasos, resulta incrementada por estimulación adrenérgica, que produce una respuesta cronótropa.

booksmedicos.org

Debido a la considerable heterogeneidad regional en cuanto a la densidad de las distintas corrientes iónicas, incluso dentro de un mismo compartimento del corazón como puede ser el miocardio ventricular, no todos los potenciales de acción ventriculares son idénticos (v. fig. 61-1C). Gran parte de esta heterogeneidad se debe a diferencias en la magnitud de las corrientes de K^+ repolarizadoras. Por ejemplo, aunque el acoplamiento electrotónico a través de los canales de unión comunicante mitiga esta heterogeneidad intrínseca, los potenciales de acción registrados en las células epicárdicas, endocárdicas y del miocardio medio muestran importantes diferencias en cuanto a morfología, tanto en reposo como en respuesta a estímulos provocadores como cambios de frecuencia o agentes farmacológicos. Además, la morfología del potencial de acción no es estática, varía en respuesta a cambios en el estado fisiológico. La *adaptación de la duración del potencial de acción,* que refleja el acortamiento normal del potencial de acción observado durante el aumento de la frecuencia cardíaca, ofrece un mecanismo que permite preservar tiempo para el llenado ventricular durante la diástole. El acortamiento de la duración del potencial de acción en este marco se debe a un incremento neto de las corrientes de repolarización, fundamentalmente por incremento de I_{Ks} y de I_{NaCa} en modo inverso. Esta adaptación se halla regulada, al menos en parte, por la cinética de activación e inactivación de los canales que son responsables de tales corrientes, así como por su modulación a partir de diversas cascadas de señalización, como las reguladas por el sistema nervioso autónomo. No obstante, la regulación inadaptada de las corrientes iónicas es una manifestación frecuente de formas adquiridas de cardiopatía[2] y este *remodelado eléctrico patológico* puede amplificar la heterogeneidad intrínseca en la electrofisiología cardíaca y formar un sustrato que favorezca la conducta arrítmica.

Propagación del impulso

En el corazón sano, los potenciales de acción no solo deben generarse, sino que también deben propagarse de una célula a otra en forma de onda de excitación a través del miocardio auricular y ventricular. Para una buena propagación, la célula estimulada en sentido ascendente debe proporcionar carga suficiente para que el potencial de membrana V_m de las células en sentido descendente llegue al umbral de excitación. Las uniones comunicantes, que comprenden series de canales intercelulares, proporcionan la base estructural para este flujo electrotónico de corriente de una célula a otra. Para que la propagación tenga éxito, la relación entre carga generada y carga consumida durante el ciclo de excitación, conocida como *factor de seguridad,* debe ser mayor de 1.

A diferencia de lo que sucede en los nervios, la duración del potencial de acción de los cardiomiocitos humanos es bastante larga, del orden de 200 ms. Esta mayor duración del potencial de acción es necesaria para que cada miocito tenga tiempo suficiente para contraerse y relajarse antes del siguiente latido cardíaco. Los impulsos que llegan demasiado pronto en el ciclo cardíaco no producirán potenciales de acción normales. Si el impulso se produce durante el impulso ascendente o la fase de meseta (fases de 0 a 2), los canales de sodio no habrán tenido tiempo suficiente para recuperarse de una rápida inactivación y la célula mostrará *resistencia absoluta*. Cuando el impulso tiene lugar algo más tarde, en la fase 3 del potencial de acción, se precisa un estímulo mayor de lo normal para superar las corrientes de potasio que se mantienen activas durante la porción terminal de dicho potencial, en un fenómeno conocido como *resistencia relativa*. Por otro lado, dado que no todos los canales de sodio se habrán recuperado de la inactivación, puede existir disminución del ritmo de ascenso del voltaje en la fase 0 del latido prematuro.

BASE MOLECULAR DE LA ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

Las distintas corrientes responsables de la excitabilidad cardíaca reflejan el comportamiento integral de varios complejos proteicos que se encuentran ensamblados en transportadores, intercambiadores y canales específicos de iones.[3] En el ámbito molecular, los canales iónicos comprenden glucoproteínas con múltiples subunidades, incluida una subunidad principal formadora de poros, o subunidad α, y una o varias proteínas accesorias (e-fig. 61-1). Estas últimas influyen en una serie de propiedades de los canales, como el tráfico de la subunidad principal hasta la membrana sarcolémica y la regulación de las propiedades biofísicas de los canales, esto es, la apertura y el cierre del canal en respuesta a diversos factores, como voltaje de membrana, ligandos, estímulos mecánicos, segundos mensajeros o modificación postraduccional.

Canales de sodio

Los canales de sodio regulados por voltaje son responsables de la activación y la propagación del potencial de acción cardíaco. No sorprende que los síndromes adquiridos y heredados que afectan a la función de los canales de sodio regulados por voltaje del corazón sean responsables de una amplia serie de fenotipos de arritmia. Los canales de sodio cardíacos se activan muy rápidamente, en menos de 1 ms, y se inactivan casi completamente en unos milisegundos. La proporción muy reducida de canales que permanecen activos durante varios centenares de milisegundos da lugar a la corriente de Na^+ persistente o tardía, $I_{Na,L}$.

El canal de sodio más abundante en el corazón comprende una subunidad α formadora de poros conocida como $Na_v1.5$, y varias subunidades accesorias más pequeñas, o subunidades β, designadas como $NA_v\beta1$ hasta 4. La subunidad α es una proteína de aproximadamente 260 kDa que consiste en cuatro dominios homólogos, cada uno de los cuales comprende seis segmentos transmembrana. Gracias a un importante trabajo experimental se han identificado las regiones clave de la proteína que regulan las propiedades del canal, que son la dependencia del voltaje, la activación y la inactivación, así como los sitios de unión para agentes farmacológicos, como anestésicos locales, fármacos antiarrítmicos y neurotoxinas. Las subunidades β son proteínas transmembrana individuales que se asocian a $Na_v1.5$ mediante sus dominios extracelulares de tipo inmunoglobulina. Sirven para incrementar la presentación de la subunidad α a la membrana sarcolémica y para influir en la función del canal. Las subunidades β también potencian la localización subcelular del canal y sus interacciones con diversos adaptadores, moléculas de señalización y proteínas citoesqueléticas. Además de la $Na_v1.5$, diversas subunidades α «neuronales» hallan expresión a bajos niveles en el corazón y contribuyen probablemente a la heterogeneidad regional de la función de los canales de sodio. Las mutaciones de $Na_v1.5$, en subunidades β específicas, y de varias proteínas que intervienen en el andamiaje y la regulación influyen en el comportamiento de la corriente de sodio en el corazón y, en consecuencia, producen una serie de síndromes arrítmicos, entre ellos el síndrome del QT largo de tipo 3 (LQT3) y el síndrome de Brugada (cap. 65).[4]

La corriente I_f contribuye a la despolarización de la fase 4 en las células marcapasos y refleja la actividad del nucleótido cíclico activado por hiperpolarización, o canales *HCN*. Los canales completos están compuestos por dímeros de proteínas de *HCN,* cada uno de las cuales tiene seis dominios transmembrana. *HCN4* y *HCN1* son las isoformas predominantes presentes en los nódulos, mientras que *HCN2* está presente por todo el sistema de conducción. La unión del monofosfato de adenosina cíclico, un segundo mensajero clave en la cascada de señalización adrenérgica, en el extremo carboxilo del canal desvía la activación en sentido positivo, e incrementa en consecuencia la pendiente de despolarización de la fase 4 y vincula el tono del sistema autónomo con la frecuencia cardíaca.

Canales de calcio

Los canales de calcio regulados por voltaje son importantes para generar el potencial de acción en los nódulos sinoauricular y auriculoventricular, y para el acoplamiento excitación-contracción en prácticamente todos los cardiomiocitos contráctiles. Las formas dominantes que se expresan en el corazón son los canales de calcio de tipo L (grandes y de larga duración) y de tipo T (pequeños y transitorios), que incluyen ambos subunidades α formadoras de poros, similares en su estructura global a las de los canales de sodio regulados por voltaje.

Los canales de Ca^{2+} de tipo L incluyen una subunidad α_1, una subunidad β accesoria ligada de forma no covalente ($Ca_v\beta1$-4) y una subunidad α_2-δ de empalme alterativo que es procesada de manera postraduccional a través de la escisión y la formación de enlaces disulfuro. La subunidad α_1 dominante en el corazón es la $Ca_v1.2$, mientras que la $Ca_v1.3$ se halla restringida fundamentalmente a las células nodales y auriculares. Ambas subunidades α_1 presentan empalme alternativo para producir variantes reguladas de manera única.

Los mencionados canales de calcio de tipo T están presentes también en el corazón, pero muestran propiedades biofísicas distintas en comparación con los canales de Ca^{2+} de tipo L; se activan a voltajes más negativos (−70 mV) y se inactivan más rápidamente. La principal isoforma que se expresa en el corazón es $Ca_v3.1$ y, en menor medida, $Ca_v3.2$. Estos canales se encuentran normalmente solo en los nódulos, las células de Purkinje y los miocitos auriculares. En las células marcapasos, las corrientes de tipo T contribuyen a la despolarización de la fase 4. Las mutaciones en las subunidades del canal de Ca^{2+} también son responsables de diversos síndromes arrítmicos, entre ellos el síndrome de Timothy (LQT8) y un subgrupo de casos de síndrome de Brugada.

Canales de potasio

En el corazón hallan expresión numerosas clases de canales de potasio, que contribuyen a la repolarización y al mantenimiento del potencial de membrana en reposo. La expresión heterogénea de los canales de potasio en diferentes regiones y tipos celulares es en gran medida responsable de las variadas morfologías del potencial de acción. Al igual que los canales de sodio y calcio, los canales de potasio están formados por el ensamblado de subunidades formadoras de poros con diversas subunidades β accesorias. No obstante, las subunidades α de los canales de potasio incluyen entre dos y seis dominios transmembrana, y el canal completo se forma como un dímero o un tetrámero, en función de la subfamilia específica. Los trastornos en la regulación de la expresión y la función de los canales de potasio son bastante frecuentes en muchas formas adquiridas de cardiopatía. La pérdida resultante de corrientes de repolarización conduce a una prolongación del potencial de acción y a síndrome del QT largo adquirido. Además, las mutaciones heredadas que reducen las corrientes de potasio son responsables de diversas formas de síndrome heredado del QT largo.

Los canales de potasio regulados por voltaje, o canales *Kv,* se activan por despolarización de membrana. Se han identificado en el corazón numerosas clases de canales *Kv*. Las subunidades α son seis proteínas de dominio transmembrana. A diferencia de los canales de sodio y calcio, los canales funcionales de potasio están

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

formados por el ensamblaje de cuatro de estas subunidades y varias subunidades β. La corriente transitoria hacia fuera está integrada por dos componentes, $I_{to,fast}$ e $I_{to,slow}$; ambos se activan rápidamente y contribuyen a la fase 1 del potencial de acción cardíaco, pero su cinética de recuperación es distinta. $I_{to,fast}$ es particularmente notable en el estrato epicárdico de los ventrículos, sobre todo en el ventrículo derecho. Se piensa que esta diferencia de expresión contribuye a la patología de los síndromes de la onda J, incluido el síndrome de Brugada.

La otra clase principal de canales de potasio regulados por voltaje en el corazón es la responsable de las corrientes rectificadoras retardadas, que se clasifican como corrientes I_K. Estos canales son el I_{Kur}, de activación ultrarrápida y restringido a los miocitos auriculares, y las corrientes rectificadoras retardadas I_{Kr} e I_{Ks}, que contribuyen a la repolarización de fase 3 del potencial de acción cardíaco. I_{Kr} se activa e inactiva rápidamente, y muestra una potente rectificación de entrada; es decir, la corriente se mueve más fácilmente (aunque no de modo exclusivo) en la dirección de entrada que en la de salida, aunque es la corriente de salida la fisiológicamente más importante. El I_{Ks} se activa lentamente y no muestra rectificación de entrada. Asimismo, ambas corrientes muestran una marcada heterogeneidad regional. Numerosos medicamentos cardíacos y no cardíacos, así como síndromes hereditarios que reducen la magnitud de estas corrientes (particularmente de I_{Kr}), dan lugar a la prolongación de la duración del potencial de acción y al síndrome del QT largo adquirido o heredado.

La segunda clase principal de corrientes de potasio es la integrada por las corrientes K_{ir}, constituidas por canales de potasio rectificadores de entrada. El I_{K1} se observa en los cardiomiocitos auriculares y ventriculares. La conductancia a través de estos canales es alta con potenciales de membrana negativos, de modo que esta corriente es esencial para la repolarización terminal (fase 3) y para establecer el potencial de membrana en reposo (fase 4). Otra corriente de potasio rectificadora de entrada es la integrada por los canales $I_{K\text{-}ATP}$. Los canales completos incluyen no solo la subunidad formadora de poros, sino también las subunidades auxiliares *SUR*, que son la diana de la clase de fármacos de la sulfonilurea para la inhibición del canal. Dado que las corrientes $I_{K\text{-}ATP}$ resultan inhibidas por el trifosfato de adenosina, se activan en el marco de la isquemia. El aumento de la corriente de salida acorta la duración del potencial de acción y abrevia la sístole, con lo que reduce los requerimientos de energía. Así, los canales $I_{K\text{-}ATP}$ proporcionan un vínculo entre estado metabólico y excitabilidad de membrana. Es importante destacar que el acortamiento resultante de la duración del potencial de acción reduce la refractariedad, que puede potenciar el riesgo de arritmias reentrantes. La última clase principal de rectificadores de entrada es la de los canales de potasio activados por acetilcolina y adenosina, codificados por $K_{ir}3.1$ y $K_{ir}3.4$. Estos canales, presentes en los miocitos cardíacos nodales y auriculares, resultan activados cuando los ligandos se unen a los receptores muscarínicos o purinérgicos acoplados a la proteína G, que facilitan el desacoplamiento de $G_{\beta\gamma}$ a partir de G_α y la activación de los canales K_{ir} por la $G_{\beta\gamma}$ liberada.

Canales de unión comunicante

Los canales de unión comunicante, responsables del acoplamiento electrotónico de los miocitos cardíacos, son esenciales para la propagación normal del impulso a través del miocardio. Los canales se forman por ensamblaje hexamérico de monómeros de conexina, cada uno de los cuales es una proteína transmembrana. La conexina 43 es la isoforma dominante con expresión en el miocardio ventricular y auricular, mientras que la conexina 40 halla expresión también abundantemente en la aurícula. En los nódulos se expresan cantidades variables de conexina 45 y conexina 30.2, y en las ramas del haz y las fibras de Purkinje hallan expresión niveles importantes de conexina 40. Las uniones comunicantes del nódulo integran el ritmo de latido intrínseco de cada célula nodal en una sola unidad funcional. En numerosas formas adquiridas de cardiopatía se observan, en el miocardio auricular y ventricular, anomalías de la expresión y la función de la conexina, proceso conocido como remodelado patológico de la unión comunicante. El remodelado contribuye a la propagación del impulso aberrante y predispone a la conducta arrítmica. Además, las mutaciones somáticas o de línea germinal en los genes de la conexina cardíaca se asocian a síndromes arrítmicos, especialmente fibrilación auricular.

MECANISMOS DE ARRITMOGENIA

Las arritmias cardíacas, que son trastornos de la frecuencia del ritmo de latido, reflejan una anomalía en la formación o la conducción del impulso. Dado que los miocitos cardíacos se encuentran dentro de un complejo medio multicelular y están electrotónicamente acopladas mediante canales de unión comunicante, los síndromes arrítmicos son siempre el reflejo de una compleja interacción de propiedades individuales o *autónomas celulares* dentro de una red multicelular.[5] La mayoría de las arritmias clínicamente importantes aparecen en el marco de una cardiopatía adquirida, en la que un *remodelado eléctrico* patológico, resultado de un trastorno en la regulación de la expresión o la función de los canales iónicos, acompaña a un *remodelado estructural*. No obstante, numerosos síndromes arrítmicos son el resultado de variaciones genéticas o se ven exacerbados por ellas, como alteraciones causantes de enfermedad en las regiones codificadoras que afectan directamente a la función de las proteínas reguladoras de la electrofisiología cardíaca, así como variantes de la secuencia en regiones genómicas reguladoras o no codificadoras, que modulan el comportamiento transcripcional y postranscripcional.

Trastornos de la formación del impulso

En el corazón sano, el nódulo sinusal, que se localiza en la unión de la aurícula derecha y la vena cava superior, es el marcapasos natural dominante. Los marcapasos secundarios, con ritmos de estimulación intrínsecamente más lentos, se encuentran más adelante en el sistema especializado de conducción, tanto en el nódulo auriculoventricular como en el sistema His-Purkinje. El ritmo de activación de las células marcapasos se halla regulado fundamentalmente por el tono del sistema nervioso autónomo: la estimulación simpática incrementa la pendiente de despolarización de la fase 4, mientras que la estimulación parasimpática reduce la pendiente al aumentar las corrientes de repolarización. La supresión nodal puede ser el resultado de agentes farmacológicos, como bloqueantes β-adrenérgicos, antagonistas del calcio o digitálicos, así como de enfermedades fibróticas. Por otro lado, las mutaciones de distintos genes que afectan a la regulación del voltaje (*SCN5A* y *HCN4*) o del calcio (*RYR2* y *CASQ2*), o a ambas (*ANKB*), pueden causar disfunción familiar de nódulo sinusal.

En condiciones patológicas, las células miocárdicas fuera del sistema de conducción especializado pueden mostrar actividad espontánea, conocida como *automaticidad anómala*. Este fenómeno se observa sobre todo con isquemia o reperfusión, en la que los potenciales diastólicos máximos descienden aproximadamente a –60 mV o –50 mV, un nivel en el que los canales de Na^+ o Ca^{2+} pueden alcanzar su umbral de activación y desencadenar potenciales de acción.

Posdespolarizaciones y actividad desencadenada

Durante la repolarización cardíaca, están activas diversas corrientes de entrada y salida, y pequeños cambios en la conductancia de ciertos canales pueden afectar intensamente a la trayectoria de la repolarización. Las *posdespolarizaciones,* que son oscilaciones anómalas del potencial de membrana, se producen bien durante un potencial de acción (posdespolarizaciones tempranas), bien después de él (posdespolarizaciones tardías). Las posdespolarizaciones de magnitud suficiente para provocar un potencial de acción dan lugar a actividad desencadenada. Las posdespolarizaciones se observan casi siempre en el marco de una prolongación anómala de la duración del potencial de acción, que ofrece tiempo suficiente para la *re*activación de los canales de Ca^{2+} de tipo L durante la fase de meseta del potencial de acción. Así pues, los síndromes congénitos, así como la bradicardia, la hipopotasemia, la hipomagnesemia, la medicación antiarrítmica y muchos fármacos no cardíacos, se asocian a prolongación del intervalo QT y favorecen las posdespolarizaciones tempranas. Al contrario, una generación rápida del impulso eléctrico y los fármacos que acortan la duración del potencial de acción tienden a suprimir las posdespolarizaciones tempranas. Estas, en el marco de la prolongación del potencial de acción, desencadenan a menudo *torsades de pointes* (cap. 65), una taquicardia ventricular polimorfa, especialmente cuando existe aumento de la dispersión de la repolarización. Por el contrario, las posdespolarizaciones tardías suelen ser el resultado de sobrecarga de Ca^{2+} intracelular y se observan de forma característica en el marco de un exceso de catecolaminas, isquemia, concentraciones tóxicas de agentes similares a los digitálicos y ciertos síndromes congénitos, como la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica. La carga excesiva de Ca^{2+} activa el intercambiador electrógeno Na^+-Ca^{2+}, lo que da lugar a una corriente de despolarización transitoria de entrada, o I_{TI}.

Trastornos de la conducción del impulso

En cada ciclo cardíaco, los impulsos deben generarse en células marcapasos dentro del nódulo sinusal y la onda de excitación debe propagarse a través de las aurículas, viajar por el sistema de conducción especializado (nódulo auriculoventricular y red de His-Purkinje) y después activar el miocardio ventricular. Los procesos que reducen el acoplamiento intercelular, como la fibrosis o la calcificación del sistema de conducción especializado, reducen el factor de seguridad en relación con la conducción y producen grados variables de bloqueo cardíaco. Se han observado defectos hereditarios de la conducción relacionados con mutaciones en los genes *SCN5A* y *SCN1B*, que codifican las subunidades de los canales de sodio y que afectan a la fase 0 del potencial de acción cardíaco, y en el gen *KCNJ2*, que afecta a la repolarización terminal y al potencial de membrana en reposo, así como en diversos trastornos del desarrollo que afectan al sistema de conducción cardíaco, como el síndrome de Holt-Oram, la distrofia muscular de Emery-Dreifuss y la distrofia miotónica de tipo 1. También se observa bloqueo de la conducción en el remodelado eléctrico secundario que se asocia a cardiopatía estructural y a numerosos fármacos cardioactivos.

Reentrada

La reentrada se considera el mecanismo más común responsable de arritmias cardíacas clínicamente importantes, como los trastornos supraventriculares y ventriculares. La reentrada consiste fundamentalmente en la aparición de ondas de excitación autoperpetuadoras que circulan en torno a un obstáculo inexcitable. Dependiendo del número de ondas reentrantes en un tejido (una o varias), de su tamaño y de su estabilidad espacial, el electrocardiograma de superficie puede revelar un ritmo

booksmedicos.org

relativamente ordenado, como aleteo auricular o taquicardia ventricular monomorfa, o bien un ritmo aparentemente desordenado, como fibrilación auricular o taquicardia ventricular polimorfa. En general, el fenómeno de reentrada requiere la presencia de bloqueo unidireccional dentro de una vía de conducción «rápida» en torno al obstáculo, combinado con recirculación del impulso desde una segunda vía «lenta» en dirección retrógrada, como podría ser la unión Purkinje-ventricular o en torno al tejido cicatricial de un infarto de miocardio curado (fig. 61-2). No obstante, el «obstáculo» también puede ser un miocardio viable que resulta inexcitable debido a sus propiedades electrofisiológicas intrínsecas, como refractariedad o falta de acoplamiento celular, fenómeno conocido como *bloqueo funcional*. Dado que la refractariedad depende esencialmente de la duración del potencial de acción, áreas del miocardio con prolongación del potencial de acción pueden formar un sustrato apropiado para la reentrada funcional.

La heterogeneidad de la duración del potencial de acción y la *dispersión de refractariedad* concomitante también desempeñan papeles cruciales en el mantenimiento del comportamiento arrítmico, especialmente en virtud de un fenómeno conocido como *reentrada en fase 2*. Este término se refiere al flujo de corriente durante la fase 2 del potencial de acción cardíaco, desde una célula despolarizada hasta las células vecinas, repolarizadas de forma más completa y no refractarias a la reexcitación. Este principio se ve mejor representado en los síndromes de la onda J, especialmente en el síndrome de Brugada, en el que la pérdida de función de las corrientes de entrada (I_{Na} o I_{Ca}) o el aumento de función de las corrientes de salida (I_{to}, $I_{K\text{-}ATP}$) causa pérdida de la cúpula del potencial de acción durante la fase 2 y una duración acortada del potencial de acción en un subgrupo de miocitos cardíacos. La corriente puede fluir entonces al interior de estas células desde células vecinas en las que se mantiene la cúpula del potencial de acción, y causar en consecuencia reexcitación local, una extrasístole estrechamente acoplada y el inicio de la reentrada. En el síndrome de Brugada, se piensa que este proceso comienza en el infundíbulo del ventrículo derecho, donde la densidad de la corriente transitoria de salida es considerablemente mayor en el epicardio que en el endocardio (fig. 61-3).

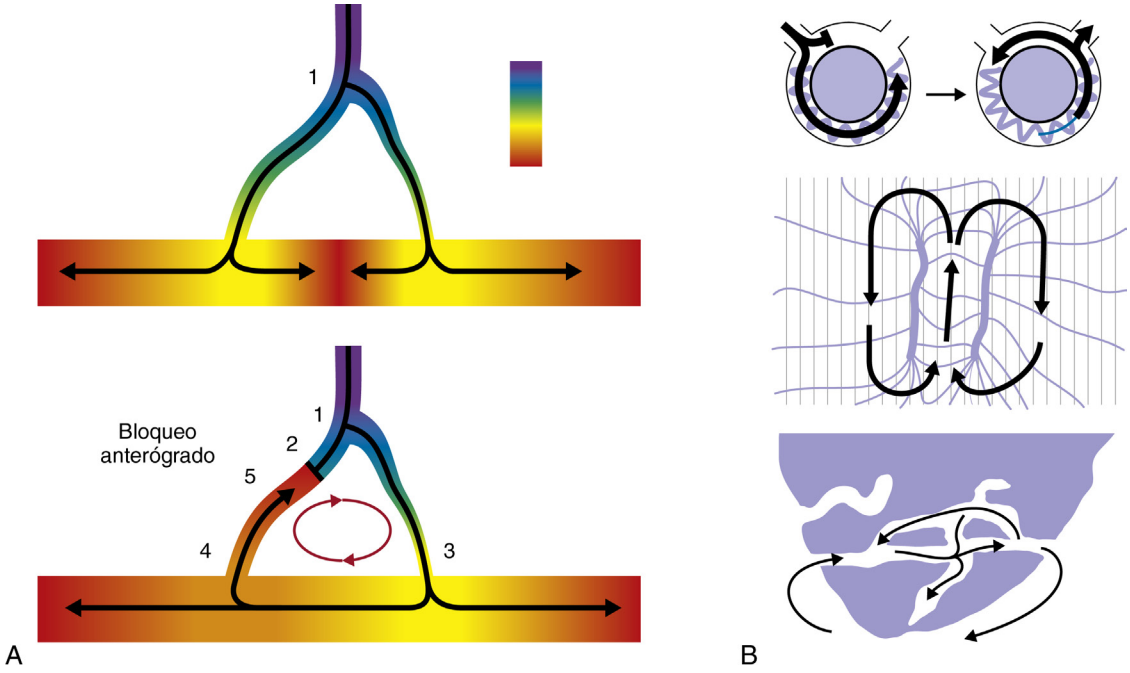

FIGURA 61-2. Arritmias cardíacas de reentrada. A. Reentrada en la unión Purkinje-ventricular. *Panel superior.* Normalmente un impulso se propaga a lo largo de la fibra de Purkinje y se divide en dos vías (1), que juntas activan el miocardio ventricular subyacente. *Panel inferior.* El impulso se propaga a lo largo de la vía derecha (3) pero queda bloqueado en la vía izquierda (2). El impulso original viaja por el miocardio ventricular, vuelve a entrar por la vía izquierda en dirección retrógrada (4) y se propaga con éxito por el área con bloqueo (5). La propagación continuada a través de este circuito *(círculo rojo)* produciría taquicardia ventricular de reentrada. **B.** Reentrada asociada a cicatriz del miocardio. *Panel superior.* Diagrama que representa un circuito de reentrada que comienza con bloqueo unidireccional. La longitud del circuito debe ser mayor que el período refractario más largo en el circuito. *Panel medio.* Figura en forma de 8, en la que se produce reentrada debido a dispersión de la refractariedad durante la taquicardia. *Panel inferior.* Circuito laberíntico anatómico creado por vetas de miocardio viable dentro de la cicatriz, con posibilidad de múltiples circuitos de reentrada. (La imagen de la derecha ha sido reproducida a partir de Benito B, Josephson ME. Ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol [Engl Ed].* 2012;65:939-955.)

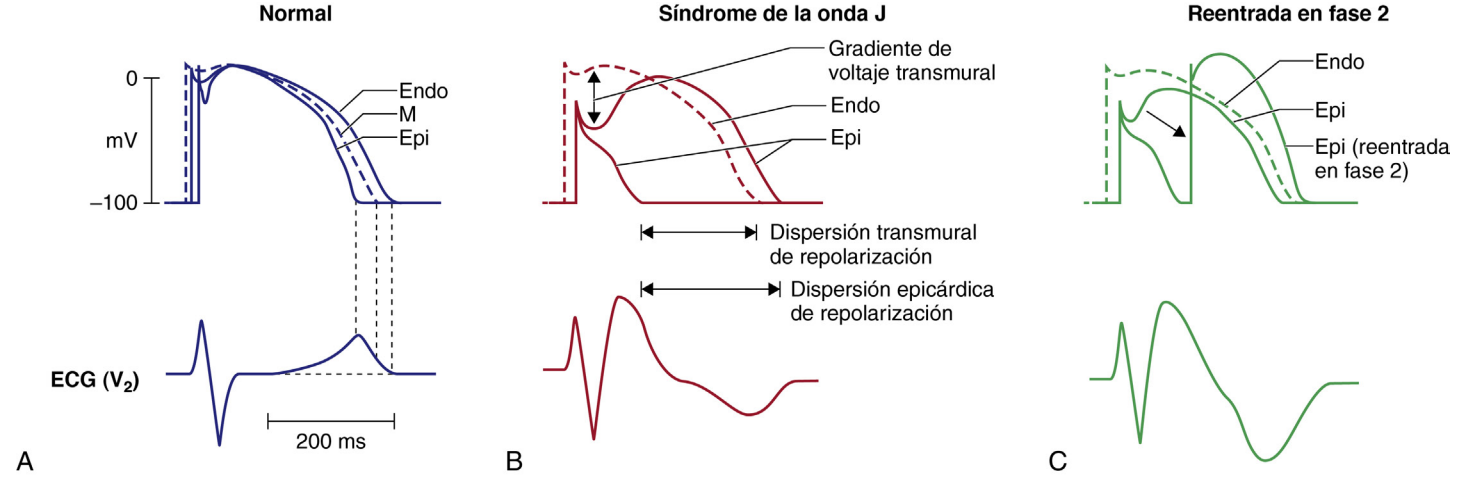

FIGURA 61-3. Base celular de los síndromes de la onda J y de reentrada en fase 2. En condiciones normales, el segmento ST es isoeléctrico por la ausencia de gradientes de voltaje transmural en la meseta del potencial de acción. La acentuación de la muesca de la fase I en condiciones fisiopatológicas, como pérdida de función de I_{Na} o aumento de función de I_{to}, conduce a pérdida de la cúpula del potencial de acción en unos sitios epicárdicos, pero no en otros, lo que da lugar a los cambios en las ondas ST y T observados de manera característica en el síndrome de Brugada. La pérdida de la cúpula del potencial de acción en el epicardio, pero no en el endocardio, da lugar al desarrollo de una marcada dispersión transmural de la repolarización y la conducción de la cúpula del potencial de acción, desde sitios en los que se mantiene hasta sitios en los que se pierde, y causa en consecuencia reexcitación local a través de un mecanismo de reentrada en la fase 2. (Modificado de Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30:9-54.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

RESUMEN

Conceptos de electrofisiología cardíaca como génesis del potencial de acción, base molecular de la excitabilidad cardíaca y mecanismos responsables de ritmos cardíacos anómalos proporcionan la base para la comprensión y la identificación de arritmias clínicamente importantes. El abordaje de los fundamentos biofísicos de los síndromes arrítmicos congénitos y del remodelado patológico observado en los síndromes arrítmicos adquiridos ya ha dado lugar a diversas y novedosas terapias dirigidas y basadas en la expresión, la función y la regulación de los canales iónicos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

62

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE ARRITMIA

JEFFREY E. OLGIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones que presentan los pacientes en quienes se sospecha una arritmia pueden ser muy variadas. Los síntomas típicos son palpitaciones, síncope y presíncope (mareo). A veces las arritmias pueden manifestarse de forma más sutil, como intolerancia al ejercicio, letargo o malestar, e incluso pueden no producir ningún síntoma. Sin embargo, otras veces las arritmias se manifiestan como una muerte súbita cardíaca abortada (parada cardíaca) (cap. 63). El diagnóstico diferencial, el pronóstico y el tratamiento de estos síntomas dependen de su gravedad (es decir, si producen o no un síncope) y de si el paciente tiene una anomalía cardíaca estructural subyacente. En general, las probabilidades de que se produzca una arritmia potencialmente mortal, como una taquicardia o una fibrilación ventricular, en un paciente con síntomas de palpitaciones o síncope son significativamente mayores si el paciente tiene una cardiopatía estructural. Por tanto, determinar si un paciente con sospecha de arritmia tiene una cardiopatía estructural es clave para su diagnóstico y su pronóstico.

Palpitaciones

Las palpitaciones, que se definen como la conciencia de un latido cardíaco irregular o rápido, se deben en la mayor parte de las ocasiones a latidos ectópicos, es decir a extrasístoles auriculares (cap. 64) y ventriculares (cap. 65) o a taquiarritmias. A menudo, una anamnesis cuidadosa permite diferenciar las palpitaciones benignas de las que necesitan un estudio más detallado. Puede ser útil pedir al paciente que golpetee con un dedo cuando sienta la palpitación. Un patrón irregularmente irregular indica una fibrilación auricular, mientras que un patrón más rápido y regular indica una taquicardia mantenida. Un síntoma fiable de que las palpitaciones se deben a una taquiarritmia, en concreto a una de tipo supraventricular, es la sensación de latido regular y rápido en el cuello. Por otra parte, los pacientes que se quejan de síntomas de extrasístoles auriculares o ventriculares suelen ser conscientes de la pausa posterior a la extrasístole o de que el gasto del latido posterior a la extrasístole es mayor que el de la propia extrasístole. La mayoría de los pacientes con síntomas indicativos de extrasístoles, pero que no tienen una taquicardia continua, no necesitan más estudios si no tienen otros síntomas ni datos de una cardiopatía estructural, es decir, si sus antecedentes cardíacos, su exploración física y su electrocardiograma (ECG) son normales (v. tabla 51-4). Sin embargo, si los síntomas no se deben a una extrasístole aislada ocasional o van acompañados de presíncope o de síncope, necesitan un estudio más detallado (fig. 62-1). El tratamiento antiarrítmico no suele ser necesario para tratar las extrasístoles auriculares o ventriculares a menos que los síntomas sean frecuentes o graves. Los β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, 25 mg/día, o atenolol, 25 mg/día) son el tratamiento de primera línea en los pacientes muy sintomáticos con extrasístoles auriculares o ventriculares.

La presentación más frecuente de las taquiarritmias son las palpitaciones. La mayor parte de las taquiarritmias en los pacientes sin cardiopatía estructural se debe a taquicardias supraventriculares (cap. 64) que ceden de forma espontánea en algunos segundos. Cuando la taquiarritmia es más prolongada suele resolverse con medidas simples. El paciente puede toser varias veces, realizar la maniobra de Valsalva, espirar forzadamente con la glotis cerrada durante varios segundos o incluso frotarse suavemente los globos oculares. El médico puede usar el masaje del seno carotídeo

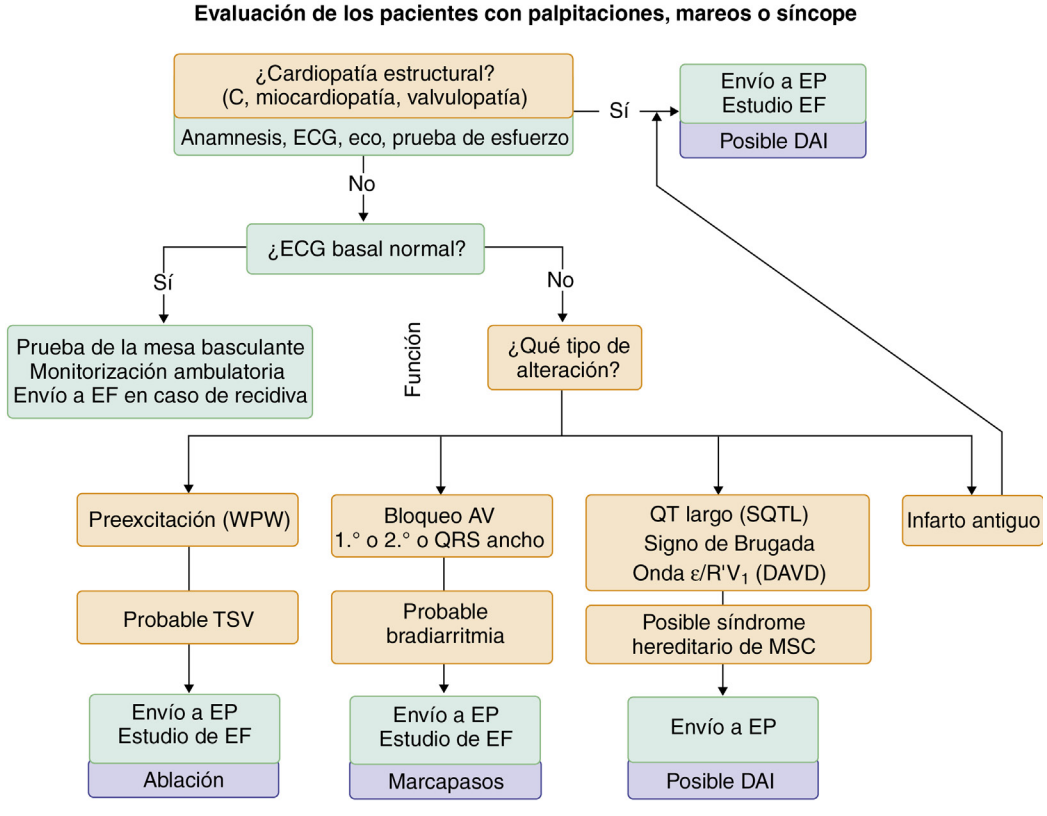

FIGURA 62-1. Algoritmo para la evaluación de los pacientes con síntomas de palpitaciones, mareos o síncope. AV = auriculoventricular; C = coronariopatía; DAI = desfibrilador automático implantable; DAVD = displasia arritmogénica ventricular derecha; ECG = electrocardiografía; Eco = ecocardiografía; EF = electrofisiología; MSC = muerte súbita de origen cardíaco; TSV = taquicardia supraventricular; SQTL = síndrome del QT largo; WPW = síndrome de Wolff-Parkinson-White.

booksmedicos.org

RESUMEN

Conceptos de electrofisiología cardíaca como génesis del potencial de acción, base molecular de la excitabilidad cardíaca y mecanismos responsables de ritmos cardíacos anómalos proporcionan la base para la comprensión y la identificación de arritmias clínicamente importantes. El abordaje de los fundamentos biofísicos de los síndromes arrítmicos congénitos y del remodelado patológico observado en los síndromes arrítmicos adquiridos ya ha dado lugar a diversas y novedosas terapias dirigidas y basadas en la expresión, la función y la regulación de los canales iónicos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

62

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE ARRITMIA

JEFFREY E. OLGIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones que presentan los pacientes en quienes se sospecha una arritmia pueden ser muy variadas. Los síntomas típicos son palpitaciones, síncope y presíncope (mareo). A veces las arritmias pueden manifestarse de forma más sutil, como intolerancia al ejercicio, letargo o malestar, e incluso pueden no producir ningún síntoma. Sin embargo, otras veces las arritmias se manifiestan como una muerte súbita cardíaca abortada (parada cardíaca) (cap. 63). El diagnóstico diferencial, el pronóstico y el tratamiento de estos síntomas dependen de su gravedad (es decir, si producen o no un síncope) y de si el paciente tiene una anomalía cardíaca estructural subyacente. En general, las probabilidades de que se produzca una arritmia potencialmente mortal, como una taquicardia o una fibrilación ventricular, en un paciente con síntomas de palpitaciones o síncope son significativamente mayores si el paciente tiene una cardiopatía estructural. Por tanto, determinar si un paciente con sospecha de arritmia tiene una cardiopatía estructural es clave para su diagnóstico y su pronóstico.

Palpitaciones

Las palpitaciones, que se definen como la conciencia de un latido cardíaco irregular o rápido, se deben en la mayor parte de las ocasiones a latidos ectópicos, es decir a extrasístoles auriculares (cap. 64) y ventriculares (cap. 65) o a taquiarritmias. A menudo, una anamnesis cuidadosa permite diferenciar las palpitaciones benignas de las que necesitan un estudio más detallado. Puede ser útil pedir al paciente que golpetee con un dedo cuando sienta la palpitación. Un patrón irregularmente irregular indica una fibrilación auricular, mientras que un patrón más rápido y regular indica una taquicardia mantenida. Un síntoma fiable de que las palpitaciones se deben a una taquiarritmia, en concreto a una de tipo supraventricular, es la sensación de latido regular y rápido en el cuello. Por otra parte, los pacientes que se quejan de síntomas de extrasístoles auriculares o ventriculares suelen ser conscientes de la pausa posterior a la extrasístole o de que el gasto del latido posterior a la extrasístole es mayor que el de la propia extrasístole. La mayoría de los pacientes con síntomas indicativos de extrasístoles, pero que no tienen una taquicardia continua, no necesitan más estudios si no tienen otros síntomas ni datos de una cardiopatía estructural, es decir, si sus antecedentes cardíacos, su exploración física y su electrocardiograma (ECG) son normales (v. tabla 51-4). Sin embargo, si los síntomas no se deben a una extrasístole aislada ocasional o van acompañados de presíncope o de síncope, necesitan un estudio más detallado (fig. 62-1). El tratamiento antiarrítmico no suele ser necesario para tratar las extrasístoles auriculares o ventriculares a menos que los síntomas sean frecuentes o graves. Los β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, 25 mg/día, o atenolol, 25 mg/día) son el tratamiento de primera línea en los pacientes muy sintomáticos con extrasístoles auriculares o ventriculares.

La presentación más frecuente de las taquiarritmias son las palpitaciones. La mayor parte de las taquiarritmias en los pacientes sin cardiopatía estructural se debe a taquicardias supraventriculares (cap. 64) que ceden de forma espontánea en algunos segundos. Cuando la taquiarritmia es más prolongada suele resolverse con medidas simples. El paciente puede toser varias veces, realizar la maniobra de Valsalva, espirar forzadamente con la glotis cerrada durante varios segundos o incluso frotarse suavemente los globos oculares. El médico puede usar el masaje del seno carotídeo

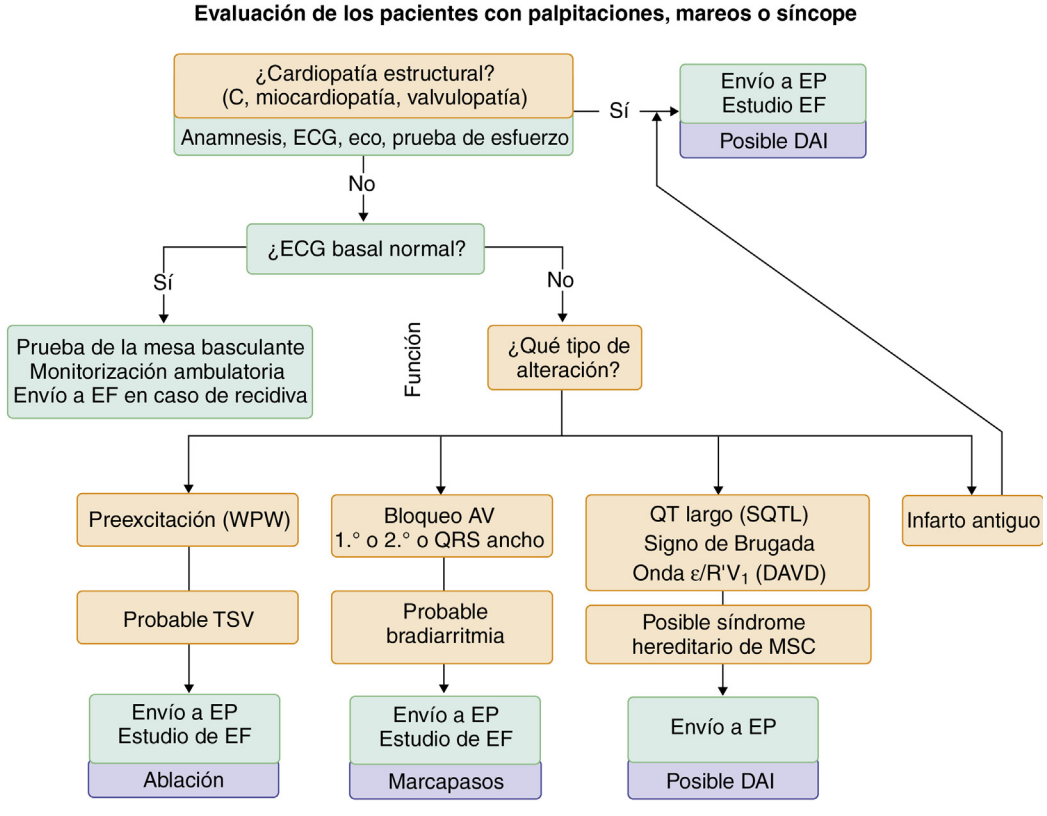

FIGURA 62-1. Algoritmo para la evaluación de los pacientes con síntomas de palpitaciones, mareos o síncope. AV = auriculoventricular; C = coronariopatía; DAI = desfibrilador automático implantable; DAVD = displasia arritmogénica ventricular derecha; ECG = electrocardiografía; Eco = ecocardiografía; EF = electrofisiología; MSC = muerte súbita de origen cardíaco; TSV = taquicardia supraventricular; SQTL = síndrome del QT largo; WPW = síndrome de Wolff-Parkinson-White.

booksmedicos.org

(cap. 64), presionando y frotando el lugar del pulso carotídeo inmediatamente por debajo del ángulo de la mandíbula durante 5-15 s. Esta maniobra debe evitarse en los ancianos y en los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular, estenosis de la arteria carótida o soplo carotídeo a la auscultación. En los enfermos con una cardiopatía estructural, las palpitaciones pueden corresponder a una taquicardia ventricular (cap. 65), sobre todo si van acompañadas de síncope o de presíncope. Las bradiarritmias casi nunca se manifiestan con palpitaciones.

Presíncope y síncope

El síncope, que se define como una pérdida brusca de conciencia, y el presíncope, que es una sensación de mareo, se deben al deterioro global del flujo sanguíneo hacia el cerebro (tabla 62-1). El síncope puede ser una manifestación de taquiarritmias, bradiarritmias o síndrome neurocardiogénico, o puede no estar relacionado con ninguna arritmia. Para excluir otras causas cardíacas (p. ej., isquemia aguda o estenosis aórtica) o neurológicas es necesario realizar una anamnesis y una exploración física cuidadosas. Los datos importantes de la anamnesis que indican una causa arrítmica del síncope son la asociación a palpitaciones y la ausencia de cualquier déficit neurológico previo o posterior al episodio. Los diagnósticos diferenciales importantes son los distintos cuadros que el paciente puede calificar de mareo. El vértigo (cap. 428), una sensación de desequilibrio o de que la «habitación gira», y la ataxia (cap. 410) pueden descartarse casi siempre mediante la anamnesis y la exploración física. También hay que evaluar la posibilidad de que haya convulsiones (cap. 403); el síncope secundario a una arritmia o el síncope neurocardiogénico suelen producir una actividad de tipo convulsivo, y las convulsiones pueden confundirse a veces con un síncope. La característica distintiva más importante es la ausencia de síntomas postictales, una característica esencial de los trastornos convulsivos, cuando el síncope se debe a una arritmia. Los pacientes con síncope por una arritmia suelen despertarse sin secuelas neurológicas, a menos que hayan tenido una parada cardíaca con hipoxia prolongada y hayan necesitado reanimación.

Dado que la mayor parte de los episodios de pérdida de conciencia no se producen bajo observación médica, la historia es la parte más importante de la evaluación (tabla 62-2). Todos los episodios de síncope deben estudiarse con detalle, con especial atención a los síntomas que los hayan precedido, a lo ocurrido durante la pérdida de conciencia, y a los síntomas y a la evolución cronológica de la recuperación de la conciencia y después, para lo cual puede ser esencial la información de un testigo.

Para el diagnóstico es importante saber qué estaba haciendo el paciente antes de los síntomas y en qué postura se encontraba, así como los síntomas que presentó cuando dio comienzo el episodio sincopal. Puede haber convulsiones o arritmias cardíacas en cualquier postura del organismo, pero los pacientes recostados rara vez presentan síncope neurocardiogénico (vasovagal) y nunca presentan hipotensión ortostática. Los pródromos de desvanecimiento, mareo (rara vez con vértigo), acúfenos bilaterales, náuseas, debilidad difusa y oscurecimiento de la visión son síntomas de hipoperfusión cerebral y apoyan el diagnóstico de síncope, que puede ser de causa cardíaca, ortostática o neurocardiogénica. La pérdida de conciencia puede ser tan rápida que no se acompañe de pródromos como en el caso de las convulsiones y de determinadas arritmias cardíacas como la asistolia, en la que la pérdida de conciencia suele tardar de 4 a 8 s si el paciente estaba de pie, pero que suele tardar de 12 a 15 s si estaba recostado. Las palpitaciones durante los pródromos son indicativas de taquiarritmia. La actividad del paciente inmediatamente antes del inicio de los síntomas también puede aportar pistas. El síncope asociado a la finalización de un esfuerzo, o que se asocia a ansiedad o a dolor, indica el origen neurocardiogénico, mientras que los síntomas asociados al esfuerzo apuntan hacia una arritmia. El síncope asociado a un cambio de postura corresponde a causas ortostáticas, mientras que el asociado al esfuerzo para orinar señala a un síncope neurocardiogénico secundario a una situación.

Es muy útil la descripción por un testigo de lo ocurrido durante el episodio de pérdida de la conciencia. Aunque las convulsiones generalizadas producen rigidez corporal y agitación de las extremidades, estos movimientos pueden deberse a hipoperfusión cerebral, especialmente si no se restaura la perfusión rápidamente. Es frecuente que tal agitación muscular sea multifocal, y puede ser sincrónica o asincrónica. Al contrario que las convulsiones epilépticas, que suelen producir actividad tonicoclónica durante 1-2 min como mínimo, en el síncope, la agitación muscular rara vez dura más de 30 s. Si persiste una arritmia o si el paciente se mantiene erguido, puede haber una rigidez tónica del organismo, seguida por agitación de las extremidades. En ocasiones se observan movimientos idénticos a una convulsión tonicoclónica, y se puede diagnosticar epilepsia erróneamente. A menudo la incontinencia urinaria durante el episodio se utiliza para respaldar o refutar el diagnóstico de epilepsia; pero si una persona con la vejiga llena se desmaya puede presentar incontinencia, cosa que no ocurre cuando hay convulsiones con la vejiga vacía. Morderse la lengua es más indicativo de convulsiones.

Probablemente el dato más importante para diferenciar las convulsiones del síncope sea el tiempo empleado para recuperar la conciencia y la orientación.

TABLA 62-1 CAUSAS DE SÍNCOPE Y SU PREVALENCIA

CAUSAS NEUROCARDIOGÉNICAS
Vasovagal (8-41% de los pacientes)
Situacional (1-8% de los pacientes)
Micción
Defecación
Deglución
Tos
Síncope del seno carotídeo (0,4% de los pacientes)
Neuralgias
Trastornos psiquiátricos
Medicamentos, ejercicio
HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA (4-10% DE LOS PACIENTES)
DISMINUCIÓN DEL GASTO CARDÍACO
Obstrucción del flujo (1-8% de los pacientes)
Obstrucción del flujo de salida o de entrada del ventrículo izquierdo: estenosis aórtica, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis mitral, mixoma
Obstrucción del flujo de salida o de entrada del ventrículo derecho: estenosis pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, mixoma
Otras cardiopatías
Fallo de la bomba, infarto de miocardio, coronariopatía, espasmo coronario, taponamiento, disección aórtica
ARRITMIAS (4-38% DE LOS PACIENTES)
Bradiarritmias: enfermedad del nódulo sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, avería del marcapasos, bradiarritmias inducidas por fármacos
Taquiarritmias: taquicardia ventricular, *torsades de pointes* (p. ej., asociada a síndrome del QT largo congénito o a prolongación del QT adquirida), taquicardia supraventricular
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS (3-32% DE LOS PACIENTES)
Migraña
Ataques isquémicos transitorios
DESCONOCIDAS (13-41% DE LOS PACIENTES)

Adaptado de Kapoor W. Approach to the patient with syncope. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2003.

TABLA 62-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS INDICATIVAS DE CAUSAS ESPECÍFICAS

CONSIDERACIÓN DIAGNÓSTICA
Neurocardiogénica
Síntomas tras permanecer de pie mucho tiempo sin moverse, dolor súbito inesperado, temor, o visión, sonido u olor desagradables
Síncope en un deportista bien entrenado (sin cardiopatía) tras el esfuerzo
Síncope situacional durante micción, tos, deglución o defecación, o inmediatamente después
Síncope con dolor de garganta o facial (neuralgia del glosofaríngeo o el trigémino)
Cardiopatía orgánica (p. ej., coronariopatía, estenosis aórtica, arritmia primaria, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, hipertensión pulmonar)
Breve pérdida de conciencia, sin pródromos, con antecedentes de cardiopatía
Síncope con esfuerzo
Antecedentes familiares de muerte súbita
Neurológica
Convulsiones: confusión durante > 5 min tras recuperar la conciencia
Ataque isquémico transitorio, robo de la subclavia, migraña basilar: síncope asociado a vértigo, disartria, diplopía, ejercicio con los brazos
Migraña: síncope asociado a cefaleas previas
Otras consideraciones vasculares
Seno carotídeo: síncope con rotación de la cabeza o presión sobre el seno carotídeo (tumores, afeitado, collares apretados)
Hipotensión ortostática: síncope inmediatamente después de ponerse de pie
Robo de la subclavia o disección aórtica: diferencias de presión arterial o pulso en los brazos
Inducida por fármacos
El paciente toma un fármaco que puede producir síndrome del QT largo, hipotensión ortostática o bradicardia
Enfermedad psiquiátrica
Síncope frecuente, molestias somáticas, sin cardiopatía

Adaptado de Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med.* 2000;343:1856-1862.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Después de un síncope neurocardiogénico la orientación se recupera unos segundos después que la conciencia. Después de un síncope asociado a una arritmia que revierte sola, la orientación suele recuperarse con rapidez (0-10 s). Las arritmias con peligro para la vida (p. ej., asistolia o fibrilación ventricular prolongadas) no suelen resolverse sin reanimación, y la confusión posterior a la recuperación de la conciencia puede ser permanente, debido a una lesión encefálica isquémica (cap. 63). En comparación, la confusión después de las convulsiones, que a menudo se acompañan de agitación, dura de 2 a 20 min después de que se recupera la conciencia.

DIAGNÓSTICO

Las arritmias se dividen en general en bradiarritmias (frecuencias cardíacas lentas), taquiarritmias (frecuencias cardíacas rápidas) y extrasístoles (latidos únicos de origen auricular [v. fig. 64-10] o ventricular [v. fig. 65-1], respectivamente) (v. tabla 62-1). Aunque no es una arritmia primaria, el síncope neurocardiogénico, también conocido como síncope vasovagal, es un diagnóstico relacionado con ellas y su tratamiento es similar porque sus síntomas suelen ser parecidos y porque provoca una bradicardia secundaria (v. más adelante).[1] Un abordaje sistemático permite optimizar la probabilidad de identificar la causa de la pérdida de conciencia transitoria (tabla 62-3).

Bradiarritmias

Las bradiarritmias (cap. 64) pueden deberse a una disfunción del nódulo sinusal, del nódulo auriculoventricular (AV) o del sistema de His-Purkinje (posterior al nódulo AV). La bradicardia sinusal se manifiesta como una frecuencia auricular (sinusal) lenta que puede aparecer en reposo o con un ritmo inadecuadamente lento durante el ejercicio (incompetencia cronótropa). La parada sinusal puede ser intermitente cuando una pérdida transitoria de la actividad sinusal (pérdida de la onda P en el ECG) produce breves pausas sinusales, o persistente cuando la pérdida de la activación auricular se prolonga. El ritmo sinusal, e incluso la presencia de pausas sinusales, dependen del tono vegetativo. Por tanto, las personas sanas, sobre todo los jóvenes y los deportistas de élite (con tono vagal alto), tienen a veces ritmos sinusales lentos, sobre todo durante el sueño. Una pausa sinusal de más de 3 s se considera patológica si se asocia a síntomas mientras el paciente está despierto. La bradicardia sinusal y la parada sinusal pueden deberse también a fármacos, sobre todo a β-bloqueantes o a antagonistas del calcio. Cuando no son «fisiológicas» ni se deben a fármacos, las bradicardias y las paradas sinusales son consecuencia de alteraciones intrínsecas del sistema de conducción. La bradicardia sinusal, en concreto si es intermitente, puede indicar también una enfermedad de la arteria coronaria derecha.

Las bradiarritmias por enfermedad del nódulo AV se deben a la falta de conducción del impulso desde la aurícula al ventrículo. Como sucede con el nódulo sinusal, el tono vegetativo ejerce una gran influencia en el nódulo AV. El bloqueo AV de segundo grado de Mobitz de tipo I (bloqueo de Wenckebach; v. fig. 64-6) puede encontrarse en períodos de tono vagal elevado (p. ej., durante el sueño) y no es necesariamente patológico; por ejemplo, no progresa a un bloqueo cardíaco completo ni se asocia a ampliación del complejo QRS. Muchos fármacos, entre ellos los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio, suelen producir un bloqueo AV de primer grado, por lo que deben considerarse como una causa posible de un bloqueo AV de cualquier grado. El bloqueo de Mobitz de tipo II (v. fig. 64-7) indica que el lugar del bloqueo AV se encuentra por debajo del nódulo AV en el sistema de His-Purkinje, una zona insensible al tono vegetativo; el QRS resultante es ancho y las probabilidades de progresión a un bloqueo cardíaco completo son altas (bloqueo AV de tercer grado; v. figs. 64-8 y 64-9). El bloqueo auriculoventricular paroxístico idiopático, detectado mediante control ECG continuo, también produce síncope. El bloqueo cardíaco completo intermitente, que puede dar lugar a caídas o ataques de Stokes-Adams, suele ir precedido de signos anómalos en los ECG previos como son un bloqueo de rama o un bloqueo AV de segundo grado. El tratamiento de elección de las bradiarritmias sintomáticas o de las que es probable que progresen a un bloqueo cardíaco completo es la implantación de un marcapasos permanente (cap. 66).

Taquiarritmias

Las taquiarritmias pueden originarse en la aurícula o el nódulo AV (taquicardia supraventricular) o en el ventrículo (taquicardia ventricular). Las taquiarritmias supraventriculares que pueden asociarse a palpitaciones, presíncope o síncope son la taquicardia auricular (v. fig. 64-16), la taquicardia de reentrada en el nódulo AV (v. fig. 64-15), la taquicardia de la unión AV (v. fig. 64-18), el aleteo auricular (v. fig. 64-21) y la fibrilación auricular (v. fig. 64-22) que a veces se asocian a vías de conducción accesorias que facilitan la reentrada necesaria para mantener la arritmia. Las taquiarritmias ventriculares incluyen varias formas de taquicardia ventricular (v. fig. 65-2 a 65-4). El tratamiento depende de la taquiarritmia concreta y de la causa que la produce (tabla 62-4; v. tablas 64-5 y 64-6) (caps. 63 a 66).

TABLA 62-3 RESUMEN DE RECOMENDACIONES CLÍNICAS PARA LA PÉRDIDA DE CONCIENCIA TRANSITORIA

ASPECTO	RECOMENDACIONES
Valoración inicial	Anamnesis detallada, especialmente de testigos Exploración clínica completa ECG de 12 derivaciones
Desmayos no complicados	Los aspectos que considerar comprenden: Postura: desmayo en bipedestación prolongada o episodios previos evitados tumbándose Factores provocadores, como dolor o técnica médica Síntomas prodrómicos, como sudoración o sensación de calor antes de una PCT No se requieren ulteriores investigaciones ni derivación al especialista
Epilepsia	Posibles indicadores son lengua mordida, giro de la cabeza hacia un lado durante la PCT; ausencia de recuerdo de comportamiento anómalo antes, durante o después de la PCT; postura inusual; sacudidas prolongadas de las extremidades (la actividad seudoconvulsiva se produce a veces durante el síncope o los desmayos no complicados); confusión tras el episodio o sensación prodrómica de *déjà vu* o *jamais vu* En presencia de signos de epilepsia, debe remitirse de inmediato al paciente a un especialista No se debe obtener un EEG antes de la valoración neurológica Ha de considerarse que la actividad seudoconvulsiva breve a menudo coincide con el síncope o el desmayo no complicado No se debe sospechar epilepsia si no hay signos indicativos. Cuando la causa de la PCT es incierta, ha de procederse a una ulterior valoración cardiovascular
Derivación urgente al especialista	Tratar de inmediato los problemas de urgencia clínica (p. ej., bloqueo AV completo o hemorragia grave) Organizar una valoración cardiovascular urgente por un especialista para pacientes con riesgo de episodios adversos graves (p. ej., intervalo QT largo, arritmia cardíaca o cardiopatía estructural)
Ulterior valoración cardiovascular	Abordar los trastornos específicos que pueden causar PCT, como hipotensión ortostática, síndrome del seno carotídeo, cardiopatía estructural o arritmia cardíaca La valoración ha de incluir repetición de la anamnesis, la exploración clínica y el ECG de 12 derivaciones En caso de sospecha de arritmia cardíaca o PCT, debe procederse a un ECG ambulatorio para una mejor evaluación: Episodios muy frecuentes: monitorización Holter de 24-48 h Episodios moderadamente frecuentes: monitorización de episodios externa Episodios infrecuentes: registrador de episodios implantable

AV = auriculoventricular; ECG = electrocardiograma; EEG = electroencefalograma; PCT = pérdida de conciencia transitoria.
Adaptado de Cooper PN, et al. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for management of transient loss of consciousness. *Ann Intern Med.* 2011;155:543-549.

Síncope neurocardiogénico y síndromes relacionados

El síndrome neurocardiogénico consiste en la aparición brusca de un mareo o de una pérdida de conciencia debido a reflejos vegetativos; es más frecuente en pacientes jóvenes (adolescencia hasta el tercer decenio de la vida). A veces se denomina episodio vasovagal, desmayo común o síncope situacional, si está claro que se debe a una actividad concreta (como hacer fuerza para orinar). Algunas familias presentan síncope vasovagal autosómico dominante, genéticamente heterogéneo pero que parece asociarse al cromosoma 15q26.[2]

En esta forma de síncope neurocardiogénico, el aumento de los impulsos parasimpáticos, bien por una estimulación directa (p. ej., la micción, la defecación, el dolor abdominal u otros cuadros gastrointestinales) o como un reflejo en respuesta a la estimulación simpática (p. ej., la visión de la sangre, la interrupción brusca de un ejercicio), produce una dilatación arterial (respuesta vasodilatadora) y una inhibición de la actividad de los nódulos del seno y AV (respuesta cardioinhibidora). La consecuencia es una disminución transitoria de la presión arterial que suele manifestarse como un mareo o un síncope. Como se asocian a descargas parasimpáticas (vagales), los episodios van acompañados a menudo de náuseas, diaforesis y salivación. Los análisis gemelares aportan sólidas evidencias de factores genéticos implicados en el síncope vasovagal.

El tratamiento de esta forma de síncope puede ser difícil. Los tratamientos más efectivos son el conductual (evitación de los desencadenantes), el uso de medias compresivas y el mantenimiento de una hidratación y de una ingesta de sal adecuados. El episodio agudo puede abortarse tumbándose con los pies elevados al

booksmedicos.org

TABLA 62-4 INDICACIONES PARA LA OBSERVACIÓN INICIAL Y LA EVALUACIÓN RÁPIDA DEL SÍNCOPE

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY*	CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY†
Cardiopatía coronaria o estructural conocida, insuficiencia cardíaca o arritmia previa	Insuficiencia cardíaca o antecedentes de cardiopatía isquémica, arrítmica, obstructiva o valvular
ECG que muestra taquicardia ventricular no sostenida, bloqueo bifascicular, bradicardia sinusal < 50 latidos/min, bloqueo sinoauricular, preexcitación o evidencia de enfermedad hereditaria	ECG anómalo: arritmia, enfermedad de la conducción, nueva isquemia o evidencia de infarto de miocardio previo
Síncope durante el esfuerzo o en decúbito supino, palpitaciones previas a síncope, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca	Presión arterial sistólica < 90 mmHg
Enfermedades concomitantes importantes (p. ej., anemia grave, trastornos electrolíticos)	Enfermedades concomitantes: edad > 60 años, disnea, hematocrito < 30%, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca antes de los 50 años, síncope en decúbito supino, síncope durante el ejercicio, síncope sin síntomas prodrómicos

ECG = electrocardiograma.
*Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2009;30:2631-2671.
†Sheldon RS, Morillo CA, Krahn AD, et al. Standardized approaches to the investigation of syncope: Canadian Cardiovascular Society position paper. *Can J Cardiol.* 2011;27:246-253.

tiempo que se realizan ejercicios isométricos con las manos. El tratamiento médico con β-bloqueantes (pindolol, 5-15 mg dos veces al día), mineralocorticoides (fludrocortisona, 0,1 mg/día), paroxetina (10-20 mg/día) o midodrina (un agonista α-adrenérgico y vasoconstrictor, 5-10 mg tres veces al día) puede reducir la frecuencia de las recidivas, aunque la eficacia de los β-bloqueantes en la reducción de los episodios sincopales es inconstante.

En raras ocasiones, el síncope situacional se asocia a la deglución o a la tos. La deglución puede desencadenar reflejos del tronco del encéfalo que ocasionan bradiarritmias inducidas por vía vagal, con el consiguiente síncope. Este fenómeno puede asociarse a dolor intenso en el pilar de las amígdalas e irradiarse al oído (es decir, neuralgia glosofaríngea; cap. 398). Habitualmente el dolor se puede evitar con carbamacepina (400-1.000 mg/día en dosis orales divididas en dos o tres veces al día); en casos resistentes, se pueden añadir 300 mg en dosis divididas entre una y cuatro veces al día de fenitoína. El síncope puede estar relacionado con la tos si esta es intensa y repetida; aumentan la presión torácica y el tono vagal, o disminuye transitoriamente el flujo de salida de las venas intracraneales, seguido por un aumento transitorio de la presión intracraneal y una alteración del flujo sanguíneo.

Otra causa de síncope relacionada con este mecanismo es la hipersensibilidad del cuerpo carotídeo, en la que la estimulación directa de este órgano aumenta el tono vagal. El cuadro suele verse en pacientes de edad avanzada (sobre todo en hombres mayores de 60 años de edad) en los que los episodios se asocian a una estimulación mecánica del cuello (p. ej., giro de la cabeza, afeitado, collares o corbatas apretados). El uso de β-bloqueantes, antagonistas del calcio y digital puede exacerbar o predisponer a este trastorno. Esta forma de síncope se diagnostica documentando pausas mayores de 3 s en respuesta al masaje del seno carotídeo, y se trata con un marcapasos porque la estimulación del cuerpo carotídeo no produce una vasodilatación importante.

La hipotensión postural u ortostática puede causar síncope recurrente. La anamnesis confirma que el paciente se encuentra erguido durante los ataques, que los síntomas prodrómicos son de hipoperfusión cerebral, y que disminuyen al tumbar al paciente. El diagnóstico se confirma por una reducción de 30 mmHg o más de la presión arterial sistólica o de 10 mmHg en la diastólica entre las posiciones de bipedestación y decúbito. Entre las numerosas causas están los fármacos, las polineuropatías (cap. 420) y los trastornos neurodegenerativos (cap. 409).

El síncope cerebrovascular se debe a la hipoperfusión cerebral causada por fenómenos vasculares, al contrario que la hipotensión generalizada causada por arritmias o por reflejos neurocardiogénicos. La pérdida de conciencia puede ser un componente de un ataque isquémico transitorio de la arteria basilar, pero casi siempre la pérdida de conciencia se acompaña o se ve precedida por otros síntomas del tronco del encéfalo. El vértigo es el más habitual, pero también son frecuentes la diplopía o los trastornos del campo visual, el entumecimiento hemifacial o peribucal, y la disartria o ataxia. El paciente puede tardar de 30 a 60 min en recuperar la conciencia. Aunque los antecedentes y la presentación clínica sugieren el diagnóstico, puede ser útil obtener imágenes para confirmarlo. Los estudios Doppler de la carótida pueden mostrar diversos grados de estenosis, especialmente en personas mayores. Sin embargo, para perder la conciencia deben afectarse los dos hemisferios; es decir, la estenosis de una sola carótida no causa el síncope. Los estudios transcraneales con Doppler o la angiografía de la arteria basilar con resonancia magnética solo están indicados si hay síntomas de isquemia del tronco del encéfalo sumados a la pérdida de conciencia; son frecuentes los resultados positivos falsos, especialmente con el envejecimiento. Estos pacientes, que corren riesgo de presentar ictus de la arteria basilar, deben recibir tratamiento con ácido acetilsalicílico; se evaluará la posibilidad de administrarles otros tratamientos (p. ej., intervención quirúrgica, implantación de endoprótesis) adecuados para sus síntomas y su anatomía (cap. 407).

Otros síndromes que pueden causar síncope son la estenosis de la arteria subclavia, que puede dar lugar a un flujo sanguíneo anterógrado desde la arteria vertebral hasta un brazo, con la consiguiente hipoperfusión del tronco del encéfalo (es decir, síndrome del robo de la subclavia). Casi siempre se encuentra asimetría en la presión sistólica en las extremidades superiores, que por término medio suele ser de 45 mmHg. Los síntomas del tronco del encéfalo son similares a los de los ataques isquémicos transitorios de la basilar, incluida la pérdida de la conciencia, pero es infrecuente que se produzca un ictus ulterior por robo de la subclavia. El tratamiento de elección es la reparación de la estenosis. También puede haber síncope en hasta el 10% de los pacientes con migraña de la arteria basilar (cap. 398). Puede tener una manifestación postural (ortostática) o asociarse a otros síntomas de la arteria basilar.

El síncope neuropsiquiátrico es un diagnóstico de exclusión, pero apuntan hacia él la juventud, la elevada frecuencia de los episodios, los síntomas múltiples (p. ej., mareo, vértigo, desvanecimiento, entumecimiento) y la replicación de los síntomas del paciente mediante hiperventilación con la boca abierta durante 2 o 3 min. Si el paciente tiene los ojos abiertos cuando le sobrevienen el síncope o las convulsiones, a menudo con desviación de la mirada, es frecuente que los episodios psicógenos empiecen al cerrar los ojos.

Las convulsiones (cap. 403) pueden causar pérdida de conciencia y en ocasiones aparecen clínicamente como síncope. Pero la presentación de las convulsiones suele ser característica e incluyen una fase postictal, mientras que la mayoría de los pacientes que presentan un episodio de síncope recuperan la conciencia enseguida, salvo que la perfusión cerebral esté tan comprometida que cause una convulsión secundaria o anoxia persistente y lesión cerebral.

Pruebas diagnósticas

Electrocardiografía

El ECG inicial es esencial en la evaluación de un paciente con palpitaciones o síncope. La presencia de preexcitación ventricular, que se manifiesta con un intervalo PR corto y una onda δ (v. fig. 64-19), establece el diagnóstico probable de síndrome de Wolff-Parkinson-White en un paciente con palpitaciones y taquicardia AV con reciprocidad (cap. 64), y también puede usarse para determinar la localización de la vía accesoria responsable. El ECG basal proporciona información predictiva útil sobre la probabilidad de que las bradiarritmias sean responsables de las alteraciones del sistema de conducción (p. ej., la bradicardia sinusal indica una disfunción del nódulo sinusal, una prolongación del intervalo PR apunta a una alteración del nódulo AV y la ampliación del QRS es un signo de alteración por debajo del nódulo AV). El ECG también es útil para diagnosticar un infarto de miocardio previo (p. ej., ondas Q patológicas), lo que hace pensar en la posibilidad de una taquicardia ventricular como posible causa del síncope o de las palpitaciones. Alteraciones como la prolongación del intervalo QT en un paciente con síncope y antecedentes familiares de síncope o de muerte súbita apuntan a uno de los síndromes congénitos del QT largo (cap. 65). Un bloqueo incompleto de rama derecha con elevación combada del segmento ST en las derivaciones V_1 o V_2 del ECG en un paciente con síncope o palpitaciones apoyan un síndrome de Brugada, mientras que una onda ε, un bloqueo incompleto de rama derecha y ondas T invertidas en V_1 apuntan a una displasia ventricular derecha (cap. 65). En todos estos síndromes existe un aumento del riesgo de recidiva del síncope y de muerte súbita si no se tratan (caps. 63 a 65). El síndrome del QT corto también predispone a las arritmias ventriculares, si bien actualmente no existe una definición clara de la duración del segmento QT corto patológico.

El ECG realizado durante el episodio de palpitaciones es extraordinariamente útil para el diagnóstico definitivo. En las taquicardias con complejos QRS estrechos, a menudo puede establecerse cuál es la taquicardia supraventricular específica si durante los síntomas se hace un ECG de 12 derivaciones (fig. 62-2). Además, en las taquicardias con complejos QRS anchos, el ECG de 12 derivaciones ayuda a distinguir una taquicardia supraventricular (con aberración) de una ventricular (fig. 62-3). La presencia de latidos de fusión o de disociación AV durante una taquicardia con complejos QRS anchos conduce al diagnóstico de taquicardia ventricular. En las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

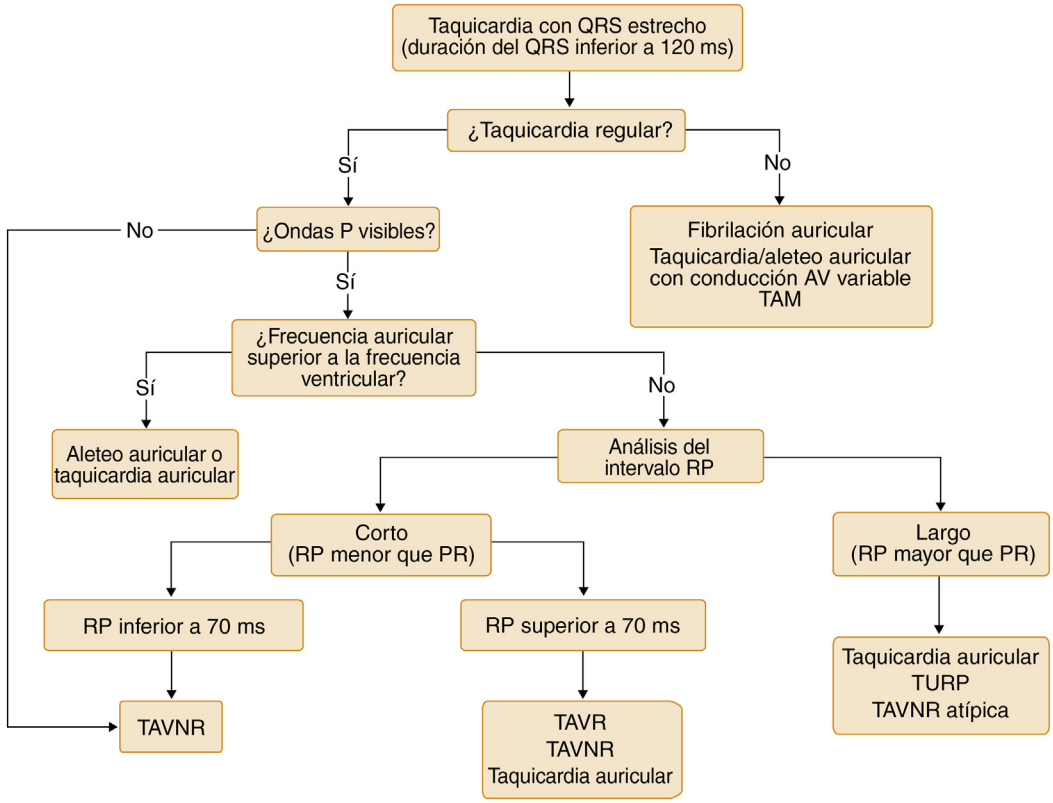

FIGURA 62-2. Algoritmo ECG para el diagnóstico de las taquicardias con complejo estrecho. TAM = taquicardia auricular multifocal; TAVNR = taquicardia auriculoventricular nodular reciprocante; TAVR = taquicardia auriculoventricular reciprocante; TURP = forma permanente de taquicardia de la unión reciprocante. (Tomado de Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. *Circulation.* 2003;108:1871-1909.)

taquicardias ventriculares, la morfología del complejo QRS ayuda a determinar la localización del foco ectópico y a identificar la taquicardia ventricular idiopática (infundíbulo de salida del ventrículo derecho o fascicular) cuya evolución es mucho más benigna que la de la taquicardia ventricular asociada a cardiopatía isquémica (cap. 65).

El efecto del masaje del seno carotídeo, de las maniobras vagales o de la adenosina (administrada en una inyección i.v. rápida de 6 mg que puede repetirse con una dosis de 12 mg si la primera es ineficaz) sobre la taquicardia ventricular también ayuda a limitar el diagnóstico diferencial. Estas maniobras reducen la velocidad de la conducción a través del nódulo AV, por lo que es probable que en las taquicardias que se interrumpen con cualquiera de ellas, este nódulo sea un componente esencial del circuito de reentrada (taquicardia reentrante del nódulo AV o taquicardia reentrante AV). Si la maniobra produce un bloqueo AV pero no interrumpe la arritmia, las causas probables son la fibrilación auricular, el aleteo auricular y las taquicardias auriculares (o a veces la taquicardia ventricular si el QRS es amplio). En raras ocasiones, las taquicardias auriculares y algunas taquicardias ventriculares idiopáticas pueden interrumpirse cuando se administra adenosina. En el momento del inicio y la terminación de la taquicardia pueden obtenerse pistas importantes sobre su mecanismo específico, por lo que resulta muy útil obtener un registro electrocardiográfico continuo de 12 derivaciones mientras se hace el masaje carotídeo o se administra la adenosina.

En las bradicardias, el ECG ayuda a determinar el punto del sistema de conducción (nódulo sinusal, nódulo AV o fascículo de His) responsable del trastorno del ritmo. La bradicardia sinusal se diagnostica cuando una frecuencia auricular (onda P) lenta (< 50 latidos/min en reposo) pasa al ventrículo. La parada sinusal o las pausas sinusales se diagnostican por ausencia o caída de las ondas P. El bloqueo AV de primer grado (v. fig. 64-5) es definido por prolongación del intervalo PR (> 200 ms), y el bloqueo de segundo grado por falta de conducción de algunas ondas P al ventrículo (onda P sin el correspondiente complejo QRS); el bloqueo AV de segundo grado de Mobitz de tipo 1 (también conocido como bloqueo de Wenckebach; v. fig. 64-6) se caracteriza por el alargamiento progresivo del intervalo PR hasta que una onda P no va seguida del QRS. Esta forma de bloqueo AV suele verse en pacientes jóvenes, suele ser benigno y es raro que progrese a un bloqueo AV de tercer grado. El bloqueo AV de segundo grado de Mobitz de tipo II (v. fig. 64-7), que se caracteriza por una pérdida brusca e inesperada de la conducción de una onda P al ventrículo (caída del QRS), indica una enfermedad del sistema de His-Purkinje y, a menudo, progresa a un bloqueo cardíaco completo. El bloqueo cardíaco completo o bloqueo AV de tercer grado (v. figs. 64-8 y 64-9) se diagnostica por la disociación entre las ondas P y los complejos QRS, con una frecuencia auricular mayor que la ventricular.

Monitorización ambulatoria

Cuando los síntomas son intermitentes, como sucede con las palpitaciones, los mareos o el síncope, suele ser difícil obtener un ECG de 12 derivaciones durante los episodios. Por tanto, la monitorización ambulatoria, que permite registrar el ECG durante períodos largos, es una herramienta vital para el diagnóstico de estos casos. En la actualidad existen tres tipos de monitorización ambulatoria: los monitores Holter, que registran el ECG de forma continua durante 24-48 h, los monitores de episodios, que son aparatos que solo registran episodios concretos (cuando el paciente los activa porque nota los síntomas o cuando el aparato detecta una frecuencia cardíaca por encima o por debajo de un umbral preestablecido) y que pueden llevarse durante 1 mes o más, y los registradores implantables que funcionan igual que los monitores de episodios pero que pueden usarse durante un período de hasta 14 meses. Además, las unidades de telemetría domiciliaria permiten controlar a los pacientes de forma remota, prolongada y continua mediante conexiones inalámbricas o por internet. La elección entre las distintas opciones de monitorización ambulatoria depende en gran parte de la frecuencia de los síntomas y de la probabilidad de capturar un episodio en un período de monitorización determinado.

La monitorización ambulatoria solo es diagnóstica si existen anomalías durante los síntomas o si el paciente tiene síntomas típicos sin anomalías concurrentes. Un registro «normal» no es diagnóstico si el paciente no tiene síntomas durante el período en cuestión.

Monitores Holter

Los monitores Holter utilizan una cinta (en los aparatos antiguos) o un medio digital (en los modernos) para efectuar un registro continuo del ECG de superficie de 3, 5 o 12 derivaciones, generalmente durante entre 24 y 48 h, aunque pueden hacerlo durante 3 semanas o más, cuando proceda. El procesamiento, la impresión y el análisis de los registros se efectúan a continuación mediante un sistema comercial. Además del registro del ritmo, pueden automatizarse la variabilidad de la frecuencia cardíaca, los cambios del segmento ST y los recuentos exactos de las extrasístoles auriculares y ventriculares. Algunos sistemas permiten la extrapolación para producir un registro «virtual» de 12 derivaciones en cualquier momento durante el período

booksmedicos.org

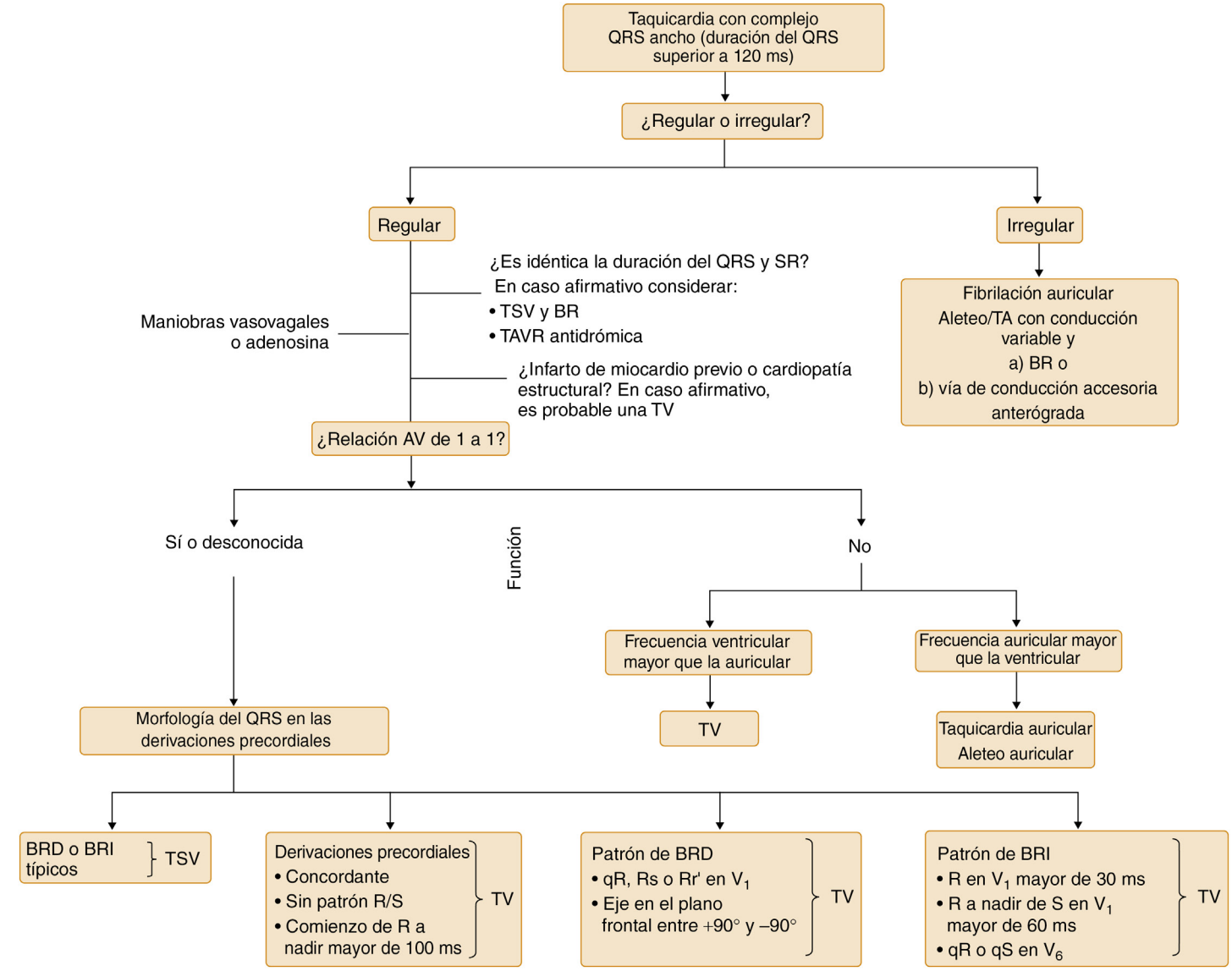

FIGURA 62-3. Algoritmo ECG para el diagnóstico de las taquicardias con complejo ancho. AV = auriculoventricular; BR = bloqueo de rama; BRD = bloqueo de rama derecha; BRI = bloqueo de rama izquierda; FV = fibrilación ventricular; RS = ritmo sinusal; TA = taquicardia auricular; TAR = taquicardia auriculoventricular con reciprocidad; TSV = taquicardia supraventricular; TV = taquicardia ventricular. (Tomado de Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. *Circulation.* 2003;108:1871-1909.)

de monitorización. La monitorización Holter es útil para detectar síntomas frecuentes (que se producen varias veces al día) y para el diagnóstico de la disfunción del nódulo sinusal (parada del nódulo sinusal, síndrome del seno enfermo) y de un bloqueo AV intermitente. También puede ser útil para valorar si el control de la frecuencia ventricular es adecuado en los pacientes con fibrilación auricular.

Monitores de episodios

Los monitores de episodios, también conocidos como registradores de bucle, están diseñados para registrar episodios intermitentes a lo largo de períodos de tiempo dilatados (semanas o meses) y son útiles en pacientes en los que los síntomas son poco frecuentes. El sistema registra el ECG en un sistema de bucle que se actualiza y se reescribe de forma continua. La duración de la memoria varía de algunos segundos a pocos minutos y suele ser programable. Cuando se activa, la información se «cierra» en la memoria y continúa registrando hacia delante durante un intervalo temporal preprogramado. Los sistemas más modernos permiten la activación tanto por el paciente (cuando nota los síntomas) como por los episodios (cuando la frecuencia cardíaca se sitúa por encima o por debajo de un umbral preprogramado). Algunos aparatos tienen algoritmos para detectar y registrar automáticamente la fibrilación auricular, con independencia de cuál sea la frecuencia cardíaca. Una vez registrado el episodio, el paciente transmite el registro por teléfono a una recepción central. Los nuevos sistemas utilizan tecnología de telefonía móvil para transmitir los datos automáticamente. Algunos monitores de episodios requieren electrodos similares a los de los monitores Holter, mientras que otros se llevan en la muñeca o se encuentran en pequeños aparatos del tamaño de una pequeña tarjeta de crédito que se colocan en el pecho durante los síntomas. Este último modelo solo es útil en los pacientes cuyos síntomas duran varios minutos y que no tienen síncope.

Monitores de bucle implantables

Los monitores de bucle implantables son pequeños aparatos con electrodos integrados que se implantan en una pequeña bolsa subcutánea mediante una intervención sencilla, habitualmente en el laboratorio de electrofisiología. En lo que se refiere al registro del ECG, su función es similar a la de los monitores de episodios. Los pacientes pueden activar el aparato con un pequeño transmisor, o el aparato se dispara automáticamente ante frecuencias cardíacas preprogramadas. De la misma forma que se interroga a los marcapasos, una computadora interroga a estos monitores para programar sus parámetros y obtener los ECG que se hayan registrado. En pacientes con síncope recurrente y difícil de diagnosticar, un monitor de bucle implantable es mejor que la combinación de mesa basculante, monitor de bucle externo y estudios de electrofisiología.[A1]

Prueba de la mesa basculante

La prueba de la mesa basculante se usa para confirmar el diagnóstico de síndrome neurocardiogénico. Consiste en una monitorización continua de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial con el paciente con la cabeza levantada. Tras una medición basal en posición supina, se inclina al paciente subiendo la cabeza de 60° a 80°

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

durante 60 min. En algunos laboratorios se utiliza isoproterenol o nitroglicerina como provocación adicional. El resultado positivo es una caída brusca e importante de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, con síntomas asociados reproducibles (síncope). Como la proporción de falsos positivos es apreciable, lo mejor es utilizar esta prueba como método de confirmación en los pacientes con antecedentes indicativos de síncope neurocardiogénico o en los pacientes con síncope en los que se han excluido una cardiopatía estructural y las demás causas de síncope.

Estudios electrofisiológicos

Los estudios electrofisiológicos consisten en la colocación de varios catéteres intravenosos en el corazón para efectuar mediciones temporales de electrocardiogramas intracardíacos y colocar un marcapasos. Los estudios electrofisiológicos ayudan a identificar el mecanismo preciso de las taquiarritmias y son un paso previo necesario en la ablación curativa (cap. 66). Durante los estudios electrofisiológicos es fácil inducir la mayoría de las arritmias, sobre todo las de mecanismo reentrante, así como valorar la existencia y las características de las vías AV accesorias (es decir, las responsables del síndrome de Wolff-Parkinson-White y otras taquiarritmias reentrantes). En los pacientes con un infarto de miocardio previo, los estudios electrofisiológicos permiten determinar la existencia de un sustrato para las arritmias ventriculares (cap. 65), que pueden tratarse con ablación o con desfibriladores automáticos implantables (DAI; cap. 66). Además, son útiles para determinar la integridad del sistema de conducción y el mecanismo preciso de las bradiarritmias que pueden provocar un síncope. Por tanto, los estudios electrofisiológicos están indicados en los pacientes con taquiarritmias presuntas o confirmadas, como paso previo a la ablación curativa, en caso de taquicardia supraventricular o ventricular idiopática documentada o sospechada, en los pacientes con un infarto de miocardio previo y síncope, presíncope o palpitaciones para excluir una taquicardia ventricular, y en los pacientes con síntomas graves o prolongados en los que la anamnesis o la monitorización ambulatoria no proporcionan un diagnóstico, sobre todo si el ECG es anómalo.

Otras pruebas

Ecocardiografía

La ecocardiografía (cap. 55) puede ser útil para confirmar que un paciente no tiene una cardiopatía estructural, lo que puede ser un factor pronóstico importante en la taquicardia ventricular y en el síncope. Debe hacerse una ecocardiografía a todos los pacientes con síncopes que no son claramente neurocardiogénicos, para confirmar que no hay una causa valvular o miocárdica.

Pruebas de esfuerzo

Las pruebas de esfuerzo (caps. 51 y 71) pueden ayudar a evaluar las arritmias (sobre todo en los pacientes cuyos síntomas están relacionados con el ejercicio), son útiles para el diagnóstico de la incompetencia cronótropa en los pacientes con bradiarritmia y pueden diferenciar el bloqueo AV debido a un tono vegetativo (mejora con el ejercicio) del causado por una alteración intrínseca de la conducción (suele empeorar cuando aumenta la frecuencia cardíaca).

Pruebas neurológicas

No es útil practicar un electroencefalograma de manera sistemática (cap. 396) porque uno solo puede ser normal hasta en pacientes epilépticos. Es raro que las enfermedades encefálicas estructurales causen pérdida episódica de la conciencia; los estudios de visualización encefálica solo están indicados en pacientes que presenten hallazgos neurológicos focales. Los estudios carotídeos con Doppler (cap. 407) pueden demostrar una estenosis, pero en caso de pérdida de la conciencia hay que estudiar los dos lados. El Doppler transcraneal o la angiografía con resonancia magnética de la arteria basilar solo están indicados en pacientes con síntomas indicativos de isquemia del tronco del encéfalo.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del síncope depende de la causa subyacente.[3,4] Se recomienda el ingreso en un centro próximo (p. ej., para observación en una unidad de dolor coronario, en una unidad de síncope o en sus equivalentes) cuando no esté clara la causa del síncope, especialmente en ancianos, en pacientes frágiles o preocupantes por cualquier otro motivo, o en los que se sospeche causa cardíaca o cerebrovascular, o si el síncope ha ocasionado una lesión significativa (v. tabla 62-4). Los pacientes de máximo riesgo son los que presentan una presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, o dificultad respiratoria, con ECG inicial anómalo o hematocrito inferior al 30%.

Hasta que se determine y se trate la causa del síncope, se indicará a los pacientes que deben evitar las situaciones en las que puedan lesionarse si tienen otro síncope, especialmente si los episodios se producen sin pródromos y son frecuentes. Hay que tener muy en cuenta las limitaciones para la conducción (que en determinados sitios puede estar prohibida por la ley) para desempeñar trabajos peligrosos (p. ej., pilotos, operarios de maquinaria pesada, conductores de autobús) hasta que reciban el tratamiento definitivo.

En pacientes con síncope de causa cardíaca, los tratamientos consisten en la sustitución valvular en caso de estenosis aórtica (cap. 75); medicamentos para la hipertrofia cardíaca (cap. 60); un marcapasos para bradiarritmias (caps. 64 y 66); cardioversión, DAI, ablación o medicamentos para las taquiarritmias (tabla 62-5; caps. 63 a 65); y reposición de líquidos en caso de hipotensión ortostática.

En pacientes con síncope neurocardiogénico el asesoramiento conductual debe hacer hincapié en el aumento de la ingesta de líquidos y de sal, y en evitar las situaciones que desencadenan los síntomas. También hay que enseñarles a tensar los brazos y las piernas y a apretar los puños durante los pródromos, a fin de aumentar la resistencia periférica y la presión arterial.[A2] Si el síncope neurogénico reaparece a pesar de las indicaciones recibidas y de los cambios del tipo de vida, la fludrocortisona (0,1 mg/día, dosis inicial) puede aumentar el volumen intravascular, pero no se ha demostrado que evite el síncope. La midodrina (habitualmente 5-10 mg tres veces al día), un agonista del receptor α_1 vasoconstrictor, ha demostrado un posible beneficio,[A3] pero no así otros agonistas α. La paroxetina (20 mg/día), un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, redujo el síncope neurocardiogénico recurrente en un ensayo con pacientes muy sintomáticos, pero por lo demás ha sido decepcionante.[A4] En ensayos aleatorizados los β-bloqueantes no han sido útiles. Los marcapasos reducen el síncope neurocardiogénico recurrente en pacientes seleccionados, sobre todo con componente cardioinhibidor o síncope asistólico pronunciado mediado neuralmente.[A5,A6] Por ejemplo, en pacientes de más de 40 años con episodios frecuentes de síncope (al menos tres en 2 años) y bradicardia demostrada (asistolia o bloqueo AV) durante un episodio ($\geq$ 3 s durante un episodio de síncope o $\geq$ 6 s durante uno de presíncope), la electroestimulación de doble cámara reduce el síncope en un 32%.

TABLA 62-5 CAUSAS ARRÍTMICAS DE PALPITACIONES Y SÍNCOPE

ETIOLOGÍA	ARRITMIA ESPECÍFICA	*SÍNTOMAS*			*Tratamiento*	*Observaciones*
		Palpitaciones	*Mareo*	*Síncope*		
BRADIARRITMIAS						
Disfunción del nódulo sinusal	Bradicardia sinusal	No	Ocasional	Rara	Marcapasos (si hay síntomas)	Puede verse asociada a síncope neurocardiogénico
	Paro sinusal	Ocasional	Sí	Ocasional	Marcapasos	Pausa > 3 s
	Síndrome del seno enfermo	Ocasional	Sí	Ocasional	Marcapasos	
Enfermedad del nódulo AV	Bloqueo AV de primer grado	No	No	No	Ninguno	
	Bloqueo AV de segundo grado de tipo I	Ocasional	No	No	Ninguno	Puede verse asociada a síncope neurocardiogénico
	Bloqueo AV de segundo grado de tipo II	Ocasional	Rara	No	Marcapasos si es grave	Puede evolucionar a bloqueo cardíaco completo
	Bloqueo AV de tercer grado	Sí	Sí	Sí	Marcapasos	
Síndrome de taquicardia-bradicardia		Sí	Sí	Ocasional	Tratar la taquicardia si es posible Marcapasos	También puede ser una manifestación del síndrome del seno enfermo

booksmedicos.org

TABLA 62-5 CAUSAS ARRÍTMICAS DE PALPITACIONES Y SÍNCOPE *(cont.)*

ETIOLOGÍA	ARRITMIA ESPECÍFICA	SÍNTOMAS			Tratamiento	Observaciones
		Palpitaciones	*Mareo*	*Síncope*		
TAQUIARRITMIAS						
TSV	Taquicardia auricular	Sí	Ocasional	Rara	Ablación β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, atenolol)* Antagonistas del calcio (p. ej., diltiacem)*	
	Aleteo auricular	Sí	Ocasional	Rara	Ablación Antiarrítmicos (p. ej., amiodarona)* Cardioversión (episodio agudo)	Suele ser difícil controlar la frecuencia
	Fibrilación auricular	Sí	Ocasional	Rara	Control de la frecuencia ventricular Warfarina Antiarrítmicos (p. ej., amiodarona)* Cardioversión (episodio agudo) Ablación	
	Taquicardia por reentrada en el nódulo AV	Sí	Sí	Rara	Ablación β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, atenolol)* Antagonistas del calcio (p. ej., diltiacem)*	
	Taquicardia por reentrada AV (WPW)	Sí	Sí	Rara	Ablación Antiarrítmicos*	
TV	Idiopática (tracto de salida del VD, fascicular)	Sí	Sí	Ocasional	Ablación	Ausencia de cardiopatía estructural Bajo riesgo de muerte súbita
	TV secundaria a coronariopatía, miocardiopatía	Sí	Sí	Sí	DAI Amiodarona (400 mg al día)* Ablación	Aumento de la incidencia de muerte súbita
	Reentrada en el haz	Sí	Sí	Sí	Ablación	Habitualmente en el contexto de disfunción del VI y retraso de la conducción intraventricular basal
	Síndromes genéticos (p. ej., síndrome del QT largo, síndrome de Brugada, displasia arritmogénica ventricular derecha)	Ocasional	Sí	Sí	DAI	No siempre hay antecedentes familiares claros Aumento de la incidencia de muerte súbita
Ectopia	EA	Ocasional	No	No	Ninguno β-bloqueantes (p. ej., atenolol, metoprolol) si hay síntomas*	
	EV	Ocasional	No	No	Ninguno β-bloqueantes (p. ej., atenolol, metoprolol) si hay síntomas*	Benigna en ausencia de cardiopatía estructural
SÍNCOPE NEUROCARDIOGÉNICO		No	Sí	Sí	Conductual (hidratación, evitar los desencadenantes, abortar los episodios) Midodrina (10 mg tres veces al día)	

*Véanse las dosis en la tabla 64-5.
AV = auriculoventricular; DAI = desfibrilador automático implantable; EA = extrasístoles auriculares; EV = extrasístoles ventriculares; TSV = taquicardia supraventricular; TV = taquicardia ventricular; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo; WPW = síndrome de Wolff-Parkinson-White.

PRONÓSTICO

Un episodio de síncope aumenta sustancialmente el riesgo del siguiente. Aunque no parece que el propio síncope aumente el riesgo de muerte, la mortalidad en pacientes con causas cardíacas o cerebrovasculares es mayor que en pacientes con causas no cardíacas definibles o sin causas definibles. En personas por lo demás sanas a las que se les da el alta con diagnóstico primario de síncope, el posterior riesgo de mortalidad por cualquier causa aumenta en un 6%, el de accidente cerebrovascular en un 35% y el de hospitalización por causas cardiovasculares en un 75%.[5] En los pacientes que acuden a urgencias, la tasa de mortalidad global a 1 año, que es del 7,5% aproximadamente, refleja los trastornos subyacentes de los pacientes. En pacientes con arritmias hereditarias, como el síndrome del QT largo (cap. 65), el síncope empeora el pronóstico. En comparación con otros pacientes con taquicardia supraventricular, el síncope no aumenta la mortalidad por sí mismo, aunque eleva la probabilidad de necesitar tratamiento médico o ablación (cap. 66).

En pacientes con arritmias, un aspecto fundamental es si se les puede permitir conducir vehículos de motor. Las recomendaciones de consenso varían según el tipo de arritmia y su tratamiento (tabla 62-6).[6]

TABLA 62-6 CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS POR PACIENTES CON ARRITMIAS

TRASTORNO CARDIOVASCULAR	RESTRICCIÓN DE LA CONDUCCIÓN
TSV: fibrilación auricular, aleteo auricular, TSV de complejo estrecho, TSV de complejo ancho	No conducir si hay síntomas El paciente puede conducir si se mantiene asintomático durante 1 mes (3-6 meses con TSV de complejo ancho)
TV, FV	No conducir durante 6 meses
Bradiarritmias	Sin restricciones en pacientes asintomáticos; no conducir en caso de síncope
Tras ablación con catéter satisfactoria	Se puede conducir tras recuperarse de la intervención
Tras implantación de marcapasos	No conducir durante 1 semana (4 semanas para conductores comerciales)
Tras implantación de DAI	No conducir durante 6 meses (conducción prohibida para conductores comerciales)

DAI = desfibrilador automático implantable; FV = fibrilación ventricular; TSV = taquicardia supraventricular; TV = taquicardia ventricular.
Adaptado de Banning AS, Ng GA. Driving and arrhythmia: a review of scientific basis for international guidelines. *Eur Heart J.* 2013;34:236-244.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation*. 2001;104:46-54.

A2. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1652-1657.

A3. Izcovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurology*. 2014;83:1170-1177.

A4. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2631-2671.

A5. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole. Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125:2566-2571.

A6. Connelly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope. Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2224-2229.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

63

ABORDAJE DE LA PARADA CARDÍACA Y LAS ARRITMIAS POTENCIALMENTE MORTALES

ROBERT J. MYERBURG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La parada cardíaca súbita se caracteriza por una brusca pérdida de conocimiento debida a ausencia de flujo sanguíneo por pérdida de bombeo cardíaco. Si no se trata rápidamente, da lugar a lesión del sistema nervioso central o muerte en unos minutos. La parada cardíaca súbita se percibe a menudo de modo anticipado en forma de cambio en el estado cardiovascular, como denota la aparición o el empeoramiento de síntomas relacionados con arritmias transitorias, como palpitaciones, mareo, síncope o estado cercano al síncope (cap. 62). Otros signos son dolor torácico, de comienzo reciente o empeorado, disnea o debilidad. No obstante, en ciertos pacientes estos síntomas de aviso tienen sensibilidad y poder predictivo limitados para la parada cardíaca súbita, pues también predicen el síndrome coronario agudo (cap. 72) y el infarto de miocardio (IM) agudo (cap. 73).

EPIDEMIOLOGÍA

Los pacientes con miocardiopatías isquémicas y no isquémicas avanzadas (cap. 60), insuficiencia cardíaca (caps. 58 y 59), y ciertos síndromes arrítmicos adquiridos y hereditarios (caps. 64 y 65) presentan mayor riesgo de parada cardíaca súbita. Sin embargo, la mayoría de las paradas cardíacas súbitas se producen también como primer episodio cardíaco en individuos aparentemente sanos pero con enfermedad no reconocida, o bien en pacientes identificados como de bajo riesgo. La incidencia en la población general mayor de 35 años de edad varía de 1 a 2 por 1.000 al año. Entre adolescentes y adultos jóvenes, es de 1 por 100.000 al año. Además, los deportistas de competición y los aficionados a los deportes de alta intensidad presentan un aumento bajo pero definido del riesgo de parada cardíaca súbita durante el entrenamiento o la competición,[1] con estimaciones que van de 1 entre 75.000 a 1 entre 200.000. Estos riesgos son más elevados en hombres y en deportes específicos, como baloncesto y fútbol americano en EE. UU., y ciclismo, *running* y fútbol, en Europa. En EE. UU., en adolescentes y adultos jóvenes, la miocardiopatía hipertrófica (cap. 60) es la causa estructural identificada más habitualmente en deportistas de competición,[2] aunque por encima de los 30-35 años es más frecuente la enfermedad arterial coronaria (cap. 73).[3] Los descendientes de familias en las que una parada cardíaca súbita ha sido la manifestación inicial de la cardiopatía también corren un alto riesgo de que la parada cardíaca súbita sea la primera manifestación de una cardiopatía, lo cual destaca la importancia de una cuidada recopilación de antecedentes familiares en la evaluación del riesgo.[4]

BIOPATOLOGÍA

En el pasado, la fibrilación ventricular (FV) y la taquicardia ventricular (TV) sin pulso eran los mecanismos eléctricos más comunes de parada cardíaca súbita (cap. 65), asociadas en gran medida a IM agudo y a miocardiopatías isquémicas y no isquémicas crónicas. Sin embargo, en las últimas dos décadas, la asistolia y la actividad eléctrica sin pulso se han convertido en el primer dato registrado en la mayoría de los casos hospitalarios y extrahospitalarios. Estos ritmos también obedecen a deterioro o terminación activa de FV prolongada mediante cardioversión eléctrica. La actividad eléctrica sin pulso se define como primaria cuando es el ritmo inicial observado en pacientes con trastornos cardíacos predisponentes, y como secundaria cuando se produce en el marco de factores predisponentes no cardíacos, como hipoxia, trastornos metabólicos, embolia pulmonar masiva o hemorragia.[5]

Las extrasístoles ventriculares (EV) y series cortas de TV no sostenida pueden ser indicio de riesgo a largo plazo de parada cardíaca súbita, sobre todo asociados a cardiopatía estructural avanzada, aunque no existe evidencia de que la supresión de las EV crónicas sea protectora. Por el contrario, las taquicardias con QRS ancho sostenidas son más preocupantes y deben considerarse de origen ventricular, debido al riesgo inmediato y potencialmente elevado que entrañan, hasta que se determine otra cosa (cap. 62). La mayoría de las taquicardias del QRS ancho son abordadas inicialmente como urgencias médicas, mientras que la mayoría de las taquicardias de origen supraventricular y con QRS estrecho se abordan de manera menos urgente (caps. 64 y 65).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ausencia de pulso, junto con esfuerzos respiratorios nulos, o solo jadeo o respiración agónica, es diagnóstica de parada cardíaca. Aunque la ausencia de pulso carotídeo o femoral es un criterio diagnóstico fundamental para el profesional de atención sanitaria, la palpación del pulso no se recomienda en la actualidad cuando la persona que presta asistencia carece de formación médica. La ausencia de esfuerzos respiratorios o el estridor grave con *persistencia de pulso* indican parada respiratoria primaria, potencialmente inductora de parada cardíaca en poco tiempo; el color de la piel puede ser pálido o intensamente cianótico. En esta última circunstancia, la intervención inicial debe incluir la exploración orofaríngea en busca de un posible cuerpo extraño, así como la maniobra de Heimlich, consistente en colocar los brazos alrededor de la persona afectada desde atrás y aplicar presión fuerte en la parte superior del abdomen con las manos cerradas en puño, particularmente en un contexto en el que sea probable la aspiración (p. ej., si el episodio se produce en un restaurante).

DIAGNÓSTICO

Distinción entre taquicardias supraventriculares y ventriculares

La diferenciación entre taquicardia supraventricular (TSV) (cap. 64), con complejos QRS estrechos o anchos, y TV supone un importante reto clínico, tanto para la predicción del riesgo como para el tratamiento. Aunque, en general, se supone que las taquicardias con QRS estrecho son TSV, la TV se presenta en ocasiones con un complejo QRS estrecho en la tira de ritmo de una o dos derivaciones, mostrando así el aspecto de una TSV. Siempre que sea posible, la clasificación de una taquicardia como TSV o TV debe basarse en un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones. Sin embargo, un ECG estándar no siempre es suficiente, porque los pacientes con anomalías de conducción intraventricular (p. ej., bloqueo de rama izquierda o derecha) tendrán taquicardias de complejo ancho durante la TSV, por lo general con un vector QRS similar al observado en un ritmo sinusal normal. Además, cuando la TSV es muy rápida, un bloqueo de rama funcional prolonga en ocasiones de forma transitoria la duración del QRS y cambia su eje. En ambos ejemplos, el QRS ancho puede parecer el de una TV y es posible que sea necesario realizar un estudio electrofisiológico para determinar el diagnóstico (cap. 62).

Cuando, por los síntomas clínicos, se sospecha una TSV de complejo ancho, la estimulación vagal transitoria mediante masaje del seno carotídeo o un fármaco bloqueante del nódulo auriculoventricular, como la adenosina intravenosa (v. tabla 64-5), son útiles para frenar transitoriamente la frecuencia ventricular o detener la TSV. Durante la administración de adenosina o la realización de las maniobras vagales debe registrarse una tira continua de ritmo, puesto que la identificación de cambios transitorios en un monitor a veces no es fiable. En general, no deben utilizarse antagonistas del calcio intravenosos para el diagnóstico o el tratamiento de las taquicardias del QRS ancho, especialmente en presencia de cardiopatía estructural, debido a sus efectos depresores sobre el miocardio. La única excepción se da cuando se sabe con certeza que la taquicardia es una TSV y el paciente presenta función ventricular izquierda normal o casi normal.

La TV sostenida se registra con mayor frecuencia en presencia de cardiopatía estructural y, en ese marco, debe ser interpretada como advertencia de posible arritmia mortal. Se caracteriza por complejos QRS que, por lo general, duran más de 0,12 s, con un vector medio notablemente diferente del vector QRS de impulsos normales de conducción. La frecuencia de la mayoría de las TV se halla comprendida entre 140 y 200 latidos/min, aunque puede ser más lenta o más rápida. La TV puede ser eléctricamente estable (como los patrones de TV monomorfa a frecuencias relativamente bajas; fig. 63-1A) o inestable (como TV polimorfas o TV monomorfas a frecuencias superiores a 190-200 latidos/min; fig. 63-1B) (cap. 65).

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation*. 2001;104:46-54.

A2. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1652-1657.

A3. Izcovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurology*. 2014;83:1170-1177.

A4. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2631-2671.

A5. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole. Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125:2566-2571.

A6. Connelly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope. Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2224-2229.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

63

ABORDAJE DE LA PARADA CARDÍACA Y LAS ARRITMIAS POTENCIALMENTE MORTALES

ROBERT J. MYERBURG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La parada cardíaca súbita se caracteriza por una brusca pérdida de conocimiento debida a ausencia de flujo sanguíneo por pérdida de bombeo cardíaco. Si no se trata rápidamente, da lugar a lesión del sistema nervioso central o muerte en unos minutos. La parada cardíaca súbita se percibe a menudo de modo anticipado en forma de cambio en el estado cardiovascular, como denota la aparición o el empeoramiento de síntomas relacionados con arritmias transitorias, como palpitaciones, mareo, síncope o estado cercano al síncope (cap. 62). Otros signos son dolor torácico, de comienzo reciente o empeorado, disnea o debilidad. No obstante, en ciertos pacientes estos síntomas de aviso tienen sensibilidad y poder predictivo limitados para la parada cardíaca súbita, pues también predicen el síndrome coronario agudo (cap. 72) y el infarto de miocardio (IM) agudo (cap. 73).

EPIDEMIOLOGÍA

Los pacientes con miocardiopatías isquémicas y no isquémicas avanzadas (cap. 60), insuficiencia cardíaca (caps. 58 y 59), y ciertos síndromes arrítmicos adquiridos y hereditarios (caps. 64 y 65) presentan mayor riesgo de parada cardíaca súbita. Sin embargo, la mayoría de las paradas cardíacas súbitas se producen también como primer episodio cardíaco en individuos aparentemente sanos pero con enfermedad no reconocida, o bien en pacientes identificados como de bajo riesgo. La incidencia en la población general mayor de 35 años de edad varía de 1 a 2 por 1.000 al año. Entre adolescentes y adultos jóvenes, es de 1 por 100.000 al año. Además, los deportistas de competición y los aficionados a los deportes de alta intensidad presentan un aumento bajo pero definido del riesgo de parada cardíaca súbita durante el entrenamiento o la competición,[1] con estimaciones que van de 1 entre 75.000 a 1 entre 200.000. Estos riesgos son más elevados en hombres y en deportes específicos, como baloncesto y fútbol americano en EE. UU., y ciclismo, *running* y fútbol, en Europa. En EE. UU., en adolescentes y adultos jóvenes, la miocardiopatía hipertrófica (cap. 60) es la causa estructural identificada más habitualmente en deportistas de competición,[2] aunque por encima de los 30-35 años es más frecuente la enfermedad arterial coronaria (cap. 73).[3] Los descendientes de familias en las que una parada cardíaca súbita ha sido la manifestación inicial de la cardiopatía también corren un alto riesgo de que la parada cardíaca súbita sea la primera manifestación de una cardiopatía, lo cual destaca la importancia de una cuidada recopilación de antecedentes familiares en la evaluación del riesgo.[4]

BIOPATOLOGÍA

En el pasado, la fibrilación ventricular (FV) y la taquicardia ventricular (TV) sin pulso eran los mecanismos eléctricos más comunes de parada cardíaca súbita (cap. 65), asociadas en gran medida a IM agudo y a miocardiopatías isquémicas y no isquémicas crónicas. Sin embargo, en las últimas dos décadas, la asistolia y la actividad eléctrica sin pulso se han convertido en el primer dato registrado en la mayoría de los casos hospitalarios y extrahospitalarios. Estos ritmos también obedecen a deterioro o terminación activa de FV prolongada mediante cardioversión eléctrica. La actividad eléctrica sin pulso se define como primaria cuando es el ritmo inicial observado en pacientes con trastornos cardíacos predisponentes, y como secundaria cuando se produce en el marco de factores predisponentes no cardíacos, como hipoxia, trastornos metabólicos, embolia pulmonar masiva o hemorragia.[5]

Las extrasístoles ventriculares (EV) y series cortas de TV no sostenida pueden ser indicio de riesgo a largo plazo de parada cardíaca súbita, sobre todo asociados a cardiopatía estructural avanzada, aunque no existe evidencia de que la supresión de las EV crónicas sea protectora. Por el contrario, las taquicardias con QRS ancho sostenidas son más preocupantes y deben considerarse de origen ventricular, debido al riesgo inmediato y potencialmente elevado que entrañan, hasta que se determine otra cosa (cap. 62). La mayoría de las taquicardias del QRS ancho son abordadas inicialmente como urgencias médicas, mientras que la mayoría de las taquicardias de origen supraventricular y con QRS estrecho se abordan de manera menos urgente (caps. 64 y 65).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ausencia de pulso, junto con esfuerzos respiratorios nulos, o solo jadeo o respiración agónica, es diagnóstica de parada cardíaca. Aunque la ausencia de pulso carotídeo o femoral es un criterio diagnóstico fundamental para el profesional de atención sanitaria, la palpación del pulso no se recomienda en la actualidad cuando la persona que presta asistencia carece de formación médica. La ausencia de esfuerzos respiratorios o el estridor grave con *persistencia de pulso* indican parada respiratoria primaria, potencialmente inductora de parada cardíaca en poco tiempo; el color de la piel puede ser pálido o intensamente cianótico. En esta última circunstancia, la intervención inicial debe incluir la exploración orofaríngea en busca de un posible cuerpo extraño, así como la maniobra de Heimlich, consistente en colocar los brazos alrededor de la persona afectada desde atrás y aplicar presión fuerte en la parte superior del abdomen con las manos cerradas en puño, particularmente en un contexto en el que sea probable la aspiración (p. ej., si el episodio se produce en un restaurante).

DIAGNÓSTICO

Distinción entre taquicardias supraventriculares y ventriculares

La diferenciación entre taquicardia supraventricular (TSV) (cap. 64), con complejos QRS estrechos o anchos, y TV supone un importante reto clínico, tanto para la predicción del riesgo como para el tratamiento. Aunque, en general, se supone que las taquicardias con QRS estrecho son TSV, la TV se presenta en ocasiones con un complejo QRS estrecho en la tira de ritmo de una o dos derivaciones, mostrando así el aspecto de una TSV. Siempre que sea posible, la clasificación de una taquicardia como TSV o TV debe basarse en un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones. Sin embargo, un ECG estándar no siempre es suficiente, porque los pacientes con anomalías de conducción intraventricular (p. ej., bloqueo de rama izquierda o derecha) tendrán taquicardias de complejo ancho durante la TSV, por lo general con un vector QRS similar al observado en un ritmo sinusal normal. Además, cuando la TSV es muy rápida, un bloqueo de rama funcional prolonga en ocasiones de forma transitoria la duración del QRS y cambia su eje. En ambos ejemplos, el QRS ancho puede parecer el de una TV y es posible que sea necesario realizar un estudio electrofisiológico para determinar el diagnóstico (cap. 62).

Cuando, por los síntomas clínicos, se sospecha una TSV de complejo ancho, la estimulación vagal transitoria mediante masaje del seno carotídeo o un fármaco bloqueante del nódulo auriculoventricular, como la adenosina intravenosa (v. tabla 64-5), son útiles para frenar transitoriamente la frecuencia ventricular o detener la TSV. Durante la administración de adenosina o la realización de las maniobras vagales debe registrarse una tira continua de ritmo, puesto que la identificación de cambios transitorios en un monitor a veces no es fiable. En general, no deben utilizarse antagonistas del calcio intravenosos para el diagnóstico o el tratamiento de las taquicardias del QRS ancho, especialmente en presencia de cardiopatía estructural, debido a sus efectos depresores sobre el miocardio. La única excepción se da cuando se sabe con certeza que la taquicardia es una TSV y el paciente presenta función ventricular izquierda normal o casi normal.

La TV sostenida se registra con mayor frecuencia en presencia de cardiopatía estructural y, en ese marco, debe ser interpretada como advertencia de posible arritmia mortal. Se caracteriza por complejos QRS que, por lo general, duran más de 0,12 s, con un vector medio notablemente diferente del vector QRS de impulsos normales de conducción. La frecuencia de la mayoría de las TV se halla comprendida entre 140 y 200 latidos/min, aunque puede ser más lenta o más rápida. La TV puede ser eléctricamente estable (como los patrones de TV monomorfa a frecuencias relativamente bajas; fig. 63-1A) o inestable (como TV polimorfas o TV monomorfas a frecuencias superiores a 190-200 latidos/min; fig. 63-1B) (cap. 65).

booksmedicos.org

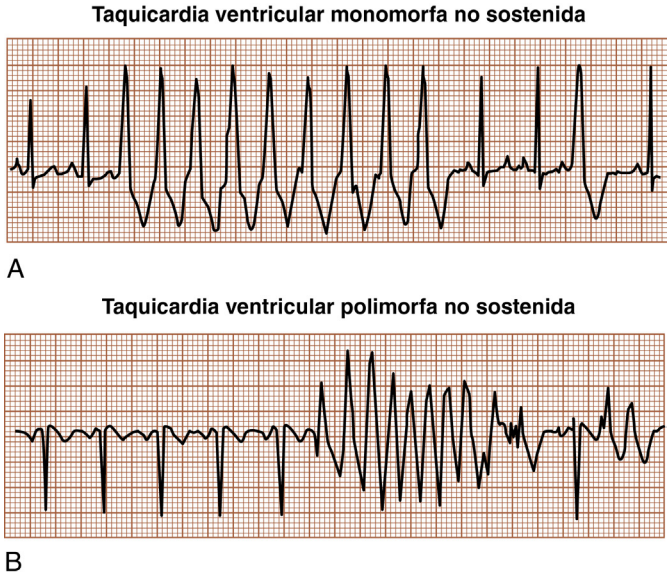

FIGURA 63-1. Taquicardia ventricular no sostenida. Los patrones monomorfos (A) se caracterizan por un patrón eléctrico más lento y más estable que los polimorfos (B). Ambos tienen implicaciones pronósticas a largo plazo en pacientes con cardiopatía estructural avanzada, aunque los patrones monomorfos suelen ser más estables a corto plazo.

TRATAMIENTO

La asistencia a un paciente en parada cardíaca requiere mantenimiento artificial del flujo sanguíneo para preservar la viabilidad del sistema nervioso central, del corazón y de otros órganos vitales, al mismo tiempo que se intenta restablecer la circulación espontánea lo antes posible. Estos objetivos se logran mediante las siguientes medidas: evaluación del paciente y aviso a un servicio de urgencias; inicio de reanimación cardiopulmonar (RCP) básica; desfibrilación precoz para pacientes con FV o TV sin pulso; reanimación cardiopulmonar avanzada, según necesidad, y atención posterior a la parada cardíaca, paso este último incorporado formalmente al concepto de síndrome posparada cardíaca. En un ensayo aleatorizado, la medida consistente en permitir la presencia de la familia durante la reanimación cardiopulmonar se asoció a mejor estado psicológico de los familiares, no interfirió en las actuaciones médicas, no aumentó el estrés en el equipo de atención sanitaria ni supuso conflicto médico-legal alguno.[A1]

Reanimación cardiopulmonar básica

La primera acción en la RCP básica consiste en confirmar que el síncope ha sido consecuencia de una parada cardíaca. Tras la evaluación inicial de la respuesta a la voz o a la estimulación táctil, se impone la observación de los movimientos respiratorios y del color de la piel, con palpación simultánea de las principales arterias para localizar el pulso. Ante la evidencia de que se trata de un episodio potencialmente mortal, se debe llamar al servicio de atención de urgencias médicas.

Después de confirmar la parada cardíaca, el objetivo de la RCP básica es restablecer la perfusión lo más rápidamente posible mediante maniobras cardiopulmonares, o el concepto más recientemente propuesto de reanimación cardiocerebral (v. más adelante). El algoritmo hasta ahora utilizado para la RCP básica, conocido en inglés como «ABC», iniciales de *airway-breathing-compression* (vía respiratoria-respiración-compresión), se ha cambiado por «CAB», iniciales de *compression-airway-breathing* (compresión-vía respiratoria-respiración), al haberse reconocido que la compresión, en sí misma, es la maniobra fundamental, ya que, al reducir al mínimo las interrupciones entre compresiones, se consigue una mejor perfusión y porque una ventilación excesiva puede ser perjudicial.[5]

El golpe precordial se usa como parte de las maniobras iniciales si la persona que presta la atención de urgencia cuenta con la preparación pertinente, aunque su efecto beneficioso adicional es cuestionable. La técnica consiste en la aplicación de uno o dos golpes firmes en la unión entre los tercios medio e inferior del esternón, desde una altura de 20-25 cm. El golpe precordial no debe utilizarse en pacientes con taquicardia rápida perceptible y no monitorizados o sin pérdida completa de conocimiento, debido a la probabilidad de conversión de la actividad eléctrica cardíaca en FV, y deberán abandonarse las maniobras si no aparece de inmediato pulso espontáneo.

El pronto inicio de la RCP, que puede correr a cargo de personal profesional y paraprofesional, de técnicos de urgencias médicas con experiencia o de cualquier persona con la preparación adecuada, es el elemento clave para el éxito de la reanimación. La demora entre el diagnóstico y las intervenciones preparatorias iniciales, por un lado, y la instauración de la RCP por otro debe ser mínima. Si solo está presente una persona, la única acción que debe preceder a la RCP básica debe ser la llamada telefónica al servicio de urgencias.

Las acciones para despejar las vías respiratorias consisten en inclinar la cabeza del paciente hacia atrás y levantarle la barbilla, además de explorar la vía respiratoria en busca de cuerpos extraños –incluida dentadura–, que si existen deben ser extraídos. La maniobra de Heimlich se efectúa si hay razones para sospechar la presencia de un cuerpo extraño alojado en la orofaringe, indicada por intenso estridor respiratorio, más que en presencia de respiraciones agónicas lentas o de apnea. Cuando la persona que presencia el episodio no tiene la fuerza suficiente para realizar la maniobra, en ocasiones es posible conseguir la expulsión mecánica del cuerpo extraño mediante compresiones abdominales, mientras el paciente permanece inconsciente y en decúbito supino. Si se sospecha que una parada respiratoria precipitó la parada cardíaca, sobre todo en presencia de obstrucción mecánica de las vías respiratorias, se debe aplicar un segundo golpe precordial una vez despejadas dichas vías.

Con la cabeza en la posición correcta y la orofaringe despejada, se puede iniciar la respiración boca a boca, aunque la RCP realizada solo mediante compresión por la persona presente que presta auxilio es tan adecuada, si no mejor, como la compresión combinada con respiración boca a boca.[A2] Con la excepción de la maniobra de Heimlich, los métodos de ventilación se reservan actualmente para los servicios de urgencias médicas y profesionales médicos, no para los testigos circunstanciales que prestan auxilio. Los dispositivos utilizados para el establecimiento de ventilación son tubos orofaríngeos de plástico, obturadores esofágicos para el establecimiento de ventilación, una mascarilla con bolsa ambú y tubos endotraqueales. La intubación es el procedimiento de elección, aunque no a expensas del tiempo, ni tan siquiera en el entorno hospitalario, si hay que esperar la llegada de un tubo endotraqueal o de una persona capacitada para insertarlo de forma rápida y correcta. La asistencia transitoria mediante ventilación con ambú es el método habitual en hospitales hasta que es posible llevar a cabo la intubación endotraqueal. Cuando la reanimación de urgencia tiene lugar fuera del entorno hospitalario, deben realizarse 2 insuflaciones consecutivas de los pulmones después de 30 compresiones torácicas seguidas.[5]

El soporte circulatorio, que es el elemento principal de la RCP básica, tiene la finalidad de mantener el flujo sanguíneo hasta que sea posible aplicar medidas definitivas. La explicación se basa en la hipótesis según la cual la compresión del pecho mantiene desde el exterior una función de bombeo, al llenar y vaciar de manera secuencial las cavidades cardíacas, siempre y cuando existan válvulas válidas que favorezcan el flujo anterógrado. Se coloca la palma de una mano sobre la parte inferior del esternón y se posa la eminencia tenar de la otra mano sobre el dorso de la primera. A continuación, la persona que está prestando auxilio deprime el esternón, manteniendo los brazos rectos por los codos para que la fuerza ejercida por la espalda y los hombros sea más intensa y genere menos cansancio. Con esta técnica, se aplica una fuerza suficiente para deprimir el esternón al menos 5 cm, con relajación brusca. El ciclo se lleva a cabo a una velocidad de aproximadamente 100 compresiones/min. Según las directrices actuales para la asistencia cardíaca de urgencia, la integración de las acciones respiratorias y de compresión responde a una relación compresión-ventilación de 30:2, si es una sola persona la que presta auxilio a la víctima, desde la lactancia (salvo recién nacidos) hasta la edad adulta, o si son dos personas las que prestan auxilio a un adulto.[6] Para la RCP llevada a cabo por dos personas en la asistencia a bebés y niños, la relación compresión:ventilación es de 15:2. Otra modificación recientemente introducida es la técnica de «solo manos» (solo cardíaco, solo compresión),[5] según la cual se realizan 200 compresiones sucesivas, sin interrupción.[7] Esta variación, que a veces es más eficaz que las series de compresión-ventilación, favorece la realización de las maniobras de RCP por parte de personas que presencian el episodio y que cuentan con escasa o nula preparación, y carecen por ello de confianza, y además alivia la preocupación que puede generar la respiración boca a boca realizada a víctimas desconocidas en ausencia de dispositivos mecánicos para las vías respiratorias.

Reanimación cardiopulmonar intermedia: desfibriladores externos automáticos

A pesar del tiempo que permite ganar la RCP básica, el tiempo transcurrido hasta la desfibrilación es el principal determinante de supervivencia. Debido a que las estrategias de RCP avanzada suelen correr a cargo de personal hospitalario o de servicios de urgencias médicas extrahospitalarios, una estrategia intermedia está destinada a que personal de asistencia de urgencia no convencional pueda utilizar desfibriladores externos automáticos (DEA). En lo referente al acceso general a desfibriladores o sistemas de primeros auxilios para personal no clínico, la estrategia se basa en dispositivos que llevan al usuario a administrar una descarga de desfibrilación que será aplicada cuando el sistema computarizado de detección de ritmo integrado en el dispositivo lo considere oportuno. Los operadores pueden ser agentes de policía instruidos al efecto, guardias de seguridad, personal de líneas aéreas o personas de cualquier ámbito debidamente preparadas (o incluso sin preparación) (tabla 63-1). Diversos estudios han apuntado mejores tasas de supervivencia cuando estas estrategias se aplican en sitios públicos,[8] si bien un estudio inicial de una estrategia desarrollada en domicilios resultó en este sentido contradictorio. Se hacen necesarios nuevos estudios porque la mayoría de las paradas cardíacas que se producen fuera del hospital ocurren en el hogar. Los programas de DEA no sustituyen a la RCP avanzada (v. más adelante), sino que son un complemento intermedio a la secuencia RCP simple-RCP avanzada con el que se aborda precozmente la desfibrilación mientras se espera la llegada de personal de urgencias con la debida preparación en RCP avanzada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 63-1 ESTRATEGIAS DE USO DE DESFIBRILADOR EXTERNO AUTOMÁTICO EN RESPUESTA RÁPIDA A PARADAS CARDÍACAS CAUSADAS POR FIBRILACIÓN VENTRICULAR

UBICACIÓN DEL DISPOSITIVO	EJEMPLOS	PERSONA QUE SOCORRE	VENTAJAS	LIMITACIONES
Vehículos de urgencias	Coches de policía Coches de bomberos Ambulancias	Personal de urgencias con preparación	Usuarios con experiencia Amplia disponibilidad Objetividad	Tiempo de aplicación Retrasos en la llegada Diferencias entre comunidades
Lugares de acceso público	Edificios públicos Estadios, centros comerciales Aeropuertos Aviones	Personal de seguridad Socorristas designados Testigos circunstanciales	Densidad de población Menor demora Accesible para profanos y personal de urgencias	Bajos índices de episodios Usuarios sin experiencia Pánico y confusión
Edificios de viviendas multifamiliares	Pisos Urbanizaciones Hoteles	Personal de seguridad Socorristas designados Familiares	Lugar familiar Personal definido Demoras más cortas	Uso infrecuente Bajos índices de episodios Factores geográficos
Viviendas unifamiliares	Residencias privadas Pisos Entornos con «cardiovigilancia»	Familiares	Acceso inmediato Entorno familiar	Aceptación Es posible que la víctima esté sola Uso por primera vez; pánico

Reanimación cardiopulmonar avanzada

Salvo los relacionados directamente con el control de las taquiarritmias, los métodos de RCP avanzada responden a protocolos completos para ayudar a la persona que presta auxilio en una amplia serie de circunstancias clínicas y de mecanismos de parada cardíaca, desde episodios clínicos transitorios hasta enfermedades multisistémicas en fase terminal. Los objetivos generales de la RCP avanzada son restablecer un ritmo cardíaco hemodinámicamente eficaz, optimizar la ventilación, y mantener y dar soporte a la circulación restablecida. Durante la RCP avanzada, es prioritaria la cardioversión o desfibrilación del ritmo cardíaco del paciente, si se dispone de manera inmediata del equipo adecuado. Si la parada cardíaca se ha producido entre 4 y 5 min antes de disponer de un desfibrilador, un corto período de tiempo de compresión a tórax cerrado inmediatamente antes de la desfibrilación incrementa la probabilidad de supervivencia.[A3]

Después del intento inicial de restablecimiento de un ritmo hemodinámicamente eficaz, se procederá a intubar y a oxigenar al paciente, si es necesario. Si existe bradiarritmia o asistolia grave, se debe intentar la estimulación eléctrica del corazón (cap. 66). Se establecerá una vía intravenosa para la administración de medicamentos. Tras la intubación, el objetivo de la ventilación es revertir la hipoxemia, y no solo alcanzar una P_{O_2} alveolar elevada. Cuando esté disponible, se utilizará oxígeno en lugar de aire ambiental para la ventilación asistida del paciente y, cuando sea posible, se procederá a controlar la saturación de O_2 arterial. En el marco extrahospitalario, suele utilizarse un tubo endotraqueal con mascarilla facial o bolsa ambú.

Abordaje de arritmias específicas

Parada cardíaca taquiarrítmica

Las TV lentas, monomorfas y bien toleradas, especialmente en ausencia de cardiopatía estructural, se tratan con fármacos antiarrítmicos o con bloqueantes β-adrenérgicos en algunas circunstancias (v. tabla 64-5). Por el contrario, cuando se identifica una FV o TV rápida en un monitor o por telemetría, debe procederse de inmediato a la desfibrilación (fig. 63-2).[5,6] Cuando el mecanismo se debe a una causa reversible, como un síndrome isquémico agudo o un trastorno electrolítico, es posible restablecer con éxito el ritmo normal en un 90% de las víctimas de FV con peso por encima de los 90 kg mediante una descarga monofásica de CD de hasta 360 J, o mediante una descarga bifásica de hasta 200 J, administrada en 2-3 min. El hecho de que la descarga inicial no restablezca un ritmo eficaz es signo de mal pronóstico. Aunque en el pasado ciertos algoritmos llegaron a indicar una sucesión de energías de descarga monofásica de 200 a 360 J, o de ondas bifásicas de 100 a 200 J, durante una secuencia de intentos de desfibrilación poco se gana comenzando por energías monofásicas por debajo de 300 J o bifásicas inferiores a 150 J en el abordaje de una parada cardíaca.

Después de una única descarga empleando una onda bifásica 150 o 200 J, o una onda monofásica de 300 o 360 J, el paciente debe ser evaluado de inmediato para detectar el posible restablecimiento de pulso espontáneo; se debe continuar con la RCP durante cinco ciclos si sigue sin haber pulso. Posteriormente, se aplica una segunda descarga, seguida de adrenalina, 1 mg por vía intravenosa (i.v.). Si todavía no existe pulso, se repite la RCP durante cinco ciclos antes de la siguiente descarga. Se puede repetir la administración de adrenalina a intervalos de 3 a 5 min con descargas intermedias de desfibrilador, aunque no parece que dosis altas de adrenalina supongan un beneficio añadido. La vasopresina, 40 U administradas i.v. de una sola vez, es una alternativa tan adecuada como la adrenalina,[A4] si bien la combinación de ambas no parece ser mejor que uno solo de dichos fármacos.[A5]

Las TSV pueden precipitar una parada cardíaca en dos circunstancias. Una de ellas se da en pacientes con estenosis grave de una arteria coronaria, en los que la frecuencia cardíaca rápida puede causar isquemia miocárdica debido a que el flujo sanguíneo coronario depende del intervalo diastólico. En este marco, la arritmia ha de ser tratada con urgencia mediante el restablecimiento del ritmo sinusal o la reducción de la frecuencia cardíaca, ya sea con tratamiento médico (p. ej.,

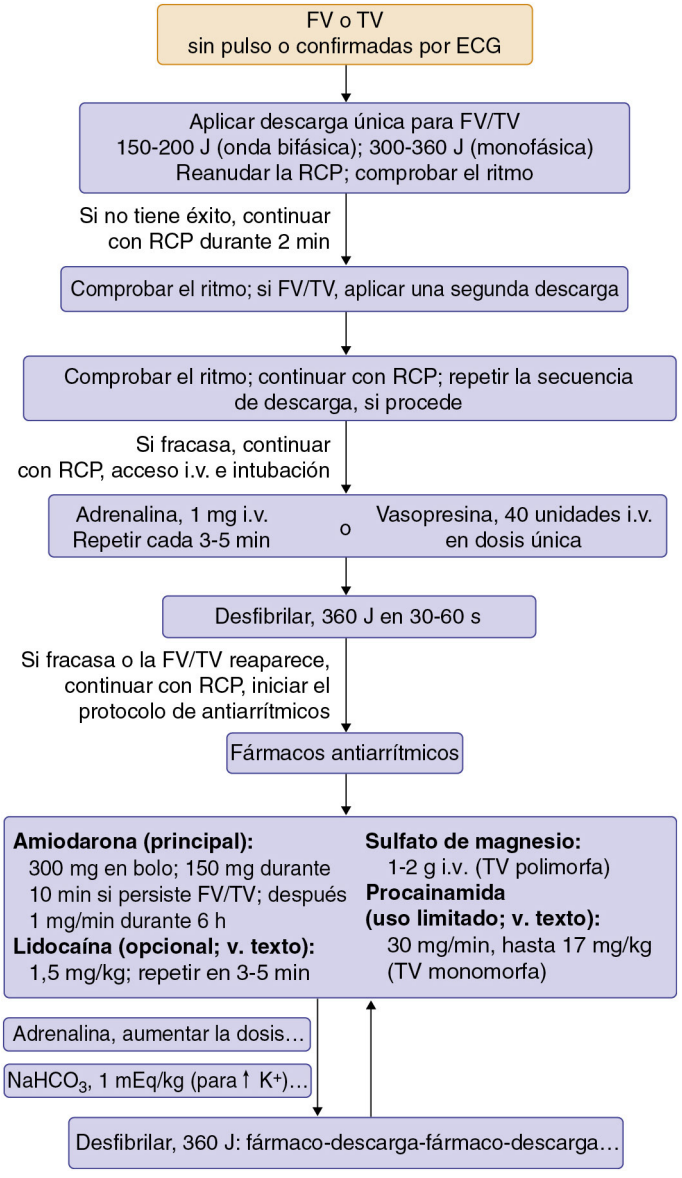

FIGURA 63-2. Algoritmo general de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada en respuesta a fibrilación ventricular (FV) o taquicardia ventricular (TV) sin pulso. Para más detalles, véanse las instrucciones de RCP avanzada en «Bibliografía de grado A». *Nota:* En un informe de 2008, se indicaron 200 secuencias únicamente de compresiones como alternativa a los ciclos de RCP estándar entre descargas, y este enfoque se está considerando para futuras directrices. ECG = electrocardiograma.

booksmedicos.org

adenosina intravenosa, β-bloqueantes o antagonistas del Ca^{2+}) (cap. 64) o por cardioversión de corriente eléctrica directa (CD) (cap. 66). El segundo mecanismo de interés es la fibrilación auricular en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White, que llega a presentar frecuencias ventriculares mayores de 300 latidos/min cuando la vía accesoria tiene un período refractario corto (v. fig. 64-19). Esta fisiopatología puede causar FV o TV hipotensora y requiere pronto tratamiento (cap. 64).

Farmacoterapia para arritmias resistentes

En un paciente que continúa en FV o TV sin pulso a pesar de múltiples intentos de cardioversión mediante CD después de la administración de adrenalina o que presenta episodios recurrentes de FV o TV después de la cardioversión, se puede alcanzar la estabilidad eléctrica mediante la administración de agentes antiarrítmicos intravenosos mientras se prosigue con las maniobras de reanimación (v. fig. 63-2). La amiodarona (150 mg i.v. durante un período de 10 min, seguidos de 1 mg/min durante un máximo de 6 h y posteriormente 0,5 mg/min) es el tratamiento de elección inicial.[A6] Si con el bolo inicial no se alcanza el objetivo, se puede probar la administración de un bolo adicional, hasta un máximo de 500 mg. La administración de amiodarona no tiene por qué ser sistemática en personas que responden a la desfibrilación inicial con un ritmo estable persistente, pero es preferible en las que presentan episodios recurrentes de TV o FV después de desfibrilación inicial y oxigenación.

Si existe evidencia clínica suficiente de que la parada cardíaca fue anunciada por la aparición de un síndrome coronario agudo, se puede utilizar lidocaína (1-1,5 mg/kg en bolo i.v., repitiendo la dosis en 2 min) en lugar de amiodarona, o bien si esta no da los resultados esperados. Cuando se crea que la isquemia aguda o intermitente no es el mecanismo subyacente, la amiodarona intravenosa será el fármaco inicial de elección, aunque puede considerarse la lidocaína si esta falla. En la actualidad la procainamida intravenosa (infusión de carga de 100 mg/5 min con dosis total de 500 a 800 mg, seguida de infusión continua de 2 a 5 mg/min) se utiliza muy poco, pero puede contemplarse en los pacientes con arritmias hemodinámicamente inestables y persistentes.

En pacientes con hiperpotasemia aguda como episodio desencadenante de FV resistente, hipocalcemia o parada causada posiblemente por exceso de dosis de antagonistas del calcio, puede resultar útil la administración de gluconato cálcico al 10% (5-20 ml infundidos a 2-4 ml/min). De lo contrario, el calcio no debe utilizarse de manera sistemática en la reanimación, aun cuando los valores de Ca^{2+} ionizado sean bajos durante la reanimación de parada cardíaca.

Formas resistentes de TV polimorfa *(torsades de pointes)*, TV monomorfa rápida, aleteo (flúter) ventricular (frecuencia > 260 latidos/min) o FV resistente responden al $MgSO_4$ (1-2 g i.v. administrados durante un período de 1-2 min) o al tratamiento con β-bloqueantes (propranolol, bolos de 1 mg i.v. en dosis total de 15-20 mg; o metoprolol, 5 mg i.v., hasta 20 mg). El $MgSO_4$ está indicado específicamente para TV polimorfa debida a patrones del QT largo, heredada o adquirida (inducida por fármacos) (cap. 65). Este patrón de TV también se produce con marcada hipopotasemia, por lo que en el tratamiento de pacientes con valores séricos de K^+ inferiores a 3 mEq/l y con TV polimorfa resistente a otros abordajes deben incluirse 20 mEq/h de cloruro potásico por vía intravenosa. No obstante, la hipopotasemia también se registra después de los cambios en el equilibrio acidobásico y electrolítico que se asocian a paradas prolongadas, por lo que en tales circunstancias no debe considerarse la causa primaria de la parada cardíaca.

Asistolia, bradiarritmia y actividad eléctrica sin pulso

La manera de tratar a un paciente con bradiarritmia, parada asistólica o actividad eléctrica sin pulso es distinta del abordaje de pacientes con episodios taquiarrítmicos (TV/FV).[9] Es fundamental una RCP eficaz, porque ninguna estrategia eléctrica consigue restablecer la circulación. Tan pronto como se reconozca esta forma de parada cardíaca, los esfuerzos deben centrarse en continuar con la RCP, la intubación y el establecimiento de una vía intravenosa. Las posibles causas reversibles, como hipovolemia, hipoxia, taponamiento cardíaco, neumotórax a tensión, acidosis preexistente, sobredosis de fármacos o drogas, hipotermia e hiperpotasemia, han de ser identificadas y tratadas de inmediato (fig. 63-3). Las causas respiratorias de actividad eléctrica sin pulso o asistolia, así como el taponamiento y las causas hipovolémicas, responden con prontitud a las intervenciones apropiadas. La adrenalina (1 mg i.v. cada 3-5 min) o el isoproterenol (hasta 15-20 μg/min i.v.), que se utilizan habitualmente para intentar inducir actividad eléctrica espontánea o aumentar la velocidad de una bradicardia, tienen solo un éxito limitado. En un estudio observacional, la adrenalina prehospitalaria aumentó la probabilidad de restablecimiento de la circulación espontánea antes de la llegada al hospital, aunque redujo la probabilidad de supervivencia y de buenos resultados funcionales 1 mes después del episodio.[10] En un ensayo aleatorizado de pacientes con parada cardíaca que requerían vasopresores, la combinación de vasopresina-adrenalina y metilprednisolona durante la RCP e hidrocortisona en dosis de carga en el estado de shock posterior a la reanimación mejoraron la supervivencia hasta el alta hospitalaria, con estado neurológico favorable en comparación con el placebo adrenalina/solución salina.[A7] En ausencia de vía intravenosa, la adrenalina puede administrarse (1 mg, es decir, 10 ml de una solución 1:10.000) por vía intracardíaca, si bien existe el peligro de laceración coronaria o miocárdica. El bicarbonato sódico, 1 mEq/kg, se tendrá en cuenta en caso de hiperpotasemia preexistente conocida o muy posible, o de acidosis sensible al bicarbonato, aunque en la actualidad ya no se recomienda su uso sistemático. Tampoco se aconseja ya la atropina para el tratamiento inicial de las paradas bradiarrítmicas, debido a su falta de eficacia.

La estimulación eléctrica mediante marcapasos externo (cap. 66) ha de ser considerada en casos de parada bradicárdica extrahospitalaria o parada asistólica, aunque los datos existentes indican escaso efecto sobre los resultados. En el ámbito hospitalario, la estimulación eléctrica externa se utiliza generalmente durante la atención inicial de una parada bradicárdica o asistólica, aunque debe ser sustituida por electroestimulación transvenosa si la parada se prolonga, si se hace necesaria una estimulación eléctrica continuada o si el dispositivo externo falla en la generación de estímulos. Por desgracia, a pesar de las técnicas disponibles, un paciente en *asistolia* continúa teniendo muy mal pronóstico.

Atención posterior a la reanimación

Tras el restablecimiento de la circulación espontánea, sobre todo después de una reanimación prolongada, la atención se dirige a los elementos de las lesiones causadas por una parada cardíaca. Los cuatro componentes del síndrome posparada cardíaca son lesión cerebral, disfunción miocárdica, respuestas sistémicas de isquemia-reperfusión y control de factores precipitantes persistentes.[4] El objetivo terapéutico es mantener una situación de estabilidad eléctrica y hemodinámica, así como del sistema nervioso central. El tratamiento específico se determina según las circunstancias clínicas.[11] La cuestión más apremiante es la presencia de encefalopatía anóxica, que es un fuerte predictor de muerte en el hospital y de discapacidad posterior a la parada cardíaca.[12] Para prevenir la encefalopatía posparada cardíaca, la hipotermia terapéutica a 33 o 34 °C no ofrece ventajas sobre el enfriamiento a 36 °C.[A8,A9]

Durante del tratamiento orientado al restablecimiento de un ritmo cardíaco eléctricamente estable, o después de él, se debe abordar el estado metabólico general del paciente, para mejorar la oxigenación y combatir la acidosis. Se recomienda la administración de bicarbonato sódico intravenoso (1 mEq/kg), con la posibilidad de repetir hasta un 50% de esta dosis cada 10-15 min durante el curso de la RCP, en pacientes con causas de acidosis preexistentes sensibles al bicarbonato, conocidas o supuestas; en sobredosis de ciertos fármacos y drogas (cap. 110), y después de intentos prolongados y fallidos de reanimación.

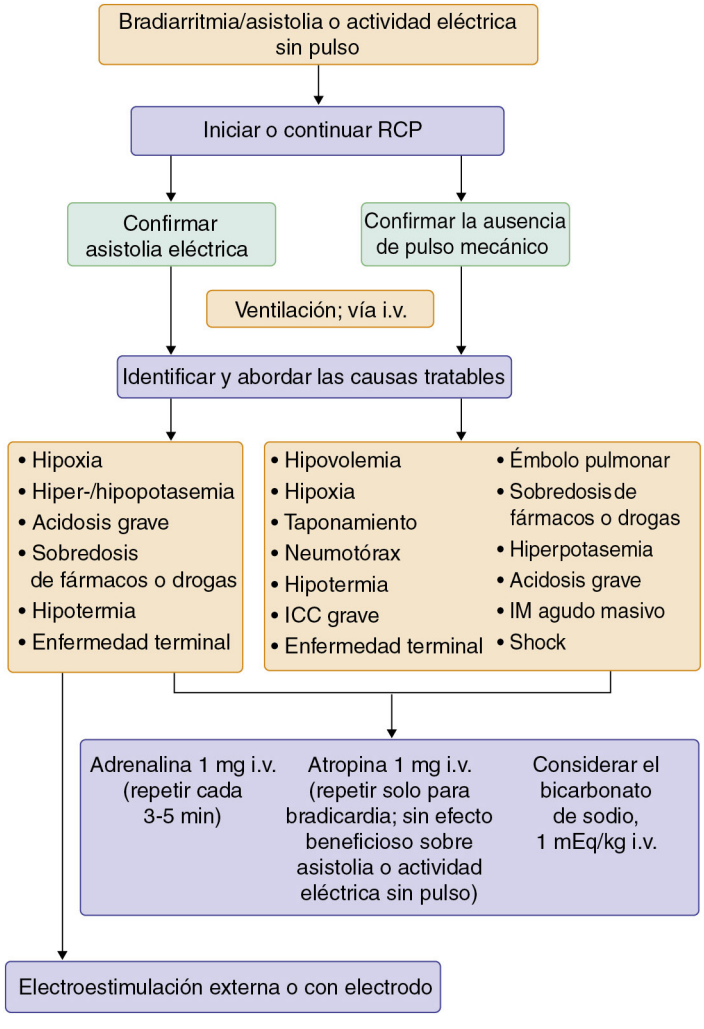

FIGURA 63-3. Algoritmo general de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada en respuesta a parada cardíaca bradicárdica o asistólica, o a actividad eléctrica sin pulso. Para más detalles, véase «Bibliografía de grado A». ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; IM = infarto de miocardio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

No obstante, es necesario tener precaución, pues cantidades excesivas de bicarbonato sódico son perjudiciales, al causar alcalosis, hipernatremia e hiperosmolalidad. Cuando sea posible, deben controlarse durante la reanimación el pH arterial, la P_{O_2} y la P_{CO_2}. La lesión miocárdica (cap. 73) y la disfunción hemodinámica (cap. 107) se abordan mediante técnicas estándar.

PRONÓSTICO

La probabilidad de supervivencia tras una pronta intervención es de un 25 a un 30% para la FV/TV, de alrededor de un 15% para la actividad eléctrica sin pulso y de menos de un 5% para la asistolia.[13,14] En el hospital, la probabilidad de supervivencia se determina en función de la categoría específica del paciente (mejor pronóstico en síndromes agudos que en enfermedades en fase terminal), del mecanismo de parada cardíaca (mejor para taquiarritmias que para bradiarritmias, asistolia o actividad eléctrica sin pulso) y del servicio del hospital (mejor en unidades de cuidados intensivos u otros entornos supervisados que en planta, sin supervisión). La desfibrilación inmediata en entornos protegidos, como una unidad de cateterismo cardíaco donde tiempos de respuesta inferiores a 60 s son la norma, se asocia a una tasa de supervivencia mayor del 90% para FV en ausencia de alteraciones fisiopatológicas que tiendan a perpetuar arritmias potencialmente mortales. En muchos entornos de atención de pacientes agudos, como los afectados por síndromes coronarios agudos (caps. 72 y 73), los resultados también pueden ser excelentes. En otros ámbitos hospitalarios y en la mayoría de los extrahospitalarios, el número absoluto y la proporción de supervivientes siguen siendo bajos, excepto en entornos extrahospitalarios concretos que proporcionen un tiempo de respuesta extraordinariamente corto a los pacientes con FV o TV.

Las tasas de supervivencia también varían considerablemente según el tiempo de respuesta y el lugar donde sobreviene la parada; en algunos lugares públicos se alcanzan tasas de supervivencia del 50% o superior. Si han transcurrido 3 o 4 min desde el inicio de una parada cardíaca hasta el intento de desfibrilación, la probabilidad de supervivencia cae por debajo del 50% en la mayor parte de los ámbitos, hospitalarios o extrahospitalarios. Las tasas de supervivencia disminuyen rápidamente a partir de ese momento, hasta un 25% o menos en 4-6 min y hasta menos del 10% en 10 min. Aunque la desfibrilación inmediata es el método de elección en los primeros minutos tras la parada cardíaca, un breve período de RCP para proporcionar oxigenación a la víctima mejora la supervivencia cuando el tiempo hasta la desfibrilación excede los 4 o 5 min.[A3]

El pronóstico a largo plazo tras el alta depende de una serie de factores, entre ellos la función ventricular antes del episodio, los antecedentes de insuficiencia cardíaca y la gravedad de la lesión neurológica residual. Los pacientes en los que la parada cardíaca se debe a isquemia o a alteraciones electrolíticas transitorias controlables, que conservan la función ventricular izquierda y que presentan defectos neurológicos mínimos o nulos tienen un buen pronóstico. En cambio, los afectados por enfermedad cardíaca avanzada registran tasas de mortalidad anual de entre un 10 y un 50%. Los supervivientes de una parada cardíaca no debida a factores transitorios mantienen un riesgo elevado de recidiva de parada y de muerte súbita cardíaca. En estos pacientes, un desfibrilador implantable (cap. 66) permite una reducción del riesgo relativo del 25 al 30%, con disminución del riesgo absoluto del 21-25 al 15-18% durante un seguimiento de 2 años.[A10]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Jabre P, Belpomme V, Azoulay E, et al. Family presence during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2013;368:1008-1018.
A2. Rea TD, Fahrenbruch C, Culley L, et al. CPR with chest compression alone or with rescue breathing. *N Engl J Med*. 2010;363:426-433.
A3. Wik L, Hansen TB, Fylling F, et al. Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:1389-1395.
A4. Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:17-24.
A5. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2008;359:21-30.
A6. Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;346:884-890.
A7. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:270-279.
A8. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369:2197-2206.
A9. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:45-52.
A10. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator study. *Eur Heart J*. 2000;21:2071-2078.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

64

ARRITMIAS CARDÍACAS DE ORIGEN SUPRAVENTRICULAR

PETER ZIMETBAUM

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las arritmias supraventriculares se dividen en bradiarritmias y taquiarritmias. Se considera que los ritmos que se originan por encima de la bifurcación del haz de His en las ramas izquierda y derecha son supraventriculares.

ANATOMÍA Y ELECTROFISIOLOGÍA NORMAL

El impulso cardíaco normal nace en el complejo del nódulo sinusal, que se encuentra en la unión de la aurícula derecha con la vena cava superior. Recorre la aurícula derecha y activa inicialmente la aurícula izquierda a través del seno coronario. El tiempo que tarda en activar las aurículas representa la onda P del electrocardiograma (ECG). Tras la despolarización de las aurículas, el impulso entra en el nódulo auriculoventricular (AV), que se encuentra en la parte inferior del tabique de la aurícula derecha, donde sufre un retraso. Esta detención da tiempo para que las aurículas se contraigan y llenen los ventrículos. En la mayoría de las personas, el impulso atraviesa el nódulo AV por una vía o ruta funcional uniforme. Algunas personas tienen dos o más vías funcionales, que se denominan dobles vías del nódulo AV (vías rápida y lenta). El retraso en el nódulo AV representa la mayor parte de la porción isoeléctrica del intervalo PR en el ECG (e-fig. 64-1). La duración habitual de la activación auricular, incluido el retraso en el nódulo AV, puede llegar a los 140 ms, y se puede medir directamente como intervalo aurícula-His. A continuación, el impulso recorre el sistema de conducción infranodular especializado, es decir, el haz de His, llega a sus ramas derecha e izquierda y entra en la red de Purkinje. La red de Purkinje se extiende en abanico por el endocardio ventricular. Los impulsos recorren rápidamente la red de Purkinje, lo que ocasiona la activación casi simultánea de los ventrículos. Una pequeña porción del segmento isoeléctrico del intervalo PR representa la conducción infranodular. Esta conducción infranodular por el sistema de His-Purkinje también puede medirse directamente (intervalo His-ventrículo) y debe durar entre 40 y 60 ms. Tras abandonar la red de Purkinje, el impulso circula relativamente despacio desde el endocardio hasta la superficie epicárdica de los ventrículos. El complejo QRS del ECG representa la despolarización de las ramas del haz y del miocardio ventricular. En los pacientes con preexcitación ventricular los ventrículos se activan por una vía alternativa al sistema de conducción ventricular normal. Estos pacientes tienen haces de derivación o vías accesorias a través de las cuales puede activarse directamente el miocardio ventricular, sin pasar por el nódulo AV ni por la red His-Purkinje. Estas vías, que obedecen a un fallo de la normal separación fibrosa entre aurículas y ventrículos, se encuentran en la proximidad de las válvulas tricúspide y mitral. La activación directa del miocardio ventricular sin el habitual retraso en el nódulo AV produce una empastación del ascenso inicial del complejo QRS que se denomina onda delta (δ) (e-fig. 64-2).

La frecuencia cardíaca normal se genera en tejidos o células marcapasos que tienen automatismo intrínseco. Las células del nódulo sinusal producen la máxima frecuencia (60-100 latidos/min) de automatismo y suprimen a otros tejidos potencialmente automáticos (unión AV, 40-55 latidos/min; células de His-Purkinje, 15-40 latidos/min) que tienen frecuencias de despolarización más lentas. Los nódulos sinusal y AV están muy influidos por el sistema nervioso parasimpático (vagal) y simpático (adrenérgico). En reposo, el sistema parasimpático controla el automatismo del nódulo sinusal. Con el ejercicio y la tensión emocional o física, se anula el tono parasimpático y aumenta la frecuencia cardíaca, aumento mantenido por el tono simpático, con lo que aumenta aún más la frecuencia cardíaca. Se denomina arritmia sinusal a la variación normal de la frecuencia cardíaca que se observa con la inspiración y la espiración. Al inspirar se inhibe el tono vagal y aumenta la frecuencia cardíaca; en comparación, la espiración se asocia a una disminución de la frecuencia cardíaca (fig. 64-1). Durante el sueño, la dominancia del tono vagal ralentiza la frecuencia cardíaca.

BRADIARRITMIAS

Las bradiarritmias pueden deberse a disfunción del nódulo sinusal, del nódulo AV o del sistema de His-Purkinje (tabla 64-1).

Bradicardia sinusal y disfunción del nódulo sinusal

La bradicardia sinusal (fig. 64-2) se suele definir como una frecuencia sinusal de menos de 60 latidos/min. Hay que observar, no obstante, que frecuencias sinusales de solo 45-50 latidos/min pueden ser fisiológicamente normales, sobre todo en reposo. La disfunción del nódulo sinusal engloba un grupo de trastornos: la bradicardia sinusal, el bloqueo de la salida del seno auricular, el paro sinusal (pausa > 2-3 s) durante el ritmo sinusal, la incompetencia cronótropa y el síndrome de

booksmedicos.org

No obstante, es necesario tener precaución, pues cantidades excesivas de bicarbonato sódico son perjudiciales, al causar alcalosis, hipernatremia e hiperosmolalidad. Cuando sea posible, deben controlarse durante la reanimación el pH arterial, la P_{O_2} y la P_{CO_2}. La lesión miocárdica (cap. 73) y la disfunción hemodinámica (cap. 107) se abordan mediante técnicas estándar.

PRONÓSTICO

La probabilidad de supervivencia tras una pronta intervención es de un 25 a un 30% para la FV/TV, de alrededor de un 15% para la actividad eléctrica sin pulso y de menos de un 5% para la asistolia.[13,14] En el hospital, la probabilidad de supervivencia se determina en función de la categoría específica del paciente (mejor pronóstico en síndromes agudos que en enfermedades en fase terminal), del mecanismo de parada cardíaca (mejor para taquiarritmias que para bradiarritmias, asistolia o actividad eléctrica sin pulso) y del servicio del hospital (mejor en unidades de cuidados intensivos u otros entornos supervisados que en planta, sin supervisión). La desfibrilación inmediata en entornos protegidos, como una unidad de cateterismo cardíaco donde tiempos de respuesta inferiores a 60 s son la norma, se asocia a una tasa de supervivencia mayor del 90% para FV en ausencia de alteraciones fisiopatológicas que tiendan a perpetuar arritmias potencialmente mortales. En muchos entornos de atención de pacientes agudos, como los afectados por síndromes coronarios agudos (caps. 72 y 73), los resultados también pueden ser excelentes. En otros ámbitos hospitalarios y en la mayoría de los extrahospitalarios, el número absoluto y la proporción de supervivientes siguen siendo bajos, excepto en entornos extrahospitalarios concretos que proporcionen un tiempo de respuesta extraordinariamente corto a los pacientes con FV o TV.

Las tasas de supervivencia también varían considerablemente según el tiempo de respuesta y el lugar donde sobreviene la parada; en algunos lugares públicos se alcanzan tasas de supervivencia del 50% o superior. Si han transcurrido 3 o 4 min desde el inicio de una parada cardíaca hasta el intento de desfibrilación, la probabilidad de supervivencia cae por debajo del 50% en la mayor parte de los ámbitos, hospitalarios o extrahospitalarios. Las tasas de supervivencia disminuyen rápidamente a partir de ese momento, hasta un 25% o menos en 4-6 min y hasta menos del 10% en 10 min. Aunque la desfibrilación inmediata es el método de elección en los primeros minutos tras la parada cardíaca, un breve período de RCP para proporcionar oxigenación a la víctima mejora la supervivencia cuando el tiempo hasta la desfibrilación excede los 4 o 5 min.[A3]

El pronóstico a largo plazo tras el alta depende de una serie de factores, entre ellos la función ventricular antes del episodio, los antecedentes de insuficiencia cardíaca y la gravedad de la lesión neurológica residual. Los pacientes en los que la parada cardíaca se debe a isquemia o a alteraciones electrolíticas transitorias controlables, que conservan la función ventricular izquierda y que presentan defectos neurológicos mínimos o nulos tienen un buen pronóstico. En cambio, los afectados por enfermedad cardíaca avanzada registran tasas de mortalidad anual de entre un 10 y un 50%. Los supervivientes de una parada cardíaca no debida a factores transitorios mantienen un riesgo elevado de recidiva de parada y de muerte súbita cardíaca. En estos pacientes, un desfibrilador implantable (cap. 66) permite una reducción del riesgo relativo del 25 al 30%, con disminución del riesgo absoluto del 21-25 al 15-18% durante un seguimiento de 2 años.[A10]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Jabre P, Belpomme V, Azoulay E, et al. Family presence during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2013;368:1008-1018.
A2. Rea TD, Fahrenbruch C, Culley L, et al. CPR with chest compression alone or with rescue breathing. *N Engl J Med*. 2010;363:426-433.
A3. Wik L, Hansen TB, Fylling F, et al. Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:1389-1395.
A4. Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:17-24.
A5. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2008;359:21-30.
A6. Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;346:884-890.
A7. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:270-279.
A8. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369:2197-2206.
A9. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:45-52.
A10. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator study. *Eur Heart J*. 2000;21:2071-2078.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

64

ARRITMIAS CARDÍACAS DE ORIGEN SUPRAVENTRICULAR

PETER ZIMETBAUM

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las arritmias supraventriculares se dividen en bradiarritmias y taquiarritmias. Se considera que los ritmos que se originan por encima de la bifurcación del haz de His en las ramas izquierda y derecha son supraventriculares.

ANATOMÍA Y ELECTROFISIOLOGÍA NORMAL

El impulso cardíaco normal nace en el complejo del nódulo sinusal, que se encuentra en la unión de la aurícula derecha con la vena cava superior. Recorre la aurícula derecha y activa inicialmente la aurícula izquierda a través del seno coronario. El tiempo que tarda en activar las aurículas representa la onda P del electrocardiograma (ECG). Tras la despolarización de las aurículas, el impulso entra en el nódulo auriculoventricular (AV), que se encuentra en la parte inferior del tabique de la aurícula derecha, donde sufre un retraso. Esta detención da tiempo para que las aurículas se contraigan y llenen los ventrículos. En la mayoría de las personas, el impulso atraviesa el nódulo AV por una vía o ruta funcional uniforme. Algunas personas tienen dos o más vías funcionales, que se denominan dobles vías del nódulo AV (vías rápida y lenta). El retraso en el nódulo AV representa la mayor parte de la porción isoeléctrica del intervalo PR en el ECG (e-fig. 64-1). La duración habitual de la activación auricular, incluido el retraso en el nódulo AV, puede llegar a los 140 ms, y se puede medir directamente como intervalo aurícula-His. A continuación, el impulso recorre el sistema de conducción infranodular especializado, es decir, el haz de His, llega a sus ramas derecha e izquierda y entra en la red de Purkinje. La red de Purkinje se extiende en abanico por el endocardio ventricular. Los impulsos recorren rápidamente la red de Purkinje, lo que ocasiona la activación casi simultánea de los ventrículos. Una pequeña porción del segmento isoeléctrico del intervalo PR representa la conducción infranodular. Esta conducción infranodular por el sistema de His-Purkinje también puede medirse directamente (intervalo His-ventrículo) y debe durar entre 40 y 60 ms. Tras abandonar la red de Purkinje, el impulso circula relativamente despacio desde el endocardio hasta la superficie epicárdica de los ventrículos. El complejo QRS del ECG representa la despolarización de las ramas del haz y del miocardio ventricular. En los pacientes con preexcitación ventricular los ventrículos se activan por una vía alternativa al sistema de conducción ventricular normal. Estos pacientes tienen haces de derivación o vías accesorias a través de las cuales puede activarse directamente el miocardio ventricular, sin pasar por el nódulo AV ni por la red His-Purkinje. Estas vías, que obedecen a un fallo de la normal separación fibrosa entre aurículas y ventrículos, se encuentran en la proximidad de las válvulas tricúspide y mitral. La activación directa del miocardio ventricular sin el habitual retraso en el nódulo AV produce una empastación del ascenso inicial del complejo QRS que se denomina onda delta (δ) (e-fig. 64-2).

La frecuencia cardíaca normal se genera en tejidos o células marcapasos que tienen automatismo intrínseco. Las células del nódulo sinusal producen la máxima frecuencia (60-100 latidos/min) de automatismo y suprimen a otros tejidos potencialmente automáticos (unión AV, 40-55 latidos/min; células de His-Purkinje, 15-40 latidos/min) que tienen frecuencias de despolarización más lentas. Los nódulos sinusal y AV están muy influidos por el sistema nervioso parasimpático (vagal) y simpático (adrenérgico). En reposo, el sistema parasimpático controla el automatismo del nódulo sinusal. Con el ejercicio y la tensión emocional o física, se anula el tono parasimpático y aumenta la frecuencia cardíaca, aumento mantenido por el tono simpático, con lo que aumenta aún más la frecuencia cardíaca. Se denomina arritmia sinusal a la variación normal de la frecuencia cardíaca que se observa con la inspiración y la espiración. Al inspirar se inhibe el tono vagal y aumenta la frecuencia cardíaca; en comparación, la espiración se asocia a una disminución de la frecuencia cardíaca (fig. 64-1). Durante el sueño, la dominancia del tono vagal ralentiza la frecuencia cardíaca.

BRADIARRITMIAS

Las bradiarritmias pueden deberse a disfunción del nódulo sinusal, del nódulo AV o del sistema de His-Purkinje (tabla 64-1).

Bradicardia sinusal y disfunción del nódulo sinusal

La bradicardia sinusal (fig. 64-2) se suele definir como una frecuencia sinusal de menos de 60 latidos/min. Hay que observar, no obstante, que frecuencias sinusales de solo 45-50 latidos/min pueden ser fisiológicamente normales, sobre todo en reposo. La disfunción del nódulo sinusal engloba un grupo de trastornos: la bradicardia sinusal, el bloqueo de la salida del seno auricular, el paro sinusal (pausa > 2-3 s) durante el ritmo sinusal, la incompetencia cronótropa y el síndrome de

booksmedicos.org

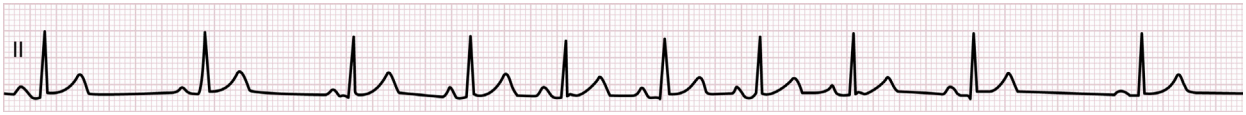

FIGURA 64-1. Arritmia sinusal. Obsérvese la variación de las frecuencias sinusales, que fluctúan con variaciones normales del tono autónomo.

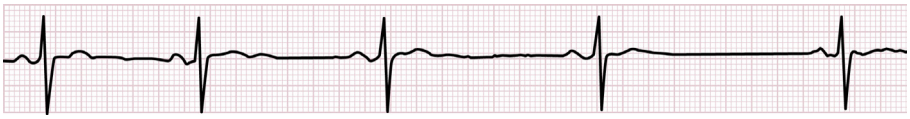

FIGURA 64-2. Bradicardia sinusal. Bradicardia sinusal progresiva, en este caso relacionada con un aumento del tono vagal durante el sueño.



FIGURA 64-3. Demostración electrocardiográfica de síndrome de taquicardia-bradicardia. Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida que revierte a una bradicardia sinusal.

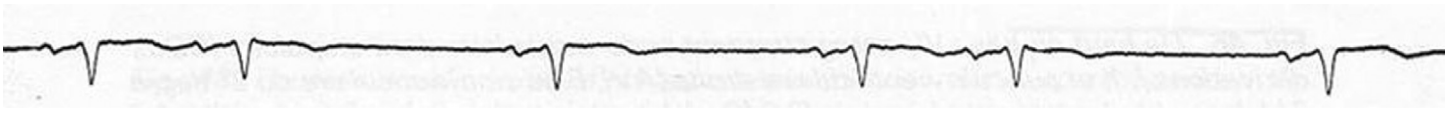

FIGURA 64-4. Bloqueo sinoauricular. Bloqueo de salida sinoauricular, probablemente de tipo 2, se caracteriza por una pausa que equivale a un múltiplo exacto de la frecuencia sinusal.

TABLA 64-1 BRADICARDIAS

DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINUSAL
Bradicardia sinusal < 45 latidos/min
Bloqueo de salida sinoauricular
Primer grado
Segundo grado
Tercer grado
Paro sinusal
Síndrome de bradicardia-taquicardia
BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR
Primer grado
Segundo grado
Mobitz I (fenómeno de Wenckebach)
Mobitz II
Alto grado (p. ej., 2:1, 3:1)
Tercer grado
Nódulo auriculoventricular
Sistema de His-Purkinje

taquicardia-bradicardia. La disfunción del nódulo sinusal combinada con síntomas como cansancio, mareo, presíncope o síncope (caps. 51 y 62) o empeoramiento de una insuficiencia cardíaca (cap. 58), se denomina síndrome del seno enfermo. El síndrome de taquicardia-bradicardia suele identificarse por un retraso en el tiempo de recuperación del nódulo sinusal tras la finalización de una fibrilación auricular (FA) (fig. 64-3). Se denomina bloqueo de salida SA al fenómeno electrofisiológico en que descarga el nódulo sinusal produciendo un retraso o bloqueo del impulso cuando se desplaza desde el nódulo sinusal hasta el tejido auricular que lo rodea (fig. 64-4). El bloqueo de salida SA puede ser de primer grado, de segundo grado (de tipo 1 o 2) y de tercer grado. El bloqueo SA de primer grado es difícil de diagnosticar en el ECG de superficie. El bloqueo de salida SA de segundo grado de tipo 1 se manifiesta por un progresivo acortamiento del PP que precede a un paro sinusal. Tras la pausa, el intervalo PP debe ser mayor que el doble del intervalo PP que precede a la pausa. El bloqueo de salida SA de segundo grado de tipo 2 se caracteriza por una pausa que equivale a un múltiplo exacto de la frecuencia sinusal (es decir, intervalo PP constante, antes y después de la pausa). El bloqueo de salida SA de alto grado se define como la ausencia de múltiples ondas P con una pausa que sigue correspondiendo a un múltiplo absoluto de los intervalos PP anteriores, y el bloqueo SA de tercer grado ocasiona una ausencia completa de ondas P sinusales.

Se define incompetencia cronótropa como la incapacidad de aumentar la frecuencia sinusal de forma adecuada en respuesta al ejercicio o a otra demanda fisiológica. En la mayoría de los pacientes, la incompetencia cronótropa se manifiesta por una frecuencia cardíaca máxima de menos de 100 latidos/min.



FIGURA 64-5. Bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado. Obsérvese la prolongación de la conducción AV (> 200 ms).

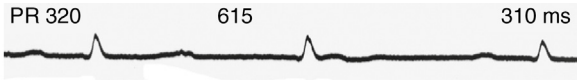

FIGURA 64-6. Bloqueo de tipo Mobitz I. Prolongación progresiva del PR, de 320 a 615 ms, seguida por una onda P bloqueada. El siguiente intervalo PR que se conduce dura menos que el intervalo PR anterior a la onda P omitida.

TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN AURICULOVENTRICULAR

Los trastornos de conducción AV comprenden las anomalías de la conducción en el nódulo AV o en el sistema de His-Purkinje (SHP), por debajo del nódulo AV. La transmisión eléctrica por el sistema de conducción AV se ve limitada inicialmente en el nódulo AV, que reduce la velocidad para impedir que la conducción hacia los ventrículos sea excesivamente rápida. Es raro que un nódulo AV normal conduzca más de 200 latidos/min, y esta cifra se reduce con la edad. El nódulo AV está muy influido por el tono vegetativo y puede funcionar a más de 200 latidos/min si aumenta mucho el tono simpático y disminuye el parasimpático. La conducción por el SHP es más rápida y no se enlentece.

Los bloqueos AV pueden ser de primer grado, de segundo grado, de grado alto grado y de tercer grado. El bloqueo AV de primer grado está mal denominado porque no hay un bloqueo real, sino un retraso, habitualmente en el nódulo AV, que se manifiesta por la prolongación del intervalo PR (fig. 64-5). El bloqueo AV de segundo grado puede ser de tipo Mobitz I (Wenckebach) o Mobitz II. El de tipo Mobitz I se define por la progresiva prolongación del PR que puede terminar en bloqueo después de una onda P (fig. 64-6). La prolongación previa del PR es máxima, los intervalos RR siguientes se acortan, y el intervalo PR que sigue a la onda P bloqueada es más corto que el último intervalo PR conducido antes de la onda P bloqueada. El de tipo Mobitz I suele ocurrir en el nódulo AV. El de tipo Mobitz II, que se caracteriza por el fallo repentino de la conducción después de una onda P sin prolongación previa del PR, suele representar un trastorno de la conducción por debajo del nódulo AV. En pacientes con bloqueo 2:1 (dos ondas P por cada QRS) puede ser difícil determinar si se trata de un bloqueo Mobitz I en el nódulo AV o Mobitz II por debajo del nódulo AV. Son indicativos de trastorno de la conducción en el nódulo AV la prolongación de intervalo PR (es decir, de más de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

300 ms) y la corta duración del QRS. Son indicativos de trastorno de la conducción por debajo del nódulo un intervalo PR normal con bloqueo de rama (fig. 64-7).

El bloqueo AV de alto grado o avanzado, que es una forma de bloqueo de segundo grado con ondas P no conducidas múltiples o sucesivas (fig. 64-8), o ambas, es a menudo recurrente o persistente. El bloqueo de tercer grado (o bloqueo cardíaco completo) se define como un ritmo en el que las actividades auricular y ventricular son independientes, y la frecuencia auricular suele ser superior a la ventricular. El bloqueo cardíaco de tercer grado puede verse con ritmo sinusal o con cualquier taquiarritmia auricular con un ritmo de escape regular en la unión AV o por debajo de ella (fig. 64-9). En ocasiones no hay ritmo de escape, y el bloqueo cardíaco produce asistolia. El bloqueo cardíaco completo, sobre todo si es agudo y se acompaña de un ritmo de escape, puede asociarse a una notable prolongación del QT, lo que significa riesgo de que se produzcan *torsades de pointes* (cap. 65). Por este motivo, a los pacientes a los que se les practica una ablación del nódulo AV se les programan los marcapasos a 80 latidos/min durante al menos 6 semanas después de la intervención, para evitar la prolongación del QT y las *torsades de pointes.* Con el tiempo, se puede reducir la frecuencia a niveles más fisiológicos sin riesgo de arritmias ventriculares. El bloqueo cardíaco completo y otros tipos de bradiarritmia grave pueden presentarse con síncope si hay una pausa prolongada antes de que aparezca un ritmo de escape. Es más frecuente que estos ritmos se presenten con cansancio y disnea. La presión arterial suele estar elevada debido a la vasoconstricción periférica, y puede haber insuficiencia renal secundaria a la reducción del gasto cardíaco.

Se define disociación AV como cualquier ritmo en el que las aurículas y los ventrículos laten independientes las unas de los otros. Si la frecuencia auricular es mayor que la ventricular, se denomina bloqueo cardíaco completo o bloqueo AV de tercer grado. La disociación AV con frecuencia auricular más lenta que la del marcapasos subsidiario se suele ver en las taquicardias de la unión o ventriculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se pueden observar bradicardia sinusal y diversos grados de bloqueo del nódulo AV sin síntomas durante el sueño en personas sanas. El bloqueo AV de primer y segundo grado asintomático suele ser benigno, sobre todo si revierte parcial o totalmente con el ejercicio. El bloqueo del nódulo AV de segundo y tercer grado persistente es patológico, y suele asociarse a mareo, cansancio, disnea de esfuerzo, empeoramiento de insuficiencia cardíaca, presíncope o síncope. Un bloqueo AV de tercer grado con un buen ritmo de escape de la unión que se acelera con el ejercicio, como se suele observar en pacientes con bloqueo AV congénito, puede permanecer asintomático. Puede que los pacientes con bloqueo cardíaco congénito no se den cuenta de su posibilidad de llevar una vida más activa porque carecen de un punto de referencia, pero suelen sentirse mucho mejor cuando logran una correcta aceleración de la frecuencia cardíaca con un marcapasos.



FIGURA 64-7. Conducción dos a uno en el nódulo auriculoventricular (AV) y por debajo del mismo. A. Conducción dos a uno en la que se aprecia que los latidos conducidos presentan una prolongación del intervalo PR (> 300 ms) y un QRS estrecho, lo que indica un bloqueo Mobitz I en el nódulo AV. **B.** Intervalo PR de duración normal y QRS ancho que sugieren un bloqueo Mobitz II de origen infranodular.



FIGURA 64-8. Bloqueo auriculoventricular (AV) de alto grado. Períodos de bloqueo cardíaco completo con tres ondas P no conducidas (la primera de las cuales queda oculta en el primer complejo QRS) seguido por dos ondas P, la segunda de las cuales se conduce al ventrículo con un intervalo PR largo. Las tres ondas P siguientes tampoco se conducen, y la última queda oculta en el último complejo QRS.

DIAGNÓSTICO

Las bradicardias suelen diagnosticarse con el ECG. En pacientes sintomáticos con síntomas indicativos de bradiarritmia, la monitorización con Holter durante 24 h o con registro de bucle prolongados suele permitir el diagnóstico, pero algunos pacientes pueden precisar un estudio electrofisiológico formal (cap. 62). Las bradiarritmias, incluida la disfunción del nódulo sinusal (tabla 64-2) y el bloqueo del nódulo AV (tabla 64-3), pueden deberse, al menos en parte, a influencia vagal, como episodios vasovagales, vómitos, cirugía abdominal e intervenciones invasivas en el aparato digestivo superior e inferior. Puede haber síncope, causado a veces por la bradicardia y a veces por vasodepresión con hipotensión (caps. 51 y 62). Hay que tener en cuenta los medicamentos, las enfermedades infiltrativas, la degeneración fibrocálcica y otras causas. La enfermedad de Lyme también es causa frecuente de bloqueo cardíaco completo reversible, habitualmente localizado en el nódulo AV.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la disfunción del nódulo sinusal y de los bloqueos AV consiste, en primer lugar, en suspender la administración de cualquier medicamento que puede desencadenar la disfunción (v. tabla 64-2). Aunque algunos pacientes recuperarán la conducción normal, la sensibilidad a los medicamentos suele indicar una alteración de la conducción subyacente, que puede empeorar con el tiempo.

La disfunción del nódulo sinusal asintomática no precisa tratamiento. El bloqueo auriculoventricular nodular asintomático, particularmente si el complejo QRS de escape es estrecho, también se puede tratar de forma conservadora

TABLA 64-2 CAUSAS DE DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINUSAL

INTRÍNSECAS
Hipotiroidismo
Degeneración fibrocálcica
Aumento del tono vagal, especialmente en la apnea del sueño
Mutaciones congénitas
Esclerodermia
Amiloidosis
Enfermedad de Chagas
EXTRÍNSECAS
Traumatismo, incluida la cirugía cardíaca
Fármacos
Antagonistas del calcio
β-bloqueantes
Digoxina
Antiarrítmicos (amiodarona, dronedarona, sotalol, flecainida, propafenona)
Litio

TABLA 64-3 CAUSAS DE BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR

Todas las causas de disfunción del nódulo sinusal se enumeran en la tabla 64-2 y además:
Enfermedad de Lyme
Endocarditis bacteriana con formación de absceso
Sarcoidosis cardíaca con granuloma
Infarto de miocardio inferior
Infarto de miocardio anterior (menos frecuente y asociado a shock cardiogénico)
Mutaciones congénitas (posiblemente asociado a lupus eritematoso de la madre y a la transmisión de anticuerpos anti-Ro y La)
Transposición corregida de grandes vasos
Enfermedad de Chagas
Determinados trastornos neurológicos (especialmente la distrofia miotónica)
Los fármacos que se indican en la tabla 64-2

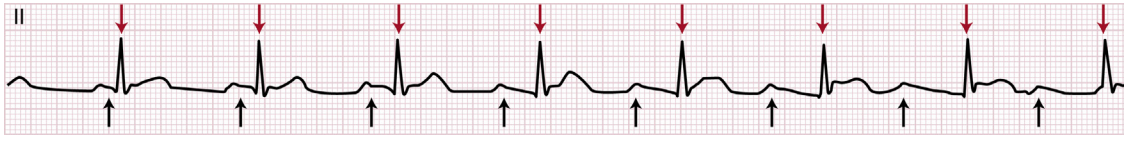

FIGURA 64-9. Bloqueo cardíaco completo con los latidos auriculares (*flechas negras*) disociados de los ventriculares *(flechas rojas)*. Obsérvese la elevación del segmento ST en las derivaciones III y aVF, que indica que la causa del bloqueo cardíaco completo es un infarto de miocardio inferior agudo.

booksmedicos.org

salvo que el intervalo QT esté muy prolongado, en cuyo caso se considerará la posibilidad de implantar un marcapasos. En caso de disfunción del nódulo sinusal sintomática y de bloqueo AV de segundo y tercer grado, el tratamiento inmediato consiste en administrar atropina (1 mg) o isoproterenol (habitualmente infusión de 1-2 μg/min) por vía intravenosa para aumentar la frecuencia cardíaca. Puede ser necesario un marcapasos transitorio (cap. 66). Si la disfunción del nódulo sinusal o el bloqueo AV se deben a anomalías transitorias, como la acción de fármacos o síndromes isquémicos agudos, suele bastar con un marcapasos transitorio; pero si se sospecha de que se trata de un bloqueo infra- o intrahisiano, (p. ej., bloqueo AV inducido por el ejercicio o bloqueo Mobitz II asintomático) y se puede demostrar la localización en un registro del haz de His, el marcapasos definitivo (v. tablas 66-1 y 66-2) es el único tratamiento crónico eficaz, y deben seguirse las recomendaciones de consenso sobre la implantación de marcapasos. El marcapasos definitivo es el tratamiento de elección para todas las formas de disfunción del nódulo sinusal o de bloqueo AV de segundo o tercer grado sintomáticas persistentes (cap. 66).[1,2] En pacientes con bloqueo auriculoventricular y disfunción sistólica se prefiere marcapasos biventricular.[A1] La única excepción es la enfermedad de Lyme, en la que la mayoría de los casos de bloqueo cardíaco remiten tras 1 semana de tratamiento antibiótico (cap. 321).

Ritmos supraventriculares con frecuencia normal

Las extrasístoles auriculares (EA) pueden proceder de las aurículas derecha o izquierda, o de las venas pulmonares. La onda P, que es diferente de la onda P del ritmo sinusal salvo que la EA se origine cerca del nódulo sinusal, siempre precede al complejo QRS (fig. 64-10). Pero si se bloquea la onda P no hay complejo QRS. Una extrasístole auricular bloqueada puede confundirse con un bloqueo AV de segundo grado, salvo que se advierta que es prematura o, en el caso de la disfunción del nódulo sinusal, que pase desapercibida. La alteración del aspecto del segmento ST-T suele dar una pista de la presencia de una onda P. Un complejo QRS prematuro con la morfología del ritmo sinusal subyacente en ausencia de onda P prematura representa un latido de la unión AV (fig. 64-11).

Un ritmo auricular ectópico es un ritmo auricular no sinusal procedente de un solo foco, con una morfología de onda P única (fig. 64-12). Un marcapasos auricular errante es un ritmo auricular ectópico con al menos tres morfologías distintas de la onda P, con una frecuencia de 50 a 100 latidos/min (fig. 64-13).



FIGURA 64-10. Extrasístole auricular. Ritmo sinusal con una extrasístole auricular como tercer complejo en la tira de ritmo. La onda P está oculta en la onda T precedente.



FIGURA 64-11. Extrasístole de la unión. La extrasístole es estrecha pero de morfología ligeramente distinta de la los latidos sinusales que la rodean. La extrasístole procede de la unión auriculoventricular o de un punto de los fascículos ligeramente más distal. La onda P invertida que sigue al QRS representa la activación retrógrada de las aurículas.

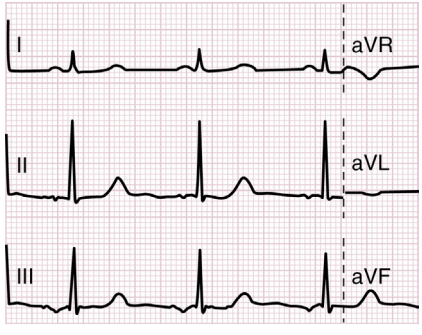

FIGURA 64-12. Ritmo auricular ectópico. Las ondas P invertidas en las derivaciones II, III y aVF indican que se trata de una onda P no sinusal que se origina en la aurícula derecha baja.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las EA casi siempre son asintomáticas, pero a veces pueden notarse palpitaciones (cap. 62). También los ritmos auriculares ectópicos, incluido el marcapasos auricular errante, son casi siempre asintomáticos. En raras ocasiones un ritmo auricular ectópico puede ser muy lento y asociarse a síntomas de cansancio.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de extrasístoles auriculares, ritmos auriculares ectópicos y marcapasos auricular errante se hace con el ECG o con un monitor Holter o de bucle en régimen ambulatorio (cap. 62).

TRATAMIENTO

Tto

Por lo general las extrasístoles auriculares no precisan tratamiento, salvo que se asocien a síntomas significativos. El tratamiento consiste principalmente en β-bloqueantes (p. ej., atenolol 25-100 mg al día) o antagonistas del calcio (p. ej., diltiacem de acción prolongada, 180-300 mg al día). Los ritmos auriculares ectópicos y el marcapasos auricular errante rara vez son sintomáticos y no se tratan con medicamentos. En raras ocasiones es posible tratar un ritmo ectópico lento asociado a cansancio con un marcapasos auricular a una frecuencia superior que el ritmo auricular ectópico.

Taquiarritmias supraventriculares

Las taquicardias supraventriculares (TSV) se definen como arritmias con tres o más latidos a una frecuencia de más de 100 latidos/min (tabla 64-4). Los latidos, que pueden ser regulares o irregulares, suelen ser complejos estrechos pero pueden ser anchos cuando se asocian a bloqueo de rama (aberrancia) o a conducción por una vía accesoria. Son causas de taquiarritmias auriculares: dilatación auricular, infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar, estados inflamatorios agudos o crónicos, o cicatrices por intervenciones quirúrgicas previas en el miocardio o el pericardio auriculares.

Los indicios más importantes para el diagnóstico del tipo de TSV comprenden la frecuencia de respuesta ventricular, la regularidad y, si se conoce, lo repentino del inicio de la taquicardia. El complejo QRS es regular con taquicardia sinusal, aleteo auricular, taquicardia por reentrada nodular AV, taquicardia recíproca auriculoventricular y taquicardia auricular; es regular con FA auricular, aleteo auricular con bloqueo AV variable, múltiples extrasístoles auriculares y taquicardia auricular multifocal. El comienzo y la terminación repentinos son indicativos de FA aguda, aleteo auricular, taquicardia por reentrada nodular AV, taquicardia recíproca auriculoventricular y taquicardia auricular. Por su parte, el comienzo y la recesión graduales indican taquicardia sinusal, FA crónica, extrasístoles auriculares y taquicardia auricular multifocal.

TAQUICARDIA SINUSAL

La taquicardia sinusal (fig. 64-14) es una arritmia que casi siempre corresponde a una respuesta fisiológica a una tensión emocional o física como la ansiedad, el ejercicio, la anemia, la hipotensión, la hipoxemia, la fiebre, la tirotoxicosis o la insuficiencia cardíaca. Se caracteriza por el aumento y disminución graduales de la frecuencia cardíaca, que rara vez supera los 180 latidos/min. En casos excepcionales puede tratarse de un trastorno no fisiológico que se denomina taquicardia sinusal inapropiada, que se caracteriza por una taquicardia sinusal que aparece en respuesta a una tensión mínima y que persiste cuando la respuesta normal ya se ha ralentizado.

La reentrada en el nódulo sinusal es una forma rara de TSV causada por reentrada en el nódulo sinusal. Al contrario que la taquicardia sinusal fisiológica, empieza de



FIGURA 64-13. Marcapasos auricular errante. Ritmo con ondas P con tres morfologías distintas.



FIGURA 64-14. Taquicardia sinusal a 120 latidos/min.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 64-4 TAQUICARDIAS SUPRAVENTRICULARES

	REGULARIDAD R-R	MORFOLOGÍA DE LA ONDA P
TAQUICARDIAS AURICULARES		
Taquicardia sinusal	Regular	Positiva en II, III, aVF; negativa en aVR
Reentrada en el nódulo sinusal	Regular	Positiva en II, III, aVF; negativa en aVR
Taquicardia auricular, unifocal	Regular	P diferente a la del seno
Taquicardia auricular, multifocal	Irregular	Ondas P de tres o más formas diferentes
Aleteo auricular, típico, en sentido antihorario	Regular; irregular si hay bloqueo AV variable	Ondas de aleteo en dientes de sierra; forma regular de las ondas; negativa en II, III, aVF; positiva en V_1; negativa en V_6
En sentido horario		Positiva en II, III, aVF; negativa V_1; positiva en V_6
Aleteo auricular: atípico	Regular; irregular si hay bloqueo AV variable	Patrón diferente al del aleteo auricular típico (en sentido horario o antihorario)
Fibrilación auricular	Irregularmente irregular	Ondas de fibrilación irregular
TAQUICARDIAS DE LA UNIÓN AV		
Reentrada AV (por vías accesorias)		
Ortodrómicas	Regular	P retrógrada en la onda ST-T
Antidrómicas	Preexcitación regular, excepto en la fibrilación auricular preexcitada irregular	P retrógrada, RP corto
Conducción lenta	Regular	P retrógrada al final de la onda T o antes (RP largo)
Auriculofascicular (antidrómica)	Preexcitación regular	P retrógrada, RP corto
Reentrada en el nódulo AV		
Frecuente (lenta-rápida)	Regular	P retrógrada oscurecida por el QRS o que altera el final del QRS (RP corto)
Infrecuente (rápida-lenta)	Regular	P retrógrada al final de la onda T o antes (RP largo)
Otras (lenta-lenta)	Regular	PR y RP aproximadamente iguales
Taquicardia no paroxística de la unión*	Regular, frecuencia lenta	Disociación AV
Taquicardia automática de la unión*	Regular	Disociación AV

AV = auriculoventricular.
*Foco de origen habitualmente infranodular.

repente, a menudo desencadenada por una extrasístole auricular, y termina repentinamente. La morfología de la onda P es idéntica a la del ritmo sinusal y, si los síntomas lo precisan, los β-bloqueantes son el tratamiento de elección.

TAQUICARDIA AURICULAR

El término taquicardia auricular se refiere a un grupo de TSV que se originan en focos anatómicos de la aurícula y se propagan de forma centrífuga (fig. 64-15). Estos focos son las venas pulmonares, la cresta terminal de la aurícula derecha, los anillos tricuspídeo o mitral, el seno coronario, los tabiques interauriculares, la orejuela auricular izquierda, la continuidad mitroaórtica o las zonas de tejido cicatricial secuela de intervenciones quirúrgicas anteriores. Las taquicardias auriculares, que suelen ser ritmos regulares que rara vez superan los 200 latidos/min, pueden aparecer en la juventud, pero suelen hacerlo más tarde. Las taquicardias auriculares pueden deberse a un mecanismo de reentrada, de actividad desencadenada o automático. Algunas formas de taquicardia auricular son incesantes y pueden predisponer al desarrollo de una taquimiocardiopatía (cap. 60). Otras formas de taquicardia auricular son las paroxísticas, que pueden remitir espontáneamente sin tratamiento. Cuando persisten, las taquicardias auriculares pueden tratarse con medicamentos (antagonistas del calcio, β-bloqueantes u otros antiarrítmicos). La cartografía y la ablación eléctricas (cap. 66) de la taquicardia auricular son muy eficaces, y cada vez se proponen más como tratamiento de primera línea. La taquicardia auricular multifocal (fig. 64-16),

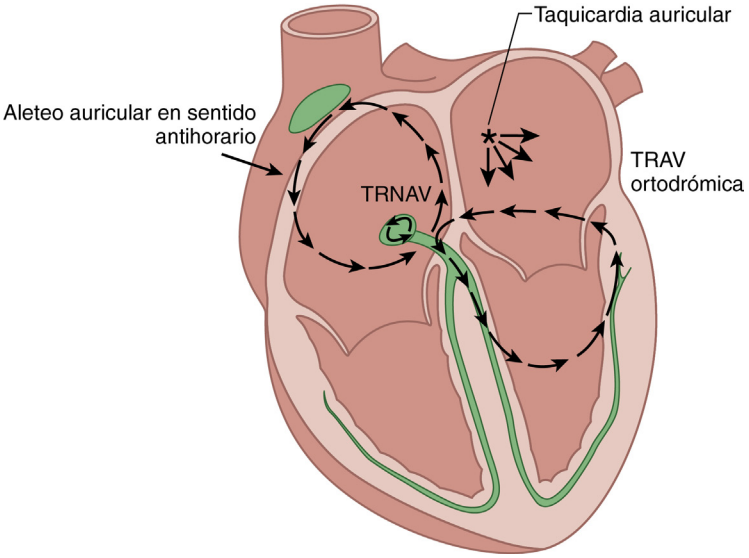

FIGURA 64-15. Esquema de la localización y del mecanismo de las formas habituales de taquicardia supraventricular. TRAV = taquicardia por reentrada auriculoventricular; TRNAV = taquicardia por reentrada nodular auriculoventricular.



FIGURA 64-16. Taquicardia auricular multifocal. Taquicardia auricular con ondas P de tres morfologías diferentes.

que es una forma única de taquicardia auricular que se caracteriza por tres o más morfologías de la onda P, se distingue del marcapasos auricular errante porque este tiene una frecuencia ≥ 100 latidos/min en lugar de < 100 latidos/min. Es un ritmo irregular que se observa casi exclusivamente en pacientes con neumopatías avanzadas.

TAQUICARDIA POR REENTRADA EN EL NÓDULO AURICULOVENTRICULAR

La taquicardia por reentrada en el nódulo auriculoventricular (TRNAV), que es un forma de TSV frecuente en todos los grupos de edad, se observa sobre todo en adultos jóvenes y a menudo ocurre después de cambiar de postura. Es más frecuente en las mujeres que en los hombres, y puede aparecer o exacerbarse en el embarazo o en determinadas fases del ciclo menstrual. Los pacientes con TRNAV tienen dos vías funcionales en el nódulo AV (doble vía). Lo habitual es que una extrasístole auricular bloquee una de las vías (la rápida) y se conduzca lentamente por la otra (la lenta). Si este latido se conduce retrógradamente por la vía rápida y vuelve a entrar en la lenta, se produce reentrada en el nódulo AV (fig. 64-17). Este circuito de reentrada se limita al nódulo AV, y el resultado es que las aurículas y los ventrículos se activan casi a la vez. Puede que las ondas P no se vean en el ECG, enterradas en el complejo QRS. Cuando hay ondas P suelen verse inmediatamente después del QRS y pueden tener un eje negativo o superior (negativo en las derivaciones II, III y aVF; taquicardia con RP corto) (v. fig. 64-15). La TRNAV atípica es rara y se da cuando la conducción baja por la vía rápida y sube por la lenta, con un intervalo largo entre la onda R precedente y la ulterior onda P negativa (taquicardia con RP largo).

TAQUICARDIA DE LA UNIÓN

Se trata de una taquicardia focal (no reentrante) que se origina en la unión AV (fig. 64-18). Las diferentes formas de taquicardia de la unión tienen patrones clínicos diferentes. La taquicardia de la unión no paroxística es una arritmia benigna que rara vez supera los 120 latidos/min y que habitualmente muestra un patrón de «calentamiento» y «enfriamiento». En adultos jóvenes se observa una forma de taquicardia de la unión paroxística más rápida, que a menudo se asocia al ejercicio. La taquicardia ectópica de la unión congénita, que se da en niños, se asocia a frecuencias muy rápidas y a riesgo de taquimiocardiopatía.

TAQUICARDIAS POR VÍAS ACCESORIAS

Las taquicardias asociadas a una vía accesoria o conexión anómala se denominan taquicardias por reentrada auriculoventricular (TRAV). Casi siempre se conducen anterógradamente por el sistema de conducción AV normal y retrógradamente por la vía accesoria (TRAV ortodrómica) (v. fig. 64-15). La taquicardia antidrómica es rara,

booksmedicos.org

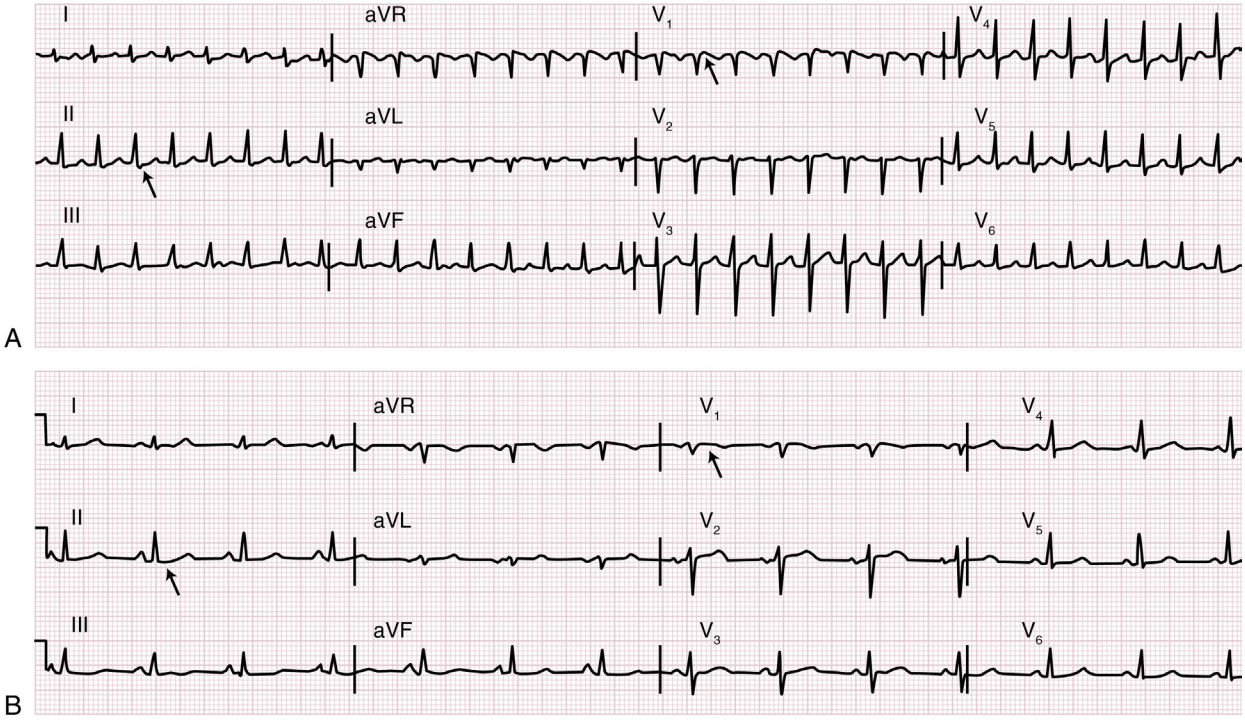

FIGURA 64-17. Electrocardiogramas en los que se muestran diferentes ritmos en el mismo paciente. A. Taquicardia por reentrada nodular auriculoventricular, en la que las *flechas* indican ondas P retrógradas (negativas en la derivación II, positivas en V_1). **B.** El mismo paciente, en ritmo sinusal. La ausencia de deflexión negativa al final del QRS en la derivación II y la deflexión positiva en V_1 confirma que los hallazgos del panel A eran ondas P retrógradas.

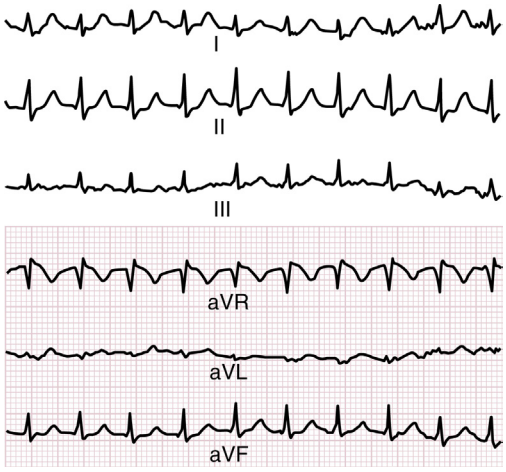

FIGURA 64-18. Taquicardia de la unión. Taquicardia sin ondas P evidentes. Las deflexiones negativas al final de las derivaciones II, III y aVF representan ondas P retrógradas. Es imposible distinguir este ritmo de la taquicardia por reentrada nodular auriculoventricular en el electrocardiograma de superficie.

y representa una conducción anterógrada por la vía accesoria y retrógrada por el sistema de conducción normal o, menos frecuentemente, por una segunda vía accesoria. El síndrome de Wolff-Parkinson-White se define por la presencia de ondas delta o preexcitación en el ECG en ritmo sinusal (fig. 64-19), a menudo con antecedentes de TRAV. Sin embargo, es importante reconocer que muchos pacientes con preexcitación ventricular nunca presentan TRAV. Además, hasta el 40% de los pacientes con vías accesorias tienen FA. Como quiera que el tejido de las vías accesorias, al contrario que el del nódulo AV, presenta conducción decremental, una vía accesoria con conducción rápida puede permitir que la FA pase a los ventrículos a frecuencias excesivas, precipitando una fibrilación ventricular. En estos pacientes deben evitarse fármacos como la digoxina, que aceleran la conducción por la vía accesoria.

El ECG obtenido durante una TRAV ortodrómica puede tener un complejo estrecho, pero se verá un complejo QRS ancho si existe aberrancia por un bloqueo de rama asociado, especialmente con frecuencias más rápidas. La onda P retrógrada es negativa en las derivaciones I y aVL si se conduce por una vía accesoria lateral izquierda, y es negativa en las derivaciones II, III y aVF si se conduce por una vía accesoria septal o posteroseptal (fig. 64-20). La onda P se produce más tarde (después de la onda R precedente) que en la TRNAV, porque en la TRAV el impulso debe conducirse más allá del nódulo AV y hasta el ventrículo antes de regresar a la aurícula por una vía accesoria. En la TRAV antidrómica el complejo QRS es ancho con una porción inicial empastada, y recuerda a lo que se ve en la taquicardia ventricular, a diferencia del bloqueo de rama. La conducción antidrómica en FA suele ser rápida, ancha e irregular (v. fig. 64-19).

ALETEO AURICULAR

El aleteo (flúter) auricular es una arritmia con una frecuencia auricular de unos 300 latidos/min y una respuesta ventricular de 150 (2:1), 100 (3:1) o múltiplos menores. El aleteo auricular típico es un macrocircuito de reentrada que se establece en la aurícula derecha, en sentido horario o antihorario (fig. 64-21). La parte inferior del circuito del aleteo típico transcurre por la región estrecha que se encuentra entre la vena cava inferior y el anillo tricuspídeo, istmo crítico para la conducción. El aleteo auricular típico se da casi siempre en pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares subyacentes. También puede darse en pacientes que reciben antiarrítmicos (p. ej., antagonistas del calcio) para la FA.[3] El aleteo auricular atípico consiste en macrocircuitos de reentrada auriculares que no utilizan el istmo cavotricuspídeo. Estas formas atípicas de aleteo auricular suelen darse en la aurícula izquierda tras una intervención quirúrgica en la válvula mitral o tras la ablación con catéter de la FA. El aleteo auricular típico puede reconocerse por una morfología de la onda P en «dientes de sierra», que es predominantemente negativa en las derivaciones II, III y aVF y positiva en V_1 (aleteo auricular en sentido antihorario) o positiva en las derivaciones II, III y aVF y negativa en V_1 (aleteo auricular en sentido horario).

FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA se identifica por la ausencia de ondas P y por la presencia de una frecuencia ventricular irregular. El término FA de onda gruesa, describe la presencia de actividad auricular residual en el ECG, que suele verse en la derivación V_1, sin actividad de tipo onda P en otras derivaciones (fig. 64-22). Puede haber FA con una frecuencia ventricular regular cuando existe una disociación AV concomitante (p. ej., bloqueo cardíaco completo o taquicardia ventricular).

La FA, que es el tipo de arritmia más frecuente en la práctica clínica, afecta a más de dos millones de estadounidenses. La probabilidad de desarrollar FA aumenta con la edad, y se prevé que la prevalencia se triplicará a medida que la población estadounidense envejezca en los próximos 20 años. La FA es casi siempre un trastorno recurrente, con la posible excepción de la FA que aparece asociada al hipertiroidismo (cap. 226) y a la cirugía (cap. 433). La FA puede ser

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

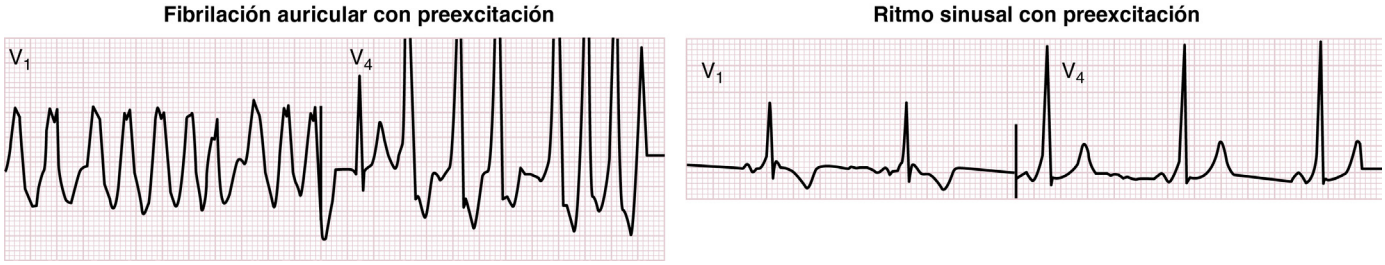

FIGURA 64-19. Dos imágenes del mismo paciente con preexcitación ventricular. El ritmo de la izquierda es rápido, ancho e irregular, lo que indica fibrilación auricular con conducción por una vía accesoria. El ritmo de la derecha es sinusal con conducción por una vía accesoria.

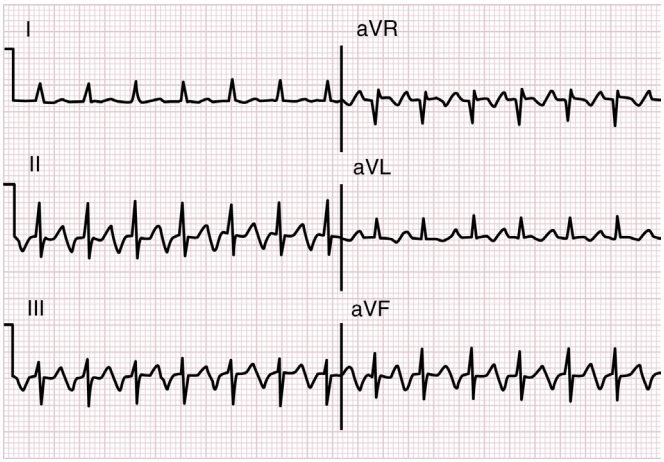

FIGURA 64-20. Taquicardia por reentrada auriculoventricular. Se observan ondas P negativas en las derivaciones II, III y aVF, que indican conducción retrógrada a la aurícula por una vía accesoria septal.



FIGURA 64-22. Fibrilación auricular de onda gruesa. La línea basal ondulada es indicativa de actividad auricular y se puede confundir con ondas P o con ondas de aleteo. La irregularidad de los complejos QRS indica que se trata de fibrilación auricular.

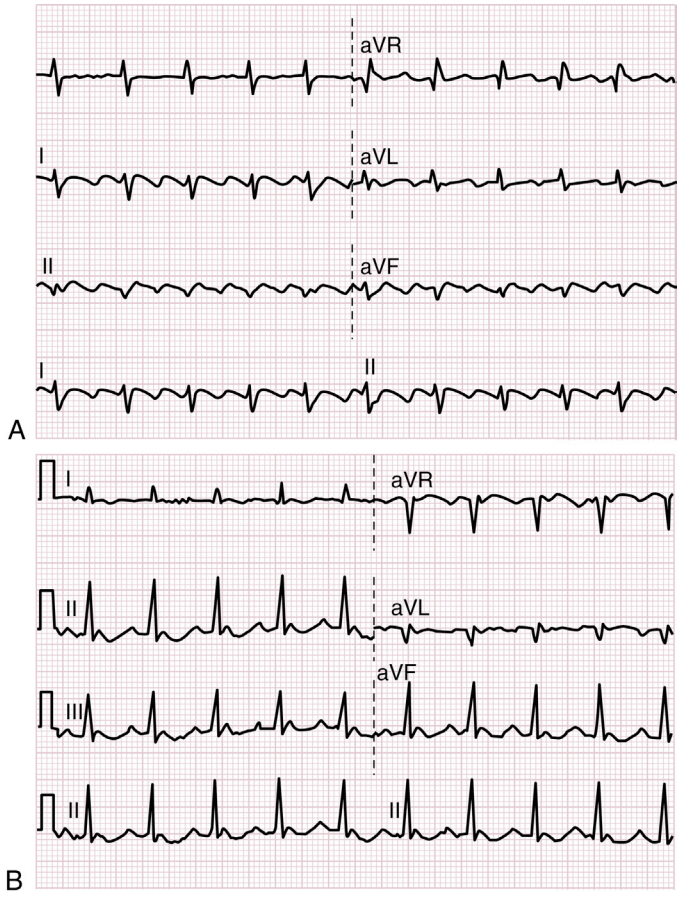

FIGURA 64-21. Dos ejemplos de aleteo auricular. A. Aleteo típico de la AD con giro antihorario con las clásicas ondas de aleteo en diente de sierra en las derivaciones II, III y aVF. B. Aleteo en la AD con giro horario.

paroxística (cesa de manera espontánea) o persistente (persiste al menos 7 días o hasta ser cardiovertida). La FA paroxística puede darse como arritmia que remite sola durante decenios, o puede progresar a FA permanente. Los pacientes con FA persistente suelen evolucionar a FA permanente salvo que se restaure el ritmo sinusal mediante cardioversión.

Además de su asociación al envejecimiento, es frecuente que la FA se asocie a la hipertensión (cap. 67) o a otros trastornos como diabetes mellitus, tirotoxicosis, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, valvulopatías o neumopatías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la apnea del sueño obstructiva. Aproximadamente el 20% de los pacientes no presentan otro trastorno y tienen lo que se denomina *FA aislada.* Algunos pacientes presentan FA después de borracheras («corazón de fiesta») o después de descargas parasimpáticas, como ocurre después del ejercicio intenso o de una gran comida (FA vagal). A menudo se cita el consumo excesivo de cafeína, pero rara vez es la causa de una FA. La FA precisa un desencadenante en forma de despolarizaciones auriculares prematuras, que se suelen originar en las venas pulmonares y que, en la persona susceptible, producen FA. La susceptibilidad a la FA puede estar relacionada con cambios en la función eléctrica de la aurícula izquierda. Períodos prolongados de FA pueden ocasionar un remodelado eléctrico y estructural de las aurículas, y promover la perpetuación de la FA («FA engendra FA»).

La FA ocasiona la pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular. Los individuos normales, en quienes solo el 15% del llenado ventricular se debe a la contracción auricular, suelen tolerar bien esta denominada pérdida de la patada auricular. Sin embargo en pacientes con ventrículos rígidos y no distensibles (p. ej., pacientes con estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica o restrictiva, o hipertensión de larga duración), puede que hasta el 40% del llenado ventricular esté relacionado con la contracción auricular, por lo que pueden presentar una disminución apreciable del volumen latido.

La principal alteración que se asocia a la FA es la tromboembolia. Las embolias en pacientes con FA no valvular se deben típicamente a la formación de trombos en la orejuela izquierda que acaban desprendiéndose. El riesgo de tromboembolia se relaciona con presencia de enfermedad vascular subyacente, pero no con el patrón de FA (paroxística o persistente).[4] Por ejemplo, incluso la FA subclínica se asocia a un aumento de 2,5 veces el riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémicos. El riesgo de embolia se incrementa en las 3-4 semanas siguientes a una cardioversión, cuando la recuperación gradual de la función mecánica de la aurícula puede suponer un riesgo de tromboembolia particularmente alto. El riesgo de tromboembolia en la FA aumenta con la edad, la diabetes mellitus, la hipertensión, los episodios embólicos previos, la enfermedad vascular y la insuficiencia cardíaca. La incidencia es mínima (< 1% al año) en pacientes menores de 65 años de edad con FA aislada. La FA se asocia a una elevación de 1,4 veces el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, con antecedentes de accidente cerebrovascular clínico o sin ellos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las TSV pueden producir síntomas relacionados específicamente con el propio ritmo como cansancio, palpitaciones (cap. 62), mareo, dificultad respiratoria, molestia torácica, presíncope y síncope. En la mayor parte de los casos estos síntomas están

booksmedicos.org

relacionados con la rapidez de la respuesta ventricular, y alcanzan su máxima prevalencia al comienzo de la arritmia. Al contrario que otras formas de TSV, los episodios de FA asintomáticos son frecuentes en pacientes que además tienen FA sintomática.

Las TSV incesantes y las frecuencias ventriculares no controladas pueden causar miocardiopatía relacionada con la taquicardia, que es reversible si se controlan estas arritmias. Pero en algunas situaciones la presentación clínica puede estar dominada por el trastorno subyacente que precipita la arritmia, como la fiebre, la tensión física, la hipovolemia, la insuficiencia cardíaca (cap. 58), la hipoxia, los medicamentos simpaticomiméticos o parasimpaticolíticos, la tirotoxicosis (cap. 226) y el feocromocitoma (cap. 228).

Las taquicardias por reentrada empiezan y terminan de repente, ya sea sin tratamiento o con maniobras vagales o medicamentos intravenosos. Una vía accesoria con preexcitación ventricular puede pasar inadvertida hasta la edad adulta; entonces puede simular un infarto de miocardio o una hipertrofia ventricular derecha en el electrocardiograma.

DIAGNÓSTICO

La primera clave del diagnóstico es el ECG de 12 derivaciones. Si se considera probable detectar la arritmia en 24-48 h de monitorización, es útil un Holter; pero si la arritmia es menos frecuente se prefieren los registradores de bucle continuo, que se pueden llevar durante 1 mes y que el paciente activa cuando presenta síntomas (cap. 62). Otra alternativa es un dispositivo que registra datos continuamente y los transmite a una estación central, capturando las arritmias sintomáticas y asintomáticas a lo largo de un período de 1 mes como máximo.

En la exploración física los pacientes con latidos auriculares bloqueados o con TRNAV pueden presentar ondas «a» grandes (cañón) en las venas yugulares (v. fig. 51-4). El masaje del seno carotídeo, que tiene un efecto vagal sobre el nódulo AV, permite terminar las TSV en las que el nódulo AV forma parte del circuito (TRNAV y TRAV). Ocasionalmente, el masaje del seno carotídeo también puede terminar una taquicardia auricular, pero es más frecuente que ralentice el pulso mediante la reducción del número de impulsos auriculares que pasan por el nódulo AV. El masaje del seno carotídeo también ralentizará el aleteo auricular y la FA, pero sin terminarlas.

La adenosina (6 mg por inyección intravenosa rápida en 1-3 s) reduce la frecuencia cardíaca en la taquicardia sinusal, la taquicardia auricular, la FA o el aleteo auricular, y puede eliminar la taquicardia por reentrada nodular AV, la taquicardia recíproca AV y ciertas taquicardias auriculares. No debe emplearse en pacientes con complejo QRS irregular ancho, ya que agrava la FA o el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

El estudio electrofisiológico (cap. 66) es la forma definitiva de distinguir una TSV de una taquicardia ventricular (v. tabla 65-2). A menudo las TSV se pueden inducir con extrasístoles provocadas mediante estimulación, y después determinar el mecanismo y la localización de la arritmia.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento inmediato

Taquicardia sinusal, auricular, por reentrada nodular auriculoventricular y de la unión

La taquicardia sinusal rara vez debe tratarse directamente. Por el contrario, el tratamiento debe dirigirse a la identificación y el tratamiento de los trastornos subyacentes desencadenantes, especialmente la insuficiencia cardíaca, las neumopatías, la fiebre, la anemia y las enfermedades tiroideas. En los ocasionales pacientes que requieren tratamiento de síntomas asociados a taquicardia sinusal inapropiada, la ivabradina, 5 mg dos veces al día, aporta una significativa mejora y elimina por completo los síntomas en la mitad de los pacientes aproximadamente.[A2]

La taquicardia auricular multifocal apenas responde al tratamiento médico; la ablación es muy difícil y lo mejor es tratar la enfermedad pulmonar subyacente. Si es absolutamente necesario un tratamiento, los más utilizados son los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (diltiacem, verapamilo; tabla 64-5).

No obstante, los episodios sostenidos o no sostenidos pero recurrentes de TSV suelen precisar un tratamiento eficaz. Si se desea un control rápido (p. ej., en pacientes con isquemia miocárdica o con hipotensión) la mejor solución es la cardioversión (cap. 66). Las taquicardias auriculares, como el aleteo auricular o la FA, también pueden revertir de manera espontánea o tras el tratamiento de una causa subyacente, como hipoxia o insuficiencia cardíaca, o tras suspender los medicamentos desencadenantes.

A menudo es posible terminar un episodio agudo de TRNAV mediante maniobras vagales, como el masaje carotídeo. En la mayor parte de las taquicardias auriculares, la adenosina o la estimulación vagal (o ambas) producen un bloqueo AV suficiente para desenmascarar el origen auricular de la taquicardia. No obstante, algunas taquicardias auriculares y la mayor parte de los episodios de TRNAV terminan tras la administración de adenosina. Se pueden utilizar β-bloqueantes o antagonistas del calcio (v. tabla 64-5) por vía intravenosa con el mismo fin. Para un control mantenido de la frecuencia ventricular durante la taquicardia auricular son eficaces el esmolol y el diltiacem por vía intravenosa.

TABLA 64-5 ANTIARRÍTMICOS: DOSIS Y EFECTOS SECUNDARIOS

ANTIARRÍTMICO Y USO HABITUAL	DOSIS/METABOLISMO	EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTROL QUE PRECISA	SELECCIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
Ivabradina (no disponible en EE. UU.)	Dosis inicial de 2,5 mg, 5 mg dos veces al día durante 1 mes, seguido de aumento a 7,5 mg dos veces al día, si es necesario	Bradicardia sinusal Cefaleas Brillo visual	Antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos, nefazodona, nelfinavir, ritonavir
Quinidina	Hepático CYP 3A4 (70%), renal (30%) Dosis: sulfato (600 mg tres veces al día), gluconato (324-648 mg cada 8 h) Se reducirá la dosis en caso de insuficiencia renal	Trombocitopenia Quininismo Prurito, exantema Prolongación del QT/*torsades de pointes*	↑ Concentraciones de digoxina y amiodarona La quinidina inhibe la CYP 2D6 y puede aumentar las concentraciones metabolizadas por esta enzima, p. ej., ↑ efecto de los antidepresivos tricíclicos, del haloperidol, de algunos β-bloqueantes, de la fluoxetina y de los narcóticos La cimetidina inhibe el metabolismo de la quinidina El fenobarbital, la fenitoína y la rifampicina, lo aumentan
Procainamida	La mayoría de los acetiladores hepáticos rápidos producen más NAPA, que se elimina por vía renal Dosis oral: 50 mg/kg/24 h Dosis i.v.: 1 g durante 25 min, a continuación 20-60 µg/kg/min en infusión Reducir la dosis en caso de disfunción renal o de gasto cardíaco bajo	Exantema, fiebre, artralgias, lupus inducido por fármacos, especialmente en acetiladores lentos Agranulocitosis Prolongación del QT/*torsades de pointes*	El trimetoprim, la cimetidina y la ranitidina reducen el aclaramiento de la procainamida
Disopiramida	Renal, hepático (CYP 3A4) Dosis: 100-400 mg cada 8-12 h; dosis máx. 800 mg/24 h Reducir la dosis en caso de disfunción renal o hepática	Anticolinérgico (contraindicado en el glaucoma de ángulo cerrado): sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento, visión borrosa Prolongación del QT/*torsades de pointes*	Ninguno
Propafenona	Hepático: 150-300 mg cada 8 h o liberación continua de 225-425 mg dos veces al día	Sabor metálico, mareo, SIADH Aleteo auricular, taquicardia ventricular	Puede reducir el metabolismo de la warfarina Aumenta las concentraciones de digoxina
Flecainida	Renal, hepática CYP 2D6 50-100 mg dos veces al día; dosis máx. 300-400 mg al día	Mareo, cefalea, visión borrosa Aleteo auricular, taquicardia ventricular	Puede aumentar las concentraciones de digoxina La amiodarona, el haloperidol, la quinidina, la cimetidina y la fluoxetina aumentan las concentraciones de flecainida

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 64-5 ANTIARRÍTMICOS: DOSIS Y EFECTOS SECUNDARIOS *(cont.)*

ANTIARRÍTMICO Y USO HABITUAL	DOSIS/METABOLISMO	EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTROL QUE PRECISA	SELECCIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
β-bloqueantes (selección)	Hepático, renal Solo renal (atenolol, nadolol) Esmolol i.v.: 250-500 µg en 1 min, a continuación 50-300 µg/kg/min en 4 min Acebutolol, 200-600 mg dos veces al día; atenolol, 25-100 mg al día; carvedilol, 3,125-50 mg dos veces al día; metoprolol, 25-150 mg dos veces al día; nadolol, 20-120 mg al día; nebivolol, 5-40 mg al día; propranolol, 10-120 mg dos veces al día	Cansancio, depresión, broncoespasmo, impotencia	Mínimas, excepto carvedilol y metoprolol, cuyas concentraciones pueden aumentar con amiodarona, propafenona, quinidina, fluoxetina, haloperidol, paroxetina y cimetidina
Sotalol	Renal: 80-120 mg dos veces al día Dosis máx. 240 mg dos veces al día	Broncoespasmo Prolongación del QT/*torsades de pointes*	Sin interacciones significativas
Dofetilida	Renal, hepático CYP 3A4 CrCl > 60 (500 µg dos veces al día), CrCl 40-60 (250 µg dos veces al día), CrCl 20-39 (125 µg dos veces al día)	Prolongación del QT y *torsades de pointes* Se precisa monitorización hospitalaria durante 3 días al iniciar la administración	Contraindicado con verapamilo, ketoconazol, cimetidina, megestrol, proclorperacina y trimetoprim La hidroclorotiacida aumenta las concentraciones de dofetilida Debe suspenderse la administración de amiodarona al menos 3 meses antes de empezar a administrar dofetilida
Ibutilida	Hepático CYP 3A4 1 mg i.v. durante 10 min, repetir al cabo de 10 min si es necesario	Náuseas Prolongación del QT y *torsades de pointes* Debe monitorizarse al paciente en las 4 h siguientes al inicio de la administración	Ninguno
Amiodarona	Hepático semivida 50 días Dosis de carga 10 g oral durante 7-10 días, posteriormente 400 mg durante 3 semanas y después 200 mg al día en caso de fibrilación auricular Dosis de mantenimiento 400 mg al día para la TV Reducción de la dosis de carga en caso de bradicardia o de prolongación del QT i.v.: 150 a 300 mg en bolo, posteriormente infusión de 1 mg/min durante 6 h, seguido por 0,5 mg/min en adelante	Pulmonares (neumonitis por sensibilidad aguda, infiltrados intersticiales crónicos), hepatitis Tiroideos (hipo- o hipertiroidismo) Fotosensibilidad, coloración azul-gris con dosis altas crónicas, náuseas, ataxia, temblor, alopecia Evítese si se advierte un nódulo tiroideo PFH dos o tres veces al año, PFT dos veces al año, PFP y RxT al inicio, y RxT anual. Se prevé prolongación del QT; reducir la dosis si supera los 500 ms	Inhibe las enzimas del CYP 450: aumentan las concentraciones de warfarina, digoxina, ciclosporina, alprazolam, carbamacepina, inhibidores de la HMG-CoA, fenitoína y quinidina
Dronedarona	Hepático CYP 3A4 semivida 30 h Oral 400 mg dos veces al día La absorción mejora con los alimentos	Reduce la secreción de creatinina sin reducir la FG Insuficiencia hepática Evitar en la insuficiencia cardíaca	Aumenta las concentraciones de digoxina (reducir la dosis de digoxina a la mitad) Puede aumentar la miositis de la simvastatina Evitar el pomelo
Antagonista del calcio (no hidropiridínicos)	Hepático Inhibe CYP 3A4 Diltiacem i.v., bolo de 20 mg durante 2 min, posteriormente infusión de mantenimiento de 5-15 mg/h Verapamilo de larga duración 120-480 mg al día Diltiacem de larga duración 180-300 mg al día	Estreñimiento, exantema, edema periférico	Inhibe CYP 3A4: aumentarán las concentraciones de alprazolam, carbamacepina, dihidropiridina, ciclosporina, inhibidores de la HMG-CoA. El verapamilo aumenta las concentraciones de la digoxina (pero no el diltiacem)
Adenosina	Eritrocitos, células endoteliales Bolo i.v. de 6 mg seguido, si es necesario, por 12 mg al cabo de 1-2 min	Náuseas, cefalea, rubefacción, dolor torácico, broncoespasmo (contraindicada en caso de asma)	Las metilxantinas compiten por la adenosina por los receptores de esta El dipiridamol reduce el metabolismo de la adenosina
Digoxina	Renal, hepático, gastrointestinal, 0,125-0,375 mg al día	Anorexia, náuseas, cansancio, confusión, alteración de la visión con halos de color verde-amarillo	La hipopotasemia, la quinidina, el verapamilo, la amiodarona, la propafenona, la insuficiencia renal, la hipoxia y la reducción de la masa muscular aumentan las concentraciones de digoxina o la sensibilidad a este fármaco La malabsorción, la hiperpotasemia y la hipocalcemia reducen las concentraciones de digoxina o la sensibilidad a este fármaco

CYP = citocromo P-450; FG = filtración glomerular; HMG-CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; i.v. = administración por vía intravenosa; NAPA = *N*-acetil procainamida; PFH = pruebas de función hepática; PFP = pruebas de función pulmonar; PFT = pruebas de función tiroidea; RxT = radiografía de tórax; SIADH = síndrome de secreción inadecuada de ADH; TV = taquicardia ventricular.

Taquicardia por vías accesorias

El tratamiento inmediato de las TSV que utilizan una vía accesoria (TRAV) depende del mecanismo de la arritmia. Si la taquicardia utiliza el nódulo AV como una de las ramas del circuito, puede terminarse con maniobras vagales como el masaje del seno carotídeo. Si la taquicardia utiliza una vía accesoria como rama anterógrada (TRAV antidrómica), es importante evitar las medidas que aceleran las propiedades de conducción de la vía accesoria. Por ejemplo, la digoxina y la adrenalina aumentarán la conducción por la vía accesoria y pueden acelerar la taquicardia. Los pacientes pueden presentar una respuesta adrenérgica a la reducción de la presión arterial inducida por las propiedades vasodilatadoras de los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio, sobre todo cuando la FA se conduce por una vía accesoria. Debido a estas posibles complicaciones la adenosina (v. tabla 64-5) es el fármaco de elección para la terminación aguda de la TRAV antidrómica, pero en caso de FA antidrómica hay que considerar la posibilidad de administrar un antiarrítmico genuino, como la amiodarona intravenosa, o la cardioversión. En la TRAV ortodrómica, en la que el nódulo AV forma la parte anterógrada de la taquicardia, se pueden utilizar β-bloqueantes o antagonistas del calcio, así como adenosina.

Aleteo auricular

Puede ser muy difícil controlar la frecuencia del aleteo auricular agudo, que por lo general debe tratarse restaurando el ritmo sinusal. La ibutilida intravenosa

booksmedicos.org

tiene una eficacia aproximadamente del 60% para convertir el aleteo auricular en ritmo sinusal. La cardioversión eléctrica con corriente directa, que es muy eficaz (> 95%) para restaurar el ritmo sinusal, no debe hacerse salvo que se piense que el episodio de aleteo auricular ha durado menos de 48 h, o que una ecocardiografía transesofágica haya descartado la presencia de un coágulo en la orejuela izquierda, o hasta que el riesgo de accidente cerebrovascular se haya reducido al mínimo, anticoagulando con un índice normalizado internacional (INR) de 2 a 3 con warfarina o administración de una dosis terapéutica de dabigatrán, rivaroxabán o apixabán (cap. 38) durante las 4 semanas previas.

Fibrilación auricular

En caso de FA aguda sin hipotensión, el control de la frecuencia es crucial; puede lograrse con esmolol, metoprolol, verapamilo o diltiacem (v. tabla 64-5); la digoxina suele utilizarse como tercera línea (fig. 64-23). La mayoría de los pacientes con FA de comienzo reciente que se consideren candidatos idóneos para cardioversión han de recibir anticoagulación con heparina, warfarina o una dosis terapéutica de dabigatrán, rivaroxabán o apixabán (cap. 38).[5,6] La mitad de los pacientes con FA de inicio agudo recuperan espontáneamente el ritmo sinusal en las primeras 48-96 h. La decisión de restaurar y mantener el ritmo sinusal o permitir las recurrencias o la evolución a una FA permanente es un componente fundamental del tratamiento de la FA. En los ensayos de comparación entre una estrategia de control de la frecuencia y otra de control del ritmo con antiarrítmicos no se ha observado ninguna diferencia en la mortalidad total o por arritmias asociada a ellas,[A3] ni siquiera en pacientes con fracción de eyección deprimida.[A4] Como quiera que un componente significativo de los acontecimientos adversos observados en los grupos de control del ritmo de estos estudios se debió a accidente cerebrovascular en pacientes no anticoagulados y a la toxicidad de los antiarrítmicos, quizá sea preciso volver a evaluar esta cuestión ante los avances en los medicamentos antiarrítmicos y anticoagulantes y el advenimiento de tratamientos ablativos fiables para la FA.

Si se opta por controlar la frecuencia, es importante confirmar una frecuencia cardíaca de 80 a 110 latidos/min en reposo e inferior a 140 latidos/min con ejercicio, preferiblemente mediante monitorización de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio en un tapiz rodante o con un Holter en régimen ambulatorio. No es beneficioso un control más estricto de la frecuencia.[A5] Si no se asegura el control de la frecuencia se puede producir una taquimiocardiopatía. El tratamiento de primera línea para controlar la frecuencia se hace con β-bloqueantes o con antagonistas del calcio; también se puede utilizar digoxina, pero suele ser menos eficaz. Los pacientes suelen necesitar una combinación de medicamentos para lograr el objetivo en cuanto a frecuencia cardíaca.[7]

Si se opta por controlar el ritmo, muchos pacientes precisarán inicialmente una cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica (cap. 66). Antes de la cardioversión debe mitigarse el riesgo de formación de coágulos en todos los pacientes con FA de más de 48 h de duración. Por lo general el primer paso consiste en una ecocardiografía transesofágica (ETE) (cap. 55). Si en la ETE no se evidencian coágulos en la aurícula izquierda, puede procederse a la cardioversión sin anticoagulación sistémica; pero si el paciente presenta factores de riesgo de accidente cerebrovascular en asociación a una FA, la mayoría de los médicos administran anticoagulantes durante la cardioversión y en las 4 semanas siguientes. Si la ETE muestra evidencia de coágulo, es necesaria anticoagulación durante 4 semanas consecutivas con warfarina con INR de al menos 2, o anticoagulación equivalente con una dosis terapéutica de dabigatrán, rivaroxabán o apixabán; la anticoagulación debe mantenerse durante al menos 3-4 semanas después de la cardioversión. La cardioversión eléctrica, que debe hacerse con un mínimo de 200 J, es eficaz en más del 90% de los casos. Puede hacerse una cardioversión farmacológica con fármacos como ibutilida, que va mejor para el aleteo auricular (eficacia del 60%) que para la FA (50%). Se pueden utilizar también medicamentos orales con la estrategia «pastilla en el bolsillo». Los pacientes pueden tomar una única dosis de propafenona (600 mg) o de flecainida (300 mg) y lograr una tasa de conversión de la FA de inicio reciente (duración < 48 h) del 50% aproximadamente sin necesidad de seguimiento mediante ETE. La amiodarona oral (con dosis de carga característica de 10 g durante la primera semana, seguida de 400-600 mg diarios las 3 semanas siguientes) también se utiliza en la cardioversión y tiene éxito en alrededor del 50% de los pacientes con FA, reciente o más prolongada.

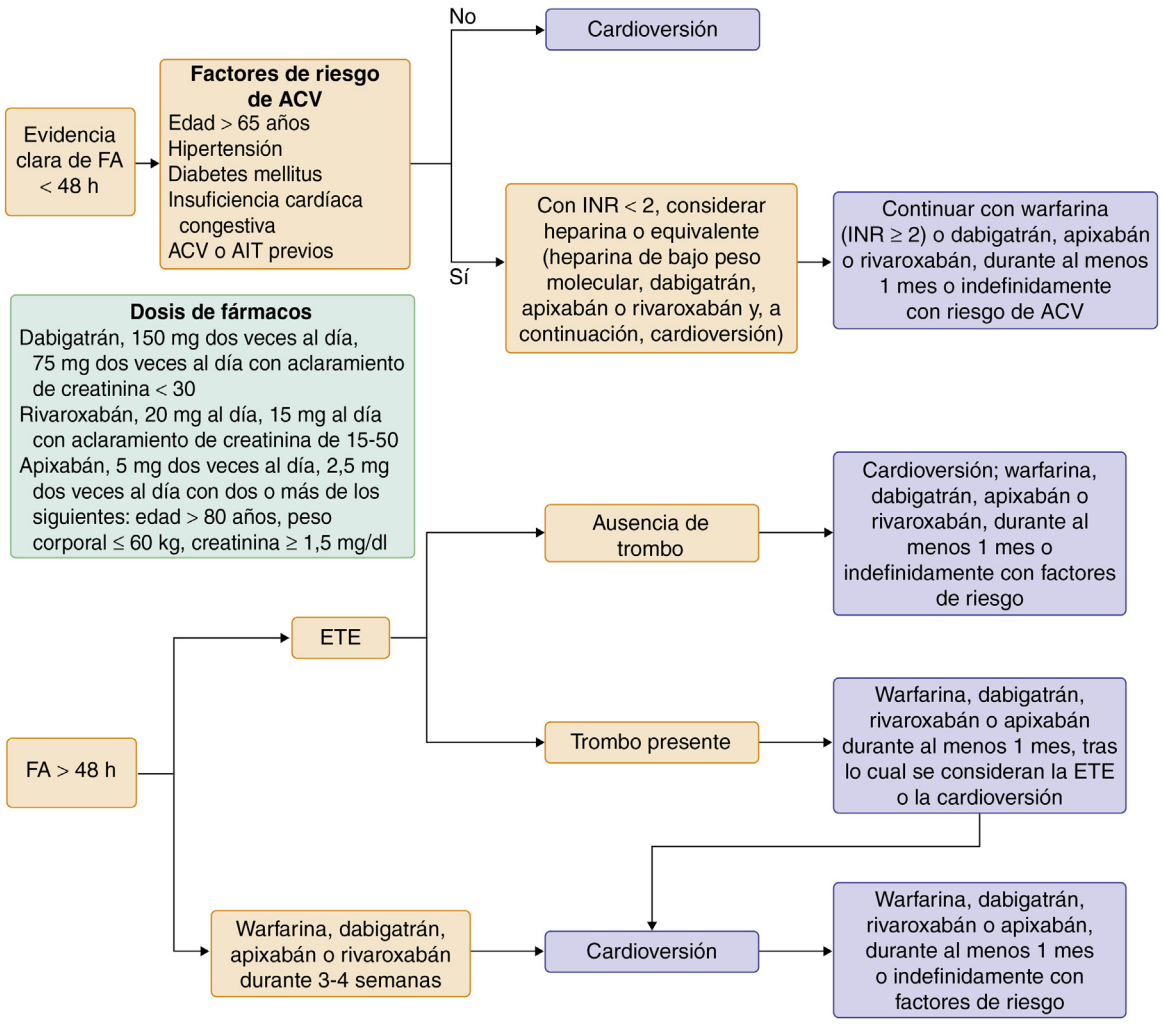

FIGURA 64-23. Tratamiento de una fibrilación auricular (FA) de inicio reciente. ACV = accidente cerebrovascular; AIT = ataque isquémico transitorio; ETE = ecocardiografía transesofágica; INR = índice normalizado internacional.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tratamiento a largo plazo

TRNAV, TRAV, taquicardias auriculares y aleteo auricular

El tratamiento crónico de la TRNAV se guía por la frecuencia y la intensidad de los síntomas.[8] Muchos pacientes pueden vivir con estas arritmias con recurrencias infrecuentes, que se terminan de manera espontánea o con adenosina. Si se precisa tratamiento crónico, se utilizan β-bloqueantes o antagonistas del calcio y, menos a menudo, digoxina. La ablación de la TRNAV (cap. 66) es muy eficaz y debe considerarse antes de utilizar antagonistas de los canales de sodio o de potasio.

La mayoría de los pacientes con TRAV sintomática reciben tratamiento mediante ablación con catéter (cap. 66). La ablación de una vía accesoria localizada cerca del nódulo AV o del haz de His comporta un riesgo del 1% de bloqueo cardíaco completo, mientras que la ablación de las vías accesorias del lado izquierdo del corazón y distantes del nódulo AV y de la zona del haz de His no se asocia a riesgo de bloqueo cardíaco, pero comporta un pequeño riesgo de accidente cerebrovascular. En la actualidad no es habitual la ablación de las vías accesorias en pacientes sin arritmias sintomáticas.[9,10]

El tratamiento a largo plazo de las taquicardias auriculares depende de los síntomas. Si la arritmia es muy sintomática, se suele tratar con un β-bloqueante o con un antagonista del calcio. Si estos medicamentos no son eficaces o no se toleran se suele recomendar la ablación, pero existe la alternativa de los antiarrítmicos.

En pacientes con aleteo auricular se puede controlar la frecuencia ventricular mediante el bloqueo del nódulo AV con β-bloqueantes, antagonistas del calcio y digital. Pero en la actualidad se prefiere la ablación por radiofrecuencia (que es curativa) para la mayoría de los pacientes con aleteo auricular (cap. 66), sobre todo si es recurrente. El aleteo auricular implica un riesgo de tromboembolia del 3% por año, por lo que los pacientes con aleteo auricular deben recibir también anticoagulación a largo plazo, como se recomienda para la FA (v. más adelante). Si es eficaz la ablación del aleteo, el riesgo de recurrencia es muy pequeño, y no se precisa anticoagulación a largo plazo.

Fibrilación auricular

Los tratamientos para el mantenimiento crónico del ritmo sinusal en pacientes con FA pueden ser farmacológicos o mediante procedimientos. Los procedimientos incluyen la ablación mediante catéter desde dentro de la aurícula izquierda, con el objetivo de lograr el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares con respecto a la aurícula izquierda. También es posible el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares desde la superficie externa del corazón con la resección adicional de la orejuela izquierda, por medio de una intervención quirúrgica mínimamente invasiva. Estos dos procedimientos se han convertido en opciones estándar para la FA, especialmente en pacientes con FA recurrente a pesar de recibir tratamiento con al menos un antiarrítmico.[A6]

El procedimiento con catéter implica un pequeño riesgo de perforación cardíaca con posible taponamiento pericárdico y de formación de fístulas auriculoesofágicas, y un riesgo de accidente cerebrovascular del 1%. También existe un pequeño riesgo de estenosis de venas pulmonares, que se ha reducido con las técnicas más modernas. Una segunda intervención suele proponerse a pacientes con FA recurrente tras una primera intervención con catéter.

En ensayos aleatorizados de pacientes con FA paroxística, la carga acumulada de FA a lo largo de 2 años parece ser algo menor con ablación con catéter por radiofrecuencia inicial que con fármacos antiarrítmicos, aunque a expensas del mayor riesgo intervencionista y sin diferencias en la calidad de vida referida por los pacientes.[A7,A8] No obstante, la ablación con catéter puede resultar preferible como abordaje inicial de pacientes con FA persistente e insuficiencia cardíaca sintomática.[A9] Para pacientes con FA persistente de larga duración, las tasas de éxito a 5 años son del 20% con una sola ablación y del 45% con ablaciones múltiples.

La técnica quirúrgica comporta un riesgo mayor de hemorragia cardíaca, sobre todo en la resección de la orejuela izquierda, y se asocia a un período de convalecencia significativamente superior que el de la técnica percutánea. Pero la intervención quirúrgica no debe comportar riesgo de accidente cerebrovascular, puesto que se realiza íntegramente desde la superficie epicárdica del corazón. Una intervención quirúrgica más amplia, denominada técnica del laberinto, precisa de una toracotomía completa y casi siempre suele asociarse a intervenciones abiertas de derivación coronaria o a cirugía valvular abierta. En esta intervención se crean líneas eléctricas de bloqueo en la aurícula izquierda, que interrumpen la perpetuación de la FA; se aíslan las venas pulmonares y se reseca la orejuela izquierda. Las tasas de éxito para esta intervención, que debe reservarse para la FA resistente y sintomática, superan el 80%.

Las opciones farmacológicas del tratamiento de la FA consisten en bloquear los canales del sodio, los del potasio o una combinación de canales, con lo que se logra ralentizar la conducción cardíaca (canales del sodio) y prolongar la repolarización cardíaca (canales del potasio), y efectos adicionales derivados de la modulación del sistema nervioso autónomo. La elección del antiarrítmico depende del trastorno clínico subyacente (tabla 64-6).

La amiodarona es el medicamento que más se utiliza para la FA, con una eficacia del 60-70% al cabo de 1 año. Presenta diversas interacciones, entre las que destacan la warfarina y la digoxina. El riesgo de toxicidad tiroidea, hepática y pulmonar, debido en parte al yodo que lleva este compuesto, exige un seguimiento cuidadoso. Para prevenir la FA recurrente, la amiodarona oral es significativamente más eficaz que la propafenona, la flecainida, la dofetilida o el sotalol, que son las alternativas recomendadas. La dronedarona (400 mg dos veces al día), relacionada con la amiodarona pero sin yodo, y con una semivida de 24 h, es bien tolerada en cuanto a efectos secundarios no cardiovasculares, aunque se asocia a mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y muerte en pacientes con FA permanente. Por ello no debe usarse en pacientes cuyo ritmo sinusal no está bien mantenido.

La quinidina, la procainamida y la disopiramida son bloqueantes de los canales de sodio predominantemente, que también bloquean los canales de potasio con frecuencias cardíacas lentas. Su eficacia es moderada en la FA: aproximadamente el 50% de los pacientes tratados presentan ritmo sinusal al cabo de 1 año, pero todos ellos tienen también toxicidad no cardiovascular que puede limitar significativamente su utilidad (v. tabla 64-5). La propafenona y la flecainida son también bloqueantes de los canales de sodio que se emplean mucho para mantener el ritmo sinusal. Son fármacos de eficacia moderada, con una tasa de ritmo sinusal del 50% al cabo de 1 año, y por lo general se toleran bien, pero deben evitarse en pacientes con cardiopatías estructurales, sobre todo si tienen antecedentes de infarto de miocardio previo y alteración de la función ventricular, por el elevado riesgo de arritmias ventriculares inducidas por estos fármacos. La dofetilida es un bloqueante de los canales de potasio que resulta moderadamente eficaz para suprimir la FA, pero que comporta un riesgo de prolongación del QT y de *torsades de pointes* relacionado con la dosis.

Anticoagulación

La presencia o la ausencia de trastornos asociados ayuda a determinar qué pacientes con FA precisan anticoagulación crónica con warfarina o con otros anticoagulantes sistémicos (tabla 64-7). En general se recomienda la anticoagulación de larga duración con warfarina, dabigatrán, rivaroxabán o apixabán para todos los pacientes con FA persistente o paroxística, mayores de 65 años y que no tengan contraindicaciones para la anticoagulación.[4] La anticoagulación también ha de mantenerse durante 6 meses después de intervenciones con catéter y quirúrgicas en pacientes sin factores de riesgo clínico de accidente cerebrovascular, y crónicamente, en casos que presenten factores de riesgo. Las técnicas con catéter dirigidas a excluir la orejuela auricular izquierda de la circulación sanguínea sistémica pueden considerarse en pacientes con alto

TABLA 64-6 SELECCIÓN DE ANTIARRÍTMICOS

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	ELECCIÓN DE ANTIARRÍTMICOS
Sin cardiopatía estructural	*Primera línea:* flecainida, propafenona, dronedarona, sotalol *Segunda línea:* amiodarona, dofetilida
Depresión de la fracción de eyección del VI con insuficiencia cardíaca	*Primera línea:* amiodarona, dofetilida *Evitar:* dronedarona, flecainida, propafenona
Enfermedad coronaria sin insuficiencia cardíaca congestiva	*Primera línea:* sotalol, dronedarona, dofetilida, amiodarona *Evitar:* flecainida, propafenona
Miocardiopatía hipertrófica	*Primera línea:* amiodarona, sotalol, dronedarona *Segunda línea:* disopiramida

TABLA 64-7 RECOMENDACIONES ACTUALES PARA LA PROFILAXIS DE LA TROMBOEMBOLIA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR, EN FUNCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ACV

FACTORES DE RIESGO*	RECOMENDACIONES
Insuficiencia cardíaca (1 punto) Hipertensión (1 punto) Edad ≥ 65 años (1 punto), ≥ 75 años (2 puntos) Diabetes (1 punto) ACV/AIT (2 puntos) Enfermedad vascular (1 punto) Sexo femenino (1 punto)	2 o más puntos: anticoagulación con warfarina o un nuevo anticoagulante oral 1 punto: anticoagulación o ausencia de tratamiento según preferencia del paciente y el médico responsable 0 puntos: ausencia de tratamiento

*Basados en el sistema de puntuación de estratificación de riesgos CHA_2DS_2-VASc.
ACV = accidente cerebrovascular; AIT = ataque isquémico transitorio.
Datos tomados de January CT, Wann S, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-e76.

booksmedicos.org

riesgo de accidente cerebrovascular y que no toleran la anticoagulación sistémica por excesivo riesgo de hemorragia.[A10]

La warfarina sola es superior al ácido acetilsalicílico o a la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico; en un metaanálisis se ha demostrado que la warfarina (con dosis ajustada) y los antiplaquetarios reducen el accidente cerebrovascular en aproximadamente un 60 y un 20%, respectivamente.[A11] Aunque un INR de solo 1,8 tiene cierto efecto protector, el objetivo del INR en la anticoagulación crónica con warfarina debe ser de 2 a 3, para evitar INR inferiores a 1,8. Las directrices ya no recomiendan el ácido acetilsalicílico ni otros fármacos antiagregantes en pacientes sin una indicación para uso de warfarina o de los nuevos anticoagulantes.

Los nuevos anticoagulantes orales pueden reemplazar a la warfarina como tratamiento más eficaz y seguro (excepto para la hemorragia digestiva)[A12] destinado a prevenir los émbolos sistémicos en pacientes con FA. En un ensayo aleatorizado en pacientes con fibrilación auricular no valvular, el rivaroxabán (inhibidor del factor Xa, en dosis de 20 mg al día) resultó mejor que la warfarina en la prevención del accidente cerebrovascular o la embolia sistémica, con niveles significativamente inferiores de hemorragia intracraneal mortal.[A13] En otro ensayo aleatorizado en pacientes con fibrilación auricular, el apixabán (inhibidor oral del factor Xa, en dosis de 5 mg dos veces al día) evitó más accidentes cerebrovasculares y émbolos sistémicos que la warfarina, con menor incidencia de hemorragia por cualquier causa y menos muertes.[A14] El dabigatrán, inhibidor directo de la trombina (150 mg dos veces al día), es mejor que la warfarina en la prevención de la tromboembolia, con menor riesgo de hemorragia intracraneal pero riesgo levemente mayor de hemorragia extracraneal.[A15] Los tres fármacos se eliminan por el riñón (apixabán 25%, rivaroxabán 65% y dabigatrán 85%), por lo que no se recomiendan para pacientes con disfunción renal sustancial, y su dosis debe reducirse si la disfunción renal es moderada (cap. 38). Un enfoque razonable es utilizar apixabán para pacientes con el mayor riesgo de hemorragia y rivaroxabán para los que prefieren una sola dosis, y evitar el uso de dabigatrán en mayores de 80 años, por el mayor riesgo hemorrágico. La adición de ácido acetilsalicílico a la warfarina de intensidad moderada (INR de 2 o 3) o al dabigatrán, el rivaroxabán o el apixabán disminuye los episodios vasculares y se recomienda, a pesar del mayor riesgo de hemorragia, en ciertos pacientes con FA y factores de riesgo concomitantes, como enfermedad arterial coronaria o accidente cerebrovascular previo atribuido a enfermedad vascular más que a FA.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368:1585-1593.
A2. Cappato R, Castelvecchio S, Ricci C, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1323-1329.
A3. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:760-773.
A4. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-2677.
A5. Van Gelder I, Groenveld H, Crijns H. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-1373.
A6. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333-340.
A7. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692-700.
A8. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367:1587-1595.
A9. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1894-1903.
A10. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2551-2556.
A11. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
A12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-962.
A13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
A14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
A15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

65

ARRITMIAS VENTRICULARES

HASAN GARAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

Las arritmias ventriculares son ritmos cardíacos que se generan en el miocardio ventricular o en el tejido de His-Purkinje. Se incluyen entre ellas un amplio espectro de arritmias, desde la extrasístole ventricular (EV) aislada, más inocua, hasta la arritmia ventricular, más maligna y potencialmente mortal (fig. 65-1).

Dos EV consecutivas se conocen como *doblete* o pareja, mientras que la *taquicardia ventricular* (TV) se designa arbitrariamente como tres o más contracciones ventriculares consecutivas con frecuencia superior a 100 latidos/min. La definición de TV *sostenida* –ritmo ventricular continuo con una frecuencia mayor de 100 latidos/min, sin interrupción durante 30 s o más– también es arbitraria. La mayoría de las TV sostenidas, si no todas, son mucho más rápidas de 100 latidos/min, persisten durante más de 30 s, y causan una notable disminución de la función ventricular y del gasto cardíaco, especialmente en pacientes con cardiopatía orgánica subyacente. Estos bruscos cambios fisiológicos dan lugar a insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, síncope o incluso colapso circulatorio varios segundos o minutos después del inicio de la TV.

La TV monomorfa se define desde el punto de vista electrocardiográfico como una taquicardia de complejo ancho sin ningún cambio en la configuración del complejo QRS, del eje frontal ni del eje horizontal entre un latido y el siguiente (v. fig. 65-1C). La taquicardia ventricular monomorfa (fig. 65-2A) con una frecuencia cardíaca muy rápida (> 250 latidos/min) se denomina a veces aleteo (flúter) ventricular, si bien no existe consenso en lo referente al valor de corte para la frecuencia, y no es posible diferenciar con claridad el QRS de las ondas T cuando la frecuencia es superior a 250 latidos/min. La TV polimorfa se caracteriza por cambios de un latido a otro en la morfología del QRS y del eje y en ocasiones resulta difícil distinguir una TV polimorfa muy rápida de la *fibrilación ventricular* (FV) (fig. 65-2B). La FV es un ritmo ventricular manifiestamente irregular, por lo general mayor de 300 latidos/min y con una amplitud baja y muy variable en la morfología del QRS, durante el cual no existe gasto cardíaco. Las *torsades de pointes* y la TV polimorfa bidireccional son dos subtipos distintos de TV polimorfa. Con objeto de evitar confusiones, en lugar del término TV *polimorfa,* debe utilizarse la denominación TV *pleomorfa* para describir el fenómeno de múltiples TV monomorfas clínicas, cada una de ellas con configuraciones diferentes del QRS y del eje, observadas en diferentes momentos en el mismo paciente.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las EV varía en función del método y la duración de muestreo, y puede observarse en el 50% de las personas aparentemente sanas si el tiempo de seguimiento es de 24 h o más. La TV no sostenida se registra hasta en el 3% de las personas aparentemente sanas, sin cardiopatía identificable. La prevalencia de las EV y la TV no sostenida aumenta con la edad, pero también con la presencia y gravedad de una enfermedad cardíaca subyacente. En consecuencia, el hallazgo de una TV no sostenida conduce a menudo a una evaluación cardíaca para excluir una cardiopatía orgánica, incluso si se descubre por casualidad en un paciente asintomático. La prevalencia de TV no sostenida se eleva al 7-12% en la fase tardía de infarto de miocardio (IM) y llega al 80% en pacientes con insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía dilatada (cap. 60).

Aproximadamente el 10% de los pacientes con TV sostenida y documentada no padecen cardiopatía identificable, en cuyo caso se diagnostica TV idiopática. La FV idiopática es sumamente rara. La muerte súbita cardíaca (cap. 63) debida a arritmias ventriculares representa en torno al 50% de todas las muertes cardiovasculares anuales en EE. UU.[1]

La naturaleza de la cardiopatía subyacente en pacientes que mueren por TV o FV depende de la edad. Antes de los 30 años de edad, la cardiopatía orgánica que se asocia a TV y FV con mayor frecuencia es la miocardiopatía genética (cap. 60), mientras que el IM agudo y la miocardiopatía isquémica crónica son las enfermedades del corazón subyacentes más comunes en personas mayores de 40 años. En alrededor de un tercio de los casos de muerte súbita cardíaca sin cardiopatía orgánica subyacente evidente en la autopsia, un análisis genético necrópsico puede identificar una mutación deletérea en un canal iónico, alteración conocida como canalopatía que predispone a TV y FV.

booksmedicos.org

riesgo de accidente cerebrovascular y que no toleran la anticoagulación sistémica por excesivo riesgo de hemorragia.[A10]

La warfarina sola es superior al ácido acetilsalicílico o a la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico; en un metaanálisis se ha demostrado que la warfarina (con dosis ajustada) y los antiplaquetarios reducen el accidente cerebrovascular en aproximadamente un 60 y un 20%, respectivamente.[A11] Aunque un INR de solo 1,8 tiene cierto efecto protector, el objetivo del INR en la anticoagulación crónica con warfarina debe ser de 2 a 3, para evitar INR inferiores a 1,8. Las directrices ya no recomiendan el ácido acetilsalicílico ni otros fármacos antiagregantes en pacientes sin una indicación para uso de warfarina o de los nuevos anticoagulantes.

Los nuevos anticoagulantes orales pueden reemplazar a la warfarina como tratamiento más eficaz y seguro (excepto para la hemorragia digestiva)[A12] destinado a prevenir los émbolos sistémicos en pacientes con FA. En un ensayo aleatorizado en pacientes con fibrilación auricular no valvular, el rivaroxabán (inhibidor del factor Xa, en dosis de 20 mg al día) resultó mejor que la warfarina en la prevención del accidente cerebrovascular o la embolia sistémica, con niveles significativamente inferiores de hemorragia intracraneal mortal.[A13] En otro ensayo aleatorizado en pacientes con fibrilación auricular, el apixabán (inhibidor oral del factor Xa, en dosis de 5 mg dos veces al día) evitó más accidentes cerebrovasculares y émbolos sistémicos que la warfarina, con menor incidencia de hemorragia por cualquier causa y menos muertes.[A14] El dabigatrán, inhibidor directo de la trombina (150 mg dos veces al día), es mejor que la warfarina en la prevención de la tromboembolia, con menor riesgo de hemorragia intracraneal pero riesgo levemente mayor de hemorragia extracraneal.[A15] Los tres fármacos se eliminan por el riñón (apixabán 25%, rivaroxabán 65% y dabigatrán 85%), por lo que no se recomiendan para pacientes con disfunción renal sustancial, y su dosis debe reducirse si la disfunción renal es moderada (cap. 38). Un enfoque razonable es utilizar apixabán para pacientes con el mayor riesgo de hemorragia y rivaroxabán para los que prefieren una sola dosis, y evitar el uso de dabigatrán en mayores de 80 años, por el mayor riesgo hemorrágico. La adición de ácido acetilsalicílico a la warfarina de intensidad moderada (INR de 2 o 3) o al dabigatrán, el rivaroxabán o el apixabán disminuye los episodios vasculares y se recomienda, a pesar del mayor riesgo de hemorragia, en ciertos pacientes con FA y factores de riesgo concomitantes, como enfermedad arterial coronaria o accidente cerebrovascular previo atribuido a enfermedad vascular más que a FA.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368:1585-1593.
A2. Cappato R, Castelvecchio S, Ricci C, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1323-1329.
A3. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:760-773.
A4. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-2677.
A5. Van Gelder I, Groenveld H, Crijns H. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-1373.
A6. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:333-340.
A7. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692-700.
A8. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367:1587-1595.
A9. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1894-1903.
A10. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2551-2556.
A11. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
A12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-962.
A13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
A14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
A15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

65

ARRITMIAS VENTRICULARES

HASAN GARAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

Las arritmias ventriculares son ritmos cardíacos que se generan en el miocardio ventricular o en el tejido de His-Purkinje. Se incluyen entre ellas un amplio espectro de arritmias, desde la extrasístole ventricular (EV) aislada, más inocua, hasta la arritmia ventricular, más maligna y potencialmente mortal (fig. 65-1).

Dos EV consecutivas se conocen como *doblete* o pareja, mientras que la *taquicardia ventricular* (TV) se designa arbitrariamente como tres o más contracciones ventriculares consecutivas con frecuencia superior a 100 latidos/min. La definición de TV *sostenida* –ritmo ventricular continuo con una frecuencia mayor de 100 latidos/min, sin interrupción durante 30 s o más– también es arbitraria. La mayoría de las TV sostenidas, si no todas, son mucho más rápidas de 100 latidos/min, persisten durante más de 30 s, y causan una notable disminución de la función ventricular y del gasto cardíaco, especialmente en pacientes con cardiopatía orgánica subyacente. Estos bruscos cambios fisiológicos dan lugar a insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, síncope o incluso colapso circulatorio varios segundos o minutos después del inicio de la TV.

La TV monomorfa se define desde el punto de vista electrocardiográfico como una taquicardia de complejo ancho sin ningún cambio en la configuración del complejo QRS, del eje frontal ni del eje horizontal entre un latido y el siguiente (v. fig. 65-1C). La taquicardia ventricular monomorfa (fig. 65-2A) con una frecuencia cardíaca muy rápida (> 250 latidos/min) se denomina a veces aleteo (flúter) ventricular, si bien no existe consenso en lo referente al valor de corte para la frecuencia, y no es posible diferenciar con claridad el QRS de las ondas T cuando la frecuencia es superior a 250 latidos/min. La TV polimorfa se caracteriza por cambios de un latido a otro en la morfología del QRS y del eje y en ocasiones resulta difícil distinguir una TV polimorfa muy rápida de la *fibrilación ventricular* (FV) (fig. 65-2B). La FV es un ritmo ventricular manifiestamente irregular, por lo general mayor de 300 latidos/min y con una amplitud baja y muy variable en la morfología del QRS, durante el cual no existe gasto cardíaco. Las *torsades de pointes* y la TV polimorfa bidireccional son dos subtipos distintos de TV polimorfa. Con objeto de evitar confusiones, en lugar del término TV *polimorfa,* debe utilizarse la denominación TV *pleomorfa* para describir el fenómeno de múltiples TV monomorfas clínicas, cada una de ellas con configuraciones diferentes del QRS y del eje, observadas en diferentes momentos en el mismo paciente.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las EV varía en función del método y la duración de muestreo, y puede observarse en el 50% de las personas aparentemente sanas si el tiempo de seguimiento es de 24 h o más. La TV no sostenida se registra hasta en el 3% de las personas aparentemente sanas, sin cardiopatía identificable. La prevalencia de las EV y la TV no sostenida aumenta con la edad, pero también con la presencia y gravedad de una enfermedad cardíaca subyacente. En consecuencia, el hallazgo de una TV no sostenida conduce a menudo a una evaluación cardíaca para excluir una cardiopatía orgánica, incluso si se descubre por casualidad en un paciente asintomático. La prevalencia de TV no sostenida se eleva al 7-12% en la fase tardía de infarto de miocardio (IM) y llega al 80% en pacientes con insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía dilatada (cap. 60).

Aproximadamente el 10% de los pacientes con TV sostenida y documentada no padecen cardiopatía identificable, en cuyo caso se diagnostica TV idiopática. La FV idiopática es sumamente rara. La muerte súbita cardíaca (cap. 63) debida a arritmias ventriculares representa en torno al 50% de todas las muertes cardiovasculares anuales en EE. UU.[1]

La naturaleza de la cardiopatía subyacente en pacientes que mueren por TV o FV depende de la edad. Antes de los 30 años de edad, la cardiopatía orgánica que se asocia a TV y FV con mayor frecuencia es la miocardiopatía genética (cap. 60), mientras que el IM agudo y la miocardiopatía isquémica crónica son las enfermedades del corazón subyacentes más comunes en personas mayores de 40 años. En alrededor de un tercio de los casos de muerte súbita cardíaca sin cardiopatía orgánica subyacente evidente en la autopsia, un análisis genético necrópsico puede identificar una mutación deletérea en un canal iónico, alteración conocida como canalopatía que predispone a TV y FV.

booksmedicos.org



A

B

C

FIGURA 65-1. Arritmias ventriculares. A. Extrasístoles ventriculares multifocales. **B.** Taquicardia ventricular monomorfa no sostenida. Obsérvense las ondas P disociadas, indicadas por *flechas*. **C.** Taquicardia ventricular monomorfa sostenida. Las ondas P disociadas están indicadas por *flechas*.

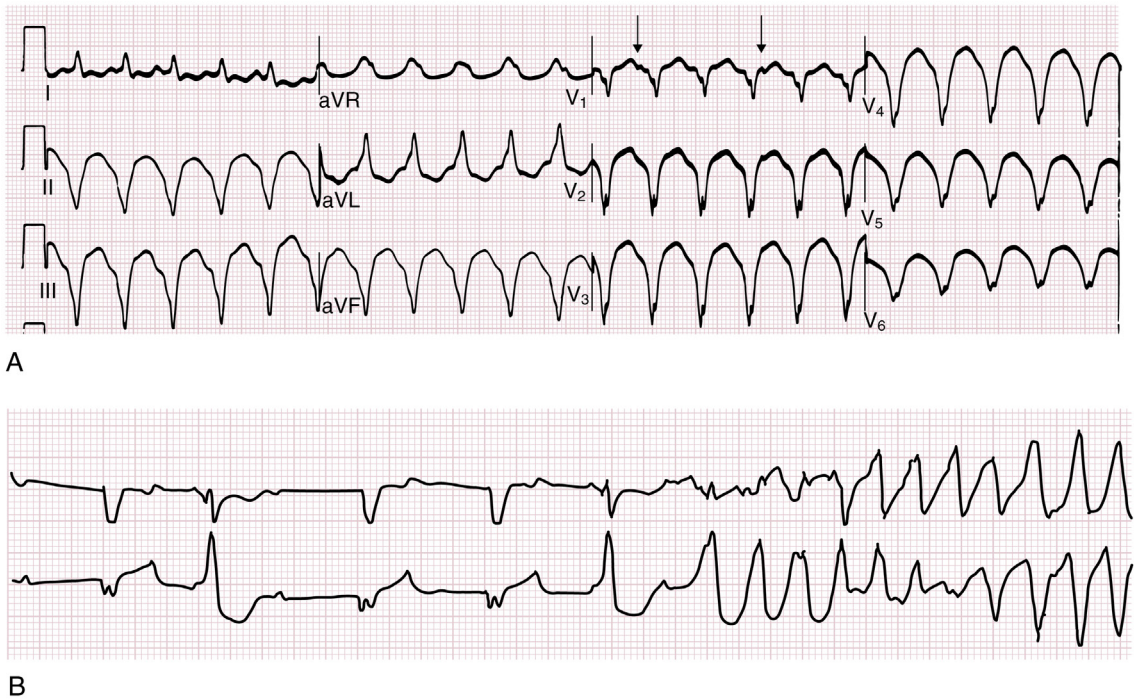

A

B

FIGURA 65-2. A. Taquicardia ventricular (TV) monomorfa en un paciente con infarto crónico de miocardio. Las *flechas* identifican las ondas P en la derivación V_1, lo que muestra disociación auriculoventricular. En ninguna de las derivaciones precordiales de V_1 a V_6 se registran ondas R durante la TV. **B.** TV polimorfa en un paciente con miocardiopatía isquémica crónica y significativo bloqueo auriculoventricular de primer grado. No hay prolongación del QT antes del comienzo de la TV polimorfa.

BIOPATOLOGÍA

Sobre la base de los mecanismos subyacentes, las arritmias ventriculares se clasifican como reentrantes, desencadenadas o automáticas (cap. 61). La reentrada, que resulta de la activación en las vías que comparten un istmo común, se inicia por la presencia simultánea de bloqueo de la conducción en una extremidad y conducción anormalmente lenta en una extremidad adyacente, y permite de este modo la recuperación de la excitabilidad en la primera (e-fig. 65-1A). Existe un tipo de actividad desencadenada resultado de posdespolarizaciones tempranas, que son despolarizaciones oscilatorias que tienen lugar durante la fase tardía del potencial de acción (e-fig. 65-1B). Otro tipo de actividad desencadenada es el resultado de posdespolarizaciones tardías, que son despolarizaciones transitorias producidas inmediatamente después de terminar el potencial de acción y que pueden alcanzar el umbral de activación. Las arritmias automáticas surgen de la aceleración de la actividad de marcapasos (e-fig. 65-1C).

La activación reentrante sostenida en el miocardio, la causa más frecuente de TV monomorfa, surge por lo general de una cicatriz subendocárdica, consecuencia de una lesión isquémica previa y que crea un sustrato electrofisiológicamente anómalo, que da lugar al fenómeno de reentrada. Otras situaciones patológicas generadoras de un sustrato propicio para la reentrada son inflamación, granuloma (p. ej., sarcoidosis cardíaca), infiltración fibroadiposa (p. ej., miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho [MAVD]), desorganización sarcomérica de origen genético (p. ej., miocardiopatía hipertrófica), y cicatriz yatrógena o parche (p. ej., reparación

booksmedicos.org

quirúrgica de tetralogía de Fallot). Estos sustratos también dan lugar a TV polimorfa y FV por más de un mecanismo.

No se conocen en su totalidad los mecanismos de las arritmias ventriculares en el síndrome de Brugada. Uno de los propuestos se basa en la fase 2 de reentrada intraventricular, debido a un exagerado gradiente endocárdico-epicárdico en el potencial de membrana por diferencias en la corriente transitoria hacia el exterior. Otra evidencia indica conducción anómala en el epicardio del infundíbulo del ventrículo derecho.

La actividad desencadenada, que no es el resultado de un fenómeno de reentrada sino de posdespolarizaciones tardías sensibles a la adenosina, parece ser el mecanismo subyacente a la TV monomorfa idiopática originada en el infundíbulo ventricular. La TV idiopática por reentrada en los fascículos de la rama izquierda tiene un complejo QRS relativamente estrecho, siempre manifestado con morfología de bloqueo de rama derecha, sobre todo con desviación del eje frontal a la izquierda y pocas veces a la derecha.

La alteración conocida como *torsades de pointes* (taquicardia ventricular en entorchado) tiene su causa en posdespolarizaciones tempranas que surgen durante un potencial de acción anormalmente prolongado, por un proceso de repolarización tardía, en el contexto de síndromes del QT largo genético o del QT largo adquirido durante el tratamiento con fármacos que prolongan el QT. La causa puede ser tanto una disminución de las corrientes de salida de potasio como una potenciación de las corrientes de entrada de sodio o calcio. Aunque muchos episodios remiten espontáneamente, los valores de frecuencia suelen ser muy altos y un episodio de *torsades,* si dura lo suficiente, puede transformarse en FV.

La reentrada de rama, consecuencia de la activación reentrante que incorpora las ramas izquierda y derecha unidas distalmente por el miocardio del tabique, de conducción lenta, puede causar en un corazón normal uno o dos latidos ventriculares no sostenidos. Sin embargo, la reentrada de rama sostenida se produce cuando la enfermedad miocárdica causa agrandamiento cavitario y elongación de la rama, y/o cuando un trastorno en el sistema de conducción da lugar a una conducción anormalmente lenta, creando así el entorno propicio para la reentrada de rama sostenida. El tipo más frecuente de reentrada de rama presenta activación anterógrada sobre la rama derecha y uso de la rama izquierda en sentido retrógrado, lo cual da lugar a un patrón de bloqueo de rama izquierda (BRI) en el electrocardiograma de superficie (ECG). No obstante, en ocasiones infrecuentes se da la dirección inversa, con bloqueo de rama derecha (BRD).

En situaciones tales como inflamación transitoria, niveles excesivos de digoxina, carga de calcio intracelular, desequilibrio electrolítico y reperfusión coronaria tras oclusión trombótica puede producirse actividad de marcapasos acelerada en una localización ectópica, con frecuencias superiores a la del ritmo sinusal subyacente. Se cree que la TV bidireccional se debe a sobrecarga de calcio de los miocitos por liberación anómala de calcio congénita a partir del receptor de rianodina, o a intoxicación digitálica.

Por último, no hay consenso en cuanto a los mecanismos causantes de la FV. En teoría, la FV puede iniciarse cuando se producen posdespolarizaciones tempranas o tardías en el período vulnerable del potencial de acción, precipitando en consecuencia una onda reentrante que se disgrega en pequeñas ondas hermanas y que da lugar a actividad eléctrica de alta frecuencia. De hecho, la FV es considerada una etapa final de diversas anomalías electrofisiológicas graves que dan lugar a activación caótica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las arritmias ventriculares pueden presentarse en diversos entornos clínicos (tabla 65-1). A menudo son asintomáticas y se detectan por el pulso irregular en una exploración física, en un ECG de rutina, en una prueba de esfuerzo o en el control sistemático de pacientes hospitalizados. En otros pacientes, las arritmias ventriculares sintomáticas se presentan como palpitaciones, mareo, síncope (caps. 51 y 62), disnea o parada cardíaca súbita (cap. 63). El diagnóstico generalmente se confirma en un ECG, aunque a menudo se hace necesaria la monitorización ambulatoria (cap. 62), debido a que la arritmia puede ser intermitente. Asimismo, el control ambulatorio ayuda a relacionar las arritmias con cualquier síntoma potencialmente ligado a ellas. En ciertos casos es útil la prueba de esfuerzo, especialmente en pacientes con síntomas inducidos por el ejercicio.

En el ECG, la duración del complejo QRS es típicamente superior a 0,12 s. En la TV monomorfa (fig. 65-3), los complejos QRS son los mismos de latido a latido, mientras que la TV polimorfa presenta múltiples morfologías del QRS cambiantes (fig. 65-4). En la FV, el ECG muestra activación irregular continua sin complejos QRS discretos (fig. 65-5). Aunque suele existir cardiopatía estructural subyacente, estas arritmias no requieren un sustrato estructural fijo.

Infarto agudo de miocardio

La TV y la FV pueden surgir desde minutos hasta horas después de la aparición de los síntomas de infarto agudo de miocardio (IM). La TV y la FV prehospitalarias durante el IM agudo son responsables de gran parte de los casos de muerte súbita cardíaca extrahospitalaria (cap. 63). La incidencia de FV periinfarto ha disminuido en las últimas dos décadas, presumiblemente debido a la extensa aplicación de la revascularización coronaria (cap. 74) durante el infarto agudo de miocardio. En la actualidad, de los pacientes con IM con elevación del ST que llegan al hospital, entre un 3 y un 4% desarrollan TV, sobre todo durante la fase aguda. La incidencia de TV en pacientes de IM sin elevación del ST (cap. 72) es menor, de alrededor del 1%. El ritmo idioventricular acelerado (RIVA) es un ritmo ventricular automático más rápido que la frecuencia sinusal, pero por lo general inferior a 120 latidos/min. Puede producirse en el contexto de un IM agudo y se suele observar inmediatamente después de la reperfusión coronaria. Las frecuencias de RIVA son más bajas que las de las TV y las FV rápidas y malignas del IM, y esta arritmia normalmente termina de manera espontánea sin causar inestabilidad hemodinámica.

TABLA 65-1 TAQUICARDIA VENTRICULAR Y DIAGNÓSTICO CARDÍACO

CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL
Cardiopatía adquirida
Infarto agudo de miocardio
Infarto crónico de miocardio, cardiopatía isquémica
Miocardiopatía dilatada no isquémica
Cardiopatía hipertensiva
Cardiopatía valvular
Sarcoidosis cardíaca
Amiloidosis cardíaca
Otras enfermedades infiltrantes (p. ej., enfermedad de Chagas)
Tumores cardíacos
Cardiopatía congénita
Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho
Miocardiopatía hipertrófica
Miocardiopatías dilatadas genéticas
Yatrógena
Cardiopatía congénita reparada quirúrgicamente
Dispositivos de asistencia ventricular izquierda
CARDIOPATÍA NO ESTRUCTURAL
Taquicardia ventricular idiopática
Taquicardias de los infundíbulos ventriculares derecho e izquierdo
Reentrada intrafascicular izquierda
Taquicardias del músculo papilar
Fibrilación ventricular idiopática
Mutaciones en los canales iónicos
Síndromes del QT largo
Taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica
Síndrome del QT corto
Etiología mixta
Síndrome de Brugada

DIAGNÓSTICO

No todas las taquicardias de complejo ancho son TV. El diagnóstico es sencillo a partir del electrograma del haz de His registrado en el momento de la taquicardia de complejo ancho durante un estudio de electrofisiología cardíaca, mientras que el diagnóstico a partir de un ECG estándar de 12 derivaciones suele suponer todo un reto (tabla 65-2). El diagnóstico diferencial de taquicardia sostenida de complejo ancho y frecuencia regular incluye cualquier tipo de taquicardia supraventricular con conducción aberrante (cap. 64), la taquicardia supraventricular con preexcitación ventricular, la reentrada de rama (que es un tipo específico de TV) y la TV miocárdica. El contexto clínico y los antecedentes del paciente (p. ej., antecedentes de IM previo o miocardiopatía) desempeñan un papel importante en el establecimiento de un diagnóstico exacto. La taquicardia de complejo ancho y nueva aparición en un individuo joven y por lo demás sano, sin cardiopatía estructural, será más probablemente una taquicardia supraventricular (TSV) con aberración, una TSV con preexcitación o una TV idiopática.

La observación más fiable que indica TV es la evidencia de disociación AV, es decir la ausencia de cualquier relación entre frecuencia auricular y ventricular, siendo la frecuencia ventricular más alta que la auricular (v. fig. 65-2A), o bien una taquicardia regular de complejo ancho con fibrilación auricular. Sin embargo, la ausencia de disociación auriculoventricular (AV) no excluye la TV, porque aproximadamente en el 25% de las TV existe conducción ventriculoauricular. Los latidos de fusión se producen cuando un latido sinusal ocasional se transmite a través del nódulo AV y alcanza el sistema His-Purkinje, al mismo tiempo que la fuente de TV activa el miocardio, dando lugar a un ritmo con una morfología híbrida entre complejo QRS conducido y complejo de TV. Dichos latidos de fusión confirman la disociación AV, aunque se observan solo cuando la frecuencia de la TV es relativamente baja. Otro signo indicador de TV es una duración del QRS mayor de 160 ms, o de más de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

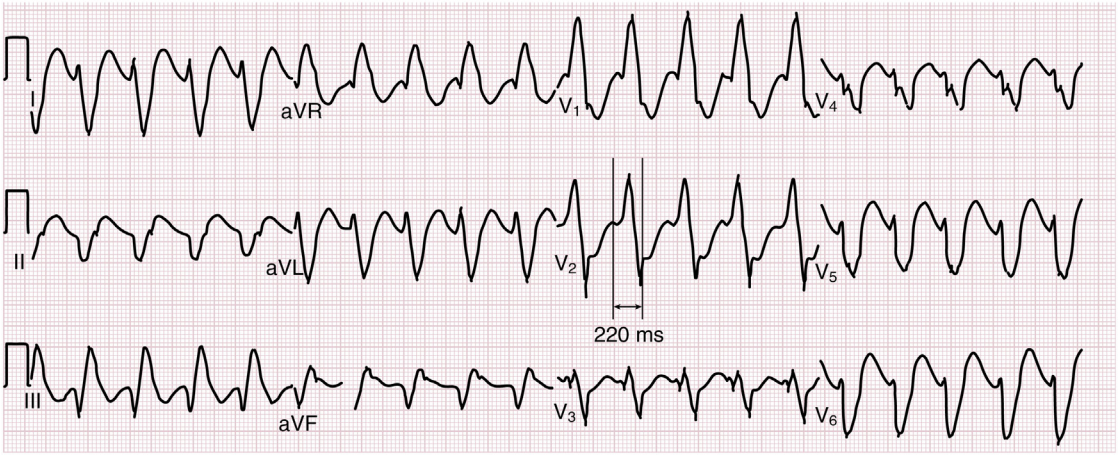

FIGURA 65-3. Taquicardia ventricular monomorfa en un paciente con miocardiopatía isquémica crónica. En la derivación V_2, la duración desde el inicio de la onda R al nadir de la onda S supera los 200 ms. Véase el texto para obtener una explicación más completa.

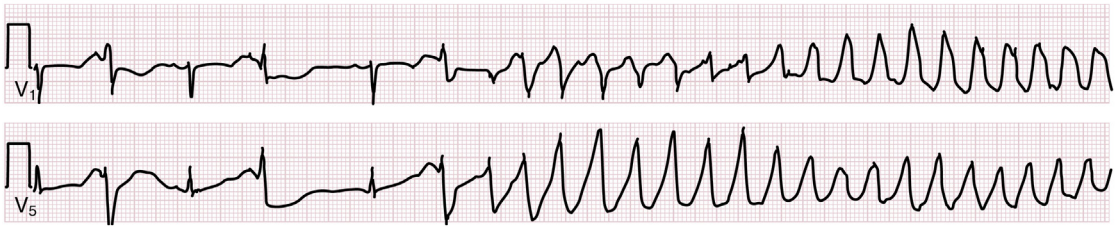

FIGURA 65-4. ***Torsades de pointes*** **(TP) en un paciente con intervalo QT marcadamente prolongado. Una extrasístole ventricular inmediatamente después del pico de la onda T inicia la TP. A medida que la taquicardia progresa, la rotación o el «giro» del eje QRS se observa con claridad en la derivación V_1, con la polaridad de la señal cambiando gradualmente de negativa a positiva.**

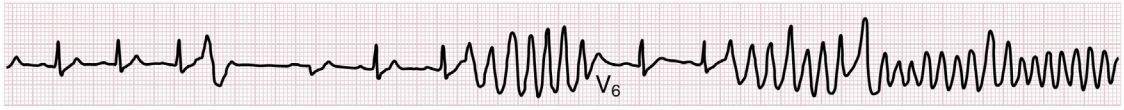

FIGURA 65-5. Este electrocardiograma de un paciente con fibrilación ventricular (FV) idiopática muestra extrasístoles ventriculares (EV) estrechamente acopladas recurrentes e inicio de la FV por una EV.

140 ms con patrón de BRD. El planteamiento basado en la configuración del QRS en el ECG utiliza la ausencia de complejo GRS en todas las derivaciones precordiales o la existencia de un intervalo de más de 100 ms desde el inicio de R hasta el nadir de la onda S como datos indicativos de TV (v. figs. 65-2A y 65-3). La ausencia de ondas R en los complejos QRS en las seis derivaciones precordiales, descrita como concordancia negativa, es un fuerte indicador de TV, pero por desgracia no es común. La observación de ondas R marcadas en las seis derivaciones precordiales del ECG, denominada *concordancia positiva*, puede darse en la TSV con preexcitación ventricular izquierda pero, por lo demás, también es indicativa de TV con localización basal de origen. En ausencia de preexcitación, una baja velocidad de aumento del voltaje durante los primeros 40-60 ms desde el inicio del QRS indica TV, al igual que la presencia de onda R inicial en la derivación aVR. Una taquicardia de complejo ancho, con morfología del QRS idéntica a la de los latidos de conducción aberrante propios del bloqueo de rama en un ECG previamente registrado en el mismo paciente, debe suscitar sospecha de TV con reentrada de rama si existe disociación AV.

Si no es así, el diagnóstico diferencial incluye TSV con conducción aberrante, si bien en un paciente con aberración de BRI también ha de considerarse el nada habitual trastorno de preexcitación con vía auriculofascicular accesoria. Una taquicardia monomorfa de complejo ancho y frecuencia irregular, manifestada por una diferencia de más de 60 ms en la duración del ciclo entre un latido y el siguiente, es probable que corresponda a fibrilación auricular (FA) o a aleteo auricular, con bloqueo AV variable y conducción aberrante o con preexcitación. Es importante destacar que los desequilibrios electrolíticos o el uso de fármacos antiarrítmicos reducen la precisión predictiva de todas estas indicaciones diagnósticas.

La taquicardia polimorfa sostenida de complejo ancho con marcadas variaciones en la morfología del QRS entre latido y latido es siempre ventricular y termina espontáneamente, o bien se transforma en FV. Las *torsades de pointes*, un tipo específico de TV polimorfa, debe su nombre a la «torsión» o rotación del eje del QRS a medida que progresa la taquicardia. Se produce en el síndrome genético o adquirido del QT largo y depende con frecuencia de la pausa, comenzando de forma característica cuando una extrasístole cae sobre la onda T prolongada del latido tras un largo intervalo RR (v. fig. 65-4). Por último, en la intoxicación digitálica o en el síndrome de taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica congénita puede producirse TV bidireccional, con una característica específica de alternancia de eje entre latido y latido.

Sobre la base de las configuraciones de los complejos QRS, se utilizan diversos algoritmos que muestran elevada sensibilidad, alta especificidad y una aceptable exactitud de predicción a la hora de diferenciar la TV epicárdica de la TV endocárdica (tabla 65-3).[2] Todos se basan en criterios ECG, teniendo en cuenta que la activación inicial comienza probablemente en localización epicárdica. Si es así, el sistema His-Purkinje de rápida conducción no está disponible inmediatamente y el retraso en la conducción intramiocárdica genera un componente inicial empastado en el

TABLA 65-2 DISTINCIÓN DE LA TAQUICARDIA VENTRICULAR Y LA TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR CON CONDUCCIÓN ABERRANTE

TAQUICARDIA VENTRICULAR	TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR
Disociación AV	Misma morfología del QRS que en el bloqueo de rama preexistente en ritmo sinusal
aVR: R inicial > S o R inicial o Q > 40 ms	
Ausencia de onda R en V_1-V_6	
V_1-V_6: inicio de R a S > 100 ms en cualquier derivación	V_1: rsR′
Duración del QRS > 160 ms	
Onda R inicial en aVR	

AV = auriculoventricular.

booksmedicos.org

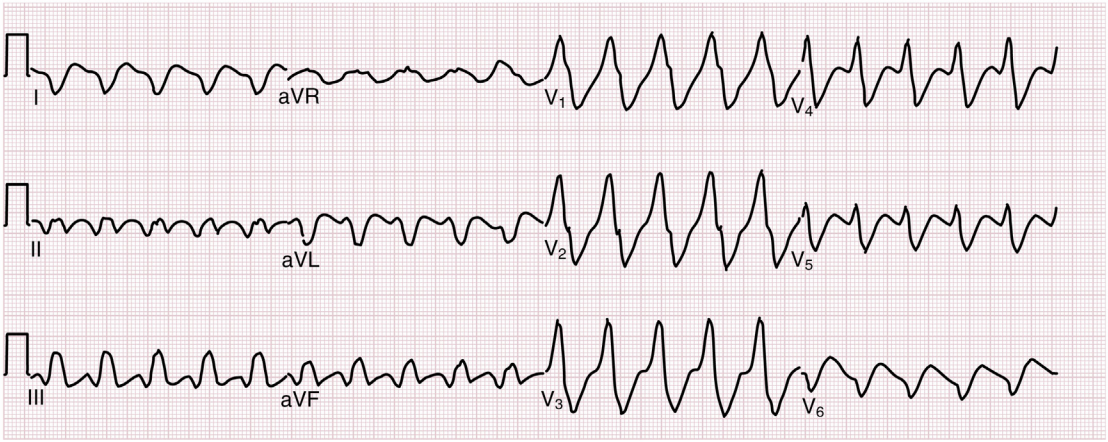

FIGURA 65-6. Taquicardia ventricular epicárdica monomorfa en un paciente con miocardiopatía dilatada no isquémica. La onda seudo-δ de polaridad positiva es prominente en las derivaciones precordiales derechas, mientras que la onda seudo-δ de polaridad negativa lo es en las derivaciones de las extremidades inferiores.

TABLA 65-3 PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EMPLEADOS PARA PREDECIR EL ORIGEN EPICÁRDICO DE UNA TAQUICARDIA VENTRICULAR

PARÁMETRO	CRITERIOS
Onda seudo-δ	> 75 ms favorecen la localización epicárdica
Tiempo de deflexión intrinsecoide	> 85 ms favorecen la localización epicárdica
Inicio de R a nadir de S en derivaciones precordiales	> 120 ms favorecen la localización epicárdica
Duración del QRS	Epicárdica más larga
Ondas Q durante la TV en la derivación I	Favorecen la localización epicárdica
Ondas Q durante la TV en II-III-aVF	Favorecen la localización endocárdica
Relación de amplitud aVR/aVL	Epicárdica mayor

TV = taquicardia ventricular.

complejo QRS, conocido también como *onda seudo-δ*, que se manifiesta como un lento aumento del voltaje antes de alcanzar la deflexión intrinsecoide (fig. 65-6). El reconocimiento temprano de los indicadores ECG que sugieren el origen epicárdico de la TV es importante para la planificación y la preparación del paciente antes de un procedimiento de ablación con catéter (cap. 66), ya que el abordaje epicárdico requiere una técnica especial en el laboratorio de electrofisiología cardíaca.

Las pruebas de electrofisiología cardíaca (cap. 62) pueden estar indicadas en pacientes con cardiopatía orgánica y síncope recurrente, cuando los antecedentes, la exploración física, el electrocardiograma, el ecocardiograma y la monitorización ambulatoria del ritmo cardíaco no permiten aclarar la causa, especialmente si el paciente presenta antecedentes de infarto de miocardio o miocardiopatía, pues ambas patologías aumentan la probabilidad de que la TV sea causa de síncope. Una segunda indicación diagnóstica consiste en identificar el mecanismo que subyace a una taquicardia documentada de complejo ancho antes de considerar el tratamiento de ablación con catéter (cap. 66).

Identificación de la causa subyacente a las arritmias ventriculares

En pacientes con arritmia ventricular diagnosticada, el siguiente paso consiste en llevar a cabo una cuidadosa evaluación para descartar cualquier cardiopatía estructural subyacente. Esta evaluación debe incluir anamnesis completa y exploración física (cap. 51), ecocardiografía (cap. 55) y pruebas de esfuerzo (cap. 71). Los antecedentes familiares proporcionan pistas que guían las pruebas genéticas para miocardiopatía hereditaria (cap. 60). La resonancia magnética cardíaca (cap. 56) está indicada en determinados pacientes para excluir enfermedades como la sarcoidosis y la MAVD.

A pesar de realizar una evaluación completa, entre un 10 y un 15% de los pacientes tendrán EV o TV sin causa estructural o genética identificable. La mayoría de las TV monomorfas idiopáticas se encuentran en una de las dos categorías definidas por la morfología del ECG. Las TV originadas en el infundíbulo del ventrículo derecho o izquierdo muestran de manera característica un eje frontal dirigido hacia abajo y son marcadamente positivas en las derivaciones inferiores (e-fig. 65-2). La configuración del QRS observada en las derivaciones precordiales derechas permite discriminar aún en mayor medida las localizaciones de origen, como el infundíbulo ventricular derecho o izquierdo, o uno de los senos de Valsalva. En comparación, la taquicardia ventricular izquierda idiopática suele manifestar morfología de BRD y desviación del eje a la izquierda, aunque también puede existir desviación del eje hacia la derecha. Los complejos QRS no son muy anchos, porque la región implicada es el tejido de His-Purkinje adyacente al tabique interventricular. El diagnóstico diferencial incluye TV idiopática con origen en uno de los músculos papilares del ventrículo izquierdo (e-fig. 65-3). Cuando alguno de estos patrones típicos se observa en un paciente sin cardiopatía estructural, el médico debe sospechar TV idiopática. Por el contrario, la TV sostenida que no responde a ninguna de estas dos grandes categorías siempre debe plantear un alto índice de sospecha de existencia de cardiopatía orgánica.

Cardiopatía isquémica crónica y taquicardia ventricular postinfarto de miocardio

En supervivientes a un IM con elevación del ST, la prevalencia de TV sostenida a las 6 semanas es de aproximadamente un 1%, y puede producirse TV hasta 15 o 20 años después del IM agudo, sin ningún episodio intermedio. Habitualmente, aunque no siempre, la TV refleja mala función ventricular izquierda, especialmente en un segmento de la pared ventricular discinética izquierda. El sustrato electrofisiológico es el tejido superviviente pero electrofisiológicamente anómalo incluido en la zona infartada, que crea las condiciones para la reentrada. Las áreas que albergan las vías subyacentes a la reentrada pueden ser identificadas mediante electrografías locales fraccionadas de baja amplitud registradas a partir del endocardio. Hasta el 16% de los pacientes tienen TV de origen epicárdico. El mismo sustrato causa FV y TV polimorfa, que no dependen de un intervalo QT largo y son diferentes de las *torsades de pointes* observadas en las anomalías de repolarización.

Miocardiopatía dilatada no isquémica

La causa más común de TV monomorfa sostenida en la miocardiopatía no isquémica (cap. 60) también es la reentrada dentro del miocardio, pero se diferencia de la TV postinfarto de la cardiopatía isquémica crónica. El sustrato patológico, por ejemplo la fibrosis, a veces es difícil de identificar. Los electrogramas locales fraccionados de bajo voltaje anómalos tienden a localizarse en las áreas basal, lateral y, a menudo, ventricular izquierda perivalvular, que pueden guardar relación con la localización de cicatrices intramiocárdicas o subepicárdicas identificadas mediante resonancia magnética cardíaca. La proporción de TV monomorfas debidas a reentrada de rama es más alta en la miocardiopatía dilatada no isquémica que en la cardiopatía isquémica crónica, y pocas veces se observa TV con mecanismo focal en lugar de reentrada. Además, es más probable que la TV de la miocardiopatía dilatada no isquémica tenga origen epicárdico –entre un 22 y un 35% en muchos casos–, que alcanza el 70% de los casos en la enfermedad de Chagas.[3] La taquicardia ventricular de reentrada de rama resultante también es más frecuente en la miocardiopatía dilatada no isquémica.

Insuficiencia cardíaca

El corazón con insuficiencia por una causa subyacente (cap. 58) es muy vulnerable a las arritmias ventriculares, y entre un 40 y un 60% de las muertes en pacientes con insuficiencia cardíaca son súbitas y habitualmente causadas por TV y FV. La TV de reentrada es frecuente, especialmente en pacientes cuya insuficiencia cardíaca se debe a cardiopatía isquémica avanzada, aunque la actividad desencadenada como consecuencia de alteraciones de la homeostasis del calcio también desempeña un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

papel destacado. Además, factores hormonales, alteraciones electrolíticas y cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo aumentan la vulnerabilidad del corazón con insuficiencia a las arritmias ventriculares.

Enfermedad inflamatoria e infiltrante

Entre un 40 y un 50% de los pacientes con sarcoidosis (cap. 95) presentan afectación cardíaca, que se manifiesta en primer lugar con bloqueo AV progresivo y TV. Aunque no se conoce la verdadera prevalencia de la TV en la sarcoidosis, en pacientes receptores de desfibriladores automáticos implantables (DAI) por diagnóstico de sarcoidosis cardíaca mediante biopsia endomiocárdica, resonancia magnética cardíaca o tomografía por emisión de positrones cardíaca, alrededor del 15% al año presentan descargas del DAI apropiadas por TV sostenida.[4] Los pacientes con otras cardiopatías infiltrantes, como la amiloidosis (cap. 188), también corren riesgo elevado de TV y arritmias ventriculares potencialmente mortales.[5]

Cardiopatías congénitas del adulto

La TV puede producirse en cualquier cardiopatía congénita cuando existe una cicatriz o parche quirúrgicos ventriculares, como se observa después de la reparación de la tetralogía de Fallot o del cierre de una comunicación interventricular, y en presencia de insuficiencia ventricular, como después de una técnica de Mustard o Senning para paliar la transposición de grandes arterias (cap. 69). En pacientes con tetralogía de Fallot reparada quirúrgicamente, la prevalencia de TV es aproximadamente del 5%, y alrededor del 2% de los pacientes sufren muerte súbita cardíaca.

Miocardiopatías hereditarias

La miocardiopatía hipertrófica (cap. 60) es responsable de más de un tercio de los casos de muerte súbita cardíaca en menores de 25 años de edad (cap. 63) y la mortalidad en pacientes jóvenes con esta miocardiopatía se debe casi exclusivamente a TV y FV. Ni las pruebas genéticas ni el estudio electrofisiológico cardíaco sirven para identificar de manera definitiva a los pacientes con alto riesgo de TV y FV, y el riesgo se determina en función de los datos disponibles, como antecedentes de síncope, TV no sostenida documentada, especialmente en pacientes jóvenes, marcado engrosamiento del tabique interventricular (> 3 cm) y disminución paradójica de la presión arterial durante el ejercicio.[6]

La MAVD es una miocardiopatía congénita (cap. 60) que responde en general a un patrón de herencia autosómica dominante. La infiltración fibroadiposa del miocardio del ventrículo derecho, que también afecta al tabique interventricular y al ventrículo izquierdo, se traduce en un progresivo cambio histológico y en marcadas anomalías electrofisiológicas que pueden manifestarse en el ECG de superficie en forma de onda ε (fig. 65-7). Las características de conducción intensamente alteradas predisponen a la reentrada. La incidencia de la TV en las MAVD guarda relación con la gravedad de los cambios patológicos de miocardio y oscila entre un 25 y un 100%, dependiendo de la penetrancia y la expresividad de la enfermedad. La TV suele comenzar con el ejercicio y muestra morfología de bloqueo de rama izquierda en las derivaciones precordiales del ECG. Sin embargo, a diferencia de la TV idiopática del infundíbulo del ventrículo derecho, el eje frontal puede ser variable y no siempre dirigirse hacia abajo, y la localización de origen es epicárdica en el 40% de los casos aproximadamente.

«Canalopatías» hereditarias

Diversos síndromes de origen genético, como el síndrome del QT largo, el síndrome de Brugada y la TV polimorfa catecolaminérgica, aumentan el riesgo de muerte súbita por taquiarritmias ventriculares. A pesar de la notable heterogeneidad del síndrome del QT largo, la mayoría de los casos (LQT1, LQT2, LQT3) tienen su origen en mutaciones en los genes que codifican uno de los canales de potasio o el canal de sodio.[7] Las demás mutaciones genéticas son extremadamente inusuales. La TV del síndrome del QT largo es una *torsade de pointes* y tanto la bradicardia como las pausas incrementan su probabilidad en pacientes con predisposición. La incidencia de *torsades de pointes* está sujeta a múltiples factores, como edad, sexo, mutación genética concreta y magnitud de la prolongación del intervalo QT (fig. 65-8A).

El signo electrocardiográfico distintivo del síndrome de Brugada, que también predispone a taquiarritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca, son las elevaciones convexas del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas (fig. 65-8B). En algunos casos, este patrón no se presenta salvo si el paciente está febril. La herencia es autosómica dominante y en el 20-30% de los casos existe una mutación del canal de sodio, aunque la genética para este síndrome es heterogénea. La TV polimorfa catecolaminérgica es una enfermedad genética infrecuente debida a homeostasis anómala del calcio. Se caracteriza por taquicardia de complejo ancho inducida por ejercicio, que se manifiesta con ejes ECG alternos de un latido al siguiente. Esta enfermedad también predispone al paciente a FV inducida por el ejercicio. Además, se ha descrito un haplotipo cromosómico que causa sobreexpresión de la proteína 6 similar a la dipeptidil peptidasa en un tipo de FV idiopática familiar, un subgrupo de síndromes arrítmicos heredados muy inusuales, pero que suponen todo un reto y que causan muerte súbita cardíaca.

Fibrilación ventricular y taquicardia ventricular yatrógenas

Los fármacos que prolongan el QT, entre ellos los antiarrítmicos de clase III (v. www.sads.org.uk), pueden precipitar *torsades de pointes* y FV en personas genéticamente predispuestas, incluso si el QTc basal es normal o límite. Los antiarrítmicos de clase IC inducen TV potencialmente mortal en pacientes con cardiopatía isquémica o cualquier otra cardiopatía orgánica y en pacientes con síndrome de Brugada. Se considera que las siguientes circunstancias pueden dar lugar a un sustrato propicio para la reentrada y la TV: cicatrices ventriculares debidas a aneurismectomía, reparación de la tetralogía de Fallot, reparación de comunicaciones interventriculares, ablación del tabique interventricular con alcohol para aliviar la obstrucción dinámica del infundíbulo en la miocardiopatía hipertrófica, e implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

TRATAMIENTO Tto

Extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular no sostenida

En ausencia de cardiopatía estructural, no hay evidencia convincente de que la actividad ectópica ventricular influya en la supervivencia. Así pues, las EV no requieren tratamiento en pacientes asintomáticos. Si la ectopia ventricular origina síntomas que reduzcan sustancialmente la calidad de vida, la administración de un β-bloqueante cardioselectivo (p. ej., metoprolol, 50 mg dos veces al día, o atenolol, 50 mg una vez al día) es segura, aunque no muy eficaz como tratamiento de primera opción para erradicar las EV. Estas se suprimen mejor mediante antiarrítmicos de clase IC, como la flecainida (de 50 a 100 mg dos veces al día) o la propafenona (de 150 a 225 mg tres veces al día), seguros en ausencia de cardiopatía orgánica, pero contraindicados en su presencia, en especial si se trata de cardiopatía isquémica.[8]

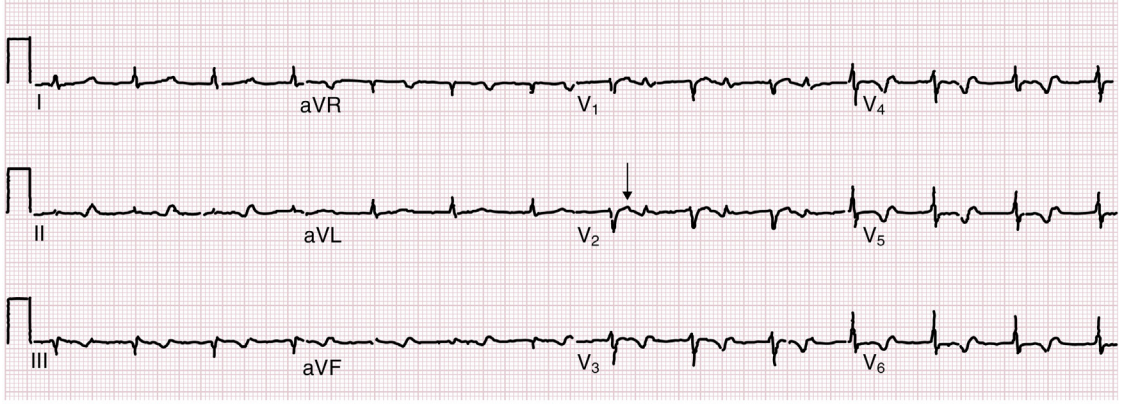

FIGURA 65-7. Este electrocardiograma fue obtenido en un paciente con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, marcado bloqueo cardíaco de primer grado y taquicardia ventricular recurrente. Las ondas ε, señaladas por la *flecha,* son visibles en las derivaciones precordiales derechas.

booksmedicos.org

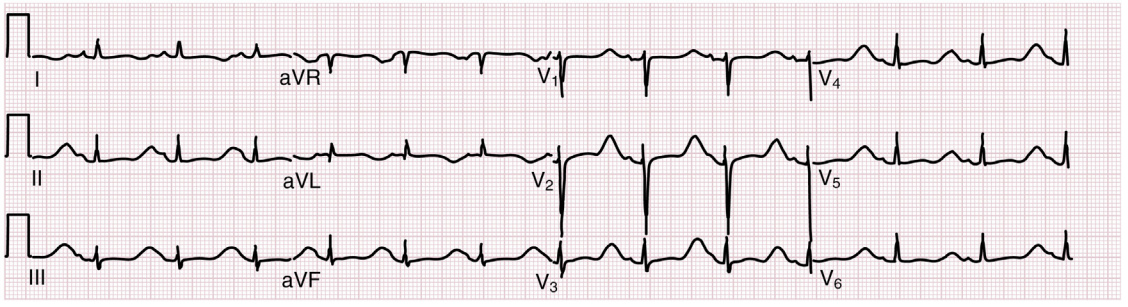

A

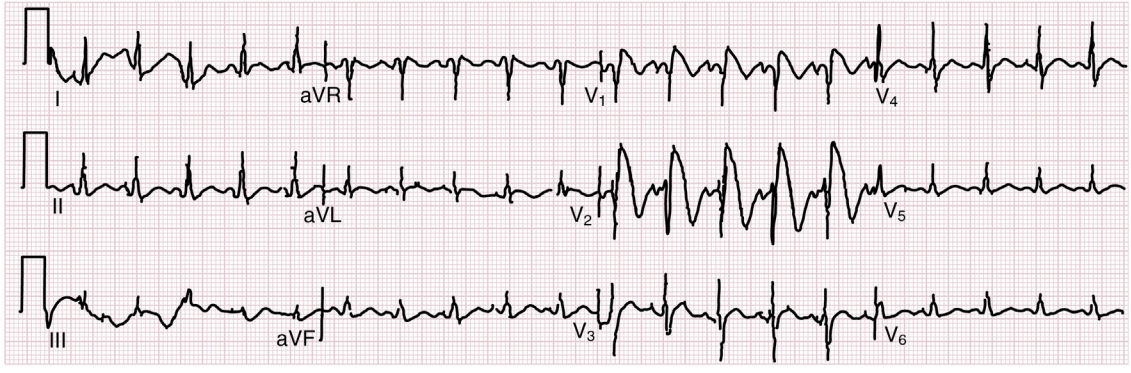

B

FIGURA 65-8. **A. Electrocardiograma que muestra un intervalo QT de 640 ms en una mujer con síndrome del QT largo de tipo 1, con la porción terminal de la onda T fundiéndose con la onda P. B. Electrocardiograma de un hombre con síndrome de Brugada que muestra la típica elevación del ST «convexa» en la derivación V_1.**

En determinados pacientes, la frecuencia de las EV y la TV no sostenida alcanza un nivel crítico que da lugar a deterioro de la función ventricular sistólica. En ellos, el tratamiento ha de ser agresivo, con cartografía y ablación con catéter (cap. 66), a fin de evitar los potenciales efectos adversos de los antiarrítmicos.

Tratamiento agudo de la taquicardia y la fibrilación ventriculares

El tratamiento de la TV con inestabilidad hemodinámica y FV ha de adecuarse a las directrices sobre soporte vital cardíaco avanzado (cap. 63), con especial hincapié en la desfibrilación. Para pacientes con TV e hipotensión leve y estado mental normal, puede probarse el tratamiento intravenoso con lidocaína (administrada en bolo de 50 mg) o amiodarona (150 mg en infusión intravenosa durante 10 min). La lidocaína, que funciona mejor con frecuencias cardíacas elevadas, es eficaz en la terminación de la TV, que siempre se produce con frecuencias elevadas, pero no para prevenir las recidivas, excepto en un contexto de isquemia aguda. En comparación, la amiodarona es más eficaz a frecuencias cardíacas inferiores y, por tanto, es preferible para evitar la TV recurrente tras el restablecimiento del ritmo sinusal. El tratamiento intravenoso con antagonistas del calcio no se debe administrar, a no ser que se sepa con certeza que el mecanismo implicado es la taquicardia ventricular izquierda idiopática sensible a verapamilo.

El factor más importante en la prevención de la recidiva temprana es la pronta identificación e inversión de las causas precipitantes. Ejemplos de estas son la hipopotasemia y otros desequilibrios electrolíticos, la baja saturación de oxígeno, los β-agonistas intravenosos (cap. 59) o la isquemia miocárdica (caps. 72 y 73). La insuficiencia cardíaca ha de ser abordada con rigor (cap. 59). La FV es indicativa de presencia de isquemia residual. La viabilidad de la revascularización coronaria (cap. 74) ha de valorarse, aunque, incluso si se constata, las recidivas son frecuentes.

Tratamiento de la tormenta eléctrica

Tormenta eléctrica es un término empleado para describir la TV o la FV que recurren con frecuencia y que requieren desfibrilaciones repetidas. Rara vez se produce en caso de miocardiopatía no isquémica o en arritmias ventriculares genéticamente adquiridas. Cuando este trastorno se registra en la fase inicial de un IM agudo, el alivio de la isquemia es de importancia capital. Si la tormenta eléctrica persiste incluso después de la reperfusión coronaria, pueden considerarse la inserción de una bomba de balón intraaórtico y el tratamiento con un β-bloqueante intravenoso, preferiblemente de semivida corta (p. ej., esmolol en dosis de 50 a 300 μg/kg/min en infusión intravenosa). La lidocaína (de 2 a 4 mg/min) o la amiodarona (de 0,5 a 1 mg/min), ambas intravenosas, también son útiles cuando el esmolol es ineficaz.

Taquicardia ventricular y fibrilación ventricular idiopáticas

Aunque la parada cardíaca por transformación de la TV idiopática en FV es muy poco frecuente, la TV sostenida con frecuencia superior a 200 latidos/min suele producir síntomas cardiopulmonares e incluso síncope (cap. 62). La TV idiopática originada en el infundíbulo puede responder al tratamiento con β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, 50 mg cada 12 h, o atenolol, 50 mg/día), y unos pocos casos responden a una prueba con antagonistas del calcio (p. ej., de 120 a 240 mg/día de diltiacem de liberación prolongada o de verapamilo de liberación prolongada). La llamada taquicardia ventricular idiopática debida a reentrada fascicular izquierda responde al verapamilo (p. ej., de liberación prolongada, de 180 a 360 mg/día), aunque la TV del músculo papilar puede no hacerlo.

El tratamiento de ablación con catéter (cap. 66), en ocasiones curativo para las TV, por su origen focal en localizaciones como los infundíbulos ventriculares derecho o izquierdo, el epicardio o el músculo papilar, ha de considerarse como alternativa preferible al tratamiento prolongado con antiarrítmicos.[9] La tasa de éxito a largo plazo de la ablación con catéter para estas localizaciones focales alcanza el 85% o incluso más. Estudios desarrollados en pequeños grupos de pacientes han notificado índices de éxito superiores para la TV idiopática desarrollada a partir de los senos de Valsalva.

En comparación con el pronóstico relativamente benigno de la TV idiopática sostenida, la FV idiopática es responsable del 5 al 10% del total de casos de muerte súbita cardíaca (cap. 63). El tratamiento adecuado para los supervivientes de la FV idiopática no es distinto del de cualquier otro superviviente de FV (implantación de DAI). El ECG muestra en ocasiones EV recurrentes con intervalos de acoplamiento cortos. Si estas EV son monomorfas, pueden abordarse mediante ablación con catéter. Esta técnica reduce el riesgo de recidiva, aunque no elude la necesidad de protección con DAI.

Taquicardia ventricular y fibrilación ventricular con cardiopatía estructural

La TV y la FV sostenidas en pacientes con cardiopatía orgánica se han convertido en indicación frecuente de tratamiento con DAI. En tres ensayos aleatorizados que compararon el tratamiento con DAI y con fármacos antiarrítmicos se demostró una ventaja significativa en cuanto a supervivencia para el primero. Tras un IM agudo, el DAI reduce la mortalidad en pacientes que hayan sobrevivido más de 40 días y presenten una fracción de eyección ventricular izquierda del 30% o menos, o síntomas de insuficiencia cardíaca y fracción de eyección inferior al 35%, así como en los pacientes que, 5 días después del IM, registren fracción de eyección reducida, TV no sostenida, y TV o FV sostenidas inducibles en las pruebas electrofisiológicas.[A1] En comparación, los DAI no reducen la mortalidad cuando se implantan de modo sistemático poco después del IM o en pacientes sometidos recientemente a revascularización arterial coronaria.[A2]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En pacientes con depresión crónica de la fracción de eyección por debajo del 30%, la inserción de un DAI reduce la mortalidad un 20%; del 36 al 29%, a lo largo de los 5 años siguientes.[A3] Por su parte, la amiodarona suprime la ectopia ventricular y reduce la muerte súbita, aunque no parece mejorar la supervivencia.[A3,A4]

Sin embargo, no hay ensayos aleatorizados controlados con placebo sobre tratamiento con fármacos antiarrítmicos o ablación con catéter, aplicados a la prevención secundaria de la TV recurrente en pacientes con cardiopatía orgánica, probablemente porque el tratamiento de una arritmia potencialmente mortal con placebo no se considera aceptable. En consecuencia, actualmente los antiarrítmicos y la ablación con catéter sirven como tratamientos paliativos destinados a modificar la evolución de la TV en pacientes que reciben demasiadas descargas del DAI, por TV frecuentemente recidivante o casi incesante. Si se opta por los medicamentos, la amiodarona (de 100 a 400 mg/día) ofrece mejores resultados que los β-bloqueantes o el sotalol en el tratamiento paliativo de la TV en pacientes con DAI.[A5] No obstante, la TV sostenida puede ser iniciada de forma reproducible por estimulación electrofisiológica local en el 65% de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, y la localización identificada suele poder abordarse mediante ablación con catéter. En pacientes a los que se les implanta un DAI para tratar una TV isquémica pero que experimentan TV recurrente, una media del 50% de los tratados mediante ablación con catéter se mantienen libres de TV durante 2 años,[A6] aunque algunos estudios apuntan a tasas de éxito incluso superiores.[A7] Estas técnicas solo deben efectuarse en centros de la máxima capacidad y experiencia.

En pacientes clínicamente inestables por TV incesante a pesar del DAI, es necesario rastrear posibles factores precipitantes que, si se identifican, han de corregirse con prontitud. Los β-bloqueantes intravenosos (p. ej., esmolol, de 50 a 300 μg/kg/min) y la amiodarona (de 0,5 a 1 mg/min) son las opciones de primera línea. Puede añadirse lidocaína intravenosa (p. ej., de 2 a 4 mg/min), especialmente en presencia de isquemia miocárdica, y también es creciente en este contexto la consideración de la ablación con catéter.

Torsades de pointes

El tratamiento de primera línea para las *torsades de pointes* en pacientes con síndrome del QT largo son los β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, de 50 a 100 mg/día; atenolol, 50 mg/día, o nadolol, 40 mg/día, ajustando la dosis en función de la tolerancia al medicamento), si bien su éxito depende del tipo y la magnitud de la prolongación del QT, así como del genotipo específico.[10] En un entorno agudo con *torsades de pointes,* el sulfato de magnesio (1-2 g en infusión intravenosa a lo largo de entre 10 y 30 min) es eficaz en ocasiones. El DAI se recomienda para pacientes que están siendo tratados con β-bloqueantes y desarrollan síncope recurrente, o en los que se documentan *torsades de pointes*. En ciertos casos, la eficacia del tratamiento no farmacológico, por ejemplo mediante desnervación ganglionar simpática, es incierta. Los β-bloqueantes también son los fármacos de elección para la TV polimorfa catecolaminérgica, y el abordaje con DAI se recomienda para pacientes con síncope recurrente o TV documentada en el curso del tratamiento con estos fármacos. Es dudoso que la flecainida evite la necesidad de protección con DAI en tales casos.

Tratamiento de la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular adquiridas genéticamente

La mayor parte de las TV observadas en pacientes con MAVD pueden inducirse de modo reproducible mediante estimulación electrofisiológica programada y son tratables por ablación con catéter. Estudios clínicos recientes indican que casi la mitad de estas TV se originan en una localización epicárdica, y la cartografía y la ablación con catéter endocárdica y epicárdica simultáneas pueden constituir el método terapéutico más eficaz.[11] Sin embargo, no es posible que la ablación con catéter sustituya al tratamiento con DAI. En pacientes con miocardiopatía hipertrófica, este último se recomienda sistemáticamente para pacientes de alto riesgo (cap. 60). Algunos informes de caso indican cierto beneficio de la ablación con catéter en pacientes muy seleccionados, y la amiodarona a veces resulta útil.

Para el síndrome de Brugada, la ablación con catéter del sustrato electrofisiológicamente anómalo del epicardio del infundíbulo ventricular derecho puede dar lugar, en última instancia, a la desaparición en el ECG de la elevación del ST patognomónica.[12] La quinidina (de 600 a 900 mg/día divididos en 3 o 4 dosis) es el único fármaco antiarrítmico que parece útil en este síndrome, aunque no se ha demostrado que la ablación con catéter o la quinidina sean buenos sustitutos del DAI en los casos de mayor riesgo, con patrón de Brugada no provocado en el ECG en reposo y con antecedentes de síncope.

Taquicardia ventricular yatrógena

Para la TV monomorfa sostenida en pacientes con cardiopatía congénita reparada quirúrgicamente, se recomiendan la cartografía y la ablación con catéter, similares a las empleadas en la ablación con catéter de la TV isquémica.

Aunque la TV o la FV sostenidas en el curso del tratamiento con DAVI suelen tolerarse bien de forma aguda, la TV o la FV recurrentes intratables derivan en ocasiones en insuficiencia cardíaca derecha y descargas frecuentes del DAI, cuadros ambos que comportan una morbilidad significativa. La amiodarona (de 200 a 400 mg/día) y el tratamiento con β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, de 100 a 200 mg/día) pueden ser eficaces, al menos para hacer que la TV deje de ser incesante; la ablación con catéter se ha probado ocasionalmente en la TV resistente, con un éxito modesto.

PRONÓSTICO

No se ha constatado que la TV o la FV en los primeros minutos u horas sucesivos a un IM agudo afecten al pronóstico a largo plazo de los pacientes que sobreviven al alta hospitalaria. La TV monomorfa sostenida que se produce después de la fase hiperaguda, pero en los días inmediatamente siguientes a un IM de la pared anterior, augura un mal pronóstico, con un incremento de siete veces en la mortalidad ulterior, ya que suele sobrevenir tras la necrosis de una parte extensa del miocardio.

Actualmente, es posible que la evolución natural de la TV y la FV no tratadas sea mejor valorada en estudios prospectivos de pacientes bajo tratamiento con DAI. En casos con TV sostenida documentada, el tratamiento apropiado de la TV o la FV con DAI se produce en el 70% de los pacientes a 2 años, y en el 85% a 3 años. Para supervivientes de una parada cardíaca, el porcentaje es del 70% a 3 años. Estas cifras ponen de relieve la elevada tasa de recidivas de la TV y la FV en pacientes con cardiopatía orgánica y arritmias ventriculares sostenidas.

El pronóstico de pacientes con EV o TV no sostenida es menos conocido, aunque depende decisivamente de la cardiopatía subyacente. Hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado beneficios en cuanto a supervivencia del tratamiento de las EV o la TV no sostenida, en pacientes que no presentan cardiopatía orgánica de fondo y que no desarrollan miocardiopatía como consecuencia de la actividad ectópica ventricular. En pacientes de muy alto riesgo con cardiopatía isquémica, fracción de eyección menor del 40% y TV sostenida inducida eléctricamente, la incidencia de parada cardíaca o muerte por arritmia ventricular a 2 años es superior al 30%.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, et al. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation*. 2010;122:1265-1271.

A2. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:1427-1436.

A3. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:1245-1253.

A4. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237.

A5. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295:165-171.

A6. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:31-40.

A7. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2007;357:2657-2665.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

66

TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS ELECTROFISIOLÓGICAS Y CIRUGÍA

DAVID J. WILBER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MARCAPASOS

Estimulación con marcapasos temporales

En urgencias como la parada cardíaca asistólica (cap. 63), la electroestimulación cardíaca transcutánea con almohadillas de electrodos aplicadas a la pared torácica en ocasiones salva la vida del paciente. No obstante, normalmente hay tiempo para insertar percutáneamente un electrodo de marcapasos temporal, a través de una vena yugular interna o subclavia, posicionándolo y acomodándolo cuidadosamente en la punta del ventrículo derecho, bajo guía radioscópica. A continuación, el electrodo se conecta a un generador externo. A menudo se precisa un marcapasos externo como tratamiento de urgencia en pacientes para los que se ha indicado implantación de un marcapasos permanente y están a la espera de esa técnica definitiva. Otra indicación de la estimulación con marcapasos temporales es el tratamiento de una bradicardia sintomática transitoria, como la producida por toxicidad farmacológica

booksmedicos.org

En pacientes con depresión crónica de la fracción de eyección por debajo del 30%, la inserción de un DAI reduce la mortalidad un 20%; del 36 al 29%, a lo largo de los 5 años siguientes.[A3] Por su parte, la amiodarona suprime la ectopia ventricular y reduce la muerte súbita, aunque no parece mejorar la supervivencia.[A3,A4]

Sin embargo, no hay ensayos aleatorizados controlados con placebo sobre tratamiento con fármacos antiarrítmicos o ablación con catéter, aplicados a la prevención secundaria de la TV recurrente en pacientes con cardiopatía orgánica, probablemente porque el tratamiento de una arritmia potencialmente mortal con placebo no se considera aceptable. En consecuencia, actualmente los antiarrítmicos y la ablación con catéter sirven como tratamientos paliativos destinados a modificar la evolución de la TV en pacientes que reciben demasiadas descargas del DAI, por TV frecuentemente recidivante o casi incesante. Si se opta por los medicamentos, la amiodarona (de 100 a 400 mg/día) ofrece mejores resultados que los β-bloqueantes o el sotalol en el tratamiento paliativo de la TV en pacientes con DAI.[A5] No obstante, la TV sostenida puede ser iniciada de forma reproducible por estimulación electrofisiológica local en el 65% de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, y la localización identificada suele poder abordarse mediante ablación con catéter. En pacientes a los que se les implanta un DAI para tratar una TV isquémica pero que experimentan TV recurrente, una media del 50% de los tratados mediante ablación con catéter se mantienen libres de TV durante 2 años,[A6] aunque algunos estudios apuntan a tasas de éxito incluso superiores.[A7] Estas técnicas solo deben efectuarse en centros de la máxima capacidad y experiencia.

En pacientes clínicamente inestables por TV incesante a pesar del DAI, es necesario rastrear posibles factores precipitantes que, si se identifican, han de corregirse con prontitud. Los β-bloqueantes intravenosos (p. ej., esmolol, de 50 a 300 μg/kg/min) y la amiodarona (de 0,5 a 1 mg/min) son las opciones de primera línea. Puede añadirse lidocaína intravenosa (p. ej., de 2 a 4 mg/min), especialmente en presencia de isquemia miocárdica, y también es creciente en este contexto la consideración de la ablación con catéter.

Torsades de pointes

El tratamiento de primera línea para las *torsades de pointes* en pacientes con síndrome del QT largo son los β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, de 50 a 100 mg/día; atenolol, 50 mg/día, o nadolol, 40 mg/día, ajustando la dosis en función de la tolerancia al medicamento), si bien su éxito depende del tipo y la magnitud de la prolongación del QT, así como del genotipo específico.[10] En un entorno agudo con *torsades de pointes,* el sulfato de magnesio (1-2 g en infusión intravenosa a lo largo de entre 10 y 30 min) es eficaz en ocasiones. El DAI se recomienda para pacientes que están siendo tratados con β-bloqueantes y desarrollan síncope recurrente, o en los que se documentan *torsades de pointes*. En ciertos casos, la eficacia del tratamiento no farmacológico, por ejemplo mediante desnervación ganglionar simpática, es incierta. Los β-bloqueantes también son los fármacos de elección para la TV polimorfa catecolaminérgica, y el abordaje con DAI se recomienda para pacientes con síncope recurrente o TV documentada en el curso del tratamiento con estos fármacos. Es dudoso que la flecainida evite la necesidad de protección con DAI en tales casos.

Tratamiento de la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular adquiridas genéticamente

La mayor parte de las TV observadas en pacientes con MAVD pueden inducirse de modo reproducible mediante estimulación electrofisiológica programada y son tratables por ablación con catéter. Estudios clínicos recientes indican que casi la mitad de estas TV se originan en una localización epicárdica, y la cartografía y la ablación con catéter endocárdica y epicárdica simultáneas pueden constituir el método terapéutico más eficaz.[11] Sin embargo, no es posible que la ablación con catéter sustituya al tratamiento con DAI. En pacientes con miocardiopatía hipertrófica, este último se recomienda sistemáticamente para pacientes de alto riesgo (cap. 60). Algunos informes de caso indican cierto beneficio de la ablación con catéter en pacientes muy seleccionados, y la amiodarona a veces resulta útil.

Para el síndrome de Brugada, la ablación con catéter del sustrato electrofisiológicamente anómalo del epicardio del infundíbulo ventricular derecho puede dar lugar, en última instancia, a la desaparición en el ECG de la elevación del ST patognomónica.[12] La quinidina (de 600 a 900 mg/día divididos en 3 o 4 dosis) es el único fármaco antiarrítmico que parece útil en este síndrome, aunque no se ha demostrado que la ablación con catéter o la quinidina sean buenos sustitutos del DAI en los casos de mayor riesgo, con patrón de Brugada no provocado en el ECG en reposo y con antecedentes de síncope.

Taquicardia ventricular yatrógena

Para la TV monomorfa sostenida en pacientes con cardiopatía congénita reparada quirúrgicamente, se recomiendan la cartografía y la ablación con catéter, similares a las empleadas en la ablación con catéter de la TV isquémica.

Aunque la TV o la FV sostenidas en el curso del tratamiento con DAVI suelen tolerarse bien de forma aguda, la TV o la FV recurrentes intratables derivan en ocasiones en insuficiencia cardíaca derecha y descargas frecuentes del DAI, cuadros ambos que comportan una morbilidad significativa. La amiodarona (de 200 a 400 mg/día) y el tratamiento con β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, de 100 a 200 mg/día) pueden ser eficaces, al menos para hacer que la TV deje de ser incesante; la ablación con catéter se ha probado ocasionalmente en la TV resistente, con un éxito modesto.

PRONÓSTICO

No se ha constatado que la TV o la FV en los primeros minutos u horas sucesivos a un IM agudo afecten al pronóstico a largo plazo de los pacientes que sobreviven al alta hospitalaria. La TV monomorfa sostenida que se produce después de la fase hiperaguda, pero en los días inmediatamente siguientes a un IM de la pared anterior, augura un mal pronóstico, con un incremento de siete veces en la mortalidad ulterior, ya que suele sobrevenir tras la necrosis de una parte extensa del miocardio.

Actualmente, es posible que la evolución natural de la TV y la FV no tratadas sea mejor valorada en estudios prospectivos de pacientes bajo tratamiento con DAI. En casos con TV sostenida documentada, el tratamiento apropiado de la TV o la FV con DAI se produce en el 70% de los pacientes a 2 años, y en el 85% a 3 años. Para supervivientes de una parada cardíaca, el porcentaje es del 70% a 3 años. Estas cifras ponen de relieve la elevada tasa de recidivas de la TV y la FV en pacientes con cardiopatía orgánica y arritmias ventriculares sostenidas.

El pronóstico de pacientes con EV o TV no sostenida es menos conocido, aunque depende decisivamente de la cardiopatía subyacente. Hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado beneficios en cuanto a supervivencia del tratamiento de las EV o la TV no sostenida, en pacientes que no presentan cardiopatía orgánica de fondo y que no desarrollan miocardiopatía como consecuencia de la actividad ectópica ventricular. En pacientes de muy alto riesgo con cardiopatía isquémica, fracción de eyección menor del 40% y TV sostenida inducida eléctricamente, la incidencia de parada cardíaca o muerte por arritmia ventricular a 2 años es superior al 30%.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, et al. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation*. 2010;122:1265-1271.

A2. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:1427-1436.

A3. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:1245-1253.

A4. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237.

A5. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295:165-171.

A6. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:31-40.

A7. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2007;357:2657-2665.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

66

TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS ELECTROFISIOLÓGICAS Y CIRUGÍA

DAVID J. WILBER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MARCAPASOS

Estimulación con marcapasos temporales

En urgencias como la parada cardíaca asistólica (cap. 63), la electroestimulación cardíaca transcutánea con almohadillas de electrodos aplicadas a la pared torácica en ocasiones salva la vida del paciente. No obstante, normalmente hay tiempo para insertar percutáneamente un electrodo de marcapasos temporal, a través de una vena yugular interna o subclavia, posicionándolo y acomodándolo cuidadosamente en la punta del ventrículo derecho, bajo guía radioscópica. A continuación, el electrodo se conecta a un generador externo. A menudo se precisa un marcapasos externo como tratamiento de urgencia en pacientes para los que se ha indicado implantación de un marcapasos permanente y están a la espera de esa técnica definitiva. Otra indicación de la estimulación con marcapasos temporales es el tratamiento de una bradicardia sintomática transitoria, como la producida por toxicidad farmacológica

booksmedicos.org

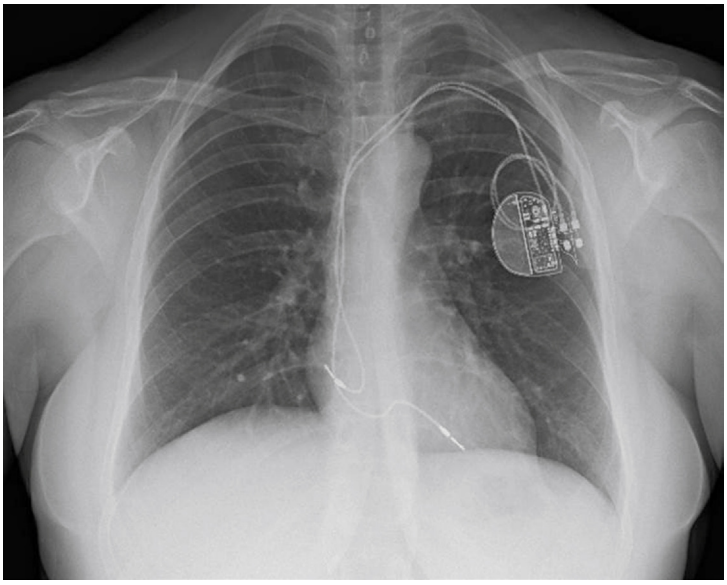

FIGURA 66-1. Colocación típica de los electrodos de un marcapasos permanente bicameral.

o por perturbación metabólica, o para mantener una frecuencia de entre 85 y 100 latidos/min, con objeto de suprimir las *torsades de pointes* (cap. 65) hasta que el factor causante –especialmente un fármaco– sea eliminado. La electroestimulación cardíaca temporal profiláctica se aplica a pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) de alto grado en un contexto de infarto agudo de miocardio (cap. 73) y a los de alto riesgo de desarrollo de bradicardia sintomática durante una técnica cardíaca intervencionista o quirúrgica.

La complicación más habitual de la colocación de un marcapasos temporal es la infección por técnicas estériles inadecuadas en la implantación o antisepsia insuficiente a continuación. El riesgo se minimiza limitando la electroestimulación temporal a 48 h o, transcurrido ese tiempo, reemplazando el electrodo en condiciones óptimas de esterilidad.

Electroestimulación con marcapasos permanente

Los electrodos de un marcapasos permanente pueden insertarse durante la cirugía cardíaca, aunque es mucho más frecuente hacerlo percutáneamente, a través de la vena subclavia o por disección de la vena cefálica. Normalmente, los electrodos ventriculares se ubican en la punta ventricular derecha o, como alternativa, en posición más alta, en el tabique o el infundíbulo ventricular derecho, y su colocación se asegura con un mecanismo de tornillo. Los electrodos auriculares suelen posicionarse en la orejuela auricular derecha (fig. 66-1).

Las baterías de marcapasos de yoduro de litio, con una vida útil de 7 a 8 años y un peso de menos de 30 g, se implantan subcutáneamente en la región infraclavicular (e-fig. 66-1). La programabilidad de diversos parámetros se ha estandarizado, lo que permite que el marcapasos proporcione datos diagnósticos y telemétricos.

Indicaciones de marcapasos permanente

Los marcapasos se implantan para aliviar los síntomas causados por la bradicardia o para prevenir síntomas graves en pacientes con probable desarrollo de bradicardia sintomática (tablas 66-1 y 66-2).[1-3] Los síntomas inducidos más habitualmente por la bradicardia son mareo de intensidad variable, síncope o seudosíncope (caps. 51 y 62), intolerancia al ejercicio e insuficiencia cardíaca. Dado que estos síntomas son inespecíficos, la documentación de la asociación entre los síntomas y la bradicardia ha de constatarse antes de recomendar la implantación del marcapasos. Si la bradicardia es persistente, como sucede en el bloqueo AV completo, un electrocardiograma simple basta para ratificar la necesidad del marcapasos. Si es intermitente, la relación entre los síntomas y la bradicardia requiere en ocasiones realización de otras pruebas diagnósticas, como la monitorización ambulatoria durante 24 h, la implantación de un dispositivo de grabación de ciclo continuo o de control de episodios, o una prueba electrofisiológica (cap. 62).

No obstante, aun cuando se haya documentado una bradicardia sintomática, debe descartarse una posible causa corregible de bradicardia (cap. 64) antes de implantar el marcapasos. Entre dichas causas corregibles se cuentan hipotiroidismo (cap. 226), sobredosis de fármacos como los digitálicos, alteraciones electrolíticas y uso de medicamentos tales como bloqueantes β-adrenérgicos (orales o en forma de colirio para el glaucoma), antagonistas del calcio y antiarrítmicos (cap. 64). En

TABLA 66-1 INDICACIONES DE CLASE I* PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN MARCAPASOS PERMANENTE

DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINUSAL
Bradicardia sinusal sintomática
Incompetencia cronótropa sintomática
Bradicardia sinusal sintomática por tratamiento farmacológico necesario
BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR (AV)
Bloqueo AV de tercer grado y de segundo grado avanzado asociado a bradicardia sintomática
Bloqueo AV de tercer grado y de segundo grado avanzado en un paciente despierto con asistolia > 3 s o frecuencia de escape < 40 latidos/min o con ritmo de escape infranodular
Fibrilación auricular con una pausa ≥ 5 s
Bloqueo AV de tercer grado y de segundo grado avanzado por bloqueo AV postoperatorio que no se prevé que se resuelva
Bloqueo AV de tercer grado y de segundo grado avanzado con enfermedades neuromusculares como distrofia muscular miotónica, síndrome de Kearns-Sayre y distrofia de Erb
Bloqueo AV de tercer grado asintomático en presencia de cardiomegalia o disfunción ventricular izquierda, o si el bloqueo está por debajo del nódulo AV
BLOQUEO BIFASCICULAR CRÓNICO
Bloqueo AV de segundo grado avanzado o de tercer grado intermitente
Bloqueo AV de segundo grado de tipo II
Bloqueo de rama alternante
TRAS LA FASE AGUDA DEL INFARTO DE MIOCARDIO
Bloqueo AV infranodular de segundo grado con bloqueo de rama alternante
Bloqueo AV de tercer grado infranodular
Bloqueo AV infranodular de segundo grado avanzado o de tercer grado transitorio y bloqueo de rama asociado
Bloqueo AV de segundo o tercer grado persistente
SÍNDROME DEL SENO CAROTÍDEO
Síncope recurrente causado por estimulación del seno carotídeo espontánea o presión en el seno carotídeo que induce asistolia > 3 s de duración

*Las indicaciones de clase I son trastornos para los que está indicado un marcapasos.
Adaptado de Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, et al. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:682-703.

TABLA 66-2 INDICACIONES DE CLASE IIA* PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN MARCAPASOS PERMANENTE

DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINUSAL
Frecuencia cardíaca < 40 latidos/min cuando una asociación clara entre los síntomas compatibles con bradicardia y la presencia real de la misma no se ha demostrado
Síncope de etiología poco clara cuando la disfunción del nódulo sinusal queda demostrada en las pruebas electrofisiológicas
BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR (AV)
Bloqueo AV de tercer grado persistente con frecuencia de escape > 40 latidos/min en un adulto asintomático sin cardiomegalia
Bloqueo AV infranodular de segundo grado asintomático
Bloqueo AV de primer o segundo grado asociado a síntomas similares a los del síndrome del marcapasos
Bloqueo AV de segundo grado de tipo II asintomático con QRS estrecho
BLOQUEO BIFASCICULAR CRÓNICO
Síncope, cuando se han descartado otras posibles causas de síncope
Intervalo HV ≥ 100 ms
Bloqueo AV infranodular inducido por estimulación patológico durante las pruebas electrofisiológicas
SÍNDROME DEL SENO CAROTÍDEO
Síncope sin episodios inductores claros y con asistolia > 3 s durante la opresión del seno carotídeo

HV = His-ventrículo.
*Las indicaciones de clase IIA son trastornos para los que es razonable un marcapasos.
Adaptado de Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1297-1313.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ocasiones, el marcapasos es necesario para permitir la continuación del tratamiento con un fármaco responsable de la bradicardia, como en pacientes que desarrollan bradicardia sinusal sintomática tras el inicio del abordaje con bloqueantes β-adrenérgicos de una fibrilación auricular (FA) paroxística asociada a respuesta ventricular rápida.

Modalidades de electroestimulación cardíaca

Las modalidades de electroestimulación cardíaca se consignan mediante un sencillo código. La primera letra representa la cavidad estimulada (A, aurícula; V, ventrículo; D, cavidad dual). La segunda identifica la cavidad cuyas despolarizaciones son sensadas por el marcapasos (A, V, D u O, para la ausencia de sensado). La tercera indica si el marcapasos funciona en modo inhibido (I), activado (T, *tracking*) dual (D) o asíncrono (O). La cuarta letra indica si el marcapasos puede modular por sí mismo la frecuencia cardíaca, con independencia de la actividad auricular intrínseca del paciente. Una quinta letra adicional se emplea para definir la capacidad del marcapasos de inducir electroestimulación antitaquicardia (P, *pacing*), descargas (S, *shocks*) o ambas (D).

La modalidad más adecuada ha de establecerse en cada caso. Con mucho, las más utilizadas actualmente en EE. UU. son la DDD (estimulación y sensibilización de la aurícula y el ventrículo en modo tanto inhibido como activado) y la DDDR (con capacidad adicional de ajustar la frecuencia auricular de manera independiente en caso de mala respuesta de frecuencia cardíaca al ejercicio).

En pacientes con disfunción del nódulo sinusal, la estimulación auricular o dual reduce de manera significativa el riesgo de FA[A1] y mejora la calidad de vida,[A2] en comparación con la ventricular. Aunque la electroestimulación auricular por sí sola es una posible opción para pacientes activos jóvenes con conducción AV normal, el alto riesgo de que estos pacientes desarrollen bloqueo AV sintomático hace atractiva la electroestimulación de doble cavidad inicial. En pacientes con bloqueo AV, el marcapasos de doble cavidad (bicameral) mejora la calidad de vida, reduce el riesgo de desarrollo de FA y evita el riesgo del 25% de desarrollar síndrome del marcapasos, consistente en síntomas de debilidad, ligero mareo, intolerancia al ejercicio o palpitaciones debidas a falta de sincronía AV durante la estimulación ventricular. Este síndrome se trata restableciendo la sincronía AV con modalidades de electroestimulación de base auricular, que requieren una intervención adicional para implantar un electrodo auricular si no se implantó un marcapasos dual inicialmente. Por ello, las directrices de consenso actuales recomiendan la electroestimulación de doble cavidad para la mayoría de los pacientes con disfunción del nódulo sinusal o bloqueo AV.

En pacientes con FA paroxística y marcapasos bicameral, la frecuencia ventricular intenta seguir las rápidas frecuencias auriculares durante la arritmia. Los marcapasos con cambio de modo pueden funcionar en modo DDD durante el ritmo sinusal, pasando automáticamente a ritmo ventricular de respuesta de frecuencia durante la FA u otras arritmias supraventriculares (fig. 66-2). Para casos con FA persistente de larga duración en los que no se hayan planificado ulteriores intentos de restaurar el ritmo sinusal, no están indicadas la electroestimulación auricular ni la implantación de un electrodo auricular.

Una excepción a la recomendación de la electroestimulación de doble cavidad la constituyen los pacientes que presentan FA crónica con ocasionales pausas sintomáticas. En este caso se recomiendan marcapasos VVIR para proteger al paciente de las pausas y favorecer la frecuencia normal en respuesta al ejercicio.

Otra opción en caso de bloqueo AV es la electroestimulación biventricular. En pacientes con bloqueo AV, insuficiencia cardíaca de clases I a III y disfunción sistólica ventricular izquierda, esta modalidad es mejor que la electroestimulación ventricular derecha convencional, con reducción poco significativa de la mortalidad (17%), pero con mayor disminución de la insuficiencia cardíaca grave.[A3]

Complicaciones de los marcapasos

Entre el 1 y el 2% de los pacientes desarrollan complicaciones por la propia técnica de implantación, como hematoma de la bolsa, neumotórax, perforación de la aurícula o el ventrículo, desplazamiento del electrodo, trombosis de la vena subclavia e infección. En comparación con el tratamiento puente con heparina, la administración continuada de warfarina en el momento de la implantación de un marcapasos o un desfibrilador automático implantable (DAI) reduce sustancialmente la incidencia de hematoma de la bolsa del dispositivo.[A4] En la bolsa subcutánea pueden aparecer hematoma o infección local.[4] Las infecciones en los marcapasos suelen afectar sobre todo a las bolsas, y la resolución a largo plazo de la infección requiere generalmente retirada del generador de pulso y los electrodos, con tratamiento antibiótico a largo plazo (cap. 76). Cuando el dispositivo se infecta, en torno al 40% de los pacientes sufren afectación valvular concomitante, con predominio de infección de la válvula tricúspide (cap. 76) y tasas de mortalidad del 15% en el hospital, y del 20 al 25% a 1 año.[4]

Durante el seguimiento a largo plazo tras la implantación del marcapasos, entre los posibles problemas se cuentan falta de estimulación o captura, y cambios en la frecuencia de estimulación. Estas alteraciones obedecen a programación insuficiente, fractura de un electrodo o discontinuidad de su aislamiento, mal funcionamiento del generador o agotamiento de la batería.

La electroestimulación ventricular, particularmente de la punta ventricular derecha, se asocia a retraso y anomalías de la secuencia de activación y falta de sincronía mecánica interventricular e intraventricular. Cuando más del 40% de los latidos cardíacos son consecuencia de la estimulación ventricular, incluso con modos de estimulación bicameral, los pacientes pueden desarrollar remodelado ventricular adverso, con dilatación ventricular, disfunción sistólica, metabolismo miocárdico alterado e insuficiencia mitral funcional. Estos pacientes están expuestos a un mayor riesgo clínico de desarrollar FA e insuficiencia cardíaca. Para evitar estas complicaciones, se ha de hacer lo posible por minimizar la magnitud de la estimulación ventricular, incluyendo programación de retrasos AV más largos (de 220 a 250 ms) o implantación de marcapasos con algoritmos que reduzcan al mínimo el porcentaje acumulado de electroestimulación ventricular. En pacientes con bradicardia y fracción de eyección ventricular izquierda del 35% o menos, ha de considerarse el tratamiento de resincronización cardíaca cuando se prevé una estimulación ventricular derecha significativa (> 40% de los latidos).

CARDIOVERSIÓN Y DESFIBRILACIÓN TRANSTORÁCICAS

Técnicas

Los desfibriladores generan y descargan una corriente eléctrica a través de dos electrodos de paleta. La descarga resultante despolariza simultáneamente extensas porciones de las aurículas o los ventrículos, interrumpiendo los circuitos de reentrada y extinguiendo las arritmias de reentrada asociadas a tales circuitos (caps. 61, 64 y 65). La sincronización con el complejo QRS *(cardioversión)* se aconseja siempre para pacientes con taquicardia supraventricular (TSV) o ventricular (TV), puesto que una descarga no sincronizada coincidente con la onda T puede precipitar la fibrilación ventricular (FV). Sin embargo, si es necesaria una descarga para terminar la FV, esta *desfibrilación* no requiere sincronización con el complejo QRS.

El éxito de la cardioversión o la desfibrilación está condicionado por la forma de onda de descarga y por la intensidad de dicha descarga. Están recomendadas las

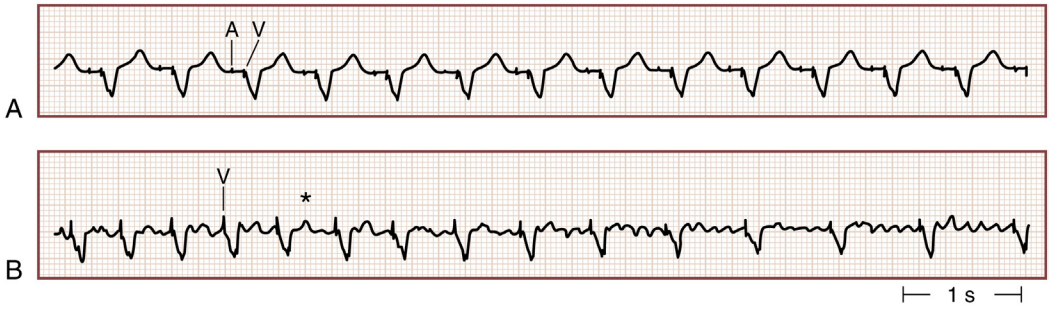

FIGURA 66-2. Tiras de rimo de un monitor Holter de un paciente con bloqueo auriculoventricular completo, bradicardia sinusal, fibrilación auricular paroxística y marcapasos bicameral con respuesta de frecuencia y capacidad de cambio de modo. A. Cuando el paciente está en ritmo sinusal, el marcapasos funciona en modo DDDR, con estimulación auricular y ventricular sincronizada a 105 latidos/min mientras el paciente camina. **B.** Al inicio de un episodio de fibrilación auricular, se procede a seguimiento auricular, lo que determina una estimulación ventricular a 140 latidos/min, que es el límite de frecuencia superior del marcapasos. En 2 s *(asterisco),* el cambio de modo determina una electroestimulación VVIR, y la frecuencia de estimulación ventricular disminuye gradualmente hasta 70 latidos/min, que corresponden al límite de frecuencia inferior. A = estímulo auricular; V = estímulo ventricular. (Por cortesía del Dr. Fred Morady.)

booksmedicos.org

ondas de descarga bifásicas, significativamente más eficaces que las monofásicas a energías equivalentes. Otras variables dependientes de la técnica que hacen que la energía aplicada al corazón sea máxima son el aumento de la presión de las paletas, la aplicación de la descarga durante la espiración y las descargas repetidas. Por su parte, los factores relacionados con el paciente que disminuyen la probabilidad de cardioversión y desfibrilación satisfactorias comprenden alteraciones metabólicas, mayor duración de las arritmias y mayor peso corporal.

Indicaciones y técnica

Las arritmias tratadas mediante cardioversión y desfibrilación más habitualmente son la FV, la TV, la FA y el aleteo (flúter) auricular (caps. 63 a 65). El tratamiento de la FV siempre es una urgencia: debe aplicarse de inmediato una descarga de desfibrilación de 200 J, seguida de una o más descargas de 360 J si es necesario. La cardioversión de la TV puede ser una intervención de urgencia ante una contingencia potencialmente mortal, similar a la desfibrilación de la FV, o una técnica de urgencia, aunque controlada, con una intensidad de descarga inicial de 50 a 100 J seguida de descargas de mayor energía, en caso necesario. En la FA, la cardioversión suele ser una intervención programada, con descarga inicial de 200 J en adultos, seguida, si es preciso, de descargas de 300 a 360 J. En la cardioversión del aleteo auricular, una descarga inicial de 50 a 100 J se considera adecuada. Con independencia de la arritmia subyacente, la energía requerida es una función de probabilidad, no un valor aislado, por lo que las descargas sucesivas pueden ser eficaces para la consecución de una cardioversión o una desfibrilación satisfactorias, aunque la primera descarga de 360 J no surta efecto.

La cardioversión programada requiere ayuno durante al menos 8 h, un catéter idóneo en una vena periférica, succión y equipo para el posible abordaje de urgencia de las vías respiratorias. Los pacientes son premedicados (cap. 432), habitualmente con propofol. En la configuración anteroposterior, en general más eficaz en la cardioversión inicial de la FA, un electrodo se sitúa a la izquierda del esternón, en el cuarto espacio intercostal, con el segundo electrodo colocado en posición posterior, a la izquierda de la columna vertebral, al mismo nivel que el electrodo anterior. En la configuración anteroapical, un electrodo se dispone a la derecha del esternón, a la altura del segundo espacio intercostal, y el otro en la línea medioaxilar, lateral al impulso apical.

Precauciones y complicaciones

En ocasiones, la cardioversión de la FA (cap. 64) se ve complicada por una tromboembolia. Cuando en una ecocardiografía transesofágica no se observan trombos auriculares, no es precisa la anticoagulación previa a la intervención. En caso contrario, se aplica durante 3 semanas antes de la cardioversión programada. Todos los pacientes han de someterse a anticoagulación durante 1 mes tras la intervención cuando la FA ha estado presente durante 48 h o más.[5]

La FV es infrecuente, incluso cuando las descargas se sincronizan con el complejo QRS. El riesgo de arritmia ventricular posterior a la descarga aumenta en pacientes con trastornos electrolíticos y toxicidad por digitálicos, por lo que, en ellos, la cardioversión programada debe retrasarse. En muchos casos, tras la cardioversión se registra una elevación de la concentración sérica de troponina, a veces con elevación transitoria del segmento ST, especialmente si se aplican descargas de alta energía en un período de tiempo breve, aunque la disfunción miocárdica clínica es infrecuente.

La bradicardia o la asistolia posteriores a la descarga, que se registran por descarga vagal o por síndrome del seno enfermo subyacente, a veces requieren atropina o electroestimulación transcutánea de urgencia. Si un paciente porta un marcapasos o un DAI, los electrodos de descarga han de situarse lo más lejos posible del generador, y tanto este como el umbral de estimulación deben comprobarse tras la intervención.

OTROS DISPOSITIVOS IMPLANTABLES: DESFIBRILADORES AUTOMÁTICOS Y TRATAMIENTO DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

Desfibriladores automáticos implantables

Generadores de pulso y electrodos de los DAI

Las técnicas de implantación de DAI son análogas a las empleadas para los marcapasos permanentes. Los generadores de pulso de 60 g se implantan de manera similar subcutáneamente en el área infraclavicular. Los DAI de aplicación bifásica descargan con intensidades de entre 1 y 42 J, y toman registros electrográficos durante la arritmia y su tratamiento. Asimismo, proporcionan estimulación antitaquicardia y antibradicardia bicameral.

Una alternativa en fase de desarrollo es el DAI totalmente subcutáneo.[6] Con este dispositivo, la desfibrilación se consigue mediante una corriente que fluye entre un generador de pulso implantado en la axila y una bobina subcutánea implantada en paralelo e inmediatamente lateral al esternón (fig. 66-3). El generador de pulso debe aplicar una mayor energía almacenada (80 J) en comparación con la desfibrilación transvenosa, con objeto de garantizar un margen adecuado de seguridad para la desfibrilación, aunque los datos iniciales indican que la eficacia del dispositivo para detectar y terminar la FV es comparable a la de los sistemas transversos. El dispositivo no es idóneo para pacientes con bradicardia concomitante, para los que presentan indicaciones de tratamiento de resincronización cardíaca, y para pacientes en los que se precisa o se prevé estimulación antitaquicardia frecuente. No obstante, es probable que se convierta en una opción interesante para pacientes con complicaciones previas por sistemas transvenosos (p. ej., trombosis venosa, infección) y para la prevención primaria en casos en los que no se prevén descargas frecuentes.

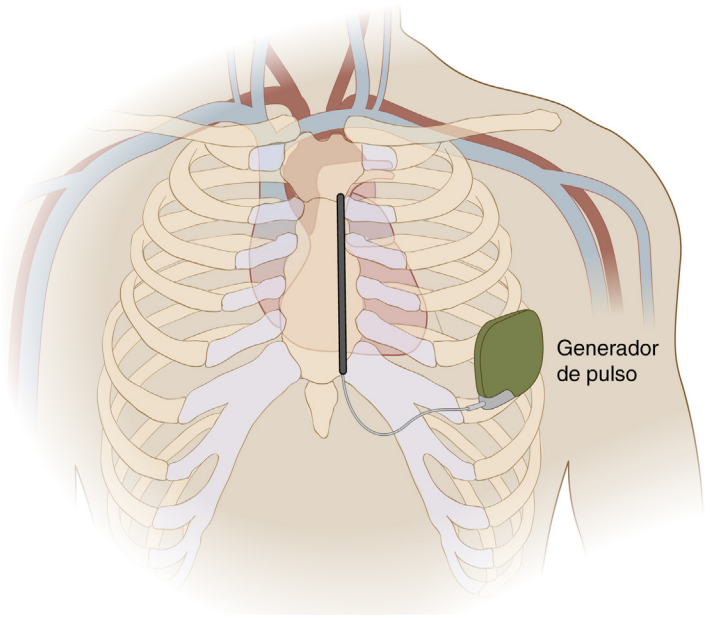

FIGURA 66-3. Esquema de la posición del generador de pulso y el electrodo en un desfibrilador subcutáneo.

Indicaciones

Inicialmente, los DAI evolucionaron como medio de prevención secundaria para pacientes que habían sobrevivido a un episodio de fibrilación ventricular o con taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable y en riesgo de muerte por arritmias ventriculares recurrentes.[6] En la actualidad, basándose en numerosos ensayos aleatorizados y minuciosos análisis de riesgo-beneficio, los DAI también se implantan como prevención primaria en casos de alto riesgo de primera parada cardíaca (tabla 66-3). Cabe citar entre ellos los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (cap. 60) y episodios no explicados de síncope; los que padecen miocardiopatía dilatada isquémica o no isquémica, con fracción de eyección del 35% o menos e insuficiencia cardíaca de clases II o III; los que presentan enfermedad arterial coronaria, fracción de eyección del 35% o menos, episodios de TV no sostenida y TV sostenida inducible en el laboratorio de electrofisiología (cap. 65); los pacientes con infarto de miocardio previo con fracción de eyección inferior al 30% (cap. 73), y pacientes seleccionados con trastornos como miocardiopatía hipertrófica, síndrome de Brugada y síndrome del QT largo (caps. 60 y 65).[7,8] Cabe prever que, a medida que se disponga de datos de los ensayos previstos y en curso, se introduzcan ajustes en estos criterios.

Programación de los DAI

Un objetivo fundamental de la implantación de DAI y la configuración de electrodos es aportar la suficiente energía al miocardio ventricular para asegurar una desfibrilación fiable. La fuente más común de esa energía es el generador de pulso pectoral implantado, unido a un electrodo de bobina en la porción distal del electrodo transvenoso, posicionado en el ventrículo derecho. La energía requerida para lograr una desfibrilación satisfactoria es probabilística, y la relación entre esa desfibrilación satisfactoria y la energía de la descarga corresponde a una curva sigmoide, con una zona intermedia en la que la tasa de éxito de cualquier intento de desfibrilación es variable. La mayoría de los generadores de pulso de los DAI pueden almacenar y aplicar de 30 a 40 J, lo que supera el umbral de desfibrilación característico, de 10 a 15 J, y deja un margen de seguridad sustancial para la desfibrilación. Si la configuración de electrodos estándar es insuficiente para una desfibrilación adecuada, es posible probar configuraciones alternativas en el momento de la implantación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los DAI desempeñan varias funciones además de la desfibrilación. Una proporción sustancial de los receptores de DAI presentan TV monomorfa, que puede ser eliminada de manera indolora mediante sobreestimulación antitaquicardia convenientemente programada. Los DAI pueden programarse para generar diferentes combinaciones de frecuencias de estimulación antitaquicardia y descargas, dependiendo de la frecuencia de la arritmia espontánea. Asimismo, incorporan diferentes algoritmos de detección programables diseñados para detener los tratamientos innecesarios de episodios breves de arritmias supraventriculares rápidas, en especial de taquicardia sinusal o fibrilación auricular (fig. 66-4). Por otro lado, numerosas arritmias ventriculares, particularmente de frecuencias bajas, se autosuprimen en segundos, por lo que los algoritmos diseñados con objeto de retrasar la cardioversión unos segundos permiten reducir las descargas innecesarias. Una programación óptima disminuye las molestias del paciente, optimiza la vida útil de la batería del generador de pulso y aminora los posibles efectos adversos de las descargas innecesarias sobre la función ventricular izquierda. Por ejemplo, una programación optimizada (que incorpore umbrales de frecuencia superiores, retraso de la detección, discriminadores de ritmo y sobreestimulación antitaquicardia) permite reducir las descargas inapropiadas del dispositivo en un 50% y la mortalidad en un 30%, en comparación con la programación estándar, sin elevar el riesgo de síncope.[A5,A6] Numerosos deportistas con DAI practican deportes intensos y de competición sin riesgo de lesión física y de fallo en la terminación de la arritmia.[9]

TABLA 66-3 INDICACIONES PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN CARDIOVERSOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE

CLASE I:* PREVENCIÓN SECUNDARIA
Superviviente a parada cardíaca (FV o TV sostenida inestable no asociada a causa completamente reversible)
TV sostenida espontánea (con independencia de la estabilidad) y cardiopatía estructural
Síncope de origen desconocido asociado a TV clínica y hemodinámicamente significativa o inducida en las pruebas electrofisiológicas
CLASE I:* PREVENCIÓN PRIMARIA
Infarto de miocardio previo (≥ 40 días), FEVI < 35%, clases II o III de la NYHA
Infarto de miocardio previo (≥ 40 días), FEVI < 30%, clase I de la NYHA
Miocardiopatía dilatada no isquémica, FEVI ≤ 35%, clases II o III de la NYHA
Infarto de miocardio previo, FEVI < 40%, TVNS espontánea, TV o FV sostenida inducible en pruebas electrofisiológicas
CLASE IIA†
Miocardiopatía dilatada no isquémica, disfunción VI significativa y síncope
TV sostenida y función ventricular normal o casi normal
Miocardiopatía hipertrófica y uno o más factores de riesgo de muerte súbita
Miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica y uno o más factores de riesgo de muerte súbita
Síndrome del QT largo con síncope o TV a pesar del tratamiento con β-bloqueantes
Pacientes no hospitalizados en espera de trasplante cardíaco
Síndrome de Brugada y síncope o TV
TV polimorfa catecolaminérgica y síncope o TV durante el tratamiento con β-bloqueantes
Sarcoidosis cardíaca, miocarditis de células gigantes o enfermedad de Chagas

*Las indicaciones de clase I son trastornos para los que está indicado un desfibrilador automático implantable.
†Las indicaciones de clase IIA son trastornos para los que es razonable un desfibrilador automático implantable.
FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV = fibrilación ventricular; TV = taquicardia ventricular; TVNS = taquicardia ventricular no sostenida.
Adaptado de Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1297-1313.

Tratamiento de resincronización cardíaca

El tratamiento de resincronización cardíaca (TRC) requiere la implantación transvenosa de electrodos en el ventrículo derecho y en el sistema venoso coronario, para lograr la estimulación sincrónica de ambos ventrículos (fig. 66-5).

Indicaciones del TRC

La activación ventricular anómala y prolongada, indicada por una prolongación del QRS de más de 120 ms en el electrocardiograma (ECG), contribuye a la activación asincrónica mal coordinada del ventrículo izquierdo, lo que da lugar a la reducción espontánea de la función sistólica, como sucede de forma yatrógena con la estimulación ventricular derecha. Con el tiempo, estos patrones eléctricos anómalos inducen en ocasiones un remodelado ventricular progresivo, con dilatación, deterioro de la función sistólica, e inicio o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (cap. 58). La implantación de un electrodo ventricular adicional, habitualmente en una vena coronaria posterolateral, permite la electroestimulación de la región de la activación ventricular izquierda más tardía. La sincronización del tiempo entre la estimulación del tabique ventricular derecho y la pared libre ventricular izquierda favorece una contracción ventricular más sincrónica y determina un «remodelado inverso», con reducción de los volúmenes ventriculares, restablecimiento de la función sistólica y mejora de la insuficiencia cardíaca (cap. 59).[10] En ensayos clínicos realizados en pacientes con función sistólica, duración del QRS prolongada e insuficiencia cardíaca de clase III o ambulatoria de clase IV, la adición de TRC al tratamiento médico orientado según las directrices se asocia a una reducción aproximada del 30% en las hospitalizaciones y del 24 al 36% en la mortalidad total.[A7] En la mayor parte de los casos se observa mejora de los síntomas de insuficiencia cardíaca y la calidad de vida, aunque entre el 30 y el 40% de los pacientes no registran progresos sintomáticos. Los mejores resultados se relacionan con retrasos del QRS más prolongados y configuración del QRS con bloqueo de rama izquierda.[2] Aunque habitualmente una duración prolongada del QRS se vincula a asincronía mecánica, según se demuestra mediante técnicas de imagen cardíaca, no existe evidencia de que dicha asincronía por sí sola, en ausencia de prolongación del QRS, identifique a pacientes que mejorarán con el TRC.

Asimismo, ciertos ensayos clínicos han constatado que el beneficio del TRC se hace extensivo a pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca menos graves (clases I y II), en los que este tratamiento parece retardar el inicio de la insuficiencia

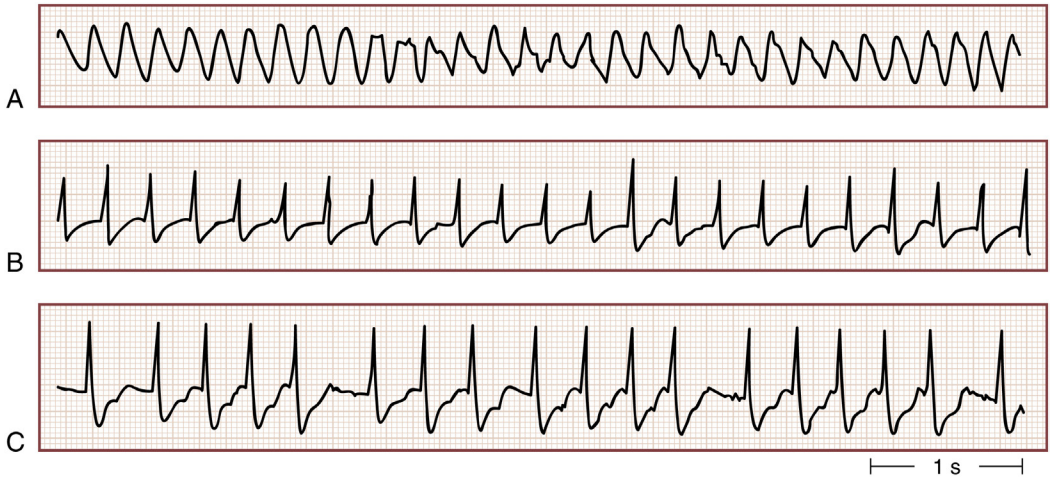

FIGURA 66-4. Ejemplos de registros electrográficos almacenados, obtenidos varias horas después de que tres pacientes diferentes experimentaran una ráfaga de descargas de un desfibrilador automático implantable, que muestran el ritmo registrado por el dispositivo inmediatamente antes de la aplicación de una descarga. A. En este paciente, el electrograma muestra taquicardia ventricular a una frecuencia de 300 latidos/min, lo que indica que la descarga era apropiada. Fue tratado con amiodarona para reducir la frecuencia de los episodios de taquicardia ventricular. **B.** Este paciente recibió descargas por taquicardia supraventricular paroxística a una frecuencia de 206 latidos/min, lo que superaba el umbral de frecuencia programado de 170 latidos/min. Fue sometido a ablación por radiofrecuencia de la taquicardia supraventricular paroxística y no recibió más descargas inapropiadas. **C.** Los electrocardiogramas de este paciente indican que recibió descargas inapropiadas desencadenadas por fibrilación ventricular a una frecuencia de 180 latidos/min. El umbral de frecuencia del dispositivo en él era de 150 latidos/min. El paciente fue tratado con un β-bloqueante para mantener la frecuencia ventricular por debajo de 150 latidos/min durante la fibrilación auricular. (Por cortesía del Dr. Fred Morady.)

booksmedicos.org

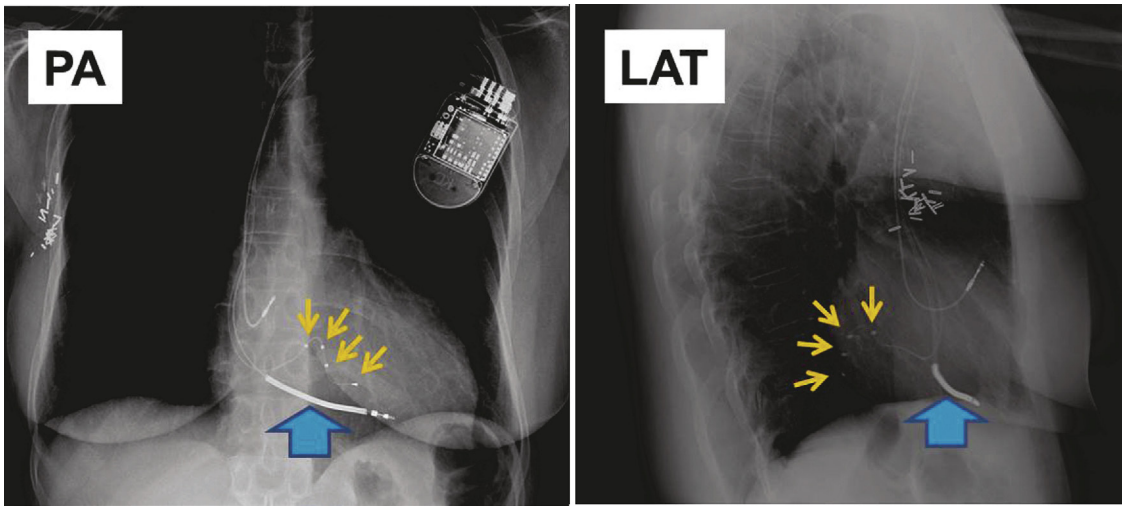

FIGURA 66-5. Posición típica del electrodo de estimulación ventricular izquierda en una rama posterolateral del seno coronario en un paciente con dispositivo de resincronización cardíaca. Se observa la presencia de la bobina del desfibrilador en el electrodo ventricular derecho distal, lo que indica que el dispositivo tiene capacidad de desfibrilación (TRC-D).

cardíaca sintomática y disminuir significativamente los episodios inducidos por ella durante los siguientes 1-7 años, si la fracción de eyección es de 30% o menos y si la duración del QRS supera los 130 ms, especialmente en caso de bloqueo de rama izquierda.[A8] Es probable que las indicaciones actuales del TRC (tabla 66-4) continúen evolucionando a medida que se van acumulando nuevas evidencias. En pacientes que satisfacen los criterios para TRC y para implantación de DAI, hay datos que indican que la implantación de dispositivos con ambas funciones (TRC-DAI) aportan beneficio adicional en cuanto a mortalidad.[3] Sin embargo, a menudo el TRC solo es apropiado para pacientes con insuficiencia cardíaca más avanzada, enfermedades concomitantes extensas y esperanza de vida limitada, en los que el principal objetivo es la mejora sintomática.

Complicaciones

Muchas de las complicaciones relacionadas con la implantación de DAI y TRC son a veces más frecuentes, pero similares a las asociadas a los marcapasos. Entre las principales complicaciones relacionadas con la técnica se cuentan neumotórax, perforación miocárdica e infección, todas las cuales presentan una incidencia inferior al 1%. El abordaje de las infecciones es semejante al de las de los marcapasos permanentes. En conjunto, las complicaciones importantes se registran en el 2-3% de las implantaciones de DAI y son más frecuentes durante la sustitución del generador de pulso (5-6%). Las complicaciones a largo plazo se vinculan fundamentalmente a infección y fallo del electrodo. Dados sus notables tamaño y complejidad, los electrodos de los DAI presentan mayor probabilidad de fallo (1-4% al año) que los de los marcapasos (< 0,5% anual). El fallo suele deberse a un defecto en el aislamiento o a rotura de los cables conductores. Se estima que la supervivencia con los DAI actuales es de entre el 80 y el 95% a 5 años, aumentado después las tasas de fallo del electrodo. Dicho fallo depende en buena medida del diseño y los materiales de los electrodos. Los dispositivos de TRC registran la mayor probabilidad de complicaciones relacionadas con la técnica, predominantemente por desplazamiento del electrodo del seno coronario, y la reintervención es precisa en un 4-8% de los pacientes.

Aunque las ocasionales descargas terapéuticas del DAI son comunes, las ráfagas de descargas requieren evaluación urgente para determinar su causa (v. fig. 66-3). Las causas pueden ser ráfagas de TV o FV, a menudo precipitadas por un factor corregible (p. ej., desequilibrio electrolítico, toxicidad farmacológica), FA u otra TSV con respuesta ventricular rápida, rotura del electrodo o defecto del aislamiento. En ciertos casos, el tratamiento con antiarrítmicos (tablas 64-5 y 64-6), la ablación con catéter, o ambos, reducen o eliminan las arritmias asociadas a descargas frecuentes.

ABLACIÓN CON CATÉTER

Las técnicas de ablación con catéter se basan en el principio de que una arritmia requiere una o varias regiones anatómicas críticas que inicien y mantengan la formación y propagación del impulso anómalo. La destrucción selectiva del tejido miocárdico en estas áreas puede eliminar la arritmia. Según el tipo de la misma, se seleccionan localizaciones objetivo para la ablación, registrando la secuencia de activación eléctrica durante un episodio de taquicardia sostenida, para identificar un punto de origen o un componente crítico de un circuito de reentrada mayor. En estos casos, es esencial la reproducción de la arritmia clínica durante las pruebas electrofisiológicas diagnósticas (cap. 62), que se ve facilitada por una cuidadosa selección de los puntos de estimulación, uso prudente de la sedación e infusión intravenosa de catecolaminas. Como alternativa, en ocasiones la selección de la localización se basa en puntos de referencia anatómicos específicos y en características tisulares identificadas durante el ritmo sinusal.

TABLA 66-4 INDICACIONES PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN DISPOSITIVO DE TRC

INDICACIONES DE CLASE I*
FEVI ≤ 35%, ritmo sinusal, BRI (≥ 150 ms), clases II o III de la NYHA, o clase IV ambulatoria con tratamiento médico orientado según las directrices
INDICACIONES DE CLASE IIA†
FEVI ≤ 35%, ritmo sinusal, BRI (120-149 ms), clases II o III de la NYHA, o clase IV ambulatoria con tratamiento médico orientado según las directrices
FEVI < 35%, ritmo sinusal, sin BRI (≥ 150 ms), clase III de la NYHA o clase IV ambulatoria con tratamiento médico orientado según las directrices
FEVI ≤ 35%, fibrilación auricular, con tratamiento médico orientado según las directrices y las dos condiciones siguientes: • Requiere electroestimulación ventricular o, en cualquier caso, cumple los criterios para recibir TRC • Una estimulación de casi el 100% puede conseguirse mediante ablación del nódulo auriculoventricular o control farmacológico de la frecuencia
FEVI ≤ 35% con tratamiento médico orientado según las directrices e implantación de un dispositivo nuevo o de repuesto para estimulación ventricular significativa (> 40%)

*Las indicaciones de clase I son trastornos para los que está indicado el TRC.
†Las indicaciones de clase IIA son trastornos para los que es razonable el TRC.
BRI = bloqueo de rama izquierda; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA = New York Heart Association (clase funcional); TRC = tratamiento de resincronización cardíaca.
Adaptado de Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;34:2281-2329; y Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1297-1313.

Efectos de la energía aplicada sobre los tejidos

La corriente de radiofrecuencia, habitualmente en un intervalo de entre 300 y 750 kHz, es la energía más utilizada en la ablación con catéter. La energía se aplica según un patrón unipolar, entre un pequeño electrodo en contacto con el miocardio que se va a tratar y un electrodo mayor de parche cutáneo dispersivo, colocado en la espalda. La reducida superficie del electrodo en la interfase miocárdica produce una corriente de alta intensidad y un rápido calor resistivo en el miocardio inmediatamente subyacente al electrodo, con calor conductivo más lento en las capas profundas del miocardio. Para que se produzca una lesión irreversible en los miocitos la temperatura tisular debe superar los 60 °C. La irrigación del electrodo con solución salina reduce el calentamiento en la interfase con el tejido, desplaza el calentamiento máximo a la parte profunda del tejido, y origina lesiones mayores y más profundas. Entre las demás energías, la crioablación es la más utilizada, mientras que las microondas, el láser y los ultrasonidos son de aplicación limitada en la actualidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Ablación por radiofrecuencia de taquicardias supraventriculares

La ablación por radiofrecuencia es la opción de primera línea recomendada para TSV paroxística, síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) y aleteo auricular de tipo 1 (típico) lo bastante sintomático para justificar el tratamiento (cap. 64). En el aleteo auricular de otro tipo y en la taquicardia sinusal inapropiada, la técnica de ablación se recomienda solo en pacientes con síntomas significativos y recidivas aun con fármacos antiarrítmicos. La taquicardia reentrante nodular AV (cap. 64), el tipo más común de TSV paroxística, se elimina satisfactoriamente en el 98% de los casos (con riesgo de bloqueo AV de alto grado < 1%), mediante ablación por radiofrecuencia de la rama «lenta» del circuito de reentrada, generalmente en la cara posteroseptal de la aurícula derecha, cerca del orificio del seno coronario. La crioablación, asociada a menor riesgo de bloqueo AV pero también a menores índices de éxito a largo plazo, puede considerarse en pacientes con alto riesgo de bloqueo AV, como los niños pequeños.

Las vías accesorias izquierdas son sometidas a ablación mediante abordaje aórtico retrógrado o transeptal, mientras que las lesiones del lado derecho y las septales lo son por abordaje venoso. Un mapeo detallado es esencial para identificar la localización óptima para la ablación, habitualmente en la cara auricular o ventricular de los anillos mitral o tricuspídeo. La tasa de éxito en la ablación de una vía accesoria es del 90-98%, con una incidencia global de complicaciones del 2-3%, y de menos del 0,1% de complicaciones mortales. Las más graves son el taponamiento cardíaco, por perforación mecánica del corazón por el catéter de electrodo, y el bloqueo AV de alto grado, cuando la vía accesoria está próxima al nódulo AV. La crioablación es una alternativa razonable cuando esto sucede.

La mayoría de las taquicardias auriculares surgen en la aurícula derecha y se cartografían con un abordaje venoso, mientras que las taquicardias auriculares izquierdas requieren abordaje transeptal. Entre el 10 y el 20% de los pacientes con taquicardia auricular presentan más de un foco, y este ritmo se observa también en asociación a otras formas de TSV, particularmente a la taquicardia reentrante nodular AV. Si la taquicardia auricular se origina a partir de una sola localización, la ablación alcanza un 90% de casos de éxito y las complicaciones son infrecuentes. En las taquicardias de origen múltiple los índices de éxito son menores.

El aleteo auricular de tipo 1 (cap. 64), que surge de la aurícula derecha, se elimina mediante ablación dirigida hacia un istmo localizado en la parte inferior de ella, entre el anillo tricuspídeo o la vena cava inferior. La tasa de éxito a largo plazo es superior al 90%, con menos del 1% de riesgo de complicaciones importantes.

Ablación de la fibrilación auricular

Las estrategias de ablación de la FA por catéter (cap. 64) están evolucionando.[11] Actualmente, el principal objetivo de la ablación de la FA es reducir los síntomas causados por los episodios recurrentes y, en consecuencia, mejorar la calidad de vida. En la FA paroxística recurrente, la arritmia se origina a menudo a partir de fuentes focales, en las regiones que rodean las porciones proximales de la vena pulmonar y de otras venas torácicas que se insertan en el miocardio auricular. No obstante, las arritmias desencadenadas focalmente pueden originarse a partir de otras localizaciones auriculares derechas e izquierdas, en un 10-20% de los casos.

En pacientes con FA paroxística sintomática recurrente, aun siendo sometidos al menos a un ciclo de fármacos antiarrítmicos, la ablación por radiofrecuencia o con catéter de criobalón disminuye el riesgo de arritmias auriculares recurrentes entre un 50 y un 70%, y mejora significativamente la calidad de vida, en comparación con los resultados de los intentos continuados de controlar la arritmia farmacológicamente.[12,13] Los datos de los ensayos clínicos también muestran mejores resultados en la reducción de la FA recurrente en pacientes seleccionados con FA paroxística en los que la ablación por catéter se empleó como tratamiento de primera línea,[A9,A10] aunque las tasas de recidiva siguen siendo del orden del 50% a 2 años, incluso en pacientes sometidos a ablación. En cualquier caso, dado que la FA es una enfermedad progresiva, es limitado el margen de oportunidad de intervención para evitar la evolución de FA paroxística a FA permanente, o para prevenir el accidente cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca o la muerte. Es probable que los grandes ensayos clínicos en curso aporten información más concluyente sobre resultados a largo plazo.

En la FA persistente continua durante más de 1 año, la ablación con catéter es menos satisfactoria. En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, fracción de eyección ventricular izquierda del 35% o menos y FA persistente, la ablación mejora los síntomas y el estado neurohormonal en comparación con el tratamiento de control de la frecuencia.[A11] Sin embargo, el aislamiento de las venas pulmonares solo puede ser insuficiente para mantener el ritmo sinusal. En la actualidad se están investigando estrategias complementarias o alternativas, orientadas por consideraciones anatómicas o de cartografía durante la FA, cuyos resultados a largo plazo no están aún claros.

En conjunto, la tasa de éxito de la ablación con catéter a 1 año es del 75 al 85% para la FA paroxística, y del 60 al 75% para la FA persistente de larga duración. Las complicaciones más importantes de la ablación de la FA son perforación auricular, tromboembolia y fístula auriculoesofágica, con un riesgo global de alrededor del 2%. Otras complicaciones son lesión del nervio frénico o problemas en el acceso vascular. La estenosis de la vena pulmonar es una complicación potencialmente grave que se elude no aplicando energía en la porción tubular de las venas pulmonares.

En pacientes con FA resistente asociada a frecuencia ventricular no controlada a pesar del bloqueo farmacológico del nódulo AV, la ablación del nódulo AV puede mejorar los síntomas, la capacidad funcional y la función ventricular izquierda. En dicha ablación, el bloqueo AV de tercer grado se induce deliberadamente, con tasas de éxito próximas al 100%. Cuando las lesiones de ablación se localizan lo suficientemente proximales en la unión AV, suele ser posible preservar el ritmo de escape de la unión. Todos los pacientes requieren un marcapasos permanente, a fin de proporcionar la respuesta de frecuencia adecuada a la actividad física.

Ablación de arritmias ventriculares

La ablación por radiofrecuencia registra una tasa de éxito del 85 al 100% en el tratamiento de la TV idiopática focal (cap. 65), tanto si se origina en el infundíbulo del ventrículo derecho con configuración de bloqueo de rama izquierda y eje superior, como si lo hace en otras localizaciones, incluidos los anillos valvulares AV, los senos de Valsalva, el tabique ventricular izquierdo o los músculos papilares. Ante estos porcentajes, la ablación se recomienda en pacientes sintomáticos, bien tras el fracaso del tratamiento farmacológico inicial, bien como abordaje de primera línea, dependiendo de las preferencias del paciente.[14] Las complicaciones han sido infrecuentes y los pacientes pueden evitar los medicamentos o los DAI.

En comparación, la TV en pacientes con enfermedad arterial coronaria suele originarse a partir de tejido enfermo adyacente a un área de infarto previo en el ventrículo izquierdo. La ablación por radiofrecuencia no suele ser curativa, dado que el proceso patológico es difuso y que la TV se puede originar en múltiples localizaciones. Sin embargo, este tipo de ablación se emplea como tratamiento complementario para reducir el número de descargas de los DAI, con una tasa de éxito del 65 al 95% y complicaciones importantes en alrededor del 5% de los casos.

CIRUGÍA DE LAS ARRITMIAS

Taquicardia ventricular

En pacientes con infarto de miocardio previo, la resección subendocárdica o la crioablación del tejido cicatricial que desencadena la TV monomorfa (cap. 65) elimina la TV en pacientes seleccionados, con un índice de éxito del 85 al 90%, aunque con una tasa de mortalidad del 5 al 15%, incluso en centros experimentados. Por esa elevada mortalidad, la intervención se limita a pacientes con TV recurrente y otras indicaciones de cirugía cardíaca, como aneurismas grandes asociados a insuficiencia cardíaca o necesidad de implantar un dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

Fibrilación auricular

En la técnica del laberinto *(maze)* se crean una serie de incisiones o lesiones lineales, o ambas, mediante ablación por crioablación o radiofrecuencia, en las regiones específicas de las aurículas izquierda y derecha, con objeto de subdividir las aurículas en partes lo suficientemente pequeñas como para soportar la FA.[15] La tasa de éxito en la eliminación de la FA es del 90% aproximadamente, y la mortalidad operatoria es inferior al 2%. La indicación actual más habitual de la técnica del laberinto es el tratamiento de la FA sintomática en pacientes sometidos a otras intervenciones quirúrgicas, como la revascularización coronaria, o la sustitución o reparación de válvulas. Se han desarrollado varias técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas para la FA, aunque su eficacia a largo plazo y su función en el tratamiento de esta fibrilación no están claras.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1000-1008.
A2. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346:1854-1862.
A3. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368:1585-1593.
A4. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013;368:2084-2093.
A5. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012;367:2275-2283.
A6. Tan VH, Wilton SB, Kuriachan V, et al. Impact of programming strategies aimed at reducing nonessential implantable cardioverter defibrillator therapies on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:164-170.
A7. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:3547-3556.
A8. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370:1694-1701.
A9. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367:1587-1595.

booksmedicos.org

A10. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692-700.
A11. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1894-1903.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

67

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

RONALD G. VICTOR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La hipertensión se define como una presión arterial en consulta de 140/90 mmHg o superior (tabla 67-1), valor para el cual se ha constatado beneficio del tratamiento farmacológico en estudios controlados aleatorizados. No obstante, los datos epidemiológicos muestran relaciones positivas continuas entre riesgo de muerte por enfermedad arterial coronaria (EAC) y accidente cerebrovascular con valores de presión sistólica y diastólica bajos, del orden de 115/75 mmHg (fig. 67-1). En ocasiones, la dicotomía artificial entre «hipertensión» y «normotensión» retrasa el tratamiento médico hasta que el estado de salud vascular se ve afectado de manera irreversible por valores de presión arterial elevados antes considerados normales. Como consecuencia de ello, los comités encargados del establecimiento de directrices continúan debatiendo hasta qué nivel se ha de reducir la presión arterial con fármacos antihipertensores, y si es recomendable el tratamiento farmacológico de pacientes de alto riesgo con presión arterial en el intervalo «prehipertensivo» de 120-139/80-89 mmHg.[1-4]

EPIDEMIOLOGÍA

La hipertensión arterial, que afecta a un cuarto de la población adulta (78 millones de adultos en EE. UU. y más de 1.000 millones de personas a escala mundial), es la principal causa de muerte en el mundo y el motivo más común de visitas ambulatorias al médico; es el factor de riesgo tratable más fácilmente reconocible de accidente cerebrovascular (caps. 406 a 408), infarto de miocardio (caps. 72 y 73), insuficiencia cardíaca (caps. 58 y 59), enfermedad vascular periférica (cap. 79), disección aórtica (cap. 78), fibrilación auricular (cap. 64) y nefropatía terminal (cap. 130). Ante las crecientes tasas de obesidad y el mayor envejecimiento de la población, se prevé que en 2025 la hipertensión afecte a 1.500 millones de personas. En la actualidad, en torno a un 54% de los accidentes cerebrovasculares y el 47% de las cardiopatías isquémicas a escala global son atribuibles a valores altos de presión arterial. La mitad de esta carga de enfermedad afecta a personas que cumplen la definición de hipertensión, mientras que el resto corresponde a personas con valores de presión arterial inferiores *(prehipertensión)*.

La naturaleza asintomática de la hipertensión y la variabilidad intrínseca de la presión arterial retrasan el diagnóstico. El tratamiento eficaz requiere comprobaciones médicas frecuentes y continuidad en la asistencia por parte de un médico experimentado en este campo, condiciones ambas que son deficitarias en pacientes de sexo masculino o en grupos de población de renta baja. La mayoría de los casos de hipertensión son multifactoriales; el tratamiento suele basarse en la observación, y a menudo precisa la administración de tres o más fármacos con mecanismos de acción complementarios, además de con los medicamentos adicionales que sean necesarios para abordar alteraciones concomitantes. El elevado número de comprimidos que tomar, los costes de la medicación, sus efectos secundarios y la falta de tiempo para instruir adecuadamente a los pacientes contribuyen a aumentar el incumplimiento de los regímenes terapéuticos. Los atareados médicos de atención primaria a menudo tienden a infratratar la hipertensión. Las modificaciones del estilo de vida (particularmente de la dieta y el ejercicio) reducen en cierta medida la presión arterial, aunque esta disminución rara vez es suficiente para eliminar la necesidad de medicación. Por todas estas razones, la presión arterial se mantiene en niveles elevados –140/90 mmHg o superiores– en más de la mitad de las personas afectadas en EE. UU., con pronunciadas disparidades en cuanto a raza/etnia y sexo.[5] El coste anual resultante para el sistema sanitario estadounidense supera los 73.000 millones de dólares.

TABLA 67-1 ESTADIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN CONSULTA*

FASE DE PRESIÓN ARTERIAL	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión de fase 1	140-159	90-99
Hipertensión de fase 2	≥ 160	≥ 100

*El cálculo de la presión arterial en sedestación se basa en la media de dos o más lecturas en dos visitas a la consulta.
Tomado de Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.

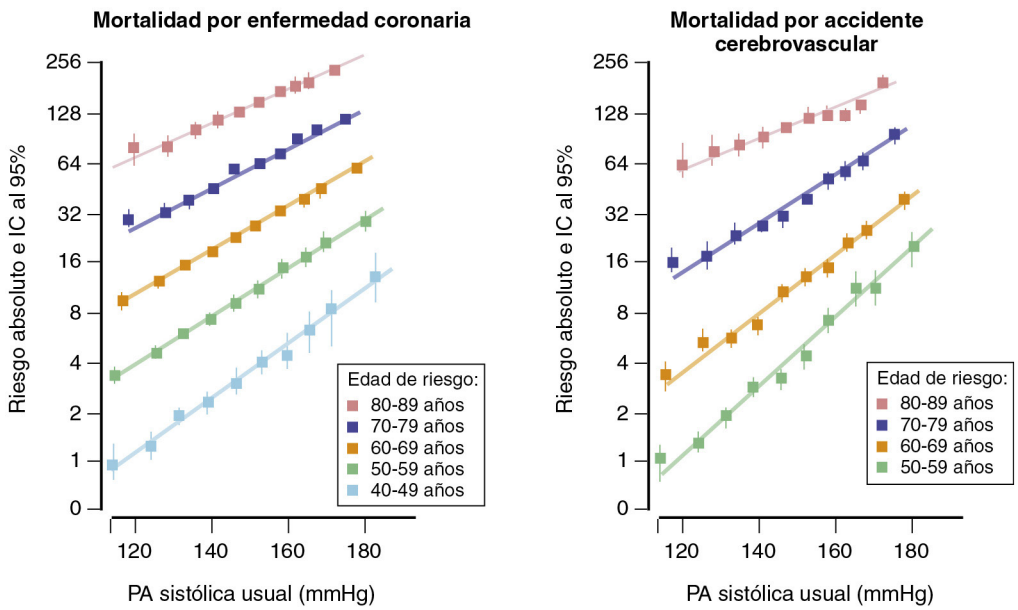

FIGURA 67-1. Riesgo absoluto de mortalidad por enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular según los niveles usuales de presión arterial (PA) sistólica. IC = intervalo de confianza. (Tomado de Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A10. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692-700.
A11. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1894-1903.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

67

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

RONALD G. VICTOR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La hipertensión se define como una presión arterial en consulta de 140/90 mmHg o superior (tabla 67-1), valor para el cual se ha constatado beneficio del tratamiento farmacológico en estudios controlados aleatorizados. No obstante, los datos epidemiológicos muestran relaciones positivas continuas entre riesgo de muerte por enfermedad arterial coronaria (EAC) y accidente cerebrovascular con valores de presión sistólica y diastólica bajos, del orden de 115/75 mmHg (fig. 67-1). En ocasiones, la dicotomía artificial entre «hipertensión» y «normotensión» retrasa el tratamiento médico hasta que el estado de salud vascular se ve afectado de manera irreversible por valores de presión arterial elevados antes considerados normales. Como consecuencia de ello, los comités encargados del establecimiento de directrices continúan debatiendo hasta qué nivel se ha de reducir la presión arterial con fármacos antihipertensores, y si es recomendable el tratamiento farmacológico de pacientes de alto riesgo con presión arterial en el intervalo «prehipertensivo» de 120-139/80-89 mmHg.[1-4]

EPIDEMIOLOGÍA

La hipertensión arterial, que afecta a un cuarto de la población adulta (78 millones de adultos en EE. UU. y más de 1.000 millones de personas a escala mundial), es la principal causa de muerte en el mundo y el motivo más común de visitas ambulatorias al médico; es el factor de riesgo tratable más fácilmente reconocible de accidente cerebrovascular (caps. 406 a 408), infarto de miocardio (caps. 72 y 73), insuficiencia cardíaca (caps. 58 y 59), enfermedad vascular periférica (cap. 79), disección aórtica (cap. 78), fibrilación auricular (cap. 64) y nefropatía terminal (cap. 130). Ante las crecientes tasas de obesidad y el mayor envejecimiento de la población, se prevé que en 2025 la hipertensión afecte a 1.500 millones de personas. En la actualidad, en torno a un 54% de los accidentes cerebrovasculares y el 47% de las cardiopatías isquémicas a escala global son atribuibles a valores altos de presión arterial. La mitad de esta carga de enfermedad afecta a personas que cumplen la definición de hipertensión, mientras que el resto corresponde a personas con valores de presión arterial inferiores *(prehipertensión)*.

La naturaleza asintomática de la hipertensión y la variabilidad intrínseca de la presión arterial retrasan el diagnóstico. El tratamiento eficaz requiere comprobaciones médicas frecuentes y continuidad en la asistencia por parte de un médico experimentado en este campo, condiciones ambas que son deficitarias en pacientes de sexo masculino o en grupos de población de renta baja. La mayoría de los casos de hipertensión son multifactoriales; el tratamiento suele basarse en la observación, y a menudo precisa la administración de tres o más fármacos con mecanismos de acción complementarios, además de con los medicamentos adicionales que sean necesarios para abordar alteraciones concomitantes. El elevado número de comprimidos que tomar, los costes de la medicación, sus efectos secundarios y la falta de tiempo para instruir adecuadamente a los pacientes contribuyen a aumentar el incumplimiento de los regímenes terapéuticos. Los atareados médicos de atención primaria a menudo tienden a infratratar la hipertensión. Las modificaciones del estilo de vida (particularmente de la dieta y el ejercicio) reducen en cierta medida la presión arterial, aunque esta disminución rara vez es suficiente para eliminar la necesidad de medicación. Por todas estas razones, la presión arterial se mantiene en niveles elevados –140/90 mmHg o superiores– en más de la mitad de las personas afectadas en EE. UU., con pronunciadas disparidades en cuanto a raza/etnia y sexo.[5] El coste anual resultante para el sistema sanitario estadounidense supera los 73.000 millones de dólares.

TABLA 67-1 ESTADIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN CONSULTA*

FASE DE PRESIÓN ARTERIAL	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión de fase 1	140-159	90-99
Hipertensión de fase 2	≥ 160	≥ 100

*El cálculo de la presión arterial en sedestación se basa en la media de dos o más lecturas en dos visitas a la consulta.
Tomado de Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.

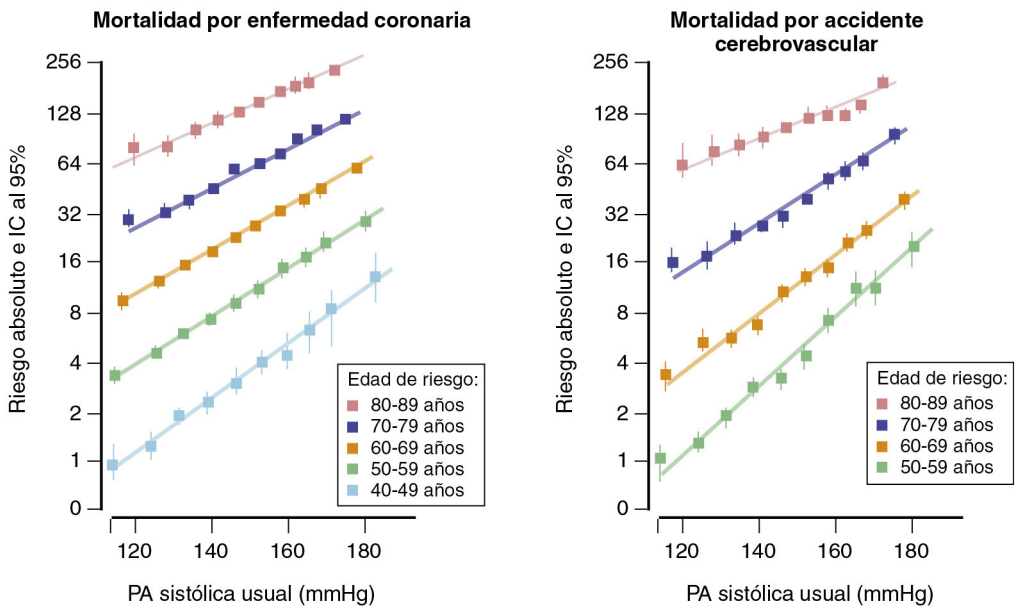

FIGURA 67-1. Riesgo absoluto de mortalidad por enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular según los niveles usuales de presión arterial (PA) sistólica. IC = intervalo de confianza. (Tomado de Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

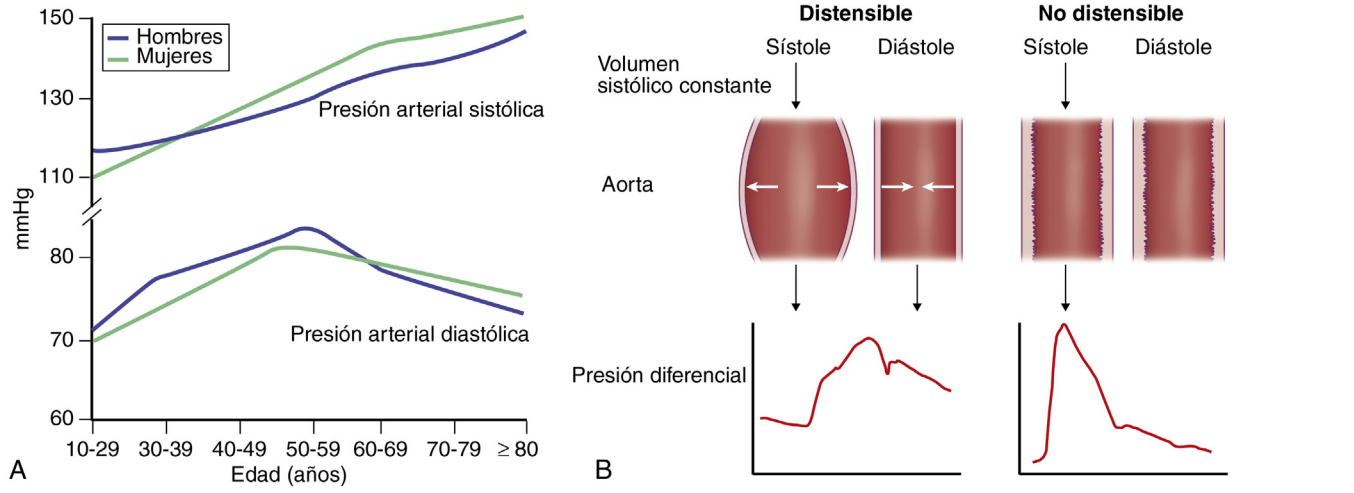

FIGURA 67-2. Envejecimiento y presión diferencial. A. Cambios dependientes de la edad en la presión arterial sistólica y diastólica en EE. UU. **B.** Diagrama esquemático que muestra la relación entre la distensibilidad aórtica y la presión diferencial. (**A**, tomado de Burt V, Whelton P, Rocella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the U.S. adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension.* 1995;25:305-313; **B**, por cortesía del Dr. Stanley Franklin, University of California at Irvine.)

Envejecimiento y presión diferencial

Los pacientes preguntan a menudo si es más importante la presión sistólica o la diastólica, y la respuesta es que ambas lo son. En las sociedades industrializadas, la presión sistólica se eleva progresivamente con la edad; si las personas viven el tiempo suficiente, casi todas (> 90%) desarrollan hipertensión. Esta elevación de la presión arterial dependiente de la edad no es un componente esencial de la biología humana. En los países menos avanzados, en los que el consumo de calorías y sal es bajo, los valores de presión arterial se mantienen también bajos y no aumentan con la edad. En los países desarrollados, la presión diastólica se incrementa hasta los 50 años de edad y disminuye a partir de entonces, produciendo una elevación gradual de la presión diferencial (presión sistólica menos presión diastólica) (fig. 67-2).

Tanto en jóvenes como en personas de edad avanzada son varias las alteraciones hemodinámicas que subyacen a la hipertensión. Los pacientes que la desarrollan antes de los 50 años suelen presentar *hipertensión sistólica y diastólica combinada,* con presión sistólica superior a 140 mmHg *y* diastólica por encima de 90 mmHg. El principal defecto hemodinámico es la vasoconstricción de las arteriolas de resistencia. Por contraparte, la mayoría de quienes la desarrollan después de los 50 años presentan *hipertensión sistólica aislada,* con valores sistólicos superiores a 140 mmHg pero diastólicos inferiores a 90 mmHg (con frecuencia menores de 80 mmHg). En este tipo de hipertensión, el principal fallo hemodinámico es la disminución de la distensibilidad de las grandes arterias de conducción. El colágeno reemplaza a la elastina en la lámina elástica de la aorta, proceso que se ve acelerado tanto por el envejecimiento como por la propia hipertensión. Cuando la velocidad de la onda de pulso aumenta lo suficiente, el rápido retorno de la onda de pulso arterial desde la periferia eleva la presión sistólica central (en vez de la diastólica). La mayor carga sistólica sobre el ventrículo izquierdo acrecienta la demanda de oxígeno miocárdico, mientras que el rápido flujo diastólico afecta a la perfusión miocárdica. A medida que la población envejece, la hipertensión no controlada se registra en pacientes de edad avanzada con hipertensión sistólica aislada.

Sexo y raza/etnia

Antes de los 50 años, la hipertensión es menos frecuente en mujeres que en hombres, lo que apunta a un posible efecto protector de los estrógenos. En cambio, tras la menopausia es más común en mujeres que en hombres.

El 40% de los afroamericanos adultos de EE. UU. padecen hipertensión, mientras que el porcentaje es del 35% entre personas de raza blanca u origen mexicano.[5] En afroamericanos, la hipertensión también se inicia a edad más temprana, es más grave y causa mayor grado de lesión de órganos diana, discapacidad prematura y muerte. En el Bogalusa Heart Study se determinó que los niños afroamericanos ya presentan presiones arteriales más altas que los niños blancos de igual grado escolar. Igualmente, en afroamericanos la progresión de prehipertensión a hipertensión es más rápida. Sin embargo, la prevalencia de la enfermedad es mayor en las poblaciones blancas de algunos países europeos (p. ej., Finlandia, Alemania y España) que en los afroamericanos y menor en los africanos que viven en África (fig. 67-3), si bien su incidencia está aumentando en general en los países en desarrollo, debido a la occidentalización del estilo de vida. Estos datos internacionales resaltan la importancia de los factores medioambientales.

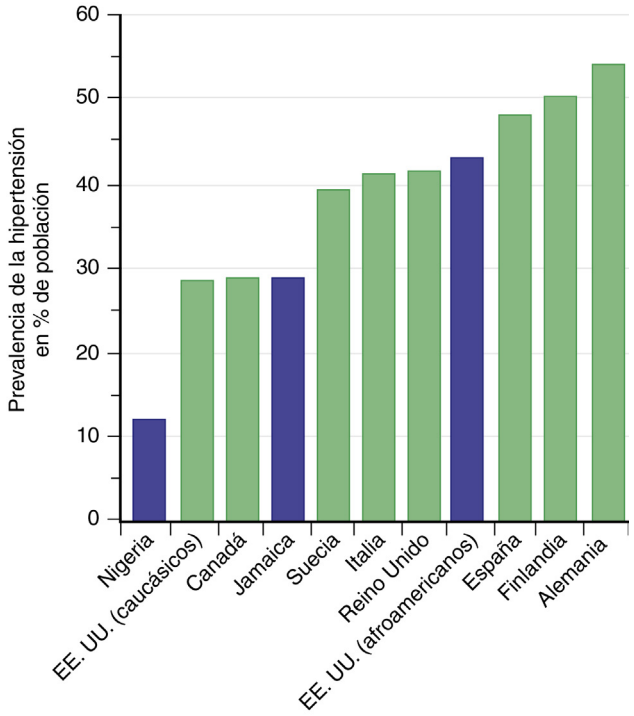

FIGURA 67-3. Variación geográfica en la prevalencia de la hipertensión en poblaciones de origen africano y europeo. (Tomado de Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, et al. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC Med.* 2005;3:1-8.)

BIOPATOLOGÍA

En el 90-95% de los pacientes hipertensos no es posible identificar una única causa reversible, y de ahí que en ellos se hable de *hipertensión primaria*. No obstante, en la mayor parte de los afectados por esta modalidad de hipertensión, una serie de comportamientos fácilmente identificables –consumo excesivo de calorías, sal o alcohol– contribuyen a la elevación de la presión arterial. En el 5-10% restante de los casos es posible identificar un mecanismo más preciso, y en este caso la patología se designa como *hipertensión secundaria o identificable*. A nivel orgánico-sistémico, la hipertensión se debe a una ganancia de función en las vías que favorecen la vasoconstricción y la excreción renal de sodio. Se ven implicados mecanismos neurales, hormonales, renales y vasculares. Es creciente la evidencia de que la activación neurohormonal contribuye a la patogenia inicial, al afectar a la función vascular (p. ej., a la vasodilatación dependiente del endotelio), así como a la estructura (p. ej., al remodelado interior) que preceden a la hipertensión.

booksmedicos.org

Determinantes conductuales de la variación de la presión arterial humana

Los principales determinantes conductuales de la presión arterial se relacionan con el consumo de calorías y sal en la dieta. En las diferentes poblaciones, la prevalencia de la hipertensión aumenta en relación lineal con el índice de masa corporal medio. Ante la actual epidemia de obesidad, que afecta tanto a las sociedades desarrolladas como a las que se hallan en vías de desarrollo, cada vez es mayor la atención centrada en el *síndrome metabólico* (cap. 229) que a menudo acompaña a la hipertensión. Dicho síndrome se debe a la confluencia de presión arterial elevada y adiposidad abdominal («patrón masculino»), resistencia a la insulina con intolerancia a la glucosa y un patrón dislipidémico, habitualmente consistente en triglicéridos plasmáticos elevados y baja concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. En el Framingham Heart Study se ha estimado que la obesidad es responsable de hasta el 60% de los nuevos casos de hipertensión. Los mecanismos a través de los cuales la ganancia de peso produce hipertensión no se conocen por completo, aunque existen evidencias concluyentes de la implicación del volumen plasmático expandido con hiperactividad simpática. Se cree que esta hiperactividad es una reacción compensatoria para quemar grasas, pero a expensas del desarrollo de vasoconstricción periférica, retención renal de sodio y agua, e hipertensión. En ciertas personas obesas, la apnea del sueño (cap. 100) es una importante causa de hipertensión. La desaturación arterial repetida sensibiliza los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos, generando hiperactividad simpática sostenida incluso en horas de vigilia.

La ingesta de sodio en la dieta es otro determinante conductual clave de la hipertensión, En el estudio INTERSALT, desplegado en 52 localizaciones de todo el mundo, se estableció que el riesgo de desarrollo de la enfermedad durante tres décadas de vida adulta guardaba una estrecha correlación lineal con la ingesta de sodio en la dieta. La variabilidad interindividual de las respuestas de la presión arterial a la carga de sodio en la dieta indica un importante fundamento genético en el proceso.

Determinantes genéticos de la variación de la presión arterial humana

La concordancia en las presiones arteriales es mayor en familias que entre individuos no emparentados, entre gemelos monocigotos que entre gemelos dicigotos, y entre hermanos biológicos que entre hermanos adoptivos de una misma familia. Hasta un 70% de la agregación familiar de la presión arterial se atribuye más a genes compartidos que a entornos comunes.

La compleja regulación de la presión arterial ha obstaculizado el desglose genético de la hipertensión primaria humana, siendo así que los primeros estudios de asociación del genoma completo positivos parecen indicar la existencia de múltiples alelos de riesgo, cada uno de los cuales tiene efectos muy escasos. Las mutaciones en 20 genes asociados al procesamiento de la sal producen síndromes extremadamente infrecuentes de hipotensión temprana (síndromes de pérdida de sal) o de hipertensión (todos ellos heredados como caracteres mendelianos). La relevancia clínica de estas mutaciones en lo que respecta a la hipertensión primaria ha sido limitada, aunque datos recientes indican que las mutaciones heterocigotas en genes asociados a síndromes de pérdida de sal pediátricos (Bartter y Gitelman) están presentes en el 1-2% de la población adulta y confieren resistencia contra la hipertensión primaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipertensión, conocida como el asesino silencioso, es un trastorno crónico asintomático que, si no se detecta y se trata., va dañando sigilosamente los vasos sanguíneos, el corazón, el cerebro y los riñones. Aunque las cefaleas (cap. 398) son comunes en pacientes con hipertensión leve o moderada, sus episodios no se correlacionan con fluctuaciones de la presión arterial. Más bien lo hacen con el conocimiento del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

Evaluación inicial de la hipertensión

La evaluación inicial de la hipertensión debe cumplir tres objetivos: 1) determinar el nivel de evolución de la presión arterial; 2) valorar los factores de riesgo cardiovascular adicionales, y 3) detectar indicios de hipertensión secundaria que requieran una evaluación posterior.

Objetivo 1: valoración exacta de la presión arterial

Presión arterial en consulta

Tradicionalmente, el valor de la presión arterial se ha diferenciado en normal, prehipertensión o hipertensión, basándose en el promedio de dos o más lecturas obtenidas en dos o más visitas a la consulta (v. tabla 67-1). La presión arterial ha de medirse al menos dos veces, después de 5 min en los que el paciente haya permanecido en reposo, sentado con la espalda apoyada en el respaldo del asiento, y con el brazo descubierto y a la altura del corazón. En las mediciones en personas con sobrepeso debe utilizarse un manguito para adultos grande, puesto que el estándar puede dar lugar a lecturas falsamente elevadas. El consumo de tabaco y cafeína ha de evitarse al menos 30 min antes de la medición, que es preciso realizar en ambos brazos para descartar coartación de la aorta, y también después de que el paciente haya permanecido 5 min en pie, para excluir una disminución postural significativa, sobre todo en ancianos y pacientes con diabetes u otras alteraciones (p. ej., parkinsonismo) que predispongan a insuficiencia autónoma.

Control de la presión arterial domiciliario y ambulatorio

La presión arterial de una persona varía sensiblemente a lo largo de 24 h, por lo que la única manera de tipificarla con exactitud es efectuar mediciones repetidas en condiciones diferentes. Las lecturas efectuadas fuera de la consulta son la única forma de obtener una referencia clara de la presión arterial habitual de una persona, a fin de establecer un diagnóstico y un tratamiento precisos. Estas lecturas son más predictivas de posibles episodios cardiovasculares que las realizadas en consulta y eluden varios de los inconvenientes de las mismas, como los errores médicos y la llamada reacción «de bata blanca». La medición de la presión en el domicilio mejora el cumplimiento de la medicación, al implicar al paciente en su propia atención médica.

Entre las nuevas recomendaciones en este contexto se cuentan las siguientes: 1) el control domiciliario de la presión arterial ha de convertirse en un componente de rutina del abordaje clínico de la hipertensión conocida o sospechada, del mismo modo que el control domiciliario de la glucemia es esencial para el tratamiento de los diabéticos; 2) deben realizarse dos o tres lecturas por la mañana y por la noche durante 4 días; las lecturas del primer día se descartan, ante la posibilidad de que sean artificialmente altas, y el resto se promedian, y 3) el objetivo terapéutico es alcanzar una presión arterial domiciliaria media de menos de 135/85 mmHg para la mayoría de los pacientes, y de menos de 130/80 mmHg para los afectados por nefropatía crónica proteinúrica y, posiblemente, para otros pacientes de alto riesgo.

Un monitor oscilométrico electrónico validado puede seleccionarse en la página web del dabl Educational Trust (www.dableducational.org). En la consulta del médico han de verificarse la exactitud y la idoneidad del tamaño del manguito del dispositivo. Los pacientes deben ser instruidos sobre las técnicas de medición correctas o sobre los medios de evitar el sesgo de información. Los monitores de muñeca son inexactos y no se recomiendan. En ocasiones, el método oscilométrico no funciona bien en pacientes con fibrilación auricular o extrasístoles frecuentes, por lo que, en ellos, se requiere esfigmomanometría manual. Algunos pacientes se obsesionan con tomarse ellos mismos la tensión, por lo que en tales casos el procedimiento ha de suspenderse.

El control ambulatorio de la presión arterial (tabla 67-2) proporciona medidas automatizadas durante un período de 24 h, mientras los pacientes realizan sus actividades habituales y mientras duermen (fig. 67-4). Los resultados de esta modalidad son mejores que los de la medición estándar en consulta a la hora de predecir infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares, mortales o no. Los valores recomendados son una presión arterial media inferior a 135/85 mmHg durante el día, menor de 120/70 mmHg durante la noche e inferior a 130/80 mmHg durante 24 h (tabla 67-3). Para una definición más restrictiva del valor normal de presión arterial media durante el día, algunos expertos aconsejan tomar como valor de corte inferior 130/80 mmHg.

Alrededor del 20% de los pacientes con presiones arteriales elevadas en consulta registran presiones domiciliarias o ambulatorias normales. Si la presión durante el día

TABLA 67-2 INDICACIONES CLÍNICAS RECOMENDADAS PARA EL CONTROL AMBULATORIO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

- Sospecha de hipertensión de bata blanca
  - Presión arterial elevada en consulta en pacientes no tratados sin lesión de órganos diana y con bajo riesgo cardiovascular
- Sospecha de hipertensión enmascarada
  - Presión arterial normal en consulta en pacientes no tratados o tratados con lesión de órganos diana o alto riesgo cardiovascular
- Diferenciación de hipertensión seudorresistente o resistente verdadera
- Presión arterial lábil
  - Sospecha de disautonomía: hipotensión ortostática ± hipotensión en decúbito supino, hipotensión posprandial, insuficiencia barorrefleja
  - Sospecha de hipotensión inducida por fármacos
- Sospecha de hipertensión nocturna en pacientes con apnea del sueño, nefropatía crónica o diabetes
- Valoración de la hipertensión en ancianos, niños, adolescentes y embarazadas

Adaptado de O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731-1768; y Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

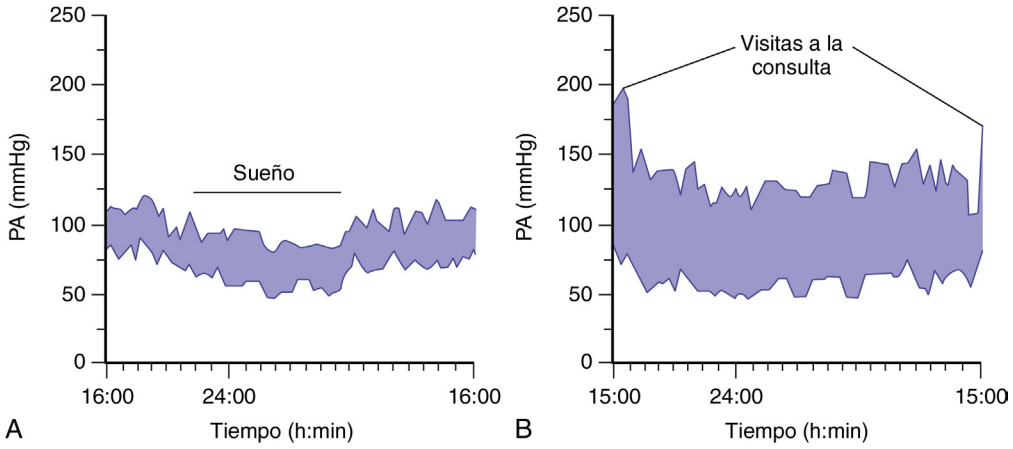

FIGURA 67-4. Registros de control de la presión arterial (PA) ambulatoria en 24 h de dos personas distintas. A. Presión arterial óptima en una mujer sana de 37 años. Se observan variabilidad normal de la PA, caída de la PA nocturna durante el sueño y elevación brusca al despertar. **B.** Efecto de bata blanca pronunciado en una mujer de 80 años de edad derivada para evaluación de hipertensión resistente al tratamiento médico. La documentación del efecto de bata blanca evitó el sobretratamiento de la hipertensión sistólica aislada. **(A,** proporcionado por Ronald G. Victor, MD, Hypertension Center, Cedars-Sinai Heart Institute, Los Angeles, California; **B,** por cortesía de Wanpen Vongpatanasin, MD, Hypertension Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

TABLA 67-3 DEFINICIONES DE HIPERTENSIÓN EN FUNCIÓN DE LOS VALORES EN CONSULTA Y FUERA DE ELLA

CATEGORÍA	SISTÓLICA (mmHg)		DIASTÓLICA (mmHg)
Presión arterial en consulta	≥ 140	y/o	≥ 90
Presión arterial domiciliaria	≥ 135	y/o	≥ 85
Presión arterial ambulatoria			
• Diurna (despierto)	≥ 135	y/o	≥ 85
• Nocturna (dormido)	≥ 120	y/o	≥ 70
• 24 h	≥ 130	y/o	≥ 80

Adaptado de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357.

es inferior a 135/85 mmHg (o, preferiblemente, a 130/80 mmHg) y no hay lesión de órganos diana a pesar de las continuadas lecturas elevadas en consulta, cabe deducir que el paciente sufre hipertensión «solo en la consulta» o «de bata blanca», causada por una respuesta adrenérgica transitoria a la medición de la presión arterial en la consulta. Si no existen otros factores de riesgo (p. ej., síndrome metabólico), el riesgo cardiovascular es similar al de las personas con presión arterial normal uniforme. En muchos casos no se da una hipertensión de bata blanca propiamente dicha, sino un «agravamiento de bata blanca», que obedece a una reacción superpuesta a una hipertensión fuera de la consulta de bajo nivel, cuyo tratamiento es en cualquier caso necesario. Por ejemplo, hasta el 30% de los pacientes tratados que presentan lecturas elevadas persistentes en consulta tienen un control adecuado, o incluso excesivo, de la presión arterial, según se demuestra en su seguimiento ambulatorio, por lo que es preciso eliminar el sobretratamiento (v. fig. 67-4). En otros casos, las lecturas en consulta infravaloran las presiones arteriales ambulatorias, presumiblemente por una hiperactividad simpática (p. ej., por estrés laboral o doméstico, o consumo de tabaco) que se disipa cuando el paciente acude a la consulta. Esta «hipertensión enmascarada» comporta el mismo aumento del riesgo cardiovascular que la hipertensión sostenida, en consulta o domiciliaria, y es particularmente común en hombres, personas de edad avanzada y pacientes con diabetes o nefropatía crónica (e-fig. 67-1). La hipertensión de bata blanca o enmascarada es tan habitual en ancianos que la medición arterial en consulta por sí sola, sin control domiciliario o ambulatorio, da lugar a sobretratamiento o infratratamiento en tres de cada cuatro pacientes.[6] Las directrices actuales aplicadas en Europa hacen más hincapié que las estadounidenses en la importancia del control domiciliario y ambulatorio para la toma de decisiones clínicas.

El control ambulatorio es el único medio de detectar la hipertensión durante el sueño. La presión arterial normalmente cae mientras una persona duerme, y se eleva bruscamente cuando despierta y reanuda su actividad. La hipertensión nocturna aumenta la carga de presión arterial agregada sobre el sistema cardiovascular y es un factor predictivo de episodios cardiovasculares más importante que las mediciones ambulatorias durante el día o las efectuadas en consulta. Es sobre todo frecuente en casos de nefropatía crónica (cap. 130), presumiblemente por su hiperactividad simpática sostenida, que no cesa durante el sueño, y por la centralización de la volemia al permanecer tumbado durante el sueño. La hipertensión nocturna es también prevalente en afroamericanos, en los que la reducción nocturna de la presión arterial normal se ve a menudo alterada.

Objetivo 2: estratificación del riesgo cardiovascular

Aunque el riesgo cardiovascular aumenta con la presión arterial, también se incrementa si el paciente presenta lesión hipertensiva de órganos diana o factores de riesgo cardiovascular adicionales (tabla 67-4). Más del 75% de los hipertensos se benefician de las estatinas hipolipidemiantes (cap. 206) y el 25% padecen diabetes. Así pues, las pruebas analíticas mínimas requeridas en la evaluación inicial se centran en la determinación de electrólitos sanguíneos, concentraciones de glucosa en ayunas y creatinina sérica (con cálculo de la filtración glomerular [FG]), perfil lipídico en ayunas, hematocrito, análisis de una muestra aislada de orina (con cociente albúmina/creatinina) y obtención de un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en reposo.

El gradiente de los niveles crecientes de presión arterial con el riesgo cardiovascular se acentúa a medida que se añaden nuevos factores de riesgo. El riesgo cardiovascular global del paciente puede estimarse mediante la calculadora de riesgo combinado de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (ECVAE) del ACC/AHA (2013) (http://www.cardiosource.org/Science-And-Quality/Practice-Guidelines-and-Quality-Standards/2013-Prevention-Guideline-Tools.aspx). No obstante, las decisiones sobre los umbrales y los objetivos del tratamiento dependen en buena medida de los valores de presión arterial, más que del riesgo cardiovascular global de cada persona. Los pacientes hipertensos de mayor riesgo tienen mayor probabilidad de ser tratados con fármacos antihipertensores, pero menor probabilidad de que la presión arterial en consulta quede controlada con niveles inferiores a 140/90 mmHg.

Objetivo 3: identificación y tratamiento de las causas (identificables) de hipertensión secundaria

El tercer objetivo de la evaluación es determinar las causas identificables de hipertensión (tabla 67-5), con la esperanza de hallar una forma de curación quirúrgica. Una indagación pormenorizada de las causas secundarias, que no resulta clínicamente rentable en la mayoría de los hipertensos, adquiere una importancia esencial en dos circunstancias: 1) cuando se detecta un hallazgo significativo en la evaluación inicial, y 2) cuando la gravedad del proceso hipertensivo hace que este sea resistente a la polifarmacoterapia o requiera hospitalización.

HIPERTENSIÓN RENAL PARENQUIMATOSA

La nefropatía crónica (cap. 130) es la causa más común de hipertensión secundaria. La hipertensión, presente en más del 85% de los pacientes con nefropatía crónica, es un factor destacado de incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. Los mecanismos generadores de la misma comprenden expansión del volumen plasmático y vasoconstricción periférica; esta última es provocada por activación de las

booksmedicos.org

vías vasoconstrictoras (sistemas renina-angiotensina y nervioso simpático) y por inhibición de las vasodilatadoras (óxido nítrico).

La medición solo de la creatinina sérica es inapropiada como prueba de detección selectiva de insuficiencia renal. Es necesario obtener una muestra aislada de orina para determinar la posible microalbuminuria, definida como cociente de albúmina/creatinina en orina de 30 a 300 mg/g (equivalente a la excreción de 30 a 300 mg de albúmina en 24 h); las concentraciones superiores de albúmina son indicativas de nefropatía más avanzada. Utilizando la muestra aislada de orina, es posible calcular el aclaramiento de creatinina (www.nephron.com) (cap. 114) para una FG estimada inferior a 60 ml/min por 1,73 m^2.

En pacientes con nefropatía crónica proteinúrica leve (fase 2: FG de 60 a 90 ml/min por 1,73 m^2) o moderada (fase 3: FG de 30 a 60 ml/min por 1,73 m^2), es importante el estrecho control de la presión arterial, tanto para ralentizar la progresión a nefropatía terminal como para reducir el excesivo riesgo cardiovascular. En casos de nefropatía crónica grave, la hipertensión suele ser difícil de tratar y requiere: 1) tratamiento médico intensivo con diuréticos de asa, vasodilatadores potentes (p. ej., minoxidilo), dosis elevadas de bloqueantes β-adrenérgicos y simpaticolíticos centrales, o 2) inicio de hemodiálisis crónica como forma eficaz de reducir el volumen plasmático. En pacientes sometidos a hemodiálisis crónica, el reto consiste en controlar la hipertensión interdiálisis sin agravar la hipotensión inducida por la propia diálisis. La tasa de mortalidad anual en la población sometida a hemodiálisis es del 25%. La mitad de esta excesiva mortalidad es causada por episodios cardiovasculares relacionados, al menos en parte, con la hipertensión.

TABLA 67-4 FACTORES DISTINTOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL QUE INFLUYEN EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN

FACTORES DE RIESGO

- Hombre
- Edad (hombres ≥ 55 años, mujeres ≥ 65 años)
- Consumo de tabaco
- Dislipidemia
- Alteración de la glucosa en ayunas (100-125 mg/dl)
- Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m^2 o perímetro de cintura: hombres, ≥ 102 cm; mujeres, ≥ 88 cm)
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular o enfermedad cardiovascular prematura (hombres < 55 años, mujeres < 65 años)

LESIÓN DE ÓRGANO DIANA ASINTOMÁTICA

- Hipertrofia ventricular izquierda detectada por ECG o ecocardiografía transtorácica
- Nefropatía crónica (FGe ≤ 60 ml/min/1,73 m^2)
- Microalbuminuria (relación albúmina/creatinina, 30-300 mg/g)
- Índice tobillo-brazo < 0,9
- Velocidad de onda de pulso > 10 m/s

DIABETES MELLITUS

Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl × 2; o hemoglobina A_{1c} ≥ 7%; o glucosa plasmática poscarga > 198 mg/dl

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR O NEFROPATÍA ESTABLECIDA

- Accidente cerebrovascular o AIT
- EAC: infarto de miocardio, angina, revascularización miocárdica
- Insuficiencia cardíaca (con fracción de eyección reducida o preservada)
- Claudicación intermitente (enfermedad arterial periférica sintomática)
- Nefropatía crónica con FGe < 30 ml/min/1,73 m^2
- Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, papiledema

AIT = ataque isquémico transitorio; EAC = enfermedad arterial coronaria; ECG = electrocardiograma; FGe = filtración glomerular estimada; IMC = índice de masa corporal.
Adaptado de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357.

HIPERTENSIÓN VASCULORRENAL

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las dos principales causas de estenosis de la arteria renal (cap. 125) son la ateroesclerosis (85% de los casos), propia de personas de edad avanzada con otras manifestaciones clínicas de ateroesclerosis sistémica, y la displasia fibromuscular (15% de los casos), característica de mujeres jóvenes por lo demás sanas. Aunque la estenosis de la arteria renal y la hipertensión coexisten con frecuencia, la presencia de la primera no demuestra que la hipertensión sea de origen vasculorrenal, ni que la revascularización mejore la perfusión renal y la presión arterial.

En ocasiones, la estenosis de la arteria renal unilateral da lugar a hipoperfusión de las células yuxtaglomerulares, que origina una hipertensión dependiente de la renina, aunque el riñón contralateral sea capaz de mantener una volemia normal. Por el contrario, la estenosis bilateral de la arteria renal (o la estenosis unilateral con un único riñón) constituye una causa potencialmente reversible de insuficiencia renal progresiva e hipertensión dependiente del volumen. Los siguientes indicios clínicos hacen aumentar la sospecha de hipertensión vasculorrenal: cualquier hospitalización de urgencia por hipertensión, edema pulmonar «relámpago» recurrente, empeoramiento reciente de una hipertensión previamente bien controlada a largo plazo, hipertensión grave en un adulto joven o después de los 50 años de edad, empeoramiento precipitado y progresivo de la función renal en respuesta a la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o bloqueo del receptor II de angiotensina, riñón unilateral pequeño detectado en cualquier estudio radiográfico y soplo de costado.

DIAGNÓSTICO

La tomografía computarizada (TC) realzada con contraste y la angiografía por resonancia magnética (RM) son las pruebas de imagen preferidas para detectar una estenosis de la arteria renal, si bien la RM realzada con gadolinio está contraindicada en pacientes con nefropatía crónica avanzada, para evitar una fibrosis sistémica nefrógena inducida por gadolinio, potencialmente mortal (cap. 267). Es característico que la displasia fibromuscular produzca una lesión en «collar de cuentas» en la parte media de la arteria renal (fig. 67-5A), mientras que las lesiones ateroescleróticas en la arteria renal son proximales y aisladas (fig. 67-5B). La angiografía renal invasiva es el patrón de referencia para confirmar el diagnóstico de estenosis de la arteria renal.

TABLA 67-5 GUÍA DE EVALUACIÓN DE CAUSAS IDENTIFICABLES DE HIPERTENSIÓN

DIAGNÓSTICO SOSPECHADO	CLAVES CLÍNICAS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Nefropatía crónica	FG estimada < 60 ml/min/1,73m^2 Relación albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g	Ecografía renal
Enfermedad vasculorrenal	Nueva elevación de la creatinina sérica, marcada elevación de la creatinina sérica con inhibidores de la ECA o ARA, hipertensión resistente a fármacos, edema pulmonar relámpago, soplo abdominal o en el costado	Ecografía renal (riñón atrófico), angiografía por TC o RM, angiografía invasiva
Coartación de la aorta	Pulso en el brazo > pulso en la pierna, PA en el brazo > PA en la pierna, soplos cardíacos, muescas costales en radiografía de tórax	Angiografía por RM, ETE, angiografía invasiva
Aldosteronismo primario	Hipopotasemia, hipertensión resistente a fármacos	Renina y aldosterona plasmáticas, aldosterona y potasio en orina de 24 h tras una carga oral de sal, muestra de vena suprarrenal
Síndrome de Cushing	Obesidad troncal, estrías moradas anchas y pálidas, debilidad muscular	Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona, cortisol en orina tras dexametasona, TC suprarrenal
Feocromocitoma	Paroxismos de hipertensión, palpitaciones, sudoración y palidez, diabetes	Metanefrinas plasmáticas, metanefrinas y catecolaminas en orina de 24 h, TC o RM abdominal
Apnea del sueño obstructiva	Ronquido fuerte, cuello ancho, obesidad, somnolencia	Polisomnografía

ARA = antagonista del receptor de angiotensina; ECA = enzima convertidora de la angiotensina; ETE = ecografía transesofágica; FG = filtración glomerular; PA = presión arterial; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

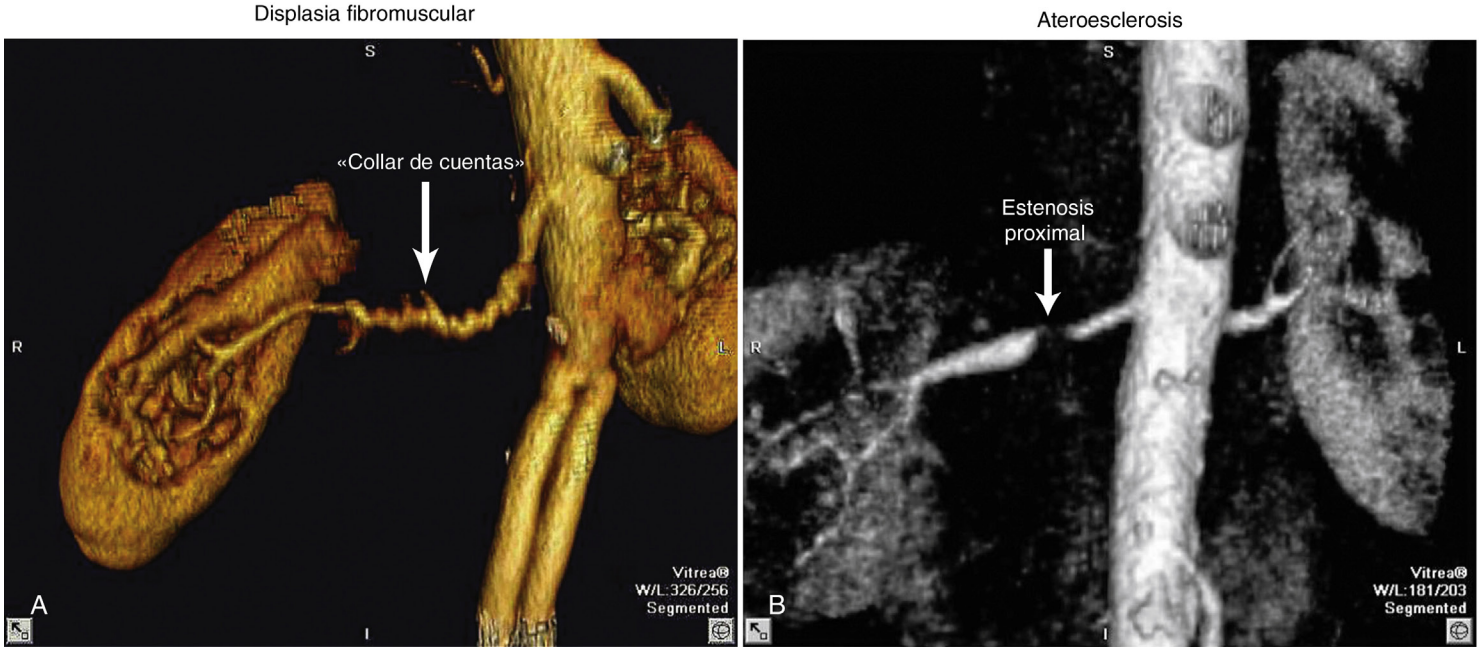

FIGURA 67-5. Angiografía por tomografía computarizada con reconstrucción tridimensional. A. Lesión en «collar de cuentas» característica de la displasia fibromuscular (bilateral en este paciente). **B.** Estenosis ateroesclerótica proximal grave de la arteria renal derecha y estenosis leve de la arteria renal izquierda. (Imágenes por cortesía de Bart Domatch, MD, Radiology Department, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

TRATAMIENTO Tto

La angioplastia con balón es el tratamiento de elección de la displasia fibromuscular, con resultados globales favorables y con al menos un tercio de los pacientes que dejan de necesitar tratamiento con fármacos antihipertensores.[7] Por el contrario, la mayor parte de las lesiones ateroescleróticas de la arteria renal no causan hipertensión ni insuficiencia renal progresiva, y la mayoría de los pacientes que la presentan no se benefician de la revascularización (angioplastia con balón o colocación de endoprótesis), que supone considerables riesgos de complicaciones graves.[A1,A2] Como consecuencia de ello, el tratamiento médico de la hipertensión (con un régimen que incluya inhibidores del sistema renina-angiotensina) y de los factores de riesgo ateroesclerótico asociado es el abordaje de primera línea para la estenosis de la arteria renal ateroesclerótica, excepto en pacientes con hipertensión resistente a fármacos verdadera, deterioro progresivo de la función renal (nefropatía isquémica) o edema pulmonar agudo («relámpago») recurrente, que pueden beneficiarse de la revascularización con endoprótesis (cap. 125).

HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR MINERALOCORTICOIDES SECUNDARIA A ALDOSTERONISMO PRIMARIO

BIOPATOLOGÍA

Las principales causas de aldosteronismo primario (cap. 227) son el adenoma productor de aldosterona unilateral y la hiperplasia suprarrenal bilateral. Dado que la aldosterona es el principal ligando del receptor de mineralocorticoides en la nefrona distal, la producción excesiva de aldosterona genera un exceso de intercambio Na^+-K^+ renal, que a menudo induce hipopotasemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe sospecharse siempre que la hipertensión vaya acompañada de hipopotasemia no provocada (concentración sérica de potasio inferior a 3,5 mmol/l en ausencia de tratamiento con diuréticos) o de tendencia a desarrollar hipopotasemia excesiva con el tratamiento (concentración sérica de potasio inferior a 3 mmol/l). No obstante, más de un tercio de los pacientes no registran hipopotasemia en la presentación inicial, y el diagnóstico también ha de considerarse en cualquier paciente con hipertensión resistente.

Las pruebas de detección de hiperaldosteronismo han de limitarse al reducido número de hipertensos que presentan hipopotasemia o hipertensión grave resistente a fármacos. Si el resultado de la prueba es positivo –concentración sérica de aldosterona elevada e inhibición de la actividad de la renina plasmática– y se considera la suprarrenalectomía laparoscópica, el paciente ha de ser derivado a un centro experimentado para una evaluación más detallada, con determinación de la carga de sal en caso de aldosteronismo no remediable y, eventualmente, de toma de muestra de la vena para establecer la eventual lateralización.

TRATAMIENTO Tto

Tanto la TC como la RM registran demasiados resultados falsos positivos como para ser empleadas como alternativas no invasivas a la toma invasiva de una muestra de la vena suprarrenal. La suprarrenalectomía laparoscópica y el bloqueo del receptor de mineralocorticoides con eplerenona (de 50 a 100 mg/día) son alternativas terapéuticas altamente eficaces, que atacan el mecanismo causante de enfermedad con una relación riesgo-beneficio favorable.

FORMAS MENDELIANAS DE HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR MINERALOCORTICOIDES

Casi todas las formas mendelianas infrecuentes de hipertensión son inducidas por mineralocorticoides y presuponen una excesiva activación del canal de sodio epitelial (ENaC), la vía final común para la reabsorción de sodio de la nefrona distal (e-fig. 67-2). Así pues, la hipertensión dependiente de la sal puede ser causada por mutaciones de ganancia de función en el ENaC o el receptor de mineralocorticoides, y por aumento de la producción y disminución del aclaramiento de ligandos del receptor de mineralocorticoides, es decir, aldosterona, desoxicorticosterona y cortisol.

FEOCROMOCITOMAS Y PARAGANGLIOMAS

Los feocromocitomas son tumores infrecuentes productores de catecolaminas de las células cromafines suprarrenales, mientras que los paragangliomas son tumores, incluso más infrecuentes, de las células cromafines extrasuprarrenales (cap. 228). El diagnóstico debe sospecharse cuando la hipertensión es resistente a fármacos o paroxística y, en especial, cuando va acompañada de episodios paroxísticos de cefalea, palpitaciones, palidez o diaforesis. En ciertos casos el feocromocitoma se diagnostica erróneamente como trastorno de pánico. En ocasiones, los antecedentes familiares de hipertensión de comienzo temprano son indicativos de feocromocitoma, como parte de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple (cap. 231). Un número cada vez mayor de feocromocitomas se detectan accidentalmente en pruebas de imagen abdominales para indicaciones no suprarrenales. Si el tumor no se diagnostica, el flujo de catecolaminas a partir de él puede causar una crisis hipertensiva no sospechada en el curso de técnicas quirúrgicas no relacionadas, en cuyo caso la mortalidad supera el 80%.

booksmedicos.org

OTRAS CAUSAS NEURÓGENAS

Entre otras causas de hipertensión neurógena que pueden confundirse con feocromocitomas, se cuentan los simpaticomiméticos (cocaína, metanfetamina; cap. 34), la insuficiencia barorrefleja y la apnea del sueño obstructiva (cap. 100). Los antecedentes de cirugía y radioterapia por tumores de cabeza y cuello (cap. 190) elevan la sospecha de lesión barorreceptora, El ronquido y la somnolencia son indicativos de apnea del sueño obstructiva, si bien la presión positiva continua en las vías respiratorias rara vez mejora sustancialmente la presión arterial (cap. 100).

OTRAS CAUSAS DE HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

La coartación aórtica suele producirse en posición distal al origen de la arteria subclavia izquierda, por lo que la presión arterial es menor en las piernas que en los brazos (al contrario de lo normal) (v. fig. 69-7). El pulso menor en las extremidades inferiores que en las superiores pone de manifiesto la necesidad de medir la presión arterial tanto en las piernas como en ambos brazos. Las colaterales intercostales generan soplos en la exploración y muescas costales en la radiografía de tórax. Las coartaciones se reparan mediante cirugía o angioplastia.

El hipertiroidismo tiende a causar hipertensión sistólica con amplia presión diferencial, en tanto que el hipotiroidismo tiende a provocar principalmente hipertensión diastólica. El tratamiento aborda la enfermedad subyacente. El hiperparatiroidismo (cap. 245) también se ha asociado a hipertensión. La ciclosporina y el tacrolimús son importantes causantes de hipertensión secundaria en receptores de trasplantes, aparentemente por inhibición de la calcineurina, fosfatasa dependiente del calcio que se expresa no solo en el tejido linfático, sino también en los tejidos neural, vascular y renal. En ausencia de datos sobre resultados, los antagonistas del calcio (AC) no dihidropiridínicos se han convertido en los fármacos de elección, aunque aumentan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina. A menudo se requiere tratamiento combinado con diuréticos, AC y simpaticolíticos centrales.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

Tto

A nivel poblacional, la prevención primaria de la hipertensión hace necesarios diversos cambios sociales a gran escala, como la intensificación de las campañas para que la industria alimentaria reduzca la sal en los alimentos procesados, para incrementar la práctica de ejercicio y para aumentar el consumo de verduras y frutas frescas. Cuando la presión arterial de una persona se eleva a niveles hipertensivos, o incluso prehipertensivos, las modificaciones del estilo de vida por sí solas casi nunca bastan para recuperar los valores normales, y las recaídas son frecuentes.

Aunque la farmacoterapia a corto plazo con dosis bajas de antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) puede prevenir la conversión de prehipertensión en hipertensión manifiesta, la presión arterial se eleva con rapidez cuando se suspende el tratamiento. Así pues, el uso permanente de medicamentos es la base del tratamiento eficaz de la hipertensión primaria, y la modificación del estilo de vida es un complemento muy importante, pero no una alternativa. El objetivo es reducir la presión arterial y las anomalías metabólicas asociadas, en la medida suficiente para aminorar el riesgo de episodios cardiovasculares y de nefropatía terminal, sin comprometer la calidad de vida del paciente.

Hay ensayos aleatorizados que han constatado más allá de toda duda que la farmacoterapia con antihipertensores disminuye el riesgo cardiovascular, con beneficios proporcionales a la magnitud de la reducción de la presión arterial (e-fig. 67-3).[A3] Sin embargo, en la práctica, la mayoría de los pacientes no consiguen llegar a los niveles de las personas verdaderamente normotensas, como consecuencia de los valores umbral fijados en las directrices, la renuencia de los médicos a iniciar e intensificar los tratamientos farmacológicos, la falta de cumplimiento de la medicación y los costes de los medicamentos, a pesar de su disminución por la generalización de los fármacos genéricos. El riesgo residual puede atribuirse también a lesión cardiovascular sostenida antes del inicio del tratamiento.

La polifarmacoterapia con dos, tres o incluso más medicamentos de diferentes tipos, es casi siempre necesaria para conseguir los objetivos de presión arterial recomendados. Las combinaciones en dosis bajas ejercen efectos sinérgicos y minimizan los efectos secundarios dependientes de la dosis. En la mayoría de los casos de hipertensión, los hipolipidemiantes (cap. 206) están indicados como parte de la estrategia global de reducción del riesgo cardiovascular (cap. 52).

Modificación del estilo de vida

La modificación del estilo de vida (tabla 67-6) debe formar parte de todo régimen antihipertensor.[A4] No obstante, las intervenciones dietéticas y el ejercicio son difíciles de mantener a largo plazo. Por ejemplo, ensayos a corto plazo han demostrado que las personas con prehipertensión o hipertensión en fase 1 reducen su presión arterial en una media de 6/3 mmHg, incluso sin restringir la ingesta de calorías o sodio, si consumen regularmente una dieta rica en frutas y verduras frescas, y con lácteos bajos en grasas (www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/dash_brief.pdf). Una modesta restricción del sodio dietético también genera un descenso de la presión arterial y del riesgo de enfermedad cardiovascular.[8] La reducción del sodio es particularmente eficaz en hipertensos de raza negra. La mayor parte del sodio de la dieta procede de alimentos procesados, por lo que los pacientes han de ser instruidos para que sepan interpretar los datos de las etiquetas de estos alimentos (6 g de NaCl = 2,4 g de sodio = 100 mmol de sodio).

Los programas de ejercicio aeróbico de intensidad moderada pueden disminuir la presión arterial en 2-5/1-2 mmHg. Las mayores reducciones se aprecian inmediatamente después de la práctica del ejercicio aeróbico (cap. 16), aunque disminuciones menores pueden persistir durante horas.

Las técnicas de relajación y manejo del estrés (p. ej., meditación, biorretroalimentación, ejercicios respiratorios) reducen la presión arterial transitoriamente pero, en general, tienen un efecto escaso o nulo sobre la presión arterial ambulatoria (cap. 39). Sin embargo, ciertas personas sometidas a tensiones abrumadoras en casa o en el trabajo se benefician del tratamiento cognitivo-conductual y del uso de ansiolíticos (cap. 397).

La presión arterial aumenta de forma transitoria de 10 a 15 mmHg después de cada cigarrillo que se fuma, por lo que las personas que fuman más de 20 cigarrillos al día suelen presentar presiones arteriales más altas fuera de la consulta que en ella, donde no se fuma. A los fumadores se les debe aconsejar que abandonen el hábito (cap. 32), no solo por la elevación de la presión arterial, sino porque constituye un poderoso factor de riesgo de enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular y progresión a nefropatía hipertensiva.

La presión arterial se eleva igualmente de 10 a 15 mmHg con la primera taza de café del día, aunque la respuesta presora a la cafeína a menudo se aclimata a lo largo del día. Por ello, no es necesario que el consumo de cafeína se elimine por completo, pero sí que se reduzca.

El consumo moderado de alcohol (cap. 33) (una o dos bebidas al día) no parece aumentar el riesgo de hipertensión en las poblaciones occidentales. En cambio, entre los japoneses la hipertensión es más común en hombres bebedores moderados que en los que no beben, debido a una mutación de pérdida de función en el gen de la alcohol deshidrogenasa. En todas las poblaciones, el consumo importante de alcohol (tres o más bebidas de volumen estándar al día), y en especial el compulsivo, activan el sistema nervioso simpático al día siguiente durante la abstinencia, lo que se asocia a un aumento de la incidencia y la magnitud de la hipertensión, en cualquier caso reversible si dicho consumo disminuye.

Fármacos antihipertensores

Aunque los pacientes hipertensos han de introducir modificaciones sensibles en su estilo de vida, casi todos requieren medicación para optimizar los resultados. La disminución de la presión arterial con medicamentos reduce, aunque no elimina, los riesgos de episodios cardiovasculares, insuficiencia renal y muerte.

Clases de antihipertensores orales

Son muchas las clases de antihipertensores orales aprobadas por la Food and Drug Administration de EE. UU., aunque todas tienen contraindicaciones específicas (tablas 67-7 y 67-8).

Fármacos de primera línea para la hipertensión

Numerosas directrices prácticas[1-4] recomiendan iniciar el tratamiento farmacológico con una o más de las tres principales clases de fármacos de primera línea (fig. 67-6), que tienen efectos aditivos o sinérgicos si se usan combinados: 1) AC; 2) antagonistas del sistema renina-angiotensina (inhibidores de la ECA o ARA), y 3) diuréticos de tipo tiacídico.

Antagonistas del calcio

Mecanismo de acción. Los AC bloquean la apertura de los canales de Ca^{2+} regulados por voltaje (tipo L) en los miocitos cardíacos y las células musculares lisas vasculares. La consiguiente disminución del Ca^{2+} citosólico reduce la frecuencia cardíaca y la contractilidad ventricular, y relaja el músculo liso vascular. El descenso de la presión arterial se relaciona fundamentalmente con la vasodilatación arterial periférica; el orden de potencia de los fármacos es el siguiente: dihidropiridinas > diltiacem >> verapamilo. En cambio, en lo que respecta a los efectos cronótropos e inótropos, el orden de potencia es verapamilo >> diltiacem > dihidropiridinas.

TABLA 67-6 RECOMENDACIONES SOBRE EL ESTILO DE VIDA PARA REDUCIR LA PRESIÓN ARTERIAL EN ADULTOS CON HIPERTENSIÓN O PREHIPERTENSIÓN

DIETA
1. Adopción de una dieta con: • *Alto* contenido en verduras, frutos secos, frutas, cereales, lácteos desnatados, pescado, aves, etc. • *Bajo* contenido en dulces, bebidas con edulcorantes y carnes rojas Adaptación de estas pautas a las necesidades calóricas, a las preferencias personales/culturales y según la presencia de trastornos como la diabetes 2. Reducción de la ingesta de sodio
ACTIVIDAD FÍSICA
1. Realización de tres o cuatro sesiones de 40 min a la semana de actividad física aeróbica, de moderada a intensa

Adaptado de Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2960-2984.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 67-7 ANTIHIPERTENSORES ORALES SELECCIONADOS

FÁRMACO	INTERVALO DE DOSIS, TOTAL, MG/DÍA (DOSIS DIARIAS)	DOSIS INICIAL HABITUAL, MG/DÍA (DOSIS DIARIAS)
DIURÉTICOS		
Diuréticos tiacídicos y similares a tiacidas		
Clortalidona	6,25-50 (1)	6,25 (1)
HCT	6,25-50 (1)	12,5 (1)
Indapamida	1,25-5 (1)	1,25 (1)
Metolazona	2,5-5 (1)	2,5 (1)
Diuréticos de asa		
Bumetanida	0,5-2 (2)	1 (2)
Ácido etacrínico	25-100 (2)	25 (2)
Furosemida	20-160 (2)	20 (2)
Torasemida	2,5-20 (1-2)	5 (2)
Ahorradores de potasio		
Amilorida	5-20 (1)	10 (2)
Eplerenona	25-100 (1-2)	25 (1)
Espironolactona	6,25-400 (1-2)	12,5 (1)
Triamtereno	25-100 (1)	37,5 (1)
β-BLOQUEANTES		
Acebutolol	200-800 (2)	200 (2)
Atenolol	25-100 (1)	25 (1)
Betaxolol	5-20 (1)	5 (1)
Bisoprolol	2,5-20 (1)	2,5 (1)
Carteolol	2,5-10 (1)	2,5 (1)
Metoprolol	50-450 (2)	50 (2)
Metoprolol XL	50-200 (1-2)	50 (1)
Nadolol	20-320 (1)	40 (1)
Penbutolol	10-80 (1)	10 (1)
Pindolol	10-60 (2)	10 (1)
Propranolol	40-180 (2)	40 (2)
Propranolol LA	60-180 (1-2)	60 (1)
Timolol	20-60 (2)	20 (2)
β-BLOQUEANTES VASODILATADORES		
Carvedilol	6,25-50 (2)	6,25 (2)
Carvedilol CR	10-80 (1)	20 (1)
Labetalol	100-2400 (2)	200 (2)
Nebivolol	2,5-40 (1)	5 (1)
ANTAGONISTAS DEL CALCIO		
Dihidropiridinas		
Amlodipino	2,5-10 (1)	2,5 (1)
Felodipino	2,5-20 (1-2)	2,5 (2)
Isradipino CR	2,5-20 (2)	2,5 (2)
Nicardipino SR	30-120 (2)	30 (2)
Nifedipino XL	30-120 (1)	30 (1)
Nisoldipino	10-40 (1-2)	10 (2)
No dihidropiridinas		
Diltiacem CD	120-540 (1-2)	180 (1)
Verapamilo HS	120-480 (1)	180 (1)
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA		
Benazepril	10-80 (1-2)	20 (1)
Captopril	25-150 (2)	25 (2)
Enalapril	2,5-40 (2)	5 (2)
Fosinopril	10-80 (1-2)	20 (2)
Lisinopril	5-80 (1-2)	40 (2)
Moexipril	7,5-30 (1)	7,5 (1)
Perindopril	4-16 (1)	4 (1)
Quinapril	5-80 (1-2)	40 (2)
Ramipril	2,5-20 (1)	2,5 (1)
Trandolapril	1-8 (1)	2 (1)
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA		
Candesartán	8-32 (1)	8 (1)
Eprosartán	400-800 (1-2)	400 (1)
Irbesartán	150-300 (1)	150 (1)
Losartán	25-100 (2)	50 (1)
Olmesartán	5-40 (1)	20 (1)
Telmisartán	20-80 (1)	40 (1)
Valsartán	80-320 (1-2)	160 (2)
INHIBIDOR DIRECTO DE LA RENINA		
Aliskirén	150-300 (1)	150 (1)
α-BLOQUEANTES		
Doxazosina	1-16 (1)	1 (1)
Prazosina	1-40 (2-3)	1 (2)
Terazosina	1-20 (1)	1 (1)
Fenoxibenzamina para el feocromocitoma	20-120 (2)	20 (2)
SIMPATICOLÍTICOS CENTRALES		
Clonidina	0,3-1,2 (3)	0,3 (3)
Parche de clonidina	0,1-0,6 (semanalmente)	0,1 (semanalmente)
Guanabenz	2-32 (2)	2 (2)
Guanfacina	1-3 (1) (al acostarse)	1 (1)
Metildopa	250-1000 (2)	250 (2)
Reserpina	0,05-0,25 (1)	0,05 (1)
VASODILATADORES DIRECTOS		
Hidralacina	10-200 (2)	20 (2)
Minoxidilo	2,5-100 (1)	2,5 (1)
COMBINACIONES DE DOSIS FIJAS		
Aliskirén/HCT	150/12,5-300/25 (1)	150/12,5 (1)
Amilorida/HCT	5/50 (1)	5/50 (1)
Amlodipino/benazepril	2,5-5/10-20 (1)	2,5/10 (1)
Amlodipino/olmesartán	5-10/20-40 (1)	5/20 (1)
Amlodipino/telmisartán	5/20-10/80 (1)	5/20 (1)
Amlodipino/valsartán	5/160-10/320 (1)	5/160 (1)
Atenolol/clortalidona	50-100/25 (1)	50/25 (1)
Benazepril/HCT	5-20/6,25-25 (1)	20/6,25 (1)
Bisoprolol/HCT	2,5-10/6,25 (1)	2,5/6,25 (1)
Candesartán/HCT	16-32/12,5-25 (1)	16/12,5 (1)
Enalapril/HCT	5-10/25 (1-2)	5/25 (1)
Eprosartán/HCT	600/12,5-25 (1)	600/12,5 (1)
Fosinopril/HCT	10-20/12,5 (1)	10/12,5 (1)
Irbesartán/HCT	150-300/12,5-25 (1)	150/12,5 (1)
Losartán/HCT	50-100/12,5-25 (1)	50/12,5 (1)
Olmesartán/HCT	20-40/12,5 (1)	20/12,5 (1)
Espironolactona/HCT	25/25 (1/2-1)	25/25 (1/2)
Telmisartán/HCT	40-80/12,5-25 (1)	40/12,5 (1)
Trandolapril/verapamilo	2-4/180-240 (1)	2/180 (1)
Triamtereno/HCT	37,5/25 (1/2-1)	37,5/25 (1/2)
Valsartán/HCT	80-160/12,5-25 (1)	160/12,5 (1)
Valsartán/amlodipino/HCT	80-160/5-10/12,5-25 (1)	160/5/12,5 (1)

HCT = hidroclorotiacida.

booksmedicos.org

TABLA 67-8 PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSORES

CLASE DE FÁRMACO	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS
Diuréticos		
Tiacidas	Gota	Resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 de comienzo reciente Hipopotasemia, hiponatremia Hipertrigliceridemia Hiperuricemia, precipitación de la gota Disfunción eréctil (más que otras clases de fármacos) Potencia los miorrelajantes no despolarizantes Dermatitis por fotosensibilidad
Diuréticos de asa	Coma hepático	Nefritis intersticial Hipopotasemia Potencia el suxametonio Potencia la ototoxicidad de los aminoglucósidos
Diuréticos ahorradores de potasio	Concentración sérica de potasio > 5,5 mEq/l FG < 30 mg/ml/1,73 m^2	Hiperpotasemia
Inhibidores de la ECA	Embarazo Estenosis de la arteria renal bilateral Hiperpotasemia	Tos Hiperpotasemia Angioedema Leucopenia Toxicidad fetal Ictericia colestásica (ocasional necrosis hepática fulminante si el fármaco no se suspende)
AC dihidropiridínicos	Monoterapia en nefropatía crónica con proteinuria	Cefaleas Rubefacción Edema de tobillo Insuficiencia cardíaca Hiperplasia gingival Reflujo esofágico
AC no dihidropiridínicos	Bloqueo cardíaco Insuficiencia cardíaca sistólica	Bradicardia, bloqueo AV (especialmente con verapamilo) Estreñimiento (a menudo intenso con verapamilo) Empeoramiento de la función sistólica, insuficiencia cardíaca Edema o hipertrofia gingival Elevación de concentraciones sanguíneas de ciclosporina Reflujo esofágico
ARA, IDR	Embarazo Estenosis de la arteria renal bilateral Hiperpotasemia	Hiperpotasemia Angioedema (muy infrecuente) Toxicidad fetal
Bloqueantes β-adrenérgicos	Bloqueo cardíaco Asma Depresión Consumo de cocaína y metanfetamina	Diabetes de tipo 2 de comienzo reciente (especialmente en combinación con tiacida) Bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca aguda descompensada Broncoespasmo Depresión, pesadillas, fatiga Extremidades frías, claudicación (efecto β_2) Síndrome de Stevens-Johnson Agranulocitosis
Bloqueantes α-adrenérgicos	Hipotensión ortostática Insuficiencia cardíaca sistólica Disfunción ventricular izquierda	Hipotensión ortostática Tolerancia al fármaco (en ausencia de tratamiento diurético) Edema de tobillo Insuficiencia cardíaca Efecto de primera dosis (hipotensión aguda) Potencia la hipotensión con inhibidores de PDE-5 (p. ej., sildenafilo)
Simpaticolíticos centrales	Hipotensión ortostática	Depresión, sequedad de boca, letargo Disfunción eréctil (dependiente de la dosis) Hipertensión de rebote con suspensión de clonidina Anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva y enzimas hepáticas elevadas con α-metildopa
Vasodilatadores directos	Hipotensión ortostática	Taquicardia refleja Retención de líquidos Hirsutismo, derrame pericárdico con minoxidilo Lupus con hidralacina

AC = antagonistas del calcio; AINE = antiinflamatorios no esteroideos; ARA = antagonistas del receptor de angiotensina; AV = auriculoventricular; ECA = enzima convertidora de la angiotensina; FG = filtración glomerular; IDR = inhibidor directo de la renina; PDE-5 = fosfodiesterasa 5.

Principios terapéuticos. El AC más recomendado es el amlodipino, seguido del diltiacem. La prolongada semivida del primero permite una sola dosis diaria y su coste es bajo desde que pasó a ser genérico. El amlodipino es equivalente a un diurético potente o al lisinopril en cuanto a la protección frente a episodios coronarios no mortales, accidente cerebrovascular y muerte, aunque aporta una menor protección contra la insuficiencia cardíaca.[A5] A diferencia de lo que sucede con los diuréticos, los ARA y los inhibidores de la ECA, una dieta rica en sal o el tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no condicionan la eficacia de los AC dihidropiridínicos. Los AC ejercen cierta acción diurética, porque dilatan las arteriolas renales aferentes y, en consecuencia, permiten disminuir las necesidades de tratamiento diurético adicional en la hipertensión leve. El amlodipino y otros AV dihidropiridínicos son menos nefroprotectores que los inhibidores de la ECA o los ARA en la nefropatía crónica proteinúrica. Estos pacientes no deben recibir amlodipino como tratamiento de primera línea, aunque este puede ser útil como tratamiento complementario tras el inicio de un abordaje de primera línea apropiado con un inhibidor de la ECA o un ARA, además de con un diurético.

El diltiacem suele ser bien tolerado por quienes no toleran el amlodipino o se benefician de sus otros efectos. El verapamilo no se recomienda, puesto que tiene escaso efecto antihipertensor y produce estreñimiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

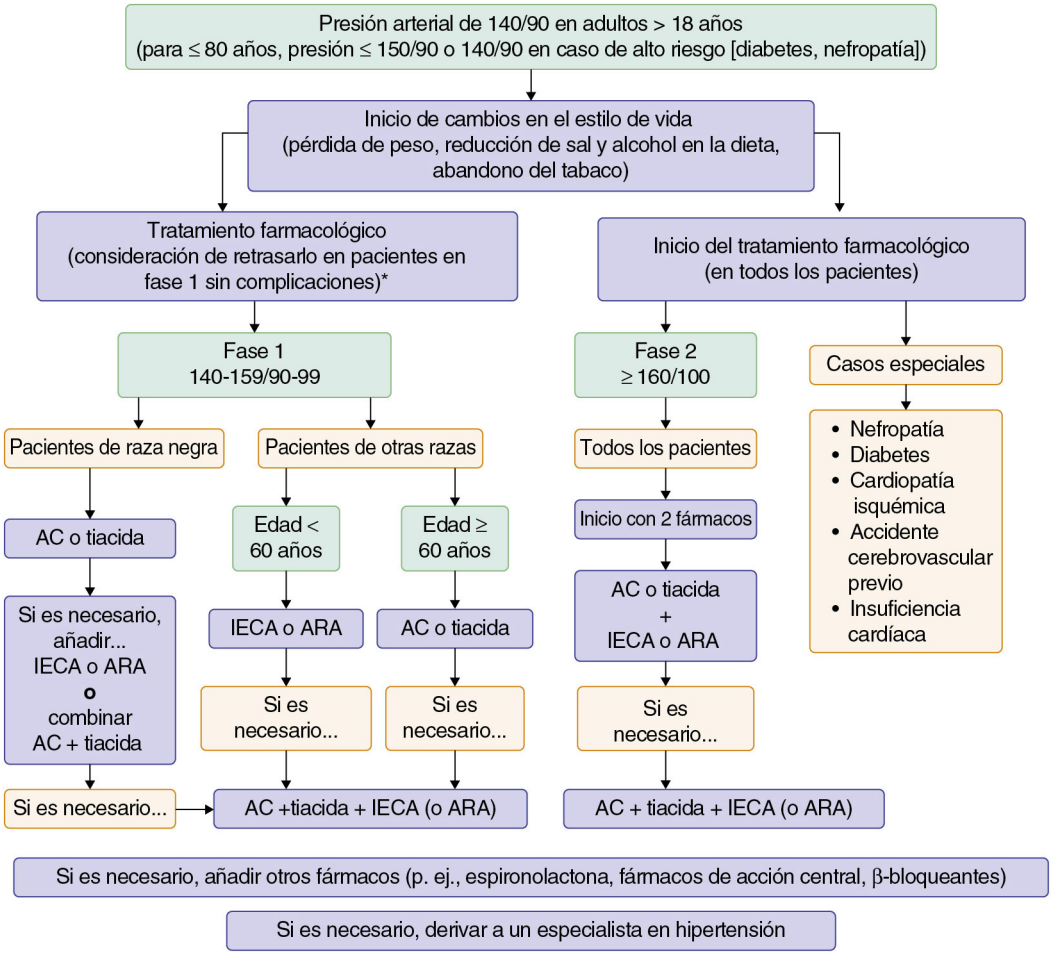

FIGURA 67-6. Algoritmo de abordaje de la hipertensión recomendado en 2014 por la American Society of Hypertension y la International Society of Hypertension. En cualquier fase, es apropiado solicitar ayuda de un experto en hipertensión si el tratamiento se muestra difícil. *En pacientes con hipertensión en fase 1 y sin antecedentes de episodios cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares o episodios renales, ni evidencia de lesión orgánica, diabetes u otros factores de riesgo significativos, el tratamiento farmacológico puede diferirse mientras se aplica un breve ciclo de modificaciones del estilo de vida. No obstante, la mayoría de los casos requerirán medicación para lograr los objetivos de presión arterial recomendados. En todos los demás pacientes (incluidos los de hipertensión en fase 2), el tratamiento farmacológico ha de instaurarse tan pronto como se establezca el diagnóstico. AC = antagonistas del calcio; ARA = antagonistas del receptor de angiotensina; IECA = inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; tiacida = diuréticos tiacídicos o similares a los tiacídicos. Los valores de presión arterial se consignan en mmHg. (Tomado de Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens.* 2014;16:14-26.)

Efectos secundarios. *Las dihidropiridinas de acción corta no deben emplearse para tratar la hipertensión.* Al desencadenar una brusca disminución de la presión arterial por activación simpática refleja, estos vasodilatadores arteriales de acción rápida precipitan episodios de isquemia/infarto de miocardio potencialmente mortales. El principal efecto secundario de las dihidropiridinas de acción prolongada es el edema de tobillo dependiente de la dosis, mucho más común con 10 mg de amlodipino que con dosis menores. Dado que este edema vasógeno es causado por dilatación arterial selectiva, mejora si se añade un inhibidor de la ECA o un ARA, que inducen dilatación arterial y venosa equilibrada. En ocasiones infrecuentes, las dihidropiridinas de acción prolongada provocan rubefacción y cefalea. Todos los AC inducen a veces hiperplasia gingival, un efecto secundario infrecuente, reversible si se detecta pronto, pero que puede derivar en problemas dentales graves. Las dihidropiridinas relajan el músculo liso del esófago distal y en ocasiones agravan la enfermedad por reflujo gastroesofágico. El diltiacem deteriora la conducción cardíaca, en especial en ancianos tratados también con digoxina, β-bloqueantes o simpaticolíticos centrales.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina: inhibidores de la ECA, ARA e inhibidores directos de la renina

Mecanismos de acción. Los inhibidores de la ECA bloquean la conversión de la angiotensina 1 precursora inactiva (AT1) en angiotensina 2 (AT2). Por su parte, los ARA bloquean la acción de la AT2 sobre el receptor de angiotensina de tipo 1. El inhibidor directo de la renina aliskirén antagoniza la progresión de prorrenina en renina, inhibiendo la activación del sistema renina-angiotensina en su origen. Las concentraciones elevadas de prorrenina circulante estimulan las vías de señalización independientes del receptor de AT1, que pueden ser tanto beneficiosas como perjudiciales.

Uso clínico. Los inhibidores de la ECA son fáciles de utilizar y presentan una curva de dosis-respuesta relativamente plana. La monoterapia con lisinopril es equivalente a la monoterapia con amlodipino o clortalidona, excepto por el hecho de que genera una menor reducción de la presión arterial y, por tanto, menor protección frente al accidente cerebrovascular en hipertensos de raza negra[A5] y en ancianos con hipertensión con renina baja. Sin embargo, incluso en estos pacientes, los inhibidores de la ECA son bastante efectivos cuando se combinan con un diurético o un AC. Los ARA aportan los mismos beneficios que los inhibidores de la ECA en el tratamiento de la hipertensión, evitando la tos inducida por estos (v. más adelante). No se dispone de ensayos aleatorizados sobre monoterapia con aliskirén.

Los inhibidores de la ECA y los ARA constituyen el tratamiento de primera línea estándar para pacientes con nefropatía crónica, en especial con proteinuria. Ambos ejercen efectos comparables sobre la función renal, aunque estos últimos causan mayor regresión de la hipertrofia ventricular izquierda que otros antihipertensores.

Efectos secundarios. Todos los inhibidores del sistema renina-angiotensina están contraindicados en el embarazo, puesto que inducen agenesia renal fetal y otros defectos congénitos. Los inhibidores de la ECA bloquean la degradación de bradicinina, que activa las fibras sensitivas nociceptivas en los pulmones, generando tos seca, más común en pacientes de raza negra y, sobre todo, en asiáticos. La bradicinina se correlaciona asimismo con el mucho angioedema inducido por inhibidores de la ECA, menos frecuente. Cuando se desarrolla tos en un paciente tratado con inhibidores de la ECA que requiere bloqueo del sistema renina-angiotensina, estos han de ser reemplazados por un ARA.

Los inhibidores de la ECA y los ARA pueden provocar hiperpotasemia en un contexto de nefropatía crónica o diabetes con acidosis tubular renal de tipo 4 (cap. 118). Las concentraciones séricas de potasio y creatinina han de controlarse estrechamente en todos los casos. En pacientes con nefropatía crónica con proteinuria en fase 3, el inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA o ARA a menudo provoca un pequeño incremento transitorio de la creatinina sérica, si bien estos fármacos solo deben administrarse en dosis menores, o suspenderse temporalmente, si la elevación es superior al 30%.

booksmedicos.org

Diuréticos

Mecanismo de acción. Al principio del tratamiento con diuréticos, la contracción de la volemia causa un descenso inicial de la presión arterial. Al continuar dicho tratamiento, el nivel de la volemia se restablece parcialmente y los mecanismos vasodilatadores (p. ej., apertura de los canales de K^+ sensibles a trifosfato de adenosina [ATP]) mantienen la acción antihipertensora. Los diuréticos de asa bloquean el transporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en el asa ascendente gruesa de Henle, donde una buena parte del sodio filtrado se reabsorbe. Los diuréticos tiacídicos y el derivado de la indolina indapamida bloquean el cotransportador Na^+-Cl^- en el túbulo contorneado distal, donde se reabsorbe una pequeña porción del sodio filtrado.

Principios terapéuticos. Los diuréticos continúan contándose entre los antihipertensores más eficaces. La clortalidona, un diurético tiacídico, es al menos tan efectiva (y en determinadas circunstancias más) como el lisinopril o el amlodipino en la reducción de la presión arterial y la prevención de las complicaciones cardiovasculares concomitantes en todos los subgrupos de pacientes.[A5] Combinados con otras clases de antihipertensores, los diuréticos ejercen un efecto sinérgico sobre la presión arterial.

A pesar del empleo generalizado de la hidroclorotiacida en la práctica clínica, la clortalidona ejerce un efecto más prolongado y parece ser más eficaz en la reducción de la presión arterial. Una dosis de 25 mg de clortalidona es aproximadamente equivalente en cuanto a potencia que una de 50 mg de hidroclorotiacida.

Los diuréticos de asa son antihipertensores menos eficaces y han de reservarse para la hipertensión en un contexto de nefropatía crónica avanzada (fase 3 o superior). La clortalidona también es eficaz en la nefropatía crónica en fase 3.

Efectos secundarios. En ocasiones, los diuréticos tiacídicos y similares a los tiacídicos agravan la intolerancia a la glucosa (particularmente en dosis altas y combinados con un β-bloqueante), producen hipopotasemia e hipomagnesemia, precipitan la gota y elevan las concentraciones séricas de lípidos, en especial de triglicéridos. A veces producen dermatitis fotosensible y tienen mayor probabilidad de inducción de disfunción eréctil en comparación con cualquier otro antihipertensor. Aunque menos estudiada que la hipopotasemia inducida por tiacidas, la hiponatremia provocada por estos diuréticos (cap. 116) es motivo habitual de que algunos hipertensos de edad avanzada simplemente no toleren dosis incluso mínimas de tiacidas. En pacientes hipertensos con nefropatía crónica, las dosis elevadas de diuréticos de asa pueden precipitar la descompensación renal aguda, sobre todo en combinación con dosis altas de inhibidores de la ECA o ARA. Los fármacos pueden volver a administrarse cuidadosamente en dosis bajas una vez que la FG recupere su nivel basal.

Fármacos añadidos para el tratamiento de la hipertensión resistente

Antagonistas del receptor de mineralocorticoides y antagonistas del ENaC («diuréticos ahorradores de potasio»)

Mecanismo de acción. La eplerenona y la espironolactona impiden que la aldosterona y otros mineralocorticoides circulantes activen el receptor de mineralocorticoides en la nefrona distal, inhibiendo la activación del ENaC. En cambio, el triamtereno y la amilorida bloquean el ENaC directamente. Dado que es menor la cantidad de sodio presentada a la Na^+,K^+-ATPasa en el lado vascular de las células de los conductos colectores, también es menor el potasio excretado en la orina, en comparación con lo que sucede con las tiacidas o los diuréticos de asa.

Principios terapéuticos. La eplerenona (25-100 mg/día) o la espironolactona en dosis bajas (12,5-100 mg/día) se recomiendan como fármacos complementarios de alta eficacia en casos difíciles de hipertensión. La eplerenona es un antagonista mucho más específico, que evita los efectos secundarios sexuales, en cualquier caso infrecuentes, de la espironolactona en dosis bajas (ginecomastia dolorosa, disfunción eréctil, hemorragia uterina no menstrual). Es importante evitar la hiperpotasemia cuando estos fármacos se administran a pacientes con nefropatía.

Bloqueantes β-adrenérgicos

Los β-bloqueantes vasodilatadores (labetalol, carvedilol y nebivolol) también son eficaces como fármacos añadidos para tratar la hipertensión resistente, a diferencia de los β-bloqueantes estándar (p. ej., metoprolol, atenolol).

Mecanismo de acción. Con el inicio del tratamiento β-bloqueante estándar, la presión arterial cambia poco inicialmente, debido a que un aumento compensatorio de la resistencia periférica contrarresta la disminución del gasto cardíaco. Con el tiempo, la presión arterial desciende de manera progresiva a medida que la vasculatura periférica se relaja. Así pues, el efecto antihipertensor del β-bloqueo implica la disminución del gasto cardíaco (receptores β_1) y la liberación de renina (receptores β_1) y noradrenalina, (receptores β_2 preunión). El prototipo de β-bloqueante propranolol bloquea de manera no selectiva los receptores β_1 y β_2. Otros β-bloqueantes estándar (metoprolol, atenolol, acebutolol y bisoprolol) son relativamente cardioselectivos. En dosis bajas, ejercen mayor efecto inhibidor sobre los receptores β_1 que sobre los β_2, aunque la selectividad se pierde con dosis elevadas. Los β-bloqueantes vasodilatadores, como el labetalol o el carvedilol, también bloquean los receptores α-adrenérgicos, en tanto que el nebivolol estimula la producción endógena de óxido nítrico.

Principios terapéuticos y efectos secundarios. Aunque los β-bloqueantes estándar se emplean como tratamiento de primera línea de la cardiopatía isquémica (caps. 72 y 73) y la insuficiencia cardíaca (cap. 59), no se usan como fármacos de primera línea, ni tan siquiera de segunda, para la hipertensión no complicada. Predisponen al desarrollo de diabetes, particularmente si se combinan con una tiacida, y ofrecen menos protección contra accidentes cerebrovasculares que otros antihipertensores. Aportan una modesta protección contra los episodios cardiovasculares, pero no reducen la mortalidad por cualquier causa. Además de ser hipertensores relativamente débiles, son menos eficaces que otros fármacos en la reducción de la presión arterial aórtica central, ya que la bradicardia deja más tiempo para la reflexión de las ondas y, por tanto, aumenta la presión central.

En cambio, los β-bloqueantes vasodilatadores son antihipertensores mucho más potentes y no afectan de manera adversa a la tolerancia a la glucosa, aunque no se han estudiado en ensayos aleatorizados extensos. El labetalol es eficaz para las urgencias hipertensivas, aunque su acción es breve, por lo que no se recomienda para la hipertensión crónica. Efectos secundarios frecuentes, como la fatigabilidad, generan elevadas tasas de suspensión de la administración de todos los β-bloqueantes, que también alteran la conducción cardíaca, precipitan el broncoespasmo agudo y favorecen la ganancia de peso.

Bloqueantes α-adrenérgicos

Mecanismo de acción. Al bloquear la interacción de la noradrenalina sobre los receptores α-adrenérgicos, estos fármacos causan vasodilatación periférica, disminuyendo la presión arterial. Al aumentar el flujo sanguíneo en el músculo esquelético, incrementan la sensibilidad a la insulina y, al dilatar el músculo liso uretral, mejoran los síntomas del prostatismo. Fármacos como la prazosina, la doxazosina, la terazosina y la fentolamina intravenosa bloquean selectivamente los α_1-adrenorreceptores; la fenoxibenzamina bloquea tanto los receptores α_1 como los α_2.

Principios terapéuticos y efectos secundarios. La fenoxibenzamina es el fármaco de elección para el abordaje preoperatorio del feocromocitoma (cap. 228); una vez conseguido el α-bloqueo, es necesario incorporar un β-bloqueante para inhibir la taquicardia refleja que, en caso contrario, sería excesiva. Los α_1-bloqueantes selectivos no son opciones de primera línea y no deben emplearse en monoterapia, porque su propensión a provocar retención de líquidos da lugar a taquifilaxia y desenmascara o agrava la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, cuando se utilizan combinados con un diurético, son eficaces como tratamiento añadido de la hipertensión de control difícil y resultan particularmente útiles en hombres de edad avanzada con prostatismo. Aunque comercializado específicamente para tratar el prostatismo y no como antihipertensor, el α_{1A}-bloqueante selectivo tamsulosina disminuye la presión arterial en algunos hombres.

Simpaticolíticos centrales

Mecanismos de acción. La estimulación de los receptores α_2-adrenérgicos postsinápticos y los receptores de imidazolina en el sistema nervioso central disminuye el flujo de salida simpático central, mientras que la de los receptores α_2 presinápticos causa inhibición por retroalimentación de la liberación de noradrenalina a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas periféricas. Estas acciones combinadas reducen el impulso adrenérgico al corazón y la circulación periférica.

Principios terapéuticos y efectos secundarios. Es preferible reservar los simpaticolíticos centrales para el tratamiento oral a corto plazo de las urgencias hipertensivas. Son potentes antihipertensores que, en ocasiones, son necesarios como tratamiento añadido de la hipertensión de muy difícil control, aunque sus problemáticos efectos secundarios sobre el sistema nervioso central merman la calidad de vida. Para evitar la hipertensión de rebote entre dosis, puede administrarse clonidina a corto plazo cada 6 u 8 h o, cuando sea posible, retirar gradualmente los fármacos. La hipertensión de rebote es un problema menor si se emplean preparaciones de acción prolongada (guanfacina, parche de clonidina). La α-metildopa continúa siendo útil para la hipertensión en el embarazo (cap. 239), aunque ya no es el fármaco de primera línea.

Vasodilatadores directos

Mecanismo de acción. El minoxidilo y la hidralacina son potentes vasodilatadores arteriales hiperpolarizantes que actúan abriendo los canales de K^+ sensibles a ATP vasculares.

Principios terapéuticos y efectos secundarios. Induciendo una dilatación arterial selectiva y rápida, ambos fármacos causan activación simpática de los reflejos profundos y taquicardia. La hidralacina se usa en la preeclampsia (cap. 239). Una combinación de hidralacina y nitratos resulta útil para tratar la insuficiencia cardíaca, específicamente en afroamericanos, en los que la cardiopatía hipertensiva produce insuficiencia cardíaca con frecuencia (cap. 59). La hipertensión grave que acompaña a la nefropatía crónica avanzada es la principal indicación para el uso del minoxidilo, que ha de combinarse con un β-bloqueante, para prevenir la taquicardia refleja excesiva, y con un diurético de asa, a fin de evitar el exceso de retención de líquidos. La instauración de hemodiálisis suele resultar más eficaz para el control de la hipertensión en este contexto.

Interacciones farmacológicas con los antihipertensores

Al inhibir la capacidad del riñón para excretar sodio, los AINE obstaculizan el efecto antihipertensor de los diuréticos y los inhibidores del sistema renina-angiotensina, aunque no interfieren con los AC. El riesgo de elevación de la presión arterial y de desarrollo de episodios cardiovasculares asociados es mínimo con paracetamol y ácido acetilsalicílico en dosis bajas (81 mg/día), intermedio con AINE no selectivos de la COX-2, incluido el ácido acetilsalicílico en dosis altas, y mayor en AINE selectivos de la COX-2. Incluso un solo vaso de zumo de pomelo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 67-9 RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL SEGÚN EL CONJUNTO DE LAS PRINCIPALES DIRECTRICES ACTUALES

	DIRECTRICES 2011-2014
Objetivos terapéuticos de presión arterial	< 150/90 mmHg para pacientes «ancianos» < 140/90 mmHg para pacientes «no ancianos» y para pacientes con diabetes o nefropatía crónica
Tratamiento de primera línea preferido	Tres opciones: antagonista del calcio, inhibidor de la ECA o ARA, o diurético tiacídico (preferible clortalidona)
Tratamiento de combinación	Buena opción para hipertensión en fase 1 Inhibidor de la ECA + antagonista del calcio preferible a inhibidor de la ECA + diurético tiacídico

ARA = antagonista del receptor de angiotensina; ECA = enzima convertidora de la angiotensina.
Adaptado de James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-520; Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:3-15; Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-1357; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 127. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. 2011. www.nice.org.uk/guidance/cg127.

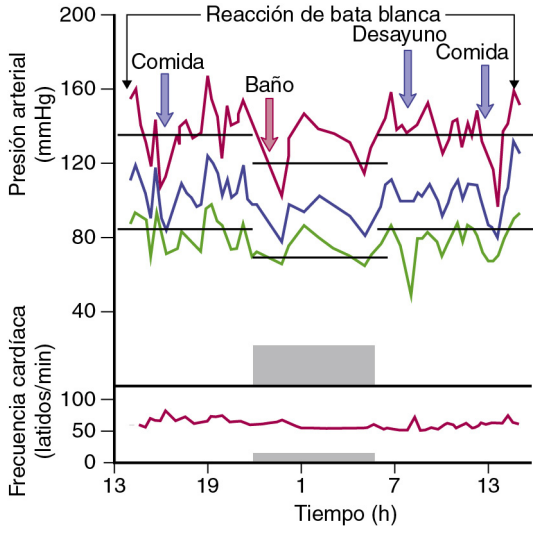

FIGURA 67-7. Trazado del control de la presión arterial de 24 h en una paciente con hipotensión posprandial y ortostática. Esta mujer de 70 años, en estado debilitado, fue derivada para la evaluación de hipertensión lábil y mareo. Las *flechas azules* muestran los episodios repetidos de hipotensión posprandial. La *flecha roja* corresponde a un episodio de hipotensión ortostática registrado cuando la paciente se levantó para ir al baño 90 min después de acostarse. También se observan reacciones de bata blanca, registradas cuando la paciente acudió a la consulta para implantarle y retirarle el dispositivo de control. (Proporcionado por Ronald G. Victor, MD, Hypertension Center, Cedars-Sinai Heart Institute, Los Angeles, California.)

aumenta la biodisponibilidad de los AC dihidropiridínicos, por inhibición del sistema citocromo P-450 3A4 (CYP34A) del intestino, responsable del metabolismo de primer paso de numerosos fármacos orales. El diltiacem y el verapamilo, potentes inhibidores del CYP3A4, han de evitarse en pacientes sometidos a quimioterapia del cáncer anti-VEGF, con sunitinib o sorafenib, y deben emplearse con precaución en pacientes tratados con digoxina o inmunodepresores, como ciclosporina o tacrolimús, ya que sus concentraciones sanguíneas aumentan y han de controlarse. El carvedilol debe tomarse después de las comidas para optimizar su absorción, mientras que las comidas ricas en grasas dificultan la absorción de aliskirén.

¿Qué objetivos de presión arterial y qué fármacos para qué pacientes?

A pesar de la amplia base de evidencias que avala el tratamiento médico de la hipertensión, aún existen importantes lagunas en cuanto a: 1) cuánto disminuir la presión arterial, y 2) qué fármacos son los más adecuados para cada tipo de paciente. Las directrices actuales[1-4] recomiendan objetivos de presión arterial inferiores a 150/90 mmHg para pacientes «ancianos» y menores de 140/90 mmHg básicamente para todos los demás. No obstante, los expertos recomiendan un objetivo de menos de 140/90 mmHg en pacientes de más de 60 años, si no están debilitados (cap. 25) y toleran el tratamiento sin efectos secundarios.[9] Las nuevas directrices hacen más hincapié en el tratamiento de combinación con dos o las tres clases de fármacos de primera línea (AC, antagonistas del sistema renina-angiotensina y diuréticos tiacídicos; tablas 67-9 y 67-10). No obstante, las clases de antihipertensores difieren según los tipos de pacientes (tabla 67-11).

Pacientes hipertensos en general

Las recomendaciones actuales se basan en ensayos sobre hipertensión en los que el grupo de tratamiento activo logró una presión arterial sistólica media inferior a 140 mmHg, pero nunca inferior a 130 mmHg. En comparación, ciertos datos indican un efecto beneficioso de la reducción por debajo de 140/90 mmHg, para pacientes tanto ancianos como jóvenes (v. e-fig. 67-3), y en un análisis de metarregresión se sugiere –aunque no se constata– que una disminución adicional de la presión arterial aporta protección cardiovascular adicional, incluso cuando la presión basal es de 140/90 mmHg o menos.

En ensayos aleatorizados, son las diferencias en la reducción de la presión sistólica, más que la clase de fármaco, las que explican los beneficios del tratamiento, con tres advertencias. En primer lugar, los β-bloqueantes ofrecen menos protección frente al accidente cerebrovascular, y los AC más, que otros fármacos. En segundo lugar, la combinación de un inhibidor de la ECA y un AC puede ser una excelente opción inicial, puesto que evita más episodios cardiovasculares que las combinaciones de un β-bloqueante un diurético tiacídico, o de este y un inhibidor de la ECA (e-fig. 67-4).[A6] Además, los AC son mejor tolerados que los diuréticos y no presentan sus efectos secundarios metabólicos. En tercer lugar, el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina con un inhibidor de la ECA y un ARA no es mejor que la monoterapia con cualquiera de estos fármacos y, de hecho, induce hipotensión más sintomática y mayor deterioro renal (e-fig. 67-5).[A7]

Hipertensión sistólica en pacientes ancianos

En la actualidad, la mayoría de los hipertensos son mayores de 65 años, y la mayor parte de ellos presenta hipertensión sistólica aislada. Ensayos controlados con placebo han aportado evidencias inequívocas de que cualquier régimen de disminución de la presión arterial induce reducción de episodios coronarios, accidentes cerebrovasculares, episodios de insuficiencia cardíaca y muertes en hipertensos ancianos, incluso de más de 80 años.[1] Aunque la eficacia de los antihipertensores en la prevención de episodios cardiovasculares es la misma en ancianos que en otros pacientes, en ellos la magnitud de la disminución de la presión arterial debe sopesarse frente al aumento del riesgo de hipotensión, que es una posible causa de caídas y episodios cardíacos isquémicos. La presión arterial sistólica media más baja alcanzada en los ensayos con pacientes ancianos es de 145 mmHg, por lo que la evidencia avala un objetivo de presión arterial sistólica en consulta inferior a 150 mmHg. Los potenciales beneficios adicionales de reducir la presión arterial sistólica en consulta por debajo de 140 mmHg en pacientes ancianos por lo demás sanos son objeto de controversia en el momento actual.

El control ambulatorio es esencial para detectar la hipotensión posprandial y la hipotensión ortostática, frecuentes en ancianos hipertensos (fig. 67-7). Aunque el abordaje de la hipotensión posprandial es complejo, estrategias potencialmente útiles en su ámbito son las comidas bajas en hidratos de carbono poco abundantes y frecuentes, el consumo de cafeína con las comidas y una ingesta de sal menos restringida Si estas estrategias no farmacológicas son insuficientes, además puede administrarse fludrocortisona (0,1 o 0,2 mg/día), que, sin embargo, empeora la hipertensión en decúbito supino, lo que se evita elevando la cabecera de la cama (hasta una inclinación de unos 30°) cuando el paciente se acueste y administrando una dosis baja de un ARA de corta duración (p. ej., losartán, 25-50 mg) al acostarse.[10]

Aunque la mayoría de los pacientes ancianos precisan tratamiento combinado con dos o tres fármacos para abordar su hipertensión, es importante ajustar las dosis más lentamente que en otros pacientes, y comprobar con frecuencia la eventual presencia de hipotensión ortostática y reacciones farmacológicas adversas, como la hiponatremia inducida por tiacidas. Problemas de primer orden son la posible falta de cumplimiento y las interacciones fármaco-fármaco. El tratamiento debe simplificarse e individualizarse, basándose más en la salud global o la debilidad del paciente que en su edad cronológica. Por ejemplo, una presión arterial de 155 mmHg en el domicilio en sedestación puede ser un objetivo terapéutico adecuado para un paciente debilitado de 70 años con hipotensión ortostática y posprandial significativa, mientras que una de 130 mmHg puede ser apropiada para un paciente de 85 años sano y vigoroso en el que la principal preocupación sea evitar un accidente cerebrovascular incapacitante.

Hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda

En el momento del diagnóstico, más de un tercio de los pacientes hipertensos presentan hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica, que les expone a riesgo de complicaciones hipertensivas, como insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y fibrilación auricular. Los metaanálisis muestran de manera sistemática la superioridad de los ARA en la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda.[A8] En pacientes con hipertensión en fase 2 e hipertrofia ventricular izquierda en el ECG, un régimen basado en ARA es más eficaz que el basado β-bloqueantes en cuanto a la reducción de episodios cardiovasculares y, en especial, de accidentes cerebrovasculares.

booksmedicos.org

TABLA 67-10 DIFERENCIAS ENTRE LAS DIRECTRICES TERAPÉUTICAS ACTUALES PARA ADULTOS CON HIPERTENSIÓN

DIRECTRICES	POBLACIÓN	OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)	OPCIONES FARMACOLÓGICAS INICIALES
JNC 8 2014[1]	General ≥ 60 años	< 150/90	Raza distinta a la negra: tiacida, IECA o ARA, AC
	General < 60 años	< 140/90	Raza negra: tiacida, AC
	Diabetes	< 140/90	Tiacida, IECA o ARA, AC
	ERC	< 140/90	IECA o ARA
ASH/ISH 2014[2]	General ≥ 80 años	< 150/90	Raza distinta a la negra/fase 1: tiacida, IECA o ARA, AC
	General < 80 años	< 140/90	Raza negra/fase 1: tiacida, AC Fase 2: AC o tiacida + IECA o ARA
	Diabetes	< 140/90	IECA o ARA
	ERC	< 140/90	IECA o ARA
AHA/ACC/CDC 2013[3]	General	< 140/90	Fase 1: tiacida para la mayoría, o IECA o ARA, AC Fase 2: tiacida + IECA o ARA *o* tiacida + AC *o* IECA o ARA + AC
ESH/ESC 2013[4]	General ≥ 80 años	< 150/90	BB, tiacida, AC, IECA o ARA
	General 60-79 años	< 150/90 *o* < 140/90	ARA
	General ≤ 60 años	< 140/90	ARA
	Diabetes	< 140/85	ARA
	ERC sin proteinuria	< 140/90	IECA o ARA
	ERC + proteinuria	< 130/90	IECA o ARA
CHEP 2013[5]	General ≥ 80 años	< 150/90	Tiacida, BB (< 60 años), IECA o ARA (raza distinta de la negra)
	General < 80 años	< 140/90	Tiacida, BB (< 60 años), IECA o ARA (raza distinta de la negra)
	Diabetes	< 130/80	IECA o ARA (+ riesgo de ECV adicional); IECA o ARA, tiacida, AC (− riesgo de ECV adicional)
	ERC	< 140/90	IECA o ARA
ADA 2013[6]	Diabetes	< 140/80	IECA o ARA
KDIGO 2012[7]	ERC sin proteinuria	≤ 140/90	IECA o ARA
	ERC + proteinuria	≤ 130/80	IECA o ARA
NICE del Reino Unido 2011[8]	General ≥ 80 años	< 150/90	≥ 55 años o raza negra: AC, tiacida
	General < 80 años	< 140/90	< 55 años: IECA o ARA
ACCF/AHA 2011: ancianos hipertensos[9]	General ≥ 80 años	PAS ≤ 140 o 145	IECA o ARA, AC, tiacida
	General < 80 años	PAS ≤ 140	
ISHIB 2010[10]	Población negra	< 135/85	Tiacida, AC
	Población negra + lesión de órgano diana o riesgo de ECV	< 130/80	

AC = antagonista del calcio; ARA = antagonista del receptor de angiotensina; ECV = enfermedad cardiovascular; ERC = enfermedad renal crónica; IECA = inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

[1]James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-520.
[2]Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2014;32:3-15.
[3]Go AS, Bauman M, Coleman King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension.* 2014;63:1230-1238.
[4]Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357.
[5]Canadian Hypertension Education Program (CHEP) 2013 Recommendations. Retrieved August 4, 2014. http://www.hypertension.ca/chep.
[6]American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. *Diabetes Care.* 2013;36(Suppl 1):S11-66.
[7]Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:337-414.
[8]National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 127. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. 2011. www.nice.org.uk/guidance/cg127.
[9]Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2011;123:2434-2506.
[10]Flack JM, Sica DA, Bakris G, et al. Management of high blood pressure in blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. *Hypertension.* 2010;56:780-800.

Hipertensión en pacientes con nefropatía diabética o nefropatía crónica no diabética

La nefropatía diabética (cap. 124) va acompañada de proteinuria, pérdida de autorregulación renal, progresión a nefropatía terminal y elevada incidencia de episodios cardiovasculares. Dado que la adición de un ARA –no de amlodipino– al tratamiento antihipertensor de fondo ralentiza la progresión de la nefropatía en pacientes con diabetes de tipo 2; esta clase de diabetes con nefropatía constituye una indicación para los ARA.[A9] La evidencia apunta a un objetivo de presión arterial en consulta de menos de 140/90 mmHg para pacientes con nefropatía diabética de tipo 2, e incluso de menos de 130/80 mmHg en pacientes con proteinuria significativa (relación albúmina/creatinina plasmática en orina superior a 30 mg/g [equivalente a la excreción > 30 mg de albúmina en orina en 24 h]).[A9]

Objetivos similares se recomiendan para pacientes con nefropatía crónica no diabética proteinúrica, en los que el ramipril parece ser más nefroprotector que el amlodipino o el metoprolol. El aliskirén no debe añadirse al tratamiento de fondo con un inhibidor de la ECA o un ARA, ya que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina produce hiperpotasemia e hipotensión, sin beneficio cardiovascular añadido.

Reducción de la presión arterial en pacientes con episodios coronarios o accidentes cerebrovasculares previos

La evidencia de los ensayos aleatorizados es insuficiente para determinar un objetivo óptimo de presión arterial para la prevención de episodios coronarios en pacientes con enfermedad coronaria preexistente. Las recomendaciones actuales se centran en un objetivo de presión arterial en consulta inferior a 140/90 mmHg y uso de dos o más fármacos si tal objetivo no se logra. Los β-bloqueantes y los AC son las opciones preferidas, por ser ambos antihipertensores y antianginosos. En teoría, el sobretratamiento de la presión arterial diastólica puede alterar la perfusión coronaria, empeorar la isquemia miocárdica y provocar episodios coronarios en pacientes con enfermedad coronaria subyacente, aunque los datos prospectivos aún no han definido un límite inferior crítico de presión diastólica durante el tratamiento. Sin embargo, es probable que sea prudente no tratar una presión diastólica menor de 60 mmHg.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 67-11 CLASES DE ANTIHIPERTENSORES PREFERIDAS EN CONDICIONES ESPECÍFICAS

TRASTORNOS	CLASE(S) DE FÁRMACOS
Prehipertensión	ARA
Hipertensión en general	AC, IECA o ARA, D
Hipertensión en ancianos	AC, IECA o ARA, D
Hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda	ARA, D, AC
Hipertensión en pacientes con diabetes mellitus	AC, IECA o ARA, D
Hipertensión en pacientes con nefropatía diabética	ARA, D
Hipertensión en nefropatía crónica no diabética	IECA o ARA, BB, D
Reducción de la PA para prevención secundaria de episodios coronarios	IECA, AC, BB, D
Reducción de la PA para prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares	IECA + D, AC
Abordaje de la PA en pacientes con insuficiencia cardíaca	D, BB, IECA o ARA, antagonista de la aldosterona
Hipertensión gestacional (fase 2, sin preeclampsia)	Labetalol, nifedipino, metildopa
Aneurisma aórtico torácico	BB, IECA o ARA, D
Fibrilación auricular (control de frecuencia ventricular)	BB, AC no dihidropiridínico

AC = antagonista del calcio; ARA = antagonista del receptor de angiotensina; BB = β-bloqueante; D = diurético (preferibles los similares a las tiacidas, como la clortalidona); IECA = inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.
Adaptado de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357.

Los supervivientes a un accidente cerebrovascular están expuestos a riesgo de repetición del mismo, mayor discapacidad y muerte. La reducción de la presión arterial sistólica por debajo de 130 mmHg con tratamiento combinado con una tiacida y un inhibidor de la ECA disminuye ese riesgo.[11]

Hipertensión en poblaciones minoritarias

Las personas de origen mexicano presentan la menor tasa de control de la hipertensión de todos los grupos raciales/étnicos de EE. UU., además de registrar el mayor riesgo de diabetes. En consecuencia, los regímenes antihipertensores han de ser ajustados en ellas a fin de impedir el desarrollo de nuevos casos de diabetes (p. ej., evitando la administración de dosis elevadas de clortalidona). En afroamericanos, la hipertensión no solo es más prevalente que en la población general, sino que también se inicia a edad más temprana, está peor controlada y provoca tasas desproporcionadamente superiores de discapacidad y muerte.[5] Habitualmente, los afroamericanos presentan concentraciones de renina plasmática inferiores y menor respuesta a la monoterapia con un inhibidor de la ECA o un ARA que los hipertensos de raza blanca. Asimismo, están expuestos a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular mortal cuando toman un inhibidor de la ECA solo que cuando se tratan con un diurético solo, mientras que las diferencias raciales/étnicas desaparecen cuando se utilizan dosis elevadas de un inhibidor de la ECA o un ARA combinados con un diurético o un AC. Los inhibidores de la ECA y los ARA ayudan a conseguir un excelente control de la hipertensión en afroamericanos cuando se emplean en el marco de un régimen polifarmacológico apropiado.

Hipertensión asociada a anticonceptivos orales y estrogenoterapia restitutiva

Los anticonceptivos orales, en particular las actuales preparaciones de estrógenos en dosis bajas, causan un pequeño incremento de la presión arterial en la mayoría de las mujeres, aunque rara vez inducen aumentos importantes que entren en el intervalo hipertensivo. El mecanismo implicado en este proceso es desconocido, aunque las mujeres mayores de 35 años y las fumadoras o las que tienen sobrepeso parecen presentar mayor riesgo. Si se desarrolla hipertensión, la anticoncepción oral debe interrumpirse para pasar a aplicar otros métodos anticonceptivos. La estrogenoterapia restitutiva oral después de la menopausia parece generar una leve elevación de la presión arterial, en tanto que los estrógenos transdérmicos (que eluden el metabolismo hepático de primer paso) provocan una leve disminución de la misma.

Hipertensión en el embarazo

La hipertensión es la complicación no obstétrica más común durante el embarazo y está presente en alrededor del 10% del total de gestaciones (cap. 239). En torno a un tercio de los casos se deben a hipertensión crónica, mientras que dos tercios se relacionan con hipertensión gestacional o preeclampsia, definida esta última como elevación de la presión arterial hasta valores de 160/110 mmHg o superiores tras la semana 20 de gestación, acompañada de proteinuria y edema patológico. En ocasiones la preeclampsia también comporta convulsiones (eclampsia) y desarrollo del llamado síndrome HELLP multisistémico (cap. 239), con hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas. La preeclampsia es la causa más común de mortalidad materna y perinatal.

Las directrices actuales recomiendan ácido acetilsalicílico en dosis bajas, comenzando en el primer trimestre, con objeto de reducir el riesgo de preeclampsia recurrente en mujeres con antecedentes de la misma.[12] Las mujeres con hipertensión gestacional o crónica han de ser sometidas a controles dos veces a la semana, con mediciones de la presión arterial, y a valoración semanal de recuento plaquetario, enzimas hepáticas y proteinuria.

La medicación antihipertensora de la hipertensión materna leve no mejora el desenlace perinatal y en ocasiones se asocia a retraso del crecimiento fetal, por lo que los fármacos no se recomiendan en la hipertensión gestacional en fase 1 no complicada, reservándose para la de fase 2 (presión > 160/110 mmHg). Para embarazadas con hipertensión en fase 2 sin preeclampsia/eclampsia grave, el tratamiento farmacológico oral ha de iniciarse con cualquiera de los siguientes fármacos: labetalol (de 400 a 2.400 mg/día), nifedipino XL (de 30 a 120 mg/día) o metildopa (de 500 a 3.000 mg/día). El tratamiento de combinación rara vez es necesario, y deben evitarse las reducciones excesivas. La administración de cualquier bloqueador del sistema renina-angiotensina ha de interrumpirse. La curación definitiva de la preeclampsia solo se produce con la terminación del embarazo.

El labetalol intravenoso (de 0,5 a 2 mg/min hasta una dosis acumulada de 300 mg) ha reemplazado a la hidralacina como fármaco de elección en el tratamiento de la preeclampsia/eclampsia grave. El sulfato de magnesio intravenoso no es fiable como antihipertensor, pero es eficaz en la prevención de las convulsiones (eclampsia). Se recomienda el parto inducido poco después de la estabilización de la madre, con independencia de la edad gestacional, para mujeres con preeclampsia y cualquiera de los siguientes cuadros: hipertensión grave no controlable, edema pulmonar, desprendimiento placentario, coagulación intravascular diseminada o sufrimiento fetal. La nitroglicerina intravenosa (de 10 a 100 μg/min) es el tratamiento de elección cuando el edema pulmonar acompaña a la preeclampsia.

En mujeres con preeclampsia o hipertensión gestacional, la presión arterial ha de ser estrechamente controlada en el hospital durante 72 h después del parto y, a continuación, en régimen ambulatorio, entre 7 y 10 días más. Todos los fármacos que afectan a la presión arterial se excretan a la leche humana, si bien solo el propranolol y el nifedipino lo hacen en concentraciones suficientes como para evitarse en mujeres que dan lactancia materna. Las mujeres cuya preeclampsia provoca un parto prematuro están expuestas a un riesgo casi 10 veces mayor de padecer enfermedad cardiovascular en fases posteriores de la vida que las que no la sufren, y son candidatas a una agresiva modificación de los factores de riesgo.

TABLA 67-12 CAUSAS DE HIPERTENSIÓN SEUDORRESISTENTE Y RESISTENTE VERDADERA

HIPERTENSIÓN SEUDORRESISTENTE	HIPERTENSIÓN RESISTENTE VERDADERA
Régimen médico inadecuado	Nefropatía crónica
Sustancias presoras (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINE], inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina o el tacrolimús, o simpaticomiméticos, como la cocaína o la metanfetamina)	Aldosteronismo primario
	Otras causas de hipertensión secundaria (p. ej., feocromocitoma, síndrome de Cushing, estenosis de la arteria renal ateroesclerótica o fibromuscular, arteritis de Takayasu, coartación de la aorta, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo)
Reacción de bata blanca, medición inapropiada de la presión arterial	
Incumplimiento de la medicación	Hipertensión primaria difícil de tratar

Hipertensión resistente a fármacos

Hasta uno de cada cinco hipertensos presenta *hipertensión resistente,* definida como presión arterial no controlada con tres fármacos antihipertensores, incluido un diurético, o controlada con cuatro o más medicamentos.[13] Más de la mitad de esos pacientes presenta lo que se conoce como *seudorresistencia,* derivada de técnicas de medición de la presión arterial inapropiadas, reacciones de bata blanca, incumplimiento de la medicación, ingesta de fármacos o sustancias que elevan la presión arterial (p. ej., AINE, exceso de alcohol, psicofármacos), o régimen de presión arterial inadecuado (tabla 67-12). Aspectos frecuentes y corregibles son rebote de clonidina (especialmente en función de la dosis), tratamiento diurético incorrecto, uso improcedente de un diurético de asa en un paciente con función renal normal, dosis infrecuentes de un diurético de asa de acción corta (p. ej., furosemida una vez al día) y tiacidas en dosis bajas en un paciente con nefropatía crónica.

Los pacientes realmente resistentes a los fármacos son de alto riesgo, por la propia hipertensión grave y por las potenciales lesiones de órganos diana. En ellos se ha de investigar la posible hipertensión secundaria, especialmente por nefropatía crónica, apnea del sueño obstructiva (cap. 100), aldosteronismo primario (cap. 227) y feocromocitoma (cap. 228). En ausencia de una causa identificable de la hipertensión, un antagonista del receptor de mineralocorticoides o un β-bloqueante vasodilatador son tratamientos añadidos altamente eficaces. La eplerenona o la espironolactona en dosis bajas también son eficaces para la hipertensión resistente, aun cuando la aldosterona sérica está dentro del intervalo normal.

booksmedicos.org

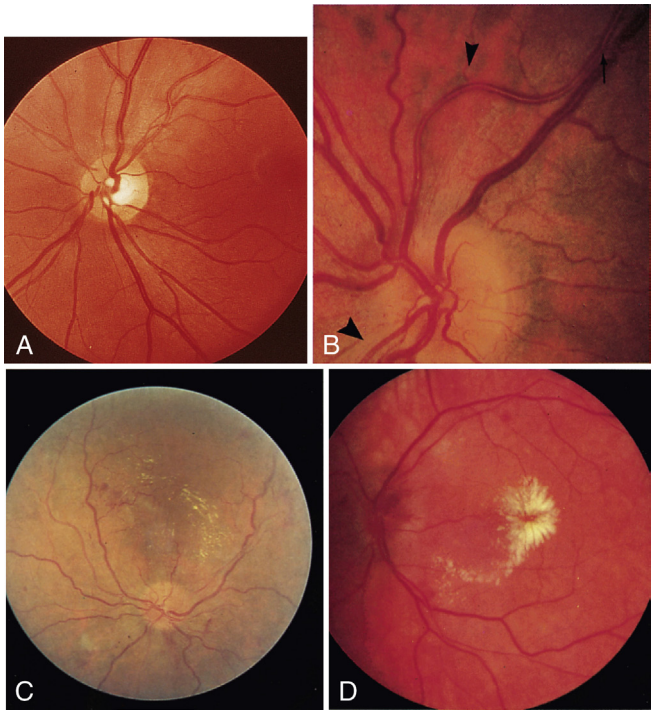

FIGURA 67-8. **La retinopatía hipertensiva se diferencia tradicionalmente en cuatro grados. A.** El grado 1 muestra alteraciones iniciales y menores en un paciente joven. En la imagen se aprecia tortuosidad incrementada de un vaso retiniano y aumento de la reflectividad (hilo de plata) de una arteria retiniana, en la referencia horaria correspondiente a la 1. Por lo demás, el fondo es normal. **B.** El grado 2 también muestra una mayor tortuosidad y arterias en hilo de plata *(puntas de flecha).* Además, hay «pellizco» de vénulas en los cruces arteriovenosos. **C.** El grado 3 muestra los mismos cambios que el 2, además de hemorragias retinianas en forma de llama y exudados «algodonosos». **D.** En el grado 4 se aprecian tumefacción de la papila óptica (papiledema), edema retiniano y exudados duros en torno a la fóvea que producen una característica «estrella macular». (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Hay pacientes que, a pesar de recibir dosis máximas toleradas de cinco o más antihipertensores, aún presentan hipertensión resistente. Desgraciadamente, en ellos, ni la desnervación renal con catéter[A10,14] ni el marcapasos de barorreceptores carotídeos implantable se han mostrado eficaces habitualmente.

Hipertensión aguda grave

El 25% de los pacientes que acuden al servicio de urgencias presentan presión arterial elevada (cap. 8). Las *urgencias hipertensivas* son elevaciones de la presión arterial agudas, generalmente graves, con disfunción rápida y progresiva de órganos diana, como la causada por isquemia o infarto de miocardio o cerebral, edema pulmonar o insuficiencia renal. La presión alcanza niveles de 220/130 mmHg o superiores, aunque puede ser muy inferior en mujeres con preeclampsia sin hipertensión preexistente. El cuadro clínico completo de una urgencia hipertensiva corresponde a un paciente con afectación crítica, presión arterial superior a 220/130 mmHg, cefaleas, confusión, visión borrosa, náuseas y vómitos, convulsiones, edema pulmonar, oliguria y retinopatía hipertensiva de grado 3 o 4 (fig. 67-8). Las *urgencias hipertensivas* requieren reducción inmediata de la presión arterial con medicación intravenosa (tabla 67-13) y control intraarterial en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Por el contrario, la *crisis hipertensiva* corresponde a una situación de hipertensión grave no controlada, con síntomas vagos (como cefalea, malestar general y ansiedad), pero sin evidencia objetiva de lesión aguda de órganos diana. En ausencia de dicha lesión, un paciente con presión de 220/130 mmHg o superior debe ser tratado con medicamentos orales de acción corta. La *hipertensión grave,* definida como presión arterial comprendida entre 180/110 y 219/129 mmHg, sin síntomas ni lesión de órganos diana, casi siempre afecta a pacientes con hipertensión crónica que han quedado temporalmente sin fármacos antihipertensores o que han dejado de tomarlos. En estos casos basta con reanudar la medicación oral de acción prolongada. Los pacientes con crisis hipertensiva o hipertensión grave requieren seguimiento ambulatorio durante 24-72 h, regulado por un médico de atención primaria o un especialista en hipertensión.

Las urgencias hipertensivas más frecuentes se deben a procesos tales como disección aórtica (cap. 78), hipertensión tras cirugía cardíaca (cap. 74), infarto agudo de miocardio (cap. 73) y angina inestable (cap. 72). Otras son producidas por crisis simpática inducida por cocaína, eclampsia (cap. 239), traumatismo craneal (cap. 399), quemaduras graves (cap. 111), hemorragia postoperatoria por dehiscencia de suturas vasculares y epistaxis no controlada con taponamiento nasal anterior y posterior. Las urgencias neurológicas –accidente cerebrovascular isquémico agudo o hemorrágico, hemorragia subaracnoidea y encefalopatía hipertensiva–a veces son difíciles de distinguir entre sí (caps. 406 a 408). La

TABLA 67-13 TRATAMIENTO RECOMENDADO DE LAS URGENCIAS HIPERTENSIVAS SEGÚN EL ÓRGANO AFECTADO

TIPO DE URGENCIA	EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL EFECTO, PA OBJETIVO	TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
Crisis hipertensiva con retinopatía, microangiopatía o insuficiencia renal aguda	Varias horas, PAM de −20 a −25%	Labetalol	Nitroprusiato Nicardipino Urapidil
Encefalopatía hipertensiva	Inmediato, PAM de −20 a −25%	Labetalol	Nicardipino Nitroprusiato
Disección aórtica aguda	Inmediato, PA sistólica < 110 mmHg	Nitroprusiato + metoprolol	Labetalol
Edema pulmonar agudo	Inmediato, PAM de 60 a 100 mmHg	Nitroprusiato con diurético de asa	Nitroglicerina Urapidil con diurético de asa
Síndrome coronario agudo	Inmediato, PAM de 60 a 100 mmHg	Nitroglicerina	Labetalol
Accidente cerebrovascular isquémico agudo y PA > 220/120 mmHg	1 h, PAM −15%	Labetalol	Nicardipino Nitroprusiato
Hemorragia cerebral y PA sistólica > 180 mmHg o PAM > 130 mmHg	1 h, PA sistólica < 180 mmHg y PAM < 130 mmHg	Labetalol	Nicardipino Nitroprusiato
Accidente cerebrovascular isquémico agudo con indicación de trombólisis y PA > 185/110 mmHg	1 h, PAM< −15%	Labetalol	Nicardipino Nitroprusiato
Intoxicación por cocaína/éxtasis	Varias horas, PA sistólica < 140 mmHg	Fentolamina (tras benzodiacepinas)	Nitroprusiato
Feocromocitoma	Inmediato	Fentolamina	Nitroprusiato Urapidil
Hipertensión perioperatoria durante o después de un IDAC	Inmediato	Nicardipino	Urapidil Nitroglicerina
Durante o después de una craneotomía	Inmediato	Nicardipino	Labetalol
Preeclampsia/eclampsia grave	Inmediato, PA < 160/105 mmHg	Labetalol (más $MgSO_4$ y un antihipertensor oral como nifedipino, con metildopa o sin ella)	Ketanserina Nicardipino

IDAC = injerto de derivación de arteria coronaria; $MgSO_4$ = sulfato de magnesio; PA = presión arterial; PAM = presión arterial media.
Adaptado de van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis: 2010 revision. *Neth J Med.* 2011;69:248-255.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 67-14 FÁRMACOS INTRAVENOSOS PARA URGENCIAS HIPERTENSIVAS

FÁRMACO	COMIENZO DE LA ACCIÓN	SEMIVIDA	DOSIS	CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS
Labetalol	5-10 min	3-6 h	0,25-0,5 mg/kg; 2-4 mg/min hasta la PA objetivo, a continuación 5-20 mg/h	Bloqueo AV de segundo o tercer grado; insuficiencia cardíaca sistólica, EPOC (relativa); bradicardia
Nicardipino	5-15 min	30-40 min	5-15 mg/h en infusión continua; dosis inicial 5 mg/h, aumentando cada 15-30 min con 2,5 mg hasta PA objetivo; a continuación reducir a 3 mg/h	Insuficiencia hepática
Nitroprusiato	Inmediato	1-2 min	0,3-10 μg/kg/min, aumentando en 0,5 μg/kg/min cada 5 min hasta PA objetivo	Insuficiencia hepática/renal (relativa), toxicidad por cianuro
Nitroglicerina	1-5 min	3-5 min	5-200 μg/min, 5 μg/min aumentando cada 5 min	
Urapidil	3-5 min	4-6 h	12,5-25 mg en inyecciones en bolo; 5-40 mg/h en infusión continua	
Esmolol	1-2 min	10-30 min	0,5-1 mg/kg en bolo; 50-300 μg/kg/min en infusión continua	Bloqueo AV de segundo o tercer grado; insuficiencia cardíaca sistólica, EPOC (relativa); bradicardia
Fentolamina	1-2 min	3-5 min	1-5 mg, repitiendo tras 5-15 min hasta PA objetivo; 0,5-1 mg/h en infusión continua	Taquiarritmia, angina de pecho

AV = auriculoventricular; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PA = presión arterial.
Adaptado de van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis: 2010 revision. *Neth J Med.* 2011;69:248-255.

encefalopatía hipertensiva (cap. 408) se caracteriza por retinopatía hipertensiva grave (hemorragias y exudados retinianos, con papiledema o sin él) y leucoencefalopatía posterior (que afecta principalmente a la sustancia blanca de las regiones parietooccipitales), observada en la RM o la TC cerebrales. Un nuevo déficit neurológico focal es indicativo de accidente cerebrovascular en evolución, que requiere un abordaje más conservador de la presión arterial elevada (cap. 407).

En la mayoría de las demás urgencias hipertensivas, el objetivo del tratamiento parenteral es conseguir una disminución controlada y gradual de la presión arterial. Una pauta de aplicación general adecuada es disminuir la presión arterial inicialmente elevada en un 10% en la primera hora, con disminución adicional del 15% en las 3-12 h siguientes, hasta un valor no inferior a 160/110 mmHg. La presión puede continuar reduciéndose en las 48 h sucesivas. Excepciones a esta regla son la disección aórtica (cap. 78) y la hemorragia postoperatoria en líneas de sutura vascular, que requieren una normalización mucho más rápida de la presión arterial. En muchos otros casos, la corrección innecesariamente rápida de la presión arterial hasta valores normales expone al paciente a un alto riesgo de empeoramiento de la isquemia cerebral, cardíaca y renal. En la hipertensión crónica, la autorregulación cerebral se reajusta a valores de presión arterial superiores a los normales. Este ajuste compensatorio evita la hiperperfusión tisular (presión intracraneal aumentada) con presiones muy elevadas, pero también predispone a la hipoperfusión (isquemia cerebral) si la presión arterial se reduce demasiado deprisa (cap. 407). En pacientes con enfermedad coronaria, la reducción excesiva o demasiado rápida de la presión diastólica en la UCI precipita en ocasiones la isquemia o el infarto de miocardio.

Fármacos intravenosos para urgencias hipertensivas

Las opciones farmacológicas de primera línea por vía intravenosa para urgencias hipertensivas (tabla 67-14) son el labetalol (α y β-bloqueante combinado), el nitroprusiato, el nicardipino (AC dihidropiridínico) o el urapidil (nuevo simpaticolítico central que actúa sobre las vías serotoninérgicas centrales y también bloquea selectivamente los receptores α_1-adrenérgicos periféricos). En caso de alteración de la autorregulación cerebral (v. más adelante), el labetalol provoca una disminución adversa del flujo cerebral menor que el nitroprusiato, pero presenta una semivida más prolongada, por lo que induce más episodios adversos de hipotensión sistémica.[15] El nicardipino intravenoso parece causar una reducción de la presión arterial más predecible y uniforme que el labetalol, con un perfil de seguridad similar. No obstante, los médicos y las farmacias hospitalarias están menos familiarizados con él.[16]

Una vez que la presión arterial se ha controlado de forma aguda, el labetalol y los AC dihidropiridínicos orales son particularmente útiles durante la retirada gradual del tratamiento parenteral para trasladar al paciente de la UCI a planta. A menudo son necesarias algunas dosis de furosemida intravenosa para superar la resistencia farmacológica debida a la reposición de la volemia secundaria derivada del tratamiento vasodilatador parenteral.

La hipertensión secundaria ha de sospecharse en pacientes ingresados en la UCI con crisis hipertensiva. Los valores normales de catecolaminas en orina de 24 h o los de normetanefrina y metanefrina plasmática obtenidos cuando la presión arterial es máxima (en las primeras 24 h en la UCI) descartan eficazmente el feocromocitoma (cap. 228). La estenosis bilateral de la arteria renal (cap. 125) y otras causas secundarias se descartan una vez que el paciente ha salido de la UCI, pero antes del alta hospitalaria.

Medicamentos orales para urgencias antihipertensoras

El labetalol es eficaz en dosis de 200 a 300 mg, que pueden repetirse a las 2 o 3 h, y a continuación ser prescritas en dos veces diarias. Si los β-bloqueantes están contraindicados, la clonidina es eficaz con una dosis inicial de 0,1 o 0,2 mg, seguida de 0,1 mg/h. El captopril, un inhibidor de la ECA de acción corta, reduce la presión arterial de 15 a 30 min después de la dosis. Conviene administrar una pequeña dosis de prueba de 6,25 mg para evitar una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes hipovolémicos. A continuación se pasa a la dosis oral completa de 25 mg, que puede repetirse 1 o 2 h después, con ulterior prescripción de 25 a 75 mg dos veces al día.

Elevación esporádica de la presión arterial en urgencias

Las presiones arteriales superiores a 160/110 mmHg son hallazgos esporádicos frecuentes en pacientes que acuden a urgencias y en otros entornos de atención aguda en los que se aborda la asistencia médica o quirúrgica de urgencia para síntomas no relacionados con la presión arterial (p. ej., dolor musculoesquelético o lesión ortopédica). Con frecuencia, la presión arterial elevada es el primer indicio de hipertensión crónica, más que de una simple reacción de estrés fisiológico, por lo que esta situación ofrece la oportunidad de iniciar la derivación a atención primaria para la evaluación de la posible hipertensión crónica. El control domiciliario o ambulatorio está indicado para determinar si la presión arterial se normaliza una vez que la enfermedad aguda ha remitido.

PRONÓSTICO

El pronóstico de un paciente con hipertensión se relaciona tanto con la magnitud de la elevación de la presión arterial como con la presencia de factores de riesgo cardiovascular adicionales. El infratratamiento de la hipertensión y el uso insuficiente del tratamiento farmacológico combinado, comunes ambos en las atareadas consultas ambulatorias,[17] empeoran el pronóstico, mientras que los protocolos terapéuticos con comprimidos combinados en dosis fija una vez al día, seguimiento preventivo y acceso a las mediciones de presión arterial sin cita previa mejoran las tasas de control de la hipertensión hasta en un 80% (tabla 67-15). En ocasiones, los farmacéuticos interactúan con los pacientes y establecen un protocolo de intensificación de la medicación, de acuerdo con el centro de atención sanitaria y bajo supervisión del médico.

TABLA 67-15 ESTRATEGIAS PARA OPTIMIZAR EL ABORDAJE DE LA HIPERTENSIÓN

SISTEMA SANITARIO
• Protocolo de intensificación de la medicación estandarizado
• Abordaje en equipo con implicación de farmacéuticos clínicos
• Pago a los profesionales por sus prestaciones
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
• Tratamiento de combinación en dosis bajas
• Clases de fármacos mejor toleradas
• Combinaciones de comprimidos únicos de dosis fijas
• Fármacos de acción prolongada una vez al día
• Genéricos de coste bajo
IMPLICACIÓN DEL PACIENTE
• Objetivos compartidos
• Conciliación/instrucciones sobre la medicación
• Control ambulatorio de la presión arterial
• Apoyo social de familiares y amigos

booksmedicos.org

Las tasas de continuación a largo plazo son mejores para los ARA, intermedias para los inhibidores de la ECA y peores para los diuréticos y los β-bloqueantes.[18] Los pacientes con hipertensión resistente a fármacos han de ser derivados a un especialista en hipertensión (www.ash-us.org/HTN-Specialist.aspx).

Bibliografía de grado A

A1. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370:13-22.
A2. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1953-1962.
A3. Sundstrom J, Arima H, Woodward M, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384:591-598.
A4. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2960-2984.
A5. ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-2997.
A6. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-2428.
A7. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547-553.
A8. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009;54:1084-1091.
A9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:337-414.
A10. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-1401.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

68

HIPERTENSIÓN PULMONAR

VALLERIE MCLAUGHLIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La vasculatura pulmonar normal es un sistema de baja presión, cuya resistencia al flujo es al menos una décima parte de la que se observa en la vasculatura sistémica. La hipertensión pulmonar hace referencia a la situación hemodinámica en la que la presión en la arteria pulmonar media se eleva por encima de 25 mmHg. Un tipo específico de hipertensión pulmonar, la hipertensión arterial pulmonar, también precisa que la presión de llenado del corazón izquierdo (presión de enclavamiento capilar pulmonar, presión telediastólica del ventrículo izquierdo o presión en la aurícula izquierda) sea de 15 mmHg o menos y que la resistencia vascular pulmonar calculada sea superior a 3 unidades Wood (unidad Wood = [presión en la arteria pulmonar menos presión de enclavamiento capilar pulmonar media] dividida por gasto cardíaco).[1] El síndrome de hipertensión arterial pulmonar (tabla 68-1)[2] se produce cuando se limita el flujo sanguíneo por la circulación pulmonar, lo que ocasiona aumentos patológicos de la resistencia vascular pulmonar y, en última instancia, insuficiencia ventricular derecha. La hipertensión pulmonar también puede ser consecuencia de muchas otras enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardíaca izquierda (cap. 58), diversas enfermedades del parénquima pulmonar y enfermedad tromboembólica (cap. 98).

EPIDEMIOLOGÍA

La presión arterial pulmonar normal es de 20/10 (media de 15) mmHg en reposo al nivel del mar, y sube a 30/13 (media de 20) mmHg con el ejercicio leve. Las presiones aumentan con la altitud, y a unos 4.600 metros las presiones normales en la arteria pulmonar son de aproximadamente 38/14 (media de 20) mmHg. La presión arterial pulmonar sistólica crece gradualmente con la edad, y por cada 10 mmHg de aumento, el riesgo de muerte se multiplica por 2,7.

La hipertensión arterial pulmonar idiopática, anteriormente denominada hipertensión pulmonar primaria, es el prototipo de la hipertensión arterial pulmonar de grupo 1. Esta enfermedad afecta más a las mujeres que a los hombres, en proporción de 2:1. Puede aparecer a cualquier edad, pero la media de inicio es de 37 años. La prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar está entre 15 y 26 casos por millón de personas. La hipertensión arterial pulmonar hereditaria se da en un contexto familiar, y se debe casi siempre (70%) a una mutación del receptor de la proteína morfogénica ósea de tipo 2. (Véase «Biopatología».)

La hipertensión arterial pulmonar inducida por fármacos y toxinas se ha asociado casi con total claridad a los anorexígenos, como el aminorex, la fenfluramina y la dexfenfluramina. Aunque estos fármacos ya no se utilizan, hay estudios observacionales que indican que relacionan las anfetaminas, la metanfetaminas y el L-triptófano con la aparición de hipertensión arterial pulmonar.

Uno de los tipos más frecuentes de hipertensión arterial pulmonar de grupo 1 se da en el contexto de las conectivopatías. Por ejemplo, la prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerodermia (cap. 267) es del 7-12%. Es menos frecuente en el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), la artritis reumatoide (cap. 264) y otras vasculitis sistémicas (cap. 270). La hipertensión arterial pulmonar es una complicación infrecuente pero bien definida de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 391) y su prevalencia, del 0,5% en esos pacientes, no ha variado con la generalización del tratamiento antirretroviral altamente activo. En estudios hemodinámicos prospectivos se ha demostrado que el 2-6% de los pacientes con hipertensión portal (cap. 153) presentan hipertensión arterial pulmonar, aunque el motivo de esta asociación no está claro.

Un porcentaje significativo de los pacientes con cortocircuitos entre la circulación sistémica y la pulmonar no tratados, habitualmente debidos a cardiopatías congénitas

TABLA 68-1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA ACTUALIZADA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

GRUPO 1
Hipertensión arterial pulmonar
Hipertensión arterial pulmonar idiopática
Hipertensión arterial pulmonar hereditaria
BMPR2
ALK1, endoglina, SMAD9, CAV1, KCNK3
Desconocida
Hipertensión pulmonar inducida por fármacos y toxinas
Asociada a
Conectivopatías
Infección por el VIH
Hipertensión portal
Cardiopatías congénitas
Esquistosomiasis
Enfermedad venosa oclusiva pulmonar o hemangiomatosis de los capilares pulmonares
Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
GRUPO 2
Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda
Disfunción sistólica
Disfunción diastólica
Valvulopatía
Obstrucción del flujo de entrada o salida del corazón izquierdo congénita o adquirida
GRUPO 3
Hipertensión pulmonar debida a neumopatías o hipoxia
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Neumopatía intersticial
Otras neumopatías con patrones mixtos de restricción y obstrucción
Respiración que se altera con el sueño
Trastornos por hipoventilación alveolar
Exposición crónica a grandes altitudes
Anomalías del desarrollo
Hernia diafragmática congénita
Displasia broncopulmonar
GRUPO 4
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
GRUPO 5
Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no aclarados
Trastornos hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar con células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
Trastornos metabólicos: enfermedad por acumulación de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
Otros: hipertensión arterial pulmonar segmentaria, obstrucción tumoral, fibrosis mediastínica, insuficiencia renal crónica

ALK1 = cinasa parecida al receptor de la activina 1; BMPR2 = receptor de la proteína morfogenética ósea de tipo 2; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.
Tomado de Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-D41.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las tasas de continuación a largo plazo son mejores para los ARA, intermedias para los inhibidores de la ECA y peores para los diuréticos y los β-bloqueantes.[18] Los pacientes con hipertensión resistente a fármacos han de ser derivados a un especialista en hipertensión (www.ash-us.org/HTN-Specialist.aspx).

Bibliografía de grado A

A1. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370:13-22.
A2. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1953-1962.
A3. Sundstrom J, Arima H, Woodward M, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384:591-598.
A4. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2960-2984.
A5. ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-2997.
A6. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-2428.
A7. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547-553.
A8. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009;54:1084-1091.
A9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:337-414.
A10. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-1401.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

68

HIPERTENSIÓN PULMONAR

VALLERIE MCLAUGHLIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La vasculatura pulmonar normal es un sistema de baja presión, cuya resistencia al flujo es al menos una décima parte de la que se observa en la vasculatura sistémica. La hipertensión pulmonar hace referencia a la situación hemodinámica en la que la presión en la arteria pulmonar media se eleva por encima de 25 mmHg. Un tipo específico de hipertensión pulmonar, la hipertensión arterial pulmonar, también precisa que la presión de llenado del corazón izquierdo (presión de enclavamiento capilar pulmonar, presión telediastólica del ventrículo izquierdo o presión en la aurícula izquierda) sea de 15 mmHg o menos y que la resistencia vascular pulmonar calculada sea superior a 3 unidades Wood (unidad Wood = [presión en la arteria pulmonar menos presión de enclavamiento capilar pulmonar media] dividida por gasto cardíaco).[1] El síndrome de hipertensión arterial pulmonar (tabla 68-1)[2] se produce cuando se limita el flujo sanguíneo por la circulación pulmonar, lo que ocasiona aumentos patológicos de la resistencia vascular pulmonar y, en última instancia, insuficiencia ventricular derecha. La hipertensión pulmonar también puede ser consecuencia de muchas otras enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardíaca izquierda (cap. 58), diversas enfermedades del parénquima pulmonar y enfermedad tromboembólica (cap. 98).

EPIDEMIOLOGÍA

La presión arterial pulmonar normal es de 20/10 (media de 15) mmHg en reposo al nivel del mar, y sube a 30/13 (media de 20) mmHg con el ejercicio leve. Las presiones aumentan con la altitud, y a unos 4.600 metros las presiones normales en la arteria pulmonar son de aproximadamente 38/14 (media de 20) mmHg. La presión arterial pulmonar sistólica crece gradualmente con la edad, y por cada 10 mmHg de aumento, el riesgo de muerte se multiplica por 2,7.

La hipertensión arterial pulmonar idiopática, anteriormente denominada hipertensión pulmonar primaria, es el prototipo de la hipertensión arterial pulmonar de grupo 1. Esta enfermedad afecta más a las mujeres que a los hombres, en proporción de 2:1. Puede aparecer a cualquier edad, pero la media de inicio es de 37 años. La prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar está entre 15 y 26 casos por millón de personas. La hipertensión arterial pulmonar hereditaria se da en un contexto familiar, y se debe casi siempre (70%) a una mutación del receptor de la proteína morfogénica ósea de tipo 2. (Véase «Biopatología».)

La hipertensión arterial pulmonar inducida por fármacos y toxinas se ha asociado casi con total claridad a los anorexígenos, como el aminorex, la fenfluramina y la dexfenfluramina. Aunque estos fármacos ya no se utilizan, hay estudios observacionales que indican que relacionan las anfetaminas, la metanfetaminas y el L-triptófano con la aparición de hipertensión arterial pulmonar.

Uno de los tipos más frecuentes de hipertensión arterial pulmonar de grupo 1 se da en el contexto de las conectivopatías. Por ejemplo, la prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerodermia (cap. 267) es del 7-12%. Es menos frecuente en el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), la artritis reumatoide (cap. 264) y otras vasculitis sistémicas (cap. 270). La hipertensión arterial pulmonar es una complicación infrecuente pero bien definida de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 391) y su prevalencia, del 0,5% en esos pacientes, no ha variado con la generalización del tratamiento antirretroviral altamente activo. En estudios hemodinámicos prospectivos se ha demostrado que el 2-6% de los pacientes con hipertensión portal (cap. 153) presentan hipertensión arterial pulmonar, aunque el motivo de esta asociación no está claro.

Un porcentaje significativo de los pacientes con cortocircuitos entre la circulación sistémica y la pulmonar no tratados, habitualmente debidos a cardiopatías congénitas

TABLA 68-1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA ACTUALIZADA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

GRUPO 1
Hipertensión arterial pulmonar
Hipertensión arterial pulmonar idiopática
Hipertensión arterial pulmonar hereditaria
BMPR2
ALK1, endoglina, SMAD9, CAV1, KCNK3
Desconocida
Hipertensión pulmonar inducida por fármacos y toxinas
Asociada a
Conectivopatías
Infección por el VIH
Hipertensión portal
Cardiopatías congénitas
Esquistosomiasis
Enfermedad venosa oclusiva pulmonar o hemangiomatosis de los capilares pulmonares
Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
GRUPO 2
Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda
Disfunción sistólica
Disfunción diastólica
Valvulopatía
Obstrucción del flujo de entrada o salida del corazón izquierdo congénita o adquirida
GRUPO 3
Hipertensión pulmonar debida a neumopatías o hipoxia
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Neumopatía intersticial
Otras neumopatías con patrones mixtos de restricción y obstrucción
Respiración que se altera con el sueño
Trastornos por hipoventilación alveolar
Exposición crónica a grandes altitudes
Anomalías del desarrollo
Hernia diafragmática congénita
Displasia broncopulmonar
GRUPO 4
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
GRUPO 5
Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no aclarados
Trastornos hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar con células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
Trastornos metabólicos: enfermedad por acumulación de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
Otros: hipertensión arterial pulmonar segmentaria, obstrucción tumoral, fibrosis mediastínica, insuficiencia renal crónica

ALK1 = cinasa parecida al receptor de la activina 1; BMPR2 = receptor de la proteína morfogenética ósea de tipo 2; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.
Tomado de Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-D41.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(cap. 69), presentan hipertensión arterial pulmonar. La exposición persistente de la vasculatura pulmonar a la elevación del flujo y la presión de la sangre ocasiona una elevación de la resistencia vascular pulmonar. En algunos casos, el síndrome de Eisenmenger (cap. 69), en el que se invierte el flujo a través de la comunicación, produce un cortocircuito de derecha a izquierda. La enfermedad venosa oclusiva pulmonar (cap. 98) y la hemangiomatosis capilar pulmonar son trastornos infrecuentes que afectan directamente a la vasculatura pulmonar. La presentación de cada una de ellas es similar a la hipertensión arterial pulmonar, pero el pronóstico es especialmente malo.

Probablemente, la hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda representa la causa más frecuente de hipertensión pulmonar que se observa en la práctica (pacientes del grupo 2). Los trastornos ventriculares (cap. 58) o valvulares (cap. 75) del lado izquierdo pueden aumentar la presión en la aurícula izquierda, que se transmite a la vasculatura pulmonar. A menudo, el gradiente transpulmonar y la resistencia vascular pulmonar son normales. En tales casos, el tratamiento óptimo de la cardiopatía izquierda ocasiona una reducción de las presiones de llenado del corazón izquierdo y, en consecuencia, una reducción de las presiones en la arteria pulmonar. En ocasiones, los pacientes con cardiopatía izquierda presentan una elevación de la presión en la arteria pulmonar superior a la prevista en función de la elevación de las presiones de llenado en el corazón izquierdo, con un gradiente transpulmonar de más de 12 mmHg y una resistencia vascular pulmonar de más de 3 unidades Wood. Esta diferencia puede deberse a un aumento del tono vasomotor de la arteria pulmonar o al remodelado de la vasculatura pulmonar en el contexto de una elevación persistente de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

Los pacientes del grupo 3 presentan hipertensión pulmonar debido a enfermedades pulmonares o a hipoxia. Los trastornos que causan hipoxemia (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica [cap. 88], neumopatía intersticial [cap. 92], respiración alterada por el sueño [cap. 100]) pueden provocar hipertensión pulmonar, aunque la elevación de la presión tiende a ser modesta, con una presión media en la arteria pulmonar de 25 a 35 mmHg. Las observaciones basadas en la ecocardiografía han indicado que hasta el 80% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis pulmonar idiopática presentan elevación de las presiones de la arteria pulmonar. El 40-50% de los pacientes con neumopatía parenquimatosa más avanzada que se hacen una evaluación para decidir sobre una intervención de reducción del volumen pulmonar o de trasplante de pulmón, presentan hipertensión pulmonar en el momento del cateterismo cardíaco derecho. La mayor parte de las veces las elevaciones de las presiones en la arteria pulmonar son modestas, pero un pequeño porcentaje de los pacientes muestran elevaciones más sustanciales.

Los pacientes del grupo 4 presentan hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (cap. 98), que se debe diferenciar de los otros grupos porque el tratamiento es muy diferente. Aproximadamente el 4% de los pacientes que han padecido una embolia pulmonar aguda evolucionan a hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Aproximadamente la mitad de los que terminan por recibir el diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no presentan antecedentes conocidos de embolia pulmonar aguda. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica afecta igualmente a ambos sexos y a todos los grupos de edad, con una mediana de 63 años.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la hipertensión arterial pulmonar es compleja y no se conoce del todo (e-fig. 68-1). Su fenotipo se caracteriza por la disfunción endotelial, la reducción del cociente entre apoptosis y proliferación en los miocitos lisos de la arteria pulmonar, y el engrosamiento de una adventicia desordenada, por un exceso de activación de las metaloproteasas de la adventicia. Muchas veces, la enfermedad vascular pulmonar se origina por la interacción entre un estado de predisposición y uno o varios estímulos incitantes, un concepto que se denomina «hipótesis de varios estímulos».

En la hipertensión arterial pulmonar de grupo 1, los pacientes presenten una panvasculopatía, que afecta predominantemente a las arteriolas pulmonares pequeñas. Se caracteriza por diversas anomalías arteriales, a saber, hiperplasia de la íntima, hipertrofia de la media, proliferación de la adventicia, trombosis *in situ,* diversos grados de inflamación y lesiones plexiformes. Un paciente determinado puede manifestar todas estas lesiones o solo algunas de ellas, y la distribución de las lesiones puede ser difusa o focal.

El defecto genético mejor caracterizado en la hipertensión arterial pulmonar hereditaria es el del receptor de la proteína morfogenética del hueso de tipo 2, que forma parte de la familia de transducción de señales del factor de transformación del crecimiento β (TGF-β). También se han identificado mutaciones en la cinasa parecida al receptor de la activina de tipo 1, o endoglina, habitualmente en familias con telangiectasia hemorrágica hereditaria coexistente. Con menor frecuencia, las mutaciones en esa cinasa se detectan en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, también predominantemente con esa modalidad de telangiectasia concomitante (cap. 173). Las mutaciones en otros genes (BMPR1B, caveolina 1 y SMAD9), todos ellos implicados en la vía de transducción de señales del TGF-β, son considerablemente menos comunes. Una nueva canalopatía de KCNK3, identificada en casos familiares e idiopáticos de hipertensión pulmonar, es la primera indicación de que la enfermedad puede implicar factores en apariencia independientes de la transducción de señales del TGF-β.

El desequilibrio en la producción o el metabolismo de mediadores vasoactivos en la vasculatura pulmonar se traduce en una reducción de la prostaciclina y el óxido nítrico, que tienen propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas, y un aumento del tromboxano y de la endotelina, que son vasoconstrictores además de mitógenos. La reducción de la óxido sintasa en la hipertensión arterial pulmonar disminuye la concentración del óxido nítrico y, posteriormente, la producción de monofosfato de guanosina cíclico. La endotelina 1 es un potente vasoconstrictor y mitógeno de los miocitos lisos que puede contribuir al desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar. La prostaciclina sintasa disminuye en la hipertensión pulmonar, de forma que la producción de la prostaciclina, que es un vasodilatador con potentes efectos antiproliferativos, no es adecuada. Otras aberraciones afectan a los canales del potasio que dependen del voltaje y a las vías de la serotonina. También se han descrito trastornos de las vías de la inflamación y de la coagulación.

También se observan cambios crónicos en la vasculatura pulmonar, a consecuencia de otros tipos de hipertensión pulmonar. La elevación crónica de las presiones de llenado del corazón izquierdo produce una transmisión retrógrada de la presión al sistema venoso pulmonar, y desencadena la vasoconstricción del lecho arterial pulmonar. Desde el punto de vista histológico, las venas se engruesan de manera anómala, y se forma una neoíntima. Como datos secundarios también se observan hipertrofia de la media y engrosamiento de la neoíntima en el lado arterial de la circulación pulmonar. Estos cambios pueden revertirse con tratamientos que ocasionan una reducción crónica de las presiones de llenado del corazón izquierdo.

En la enfermedad del parénquima pulmonar, los cambios en los vasos arteriales pulmonares distales están relacionados con la hipoxia. Esta induce la muscularización de los vasos distales y la hipertrofia de la media de los vasos más proximales. No se observa formación de neoíntima ni desarrollo de lesiones plexiformes.

Muchas veces, la anatomía patológica de la hipertensión pulmonar tromboembólica es distinta de la correspondiente a la hipertensión arterial pulmonar idiopática. A menudo, las lesiones son más variables, de forma que algunas vías arteriales quedan relativamente intactas y otras muestran trombosis vasculares recanalizadas. No obstante, la afectación de los microvasos distales, en particular cuando se han producido trombosis en arterias subsegmentarias, puede parecerse a la hipertensión arterial pulmonar idiopática, con la formación de lesiones plexiformes.

Fisiopatología

Para hacer frente a los aumentos del flujo sanguíneo pulmonar, el lecho vascular pulmonar normal tiene una notable capacidad de dilatación y de reclutamiento de vasos que no se utilizan habitualmente. En la hipertensión pulmonar, la presión en la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar aumentan en reposo, y más aun con el esfuerzo. En respuesta a este aumento de la poscarga, la pared del ventrículo derecho, que normalmente es muy delgada, se hipertrofia y este termina por dilatarse. Al principio del proceso, el ventrículo derecho puede ser capaz de mantener el gasto cardíaco normal en reposo, aunque quizá no pueda aumentar el gasto cardíaco con el ejercicio, por lo que aparece disnea de esfuerzo. A medida que evoluciona la enfermedad, la disfunción del ventrículo derecho puede progresar hasta el punto de alterar el gasto cardíaco en reposo. La función del ventrículo derecho es un determinante fundamental de la capacidad funcional y del pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar. Aunque el ventrículo izquierdo no se ve afectado por la propia enfermedad vascular pulmonar, la dilatación progresiva del ventrículo derecho puede alterar el llenado del izquierdo y originar un leve aumento de la presión de llenado de este. El mecanismo fisiopatológico de la hipertensión pulmonar relacionada con el corazón izquierdo y con la neumopatía se ve complicado por estos trastornos subyacentes.

Los dos mecanismos de muerte más frecuentes son la insuficiencia progresiva del ventrículo derecho y la muerte súbita. La insuficiencia ventricular derecha, puesta de manifiesto por la elevación de la presión venosa yugular, el edema de las extremidades inferiores y en ocasiones por la ascitis, también puede acompañarse de una reducción del flujo anterógrado, por lo que el llenado del ventrículo izquierdo no es adecuado. De ello pueden derivarse hipotensión, hipoperfusión e insuficiencia renal. Otras posibles causas de muerte son la neumonía, la sepsis y la embolia pulmonar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

Al principio la disnea, que es el síntoma más habitual de la hipertensión pulmonar, puede atribuirse a trastornos subyacentes como la insuficiencia cardíaca o una neumopatía obstructiva, pero la disnea de la hipertensión pulmonar suele evolucionar de manera insidiosa y es reproducible. La disnea se clasifica con el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que es similar al de la New York Heart Association para la angina y la insuficiencia cardíaca (v. tabla 51-5), y puede evolucionar a disnea en reposo.

Otros síntomas habituales de la hipertensión son cansancio, mareo leve, dolor torácico (cap. 51) y palpitaciones (caps. 51 y 62). El síncope (cap. 62), que siempre supone mal pronóstico, suele ser de esfuerzo; se debe a la incapacidad del ventrículo derecho de aumentar el gasto cardíaco para atender la actividad física. Los síntomas

booksmedicos.org

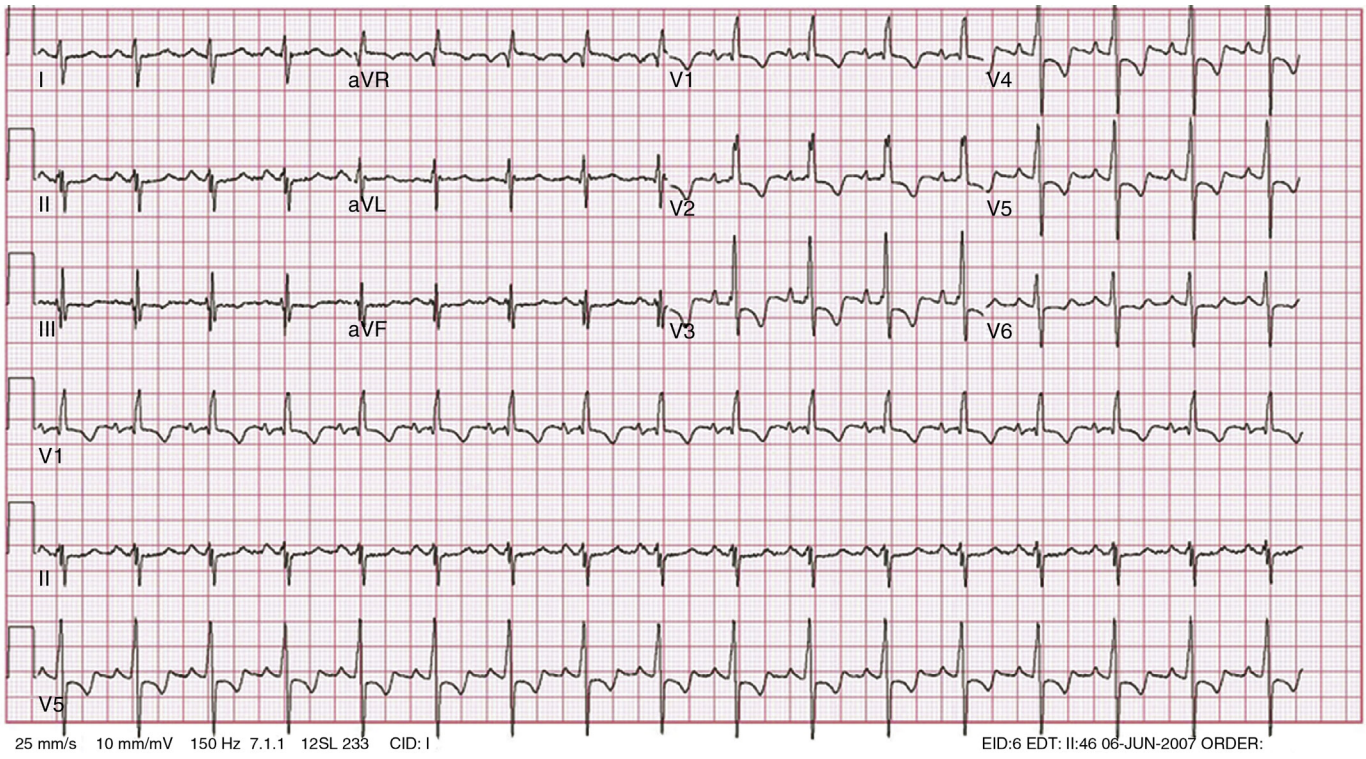

FIGURA 68-1. **Electrocardiograma en el que se aprecian ritmo sinusal, desviación del eje a la derecha e hipertrofia ventricular derecha con un patrón de sobrecarga.**

de la insuficiencia cardíaca derecha, como el edema y la ascitis, implican avance de la enfermedad.

Los síntomas inespecíficos de hipertensión pulmonar a menudo explican su tardío reconocimiento. En varias revisiones, el retraso entre la aparición de síntomas y el diagnóstico llega a los 2 años.[3]

Muchas veces los pacientes tienen síntomas asociados a su enfermedad subyacente, que habitualmente está muy avanzada cuando aparece la hipertensión arterial pulmonar. Por ejemplo, es frecuente que los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda (grupo 2) presenten disnea paroxística nocturna y ortopnea. Los pacientes con hipertensión pulmonar relacionada con neumopatía hipóxica (grupo 3) pueden presentar tos, producción de esputo o sibilancias. Los síntomas clínicos de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica se asemejan a los de la hipertensión arterial pulmonar idiopática, excepto porque el edema y la hemoptisis son más frecuentes en la primera, mientras que el síncope lo es en la segunda.

Exploración física

La distensión de las venas yugulares (v. fig. 51-3) puede deberse a insuficiencia ventricular derecha, y las ondas v prominentes (v. fig. 51-4) pueden deberse a una insuficiencia tricuspídea. La intensidad del latido carotídeo puede darnos algún dato del gasto cardíaco. En la hipertensión pulmonar, el dato típico de la exploración física es un componente pulmonar alto del segundo ruido cardíaco, que es reflejo de las elevadas presiones pulmonares que aumentan la fuerza de cierre de la válvula pulmonar. La palpación esternal suele poner de manifiesto un impulso paraesternal a medida que el ventrículo derecho hipertrófico y con sobrecarga de volumen oblitera el espacio aéreo retroesternal. Un cuarto ruido ventricular derecho es reflejo del llenado diastólico del ventrículo derecho hipertrofiado y no distensible, parecido al cuarto ruido cardíaco izquierdo que se puede oír en pacientes con hipertensión sistémica e hipertrofia ventricular izquierda. En pacientes con hipertensión pulmonar moderada a severa es frecuente oír un soplo de regurgitación tricuspídea, que es holosistólico, se localiza en el borde esternal inferior izquierdo y aumenta con la inspiración. Otros hallazgos de la auscultación pueden consistir en un clic sistólico inicial y un soplo de insuficiencia pulmonar. A menudo, un tercer ruido de ventrículo derecho implica que la enfermedad está avanzada y que existe insuficiencia cardíaca derecha. Otros signos compatibles con insuficiencia ventricular derecha son hepatomegalia, edema periférico (v. fig. 51-7), ascitis, hipotensión, disminución de la presión del pulso y extremidades frías.

Otros hallazgos físicos pueden aportar información sobre la etiología de la hipertensión pulmonar. Por ejemplo, la cianosis central y las acropaquias pueden indicar la existencia de un cortocircuito intracardíaco y de fisiología de Eisenmenger. La esclerodactilia, las telangiectasias (v. fig. 267-3), la artritis, el fenómeno de Raynaud (v. fig. 80-7) y las erupciones cutáneas pueden alentar la sospecha de que exista una conectivopatía subyacente. La esplenomegalia, las arañas vasculares, el eritema plantar (v. fig. 146-2), la ictericia (v. fig. 146-1) y las cabezas de medusa pueden apuntar a la hipertensión portal como causa. Los signos de insuficiencia cardíaca izquierda, como congestión pulmonar, tercer sonido cardíaco en el corazón izquierdo o datos de valvulopatía mitral o aórtica en la auscultación, pueden señalar la presencia de hipertensión pulmonar como resultados de la cardiopatía izquierda. Los estertores finos, el uso de músculos accesorios, la sibilancias, la espiración prolongada y la tos productiva pueden denotar una hipertensión pulmonar de grupo 3 como resultado de una neumopatía hipóxica. Los ruidos en los vasos pulmonares indican hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial se hace con un electrocardiograma (ECG) y una radiografía de tórax.[4] En el ECG podemos observar desviación del eje a la derecha, dilatación del ventrículo derecho, dilatación de la aurícula derecha y cambios del segmento ST y la onda T en precordiales derechas, reflejo de la sobrecarga del ventrículo derecho (fig. 68-1). En la radiografía de tórax puede observarse una dilatación proximal de las arterias pulmonares (v. fig. 56-6) con una desaparición o poda periférica de la vasculatura pulmonar (fig. 68-2A). La radiografía lateral puede poner de manifiesto la disminución del espacio aéreo retroesternal como resultado de la dilatación del ventrículo derecho (fig. 68-2B).

Si, según la historia clínica, la exploración física, el ECG y la radiografía de tórax, existe la sospecha razonable de que se trata de hipertensión pulmonar, deberán llevarse a cabo una serie de pruebas diagnósticas (fig. 68-3) que suelen empezar con un ecocardiograma; el resto de pruebas dependen del subtipo de paciente. El ecocardiograma aporta datos no solo de la presencia de hipertensión pulmonar, sino también de la presencia de trastornos habituales del corazón izquierdo que pueden ocasionar hipertensión pulmonar. Los hallazgos de la ecocardiografía bidimensional que deben hacer pensar en una elevación de las presiones en la arteria pulmonar son la dilatación de la aurícula derecha, la dilatación del ventrículo derecho, el aplanamiento del tabique interventricular y un ventrículo izquierdo relativamente vacío (fig. 68-4). Se puede calcular la presión sistólica del ventrículo izquierdo a partir de la velocidad del chorro de la insuficiencia tricuspídea, utilizando la ecuación de Bernoulli modificada (cap. 55) (fig. 68-5), aunque no siempre es posible obtener una estimación fiable de la presión sistólica ventricular derecha, y esta medición es proclive al error, sobre todo en pacientes con neumopatías parenquimatosas.

El ecocardiograma también es útil para determinar causas izquierdas de la hipertensión pulmonar, como disfunción sistólica, disfunción diastólica y valvulopatías. En ocasiones, esta evaluación pone de manifiesto una cardiopatía congénita desconocida hasta ese momento. En aproximadamente el 25% de los pacientes puede que un foramen oval permanente hasta entonces mínimo permita que la sangre de la aurícula derecha pase a la izquierda, debido a la elevada resistencia vascular pulmonar, lo que empeora la oxigenación sistémica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

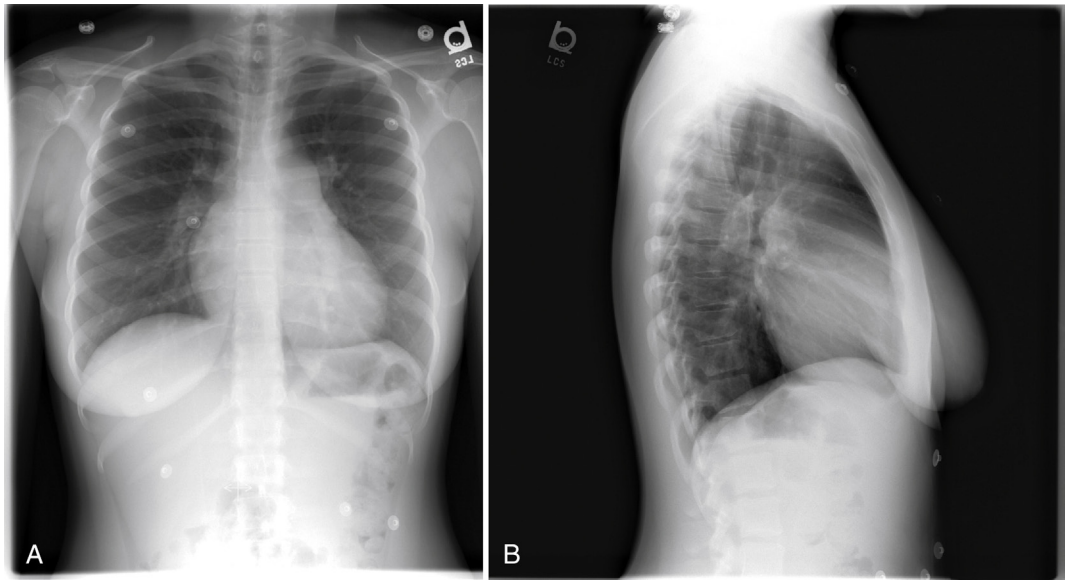

FIGURA 68-2. Radiografías de tórax posteroanterior (A) y lateral (B) en las que se observa dilatación de las arterias pulmonares proximales y del ventrículo derecho.

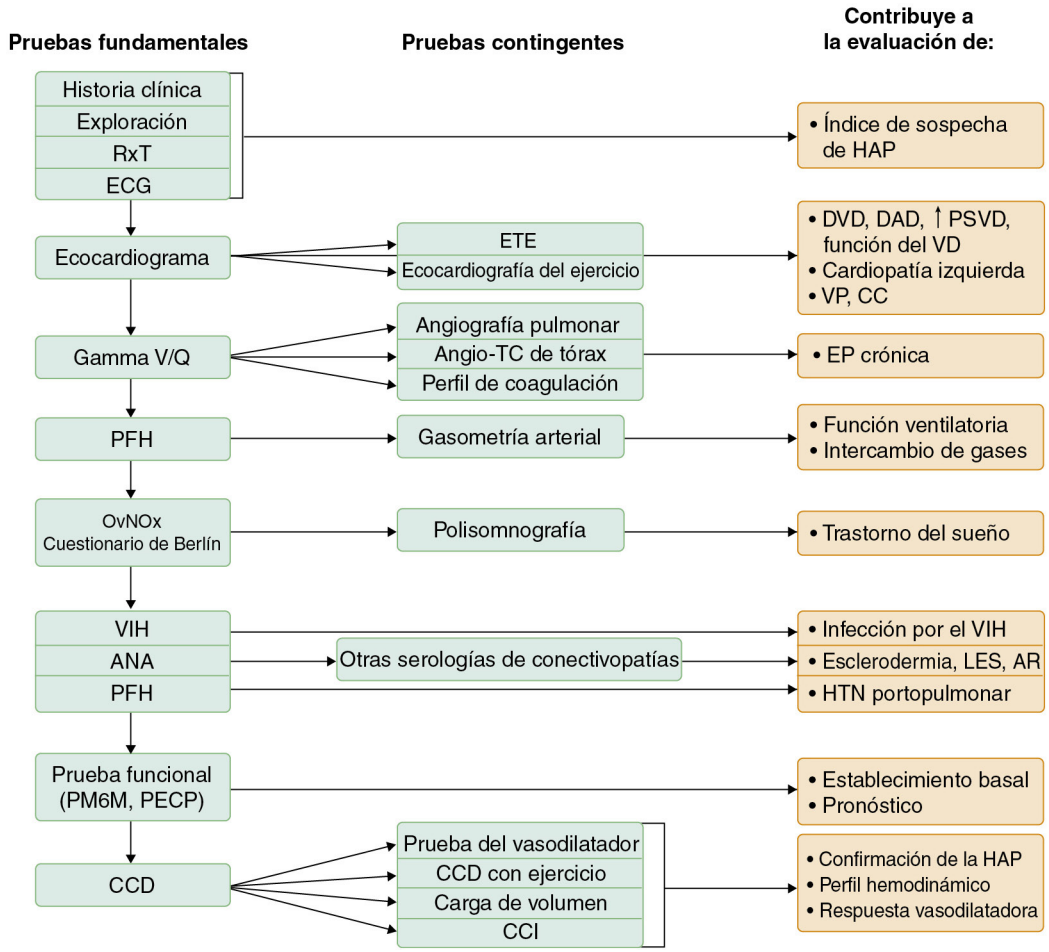

FIGURA 68-3. Diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). El orden de las pruebas puede variar en función de la procedencia de la sospecha de HAP. No obstante, el diagnóstico de HAP precisa que determinados datos respalden un diagnóstico concreto. Además, el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) se obtiene descartando todas las demás posibilidades razonables. Se consideran *pruebas fundamentales* a las que resultan esenciales para establecer el diagnóstico de cualquier tipo de HAP, por la identificación de criterios de una enfermedad asociada o por la exclusión de diagnósticos distintos de la HAPI. Para lograr un diagnóstico definitivo y una caracterización basal es necesario llevar a cabo todas las pruebas fundamentales. Una anomalía en una prueba (como una neumopatía obstructiva en las pruebas de función pulmonar [PFP]) no descarta el hecho que otra anomalía (una enfermedad tromboembólica crónica en la gammagrafía de ventilación y perfusión [V/Q] y una angiografía pulmonar) contribuya o predomine. Las *pruebas contingentes* se recomiendan para aclarar o confirmar los resultados de las pruebas fundamentales, y solo es preciso realizarlas en el contexto clínico adecuado. La *combinación* de pruebas fundamentales y contingentes adecuadas contribuye a la evaluación de los diagnósticos diferenciales de la columna de la derecha. Para lograr el diagnóstico definitivo puede ser preciso realizar evaluaciones específicas adicionales que no se han recogido necesariamente en esta directriz general. ANA = anticuerpos antinucleares; AR = artritis reumatoide; CC = cardiopatía congénita; CCD = cateterismo cardíaco derecho; CCI = cateterismo cardíaco izquierdo; DAD = dilatación de la aurícula derecha; DVD = dilatación del ventrículo derecho; ECG = electrocardiograma; EP = embolia pulmonar; ETE = ecocardiografía transesofágica; gamma V/Q = gammagrafía de ventilación y perfusión pulmonar; HTN = hipertensión; LES = lupus eritematoso sistémico; PECP = prueba de ejercicio cardiopulmonar; PFH = pruebas de función hepática; PM6M = prueba de marcha de 6 minutos; PSVD = presión sistólica en el ventrículo derecho; RxT = radiografía de tórax; TC = tomografía computarizada; VD = ventrículo derecho; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; VP = valvulopatía. (Tomado de McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1573-1619.)

booksmedicos.org

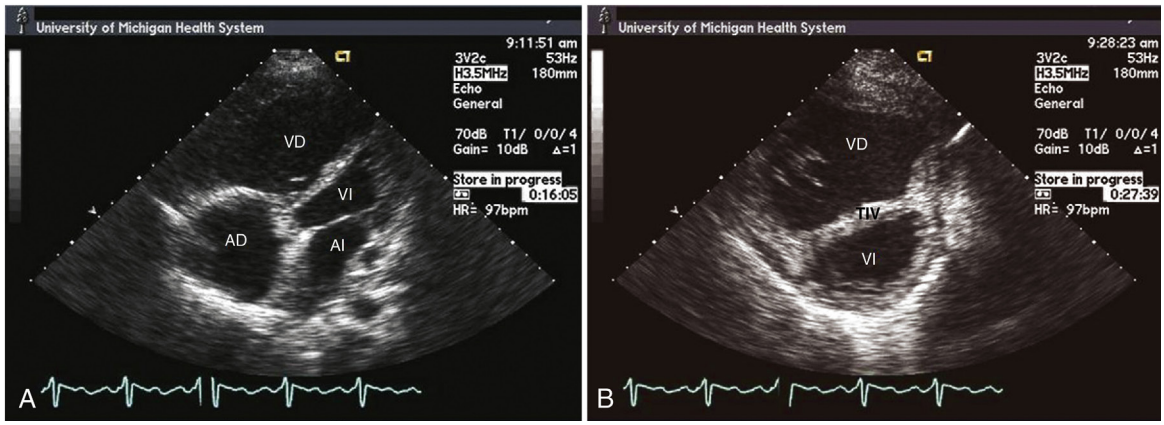

FIGURA 68-4. Imágenes de ecocardiograma. A. Proyección de cuatro cámaras. Dilatación de la aurícula derecha (AD) y dilatación del ventrículo derecho (VD). La aurícula izquierda (AI) y el ventrículo izquierdo (VI) son pequeños y se observan relativamente vacíos. **B.** Vista de eje menor. Se observa dilatación del VD. La presión y la sobrecarga de volumen del VD provocan el aplanamiento del tabique interventricular (TIV).

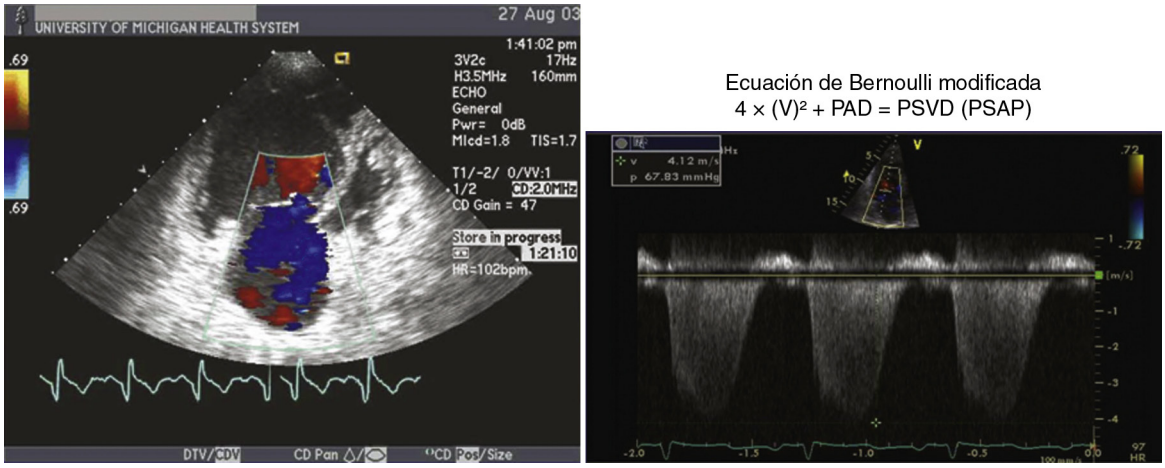

FIGURA 68-5. Cálculo de la presión en la arteria pulmonar a partir de la velocidad del chorro de insuficiencia tricúspide. PAD = presión en la aurícula derecha; PSAP = presión sistólica en la arteria pulmonar; PSVD = presión sistólica en el ventrículo derecho; V = velocidad del chorro de insuficiencia tricúspide (m/s).

En un paciente con disnea inexplicada y datos de hipertensión pulmonar en el ecocardiograma, es preciso descartar una hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.[5] La prueba de elección para evaluarla es la gammagrafía de ventilación y perfusión (V/Q) (v. fig. 98-4), en la que se suelen apreciar múltiples defectos de perfusión que no se corresponden con la ventilación. Aunque la tomografía computarizada (TC) helicoidal es excelente para evaluar una embolia pulmonar aguda, en ocasiones no permite detectar la enfermedad tromboembólica crónica accesible por vía quirúrgica. Si alguna de estas pruebas detecta una anomalía, puede ser necesario practicar una angiografía pulmonar para determinar si el diagnóstico es de enfermedad tromboembólica crónica y, en tal caso, si se puede operar.

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, las pruebas de función pulmonar pueden mostrar un trastorno restrictivo leve y una pequeña reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Los pacientes con enfermedades del grupo de la esclerodermia tienden a presentar reducciones más sustanciales de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, lo que incluso puede preceder a la aparición de la hipertensión pulmonar. Las pruebas de función pulmonar pueden poner de manifiesto una neumopatía obstructiva o restrictiva; puede ser necesario obtener una TC de tórax. La oximetría durante el sueño es útil para detectar la apnea del sueño obstructiva (cap. 100). Si está indicado, puede ser preciso hacer una polisomnografía completa.

A la vista de las asociaciones conocidas, se recomienda hacer un análisis de anticuerpos antinucleares y la prueba del VIH, además de pruebas de función hepática para determinar si hay hepatopatía crónica. Es útil hacer un estudio de la capacidad funcional, casi siempre la prueba de marcha de 6 minutos, para evaluar la gravedad de la enfermedad, determinar la posible necesidad de oxígeno y establecer un valor basal con el que comparar ulteriores variaciones de la capacidad de ejercicio debidas a las intervenciones médicas. La alta prevalencia de hipertensión pulmonar en pacientes con esclerodermia sirve como estímulo para proceder al cribado ecocardiográfico de esta población de alto riesgo, para establecer un diagnóstico precoz.[6]

Si la evaluación no invasiva nos hace sospechar de la presencia de hipertensión arterial pulmonar, el diagnóstico debe confirmarse con un cateterismo cardíaco derecho para medir la presión en la aurícula y el ventrículo derechos, las presiones en la arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media), la presión de enclavamiento arterial pulmonar (reflejo de la presión telediastólica ventricular izquierda o de la presión en la aurícula izquierda), el gasto y el índice cardíacos, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistémica y la saturación de oxígeno en la vena cava superior, en la vena cava inferior, en la arteria pulmonar y en una arteria sistémica. A partir de estos datos se pueden calcular la resistencia vascular pulmonar y la vascular sistémica, se puede confirmar la función del ventrículo derecho y se puede confirmar o descartar la existencia de cortocircuitos intracardíacos o intrapulmonares.

No obstante, en pacientes con cardiopatía izquierda o neumopatía parenquimatosa, antes de considerar el cateterismo del corazón derecho hay que administrar el tratamiento óptimo de la enfermedad subyacente. En caso de sospecha de enfermedad tromboembólica crónica se suele practicar un cateterismo del corazón derecho y una angiografía pulmonar (cap. 98) para confirmar la indicación de la intervención y evaluar su riesgo.

La medición de la presión de enclavamiento, que es un estimador indirecto de la presión en la aurícula izquierda en ausencia de obstrucción de las venas pulmonares, es útil para descartar la hipertensión pulmonar causada por una cardiopatía izquierda o, en casos excepcionales, una enfermedad oclusiva venosa pulmonar. Si no es posible obtener un registro óptimo de la presión de enclavamiento, o si hay alguna duda sobre la exactitud de dicho registro, se medirá la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

Muchas veces se realiza una prueba aguda con un vasodilatador en el momento del cateterismo derecho inicial, no solo por sus implicaciones en el pronóstico, sino también para identificar a los pacientes que pueden ser candidatos al tratamiento con antagonistas del calcio. Aunque los datos sobre la prueba aguda con vasodilatadores y el tratamiento con antagonistas del calcio están estrictamente limitados a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, muchas veces se emplea la prueba de vasodilatación aguda en pacientes con otros tipos de hipertensión arterial pulmonar. Pero la prueba aguda con vasodilatadores no está indicada y puede ser perjudicial en pacientes con elevación significativa de las presiones de llenado izquierdas, porque se puede producir un edema pulmonar.

Los tres fármacos que más se utilizan en la vasodilatación aguda en el laboratorio de cateterismo cardíaco son el óxido nítrico inhalado, el epoprostenol intravenoso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y la adenosina intravenosa. Se considera positiva la respuesta a un vasodilatador administrado de forma aguda si se da una reducción de la presión media en la arteria pulmonar de al menos 10 mmHg, hasta dejarla por debajo de 40 mmHg sin que disminuya el gasto cardíaco. Si un paciente cumple estos criterios, es razonable hacer un intento de tratamiento con antagonistas del calcio.

Por desgracia, el cumplimiento de los protocolos publicados para el diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar es pésimo. Entre las pruebas que, equivocadamente, no se realizan lo suficiente, se cuentan la gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión (57%), la serología del VIH (29%) y los estudios serológicos de conectivopatías (50%).[7] El 10% de los pacientes son diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar sin confirmación mediante cateterismo del corazón derecho, y solo una minoría de los tratados con antagonistas del calcio cumplen los criterios de probable respuesta aguda.

TRATAMIENTO Tto

Medidas generales

El asesoramiento básico y la instrucción de los pacientes son componentes importantes de la asistencia en la hipertensión arterial pulmonar. Se aconseja que los pacientes practiquen ejercicio aeróbico de nivel bajo, como caminar, según su tolerancia, y que se inscriban en programas de rehabilitación pulmonar intensiva. Deben evitar realizar esfuerzos físicos intensos o ejercicios isométricos, que pueden provocar un síncope de esfuerzo. La exposición a altitudes elevadas contribuye a la vasoconstricción pulmonar hipóxica, que quizá no se tolere bien. Se aconseja una dieta con poco sodio (< 2.400 mg al día), particularmente importante para controlar el volumen en pacientes con insuficiencia ventricular derecha. Se aconseja recibir las vacunas habituales, como las de gripe y neumonía neumocócica (cap. 18). Dado que la hipoxia es un potente vasoconstrictor pulmonar, se recomienda administrar oxígeno suplementario para mantener la saturación por encima del 92% en reposo, con ejercicio y durante el sueño. En pacientes con cortocircuitos intracardíacos y fisiología de Eisenmenger (cap. 69) en ocasiones no se logra este objetivo.

Se aconseja a las mujeres con hipertensión arterial pulmonar que eviten quedarse embarazadas, porque las fluctuaciones hemodinámicas del embarazo, el parto, el alumbramiento y el posparto implican riesgo vital. En un reciente estudio de 26 mujeres con hipertensión pulmonar bien controlada y cuyos embarazos fueron supervisados en centros altamente especializados, tres murieron, una desarrolló insuficiencia cardíaca derecha resistente que requirió trasplante de corazón-pulmón, dos sufrieron abortos espontáneos y a seis les fue inducido el aborto.[8] En conjunto, el 62% de los embarazos concluyeron con el alumbramiento de niños sanos sin complicaciones maternas. Las directrices vigentes continúan recomendando evitar el embarazo, o interrumpirlo, en mujeres con hipertensión arterial pulmonar, aunque la derivación a un centro especializado puede considerarse previamente. En el momento del diagnóstico, las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre opciones anticonceptivas.

Tratamiento de fondo

Según varias series de observaciones no controladas de pacientes con hipertensión pulmonar principalmente idiopática, las recomendaciones de consenso aconsejan utilizar warfarina ajustada a un índice normalizado internacional (INR) de 1,5 a 2,5 en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática. Los diuréticos (p. ej., furosemida en dosis inicial de 20 mg, que se irá aumentando en función de las necesidades) están indicados en el tratamiento de la sobrecarga de volumen del ventrículo derecho; en algunos pacientes puede ser necesario administrar diuréticos por vía intravenosa. Hay que controlar estrechamente los electrólitos en suero y la función renal. Rara vez se utiliza la digoxina (0,125-0,25 mg al día) en pacientes con insuficiencia ventricular derecha y gasto cardíaco bajo, y en pacientes con arritmias auriculares, aunque existen poco datos; si el paciente presenta algún indicio de toxicidad por digoxina, se suspenderá su administración porque la relación entre riesgos y beneficios es desfavorable.

Tratamiento vasodilatador

El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar ha evolucionado sensiblemente, en parte por los avances en el conocimiento de la enfermedad y por la disponibilidad de fármacos dirigidos contra alteraciones biopatológicas conocidas (fig. 68-6).[A1]

Antagonistas del calcio

Aproximadamente el 7% de los pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar idiopática responden de manera favorable a la prueba aguda de vasodilatación, y su pronóstico con los antagonistas del calcio es excelente. Los antagonistas del calcio que más se utilizan son de larga duración: nifedipino (90-180 mg al día), diltiacem (360-720 mg al día) y amlodipino (10-20 mg al día). Debe evitarse el verapamilo por sus posibles efectos inotrópicos negativos. Ha de hacerse un seguimiento minucioso de la inocuidad y la eficacia de este tratamiento en los pacientes. Si un paciente que cumple los requisitos de respuesta aguda no mejora a la clase funcional I o II de la OMS con el tratamiento con antagonistas del calcio, no debe pensarse que se trata de un respondedor crónico, sino que debe recibir otro tratamiento específico para la hipertensión arterial pulmonar alternativo o adicional.

Tratamientos dirigidos

En ensayos clínicos, el epoprostenol intravenoso mejora la clase funcional, la resistencia al ejercicio, la hemodinámica y la supervivencia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, y también mejora la tolerancia al ejercicio y la hemodinámica en pacientes con hipertensión arterial pulmonar relacionada con el grupo de enfermedades de la esclerodermia. En estudios no controlados también se ha informado que el epoprostenol intravenoso ha tenido efectos favorables en pacientes con numerosas formas de hipertensión arterial pulmonar. En series de observaciones se ha constatado que la supervivencia a largo plazo es mayor en los pacientes tratados con epoprostenol intravenoso que en los controles históricos. El epoprostenol debe administrarse mediante infusión intravenosa continua, empezando en el hospital con una dosis inicial de 2 ng/kg/min, que se aumenta en función de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar y de los efectos secundarios del tratamiento. Los pacientes deben aprender las técnicas de preparación estéril de la medicación, el funcionamiento de la bomba de infusión ambulatoria y los cuidados del catéter venoso central. Aunque la administración debe individualizarse al máximo, los pacientes que reciben monoterapia suelen precisar dosis de mantenimiento de 25-40 ng/kg/min. Los efectos secundarios habituales son cefalea, dolor mandibular, rubefacción, náuseas, diarrea, erupción cutánea y dolor musculoesquelético. Las infecciones y la interrupción de la infusión pueden poner la vida en peligro.

El treprostinil por vía subcutánea puede permitir un aumento de la tolerancia del ejercicio pequeño pero estadísticamente significativo. La principal limitación de este tratamiento es el dolor y el eritema en el punto de la inyección subcutánea, una complicación que se observa en el 85% de los pacientes. El treprostinil oral (comenzando con 0,25 mg dos veces al día con las comidas, y aumentando hasta 12 mg dos veces al día con las comidas, si se toleran) es también moderadamente eficaz como monoterapia.[A2] Con el tratamiento subcutáneo u oral pueden darse otros efectos secundarios habituales de los prostanoides, como dolor de cabeza, diarrea, erupción y náuseas. El tratamiento con treprostinil por vía subcutánea suele iniciarse en el domicilio, ajustando la dosis en función de los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar y de los efectos secundarios del fármaco. El treprostinil es menos potente que el epoprostenol, y se precisan dosis mayores para lograr la eficacia deseada. También aumenta la capacidad de ejercicio con treprostinil inhalado cuatro veces al día y con iloprost inhalado de seis a nueve veces al día. No obstante, la tos es un efecto secundario adicional de este método de administración.

El antagonista del receptor de la endotelina bosentán (que se empieza a administrar por vía oral en dosis de 62,5 mg dos veces al día y se ajusta hasta 125 mg dos veces al día al cabo de 1 mes) mejora la hemodinámica, la capacidad de ejercicio y la evolución clínica de la hipertensión arterial pulmonar.[A3] Las enzimas hepáticas deben controlarse una vez al mes; se reducirá la dosis si su concentración supera en tres a cinco veces lo normal, y se suspenderá la administración si supera cinco veces lo normal. El ambrisentán (que se administra por vía oral en dosis de 5 mg o 10 mg una vez al día) tiene ventajas similares.[A4] Otros efectos secundarios son el edema de las extremidades inferiores, la cefalea y la congestión nasal. El macitentán, un antagonista dual del receptor de endotelina, reduce significativamente el criterio de valoración combinado de muerte, septostomía auricular, trasplante de pulmón, inicio de tratamiento con prostanoides parenterales o agravamiento de la hipertensión pulmonar, en un 30% cuando se administra en dosis de 3 mg al día y en un 46% con 10 mg al día.[A5] Los episodios adversos más frecuentes son cefalea, nasofaringitis y anemia, sin incremento de edema periférico ni elevación de enzimas hepáticas.

El riociguat es un estimulador de la guanilato ciclasa de primer orden, que estimula directamente esta enzima independiente del óxido nítrico y aumenta su sensibilidad a dicho óxido. En un ensayo controlado aleatorizado que incluyó algunos pacientes que previamente habían sido tratados con antagonistas del receptor de endotelina o prostanoides no parenterales, el riociguat (en dosis de 1 a 2,5 mg tres veces al día) mejoró significativamente el criterio principal de prueba de marcha de 6 minutos, así como la resistencia vascular pulmonar, las concentraciones de péptido natriurético cerebral, la clase funcional y el tiempo hasta el agravamiento clínico.[A6] Los episodios adversos más frecuentes incluyeron cefalea, dispepsia, edema periférico e hipotensión. El riociguat no debe utilizarse al mismo tiempo que los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5.

La administración crónica de óxido nítrico inhalado es lenta y pesada, y no es útil desde el punto de vista clínico. No obstante, los antagonistas de la fosfodiesterasa de tipo 5 sildenafilo y tadalafilo son eficaces y útiles para la hipertensión arterial pulmonar.[A7] El sildenafilo está aprobado en dosis de 20 mg tres veces al día, y el tadalafilo en dosis de 40 mg una vez al día. Los efectos secundarios más frecuentes de los inhibidores de la fosfodiesterasa son cefalea, rubefacción, dispepsia y epistaxis.

Dada la disponibilidad de tratamientos para otros procesos patológicos diferentes, el tratamiento de combinación es una opción teórica atractiva en la hipertensión arterial pulmonar. Los datos que van apareciendo respaldan un mayor beneficio con la combinación de varios tratamientos dirigidos bajo una observación minuciosa, habitualmente en un centro especializado.

Tratamientos invasivos

A pesar de los avances en el tratamiento médico de la hipertensión arterial pulmonar, muchos pacientes presentan un progresivo deterioro funcional, relacionado en gran medida con el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca derecha. En pacientes cuidadosamente seleccionados, la septostomía auricular

booksmedicos.org

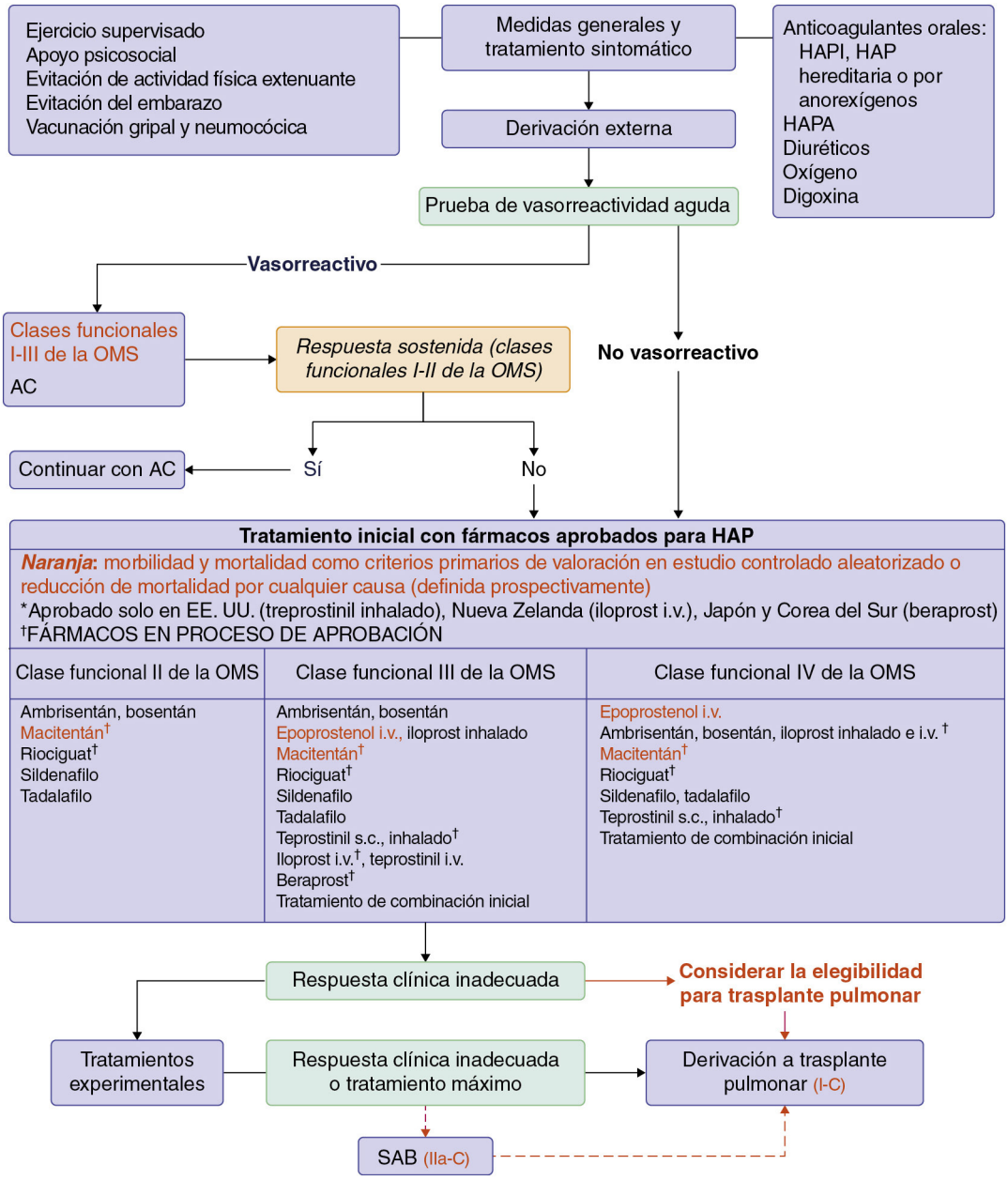

FIGURA 68-6. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia de la hipertensión pulmonar. AC = antagonistas del calcio; HAP = hipertensión arterial pulmonar; HAPA = hipertensión arterial pulmonar asociada; HAPI = hipertensión arterial pulmonar idiopática; i.v.= intravenoso; OMS = Organización Mundial de la Salud; SAB = septostomía auricular con balón; s.c. = subcutáneo. (Modificado de Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D60-D72.)

puede mejorar los síntomas. Esta crea un cortocircuito de derecha a izquierda, que reduce las presiones de llenado del corazón derecho y mejora la función cardíaca derecha y el llenado cardíaco izquierdo. Aunque el cortocircuito de derecha a izquierda reduce la saturación de oxígeno arterial sistémico, es de esperar que la mejora del gasto cardíaco produzca un aumento general del aporte de oxígeno sistémico. Las contraindicaciones de la septostomía auricular son la insuficiencia ventricular derecha grave con asistencia cardiorrespiratoria, una presión auricular derecha media de más de 20 mmHg, un índice de resistencia vascular pulmonar de más de 55 U/m^2, una saturación de oxígeno en reposo basal de menos del 90% y una presión telediastólica ventricular izquierda de más de 18 mmHg. Dada la elevada morbilidad y mortalidad que se asocian a esta intervención, solo deben llevarla a cabo cirujanos con experiencia y en centros especializados.

Para determinados pacientes con hipertensión arterial pulmonar en quienes fracasa el tratamiento médico, la última opción es el trasplante pulmonar bilateral (cap. 101) o de corazón y pulmón (cap. 82). Las tasas de supervivencia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática que reciben trasplante son del 66% al cabo de 1 año, del 57% a los 3 años, del 47% a los 5 años y del 27% a los 10 años. La opción del trasplante debe comentarse con determinados pacientes en el momento del diagnóstico, aunque es difícil aconsejar sobre el momento de hacerlo. La International Society for Heart and Lung Transplantation recomienda que los pacientes con hipertensión pulmonar sean derivados a evaluación para trasplante cuando presentan síntomas de las clases funcionales III y IV, independientemente de los tratamientos específicos de esa hipertensión, incluidos los prostanoides. Los pacientes que, por lo demás, sean buenos candidatos a trasplante han de derivarse cuando registren respuestas inaceptables a los tratamientos médicos. Los pacientes que por lo demás sean buenos candidatos para el trasplante se remitirán al especialista correspondiente cuando su respuesta al tratamiento médico sea inaceptable.

Poblaciones especiales

Grupo 2: hipertensión venosa pulmonar

Actualmente no hay ningún tratamiento aprobado de la hipertensión venosa pulmonar que cause hipertensión arterial pulmonar secundaria. Por ejemplo, un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico no registró diferencias en el consumo máximo de oxígeno, o en los criterios secundarios de valoración clínica, cuando pacientes con insuficiencia cardíaca estable y fracción de eyección preservada fueron tratados con sildenafilo o placebo.[A8]

Grupo 3: enfermedad pulmonar primaria

Para estos trastornos está indicado el tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente.

Grupo 4: hipertensión tromboembólica crónica

Para pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y carga de coágulo significativa, la endoarterectomía pulmonar (e-fig. 68-2) es el tratamiento de elección, potencialmente curativo. El riociguat (estimulador de la guanilato ciclasa soluble, en dosis de 1 a 2,5 mg tres veces al día) mejora la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 68-2 EVALUACIÓN LONGITUDINAL DEL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

PARÁMETRO CLÍNICO	SÍNTOMAS ESTABLES, BIEN COMPENSADOS	SÍNTOMAS INESTABLES O DESCOMPENSACIÓN
DEFINICIÓN		
Exploración física	Sin evidencia de insuficiencia cardíaca derecha	Signos de insuficiencia cardíaca derecha
Clase funcional de la OMS	I/II	IV
Prueba de marcha de 6 minutos	> 400 m	< 300 m
Ecocardiografía	Tamaño/función del VD normal	Hipertrofia/disfunción del VD
Hemodinámica	Presión de la AD normal; IC normal	Presión de la AD elevada; IC bajo
BNP	Casi normal, estable o disminuyendo	Elevado o aumentando
EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO		
Frecuencia de visitas	Cada 3-6 meses	Cada 1-3 meses
Valoración de clase funcional	Cada visita	Cada visita
Prueba de marcha de 6 minutos	Cada visita	Cada visita
Ecocardiografía	Cada 12 meses o dependiente del centro	Cada 6-12 meses o dependiente del centro
BNP	Dependiente del centro	Dependiente del centro
CCD	Deterioro clínico y dependiente del centro	Cada 6-12 meses o con deterioro clínico
Tratamiento oral	Tratamiento	Prostaciclina i.v. o tratamiento de combinación

AD = aurícula derecha; BNP = péptido natriurético cerebral; CCD = cateterismo del corazón derecho; IC = índice cardíaco; OMS = Organización Mundial de la Salud; VD = ventrículo derecho.

prueba de marcha de 6 minutos, la resistencia vascular pulmonar, la concentración del fragmento NT del propéptido natriurético cerebral y la clase funcional,[A9] en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable o hipertensión pulmonar persistente tras endoarterectomía pulmonar. También se recomienda anticoagulación con warfarina.

Grupo 5: otras causas

La hipertensión pulmonar presenta otras formas cuya etiología es incierta o multifactorial. Entre estos trastornos se cuentan varios de naturaleza hematológica, sistémica y metabólica (v. tabla 68-1). No se ha demostrado ningún tratamiento útil.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Dada la complejidad de la enfermedad, la variabilidad de la respuesta al tratamiento y el objetivo de optimizar e individualizar la asistencia, los pacientes con hipertensión arterial pulmonar deben recibir un seguimiento estrecho (tabla 68-2). Las recomendaciones de consenso se basan en la valoración sistemática de indicadores pronósticos importantes, como la clase funcional de la OMS, la prueba de marcha de 6 minutos y parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos (tabla 68-3).[9] Los pacientes que satisfacen dichos indicadores, con independencia del tratamiento o el abordaje que se les aplique, parecen tener un mejor pronóstico que los que no lo hacen.

PRONÓSTICO

Varios factores clínicos guardan relación con el pronóstico (v. tabla 68-3). La historia natural de la hipertensión arterial pulmonar idiopática sintomática indica que la mediana de la supervivencia es de 2,8 años y que las tasas de supervivencia son del 68% al cabo de 1 año, del 48% a los 3 años y del 34% a los 5 años. En la era de los tratamientos dirigidos, la supervivencia ha mejorado, aunque aún es insuficiente, con tasas de supervivencia a 1, 2 y 3 años del 86, el 70 y el 55% para casos nuevos.[10] La hipertensión pulmonar en sí misma es causa directa de muerte en alrededor del 50% de los pacientes y contribuye, aun sin ser la causa directa, en el 50% restante.[11]

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar relacionada con las enfermedades del grupo de la esclerodermia tienden a tener un pronóstico peor que los que presentan hipertensión arterial pulmonar idiopática, mientras que quienes presentan hipertensión arterial pulmonar relacionada con cardiopatías congénitas suelen tener mejor pronóstico, debido quizá a que su función ventricular derecha es mejor. Dos extensos registros han arrojado luz sobre el pronóstico de la hipertensión arterial pulmonar. Importantes factores predictivos de menor supervivencia son sexo masculino, peor clase funcional, tolerancia al ejercicio reducida en la prueba de marcha de 6 minutos, presiones auriculares derechas elevadas y bajo gasto cardíaco. La evolución natural de los pacientes con hipertensión pulmonar de los grupos 2, 3 y 4 se ve influida por la enfermedad del corazón izquierdo y el pulmón. En la mayoría de los casos la presencia de hipertensión pulmonar, añadida a la enfermedad subyacente, augura mal pronóstico.

TABLA 68-3 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR: DETERMINANTES DEL PRONÓSTICO*

DETERMINANTES DEL RIESGO	BAJO RIESGO (BUEN PRONÓSTICO)	ALTO RIESGO (MAL PRONÓSTICO)
Demostración clínica de insuficiencia del VD	No	Sí
Empeoramiento de los síntomas	Gradual	Rápido
Clase de la OMS†	II, III	IV
Prueba de marcha de 6 minutos‡	Más larga (> 400 m)	Más corta (< 300 m)
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	Vo_2 máxima > 10,4 ml/kg/min	Vo_2 máxima < 10,4 ml/kg/min
Ecocardiografía	Mínima disfunción del VD	Derrame pericárdico, dilatación o disfunción significativa del VD, dilatación de la aurícula derecha
Hemodinámica	Presión en la AD < 10 mmHg IC > 2,5 l/min/m^2	Presión en la AD > 20 mmHg IC < 2 l/min/m^2
PNC§	Elevación mínima	Elevación significativa

*La mayor parte de los datos disponibles se refieren a la hipertensión arterial pulmonar idiopática. Apenas hay datos de las otras formas de hipertensión arterial pulmonar. No debemos fiarnos de un solo factor para hacer predicciones del riesgo.
†La clase de la OMS es la clasificación funcional de la hipertensión arterial pulmonar y es similar la clase funcional de la New York Heart Association, excepto por que los pacientes con síncope se definen como clase IV.
‡En la prueba de marcha de 6 minutos también influyen la edad, el sexo y la estatura.
§Como los datos sobre la influencia del PNC en el pronóstico son escasos en la actualidad y son muchos los factores que pueden influir en el PNC como la función renal, el peso, la edad y el sexo, no se facilitan cifras absolutas para esta variable.
AD = aurícula derecha; IC = índice cardíaco; OMS = Organización Mundial de la Salud; PNC = péptido natriurético cerebral; VD = ventrículo derecho; V_2 máxima = promedio de la captación de oxígeno máxima durante el ejercicio.
Modificado de McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D73-D81; y McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1573-1619.

Bibliografía de grado A

A1. Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D60-D72.
A2. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2013;127:624-633.
A3. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
A4. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008;117:3010-3019.
A5. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:809-818.
A6. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:330-340.
A7. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009;119:2894-2903.
A8. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:1268-1277.
A9. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:319-329.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

69 CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN EL ADULTO

ARIANE J. MARELLI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La convergencia de los adelantos notorios que se han producido en la medicina, la pediatría y la cirugía cardiovascular ha dado lugar a que el número de pacientes adultos con cardiopatías congénitas no deje de crecer. Cada vez es mayor la responsabilidad de los médicos de adultos en este tipo de pacientes y por lo general en coordinación con un cardiólogo y una institución asistencial terciaria.

DEFINICIONES

Los pacientes pueden dividirse en tres categorías según la situación quirúrgica: no operados, con intervención quirúrgica paliativa o con una reparación fisiológica. Las lesiones cardíacas congénitas pueden clasificarse en *cianóticas* o *acianóticas*. La *cianosis* se refiere a la coloración azulada de las mucosas secundaria a un aumento en la cantidad de hemoglobina reducida. La cianosis central aparece cuando la circulación se mezcla como consecuencia de un cortocircuito de derecha a izquierda.

Una *lesión innata* hace referencia a una lesión anatómica presente en el momento del nacimiento. Las lesiones adquiridas, que aparecen naturalmente o como consecuencia de una intervención quirúrgica, se superponen a las lesiones innatas. Las intervenciones *paliativas* se practican en pacientes con lesiones cianóticas y se definen como operaciones que aumentan o disminuyen el flujo sanguíneo pulmonar, permitiendo a la vez que persista la circulación mixta y la cianosis (tabla 69-1). La reparación *fisiológica* se aplica a todo procedimiento que proporciona una separación anatómica y fisiológica total o prácticamente total de las circulaciones pulmonar y sistémica en las lesiones cianóticas complejas y dan lugar a pacientes que dejan de ser cianóticos.

El *complejo de Eisenmenger* hace referencia a la inversión del flujo a través de una comunicación interventricular (CIV) cuando la resistencia vascular pulmonar supera a la de los valores sistémicos. La *fisiología de Eisenmenger* designa la respuesta fisiológica en una categoría amplia de lesiones con cortocircuitos en las que se producen cortocircuitos de derecha a izquierda en respuesta a una elevación de la resistencia vascular pulmonar. El *síndrome de Eisenmenger* es un término que se aplica a características clínicas comunes compartidas por los pacientes con una fisiología de Eisenmenger.

Cada lesión congénita puede influir en la evolución de otras. Por ejemplo, las consecuencias fisiológicas de una CIV son diferentes si esta se produce de forma aislada o si está asociado a estenosis pulmonar. Una *lesión simple* se define como una lesión de cortocircuito o como una lesión obstructiva de las cavidades cardíacas derechas o izquierdas que aparece de forma aislada. Una *lesión compleja* es una combinación de dos o más anomalías.

EPIDEMIOLOGÍA

Determinantes genéticos

Alrededor del 20% de los defectos cardíacos congénitos se asocian a síndrome o anomalía cromosómica; la más común el síndrome de Down (trisomía 21), en el que el 50% de los afectados presentan defectos en las almohadillas endocárdicas y el tabique ventricular. Las CIV también están presentes en el 90% de los pacientes con trisomías 13 y 18. Los defectos que se observan con mayor frecuencia en los pacientes con síndrome de Turner (45,X) son la coartación aórtica, la estenosis aórtica y las comunicaciones interauriculares (CIA). Cerca del 15% de los pacientes con tetralogía de Fallot tienen una deleción en el cromosoma 22q11; la prevalencia es más alta en aquellos con un arco aórtico derecho. Las anomalías que afectan a la banda cromosómica 22q11 pueden dar lugar también a un grupo de síndromes, de los que el más frecuente es el síndrome de DiGeorge. Los rasgos fenotípicos compartidos se designan síndromes CATCH-22, es decir, una combinación de defectos cardíacos, facies anormal, hipoplasia del timo, paladar hendido e hipocalcemia. En familias con un niño portador de una malformación cardíaca congénita por anomalía cromosómica, el riesgo de malformación cardíaca en futuros hijos se relaciona con el riesgo de recidiva de la anomalía.

De forma típica, los genes mutantes simples se asocian también a síndromes de malformaciones cardiovasculares, aunque no todos los pacientes con el síndrome presentan la anomalía cardíaca característica. Algunos ejemplos son la osteogenia imperfecta (autosómica recesiva; cap. 260) asociada a valvulopatía aórtica; el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (autosómico recesivo) y el síndrome de Romano-Ward (autosómico dominante), asociados a un intervalo QT alargado y a muerte súbita, respectivamente, y el síndrome de Holt-Oram (autosómico dominante), en el que la CIA se asocia a una amplia gama de otros trastornos esqueléticos. Las telangiectasias de Rendu-Osler-Weber (cap. 173) se asocian a fístulas arteriovenosas pulmonares. El síndrome de Williams (caps. 40 y 41) aparece en la mayoría de los casos asociado a estenosis aórtica supravalvular. El síndrome de Noonan se asocia a estenosis pulmonar, CIA y miocardiopatía hipertrófica. Aunque en ambos casos se ha implicado una herencia autosómica dominante, la mayoría de los casos son esporádicos. Se ha detectado una deleción en el cromosoma 7q11.23 en los pacientes con síndrome de Williams, así como un defecto genético en el intervalo cromosómico 12q22-qter en los pacientes con síndrome de Noonan (cap. 60).

El riesgo de recurrencia cuando la madre es portadora esporádicamente de una lesión congénita oscila entre el 2,5 y el 18%, según la lesión. Las lesiones obstructivas del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo son las que tienen tasas de recurrencia más altas en la descendencia. Cuando el padre es el portador de la lesión, el índice de afectación en la descendencia llega a ser del 1,5-3%. Cuando un hermano padece una anomalía cardíaca congénita, el riesgo de recurrencia en el otro hermano varía del 1 al 3%.%.

PREVENCIÓN

El cribado genético de la microdeleción 22q11.2 ha de considerarse cuando pacientes con tetralogía de Fallot planean tener hijos. Sin la deleción 22q11, el riesgo de cardiopatía congénita fetal es del 4-6%.

Incidencia y prevalencia

Los defectos cardíacos congénitos se diagnostican en alrededor del 1% de los nacimientos en EE. UU. La prevalencia de las cardiopatías congénitas ha aumentado en la población general, observándose el incremento más pronunciado en los adultos con lesiones graves o complejas. Se ha documentado una prevalencia global de 6 por cada 1.000 adultos. La media de edad de los pacientes con lesiones graves ha aumentado desde la infancia hasta el final de la adolescencia. Actualmente se estima que más de 1 millón de adultos viven con cardiopatía congénita en EE. UU.[1] Los avances médicos y quirúrgicos han incrementado la supervivencia en este tipo de alteraciones, poniendo de manifiesto que la cardiopatía congénita es un cuadro que se prolonga a lo largo de la vida, influyendo en la utilización de los servicios sanitarios y en los consiguientes costes.

La válvula aórtica bicúspide aparece en aproximadamente el 2% de la población general, es la anomalía cardíaca congénita más común en la población adulta y es la responsable de hasta la mitad de los casos quirúrgicos de estenosis aórtica en los adultos (cap. 75). Las CIA constituyen entre el 30 y el 40% de los casos de cardiopatías congénitas en los adultos, siendo la CIA de tipo *ostium secundum* la responsable del 7% de todas las lesiones congénitas. Una CIV solitaria es la causa del 15-20% de todas las lesiones congénitas y es la lesión cardíaca congénita más común observada en la población pediátrica; la elevada tasa de cierre espontáneo explica la menor prevalencia en los adultos. El *ductus* o conducto arterioso persistente (CAP) es responsable del 5-10% de todas las lesiones cardíacas congénitas en los lactantes con un peso normal al nacer. La estenosis pulmonar y la coartación de aorta son la causa del 3-10% de todas las lesiones congénitas.

La tetralogía de Fallot es la anomalía congénita cianótica más frecuente observada en los adultos. Junto con la transposición completa de grandes vasos, estas lesiones son responsables del 5-12% de las afecciones cardíacas congénitas en los lactantes. Otras lesiones más complejas como la atresia tricuspídea, el corazón con un solo ventrículo, la transposición de grandes arterias corregida congénitamente, la anomalía de Ebstein y el ventrículo derecho con doble infundíbulo de salida son la causa del 2,5% o menos de todas las cardiopatías congénitas.

TABLA 69-1 CORTOCIRCUITOS QUIRÚRGICOS PALIATIVOS PARA LESIONES CARDÍACAS CONGÉNITAS

CORTOCIRCUITO PALIATIVO	ANASTOMOSIS
CORTOCIRCUITOS ARTERIALES SISTÉMICOS A ARTERIA PULMONAR	
Blalock-Taussig clásico	Arteria subclavia a AP
Blalock-Taussig modificado	Arteria subclavia a AP (injerto protésico)
Anastomosis de Potts	Aorta descendente a AP izquierda
Cortocircuito de Waterston	Aorta ascendente a AP derecha
CORTOCIRCUITOS VENOSOS SISTÉMICOS A ARTERIA PULMONAR	
Glenn clásico	VCS a AP derecha
Glenn bidireccional	VCS a AP derecha e izquierda
Glenn bilateral	VCS derecha e izquierda a AP derecha e izquierda

AP = arteria pulmonar; VCS = vena cava superior.
Tomado de Marelli A, Mullen M. Palliative surgical shunts for congenital heart lesions. *Clin Paediatr.* 1996;4:189.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

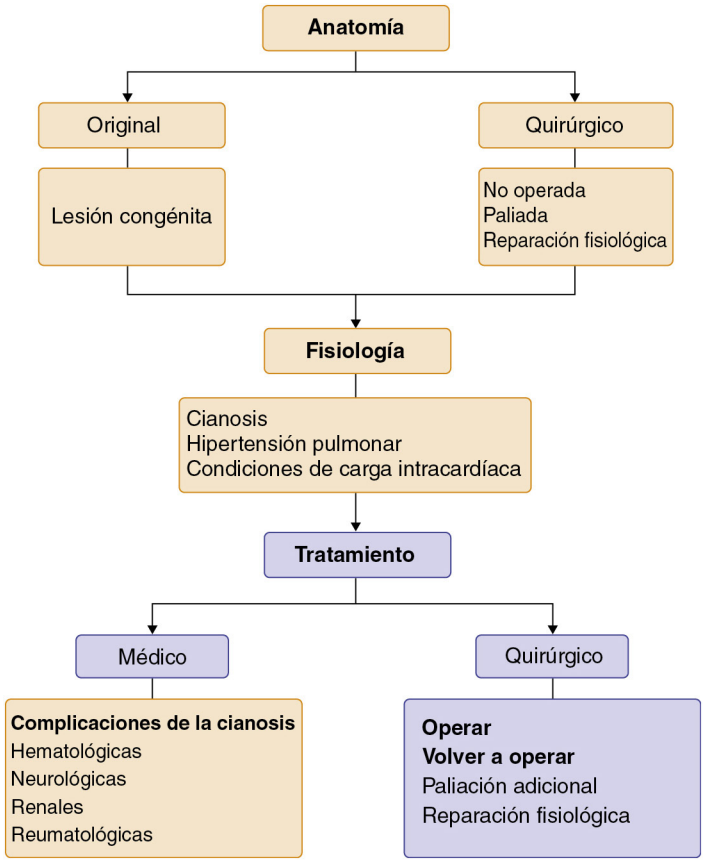

FIGURA 69-1. **Las metas de la evaluación clínica completa en las cardiopatías congénitas son definir la anatomía y la fisiología para establecer la estrategia más adecuada.**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las cardiopatías congénitas son afecciones de por vida durante la cual el paciente y la lesión evolucionan al mismo tiempo. Un paciente puede pasarse muchos años monitorizándose debido a un diagnóstico erróneo realizado en la infancia cuando las modalidades diagnósticas eran más limitadas. El diagnóstico diferencial de la anatomía original y quirúrgica en el adulto con un diagnóstico desconocido depende de si el paciente es cianótico o acianótico. Una vez finalizada la evaluación debe responderse a las preguntas siguientes (fig. 69-1): ¿cuál es la anatomía original? ¿Se ha sometido el paciente a alguna intervención quirúrgica para dicha afección? ¿Cuál es la fisiología? ¿Qué puede y debería hacerse para este paciente, desde el punto de vista tanto médico como quirúrgico, y, lo que es más importante, quién debería llevarlo a cabo?

Si el paciente no se ha sometido a ninguna intervención quirúrgica, la cuestión es: ¿por qué no? Si se ha sometido a una intervención quirúrgica paliativa, ¿ha progresado el grado de cianosis manifestándose por un descenso en la saturación sistémica o una elevación en la hemoglobina? Si el paciente se ha sometido a una reparación fisiológica, ¿qué intervención se le practicó? ¿Presenta lesiones residuales o se han desarrollado lesiones nuevas derivadas de la cirugía? La fisiología del paciente viene determinada por la presencia o ausencia de cianosis, hipertensión pulmonar, un relleno adecuado de las cámaras cardíacas y por cualquier complicación médica resultante.

La valoración clínica, un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, una radiografía de tórax y una saturación de oxígeno basal deberían formar parte de cualquier estudio inicial. La ecocardiografía transtorácica bidimensional (cap. 55) y las pruebas de imagen de Doppler y de flujo con color se utilizan para establecer el diagnóstico y monitorizar la evolución de las complicaciones hemodinámicas documentadas. La exploración ecocardiográfica transesofágica resulta particularmente útil en los adultos y cada vez está adquiriendo más importancia durante la terapia y la cirugía intervencionista mediante cateterismo. La resonancia magnética (cap. 56) y la tomografía computarizada (cap. 56) son modalidades complementarias de gran ayuda. El cateterismo cardíaco para los casos de cardiopatía congénita ha evolucionado desde un instrumento de diagnóstico puro para abarcar también una actitud intervencionista. La arteriografía coronaria está recomendada en los adultos mayores de 40 años en los que se contemple la posibilidad de una intervención quirúrgica.

Hipertensión pulmonar y sus complicaciones

La hipertensión pulmonar secundaria a una enfermedad estructural del corazón o de la circulación puede manifestarse con o sin un aumento de la resistencia vascular pulmonar. La enfermedad obstructiva vascular pulmonar se produce cuando aumenta la resistencia vascular pulmonar y se vuelve fija e irreversible. En las anomalías congénitas más comunes, la hipertensión pulmonar es el resultado de un aumento en el flujo sanguíneo pulmonar de un cortocircuito de izquierda a derecha innato. Algunos ejemplos son la CIA, la CIV de tamaño moderado, un CAP y una amplia gama de lesiones complejas. La velocidad a la que progresa la hipertensión pulmonar para convertirse en una enfermedad obstructiva vascular pulmonar varía de una lesión a otra y depende, al menos en parte, del origen del flujo sanguíneo pulmonar. La hipertensión pulmonar se desarrolla normalmente en los pacientes con una CIA a partir del cuarto decenio; el síndrome de Eisenmenger es una complicación tardía que se observa solamente en el 5-10% de los casos. Por el contrario, en los pacientes con una CIV grande o con un CAP se produce una elevación rápidamente progresiva de la resistencia vascular pulmonar porque el lecho vascular pulmonar está expuesto, no solamente al exceso de volumen del cortocircuito de izquierda a derecha, sino también a las presiones arteriales sistémicas. Como resultado, se desarrolla un complejo de Eisenmenger en aproximadamente el 10% de los pacientes con una CIV grande durante el primer decenio. El *banding* quirúrgico de la arteria pulmonar es una medida paliativa encaminada a disminuir el flujo sanguíneo pulmonar y a proteger el lecho vascular pulmonar contra el desarrollo de una enfermedad obstructiva vascular pulmonar precoz.

En caso de que el flujo anterógrado desde las cavidades cardíacas derechas fuese insuficiente, las colaterales originales o las derivaciones quirúrgicas proporcionan una fuente alternativa de flujo sanguíneo pulmonar (v. tabla 69-1). Sin embargo, con los cortocircuitos quirúrgicos grandes, la exposición directa del lecho vascular pulmonar a las presiones altas de la circulación sistémica provoca una enfermedad obstructiva vascular pulmonar. Como consecuencia, cada vez hay menos adeptos para la realización de cortocircuitos arteriales desde la circulación sistémica a la pulmonar en los recién nacidos y los lactantes, en los que se prefiere practicar actualmente cortocircuitos desde la circulación venosa sistémica hasta la arteria pulmonar.

El término *síndrome de Eisenmenger* debería reservarse para los pacientes en los que existe una enfermedad obstructiva vascular pulmonar y la resistencia vascular pulmonar esté fija e irreversible. Estos signos, junto con la ausencia de un cortocircuito de izquierda a derecha, determinan que el paciente sea inoperable.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Eisenmenger consisten en disnea de esfuerzo, síncope, dolor torácico, insuficiencia cardíaca congestiva y síntomas relacionados con la eritrocitosis y la hiperviscosidad. Los signos más característicos en la exploración física son la cianosis central y las acropaquias. Las saturaciones sistémicas de oxígeno varían típicamente entre el 75 y el 85%. La presión del pulso se estrecha a medida que disminuye el gasto cardíaco. La exploración de la presión venosa yugular puede poner de manifiesto una onda a dominante que refleja un ventrículo derecho no distensible hasta que la insuficiencia tricuspídea es lo suficientemente grave como para generar una onda v grande. Durante la fase teleespiratoria es posible palpar un impulso notable del ventrículo derecho en el borde paraesternal o en la zona subcostal durante la fase teleinspiratoria. Con frecuencia se percibe una arteria pulmonar palpable. El componente pulmonar del segundo tono cardíaco está aumentado y puede percibirse en la mayoría de los casos. Los ruidos de eyección pulmonar son frecuentes cuando la arteria pulmonar está dilatada con una válvula estructuralmente normal. El galope de la aurícula derecha se escucha con más frecuencia cuando la onda a es dominante. Es habitual la presencia de un soplo de insuficiencia tricuspídea, pero el aumento inspiratorio en el soplo (signo de Carvallo) desaparece cuando el ventrículo derecho es insuficiente. En la diástole a menudo se escucha un soplo de insuficiencia pulmonar. En el ECG de 12 derivaciones se observan signos de hipertrofia de la aurícula derecha, hipertrofia del ventrículo derecho y desviación del eje hacia la derecha. Los signos que se aprecian en la radiografía de tórax son una dilatación del segmento de la arteria pulmonar, una silueta cardíaca aumentada de tamaño y una disminución de la trama vascular pulmonar. La ecocardiografía confirma la sobrecarga de presión de las cavidades del lado derecho y la hipertrofia de la arteria pulmonar, así como la insuficiencia pulmonar y tricuspídea. El cateterismo cardíaco está indicado en caso de dudas acerca de la reversibilidad potencial de la elevación de la resistencia vascular pulmonar en un paciente que, de otro modo, podría beneficiarse de la cirugía.

La cianosis aparece cuando la persistencia de la mezcla venosa a arterial da lugar a hipoxemia. Los mecanismos de adaptación para aumentar el aporte de oxígeno consisten en un aumento del contenido de oxígeno, una desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina, un hematocrito más alto y un aumento en el gasto cardíaco. Si no se corrige la cianosis, la hipoxemia crónica y la eritrocitosis dan lugar a complicaciones hematológicas, neurológicas, renales y reumatológicas.

Las complicaciones hematológicas de la hipoxemia crónica consisten en eritrocitosis, déficit de hierro y diátesis hemorrágica. Hay que comprobar con regularidad los valores de la hemoglobina y del hematocrito, así como los de los eritrocitos, y deben correlacionarse con las concentraciones de saturación de oxígeno sistémico. Los síntomas de hiperviscosidad consisten en cefaleas, debilidad excesiva, mareos, fatiga, trastornos mentales, trastornos visuales, parestesias, acúfenos y mialgias. Los síntomas se clasifican como leves o moderados cuando interfieren solamente con algunas actividades, o bien pueden considerarse graves si lo hacen con la mayoría de las actividades. Los pacientes con eritrocitosis compensada establecen un hematocrito

booksmedicos.org

equilibrado a valores más altos en un estado de sideremia repuesta con síntomas mínimos. Los pacientes con eritrocitosis descompensada manifiestan valores crecientes de hematocrito inestables y experimentan síntomas de hiperviscosidad graves.

Hasta en el 20% de los pacientes cianóticos con eritrocitosis pueden producirse anomalías hemostáticas. La hemorragia suele ser leve y superficial, y da lugar a facilidad de equimosis, petequias cutáneas o hemorragias mucosas, si bien también pueden producirse epistaxis, hemoptisis o incluso hemorragias postoperatorias potencialmente mortales. Se ha descrito una gama amplia de déficit de factores de la coagulación y trastornos plaquetarios cualitativos y cuantitativos.

Las complicaciones neurológicas como la hemorragia cerebral pueden deberse a los defectos hemostáticos y suelen apreciarse más a menudo después de la utilización inapropiada de una terapia anticoagulante. Los pacientes con cortocircuitos de derecha a izquierda pueden estar expuestos al riesgo de desarrollar embolias cerebrales paradójicas. Las lesiones cerebrales focales pueden servir de nido para la formación de abscesos cerebrales si sobreviene una bacteriemia. Debería prestarse atención al uso de filtros de aire en las líneas intravenosas periféricas para evitar embolias paradójicas a través de un cortocircuito de derecha a izquierda.

La flebotomía profiláctica no tiene ninguna indicación para la prevención de las trombosis arteriales cerebrales. Las indicaciones para la flebotomía son la aparición de hiperviscosidad sintomática en un paciente con reposición de hierro y la prevención perioperatoria de un sangrado excesivo.

Las complicaciones pulmonares consisten en hemorragia pulmonar masiva y trombosis arterial *in situ*. Un deterioro clínico rápido asociado a hipoxemia progresiva señala a menudo el estadio terminal de la enfermedad. No se han observado beneficios claros con la utilización de anticoagulantes (sistémicos o intrapulmonares) debido al riesgo de que se prolongue el sangrado por la presencia de la coagulopatía subyacente. La cronicidad de la enfermedad y la mortalidad elevada prohíben la práctica de la endoarterectomía pulmonar.

La disfunción renal puede manifestarse en forma de proteinuria, hiperuricemia o insuficiencia renal. En la biopsia renal puede apreciarse fibrosis intersticial focal, atrofia tubular y hialinización de las arteriolas aferentes y eferentes. El aumento de la viscosidad sanguínea y la vasoconstricción arteriolar pueden dar lugar a hipoperfusión renal con glomeruloesclerosis progresiva. La hiperuricemia es habitual en los pacientes con cardiopatía congénita cianótica y se cree que es secundaria a una disminución de la reabsorción de ácido úrico en lugar de a una sobreproducción derivada de la eritrocitosis. La hiperuricemia asintomática no requiere tratamiento, ya que no se ha demostrado que la disminución de las concentraciones de ácido úrico prevenga la nefropatía ni la gota.

Entre las complicaciones reumatológicas están las artropatías gotosa e hipertrófica, las cuales parecen ser las responsables de las artralgias que afectan a un tercio de los pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas. En los pacientes con cortocircuitos de derecha a izquierda, los megacariocitos liberados desde la médula ósea salvan el paso por los pulmones y quedan atrapados en las arteriolas y los capilares sistémicos, donde liberan factor de crecimiento derivado de plaquetas, el cual promueve la proliferación celular local. Aparecen acropaquias y formación de hueso nuevo con periostitis, que son la causa de los síntomas de artralgia. La hiperuricemia sintomática y la artritis gotosa pueden tratarse cuando sea preciso con colchicina, probenecida o alopurinol; es mejor evitar los antiinflamatorios no esteroideos, dadas las anomalías hemostáticas de base de estos pacientes.

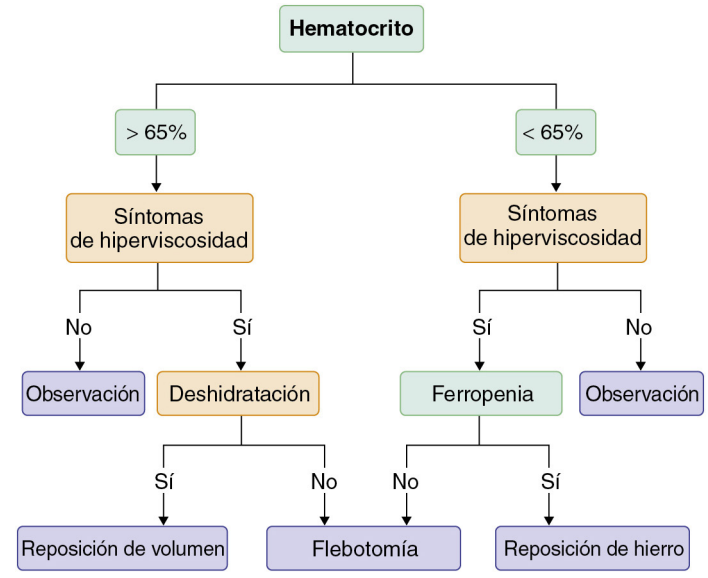

FIGURA 69-2. Algoritmo para el tratamiento de la eritrocitosis de las cardiopatías congénitas cianóticas.

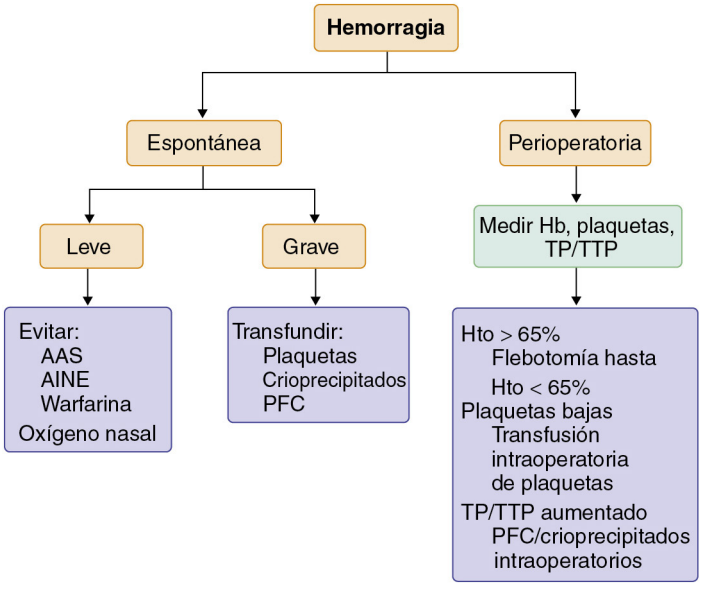

FIGURA 69-3. Algoritmo para el tratamiento de las diátesis hemorrágicas de las cardiopatías congénitas cianóticas. AINE = antiinflamatorios no esteroideos; AAS = ácido acetilsalicílico; Hb = hemoglobina; Hto = hematocrito; PFC = plasma fresco congelado; TP = tiempo de protrombina; TTP = tiempo de tromboplastina parcial.

TRATAMIENTO

Tto

En pacientes con síndrome de Eisenmenger, el bosentán (p. ej., 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, seguido por 125 mg dos veces al día) mejora la hemodinámica y la capacidad de ejercicio después de 4 meses de uso.[A1] Es poco probable que la oxigenoterapia crónica reporte beneficios en la hipoxemia secundaria a cortocircuitos de derecha a izquierda en el contexto de una resistencia vascular pulmonar fija. La oxigenoterapia puede considerarse en pacientes cianóticos en vuelos de larga distancia.

Cuando la sideremia está repuesta, aparecen síntomas de hiperviscosidad de moderados a graves cuando los valores del hematocrito superan el 65%. Si no hay signos de deshidratación, la extracción de 500 ml de sangre en el transcurso de 30 a 45 min debe seguirse de una reposición cuantitativa de la volemia con suero salino fisiológico o dextrano (fig. 69-2). El procedimiento puede repetirse cada 24 h hasta que se produzca una mejoría sintomática.

El tratamiento de la hemorragia espontánea viene determinado por su gravedad y por la anomalía de los parámetros hemostáticos (fig. 69-3). En las hemorragias graves se han administrado transfusiones de plaquetas, plasma fresco congelado, vitamina K, crioprecipitados y desmopresina. La disminución en la masa de eritrocitos mejora también la hemostasia, por lo que los pacientes cianóticos que vayan a someterse a cirugía deberían hacerse una flebotomía profiláctica si el hematocrito es mayor del 65%.

La ferropenia es frecuente en los adultos cianóticos debido a un sangrado o a una flebotomía excesivos. A diferencia de la eritrocitosis normocítica, que rara vez es sintomática a valores de hematocrito menores del 65%, el déficit de hierro puede manifestarse por síntomas de hiperviscosidad con valores de hematocrito menores del 65%. El tratamiento de elección no es la flebotomía, sino la reposición con hierro por vía oral hasta que se detecte una elevación del hematocrito, lo cual viene a tardar normalmente 1 semana.

LESIONES SIMPLES

Cortocircuitos aislados

Las complicaciones hemodinámicas de los cortocircuitos importantes guardan relación con la sobrecarga de volumen y con la dilatación de la cámara primaria que recibe el exceso del cortocircuito de izquierda a derecha y con las complicaciones secundarias de la disfunción valvular y la afectación del lecho vascular pulmonar. El tamaño y la duración del cortocircuito determinan la evolución clínica y por tanto las indicaciones para el cierre. El grado de cortocircuito es una función tanto del tamaño de la comunicación como, según su localización, de la distensibilidad biventricular y de la resistencia vascular sistémica. Las secuelas hemodinámicas clínicamente aparentes de los cortocircuitos suelen manifestarse o es previsible que lo hagan cuando las proporciones de flujo pulmonar respecto al flujo sistémico superan el valor de 1,5:1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El tamaño del cortocircuito puede deducirse y medirse mediante ecocardiografía cardíaca. La hipertrofia secundaria de las cámaras cardíacas que reciben el exceso de flujo del cortocircuito en la diástole se produce cuando el tamaño del cortocircuito se vuelve significativo; además, la arteria pulmonar se hipertrofia a medida que aumenta la presión pulmonar. Cuando la insuficiencia tricuspídea se debe fundamentalmente a una dilatación del ventrículo derecho o es secundaria a hipertensión pulmonar, se puede utilizar el chorro de regurgitación para calcular la presión pulmonar como otro indicador de la importancia del cortocircuito. Cuando la proporción entre el flujo pulmonar y el sistémico ($\dot{Q}p:\dot{Q}s$) es mayor de 2:1, se puede calcular el volumen de sangre en ambas circulaciones comparando el volumen sistólico en las válvulas aórtica y pulmonar. La detección y la cuantificación del cortocircuito también se pueden obtener mediante un estudio de radioisótopos de primer paso. Cuando se inyecta un bolo de una sustancia radiactiva en la circulación sistémica se puede medir la elevación y el descenso de actividad del radioisótopo en los pulmones. Cuando el cortocircuito es significativo se puede utilizar el ritmo de actividad persistente en los pulmones a lo largo del tiempo para calcular la fracción del cortocircuito. Existen numerosas fuentes de error en la cuantificación del tamaño del cortocircuito, tanto por métodos ecocardiográficos como con radioisótopos. Los resultados más predecibles se obtienen únicamente en laboratorios experimentados. La incertidumbre acerca de la importancia fisiológica de un cortocircuito en el límite puede minimizarse integrando determinaciones seriadas procedentes de varias fuentes clínicas y diagnósticas relevantes en lugar de basar las decisiones terapéuticas en un solo valor calculado del cortocircuito.

Comunicación interauricular

La clasificación de las CIA se basa en la localización anatómica. Con suma frecuencia, una CIA de tipo *ostium secundum* se produce en la porción central del tabique interauricular como consecuencia de un foramen oval aumentado de tamaño o por una resorción excesiva del *septum primum* (vídeo 69-1). La combinación de una CIA de tipo *ostium secundum* y de una estenosis mitral adquirida se conoce como *síndrome de Lutembacher,* cuya fisiopatología viene determinada por la gravedad relativa de cada uno de sus componentes. El desarrollo anormal de las almohadillas endocárdicas embrionarias da lugar a una amplia gama de defectos del canal auriculoventricular, siendo el más frecuente un defecto en la porción inferior del tabique auricular en la localización del *ostium primum,* que se acompaña típicamente de regurgitación mitral y de una válvula mitral hendida. El defecto del seno venoso, responsable del 2-3% del total de comunicaciones interauriculares, se localiza por encima de la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha, y por lo general se asocia a un drenaje anómalo de las venas pulmonares del lado derecho hacia la vena cava superior o la aurícula derecha. Con menos frecuencia pueden observarse comunicaciones interauriculares en la localización del seno coronario, que se asocian típicamente a una vena cava superior izquierda anómala.

La fisiopatología viene determinada por los efectos del cortocircuito sobre la circulación cardíaca y pulmonar. A medida que aumenta el tamaño del cortocircuito con proporciones de flujo desde la circulación pulmonar a la sistémica mayores de 1,5:1, van dilatándose la aurícula derecha y el ventrículo derecho. La hipertensión sistémica superpuesta y la arteriopatía coronaria modifican la distensibilidad del ventrículo izquierdo y favorecen el cortocircuito de izquierda a derecha. Hasta en un 15% de los pacientes mayores de 50 años está afectada la válvula mitral. Puede producirse una insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas y fibrilación o aleteo auricular como consecuencia de una sobrecarga crónica de volumen en las cavidades cardíacas derechas y de la dilatación auricular y ventricular progresivas. Las embolias y las arritmias auriculares, o ambas, pueden ser la causa de los ictus (accidentes cerebrovasculares). La elevación de la presión pulmonar se debe al aumento del flujo sanguíneo pulmonar. La hipertensión pulmonar es inusual antes de los 20 años, pero se aprecia en el 50% de los pacientes mayores de 40 años. La incidencia global de enfermedad obstructiva vascular pulmonar es del 15-20% en los pacientes con CIA. La enfermedad de Eisenmenger con cortocircuito inverso, una complicación infrecuente y tardía de una CIA aislada de tipo *ostium secundum,* aparece en el 5-10% de los pacientes.

DIAGNÓSTICO

Aunque los síntomas son mínimos en la mayoría de los pacientes en los tres primeros decenios, más del 70% muestra deterioros en el quinto. Los síntomas iniciales consisten en intolerancia al ejercicio, disnea de esfuerzo y fatiga secundarias principalmente a insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas y a hipertensión pulmonar.[2] Al ir apareciendo arritmias auriculares se van manifestando palpitaciones, síncopes e ictus.

En la exploración física, la mayoría de los adultos presenta un aspecto físico general normal. En los casos con síndrome de Holt-Oram, el pulgar puede presentar una tercera falange o bien tener un aspecto rudimentario o ausente. Con una comunicación no restrictiva y no complicada entre ambas aurículas, la amplitud de las ondas a y v se iguala. La palpación precordial pone de manifiesto habitualmente un impulso ventricular izquierdo normal, a menos que se afecte la válvula mitral. Si el cortocircuito es significativo, un signo característico es la palpación de un impulso ventricular derecho en la zona paraesternal izquierda en la fase teleespiratoria o en la zona subxifoidea durante la fase teleinspiratoria. En ocasiones puede apreciarse una arteria pulmonar dilatada en el segundo espacio intercostal izquierdo. A la auscultación, el signo característico

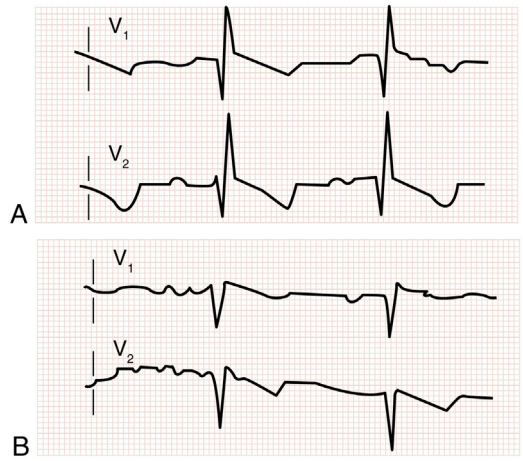

FIGURA 69-4. **Características electrocardiográficas de la comunicación interauricular. Las derivaciones precordiales derechas V_1 y V_2 ilustran dos variantes de un bloqueo incompleto de rama derecha, el patrón rSrT (A) y el patrón rsR′ (B).**

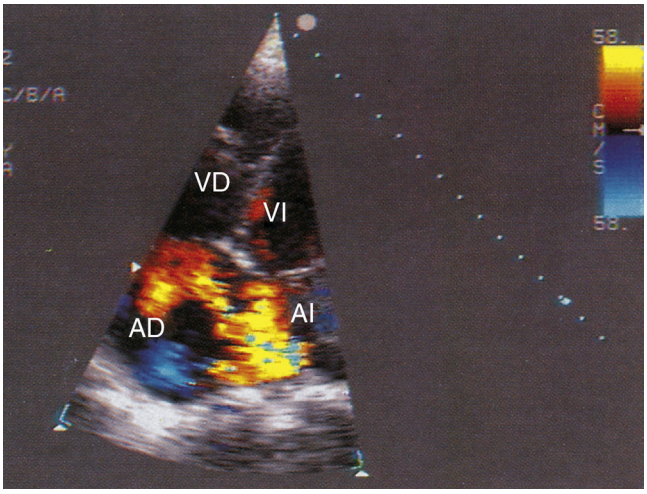

FIGURA 69-5. **Proyección apical de cuatro cámaras con Doppler de flujo color en la que se observa el flujo de sangre desde la aurícula izquierda (AI) hasta la aurícula derecha (AD) a través de una comunicación interauricular de un tamaño moderado. VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo. (Tomado de Perloff JK, ed. *Clinical Recognition of Congenital Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994:510.)**

de la CIA es un desdoblamiento amplio y fijo del segundo ruido cardíaco. El cierre de la válvula pulmonar, reflejado por P_2, está retrasado por la sobrecarga del ventrículo derecho y por el aumento de capacidad del lecho vascular pulmonar. El intervalo A_2-P_2 es fijo, ya que el aumento del retorno venoso eleva la presión de la aurícula derecha durante la inspiración, disminuyendo de este modo el grado de cortocircuito de izquierda a derecha, compensando los cambios respiratorios fásicos habituales. Asimismo, la distensibilidad de la circulación pulmonar se reduce debido al flujo elevado, con lo que el compartimento vascular se vuelve menos susceptible a cualquier incremento adicional del flujo sanguíneo. En el segundo espacio intercostal izquierdo suele auscultarse un soplo mesosistólico leve generado por el aumento del flujo a través de la válvula pulmonar. En presencia de un volumen alto de cortocircuito de izquierda a derecha, el aumento del flujo a través de la válvula tricúspide se ausculta en forma de un soplo mesosistólico en el borde esternal izquierdo inferior. Al progresar la insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas aparecen signos de congestión venosa sistémica.

El ECG muestra característicamente un bloqueo incompleto de rama derecha (fig. 69-4). También se aprecia una desviación del eje a la derecha y anomalías auriculares como una prolongación del intervalo PR, fibrilación y aleteo auricular. Típicamente, la radiografía de tórax muestra signos de plétora vascular pulmonar con un aumento del entramado vascular en ambos campos pulmonares compatible con el aumento del flujo sanguíneo pulmonar (v. fig. 56-6). La arteria pulmonar principal y sus dos ramas están dilatadas. Puede apreciarse una dilatación de la aurícula derecha y del ventrículo derecho. La ecocardiografía es una modalidad diagnóstica que proporciona información pronóstica importante (fig. 69-5). Las CIA de tipo *ostium primum* y *secundum* son fácilmente identificables con las modalidades de imagen transtorácicas, pero una CIA del seno venoso puede pasarse por alto a menos que se busque específicamente. La ecocardiografía transesofágica resulta de gran ayuda para mejorar la visualización de la porción superior del tabique interauricular y localizar

booksmedicos.org

las venas pulmonares. Con los estudios de Doppler pueden cuantificarse las presiones de la arteria pulmonar y medir la proporción $\dot{Q}p:\dot{Q}s$.

TRATAMIENTO Tto

Está indicado cerrar una CIA (ya sea por vía percutánea o quirúrgica) en presencia de dilatación cardíaca derecha, con o sin síntomas. Las comunicaciones centrales de hasta 3,5 cm pueden cerrarse a través de catéteres en un laboratorio de cateterismo cardíaco. Las ventajas de esta técnica son que se evitan la esternotomía y la derivación cardiopulmonar. Las CIA de tipo *ostium secundum* no complicadas pueden cerrarse por vía quirúrgica en niños y adultos con una mortalidad quirúrgica mínima, aunque la intervención suele reservarse para pacientes en los que se precisa la reparación concomitante de las anomalías valvulares asociadas, en presencia de venas anómalas o cuando no es técnicamente posible el cierre con aparatos.

En pacientes de más de 40 años de edad con síntomas y cortocircuitos significativos, el cierre mejora la situación funcional y la supervivencia.[A2] Cuando el cortocircuito es importante, el cierre de una CIA antes de los 25 años sin signos de hipertensión pulmonar logra resultados a largo plazo que son similares a los de los controles de edad y sexo equiparables. Una edad avanzada (60 años) no constituye una contraindicación para cerrar la CIA en presencia de un cortocircuito significativo, ya que un número importante de pacientes mostrará signos de mejoría sintomática. La presión preoperatoria de la arteria pulmonar y la presencia o ausencia de vasculopatía pulmonar son factores pronósticos importantes del resultado satisfactorio de la cirugía.

Foramen oval permeable

La integridad de la circulación fetal depende de la integridad del foramen oval. En la mayor parte de los casos, el descenso de la resistencia vascular pulmonar en el momento de nacer induce el sellado del agujero. Los estudios de autopsias han revelado que el foramen oval sigue persistiendo más allá del primer año de vida en cerca del 30% de los niños, y en los estudios clínicos se ha demostrado que la prevalencia del foramen oval permeable es tres veces mayor en los pacientes con ictus criptógeno (cap. 407), y particularmente antes de los 55 años, debido al cortocircuito de derecha a izquierda y a la embolia paradójica de material procedente de la circulación venosa. El estudio cardíaco del paciente con ictus criptogénico consiste en ecocardiografía transesofágica con inyección de suero salino agitado para visualizar la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda (cap. 55). Un foramen oval permeable generador de embolias paradójicas es más frecuente en los individuos de menos de 55 años con un ictus criptogénico previo, junto con un tabique excesivamente móvil con formación de un aneurisma, y cuando existe un cortocircuito de derecha a izquierda significativo en reposo sin maniobras de provocación.

TRATAMIENTO Tto

La información actual no avala el cierre de un foramen oval permeable como prevención primaria de un primer ictus, en un paciente diagnosticado de manera fortuita en una ecocardiografía de rutina.[3] Sin embargo, en pacientes con ictus criptógeno previo, los ensayos aleatorizados ofrecen ciertas pautas de orientación. En un ensayo de pacientes con ictus o ataque isquémico transitorio, ambos criptógenos, y foramen oval permeable, el dispositivo de cierre no resultó mejor que el tratamiento médico en la prevención de recidivas del ictus o isquémico transitorio.[A3] En un segundo ensayo, el cierre del foramen oval como prevención secundaria de embolia criptógena no redujo de manera significativa los episodios embólicos recurrentes ni la mortalidad (3,4%) tras 4 años, en comparación con el tratamiento médico (5,2%).[A4] En un tercer ensayo aleatorizado en adultos con ictus isquémico criptógeno previo, tampoco se apreciaron beneficios significativos en favor del cierre, que sin embargo sí se demostró superior al tratamiento médico solo, en análisis preespecificados limitados a pacientes que realmente recibieron y cumplieron el tratamiento original (0,66 frente a 1,39 episodios por 100 años-persona).[A5] En conjunto, estos hallazgos indican un probable mínimo beneficio favorable al cierre en comparación con el tratamiento médico, consistente este último en warfarina hasta alcanzar un índice normalizado internacional de 2 a 3.[4] El cierre primario de un foramen oval permeable está claramente indicado cuando el paciente presenta contraindicaciones para el tratamiento médico, si este fracasa o en presencia de un estado de hipercoagulabilidad no tratable médicamente.

Comunicación interventricular

Para poder realizar una clasificación anatómica de las CIV podemos dividir al tabique interventricular en cuatro regiones. Los defectos del tabique membranoso, o CIV situadas por debajo de la cresta supraventricular, se localizan en una zona translúcida pequeña por debajo de la válvula aórtica y son los responsables de hasta el 80% de las CIV. Estos defectos muestran típicamente una extensión variable hacia la entrada y la salida del tabique, de ahí su denominación de perimembranosos (vídeo 69-2). Las CIV infundibulares se dan en el cono del tabique, por encima de la cresta supraventricular y por debajo de la válvula pulmonar. Los defectos del septo de entrada se identifican en la cruz del corazón, entre las válvulas tricúspide y mitral, y suelen asociarse a otras anomalías del canal auriculoventricular. Las CIV del tabique trabecular o muscular pueden ser múltiples y desarrollarse distales a la inserción en el tabique de la válvula tricúspide y hacia la punta.

La fisiopatología y la evolución clínica de las CIV dependen del tamaño del defecto, del estado del lecho vascular pulmonar y de los efectos del tamaño del cortocircuito sobre la hemodinámica cardíaca. A diferencia de las CIA, una CIV puede disminuir de tamaño con el tiempo. Aproximadamente la mitad de todos las CIV innatas son pequeñas y más de la mitad de ellas se cierra espontáneamente; las CIV de un tamaño moderado, o incluso grande, también pueden cerrarse en el 10% de los casos o menos. Los índices de cierre más altos se observan en el primer decenio de la vida; el cierre espontáneo en la vida adulta es inusual.[5]

Los pacientes con una CIV pequeña y cortocircuitos triviales o leves se definen como aquellos con un cociente $\dot{Q}p:\dot{Q}s$ menor de 1,5 y una presión de la arteria pulmonar y una resistencia vascular normales. Los pacientes con un defecto moderado tienen un cociente $\dot{Q}p:\dot{Q}s$ mayor de 1,2 y una resistencia vascular pulmonar y una presión de la arteria pulmonar elevadas. Los pacientes con CIV grandes y graves tienen un cociente $\dot{Q}p:\dot{Q}s$ elevado con alta presión arterial pulmonar y resistencia vascular pulmonar. El complejo de Eisenmenger se desarrolla aproximadamente en el 10% de los pacientes con CIV, y por lo general cuando no hay resistencia al flujo a la altura de la comunicación, el cual puede ser tan grande como la aorta. La gravedad de la situación puede ser trivial o leve cuando existe un gradiente de presión sistólico entre los ventrículos, pero también puede ser moderada o grave.

Los defectos mínimos o leves no suelen desencadenar anomalías fisiológicas o hemodinámicas notables. Un defecto de moderado a grave desencadena una dilatación de la aurícula y el ventrículo izquierdos que concuerda con el grado de cortocircuito de izquierda a derecha. El cortocircuito a través del tabique ventricular se produce predominantemente durante la sístole, cuando la presión del ventrículo izquierdo supera a la del derecho; en la aurícula izquierda se producen anomalías del llenado diastólico. Cuando las CIV son de moderadas a graves, el lado derecho del corazón se ve afectado como consecuencia de la elevación de la presión pulmonar y del flujo sanguíneo pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Un adulto con una CIV tiene por lo general una lesión restrictiva de pequeño tamaño que, o bien era pequeña en el momento de nacer, o bien ha sufrido cierto grado de cierre espontáneo. Un segundo grupo de pacientes está constituido por aquellos con CIV grandes no restrictivas que no se han operado; estos pacientes han padecido un complejo de Eisenmenger la mayor parte de su vida. Los pacientes con una CIV de tamaño moderado suelen tener los mismos síntomas que los niños, y por tanto tienen más probabilidades de someterse a procedimientos reparadores a una edad temprana.

Los pacientes con un cortocircuito trivial o leve a través de una CIV pequeña y restrictiva suelen estar asintomáticos. La exploración física pone de manifiesto la falta de signos de congestión venosa pulmonar o sistémica, y la presión venosa yugular es normal. Puede palparse un frémito en el borde esternal izquierdo. La auscultación se caracteriza por ruidos S_1 y S_2 normales sin galope. Un soplo pansistólico de grado 4 o mayor, de frecuencia alta y de irradiación amplia se escucha sobre todo en el tercer o el cuarto espacio intercostal, y refleja el gradiente de presión alto entre los ventrículos izquierdo y derecho durante toda la sístole. El contraste llamativo entre un soplo sonoro y los hallazgos por lo demás normales en una exploración cardíaca es una pista diagnóstica importante. El ECG y la radiografía de tórax también son normales en los pacientes con CIV pequeñas.

En el otro extremo del espectro están los pacientes con complejo de Eisenmenger (v. anteriormente). Entre estos dos extremos se sitúan los pacientes con una CIV moderada cuyo proceso patológico refleja una combinación de hipertensión pulmonar y sobrecarga de volumen de las cavidades cardíacas izquierdas secundaria a un cortocircuito importante de izquierda a derecha. La disnea de esfuerzo de los adultos puede ser consecuencia tanto de la congestión venosa pulmonar como de la elevación de la presión pulmonar. En la exploración física se desarrolla un impulso ventricular izquierdo palpable difuso con un grado variable de hipertrofia del ventrículo derecho y un segundo ruido cardíaco acentuado. Un soplo sistólico persiste mientras la resistencia vascular pulmonar se mantenga por debajo de la resistencia sistémica. El ECG muestra normalmente una hipertrofia de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo. La radiografía de tórax muestra la vascularización del cortocircuito con el aumento de tamaño de la aurícula y el ventrículo izquierdos. El grado de hipertensión pulmonar determina el tamaño del tronco arterial pulmonar.

La ecocardiografía puede identificar el defecto y calcular la importancia del cortocircuito al valorar el tamaño de la aurícula y el ventrículo izquierdos, la presión de la arteria pulmonar y la presencia o ausencia de hipertrofia del ventrículo derecho. El

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cateterismo cardíaco se reserva para aquellos individuos en los que se contempla la posibilidad de cirugía. Los adultos con una CIV pequeña sin relevancia fisiológica no necesitan estudios invasivos. Los que presentan un complejo de Eisenmenger padecen una vasculopatía pulmonar grave y no son buenos candidatos quirúrgicos. Los pacientes con cortocircuitos de tamaño moderado con relevancia hemodinámica y en los que las presiones pulmonares están elevadas son los que tienen más posibilidades de beneficiarse de las mediciones directas de la resistencia y la reactividad vascular pulmonar.

TRATAMIENTO Tto

La resistencia vascular pulmonar de los pacientes con complejo de Eisenmenger les impide someterse a cirugía. En este grupo de individuos, el tratamiento se centra en las complicaciones médicas de la cianosis (v. anteriormente). En unos pocos pacientes con defectos pequeños, las complicaciones pueden relacionarse con la insuficiencia tricuspídea progresiva secundaria a la formación de un aneurisma en el tabique o a la insuficiencia aórtica adquirida cuando una de las cúspides aórticas se ve comprometida en el chorro de alta velocidad generado por el defecto. El grupo intermedio de pacientes con defecto de relevancia fisiológica moderada debe someterse a cierre quirúrgico, a menos que lo contraindique una resistencia vascular pulmonar elevada. Para la CIV perimembranosa, el cierre con catéter es tan eficaz como el de cirugía abierta, con menor tasa de episodios adversos menores.[A6]

Los resultados tardíos tras el cierre quirúrgico de las CIV aisladas abarcan la permeabilidad residual hasta en un 20% de los pacientes, y solamente el 5% de ellos necesitará una reintervención. Los trastornos del ritmo después del cierre quirúrgico de las CIV consisten en taquiarritmias y trastornos de la conducción. Entre el 33 y el 66% presentan un bloqueo de rama derecha, mientras que los bloqueos auriculoventriculares de primer grado y los bloqueos cardíacos completos tienen una incidencia menor del 10%. La muerte súbita de origen cardíaco tras la reparación quirúrgica de una CIV puede llegar a ser del 2%.

Conducto arterioso persistente

El conducto arterioso conecta la aorta descendente con el tronco pulmonar principal cerca del origen de la arteria subclavia izquierda (fig. 69-6). El cierre posnatal normal provoca cambios fibróticos y degenerativos en la luz del conducto, dejando en su lugar el ligamento arterial residual, el cual rara vez forma parte de un anillo vascular anormal. Cuando el conducto persiste se observa una calcificación notable de su extremo aórtico.

Las consecuencias fisiológicas del CAP vienen determinadas por su tamaño y longitud, así como por el cociente entre la presión y la resistencia de las circulaciones pulmonar y aórtica en cada extremo del conducto. Si la presión sistólica y diastólica en la aorta superan a la de la arteria pulmonar, la sangre de la aorta fluye continuamente a favor de gradiente de presión hacia la arteria pulmonar, volviendo a continuación hacia la aurícula izquierda. Esta se dilata y posteriormente el ventrículo izquierdo, mientras que las cavidades cardíacas derechas van afectándose progresivamente a medida que se desarrolla la hipertensión pulmonar.

Un CAP pequeño mantiene un flujo continuo durante todo el ciclo cardíaco sin que se dilaten las cavidades cardíacas izquierdas, sin hipertensión pulmonar o sin síntomas. Los pacientes con un CAP pequeño, aunque están protegidos de las complicaciones hemodinámicas de un cortocircuito significativo de izquierda a derecha, siguen teniendo el riesgo de desarrollar endoarteritis infecciosa, la cual suele aparecer en el lado pulmonar del conducto y con una tasa de aproximadamente el 0,45% al año después del segundo decenio. Como la endoarteritis es la responsable de hasta un tercio de la mortalidad total en los pacientes con CAP, debería contemplarse el cierre del conducto, incluso aunque fuese de pequeño tamaño.

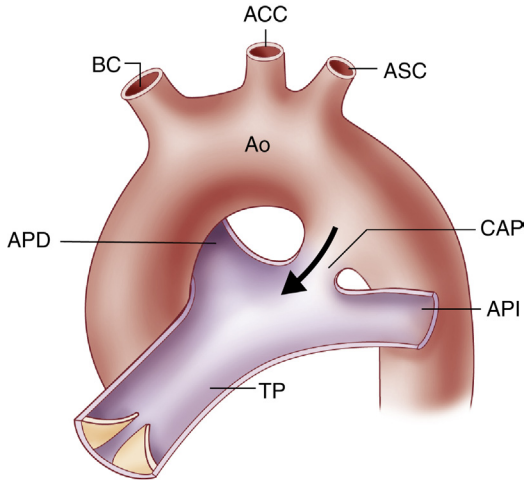

FIGURA 69-6. Anatomía de un conducto arterioso persistente. Obsérvense las relaciones entre la posición del conducto, la arteria subclavia izquierda y la bifurcación de la arteria pulmonar. Ao = aorta; ACC = arteria carótida común; APD = arteria pulmonar derecha; ASC = arteria subclavia; API = arteria pulmonar izquierda; BC = braquiocefálico; CAP = conducto arterioso persistente; TP = tronco pulmonar. (Tomado de Perloff JK, ed. *Clinical Recognition of Congenital Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994:510.)

Un CAP es de tamaño moderado a grande, pero todavía restrictivo, cuando se produce un cortocircuito de izquierda a derecha durante la sístole y la diástole es de duración variable. La dilatación de la aurícula y el ventrículo izquierdos y la hipertensión pulmonar modificarán la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha, así como los efectos secundarios sobre el lecho vascular pulmonar. Los síntomas aumentan por lo general en el segundo y el tercer decenios, y consisten en disnea, palpitaciones e intolerancia al ejercicio. Cuando va fallando el corazón, va desarrollándose hipertensión pulmonar o endoarteritis, la mortalidad se eleva hasta el 3-4% por año en el cuarto decenio y dos tercios de los pacientes fallecen a los 60 años. La fisiología de Eisenmenger con presión pulmonar sistémica y suprasistémica y un cortocircuito de derecha a izquierda se desarrolla en el 5% de los pacientes con un CAP aislado.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con fisiología de Eisenmenger, el cortocircuito de derecha a izquierda desde la arteria pulmonar hasta la aorta descendente provoca un descenso de la saturación de oxígeno en las extremidades inferiores si se compara con las superiores. Esta diferencia en la cianosis y las acropaquias es más notable en los dedos de los pies; la afectación del brazo izquierdo es variable a través de la arteria subclavia izquierda, mientras que el brazo derecho suele respetarse. Cuando el cortocircuito de izquierda a derecha es grande, se ensanchan las presiones del pulso a medida que el flujo diastólico hacia la arteria pulmonar disminuye la presión diastólica sistémica. El pulso arterial brinca como consecuencia del aumento del volumen sistólico. La palpación precordial pone de manifiesto impulsos variables desde el ventrículo derecho e izquierdo determinados por el grado relativo de sobrecarga de volumen de las cavidades cardíacas izquierdas y de la hipertensión pulmonar. En presencia de un gradiente aortopulmonar continuo, el soplo en «maquinaria» clásico del CAP puede escucharse en el primero o el segundo espacio intercostal izquierdo por debajo de la clavícula izquierda. A medida que aumenta la presión pulmonar se va acortando progresivamente el componente diastólico del soplo. Al desarrollarse la fisiología de Eisenmenger e igualarse la presión aórtica y la pulmonar, puede que desaparezca todo el soplo y los signos clínicos están dominados por la hipertensión pulmonar.

En los adultos con un cortocircuito notable de izquierda a derecha, el ECG muestra una onda P bífida en al menos una derivación de las extremidades, compatible con hipertrofia de la aurícula izquierda, y un grado variable de hipertrofia del ventrículo izquierdo. El intervalo PR está prolongado en aproximadamente el 20% de los pacientes. En los pacientes de más edad, la radiografía de tórax muestra una calcificación en la localización del CAP. Se observa una dilatación característica de la aorta ascendente y de la arteria pulmonar, y las cámaras del lado izquierdo están aumentadas de tamaño. Puede que el CAP no se visualice directamente con la ecocardiografía, si bien se puede identificar con precisión por una señal Doppler que a menudo discurre paralela a la longitud del soplo. La dilatación de las cavidades cardíacas izquierdas y la hipertensión pulmonar pueden cuantificarse y monitorizarse. Antes del cierre normalmente está indicado practicar un cateterismo cardíaco para valorar la resistencia vascular pulmonar.

TRATAMIENTO Tto

Después de ligar el CAP en el lactante o durante los primeros años de la infancia, la función cardíaca suele ser normal y no se necesitan revisiones especiales. Durante el preoperatorio habrá que valorar el grado de reversibilidad si la presión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar están elevadas sustancialmente. El cierre está contraindicado en la enfermedad de Eisenmenger. Está indicado el cierre del CAP (ya sea por vía percutánea o por vía quirúrgica) en presencia de dilatación cardíaca izquierda o en caso de endoarteritis previa. La mortalidad quirúrgica comunicada varía desde menos del 1 al al 8% según la presencia de calcificación y el grado de hipertensión pulmonar. La oclusión con espirales o a través del catéter es un procedimiento aceptado en los adultos. Las tasas de cortocircuitos residuales varían desde el 0,5 al 8% según el dispositivo utilizado. Los defectos residuales pequeños que se detectan mediante ecocardiografía pero que no se asocian a un soplo audible o a signos hemodinámicos no parecen comportar un riesgo significativo de endoarteritis.

Ventana aortopulmonar

Una ventana aortopulmonar es típicamente un defecto grande a través de segmentos adyacentes de las dos grandes arterias por encima de sus válvulas respectivas y por debajo de la bifurcación de la arteria pulmonar. El mecanismo fisiopatológico es

booksmedicos.org

similar al del CAP. El cortocircuito suele ser grande, de modo que la resistencia vascular pulmonar se eleva rápidamente y suprime el gradiente aortopulmonar en la diástole. El soplo suele auscultarse mejor en el tercer espacio intercostal izquierdo. Con un cortocircuito de derecha a izquierda nunca se produce una cianosis diferencial, ya que el cortocircuito está proximal a los vasos braquiocefálicos. La distinción entre una ventana aortopulmonar y un CAP puede confirmarse habitualmente mediante ecocardiografía, y el cortocircuito de izquierda a derecha se aprecia en la arteria pulmonar principal en la ventana aortopulmonar si se compara con la bifurcación de la arteria pulmonar izquierda en el CAP. El cateterismo cardíaco confirma el diagnóstico y la hemodinámica. Es necesario practicar una reparación quirúrgica a menos que una enfermedad obstructiva vascular pulmonar impida el cierre.

Fístulas arteriovenosas pulmonares

Las fístulas arteriovenosas pulmonares pueden aparecer en forma de trastornos congénitos aislados o como parte de una telangiectasia hemorrágica hereditaria generalizada (síndrome de Rendu-Osler-Weber; cap. 173). Estas fístulas aparecen típicamente en los lóbulos inferiores o en el lóbulo medio derecho y pueden ser pequeñas o grandes, aisladas o múltiples. La irrigación arterial suele proceder de una rama tortuosa dilatada de la arteria pulmonar.

El signo más frecuente es una opacidad anormal en la radiografía de tórax en un paciente con manchas orales de color rubí o en un adulto, por lo demás sano, con un grado de cianosis leve. El cortocircuito entre la sangre arterial pulmonar desoxigenada y la venosa pulmonar oxigenada da lugar a un cortocircuito fisiológico de derecha a izquierda. El grado del cortocircuito es típicamente pequeño, sin la relevancia suficiente para dilatar la aurícula y el ventrículo izquierdos. La insuficiencia cardíaca es inusual. La hemoptisis puede aparecer si se rompe la fístula hacia el interior de un bronquio. En los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria aparecen angiomas en los labios y en la boca, así como en el aparato digestivo y en las superficies pleurales, hepáticas y vaginales. La epistaxis es el síntoma más frecuente, pero también pueden producirse accidentes cerebrovasculares. Los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria pueden manifestar síntomas similares a los de las crisis isquémicas transitorias en ausencia de un cortocircuito de derecha a izquierda. En la exploración física puede apreciarse con facilidad o ser apenas detectable la presencia de cianosis y acropaquias. La auscultación puede revelar un soplo sistólico blando o soplos no cardíacos continuos en la pared torácica adyacente a la fístula. El soplo aumenta típicamente con la inspiración. El ECG suele ser normal. La radiografía de tórax muestra una o más densidades, típicamente en los lóbulos inferiores o en el lóbulo medio derecho. Un ecocardiograma puede confirmar la presencia de la fístula al demostrar una opacificación precoz de la aurícula izquierda en ausencia de otras comunicaciones intracardíacas cuando se inyecta suero salino en una vena periférica. La ausencia de un cortocircuito hemodinámicamente significativo puede confirmarse al demostrar la normalidad del tamaño de la cámara cardíaca.

El cierre de la fístula debería valorarse si la hipoxemia es progresiva o si se documenta la aparición de una complicación neurológica debido a una embolia paradójica. Las opciones consisten en técnicas con catéteres percutáneos si la fístula es pequeña y accesible o la resección de una cuña pulmonar o una lobectomía si la fístula es grande. Las fístulas múltiples o recurrentes plantean un reto terapéutico mayor.

Lesiones obstructivas aisladas del infundíbulo de salida de los ventrículos derecho e izquierdo

Las complicaciones de las lesiones obstructivas del infundíbulo de salida guardan relación con los efectos secundarios de la exposición a una sobrecarga de presión en la cámara proximal a la obstrucción. La incapacidad para aumentar el flujo sanguíneo pulmonar o sistémico a la vista de una obstrucción fija puede ocasionar una intolerancia al ejercicio, una perfusión miocárdica inadecuada, arritmias ventriculares y muerte súbita.

OBSTRUCCIÓN DEL INFUNDÍBULO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO DERECHO

La obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho puede producirse a la altura de la válvula pulmonar (v. más adelante), por encima de ella en la arteria pulmonar principal o en sus ramas, o por debajo de ella en el propio ventrículo derecho. Las estenosis supravalvular y de la rama de la arteria pulmonar son complicaciones importantes y frecuentes de los pacientes con tetralogía de Fallot (v. más adelante). En ocasiones se aprecia una estenosis pulmonar supravalvular residual después de un cerclaje paliativo de la arteria pulmonar para disminuir el flujo sanguíneo en los pacientes con cortocircuitos grandes de izquierda a derecha. La estenosis congénita de la rama de la arteria pulmonar puede aparecer de forma aislada o junto a una estenosis valvular pulmonar, a lesiones de cortocircuito o a una variedad de síndromes. Los pacientes con síndrome de Noonan tienen un aspecto facial fenotípico característico, talla baja y cuello con formación de membranas; las lesiones cardíacas pueden consistir en una válvula pulmonar displásica, una miocardiopatía hipertrófica del ventrículo izquierdo y una estenosis de la arteria pulmonar periférica. La estenosis pulmonar supravalvular puede observarse con la estenosis aórtica supravalvular en el síndrome de Williams (cara de duende).

La atresia pulmonar hace referencia a una válvula pulmonar ausente, no perforada o cerrada, que aparece de forma típica junto con otras malformaciones. La atresia pulmonar con una CIV no restrictiva es una malformación cianótica compleja que se comenta más adelante.

La estenosis infundibular primaria con un tabique ventricular intacto puede deberse a la formación de una banda fibrosa inmediatamente por debajo del infundíbulo. En un ventrículo derecho de doble cámara, la obstrucción se debe a la presencia de haces musculares anómalos que dividen el ventrículo derecho en una cámara de alta presión por debajo de los haces musculares hipertrofiados y una cámara de baja presión por encima de los haces y por debajo de la válvula. Las características clínicas varían en función de la presencia o ausencia de otras lesiones como una estenosis valvular pulmonar o una CIV.

ESTENOSIS PULMONAR VALVULAR

La estenosis valvular pulmonar congénita aislada (cap. 75) es una lesión común secundaria a una válvula bicúspide en el 20% de los casos, una válvula displásica secundaria a cambios mixomatosos y a un engrosamiento intenso en el 10% de los casos, y a una válvula anormal con tres valvas en la mayoría de los casos restantes. La fusión de las valvas da lugar a un engrosamiento y una calcificación de grado variable en los pacientes de edad más avanzada.

La supervivencia a los 25 años de los pacientes con estenosis valvular pulmonar es mayor del 95%, pero es peor en aquellos con una estenosis grave y con gradientes sistólicos máximos mayores de 80 mmHg. Para los pacientes con estenosis pulmonar leve (gradientes < 50 mmHg) o moderada (gradientes de 50-80 mmHg), la endocarditis bacteriana, las arritmias ventriculares complejas y la progresión de la estenosis son infrecuentes.

DIAGNÓSTICO

Un paciente con una estenosis moderada o incluso grave puede estar asintomático. Cuando la estenosis es grave, la intolerancia al ejercicio puede asociarse a un presíncope y a arritmias ventriculares. La insuficiencia progresiva de las cavidades cardíacas derechas suele ser la causa más habitual de la muerte. En la exploración física de los pacientes con una estenosis pulmonar significativa, la presión venosa yugular muestra una onda a dominante, reflejando un ventrículo derecho no distensible. La palpación pone de relieve una elevación paraesternal mantenida secundaria a la hipertrofia del ventrículo derecho. Si las valvas mantienen la movilidad, se escucha característicamente un chasquido de eyección sistólico espiratorio. En la estenosis de moderada a grave puede escucharse un soplo sistólico de grado 3 o más ruidoso que se percibe en el segundo interespacio izquierdo. La duración del soplo aumenta a medida que va alcanzando su máximo progresivamente más tarde durante la sístole con un grado de obstrucción creciente. Si se produce una insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas, se manifiesta una insuficiencia tricuspídea y una congestión venosa sistémica. El ECG puede mostrar una desviación del eje a la derecha con ondas P de la aurícula derecha picudas en la derivación II. Cuando la estenosis es más que leve, la onda R supera a la onda S en la derivación V_1. En la radiografía de tórax puede apreciarse una dilatación de la arteria pulmonar principal, incluso aunque la estenosis sea leve. De forma característica, la arteria pulmonar izquierda está más dilatada que la derecha debido a la dirección hacia la izquierda del chorro de alta velocidad. Un grado variable de hipertrofia ventricular derecha se manifiesta como un aumento de tamaño de las cámaras del lado derecho. La ecocardiografía puede establecer el diagnóstico y se puede determinar la gravedad mediante eco-Doppler. Los pacientes con estenosis de la válvula pulmonar no precisan cateterismo cardíaco. El gradiente medio de la ecocardiografía se correlaciona bien con el gradiente que se mide en el cateterismo, y debe utilizarse para las decisiones terapéuticas porque los gradientes Doppler instantáneos máximos tienden a exagerar la intensidad de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Tto

Dependiendo de los síntomas, se considerará la posibilidad de practicar una valvulotomía percutánea con balón en pacientes con estenosis de la válvula pulmonar aislada y gradientes Doppler medios de 30 mmHg o más, salvo en caso de insuficiencia pulmonar moderada o intensa. En caso de válvula abovedada, la angioplastia pulmonar percutánea es el procedimiento de elección en los adultos, los cuales suelen lograr buenos resultados mantenidos a los 10 años del seguimiento. En los pacientes con arterias pulmonares hipoplásicas o con estenosis subvalvular (ventrículo derecho con doble cámara), puede practicarse una resección quirúrgica de las bandas musculares del ventrículo derecho.

OBSTRUCCIÓN DEL INFUNDÍBULO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La estenosis del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo puede producirse en, por debajo o por encima de la válvula aórtica. Una estenosis subaórtica discreta, cuya causa más frecuente suele ser el desarrollo de un anillo fibromuscular inmediatamente por debajo de la válvula, es la responsable del 15-20% de todos los casos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

obstrucción congénita del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo. En el 50% de los casos aparece simultáneamente una insuficiencia aórtica. La estenosis aórtica supravalvular se debe al engrosamiento de las capas media e íntima por encima de los senos aórticos; también puede producirse una ateroesclerosis coronaria precoz o incluso una obstrucción de los agujeros coronarios.

ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA CONGÉNITA

La válvula aórtica normal tiene tres valvas o cúspides y comisuras. Una válvula con una sola valva es la responsable de la mayoría de los casos de estenosis aórtica grave en los lactantes (cap. 75). Una válvula bicúspide, que es la malformación cardíaca congénita más frecuente, funciona normalmente en el momento del nacimiento, pero a menudo va obstruyéndose gradualmente a medida que se van produciendo cambios fibrosos y de calcificación; el prolapso de una de las cúspides puede ocasionar una insuficiencia aórtica.

El mecanismo fisiopatológico de la estenosis aórtica no depende solamente de su gravedad, sino también de la edad en el momento del diagnóstico. Cuando una válvula aórtica bicúspide funcionalmente normal se vuelve estenótica en la edad adulta debido a cambios degenerativos, los criterios para el diagnóstico y la intervención discurren paralelos a los de otras formas de estenosis aórtica adquirida (cap. 75). La tasa de supervivencia global a los 25 años para los pacientes con una estenosis valvular aórtica congénita diagnosticada en la infancia es del 85%. Los niños con gradientes máximos por cateterismo cardíaco menores de 50 mmHg tienen índices de supervivencia a largo plazo mayores del 90%, a diferencia de los índices de supervivencia del 80% en aquellos con gradientes de 50 mmHg o más.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas consisten en angina, disnea de esfuerzo, presíncope y síncope, y pueden progresar hasta insuficiencia cardíaca. El signo característico en la auscultación de una válvula aórtica bicúspide es un chasquido de eyección sistólico audible cuyo tono es más alto que el primer ruido cardíaco y que se ausculta mejor en la punta del corazón que en la base. El sonido se debe al movimiento brusco de la válvula estenótica mientras se mueve hacia arriba en la sístole y se sigue del soplo de estenosis aórtica típico (cap. 75). Cuando la movilidad de la válvula disminuye debido a una calcificación importante, el ruido de eyección deja de oírse. El diagnóstico se confirma fácilmente mediante ecocardiografía bidimensional, mediante la cual puede identificarse el número y la orientación de las cúspides aórticas.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento conservador suele estar indicado en los casos de estenosis leve con un gradiente máximo menor de 25 mmHg, pero se necesita una supervisión estrecha porque el 20% de estos pacientes requiere una intervención durante el seguimiento a largo plazo. Solo se permite una participación deportiva sin restricciones en los pacientes asintomáticos con gradientes máximos de menos de 20-25 mmHg, un ECG normal y una prueba de esfuerzo normal. En los niños sintomáticos o con gradientes mayores de 30 mmHg pero sin una insuficiencia aórtica significativa, el método de elección es una valvulotomía o una comisurotomía a través del catéter. La valvuloplastia aórtica puede considerarse en los adultos jóvenes, pero la calcificación limita su éxito y suele necesitarse la sustitución valvular (cap. 75). En los adultos, las decisiones terapéuticas son similares a las de las estenosis aórticas de otras etiologías. En los pacientes con estenosis aórtica subvalvular está indicada la intervención quirúrgica en presencia de gradientes máximos mayores de 50 mmHg, síntomas o insuficiencia aórtica progresiva.

COARTACIÓN DE LA AORTA

La coartación de la aorta se produce típicamente inmediatamente distal a la arteria subclavia izquierda en el punto de inserción del conducto aórtico o en su ligamento arterial residual. Con menos frecuencia, la cresta de la coartación descansa proximal a la arteria subclavia izquierda. La válvula aórtica bicúspide es la anomalía coexistente más frecuente, pero también se observan CIV y CAP. La seudocoartación hace referencia al bucle o acodamiento del arco aórtico sin la presencia de un gradiente significativo.

Las complicaciones más frecuentes de la coartación de aorta son la hipertensión sistémica (cap. 67) y la hipertrofia ventricular izquierda secundaria con insuficiencia cardíaca. La hipertensión sistémica se debe a la disminución de la distensibilidad vascular en la aorta proximal y a la activación del sistema renina angiotensina en respuesta a la hipoperfusión de la arteria renal por debajo de la obstrucción. La hipertrofia ventricular izquierda es secundaria a la sobrecarga de presión crónica. La insuficiencia cardíaca congestiva aparece sobre todo en los lactantes y más tarde después de los 40 años. La presión alta proximal a la obstrucción estimula el crecimiento de vasos colaterales desde las arterias mamaria interna, escapular e intercostales superiores hasta las intercostales de la aorta descendente. La circulación colateral aumenta con la edad y contribuye a la perfusión de las extremidades inferiores y la médula espinal. Este mecanismo, aunque adaptativo en un paciente que no se ha intervenido quirúrgicamente, es el responsable de una morbilidad significativa durante la cirugía cuando el deterioro motor se debe a una protección inadecuada de la presión medular. Los aneurismas aparecen sobre todo en la aorta ascendente y en el polígono de Willis. La coronariopatía prematura parece estar relacionada con la hipertensión resultante. En el 2-6% de los pacientes, y sobre todo en aquellos con edad avanzada que no se han sometido a cirugía, aparecen complicaciones como endocarditis bacteriana en el foco de la coartación o, más frecuentemente, endocarditis en la localización de la válvula aórtica bicúspide, complicaciones cerebrovasculares, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y disección de aorta.

DIAGNÓSTICO

Los adultos jóvenes pueden estar asintomáticos, con hipertensión sistémica incidental y disminución de los pulsos de la extremidad inferior. La coartación debería considerarse siempre en los adolescentes y en los hombres adultos jóvenes con hipertensión inexplicada en las extremidades superiores. El diferencial de presión puede provocar cefaleas, fatiga de las piernas o claudicación. Los pacientes de edad avanzada presentan angina, síntomas de insuficiencia cardíaca y complicaciones vasculares.

En la exploración física, la mitad inferior del cuerpo está ligeramente menos desarrollada que la mitad superior. Las caderas son estrechas y las piernas son cortas, en contraste con los hombros anchos y los brazos largos. Debe medirse la presión arterial en los dos brazos y en una pierna; un valor anormal es un aumento de menos de 10 mmHg en la presión sistólica poplítea comparada con la presión arterial sistólica en el brazo. La presión diastólica debería ser la misma en las extremidades superiores e inferiores. Un diferencial de presión de más de 30 mmHg entre el brazo derecho y el izquierdo concuerda con un compromiso del flujo en la arteria subclavia izquierda. La palpación braquial derecha revela de forma característica un pulso fuerte saltarín comparado con un pulso femoral, poplíteo o pedio que se eleva lentamente. La exploración del fondo de ojo puede poner de relieve arterias retinianas tortuosas o en sacacorchos. La palpación precordial concuerda con la sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo. En la auscultación debe buscarse un ruido de eyección sistólico que refleje la presencia de una válvula aórtica bicúspide. La coartación genera por sí misma un soplo sistólico que se ausculta posteriormente, en la región mediotorácica, y cuya longitud guarda relación con la gravedad de la coartación. En la parte anterior del tórax, en las regiones infraclaviculares y en el borde esternal o en las axilas pueden auscultarse soplos sistólicos que reflejan un aumento del flujo colateral.

El signo ECG más llamativo en la coartación del adulto es una hipertrofia del ventrículo izquierdo. Los signos de la radiografía de tórax son diagnósticos. La localización del segmento coartado entre la arteria subclavia izquierda dilatada por encima y la convexidad hacia la izquierda de la aorta descendente por debajo da lugar al «signo en 3» (fig. 69-7). Las escotaduras costales bilaterales como consecuencia de la dilatación de las arterias intercostales posteriores se aprecian en la porción posterior de la tercera a la octava costillas cuando la coartación está debajo de la arteria subclavia izquierda. Las escotaduras costales unilaterales que respetan las costillas izquierdas se observan cuando la coartación se desarrolla proximal a la arteria subclavia izquierda. La ecocardiografía transtorácica documenta el gradiente en la aorta descendente y determina la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo. La resonancia magnética (cap. 56) es la modalidad de imagen de elección para

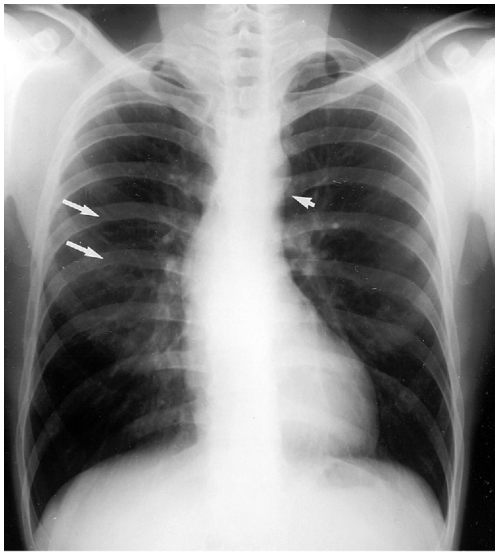

FIGURA 69-7. Radiografía de tórax de un paciente con coartación de la aorta. Se observa el *3* que forman la arteria subclavia dilatada por encima y la aorta dilatada por debajo *(flecha corta)*. Obsérvese que la escotadura se aprecia mejor a la altura de la séptima y la octava costillas *(flechas largas)*. También puede apreciarse el arco aórtico ascendente dilatado.

booksmedicos.org

visualizar la anatomía de la aorta descendente. El cateterismo cardíaco debería medir las presiones y valorar las colaterales cuando se contemple la posibilidad de cirugía.

TRATAMIENTO Tto

Se recomienda la intervención quirúrgica en los pacientes con gradientes de 20 mmHg o más en el cateterismo cardíaco (cap. 57), o que presenten indicios de flujo colateral significativo en las imágenes. La decisión entre el cateterismo y la cirugía, que se tomará junto con un especialista, depende de las anomalías asociadas y de la anatomía del segmento coartado. El 50% de los pacientes reparados cuando ya han cumplido los 40 años presentan hipertensión residual, mientras que los que son operados a la edad de 1 a 5 años tienen una prevalencia de hipertensión menor del 10% en las revisiones a largo plazo. Las tasas de supervivencia actuariales son del 94, el 86 y el 74% a 10, 20 y 30 años, respectivamente, tras la reparación quirúrgica inicial.[6]

La angioplastia con balón (o globo) es el tratamiento de elección para la recidiva local de la coartación en los pacientes que han sido intervenidos previamente. La incidencia de reparación incompleta y de reestenosis disminuye en los adultos al colocar endoprótesis vasculares. Las complicaciones focales consisten en aneurismas aórticos y, más raramente, en rupturas aórticas.

Anomalías de los senos de Valsalva y las arterias coronarias

ANEURISMAS DE LOS SENOS DE VALSALVA

Las cúspides valvulares aórticas se unen a la pared de la aorta en la base de la raíz aórtica, y por encima de ellas se asientan tres bolsas pequeñas o senos. La arteria coronaria derecha se origina en un seno y la arteria coronaria principal izquierda en otro; el tercero se denomina *seno no coronario*. Una debilidad en la pared del seno puede dar lugar a que se forme un aneurisma, con o sin ruptura. En más del 90% de los casos, el aneurisma afecta a la cúspide derecha o no coronaria. La ruptura se desarrolla normalmente en el lado derecho del corazón a la altura de la aurícula o el ventrículo derecho, ocasionando un cortocircuito grande de izquierda a derecha impulsado por la presión aórtica alta.

Un hombre joven previamente asintomático presenta de forma típica dolor torácico y disnea rápidamente progresiva, que aparece a veces tras un esfuerzo físico. La exploración física concuerda con una insuficiencia cardíaca significativa. Aun cuando se establezca una comunicación entre la aorta y las cavidades cardíacas derechas, no es inusual una insuficiencia biventricular. El soplo clásico es ruidoso y continuo, a menudo con frémito. Puede superponerse un soplo de insuficiencia aórtica secundario a la afectación de la válvula aórtica adyacente. La radiografía de tórax muestra una sobrecarga de volumen de ambos ventrículos con signos vasculares de cortocircuito y congestión venosa pulmonar. El ecocardiograma es diagnóstico. El cateterismo cardíaco puede verificar la integridad de la coronaria adyacente al aneurisma roto.

Aunque los síntomas pueden menguar a medida que el corazón se va dilatando, la descompensación cardíaca progresiva finaliza normalmente con la muerte del paciente en un intervalo de 1 año desde la rotura. Por dicho motivo, la rotura de un aneurisma de un seno de Valsalva requiere una reparación quirúrgica urgente.

FÍSTULAS CORONARIAS

Las fístulas surgen desde la coronaria derecha o la izquierda y en el 90% de los casos drenan en el ventrículo derecho, la aurícula derecha o la arteria pulmonar, en orden de frecuencia descendente. Típicamente, los pacientes jóvenes están asintomáticos, si bien es posible detectar arritmias supraventriculares con la dilatación progresiva de las cámaras intracardíacas. Puede desarrollarse angina, ya que la fístula crea un robo coronario al desviar la sangre del miocardio. Con las fístulas grandes se observa insuficiencia cardíaca. El diagnóstico viene sugerido por la presencia de un soplo continuo que se ausculta en un paciente joven asintomático, por lo demás normal y sin cianosis. La mayoría de las fístulas se asocian a cortocircuitos pequeños y de ahí que el soplo sea a menudo menor del grado 3 y se ausculte en la zona precordial. A menos que el cortocircuito sea grande, el ECG es normal, al igual que la radiografía de tórax. El ecocardiograma, y en especial la ecocardiografía transesofágica, es diagnóstico. El cierre a través de catéteres percutáneos con embolización mediante espirales es el tratamiento de elección, aunque la ligadura quirúrgica es otra alternativa.

ORIGEN ANÓMALO DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

La arteria coronaria izquierda principal se origina normalmente del seno de Valsalva izquierdo siguiendo un trayecto hacia la izquierda, posterior al infundíbulo de salida del ventrículo derecho. La coronaria derecha se origina en el seno de Valsalva derecho y discurre hacia la derecha hasta el ventrículo derecho. En el 0,6-1,5% de los pacientes que se someten a angiografías coronarias se aprecian orígenes anómalos o ectópicos aislados de las coronarias (v. fig. 57-7).

La anomalía más frecuente es el origen ectópico de la arteria circunfleja izquierda desde el seno de Valsalva derecho, seguida del origen anómalo de la coronaria derecha desde el seno izquierdo y el origen anómalo de la arteria coronaria principal izquierda desde el seno derecho. El pronóstico es favorable si la coronaria anómala no discurre entre la arteria pulmonar y la aorta. Los riesgos más importantes cuando la arteria coronaria principal izquierda discurre entre los grandes vasos son el desarrollo de isquemia, infarto de miocardio y muerte.

Las arterias coronarias pueden originarse también desde el tronco pulmonar. Los lactantes suelen fallecer durante el período neonatal si tanto la arteria derecha como la izquierda se originan desde el tronco pulmonar. Si la coronaria descendente anterior izquierda es la única que se origina desde el tronco pulmonar, la tasa de supervivencia hasta la edad adulta se aproxima al 10%, según el desarrollo de flujo retrógrado colateral hasta la arteria anómala desde una arteria coronaria normal. Este flujo colateral puede dar lugar a un soplo continuo a lo largo del borde esternal izquierdo, a insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a un cortocircuito grande y a un síndrome de robo coronario a medida que la sangre se desvía de la arteria normal.

Un *ostium* coronario único puede proporcionar una sola arteria coronaria que se ramifica en las coronarias derecha e izquierda, y desde la izquierda se originan las arterias circunfleja y descendente anterior. El agujero puede originarse desde el seno aórtico derecho o izquierdo. La circulación coronaria es funcionalmente normal, a menos que una de las ramas discurra entre la aorta y la arteria pulmonar.

Los procedimientos diagnósticos consisten en angiografía, resonancia magnética y ecocardiografía transesofágica. Para los casos de una arteria coronaria anómala que se origine desde la arteria pulmonar es preferible reimplantarla quirúrgicamente en la aorta. Para una arteria anómala que discurre entre la arteria pulmonar y la aorta es preferible un injerto de derivación hasta el vaso distal.

LESIONES COMPLEJAS ESPECÍFICAS

Tetralogía de Fallot

La tetralogía de Fallot, la malformación cianótica más frecuente, se caracteriza por un desplazamiento superior y anterior del tabique infundibular subpulmonar que da lugar a la tétrada de estenosis pulmonar, CIV, acabalgamiento aórtico e hipertrofia del ventrículo derecho. La CIV es perimembranosa en el 80% de los casos. Otras anomalías cardíacas son un arco aórtico del lado derecho hasta en el 25% de los pacientes. En el 10% de los casos se detecta una arteria descendente anterior izquierda anómala que se origina en la cúspide coronaria derecha y que cruza por encima del infundíbulo de salida del ventrículo derecho. Otras anomalías asociadas son las CIA, una vena cava superior izquierda, defectos del canal auriculoventricular e insuficiencia aórtica. Con la atresia pulmonar, el flujo sanguíneo pulmonar discurre a través de la aorta hasta las colaterales pulmonares. La expectativa de vida es limitada a menos que se practique una intervención quirúrgica reconstructiva por estadios.

La fisiología en la tetralogía de Fallot no reparada viene determinada por la gravedad y la localización de la obstrucción del flujo de salida pulmonar y por la interacción de la resistencia vascular pulmonar y sistémica a través de la CIV no restrictiva. Como la estenosis pulmonar da lugar a una resistencia pulmonar relativamente fija, un descenso en la resistencia vascular sistémica como el que se produce durante el ejercicio se asocia a un aumento del cortocircuito de derecha a izquierda y a un aumento de la cianosis. Un niño que se acuclilla después de correr intenta invertir el proceso aumentando la resistencia vascular sistémica al agacharse con las rodillas dobladas. El flujo sanguíneo pulmonar innato es típicamente insuficiente. A menos que se haya mantenido abierto el CAP, un adulto cianótico se someterá normalmente a un procedimiento paliativo para aumentar el flujo sanguíneo pulmonar.

La exploración de los pacientes no reparados pone de manifiesto la presencia de cianosis central y de acropaquias. El impulso del ventrículo derecho es sobresaliente. El segundo ruido cardíaco es único y representa al sonido del cierre aórtico con un P_2 ausente o poco notorio. Es típico que el soplo sistólico sea mínimo o nulo a través de la válvula pulmonar debido a que cuanto mayor sea la obstrucción, mayor será el cortocircuito de derecha a izquierda y menor la cantidad de flujo sanguíneo a través de un infundíbulo de salida del ventrículo derecho diminuto. En los adultos, a menudo se ausculta un soplo diastólico de insuficiencia aórtica. En presencia de un cortocircuito paliativo arterial desde la circulación sistémica a la pulmonar, el gradiente de alta presión genera un soplo continuo sonoro. En un paciente que no se ha sometido a cirugía se va produciendo una estenosis infundibular progresiva y cianosis. Antes de la introducción de la cirugía paliativa, los índices de mortalidad eran del 50% en los primeros años de vida y la supervivencia pasado el tercer decenio de vida era inusual.

La reparación quirúrgica completa consiste en un parche para cerrar la CIV y en la desobstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho. Al reconstruir el lecho de la arteria pulmonar distal se garantiza un flujo sanguíneo pulmonar adecuado. Los cortocircuitos paliativos previos han perdido adeptos. La reparación completa en la infancia consigue tasas de supervivencia del 90-95% a los 10 años con resultados funcionales aceptables, y una supervivencia de hasta el 85% a los 30 años. La corrección total con una mortalidad baja y revisiones favorables a largo plazo es posible, incluso en los adultos.

Después de la reparación se desarrolla una estenosis pulmonar residual, proximal o distal, con una presión del ventrículo derecho mayor del 50% de la sistémica hasta en el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

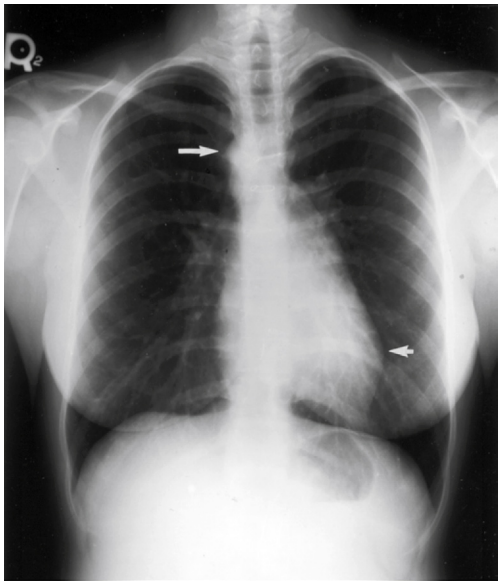

FIGURA 69-8. Radiografía de tórax de un adulto tras la reparación de una tetralogía de Fallot. Puede apreciarse un arco aórtico derecho con indentación de la tráquea hacia la derecha *(flecha larga)*. La punta del ventrículo derecho permanece girada hacia arriba *(flecha corta)*. Obsérvense los cables esternales compatibles con la reparación intracardíaca, por lo que se ve mejor la plenitud del segmento de la arteria pulmonar que se observa a menudo después de una hipertrofia extensa del trayecto de salida del ventrículo derecho.

25% de los pacientes. Es frecuente que se detecte cierto grado de insuficiencia pulmonar, sobre todo si se ha insertado un parche a la altura de la válvula pulmonar o si se ha practicado una valvulotomía pulmonar. Hasta en un 20% de los pacientes pueden observarse CIV residuales. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar síntomas relacionados con complicaciones de larga evolución tras la reparación quirúrgica. Los síntomas pueden reflejar una sobrecarga de presión o de volumen residual del ventrículo derecho o arritmias en reposo o con el ejercicio. Pueden manifestarse síntomas de angina en los pacientes jóvenes si la reparación quirúrgica ha dañado una arteria descendente anterior izquierda anómala a su paso a través del infundíbulo de salida del ventrículo derecho. Las acropaquias suelen regresar en los adultos acianóticos. A menudo se percibe un impulso del ventrículo derecho como resultado de una insuficiencia pulmonar residual o de una estenosis. Un soplo sistólico puede representar una estenosis pulmonar residual, una CIV residual o una insuficiencia tricuspídea. Un soplo diastólico puede reflejar una insuficiencia aórtica o pulmonar. Las arritmias ventriculares son frecuentes después de la reparación, con una incidencia de muerte súbita de hasta un 5%.

El ECG de una tetralogía de Fallot no reparada muestra una desviación del eje a la derecha, una hipertrofia de la aurícula derecha y dominancia de las fuerzas del ventrículo derecho sobre las derivaciones precordiales. El signo más común después de la reparación es el bloqueo completo de rama derecha, que se aprecia en un 80-90% de los pacientes. La radiografía de tórax muestra típicamente una punta girada hacia arriba con un segmento cóncavo de la arteria pulmonar que ofrece el aspecto clásico de un corazón con forma de bota. En la figura 69-8 se observan los signos en un adulto después de la reparación. La punta está girada hacia arriba persistentemente, aunque el segmento de la arteria pulmonar deja de ser cóncavo. La ecocardiografía puede confirmar el diagnóstico y documentar las complicaciones intracardíacas en los pacientes con y sin reparación. La permeabilidad del cortocircuito puede determinarse mediante estudios con Doppler. La resonancia magnética puede confirmar con precisión la presencia de estenosis en el lecho distal de la arteria pulmonar. El cateterismo cardíaco se reserva para los pacientes en los que se contempla un tratamiento quirúrgico o una reintervención, o en aquellos en los que es preciso verificar la integridad de la circulación coronaria.

Los pacientes con un cambio en la tolerancia del ejercicio, angina o signos de insuficiencia cardíaca y aquellos con arritmias sintomáticas o síncopes deben ser remitidos para una evaluación completa. La reintervención quirúrgica se contempla por lo general cuando la presión del ventrículo derecho supera en más de dos tercios a la presión sistémica debido a la obstrucción residual del infundíbulo de salida del ventrículo derecho, cuando se desarrolla una regurgitación pulmonar libre con disfunción del ventrículo derecho o arritmias mantenidas, o cuando una CIV residual provoca un cortocircuito significativo.

Los pacientes han de ser controlados anualmente por un especialista en cardiopatías congénitas del adulto para valorar la función ventricular derecha, la disfunción de la válvula pulmonar y la arritmia. El control debe incluir anamnesis, exploración física y ECG de 12 derivaciones. La muerte súbita cardíaca puede sobrevenir en el 3-6% de los pacientes observados entre 20 y 30 años, a veces incluso con hemodinámica favorable.[7]

Transposición completa de grandes arterias

La transposición completa de las grandes arterias es la segunda lesión cianótica más frecuente y cada vez es mayor el número de adultos corregidos quirúrgicamente. En la transposición simple de las grandes arterias, las aurículas y los ventrículos están en sus posiciones normales, pero la aorta se origina desde el ventrículo derecho y la arteria pulmonar desde el ventrículo izquierdo. Existe una transposición-D cuando, como suele ser habitual, la aorta se sitúa anterior y hacia la derecha con respecto a la arteria pulmonar. La anatomía original tiene las circulaciones pulmonares y sistémicas en paralelo, de modo que la sangre desoxigenada lo hace entre el lado derecho del corazón y la circulación sistémica, mientras que la sangre oxigenada lo hace desde el lado izquierdo del corazón hasta los pulmones. Esta situación es incompatible con la vida a menos que haya una CIV, un CAP o una CIA, o que se haya creado una CIA; en el 15% de los casos hay una CIV hemodinámicamente significativa. La obstrucción subpulmonar del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo está presente en el 10-25% de los casos.

La reparación de la orejuela auricular de Senning o de Mustard, que fue uno de los primeros procedimientos correctores, redirige la sangre oxigenada desde la aurícula izquierda hasta el ventrículo derecho para que pueda expulsarse hacia la aorta, mientras que la sangre desoxigenada se desvía hacia la aurícula derecha y se dirige hacia el ventrículo izquierdo y la arteria pulmonar. Aunque esta técnica da lugar a una fisiología acianótica, el ventrículo derecho asume una posición permanente debajo de la aorta y bombea contra las presiones sistémicas, una tarea crónica para la que no fue diseñado. Cuando la obstrucción subpulmonar es significativa, el procedimiento de Rastelli redirige la sangre a la altura del ventrículo tunelizando el ventrículo izquierdo hasta la aorta por dentro del corazón a través de una CIV. La mejor opción actual, la intervención de intercambio arterial, corta transversalmente la aorta y la arteria pulmonar por encima de sus válvulas respectivas y las intercambia para realinearlas con sus infundíbulos de salida fisiológicos y con sus ventrículos adecuados. Las arterias coronarias proximales se cambian de posición desde los senos de la aorta original hasta la neoaorta (arteria pulmonar original). En esta intervención, cada ventrículo asume de nuevo el papel para el que fue destinado embriológicamente. Entre las complicaciones a largo plazo se cuentan la insuficiencia neoaórtica, la estenosis supravalvular y la incompetencia cronótropa. Además, han de vigilarse las posibles complicaciones de la arteria coronaria.[8]

En el momento actual, los adultos con transposición de grandes arterias se han sometido normalmente a una reparación de la orejuela auricular, con una expectativa de supervivencia a los 15 años del 75%, y del 70% a los 20 años. En el caso de los pacientes sometidos a una reparación de la orejuela auricular, los síntomas consisten en intolerancia al ejercicio, palpitaciones secundarias a bradiarritmias o aleteo auricular e insuficiencia del ventrículo derecho. El paciente suele estar acianótico a menos que exista una fuga de la orejuela. La reintervención es necesaria en alrededor del 20% de los casos, por complicaciones relacionadas con la orejuela, estenosis del infundíbulo ventricular izquierdo o insuficiencia tricuspídea grave.

Si un paciente adulto está cianótico y presenta cortocircuito intracardíaco innato o paliativo, debe remitirse a la institución adecuada para explorar la posibilidad de reparación intracardíaca. La evaluación ecocardiográfica global, que debe realizarse en un centro especializado en cardiopatías congénitas, permite confirmar el diagnóstico y explorar las anomalías relacionadas.

Transposición de grandes arterias corregida congénitamente

En la transposición de grandes arterias corregida congénitamente, estas están transpuestas, los ventrículos están invertidos, pero las aurículas permanecen en su posición normal. La circulación sistémica (aurícula izquierda, ventrículo derecho morfológico y aorta) y la circulación pulmonar (aurícula derecha, ventrículo izquierdo morfológico y arteria pulmonar) están dispuestas en serie. Por tanto, el paciente no está cianótico a menos que exista también un cortocircuito intracardíaco. El ventrículo derecho está alineado con la aorta y realiza un trabajo sistémico de por vida, lo cual suele ser la causa de su insuficiencia final. Las lesiones asociadas son una CIV, estenosis pulmonar y una malformación de Ebstein de la válvula tricúspide del lado izquierdo. Los bloqueos cardíacos completos se desarrollan a un ritmo del 2% al año. Los pacientes con una transposición de grandes arterias corregida congénitamente y sin otros defectos asociados pueden permanecer asintomáticos hasta el sexto decenio, momento en el que se produce una regurgitación significativa de la válvula auriculoventricular, un fracaso del ventrículo derecho (sistémico), arritmias supraventriculares y bloqueo cardíaco.

Anomalía de Ebstein de las cavidades derechas

Las cúspides posterior y septal de la válvula tricúspide derivan en su mayor parte del ventrículo derecho cuando este libera una capa de músculo que crea un faldón que se aleja de la cavidad para convertirse en tejido valvular. Cuando este proceso se desarrolla anormalmente, las cúspides posterior y septal de la válvula tricúspide permanecen unidas al músculo y se adhieren a la superficie del ventrículo derecho, de ahí la característica diagnóstica de la anomalía de Ebstein, el desplazamiento apical de la valva tricúspide septal.

booksmedicos.org

En la anomalía de Ebstein de las cavidades derechas de la válvula tricúspide, el lado derecho del corazón consta de tres componentes anatómicos: la aurícula derecha propia, el ventrículo derecho verdadero y la porción auriculizada del ventrículo derecho entre las dos. Las valvas tricúspides posterior y septal desplazadas yacen entre el ventrículo derecho auriculizado y el ventrículo derecho verdadero. En la anomalía de Ebstein leve, el grado de unión de la valva tricúspide solamente es leve, la valva anterior mantiene la movilidad y el tamaño del ventrículo derecho verdadero solamente está levemente disminuido. La anomalía de Ebstein grave se asocia a una unión intensa del tejido de la valva tricúspide y un ventrículo derecho diminuto con una movilidad escasa. Desde el punto de vista funcional, la válvula regurgita porque es incapaz de juntar las tres valvas durante la contracción ventricular. La regurgitación valvular y la asincronía funcional del ventrículo derecho dan lugar a dilatación e insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas, que se observa en las variantes más graves de la lesión. La amplia variabilidad de la gravedad de la anomalía se basa en el grado de unión de la valva tricúspide y de la proporción relativa de ventrículo derecho verdadero y de ventrículo auriculizado. El defecto cardíaco que se le asocia con más frecuencia, una CIA de tipo *ostium secundum* o un foramen oval permeable, se observa en más del 50% de los pacientes. En la exploración física se ausculta un chasquido «en velamen», ya que el segundo componente de S_1 se vuelve más ruidoso y se retrasa cuando se cierra la válvula tricúspide.

El ECG de 12 derivaciones muestra típicamente ondas P picudas con un complejo QRS ancho de aspecto abigarrado. En el 20% de los pacientes se detecta preexcitación; las taquiarritmias supraventriculares, la fibrilación auricular y el aleteo auricular aparecen en el 30-40% de los pacientes y constituyen los signos más comunes en los adolescentes y en los adultos con anomalía de Ebstein de las cavidades derechas.

Si se consideran conjuntamente los pacientes de todas las edades, la mortalidad prevista se aproxima al 50% en el cuarto o quinto decenio de vida. Las complicaciones consisten en arritmias auriculares secundarias a la hipertrofia grave de la aurícula derecha y cianosis secundaria al cortocircuito de derecha a izquierda a medida que va aumentando la insuficiencia tricuspídea conforme va fracasando el ventrículo derecho. Las arritmias auriculares, la cianosis y la presencia de una comunicación intraauricular aumentan también el riesgo de ictus.

La intervención se contempla cuando empeora la situación funcional o la cianosis, se documentan arritmias auriculares significativas o se produce un accidente cerebrovascular. Las alternativas quirúrgicas consisten en la sustitución o la reparación de la válvula tricúspide y en el cierre de la CIA. La viabilidad de la valvuloplastia tricuspídea depende del tamaño y de la movilidad de la valva tricúspide anterior, ya que es la que se utiliza para construir una válvula monocúspide del lado derecho.

Defecto del canal auriculoventricular

La tabicación embrionaria del canal auriculoventricular da lugar al cierre de la porción inferior del tabique interauricular y de la porción superior del tabique interventricular. La tabicación se logra gracias al crecimiento de las almohadillas endocárdicas, las cuales contribuyen también al desarrollo de las válvulas mitral y tricuspídea. Este es el motivo de que se utilice la nomenclatura *defecto del canal auriculoventricular* o *defecto de la almohadilla endocárdica* para designar a este grupo de anomalías.

Un defecto parcial del canal auriculoventricular hace referencia a una CIA de tipo *ostium primum* con una válvula mitral hendida. La anomalía se manifiesta como una combinación hemodinámica de una CIA con un grado variable de regurgitación mitral. El ECG de 12 derivaciones muestra signos típicos de desviación del eje a la izquierda con una onda Q en las derivaciones I y aVL, y un intervalo PR alargado. El ecocardiograma muestra un defecto en la porción inferior del tabique interauricular y una válvula mitral hendida.

El defecto completo del canal auriculoventricular es infrecuente y consiste en una CIA de tipo *ostium primum,* una CIV en el infundíbulo de salida que suele extenderse hasta el tabique interventricular membranoso y una válvula auriculoventricular común. Los adultos que no han sido operados suelen manifestar un síndrome de Eisenmenger a menos que una estenosis pulmonar simultánea haya protegido al lecho vascular pulmonar o que la CIV se haya cerrado espontáneamente, en cuyo caso las consecuencias fisiológicas son similares a las de un defecto parcial del canal auriculoventricular.

La reparación quirúrgica de un defecto auriculoventricular consiste en el cierre de la comunicación interauricular o interventricular con reconstrucción de la válvula auriculoventricular común o el cierre de la hendidura en la válvula mitral. Un adulto que se haya sometido a una reparación puede manifestar una regurgitación notable de las válvulas mitral o tricúspide. Incluso después de la cirugía, puede desarrollarse una obstrucción subaórtica adquirida en el infundíbulo de salida largo del ventrículo izquierdo, el cual muestra una deformidad clásica en cuello de ganso en la angiografía cardíaca.

Corazón monoventricular y atresia tricuspídea

Los términos *ventrículo único, ventrículo común* y *corazón monoventricular* se han utilizado de forma intercambiable para describir un ventrículo con doble entrada en el que una cámara ventricular recibe flujo tanto desde la válvula mitral como de la tricúspide. En el 75-90% de los casos, el ventrículo único es un ventrículo izquierdo morfológico. La obstrucción de una de las grandes arterias es frecuente y la expectativa de vida es corta sin intervención quirúrgica. Lo más probable es que los pacientes sobrevivan hasta la edad adulta tras haberse sometido a una intervención paliativa o más raramente sin operarse con un ventrículo único que desde el punto de vista morfológico es izquierdo, con una estenosis pulmonar protegiendo el lecho vascular pulmonar.

En la atresia tricuspídea no se aprecia ningún orificio entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho, y este ventrículo está poco desarrollado o hipoplásico. El ventrículo izquierdo morfológico se desarrolla con normalidad y por tanto se convierte en el único ventrículo funcional. Típicamente, la sangre fluye hacia la aurícula derecha, para seguir a continuación un trayecto obligatorio a través de la CIA hacia la aurícula izquierda, desde donde fluye hacia el ventrículo izquierdo. Otras características variables que se utilizan para clasificar la atresia tricuspídea son una CIV, una posición anormal de los grandes vasos y una estenosis pulmonar relativa. Sin cirugía, el 50% de los pacientes fallece en los primeros 6 meses, y el 90% en el primer decenio.

Los pacientes adultos rara vez no se han operado. Pueden estar sin cianosis después de una técnica de Fontan; si están cianóticos y se han sometido a una intervención quirúrgica paliativa, pueden beneficiarse de una paliación adicional o bien convertirse en candidatos para la técnica de Fontan. Con el cortocircuito de Glenn o la técnica de Fontan se crea una anastomosis directa entre las circulaciones venosa sistémica y pulmonar. La sangre venosa fluye pasivamente desde las venas sistémicas hasta la circulación pulmonar y regresa oxigenada hasta la aurícula del lado izquierdo y hacia el ventrículo funcional único, el cual bombea entonces la sangre oxigenada hacia la circulación sistémica. La anastomosis de Glenn desvía parte del retorno venoso sistémico hacia los pulmones, mientras que la técnica de Fontan convierte al paciente en acianótico al desviar la totalidad de la circulación venosa sistémica hacia el lecho vascular pulmonar. Para que los resultados sean óptimos, una técnica de Fontan satisfactoria requiere que la resistencia vascular pulmonar sea baja, que esté conservada la función del ventrículo único y que la anastomosis no esté obstruida entre las venas sistémicas y las arterias pulmonares. En la revisión de los 5 años, el 80% o más de los supervivientes de Fontan se encuentran en la clase I o II de la New York Heart Association, habiéndose publicado un embarazo satisfactorio en un número pequeño de pacientes. Cuando se consideran los pacientes de todas las edades en conjunto, los índices de supervivencia a los 10 años varían entre el 60 y el 70%. Los casos de mortalidad tardía se deben a reintervenciones, arritmias, insuficiencia ventricular, enteropatías pierde proteínas y disfunción hepática. Se recomienda seguimiento anual con pruebas de imagen especializadas.

Malformaciones vasculares

ANOMALÍAS DEL ARCO AÓRTICO

Anillos vasculares y otras anomalías del arco

Uno de los errores del desarrollo más frecuentes del arco aórtico es la presencia de una arteria subclavia derecha aberrante que se origina distal a la subclavia izquierda y que discurre hacia la derecha por detrás del esófago a la altura de la tercera vértebra torácica. Aunque su detección es frecuente, los síntomas son inusuales. Cuando aparecen síntomas se ha empleado el término *disfagia lusoria* en referencia a las dificultades de deglución secundarias a la compresión esofágica. El desarrollo anormal de los arcos braquiales y de la aorta dorsal puede dar lugar a una amplia gama de anomalías que conduce a la formación de anillos vasculares alrededor de la tráquea y el esófago. El resultado suele ser benigno, pero los síntomas de compromiso respiratorio o de disfagia justifican la cirugía. Cuando la arteria pulmonar izquierda se origina desde la derecha y discurre hacia la izquierda entre la tráquea y el esófago, se produce un cabestrillo de la arteria pulmonar. Los síntomas de compresión traqueal justifican la corrección.

Un arco aórtico derecho se produce cuando el arco aórtico discurre hacia la derecha en lugar de hacerlo hacia la izquierda. Las ramas en imagen especular constituyen la variante anatómica más frecuente. En la mayoría de los casos, esta anomalía coexiste con otras lesiones congénitas, y sobre todo con la tetralogía de Fallot.

CONEXIONES VENOSAS ANÓMALAS

Anomalías del retorno venoso sistémico

Una vena cava superior izquierda persistente puede diagnosticarse fortuitamente en la radiografía de tórax o en la ecocardiografía. Su relevancia clínica depende del desarrollo del seno coronario. Si el seno coronario se forma con normalidad, la vena cava superior izquierda drena de forma típica a la aurícula derecha a través del seno coronario. Si el seno coronario no se ha desarrollado con normalidad, la vena cava superior izquierda persistente drena en la aurícula izquierda y da lugar a cianosis por el cortocircuito obligatorio de derecha a izquierda; esto sucede normalmente con una CIA o una anomalía cardíaca compleja.

El retorno venoso por encima de las venas renales puede ser anormal con la interrupción de la vena cava inferior y la continuación de las venas ácigos o hemiácigos. En el primer caso, el flujo de la vena cava inferior por encima de las venas renales continúa hacia la vena ácigos, la cual discurre normalmente hacia arriba a la derecha de la columna para vaciar en la unión entre la vena cava superior y la aurícula derecha. En una disposición anatómica menos común, el flujo de la cava vacía en la vena hemiácigos, la cual vacía en una vena cava superior izquierda persistente. Este hallazgo rara vez aparece de forma aislada, sino que suele verse en pacientes con malformaciones simples o complejas asociadas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Anomalías del retorno venoso pulmonar

En el retorno venoso pulmonar anómalo parcial, una o más de las venas pulmonares, pero no las cuatro, no están conectadas con la aurícula izquierda. El patrón más frecuente es el que tiene las venas pulmonares derechas conectadas a la vena cava superior, habitualmente con una CIA del seno venoso. La conexión anómala de las venas pulmonares derechas a la vena cava inferior da lugar a una sombra en la radiografía de tórax que simula una espada turca, de ahí que se denomine *síndrome de la cimitarra.* Entre las anomalías asociadas están la hipoplasia del pulmón derecho, las anomalías del sistema bronquial, la hipoplasia de la arteria pulmonar derecha y la dextroposición del corazón. El retorno venoso pulmonar anómalo parcial da lugar a una fisiología de cortocircuito de izquierda a derecha parecido al de una CIA.

En el caso de un retorno venoso pulmonar anómalo total, todas las venas pulmonares conectan de forma anormal con la aurícula derecha o con una de las venas sistémicas por encima o por debajo del diafragma. La obstrucción simultánea de las venas pulmonares está presente cuando se produce el drenaje por debajo del diafragma y variable cuando se produce por encima de él. Una CIA es esencial para sustentar la vida. Un tercio de los casos aparece con malformaciones cardíacas complejas mayores.

En el corazón con tres aurículas o triauricular *(cor triatriatum),* las venas pulmonares drenan en una cámara accesoria que suele estar conectada con la aurícula izquierda a través de una abertura de tamaño variable. Las consecuencias hemodinámicas vienen determinadas por el tamaño de esta abertura y son similares a las de la estenosis mitral. El tratamiento quirúrgico está indicado si aparecen síntomas de hipertensión venosa pulmonar.

MALPOSICIONES CARDÍACAS

El corazón normal está en el lado izquierdo, y de ahí su denominación de *levocardia.* Las malposiciones cardíacas se definen en términos de la posición intratorácica del corazón en relación con la posición de las vísceras *(situs visceral),* las cuales suelen estar en concordancia con la posición de las aurículas. Es decir, cuando el hígado está a la derecha y el estómago a la izquierda, la aurícula que recibe la sangre venosa sistémica (aurícula derecha) está en el lado derecho y la aurícula que recibe la sangre venosa pulmonar (aurícula izquierda) está en el lado izquierdo. La asplenia y los síndromes de poliesplenia se asocian a una amplia gama de malformaciones cardiovasculares complejas.

Dextrocardia y mesocardia

En la dextrocardia, el corazón está en el lado derecho del tórax con o sin transposición visceral completa *(situs inversus).* Cuando el corazón está en el lado derecho con aurículas invertidas, el estómago en el lado derecho y el hígado en el izquierdo, la combinación es una dextrocardia con transposición visceral completa. En dicha disposición, denominada también *dextrocardia en imagen especular,* los ventrículos están invertidos, pero también lo están las vísceras y, por tanto, las aurículas. El corazón suele funcionar con normalidad y el diagnóstico normalmente es fortuito. Los ruidos cardíacos son más sonoros en el lado derecho del tórax y el hígado se palpa en el lado izquierdo. La radiografía de tórax muestra una punta cardíaca en el lado derecho con un hemidiafragma izquierdo más bajo y con la burbuja gástrica en el lado derecho. El ECG muestra ondas P y T invertidas en la derivación I con una desviación negativa del complejo QRS y un patrón invertido entre aVR y aVL. Desde V_1 se aprecia una progresión en imagen especular hasta la derivación V_6 del lado derecho. Es preciso realizar un ecocardiograma para garantizar la normalidad de la anatomía intracardíaca.

Cuando se produce dextrocardia con transposición cardíaca *(situs solitus),* los ventrículos están invertidos pero no las vísceras, y por tanto tampoco las aurículas. Las malformaciones cardíacas graves asociadas son típicas.

En la mesocardia, el corazón está en posición centrada en el tórax con una anatomía normal de las aurículas y las vísceras. La punta está en el centro o desplazada hacia la derecha en la radiografía de tórax. Es típica la ausencia de malformaciones cardíacas asociadas.

ASPECTOS ESPECIALES

Profilaxis de la endocarditis

La supervivencia prolongada de los pacientes con cardiopatías congénitas complejas ha dado lugar a un grupo de población con un riesgo mayor de endocarditis infecciosa (cap. 76). Los adultos con cardiopatías deben recibir información sobre los riesgos de la endocarditis. La fiebre inexplicada obliga a hacer hemocultivos antes de empezar a administrar antibióticos. Deben obtenerse ecocardiografías transtorácicas y transesofágicas exhaustivas para evaluar la presencia de vegetaciones. Si se sospecha una infección del material protésico, debe consultarse a un especialista que tenga acceso a un cirujano especialista en cardiopatías congénitas, porque el empeoramiento puede ser rápido. El riesgo de endocarditis es mayor en la cardiopatía congénita cianótica y, en segundo término, en defectos de las almohadillas endocárdicas.[9]

Está indicada la profilaxis con antibióticos antes de las intervenciones odontológicas que impliquen la manipulación de las encías, las regiones periapicales de los dientes o el tejido mucoso en pacientes con endocarditis infecciosa previa; lesiones cianóticas no reparadas; cortocircuitos o conductos paliativos; válvulas protésicas o materiales protésicos utilizados para la reparación valvular; cardiopatías congénitas reparadas con material protésico o con un dispositivo transcatéter en los 6 meses previos a la intervención, y cardiopatía congénita reparada con lesiones residuales en el punto del parche o el dispositivo protésico o en la zona adyacente (cap. 76). También es razonable considerar la profilaxis contra la endocarditis antes de un parto vaginal en el momento de la rotura de aguas. No está indicada la profilaxis para los procedimientos no odontológicos en ausencia de infección activa.

Ejercicio

El objetivo de la evaluación del ejercicio consiste en valorar los resultados funcionales de las intervenciones terapéuticas y proporcionar normas para prescribir ejercicios.[10] Los pacientes con lesiones hemodinámicas residuales deben evaluarse con una

TABLA 69-2 RECOMENDACIONES DE EJERCICIO EN ADULTOS CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

TRASTORNO	SIN RESTRICCIÓN	INTENSIDAD DE BAJA A MODERADA*	PROHIBIDO
CIA†	Sin HTP; sin arritmias; función ventricular normal	Presión AP > 40 mmHg *con* ergometría normal; sin arritmias	Eisenmenger
CIV†	Pequeño; sin HTP; sin arritmias; función ventricular normal	CIV moderada	Eisenmenger
CAP†	Pequeño; sin HTP; sin arritmias; función ventricular normal	Presión AP > 40 mmHg *con* ergometría normal; sin arritmias	Eisenmenger
Coartación‡	Gradiente ≤ 20 mmHg entre brazo y pierna; PA normal en reposo y con ejercicio	Gradiente ≥ 20 mmHg entre brazo y pierna *con* PA y ergometría normales	Gradiente ≥ 50 mmHg entre brazo y pierna *o* aneurisma aórtico
EP	Gradiente < 40 mmHg; sin arritmias; función ventricular normal	Gradiente 40-60 mmHg	Gradiente ≥ 70 mmHg *o* arritmia ventricular
EA	Gradiente < 30 mmHg; ECG normal; ergometría normal; asintomático	Gradiente 30-50 mmHg *con* ECG normal; ergometría normal; asintomático	Gradiente > 50 mmHg *o* arritmia ventricular
TF después de la reparación	Presión VD normal; sin cortocircuito; sin arritmias	Aumento de la presión VD *o* IP *o* TSV moderadas	Presión VD ≥ 65% de la sistémica *o* arritmia ventricular en la ergometría *o* IP grave
Mustard o Senning		Sin cardiomegalia, arritmia ni síncope; ergometría normal	Cardiomegalia *o* arritmia en reposo o con ejercicio
TCGA no operada	Sin cardiomegalia; IT leve; sin arritmias; ergometría normal	Disfunción moderada del VD; IT moderada; sin arritmia	IT grave *o* arritmia incontrolada
Ebstein	Ebstein leve; sin arritmia; operado con IT leve	IT moderada *sin* arritmia	Ebstein grave *o* arritmia incontrolada
Fontan		Saturación de O_2 normal *con* ergometría y función ventricular casi normales	IMit o IT moderada a grave *o* arritmia no controlada

*Basada en valores máximos de componentes estáticos y dinámicos del ejercicio durante la competición en diversos deportes individuales (v. créditos).
†Sin operar o 6 meses después de la intervención.
‡Sin operar o 1 año después de la intervención.
AP = arteria pulmonar; CAP = conducto arterioso persistente; CIA = comunicación interauricular; CIV = comunicación interventricular; EA = estenosis aórtica; ECG = electrocardiograma; EP = estenosis pulmonar; HTP = hipertensión pulmonar; IMit = insuficiencia mitral; IP = insuficiencia pulmonar; IT = insuficiencia tricuspídea; PA = presión arterial; TCGA = transposición corregida de las grandes arterias; TF = tetralogía de Fallot; TSV = taquicardia supraventricular; VD = ventrículo derecho.
Basado en las directrices que se recomiendan en Graham TP, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Task Force 2: Congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1326-1333.

booksmedicos.org

cadencia anual con exploración física, un ECG y una ecocardiografía cardíaca si estuviese indicado. Las pruebas adicionales pertinentes podrían consistir en monitorización Holter y pruebas de esfuerzo. La atención debe dirigirse hacia la detección de hipertensión pulmonar, arritmias, disfunción miocárdica y síntomas como mareos inducidos por el ejercicio, síncope, disnea o dolor torácico.

Se han propuesto una serie de normas para el ejercicio para grupos mayores de defectos cardíacos congénitos (tabla 69-2). Los pacientes con más de 6 meses desde la reparación de una lesión de cortocircuito único sin hipertensión pulmonar, arritmias o signos de disfunción miocárdica pueden participar en cualquier deporte. En el caso de defectos residuales, los pacientes pueden disfrutar de un rango de actividad libre si la presión máxima de la arteria pulmonar es menor de 40 mmHg en ausencia de disfunción ventricular o de arritmias relevantes. Los pacientes con una elevación de la resistencia vascular pulmonar están expuestos al riesgo de muerte súbita durante un ejercicio intenso; aunque la mayoría limita su propia actividad, la participación en deportes de competición está contraindicada. Los pacientes con estenosis pulmonar y aórtica deben recibir el mismo asesoramiento que antes, en función de la gravedad del gradiente. En los pacientes con una coartación de aorta no complicada se permite la participación si el gradiente de presión arterial entre el brazo y la pierna es de 20 mmHg o menos en reposo y la presión arterial sistólica máxima durante el ejercicio es normal. Las recomendaciones de ejercicio en los pacientes sometidos a reparación de una tetralogía de Fallot, a reparación de transposición de grandes arterias y a la técnica de Fontan varían según la función ventricular residual y la presencia o ausencia de arritmias. En estos complejos casos, la asistencia en centros especializados se asocia a un mejor pronóstico.[11]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008;127:27-32.

A2. Attie F, Rosas M, Granados N, et al. Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients >40 years old: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2035-2042.

A3. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012;366:991-999.

A4. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368:1083-1091.

A5. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:1092-1100.

A6. Yang J, Yang L, Yu S, et al. Transcatheter versus surgical closure of perimembranous ventricular septal defects in children: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1159-1168.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

70

ATEROESCLEROSIS, TROMBOSIS Y BIOLOGÍA VASCULAR

GÖRAN K. HANSSON Y ANDERS HAMSTEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La ateroesclerosis es la causa subyacente de la mayor parte de los casos de infarto de miocardio, ictus (accidente cerebrovascular) isquémico y arteriopatía periférica.[1] También es una causa importante de insuficiencia cardíaca crónica y de demencia de origen vascular. Al principio, la ateroesclerosis, que es una respuesta inflamatoria crónica a la acumulación de lípidos en la pared de las arterias, se caracteriza por placas en la íntima de las arterias, que no dan síntomas durante años e incluso decenios.[2] La fisura o la erosión de las placas ateroescleróticas desencadenan la formación de un trombo que, durante segundos o minutos, causa la isquemia aguda del órgano terminal. Esta isquemia, a su vez, es responsable de las espectaculares manifestaciones clínicas. Se calcula que aproximadamente el 90% de los casos de infarto de miocardio (cap. 73), el 60% de los ictus (cap. 407), la mayor parte de los casos de insuficiencia cardíaca (cap. 58) y hasta un tercio de los casos de demencia (cap. 402) se deben a la ateroesclerosis.

FACTORES DE RIESGO DE LA ATEROESCLEROSIS

Los principales factores de riesgo que fomentan la aparición de ateroesclerosis son la elevación de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), el tabaquismo, la diabetes de tipo 2 (cap. 229), la hipertensión (cap. 67) y los antecedentes familiares de coronariopatía, ictus isquémico o arteriopatía periférica. Otros trastornos que se cree que aumentan el riesgo de enfermedad ateroesclerótica son la concentración baja de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (cap. 206), la obesidad abdominal, la hipertrigliceridemia, la elevación de las concentraciones plasmáticas de lipoproteína (a), la hiperfibrinogenemia, la proteína C reactiva, que es un marcador de inflamación, y la inactividad física (cap. 52). Parece que también contribuyen otros factores que van apareciendo, como el ácido úrico, el estrés psicosocial (que incluye factores externos, como el estrés laboral, los problemas personales y los problema económicos) y las reacciones al estrés (p. ej., la depresión [cap. 397], la ansiedad, el malestar psicosocial y los trastornos del sueño [caps. 100 y 405]). La elevación de la concentración plasmática total de la homocisteína también se asocia a aumento del riesgo cardiovascular; pero es posible que la disfunción renal crónica sea responsable, cuando menos, de parte de los trastornos anatomopatológicos vasculares que se observan en la hiperhomocisteinemia.

Se ha definido un fenotipo lipoproteico aterógeno como la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas, la hipertrigliceridemia y la reducción de la concentración plasmática de colesterol HDL. Este fenotipo de lipoproteínas, que se asocia íntimamente a la obesidad, la resistencia a la insulina, la hipertensión y las anomalías del metabolismo posprandial de las lipoproteínas, es similar al denominado síndrome metabólico, porque ambos se asocian a un grupo de factores de riesgo aterógeno y trombótico: elevación de las concentraciones plasmáticas de fibrinógenos, del inhibidor del activador del plasminógeno 1 y del factor de la coagulación VII, así como a hiperactividad de las plaquetas. El marcador inflamatorio proteína C reactiva, que es un factor predictivo de episodios cardiovasculares, no presenta relación causal con la ateroesclerosis, pero refleja inflamación en curso, en lesiones ateroescleróticas o en otras partes del cuerpo, que puede acelerar el proceso ateroesclerótico.

FORMACIÓN DE LESIONES ATEROESCLERÓTICAS

Se cree que la ateroesclerosis se pone en marcha cuando las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, sobre todo las LDL, se acumulan en la íntima vascular, que es la capa más interna de las arterias (fig. 70-1). Las partículas de LDL pequeñas y densas son especialmente proclives a acumularse en la íntima, donde se asocian a los proteoglucanos de la matriz extracelular. La lipoproteína lipasa que se produce en la arteria puede transportar el LDL a la matriz extracelular, y las acciones de la fosfolipasa y de la esfingomielinasa pueden contribuir al atrapamiento del LDL. Una vez atrapadas en la pared arterial, las partículas de LDL pueden recibir el ataque de enzimas como la mieloperoxidasa y las NADPH oxidasas; estas también pueden verse modificadas por la oxidación no enzimática. En la modificación oxidativa de las LDL se liberan determinadas especies de fosfolípidos oxidados y biológicamente activos, que activan las células endoteliales y los macrófagos. Esta activación da lugar a la producción de quimiocinas y a la expresión de moléculas de adhesión de los leucocitos que, en conjunto, fomentan el reclutamiento de monocitos y de linfocitos T en la íntima. Los factores de crecimiento local inducen a los monocitos reclutados a convertirse en macrófagos.

En la íntima, los macrófagos captan el LDL oxidado por medio de sus receptores basurero, empiezan a acumular colesterol y, gradualmente, se transforman en células espumosas cargadas de colesterol.[3] Algunos macrófagos de la íntima producen mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1, los eicosanoides proinflamatorios, las especies de oxígeno y nitrógeno radicales, y factores trombóticos. Al menos parte de esta actividad inflamatoria se induce cuando los microcristales de colesterol intracelulares de los macrófagos activan la maquinaria del inflamasoma, que genera el mediador inflamatorio interleucina 1β.

Los linfocitos T estimulados a entrar en la íntima pueden reconocer los antígenos que presentan los macrófagos,[4] que pueden ser componentes de LDL, otras proteínas endógenas y, posiblemente, antígenos microbianos. Los linfocitos T activados en la íntima producen citocinas de tipo T_H1, como el interferón γ, el TNF y la linfotoxina, todos los cuales son muy proaterógenos. Por ejemplo, la liberación de interferón γ también inhibe la formación de fibras de colágeno y la proliferación de músculo liso. Con la entrada y la activación de linfocitos T y macrófagos, la acumulación de lípidos en la íntima ocasiona el proceso inflamatorio crónico de la ateroesclerosis.

Aunque se cree que la inmunidad adaptativa ejerce un efecto proaterógeno neto, las respuestas inmunitarias antiaterógenas contra las LDL consisten en la activación de linfocitos T reguladores, la secreción de citocinas antiinflamatorias interleucina (IL) 10 y el factor de transformación del crecimiento β, y la producción de anticuerpos anti-LDL.[5] Además de los linfocitos T y los macrófagos, también estimulan la formación de ateromas las células dendríticas, que captan y presentan antígenos, y los mastocitos, que segregan enzimas y mediadores bioactivos.

Las partículas vestigiales de lipoproteínas ricas en triglicéridos, que tienen efectos adversos obre la función endotelial, penetran en el espacio subendotelial de la íntima normal y en las placas ateroescleróticas, donde quedan retenidas. En ocasiones, la inflamación incrementa las concentraciones hemáticas de estas partículas lipoproteicas inhibiendo su aclaramiento. La partícula de lipoproteína (a) parecida a la LDL ejerce acciones proaterógenas y protrombóticas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cadencia anual con exploración física, un ECG y una ecocardiografía cardíaca si estuviese indicado. Las pruebas adicionales pertinentes podrían consistir en monitorización Holter y pruebas de esfuerzo. La atención debe dirigirse hacia la detección de hipertensión pulmonar, arritmias, disfunción miocárdica y síntomas como mareos inducidos por el ejercicio, síncope, disnea o dolor torácico.

Se han propuesto una serie de normas para el ejercicio para grupos mayores de defectos cardíacos congénitos (tabla 69-2). Los pacientes con más de 6 meses desde la reparación de una lesión de cortocircuito único sin hipertensión pulmonar, arritmias o signos de disfunción miocárdica pueden participar en cualquier deporte. En el caso de defectos residuales, los pacientes pueden disfrutar de un rango de actividad libre si la presión máxima de la arteria pulmonar es menor de 40 mmHg en ausencia de disfunción ventricular o de arritmias relevantes. Los pacientes con una elevación de la resistencia vascular pulmonar están expuestos al riesgo de muerte súbita durante un ejercicio intenso; aunque la mayoría limita su propia actividad, la participación en deportes de competición está contraindicada. Los pacientes con estenosis pulmonar y aórtica deben recibir el mismo asesoramiento que antes, en función de la gravedad del gradiente. En los pacientes con una coartación de aorta no complicada se permite la participación si el gradiente de presión arterial entre el brazo y la pierna es de 20 mmHg o menos en reposo y la presión arterial sistólica máxima durante el ejercicio es normal. Las recomendaciones de ejercicio en los pacientes sometidos a reparación de una tetralogía de Fallot, a reparación de transposición de grandes arterias y a la técnica de Fontan varían según la función ventricular residual y la presencia o ausencia de arritmias. En estos complejos casos, la asistencia en centros especializados se asocia a un mejor pronóstico.[11]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008;127:27-32.

A2. Attie F, Rosas M, Granados N, et al. Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients >40 years old: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2035-2042.

A3. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012;366:991-999.

A4. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368:1083-1091.

A5. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:1092-1100.

A6. Yang J, Yang L, Yu S, et al. Transcatheter versus surgical closure of perimembranous ventricular septal defects in children: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1159-1168.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

70

ATEROESCLEROSIS, TROMBOSIS Y BIOLOGÍA VASCULAR

GÖRAN K. HANSSON Y ANDERS HAMSTEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La ateroesclerosis es la causa subyacente de la mayor parte de los casos de infarto de miocardio, ictus (accidente cerebrovascular) isquémico y arteriopatía periférica.[1] También es una causa importante de insuficiencia cardíaca crónica y de demencia de origen vascular. Al principio, la ateroesclerosis, que es una respuesta inflamatoria crónica a la acumulación de lípidos en la pared de las arterias, se caracteriza por placas en la íntima de las arterias, que no dan síntomas durante años e incluso decenios.[2] La fisura o la erosión de las placas ateroescleróticas desencadenan la formación de un trombo que, durante segundos o minutos, causa la isquemia aguda del órgano terminal. Esta isquemia, a su vez, es responsable de las espectaculares manifestaciones clínicas. Se calcula que aproximadamente el 90% de los casos de infarto de miocardio (cap. 73), el 60% de los ictus (cap. 407), la mayor parte de los casos de insuficiencia cardíaca (cap. 58) y hasta un tercio de los casos de demencia (cap. 402) se deben a la ateroesclerosis.

FACTORES DE RIESGO DE LA ATEROESCLEROSIS

Los principales factores de riesgo que fomentan la aparición de ateroesclerosis son la elevación de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), el tabaquismo, la diabetes de tipo 2 (cap. 229), la hipertensión (cap. 67) y los antecedentes familiares de coronariopatía, ictus isquémico o arteriopatía periférica. Otros trastornos que se cree que aumentan el riesgo de enfermedad ateroesclerótica son la concentración baja de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (cap. 206), la obesidad abdominal, la hipertrigliceridemia, la elevación de las concentraciones plasmáticas de lipoproteína (a), la hiperfibrinogenemia, la proteína C reactiva, que es un marcador de inflamación, y la inactividad física (cap. 52). Parece que también contribuyen otros factores que van apareciendo, como el ácido úrico, el estrés psicosocial (que incluye factores externos, como el estrés laboral, los problemas personales y los problema económicos) y las reacciones al estrés (p. ej., la depresión [cap. 397], la ansiedad, el malestar psicosocial y los trastornos del sueño [caps. 100 y 405]). La elevación de la concentración plasmática total de la homocisteína también se asocia a aumento del riesgo cardiovascular; pero es posible que la disfunción renal crónica sea responsable, cuando menos, de parte de los trastornos anatomopatológicos vasculares que se observan en la hiperhomocisteinemia.

Se ha definido un fenotipo lipoproteico aterógeno como la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas, la hipertrigliceridemia y la reducción de la concentración plasmática de colesterol HDL. Este fenotipo de lipoproteínas, que se asocia íntimamente a la obesidad, la resistencia a la insulina, la hipertensión y las anomalías del metabolismo posprandial de las lipoproteínas, es similar al denominado síndrome metabólico, porque ambos se asocian a un grupo de factores de riesgo aterógeno y trombótico: elevación de las concentraciones plasmáticas de fibrinógenos, del inhibidor del activador del plasminógeno 1 y del factor de la coagulación VII, así como a hiperactividad de las plaquetas. El marcador inflamatorio proteína C reactiva, que es un factor predictivo de episodios cardiovasculares, no presenta relación causal con la ateroesclerosis, pero refleja inflamación en curso, en lesiones ateroescleróticas o en otras partes del cuerpo, que puede acelerar el proceso ateroesclerótico.

FORMACIÓN DE LESIONES ATEROESCLERÓTICAS

Se cree que la ateroesclerosis se pone en marcha cuando las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, sobre todo las LDL, se acumulan en la íntima vascular, que es la capa más interna de las arterias (fig. 70-1). Las partículas de LDL pequeñas y densas son especialmente proclives a acumularse en la íntima, donde se asocian a los proteoglucanos de la matriz extracelular. La lipoproteína lipasa que se produce en la arteria puede transportar el LDL a la matriz extracelular, y las acciones de la fosfolipasa y de la esfingomielinasa pueden contribuir al atrapamiento del LDL. Una vez atrapadas en la pared arterial, las partículas de LDL pueden recibir el ataque de enzimas como la mieloperoxidasa y las NADPH oxidasas; estas también pueden verse modificadas por la oxidación no enzimática. En la modificación oxidativa de las LDL se liberan determinadas especies de fosfolípidos oxidados y biológicamente activos, que activan las células endoteliales y los macrófagos. Esta activación da lugar a la producción de quimiocinas y a la expresión de moléculas de adhesión de los leucocitos que, en conjunto, fomentan el reclutamiento de monocitos y de linfocitos T en la íntima. Los factores de crecimiento local inducen a los monocitos reclutados a convertirse en macrófagos.

En la íntima, los macrófagos captan el LDL oxidado por medio de sus receptores basurero, empiezan a acumular colesterol y, gradualmente, se transforman en células espumosas cargadas de colesterol.[3] Algunos macrófagos de la íntima producen mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1, los eicosanoides proinflamatorios, las especies de oxígeno y nitrógeno radicales, y factores trombóticos. Al menos parte de esta actividad inflamatoria se induce cuando los microcristales de colesterol intracelulares de los macrófagos activan la maquinaria del inflamasoma, que genera el mediador inflamatorio interleucina 1β.

Los linfocitos T estimulados a entrar en la íntima pueden reconocer los antígenos que presentan los macrófagos,[4] que pueden ser componentes de LDL, otras proteínas endógenas y, posiblemente, antígenos microbianos. Los linfocitos T activados en la íntima producen citocinas de tipo T_H1, como el interferón γ, el TNF y la linfotoxina, todos los cuales son muy proaterógenos. Por ejemplo, la liberación de interferón γ también inhibe la formación de fibras de colágeno y la proliferación de músculo liso. Con la entrada y la activación de linfocitos T y macrófagos, la acumulación de lípidos en la íntima ocasiona el proceso inflamatorio crónico de la ateroesclerosis.

Aunque se cree que la inmunidad adaptativa ejerce un efecto proaterógeno neto, las respuestas inmunitarias antiaterógenas contra las LDL consisten en la activación de linfocitos T reguladores, la secreción de citocinas antiinflamatorias interleucina (IL) 10 y el factor de transformación del crecimiento β, y la producción de anticuerpos anti-LDL.[5] Además de los linfocitos T y los macrófagos, también estimulan la formación de ateromas las células dendríticas, que captan y presentan antígenos, y los mastocitos, que segregan enzimas y mediadores bioactivos.

Las partículas vestigiales de lipoproteínas ricas en triglicéridos, que tienen efectos adversos obre la función endotelial, penetran en el espacio subendotelial de la íntima normal y en las placas ateroescleróticas, donde quedan retenidas. En ocasiones, la inflamación incrementa las concentraciones hemáticas de estas partículas lipoproteicas inhibiendo su aclaramiento. La partícula de lipoproteína (a) parecida a la LDL ejerce acciones proaterógenas y protrombóticas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

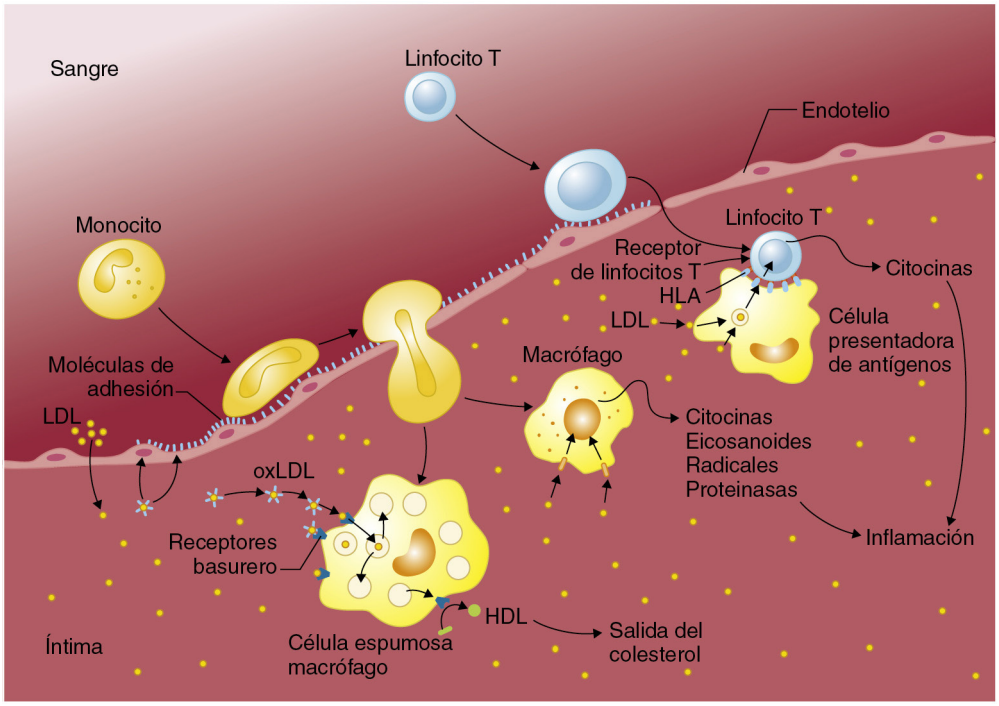

FIGURA 70-1. Formación de las placas de ateroesclerosis. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pasan del torrente sanguíneo a la íntima arterial y se acumulan bajo la capa de células endoteliales. En la íntima, las partículas de LDL sufren una modificación oxidativa (que se distingue por la aparición de puntas en las partículas de LDL), que les permiten unirse a los receptores basurero y ser captadas por los macrófagos, que acumulan colesterol y se convierten en células espumosas. La salida del colesterol hacia las lipoproteínas de alta densidad (HDL) contrarresta la tendencia a la formación de células espumosas. Las moléculas liberadas por las LDL modificadas por la oxidación (oxLDL) activan a las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión de leucocitos que fomentan el transporte de monocitos y linfocitos T a la superficie de la arteria. Las quimiocinas estimulan a los monocitos y a los linfocitos T a migrar a la íntima, donde los monocitos se diferencian en macrófagos. Aunque muchos macrófagos se convierten en células espumosas, algunos se activan, lo que origina la liberación de citocinas proinflamatorias, eicosanoides, radicales y proteasas. Los linfocitos que entran por mecanismos similares a los de los monocitos son capaces de reconocer los antígenos locales, como los componentes de las LDL, que les son presentados por células presentadoras de antígenos (células dendríticas y macrófagos) que expresan moléculas del antígeno leucocítico humano (HLA). Se activan los linfocitos T cuyos receptores pueden reconocer los antígenos locales, lo que conduce a la liberación de gran cantidad de citocinas que activan los macrófagos y aumentan la inflamación vascular. (Modificado de Hansson GK. Inflammation, atheroesclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695.)

Por el contrario, las partículas de HDL antiaterógenas contrarrestan la formación de lesiones ateroescleróticas en sistemas modelo.[6] Estas partículas intervienen en el flujo de salida del colesterol de las células, actuando como aceptadoras del colesterol transportado por proteínas de transporte específicas que se denominan casetes de unión a adenosina trifosfato (ABC) A1 y G1. Además, las partículas de HDL transportan proteínas antiinflamatorias y antioxidantes.

CRECIMIENTO, MUERTE Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Las lesiones ateroescleróticas iniciales crecen por la acumulación de colesterol; por la infiltración por células inflamatorias y la activación, proliferación y muerte de dichas células, y por la gradual aparición de un núcleo que contiene residuos celulares y lípidos. La respuesta tisular a este proceso consiste en que los miocitos lisos forman una estructura de capuchón subendotelial dominado por fibras de colágeno que producen estas mismas células. El capuchón de colágeno logra la estabilización mecánica de la placa y crea una barrera entre los componentes hemostáticos de la sangre y el material trombógeno de la placa. Hasta que la placa está muy avanzada, la dilatación compensadora («remodelado») de la pared arterial impide que sobresalga significativamente en la luz arterial. Pero cuando la placa alcanza un tamaño suficiente, la luz se estrecha a medida que la placa crece, y la arteria se remodela hacia dentro, a menudo acompañada por una vasoconstricción exagerada o paradójica.

ACTIVACIÓN DE LA PLACA, TROMBOSIS E INFARTO

Habitualmente, el proceso ateroesclerótico no da síntomas durante meses, años e incluso decenios, y puede que nunca llegue a hacerlo. Pero si la superficie de la placa resulta dañada, puede producirse una oclusión trombótica de la arteria.[7] La continuidad de la superficie puede verse alterada por una fisura (la llamada rotura de la placa, que se observa en el 60-80% de los casos de síndrome coronario agudo) o una erosión (presente en el 20-40% de los casos de trombosis coronarias, especialmente mujeres y jóvenes que fallecen por una causa coronaria repentina). Estudios recientes indican que la proporción de infartos por rotura o erosión está cambiando, y que es mayor el número de los debidos a erosión y menor en de roturas de la placa.[8] Las fisuras y las erosiones estimulan la aterotrombosis por la exposición del material trombógeno del interior de la placa, como los fosfolípidos, el factor tisular y las moléculas de la matriz, a las plaquetas y a los factores de la coagulación (fig. 70-2). Los agregados de plaquetas que se forman en las superficies expuestas se estabilizan con una red de fibrina. El factor tisular, que se expresa en los miocitos lisos vasculares y en los macrófagos de la placa ateroesclerótica, es el principal iniciador celular de la cascada de la coagulación, que conduce a la formación de fibrina. Los trombos ateromatosos aumentan de tamaño rápidamente y pueden ocupar la luz en el plazo de minutos, lo que ocasiona isquemia e infarto.

Diversos factores contribuyen a la aterotrombosis.[9,10] La alteración del equilibrio de las actividades protrombótica y fibrinolítica en la superficie de la placa probablemente desempeña un papel destacado en la precipitación del episodio trombótico, aunque todavía no se conoce la secuencia precisa de episodios *in vivo*.

Todavía no se conoce la causa de la rotura de la placa. En estudios clínicos se han asociado los episodios de aterotrombosis isquémica como el infarto de miocardio (cap. 73) y el ictus (cap. 407) a infecciones y a episodios de estrés. El análisis histopatológico demuestra un aumento de la inflamación con infiltración de macrófagos, linfocitos T, células dendríticas y mastocitos activados, así como una reducción del grosor de la capa fibrosa y un aumento de la neovascularidad en los focos de rotura de la placa y trombosis. Las metaloproteinasas de matriz y las cisteína proteinasas, producidas por macrófagos, se hallan en localizaciones de rotura de placa y, de hecho, se han relacionado con la rotura, aunque sus efectos sobre la composición y el tamaño de las lesiones son complejos. La muerte celular por sí sola es un importante desencadenante de la rotura. Las células apoptósicas de la placa suelen ser eliminadas por esferocitosis. Si este proceso fracasa, se produce necrosis secundaria y, consecuentemente, disminución de la integridad mecánica y acumulación de material protrombótico procedente de células muertas.

Las placas rotas también tienden a tener un núcleo lipídico de gran tamaño. Por el contrario, las placas que subyacen a erosiones no tienen un gran núcleo lipídico, y muestran menos inflamación que las placas rotas. Con frecuencia, la rotura de una placa no tiene manifestaciones clínicas, lo que posiblemente es reflejo de la respuesta trombocítica que depende de la trombogenicidad de las constituyentes de la placa expuestos, de la hemorreología, de la activación plaquetaria inducida por el cizallamiento, de la actividad coagulante sistémica, de la función fibrinolítica y de la sensibilidad del órgano diana a la isquemia.

booksmedicos.org

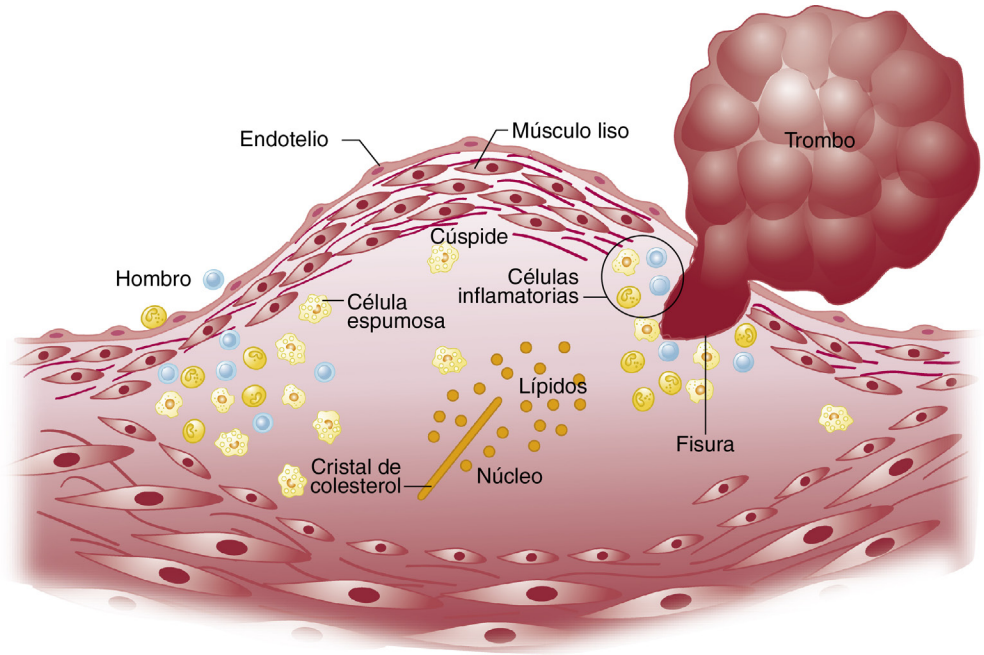

FIGURA 70-2. Rotura de la placa y aterotrombosis. La placa ateroesclerótica avanzada tiene un núcleo central con lípidos, especialmente colesterol, células vivas y muertas, material necrótico de las células espumosas muertas y sales de calcio. La placa está cubierta por un capuchón fibroso formado por miocitos lisos y colágeno (producido por los miocitos), cubierto a su vez por una capa intacta de células endoteliales. Las células inflamatorias (macrófagos, linfocitos T, mastocitos, células dendríticas y, ocasionalmente, linfocitos B) se mezclan con estos componentes y son especialmente abundantes en las regiones del hombro de las placas, donde las fisuras (también denominadas roturas) pueden exponer el material nuclear trombógeno (p. ej., lípidos, colágeno, factor tisular) a los componentes de la sangre. Este acontecimiento pone en marcha la agregación plaquetaria y la coagulación humoral, lo que conduce a la formación del trombo en el punto de la fisura. Los trombos pueden aumentar de tamaño sin desplazarse hasta obstruir el flujo sanguíneo o desprenderse y causar una embolia. (Modificado de Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695.)

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIATEROESCLERÓTICO

El tratamiento actual de la ateroesclerosis pretende controlar los factores de riesgo y mantener o restablecer la perfusión en las arterias afectadas. No obstante, se espera que el avance en el conocimiento de la patogenia de la ateroesclerosis dé como resultado técnicas más directas. Hasta ahora, las intervenciones bien establecidas son dejar de fumar, reducir el colesterol LDL de la dieta y con fármacos (cap. 206), y tratar la presión arterial (cap. 67). Los datos disponibles también respaldan con fuerza las intervenciones dirigidas contra la hiperglucemia (cap. 229), la hipertrigliceridemia (cap. 206), la obesidad (cap. 220) y la inactividad física (cap. 16).

Las estatinas hipocolesterolemiantes reducen claramente las lesiones ateroescleróticas e inhiben su progresión.[A1] Asimismo, previenen la disfunción endotelial inducida por nitroglicerina y la tolerancia a nitratos, e inhiben la actividad inmunitaria y la inflamación.[A2,A3] El ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de la agregación plaquetaria, los β-bloqueantes y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina[4] o los antagonistas de la angiotensina II también forman parte de la prevención secundaria habitual de la cardiopatía coronaria (caps. 71 a 73). Los inhibidores de la agregación plaquetaria se utilizan mucho en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica. El ácido acetilsalicílico inhibe la formación de prostaglandinas proagregantes, mientras que otros inhibidores de la agregación plaquetaria modulan la expresión de las moléculas de adhesión plaquetaria. La nitroglicerina y compuestos similares que imitan la acción del óxido nítrico endógeno siguen siendo los vasodilatadores más importantes que se utilizan en prevención secundaria (cap. 71). Asimismo, el tratamiento con ácido eicosapentaenoico ha mostrado resultados prometedores en la prevención secundaria.

ESTRATEGIAS FUTURAS

Entre los nuevos métodos terapéuticos se encuentran el tratamiento de reducción de los lípidos, los compuestos inmunodepresores y antiinflamatorios, y la vacunación con antígenos relacionados con la enfermedad. Los productos que se están investigando para actuar sobre las lipoproteínas aterógenas son la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9),[A4] los inhibidores de la escualeno sintasa, la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos y los oligonucleótidos antisentido contra la apolipoproteína B. En cambio, los tratamientos destinados a elevar la concentración de HDL han sido desalentadores (cap. 206). Además de sus efectos beneficiosos en las concentraciones sanguíneas de lípidos y glucosa, los agonistas del receptor activado por el proliferador del peroxisoma (cap. 229) muestran efectos antiateroescleróticos directos en los estudios experimentales. Sin embargo, los inhibidores de la fosfolipasa A_2 secretada y asociada a lipoproteínas no redujeron los episodios vasculares en ensayos clínicos.[A5,A6]

Los miembros de las familias de la interleucina 1 y del TNF de las proteínas proinflamatorias, los eicosanoides y las proteínas de la superficie celular que fomentan la activación de los linfocitos T específicos de antígenos son objetivos antiinflamatorios especialmente prometedores, mientras que la estimulación de las vías de transducción de señales antiinflamatorias representa otra posibilidad antiateroesclerótica. Los pacientes con asma tratada con el antagonista del receptor de leucotrienos montelukast presenta escaso riesgo de ictus isquémico e infarto de miocardio, aunque aún resulta incierto si este u otros antiinflamatorios resultarán útiles para reducir los episodios cardiovasculares.

La vacunación contra epítopos inmunógenos de la proteína y contra la parte lipídica de las LDL induce inmunidad reguladora antiinflamatoria y reduce la captación de LDL en las células de la lesión ateroesclerótica. Es probable que la identificación de genes que aumentan el riesgo de enfermedad arterial coronaria, en estudios de asociación del genoma completo, defina nuevos objetivos potenciales.[11]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004816.
A2. Liuni A, Luca MC, Di Stolfo G, et al. Coadministration of atorvastatin prevents nitroglycerin-induced endothelial dysfunction and nitrate tolerance in healthy humans. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:93-98.
A3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-2207.
A4. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370:1809-1819.
A5. White HD, Held C, Stewart R, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2014;370:1702-1711.
A6. Nicholls SJ, Kastelein JJ, Schwartz GG, et al. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: the VISTA-16 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:252-262.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

71

ANGINA DE PECHO Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE

WILLIAM E. BODEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La mayor parte de las veces, la cardiopatía isquémica se debe a la obstrucción o a la estenosis de una o más arterias coronarias por placas ateromatosas (cap. 70). La obstrucción puede ocasionar isquemia e infarto de miocardio (caps. 72 y 73) con síntomas asociados de angina, disnea, insuficiencia cardíaca (cap. 58), complicaciones arrítmicas (caps. 63 a 65) y, en última instancia, la muerte.

La angina de pecho suele ser consecuencia de un desequilibrio entre aporte y demanda: una actividad incrementa el trabajo cardíaco, o «demanda», con mayores frecuencia cardíaca, presión arterial, contractilidad y tensión de la pared del ventrículo izquierdo (VI), mientras que las arterias coronarias estenosadas (cap. 75) no son capaces de intensificar el flujo anterógrado, o «aporte», en respuesta al aumento de la demanda. Habitualmente, este desequilibrio produce dolor torácico (cap. 51) de intensidad y duración variables. La angina de pecho suele definirse como una molestia en el tórax o en zonas adyacentes, causada por la isquemia miocárdica. A menudo la angina se describe de manera incorrecta como «dolor torácico». Pero el término *angina* procede de un neologismo formado con dos palabras latinas, *angor animi,* que literalmente se traduce por «miedo a perder la vida (desde el pecho)», según la descripción original de Heberden de 1768. Si Heberden hubiera querido referirse al dolor torácico, probablemente habría utilizado el término latino *dolor pectoris*.

Clasificación de la angina de pecho

La escala de la Canadian Cardiovascular Society (CCS) se utiliza mucho; clasifica la angina de pecho en cuatro grados, de leve (clase I: angina que se produce solo durante la actividad física intensa o prolongada) a grave (clase IV: incapacidad de realizar cualquier actividad sin sufrir angina, o angina en reposo), que recogen todo el espectro de la angina, desde la estable hasta la inestable (v. tabla 51-5). En la práctica, la escala de la angina de la CCS permite a los médicos clasificar a los pacientes con angina leve o estable (clases I y II de la CCS, en términos generales), o en grave o inestable (clases III y IV de la CCS, habitualmente). A efectos de clasificación, las personas con cardiopatía isquémica estable suelen presentar síntomas de las clases I-II de la CCS, generados habitualmente por el esfuerzo. Otros sistemas de clasificación incluyen una escala de actividad específica, basada en el coste metabólico de determinadas actividades, y una puntuación de la angina, que integra los datos clínicos y la cronología de la angina con los cambios electrocardiográficos (ECG), y ofrece una información pronóstica independiente que va más allá de la que aportan la edad, el sexo, la función ventricular y la anatomía de las coronarias.

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente se calcula que unos 15 millones de estadounidenses padecen cardiopatías (cap. 51).[1] En personas de 45 años o más la incidencia de angina de pecho estable es de 500.000 casos al año, de los que el 65% son hombres. Casi 8 millones de estadounidenses presentan angina de pecho prevalente. Aunque las muertes atribuibles a enfermedad coronaria se han reducido en las últimas décadas en EE. UU., la cardiopatía isquémica es hoy día la primera causa de muerte en el mundo, y se espera un mayor crecimiento por la expansión de las epidemias de obesidad (cap. 220), diabetes de tipo 2 (cap. 229) y síndrome metabólico, que pueden elevar el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria prematura en generaciones más jóvenes. Se calcula que, en 2010, acudieron a urgencias unos 7 millones de pacientes con dolor torácico, y que aproximadamente 1,5 millones fueron ingresados con síndrome coronario agudo (SCA; cap. 72).[2]

BIOPATOLOGÍA

La angina es la expresión clínica más frecuente de la isquemia miocárdica. La isquemia, que aparece rápidamente cuando se desequilibran el aporte y la demanda de oxígeno en el miocardio, puede ponerse de manifiesto clínicamente de muchas formas aparte de la angina, desde la ausencia de síntomas (p. ej., la isquemia miocárdica silente) hasta la angina inestable, el infarto de miocardio (IM) o la muerte súbita de origen cardíaco. Puede permanecer estable durante muchos años en determinados pacientes, o evolucionar rápidamente con un cambio brusco de la frecuencia o la cronología en unos días o semanas. A la inversa, la ateroesclerosis, que es la causa más habitual de isquemia miocárdica, puede evolucionar durante años sin ninguna manifestación de isquemia.

Al contrario que la complejidad patógena inherente a los diferentes mecanismos que se asocian a la rotura repentina, la fisura o la erosión de la placa en pacientes con SCA (caps. 70 y 72), la patogenia de la angina estable crónica es, en comparación, aparentemente menos complicada y heterogénea, porque es una consecuencia del desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdicos. En la mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica estable, la ateroesclerosis presenta un proceso histopatológico (pequeño núcleo de lípidos con una cubierta gruesa o muy gruesa, y poco proclive a la rotura) fundamentalmente diferente a la del SCA o de la angina inestable, en la que la principal imagen histopatológica es la de un gran núcleo de lípidos cubierto por un fibroateroma de capa fina, que anuncia que se trata de una placa de alto riesgo o vulnerable, muy proclive a la rotura (cap. 70).

Dos son los principales mecanismos patógenos que pueden producir isquemia miocárdica y angina en el contexto crónico: la denominada *angina por demanda,* que se debe al aumento de las necesidades de oxígeno miocárdicas y del trabajo cardíaco, y la *angina por aporte,* que se debe a la reducción del aporte de oxígeno al tejido miocárdico. La angina por demanda es una consecuencia del aumento de las necesidades miocárdicas de oxígeno (O_2) que se produce cuando aumentan la actividad física, la emoción o el esfuerzo. En un paciente con reducción crónica del aporte de O_2 debido al estrechamiento ateroesclerótico de una arteria coronaria, el aumento de la demanda puede precipitar la angina. Otros precipitantes extracardíacos de la angina son las demandas metabólicas excesivas impuestas por la fiebre, la tirotoxicosis (cap. 226), la anemia grave (cap. 158) por hemorragia, la taquicardia por cualquier causa (caps. 62 a 64), la hipoglucemia (cap. 230) y el dolor.

Por otro lado, la angina por aporte puede darse en pacientes con angina inestable (cap. 72) o con angina estable crónica por reducciones pasajeras del aporte miocárdico de oxígeno, a consecuencia de la vasoconstricción coronaria, que ocasiona una estenosis coronaria dinámica. En presencia de estrechamiento de la luz coronaria por ateroesclerosis, los trombos y los leucocitos acumulados pueden elaborar sustancias vasoconstrictoras, como la serotonina y el tromboxano A_2, mientras que la lesión endotelial de las coronariopatías puede reducir la producción de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y la adenosina. El resultado es una respuesta vasoconstrictora fisiológica anómala al ejercicio y a otros estímulos, como la administración exógena de adenosina o la respuesta vasoconstrictora paradójica a la típica hiperemia mediada por el flujo que se asocia a la compresión de la arteria braquial. En algunos contextos clínicos, los pacientes con arterias coronarias normales o con estenosis que no limitan el flujo pueden presentar solo obstrucción dinámica, que puede causar isquemia miocárdica y dar lugar a una angina en reposo (angina [variante] de Prinzmetal). A la inversa, en pacientes con obstrucción fija severa del flujo coronario basta con un pequeño aumento de la obstrucción dinámica para que el flujo sanguíneo disminuya por debajo de un nivel crítico y se produzca isquemia miocárdica.

La base fisiopatológica de la angina y la isquemia en pacientes con cardiopatía isquémica estable tiene implicaciones importantes para la selección de los antianginosos. Cuanto más contribuye el aumento de las necesidades miocárdicas de oxígeno al desequilibrio entre aporte y demanda, mayor es la probabilidad de que fármacos que reducen la frecuencia cardíaca y la tensión de la pared, como los β-bloqueantes o los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, aporten beneficio clínico, mientras que los nitratos y los antagonistas del calcio que son vasodilatadores más potentes (sobre todo las dihidropiridinas) serán más beneficiosas para aliviar la angina y la isquemia mediadas por la vasoconstricción coronaria.

Aunque la causa más habitual de cardiopatía isquémica es el estrechamiento ateroesclerótico de las arterias coronarias que produce una obstrucción que limita el flujo de sangre epicárdico, la enfermedad coronaria obstructiva también puede tener causas no ateroescleróticas, como las anomalías congénitas de las arterias coronarias (cap. 69), el vasoespasmo, los trayectos intramiocárdicos, la arteritis coronaria asociada a vasculitis sistémicas (cap. 270) y la enfermedad coronaria inducida por radiación (cap. 20). La radioterapia de neoplasias malignas torácicas o mediastínicas, particularmente cáncer de mama y linfoma de Hodgkin, provoca micro- y macroangiopatía a largo plazo. En mujeres con radiación de cáncer en la mama izquierda, en comparación con las que reciben radiación de cáncer de mama derecha, se registra un incremento de cuatro a siete veces en la incidencia de estenosis coronaria de alto grado, clínicamente significativa, en la arteria coronaria descendente anterior media y distal. También puede haber isquemia miocárdica y angina de pecho en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, como en el caso de la valvulopatía aórtica (cap. 75), la miocardiopatía hipertrófica (cap. 60) y la miocardiopatía dilatada idiopática. Además, la cardiopatía isquémica puede coexistir con estas otras formas de cardiopatía.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

Es importante darse cuenta de que existen muchas causas de molestias torácicas (v. tabla 51-2), que el dolor torácico anginoso puede no representar la cardiopatía isquémica (tabla 71-1), que la cardiopatía isquémica causa otros síntomas distintos del dolor anginoso (tabla 71-2) y que las anomalías coronarias no ateroescleróticas pueden causar dolor torácico isquémico (tabla 71-3).

La angina de pecho tiene cuatro características clínicas fundamentales: el carácter de la molestia, su localización y distribución, lo que la provoca y su duración. El carácter de la molestia anginosa se suele describir como una sensación de presión que confiere una sensación de estrangulamiento y ansiedad (cap. 51), Otros adjetivos empleados para describir esta molestia son pesada, estrujante, constrictiva, amordazante, sofocante y, en ocasiones, aplastante. En algunos pacientes, sobre todo mujeres y ancianos, la sensación es más vaga y atípica. Algunos pacientes pueden describir la molestia como una sensación de ardor en el mesoepigastrio o como una desagradable sensación de entumecimiento. Los *equivalentes de la angina* (es decir, otros síntomas de isquemia miocárdica que no son la angina), como disnea, cansancio, mareo de diversa intensidad y eructos, también pueden ser manifestaciones de la cardiopatía isquémica.

El foco y la distribución de la molestia anginosa son predominantemente mesoesternales o retroesternales, pero pueden ser precordiales. Es frecuente que el dolor se irradie, habitualmente al lado izquierdo del cuello y al hombro izquierdo, bajando por la cara cubital del brazo izquierdo; La irradiación al brazo derecho es menos frecuente. La molestia que irradia a la mandíbula es común y debe distinguirse del dolor dental. Puede haber una molestia epigástrica sola o asociada a presión torácica. Habitualmente la angina se provoca por un esfuerzo o actividad física, tensión emocional, exposición al frío, relaciones sexuales o una comida abundante. La angina que se produce en reposo o por la noche suele anunciar un cambio de estable a inestable, y puede indicar el inicio de la rotura de una placa, que dará lugar a un SCA. La angina vasoespástica (o de Prinzmetal) puede ocurrir de forma espontánea en reposo o por la noche, sin provocación.

La duración habitual de un episodio de angina de pecho es corta. El comienzo del episodio suele ser gradual y alcanza su máxima intensidad en unos minutos, para desaparecer después. No es habitual que la angina de pecho alcance su máximo y su mínimo en menos de 1 min, y es frecuente que los pacientes con angina de esfuerzo opten por descansar, sentarse o dejar de caminar en las situaciones que precipitan la angina. Si la molestia torácica persiste más de 15-20 min, sobre todo en reposo o por la noche, probablemente se trate de un SCA o un IM. Por el contrario, los datos que apuntan a una etiología no cardíaca de la angina de pecho son el dolor pleurítico, la reproducción del dolor por el movimiento o la palpación de la pared torácica o de los brazos, el dolor agudo o constante durante muchas horas, el dolor o la molestia que el paciente puede señalarse en el pecho con el dedo, o los episodios de dolor que solo duran unos segundos (cap. 51). El dolor habitual de la angina de pecho suele desaparecer al cabo de unos minutos con el reposo o con nitroglicerina sublingual, oral o subcutánea. Muchas veces la respuesta a la nitroglicerina sublingual es una clave diagnóstica útil, aunque algunos dolores no cardíacos (p. ej., el espasmo esofágico) también pueden responder a la nitroglicerina.

Aunque las molestias torácicas suelen ser el síntoma predominante en la cardiopatía isquémica, en ocasiones están ausentes, o son atípicas o leves. Las personas con cardiopatía isquémica estable pueden quejarse predominante o exclusivamente de disnea, con reducción de la tolerancia al ejercicio, cansancio o debilidad. Otros debutarán con una prueba de ejercicio patológica u otro indicador de isquemia miocárdica sin síntomas. Algunos pacientes pueden presentar arritmias cardíacas o incluso muerte súbita de origen cardíaco.

TABLA 71-1 PROBABILIDAD (%) DE CORONARIOPATÍA SEGÚN EDAD, SEXO Y SÍNTOMAS

SEXO	EDAD (años)	ANGINA DEFINIDA	ANGINA ATÍPICA	DOLOR TORÁCICO NO CARDÍACO
Hombres	30-39	83	46	3
	40-49	88	57	12
	50-59	94	71	18
	60-69	95	78	31
	≥ 70	97	94	63
Mujeres	30-39	—	20	4
	40-49	56	31	4
	50-59	68	30	6
	60-69	81	48	10
	≥ 70	96	56	—

Tomado de Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*. 1981;64:360-367.

TABLA 71-2 SÍNTOMAS NO TORÁCICOS DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA

DISNEA
Disnea de esfuerzo
Disnea de reposo
Disnea paroxística nocturna
Variación pasajera del aumento de la disnea de esfuerzo con disminución de la tolerancia al esfuerzo
LOCALIZACIONES NO TORÁCICAS DEL MALESTAR (CON ESFUERZO O CON REPOSO)
Molestia o dolor en cuello o mandíbula
Sensación de tirantez en la garganta
Molestia en el hombro
Molestia en el brazo o en el antebrazo (más frecuente en un solo lado)
Molestia interescapular o infraescapular
MESOGÁSTRICO O ABDOMINAL
Quemazón mesoepigástrica, a menudo después de comer
Dolor abdominal agudo (atípico, pero más frecuente en las mujeres)
Molestia en el hipocondrio derecho (puede parecer un problema vesicular o pancreatitis)
Náuseas o vómitos (muchas veces asociados a un aumento del tono vagal secundario a isquemia miocárdica o infarto inferiores)
DIAFORESIS
CANSANCIO EXCESIVO O DEBILIDAD
Muchas veces se trata de un pródromo discernible de aumento del cansancio con reducción de la tolerancia al esfuerzo
MAREO Y SÍNCOPE
Infrecuente, salvo que se precipite o se exacerbe por alteraciones de la frecuencia o el ritmo cardíacos (p. ej., bradiarritmia, taquiarritmia, cloqueo cardíaco), presión arterial (p. ej., hipotensión) o del gasto cardíaco (p. ej., reducción de la perfusión cerebral)

Exploración física

Muchos pacientes con cardiopatía isquémica estable presentan una exploración física normal, pero una exploración física diligente pondrá de manifiesto datos que representan las consecuencias de la isquemia miocárdica o indicios de factores de riesgo de enfermedad coronaria. La inspección de los ojos puede poner de manifiesto un arco corneal, y la exploración de la piel puede poner de manifiesto xantomas (v. fig. 51-12). En pacientes con enfermedad coronaria que presentan hipertensión o diabetes mellitus son frecuentes las alteraciones de las arteriolas retinianas (v. figs. 423-26 y 423-24).

La exploración cardíaca suele aportar poco a la evaluación de los pacientes con dolor torácico o para establecer un diagnóstico de cardiopatía isquémica. En el curso de un episodio de molestia torácica, la isquemia miocárdica puede producir un tercer o cuarto tono cardíaco.

La isquemia miocárdica también puede producir un soplo apical transitorio holosistólico o mesotelesistólico, por una disfunción reversible de los músculos

TABLA 71-3 CAUSAS NO ATEROESCLERÓTICAS DE DOLOR TORÁCICO ISQUÉMICO

CAUSA PRINCIPAL DE TIPO CARDÍACO
Alteraciones de las arterias coronarias
Espasmo coronario
Arteritis coronaria
Disección coronaria
Anomalías de las arterias coronarias
Enfermedad coronaria inducida por radiación
Formación de trayectos intramiocárdicos
Estenosis aórtica
Miocardiopatía hipertrófica
Miocardiopatía dilatada
Taquicardia
CAUSA PRINCIPAL DE TIPO NO CARDÍACO
Anemia
Drepanocitosis
Hipoxemia
Intoxicación por monóxido de carbono
Hiperviscosidad (p. ej., policitemia)
Hipertiroidismo
Feocromocitoma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

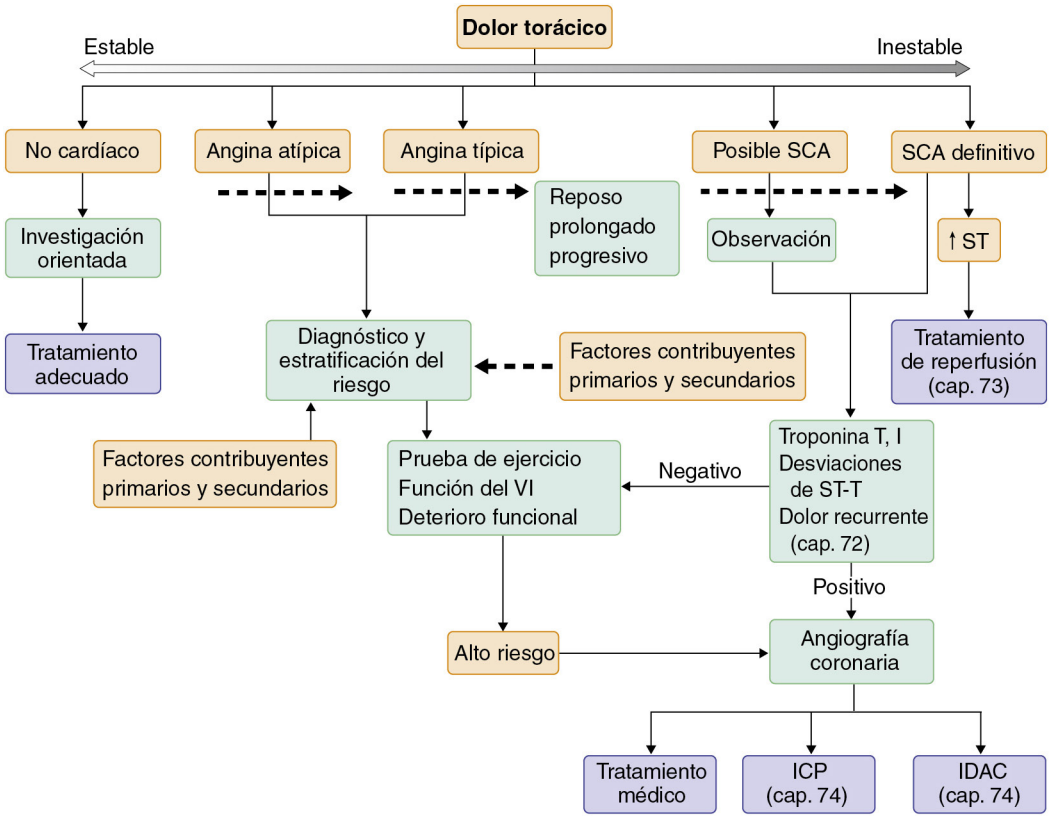

FIGURA 71-1. Evaluación del dolor torácico. ICP = intervención coronaria percutánea; IDAC = injerto de derivación de arteria coronaria; SCA = síndrome coronario agudo; VI = ventrículo izquierdo. (Modificado de Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.)

papilares que ocasiona insuficiencia mitral. Estos soplos son más prevalentes en pacientes con enfermedad coronaria extensa, especialmente con isquemia inferior o inferoposterior debida a afectación de la coronaria derecha. Es importante distinguir ese soplo del soplo de estenosis aórtica o de miocardiopatía hipertrófica obstructiva (v. tablas 51-7 y 51-8). Un desplazamiento del impulso apical del ventrículo izquierdo (VI), sobre todo si es discinético, es un signo de disfunción sistólica significativa del VI.

Si el paciente presente insuficiencia cardíaca concomitante, puede haber elevación de la presión venosa yugular, estertores pulmonares y edema periférico (cap. 58). La exploración física puede poner de manifiesto otros trastornos implicados o que contribuyen, como el aumento de tamaño del tiroides (cap. 226) o la anemia grave (cap. 158).

DIAGNÓSTICO

Aparte de la anamnesis y la exploración física cuidadosa, la evaluación de los pacientes con cardiopatía isquémica estable se completa con el ECG de 12 derivaciones, la medición de marcadores bioquímicos e inflamatorios, y las pruebas diagnósticas no invasivas.[3,4] El primer objetivo es evaluar la probabilidad de que el paciente presente isquemia, dado que una correcta evaluación puede facilitar el tratamiento (fig. 71-1).

Electrocardiograma en reposo

Aunque puede haber hallazgos diagnósticos puntuales con depresión del segmento ST e inversión de la onda T (fig. 71-2) en el ECG en reposo en la cardiopatía isquémica crónica, hasta los pacientes con enfermedad coronaria extensa pueden presentar un ECG normal en reposo. Además de la isquemia miocárdica, otros trastornos que pueden producir anomalías del ST y la onda T son la hipertrofia del VI y la dilatación debida a hipertensión de larga duración y a valvulopatías (p. ej., estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica), anomalías de los electrólitos, efectos neurógenos y antiarrítmicos. No obstante, la presencia de anomalías del ST y la onda T nuevas en el ECG en reposo puede ser útil para diagnosticar la enfermedad coronaria, y se puede correlacionar con la intensidad de la cardiopatía subyacente.

Además de las anomalías puntuales del ST y la onda T, el ECG puede poner de manifiesto diversos trastornos de la conducción, casi siempre bloqueo de rama izquierda y hemibloqueo anterior izquierdo (cap. 54). El hallazgo de ondas Q anormales es relativamente específico de la presencia de IM previo, pero quizá no ayude a determinar cuándo se produjo el episodio. Pueden observarse arritmias en el ECG, especialmente extrasístoles ventriculares (cap. 65), pero son poco sensibles y específicos de la enfermedad coronaria.

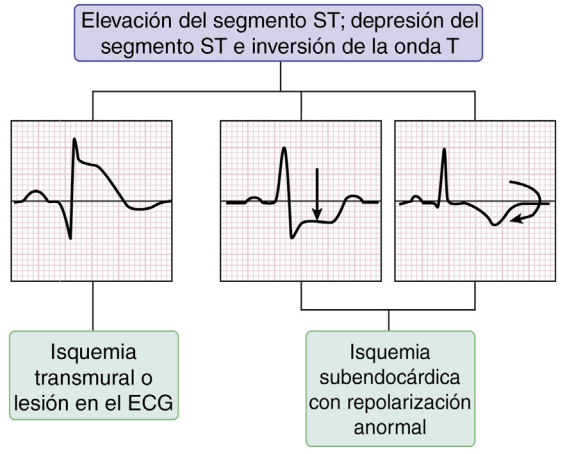

FIGURA 71-2. Depresión del segmento ST y cambios de la repolarización inducidos por la isquemia en el electrocardiograma (ECG).

Durante un episodio espontáneo de angina de pecho, o debido a un esfuerzo o a la tensión, el ECG es anormal en el 50% o más de los pacientes con ECG en reposo normal. La anomalía más habitual es la depresión localizada del segmento ST, habitualmente en una serie o más derivaciones del ECG, lo que apunta a la presencia de isquemia subendocárdica. A veces puede observarse una mínima elevación del segmento ST pasajera y una normalización de una depresión del ST o inversión de la onda T en reposo previa (seudonormalización) durante la angina y la isquemia crónica, aunque la elevación del segmento ST es mucho más frecuente en pacientes con SCA con rotura de la placa.

Pruebas de laboratorio

En pacientes con síntomas de comienzo reciente o que empeoran, las mediciones seriadas de troponina distinguen el IM y el SCA de la cardiopatía isquémica estable (caps. 72 y 73). La elevación de la concentración plasmática de péptido natriurético

booksmedicos.org

TABLA 71-4 ANÁLISIS DE SANGRE QUE DEBEN OBTENERSE DE FORMA SISTEMÁTICA (O SELECTIVA*) EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE CRÓNICA

CONCENTRACIONES DE LÍPIDOS
Colesterol unido a lipoproteínas de baja (LDL) y alta (HDL) densidad
Concentración de triglicéridos
*Electroforesis de LDL (especialmente apoproteína B y partículas LDL pequeñas y densas)
*Lipoproteína (a)
*Fosfolipasa asociada a lipoproteínas A_2
EVALUACIÓN METABÓLICA
Glucemia en ayunas
Creatinina sérica
Concentración de tiroxina
*Hemoglobina A_{1c} en pacientes con sospecha o certeza de diabetes
MARCADORES DE INFLAMACIÓN O DE FUNCIÓN CARDÍACA
*Proteína C reactiva de alta densidad
*Péptido natriurético cerebral
EVALUACIÓN PROTROMBÓTICA
Fibrinógeno en plasma
Recuento de plaquetas
*Factor V Leiden
*Dímero D
*Inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1
EVALUAR OTROS POSIBLES FACTORES DE RIESGO CARDÍACOS
*Homocisteína en suero

cerebral, en respuesta a isquemia espontánea o provocada, no ayuda a diferenciar la cardiopatía isquémica estable, pero se asocia a un mayor riesgo de episodios cardiovasculares futuros en pacientes con riesgo coronario. La proteína C reactiva de alta sensibilidad, que es un reactante de fase aguda de la inflamación, tiene una relación intensa y sólida con el riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares, y si se observa un aumento de su concentración pueden estar indicados una evaluación diagnóstica y un tratamiento más agresivos.

En todos los casos de angina crónica debe hacerse una evaluación bioquímica: colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, creatinina en suero (filtrado glomerular estimado) y glucemia en ayunas (tabla 71-4). Otros marcadores bioquímicos que no se recomiendan de rutina pero que se asocian a elevación del riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares son la lipoproteína (a), la apolipoproteína B, las partículas pequeñas y densas de colesterol LDL y la fosfolipasa A_2 asociada a lipoproteínas. La concentración de homocisteína se correlaciona con el riesgo de presentar enfermedad coronaria, pero no se ha podido demostrar en ensayos aleatorizados que los acontecimientos clínicos disminuyan cuando se reduce la concentración de homocisteína, por lo que no se recomienda incluirla en el cribado rutinario.

Pruebas no invasivas

Las pruebas de esfuerzo no invasivas con tapiz rodante o bicicleta con ECG convencional, las pruebas de imagen con isótopos (cap. 56), la ecocardiografía de esfuerzo (cap. 55) o las modalidades diagnósticas más modernas, como la resonancia magnética cardíaca (RMC; cap. 56) o la tomografía por emisión de positrones (PET; cap. 56) son una forma útil e importante desde el punto de vista clínico de determinar el diagnóstico y el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica estable (fig. 71-3). El valor predictivo de estas pruebas se define no solo por su sensibilidad y especificidad, sino también por la prevalencia de la enfermedad (o probabilidad antes de la prueba) en la población objeto de estudio. Solo deben realizarse pruebas no invasivas si es probable que el hecho de disponer de más información altere la estrategia del tratamiento. Por eso el valor de las pruebas de esfuerzo no invasivas es máximo cuando la probabilidad antes de la prueba es intermedia, porque es probable que el resultado de la prueba tenga el máximo efecto en la probabilidad de enfermedad coronaria después de la prueba y, por consiguiente, en la toma de decisiones clínicas.

Cada prueba no invasiva tiene una sensibilidad y una especificidad (tabla 71-5) que cuando se combinan con la probabilidad del paciente antes de la prueba (v. tabla 71-1) pueden arrojar una determinada probabilidad de presentar enfermedad coronaria después de la prueba (fig. 71-4). La elección de la prueba depende de las características del paciente (tabla 71-6).

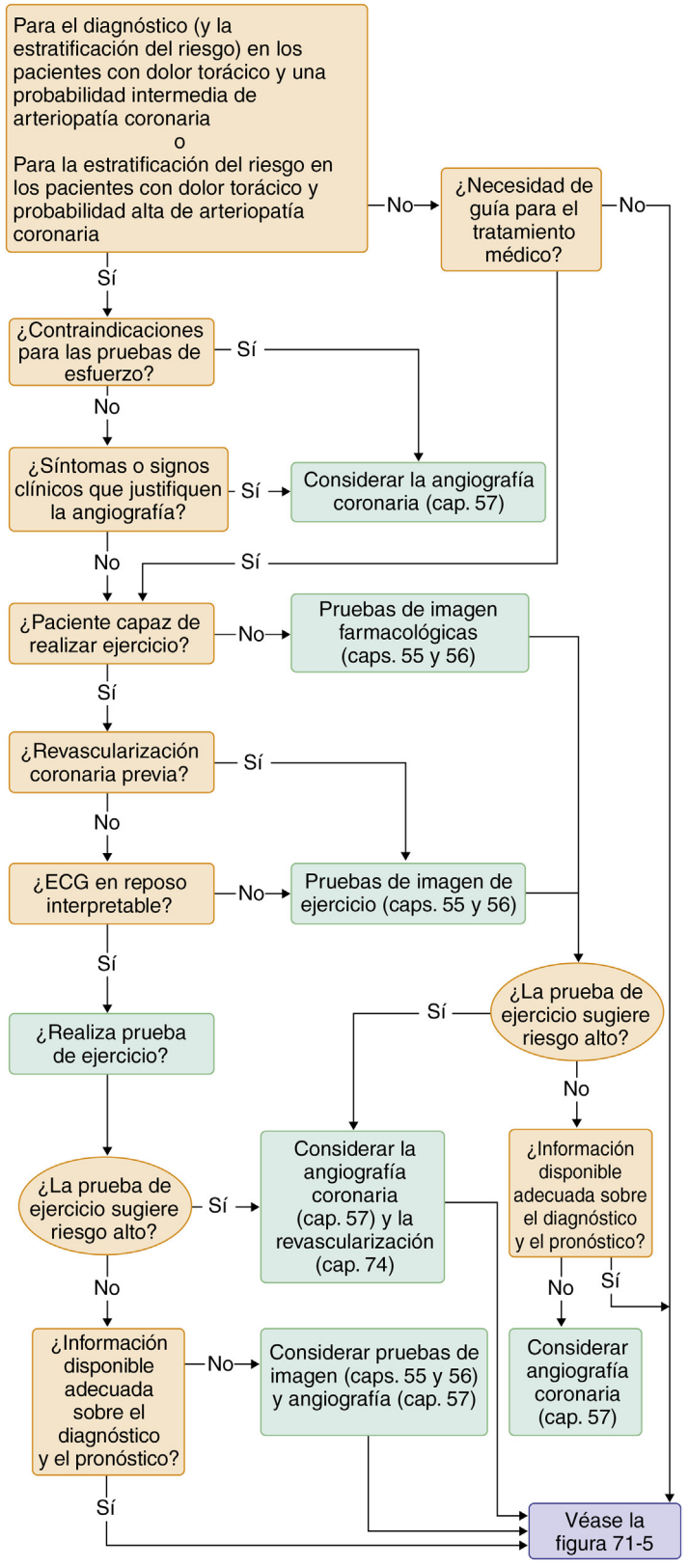

FIGURA 71-3. Orientación sobre el uso de las pruebas de esfuerzo y la angiografía para la evaluación de la angina estable crónica. ECG = electrocardiograma. (Modificado de American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Management of Patients with Chronic Stable Angina. ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines.* Philadelphia: Elsevier Science; 2000.)

Electrocardiograma de ejercicio

El ECG de ejercicio es la prueba de elección para pacientes con sospecha de angina de pecho, en quienes se considera que tienen una probabilidad moderada de presentar enfermedad coronaria si el ECG en reposo es normal (es decir, si las alteraciones del segmento ST no se ven afectadas por una cardiopatía estructural o por la medicación), siempre que los sujetos sean capaces de llevar a cabo el esfuerzo correspondiente. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 71-5 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD APROXIMADAS DE LAS PRUEBAS HABITUALES PARA DIAGNOSTICAR LA ENFERMEDAD CORONARIA

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
ELECTROCARDIOGRAFÍA DE EJERCICIO		
Depresión ST > 1 mm	0,7	0,75
Depresión ST > 2 mm	0,33	0,97
Depresión ST > 3 mm	0,2	0,99
GAMMAGRAFÍA DE PERFUSIÓN		
SPECT de ejercicio	0,88	0,72
SPECT farmacológica	0,9	0,82
ECOCARDIOGRAFÍA		
Ejercicio	0,85	0,81
Provocación con fármaco	0,81	0,79
PET	0,95	0,95

PET = tomografía por emisión de positrones; SPECT = tomografía computarizada por emisión monofotónica.
Tomado de Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation.* 2003;107:149-158.

TABLA 71-6 PRUEBAS NO INVASIVAS QUE SE SUGIEREN EN DIFERENTES TIPOS DE PACIENTES CON ANGINA ESTABLE

Angina de esfuerzo, angina mixta, angina de primo esfuerzo, angina posprandial con o sin infarto de miocardio previo	
ECG en reposo normal	Prueba de ECG de ejercicio en tapiz rodante
ECG en reposo anormal que no se puede interpretar	Gammagrafía de perfusión miocárdica del ejercicio (^{201}Tl, ^{99m}Tc sestamibi) o electrocardiografía de ejercicio
No apto para ejercicio	Gammagrafía de perfusión miocárdica con dipiridamol, adenosina o regadenosón, electrocardiografía de provocación con dobutamina
Dolor torácico atípico con ECG en reposo normal o con alteraciones leves con ECG de esfuerzo no diagnóstico, sobre todo en mujeres	Gammagrafía de perfusión miocárdica del ejercicio, ecocardiografía de ejercicio
Angina vasoespástica	ECG durante el dolor torácico, monitorización ambulatoria de ECG con análisis de ST, prueba de ejercicio
Miocardiopatía isquémica dilatada con angina típica, o para evaluar el miocardio en hibernación o contundido	Fracción de eyección regional y global por ventriculografía con isótopos o ecocardiografía bidimensional, gammagrafía de perfusión miocárdica con isótopos; en determinados pacientes, estudios de flujo y metabólicos con tomografía por emisión de positrones
Síndrome X	ECG de esfuerzo con ejercicio en tapiz rodante, flujo coronario por tomografía por emisión de positrones, sonda Doppler
Estenosis aórtica severa o miocardiopatía hipertrófica severa con angina estable	Están contraindicadas las pruebas de ejercicio; gammagrafía de perfusión miocárdica con dipiridamol, adenosina o regadenosón en determinados pacientes; se prefiere la angiografía coronaria
Valvulopatía aórtica leve o miocardiopatía hipertrófica con angina de esfuerzo típica	Gammagrafía de perfusión miocárdica con tapiz rodante «prudente», gammagrafía de perfusión miocárdica con dipiridamol, adenosina o regadenosón

ECG = electrocardiograma de 12 derivaciones.
Modificado de Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Care Cardiology.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.

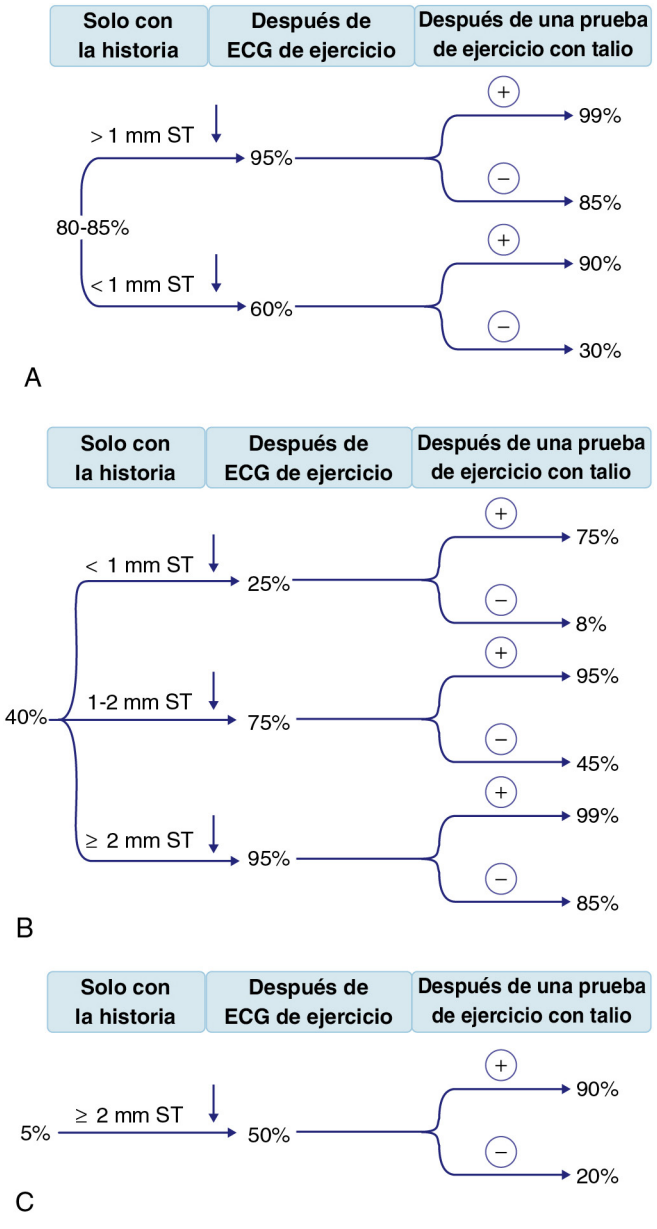

FIGURA 71-4. Probabilidades aproximadas de enfermedad coronaria en diferentes grupos de pacientes. A. Probabilidad aproximada de enfermedad coronaria antes y después de una prueba no invasiva en un paciente con angina de pecho típica. Estos porcentajes demuestran que el uso de un electrocardiograma (ECG) y una prueba de ejercicio con talio pueden afectar a la probabilidad de enfermedad coronaria en un paciente con angina de pecho típica. **B.** Probabilidad aproximada de enfermedad coronaria antes y después de una prueba no invasiva en un paciente con síntomas de angina atípicos. **C.** Probabilidad aproximada de enfermedad coronaria antes y después de una prueba no invasiva en pacientes asintomáticos en el grupo de edad de la enfermedad coronaria. (Reproducido a partir de Branch WB Jr, ed. *Office Practice of Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994:45.)

interpretación del ECG de ejercicio debe incluir la capacidad de ejercicio alcanzada (duración y equivalentes metabólicos de la carga de trabajo externo; v. tabla 51-3), la magnitud y extensión de los cambios del segmento ST, la respuesta clínica y hemodinámica al ejercicio, y la rapidez con la que la frecuencia cardíaca recupera su nivel normal tras el ejercicio.

El protocolo de la prueba de ejercicio suele ajustarse a la tolerancia del paciente, con la intención de que haga el ejercicio durante 6-12 min (es decir, estadios II a IV de Bruce) para alcanzar el máximo consumo de oxígeno y así lograr datos objetivos de isquemia inducible, en su caso. Por lo general, las pruebas de ejercicio son muy seguras: se produce la muerte o IM en menos de una de cada 2.500 pruebas, siempre que se evite llevar a cabo en pacientes con SCA, estenosis aórtica severa, hipertensión grave o insuficiencia cardíaca no controlada. Otras contraindicaciones son el IM agudo, las arritmias sintomáticas, la embolia pulmonar aguda y la sospecha de disección aórtica aguda. Son contraindicaciones relativas la hipertensión de más de 200 mmHg de sistólica o de más de 110 mmHg de diastólica, la miocardiopatía hipertrófica y el bloqueo auriculoventricular de alto grado.

booksmedicos.org

El tratamiento antianginoso concomitante (sobre todo con β-bloqueantes) reduce la sensibilidad de la prueba de ejercicio como herramienta de cribado. Si la finalidad de la prueba de ejercicio es diagnosticar isquemia, siempre que sea posible debe hacerse antes de iniciar el tratamiento con β-bloqueantes, o 2-3 días después de suspenderlo.

Técnicas de imagen de cardiología nuclear

Las imágenes de perfusión miocárdica en esfuerzo (cap. 56) con tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) con electrocardiograma simultáneo (v. fig. 56-9) son particularmente útiles en el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes con ECG en reposo anormal y en quienes no es posible interpretar correctamente las respuestas del segmento ST, como es el caso de los pacientes con alteraciones de la repolarización causadas por hipertrofia del VI, los que presentan bloqueo de rama izquierda y quienes reciben tratamiento con digital. Su sensibilidad y su especificidad son superiores a las del electrocardiograma de ejercicio solo en la detección de la enfermedad coronaria, especialmente en la enfermedad de varios vasos, en la identificación de defectos regionales de perfusión que pueden permitir localizar los vasos afectados y correlacionarse con ellos, y en la delimitación de la magnitud y extensión del miocardio isquémico e infartado. Si el paciente puede utilizar las pruebas con tapiz rodante, se prefieren estas, porque la posibilidad de graduar el nivel del ejercicio aumenta la información diagnóstica y pronóstica. Pero en el 40-50% de los pacientes que no pueden hacer ejercicio en condiciones, puede ser mejor utilizar un vasodilatador farmacológico como el dipiridamol, la adenosina o el regadenosón que las pruebas no invasivas.

Ecocardiografía de esfuerzo (cap. 55)

La ecocardiografía de esfuerzo bidimensional con provocación farmacológica o por el ejercicio permite detectar la isquemia regional mediante la identificación de nuevas alteraciones de la motilidad parietal (v. fig. 55-7). Permite obtener fácilmente información adicional sobre cardiopatía estructural asociada, las dimensiones de la cámara y la función valvular. La ecocardiografía de ejercicio permite detectar la presencia de enfermedad coronaria con una precisión similar a la que se logra con la prueba de perfusión miocárdica de esfuerzo, y es útil para localizar y cuantificar los segmentos miocárdicos isquémicos. La provocación farmacológica suele hacerse con dobutamina en pacientes que no pueden hacer ejercicio y en quienes no pueden alcanzar frecuencias cardíacas adecuadas con el ejercicio.

Monitorización ambulatoria de la isquemia

Los pacientes con isquemia miocárdica sintomática tienen episodios de isquemia silente, que se producen con las actividades cotidianas y que se pueden detectar con una monitorización ambulatoria, aunque no se reconocen en la consulta por la ausencia de angina o de sus equivalentes. Aunque tal «isquemia miocárdica silente» puede detectarse con registros ECG ambulatorios durante 24 h y puede aportar una estimación cuantitativa de la frecuencia y la duración de los episodios de isquemia, su sensibilidad en la detección de la enfermedad coronaria es mucho menor que la del ECG del ejercicio.

Resonancia magnética cardíaca de esfuerzo (cap. 56)

Cada vez son más los centros que disponen de RMC de perfusión con provocación farmacológica, que puede ampliar las posibilidades diagnósticas en la detección de la presencia de cardiopatía estructural, además de la sospecha de enfermedad coronaria. La RMC con contraste de gadolinio es la forma más precisa de diagnosticar la cicatriz de un IM previo (v. fig. 56-17).

Radiografía de tórax

Salvo que haya antecedentes de IM previo, insuficiencia cardíaca o cardiopatía estructural, la radiografía de tórax (cap. 56) suele ser normal en pacientes con angina crónica o con cardiopatía isquémica estable. Si se observa una dilatación de la silueta cardíaca, suele ser indicativo de IM previo con dilatación del VI y remodelado cardíaco. Otras causas de cardiomegalia son la hipertensión de larga evolución, las valvulopatías concomitantes, el derrame pericárdico o la miocardiopatía no isquémica.

Angiografía coronaria por tomografía computarizada

La angiografía coronaria por tomografía computarizada (ACTC; cap. 56) es un método muy sensible para detectar la calcificación coronaria (v. fig. 56-10) que se asocia estrechamente a la ateroesclerosis coronaria y que también permite obtener una angiografía no invasiva de la porción proximal de las arterias coronarias. Aunque la calcificación coronaria es un hallazgo muy sensible (del 90% aproximadamente) en pacientes con enfermedad coronaria, la especificidad en la identificación de pacientes con enfermedad coronaria obstructiva es mucho menor (del 50% aproximadamente). Debido a la posibilidad de obtener resultados falsos positivos, en la actualidad la ACTC no se recomienda en el cribado sistemático en caso de sospecha de enfermedad coronaria obstructiva en personas de bajo riesgo (riesgo de episodios coronarios a los 10 años < 10%). En cambio, el cribado selectivo de pacientes de riesgo intermedio puede ser razonable, ya que una puntuación alta de calcio hace que ciertas personas sean reclasificadas como de alto riesgo y, por consiguiente, sometidas a modificación más intensa de los factores de riesgo.[5] La ACTC también se acopla a pruebas de imagen de PET, en un aparato de PET y tomografía computarizada híbrido que ofrece una valoración cuantitativa de la anatomía coronaria, el flujo sanguíneo miocárdico regional y el metabolismo cardíaco.

Angiografía coronaria diagnóstica

A pesar de la incesante evolución de las pruebas diagnósticas no invasivas, la angiografía coronaria invasiva (cap. 57) sigue siendo la norma para la definición anatómica de la enfermedad coronaria. En pacientes con diagnóstico clínico de cardiopatía isquémica estable a quienes se practica una angiografía coronaria se observa una reducción del diámetro de la luz del 70% o más en una, (aproximadamente el 25%), dos (cerca del 25%) o las tres (aproximadamente el 25%) de las arterias coronarias epicárdicas, en aproximadamente el 75% de los casos; otro 5-10% de los pacientes presentan obstrucción del tronco de la coronaria izquierda, y el 15-20% restante no presenta obstrucciones coronarias que limiten el flujo. Estos datos subrayan el mantenimiento del papel de la angiografía coronaria con fines diagnósticos (tabla 71-7), pero la angiografía también es útil para estratificar

TABLA 71-7 ANGIOGRAFÍA CORONARIA PARA EL DIAGNÓSTICO Y LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES CON ANGINA CRÓNICA Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE

PARA LA INDICACIÓN DIAGNÓSTICA INICIAL
Recomendado basándose en la evidencia o por consenso general
Pacientes con sospecha de angina y demostración de riesgo intermedio-alto, isquemia de moderada a intensa en pruebas no invasivas o con un patrón de angina cambiante que sobreviven a una muerte cardíaca súbita o a una arritmia ventricular grave
Peso de la evidencia u opinión a favor
Diagnóstico incierto después de una prueba no invasiva, en el caso de que el beneficio de un diagnóstico más preciso justifique los riesgos y el coste de la angiografía coronaria
Incapacidad de someterse a una prueba no invasiva por discapacidad, enfermedad u obesidad mórbida
Necesidad laboral de un diagnóstico definitivo
Sospecha de causa no ateroesclerótica de isquemia miocárdica
Sospecha de espasmo coronario
Alta probabilidad de enfermedad de tronco izquierdo o de tres vasos antes de la prueba
Hospitalización recurrente por dolor torácico sin diagnóstico definitivo
Deseo personal irrefrenable de diagnóstico definitivo con probabilidad de EC algo más que baja
No recomendado
Enfermedades simultáneas significativas en pacientes en quienes el riesgo de la arteriografía coronaria supera a las ventajas de la intervención
Deseo personal irrefrenable de diagnóstico definitivo con probabilidad de EC baja
PARA LA ESTRATIFICACIÓN O LA INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO INICIALES
Recomendado basándose en la evidencia o por consenso general
Con angina estable crónica discapacitante (clases III y IV de la CCS) a pesar del tratamiento médico
Con criterios de alto riesgo en la prueba no invasiva, con independencia de la gravedad de la angina
Pacientes con angina que han sobrevivido a una muerte súbita de origen cardíaco o a una arritmia ventricular grave
Angina y síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva
Datos clínicos que indican una gran probabilidad de EC severa
Peso de la evidencia u opinión a favor
Disfunción ventricular izquierda significativa (FE < 45%), angina de clases I o II de la CCS e isquemia demostrable pero sin llegar a los criterios de alto riesgo en la prueba no invasiva
Criterios de alto riesgo indicativos de isquemia en la prueba no invasiva
Información pronóstica inadecuada tras la prueba no invasiva
Características clínicas indicativas de alta probabilidad de EC grave
Angina de clase I o II de la CCS, conservación de la función ventricular izquierda (FE > 45%), sin alcanzar los criterios de alto riesgo en una prueba no invasiva
Angina de clase III o IV de la CCS que mejora a clase I o II con el tratamiento médico
Angina de clase I o II de la CCS pero con intolerancia del tratamiento médico adecuado (efectos secundarios inaceptables)
No recomendado
Angina de clase I o II de la CCS en pacientes que responden al tratamiento médico y que no presentan indicios de isquemia en las pruebas no invasivas
Pacientes que prefieren evitar la revascularización tras recibir una explicación adecuada

CCS = Canadian Cardiovascular Society; EC = enfermedad coronaria; FE = fracción de eyección.
Modificado de Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-158.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el riesgo en pacientes con angina indudable y cardiopatía isquémica. En pacientes con estenosis coronarias menos severas (es decir, del 50 al 70% en la angiografía), la ecografía intravascular coronaria (v. fig. 57-6) puede mejorar sustancialmente la cuantificación de la obstrucción y la vulnerabilidad del ateroma coronario frente a una inestabilidad en el futuro. Alternativamente, un abordaje con un sensor de presión situado antes y después de la estenosis coronaria mide el alcance de esta y determina si hay reducción del flujo funcionalmente significativa (p. ej., con disminución de la reserva fraccional de flujo [RFF] < 0,8]. Esta técnica resulta útil con estenosis coronaria visual límite (50-60%), particularmente si la estenosis delimita un segmento miocárdico isquémico observado en pruebas no invasivas. Una RFF inferior a 0,8 suele considerarse una reducción lo suficientemente importante del flujo coronario para justificar la intervención coronaria percutánea (cap. 74), y reducir los síntomas y la necesidad de revascularización urgente.[A1,A2] En cambio, una RFF de 0,8 o más indica escaso beneficio clínico de la revascularización en caso de estenosis coronaria.

Diagnóstico diferencial de la angina

Muchos trastornos no cardíacos habituales pueden presentar datos clínicos que pueden confundirse con una angina de pecho (v. tabla 51-2). En algunos casos puede ser imposible distinguir los síntomas de los de la cardiopatía isquémica. Por ejemplo, muchos pacientes con angina tienen a la vez trastornos esofágicos (cap. 138), y tanto las molestias de la angina como las esofágicas se alivian con nitroglicerina (cap. 51). Un dato que distingue a la angina de las molestias de origen esofágico es que estas suelen aliviarse con antiácidos, con inhibidores de la bomba de protones o con alimentos.

La costocondritis puede imitar a la angina, pero se suele distinguir por la presencia de dolor bien localizado por palpación. Pero si se aprieta demasiado en la pared torácica anterior al explorar a un paciente con sospecha de angina de pecho se pueden provocar síntomas molestos hasta en personas normales. La radiculopatía cervical puede provocar dolor que se irradia a los hombros, al cuello o a los brazos, y que se puede confundir con la angina. No obstante, habitualmente este trastorno causa un dolor constante que se suele exacerbar al mover o rotar el cuello, y que puede acompañarse de un déficit sensorial focal o de un radiculopatía.

La *hipertensión pulmonar* (cap. 68) puede causar una molestia torácica al esfuerzo, que puede compartir muchas de las características de la angina de pecho. Se cree que la isquemia ventricular derecha con el esfuerzo físico puede ser la causante de la molestia, junto con los síntomas asociados de disnea de esfuerzo, mareo y síncope. Los hallazgos de la exploración física suelen consistir en la palpación de un impulso cardíaco paraesternal, aumento del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco y datos de hipertrofia ventricular derecha en el ECG.

El dolor torácico también puede ser un importante dato clínico de presentación de una embolia pulmonar (cap. 98). Los hallazgos físicos suelen consistir en taquicardia y taquipnea, acentuación del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco y, en ocasiones, galope S_4 derecho. Las molestias pleuríticas apuntan a un infarto pulmonar, mientras que los antecedentes de dolor que se exacerba con la inspiración o la respiración profunda, junto con un roce pleural, suelen ayudar a distinguirla de la angina de pecho.

La *pericarditis aguda* (cap. 77) puede confundirse con la molestia de la angina de pecho, pero la pericarditis tiende a causar un dolor torácico que suele ser agudo, que no se alivia con el reposo ni con la nitroglicerina, que se exacerba con el movimiento o con la respiración profunda y que se asocia a un roce pericárdico que puede ser evanescente. La disección aórtica (cap. 78), que puede presentarse con dolor torácico intenso y agudo, puede confundirse con un IM agudo, pero generalmente no con una angina.

Estratificación del riesgo

Pueden utilizarse criterios clínicos y no invasivos de forma complementaria para afinar el cálculo de que un paciente concreto presente una cardiopatía isquémica estable (tabla 71-8). La edad, el sexo masculino, la diabetes mellitus, un IM previo y la presencia de síntomas de angina predicen la presencia de enfermedad coronaria. La insuficiencia cardíaca y la disfunción VI (generalmente definida como fracción de eyección < 50%), la gravedad y magnitud de la angina, y los síntomas asociados, como la disnea, también son factores predictivos importantes del resultado en la cardiopatía isquémica estable.

La clasificación de la enfermedad coronaria en un solo vaso, dos vasos, tres vasos o del tronco coronario izquierdo sigue siendo la más utilizada (tabla 71-9). La gravedad, la magnitud y la localización del estrechamiento de la luz coronaria aportan información diagnóstica adicional. Por ejemplo, las lesiones de alto grado del tronco izquierdo o sus equivalentes, las porciones proximales de la descendente anterior izquierda y de la circunfleja izquierda, son particularmente amenazadoras. El ensayo SYNTAX permitió clasificar a subgrupos de pacientes con enfermedad coronaria en tres grupos con hallazgos anatómicos que suponen riesgo bajo, moderado y alto, basándose en múltiples características de las lesiones (v. tablas 71-8 y 71-9). Sin embargo, la placa que causa la mayor estenosis crónica no siempre es la que se rompe causando el SCA o el IM agudo.

TABLA 71-8 APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO NO INVASIVA PARA ORIENTAR LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

ALTO RIESGO (TASA DE MORTALIDAD ANUAL > 3%)
Disfunción ventricular izquierda en reposo severa (FEVI < 35%)
Puntuación de alto riesgo en el tapiz rodante (≤ −11)*
Disfunción ventricular izquierda con ejercicio severa (FEVI con ejercicio < 35%)
Gran defecto de perfusión inducido por el esfuerzo (sobre todo si es anterior)
Múltiples defectos de perfusión inducidos por el esfuerzo y de tamaño moderado
Gran defecto de perfusión fijo con dilatación ventricular izquierda o aumento de la captación pulmonar (^{201}Tl)
Defecto de perfusión moderado inducido por el esfuerzo con dilatación ventricular izquierda o aumento de la captación pulmonar (^{201}Tl)
Anomalías de la motilidad de la pared por ecocardiografía (que afecta a más de dos segmentos) que aparece con una dosis baja de dobutamina o con frecuencia cardíaca baja (< 120 latidos/min)
Demostración de isquemia masiva por ecocardiografía de esfuerzo
RIESGO INTERMEDIO (TASA DE MORTALIDAD ANUAL DEL 1-3%)
Disfunción ventricular izquierda en reposo de leve a moderada (FEVI = 35-49%)
Puntuación en tapiz rodante de intermedia a alta (−11< puntuación < 5)*
Defecto de perfusión moderado inducido por el esfuerzo con dilatación ventricular izquierda o aumento de la captación pulmonar (^{201}Tl)
Isquemia limitada en la ecocardiografía de esfuerzo con anomalía de la motilidad de la pared solo con dosis superiores de dobutamina que afectan a dos segmentos o menos
RIESGO BAJO (TASA DE MORTALIDAD ANUAL < 1%)
Puntuación de bajo riesgo en el tapiz rodante (≥ 5)*
Defecto de perfusión miocárdica normal o pequeño en reposo o con el esfuerzo†
Motilidad de la pared normal en la ecocardiografía de esfuerzo, o sin cambios en las anomalías de la motilidad de la pared en reposo durante el esfuerzo†

*Puntuación = (duración del ejercicio en minutos) − (5 × mm de depresión del segmento ST) − (4 × puntuación de la angina), donde 0 = ausencia de angina, 1 = angina no limitante y 2 = angina que obliga a suspender la prueba.
†Aunque los datos publicados son escasos, es probable que los pacientes con estos hallazgos presenten un riesgo bajo en presencia de puntuación de alto riesgo en el tapiz rodante o de disfunción ventricular izquierda en reposo grave (FEVI < 35%).
FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
Tomado de Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159-168.

TABLA 71-9 ÍNDICE DE PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

MAGNITUD DE LA ENFERMEDAD CORONARIA	TASA DE MORTALIDAD A LOS 5 AÑOS (%)*
Enfermedad de 1 vaso, 75%	7
Enfermedad de > 1 vaso, 50-74%	7
Enfermedad de 1 vaso, ≥ 95%	9
Enfermedad de 2 vasos	12
Enfermedad de 2 vasos, ambos ≥ 95%	14
Enfermedad de 1 vaso, ≥ 95% DAI proximal	17
Enfermedad de 2 vasos, ≥ 95% DAI	17
Enfermedad de 2 vasos, ≥ 95% DAI proximal	21
Enfermedad de 3 vasos	21
Enfermedad de 3 vasos, ≥ 95% en al menos 1	27
Enfermedad de 3 vasos, 75% DAI proximal	33
Enfermedad de 3 vasos, ≥ 95% DAI proximal	41

*Suponiendo que solo haya tratamiento médico.
DAI = coronaria descendente anterior izquierda.
Tomado de Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. Task Force 5: stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1007-1019.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento integral de la angina y la cardiopatía isquémica estable (fig. 71-5) engloba diversas técnicas para identificar y tratar las enfermedades asociadas que pueden desencadenar o empeorar la angina y la isquemia (tabla 71-10): identificación de factores de riesgo cardíacos e intervención sobre ellos; aplicación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para la prevención secundaria; tratamiento farmacológico y sintomático de la angina y la isquemia, y revascularización miocárdica mediante intervención coronaria percutánea (ICP) o con injertos de derivación de arteria coronaria (IDAC), cuando esté indicado (tabla 71-11). Todas estas consideraciones conforman una estrategia de tratamiento multidimensional para cada paciente, muchas veces simultáneamente. En cuanto a los fármacos, hay tres clases que se consideran «modificadores de la enfermedad», porque se ha demostrado que reducen la mortalidad y la morbilidad en pacientes con cardiopatía isquémica, preservando la función del VI: antiplaquetarios, como el ácido acetilsalicílico; los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, particularmente

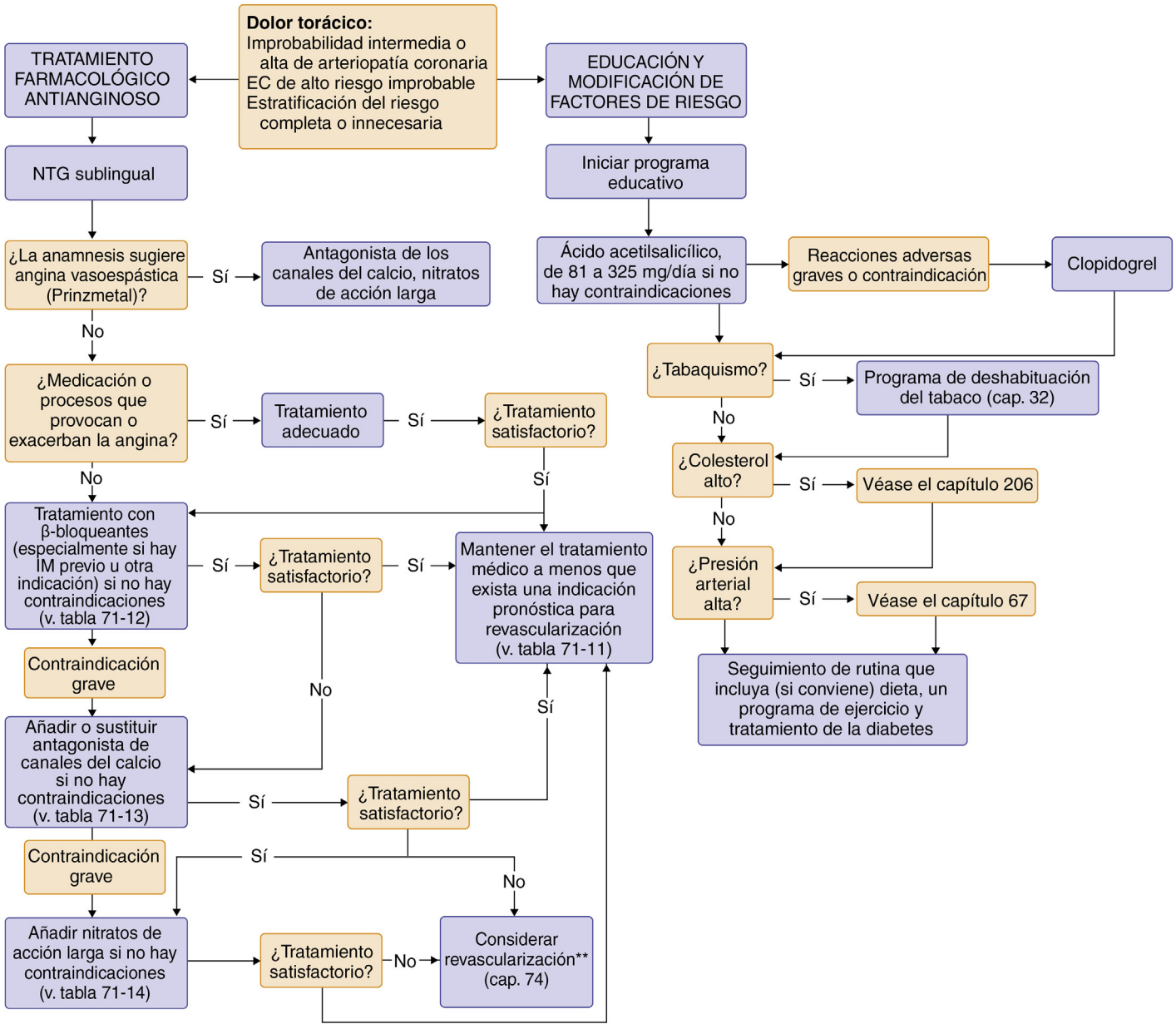

*Procesos que agravan o provocan la angina:

Fármacos:	**Otros problemas médicos:**	**Otros problemas cardíacos:**
Vasodilatadores	Anemia intensa	Taquiarritmias
Tratamiento sustitutivo tiroideo excesivo	Hipertensión incontrolada	Bradiarritmias
Vasoconstrictores	Hipertiroidismo	Cardiopatía valvular (especialmente EA)
	Hipoxemia	Miocardiopatía hipertrófica

**Lo razonable es considerar la posibilidad de una revascularización coronaria en cualquier punto de este proceso, basándose en la anatomía coronaria, la gravedad de los síntomas anginosos y en las preferencias del paciente. No se han demostrado ventajas en la supervivencia asociadas a la revascularización en los pacientes de riesgo bajo con angina crónica estable a menos que se demuestre una afectación del tronco de la arteria coronaria izquierda, una afectación de tres vasos, una EC de dos vasos con una estenosis significativa de la arteria coronaria descendente anterior izquierda proximal; así pues, debe intentarse el tratamiento médico en la mayoría de los pacientes antes de plantear una ACTP o un IDAC.

FIGURA 71-5. Algoritmo para el tratamiento de la angina estable. ACTP = angioplastia coronaria transluminal percutánea; EA = estenosis aórtica; EC = enfermedad coronaria; IDAC = injerto de derivación de arteria coronaria; IM = infarto de miocardio; NTG = nitroglicerina. (Modificado de American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Management of Patients with Chronic Stable Angina. ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines.* Philadelphia: Elsevier Science; 2000.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 71-10 TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANGINA ESTABLE

MEDIDAS GENERALES
Descartar enfermedades agravantes y controlarlas
Enfermedades no cardíacas asociadas
Enfermedades cardíacas asociadas
Uso de fármacos que agravan la anginaDejar de fumar
Asesoramiento dietético sobre peso y control de los lípidos
Pautar ejercicio
Tratamiento para lograr los objetivos
Hipertensión
Lípidos en sangre
Diabetes
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: RECOMENDACIONES DE FARMACOTERAPIA PARA PREVENIR EL IM Y LA MUERTE, Y PARA REDUCIR LOS SÍNTOMAS
Recomendado según la evidencia o por consenso general
Ácido acetilsalicílico en ausencia de contraindicaciones
β-bloqueantes como tratamiento inicial en ausencia de contraindicaciones en pacientes con o sin IM previo
IECA en todos los pacientes con enfermedad coronaria que además presenten diabetes o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
Tratamiento de reducción de las lipoproteínas de baja densidad en pacientes con sospecha o certeza documentada de enfermedad coronaria y colesterol LDL > 130 mg/dl, con un objetivo de LDL de menos de 100 mg/dl
Nitroglicerina sublingual o en espray para el alivio inmediato de la angina
Antagonistas del calcio o nitratos de larga duración como tratamiento inicial para reducir los síntomas cuando los β-bloqueantes están contraindicados
Antagonistas del calcio o nitratos de larga duración combinados con β-bloqueantes cuando el tratamiento inicial con β-bloqueantes no es satisfactorio
Antagonistas del calcio o nitratos de larga duración en sustitución de β-bloqueantes cuando el tratamiento inicial con estos produce efectos secundarios inaceptables
Peso de la evidencia u opinión a favor
Clopidogrel cuando el ácido acetilsalicílico está contraindicado
Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos de larga duración en lugar de β-bloqueantes como tratamiento inicial
En pacientes con sospecha o certeza documentada de enfermedad coronaria y colesterol LDL de 100 a 129 mg/dl, existen varias opciones terapéuticas (nivel de evidencia: B)
Tipo de vida o fármacos para reducir el LDL por debajo de 100 mg/dl
Reducción del peso y aumento de la actividad física en personas con síndrome metabólico
Instauración de tratamiento de otros factores de riesgo, lipídicos o no; considerar la utilización de ácido nicotínico o fibratos para la elevación de los triglicéridos o el colesterol HDL bajo
IECA en pacientes con enfermedad coronaria u otra vasculopatía
Utilidad poco clara
Anticoagulación de baja intensidad con warfarina, además del ácido acetilsalicílico
No se recomienda
Dipiridamol
Tratamiento de quelación

EC = enfermedad coronaria; HDL = lipoproteínas de alta densidad; IM = infarto de miocardio; LDL = lipoproteínas de baja densidad.
Tomado de Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1929-1949.

TABLA 71-11 RECOMENDACIONES ACTUALES DE LA REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON ANGINA ESTABLE CRÓNICA

IDAC EN COMPARACIÓN CON TRATAMIENTO MÉDICO
En pacientes con angina de pecho resistente al tratamiento médico está indicada la cirugía de IDAC para mejorar los síntomas
En pacientes con angina de pecho estable desde el punto de vista médico, la cirugía de IDAC está indicada para prolongar la vida en caso de afectación de tronco o de tres vasos (con independencia de la función ventricular) y, posiblemente, para aliviar los síntomas
La cirugía de IDAC puede estar indicada para prolongar la vida en caso de afectación de la porción proximal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (con independencia del número de vasos afectados)
La cirugía de IDAC puede reducir el criterio de valoración compuesto por muerte, infarto de miocardio o ictus en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria extensa de varios vasos (dos a tres), en comparación con el tratamiento médico
ICP EN COMPARACIÓN CON TRATAMIENTO MÉDICO
En el tratamiento inicial de pacientes con cardiopatía isquémica estable, la ICP no reduce el riesgo de muerte, de infarto de miocardio ni de otros acontecimientos cardiovasculares importantes cuando se añade al tratamiento médico óptimo
En pacientes con angina de pecho resistente al tratamiento médico está indicada la ICP para mejorar los síntomas
La ICP puede estar indicada en presencia de isquemia miocárdica severa, con independencia de los síntomas. En pacientes con enfermedad de uno o dos vasos no parece que la ICP mejore la supervivencia en comparación con el tratamiento médico
En ausencia de síntomas de isquemia miocárdica, la ICP no está indicada (solo por la presencia de una estenosis anatómica)
ICP EN COMPARACIÓN CON IDAC
En la enfermedad de un solo vaso, la ICP y la cirugía de IDAC mejoran mucho los síntomas, pero con la ICP es más frecuente tener que repetir la revascularización. Se prefiere la endoprótesis intracoronaria a la ICP convencional, pero hay pocas comparaciones directas con la cirugía de IDAC
Para diabéticos en tratamiento con enfermedad de dos o tres vasos, la cirugía de IDAC es el tratamiento de elección
En pacientes diabéticos, la ICP y la cirugía de IDAC de múltiples vasos son alternativas aceptables. La elección de la ICP o IDAC para el tratamiento inicial depende principalmente de la experiencia local y de las preferencias del paciente y del médico
En general se prefiere la ICP en pacientes de bajo riesgo y la cirugía de IDAC para los de alto riesgo

ICP = intervención coronaria percutánea; IDAC = injerto de derivación de arteria coronaria.

los de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), y los hipolipidemiantes eficaces, en especial las estatinas. Se ha demostrado que otros tratamientos, como nitratos, β-bloqueantes, antagonistas del calcio y ranolacina, reducen la isquemia miocárdica, mejoran o evitan la angina y potencian la capacidad de ejercicio, pero no que reduzcan la mortalidad con cardiopatía isquémica estable.

Tratamientos modificadores de la enfermedad

Es esencial prestar mucha atención al tipo de vida y al tratamiento de los factores de riesgo coronario (fig. 71-6). Estas estrategias de prevención secundaria pueden reducir el riesgo de enfermedad coronaria, su morbilidad y su mortalidad.

Fármacos que modifican el metabolismo de los lípidos

Por cada 1% de aumento de la concentración de colesterol LDL se observa un aumento del riesgo de acontecimientos coronarios del 2 al 3% (cap. 52). En ensayos clínicos aleatorizados de grandes dimensiones en pacientes con cardiopatía isquémica se ha demostrado que las estatinas producen una reducción uniforme y significativa de la mortalidad y de los acontecimientos cardíacos (cap. 206). Normalmente, los pacientes con angina estable deben recibir tratamiento con estatinas[3,6-8] (v. tabla 206-5). Las directrices estadounidenses recientes recomiendan tratamientos con dosis elevadas de estatinas (p. ej., atorvastatina, hasta 80 mg al día) sin control de las concentraciones de LDL.[8] En comparación, las directrices europeas[7] aconsejan disminuir estas concentraciones como mínimo hasta menos de 100 mg/dl y, a menudo, a menos de 70 mg/dl.[A3]

A pesar del vínculo epidemiológico de las LDL con los episodios coronarios, no se ha constatado que otros hipolipidemiantes aporten el beneficio clínico previsible según sus efectos. Por ejemplo, los secuestradores de ácidos biliares plantean problemas a los pacientes que los toman de forma crónica y no han mostrado un beneficio clínico en consonancia con su acción hipolipidemiante. No obstante, se emplean en caso de intolerancia a las estatinas o si no se cumplen los objetivos de LDL solo con estatinas (cap. 206), especialmente en pacientes con riesgo por SCA previo, IM o enfermedad arterial periférica o cerebral. El gemfibrocilo, un fibrato administrado en dosis de 1.200 mg al día, reduce el IM mortal y no mortal en hombres con enfermedad coronaria y concentraciones normales de colesterol LDL, que además presenten concentración baja de colesterol HDL y elevación de triglicéridos. Sin embargo no se ha demostrado que los fibratos reduzcan los episodios cardíacos en diabéticos cuando se añaden a las estatinas,[A4] ni la mortalidad global, a pesar de la disminución de los episodios cardiovasculares importantes en aproximadamente un 10%[A5]. De manera similar, la ezetimiba reduce el colesterol LDL, pero no hay estudios que indiquen que reduce los episodios cardíacos o la mortalidad.

Epidemiológicamente, cada reducción del colesterol HDL en 1 mg/dl se asocia a un aumento del 2-3% del riesgo de IM y de muerte por causas cardíacas. Sin embargo, el tratamiento farmacológico que eleva las concentraciones de HDL con niacina o inhibidores de la transferencia de ésteres de colesterilo ha resultado sistemáticamente desalentador.[A6,A7]

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

La administración de IECA (v. tabla 67-7) reduce los acontecimientos cardíacos, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en pacientes con factores de riesgo de enfermedad coronaria o que ya hayan sido diagnosticados,[A8] como los pacientes de alto riesgo con enfermedades vasculares o con diabetes y los pacientes con enfermedad coronaria estable sin

booksmedicos.org

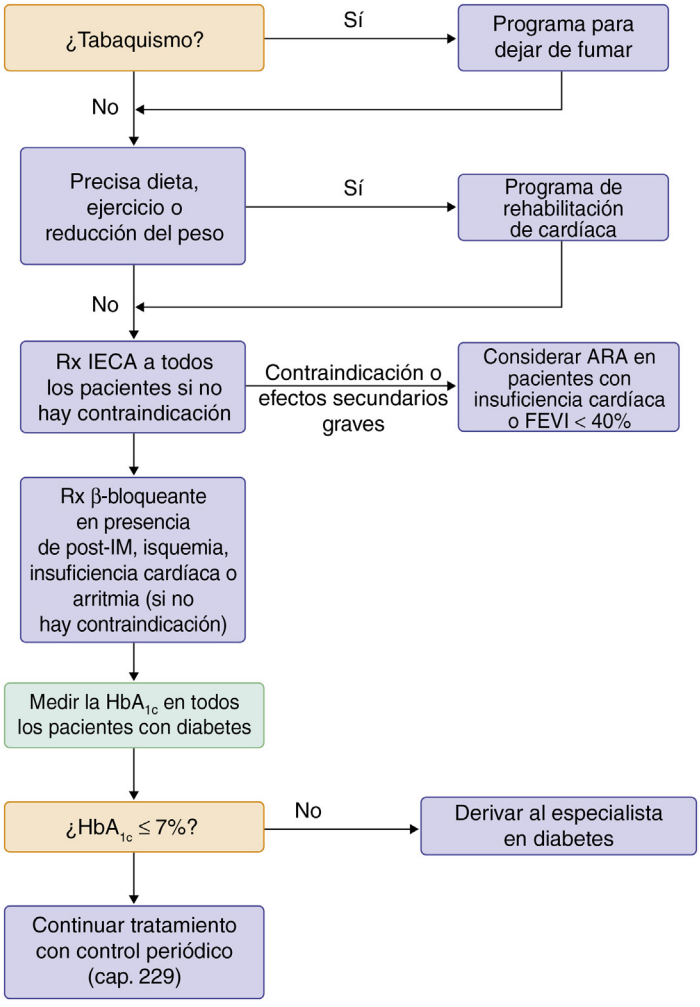

FIGURA 71-6. Orientación sobre las intervenciones en el tipo de vida y en la farmacoterapia. ARA = antagonista del receptor de angiotensina; IECA = inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}; IM = infarto de miocardio; Rx = prescripción.

datos clínicos de insuficiencia cardíaca. Por el contrario, no parece que los IECA reduzcan los futuros acontecimientos cardíacos en pacientes que han tenido un IM con función del VI conservada. Se ignora si los bloqueantes del receptor de angiotensina tienen efectos similares en los pacientes con angina crónica y cardiopatía isquémica estable.

Antiplaquetarios y anticoagulantes

El ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos en un 33% en pacientes con angina estable. La reducción de los acontecimientos vasculares es equivalente con dosis de 75 a 150 mg al día y de 160 a 325 mg al día, pero las dosis diarias de menos de 75 mg no son tan beneficiosas.[A9] Por eso, si no hay contraindicaciones, debe administrarse sistemáticamente ácido acetilsalicílico en dosis de 75 a 325 mg una vez al día a todos los pacientes con angina y cardiopatía isquémica estable.

El clopidogrel (cap. 38), que es la tienopiridina que más se utiliza en el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria, ha demostrado su eficacia cuando se combina con el ácido acetilsalicílico para reducir el criterio de valoración compuesto por muerte, IM o ictus (accidente cerebrovascular) en pacientes con SCA y en los sometidos a ICP, especialmente con endoprótesis liberadoras de fármaco (caps. 72 y 74). La pauta habitual consiste en una dosis inicial de 300 a 600 mg por vía oral, seguida por una dosis de mantenimiento de 75 mg/día. No obstante, en pacientes con angina y cardiopatía isquémica estable, la adición del clopidogrel al ácido acetilsalicílico en dosis bajas (de 75 a 162 mg/día) no reduce el criterio de valoración compuesto principal de IM, ictus o muerte por causas cardiovasculares,[A10] por lo que el clopidogrel debe reservarse para pacientes que no toleren el ácido acetilsalicílico, que hayan tenido un episodio coronario agudo (cap. 72) o a quienes se haya implantado una endoprótesis (cap. 74). El prasugrel y el ticagrelor están aprobados en pacientes con SCA y en los que se someten a una ICP con implantación de endoprótesis, pero todavía no se han estudiado en el tratamiento médico de pacientes con angina crónica y enfermedad coronaria estable.

Por lo general, la warfarina es tan eficaz como el ácido acetilsalicílico en la prevención de los episodios coronarios en pacientes con angina, y se prefiere al ácido acetilsalicílico para pacientes con fibrilación auricular concomitante (cap. 64), pero se asocia a un aumento del riesgo de hemorragia. El tratamiento de combinación con warfarina y ácido acetilsalicílico es superior al tratamiento con ácido acetilsalicílico solo si el índice normalizado internacional se mantiene por encima de 2 pero el beneficio de la combinación debe contrastarse con un riesgo de hemorragia de 1 por 100 pacientes-año.[A11] Los inhibidores del factor Xa (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán), aprobados para tratar la enfermedad tromboembólica venosa y prevenir la embolia sistémica (cap. 38) en pacientes con fibrilación auricular no valvular, aún no se han probado en pacientes con cardiopatía isquémica estable.

Fármacos para reducir la angina y la isquemia

El objetivo del tratamiento de la angina es reducir los síntomas de isquemia cardíaca y mejorar la calidad de vida. Los β-bloqueantes, que impiden que las catecolaminas se unan al receptor β-adrenérgico, reducen la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, con lo que disminuyen también el trabajo miocárdico, la demanda miocárdica de oxígeno y los síntomas de isquemia y de angina. Los β-bloqueantes reducen el umbral isquémico y retrasan o evitan el inicio de la angina con el ejercicio. Los β-bloqueantes reducen también la tasa de acontecimientos cardíacos recurrentes y la muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que han sufrido un IM, pero no se han realizado ensayos controlados con placebo en pacientes con angina. Todos los β-bloqueantes parecen ser igualmente eficaces en pacientes con angina estable crónica (tabla 71-12). La dosis del β-bloqueante debe ajustarse hasta lograr que la frecuencia cardíaca en reposo sea de 50-60 latidos/min, en función de la tolerancia del paciente.

Los *antagonistas del calcio* (tabla 71-13) reducen la poscarga por sus efectos de vasodilatación periférica, y de esa forma reducen el trabajo miocárdico y la demanda miocárdica de oxígeno. Los antagonistas del calcio reducen también la resistencia vascular coronaria e inhiben el vasoespasmo coronario impidiendo la contracción del músculo liso de las arterias coronarias. Esta favorable reducción de la demanda miocárdica de oxígeno, junto con un aumento del aporte miocárdico de oxígeno, logra reducir la angina y la isquemia. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, como el verapamilo y el diltiacem, también reducen la frecuencia cardíaca. Por otro lado los antagonistas del calcio dihidropiridínicos, como el amlodipino, tienen más efecto en el músculo liso vascular y son mejores vasodilatadores arteriales coronarios, por lo que pueden tener ventajas en pacientes hipertensos con angina. En ensayos clínicos aleatorizados, los antagonistas del calcio y los β-bloqueantes suelen ser más eficaces para aliviar el dolor, prolongar el tiempo hasta el inicio de la angina y el tiempo hasta la depresión del ST isquémica durante el ejercicio. Como no se ha demostrado que los antagonistas del calcio reduzcan la muerte o el IM en pacientes con cardiopatía isquémica estable o previamente inestable, estos fármacos suelen utilizarse en pacientes que no toleran los β-bloqueantes o que precisan más fármacos para controlar sus síntomas. Cuando se utilizan antagonistas del calcio con β-bloqueantes, hay que tener cuidado para no causar una bradicardia sintomática con el verapamilo y el diltiacem. Cuando se utilizan antagonistas del calcio solos suele preferirse el diltiacem, porque los antagonistas del calcio dihidropiridínicos pueden aumentar la frecuencia cardíaca.

Los *nitratos* (tabla 71-14) se siguen recetando mucho para el tratamiento de la angina, y son eficaces cuando se administran por vía sublingual, oral o tópica. Actúan como vasodilatadores penetrando en el músculo liso vascular, donde se metabolizan en óxido nítrico, que relaja el músculo liso vascular, como el de las arterias coronarias. Estos efectos reducen la angina mediante la mejora del flujo sanguíneo coronario. Los nitratos reducen también la precarga debido a sus efectos venodilatadores, con una reducción resultante de la presión telediastólica en el VI y de la tensión de la pared, lo cual, a su vez, reduce la demanda subendocárdica de oxígeno. Cuando se utilizan en pacientes con angina estable, los nitratos mejoran la tolerancia al ejercicio, el tiempo hasta el inicio de la angina y la depresión del segmento ST durante la prueba de ejercicio en tapiz rodante. Los nitratos de larga duración, que a menudo se combinan con β-bloqueantes y antagonistas del calcio, tienen efectos antianginosos y antiisquémicos aditivos en pacientes con cardiopatía isquémica estable. La nitroglicerina por vía sublingual o con pulverizador bucal puede terminar con una crisis de angina y puede utilizarse en la prevención de la angina de esfuerzo. Los nitratos de larga duración administrados por vía oral o transdérmica se utilizan para prevenir la angina y para mejorar la tolerancia del ejercicio. Para evitar la tolerancia o taquifilaxia frente a los nitratos, se recomienda dejar de administrarlos durante 8 a 12 h al día. La nitroglicerina y los nitratos pueden causar cefalea inducida por vasodilatación, reducción de la presión arterial y, con menos frecuencia, hipotensión grave con bradicardia debido a la activación del reflejo vagal de Bezold-Jarisch. Como quiera que la vasodilatación de la nitroglicerina aumentan muchísimo en intensidad y duración en presencia de los inhibidores de la fosfodiesterasa sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo, estos fármacos no deben utilizarse a la vez que los nitratos.

La *ranolacina* (que se empieza a administrar en dosis de 500 mg dos veces al día y se ajusta hasta una dosis máxima de 1.000 mg dos veces al día) actúa reduciendo la sobrecarga de calcio intracelular en los miocitos isquémicos, mediante la inhibición de la corriente de entrada de sodio tardía. El efecto neto de la reducción de la corriente de sodio tardía es una reducción de la tensión de la pared del VI y de la demanda miocárdica de oxígeno, de forma que se reducen la angina y la isquemia. La ranolacina aumenta la tolerancia al ejercicio de los pacientes con angina estable, reduce los episodios de isquemia recurrente y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 71-12 USO CLÍNICO DE LOS β-BLOQUEANTES

COMPUESTO SEGÚN ACTIVIDAD DEL RECEPTOR	ACTIVIDAD SIMPATICOMIMÉTICA INTRÍNSECA*	EFECTO ESTABILIZADOR DE LA MEMBRANA	SEMIVIDA (h)	EXCRECIÓN	USO
β_1 Y β_2					
Propranolol	–	++	1-6	Hepática	20 a 80 mg dos o tres veces al día
Propranolol de larga duración	–	++	8-11	Hepática	80 a 360 mg/día
Nadolol	–	–	40-80	Renal	40 a 80 mg/día
Pindolol	+	+	3-4	Renal	2,5 a 7,5 mg tres veces al día
Sotalol	–	–	7-18	Renal	40 a 160 mg dos veces al día
Timolol	–	–	4-5	Hepática-renal	10 a 15 mg dos veces al día
SELECTIVO β_1					
Acebutolol	+	+	3-4	Hepática	200 a 600 mg dos veces al día
Atenolol	–	–	6-9	Renal	50 a 200 mg/día
Bisoprolol	–	–	9-12	50% renal	5 a 20 mg/día
Metoprolol	–	–	3-7	Hepática	50 a 200 mg dos veces al día
Metoprolol de larga duración	–	–	14-25	Hepática	100 a 400 mg
Esmolol	–	–	4,5 min	Esterasas eritrocíticas	Bolo de 500 µg/kg 50 a 300 µg/kg/min i.v.
β_1, β_2, α_2					
Labetalol	+	–	6	Hepática	200-600 mg dos veces al día
Carvedilol	–	+	6-10	Hepática	2,5 a 25 mg dos veces al día

Tomado de Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

TABLA 71-13 PROPIEDADES DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO EN EL USO CLÍNICO

FÁRMACOS	DOSIS HABITUAL	SEMIVIDA DE ELIMINACIÓN (h)	EFECTO HEMODINÁMICO		EFECTOS SECUNDARIOS
			FC	RVP	
DIHIDROPIRIDINAS					
Nifedipino PA*	10 a 40 mg dos veces al día	10	↑↑	↓↓↓	Hipotensión, mareo, rubefacción, edema, estreñimiento
Nifedipino XL*	30 a 120 mg/día	24	↑	↓↓	
Amlodipino	2,5 a 10 mg/día	30-50	=	↓↓↓	Cefalea, edema
Felodipino	2,5 a 10 mg/día	11-16	↑	↓↓↓	Cefalea, mareo
Isradipino	2,5 a 10 mg dos veces al día	8	=	↓↓↓	Cefalea, cansancio
Nicardipino	20 a 40 mg tres veces al día	2-4	↑	↓↓↓	
Nicardipino SR*	30 a 60 mg dos veces al día	8-10	↑	↓↓	Cefalea, mareo, rubefacción, edema
Nisoldipino	10 a 40 mg/día	7-12	=	↓↓↓	Como el nifedipino
Nitrendipino	20 mg/día o dos veces al día	5-12	↑	↓↓↓	Como el nifedipino
OTROS					
Bepridil	200 a 400 mg/día	24-40	↓	↓	Arritmias, mareo, náuseas
Diltiacem	30 a 90 mg tres veces al día	4-6	↓	↓	Hipotensión, mareo, bradicardia, edema
Diltiacem CD*	120 a 540 mg/día	—	↓	↓	
Verapamilo	80 a 160 mg tres veces al día	3-8	↓	↓↓	
Verapamilo SR*	120 a 480 mg/día	—	↓	↓↓	Hipotensión, insuficiencia cardíaca, edema, bradicardia

*PA, XL, SR, CD: larga duración.
FC = frecuencia cardíaca; RVP = resistencia vascular periférica.
Tomado de Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

aporta más beneficios antianginosos en pacientes que ya reciben tratamiento antianginoso intensivo con β-bloqueantes y antagonistas del calcio.[A12] No se ha constatado que la ranolacina disminuya las tasas de muerte, IM o isquemia recurrente, en comparación con placebo, en pacientes con angina crónica.[2,6,9]

Tratamiento no farmacológico

La contrapulsación externa potenciada (CPEP) es un tratamiento alternativo para pacientes con angina resistente, que suele consistir en 35 sesiones seguidas (1 h al día; 5 días/semana) durante 7 semanas. No reduce la isquemia en las pruebas de imagen de perfusión miocárdica, y se conocen mal los mecanismos que subyacen a su efecto. Los posibles mecanismos son cambios hemodinámicos duraderos que reducen la demanda miocárdica de oxígeno, la mejora de la perfusión miocárdica por el aumento diastólico del flujo coronario retrógrado y la mejora de la función endotelial. Aunque la CPEP aumentó el tiempo hasta la depresión del segmento ST en la prueba de ejercicio, redujo la angina y mejoró la calidad de vida relacionada con la salud durante 1 año como mínimo en un estudio aleatorizado y doble ciego de pacientes con angina estable crónica, su papel en el tratamiento de la angina sigue sin estar claro.[A13]

Revascularización miocárdica

La revascularización coronaria con ICP o IDAC (cap. 74) prolonga la vida, reduce los episodios cardiovasculares importantes y mejora la salud, la calidad

booksmedicos.org

TABLA 71-14 USO CLÍNICO DE LA NITROGLICERINA Y LOS NITRATOS

	DOSIS	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	INDICACIÓN
NITROGLICERINA			
Sublingual o aerosol bucal	0,15 a 1,5 mg	Alivio de la angina	Antes del dolor o cuando empieza
Pomada	7,5 a 40 mg	8 a 12 h	Profilaxis de la angina
Transdérmica	0,2 a 0,8 mg/h	8 a 16 h	Profilaxis de la angina
Intravenosa	5 a 400 μg/h	Ininterrumpida; se aumentará la dosis en función de las necesidades	Dolor torácico recurrente, hipertensión sistémica, insuficiencia cardíaca izquierda
DINITRATO DE ISOSORBIDA			
Oral	5 a 40 mg tres veces al día	6 a 8 h	Profilaxis de la angina
MONONITRATO 5 DE ISOSORBIDA			
Oral	20 mg dos veces al día	8 a 12 h	Profilaxis de la angina
Oral, liberación lenta	30 a 240 mg/día	12 a 20 h	Profilaxis de la angina

Tomado de Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

de vida y la capacidad funcional en determinados pacientes con cardiopatía isquémica estable crónica que cumplen ciertos criterios anatómicos, como presencia de enfermedad de la coronaria principal izquierda o enfermedad coronaria de tres vasos o multivaso, con fracción de eyección inferior al 50%. En otros pacientes los datos son menos concluyentes.

Comparaciones entre la ICP y el tratamiento médico óptimo

Numerosos ensayos clínicos aleatorizados han comparado la ICP y el tratamiento médico en pacientes con enfermedad coronaria estable y que cumplen los criterios anatómicos citados. En ellos, la ICP mejora los síntomas de angina, pero no reduce el riesgo de muerte, IM u otros episodios cardiovasculares mayores cuando se añade a un tratamiento médico óptimo en el abordaje inicial de pacientes con cardiopatía isquémica estable.[A14-A17] Así pues, un ensayo de tratamiento médico óptimo para controlar los síntomas es justificable y más rentable[10] para pacientes cuya enfermedad coronaria estable no se asocia a características anatómicas en las que la revascularización haya demostrado que prolonga la vida. En pacientes con angina estable y lesiones coronarias con RFF inferior a 0,8 en una o más arterias visualmente estenosadas (estenosis ≥ 50%), la ICP inicial reduce significativamente la necesidad de hospitalización para revascularización de urgencia, aunque no ha demostrado que mejore el criterio de valoración compuesto de muerte o IM.[A1] Dado que la ICP como tratamiento inicial en pacientes con enfermedad coronaria estable no reduce a largo plazo la mortalidad, el IM ni otros episodios cardiovasculares importantes cuando se añade al tratamiento médico óptimo, la farmacoterapia y la modificación del estilo de vida como prevención secundaria de episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria estable pueden ser decisivas.

Comparación entre el IDAC y el tratamiento médico

Los ensayos aleatorizados en los que se compara el IDAC con el tratamiento médico indican que cuanto más grave es la isquemia y mayor es la magnitud de la enfermedad, así como la presencia de disfunción del VI, mejor es la supervivencia con el IDAC que con el tratamiento médico. Los IDAC prolongan la supervivencia en pacientes con enfermedad coronaria del tronco principal izquierdo con independencia de los síntomas, en pacientes con enfermedad coronaria de varios vasos y alteración de la función del VI (fracción de eyección < 50%), y en pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos con afectación de la coronaria descendente anterior izquierda proximal. Parece que los pacientes con gran afectación de múltiples vasos se benefician más de la intervención con IDAC, particularmente si son diabéticos, mientras que la ICP es más adecuada para la enfermedad de uno o dos vasos. Hay que señalar que en estos ensayos aleatorizados se observaron pocas diferencias de mortalidad entre el IDAC y el tratamiento médico al cabo de 1 año, pero que las ventajas del primero sobre el segundo aumentaron en los 3-5 años siguientes. En estos primeros ensayos pocos pacientes recibieron injertos arteriales (que probablemente mejorarían los resultados del IDAC a largo plazo), ácido acetilsalicílico para prevenir la oclusión del injerto, hipolipidemiantes para mitigar la afectación progresiva tardía del injerto o inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Con las mejoras de las técnicas quirúrgicas, la generalización del uso de antiplaquetarios y fármacos modificadores de la enfermedad, y el tratamiento más agresivo de los factores de riesgo en la última década, es posible que las ventajas de la cirugía de IDAC moderna hayan cambiado en relación con el tratamiento médico contemporáneo.

Comparación entre la ICP y el IDAC para la enfermedad coronaria multivaso

En la mayor parte de los ensayos aleatorizados de comparación entre ICP e IDAC en pacientes con enfermedad coronaria multivaso se excluyeron los pacientes con afectación significativa coronaria del tronco izquierdo, y se llevaron a cabo antes de que aparecieran las endoprótesis y otros avances de la tecnología de la ICP, incluidos los tratamientos médicos adyuvantes modernos que cada vez se utilizan más en la clínica. En pacientes con enfermedad de tres vasos grave o enfermedad de la coronaria principal izquierda aleatorizados a IDAC o ICP con endoprótesis liberadora de paclitaxel, el IDAC redujo significativamente el criterio de muerte cardíaca, IM recurrente y revascularización repetida en pacientes con enfermedad multivaso tratados con IDAC, especialmente en pacientes diabéticos.[A18] En un extenso ensayo aleatorizado de pacientes diabéticos con afectación multivaso pero cardiopatía isquémica estable, el IDAC disminuyó sensiblemente la muerte y el IM en comparación con la ICP.[A19]

En resumen, en quienes siguen presentando síntomas a pesar del tratamiento intensivo, o que presentan isquemia sustancial o enfermedad coronaria extensa, está indicada la revascularización con ICP o con cirugía de IDAC, dependiendo de la complejidad anatómica de la enfermedad (v. tabla 71-11; cap. 73). La cirugía de IDAC es claramente superior a la ICP en pacientes sintomáticos con enfermedad de tres vasos o del tronco izquierdo y en pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica estable. Aunque la ICP parece arrojar resultados de supervivencia equivalentes en pacientes de bajo riesgo o con enfermedad de uno o dos vasos, a veces son necesarias intervenciones repetidas.

OTROS SÍNDROMES DE ANGINA

Angina variante o angina de Prinzmetal

El diagnóstico de angina variante o de Prinzmetal se basa en la documentación de una elevación pasajera del segmento ST durante un episodio de dolor torácico en ausencia de estenosis coronaria fija severa. Habitualmente, la angina de Prinzmetal se debe a un espasmo oclusivo sobre una estenosis coronaria que, por lo demás, no limita el flujo sanguíneo de forma significativa. Pero en algunos pacientes no se observan estenosis subyacentes. En algunos pacientes se han descrito el fenómeno de Raynaud y cefaleas migrañosas asociados, lo que indica que el síndrome puede formar parte de un trastorno vasoespástico más generalizado.

El malestar torácico aparece principalmente en reposo, aunque aproximadamente un tercio de los pacientes también pueden presentar dolor durante el ejercicio. El dolor muestra preferencia por despertar al paciente de madrugada, cuando empieza a aumentar la actividad simpática. Suele ser un síndrome cíclico con períodos de exacerbación con episodios repetidos de dolor torácico, que pueden durar segundos o más tiempo y ser intensos, alternando con períodos de síntomas escasos o nulos. Los síntomas suelen mejorar con la nitroglicerina. La elevación del segmento ST que acompaña al dolor implica isquemia transmural debido a la repentina oclusión total de una estenosis no significativa en ausencia de circulación colateral adecuada. La rápida reperfusión posterior puede explicar la elevada prevalencia de arritmias graves con peligro para la vida.

La angiografía coronaria con provocación para evaluar el espasmo, con una inyección de acetilcolina en la coronaria afectada, por ejemplo, suele desencadenar el síndrome. Esta prueba es útil para establecer el diagnóstico y para evaluar la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con angiografía coronaria normal o casi normal, en quienes, por lo demás, el diagnóstico no está claro. En la angina de Prinzmetal se prefieren los antagonistas del calcio dihidropiridínicos (p. ej., amlodipino, de 5 a 10 mg por vía oral al día).

Angina microvascular con angiografía coronaria normal

Puede haber angina aunque las arterias coronarias sean normales, aun después de la provocación con acetilcolina. Una prueba más detallada puede poner de manifiesto un aumento de la resistencia coronaria y la incapacidad de aumentar la resistencia coronaria y el flujo coronario en respuesta a estímulos como el ejercicio, la adenosina, el dipiridamol y la estimulación auricular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los síntomas suelen presentarse en reposo, a menudo asociados a la tensión emocional. Es frecuente que se alternen períodos de exacerbación con períodos sin síntomas. El síndrome es más frecuente en las mujeres, y algunos pacientes presentan una alteración de la percepción del dolor o hipersensibilidad a determinados estímulos.

El diagnóstico precisa de una documentación objetiva de la isquemia basada en las alteraciones del segmento ST y onda T, de una anomalía metabólica, de un defecto pasajero de la perfusión regional, de una nueva anomalía de la motilidad de la pared en el ecocardiograma o de una disfunción endotelial que limita la reserva del flujo sanguíneo. Las anomalías en la vasorreactividad dependiente del endotelio pueden asociarse a defectos de la perfusión miocárdica regional en las imágenes de SPECT y PET.

Los β-bloqueantes pueden ser útiles, sobre todo en presencia de taquicardia relativa, hipertensión o reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el Holter. La nitroglicerina es capaz de aliviar los síntomas en aproximadamente el 50% de los pacientes, y en ocasiones son útiles los nitratos de larga duración o los antagonistas del calcio.

Normalmente el pronóstico es favorable y no es diferente al de la población general de la misma edad, en ausencia de enfermedad coronaria. Pero en algunos estudios se ha indicado que una respuesta isquémica al ejercicio se asocia a un aumento de la mortalidad.

Isquemia miocárdica silente

Hasta el 20% de los pacientes con cardiopatía isquémica pueden no presentar angina. Se suele decir de ellos que presentan isquemia miocárdica silente. Algunos pacientes no presentan ningún síntoma aun con una enfermedad coronaria obstructiva, que puede ser grave. Otros presentan isquemia silente después de un IM previo documentado. La tercera forma, que es la más frecuente, se da en pacientes que muestran las formas habituales de la angina estable crónica, la angina inestable o la angina de Prinzmetal. Cuando se monitoriza a estos pacientes, que suelen presentar episodios de isquemia silente además de la isquemia sintomática, se dice que presentan *angina mixta*. Se calcula que presentan angina mixta aproximadamente un tercio de todos los pacientes tratados con angina, aunque se ha informado de una prevalencia todavía mayor en pacientes diabéticos. En estos pacientes, aproximadamente el 85% de los episodios de isquemia en régimen ambulatorio cursan con dolor torácico, y el 66% de los episodios de angina no se acompañan de depresión del segmento ST, lo que indica que la angina de pecho manifiesta es solo la «punta del iceberg». Los fármacos que reducen o anulan los episodios de isquemia sintomática también reducen o anulan los de isquemia silente.

PRONÓSTICO CON TRATAMIENTO ÓPTIMO

Los tratamiento modernos han mejorado el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica estable, hasta una tasa de mortalidad anual del 1 al 3% y una tasa de episodios isquémicos importantes del 1 al 2%. En la actualidad, la tasa de muerte de origen cardiovascular al cabo de 1 año es del 1,9% (intervalo de confianza [IC] al 95%, 1,7-2,1), con una tasa de mortalidad por todas las causas del 2,9% (IC al 95%, 2,6-3,2) y una tasa del resultado combinado de muerte de origen cardiovascular, IM o ictus del 4,5% (IC al 95%, 4,2-4,8). Incluso en pacientes con angina resistente no candidatos a revascularización, el tratamiento médico actual se asocia a una mortalidad a 1 año de solo el 4% y a una mortalidad a 9 años del 30%.[11]

La angina recurrente es una molestia ulterior frecuente en muchos pacientes con cardiopatía isquémica estable, aun en los inicialmente tratados satisfactoriamente con ICP. Aproximadamente el 30% de los pacientes siguen presentando angina una o más veces por semana, con limitación física y calidad de vida cada vez peores, y casi el 80% de los pacientes que inicialmente recibieron una ICP satisfactoria para la angina crónica siguen tomando uno o más antianginosos al cabo de 1 año.

La selección del tratamiento óptimo exige la comprensión de los posibles riesgos y ventajas de cada tratamiento. En pacientes con síntomas estables en quienes no se haya probado adecuadamente el tratamiento médico (p. ej., 8 a 12 semanas de tratamiento médico múltiple y modificación del estilo de vida) se recomienda empezar por dicho tratamiento médico agresivo. Si la angina o la calidad de vida no mejoran adecuadamente con el tratamiento médico óptimo, se pensará en la revascularización con ICP o IDAC. Ensayos clínicos recientes muestran una convincente ventaja del IDAC sobre la ICP para pacientes con enfermedad de la arteria principal izquierda o de tres vasos y para pacientes diabéticos con enfermedad multivaso. Aunque los resultados de los ensayos aleatorizados deben individualizarse para los pacientes concretos, un enfoque multidisciplinar de la toma de decisiones clínicas permite garantizar el debate íntegro y transparente sobre todas las opciones de tratamiento, a fin de ofrecer a los pacientes las recomendaciones de tratamiento basadas en evidencias más adecuadas ajustadas al nivel de riesgo isquémico y los hallazgos anatómicos coronarios.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve–guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991-1001.

A2. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1208-1217.

A3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.

A4. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-1574.

A5. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-1884.

A6. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-2267.

A7. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203-212.

A8. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006;368:581-588.

A9. Lièvre M, Cucherat M. Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease: an update of the APTC meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:385-391.

A10. Bhatt DC, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717.

A11. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:62S-69S.

A12. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2038-2045.

A13. McKenna C, McDaid C, Suekarran S, et al. Enhanced external counterpulsation for the treatment of stable angina and heart failure: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-90.

A14. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174:232-240.

A15. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-1516.

A16. Investigators BARI. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1600-1606.

A17. Frye R, August P, Brooks M, et al. BARI 2D: a randomized clinical trial of treatment strategies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-2515.

A18. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629-638.

A19. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375-2384.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

72

SÍNDROME CORONARIO AGUDO: ANGINA INESTABLE E INFARTO DE MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

RICHARD A. LANGE Y L. DAVID HILLIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término *síndrome coronario agudo* (SCA) se utiliza para describir todo el espectro de la isquemia miocárdica (angina de pecho inestable) o el infarto (con o sin elevación concomitante del segmento ST). El paciente con *angina inestable* presenta un dolor torácico cardíaco de nueva aparición, que empeora (es decir, más intenso, prolongado o frecuente que los episodios previos de angina) o que se produce en reposo, *sin* datos serológicos de necrosis de miocitos –es decir, sin elevación de las concentraciones séricas de troponina o de la isoenzima MB de la creatina cinasa (CK-MB)–. Si el paciente presenta dolor torácico cardíaco *con* datos serológicos de necrosis miocárdica y sin elevación del segmento ST, se dice que presenta un *infarto de miocardio sin elevación del segmento ST* (IMSEST). Como quiera que la angina inestable y IMSEST se caracterizan por la ausencia de elevación del segmento ST, se conocen de manera conjunta como *SCA sin elevación del segmento ST* o SCASEST (fig. 72-1). Del paciente que presenta dolor torácico agudo de origen cardíaco, datos serológicos de necrosis miocárdica y elevación duradera (> 20 min) del segmento ST se dice que presenta un *infarto de miocardio con elevación del segmento ST* (IMEST) (cap. 73).

booksmedicos.org

Los síntomas suelen presentarse en reposo, a menudo asociados a la tensión emocional. Es frecuente que se alternen períodos de exacerbación con períodos sin síntomas. El síndrome es más frecuente en las mujeres, y algunos pacientes presentan una alteración de la percepción del dolor o hipersensibilidad a determinados estímulos.

El diagnóstico precisa de una documentación objetiva de la isquemia basada en las alteraciones del segmento ST y onda T, de una anomalía metabólica, de un defecto pasajero de la perfusión regional, de una nueva anomalía de la motilidad de la pared en el ecocardiograma o de una disfunción endotelial que limita la reserva del flujo sanguíneo. Las anomalías en la vasorreactividad dependiente del endotelio pueden asociarse a defectos de la perfusión miocárdica regional en las imágenes de SPECT y PET.

Los β-bloqueantes pueden ser útiles, sobre todo en presencia de taquicardia relativa, hipertensión o reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el Holter. La nitroglicerina es capaz de aliviar los síntomas en aproximadamente el 50% de los pacientes, y en ocasiones son útiles los nitratos de larga duración o los antagonistas del calcio.

Normalmente el pronóstico es favorable y no es diferente al de la población general de la misma edad, en ausencia de enfermedad coronaria. Pero en algunos estudios se ha indicado que una respuesta isquémica al ejercicio se asocia a un aumento de la mortalidad.

Isquemia miocárdica silente

Hasta el 20% de los pacientes con cardiopatía isquémica pueden no presentar angina. Se suele decir de ellos que presentan isquemia miocárdica silente. Algunos pacientes no presentan ningún síntoma aun con una enfermedad coronaria obstructiva, que puede ser grave. Otros presentan isquemia silente después de un IM previo documentado. La tercera forma, que es la más frecuente, se da en pacientes que muestran las formas habituales de la angina estable crónica, la angina inestable o la angina de Prinzmetal. Cuando se monitoriza a estos pacientes, que suelen presentar episodios de isquemia silente además de la isquemia sintomática, se dice que presentan *angina mixta*. Se calcula que presentan angina mixta aproximadamente un tercio de todos los pacientes tratados con angina, aunque se ha informado de una prevalencia todavía mayor en pacientes diabéticos. En estos pacientes, aproximadamente el 85% de los episodios de isquemia en régimen ambulatorio cursan con dolor torácico, y el 66% de los episodios de angina no se acompañan de depresión del segmento ST, lo que indica que la angina de pecho manifiesta es solo la «punta del iceberg». Los fármacos que reducen o anulan los episodios de isquemia sintomática también reducen o anulan los de isquemia silente.

PRONÓSTICO CON TRATAMIENTO ÓPTIMO

Los tratamiento modernos han mejorado el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica estable, hasta una tasa de mortalidad anual del 1 al 3% y una tasa de episodios isquémicos importantes del 1 al 2%. En la actualidad, la tasa de muerte de origen cardiovascular al cabo de 1 año es del 1,9% (intervalo de confianza [IC] al 95%, 1,7-2,1), con una tasa de mortalidad por todas las causas del 2,9% (IC al 95%, 2,6-3,2) y una tasa del resultado combinado de muerte de origen cardiovascular, IM o ictus del 4,5% (IC al 95%, 4,2-4,8). Incluso en pacientes con angina resistente no candidatos a revascularización, el tratamiento médico actual se asocia a una mortalidad a 1 año de solo el 4% y a una mortalidad a 9 años del 30%.[11]

La angina recurrente es una molestia ulterior frecuente en muchos pacientes con cardiopatía isquémica estable, aun en los inicialmente tratados satisfactoriamente con ICP. Aproximadamente el 30% de los pacientes siguen presentando angina una o más veces por semana, con limitación física y calidad de vida cada vez peores, y casi el 80% de los pacientes que inicialmente recibieron una ICP satisfactoria para la angina crónica siguen tomando uno o más antianginosos al cabo de 1 año.

La selección del tratamiento óptimo exige la comprensión de los posibles riesgos y ventajas de cada tratamiento. En pacientes con síntomas estables en quienes no se haya probado adecuadamente el tratamiento médico (p. ej., 8 a 12 semanas de tratamiento médico múltiple y modificación del estilo de vida) se recomienda empezar por dicho tratamiento médico agresivo. Si la angina o la calidad de vida no mejoran adecuadamente con el tratamiento médico óptimo, se pensará en la revascularización con ICP o IDAC. Ensayos clínicos recientes muestran una convincente ventaja del IDAC sobre la ICP para pacientes con enfermedad de la arteria principal izquierda o de tres vasos y para pacientes diabéticos con enfermedad multivaso. Aunque los resultados de los ensayos aleatorizados deben individualizarse para los pacientes concretos, un enfoque multidisciplinar de la toma de decisiones clínicas permite garantizar el debate íntegro y transparente sobre todas las opciones de tratamiento, a fin de ofrecer a los pacientes las recomendaciones de tratamiento basadas en evidencias más adecuadas ajustadas al nivel de riesgo isquémico y los hallazgos anatómicos coronarios.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve–guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991-1001.

A2. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1208-1217.

A3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.

A4. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-1574.

A5. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-1884.

A6. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-2267.

A7. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203-212.

A8. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006;368:581-588.

A9. Lièvre M, Cucherat M. Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease: an update of the APTC meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:385-391.

A10. Bhatt DC, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717.

A11. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:62S-69S.

A12. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2038-2045.

A13. McKenna C, McDaid C, Suekarran S, et al. Enhanced external counterpulsation for the treatment of stable angina and heart failure: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-90.

A14. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174:232-240.

A15. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-1516.

A16. Investigators BARI. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1600-1606.

A17. Frye R, August P, Brooks M, et al. BARI 2D: a randomized clinical trial of treatment strategies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-2515.

A18. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629-638.

A19. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375-2384.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

72

SÍNDROME CORONARIO AGUDO: ANGINA INESTABLE E INFARTO DE MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

RICHARD A. LANGE Y L. DAVID HILLIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término *síndrome coronario agudo* (SCA) se utiliza para describir todo el espectro de la isquemia miocárdica (angina de pecho inestable) o el infarto (con o sin elevación concomitante del segmento ST). El paciente con *angina inestable* presenta un dolor torácico cardíaco de nueva aparición, que empeora (es decir, más intenso, prolongado o frecuente que los episodios previos de angina) o que se produce en reposo, *sin* datos serológicos de necrosis de miocitos –es decir, sin elevación de las concentraciones séricas de troponina o de la isoenzima MB de la creatina cinasa (CK-MB)–. Si el paciente presenta dolor torácico cardíaco *con* datos serológicos de necrosis miocárdica y sin elevación del segmento ST, se dice que presenta un *infarto de miocardio sin elevación del segmento ST* (IMSEST). Como quiera que la angina inestable y IMSEST se caracterizan por la ausencia de elevación del segmento ST, se conocen de manera conjunta como *SCA sin elevación del segmento ST* o SCASEST (fig. 72-1). Del paciente que presenta dolor torácico agudo de origen cardíaco, datos serológicos de necrosis miocárdica y elevación duradera (> 20 min) del segmento ST se dice que presenta un *infarto de miocardio con elevación del segmento ST* (IMEST) (cap. 73).

booksmedicos.org

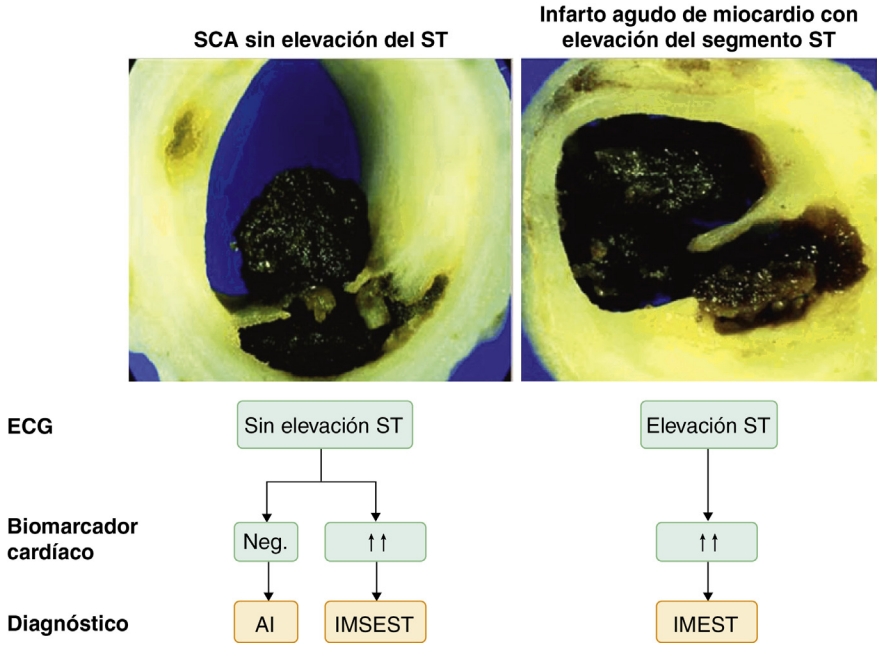

FIGURA 72-1. Síndrome coronario agudo (SCA). Hallazgos sintomáticos, morfológicos, electrocardiográficos (ECG) y serológicos en pacientes con diversos tipos de SCA. Los pacientes con SCA suelen quejarse de dolor torácico. Si la arteria coronaria afectada está totalmente ocluida por un trombo fresco (como se aprecia a la *derecha*), el ECG del paciente muestra elevación del segmento ST; después aumentan los biomarcadores cardíacos y se emite el diagnóstico de infarto de miocardio con elevación del segmento T (IMEST). Si la arteria coronaria está parcialmente obstruida por un trombo fresco (como se aprecia en la *izquierda*), en el ECG del paciente no se observa elevación del segmento ST. Si los biomarcadores cardíacos no aparecen elevados, el diagnóstico es de angina inestable (AI). Si sí lo están, el diagnóstico es de infarto de miocardio sin elevación del segmento T (IMSEST).

EPIDEMIOLOGÍA

Todos los años ingresan más de 1,2 millones de personas por SCA en EE. UU.; aproximadamente dos tercios presentan SCASEST. Más de la mitad de los que presentan SCASEST tienen más de 65 años, y casi la mitad son mujeres. El SCASEST es más frecuente en personas con uno o más factores de riesgo de ateroesclerosis (cap. 52), vasculopatía periférica o un trastorno inflamatorio crónico, como artritis reumatoide, psoriasis o infección.

La mayoría de las personas que presentan SCA tienen el denominado SCA *primario,* que se desencadena por la rotura de una placa ateroesclerótica coronaria, con la consiguiente agregación plaquetaria y formación de trombo que, a su vez, reducen el flujo sanguíneo en la arteria afectada. Con menor frecuencia se presenta el llamado SCA *secundario,* que se debe a un desequilibrio pasajero o continuo entre el aporte y la demanda miocárdicos de oxígeno. Pueden causar reducciones sustanciales del aporte de oxígeno, por ejemplo, la hipotensión arterial sistémica grave, la anemia o la hipoxemia; pueden producir aumentos espectaculares de la demanda de oxígeno, la taquicardia, la hipertensión arterial sistémica grave o la tirotoxicosis. Si se piensa que una persona presenta un SCA secundario el tratamiento, debe dirigirse a corregir la causa subyacente.

BIOPATOLOGÍA

En casi todas las personas con SCASEST, el acontecimiento desencadenante es la rotura o la erosión de una placa ateroesclerótica coronaria, con la consiguiente agregación plaquetaria y formación de trombo, que ocasionan una oclusión subtotal de la arteria afectada.[1] En un paciente concreto con un buen suministro colateral de sangre en la región del miocardio regada por una arteria ocluida, la oclusión trombótica total de la arteria produce un SCASEST y no un IMEST.

En raras ocasiones, el vasoespasmo intenso de un segmento de una arteria coronaria, debido a disfunción endotelial (es decir, angina de Prinzmetal) o a la toma de fármacos (p. ej., cocaína, quimioterápicos o uno de los agonistas del receptor de serotonina «triptanos»), ocasiona el compromiso pasajero o continuo del flujo de sangre en una arteria coronaria, con el resultado de un SCASEST. La disección espontánea de una arteria coronaria, que se da sobre todo en mujeres gestantes antes o después del parto y en pacientes con vasculitis, puede producir un SCASEST.

Rotura de la placa

La rotura o la erosión de una placa ateroesclerótica coronaria (cap. 70) es el acontecimiento inicial en la mayoría de los pacientes con SCASEST. Varios factores pueden intervenir en el deterioro de la cubierta fibrosa protectora que separa el ateroma que se encuentra dentro de la pared del vaso de la luz de la arteria coronaria. La inflamación local y sistémica, los factores mecánicos y los cambios anatómicos contribuyen a la transformación de una placa ateroesclerótica estable en lo que se denomina una placa «vulnerable», cuya rotura desencadena la adherencia, la activación y la agregación plaquetarias, con la ulterior formación de un trombo.

El depósito de lipoproteínas de baja densidad oxidadas en la pared coronaria estimula una respuesta inflamatoria, que da lugar a la acumulación de macrófagos y linfocitos T en el límite de la placa. Estas células inflamatorias segregan citocinas (p. ej., factor de necrosis tisular, interleucina 1, interferón γ) que inhiben la síntesis y el depósito de colágeno, y enzimas (p. ej., metaloproteinasas de la matriz y catepsinas), que fomentan la degradación del colágeno y de la elastina, lo que hace que la cubierta fibrosa suprayacente sea vulnerable a la rotura.

La inflamación sistémica puede intervenir en la rotura de la placa, como se demuestra por la predisposición a presentar SCA de las personas con gingivitis crónica, artritis reumatoide e infección aguda o crónica. Muchas veces los estudios angiográficos y angioscópicos de las arterias coronarias de pacientes con SCA muestran ulceración y trombosis de placas en más de un punto, lo que apunta a la presencia de un proceso inflamatorio sistémico y difuso.

Parece que las características mecánicas y la localización de las placas coronarias influyen en su estabilidad. Por ejemplo, las cubiertas fibrosas delgadas tienen más probabilidades de erosionarse o de romperse que las gruesas. Los puntos con baja tensión de cizallamiento, como las bifurcaciones de los vasos, presentan una reducción de la producción de sustancias vasodilatadoras endoteliales (es decir, óxido nítrico y prostaciclina), aceleración de la acumulación de lípidos y de células inflamatorias, aumento de la degradación de la matriz extracelular y adelgazamiento de la cubierta fibrosa, todo lo cual contribuye a la inestabilidad de la placa.

El análisis histológico detallado de las placas ateroescleróticas en evolución pone de manifiesto una rica neovascularización a consecuencia de la liberación de péptidos angiogénicos como los factores de crecimiento de los fibroblastos, factores de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento placentario, oncostatina M y factor inducible por la hipoxia, que son segregados por los miocitos lisos, las células inflamatorias y las plaquetas. Esta neovascularización contribuye al crecimiento del ateroma y a la circulación de leucocitos, a la hemorragia en la placa y a su desestabilización.

Formación del trombo

Las plaquetas desempeñan un papel crucial en la biopatología del SCA. Tras la erosión o la rotura de una placa «vulnerable», las plaquetas circulantes se *adhieren* a las proteínas subendoteliales expuestas y después se *activan*. Con la activación, las plaquetas cambian su forma discoide por una estrellada, con lo que aumenta la superficie sobre la que puede producirse la formación de trombina. A continuación, las plaquetas liberan el contenido de sus gránulos intracelulares (es decir, tromboxano, serotonina, difosfato de adenosina [ADP], factor de von Willebrand, fibrinógeno) al entorno inmediato y fomentan la vasoconstricción focal del segmento arterial adyacente y la activación de las plaquetas vecinas. También aumentan el número de receptores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa en la superficie plaquetaria y la afinidad de estos por el fibrinógeno circulante. El resultado es la *agregación* plaquetaria, que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se produce cuando el fibrinógeno se une a los receptores de la GPIIb/IIIa de las plaquetas adyacentes, formando un «tapón plaquetario».

Con la formación del tapón plaquetario, el sistema de la coagulación se activa y genera trombina, que es un potente estimulador de la activación y la agregación de las plaquetas. Además, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que se incorpora al trombo. La oclusión coronaria subtotal por este trombo rico en plaquetas compromete el flujo sanguíneo en la arteria afectada, lo que ocasiona un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno en los miocitos abastecidos por la arteria. La embolización distal de los trombos ricos en plaquetas desde el punto de rotura de la placa contribuye a reducir el flujo sanguíneo. Si el desequilibrio entre el aporte y la demanda es pasajero, los miocitos afectados sufren isquemia pero no mueren, porque la isquemia no dura lo suficiente como para causar necrosis. Habitualmente, el paciente se queja de dolor torácico de origen cardíaco en reposo, pero no presenta datos serológicos de necrosis miocárdica, es decir, elevación de las concentraciones séricas de troponina o de CK-MB, por lo que recibe el diagnóstico de *angina inestable*. Pero si el desequilibrio dura lo suficiente, los miocitos isquémicos empiezan a morir y se produce un infarto. El paciente suele quejarse de dolor torácico de origen cardíaco en reposo, y los datos serológicos de necrosis miocárdica confirman el diagnóstico de *IMSEST*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas

El paciente con SCASEST suele quejarse de presión retroesternal, constricción o pesadez, que puede ser intermitente y recurrente o persistente (cap. 51). Si los episodios son intermitentes y recurrentes, cada uno puede durar entre unos minutos y varias horas. El dolor torácico puede irradiarse al brazo izquierdo, al cuello o a la mandíbula, y acompañarse de diaforesis, náuseas, dolor abdominal, disnea o síncope.

No son excepcionales las presentaciones atípicas del SCASEST con malestar torácico agudo o vago, dolor epigástrico, indigestión repentina, cansancio inexplicado o disnea. Estas molestias atípicas se observan con frecuencia en pacientes jóvenes (de 25 a 40 años de edad) y ancianos (> 75 años de edad), mujeres y pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o demencia.

Exploración física

Muchas veces, los hallazgos de la exploración del paciente con SCASEST son normales. A veces, el episodio de SCASEST se acompaña de datos de disfunción ventricular izquierda (cap. 58), como estertores basilares o un galope ventricular, hipotensión o hipoperfusión periférica, o aparecer poco después. Un objetivo importante de la exploración física es descartar otras posibles causas de los síntomas, incluidas causas no cardíacas (p. ej., costocondritis, neumotórax, embolia pulmonar, neumonía) y causas cardíacas no atribuibles a isquemia miocárdica (disección aórtica, pericarditis, hipertensión arterial sistémica grave, arritmias; cap. 51) Por eso las diferencias de la presión arterial entre las extremidades superiores y las inferiores, la reducción de los ruidos pulmonares, los roces pericárdicos y el dolor al palpar el esternón apuntan a diagnósticos distintos del SCASEST. Otros hallazgos de la exploración física, como la elevación de presión arterial, taquicardia, palidez o aumento de la sudoración o temblor, apuntan a trastornos precipitantes, como la hipertensión no controlada (cap. 67), las arritmias (caps. 64 y 65), la anemia (cap. 158) o la tirotoxicosis (cap. 226).

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con sospecha de SCA deben evaluarse cuanto antes porque un diagnóstico rápido y preciso permite iniciar el tratamiento adecuado en el momento oportuno, lo que puede reducir la tasa de complicaciones. La evaluación inicial debe dirigirse a determinar si los síntomas del paciente están causados probablemente por isquemia miocárdica, infarto de miocardio (IM) o algún otro trastorno. La probabilidad del SCA puede calcularse a partir de la anamnesis, la exploración física y el electrocardiograma (ECG) (tabla 72-1). Si se trata de un problema agudo, la presencia o la ausencia de los factores de riesgo de ateroesclerosis tradicionales es mucho menos importante para determinar la presencia o la ausencia de SCA que los síntomas del paciente, los hallazgos del ECG y los datos serológicos de necrosis miocárdica. Por eso, estos factores de riesgo a largo plazo no son esenciales para determinar si el paciente precisa evaluación, hospitalización o tratamiento por SCA.

Las circunstancias que aumentan la probabilidad de que el paciente sintomático esté teniendo isquemia miocárdica o IM son la edad avanzada, el sexo masculino, la diabetes mellitus, la vasculopatía extracardíaca y el dolor torácico que se irradia al brazo izquierdo, el cuello o la mandíbula como síntoma de presentación. Es muy probable que se trate de isquemia miocárdica si los síntomas de angina se acompañan de alteraciones del ECG (es decir, ondas Q, depresión del segmento ST o elevación ≥ 1 mm o inversión de la onda T en varias derivaciones precordiales o elevación de la concentración sérica de troponina o de la CK-MB.

TABLA 72-1 PROBABILIDAD DE QUE LOS SÍNTOMAS Y LOS SIGNOS SE DEBAN A UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO CAUSADO POR LA ROTURA DE UNA PLACA CORONARIA

ALTA PROBABILIDAD
Cualquiera de los siguientes datos
Dolor torácico o en el brazo izquierdo como síntoma principal, de naturaleza similar al de otra angina anterior
Enfermedad coronaria
Demostración de soplo de insuficiencia mitral transitorio, hipotensión, diaforesis o edema pulmonar en la exploración física
Desviación del segmento ST (≥ 1 mm) nueva o transitoria o inversión de la onda T en múltiples derivaciones precordiales
Elevación de la concentración sérica de troponina o de CK-MB
PROBABILIDAD INTERMEDIA
Ausencia de los datos de alta probabilidad y cualquiera de los siguientes
Molestia torácica o en el brazo izquierdo como síntoma principal
Edad > 70 años
Hombre
Diabetes mellitus
Vasculopatía extracardíaca
Ondas Q, depresión del segmento ST (0,5 a 1 mm) o inversión de la onda T > 1 mm) en las derivaciones con ondas R dominantes
Troponina cardíaca o CK-MB normales
BAJA PROBABILIDAD
Ausencia de los datos de probabilidad alta o intermedia, pero que presentan
Síntomas probables de isquemia si el paciente presenta datos de probabilidad intermedia
Consumo reciente de cocaína
Malestar torácico que se reproduce con la palpación
Aplanamiento de la onda T o inversión < 1 mm en derivaciones con ondas R dominantes
Electrocardiograma normal
Concentración sérica normal de troponina o CK-MB

Modificado de Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116:e148-e304.

Es probable que en un paciente con enfermedad coronaria conocida los síntomas típicos se deban a isquemia miocárdica o a IM antes que a otra causa, sobre todo si el paciente confirma que sus síntomas se parecen a los de episodios anginosos anteriores. A la inversa, es poco probable que un paciente joven con ECG normal sin factores de riesgo de ateroesclerosis presente un SCA, aunque se queje de dolor torácico con datos compatibles con isquemia o infarto.

Si se sospecha un SCA, es importante preguntar por el consumo de cocaína y metanfetaminas, sobre todo en pacientes menores de 40 años de edad o con pocos factores de riesgo de ateroesclerosis tradicionales. Estos fármacos pueden aumentar la demanda miocárdica de oxígeno y a la vez reducir el aporte de oxígeno, por el vasoespasmo y la trombosis causados. Si se sospecha que la causa de un SCA son las drogas o que pueden haber contribuido, se considerará la posibilidad de pedir un análisis de orina.

Electrocardiograma

El ECG, que debe obtenerse y estudiarse cuanto antes ante un paciente con sospecha de SCA, es especialmente valioso si se obtiene durante un episodio sintomático. Si el paciente presenta elevación persistente (> 20 min) del segmento ST, debe iniciarse la reperfusión cuanto antes (cap. 73). Las alteraciones transitorias del segmento ST que aparecen durante un episodio sintomático en reposo y desaparecen cuando el paciente está asintomático son muy indicativas de SCASEST. Hasta el 50% de los pacientes con SCASEST presentan depresión (o elevación transitoria) del segmento ST y anomalías de la onda T.

Un ECG completamente normal no descarta la posibilidad de SCASEST; de hecho, aproximadamente el 5% de los pacientes que reciben el alta en urgencias y terminan por recibir un diagnóstico de SCA presentan un ECG normal. Muchas veces la isquemia o el infarto en el territorio de la arteria coronaria circunfleja izquierda escapan a la detección con un ECG de 12 derivaciones convencional, pero se puede detectar con derivaciones derechas (V_{4R} y V_{3R}) o posteriores (de V_7 a V_9). En el paciente cuyo ECG inicial es normal deben obtenerse más ECG en las primeras 24 h y durante los episodios sintomáticos, y deben compararse con ECG anteriores para identificar nuevas alteraciones del segmento ST o de la onda T. A menudo la inversión profunda (> 2 mm) y simétrica de la onda T en las derivaciones de la pared anterior se asocia a una estenosis hemodinámicamente significativa del tronco o la arteria coronaria descendente anterior izquierda.

booksmedicos.org

Biomarcadores séricos

Con los modernos análisis de alta sensibilidad, la troponina (cap. 73) es detectable en sangre a las 2 h del comienzo de los síntomas en pacientes con IM sin elevación del segmento ST.[2] Una concentración de troponina de alta sensibilidad indetectable en la presentación en el hospital reduce la probabilidad de IM agudo a menos del 1%.[3] Con análisis convencionales, las elevaciones de troponina suelen ser detectables a partir de las 4 h siguientes a la necrosis miocárdica, aunque en algunas personas no se detectan hasta pasadas 8 h. Dado que un único resultado negativo de troponina no basta para descartar el IM en pacientes con síntomas recientes, los casos sospechosos de IM se someten a observación, en urgencias o en una unidad de evaluación del dolor torácico, con repetición de la medición de troponina (y del ECG), de 2 a 6 h después o cada vez que se reproduzca el dolor torácico.[4] Las concentraciones de troponina sérica también ayudan a estratificar el riesgo de todos los pacientes con SCA a su llegada al hospital.

Dichas concentraciones pueden medirse con instrumentos de diagnóstico inmediato informatizados a la cabecera del enfermo o con equipos manuales que permitan obtener datos cualitativos rápidamente. La ventaja de los sistemas rápidos, que reducen el tiempo de espera, debe contrastarse con su precio, que es mayor, y con la necesidad de un estricto control de calidad. Además, los resultados de estos aparatos son cualitativos o semicuantitativos y dependen del observador, mientras que el laboratorio central emite información cuantitativa más precisa sobre las concentraciones de los biomarcadores.

Hasta un tercio de los pacientes con SCA cuyas concentraciones séricas de CK-MB son normales presentan concentraciones detectables de troponina T e I, lo que indica que ha habido necrosis miocárdica y establece el diagnóstico de infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. En la actualidad se recomienda utilizar la concentración sérica de troponina para estratificar el riesgo en el momento de la llegada del paciente al hospital.

Pruebas no invasivas

Si se considera que un paciente tiene poca probabilidad de presentar SCA (en función de la anamnesis, la exploración física, el ECG y los biomarcadores séricos), debe hacerse la oportuna prueba de esfuerzo (cap. 51). Aunque la prueba de esfuerzo no permite asegurar ni descartar absolutamente la presencia de enfermedad coronaria, tiene la ventaja de definir también la tolerancia al ejercicio del paciente, lo que facilita la individualización de las decisiones terapéuticas. Por otro lado, la angiografía coronaria con TC multidetector, de elevado valor predictivo negativo (> 98%) para descartar enfermedad coronaria cuando se efectúa y se interpreta en centros experimentados, ayuda a reducir las hospitalizaciones cuando hay hallazgos normales en urgencias en pacientes con riesgo bajo o intermedio de posible SCA.[A1] A la inversa, si se piensa que un paciente tiene riesgo alto de SCA y sigue presentando dolor torácico isquémico típico con alteraciones del ECG o elevación de los biomarcadores cardíacos, no debe prescribirse prueba de esfuerzo ni angiografía coronaria con TC, sino que, antes de la prueba de esfuerzo, se ha de realizar una angiografía coronaria o aplicar tratamiento médico hasta eliminar los síntomas.

Un ecocardiograma puede ser útil en el pacientes con dolor torácico si el ECG no es diagnóstico (es decir, mínimas alteraciones del segmento ST o de la onda T). Si se observa hipocinesia o acinesia del ventrículo izquierdo durante un episodio de dolor torácico que mejora al desaparecer los síntomas, es probable que se trate de isquemia miocárdica. En el paciente con inversión de la onda T anterior con etiología incierta, la hipocinesia de la pared anterior del ventrículo izquierdo apunta a que la alteración de la onda T se debe a estenosis grave de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. La ecocardiografía puede ayudar a evaluar e identificar otras causas de dolor torácico, como miocarditis (cap. 60), disección aórtica (cap. 78) o embolia pulmonar (cap. 98), por lo que se recomienda en pacientes cuyo diagnóstico es incierto.

Angiografía coronaria

Debe realizarse una angiografía coronaria (cap. 57) si se sospecha que el paciente corre alto riesgo de muerte, IM o isquemia recurrente en los días, semanas y meses siguientes (v. más adelante); si tiene isquemia miocárdica espontánea o inducible a pesar del tratamiento médico adecuado, o si tiene una presentación clínica confusa o difícil y la ulterior evaluación no invasiva no es concluyente. Los resultados de la angiografía ayudan a determinar si procede realizar la revascularización y, en su caso, si debe intentarse mediante un injerto de derivación de arteria coronaria o una intervención coronaria percutánea (ICP) (cap. 74).

En pacientes con SCASEST, la angiografía coronaria demuestra un estrechamiento importante del tronco izquierdo en aproximadamente el 15% de los pacientes, de las tres coronarias epicárdicas principales en aproximadamente el 30-35% de los pacientes, en dos de las tres arterias epicárdicas cerca del 20-30% de los pacientes, y de una sola en el 20-30%. Aproximadamente el 15% de los pacientes no presentan estrechamiento coronario de importancia hemodinámica. Es probable que la magnitud de la enfermedad coronaria sea menor en las mujeres con SCASEST que en los hombres, y habitualmente la afectación es mayor en los pacientes con IMSEST que en los pacientes con angina inestable.

Habitualmente, la lesión coronaria responsable del SCASEST (la llamada lesión responsable) es asimétrica o excéntrica, con bordes festoneados o sobresalientes y una base o cuello estrechos. Estos datos angiográficos son reflejo de la rotura de la placa y la formación del trombo. Aunque solo se aprecia claramente un trombo en la angiografía de un tercio de los pacientes con SCASEST, la angioscopia coronaria muestra rotura de la placa con trombo en la mayor parte de los casos. Es interesante señalar que muchas veces la lesión que da origen al SCA no presenta una estenosis grave si se evalúa en angiografías realizadas recientemente; de hecho, dos tercios de las lesiones responsables presentaban antes un estrechamiento del diámetro de la luz inferior al 50% (y, por lo tanto, no se hubieran considerado adecuadas para la revascularización).

Evaluación y clasificación del riesgo

La evaluación inicial del paciente con sospecha de SCA debe centrarse en la evaluación de su riesgo de presentar un acontecimiento isquémico cardíaco agudo (muerte, IM o isquemia recurrente). Los pacientes considerados de bajo riesgo de episodio isquémico cardíaco pueden ser observados en una unidad de dolor torácico durante varias horas, con repetición de la determinación de troponina y el ECG. Si los hallazgos de esa breve evaluación son normales, el paciente puede recibir el alta, y proseguir su evaluación en régimen ambulatorio. Por el contrario, los pacientes cuyo riesgo no sea bajo deben ingresar para su evaluación y tratamiento. (fig. 72-2; v. fig. 51-1)

Una vez hecha la clasificación inicial, las intervenciones terapéuticas se basan en contrapesar el riesgo de presentar acontecimientos adversos en las horas, días, semanas y meses siguientes, teniendo en cuenta la puntuación de riesgo Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) o del algoritmo de evaluación de riesgo Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) frente al riesgo de que el tratamiento médico intensivo ocasione una complicación hemorrágica (tabla 72-2) o de que un procedimiento cardíaco invasivo provoque un acontecimiento adverso. El tratamiento del paciente se adaptará a esta evaluación inicial, para minimizar la probabilidad de que se produzcan acontecimientos adversos.

Aunque los marcadores séricos de necrosis miocárdica suponen solo una de las variables de riesgo TIMI o GRACE, parece que la mera presencia de esta variable permite designar al paciente como de «alto riesgo». Pero aunque la elevación de los marcadores séricos indica necrosis, no informa sobre su causa: en algunos sujetos se produce necrosis miocárdica por enfermedades distintas de la enfermedad coronaria (p. ej., embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión o taquicardia grave, anemia, sepsis). Así, al evaluar al paciente con posible SCA, la elevación de los marcadores cardíacos debe evaluarse junto con otras variables.

La edad se asocia a una mayor incidencia de acontecimientos de isquemia cardíaca relacionados con el SCA y de complicaciones del tratamiento médico intensivo y de las intervenciones cardíacas invasivas. Aunque los ancianos presentan un aumento del riesgo de presentar estas complicaciones relacionadas con el tratamiento, el beneficio absoluto y relativo que obtienen del tratamiento intensivo es mayor que el que obtienen las personas de menos edad. Aparte de esta primera evaluación del riesgo, se evaluarán y se tendrán en cuenta la situación médica y cognitiva general del paciente con SCA, su esperanza de vida y, lo más importante, las preferencias personales.

Una vez establecido el riesgo del paciente con SCA, se inicia el tratamiento, que debe adaptarse al riesgo del paciente de presentar un acontecimiento cardíaco isquémico o una complicación relacionada con el tratamiento (tabla 72-3).[5] Por ejemplo, si se considera que el riesgo de que el paciente presente un acontecimiento isquémico es bajo, el paciente no se beneficia del tratamiento antitrombótico intensivo ni de la angiografía coronaria con revascularización sistemática. Por otro lado, si se considera que ese riesgo es alto, el tratamiento óptimo (con angiografía coronaria y revascularización, en su caso) arroja una sustancial reducción del riesgo de isquemia recurrente e IM del 20-40% y una reducción de la mortalidad del 10% aproximadamente.[A2,A3]

Diagnósticos diferenciales

Varios trastornos cardíacos y no cardíacos, algunos de los cuales pueden poner en peligro la vida del paciente, pueden parecerse al SCASEST. El paciente con embolia pulmonar (cap. 98) suele quejarse de disnea y dolor torácico, y puede presentar alteraciones del ECG y elevación de la concentración sérica de troponina. También hay que pensar en la disección aórtica (cap. 78) y descartarla, porque los tratamientos del SCASEST están contraindicados en los pacientes que la presentan. El ictus (cap. 407) y la hemorragia subaracnoidea (cap. 408) pueden acompañarse de alteraciones del ECG, anomalías segmentarias de la motilidad de la pared del ventrículo izquierdo y elevación de las concentraciones séricas de los biomarcadores. Trastornos cardíacos crónicos subyacentes, como las valvulopatías (es decir, la estenosis y la insuficiencia aórticas) y la miocardiopatía hipertrófica (cap. 60) pueden asociarse a síntomas similares a los del SCASEST, elevación de las concentraciones séricas de biomarcadores y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

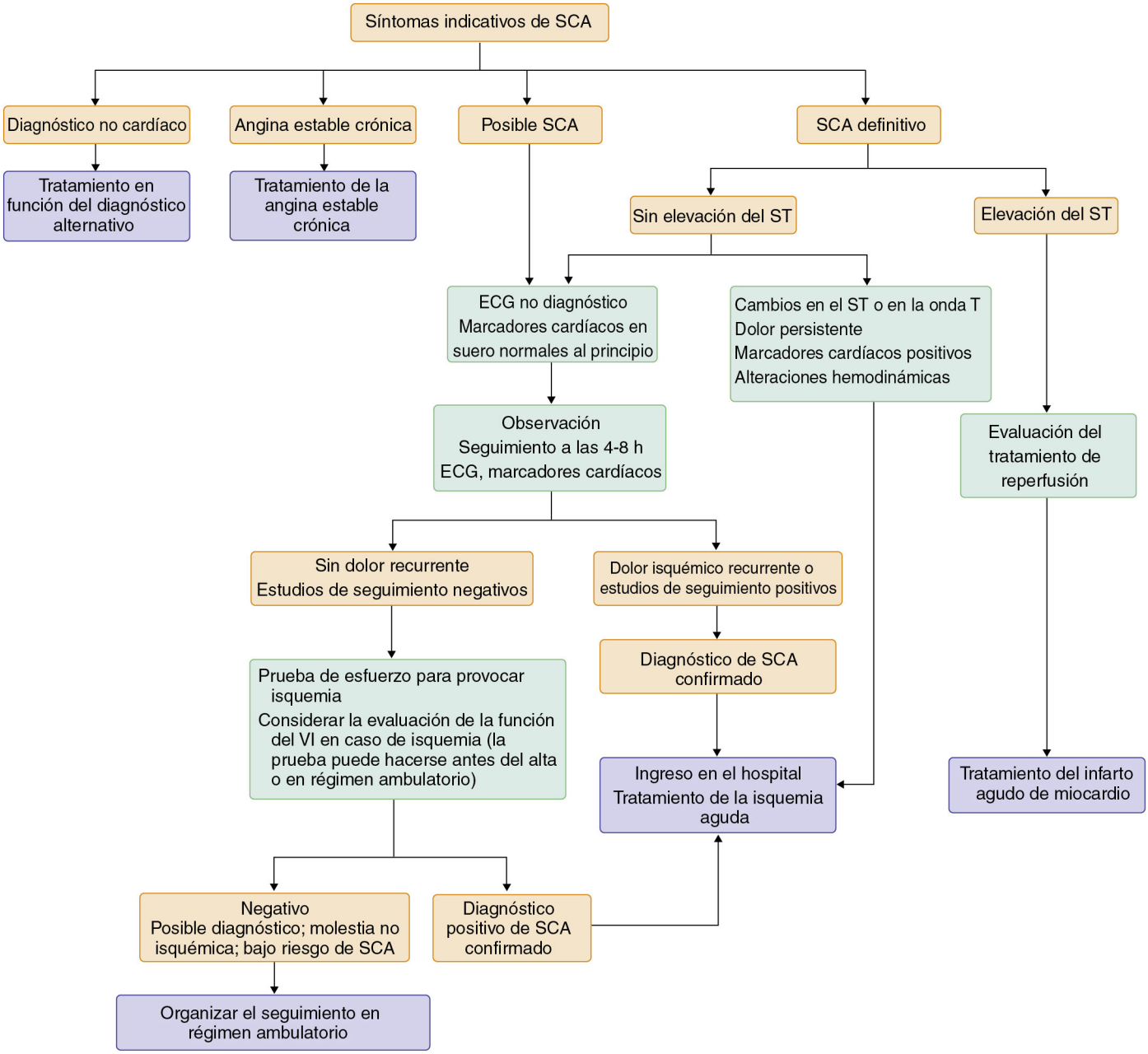

FIGURA 72-2. Clasificación inicial de los pacientes con síntomas indicativos de síndrome coronario agudo (SCA). ECG = electrocardiograma; VI = ventrículo izquierdo. (Modificado de Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2007;116:e148-e304.)

alteraciones del ECG. Muchas veces la miocarditis (cap. 60), la pericarditis (cap. 77) y la miopericarditis ocasionan dolor torácico que se parece a la angina, alteraciones del ECG y elevación de las concentraciones séricas de los biomarcadores. Estos trastornos suelen ir precedidos o acompañados por algo parecido a una gripe o por una infección de las vías respiratorias superiores. Los pacientes con «miocardiopatía de estrés» (síndrome de *takotsubo*) suelen presentar dolor torácico, anomalías del segmento ST y ondas T invertidas profundas, con leves elevaciones de las concentraciones séricas de biomarcadores (cap. 60).

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos del tratamiento del paciente con SCASEST son impedir la recurrencia de la isquemia mediante la corrección del desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdicos de oxígeno; impedir la propagación del trombo y estabilizar la placa «vulnerable». Los antianginosos como la nitroglicerina (v. tabla 71-14), los β-bloqueantes (v. tabla 71-12) y los antagonistas del calcio (v. tabla 71-13) afectan favorablemente al aporte y la demanda miocárdicos de oxígeno, por lo que evitan que se repita la isquemia. Los antiplaquetarios y antitrombóticos retrasan la propagación del trombo, y las estatinas fomentan la estabilización de la placa. Una vez establecido el riesgo del paciente con SCA, se inicia el tratamiento (v. tabla 72-3).

Todos los pacientes con SCASEST, con independencia del nivel de riesgo, deben recibir inmediatamente antianginosos, antiplaquetarios y una estatina, salvo contraindicaciones. Los pacientes de bajo riesgo deben recibir también heparina no fraccionada sin intensificar el tratamiento anticoagulante, porque este aumenta el riesgo de hemorragia sin reducir más el riesgo de un acontecimiento cardíaco isquémico. La angiografía coronaria y la revascularización sistemáticas no aportan beneficio y deben reservarse para pacientes con recurrencia de la isquemia a pesar del tratamiento médico intensivo.

Por el contrario, los pacientes del alto riesgo deben recibir antianginosos, antiplaquetarios, una estatina, anticoagulación intensiva y una angiografía coronaria seguida por revascularización (si está indicada). Si la anatomía coronaria es adecuada, la revascularización reduce la incidencia de isquemia y la recurrencia del IM, y en determinados pacientes (v. más adelante), también mejora la supervivencia.

Tratamiento antianginoso

Nitroglicerina

La nitroglicerina (v. tabla 71-14), que es un venodilatador en dosis bajas y un dilatador arteriolar en dosis más altas, puede impedir la recurrencia de la isquemia en pacientes con angina inestable, pero no se han hecho estudios con potencia

booksmedicos.org

TABLA 72-2 VARIABLES DE RIESGO DE ACONTECIMIENTOS ISQUÉMICOS Y DE COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

VARIABLES DE RIESGO QUE PREDICEN LA MUERTE, EL INFARTO DE MIOCARDIO O LA ISQUEMIA RECURRENTE
Puntuación según el estudio de la trombólisis en el infarto de miocardio (TIMI)*
Edad > 65 años
Tres o más factores de riesgo de ateroesclerosis
Enfermedad coronaria (angiografía coronaria o infarto de miocardio previos)
Dos o más episodios de dolor torácico anginoso en las 24 h previas a la hospitalización
Uso de ácido acetilsalicílico en los 7 días previos a la hospitalización
Desviación del segmento ST ≥ 0,5 mV
Elevación de las concentraciones séricas de troponina o CK-MB
Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)†
Edad
Clasificación funcional de insuficiencia cardíaca
Frecuencia cardíaca
Presión arterial sistólica
Desviación del segmento ST
Paro cardíaco durante la presentación
Concentración sérica de creatinina
Elevación de los marcadores séricos de necrosis miocárdica
FACTORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DEL TRATAMIENTO INTENSIVO‡
Sexo femenino
Edad avanzada
Insuficiencia renal
Peso corporal bajo
Taquicardia
Presión arterial sistólica (alta o baja)
Anemia
Diabetes mellitus

*Las personas con tres o más de estas variables se consideran de «alto riesgo», mientras que quienes presentan ninguna, una o dos se consideran de «bajo riesgo». (Tomado de Diez JG, Cohen M. Balancing myocardial ischemic and bleeding risks in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;103:1396-1402.)

†A cada variable se le asigna una puntuación numérica basada en su valor específico, y las ocho puntuaciones se suman para obtener una puntuación total, que se compara con un nomograma de referencia para determinar el riesgo del paciente. La herramienta de aplicación GRACE está disponible en www.outcomes-umassmed.org/grace. (Tomado de Brieger D, Fox KA, Fitzgerald G, et al. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart.* 2009;95:888-894.)

‡El riesgo de hemorragia se puede calcular con la herramienta www.crusadebleedingscore.org. (Tomado de Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE [Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines] Bleeding Score. *Circulation.* 2009;119:1873-1882.)

estadística suficiente para determinar si reduce el riesgo de IM en esta población de pacientes. En pacientes que se quejan de síntomas recurrentes debe administrarse nitroglicerina por vía sublingual o con pulverizador bucal (0,3-0,6 mg). Los pacientes con dolor torácico mantenido o recurrente deben recibir nitroglicerina por vía intravenosa (5-10 μg/min por sistemas de infusión no absorbible), aumentando la dosis de 10 en 10 μg/min hasta que los síntomas se resuelvan o hasta que aparezcan efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes de la nitroglicerina son cefalea, náuseas, mareo, hipotensión y taquicardia refleja.

Se puede evitar la tolerancia de los nitratos dejando de administrarlos durante un período corto. No debe administrarse nitroglicerina al paciente que ha recibido un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (es decir, sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo) en las 24-48 h previas, porque puede producir hipotensión grave.

β-bloqueantes

Los β-bloqueantes reducen los síntomas y el riesgo de IM en pacientes con SCA que no se encuentran previamente en tratamiento con ellos en el momento del ingreso en el hospital. En pacientes normotensos sin dolor torácico ni taquicardia debe administrarse metoprolol en una dosis inicial de 50 mg por vía oral cada 6-8 h, aumentando la dosis (hasta 100 mg dos veces al día) en función de las necesidades para controlar la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los síntomas. En pacientes de alto riesgo y en pacientes con taquicardia o elevación de la presión arterial sistémica, el metoprolol se administrará inicialmente por vía intravenosa (tres bolos de 5 mg cada uno con 5 min de diferencia), y después de administrará una dosis oral. Un objetivo razonable es que la frecuencia cardíaca sea de 50-60 latidos/min.

No deben administrarse β-bloqueantes a pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, hipotensión, inestabilidad hemodinámica o bloqueo auriculoventricular avanzado. Como la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o vasculopatía periférica toleran los β-bloqueantes sin problema, estos trastornos no deben impedir su uso.

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio, que producen vasodilatación arterial, aumentan el flujo sanguíneo coronario y reducen la presión arterial sistémica. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, como el diltiacem y el verapamilo, reducen la frecuencia cardíaca y se recomiendan en pacientes en los que estén contraindicados los β-bloqueantes o que presenten síntomas persistentes o recurrentes a pesar del tratamiento con nitroglicerina o con un β-bloqueante. El antagonista del calcio preferido es el diltiacem oral (30-90 mg cuatro veces al día del preparado de corta duración o hasta 360 mg una vez al día del preparado de larga duración), porque reduce la incidencia de isquemia miocárdica y de recurrencia del IM en pacientes con SCASEST. El diltiacem está contraindicado en pacientes con disfunción sistólica del VI o con congestión vascular pulmonar. Hay que tener cuidado cuando se combina un β-bloqueante con el diltiacem, porque pueden actuar de manera sinérgica y deprimir la función sistólica del VI y la conducción en los nódulos sinusal y auriculoventricular. No debe administrarse nifedipino de corta duración a pacientes con SCA, salvo que ya reciban un β-bloqueante, porque aumenta el riesgo de muerte. No se han definido los riesgos y las ventajas de las dihidropiridinas de larga duración en pacientes con SCASEST.

Antiplaquetarios

Los pacientes con SCA han de recibir tratamiento antiplaquetario (ácido acetilsalicílico [AAS] y un inhibidor del receptor de ADP) de forma aguda y durante al menos 1 año, salvo que sean alérgicos al AAS o padezcan hemorragia activa. En pacientes con SCASEST, el AAS (cap. 37) reduce el riesgo de muerte o IM en un 50% aproximadamente.[A4] La dosis recomendada es de 75 a 162 mg al día, por tiempo indefinido. La elección del antagonista del receptor de ADP que combinar con el AAS es determinada por las características del paciente (p. ej., riesgo de hemorragia), los costes de medicación y las propiedades farmacológicas del medicamento (v. detalles más adelante). El paciente con alergia o intolerancia al AAS se trata solo con un inhibidor del receptor de ADP (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel [en caso de ICP]).[5]

El *clopidogrel* (cap. 38) es una tienopiridina que bloquea el receptor del ADP $P2Y_{12}$, reduciendo así la activación plaquetaria mediada por el ADP. Su actividad antiplaquetaria es sinérgica con la del AAS, porque ambos inhiben diferentes vías de activación de las plaquetas. El clopidogrel es un profármaco que debe ser metabolizado por el sistema del citocromo P-450 para convertirse en la forma activa. Los polimorfismos de la isoforma CYP2C19 del citocromo P-450, presentes en el 15-20% de las personas, ralentizan el metabolismo del profármaco en la forma activa, con lo que disminuye la magnitud de la inhibición plaquetaria. Los fármacos que son potentes inhibidores de la enzima CYP2C19 (p. ej., omeprazol, esomeprazol, cimetidina, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, etravirina, felbamato, fluoxetina y fluvoxamina) no se administran con clopidogrel, ya que afecta a la metabolización a su forma activa y reduce el efecto antiplaquetario.

En pacientes con SCASEST, la adición de clopidogrel (dosis de carga de 300 a 600 mg, seguidos de 75 mg al día durante al menos 1 año) al AAS reduce el criterio de valoración compuesto por muerte de origen cardiovascular, IM no mortal o ictus en un 20% (reducción del riesgo absoluto del 2,1%) con respecto al tratamiento con AAS solo.[A5] La superioridad de la combinación de AAS y clopidogrel se aprecia en las 24 h siguientes al inicio del tratamiento y persistió durante los 12 meses del estudio, a pesar de un aumento de las hemorragias insignificantes.

El *prasugrel* (cap. 38) es otra tienopiridina con mayor efecto antiplaquetario y un inicio de acción más rápido que el del clopidogrel. En pacientes con SCA a quienes se va a practicar una ICP, la combinación de prasugrel y AAS reduce los acontecimientos isquémicos (es decir, una combinación de muerte de origen cardiovascular, IM no mortal e ictus) en un 20% en comparación con el tratamiento con clopidogrel y AAS (reducción del riesgo absoluto del 2,2%).[A6] No obstante, este beneficio va ligado a un aumento de hemorragia con peligro para la vida del 0,5% y a un aumento del riesgo de hemorragia mortal de un 0,3%. En la actualidad, el prasugrel está aprobado para su utilización en el paciente con SCA a quien se va a practicar una ICP. Combinado con el AAS, se administra en una dosis de carga oral de 60 mg seguida por una dosis de mantenimiento de 10 mg al día. Como quiera que las complicaciones hemorrágicas asociadas al prasugrel son máximas en los pacientes que ya han tenido un ictus o un ataque isquémico transitorio, en los que tienen más de 75 años y en los que pesan menos de 60 kg, debe evitarse su uso en estas personas.

El *ticagrelor* (cap. 38), una tienopiridina que no precisa activación hepática, tiene un inicio de acción más rápido y ejerce una inhibición plaquetaria mayor que el clopidogrel. Es un inhibidor reversible del receptor $P2Y_{12}$, por lo que la función plaquetaria se recupera más rápidamente tras la suspensión que con clopidogrel. En un ensayo aleatorizado en pacientes con SCASEST, la adición de ticagrelor al AAS redujo el criterio de valoración compuesto por muerte vascular, IM no mortal e ictus en alrededor del 15%, en comparación con el tratamiento con clopidogrel y AAS, pero aumentó la hemorragia no relacionada con la intervención en un porcentaje absoluto del 0,7%.[A7] Combinado con AAS, el ticagrelor se administra con una dosis de carga oral de 180 mg, seguidos de dosis de mantenimiento de 90 mg dos veces al día. En pacientes que reciben ticagrelor, la dosis de mantenimiento de AAS ha de ser de 100 mg o menos, y este fármaco no debe emplearse en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal.

Los *inhibidores de la GPIIb/IIIa* (cap. 38) bloquean la agregación plaquetaria en respuesta a todos los posibles agonistas, y son los antiplaquetarios más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 72-3 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

TRATAMIENTO	INICIO	DURACIÓN	DOSIS, VÍA Y DURACIÓN	VENTAJAS EN COMPARACIÓN CON PLACEBO (REDUCE LA INCIDENCIA DE...)
PACIENTE DE BAJO RIESGO				
Antianginoso				
β-bloqueante*	Inmediatamente	Hospitalización ± indefinidamente	Metoprolol, bolos i.v. de 5 mg (3 con 2 a 5 min de diferencia), posteriormente, 50 mg por vía oral dos veces al día ajustado hasta 100 mg dos veces al día, o atenolol, bolo de 5 a 10 mg i.v. y posteriormente, 100 mg al día por vía oral	Isquemia recurrente
Nitroglicerina	Inmediatamente	Hospitalización ± indefinidamente	0,3 a 0,6 mg por vía sublingual o 5 a 10 µg/min i.v. inicialmente, que se aumenta de 10 en 10 µg/min cada 5 min	No se ha estudiado
Diltiacem o verapamilo*	Inmediatamente	Hospitalización ± indefinidamente	30 a 90 mg por vía oral cuatro veces al día o hasta 360 mg de preparado oral de larga duración al día	IM, isquemia recurrente
Hipolipidemiante				
Estatina	Antes del alta del hospital	Indefinidamente	Atorvastatina, hasta 80 mg al día por vía oral	Isquemia recurrente
Antiplaquetario				
Ácido acetilsalicílico	Inmediatamente	Indefinidamente	Dosis inicial de 162 a 325 mg por vía oral; posteriormente, 81 mg al día por vía oral	Muerte, IM
Clopidogrel	Inmediatamente	1 a 12 meses	Dosis inicial de 300 mg por vía oral; posteriormente, 75 mg al día por vía oral	IM, isquemia recurrente
Anticoagulante				
Heparina no fraccionada	Inmediatamente	2 a 5 días	Bolo i.v. de 60 U/kg; posteriormente, 12 U/kg i.v. ajustada hasta alcanzar un TTPa de 50 a 70 s	Muerte o IM (combinado)
PACIENTE DE ALTO RIESGO				
Antianginoso				
β-bloqueante*	Inmediatamente	Hospitalización ± indefinidamente	Metoprolol, bolos i.v. de 5 mg (3 con 2 a 5 min de diferencia), posteriormente, 50 mg por vía oral dos veces al día ajustado hasta 100 mg dos veces al día, o atenolol, bolo de 5 a 10 mg i.v. y posteriormente, 100 mg al día por vía oral	Muerte, IM, isquemia recurrente
Nitroglicerina	Inmediatamente	Hospitalización ± indefinidamente	0,3 a 0,6 mg por vía sublingual o 5 a 10 µg/min i.v. inicialmente, que se aumenta de 10 en 10 µg/min cada 5 min	No se ha estudiado
Diltiacem o verapamilo*	Inmediatamente	Hospitalización ± indefinidamente	30 a 90 mg por vía oral cuatro veces al día o hasta 360 mg de preparado oral de larga duración al día	IM, isquemia recurrente
Hipolipidemiante				
Estatina	Antes del alta del hospital	Indefinidamente	Atorvastatina, hasta 80 mg al día por vía oral	Isquemia recurrente
Antiplaquetario				
Ácido acetilsalicílico *y* Clopidogrel *o* Prasugrel *o* Ticagrelor	Inmediatamente Inmediatamente En el momento de la ICP En el momento de la ICP	Indefinidamente ≥ 12 meses 15 meses 12 meses	Dosis inicial de 162 a 325 mg por vía oral; posteriormente, 81 mg por vía oral Dosis inicial de 300 mg por vía oral; posteriormente, 75 mg al día por vía oral Dosis inicial de 60 mg por vía oral, posteriormente 10 mg al día por vía oral Dosis inicial de 180 mg por vía oral, posteriormente 90 mg dos veces al día	Muerte, IM IM, isquemia recurrente Muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular (combinado)† Muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular (combinado)†
Inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (eptifibatida, tirofibán o abciximab)	En el momento de la ICP	12 a 24 h después de la ICP	Abciximab, bolo i.v. de 0,25 mg/kg, posteriormente, 0,125 µg/kg/min i.v. (máx. 10 µg/min) durante 12 h o eptifibatida, bolo i.v. de 180 µg/kg, seguido por 2 µg/kg/min i.v. durante 18-24 h o tirofibán, 0,4 µg/kg/min i.v. durante 30 min seguido por 0,1 µg/kg/min i.v. durante 12-24 h	IM
Anticoagulantes				
Heparina no fraccionada *o* Enoxaparina *o* Bivalirudina *o* Fondaparinux	Inmediatamente Inmediatamente Inmediatamente Inmediatamente	2 a 5 días; suspender después de la ICP satisfactoria Durante la hospitalización (hasta 8 días); suspender después de la ICP satisfactoria Hasta 72 h; suspender 4 h después de la ICP Durante la hospitalización (hasta 8 días); si se utiliza durante la ICP, debe administrarse con otro anticoagulante con actividad frente al factor IIa	Bolo i.v. de 60 U/kg; posteriormente, 12 U/kg i.v. ajustada hasta alcanzar un TTPa de 50 a 70 s 1 mg/kg por vía subcutánea dos veces al día Bolo i.v. de 0,75 mg/kg, posteriormente 1,75 mg/kg/h i.v. Inyección subcutánea de 2,5 mg una vez al día	Muerte o IM (combinado) IM, isquemia recurrente‡ Hemorragia§ Hemorragia¶

booksmedicos.org

TABLA 72-3 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO *(cont.)*

TRATAMIENTO	INICIO	DURACIÓN	DOSIS, VÍA Y DURACIÓN	VENTAJAS EN COMPARACIÓN CON PLACEBO (REDUCE LA INCIDENCIA DE…)
Tratamiento invasivo				
Angiografía coronaria seguida por revascularización (en su caso)	Hasta 36-80 h después de la hospitalización; en un plazo de 24 h en pacientes de «riesgo muy alto»			IM, isquemia recurrente

*Evítese en el paciente con insuficiencia cardíaca descompensada, hipotensión o inestabilidad hemodinámica.
†En comparación con el clopidogrel.
‡En comparación con la heparina no fraccionada.
§En monoterapia en comparación con la heparina y con la combinación de heparina e inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa.
¶En comparación con la enoxaparina.
ICP = intervención coronaria percutánea; IM = infarto de miocardio; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activada.
Modificado de Lange RA, Hillis LD. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;260:2237-2240.

potentes que existen. Se comercializan tres inhibidores de la GPIIb/IIIa, que deben administrarse por vía parenteral: el abciximab, es el fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal contra el receptor; la eptifibatida, un péptido, y el tirofibán, una molécula peptidomimética.

Los inhibidores de la GPIIb/IIIa reducen la incidencia de acontecimientos isquémicos recurrentes en pacientes con SCASEST a quienes se va a practicar una ICP, pero no en pacientes que reciben tratamiento médico solo. Si se administra un inhibidor de la GPIIb/IIIa a pacientes sometidos a una ICP, debe empezarse a hacerlo en el momento de la angiografía, porque su administración sistemática antes comporta un aumento de riesgo de hemorragia sin mejora de los resultados. Habitualmente, la infusión del inhibidor de la GPIIb/IIIa (v. tabla 72-3) se mantiene en las 12-24 h siguientes a la ICP.

Anticoagulantes

Debe administrarse tratamiento anticoagulante a todos los pacientes con SCA salvo contraindicación, como hemorragia activa. Si se opta por un tratamiento no invasivo orientado según la detección de isquemia, es adecuado utilizar heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux; este último se recomienda en caso de un mayor riesgo de hemorragia. Si se opta por un tratamiento invasivo, son de elección la heparina no fraccionada y la HBPM. Aunque la bivalirudina puede ser preferible en pacientes sometidos a una ICP, no se emplea en el abordaje inicial del SCA.

Heparina

La heparina no fraccionada (cap. 38) ejerce un efecto anticoagulante mediante el aumento de la velocidad de la acción de la antitrombina circulante e impide que el trombo se propague, pero no lisa los trombos existentes. En el paciente con SCASEST, la adición de heparina al AAS reduce la tasa de acontecimientos isquémicos en el hospital (es decir, muerte o IM) en un 33%.[A8]

La heparina no fraccionada se empieza a administrar con un bolo intravenoso de 60 U/kg, seguido por una infusión continua de unas 12 U/kg/h (máximo, 1.000 U/h), que se ajusta para mantener el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) 1,5 a 2,5 veces por encima del control (es decir, 50-70 s) o una concentración de heparina de 0,3-0,7 U/ml (mediante determinaciones del anti-factor Xa). La infusión debe continuar durante 48 h o hasta que se haga la revascularización, lo que ocurra antes. Es necesario controlar a menudo el TTPa o la concentración de heparina porque la respuesta anticoagulante a una dosis habitual de heparina no fraccionada varía mucho de unas personas a otras; aunque se utilice un nomograma basado en el peso (v. tabla 81-4), el TTPa se encuentra fuera del intervalo terapéutico más de un tercio del tiempo.

Se observa trombocitopenia leve en el 10-20% de los pacientes tratados con heparina no fraccionada. En el 1-5% de los pacientes se observa una forma más grave de trombocitopenia. Esta respuesta mediada por anticuerpos suele aparecer 4-14 días después del inicio del tratamiento (aunque puede aparecer mucho antes en pacientes que hayan recibido heparina en los 6 meses anteriores) y se asocia a secuelas tromboembólicas en el 30-80% de las personas (cap. 172).

Heparina de bajo peso molecular

El efecto anticoagulante de las HBPM (cap. 38), que son fragmentos de heparina no fraccionada, es más predecible; tienen una semivida más prolongada y menos probabilidades de causar trombocitopenia que la heparina no fraccionada. Como producen anticoagulación predecible y continua con la administración por vía subcutánea una o dos veces al día, no es necesario controlar su efecto anticoagulante.

La HBPM es superior a la heparina no fraccionada en la prevención del IM o la muerte durante la hospitalización en pacientes con SCASEST y elevación de los biomarcadores cardíacos en suero, así como en personas que se consideran de alto riesgo de isquemia recurrente (v. tabla 72-2). En el paciente de bajo riesgo, la heparina no fraccionada y la HBPM tienen una eficacia similar.

Dos HBPM, la enoxaparina y la dalteparina, cuentan con aprobación para el tratamiento del paciente con SCASEST. La dosis de enoxaparina es de 1 mg/kg por vía subcutánea dos veces al día, y la de dalteparina es de 120 UI/kg (máximo, 10.000 UI) por vía subcutánea dos veces al día. El tratamiento se mantendrá mientras el paciente esté hospitalizado, hasta un máximo de 8 días o hasta que se practique la revascularización (lo que ocurra antes). En pacientes obesos (> 120 kg), delgados (< 60 kg) o con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), la dosis de HBPM debe ajustarse para alcanzar una concentración de anti-factor Xa de 0,5 a 1,5 UI/ml 4-6 h después de la administración del fármaco. La HBPM debe evitarse en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por la heparina. En pacientes con insuficiencia renal, el tratamiento con HBPM se ha asociado a la aparición de hiperpotasemia.

Fondaparinux

El *fondaparinux* (cap. 38), que es un inhibidor selectivo del factor Xa, no precisa ajuste de dosis ni monitorización. El fondaparinux no produce trombocitopenia; es tan eficaz como la enoxaparina en la prevención de los acontecimientos cardíacos isquémicos, pero con un 50% menos de episodios hemorrágicos importantes (2,2 frente al 4,1%).[A9] Dado que se ha notificado un aumento de la incidencia de trombosis relacionada con el catéter tras el tratamiento con fondaparinux, no se recomienda para el paciente a quien se vaya a practicar una angiografía coronaria. El fondaparinux es un anticoagulante deseable para el paciente con SCA que recibe tratamiento orientado en función de la isquemia, especialmente si presenta alto riesgo de complicación hemorrágica con anticoagulantes, pero no para otros pacientes.

Para el paciente con SCA, el fondaparinux se administra en inyección subcutánea de 2,5 mg una vez al día, durante 5 días como máximo o hasta el alta. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y en los que pesan 50 kg o menos, y no debe utilizarse como único anticoagulante durante una ICP.

Bivalirudina

En la actualidad se recomienda la bivalirudina (que es un inhibidor directo de la trombina) como anticoagulante alternativo para pacientes a quienes se va a practicar una ICP. Debido a que no se ha evaluado en pacientes con SCA tratados con la estrategia de detección de la isquemia, no se recomienda administrar bivalirudina en un contexto distinto del laboratorio de cateterismo cardíaco. En pacientes a quienes se va a practicar una ICP, la bivalirudina (bolo i.v. de 0,75 mg/kg/h seguido por una infusión de 1,75 mg/kg/h durante 4 h como máximo después de la ICP) es tan eficaz como la combinación de heparina y un inhibidor de las GPIIb/IIIa en la prevención de los acontecimientos isquémicos, pero causa menos episodios hemorrágicos importantes. La bivalirudina es el anticoagulante de elección en pacientes con SCA que presentan trombocitopenia inducida por heparina.

Estatinas

Se recomienda empezar a administrar estatinas de inmediato a todos los pacientes con SCASEST, a fin de promover la estabilización de la placa y de restaurar la función endotelial. Además, cuando el tratamiento con estatinas se inicia durante la hospitalización del paciente (no al alta), las complicaciones médicas a largo plazo mejoran de manera sustancial. Si no hay contraindicaciones, los pacientes con SCASEST deben recibir atorvastatina en dosis elevadas (80 mg al día) por vía oral, con independencia de la concentración sérica basal del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; una dosis menor no es igual de eficaz en la reducción de los acontecimientos isquémicos.[A10]

Angina estable recurrente o refractaria

En la mayoría de los pacientes hospitalizados con SCASEST, los síntomas no reaparecen tras la instauración del tratamiento antianginoso adecuado. Los pacientes con dolor torácico continuo o recurrente a pesar del tratamiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

médico óptimo corren mucho riesgo de sufrir un IM. En un paciente con isquemia miocárdica refractaria o inestabilidad hemodinámica a pesar del tratamiento médico óptimo, un balón de contrapulsación intraaórtico puede reducir la incidencia de episodios isquémicos hasta que se lleve a cabo la revascularización. El funcionamiento del balón intraaórtico se sincroniza con el ECG, de forma que se infla en la diástole y se desinfla en la sístole, y así aumenta el flujo sanguíneo arterial coronario y se reduce la demanda miocárdica de oxígeno, al disminuir la poscarga. Los balones de contrapulsación intraaórticos pueden provocar isquemia en las extremidades inferiores en aproximadamente el 3% de los pacientes en los que se implantan, pero esta complicación suele resolverse retirándolos.

Revascularización coronaria

El objetivo de la revascularización coronaria es aliviar la angina persistente o recurrente a pesar del tratamiento óptimo, prevenir la isquemia recurrente o el IM en pacientes con alto riesgo de sufrir un acontecimiento y mejorar la supervivencia en pacientes con anatomía de la arteria coronaria idónea.

La revascularización coronaria logra aliviar los síntomas en el 90% de los pacientes con angina refractaria al tratamiento médico. Para saber si la cirugía de IDAC o la ICP es la forma más adecuada de revascularización, se determinan la localización y la severidad de las estenosis coronarias y la presencia de problemas médicos simultáneos que puedan afectar a la realización o a la seguridad del procedimiento de revascularización.[6,7]

Los pacientes que logran estar asintomáticos con el tratamiento médico óptimo deben evaluarse para determinar si corren riesgo alto o relativamente bajo de presentar un acontecimiento isquémico cardíaco (muerte, IM o isquemia recurrente) en los días, semanas y meses siguientes, o una complicación hemorrágica del tratamiento médico intensivo o de una intervención cardíaca invasiva. Los pacientes con bajo riesgo de presentar un acontecimiento isquémico posterior (los que presentan concentración sérica normal de troponina, tienen menos de 75 años y ninguna, una o dos variables de riesgo TIMI) deben someterse a una evaluación no invasiva de isquemia inducible antes del alta. Si el paciente presenta isquemia espontánea o provocable, debe practicarse una angiografía coronaria y, en su caso, revascularización.

Se considera que el paciente con SCA y concentración sérica de troponina detectable, de más de 75 años edad o que presenta tres o más variables de riesgo es de alto riesgo para un acontecimiento posterior y debe someterse a una angiografía coronaria y revascularización (en su caso) durante su ingreso, porque esta forma de actuar reduce la incidencia de acontecimientos cardíacos isquémicos.[A11] En la mayoría de las personas, el tratamiento invasivo inicial (en las 24 h siguientes al ingreso) no es mejor que el invasivo algo más tarde (50 h de mediana) para evitar la muerte, el IM o el ictus, aunque se asocia a una pequeña reducción de la incidencia de isquemia recurrente. Por otro lado, en el tercio de pacientes que se consideran de riesgo alto (puntuación del riesgo GRACE > 140, correspondiente a una incidencia de muerte o IM en el hospital > 20%), el tratamiento invasivo inicial es superior al diferido en la reducción de la incidencia de muerte, IM o ictus.

El paciente con datos clínicos o resultados de la pruebas no invasivas indicativos de enfermedad coronaria grave (es decir, disfunción ventricular izquierda, inestabilidad hemodinámica, arritmias ventriculares con peligro para la vida o isquemia inducida extensa) debe ser sometido una angiografía coronaria (tabla 72-4) para determinar si está afectado el tronco izquierdo o si lo están tres vasos, porque si el paciente presenta esta anatomía coronaria, su supervivencia mejorará con la revascularización coronaria en comparación con el tratamiento médico (cap. 74). En pacientes que están tomando un inhibidor del receptor de ADP y en los que puede retrasarse el injerto de derivación de arteria coronaria, el fármaco debe suspenderse (5 días para el clopidogrel o el ticagrelor y, al menos, 7 días para el prasugrel), a fin de permitir la disipación del efecto antiplaquetario.

Complicaciones

Los pacientes con SCASEST pueden presentar acontecimientos isquémicos recurrentes o cualquiera de las complicaciones que se asocian a IMEST, como arritmias, insuficiencia cardíaca y complicaciones mecánicas (cap. 73). Pero las complicaciones agudas distintas de la isquemia recurrente son menos frecuentes en personas con SCASEST porque la cantidad de miocardio afectado es menor.

Como quiera que el tratamiento médico invasivo junto con el tratamiento invasivo pueden ocasionar complicaciones hemorrágicas con peligro para la vida, antes de darles estos tratamientos hay que evaluar el riesgo del paciente al respecto. El sexo femenino, la edad avanzada, la insuficiencia renal, el peso corporal bajo, la taquicardia, la presión arterial sistólica, el hematocrito y la diabetes mellitus predicen un aumento del riesgo de hemorragia importante, muchas veces debido a que las dosis de antiplaquetario o de anticoagulante son excesivas. El riesgo de hemorragia se puede calcular con la herramienta www.crusadebleedingscore.org.

Tratamiento integrado

Aunque el tratamiento del paciente con SCASEST debe individualizarse, teniendo en cuenta los datos concretos de la enfermedad y las circunstancias particulares del paciente, los algoritmos aportan un esquema de trabajo útil (fig. 72-3). Dejar de fumar (cap. 32), reducir el colesterol (cap. 206) y controlar la presión arterial (cap. 67), la obesidad y la diabetes mellitus (cap. 229) son importantes medidas de prevención a largo plazo.[8-11] Parece que el cumplimiento del tratamiento médico de por vida reduce el riesgo de presentar un acontecimiento isquémico en el futuro en hasta un 80%.

TABLA 72-4 SELECCIÓN DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA INICIAL: INVASIVA O CONSERVADORA

ESTRATEGIA GENERALMENTE PREFERIDA	CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE
Invasiva	Angina recurrente o isquemia en reposo o con actividad de bajo nivel, a pesar del tratamiento médico intensivo Biomarcadores cardíacos elevados (troponina) Depresión del segmento ST nueva o presumiblemente nueva Signos o síntomas de insuficiencia cardíaca o insuficiencia mitral nueva o agravada Hallazgos de alto riesgo en pruebas invasivas Inestabilidad hemodinámica Taquicardia ventricular sostenida ICP en 6 meses IDAC previo Puntuación de alto riesgo (p. ej., TIMI, GRACE) Disfunción renal leve o moderada Diabetes mellitus Función sistólica ventricular izquierda reducida (FE < 40%)
Conservadora	Puntuación de bajo riesgo (p. ej., TIMI, GRACE) Preferencia de paciente o médico sin factores de alto riesgo

FE = fracción de eyección; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; ICP = intervención coronaria percutánea; IDAC = injerto de derivación de arteria coronaria; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction.

PRONÓSTICO

Como el número de derivaciones del ECG que muestran depresión del segmento ST y la magnitud de dicha depresión son indicativos del grado y de la intensidad de la isquemia miocárdica y del IM, no sorprende que la depresión del segmento ST se correlacione con el pronóstico del paciente. En comparación con las personas que no presentan depresión del segmento ST, el paciente con SCASEST que presenta depresión del segmento ST de 1 mm o más en dos o más derivaciones tiene una probabilidad de morir en el plazo de 1 año casi cuatro veces mayor, y el paciente con depresión del segmento ST de 2 mm o más tiene una probabilidad de morir en el plazo de 1 año casi seis veces mayor. Si se observa depresión del segmento ST de 2 o más mm en más de una cara en el ECG, la mortalidad se multiplica por 10. El pronóstico es malo hasta en el 20% de los pacientes con SCA cuya depresión del segmento ST es solo de 0,5 a 1 mm. Los pacientes con depresión del segmento ST también corren un riesgo mayor de presentar acontecimientos cardíacos que los que solo presentan inversión de la onda T (> 1 mm).

La magnitud de la concentración sérica de la troponina predice los riesgos a corto (30 días) y largo (1 año) plazo de IM recurrente y muerte, con independencia de las alteraciones del ECG o de los marcadores de actividad inflamatoria. La proteína C reactiva medida con una prueba de alta sensibilidad, que es un marcador de inflamación que se utiliza mucho, no tiene papel en el diagnóstico del SCA pero predice la mortalidad a largo plazo (6 meses) en pacientes con SCASEST sin elevación de troponina. La elevación de los niveles séricos de los péptidos natriuréticos (péptido natriurético de tipo B [BNP] o su prohormona N-terminal [NT-proBNP] se asocian a un triple o quíntuple aumento de la mortalidad en pacientes con SCASEST, aunque es escasa su importancia para el diagnóstico, la estratificación inicial del riesgo y la selección de una estrategia de tratamiento inicial. Las concentraciones del péptido natriurético medidas unos días después del inicio de los síntomas son mejores para la predicción que las obtenidas en el momento de la hospitalización. En pacientes con SCASEST, para predecir el pronóstico a corto plazo) es mejor medir simultáneamente la troponina, la proteína C reactiva de alta sensibilidad y el BNP que medir un solo biomarcador.

Al contrario que los pacientes con IMEST, en quienes la mayor parte de los acontecimientos ocurren antes de acudir al hospital o poco después, los pacientes con SCASEST continúan con alto riesgo de presentarlos en los días, semanas y meses siguientes. Aunque la mortalidad en el hospital es mayor en pacientes con IMEST que en pacientes con SCASEST (7 frente a 5%, respectivamente), las tasas de mortalidad a los 6 meses son similares en los dos casos (12 y 13%). Durante el seguimiento a largo plazo de pacientes hospitalizados con SCA, en realidad las tasas de mortalidad son superiores en los pacientes con SCASEST que en los pacientes con IMEST, el doble al cabo de 4 años. Por eso el tratamiento del SCASEST debe ir dirigido tanto al acontecimiento agudo como al tratamiento a largo plazo.

booksmedicos.org

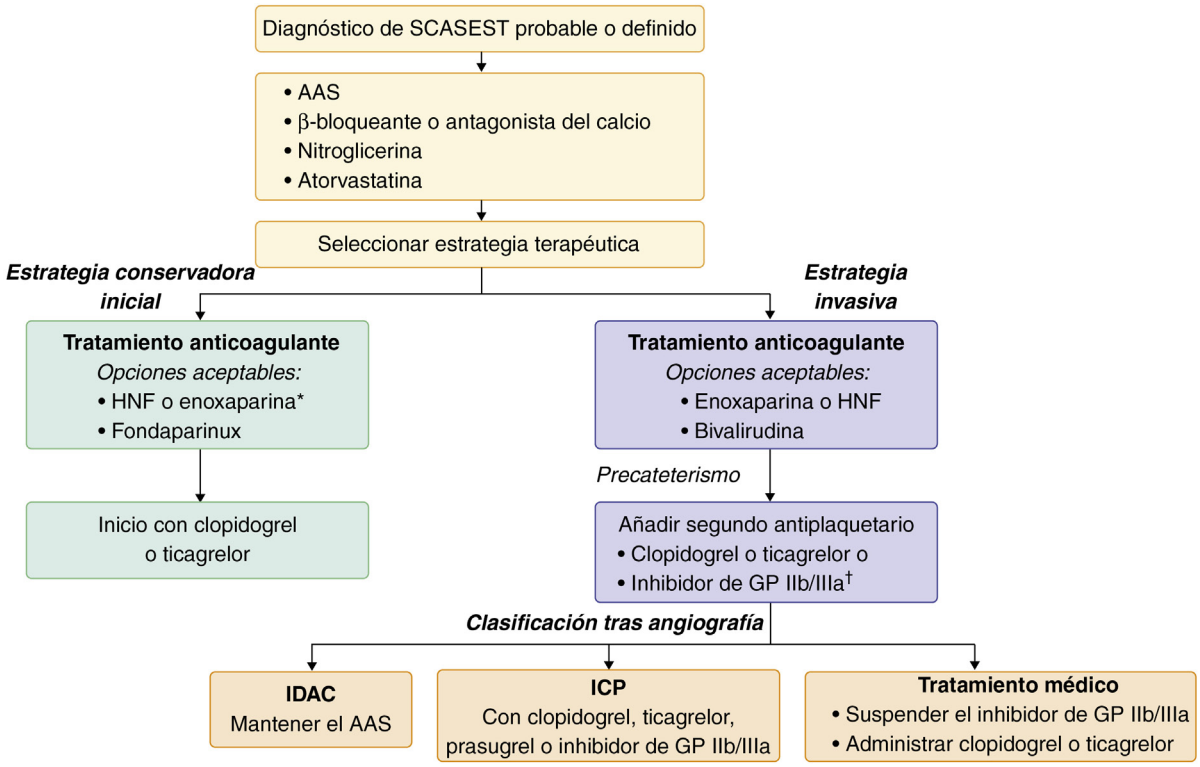

FIGURA 72-3. Abordaje del paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). *La enoxaparina o el fondaparinux son preferibles a la heparina no fraccionada (HNF). †Son preferibles la eptifibatida o el tirofibán intravenosos. AAS = ácido acetilsalicílico; ICP = intervención coronaria percutánea; IDAC = injerto de derivación de arteria coronaria; GP = glucoproteína.

Bibliografía de grado A

A1. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393-1403.
A2. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165-2175.
A3. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:106-111.
A4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of anti-platelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
A5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
A6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
A7. Kohli P, Wallentin L, Reyes E, et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study. *Circulation*. 2013;127:673-680.
A8. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:1936-1942.
A9. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-1476.
A10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
A11. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71-80.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

73

INFARTO DE MIOCARDIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST Y COMPLICACIONES DEL INFARTO DE MIOCARDIO

JEFFREY L. ANDERSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Desde el punto de vista teórico, el infarto de miocardio (IM) es una necrosis miocárdica causada por isquemia. En la práctica, el IM se diagnostica y evalúa por métodos clínicos, electrocardiográficos, bioquímicos, radiológicos y anatomopatológicos. Los avances tecnológicos en la detección de necrosis miocárdica de magnitud mucho menor de lo que antes era posible (p. ej., mediante determinaciones de troponina de alta sensibilidad) han hecho necesaria una redefinición del IM. Ante estos procesos, actualmente el IM se clasifica también en función del tamaño, la circunstancia precipitante y la evolución temporal. Este capítulo se centra en el IM agudo asociado a elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG). Esta categoría de IM agudo se caracteriza por isquemia miocárdica aguda profunda («transmural») que afecta a áreas relativamente amplias de miocardio. La causa subyacente es esencialmente la interrupción *completa* del flujo sanguíneo miocárdico regional (como resultado de la oclusión coronaria, por lo general aterotrombótica; cap. 70). Este síndrome clínico debe distinguirse del IM sin elevación del segmento ST, en el que el bloqueo del flujo coronario es incompleto y para el que se dispone de diferentes tratamientos agudos (cap. 72).

EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo de enfermedad cardiovascular e IM ha disminuido en los últimos años en EE. UU. y, en general, en el mundo occidental, si bien la carga de la enfermedad sigue siendo alta. Las enfermedades cardiovasculares son responsables de casi la mitad del total de las muertes por causa no transmisible en el mundo (cap. 52), y la cardiopatía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

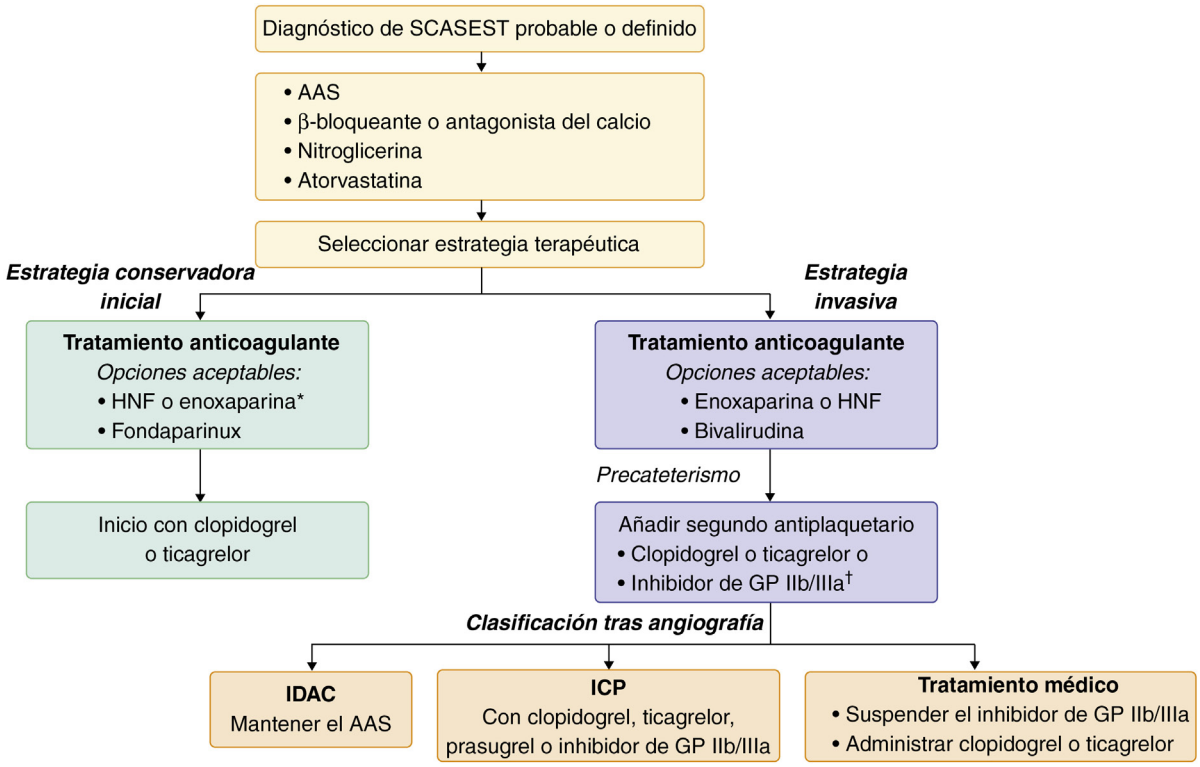

FIGURA 72-3. Abordaje del paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). *La enoxaparina o el fondaparinux son preferibles a la heparina no fraccionada (HNF). †Son preferibles la eptifibatida o el tirofibán intravenosos. AAS = ácido acetilsalicílico; ICP = intervención coronaria percutánea; IDAC = injerto de derivación de arteria coronaria; GP = glucoproteína.

Bibliografía de grado A

A1. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393-1403.
A2. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165-2175.
A3. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:106-111.
A4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of anti-platelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
A5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
A6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
A7. Kohli P, Wallentin L, Reyes E, et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study. *Circulation*. 2013;127:673-680.
A8. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:1936-1942.
A9. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-1476.
A10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
A11. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71-80.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

73

INFARTO DE MIOCARDIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST Y COMPLICACIONES DEL INFARTO DE MIOCARDIO

JEFFREY L. ANDERSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Desde el punto de vista teórico, el infarto de miocardio (IM) es una necrosis miocárdica causada por isquemia. En la práctica, el IM se diagnostica y evalúa por métodos clínicos, electrocardiográficos, bioquímicos, radiológicos y anatomopatológicos. Los avances tecnológicos en la detección de necrosis miocárdica de magnitud mucho menor de lo que antes era posible (p. ej., mediante determinaciones de troponina de alta sensibilidad) han hecho necesaria una redefinición del IM. Ante estos procesos, actualmente el IM se clasifica también en función del tamaño, la circunstancia precipitante y la evolución temporal. Este capítulo se centra en el IM agudo asociado a elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG). Esta categoría de IM agudo se caracteriza por isquemia miocárdica aguda profunda («transmural») que afecta a áreas relativamente amplias de miocardio. La causa subyacente es esencialmente la interrupción *completa* del flujo sanguíneo miocárdico regional (como resultado de la oclusión coronaria, por lo general aterotrombótica; cap. 70). Este síndrome clínico debe distinguirse del IM sin elevación del segmento ST, en el que el bloqueo del flujo coronario es incompleto y para el que se dispone de diferentes tratamientos agudos (cap. 72).

EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo de enfermedad cardiovascular e IM ha disminuido en los últimos años en EE. UU. y, en general, en el mundo occidental, si bien la carga de la enfermedad sigue siendo alta. Las enfermedades cardiovasculares son responsables de casi la mitad del total de las muertes por causa no transmisible en el mundo (cap. 52), y la cardiopatía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 73-1 ENFERMEDADES DISTINTAS DE LA ATEROESCLEROSIS CORONARIA CAUSANTES DE INFARTO DE MIOCARDIO AGUDO

Émbolos coronarios	Las causas son lesiones de válvula aórtica o mitral, trombos en el ventrículo o la aurícula derechos, válvulas protésicas, émbolos de grasa, neoplasias intracardíacas, endocarditis ineficaz y émbolos paradójicos
Enfermedad arterial coronaria trombótica	Puede producirse por uso de anticonceptivos orales, drepanocitosis y otras hemoglobinopatías, policitemia vera, trombocitosis, púrpura trombocitopénica trombótica, coagulación intravascular diseminada, deficiencia de antitrombina III y otros estados de hipercoagulación, macroglobulinemia y otros estados de hiperviscosidad, mieloma múltiple, leucemia, paludismo y bloqueo del sistema fibrinolítico secundario a excesiva inhibición o deficiente activación del plasminógeno
Vasculitis coronaria	Se observa en enfermedad de Takayasu, enfermedad de Kawasaki, panarteritis nudosa, lupus eritematoso, esclerodermia, artritis reumatoide y degeneración vascular mediada por inmunidad en aloinjertos cardíacos
Vasoespasmo coronario	Puede asociarse a angina variante, cese en la administración de nitratos, consumo de cocaína o anfetamina y angina con arterias coronarias «normales»
Angiopatía coronaria infiltrante y degenerativa	Puede ser el resultado de amiloidosis, alteraciones del tejido conectivo (p. ej., seudoxantoma elástico), trastornos del almacenamiento de lípidos y mucopolisacaridosis, homocistinuria, diabetes mellitus, enfermedad vascular del colágeno, distrofias musculares y ataxia de Friedreich
Disección coronaria espontánea	El 80% de los casos se registran en mujeres; las causas más frecuentes son esfuerzo extremo en los hombres y posparto en las mujeres; la presentación es infarto de miocardio con elevación del ST en el 50% de los casos y la tasa estimada de episodios cardíacos adversos importantes a 10 años es de alrededor del 50%
Oclusión de orificio coronario	Asociada a disección aórtica, aortitis luética, estenosis aórtica y síndromes de espondilitis anquilosante
Anomalías coronarias congénitas	Entre ellas, síndrome de Bland-White-Garland con origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar, origen de la arteria coronaria izquierda en el seno anterior de Valsalva, aneurisma o fístula arteriovenosa coronaria y puente miocárdico con degeneración vascular secundaria
Traumatismo	Asociado a (y responsable de) disección, laceración o trombosis coronaria (con daño endotelial secundario a traumatismo, como la angioplastia), y con radiación y contusión cardíaca
Requerimientos miocárdicos de oxígeno aumentados superiores al aporte	Se observa en estenosis aórtica, insuficiencia aórtica, hipertensión con grave hipertrofia ventricular izquierda, feocromocitoma, tirotoxicosis, metahemoglobinemia, intoxicación por monóxido de carbono, shock y síndromes de hiperviscosidad

coronaria causa aproximadamente una de cada seis muertes en EE. UU. (alrededor de 380.000 fallecimientos anuales). Cada año, alrededor de 635.000 estadounidenses son diagnosticados de un primer IM, en torno a 230.000 presentan IM recurrente y más de 150.000 padecen un primer IM asintomático.[1] Aproximadamente, cada 30 s un estadounidense sufre un episodio coronario, falleciendo uno por minuto.

En EE. UU. más de 5 millones de personas acuden cada año a los servicios de urgencias para evaluación de dolor torácico y síntomas relacionados (cap. 51); de todas ellas, alrededor de 680.000 son diagnosticadas de síndrome coronario agudo (IM sin elevación de segmento ST/angina inestable; cap. 72). La presencia de elevación del segmento ST o de nuevo bloqueo de rama izquierda (BRI) en el ECG sirve para distinguir a los pacientes con IM agudo en los que se ha de considerar el tratamiento de reperfusión inmediata (recanalización) de otros pacientes con síndrome coronario agudo. En los últimos 15-20 años, los cambios demográficos y de estilo de vida, así como los tratamientos médicos disponibles, han llevado a una disminución de la correlación entre IM con elevación del segmento ST (IMEST) y síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, de manera que actualmente los IMEST representan alrededor del 30% del total de IM.

BIOPATOLOGÍA

Ha quedado establecido que la erosión, el agrietamiento o la rotura de placas ateroescleróticas frágiles es el mecanismo iniciador de la oclusión trombótica coronaria, que precipita en consecuencia hemorragias intraplaca, espasmos coronarios y trombosis luminales oclusivas (cap. 70). La rotura afecta con mayor frecuencia a las placas cargadas de lípidos, con una tapa endotelial debilitada por la actividad de la colagenasa interna (metaloproteinasa) derivada fundamentalmente de los macrófagos. Estos macrófagos llegan a la placa a partir de monocitos de la sangre en respuesta a mediadores de inflamación y a moléculas de adhesión.

Con la rotura de la placa, elementos de la corriente sanguínea quedan expuestos al núcleo de esta, altamente trombógeno, y a la matriz, que contiene lípidos, factor tisular y colágeno. Las plaquetas sufren adhesión, activación y agregación, se segregan mediadores trombógenos y vasoconstrictores, se produce vasoespasmo, se genera trombina y se forma fibrina, y se desarrolla un trombo rico en plaquetas y fibrina, parcial o totalmente oclusivo. Cuando el flujo coronario queda ocluido, se produce elevación del segmento ST del electrocardiograma, que da lugar al IMEST. La oclusión parcial, la oclusión en presencia de circulación colateral y la embolización coronaria distal tienen como resultado una angina de pecho inestable o un IM sin elevación del segmento ST (cap. 72). La isquemia por deterioro de la perfusión del miocardio causa lesión o muerte celular miocárdica, disfunción ventricular y arritmias cardíacas.

Aunque la mayoría de los infartos de miocardio se deben a ateroesclerosis, algunos pacientes desarrollan ocasionalmente oclusiones coronarias completas como consecuencia de disecciones coronarias,[2] émbolos, trombosis *in situ*, vasculitis, vasoespasmo primario, enfermedades infiltrantes o degenerativas, enfermedades de la aorta, anomalías congénitas de una arteria coronaria o traumatismo (tabla 73-1). En un modelo canino de oclusión coronaria y reperfusión, la muerte celular miocárdica comienza en los 15 min siguientes a la oclusión y avanza rápidamente en un frente de onda del endocardio al epicardio. Es posible conseguir la recuperación miocárdica parcial mediante resolución de la oclusión en un plazo de 3 a 6 h; el grado de recuperación es inversamente proporcional a la duración de la isquemia y se produce en un frente de onda inverso, del epicardio al endocardio. La extensión de la necrosis miocárdica también se puede alterar modificando la demanda metabólica y el riego sanguíneo colateral. En general, la dinámica temporal del infarto en la enfermedad humana, aunque más compleja, es similar.

Se estima que la predisposición a la enfermedad arterial coronaria y al subsiguiente IM es genética en un 40% de los casos, y en el resto es ambiental. Un extenso metaanálisis fruto de la colaboración internacional ha identificado y confirmado 23 locus de predisposición genética comunes para enfermedad arterial coronaria, muchos de ellos no relacionados con factores de riesgo tradicionales, si bien estos locus son responsables de apenas un 10% de la varianza genética. Resulta interesante destacar que, entre los pacientes con enfermedad arterial coronaria, solo se ha puesto de manifiesto la existencia de una variante en el gen de la glucosiltransferasa asociado al fenotipo O del grupo sanguíneo ABO que proteja frente al IM.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de IM agudo se ha basado tradicionalmente en la tríada integrada por molestias torácicas de tipo isquémico, anomalías electrocardiográficas y elevación de biomarcadores cardíacos de necrosis. Se consideraba que existía IM agudo cuando se daban al menos dos de estas manifestaciones. Al aumentar su sensibilidad y especificidad, los biomarcadores cardíacos séricos (troponina I [TnI] y troponina T [TnT]) han pasado a asumir un papel destacado en la confirmación del diagnóstico de IM agudo en pacientes con manifestaciones electrocardiográficas o clínicas indicativas de infarto.

Anamnesis

El malestar torácico de tipo isquémico es el principal síntoma en la mayoría de los pacientes con IM agudo (v. tabla 51-1). Se caracteriza por su calidad, localización, duración e irradiación, y por los factores que lo precipitan o alivian. La molestia asociada a IM agudo es cualitativamente similar a la de la angina de pecho, aunque más intensa. A menudo se percibe como fuerte, opresiva, aplastante, presionante, en forma de banda, constrictiva, dolorosa o urente; pocas veces se percibe como dolor agudo y, en general, tampoco como punzante (caps. 51 y 71).

La localización principal del dolor isquémico típico es sobre todo retroesternal, aunque también puede presentarse en localización paraesternal izquierda, precordial izquierda o cruzando el área anterior del tórax (cap. 51). Ocasionalmente, las molestias se perciben fundamentalmente en la región anterior del cuello, la mandíbula, los brazos o el epigastrio. En general son difusas; un dolor muy localizado (punto de dedo) pocas veces corresponde a angina o a IM agudo. El patrón de irradiación más característico es hacia el brazo izquierdo, aunque pueden resultar afectados el brazo derecho o ambos brazos. Lo hombros, el cuello, la mandíbula, los dientes, el epigastrio y el área

booksmedicos.org

interescapular también son puntos de irradiación. La molestia por encima de la mandíbula o por debajo del ombligo no es típica de IM agudo. Entre los síntomas asociados a menudo se cuentan náuseas, vómitos, diaforesis, debilidad, disnea, inquietud y ansiedad.

El malestar asociado al IM agudo es más intenso y prolongado (habitualmente dura entre 20 min y varias horas) que en la angina de pecho, y no cede con el reposo ni con nitroglicerina. El inicio de un IM agudo no suele guardar relación con el ejercicio físico u otros factores aparentemente precipitantes. Aun así, el IM agudo comienza durante el estrés físico o emocional (sobre todo en las primeras horas) con mayor frecuencia que por azar.Se estima que al menos el 20% de los IM agudos cursan sin dolor («silentes») o son atípicos (no identificados). Los pacientes ancianos, especialmente mujeres, y los diabéticos son especialmente propensos al IM sin dolor o atípico, que es la presentación del IM en un tercio y hasta en la mitad de estos pacientes. Dado que el pronóstico es peor en los pacientes ancianos y en los pacientes con diabetes, se hace necesaria la vigilancia diagnóstica. En estos pacientes, el IM agudo se manifiesta en ocasiones como disnea súbita (que puede avanzar hacia edema pulmonar), debilidad, mareo, náuseas y vómitos. Los estados confusionales, la pérdida repentina de conocimiento, un trastorno del ritmo de nuevo desarrollo y una caída de la presión arterial no explicada son otras presentaciones infrecuentes. El diagnóstico diferencial de molestia isquémica torácica también debe tener en cuenta trastornos digestivos (p. ej., esofagitis por reflujo; cap. 138), dolores musculoesqueléticos (p. ej., costocondritis), ansiedad o ataques de pánico, pleuritis o embolia pulmonar (cap. 98), y disección aórtica aguda (v. tabla 51-2 y cap. 78).

Exploración física

Ningún hallazgo físico es diagnóstico o patognomónico de IM agudo. Los hallazgos de la exploración física pueden ser absolutamente normales o revelar solo anomalías inespecíficas. Con frecuencia, si se indaga con atención, se encuentra un ritmo de galope S_4. Inicialmente, la presión arterial es a menudo elevada, aunque también puede ser normal o baja. Los signos de hiperactividad simpática (taquicardia, hipertensión o ambas) suelen acompañar al IM de la pared anterior, mientras que la hiperactividad parasimpática (bradicardia, hipotensión o ambas) es más frecuente en el IM de la pared inferior.

La exploración ha de centrarse en una valoración global de la función cardíaca. Se debe tomar nota de que las constantes vitales y la perfusión periférica son las adecuadas. Deben comprobarse los signos de insuficiencia cardíaca, tanto izquierda como derecha (p. ej., galope S_3, congestión pulmonar, venas del cuello elevadas), y es esencial la observación de posibles arritmias y complicaciones mecánicas (p. ej., nuevos soplos). Si existe hipoperfusión, la identificación de su causa primaria (p. ej., hipovolemia, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda) es esencial para el tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Electrocardiograma

En pacientes con posible IM agudo, debe obtenerse un ECG de inmediato. Si bien un ECG inicial no es totalmente específico ni absolutamente sensible en todos los pacientes que desarrollan IMEST agudo, desempeña un papel esencial en la estratificación inicial, la clasificación y el tratamiento (cap. 51). En un entorno clínico adecuado, un patrón de elevación del segmento ST de 2 mm (0,2 mV) o más en el punto J en V_2 a V_3 en hombres, o de 1,5 mm (0,15 mV) o más en mujeres en ausencia de hipertrofia ventricular izquierda (VI), o de 1 mm (0,1 mV) o más en dos o más derivaciones contiguas de extremidades o tórax es indicativo de oclusión coronaria causante de isquemia miocárdica pronunciada.[1] En tales pacientes, debe llevarse a cabo reperfusión urgente (fibrinólisis o angioplastia primaria), salvo que esté contraindicada. Los cambios hiperagudos de la onda T pueden indicar el diagnóstico en la fase inicial del IMEST, antes del inicio de la elevación de ST. Un BRI nuevo o presumiblemente nuevo, que en ocasiones obstaculiza el análisis de la elevación del ST, puede sugerir un equivalente a IMEST en el entorno clínico apropiado. La depresión del ST en dos o más derivaciones precordiales de V_1 a V_4 a veces indica lesión transmural posterior por oclusión de la arteria coronaria circunfleja izquierda; la extensión del análisis del ECG a las derivaciones V_7 a V_9 ayuda a confirmar el diagnóstico. Otros patrones de ECG (depresión del segmento ST, inversión de la onda T, cambios inespecíficos, ECG normal) asociados a malestar isquémico torácico son compatibles con síndrome coronario agudo sin elevación de segmento ST y se abordan siguiendo diversas estrategias de clasificación y tratamiento inicial (cap. 72).

Evolución electrocardiográfica

Las series de trazados electrocardiográficos mejoran la sensibilidad y la especificidad del ECG en el diagnóstico del IM agudo y ayudan a valorar los resultados del tratamiento. Cuando la típica elevación del segmento ST persiste durante horas y se presenta seguida en un plazo de unas horas a varios días por inversiones de la onda T y ondas Q, en teoría el diagnóstico de IM agudo puede establecerse con certeza. Las variaciones del ECG en el IMEST evolucionan pasando por tres fases que se solapan: hiperaguda o aguda temprana, aguda en evolución y crónica (estabilizada).

Fase aguda temprana

Esta primera fase comienza en unos minutos, persiste y evoluciona a lo largo de horas. Las ondas T aumentan en amplitud y se extienden sobre el área de la lesión (patrón hiperagudo). Los segmentos ST evolucionan de un patrón cóncavo a una morfología recta y a un patrón convexo hacia arriba (patrón agudo). Cuando es importante, el patrón agudo de lesión de ondas ST-T fusionadas adopta aspecto de «lápida» (figs. 73-1 y 73-2). Las depresiones del segmento ST que se registran en derivaciones opuestas a las que presentan elevación del segmento ST se conocen como cambios recíprocos y se asocian a áreas más amplias de lesión y a un peor pronóstico, pero también a mayores beneficios del tratamiento de reperfusión.

También han de considerarse y descartarse otras causas de elevación del segmento ST. Entre ellas se cuentan la pericarditis (cap. 77), la hipertrofia del VI con elevación del punto J y la repolarización temprana de variante normal (cap. 54). La pericarditis (o perimiocarditis) reviste especial interés porque clínicamente se asemeja al IM agudo, aunque el tratamiento fibrinolítico *no* está indicado y a veces resulta peligroso.

Fase aguda en evolución

Durante la segunda fase, la elevación del segmento ST comienza a remitir, las ondas T en las derivaciones con elevación del segmento ST se invierten y las ondas QS o Q patológicas se desarrollan completamente (duración > 0,03 s o profundidad > 30% de la amplitud de la onda R, o ambas).

Fase crónica

La resolución de la elevación del segmento ST es variable. Suele completarse en 2 semanas tras un IM inferior, aunque se retrasa más tiempo después de un IM anterior. La elevación persistente del segmento ST, que se observa a menudo en los casos de IM anterior extenso, es indicativa de una amplia área de acinesia, discinesia o aneurisma ventricular. Las inversiones simétricas de la onda T tardan semanas o meses en resolverse, o persisten durante un período de tiempo indefinido; por consiguiente, en presencia de inversiones de onda T, a menudo se hace referencia a la antigüedad de un IM como «indeterminada». Las ondas Q no suelen resolverse después de un IM anterior, pero a menudo desaparecen después de un IM de la pared inferior.

El tratamiento de reperfusión temprana acelera el curso de los cambios ECG hasta minutos u horas, en lugar de días o semanas. Los segmentos ST retroceden rápidamente, las inversiones de la onda T y la pérdida de ondas R se producen antes y las ondas Q pueden no desarrollarse o progresar y, en ocasiones, remiten. De hecho, la falta de resolución de la elevación del segmento ST en un 50-70% en 1-2 h

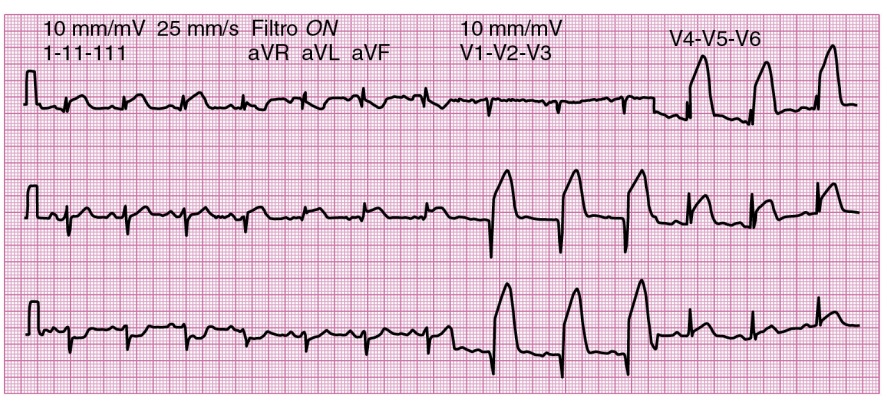

FIGURA 73-1. Registro electrocardiográfico que muestra un infarto de miocardio agudo anterolateral. Obsérvese la elevación del segmento ST en las derivaciones I, aVL y V_1 a V_6 con ondas Q en V_1 a V_4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

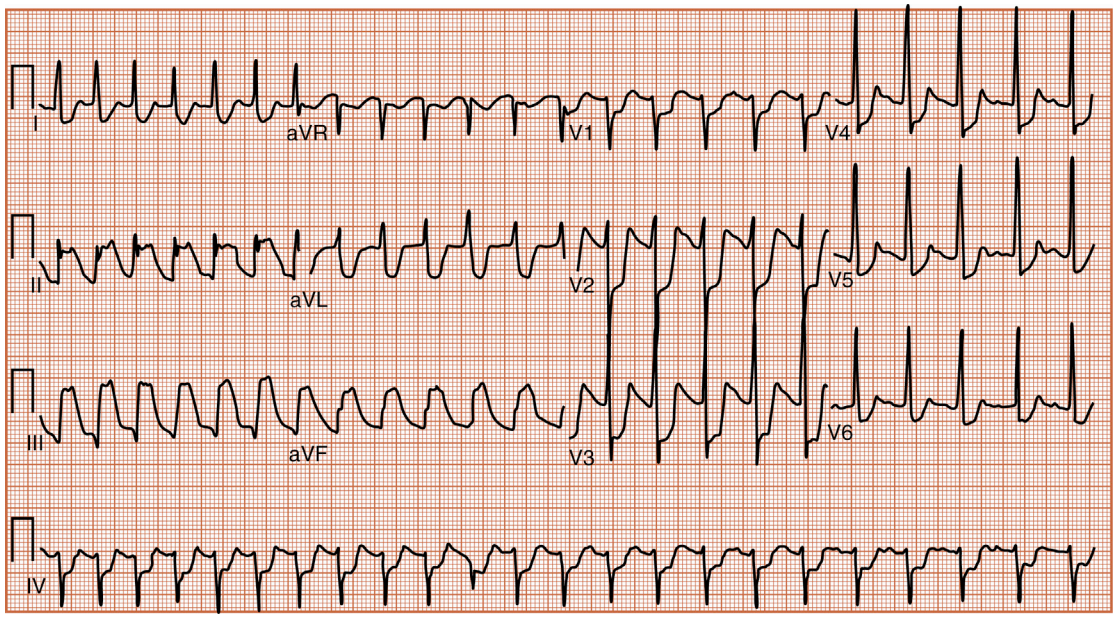

FIGURA 73-2. **Registro electrocardiográfico que muestra un infarto de miocardio agudo inferoposterior.**

indica fracaso de la fibrinólisis y supone la pronta derivación para una angiografía de urgencia y consideración de «angioplastia de rescate».

Patrones de infarto de miocardio posterior verdadero e infarto de miocardio relacionado con la arteria circunfleja izquierda

El IM «posterior verdadero» presenta un patrón de lesión ECG de imagen especular en las derivaciones V_1 a V_2 a V_4 (v. fig. 73-2). La localización de la lesión de IM posterior verdadero mediante resonancia magnética incluye porciones de la pared VI *lateral* y su causa característica es la oclusión de una arteria circunfleja izquierda no dominante. En las derivaciones precordiales, la fase aguda se caracteriza por depresión del segmento ST en lugar de elevación. Las fases en evolución y crónica muestran aumento de la amplitud de la onda R y ensanchamiento de las ondas Q. La identificación de un patrón de IM agudo posterior verdadero resulta compleja, pero es importante porque el diagnóstico debe conducir a una estrategia de reperfusión inmediata. La extensión del ECG para medir las derivaciones posteriores izquierdas V_7 a V_9 incrementa la sensibilidad en la detección de patrones de lesión aguda relacionada con la circunfleja izquierda (es decir, elevación del segmento ST), con excelente especificidad (cap. 54). Otras causas de fuerzas anteroseptales verticales importantes son hipertrofia del ventrículo derecho (VD), variantes de preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White; cap. 64) y variantes normales con progresión precoz de onda R. Generalmente la aparición de estos cambios, o la asociación con un IM agudo o inferior en evolución, permite establecer el diagnóstico.

Infarto del ventrículo derecho

La oclusión proximal de la arteria coronaria derecha antes de la rama marginal aguda puede causar infarto del VD, así como IM agudo inferior en alrededor del 30% de los casos. Dado que el pronóstico y el tratamiento del IM agudo inferior es distinto en presencia de infarto del VD, es importante establecer este diagnóstico. El diagnóstico se ve favorecido por la obtención de derivaciones ECG precordiales derechas, indicadas en general para el IM agudo inferior (cap. 54). La elevación aguda del segmento ST de al menos 1 mm (0,1 mV) en una o más derivaciones V_4R a V_6R ofrece especificidad y sensibilidad (> 90%) para la identificación de la lesión aguda del VD, y las ondas Q y QS identifican eficazmente el infarto del VD.

Diagnóstico en presencia de bloqueo de rama

La existencia de BRI a menudo dificulta el análisis del segmento ST en pacientes con posible IM agudo. La presencia de un nuevo (o presuntamente nuevo) BRI asociado a hallazgos clínicos (y analíticos) que sugieren IM agudo se asocia a una elevada mortalidad. Los pacientes con BRI de nueva aparición se benefician considerablemente del tratamiento de reperfusión y deben someterse a triaje y tratamiento, al igual que los pacientes con IMEST. Ciertos patrones de ECG, aunque relativamente insensibles, indican IM agudo si se dan en un contexto de BRI: ondas Q en dos de las derivaciones I, aVL, V_5 y V_6; regresión de onda R de V_1 a V_4; elevación del segmento ST de 1 mm o más en derivaciones con complejo QRS positivo; depresión del segmento ST de 1 mm o más en las derivaciones V_1, V_2 o V_3, y elevación del segmento ST de 5 mm o más asociada a complejo QRS negativo. La presencia de bloqueo de rama derecha (BRD) no suele enmascarar los cambios típicos en la onda ST-T o en la onda Q, salvo en raros casos de IM agudo posterior verdadero aislado, caracterizados por ondas R precordiales derechas altas y depresiones del segmento ST.

TABLA 73-2 ENFERMEDADES QUE SIMULAN UN INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Repolarización temprana con dolor torácico no coronario
Miocarditis
Pericarditis
Miocardiopatía de *takotsubo* («por estrés»)

Diagnóstico diferencial

Aunque a menudo el diagnóstico de IMEST es fácil de establecer en función de la presentación y los resultados de las pruebas (v. más adelante), hay que considerar cuadros tales como pericarditis aguda (cap. 77), miocarditis aguda (cap. 60), síndrome inducido por estrés *(takotsubo)* (cap. 60) y repolarización temprana (tabla 73-2). Casi cualquier repolarización temprana puede asociarse a biomarcadores anómalos, pero ninguna se asocia a oclusión coronaria. Se aconseja realizar una angiografía coronaria temprana cuando la causa de la elevación del segmento ST no esté clara (v. tabla 73-1).

Biomarcadores cardíacos séricos de necrosis

Normalmente, la TnI y la TnT cardíacas (TnIc y TnTc), proteínas del sarcómero, no están presentes en la sangre en análisis de sensibilidad estándar, y poseen secuencias de aminoácidos distintas de sus isoformas del músculo esquelético. Las troponinas son detectables, en general, en las primeras 1-4 h después del inicio del IM agudo,[3] presentan la máxima sensibilidad a las 8-12 h, el pico entre las 10 y las 24 h, y persisten entre 5 y 14 días. Su persistencia prolongada ha hecho posible que sustituyan a otros marcadores diagnósticos del IM agudo en pacientes que se presentan tarde (> 1-2 días) tras el inicio de los síntomas. No obstante, esta persistencia puede dificultar el diagnóstico de una recidiva temprana del IM, por lo que marcadores de aclaramiento más rápido (es decir, la isoenzima MB de la creatina cinasa [CK-MB]) a menudo resultan útiles.

La sensibilidad y la especificidad de la TnI y la TnT específicas del corazón las convierte en los marcadores de referencia para la detección de necrosis miocárdica (v. más adelante). No obstante, debido al retraso de 1 a 12 h desde el inicio de los síntomas hasta que los marcadores son detectables o diagnósticos dentro del espectro completo de síndromes coronarios agudos, la decisión de proceder a reperfusión urgente (angioplastia primaria o fibrinólisis) en el IMEST debe basarse en los antecedentes clínicos del paciente y en el ECG inicial (cap. 51).

Desde el punto de vista clínico, las troponinas TnIc y TnTc parecen tener una utilidad aproximadamente equivalente, salvo por que es más probable que la insuficiencia renal se presente asociada a elevaciones de TnTc que de TnIc, que corresponden a falsos positivos. Dado que las troponinas también están presentes en bajas concentraciones en diversos trastornos cardiovasculares no isquémicos, el médico debe tener en cuenta el contexto clínico, y el incremento y la caída temporales de esas concentraciones (tabla 73-3).

booksmedicos.org

TABLA 73-3 CAUSAS DE CONCENTRACIONES ELEVADAS DE TROPONINA DISTINTAS DEL INFARTO DE MIOCARDIO

OTRAS CAUSAS CARDÍACAS
Lesión miocárdica: contusión cardíaca, cirugía, ablación, shock
Inflamación miocárdica: miocarditis, pericarditis
Insuficiencia cardíaca
Miocardiopatías: infiltrante, por estrés, hipertensiva, hipertrófica
Disección aórtica
Estenosis aórtica grave
Taquicardias
CAUSAS PULMONARES
Embolia pulmonar
Hipertensión pulmonar
Insuficiencia respiratoria
CAUSAS NEUROLÓGICAS
Accidente cerebrovascular
Hemorragia intracraneal
OTRAS
Shock: séptico, hipovolémico, cardiogénico
Insuficiencia renal

Modificado de Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-2035.

Otras pruebas de laboratorio

En el momento del ingreso, resulta útil la valoración sistemática del hemograma completo y del recuento plaquetario, de los análisis estándar de bioquímica sanguínea, de los valores de lípidos y de las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial). Los resultados ayudan a valorar enfermedades concomitantes, establecer un pronóstico y orientar el tratamiento. Las pruebas hematológicas proporcionan una base muy útil antes de iniciar el tratamiento antiagregante plaquetario, anticoagulante y fibrinolítico, o de realizar la angiografía o la angioplastia coronaria. La lesión miocárdica precipita la leucocitosis polimorfonuclear, lo que habitualmente da lugar a una elevación del número de leucocitos hasta alcanzar entre 12.000 y 15.000/μl, registrada a las pocas horas y que alcanza su máximo en 2-4 días. Las pruebas metabólicas ofrecen una valoración práctica de electrólitos, glucosa y función renal. En el momento del ingreso hospitalario, o a la mañana siguiente, se recomienda efectuar un lipidograma en ayunas como punto de partida para el tratamiento hipolipidemiante (estatina) (cap. 206). A menos que se sospeche retención de dióxido de carbono, la oximetría digital es apropiada para ajustar la dosis en la oxigenoterapia. La concentración de proteína C reactiva aumenta con el IM agudo, pero su valor pronóstico incremental en un contexto agudo no ha quedado establecido. El péptido natriurético de tipo B, que aumenta con la tensión de la pared ventricular y la sobrecarga relativa de líquido circulatorio, proporciona información pronóstica incremental de utilidad en el IM agudo.

Pruebas de imagen

Una radiografía de tórax es la única técnica de imagen que se realiza de manera *sistemática* en el ingreso por IM agudo. Aunque a menudo es normal, los hallazgos de congestión venosa pulmonar, cardiomegalia o mediastino ensanchado pueden contribuir considerablemente al diagnóstico y a las decisiones terapéuticas. Por ejemplo, unos antecedentes de intenso dolor «lacerante» en pecho y espalda asociado a ensanchamiento de mediastino, deben plantear la posibilidad de aneurisma aórtico o disecante (cap. 78). En tales casos, el tratamiento fibrinolítico debe retrasarse, en espera de pruebas diagnósticas más definitivas de imagen de la aorta. Otras técnicas no invasivas (p. ej., la ecocardiografía [cap. 55], la gammagrafía cardíaca [cap. 56] y otras pruebas) se llevan a cabo para evaluar cuestiones clínicas concretas, incluidas posibles complicaciones del IM agudo. La angiografía coronaria (cap. 57) se realiza de manera urgente como parte de una estrategia intervencionista para el IM agudo, o más adelante, para la estratificación del riesgo en pacientes de alto riesgo sometidos a tratamiento médico.

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica bidimensional de flujo Doppler color es la prueba no invasiva más útil, en general, en el momento del ingreso o en el período inicial de la hospitalización (cap. 55). La ecocardiografía valora eficazmente la función cardíaca regional y global, y permite al médico evaluar posibles complicaciones del IM agudo. La sensibilidad y la especificidad de la técnica para la valoración del movimiento de la pared regional son elevadas (> 90%), aunque la antigüedad de la anomalía (nueva o vieja) debe reconocerse por la clínica o mediante electrocardiografía. La ecocardiografía ayuda a determinar la causa de la insuficiencia circulatoria con hipotensión (hipovolemia relativa, insuficiencia del VI, insuficiencia del VD o complicación mecánica de IM agudo). Asimismo, contribuye a diferenciar la pericarditis y la perimiocarditis del IM agudo. La ecocardiografía Doppler está indicada para evaluar un nuevo soplo y otras complicaciones mecánicas del IM agudo (disfunción o rotura de músculo papilar, defecto agudo de tabique ventricular, rotura de pared libre del VI con taponamiento o seudoaneurisma). Más adelante en el curso del IM agudo, la ecocardiografía puede utilizarse para valorar el grado de recuperación del miocardio aturdido después de la reperfusión, el grado de disfunción cardíaca residual y las indicaciones para inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, así como la presencia de aneurisma VI y trombo mural (que requiere anticoagulantes orales).

Gammagrafía, resonancia magnética y otros estudios de imagen

En general, las técnicas gammagráficas son demasiado engorrosas y llevan demasiado tiempo para su uso sistemático en el contexto agudo de un IM agudo probable o declarado. Es más habitual utilizarlas para la estratificación del riesgo antes o después del alta hospitalaria, aumentando las pruebas de esfuerzo o provocación farmacológica (cap. 56). La gammagrafía con tecnecio-99m (^{99m}Tc) sestamibi o talio Tl 201, o la tomografía por emisión de positrones con rubidio Rb 82 sirven para valorar la perfusión y la viabilidad miocárdicas, así como el tamaño del infarto. La técnica de resonancia magnética cardíaca (cap. 56) con realce con gadolinio tardío también permite valorar el tamaño del infarto, así como la función miocárdica durante la convalecencia. Asimismo, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son útiles para evaluar a los pacientes con probable aneurisma aórtico disecante (cap. 78). Cuando surge una causa no ateroesclerótica de necrosis miocárdica (p. ej., perimiocarditis simuladora de IM agudo), una tomografía computarizada coronaria multicorte (p. ej., de 64 cortes) valora la enfermedad arterial coronaria cualitativa y semicuantitativamente, y distingue otros síndromes que cursan con dolor torácico (caps. 51 y 56).

TRATAMIENTO Tto

Valoración y abordaje

Fase prehospitalaria

Más de la mitad de las muertes relacionadas con IM agudo se producen en la hora siguiente al inicio de los síntomas y antes de que el paciente llegue al servicio de urgencias. La mayoría de estas muertes se deben a fibrilación ventricular (FV) relacionada con isquemia y podrían evitarse mediante desfibrilación (caps. 63 y 66). Una rápida desfibrilación permite la reanimación en el 60% de los pacientes cuando el tratamiento es aplicado por una persona que presencia el episodio y hace uso de un desfibrilador externo automático *in situ,* o por personal de primeros auxilios (cap. 63). Además, la primera hora es el mejor momento para la recuperación del miocardio mediante reperfusión. Así pues, los tres objetivos de la atención prehospitalaria son identificar los síntomas prontamente y buscar atención médica; hacer uso de un sistema médico de urgencias en condiciones de llevar a cabo monitorización cardíaca, desfibrilación y reanimación, y de aplicar un tratamiento médico de urgencia, y trasladar al paciente rápidamente a un centro de atención médica con personal capacitado para proporcionar asistencia coronaria especializada, incluida reperfusión (angioplastia primaria o fibrinólisis).

La mayor demora en la reperfusión se debe al retraso con el que el paciente solicita ayuda. Las campañas de salud pública en este sentido han arrojado resultados mixtos, y son necesarios planteamientos más innovadores. El personal médico de urgencias debe realizar un ECG de 12 derivaciones en el lugar del primer contacto médico ante pacientes con síntomas de IMEST.[1,4] En sistemas coordinados y cuando las demoras en los traslados son considerables (> 90-120 min), la fibrinólisis y otros tratamientos antitrombóticos se administran sobre el terreno, para ganar tiempo hasta la reperfusión.

Fases hospitalarias

Servicio de urgencias

Los objetivos de la atención en el servicio de urgencias han de ser identificar rápidamente a los pacientes con isquemia miocárdica aguda, estratificarlos dentro del IMEST agudo frente a otros síndromes coronarios agudos (v. fig. 72-1 y fig. 73-1), emprender una estrategia de reperfusión y otras medidas de atención médica apropiada en pacientes con IMEST agudo, y establecer rápidamente prioridades mediante triaje para atención hospitalaria (unidad de cuidados intensivos coronarios, unidad de cuidados intermedios, unidad de observación) o ambulatoria (pacientes sin sospecha de isquemia) (v. fig. 72-2).

La evaluación de pacientes con dolor torácico y otros posibles síndromes coronarios agudos comienza con un ECG de 12 derivaciones, incluso si el médico está iniciando una anamnesis orientada, incluidas contraindicaciones a la fibrinólisis y la angiografía, así como una exploración física también orientada. Se debe emprender la monitorización ECG continua, establecer una vía intravenosa y realizar pruebas sanguíneas de ingreso (incluidos biomarcadores cardíacos, como TnIc o TnTc). Lo antes posible, el paciente ha de ser clasificado en función de si es probable que padezca IMEST agudo, IM agudo sin elevación del segmento ST, posible angina inestable o dolor torácico de origen no cardíaco.

En pacientes con IMEST agudo según criterios clínicos y electrocardiográficos, se debe optar por una estrategia de reperfusión. Opciones alternativas son una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

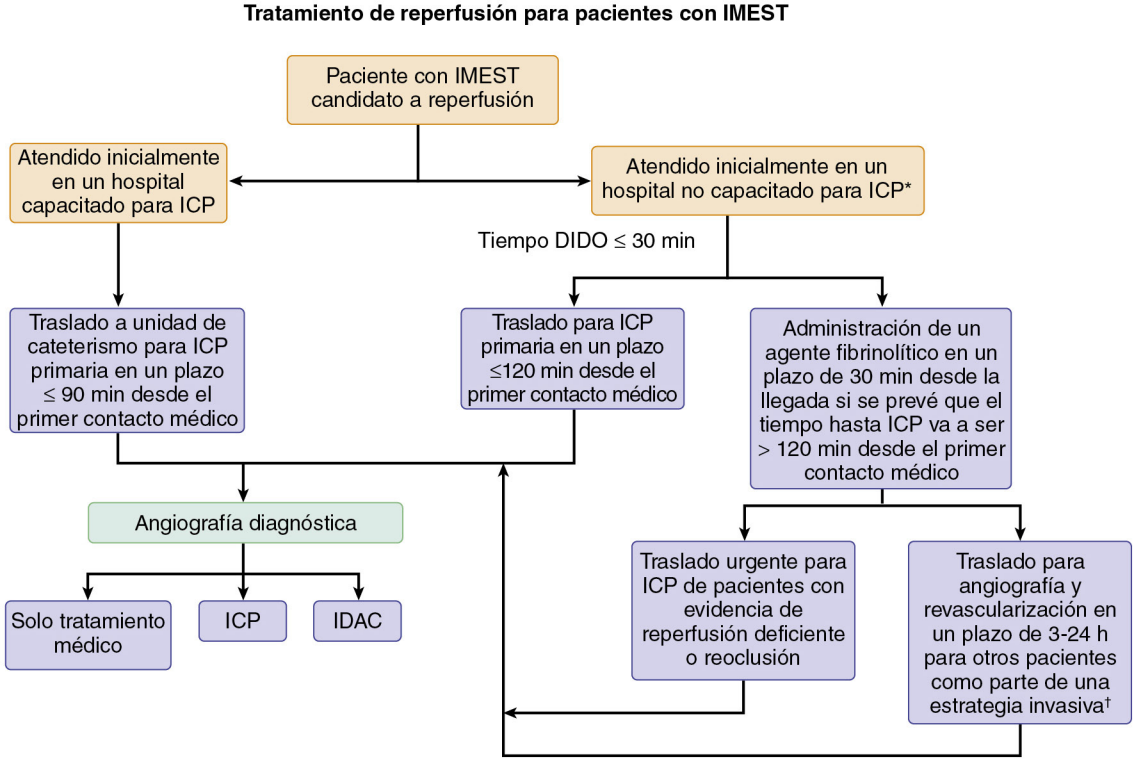

FIGURA 73-3. Tratamiento de reperfusión para pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST). *Los pacientes con shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca grave observados inicialmente en un hospital sin capacidad para ICP deben ser derivados lo antes posible a cateterismo cardíaco y revascularización, con independencia del tiempo transcurrido desde el inicio del IM (clase I, nivel de evidencia: B). †La angiografía y la revascularización no deben realizarse en las primeras 2-3 h después de la administración de tratamiento fibrinolítico. DIDO = *door in-door out,* «intervalo entre ingreso y traslado»; ICP = intervención coronaria percutánea; IDAC = injerto de derivación de arteria coronaria. (Modificado de O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127:e362-e425.)

intervención coronaria percutánea primaria (ICP primaria; el paciente es trasladado directamente a la unidad de cateterismo cardíaco con un objetivo de intervalo entre primer contacto médico e inserción de dispositivo de menos de 90 min) y fibrinólisis (iniciada inmediatamente en el servicio de urgencias, con un objetivo de intervalo ingreso-intervención de menos de 30 min)[1] (fig. 73-3). En pacientes que acuden a un hospital en el que no es posible realizar una ICP, el objetivo es un intervalo primer contacto médico-dispositivo de 120 min o inferior; en su defecto, está indicado el tratamiento fibrinolítico.

Medidas terapéuticas específicas

Tratamiento de reperfusión

La reperfusión temprana de un miocardio isquémico infartado supone el avance teórico y práctico más importante en lo referente al IMEST agudo y es el principal objetivo terapéutico. La reperfusión coronaria se lleva a cabo mediante ICP primaria con angioplastia e inserción de endoprótesis, o con tratamiento fibrinolítico (trombolítico). En la pasada década, la aplicación del tratamiento de reperfusión se mantuvo relativamente constante en EE. UU. y otros países occidentales, en un 70-75% de los pacientes con IM agudo susceptibles de recibirlo. El porcentaje de pacientes sometidos a ICP primaria ha aumentado considerablemente con el tiempo, aunque en los países desarrollados sigue aplicándose habitualmente el tratamiento fibrinolítico.[5]

Gracias a la amplia aplicación del tratamiento de reperfusión, las tasas de mortalidad a 30 días por IMEST agudo han ido disminuyendo progresivamente durante las pasadas tres décadas (de un 20-30 a un 5-10%). Cada comunidad debe desarrollar y seguir un sistema óptimo de atención para IMEST, según los recursos de los que disponga (v. fig. 73-3).

Intervención coronaria percutánea primaria

La pronta ICP primaria por la arteria femoral o, cada día en mayor medida, por la arteria radial[A1] es la estrategia de reperfusión de elección en pacientes con IMEST agudo y síntomas isquémicos de menos de 12 h de duración en hospitales capacitados para realizar ICP (tabla 73-4). Los beneficios relativos de la ICP primaria sobre la fibrinólisis son una mortalidad aguda considerablemente inferior, tasas más bajas de reinfarto no mortal y menor riesgo de hemorragia intracerebral.[A2] La ICP suele incluir una endoprótesis metálica sin recubrimiento o liberadora de fármaco (p. ej., sirolimús, paclitaxel, everolimús, zotarolimús) (cap. 74).

En la actualidad, la estrategia de ICP primaria comienza con un inhibidor de $P2Y_{12}$ en urgencias, junto con ácido acetilsalicílico y un anticoagulante (p. ej., heparina o bivalirudina), seguido de ICP rápida con inserción de endoprótesis. En ciertos pacientes se puede administrar tratamiento antiagregante potenciado con un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (GPIIb-IIIa), generalmente en el momento del cateterismo. La pauta de añadir al tratamiento con GPIIb-IIIa una dosis baja de un activador del plasminógeno, sobre el terreno o en urgencias, mejora aún más los resultados en ciertos pacientes sometidos precozmente a ICP, aunque, en general, no se recomienda este abordaje. En virtud de la ICP facilitada farmacológicamente, a los pacientes de hospitales no capacitados para la realización de ICP se les administran dosis ajustadas de fibrinolíticos o inhibidores de GPIIb-IIIa, o de ambos, para proceder después a su traslado a otros hospitales para ICP de urgencia (en 1-2 h). No obstante, este abordaje no parece ser, en general, mejor que el traslado rápido para ICP primaria en 1 o 2 h.[A3]

La ICP primaria se recomienda asimismo en pacientes con IMEST y shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca aguda grave, de forma urgente y sin importar la demora desde el inicio de los síntomas de IM[A4] (cap. 107). La ICP primaria también es razonable en pacientes con IMEST y evidencia clínica o electrocardiográfica de isquemia en curso entre 12 y 24 h después del inicio

TABLA 73-4 INDICACIONES DE ANGIOPLASTIA PRIMARIA Y COMPARACIÓN CON TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

INDICACIONES
Es una estrategia de reperfusión de elección ante un IM agudo con elevación del segmento ST o BRI en las 12 h siguientes al inicio de los síntomas (o > 12 h si persisten los síntomas)
Shock cardiogénico en las 36 h siguientes a IM agudo con elevación del segmento ST/onda Q o IM agudo con BRI en pacientes > 75 años que pueden ser sometidos a revascularización en las 18 h siguientes al inicio del shock
Recomendada solo en centros que realizan > 200 ICP al año con cirugía cardíaca de apoyo y para cirujanos que realizan > 75 ICP al año
VENTAJAS DE LA ICP PRIMARIA
Mayores tasas de reperfusión inicial
Riesgo reducido de hemorragia intracerebral
Menor estenosis residual; menos infartos o isquemias recurrentes
Utilidad cuando la fibrinólisis está contraindicada
Mejores resultados con shock cardiogénico
INCONVENIENTES DE LA ICP PRIMARIA (COMPARACIÓN CON TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO)
Acceso y ventajas restringidos a centros y cirujanos que trabajan con gran volumen de casos
Tiempo medio más largo hasta el tratamiento
Mayor dependencia de los cirujanos en cuanto a resultados
Complejidad del sistema y costes más elevados

BRI = bloqueo de rama izquierda; ICP = intervención coronaria percutánea (incluye angioplastia con balón y endoprótesis); IM = infarto de miocardio.

booksmedicos.org

TABLA 73-5 CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS INTRAVENOSOS APROBADOS POR LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DE EE. UU.

	ESTREPTOCINASA (SK)	ALTEPLASA (t-PA)	RETEPLASA (r-PA)	TENECTEPLASA (TNK-t-PA)
Dosis	1,5 MU en 30-60 min	100 mg en 90 min*	10 U + 10 U, con 30 min de intervalo	30-50 mg† durante 5 s
Semivida circulante (min)	≅20	≅4	≅18	≅20
Antigénico	Sí	No	No	No
Reacciones alérgicas	Sí	No	No	No
Agotamiento de fibrinógeno sistémico	Grave	De leve a moderado	Moderado	Mínimo
Hemorragia intracerebral	≅0,4%	≅0,7%	≅0,8%	≅0,7%
Tasa de permeabilidad (TIMI 2/3), 90 min‡	≅51%	≅73-84%	≅83%	≅77-88%
Vidas salvadas por cada 100 tratados	≅3§	≅4‖	≅4	≅4
Coste por dosis (aproximado en dólares de EE. UU.)	300	1.800	2.200	2.200

*Administración de t-PA acelerada, como sigue: bolo de 15 mg, después 0,75 mg/kg durante 30 min (máximo, 50 mg), después 0,5 mg/kg durante 60 min (máximo, 35 mg).
†TNK-t-PA, en dosis ajustada en función del peso (disponible en viales de 5 mg/ml): < 60 kg = 6 ml; 61-70 kg = 7 ml; 71-80 kg = 8 ml; 81-90 kg = 9 ml; > 90 kg = 10 ml.
‡TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction. Datos tomados de Granger CB, Califf RM, Topol EJ. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a review. *Drugs.* 1992;44:293-325; y Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: the RAPID II Investigators. *Circulation.* 1996;94:891-898.
§Pacientes con elevación del segmento ST o bloqueo de rama del haz, tratados < 6 h.
‖Basado en los datos del ensayo GUSTO, según los cuales la t-PA salva una vida más por cada 100 tratados que la SK. Datos tomados de GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:673-682; y Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation.* 1995;91:1923-1928.

de los síntomas. No obstante, no se recomienda retrasar la ICP de una arteria totalmente ocluida en relación con un infarto después de 24 h en pacientes asintomáticos y estables con enfermedad de uno o dos vasos.[A5] Recientemente se ha puesto de manifiesto que la ICP realizada en una arteria estenosada, pero no infartada, en el momento de la ICP primaria en pacientes de IMEST que por lo demás se muestran hemodinámicamente estables es superior al tratamiento médico por sí solo;[A6] la ICP estadificada de dichas arterias (con cierta demora tras la ICP primaria) es una práctica habitual actualmente, cuya seguridad se halla avalada por datos de registro. La creciente experiencia positiva con ICP de la arteria coronaria izquierda con endoprótesis, especialmente endoprótesis liberadoras de fármacos, la señala como una alternativa a la cirugía de revascularización coronaria (CRC) en pacientes de IMEST con una arteria coronaria izquierda responsable y flujo alterado, cuando la ICP puede llevarse a cabo de forma más rápida y segura que la CRC. Probablemente, la aplicación sistemática de aspiración mecánica de trombo en el momento de la angiografía no supone beneficio adicional alguno sobre la ICP aislada, pero en algunos casos su uso resulta beneficioso en pacientes con una gran carga de trombos.

Tratamiento fibrinolítico

Varios fibrinolíticos (tabla 73-5) son de utilidad en pacientes con IMEST o BRI nuevo o presuntamente nuevo que se presentan para tratamiento dentro de las 12 h siguientes al inicio de los síntomas y que no muestran contraindicaciones para su uso (tabla 73-6). El efecto beneficioso disminuye de 40 o más vidas salvadas por 1.000 en la primera hora, a 20-30 vidas salvadas por 1.000 entre las 2 y las 12 h siguientes y hasta una significativa cifra de 7 vidas salvadas por 1.000 entre las 13 y las 24 h. Una pauta acelerada de activador del plasminógeno tisular (t-PA más heparina intravenosa) es preferible a la estreptocinasa, porque la tasa de permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto a los 90 min es más alta y la mortalidad más baja. Las variantes de t-PA de acción más prolongada, administradas en inyecciones de un solo bolo (tenecteplasa) o en doble bolo (reteplasa), se utilizan profusamente en la actualidad, porque resultan más prácticas en cuanto a administración, pero no han mejorado las tasas de supervivencia. Para los pacientes con antecedentes de uso previo de estreptocinasa es preferible un fibrinolítico no inmunógeno.

El principal riesgo del tratamiento fibrinolítico es la hemorragia. La hemorragia intracraneal, la complicación más grave, suele ser mortal; con las pautas aplicadas actualmente, su incidencia es del 0,5-1%. La edad avanzada (> 70-75 años), el sexo femenino, la hipertensión y dosis relativas más altas de t-PA y heparina incrementan el riesgo de hemorragia intracraneal. Al considerar la fibrinólisis, y cuando se escogen pautas específicas, debe valorarse la relación riesgo-beneficio en cada paciente.

Cuando la fibrinólisis fracasa, la ICP de rescate es más eficaz que repetir el tratamiento fibrinolítico.[A7] Después de este, e independientemente de su aparente éxito, una estrategia de elección consiste en trasladar rápidamente a todos los pacientes de IMEST con características de alto riesgo a un hospital con instalaciones para ICP, con objeto de someterlos a angiografía, en lugar de trasladar solo a aquellos pacientes en los que la fibrinólisis ha fallado o que han desarrollado isquemia recurrente.[A8] Esta estrategia de traslado temprano y angiografía, en un promedio de 3 h después de la fibrinólisis, reduce en un 36% el riesgo de isquemia recurrente, reinfarto, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico o muerte.

Elección de la pauta de reperfusión

La elección de ICP o tratamiento fibrinolítico depende de los recursos locales y la experiencia, así como de factores referidos al paciente. La ICP primaria es factible en hospitales sin competencias quirúrgicas, aunque el cirujano y la experiencia del equipo, así como las cuestiones relacionadas con la organización y el traslado, son esenciales para el éxito.[A9] En general, la ICP primaria con endoprótesis se realiza preferiblemente en centros experimentados y capaces de movilizar y tratar a los pacientes rápidamente (intervalo ingreso-sistema de dispositivo < 90 min). La ICP está especialmente indicada en pacientes con alto riesgo de mortalidad (incluido shock), presentación tardía (> 3 h) y riesgo mayor de hemorragia intracraneal (edad > 70 años, sexo femenino, tratamiento con hipertensores).

En hospitales sin capacitación para ICP, y en situaciones en las que la intervención no es posible o se retrasaría más de 120 min tras el primer contacto médico (p. ej., por un largo tiempo de traslado hasta el centro con capacidad de ICP), los pacientes con IMEST deben recibir tratamiento fibrinolítico en las 12 h siguientes al inicio de los síntomas, salvo que esté contraindicado. El tratamiento fibrinolítico es razonable entre 12 y 24 h después del inicio de los síntomas en el marco de un IM extenso o de inestabilidad hemodinámica. La fibrinólisis prehospitalaria seguida de una estrategia invasiva *de urgencia* (es decir, en un plazo de 1 a 2 h) a la llegada al hospital da lugar a una tasa *más alta* de mortalidad hospitalaria, episodios isquémicos cardíacos y accidente cerebrovascular, en comparación con la ICP primaria aislada o con un abordaje invasivo con más demora después

TABLA 73-6 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

INDICACIONES
Malestar torácico de tipo isquémico o equivalente durante 30 min-12 h con nueva o presuntamente nueva elevación del segmento ST en dos derivaciones contiguas ≥ 2 mm (≥ 0,2 mV) en las derivaciones V_1, V_2 o V_3, o ≥ 1 mm en otras derivaciones
Bloqueo de rama izquierda nuevo o presuntamente nuevo con síntomas compatibles con infarto de miocardio
Ausencia de contraindicaciones
CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS
Hemorragia activa o diátesis hemorrágica (menstruación excluida)
Accidente cerebrovascular hemorrágico previo, accidente cerebrovascular isquémico en 3 meses, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo en un plazo de 3-4,5 h
Neoplasia intracraneal o medular, o malformación arteriovenosa
Disección aórtica probable o identificada
Traumatismo craneal o facial cerrado en 3 meses
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
Hipertensión grave y no controlada por antecedentes o en la presentación (> 180/110 mmHg)
Anticoagulación con fármacos terapéuticos o índice normalizado internacional elevado (> 2-3)
Accidente cerebrovascular isquémico antiguo (> 3 meses antes); enfermedad intracerebral distinta de las anteriores
Traumatismo mayor/cirugía reciente (< 3 semanas), reanimación cardiopulmonar prolongada (> 10 min) o hemorragia interna
Úlcera péptica activa
Punciones vasculares no comprimibles recientes
Embarazo
Para estreptocinasa/anistreplasa: exposición previa (especialmente si hace > 5 días) o reacción alérgica

Modificado de Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2009;120:2271-2306.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la fibrinólisis en pacientes estabilizados, por lo que no puede recomendarse. No obstante, si el paciente desarrolla shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca grave, se recomienda su traslado inmediato a un hospital capacitado para ICP, con objeto de realizar una angiografía coronaria, que se considera razonable en pacientes con posible fracaso de reperfusión o con reoclusión después del tratamiento fibrinolítico, e incluso en pacientes hemodinámicamente estables con reperfusión en apariencia satisfactoria, siempre y cuando se retrase la angiografía 2-3 h después del tratamiento fibrinolítico.

Tratamientos complementarios y otros abordajes

Tratamiento médico inicial

Debe administrarse ácido acetilsalicílico (de 162 a 325 mg) a todos los pacientes en el momento de su presentación, salvo que esté contraindicado (fig. 73-4). También se administra una dosis de carga de un inhibidor del receptor de difosfato de adenosina ($P2Y_{12}$) (clopidogrel, 600 mg; prasugrel, 60 mg, o ticagrelor, 180 mg) tan pronto como sea posible o en el momento de la ICP primaria en pacientes con IMEST para los que se haya planificado un abordaje invasivo. Además, en el momento de la ICP primaria y en determinados pacientes de IMEST, como aquellos con gran carga de trombos o que no han recibido una adecuada dosis de carga de inhibidor de $P2Y_{12}$, está indicado comenzar el tratamiento con un antagonista del receptor de GPIIb-IIIa: abciximab (bolo i.v. de 0,25 mg/kg y, después, 0,125 μg/kg/min [máximo, 10 μg/min] durante un máximo de 12 h), tirofibán (bolo i.v. de 25 μg/kg y, después, 0,15 μg/kg/min durante un máximo de 12 a 18 h, reduciendo la velocidad de infusión en un 50% para un aclaramiento estimado de creatinina < 30 ml/min) o eptifibatida (bolo i.v. de 180 μg/kg, un segundo bolo al cabo de 10 min y, después, 2 μg/kg/min durante un máximo de 18 h, reduciendo la infusión en un 50% para un aclaramiento estimado de creatinina < 50 ml/min). Menos seguro parece comenzar con un antagonista del receptor de GPIIb-IIIa antes de la llegada a la unidad de cateterismo.

El tratamiento anticoagulante debe iniciarse en el momento de la presentación. Las opciones son heparina intravenosa (bolo inicial de 60 UI/kg [máximo 4.000 UI] y, después, 12 UI/kg/h [máximo 1.000 UI/h] para pacientes > 70 kg, en dosis ajustada para mantener un tiempo de tromboplastina parcial activada entre 1,5 y 2 veces el valor control), heparina de bajo peso molecular (HBPM; p. ej., enoxaparina, bolo i.v. de 30 mg y, después, 1 mg/kg por vía subcutánea dos veces al día para pacientes < 75 años sin insuficiencia renal y con fibrinólisis, o bolo i.v. de 0,5 mg/kg con ICP primaria) y bivalirudina (con una estrategia de ICP primaria, bolo de 0,75 mg/kg y, después, infusión de 1,75 mg/kg/h). En pacientes de IMEST sometidos a ICP y que corren mayor riesgo de hemorragia, los datos avalan el uso de bivalirudina como anticoagulante, más un inhibidor de $P2Y_{12}$, pero sin un antagonista del receptor de GPIIb-IIIa. El fondaparinux puede utilizarse como tratamiento anticoagulante adicional junto con fibrinólisis, pero no como anticoagulante único en la ICP primaria.

A los pacientes con dolor torácico debe administrárseles nitroglicerina sublingual (0,4 mg cada 5 min hasta 3 dosis), tras lo cual deberá valorarse la necesidad de nitroglicerina intravenosa. El dolor isquémico persistente debe tratarse con dosis intravenosas ajustadas de morfina (es decir, 2-4 mg i.v., repetida cada 5-15 min hasta aliviar el dolor). Suele estar indicado el inicio del tratamiento con un β-bloqueante, especialmente en pacientes con hipertensión, taquicardia y dolor en curso. No obstante, la insuficiencia cardíaca descompensada es una contraindicación para el inicio agudo del tratamiento con un β-bloqueante, especialmente por vía intravenosa. Si es necesario, debe utilizarse oxígeno en dosis suficiente para evitar la hipoxemia (p. ej., inicialmente 2-4 l/min por cánula nasal; puede utilizarse la oximetría digital para controlar el efecto). La presión arterial sistólica ideal es de 100-140 mmHg. Una hipertensión excesiva suele responder a nitroglicerina ajustada, tratamiento con un β-bloqueante y morfina (administrada también para el dolor). Una relativa hipotensión puede requerir la interrupción de la administración de estos medicamentos, la administración de líquido y otras medidas en función del estado hemodinámico (tabla 73-7). Se debe disponer de atropina (0,5-1,5 mg por vía intravenosa) para tratar la bradicardia sintomática y la hipotensión relacionadas con vagotonía excesiva. El traslado directo a la unidad de cateterismo o la fibrinólisis seguida de traslado a la unidad de cuidados intensivos coronarios debe llevarse a cabo lo antes posible.

Fase temprana en el hospital: cuidados intensivos coronarios

Los cuidados intensivos coronarios para el abordaje temprano del IM agudo en el hospital han reducido en un 50% la mortalidad hospitalaria. Los objetivos de este tipo de atención son la monitorización electrocardiográfica continua y el tratamiento antiarrítmico para arritmias graves (es decir, rápida desfibrilación

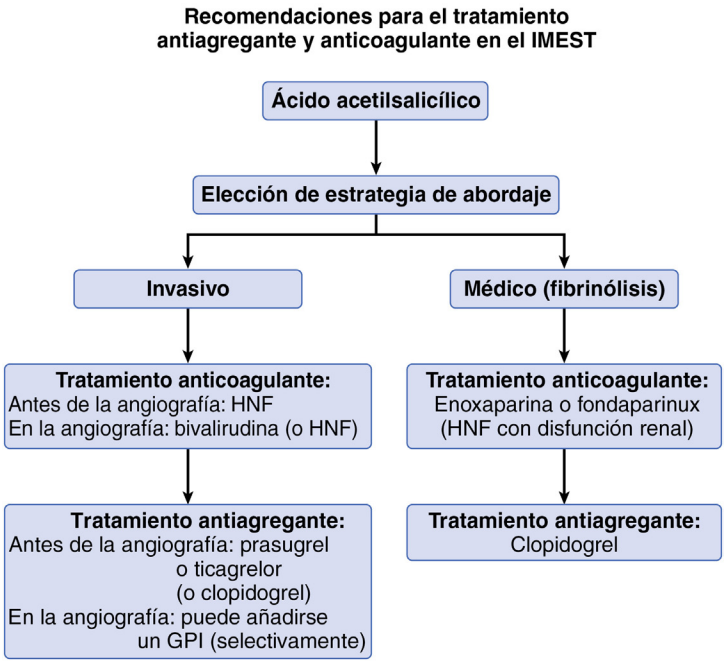

FIGURA 73-4. **Recomendaciones para tratamiento antiagregante y anticoagulante en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST). Véase el texto para las dosis. GPI = inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa; HNF = heparina no fraccionada.**

TABLA 73-7 SUBGRUPOS HEMODINÁMICOS DE INFARTO DE MIOCARDIO AGUDO

	PRESIÓN ARTERIAL (RELATIVA)	HALLAZGOS FÍSICOS TÍPICOS	ÍNDICE CARDÍACO (l/min/m²)	PRESIÓN DE ENCLAVAMIENTO AP (mmHg)	INTERVENCIONES SUGERIDAS
Normal	Normal	$\pm S_4$	> 2,5	≤ 12	Ninguna necesaria
Hiperdinamia	Normal o alta	Ansiedad	> 3	< 12	Control del dolor, ansiedad; β-bloqueante; tratar PAS hasta < 140 mmHg
Hipovolemia	Baja	Sequedad	≤ 2,7	≤ 9	Añadir líquidos para mantener la presión normal; posible desarrollo de edema pulmonar si la hipotensión se debe a insuficiencia del VI no identificada
Insuficiencia leve del VI	De baja a alta	Estertores, $\pm S_3$	2-2,5	> 15	Diuresis; nitratos, inhibidor de la ECA; considerar β-bloqueante en dosis bajas
Insuficiencia grave del VI	De baja a normal	Lo anterior + S_3, ± ↑ PVY, ± edema	< 2	> 20	Diuresis; nitratos; inhibidor de la ECA en dosis baja; evitar β-bloqueantes; considerar inótropos, revascularización urgente
Shock cardiogénico	Muy baja	Lo anterior + sudor frío; ↓ función mental o renal	≤ 1,5	> 25	Evitar hipotensores; insertar balón de contrapulsación intraaórtico; revascularización urgente si es posible
Infarto del VD	Muy baja	↑ PVY con pulmones limpios	< 2,5	≤ 12	Líquidos i.v.; evitación de nitratos e hipotensores; dobutamina con resistencia a líquidos

↑ = aumentado; ↓ = disminuido; AP = arteria pulmonar; ECA = enzima convertidora de la angiotensina; i.v. = intravenoso; PAS = presión arterial sistólica; PVY = presión venosa yugular; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.
Modificado de Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *N Engl J Med.* 1976;295:1404-1413.

booksmedicos.org

TABLA 73-8 MODELO DE ORDEN DE INGRESO PARA INFARTO DE MIOCARDIO AGUDO CON ELEVACIÓN DE SEGMENTO ST

Diagnóstico	Infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST
Ingreso	Unidad de cuidados coronarios con telemetría
Estado	Grave
Constantes vitales	Cada½ h hasta estable, después cada 1-4 h y según necesidad; pulsioximetría × 24 h; notificar si frecuencia cardíaca < 50 o > 100; frecuencia respiratoria < 8 o > 20; PAS < 90 o > 150 mmHg; saturación de O_2 < 90%
Actividad	Reposo en cama × 12 h con silla de inodoro portátil; después, ligera actividad si se mantiene estable
Dieta	Dieta absoluta salvo sorbos de agua hasta desaparición del dolor y estabilidad; después 2 g de sodio, dieta cardiosaludable según se tolere, salvo en espera de cateterismo (u otra prueba que requiera dieta absoluta)
Pruebas analíticas*	Troponina I o T a las 2 h, después cada 8 h × 3; bioquímica sanguínea completa, magnesio, hemograma completo con plaquetas; TP/INR, TTPa; PNC; lipidograma (en ayunas por la mañana); radiografía de tórax portátil
Tratamiento i.v.	D_5W o SF para mantener la vena abierta (incrementar líquidos para hipovolemia relativa); segunda vía si se administra medicación i.v.
Tratamiento de reperfusión*	Angioplastia coronaria primaria de urgencia o fibrinólisis (si procede) 1. Angioplastia primaria (de elección si está disponible en 90 min) 2. Tenecteplasa, alteplasa, reteplasa o estreptocinasa (v. tabla 73-5 para dosis), si no se dispone de ICP primaria en 90-120 min
Medicación	1. O_2 nasal en dosis de 2 l/min con hipoxemia o con riesgo de ella, ajustado para mantener una saturación de O_2 > 90% 2. Ácido acetilsalicílico, 162-325 mg, masticado en el momento del ingreso; después 81-162 mg v.o. una vez al día 3. Heparina i.v., 60 U/kg en bolo (máximo, 4.000 U) y 12 U/kg/h (máximo, 1.000 U/h), ajustada hasta un objetivo de TTPa de 1,5-2 × control (en torno a 50-70 s); *o* enoxaparina (preferible con fibrinolítico), 30 mg i.v., después 1 mg/kg s.c. cada 12 h (máxima dosis s.c., 100 mg el día 1; reducir a 0,75 mg/kg para edad ≥ 75 años, incrementar el intervalo a cada 24 h para ClCr < 30 ml/min); *o* bivalirudina (con ICP primaria), 0,75-mg/kg i.v. en bolo, después 1,75 mg/kg/h (retraso de 30 min si se administra heparina) 4. Metoprolol, 12,5 mg v.o. cada 6 h, incrementado a 25-50 mg cada 6 h, si se tolera (mantener para PAS < 100 mmHg, pulso < 50 latidos/min, asma, insuficiencia cardíaca); puede considerarse metoprolol i.v. si se requiere efecto inmediato (taquiarritmia, hipertensión grave, dolor no aliviado) en ausencia de insuficiencia cardíaca 5. Consideración de nitroglicerina i.v. en goteo × 24-48 h (ajustada hasta PAS de 100-140 mmHg) 6. Sulfato de morfina, 2-4 mg i.v. incremento a los 5-15 min según necesidad para dolor no aliviado 7. Ablandador de heces 8. Ansiolítico o hipnótico si es necesario 9. Inhibidor de la ECA para hipertensión, IM agudo anterior o disfunción del VI, en dosis oral baja (p. ej., captopril, 6,25 mg cada 8 h), iniciada en 24 h o cuando se estabilice (PAS > 100 mmHg) y ajustada al alza 10. Tratamiento hipolipidemiante (estatinas de alta intensidad) independientemente de LDL: objetivo de reducción de LDL de ≥ 50%; administración de atorvastatina, 80 mg v.o. en el ingreso (antes del cateterismo), continuando una vez al día 11. Tratamiento antiagregante: clopidogrel, 600 mg v.o. en el ingreso para estrategia invasiva, 300 mg v.o. con fibrinolítico, después 75 mg v.o. una vez al día; *o* ticagrelor, 180 mg v.o. en el ingreso, después 90 mg dos veces al día (con estrategia de ICP primaria); *o* prasugrel, 60 mg v.o. en el ingreso, después 10 mg v.o. una vez al día (con estrategia de ICP primaria). Para tratamientos específicos de subgrupos hemodinámicos, véase la tabla 73-7

*Si no se han solicitado en el servicio de urgencias.
ClCr = aclaramiento de creatinina; CRC = cirugía de revascularización coronaria; D_5W = dextrosa al 5% en agua; ECA = enzima convertidora de la angiotensina; ICP = intervención coronaria percutánea; IM = infarto de miocardio; INR = índice normalizado internacional; i.v. = intravenoso; LDL = lipoproteínas de baja densidad; PAS = presión arterial sistólica; PNC = péptido natriurético cerebral; s.c. = subcutáneo; SF = solución fisiológica; TP = tiempo de protrombina; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado; VI = ventrículo izquierdo; v.o. = vía oral.
Modificado de Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2009;120:2271-306.

de FV), el inicio o la continuación de una estrategia de reperfusión coronaria para alcanzar la reperfusión miocárdica, el inicio o la continuación de otros tratamientos médicos agudos, el control hemodinámico e intervenciones médicas adecuadas para los diferentes subgrupos de pacientes en función de su situación hemodinámica, así como el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones mecánicas y fisiológicas del IM agudo (tabla 73-8).

Las medidas de atención generales son cuidado de la actividad, la dieta y la función intestinal, información, confortación y sedación. Se recomienda reposo en cama durante las primeras 12 h. En ausencia de complicaciones, incorporarse, levantarse de la cama al sillón y las actividades de aseo personal pueden comenzar en 24 h o antes tras el tratamiento de reperfusión satisfactorio. Cuando se ha producido estabilización, generalmente en 1-3 días, los pacientes pueden ser trasladados a una unidad de cuidados intermedios, en la que recuperarán progresivamente la deambulación. El riesgo de vómito y aspiración, o la anticipación de la angiografía u otras técnicas suele dictar la necesidad de dieta absoluta o solo de líquidos durante las primeras 4-12 h. Después, se recomienda una dieta saludable en pequeñas raciones. En pacientes con alto riesgo de úlceras gástricas agudas sangrantes, se recomienda un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista del receptor de H_2. A muchos pacientes les resulta beneficioso un analgésico (p. ej., sulfato de morfina, en incrementos de 2 a 4 mg) para aliviar el dolor en curso y un ansiolítico o sedante durante la fase aguda. A menudo se opta por una benzodiacepina, aunque el uso sistemático de ansiolíticos ni es necesario ni se recomienda. Los sedantes no deben ocupar el lugar de la función de información y confortación del personal sanitario, que ha de aliviar el desasosiego emocional y mejorar el comportamiento del paciente. A menudo, el reposo en cama y los opioides producen estreñimiento; se recomiendan fármacos reblandecedores de heces y silla de inodoro portátil.

La monitorización ECG debe ser continua durante toda la hospitalización para detectar arritmias graves y orientar el tratamiento. Las medidas para limitar el tamaño del infarto (de reperfusión coronaria) y para optimizar la hemodinámica estabilizan también el corazón desde el punto de vista eléctrico. La profilaxis antiarrítmica sistemática (p. ej., con lidocaína o amiodarona) no está indicada, aunque las arritmias específicas requieren tratamiento (v. más adelante).

La evaluación hemodinámica resulta de ayuda para valorar el pronóstico y orientar el tratamiento (v. tabla 73-7). La evaluación clínica y no invasiva de las constantes vitales es adecuada para pacientes normotensos sin congestión pulmonar. En general, los pacientes que solo presentan congestión venosa pulmonar pueden recibir tratamiento conservador. La monitorización invasiva es apropiada cuando la causa de la insuficiencia circulatoria es incierta y cuando el ajuste de los tratamientos intravenosos depende de mediciones hemodinámicas (p. ej., presión de enclavamiento capilar pulmonar y gasto cardíaco). De igual modo, no en todos los pacientes es necesaria una vía arterial, que puede asociarse a hemorragia local después de fibrinólisis o tratamiento antiagregante y anticoagulante potente. Los catéteres arteriales son adecuados y útiles en pacientes hipotensos y clínicamente inestables que no responden a líquidos intravenosos, para reponer o expandir el volumen intravascular (v. análisis de las complicaciones, más adelante).

Fase tardía en el hospital

El traslado de la unidad de cuidados intensivos a la de cuidados intermedios suele producirse en 1-3 días, cuando el ritmo cardíaco y el estado hemodinámico se han estabilizado. La duración de esta fase tardía en el hospital suele ser de 1-3 días adicionales en los casos sin complicaciones. Los niveles de actividad han de aumentar progresivamente bajo monitorización electrocardiográfica continua. El tratamiento médico debe progresar desde fármacos parenterales y de acción corta hasta medicamentos orales apropiados y prácticos para su administración ambulatoria a largo plazo.

La estratificación del riesgo y las evaluaciones funcionales son esenciales para valorar el pronóstico y orientar el tratamiento al acercarse el momento del alta. La evaluación funcional puede extenderse también al período inmediatamente posterior al alta hospitalaria. Se debe proporcionar información sobre dieta, actividad física, consumo de tabaco y otros factores de riesgo (p. ej., lípidos, hipertensión y diabetes).

Tratamiento antiagregante plaquetario

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS; caps. 37 y 38) reduce el riesgo relativo de muerte vascular en pacientes con IM agudo y se recomienda encarecidamente en dosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de 162 a 325 mg, preferiblemente masticada, tanto antes de ICP primaria como con tratamiento fibrinolítico. La administración de AAS debe mantenerse durante toda la estancia hospitalaria y después indefinidamente de forma ambulatoria en dosis de 81 mg/día; en pacientes que están tomando clopidogrel, durante el primer mes después de la ICP pueden ser preferibles 325 mg/día.

Antagonistas del receptor de difosfato de adenosina ($P2Y_{12}$)

En pacientes con IMEST menores de 75 años y en tratamiento con un fibrinolítico se recomienda, además del AAS, la administración de *clopidogrel* (300 mg seguidos de 75 mg/día), pues reduce las tasas previas al alta de oclusión de las arterias relacionadas con el infarto (en un 41%) y reduce las complicaciones isquémicas a los 30 días (en un 20%), sin aumentar las tasas de hemorragia intracerebral.[A10] También se recomienda, sin dosis de carga, en pacientes de IMEST mayores de 75 años sometidos a tratamiento fibrinolítico.[A11] El clopidogrel también está indicado en pacientes de IMEST sometidos a ICP primaria con endoprótesis (dosis de carga, 600 mg); es menos eficaz, pero entraña menor riesgo de hemorragia que el prasugrel y el ticagrelor (v. más adelante). El clopidogrel aumenta el riesgo de hemorragia y transfusiones sanguíneas en pacientes sometidos a CRC; si se tiene previsto un injerto de CRC, debe suspenderse el clopidogrel durante al menos 5 días, salvo que la urgencia de la intervención supere el riesgo de hemorragia excesiva. Las variantes genéticas comunes (en CYP2C19) reducen la activación de clopidogrel, pero no se ha demostrado que el ajuste de dosis guiado por pruebas genéticas mejore los resultados clínicos. De igual modo, los inhibidores de la bomba de protones, especialmente el omeprazol, obstaculizan la actividad antiagregante del clopidogrel, si bien su coadministración no se ha asociado a consecuencias clínicas adversas.

El *prasugrel,* una tienopiridina más potente, está indicado como tratamiento complementario (dosis de carga de 60 mg, dosis de mantenimiento de 10 mg/día), en el momento del ingreso o en el de la angiografía, en pacientes sometidos a ICP primaria, pero no en los que reciben tratamiento fibrinolítico.[A12] No obstante, el prasugrel está contraindicado en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, debe utilizarse con cautela (o en dosis reducidas) en pacientes mayores (≥ 75 años) y de bajo peso (< 60 kg), y debe dejar de administrarse durante al menos 7 días antes de CRC no urgente.

El *ticagrelor,* un inhibidor de $P2Y_{12}$ no tienopiridínico y de acción directa, también es más eficaz que el clopidogrel y está indicado para el tratamiento complementario (dosis de carga de 180 mg, dosis de mantenimiento de 90 mg dos veces al día) en el ingreso o en el momento de la angiografía con ICP primaria, pero no con tratamiento fibrinolítico.[A13] El ticagrelor está contraindicado en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal.

La duración recomendada para el tratamiento con inhibidores de $P2Y_{12}$ es de 1 año después de ICP para IMEST con endoprótesis, con objeto de prevenir la trombosis de la endoprótesis y los episodios de isquemia recurrente. Las pruebas de función plaquetaria pueden utilizarse para guiar la dosis de inhibidores de $P2Y_{12}$, aunque los estudios realizados hasta la fecha no han demostrado efectos beneficiosos suficientes para justificar su uso sistemático. Las pruebas de función plaquetaria pueden utilizarse para documentar el seguimiento y resultan de utilidad en pacientes de alto riesgo con endoprótesis.

Antagonistas del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa

Los pacientes de alto riesgo con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST se benefician de los antagonistas del receptor de GPIIb-IIIa de membrana plaquetaria, en el momento del ingreso o después de la ICP (caps. 38 y 72). El efecto beneficioso es menor en IMEST con endoprótesis, si bien es lógico administrar un antagonista del receptor de GPIIb-IIIa en el momento de la ICP primaria en pacientes de IMEST con una gran cantidad de trombos o que no han recibido la carga adecuada con un inhibidor de $P2Y_{12}$. Si la CRC temprana es una posibilidad después de la angiografía, un inhibidor de acción más corta (eptifibatida, tirofibán) implica menor riesgo perioperatorio de hemorragia que el abciximab. La inhibición temprana (en fase anterior) de la glucoproteína, antes del ingreso hospitalario o en urgencias (precateterismo), aumenta la permeabilidad coronaria en el momento de la angiografía de urgencia, pero no ha quedado establecido el beneficio incremental sobre los resultados clínicos.

Tratamiento anticoagulante

Heparinas de bajo peso molecular

En pacientes con IMEST agudo a los que se administra tratamiento fibrinolítico, las HBPM pueden reducir los índices de reinfarto en un 25% y la mortalidad en alrededor de un 10%, frente a heparina no fraccionada.[A14] La enoxaparina se dosifica en función de la edad y del peso (edad < 75 años: bolo i.v. de 30 mg, después 1 mg/kg s.c. cada 12 h [máximo, 100 mg para las primeras dos dosis]; edad ≥ 75 años: sin bolo, 0,75 mg/kg s.c. cada 12 h [máximo, 75 mg para las primeras dos dosis]), así como del aclaramiento de creatinina (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min: 1 mg/kg s.c. cada 24 h), hasta el alta hospitalaria o hasta 8 días. La enoxaparina es de uso más complejo en la ICP primaria; es una opción en este marco según las directrices europeas,[6] pero no según las estadounidenses.[1]

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada resulta beneficiosa en pacientes tratados con ICP primaria o fármacos fibrinolíticos (v. fig. 73-3). Cuando se administra con un fibrinolítico específico de la fibrina, se comienza al mismo tiempo con heparina intravenosa y se continúa durante 48 h, empezando con un bolo de 60 U/kg (máximo, 4.000 U), seguido inicialmente de una infusión de 12 U/kg/h (máximo 1.000 U/h), con ajuste al cabo de 3 h en función del tiempo de tromboplastina parcial activada (objetivo de 50 a 70 s, de 1,5 a 2 veces el control). Las pautas experimentales que incluyen un inhibidor de la GPIIb-IIIa y un agente fibrinolítico han utilizado incluso dosis más bajas de heparina. Durante la ICP primaria, se administra heparina en dosis elevada (bolo de 70-100 U/kg) para alcanzar un tiempo de coagulación activada de 250-300 s. Administrada junto con un inhibidor de la GPIIb-IIIa durante la ICP, la dosis de heparina se ajusta (bolo de 50-70 U/kg) para alcanzar un intervalo de tiempo de coagulación activada más bajo (200-250 s). Se administran bolos adicionales según necesidad para mantener niveles terapéuticos de tiempo activado.

Inhibidores del factor Xa

La inhibición selectiva del factor Xa (fondaparinux, dosis inicial de 2,5 mg por vía intravenosa, después por vía subcutánea una vez al día durante 8 días en la hospitalización) puede reducir la muerte o el reinfarto a los 30 días en un 18-23%, independientemente del uso de heparina, en pacientes que reciben fibrinólisis o que no reciben tratamiento de reperfusión alguno, pero no supone ningún beneficio en pacientes sometidos a ICP. Como consecuencia de ello, puede ser una alternativa preferible a la heparina no fraccionada o a la no utilización de heparina (p. ej., en pacientes que se presentan más tarde y en pacientes tratados con estreptocinasa) en casos de IMEST no sometidos a estrategia de ICP primaria. El fondaparinux está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min.

Antitrombinas directas

La bivalirudina, análogo sintético de la hirudina con actividad antitrombina directa (cap. 38), combinada con la administración temprana de clopidogrel en dosis elevada, es mejor que la combinación de heparina y un inhibidor de GPIIb-IIIa en pacientes de IMEST sometidos a ICP primaria.[A15] La dosis recomendada es un bolo i.v. de 0,75 mg/kg, seguido de infusión de 1,75 mg/kg/h; si es necesario, se administra un bolo adicional de 0,3 mg/kg. La bivalirudina no ha sido probada y no está indicada en receptores de tratamiento fibrinolítico.

Otros tratamientos farmacológicos

Nitratos

La nitroglicerina y otros nitratos orgánicos (dinitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida) reducen la precarga y la poscarga cardíacas excesivas, incrementan el calibre coronario en áreas de estenosis sensibles, revierten la ligera vasoconstricción arterial coronaria distal, mejoran el flujo colateral coronario en el miocardio isquémico e inhiben la agregación plaquetaria en el IM agudo (cap. 71). Los resultados son un mayor aporte y un menor consumo de oxígeno.

La nitroglicerina es útil durante las primeras 24-48 h en pacientes con IM agudo y congestión pulmonar, IM anterior extenso, isquemia persistente o hipertensión. En pacientes en tratamiento fibrinolítico y que además reciben AAS, los nitratos suponen un modesto efecto beneficioso relativo sobre la supervivencia de alrededor de 4 vidas salvadas por 1.000 pacientes tratados. No obstante, en pacientes sometidos a ICP primaria, tales efectos beneficiosos no se han constatado.

Cuando se utiliza en el marco de un IM agudo, la nitroglicerina intravenosa debe comenzar a administrarse en inyección de bolo de 12,5-25 μg, seguido de infusión de 10-20 μg/min. La velocidad de infusión se incrementa entre 5 y 10 μg/min cada 5-10 min, hasta alrededor de 200 μg/min, durante el seguimiento hemodinámico y hasta que los síntomas clínicos quedan controlados o se alcanzan los objetivos de presión arterial (disminución en un 10% en pacientes normotensos, o en un 30% en hipertensos, pero no menos de 80 mmHg de media o 90 mmHg de presión sistólica). Los nitratos han de evitarse en pacientes con hipotensión, marcada bradicardia o taquicardia, o con infarto del VD, y no están indicados de manera sistemática durante la fase de convalecencia de IMEST.

β-bloqueantes

Los bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos reducen la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad miocárdica, y estabilizan el corazón desde el punto de vista eléctrico. Estas acciones suponen efectos clínicos beneficiosos para la mayoría de los pacientes con IM agudo, al limitar el consumo miocárdico de oxígeno, aliviar la isquemia, reducir el tamaño del infarto y prevenir arritmias graves.

En general, se recomienda la administración temprana (primer día) de un β-bloqueante en pacientes de IMEST sin signos de insuficiencia cardíaca, evidencia de un estado de bajo gasto o riesgo aumentado de shock cardiogénico, ni otras contraindicaciones, como bloqueo cardíaco, bradicardia grave y enfermedad reactiva de vías respiratorias activa, independientemente de la fibrinólisis concomitante o la ICP. El tratamiento con β-bloqueantes orales se ajusta en función de la tolerancia o los objetivos (p. ej., metoprolol, 25-100 mg dos veces al día; atenolol, 50-100 mg/día; o carvedilol, 6,25-25 mg dos veces al día). La administración de β-bloqueantes intravenosos queda reservada para pacientes de IMEST que no presenten contraindicaciones a su uso y que sean hipertensos o presenten isquemia en curso. El tratamiento β-bloqueante debe continuar tras el alta en todos los pacientes de IMEST sin contraindicaciones, pero también beneficia a pacientes con IMEST anterior si se administra antes de la reperfusión.[A16]

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En el IM agudo y en la insuficiencia cardíaca, el sistema renina-angiotensina-aldosterona se activa. Se ha puesto de manifiesto que el uso de un inhibidor de la ECA mejora el remodelado después de un IM agudo (especialmente tras un IM anterior extenso). Asimismo, se ha demostrado la eficacia de los inhibidores de la ECA en la insuficiencia cardíaca, al prevenir el avance de la enfermedad y

booksmedicos.org

la muerte, y reducir la hospitalización (cap. 59). Un metaanálisis de 3 ensayos principales y 11 menores en los que participaron 100.000 pacientes constató una reducción de la mortalidad global del 6,5%, lo que representa en torno a 5 vidas salvadas por 1.000 pacientes tratados. El beneficio se concentra y es mayor en pacientes de alto riesgo con IM extenso o anterior y con disfunción del VI o insuficiencia cardíaca, aunque los pacientes con menor grado de disfunción del VI y solo moderado riesgo cardiovascular también pueden beneficiarse a largo plazo.

El *tratamiento con un inhibidor de la ECA oral* debe iniciarse en las primeras 24 h en pacientes con infarto anterior, insuficiencia cardíaca o baja fracción de eyección (≤ 0,4) en ausencia de hipotensión (presión sistólica < 100 mmHg o > 30 mm por debajo de los valores basales habituales) u otras contraindicaciones. Debe administrarse un *antagonista del receptor de angiotensina* (ARA) a los pacientes por lo demás aptos y que presentan intolerancia a los inhibidores de la ECA.[A17] También es razonable la administración de un inhibidor de la ECA o un ARA en otros pacientes con IMEST, especialmente en aquellos con una indicación relativa (es decir, hipertensión, diabetes o insuficiencia renal leve) y en aquellos en los que es de esperar un efecto beneficioso menor, pero que merece la pena.

Todos los pacientes sin contraindicaciones ni intolerancia a tratamiento inicial con un inhibidor de la ECA o un ARA también deben recibir estos fármacos en la fase de convalecencia en el hospital. El tratamiento con un inhibidor de la ECA debe iniciarse con bajas dosis orales, para después avanzar progresivamente hasta la dosis completa o máxima tolerada. Por ejemplo, el fármaco de acción corta captopril puede empezar a administrarse en dosis de 6,25 mg o menos y ajustarse durante 1-2 días hasta 50 mg dos veces al día. Antes del alta, y siguiendo un calendario de dosis graduales, puede realizarse la transición a medicamentos de acción más prolongada, como el ramipril (2,5 mg ajustados hasta 10 mg/día), el lisinopril (2,5-5 mg ajustados hasta 10 mg/día) o el enalapril (2,5 mg ajustados hasta 20 mg dos veces al día). En pacientes con intolerancia a los inhibidores de la ECA (p. ej., por tos), se administran dosis graduales de un ARA (p. ej., valsartán, 80-160 mg dos veces al día, o losartán, 50-100 mg/día).

El *bloqueo selectivo del receptor de aldosterona* con eplerenona (25-50 mg/día) reduce la mortalidad total y cardiovascular (incluida la muerte súbita), así como las hospitalizaciones cardiovasculares después de un IM en pacientes con fracción de eyección de 0,4 o inferior e insuficiencia cardíaca o diabetes, y que ya reciben otros tratamientos optimizados, entre ellos inhibidores de la ECA.[A18] La espironolactona también beneficia a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, incluidos aquellos en los que se debe a un IM remoto. Por consiguiente, el bloqueo del receptor de la aldosterona debe añadirse a otros tratamientos estándar (inhibidores de la ECA y β-bloqueantes) durante la convalecencia en pacientes de IMEST con fracción de eyección de 0,4 o menos, insuficiencia cardíaca sintomática o diabetes mellitus. La hiperpotasemia, el efecto secundario más frecuente, requiere seguimiento (cap. 59).

Agentes antiarrítmicos y desfibriladores automáticos implantables

Los fármacos antiarrítmicos se reservan para el tratamiento o la prevención a corto plazo tras arritmias ventriculares o fibrilación auricular (FA) sintomáticas o potencialmente mortales, junto con otras medidas apropiadas (cardioversión, tratamiento de isquemia y trastornos metabólicos). Cuando está indicada la medicación, la amiodarona suele ser la mejor opción.

Los desfibriladores automáticos implantables (DAI) están indicados en pacientes con FV o taquicardia ventricular (TV) sostenida y hemodinámicamente importante que se haya producido 2 días o más después de un IMEST y no por causa transitoria o reversible (p. ej., isquemia, reinfarto, anomalías metabólicas). También puede considerarse el uso de DAI en pacientes con disfunción grave del VI (fracción de eyección ≤ 0,3) al menos 40 días después de IMEST y 3 meses después de CRC sin TV ni FV, espontánea o inducida. Estas diferencias reflejan una aparente dependencia del tiempo en la que el efecto beneficioso de un DAI parece retrasarse hasta períodos posteriores al IM y la revascularización temprana (cap. 66). En términos comparativos, la implantación temprana de un DAI no resulta beneficiosa en un grupo más amplio de pacientes, porque su utilidad para prevenir muertes similares se ve contrarrestada por la elevada tasa de muertes no súbitas.[A19]

Inótropos

Los digitálicos y los inótropos intravenosos pueden incrementar la demanda de oxígeno, provocar graves arritmias y extender el infarto. Actualmente impera la corriente favorable al uso de digoxina en determinados pacientes que se recuperan de IM agudo y que desarrollan taquiarritmias supraventriculares (p. ej., FA) o insuficiencia cardíaca resistente a inhibidores de la ECA y diuréticos. Los inótropos intravenosos (p. ej., dobutamina, dopamina, milrinona y noradrenalina) se reservan como complemento temporal para pacientes con hipotensión e insuficiencia circulatoria que no responden a reposición de la volemia (caps. 59 y 107).

Tratamiento hipolipidemiante

La reducción de lípidos, especialmente mediante estatinas, induce disminución de los índices de episodios en pacientes con enfermedad coronaria (cap. 206). El inicio y la continuación del tratamiento con estatinas de alta intensidad (p. ej., atorvastatina, 80 mg al día) está recomendado en el marco del IM,[7,A20] con independencia de las concentraciones de lípidos en ayunas, si bien es razonable obtener un lipidograma en ayunas en las 24 h siguientes al ingreso.

Otros tratamientos médicos

Los *antagonistas del calcio,* aunque sean antiisquémicos, también son inótropos negativos y no se ha demostrado que reduzcan la mortalidad después de un IMEST agudo. Algunos de ellos son perjudiciales para algunos pacientes. El verapamilo o el diltiacem (que reducen la frecuencia cardíaca) pueden administrarse a pacientes en los que los β-bloqueantes hayan sido ineficaces o que estén contraindicados para el control de la respuesta ventricular rápida con FA o el alivio de isquemia en curso en ausencia de insuficiencia cardíaca, disfunción del VI o bloqueo auriculoventricular (AV) (cap. 64).

En pacientes con IMEST comatosos sometidos a reanimación por parada cardíaca fuera del entorno hospitalario debido a FV o TV sin pulso, la *hipotermia terapéutica* hasta 36 °C resulta beneficiosa y debe iniciarse tan pronto como sea posible después de la llegada al hospital (cap. 63). El enfriamiento prehospitalario no ofrece beneficio incremental.

La combinación *glucosa-insulina-potasio* no tiene efecto beneficioso alguno sobre la mortalidad, la parada cardíaca ni el shock cardiogénico, cuando se añade a la atención habitual en pacientes con IMEST agudo. No obstante, en la fase aguda del IMEST, se recomienda el *control de la glucosa* mediante un régimen basado en insulina, para alcanzar y mantener concentraciones de glucosa inferiores a 180 mg/dl al mismo tiempo que se evita la hipoglucemia. Después de la fase aguda, está indicado el tratamiento individualizado con fármacos o combinaciones de ellos que mejor consigan el control glucémico y sean bien tolerados (cap. 229).

El *magnesio* no supone beneficio en pacientes con IM tratados mediante fibrinólisis. Se recomiendan los suplementos si la concentración de magnesio es inferior a lo normal y en pacientes con TV tipo *torsades de pointes* asociada a intervalo QT prolongado. La infusión intracoronaria de *células mononucleares de médula ósea autóloga* no es eficaz.

Abordaje de complicaciones

Dolor torácico recurrente

Cuando el dolor torácico recidiva después de un IM agudo, las posibilidades diagnósticas son isquemia postinfarto, pericarditis, y extensión y expansión del infarto. Las características del dolor, la exploración física, el examen electrocardiográfico, la ecocardiografía y las determinaciones de marcadores cardíacos ayudan al diagnóstico diferencial. La CK-MB sirve para distinguir el infarto mejor que la TnIc o la TnTc.

La angina postinfarto que se desarrolla espontáneamente durante la hospitalización por IM agudo a pesar del tratamiento médico suele justificar la angiografía coronaria. Los β-bloqueantes (por vía intravenosa, después oral) y la nitroglicerina (por vía intravenosa, después oral o tópica) son tratamientos médicos recomendados. El dolor con elevación recurrente del segmento ST o elevación recurrente de marcadores cardíacos puede tratarse con readministración de t-PA o, posiblemente, con un inhibidor de GPIIb-IIIa, junto con nitroglicerina, β-bloqueo y heparina. La estreptocinasa, que induce anticuerpos neutralizantes, en general no debe readministrarse después de los primeros días. Si se dispone de instalaciones para angiografía, ICP y cirugía, se recomienda un abordaje invasivo para aliviar el malestar que se produce entre unas horas y días después de un IM agudo asociado a signos objetivos de isquemia. La gammagrafía de perfusión con prueba de esfuerzo resulta útil en pacientes con malestar transitorio o de origen isquémico. Para lesiones con grados cuestionables de estenosis en la angiografía, la presión coronaria (reserva fraccional de flujo), una velocimetría Doppler o una ecografía intracoronaria pueden determinar si la ICP halla justificación. La expansión del infarto implica deslizamiento circunferencial con adelgazamiento del miocardio infartado. La expansión del infarto puede asociarse a dolor torácico, pero sin aumento recidivante de marcadores cardíacos. El remodelado expansivo a veces induce un aneurisma del VI. El riesgo de remodelado se reduce mediante tratamiento de reperfusión temprana y administración de inhibidores de la ECA.

Habitualmente la pericarditis aguda se manifiesta entre los días 2 y 4, asociada a infartos transmurales extensos que causan inflamación pericárdica. En ocasiones, se desarrolla derrame hemorrágico con taponamiento; por consiguiente, debe evitarse la anticoagulación excesiva. La pericarditis que se desarrolla más tarde (entre 2 y 10 semanas) después de un IM agudo podría ser indicio de síndrome de Dressler, que se considera mediado por la inmunidad. La incidencia del síndrome postinfarto de miocardio ha disminuido de forma llamativa en la era moderna de la reperfusión. El dolor pericárdico después de un IMEST se trata con AAS, pero el uso de colchicina, paracetamol o analgésicos opioides resulta razonable si el AAS (incluso en dosis altas) no es eficaz. Los glucocorticoides y los antiinflamatorios no esteroideos son potencialmente perjudiciales después del IMEST y deben evitarse.

Trastornos del ritmo

Arritmias ventriculares

El IM agudo se asocia a un entorno proarrítmico, que incluye isquemia miocárdica heterogénea, aumento del tono adrenérgico, alteración de electrólitos intracelulares, lipólisis y generación de ácidos grasos libres, así como producción de radicales de oxígeno libres en la reperfusión. Así pues, las arritmias son frecuentes de forma temprana durante el IM agudo. Probablemente, la microrreentrada es el mecanismo electrofisiológico más frecuente de las arritmias de fase temprana, aunque en modelos experimentales también se observan automatismo potenciado y actividad desencadenada.

La FV primaria, la arritmia más grave relacionada con el IM, contribuye sensiblemente a la mortalidad en las primeras 24 h. Su incidencia es del 3-5% durante las primeras 4 h, para caer después rápidamente en las 24-48 h siguientes. La TV polimorfa y, menos a menudo, la TV monomorfa se asocian a arritmias potencialmente mortales, que pueden registrarse en este contexto. Las características clínicas (incluidas arritmias de advertencia) no ofrecen la sensibilidad ni la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

especificidad adecuadas para identificar a los pacientes en riesgo de taquiarritmia ventricular sostenida, de modo que todos los pacientes han de someterse a seguimiento continuado. La lidocaína profiláctica, que reduce la FV primaria pero no la mortalidad (incluso puede aumentarla), no se recomienda. La FV primaria se asocia a una mayor tasa de mortalidad hospitalaria y a corto plazo, aunque el riesgo a largo plazo de FV o TV recurrente y la mortalidad no se ven afectados en gran medida en los supervivientes.

En las primeras 12 h se produce con frecuencia un ritmo idioventricular acelerado (60-100 latidos/min), en general benigno (es decir, no es un factor de riesgo de FV). De hecho, el ritmo idioventricular acelerado suele ser un aviso para reperfusión después de tratamiento fibrinolítico. El tratamiento antiarrítmico no está indicado, salvo para el ritmo idioventricular acelerado, sostenido y con afectación hemodinámica.

La FV tardía, que se define como una FV que se desarrolla más de 48 h después del inicio de un IM agudo, se produce a menudo en pacientes con IM más extensos o con insuficiencia cardíaca, predice peor pronóstico de supervivencia y es una indicación para medidas agresivas (p. ej., consideración de DAI). La TV monomorfa de reentrada resultante en el contexto de un IM reciente o antiguo también puede aparecer de forma tardía después de un IM, y es posible que los pacientes requieran tratamiento a largo plazo (p. ej., DAI; v. anteriormente).

La cardioversión eléctrica es necesaria para la FV y la TV polimorfas sostenidas (shock desincronizado) y para la TV monomorfa sostenida con afectación hemodinámica (shock sincronizado) (caps. 65 y 66). A los pacientes conscientes y «estables» se les administra una breve sedación intravenosa. Para la TV estable más lenta y la TV no sostenida que requiere tratamiento, suelen considerarse la amiodarona intravenosa o la lidocaína intravenosa. Después de episodios de TV o FV, pueden administrarse infusiones de fármacos antiarrítmicos durante 6-24 h; a continuación, vuelve a valorarse el riesgo de arritmia. Deben corregirse el desequilibrio electrolítico y acidobásico y la hipoxia. El β-bloqueo es útil en pacientes con TV polimorfa frecuente asociada a activación adrenérgica («tormenta eléctrica»). Deben tenerse en cuenta medidas agresivas adicionales para reducir la isquemia cardíaca (p. ej., ICP de urgencia o CRC) y para abordar la disfunción del VI (p. ej., bomba de balón intraaórtico) en pacientes con TV polimorfa recurrente a pesar del uso de β-bloqueantes o amiodarona, o de ambos.

Los pacientes con FV o TV sostenida que se produce de forma tardía durante la hospitalización han de ser considerados para prevención y tratamiento a largo plazo. Cuando está indicado, el DAI proporciona mayor beneficio de supervivencia que los fármacos antiarrítmicos en pacientes con taquiarritmias ventriculares, y mejora la supervivencia después de la convalecencia por IM agudo en pacientes con fracción de eyección del 3% o inferior, con independencia de su estado en cuanto a ritmo (v. anteriormente).

Fibrilación auricular y otras taquiarritmias supraventriculares

Actualmente, la FA afecta a entre el 5 y el 10% de los pacientes con IM agudo, en general en las primeras 24 h (cap. 64). La incidencia del aleteo auricular u otra taquicardia supraventricular es muy inferior. El riesgo de FA aumenta con la edad, con IM extensos, insuficiencia cardíaca, pericarditis, infarto auricular, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipoxia, enfermedad pulmonar y estados hiperadrenérgicos. Su incidencia se reduce con reperfusión temprana eficaz. La afectación hemodinámica con frecuencias rápidas y embolia sistémica (en ~2% de los casos) es una consecuencia adversa de la FA. La embolia sistémica puede sobrevenir el primer día, por lo que está indicada la pronta anticoagulación con heparina.

Entre las recomendaciones para el abordaje de la FA se cuentan cardioversión eléctrica para pacientes con afectación hemodinámica o isquemia; control de la frecuencia con digoxina intravenosa para pacientes con disfunción ventricular (administración de 1 mg, la mitad inicialmente y la otra mitad en 4 h), con un β-bloqueante intravenoso (p. ej., metoprolol, 5 mg durante 2 min hasta un total de 15 mg durante 10-15 min) en los que no presentan disfunción ventricular clínica, o con diltiacem o verapamilo intravenoso en pacientes hemodinámicamente compensados con contraindicación para β-bloqueantes, y anticoagulación con heparina (o HBPM). La amiodarona, generalmente reservada para pacientes con recidiva o alto riesgo de la misma, puede iniciarse y mantenerse durante 6 semanas si se restablece un ritmo sinusal sostenido.

Bradicardias, retrasos de la conducción y bloqueo cardíaco

La disfunción sinusal y nodular AV es común durante el IM agudo. La bradicardia sinusal, consecuencia del aumento del tono parasimpático asociado al IM agudo inferior, se registra en el 30-40% de los pacientes. Esta bradicardia es particularmente frecuente durante la primera hora de un IM agudo y con reperfusión de la arteria coronaria derecha (reflejo de Bezold-Jarisch). En este contexto también es posible el bloqueo AV mediado vagalmente. El tratamiento anticolinérgico (atropina, 0,5-1,5 mg i.v.) está indicado en la bradicardia sinusal *sintomática* (generalmente frecuencia cardíaca < 50 latidos/min, asociada a hipotensión, isquemia o arritmia ventricular de escape), incluida la asistolia ventricular, y en el bloqueo *sintomático* de segundo grado (Wenckebach) o de tercer grado del nódulo AV (ritmo de escape de complejo QRS estrecho). La atropina no está indicada, puesto que puede empeorar el bloqueo AV infranodular (IM anterior, ritmo de escape de complejo ancho).

El bloqueo AV infranodular, los retrasos de la conducción o los bloqueos de comienzo reciente son factores predictivos de mayor mortalidad intrahospitalaria. Afortunadamente, en la época de la reperfusión, su incidencia ha disminuido (del 10-20 a ~4%). La mortalidad se relaciona más con la lesión miocárdica extensa que con el bloqueo cardíaco en sí, por lo que la electroestimulación con marcapasos mejora la supervivencia solo modestamente. La aplicación profiláctica de electrodos de parche multifuncionales, que permiten la electroestimulación (y la desfibrilación) transcutánea inmediata cuando es necesario, está indicada para la bradicardia sinusal sintomática resistente a fármacos, el bloqueo AV infranodular de segundo (Mobitz II) o tercer grado, y el bloqueo bifascicular, nuevo o de antigüedad indeterminada (BRI, BRD con bloqueo fascicular izquierdo anterior o posterior), o el bloqueo trifascicular (bloqueo de rama bilateral o alternante [de cualquier antigüedad], bloqueo de rama con bloqueo AV de primer grado). La electroestimulación transcutánea es incómoda y solo se prevé para uso profiláctico y temporal. Los marcapasos temporales están indicados en el contexto del IMEST para bradiarritmias *sintomáticas* que no respondan al tratamiento médico. A los pacientes que precisan un marcapasos para mantener una frecuencia cardíaca adecuada o que presentan alto riesgo (> 30%) de necesitar electroestimulación cardíaca (incluidos los que presentan bloqueo de rama bilateral alternante con bloqueo bifascicular y bloqueo AV de primer grado, nuevos o de antigüedad indeterminada, y con bloqueo AV infranodular de segundo grado) se les ha de insertar un electrodo de estimulación transvenosa lo antes posible, a fin de conseguir una electroestimulación temporal.

Las indicaciones para los marcapasos permanentes tras un IM agudo dependen del pronóstico del bloqueo AV y no solo de los síntomas. Entre ellas se cuentan el bloqueo AV de segundo o tercer grado transitorio, asociado a bloqueo de rama, y el bloqueo *sintomático* en curso de cualquier nivel. No obstante, el bloqueo del nódulo AV (Wenckebach) rara vez es lo suficientemente persistente o sintomático para justificar la implantación de un marcapasos permanente.

Insuficiencia cardíaca y otros estados de bajo gasto

La falta de bombeo cardíaco es la principal causa de insuficiencia circulatoria y muerte intrahospitalaria por IM agudo. Las manifestaciones de la insuficiencia circulatoria comprenden pulso débil, baja presión arterial, extremidades frías, tercer ruido cardíaco, congestión pulmonar, oliguria y obnubilación. No obstante, diferentes mecanismos, patrones hemodinámicos y síndromes clínicos caracterizan el espectro de la insuficiencia circulatoria en el IM agudo. Cada uno de ellos requiere un enfoque específico del diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento (v. tabla 73-7).

Disfunción ventricular izquierda

El grado de disfunción VI guarda buena correlación con la extensión de la isquemia y el infarto agudos. La afectación hemodinámica se hace patente cuando el deterioro alcanza al 20-25% del ventrículo izquierdo y, cuando este llega al 40%, se producen shock cardiogénico o muerte (cap. 107). La congestión pulmonar y los galopes ventriculares (S3) y auriculares (S4) son los hallazgos físicos más frecuentes. La reperfusión precoz (con fibrinolíticos, ICP o injerto de derivación de arteria coronaria [IDAC]) es el medio más eficaz de reducir el tamaño del infarto, la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca asociada. El tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca relacionada con disfunción ventricular del IM suele ser, por otra parte, similar al de la insuficiencia en otros contextos (cap. 59), e incluye oxigenación adecuada y diuresis (iniciada precozmente, si la presión arterial lo permite, y mantenida a largo plazo si es necesario). El sulfato de morfina (2-4 mg i.v., con incrementos según la necesidad tras intervalos de 5-15 min o más) resulta útil en pacientes con congestión pulmonar. La nitroglicerina, además, reduce la precarga y alivia eficazmente los síntomas congestivos. El tratamiento con inhibidores de la ECA orales convenientemente ajustado (p. ej., captopril, con incrementos de 3,125-6,25 mg hasta 50 mg dos veces al día en función de la tolerancia, o lisinopril, 1,25-2,5 mg dos veces al día, ajustado según la tolerancia hasta 10 o 20 mg dos veces al día) también está indicado para insuficiencia cardíaca y edema pulmonar, salvo que la hipotensión sea excesiva (presión sistólica < 100 mmHg). El tratamiento puede iniciarse por vía sublingual (0,4 mg cada 5 min, tres veces), procediendo después a la transición a vía intravenosa (inicialmente 5-10 μg/min, con incrementos de 5-20 μg/min, hasta el alivio de los síntomas o hasta que la presión arterial media descienda en un 10%, en personas normotensas, o en un 30%, en hipertensos, aunque nunca con niveles < 90 mmHg o > 30 mmHg por debajo de los basales).

El tratamiento vasodilatador para disminuir la precarga y la poscarga (según lo permita la presión arterial), el soporte inótropo, la contrapulsación con balón intraaórtico y los dispositivos de asistencia VI, junto con la reperfusión de urgencia, están indicados en el shock cardiogénico (v. más adelante y cap. 107).

Hipovolemia

La hipovolemia relativa o absoluta es causa frecuente de hipotensión e insuficiencia circulatoria, fácilmente corregible si se reconoce y se trata con prontitud. El trastorno puede verse favorecido por hidratación inadecuada, vómitos, diuresis y vasodilatación periférica inducida por enfermedad o fármacos. La hipovolemia debe identificarse y corregirse con líquidos intravenosos antes de considerar tratamientos más agresivos. Es posible proceder a la provocación empírica con líquidos en el contexto clínico apropiado (p. ej., para hipotensión en ausencia de congestión, para infarto inferior o VD y para hipervagotonía). Si se miden las presiones de llenado, la administración cauta de líquido hasta alcanzar una presión de enclavamiento capilar pulmonar de unos 18 mmHg puede optimizar el gasto cardíaco y la presión arterial sin afectar a la oxigenación.

Infarto del ventrículo derecho

La isquemia y el infarto del VD se producen con oclusión proximal de la arteria coronaria derecha (antes del origen de las ramas del VD). Entre el 10 y el 15% de los IMEST agudos inferiores muestran rasgos hemodinámicos clásicos, y son estos pacientes los que constituyen el subgrupo de IM agudos inferiores con

booksmedicos.org

mayor riesgo de morbilidad y mortalidad (25-30 frente a < 6% de mortalidad hospitalaria). Con el tiempo, es frecuente que se produzca mejora de la función VD, hecho que sugiere una posible inversión del aturdimiento isquémico y otras adaptaciones favorables cuando el tratamiento a corto plazo es satisfactorio.

La hipotensión en pacientes con campos pulmonares limpios y presión venosa yugular elevada en un contexto de IM agudo inferior o inferoposterior debe inducir sospecha de infarto del VD. El signo de Kussmaul (distensión de la vena yugular en la inspiración) es relativamente específico y sensible en este marco. La elevación del segmento ST en la derivación V_1 y en la derivación precordial derecha V_4R (cap. 54), particularmente en las primeras 24 h, es el marcador electrocardiográfico más sensible de infarto del VD. La ecografía ayuda a confirmar el diagnóstico (se aprecian dilatación y disfunción del VD). Cuando se miden las presiones en el corazón derecho, una presión auricular de 10 mmHg o superior y una presión de enclavamiento capilar pulmonar del 80% o más son relativamente sensibles y específicas de la disfunción isquémica del VD.

El tratamiento del infarto del VD consiste en mantenimiento temprano de la precarga del VD con líquidos intravenosos, reducción de la poscarga del VD (con fármacos reductores solo de la poscarga, como en la disfunción VI; puede considerarse la bomba de balón intraaórtico), reperfusión precoz, soporte inótropo a corto plazo si es necesario, y evitación de venodilatadores (p. ej., nitratos) y diuréticos empleados en la insuficiencia VI (causan pronunciada hipotensión). La carga de volumen con solución salina normal sola a veces es eficaz. Si el gasto cardíaco no mejora tras administrar 0,5- 1 l de líquido, se recomienda soporte inótropo con dobutamina intravenosa (comenzando con 2 μg/kg/min y ajustando, según el efecto hemodinámico o la tolerancia, hasta 20 μg/kg/min). El bloqueo AV de alto grado es frecuente, y el restablecimiento de la sincronía AV con electroestimulación secuencial AV temporal puede inducir mejoras sustanciales del gasto cardíaco. Dado que el inicio de la FA (hasta en un tercio de los infartos del VD) a veces causa afectación hemodinámica grave, requiere cardioversión rápida. La reperfusión coronaria precoz con fibrinólisis o ICP mejora sensiblemente el pronóstico.

Shock cardiogénico

El shock cardiogénico (cap. 107) es una forma de insuficiencia VI grave caracterizada por hipotensión pronunciada (presiones sistólicas < 80 mmHg) y reducciones del índice cardíaco (hasta < 1,8 l/min/m^2), a pesar de la elevada presión de llenado VI (presión de enclavamiento capilar pulmonar > 18 mmHg). Su causa es la pérdida de masa funcional crítica (> 40%) en el VI. El shock cardiogénico se asocia históricamente a tasas de mortalidad superiores al 70-80%, aun con tratamiento médico agresivo. Entre los factores de riesgo se cuentan la edad, el IM agudo extenso (generalmente anterior), el IM previo y la diabetes. En pacientes con sospecha de shock están indicados el control hemodinámico y el balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA). A menudo se requieren intubación o vasopresores.

En pacientes de IMEST con shock cardiogénico se recomienda revascularización de urgencia con ICP o IDAC, con independencia del retraso desde el inicio del IM (cap. 107). El *BCIA* y los dispositivos de asistencia VI en ocasiones resultan útiles para pacientes con síndromes isquémicos inestables resistentes al tratamiento médico y shock cardiogénico. El tratamiento primario con BCIA del shock cardiogénico asociado a IM agudo proporciona estabilización temporal, pero no reduce la mortalidad.[A21] Actualmente, el BCIA se recomienda en un contexto de IM agudo como medida estabilizante para pacientes sometidos a angiografía y posterior ICP o cirugía para shock cardiogénico, complicaciones mecánicas (insuficiencia mitral aguda, comunicación interventricular aguda), isquemia post-IM resistente, o TV o FV intratables recurrentes, asociadas a inestabilidad hemodinámica. No obstante, en pacientes con IM anterior agudo sin shock, el BCIA más ICP no es mejor que la ICP sola para reducir el tamaño del infarto. El BCIA tampoco es útil en pacientes con insuficiencia aórtica significativa o enfermedad vascular periférica grave. Los dispositivos de asistencia VI pueden aportar mayor soporte hemodinámico, aunque la evidencia recabada al respecto en ensayos clínicos es todavía limitada.

Complicaciones mecánicas

Las complicaciones mecánicas suelen producirse en los primeros días o semanas y son responsables de alrededor del 15% de las muertes relacionadas con el IM. Entre ellas se cuentan insuficiencia mitral aguda, comunicación interventricular, rotura de la pared libre y aneurisma VI. Un soplo nuevo o un deterioro hemodinámico súbito y progresivo, con edema pulmonar o gasto cardíaco bajo, han de hacer sospechar e investigar una eventual alteración mecánica. Habitualmente, la ecografía Doppler transtorácica o transesofágica determina el diagnóstico, en ocasiones confirmado por catéter con balón de flotación. Suele estar justificada la realización de una arteriografía, a fin de identificar la enfermedad arterial coronaria corregible, y el soporte provisional con BCIA puede ser útil. Sin embargo, la consulta a cirugía debe plantearse con prontitud y la reparación de urgencia está indicada en general.

La *insuficiencia aguda de la válvula mitral* (cap. 75) es consecuencia de rotura o disfunción de un músculo papilar relacionada con infarto. La rotura completa produce la muerte en 24 h en el 75% de los casos. El tratamiento médico se inicia con nitroprusiato (comenzando con 0,1 μg/kg/min y ajustando al efecto deseado cada 3-5 min, según la tolerancia a la respuesta de la presión arterial, hasta 5 μg/kg/min), para reducir la precarga, mejorar la perfusión periférica y proporcionar soporte inótropo (p. ej., con dobutamina, ajustada de 2 a 20 μg/kg/min en pacientes normotensos; dopamina, ajustada de la misma forma en pacientes hipotensos, o dobutamina y dopamina combinadas). El BCIA se emplea para mantener la estabilidad hemodinámica. La rotura del músculo papilar se aborda posteriormente, mediante reparación (si es posible) o sustitución (más habitual) quirúrgica de urgencia. La cirugía se asocia a una mortalidad elevada (≥ 20%), pero arroja mejores resultados funcionales y de supervivencia que el tratamiento médico solo. Para pacientes con insuficiencia mitral isquémica (funcional) pero anatomía intacta, las intervenciones clave comprenden reperfusión, diuréticos y reducción de la poscarga. Si la insuficiencia mitral residual es grave, puede ser necesaria cirugía con reparación de la válvula mitral, anuloplastia del anillo mitral o, a menudo, valvuloplastia mitral.

La rotura septal postinfarto con *comunicación interventricular,* de frecuencia creciente en pacientes ancianos o con hipertensión y, probablemente, tras fibrinólisis, también justifica la reparación quirúrgica urgente. Considerando que una pequeña comunicación interventricular post-IM puede agrandarse repentinamente generando un súbito colapso hemodinámico, todas las perforaciones septales han de repararse. Para el diagnóstico se recomienda control invasivo, junto con administración de vasodilatadores (p. ej., nitroprusiato, comenzando con 0,1 μg/kg/min y ajustando al efecto deseado cada 3-5 min, según la tolerancia a la respuesta de la presión arterial, hasta 5 μg/kg/min) y, si es necesario, uso prudente de fármacos inótropos (p. ej., dobutamina, ajustada de 2 a 20 μg/kg/min en pacientes normotensos, dopamina, ajustada de la misma forma en pacientes hipotensos, o dobutamina y dopamina combinadas). Es preciso insertar un balón de contrapulsación intraaórtico, proceder a consulta quirúrgica con prontitud y realizar la reparación quirúrgica lo antes posible. El cierre percutáneo es una opción atractiva,[8] menos invasiva para el abordaje de urgencia inicial, aunque la experiencia con él es limitada, siendo además comunes las derivaciones residuales.

La *rotura de la pared libre del VI* suele causar taponamiento cardíaco agudo y muerte súbita. No obstante, en un reducido porcentaje de casos, el nuevo cierre o la contención localizada («seudoaneurisma») permiten la estabilización clínica, habitualmente con soporte inótropo o BCIA, seguido de reparación quirúrgica de urgencia.

Un *aneurisma del VI* puede desarrollarse tras un IM agudo extenso, generalmente anterior. Cuando a pesar del tratamiento médico y la ICP sobrevienen insuficiencia cardíaca resistente, TV o embolización sistémica, está indicada la aneurismectomía con IDAC.

Complicaciones tromboembólicas

El riesgo de tromboembolia ha disminuido sensiblemente con los actuales tratamientos del IMEST. Los émbolos arteriales sistémicos (incluidos los cerebrovasculares) suelen originarse a partir de trombos murales VI, mientras que los émbolos pulmonares normalmente derivan de trombos en las venas de las piernas. La embolia arterial desencadena episodios clínicos importantes, como hemiparesia, pérdida de pulso, intestino isquémico o hipertensión repentina, dependiendo de la circulación regional afectada.

La trombosis mural con embolia suele producirse en un contexto de IMEST agudo extenso (especialmente anterior) e insuficiencia cardíaca. El riesgo de embolia es particularmente alto cuando se detecta un trombo mural en la ecocardiografía. Así pues, en pacientes con IMEST agudo anterior y en otros de alto riesgo, la ecocardiografía debe efectuarse durante la hospitalización; cuando los resultados son positivos se ha de iniciar anticoagulación (con un anticoagulante), si no se ha hecho ya, y mantenerla (con warfarina) durante 6 meses.

La trombosis venosa profunda se previene con tratamiento compresivo de las extremidades inferiores, limitando la duración del reposo en cama y mediante heparina no fraccionada o HBPM subcutánea (en casos de riesgo que no reciban heparina intravenosa), hasta que los pacientes sean plenamente ambulatorios (cap. 81). Los afectados por embolia pulmonar son tratados con heparina intravenosa y, a continuación, con anticoagulación oral durante 6 meses (cap. 98).

La adición de un anticoagulante (p. ej., warfarina) al ácido acetilsalicílico y a un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ para prevenir la enfermedad tromboembólica venosa (caps. 98 y 176) o la embolización sistémica en pacientes con FA (cap. 64) ha de limitarse a situaciones en las que el beneficio de la prevención de un episodio tromboembólico supere al riesgo de hemorragia. El tratamiento anticoagulante está indicado en pacientes con IMEST, FA y alto riesgo de émbolos sistémicos, válvulas cardíacas mecánicas, tromboembolia venosa reciente o trastorno hipercoagulable.[1] La duración del tratamiento antitrombótico triple se limita lo más posible, a fin de minimizar el riesgo de hemorragia. La anticoagulación también es aconsejable en pacientes con IMEST y trombo mural del VI asintomático, y puede considerarse en pacientes de riesgo con acinesia o discinesia anterior, limitando dicha anticoagulación a 3 meses. En ausencia de datos sobre los nuevos fármacos anti-factor Xa, se recomienda warfarina, habitualmente con un índice normalizado internacional de 2 a 2,5. Para minimizar la hemorragia en pacientes de riesgo, el médico ha de prestar atención a la selección de regímenes antitrombóticos y a sus dosis, según factores como la edad, el peso, la función renal y las enfermedades concomitantes.

Estratificación del riesgo tras infarto de miocardio

La estratificación del riesgo es un proceso continuo que va del ingreso al alta hospitalaria. Sus objetivos antes y poco después del alta por IM son valorar la función ventricular y clínica, la isquemia latente y el riesgo de arritmias; emplear esta información para la educación del paciente y la evaluación pronóstica, y orientar las estrategias terapéuticas. Se han desarrollado y convalidado herramientas de estratificación (p. ej., Thrombolysis in Myocardial Infarction y Global Registry of Acute Coronary Events) para aplicarlas a pacientes con síndrome coronario agudo en el ingreso y el alta (e-fig. 73-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cateterismo cardíaco y pruebas de esfuerzo no invasivas

Generalmente, la estratificación del riesgo conlleva la valoración funcional de una de las tres estrategias siguientes: cateterismo cardíaco, electrografía de ejercicio submáximo antes del alta (de 4 a 6 días) o prueba de esfuerzo limitada por los síntomas, de 2 a 6 semanas después del alta. Muchos, o la mayoría, de los pacientes con IMEST agudo se someten a evaluación invasiva para ICP o tras tratamiento fibrinolítico. El cateterismo suele efectuarse durante la hospitalización en pacientes de alto riesgo. En los demás, la prueba de ejercicio submáximo previa al alta (hasta una frecuencia cardíaca máxima de 120-130 latidos/min o del 70% del máximo previsto) parece segura cuando se aplica a pacientes ambulatorios sin síntomas; debe evitarse en los 2-3 días siguientes al IM agudo y en casos de angina post-IM inestable, insuficiencia cardíaca descompensada o arritmias cardíacas importantes. Alternativa o adicionalmente, es posible someter a los pacientes a pruebas de esfuerzo limitadas por los síntomas, de 2 a 6 semanas antes de reincorporarse al trabajo o de reanudar actividades físicas de cierta intensidad. Los resultados anómalos de las pruebas comprenden depresión del ST, baja capacidad funcional, hipertensión de esfuerzo y arritmias importantes. En casos positivos puede considerarse la angiografía coronaria.

La sensibilidad de la prueba de esfuerzo aumenta con gammagrafía de perfusión (cap. 56) o ecocardiografía (cap. 55). Imágenes suplementarias permiten cuantificar la fracción de eyección del VI y la superficie infartada o de isquemia (p. ej., por resonancia magnética cardíaca; cap. 56). Para pacientes con cambios en el ST o el QRS que dificulten la interpretación precisa del ECG, se recomienda un estudio de imagen con prueba de esfuerzo inicial. En otros, dicho estudio puede ser selectivo para los que la electrocardiografía con ejercicio sea positiva o equívoca. Para los que no pueden hacer ejercicio están indicadas una prueba de provocación farmacológica con adenosina, la administración de un bolo de un análogo de la adenosina de acción prolongada (p. ej., regadenosón), la gammagrafía con dipiridamol o la ecocardiografía con dobutamina.

En la valoración de la función VI, ha de medirse la fracción de eyección antes del alta en todos los pacientes con IMEST. Los que inicialmente presentan fracción de eyección del VI reducida y son posibles candidatos a DAI han de someterse a reevaluación de la fracción de eyección 40 días o más después del alta.

Monitorización electrocardiográfica

Los sistemas de telemetría modernos capturan información completa sobre el ritmo durante las observaciones hospitalarias, y permiten identificar a pacientes con arritmias importantes, por lo que no se recomienda el uso sistemático de monitorización electrocardiográfica ambulatoria (Holter) de 24 o 48 h. Los pacientes con TV o FV registrada en la fase tardía de la hospitalización, o provocada durante un estudio electrofisiológico con TV no sostenida en la monitorización, son candidatos para DAI, especialmente con fracción de eyección menor del 40% (fig. 73-5) (caps. 65 y 66). La implantación profiláctica de DAI al menos 1 mes después de un IM agudo previene la muerte súbita en pacientes con función gravemente deprimida (fracción de eyección ≤ 0,3), independientemente del estado del ritmo.

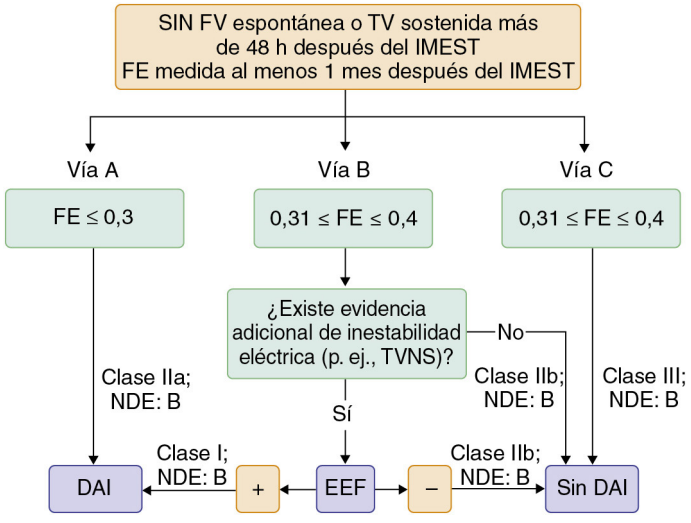

FIGURA 73-5. Algoritmo de ayuda para la selección de desfibrilador automático implantable (DAI) en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) y fracción de eyección (FE) disminuida. La vía terapéutica adecuada se selecciona sobre la base de la FE ventricular izquierda medida al menos 1 mes después del IMEST. Todos los pacientes, con DAI o sin él, deben recibir tratamiento médico. EEF = estudios electrofisiológicos; FV = fibrilación ventricular; NDE = nivel de evidencia; TV = taquicardia ventricular; TVNS = taquicardia ventricular no sostenida. (Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. 2004 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction]. *Circulation.* 2004;110:588-636.)

Atención posthospitalaria: prevención secundaria, educación y rehabilitación del paciente

Antes del alta, se debe destacar en un plan detallado basado en la evidencia la importancia del estilo de vida saludable, referido a dieta, ejercicio, abandono del tabaco y cumplimiento de la medicación. Asimismo, deben programarse el seguimiento ambulatorio y el pertinente programa de rehabilitación.

Prevención secundaria

Los avances en prevención secundaria han generado medidas de creciente eficacia para reducir el IM recurrente y la muerte cardiovascular. Este tipo de prevención debe aplicarse escrupulosamente tras un IM agudo (tabla 73-9).

En las primeras 24 h después del ingreso se recomienda realizar un *lipidograma* en ayunas y administrar *tratamiento hipolipidemiante* de alta intensidad con una estatina, que ha de iniciarse en el hospital, preferiblemente en el momento del ingreso, y continuarse después en régimen ambulatorio, para todos los pacientes con IMEST y sin contraindicaciones para su uso (p. ej., atorvastatina, 80 mg/día; cap. 206).

Continuar fumando duplica el riesgo de mortalidad tras un IM agudo, mientras que el *abandono del consumo de tabaco* reduce el riesgo de reinfarto y muerte a 1 año (cap. 32). Por ello debe establecerse un plan orientado a tal objetivo, que incluya ayudas farmacológicas (chicles y parches de nicotina, bupropión o vareniclina).

El *tratamiento antiagregante plaquetario* (cap. 38; fig. 73-6) consiste en AAS a largo plazo para pacientes sin contraindicaciones (dosis de mantenimiento recomendada, 81 mg/día). El clopidogrel (75 mg/día), el prasugrel (10 mg/día) o el ticagrelor (90 mg dos veces al día) se administran a pacientes tratados mediante ICP con colocación de endoprótesis. El clopidogrel también es apropiado para otros pacientes con alto riesgo de episodios cardiovasculares. El tratamiento debe continuar durante 1 año tras la colocación de la endoprótesis, aunque pueden considerarse plazos menores en pacientes con hemorragia mayor o con alto riesgo de padecerla, especialmente si se les implanta una endoprótesis metálica sin recubrimiento o una liberadora de fármaco de segunda generación.

El *tratamiento anticoagulante* (warfarina, con objetivo de índice normalizado internacional de 2-3) está indicado tras un IM agudo para pacientes que no pueden recibir tratamiento antiagregante, con FA persistente o paroxística, con trombo VI o que han sufrido embolia sistémica o pulmonar. Asimismo, los anticoagulantes se consideran en pacientes con anomalías extensas del movimiento parietal y fracción de eyección significativamente deprimida, con insuficiencia cardíaca o sin ella. Los datos sobre riesgo y beneficios de la warfarina añadida al tratamiento antiagregante (v. fig. 73-6) son escasos.

El *tratamiento con inhibidores de la ECA* evita el remodelado miocárdico adverso tras un IM agudo y reduce la insuficiencia cardíaca y la muerte; está claramente indicado a largo plazo en pacientes con IM agudo anterior o fracción de eyección del VI inferior al 40%. Los inhibidores de la ECA también disminuyen los IM recurrentes en pacientes de alto riesgo con fracción de eyección superior al 40%. En cambio, cuando se añaden a otros tratamientos contemporáneos, aportan escaso beneficio adicional en la reducción de episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria estable y bajo riesgo de episodio coronario (< 5% al año). Estos datos indican la pertinencia del uso a largo plazo de inhibidores de la ECA (p. ej., ramipril, 2,5 mg ajustados a 10 mg/día, o lisinopril, 2,5-5 mg ajustados a 10 mg/día) en la mayoría de los pacientes tras un IM, excepto tal vez para los de bajo riesgo (es decir, sin insuficiencia cardíaca, hipertensión, intolerancia a la glucosa ni fracción de eyección reducida).[A22] Un ARA (p. ej., valsartán, 80-160 mg dos veces al día, o losartán, 50-100 mg/día) puede actuar como sustituto en pacientes que no toleran los inhibidores de la ECA. En caso de insuficiencia cardíaca avanzada, tanto los inhibidores de la ECA como los ARA pueden ser complementarios (cap. 59).[A17] Un antagonista del receptor de aldosterona (p. ej., eplerenona, 25 mg/día por vía oral, aumentando a 50 mg/día tras 4 semanas si se toleran, con control de las concentraciones séricas de potasio) debe añadirse al régimen a largo plazo con un inhibidor de la ECA o un ARA (pero no con ambos) en pacientes con fracción de eyección disminuida (≤ 0,4) e insuficiencia cardíaca o diabetes, salvo que este abordaje esté contraindicado.[A18]

El *tratamiento a largo plazo con β-bloqueantes* se recomienda encarecidamente para todos los supervivientes de IM sin insuficiencia cardíaca descompensada u otras contraindicaciones. Las opciones incluyen metoprolol, 20-200 mg al día, y carvedilol, 6,25-25 mg dos veces al día. El tratamiento a largo plazo de pacientes de bajo riesgo (con función ventricular normal, reperfusión satisfactoria y ausencia de arritmias) es razonable, pero no obligatorio.

La *nitroglicerina* (0,4 mg) se prescribe habitualmente por vía sublingual u oral para ataques anginosos agudos. El tratamiento oral de acción más prolongada (mononitrato de isosorbida, 30-60 mg por vía oral cada mañana, o dinitrato de isosorbida, 10-40 mg por vía oral dos o tres veces al día), o la nitroglicerina tópica (p. ej., iniciando con 1 cm y ajustando hasta 5 cm, cada 6 h durante 2 días), puede añadirse a los tratamientos de angina o insuficiencia cardíaca en determinados pacientes.

Los *antagonistas del calcio* son inótropos negativos y *no* se administran sistemáticamente a largo plazo. Sin embargo, en ocasiones se reservan para ciertos pacientes sin disfunción VI (fracción de eyección > 0,4), intolerantes a los β-bloqueantes y que requieren antianginosos (p. ej., amlodipino, 5-10 mg/día por vía oral, o diltiacem, 120-480 mg/día por vía oral, en liberación sostenida o dosis divididas), o para controlar la frecuencia cardíaca en la FA (p. ej., diltiacem, 120-480 mg/día por vía oral, o verapamilo, 180-480 mg/día por vía oral, en liberación sostenida o dosis divididas). El nifedipino a corto plazo debe evitarse.

booksmedicos.org

TABLA 73-9 LISTA DE COMPROBACIÓN DE LA MEDICACIÓN AL ALTA TRAS UN INFARTO DE MIOCARDIO*

FÁRMACO	DOSIS	RAZONES PARA NO UTILIZARLO	OBSERVACIONES
AAS	Inicial: 162-325 mg Mantenimiento: 75-162 mg al día	Alto riesgo de hemorragia	Reduce la mortalidad, el reinfarto y el accidente cerebrovascular
Clopidogrel *o*	Inicial: 300-600 mg (75-150 mg tras fibrinólisis en pacientes > 75 años) Mantenimiento: 75 mg al día	Alto riesgo de hemorragia; respuesta antiagregante insuficiente	Indicado tras ICP durante al menos 1 año (menos para EMSR con alto riesgo de hemorragia); reduce los episodios cardiovasculares añadido al AAS en el IM agudo sin elevación del ST (según los ensayos clínicos, también es útil tras un IM agudo con elevación del ST) Las variantes genéticas (CYP2C19) pueden reducir la respuesta Interacción controvertida con los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
Prasugrel *o*	Inicial: 60 mg Mantenimiento: 10 mg al día	Alto riesgo de hemorragia	Se evita con antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT
Ticagrelor	Inicial: 180 mg Mantenimiento: 90 mg dos veces al día		Se consideran 5 mg al día en pacientes > 75 años o < 60 kg Se evita si hay antecedentes de hemorragia intracraneal Se limita la dosis diaria de AAS a 81 mg
β-bloqueante (p. ej., metoprolol, carvedilol)	Metoprolol: 25-200 mg al día Carvedilol: 6,25-25 mg dos veces al día	Asma, bradicardia, insuficiencia cardíaca	Reduce mortalidad, reinfarto, muerte súbita, arritmia, hipertensión, angina y progresión a ateroesclerosis
Inhibidor de la ECA (p. ej., ramipril, lisinopril) o ARA (p. ej., valsartán, losartán)	Ramipril: 2,5-10 mg al día Lisinopril: 5-10 mg al día Valsartán: 80-160 mg dos veces al día Losartán: 50-100 mg al día	Hipotensión, alergia, hiperpotasemia	Reduce mortalidad, reinfarto, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, diabetes y progresión a ateroesclerosis
Hipolipidemiante (estatina de alta intensidad; p. ej., atorvastatina, rosuvastatina)	Atorvastatina: 80 mg al día Rosuvastatina: 20-40 mg al día	Miopatía, rabdomiólisis, hepatitis	Objetivo = reducción de LDL ≥ 50% (las estatinas benefician también a pacientes con LDL bajas†)
Nitroglicerina sublingual	0,4 mg s.l. a demanda para angina	Estenosis aórtica; uso de sildenafilo	Instrucciones sobre uso a demanda y necesidad apropiada de atención médica

*Los medicamentos entregados al alta hospitalaria mejoran el cumplimiento a largo plazo.
†Heart Protection Study (*Lancet.* 2002;360:7), y estudio PROVE-IT (*N Engl J Med.* 2004;350:1495).
AAS = ácido acetilsalicílico; AIT = ataque isquémico transitorio; ARA = antagonista del receptor de angiotensina; ECA = enzima convertidora de la angiotensina; EMSR = endoprótesis metálica sin recubrimiento; ICP = intervención coronaria percutánea; IM = infarto de miocardio; LDL = lipoproteínas de baja densidad; s.l. = sublingual.
Modificado de Kushner FG, Hand M, Antman EM, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2009;120:2271-2306.

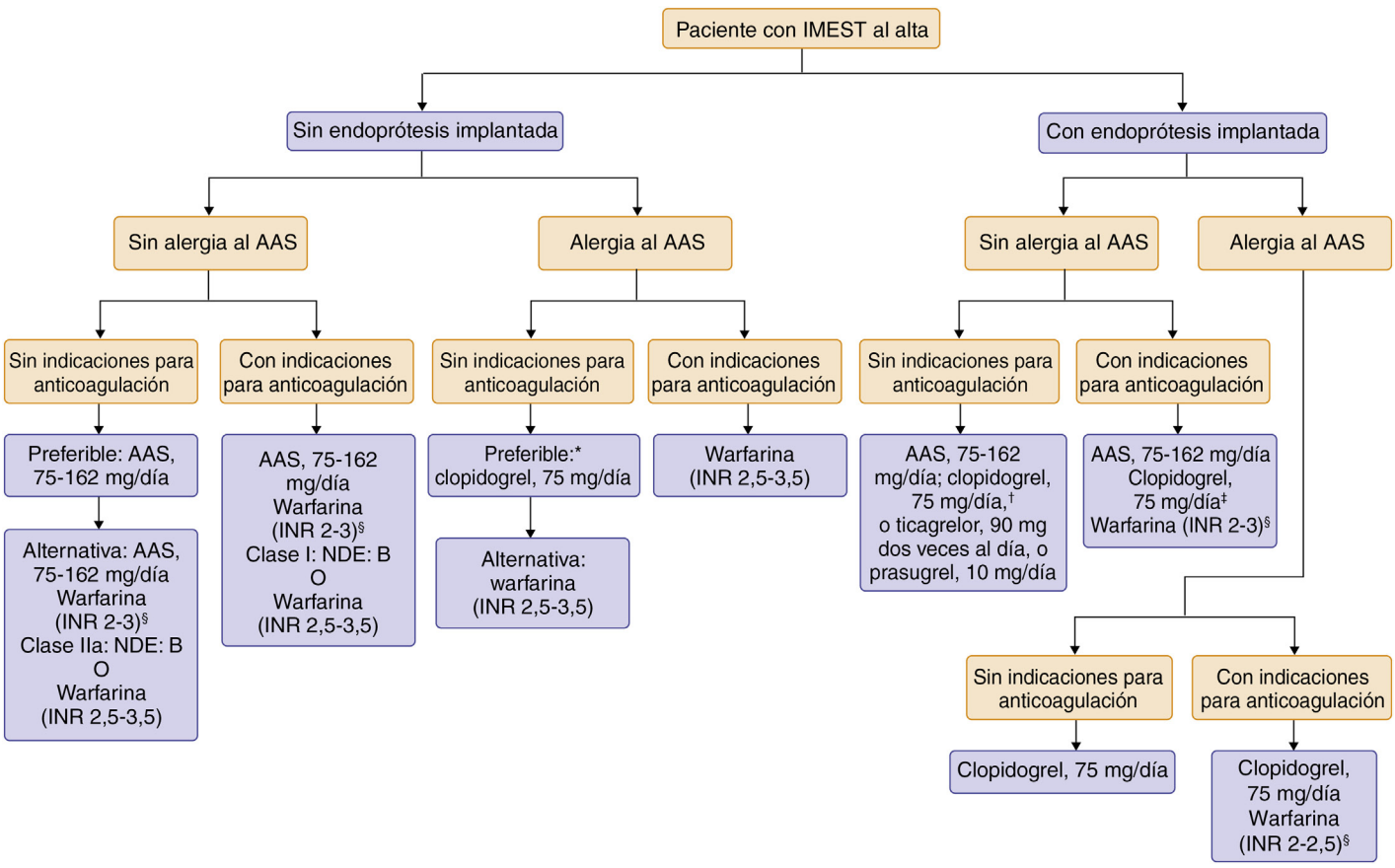

FIGURA 73-6. **Tratamiento antitrombótico a largo plazo al alta hospitalaria tras infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST).** *El clopidogrel se prefiere a la warfarina, por el mayor riesgo de hemorragia y el menor cumplimiento de los pacientes en ensayos con warfarina. †Durante 12 meses. ‡Suspensión de clopidogrel 1 mes después de la implantación de una endoprótesis metálica sin recubrimiento o varios meses después de la de una liberadora de fármaco (3 meses después de sirolimús y 6 meses después de paclitaxel), por el mayor riesgo de hemorragia con warfarina y dos antiagregantes. El ácido acetilsalicílico (AAS) y la warfarina se siguen administrando a largo plazo, si esta última está indicada por otras razones, como fibrilación auricular, trombo ventricular izquierdo, émbolos cerebrales o anomalía extensa del movimiento de la pared regional. §Un índice normalizado internacional (INR) de 2 a 3 es aceptable bajo estrecho control, y es preferible el límite inferior. La combinación de antiagregantes y warfarina puede considerarse en pacientes de menos de 75 años, con bajo riesgo hemorrágico y que sean controlados de manera fiable. NDE = nivel de evidencia. (Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. 2004 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction]. *Circulation.* 2004;110:588-636.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La *hormonoterapia* con estrógenos, con progestágenos o sin ellos, no se aplica tras un IM agudo, porque aumenta el riesgo tromboembólico y no previene el reinfarto. En mujeres que ya reciben reemplazo hormonal ha de suspenderse el tratamiento, a no ser que se aplique por una indicación imperativa.

La hipertensión (cap. 67) y la diabetes mellitus (cap. 229) deben valorarse y controlarse estrechamente tras un IM agudo. Como se ha apuntado, los inhibidores de la ECA o los β-bloqueantes suelen ser las primeras opciones para la hipertensión, y los ARA están indicados en caso de intolerancia a los inhibidores de la ECA. Además, los ARA pueden reducir las complicaciones de la diabetes.

Los *suplementos antioxidantes* (p. ej., vitamina E, vitamina C) no suponen beneficio alguno tras un IM agudo y no se recomiendan. El tratamiento con folato reduce las concentraciones de homocist(e)ína, pero no los episodios clínicos. La evidencia acumulada tampoco avala el uso sistemático de suplementos de aceite de pescado.

Los *fármacos antiarrítmicos no* suelen recomendarse tras un IM agudo. Los de clase I pueden aumentar el riesgo de muerte súbita y es posible que los de clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida) se empleen como parte de la estrategia terapéutica para arritmias específicas (p. ej., FA, TV) (caps. 64 y 65).

Educación y rehabilitación del paciente

El período de hospitalización ofrece una importante oportunidad de educar al paciente en relación con el IM y su tratamiento, los factores de riesgo coronario y las modificaciones conductuales. Esta instrucción debe iniciarse en el ingreso y prolongarse después del alta, aunque el tiempo previo al alta hospitalaria es particularmente apropiado. Muchos hospitales cuentan con asistentes sociales y especialistas en prevención que refuerzan la labor del personal médico y de enfermería, y aportan materiales educativos, revisan los conceptos más importantes, ayudan a elaborar y actualizar los planes de reducción de riesgos y proyectan el seguimiento ambulatorio idóneo y puntual. Dicho seguimiento debe incluir citas tempranas del paciente con su médico (en pocas semanas). Las instrucciones sobre las distintas actividades han de impartirse también antes del alta. Los centros ofrecen a menudo programas de rehabilitación cardíaca, con ejercicio supervisado y progresivo. La rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio reduce los reinfartos en un 47% y la mortalidad global en un 26%.[A23]

PRONÓSTICO

El pronóstico intrahospitalario y posterior al alta del IMEST ha mejorado en las últimas décadas, con avances terapéuticos progresivos, como el tratamiento de reperfusión. Actualmente, el IMEST se asocia a tasas de mortalidad intrahospitalaria y a 1 año del 5-6 y del 7-18%, respectivamente.[1] La mortalidad a 6 meses pasó del 30% en los años setenta al 9% en 2005, reducción relacionada directamente con el número de tratamientos basados en la evidencia administrados.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Bernat I, Horak D, Stasek J, et al. ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:964-972.

A2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.

A3. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2205-2217.

A4. Jeger RV, Urban P, Harkness SM, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: a pooled analysis of trials. *Acute Card Care*. 2011;13:14-20.

A5. Hochman JS, Reynolds HR, Dzavik V, et al. Long-term effects of percutaneous coronary intervention of the totally occluded infarct-related artery in the subacute phase after myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:2320-2328.

A6. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1115-1123.

A7. Wijeysundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:422-430.

A8. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360:2705-2718.

A9. Aversano T, Lemmon CC, Liu L. Outcomes of PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:1792-1802.

A10. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-1189.

A11. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-1621.

A12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.

A13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.

A14. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477-1488.

A15. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1149-1159.

A16. Pizarro G, Fernandez-Friera L, Fuster V, et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2356-2362.

A17. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-1906.

A18. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-1321.

A19. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:1427-1436.

A20. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:438-445.

A21. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287-1296.

A22. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2058-2068.

A23. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162:571-584. e2.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

74

TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA Y QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

PAUL S. TEIRSTEIN Y BRUCE W. LYTLE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La intervención coronaria percutánea (ICP) y la cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) son abordajes alternativos, a veces complementarios, de la revascularización coronaria. Cada uno tiene sus propias indicaciones, ventajas desventajas y contraindicaciones.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

La intervención coronaria percutánea es aplicable a la mayoría de las formas de enfermedad arterial coronaria, entre ellas enfermedad multivaso, oclusiones totales, enfermedad de injerto de vena safena, angina inestable (cap. 72) e infarto de miocardio (IM) agudo (cap. 73). Se estima que, en el mundo, se efectúan anualmente unos 2 millones de ICP, lo que hace que sea una de las intervenciones médicas más frecuentes. Su aceptación se basa en su sencillez, el uso solo de anestesia local, la breve hospitalización (≈1 día) y el tiempo de recuperación, casi desdeñable.

Mecanismos y consideraciones técnicas

Bajo anestesia local, se inserta percutáneamente una aguja hueca en una arteria periférica (generalmente la femoral o la radial). Un cable guía (de ≈1 mm) se introduce a la través de la aguja y se hace avanzar hasta la aorta. Se retira la aguja, dejando el cable guía, sobre el cual se hace avanzar, bajo guía radioscópica, un catéter de pequeño calibre (≈3 mm) y de forma configurada especialmente (llamado catéter guía), hasta el orificio la arteria coronaria obstruida. Utilizando inyecciones de contraste radiográfico, que ofrecen visualización radioscópica de la luz de la arteria coronaria, un cable guía fino (de ≈0,35 mm), de curva dirigible, se orienta a la arteria coronaria para atravesar la lesión estenótica. Este cable es el medio por el cual pueden hacerse llegar al segmento afectado herramientas terapéuticas como balones inflables, endoprótesis y catéteres de aterectomía (fig. 74-1).

Los catéteres de balón (fig. 74-2) suelen tener dos luces, una para permitir el paso a través del cable guía y otra para introducir una mezcla de solución salina y material de contraste radiográfico, a fin de inflar el balón en la punta distal del catéter. Bajo radioscopia, el balón se coloca centrado a través de la lesión y se infla hasta entre 3 y 20 atm de presión. El balón inflado ensancha la luz estrechada dilatando el vaso y, en la mayoría de los casos, produce desgarro (disección terapéutica) en los bordes de la placa, donde el ateroma se une a la media no afectada. Los catéteres de aterectomía, que también se introducen a través del cable guía hasta el segmento lesionado, eliminan la placa mediante mecanismos de corte, pulverización o succión. Las endoprótesis coronarias son dispositivos de soporte, metálicos o poliméricos, que

booksmedicos.org

La *hormonoterapia* con estrógenos, con progestágenos o sin ellos, no se aplica tras un IM agudo, porque aumenta el riesgo tromboembólico y no previene el reinfarto. En mujeres que ya reciben reemplazo hormonal ha de suspenderse el tratamiento, a no ser que se aplique por una indicación imperativa.

La hipertensión (cap. 67) y la diabetes mellitus (cap. 229) deben valorarse y controlarse estrechamente tras un IM agudo. Como se ha apuntado, los inhibidores de la ECA o los β-bloqueantes suelen ser las primeras opciones para la hipertensión, y los ARA están indicados en caso de intolerancia a los inhibidores de la ECA. Además, los ARA pueden reducir las complicaciones de la diabetes.

Los *suplementos antioxidantes* (p. ej., vitamina E, vitamina C) no suponen beneficio alguno tras un IM agudo y no se recomiendan. El tratamiento con folato reduce las concentraciones de homocist(e)ína, pero no los episodios clínicos. La evidencia acumulada tampoco avala el uso sistemático de suplementos de aceite de pescado.

Los *fármacos antiarrítmicos no* suelen recomendarse tras un IM agudo. Los de clase I pueden aumentar el riesgo de muerte súbita y es posible que los de clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida) se empleen como parte de la estrategia terapéutica para arritmias específicas (p. ej., FA, TV) (caps. 64 y 65).

Educación y rehabilitación del paciente

El período de hospitalización ofrece una importante oportunidad de educar al paciente en relación con el IM y su tratamiento, los factores de riesgo coronario y las modificaciones conductuales. Esta instrucción debe iniciarse en el ingreso y prolongarse después del alta, aunque el tiempo previo al alta hospitalaria es particularmente apropiado. Muchos hospitales cuentan con asistentes sociales y especialistas en prevención que refuerzan la labor del personal médico y de enfermería, y aportan materiales educativos, revisan los conceptos más importantes, ayudan a elaborar y actualizar los planes de reducción de riesgos y proyectan el seguimiento ambulatorio idóneo y puntual. Dicho seguimiento debe incluir citas tempranas del paciente con su médico (en pocas semanas). Las instrucciones sobre las distintas actividades han de impartirse también antes del alta. Los centros ofrecen a menudo programas de rehabilitación cardíaca, con ejercicio supervisado y progresivo. La rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio reduce los reinfartos en un 47% y la mortalidad global en un 26%.[A23]

PRONÓSTICO

El pronóstico intrahospitalario y posterior al alta del IMEST ha mejorado en las últimas décadas, con avances terapéuticos progresivos, como el tratamiento de reperfusión. Actualmente, el IMEST se asocia a tasas de mortalidad intrahospitalaria y a 1 año del 5-6 y del 7-18%, respectivamente.[1] La mortalidad a 6 meses pasó del 30% en los años setenta al 9% en 2005, reducción relacionada directamente con el número de tratamientos basados en la evidencia administrados.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Bernat I, Horak D, Stasek J, et al. ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:964-972.

A2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.

A3. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2205-2217.

A4. Jeger RV, Urban P, Harkness SM, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: a pooled analysis of trials. *Acute Card Care*. 2011;13:14-20.

A5. Hochman JS, Reynolds HR, Dzavik V, et al. Long-term effects of percutaneous coronary intervention of the totally occluded infarct-related artery in the subacute phase after myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:2320-2328.

A6. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1115-1123.

A7. Wijeysundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:422-430.

A8. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360:2705-2718.

A9. Aversano T, Lemmon CC, Liu L. Outcomes of PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:1792-1802.

A10. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-1189.

A11. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-1621.

A12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.

A13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.

A14. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477-1488.

A15. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1149-1159.

A16. Pizarro G, Fernandez-Friera L, Fuster V, et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2356-2362.

A17. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-1906.

A18. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-1321.

A19. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:1427-1436.

A20. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:438-445.

A21. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287-1296.

A22. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2058-2068.

A23. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162:571-584. e2.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

74

TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA Y QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

PAUL S. TEIRSTEIN Y BRUCE W. LYTLE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La intervención coronaria percutánea (ICP) y la cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) son abordajes alternativos, a veces complementarios, de la revascularización coronaria. Cada uno tiene sus propias indicaciones, ventajas desventajas y contraindicaciones.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

La intervención coronaria percutánea es aplicable a la mayoría de las formas de enfermedad arterial coronaria, entre ellas enfermedad multivaso, oclusiones totales, enfermedad de injerto de vena safena, angina inestable (cap. 72) e infarto de miocardio (IM) agudo (cap. 73). Se estima que, en el mundo, se efectúan anualmente unos 2 millones de ICP, lo que hace que sea una de las intervenciones médicas más frecuentes. Su aceptación se basa en su sencillez, el uso solo de anestesia local, la breve hospitalización (≈1 día) y el tiempo de recuperación, casi desdeñable.

Mecanismos y consideraciones técnicas

Bajo anestesia local, se inserta percutáneamente una aguja hueca en una arteria periférica (generalmente la femoral o la radial). Un cable guía (de ≈1 mm) se introduce a la través de la aguja y se hace avanzar hasta la aorta. Se retira la aguja, dejando el cable guía, sobre el cual se hace avanzar, bajo guía radioscópica, un catéter de pequeño calibre (≈3 mm) y de forma configurada especialmente (llamado catéter guía), hasta el orificio la arteria coronaria obstruida. Utilizando inyecciones de contraste radiográfico, que ofrecen visualización radioscópica de la luz de la arteria coronaria, un cable guía fino (de ≈0,35 mm), de curva dirigible, se orienta a la arteria coronaria para atravesar la lesión estenótica. Este cable es el medio por el cual pueden hacerse llegar al segmento afectado herramientas terapéuticas como balones inflables, endoprótesis y catéteres de aterectomía (fig. 74-1).

Los catéteres de balón (fig. 74-2) suelen tener dos luces, una para permitir el paso a través del cable guía y otra para introducir una mezcla de solución salina y material de contraste radiográfico, a fin de inflar el balón en la punta distal del catéter. Bajo radioscopia, el balón se coloca centrado a través de la lesión y se infla hasta entre 3 y 20 atm de presión. El balón inflado ensancha la luz estrechada dilatando el vaso y, en la mayoría de los casos, produce desgarro (disección terapéutica) en los bordes de la placa, donde el ateroma se une a la media no afectada. Los catéteres de aterectomía, que también se introducen a través del cable guía hasta el segmento lesionado, eliminan la placa mediante mecanismos de corte, pulverización o succión. Las endoprótesis coronarias son dispositivos de soporte, metálicos o poliméricos, que

booksmedicos.org

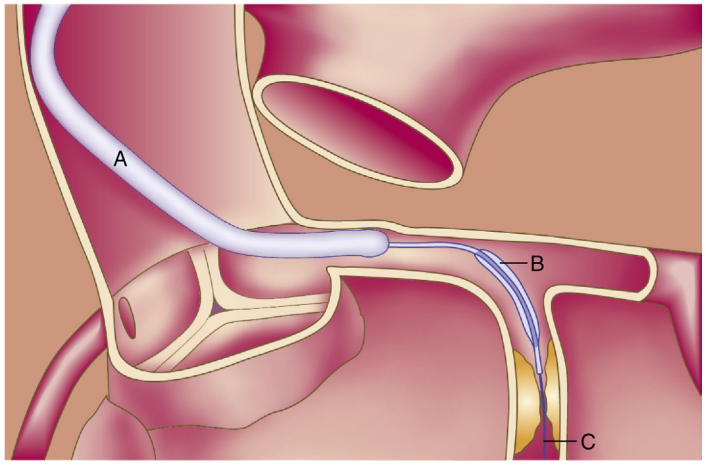

FIGURA 74-1. Esquema de la técnica de angioplastia coronaria. Un catéter guía (A) se inserta en el orificio de la arteria coronaria (en la figura, la principal izquierda), y un catéter de balón (B) se hace avanzar sobre un cable guía fino (C) hasta la lesión. Al inflarse, el balón dilata la región estenótica. (Modificado de Baim DS. Percutaneous balloon angioplasty and general coronary intervention. In: Baim DS, ed. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.)

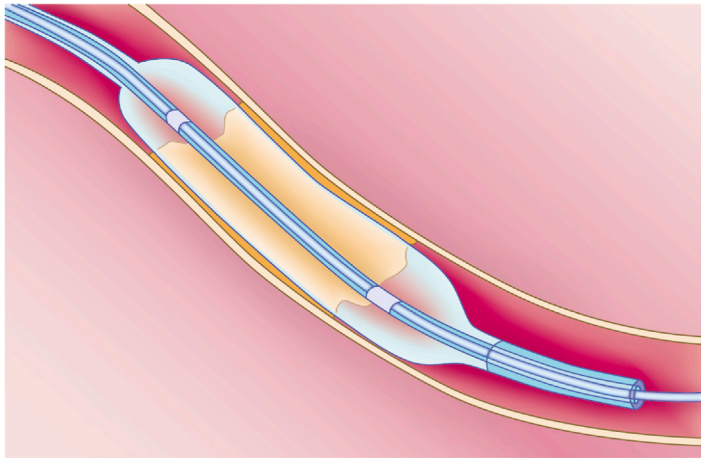

FIGURA 74-2. Catéter de angioplastia con balón. El catéter consta de dos luces, una de inflado y una de guía. Dos marcadores radiopacos, que indican los márgenes laterales del balón, ayudan a ubicarlo antes del inflado.

se engarzan a un catéter de balón desinflado antes de su inserción en el vaso afectado (vídeos 74-1 a 74-3). Durante el inflado del balón, la endoprótesis se expande para prestar soporte a la luz vascular (fig. 74-3 y vídeo 74-4). Mientras el balón y el dispositivo de aterectomía abren en la arteria obstruida un conducto adecuado, aunque irregular, la estructura de soporte de la endoprótesis ensancha la luz casi hasta las dimensiones anteriores a la obstrucción. Con la endoprótesis, colgajos de tejido quedan «prendidos» y el retroceso es limitado (vídeo 74-5). La mayoría de las endoprótesis están diseñadas de manera que los filamentos metálicos cubran solo el 20% de la superficie del tejido que expanden para facilitar la endotelización y aminorar el riesgo de trombosis. Las endoprótesis liberadoras de fármaco incorporan localmente medicamentos que disminuyen el riesgo de reestenosis.[1]

Los filtros desplegados en una arteria coronaria más allá de la lesión tratada, para limitar la embolización distal de placa, agregados plaquetarios u otros «residuos», reducen también las complicaciones isquémicas en determinados pacientes de alto riesgo. Actualmente se están investigando a fondo las endoprótesis, metálicas o de polímeros, que aportan soporte temporal y después se biodegradan (generalmente a lo largo de años).

Durante la ICP, el cardiólogo intervencionista puede evaluar radioscópicamente el vaso tratado mediante inyecciones de contraste a través del catéter guía (fig. 74-4). Una vez reabierta satisfactoriamente la arteria coronaria, se retiran todos los catéteres y el punto de acceso arterial se cierra por presión mecánica, con tapón absorbible o mediante sutura por control remoto. Los pacientes sin enfermedades concomitantes pueden caminar en 3-6 h. El alta hospitalaria suele darse la mañana siguiente a la intervención, una vez confirmados la estabilidad del acceso arterial, los biomarcadores cardíacos y el electrocardiograma. Cada vez en mayor medida, determinados pacientes son tratados en régimen ambulatorio y dados de alta entre 6 y 12 h después de la intervención, sin pasar una noche ingresados.

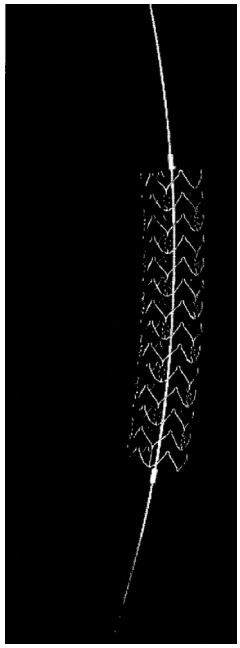

FIGURA 74-3. Endoprótesis coronaria expandible con balón. La endoprótesis de acero inoxidable se engarza a un catéter con balón para facilitar el paso de perfil bajo a través de la arteria coronaria. Una vez dispuesto en la lesión, el balón se infla y la endoprótesis se expande. Tras desinflar y retirar el balón, la endoprótesis permanece, aportando soporte a la luz vascular.

Selección de pacientes para intervención coronaria percutánea

La decisión de proceder a ICP debe incluir revisión de la angiografía coronaria (cap. 57) por un cardiólogo intervencionista experimentado, a fin de valorar la viabilidad técnica del abordaje de la lesión. La estenosis de la luz arterial ha de ser al menos del 60% y la cantidad de miocardio afectado por ella debe ser significativa. La disminución de la presión por la estenosis, llamada *reserva fraccional de flujo* (RFF), durante la hiperemia máxima (generalmente inducida por adenosina intravenosa) refleja la afectación hemodinámica. Aunque una caída de presión de más del 20% (correspondiente a una RFF $< 0{,}8$) es predictiva de beneficio clínico con ICP, una RFF superior a 0,8 se ha correlacionado con perjuicio clínico.[A1,A2] Han de tomarse en consideración las características de alto riesgo de lesión, como mayor longitud de la misma, tortuosidad vascular, calcificación de la lesión o presencia de trombo. Asimismo es necesario apreciar hallazgos angiográficos sutiles, como presencia de vasos colaterales que irriguen un territorio miocárdico diferente y se originen distalmente a la lesión abordada. Para cada paciente, los beneficios de la ICP han de sopesarse con el riesgo de la técnica. Entre los rasgos del paciente que implican riesgo aumentado se cuentan edad avanzada (> 75 años), diabetes, vasos menores (a menudo presentes en mujeres), IM previo, deterioro significativo de la función ventricular izquierda e insuficiencia renal.

Éxito y complicaciones de la intervención

Con el uso de técnicas modernas en pacientes seleccionados adecuadamente, la mayoría de las intervenciones de ICP registran tasas de éxito superiores al 95%. La única excepción es la oclusión coronaria total crónica (del 100% de la luz), en la que la capacidad del cardiólogo intervencionista para hacer que el cable guía atraviese el bloqueo se reduce entre un 50 y un 90%, y varía sustancialmente en función de su experiencia y destreza. Con el incremento del uso de endoprótesis coronarias y antiagregantes plaquetarios complementarios (tienopiridinas e inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa plaquetarias), el cierre brusco de arterias coronarias es cada vez menos frecuente. Cuando la ICP es efectuada por un operador experimentado a pacientes apropiados, el riesgo de muerte intrahospitalaria disminuye al 1%, el de IM (habitualmente reducido sin elevación del segmento ST) es aproximadamente del 5%, el de cirugía de IDAC de urgencia es también menor del 1% y el de accidente cerebrovascular es inferior al 0,1%. Por su parte, la probabilidad de perforación de la arteria coronaria es menor del 1% y la morbilidad en el sitio de acceso arterial (es decir, hematoma, seudoaneurisma o fístula arteriovenosa) se da en menos del 5% de los casos. Esta baja tasa de complicaciones hace que la ICP sin disponibilidad de cirugía *in situ* no se asocie a mayor mortalidad o mayor tasa de cirugía de IDAC de urgencia.[A3,A4]

Reestenosis y trombosis

La reestenosis es el reestrechamiento de una arteria tras una intervención de ICP, generalmente consecuencia de dos posibles mecanismos. El primero, con remodelado desfavorable y retroceso elástico, es un reestrechamiento mecánico causado por constricción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

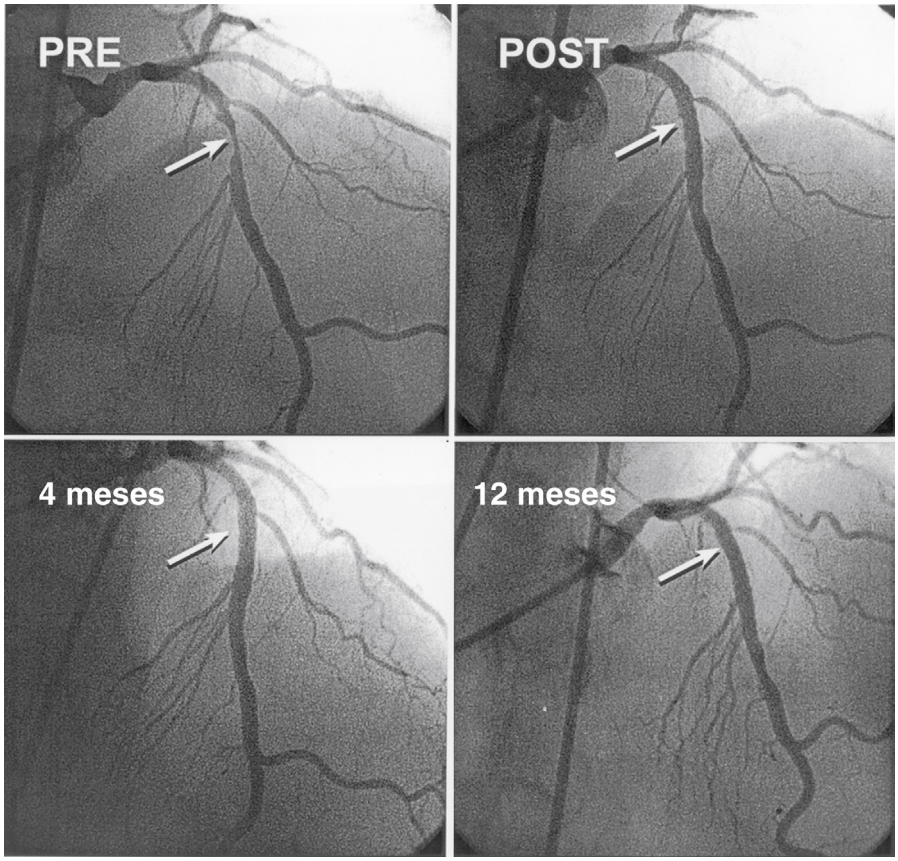

FIGURA 74-4. Imágenes angiográficas antes, después y en la fase tardía del seguimiento tras la colocación de una endoprótesis liberadora de sirolimús. La arteria descendente anterior izquierda presenta una estenosis pronunciada *(flecha, imagen superior izquierda)*. Tras la implantación de la endoprótesis *(imagen superior derecha)*, la estenosis desaparece *(flecha)*. El seguimiento a 4 y 12 meses *(imágenes inferiores)* revela una luz completamente abierta sin evidencia de reestenosis *(flechas)*.

de la adventicia y encogimiento de la luz vascular. El segundo, la hiperplasia neointimal, es provocado por proliferación de células musculares lisas y matriz, en respuesta a una lesión causada por balones, endoprótesis o dispositivos de aterectomía. La reestenosis afecta a entre el 10 y el 50% de los pacientes sometidos a ICP tras angioplastia con balón sin endoprótesis, generalmente en los 6 meses siguientes a la intervención. Características asociadas a alto riesgo de reestenosis son lesiones largas, vasos de diámetro reducido, diabetes y enfermedad multivaso. El tratamiento mediante angioplastia con balón o dispositivos de aterectomía registra tasas similares de reestenosis. Las endoprótesis coronarias proporcionan soporte semirrígido en el interior de la luz y reducen la reestenosis, disminuyendo en un tercio el reestrechamiento provocado por el remodelado desfavorable y el retroceso elástico, en comparación con la angioplastia con balón sola.[1]

Aunque las endoprótesis metálicas sin recubrimiento eliminan el componente mecánico de la reestenosis, el componente proliferativo se ve potenciado. La división de células musculares lisas y la formación de matriz pueden migrar a través de los filamentos de la endoprótesis, y reestrechar la luz vascular. Las endoprótesis liberadoras de fármaco, que contienen y liberan medicamentos antiproliferativos (p. ej., sirolimús, everolimús, zotarolimús y paclitaxel) disminuyen la necesidad de repetir precozmente la ICP hasta menos del 5%.[A5,A6] Sin embargo, en ocasiones este tipo de endoprótesis comportan un riesgo levemente superior de trombosis ulterior (> 1 año), especialmente si los pacientes no pueden recibir tratamiento continuado con ácido acetilsalicílico más una tienopiridina.

Opciones relacionadas con la colocación de endoprótesis

Basándose en los datos de seguimiento a largo plazo, la elección entre endoprótesis metálica sin recubrimiento y endoprótesis liberadora de fármaco es controvertida. Los pacientes a los que se les implantan endoprótesis liberadoras de fármaco deben continuar el tratamiento antiagregante dual con ácido acetilsalicílico y una tienopiridina durante un mínimo de 12 meses. Si es improbable seguir este régimen por riesgo de hemorragia o por necesidad de someterse a una intervención invasiva o quirúrgica, es preferible una endoprótesis metálica sin recubrimiento. Las estructuras biodegradables, que se disuelven completamente en 2 o 3 años,[2] están autorizadas en algunos países, pero no en EE. UU. La aterectomía se emplea solo ocasionalmente, con la excepción del dispositivo Rotablator, que pulveriza la placa en micropartículas que fluyen a través de la microcirculación coronaria, y que resulta particularmente útil para tratar lesiones muy calcificadas. Tras la aterorreducción de la placa con el Rotablator, suele implantarse una endoprótesis liberadora de fármaco.

Cuestiones relacionadas con el alta

La planificación del alta tras la ICP constituye una buena oportunidad de resaltar la importancia del tratamiento médico basado en la evidencia de la enfermedad aterotrombótica y de la modificación de los factores de riesgo coronario. Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (81-325 mg/día) indefinidamente. Para aquellos a los que se les implantan endoprótesis metálicas sin recubrimiento, es obligado un ciclo de al menos 2 semanas de una tienopiridina (p. ej., clopidogrel, 75 mg/día; prasugrel, 10 mg/día, o ticagrelor, 90 mg/día). Si se despliega una endoprótesis liberadora de fármaco, el tratamiento antiagregante dual suele extenderse al menos durante 12 meses, aunque en ciertos pacientes de bajo riesgo puede bastar el ácido acetilsalicílico solo.[3] La extensión del tratamiento antiagregante dual hasta 36 meses reduce los episodios cardiovasculares, aunque incrementa las hemorragias o, probablemente, no supone beneficio para la supervivencia global.[A7] El uso prolongado de ácido acetilsalicílico, clopidogrel, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, β-bloqueantes e hipolipidemiantes puede tenerse en cuenta, sobre la base de en ensayos aleatorizados que muestran mejora del pronóstico a largo plazo, especialmente en pacientes con síndromes de angina inestable (caps. 71 a 73). Abandono del tabaco (cap. 32), control de la presión arterial (cap. 67), gestión del estrés, ejercicio, pérdida de peso, cambio de los hábitos alimentarios y estricto control de la glucemia en diabéticos (cap. 229) son otros elementos importantes del plan de alta.

Las limitaciones de la actividad tras la ICP son escasas. Si se ha intervenido en la arteria femoral, se recomienda no levantar cargas pesadas durante varios días y no realizar ejercicio aeróbico intenso durante 2-4 semanas (especialmente tras la implantación de endoprótesis), puesto que el ejercicio puede activar las plaquetas e inducir la formación de un trombo en el lugar de la angioplastia. Los pacientes pueden reincorporarse al trabajo 1 o 2 días tras la intervención si su actividad no requiere elevación de cargas o ejercicio excesivo. No suele haber limitaciones para la conducción de vehículos. Con los abordajes actuales, es más probable que la mortalidad tras la colocación de endoprótesis obedezca a causas no cardíacas que a cardíacas.[4]

ANGIOPLASTIA CORONARIA FRENTE A TRATAMIENTO MÉDICO

La intervención coronaria percutánea reduce la angina y suele determinar mejor rendimiento en el ejercicio en cinta sin fin y mejor calidad de vida. Sin embargo, no se ha demostrado que reduzca el riesgo de muerte, IM u otros episodios cardiovasculares importantes en comparación con el tratamiento médico optimizado en pacientes con angina estable (cap. 71).[A8] La ICP reduce los síntomas durante los primeros 24 meses, sobre todo en pacientes con angina grave, si bien, a 36 meses, la mejora sintomática es similar respecto al nivel basal con tratamiento médico intensivo y con ICP.[A9] En pacientes realmente asintomáticos, debe constatarse en primer lugar la isquemia significativa mediante pruebas funcionales, o bien que una cantidad importante de miocardio es irrigada por la arteria coronaria estenótica. Los pacientes con IM agudo con elevación del segmento ST (cap. 73) constituyen un importante subgrupo en el

booksmedicos.org

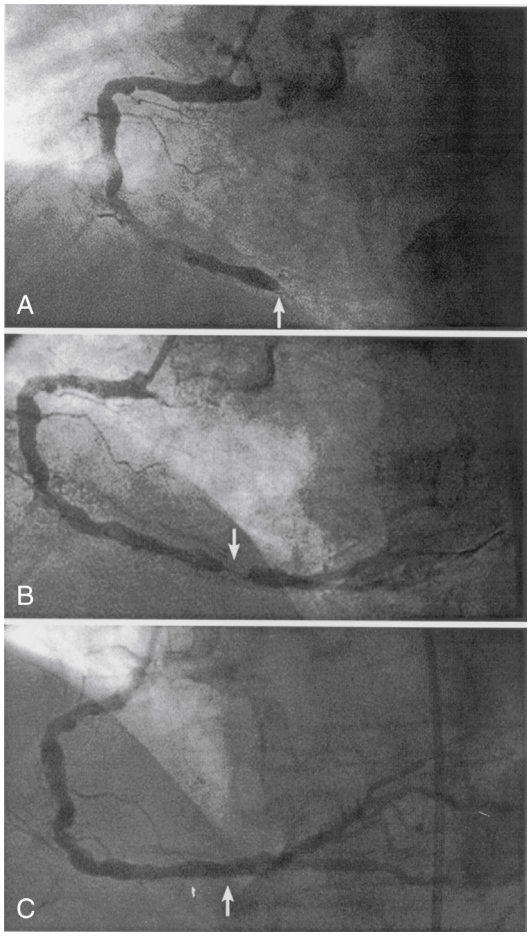

FIGURA 74-5. Angioplastia coronaria primaria en infarto de miocardio agudo. Este paciente de 50 años se presentó a media noche con presión torácica subesternal opresiva de 70 min de duración, acompañada de elevación del segmento ST inferior. La angiografía de urgencia efectuada 45 min después de la llegada del paciente detectó oclusión del 100% de la arteria coronaria derecha (**A,** *flecha*). A los 10 min, se hizo pasar un cable guía a través de la obstrucción (presumiblemente causada por un trombo reciente), lo que facilitó la perfusión del vaso distal y descubrió una lesión estenótica de alto grado (**B,** *flecha*). Tras el despliegue de una endoprótesis coronaria (**C,** *flecha*), la estenosis fue eliminada y se evitó un daño miocárdico significativo.

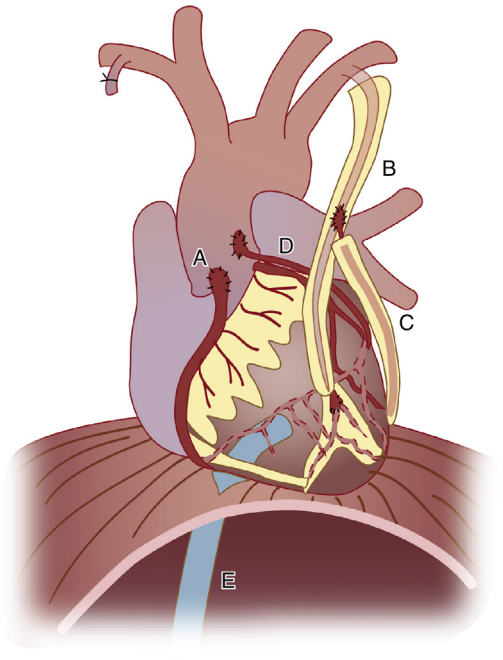

FIGURA 74-6. Tipos de injertos de derivación. Los injertos de derivación comprenden el injerto de la vena safena inverso desde la aorta hasta la arteria coronaria derecha (**A**), el injerto de la arteria mamaria interna izquierda *in situ* a la arteria coronaria descendente anterior (**B**), el injerto en Y de la arteria mamaria interna derecha desde la mamaria interna izquierda hasta la coronaria circunfleja (**C**), el injerto de la arteria radial desde la aorta hasta la coronaria circunfleja (**D**) y el injerto gastroepiploico *in situ* a la rama descendente posterior de la coronaria derecha (**E**).

que la ICP ha demostrado su efecto beneficioso en comparación con el tratamiento médico (fig. 74-5). En el IM con elevación del ST, en ensayos aleatorizados se han notificado de manera uniforme reducciones de mortalidad, accidente cerebrovascular, IM subsiguiente e isquemia recurrente con ICP inmediata con respecto al tratamiento trombolítico[A10] o a este seguido de ICP de rescate, si es necesaria,[A11] aun en caso de que la ICP inmediata requiera traslado a otro hospital. Para el IM sin elevación del ST y para numerosos pacientes con angina inestable, un abordaje agresivo inicial que incluya ICP o IDAC, en pacientes angiográficamente idóneos, suele preferirse a una estrategia conservadora,[A12,A13] excepto en pacientes de bajo riesgo (cap. 72).

CIRUGÍA DE LA ARTERIA CORONARIA

La cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria se basa en la premisa de que la morbilidad y la mortalidad asociadas a la ateroesclerosis coronaria se relacionan en buena medida con la estenosis coronaria ateroesclerótica, que puede constatarse mediante angiografía coronaria (cap. 57), y de que, si los injertos están construidos para encauzar el flujo sanguíneo rodeando las estenosis, es posible mejorar o preservar la irrigación del miocardio, aliviar los síntomas y disminuir los episodios cardíacos, y prolongar la supervivencia. Con el tiempo, estos fundamentos se han demostrado correctos.

Los tipos más comunes de derivación de arteria coronaria son los de segmentos invertidos de vena safena y los de arterias torácicas internas. Los injertos de vena safena se anastomosan a la aorta (anastomosis proximal) y a la arteria coronaria distal a la obstrucción principal (fig. 74-6). Esos injertos tienen como ventajas su disponibilidad, que usan vasos mayores que la mayoría de las arterias coronarias y sus características de manejo favorables. No obstante, con el tiempo los injertos de vena safena pueden desarrollar cambios patológicos intrínsecos, fibroplasia de la íntima y ateroesclerosis del injerto venoso, cada uno de los cuales provoca estenosis y oclusiones. El moderno tratamiento con inhibidores plaquetarios y estatinas (cap. 206) disminuye el riesgo de fracaso del injerto venoso, aunque no lo elimina. Por otro lado, los injertos de arteria torácica interna son resistentes al desarrollo de ateroesclerosis tardía. Cuando se utiliza como injerto *in situ* (origen subclavio intacto) a la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DAI), el injerto de arteria torácica presenta más de un 90% de permeabilidad hasta 20 años después de la operación. Como consecuencia de ello, los pacientes a los que se les realiza un injerto de arteria torácica interna a la DAI, con injertos de vena safena o sin ellos, presentan mejor supervivencia a largo plazo, menos reintervenciones y menos episodios cardíacos que los que solo presentan injertos de safena. La arteria torácica interna derecha también se usa para revascularización, como injerto *in situ,* como injerto de aorta a arteria coronaria o como injerto arterial compuesto, de la arteria torácica interna izquierda a una arteria coronaria. El uso de ambas arterias torácicas internas como injertos ofrece mayor beneficio que un único injerto de arteria torácica interna y mejora la supervivencia, con menor riesgo de reintervención.[5] Aunque la experiencia con ellos es limitada, los injertos de arteria radial también parecen funcionar mejor que los de vena safena.[A14]

La mayor parte de las intervenciones de IDAC se efectúan con una incisión de esternotomía mediana, tradicionalmente con ayuda de circulación extracorpórea, pinzamiento cruzado aórtico e infusión de solución cardiopléjica, técnicas que permiten la exposición y parada del corazón, para hacer viable la construcción detallada de anastomosis microquirúrgicas con protección eficaz del miocardio. En comparación, las intervenciones a través de incisiones menores (cirugía mínimamente invasiva) son de aplicación limitada en las revascularizaciones coronarias. En ensayos aleatorizados, la cirugía con el corazón latiendo («sin bomba»), sin circulación extracorpórea, no ha reducido de modo sistemático la morbilidad y a menudo se asocia a tasas inferiores de permeabilidad del injerto a largo plazo.[A15] Por ello suele reservarse para pacientes cuidadosamente seleccionados.

Riesgos perioperatorios

El riesgo de mortalidad asociado al IDAC se correlaciona con isquemia en el momento de la operación, función del ventrículo izquierdo, alcance de la estenosis coronaria, ateroesclerosis no cardíaca y alteraciones concomitantes, así como con la experiencia, destreza y criterio del cirujano. La protección miocárdica eficaz ha reducido sensiblemente buena parte del riesgo incremental basado en la gravedad de la cardiopatía. Para pacientes de menos de 70 años sin alteraciones concomitantes importantes, el riesgo de mortalidad en la cirugía de IDAC primaria es inferior al 1% en manos experimentadas. Sin embargo el riesgo aumenta en presencia de isquemia miocárdica en curso por IM agudo, angina inestable o cierre vascular agudo tras ICP. Las alteraciones concomitantes no cardíacas (ateroesclerosis aórtica, disfunción renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o trastornos de la coagulación) elevan el riesgo perioperatorio cuando son graves.

La comorbilidad postoperatoria más común tras IDAC es el accidente cerebrovascular, a menudo relacionado con ateroesclerosis aórtica o cerebrovascular y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

embolización ateroesclerótica. La mayor concienciación sobre la importancia de la ateroesclerosis aórtica y carotídea, y la mejora de las estrategias terapéuticas parecen haber aminorado el riesgo de accidente cerebrovascular focal en pacientes que antes eran de alto riesgo. Las complicaciones graves de la herida de esternotomía mediana son infrecuentes (1-2%).

Problemas tardíos

Los problemas tardíos tras un IDAC se relacionan con factores como la edad, la gravedad de la cardiopatía antes de la intervención, las alteraciones no cardíacas concomitantes, la progresión de la ateroesclerosis o la propia intervención. El IDAC tiende a disminuir, no a eliminar, las diferencias en cuanto a supervivencia a largo plazo basadas en el número de vasos coronarios afectados, la estenosis principal izquierda y la función del ventrículo izquierdo. La consecución de la revascularización completa (injertos de derivación a todos los vasos coronarios estenóticos) y el uso de injertos de arteria torácica interna mejoran la supervivencia largo plazo y el estado sintomático.

Para subgrupos con enfermedad arterial coronaria grave, el IDAC prolonga la esperanza de vida (v. más adelante). Más del 80% de los pacientes viven más de 10 años después de la operación. A largo plazo, el control de la progresión de la ateroesclerosis mediante modificaciones del estilo de vida, tratamiento farmacológico de la hipertensión (cap. 67) y los lípidos (cap. 206), y uso de inhibidores plaquetarios (cap. 38) parece ampliar los beneficios del IDAC.

INDICACIONES PARA CIRUGÍA DE DERIVACIÓN

Los objetivos del IDAC son aliviar los síntomas y prolongar la esperanza de vida. Basándose en ensayos aleatorizados y en el desarrollo de tratamientos médicos alternativos y del uso de ICP, la población quirúrgica ha pasado a estar constituida por pacientes que se benefician del IDAC en mayor medida que de otros tratamientos: son los que presentan trastornos complejos, a menudo con enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda o de tres vasos, estenosis coronarias difusas, vasos totalmente obstruidos, función anómala del ventrículo izquierdo y diabetes. Los pacientes tratados quirúrgicamente con enfermedad de un vaso suelen presentar estenosis en la DAI o haber experimentado fracaso de los tratamientos alternativos.

Alivio de síntomas

Si los pacientes con angina presentan estenosis grave en arterias coronarias injertables que irrigan áreas del miocardio isquémicas en reposo o con estrés, el IDAC puede aliviar la angina de manera fiable. Ensayos aleatorizados han demostrado que el alivio de la angina tras un IDAC es más uniforme que el conseguido con tratamientos alternativos. Cuando los síntomas de insuficiencia cardíaca intermitente representan un «equivalente anginoso» causado también por isquemia, los síntomas responden bien al alivio de la isquemia proporcionado por el IDAC. Para pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo, la ecocardiografía con dobutamina (cap. 55) y la tomografía por emisión de positrones (cap. 56) permiten identificar segmentos de miocardio viable pero hibernado (isquémico en reposo), que mejora con injerto de derivación, atenuando los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Supervivencia

Angina estable crónica

En ensayos aleatorizados de pacientes con angina estable crónica leve o moderada, se ha documentado mejora de la supervivencia en los casos tratados con IDAC, en comparación con los que recibieron tratamiento médico inicial en presencia de estenosis de la coronaria principal izquierda de más del 50% de su diámetro, enfermedad de tres vasos, enfermedad de dos vasos con lesión de la DAI proximal, función anómala del ventrículo izquierdo o prueba de ejercicio marcadamente positiva (cap. 71). Metaanálisis de estos ensayos aleatorizados también indican beneficio de supervivencia favorable al IDAC para pacientes con lesión de la DAI proximal e isquemia miocárdica. Estos son subgrupos de pacientes para los que la cirugía de derivación ha de tenerse muy en cuenta, aun sin síntomas graves. Durante estos ensayos, los pacientes con angina grave no se aleatorizaron, sino que fueron incorporados a estudios de observación, que registraron mejores tasas de supervivencia con IDAC en pacientes con enfermedad de dos o tres vasos y función del ventrículo izquierdo normal o anómala.[A16] Los tratamientos médicos, intervencionistas y quirúrgicos han avanzado sensiblemente desde la conclusión de estos ensayos.

Angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

Los datos actuales abogan por una estrategia agresiva, que incluya IDAC cuando esté indicado, en pacientes con angina inestable o IM agudo sin elevación del segmento ST (cap. 72).[A12,A13]

Síndromes isquémicos sin ensayos aleatorizados

Infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST

Para pacientes con IM agudo con elevación del segmento ST, el IDAC está indicado en un contexto agudo cuando el tratamiento trombolítico o la ICP no resultan eficaces, si hay isquemia en curso y cuando extensas áreas del miocardio quedan expuestas a riesgo. El IDAC tras un IM completado puede abordarse en pacientes en los que la isquemia persistente en áreas no infartadas del miocardio produce angina postinfarto o inestabilidad hemodinámica. Las complicaciones mecánicas de la necrosis miocárdica, incluidas roturas de músculos papilares, del tabique ventricular y de la pared libre miocárdica, son situaciones de riesgo vital agudas que suelen precisar intervención urgente para reparación del defecto, a menudo combinada con IDAC (cap. 73).

Intervención coronaria percutánea fallida

La disponibilidad de endoprótesis intracoronarias ha disminuido la necesidad de IDAC de urgencia para tratar el fracaso agudo de la ICP. Las indicaciones actuales del IDAC de urgencia comprenden el cierre o la amenaza de cierre de un vaso que irriga una cantidad significativa de miocardio.

Reintervenciones de derivación coronaria

Los pacientes que desarrollan nuevas estenosis en arterias nativas o injertos de derivación pueden presentar síndromes isquémicos recurrentes. La ateroesclerosis del injerto venoso grave es una lesión inestable que a menudo desencadena episodios cardíacos importantes, particularmente si hay riesgo para la DAI o para múltiples vasos. La reintervención parece mejorar la supervivencia. En cambio, si la arteria coronaria DAI es irrigada por un injerto permeable de arteria torácica interna, la reintervención no parece mejorar la supervivencia, pero sí los síntomas. Las reintervenciones son más complejas y peligrosas que las técnicas primarias, aunque actualmente el riesgo de ambas tiende a equipararse en centros que realizan reintervenciones frecuentes. En ocasiones, la ICP es una alternativa para la enfermedad del injerto venoso.

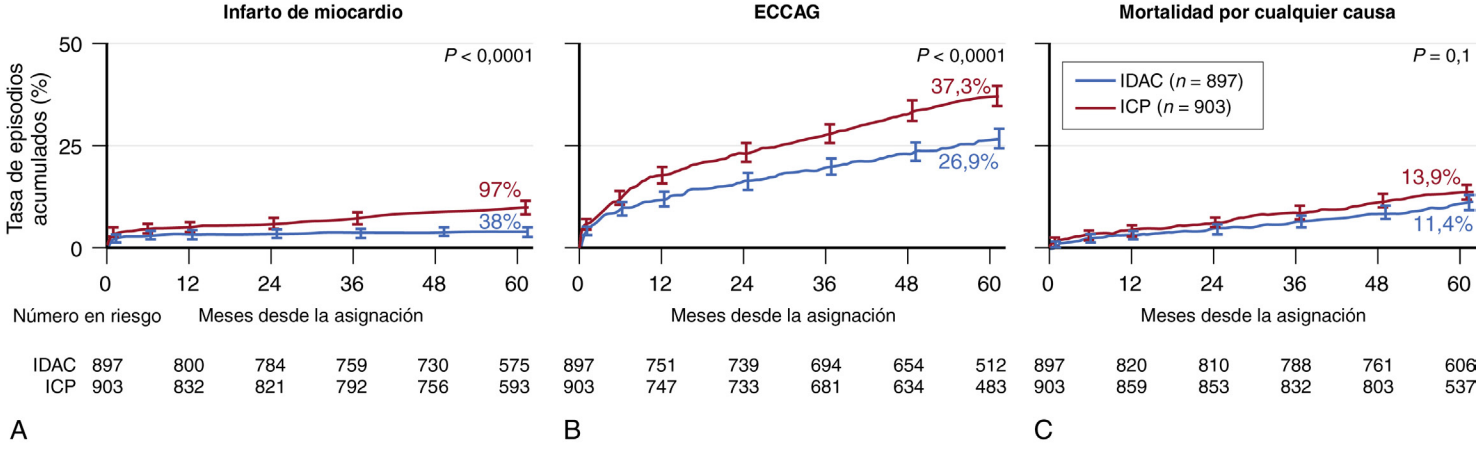

FIGURA 74-7. **El ensayo SYNTAX aleatorizó a pacientes con enfermedad de tres vasos o de la coronaria principal izquierda a recibir injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) o intervención coronaria percutánea (ICP). A 5 años, los pacientes aleatorizados a IDAC registraron menos infartos de miocardio, menos episodios coronarios o cerebrovasculares agudos graves (ECCAG = muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización repetida) y tendencia a menor mortalidad. (Datos tomados de More F, Morice M, Serruys P, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with three vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX Trial. *Lancet*. 2013;381:629-638.)**

booksmedicos.org

Enfermedad cardíaca coexistente

Durante las operaciones para abordar enfermedades valvulares (cap. 75) o aórticas (cap. 78), el tratamiento estándar es el injerto de derivación a las arterias coronarias principales, con estenosis angiográficas de más del 50% del diámetro luminal. No se han realizado ensayos aleatorizados al respecto, por lo que estas indicaciones, aunque lógicas en virtud de la evolución natural de la ateroesclerosis, son patrones basados más en el consenso que en datos definitivos.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA FRENTE A INJERTO DE DERIVACIÓN DE ARTERIA CORONARIA

La elección entre ICP y cirugía de IDAC viene determinada en buena medida por el estado clínico y las características anatómicas, aunque ciertos aspectos son controvertidos. Para pacientes con síndromes coronarios agudos, la ICP es el abordaje inicial preferido, ya que se sabe que mejora la supervivencia en el IM con elevación del ST. El IDAC se reserva para casos de ICP con fracaso agudo o isquemia miocárdica residual. En los síndromes coronarios agudos, no se dispone de datos que confirmen que la ICP prolonga la vida con independencia de la anatomía, aunque ciertos ensayos aleatorizados, ya antiguos, constataron que el IDAC aumenta la esperanza de vida en pacientes con enfermedad arterial coronaria grave, particularmente con disfunción ventricular izquierda o isquemia grave. Así pues, con frecuencia la cirugía es el abordaje inicial en este subgrupo de pacientes.

Algunos ensayos aleatorizados han aportado información que ayuda a elegir el tratamiento. El ensayo SYNTAX aleatorizó a pacientes con enfermedad de tres vasos o de la coronaria principal izquierda a recibir ICP o IDAC, y los agrupó según puntuaciones que reflejaban la complejidad anatómica y el alcance de la enfermedad coronaria, en subgrupos de riesgo bajo, medio o alto. Tras un seguimiento de 5 años, todo el grupo de pacientes aleatorizados a cirugía de derivación registró menos IM (9,7 frente a 3,8%; $P < 0,001$), menos revascularizaciones repetidas (25,9 frente a 13,7%; $P < 0,001$) y tendencia a menor mortalidad (13,9 frente a 11,4%; $P = 0,1$)[A17] (fig. 74-7). Los pacientes con enfermedad arterial coronaria más compleja se beneficiaron más del IDAC, incluida una clara mejora de la supervivencia, que sin embargo fue equiparable a la ICP en los casos de enfermedad coronaria más limitada. Los ensayos también demuestran que los diabéticos con enfermedad arterial coronaria multivaso registran mayor supervivencia con IDAC que con ICP.[A16,A18]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. De Bruyne B, Pijls N, Fearon W, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991-1001.
A2. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1208-1217.
A3. Jacobs AK, Normand SL, Massaro JM, et al. Nonemergency PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2013;368:1498-1508.
A4. Aversano T, Lemmon CC, Liu L. Atlantic CPORT Investigators. Outcomes of PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:1792-1802.
A5. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:496-504.
A6. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873-2891.
A7. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-2166.
A8. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174:232-240.
A9. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2008;359:677-687.
A10. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.
A11. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008;371:559-568.
A12. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. for the TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165-2175.
A13. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71-80.
A14. Deb S, Cohen EA, Singh SK, et al. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:28-35.
A15. Houlind K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish On-Pump Versus Off-Pump Randomization Study. *Circulation*. 2012;125:2431-2439.
A16. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-2515.
A17. Mohr F, Morice M, Serruys P, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with three vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX Trial. *Lancet*. 2013;381:629-638.
A18. Deb S, Wijeysundera HC, Ko DT, et al. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA*. 2013;310:2086-2095.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

75 VALVULOPATÍAS CARDÍACAS

BLASE A. CARABELLO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las válvulas cardíacas permiten que la sangre fluya a través del corazón sin obstrucciones en sentido anterógrado cuando están abiertas, impidiendo a su vez que fluya en sentido retrógrado cuando se cierran. La mayoría de las valvulopatías cardíacas provocan estenosis valvulares con obstrucción del flujo anterógrado o bien una insuficiencia valvular con flujo retrógrado. Las estenosis valvulares ejercen una sobrecarga de presión sobre el ventrículo derecho (VD) o sobre el izquierdo, ya que dichas cámaras deben generar presiones mayores de las normales para vencer la obstrucción y poder bombear el flujo en sentido anterógrado. La insuficiencia valvular ejerce una sobrecarga de volumen sobre el corazón, el cual debe bombear un volumen adicional para compensar el volumen que ha regurgitado en sentido retrógrado. Estas sobrecargas hemodinámicas, cuando son graves, pueden desembocar en una disfunción ventricular, una insuficiencia cardíaca y una muerte súbita (tabla 75-1). En la mayoría de los casos, el tratamiento definitivo de una valvulopatía grave es el restablecimiento mecánico de la función de la válvula.

ESTENOSIS AÓRTICA

EPIDEMIOLOGÍA

Válvula aórtica bicúspide y otras anomalías congénitas de la válvula aórtica

Aproximadamente el 1% de la población nace con una válvula bicúspide, con preponderancia por el sexo masculino (cap. 69). Aunque dicha anomalía no suele causar trastornos hemodinámicos en el momento del nacimiento, las válvulas aórticas bicúspides tienden a deteriorarse con la edad. Aproximadamente un tercio de estas válvulas se vuelven estenóticas, otro tercio se vuelven insuficientes y el tercio restante provoca solamente anomalías hemodinámicas menores. Las estenosis, cuando aparecen, suelen hacerlo en hombres entre 40 y 70 años.

En ocasiones, la estenosis aórtica congénita secundaria a una válvula con una, dos o incluso tres cúspides anormales provoca síntomas durante la infancia y requiere una corrección en la adolescencia. A veces, estas estenosis aórticas congénitas no se detectan hasta la edad adulta.

Estenosis aórtica en válvula trivalva

En algunos pacientes que han nacido aparentemente con una válvula aórtica trivalva normal se va produciendo un engrosamiento y una calcificación similar a la que ocurre en las válvulas bicúspides. Cuando la estenosis aórtica se desarrolla en válvulas aórticas trivalvas previamente normales, suele producirse entre el sexto y el octavo decenio de la vida. Aunque la estenosis y las calcificaciones de las válvulas aórticas bicúspides y trivalvas se consideraban antiguamente como procesos degenerativos, está claro que este tipo de estenosis aórtica surge a partir de un proceso inflamatorio activo similar al de la cardiopatía coronaria. Este concepto está respaldado por infinidad de pruebas. En primer lugar, la lesión inicial de la estenosis aórtica es similar a la placa de la enfermedad coronaria. En segundo lugar, ambas enfermedades tienen la hipertensión y la hiperlipidemia, incluidas concentraciones elevadas de lipoproteína (a), como factores de riesgo. En tercer lugar, existe una correlación excelente entre la calcificación de la válvula aórtica y la calcificación de las coronarias. En cuarto lugar, los pacientes con las estenosis aórticas más graves son los que presentan los valores de proteína C reactiva más altos. Sin embargo, numerosas válvulas aórticas patológicas muestran formación ósea real, no simple calcificación. Probablemente, futuros objetivos para controlar o prevenir la enfermedad se centrarán en estas vías formadoras de hueso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Enfermedad cardíaca coexistente

Durante las operaciones para abordar enfermedades valvulares (cap. 75) o aórticas (cap. 78), el tratamiento estándar es el injerto de derivación a las arterias coronarias principales, con estenosis angiográficas de más del 50% del diámetro luminal. No se han realizado ensayos aleatorizados al respecto, por lo que estas indicaciones, aunque lógicas en virtud de la evolución natural de la ateroesclerosis, son patrones basados más en el consenso que en datos definitivos.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA FRENTE A INJERTO DE DERIVACIÓN DE ARTERIA CORONARIA

La elección entre ICP y cirugía de IDAC viene determinada en buena medida por el estado clínico y las características anatómicas, aunque ciertos aspectos son controvertidos. Para pacientes con síndromes coronarios agudos, la ICP es el abordaje inicial preferido, ya que se sabe que mejora la supervivencia en el IM con elevación del ST. El IDAC se reserva para casos de ICP con fracaso agudo o isquemia miocárdica residual. En los síndromes coronarios agudos, no se dispone de datos que confirmen que la ICP prolonga la vida con independencia de la anatomía, aunque ciertos ensayos aleatorizados, ya antiguos, constataron que el IDAC aumenta la esperanza de vida en pacientes con enfermedad arterial coronaria grave, particularmente con disfunción ventricular izquierda o isquemia grave. Así pues, con frecuencia la cirugía es el abordaje inicial en este subgrupo de pacientes.

Algunos ensayos aleatorizados han aportado información que ayuda a elegir el tratamiento. El ensayo SYNTAX aleatorizó a pacientes con enfermedad de tres vasos o de la coronaria principal izquierda a recibir ICP o IDAC, y los agrupó según puntuaciones que reflejaban la complejidad anatómica y el alcance de la enfermedad coronaria, en subgrupos de riesgo bajo, medio o alto. Tras un seguimiento de 5 años, todo el grupo de pacientes aleatorizados a cirugía de derivación registró menos IM (9,7 frente a 3,8%; $P < 0,001$), menos revascularizaciones repetidas (25,9 frente a 13,7%; $P < 0,001$) y tendencia a menor mortalidad (13,9 frente a 11,4%; $P = 0,1$)[A17] (fig. 74-7). Los pacientes con enfermedad arterial coronaria más compleja se beneficiaron más del IDAC, incluida una clara mejora de la supervivencia, que sin embargo fue equiparable a la ICP en los casos de enfermedad coronaria más limitada. Los ensayos también demuestran que los diabéticos con enfermedad arterial coronaria multivaso registran mayor supervivencia con IDAC que con ICP.[A16,A18]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. De Bruyne B, Pijls N, Fearon W, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991-1001.
A2. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1208-1217.
A3. Jacobs AK, Normand SL, Massaro JM, et al. Nonemergency PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2013;368:1498-1508.
A4. Aversano T, Lemmon CC, Liu L. Atlantic CPORT Investigators. Outcomes of PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:1792-1802.
A5. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:496-504.
A6. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873-2891.
A7. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-2166.
A8. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174:232-240.
A9. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2008;359:677-687.
A10. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.
A11. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008;371:559-568.
A12. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. for the TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165-2175.
A13. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71-80.
A14. Deb S, Cohen EA, Singh SK, et al. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:28-35.
A15. Houlind K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish On-Pump Versus Off-Pump Randomization Study. *Circulation*. 2012;125:2431-2439.
A16. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-2515.
A17. Mohr F, Morice M, Serruys P, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with three vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX Trial. *Lancet*. 2013;381:629-638.
A18. Deb S, Wijeysundera HC, Ko DT, et al. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA*. 2013;310:2086-2095.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

75 VALVULOPATÍAS CARDÍACAS

BLASE A. CARABELLO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las válvulas cardíacas permiten que la sangre fluya a través del corazón sin obstrucciones en sentido anterógrado cuando están abiertas, impidiendo a su vez que fluya en sentido retrógrado cuando se cierran. La mayoría de las valvulopatías cardíacas provocan estenosis valvulares con obstrucción del flujo anterógrado o bien una insuficiencia valvular con flujo retrógrado. Las estenosis valvulares ejercen una sobrecarga de presión sobre el ventrículo derecho (VD) o sobre el izquierdo, ya que dichas cámaras deben generar presiones mayores de las normales para vencer la obstrucción y poder bombear el flujo en sentido anterógrado. La insuficiencia valvular ejerce una sobrecarga de volumen sobre el corazón, el cual debe bombear un volumen adicional para compensar el volumen que ha regurgitado en sentido retrógrado. Estas sobrecargas hemodinámicas, cuando son graves, pueden desembocar en una disfunción ventricular, una insuficiencia cardíaca y una muerte súbita (tabla 75-1). En la mayoría de los casos, el tratamiento definitivo de una valvulopatía grave es el restablecimiento mecánico de la función de la válvula.

ESTENOSIS AÓRTICA

EPIDEMIOLOGÍA

Válvula aórtica bicúspide y otras anomalías congénitas de la válvula aórtica

Aproximadamente el 1% de la población nace con una válvula bicúspide, con preponderancia por el sexo masculino (cap. 69). Aunque dicha anomalía no suele causar trastornos hemodinámicos en el momento del nacimiento, las válvulas aórticas bicúspides tienden a deteriorarse con la edad. Aproximadamente un tercio de estas válvulas se vuelven estenóticas, otro tercio se vuelven insuficientes y el tercio restante provoca solamente anomalías hemodinámicas menores. Las estenosis, cuando aparecen, suelen hacerlo en hombres entre 40 y 70 años.

En ocasiones, la estenosis aórtica congénita secundaria a una válvula con una, dos o incluso tres cúspides anormales provoca síntomas durante la infancia y requiere una corrección en la adolescencia. A veces, estas estenosis aórticas congénitas no se detectan hasta la edad adulta.

Estenosis aórtica en válvula trivalva

En algunos pacientes que han nacido aparentemente con una válvula aórtica trivalva normal se va produciendo un engrosamiento y una calcificación similar a la que ocurre en las válvulas bicúspides. Cuando la estenosis aórtica se desarrolla en válvulas aórticas trivalvas previamente normales, suele producirse entre el sexto y el octavo decenio de la vida. Aunque la estenosis y las calcificaciones de las válvulas aórticas bicúspides y trivalvas se consideraban antiguamente como procesos degenerativos, está claro que este tipo de estenosis aórtica surge a partir de un proceso inflamatorio activo similar al de la cardiopatía coronaria. Este concepto está respaldado por infinidad de pruebas. En primer lugar, la lesión inicial de la estenosis aórtica es similar a la placa de la enfermedad coronaria. En segundo lugar, ambas enfermedades tienen la hipertensión y la hiperlipidemia, incluidas concentraciones elevadas de lipoproteína (a), como factores de riesgo. En tercer lugar, existe una correlación excelente entre la calcificación de la válvula aórtica y la calcificación de las coronarias. En cuarto lugar, los pacientes con las estenosis aórticas más graves son los que presentan los valores de proteína C reactiva más altos. Sin embargo, numerosas válvulas aórticas patológicas muestran formación ósea real, no simple calcificación. Probablemente, futuros objetivos para controlar o prevenir la enfermedad se centrarán en estas vías formadoras de hueso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 75-1 RESUMEN DE LAS VALVULOPATÍAS CARDÍACAS GRAVES

	ESTENOSIS AÓRTICA	ESTENOSIS MITRAL	INSUFICIENCIA MITRAL	INSUFICIENCIA AÓRTICA
Etiología	Calcificación idiopática de un válvula bicúspide o tricúspide Congénita Reumática	Fiebre reumática Calcificación anular	Prolapso de válvula mitral Rotura de cuerdas Endocarditis Disfunción isquémica o rotura de músculo papilar Colagenopatías y síndromes vasculares Secundaria a enfermedades del miocardio	Ectasia del anillo aórtico Hipertensión Endocarditis Síndrome de Marfan Espondilitis anquilosante Disección aórtica Sífilis Colagenopatía vascular
Fisiopatología	Sobrecarga de presión en el VI con compensación mediante HVI A medida que avanza la enfermedad, la reducción de la reserva de flujo coronario causa angina La hipertrofia y el aumento de la poscarga producen disfunción sistólica y diastólica del VI	La obstrucción del tracto de entrada del VI aumenta la presión en la AI y limita el gasto cardíaco, por lo que parece una insuficiencia del VI La obstrucción de la válvula mitral aumenta el trabajo de presión del VD La sobrecarga de presión del VD aumenta aún más cuando aparece hipertensión pulmonar	Supone una sobrecarga de volumen para el VI. El ventrículo responde con hipertrofia excéntrica y dilatación, que permite aumentar el volumen sistólico Pero finalmente aparece disfunción del VI si no se corrige la sobrecarga de volumen	*Crónica:* El volumen sistólico total causa circulación hiperdinámica, induce hipertensión sistólica y causa sobrecarga de presión y de volumen. La compensación se logra mediante hipertrofia concéntrica y excéntrica *Aguda:* Como no aparece dilatación cardíaca, no hay hallazgos de hiperdinamia. La elevación de la presión diastólica del VI hace que se cierre antes la válvula mitral y potencia la isquemia y la insuficiencia del VI
Síntomas	Angina Síncope Insuficiencia cardíaca	Disnea Ortopnea DPN Hemoptisis Ronquera Edema Ascitis	Disnea Ortopnea DPN	Disnea Ortopnea DPN Angina Síncope
Signos	Soplo de eyección sistólico que se irradia al cuello Retraso del impulso carotídeo S_4, S_2 suave o paradójico	Ruido sordo y chasquido de apertura S_1 alto Elevación VD P_2 alto	Soplo apical holosistólico que se irradia a la axila, S_3 PMI desplazado	*Crónica:* Soplo silbante diastólico Circulación hiperdinámica PMI desplazado Pulso de Quincke Signo de De Musset Soplo de Austin Flint *Aguda:* Soplo soplante diastólico corto S_1 suave
Electrocardiograma	DAI HVI	DAI HVD	DAI HVI	DAI HVI
Radiografía de tórax	Corazón con forma de bota Calcificación de la válvula aórtica en la proyección lateral	Enderezamiento del borde izquierdo del corazón Doble densidad en el borde derecho Líneas B de Kerley Aumento de tamaño de las arterias pulmonares	Aumento de tamaño del corazón	*Crónica:* Aumento de tamaño del corazón Desenroscamiento de la aorta *Aguda:* Congestión pulmonar con corazón de tamaño normal
Hallazgos ecocardiográficos	HVI concéntrica Reducción de la separación entre las cúspides valvulares El Doppler muestra un gradiente medio ≥ 40 mmHg en los casos más graves	Limitación del movimiento de la valva mitral Superficie valvular ≤ 1,5 cm^2 en los casos más graves El Doppler de la tricúspide puede poner de manifiesto hipertensión pulmonar	VI y DAI en la enfermedad crónica grave Doppler: chorro insuficiente grande	*Crónica:* Dilatación del VI Chorro grande Doppler STP < 400 ms *Aguda:* VI pequeño Precierre de la válvula mitral
Hallazgos del cateterismo	Aumento de PTDVI Gradiente transaórtico 40 mmHg AVA ≤ 0,8 en la mayor parte de los casos graves	Elevación de la presión de enclavamiento pulmonar Gradiente transmitral habitualmente > 5 mmHg en casos graves AVM < 1,5 cm^2	Elevación de la presión de enclavamiento capilar pulmonar Se aprecia regurgitación del contraste al VI en la ventriculografía	Presión del pulso ancha La aortografía muestra regurgitación de contraste en el VI No suele ser necesaria
Tratamiento médico	Evitar vasodilatadores Digital, diuréticos y nitroglicerina en casos inoperables	Diuréticos para los síntomas leves Anticoagulación en la fibrilación auricular Digital, β-bloqueantes, verapamilo o diltiacem para controlar la frecuencia	Vasodilatadores en la enfermedad aguda Sin tratamiento demostrado en la enfermedad crónica	*Crónica:* Vasodilatadores en enfermedad asintomática crónica con hipertensión, aunque la función del VI sea normal *Aguda:* Vasodilatadores
Indicación para la cirugía	Aparición de síntomas en pacientes con enfermedad grave (v. texto)	Aparición de síntomas más que leves Aparición de hipertensión pulmonar Aparición de fibrilación auricular persistente	Aparición de síntomas FE < 0,6 DTD ≥ 40 mm	*Crónica:* Aparición de síntomas FE < 0,5 DTD ≥ 50 mm *Aguda:* Insuficiencia cardíaca leve constante Cierre previo de la válvula mitral

AI = aurícula izquierda; AVA = superficie de la válvula aórtica; AVM = superficie de la válvula mitral; DAI = dilatación de la aurícula izquierda; DPN = disnea paroxística nocturna; DTD = diámetro telediastólico; FE = fracción de eyección; HVD = hipertrofia del ventrículo derecho; HVI = hipertrofia del ventrículo izquierdo; PMI = punto de máximo impulso; PTDVI = presión telediastólica en el ventrículo izquierdo; STP = semitiempo de presión; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.

booksmedicos.org

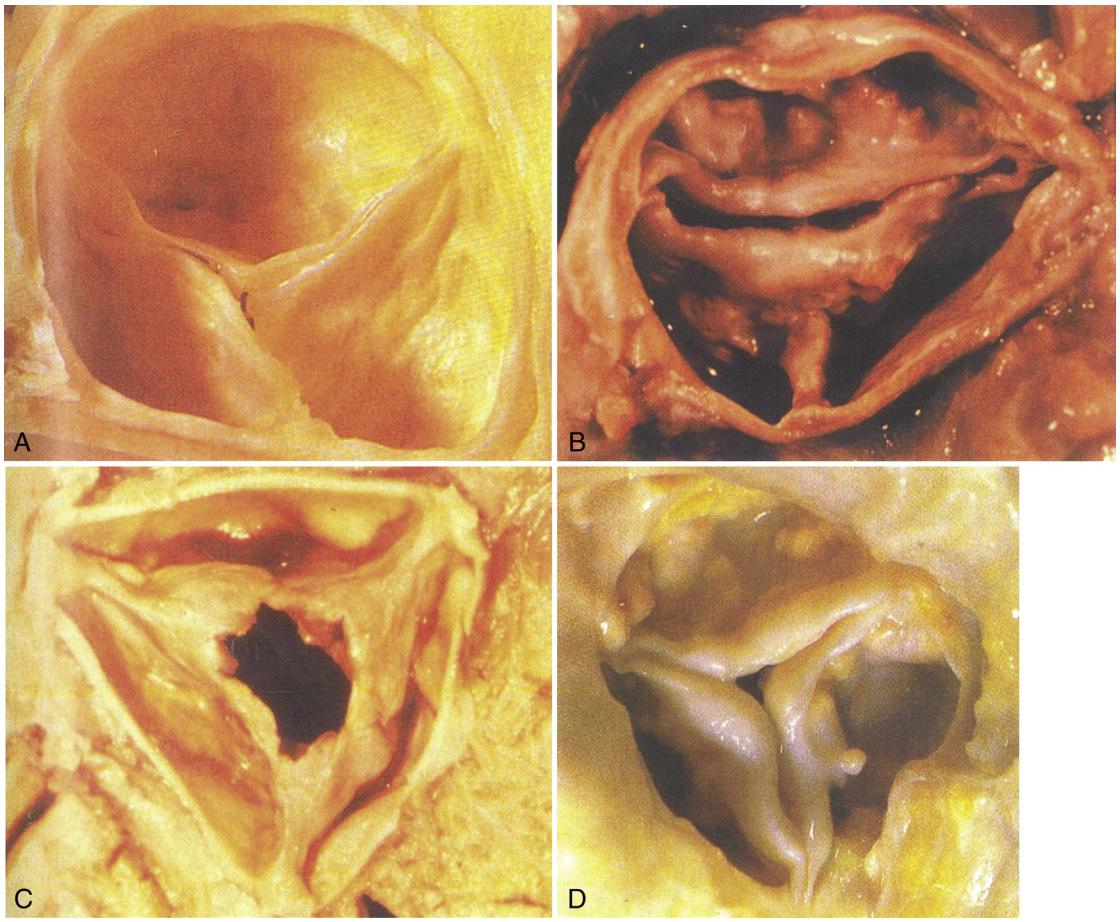

FIGURA 75-1. Anatomía patológica de la estenosis aórtica. A. Válvula aórtica normal. B. Válvula bicúspide congénita estenótica. C. Estenosis aórtica reumática. D. Válvula aórtica tricúspide calcificada estenótica. (Tomado de Bonow RO, Braunwald E. Valvular heart disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005:1583.)

Valvulopatía cardíaca reumática

La valvulopatía reumática es en la actualidad una causa infrecuente de estenosis aórtica en los países desarrollados, aunque la fiebre reumática y sus secuelas continúan siendo un importante problema en muchos países en desarrollo (cap. 290). La válvula mitral también está anormal en la inmensa mayoría de los casos.

BIOPATOLOGÍA

El área de la válvula aórtica normal es de 3 a 4 cm^2, y los trastornos hemodinámicos son escasos hasta que la abertura del orificio se reduce hasta aproximadamente un tercio del valor normal, momento en el que se desarrolla un gradiente sistólico entre el ventrículo izquierdo (VI) y la aorta.[1] Las presiones del VI y aórtica son prácticamente iguales durante la sístole. Sin embargo, en la estenosis aórtica, la presión intracavitaria del VI debe aumentar por encima de la presión aórtica para que el flujo sanguíneo pueda desplazarse en sentido anterógrado a través de la válvula estenótica y lograr una presión corriente abajo aceptable (v. fig. 57-2). Cada uno de los procesos que producen estenosis aórtica presenta una configuración anatomopatológica característica (fig. 75-1). Existe una progresión geométrica en la magnitud del gradiente a medida que se va estrechando el área de la válvula. Con un gasto cardíaco determinado, el gradiente aumenta rápidamente desde 10 a 15 mmHg con áreas valvulares de 1,5 a 1,3 cm^2 hasta aproximadamente 25 mmHg con 1 cm^2, de 50 mmHg a 0,8 cm^2, de 70 mmHg a 0,6 cm^2 y de 100 mmHg a 0,5 cm^2. La velocidad de la progresión de la estenosis aórtica varía ampliamente de un paciente a otro; puede permanecer estable durante muchos años o aumentar en más de 15 mmHg al año.

Uno de los mecanismos compensadores principales del aumento de presión del VI asociado a la estenosis aórtica es el desarrollo de hipertrofia del VI (HVI) concéntrica. La ecuación de Laplace (estrés [s] = presión [p] × radio [r]/2 × grosor [g]) indica que la fuerza de cualquier unidad de miocardio del VI (poscarga) varía directamente con la presión ventricular y el radio, y es inversamente proporcional al grosor de la pared. A medida que aumenta la presión, este aumento puede contrarrestarse por el aumento del grosor de la pared del VI (hipertrofia concéntrica). Los determinantes de la fracción de eyección del VI son la contractilidad, la precarga y la poscarga. Al normalizarse la poscarga, el desarrollo de la hipertrofia concéntrica ayuda a preservar la fracción de eyección y el gasto cardíaco a pesar de la sobrecarga de presión. A pesar de que la hipertrofia actúa claramente como mecanismo compensador, también desempeña un papel patológico y en parte es responsable de los síntomas clásicos y del mal pronóstico de la estenosis aórtica sintomática no tratada.

Angina

Por lo general, la angina (cap. 71) es secundaria a isquemia miocárdica cuando la demanda de oxígeno (y de otros nutrientes) del VI superan al aporte, lo cual repercute sobre el flujo sanguíneo coronario. En los individuos normales, el flujo sanguíneo coronario puede multiplicarse entre cinco y ocho veces en condiciones de demandas metabólicas máximas, mientras que en los pacientes con estenosis aórtica esta reserva está limitada. La disminución de la reserva del flujo sanguíneo coronario puede deberse a una disminución relativa en el crecimiento interno de los capilares para satisfacer las necesidades del VI hipertrofiado o a una disminución del gradiente transcoronario para el flujo sanguíneo coronario por la elevación de la presión telediastólica del VI. La restricción de la reserva del flujo sanguíneo coronario parece ser la responsable de la angina en muchos pacientes que presentan una estenosis aórtica, a pesar de que las coronarias epicárdicas sean normales, aunque numerosos pacientes con flujo limitado no desarrollan angina. En otros, la angina se debe al aumento de la demanda de oxígeno cuando una hipertrofia inadecuada permite que aumente el estrés de la pared, que es uno de los determinantes clave del consumo de oxígeno miocárdico.

Síncope

El síncope (caps. 51 y 62) aparece generalmente como consecuencia de una perfusión cerebral inadecuada. El síncope de la estenosis aórtica suele estar relacionado con el esfuerzo. Puede producirse cuando el esfuerzo desencadena un descenso de la resistencia periférica total que no puede compensarse aumentando el gasto cardíaco, ya que este está limitado por la obstrucción al flujo de salida del VI; esta combinación reduce la presión arterial sistémica y la perfusión cerebral. Por otra parte, la presión elevada del VI durante el ejercicio puede desencadenar una respuesta vasodepresora sistémica que disminuye la presión arterial y desencadena síncope. Las arritmias cardíacas, causadas posiblemente por isquemia durante el ejercicio, también provocan hipotensión y síncope.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Insuficiencia cardíaca

En la estenosis aórtica se produce una disfunción contráctil (insuficiencia sistólica) y un fracaso de la relajación normal (insuficiencia diastólica) que se acompañan de síntomas (cap. 58). La magnitud de la contracción ventricular está gobernada por la contractilidad y por la poscarga. En la estenosis aórtica, la contractilidad (capacidad de generar fuerza) está a menudo disminuida. Los mecanismos de la disfunción contráctil pueden abarcar trastornos de la homeostasis del calcio, una hiperpolimerización microtubular que genera una carga viscosa sobre el miocito y la isquemia miocárdica. En algunos casos, la función contráctil es normal, pero la hipertrofia es inadecuada para normalizar el estrés de la pared, lo que se traduce en una poscarga excesiva. Dicho exceso de la poscarga inhibe la eyección, disminuye el gasto cardíaco anterógrado y conduce a una insuficiencia cardíaca.

El aumento de grosor de la pared que ayuda a normalizar el estrés incrementa la rigidez diastólica. Incluso aunque permanezcan normales las propiedades del músculo, se necesitarán presiones de llenado más altas para distender el ventrículo engrosado. El depósito de colágeno contribuye también a endurecer el miocardio y la disfunción diastólica a medida que progresa la estenosis aórtica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de estenosis aórtica suele sospecharse en primer lugar cuando se escucha el soplo de eyección sistólico clásico durante la exploración física (cap. 51). El soplo es más intenso en el área aórtica y se irradia hacia el cuello. En algunos casos puede desaparecer por encima del esternón y reaparecer sobre la punta del VI, dando de este modo la falsa impresión de que también existe un soplo de insuficiencia mitral (fenómeno de Gallavardin). La intensidad del soplo aumenta con la longitud del ciclo, ya que los ciclos más largos se asocian a un flujo aórtico mayor. Cuando la estenosis es leve, el soplo alcanza el máximo de su intensidad en la protosístole o la mesosístole. Conforme va agravándose la estenosis, el máximo de intensidad del soplo va desplazándose hacia fases más tardías de la sístole. Quizá la pista más útil con respecto a la gravedad de la estenosis durante la exploración física sea el retraso característico en el pulso cardíaco con una disminución de su volumen (v. fig. 51-5); sin embargo, el aumento de la rigidez carotídea en los ancianos puede seudonormalizar los impulsos carotídeos. El impulso apical del VI en la estenosis aórtica no está desplazado, pero sí está agrandado y contundente. La palpación simultánea de un latido contundente en la punta del VI y un retraso y una debilidad del pulso carotídeo constituyen una pista convincente de la presencia de una estenosis aórtica grave. El ruido S_1 en la estenosis aórtica suele ser normal. En la estenosis aórtica congénita, cuando la válvula no está calcificada, S_1 puede seguirse de un chasquido de eyección sistólico. Cuando la válvula está calcificada, S_2 puede ser único y blando cuando se pierde el componente aórtico, ya que la válvula ni se abre ni se cierra bien. En algunos casos, el retraso del vaciamiento del VI secundario a la disfunción del VI puede generar un desdoblamiento paradójico de S_2. Es común la presencia de galope S_4. Cuando la enfermedad está avanzada, también es habitual la presencia de hipertensión pulmonar y de signos de insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas.

Dadas las consecuencias calamitosas que acarrea no diagnosticar una estenosis aórtica, el médico debe rebajar su umbral de sospecha para solicitar un ecocardiograma siempre que no pueda descartarse una estenosis aórtica mediante la exploración física, especialmente en pacientes con antecedentes de angina, de síncope o de insuficiencia cardíaca. El diagnóstico precoz en los pacientes asintomáticos con soplos sospechosos permite que tanto el paciente como el médico estén más atentos con respecto a posibles signos y síntomas precoces.

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma (ECG) en los pacientes con estenosis aórtica suele mostrar HVI (cap. 54). No obstante, en algunos casos de estenosis aórtica, incluso graves, no aparecen signos de HVI en el ECG, debido posiblemente a la falta de dilatación del VI. Las anomalías de la aurícula izquierda (AI) son frecuentes, ya que el VI rígido aumenta la poscarga de la AI y hace que esta se dilate.

Por lo general, la radiografía de tórax en la estenosis aórtica no es diagnóstica. La silueta cardíaca no suele estar aumentada de tamaño pero puede asumir una configuración en bota. En los casos avanzados puede haber signos de cardiomegalia y de edema pulmonar; en la proyección lateral puede apreciarse la calcificación de la válvula aórtica.

La ecocardiografía (cap. 55) es indispensable para valorar la magnitud de la HVI, la fracción de eyección sistólica y la anatomía de la válvula aórtica (fig. 75-2). La exploración mediante Doppler de la válvula aórtica utiliza la ecuación de Bernoulli modificada (gradiente = 4 × velocidad^2) para valorar la gravedad de la estenosis (cap. 55). A medida que la sangre fluye desde el cuerpo del VI a través de la válvula estenótica, el flujo debe acelerar para que el volumen permanezca constante. La exploración de la válvula mediante Doppler puede llevarse a cabo para detectar este aumento en la velocidad y poder calcular el gradiente y el área de la válvula. La velocidad máxima del flujo aórtico en los pacientes con una función sistólica del VI preservada constituye una guía clínica útil para el pronóstico. Es poco probable

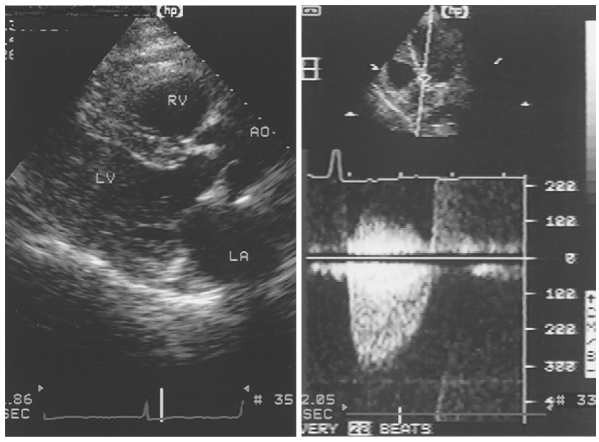

FIGURA 75-2. Ecocardiograma Doppler de un paciente con estenosis aórtica. En el *panel de la izquierda* se aprecia un engrosamiento de los velos valvulares que irrumpen en la aorta con una apertura limitada en la sístole. En el *panel superior de la derecha* se aprecia una proyección apical de cuatro cámaras en miniatura en la parte alta con el cursor del Doppler a través de la aorta, y en el *panel inferior de la derecha* se muestra una señal Doppler continua de onda espectral con una velocidad máxima de 3 m/s. El gradiente valvular máximo es de 4×3^2 o 36 mmHg. AO = aorta; LA = aurícula izquierda; LV = ventrículo izquierdo; RV = ventrículo derecho. (Por cortesía del Dr. Anthony DeMaria.)

que los pacientes con una velocidad de flujo ≤ 3 m/s desarrollen síntomas en los 5 años siguientes; en comparación, los pacientes con una velocidad de flujo ≥ 4 m/s suelen desarrollar síntomas en los 2 años posteriores, y cuando la velocidad supera los 5 m/s, es probable que se desarrollen síntomas en 1 año.

Aunque la prueba de esfuerzo está contraindicada en los pacientes sintomáticos con estenosis aórtica debido al elevado riesgo de complicaciones, está ganando adeptos la realización con prudencia de pruebas de esfuerzo en los pacientes asintomáticos. Dichas pruebas suelen poner de relieve síntomas latentes o una inestabilidad hemodinámica que ha pasado desapercibida durante las actividades de la vida diaria normal del paciente. La hipotensión o la aparición de síntomas inducidos por el esfuerzo constituyen indicaciones para el recambio valvular en los pacientes con una estenosis aórtica grave; en los pacientes con una estenosis aórtica de leve a moderada debe buscarse otra causa de la limitación del esfuerzo.

Las concentraciones de péptido natriurético cerebral (BNP) pueden ser más altas en los pacientes que desarrollarán síntomas en poco tiempo. Las concentraciones superiores a 550 pg/ml conllevan un mal pronóstico, y las concentraciones de BNP crecientes en mediciones repetidas han de suscitar preocupación. No obstante, aún es prematuro basarse en este biomarcador para indicar la necesidad de sustituir la válvula.

El cateterismo cardíaco para la realización de una arteriografía coronaria suele practicarse antes de la cirugía, porque la mayoría de los pacientes con estenosis aórtica está en la franja de edad en la que son frecuentes las enfermedades coronarias. No es necesario documentar formalmente con pruebas cruentas la gravedad de la estenosis cuando la ecocardiografía confirma la presencia de una estenosis aórtica grave y el paciente presenta uno o más de los síntomas clásicos de la enfermedad, y tampoco es obligatorio realizar una angiografía coronaria en los adultos jóvenes. Sin embargo, cuando el diagnóstico hemodinámico es incierto, debe practicarse un cateterismo de las cavidades cardíacas derechas e izquierdas para determinar el gradiente de presión valvular transaórtico y el gasto cardíaco, ya que ambas determinaciones se aplican para calcular el área de la válvula aórtica mediante la fórmula de Gorlin:

$$A = \frac{GC / PES \times FC}{44{,}3\sqrt{h}}$$

donde GC es el gasto cardíaco (ml/min), PES es el período de eyección sistólico (s), FC es la frecuencia cardíaca y *h* es la media del gradiente.

Flujo bajo y estenosis aórtica de gradiente bajo

Dos tipos de fisiopatología reducen el gasto cardíaco y el gradiente aórtico, lo que hace que el médico se confunda y en ocasiones tienda a subestimar el alcance y la gravedad clínica de la estenosis aórtica.[2] El primer tipo se da en pacientes que han desarrollado disfunción sistólica, por enfermedad no tratada durante tiempo prolongado o por infarto de miocardio coexistente. En estos pacientes, la fracción de eyección y el volumen sistólico están reducidos, al igual que el gradiente transvalvular. Aunque en ellos el pronóstico es peor que en los de función VI preservada, muchos se benefician aún de la valvuloplastia aórtica. El segundo tipo es el de los pacientes con HVI grave que reduce el volumen VI. Aunque la fracción de eyección es normal, el volumen sistólico y el gradiente valvular están reducidos. Estos pacientes también se benefician de la valvuloplastia.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Tratamiento médico

En pacientes asintomáticos, el seguimiento estrecho es muy importante,[3] pero no hay tratamiento indicado, ni se sabe de ninguno que sea beneficioso. Ni siquiera las estatinas son útiles,[A1] a pesar de que la biopatología es similar a la de la estenosis aórtica y la enfermedad coronaria.

Tampoco existe tratamiento médico eficaz aceptado para la estenosis aórtica sintomática. Los diuréticos pueden emplearse con prudencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca a la espera de cirugía para aliviar el edema pulmonar. Los nitratos también pueden utilizarse con prudencia para tratar la angina de pecho. Aunque los vasodilatadores, y en particular los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), se han convertido en la piedra angular del tratamiento para la insuficiencia cardíaca, no se recomiendan para la estenosis aórtica. Cuando la obstrucción valvular al flujo de salida es fija, la vasodilatación disminuye la presión distal a la obstrucción sin aumentar el gasto cardíaco y puede provocar síncopes. Los diuréticos pueden utilizarse para mejorar los síntomas cuando la cirugía o la valvuloplastia resultan infructuosas o imposibles sabiendo que no mejorarán la expectativa de vida.

Tratamiento invasivo

Cirugía de recambio valvular

El único tratamiento eficaz para la estenosis aórtica es la sustitución de la válvula.[4-6] Hasta los octogenarios se benefician de dicha intervención salvo que otros factores impidan la intervención, por lo que no se debe descartarla solo por motivos de edad. Tampoco debe descartarse por una reducción de la fracción de eyección; el aumento de la poscarga que genera la válvula estenótica se alivia al reemplazar la válvula, y la fracción de eyección reducida suele mejorar de forma espectacular después de la intervención. La excepción a esta norma es la intensa reducción de la fracción de eyección que se observa cuando el gradiente de la válvula aórtica es pequeño; es este caso se puede exagerar la intensidad de la estenosis aórtica porque el VI insuficiente tiene dificultad para abrir una válvula de leve a moderadamente estenótica. En estos pacientes, la disfunción del músculo del VI tiene otra causa o a menudo es tan intensa que no se recupera después de cambiar la válvula. Los datos indican, no obstante, que incluso algunos pacientes de este grupo convenientemente seleccionados que presentan aumento del gasto cardíaco durante la infusión de dobutamina pueden beneficiarse de la sustitución de la válvula aórtica.

Sustitución de la válvula aórtica por vía percutánea

La implantación de un válvula aórtica mediante un catéter por vía percutánea reduce la mortalidad a 1 año en un 45% (del 51 al 31%) en pacientes con estenosis aórtica grave que están demasiado enfermos para ser intervenidos.[A2,A3] Esta ventaja en la supervivencia a 1 año se mantiene en términos significativos (con reducción subsiguiente del 42% en la mortalidad) en pacientes que sobreviven más allá del primer año, si bien el beneficio en cuanto a mortalidad puede limitarse a pacientes sin alteraciones concomitantes extensas. La implantación de una válvula percutánea también es un buen procedimiento de valvuloplastia estándar en adultos de alto riesgo[A4] y puede mejorar con las nuevas prótesis autoexpandibles.[A5] Incluso en pacientes de alto riesgo sometidos a la intervención, las estadísticas nacionales registran tasas de mortalidad intrahospitalaria del 5,5% y tasas de ictus del 2%.[7] La implantación percutánea de válvulas beneficia igualmente a pacientes con estenosis aórtica de flujo bajo.[8]

En la mayor parte del mundo, incluido EE. UU., se dispone de dos tipos de válvulas. Una es de balón expandible y la otra utiliza una plataforma autoexpandible. En el primer tipo, la válvula nativa se dilata y, a continuación, la endoprotésica se inserta sobre un balón en el anillo aórtico (fig. 75-3). El balón se expande para asegurar la válvula y la endoprótesis, proyectada para ayudar a impedir la reestenosis. En el segundo tipo, un marco bimetálico se expande cuando entra en contacto con el calor corporal. La insuficiencia paravalvular, observada en más del 60% de los pacientes, se asocia a morbilidad proporcional a su gravedad y se están realizando estudios de bioingeniería para minimizar las fugas paravalvulares.

Valvulotomía aórtica con balón

En la estenosis aórtica calcificada, la restricción de la valva se debe al enorme depósito de calcio en las propias valvas, y no a la fusión de las comisuras. La valvulotomía aórtica con balón es relativamente ineficaz para mejorar la estenosis aórtica; suele ocasionar un gradiente residual de 30 a 50 mmHg y una superficie valvular de 1 cm^2. La mortalidad después de esta intervención es similar a la de los pacientes no tratados. En general, la valvulotomía aórtica con balón se ha abandonado en centros que pueden efectuar valvuloplastias aórticas percutáneas, si bien continúa aplicándose en otros entornos en los que se requiere alivio temporal inmediato, por las demandas de otros trastornos no cardíacos o para mejorar el estado cardíaco provisionalmente, como puente a una valvuloplastia aórtica definitiva.

PRONÓSTICO

En pacientes asintomáticos con válvula aórtica bicúspide funcionalmente normal o mínimamente anómala, la supervivencia es similar a la de los controles de la misma edad, y la muerte súbita es rara: se da en menos del 1% de los pacientes asintomáticos. Pero el 27% de los pacientes precisan cirugía 20 años después del diagnóstico. En adultos con estenosis aórtica asintomática pero significativa desde el punto de vista hemodinámico, los síntomas suelen aparecer en el plazo de 5 años.[9] La mayor velocidad máxima del chorro aórtico, la calcificación valvular importante, la prueba de esfuerzo positiva, la disfunción VI grave y la mayor concentración de péptido natriurético de tipo β auguran un peor pronóstico y pueden justificar la consideración de valvuloplastia en pacientes asintomáticos con enfermedad grave.

La estenosis aórtica de leve a moderada que evoluciona a grave es la clave de la historia natural de la enfermedad, y es muy variable.[10] La estenosis aórtica puede seguir siendo leve durante un decenio o más en algunos pacientes, mientras que en otros puede evolucionar a enfermedad grave en solo 5 años.

Cuando aparecen síntomas, la supervivencia cae en picado. Aproximadamente el 35% de los pacientes con estenosis aórtica reciben una primera evaluación por angina. El 50% de estos han fallecido en los 5 años siguientes, salvo que se les cambie la válvula aórtica. Aproximadamente el 15% presentan síncope; el 50% de estos mueren en los 3 años siguientes, salvo que se les cambie la válvula aórtica. Del 50% que presentan síntomas de insuficiencia cardíaca, el 50% han fallecido en los 2 años siguientes, salvo que se les cambie la válvula aórtica. En conjunto, solo el 25% de los pacientes con estenosis aórtica sintomática viven más de 3 años si no se les cambia la válvula, y el riesgo anual de muerte súbita va del 10% en pacientes con agina al 15% en pacientes con síncope y al 25% en pacientes con insuficiencia cardíaca. Tras la intervención, el pronóstico mejora casi hasta la normalidad, especialmente

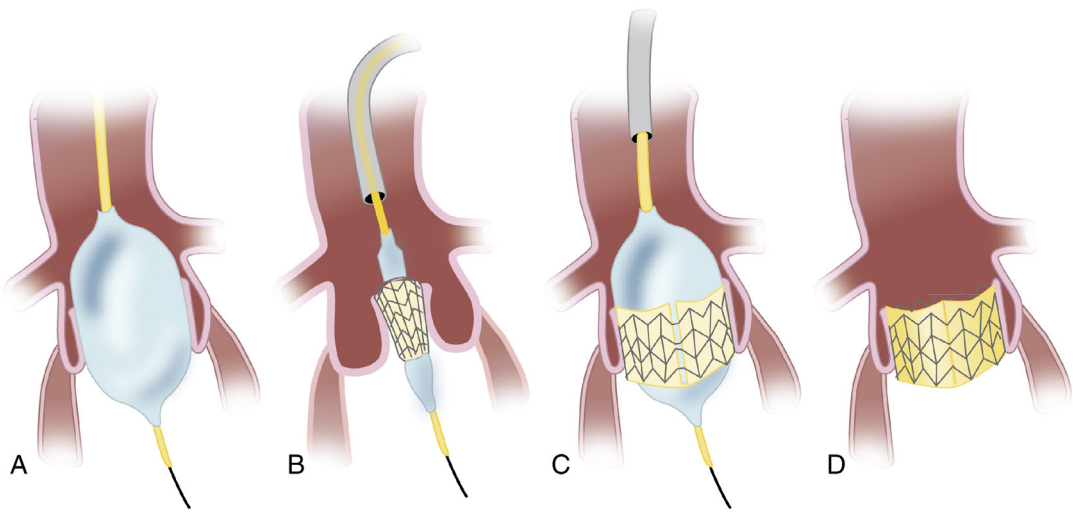

FIGURA 75-3. Pasos de la sustitución de la válvula aórtica transcatéter. A. Dilatación de la válvula estenótica original. **B.** Se ha insertado una válvula con endoprótesis ondulada en el anillo aórtico, por medio de una guía. **C.** Al inflar el balón, la válvula se despliega. **D.** Se desinfla el balón y se retira, dejando la válvula nueva. (Modificado de Cleveland Clinic. Heart valve disease—percutaneous interventions. http://my.clevelandclinic.org/heart/percutaneous/percutaneousValve.aspx.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en pacientes de más de 65 años de edad en el momento de la intervención, debido probablemente a que los pacientes de más edad disponen de menos años de riesgo para las complicaciones relacionadas con la válvula.

ESTENOSIS MITRAL

EPIDEMIOLOGÍA

La etiología en la mayoría de los casos de estenosis mitral adquirida es una cardiopatía reumática. No obstante, a medida que la población envejece, la calcificación grave del anillo mitral es causa cada vez más común de estenosis mitral en ancianos sin afectación reumática. La estenosis mitral reumática es tres veces más frecuente en las mujeres y suele desarrollarse en el cuarto o el quinto decenio de la vida. Aunque se ha convertido en una afección rara en los países desarrollados por el decaimiento de la fiebre reumática, sigue siendo prevalente en los países en vías de desarrollo, en los que la fiebre reumática es frecuente (cap. 290).

BIOPATOLOGÍA

Al comienzo de la diástole, el llenado de la AI y del VI se inicia por la presencia de un gradiente transitorio entre la AI y el VI. Tras el llenado inicial se equilibran las presiones de la AI y del VI. En la estenosis mitral, la obstrucción al llenado del VI aumenta la presión de la AI y genera un gradiente persistente entre la AI y el VI (v. fig. 57-2). La combinación de una elevación de la presión de la AI (y de la presión venosa pulmonar) y la restricción del flujo de entrada en el VI limitan el gasto cardíaco. A pesar de que la afectación miocárdica secundaria al proceso reumático afecta en ocasiones a la función muscular del VI, el músculo propiamente dicho es normal en la mayoría de los pacientes con estenosis mitral. Sin embargo, la fracción de eyección del VI está disminuida en aproximadamente un tercio de los pacientes con estenosis mitral, a pesar de la normalidad de la función muscular debido a la disminución de la precarga (por la obstrucción al flujo de entrada) y al aumento de la poscarga como consecuencia de la vasoconstricción refleja provocada por la disminución del gasto cardíaco.

Dado que el VD genera la mayor parte de la fuerza que impulsa a la sangre a través de la válvula mitral, es este ventrículo el que ejerce la sobrecarga de presión del gradiente a través de la válvula mitral. Además, se genera una vasoconstricción pulmonar secundaria pero reversible, aumentando aún más la presión de la arteria pulmonar y la sobrecarga del VD. A medida que va agravándose la estenosis mitral se va desarrollando una insuficiencia del VD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con estenosis mitral suelen permanecer asintomáticos hasta que el área de la válvula disminuye hasta aproximadamente un tercio de su tamaño normal de 4 a 5 cm^2. A continuación van manifestándose los síntomas típicos de insuficiencia de las cavidades cardíacas izquierdas como disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna. La aparición de ascitis y de edema es común a medida que va progresando la enfermedad y va apareciendo la insuficiencia del VD. La hemoptisis, que es frecuente en la estenosis mitral pero inusual en otras causas de hipertensión de la AI, aparece cuando la presión alta de la AI rompe las anastomosis de las venas bronquiales de pequeño calibre. En algunos casos, una AI de gran tamaño comprime al nervio laríngeo recurrente izquierdo y provoca ronquera (síndrome de Ortner) o al esófago provocando disfagia.

Exploración física

Aunque la estenosis mitral genera signos típicos y diagnósticos, es habitual que el diagnóstico se pase por alto porque los signos de la auscultación son sutiles. Durante la palpación se aprecia un impulso apical silencioso. Puede percibirse un ascenso paraesternal en caso de que se haya desarrollado hipertensión pulmonar e hipertrofia del VD (HVD). S_1 suele ser sonoro y puede constituir el signo físico más sobresaliente de la enfermedad. La presencia de un ruido S_1 sonoro se debe a que el gradiente transmitral mantiene abierta la válvula mitral durante la diástole hasta que la sístole ventricular cierra por completo la válvula abierta con un ruido de cierre sonoro. Sin embargo, cuando la enfermedad está en fases avanzadas, la válvula puede estar sumamente dañada, de modo que la válvula deja de abrirse o de cerrarse bien, con lo que S_1 se atenúa. Normalmente hay un desdoblamiento de S_2; el componente pulmonar tiene una intensidad aumentada en caso de que se haya desarrollado hipertensión pulmonar. La presencia de galope S_3 y S_4 de las cavidades cardíacas izquierdas, que representan a los componentes ventricular y auricular del llenado rápido del VI, son sumamente infrecuentes en la estenosis mitral, ya que la obstrucción de dicha válvula impide un llenado rápido. S_2 suele seguirse de un chasquido de apertura. La distancia entre S_2 y el chasquido de apertura proporciona una estimación razonable de la presión de la AI y de la gravedad de la estenosis mitral. Cuanto mayor sea la presión de la AI, antes se equilibrará la presión de la AI y la presión descendente del VI durante la fase de relajación precoz. En este punto de equilibrio, la válvula mitral se abre y se produce el chasquido de apertura. El chasquido de apertura aparece cerca de S_2 (0,06 s) cuando la presión de la AI es alta. Por el contrario, cuando la presión de la AI es relativamente normal, el chasquido de apertura aparece más tarde (0,12 s) y puede simular la cadencia de un galope S_3. El chasquido de apertura se sigue de un retumbo protodiastólico de estenosis mitral de tono bajo que aumenta de longitud a medida que va empeorando la estenosis mitral. Este soplo puede ser inaudible si el paciente tiene un gasto cardíaco en reposo relativamente bajo. La intensidad del soplo puede acentuarse con un ejercicio modesto, como los ejercicios manuales isométricos. Si el paciente se encuentra en ritmo sinusal, la sístole auricular puede provocar una acentuación presistólica del soplo. S_2 aumenta de intensidad en caso de que se desarrolle hipertensión pulmonar, volviéndose tan o más sonoro que el componente aórtico. Con la hipertensión pulmonar a menudo se ausculta un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar (soplo de Graham Steell), aunque en muchas ocasiones se confunde con un soplo leve de insuficiencia aórtica coexistente. La ingurgitación de las venas del cuello, la ascitis y el edema están presentes en caso de que se haya desarrollado insuficiencia del VD.

DIAGNÓSTICO

La fibrilación auricular es frecuente, aunque en general se observa anomalía de la AI en el ECG si el paciente está en ritmo sinusal A menudo hay signos de HVD en caso de que se haya desarrollado hipertensión pulmonar.

En la radiografía de tórax, el agrandamiento de la AI produce un enderezamiento del borde cardíaco izquierdo y una densidad doble en el borde cardíaco derecho como consecuencia de la combinación de las siluetas de la AD y la AI. La hipertensión venosa pulmonar produce un aumento de la vascularidad. También pueden apreciarse líneas B de Kerley, que representan un engrosamiento de los tabiques pulmonares secundario a la ingurgitación venosa crónica.

El ecocardiograma genera imágenes excelentes de la válvula mitral y constituye el instrumento diagnóstico más importante para confirmar el diagnóstico (fig. 75-4). La ecocardiografía transtorácica, o en caso necesario la transesofágica, llega al diagnóstico en casi el 100% de los casos y permite valorar con precisión la gravedad de la estenosis. La estenosis mitral, al igual que la estenosis aórtica, puede cuantificarse valorando el gradiente transvalvular mediante el principio de Bernoulli modificado. La estenosis se considera grave cuando la superficie es inferior a 1,5 cm^2, y muy grave si es menor de 1 cm^2.

Durante la ecocardiografía puede valorarse también la viabilidad de la válvula para practicar una valvulotomía con balón (v. más adelante). En los casos en los que coexista una insuficiencia tricuspídea leve se puede utilizar el gradiente a través de la válvula tricúspide para calibrar la presión de la arteria pulmonar, ya que este constituye un factor pronóstico importante en la estenosis porque el pronóstico empeora a medida que aumenta la presión pulmonar.

Evaluación invasiva

Cateterismo cardíaco

El cateterismo cardíaco suele ser innecesario para valorar la gravedad de la estenosis mitral. No obstante, dado que muchos pacientes con estenosis mitral están en la franja de edad de poder presentar enfermedades coronarias, suele practicarse una arteriografía coronaria si se prevé una cirugía cardíaca o si el paciente manifiesta una angina coexistente. En dichos casos, es una práctica habitual realizar un cateterismo de las cavidades cardíacas derechas e izquierdas para confirmar el gradiente transmitral y para calcular el área valvular a partir de la fórmula de Gorlin (v. anteriormente).

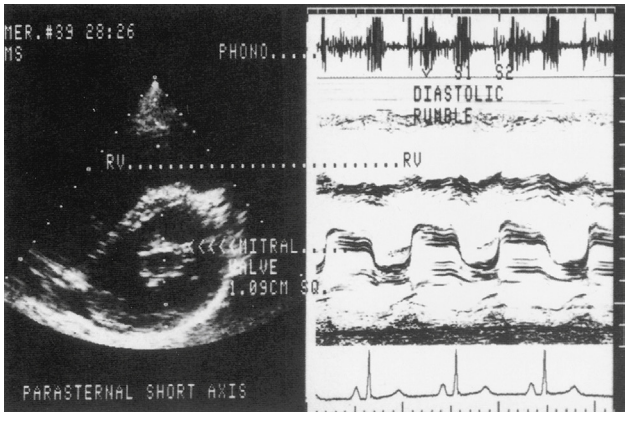

FIGURA 75-4. Estenosis mitral. A la *izquierda* se muestra una proyección «en face» de una válvula mitral estenótica en la proyección del eje menor del ventrículo izquierdo. La planimetría del orificio de la válvula mitral generó un área de 1,09 cm^2. El ecocardiograma en modo M de la *derecha* está alineado con las estructuras correspondientes de la *izquierda*. Se muestra la apertura limitada de la válvula mitral en la diástole con el soplo retumbante diastólico clásico. RV = ventrículo derecho. (Tomado de Assey ME, Usher BW, Carabello BA. The patient with valvular heart disease. In: Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR, eds. *Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998:709.)

booksmedicos.org

PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La estenosis mitral puede prevenirse mediante un tratamiento antibiótico apropiado de las infecciones por estreptococos β-hemolíticos (cap. 290).

Tratamiento médico

Los pacientes asintomáticos con estenosis mitral y ritmo sinusal no requieren tratamiento. Los síntomas de disnea y ortopnea leves pueden tratarse exclusivamente con diuréticos. Cuando los síntomas empeoran y dejan de ser leves o si se desarrolla hipertensión pulmonar, es preferible corregir mecánicamente la lesión en lugar de perseverar con un tratamiento médico, ya que con ello se mejora la longevidad en los pacientes con síntomas graves.[11]

Los pacientes con estenosis mitral y fibrilación auricular suelen descompensarse, ya que la frecuencia cardíaca rápida disminuye el tiempo de llenado diastólico, aumenta la presión de la AI y disminuye el gasto cardíaco. Es necesario controlar rápidamente la frecuencia cardíaca, preferiblemente con una infusión de diltiacem, de amiodarona o de esmolol en el caso de la fibrilación auricular aguda, o con un β-bloqueante, un antagonista del calcio o con digoxina por vía oral en la fibrilación auricular crónica (cap. 64).

La conversión a ritmo sinusal suele recomendarse de forma rutinaria, bien por medios farmacológicos o bien mediante una cardioversión con corriente directa (cap. 64) después de una anticoagulación terapéutica. Es preciso señalar que los pacientes con fibrilación auricular reumática se han excluido de los estudios de cardioversión guiada por ecocardiografía sin anticoagulación y de los estudios de control de la frecuencia frente a control del ritmo para el control crónico de la fibrilación auricular. En caso de que no pueda mantenerse un ritmo sinusal, normalmente se recomienda una terapia mecánica para la estenosis mitral con la esperanza de que pueda restablecerse el ritmo sinusal después de corregir la obstrucción del infundíbulo de salida auricular. Sin embargo, la causa de la fibrilación auricular en los pacientes con estenosis mitral probablemente incluya la inflamación reumática auricular, de modo que el restablecimiento del ritmo sinusal es un hecho impredecible, incluso después de la intervención mecánica.

Como los pacientes con estenosis mitral y fibrilación auricular concomitante presentan un riesgo extraordinariamente alto de embolias sistémicas, deben someterse a una anticoagulación con warfarina, teniendo como meta un índice normalizado internacional (INR) de 2,5 a 3,5. La anticoagulación está justificada en todos los pacientes a menos que exista una contraindicación seria para su uso.

Terapia mecánica

El pronóstico empeora cuando los síntomas progresan dentro de la clase funcional II, es decir, cuando aparecen con una actividad mayor de la ordinaria, o si se desarrolla hipertensión pulmonar, a menos que se alivie la estenosis mitral. En la mayoría de las ocasiones pueden lograrse resultados excelentes con una valvulotomía percutánea con balón. A diferencia de la estenosis aórtica, en la estenosis mitral están fusionados los velos valvulares a la altura de las comisuras. La dilatación con balón genera una comisurotomía y un aumento sustancial del área de la válvula que parece perdurar durante al menos un decenio y que aporta una mejoría equiparable a la de la comisurotomía abierta o cerrada en los pacientes idóneos. La estenosis mitral no reumática causada por calcificación anular mitral no responde a la valvulotomía con balón. El único abordaje mecánico eficaz para esta alteración es el desbridamiento quirúrgico del anillo mitral, seguido de valvuloplastia mitral. La idoneidad de la valvulotomía con balón viene determinada en parte durante la ecocardiografía. Los candidatos ideales son los pacientes con válvulas plegables, con una calcificación valvular escasa, con poca afectación del aparato subvalvular y con una insuficiencia mitral menos que moderada. No obstante, aun cuando la anatomía de la válvula no sea la ideal, puede intentarse dicha técnica en los pacientes de edad avanzada o en las situaciones en las que los factores de riesgo asociados aumenten el riesgo quirúrgico. En los pacientes con anatomías valvulares desfavorables, pero por lo demás sanos, se realiza una comisurotomía o una valvuloplastia abiertas. Incluso a 20 años, el 30% de los pacientes registran beneficio funcional duradero tras una comisurotomía mitral percutánea.[12]

INSUFICIENCIA MITRAL PRIMARIA (ORGÁNICA)

EPIDEMIOLOGÍA

La válvula mitral consta del anillo mitral, los velos valvulares, las cuerdas tendinosas y los músculos papilares. Cualquier anomalía en alguna de estas estructuras puede dar lugar a insuficiencia mitral. En la insuficiencia mitral primaria, las anomalías valvulares causan escapes en la válvula; la consiguiente sobrecarga hemodinámica, si es prolongada y grave, provoca lesión del VI, insuficiencia cardíaca y, si no se trata, muerte. Este cuadro debe diferenciarse de la insuficiencia mitral secundaria o funcional, en la que la enfermedad del VI causa fuga de la válvula; esta insuficiencia mitral secundaria se estudia más adelante en este capítulo.

La etiología más frecuente de insuficiencia mitral primaria en EE. UU. es el prolapso valvular mitral, el cual es responsable de aproximadamente el 90% de todos los casos y abarca a numerosas enfermedades como la degeneración mixomatosa de la válvula (e-fig. 75-1). Otras causas menos frecuentes son la calcificación anular, la endocarditis, la disfunción o el infarto de músculos papilares, la colagenopatía vascular y la cardiopatía reumática. La utilización de adelgazantes como la dexfenfluramina o la fenfluramina se ha implicado en la afectación valvular en unos pocos pacientes que recibieron este tipo de fármacos.

La insuficiencia mitral primaria puede subdividirse según la cronicidad. Entre las causas frecuentes de insuficiencia mitral aguda grave están la rotura de las cuerdas tendinosas y la endocarditis infecciosa. La insuficiencia mitral crónica grave es más probable que se deba a la degeneración mixomatosa de la válvula, a una cardiopatía reumática o a una calcificación del anillo.

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la insuficiencia mitral puede dividirse en tres fases (fig. 75-5). En la insuficiencia mitral aguda de cualquier etiología, la opción súbita de la eyección de sangre hacia la AI «derrocha» una porción del volumen sistólico del VI en sentido retrógrado en lugar de hacerlo en sentido anterógrado. La combinación del flujo anterógrado y del flujo regurgitante da lugar a una sobrecarga de volumen del VI y estiran los sarcómeros existentes hacia su longitud máxima. Se maximiza la aplicación del mecanismo de Frank-Starling y aumenta de forma simultánea el volumen telediastólico. La vía regurgitante descarga al VI en la sístole, ya que permite la eyección hacia la AI con una impedancia relativamente baja, reduciendo por tanto el volumen telesistólico. Aunque el aumento del volumen telediastólico y la disminución del volumen telesistólico actúan conjuntamente para aumentar el volumen sistólico total, el volumen sistólico anterógrado es menor de lo normal, ya que una proporción grande del volumen sistólico total se regurgita hacia la AI. Este volumen regurgitante aumenta la presión de la AI, de modo que el paciente experimenta insuficiencia cardíaca con un gasto cardíaco bajo y edema pulmonar a pesar de que la función contráctil del VI es normal.

La insuficiencia mitral aguda grave necesita en muchas ocasiones una corrección quirúrgica de urgencia. En comparación, los pacientes que pueden ser tratados durante la fase aguda o en los que las anomalías valvulares se desarrollan más despacio pueden pasar a la fase de compensación hemodinámica. En esta fase, la HVI excéntrica y el aumento del volumen telediastólico, junto con una función contráctil normal, permiten la eyección de un volumen sistólico total suficientemente grande como para permitir que el volumen sistólico anterógrado vuelva a ser normal. El aumento de tamaño de la AI permite acomodar al volumen regurgitante a una presión de llenado menor. En esta fase, el paciente puede estar relativamente asintomático, incluso durante un ejercicio extenuante.

Una insuficiencia mitral grave puede tolerarse durante muchos años, pero a menudo la lesión ocasiona finalmente una disfunción del VI, fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca en los 5 años siguientes a la detección de la insuficiencia mitral grave. El ventrículo dañado tiene deteriorado su rendimiento de eyección, y el volumen telesistólico aumenta. El aumento del volumen residual del VI incrementa el volumen telediastólico y la presión telediastólica, pudiendo reaparecer los síntomas de edema pulmonar. La dilatación adicional del VI puede agravar la magnitud de la regurgitación al agrandar aún más al anillo mitral y desalinear a los músculos papilares. Aunque existe una disfunción contráctil sustancial, el aumento de la precarga y la vía regurgitante, que tienden a normalizar la poscarga a pesar del aumento de tamaño del ventrículo, aumentan la fracción de eyección y pueden mantenerla dentro de unos límites relativamente normales.

Las causas de la disfunción contráctil del VI en los pacientes con insuficiencia mitral pueden guardar relación con la pérdida de proteínas contráctiles y con anomalías en la homeostasis del calcio. La disfunción contráctil es reversible en algunos casos con una cirugía de la válvula mitral oportuna.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la anamnesis deben buscarse los síntomas habituales de la insuficiencia de las cavidades cardíacas izquierdas (cap. 58). Deben investigarse las causas potenciales, buscando en las anamnesis antecedentes de un soplo cardíaco o de signos anormales en la exploración cardíaca (cap. 51), una cardiopatía reumática, endocarditis (cap. 76) o la utilización de fármacos anorexígenos.

La sobrecarga de volumen del VI desplaza el impulso apical hacia abajo y hacia la izquierda. S_1 puede tener una intensidad disminuida, mientras que S_2 suele mostrar un desdoblamiento fisiológico. En la insuficiencia mitral grave, S_2 va seguido de S_3, lo cual no indica insuficiencia cardíaca, sino un llenado rápido del VI por un volumen de sangre grande almacenado en la AI durante la sístole. El soplo típico de la insuficiencia mitral es un soplo apical holosistólico que a menudo se irradia hacia la axila (cap. 51). Existe una correlación desigual entre la intensidad del soplo y la gravedad de la enfermedad, pero esta correlación es demasiado débil para aplicarse en la toma de decisiones clínicas, ya que el soplo puede ser poco sonoro cuando el gasto cardíaco es bajo. A diferencia de la estenosis aórtica, la intensidad del soplo no suele variar con el intervalo RR. En la insuficiencia mitral aguda, la presencia de una onda v grande puede generar un equilibrio rápido de las presiones de la AI y del VI, reduciendo de este modo el gradiente de conducción y acortando el soplo. Puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

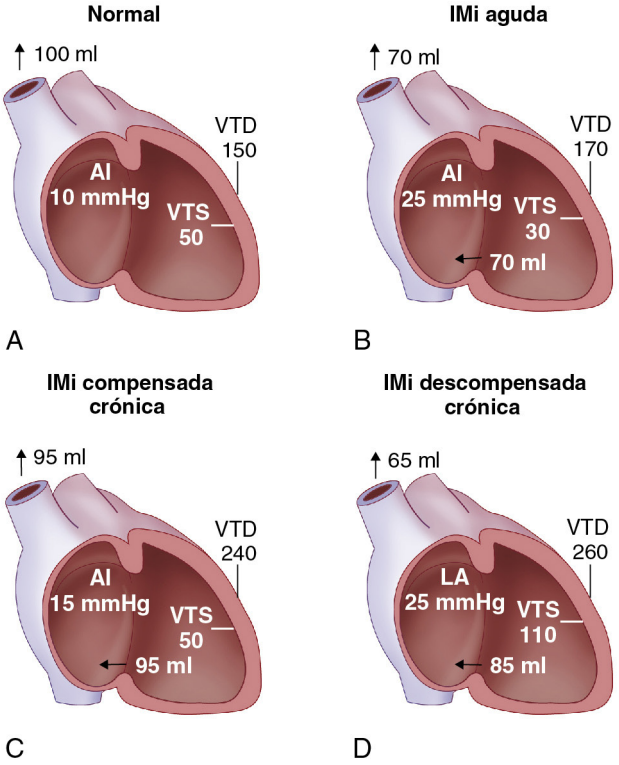

	LS precarga (m)	ETS poscarga (kdinas/cm^2)	FC	FE	FR	VSA (ml)
N	2,07	90	N	0,67	0	100
IMA	2,25	60	N	0,82	0,5	70
IMCC	2,19	90	N	0,79	0,5	95
IMCD	2,19	120	↓	0,58	0,57	65

FIGURA 75-5. Insuficiencia mitral. Fisiología normal (N) **(A)** comparada con la fisiología de la insuficiencia mitral aguda (IMA) **(B).** En la fase aguda, la sobrecarga de volumen aumenta la precarga (longitud del sarcómero [LS]) y el volumen telediastólico (VTD) aumenta desde los 150 a los 170 ml. La descarga del ventrículo izquierdo por la presencia de la vía de regurgitación disminuye la poscarga (estrés telesistólico [ETS]) y el volumen telesistólico (VTS) disminuye desde los 50 a los 30 ml. Estos cambios dan lugar a un incremento de la fracción de eyección (FE). Sin embargo, como el 50% del volumen sistólico total del ventrículo izquierdo (VI) (fracción regurgitante [FR]) es proyectado hacia la aurícula izquierda (AI), el volumen sistólico anterógrado (VSA) disminuye desde los 100 a los 70 ml. En este momento, la función contráctil (FC) es normal. **C.** Insuficiencia mitral crónica compensada (IMCC). En este caso se ha desarrollado una hipertrofia cardíaca excéntrica y el VTD ha aumentado sustancialmente. El aumento del VTD, junto con la normalidad de la función contráctil, permiten la eyección de un volumen sistólico total mayor y de una mayor cantidad de volumen sistólico anterógrado que en la fase aguda. El aumento de tamaño de la aurícula izquierda permite disminuir la presión de la aurícula izquierda. Como el radio de la ecuación de Laplace está incrementado al aumentar el volumen del VI, la poscarga y el VTS vuelven a la normalidad. **D.** Insuficiencia mitral crónica descompensada (IMCD). En esta fase, la disfunción contráctil da lugar a un aumento grande del VTS con un descenso del volumen sistólico total y anterógrado. El aumento de tamaño adicional conduce a un agravamiento de la insuficiencia mitral. Sin embargo, las condiciones relativamente favorables de la carga en esta fase siguen permitiendo una FE normal, a pesar de la disfunción contráctil. IMi = insuficiencia mitral. (Tomado de Carabello BA. Mitral regurgitation: basic pathophysiologic principles. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1988;57:53-57.)

desarrollarse hipertensión pulmonar y desencadenar signos de las cavidades cardíacas derechas, como una elevación del VD, un aumento de P_2 y signos de insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas si se ha desarrollado disfunción del VD.

DIAGNÓSTICO

El ECG suele mostrar HVI y anomalías de la AI. La radiografía de tórax muestra típicamente cardiomegalia; su presencia indica que la insuficiencia mitral es leve o que su cronicidad no ha sido todavía suficiente como para permitir que se haya producido una dilatación cardíaca.

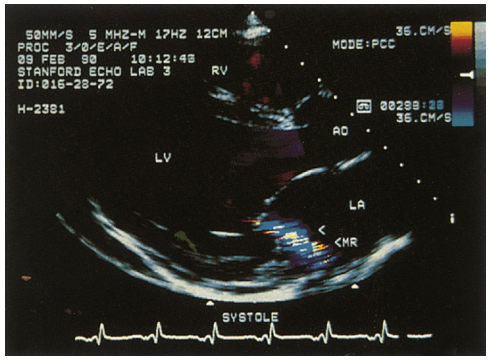

FIGURA 75-6. Ecocardiograma bidimensional de una insuficiencia mitral con cartografía de flujo Doppler superpuesta sobre una porción de la imagen. La información en color está representada en el sector del plano de la imagen extendiéndose desde la punta del plano triangular a las *dos flechas pequeñas* en la *parte inferior* del plano de la imagen. La insuficiencia mitral (IMi) está indicada *(flechas abiertas)* y se extiende desde los velos valvulares mitrales hacia la cara posterior de la aurícula izquierda (LA) durante la sístole. El mosaico de colores que representa la señal de la insuficiencia es típicamente la de un flujo turbulento de alta velocidad. La señal *naranja-marrón* de poca intensidad representa al flujo que se va alejando del transductor en la pared torácica, mientras que la sombra *azul* representa a la sangre en el infundíbulo del ventrículo izquierdo desplazándose hacia el transductor. AO = aorta; LV = ventrículo izquierdo; RV = ventrículo derecho.

La ecocardiografía muestra la magnitud del aumento de tamaño de la AI y del VI (cap. 55). Las imágenes ecográficas de la válvula mitral son excelentes y aportan pistas acerca de las anomalías de la válvula responsable de la regurgitación. En algunos pacientes, la ecocardiografía tridimensional puede añadir información anatomopatológica que se puede utilizar en la reparación quirúrgica de la válvula. El estudio de la válvula con Doppler de flujo con color (fig. 75-6) ayuda a valorar la gravedad de la regurgitación, pero como con esta técnica se obtienen imágenes de la velocidad del flujo más que del flujo real, está sometida a errores de interpretación. La técnica Doppler es excelente para descartar la presencia de insuficiencia mitral y para distinguir entre grados leves y graves. Las nuevas técnicas permiten cuantificar la insuficiencia con más precisión, aunque no son aplicables a todos los pacientes, y puede que la exploración con Doppler de flujo con color no sea suficiente para cuantificar con exactitud la regurgitación mitral o para determinar si la gravedad de la lesión es suficiente como para provocar una disfunción eventual del VI. La resonancia magnética (RM) cardíaca (cap. 56), cuando está disponible, cuantifica con mayor exactitud la gravedad de la insuficiencia. Cuando la gravedad de la insuficiencia mitral es incierta o si se contempla la posibilidad de una intervención quirúrgica, el cateterismo cardíaco (cap. 57) puede ayudar a resolver la gravedad de la lesión; la arteriografía coronaria debería incluirse en el estudio de los pacientes de más de 40 años o con síntomas que sugieran una enfermedad coronaria (cap. 71).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Tratamiento médico

Insuficiencia mitral aguda grave

En la insuficiencia mitral aguda grave, el paciente suele manifestar síntomas de insuficiencia cardíaca o incluso de shock. El objetivo del tratamiento médico es aumentar el gasto cardíaco anterógrado, disminuyendo concomitantemente el volumen regurgitante (cap. 59). Los vasodilatadores arteriales disminuyen la resistencia sistémica al flujo e incrementan preferentemente el flujo de salida aórtico, disminuyendo simultáneamente la magnitud de la regurgitación mitral y la hipertensión de la AI. Los vasodilatadores como el nitroprusiato disminuyen aún más la presión arterial, por lo que no pueden utilizarse en casos con hipotensión. En tales casos, el tratamiento de elección es la contrapulsación con balón intraaórtico (cap. 107) si la válvula es competente. La contrapulsación incrementa el gasto cardíaco anterógrado al disminuir la poscarga ventricular y aumentar la presión diastólica sistémica.

Insuficiencia mitral sintomática crónica

Los inhibidores de la ECA (como el lisinopril, 20 mg/día) disminuyen el volumen del VI y mejoran los síntomas en los pacientes con insuficiencia mitral *sintomática*. Las evidencias deducidas de la observación indican que estos pacientes también se benefician de la administración de β-bloqueantes. No obstante, la cirugía de la válvula mitral suele ser la técnica de elección en la mayoría de los pacientes con una estenosis mitral sintomática en detrimento del tratamiento médico. En los casos con fibrilación auricular, la anticoagulación a largo plazo debe lograr la misma meta de INR que en el caso de la estenosis mitral.

booksmedicos.org

Insuficiencia mitral asintomática crónica

Los vasodilatadores han tenido un papel escaso en la reducción del volumen del VI o en la mejoría de la tolerancia al ejercicio en los pacientes con insuficiencia mitral, quizás porque la poscarga no suele estar aumentada en aquellos individuos con una insuficiencia mitral asintomática crónica. No existe una indicación definitiva para comenzar la reducción de la poscarga antes de que aparezcan los síntomas porque no se han llevado a cabo ensayos aleatorizados de grandes dimensiones y, por lo general, en los pequeños no se ha demostrado que estos tratamientos aporten beneficios.

Tratamiento quirúrgico

El momento oportuno para la cirugía de la válvula mitral debe tener en cuenta los riesgos que conlleva la operación y la colocación de una prótesis, en caso de que se coloque una, frente a los riesgos de una disfunción irreversible del VI si se demora imprudentemente la intervención.[13] Para la mayoría de las valvulopatías, la corrección quirúrgica suele consistir en la colocación de una prótesis valvular, si bien la válvula original puede repararse a menudo en los pacientes con insuficiencia mitral. Dado que la conservación de la válvula original obvia los riesgos asociados a las prótesis, tanto el paciente como el médico deberían plantearse antes la opción de la reparación valvular.

Tipos de cirugía de la válvula mitral

Reparación de la válvula mitral

La reparación de la válvula mitral (fig. 75-7) es la opción de elección en los casos viables. La reparación restablece la competencia valvular, mantiene los aspectos funcionales del aparato y evita la inserción de una prótesis. Una de las indicaciones principales de la reparación es la ruptura de la cuerda posterior; la afectación de la cuerda anterior y la patología reumática dificultan más la reparación. Actualmente, el porcentaje de reparaciones valvulares mitrales dentro de las cirugías de dicha válvula va del 0 al 95% en centros hospitalarios diferentes, con un promedio del 70% aproximadamente en el conjunto de EE. UU. Para la insuficiencia mitral isquémica grave, la reparación de la válvula mitral o la valvuloplastia con preservación de cuerdas registran resultados equivalentes a 1 año, aunque la segunda genera menor insuficiencia mitral residual.[A6] Para la insuficiencia mitral isquémica moderada, la reparación valvular no aporta claros beneficios mayores que la cirugía de derivación arterial coronaria.[A7]

La reparación percutánea de la válvula mitral con implantación de un clip es menos invasiva que la reparación convencional, pero también sustancialmente menos eficaz que la cirugía abierta, para reducir el grado de insuficiencia mitral.[A8] Está aprobada en EE. UU. para uso en pacientes sintomáticos inoperables. En todos los casos, la viabilidad de la reparación depende de la patología que esté ocasionando la insuficiencia mitral y de la habilidad y experiencia del cirujano.

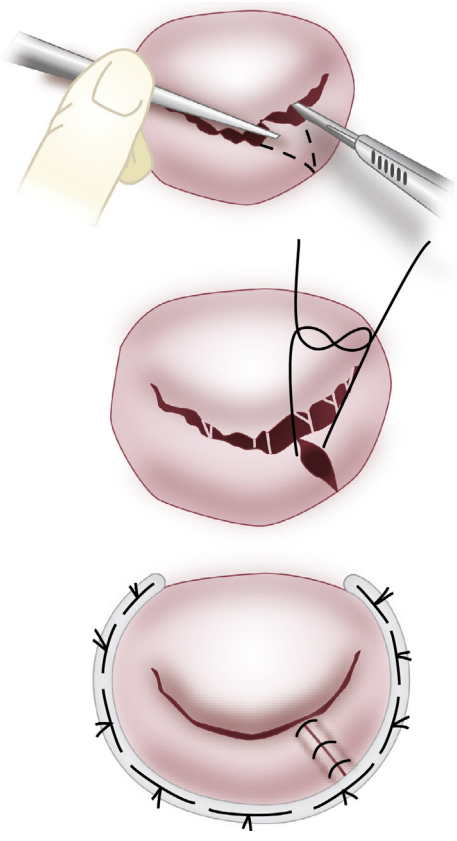

FIGURA 75-7. Fases de la reparación de la válvula mitral. (Modificado de Cleveland Clinic. Mitral valve repair. http://my.clevelandclinic.org/heart/disorders/valve/mvrepair.aspx.)

Valvuloplastia mitral con preservación del aparato mitral

En este procedimiento se inserta una prótesis valvular, pero se mantiene la continuidad entre los velos valvulares originales y los músculos papilares. Este procedimiento tiene la ventaja de que garantiza la competencia de la válvula mitral, preservando a la vez los aspectos funcionales del aparato mitral. Aunque solo se preserven el velo valvular y la cuerda posterior, el paciente se beneficia de una función ventricular postoperatoria y, posiblemente, de una supervivencia mejoradas. En muchas ocasiones es factible preservar las inserciones de las cuerdas anterior y posterior, aunque la continuidad anterior puede asociarse a una obstrucción del infundíbulo del VI. Aunque el paciente se beneficia del restablecimiento de la competencia de la válvula mitral y del mantenimiento de la función del VI, la inserción de una prótesis sigue comportando todos los riesgos asociados a este tipo de intervenciones. La mortalidad operatoria en todas las intervenciones de valvuloplastia mitral duplica, al menos, la de la reparación mitral.

Valvuloplastia mitral sin preservación del aparato mitral

Los velos valvulares y el aparato mitral se extirpan cuando no se puede reparar la válvula mitral ni se pueden preservar las cuerdas, como sucede en la deformidad reumática grave, y en este caso se inserta una prótesis. Aunque esta intervención garantiza prácticamente la competencia de la válvula mitral, el aparato mitral es el responsable de la coordinación del VI y ayuda a mantener la configuración elíptica alargada eficiente del VI. La destrucción del aparato conduce a un descenso brusco de la función del VI y a un declive en la fracción de eyección postoperatoria, que a menudo es permanente.

Planificación de la cirugía

Pacientes sintomáticos

La mayoría de los pacientes con síntomas de disnea, ortopnea o fatiga debería someterse a una intervención quirúrgica, independientemente de la técnica que se realice, ya que estos individuos presentan ya limitaciones en su estilo de vida derivados de la enfermedad. La mera presencia de síntomas puede agravar el pronóstico, a pesar de que la función del VI esté relativamente bien conservada. La aparición o el agravamiento de los síntomas es un resumen de la fisiopatología del paciente y puede aportar una visión más amplia de la integridad vascular que la que puede obtenerse con cualquier medición aislada de la presión o de la función. Para pacientes con insuficiencia mitral aguda debida a inestabilidad de las valvas mitrales, la cirugía temprana parece preferible al tratamiento médico prolongado, aunque no se han efectuado ensayos aleatorizados al respecto.[14]

Pacientes asintomáticos con función normal del ventrículo izquierdo

Han ido aumentando las indicaciones quirúrgicas en pacientes asintomáticos con una función normal del VI pero con signos ecocardiográficos que indiquen la posibilidad de que la *reparación* valvular será satisfactoria. Aunque dichos pacientes presentan riesgo bajo si no se someten a cirugía, el riesgo asociado a la reparación valvular es menor del 1%, y esta estrategia evita riesgos de disfunción VI o fibrilación auricular posibles si progresa la enfermedad. Además, la esperanza de vida puede ser normal tras la reparación satisfactoria, sin que se desarrolle disfunción del VI. La reparación valvular obvia la necesidad de seguimientos costosos y prolongados, y proporciona una corrección duradera de la lesión. Sin embargo, esta estrategia solamente es aconsejable en el caso de que pueda realizarse la reparación valvular, ya que la inserción de una prótesis conlleva un riesgo inaceptable en este grupo de riesgo bajo.

Pacientes asintomáticos con disfunción del ventrículo izquierdo

La aparición de disfunción del VI en los pacientes con insuficiencia mitral puede producirse sin que se manifiesten síntomas. La cirugía precoz está justificada para prevenir que la disfunción muscular adquiera gravedad o irreversibilidad. Independientemente de que finalmente se practique una reparación valvular o una valvuloplastia, la supervivencia se prolonga si se practica antes de que la fracción de eyección disminuya hasta valores inferiores a 0,6 o antes de que el VI sea incapaz de contraerse hasta un valor telediastólico de 40 mm. Los pacientes con una insuficiencia mitral grave deben monitorizarse anualmente mediante anamnesis, exploración física y una evaluación ecocardiográfica de la función del VI. La cirugía debe llevarse a cabo cuando el paciente refiera síntomas o cuando la ecocardiografía confirme la aparición de disfunción del VI.

Pacientes ancianos asintomáticos

Entre beneficiarios de Medicare, la mortalidad operatoria es del 4% para la reparación de la válvula mitral y del 9% para la valvuloplastia. Las estimaciones de supervivencia a 1, 5 y 10 años son del 91, el 77 y el 54%, respectivamente, para la reparación, y del 83, el 65 y el 37%, respectivamente, para la valvuloplastia.[15] Los pacientes mayores de 75 años pueden obtener resultados peores que los jóvenes, en especial si presentan una enfermedad coronaria o si debe practicarse una valvuloplastia en lugar de una reparación valvular. Pero los resultados de la cirugía en pacientes ancianos con insuficiencia mitral no han dejado de mejorar en el pasado decenio, y los pacientes ancianos con síntomas refractarios al tratamiento médico pueden beneficiarse de la cirugía. No obstante, hay pocas razones convincentes para someter a un anciano *asintomático* a una cirugía de la válvula mitral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

DEFINICIÓN

El prolapso de la válvula mitral se produce cuando uno o los dos velos valvulares del aparato valvular se deslizan hacia la aurícula izquierda por encima del plano del anillo valvular mitral durante la sístole.[16] La importancia del prolapso de la válvula mitral varía de un paciente a otro. En algunos casos, el prolapso es simplemente una consecuencia de la fisiología del VI normal sin un impacto médico significativo, como sucede en las situaciones que dan lugar a un VI pequeño (p. ej., maniobra de Valsalva o un defecto del tabique auricular), donde la reducción del volumen ventricular da lugar a un alargamiento relativo de las cuerdas tendinosas y al prolapso consiguiente de la válvula mitral. En el otro extremo, la redundancia y la deformidad graves de la válvula, que se producen en la degeneración valvular mixomatosa, aumentan el riesgo de ictus, de arritmias, de endocarditis y de progresión hacia una insuficiencia mitral grave.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

La mayoría de los pacientes con prolapso de la válvula mitral no manifiesta síntomas. No obstante, en algunos casos se asocia a síntomas como palpitaciones, síncope y dolor torácico. En ciertos casos, el dolor torácico se asocia a una gammagrafía con talio positiva, señalando la presencia de una isquemia verdadera a pesar de la normalidad de las coronarias epicárdicas, quizás porque la tensión excesiva sobre los músculos papilares incrementa el consumo de oxígeno y desencadena la aparición de isquemia. Las palpitaciones, el síncope y el presíncope, cuando están presentes, guardan relación con la disfunción autónoma (caps. 51, 62 y 418), la cual parece imperar más en los pacientes con prolapso de la válvula mitral.

Exploración física

El síndrome del prolapso mitral se manifiesta en la exploración física con una serie de signos característicos como un chasquido mesosistólico y un soplo telesistólico. El chasquido se produce cuando las cuerdas tendinosas se tensan al producirse el prolapso de la válvula mitral en la mesosístole. Cuando sucede esto, los velos valvulares mitrales sobrepasan su punto de coaptación, permiten la regurgitación mitral y provocan un soplo sistólico tardío (v. tabla 51-7). Las maniobras que pueden disminuir el tamaño del VI, como la maniobra de Valsalva, determinan que el chasquido pueda aparecer antes y que el soplo sea más holosistólico y a menudo más sonoro (v. tabla 51-8). En algunos casos de prolapsos mitrales confirmados mediante ecocardiografía no hay ni chasquido ni soplo; en otros, solamente está presente uno de estos signos.

Evaluación incruenta

La ecocardiografía es de gran utilidad para confirmar la presencia del prolapso, para obtener imágenes de la magnitud de la regurgitación y de sus efectos fisiológicos, y para discernir la anatomía patológica de la válvula mitral. Aunque la ecocardiografía no es esencial para diagnosticar el prolapso en los pacientes con signos físicos clásicos, aporta una información pronóstica significativa, ya que es capaz de detectar a pacientes con una morfología valvular anormal específica y en los que ocurren la mayoría de las complicaciones de la enfermedad. El prolapso demostrado en la proyección ecocardiográfica de cuatro cámaras debería confirmarse en la proyección paraesternal de eje mayor.

TRATAMIENTO

Tto

Dado que la mayoría de los pacientes con prolapso de la válvula mitral no manifiesta síntomas, no suele necesitar ningún tratamiento. Aunque antiguamente se recomendaba la profilaxis de la endocarditis infecciosa, en estos pacientes ya no se recomiendan los antibióticos, a la luz de los datos disponibles (cap. 76). Los β-bloqueantes suelen ser eficaces para aliviar los síntomas en los pacientes con palpitaciones y disfunción autónoma. También se ha recomendado una dosis baja de ácido acetilsalicílico en los pacientes con velos valvulares redundantes, ya que presentan un riesgo ligeramente mayor de ictus. Sin embargo, no existen datos de estudios a gran escala que respalden este argumento. No obstante, en caso de insuficiencia mitral grave o valva mitral inestable, el tratamiento es el mismo que para otras causas de insuficiencia mitral.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con prolapso de la válvula mitral presenta una evolución clínica benigna; las complicaciones son relativamente raras, aun en los pacientes propensos a desarrollar complicaciones con velos valvulares mitrales redundantes y deformados. Aproximadamente el 10% de los pacientes con velos valvulares engrosados experimenta endocarditis infecciosa, ictus, progresión hacia una insuficiencia mitral grave o muerte súbita. La progresión hacia una insuficiencia mitral grave varía según el sexo y la edad, y los hombres tienen aproximadamente el doble de posibilidades de progresión que las mujeres. A los 50 años, aproximadamente 1 de cada 200 hombres precisa una intervención quirúrgica para corregir la insuficiencia mitral. A los 70 años, el riesgo aumenta hasta aproximadamente el 3%.

INSUFICIENCIA MITRAL SECUNDARIA (FUNCIONAL)

DEFINICIÓN

La insuficiencia mitral secundaria o funcional es una enfermedad muy diferente de la primaria. En esta última, el tratamiento de la insuficiencia cura al paciente, mientras que la secundaria es consecuencia de una disfunción miocárdica del VI provocada por infarto de miocardio o miocardiopatía dilatada. Dado que el tratamiento de la insuficiencia mitral secundaria no hace que esas entidades remitan, a menudo su papel no queda claro.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que unos 5 millones de estadounidenses padecen insuficiencia cardíaca (caps. 58 y 59) y que la mitad de ellos presenta fracción de eyección reducida. El 75% de este último grupo registra cierto grado de insuficiencia mitral secundaria, grave en el 20% de ellos.

BIOPATOLOGÍA

En la insuficiencia mitral secundaria la válvula en sí misma es normal. La insuficiencia se debe a que la lesión ventricular induce dilatación, causante de desplazamiento de los músculos papilares, lo que a su vez impide que la válvula normal alcance su punto de coaptación. El cierre de la misma se ve alterado por dilatación anular mitral y fuerza de cierre reducida, por debilitamiento del miocardio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dado que prácticamente todos los pacientes con insuficiencia mitral secundaria sufren insuficiencia cardíaca, es habitual que refieran síntomas propios de ella. Algunos experimentan empeoramiento sintomático cuando se desarrolla insuficiencia mitral secundaria más que leve. Probablemente porque en realidad la válvula mitral es normal, y por el debilitamiento de la fuerza de contracción, el soplo de la insuficiencia mitral funcional es banal, si no inaudible.

DIAGNÓSTICO

La ecocardiografía es la base del diagnóstico. Además de evaluar la gravedad de la insuficiencia mitral en sí misma, ayuda a determinar el alcance de la miocardiopatía dilatada o del infarto de miocardio previo, responsable de la insuficiencia secundaria.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La presencia de insuficiencia mitral en pacientes con disfunción sistólica se asocia a peor pronóstico, probablemente reflejo de peor función VI e imposición de una carga de volumen adicional sobre el VI, ya de por sí debilitado.

Como todos los pacientes con insuficiencia mitral secundaria padecen insuficiencia cardíaca, han de recibir tratamiento estándar para esta entidad (cap. 59). Asimismo, muchos casos de insuficiencia mitral secundaria registran alteraciones del sistema de conducción, y los que presentan bloqueo de rama izquierda pueden obtener beneficio del tratamiento de resincronización cardíaca (caps. 59 y 66), que mejora la función sistólica, reduciendo –y a veces eliminando– la insuficiencia mitral secundaria. Cuando estos tratamientos no alivian los síntomas, puede considerarse el abordaje quirúrgico. A diferencia de lo que sucede en la insuficiencia mitral primaria, en la secundaria no está claro si la reparación es preferible a la valvuloplastia ni si la cirugía prolonga la vida. Recientes datos de un ensayo aleatorizado no registraron diferencias en los resultados globales entre reparación y valvuloplastia en la insuficiencia mitral secundaria. La supervivencia media a 5 años es de alrededor del 50%, y este porcentaje no ha experimentado grandes cambios en las últimas décadas.

INSUFICIENCIA AÓRTICA

DEFINICIÓN

La insuficiencia aórtica puede deberse a anomalías en los velos valvulares aórticos o en la raíz aórtica proximal. Las anomalías de los velos valvulares que desencadenan una insuficiencia aórtica son la válvula aórtica bicúspide,[17] la endocarditis infecciosa y la cardiopatía reumática; también se han visto implicados los fármacos anorexígenos. Entre las anomalías de la raíz aórtica que dan lugar a insuficiencia aórtica están el síndrome de Marfan (cap. 260), la ectasia del anillo aórtico inducida por la hipertensión, la disección aórtica (cap. 78), la sífilis (cap. 319), la espondilitis

booksmedicos.org

anquilosante (cap. 265) y la artritis psoriásica (cap. 265). La insuficiencia aórtica aguda suele ser secundaria a endocarditis infecciosa (cap. 76) o a disección aórtica.

BIOPATOLOGÍA

Al igual que en la insuficiencia mitral, la insuficiencia aórtica da lugar a una sobrecarga de volumen en el VI, ya que este debe bombear en sentido anterógrado el flujo que procede desde la AI y el volumen que regurgita a través de la válvula aórtica incompetente. Asimismo y al igual que sucede en la insuficiencia mitral, la sobrecarga de volumen se compensa mediante el desarrollo de una hipertrofia cardíaca excéntrica, la cual aumenta el tamaño de la cámara y permite que el ventrículo bombee un volumen sistólico total mayor y un volumen sistólico anterógrado más amplio. El aumento de tamaño del ventrículo permite además que el VI acomode la sobrecarga de volumen con presiones de llenado menores. A diferencia de la insuficiencia mitral, en la insuficiencia aórtica se expulsa la totalidad del volumen sistólico hacia la aorta. Como la presión del pulso es proporcional al volumen sistólico y a la elasticidad de la aorta, el aumento del volumen sistólico aumenta la presión sistólica. La hipertensión sistólica conduce a un exceso de poscarga, la cual no suele producirse por lo general en la insuficiencia mitral. En consecuencia, la geometría del ventrículo también difiere entre la insuficiencia mitral y la aórtica, ya que el exceso de poscarga en la insuficiencia aórtica provoca una hipertrofia concéntrica modesta, así como una hipertrofia excéntrica intensa.

En la insuficiencia aórtica aguda, como la que podría producirse en la endocarditis infecciosa, la sobrecarga intensa de volumen del VI previamente no preparado provoca un descenso súbito en el gasto cardíaco anterógrado, precipitando a la vez un aumento de la presión de llenado del VI. Es probable que esta combinación de factores fisiopatológicos conduzca a una descompensación rápida, debido presumiblemente a que la disminución intensa del gradiente para el flujo sanguíneo coronario desencadena isquemia y un deterioro progresivo de la función del VI. En la insuficiencia aórtica aguda, la vasoconstricción refleja incrementa la resistencia vascular periférica. En la insuficiencia aórtica crónica compensada no hay vasoconstricción y la resistencia vascular puede estar disminuida y contribuir a la circulación hiperdinámica observada en estos pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más frecuentes de la insuficiencia aórtica crónica son los de la insuficiencia de las cavidades cardíacas izquierdas, es decir, disnea de esfuerzo, ortopnea y fatiga. En la insuficiencia aórtica aguda puede disminuir con rapidez el gasto cardíaco y entrar en situación de shock. La aparición de síntomas en los pacientes con insuficiencia aórtica crónica suele presagiar el inicio de disfunción sistólica del VI. Sin embargo, algunos pacientes con síntomas tienen aparentemente una función sistólica normal y los síntomas pueden atribuirse a la disfunción diastólica. Otros individuos pueden tener disfunción ventricular y permanecer asintomáticos.

La angina puede aparecer en los pacientes con insuficiencia aórtica, aunque con menos frecuencia que en la estenosis aórtica. La causa de la angina en la insuficiencia aórtica probablemente sea multifactorial. La reserva del flujo sanguíneo coronario en algunos individuos está disminuida, ya que la corriente diastólica hacia el VI disminuye la presión diastólica aórtica, aumentando a su vez la presión diastólica del VI; estas dos influencias reducen el gradiente de presión de conducción para el flujo a través del lecho coronario. La angina que aparece en la insuficiencia aórtica puede acompañarse de rubefacción. Otros síntomas son el dolor en la carótida y la percepción desagradable de los latidos cardíacos.

DIAGNÓSTICO

Exploración física

La insuficiencia aórtica genera una miríada de signos, ya que el VI hiperdinámico aumentado de tamaño expulsa una gran cantidad de volumen sistólico a una presión alta hacia la circulación sistémica. Al palpar la zona precordial se aprecia un impulso apical hiperactivo desplazado hacia abajo y hacia la izquierda. S_1 y S_2 suelen ser normales. S_2 se sigue de un soplo diastólico que se ausculta mejor a lo largo del borde esternal izquierdo con el paciente sentado y erguido. Cuando la enfermedad es leve, el soplo puede ser breve y auscultarse solamente al comienzo de la diástole, cuando el gradiente entre la aorta y el VI es más alto. El soplo puede persistir a lo largo de toda la diástole cuando la enfermedad se agrava. En los pacientes con insuficiencia aórtica grave puede auscultarse un segundo soplo de retumbo de la válvula mitral en la punta del VI. Aunque sigue debatiéndose la causa, este soplo de Austin Flint probablemente se deba al impacto del chorro regurgitante sobre la válvula mitral que la hace vibrar.

En la insuficiencia aórtica crónica, el volumen sistólico alto y la resistencia arterial sistémica disminuida dan lugar a una presión de pulso amplia, la cual puede generar una serie de signos como el pulso de Corrigan (expansión amplia con un descenso rápido del pulso carotídeo), el signo de De Musset (balanceo de la cabeza), el signo de Duroziez (combinación de soplos sistólicos y diastólicos generados por la compresión de la arteria femoral con el estetoscopio) y el pulso de Quincke (plétora sistólica y blanqueamiento diastólico del lecho ungueal cuando se aplica una tracción suave sobre la uña). Quizá uno de los signos que indique con más fiabilidad una insuficiencia aórtica grave sea el signo de Hill, el cual consiste en un incremento de la presión del pulso sistólico femoral de 40 mmHg o más cuando se compara con la presión sistólica de la arteria braquial.

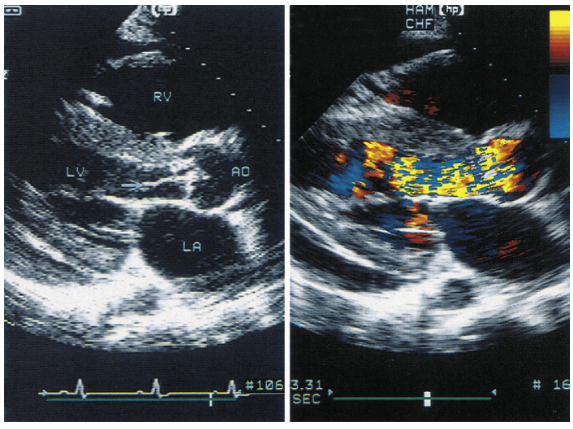

FIGURA 75-8. Ecocardiograma de un paciente con insuficiencia aórtica secundaria a endocarditis infecciosa. El *panel de la izquierda* muestra una vegetación *(flecha)* que sobresale hacia el infundíbulo del ventrículo izquierdo (LV) desde el velo valvular aórtico en la diástole. El *panel de la derecha* es un Doppler de flujo de color en el que se muestra un flujo de sangre turbulento que rellena el trayecto del ventrículo izquierdo durante la diástole. AO = aorta; LA = aurícula izquierda; RV = ventrículo derecho. (Por cortesía del Dr. Anthony DeMaria.)

A diferencia de la insuficiencia aórtica crónica con su miríada de signos clínicos, la insuficiencia aórtica aguda puede tener una manifestación sutil. La hipertrofia excéntrica, que compensa la insuficiencia aórtica crónica, todavía no habría tenido tiempo de desarrollarse, por lo que no existe el volumen de eyección total grande responsable de la mayoría de los signos de la insuficiencia aórtica crónica. Las únicas pistas sobre la presencia de una insuficiencia aórtica aguda pueden ser un soplo diastólico breve y una disminución de la intensidad de S_1. Este último signo aparece porque la presión diastólica alta del VI se aproxima a la de la válvula mitral en la protodiástole (previo al cierre de la válvula mitral), de modo que cuando se produce la sístole ventricular solo se ausculta el componente tricuspídeo de S_1.

Evaluación incruenta

El ECG es inespecífico en los pacientes con insuficiencia aórtica, pero casi siempre muestra HVI. En la radiografía de tórax se aprecia un corazón aumentado de tamaño, a menudo con una raíz aórtica desenroscada y aumentada de tamaño.

La ecocardiografía (cap. 55) es la prueba incruenta más importante para valorar la gravedad de la insuficiencia aórtica y su impacto sobre la geometría y la función del VI (fig. 75-8). Durante la ecocardiografía se determina el tamaño telediastólico del VI, el tamaño telesistólico y el acortamiento fraccionado. Es posible valorar la anatomía de la válvula aórtica y la de la raíz aórtica, y a menudo también puede determinarse la causa de la insuficiencia aórtica. La exploración Doppler con flujo de color de la válvula aórtica ayuda a cuantificar la gravedad de la insuficiencia aórtica al valorar la profundidad y la anchura a la que el chorro diastólico penetra en el VI. Otra forma de valorar la gravedad de la insuficiencia aórtica es con el método del tiempo medio de presión: el estudio continuo de la válvula aórtica con Doppler de onda continua muestra el declive de la velocidad del flujo retrógrado a través de la válvula. El gradiente a través de la válvula en la insuficiencia aórtica leve es alto durante toda la diástole y su velocidad de descenso es lento, generando un tiempo medio de Doppler largo (tiempo que tarda en descender la velocidad desde su valor máximo hasta dicho valor dividido por la raíz cuadrada de 2). En la insuficiencia aórtica grave se produce un equilibrio rápido entre la presión en la aorta y la presión en el VI, y el tiempo medio de Doppler es corto. La cirugía urgente estaría indicada si se detecta un cierre previo de la válvula mitral en la insuficiencia aórtica aguda. Cuando la gravedad de la insuficiencia aórtica es dudosa, la RM cuantifica el flujo de regurgitación y el cateterismo con aortografía permite visualizarlo para resolver el problema.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Tratamiento médico

Pacientes asintomáticos con función normal del ventrículo izquierdo

Como la insuficiencia aórtica aumenta la poscarga del VI y esta disminuye la eficiencia cardíaca, la disminución de la poscarga con nifedipino y otros vasodilatadores como los inhibidores de la ECA y la hidralacina mejoran la situación hemodinámica a corto plazo. Aunque los datos iniciales sugerían que dicho trata-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

miento podría retrasar o disminuir la necesidad de una cirugía valvular aórtica sin consecuencias adversas cuando se lleva a cabo finalmente la cirugía, datos más recientes sugieren que dicha estrategia terapéutica no aporta ningún beneficio. Esta discrepancia de los resultados derivados de estudios relativamente pequeños impide establecer recomendaciones firmes. La hipertensión que acompaña a la insuficiencia aórtica debe tratarse según las directrices estándar (cap. 67).

Pacientes sintomáticos o con disfunción del ventrículo izquierdo

Los pacientes con síntomas que manifiestan disfunción del VI no deberían tratarse médicamente, salvo para la estabilización a corto plazo, sino que deberían someterse a una cirugía valvular aórtica lo antes posible.

Tratamiento quirúrgico

Insuficiencia aórtica aguda

La mortalidad es alta y puede alcanzar valores de hasta el 75% cuando se desarrolla cualquiera de los síntomas o signos de la insuficiencia cardíaca, aunque sean leves. La evidencia ecocardiográfica de precierre de la válvula mitral por elevada presión diastólica intracavitaria del VI es un signo especialmente amenazador. El tratamiento con vasodilatadores como el nitroprusiato puede mejorar transitoriamente el estado del paciente antes de la cirugía, pero nunca es un sustituto de ella. La intervención quirúrgica puede retrasarse en los pacientes con insuficiencia aórtica aguda secundaria a endocarditis bacteriana (cap. 76) para completar total o parcialmente el ciclo de antibioterapia, pero la insuficiencia aórtica grave persistente obliga a una valvuloplastia urgente. Incluso aunque los hemocultivos hayan sido positivos recientemente y la terapia antibiótica haya sido de duración breve, la tasa de reinfección de la válvula es baja y oscila entre el 0 y el 10% con valvuloplastia o con reparación valvular. La cirugía urgente no debería demorarse solamente porque la duración de la antibioterapia haya sido breve.

Insuficiencia aórtica crónica

Los pacientes asintomáticos que manifiestan signos de disfunción del VI se benefician de la cirugía. Como las condiciones de carga difieren entre la insuficiencia aórtica y la mitral, también difieren los marcadores objetivos de la presencia de disfunción del VI. Los resultados postoperatorios se ven afectados en la insuficiencia aórtica cuando la fracción de eyección es menor de 0,5 y el tamaño telesistólico es mayor de 50 mm, presumiblemente porque estos marcadores indican que se ha desarrollado disfunción del VI. La intervención quirúrgica debería practicarse antes de que se alcancen estas cotas de referencia. Si la superficie calculada del orificio es superior a 30 mm^2, el pronóstico es peor y puede precisar cirugía.

Los pacientes con síntomas avanzados están expuestos a un riesgo mayor de que los resultados quirúrgicos no sean óptimos, con independencia de que haya pruebas de disfunción del VI. Los pacientes deberían someterse a una valvuloplastia antes de que los síntomas deteriorasen su estilo de vida.

Aunque algunos pacientes pueden ser capaces de soportar sin problemas una reparación valvular para restablecer la competencia de la válvula aórtica, la mayoría necesita una prótesis valvular aórtica.

INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

DEFINICIÓN

La insuficiencia tricuspídea suele ser secundaria a una carga hemodinámica sobre el VD más que a una deformidad estructural de la válvula. Las enfermedades que desencadenan hipertensión pulmonar, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o los cortocircuitos intracardíacos, dan lugar a una dilatación del VD con la consiguiente insuficiencia tricuspídea. Como la mayor parte de la fuerza que se necesita para rellenar el VI proviene del VD, la disfunción del VI que conduce a una elevación de la presión de llenado de este ventrículo también da lugar a una sobrecarga hemodinámica sobre el VD que puede conducir finalmente a una insuficiencia de dicho ventrículo y a una insuficiencia tricuspídea. En algunas ocasiones, la insuficiencia tricuspídea puede ser secundaria a cambios patológicos de la propia válvula. La causa más común de insuficiencia tricuspídea primaria es la endocarditis infecciosa, la cual procede por lo general de antecedentes de drogadicción o de inyecciones sin las suficientes medidas de esterilidad. Otras causas son los traumatismos (especialmente por impacto contra el volante o el salpicadero en accidentes de tráfico), el síndrome carcinoide, la afectación reumática de la válvula tricúspide, la degeneración mixomatosa, el infarto del VD y los percances durante la obtención de biopsias endomiocárdicas.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas de la insuficiencia tricuspídea son los de la insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas y consisten en ascitis, edema y en ocasiones en la aparición de dolor en el cuadrante superior derecho. En la exploración física se aprecia distensión venosa yugular, acentuada por una onda v grande a medida que la sangre se regurgita hacia la AD durante la sístole. La regurgitación hacia las venas hepáticas da lugar a un aumento de tamaño del hígado con pulsación hepática. El aumento de tamaño del VD se aprecia como una elevación paraesternal. La ascitis y el edema son frecuentes. El soplo de insuficiencia tricuspídea es holosistólico y se percibe en el borde esternal izquierdo, a menudo aumentado en la inspiración. Suele ser débil y escucharse solo en condiciones óptimas de auscultación.

El diagnóstico definitivo de la insuficiencia tricuspídea se establece durante la ecocardiografía. El estudio con Doppler de la válvula tricúspide muestra trastornos sistólicos de la sangre remansada en la aurícula derecha. La ecocardiografía (cap. 55) también se puede utilizar para determinar la gravedad de la hipertensión pulmonar, para medir la dilatación del VD y para valorar si la válvula es normal o anormal intrínsecamente.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO — Tto

La actitud terapéutica ante la insuficiencia tricuspídea secundaria suele encaminarse por lo general hacia la causa de la lesión. En caso de que la insuficiencia del VI haya sido la causa del fracaso del VD y de la insuficiencia tricuspídea, el tratamiento estándar para mejorar la insuficiencia del VI (cap. 59) disminuye la presión de llenado de este ventrículo, reduce la hipertensión pulmonar secundaria, alivia parte de la sobrecarga hemodinámica del VD y restablece parcialmente la competencia de la válvula tricúspide. Cuando la causa primaria es una neumopatía, el tratamiento se encamina a mejorar la función pulmonar. El tratamiento médico de la insuficiencia tricuspídea suele limitarse a los diuréticos, ya que los vasodilatadores, que son tan útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de las cavidades izquierdas, a menudo resultan ineficaces para tratar la hipertensión pulmonar propiamente dicha. Sin embargo, varias opciones mejoran los síntomas tardíos, causados principalmente por la propia hipertensión pulmonar (cap. 68).

Es sumamente infrecuente que la intervención quirúrgica para la válvula tricúspide se realice de forma aislada. Sin embargo, si se planea otra cirugía cardíaca en un paciente con una insuficiencia tricuspídea grave, suele intentarse una anuloplastia del anillo tricuspídeo o una reparación de la válvula concomitante, para garantizar su competencia postoperatoria. Una segunda intervención para atender la insuficiencia tricuspídea residual después de una intervención en la válvula izquierda satisfactoria conlleva una tasa de mortalidad inaceptablemente alta, por lo que en la actualidad se contempla la anuloplastia tricuspídea hasta en la insuficiencia tricuspídea leve a moderada, en el curso de la intervención valvular izquierda. La valvuloplastia tricuspídea a menudo no se tolera bien y rara vez se practica, salvo en los casos en los que una deformidad grave, como la que puede apreciarse en la endocarditis o en la enfermedad carcinoide, impida reparar la válvula.

ESTENOSIS PULMONAR

DEFINICIÓN

La estenosis pulmonar es una enfermedad congénita secundaria a la fusión de las cúspides valvulares pulmonares (cap. 69). Suele detectarse y corregirse durante la infancia, pero algunos casos se diagnostican por primera vez en la edad adulta. Entre los síntomas de estenosis pulmonar están la angina y el síncope. En ocasiones se desarrollan síntomas de insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas. Durante la exploración física, la válvula no calcificada en la estenosis pulmonar genera un chasquido de eyección protosistólico al abrirse. El chasquido disminuye o desaparece durante la inspiración, ya que el aumento del flujo hacia el lado derecho del corazón durante la inspiración abre parcialmente la válvula pulmonar en la diástole, de modo que la sístole genera un sonido menor que el de la apertura. El chasquido va seguido de un soplo de eyección sistólico que se irradia a la base del corazón. Si el gradiente transvalvular es grave, va desarrollándose HVD que da lugar a una elevación paraesternal.

El diagnóstico de estenosis pulmonar se confirma mediante ecocardiografía, la cual cuantifica el gradiente transvalvular y el grado de hipertrofia y de disfunción del VD.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO — Tto

No se necesita tratamiento en los pacientes asintomáticos con un gradiente menor de 25 mmHg. La comisurotomía con balón disminuye eficazmente el gradiente y alivia los síntomas si estos se desarrollan o si el gradiente supera los 50 mmHg. Aunque todavía no se ha determinado cuál es el pronóstico a largo plazo, el 90% de los pacientes no precisan una nueva intervención 10 años después del tratamiento con balón.

Tratamiento postoperatorio de los pacientes con prótesis valvulares

Hay que realizar una ecocardiografía de base una vez que se ha insertado una prótesis para que sirva como punto de referencia en el caso de que se sospeche más adelante una disfunción valvular. La ecocardiografía no necesita repetirse a menos que se produzca un cambio en los signos físicos o en el estado clínico. Las principales causas de disfunción valvular mecánica son la endocarditis infecciosa y la formación de trombos. En las bioprótesis, la endocarditis también supone un riesgo, aunque la degeneración valvular, causante de estenosis o insuficiencia, es un problema mayor.

booksmedicos.org

La endocarditis debe descartarse mediante hemocultivos siempre que el paciente con una prótesis valvular manifieste una temperatura ≥ 37,8 °C; cuando la fiebre se acompaña de signos de sepsis debe instaurarse una antibioterapia de amplio espectro mientras se aguarda al resultado de los cultivos. En los pacientes con prótesis biológicas, mecánicas u homoinjertos debería instaurarse una profilaxis de endocarditis cuando se vayan a realizar procedimientos con un riesgo de bacteriemia alto (cap. 76). Actualmente sigue siendo motivo de debate la necesidad de profilaxis en autoinjertos pulmonares, pero los médicos suelen prescribirla en este tipo de pacientes.

Todos los pacientes con una válvula cardíaca mecánica necesitan anticoagulación.[18] Los valores de INR recomendados oscilan entre 2 para un paciente normotenso joven en ritmo sinusal con una prótesis valvular aórtica, 3,5 en el caso de un paciente con fibrilación auricular y una prótesis mitral. También se recomienda añadir ácido acetilsalicílico a dosis de 325 mg a la warfarina para disminuir el riesgo de trombosis valvular en los pacientes con válvulas mecánicas que estén expuestos a un riesgo elevado de complicaciones tromboembólicas. Nuevos anticoagulantes, como el dabigatrán, se asocian a mayores trombosis y hemorragias en pacientes con válvulas protésicas mecánicas,[A9] por lo que no deben emplearse. Cuando se produce trombosis en una válvula protésica, la función valvular se restaura en el 60% de los pacientes aproximadamente tras la infusión intravenosa de un trombolítico.[19] En pacientes con fugas paravalvulares periprotésicas, una técnica percutánea cierra satisfactoriamente alrededor del 85% de las fugas.[20]

Elección de la válvula protésica

Los diferentes tipos de válvulas protésicas (fig. 75-9) tiene distintas ventajas y desventajas (tabla 75-2). En el seguimiento a largo plazo, la insuficiencia de la válvula primaria con necesidad de nueva intervención es mucho más frecuente con las válvulas biológicas,[A10,A11] y la hemorragia suele ser más frecuente con las mecánicas. Para las válvulas mitrales la supervivencia es similar con unas y otras. Probablemente la supervivencia sea mejor con las válvulas mecánicas. Otra alternativa es utilizar la propia válvula pulmonar del paciente para reemplazar

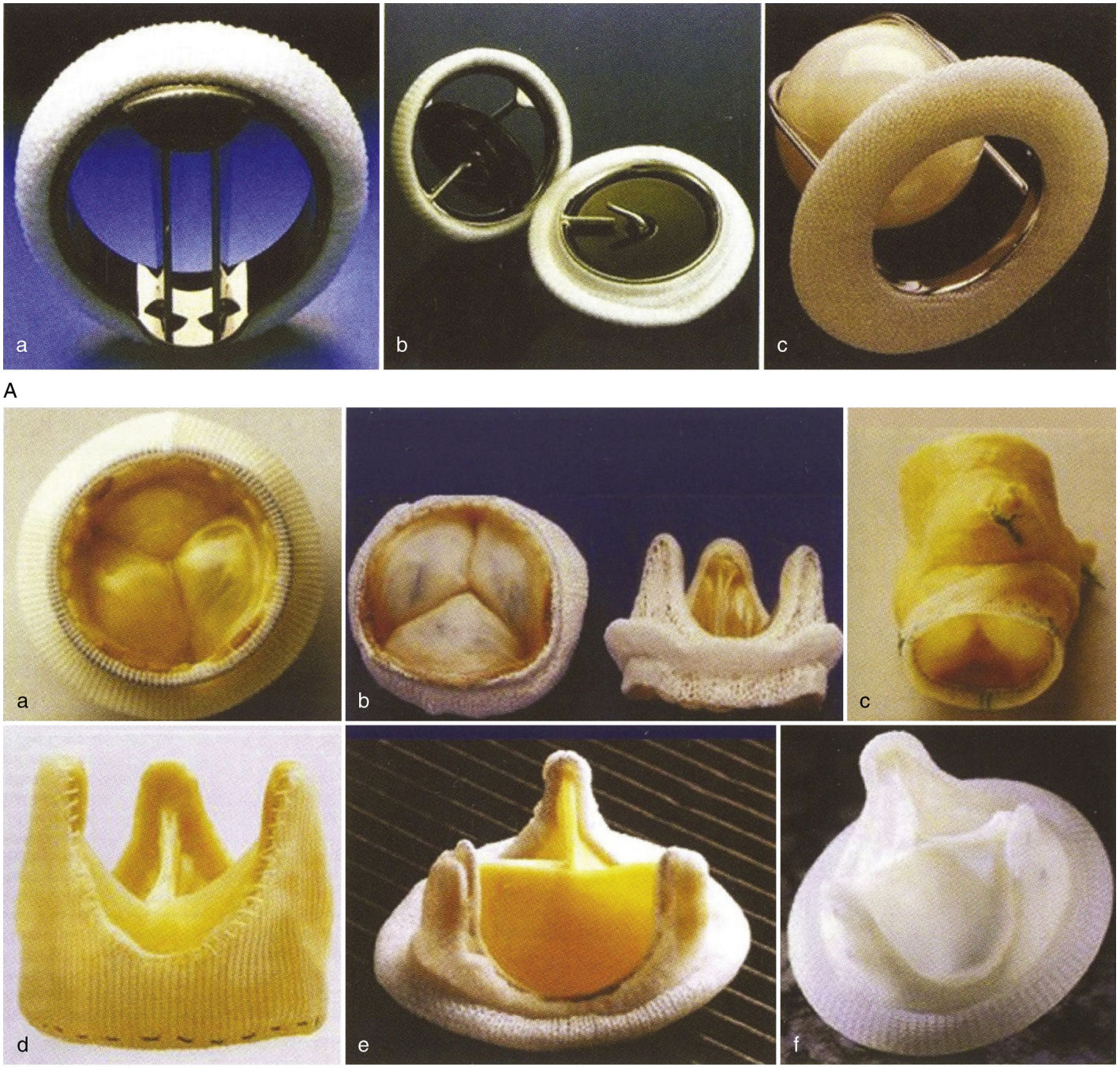

FIGURA 75-9. **A.** Válvulas mecánicas comunes: ***a,*** válvula bivalva St. Jude Medical; ***b,*** válvula de disco oscilante Medtronic-Hall; ***c,*** válvula de bola enjaulada de Starr-Edwards (ya no se fabrica, aunque aún está en uso). (Tomado de Antunes MJ, Burke AP, Carabello B. Valvular heart disease. In: Braunwald E, Rahimtoola SH, eds. *Essential Atlas of Heart Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Current Medicine Group; 2005:296-297.) **B.** Bioprótesis comunes: ***a,*** válvula endoprotésica de orificio modificado de Hancock; ***b,*** válvula porcina endoprotésica de Carpentier-Edwards; ***c,*** válvula sin soporte de estilo libre de Medtronic; ***d,*** válvula sin soporte SPV de St. Jude Medical Toronto; ***e,*** válvula pericárdica de Carpentier-Edwards; ***f,*** válvula pericárdica autóloga. (Tomado de Grunkemeier GL, Rahimtoola SH, Starr A. Prosthetic heart valves. In: Rahimtoola SH, ed. *Valvular Heart Disease*. Philadelphia: Current Medicine Group; 1997:13.9-13.11.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

a la aórtica, y poner una prótesis en la válvula pulmonar (procedimiento de Ross). En un ensayo aleatorizado, este procedimiento fue superior a la válvula del propio paciente con sustitución de la raíz, con una supervivencia a los 10 años del 97%, en comparación con el 83%.[A12]

En general se recomienda una válvula tisular en pacientes cuya esperanza de vida es inferior a 15 años o que no pueden o no quieren mantener la anticoagulación con warfarina. Se prefiere una válvula mecánica en pacientes que ya tienen otra indicación de anticoagulación o con esperanza de vida más larga, que desean reducir al mínimo el riesgo de una nueva intervención. Aunque muchos pacientes prefieren correr el riesgo de una nueva intervención que el de la anticoagulación, la edad de implantación de las prótesis biológicas no ha dejado de bajar y en la actualidad muchos pacientes de 60 años de edad las piden y las reciben.

TABLA 75-2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA SUSTITUCIÓN DE LAS VÁLVULAS CARDÍACAS

TIPO DE VÁLVULA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Bioprótesis (Carpentier-Edwards, Hancock)	Se evita la anticoagulación en pacientes con ritmo sinusal	Duración limitada a 10-15 años Relativamente estenótica
Válvulas mecánicas (St. Jude, Medtronic-Hall, Starr-Edwards)	Características de flujo buenas en los tamaños pequeños Duradera	Precisan anticoagulación
Homoinjertos y autoinjertos	No precisan anticoagulación La duración es mayor que la de las bioprótesis	Implantación quirúrgica difícil desde el punto de vista técnico

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343-1356.
A2. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-1607.
A3. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1696-1704.
A4. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012;366:1686-1695.
A5. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790-1798.
A6. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370:23-32.
A7. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;371:2178-2188.
A8. Mauri L, Foster E, Glower DD, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:317-328.
A9. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-1214.
A10. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1152-1158.
A11. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, et al. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1862-1868.
A12. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens LM, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:524-531.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

76 ENDOCARDITIS INFECCIOSA

VANCE G. FOWLER, JR., ARNOLD S. BAYER Y LARRY M. BADDOUR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La endocarditis infecciosa se define como infección, generalmente bacteriana, de la superficie del endocardio del corazón. Afecta sobre todo a las válvulas cardíacas, aunque también sobreviene en los tabiques intracavitarios, el endocardio mural o los dispositivos electrónicos implantables cardiovasculares (p. ej., marcapasos). Tradicionalmente, la endocarditis infecciosa se ha diferenciado en «aguda» o «subaguda», según la duración de los síntomas antes de la presentación en consulta. Era característico que la endocarditis infecciosa aguda se debiera a *Staphylococcus aureus* y la subaguda a estreptococos del grupo *viridans*. Sin embargo, tales categorías se han demostrado poco fiables. Es muy superior la significación clínica de la clasificación que considera los agentes etiológicos y la válvula afectada.

EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera incidencia de la endocarditis infecciosa es difícil de determinar, por los diferentes criterios diagnósticos y métodos de comunicación de resultados relacionados con ella. Un análisis basado en definiciones estrictas revela que solo una proporción relativamente pequeña de casos con diagnóstico clínico (≈20%) se clasifican como «definidos». En 10 revisiones extensas, la endocarditis infecciosa se consideró responsable de 1 caso por cada 1.000 hospitalizaciones en EE. UU., con un intervalo de 0,16 a 5,4 casos por 1.000 ingresos. Estimaciones de la American Heart Association (AHA) sitúan la incidencia de la endocarditis infecciosa en EE. UU. entre 10.000 y 20.000 nuevos casos anuales. Asimismo, datos recientes indican que las tasas de endocarditis infecciosa por *S. aureus* han crecido significativamente.

Los hombres se ven afectados con más frecuencia que las mujeres (relación hombre:mujer de 1,7:1 en 18 grandes series). No obstante, en pacientes de menos de 35 años, se dan más casos en mujeres. Más del 50% de los pacientes con endocarditis infecciosa en EE. UU. actualmente son mayores de 50 años, en parte por la baja incidencia de la cardiopatía reumática aguda (cap. 290), el consiguiente escaso desarrollo de cardiopatía reumática y la elevación simultánea de la prevalencia de cardiopatía valvular degenerativa en la población de edad avanzada.

Aunque algunos pacientes no tienen factores de riesgo de endocarditis claramente definibles, los trastornos cardíacos que causan flujo turbulento en la superficie endocárdica o a través de una válvula (cap. 75) predisponen a sufrir endocarditis infecciosa (tabla 76-1). Las válvulas más afectadas, en orden descendente de prevalencia, son la mitral sola, la aórtica, la mitral y la aórtica simultáneamente, la tricúspide, la infección mixta de lados derecho e izquierdo y la válvula pulmonar.

Históricamente, la cardiopatía reumática con disfunción valvular ha sido la alteración subyacente más frecuente, aunque su incidencia ha disminuido en la era antibiótica, especialmente en países desarrollados. La enfermedad valvular degenerativa también se asocia a endocarditis infecciosa, particularmente en ancianos. La creciente relevancia de la calcificación senil como factor de riesgo se refleja en la cada vez mayor proporción de afectación de la válvula aórtica en la endocarditis infecciosa. Los defectos cardíacos congénitos más significativos (cap. 69) confieren mayor riesgo de esta endocarditis, sobre todo en alteraciones cianóticas complejas, tales como estados de ventrículo único, transposición de grandes vasos y tetralogía de Fallot. De modo similar, las derivaciones pulmonares-sistémicas construidas quirúrgicamente y las comunicaciones interventriculares son factores de riesgo asociados a endocarditis infecciosa.

En la actualidad, el prolapso de la válvula mitral es el trastorno cardíaco subyacente más común en pacientes con endocarditis infecciosa, dato que se refleja en su prevalencia en la población general (4%). Es destacable el hecho de que dicho prolapso suponga un riesgo solo en pacientes con valvas mitrales engrosadas o insuficiencia mitral significativa, que hacen que el riesgo de endocarditis aumente aproximadamente 10 veces con respecto al de la población general. Además, los pacientes con miocardiopatía hipertrófica están expuestos a mayor riesgo de endocarditis infecciosa, en especial con obstrucción del flujo de salida. Por último, la endocarditis previa es uno de los mayores factores de riesgo de ulteriores casos de endocarditis infecciosa.

Asimismo, las válvulas cardíacas protésicas constituyen un importante factor de riesgo de endocarditis infecciosa. A escala mundial, se implantan más de 150.000 válvulas cardíacas al año, y la endocarditis infecciosa sobre válvulas protésicas se desarrolla en el 1-4% de los receptores de las mismas en el primer año desde la implantación, y después en el 0,8% anualmente. Las válvulas protésicas mecánicas al principio son más sensibles a la endocarditis infecciosa aunque, transcurrido 1 año, la

TABLA 76-1 ALTERACIONES PREDISPONENTES ASOCIADAS A RIESGO AUMENTADO DE ENDOCARDITIS

MÁS FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
Prolapso de la válvula mitral	Cardiopatía reumática†
Valvulopatía degenerativa	Estenosis subaórtica hipertrófica idiopática
Consumo de drogas por vía intravenosa*	Derivaciones pulmonares-sistémicas*
Válvula protésica*	Coartación aórtica
Congénitas (cardiopatía valvular o comunicación interventricular)	Endocarditis previa*
	Cardiopatía congénita cianótica compleja*

*Indica trastornos con alto riesgo de endocarditis.
†Aún frecuente en países en vías de desarrollo.

booksmedicos.org

a la aórtica, y poner una prótesis en la válvula pulmonar (procedimiento de Ross). En un ensayo aleatorizado, este procedimiento fue superior a la válvula del propio paciente con sustitución de la raíz, con una supervivencia a los 10 años del 97%, en comparación con el 83%.[A12]

En general se recomienda una válvula tisular en pacientes cuya esperanza de vida es inferior a 15 años o que no pueden o no quieren mantener la anticoagulación con warfarina. Se prefiere una válvula mecánica en pacientes que ya tienen otra indicación de anticoagulación o con esperanza de vida más larga, que desean reducir al mínimo el riesgo de una nueva intervención. Aunque muchos pacientes prefieren correr el riesgo de una nueva intervención que el de la anticoagulación, la edad de implantación de las prótesis biológicas no ha dejado de bajar y en la actualidad muchos pacientes de 60 años de edad las piden y las reciben.

TABLA 75-2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA SUSTITUCIÓN DE LAS VÁLVULAS CARDÍACAS

TIPO DE VÁLVULA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Bioprótesis (Carpentier-Edwards, Hancock)	Se evita la anticoagulación en pacientes con ritmo sinusal	Duración limitada a 10-15 años Relativamente estenótica
Válvulas mecánicas (St. Jude, Medtronic-Hall, Starr-Edwards)	Características de flujo buenas en los tamaños pequeños Duradera	Precisan anticoagulación
Homoinjertos y autoinjertos	No precisan anticoagulación La duración es mayor que la de las bioprótesis	Implantación quirúrgica difícil desde el punto de vista técnico

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343-1356.
A2. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-1607.
A3. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1696-1704.
A4. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012;366:1686-1695.
A5. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790-1798.
A6. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370:23-32.
A7. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;371:2178-2188.
A8. Mauri L, Foster E, Glower DD, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:317-328.
A9. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-1214.
A10. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1152-1158.
A11. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, et al. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1862-1868.
A12. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens LM, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:524-531.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

76 ENDOCARDITIS INFECCIOSA

VANCE G. FOWLER, JR., ARNOLD S. BAYER Y LARRY M. BADDOUR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La endocarditis infecciosa se define como infección, generalmente bacteriana, de la superficie del endocardio del corazón. Afecta sobre todo a las válvulas cardíacas, aunque también sobreviene en los tabiques intracavitarios, el endocardio mural o los dispositivos electrónicos implantables cardiovasculares (p. ej., marcapasos). Tradicionalmente, la endocarditis infecciosa se ha diferenciado en «aguda» o «subaguda», según la duración de los síntomas antes de la presentación en consulta. Era característico que la endocarditis infecciosa aguda se debiera a *Staphylococcus aureus* y la subaguda a estreptococos del grupo *viridans*. Sin embargo, tales categorías se han demostrado poco fiables. Es muy superior la significación clínica de la clasificación que considera los agentes etiológicos y la válvula afectada.

EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera incidencia de la endocarditis infecciosa es difícil de determinar, por los diferentes criterios diagnósticos y métodos de comunicación de resultados relacionados con ella. Un análisis basado en definiciones estrictas revela que solo una proporción relativamente pequeña de casos con diagnóstico clínico (≈20%) se clasifican como «definidos». En 10 revisiones extensas, la endocarditis infecciosa se consideró responsable de 1 caso por cada 1.000 hospitalizaciones en EE. UU., con un intervalo de 0,16 a 5,4 casos por 1.000 ingresos. Estimaciones de la American Heart Association (AHA) sitúan la incidencia de la endocarditis infecciosa en EE. UU. entre 10.000 y 20.000 nuevos casos anuales. Asimismo, datos recientes indican que las tasas de endocarditis infecciosa por *S. aureus* han crecido significativamente.

Los hombres se ven afectados con más frecuencia que las mujeres (relación hombre:mujer de 1,7:1 en 18 grandes series). No obstante, en pacientes de menos de 35 años, se dan más casos en mujeres. Más del 50% de los pacientes con endocarditis infecciosa en EE. UU. actualmente son mayores de 50 años, en parte por la baja incidencia de la cardiopatía reumática aguda (cap. 290), el consiguiente escaso desarrollo de cardiopatía reumática y la elevación simultánea de la prevalencia de cardiopatía valvular degenerativa en la población de edad avanzada.

Aunque algunos pacientes no tienen factores de riesgo de endocarditis claramente definibles, los trastornos cardíacos que causan flujo turbulento en la superficie endocárdica o a través de una válvula (cap. 75) predisponen a sufrir endocarditis infecciosa (tabla 76-1). Las válvulas más afectadas, en orden descendente de prevalencia, son la mitral sola, la aórtica, la mitral y la aórtica simultáneamente, la tricúspide, la infección mixta de lados derecho e izquierdo y la válvula pulmonar.

Históricamente, la cardiopatía reumática con disfunción valvular ha sido la alteración subyacente más frecuente, aunque su incidencia ha disminuido en la era antibiótica, especialmente en países desarrollados. La enfermedad valvular degenerativa también se asocia a endocarditis infecciosa, particularmente en ancianos. La creciente relevancia de la calcificación senil como factor de riesgo se refleja en la cada vez mayor proporción de afectación de la válvula aórtica en la endocarditis infecciosa. Los defectos cardíacos congénitos más significativos (cap. 69) confieren mayor riesgo de esta endocarditis, sobre todo en alteraciones cianóticas complejas, tales como estados de ventrículo único, transposición de grandes vasos y tetralogía de Fallot. De modo similar, las derivaciones pulmonares-sistémicas construidas quirúrgicamente y las comunicaciones interventriculares son factores de riesgo asociados a endocarditis infecciosa.

En la actualidad, el prolapso de la válvula mitral es el trastorno cardíaco subyacente más común en pacientes con endocarditis infecciosa, dato que se refleja en su prevalencia en la población general (4%). Es destacable el hecho de que dicho prolapso suponga un riesgo solo en pacientes con valvas mitrales engrosadas o insuficiencia mitral significativa, que hacen que el riesgo de endocarditis aumente aproximadamente 10 veces con respecto al de la población general. Además, los pacientes con miocardiopatía hipertrófica están expuestos a mayor riesgo de endocarditis infecciosa, en especial con obstrucción del flujo de salida. Por último, la endocarditis previa es uno de los mayores factores de riesgo de ulteriores casos de endocarditis infecciosa.

Asimismo, las válvulas cardíacas protésicas constituyen un importante factor de riesgo de endocarditis infecciosa. A escala mundial, se implantan más de 150.000 válvulas cardíacas al año, y la endocarditis infecciosa sobre válvulas protésicas se desarrolla en el 1-4% de los receptores de las mismas en el primer año desde la implantación, y después en el 0,8% anualmente. Las válvulas protésicas mecánicas al principio son más sensibles a la endocarditis infecciosa aunque, transcurrido 1 año, la

TABLA 76-1 ALTERACIONES PREDISPONENTES ASOCIADAS A RIESGO AUMENTADO DE ENDOCARDITIS

MÁS FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
Prolapso de la válvula mitral	Cardiopatía reumática†
Valvulopatía degenerativa	Estenosis subaórtica hipertrófica idiopática
Consumo de drogas por vía intravenosa*	Derivaciones pulmonares-sistémicas*
Válvula protésica*	Coartación aórtica
Congénitas (cardiopatía valvular o comunicación interventricular)	Endocarditis previa*
	Cardiopatía congénita cianótica compleja*

*Indica trastornos con alto riesgo de endocarditis.
†Aún frecuente en países en vías de desarrollo.

booksmedicos.org

probabilidad de desarrollo de la enfermedad es mayor en las válvulas bioprotésicas. En conjunto, la prevalencia es equiparable para ambos tipos de válvulas.

La incidencia de la endocarditis infecciosa en consumidores de drogas intravenosas (cap. 34) puede ser hasta 30 veces superior a la de la población general y 4 veces mayor que en adultos con cardiopatía reumática. En ciertas áreas de EE. UU., el consumo de drogas intravenosas es la principal causa predisponente de endocarditis infecciosa en pacientes de menos de 40 años. *S. aureus* es el organismo predominante y la afectación de la válvula tricúspide se registra en el 78% de los casos, estando presente la de válvula mitral en el 24% y la de la aórtica en el 8%. En alrededor del 20% de los casos se ve afectada más de una válvula, y muchas de estas infecciones son polimicrobianas.

La endocarditis infecciosa asociada a la atención sanitaria se produce principalmente como consecuencia de tratamientos invasivos, como catéteres intravenosos (i.v.), líneas de hiperalimentación, marcapasos, otros dispositivos electrónicos implantables cardiovasculares y dispositivos de hemodiálisis.[1] En un reciente estudio de cohortes prospectivo multinacional, realizado en más de 1.600 pacientes no consumidores de drogas con endocarditis de válvula nativa, más de un tercio de los participantes registraron endocarditis asociada a la atención sanitaria, en muchos casos extrahospitalaria (p. ej., hemodiálisis ambulatoria). La creciente importancia de la endocarditis asociada a la atención sanitaria en países industrializados ha influido también en la microbiología de la enfermedad, con aumento de la prevalencia de *S. aureus* y disminución de la de los estreptococos del grupo *viridans* en la mayor parte del mundo desarrollado.

Los dispositivos electrónicos cardiovasculares pueden infectarse al ser implantados, especialmente si los pacientes desarrollan complicaciones, como el hematoma, en el lugar de incisión o requieren revisión o sustitución. Otros factores que aumentan el riesgo de infección por dispositivos son edad avanzada, alteraciones concomitantes (particularmente insuficiencia renal dependiente de diálisis) y elevado número de cables en los dispositivos.[1,2]

Las alteraciones médicas sistémicas predisponen al desarrollo de endocarditis infecciosa. Por ejemplo, la infección por el VIH es un factor de riesgo independiente en consumidores de drogas intravenosas, y dicho riesgo se eleva en paralelo a la disminución del recuento de linfocitos CD4. La bacteriemia relacionada con catéteres vasculares también es un significativo factor de riesgo de endocarditis infecciosa hospitalaria. Asimismo, los pacientes con nefropatía terminal, particularmente los que reciben hemodiálisis a largo plazo, y los aquejados de diabetes mellitus están expuestos a un mayor riesgo, presumiblemente por las infecciones recurrentes de accesos vasculares asociadas a la primera y por el bajo nivel de inmunodepresión propio de ambas.

BIOPATOLOGÍA

Modelos experimentales de endocarditis infecciosa han demostrado que la enfermedad sigue una secuencia predecible: afectación endocárdica, agregación plaquetaria y fibrina, para crear una vegetación estéril, bacteriemia transitoria que da lugar a diseminación de la vegetación, proliferación bacteriana e invasión de la superficie endocárdica, e infección metastásica de órganos viscerales (p. ej., riñones, bazo) y cerebro.

La mayoría de los casos de endocarditis infecciosa comienzan con lesiones de la superficie endocárdica, posiblemente causadas por múltiples factores: inflamatorios (p. ej., fiebre reumática), congénitos (p. ej., prolapso de la válvula mitral) o relacionados con degeneración senil y calcificación; en realidad, cualquier turbulencia excesiva o gradiente de presión elevado puede inducir lesión del miocardio próximo. A continuación se desarrollan agregados de fibrina-plaquetas en la localización de la lesión, para formar vegetaciones estériles, también designadas como *endocarditis trombótica no bacteriana*. Esta puede producirse espontáneamente en pacientes con enfermedades sistémicas (p. ej., endocarditis marántica de la neoplasia maligna [cap. 60], otras enfermedades consuntivas o endocarditis de Libman-Sacks en el lupus eritematoso sistémico [cap. 266]). Cuando se produce bacteriemia transitoria (p. ej., por infección a distancia o manipulaciones gingivales), las vegetaciones previamente estériles pueden diseminarse. Algunas especies bacterianas, como los estafilococos y los estreptococos, tienen mayor tendencia a adherirse a las vegetaciones y eludir las defensas endovasculares innatas del huésped, por lo que causan endocarditis con más frecuencia. A continuación las bacterias proliferan y, en última instancia, llegan a alcanzar cargas de unidades formadoras de colonias de 10^9 a 10^{11} por gramo de tejido. Las superficies de las válvulas cardíacas y las vegetaciones son avasculares, lo que dificulta el tratamiento antibiótico y la curación. Los dispositivos cardíacos implantables alteran la superficie endotelial, y predisponen a infección y formación de biopelículas, particularmente poco después de su colocación, antes de que se produzcan endotelización y fibrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

La presentación inicial de la endocarditis infecciosa varía mucho de un paciente a otro. Algunos casos se desarrollan de forma aguda, con rápida progresión de los síntomas durante varios días. Otros evolucionan gradualmente y se presentan con síntomas progresivos pero inespecíficos, a lo largo de semanas o meses. En pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa, la anamnesis inicial debe comprender una completa revisión de sistemas, historial de viajes y análisis minucioso de conductas relacionadas con la salud, como consumo de drogas y actividad sexual. La mayoría de los pacientes refieren fiebre y síntomas inespecíficos, como fatiga, malestar general o pérdida de peso. Casi la mitad de ellos presentan síntomas musculoesqueléticos, que oscilan entre artritis manifiesta y mialgias difusas. En un 5-10% de los casos el dolor lumbar es el síntoma principal, aun en ausencia de osteomielitis o absceso epidural. En consumidores de drogas por vía i.v. con endocarditis infecciosa de la válvula tricúspide y en pacientes con dispositivos implantables venosos o en el corazón derecho, la endocarditis puede manifestarse con dolor torácico pleurítico y neumonía multilobular. La endocarditis infecciosa asociada a la atención sanitaria suele mantenerse clínicamente oculta y requiere un alto índice de sospecha.

TABLA 76-2 EXPLORACIÓN FÍSICA Y HALLAZGOS ANALÍTICOS EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

HALLAZGO	% DE CASOS
Fiebre	96
Empeoramiento de un soplo previo	20
Nuevo soplo	48
Episodio embólico vascular	17
Esplenomegalia	11
Hemorragias lineales subungueales	8
Nódulos de Osler	3
Lesiones de Janeway	5
Manchas de Roth	2
VSG elevada	61
Hematuria	26
Factor reumatoide positivo	5
Hallazgos anómalos en la radiografía de tórax (derrame, infiltrado, émbolos sépticos)	67-85 (endocarditis infecciosa derecha)

VSG = velocidad de sedimentación globular.
Adaptado de Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463-473.

Exploración física

Una exploración física completa debe incluir indagación de los estigmas periféricos (tabla 76-2), muy útiles cuando están presentes, pero menos comunes en la actualidad que en el pasado. Aunque la fiebre afecta hasta al 90% de los pacientes, es menos habitual en acianos y pacientes con insuficiencia renal o cardíaca. Una presión diferencial (de pulso) amplia debe alertar al médico de la posibilidad de una insuficiencia aórtica aguda (cap. 75). La piel y las uñas han de examinarse cuidadosamente para detectar fenómenos embólicos indicativos, aunque inespecíficos, tales como petequias (fig. 76-1), nódulos de Osler, lesiones de Janeway y hemorragias lineales subungueales. Las petequias suelen observarse en la conjuntiva, el paladar y las extremidades. Los nódulos de Osler son pequeños nódulos dolorosos que habitualmente aparecen en las superficies palmares y plantares de los dedos de manos y pies, y que a menudo



FIGURA 76-1. Petequias en la endocarditis infecciosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 76-2. Nódulo de Osler en la endocarditis infecciosa.

aumentan o disminuyen en el tiempo (fig. 76-2). Considerados un fenómeno inmunitario característico, es posible que los nódulos de Osler presenten un componente mediado por inmunocomplejos, aunque es más probable que sean originados por microémbolos. La lesiones de Janeway (v. fig. 51-11) son máculas hemorrágicas indoloras, también predominantemente palmares y plantares, y menos comunes que otros estigmas cutáneos. Las hemorragias lineales subungueales (v. fig. 51-11) son lesiones pardo-rojizas de los lechos ungueales, lineales y que no palidecen con presión, paralelas a la dirección del crecimiento de la uña. Son inespecíficas y se detectan en un porcentaje significativo de pacientes hospitalizados sin endocarditis infecciosa.

En la oftalmoscopia deben buscarse manchas de Roth (v. fig. 423-28), coriorretinitis o endoftalmitis; las dos últimas aparecen en una proporción sustancial de casos de endocarditis fúngica. Es necesario proceder a una minuciosa exploración cardíaca, a fin de detectar soplos sistólicos o diastólicos, especialmente de nuevo desarrollo, o evidencia de insuficiencia cardíaca, que constituye un signo de mal pronóstico. Es destacable el hecho de que los afectados de endocarditis infecciosa asociada a la atención sanitaria tengan menos probabilidad de registrar un soplo patológico en la presentación inicial. En el abdomen se han de indagar evidencias de esplenomegalia (cap. 168), más común en la endocarditis subaguda. Por último, debe procederse a una evaluación neurológica completa, para localizar probables déficits neurológicos focales y que sirva como referencia basal durante la hospitalización del paciente. La exploración neurológica puede revelar evidencias de embolia de vasos mayores, parálisis de pares craneales, defectos del campo visual o encefalopatía tóxico-metabólica generalizada, con alteración del estado mental. Un 15-20% de los pacientes con endocarditis padecen un accidente cerebrovascular antes de la presentación de la enfermedad o en el curso de la misma. La endocarditis infecciosa relacionada con dispositivos a menudo genera signos y síntomas locales de infección en el lugar de implantación.

DIAGNÓSTICO

El patrón de referencia para el diagnóstico de endocarditis infecciosa sería el cultivo de un organismo patológico a partir de una válvula u otra superficie endocárdica. Sin embargo, a no ser que el paciente se someta a valvuloplastia para obtener una muestra –también son posibles muestras de autopsia–, el diagnóstico se establece clínicamente. Las pautas clínicas más aceptadas son los criterios de Duke modificados (tabla 76-3), basados en resultados de hemocultivo y datos ecocardiográficos, y para los que se estiman una sensibilidad del 76 al 100% y una especificidad del 88 al 100%, con un valor predictivo negativo al menos del 92%.[3,4]

TABLA 76-3 CRITERIOS DE DUKE MODIFICADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

CRITERIOS PRINCIPALES

1. Hemocultivo positivo
   a. Organismo típico (estreptococo α-hemolítico, *Streptococcus bovis,* organismos del grupo HACEK, o *Staphylococcus aureus* o enterococos extrahospitalarios sin un foco primario) a partir de 2 hemocultivos distintos
   O
   b. Bacteriemia persistente por cualquier organismo (2 cultivos positivos > 12 h de diferencia, 3 positivos o una mayoría de ≥ 4 cultivos positivos con > 1 h de diferencia)
   O
   c. Bacteriemia por *S. aureus,* independientemente de si se adquirió de forma intrahospitalaria o de si se identifica un foco infeccioso extirpable
2. Evidencia de afectación endocárdica
   a. Hallazgos ecocardiográficos: masa móvil unida a válvula o aparato valvular, absceso o nueva dehiscencia parcial de válvula protésica
   b. Nueva insuficiencia valvular
3. Serología: hemocultivo único positivo para *Coxiella burnetii* o título de anticuerpos IgG antifase 1 > 1:800

CRITERIOS MENORES

1. Condición predisponente: consumo de drogas intravenosas o alteración cardíaca predisponente
2. Fiebre ≥ 38 °C
3. Fenómenos vasculares: embolia arterial, émbolos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway
4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide
5. Hallazgos ecocardiográficos acordes con endocarditis pero que no cumplen los criterios principales
6. Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos que no cumplen los criterios principales o evidencia serológica de infección activa acorde con endocarditis

ENDOCARDITIS INFECCIOSA DEFINITIVA

1. Endocarditis infecciosa demostrada anatomopatológicamente
   O
2. Criterios clínicos que cumplen
   a. Dos criterios principales *o*
   b. Un criterio principal y uno menor *o*
   c. Tres criterios menores

ENDOCARDITIS INFECCIOSA POSIBLE

Hallazgos que no satisfacen los criterios de endocarditis infecciosa definitiva pero no permiten rechazarla

ENDOCARDITIS INFECCIOSA RECHAZADA

1. Diagnóstico alternativo firme *o*
2. Resolución de síndrome de endocarditis infecciosa con tratamiento antibiótico durante ≤ 4 días *o*
3. Ausencia de evidencia anatomopatológica de endocarditis infecciosa en cirugía o autopsia con tratamiento antibiótico durante ≤ 4 días

HACEK = especies de *Haemophilus* y *Aggregatibacter* (antes Actinobacillus actinomycetemcomitans), *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y especies de *Kingella;* IgG = inmunoglobulina G.
Adaptado de Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-638.

Microbiología

Es necesario disponer como mínimo de tres conjuntos de hemocultivos, cada uno de ellos consistente en una botella aeróbica y una anaeróbica, obtenidos en localizaciones separadas, con atención a mantener una técnica aséptica. Lo ideal es que estos conjuntos se obtengan con un intervalo de 1 h, con objeto de documentar la bacteriemia continua. No obstante, en pacientes en estado crítico este abordaje en ocasiones no es factible.

Organismos causales

En torno al 90% de los casos extrahospitalarios de endocarditis infecciosa de válvulas nativas son causados por estafilococos, estreptococos o enterococos, habitualmente presentes en la piel, la orofaringe y las vías urinarias, respectivamente, y que tienen acceso frecuente al torrente sanguíneo. Estos organismos expresan receptores específicos de unión y adhesión a las superficies endoteliales lesionadas. Las especies estreptocócicas (cap. 290) son las causantes más comunes de endocarditis infecciosa extrahospitalaria en pacientes sin antecedentes de consumo de drogas intravenosas o contacto con atención sanitaria. En pacientes con cualquiera de estos últimos factores de riesgo epidemiológico, *S. aureus* (cap. 288) es el agente etiológico predominante. Ante la consolidación del contacto con atención sanitaria como factor de riesgo predominante de infecciones sanguíneas, *S. aureus* es en la actualidad la primera causa de endocarditis infecciosa en la mayor parte de las regiones industrializadas del mundo.

Los estreptococos del grupo *viridans* (cap. 290) son los principales estreptococos implicados en la endocarditis de válvula nativa. Este grupo de organismos, normalmente presentes en la orofaringe, incluye especies como *Streptococcus sanguis, Streptococcus mutans* y *Streptococcus mitis*. Los estreptococos del grupo B, organismos β-hemolíticos presentes en la flora orofaríngea y genitourinaria normal, provocan con frecuencia endocarditis infecciosa en pacientes con cirrosis o diabetes mellitus, y en consumidores de drogas intravenosas. En cambio, los estreptococos del grupo A, aunque también son β-hemolíticos, rara vez producen endocarditis infecciosa. En la actualidad, *Streptococcus gallolyticus,* un estreptococo del grupo D (antes llamado *Streptococcus bovis*), es causante destacado de la enfermedad en ciertas partes del mundo; por ejemplo, en Francia ha aumentado mucho su incidencia en años recientes. Su presencia en hemocultivos debe llevar a evaluación endoscópica, para detectar un adenocarcinoma de colon u otras lesiones malignas digestivas.

La incidencia de la endocarditis neumocócica está disminuyendo, aunque cuando sobreviene es fulminante. Se asocia a elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, sobre todo como parte de la tríada de endocarditis neumocócica de Austrian (o de Osler), con bacteriemia, neumonía y meningitis.

S. aureus (cap. 288) es el patógeno más problemático en consumidores de drogas intravenosas y en pacientes con contacto con atención sanitaria. La evolución clínica de la endocarditis por *S. aureus* suele ser aguda, con progresión rápida en pocos días.

booksmedicos.org

Dado que el 10-15% de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* presentan signos ecocardiográficos de endocarditis, aun sin los estigmas clásicos, la eventual afectación cardíaca siempre debe considerarse en cualquier paciente con bacteriemia por *S. aureus,* pero sobre todo en casos de bacteriemia o fiebre recidivantes o persistentes, infección extrahospitalaria o dispositivo cardíaco implantable. Los estafilococos coagulasa-negativos son una causa relativamente infrecuente de endocarditis de válvula nativa, pero son importantes patógenos en la de válvula protésica.

La bacteriemia enterocócica es bastante más común, sobre todo en pacientes hospitalizados, que la endocarditis enterocócica. Sin embargo, los enterococos son responsables de un número significativo de casos de endocarditis extra- e intrahospitalaria. Se cree que la fuente predominante de bacteriemia son las vías genitourinarias y la presentación suele ser subaguda. La endocarditis enterocócica, a diferencia de la bacteriemia enterocócica, es sugerida por infección extrahospitalaria, ausencia de origen claro de la misma, cardiopatía valvular preexistente y ausencia de bacteriemia polimicrobiana. Como en la mayor parte de las infecciones enterocócicas, la abrumadora mayoría de casos (> 90%) se debe a *Enterococcus faecalis*.

Los organismos gramnegativos del grupo HACEK (especies de *Haemophilus, Aggregatibacter* [antes *Actinobacillus actinomycetemcomitans*], *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y especies de *Kingella*) son responsables de alrededor del 5% de las endocarditis. Dado que estos organismos, de cultivo difícil, crecen en hemocultivo en 7 días con los métodos actuales, ya no es necesaria la incubación prolongada para aislar cepas HACEK. Se ha notificado que otros muchos bacilos gramnegativos inducen endocarditis infecciosa, aunque se trata de patógenos muy poco usuales. Tradicionalmente, el consumo de drogas intravenosas se ha considerado el principal factor de riesgo de endocarditis bacteriana por gramnegativos intestinales. No obstante, recientes datos de estudios multinacionales indican que es el contacto con atención sanitaria, y no el consumo de drogas, el primer factor de riesgo de este tipo de endocarditis.

La endocarditis fúngica suele ser difícil de diagnosticar y tratar. Se registra predominantemente en pacientes con antecedentes de consumo de drogas intravenosas, cirugía de válvulas cardíacas reciente o uso prolongado de catéteres vasculares permanentes, sobre todo de nutrición parenteral total. Los hongos más comunes relacionados con endocarditis infecciosa son los de los géneros *Aspergillus* y *Candida*. *Aspergillus* (cap. 339) rara vez crece en hemocultivo y se cultiva a partir de una muestra anatomopatológica (de una localización embólica o una vegetación). En cambio *Candida* (cap. 338) se desarrolla frecuentemente en hemocultivo. La mortalidad de la endocarditis fúngica es muy alta y en ella suele precisarse cirugía de valvuloplastia.

Las endocarditis de válvula protésica se clasifican en dos grupos, según el tiempo que transcurre entre la cirugía valvular y el comienzo de la enfermedad: *precoces* (< 2 meses después de la cirugía) y *tardías* (> 2 meses) (tabla 76-4). Los estafilococos, en particular *S. aureus,* predominan durante el período precoz, en el que se cree que la mayoría de los episodios de endocarditis infecciosa se relacionan con infección perioperatoria. En el período tardío, el espectro de organismos se asemeja más al de la infección de válvula nativa extrahospitalaria, en la que prevalecen *S. aureus* y estreptococos del grupo *viridans.* En estos casos tardíos destaca la resistencia a la oxacilina de los estafilococos coagulasa-negativos.

Las especies estafilocócicas causan la gran mayoría (≥70%) de las infecciones de dispositivos cardíacos implantables. La prevalencia de la resistencia a la oxacilina en las cepas de *S. aureus* varía según los estudios, situándose entre el 30 y el 50%.

Endocarditis con hemocultivos negativos

En la mayoría de los pacientes con endocarditis infecciosa sin antibioterapia previa, todos los hemocultivos son positivos, puesto que la bacteriemia de la endocarditis es continua. Los hemocultivos son realmente negativos en menos de un 5% de los casos. No obstante, la administración previa de antibiótico puede reducir el rendimiento de los hemocultivos hasta en un 35%. En consecuencia, muchas de las endocarditis «de cultivo negativo» corresponden a pacientes que han recibido recientemente fármacos antimicrobianos. Es posible que estos casos se deban a organismos responsables de la mayor parte de las endocarditis de válvula nativa. Las sospechas deben centrarse en estreptococos del grupo *viridans* y organismos HACEK, ya que son de cultivo más complejo que los estafilococos y enterococos y, por tanto, es más probable que resulten afectados por la administración previa de antibióticos. En cualquier caso, cuando los hemocultivos son negativos y se sospecha endocarditis, sobre todo si no hay antecedentes de tratamiento antibiótico reciente, deben considerarse los organismos de cultivo difícil, los hongos y los organismos no cultivables (tabla 76-5), particularmente con antecedentes de exposición a animales de granja o leche no pasteurizada *(Coxiella burnetii, Brucella),* gatos *(Bartonella henselae),* piojos del cuerpo *(Bartonella quintana)* o aves *(Chlamydia psittaci)*. Es importante notificar al laboratorio de microbiología la sospecha de endocarditis, dado que las técnicas de cultivo especiales aumentan el rendimiento para las especies del grupo HACEK, los estreptococos nutricionalmente variables (*Abiotrophia* y *Granulicatella*), los géneros *Brucella* y *Legionella,* y ciertos hongos. Ya no es necesaria la práctica tradicional de

TABLA 76-4 CAUSAS DE ENDOCARDITIS DE VÁLVULA PROTÉSICA*

PRECOCES (< 2 MESES DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN)	TARDÍAS (> 2 MESES DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN)
Staphylococcus aureus	Estafilococos coagulasa-negativos
Estafilococos coagulasa-negativos	*Staphylococcus aureus*
Bacilos gramnegativos	Estreptococos del grupo *viridans*
Enterococos	Enterococos
Hongos	
Difteroides	

*Enumeradas en orden de frecuencia relativa.
Adaptado de Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007; 297:1354-1361.

TABLA 76-5 ORGANISMOS CAUSANTES DE ENDOCARDITIS «DE CULTIVO NEGATIVO»*

ORGANISMO	EPIDEMIOLOGÍA	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Grupo HACEK	Predominante en la flora oral, por lo que se detecta con antecedentes de enfermedad periodontal	Los organismos necesitan 7 días para crecer
Estreptococos nutricionalmente variables	Evolución lenta y gradual	Medios de cultivo enriquecido o crecimiento como colonias satélite en torno a una estría de *Staphylococcus aureus*
Coxiella burnetii (fiebre Q)	Distribución mundial; exposición a leche cruda, entorno agrícola o áreas rurales	Pruebas serológicas (títulos elevados de anticuerpos contra antígenos de las fases 1 y 2); PCR en sangre o tejido valvular
Especies de *Brucella*	Ingestión de leche o productos lácteos contaminados; contacto directo con ganado infectado	En la ecocardiografía suelen observarse vegetaciones gruesas; hemocultivos positivos en el 80% de los casos, con incubación de 4-6 semanas; la técnica de lisis-centrifugación permite acelerar el crecimiento; pruebas serológicas disponibles
Especies de *Bartonella*	*Bartonella henselae:* transmitido por arañazo o mordedura de gato, o por pulgas del gato *Bartonella quintana:* transmitido por piojos del cuerpo en humanos; predisposición en personas sin hogar y alcohólicos	Pruebas serológicas (posible reacción cruzada con *Chlamydia*); la PCR de válvulas y émbolos es la prueba preferible; la técnica de lisis-centrifugación puede ser útil
Chlamydia psittaci	Exposición a aves	Pruebas serológicas disponibles, pero debe descartarse *Bartonella,* por reactividad cruzada; la tinción tisular directa con anticuerpos monoclonales puede ser útil; PCR disponible
Tropheryma whippelii (enfermedad de Whipple)	Los síntomas sistémicos comprenden artralgias, diarrea, dolor abdominal, adenopatía, pérdida de peso y afectación del SNC, aunque la endocarditis puede no presentar síntomas sistémicos	Examen histológico de válvulas con tinción de PAS; pueden efectuarse cultivos valvulares con líneas celulares fibroblásticas; PCR sobre material de vegetaciones
Especies de *Legionella*	Sistemas de distribución de aguas contaminadas; brotes hospitalarios frecuentes; afecta a válvulas protésicas	Técnica de lisis-centrifugación; subcultivos periódicos en medio tamponado de extracto de levadura y carbón vegetal; disponibles pruebas serológicas y PCR
Aspergillus y otros hongos distintos de *Candida*	Válvula protésica	Técnica de lisis-centrifugación; también cultivo y examen directo de émbolos

*Enumerados en orden aproximado de frecuencia relativa.
HACEK = especies de *Haemophilus* y *Aggregatibacter, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens,* y especies de *Kingella;* PAS = ácido peryódico de Schiff; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; SNC = sistema nervioso central.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

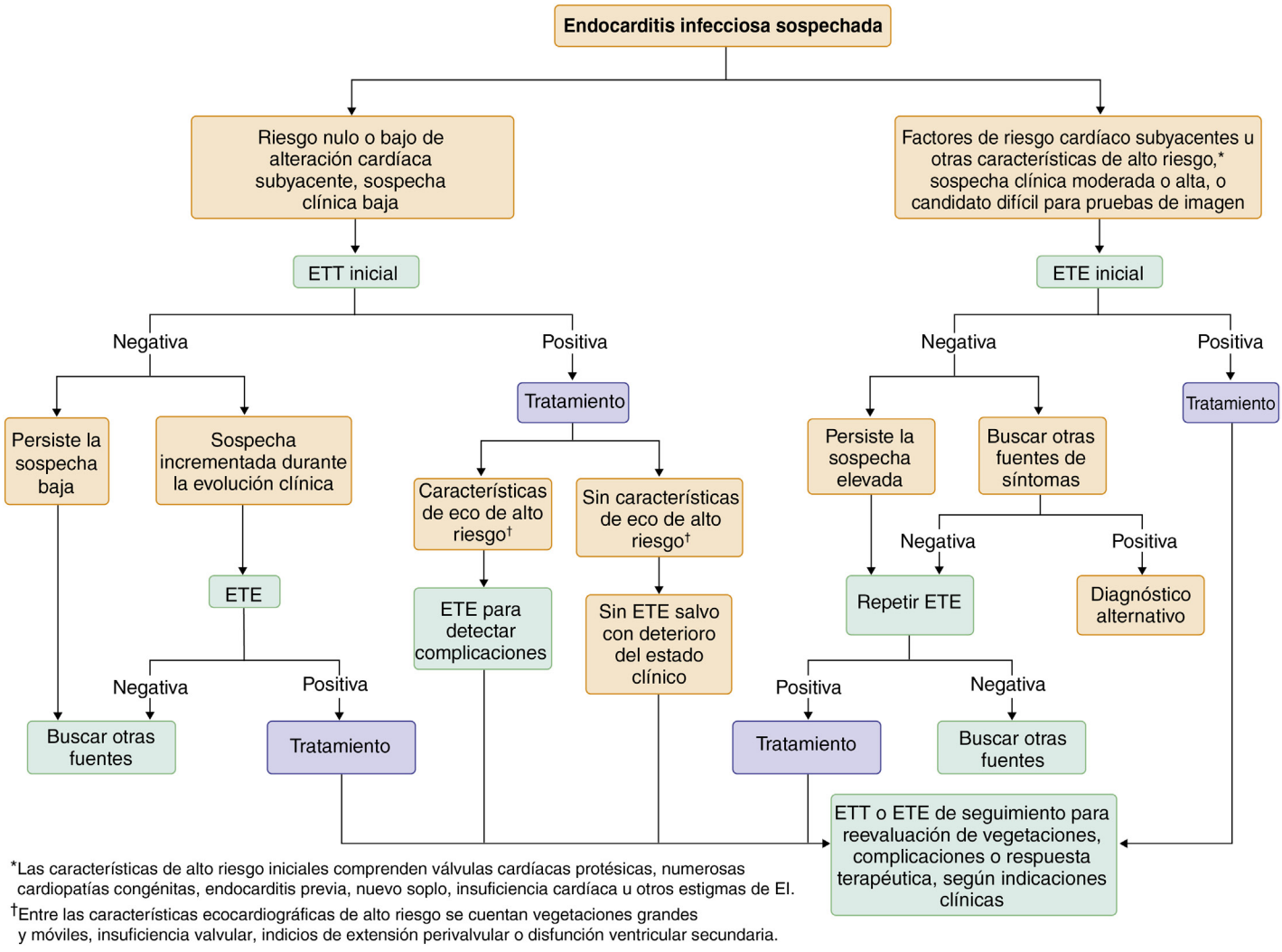

FIGURA 76-3. Algoritmo para el uso diagnóstico de la ecocardiografía (eco) en casos sospechosos de endocarditis infecciosa (EI). ETE = ecocardiografía transesofágica; ETT = ecocardiografía transtorácica. (Adaptado de Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation.* 1998; 98:2936-2948.)

conservar sistemáticamente los hemocultivos durante 2-4 semanas. Pruebas serológicas específicas permiten diagnosticar las endocarditis relacionadas con *C. burnetii* (causante de la fiebre Q), *Brucella, Bartonella* y *C. psittaci*. *Tropheryma whippelii,* causante de la enfermedad de Whipple, y otros muchos organismos pueden detectarse por reacción en cadena de la polimerasa. Las características histopatológicas del tejido resecado también aportan pistas para el diagnóstico etiológico de la endocarditis de cultivo negativo. Cuando la búsqueda del agente causal es infructuosa, es posible considerar causas no infecciosas, como las endocarditis marántica o de Libman-Sacks y el mixoma auricular (cap. 60).

Hallazgos de laboratorio

Las pruebas analíticas iniciales han de incluir hemograma completo con diferencial, electrólitos séricos, medición de la función renal y análisis de orina. La mayor parte de los casos de endocarditis infecciosa subaguda presentan valores de hierro sérico propios de la anemia de las enfermedades crónicas (cap. 159). En la endocarditis infecciosa aguda es frecuente la elevación del recuento leucocítico, particularmente si *S. aureus* es el patógeno causal, mientras que puede no estar aumentado en las formas subagudas. La hematuria microscópica y la proteinuria son comunes.

En la abrumadora mayoría de las endocarditis derechas, la radiografía de tórax es anómala, mostrando consolidación, atelectasia, derrame pleural o émbolos sépticos manifiestos. En otras hay evidencia de insuficiencia cardíaca. El electrocardiograma (ECG) ha de examinarse con detalle para detectar eventuales bloqueos de la conducción auriculoventricular y, en especial, intervalo PR prolongado (v. figs. 64-5 a 64-9), indicativos de absceso del anillo aórtico o infarto de miocardio manifiesto (v. figs. 73-1 y 73-2).

El factor reumatoide, empleado como prueba auxiliar en los criterios de Duke modificados como «criterio menor», bajo la categoría de «fenómeno inmunitario», es a veces positivo en la endocarditis subaguda o crónica. Otras pruebas auxiliares, como la velocidad de sedimentación globular, la concentración de proteína C reactiva o la de procalcitonina, no suelen ayudar a diagnosticar la endocarditis.

Ecocardiografía

Tanto la ecocardiografía transtorácica (ETT) como la transesofágica (ETE) (cap. 55) son altamente específicas (≈98%) cuando se usan como parte de una evaluación diagnóstica con sospecha de endocarditis. En cambio, en este contexto, la ETE tiene mucha más sensibilidad (90-95%) que la ETT (48-63%). En la mayoría de los casos en los que la endocarditis es una consideración diagnóstica importante, la evaluación comienza con ETE, puesto que los hallazgos negativos de la ETT no son lo bastante sensibles para descartar la enfermedad (fig. 76-3). Dado que la ETE es el único medio relativamente no invasivo de detectar la extensión perivalvular de la infección, cualquier paciente con una nueva anomalía del sistema de conducción o fiebre persistente –factores predictivos clínicos de extensión perivalvular– ha de evaluarse mediante ETE. Igualmente, es preferible en la evaluación de endocarditis de válvula protésica o relacionada con dispositivo, aunque pueden formarse coágulos asépticos sobre los electrodos de entre el 5 y el 10% de los pacientes con dispositivos intracardíacos, y el hallazgo de una «vegetación» en uno de ellos no es específico de la infección. La alta sensibilidad de la ETE para detectar vegetaciones en válvulas nativas también se emplea en combinación con parámetros clínicos (p. ej., pronta resolución de la bacteriemia y disminución de la fiebre), para avalar la decisión clínica de abreviar el tratamiento en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* asociada a catéter vascular.

Una ETE negativa tiene un valor predictivo negativo de alrededor del 95%. Cuando la sospecha clínica de endocarditis es alta y la ETE es negativa, su repetición en 7-10 días puede revelar el diagnóstico. Si la ETE no está disponible, es técnicamente inviable o se considera demasiado invasiva para el paciente, es razonable comenzar con una ETT

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento antibiótico definitivo de la endocarditis infecciosa (tabla 76-6) se orienta mediante antibiograma del patógeno responsable aislado de cultivos clínicos. Aunque a menudo es aconsejable iniciar un tratamiento provisional

booksmedicos.org

TABLA 76-6 TRATAMIENTO DEFINITIVO DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA

ORGANISMO Y RÉGIMEN*	OBSERVACIONES
ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS* SENSIBLES A LA PCN (CIM ≤ 0,1 μg/ml) Y *STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS* (antes *S. bovis*)	
1. PCN, 2-3 millones de unidades i.v. cada 4 h × 4 semanas	1. También eficaz para otros estreptococos no *viridans* sensibles a la PCN
2. Ceftriaxona, 2 g i.v. cada día × 4 semanas	2. Infección no complicada por estreptococos *viridans* en candidato a tratamiento ambulatorio; también para alérgicos a la PCN
3. PCN, 2-3 millones de unidades i.v. cada 4 h × 2 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 2 semanas	3. Infección no complicada con ninguna de las siguientes características: insuficiencia renal, déficit del octavo par craneal, infección de válvula protésica, complicaciones en el SNC, insuficiencia cardíaca grave, edad > 65 años; no aceptable para estreptococos nutricionalmente variables
4. PCN, 2-4 millones de unidades i.v. cada 4 h × 4 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h durante al menos 2 semanas con entrada ID	4. Cepa nutricionalmente variable; para válvula protésica, 6 semanas de PCN
5. Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × 4 semanas	5. Para alergia a PCN; objetivo de concentración mínima, 15-20 mg/l
ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS* RELATIVAMENTE RESISTENTES A LA PCN (CIM 0,12 < 0,5 μg/ml)	
1. PCN, 4 millones de unidades i.v. cada 4 h × 4 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 2 semanas	—
2. Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × 4 semanas	2. Para alergia a la PCN o evitar la gentamicina; objetivo de concentración mínima, 15-20 mg/l
ENTEROCOCOS† Y ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS* RESISTENTES A LA PCN (CIM DE PCN > 0,5 μg/ml)	
1. PCN,‡ 18-30 millones de unidades i.v. al día en dosis divididas × 4-6 semanas, o ampicilina, 12 g/24 h i.v. en 6 dosis igualmente divididas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 4-6 semanas	1. Aumento de ambos regímenes a 6 semanas en infección de válvula protésica o síntomas > 3 meses en infección enterocócica
2. Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × 6 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg cada 8 h × 6 semanas§	2. Para alergia a la PCN; otra opción es la desensibilización a la PCN; régimen de alto riesgo de nefrotoxicidad
3. Ampicilina, 12 g/24 h i.v. en 6 dosis igualmente divididas, más ceftriaxona, 2 g i.v. cada 12 h	3. Enterococos sensibles a la PCN y resistentes a los aminoglucósidos o pacientes con nefropatía subyacente significativa
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	
1. Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h × 4-6 semanas	1. Cepa sensible a meticilina; evitar la gentamicina con insuficiencia renal significativa
2. Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × 6 semanas	2. Alergia a la PCN (hipersensibilidad inmediata o anafilaxia) o SARM
3. Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h × 2 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 2 semanas	3. Cepa sensible a la meticilina; régimen de 2 semanas solamente para consumidores de drogas i.v. con infección solo de válvula tricúspide, sin insuficiencia renal ni infección extrapulmonar
4. Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h × > 6 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 2 semanas, más rifampicina, 300 mg v.o./i.v. cada 8 h × ≥ 6 semanas	4. Infección de válvula protésica por cepa sensible a la meticilina; vancomicina en vez de nafcilina para SARM
5. Cefazolina, 2 g i.v. cada 8 h × 4-6 semanas	5. Alergia a la PCN distinta de hipersensibilidad inmediata
6. Daptomicina, 6 mg/kg i.v. al día × 14-42 días	Daptomicina aprobada por la FDA para tratar la endocarditis infecciosa derecha por *S. aureus;* para adultos algunos expertos recomiendan 8-10 mg/kg i.v.
ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS, INFECCIÓN DE VÁLVULA PROTÉSICA	
Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × > 6 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 2 semanas, más rifampicina, 300 mg v.o./i.v. cada 8 h × > 6 semanas	Puede reemplazar a la nafcilina en las dosis citadas si el aislamiento es sensible a la meticilina
CEPAS HACEK	
1. Ceftriaxona, 2 g i.v. cada día × 4 semanas; 6 semanas para válvulas protésicas	—
2. Ampicilina-sulbactam, 3 g i.v. cada 6 h × 4 semanas; 6 semanas para válvulas protésicas	2. Creciente probabilidad de que las cepas HACEK produzcan β-lactamasa
BACILOS GRAMNEGATIVOS NO HACEK	
Enterobacteriáceas	
PCN de amplio espectro o cefalosporinas más aminoglucósidos para cepas sensibles	Tratamiento mínimo de 6-8 semanas; algunas especies presentan resistencia inducible a cefalosporinas de tercera generación; cirugía valvular para la mayoría de los pacientes con endocarditis izquierda por bacilos gramnegativos; se recomienda consulta con un especialista en infecciosas
Pseudomonas aeruginosa	
Tobramicina en dosis altas (8 mg/kg/día i.v. o i.m. en una dosis diaria) con mantenimiento de concentraciones pico y valle de 15-20 μg/ml y ≤ 2 μg/ml, respectivamente, en combinación con PCN de amplio espectro (p. ej., ticarcilina, piperacilina, azlocilina); ceftacidima, cefepima o imipenem en dosis completas, o imipenem	Tratamiento mínimo de 6-8 semanas; habitualmente requerida cirugía precoz para endocarditis izquierda por *Pseudomonas;* se recomienda consulta con un especialista en infecciosas
Hongos	
Tratamiento con un antifúngico parenteral (habitualmente producto de anfotericina B de contenido lipídico, 3-5 mg/kg/día i.v. durante al menos 6 semanas) y valvuloplastia El fluconazol, 400 mg/día v.o., es una alternativa para levaduras sensibles; las levaduras o mohos resistentes requieren otros azoles, como el voriconazol	A menudo es necesario tratamiento depresor a largo plazo o permanente con antifúngicos v.o.; se recomienda consulta con un especialista en infecciosas

*Dosis para pacientes con función renal normal; con insuficiencia renal han de ajustarse todos los fármacos excepto la nafcilina, la rifampicina y la ceftriaxona. Las dosis de gentamicina se ajustan para alcanzar una concentración sérica máxima aproximada de 3 μg/ml 30 min tras la administración y una concentración mínima < 1 μg/ml.
†Para enterococos debe realizarse un antibiograma. Las recomendaciones sirven para enterococos sensibles a la PCN, la gentamicina y la vancomicina.
‡La ampicilina, 12 g/día, puede reemplazar a la PCN.
§La necesidad de añadir un aminoglucósido no se ha constatado para estreptococos resistentes a la PCN.
HACEK = especies de *Haemophilus* y *Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens,* y especies de *Kingella;* CIM = concentración inhibidora mínima; i.m. = intramuscular; i.v. = intravenoso; PCN = penicilina; SARM = *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; v.o. = oral.
Adaptado de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation.* 2005;111:e394-e433.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

antes de disponer de los resultados definitivos del cultivo, no todos los pacientes ingresados por endocarditis han de recibir este abordaje necesariamente. Los pacientes estables desde el punto de vista clínico, con síndrome de presentación subaguda y sin signos de insuficiencia cardíaca u otras complicaciones que afecten a órganos efectores, pueden someterse a estrecha observación sin antibióticos, obteniendo hemocultivos seriados. Asimismo, es conveniente que los pacientes estables que comenzaron el tratamiento antibiótico provisional antes de la hospitalización y antes de extraerles sangre para cultivo suspendan el uso de antibióticos, de manera que puedan obtenerse hemocultivos, preferiblemente lo más tarde posible después de dicha suspensión. Por el contrario, los pacientes con afectación aguda, con evidencia de complicaciones de la endocarditis o con alto riesgo de padecerla (p. ej., receptores de válvulas protésicas) deben recibir tratamiento provisional mientras se esperan los resultados del cultivo. En la mayoría de los casos de endocarditis infecciosa, conviene que un especialista en enfermedades infecciosas colabore en la orientación del diagnóstico y en el diseño del régimen antibiótico.

Hay dos regímenes que proporcionan cobertura provisional apropiada en la sospecha de endocarditis de válvula nativa: nafcilina (u oxacilina)-penicilina-gentamicina o vancomicina-gentamicina (tabla 76-7). La combinación nafcilina-penicilina-gentamicina es adecuada en la mayoría de los casos sospechosos de endocarditis de válvula nativa, ya que aporta cobertura óptima para estreptococos del grupo *viridans,* estafilococos sensibles a la meticilina, enterococos y organismos del grupo HACEK. Algunos expertos recomiendan un régimen de nafcilina-ceftriaxona-penicilina-gentamicina para cubrir los aislamientos de HACEK productores de β-lactamasa. Cuando es importante considerar el *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), como sucede en consumidores de drogas intravenosas o en pacientes con contacto con atención sanitaria, ha de aplicarse tratamiento provisional con vancomicina-ceftriaxona-gentamicina. Asimismo, este régimen es aceptable para la alergia grave a la penicilina. En pacientes con válvulas protésicas es preferible el abordaje provisional con vancomicina-gentamicina-rifampicina, que aporta cobertura idónea para los principales patógenos propios de este ámbito (SARM, estafilococos sensibles a la meticilina y estafilococos coagulasa-negativos). Casi el 40% de los pacientes con endocarditis infecciosa relacionada con dispositivos cardiovasculares implantables padecen afectación valvular concomitante, sobre todo infección de la válvula tricúspide, con tasas de mortalidad intrahospitalaria y a 1 año del 15 y el 23%, respectivamente. Parece que la retirada del dispositivo reduce la mortalidad alrededor de un 50% (del 40 al 20%).

Tratamiento de organismos específicos

Cuando el organismo se identifica de manera definitiva, el tratamiento antibiótico debe ajustarse convenientemente, siguiendo regímenes convalidados[5] (v. tabla 76-6). Más controvertido resulta el tratamiento de los organismos inhabituales, para los que se aconseja consultar a un especialista en infecciosas.

Numerosos regímenes abogan por la consideración de gentamicina en dosis bajas, que proporciona sinergia antibacteriana con bajo riesgo de toxicidad. Sin embargo, la toxicidad de los aminoglucósidos constituye un riesgo importante en ancianos y en pacientes con nefropatía preexistente y deterioro auditivo. La gentamicina en dosis bajas aumenta la probabilidad de reducción del aclaramiento de creatinina en unas tres veces.[A1] Para los organismos enumerados en la tabla 76-6, la gentamicina es esencial para la curación solamente de la endocarditis enterocócica. Ante tales riesgos y con los escasos datos que avalan su efecto beneficioso, no se recomienda el uso sistemático inicial de gentamicina en dosis bajas.

En la endocarditis estreptocócica del grupo *viridans* no complicada, el tratamiento ambulatorio con ceftriaxona una vez al día[A2] es tan eficaz como otros regímenes más complejos, siempre que se haya sometido al paciente a observación hospitalaria para detectar posibles complicaciones. La decisión de administrar antibioterapia en régimen ambulatorio ha de tener en cuenta, lógicamente, el entorno social del paciente, la probabilidad de cumplimiento y otros riesgos asociados; por ejemplo, la implantación de vías i.v. permanentes o punciones periféricas recurrentes.

El tratamiento estándar de la endocarditis infecciosa por enterococos plenamente sensibles incluye penicilina o ampicilina más gentamicina. Aunque la gentamicina es preferible a la estreptomicina, la elección de un aminoglucósido específico se basa en el antibiograma *in vitro*. Datos no aleatorizados indican que la duración del tratamiento con penicilina, ampicilina o vancomicina puede limitarse a 2-3 semanas, o de hecho evitarse en favor de un abordaje combinado con ampicilina más ceftriaxona en dosis altas (2 g i.v. cada 12 h). El tratamiento óptimo para enterococos resistentes a los aminoglucósidos o la vancomicina no está bien definido. La endocarditis por enterococos resistentes a la vancomicina se aborda con daptomicina, quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/kg i.v. cada 8 h) o linezolid (600 mg v.o. o i.v. dos veces al día), aunque la experiencia clínica con estos fármacos es limitada. En esta situación, es probable que las tasas de recidiva o fracaso sean elevadas, y son muchos los casos que requieren cirugía (v. más adelante).

Las penicilinas semisintéticas, como la nafcilina, se proponen para la endocarditis por *S. aureus* sensible a la meticilina. La cefazolina es una alternativa en casos en los que estas penicilinas no se toleran o no son viables. Aunque la vancomicina se recomienda en alérgicos a los β-lactámicos, las tasas de curación microbiológica y clínica son inferiores a las del tratamiento β-lactámico. En un ensayo aleatorizado reciente,[A3] la daptomicina (6 mg/kg/día durante entre 10 y 42 días, según la gravedad de la infección) resultó tan eficaz como una penicilina semisintética antiestafilocócica o como la vancomicina para la bacteriemia por *S. aureus* y la endocarditis infecciosa derecha provocada por *S. aureus* sensible a la meticilina y SARM, por lo que este fármaco está actualmente aprobado por la Food and Drug Administration para estas indicaciones. Más recientemente, la ceftarolina, una cefalosporina de quinta generación, ha resultado satisfactoria en series de pacientes con bacteriemia por SARM y endocarditis.[6]

La rifampicina o la gentamicina pueden añadirse a la nafcilina o a la vancomicina para tratar la infección de válvula protésica por *S. aureus* sensible a la meticilina o por SARM, respectivamente. La gentamicina se administra durante 2 semanas y la rifampicina se emplea el tiempo que dure el tratamiento con nafcilina o vancomicina. La rifampicina nunca se usa en monoterapia por el rápido desarrollo de resistencia.

La endocarditis fúngica suele ser consecuencia de un contacto frecuente o extenso con la atención sanitaria. Tradicionalmente, se ha considerado indicación primaria de cirugía valvular y la anfotericina B (cap. 331) era el tratamiento complementario de elección. No obstante, numerosos pacientes con endocarditis por *Candida* se tratan médicamente con antimicrobianos azólicos, con anfotericina o sin ella. El abordaje de la endocarditis fúngica siempre ha de incluir colaboración de un especialista en infecciosas experimentado.

La endocarditis zoonótica suele ser de cultivo negativo y en general se debe a especies de *Bartonella* (cap. 315), a *C. burnetii* (cap. 327) o a especies de *Brucella* (cap. 310). Las opciones de elección para estos patógenos de difícil tratamiento se basan en datos limitados, aunque la endocarditis por *Bartonella* documentada se trata con doxiciclina durante 6 semanas, más gentamicina las 2 primeras.

En casos de presunta endocarditis de cultivo negativo en la que se hayan descartado razonablemente organismos inusuales (v. tabla 76-5) y otras infecciones, es posible abordar un ciclo provisional. En esta situación, la mayoría de los estamentos responsables recomiendan un régimen de 4-6 semanas con ceftriaxona sola, vancomicina-ceftriaxona-gentamicina o vancomicina-gentamicina (si el cuadro clínico indica riesgo de endocarditis enterocócica). El régimen de vancomicina-ceftriaxona-gentamicina ofrece cobertura óptima para el grupo HACEK y los géneros *Abiotrophia* y *Granulicatella* (antes llamados «estreptococos nutricionalmente variables»), dos de las causas más comunes de endocarditis infecciosa de cultivo negativo no zoonótica.

Asistencia continuada al paciente con endocarditis

Además de los antibióticos, una asistencia hospitalaria apropiada debe incorporar vigilancia del desarrollo de complicaciones. La ampliación de la presión diferencial ha de alertar al médico de una posible insuficiencia aórtica aguda (cap. 75). A diario es necesario efectuar una detallada exploración cardíaca para detectar nuevos soplos de insuficiencia.

Se recomienda la ecocardiografía repetida durante el tratamiento de pacientes con fiebre persistente, episodios embólicos recurrentes, nuevo soplo, ampliación de la presión diferencial, o signos o síntomas de insuficiencia cardíaca. También se recomienda la detección de complicaciones perianulares, especialmente en la endocarditis de válvula protésica. En cambio, la ecocardiografía repetida no se aconseja de manera sistemática en pacientes que responden bien a la antibioterapia, aunque se suele proponer ecocardiografía seriada en años sucesivos para controlar la eventual disfunción valvular a largo plazo.

Los ECG seriados de rutina no se recomiendan. Las anomalías de la conducción documentadas en el ECG son un signo tardío de infección perivalvular en la endocarditis. La ETE es el método de detección preferible si se sospecha esta complicación.

Cualquier nuevo indicio neurológico ha de fomentar la búsqueda de evidencias de complicaciones del sistema nervioso central (SNC), como episodios embólicos, hemorragia cerebral, aneurisma micótico o absceso cerebral. La función renal debe vigilarse estrechamente, a fin de ajustar las dosis de antibióticos si procede. Cuando se administra gentamicina durante más de unos días, es preciso indicar al paciente que vigile posibles signos y síntomas de toxicidad

TABLA 76-7 TRATAMIENTO PROVISIONAL DE LA ENDOCARDITIS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	RÉGIMEN TERAPÉUTICO*
Infección de válvula nativa extrahospitalaria, SARM improbable	Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h, más penicilina, 4 millones de unidades i.v. cada 4 h, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h
Cualquiera de las siguientes: infección asociada a atención sanitaria u otra razón de sospecha de SARM; alergia grave a la penicilina	Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h,† más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h
Válvula protésica	Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h,† más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h, más rifampicina, 300 mg v.o./i.v. cada 8 h

i.v. = intravenoso; SARM = *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; v.o. = oral.
*Dosis para pacientes con función renal normal; con insuficiencia renal han de ajustarse todos los fármacos excepto la nafcilina.
†Objetivo de concentración mínima, 15-20 mg/l.

booksmedicos.org

vestibular u ótica. Las pruebas audiométricas pueden considerarse inicialmente, y de manera periódica después, en pacientes con alto riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos, como ancianos, pacientes con disfunción renal o lesión auditiva previas y pacientes que reciben ciclos prolongados de gentamicina u otros potenciales nefrotóxicos. Las concentraciones séricas mínimas (valle) de gentamicina se determinan a intervalos regulares (p. ej., dos veces a la semana, o con mayor frecuencia ante cambios de la función renal), plateándose un objetivo de 1-3 μg/ml o menos; las concentraciones superiores han de dar paso a una administración más o menos frecuente, o a ambas.

Los hemocultivos de seguimiento a veces están indicados hacia el final de la primera semana de tratamiento en la endocarditis infecciosa causada por organismos habitualmente resistentes al tratamiento de primeras línea, como *S. aureus* o bacilos gramnegativos aerobios. Los cultivos positivos en este contexto pueden indicar necesidad de cambiar el tratamiento, localizar abscesos metastásicos o repetir la ecocardiografía, mientras que los cultivos negativos confirman la ausencia de estos agentes infecciosos.

Es posible que los pacientes con endocarditis infecciosa se mantengan febriles durante un tiempo tras la instauración de la antibioterapia adecuada. En el 50% de los casos la fiebre disminuye en los 3 días siguientes a su inicio, en el 75% en 1 semana y en el 90% en 2 semanas. En la endocarditis por *S. aureus,* organismos gramnegativos aerobios y hongos, la bajada de la fiebre es más lenta que en la inducida por otros organismos. La fiebre prolongada (> 1 semana después de la instauración de la antibioterapia idónea) requiere repetición de los hemocultivos. Cuando estos son negativos se consideran varias posibilidades: absceso miocárdico, infección extracardíaca (p. ej., aneurisma micótico, absceso del psoas o esplénico, osteomielitis vertebral, artritis séptica), lesión tisular mediada por inmunocomplejos o complicación asociada a hospitalización o tratamiento (p. ej., fiebre por fármacos, sobreinfección hospitalaria, embolia pulmonar). Los estudios apropiados comprenden ETE, tomografía computarizada (TC) abdominal, gammagrafía ósea y análisis de orina con microscopia (para detectar indicios de nefritis intersticial). Es preciso examinar cuidadosamente las localizaciones de implantación de vías i.v., identificar evidencias de infección y cambiar las vías centrales permanentes siguiendo las directrices publicadas.

La anticoagulación en la endocarditis infecciosa resulta controvertida. Aunque en un contexto de endocarditis de válvula nativa no parece aportar beneficios, a veces se aconseja anticoagulación continua. Algunos estamentos recomiendan esta modalidad en pacientes con endocarditis de válvula protésica mecánica. Sin embargo, en pacientes con endocarditis de válvula protésica por *S. aureus* que han experimentado recientemente un episodio embólico relacionado con el SNC, suele recomendarse la suspensión de todos los anticoagulantes al menos durante las primeras 2 semanas de tratamiento antibiótico. Este planteamiento permite que el trombo se organice y, potencialmente, impide la transformación hemorrágica aguda de las lesiones embólicas. La reintroducción de la anticoagulación ha de efectuarse con cautela, con seguimiento estrecho del índice normalizado internacional. La mejor opción para pacientes con indicación de anticoagulación por otras causas, como trombosis venosa profunda, embolización de grandes vasos o fibrilación auricular, no está clara y debe definirse con un planteamiento multidisciplinar que sopese riesgos y beneficios en cada caso.

El ácido acetilsalicílico en dosis altas (325 mg/día) no evita episodios embólicos y tiende a aumentar la incidencia de hemorragia en la endocarditis infecciosa.[A4] La idoneidad del mantenimiento crónico del ácido acetilsalicílico en dosis bajas (81 mg) con desarrollo de endocarditis infecciosa ulterior es incierta.

Complicaciones

Las complicaciones de la endocarditis infecciosa se dividen en cuatro grupos para simplificar su clasificación: lesión valvular directa y consecuencias de la invasión local, complicaciones embólicas, infecciones metastásicas por bacteriemia y fenómenos inmunitarios. La lesión local del endocardio o el miocardio puede erosionar directamente la válvula implicada o la pared del miocardio adyacente, generando perforaciones valvulares hemodinámicamente significativas, o fístulas intra- o extracardíacas. La presentación clínica de estas complicaciones locales suele consistir en insuficiencia cardíaca de inicio agudo y mal pronóstico, incluso con pronta cirugía cardíaca. Los abscesos en anillos valvulares requieren cirugía y son más frecuentes en pacientes con válvulas protésicas. Aunque un defecto de la conducción en el ECG puede determinar el diagnóstico, la ETE es la técnica diagnóstica de elección para detectar abscesos paravalvulares, perforación de válvula o fístulas intracardíacas. Los abscesos miocárdicos manifiestos se hallan hasta en el 20% de los estudios de autopsia, y la endocarditis por *Aspergillus* invade el miocardio en más del 50% de los casos. La pericarditis es infrecuente y suele asociarse a absceso miocárdico. El infarto de miocardio (IM) que se considera causado por embolia de material vegetativo en arterias coronarias se identifica en un 40-60% de los casos en autopsias, aunque la mayoría de ellos son clínicamente silentes y sin cambios ECG característicos. Sin embargo, hasta el 15% de los pacientes ancianos pueden presentar evidencia clínica de IM agudo, con complicaciones potencialmente catastróficas si se considera el IM como episodio primario y al paciente se le ha administrado tratamiento trombolítico. La insuficiencia cardíaca es la principal causa de muerte en la endocarditis infecciosa, y suele relacionarse con lesión valvular directa.

Actualmente, los episodios embólicos son menos habituales que en la era preantibiótica, si bien un 35% de los pacientes sufre al menos uno clínicamente evidente. En la endocarditis fúngica, la mayoría de los casos registran uno de tales episodios, a menudo con un émbolo grande. La presencia de vegetaciones grandes (> 10 mm) y móviles en la ecocardiografía, sobre todo con afectación de la valva anterior de la válvula mitral, predice un alto riesgo de complicaciones embólicas. Asimismo, puede observarse infarto manifiesto de tejido cutáneo por émbolos. Además de en la piel, los émbolos sistémicos se alojan habitualmente en los riñones, el bazo, los grandes vasos o el SNC. Las vegetaciones de la endocarditis derecha suelen embolizar en los pulmones y producen anomalías en la radiografía de tórax, aunque ocasionalmente esos émbolos llegan a la circulación izquierda a través del formane oval.

Los abscesos renales son infrecuentes en la endocarditis infecciosa, aunque el infarto renal aséptico se detecta a menudo como hallazgo asintomático en la TC abdominal y está presente en la autopsia en más del 50% de los casos. De modo similar, el infarto esplénico se presenta en el 44% de los casos confirmados en autopsia. A veces estos émbolos son asintomáticos, aunque también pueden causar dolor en el cuadrante superior izquierdo, que irradia al hombro izquierdo, en ocasiones como síntoma de presentación de la endocarditis infecciosa. Un infarto esplénico que progresa hasta formar un absceso provoca fiebre persistente o bacteriemia, por lo que a los pacientes debe realizárseles una TC abdominal para detectar esta complicación. Los aneurismas vasculares micóticos, que suelen producirse en puntos de bifurcación, en general son clínicamente silentes hasta su rotura (meses o años después de un tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa en apariencia satisfactorio), hallada en el 10-15% de los casos en autopsias. Mientras que los aneurismas periféricos micóticos requieren resección quirúrgica, los intracerebrales pueden resecarse o abordarse con técnicas intravasculares (p. ej., espirales) si sangran o causan efecto de masa.

Muchos pacientes presentan evidencia de émbolos cerebrovasculares, con predilección por la distribución de la arteria cerebral media y potencialmente devastadores. La mayor parte de los émbolos del SNC aparecen en el curso temprano de la enfermedad y son patentes en el momento de la presentación o poco después. Los accidentes cerebrovasculares embólicos pueden experimentar transformación hemorrágica, con súbito empeoramiento del estado neurológico. Numerosos pacientes con endocarditis fúngica presentan accidente cerebrovascular embólico o émbolos grandes que obstruyen los grandes vasos.

Ciertas complicaciones de la endocarditis infecciosa sobrevienen cuando la diseminación bacteriémica causa infección metastásica a distancia. Los pacientes pueden presentarse con –o desarrollar– osteomielitis, artritis séptica o absceso epidural. La meningitis purulenta (cap. 412) es una complicación inusual, excepto en la endocarditis neumocócica, aunque muchos pacientes con endocarditis infecciosa por *S. aureus* sometidos a punción lumbar presentan pleocitosis. Los abscesos intracraneales son infrecuentes en la endocarditis bacteriana, pero comunes en la provocada por *Aspergillus.* En la endocarditis de cultivo negativo este hallazgo llama a considerar que *Aspergillus* es el agente etiológico. Es importante reseñar que la detección de una complicación metastásica de la endocarditis infecciosa no descarta la posibilidad de infección hematógena de otras localizaciones, particularmente en la endocarditis por *S. aureus*. Por ello, la necesidad de evaluaciones diagnósticas adicionales debe orientarse en virtud de la evolución clínica del paciente.

Los fenómenos inmunitarios de la endocarditis infecciosa a menudo se vinculan directamente con concentraciones elevadas de inmunocomplejos circulantes. La biopsia renal casi siempre es anómala en la endocarditis infecciosa activa, que generalmente produce glomerulonefritis hipocomplementémica (cap. 121). Histopatológicamente, los cambios glomerulares son focales, difusos o membranoproliferativos, o similares a los de la enfermedad por inmunocomplejos observada en el lupus eritematoso sistémico. Además, muchas de las alteraciones musculoesqueléticas asociadas a endocarditis infecciosa, como las artritis mono- y oligoarticulares, probablemente son inmunomediadas. Estos fenómenos inmunitarios suelen remitir con tratamiento antimicrobiano satisfactorio.

Cirugía

Algunos casos de endocarditis infecciosa requieren abordaje quirúrgico, para curar la infección o evitar complicaciones[7,8] (tabla 76-8). La mayoría de los pacientes con evidencia de extensión directa de la infección a estructuras miocárdicas, de disfunción de la válvula protésica o de insuficiencia cardíaca por lesión valvular inducida por endocarditis se someten a cirugía. Además, numerosas endocarditis causadas por hongos, bacilos gramnegativos aerobios u organismos con multirresistencia a fármacos (p. ej., enterococos resistentes a la vancomicina o a la gentamicina) precisan abordaje quirúrgico. La progresión de la enfermedad o la persistencia de fiebre o bacteriemia durante más de 7-10 días, en presencia de antibioterapia apropiada, pueden ser indicaciones quirúrgicas. No obstante, antes debe efectuarse una investigación minuciosa a fin de descartar otros focos metastásicos o infecciosos. En un ensayo aleatorizado desarrollado en pacientes con endocarditis infecciosa izquierda, valvulopatía grave y vegetaciones grandes (> 10 mm), la cirugía temprana no disminuyó significativamente la mortalidad por cualquier causa a 6 meses, aunque sí limitó el riesgo de embolia sistémica, incluidos accidentes cerebrovasculares e IM.[A5] El abordaje quirúrgico también se considera para pacientes con episodios embólicos recurrentes (dos o más), o que presentan vegetaciones grandes (> 10 mm) en la ecocardiografía y un episodio embólico, aunque los datos en estas situaciones son menos convincentes. La presencia de endocarditis por *S. aureus* que afecta a la valva anterior de la válvula mitral con vegetaciones grandes (> 10 mm) define una circunstancia especial que precisa cirugía temprana, para reducir el alto riesgo de émbolos que afectan al

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 76-8 INDICACIONES DE CIRUGÍA EN LA ENDOCARDITIS

INDICACIÓN	CLASE*
ENDOCARDITIS DE VÁLVULA NATIVA	
Insuficiencia aórtica aguda o mitral con insuficiencia cardíaca	I
Insuficiencia aórtica aguda con taquicardia y cierre precoz de válvula mitral en la ecocardiografía	I
Endocarditis fúngica	I
Evidencia de absceso anular o aórtico; aneurisma verdadero o falso de seno o aorta, dehiscencia, rotura, perforación o fístula valvular	I
Evidencia de disfunción valvular e infección persistente tras tratamiento apropiado prolongado (7-10 días), asumiendo que no hay causas cardíacas de infección	I
Émbolos recurrentes tras tratamiento antibiótico adecuado	I
Infección por organismos gramnegativos intestinales u organismos con mala respuesta a antibióticos con evidencia de disfunción valvular	I
Vegetación en valva mitral anterior (especialmente con tamaño > 10 mm) o vegetación persistente tras embolización sistémica	IIa
Aumento de tamaño de vegetaciones a pesar del tratamiento antibiótico apropiado	IIb
Infecciones precoces de válvula mitral, que probablemente pueda repararse, especialmente en presencia de vegetaciones grandes y/o émbolos recurrentes	III
Fiebre persistente y leucocitosis con hemocultivos negativos	III
ENDOCARDITIS DE VÁLVULA PROTÉSICA	
Endocarditis de válvula protésica precoz (< 2 meses después de cirugía)	I
Insuficiencia cardíaca con disfunción de válvula protésica	I
Endocarditis no estreptocócica	I
Evidencia de escape perivalvular, absceso anular o aórtico, aneurisma verdadero o falso de seno o aorta, formación de fístula o trastornos de conducción de comienzo reciente	I
Bacteriemia persistente tras 7-10 días de tratamiento antibiótico apropiado, descartando causas no cardíacas de bacteriemia	IIa
Émbolo periférico recurrente a pesar del tratamiento	IIa
Vegetación de cualquier tamaño en la prótesis o cerca de ella	IIb

*Clase I = trastornos para los que hay evidencia o consenso de que determinadas intervenciones o tratamientos son útiles y eficaces; clase II = trastornos para los que existe evidencia controvertida o divergencia de opiniones sobre la utilidad o eficacia de una intervención o tratamiento; clase IIa = evidencia u opinión favorable a la utilidad o eficacia; clase IIb = utilidad o eficacia menos contrastada por la evidencia o la opinión; clase III = alteraciones para las que hay evidencia o consenso de que la intervención o el tratamiento no son útiles y, en ocasiones, resultan perjudiciales.
Adaptado con autorización de Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*. 1998;98:1949-1984.

SNC, en especial cuando puede realizarse una reparación valvular en vez de una valvuloplastia. Desafortunadamente, solo entre el 15 y el 20% de estos últimos pacientes son buenos candidatos a reparación valvular.

Retrasar la cirugía en pacientes con función cardíaca en proceso de deterioro, con objeto de intentar esterilizar la válvula afectada, no se aconseja, ya que el riesgo de insuficiencia cardíaca progresiva u otras complicaciones suele ser mayor que el relativamente limitado riesgo de endocarditis infecciosa recurrente tras la implantación de una válvula protésica. Entre las contraindicaciones relativas de la implantación de válvulas se cuentan émbolos grandes del SNC (> 2 cm), hemorragia (por riesgo hemorrágico en el período perioperatorio, cuando se requiere anticoagulación sistémica), múltiples valvuloplastias previas (por dificultad de sutura una nueva válvula en tejido debilitado por cirugías previas) o consumo actual de drogas intravenosas. En ocasiones, los pacientes presentan indicación urgente de valvuloplastia (p. ej., por insuficiencia cardíaca aguda) y un episodio embólico del SNC reciente. El riesgo de transformación hemorrágica de tales lesiones durante la anticoagulación asociada a derivación cardíaca resulta controvertido. No obstante, parece que el mayor riesgo de este tipo de episodios de transformación se da en émbolos grandes (> 2 cm), especialmente si han manifestado un componente hemorrágico. En tales circunstancias, es prudente aplazar la cirugía al menos 2-4 semanas para permitir la organización y la resolución de los émbolos. No obstante, no parece que exista ventaja en cuanto a supervivencia en el retraso de la cirugía de valvuloplastia (> 7 días) tras un accidente cerebrovascular isquémico.

Después del abordaje quirúrgico definitivo, la mayoría de los pacientes deben recibir antibioterapia, a no ser que antes de la cirugía se haya administrado un ciclo completo de antibióticos, sin que exista evidencia de infección en curso. Cuando el paciente haya recibido antibióticos menos de 1 semana antes de la cirugía o el cultivo del sitio quirúrgico sea positivo, el paciente debe recibir el equivalente a un ciclo inicial completo de antibióticos apropiados para el correspondiente organismo. Si el paciente ha recibido antibióticos durante 2 semanas o más y el cultivo del sitio quirúrgico es negativo (con independencia de que la histopatología vascular muestre inflamación o tinción de Gram positiva), el paciente ha de recibir el resto del ciclo antibiótico originalmente planificado.

En la endocarditis infecciosa relacionada con dispositivos cardiovasculares implantados, la retirada completa de los mismos es obligatoria, independientemente del patógeno, si el objetivo es curar la infección. En caso de necesidad de implantar un dispositivo de sustitución, la planificación temporal de la intervención no está clara. Sin embargo, es preciso que el hemocultivo sea negativo y cualquier infección concomitante local o del bolsillo debe resolverse por completo.

La duración del tratamiento antimicrobiano tras la extracción del dispositivo depende de este y de la infección.[9] Para la endocarditis infecciosa, que suele asociarse a infección del torrente circulatorio, se recomiendan 2 semanas de tratamiento si no hay complicaciones de la infección. Para la provocada por *S. aureus,* el tratamiento debe extenderse hasta 4 semanas. En caso de infección valvular la pauta aconsejada es de 4 a 6 semanas.

PREVENCIÓN

A pesar de la falta de datos definitivos sobre las intervenciones dentales,[10] en ellas se aconseja el uso profiláctico de antibióticos para prevenir la endocarditis infecciosa (tabla 76-9), cuando pacientes con alto riesgo de pronóstico adverso por endocarditis se someten a técnicas dentales que implican manipulación del tejido gingival o la región periapical de los dientes; perforación de la mucosa oral, como la amigdalectomía o la adenoidectomía, o procedimientos invasivos que afecten a piel infectada, estructuras cutáneas o tejido musculoesquelético (tabla 76-10).[11] Asimismo, otras directrices de consenso han limitado las indicaciones de la profilaxis antibiótica. En el Reino Unido, por ejemplo, no se aconseja profilaxis para ningún paciente dental, independientemente de las alteraciones valvulares cardíacas subyacentes. En cambio, las directrices francesas y de otros países europeos coinciden en buena medida con las de la AHA. Desde la reciente publicación de estas recomendaciones de la AHA y de las autoridades sanitarias de Francia y el Reino Unido, los estudios de seguimiento en

TABLA 76-9 ALTERACIONES CARDÍACAS DE ALTO RIESGO PARA LAS QUE ES RAZONABLE LA PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS EN INTERVENCIONES DENTALES

- Válvula cardíaca protésica o material protésico utilizado para reparación de válvula cardíaca
- Endocarditis previa
- Cardiopatía congénita compleja relacionada con cardiopatía congénita cianótica no reparada (incluidas derivaciones y conducciones paliativas), cardiopatía congénita completamente reparada con material protésico en los 6 meses anteriores a la intervención, o cardiopatía congénita reparada con defectos residuales en la localización del material protésico o adyacentes a ella
- Receptores de trasplante cardíaco que desarrollan valvuloplastia cardíaca

Adaptado de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.

TABLA 76-10 RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS

PROFILAXIS RECOMENDADA*
Dental: en todas las intervenciones dentales que implican manipulación de tejido gingival o de la región periapical de los dientes, o perforación de la mucosa oral
Respiratoria: en abordajes que implican incisión o biopsia de la mucosa respiratoria, como amigdalectomía o adenoidectomía
Otras: intervenciones que afectan a piel infectada, estructuras cutáneas o tejido musculoesquelético antes de incisión o drenaje
PROFILAXIS NO RECOMENDADA
Dental: inyecciones anestésicas rutinarias en tejido no infectado, radiografías dentales, colocación de aparatos de prostodoncia u ortodoncia, ajuste de aparatos de ortodoncia, colocación de *brackets,* muda de dientes de leche, hemorragia por traumatismo en labios o mucosa oral
Respiratoria: intervenciones que no implican incisión o biopsia de la mucosa respiratoria, como broncoscopia (salvo en incisión de mucosa de vías respiratorias)
Genitourinaria: no se recomienda profilaxis antibiótica salvo para prevenir la endocarditis infecciosa
Gastrointestinal: no se recomienda profilaxis antibiótica salvo para prevenir la endocarditis infecciosa

*Solo en pacientes con alteraciones cardíacas subyacentes asociadas a máximo riesgo de pronóstico adverso por endocarditis (v. tabla 76-9).
Adaptado de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.

booksmedicos.org

TABLA 76-11 ANTIBIÓTICOS PROPUESTOS PARA LA PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS EN INTERVENCIONES DENTALES O RESPIRATORIAS* EN PACIENTES CON ALTERACIONES CARDÍACAS DE ALTO RIESGO†

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	RÉGIMEN‡
Capacitado para tomar medicación oral	Amoxicilina, 2 g v.o.
No capacitado para tomar medicación oral	Ampicilina, 2 g i.v. o i.m., o cefazolina o ceftriaxona, 1 g i.m. o i.v.
Alérgico a la penicilina o a la ampicilina y capacitado para tomar medicación oral	Cefalexina, 2 g v.o. (u otra cefalosporina de primera o segunda generación en dosis equivalente para adultos); clindamicina, 600 mg v.o.; azitromicina, 500 mg v.o., o claritromicina, 500 mg v.o. Las cefalosporinas no se utilizan si hay antecedentes de anafilaxia, angioedema o urticaria con penicilina o ampicilina
Alérgico a la penicilina o a la ampicilina y no capacitado para tomar medicación oral	Cefazolina o ceftriaxona, 1 g i.m. o i.v., o clindamicina, 600 mg i.m. o i.v.

*Para técnicas pertinentes, véase la tabla 76-10.
†Para alteraciones pertinentes, véase la tabla 76-9.
‡Todos los regímenes consisten en una única dosis 30-60 min antes de la intervención.
i.m. = intramuscular; i.v. = intravenoso; v.o. = oral.
Adaptado de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.

Bibliografía de grado A

A1. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler Jr VG, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis*. 2009;48:713-721.
A2. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1470-1474.
A3. Fowler VGJJr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-665.
A4. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:775-780.
A5. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366:2466-2473.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

77

ENFERMEDADES DEL PERICARDIO

WILLIAM C. LITTLE Y JAE K. OH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

estos países no han registrado aumentos apreciables de la incidencia de endocarditis infecciosa por estreptococos del grupo *viridans*.[12,13]

Los antibióticos elegidos para la profilaxis previa a intervenciones han de ser activos contra los organismos que es más probable que sean liberados a la circulación por la técnica correspondiente (tabla 76-11). Así, los antibióticos que cubren principalmente la flora oral se recomiendan para intervenciones dentales y en las vías respiratorias superiores. Para pacientes con las alteraciones enumeradas sometidos a técnicas que afecten a piel infectada, a la estructura cutánea o a tejido musculoesquelético, el régimen terapéutico debe incorporar un fármaco activo contra estafilococos y estreptococos β-hemolíticos.

Los pacientes con dispositivos cardíacos implantados no necesitan profilaxis antibiótica para intervenciones dentales ni invasivas de otro tipo. Sin embargo, sí la requieren en el sitio quirúrgico en el momento de la implantación del dispositivo.[2] Los regímenes recomendados suelen comprender un β-lactámico (generalmente cefazolina, 1 g i.v. 1 h antes de la colocación del dispositivo), con independencia de que el dispositivo se vaya a implantar o a revisar.

PRONÓSTICO

La endocarditis infecciosa no tratada suele ser mortal, aunque un tratamiento médico agresivo y quirúrgico mejora radicalmente el pronóstico. La tasa de mortalidad global de la endocarditis de válvula nativa o protésica continúa siendo más bien elevada y oscila entre el 17 y el 36%. Mientras que algunos subgrupos de pacientes, como los afectados por endocarditis estreptocócica del grupo *viridans*, registran bajo riesgo de muerte, la mortalidad en las endocarditis por *S. aureus*, fúngica y zoonótica es mayor. La insuficiencia cardíaca y los episodios que afectan al SNC son las causas de muerte más frecuentes.

La endocarditis recidiva en el 12-16% de los pacientes y es más común en consumidores de drogas intravenosas, ancianos y pacientes con válvulas protésicas. La tasa de recidiva varía según el organismo causal. Las infecciones de fácil tratamiento, como las debidas a estreptococos del grupo *viridans*, presentan tasas de recidiva bajas (5%) que, sin embargo, llegan a ser sustancialmente superiores cuando se trata de organismos más difíciles de erradicar.

ORIENTACIONES FUTURAS

A medida que continúa mejorando la tecnología de imagen cardíaca, la duración del tratamiento de la endocarditis tiende a vincularse en parte a las características de las vegetaciones visualizadas. Además, ahora que se ha demostrado que las vegetaciones grandes causan más episodios embólicos, son viables intervenciones precoces para retirarlas de válvulas funcionalmente competentes o para introducir fármacos que eviten la formación de esas vegetaciones o favorezcan su disolución. Por otra parte, los avances de las pruebas de imagen facilitan el cribado sistemático de pacientes para detectar infecciones subclínicas. Actualmente se están desarrollando nuevos abordajes terapéuticos y profilácticos, como los anticuerpos antibacterianos, las vacunas bacterianas dirigidas y las enzimas específicas de las paredes celulares, que actúan como complemento de los antibióticos favoreciendo la erradicación bacteriana.

El pericardio, que es un saco fibroso relativamente avascular que rodea al corazón, tiene dos capas: el pericardio visceral y el pericardio parietal. El espacio virtual que hay entre las dos capas suele contener solo de 10 a 50 ml de un líquido que es un ultrafiltrado del plasma. El pericardio está bien inervado, por lo que su inflamación es muy dolorosa y activa reflejos de tipo vagal.

A consecuencia de sus propiedades físicas, relativamente inelásticas, el pericardio limita la dilatación cardíaca y potencia las interacciones mecánicas de las cámaras del corazón. En respuesta a la tensión de larga duración, el pericardio se dilata permitiendo que lentamente se acumule un derrame que puede llegar a ser grande sin comprimir las cámaras cardíacas, y que el ventrículo izquierdo se remodele sin que haya constricción pericárdica. Por otro lado, un pericardio con cicatrices o engrosado puede limitar el llenado del corazón, con el resultado de constricción pericárdica. A pesar de las importantes funciones del pericardio normal, no parece que la ausencia congénita o la resección quirúrgica del pericardio tengan efectos indeseados importantes.

PERICARDITIS AGUDA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La inflamación aguda del pericardio, con o sin derrame pericárdico asociado, puede aparecer como un problema clínico aislado o como una manifestación de una enfermedad sistémica. Aunque aproximadamente el 85% de los casos aislados de pericarditis aguda son idiopáticos o de origen viral, la lista de posibles causas es numerosa (tabla 77-1). Los pacientes con fiebre de más de 38 °C, con evolución subaguda o que no respondan enseguida al tratamiento son los que más probabilidades tienen de presentar pericarditis causada por una enfermedad inmunitaria sistémica, un trastorno maligno o una infección viral o bacteriana.

Puede producirse una pericarditis después de un infarto de miocardio (IM) agudo. Aparece 1-3 días después de un IM transmural, debido probablemente a la interacción entre el epicardio necrótico en fase de curación y el pericardio que lo recubre. El síndrome de Dressler, que es otra forma de pericarditis que se asocia al IM, se produce habitualmente de semanas a meses después de un IM. Es similar a la pericarditis que se produce de días a meses después de una lesión pericárdica traumática, de la manipulación quirúrgica del pericardio o de un infarto pulmonar. Se supone que este síndrome está mediado por un mecanismo autoinmunitario y se asocia a signos de inflamación sistémica, como fiebre y poliserositis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con pericarditis presentan dolor torácico retroesternal agudo (v. tabla 51-2), que puede ser muy intenso y debilitante. Pero en algunos casos la pericarditis es asintomática, como cuando acompaña a la artritis reumatoide. El dolor pericárdico suele empeorar con la inspiración y en decúbito supino, y suele aliviarse al sentarse y al inclinarse hacia delante. Habitualmente, el dolor pericárdico se irradia a la cintura escapular, debido probablemente a la irritación de los nervios frénicos, que pasan al lado del pericardio. El dolor torácico de la pericarditis aguda debe distinguirse de la embolia pulmonar y de la isquemia o el infarto de miocardio (tabla 77-2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 76-11 ANTIBIÓTICOS PROPUESTOS PARA LA PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS EN INTERVENCIONES DENTALES O RESPIRATORIAS* EN PACIENTES CON ALTERACIONES CARDÍACAS DE ALTO RIESGO†

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	RÉGIMEN‡
Capacitado para tomar medicación oral	Amoxicilina, 2 g v.o.
No capacitado para tomar medicación oral	Ampicilina, 2 g i.v. o i.m., o cefazolina o ceftriaxona, 1 g i.m. o i.v.
Alérgico a la penicilina o a la ampicilina y capacitado para tomar medicación oral	Cefalexina, 2 g v.o. (u otra cefalosporina de primera o segunda generación en dosis equivalente para adultos); clindamicina, 600 mg v.o.; azitromicina, 500 mg v.o., o claritromicina, 500 mg v.o. Las cefalosporinas no se utilizan si hay antecedentes de anafilaxia, angioedema o urticaria con penicilina o ampicilina
Alérgico a la penicilina o a la ampicilina y no capacitado para tomar medicación oral	Cefazolina o ceftriaxona, 1 g i.m. o i.v., o clindamicina, 600 mg i.m. o i.v.

*Para técnicas pertinentes, véase la tabla 76-10.
†Para alteraciones pertinentes, véase la tabla 76-9.
‡Todos los regímenes consisten en una única dosis 30-60 min antes de la intervención.
i.m. = intramuscular; i.v. = intravenoso; v.o. = oral.
Adaptado de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.

Bibliografía de grado A

A1. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler Jr VG, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis*. 2009;48:713-721.
A2. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1470-1474.
A3. Fowler VGJJr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-665.
A4. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:775-780.
A5. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366:2466-2473.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

77

ENFERMEDADES DEL PERICARDIO

WILLIAM C. LITTLE Y JAE K. OH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

estos países no han registrado aumentos apreciables de la incidencia de endocarditis infecciosa por estreptococos del grupo *viridans*.[12,13]

Los antibióticos elegidos para la profilaxis previa a intervenciones han de ser activos contra los organismos que es más probable que sean liberados a la circulación por la técnica correspondiente (tabla 76-11). Así, los antibióticos que cubren principalmente la flora oral se recomiendan para intervenciones dentales y en las vías respiratorias superiores. Para pacientes con las alteraciones enumeradas sometidos a técnicas que afecten a piel infectada, a la estructura cutánea o a tejido musculoesquelético, el régimen terapéutico debe incorporar un fármaco activo contra estafilococos y estreptococos β-hemolíticos.

Los pacientes con dispositivos cardíacos implantados no necesitan profilaxis antibiótica para intervenciones dentales ni invasivas de otro tipo. Sin embargo, sí la requieren en el sitio quirúrgico en el momento de la implantación del dispositivo.[2] Los regímenes recomendados suelen comprender un β-lactámico (generalmente cefazolina, 1 g i.v. 1 h antes de la colocación del dispositivo), con independencia de que el dispositivo se vaya a implantar o a revisar.

PRONÓSTICO

La endocarditis infecciosa no tratada suele ser mortal, aunque un tratamiento médico agresivo y quirúrgico mejora radicalmente el pronóstico. La tasa de mortalidad global de la endocarditis de válvula nativa o protésica continúa siendo más bien elevada y oscila entre el 17 y el 36%. Mientras que algunos subgrupos de pacientes, como los afectados por endocarditis estreptocócica del grupo *viridans*, registran bajo riesgo de muerte, la mortalidad en las endocarditis por *S. aureus*, fúngica y zoonótica es mayor. La insuficiencia cardíaca y los episodios que afectan al SNC son las causas de muerte más frecuentes.

La endocarditis recidiva en el 12-16% de los pacientes y es más común en consumidores de drogas intravenosas, ancianos y pacientes con válvulas protésicas. La tasa de recidiva varía según el organismo causal. Las infecciones de fácil tratamiento, como las debidas a estreptococos del grupo *viridans*, presentan tasas de recidiva bajas (5%) que, sin embargo, llegan a ser sustancialmente superiores cuando se trata de organismos más difíciles de erradicar.

ORIENTACIONES FUTURAS

A medida que continúa mejorando la tecnología de imagen cardíaca, la duración del tratamiento de la endocarditis tiende a vincularse en parte a las características de las vegetaciones visualizadas. Además, ahora que se ha demostrado que las vegetaciones grandes causan más episodios embólicos, son viables intervenciones precoces para retirarlas de válvulas funcionalmente competentes o para introducir fármacos que eviten la formación de esas vegetaciones o favorezcan su disolución. Por otra parte, los avances de las pruebas de imagen facilitan el cribado sistemático de pacientes para detectar infecciones subclínicas. Actualmente se están desarrollando nuevos abordajes terapéuticos y profilácticos, como los anticuerpos antibacterianos, las vacunas bacterianas dirigidas y las enzimas específicas de las paredes celulares, que actúan como complemento de los antibióticos favoreciendo la erradicación bacteriana.

El pericardio, que es un saco fibroso relativamente avascular que rodea al corazón, tiene dos capas: el pericardio visceral y el pericardio parietal. El espacio virtual que hay entre las dos capas suele contener solo de 10 a 50 ml de un líquido que es un ultrafiltrado del plasma. El pericardio está bien inervado, por lo que su inflamación es muy dolorosa y activa reflejos de tipo vagal.

A consecuencia de sus propiedades físicas, relativamente inelásticas, el pericardio limita la dilatación cardíaca y potencia las interacciones mecánicas de las cámaras del corazón. En respuesta a la tensión de larga duración, el pericardio se dilata permitiendo que lentamente se acumule un derrame que puede llegar a ser grande sin comprimir las cámaras cardíacas, y que el ventrículo izquierdo se remodele sin que haya constricción pericárdica. Por otro lado, un pericardio con cicatrices o engrosado puede limitar el llenado del corazón, con el resultado de constricción pericárdica. A pesar de las importantes funciones del pericardio normal, no parece que la ausencia congénita o la resección quirúrgica del pericardio tengan efectos indeseados importantes.

PERICARDITIS AGUDA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La inflamación aguda del pericardio, con o sin derrame pericárdico asociado, puede aparecer como un problema clínico aislado o como una manifestación de una enfermedad sistémica. Aunque aproximadamente el 85% de los casos aislados de pericarditis aguda son idiopáticos o de origen viral, la lista de posibles causas es numerosa (tabla 77-1). Los pacientes con fiebre de más de 38 °C, con evolución subaguda o que no respondan enseguida al tratamiento son los que más probabilidades tienen de presentar pericarditis causada por una enfermedad inmunitaria sistémica, un trastorno maligno o una infección viral o bacteriana.

Puede producirse una pericarditis después de un infarto de miocardio (IM) agudo. Aparece 1-3 días después de un IM transmural, debido probablemente a la interacción entre el epicardio necrótico en fase de curación y el pericardio que lo recubre. El síndrome de Dressler, que es otra forma de pericarditis que se asocia al IM, se produce habitualmente de semanas a meses después de un IM. Es similar a la pericarditis que se produce de días a meses después de una lesión pericárdica traumática, de la manipulación quirúrgica del pericardio o de un infarto pulmonar. Se supone que este síndrome está mediado por un mecanismo autoinmunitario y se asocia a signos de inflamación sistémica, como fiebre y poliserositis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con pericarditis presentan dolor torácico retroesternal agudo (v. tabla 51-2), que puede ser muy intenso y debilitante. Pero en algunos casos la pericarditis es asintomática, como cuando acompaña a la artritis reumatoide. El dolor pericárdico suele empeorar con la inspiración y en decúbito supino, y suele aliviarse al sentarse y al inclinarse hacia delante. Habitualmente, el dolor pericárdico se irradia a la cintura escapular, debido probablemente a la irritación de los nervios frénicos, que pasan al lado del pericardio. El dolor torácico de la pericarditis aguda debe distinguirse de la embolia pulmonar y de la isquemia o el infarto de miocardio (tabla 77-2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 77-1 CAUSAS DE PERICARDITIS: INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS

PERICARDITIS INFECCIOSA (⅔ DE LOS CASOS)
Viral (la más habitual): ecovirus y coxsackievirus (habitual), gripe, VEB, CMV, adenovirus, varicela, rubéola, parotiditis, VHB, VHC, VIH, parvovirus B19, herpesvirus humano 6 (aumentan los casos descritos)Bacteriana: tuberculosis (4-5%)* y *Coxiella burnetii* (las más frecuentes); otras causas bacterianas (raras) son neumococos, meningococos, gonococos, *Haemophilus,* estafilococos, clamidias, *Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Listeria*
Hongos (raros): la histoplasmosis es más probable en pacientes inmunocompetentes, aspergilosis, blastomicosis y candidiasis, más frecuente en pacientes inmunodeprimidos. Parásitos (muy raros): *Echinococcus, Toxoplasma*
PERICARDITIS NO INFECCIOSA (⅓ DE LOS CASOS)
Pericarditis autoinmunitaria (< 10%)*
Síndromes de lesión pericárdica: síndrome postinfarto de miocardio, síndrome pospericardiotomía, pericarditis postraumática, incluida la pericarditis yatrógena (p. ej., tras intervenciones coronarias percutáneas, implantación de marcapasos, ablación)
Pericarditis de las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias sistémicas: más frecuente en el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, las esclerosis sistémicas, las vasculitis sistémicas, el síndrome de Behçet, la sarcoidosis, la fiebre mediterránea familiar
Pericarditis autorreactiva*†
Pericarditis neoplásica (5-7%)*
Tumores metastásicos primarios (raros): mesotelioma pericárdico
Tumores metastásicos secundarios (frecuentes): cáncer de pulmón y de mama, linfoma
Pericarditis metabólica: uremia, mixedema (frecuente); otros son raros
Pericarditis traumática (rara)
Lesión directa: lesión torácica penetrante, perforación esofágica, yatrógena
Lesión indirecta: lesión torácica no penetrante, lesión por radiación
Pericarditis relacionada con fármacos (rara): procainamida, hidralacina, isoniacida y fenitoína (síndrome de tipo lupus), penicilinas (pericarditis por hipersensibilidad con eosinofilia), doxorubicina y daunorubicina (a menudo asociada a miocardiopatía; puede causar pericardiopatía)

*Los porcentajes se refieren a casos no seleccionados.
†El diagnóstico de pericarditis autorreactiva se establece con los siguientes criterios: 1) aumento del número de linfocitos y células mononucleares > 5.000/mm^3 (linfocítica autorreactiva) o presencia de anticuerpos contra el tejido muscular cardíaco (antisarcolema) en el líquido pericárdico (mediada por anticuerpos autorreactivos), 2) signos de miocarditis en las biopsia de epicardio o de endomiocardio con ≥ 14 células/mm^2, y 3) exclusión de infecciones, neoplasia y trastornos sistémicos y metabólicos.
CMV = citomegalovirus; VEB = virus de Epstein-Barr; VHB = virus de la hepatitis B; VHC = virus de la hepatitis C; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.
Tomado de Imazio M, Spodick DH, Brucato A, et al. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation.* 2010;121:916-928.

TABLA 77-2 DIFERENCIAS ENTRE LA PERICARDITIS Y LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA O EL INFARTO Y LA EMBOLIA PULMONAR

HALLAZGOS	ISQUEMIA MIOCÁRDICA O INFARTO	PERICARDITIS	EMBOLIA PULMONAR
DOLOR TORÁCICO			
Carácter	Pesado, opresivo, constrictivo	Agudo, en puñalada, ocasionalmente sordo	Agudo, en puñalada
Cambio con la respiración	No	Empeora con la inspiración	En fase con la respiración (ausente en el paciente en apnea)
Cambio con la postura	No	Empeora en supino; mejora al sentarse erguido o al echarse hacia delante	No
Duración	Minutos (isquemia); horas (infarto)	De horas a días	De horas a días
Respuesta a la nitroglicerina	Mejora	Sin cambio	Sin cambio
EXPLORACIÓN FÍSICA			
Roce de fricción	Ausente (salvo que haya pericarditis)	Presente en la mayoría de los pacientes	Puede haber un roce de fricción pleural
ELECTROCARDIOGRAMA			
Elevación del segmento ST	Convexa localizada	Cóncava diseminada	Limitada a las derivaciones III, aVF y V_1
Depresión del segmento PR	Rara	Frecuente	Ninguna

Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation.* 2006;113:1622-1632.

El roce pericárdico es el hallazgo clásico en pacientes con pericarditis aguda. Un roce de fricción es un sonido áspero y grave que puede tener uno, dos o tres componentes que coinciden con los momentos de más rápida variación de los volúmenes cardíacos: durante la eyección ventricular, durante el llenado ventricular rápido al principio de la diástole y durante la sístole auricular. El roce pericárdico, que se distingue de los soplos por su característica aspereza, puede oírse a veces en una zona circunscrita de la pared torácica, y aparecer y desaparecer espontáneamente o con los cambios de postura. Para oír un roce puede ser necesario auscultar al paciente en varias posturas, especialmente utilizando el diafragma con el paciente inclinado hacia delante y sin respirar tras la espiración completa. Hay que distinguir el roce pericárdico del roce pleural, que desaparece al aguantar la respiración, mientras que el roce pericárdico no se ve afectado.

DIAGNÓSTICO

Al principio de la pericarditis aguda, el electrocardiograma (ECG) suele mostrar una elevación difusa del ST asociada a una depresión del PR (fig. 77-1). La elevación del ST suele observarse en todas las derivaciones excepto en aVR, pero los cambios pueden ser más localizados en la pericarditis post-IM. Habitualmente, los cambios ECG de la pericarditis aguda evolucionan a lo largo de varios días; la resolución de la elevación del segmento ST va seguida de una inversión de la onda T diseminada, que posteriormente se normaliza. Es habitual que la pericarditis urémica no presente las típicas anomalías electrocardiográficas.

Habitualmente, los pacientes con pericarditis aguda presentan datos de inflamación sistémica, como leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y aumento de la concentración de proteína C reactiva (CRP). Es frecuente la febrícula, pero no lo es que la temperatura pase de 38 °C, y apunta a la posibilidad de que se trate de una pericarditis bacteriana.

Aproximadamente el 85% de los casos de pericarditis aguda son idiopáticos o de origen viral. Entre las causas virales están los ecovirus y los coxsackievirus del grupo B, pero la obtención de títulos virales específicos no cambia el tratamiento del paciente. Aproximadamente el 6% de los casos son de origen neoplásico, aproximadamente el 4% se deben a tuberculosis, cerca del 3% se deben a otras infecciones por bacterias u hongos y aproximadamente el 2% se deben a colagenopatías vasculares. Una evaluación dirigida (tabla 77-3) puede ayudar a identificar las diversas causas (tabla 77-4).

Habitualmente, las concentraciones de troponina están muy poco elevadas en la pericarditis aguda, y se deben a cierta afectación del epicardio por el proceso inflamatorio. La elevación de la concentración de troponina en la pericarditis aguda suele volver a la normalidad en el plazo de 1 a 2 semanas y no se asocia a un pronóstico peor. Aunque la elevación de la concentración de troponina puede dar lugar a un diagnóstico erróneo de IM con elevación del segmento ST (cap. 73), la mayoría de los pacientes con elevación de la concentración de troponina y pericarditis aguda presentan angiografías normales. Un ecocardiograma (cap. 55) puede ayudar a evitar un diagnóstico erróneo de IM. Es interesante reseñar que los pacientes con

booksmedicos.org

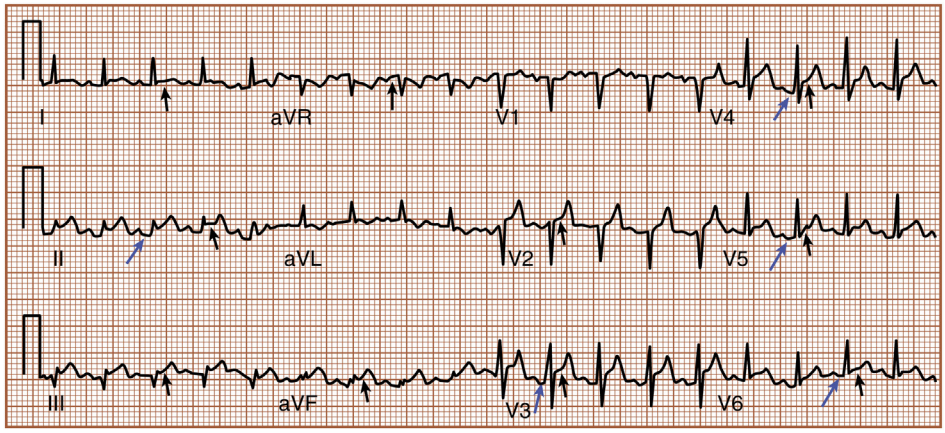

FIGURA 77-1. Electrocardiograma en el que se aprecian los datos típicos de presentación de la pericarditis aguda. Se observan una elevación difusa del ST y una depresión del PR excepto en aVR, donde hay depresión del ST y elevación del PR.

TABLA 77-3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS SELECCIONADAS EN LA PERICARDITIS AGUDA

EN TODOS LOS PACIENTES
Prueba cutánea de la tuberculina (más prueba cutánea de control para descartar la anergia)
BUN y creatinina para descartar la uremia
Velocidad de sedimentación globular
Electrocardiograma
Radiografía de tórax
Ecocardiograma
EN PACIENTES SELECCIONADOS
Resonancia magnética cardíaca
ANA y factor reumatoide para descartar el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide en pacientes con artritis aguda o con derrame pleural
TSH y T_4 para descartar el hipotiroidismo en pacientes con hallazgos clínicos indicativos de hipotiroidismo en pacientes asintomáticos con derrame pericárdico inexplicado
Prueba del VIH para descartar el sida en pacientes con factores de riesgo de enfermedad por VIH o un síndrome clínico compatible
Hemocultivos en pacientes con fiebre para descartar la endocarditis infecciosa y la bacteriemia
Pruebas serológicas de hongos en pacientes procedentes de zonas endémicas o en pacientes inmunocomprometidos
Título de ASLO en niños o adolescentes con sospecha de fiebre reumática
Prueba de anticuerpos heterófilos para descartar la mononucleosis en pacientes jóvenes o de mediana edad con un síndrome clínico compatible o con fiebre aguda, debilidad o linfoadenopatía

ANA = anticuerpo antinuclear; ASLO = antiestreptolisina O; BUN = nitrógeno ureico en sangre; sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; T_4 = tiroxina; TSH = tirotropina; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.
Modificado de Nishimura RA, Kidd KR. Recognition and management of patients with pericardial disease. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:625.

miopericarditis y concentraciones de troponina elevadas tienden a presentar menores tasas de recidiva que los que tienen pericarditis pura y concentraciones de troponina normales.[1]

El ecocardiograma puede demostrar un pequeño derrame pericárdico en presencia de pericarditis aguda, pero un ecocardiograma normal no descarta el diagnóstico de pericarditis aguda. El ecocardiograma puede resultar crucial para descartar el diagnóstico de taponamiento cardíaco (v. más adelante). Cuando el diagnóstico de pericarditis aguda no está claro, la resonancia magnética cardíaca puede demostrar una inflamación pericárdica con realce tardío en el pericardio (fig. 77-2). La pericardiocentesis diagnóstica está indicada en caso de sospecha de tuberculosis purulenta, de pericarditis maligna o de taponamiento cardíaco.



FIGURA 77-2. Resonancia magnética cardíaca con gadolinio en un paciente con pericarditis aguda que muestra realce tardío del pericardio y el epicardio.

TABLA 77-4 PRESENTACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS CAUSAS MÁS HABITUALES DE PERICARDITIS

TIPO	PATOGENIA O ETIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	COMPLICACIONES	OBSERVACIONES
Viral	Coxsackievirus del grupo B Ecovirus tipo 8 Virus de Epstein-Barr	Leucocitosis Elevación de la VSG Elevación leve de biomarcadores cardíacos	Alivio sintomático, AINE, colchicina	Taponamiento Pericarditis recidivante	Picos en primavera y otoño
Tuberculosa	*Mycobacterium tuberculosis*	Aislamiento del microorganismo en el líquido de biopsia Los granulomas no son específicos	Triple terapia antituberculosa Drenaje pericárdico seguido por pericardiectomía precoz (4-6 semanas) si aparecen signos de taponamiento o de constricción	Taponamiento Pericarditis constrictiva	1-8% de los pacientes con neumonía por tuberculosis; descartar infección por el VIH
Bacteriana	Estreptococos del grupo A *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pneumoniae*	Leucocitosis con notable desviación izquierda Líquido pericárdico purulento	Drenaje pericárdico con catéter o cirugía Antibióticos sistémicos Pericardiotomía si aparece fisiología constrictiva	Taponamiento en un tercio de los pacientes	Tasa de mortalidad muy elevada si no se detecta a tiempo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 77-4 PRESENTACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS CAUSAS MÁS HABITUALES DE PERICARDITIS *(cont.)*

TIPO	PATOGENIA O ETIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	COMPLICACIONES	OBSERVACIONES
Postinfarto de miocardio	12 h a 10 días después del infarto	Fiebre Roce pericárdico Ecocardiografía: derrame	Ácido acetilsalicílico Prednisona	Rara vez taponamiento	Más frecuente en infartos con onda Q grande Anterior > inferior
Urémica	Insuficiencia renal no tratada: 50% Diálisis crónica: 20%	Roce pericárdico: 90%	Diálisis intensiva Indometacina: probablemente ineficaz Drenaje con catéter Drenaje quirúrgico	Taponamiento Inestabilidad hemodinámica en diálisis	Evitar AINE Aproximadamente el 50% responden a la diálisis intensiva
Neoplásica	Por orden de frecuencia: cáncer de pulmón, cáncer de mama, leucemia y linfoma, otros	Dolor torácico, disnea Ecocardiografía: derrame TC, RM: tumor, metástasis en el pericardio Citología del líquido positiva en el 85% de los casos	Drenaje con catéter Pericardiectomía subxifoidea Quimioterapia dirigida a la neoplasia maligna subyacente	Taponamiento Constricción	

AINE = antiinflamatorios no esteroideos; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; VSG = velocidad de sedimentación globular.
Modificado de Malik F, Foster E. Pericardial disease. In: Wachter RM, Goldman L, Hollander H, eds. *Hospital Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:449.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes muy graves y con fiebre deben ingresar en un hospital, al igual que los pacientes con sospecha de IM agudo (cap. 73), derrames abundantes, indicios de compromiso hemodinámico inminente o una causa distinta de la pericarditis viral o idiopática, por el riesgo de que se acumule rápidamente un derrame y ocasione un taponamiento. A los pacientes que no presentan derrame suele ser posible controlarlos en régimen ambulatorio (fig. 77-3).

Si la pericarditis aguda es una manifestación de una enfermedad subyacente, suele responder al tratamiento de la enfermedad primaria. La mayor parte de los casos de pericarditis idiopática o viral son autolimitados y responden al tratamiento con ácido acetilsalicílico (650 mg cada 6 h) o con otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) como el ibuprofeno (300 a 800 mg cada 6 a 8 h). La dosis de AINE se reducirá gradualmente cuando se hayan resuelto los síntomas y cualquier derrame pericárdico, pero la medicación se seguirá tomando durante al menos 3 o 4 semanas para reducir al mínimo el riesgo de pericarditis recidivante.

Además, la colchicina (0,6-1,2 mg/día durante 3 meses) se administra a todos los pacientes con pericarditis aguda, para reducir la tasa de síntomas persistentes a las 72 h y la probabilidad de pericarditis recidivante a 18 meses del 55 al 24%, y para disminuir la tasa de hospitalización subsiguiente.[A1,A2] El principal efecto secundario de la colchicina es la diarrea. En pacientes de menos de 70 kg o con efectos secundarios con dosis altas, se aplican dosis bajas de colchicina. La colchicina debe evitarse en pacientes con función renal o hepática anómala y en los que reciben tratamiento con antibióticos macrólidos, que alteran su metabolismo.

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones, como el omeprazol (20 mg/día), para mejorar la tolerabilidad gástrica de los AINE. Deben evitarse la warfarina y la heparina para reducir al mínimo el riesgo de hemopericardio, pero puede ser necesario anticoagular si el paciente presenta fibrilación auricular o si es portador de una válvula cardíaca protésica. Es prudente evitar el ejercicio hasta después de que el dolor torácico haya desaparecido por completo. Si reaparece la pericarditis, el paciente puede volver a recibir colchicina y ketorolaco (20 mg) por vía intravenosa, y pasar luego a un AINE y colchicina por vía oral durante 3 meses como mínimo.

Aunque la pericarditis aguda suele responder de forma espectacular a los corticoides sistémicos, estudios observacionales indican que el uso de esteroides aumenta la probabilidad de recidiva en pacientes tratados con colchicina. Excepto si se ha de tratar una enfermedad inflamatoria subyacente, se hará todo lo posible por evitar el uso de esteroides, reservándolos en dosis bajas para los pacientes que no toleran el ácido acetilsalicílico ni otros AINE o cuya recidiva no responda a la colchicina ni a los AINE intravenosos. Si se utilizan esteroides, parece que la prednisona en dosis bajas (0,2-0,5 mg/kg) es tan eficaz como en dosis mayores, y es menos probable que se asocie a recidiva. Los esteroides se deben mantener durante 1 mes como mínimo antes de reducir la dosis gradualmente, para lo cual puede tomarse como referencia la recuperación del intervalo normal de concentración de CRP.

No se recomienda la pericardiocentesis salvo que exista la sospecha clínica de pericarditis purulenta o tuberculosa, o que el paciente no responda a 2-3 semanas de tratamiento con AINE.

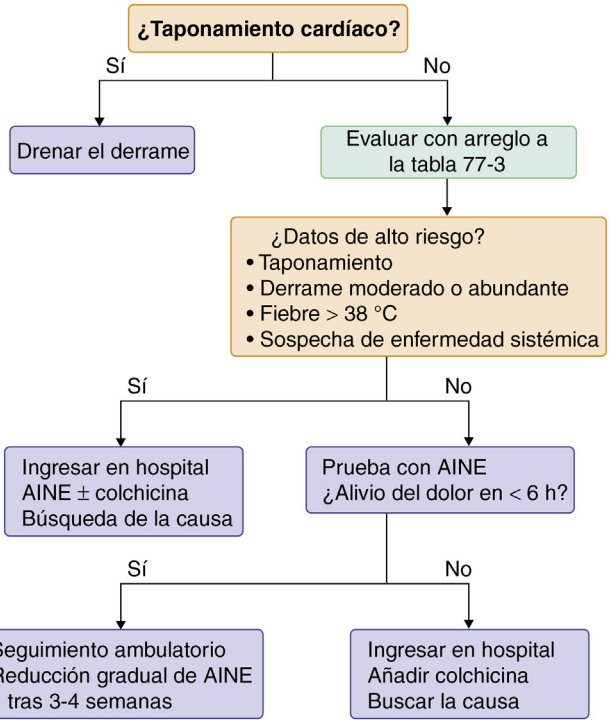

FIGURA 77-3. Tratamiento inicial de los pacientes con pericarditis. AINE = antiinflamatorios no esteroideos.

PRONÓSTICO

La evolución de la pericarditis viral e idiopática suele ser autolimitada, y la mayoría de los pacientes se recuperan por completo.[2] Pero aproximadamente el 25% de los pacientes presentan pericarditis recidivante semanas a meses después, debido probablemente a un respuesta inmunitaria, y algunos pacientes pueden presentar múltiples episodios debilitantes. En pacientes con pericarditis aguda acompañada de miocarditis, evidenciada por mayores concentraciones séricas de troponina, las recidivas se aproximan al 10%. La pericarditis recidivante es más frecuente en pacientes tratados con esteroides para el episodio agudo, especialmente cuando se reduce la dosis de esteroides con rapidez. En estos pacientes el tratamiento prolongado con AINE en dosis elevadas (p. ej., ibuprofeno 300 a 600 mg tres veces al día) más colchicina (0,5-0,6 mg dos veces al día, bajando a una vez al día al cabo de 3-6 meses) es eficaz.[A3] En pacientes que no toleran la colchicina o que presentan episodios recidivantes a pesar del tratamiento con colchicina y AINE en dosis elevadas (p. ej., indometacina 50 mg tres veces al día o ibuprofeno 800 mg cuatro veces al día) se suelen recomendar los esteroides orales (p. ej., prednisona 0,2-0,5 mg/kg/día durante 2 a 4 semanas, reduciendo la dosis lentamente a lo largo de varios meses). En pacientes con pericarditis recidivante resistente puede considerarse la pericardiectomía quirúrgica.[3] Los pacientes con pericarditis tuberculosa o purulenta, o con episodios recidivantes de pericarditis, presentan mayor riesgo de progresión a pericarditis constrictiva (v. más adelante).

DERRAME Y TAPONAMIENTO CARDÍACOS

EPIDEMIOLOGÍA

Cualquier enfermedad que cause pericarditis aguda (v. tabla 77-1) puede producir derrame pericárdico, pero la mayor parte de los casos se deben a trastornos distintos

booksmedicos.org

TABLA 77-5 CAUSAS DE DERRAMES ASINTOMÁTICOS DE TAMAÑO DE MODERADO A GRANDE

CAUSA	CASOS (%)
Idiopática o viral	37
Neoplásica	19
Yatrógena o traumática	13
Tuberculosa o purulenta	6
Infarto de miocardio agudo	6
Colagenopatía vascular	4
Insuficiencia cardíaca	4
Uremia	4
Inducida por radiación	2
Disección aórtica	2
Hipotiroidismo	1
Otra	2

Modificado de Nishimura RA, Kidd KR. Recognition and management of patients with pericardial disease. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:625.

de la pericarditis viral o idiopática (tabla 77-5). Por ejemplo, se produce taponamiento en aproximadamente el 10-15% de los pacientes con pericarditis idiopática, pero en más del 50% de los pacientes con pericarditis maligna, tuberculosa o purulenta. Es frecuente que la tuberculosis y las neoplasias se asocien a derrames serosanguinolentos, pero estos derrames también pueden observarse con la pericarditis idiopática o viral normal, con la uremia y tras la irradiación del mediastino. Se observa hemopericardio sobre todo por traumatismos, rotura cardíaca tras un IM, rotura de una coronaria intramiocárdica o epicárdica al manipular un catéter, disección de aorta con rotura en el espacio pericárdico o hemorragia primaria en pacientes tratados con anticoagulantes, a menudo después de una cirugía valvular. El quilopericardio es infrecuente y se debe al escape o la lesión del conducto torácico.

BIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, en el espacio entre el pericardio parietal y el visceral solo cabe una pequeña cantidad de líquido antes de que aparezca el taponamiento. Las consecuencias clínicas de un derrame pericárdico dependen de la velocidad a la que se acumula. Si es rápido, como en el hemopericardio causado por un traumatismo o una disección aórtica, puede haber fisiología de taponamiento con solo 100-200 ml de líquido. Por eso no sorprende que la perforación cardíaca produzca un taponamiento rápidamente. Pero si el derrame se produce más lentamente, como es habitual en la uremia y el hipotiroidismo, puede que el pericardio se distienda gradualmente, con derrames asintomáticos o apenas sintomáticos de 1.500 ml o más.

Se observa fisiología de taponamiento cuando el líquido acumulado en el espacio pericárdico es suficiente para comprimir el corazón, alterando el llenado cardíaco. El aumento de la presión pericárdica que se observa en el taponamiento cardíaco acentúa la interdependencia entre las cámaras cardíacas, porque el volumen cardíaco total se ve limitado por el derrame pericárdico. Con la inspiración normal aumenta el llenado del ventrículo derecho, el tabique interventricular se desplaza hacia el ventrículo izquierdo y disminuyen el llenado del ventrículo izquierdo y el volumen de latido resultante. Debido a las menores presiones del ventrículo derecho, este es muy vulnerable a la compresión por un derrame pericárdico, y la anomalía del llenado del ventrículo derecho es el primer signo de un derrame pericárdico significativo desde el punto de vista hemodinámico. En el taponamiento, el llenado del corazón izquierdo se produce principalmente en la espiración, en la que el llenado del corazón derecho es menor. El pequeño aumento respiratorio normal del volumen ventricular derecho, con una disminución simultánea del volumen latido del ventrículo izquierdo y de la presión arterial sistólica, se acentúa notablemente en el taponamiento cardíaco, y da lugar al hallazgo clínico que se conoce como «pulso paradójico». Un pulso paradójico reducido (< 10 mmHg), correspondiente a una disminución de la presión arterial sistémica en la inspiración, es normal y se asocia a confinamiento de los ventrículos en el pericardio y al hecho de que comparten tabique. En el taponamiento cardíaco, este fenómeno se exagera, y la presión arterial sistémica cae más de 10 mmHg en inspiración. Hay pulso paradójico en el shock hipovolémico, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el broncoespasmo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un derrame de acúmulo lento y aislado suele ser completamente asintomático. La exploración física puede ser normal, pero los ruidos cardíacos pueden estar amortiguados. El diagnóstico suele proceder de una radiografía de tórax en la que se aprecia cardiomegalia con un corazón con silueta redondeada (fig. 77-4; v. también fig. 56-5) o de un ecocardiograma, una tomografía computarizada (TC) o una RM obtenidas por otra indicación. Los pacientes con hipotiroidismo, uremia o colagenopatía vascular pueden presentar derrames asintomáticos que se descubren en el transcurso de estudios sistemáticos.

Los pacientes con taponamiento inminente o precoz suelen presentar ansiedad y taquicardia, y pueden quejarse de disnea, ortopnea y dolor torácico. El aumento de la presión venosa se manifiesta con distensión yugular venosa. El seno x (durante la sístole ventricular) suele ser la onda venosa yugular dominante, con un seno y pequeño o nulo (protodiastólico) (cap. 51). Los ruidos cardíacos suelen ser suaves o estar amortiguados, especialmente si hay un derrame pericárdico cuantioso. En el taponamiento de rápida aparición, especialmente en el de tipo hemorrágico, puede que no se distiendan las venas yugulares porque no ha dado tiempo a que se produzca un aumento compensador de la presión venosa. Este taponamiento de «baja presión» también puede observarse en la pericarditis urémica en pacientes hipovolémicos. El paciente puede presentar signos de insuficiencia cardíaca izquierda, con edema periférico, dolor en el hipocondrio derecho causado por congestión hepática o anomalías en las enzimas hepáticas y de la concentración sérica de bilirrubina.

Lo que distingue al taponamiento cardíaco es el pulso paradójico, que se define por una reducción de la presión arterial sistólica de más de 10 mmHg en la inspiración. Cuando es intenso, el pulso paradójico puede ser tal que el pulso braquial o radial no pueda palparse en la inspiración. También puede haber pulso paradójico en caso de grandes variaciones de la presión intratorácica, de embolia pulmonar (cap. 98) o de shock hipovolémico (cap. 106). Puede ser difícil reconocer el pulso paradójico en caso de shock grave.

DIAGNÓSTICO

El taponamiento cardíaco, que es una causa tratable de shock (cap. 107), puede matar rápidamente si no se detecta. Por eso el taponamiento cardíaco debe formar parte del diagnóstico diferencial de cualquier paciente con shock o con disociación electromecánica.

Se suele sospechar taponamiento cardíaco por la distensión venosa yugular, la taquicardia sinusal con hipotensión, la escasa presión del pulso, el pulso paradójico amplio (> 10 mmHg) y los ruidos cardíacos distantes. El pulso paradójico puede ser evidente a la palpación; se mide con mayor precisión con un esfigmomanómetro con inspiración lenta.

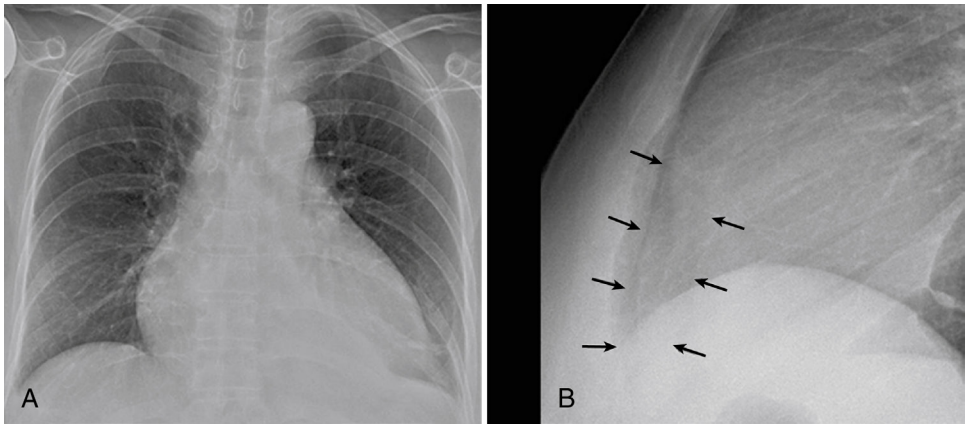

FIGURA 77-4. Radiografías de tórax en un paciente con un gran derrame pericárdico. En la proyección posteroanterior (A) se aprecia que la silueta cardíaca está aumentada de tamaño, con una configuración en «bolsa de agua». En la proyección lateral (B) se aprecia una separación entre las bandas de grasa pericárdica y epicárdica *(flechas)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

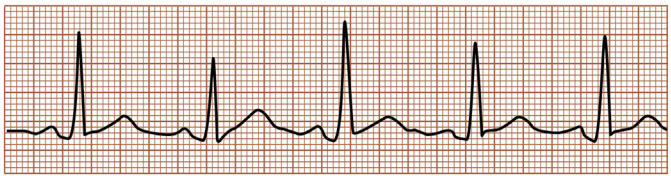

FIGURA 77-5. Alternancia eléctrica. Tira de ritmo en la derivación V_5 de un paciente con un gran derrame pericárdico y fisiología de taponamiento. Obsérvense el voltaje relativamente bajo y la alternancia eléctrica.

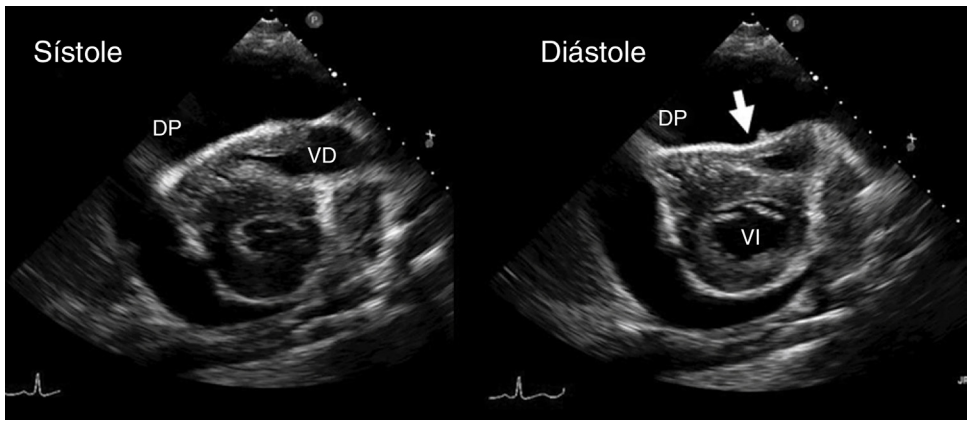

FIGURA 77-6. Ecocardiograma bidimensional de un paciente con taponamiento cardíaco. Se observa un gran derrame pericárdico (DP) en el espacio sin eco que rodea a los ventrículos izquierdo (VI) y derecho (VD). En diástole se aprecia el colapso del ventrículo derecho *(flecha)*.

Muchas veces se observa en el ECG un voltaje bajo, y en ocasiones alternancia eléctrica (fig. 77-5) cuando el corazón se balancea rodeado por un derrame pericárdico abundante. En la radiografía de tórax se observa una silueta cardíaca dilatada y redondeada (v. fig. 56-5 y fig. 77-4) sin congestión venosa pulmonar.

En pacientes en los que se sospeche de este trastorno debe obtenerse inmediatamente un ecocardiograma, que es la prueba diagnóstica clave en el taponamiento cardíaco. El ecocardiograma permite apreciar los derrames pericárdicos como un espacio libre de ecos en torno al corazón (fig. 77-6), demuestra la presencia del derrame pericárdico y su cuantía, y refleja sus consecuencias hemodinámicas. La vena cava inferior aparece dilatada casi siempre, el colapso de la aurícula y el ventrículo derechos indica que hay compresión cardíaca, y el aumento de la variación respiratoria del llenado ventricular es una manifestación del aumento de la interdependencia ventricular. El colapso ventricular derecho es más específico de taponamiento que el colapso de la aurícula derecha, pero puede que las cámaras derechas no se colapsen si el taponamiento se produce en pacientes con hipertensión pulmonar. El taponamiento cardíaco puede deberse a un derrame pericárdico loculado tras una intervención quirúrgica o un traumatismo cardíacos. Puede que un derrame loculado no se aprecie en la ecocardiografía transtorácica, pero la ecocardiografía transesofágica y la TC o la RM torácica delimitan los derrames pericárdicos loculados.

En el estudio con Doppler, la velocidad del flujo de entrada a través de la válvula mitral (especialmente la velocidad protodiastólica temprana, designada como velocidad E) suele aumentar con la espiración y disminuir con la inspiración; lo contrario ocurre con la velocidad de entrada a través de la tricúspide. Los hallazgos del Doppler en caso de taponamiento, que son más sensibles que los de la ecocardiografía en dos dimensiones, consisten en el aumento de la variación respiratoria de las velocidades E de entrada a través de las válvulas mitral y tricúspide en función de la interdependencia ventricular. Estas variaciones pueden observarse aun antes que el compromiso hemodinámico franco debido al derrame pericárdico. Aunque la ecocardiografía Doppler aporta información importante, hay que hacer hincapié en que, en última instancia, el taponamiento cardíaco es un diagnóstico clínico.

El estudio habitual debe incluir una evaluación de la función renal, la medición de la concentración de tirotropina, un hemograma completo con fórmula, un recuento de plaquetas, la medición de los parámetros de la coagulación y una prueba de la tuberculina. El cromoglicato, la isoniacida, la fenitoína, la hidralacina, la procainamida, la reserpina y otros son fármacos habituales que pueden producir un derrame pericárdico. Está indicado hacer hemocultivos si se sospecha una causa infecciosa. Los niveles del complemento, los anticuerpos antinucleares y la VSG pueden apuntar a un lupus eritematoso sistémico (cap. 266), que rara vez se presenta inicialmente como un derrame pericárdico aislado.

PRONÓSTICO

Un derrame pericárdico puede reaparecer o persistir. Los síntomas suelen ser pérdida de peso, cansancio, disnea de esfuerzo y los síntomas que se asocien a la causa concreta. El tratamiento de los derrames idiopáticos crónicos o recidivantes es similar al

TRATAMIENTO

Tto

Derrame pericárdico sin taponamiento

La pericarditis aguda suele acompañarse de un pequeño derrame pericárdico que no produce taponamiento. Si no hay compromiso hemodinámico y el diagnóstico puede obtenerse por otros medios, no es necesario hacer una pericardiocentesis (fig. 77-7). Puede que derrames pericárdicos pequeños estén relacionados con enfermedades sistémicas subyacentes como el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), la amiloidosis cardíaca (cap. 188), la esclerodermia (cap. 267), el hipotiroidismo (cap. 226) o el sida, por lo que es importante tener en cuenta las enfermedades asociadas y tratarlas. El derrame pericárdico quiloso, que suele estar relacionado con la obstrucción del conducto torácico, puede precisar una intervención quirúrgica.

En caso de sospecha de derrame pericárdico, la prueba de elección inicial es la ecocardiografía transtorácica, aunque los derrames loculados pueden identificarse mejor por TC o RM. Si se observa un derrame pericárdico ecolucente pequeño (0,5 a 1 cm) u «organizado», se recomienda obtener un ecocardiograma

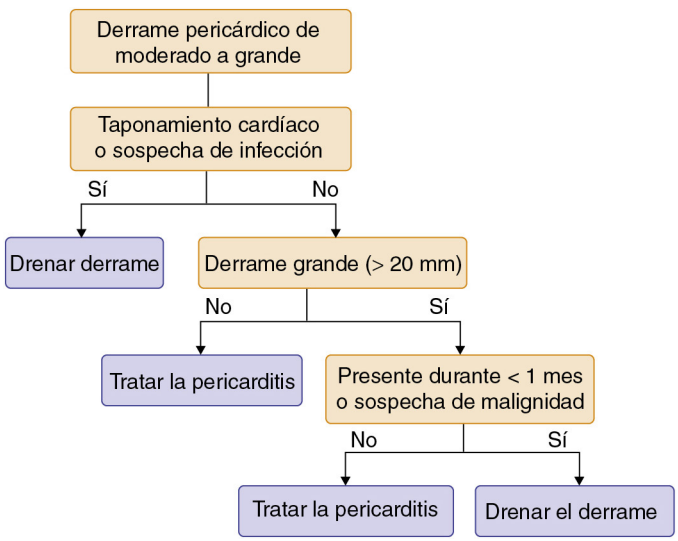

FIGURA 77-7. Algoritmo para el tratamiento de pacientes con derrame pericárdico de tamaño de moderado a grande. (Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation.* 2006;113:1622-1632.)

booksmedicos.org

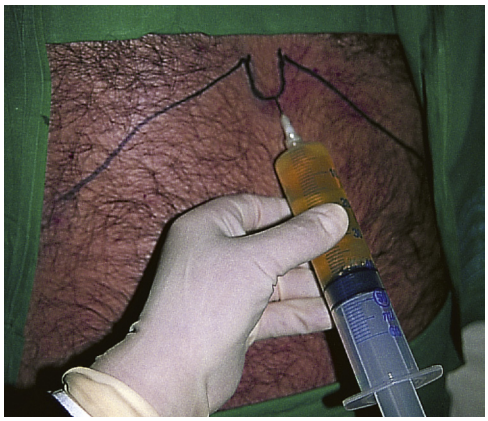

FIGURA 77-8. Está indicado aspirar el líquido pericárdico en caso de taponamiento cardíaco o para obtener líquido con fines diagnósticos. Se inserta una aguja de poro ancho en el epigastrio, por debajo de la apófisis xifoides, y se introduce en dirección al tercio medio de la clavícula derecha. También se puede entrar en dirección hacia la punta del VI. La intervención debe hacerse con orientación ecocardiográfica, pero quizá pueda prescindirse de ella si la situación es muy urgente. Las complicaciones son la punción del corazón, las arritmias, reacciones vasovagales y el neumotórax. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

de seguimiento en el plazo de 1 a 2 semanas, o antes si el paciente empeora. Si el derrame se ha reducido, no se precisan más ecocardiogramas a menos que la situación clínica del paciente varíe.

En caso de derrames moderados (de 1 a 2 cm) o grandes (> 2 cm) en pacientes hemodinámicamente estables y en quienes no hay sospecha de taponamiento, se debe obtener un ecocardiograma de seguimiento al cabo de 7 días y posteriormente una vez al mes hasta que el derrame sea mínimo.[4] Si se sospecha una causa bacteriana o maligna de la pericarditis, debe hacerse una pericardiocentesis diagnóstica de inmediato, aun en ausencia de inestabilidad clínica o de indicios de taponamiento; la mejor forma de diagnosticar la pericarditis tuberculosa es una biopsia pericárdica. Se suspenderá la anticoagulación con heparina o warfarina, salvo que el paciente lleve una válvula cardíaca mecánica o presente fibrilación auricular.

En caso de hipotiroidismo (cap. 226), el derrame y la miocardiopatía coexistente responden al tratamiento hormonal, aunque a veces tardan varios meses. Los derrames pericárdicos urémicos suelen responder al inicio de la diálisis o a la intensificación de la misma (cap. 131).

Taponamiento cardíaco

El tratamiento del taponamiento cardíaco consiste en el drenaje urgente del derrame pericárdico, especialmente si existe compromiso hemodinámico. La infusión de volumen puede suponer un beneficio transitorio si el paciente está hipovolémico (taponamiento cardíaco hipovolémico), pero los fármacos inótropos suelen ser ineficaces porque ya se ha instaurado una intensa estimulación adrenérgica endógena. Puede que, al principio, la respiración mecánica produzca una reducción repentina de presión arterial en el paciente con taponamiento, debido a que la presión intratorácica positiva altera el llenado cardíaco.

Está indicada la pericardiocentesis percutánea guiada por ecocardiografía a la cabecera del enfermo a cargo de técnicos con experiencia (fig. 77-8) si el paciente se encuentra en circunstancias desesperadas y se observa al menos 1 cm de líquido por delante de la porción media de la pared libre del ventrículo derecho durante toda la diástole. El punto de entrada ideal (que suele ser la punta) se define en la ecocardiografía como la distancia mínima entre la piel y el líquido pericárdico, sin estructuras interpuestas. Se entra en el espacio pericárdico con una aguja y se drena con un catéter. Debe extraerse la máxima cantidad de líquido que sea posible. El líquido pericárdico debe analizarse para conocer su pH, su concentración de glucosa, de lactato deshidrogenasa y de proteínas, recuento celular, citología y tinción y cultivo para detectar bacterias, hongos y tuberculosis. El drenaje continuo del líquido pericárdico mediante un catéter fijo reduce al mínimo el riesgo de recidiva del derrame. En caso de derrames hemodinámicamente significativos de menos de 1 cm, de derrames organizados o loculados, se aconseja hacer una mediastinoscopia por minitoracotomía y crear una ventana pericárdica.

Quizá el drenaje quirúrgico sea el tratamiento preferido si se precisa tejido pericárdico para el diagnóstico, o en caso de derrames recidivantes o de pericarditis bacteriana. Los derrames pericárdicos malignos recurren con frecuencia y, al igual que otros derrames pericárdicos recidivantes, pueden precisar de la creación quirúrgica de una ventana pericárdica que permita al derrame drenar al espacio pleural, impidiendo que se repita el taponamiento cardíaco. Una alternativa atractiva para estos pacientes, especialmente si el pronóstico global es malo por el trastorno maligno, es la creación percutánea de una ventana pericárdica mediante dilatación con balón. La mejor forma de tratar los derrames pericárdicos relacionados con traumatismo cardíaco o con disección aórtica es la cirugía de urgencia.

tratamiento de la pericarditis recidivante. Si el tratamiento médico no es satisfactorio, está indicado crear una ventana pericárdica.

Un derrame idiopático asintomático y abundante que persiste 6 meses o más puede producir taponamiento hasta en el 30% de los pacientes en el seguimiento a largo plazo; a veces, la pericardiocentesis diagnóstica detecta una causa neoplásica o tuberculosa. La pericardiocentesis con drenaje prolongado resuelve muchos derrames pericárdicos crónicos profusos, pero a menudo puede ser necesario realizar una pericardiectomía. El pronóstico a largo plazo depende de la causa del derrame. Con el taponamiento cardíaco, la tasa de mortalidad en el hospital es inferior al 10%, pero la tasa de mortalidad ulterior es del 75% aproximadamente si el derrame es de origen maligno y solo del 3-5% al año si es por otras causas.

CONSTRICCIÓN PERICÁRDICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La constricción pericárdica, que suele ser el resultado de una inflamación pericárdica de larga duración, se produce cuando un pericardio con cicatrices, engrosado o calcificado altera el llenado cardíaco y limita el volumen cardíaco total. En el mundo desarrollado, las causas más frecuentes son la cirugía previa, la pericarditis crónica idiopática o viral y la radiación del mediastino. Puede haber constricción semanas a meses después de una intervención quirúrgica en el corazón y decenios después de la irradiación de la pared torácica. En los países en vías de desarrollo, la pericarditis tuberculosa es la causa más habitual de pericarditis constrictiva. Otras causas menos habituales son los trastornos malignos, especialmente el cáncer de pulmón, el cáncer de mama o el linfoma; la histoplasmosis; la artritis reumatoide, y la uremia. Pero en muchos casos no es posible identificar una causa concreta.

Con la constricción crónica, el pericardio puede aumentar de grosor (normal ≤ 2 mm), calcificarse y adherirse al epicardio. En la constricción subaguda puede que el pericardio apenas se engrose y que esté poco calcificado. Las cicatrices fibrosas y las adherencias entre ambas capas del pericardio obliteran la cavidad pericárdica. Los ventrículos no pueden llenarse por las limitaciones físicas que impone un pericardio engrosado, rígido y en ocasiones calcificado. La característica fisiopatológica de la constricción del pericardio es el aumento de la dependencia interventricular y de la diferencia del llenado ventricular con la respiración.

Aunque tanto el taponamiento cardíaco como la constricción pericárdica alteran el llenado diastólico ventricular y elevan la presión venosa, la alteración del llenado ventricular de la constricción es mínima en protodiástole hasta que el volumen cardíaco alcanza el límite anatómico que fija el pericardio no distensible, momento en el que la presión diastólica sube de repente y permanece elevada hasta el inicio de la sístole. Este prominente descenso y con elevación sostenida de la presión ventricular, que se ha denominado signo «de la raíz cuadrada» (fig. 77-9), distingue la constricción del taponamiento, en el que no hay descenso y. El volumen sistólico y el gasto cardíaco se reducen por la alteración del llenado, pero la función sistólica intrínseca de los ventrículos puede ser normal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente, los pacientes con constricción pericárdica presentan manifestaciones de elevación de las presiones venosas sistémicas y bajo gasto cardíaco. Como quiera que todas las presiones cardíacas se igualan (incluidas las presiones en las aurículas derecha e izquierda), la congestión sistémica es mucho más notable que la pulmonar. Es habitual que los pacientes presenten una notable distensión venosa yugular, congestión hepática, ascitis y edema periférico, pero los pulmones siguen viéndose claros. La reducción del gasto cardíaco suele ponerse de manifiesto por intolerancia al

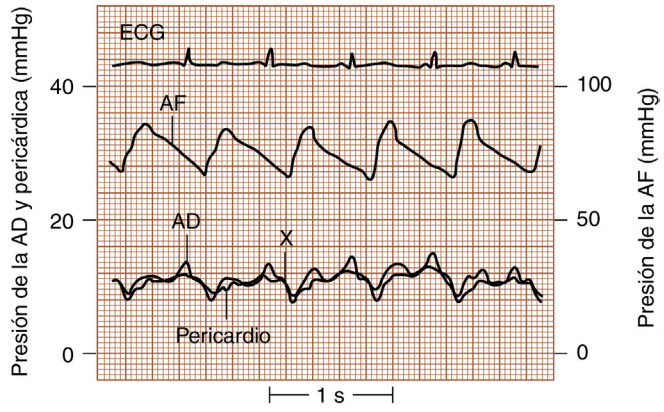

FIGURA 77-9. Registro de presión en la aurícula derecha (AD) de un paciente con pericarditis constrictiva. Obsérvense la elevación de la presión y el prominente seno y, que corresponde a un vaciado rápido de la aurícula derecha al principio de la diástole. AF = arteria femoral; ECG = electrocardiograma. (Tomado de Lorell BH. Profiles in constriction, restriction and tamponade. In: Baim DS, Grossman W, eds. *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention.* 6th ed. Philadelphia: Williams Wilkins; 2000: 832.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

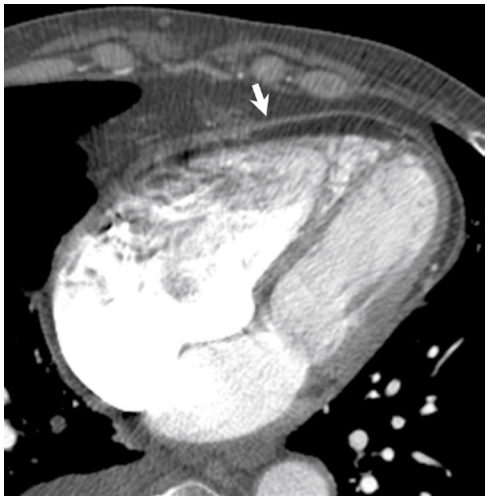

FIGURA 77-10. La tomografía computarizada de un paciente con pericarditis constrictiva muestra un pericardio engrosado *(flecha)*.

ejercicio, y puede progresar a caquexia cardíaca con emaciación muscular. En la constricción pericárdica de larga duración, los derrames pleurales, la ascitis y la disfunción hepática pueden ser datos clínicos prominentes. Los pacientes con constricción pericárdica tienen muchas más probabilidades de presentar derrames pleurales izquierdos o bilaterales que derechos. Como quiera que la ascitis y las alteraciones de las enzimas hepáticas son llamativas, puede que se estudie a los pacientes sospechando una enfermedad hepática antes de pensar en una pericarditis constrictiva.

Las venas yugulares aparecen distendidas con descensos x e y prominentes. Puede que la normal disminución inspiratoria de la distensión venosa yugular sea sustituida por una elevación de la presión venosa (signo de Kussmaul). El clásico hallazgo auscultatorio de la constricción pericárdica es el *knock* pericárdico (cap. 51), un sonido agudo al principio de la diástole, que corresponde al cese repentino del llenado ventricular diastólico rápido, coincidiendo con el nadir del descenso y.

DIAGNÓSTICO

Hay que pensar en constricción pericárdica ante todo paciente que presente congestión venosa sistémica no explicada. La calcificación pericárdica, que se aprecia mejor en la radiografía de tórax simple lateral, es un hallazgo clásico, pero se encuentra solo en el 25% de los pacientes con pericarditis constrictiva, sobre todo en los casos de larga duración. De forma parecida, la mayoría de los pacientes con constricción pericárdica presentan un pericardio engrosado (> 2 mm) que puede verse por ecocardiografía, TC y RM (fig. 77-10). Pero es importante darse cuenta de que puede haber constricción pericárdica sin calcificación pericárdica y que, en aproximadamente el 20% de los pacientes, no se encuentra engrosamiento pericárdico evidente.

La ecocardiografía transesofágica Doppler puede poner de manifiesto engrosamiento y calcificación del pericardio, pero quizá no se aprecie engrosamiento pericárdico en una ecocardiografía transtorácica. La ecocardiografía también permite distinguir la constricción pericárdica de la insuficiencia cardíaca derecha causada por valvulopatía tricuspídea y/o hipertensión pulmonar asociada.

Diagnóstico diferencial

La distinción más difícil de establecer es entre la constricción pericárdica y la miocardiopatía restrictiva (cap. 60), cuyas manifestaciones clínicas pueden ser muy similares a las de la constricción (tabla 77-6). La ecocardiografía Doppler es el método más utilizado para distinguir la constricción de la restricción.[5] Los pacientes con constricción pericárdica suelen presentar una pronunciada variación respiratoria (> 25%) de la velocidad E de flujo de entrada mitral, cosa que no se observa en la miocardiopatía restrictiva. En algunos pacientes con constricción pericárdica y notable elevación de las presiones venosas, puede que la variación respiratoria solo se observe en la prueba de inclinación con mesa basculante. La velocidad anular mitral septal diastólica precoz (e') medida por Doppler tisular está casi siempre reducida en pacientes con restricción miocárdica, mientras que en pacientes con constricción pericárdica permanece normal o aumentada. Además, la e' lateral, mayor que la velocidad e' septal o medial en la miocardiopatía normal y restrictiva, es menor que la e' septal en la mayoría de los pacientes con pericarditis constrictiva. Una inversión diastólica prominente de la velocidad del flujo en la vena hepática durante la espiración es característica de la constricción, mientras que la inversión de la velocidad diastólica del flujo se observa en inspiración en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha por otras causas. Los pacientes con constricción pericárdica suelen presentar mínima elevación del péptido natriurético de tipo B (BNP) (< 200 pg/ml), pero su concentración está notablemente elevada (< 600 pg/ml) en la miocardiopatía restrictiva.

TABLA 77-6 DIFERENCIAS ENTRE LA CONSTRICCIÓN PERICÁRDICA Y LA MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

HALLAZGOS	CONSTRICCIÓN PERICÁRDICA	MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA
EXPLORACIÓN FÍSICA		
Congestión pulmonar	Habitualmente ausente	Habitualmente presente
Ruido diastólico precoz	*Knock* pericárdico	S_3 (tono bajo)
ECO/DOPPLER		
Variación respiratoria en la onda E (%)	> 25	< 20
Velocidad protodiastólica en el anillo mitral (cm/s)	> 7	< 7
TC/RM		
Grosor pericárdico	> 2 mm (pero < 2 mm en el 20%)	< 2 mm
BIOMARCADOR		
Péptido natriurético de tipo B (pg/ml)	< 200	> 600 pg/ml
HEMODINÁMICA		
Presión sistólica de la AP (mmHg)	< 60	> 60 mmHg
PCP-presión diastólica del VI	Variación respiratoria con reducción en inspiración	Sin variación
Variación respiratoria en la presión sistólica máxima VD/VI	Discordante	Concordante

AP = arteria pulmonar; PCP = presión de enclavamiento capilar pulmonar; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo. Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation*. 2006;113:1622-1632.

Si la evaluación no invasiva no permite hacer un diagnóstico definitivo, la constricción se puede confirmar por cateterismo cardíaco. Los tradicionales hallazgos hemodinámicos invasivos de igualación de las presiones telediastólicas en los ventrículos derecho e izquierdo y de signo de la raíz cuadrada de la presión diastólica del ventrículo izquierdo no permiten distinguir de forma fiable la constricción de la miocardiopatía restrictiva. Para obtener datos hemodinámicos invasivos más específicos de la constricción y la restricción hay que medir la variación respiratoria del llenado ventricular; la medición simultánea de las presiones ventriculares izquierda y derecha demuestra cambios discordantes en sus presiones sistólicas con la respiración en la pericarditis constrictiva. Por otro lado, la dirección de estas presiones es concordante (los lados derecho e izquierdo aumentan con la espiración y disminuyen con la inspiración) en la miocardiopatía restrictiva.

En todos los pacientes con constricción pericárdica documentada pero no explicada debe evaluarse una posible tuberculosis.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

En algunos pacientes con constricción pericárdica de menos de 3 meses de duración, los síntomas y la constricción pueden resolverse en varias semanas con tratamiento médico a base de AINE (p. ej., ibuprofeno 300 a 800 mg cada 6-8 h), colchicina (0,6 mg una o dos veces al día) y el uso cuidadoso de diuréticos. Si el paciente presenta grave afectación hemodinámica, el tratamiento con esteroides (p. ej., 0,5-1 mg/kg hasta un máximo de 60 mg reducidos gradualmente durante 3 meses, según la respuesta clínica y la normalización de la CRP, puede ser muy eficaz.[6] Los casos de constricción que responde al tratamiento médico suelen presentar biomarcadores inflamatorios (VSG y CRP) elevados e intensa inflamación del pericardio en la RM cardíaca.[7] Para la constricción pericárdica más crónica o los casos que no respondan al tratamiento médico, el tratamiento definitivo es la decorticación pericárdica quirúrgica, con una amplia resección del pericardio visceral y parietal. Esta operación es compleja y tiene un riesgo importante (mortalidad ≈10% hasta en los centros con más experiencia).[8] En muchos pacientes, la cirugía no restaura inmediatamente la función cardíaca normal; pueden pasar semanas hasta que el pericardio constrictivo vuelva a la normalidad. En pacientes con constricción y alta sospecha de tuberculosis puede ser necesario el tratamiento empírico de la tuberculosis (cap. 324), aun sin un diagnóstico definitivo.

Pericarditis efusivo-constrictiva

En algunos pacientes (< 10%) que presentan taponamiento cardíaco, la elevación de la presión en la aurícula derecha y la distensión venosa yugular no se resuelven después de extraer el líquido pericárdico. En estos pacientes, la pericardiocentesis

booksmedicos.org

convierte la hemodinámica típica del taponamiento en la de la constricción. Así, la restricción del llenado cardíaco se debe no solo al derrame pericárdico, sino también a la constricción pericárdica, que afecta principalmente al pericardio visceral. Lo más probable es que la pericarditis efusivo-constrictiva[9] represente una transición de la pericarditis aguda con derrame pericárdico a la constricción pericárdica. A menudo los síntomas desaparecen al cabo de varias semanas de tratamiento con un AINE (p. ej., ibuprofeno 300-800 mg cada 6-8 h).

FORMAS ESPECÍFICAS DE ENFERMEDAD PERICÁRDICA

Síndrome poscardiotomía

El síndrome poscardiotomía es una pericarditis aguda que se produce de semanas a meses después de una intervención a corazón abierto. Los pacientes presentan los síntomas típicos de la pericarditis aguda, que se asocia a anticuerpos antimiocardio. Se observa un cuadro clínico similar con el síndrome posperfusión causado por el citomegalovirus (CMV) (cap. 376) en pacientes previamente no infectados que se ven expuestos a sangre CMV-positiva durante la derivación cardiopulmonar o por transfusiones. Es frecuente observar linfocitos atípicos y elevación de las enzimas hepáticas. El tratamiento del síndrome poscardiotomía es similar al de la pericarditis aguda. Un mes de tratamiento con colchicina (0,5 mg dos veces al día para pacientes de 70 kg o más; la mitad para pacientes de menor peso o con efectos secundarios) se inició 48-72 h antes de que la cirugía cardíaca pareciera reducir la tasa de síndrome poscardiotomía del 30 a menos del 20%, pero no la incidencia de fibrilación auricular.[A4]

Algunos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas cardíacas presentan constricción pericárdica tardía sin pericarditis aguda previa debido a la hemorragia dentro y alrededor del pericardio abierto, seguida por inflamación, cicatrización y fibrosis. En caso de inflamación activa se puede hacer una prueba con antiinflamatorios, no obstante, suele ser preciso extirpar el coágulo mediante cirugía, habitualmente junto con una pericardiectomía más extensa.

Pericarditis postinfarto de miocardio

Puede aparecer una pericarditis aguda varios días después de un IM agudo (cap. 73), debido habitualmente a la extensión transmural del infarto a la superficie del pericardio. Este síndrome es infrecuente en la era de la reperfusión. Hay que suspender temporalmente la anticoagulación para evitar un derrame sanguinolento que podría evolucionar a un taponamiento cardíaco.

Semanas o meses después de un IM con onda Q puede aparecer una pericarditis autoinmunitaria tardía, llamada *síndrome de Dressler,* muy ocasional desde el advenimiento del tratamiento de reperfusión. El diagnóstico y el tratamiento son iguales que en la pericarditis aguda.

Pericarditis urémica

Se observan derrames pericárdicos en pacientes con insuficiencia renal grave, sobre todo si reciben diálisis (cap. 131). La diálisis agresiva puede reducir el derrame, pero en ocasiones persiste y precisa de drenaje o incluso de pericardiectomía.

Pericarditis infecciosa

PERICARDITIS BACTERIANA

Se puede producir pericarditis bacteriana purulenta por extensión directa de una neumonía bacteriana, extensión directa de un empiema pleural o, en raras ocasiones, peritonitis o un absceso subfrénico. La mayoría de los pacientes están muy graves, presentan sepsis sistémica y desarrollan taponamiento agudo. Los microorganismos más habituales son estreptococos, neumococos y estafilococos. La pericardiocentesis urgente, que se precisa para el diagnóstico y el tratamiento, muestra leucocitosis y pus franco, y la concentración de glucosa está muy reducida en el líquido. El drenaje persistente o recidivante con un catéter implantando o con intervenciones repetidas combinado con antibióticos logra una elevada tasa de supervivencia,[10] pero en el 30-40% de los pacientes se produce una pericarditis constrictiva tardía que precisa pericardiectomía.

PERICARDITIS TUBERCULOSA

La pericarditis tuberculosa es frecuente en los países en desarrollo pero solo es responsable de menos del 5% de los casos de pericarditis aguda en los países desarrollados, habitualmente en pacientes con inmunodepresión, incluidos aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.[11] Los síntomas suelen ser inespecíficos, y la pericarditis dolorosa aguda no es habitual. La mayoría de los pacientes presentan fisiología de derrame-constricción o constricción pericárdica. La radiografía de tórax muestra tuberculosis pulmonar activa en aproximadamente el 30% de los casos, con derrame pleural en el 40-60% de los casos. Habitualmente en la ecocardiografía se aprecian filamentos de fibrina en el derrame pericárdico, con múltiples imágenes ecodensas que se adhieren a la superficie del pericardio. Es obligatorio hacer una pericardiocentesis si se sospecha una pericarditis tuberculosa. Aproximadamente el 75% de los pacientes dan resultado positivo en el cultivo, y en el 75% de los pacientes se encuentra una concentración de adenosina desaminasa de 40 U o más por litro de líquido pericárdico. Se recomienda recurrir a la reacción en cadena de la polimerasa y a la biopsia del pericardio cuando existe una fuerte sospecha de pericarditis tuberculosa, no confirmada por otro medio.

El tratamiento antituberculoso agresivo (cap. 324) arroja una tasa de curación del 85-90% aproximadamente. Ni los corticoesteroides ni la inmunoterapia complementaria mejoran el pronóstico.[A5] Puede ser preciso un tratamiento empírico en los pacientes con cuadro clínico compatible pero sin diagnóstico confirmado.

Incluso con el tratamiento oportuno, el 30-60% de los pacientes presentan pericarditis constrictiva; para ellos, el tratamiento de elección es la pericardiectomía quirúrgica. En casos de sospecha de constricción tuberculosa debe administrarse tratamiento contra la tuberculosis (cap. 324) antes y después de la cirugía del pericardio.

PERICARDITIS MICÓTICA

La pericarditis micótica más habitual es la histoplasmosis, que suele resolverse en varias semanas y que se puede tratar satisfactoriamente con AINE. Solo se recomienda tratamiento antifúngico específico (cap. 331) en pacientes con histoplasmosis diseminada (cap. 332).

Pericarditis maligna

Aproximadamente el 6% de los casos de pericarditis aguda que inicialmente no tienen causa evidente y aproximadamente el 20% de los casos de derrames pericárdicos de moderados a severos están relacionados con enfermedades malignas; en pacientes con taponamiento cardíaco, el porcentaje es incluso mayor. Aproximadamente el 80% de las pericarditis malignas están relacionadas con cáncer de mama (cap. 198), linfoma (caps. 185 y 186) y leucemia (caps. 183 y 184). El melanoma (cap. 203) es una causa infrecuente de pericarditis maligna, pero un porcentaje elevado de pacientes con melanoma presentan afectación del pericardio.

La mayoría de los pacientes presentan una extensión directa del tumor desde una lesión maligna adyacente o una metástasis hematógena o linfática. Los derrames pericárdicos también pueden deberse a irritación pericárdica o a compromiso del drenaje linfático en pacientes con linfoma mediastínico.

La pericardiocentesis es clave para el diagnóstico y el tratamiento. La citología del líquido es positiva en aproximadamente el 85% de los pacientes. El tratamiento de elección es el drenaje completo con un catéter implantado durante 2-3 días; si no se resuelve el derrame, se recomienda la pericardiectomía.[12] El pronóstico depende del tratamiento del trastorno maligno subyacente, pero la tasa de mortalidad a 1 año es del 80% o más.

Pericarditis postirradiación

Se observa pericarditis postirradiación en aproximadamente el 2% de los pacientes tras la radiación en manto para la enfermedad de Hodgkin (cap. 186) y en el 0,4-5% de los pacientes tras la irradiación para el cáncer de mama. En ocasiones se pone de manifiesto la afectación pericárdica durante el tratamiento, pero es más frecuente que lo haga meses o hasta un decenio más tarde. La pericarditis y el derrame iniciales pueden resolverse de manera espontánea, pero pueden aparecer pericarditis constrictiva, miocarditis adyacente y hasta enfermedad coronaria. La pericardiocentesis es fundamental para distinguir la pericarditis postirradiación de una enfermedad maligna del pericardio. Se recomienda la pericardiectomía en las pericarditis recidivantes y en los derrames pericárdicos recidivantes cuantiosos.

Pericarditis autoinmunitaria

Hasta el 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (cap. 266) presentan pericarditis, habitualmente en el curso de una exacerbación. Los pacientes suelen presentar pericarditis aguda o un derrame asintomático; el taponamiento cardíaco no es habitual, y la pericarditis constrictiva es rara. Si no se sospecha que se trate de una pericarditis purulenta, no suele ser precisa una pericardiocentesis. La enfermedad subyacente debe tratarse de forma agresiva.

Puede haber una pericarditis aguda o derrames pericárdicos asintomáticos en pacientes con artritis reumatoide avanzada (cap. 264), esclerodermia (cap. 267) o conectivopatía mixta (cap. 267). El proceso suele ser autolimitado o responde al tratamiento agresivo de la enfermedad subyacente, aunque puede aparecer taponamiento cardíaco.

Miopericarditis

Puede aparecer miopericarditis concomitante (cap. 60) en pacientes con pericarditis, debida probablemente a la extensión directa del proceso inflamatorio. Suele ponerse de manifiesto por retrasos en la conducción en el ECG, arritmias ventriculares y elevación de la concentración de troponina. No existe tratamiento específico.

En algunos pacientes puede aparecer dilatación ventricular aguda e insuficiencia cardíaca repentina o progresiva tras una pericardiectomía motivada por una pericarditis constrictiva o incluso tras el drenaje de un derrame pericárdico cuantioso. Este síndrome puede deberse a una miocarditis subyacente.

Anomalías congénitas

La ausencia total congénita del pericardio es asintomática y carece de importancia clínica. No obstante, la ausencia parcial o localizada del pericardio que rodea a la aurícula izquierda puede causar herniación focal y dar lugar a estrangulación. La TC o la RM pueden establecer el diagnóstico. Los pacientes pueden presentar dolor torácico atípico o muerte súbita. Suele recomendarse la reparación quirúrgica en los defectos parciales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Quistes benignos

Los quistes pericárdicos benignos son raros y suelen ser asintomáticos, pero se pueden asociar a dolor torácico. Suelen tener el aspecto de estructuras redondeadas o lobuladas adyacentes al corazón en la radiografía de tórax o adyacentes a la aurícula derecha en la ecocardiografía transtorácica (cap. 55). La TC y la RM torácicas son útiles para el diagnóstico. Es raro que los quistes se rompan, y no precisan tratamiento salvo que den el síntoma de dolor torácico, en cuyo caso el quiste se puede extirpar por cirugía o drenarlo por vía percutánea o mediante toracoscopia.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155:409-414.

A2. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369:1522-1528.

A3. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383:2232-2237.

A4. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1016-1023.

A5. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371:1121-1130.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

78

ENFERMEDADES DE LA AORTA

FRANK A. LEDERLE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La aorta ascendente, localizada en el mediastino anterior, tiene alrededor de 3 cm de diámetro y 5 cm de longitud. La raíz de la aorta, situada inmediatamente sobre la válvula aórtica, está integrada por los tres senos de Valsalva. La aorta ascendente forma en su parte superior el cayado aórtico, en el mediastino superior, punto desde el que arrancan las arterias del tronco braquiocefálico. La aorta torácica descendente, con unos 2,5 cm de diámetro y 20 cm de longitud, se extiende hacia atrás, atraviesa el diafragma y se convierte en la aorta abdominal, que normalmente tiene 2 cm de diámetro y se extiende a lo largo de 15 cm hasta que se bifurca en las dos arterias ilíacas primitivas (o comunes).

La propia aorta está integrada por tres capas. Una fina capa interna, la *íntima,* está integrada por células endoteliales. En la gruesa capa intermedia, la *media,* láminas de tejido elástico proporcionan la resistencia a la tracción necesaria para soportar las presiones sistólicas. La capa externa, o *adventicia,* integrada fundamentalmente por colágeno, proporciona a la aorta la irrigación arterial y venosa.

ANEURISMAS AÓRTICOS

DEFINICIÓN

Un aneurisma es una dilatación patológica de la arteria, definida a menudo como incremento del 50% respecto al diámetro esperado. Un aneurisma puede definirse en función de su causa, localización, forma y tamaño. En términos de forma, un aneurisma fusiforme es una dilatación simétrica de la aorta, mientras que un aneurisma sacular supone la dilatación de una pared principalmente. Un falso aneurisma, o seudoaneurisma, se registra cuando la aorta presenta un aumento de tamaño únicamente por dilatación de las capas externas de la pared del vaso, como ocurre en la rotura contenida de la pared aórtica.

EPIDEMIOLOGÍA

Los aneurismas se desarrollan en cualquier parte de la aorta, si bien los que afectan a la aorta abdominal son más frecuentes que los torácicos. Los aneurismas de la aorta torácica se localizan sobre todo en la aorta ascendente, localización seguida en frecuencia por la aorta descendente y el cayado aórtico. Cuando el aneurisma que afecta a la aorta torácica se extiende a la aorta abdominal, se denomina *aneurisma aórtico toracoabdominal.*

Para los aneurismas aórticos abdominales, los factores de riesgo son edad avanzada, sexo masculino, consumo de tabaco, antecedentes familiares de la enfermedad y enfermedad ateroesclerótica oclusiva. La diabetes y la raza negra se relacionan con riesgo reducido.

Los aneurismas de la aorta torácica ascendente se asocian a menudo con mutaciones genéticas, como ocurre en los síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos (cap. 260). Los factores de riesgo para aneurismas de la aorta torácica descendente y de la toracoabdominal son edad, consumo de tabaco y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En comparación con los aneurismas aórticos abdominales, los torácicos tienen un mayor componente familiar y no muestran predilección por sexos.

Las muertes por aneurisma aórtico abdominal aumentaron considerablemente en EE. UU. entre 1950 y 1970, aunque han ido disminuyendo desde los años noventa (fig. 78-1). La prevalencia de aneurisma aórtico abdominal asintomático, definido por un diámetro mayor de 3 cm y detectado mediante pruebas de cribado, también ha caído bruscamente, desde más de un 5% en hombres de edad avanzada en 1990 a menos de un 2% en 2010.[1] La explicación más probable para estos cambios en EE. UU. puede ser el incremento y, después, la disminución de los índices de tabaquismo, responsable de alrededor de las tres cuartas partes de los aneurismas abdominales. En comparación, las tasas globales de muerte por aneurisma aórtico abdominal no han decrecido, porque las tasas de tabaquismo y otros factores de riesgo cardiovascular no han disminuido.[2] En EE. UU., las muertes por rotura de aneurisma aórtico torácico también se redujeron en un 50% entre 1997 y 2010.

BIOPATOLOGÍA

La ateroesclerosis fue considerada en otro tiempo la causa subyacente más frecuente de aneurisma aórtico abdominal, aunque esta relación ha sido cuestionada como consecuencia de diversos aspectos observados. Por ejemplo, el aneurisma de la

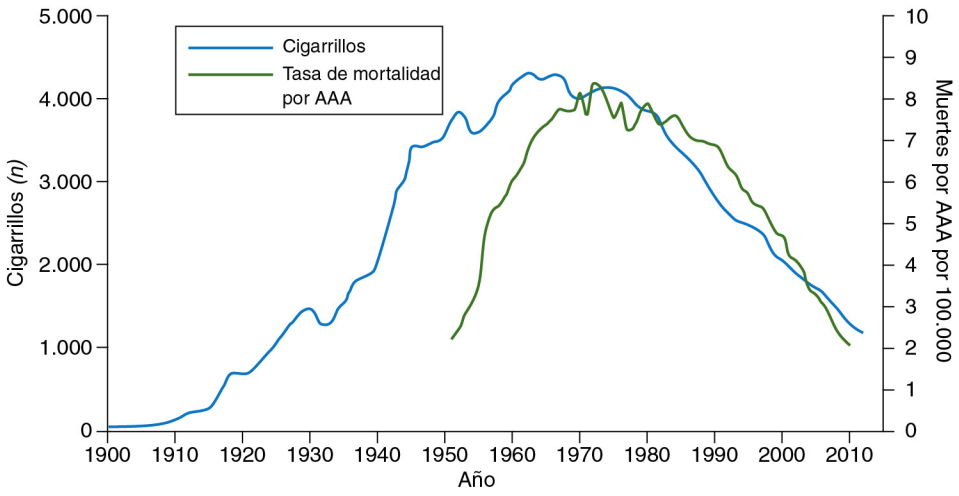

FIGURA 78-1. Consumo de cigarrillos *per capita* en adultos y tasa de mortalidad por 100.000 hombres blancos y año ajustada por edad en EE. UU. para el aneurisma aórtico abdominal (AAA). Los valores incluyen aneurisma aórtico abdominal, toracoabdominal e inespecífico y excluyen aneurisma torácico y disección. (Adaptado de Lederle FA. The rise and fall of abdominal aortic aneurysm. *Circulation.* 2011;124:1097-1099.)

booksmedicos.org

Quistes benignos

Los quistes pericárdicos benignos son raros y suelen ser asintomáticos, pero se pueden asociar a dolor torácico. Suelen tener el aspecto de estructuras redondeadas o lobuladas adyacentes al corazón en la radiografía de tórax o adyacentes a la aurícula derecha en la ecocardiografía transtorácica (cap. 55). La TC y la RM torácicas son útiles para el diagnóstico. Es raro que los quistes se rompan, y no precisan tratamiento salvo que den el síntoma de dolor torácico, en cuyo caso el quiste se puede extirpar por cirugía o drenarlo por vía percutánea o mediante toracoscopia.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155:409-414.

A2. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369:1522-1528.

A3. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383:2232-2237.

A4. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1016-1023.

A5. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371:1121-1130.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

78

ENFERMEDADES DE LA AORTA

FRANK A. LEDERLE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La aorta ascendente, localizada en el mediastino anterior, tiene alrededor de 3 cm de diámetro y 5 cm de longitud. La raíz de la aorta, situada inmediatamente sobre la válvula aórtica, está integrada por los tres senos de Valsalva. La aorta ascendente forma en su parte superior el cayado aórtico, en el mediastino superior, punto desde el que arrancan las arterias del tronco braquiocefálico. La aorta torácica descendente, con unos 2,5 cm de diámetro y 20 cm de longitud, se extiende hacia atrás, atraviesa el diafragma y se convierte en la aorta abdominal, que normalmente tiene 2 cm de diámetro y se extiende a lo largo de 15 cm hasta que se bifurca en las dos arterias ilíacas primitivas (o comunes).

La propia aorta está integrada por tres capas. Una fina capa interna, la *íntima,* está integrada por células endoteliales. En la gruesa capa intermedia, la *media,* láminas de tejido elástico proporcionan la resistencia a la tracción necesaria para soportar las presiones sistólicas. La capa externa, o *adventicia,* integrada fundamentalmente por colágeno, proporciona a la aorta la irrigación arterial y venosa.

ANEURISMAS AÓRTICOS

DEFINICIÓN

Un aneurisma es una dilatación patológica de la arteria, definida a menudo como incremento del 50% respecto al diámetro esperado. Un aneurisma puede definirse en función de su causa, localización, forma y tamaño. En términos de forma, un aneurisma fusiforme es una dilatación simétrica de la aorta, mientras que un aneurisma sacular supone la dilatación de una pared principalmente. Un falso aneurisma, o seudoaneurisma, se registra cuando la aorta presenta un aumento de tamaño únicamente por dilatación de las capas externas de la pared del vaso, como ocurre en la rotura contenida de la pared aórtica.

EPIDEMIOLOGÍA

Los aneurismas se desarrollan en cualquier parte de la aorta, si bien los que afectan a la aorta abdominal son más frecuentes que los torácicos. Los aneurismas de la aorta torácica se localizan sobre todo en la aorta ascendente, localización seguida en frecuencia por la aorta descendente y el cayado aórtico. Cuando el aneurisma que afecta a la aorta torácica se extiende a la aorta abdominal, se denomina *aneurisma aórtico toracoabdominal.*

Para los aneurismas aórticos abdominales, los factores de riesgo son edad avanzada, sexo masculino, consumo de tabaco, antecedentes familiares de la enfermedad y enfermedad ateroesclerótica oclusiva. La diabetes y la raza negra se relacionan con riesgo reducido.

Los aneurismas de la aorta torácica ascendente se asocian a menudo con mutaciones genéticas, como ocurre en los síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos (cap. 260). Los factores de riesgo para aneurismas de la aorta torácica descendente y de la toracoabdominal son edad, consumo de tabaco y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En comparación con los aneurismas aórticos abdominales, los torácicos tienen un mayor componente familiar y no muestran predilección por sexos.

Las muertes por aneurisma aórtico abdominal aumentaron considerablemente en EE. UU. entre 1950 y 1970, aunque han ido disminuyendo desde los años noventa (fig. 78-1). La prevalencia de aneurisma aórtico abdominal asintomático, definido por un diámetro mayor de 3 cm y detectado mediante pruebas de cribado, también ha caído bruscamente, desde más de un 5% en hombres de edad avanzada en 1990 a menos de un 2% en 2010.[1] La explicación más probable para estos cambios en EE. UU. puede ser el incremento y, después, la disminución de los índices de tabaquismo, responsable de alrededor de las tres cuartas partes de los aneurismas abdominales. En comparación, las tasas globales de muerte por aneurisma aórtico abdominal no han decrecido, porque las tasas de tabaquismo y otros factores de riesgo cardiovascular no han disminuido.[2] En EE. UU., las muertes por rotura de aneurisma aórtico torácico también se redujeron en un 50% entre 1997 y 2010.

BIOPATOLOGÍA

La ateroesclerosis fue considerada en otro tiempo la causa subyacente más frecuente de aneurisma aórtico abdominal, aunque esta relación ha sido cuestionada como consecuencia de diversos aspectos observados. Por ejemplo, el aneurisma de la

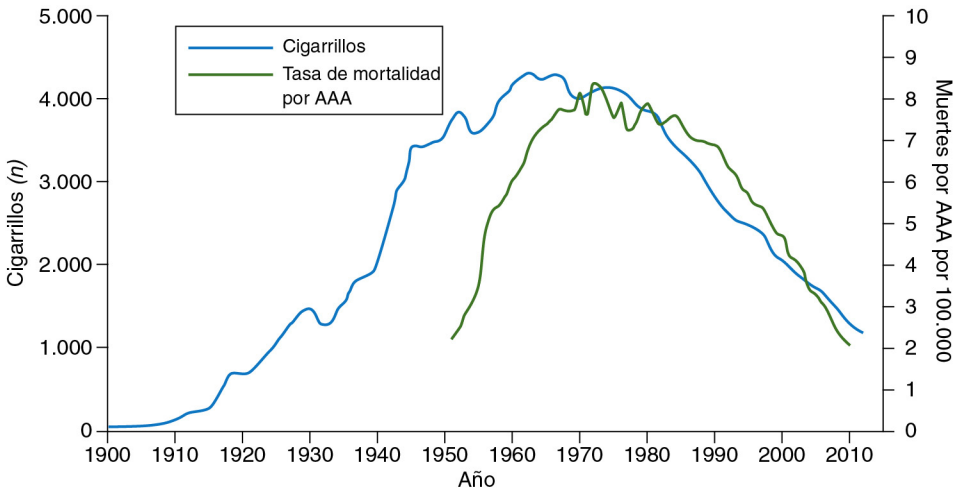

FIGURA 78-1. Consumo de cigarrillos *per capita* en adultos y tasa de mortalidad por 100.000 hombres blancos y año ajustada por edad en EE. UU. para el aneurisma aórtico abdominal (AAA). Los valores incluyen aneurisma aórtico abdominal, toracoabdominal e inespecífico y excluyen aneurisma torácico y disección. (Adaptado de Lederle FA. The rise and fall of abdominal aortic aneurysm. *Circulation.* 2011;124:1097-1099.)

booksmedicos.org

aorta abdominal es menos frecuente en diabéticos y se asocia en medida mucho mayor al consumo de tabaco y al sexo masculino que a la ateroesclerosis.[1,2] Si bien la ateroesclerosis aórtica contribuye al proceso, la patogenia de los aneurismas aórticos abdominales parece incluir factores genéticos, ambientales, hemodinámicos e inmunitarios. La resistencia de la pared aórtica depende de la elastina y del colágeno presentes en la matriz extracelular de su capa media. La degradación de estas proteínas estructurales por acción de metaloproteinasas de matriz e infiltrados inflamatorios, especialmente macrófagos y linfocitos T, debilita la pared aórtica y permite que se desarrollen aneurismas. No obstante, los intentos por retrasar el proceso utilizando doxiciclina, que inhibe la metaloproteinasa de matriz, no han tenido éxito.

En la aorta torácica ascendente, la causa más importante de aneurisma es la degeneración quística de la media, con necrosis de las células musculares lisas y degeneración de las capas elásticas dentro de la media, relacionada a menudo con una mutación genética, como en el síndrome de Marfan o el de Ehlers-Danlos. Casi todos los pacientes con síndrome de Marfan, que corren un riesgo muy alto de desarrollo de aneurismas de la aorta torácica, presentan degeneración quística subyacente de la media. En pacientes que desarrollan aneurismas de la aorta ascendente sin evidencia manifiesta de enfermedad del tejido conectivo, son causas congénitas importantes una válvula aórtica bicúspide y el síndrome familiar de aneurisma de aorta torácica. La sífilis (cap. 319) en el pasado fue una causa frecuente de aneurisma de la aorta torácica en EE. UU., aunque hoy en día pocas veces interviene en su patología. Otras causas infrecuentes de aneurisma de la aorta torácica son aortitis infecciosa, arteritis de grandes vasos, traumatismo aórtico y disección aórtica. Los aneurismas de la aorta torácica descendente y de la aorta toracoabdominal también pueden deberse a disección previa, aunque suelen ser idiopáticos y degenerativos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los aneurismas aórticos son asintomáticos y se descubren de manera accidental en un estudio de imagen o en una exploración abdominal por palpación de rutina. Los síntomas provocados por el ensanchamiento progresivo de aneurismas sin rotura, como erosión vertebral o compresión de nervio, son muy poco habituales.

La rotura de un aneurisma de la aorta abdominal puede causar muerte súbita por insuficiencia circulatoria. Otros pacientes presentan dolor en el hipogastrio, el costado, la zona lumbar o la cadera. El dolor a menudo es intenso y atemoriza al paciente, y puede presentarse acompañado de sensibilidad dolorosa abdominal. Los síntomas de hinchazón, estreñimiento o retención urinaria se deben a un hematoma que comprime el intestino o las vías urinarias, o a un impedimento de irrigación a estos órganos. Los síntomas persisten desde unas horas hasta unos días antes de que sobrevenga la muerte o de que se repare el aneurisma, si bien se han referido casos de rotura contenida crónica en los que persisten durante semanas o incluso meses.

El aneurisma de la aorta torácica puede expandirse y comprimir las estructuras mediastínicas adyacentes. Los síntomas son tos, sibilancias, disnea, ronquera, neumonía recurrente y disfagia. Es posible que la rotura de un aneurisma torácico se manifieste con dolor en el pecho o la espalda. Las complicaciones vasculares son insuficiencia aórtica, en ocasiones con insuficiencia cardíaca secundaria, hemoptisis y tromboembolia arterial.

DIAGNÓSTICO

Los aneurismas de la aorta abdominal se detectan mediante palpación abdominal profunda como masa pulsátil, si bien la obesidad a veces oculta aneurismas incluso de gran tamaño. El examinador palpa inicialmente en profundidad, buscando la pulsación aórtica, que suele percibirse a pocos centímetros del ombligo en sentido craneal (el ombligo marca el nivel de la bifurcación aórtica) y ligeramente a la izquierda de la línea media. A continuación, el examinador sitúa ambas manos sobre el abdomen con las palmas hacia abajo y un dedo índice a cada lado de la pulsación, para confirmar que se trata de la aorta (cada sístole debe separar los dedos) y estimar su diámetro. Se debe incluir suficiente piel abdominal entre los dedos índices y hay que esperar a que los músculos abdominales se relajen. Durante la exploración, el diagnóstico lo orienta la amplitud de la pulsación, no su intensidad. La detección de una masa abdominal pulsátil debe confirmarse mediante ecografía, que proporciona una medida precisa del diámetro; una amplitud de 3 cm o superior establece el diagnóstico y justifica la vigilancia.

El diagnóstico clínico de rotura de aneurisma de la aorta abdominal puede ser complejo. La clásica tríada de dolor abdominal, hipotensión y masa abdominal pulsátil no ofrece la sensibilidad necesaria, porque la presión arterial a veces es normal o casi normal en la presentación y es posible que la palpación resulte difícil, por defensa muscular o hinchazón. Por otro lado, los síntomas coexistentes en el intestino y la vejiga pueden inducir un diagnóstico erróneo. En pacientes con rotura de aneurisma, el recuento de leucocitos suele ser elevado, aunque inicialmente el hematocrito en ocasiones es normal, ya que la hemodilución no se produce de forma aguda. El médico debe mantener un bajo umbral en las pruebas de imagen pertinentes, especialmente en hombres de edad avanzada con antecedentes de tabaquismo.

Los aneurismas de la aorta abdominal se detectan y miden mediante ecografía abdominal o tomografía computarizada (TC) (fig. 78-2). No obstante, cuando se considere que se trata de una rotura se debe realizar una TC, pues tal circunstancia no se diagnostica de forma fiable mediante ecografía.

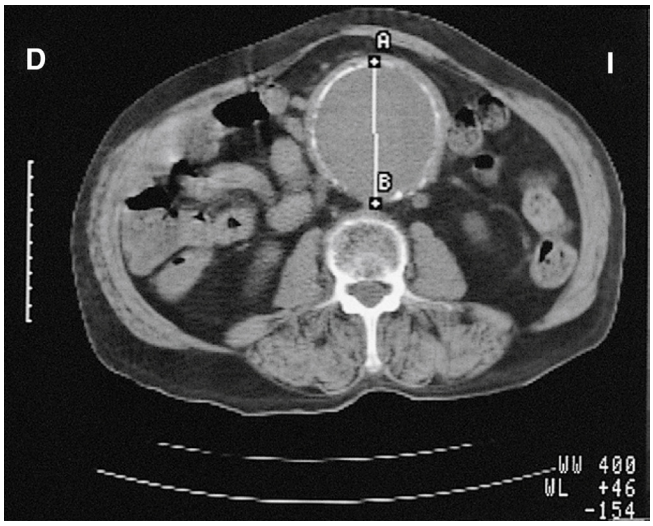

FIGURA 78-2. Aneurisma aórtico abdominal en tomografía computarizada. Este método de imagen de alta sensibilidad permite una medición precisa del tamaño (del *punto A* al *punto B*) y evidencia la pared engrosada del aneurisma. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Los aneurismas de la aorta torácica no suelen ser palpables, ni tan siquiera cuando son extensos. Como consecuencia, se reconocen a menudo en radiografías de tórax, en las que son diagnosticados a partir de una silueta mediastínica más amplia de lo normal, un botón aórtico de tamaño aumentado o una tráquea desplazada respecto de la línea media. La TC ofrece precisión en la detección y la medición de aneurismas torácicos, y permite el seguimiento de su diámetro con el tiempo. La ecocardiografía transtorácica, que en general permite visualizar la raíz aórtica y la aorta ascendente, resulta útil para la detección sistemática de pacientes con síndrome de Marfan (cap. 260), especialmente expuestos a riesgo de un tipo de aneurisma que afecta a esta porción concreta de la aorta.

TRATAMIENTO

Tto

La morbilidad y la mortalidad de los aneurismas aórticos se vinculan tanto a la rotura como a la reparación programada. Así pues, es esencial una estrategia de intervención acertada. La reparación quirúrgica abierta consiste en la inserción de una prótesis tubular sintética. Cuando los aneurismas afectan a ramas vasculares, como las arterias renal o mesentérica, los vasos han de ser reimplantados en la prótesis. De forma similar, cuando en la reparación de un aneurisma de la aorta torácica ascendente ha de reemplazarse la raíz aórtica dilatada, se debe proceder a reimplantar las arterias coronarias. Un enfoque alternativo a la reparación de aneurismas de la aorta abdominal y de ciertos aneurismas de la aorta torácica descendente es la colocación percutánea de una endoprótesis vascular expandible dentro del aneurisma.

La rotura de un aneurisma aórtico requiere reparación urgente por método abierto o endovascular.[A1] Ensayos aleatorizados llevados a cabo en pacientes con heridas penetrantes y hemorragia digestiva alta, y estudios observacionales de rotura de aneurisma aórtico abdominal, han planteado la cuestión de si una excesiva expansión de la volemia y las transfusiones antes del control de la hemorragia podrían incrementar la mortalidad.

Para pacientes con aneurisma aórtico asintomático menor de 5,5 cm de diámetro, la reparación programada, por método abierto[A2,A3] o endovascular,[A4,A5] no reduce la mortalidad global. El efecto beneficioso de la reparación programada de aneurismas aórticos abdominales más extensos ha quedado indirectamente demostrado en ensayos aleatorizados de cribado ecográfico, en los que reduce tanto la mortalidad total como la relacionada con aneurismas.[A6,A7] La reparación endovascular programada registra una mortalidad postoperatoria menor que la reparación abierta (1,5 frente a 4%), pero el exceso de muertes tardías tras reparación endovascular da lugar a tasas de supervivencia similares al cabo de 3-5 años.[A8,A9] Los pacientes con aneurisma extenso y cuya situación médica no es adecuada para reparación abierta presentan un elevada tasa de rotura,[3] pero es posible que una reparación endovascular no les beneficie, por la carga de enfermedades concomitantes que soportan.[A10] Los datos de ensayos aleatorizados son insuficientes para las mujeres, que presentan una tasa más alta de rotura y una tasa de mortalidad operatoria también más elevada.

Los aneurismas aórticos de pequeño tamaño deben monitorizarse periódicamente para detectar cualquier agrandamiento progresivo, que podría indicar necesidad de reparación quirúrgica. Aunque la ecografía es la modalidad de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

elección para el seguimiento de los aneurismas abdominales, la TC se utiliza para los aneurismas torácicos. Los intervalos de vigilancia se basan en la probabilidad de sobrepasar el umbral operatorio.

Para los aneurismas de la aorta abdominal, los intervalos de cribado propuestos son cada 3 años para aneurismas de 3 a 3,9 cm de diámetro, cada 2 años para 4-4,4 cm de diámetro y anualmente para diámetros comprendidos entre 4,5 y 5,4 cm. La reparación programada debe considerarse cuando el diámetro exceda los 5,5 cm.[4] Cirujanos y hospitales con alto volumen de intervenciones arrojan mejores resultados de reparación programada.

Para aneurismas torácicos asintomáticos, la modalidad de abordaje es menos clara. Ningún ensayo aleatorizado ha abordado la cuestión de cuándo un aneurisma de aorta torácica debe ser reparado o de qué método es preferible, y los datos sobre la evolución natural del aneurisma son limitados. La reparación endovascular de aneurismas de la aorta torácica descendente sin rotura se asocia a menor tasa de mortalidad perioperatoria que la reparación abierta (5-6 frente a 7-12%), pero no mejora la tasa ajustada de supervivencia a 5 años.[5] El diámetro aórtico normal es de 1,5 a 2 veces mayor, la tasa de mortalidad operatoria es entre dos y cuatro 4 veces más alta para la aorta torácica, en comparación con la aorta abdominal, y el riesgo de rotura es bajo para aneurismas torácicos de diámetro inferior a 6 cm. Estas comparaciones indican que los umbrales de diámetro para la reparación programada probablemente deberían ser superiores a los 5,5 cm establecidos para los aneurismas aórticos abdominales. Una excepción pueden ser los pacientes con síndrome de Marfan, en los que el riesgo de disección o rotura es mayor y la mortalidad operatoria menor, quizá debido a que son más jóvenes. Los pacientes con síndrome de Marfan con un diámetro de aorta inferior a 5 cm presentan bajo riesgo, aunque los datos de la evolución natural para diámetros mayores son insuficientes.[6] Ensayos aleatorizados llevados a cabo en casos de síndrome de Marfan, en su mayor parte un reducido número de pacientes con diámetro aórtico normal, apuntan que diversos fármacos (p. ej., losartán) podrían reducir el subsiguiente ensanchamiento de la raíz aórtica, pero aún no se ha demostrado que existan diferencias en cuanto a la progresión hacia aneurisma o pronóstico clínico.

PREVENCIÓN

La ecografía es el método de cribado más seguro y práctico para los aneurismas de la aorta abdominal. El Preventive Services Task Force de EE. UU. recomienda el cribado ecográfico, una sola vez, para hombres de edades comprendidas entre 65 y 75 años que hayan sido fumadores en algún momento.[7] No se ha identificado tratamiento alguno que reduzca el aumento de tamaño de un aneurisma de la aorta abdominal, aunque dejar de fumar es importante, tanto para la prevención como para frenar la progresión.

PRONÓSTICO

La mayoría de los aneurismas se expanden con el tiempo, y el riesgo de rotura aumenta al crecer su diámetro. Los aneurismas de la aorta abdominal con diámetros inferiores a 5,5 cm presentan un riesgo de rotura anual del 1% o inferior. Se desconocen las tasas de rotura en los buenos candidatos a intervención y con aneurismas más grandes, pero son del 10% al año o superiores en los malos candidatos a cirugía con aneurismas de la aorta abdominal de gran tamaño. Para los aneurismas de la aorta torácica, un estudio de base poblacional refirió un riesgo de rotura a 5 años del 0% para aneurismas de menos de 4 cm de diámetro, del 16% para aneurismas de 4 a 6 cm de diámetro y del 31% para aneurismas de más de 6 cm de diámetro.

La mortalidad global en pacientes con rotura de aneurisma aórtico sigue siendo de alrededor del 75%, lo cual incluye una tasa de mortalidad de alrededor del 40% incluso entre personas que pueden someterse a una intervención de urgencia.[8] Se recomienda la vigilancia mediante pruebas de imagen durante toda la vida después de la reparación endovascular del aneurisma. Por otro lado, el pronóstico después de la reparación del aneurisma depende en gran medida de los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes, más que del aneurisma en sí mismo. Datos observacionales indican que la supervivencia después de la reparación mejora gracias al tratamiento con estatinas,[9] probablemente porque reducen el riesgo de muerte por enfermedad arterial coronaria concurrente.

HEMATOMA INTRAMURAL Y DISECCIÓN AÓRTICOS

DEFINICIÓN

El hematoma intramural aórtico se desarrolla cuando la sangre se acumula en la media aórtica, por hemorragia de los vasos vasculares o por desgarro en la íntima. Se produce disección de la aorta cuando la media de la arteria se fisura longitudinalmente, formándose una falsa luz que comunica con la luz verdadera.

Alrededor de dos tercios de las disecciones aórticas se clasifican como tipo A (que afectan a la aorta ascendente) y el tercio restante se clasifica como tipo B (que no afectan a la aorta ascendente) (fig. 78-3). Hematomas y disecciones se clasifican como agudos si se han desarrollado en las 2 semanas anteriores y como crónicos a partir de ese momento. Los hematomas y las disecciones que son agudos y afectan a la aorta ascendente son más propensos a romperse y causar grave discapacidad o muerte.[10]

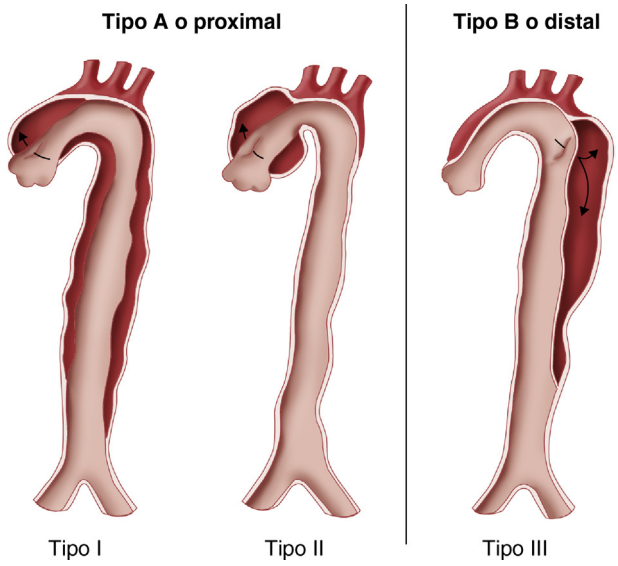

FIGURA 78-3. Sistemas de clasificación de la disección aórtica. (Tomado de Isselbacher EM. Diseases of the aorta. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1416.)

Las disecciones aórticas causan unas 3.000 muertes al año en EE. UU. En pacientes sin síndrome de Marfan, el pico de incidencia de disección aórtica se produce en individuos de entre 60 y 80 años, y los hombres resultan afectados con una frecuencia 1,5 veces mayor que las mujeres. La hipertensión, especialmente la no controlada, es el factor de riesgo dominante, aunque los pacientes con válvula aórtica bicúspide también muestran mayor riesgo. Se sabe que algunos pacientes presentan aneurisma aórtico torácico preexistente. Las disecciones aórticas constituyen una complicación, aunque muy poco frecuente, en el período periparto en mujeres jóvenes (cap. 239). Las intervenciones de cateterismo intraaórtico y la cirugía cardíaca son causas yatrógenas de disección aórtica.

BIOPATOLOGÍA

El factor predisponente más frecuente de disección aórtica es la degeneración del colágeno y de la elastina en la media de la pared aórtica. La clásica degeneración quística de la media en pacientes con Marfan explica el riesgo particularmente elevado de disección aórtica a edad relativamente joven.

Es característico que la disección aórtica comience cuando un desgarro en la íntima aórtica expone la capa media enferma a la presión sistémica de la sangre intraluminal, o cuando un vaso nutricio crea un hematoma intramural. Este hematoma puede mantenerse relativamente localizado o propagarse por la aorta longitudinalmente en extensión variable, romper la íntima y abrirse paso hasta la luz aórtica. Si se produce esta comunicación, el resultado de un hematoma inicialmente transmural no es distinto del resultado de una disección iniciada con desgarro de la íntima. En la disección, la media se fisura longitudinalmente en dos capas, y en consecuencia se genera una falsa luz llena de sangre que se propaga, en sentido generalmente distal, a veces retrógrado, dentro de la pared aórtica en longitud variable a partir del punto de desgarro de la íntima. La aorta abdominal rara vez sufre disección, salvo como extensión de una disección aórtica torácica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor, que es el síntoma inicial más frecuente, se registra en el 96% de los casos de hematoma intramural aórtico y de disección aórtica. Es intenso y se percibe habitualmente en el pecho o la espalda, aunque puede afectar al abdomen. Suele comenzar de forma repentina y es más intenso inicialmente. Se describe a menudo como agudo o desgarrante. Un hematoma aislado pocas veces causa síntomas distintos del dolor. Sin embargo, una disección puede provocar signos y síntomas relacionados con su propagación, como insuficiencia aórtica aguda, oclusión de la arteria coronaria derecha, hemopericardio, accidente cerebrovascular, isquemia mesentérica o neuropatía periférica isquémica. El síncope (cap. 62) se asocia a disección proximal y peor pronóstico.

La hipotensión verdadera, presente en más de un 25% de los pacientes, augura un mal pronóstico. La seudohipotensión se produce cuando la presión arterial medida en la extremidad superior es falsamente baja porque la arteria subclavia está implicada en la disección. Los retrasos o déficits de pulso, que ayudan a identificar qué vasos

booksmedicos.org

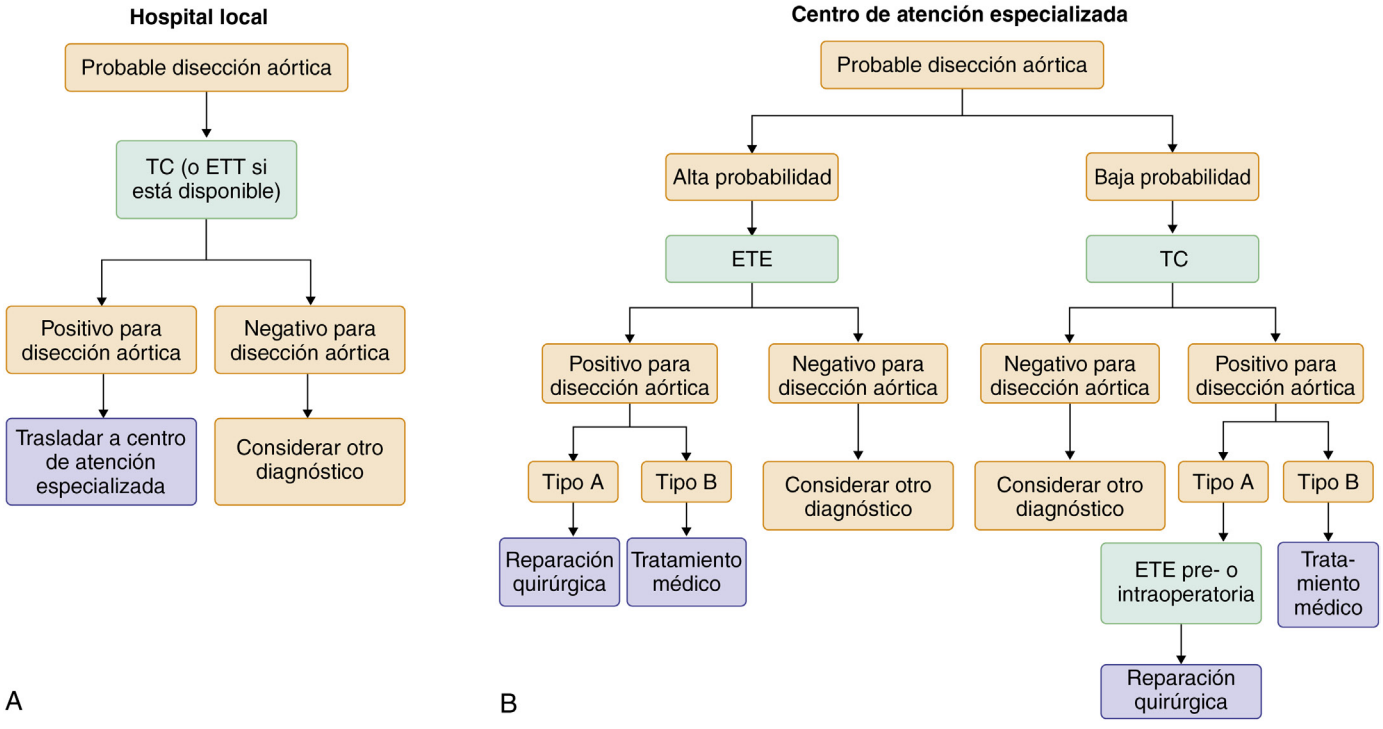

FIGURA 78-4. Algoritmos de evaluación de una disección aórtica aguda sospechada. A. Este abordaje se utiliza en muchos hospitales locales en los que no se realiza cirugía cardíaca. **B.** Este abordaje se utiliza en numerosos centros de atención especializada capacitados para realizar ecocardiografía transesofágica (ETE) y cirugía cardíaca. TC = tomografía computarizada. (Por cortesía de Eric M. Isselbacher, MD.)

sanguíneos están afectados por la disección, son evidentes en la exploración física en pacientes en los que la disección afecta a las arterias subclavia, carótida o femoral.

Más de un tercio de los pacientes con disección aórtica proximal desarrollan insuficiencia aguda de la válvula aórtica. En algunos casos de insuficiencia aórtica aguda, el soplo puede ser indetectable o desdeñable, hasta que la detección de un aumento de la presión diferencial conduce a exámenes más cuidadosos. Cuando la disección aórtica afecta a las arterias coronarias, especialmente a la derecha, se desarrollan isquemia miocárdica o infarto (cap. 73). La disección retrógrada también puede causar taponamiento y hemopericardio agudo e incluso mortal (cap. 71). La afectación del flujo en las arterias braquiocefálicas puede producir accidente cerebrovascular (cap. 407) o coma, mientras que la afectación de las arterias vertebrales puede causar paraplejía. Cuando la disección se extiende a la aorta abdominal, la alteración del flujo hacia una o ambas arterias renales puede dar lugar a insuficiencia renal aguda (cap. 120). La isquemia mesentérica o el infarto (cap. 143) se manifiestan con dolor abdominal y diarrea hemorrágica. La disección distal a la bifurcación aórtica afecta a una o ambas arterias ilíacas primitivas y llega a ocluirlas, dando lugar a déficit de pulso femoral e isquemia de las extremidades inferiores (cap. 79).

DIAGNÓSTICO

Se puede sospechar una disección aórtica por los datos de la anamnesis o cuando se observe déficit de pulso en la exploración física. No obstante, una silueta mediastínica aumentada en la radiografía de tórax de un paciente evaluado por dolor torácico (cap. 51) y posible isquemia miocárdica puede despertar preocupación, aun cuando el ensanchamiento del mediastino se registre solo en dos tercios de los pacientes en los que finalmente se diagnostica disección. Si se halla afectada la aorta torácica descendente, se suele observar derrame pleural izquierdo, en ocasiones por sangre evidente, pero a menudo por un pequeño exudado procedente de la pared aórtica inflamada. Los hallazgos electrocardiográficos en la disección aórtica son inespecíficos. Las pruebas sanguíneas no son de gran ayuda, aunque la disección aórtica aguda es improbable si las concentraciones plasmáticas de dímero D son inferiores a 500 ng/ml.

Cuando la sospecha clínica de disección aórtica es alta, se debe confirmar o descartar con urgencia el diagnóstico mediante un estudio de imagen (fig. 78-4). La ecocardiografía transesofágica (fig. 78-5) es el método más rápido y ofrece detalles suficientes para proceder directamente a la intervención quirúrgica. La TC (fig. 78-6) ofrece información complementaria. La resonancia magnética (RM) proporciona incluso mayor detalle anatómico, aunque no es fácil obtener tales imágenes de manera urgente y, a veces, es difícil prestar atención aguda en la sala de RM. En imágenes transversales, el hematoma intramural aislado se muestra como un engrosamiento semilunar en torno a la pared aórtica, en lugar de como una luz verdadera y una luz falsa separadas por un colgajo de íntima.

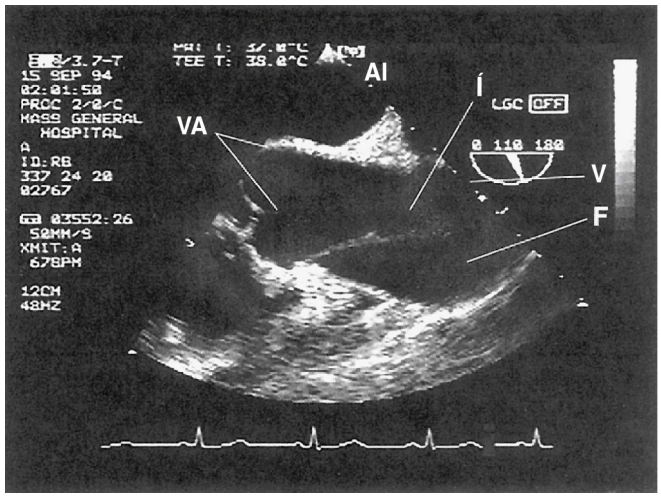

FIGURA 78-5. Ecocardiografía transesofágica de la aorta ascendente en el eje mayor en un paciente con disección aórtica de tipo A. La válvula aórtica (VA) queda a la *izquierda* y la aorta ascendente se extiende a la *derecha*. Dentro de la aorta se encuentra el colgajo de la íntima (Í) que se origina a la altura de la unión sinotubular. La luz verdadera (V) y la luz falsa (F) están separadas por el colgajo de la íntima. AI = aurícula izquierda. (Tomado de Isselbacher EM. Diseases of the aorta. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1423.)

TRATAMIENTO

Siempre que se sospeche de hematoma intramural o disección, se debe instaurar el tratamiento de inmediato, incluso cuando se solicitan estudios de imagen, en lugar de esperar a confirmar diagnóstico. El objetivo del tratamiento médico inicial –detener la progresión y reducir el riesgo de rotura– debe ser el mismo para un hematoma aislado y para una disección verdadera, por el riesgo de propagación del hematoma.[11]

A pesar de no disponer de ensayos aleatorizados, las directrices actuales recomiendan tratamiento médico urgente orientado a reducir la presión arterial, generalmente por debajo de 120 mmHg, y la frecuencia cardíaca, en general por debajo de 60 latidos/min, al tiempo que se mantiene la perfusión del cerebro, el corazón, los riñones y cualquier otro órgano cuya irrigación arterial pueda resultar afectada por la disección.[12] La opción más frecuente es el labetalol (un bloqueante combinado α y β) administrado inicialmente en dosis de 20 mg i.v. durante 2 min, seguida de dosis adicionales de 20-80 mg cada 10-15 min,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 78-6. Disección aórtica. Imagen de tomografía computarizada de tórax realzada con contraste a la altura de la arteria pulmonar en la que se observa un colgajo de la íntima (I) que separa las dos luces de la aorta torácica ascendente (A) y descendente (D) en una disección aórtica de tipo A. (Por cortesía de Eric M. Isselbacher, MD.)

hasta una dosis máxima total de 300 mg, y después infusión continua en dosis de 2-8 mg/min). Una alternativa es un β-bloqueante puro (p. ej., propranolol i.v. en bolo de 1 mg cada 3-5 min para empezar, seguido de infusión continua a 20 mg/h) combinado con nitroprusiato i.v. (de 0,5 a 8 μg/kg/min), para ajustar la presión arterial minuto a minuto si es necesario. Cuando están contraindicados los β-bloqueantes, resultan útiles los antagonistas del calcio (p. ej., diltiacem i.v. en bolo inicial de 20 mg durante 2 min, seguido de infusión continua de 5 a 15 mg/h).

Para la disección de tipo A aguda se recomienda la reparación quirúrgica urgente, orientada a reducir el riesgo de complicaciones potencialmente mortales, como rotura, taponamiento cardíaco, insuficiencia aórtica grave o accidente cerebrovascular. Cuando los pacientes sufren hipotensión importante, debe descartarse la seudohipotensión. La hipotensión verdadera puede tener su causa en un infarto agudo de miocardio (cap. 73), por afectación de la arteria coronaria derecha o por hemipericardio y taponamiento cardíaco (cap. 77) como consecuencia de la rotura de la disección hacia el pericardio. Los pacientes con taponamiento han de ser tratados mediante expansión de la volemia y sometidos a intervención quirúrgica lo antes posible, porque la tasa de muerte temprana es extremadamente alta; debe llevarse a cabo una pericardiocentesis solo como último recurso, pues puede precipitar el colapso hemodinámico y la muerte. Comparativamente, los pacientes con disección de tipo A crónica a menudo son tratados con fármacos, porque han sobrevivido ya al período temprano de alta mortalidad asociado a la disección proximal aguda.

Los pacientes con disección de tipo B aguda corren un riesgo mucho menor de complicaciones potencialmente mortales y suelen recibir tratamiento médico,[13] porque en pequeños ensayos aleatorizados de disección de tipo B aguda[A11] o crónica[A12] la reparación endovascular sistemática añadida al tratamiento médico no mejoró la supervivencia. No obstante, si una disección de tipo B se asocia a una complicación grave, como isquemia de órgano diana, está indicada la intervención mediante técnicas endovasculares o cirugía abierta.

En el hematoma intramural aislado, la probabilidad de disección progresiva u otras complicaciones es menor que en pacientes con disección inicial, particularmente si el hematoma es pequeño y las dimensiones aórticas son normales.[14] En un estudio en pacientes de Asia Oriental, la mayoría de los hematomas intramurales remitieron y la cirugía no fue en general necesaria. En un estudio realizado en occidente, un 10% estimado de los hematomas remitieron de modo espontáneo, y entre un 25 y un 50% evolucionaron durante el período de seguimiento. Los hematomas en la aorta ascendente suponen el riesgo más alto y a menudo se recomienda la cirugía. En hematomas transmurales distales, el tratamiento suele ser igual que para la disección distal, reservándose la cirugía para la enfermedad progresiva (fig. 78-7).

Antes del alta, los pacientes bajo tratamiento médico deben comenzar por una pauta que controle la hipertensión y reduzca la contractilidad ventricular. Las recomendaciones hacen hincapié en los β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, de 25 a 200 mg dos veces al día, o atenolol, de 25 a 200 mg/día) como los fármacos de elección en este marco, aunque un segundo (p. ej., lisinopril, de 5 a 40 mg/día) o un tercer agente (amlodipino, de 2,5 a 10 mg/día, o hidroclorotiacida, de 12,5 a 50 mg/día) suelen ser necesarios para alcanzar el objetivo de presión arterial sistólica inferior a 120 mmHg (cap. 67), si bien se dispone de pocos datos que avalen objetivos de tratamiento distintos de los empleados en la población general.

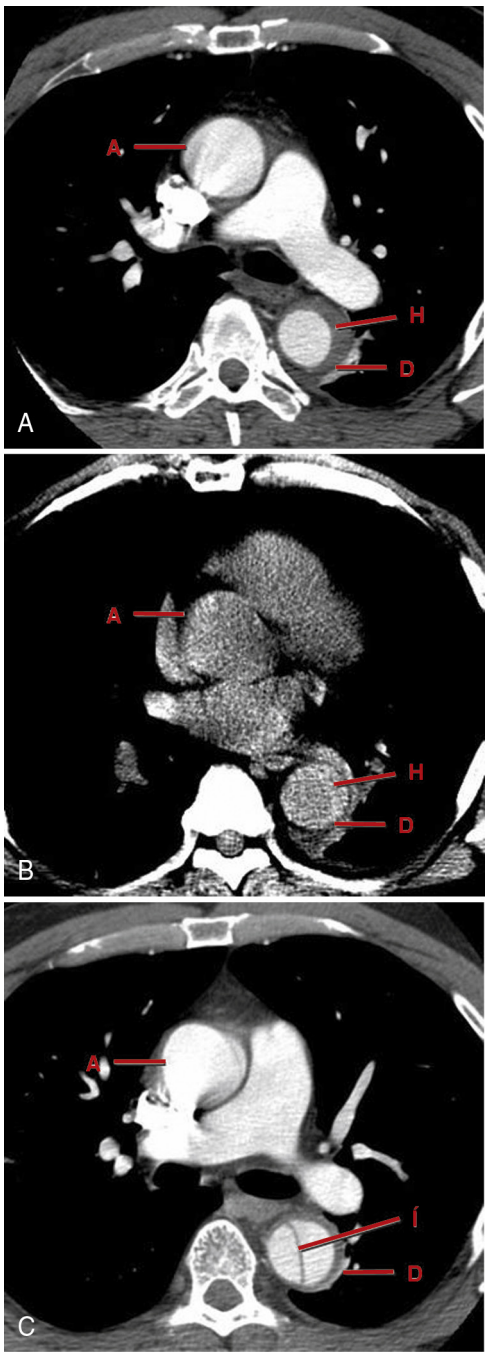

FIGURA 78-7. Hematoma aórtico intramural. A. Tomografía computarizada (TC) de tórax realzada con contraste a la altura de la arteria pulmonar que pone de manifiesto la existencia de un hematoma (H) intramural en la aorta torácica descendente (D). El hematoma aparece como un engrosamiento semilunar de la pared aórtica no realzado por el contraste dentro de la luz aórtica. La aorta torácica ascendente (A) no está afectada. **B.** Imagen de TC no realzada con contraste en la que el hematoma intramural se muestra como un engrosamiento semilunar brillante de la pared aórtica, debido a que la densidad del hematoma es mayor que la de la sangre en la luz aórtica. **C.** Imagen de TC realzada con contraste y tomada como control 1 semana más tarde: el hematoma intramural ha evolucionado a disección aórtica clásica, con colgajo de la íntima (Í) y contraste evidente dentro de una falsa luz. (Por cortesía de Eric M. Isselbacher, MD.)

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad aguda por disección de tipo A no tratada es de alrededor del 1% por hora y la mayoría de las muertes por cualquiera de los tipos se produce en un plazo de 7 días desde el inicio de los síntomas.[15] Los pacientes corren el mayor riesgo de complicaciones durante los primeros 2 años, aunque, en general, los que sobreviven a la hospitalización inicial evolucionan bien, independientemente de que hayan recibido tratamiento médico o quirúrgico. No obstante, el control continuo de la presión arterial es esencial para reducir el riesgo a largo plazo de complicaciones como insuficiencia aórtica, disección recurrente, formación de aneurisma y rotura de aneurisma. Se produce cierta expansión aórtica progresiva sin síntomas, de modo que los pacientes sometidos a tratamiento médico han de ser atentamente observados

booksmedicos.org

mediante obtención de imágenes aórticas seriadas a intervalos de 6 meses durante los primeros 2 años y anualmente después, siempre que su anatomía sea estable.

ARTERITIS DE TAKAYASU

La arteritis de Takayasu es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida. La mediana de edad inicial es de 29 años y es ocho veces más frecuente en mujeres que en hombres. Se registra en Asia y África con mayor frecuencia que en Europa y Norteamérica. El estadio temprano se caracteriza por inflamación activa de la aorta y sus ramas. La enfermedad a menudo progresa a un ritmo variable hasta un estadio esclerótico con hiperplasia de la íntima, degeneración de la media y cambios obliterantes. La mayoría de las lesiones arteriales son estenosantes, aunque también pueden producirse aneurismas.

La arteritis de Takayasu afecta a la aorta y a sus ramas, y en ocasiones también a la arteria pulmonar. La enfermedad tiende a ser más pronunciada en los puntos de ramificación de la aorta, especialmente en correspondencia con el cayado aórtico, los vasos braquiocefálicos y la aorta abdominal. La arteritis de Takayasu es difusa o zonal y las áreas afectadas pueden encontrarse separadas por segmentos de aorta normal de longitud variable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes desarrollan inicialmente síntomas inflamatorios sistémicos, entre ellos fatiga, cefalea, fiebre, sudores nocturnos, artralgia y pérdida de peso.[16] Sin embargo, en el momento del diagnóstico, el 90% de los pacientes presentan síntomas de insuficiencia vascular, con característica claudicación de las extremidades superiores y, en ocasiones, de las inferiores.

La exploración física suele poner de manifiesto ausencia de pulso y disminución de la presión arterial en las extremidades superiores, circunstancia por la que a veces la enfermedad de Takayasu se denomina *enfermedad sin pulso*. Es posible escuchar soplos sobre las arterias afectadas. Más del 50% de los pacientes presentan hipertensión importante por afectación de la arteria renal, si bien puede resultar difícil diagnosticar la hipertensión en una exploración sistemática, por la disminución de los pulsos. La afectación de la aorta proximal causa insuficiencia de la válvula aórtica. La afectación de los agujeros de las arterias coronarias puede provocar angina de pecho o infarto de miocardio, y los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca debida a infarto de miocardio, hipertensión o insuficiencia aórtica. La implicación de la arteria carótida induce isquemia cerebral o accidente cerebrovascular. Como consecuencia de la afectación de la circulación mesentérica puede producirse angina abdominal.

Las anomalías analíticas durante la fase aguda comprenden elevación de la concentración de proteína C reactiva (CRP) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG), anemia, ligera leucocitosis y alta concentración de inmunoglobulinas. El diagnóstico se establece mejor mediante aortografía, angiografía por TC o angiografía por RM, que revelan estenosis de la aorta y estenosis u oclusión de sus ramas vasculares, a menudo con dilatación postestenótica o aneurismas asociados.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los corticoesteroides (p. ej., prednisona, 60-100 mg/día, administrada a menudo de forma continuada durante meses y en disminución solo cuando los síntomas o la evidencia de inflamación remite) constituyen el tratamiento principal para el estadio inflamatorio agudo y son eficaces para mejorar los síntomas generales, reducir la VSG y frenar la progresión de la enfermedad. Entre los inmunodepresores que se utilizan cuando el tratamiento corticoesteroide aislado es ineficaz se cuenta el metotrexato (15- 25 mg/semana). No se sabe si el tratamiento médico reduce el riesgo de complicaciones mayores o si prolonga la vida.

La angioplastia percutánea con balón dilata eficazmente las lesiones estenosadas cortas de la aorta y sus ramas arteriales, aunque es frecuente la reestenosis. Puede ser necesaria la cirugía para derivar o reconstruir segmentos clave, como las arterias coronaria, carótida o renal, o para tratar la insuficiencia aórtica. Lo ideal es no realizar la intervención quirúrgica durante la fase inflamatoria.

La tasa global aproximada de supervivencia a 15 años en pacientes diagnosticados de arteritis de Takayasu es del 85%, del 65% en pacientes con complicaciones importantes y del 95% en pacientes sin tales complicaciones. La mayoría de las muertes se deben a accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

La arteritis de células gigantes (cap. 271) suele afectar a las arterias de tamaño mediano, aunque en el 15% de los casos afecta a la aorta y a ramas del cayado aórtico.[17] El estrechamiento aórtico es infrecuente, pero el debilitamiento de la pared de la aorta ascendente puede inducir aneurismas localizados de la aorta torácica e insuficiencia secundaria de la válvula aórtica. Si se estrechan las ramas del cayado aórtico, los síntomas son similares a los observados en la arteritis de Takayasu. Las lesiones arteriográficas de la aorta y sus ramas principales son similares, en general, a las de la arteritis de Takayasu, lo cual indica que esta última y la de células gigantes pueden conformar el espectro de una misma enfermedad. La arteritis de células gigantes se asocia a un mayor riesgo de episodios ateroescleróticos, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

La edad media de inicio es de 67 años. Los síntomas son cefaleas, trastornos visuales, polimialgia reumática, claudicación mandibular y fiebre (cap. 271). La VSG alta es un hallazgo universal, la concentración sérica de CRP es elevada, y la anemia, frecuente. Dado que a menudo se ve implicada la arteria temporal, el diagnóstico suele establecerse mediante biopsia de dicha arteria, que incluye biopsia contralateral si la primera resulta negativa. En pacientes con síntomas visuales, la programación de biopsia de la arteria temporal no debe retrasar el tratamiento, por riesgo de ceguera súbita y porque las muestras de biopsia siguen teniendo valor diagnóstico semanas después del inicio del tratamiento. El abordaje consiste en dosis altas de corticoesteroides (p. ej., prednisona, 60-100 mg/día, a menudo durante meses, para reducir gradualmente la dosis solo cuando los síntomas o la evidencia de inflamación remiten), pues la enfermedad suele responder a este planteamiento. Una dosis pulsada i.v. inicial de corticoesteroide o metotrexato no implica beneficio adicional.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Powell JT, Sweeting MJ, Thompson MM, et al. Endovascular or open repair strategy for ruptured abdominal aortic aneurysm: 30 day outcomes from IMPROVE randomised trial. *BMJ*. 2014;348:f7661.
A2. Powell JT, Brown LC, Forbes JF, et al. Final 12-year follow-up of surgery versus surveillance in the UK Small Aneurysm Trial. *Br J Surg*. 2007;94:702-708.
A3. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2002;346:1437-1444.
A4. Cao P, De Rango P, Verzini F, et al. Comparison of surveillance versus aortic endografting for small aneurysm repair (CAESAR): results from a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:13-25.
A5. Ouriel K, Clair DG, Kent KC, et al. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2010;51:1081-1087.
A6. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, et al. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg*. 2012;99:1649-1656.
A7. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. The Last Judgment upon abdominal aortic aneurysm screening. *Int J Cardiol*. 2013;167:2331-2332.
A8. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010;362:1863-1871.
A9. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2012;367:1988-1997.
A10. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, et al. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *N Engl J Med*. 2010;362:1872-1880.
A11. Brunkwall J, Kasprzak P, Verhoeven E, et al. Endovascular repair of acute uncomplicated aortic type B dissection promotes aortic remodelling: 1 year results of the ADSORB trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:285-291.
A12. Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. *Circulation*. 2009;120:2519-2528.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

79

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA ATEROESCLERÓTICA

CHRISTOPHER J. WHITE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad arterial periférica ateroesclerótica de las extremidades inferiores constituye un subgrupo de un grupo mayor de enfermedades vasculares periféricas, que comprende los trastornos vasculares no coronarios que afectan a la circulación arterial, venosa (caps. 80 y 81) o linfática. Las enfermedades arteriales ateroescleróticas se caracterizan por estrechamiento u oclusión arterial por acumulación de elementos de placa ateroesclerótica en la pared vascular (cap. 70). La enfermedad vascular ateroesclerótica también induce la formación de aneurismas, es decir, agrandamiento patológico de segmentos arteriales, y puede causar rotura, disección o tromboembolia (cap. 78).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mediante obtención de imágenes aórticas seriadas a intervalos de 6 meses durante los primeros 2 años y anualmente después, siempre que su anatomía sea estable.

ARTERITIS DE TAKAYASU

La arteritis de Takayasu es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida. La mediana de edad inicial es de 29 años y es ocho veces más frecuente en mujeres que en hombres. Se registra en Asia y África con mayor frecuencia que en Europa y Norteamérica. El estadio temprano se caracteriza por inflamación activa de la aorta y sus ramas. La enfermedad a menudo progresa a un ritmo variable hasta un estadio esclerótico con hiperplasia de la íntima, degeneración de la media y cambios obliterantes. La mayoría de las lesiones arteriales son estenosantes, aunque también pueden producirse aneurismas.

La arteritis de Takayasu afecta a la aorta y a sus ramas, y en ocasiones también a la arteria pulmonar. La enfermedad tiende a ser más pronunciada en los puntos de ramificación de la aorta, especialmente en correspondencia con el cayado aórtico, los vasos braquiocefálicos y la aorta abdominal. La arteritis de Takayasu es difusa o zonal y las áreas afectadas pueden encontrarse separadas por segmentos de aorta normal de longitud variable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes desarrollan inicialmente síntomas inflamatorios sistémicos, entre ellos fatiga, cefalea, fiebre, sudores nocturnos, artralgia y pérdida de peso.[16] Sin embargo, en el momento del diagnóstico, el 90% de los pacientes presentan síntomas de insuficiencia vascular, con característica claudicación de las extremidades superiores y, en ocasiones, de las inferiores.

La exploración física suele poner de manifiesto ausencia de pulso y disminución de la presión arterial en las extremidades superiores, circunstancia por la que a veces la enfermedad de Takayasu se denomina *enfermedad sin pulso*. Es posible escuchar soplos sobre las arterias afectadas. Más del 50% de los pacientes presentan hipertensión importante por afectación de la arteria renal, si bien puede resultar difícil diagnosticar la hipertensión en una exploración sistemática, por la disminución de los pulsos. La afectación de la aorta proximal causa insuficiencia de la válvula aórtica. La afectación de los agujeros de las arterias coronarias puede provocar angina de pecho o infarto de miocardio, y los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca debida a infarto de miocardio, hipertensión o insuficiencia aórtica. La implicación de la arteria carótida induce isquemia cerebral o accidente cerebrovascular. Como consecuencia de la afectación de la circulación mesentérica puede producirse angina abdominal.

Las anomalías analíticas durante la fase aguda comprenden elevación de la concentración de proteína C reactiva (CRP) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG), anemia, ligera leucocitosis y alta concentración de inmunoglobulinas. El diagnóstico se establece mejor mediante aortografía, angiografía por TC o angiografía por RM, que revelan estenosis de la aorta y estenosis u oclusión de sus ramas vasculares, a menudo con dilatación postestenótica o aneurismas asociados.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los corticoesteroides (p. ej., prednisona, 60-100 mg/día, administrada a menudo de forma continuada durante meses y en disminución solo cuando los síntomas o la evidencia de inflamación remite) constituyen el tratamiento principal para el estadio inflamatorio agudo y son eficaces para mejorar los síntomas generales, reducir la VSG y frenar la progresión de la enfermedad. Entre los inmunodepresores que se utilizan cuando el tratamiento corticoesteroide aislado es ineficaz se cuenta el metotrexato (15- 25 mg/semana). No se sabe si el tratamiento médico reduce el riesgo de complicaciones mayores o si prolonga la vida.

La angioplastia percutánea con balón dilata eficazmente las lesiones estenosadas cortas de la aorta y sus ramas arteriales, aunque es frecuente la reestenosis. Puede ser necesaria la cirugía para derivar o reconstruir segmentos clave, como las arterias coronaria, carótida o renal, o para tratar la insuficiencia aórtica. Lo ideal es no realizar la intervención quirúrgica durante la fase inflamatoria.

La tasa global aproximada de supervivencia a 15 años en pacientes diagnosticados de arteritis de Takayasu es del 85%, del 65% en pacientes con complicaciones importantes y del 95% en pacientes sin tales complicaciones. La mayoría de las muertes se deben a accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

La arteritis de células gigantes (cap. 271) suele afectar a las arterias de tamaño mediano, aunque en el 15% de los casos afecta a la aorta y a ramas del cayado aórtico.[17] El estrechamiento aórtico es infrecuente, pero el debilitamiento de la pared de la aorta ascendente puede inducir aneurismas localizados de la aorta torácica e insuficiencia secundaria de la válvula aórtica. Si se estrechan las ramas del cayado aórtico, los síntomas son similares a los observados en la arteritis de Takayasu. Las lesiones arteriográficas de la aorta y sus ramas principales son similares, en general, a las de la arteritis de Takayasu, lo cual indica que esta última y la de células gigantes pueden conformar el espectro de una misma enfermedad. La arteritis de células gigantes se asocia a un mayor riesgo de episodios ateroescleróticos, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

La edad media de inicio es de 67 años. Los síntomas son cefaleas, trastornos visuales, polimialgia reumática, claudicación mandibular y fiebre (cap. 271). La VSG alta es un hallazgo universal, la concentración sérica de CRP es elevada, y la anemia, frecuente. Dado que a menudo se ve implicada la arteria temporal, el diagnóstico suele establecerse mediante biopsia de dicha arteria, que incluye biopsia contralateral si la primera resulta negativa. En pacientes con síntomas visuales, la programación de biopsia de la arteria temporal no debe retrasar el tratamiento, por riesgo de ceguera súbita y porque las muestras de biopsia siguen teniendo valor diagnóstico semanas después del inicio del tratamiento. El abordaje consiste en dosis altas de corticoesteroides (p. ej., prednisona, 60-100 mg/día, a menudo durante meses, para reducir gradualmente la dosis solo cuando los síntomas o la evidencia de inflamación remiten), pues la enfermedad suele responder a este planteamiento. Una dosis pulsada i.v. inicial de corticoesteroide o metotrexato no implica beneficio adicional.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Powell JT, Sweeting MJ, Thompson MM, et al. Endovascular or open repair strategy for ruptured abdominal aortic aneurysm: 30 day outcomes from IMPROVE randomised trial. *BMJ*. 2014;348:f7661.
A2. Powell JT, Brown LC, Forbes JF, et al. Final 12-year follow-up of surgery versus surveillance in the UK Small Aneurysm Trial. *Br J Surg*. 2007;94:702-708.
A3. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2002;346:1437-1444.
A4. Cao P, De Rango P, Verzini F, et al. Comparison of surveillance versus aortic endografting for small aneurysm repair (CAESAR): results from a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:13-25.
A5. Ouriel K, Clair DG, Kent KC, et al. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2010;51:1081-1087.
A6. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, et al. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg*. 2012;99:1649-1656.
A7. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. The Last Judgment upon abdominal aortic aneurysm screening. *Int J Cardiol*. 2013;167:2331-2332.
A8. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010;362:1863-1871.
A9. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2012;367:1988-1997.
A10. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, et al. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *N Engl J Med*. 2010;362:1872-1880.
A11. Brunkwall J, Kasprzak P, Verhoeven E, et al. Endovascular repair of acute uncomplicated aortic type B dissection promotes aortic remodelling: 1 year results of the ADSORB trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:285-291.
A12. Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. *Circulation*. 2009;120:2519-2528.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

79

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA ATEROESCLERÓTICA

CHRISTOPHER J. WHITE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad arterial periférica ateroesclerótica de las extremidades inferiores constituye un subgrupo de un grupo mayor de enfermedades vasculares periféricas, que comprende los trastornos vasculares no coronarios que afectan a la circulación arterial, venosa (caps. 80 y 81) o linfática. Las enfermedades arteriales ateroescleróticas se caracterizan por estrechamiento u oclusión arterial por acumulación de elementos de placa ateroesclerótica en la pared vascular (cap. 70). La enfermedad vascular ateroesclerótica también induce la formación de aneurismas, es decir, agrandamiento patológico de segmentos arteriales, y puede causar rotura, disección o tromboembolia (cap. 78).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cómo proceder a la medición y el cálculo del ITB

Interpretación del ITB del programa PARTNERS
Superior a 0,9: normal
0,71-0,9: obstrucción leve
0,41-0,7: obstrucción moderada
0-0,4: obstrucción grave

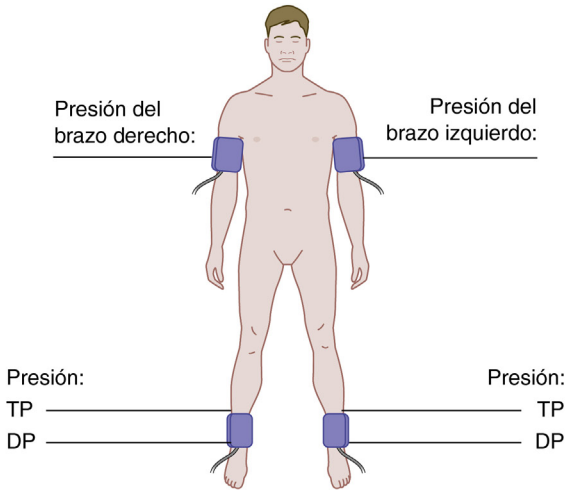

ITB DERECHO **ITB IZQUIERDO**

$$\frac{\text{Presión superior en el tobillo derecho}}{\text{Presión superior en el brazo}} = _____ \qquad \frac{\text{Presión superior en el tobillo izquierdo}}{\text{Presión superior en el brazo}} = _____$$

EJEMPLO

$$\frac{\text{Presión superior en el tobillo}}{\text{Presión superior en el brazo}} = \frac{92 \text{ mmHg}}{164 \text{ mmHg}} = 0{,}56$$ (Véase el gráfico de ITB para interpretación)

FIGURA 79-1. Medición de la presión y cálculo del índice tobillo-brazo (ITB). Para calcular el ITB, las presiones sistólicas se determinan en ambos brazos y tobillos mediante un dispositivo Doppler manual. Para calcular el índice, la lectura más alta en las arterias dorsal del pie (DP) o tibial posterior (TP) de los pies derecho e izquierdo se dividen por la presión arterial sistólica más elevada en el brazo derecho o el izquierdo. EAP = enfermedad arterial periférica; PARTNERS = PAD Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores en EE. UU., Europa y Asia continúa aumentando a medida que la población envejece y se expone a más factores de riesgo ateroesclerótico (cap. 52). La presencia de enfermedad arterial periférica es definida por un índice tobillo-brazo (ITB) –cociente entre la presión arterial sistólica máxima en el tobillo y el mismo valor en el brazo (fig. 79-1)– inferior a 0,9. En personas de 40 años o más, la prevalencia es del 4,3% (intervalo de confianza [IC] al 95%, 3,1-5,5%), mientras que en diabéticos asciende a un 20-30%.[1]

Los factores de riesgo de ateroesclerosis (cap. 52) incrementan la probabilidad de enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores. Más del 95% de las personas con esta enfermedad tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular tradicional, y la mayoría presentan varios. Más de un tercio de los pacientes afectados padecen enfermedad coronaria significativa y hasta una cuarta parte presentan enfermedad de la arteria carótida. En consecuencia, la enfermedad arterial periférica multiplica varias veces el riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y muerte.

Entre los factores de riesgo ateroesclerótico convencionales, el consumo de tabaco es de dos a tres veces más probable que cause enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores que enfermedad arterial coronaria.

La hipertensión también se asocia a enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores. El desarrollo de enfermedad arterial periférica es más probable en pacientes con anomalías lipídicas (colesterol total y unido a lipoproteínas de baja densidad [LDL] elevado, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [HDL] reducido e hipertrigliceridemia), con incrementos del riesgo del 5-10% por cada aumento de 10 mg/dl del colesterol total. La elevación de las concentraciones de homocisteína se asocia a un incremento de dos o tres veces en el riesgo de desarrollar enfermedad arterial periférica ateroesclerótica. Igualmente, la diabetes mellitus acrecienta el riesgo de enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores entre dos y cuatro veces, siendo dicho riesgo proporcional a la gravedad y duración de la diabetes. El estrecho control de esta es importante, ya que el riesgo de enfermedad arterial periférica crece en un 28% por cada aumento del 1% de la glucohemoglobina (cap. 229). Los diabéticos con enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores presentan entre 7 y 15 veces más probabilidades de sufrir amputación mayor que las personas no diabéticas con la misma afectación.

La enfermedad arterial periférica se registra de manera muy mayoritaria en personas de edad avanzada (fig. 79-2), afroamericanos no hispanos, fumadores actuales, diabéticos y personas con disfunción renal. Su prevalencia total en personas de 70 años o más en EE. UU. es del 14,5% (IC al 95%, 10,8-18,2%), lo que corresponde a unos 4 millones de personas.

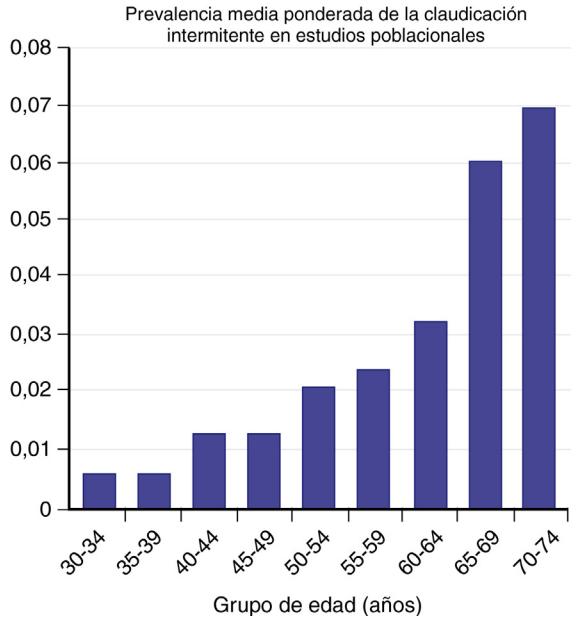

FIGURA 79-2. Prevalencia media ponderada de la claudicación intermitente. (Modificado de Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) Working Group. *J Vasc Surg.* 2000;31(suppl):S1-S296.)

BIOPATOLOGÍA

Isquemia aguda de las extremidades

La isquemia aguda de las extremidades se produce cuando el flujo sanguíneo que irriga una extremidad se interrumpe bruscamente o disminuye sustancialmente, con la consiguiente hipoperfusión, que compromete su viabilidad. Este tipo de isquemia suele obedecer a trombosis o embolia. La mayoría de los émbolos se originan en el corazón, como trombos murales por infarto de miocardio (IM) reciente (cap. 73), o en la orejuela auricular, en pacientes con fibrilación auricular (cap. 64). Causa menos habitual de émbolos en las extremidades inferiores es el aneurisma aórtico abdominal (cap. 78), que origina émbolos de colesterol (cap. 80).

booksmedicos.org

TABLA 79-1 CATEGORÍAS CLÍNICAS DE ISQUEMIA AGUDA DE LAS EXTREMIDADES

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	PÉRDIDA SENSITIVA	DEBILIDAD MUSCULAR	DOPPLER ARTERIAL	DOPPLER VENOSO
I. Viable	Sin amenaza inmediata	Ninguna	Ninguna	Audible	Audible
IIa. Amenaza mínima	Salvable con tratamiento rápido	Mínima o nula	Ninguna	Inaudible	Audible
IIb. Amenaza inmediata	Salvable con tratamiento inmediato	Más allá de los dedos, asociada a dolor en reposo	Leve o moderada	Inaudible	Audible
III. Irreversible	Pérdida sustancial de tejido inevitable	Profunda, anestésica	Profunda, parálisis, rigidez	Inaudible	Inaudible

Adaptado de Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26:517-538.

La trombosis arterial *in situ* por rotura de placa constituye la etapa final de la arteria con afectación crónica, normalmente la femoral o la poplítea. Si la trombosis de una arteria nativa sobreviene sin estenosis preexistente, ha de indagarse a fondo la presencia de un estado hipercoagulable. La trombosis de un aneurisma poplíteo puede presentarse como isquemia aguda de las extremidades.

Isquemia crónica de las extremidades

La enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores se manifiesta como enfermedad estable crónica o como isquemia crítica de una extremidad. En general, las enfermedades arteriales periféricas suelen deberse a ateroesclerosis, aunque también se asocian a tromboembolia, enfermedad inflamatoria, traumatismo, enfermedad aneurismática, quistes adventiciales, síndromes de compresión o anomalías congénitas. Los aneurismas se relacionan con ateroesclerosis u obedecen a causas hereditarias (familiares) o adquiridas (p. ej., consumo de tabaco o traumatismo).

Los pacientes con isquemia crítica de las extremidades presentan un flujo sanguíneo inadecuado para mantener la viabilidad del lecho vascular distal. Esta isquemia suele deberse a ateroesclerosis, aunque también es causada por enfermedad ateroembólica o tromboembólica, vasculitis, trombosis *in situ* relacionada con estados hipercoagulables, tromboangitis obliterante, enfermedad quística adventicial, compresión poplítea o traumatismo. La isquemia crítica de las extremidades suele conllevar afectación multisegmentaria a lo largo de la longitud de la extremidad.

La inflamación desempeña un papel esencial en el desarrollo y la progresión de la ateroesclerosis (cap. 70). Las concentraciones elevadas de proteína C reactiva (CRP) guardan estrecha correlación con el desarrollo de enfermedad arterial periférica. En estos casos, marcadores inflamatorios, tales como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral α, la CRP y la activación plaquetaria, están elevados.

Para la enfermedad arterial periférica no se han confirmado marcadores genéticos específicos, aunque un estudio identificó un ligamiento en el cromosoma 1p. La proporción de ITB bajos atribuibles a heredabilidad se estima en el 20%. Las tasas de concordancia entre gemelos son del orden del 33% para pares monocigotos y del 31% para pares dicigotos, lo que sugiere un papel poco relevante de la heredabilidad. En conjunto, estos datos indican un factor de heredabilidad escaso, aunque significativo, para la enfermedad arterial periférica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Isquemia aguda de las extremidades

Un paciente con isquemia aguda de las extremidades presenta una extremidad fría y dolorosa (tabla 79-1).[2] Es característico que los grupos musculares principales por debajo del nivel de la obstrucción registren síntomas. La ausencia de pulso ayuda a localizar el sitio de la oclusión, aunque los pulsos pueden ser normales en caso de microémbolos o émbolos de colesterol (cap. 80). El llenado venoso y capilar indica la gravedad de la isquemia aguda de las extremidades. En la pierna se han de examinar cuidadosamente posibles alteraciones de color y temperatura. Inicialmente suele apreciarse palidez aunque, con el tiempo, la cianosis es común. La poiquilotermia, o la frialdad, son hallazgos importantes, en particular si la otra extremidad está caliente. Un nivel de transición para los cambios de color y temperatura, a menudo clínicamente evidente, debe correlacionarse con los pulsos y tomarse como referencia basal en la exploración inicial para comparación con las sucesivas.

Entre las alteraciones sensitivas se cuentan el entumecimiento y las parestesias. La parálisis indica que la isquemia ha avanzado hasta poner en riesgo la supervivencia de la extremidad si no se aplica revascularización urgente. Cualquier alteración motora es indicio de anoxia tisular y comporta muy mal pronóstico. Los trastornos motores evolucionan de los grupos musculares distales a los más proximales, por lo que la debilidad motora precoz se observa en los músculos intrínsecos del pie. La parálisis motora completa es un síntoma tardío asociado a lesión irreversible. Con isquemia irreversible, la parálisis progresa a rigidez.

TABLA 79-2 CLASIFICACIONES CLÍNICAS DE FONTAINE Y RUTHERFORD DE LA ISQUEMIA CRÓNICA DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

FONTAINE		RUTHERFORD		
ESTADIO	CLÍNICA	GRADO	CATEGORÍA	CLÍNICA
I	Asintomático	0	0	Asintomático
IIa	Claudicación leve	I	1	Claudicación leve
IIb	Claudicación moderada o grave	I	2	Claudicación moderada
		I	3	Claudicación grave
III	Dolor en reposo	II	4	Dolor en reposo
IV	Úlcera o gangrena	III	5	Pérdida menor de tejido
		IV	6	Úlcera o gangrena

Adaptado de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(suppl):S1-S75.

Isquemia crónica estable de las extremidades inferiores

El 50% de los pacientes con enfermedad arterial periférica crónica estable de las extremidades inferiores permanecen asintomáticos, a pesar de presentar mediciones de pulso anómalas, soplo vascular o ITB anómalo (v. fig. 79-1). Alrededor del 40% de los casos registran síntomas atípicos (p. ej., piernas cansadas o fatiga) y solo el 10% exhiben síntomas clásicos de claudicación intermitente.

La claudicación de define como molestia de esfuerzo que remite con reposo, en grupos musculares específicos expuestos a riesgo de isquemia durante el ejercicio (tabla 79-2). Generalmente, los síntomas comienzan en un segmento situado bajo el nivel del estrechamiento arterial. Por ejemplo, las obstrucciones vasculares (oclusiones o estenosis) de los vasos ilíacos producen de modo característico dolor en la cadera, el muslo y la pantorrilla, y las de las arterias femoral y poplítea originan síntomas en los músculos de la pantorrilla y el pie. La claudicación, que es un síndrome vascular específico, ha de diferenciarse de otros trastornos causantes de dolor de piernas con el ejercicio, a los que se designa como de *seudoclaudicación* (tabla 79-3).

Los síntomas son muy variables, aun para grados similares de estenosis, en parte debido a la formación de vasos colaterales. Un paciente con oclusión de la arteria femoral superficial, pero formación de colaterales robustas a través de la arteria femoral profunda y las colaterales geniculares, que aportan riego a los vasos infrapoplíteos, padece síntomas mínimos o nulos. En cambio, otro con anatomía similar pero colaterales inadecuadas puede presentar limitación funcional pronunciada.

Isquemia crítica crónica de las extremidades inferiores

La isquemia crítica de las extremidades, que afecta aproximadamente al 10% del total de casos de enfermedad arterial periférica, se presenta con dolor de las extremidades en reposo y úlceras no cicatrizantes o gangrena en las extremidades inferiores (v. tabla 79-2). En tales condiciones, las extremidades están expuestas a riesgo, e incluso el más mínimo traumatismo, por calzado mal ajustado o por un corte de uñas descuidado, puede producir una herida no cicatrizante o una infección que desemboque en amputación. La isquemia crítica de las extremidades se agrava con alteraciones que reducen el flujo sanguíneo al lecho microvascular, como diabetes, estados de bajo gasto cardíaco graves y, ocasionalmente, enfermedades vasoespásticas.

DIAGNÓSTICO

Isquemia aguda de las extremidades

En la isquemia aguda de las extremidades, la anamnesis y la exploración física son los pasos más importantes, no solo para evaluar la causa y la gravedad de la isquemia, sino también para determinar el diagnóstico y el enfoque terapéutico. Una vez completadas la anamnesis y la exploración física, el médico debe poder dar respuesta a las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 79-3 DIFERENCIACIÓN ENTRE LA CLAUDICACIÓN VERDADERA Y LA SEUDOCLAUDICACIÓN

	CLAUDICACIÓN INTERMITENTE	ESTENOSIS RAQUÍDEA	ARTRITIS	CONGESTIÓN VENOSA	SÍNDROME COMPARTIMENTAL
Carácter de las molestias	Calambres, contracción o cansancio	Igual que la claudicación u hormigueo, debilidad y torpezas	Dolor sordo	Contracción, dolor fulminante	Contracción, dolor fulminante
Localización de las molestias	Nalga, cadera, muslo, pantorrilla, pie	Nalga, cadera, muslo	Cadera, rodilla	Ingle, muslo	Pantorrilla
Molestias inducidas por ejercicio	Sí	Variable	Variable	Tras caminar	Ejercicio excesivo
Distancia caminada hasta sentir molestias	Reproducible	Variable	Variable	Variable	Ejercicio excesivo
Molestias en bipedestación	No	Sí	Sí, pero posicional	Sí, pero posicional	Sí, pero posicional
Alivio de las molestias	Alivio rápido con reposo	Alivio al sentarse o cambiar de postura	Alivio lento evitando carga de peso	Alivio lento con elevación de la pierna	Alivio lento con elevación de la pierna
Otras características	Asociada a ateroesclerosis y pulsos reducidos	Antecedentes de problemas lumbares	Molestias articulares	Antecedentes de trombosis venosa profunda, signos de congestión venosa	Típico en deportistas

Tomado de White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.

siguientes preguntas sobre la gravedad de la isquemia aguda de las extremidades: ¿Es la extremidad viable? ¿Se ve su viabilidad amenazada de forma inmediata? ¿Existen ya alteraciones irreversibles que puedan dificultar la preservación de la extremidad? Tres síntomas que ayudan a diferenciar las extremidades «viables» de las «amenazadas» son dolor persistente, pérdida de sensibilidad y debilidad muscular.

Isquemia crónica de las extremidades

La gravedad clínica de la isquemia crónica de las extremidades, estable o crítica, puede evaluarse semicuantitativamente mediante las clasificaciones de Fontaine o Rutherford (v. tabla 79-2). El médico ha de distinguir la claudicación intermitente de causas no vasculares similares a la claudicación (seudoclaudicación), como dolor neurógeno por estenosis raquídea o compresión de raíces nerviosas (cap. 400), dolor musculoesquelético o artrítico, o molestias por congestión venosa o síndrome compartimental (v. tabla 79-3). La típica anamnesis de claudicación presenta baja sensibilidad pero elevada especificidad para la enfermedad arterial periférica.

En la enfermedad arterial periférica deben evaluarse los factores de riesgo ateroesclerótico (tabla 79-4), procediendo a una completa exploración física vascular, sin calzado ni calcetines o medias y con medición del ITB (v. fig. 79-1).[3] Los resultados del ITB deben ser sistemáticamente referidos con valores no compresibles, definidos como superiores a 1,4; valores normales, definidos como de 1 a 1,4; valores límite, de 0,91 a 0,99, y valores anómalos, de 0,9 o menos.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen dobles (dúplex) combinan la ecografía y las mediciones Doppler de la velocidad sanguínea, para localizar obstrucciones vasculares y estimar la gravedad de las lesiones. La sensibilidad y la especificidad de la ecografía dúplex para diagnosticar una estenosis del 50% o superior en la extremidad inferior son como mínimo del 90%.[4]

La angiografía por tomografía computarizada (ATC) y la angiografía por resonancia magnética (ARM) proporcionan imágenes transversales que pueden reconstruirse para generar una angiografía tridimensional (fig. 79-3). Mientras que la ATC requiere material de contraste intravenoso yodado y radiación ionizante, la ARM utiliza contraste de gadolinio, sin exponer al paciente a radiación ionizante, aunque no puede emplearse en pacientes con implantes metálicos ferromagnéticos, como marcapasos o desfibriladores. El principal efecto tóxico del gadolinio es un trastorno sistémico, infrecuente pero potencialmente mortal, denominado fibrosis sistémica nefrógena o dermopatía esclerosante nefrógena (cap. 267); una filtración glomerular de 60 ml/min o menos es el principal factor de riesgo.

Una ventaja de la ATC sobre la ARM es su capacidad de visualizar endoprótesis metálicas e injertos endoprotésicos (fig. 79-4). La ATC precisa solo una cuarta parte de la radiación necesaria para la angiografía digital invasiva, y se realiza más rápidamente y con menos planificación previa que la ARM. En la ATC, la calcificación vascular origina artefactos, que son intrascendentes en la ARM. Esta, por su parte, tiende a sobrevalorar las lesiones en los orificios de las arterias, debido al flujo turbulento. En un ensayo aleatorizado que comparó la ARM y la ATC como abordajes de imagen iniciales en la enfermedad arterial periférica, no se constataron diferencias entre ambas técnicas en cuanto a facilidad, utilidad clínica o pronóstico del paciente, aunque la ATC redujo los costes totales del diagnóstico.[A1]

La angiografía digital, invasiva, continúa siendo el patrón de referencia para el diagnóstico y la evaluación de la enfermedad arterial periférica (v. fig. 79-3), a pesar de requerir material de contraste yodado y exposición a radiación ionizante. Las técnicas angiográficas invasivas (cap. 57) se asocian a una tasa relativamente reducida, aunque no desdeñable, de complicaciones, como alergia grave al contraste en un 0,1% de los casos, complicaciones hemorrágicas relacionadas con el acceso y nefropatía inducida por contraste (cap. 57).

TABLA 79-4 EVALUACIÓN ANALÍTICA INICIAL DE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Electrólitos séricos, incluida glucosa sérica en ayunas
Función renal (creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo, filtración glomerular estimada)
Hemograma completo
Lipidograma en ayunas
Proteína C reactiva de alta sensibilidad
Índice tobillo-brazo

Adaptado de Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26:517-538.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la enfermedad arterial periférica ateroesclerótica de las extremidades inferiores se orienta a minimizar las complicaciones cardiovasculares de la ateroesclerosis que pongan en riesgo la vida del paciente, mejorar la distancia caminada y preservar la extremidad. Las estrategias de revascularización han determinado una transición de los abordajes quirúrgicos abiertos a los tratamientos percutáneos endovasculares con catéter, dada su relativa seguridad y las tasas positivas de éxito y durabilidad de la colocación de endoprótesis. Por ello, los índices de amputación por enfermedad arterial periférica han disminuido alrededor de un 25% en la última década.

Isquemia aguda de las extremidades

Los pacientes con isquemia de las extremidades irreversible (extremidad no viable) no han de someterse a angiografía, sino que debe procederse a la programación de la amputación (fig. 79-5). En los restantes afectados por isquemia aguda de las extremidades ha de realizarse una angiografía de urgencia para definir la lesión responsable y tratarla endovascularmente si es posible. Antes de la angiografía, se instauran anticoagulación, a fin de evitar la propagación o embolización de trombos (p. ej., heparina no fraccionada, 5.000 UI en bolo y a continuación 1.000 UI/h en infusión), y analgesia (p. ej., morfina, 2 mg por vía intravenosa, según sea necesario), y cualquier enfermedad concomitante (p. ej., insuficiencia cardíaca) se aborda agresivamente, para estabilizar al paciente.

Las opciones para una pronta revascularización comprenden: 1) tratamientos endovasculares, con trombólisis intraarterial (p. ej., activador del plasminógeno tisular recombinante, 0,5 mg/h por vía intraarterial) y/o trombectomía o colocación de endoprótesis por catéter, o 2) trombectomía quirúrgica abierta, con o sin derivación arterial. En general, el tratamiento endovascular se recomienda para pacientes con síntomas de inicio agudo menos de 14 días antes, mientras que la revascularización quirúrgica está indicada para pacientes con síntomas de más de 14 días de duración. Estos abordajes a menudo son complementarios, cada

booksmedicos.org

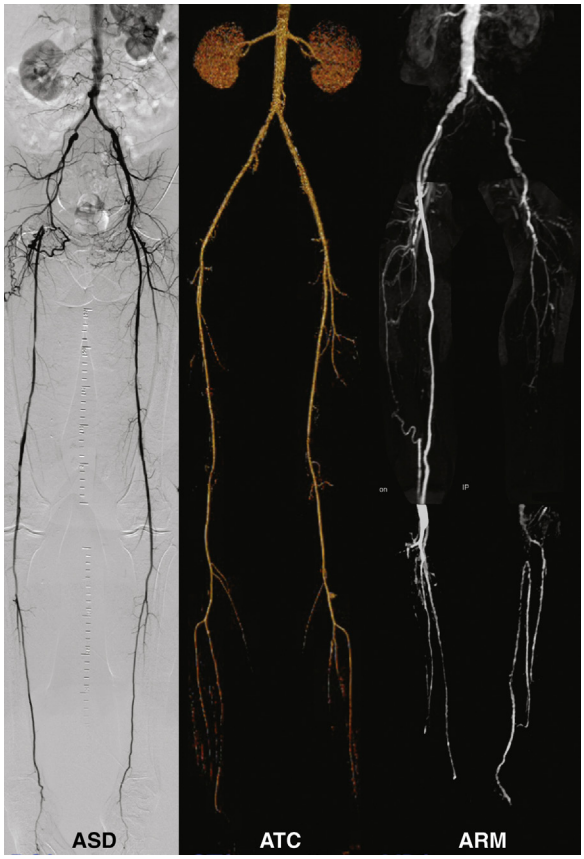

FIGURA 79-3. Aortografía con desplazamiento distal en tres pacientes con tres métodos diferentes: angiografía por sustracción digital (ASD), angiografía por tomografía computarizada (ATC) y angiografía por resonancia magnética (ARM). (Tomado de White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.)

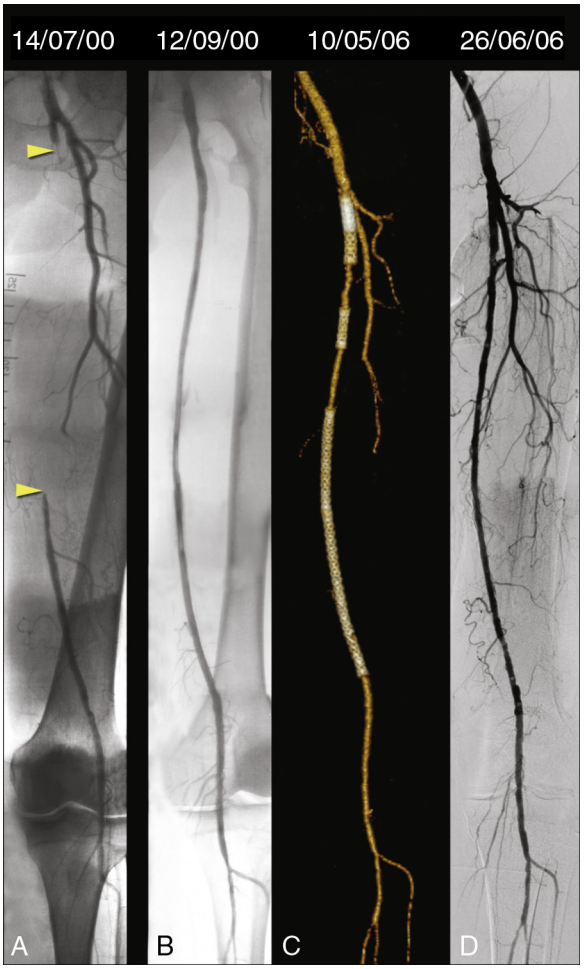

FIGURA 79-4. A. Angiografía inicial de pierna izquierda que muestra oclusión *(puntas de flecha)* del segmento femoropoplíteo. B. Angiografía posterior al tratamiento tras angioplastia con balón y colocación de endoprótesis. C. Más de 5 años después, el paciente vuelve a presentar claudicación e índice tobillo-brazo reducido. La angiografía por tomografía computarizada de seguimiento muestra estrechamiento de la arteria femoral superficial entre las dos endoprótesis. D. Angiografía final tras angioplastia con balón y colocación de endoprótesis.

uno con sus propias ventajas y limitaciones. El tratamiento endovascular, menos invasivo, permite proceder a angiografía simultánea para orientar la reperfusión. La cirugía favorece el restablecimiento definitivo del flujo sanguíneo mediante trombectomía o derivación, aunque conlleva mayores riesgos a corto plazo.

Isquemia crónica de las extremidades inferiores

El tratamiento de la claudicación tiene como objetivo mejorar la distancia caminada y, lo más importante, reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares de la ateroesclerosis que pongan en riesgo la vida del paciente. Modificación de los factores de riesgo (cap. 52), prescripción de ejercicio, uso de antiagregantes plaquetarios (cap. 38) y tratamiento médico para reducir la claudicación son los elementos básicos del abordaje de la enfermedad arterial periférica crónica estable.

Modificación de los factores de riesgo

A los pacientes con enfermedad arterial periférica conocida se les debe animar a modificar y eliminar los factores de riesgo ateroesclerótico, como diabetes (cap. 229), consumo de tabaco (cap. 32), hiperlipidemia (cap. 206) e hipertensión (cap. 67), y a hacer ejercicio regularmente (cap. 16). Entre los objetivos específicos se cuentan: presión arterial inferior a 140/90 mmHg y menor de 130/80 mmHg para diabéticos, colesterol LDL inferior a 100 mg/dl y a 70 mg/dl si hay alto riesgo de episodios isquémicos, colesterol HDL por encima de 40 mg/dl y concentración de hemoglobina A_{1c} menor del 7%.

A los fumadores, actuales o antiguos, se les ha de preguntar sobre su consumo de tabaco en cada consulta. Deben recibir asesoramiento, y habitualmente se les ofrece farmacoterapia (p. ej., tratamiento de sustitución de la nicotina, a veces con vareniclina o bupropión) o incorporación a un programa de abandono del hábito tabáquico (cap. 32).[5] En la enfermedad arterial periférica grave con concentraciones elevadas de CRP, el tratamiento con estatinas mejora sustancialmente la supervivencia global.[A2] En pacientes con enfermedad arterial periférica, este hallazgo es coherente con los de otros estudios referidos a pacientes con anamnesis de enfermedad vascular, con enfermedad arterial periférica o sin ella, y con elevación de las concentraciones de colesterol LDL o de CRP. El control de la presión arterial es esencial, sobre todo en caso de diabetes coexistente. Los β-bloqueantes son antihipertensores eficaces, no contraindicados en la enfermedad arterial periférica. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (p. ej., ramipril, 10 mg/día) mejoran las distancias caminadas sin dolor y máxima[A3] y disminuyen el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes con enfermedad arterial periférica.[A4]

Tratamiento con ejercicio

Es importante convencer a los pacientes de que el ejercicio, aunque a veces precipita los síntomas de claudicación, no es perjudicial y es el abordaje inicial preferible. Un metaanálisis que comparó tratamientos con ejercicio supervisado y no supervisado constató una mayor mejora de la claudicación con ejercicio supervisado.[A5] A menudo, la mejora de la distancia caminada se logra mediante tratamiento farmacológico, abandono del consumo de tabaco y un programa de ejercicio supervisado regular.[A6] Un ensayo aleatorizado de pacientes con enfermedad arterial periférica aortoilíaca demostró que los incluidos en un programa de ejercicio supervisado mejoraban más el rendimiento de la marcha que los sometidos a tratamiento primario con endoprótesis o con deambulación domiciliaria y cilostazol.[A7]

El ejercicio supervisado suele incluir marcha en cinta sin fin, con carga inicial establecida para generar síntomas en 3-5 min. Se permite que el paciente descanse hasta que los síntomas remitan, pero a continuación se reanuda el ejercicio. El mayor beneficio se obtiene en programas que requieren que el paciente continúe caminando hasta que el dolor sea casi máximo, en sesiones de más de 30 min, repetidas tres o más veces por semana y que se prolongan más de 6 meses. En 1 o 2 meses, el paciente suele comenzar a percibir esos beneficios, que aumentan gradualmente en meses sucesivos. Evidencias recientes avalan el efecto beneficioso de los programas de deambulación domiciliarios con intervención cognitivo-conductual de grupo, destinados a mejorar el rendimiento funcional, en comparación con una rama de control, solo de educación sobre salud. Ello afecta a numerosos pacientes que no pueden, o no desean, participar en programas de ejercicio supervisado.[A8]

Tratamiento antiagregante plaquetario y antitrombótico

El tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico (generalmente de 75 a 325 mg/día) cuenta con una función ya contrastada en la prevención secundaria de episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial periférica, debido al riesgo de IM, accidente cerebrovascular y muerte vascular,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

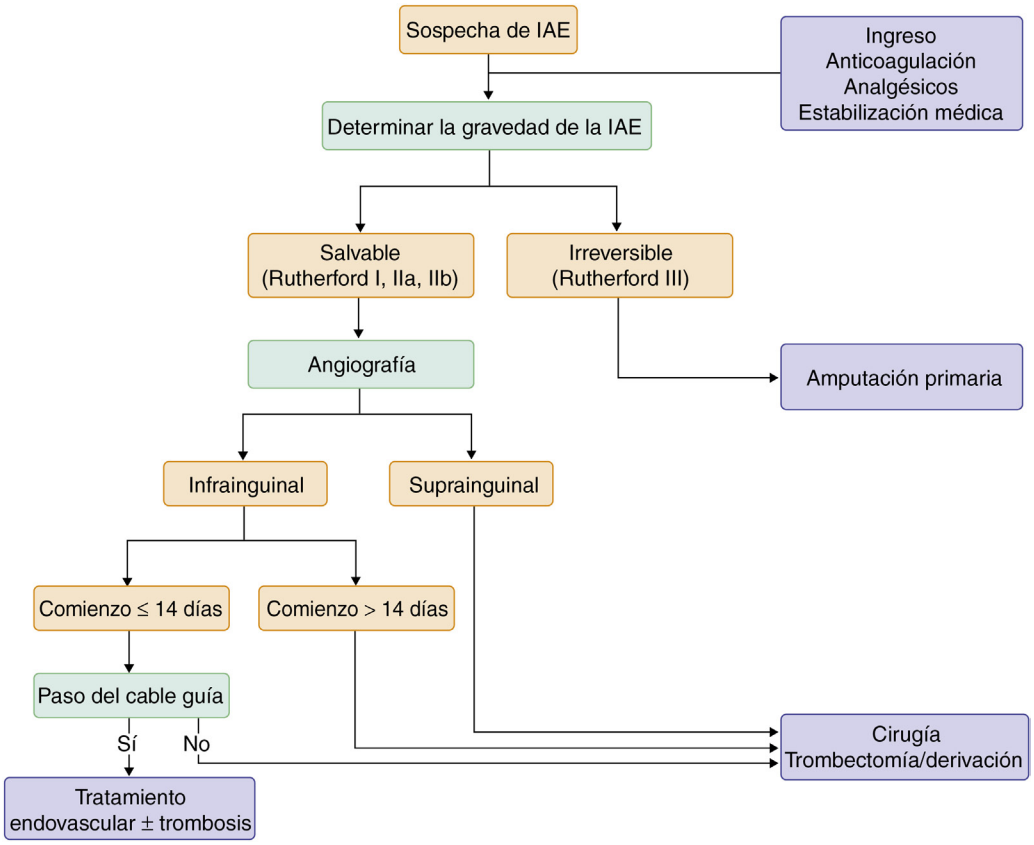

FIGURA 79-5. Algoritmo de tratamiento de la isquemia aguda de las extremidades (IAE). (Modificado de Gray BH, Conte MS, Dake MD, et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: lower-extremity revascularization: state of the art. *Circulation.* 2008;118:2864-2872.)

con independencia de que estén siendo tratados médicamente, hayan sido sometidos a revascularización endovascular o quirúrgica, o hayan sufrido amputación. Las tienopiridinas, como el clopidogrel (habitualmente 75 mg/día), solo están indicadas cuando no se tolera el ácido acetilsalicílico, basándose en datos comparativos sobre eficacia de ambos fármacos en pacientes con enfermedad arterial periférica. Otra futura posibilidad es el vorapaxar, un antagonista del receptor-1 activado por proteasas que reduce significativamente la incidencia de la isquemia aguda de las extremidades y la necesidad de revascularización en la enfermedad arterial periférica.

Farmacología

En la actualidad son dos los medicamentos aprobados en EE. UU. para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente: la pentoxifilina y el cilostazol. El cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa, en dosis de 50 a 100 mg dos veces al día mejora la distancia caminada máxima en un 40-50% en comparación con placebo[A9] y, según se ha demostrado en un ensayo aleatorizado, reduce la reestenosis en endoprótesis de la arteria femoral.[A10] El cilostazol está contraindicado en la insuficiencia cardíaca. La pentoxifilina no ha mejorado uniformemente la distancia caminada en cinta sin fin en ensayos aleatorizados, por lo que no se recomienda. Las prostaglandinas vasodilatadoras orales, la vitamina E y el tratamiento de quelación con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) no han inducido mejora de los síntomas o la distancia caminada.

Revascularización

La decisión de proceder a revascularización percutánea o quirúrgica para aliviar la claudicación en la isquemia crónica estable de las extremidades inferiores se basa en la evaluación de riesgos-beneficios, que contrapone la discapacidad y el grado de molestias del paciente a los potenciales riesgos y beneficios a corto y largo plazo de la técnica. Dado que muy pocos pacientes con claudicación están en peligro de perder una extremidad, el primer objetivo de la revascularización es aliviar los síntomas a largo plazo, no preservar la extremidad. Los pacientes seleccionados para revascularización con objeto de aliviar los síntomas de claudicación intermitente deben presentar limitaciones significativas del estilo de vida o incapacidad para trabajar, o no responder a los tratamientos con ejercicio y farmacológico.[6]

La estenosis u oclusión de las arterias femoral superficial y poplítea (fig. 79-6) suele asociarse a claudicación de la pantorrilla. La revascularización con cirugía o angioplastia transluminal percutánea, con colocación de endoprótesis o sin ella, está indicada para aliviar la claudicación que condiciona la actividad profesional o el estilo de vida en casos en los que fracasan el ejercicio o los fármacos. La angioplastia es preferible, cuando es posible, en pacientes de menos de 50 años, en los que el riesgo de fracaso del injerto quirúrgico es mayor que en personas de más edad.

En pacientes con claudicación, el ejercicio supervisado más angioplastia con balón mejora el ITB a 1 año, en comparación con el ejercicio supervisado solo, pero no las variables de calidad de vida.[A11] Los ensayos aleatorizados que comparan cirugía y angioplastia muestran índices similares de mortalidad, amputación y permeabilidad a 4 años en pacientes con isquemia de las extremidades inferiores. La angioplastia transluminal percutánea, con endoprótesis o sin ella, es preferible en lesiones abordables, por sus menores niveles de mortalidad y morbilidad perioperatorias. La angioplastia es más eficaz que la cirugía cuando la tasa de permeabilidad del vaso tratado prevista a 5 años es del 30% o superior.

Para que el beneficio sea duradero tras la angioplastia, se recomienda la colocación primaria de endoprótesis autoexpandibles de nitinol, o de estenosis autoexpandibles con revestimiento de paclitaxel para lesiones femorales largas (7-10 cm), a fin de reducir la reestenosis y mejorar el ITB y la distancia caminada.[A12,A13] En lesiones femorales menores (media, 4,5 cm), una buena práctica de rutina es la angioplastia con balón inicial, con colocación de endoprótesis si la angioplastia primaria no es satisfactoria.

Dispositivos de angioplastia complementarios, como los de aterectomía y crioterapia o el balón de corte, no se han probado significativamente en ninguna población y hay pocos datos que avalen su uso en detrimento de otros abordajes más convencionales y menos costosos. En ensayos aleatorizados, el rendimiento de la angioplastia con láser no es superior al de la angioplastia transluminal percutánea convencional o a la colocación de endoprótesis en la arteria femoral superficial (vídeo 79-1). Dado el sustancial gasto adicional de estos dispositivos, se requieren nuevas evidencias de su eficacia para justificar su uso generalizado. Pequeños ensayos aleatorizados han demostrado mayor permeabilidad cuando la angioplastia femoral se efectúa con balones revestidos de fármaco, en comparación con la angioplastia con balón estándar sola, aunque aún es pronto para saber si este abordaje reemplazará a la colocación de endoprótesis femoropoplíteas en el futuro.[A14]

En la isquemia crítica crónica de las extremidades inferiores, el tratamiento endovascular ha disminuido la tasa de amputación. Para pacientes con isquemia crítica de extremidades salvables, el tratamiento óptimo es la revascularización de urgencia. El objetivo terapéutico es restaurar el flujo directo pulsátil a la extremidad distal. El establecimiento de flujo ininterrumpido a al menos un vaso infrapoplíteo (arterias tibial anterior o posterior, o peronea) es un requisito previo para la cicatrización de heridas.

En la isquemia crítica crónica de las extremidades por enfermedad infrainguinal, la angioplastia transluminal percutánea y la cirugía son equiparables como abordajes de primera línea, aunque el tratamiento endovascular es menos

booksmedicos.org

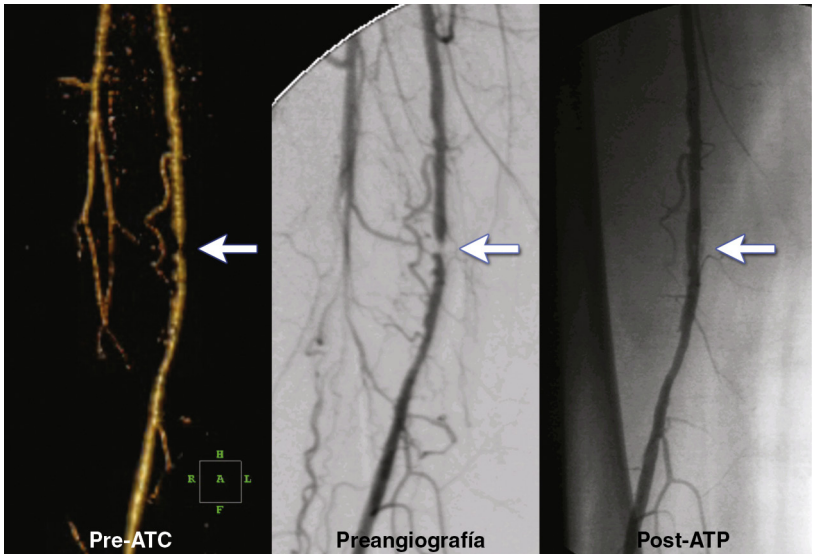

FIGURA 79-6. **Estenosis aislada *(flechas)* de la arteria femoral superficial izquierda observada en angiografía por tomografía computarizada (ATC; *izquierda*), angiografía por sustracción digital *(centro)* y angiografía digital tras angioplastia transluminal percutánea (ATP; *derecha*). (Tomado de White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.)**

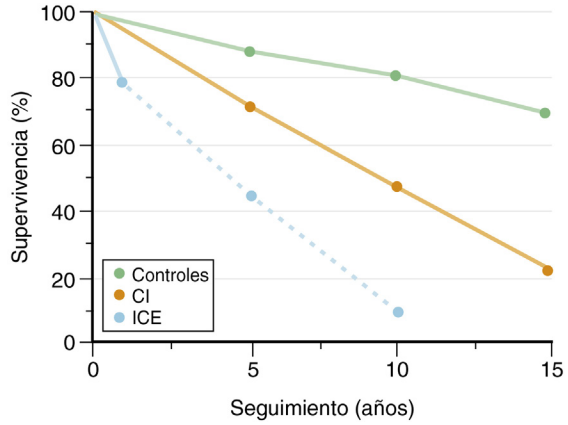

FIGURA 79-7. **Curvas de supervivencia de pacientes con claudicación intermitente (CI) e isquemia crítica de las extremidades (ICE). (Modificado de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(suppl):S1-S75.)**

costoso y se asocia a menor morbilidad. Resulta razonable probar inicialmente el tratamiento percutáneo en candidatos a cirugía o angioplastia, sobre todo con esperanza de vida menor de 2 años.[5] El uso de endoprótesis liberadoras de fármaco en las arterias tibiales parece más eficaz que el tratamiento convencional.[A15]

No obstante, la amputación primaria está indicada en pacientes con necrosis extensa y gangrena infecciosa, con dolor en reposo, sin deambulación y que no son candidatos a revascularización. Los tratamientos celulares y con factores de crecimiento se están investigando para la preservación de extremidades, aunque aún no han demostrado su eficacia clínica.

PRONÓSTICO

La enfermedad arterial periférica es una importante causa de afectación aguda y crónica, asociada a capacidad funcional deteriorada, menor calidad de vida, pérdida de extremidades y mayor riesgo de muerte (fig. 79-7). Alrededor de dos tercios de los casos de enfermedad arterial periférica sufren afectación grave de al menos una arteria coronaria, y una cuarta parte de ellos padecen estenosis significativa de la arteria carótida. En consecuencia, los pacientes con enfermedad arterial periférica afrontan un mayor riesgo de episodios isquémicos cardiovasculares, como IM, accidente cerebrovascular isquémico y muerte. En ellos, se estima que los episodios adversos coronarios y cerebrovasculares son de dos a cuatro veces más frecuentes que los que afectan a las extremidades. El pronóstico mejora cuando se sigue un tratamiento recomendado por las directrices correspondientes.[7]

La mortalidad anual en la enfermedad arterial periférica es del orden del 5%, aunque es superior en casos graves. Por ejemplo, la tasa estimada de mortalidad a 1 año para pacientes con isquemia crítica de las extremidades es del 25%, y asciende al 45% en los que requieren amputación. En cambio, la mortalidad anual de la claudicación intermitente es solo del 1-2%. En la isquemia aguda de las extremidades, la tasa de amputación a 30 días alcanza el 40%, y para ella se han notificado índices de mortalidad hasta del 30%.

A los pacientes con claudicación de las extremidades inferiores debe indicárseles que el riesgo de pérdida de la extremidad es bajo. Los antecedentes de claudicación por sí mismos solo elevan ligeramente el riesgo de amputación a 10 años. Sin embargo, un ITB reducido y la diabetes mellitus se asocian al desarrollo de dolor isquémico en reposo y úlcera isquémica, que pueden derivar en pérdida de la extremidad. Entre los pacientes con enfermedad arterial periférica, los diabéticos tienen 15 veces más probabilidades de sufrir amputación que los no diabéticos, cuya tasa de amputación anual es inferior al 1%.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ouwendijk R, de Vries M, Pattynama PM, et al. Imaging peripheral arterial disease: a randomized controlled trial comparing contrast-enhanced MR angiography and multi-detector row CT angiography. *Radiology*. 2005;236:1094-1103.

A2. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. *Eur Heart J*. 2004;25:742-748.

A3. Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C, et al. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:453-460.

A4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.

A5. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD005263.

A6. Lane R, Ellis B, Watson L, et al. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD000990.

A7. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) study. *Circulation*. 2012;125:130-139.

A8. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, et al. Home-based walking exercise intervention in peripheral artery disease: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:57-65.

A9. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD003748.

A10. Iida O, Yokoi H, Soga Y, et al. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation*. 2013;127:2307-2315.

A11. Ahimastos AA, Pappas EP, Buttner PG, et al. A meta-analysis of the outcome of endovascular and noninvasive therapies in the treatment of intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2011;54:1511-1521.

A12. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med*. 2006;354:1879-1888.

A13. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2417-2427.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A14. Werk M, Albrecht T, Meyer DR, et al. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:831-840.
A15. Feiring AJ, Krahn M, Nelson L, et al. Preventing leg amputations in critical limb ischemia with below-the-knee drug-eluting stents: the PaRADISE (PReventing Amputations using Drug eluting StEnts) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1580-1589.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

80

OTRAS ENFERMEDADES ARTERIALES PERIFÉRICAS

MICHAEL R. JAFF Y JOHN R. BARTHOLOMEW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍNDROME DE ATRAPAMIENTO DE LA ARTERIA POPLÍTEA

El síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea, causante de claudicación intermitente en jóvenes y, a menudo, en deportistas, se debe a compresión extrínseca de dicha arteria por los músculos o ligamentos de la fosa poplítea o su entorno. La arteria puede ser comprimida por diversos componentes musculares de la fosa. En ocasiones infrecuentes, también se ve implicada la vena poplítea y a veces se registran síntomas funcionales por hipertrofia de la cabeza medial del músculo gastrocnemio.

La evidencia anatómica del atrapamiento puede hallarse en la exploración física o en pruebas de imagen efectuadas por motivos no relacionados hasta en el 4% de personas aparentemente normales, y en pruebas de imagen que revelen compresión de la arteria poplítea con maniobras de provocación hasta en un 80% de personas asintomáticas. El síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea clínicamente evidente es infrecuente; un estudio ha revelado una prevalencia aproximada del 0,16% en soldados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre los síntomas del síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea se cuentan dolor y parestesias en las extremidades, pies fríos tras el ejercicio, dolor isquémico en reposo e incluso necrosis tisular, cuando casos no diagnosticados evolucionan a degeneración arterial con tromboembolización. El atrapamiento de la vena poplítea causa inflamación y pesadez en la pierna, varices, calambres nocturnos en la pantorrilla e incluso trombosis venosa profunda (cap. 81).

El diagnóstico de síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea es indicado por la demostración de compresión de la arteria en flexión plantar activa contra resistencia. Esta compresión se manifiesta por disminución del pulso arterial pedio en la exploración física y pérdida de señal Doppler de onda continua en las arterias pedias. Los registros de volumen de pulso y las presiones segmentarias en las extremidades deben medirse en reposo, con la rodilla extendida y el tobillo en posición neutra, dorsiflexión y flexión plantar. Los estudios de ejercicio en cinta sin fin muestran reducción de la presión arterial en extremidades sintomáticas tras el ejercicio. La ecografía dúplex arterial, la arteriografía por tomografía computarizada (TC) dinámica o la arteriografía por resonancia magnética (RM) permiten confirmar diagnóstico y, las dos últimas, ayudan a definir las estructuras causantes del atrapamiento.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento del atrapamiento estructural de la arteria poplítea es mayoritariamente quirúrgico, con alivio del mismo mediante resección o translocación de los elementos compresivos.[1] Si el síndrome no se identifica hasta después de la lesión arterial, a veces son necesarias la reconstrucción arterial o la derivación quirúrgica, idealmente con un injerto autólogo venoso. En el atrapamiento funcional de la arteria poplítea se efectúan resección o translocación de la cabeza medial del músculo gastrocnemio. Cuando el tratamiento se aplica precozmente en la evolución del síndrome, cabe esperar una recuperación completa, con plena resolución de los síntomas.

ENFERMEDAD QUÍSTICA ADVENTICIAL DE LAS ARTERIAS DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

En la enfermedad quística adventicial se desarrolla en las capas adventicias de la pared arterial un quiste mucinoso que invade la luz arterial.[2,3] La enfermedad suele afectar a la arteria poplítea, provocando claudicación intermitente, generalmente en hombres de mediana edad. También se ha registrado en las arterias ilíaca externa, femoral, radial y cubital.

La causa precisa de la enfermedad quística adventicial se desconoce. Las teorías apuntadas al respecto incluyen trastorno sistémico, traumatismo repetido y vía sinovial embrionaria persistente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La claudicación intermitente es el síntoma más común de la enfermedad quística adventicial. No obstante, las molestias en la extremidad persisten hasta 20 min tras la cesación de la actividad, a diferencia del clásico alivio del dolor al interrumpir la actividad propio de la enfermedad arterial periférica ateroesclerótica (cap. 79). Los síntomas de la enfermedad quística adventicial tienden a ser irregulares, reaparecer sin intervención de agentes precipitantes evidentes y remitir sin explicación. También es posible la isquemia aguda de las extremidades (cap. 79) secundaria a compresión arterial y trombosis.

El diagnóstico se sospecha cuando el pulso pedio desaparece con flexión pasiva de la rodilla y, ocasionalmente, con ejercicio. Sin embargo, en la mayoría de los casos la enfermedad se confirma con angiografía por RM. En comparación, la arteriografía solo revela la compresión de la luz arterial sin identificar el quiste.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Puede intentarse la aspiración del quiste con guía de imagen, aunque las recidivas son frecuentes. Es improbable que la angioplastia con balón resulte eficaz y duradera, por lo que no se recomienda. La resección quirúrgica del quiste, con potencial injerto de interposición venoso, es el tratamiento primario. Cuando esta alteración se identifica precozmente, cabe prever la resolución completa de la claudicación tras la resección del quiste.

ENDOFIBROSIS DE LA ARTERIA ILÍACA

La endofibrosis de la arteria ilíaca es una estenosis de la arteria ilíaca externa, que se cree debida a traumatismo repetido en personas que realizan ejercicio intenso y deportistas de competición.[3] Es común en ciclistas o corredores de entre 30 y 50 años de edad.

La endofibrosis se produce por hiperplasia de la íntima y fibrosis de la pared arterial. A veces se registra proliferación de células musculares lisas, de la media y de la íntima.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre sus síntomas se cuentan claudicación intermitente, que interfiere con el ejercicio, y sensación de inflamación o parestesia en la extremidad inferior proximal, en el momento de máximo ejercicio. La exploración física puede ser normal en reposo, aunque en ocasiones se percibe un soplo en la fosa pélvica o la región inguinal ipsolaterales.

Las pruebas de imagen diagnósticas comprenden mediciones antes y después del ejercicio con un equipo Doppler de presión en el tobillo, en el momento de máximo ejercicio en cinta sin fin con limitación de síntomas. La ecografía y la angiografía con contraste, preferiblemente con la pierna flexionada hasta la altura de la cadera en posición de bicicleta, revelan estenosis concéntrica, a menudo con alargamiento de la arteria ilíaca afectada. Resultan útiles la ecografía intravascular y los gradientes de presión intraarterial translesionales.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La revascularización quirúrgica mediante angioplastia con parche o injertos de interposición ha venido siendo la base del tratamiento. No obstante, la angioplastia transluminal percutánea y la colocación de endoprótesis pueden representar un abordaje inicial óptimo, particularmente en pacientes que acceden a modificar sus rutinas de ejercicio. Sin embargo, en los que continúan haciendo ejercicio de alta intensidad, la durabilidad a largo plazo de una endoprótesis metálica en una arteria propensa a traumatismo repetido resulta problemática.

booksmedicos.org

A14. Werk M, Albrecht T, Meyer DR, et al. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:831-840.
A15. Feiring AJ, Krahn M, Nelson L, et al. Preventing leg amputations in critical limb ischemia with below-the-knee drug-eluting stents: the PaRADISE (PReventing Amputations using Drug eluting StEnts) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1580-1589.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

80

OTRAS ENFERMEDADES ARTERIALES PERIFÉRICAS

MICHAEL R. JAFF Y JOHN R. BARTHOLOMEW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍNDROME DE ATRAPAMIENTO DE LA ARTERIA POPLÍTEA

El síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea, causante de claudicación intermitente en jóvenes y, a menudo, en deportistas, se debe a compresión extrínseca de dicha arteria por los músculos o ligamentos de la fosa poplítea o su entorno. La arteria puede ser comprimida por diversos componentes musculares de la fosa. En ocasiones infrecuentes, también se ve implicada la vena poplítea y a veces se registran síntomas funcionales por hipertrofia de la cabeza medial del músculo gastrocnemio.

La evidencia anatómica del atrapamiento puede hallarse en la exploración física o en pruebas de imagen efectuadas por motivos no relacionados hasta en el 4% de personas aparentemente normales, y en pruebas de imagen que revelen compresión de la arteria poplítea con maniobras de provocación hasta en un 80% de personas asintomáticas. El síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea clínicamente evidente es infrecuente; un estudio ha revelado una prevalencia aproximada del 0,16% en soldados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre los síntomas del síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea se cuentan dolor y parestesias en las extremidades, pies fríos tras el ejercicio, dolor isquémico en reposo e incluso necrosis tisular, cuando casos no diagnosticados evolucionan a degeneración arterial con tromboembolización. El atrapamiento de la vena poplítea causa inflamación y pesadez en la pierna, varices, calambres nocturnos en la pantorrilla e incluso trombosis venosa profunda (cap. 81).

El diagnóstico de síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea es indicado por la demostración de compresión de la arteria en flexión plantar activa contra resistencia. Esta compresión se manifiesta por disminución del pulso arterial pedio en la exploración física y pérdida de señal Doppler de onda continua en las arterias pedias. Los registros de volumen de pulso y las presiones segmentarias en las extremidades deben medirse en reposo, con la rodilla extendida y el tobillo en posición neutra, dorsiflexión y flexión plantar. Los estudios de ejercicio en cinta sin fin muestran reducción de la presión arterial en extremidades sintomáticas tras el ejercicio. La ecografía dúplex arterial, la arteriografía por tomografía computarizada (TC) dinámica o la arteriografía por resonancia magnética (RM) permiten confirmar diagnóstico y, las dos últimas, ayudan a definir las estructuras causantes del atrapamiento.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento del atrapamiento estructural de la arteria poplítea es mayoritariamente quirúrgico, con alivio del mismo mediante resección o translocación de los elementos compresivos.[1] Si el síndrome no se identifica hasta después de la lesión arterial, a veces son necesarias la reconstrucción arterial o la derivación quirúrgica, idealmente con un injerto autólogo venoso. En el atrapamiento funcional de la arteria poplítea se efectúan resección o translocación de la cabeza medial del músculo gastrocnemio. Cuando el tratamiento se aplica precozmente en la evolución del síndrome, cabe esperar una recuperación completa, con plena resolución de los síntomas.

ENFERMEDAD QUÍSTICA ADVENTICIAL DE LAS ARTERIAS DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

En la enfermedad quística adventicial se desarrolla en las capas adventicias de la pared arterial un quiste mucinoso que invade la luz arterial.[2,3] La enfermedad suele afectar a la arteria poplítea, provocando claudicación intermitente, generalmente en hombres de mediana edad. También se ha registrado en las arterias ilíaca externa, femoral, radial y cubital.

La causa precisa de la enfermedad quística adventicial se desconoce. Las teorías apuntadas al respecto incluyen trastorno sistémico, traumatismo repetido y vía sinovial embrionaria persistente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La claudicación intermitente es el síntoma más común de la enfermedad quística adventicial. No obstante, las molestias en la extremidad persisten hasta 20 min tras la cesación de la actividad, a diferencia del clásico alivio del dolor al interrumpir la actividad propio de la enfermedad arterial periférica ateroesclerótica (cap. 79). Los síntomas de la enfermedad quística adventicial tienden a ser irregulares, reaparecer sin intervención de agentes precipitantes evidentes y remitir sin explicación. También es posible la isquemia aguda de las extremidades (cap. 79) secundaria a compresión arterial y trombosis.

El diagnóstico se sospecha cuando el pulso pedio desaparece con flexión pasiva de la rodilla y, ocasionalmente, con ejercicio. Sin embargo, en la mayoría de los casos la enfermedad se confirma con angiografía por RM. En comparación, la arteriografía solo revela la compresión de la luz arterial sin identificar el quiste.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Puede intentarse la aspiración del quiste con guía de imagen, aunque las recidivas son frecuentes. Es improbable que la angioplastia con balón resulte eficaz y duradera, por lo que no se recomienda. La resección quirúrgica del quiste, con potencial injerto de interposición venoso, es el tratamiento primario. Cuando esta alteración se identifica precozmente, cabe prever la resolución completa de la claudicación tras la resección del quiste.

ENDOFIBROSIS DE LA ARTERIA ILÍACA

La endofibrosis de la arteria ilíaca es una estenosis de la arteria ilíaca externa, que se cree debida a traumatismo repetido en personas que realizan ejercicio intenso y deportistas de competición.[3] Es común en ciclistas o corredores de entre 30 y 50 años de edad.

La endofibrosis se produce por hiperplasia de la íntima y fibrosis de la pared arterial. A veces se registra proliferación de células musculares lisas, de la media y de la íntima.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre sus síntomas se cuentan claudicación intermitente, que interfiere con el ejercicio, y sensación de inflamación o parestesia en la extremidad inferior proximal, en el momento de máximo ejercicio. La exploración física puede ser normal en reposo, aunque en ocasiones se percibe un soplo en la fosa pélvica o la región inguinal ipsolaterales.

Las pruebas de imagen diagnósticas comprenden mediciones antes y después del ejercicio con un equipo Doppler de presión en el tobillo, en el momento de máximo ejercicio en cinta sin fin con limitación de síntomas. La ecografía y la angiografía con contraste, preferiblemente con la pierna flexionada hasta la altura de la cadera en posición de bicicleta, revelan estenosis concéntrica, a menudo con alargamiento de la arteria ilíaca afectada. Resultan útiles la ecografía intravascular y los gradientes de presión intraarterial translesionales.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La revascularización quirúrgica mediante angioplastia con parche o injertos de interposición ha venido siendo la base del tratamiento. No obstante, la angioplastia transluminal percutánea y la colocación de endoprótesis pueden representar un abordaje inicial óptimo, particularmente en pacientes que acceden a modificar sus rutinas de ejercicio. Sin embargo, en los que continúan haciendo ejercicio de alta intensidad, la durabilidad a largo plazo de una endoprótesis metálica en una arteria propensa a traumatismo repetido resulta problemática.

booksmedicos.org



FIGURA 80-1. Angiografía con el clásico patrón de «collar de cuentas», propio de la displasia fibromuscular de tipo medial, en la arteria ilíaca externa. Se observa también aneurisma proximal al área de displasia. (Por cortesía del Dr. Jeffrey W. Olin.)

Tras la detección precoz, la revascularización quirúrgica o endovascular suele mejorar los síntomas. En caso de traumatismo continuado en el segmento arterial, está justificada la vigilancia minuciosa de posibles recidivas.

DISPLASIA FIBROMUSCULAR

La displasia fibromuscular[4] (cap. 125) es una enfermedad arterial no ateroesclerótica y no inflamatoria que suele afectar a la capa media de la pared arterial de cualquier arteria del cuerpo. Se registra principalmente en mujeres de entre 20 y 60 años de edad, con un promedio de edad de inicio de 52 años y un intervalo global que oscila entre los 5 y los 83 años.[5] Su prevalencia real se desconoce, aunque en una serie de posibles donantes renales se registró una prevalencia casi del 4%.

La fibroplasia medial, el tipo de displasia fibromuscular más habitual, da lugar al clásico aspecto de «collar de cuentas» en la arteriografía de contraste (fig. 80-1). La anatomía patológica muestra segmentos alternos de adelgazamiento y engrosamiento de la media arterial, aunque también es posible la afectación predominante de la adventicia o la íntima, que genera un aspecto angiográfico distinto del de la fibroplasia medial. Otros tipos de displasia fibromuscular comprenden una variante de la íntima, que causa estenosis reticular aislada focal en la arteria afectada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de la displasia fibromuscular depende de las arterias afectadas y, en ocasiones, es detectada accidentalmente sin que haya síntomas en pruebas de imagen realizadas por otros motivos. Las arterias renales están implicadas en el 80% de los casos (cap. 125), y las carótidas extracraneales lo están en el 75%. La tercera arteria más frecuentemente afectada es la vertebral, en casi el 40% de los pacientes. No sorprende que los dos signos y síntomas más comunes sean la hipertensión (cap. 67) y la cefalea (cap. 398). Otros menos habituales son mareo, soplos cervicales y acúfenos pulsátiles. Ocasionalmente, la displasia fibromuscular se detecta en las arterias ilíaca, femoral o poplítea.

El diagnóstico de displasia fibromuscular se basa en una combinación de hallazgos clínicos y de imagen. La ecografía Doppler y las angiografías por RM y TC permiten identificar la enfermedad y valorar posibles aneurismas, aunque la angiografía con contraste y la ecografía intravascular son las mejores pruebas diagnósticas. Dado que la displasia fibromuscular afecta a distintos lechos vasculares, inicialmente los pacientes han de someterse a pruebas de RM o TC globales de las arterias intracraneales, las carótidas extracraneales, la aorta torácica y abdominal y sus ramas, y las arterias renales. Cuando se identifican aneurismas o disecciones arteriales sin evidencia clara de displasia fibromuscular, puede considerarse un posible trastorno genético del colágeno.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de la displasia fibromuscular depende de la presentación clínica y el alcance de la afectación arterial. A los pacientes asintomáticos se les receta provisionalmente ácido acetilsalicílico. En pacientes jóvenes con inicio súbito de hipertensión y displasia fibromuscular de la arteria renal, la angioplastia transluminal percutánea a menudo cura la hipertensión (cap. 125).[6] Los aneurismas de arterias renales e intracraneales han de ser sometidos a estrecho seguimiento para detectar su eventual expansión y pueden precisar reparación quirúrgica. La decisión sobre la reparación a menudo se fundamenta en el tamaño del aneurisma, su velocidad de expansión y la presencia de síntomas asociados. La displasia fibromuscular de la arteria carótida generalmente se trata con antiagregantes plaquetarios (p. ej., ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día) o con entre 3 y 6 meses de anticoagulación con warfarina, en caso de disección de la arteria carótida. La angioplastia transluminal percutánea se reserva para pacientes con síntomas isquémicos cerebrales hemisféricos y disección progresiva. La angioplastia transluminal percutánea de arterias periféricas se recomienda solo si hay síntomas de claudicación intermitente.

En general, los pacientes con displasia fibromuscular presentan un excelente pronóstico. Tras angioplastia transluminal percutánea de las arterias renales, en torno a un tercio de los pacientes hipertensos recuperarán valores de presión arterial normales y el resto experimentarán una mejora sustancial. El tratamiento antiagregante óptimo (p. ej., ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día) se recomienda para la mayoría de los afectados de displasia fibromuscular. Las complicaciones más temidas, presentes en menos del 5% de los casos, son el accidente cerebrovascular por disección carotídea progresiva y la rotura de aneurismas arteriales intracraneales o viscerales.

TROMBOANGITIS OBLITERANTE (ENFERMEDAD DE BUERGER)

La tromboangitis obliterante es un trastorno inflamatorio segmentario no ateroesclerótico que afecta a arterias y venas de tamaño pequeño o medio y a nervios. Es característica en pacientes de menos de 50 años que fuman o mascan tabaco.[7]

Aunque rara vez obtenida, la biopsia de los dedos afectados muestra trombos inflamatorios de elevada celularidad, con preservación de la pared arterial. La tromboangitis obliterante es uno de los pocos trastornos vasculares que afectan tanto a arterias como a venas, por lo que también puede desarrollarse tromboflebitis superficial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen presentar dolor en los dedos o las extremidades, con isquemia digital, claudicación de las extremidades distales (como el arco del pie o el brazo) y úlceras en los dedos (fig. 80-2). Más del 40% de los casos presentan fenómeno de Raynaud.

Los médicos deben mantener un elevado grado de sospecha clínica en fumadores jóvenes con isquemia de las extremidades distales y dolor sin evidencia de ateroesclerosis. Muchos pacientes presentan resultado anómalo de la prueba de Allen, en la que una de las dos arterias principales de la mano (radial o cubital) no se llena después de que el examinador comprima la otra arteria, así como ausencia de pulsos arteriales periféricos. El índice tobillo-braquial (cap. 79) suele ser anómalo, aun cuando los estudios pletismográficos revelen una circulación arterial proximal esencialmente normal. Los resultados serológicos no muestran evidencias de vasculitis inflamatoria (cap. 270) y no se hallan fuentes proximales de émbolos arteriales. A menudo se requiere arteriografía de contraste para detectar afectación arterial distal en ausencia de ateroesclerosis. Las oclusiones arteriales segmentarias con colaterales en sacacorchos se observan con frecuencia, aunque no son patognomónicas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El fundamento del tratamiento es la abstinencia completa del consumo de tabaco (cap. 32). Aunque menos eficaz, se prescribe con frecuencia tratamiento antiagregante (p. ej., ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día). Un ciclo de 28 días del análogo de la prostaciclina iloprost (1 ng/kg/min durante 6 h al día) mejora sustancialmente el dolor y acelera la cicatrización de heridas[A1,A2] en comparación con ácido acetilsalicílico o simpatectomía lumbar. No hay datos que demuestren efectos beneficiosos de vasodilatadores como los antagonistas del calcio, los α-bloqueantes periféricos o el sildenafilo. La simpatectomía digital, el bosentán, los estimulantes de la médula espinal y la compresión neumática intermitente se han probado, con éxito variable.

Los pacientes con tromboangitis obliterante deben suspender cualquier tipo de consumo de tabaco. Los que no consiguen este objetivo suelen experimentar dolor resistente, necrosis tisular recurrente y progresiva necesidad de amputación de extremidades.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

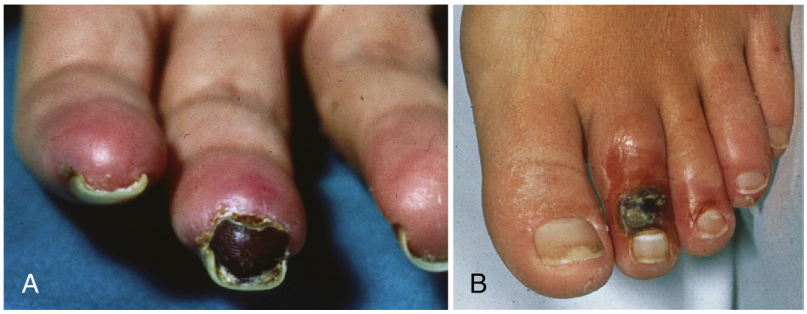

FIGURA 80-2. Enfermedad de Buerger. Dedo de la mano isquémico de un hombre joven (A) y dedo del pie isquémico de una mujer de 28 años (B) con enfermedad de Buerger. (Por cortesía del Dr. Jeffrey W. Olin.)

LIVEDO RETICULAR

La livedo reticular es un trastorno vasoespástico que aparece como pigmentación violácea o azulada a modo de red rodeando un área de piel pálida central. Normalmente afecta a las extremidades inferiores.

Suele afectar a mujeres entre la segunda y la quinta décadas de la vida y presenta una firme correlación con los anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 176). Es infrecuente en hombres.

Se trata de una dermopatía isquémica causada por un incremento de la prominencia de los lechos venosos, debido a obstrucción del flujo de entrada arterial, dilatación venosa o bloqueo del flujo de salida venoso.[8] La livedo reticular primaria es una alteración benigna agravada por el frío, el tabaco o la afectación emocional, mientras que la secundaria, denominada livedo racemosa, es una variante patológica asociada a diversos trastornos (tabla 80-1).

TABLA 80-1 TRASTORNOS ASOCIADOS A LIVEDO RACEMOSA

Panarteritis nudosa, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia
Embolización ateromatosa, mixoma auricular
Síndrome antifosfolipídico, síndrome de Sneddon
Infecciones
Policitemia vera, trombocitopenia esencial, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, enfermedad por aglutininas frías
Calcifilaxia, hiperoxaluria
Fármacos: amantadina, anfetaminas, ergotaminas, vasopresores (adrenalina, noradrenalina, dopamina), heparina, minociclina

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las piernas y, en menor medida, los brazos, son las principales localizaciones de la livedo reticular primaria, en tanto que la cara, el tronco, las nalgas y las extremidades son las propias de la livedo racemosa. La discromía de la livedo reticular empeora con posturas declives y mejora con elevación. Es importante diferenciar la red vascular habitualmente indolora, simétrica y de vasos intactos de la livedo reticular primaria del patrón a menudo doloroso, irregular, asimétrico y de vasos fragmentados observado en la livedo racemosa.

Una anamnesis completa debe recabar información sobre los factores que exacerban el proceso. En la forma primaria no suelen ser necesarios estudios analíticos, mientras que, para la forma secundaria, se precisan pruebas diagnósticas específicas, como la de concentración de anticuerpos antifosfolipídicos (que comprende anticoagulante lúpico circulante, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos P y C). En ocasiones se obtienen una biopsia cutánea cuando los hallazgos serológicos son indefinidos y el diagnóstico no es claro. El diagnóstico diferencial comprende eritema por calor, vasculopatía livedoide (tipo inusual de livedo racemosa) y acrocianosis.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Deben evitarse las temperaturas frías, el tabaco y las situaciones estresantes. La livedo reticular primaria no precisa tratamiento, aunque los antagonistas del calcio (p. ej., nifedipino, 10-20 mg v.o. cada 6 h, o amlodipino, 2,5-10 mg/día v.o.) benefician a los pacientes que se encuentran molestos por el aspecto de su piel. El tratamiento de la livedo racemosa se centra en el trastorno subyacente. Para la asociada a síndrome antifosfolipídico, enfermedad cerebrovascular (síndrome de Sneddon), o ambos, se recomiendan anticoagulantes como la warfarina, con objeto de alcanzar un índice normalizado internacional de 2 o 3, tratamiento antiagregante (p. ej., ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día), o ambos. La livedo reticular primaria tiene un pronóstico excelente, mientras que el de la racemosa depende del trastorno subyacente.

EMBOLIZACIÓN ATEROMATOSA

La embolización ateromatosa, también conocida como embolización de cristales de colesterol, enfermedad renal ateroembólica o síndrome de los dedos del pie azules o morados, se debe a acumulación de numerosos cristales pequeños de colesterol o agregados de fibrina-plaquetas en las extremidades o en diferentes órganos. Su incidencia exacta es desconocida, en parte porque a menudo no se identifica. En estudios de autopsia no seleccionados, su prevalencia oscila entre el 0,18 y el 2%, habiéndose notificado que es muy superior en personas sometidas a manipulación aórtica, arteriografía o intervenciones cardíacas o vasculares.[9] Hasta el 5-10% de los casos de insuficiencia renal aguda pueden deberse a ateroembolia (cap. 125). La embolización ateromatosa es más frecuente en ancianos con ateroesclerosis avanzada, mientras que se diagnostica menos en personas de raza negra, en buena medida por la falta de reconocimiento del patrón dermatológico clásico, como consecuencia de la pigmentación oscura de la piel.

La embolización ateromatosa suele originarse a partir de placas ateroescleróticas ulceradas o estenóticas, o de aneurismas de arterias grandes o pequeñas. Entre los factores que la precipitan se cuentan arteriografía, técnicas endovasculares (cerebrales, coronarias o periféricas), cirugía, traumatismo o anticoagulación. La ateroembolia también sobreviene espontáneamente. La microscopia óptica pone de manifiesto múltiples cristales de colesterol, aciculares y biconvexos, que se alojan en las arteriolas y generan una reacción a cuerpo extraño por la que, días o semanas después del episodio desencadenante, se observan leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y células gigantes multinucleadas. Con el tiempo, este proceso genera daño orgánico por obstrucción intraluminal, isquemia y, en ocasiones, infarto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los hallazgos dermatológicos en las extremidades inferiores son la presentación clínica más habitual (fig. 80-3), aunque son posibles manifestaciones clínicas en diferentes órganos (tabla 80-2).[10] La embolización ateromatosa con frecuencia se pasa por alto o se diagnostica erróneamente, ya que sus signos y síntomas son inespecíficos y diversos. Cuando se sospecha, el diagnóstico suele confirmarse solo a partir de datos clínicos en un paciente que haya experimentado un episodio precipitante, insuficiencia renal aguda o subaguda, hipertensión difícil de controlar o evidencia de embolización periférica.[11] En ciertos casos, el diagnóstico definitivo requiere biopsia cutánea, renal o de tubo digestivo. Pueden registrarse elevación de los marcadores de inflamación (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva) o eosinofilia transitoria. El incremento de las concentraciones de amilasa, aminotransferasa hepática, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina o creatinina cinasa séricas se asocia a afectación de páncreas, hígado, riñón o músculo, respectivamente. La orina no suele ser específica, aunque pueden observarse eosinófilos en la misma.

Las intervenciones angiográficas diagnósticas invasivas deben evitarse. Técnicas no invasivas, tales como la angiografía por TC multidetector, la angiografía por RM o la ecocardiografía transesofágica, son útiles cuando revelan una aorta marcadamente irregular y rugosa.

El diagnóstico diferencial, que depende del órgano afectado, comprende nefropatía inducida por contraste (caps. 57 y 120), panarteritis nudosa (cap. 270), vasculitis leucocitoclástica (caps. 270 y 439), crioglobulinemia (cap. 187), síndrome antifosfolipídico (cap. 176) y púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 172). La neoplasia

booksmedicos.org



FIGURA 80-3. **Livedo racemosa con úlceras isquémicas y patrones violáceos, reticulares y fragmentados en un paciente que desarrolló embolización ateromatosa tras un cateterismo cardíaco.**

TABLA 80-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EMBOLIZACIÓN ATEROMATOSA

Cutáneas	Dedos de los pies morados o azulados Dedos gangrenosos Livedo reticular o racemosa Petequias Úlceras, nódulos Hemorragias lineales subungueales
Renales	Hipertensión no controlada Nefropatía avanzada Nefropatía terminal
Neurológicas	Amaurosis fugaz Placa de Hollenhorst Ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular Confusión, síndrome cerebral orgánico Infarto de médula espinal
Gastrointestinales	Dolor abdominal Diarrea Hemorragia digestiva Intestino isquémico Pancreatitis aguda Colecistitis gangrenosa aguda
Cardíacas	Angina de pecho Infarto de miocardio
Síntomas inespecíficos	Fiebre Pérdida de peso Malestar general, mialgias Anorexia, náuseas, vómitos

maligna subyacente es parte del diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas inespecíficos, como anorexia y pérdida de peso. Es preciso descartar posibles orígenes cardíacos, como endocarditis trombótica no bacteriana (cap. 76), endocarditis infecciosa (cap. 76) o mixoma auricular (cap. 60).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El principal aspecto del tratamiento es la prevención, y la de la ateroembolia recurrente resulta esencial. El abandono del consumo de tabaco (cap. 32) y el control agresivo de la hipertensión (cap. 67), la diabetes (cap. 229) y la hiperlipidemia (cap. 206) han de asegurarse para prevenir la progresión de la enfermedad. En ausencia de ensayos aleatorizados, el tratamiento tiende a evitar la embolización recurrente, eliminando el posible origen de los ateroémbolos y aportando asistencia sintomática al órgano u órganos terminales dañados.

Los pacientes con úlceras isquémicas requieren control del dolor y atención local de las heridas. Las estatinas (p. ej., atorvastatina, 10-80 mg/día, o rosuvastatina, 10-40 mg/día, para obtener concentraciones óptimas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cap. 206]) han registrado resultados beneficiosos, probablemente por su actividad estabilizadora de la placa. Otros abordajes farmacológicos se han probado con diferente éxito, como los antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel), los antagonistas del calcio (p. ej., el nifedipino, 10-20 mg v.o. cada 6 h, o amlodipino, 2,5-10 mg/día v.o.), el cilostazol (100 mg v.o. cada 12 h), la pentoxifilina (400 mg, v.o. cada 8 h) y las prostaglandinas intravenosas. El uso de anticoagulantes resulta controvertido, por la probabilidad de que favorezcan la inestabilidad de la placa, y los datos disponibles no avalan el uso de corticoesteroides.

Abordajes no farmacológicos, tales como la simpatectomía química o quirúrgica o el uso de estimulador de médula ósea o de bombas de flujo arterial, pueden ayudar a controlar el dolor. Los tratamientos endovasculares (angioplastia, colocación de endoprótesis, aterectomía o injertos de endoprótesis recubiertas, y uso de dispositivos de protección embólica) contribuyen a prevenir futuros episodios embólicos, aunque los estudios al respecto son limitados y es necesaria una evaluación clínica más completa. Tratamientos quirúrgicos, tales como la tromboendarterectomía, el injerto de derivación aortobiilíaca o aortobifemoral, o la reconstrucción extraanatómica, pueden ser necesarios para eliminar el origen de posibles embolias y reducir la ulterior embolización.

Los pacientes con ateroesclerosis avanzada y embolización ateromatosa presentan mal pronóstico. La mortalidad estimada a 1 año es del orden del 15%, aun con un tratamiento médico óptimo.

TRASTORNOS TÉRMICOS

Diversos síndromes clínicos pueden ser producidos por calor o frío (fig. 80-4).

Eritromelalgia

El término *eritromelalgia* deriva del griego *erythros* («rojo»), *melos* («extremidad») y *algos* («dolor»). La entidad se caracteriza por períodos episódicos de eritema, calor aumentado e intenso dolor en las extremidades.

Se trata de un trastorno infrecuente, que afecta a mujeres jóvenes o de mediana edad, adolescentes y niños. Su incidencia exacta no se conoce, aunque, por ejemplo, se ha referido un valor de 1,3 por 100.000 habitantes del condado de Olmsted, en Minnesota. La eritromelalgia también afecta casi al 30% de los casos de policitemia vera (cap. 166).

Se dan formas tanto primarias (familiares y esporádicas/idiopáticas) como secundarias. Los principales desencadenantes son la exposición al calor o el aumento de la temperatura ambiente. La forma familiar es autosómica dominante, con inicio de los síntomas habitualmente durante la infancia. Se cree que su fisiopatología se asocia a neuropatía de fibras pequeñas y vasculopatía. Aunque la causa precisa de la eritromelalgia es desconocida, es un trastorno neuropático con hiperexcitabilidad neuronal por anomalías de los canales del sodio por mutación del gen *(SCN9A)*, que codifica el canal del sodio Nav1.7v (localizado en 2q).[12] Las causas de la eritromelalgia secundaria (tabla 80-3) tampoco se conocen, aunque se cree que están relacionadas con cambios funcionales neuropatológicos y microvasculares inducidos por una alteración subyacente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Suele observarse una tríada de hallazgos clínicos constituida por eritema, calor aumentado e intenso dolor en las extremidades (fig. 80-5). Las extremidades inferiores (plantas de los pies) se ven afectadas más frecuentemente que las manos, y se han notificado casos en las rodillas, los codos, las orejas y la cara. Los síntomas suelen ser bilaterales y paroxísticos. Los ataques, que duran desde unos minutos hasta horas o días, suelen agravarse por posición declive, alcohol, habitaciones calientes, el calor del verano, ejercicio o, simplemente, por usar calzado abrigado, o calcetines o guantes gruesos. La eritromelalgia es a menudo incapacitante y, en las formas secundarias, a veces causa úlceras o gangrena.

La anamnesis y la exploración física son fundamentales para el diagnóstico. La exploración física suele ser normal, salvo que el paciente sea examinado durante un ataque. Una exploración vascular y neurológica completa debe incluir detección de cambios de color y medición de las temperaturas cutáneas elevadas durante un ataque. El hemograma completo es esencial para descartar trastornos mieloproliferativos subyacentes. Otras pruebas, como electromiografía, estudios de conducción nerviosa, pruebas de fibras nerviosas autónomas y pequeñas, y estudios vasculares, ayudan a descartar otros trastornos. La prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor contribuye a valorar la neuropatía de fibras pequeñas. Las pruebas genéticas son útiles para diagnosticar la eritromelalgia primaria.

El diagnóstico diferencial comprende síndrome de dolor regional complejo (cap. 30), celulitis (cap. 441), neuropatía periférica (cap. 420), osteomielitis (cap. 272), síndrome de Raynaud, acrocianosis, enfermedad arterial periférica (cap. 79) y gota (cap. 273).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

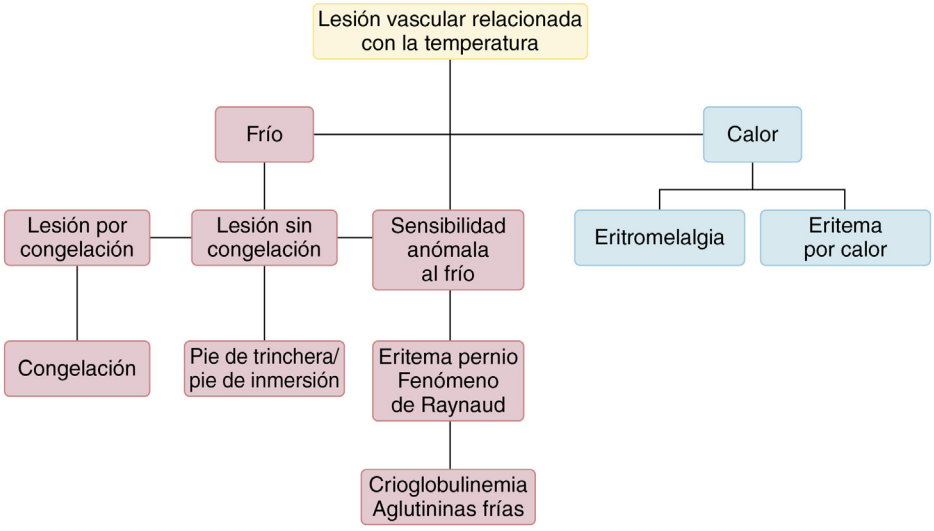

FIGURA 80-4. **Síndromes clínicos causados por calor o frío.**



FIGURA 80-5. **Eritromelalgia.** Se observa eritema en los pies. En la exploración física se detectan dolor y calor aumentado en la piel.

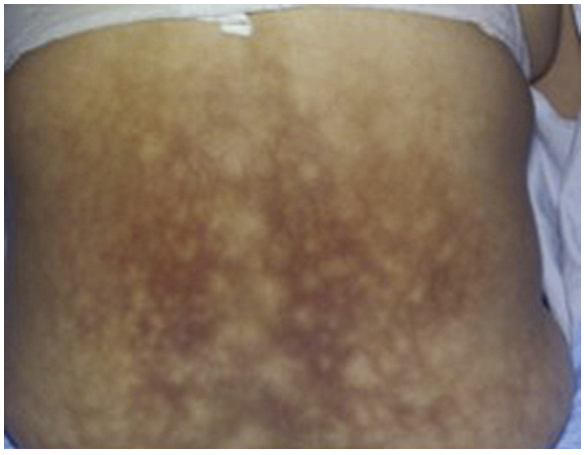

FIGURA 80-6. **Eritema por calor.** Se observan hiperpigmentación y patrón de livedo reticular en un paciente que usaba una manta eléctrica para aliviar el dolor lumbar.

TABLA 80-3 CAUSAS DE ERITROMELALGIA SECUNDARIA

Neoplasias mieloproliferativas: trombocitopenia esencial, policitemia vera, leucemia mielógena crónica, síndrome mielodisplásico
Fármacos: antagonistas del calcio, ciclosporina, bromocriptina, pergolida
Enfermedades infecciosas: virus de la inmunodeficiencia humana, vacuna de la hepatitis B, vacuna de la gripe, mononucleosis infecciosa, virus de la varicela
Conectivopatías: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide
Neuropáticas: neuropatía diabética, neuropatías periféricas, neurofibromatosis, síndrome de Riley-Day, esclerosis múltiple, enfermedad de la médula espinal
Neoplásicas: síndrome paraneoplásico, astrocitoma, timoma maligno, cáncer colorrectal, pulmonar y tiroideo
Otras: ingestión de setas, intoxicación por mercurio

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los pacientes han de evitar las condiciones agravantes, tales como ejercicio, calzado apretado e ingesta del alcohol, y aprender a refrigerar las áreas afectadas sin producir lesiones tisulares. Se experimenta alivio enfriando la zona afectada con un ventilador o abanico, toallas frías, manta de enfriamiento o inmersión en agua helada. La elevación de los pies puede ser útil. A menudo se prueban fármacos para tratar la neuropatía y la vasculopatía. En un pequeño ensayo aleatorizado, el iloprost intravenoso (en dosis variables hasta 6 h/día durante 3 días consecutivos) redujo significativamente los síntomas y la disfunción simpática.[A3] En la forma genética, un pequeño ensayo constató efectos beneficiosos del uso oral de XEN402 (inhibidor del $Na_v1.7$ designado como fármaco sin interés comercial por la Food and Drug Administration de EE. UU.).[A4] El ácido acetilsalicílico es útil en pacientes con trastorno mieloproliferativo subyacente. Los antidepresivos tricíclicos (p. ej., nortriptilina, 25-100 mg/día v.o.), los anticonvulsivos (p. ej., pregabalina, 50-100 mg v.o. tres veces al día), la mexiletina (10 mg/kg/día v.o.), los parches de lidocaína tópica y los opioides (p. ej., hidromorfona, 2-8 mg v.o., cada 4-6 h, según las necesidades) se han empleado con efectos beneficiosos en algunos pacientes. El gel tópico de amitriptilina al 1% y ketamina al 0,5% ha registrado resultados prometedores, sin efectos secundarios sistémicos. Otros métodos, tales como programas de rehabilitación del dolor, biorretroalimentación, simpatectomía y bloqueos epidurales, se han probado con resultados variables. Los pacientes presentan calidad de vida disminuida y su esperanza de vida también se ve reducida, sobre todo por suicidio.

Eritema por calor

El eritema por calor es un trastorno cutáneo hiperpigmentado por exposición repetida o crónica a una fuente de calor o radiación infrarroja que no llegue a emitir el calor suficiente para producir quemaduras en la piel. Su incidencia es desconocida, aunque es más frecuente en mujeres que en hombres.

Las manifestaciones cutáneas se deben a afectación de la dermis y el sistema del plexo venoso. Las alteraciones displásicas predisponen a queratosis actínica y carcinoma espinocelular (cap. 203). El eritema por calor constituye un riesgo laboral para personas cuyos brazos se ven expuestos repetidamente al fuego o el calor en panaderías, fundiciones o cocinas. También es consecuencia de la aplicación o el contacto repetido con botellas de agua caliente, paños calientes, mantas eléctricas, e incluso puede observarse en personas que se sitúan muy próximas a salidas de aire caliente, estufas de leña o incluso calefacción de los automóviles. Asimismo, se han comunicado casos en los muslos en personas que utilizan ordenadores portátiles.[13]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes no suelen presentar síntomas, aunque en ocasiones refieren una leve sensación de quemazón o picor. El cambio de color cutáneo se describe como hiperpigmentación parda, reticular y eritematosa (fig. 80-6). En casos crónicos se han notificado úlceras y lesiones vesiculares.

booksmedicos.org

El diagnóstico se establece clínicamente solo a partir de hallazgos dermatológicos. Deben indagarse los antecedentes de exposición a fuentes de calor o radiación infrarroja, ya que ninguna prueba analítica es útil. Si hay signos de transformación maligna es preciso obtener una biopsia. El diagnóstico diferencial incluye la livedo reticular y la livedo racemosa.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La eliminación de la fuente de calor causante del proceso es esencial para el tratamiento, y se ha de advertir a los pacientes que eludan la exposición prolongada a cualquier forma de calor infrarrojo. Para reducir la hiperpigmentación se han empleado tretinoína o hidroquinona tópicas.

El pronóstico es favorable una vez erradicada la fuente de calor, aunque el trastorno puede convertirse en crónico y progresivo si la exposición prolongada y repetida continúa. Se recomiendan exámenes de seguimiento ante el potencial de transformación maligna.

Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud se define como ataques episódicos de alteración de la pigmentación en los dedos, inducidos por frío o estímulos emocionales y que dan lugar a un característico cambio de color trifásico, de blanco a azulado y a rojo. En EE. UU. el fenómeno afecta al 3-5% de la población, y es más común en mujeres jóvenes, en las que se ha notificado una prevalencia del 5 al 15%. Dicha prevalencia es mayor en regiones septentrionales de clima frío y en fumadores. Los antecedentes familiares, la exposición a estrógenos y el estrés emocional suelen asociarse al fenómeno de Raynaud en mujeres.[14] El síndrome de vibración de la mano y el brazo es más frecuente en hombres, especialmente en los que utilizan martillos neumáticos, motosierras, lijadoras y trituradoras. También se han referido casos en mecanógrafos, pianistas, carniceros y operadores de máquinas de coser.

La fisiopatología de la vasoconstricción en el fenómeno de Raynaud no se conoce bien. Comprende anomalías de la pared vascular, mecanismos de control neural y factores intravasculares, como activación plaquetaria y estrés oxidativo. A medida que la vasoconstricción arterial remite, la constricción venular poscapilar provoca desoxigenación de la sangre y aspecto cianótico. Con el recalentamiento, el flujo sanguíneo aumenta por vasodilatación, lo que provoca el aspecto enrojecido e hiperémico de los dedos.

El fenómeno de Raynaud primario es un trastorno vasoespástico benigno, mientras que diversas alteraciones se asocian a la forma secundaria (tabla 80-4). Varias características clínicas contribuyen a diferenciar ambas formas (tabla 80-5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El fenómeno de Raynaud se caracteriza por un cambio de color trifásico en los dedos, con palidez, cianosis y rubor tras exposición al frío o estímulos estresantes (fig. 80-7).[15] En muchas personas no se produce la transición de los tres colores y la palidez es el único hallazgo. Los dedos medio y anular son los afectados más habitualmente, mientras que el pulgar queda muchas veces preservado. El fenómeno se produce también en los dedos de los pies, la nariz, las orejas, la lengua, las rodillas o los pezones. Los pacientes pueden experimentar parestesias y torpeza de manos durante un ataque. Algunos perciben entumecimiento, dolor isquémico intenso e incluso necrosis.

TABLA 80-4 TRASTORNOS SUBYACENTES ASOCIADOS A FENÓMENO DE RAYNAUD SECUNDARIO

- Reumatológicos: esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, trastornos del tejido conectivo mixtos
- Enfermedad arterial obstructiva: ateroesclerosis, tromboangitis obliterante, embolia arterial
- Trastornos ocupacionales/medioambientales: síndrome del martillo hipotenar, síndrome de vibración de la mano y el brazo, congelación
- Endocrinos: hipotiroidismo
- Hematológicos: policitemia vera, mieloma múltiple, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, aglutininas frías
- Fármacos: anfetaminas, cocaína, β-bloqueantes, clonidina, preparaciones de cornezuelo del centeno, anticonceptivos orales, ciclosporina, ciertos antineoplásicos
- Infecciones: antigenemia de hepatitis B y C
- Síndrome de la salida torácica, aneurisma de la arteria subclavia
- Síndrome de dolor regional complejo
- Fístula arteriovenosa
- Intoxicación por plomo o arsénico

La evaluación se inicia con una anamnesis completa. En el Raynaud primario la exploración física es normal, salvo en un ataque en curso. En el Raynaud secundario los hallazgos comprenden úlceras en las puntas de los dedos o prueba de Allen anómala. Las pruebas analíticas de rutina para evaluar el fenómeno de Raynaud secundario incluyen hemograma completo, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, análisis de orina, pruebas de función tiroidea, anticuerpos antinucleares, electroforesis de proteínas séricas y radiografía de tórax. Si la prueba de anticuerpos antinucleares es positiva o la anamnesis y la exploración física apuntan a un trastorno reumatológico subyacente, debe procederse a valorar los autoanticuerpos específicos (cap. 257). Dependiendo de la presentación clínica, otras pruebas de utilidad son las concentraciones de crioglobulinas, criofibrinógeno y aglutininas frías (cap. 256).

Diversas pruebas no invasivas permiten diferenciar el fenómeno de Raynaud primario y secundario, y evaluar el alcance del vasoespasmo, entre ellas fotopletismografía, registros del volumen de pulso, flujometría Doppler con láser, ecografía dúplex y microscopia capilar del pliegue ungueal, a menudo realizada tras provocación de estrés por frío, por ejemplo por inmersión de las manos en agua helada. A veces son necesarias pruebas de angiografía por RM o con contraste; esta última contribuye a determinar la causa de la isquemia.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Las modificaciones del estilo de vida, evitando por ejemplo la exposición a frío y estímulos estresantes conocidos, con especial atención al mantenimiento de la temperatura corporal central y del calor en las extremidades, son esenciales para prevenir ataques. El fenómeno de Raynaud se trata con abordajes farmacológicos y no farmacológicos (tabla 80-6).[15]

Los antagonistas del calcio reducen los ataques y la gravedad de los síntomas en el fenómeno de Raynaud primario.[A5] El tratamiento agresivo de la alteración subyacente es crucial para abordar el fenómeno de Raynaud secundario. En él son claros los efectos beneficiosos de los antagonistas del calcio (p. ej., nifedipino, 10-20 mg v.o. cada 6 h, o amlodipino, 2,5-10 mg/día v.o.) y el iloprost (1 ng/kg/min durante 6 h al día),[A6] al igual que los del bloqueo del receptor de endotelina (p. ej., bosentán, 62,5-125 mg dos veces al día).[A7] Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 también ejercen beneficios moderados.[A8] En los casos más graves puede ser necesario controlar el dolor con opioides, simpatectomía química o quirúrgica, o estimulación de la médula espinal, particularmente si existen úlceras digitales que no cicatrizan y pérdida tisular.

El pronóstico del fenómeno de Raynaud primario es excelente, mientras que el del secundario depende de la alteración subyacente.

TABLA 80-5 CARACTERÍSTICAS INDICATIVAS DE FENÓMENO DE RAYNAUD PRIMARIO O SECUNDARIO

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	PRIMARIO	SECUNDARIO
Sexo	Mujer	Mujer u hombre
Edad	< 40 años	≥ 40 años
Afectación	Bilateral	Unilateral o bilateral
Isquemia o úlceras en los dedos	Ausentes	±
Causa subyacente	Ausente	Presente
Síntomas sistémicos	Ausentes	±



FIGURA 80-7. Fenómeno de Raynaud unilateral. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 80-6 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y NO FARMACOLÓGICOS DEL FENÓMENO DE RAYNAUD

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS
Educación y apoyo al paciente en relación con su trastorno
Evitación de la exposición al frío u otros desencadenantes
Uso de prendas de abrigo para mantener la temperatura corporal central (cubriendo todo el cuerpo, y usando bufanda y gorro)
Enseñanza sobre cómo abordar los ataques: evitación del frío, técnicas de calentamiento
Evitación de la nicotina
Biorretroalimentación
TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS
Antagonistas del calcio (nifedipino, 10-20 mg cada 6 h, y amlodipino, 2,5-10 mg cada 25 h)
Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafilo, 25-50 mg tres veces al día; tadalafilo, 5-20 mg tres veces al día) e inhibidores de la fosfodiesterasa 3 (cilostazol, 100 mg dos veces al día)
Nitroglicerina tópica, 2,5 cm cada 6 h
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina (especialmente para Raynaud asociado a esclerodermia)
Otros: hidralacina, 10-50 mg cuatro veces al día; reserpina, 0,1-0,25 mg/día v.o.; bosentán, 125 mg v.o. dos veces al día
Prostaglandinas: iloprost, epoprostenol, alprostadilo, beraprost
Antitrombóticos/anticoagulantes (ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día; dipiridamol, 75 mg tres veces al día; heparina [por nomograma basado en el peso; v. tabla 81-4], heparina de bajo peso molecular [enoxaparina, 1 mg/kg cada 12 h; v. tabla 38-2])
Toxina botulínica de tipo A



FIGURA 80-8. Eritema pernio en los dedos del pie derecho. Las lesiones del segundo, el tercer y el cuarto dedos son las típicas lesiones descamativas pardo-rojizas o amarillentas. La del quinto dedo puede confundirse con una embolización ateromatosa. (Por cortesía del Dr. Jeffrey W. Olin.)

PREVENCIÓN Tto

Es necesario advertir a los pacientes sensibles al eritema pernio que eviten la exposición al frío. Si deben estar a la intemperie en entornos de clima frío o húmedo, es conveniente que vistan adecuadamente con ropa de abrigo, calzado aislante, bufanda, guantes y gorro.

Normalmente, el eritema agudo remite de forma espontánea. El crónico puede producir cicatrización, atrofia y enfermedad vascular oclusiva crónica.

Eritema pernio

El eritema pernio, también conocido como sabañones, es un trastorno vasoespástico inducido por frío que afecta a la piel tras la exposición a temperaturas frías superiores a 0 °C o clima húmedo.[16] Es más frecuente en el norte de EE. UU. y en el noroeste de Europa. Afecta a niños y ancianos, pero es más común en mujeres de entre 15 y 30 años y en personas de baja masa corporal.

La causa es desconocida, aunque probablemente se relacione con vasoconstricción inducida por frío, causante de isquemia de los vasos y el tejido circundante. Sus hallazgos histopatológicos comprenden edema dérmico, necrosis queratinocítica e infiltrado linfocítico dérmico profundo.

Puede ser agudo o crónico. El eritema pernio agudo se desarrolla pocas horas después de la exposición, mientras que el crónico se asocia a exposición a temperaturas frías superiores a la de congelación o a condiciones de humedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El eritema pernio sobreviene con mayor frecuencia desde el final del otoño hasta el inicio de la primavera en entornos húmedos o fríos, con temperaturas superiores a 0 °C. El eritema pernio agudo se caracteriza por prurito intenso, entumecimiento o sensación de quemazón desarrollados poco después de la exposición a las condiciones de frío o humedad y que desaparecen en pocas semanas. El eritema suele ser simétrico y afectar a dedos de manos y pies y, con menor asiduidad, a nariz, orejas, mejillas o muslos. Se asocia a lesiones cutáneas (máculas, pápulas o placas) pardas o morado-azuladas, múltiples y eritematosas, que en ocasiones evolucionan formando ampollas o úlceras (fig. 80-8).

El eritema pernio crónico aparece tras exposición repetida al frío y da lugar a pápulas, máculas o nódulos cianóticos. A menudo, los pacientes refieren antecedentes de episodios similares registrados cada año durante los meses fríos, que habitualmente remiten con temperaturas más cálidas.

El diagnóstico se basa en la anamnesis y la exploración física. En general, la exploración arterial es normal. Los registros de volumen de pulso pueden revelar vasoconstricción, aunque la capiloroscopia suele ser normal. A veces se precisa una biopsia cutánea para distinguir el eritema pernio de otros trastornos, como fenómeno de Raynaud, congelación, acrocianosis, embolización ateromatosa, eritema nudoso (cap. 440), eritema indurado (cap. 440), lupus eritematoso (cap. 266), sarcoidosis (cap. 95) o ateroesclerosis (cap. 79). Son necesarias pruebas analíticas para descartar la colagenopatía vascular subyacente (cap. 256).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO Tto

El tratamiento incluye antagonistas del calcio (nifedipino, 20-60 mg/día, o amlodipino, 2,5-10 mg/día v.o.) para aliviar los síntomas. El nifedipino se administra también en forma de gel tópico. También se ha notificado la utilidad de la pentoxifilina (400 mg tres veces al día)[A9] y la capsaicina.

Congelación

La congelación es una lesión local inducida por frío (cap. 109) que se produce cuando las personas se exponen a temperaturas inferiores al punto de congelación de la piel intacta o con temperaturas por encima de dicho punto, asociadas a entorno húmedo, altitud elevada o fuertes vientos.

Considerada antaño un problema exclusivamente militar, en la actualidad la congelación se produce sobre todo en personas de 30 a 49 años de edad que participan en deportes de invierno al aire libre, en indigentes, en personas con trastornos psiquiátricos (cap. 397), consumo excesivo de alcohol (cap. 33) u otras drogas ilegales (cap. 34), o en supervivientes a traumatismos al aire libre (cap. 111). Las personas con enfermedad arterial periférica (cap. 79) o antecedentes de consumo de tabaco (cap. 32), y los niños, ancianos y diabéticos (cap. 229) también presentan mayor riesgo.[17] La lesión por congelación comprende tres componentes fisiopatológicos: lesión tisular por formación de cristales de hielo, deshidratación intracelular e isquemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La gravedad de la congelación se relaciona con la temperatura absoluta y la duración de la exposición. La mayor parte de las lesiones se producen en los dedos de manos y pies, aunque también resultan afectadas las orejas, la nariz y las mejillas. Los pacientes refieren entumecimiento o parestesias, torpeza y falta de coordinación en las manos cuando están afectadas. En ocasiones, el entumecimiento persiste después del recalentamiento. La piel puede aparecer pálida, cerosa y fría al tacto, y a veces se registra inflamación extensa, dependiendo del alcance de la congelación. A menudo aparecen grandes ampollas de color claro (fig. 80-9), seguidas de costras negras. En la congelación grave resultan dañados músculos, tendones, cartílagos, articulaciones y huesos. Durante el proceso de recalentamiento el dolor suele ser intenso.

El diagnóstico de congelación se establece a partir de la anamnesis de la exposición y la exploración física. El diagnóstico diferencial comprende enfermedad arterial periférica, eritema pernio, pie de trinchera o quemaduras térmicas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO Tto

El reconocimiento apropiado de la congelación y la eliminación de la exposición al frío son esenciales. El recalentamiento local ha de iniciarse solo si no se produce una nueva exposición al frío durante el traslado del paciente al hospital. Un recalentamiento rápido e ininterrumpido en un baño de agua a entre 40 y 42 °C durante 15-30 min resulta crucial para minimizar la pérdida de tejido. La retirada de la ropa mojada o húmeda es importante, y deben evitarse el frotamiento y el masaje. El entablillado y la elevación de la extremidad afectada ayudan a minimizar la inflamación y mejoran la perfusión. Los pacientes han de ser tratados con toxoide tetánico, analgésicos (p. ej., hidromorfona, 2-8 mg v.o. o parenteral cada 3 o 4 h, según el dolor), y antibióticos de amplio espectro en caso de infección tisular secundaria. Importantes pilares del abordaje son un baño diario de hidromasaje con agua tibia y la fisioterapia. Las ampollas enteras

booksmedicos.org



FIGURA 80-9. Ampollas en un paciente con congelación.

no deben manipularse, mientras que las rotas han de cubrirse con una pomada antibiótica, por ejemplo de neomicina/bacitracina/polimixina B. La combinación de ácido acetilsalicílico (250 mg), prostaciclina (0,5-2 ng/kg i.v. durante 6 h, 8 días consecutivos) y activador del plasminógeno tisular (100 mg el día 1) se ha mostrado prometedora a la hora de lograr una disminución significativa de la tasa de amputaciones en pacientes con congelación grave, en comparación con ácido acetilsalicílico más buflomedilo.[A10] Siempre que sea posible, el desbridamiento quirúrgico y la amputación han de evitarse hasta que se produzca una demarcación completa.

Los pacientes que sufren una congelación son más sensibles a eventuales lesiones por frío futuras. Son sensibles asimismo a dolor crónico, síndrome de dolor regional complejo (cap. 30), hipersensibilidad al frío y reducción de la sensibilidad al tacto.

Acrocianosis

DEFINICIÓN

La acrocianosis es una alteración clínica mal definida y a menudo malinterpretada que se manifiesta con discromía azulada o cianótica, indolora y simétrica, que afecta a las manos, a los pies o a ambos. Presenta formas primarias y secundarias. La acrocianosis primaria es generalmente un trastorno benigno, registrado sobre todo en mujeres entre la segunda y la cuarta décadas de la vida. Suele ser más habitual en climas fríos y se ha referido predisposición familiar a padecerla. Su incidencia global se desconoce, aunque se ha comunicado una prevalencia de entre el 20 y el 40% en personas con anorexia nerviosa (cap. 219) y del 25% en el conjunto de pacientes con cáncer.

Originalmente se consideraba que la acrocianosis era un trastorno vasoespástico desarrollado cuando pequeñas arterias y arteriolas cutáneas experimentan constricción, con reducción del flujo sanguíneo, la dilatación y la desaturación de oxígeno en las vénulas. Datos más recientes indican que las bajas presiones y el flujo lento inducen constricción capilar.[18]

La causa subyacente de la acrocianosis primaria es desconocida. La secundaria se asocia a numerosos trastornos y compuestos, como síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 260), hipoxemia (cap. 104), crioglobulinas (cap. 187), criofibrinógenos, aglutininas frías, anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 174), neoplasia maligna, lesión de médula espinal (cap. 399), intoxicación por arsénico (cap. 22), inanición y ciertos fármacos. También se observa en el «síndrome de la mano hinchada», propio de consumidores de drogas por vía intravenosa (cap. 34) que se inyectan en manos o dedos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La discromía azulada, persistente e indolora, suele afectar a las manos y los pies, pero también a los antebrazos, la nariz y las orejas, e incluso a los pezones. La acrocianosis se ve agravada por la exposición al frío, el estrés emocional o la posición declive de las extremidades, y mejora con la elevación. Los pacientes refieren, además, viscosidad e hiperhidrosis en las manos y los pies. La acrocianosis secundaria puede ser asimétrica y asociarse a dolor, úlceras, pérdida tisular o gangrena.

El diagnóstico de acrocianosis se basa en la anamnesis y la exploración física. La evaluación analítica debe incluir hemograma completo, perfil metabólico y concentraciones de anticuerpos antifosfolipídicos, aglutininas frías, criofibrinógenos y crioglobulinas, así como pruebas de trastornos del tejido conectivo (cap. 256).

El diagnóstico diferencial comprende fenómeno de Raynaud, eritema pernio, eritromelalgia, y cianosis periférica. La acrocianosis se distingue de la cianosis periférica por la presencia de cianosis en las membranas mucosas e hipoxia en muestras de sangre arterial.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La acrocianosis primaria no requiere más tratamiento que medidas de apoyo y evitación de la exposición al frío y la humedad. Puede considerase un abordaje de prueba con bloqueantes α-adrenérgicos, como la prazosina. Los antagonistas del calcio, como el amlodipino o el nifedipino, no suelen resultar útiles. Los bioflavonoides y los derivados del ácido nicotínico se han mostrado beneficiosos en ciertos casos, y el bloqueo nervioso simpático y la simpatectomía pueden probarse en los casos más graves. El tratamiento de la acrocianosis secundaria depende de la causa subyacente.

El pronóstico de la acrocianosis primaria es excelente. El de la secundaria depende de la causa subyacente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Fiessinger JN, Schafer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. *The TAO Study. Lancet*. 1990;335:555-557.
A2. Bozkurt AK, Koksal C, Demirbas MY, et al. A randomized trial of intravenous iloprost (a stable prostacyclin analogue) versus lumbar sympathectomy in the management of Buerger's disease. *Int Angiol*. 2006;25:162-168.
A3. Kalgaard OM, Mork C, Kvernebo K. Prostacyclin reduces symptoms and sympathetic dysfunction in erythromelalgia in a double-blind randomized pilot study. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:442-444.
A4. Goldberg YP, Price N, Namdari R, et al. Treatment of Na(v)1.7-mediated pain in inherited erythromelalgia using a novel sodium channel blocker. *Pain*. 2012;153:80-85.
A5. Ennis H, Anderson ME, Wilkinson J, et al. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD002069.
A6. Huisstede BM, Hoogvliet P, Paulis WD, et al. Effectiveness of interventions for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92:1166-1180.
A7. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, et al. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:583-587.
A8. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1696-1699.
A9. Noaimi AA, Fadheel BM. Treatment of perniosis with oral pentoxyfylline in comparison with oral prednisolone plus topical clobetasol ointment in Iraqi patients. *Saudi Med J*. 2008;29:1762-1764.
A10. Cauchy E, Cheguillaume B, Chetaille E. A controlled trial of a prostacyclin and rt-PA in the treatment of severe frostbite. *N Engl J Med*. 2011;364:189-190.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

81 ENFERMEDAD VENOSA PERIFÉRICA

JEFFREY S. GINSBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

DEFINICIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP) es la enfermedad más importante de las venas periféricas y presenta una incidencia anual estimada del 0,1% en personas de raza blanca. La mayoría de los émbolos pulmonares (cap. 98) se generan a partir de una TVP en las piernas. De hecho, la TVP y la embolia pulmonar suelen considerarse manifestaciones clínicas diferentes de una misma enfermedad, la tromboembolia venosa (TEV), porque hasta un 50% de los pacientes que presentan TVP proximal (vena poplítea o más proximal) sintomática muestran, en pruebas de imagen, evidencia de émbolos pulmonares clínicamente silentes, y hasta un 90% de los pacientes con émbolos pulmonares confirmados tienen TVP, a pesar de que apenas un 15% de ellos presentan síntomas en las piernas. En su mayor parte, la base del abordaje de la TVP y la embolia pulmonar es la misma: la anticoagulación a largo plazo (> 3 meses).

La tromboflebitis superficial consiste en trombosis e inflamación de una o más venas superficiales. Siempre que el trombo asociado no se haya extendido a las venas profundas, los pacientes afectados presentan riesgo desdeñable de desarrollo de embolia pulmonar y, a menudo, reciben tratamiento conservador con hielo, elevación de las extremidades y medicación antiinflamatoria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 80-9. Ampollas en un paciente con congelación.

no deben manipularse, mientras que las rotas han de cubrirse con una pomada antibiótica, por ejemplo de neomicina/bacitracina/polimixina B. La combinación de ácido acetilsalicílico (250 mg), prostaciclina (0,5-2 ng/kg i.v. durante 6 h, 8 días consecutivos) y activador del plasminógeno tisular (100 mg el día 1) se ha mostrado prometedora a la hora de lograr una disminución significativa de la tasa de amputaciones en pacientes con congelación grave, en comparación con ácido acetilsalicílico más buflomedilo.[A10] Siempre que sea posible, el desbridamiento quirúrgico y la amputación han de evitarse hasta que se produzca una demarcación completa.

Los pacientes que sufren una congelación son más sensibles a eventuales lesiones por frío futuras. Son sensibles asimismo a dolor crónico, síndrome de dolor regional complejo (cap. 30), hipersensibilidad al frío y reducción de la sensibilidad al tacto.

Acrocianosis

DEFINICIÓN

La acrocianosis es una alteración clínica mal definida y a menudo malinterpretada que se manifiesta con discromía azulada o cianótica, indolora y simétrica, que afecta a las manos, a los pies o a ambos. Presenta formas primarias y secundarias. La acrocianosis primaria es generalmente un trastorno benigno, registrado sobre todo en mujeres entre la segunda y la cuarta décadas de la vida. Suele ser más habitual en climas fríos y se ha referido predisposición familiar a padecerla. Su incidencia global se desconoce, aunque se ha comunicado una prevalencia de entre el 20 y el 40% en personas con anorexia nerviosa (cap. 219) y del 25% en el conjunto de pacientes con cáncer.

Originalmente se consideraba que la acrocianosis era un trastorno vasoespástico desarrollado cuando pequeñas arterias y arteriolas cutáneas experimentan constricción, con reducción del flujo sanguíneo, la dilatación y la desaturación de oxígeno en las vénulas. Datos más recientes indican que las bajas presiones y el flujo lento inducen constricción capilar.[18]

La causa subyacente de la acrocianosis primaria es desconocida. La secundaria se asocia a numerosos trastornos y compuestos, como síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 260), hipoxemia (cap. 104), crioglobulinas (cap. 187), criofibrinógenos, aglutininas frías, anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 174), neoplasia maligna, lesión de médula espinal (cap. 399), intoxicación por arsénico (cap. 22), inanición y ciertos fármacos. También se observa en el «síndrome de la mano hinchada», propio de consumidores de drogas por vía intravenosa (cap. 34) que se inyectan en manos o dedos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La discromía azulada, persistente e indolora, suele afectar a las manos y los pies, pero también a los antebrazos, la nariz y las orejas, e incluso a los pezones. La acrocianosis se ve agravada por la exposición al frío, el estrés emocional o la posición declive de las extremidades, y mejora con la elevación. Los pacientes refieren, además, viscosidad e hiperhidrosis en las manos y los pies. La acrocianosis secundaria puede ser asimétrica y asociarse a dolor, úlceras, pérdida tisular o gangrena.

El diagnóstico de acrocianosis se basa en la anamnesis y la exploración física. La evaluación analítica debe incluir hemograma completo, perfil metabólico y concentraciones de anticuerpos antifosfolipídicos, aglutininas frías, criofibrinógenos y crioglobulinas, así como pruebas de trastornos del tejido conectivo (cap. 256).

El diagnóstico diferencial comprende fenómeno de Raynaud, eritema pernio, eritromelalgia, y cianosis periférica. La acrocianosis se distingue de la cianosis periférica por la presencia de cianosis en las membranas mucosas e hipoxia en muestras de sangre arterial.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La acrocianosis primaria no requiere más tratamiento que medidas de apoyo y evitación de la exposición al frío y la humedad. Puede considerase un abordaje de prueba con bloqueantes α-adrenérgicos, como la prazosina. Los antagonistas del calcio, como el amlodipino o el nifedipino, no suelen resultar útiles. Los bioflavonoides y los derivados del ácido nicotínico se han mostrado beneficiosos en ciertos casos, y el bloqueo nervioso simpático y la simpatectomía pueden probarse en los casos más graves. El tratamiento de la acrocianosis secundaria depende de la causa subyacente.

El pronóstico de la acrocianosis primaria es excelente. El de la secundaria depende de la causa subyacente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Fiessinger JN, Schafer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. *The TAO Study. Lancet*. 1990;335:555-557.
A2. Bozkurt AK, Koksal C, Demirbas MY, et al. A randomized trial of intravenous iloprost (a stable prostacyclin analogue) versus lumbar sympathectomy in the management of Buerger's disease. *Int Angiol*. 2006;25:162-168.
A3. Kalgaard OM, Mork C, Kvernebo K. Prostacyclin reduces symptoms and sympathetic dysfunction in erythromelalgia in a double-blind randomized pilot study. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:442-444.
A4. Goldberg YP, Price N, Namdari R, et al. Treatment of Na(v)1.7-mediated pain in inherited erythromelalgia using a novel sodium channel blocker. *Pain*. 2012;153:80-85.
A5. Ennis H, Anderson ME, Wilkinson J, et al. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD002069.
A6. Huisstede BM, Hoogvliet P, Paulis WD, et al. Effectiveness of interventions for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92:1166-1180.
A7. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, et al. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:583-587.
A8. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1696-1699.
A9. Noaimi AA, Fadheel BM. Treatment of perniosis with oral pentoxyfylline in comparison with oral prednisolone plus topical clobetasol ointment in Iraqi patients. *Saudi Med J*. 2008;29:1762-1764.
A10. Cauchy E, Cheguillaume B, Chetaille E. A controlled trial of a prostacyclin and rt-PA in the treatment of severe frostbite. *N Engl J Med*. 2011;364:189-190.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

81 ENFERMEDAD VENOSA PERIFÉRICA

JEFFREY S. GINSBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

DEFINICIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP) es la enfermedad más importante de las venas periféricas y presenta una incidencia anual estimada del 0,1% en personas de raza blanca. La mayoría de los émbolos pulmonares (cap. 98) se generan a partir de una TVP en las piernas. De hecho, la TVP y la embolia pulmonar suelen considerarse manifestaciones clínicas diferentes de una misma enfermedad, la tromboembolia venosa (TEV), porque hasta un 50% de los pacientes que presentan TVP proximal (vena poplítea o más proximal) sintomática muestran, en pruebas de imagen, evidencia de émbolos pulmonares clínicamente silentes, y hasta un 90% de los pacientes con émbolos pulmonares confirmados tienen TVP, a pesar de que apenas un 15% de ellos presentan síntomas en las piernas. En su mayor parte, la base del abordaje de la TVP y la embolia pulmonar es la misma: la anticoagulación a largo plazo (> 3 meses).

La tromboflebitis superficial consiste en trombosis e inflamación de una o más venas superficiales. Siempre que el trombo asociado no se haya extendido a las venas profundas, los pacientes afectados presentan riesgo desdeñable de desarrollo de embolia pulmonar y, a menudo, reciben tratamiento conservador con hielo, elevación de las extremidades y medicación antiinflamatoria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EPIDEMIOLOGÍA

Salvo en mujeres embarazadas, la TVP suele originarse en una de las venas distales o de la pantorrilla, donde la probabilidad de que dé lugar a émbolos pulmonares de relevancia clínica es muy baja o nula. Se desconoce la incidencia real de la trombosis de venas de la pantorrilla, porque muchos pacientes afectados se mantienen asintomáticos cuando el trombo se forma, y se resuelve de manera espontánea. Sobre la base de los resultados de estudios llevados a cabo en pacientes *sintomáticos* con probable TVP, entre un 10 y un 25% presentan realmente TVP diagnosticable y, de ellos, alrededor de un 15% tienen solamente TVP de pantorrilla. En torno a un cuarto de estos trombos inicialmente limitados a una vena de la pantorrilla se extienden a venas proximales, generalmente en la semana siguiente a su manifestación, desde donde tienen después el potencial de dar lugar a émbolos pulmonares.

Durante el embarazo, la mayoría de los trombos (~90%) se producen en las venas profundas de la pierna izquierda y, con frecuencia, afectan a las venas iliofemorales, pero no a las venas poplíteas o de la pantorrilla. Estos hallazgos indican una predisposición anatómica a TVP iliofemoral de pierna izquierda, que puede ser consecuencia de compresión de la vena ilíaca izquierda por parte del feto, acentuación de la «obstrucción» que se produce en el punto en el que la arteria ilíaca derecha pasa por encima de la vena ilíaca izquierda, e incremento de las redes venosas a la altura de la vena ilíaca izquierda (síndrome de May-Thurner). Todo ello apunta a que la mayor parte del aumento de casos de TEV durante el embarazo, si no todo, es atribuible al incremento de TVP ilíaca izquierda.

Entre los desencadenantes significativos de hospitalización por TEV se cuentan intervenciones de cirugía mayor, fracturas, inmovilidad y cáncer, con quimioterapia o sin ella. Desde el punto de vista clínico, los factores de riesgo se subdividen según su duración, es decir, pueden ser transitorios y de duración limitada (p. ej., fractura de peroné tratada mediante inmovilización con escayola), o permanentes o de duración prolongada (p. ej., deficiencia congénita de antitrombina, cáncer metastásico), y según la magnitud del riesgo, que puede ser mayor (cirugía de artroplastia de cadera o rodilla) o menor (viaje en avión de larga distancia, uso de anticonceptivos orales). La clasificación de los pacientes según la presencia, la ausencia y el tipo de factor de riesgo sirve para predecir el riesgo de recidiva tras un tratamiento anticoagulante prolongado (≥ 3 meses) y proporciona información clave que ayuda a determinar la duración óptima de la anticoagulación. Los pacientes en los que la TVP se desarrolló asociada a un factor de riesgo mayor, y que se ha resuelto, corren un riesgo muy inferior de recidiva después de un tratamiento anticoagulante de 3 meses que los pacientes con TVP aparentemente idiopática o asociada a un factor de riesgo en curso. Los pacientes cuya TVP estaba asociada a un factor de riesgo menor y transitorio y que se ha resuelto están expuestos a un riesgo de recidiva intermedio.

BIOPATOLOGÍA

La tríada de Virchow de hipercoagulabilidad, estasis venosa y lesión de la pared vascular ofrece un modelo para el conocimiento de muchos de los factores de riesgo inductores de trombosis. Por ejemplo, en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera o rodilla, la lesión del endotelio venoso se debe a la intervención quirúrgica, la estasis venosa es el resultado de la inmovilización perioperatoria y la hipercoagulabilidad se asocia a fracaso fibrinolítico postoperatorio. En otros pacientes, una «trombofilia» o «tendencia al coagulo» identificable, como la deficiencia congénita de antitrombina (antes antitrombina III) o la presencia de factor V Leiden (cap. 176),[1] combinada con el uso de anticonceptivos orales, da lugar a TVP en mujeres en edad fértil. No obstante, una proporción relativamente alta de pacientes presentan TVP inexplicable, sin factores de riesgo «clínico» que causen daño endotelial, ni estasis venosa o trombofilias identificables causantes de hipercoagulabilidad. Sin duda, en algunos de estos pacientes queda por determinar que presenten trombofilia, pero la TVP se califica actualmente como idiopática o no provocada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los aspectos clínicos de TVP de las extremidades inferiores son dolor en la pierna, dolor a la palpación, hinchazón (fig. 81-1), cordón palpable, cambio de color (rojo para inflamación y morado para estasis venosa), así como dilatación y prominencia de las venas superficiales. Estos signos y síntomas son inespecíficos, de modo que se precisan cuidadosas pruebas de imagen para establecer un diagnóstico definitivo. En pacientes que presentan síntomas sospechosos de TVP, esta halla confirmación solamente en el 10-30% de los casos. Por otro lado, es posible que pacientes con síntomas y signos relativamente menores tengan TVP extensa, con embolia pulmonar o sin ella. En cambio, alrededor de un tercio de los pacientes con rasgos altamente indicativos de TVP en realidad no la padecen (p. ej., pacientes con rotura de quiste de Baker).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de TVP es, por sí solo, impreciso, ya que ningún síntoma o signo individual es lo suficientemente predictivo para establecer o descartar el diagnóstico. La evaluación clínica clasifica a los pacientes en función de la probabilidad de TVP antes de la prueba con una precisión razonable, pero prácticamente nunca debe ser la única prueba utilizada para descartar o establecer un diagnóstico de TVP. Mediante el uso combinado de una escala de predicción validada (tabla 81-1) para valorar la probabilidad antes de la prueba y los resultados de las pruebas no invasivas es posible mejorar la precisión diagnóstica, limitando o eliminando así a menudo la necesidad de continuar con la investigación (fig. 81-2).



FIGURA 81-1. Trombosis venosa profunda (TVP) que se manifiesta en forma de hinchazón aguda de la pierna izquierda. Obsérvese la dilatación de las venas superficiales. La pierna se mostraba caliente al tacto, y la palpación a lo largo del recorrido de las venas poplítea y femoral izquierdas causaba dolor. Menos del 50% de las TVP se manifiestan de esta forma y otras enfermedades pueden parecer una TVP, de modo que siempre están indicadas pruebas adicionales. Obsérvese la lesión psoriásica coexistente bajo la rodilla derecha del paciente. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

TABLA 81-1 PAUTA DE PREDICCIÓN DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PUNTUACIÓN*
Cáncer activo (tratamiento en curso en los 6 meses previos o cuidados paliativos)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente de extremidades inferiores con escayola	1
Reposo en cama reciente > 3 días o cirugía mayor en los últimos 3 meses que ha requerido anestesia	1
Sensibilidad dolorosa localizada en las venas profundas de la pierna	1
Hinchazón de toda la pierna	1
Hinchazón de la pantorrilla > 3 cm más que en el lado asintomático, medida 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial	1
Edema con fóvea limitado a la pierna sintomática	1
Venas colaterales superficiales (no varicosas)	1
Trombosis venosa profunda previamente documentada	1
Diagnóstico alternativo tan probable como la trombosis venosa profunda o más	−2

*Una puntuación de 0 o inferior indica baja probabilidad, 1 o 2 indica probabilidad moderada y 3 o superior indica alta probabilidad.
Modificado de Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350:1795-1798.

Pruebas de imagen

Ecografía por compresión

La ecografía por compresión venosa, con Doppler o sin él, es la prueba no invasiva más utilizada en caso de sospecha de TVP, debido a su precisión en la detección de trombos que afectan a la vena poplítea o a venas más proximales.[2] La ausencia de compresibilidad (fig. 81-3) de las venas proximales de la pierna en la ecografía es

booksmedicos.org

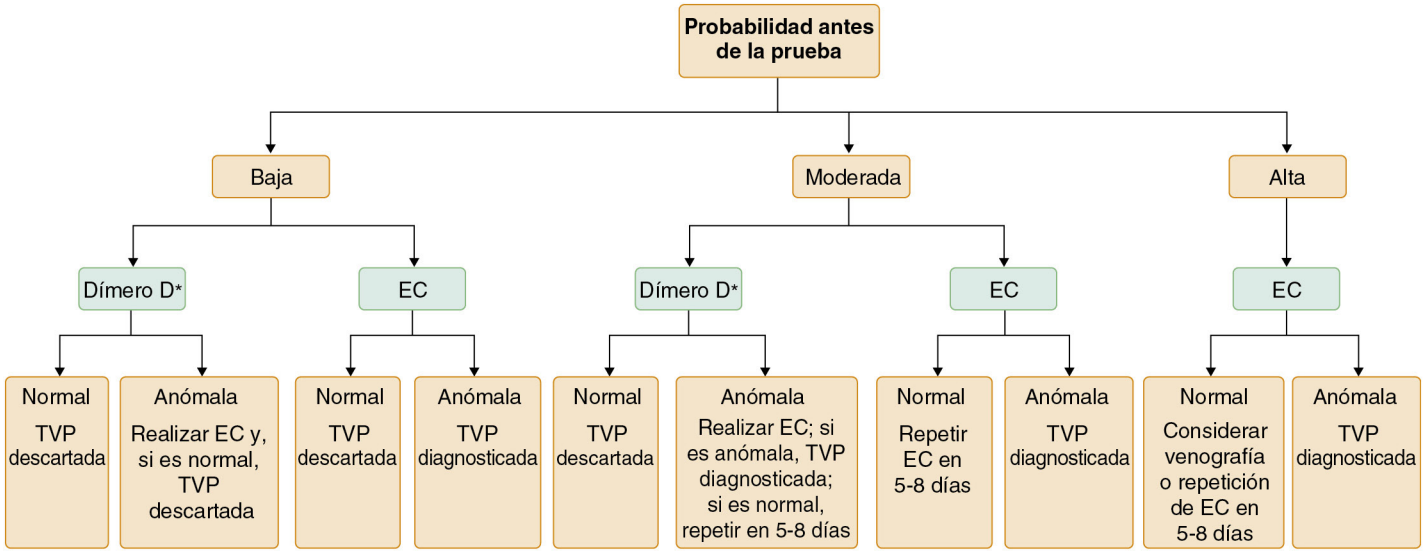

FIGURA 81-2. Algoritmo diagnóstico para sospecha de trombosis venosa profunda. Este algoritmo utiliza la evaluación de la probabilidad antes de la prueba, basada en una escala de predicción clínica (v. tabla 81-1) y en la prueba de dímero D para complementar la ecografía de compresión (EC). El *asterisco* indica el uso de un dímero D de alta sensibilidad (> 95%).



FIGURA 81-3. Venografía anómala que revela un defecto persistente de llenado intraluminal (dos o más proyecciones diferentes) en la vena poplítea.

diagnóstica de TVP en pacientes sintomáticos y es una indicación de tratamiento. Aproximadamente el 15% de los pacientes con síntomas indicativos de TVP, pero con hallazgos normales en la ecografía inicial de venas proximales, tendrá TVP de pantorrilla, aislada y no detectada. La progresión hacia las venas proximales se produce en una minoría de pacientes, generalmente en la semana siguiente a la presentación. La TVP aislada de la pantorrilla, que no se extiende a las venas proximales, pocas veces se asocia a émbolo pulmonar clínicamente importante. La sensibilidad de la ecografía para la TVP de la pantorrilla es inferior al 90%, con un amplio intervalo de exactitud referido para las distintas poblaciones de pacientes.

Las pruebas de imagen de las venas de la pantorrilla llevan tiempo y pueden resultar inexactas. En su lugar debe llevarse a cabo la ecografía por compresión de dos puntos (femoral común y poplítea) o de tres puntos (dos puntos más «trifurcación» de la pantorrilla). Si la compresión de dos puntos es normal, debe repetirse la prueba alrededor de 1 semana después de la exploración inicial. Este abordaje permite identificar entre el 20 y el 25% de los pacientes con extensión proximal de un coágulo distal en las venas de la pantorrilla. Si la ecografía que se repite al cabo de 1 semana también es normal, se pueden suspender con seguridad el tratamiento o la realización de nuevas pruebas. En centros con personal cualificado, una ecografía normal de las venas proximales y de las venas de la pantorrilla próximas a la vena poplítea en el momento de la presentación resulta lo bastante exacta para descartar una TVP clínicamente importante, y no son necesarias pruebas de seguimiento. En pacientes con un resultado normal en la prueba de dímero D o baja probabilidad clínica antes de la prueba, la ecografía por compresión en dos puntos excluye la TVP.

Venografía por resonancia magnética

La venografía por resonancia magnética (VRM), que utiliza la diferencia de las señales de resonancia magnética entre la sangre que fluye y el coágulo estancado, tiene una elevada sensibilidad y especificidad para la TVP proximal. Recientemente, el interés se ha centrado en la resonancia magnética para la obtención de imágenes directas del trombo, porque este produce una imagen positiva sin uso de material de contraste, debido a su contenido de metahemoglobina. Aunque la VRM muestra una gran precisión a la hora de diagnosticar y descartar la TVP, es costosa y de disponibilidad no inmediata en numerosos centros fuera de EE. UU.

Venografía de contraste

La venografía ascendente de contraste sigue siendo la prueba de referencia para el diagnóstico, aunque, por su elevado coste, las molestias para el paciente y el potencial de reacciones adversas, actualmente está indicada en pacientes sintomáticos solo cuando persiste la incertidumbre diagnóstica tras pruebas no invasivas, o si estas no están disponibles. Un defecto constante del llenado intraluminal es diagnóstico de trombosis aguda (fig. 81-4) y permite descartar la TVP en pacientes con venografía normal, si se ha realizado de forma adecuada. Efectos secundarios menores como dolor local, náuseas y vómitos no son infrecuentes, mientras que otras reacciones adversas, como anafilaxia u otras manifestaciones alérgicas, son inusuales. La venografía también puede inducir TVP.

Pruebas de laboratorio

Dímero D

El dímero D es una proteína que se produce de manera específica después de la lisis de la fibrina entrecruzada por acción de la plasmina. Las concentraciones están casi invariablemente elevadas en presencia de TEV aguda, de modo que la medición de dímero D es una prueba sensible para TVP reciente y embolia pulmonar. Por desgracia, numerosos estados no trombóticos, entre ellos sepsis, embarazo, cirugía e insuficiencia cardíaca o renal, también pueden dar lugar a elevación de las concentraciones. Ante esta falta de especificidad, el papel de las pruebas de dímero D es limitado para ayudar a descartar la TEV sin concentraciones incrementadas.

Las pruebas analíticas para la determinación de dímero D utilizan análisis inmunoenzimático de adsorción o técnicas de aglutinación, y en ambos casos se emplean anticuerpos monoclonales específicos. La sensibilidad y los valores de corte varían entre ensayos, de modo que no es posible generalizar los resultados. Las pruebas de alta sensibilidad, consistentes en las nuevas pruebas de ELISA rápida o de inmunoturbidimetría, tienen sensibilidades del 95 al 100% para TEV aguda, pero en general poseen baja especificidad (del 20 al 50%). Las pruebas de dímero D de alta sensibilidad se emplean como pruebas independientes para descartar la TVP, aunque

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

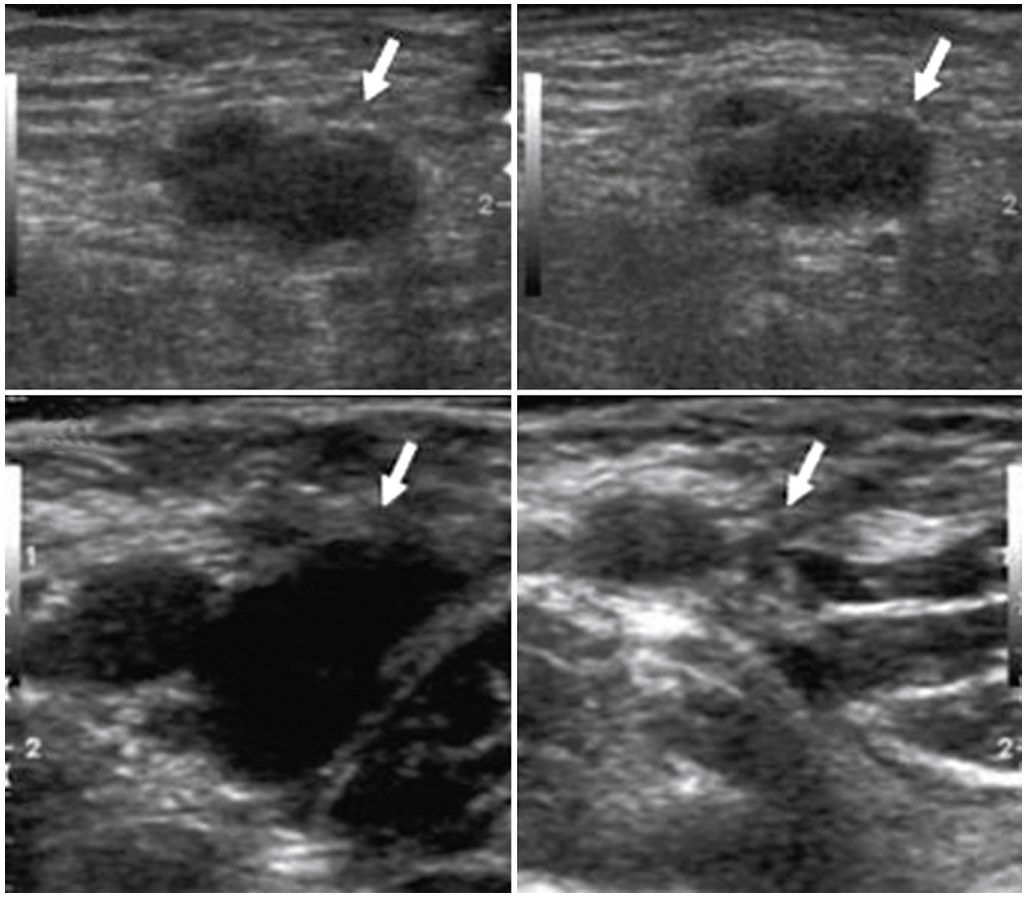

FIGURA 81-4. Ecografía venosa de compresión que muestra trombosis de la vena poplítea. Las ecografías *superiores* muestran imágenes de la prueba sin *(izquierda)* y con *(derecha)* ligera compresión de la sonda ejercida sobre la piel que cubre la vena poplítea. La imposibilidad de compresión es diagnóstica de trombosis venosa profunda. Las imágenes *inferiores* muestran proyecciones análogas de la vena femoral, que presenta compresibilidad parcial.

los médicos deben conocer la exactitud del ensayo en su centro antes de utilizar la prueba de dímero D para tomar decisiones de tratamiento. La medición de los valores de dímero D 3 meses (o más) después del tratamiento inicial con warfarina también parece tener valor predictivo de recidiva de TVP. Por otro lado, una concentración alta de dímero D después de suspender la warfarina predice una tasa de recidiva superior y de mayor importancia clínica y estadística que la observada en pacientes con concentraciones de dímero D normales o bajas.

Algoritmos para diagnóstico de trombosis venosa profunda y riesgo de recidiva

En los ensayos prospectivos de tratamiento se han probado diversos algoritmos diagnósticos (v. fig. 81-2).

Evaluación clínica y ecografía venosa

En pacientes con baja probabilidad previa a la prueba sobre la base de una escala de predicción clínica validada (tabla 81-2) resulta seguro realizar un solo examen ecográfico. Otros pacientes requieren ecografías seriadas, si solo se utilizan la valoración clínica y la ecografía. Se debe considerar la realización de una venografía en pacientes con probabilidad elevada antes de la prueba y ecografía por compresión normal, porque en estos pacientes la probabilidad de TVP sigue siendo aproximadamente del 20%.

Evaluación clínica, prueba de dímero D y ecografía venosa

Las pruebas de imagen diagnósticas y el tratamiento pueden suspenderse con seguridad en pacientes que presentan: 1) baja probabilidad antes de la prueba sobre la base de una escala de predicción clínica validada y un valor negativo en una prueba de dímero D de sensibilidad moderada, o 2) una probabilidad baja o media antes de la prueba y un valor negativo en una prueba de dímero D de alta sensibilidad. Los pacientes con alta probabilidad antes de la prueba requieren ecografía, con independencia del resultado de la prueba de dímero D. Un resultado de dímero D normal, con una prueba de sensibilidad moderada o alta, evita en condiciones seguras la necesidad de repetir las pruebas de imagen en pacientes con resultados normales en el examen ecográfico inicial. Los algoritmos para predecir la recidiva de TVP inicialmente no provocada, después de la suspensión del tratamiento anticoagulante, están siendo validados en ensayos prospectivos.

TABLA 81-2 DIAGNÓSTICOS ALTERNATIVOS EN 87 PACIENTES CONSECUTIVOS CON SOSPECHA CLÍNICA DE TROMBOSIS VENOSA Y VENOGRAFÍAS NORMALES*

DIAGNÓSTICO	PACIENTES (%)
Distensión muscular	24
Lesión de la pierna por torsión directa	10
Hinchazón de pierna en extremidad paralizada	9
Linfangitis, obstrucción linfática	7
Reflujo venoso	7
Desgarro muscular	6
Quiste de Baker	5
Celulitis	3
Anomalía interna de la rodilla	2
Desconocido	26

*El diagnóstico se estableció una vez descartada la trombosis venosa mediante venografía.

Diagnóstico diferencial

Existen diversos trastornos que pueden presentar manifestaciones similares a la TVP (v. tabla 81-2), aunque a menudo la TVP se descarta mediante pruebas diagnósticas precisas. No obstante, en algunos pacientes las causas de dolor, sensibilidad dolorosa e hinchazón son inciertas.

Sospecha de recidiva de trombosis venosa profunda

Alrededor del 10% de los pacientes con TVP no provocada presentan tromboembolia recurrente en el primer año tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. Muchos padecen hinchazón posicional de las piernas y dolor precoz durante el tratamiento, por la obstrucción del flujo venoso o, más tarde (≥ 6 meses después del diagnóstico), debido a que el síndrome postrombótico después de trombólisis endógena ha potenciado el desprendimiento del trombo y se manifiesta la insuficiencia valvular venosa. Estos y otros trastornos no trombóticos producen síntomas similares a los

booksmedicos.org

de la TVP aguda recurrente, de modo que son obligadas pruebas diagnósticas de precisión para confirmar la recidiva. No obstante, las anomalías venosas residuales son frecuentes después de un episodio inicial; se observan anomalías persistentes en la ecografía por compresión en alrededor del 80% de los pacientes a los 3 meses y en el 50% de los pacientes 1 año después de una TVP proximal documentada. Por consiguiente, en pacientes con presunta recidiva es necesaria la comparación con imágenes ecográficas previas. Aunque un incremento de diámetro de 4 mm o más en la vena comprimida es altamente indicativo de recidiva de TVP, un nuevo segmento proximal no comprimible es el criterio más fiable para el diagnóstico de recidiva. Cuando la ecografía por compresión no es concluyente, debe considerarse la venografía; un defecto nuevo de llenado intraluminal es diagnóstico de TVP aguda y la ausencia de dicho defecto descarta el diagnóstico. La falta de llenado de segmentos venosos puede enmascarar la TVP recurrente y se considera un dato no diagnóstico. Un resultado normal en la prueba de dímero D sirve para descartar la recidiva de TVP.

Embarazo

Los síntomas de dolor o hinchazón de piernas, disnea y dolor torácico atípico son frecuentes durante el embarazo, de modo que es necesaria una prueba objetiva para diagnosticar una TEV. Del mismo modo que en pacientes no embarazadas, la ecografía por compresión es la prueba inicial de elección. Una prueba de dímero D normal también excluye la TVP. Dado que la TVP ilíaca e iliofemoral aislada es más frecuente durante el embarazo y puede pasar desapercibida en las ecografías, se deben realizar pruebas de imagen de las venas ilíacas para detectar tales trombos. La VRM, que tiene sensibilidad para TVP pélvica, es útil cuando la sospecha clínica es alta o si las imágenes de la vena ilíaca tomadas mediante Doppler no son concluyentes.

TRATAMIENTO Tto

En la actualidad, la gran mayoría de los pacientes con TVP aguda son tratados de forma ambulatoria, independientemente del régimen terapéutico (fig. 81-5).[3] Las principales indicaciones para el ingreso son inestabilidad clínica, incapacidad para seguir el tratamiento de modo ambulatorio o necesidad de utilizar heparina intravenosa por trombosis iliofemoral extensa.

Tratamiento inicial

Los preparados de heparina de bajo peso molecular (HBPM) (cap. 38) se administran por vía subcutánea en dosis basadas en el peso, con objeto de ofrecer un tratamiento ambulatorio viable de la TVP sin necesidad de pruebas analíticas sistemáticas. Los regímenes de dosificación son distintos para las diferentes formulaciones de HBPM (tabla 81-3), pero se considera que la administración de una dosis diaria de HBPM es tan segura y eficaz como la de dos dosis diarias.[4]

El seguimiento del antifactor Xa debe contemplarse en tres poblaciones: 1) pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento calculado de creatinina inferior a 30 ml/min); 2) pacientes obesos, en los que es posible que el volumen de distribución de HBPM sea diferente, por lo que no resulta apropiado ajustar la dosis en función del peso, y 3) mujeres embarazadas, en las que no está claro si la dosis debe ajustarse de acuerdo con el cambio de peso de la mujer. Las concentraciones se determinan en general en muestras de sangre tomadas 4 h después de la inyección subcutánea. Se han propuesto intervalos terapéuticos de 0,6 a 1 U/ml para la administración de dos dosis diarias y de 1 a 2 U/ml como tratamiento de una sola dosis al día.

Para el tratamiento de la TVP aguda, la inyección subcutánea de HBPM en dosis fija es al menos tan eficaz y segura como la administración intravenosa de heparina no fraccionada en dosis ajustada, con tendencia hacia una diferencia significativa en cuanto al efecto beneficioso sobre la mortalidad en favor de la HBPM, probablemente porque mejora la supervivencia en pacientes con neoplasia maligna.[A1]

No obstante, los pacientes con TVP iliofemoral extensa han sido excluidos a menudo de ensayos de HBPM y con frecuencia se les administra un tratamiento intravenoso de heparina no fraccionada de duración prolongada (> 5 días). La heparina no fraccionada suele administrarse mediante infusión intravenosa continua (tabla 81-4), con dosis inicial fija o ajustando la dosis en función del peso del paciente, lo cual permite alcanzar más rápidamente valores terapéuticos de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). El valor inicial de TTPa debe medirse 6 h después de iniciar el tratamiento. Un 25% de los pacientes con TEV aguda muestra resistencia a la heparina, definida como necesidad de dosis mayores de las esperadas de heparina no fraccionada para alcanzar valores «terapéuticos» de TTPa. Si es posible, en los pacientes con resistencia a la heparina se recomienda seguimiento del antifactor Xa.

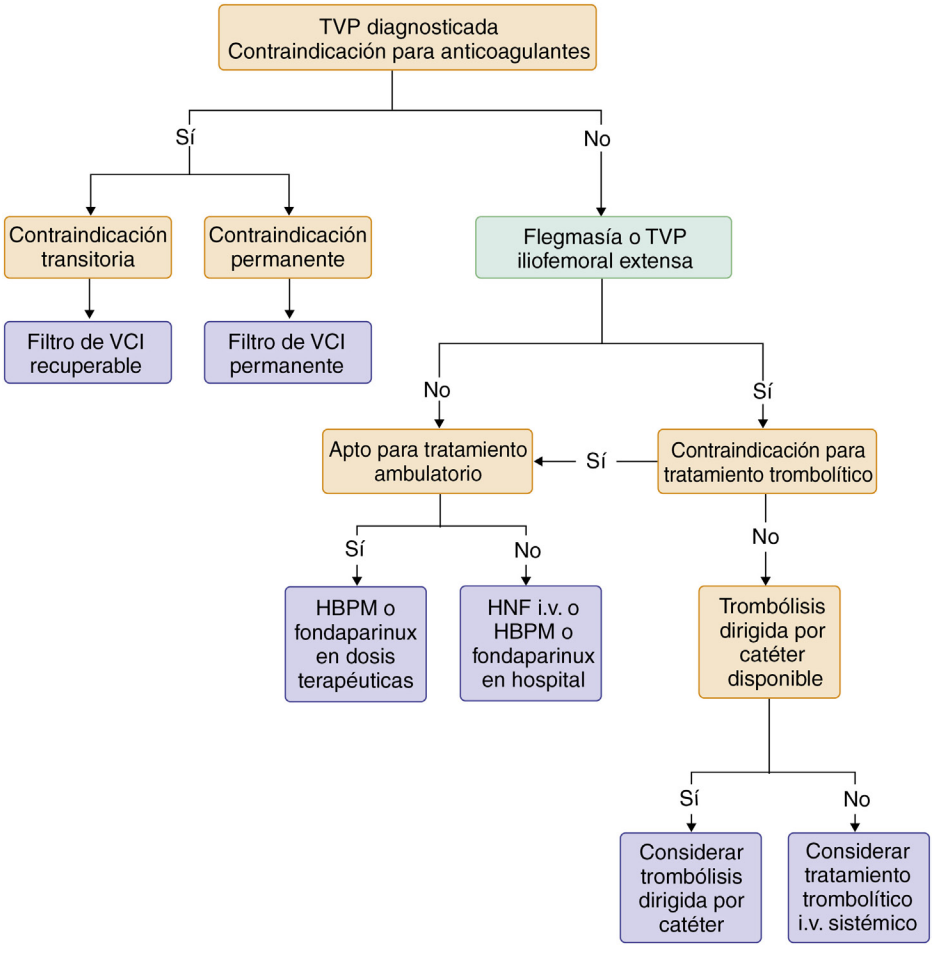

FIGURA 81-5. Directrices para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP). HBPM = heparina de bajo peso molecular; HNF = heparina no fraccionada; i.v. = intravenoso; VCI = vena cava inferior.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 81-3 DIRECTRICES PARA LA ANTICOAGULACIÓN CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR Y FONDAPARINUX

INDICACIONES	DIRECTRICES
Sospecha de TEV	Obtención de TTPa, TP y hemograma completo iniciales Comprobación de contraindicaciones al tratamiento con heparina Solicitud de pruebas de imagen; consideración de administración de heparina no fraccionada i.v. (5.000 UI) o HBPM
TEV confirmada	Administración de HBPM (dalteparina,* enoxaparina,† nadroparina,‡ tinzaparina,§ fondaparinux¶) Tratamiento con 5 mg de warfarina el día 1 y después ajuste de la dosis a diario en función del INR Comprobación del recuento plaquetario entre los días 3 y 5 Suspensión del tratamiento con HBPM después de, al menos, 4 o 5 días de tratamiento combinado cuando el INR sea > 2 Administración de warfarina al menos durante 3 meses con un INR de 2,5, intervalo de 2-3. (Véase el texto para las alternativas a la warfarina: «Inhibidores orales directos de la trombina y del factor Xa»)

*Dalteparina sódica, 200 UI anti-Xa/kg/día s.c. Una sola dosis no debe superar las 18.000 UI (aprobado en Canadá).
†Enoxaparina sódica, 1 mg/kg cada 12 h s.c., o enoxaparina sódica, 1,5 mg/kg/día s.c. Una sola dosis diaria no debe superar los 180 mg (aprobado en EE. UU. y Canadá).
‡Nadroparina cálcica, 86 UI anti-Xa/kg s.c. dos veces al día durante 10 días (aprobado en Canadá), o nadroparina cálcica, 171 UI anti-Xa/kg s.c. una vez al día. Una dosis no debe superar las 17.100 UI anti-Xa.
§Tinzaparina sódica, 175 UI anti-Xa/kg/día s.c. una vez al día (aprobado en Canadá y EE. UU.).
¶Fondaparinux según el peso: < 50 kg, 5 mg/día s.c.; 50-100 kg, 7,5 mg s.c., y > 100 kg, 10 mg s.c.
HBPM = heparina de bajo peso molecular; INR = índice normalizado internacional; TEV = tromboembolia venosa; TP = tiempo de protrombina; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado.
Modificado de Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest.* 2001;119:176S-193S.

TABLA 81-4 NOMOGRAMA PARA EL TRATAMIENTO INICIAL CON HEPARINA INTRAVENOSA EN FUNCIÓN DEL PESO

TTPa	DOSIS (UI/kg)
Dosis inicial	Bolo de 80, después 18/h
< 35 s (< 1,2×)*	Bolo de 80, después 4/h
35-45 s (1,2-1,5×)	Bolo de 40, después 2/h
46-70 s (1,5-2,3×)	Sin cambio
71-90 s (2,3-3×)	Reducción de la velocidad de infusión 2/h
> 90 s (> 3×)	Infusión durante 1 h, después reducción de la velocidad de infusión 3/h

*Los números entre paréntesis muestran la comparación con el control.
TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado. En general, con los actuales reactivos de TTPa, el objetivo de intervalo terapéutico oscila entre 1,2 y 2,3 veces el control.
Modificado de Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119:874-881.

Fondaparinux

El fondaparinux es un análogo sintético de la secuencia de pentasacárido esencial necesaria para la unión de las moléculas de heparina a la antitrombina (cap. 38). Administrado por vía subcutánea, muestra una biodisponibilidad del 100%, y se producen picos de concentración plasmática 1,7 h después de la administración de la dosis. La administración subcutánea una vez al día de fondaparinux (5 mg/día si el peso es < 50 kg; 7,5 mg/día si el peso es de 50 a 100 kg; 10 mg/día si el peso es > 100 kg) es una alternativa eficaz y segura a la HBPM para los primeros 5-10 días de tratamiento de la TVP.[A2] Su eliminación es predominantemente renal, recuperándose de forma inalterada en la orina alrededor del 70% de la dosis inicial. Los pacientes con aclaramiento de creatinina reducido, como las personas de edad avanzada, presentan concentraciones máximas de fármaco más altas y semivida del fármaco más larga, de modo que, en su caso, puede ser necesario ajustar la dosis a la baja.

Transición al tratamiento oral: derivados cumarínicos (warfarina)

La warfarina es un antagonista de la vitamina K que inhibe la producción de los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X, así como de los anticoagulantes naturales proteína C y proteína S. En pacientes con TVP, debe iniciarse la administración del fármaco entre 24 y 48 h desde el inicio de la heparina, con objeto de alcanzar resultados de índice normalizado internacional (INR) de 2 a 3 (cap. 38). Un objetivo de INR más alto, de 3 a 4, se asocia a mayor hemorragia, pero no a mayor eficacia, incluso en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 176), y el tratamiento con warfarina de baja intensidad (objetivo de INR, entre 1,5 y 1,9) es significativamente menos eficaz en la prevención de recidiva de TEV, a pesar de registrar tasas similares de hemorragia grave.[A3]

La dosis se determina empíricamente, pero una dosis inicial de 5-10 mg es adecuada para la mayoría de los pacientes. Las dosis de warfarina se ajustan en función del tiempo de protrombina, expresado como INR y medido a diario o en días alternos hasta que los resultados se encuentren en el intervalo terapéutico durante al menos 24 h. Tras la dosis inicial, se puede comprobar la warfarina dos o tres veces a la semana durante 1 o 2 semanas, y después con menor frecuencia, dependiendo de la estabilidad de los resultados del INR, hasta intervalos de 4 a 6 semanas. Si es necesario ajustar la dosis, como cuando se introducen medicamentos que interactúan con la warfarina, se repite un ciclo de seguimiento más frecuente hasta alcanzar de nuevo una respuesta estable a la dosis.

En la actualidad, se sabe que la farmacogenética tiene un gran impacto sobre el intervalo relativamente amplio de dosis de warfarina necesaria en diferentes poblaciones, y sobre la variabilidad de las necesidades de warfarina en los distintos pacientes a lo largo del tiempo.[5] Los polimorfismos en el gen que codifica la enzima 2C9 del citocromo P-450, que fundamentalmente depura el enantiómero S de la warfarina, contribuyen a las respuestas variables a la warfarina. La epóxido reductasa de la vitamina K (VKORC1) recicla el epóxido de la vitamina K hasta dar lugar a la forma reducida de vitamina K, y es el objetivo de la warfarina. La genotipificación para *CYP2C9*2, CYP2C9*3* y *VKORC1* ayuda a dosificar la warfarina y a incrementar el tiempo durante el cual los pacientes se encuentran en el intervalo terapéutico del INR.[A4] Los polimorfismos se asocian a la necesidad de dosis más bajas de warfarina durante el tratamiento a largo plazo. Las pruebas farmacogenéticas realizadas de forma sistemática pueden recomendarse en candidatos a tratamiento con warfarina a largo plazo (> 3 meses), para identificar a las personas que probablemente vayan a necesitar dosis más altas o más bajas de warfarina.

Tratamiento a largo plazo

Los fármacos de elección a largo plazo para la TVP en la mayoría de los pacientes son la warfarina u otro derivado cumarínico (p. ej., acenocumarol), de manera continuada hasta que los efectos beneficiosos del tratamiento para reducir la TEV recurrente dejen de ser mayores que el riesgo de hemorragia grave. La decisión de prolongar o suspender el tratamiento anticoagulante debe ser individualizada, teniendo en cuenta las preferencias del paciente.[6]

Los pacientes con TVP proximal sintomática o embolia pulmonar deben recibir tratamiento al menos durante 3 meses, incluso si la TEV se asocia a un factor de riesgo transitorio,[A5] si bien la duración óptima del tratamiento para pacientes cuya TEV no cursa relacionada con un factor de riesgo transitorio es objeto de debate. U período de 3 meses de tratamiento se asocia a un riesgo de recidiva del 10 al 27% durante los 12 meses siguientes a la suspensión del tratamiento anticoagulante, mientras que 6 meses de tratamiento anticoagulante reducen el riesgo de recidiva durante el primer año después de suspender el tratamiento hasta cerca del 10%. En pacientes con TEV asociada a factores de riesgo menores (p. ej., viaje en avión, embarazo, en las primeras 6 semanas de tratamiento con estrógenos, después de lesión en la pierna o inmovilización), el riesgo de recidiva es probablemente inferior al 10%. La prolongación del tratamiento más de 6 meses reduce el riesgo de TEV recurrente durante el tratamiento, aunque el efecto beneficioso se pierde tras el cese de la administración de warfarina.

Las directrices actuales recomiendan 3 meses de tratamiento para una primera TVP proximal, embolia pulmonar o ambas, como consecuencia de una intervención quirúrgica o por factor de riesgo no quirúrgico. Para la TEV no provocada, la recomendación también es de 3 meses si el riesgo de hemorragia es alto, ampliados si el riesgo de hemorragia es bajo o moderado. Para pacientes con TEV asociada a cáncer activo, se recomienda tratamiento prolongado utilizando HBPM (v. más adelante) en lugar de warfarina.[A6]

La asociación más convincente de trombofilia con riesgo de recidiva de TEV se da en el anticuerpo antifosfolipídico (anticuerpo anticardiolipina o anticoagulante lúpico [cap. 176]), que se vincula a riesgo duplicado de recidiva. El factor V Leiden homocigoto y las deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S también se han asociado a un incremento del riesgo de recidiva en ciertos informes, si bien otros datos indican que las pruebas para trombofilia congénita no predicen TEV recurrente en los primeros 2 años tras el cese del tratamiento anticoagulante. En ausencia de ensayos aleatorizados para valorar la duración variable del efecto anticoagulante en pacientes con TEV y trombofilia, no es necesario llevar a cabo pruebas sistemáticas para la trombofilia, aunque deben tenerse en cuenta en paciente jóvenes (< 50 años), en pacientes con trombosis venosa en localizaciones insólitas y en pacientes con sólidos antecedentes familiares de TEV (es decir, uno o más familiares de primer grado con antecedentes de TEV).

La decisión de prolongar el tratamiento anticoagulante más de 3 meses debe sopesar el riesgo de recidiva de TEV frente al de hemorragia. El riesgo anual de hemorragia grave cuando se ajusta la dosis de warfarina para alcanzar un objetivo de INR de 2 a 3 es de l al 3%, con una tasa de mortalidad del 10% cuando se produce hemorragia grave en pacientes que recibieron tratamiento durante más de 3 meses. En comparación, la mortalidad por TEV recurrente es de un 5% aproximadamente. En pacientes en los que la TEV se asocia a un factor de riesgo transitorio, o que no corren alto riesgo de hemorragia, el tratamiento durante 3 meses es adecuado en general, ya que el riesgo de TEV recurrente es menor que el de hemorragia mortal si se prolonga el tratamiento con warfarina. No

booksmedicos.org

obstante, en los pacientes sin causa transitoria o reversible, puede considerarse el tratamiento prolongado con warfarina durante más de 6 meses, porque el riesgo de hemorragia mortal se ve contrarrestado por el riesgo de recidiva mortal. El argumento a favor de prolongar el tratamiento es más pronunciado en pacientes con trombofilia de alto riesgo (p. ej., factor V Leiden homocigoto, anticuerpos antifosfolipídicos, deficiencia de antitrombina, proteína C o proteína S, o combinación de estado heterocigoto para factor V Leiden y mutación del gen de la protrombina). En pacientes con TEV relacionada con cáncer (cap. 179) debe considerarse el tratamiento indefinido (preferiblemente con HBPM) si el riesgo de hemorragia no es alto, puesto que el riesgo de TEV recurrente es superior al 10% durante el primer año después de suspender el tratamiento anticoagulante. En pacientes motivados y capaces de practicarlo, el autocontrol del tratamiento con warfarina es preferible al realizado por un médico o por un profesional de enfermería.[A7]

Alternativas a los derivados cumarínicos

Para pacientes en los que la warfarina no sea aplicable o esté contraindicada, y para los que presentan recidiva de TEV mientras están siendo tratados con dosis apropiadas de anticoagulantes orales, dosis terapéuticas de HBPM son tan eficaces como la warfarina. En pacientes con TEV relacionada con cáncer (TVP, embolia pulmonar o ambos), la HBPM en función del peso y con reducción al 75% de la dosis inicial tras 1 mes de tratamiento disminuye el riesgo de TEV recurrente en comparación con la warfarina, con tasas similares de hemorragia.[A8] Para pacientes que han sufrido TEV no provocada o que han interrumpido el tratamiento anticoagulante, el ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de recidiva de TEV sin incremento evidente del riesgo de hemorragia grave.[A9]

Inhibidores orales directos de la trombina y del factor Xa

Dos inhibidores orales o estequiométricos directos del factor Xa (rivaroxabán y apixabán) y un inhibidor oral directo de la trombina (dabigatrán) han sido ampliamente evaluados (y aprobados por la Food and Drug Administration [FDA] de EE. UU. y por diversas agencias reguladoras) para la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (cap. 64); asimismo, estos fármacos también se han evaluado para el tratamiento de la TEV aguda y su prevención secundaria. Actualmente, sin embargo, solo el rivaroxabán ha sido autorizado por la FDA para el tratamiento de la TEV. En dosis de 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg/día, el rivaroxabán no es inferior a la enoxaparina seguida de warfarina durante los primeros 6 meses de tratamiento, y es más eficaz (tasas de TEV recurrente del 1,3 frente al 7,1%)[A10] que el placebo cuando se ha utilizado para tratamiento prolongado durante 6-12 meses después de TVP idiopática.

El apixabán, en dos dosis diarias de 10 mg durante 7 días seguidas de dos dosis diarias de 5 mg durante 6 meses, es tan eficaz como el tratamiento estándar con enoxaparina seguida de warfarina, aunque más seguro, para el tratamiento de TVP aguda.[A11] Es también más eficaz que el placebo, sin aumento significativo del riesgo de hemorragia, cuando se utiliza en dosis de 2,5 mg o 5 mg dos veces al día o placebo durante otros 12 meses en pacientes que han completado entre 6 y 12 meses de tratamiento anticoagulante.[A12]

En pacientes que han completado el tratamiento inicial con HBPM o heparina no fraccionada, el dabigatrán prolongado (150 mg dos veces al día) no es inferior a la warfarina en eficacia ni en seguridad.[A13] La continuación con dabigatrán en dosis de 150 mg dos veces al día al cabo de al menos 3 meses de tratamiento anticoagulante es una pauta tan eficaz y segura como la administración de warfarina, aunque causa más hemorragias que el placebo.[A14]

Estos fármacos constituyen una alternativa razonable a la HBPM seguida de warfarina para el tratamiento de la TEV, aunque su función exacta aún está por determinar. Ofrecen la ventaja de la dosificación fija, sin necesidad de seguimiento. Asimismo, queda por determinar si son realmente más eficaces o seguros que la warfarina en la práctica clínica y si el hecho de que no sea necesario seguimiento alguno contrarresta el incremento del coste. Otro reto es la ausencia de un antídoto fácil cuando los pacientes presentan hemorragia grave (cap. 38).[7]

Tratamiento trombolítico

Aunque el tratamiento trombolítico produce tasas aumentadas de permeabilidad temprana en las venas de las piernas después de una TVP, no se ha demostrado de forma concluyente que reduzca la subsiguiente tasa de síndrome postrombótico o de émbolos pulmonares. Salvo en pacientes que presentan isquemia de las extremidades potencialmente mortal por trombosis masiva, no se recomienda la trombólisis en pacientes con TVP. Los ensayos en curso de trombólisis guiada por catéter frente a «trombólisis estándar» deben proporcionar datos definitivos sobre la eficacia relativa de la trombólisis guiada por catéter en la prevención del síndrome postrombótico.

Efectos secundarios de los anticoagulantes

La hemorragia es el efecto secundario más frecuente del tratamiento anticoagulante. La hemorragia grave (p. ej., intracraneal [cap. 408], digestiva [cap. 135] o retroperitoneal), causante de hospitalización, transfusión o muerte, se registra en alrededor del 2% de los pacientes tratados con heparina no fraccionada intravenosa para TEV aguda. Factores como cirugía reciente, traumatismo y tratamiento concurrente con ácido acetilsalicílico o un trombolítico incrementan el riesgo de hemorragia.

El riesgo de hemorragia grave con warfarina en dosis ajustadas para alcanzar un INR de 2 a 3 oscila entre un 1 y un 3% al año, y parece ser máximo al inicio del tratamiento o si la anticoagulación resulta difícil de controlar. Los riesgos son algo más bajos para los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa, aunque por ahora no es posible revertir su acción mediante fármacos (cap. 38). El riesgo de hemorragia grave aumenta en función de características individuales, como edad avanzada, presencia de enfermedades concomitantes (p. ej., diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, hemorragia digestiva previa o cáncer) y uso concurrente de fármacos, en particular antiagregantes.

La trombocitopenia inducida por heparina, complicación no hemorrágica relativamente frecuente del tratamiento con heparina no fraccionada y muy infrecuente de la HBPM, se manifiesta de manera característica con trombocitopenia y nueva trombosis (cap. 38). Se recomienda seguimiento del recuento plaquetario cada 2 días hasta el día 14 en pacientes sometidos a tratamiento con heparina no fraccionada, pero no se aconseja de manera sistemática con HBPM o fondaparinux, dado el riesgo extremadamente bajo de estos nuevos medicamentos.

Cuando los fármacos fracasan o están contraindicados

Las estrategias terapéuticas para tratar a pacientes con recidiva sintomática de TEV mientras están recibiendo tratamiento con warfarina de intensidad convencional o con inhibidores directos de trombina o de factor Xa incluyen HBPM, warfarina de alta intensidad (p. ej., intervalo de INR entre 3 y 4) e inserción de filtro en la vena cava. No obstante, se desconoce cuál es el tratamiento óptimo para estos pacientes, dado que no se han llevado a cabo estudios aleatorizados.

Los filtros de vena cava inferior deben utilizarse en pacientes con contraindicaciones al tratamiento anticoagulante o que experimentan hemorragia grave mientras lo están recibiendo, así como en pacientes que desarrollan TEV recurrente mientras reciben el tratamiento anticoagulante adecuado. Los filtros de vena cava inferior recuperables y extraíbles se recuperan y se retiran entre 14 días y varias semanas después de su inserción, o pueden dejarse alojados de forma permanente. Estos filtros son ideales para pacientes que presentan una causa reversible (o potencialidad) de hemorragia grave (p. ej., TVP después de craneotomía, TVP al fin del embarazo).

Trombosis venosa profunda en el embarazo

El tratamiento de mujeres embarazadas con TVP (cap. 239) es problemático porque todos los derivados cumarínicos atraviesan la placenta y tienen capacidad de causar embriopatía por warfarina, consistente en hipoplasia nasal y punteado epifisario, si el recién nacido se halla expuesto a warfarina entre las semanas 6 y 12 de gestación. En consecuencia, los fármacos de elección son la heparina no fraccionada y la HBPM, que no atraviesan la placenta y son seguros para el feto. El abordaje más sencillo consiste en iniciar el tratamiento con dosis de HBPM «terapéuticas» ajustadas al peso (v. tabla 81-3), que se mantendrá durante toda la gestación. Aunque no se ha demostrado, es probable que la dosis de HBPM pueda reducirse de forma segura hasta aproximadamente el 80% de la dosis terapéutica al cabo de 3 meses de tratamiento. Al avanzar la gestación, las mujeres normalmente ganan peso y, en general, necesitan mayores dosis de HBPM para alcanzar una concentración de antifactor Xa similar a la registrada en el momento del diagnóstico. La idoneidad de la dosis se evalúa midiendo la concentración de antifactor Xa 4 h después de la inyección y ajustando la dosis hasta alcanzar un valor de 0,5 a 1 U/ml para HBPM dos veces al día y de 0,8 a 1,5 U/ml para HBPM una vez al día. Como alternativa, es posible simplemente ajustar la dosis de HBPM de forma periódica en función del peso de la mujer.

La heparina no fraccionada es menos atractiva que la HBPM, porque se asocia a mayor reducción de la densidad ósea y a riesgo más alto de trombocitopenia inducida por heparina. La heparina no fraccionada puede iniciarse con infusión intravenosa continua en dosis ajustadas para mantener un TTPa en el intervalo terapéutico, seguida de inyecciones subcutáneas cada 12 h, o simplemente con inyecciones subcutáneas cada 12 h durante todo el embarazo. La dosis ha de ajustarse teniendo como objetivo un TTPa dentro del intervalo terapéutico en un tiempo intermedio (al cabo de 6 h).

Las mujeres embarazadas con TVP probablemente deben recibir tratamiento durante todo el período de gestación y durante al menos 6 semanas después del parto. Si la TVP se produjo en una etapa temprana de la gestación, se recomienda la inducción programada del parto en torno a la semana 37, con interrupción de la administración de heparina 24 h antes. Si la TVP se produce hacia el final del tercer trimestre, debe administrarse heparina intravenosa mediante infusión continua hasta aproximadamente 6 h antes del momento previsto para el parto. La administración intravenosa de heparina no fraccionada o de HBPM subcutánea debe comenzar en el posparto tan pronto como se alcance la hemostasia. El tratamiento de la madre con warfarina es seguro para el neonato alimentado con leche materna, ya que la warfarina y sus metabolitos no pasan a la leche materna en concentración suficiente para tener efecto anticoagulante. Por consiguiente, puede utilizarse warfarina (con HBPM o heparina no fraccionada hasta un INR de 2 o superior) después del parto.

PREVENCIÓN

A pesar de la gran cantidad de extensos ensayos aleatorizados que demuestran la eficacia y la seguridad de las medidas mecánicas y farmacológicas en la reducción del riesgo de TEV en una amplia serie de poblaciones de pacientes hospitalizados, la profilaxis sigue infrautilizándose en gran medida. Los factores que incrementan el riesgo de TVP son cirugía (en especial la cirugía mayor de cadera y rodilla, así como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la neurocirugía [caps. 431 y 433]), traumatismos importantes (cap. 111), reposo en cama o inmovilización prolongados, episodios previos de TEV, presencia de neoplasia maligna, parálisis, obesidad mórbida y edad avanzada.

Se han desarrollado directrices generales consensuadas para la prevención de la TEV en distintas poblaciones de pacientes (cap. 38). En general, debe utilizarse la profilaxis mecánica (medias antiembólicas y compresión neumática intermitente) como medida complementaria a la profilaxis farmacológica o en pacientes con alto riesgo de hemorragia. Para pacientes de medicina general ingresados en el hospital con una enfermedad importante y que es probable que se hallen sujetos a movilidad reducida durante 72 h o más, debe considerarse la heparina no fraccionada en dosis bajas o la HBPM (v. tabla 38-2). En pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera o rodilla, debe utilizarse la warfarina (hasta un INR de 2 a 3), la HBPM subcutánea, el fondaparinux subcutáneo (2,5 mg/día) o el rivaroxabán oral (10 mg/día) durante al menos 7-14 días tras la intervención. En pacientes con inmovilidad continuada, debe considerarse la profilaxis hasta que el paciente recupere la movilidad preoperatoria.[A6] En un ensayo aleatorizado, la heparina de peso molecular ultrabajo semuloparina (20 mg/día s.c.) redujo el riesgo de TEV de un 3,4 a un 1,2% en 3,5 meses, sin aumentar la hemorragia grave.

TROMBOSIS VENOSA DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES

La TVP de las extremidades superiores (incluidas las venas del brazo y las axilares, la subclavia y la yugular interna, así como la vena cava superior) es mucho menos frecuente que la TVP de las piernas, pero no es inhabitual,[8] especialmente en adultos enfermos en estado crítico en unidades de cuidados intensivos.[9] Los factores asociados a TVP de las extremidades superiores son catéteres venosos centrales, trombofilias congénitas o adquiridas, y compresiones anatómicas (costilla cervical) y fisiológicas (individuos musculados) de las venas. La incidencia de síndrome postrombótico de relevancia clínica no es alta en pacientes tratados únicamente con anticoagulantes.

La venografía de contraste es la prueba de referencia para el diagnóstico de TVP de las extremidades superiores, aunque la ecografía venosa es exacta y menos invasiva. Dado que no es factible comprobar la compresión de la vena subclavia, el diagnóstico de TVP de la vena subclavia mediante ecografía se basa en las anomalías de flujo o en la visualización directa del trombo mediante ecografía en modo B. La TVP de las extremidades superiores puede causar embolia pulmonar, aunque no se conoce su frecuencia exacta.

Existe bastante controversia en torno al tratamiento que deben recibir los pacientes en los que se desarrolla TVP asociada a catéter venoso central. Si la vía no es necesaria o no es funcional, algunos recomiendan simplemente retirarla sin posterior tratamiento anticoagulante, mientras que otros aplican tratamiento anticoagulante en dosis completa (un compuesto relacionado con la heparina, seguido por 1-3 meses de warfarina). Si la vía es funcional y debe mantenerse en su lugar (p. ej., ausencia de acceso venoso alternativo), deben administrarse anticoagulantes en dosis completa. Por otro lado, debe administrarse tratamiento anticoagulante a todos los pacientes con TVP de las extremidades superiores, utilizando los mismos fármacos, dosis, pautas y tiempos de duración que para el tratamiento de la TVP de las piernas.

TROMBOFLEBITIS SUPERFICIAL

La tromboflebitis superficial suele manifestarse con dolor, hinchazón, enrojecimiento y sensibilidad dolorosa a la palpación de las venas superficiales. Las venas varicosas[10] (fig. 81-6) pueden aparecer rojas, calientes y agrupadas en un área circunscrita. Cuando se produce tromboflebitis superficial en las venas safena corta o larga, generalmente se desarrollan enrojecimiento, dolor a la palpación y, a menudo, endurecimiento lineal en el recorrido de la vena afectada (mulso o pantorrilla medial). La tromboflebitis superficial también se produce en el punto de inserción de un catéter intravenoso. Invariablemente, la tromboflebitis superficial se asocia a trombosis de la vena correspondiente; de modo especial cuando la vena safena larga está afectada, debe llevarse a cabo una ecografía venosa para descartar la extensión a las venas profundas, que se produce hasta en un 19% de los pacientes. Alrededor del 25% de los pacientes con trombosis venosa superficial tienen TVP concurrente en el momento de la presentación, y aproximadamente el 3% de los demás desarrollarán TVP o embolia pulmonar en los 3 meses siguientes.[11]

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y cualquier HBPM en dosis moderadas o completas son en torno a un 70% más eficaces que el placebo para tratar la tromboflebitis superficial.[12] La HBPM alivia los síntomas más rápidamente y previene el crecimiento del trombo de manera más eficaz que los AINE. El fondaparinux, 2,5 mg/día durante 45 días, reduce el riesgo de TVP o embolia pulmonar desde alrededor de un 1,3 hasta un 0,2%, sin efectos adversos.[A15] Así pues, resulta razonable usar dosis moderadas de HBPM o fondaparinux para el tratamiento inicial de la tromboflebitis superficial aguda sintomática, sobre todo en pacientes con síntomas graves, trombosis de la vena safena proximal, enfermedad recurrente o evidencia de trombofilia. Como alternativa, y especialmente para la tromboflebitis superficial inducida por catéter intravenoso, se puede probar un AINE. Para venas varicosas, los tratamientos mediante láser y cirugía parecen ser superiores a la escleroterapia con espuma.[13]



FIGURA 81-6. Las venas varicosas son un factor de riesgo de trombosis venosa profunda y también pueden ser consecuencia de ella. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

SÍNDROME POSTROMBÓTICO

El dolor y la hinchazón iniciales en muchos pacientes con TVP se deben a obstrucción venosa o al proceso inflamatorio mediado por el trombo agudo. Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, la obstrucción aguda suele resolverse a lo largo de un período de varios meses, al producirse recanalización y desarrollarse canales venosos colaterales, conduciendo en consecuencia a una mejoría inicial del dolor y de la hinchazón. No obstante, a largo plazo, probablemente debido a una insuficiencia valvular venosa producida cuando los segmentos venosos trombosados se recanalizan y por obstrucción residual crónica, la hipertensión venosa y a veces el dolor y la hinchazón pueden repetirse.

Este síndrome postrombótico se desarrolla hasta en un 50% de los pacientes con TVP proximal, generalmente en un plazo de 1 a 2 años después de la TVP.[14] El síndrome es a menudo una enfermedad crónica y progresiva, con dolor, hinchazón y, en ocasiones, ulceración de la pierna en pacientes con TVP previa. En un ensayo aleatorizado de pacientes con TVP iliofemoral aguda, el uso adicional de trombólisis dirigida por catéter utilizando alteplasa redujo el desarrollo de síndrome postrombótico del 56 al 41% en 24 meses, pero a expensas de un riesgo del 8% de hemorragia grave o clínicamente relevante.[A16]

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

A pesar de su aceptación inicial, un extenso ensayo aleatorizado puso de manifiesto que las medias de compresión no son beneficiosas en la prevención del síndrome postrombótico.[A17] En consecuencia, parece razonable esperar a que el proceso inflamatorio agudo y la obstrucción aguda del flujo remitan (generalmente hasta 6 meses), para después prescribir las medias si los síntomas del paciente persisten en ese momento.

Una simple modificación del estilo de vida (como elevar las piernas con frecuencia, evitar permanecer de pie o sentado un tiempo excesivo y el uso ocasional de analgésicos) alivia los síntomas en muchos pacientes. Si los síntomas son graves, suele deberse a que un trombo extenso está causando edema masivo. En estos pacientes, una media ligera (como las medias de descanso) puede ser de ayuda hasta que el edema mejora. Si los síntomas persisten o empeoran a pesar de estas medidas, o si la ulceración parece inminente (como ponen de manifiesto cambios graves en la piel), puede prescribirse el uso de medias de compresión completa (de 30 a 40 mmHg de presión en el tobillo). No obstante, si los síntomas remiten y el paciente se mantiene asintomático o solo presenta signos o síntomas persistentes sin importancia, con poco o nulo efecto sobre la calidad de vida, es posible prescindir del uso de medias y se observará al paciente por si aparecieran síntomas y signos de síndrome postrombótico con relevancia clínica.

booksmedicos.org

ÚLCERAS VENOSAS

Las úlceras venosas, la complicación más grave del síndrome postrombótico, suelen producirse en el área perimaleolar de la pierna. El mejor tratamiento es la prevención mediante la aplicación de medias de compresión gradual en el momento del diagnóstico de TVP o, como muy tarde, cuando se desarrollan cambios en la piel asociados a la hinchazón de las piernas. Cuando se produce una úlcera, debe iniciarse el tratamiento con un emoliente y vendaje normal regular.[A18] Una vez que la úlcera se cura, se deben prescribir al paciente medias de compresión gradual y es necesario vigilar la posible aparición de úlceras recurrentes.[15] El cierre quirúrgico o la retirada de las venas safenas deterioradas, junto con la prescripción de medias en pacientes con ulceración venosa crónica, no reducen el tiempo de cicatrización de las úlceras agudas en comparación con el uso solamente de medias compresivas, aunque reducen considerablemente la tasa de ulceración recurrente, al menos en los 4 años siguientes.

Bibliografía de grado A

A1. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006;119:1062-1072.
A2. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:867-873.
A3. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349:631-639.
A4. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013;369:2294-2303.
A5. Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Comparison of 1 month of anticoagulation with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism provoked by a transient risk factor. *J Thromb Haemost*. 2003;2:743-749.
A6. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S-e494S.
A7. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med*. 2011;154:472-482.
A8. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:109-111.
A9. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1959-1967.
A10. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-2510.
A11. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
A12. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
A13. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-2352.
A14. RE-SONATE and RE-MEDY Study Groups. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-718.
A15. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, for the CALISTO Study Group. et al. Fondaparinux in the treatment of lower-limb superficial-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2010;363:1222-1232.
A16. Enden T, Haig Y, Kløw NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:31-38.
A17. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:880-888.
A18. O'Meara S, Richardson R, Lipsky BA. Topical and systemic antimicrobial therapy for venous leg ulcers. *JAMA*. 2014;311:2534-2535.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

82 TRASPLANTE CARDÍACO

DONNA MANCINI Y YOSHIFUMI NAKA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad progresiva que actualmente afecta a unos 5 millones de personas en EE. UU. (cap. 58). Estimaciones recientes indican que el 5-10% de ellas padecen enfermedad avanzada, en fase D, asociada a mortalidad muy elevada y muy escasa calidad de vida (cap. 59). El trasplante de corazón y los dispositivos de asistencia mecánica son los únicos tratamientos que mejoran la calidad de vida y la supervivencia en la enfermedad en fase D. Con la mejora de los resultados del trasplante cardíaco –con tasas de supervivencia a 1 y 5 años próximas al 90 y al 72%, respectivamente–, es cada vez mayor el número de pacientes derivados a evaluación para trasplante. Además, la creciente experiencia y el excelente pronóstico han determinado la extensión de los criterios de elegibilidad (tabla 82-1) a pacientes cuyas enfermedades concomitantes los hacían inelegibles en décadas pasadas.

TABLA 82-1 INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE CARDÍACO

1. Shock cardiogénico resistente que requiere soporte inótropo intravenoso continuo o soporte circulatorio mecánico con bomba de balón intraaórtico, oxigenación con membrana extracorpórea venoarterial o dispositivo de asistencia ventricular izquierda
2. Síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva persistentes de clase IV de la New York Heart Association resistentes al tratamiento médico máximo (consumo de oxígeno máximo < 10-12 ml/kg/min)
3. Síntomas intratables o graves de isquemia en pacientes con enfermedad arterial coronaria no tratable mediante revascularización percutánea o quirúrgica
4. Arritmia recurrente potencialmente mortal resistente al tratamiento médico, ablación con catéter, implantación de desfibrilador intracardíaco o alguna combinación de estos
5. Cardiopatía congénita con disfunción ventricular grave que no puede corregirse o paliarse con tratamiento quirúrgico o médico

Basándose en los datos que 127 centros activos en el ámbito del trasplante cardíaco notifican a la United Network of Organ Sharing y al Scientific Registry for Transplant Recipients de EE. UU., se deduce que, anualmente, se realizan en el país de 2.200 a 2.400 intervenciones de trasplante cardíaco (fig. 82-1). La principal limitación de la expansión de estos trasplantes continúa siendo la escasez de órganos de donantes. Ante el creciente número de potenciales receptores de trasplantes de corazón y el número relativamente constante de donantes, las listas de espera y el tiempo transcurrido hasta el trasplante continúan aumentado.[1-3]

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA TRASPLANTE CARDÍACO

Cuando un paciente con insuficiencia cardíaca avanzada es derivado a un centro de trasplantes, la evaluación inicial requiere valoración de la gravedad de la insuficiencia, identificación de factores potencialmente reversibles y determinación de la idoneidad del tratamiento médico actual. Si no se detectan causas reversibles y el tratamiento es óptimo, el proceso evaluativo comienza estableciendo si el paciente cumple los criterios de trasplante (v. tabla 82-1).[4,5]

La actual política de asignación de la United Network of Organ Sharing tiene en cuenta la intensidad del tratamiento utilizado para prestar soporte al paciente (soporte inótropo parenteral o mecánico), el tiempo acumulado en lista de espera, la compatibilidad de grupos sanguíneos y la distancia geográfica.[6] Desafortunadamente, estas directrices determinan sustanciales diferencias regionales en los tiempos de espera.[7] En pacientes dependientes de soporte inótropo parenteral por shock cardiogénico resistente, o que experimentan deterioro con los fármacos inótropos parenterales, la sustitución cardíaca es la única opción de supervivencia a largo plazo. La evaluación del trasplante debe realizarse de forma expeditiva, ya que a menudo los pacientes precisan varios días o semanas de soporte circulatorio con dispositivos percutáneos o implantables, antes de proceder a la transición a soporte con dispositivo a largo plazo, realizar directamente el trasplante cardíaco o retirar la asistencia. La proporción de pacientes que requieren soporte mecánico antes del trasplante aumentó del 6% en 1998 al 24% en 2011 y, en algunas áreas de EE. UU., actualmente supera el 30%.

Los pacientes ambulatorios con síntomas de clase IIIB/IV de la New York Heart Association (NYHA) comprenden el mayor número de derivaciones para evaluación de trasplante. Los pacientes con capacidad de ejercicio preservada, definida como consumo de oxígeno (Vo_2) máximo superior a 14 ml/kg/min, presentan una supervivencia a 1 año comparable a la prevista en pacientes recién trasplantados. En comparación, un Vo_2 máximo inferior a 10 ml/kg/min constituye una indicación absoluta para trasplante. Para pacientes con Vo_2 máximo de entre 11 y 14 ml/kg/min, las decisiones relativas al trasplante han de individualizarse. Los modelos de riesgo variable ayudan a prever si la supervivencia será mejor con o sin la intervención, partiendo de factores tales como la frecuencia cardíaca en reposo, la presión arterial media, la fracción de eyección ventricular izquierda, la presencia o ausencia de un defecto de conducción intraventricular y la concentración sérica de sodio.

Contraindicaciones para el trasplante cardíaco

Los criterios de exclusión absolutos y relativos para trasplante cardíaco (tabla 82-2), que han evolucionado con el tiempo, son factores que incrementan el riesgo perioperatorio, disminuyen la capacidad de los pacientes de cuidar de sí mismos o afectan a la supervivencia a largo plazo. Aunque no existe un valor de corte absoluto de edad para el trasplante cardíaco y hay algunos centros que efectúan trasplantes en pacientes hasta de 72 años, la supervivencia a largo plazo disminuye claramente en personas de edad avanzada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ÚLCERAS VENOSAS

Las úlceras venosas, la complicación más grave del síndrome postrombótico, suelen producirse en el área perimaleolar de la pierna. El mejor tratamiento es la prevención mediante la aplicación de medias de compresión gradual en el momento del diagnóstico de TVP o, como muy tarde, cuando se desarrollan cambios en la piel asociados a la hinchazón de las piernas. Cuando se produce una úlcera, debe iniciarse el tratamiento con un emoliente y vendaje normal regular.[A18] Una vez que la úlcera se cura, se deben prescribir al paciente medias de compresión gradual y es necesario vigilar la posible aparición de úlceras recurrentes.[15] El cierre quirúrgico o la retirada de las venas safenas deterioradas, junto con la prescripción de medias en pacientes con ulceración venosa crónica, no reducen el tiempo de cicatrización de las úlceras agudas en comparación con el uso solamente de medias compresivas, aunque reducen considerablemente la tasa de ulceración recurrente, al menos en los 4 años siguientes.

Bibliografía de grado A

A1. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006;119:1062-1072.
A2. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:867-873.
A3. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349:631-639.
A4. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013;369:2294-2303.
A5. Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Comparison of 1 month of anticoagulation with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism provoked by a transient risk factor. *J Thromb Haemost*. 2003;2:743-749.
A6. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S-e494S.
A7. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med*. 2011;154:472-482.
A8. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:109-111.
A9. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1959-1967.
A10. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-2510.
A11. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
A12. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
A13. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-2352.
A14. RE-SONATE and RE-MEDY Study Groups. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-718.
A15. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, for the CALISTO Study Group. et al. Fondaparinux in the treatment of lower-limb superficial-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2010;363:1222-1232.
A16. Enden T, Haig Y, Kløw NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:31-38.
A17. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:880-888.
A18. O'Meara S, Richardson R, Lipsky BA. Topical and systemic antimicrobial therapy for venous leg ulcers. *JAMA*. 2014;311:2534-2535.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

82 TRASPLANTE CARDÍACO

DONNA MANCINI Y YOSHIFUMI NAKA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad progresiva que actualmente afecta a unos 5 millones de personas en EE. UU. (cap. 58). Estimaciones recientes indican que el 5-10% de ellas padecen enfermedad avanzada, en fase D, asociada a mortalidad muy elevada y muy escasa calidad de vida (cap. 59). El trasplante de corazón y los dispositivos de asistencia mecánica son los únicos tratamientos que mejoran la calidad de vida y la supervivencia en la enfermedad en fase D. Con la mejora de los resultados del trasplante cardíaco –con tasas de supervivencia a 1 y 5 años próximas al 90 y al 72%, respectivamente–, es cada vez mayor el número de pacientes derivados a evaluación para trasplante. Además, la creciente experiencia y el excelente pronóstico han determinado la extensión de los criterios de elegibilidad (tabla 82-1) a pacientes cuyas enfermedades concomitantes los hacían inelegibles en décadas pasadas.

TABLA 82-1 INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE CARDÍACO

1. Shock cardiogénico resistente que requiere soporte inótropo intravenoso continuo o soporte circulatorio mecánico con bomba de balón intraaórtico, oxigenación con membrana extracorpórea venoarterial o dispositivo de asistencia ventricular izquierda
2. Síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva persistentes de clase IV de la New York Heart Association resistentes al tratamiento médico máximo (consumo de oxígeno máximo < 10-12 ml/kg/min)
3. Síntomas intratables o graves de isquemia en pacientes con enfermedad arterial coronaria no tratable mediante revascularización percutánea o quirúrgica
4. Arritmia recurrente potencialmente mortal resistente al tratamiento médico, ablación con catéter, implantación de desfibrilador intracardíaco o alguna combinación de estos
5. Cardiopatía congénita con disfunción ventricular grave que no puede corregirse o paliarse con tratamiento quirúrgico o médico

Basándose en los datos que 127 centros activos en el ámbito del trasplante cardíaco notifican a la United Network of Organ Sharing y al Scientific Registry for Transplant Recipients de EE. UU., se deduce que, anualmente, se realizan en el país de 2.200 a 2.400 intervenciones de trasplante cardíaco (fig. 82-1). La principal limitación de la expansión de estos trasplantes continúa siendo la escasez de órganos de donantes. Ante el creciente número de potenciales receptores de trasplantes de corazón y el número relativamente constante de donantes, las listas de espera y el tiempo transcurrido hasta el trasplante continúan aumentado.[1-3]

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA TRASPLANTE CARDÍACO

Cuando un paciente con insuficiencia cardíaca avanzada es derivado a un centro de trasplantes, la evaluación inicial requiere valoración de la gravedad de la insuficiencia, identificación de factores potencialmente reversibles y determinación de la idoneidad del tratamiento médico actual. Si no se detectan causas reversibles y el tratamiento es óptimo, el proceso evaluativo comienza estableciendo si el paciente cumple los criterios de trasplante (v. tabla 82-1).[4,5]

La actual política de asignación de la United Network of Organ Sharing tiene en cuenta la intensidad del tratamiento utilizado para prestar soporte al paciente (soporte inótropo parenteral o mecánico), el tiempo acumulado en lista de espera, la compatibilidad de grupos sanguíneos y la distancia geográfica.[6] Desafortunadamente, estas directrices determinan sustanciales diferencias regionales en los tiempos de espera.[7] En pacientes dependientes de soporte inótropo parenteral por shock cardiogénico resistente, o que experimentan deterioro con los fármacos inótropos parenterales, la sustitución cardíaca es la única opción de supervivencia a largo plazo. La evaluación del trasplante debe realizarse de forma expeditiva, ya que a menudo los pacientes precisan varios días o semanas de soporte circulatorio con dispositivos percutáneos o implantables, antes de proceder a la transición a soporte con dispositivo a largo plazo, realizar directamente el trasplante cardíaco o retirar la asistencia. La proporción de pacientes que requieren soporte mecánico antes del trasplante aumentó del 6% en 1998 al 24% en 2011 y, en algunas áreas de EE. UU., actualmente supera el 30%.

Los pacientes ambulatorios con síntomas de clase IIIB/IV de la New York Heart Association (NYHA) comprenden el mayor número de derivaciones para evaluación de trasplante. Los pacientes con capacidad de ejercicio preservada, definida como consumo de oxígeno (Vo_2) máximo superior a 14 ml/kg/min, presentan una supervivencia a 1 año comparable a la prevista en pacientes recién trasplantados. En comparación, un Vo_2 máximo inferior a 10 ml/kg/min constituye una indicación absoluta para trasplante. Para pacientes con Vo_2 máximo de entre 11 y 14 ml/kg/min, las decisiones relativas al trasplante han de individualizarse. Los modelos de riesgo variable ayudan a prever si la supervivencia será mejor con o sin la intervención, partiendo de factores tales como la frecuencia cardíaca en reposo, la presión arterial media, la fracción de eyección ventricular izquierda, la presencia o ausencia de un defecto de conducción intraventricular y la concentración sérica de sodio.

Contraindicaciones para el trasplante cardíaco

Los criterios de exclusión absolutos y relativos para trasplante cardíaco (tabla 82-2), que han evolucionado con el tiempo, son factores que incrementan el riesgo perioperatorio, disminuyen la capacidad de los pacientes de cuidar de sí mismos o afectan a la supervivencia a largo plazo. Aunque no existe un valor de corte absoluto de edad para el trasplante cardíaco y hay algunos centros que efectúan trasplantes en pacientes hasta de 72 años, la supervivencia a largo plazo disminuye claramente en personas de edad avanzada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

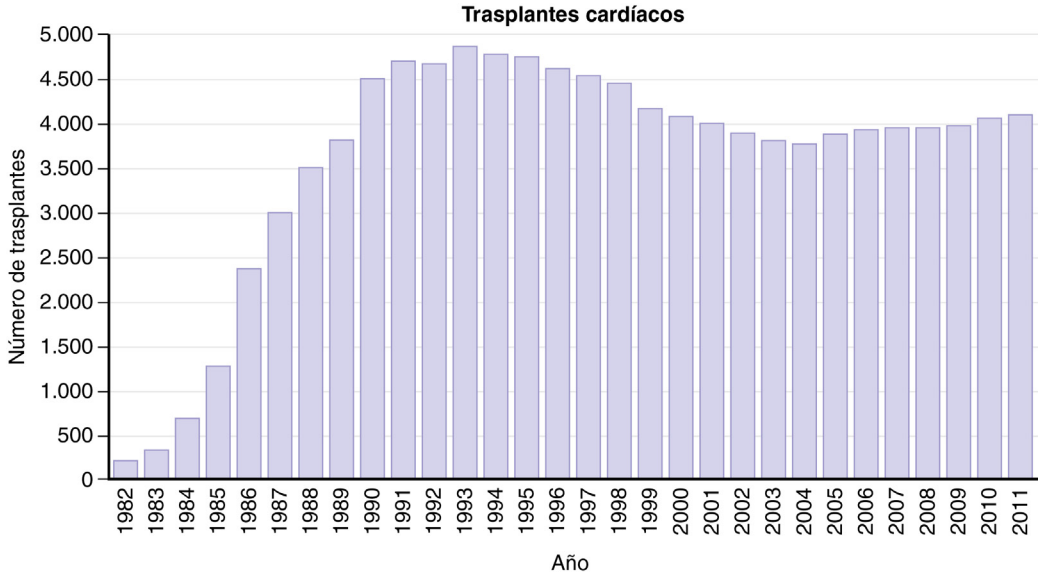

FIGURA 82-1. Volumen anual de trasplantes cardíacos. (Tomado de Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:951-964.)

TABLA 82-2 CRITERIOS DE CONTRAINDICACIÓN PARA EL TRASPLANTE CARDÍACO

I. Contraindicaciones absolutas
1. Enfermedad sistémica con esperanza de vida limitada a pesar del trasplante, como:
   a. Neoplasia maligna de órganos sólidos o hematológica activa o reciente
   b. Disfunción renal o hepática irreversible en pacientes considerados para trasplante solo de corazón
   c. Enfermedad pulmonar obstructiva grave (VEMS < 1 l/min)
   d. Enfermedades multisistémicas activas
2. Hipertensión pulmonar establecida con gradiente transpulmonar medio > 5 mmHg o resistencia vascular pulmonar > 6 unidades de Wood no reducida con vasodilatadores, fármacos inótropos parenterales, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o con antagonistas del receptor de endotelina, o con un dispositivo de asistencia mecánica

II. Contraindicaciones relativas
1. Edad > 72 años
2. Infección activa (excepto infección relacionada con el dispositivo en receptores con dispositivo de asistencia ventricular)
3. Úlcera péptica activa
4. Diabetes mellitus con afectación moderada de órganos diana (neuropatía, nefropatía o retinopatía)
5. Enfermedad vascular o cerebrovascular periférica grave
6. Obesidad mórbida (IMC > 35) o caquexia (IMC < 18)
7. Afectación renal crónica significativa con creatinina > 2,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina < 25 ml/min*
8. Afectación hepática significativa con bilirrubina > 2,5 mg/dl, concentraciones séricas de transaminasas > tres veces lo normal, INR > 1,5 sin warfarina
9. Disfunción pulmonar grave con VEMS < 40% del normal
10. Infarto pulmonar reciente en las últimas 6-8 semanas
11. Trastorno neurológico o neuromuscular irreversible
12. Enfermedad mental activa o inestabilidad psicosocial
13. Consumo de drogas, tabaco o alcohol en los últimos 6 meses
14. Coagulopatías significativas

*Posible idoneidad para trasplante cardíaco si el soporte inótropo y el abordaje hemodinámico generan creatinina < 2 mg/dl y aclaramiento de creatinina > 50 ml/min. Puede ser aconsejable el trasplante de corazón-riñón.
IMC = índice de masa corporal; INR = índice normalizado internacional; VEMS = volumen espiratorio máximo en 1 s.

El principal factor hemodinámico que descarta el trasplante cardíaco es un valor de resistencia vascular pulmonar (RVP) irreversible superior a 6 unidades de Wood, que eleva el riesgo de insuficiencia ventricular derecha postoperatoria inmediata y la tasa de mortalidad a 30 días. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, la hipertensión pulmonar es reversible con vasodilatadores (cap. 68) o implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

Aunque la diabetes mellitus con evidencia de lesión de órgano diana significativa (p. ej., neuropatía o nefropatía) es una contraindicación relativa del trasplante cardíaco, ciertos pacientes cuidadosamente seleccionados pueden someterse a trasplante satisfactoriamente, con morbilidad y mortalidad similares a las de los no diabéticos. En pacientes con diabetes y disfunción renal (cap. 124), es posible considerar el trasplante combinado de corazón y riñón (cap. 131), cuya tasa de supervivencia es comparable a la del trasplante cardíaco solo.

Los pacientes con neoplasia maligna activa o reciente pueden ser abordados con asistencia mecánica, antes o después del tratamiento oncológico, como forma de puente al trasplante. No obstante, cualquier paciente con antecedentes de neoplasia maligna presenta mayor riesgo de padecer una segunda neoplasia, por la inmunodepresión subsiguiente al trasplante (cap. 49).

El trasplante combinado de corazón y células madre (cap. 178) es una opción en pacientes con amiloidosis de cadena ligera amiloide (cap. 188), aunque las tasas de supervivencia son menores que en otros trasplantes, por la frecuente recidiva de la amiloidosis en corazones trasplantados. En cambio, la supervivencia de pacientes con amiloidosis familiar causada por una forma mutante de la proteína transtiretina es comparable a la de otros receptores de trasplante.

En la actualidad, el trasplante repetido se da en el 3% de los trasplantes cardíacos realizados en EE. UU., habitualmente en pacientes que desarrollan disfunción crónica del aloinjerto debida a enfermedad arterial coronaria grave por trasplante, a menudo con fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 45% o con miocardiopatía restrictiva, aunque sin otras enfermedades concomitantes significativas. En cualquier caso, el trasplante repetido se asocia a un mayor riesgo de infección y neoplasias malignas, debido al mayor grado de inmunodepresión y a la reducida supervivencia a largo plazo.

En este momento, el 3% de los adultos sometidos a trasplante cardíaco presentan una cardiopatía congénita compleja (cap. 69) como causa de su insuficiencia cardíaca. No obstante, al haber aumentado el número de pacientes con cardiopatía congénita compleja que sobreviven hasta la edad adulta, se estima que el 10-20% de esos casos pueden ser candidatos a trasplante de corazón o de corazón-pulmón combinado en algún momento de su vida. En ellos, la supervivencia a corto plazo tras el trasplante es significativamente menor que la de pacientes con miocardiopatías isquémicas o dilatadas, como consecuencia de la elevada tasa de hemorragias intra- y postoperatorias. Sin embargo, cuando un paciente con cardiopatía congénita sobrevive a la cirugía, la supervivencia postrasplante a 10 años es excelente.

La infección bacteriana activa es una contraindicación absoluta temporal para el trasplante cardíaco, excepto en un contexto de infección del dispositivo mecánico, en el que el trasplante puede ser curativo. En pacientes positivos para infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y miocardiopatía terminal, es posible considerar el trasplante, con buen pronóstico a corto plazo en pacientes cuidadosamente seleccionados, con carga viral baja o indetectable y sin infecciones bacterianas recientes. Los afectados por hepatitis B o C crónica (cap. 149) registran mayor incidencia de hepatopatía postoperatoria, aunque la supervivencia postrasplante no disminuye.

Asignación de órganos

Criterios de selección de donantes

Los donantes y receptores son equiparados por compatibilidad de grupo sanguíneo y tamaño. El emparejamiento por peso suele establecerse dentro de un margen del 25% del peso corporal del receptor, aunque donantes de igual o mayor tamaño se

booksmedicos.org

prefieren para receptores con RVP elevada. En general, no se recomiendan desviaciones de altura de más de 15 cm. Los hombres de menos de 40 años y las mujeres de menos de 45 son donantes adecuados, siempre que no exista evidencia ecocardiográfica de cardiopatía o alteración de la función miocárdica preexistente. Personas de más edad también pueden ser apropiadas como donantes, si se descartan lesiones ateroescleróticas coronarias, preferentemente mediante cateterismo cardíaco. Los donantes con hallazgos serológicos positivos para el VIH y las hepatitis B y C, y con neoplasias malignas cerebrales no primarias no suelen aceptarse. Los órganos obtenidos con tiempos de isquemia superiores a 4 h se asocian a mayores tasas de fracaso del injerto primario.

Emparejamiento de donantes y receptores

Aproximadamente el 10% de los candidatos a trasplante tienen anticuerpos contra el antígeno leucocítico humano (HLA), que pueden dar lugar a compatibilidad cruzada positiva. El candidato sensibilizado es habitualmente una mujer multípara, un paciente con varias transfusiones previas o uno con dispositivo de asistencia mecánica. Los pacientes con concentraciones de anticuerpos altas requieren una prueba de compatibilidad cruzada de linfocitos T específicos del donante, a fin de descartar la presencia de anticuerpos de inmunoglobulina G linfocitotóxicos contra los antígenos HLA de clase I del donante, potenciales desencadenantes de rechazo hiperagudo. Asimismo, los pacientes sensibilizados están expuestos a riesgo de rechazo humoral agudo e inicio precoz de enfermedad arterial coronaria acelerada.

La compatibilidad cruzada para linfocitos T específicos del donante es una contraindicación para el trasplante. Así pues, los candidatos sensibilizados presentan tiempos de espera más prolongados antes de recibir un aloinjerto cardíaco. Las tecnologías que utilizan análisis en fase sólida y las técnicas de citometría de flujo, que identifican rápidamente los anticuerpos de clases I y II, permiten que los donantes a distancia sean sometidos a cribado de los antígenos inaceptables, en una prueba de «compatibilidad cruzada» virtual que aumenta la potencial disponibilidad de donantes para candidatos sensibilizados.

Técnica quirúrgica

El trasplante cardíaco ortotópico se efectúa mediante anastomosis *biauricular* y reconexión de la arteria pulmonar y la aorta por encima de las válvulas semilunares. No obstante, cada vez con mayor frecuencia se preserva la función auricular realizando una anastomosis bi*cava,* que mejora la geometría auricular y la función ventricular derecha, y disminuye la insuficiencia de válvulas auriculoventriculares y la disfunción del nódulo sinusal (vídeo 82-1).

Inmunodepresión

La mayoría de los centros de trasplante utilizan un régimen farmacológico triple, que comprende un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimús), un antiproliferativo (habitualmente micofenolato de mofetilo) y esteroides (cap. 49). Sin embargo, algunos emplean un solo fármaco, por ejemplo, tacrolimús.[A1] Hacia el tercer mes después de la cirugía, los pacientes son tratados solo con prednisona, 5 mg/día, y entre el 25 y el 60% toleran la retirada total de los esteroides hacia el final del primer año.

El rechazo agudo suele sobrevenir en los primeros 3 meses tras el trasplante. Algunos centros utilizan fármacos de inducción selectiva, como el basiliximab, que actúan contra el receptor activado de la interleucina 2 (IL-2) en linfocitos T, o potentes inmunodepresores no selectivos, como la timoglobulina, empleados en el postoperatorio para reducir el rechazo precoz del aloinjerto. No obstante, la intensificación de la inmunodepresión predispone a padecer infecciones oportunistas más frecuentemente. En la actualidad, alrededor del 50% de los centros de trasplante emplean tratamiento de inducción.

Para los inhibidores de la calcineurina, ensayos aleatorizados prospectivos han demostrado menores valores de incidencia de rechazo, hipertensión, hiperlipidemia, hirsutismo e hiperplasia gingival con tacrolimús que con ciclosporina, aunque la mayor parte de los estudios no registraba diferencias en cuanto a supervivencia.[A2-A5] El micofenolato de mofetilo, inhibidor selectivo de la síntesis de purinas *de novo,* es el fármaco antiproliferativo preferible para reducir el rechazo y el desarrollo de vasculopatía por trasplante.[A6] Aunque el everolimús puede ser más eficaz que el micofenolato de mofetilo en la prevención de esta última, se asocia a mayores efectos secundarios,[A7] por lo que el micofenolato se mantiene como fármaco de elección.

Rechazo

El rechazo del aloinjerto, que puede ser mediado por anticuerpos o por células, es más común en los primeros 6 meses siguientes al trasplante. El rechazo mediado por anticuerpos, o humoral, suele producirse muy poco después del trasplante, en especial en receptores previamente sensibilizados. Histológicamente, se caracteriza por depósito de inmunoglobulinas y complemento, en ausencia de rechazo celular y a menudo asociado a afectación hemodinámica. El rechazo mediado por linfocitos T, activado por el reconocimiento de antígenos extraños de la superficie de las células injertadas, es responsable de más del 90% de los casos de rechazo, normalmente en los primeros 6 meses.

TABLA 82-3 GRADACIÓN HISTOLÓGICA DEL RECHAZO CELULAR*

Grado 0R	Sin rechazo
Grado 1R (leve)	Infiltrado intersticial, perivascular o ambos con hasta un foco de daño miocítico
Grado 2R (moderado)	Dos o más focos de infiltrado con daño miocítico
Grado 3R (grave)	Infiltrado difuso con daño miocítico multifocal, edema, hemorragia y vasculitis

*Modificado de Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1710-1720.

TABLA 82-4 CLASIFICACIÓN DE 2013 DE LA INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART & LUNG TRANSPLANTATION PARA EL DIAGNÓSTICO DEL RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS (AMR)*

GRADO	DEFINICIÓN
pAMR 0	Sin rechazo
pAMR 1 (H+)	Cambios anatomopatológicos sin hallazgos inmunopatológicos
pAMR 1 (I+)	Hallazgos inmunopatológicos positivos sin hallazgos histológicos
pAMR 2	Hallazgos inmunológicos e histológicos
pAMR 3	Rechazo grave mediado por anticuerpos, con hemorragia intersticial, fragmentación capilar, infiltrados inflamatorios mixtos, picnosis celular endotelial, cariorrexis o una combinación de ellos, con edema *y* hallazgos inmunopatológicos. Estos casos pueden asociarse a profunda disfunción hemodinámica y mal pronóstico clínico

*Modificado de Berry GJ, Burke MM, Andersen C, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:1147-1162.

Para diagnosticar el rechazo del aloinjerto suelen obtenerse biopsias endomiocárdicas, con abordaje transyugular, semanalmente durante el primer mes, cada 2 semanas durante los 2 meses siguientes y cada 1 o 2 meses hasta que se cumpla el primer año desde la intervención. La calificación del rechazo celular mediante biopsia se basa en la gravedad de la infiltración linfocítica y la necrosis de miocitos en la tinción de hematoxilina y eosina (tabla 82-3), mientras que el rechazo mediado por anticuerpos también incluye tinción inmunológica (tabla 82-4). Aunque la presencia de anticuerpos específicos del donante no es imprescindible para diagnosticar el rechazo mediado por anticuerpos, los pacientes con sospecha de poder presentarlo a menudo son sometidos a pruebas de detección y seguimiento seriado de anticuerpos específicos del donante. En pacientes asintomáticos tratados con dosis bajas de esteroides, el perfil de expresión génica de muestras de sangre periférica permite disminuir el número de biopsias y aporta resultados clínicos equivalentes.[A8]

Tratamiento del rechazo

El tratamiento del rechazo del aloinjerto se ve condicionado por la presencia de síntomas, el nivel de disfunción ventricular izquierda, el tiempo desde el trasplante y el grado anatomopatológico de la biopsia. La mayoría de los episodios de rechazo se tratan fácilmente con esteroides orales o intravenosos en dosis altas. Los casos de rechazo hemodinámicamente significativo requieren tratamiento de rescate con timoglobulina. El tratamiento del rechazo humoral comprende modalidades y fármacos que depuran y reducen la producción del anticuerpo, tales como plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas, timoglobulina, esteroides en dosis altas y anticuerpos monoclonales específicos de linfocitos B, como el rituximab[8] (cap. 49).

Vasculopatía por trasplante

La vasculopatía por trasplante, que es fundamentalmente una forma crónica de rechazo, registra una incidencia anual del 5-10% y continúa siendo una de las principales causas de muerte tardía después de un trasplante cardíaco. Entre los factores de riesgo de vasculopatía por trasplante se cuentan aumento del número de incompatibilidades de HLA o de episodios de rechazo agudo, edad avanzada del donante, infección previa por citomegalovirus (CMV), lesión por isquemia-reperfusión y los factores de riesgo clásicos de enfermedad ateroesclerótica –edad avanzada, consumo de tabaco, obesidad, diabetes, dislipidemia e hipertensión–. La exploración histológica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

muestra acumulación subendotelial fundamentalmente de linfocitos T, proliferación miointimal de células musculares lisas, células espumosas con carga lipídica y fibrosis perivascular.

Los pacientes no suelen presentar angina de esfuerzo y es más probable que sufran fatiga intensa, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, arritmia ventricular o muerte súbita. Los pacientes han de ser seguidos anualmente mediante angiografía, con o sin ecografía intravascular, o mediante ecocardiografía con provocación con dobutamina. Un aumento del grosor de la íntima de al menos 0,5 mm, detectado por ecografía intravascular, es un indicador fiable tanto de vasculopatía por aloinjerto cardíaco como de mortalidad a 5 años.

A diferencia de la enfermedad arterial coronaria habitual, la vasculopatía por aloinjerto cardíaco suele manifestarse por estrechamiento concéntrico, debido a proliferación en la neoíntima de células musculares lisas vasculares a lo largo del vaso y evidencia angiográfica de ahusamiento, resección y obstrucción de vasos. Algunos pacientes presentan lesiones coronarias focales, aunque generalmente la enfermedad es difusa y no adecuada para intervenciones coronarias percutáneas o injerto de derivación.

El tratamiento se centra predominantemente en la prevención. El uso de estatinas, en dosis altas o bajas (v. tabla 206-6) reduce el desarrollo de vasculopatía cardíaca.[A9] El sirolimús y el everolimús también disminuyen la incidencia de la vasculopatía cardíaca, frenando su progresión. No obstante, el único tratamiento definitivo de la vasculopatía consiste en repetir el trasplante, y la supervivencia de los pacientes sometidos a la repetición del trasplante por vasculopatía grave es equiparable a la de los receptores de trasplante cardíaco *de novo*.

Neoplasia maligna

Con la mejora de la supervivencia de los receptores de trasplante cardíaco y la exposición más prolongada a inmunodepresores, las neoplasias malignas, especialmente los linfomas (cap. 185), se mantienen casi al mismo nivel que la vasculopatía por trasplante como causa principal de mortalidad a largo plazo. La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (caps. 49 y 185) incluye un espectro con predominio de linfomas de linfocitos B (~90%), a menudo asociado al virus de Epstein-Barr (cap. 377). Los linfomas de linfocitos T son mucho menos frecuentes (10%) y a menudo más difíciles de tratar (cap. 185). Los cánceres cutáneos (cap. 203) también son más comunes en pacientes trasplantados, mientras que la incidencia de neoplasias malignas de órganos sólidos no es muy distinta de la de la población general.

Infección

Las infecciones (cap. 281) son responsables, aproximadamente, del 20% de las muertes durante el primer año tras cirugía de trasplante y continúan siendo causa habitual de morbilidad y mortalidad durante la vida del receptor del mismo. En el período de espera ha de prestarse atención a la vacunación actualizada de la neumonía neumocócica, la hepatitis B y el herpes zóster (cap. 18). Las mujeres jóvenes deben vacunarse contra el virus del papiloma humano. Los pacientes con pruebas cutáneas positivas de tuberculosis se tratan con isoniacida y piridoxina (cap. 324), y los que padecen sífilis latente deben ser tratados con penicilina (cap. 319).

Las infecciones tempranas después del trasplante son predominantemente bacterianas, por organismos intrahospitalarios (cap. 282), catéteres, infección del sitio quirúrgico, dispositivo de asistencia ventricular izquierda o, de modo ocasional, por enfermedad transmitida por el donante. Cualquier infección precoz tras un trasplante aumenta el riesgo de infección por CMV mortal (cap. 376). Los pacientes CMV-positivos o los CMV-negativos que reciben un órgano CMV-positivo deben ser tratados mediante profilaxis con ganciclovir seguido de valganciclovir.

Las infecciones fúngicas y virales suelen presentarse más habitualmente alrededor de 1 mes después del trasplante. La profilaxis antibiótica comprende antibacterianos perioperatorios, por ejemplo, cefazolina, e inicio de profilaxis contra la infección por CMV, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la infección por el virus del herpes simple y la candidiasis oral (cap. 338). El uso profiláctico de un comprimido diario de potencia normal de trimetoprim-sulfametoxazol, en general durante el primer año siguiente al trasplante, ha eliminado prácticamente la infección por *P. jirovecii* (cap. 341) y previene asimismo la nocardiosis (cap. 330) y la toxoplasmosis (cap. 349). La aspergilosis (cap. 339) y la candidiasis (cap. 338) son las infecciones fúngicas más comunes tras un trasplante cardíaco. La solución oral de nistatina y las pastillas de clotrimazol se emplean de manera sistemática en los primeros 3-6 meses (cap. 331).

Enfermedades concomitantes

En un plazo de 5 años, la hipertensión (cap. 67) se desarrolla en más del 92% de los receptores de trasplantes, sobre todo por los efectos secundarios de los inhibidores de la calcineurina. La diabetes (cap. 229) se detecta en alrededor del 40% de los pacientes, como consecuencia del tratamiento con corticoesteroides o tacrolimús. La hiperlipidemia está presente aproximadamente en el 90% de los pacientes y se trata con estatinas, siguiendo las mismas pautas que en pacientes con enfermedad coronaria conocida (cap. 206). Asimismo, es frecuente la osteoporosis (cap. 243), consecuencia del tratamiento crónico con esteroides o inhibidores de la calcineurina. La insuficiencia renal significativa (creatinina sérica > 2,5 mg/dl) se registra en el 20% de los trasplantados a 10 años.

PRONÓSTICO

Durante el primer año posterior al trasplante, las causas de muerte temprana son fracaso del injerto, insuficiencia multiorgánica y rechazo del aloinjerto. La supervivencia global, del orden del 85% a 1 año y del 75% a 5 años, ha ido mejorando con el tiempo (fig. 82-2). A los 5 años, la vasculopatía por aloinjerto cardíaco (14%), el fracaso tardío del injerto (18%), la enfermedad neoplásica maligna (25%) y la infección por organismos distintos del CMV (10%) son las principales causas de muerte. El 50% de los pacientes sobreviven más de 11 años y muchos llegan a sobrevivir 20 o 30 años, a menudo con función ventricular adecuada.[9]

La capacidad funcional suele ser excelente, con más del 90% de supervivientes a 1 año que no refieren limitaciones funcionales. La capacidad de ejercicio mejora, aunque se mantiene reducida en comparación con la de controles equiparados por edad y sexo, debido a la desnervación del corazón, los efectos secundarios de los inmunodepresores y la incompatibilidad de tamaño donante-receptor. Numerosos pacientes se reincorporan al trabajo a tiempo completo, viajan sin limitaciones y practican actividades deportivas que requieren notable esfuerzo, como el esquí, la carrera o el senderismo. Algunos pacientes jóvenes crían a sus hijos por sí mismos, si bien se recomienda asesoramiento genético en pacientes con miocardiopatías familiares (cap. 60). En mujeres, el embarazo, que precisa modificación de la inmunodepresión

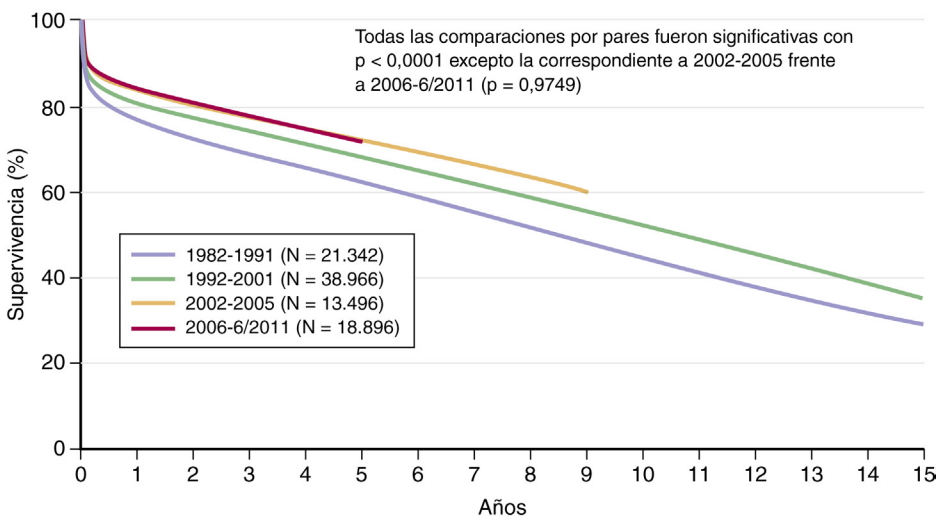

FIGURA 82-2. Supervivencia en la era de los trasplantes. Trasplantes cardíacos en adultos: supervivencia de Kaplan-Meier por períodos, enero de 1982-junio de 2011. (Tomado de Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:951-964.)

booksmedicos.org

y estrecho seguimiento del potencial rechazo del aloinjerto, se recomienda solo en supervivientes a 1 año con función del injerto normal.

ORIENTACIONES FUTURAS

Dado que el número de donantes de órganos continúa siendo escaso, los médicos han de aprovechar estos reducidos recursos seleccionando adecuadamente a los candidatos que se beneficiarán en mayor medida a lo largo del tiempo. En el futuro, las técnicas de preservación con calor podrán ampliar el tiempo de extracción y favorecer la reanimación de órganos de donantes cuya función puede parecer inicialmente mínima. El campo del soporte circulatorio mecánico continúa su rápida evolución y es posible que los correspondientes dispositivos (cap. 59) ofrezcan mejores opciones de supervivencia a largo plazo, en detrimento del trasplante, para la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

Bibliografía de grado A

A1. Baran DA, Zucker MJ, Arroyo LH, et al. A prospective, randomized trial of single-drug versus dual-drug immunosuppression in heart transplantation: the tacrolimus in combination, tacrolimus alone compared (TICTAC) trial. *Circ Heart Fail*. 2011;4:129-137.

A2. Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, et al. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:58-66.

A3. Penninga L, Moller CH, Gustafsson F, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:1177-1187.

A4. Sanchez-Lazaro IJ, Almenar L, Martinez-Dolz L, et al. A prospective randomized study comparing cyclosporine versus tacrolimus combined with daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids in heart transplantation. *Clin Transplant*. 2011;25:606-613.

A5. Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation*. 2013;95:629-634.

A6. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:517-525.

A7. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant*. 2013;13:1203-1216.

A8. Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, et al. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 2010;362:1890-1900.

A9. Som R, Morris PJ, Knight SR. Graft vessel disease following heart transplantation: a systemic review of the role of statin therapy. *World J Surg*. 2014;38:2324-2334.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

83 ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DEL APARATO RESPIRATORIO

MONICA KRAFT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los síntomas respiratorios, que se encuentran entre los motivos de consulta más frecuentes por los que los pacientes solicitan atención médica, son responsables de aproximadamente el 20% de las consultas a un médico de atención primaria. Para poder establecer un diagnóstico exacto, se necesita realizar una anamnesis minuciosa y una exploración física sistemática.

Una exploración pulmonar exhaustiva complementa la exploración cardíaca (cap. 51). Durante la inspección se puede observar un aumento de la presión yugular, indicativo de insuficiencia cardíaca derecha secundaria a *cor pulmonale* (cap. 68). Una adenopatía cervical o supraclavicular (cap. 168) puede ser el primer indicio de la existencia de una neoplasia maligna torácica (cap. 191) o una infección micobacteriana (cap. 324). Una hinchazón braquial unilateral puede deberse a una trombosis venosa (cap. 81), mientras que una congestión venosa de la cabeza y el cuello puede deberse a un tumor causante de un síndrome de la vena cava superior (v. fig. 99-8). Un segundo ruido cardíaco pulmonar intenso durante la exploración cardíaca es indicio de hipertensión pulmonar, que puede producir también un soplo de insuficiencia de la válvula tricúspide (v. tabla 51-7) o de la válvula pulmonar.

Al inspeccionar el tórax puede observarse hiperinflamiento y disminución del desplazamiento diafragmático, característicos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 88), anomalías de la pared torácica como la cifoescoliosis (cap. 99), o debilidad de la pared muscular diafragmática como en muchos síndromes de hipoventilación (cap. 86). A la percusión puede apreciarse matidez en los pacientes con derrames pleurales o con consolidación pulmonar secundaria a neumonía.

Al auscultar los pulmones[1] hay que escuchar ambos ápices y por encima de los lóbulos superior e inferior, tanto por delante como por detrás y durante la inspiración y la espiración. Los ruidos pulmonares normales se escuchan durante la inspiración y el comienzo de la espiración como ruidos suaves y poco musicales (tabla 83-1). Durante toda la espiración y también durante la inspiración se escuchan *ruidos respiratorios bronquiales,* que se parecen a los ruidos pulmonares normales aunque suelen ser algo más ásperos, similares a los que se escucharían al colocar el estetoscopio sobre la tráquea.

El término *estertores* ya no se utiliza y ha sido sustituido por *crepitaciones*. Las crepitaciones finas son poco musicales y se escuchan generalmente al final de la inspiración; constituyen habitualmente un signo de insuficiencia cardíaca (cap. 58) o de neumopatía intersticial (cap. 92). Por el contrario, las crepitaciones groseras (que a diferencia de las finas suelen transmitirse a través de la boca y desaparecen al toser) son típicas de la bronquitis (cap. 96) y la EPOC (cap. 88). Las *sibilancias* son ruidos agudos y musicales que se perciben durante la espiración y a veces durante la inspiración, generalmente en el asma (cap. 87) y a veces en la EPOC (cap. 88). No obstante, cuando estos procesos son graves, el flujo de aire puede ser insuficiente para producir sibilancias. Un *roncus* es un ruido grave y musical que se escucha generalmente durante la espiración y a veces durante la inspiración; a menudo desaparece al toser. Al igual que las crepitaciones groseras, los roncus son habituales en la bronquitis (cap. 96) y la EPOC (cap. 88). En pacientes con procesos inflamatorios o neoplasias malignas de la pleura (caps. 99 y 191) se percibe un *roce de fricción pleural,* que se produce clásicamente durante la inspiración pero a veces también durante la espiración. El *estridor* es un ruido agudo y musical que puede resultar audible sin la necesidad de un estetoscopio y que indica la existencia de una obstrucción de las vías respiratorias altas, como la que se observa en los procesos inflamatorios agudos o degenerativos crónicos de la laringe (cap. 429), o de una obstrucción de la tráquea, como la que pueden causar los procesos malignos intratorácicos (cap. 191). Puede observarse una ausencia de ruidos respiratorios si el pulmón no está ventilado a causa de una obstrucción bronquial completa o si está desplazado como consecuencia de un derrame pleural.

El *frémito táctil* es una sensación vibratoria que se percibe durante la respiración y es más marcada en pacientes con consolidación pulmonar secundaria a neumonía, debido a que la sensación vibratoria se transmite mejor a través de ese tejido pulmonar y disminuye en los pacientes con derrame pleural. Otro indicio de consolidación característico de la neumonía es la *egofonía,* que consiste en la auscultación de un sonido A prolongado cuando el paciente emite un sonido E prolongado.

Al explorar el abdomen, se puede encontrar un hígado fácilmente palpable (que en ocasiones se confunde con una hepatomegalia) en los pacientes con EPOC y diafragma bajo. El examen de las extremidades puede revelar la presencia de cianosis en pacientes hipoxémicos, generalmente con una presión parcial de oxígeno inferior a 55 mmHg, aunque también puede observarse en pacientes con metahemoglobinemia (cap. 158). La acropaquia (cap. 51) es indicio de hipoxemia crónica, como la que puede observarse en pacientes con comunicación derecha-izquierda crónica por una cardiopatía congénita (cap. 69) u otras causas de hipoxemia prolongada (caps. 88 y 92), pero también puede ser indicativa de procesos pleurales (cap. 99) como parte del síndrome de osteoartropatía pulmonar hipertrófica (caps. 179 y 275).

En los pacientes con sospecha de hipoxemia, una gasometría arterial muy minuciosa puede ayudarnos a determinar su gravedad y a elegir el tratamiento (cap. 103). En aquellos pacientes en los que es difícil distinguir entre una insuficiencia cardíaca y una causa pulmonar de hipoxemia, una concentración elevada de péptido natriurético cerebral puede sugerir una etiología cardíaca (cap. 58). Las pruebas de imagen torácicas (cap. 88) constituyen una parte crucial de la evaluación de muchos problemas pulmonares potenciales, y las pruebas de la función pulmonar (cap. 85) pueden resultar muy útiles a la hora de distinguir entre diferentes causas de neumopatía aguda y crónica.

Entre los problemas respiratorios más frecuentes cabe destacar la tos, las sibilancias, la disnea y la hemoptisis. Se puede y se debe utilizar un método sistemático para evaluar cada uno de estos problemas.

TABLA 83-1 UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA AUSCULTACIÓN PULMONAR

HALLAZGO AUSCULTATORIO	CORRELACIÓN CLÍNICA
Respiración bronquial	Neumonía o neumopatía intersticial
Crepitaciones finas	Insuficiencia cardíaca, neumopatía intersticial, alteraciones del llenado alveolar
Crepitaciones groseras	Bronquitis
Sibilancias	Asma, EPOC
Roncus	Bronquitis, EPOC
Estridor	Obstrucción de vías respiratorias altas por inflamación laríngea o traqueal, lesiones ocupantes o compresión externa
Roce de fricción pleural	Inflamación o tumores pleurales

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON TOS

La tos es el síntoma respiratorio único más frecuente por el que los pacientes solicitan atención médica. Las derivaciones de pacientes con tos crónica persistente y problemática de causa desconocida representan del 10 al 38% de las consultas ambulatorias a los neumólogos.

Para la tos aguda, definida como la tos presente durante menos de 8 semanas, generalmente una anamnesis y una exploración física cuidadosas revelarán el diagnós-

TABLA 83-2 ESPECTRO DE CAUSAS Y FRECUENCIAS DE LA TOS EN ADULTOS INMUNOCOMPETENTES

FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
TOS AGUDA	
Catarro común	Asma
Sinusitis bacteriana aguda	Neumonía
Tos ferina	Insuficiencia cardíaca
Agudizaciones de EPOC	Síndromes de aspiración
Rinitis alérgica	Embolia pulmonar
Rinitis por irritantes ambientales	Agudización de bronquiectasias
TOS CRÓNICA	
Enfermedades rinosinusales/STVRA	Carcinoma broncógeno
Asma	Neumonía intersticial crónica
Reflujo gastroesofágico	Sarcoidosis
Bronquitis crónica	Insuficiencia cardíaca izquierda
Bronquitis eosinófila	
Bronquiectasias	
Inhibidores de la ECA	
Postinfecciosa	

ECA = enzima convertidora de la angiotensina; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; STVRA = síndrome de tos de vías respiratorias altas.

booksmedicos.org

tico (tabla 83-2). Aunque la mayoría de los casos de tos aguda tienen consecuencias leves, la tos puede ser ocasionalmente un signo de enfermedad potencialmente mortal, como embolia pulmonar (cap. 98), neumonía (cap. 97) o insuficiencia cardíaca (cap. 58).

Hasta el 98% de todos los casos de tos crónica, definida como la tos que persiste durante más de 8 semanas, en adultos inmunocompetentes está causada por 8 entidades frecuentes: síndrome de goteo posnasal secundario a diferentes enfermedades rinosinusales (cap. 251), asma (cap. 87), enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (cap. 138), bronquitis crónica (cap. 88), bronquitis eosinófila, bronquiectasias (cap. 90), uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y tos postinfecciosa. La tos postinfecciosa generalmente no es productiva y dura de 3 a 8 semanas después de una infección de las vías respiratorias altas; los pacientes tienen una radiografía normal. Otras causas infrecuentes de tos crónica son carcinoma broncógeno (cap. 191), neumonía intersticial crónica (cap. 92), sarcoidosis (cap. 95), insuficiencia ventricular izquierda (cap. 58) y aspiración (cap. 94).

DIAGNÓSTICO

En la tos crónica (fig. 83-1) las características y la cronología no tienen utilidad diagnóstica. Debe realizarse una radiografía de tórax en todos los pacientes, pero en los fumadores activos o en los que toman inhibidores de la ECA no deberían solicitarse otras pruebas hasta que pueda valorarse la respuesta al abandono del tabaco o a la retirada del fármaco durante al menos 4 semanas. Pueden solicitarse radiografías de senos paranasales, una esofagografía con bario, una prueba de provocación con metacolina, una determinación del pH esofágico y una broncoscopia como parte de la evaluación inicial, en función de los hallazgos de la anamnesis y la exploración física (tabla 83-3; v. fig. 83-1). Si una prueba apunta a un posible diagnóstico, para confirmarlo se requiere un ensayo terapéutico de esta enfermedad.[2]

TRATAMIENTO Tto

La causa específica de la tos puede ser diagnosticada y tratada con éxito del 84 al 98% de las ocasiones, por lo que raramente está indicado el tratamiento inespecífico[3] dirigido a suprimir la tos en sí misma. No hay datos sólidos de que los tratamientos inespecíficos como antitusígenos, mucolíticos,

TABLA 83-3 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO DEL PROTOCOLO DIAGNÓSTICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA TOS CRÓNICA

PRUEBAS	DIAGNÓSTICO	VALOR PREDICTIVO POSITIVO (%)	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (%)
Radiografía de senos	Sinusitis	57-81	95-100
Prueba de provocación con metacolina inhalada	Asma	60-82	100
Esofagografía con bario modificada	ERGE, estenosis esofágica	38-63	63-93
pH esofágico*	ERGE	89-100	
Broncoscopia	Masa/lesión endobronquial	50-89	100

*Monitorización del pH esofágico durante 24 h.
ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico.

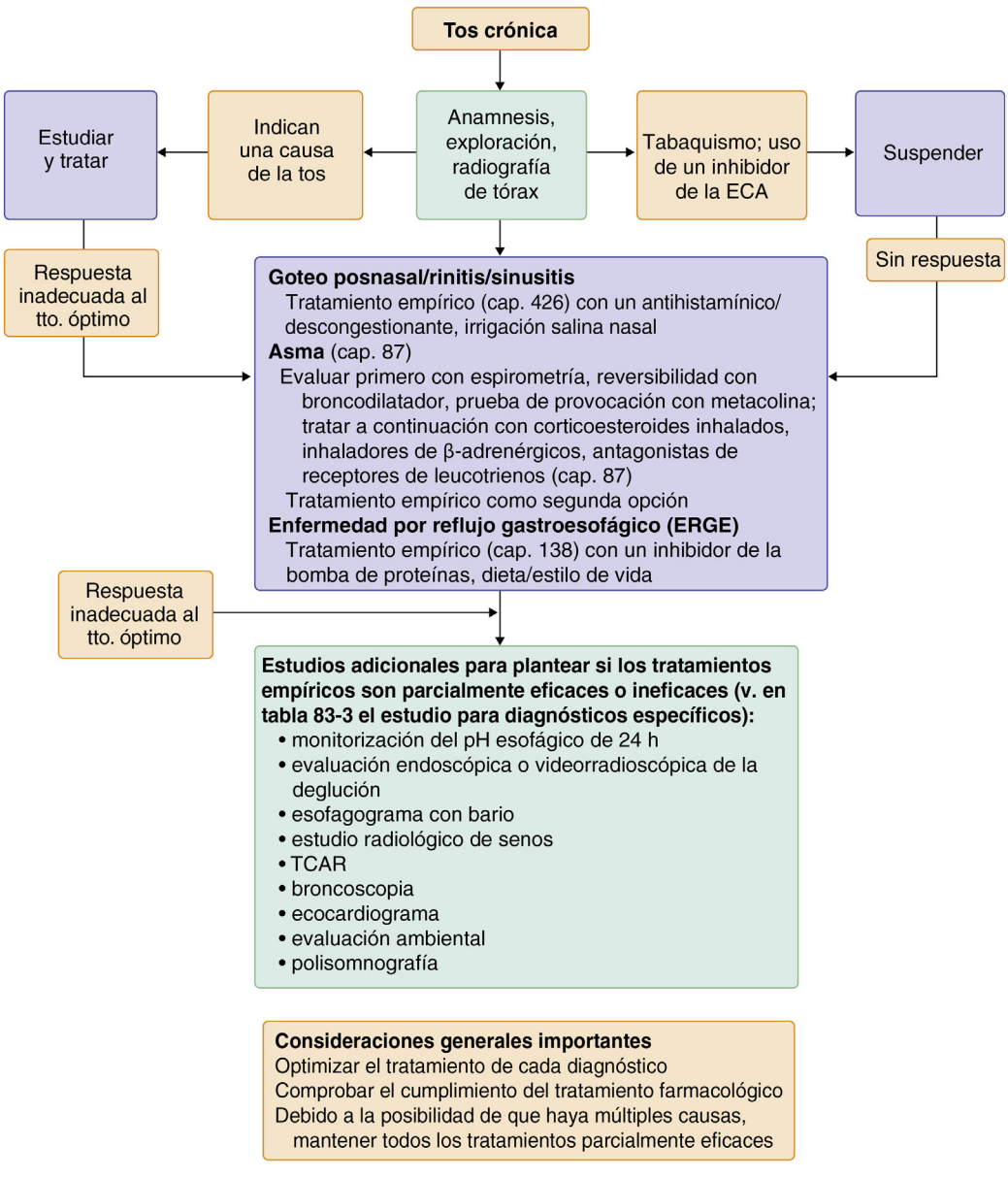

FIGURA 83-1. Algoritmo para el abordaje de la tos crónica de más de 8 semanas de duración. ECA = enzima convertidora de la angiotensina; TCAR = tomografía computarizada de alta resolución; tto. = tratamiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

descongestionantes o combinaciones de antihistamínicos con descongestionantes sean eficaces en la tos aguda en el contexto de una infección respiratoria de vías altas.[A1] En caso de tos persistente e inespecífica, el tratamiento adecuado del reflujo gastroesofágico crónico mediante un inhibidor de la bomba de protones (cap. 138) solo proporciona unos efectos beneficiosos muy modestos, ya que únicamente se observa una mejoría en uno de cada cinco pacientes aproximadamente.[A2] Los corticoesteroides inhalados pueden aliviar la tos, pero solo deben utilizarse después de realizar una radiografía torácica y, a menudo, una espirometría.[A3] El dextrometorfano y los antitusivos que contienen codeína permiten reducir la tos crónica un 40% aproximadamente. En adultos con tos crónica y refractaria sin una infección o un trastorno respiratorio activo, la gabapentina (hasta una dosis diaria máxima de 1.800 mg) permite mejorar significativamente la calidad de vida específica de la tos en comparación con un placebo.[A4] En pacientes con tos refractaria crónica, a pesar de una evaluación exhaustiva y el tratamiento con opioides, es posible reducir significativamente la tos y sus consecuencias negativas sobre la calidad de vida con educación, ejercicios respiratorios, técnicas de supresión de la tos y asesoramiento,[A5] así como enseñando a los pacientes a adoptar un enfoque externo más que uno interno.[A6]

ABORDAJE DEL PACIENTE CON SIBILANCIAS

Las sibilancias son un sonido musical continuo que dura más de 80-100 ms, probablemente generado por el flujo de aire a través de bronquios colapsables con un estrechamiento crítico. Aunque las sibilancias espiratorias son un hallazgo frecuente de la exploración física en el asma (cap. 87), con frecuencia pueden diferenciarse las múltiples causas de sibilancias (tabla 83-4) (p. ej., EPOC [cap. 88], edema de pulmón [cap. 58], bronquiolitis [cap. 92], bronquiectasias [cap. 90] y enfermedades menos frecuentes como carcinoide bronquial [cap. 232] e infecciones parasitarias), según la anamnesis, la exploración física y las pruebas de función pulmonar (cap. 85).[4]

DIAGNÓSTICO

En el estudio funcional pulmonar, la forma de las curvas de flujo-volumen inspiratorias y espiratorias proporciona información fundamental sobre la presencia de obstrucción de la vía respiratoria y si la obstrucción es extratorácica o intratorácica (fig. 83-2). Una causa importante de obstrucción extratorácica son las lesiones de las cuerdas vocales (cap. 190). La obstrucción intratorácica variable puede estar causada por traqueomalacia, mientras que la obstrucción fija de las vías respiratorias altas puede estar causada por un tumor traqueal proximal.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la causa específica habitualmente producirá resolución completa o al menos parcial de las sibilancias. Sin embargo, el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico asintomática o con síntomas mínimos no es útil.[A7]

ABORDAJE DEL PACIENTE CON DISNEA

La disnea es la sensación subjetiva de respiración dificultosa, trabajosa o desagradable. La palabra *desagradable* es muy importante en esta definición porque la

TABLA 83-4 DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES DISTINTAS AL ASMA QUE PRODUCEN SIBILANCIAS

ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS
ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES	
Síndrome de goteo posnasal	Antecedente de goteo posnasal, necesidad de aclarar la garganta; la exploración física muestra secreciones orofaríngeas o aspecto en empedrado de la mucosa
Epiglotitis	Antecedente de dolor de garganta desproporcionado a la faringitis. Datos de supraglotitis en la endoscopia o la radiografía lateral del cuello
Síndrome de disfunción de las cuerdas vocales	Ausencia de respuesta sintomática a los broncodilatadores, presencia de estridor más sibilancias sin aumento de $P(A\text{-}a)O_2$; obstrucción extratorácica variable en las curvas de flujo-volumen; aducción paradójica de las cuerdas vocales en inspiración o al comienzo de la espiración en la laringoscopia durante las sibilancias. Este síndrome puede manifestarse como asma, puede estar provocado por el ejercicio y con frecuencia coexiste con asma
Absceso retrofaríngeo	Antecedente de rigidez de cuello, faringitis, fiebre, traumatismo en la faringe posterior; se observa tumefacción en las radiografías laterales del cuello o en la TC
Lesión laringotraqueal por canulación traqueal	Antecedente de canulación de la tráquea con tubo endotraqueal o de traqueostomía; datos de obstrucción intratorácica o extratorácica variable en curvas de flujo-volumen, radiografías de cuello y de tórax, laringoscopia o broncoscopia
Neoplasias	Debe sospecharse carcinoma broncógeno, adenoma o tumor carcinoide cuando haya hemoptisis, sibilancias unilaterales o datos de atelectasia lobular en la radiografía de tórax, o combinaciones de estos hallazgos; el diagnóstico se confirma mediante broncoscopia
Anafilaxia	Inicio súbito de sibilancias con urticaria, angioedema, náuseas, diarrea e hipotensión, especialmente después de una picadura de insecto, asociado a otros signos de anafilaxia como hipotensión o habones, o administración de un fármaco o de contraste i.v., o antecedentes familiares
ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES	
EPOC	Antecedente de disnea de esfuerzo y tos productiva en un fumador. Como la tos productiva es inespecífica, se debe atribuir a la EPOC solo cuando se hayan excluido otros síndromes de tos con expectoración, cuando el tiempo espiratorio máximo hasta el vaciamiento de más del 80% de la capacidad vital sea > 4 s, y cuando haya disminución de la intensidad de los ruidos respiratorios, sibilancias durante la auscultación de la espiración no forzada y obstrucción irreversible al flujo aéreo espiratorio en la espirometría
Edema pulmonar	Anamnesis y exploración física compatibles con congestión pasiva de los pulmones, SDRA, disminución del flujo en los vasos linfáticos pulmonares; alteraciones de la radiografía de tórax, el ecocardiograma, la ventriculografía isotópica, el cateterismo cardíaco o combinaciones de estas pruebas
Aspiración	Antecedente de riesgo de disfunción esofágica o enfermedad por reflujo gastroesofágico; alteración del estudio deglutorio con bario modificado, de la monitorización del pH esofágico durante 24 h, o ambos
Embolia pulmonar	Antecedentes de riesgo de enfermedad tromboembólica, pruebas de confirmación positivas
Bronquiolitis	Antecedente de infección respiratoria, enfermedad del tejido conectivo, trasplante, colitis ulcerosa, aparición de obstrucción crónica de la vía respiratoria durante meses a años, en lugar de evolución en varios años, en un no fumador; patrón mixto obstructivo y restrictivo en las PFR e hiperinsuflación; se puede acompañar de infiltrados nodulares finos en la radiografía
Fibrosis quística	Combinación de tos productiva, acropaquias, bronquiectasias, EPOC progresiva con colonización e infección por el género *Pseudomonas*, azoospermia obstructiva, antecedentes familiares, insuficiencia pancreática y dos determinaciones de cloruro en sudor > 60 mEq/l; algunos pacientes no son diagnosticados hasta la edad adulta, en un caso a una edad tan tardía como los 69 años; en los casos en los que la prueba del sudor es normal el diagnóstico definitivo puede precisar la medición del voltaje transepitelial nasal y la genotipificación
Síndrome carcinoide	Antecedente de episodios de sofocos y diarrea acuosa; elevación de la concentración de ácido 5-hidroxiindolacético en una muestra de orina de 24 h
Bronquiectasias	Antecedente de episodios de tos productiva, fiebre o neumonías recurrentes; radiografía de tórax indicativa o hallazgos típicos en la TC de tórax; se debe sospechar ABPA cuando las bronquiectasias sean centrales
Carcinomatosis linfangítica	Antecedentes de disnea o neoplasia maligna previa; infiltrados reticulonodulares con o sin derrame pleural; TC de alta resolución del tórax indicativa; se confirma mediante broncoscopia con biopsia
Infección parasitaria	Se debe sospechar en un paciente no asmático que haya viajado a una zona endémica y que refiera astenia, adelgazamiento, fiebre; eosinofilia en sangre periférica; infiltrados en la radiografía de tórax; estudio de heces para detectar huevos y parásitos de causa distinta a filaria; estudio serológico sanguíneo en trastornos por filarias

ABPA = aspergilosis broncopulmonar alérgica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; i.v. = intravenoso; $P(A\text{-}a)O_2$ = gradiente alveoloarterial de presión parcial de oxígeno; PFR = pruebas de función pulmonar; SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda; TC = tomografía computarizada.

booksmedicos.org

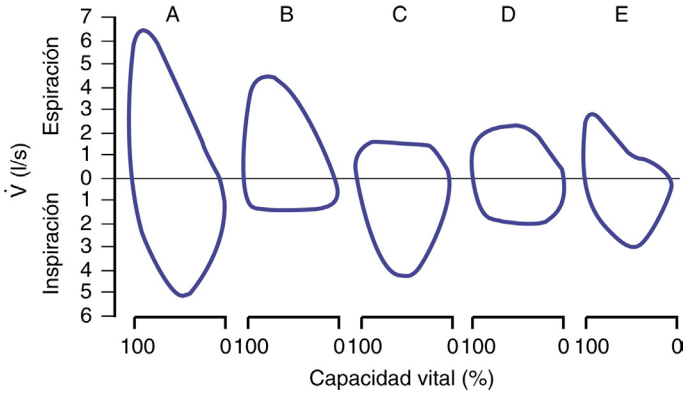

FIGURA 83-2. Esquema de la configuración de la curva de flujo-volumen en un espectro de lesiones de las vías respiratorias. *A* es normal; *B* es obstrucción extratorácica variable de la vía respiratoria superior; *C* es una lesión intratorácica variable de la vía respiratoria superior; *D* es obstrucción fija de la vía respiratoria superior; y *E* es obstrucción de la vía respiratoria pequeña. l/s = litros por segundo; V̇ = ventilación.

respiración trabajosa o dificultosa que se encuentra en individuos sanos durante el ejercicio físico no se define como disnea, porque es la esperable para el grado de esfuerzo. Con frecuencia el paciente describe mal o con vaguedad la sensación de disnea. La fisiología de la disnea sigue sin estar clara, pero pueden estar implicadas múltiples vías neurales en los procesos que producen este síntoma.

En la disnea aguda, o dificultad respiratoria de inicio brusco, la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias deben centrarse primero en las entidades potencialmente mortales, como embolia pulmonar (cap. 98), edema de pulmón (caps. 58 y 59), obstrucción aguda de las vías respiratorias debido a anafilaxia o cuerpos extraños, neumotórax (cap. 99) y neumonía (cap. 97). En la disnea crónica deben considerarse entidades específicas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 88), asma (cap. 87), neumopatías intersticiales (cap. 92), insuficiencia cardíaca (cap. 58), miocardiopatías (cap. 60), ERGE (cap. 138), otras enfermedades del aparato respiratorio y el síndrome de hiperventilación (tabla 83-5).

DIAGNÓSTICO

Para valorar a los pacientes con disnea inexplicada son esenciales la radiografía de tórax, un electrocardiograma, pruebas de función pulmonar, una prueba de esfuerzo con control electrocardiográfico (ECG) y pulsioximetría en reposo y durante el ejercicio (fig. 83-3).[5] En la disnea aguda, estudio del péptido natriurético de tipo B puede ser muy útil para distinguir la insuficiencia cardíaca de otras causas.[A8] La utilidad de las pruebas funcionales pulmonares más detalladas con presiones inspiratoria y espiratoria máximas, curvas de flujo-volumen, con o sin provocación con metacolina, y de la tomografía computarizada del tórax y la ecocardiografía, dependen de la anamnesis y la exploración física y del resultado de estas pruebas. Cuando se sospecha que la ERGE es la causa de la disnea debe realizarse una esofagografía con bario modificada o una determinación del pH esofágico durante 24 h (cap. 138). Pueden estar indicadas otras pruebas más invasivas, como el cateterismo cardíaco y la biopsia pulmonar, cuando los resultados de las pruebas menos invasivas no hayan sido concluyentes.

TRATAMIENTO

Tto

Cuando sea posible, el establecimiento definitivo de la causa de la disnea se realizará observando qué tratamiento específico la elimina. Como la disnea puede deberse a más de una entidad de forma simultánea, puede ser necesario tratar más de una enfermedad.

TABLA 83-5 TRASTORNOS CAUSANTES DE DISNEA AGRUPADOS POR MECANISMO DE ACCIÓN FISIOLÓGICO*

AUMENTO DEL ESTÍMULO RESPIRATORIO
Estimulación de quimiorreceptores
Circunstancias que producen hipoxemia aguda
Alteraciones del intercambio de gases (p. ej., asma, embolia pulmonar, neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva†)
Hipoxia ambiental (p. ej., altitud, espacios cerrados con fuego)
Circunstancias que provocan un aumento del espacio muerto, hipercapnia aguda
Alteraciones del intercambio de gases (p. ej., asma aguda grave, exacerbación de EPOC, edema pulmonar grave)
Alteraciones de la bomba ventilatoria (p. ej., debilidad muscular, obstrucciones al flujo del aire)
Acidosis metabólica
Nefropatías (p. ej., insuficiencia renal, acidosis tubular renal)
Disminución de la capacidad de transporte de oxígeno (p. ej., anemia)
Disminución del aporte de oxígeno a los tejidos (p. ej., hemoglobinopatía)
Disminución del gasto cardíaco
Estimulación de receptores pulmonares (factores irritantes, mecánicos, vasculares)‡
Neumopatía intersticial
Derrame pleural (atelectasia por compresión)
Vasculopatía pulmonar (p. ej., tromboembolia, hipertensión pulmonar idiopática)
Insuficiencia cardíaca
Asma leve
Factores conductuales
Síndrome de hiperventilación, trastornos de ansiedad, ataques de pánico
BOMBA VENTILATORIA: MAYOR ESFUERZO O TRABAJO RESPIRATORIO
Debilidad muscular
Miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, lesión de médula espinal, miopatía, síndrome pospoliomielitis
Pérdida de distensibilidad de la pared torácica
Cifoescoliosis grave, obesidad, derrame pleural
Obstrucción al flujo del aire (incluyendo un aumento de la carga resistiva por estrechamiento de las vías respiratorias y un aumento de la carga elástica por hiperinflamiento)
Asma, EPOC, laringoespasmo, aspiración de cuerpo extraño, bronquitis

*Algunos trastornos aparecen en más de una categoría, debido a que actúan por varios mecanismos fisiológicos.
†La insuficiencia cardíaca incluye la disfunción tanto sistólica como diastólica. La disfunción sistólica puede producir disnea en reposo y durante la actividad. Generalmente, la disfunción diastólica provoca síntomas sobre todo durante el ejercicio. Además de los mecanismos señalados anteriormente, la insuficiencia cardíaca sistólica puede producir también disnea a través de los metaborreceptores, que supuestamente existen en los músculos y son estimulados por cambios en el medio metabólico cuando el aporte de oxígeno no satisface su demanda.
‡Estos procesos producen probablemente disnea por una combinación de aumento del estímulo ventilatorio y de las aferencias sensitivas primarias procedentes de los receptores.
EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON HEMOPTISIS

La hemoptisis es la expectoración de sangre procedente del parénquima pulmonar o de las vías respiratorias.[6] La hemoptisis puede ser escasa, con solo hebras de sangre roja brillante en el esputo, o masiva, con la expectoración de un gran volumen de sangre. La hemoptisis masiva, que se define como la expectoración de al menos 600 ml de sangre en 24-48 h, puede producirse en el 3-10% de los pacientes con hemoptisis. Cuando la sangre ha permanecido en los pulmones durante varios días también pueden expectorarse coágulos de color rojo oscuro.

La seudohemoptisis, que es la expectoración de sangre de una localización distinta a las vías respiratorias bajas, puede causar confusión diagnóstica cuando los pacientes no pueden describir con claridad el origen de la hemorragia. La seudohemoptisis puede producirse cuando sangre procedente de la cavidad oral, las fosas nasales, la faringe o la lengua se adhiere a la parte posterior de la garganta e inicia el reflejo de la tos, o cuando pacientes que tienen hematemesis sufren aspiración hacia las vías respiratorias inferiores. Cuando la orofaringe es colonizada por *Serratia marcescens*, un bacilo aerobio gramnegativo productor de un pigmento de color rojo, el esputo también puede ser rojo y se puede confundir con hemoptisis.

La hemoptisis puede estar causada por una amplia variedad de trastornos. Casi todas las causas de hemoptisis (tabla 83-6) pueden producir hemoptisis masiva, pero la hemoptisis masiva suele estar producida por infecciones (p. ej., tuberculosis [cap. 324], bronquiectasias y absceso pulmonar [cap. 90]) o cáncer (cap. 191). Las infecciones con aspergiloma (cap. 339) y los pacientes con fibrosis quística (cap. 89) también se asocian a hemoptisis masiva. Las causas yatrógenas de hemoptisis masiva son la rotura de una arteria pulmonar en menos del 0,2% de las inserciones de catéteres de flotación guiadas por balón y la fístula traqueal arterial como complicación de una traqueostomía.

En la hemoptisis no masiva la causa es la bronquitis en más de un tercio de los casos (cap. 96), el carcinoma broncógeno (cap. 191) en una quinta parte de los casos, la tuberculosis (cap. 324) en el 7%, la neumonía (cap. 97) en el 5% y las bronquiectasias en el 1% de los casos (cap. 90). La causa de la hemoptisis puede encontrarse en el 68-98% de los casos mediante un estudio diagnóstico sistemático (v. más adelante). El 2-32% restante tiene hemoptisis idiopática o central, que se produce la mayoría de las veces en varones de 30 a 50 años de edad. El seguimiento prolongado de la hemoptisis idiopática casi nunca revela el origen del sangrado, aunque el 10% sigue teniendo episodios ocasionales de hemoptisis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

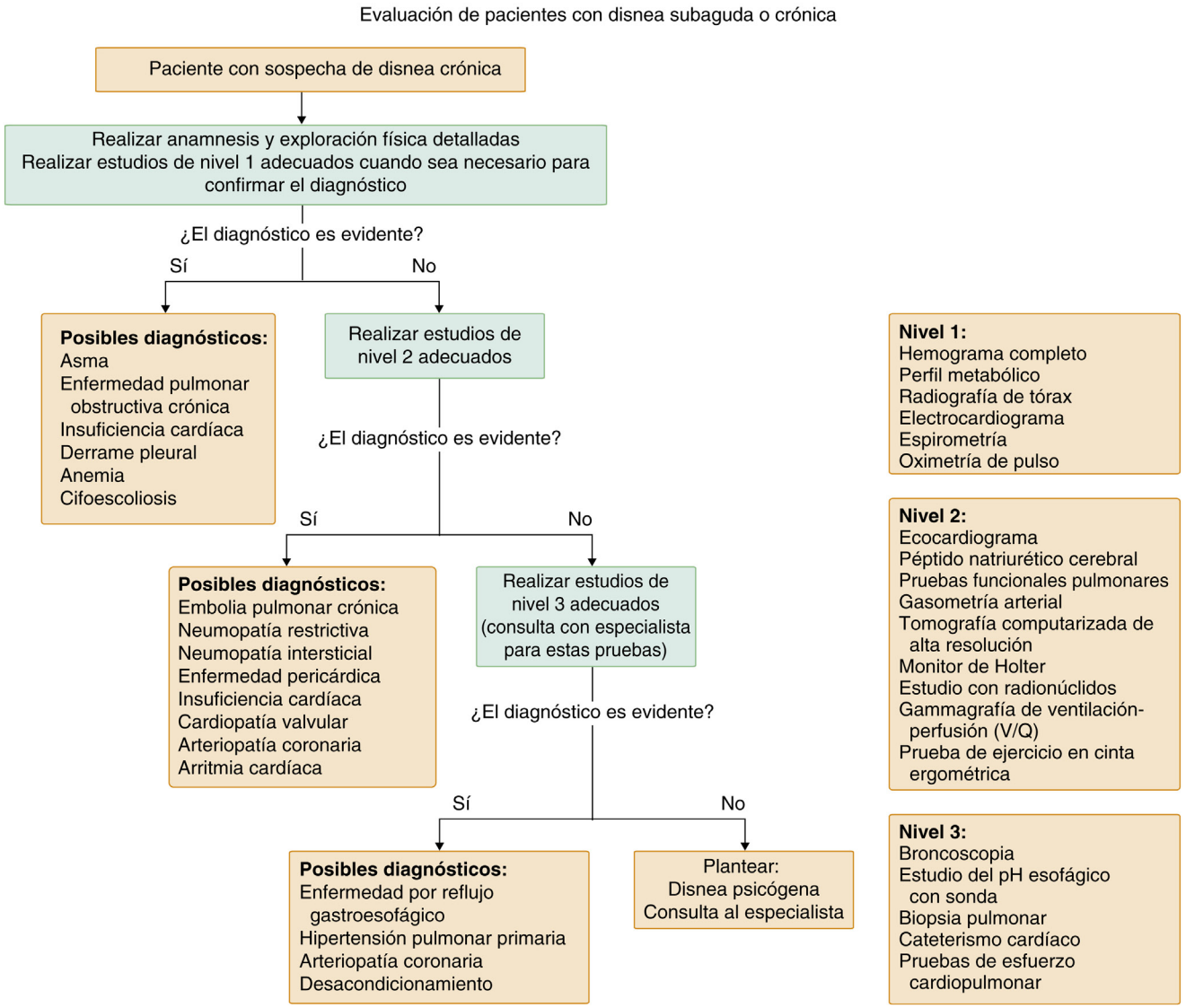

FIGURA 83-3. Algoritmo que muestra el abordaje de la disnea crónica. (Modificado de Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Phys.* 2005;71: 1529-1537.)

TABLA 83-6 CAUSAS FRECUENTES DE HEMOPTISIS MASIVA

Cardiovasculares
Fístula arterial bronquial
Insuficiencia cardíaca, especialmente por estenosis mitral
Fístula arteriovenosa pulmonar
Hemorragia intrapulmonar difusa
Enfermedad parenquimatosa difusa
Yatrógenas
Posición inadecuada del tubo de tórax
Rotura de una arteria pulmonar después de un cateterismo de la arteria pulmonar
Fístula arterial traqueal
Infecciones
Aspergiloma
Bronquiectasias
Bronquitis
Fibrosis quística
Absceso pulmonar
Esporotricosis
Tuberculosis
Neoplasias malignas
Carcinoma broncógeno
Leucemia
Cáncer metastásico
Traumatismo
Fármacos y toxinas
Penicilamina
Disolventes
Cocaína en forma de *crack*
Anhídrido trimelítico
Bevacizumab

DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica de la hemoptisis comienza con una anamnesis detallada y una exploración física completa. Debe obtenerse información sobre la cantidad de la hemorragia, así como detalles sobre la frecuencia, la cronología y la duración de la hemoptisis. Por ejemplo, los episodios repetidos de hemoptisis durante un período de meses a años indican adenoma bronquial o bronquiectasias, mientras que las pequeñas cantidades de hemoptisis diaria durante semanas tienen más probabilidad de estar causadas por un carcinoma broncógeno. Los antecedentes de viajes pueden sugerir coccidioidomicosis (cap. 333) e histoplasmosis (cap. 332) en EE. UU., paragonimiasis y ascariosis (cap. 358) en el Lejano Oriente y esquistosomiasis (cap. 355) en Sudamérica. La ortopnea y la disnea paroxística nocturna sugieren insuficiencia cardíaca (cap. 58), especialmente debida a estenosis mitral (cap. 75). En los pacientes que presentan exposición ocupacional al anhídrido trimelítico, que se produce cuando se pulveriza una resina epoxi resistente a la corrosión sobre superficies metálicas calientes, la hemoptisis puede ser parte del síndrome postexposición. En un paciente con la tríada de enfermedad de las vías respiratorias superiores, enfermedad de las vías respiratorias inferiores y nefropatía, debería sospecharse granulomatosis con polivasculitis (cap. 270). La hemorragia pulmonar también puede ser una manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico (cap. 266). El síndrome de Goodpasture, que se produce habitualmente en varones jóvenes, también se asocia a nefropatía (cap. 121). Se produce hemorragia alveolar difusa en el 20% de los casos durante el trasplante autólogo de médula ósea (cap. 178), y debería sospecharse la presencia de la misma en pacientes sometidos recientemente a un trasplante de médula ósea cuando presentan tos, disnea, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos.

En la exploración física, la inspección de la piel y las mucosas puede mostrar telangiectasias, que sugieren telangiectasia hemorrágica hereditaria (cap. 173), o equimosis y petequias, indicativas de una alteración hemática (cap. 172). Las pulsaciones transmitidas a una cánula de traqueostomía deberían hacer sospechar una fístula arterial

booksmedicos.org

traqueal. La inspección del tórax puede mostrar signos de traumatismos torácicos recientes o antiguos, y las sibilancias o los crepitantes unilaterales pueden indicar una enfermedad localizada, como un adenoma o carcinoma bronquial. Aunque la embolia pulmonar (cap. 98) no se puede diagnosticar de forma definitiva mediante la exploración física, sugieren esta entidad la taquipnea, la flebitis y el roce pleural. Si se escuchan crepitantes en la exploración del tórax debe sospecharse insuficiencia cardíaca, así como otras enfermedades que causan hemorragia pulmonar difusa (v. más adelante) o hemosiderosis pulmonar idiopática (cap. 92). La exploración cardiovascular cuidadosa puede ayudar a diagnosticar estenosis mitral (cap. 75), fístulas arteriales pulmonares e hipertensión pulmonar (cap. 68).

Los análisis de laboratorio habituales deben comprender un hemograma completo, un análisis de orina y estudios de la coagulación. El hemograma completo puede sugerir una infección, un trastorno hemático o una hemorragia crónica. El análisis de orina puede revelar hematuria y sugerir la presencia de una enfermedad sistémica (p. ej., granulomatosis de Wegener, síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico) asociado a la enfermedad renal. Los estudios de coagulación pueden poner de manifiesto un trastorno hemático como causa principal de la hemoptisis o que contribuye a una hemorragia excesiva debida a otra enfermedad. El ECG puede indicar la presencia de un trastorno cardiovascular. Aunque hasta el 30% de los pacientes con hemoptisis tienen una radiografía de tórax normal, las radiografías de tórax habituales pueden tener valor diagnóstico.

La broncoscopia puede localizar el origen de la hemorragia en hasta el 93% de los pacientes si se utiliza fibrobroncoscopia, y en hasta el 86% con broncoscopia rígida.[7] Puede mostrar un foco hemorrágico diferente al que indica la radiografía de tórax. Los mejores resultados se obtienen cuando se realiza la broncoscopia durante la hemorragia activa o en las 24 h posteriores, y las tasas de diagnóstico disminuyen hasta aproximadamente el 50% a las 48 h de la hemorragia. Cuando no existe una hemorragia activa, la broncoscopia con lavado broncoalveolar puede ser útil en los pacientes con sospecha de hemorragia intrapulmonar masiva. Los hallazgos típicos incluyen líquido de lavado rojo brillante o teñido de rojo procedente de múltiples lóbulos en ambos pulmones, y un número elevado de macrófagos cargados de hemosiderina (al menos el 20% del número total de macrófagos alveolares).

En función de los resultados de la evaluación inicial y la categoría más probable de la hemoptisis, pueden ser útiles otras pruebas diagnósticas adicionales (tabla 83-7). La broncoscopia puede no ser necesaria en pacientes que tienen bronquitis crónica estable (cap. 88) con un episodio de hebras sanguinolentas o que tienen una traqueobronquitis aguda (cap. 88). Puede que la broncoscopia tampoco sea necesaria en casos de hemoptisis de causa cardiovascular evidente, como insuficiencia cardíaca y embolia pulmonar.

TABLA 83-7 EJEMPLOS DE EVALUACIONES ESPECIALES EN CASO DE HEMOPTISIS SEGÚN LA CATEGORÍA DE LA ENFERMEDAD*

TRASTORNOS TRAQUEOBRONQUIALES
Esputo expectorado para detectar TB, parásitos y hongos y para citología Broncoscopia (si no se ha realizado) TC de tórax de alta resolución
ENFERMEDADES PARENQUIMATOSAS LOCALIZADAS
Esputo expectorado para detectar TB, parásitos y hongos y para citología TC de tórax Biopsia pulmonar con tinciones especiales
ENFERMEDADES PARENQUIMATOSAS DIFUSAS
Esputo expectorado para citología Sangre para BUN, creatinina, ANA, FR, complemento, crioglobulinas, ANCA, anticuerpos anti-MBG Biopsia pulmonar o renal con tinciones especiales
TRASTORNOS CARDIOVASCULARES
Ecocardiograma Gasometría arterial con oxígeno al 21 y al 100% Gammagrafía de ventilación-perfusión Arteriograma pulmonar Aortograma, TC con contraste
TRASTORNOS HEMÁTICOS
Estudios de coagulación Médula ósea

*Esta tabla no pretende en modo alguno ser completa.
ANA = anticuerpos antinucleares; ANCA = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; BUN = nitrógeno ureico sanguíneo; FR = factor reumatoide; MBG = membrana basal glomerular; TB = tuberculosis; TC = tomografía computarizada.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento se dirige a la causa de la hemoptisis. Cada vez se utilizan más técnicas broncoscópicas (cap. 101) para las lesiones endobronquiales.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD001831.
A2. Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:225-234.
A3. Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, et al. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD009305.
A4. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1583-1589.
A5. Chamberlain S, Birring SS, Garrod R. Nonpharmacological interventions for refractory chronic cough patients: systematic review. *Lung*. 2014;192:75-85.
A6. Janssens T, Silva M, Davenport PW, et al. Attentional modulation of reflex cough. *Chest*. 2014;146:135-141.
A7. Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:1487-1499.
A8. Lam LL, Cameron PA, Schneider HG, et al. Meta-analysis: effect of B-type natriuretic peptide testing on clinical outcomes in patients with acute dyspnea in the emergency setting. *Ann Intern Med* 2010;153:728-735.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

84 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES

PAUL STARK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LOS PULMONES, EL MEDIASTINO Y LA PARED TORÁCICA

EPIDEMIOLOGÍA

La radiografía de tórax es la técnica de imagen realizada con más frecuencia en el mundo; cada año se hacen más de 75 millones de radiografías de tórax solo en EE. UU. Las radiografías de tórax proporcionan información útil sobre la anatomía y la enfermedad del paciente con un mínimo coste económico y con una exposición a las radiaciones que la mayoría de los expertos considera mínima (0,05-0,1 mSv) (cap. 20) Aunque se dispone de muchas técnicas de imagen novedosas, la radiografía convencional de tórax sigue siendo muy útil para la evaluación inicial de los trastornos del pulmón, la pleura, el mediastino y la pared torácica.

Técnicas radiológicas

La radiografía de tórax estándar se realiza con una distancia de 2 m del punto focal del tubo de rayos X al detector de la imagen, en las proyecciones posteroanterior y lateral. Si es posible, las radiografías deben obtenerse con el paciente en inspiración hasta la capacidad pulmonar total. Generalmente, estas proyecciones –que ofrecen simultáneamente imágenes de los pulmones, el mediastino y la pared torácica– se adquieren, se almacenan y se distribuyen digitalmente.

Radiografía de cabecera

Aunque la radiografía de cabecera supone una gran proporción de las radiografías de tórax, sobre todo en la unidad de cuidados intensivos (UCI), las imágenes obtenidas generalmente son de menor calidad técnica, tienen un mayor coste y son más difíciles de interpretar. Los volúmenes pulmonares son pequeños, por lo que se produce agrupamiento de estructuras vasculares, y la técnica de bajo kilovoltaje que se requiere para los equipos portátiles proporciona imágenes con pulmones sobreexpuestos y mediastino poco penetrado. La proyección anteroposterior y la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

traqueal. La inspección del tórax puede mostrar signos de traumatismos torácicos recientes o antiguos, y las sibilancias o los crepitantes unilaterales pueden indicar una enfermedad localizada, como un adenoma o carcinoma bronquial. Aunque la embolia pulmonar (cap. 98) no se puede diagnosticar de forma definitiva mediante la exploración física, sugieren esta entidad la taquipnea, la flebitis y el roce pleural. Si se escuchan crepitantes en la exploración del tórax debe sospecharse insuficiencia cardíaca, así como otras enfermedades que causan hemorragia pulmonar difusa (v. más adelante) o hemosiderosis pulmonar idiopática (cap. 92). La exploración cardiovascular cuidadosa puede ayudar a diagnosticar estenosis mitral (cap. 75), fístulas arteriales pulmonares e hipertensión pulmonar (cap. 68).

Los análisis de laboratorio habituales deben comprender un hemograma completo, un análisis de orina y estudios de la coagulación. El hemograma completo puede sugerir una infección, un trastorno hemático o una hemorragia crónica. El análisis de orina puede revelar hematuria y sugerir la presencia de una enfermedad sistémica (p. ej., granulomatosis de Wegener, síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico) asociado a la enfermedad renal. Los estudios de coagulación pueden poner de manifiesto un trastorno hemático como causa principal de la hemoptisis o que contribuye a una hemorragia excesiva debida a otra enfermedad. El ECG puede indicar la presencia de un trastorno cardiovascular. Aunque hasta el 30% de los pacientes con hemoptisis tienen una radiografía de tórax normal, las radiografías de tórax habituales pueden tener valor diagnóstico.

La broncoscopia puede localizar el origen de la hemorragia en hasta el 93% de los pacientes si se utiliza fibrobroncoscopia, y en hasta el 86% con broncoscopia rígida.[7] Puede mostrar un foco hemorrágico diferente al que indica la radiografía de tórax. Los mejores resultados se obtienen cuando se realiza la broncoscopia durante la hemorragia activa o en las 24 h posteriores, y las tasas de diagnóstico disminuyen hasta aproximadamente el 50% a las 48 h de la hemorragia. Cuando no existe una hemorragia activa, la broncoscopia con lavado broncoalveolar puede ser útil en los pacientes con sospecha de hemorragia intrapulmonar masiva. Los hallazgos típicos incluyen líquido de lavado rojo brillante o teñido de rojo procedente de múltiples lóbulos en ambos pulmones, y un número elevado de macrófagos cargados de hemosiderina (al menos el 20% del número total de macrófagos alveolares).

En función de los resultados de la evaluación inicial y la categoría más probable de la hemoptisis, pueden ser útiles otras pruebas diagnósticas adicionales (tabla 83-7). La broncoscopia puede no ser necesaria en pacientes que tienen bronquitis crónica estable (cap. 88) con un episodio de hebras sanguinolentas o que tienen una traqueobronquitis aguda (cap. 88). Puede que la broncoscopia tampoco sea necesaria en casos de hemoptisis de causa cardiovascular evidente, como insuficiencia cardíaca y embolia pulmonar.

TABLA 83-7 EJEMPLOS DE EVALUACIONES ESPECIALES EN CASO DE HEMOPTISIS SEGÚN LA CATEGORÍA DE LA ENFERMEDAD*

TRASTORNOS TRAQUEOBRONQUIALES
Esputo expectorado para detectar TB, parásitos y hongos y para citología Broncoscopia (si no se ha realizado) TC de tórax de alta resolución
ENFERMEDADES PARENQUIMATOSAS LOCALIZADAS
Esputo expectorado para detectar TB, parásitos y hongos y para citología TC de tórax Biopsia pulmonar con tinciones especiales
ENFERMEDADES PARENQUIMATOSAS DIFUSAS
Esputo expectorado para citología Sangre para BUN, creatinina, ANA, FR, complemento, crioglobulinas, ANCA, anticuerpos anti-MBG Biopsia pulmonar o renal con tinciones especiales
TRASTORNOS CARDIOVASCULARES
Ecocardiograma Gasometría arterial con oxígeno al 21 y al 100% Gammagrafía de ventilación-perfusión Arteriograma pulmonar Aortograma, TC con contraste
TRASTORNOS HEMÁTICOS
Estudios de coagulación Médula ósea

*Esta tabla no pretende en modo alguno ser completa.
ANA = anticuerpos antinucleares; ANCA = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; BUN = nitrógeno ureico sanguíneo; FR = factor reumatoide; MBG = membrana basal glomerular; TB = tuberculosis; TC = tomografía computarizada.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento se dirige a la causa de la hemoptisis. Cada vez se utilizan más técnicas broncoscópicas (cap. 101) para las lesiones endobronquiales.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD001831.
A2. Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:225-234.
A3. Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, et al. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD009305.
A4. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1583-1589.
A5. Chamberlain S, Birring SS, Garrod R. Nonpharmacological interventions for refractory chronic cough patients: systematic review. *Lung*. 2014;192:75-85.
A6. Janssens T, Silva M, Davenport PW, et al. Attentional modulation of reflex cough. *Chest*. 2014;146:135-141.
A7. Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:1487-1499.
A8. Lam LL, Cameron PA, Schneider HG, et al. Meta-analysis: effect of B-type natriuretic peptide testing on clinical outcomes in patients with acute dyspnea in the emergency setting. *Ann Intern Med* 2010;153:728-735.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

84 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES

PAUL STARK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LOS PULMONES, EL MEDIASTINO Y LA PARED TORÁCICA

EPIDEMIOLOGÍA

La radiografía de tórax es la técnica de imagen realizada con más frecuencia en el mundo; cada año se hacen más de 75 millones de radiografías de tórax solo en EE. UU. Las radiografías de tórax proporcionan información útil sobre la anatomía y la enfermedad del paciente con un mínimo coste económico y con una exposición a las radiaciones que la mayoría de los expertos considera mínima (0,05-0,1 mSv) (cap. 20) Aunque se dispone de muchas técnicas de imagen novedosas, la radiografía convencional de tórax sigue siendo muy útil para la evaluación inicial de los trastornos del pulmón, la pleura, el mediastino y la pared torácica.

Técnicas radiológicas

La radiografía de tórax estándar se realiza con una distancia de 2 m del punto focal del tubo de rayos X al detector de la imagen, en las proyecciones posteroanterior y lateral. Si es posible, las radiografías deben obtenerse con el paciente en inspiración hasta la capacidad pulmonar total. Generalmente, estas proyecciones –que ofrecen simultáneamente imágenes de los pulmones, el mediastino y la pared torácica– se adquieren, se almacenan y se distribuyen digitalmente.

Radiografía de cabecera

Aunque la radiografía de cabecera supone una gran proporción de las radiografías de tórax, sobre todo en la unidad de cuidados intensivos (UCI), las imágenes obtenidas generalmente son de menor calidad técnica, tienen un mayor coste y son más difíciles de interpretar. Los volúmenes pulmonares son pequeños, por lo que se produce agrupamiento de estructuras vasculares, y la técnica de bajo kilovoltaje que se requiere para los equipos portátiles proporciona imágenes con pulmones sobreexpuestos y mediastino poco penetrado. La proyección anteroposterior y la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

angulación ligeramente lordótica del haz de rayos X distorsionan las estructuras pulmonares basales y aumentan el tamaño de la silueta cardíaca. Las imágenes realizadas con el paciente en decúbito también dificultan la detección de derrames pleurales y neumotórax. En la UCI se puede solicitar una radiografía torácica de forma selectiva, no como una medida rutinaria habitual, sin poner en peligro la asistencia del paciente.[1]

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) tiene múltiples ventajas sobre la radiografía convencional. Muestra la anatomía transversal sin superposiciones, con una resolución de contraste 10 veces mayor. Los tomógrafos de TC multicorte adquieren un conjunto continuo, volumétrico y casi isotrópico de datos con posibilidades de reconstrucción bidimensional o tridimensional (representación volumétrica) de alta calidad en cualquier plano. La TC de alta resolución del parénquima pulmonar es una aplicación importante; la colimación estrecha del haz, combinada con un algoritmo de frecuencia espacial elevada con refuerzo de los bordes, genera un gran detalle de los pulmones normales o anormales, y la correlación con la anatomía patológica es elevada.

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) depende de las propiedades magnéticas de los átomos de hidrógeno. Las bobinas magnéticas y las bobinas de radiofrecuencia producen la inducción, excitación y emisión final de los protones magnetizados. El entorno molecular de los átomos de hidrógeno afecta a la frecuencia a la que liberan la energía; esta energía genera una distribución espacial de señales que se convierte en una imagen mediante algoritmos informáticos, de forma similar a la TC. Debido a su especificidad para los tejidos blandos, la RM tiene aplicaciones en la valoración de la invasión de la pared torácica, la infiltración mediastínica y la afectación diafragmática por los tumores pulmonares o el mesotelioma maligno.

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) utiliza fluorodesoxiglucosa marcada con isótopos radiactivos para producir imágenes de la vía glucolítica de las células tumorales o de otros tejidos metabólicamente activos con afinidad por la glucosa. Esta técnica ha sido útil en el estudio de los tumores intratorácicos y ha facilitado la valoración de los nódulos pulmonares solitarios. Los tomógrafos integrados de PET-TC han mejorado el diagnóstico y la estadificación de los tumores intratorácicos.[2]

Ecografía

Fuera del corazón la ecografía es poco útil como técnica radiológica torácica. Su principal uso es la localización de los derrames pleurales y la guía de su drenaje (cap. 99). En las unidades de cuidados intensivos, la ecografía puede resultar también muy útil para diagnosticar el neumotórax y los daños alveolares difusos.

Evaluación de las imágenes del tórax

Las imágenes del tórax se deben evaluar explorando las regiones pulmonares en busca de hallazgos específicos y relacionando estos hallazgos con los grupos diagnósticos conocidos. Deben analizarse varias características radiológicas fundamentales, con valoración de las causas conocidas de estos cambios.

Neumopatía difusa

Neumopatía difusa es un término general que engloba varios patrones radiológicos parenquimatosos anormales. Aunque los radiólogos han intentado separar las neumopatías alveolares de las intersticiales desde el punto de vista radiológico, ya no se recomienda esta diferenciación porque la correlación entre la localización radiográfica en un compartimento y los hallazgos histopatológicos reales es relativamente baja.[3] Por ejemplo, los patrones nodulares pueden estar causados por enfermedades intersticiales o alveolares. Por el contrario, las llamadas enfermedades alveolares pueden inducir una reacción intersticial. Las opacidades en vidrio esmerilado pueden deberse a una enfermedad alveolar o intersticial. Los broncogramas aéreos, el supuesto paradigma de la enfermedad del espacio aéreo, pueden identificarse en un pequeño porcentaje de pacientes con enfermedades pulmonares predominantemente intersticiales, como sarcoidosis, linfoma y calcinosis pulmonar.

Debido a estas limitaciones, un enfoque descriptivo gráfico que combine el análisis de las opacidades predominantes, la valoración de la expansión pulmonar y la distribución y la profusión de la enfermedad, permite el diagnóstico diferencial. Debe evitarse el término *infiltrado;* en su lugar, debe utilizarse el de *opacidades pulmonares;* estas se clasifican en grandes (es decir, > 1 cm de dimensión mayor) o pequeñas (es decir, < 1 cm de diámetro).

Opacidades grandes

Las opacidades grandes (tabla 84-1) se caracterizan en función de su distribución. Las opacidades homogéneas difusas son típicas de la lesión alveolar difusa (fig. 84-1), el edema pulmonar por aumento de permeabilidad (no cardiogénico), la neumonía viral difusa (v. fig. 84-1B) y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En la bronconeumonía multifocal (v. fig. 84-1C), la aspiración recurrente y las vasculitis se observan opacidades parcheadas multifocales (e-fig. 84-1). Las opacidades lobulares sin atelectasia se observan habitualmente en la neumonía lobular (fig. 84-2; e-figs. 84-2 y 84-3). Las opacidades lobulares con atelectasia se deben con frecuencia a obstrucción de un bronquio lobular por cuerpos extraños, tumores o tapones de moco. Las opacidades perihiliares se observan en el edema pulmonar hidrostático debido a insuficiencia cardíaca izquierda (fig. 84-3A y B; e-fig. 84-4), insuficiencia renal o sobrecarga de volumen, y en la hemorragia pulmonar.

TABLA 84-1 CLASIFICACIÓN DE LAS OPACIDADES PULMONARES GRANDES

Homogéneas difusas
Parcheadas multifocales
Lobulares sin atelectasia
Lobulares con atelectasia
Perihiliares
Periféricas

TABLA 84-2 PATRONES DE OPACIDADES PULMONARES PEQUEÑAS

Micronodulares
Acinares
Lineales
Reticulares
Bronquiales
Arteriales
Destructivas

Opacidades pequeñas

Al contrario que las opacidades pulmonares de gran tamaño, las opacidades pequeñas en la enfermedad pulmonar difusa corresponden a varios patrones radiológicos. Es útil diferenciar los patrones nodulillares, lineales, reticulares y combinados (tabla 84-2).[4]

Patrones nodulares

Las opacidades micronodulillares, formadas por nódulos de hasta 1 mm de diámetro, pueden deberse a granulomatosis por talco en adictos a drogas por vía intravenosa (cap. 34), microlitiasis alveolar, algunos casos de silicosis, talcosis, neumoconiosis del minero de carbón (cap. 93) y neumopatías inducidas por berilio (cap. 93), así como algunos casos de sarcoidosis (cap. 95) y hemosiderosis. El patrón nodular está formado por nódulos de hasta 1 cm de diámetro. Las causas frecuentes son infecciones y granulomas inflamatorios, como tuberculosis miliar (cap. 324), sarcoidosis (cap. 95), micosis, neumonía por insensibilidad e histiocitosis de células de Langerhans (cap. 92).

Patrones lineales

Los patrones lineales, también llamados líneas de Kerley, corresponden principalmente al engrosamiento de los tabiques interlobulillares. Las líneas A de Kerley, que irradian de 2 a 4 cm desde el hilio hacia la periferia pulmonar, especialmente hacia los lóbulos superiores (fig. 84-4), reflejan el engrosamiento del compartimento intersticial axial y pueden deberse a insuficiencia ventricular izquierda o a reacciones alérgicas. Las líneas B de Kerley, que se deben a engrosamiento del compartimento intersticial subpleural, miden habitualmente cerca de 1 cm de longitud y 1 mm de grosor y, por lo general, se encuentran en la periferia de los lóbulos inferiores, en contacto con la pleura. Las líneas B son características de la insuficiencia ventricular izquierda subaguda y crónica (cap. 58), la valvulopatía mitral (cap. 75), la carcinomatosis linfangítica, la neumonía viral y la fibrosis pulmonar (cap. 92). Las líneas C de Kerley, que se diagnostican con poca frecuencia, se deben al engrosamiento del intersticio parenquimatoso pulmonar y forman un patrón reticular en las radiografías de tórax.

Patrones reticulares

Los patrones reticulares son opacidades pequeñas poligonales, irregulares o curvilíneas en las radiografías de tórax (fig. 84-5). El diagnóstico diferencial varía en función de la cronología del cambio anatomopatológico. La aparición súbita de un patrón reticular puede producirse en el edema pulmonar intersticial (p. ej., por insuficiencia cardíaca izquierda), la neumonitis atípica (p. ej., neumonía viral o por micoplasma), los cambios exudativos precoces en un trastorno del tejido conectivo (p. ej., lupus eritematoso sistémico; cap. 266) y las reacciones alérgicas agudas (p. ej., reacciones transfusionales [cap. 177] y reacciones a picaduras por himenópteros). Los

booksmedicos.org

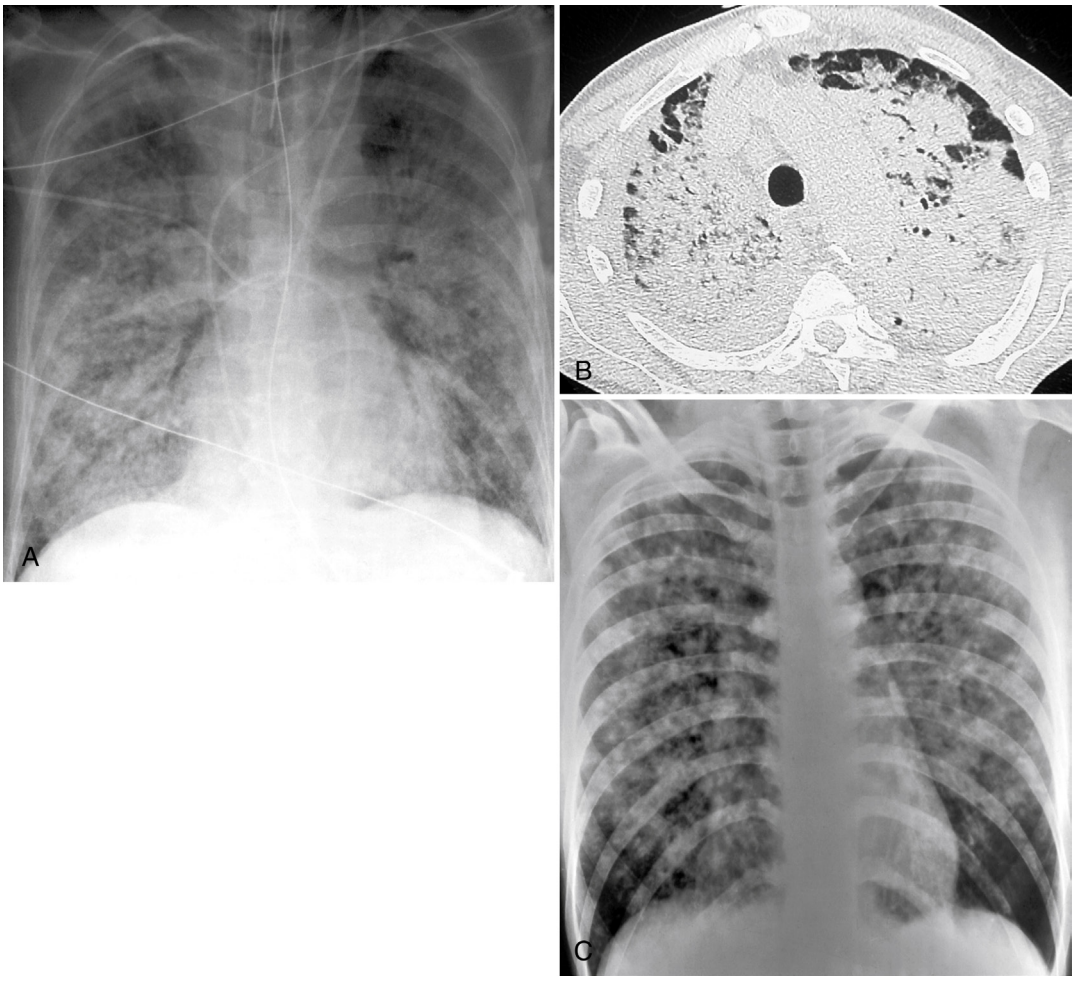

FIGURA 84-1. Lesión alveolar difusa. A. La radiografía de tórax muestra opacificación homogénea y difusa de ambos pulmones con broncogramas aéreos visibles claramente. **B.** La tomografía computarizada muestra una consolidación difusa con broncogramas aéreos que se extienden a la periferia de ambos pulmones en un paciente con neumonía adquirida en la comunidad. **C.** Paciente con neumonía varicelosa aguda. La radiografía de tórax muestra múltiples nódulos acinares con tendencia a la confluencia, lo que da una opacificación parenquimatosa parcheada multifocal.

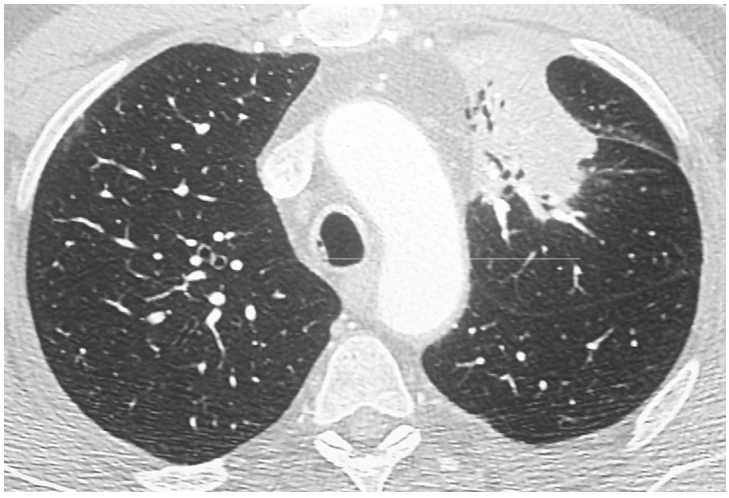

FIGURA 84-2. Neumonía bacteriana del lóbulo superior izquierdo. La tomografía computarizada muestra una consolidación segmentaria del segmento anterior del lóbulo superior izquierdo con broncogramas aéreos.

procesos crónicos frecuentes que producen un patrón reticular son neumonías intersticiales idiopáticas (cap. 92), enfermedades del tejido conectivo (especialmente esclerodermia y pulmón reumatoideo), asbestosis (cap. 93), fibrosis por radiación (cap. 92), neumonía por hipersensibilidad en fase terminal (caps. 92 y 93), reacciones a fármacos, diseminación linfangítica del cáncer, infección granulomatosa terminal, forma broncovascular del linfoma, manifestación broncovascular del sarcoma de Kaposi y sarcoidosis.

Panalización

La panalización, que indica neumopatía intersticial terminal (cap. 92), se debe a la reestructuración de la anatomía pulmonar acompañada de bronquioloectasias. El panal de abeja (fig. 84-6) forma una multicapa de pequeños espacios subpleurales de entre 3 y 10 mm de diámetro. Puede diferenciarse del enfisema paraseptal por sus paredes más gruesas y por sus múltiples capas.

Patrón alveolar

El patrón alveolar (cap. 91), o del espacio aéreo, se caracteriza por nódulos acinares de 0,6 a 1 cm de diámetro. Estos nódulos abarcan más de un ácino, en el sentido anatómico estricto, con el tejido pulmonar peribronquiolar que lo rodea. Otros patrones son opacidades en vidrio esmerilado (reflejo del llenado alveolar incompleto), opacidades grandes confluyentes, consolidación que afecta a lóbulos o segmentos completos, opacificación con distribución broncocéntrica y alveolograma aéreo. Estas características radiológicas son útiles para situar una enfermedad en una categoría radiológica específica, pero el patrón radiológico llamado alveolar no se corresponde directamente con la ocupación alveolar histológica porque en la mayoría de los casos el compartimento intersticial está afectado también. Una descripción más precisa es la opacificación o consolidación parenquimatosa, más que alveolar.

Patrones bronquiales

Los patrones bronquiales, con las bronquiectasias difusas como su mejor representación (cap. 90), se observan en las radiografías convencionales como zonas radiotransparentes y opacas lineales, tubulares o quísticas que siguen el trayecto esperable de los bronquios, los denominados raíles de tranvía, porque recuerdan a los mismos. La impactación mucosa, como la que se produce en pacientes con asma, aspergilosis broncopulmonar alérgica o bronquitis plástica, produce opacidades descritas como pasta de dientes, racimos de uvas o dedos de guante. El patrón de «pulmón sucio» observado en fumadores con bronquitis crónica (cap. 88) se debe a engrosamiento de las paredes bronquiales, fibrosis peribronquial, bronquiolitis respiratoria e hipertensión arterial pulmonar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

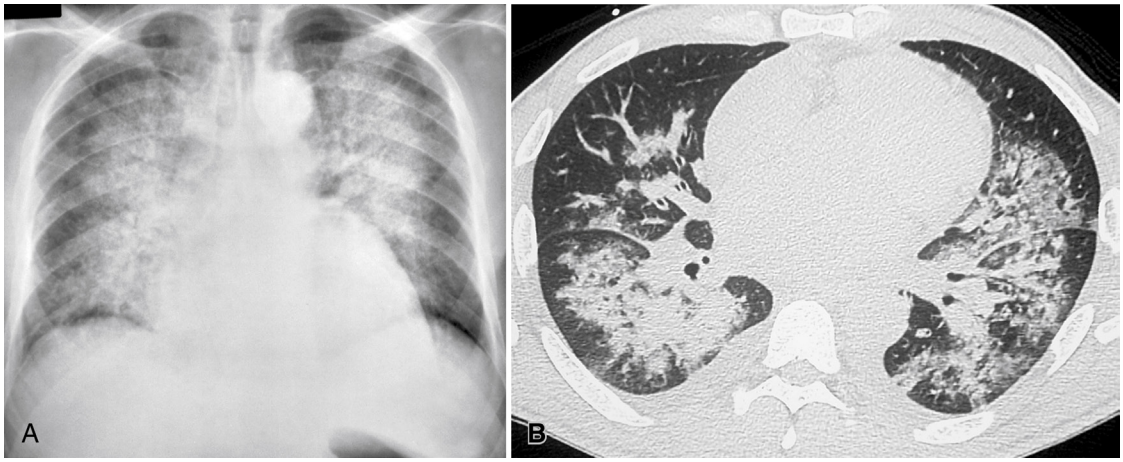

FIGURA 84-3. Edema pulmonar. A. La radiografía torácica frontal muestra la clásica distribución en «alas de murciélago» del edema pulmonar hidrostático. **B.** En la tomografía computarizada se observan consolidaciones perihiliares bilaterales y un pequeño derrame pleural derecho en un paciente con edema pulmonar.

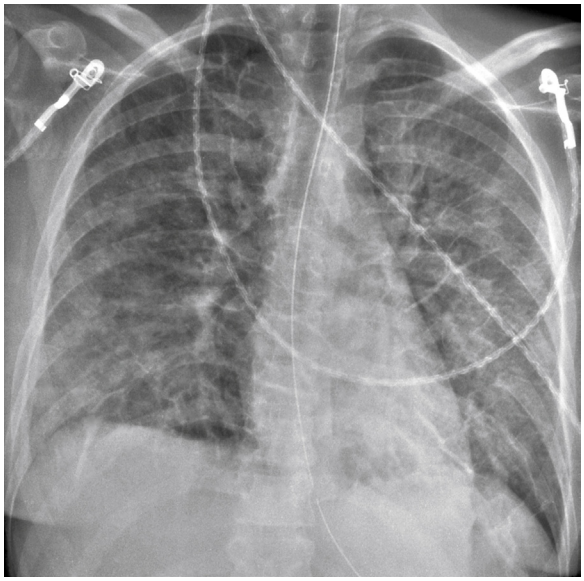

FIGURA 84-4. Paciente con reacción transfusional conocida. La radiografía de tórax muestra opacificación en vidrio esmerilado de ambos pulmones, con líneas A de Kerley bilaterales, que se manifiestan como estructuras lineales largas que se extienden desde las regiones hiliares hasta la periferia pulmonar.



FIGURA 84-5. Neumopatía reticular difusa. Radiografía de tórax de un paciente de 94 años de edad con opacidades reticulares difusas por fibrosis pulmonar idiopática con panalización y bronquiectasias por tracción. Los volúmenes pulmonares habitualmente están reducidos por disminución de la distensibilidad pulmonar.



FIGURA 84-6. Patrón en panal de abejas en un paciente con fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial habitual. La tomografía computarizada muestra múltiples opacidades reticulares en ambas bases, con patrón en panal de abejas y bronquiectasias de tracción.

Patrones vasculares

Los patrones arteriales reflejan cambios de la perfusión pulmonar. El término *cauda-lización* refleja el patrón normal de flujo sanguíneo en una persona en bipedestación, en la que los vasos pulmonares basales son dos o tres veces más anchos que los del lóbulo superior. La *cefalización,* en la que la relación de los diámetros de los vasos está invertida, se observa con frecuencia en las personas en decúbito, en las que puede considerarse normal; sin embargo, cuando está presente en bipedestación indica insuficiencia ventricular izquierda, valvulopatía mitral o enfisema basal (fig. 84-7). El igualamiento, o equilibrio del flujo, con vasos evidentes en las zonas pulmonares superiores e inferiores, se encuentra en la circulación hipercinética de la anemia, la obesidad, el embarazo, el hipertiroidismo y los cortocircuitos de izquierda a derecha. El igualamiento o flujo equilibrado con oligohemia puede observarse en la hipovolemia, el enfisema difuso y los cortocircuitos de derecha a izquierda. La centralización refleja la dilatación de los vasos pulmonares centrales, con circulación periférica acompañante normal o disminuida. Se observa habitualmente en la hipertensión arterial pulmonar (fig. 84-8). La lateralización del flujo, que favorece un pulmón respecto al otro, también llamada *perfusión asimétrica,* se ve en el enfisema unilateral, la bronquiolitis obliterativa unilateral (síndrome de Swyer-James-McLeod) y la obstrucción unilateral de la arteria pulmonar. Se puede observar una dilatación local de los vasos pulmonares junto a las regiones pulmonares oligohémicas afectadas en el enfisema parcheado, las embolias pulmonares múltiples, las malformaciones arteriovenosas y la bronquiolitis obliterante no uniforme. Este patrón produce una atenuación en forma de mosaico en la TC de alta resolución. En el enfisema se observa de forma característica una oligohemia focal con deficiencia vascular. El enfisema centrolobulillar, el enfisema paraseptal y la neumopatía ampollar muestran predilección

booksmedicos.org



FIGURA 84-7. Paciente con insuficiencia ventricular izquierda. La radiografía posteroanterior de tórax muestra cefalización del flujo sanguíneo pulmonar.



FIGURA 84-9. Paciente con enfisema grave. La radiografía de tórax muestra hiperdistensión de ambos pulmones con cambios ampollares en la base pulmonar derecha y desviación del mediastino hacia la izquierda.



FIGURA 84-8. Paciente con hipertensión arterial pulmonar primaria. La radiografía posteroanterior de tórax muestra centralización del flujo con aneurismas de las arterias pulmonares y oligohemia pulmonar periférica.

TABLA 84-3 ENFERMEDADES ASOCIADAS A DIVERSOS VOLÚMENES PULMONARES EN PACIENTES CON UN PATRÓN DE NEUMOPATÍA DIFUSA SUBYACENTE

VOLÚMENES PULMONARES GRANDES
Enfisema
Asma crónica
Bronquiolitis obliterativa difusa
Atletas muy entrenados
Linfangioleiomiomatosis
VOLÚMENES PULMONARES PEQUEÑOS
Fibrosis pulmonar terminal
Parálisis diafragmática bilateral
Ascitis masiva
VOLÚMENES PULMONARES NORMALES
Sarcoidosis
Histiocitosis de células de Langerhans
Neurofibromatosis
Enfisema con fibrosis pulmonar

TABLA 84-4 ENFERMEDADES ASOCIADAS A PATRONES DE DISTRIBUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

ENFERMEDAD EN LOS CAMPOS PULMONARES SUPERIORES
Neumopatía ampollar
Enfisema centrolobulillar y paraseptal
Tuberculosis
Micosis
Sarcoidosis
Neumoconiosis
Histiocitosis de células de Langerhans
Fibrosis quística
Neumonía por hipersensibilidad en fase terminal
Espondilitis anquilosante
Neumonía por radiación
ENFERMEDAD PULMONAR BASAL
Enfisema panlobulillar
Bronquiectasias
Aspiración
Reacciones medicamentosas
Fibrosis pulmonar intersticial, neumonía intersticial inespecífica, neumonía intersticial descamativa, neumonía en organización criptógena, también llamada bronquiolitis obliterativa con neumonía en organización
Asbestosis
Esclerodermia

por las regiones pulmonares superiores, mientras que el enfisema panlobulillar induce oligohemia basal con deficiencia vascular.

Volumen pulmonar

Las radiografías convencionales y las TC se realizan durante una pausa de apnea en inspiración profunda y capacidad pulmonar total. Los volúmenes pulmonares bajos se deducen por la posición elevada del diafragma y por el agrupamiento de las estructuras vasculares basales (tabla 84-3). En los pacientes con enfisema difuso (fig. 84-9) (cap. 88), asma crónica (cap. 87) y bronquiolitis difusa obliterante, y en atletas muy entrenados, con frecuencia se encuentran volúmenes pulmonares mayores que los esperables. Con algunas raras excepciones, las neumopatías infiltrantes difusas crónicas (cap. 92) producen pérdida de volumen.

Distribución anatómica

La distribución anatómica de la enfermedad puede facilitar mucho el proceso diagnóstico (tabla 84-4 y fig. 84-10). La enfermedad de los campos pulmonares superiores predomina en la tuberculosis, las micosis, la sarcoidosis, las neumoconiosis (excepto la asbestosis), la histiocitosis de células de Langerhans, la espondilitis anquilosante,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

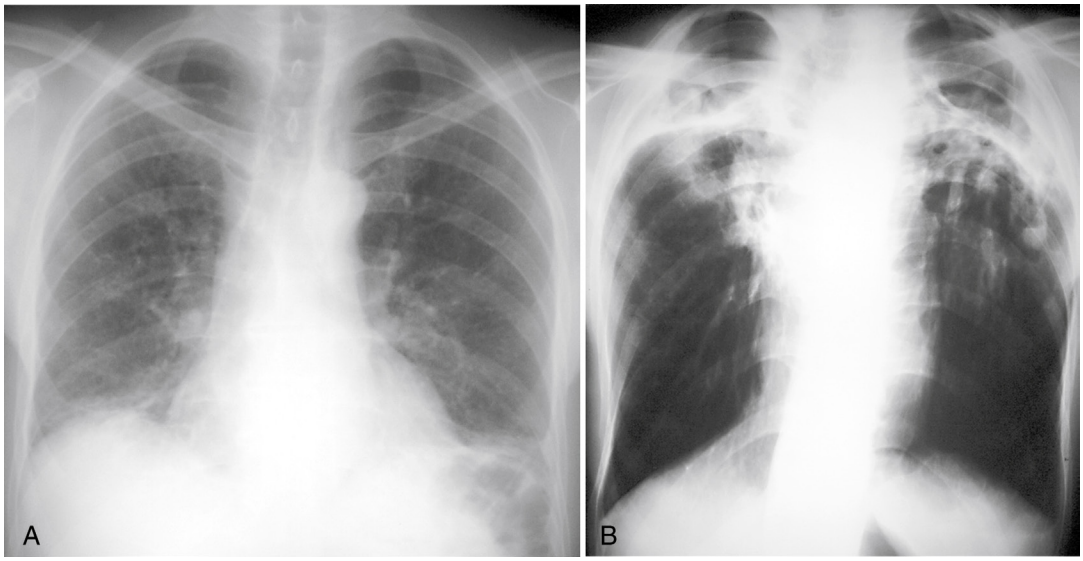

FIGURA 84-10. A. Enfermedad pulmonar basal. Radiografía de tórax de un paciente de 48 años de edad con esclerodermia conocida. Se observan opacidades reticulares finas bibasales y bandas parenquimatosas en ambos lóbulos inferiores. **B. Enfermedad pulmonar apical.** Radiografía de tórax de un paciente de 42 años de edad con espondilitis anquilosante. Se observa grave distorsión de la arquitectura con atelectasia por cicatrización en ambos lóbulos superiores, retracción cefálica de ambas arterias pulmonares y ampollas bilaterales que contienen micetomas.

la fibrosis quística, la neumonía quística por *P. jirovecii*, la neumonía por radiación y la neumonía por hipersensibilidad en fase terminal. La enfermedad pulmonar basal se encuentra predominantemente en las bronquiectasias, la aspiración, la neumonía intersticial descamativa, la neumonía intersticial inespecífica, la neumonía intersticial habitual, las reacciones medicamentosas, la asbestosis, la esclerodermia y la artritis reumatoide. La enfermedad pulmonar periférica puede verse en la neumonía eosinofílica, la neumonía organizada criptógena, la neumonía intersticial habitual, el carcinoma de células bronquioloalveolares, el adenocarcinoma *in situ* o el mínimamente invasivo (cap. 191), y, en ocasiones, en pacientes con sarcoidosis alveolar (tabla 84-5). De todas formas, cualquier proceso pulmonar difuso finalmente progresará hasta afectar a ambos pulmones sin importar los límites zonales.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos aumentados de tamaño que son visibles en la TC de tórax y, cuando son de mayor tamaño, en las radiografías, pueden proporcionar información diagnóstica (tabla 84-6). Las siguientes enfermedades pueden estar asociadas a las neumopatías difusas con ganglios linfáticos aumentados de tamaño de forma concomitante: sarcoidosis (cap. 95), linfoma, micosis, tuberculosis (cap. 324), neumoconiosis (cap. 93) (especialmente la silicosis y la enfermedad pulmonar asociada al berilio), cáncer de pulmón y neoplasias malignas metastásicas distintas al cáncer de pulmón.

Nódulos pulmonares

Los nódulos pulmonares solitarios se estudian en el capítulo 191. La mayoría de los pacientes con nódulos pulmonares múltiples de más de 1 cm de diámetro tienen enfermedad metastásica por cáncer primario de pulmón o de otros órganos (fig. 84-11). Estas lesiones tienen predilección por las regiones pulmonares subpleurales, incluyendo el pulmón que subtiende las fisuras interlobulares. En pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el sarcoma de Kaposi y el linfoma pueden inducir la formación de dichos nódulos. Los procesos infecciosos que producen nódulos múltiples son abscesos múltiples por aspiración recurrente (cap. 94) o embolia séptica (cap. 76), granulomas micobacterianos tuberculosos y no tuberculosos (caps. 324 y 325), micosis (como histoplasmosis [cap. 332], coccidioidomicosis [cap. 333] y criptococosis [cap. 336]), e infección por duelas, como *Paragonimus westermani* (cap. 356). Las enfermedades inflamatorias no infecciosas que pueden producir nódulos pulmonares múltiples son granulomatosis con angitis (anteriormente llamada granulomatosis de Wegener, cap. 270), nódulos reumatoideos (cap. 264), sarcoidosis (cap. 95) y amiloidosis (cap. 188).

Enfermedad pleural

Las alteraciones del espacio pleural (cap. 99) pueden observarse eficazmente mediante métodos radiológicos convencionales complementados con TC. El volumen de los derrames pleurales (v. figs. 99-3 y 99-4) puede estimarse de forma fiable en una radiografía torácica frontal en bipedestación estándar: 75 ml oscurecen el surco costofrénico posterior, 150 ml oscurecen el surco costofrénico lateral, 200 ml producen un ribete de 1 cm de grosor en las radiografías en decúbito lateral, 500 ml oscurecen el diafragma y son visibles en las radiografías en decúbito supino y derrames de



FIGURA 84-11. Opacidades pulmonares multifocales. Radiografía de tórax de un paciente de 70 años de edad con un carcinoma conocido de la glándula tiroides que produce ensanchamiento del mediastino superior y desplaza la tráquea cervical hacia la derecha. Hay nódulos pulmonares grandes y pequeños, y masas pulmonares a ambos lados por tumor metastásico.

TABLA 84-5 TRASTORNOS QUE AFECTAN A LA PERIFERIA PULMONAR

Neumonía eosinofílica crónica
Neumonía organizada criptógena
Fibrosis intersticial idiopática (neumonía intersticial habitual)
Carcinoma bronquioloalveolar (poco frecuente)
Sarcoidosis seudoalveolar (poco frecuente)

TABLA 84-6 ENFERMEDADES ASOCIADAS A AUMENTO DE TAMAÑO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS HILIARES Y MEDIASTÍNICOS

Sarcoidosis
Linfoma
Micosis
Tuberculosis
Cáncer metastásico
Silicosis, neumoconiosis de los trabajadores con carbón, pulmón de berilio

booksmedicos.org

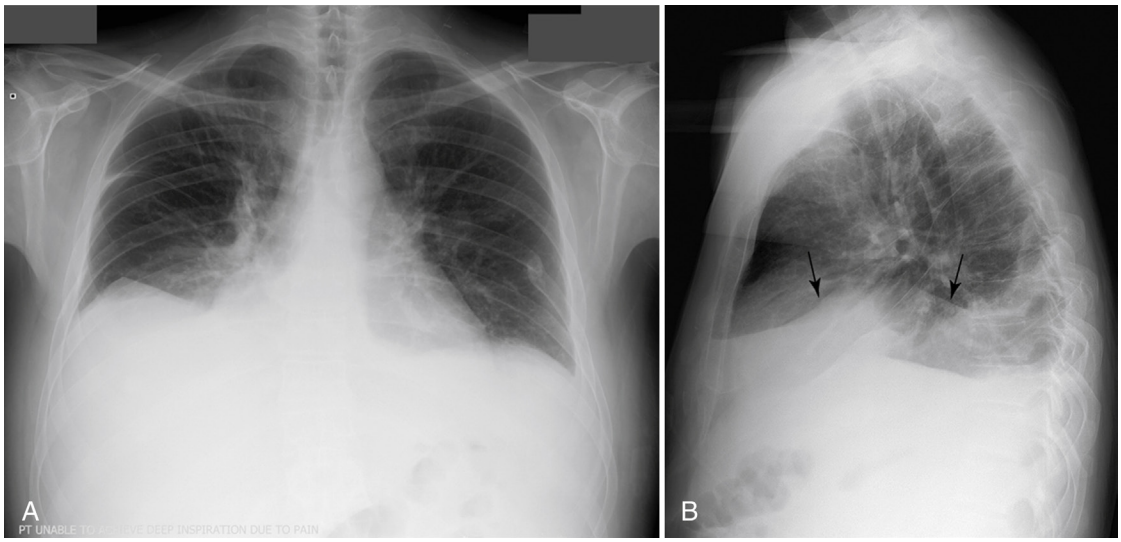

FIGURA 84-12. Derrames pleurales subpulmonares bilaterales. Radiografías torácicas frontal (A) y lateral (B). Ambas bases pulmonares están elevadas, y se observa una lateralización de la curvatura de las bases que simula un ascenso del diafragma. En la proyección lateral, la configuración de la unión entre el derrame y el pulmón ventilado recuerda la forma del peñón de Gibraltar *(flechas)*.

1.000 ml alcanzan el nivel de la parte anterior de la cuarta costilla en las radiografías de tórax en bipedestación. Un derrame de 200 ml o más se puede analizar mediante toracocentesis. La menor cantidad visible en una radiografía en decúbito lateral es de 10 ml. Con atención se puede detectar hasta un derrame de 175 ml en las radiografías en decúbito supino. Los derrames pleurales libres producen un velo de opacidad o un efecto de filtro superpuesto al pulmón aireado; los vasos pulmonares se ven claramente a través de la opacidad añadida generada por el derrame y no hay broncogramas aéreos.

Derrames pleurales subpulmonares y tabicados

Los derrames pleurales subpulmonares elevan la base pulmonar, lo cual simula una elevación del diafragma. El punto más elevado de la curvatura del seudodiafragma se desplaza lateralmente con un descenso lateral brusco, que se conoce como signo del peñón de Gibraltar; también puede verse en la proyección lateral (fig. 84-12). Los derrames pleurales grandes pueden causar inversión diafragmática. La separación entre la base pulmonar y el contenido aéreo del estómago indica la existencia de un derrame subpulmonar, especialmente cuando la burbuja aérea del estómago está desplazada inferomedialmente.

Los derrames pleurales loculados sugieren la presencia de adherencias pleurales o indican la existencia de una anomalía subyacente del parénquima pulmonar con un descenso focal de la presión plural adyacente. Esos acúmulos encapsulados forman ángulos obtusos en sus puntos de unión con la pared torácica, bordes estrechados que son incompletos hacia la pared torácica y un contorno claramente delimitado con el pulmón adyacente (fig. 84-13).

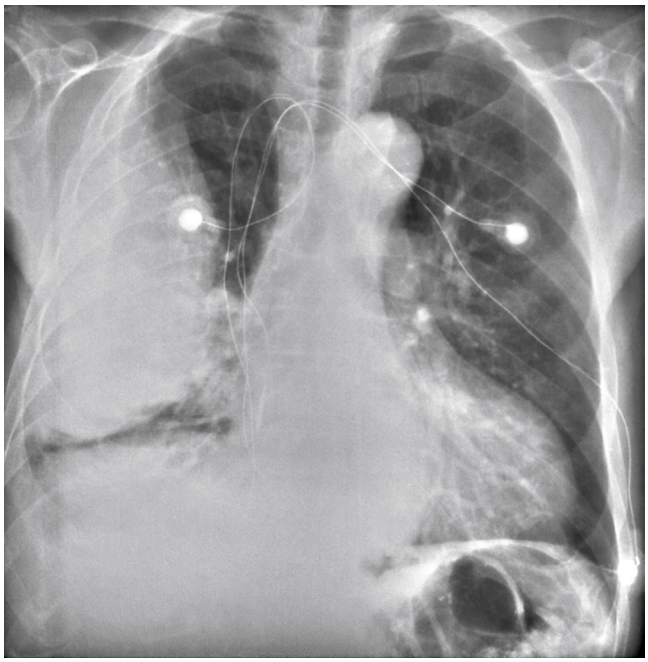

FIGURA 84-13. Derrame pleural derecho loculado. Radiografía torácica frontal. Se identifica una masa pleural periférica en el lado derecho con unos ángulos obtusos característicos en su unión con la pared torácica, con bordes estrechados y un contorno delimitado hacia el pulmón. Estos hallazgos permiten situar la masa en el compartimento pleural o extrapleural, y no en el parénquima pulmonar. Se comprobó que este derrame loculado era un empiema.

Placas pleurales

Las placas pleurales se deben a acumulación de fibras de colágeno hialinizadas en la pleura parietal (fig. 84-14); su presencia indica exposición al amianto (cap. 93). Las placas afectan de forma preferente a la pleura parietal adyacente a las costillas sexta a novena y al diafragma. Son menos pronunciadas en los espacios intercostales y respetan los surcos costofrénicos y los vértices. Se ven calcificaciones en el 20% de las radiografías de tórax y en el 50% de las TC de los pacientes con placas pleurales. Vistas de perfil, las placas pleurales producen áreas focales de aparente engrosamiento pleural. Por encima del diafragma aparecen como calcificaciones curvilíneas o festoneadas. Las placas pleurales vistas de frente pueden simular una enfermedad pulmonar. Se ha asimilado su apariencia a hojas de acebo, patrones de resplandor solar, patrones geográficos y, cuando están calcificadas, al de una vela que gotea cera, unos bordes enrollados o estructuras punteadas o irregulares. Las infrecuentes placas de la pleura visceral que se producen en las cisuras interlobulares pueden simular nódulos pulmonares.

Engrosamiento pleural difuso

El engrosamiento pleural difuso es una respuesta observada tras la exposición a cualquiera de los diferentes estímulos como infección, inflamación, traumatismo, tumor, tromboembolia, radiación y asbestosis. La afectación grave causa la formación de una corteza pleural generalizada con bordes lisos, habitualmente menor de 2 cm de grosor. En la radiografía, el engrosamiento pleural difuso se caracteriza por una opacidad pleural lisa y no interrumpida que ocupa al menos un cuarto de la circunferencia de la pared torácica, oblitera los surcos costofrénicos y afecta también a los vértices. Un criterio de TC del engrosamiento pleural difuso es un grosor de al menos 3 mm.

Neoplasias malignas

Los tumores pleurales malignos son más frecuentes que los benignos, y la enfermedad metastásica es más frecuente que el mesotelioma pleural primario. Los tumores primarios se originan en las membranas pleurales. La invasión pleural por el cáncer de pulmón, las placas subpleurales en el linfoma, la diseminación hematógena a la pleura y la siembra pleural directa son otros mecanismos de afectación pleural por los tumores. Los tumores pleurales benignos son lipomas, tumores fibrosos y tumores neurógenos. Los lipomas son los más frecuentes; su diagnóstico se facilita mediante TC. Los tumores fibrosos de la pleura se originan en las células mesenquimatosas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 84-14. Paciente con exposición ocupacional previa conocida a amianto. La radiografía de tórax muestra placas calcificadas bilaterales extensas vistas de frente, de perfil y a lo largo del contorno diafragmático.

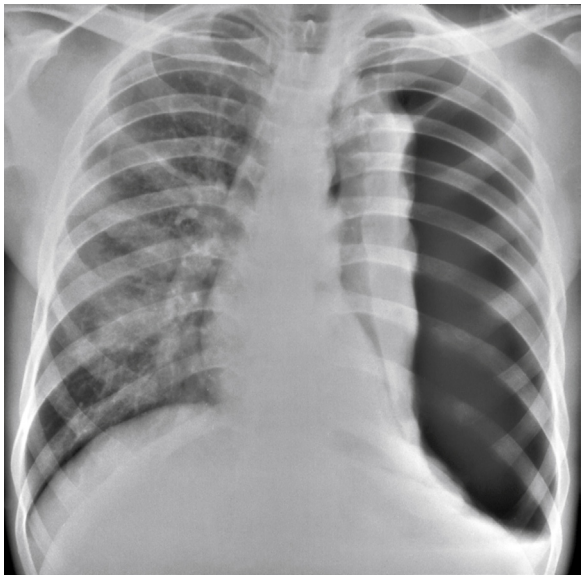

FIGURA 84-15. Pacientes con hidroneumotórax espontáneo a tensión. La radiografía de tórax muestra atelectasia completa del pulmón izquierdo con un gran neumotórax y un nivel hidroaéreo basal izquierdo. El paciente tenía tuberculosis primaria.

pluripotentes de la pleura visceral o, con menos frecuencia, de la pleura parietal. Pueden inducir síndromes paraneoplásicos, como osteoartropatía hipertrófica (cap. 179) e hipoglucemia, y solo raramente invaden o metastatizan. En casi la mitad de estos pacientes el tumor puede estar pediculado y desplazarse según cambia la posición del paciente.

Neumotórax

Neumotórax significa presencia de gas en el espacio pleural (cap. 99). La característica radiológica más importante en la radiografía de un neumotórax es una línea o borde de pleura visceral que es convexa o recta en relación con la pared torácica y produce una separación transparente de la pleura visceral y parietal (fig. 84-15). En la mayoría de los casos no se ven estructuras vasculares más allá de la pleura visceral. En las radiografías de tórax en bipedestación el gas se encuentra principalmente en el espacio pleural apicolateral. Las radiografías de tórax en espiración no son necesarias para la detección de neumotórax pequeños porque todos los neumotórax son visibles en inspiración profunda. En las radiografías de tórax en decúbito supino el aire pleural se acumula principalmente en la zona subpulmonar, lo que hace que perfile el seno costofrénico y forme el signo del surco profundo. Un neumotórax a tensión produce un importante desplazamiento del mediastino hacia el lado contralateral y aplanamiento o inversión del hemidiafragma ipsolateral. En pacientes en decúbito supino con hidroneumotórax puede apreciarse un velo opaco con un gradiente de atenuación decreciente hacia el vértice del hemitórax afectado.

TABLA 84-7 CLASIFICACIÓN DE LOS COMPARTIMENTOS MEDIASTÍNICOS

MEDIASTINO ANTERIOR
Retroesternal
MEDIASTINO MEDIO: COMPARTIMENTO VISCERAL
Espacio subcarínico Región paratraqueal Espacio retrotraqueales Ventana aortopulmonar Espacio retrotraqueales
MEDIASTINO POSTERIOR
Región paravertebral

ESTUDIO RADIOLÓGICO DEL MEDIASTINO

El mediastino comprende las estructuras torácicas de la línea media que están delimitadas por la pleura mediastínica, el diafragma, el esternón, la columna vertebral y el desfiladero torácico superior. El mediastino se divide habitualmente en compartimentos anterior, medio visceral y posterior paravertebral (tabla 84-7). Cada compartimento puede estar afectado por enfermedades específicas.

Técnicas radiológicas

En las radiografías de tórax bien penetradas debe verse la línea de unión anterior, la línea de unión posterosuperior, la línea acigoesofágica, la línea pleuroesofágica, la línea paratraqueal y las líneas paraaórtica y paravertebrales (e-fig. 84-5). En primer lugar se deben detectar y localizar las masas mediastínicas. Los ángulos obtusos de su separación de la pleura mediastínica, el borde incompleto hacia el mediastino, el contorno marcado con el pulmón y la extensión a ambos hemotórax indican el origen mediastínico de dichas lesiones.

La TC facilita la localización de una masa en un compartimento mediastínico específico. Cuando se sabe si la masa es predominantemente grasa, quística o de tejidos blandos, o si está calcificada, se puede limitar el diagnóstico diferencial. La RM del mediastino es útil para el diagnóstico de la enfermedad vertebral y de los tumores neurógenos con extensión al conducto raquídeo. Es equivalente a la TC en el diagnóstico de los aneurismas y disecciones aórticas (cap. 78).

Compartimentos mediastínicos

El mediastino anterior en realidad es un espacio virtual que puede contener el timo sustituido por tejido graso y pequeños ganglios linfáticos normales. Las lesiones ocupantes de espacio en este compartimento son habitualmente timomas, linfomas, teratomas y otros tumores de células germinales, bocios subesternales, lipomas y otros tumores del tejido conectivo, así como hemangiomas y linfangiomas (fig. 84-16A).

El mediastino medio se subdivide en el espacio subcarínico, la región paratraqueal, la región retrotraqueal, la región de la ventana aortopulmonar y el espacio retrocardíaco. Las lesiones características son los ganglios linfáticos aumentados de tamaño y las malformaciones broncopulmonares del intestino anterior (fig. 84-16B).

En la región retrotraqueal pueden encontrarse arterias subclavias derechas aberrantes, bocios descendentes posteriores, tumores esofágicos, divertículos, y quistes del conducto torácico. En la ventana aortopulmonar, ganglios linfáticos aumentados de tamaño, los divertículos del conducto arterial, las malformaciones broncopulmonares del intestino anterior y los aneurismas de la aorta o de la arteria pulmonar pueden ser lesiones ocupantes de espacio específicas del compartimento.

Se considera que la región paravertebral pertenece radiológicamente al mediastino posterior. Las masas más importantes en este espacio son los tumores neurógenos que se originan en la cadena simpática o en las raíces nerviosas segmentarias (fig. 84-16C). La hematopoyesis extramedular en pacientes con anemia grave puede causar masas paravertebrales formadas por médula ósea hipertrofiada que protruye desde las costillas o los cuerpos vertebrales. En el espacio paravertebral pueden observarse de forma ocasional ganglios linfáticos aumentados de tamaño por linfoma o enfermedad metastásica. La enfermedad vertebral, como la espondilitis bacteriana o tuberculosa, los tumores y los hematomas postraumáticos, pueden ensanchar la región paravertebral y causar alteraciones de las siluetas.

booksmedicos.org

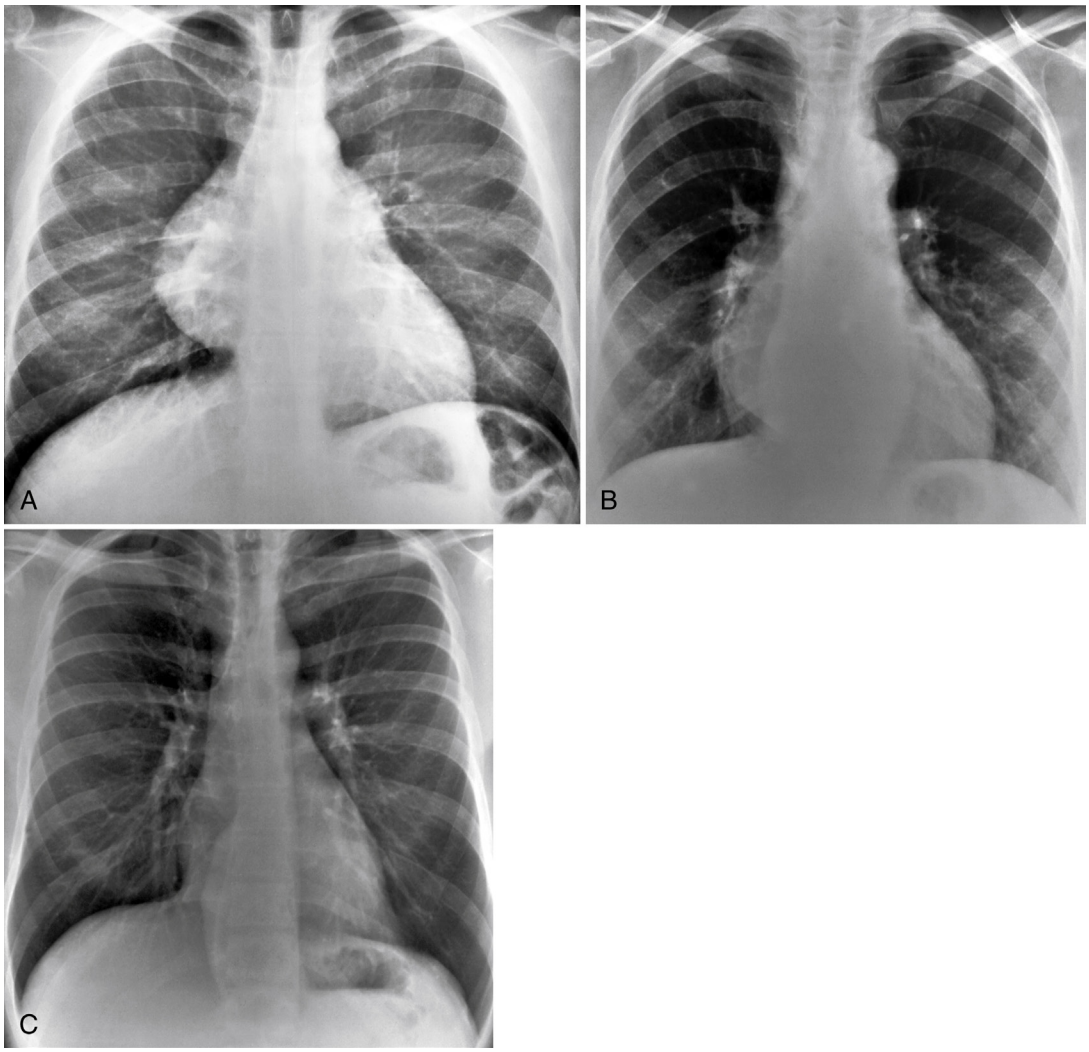

FIGURA 84-16. A. Paciente con teratoma mediastínico anterior. La radiografía de tórax muestra una alteración del contorno mediastínico por la proyección de la masa hacia el hemitórax derecho. Obsérvese el ángulo obtuso de la interfase formada por la pleura que recubre la masa y el mediastino. **B. Paciente con hiperplasia de ganglios linfáticos gigantes de Castleman.** La radiografía posteroanterior de tórax muestra una gran masa mediastínica media subcarínica que se proyecta lateral a la aurícula derecha. **C. Paciente con ganglioneuroma paravertebral.** La radiografía de tórax muestra una alteración del contorno paravertebral inferior derecho que ensancha la región paravertebral derecha y abarca la altura de tres vértebras torácicas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

85

FUNCIÓN RESPIRATORIA: MECANISMOS Y PRUEBAS

PAUL D. SCANLON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las pruebas de la función pulmonar vienen utilizándose como parte de la evaluación médica de los pacientes con problemas respiratorios desde que en 1846 Hutchinson demostró que la capacidad de ventilación pulmonar (el mayor volumen de aire que se puede espirar) representa un parámetro importante de la salud. Datos procedentes de estudios epidemiológicos demuestran que la función pulmonar es uno de los principales factores que permiten predecir la mortalidad por todo tipo de causas.[1]

Las medidas de la función pulmonar comprenden diferentes valoraciones de los mecanismos respiratorios, como el volumen de gas que contienen los pulmones en diversas circunstancias, los flujos inspiratorio y espiratorio a través de la capacidad de ventilación pulmonar, las presiones que pueden generar los esfuerzos inspiratorio y espiratorio, y la resistencia al flujo del aire, así como distintos cálculos del intercambio de gases. Algunas pruebas de la función pulmonar puede realizarlas el propio paciente, pero la mayoría de ellas se llevan a cabo en laboratorios de la función pulmonar. El análisis del lavado broncoalveolar, obtenido mediante broncoscopia, puede aportar también información muy importante sobre la patología pulmonar.

ESPIROMETRÍA

La espirometría es la prueba de la función pulmonar más sencilla, más utilizada y de mayor utilidad clínica (tabla 85-1).[2] Esta prueba permite medir la capacidad de ventilación pulmonar forzada (CVF), que representa la cantidad de aire que los pulmones pueden expeler a la fuerza en función del tiempo, comenzando con una inspiración máxima (denominada capacidad pulmonar total) y terminando cuando los pulmones se vacían hasta alcanzar su volumen mínimo (volumen residual). Durante la maniobra para determinar la CVF se obtienen numerosos parámetros secundarios, como el volumen espirado en un tiempo determinado, o volumen espiratorio máximo (VEM), que incluye un sufijo que indica el número de segundos durante los que se realiza esta medición (p. ej., VEM_1, VEM_2). El cociente VEM_1/CVF representa la proporción de la capacidad de ventilación pulmonar total que se puede expeler durante el primer segundo de un esfuerzo espiratorio máximo; un cociente VEM_1/CVF bajo es un indicador muy habitual de neumopatía obstructiva. Por otra parte, es posible medir el flujo espiratorio para cantidades específicas de capacidad de ventilación pulmonar espirada; es lo que se conoce como flujo espiratorio máximo (FEM), que va seguido de un número que representa el porcentaje de la CVF al que se ha medido el flujo (p. ej., FEM_{75}, FEM_{50}, FEM_{25}). También se puede medir el flujo espiratorio dentro de un intervalo de volumen determinado (p. ej., FEM_{25-75}). Para la espirometría se requiere un equipo relativamente sencillo, una preparación técnica bastante modesta y poco esfuerzo por parte del paciente. Los resultados son muy reproducibles en una misma sesión de prueba y a lo largo del tiempo entre diferentes sesiones de prueba, lo que permite realizar comparaciones significativas a lo largo del tiempo como parte de la evaluación clínica y representa, además, un recurso importante en los estudios experimentales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

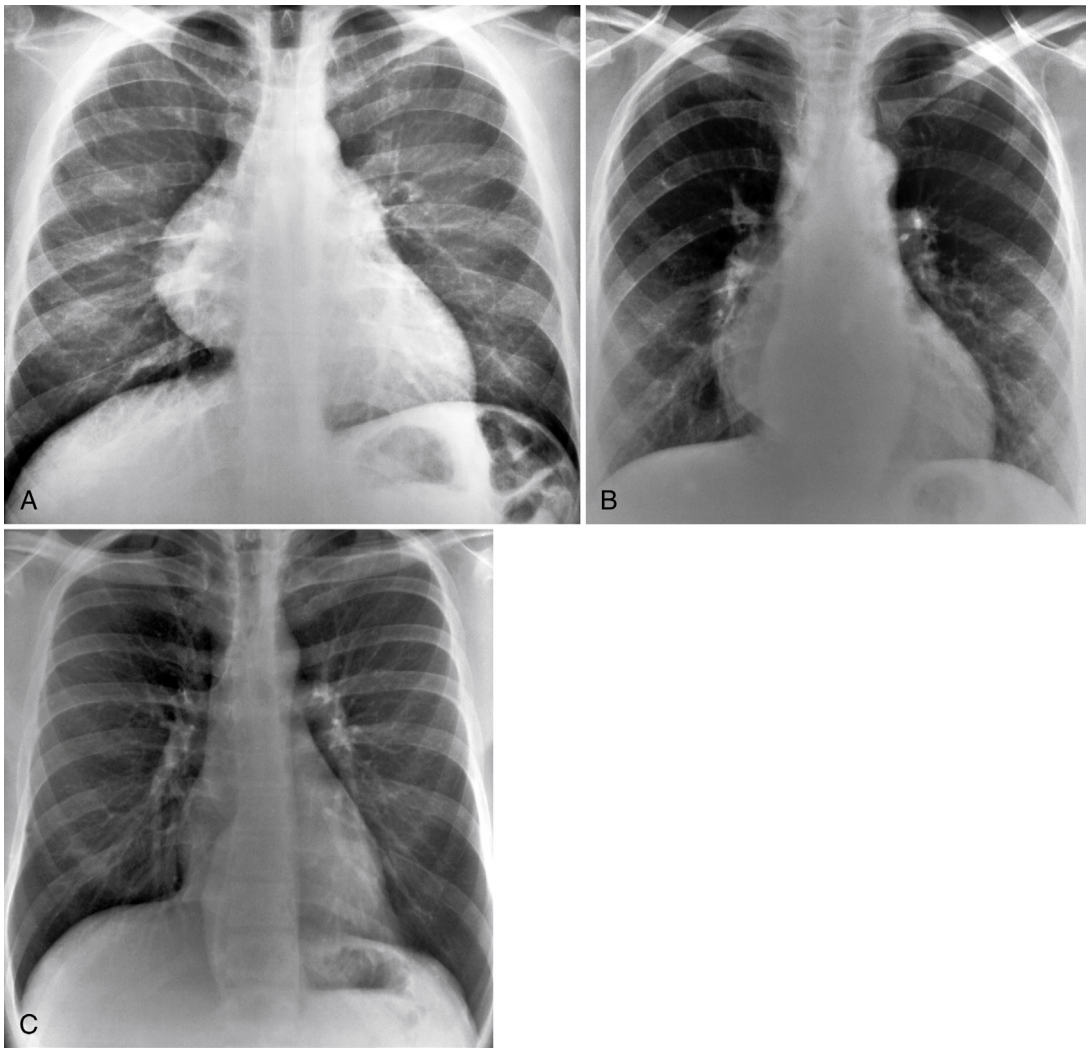

FIGURA 84-16. A. Paciente con teratoma mediastínico anterior. La radiografía de tórax muestra una alteración del contorno mediastínico por la proyección de la masa hacia el hemitórax derecho. Obsérvese el ángulo obtuso de la interfase formada por la pleura que recubre la masa y el mediastino. **B. Paciente con hiperplasia de ganglios linfáticos gigantes de Castleman.** La radiografía posteroanterior de tórax muestra una gran masa mediastínica media subcarínica que se proyecta lateral a la aurícula derecha. **C. Paciente con ganglioneuroma paravertebral.** La radiografía de tórax muestra una alteración del contorno paravertebral inferior derecho que ensancha la región paravertebral derecha y abarca la altura de tres vértebras torácicas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

85

FUNCIÓN RESPIRATORIA: MECANISMOS Y PRUEBAS

PAUL D. SCANLON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las pruebas de la función pulmonar vienen utilizándose como parte de la evaluación médica de los pacientes con problemas respiratorios desde que en 1846 Hutchinson demostró que la capacidad de ventilación pulmonar (el mayor volumen de aire que se puede espirar) representa un parámetro importante de la salud. Datos procedentes de estudios epidemiológicos demuestran que la función pulmonar es uno de los principales factores que permiten predecir la mortalidad por todo tipo de causas.[1]

Las medidas de la función pulmonar comprenden diferentes valoraciones de los mecanismos respiratorios, como el volumen de gas que contienen los pulmones en diversas circunstancias, los flujos inspiratorio y espiratorio a través de la capacidad de ventilación pulmonar, las presiones que pueden generar los esfuerzos inspiratorio y espiratorio, y la resistencia al flujo del aire, así como distintos cálculos del intercambio de gases. Algunas pruebas de la función pulmonar puede realizarlas el propio paciente, pero la mayoría de ellas se llevan a cabo en laboratorios de la función pulmonar. El análisis del lavado broncoalveolar, obtenido mediante broncoscopia, puede aportar también información muy importante sobre la patología pulmonar.

ESPIROMETRÍA

La espirometría es la prueba de la función pulmonar más sencilla, más utilizada y de mayor utilidad clínica (tabla 85-1).[2] Esta prueba permite medir la capacidad de ventilación pulmonar forzada (CVF), que representa la cantidad de aire que los pulmones pueden expeler a la fuerza en función del tiempo, comenzando con una inspiración máxima (denominada capacidad pulmonar total) y terminando cuando los pulmones se vacían hasta alcanzar su volumen mínimo (volumen residual). Durante la maniobra para determinar la CVF se obtienen numerosos parámetros secundarios, como el volumen espirado en un tiempo determinado, o volumen espiratorio máximo (VEM), que incluye un sufijo que indica el número de segundos durante los que se realiza esta medición (p. ej., VEM_1, VEM_2). El cociente VEM_1/CVF representa la proporción de la capacidad de ventilación pulmonar total que se puede expeler durante el primer segundo de un esfuerzo espiratorio máximo; un cociente VEM_1/CVF bajo es un indicador muy habitual de neumopatía obstructiva. Por otra parte, es posible medir el flujo espiratorio para cantidades específicas de capacidad de ventilación pulmonar espirada; es lo que se conoce como flujo espiratorio máximo (FEM), que va seguido de un número que representa el porcentaje de la CVF al que se ha medido el flujo (p. ej., FEM_{75}, FEM_{50}, FEM_{25}). También se puede medir el flujo espiratorio dentro de un intervalo de volumen determinado (p. ej., FEM_{25-75}). Para la espirometría se requiere un equipo relativamente sencillo, una preparación técnica bastante modesta y poco esfuerzo por parte del paciente. Los resultados son muy reproducibles en una misma sesión de prueba y a lo largo del tiempo entre diferentes sesiones de prueba, lo que permite realizar comparaciones significativas a lo largo del tiempo como parte de la evaluación clínica y representa, además, un recurso importante en los estudios experimentales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 85-1 PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

VOLUMEN PULMONAR	
CPT	Capacidad pulmonar total (volumen de gas en los pulmones al final de una inspiración máxima)
CRF	Capacidad residual funcional (volumen de gas en los pulmones en el punto de relajación, cuando la tracción elástica de los pulmones hacia dentro se equilibra con la tracción hacia fuera de la pared torácica y el diafragma)
VER	Volumen espiratorio de reserva (volumen de gas espirado entre la CRF y la espiración máxima)
VR	Volumen residual (CRF-VER, volumen de gas que queda en los pulmones después de una espiración máxima)
FLUJO ESPIRATORIO	
VEM_1	Volumen espiratorio máximo (en 1 s)
CVF	Capacidad de ventilación pulmonar forzada
$VEM_{1\%}$	Cociente VEM_1/CVF (expresado en forma de porcentaje)
CAPACIDAD DE DIFUSIÓN	
D_{LCO}	Capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono
GASES EN SANGRE ARTERIAL	
Pa_{O_2}	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial
Pa_{CO_2}	Presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial
pH	Logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones

Los datos obtenidos durante una espiración máxima pueden representarse en una curva de flujo-volumen (fig. 85-1A), que muestra el flujo espirado para un volumen determinado en función del volumen espirado. La curva de flujo-volumen, que tiene una forma característica para cualquier persona en un momento dado, se representa a menudo como una imagen gráfica. Puede reflejar una obstrucción de las vías respiratorias (fig. 85-1B, C), como se observa en el asma (cap. 87) y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 88), o una restricción pulmonar (fig. 85-1D, E), como la que se observa en muchas neumopatías intersticiales (cap. 92). Puede mostrar también anomalías menos corrientes, como una obstrucción extratorácica (fig. 85-1F) o intratorácica (fig. 85-1G) variable, una estenosis traqueal (fig. 85-1H) o una debilidad muscular muy marcada (cap. 86; fig. 85-1I). Una curva de flujo-volumen no muestra explícitamente el tiempo transcurrido, por lo que no se puede medir directamente el VEM_1 a no ser que se marquen las curvas con el punto de 1 s de espiración.

La CVF, el VEM_1, el cociente VEM_1/CVF y la forma de las curvas de flujo-volumen son mediciones de la función pulmonar muy reproducibles siempre que el individuo estudiado pueda realizar un esfuerzo espiratorio por encima de un determinado nivel, fácil de alcanzar, en un laboratorio de la función pulmonar dotado de un equipo de espirometría moderno y con personal adecuadamente preparado. Sin embargo, si no existe una garantía de calidad, las mediciones de la función pulmonar no resultan exactas ni reproducibles; unas pruebas de la función pulmonar deficientes proporcionan valores sesgadamente bajos, lo que produce una impresión incorrecta de enfermedad cuando puede que no exista ninguna patología. Una forma de comprobar los resultados de un paciente consiste en comparar diferentes esfuerzos y documentar que entre las dos mejores mediciones de la CVF y el VEM_1 hay una diferencia inferior a 150 ml, un requisito que puede cumplir la mayoría de las personas sin mucha dificultad. La persona encargada de interpretar la prueba debe indicar si no se ha realizado correctamente para evitar diagnósticos equivocados.

Se recomienda utilizar la espirometría para diagnosticar la obstrucción del flujo respiratorio en pacientes sintomáticos. No conviene recurrir a la misma como prueba para el cribado de personas asintomáticas que presumiblemente corren el riesgo de desarrollar alguna neumopatía, como las personas que fuman o han fumado anteriormente,[3] pero se puede incluir en programas genéricos para el control de la salud respiratoria en los lugares de trabajo en determinados entornos profesionales.[4] No se ha podido demostrar que un resultado anómalo en la espirometría permita aumentar las probabilidades de que esas personas de alto riesgo dejen de fumar, y un resultado normal en una espirometría de cribado puede interpretarse erróneamente como un indicador de que los fumadores pueden seguir fumando sin ningún riesgo.

La espirometría se utiliza a menudo antes y después de administrar un broncodilatador inhalado, ya sea un β-agonista (p. ej., salbutamol), un antagonista muscarínico (p. ej., ipratropio) o ambos, especialmente cuando se observan cambios indicativos de una obstrucción de las vías respiratorias. Para la prueba se pueden administrar dos o cuatro inhalaciones con un inhalador calibrado o aerosoles nebulizados. El grado de mejoría tras la administración del broncodilatador indica la capacidad de reacción de las vías respiratorias, que suele ser mayor en el asma (cap. 87) y menor en la EPOC (cap. 88). La respuesta a los broncodilatadores varía dependiendo de la posología, es poco reproducible entre una prueba y otra y no representa un buen factor predictivo de la respuesta clínica a la administración de broncodilatadores en un determinado paciente.

OTRAS PRUEBAS DE VENTILACIÓN

La ventilación voluntaria máxima (VVM) indica la ventilación máxima que puede realizar un paciente, se mide durante 12 s, de los que se utilizan los 6 s mejores, y se expresa en forma de litros por minuto. La VVM permite valorar el límite superior de la capacidad ventilatoria de una persona. La VVM puede disminuir como consecuencia de una obstrucción inspiratoria, de debilidad muscular o de una prueba realizada incorrectamente. Dado que la VVM depende del esfuerzo, puede constituir un factor predictivo de complicaciones respiratorias postoperatorias (cap. 433) mejor que el VEM_1. Los flujos inspiratorios, que no se miden durante la espirometría rutinaria, pueden resultar muy útiles en pacientes en los que se sospecha una posible alteración de las vías respiratorias altas, como un paciente derivado por un otorrinolaringólogo, un paciente con estridor o un paciente con una VVM desproporcionadamente menor que el VEM_1.

ECUACIONES DE REFERENCIA

Dado que el tamaño de los pulmones varía considerablemente de unas personas a otras, los valores obtenidos durante las pruebas de la función pulmonar se comparan con los de individuos normales. Como los resultados de las pruebas varían en función del sexo, la estatura, la edad y la etnia, suelen expresarse en forma de porcentaje de un valor de referencia calculado teniendo en cuenta esos cuatro factores. Los valores normales en los individuos afroamericanos son aproximadamente un 12% inferiores a los medidos en personas blancas del mismo sexo, edad y estatura. Los valores normales son también un 6-15% menores en las personas asiáticas. Hay marcadores genéticos del origen étnico que permiten predecir la función pulmonar y que podrían utilizarse en el futuro para mejorar los métodos tradicionales de ajuste en función de los factores raciales o étnicos.

VOLÚMENES PULMONARES

El volumen de aire que contiene el pulmón en un momento dado puede subdividirse (fig. 85-2). El aire que permanece en el pulmón tras un esfuerzo espiratorio máximo constituye el volumen residual. La cantidad de aire presente en los pulmones en el punto de relajación, cuando el esfuerzo muscular se reduce al mínimo y la retracción hacia dentro del pulmón se equilibra con la retracción hacia fuera de la pared torácica, representa la capacidad residual funcional (CRF). La diferencia entre la CRF y el volumen residual equivale al volumen espiratorio de reserva. El volumen espirado durante una respiración normal constituye el volumen de ventilación pulmonar. El volumen que se puede inspirar por encima del volumen de ventilación pulmonar es el volumen inspiratorio de reserva.

Hay una serie de *capacidades* que consisten en la suma de dos o más volúmenes diferentes. La CRF es la suma del volumen espiratorio de reserva más el volumen residual. La capacidad inspiratoria equivale a la suma del volumen de ventilación pulmonar y el volumen inspiratorio de reserva. La capacidad de ventilación pulmonar es la suma del volumen de ventilación pulmonar y el volumen inspiratorio de reserva más el volumen espiratorio de reserva. La capacidad pulmonar total representa la suma del volumen residual, el volumen espiratorio de reserva, el volumen de ventilación pulmonar y el volumen inspiratorio de reserva.

Tres de los volúmenes (volumen de ventilación pulmonar, volumen inspiratorio de reserva, volumen espiratorio de reserva) son simplemente volúmenes de gas espirado y pueden medirse con un espirómetro. Para medir el volumen residual o cualquiera de las capacidades que lo incluyen (los denominados volúmenes pulmonares absolutos), se precisan métodos más sofisticados, como la pletismografía corporal, la técnica de dilución de gases inertes o la técnica de eliminación de nitrógeno.

Pletismografía corporal

La pletismografía corporal es el método más utilizado para medir volúmenes pulmonares, y se basa en la ley de Boyle: a una presión dada, el producto de la presión por el volumen de una cantidad de gas en un momento determinado será igual al producto de la presión por el volumen del gas en otro momento ($P1 \times V1 = P2 \times V2$). Para medir el volumen pulmonar mediante la pletismografía, hay que soplar contra un obturador cerrado para comprimir y enrarecer el gas torácico. El pletismógrafo corporal es una cámara sellada en la que se sienta el paciente y mide los cambios en el volumen pulmonar durante el jadeo; la presión medida en la boca representa los cambios de presión que experimenta el pulmón durante estas fluctuaciones de volumen. Se emplea una maniobra parecida de jadeo con el obturador abierto para calcular la resistencia de las vías respiratorias. La utilidad clínica de esta medición se limita en gran medida a aquellos casos en los que se sospecha la existencia de una obstrucción en las vías respiratorias pero el cociente VEM_1/CVF es normal. Aunque la pletismografía corporal constituye generalmente el método más exacto para medir los volúmenes pulmonares, especialmente en pacientes con obstrucción de vías respiratorias, se pueden sobrevalorar los volúmenes pulmonares si el jadeo es demasiado rápido. Se debe desconfiar en aquellos casos en los que la capacidad pulmonar total obtenida con la pletismografía equivale a más del 150% del valor de referencia.

Técnica de dilución de gases inertes

Para medir los volúmenes pulmonares se puede hacer que el paciente respire repetidamente con un dispositivo que contiene un volumen y una concentración conocidos de un gas inerte (p. ej., helio o, con menos frecuencia, neón o argón, que

booksmedicos.org

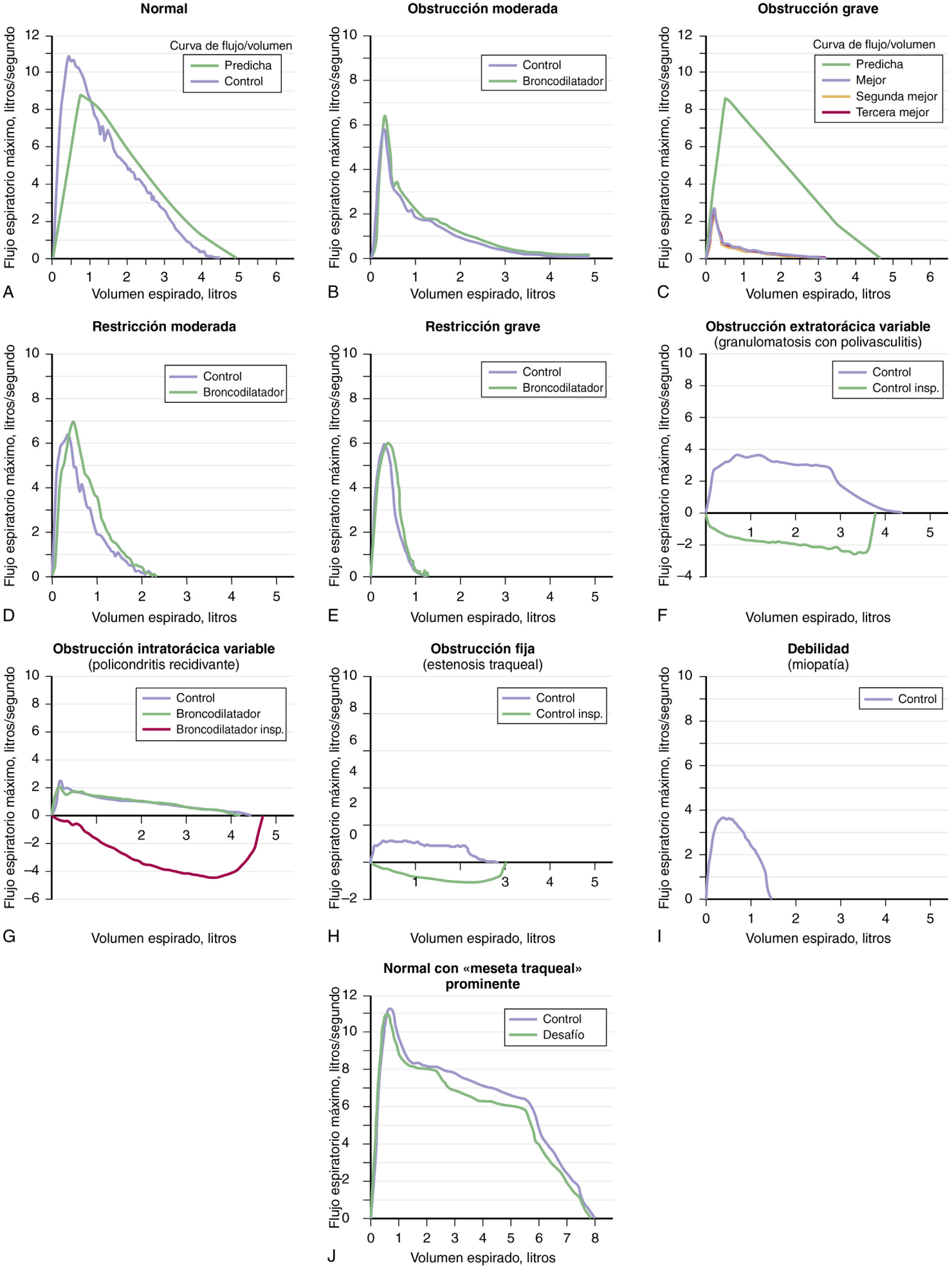

FIGURA 85-1. **Patrones habituales de la curva de flujo-volumen. A.** Normal. **B.** Obstrucción moderada. **C.** Obstrucción marcada. **D.** Restricción moderada. **E.** Restricción marcada. **F.** Obstrucción extratorácica variable (granulomatosis más polivasculitis). **G.** Obstrucción intratorácica variable (policondritis). **H.** Obstrucción fija (estenosis traqueal). **I.** Esfuerzo débil (miopatía). **J.** Normal pero con una meseta traqueal prominente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

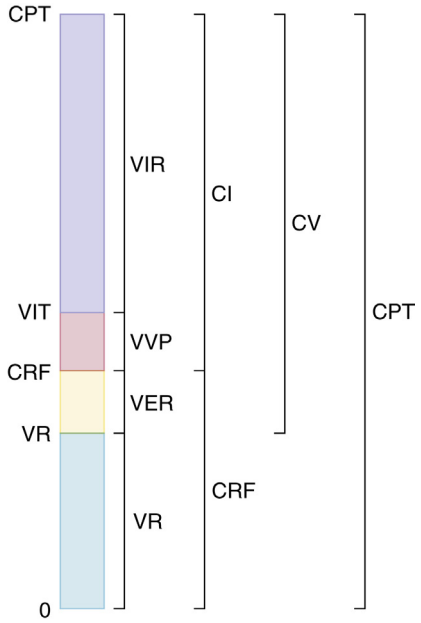

FIGURA 85-2. **Diagrama esquemático que muestra el reparto de los volúmenes pulmonares medidos en las pruebas de la función pulmonar.** CI = capacidad inspiratoria; CPT = capacidad pulmonar total; CRF = capacidad residual funcional; CV = capacidad de ventilación pulmonar; VER = volumen espiratorio de reserva; VIR = volumen inspiratorio de reserva; VIT = volumen inspiratorio terminal; VR = volumen residual; VVP = volumen de ventilación pulmonar.

no reaccionan con los componentes de la sangre o los tejidos) hasta alcanzar un equilibrio. La concentración final de helio equivale a la concentración inicial de helio por el volumen inicial del dispositivo divididos por el volumen final de los pulmones más el dispositivo, una vez corregidos el consumo de oxígeno y la producción de anhídrido carbónico durante la prueba. Se puede utilizar la ecuación para determinar el volumen pulmonar. Este método infravalora los volúmenes pulmonares cuando algunas partes del pulmón no se comunican bien con las vías respiratorias centrales, como sucede en los pacientes con bullas enfisematosas.

Técnica de eliminación del nitrógeno

El aire que respiramos contiene aproximadamente un 21% de oxígeno, un 1% de argón, un 0,04% de anhídrido carbónico y una cantidad variable de vapor de agua. El resto es nitrógeno. El aire espirado contiene una concentración inferior de oxígeno, generalmente un 14-16%, más un 3-5% de anhídrido carbónico y agua. Para la técnica de eliminación del nitrógeno, el sujeto estudiado inhala oxígeno al 100% comenzando en la CRF. Se recoge todo el gas espirado hasta que la concentración de nitrógeno alcanza una meseta. Conociendo la concentración inicial de nitrógeno, que es aproximadamente del 78%, y midiendo la concentración y el volumen finales de los gases recogidos, es posible calcular el volumen inicial de gas en los pulmones a la CRF. Con este método se infravaloran también los volúmenes pulmonares en aquellos pacientes con espacios aéreos mal comunicados.

Los volúmenes pulmonares pueden medirse también mediante radiografías y tomografías computarizadas. La correlación entre las técnicas de medición es muy buena en las personas con pulmones razonablemente normales. No obstante, en caso de enfermedad pulmonar, cada uno de estos métodos tiene sus limitaciones.

Se pueden usar los *volúmenes pulmonares absolutos* determinados mediante la pletismografía corporal o alguno de los métodos de dilución de gases, para mejorar la evaluación espirométrica de los trastornos obstructivos y restrictivos. En los procesos obstructivos es posible deducir un atrapamiento de aire o una hiperinsuflación si aumentan el volumen residual, la capacidad pulmonar total o el cociente entre ambos parámetros. Si la capacidad pulmonar total supera el 125 o el 130% del valor previsible, existe hiperinsuflación. Si el volumen residual sobrepasa el límite superior normal, cabe pensar que existe atrapamiento de aire. En pacientes con limitaciones de la pared torácica o debilidad neuromuscular puede aumentar el volumen residual no por un verdadero atrapamiento en las vías respiratorias, sino por una limitación del movimiento de las paredes torácicas, razón por la que debe utilizarse con cautela el término de *atrapamiento de aire.*

Una disminución de los volúmenes pulmonares es la condición *sine qua non* para poder diagnosticar una restricción. No obstante, aproximadamente la mitad de aquellos pacientes con una espirometría que indica una posible restricción (capacidad de ventilación pulmonar reducida con un cociente VEM_1/CVF normal) tienen una capacidad pulmonar total normal, de manera que no sufren una verdadera restricción sino más bien lo que se conoce como patrón inespecífico.[5] Generalmente, los pacientes con patrón inespecífico presentan signos de un trastorno obstructivo, no restrictivo, como demuestra la mayor resistencia de las vías respiratorias o la respuesta a los broncodilatadores. Sin embargo, algunos pacientes no tienen signos de obstrucción respiratoria, pero presentan limitaciones de la pared torácica, debilidad neuromuscular, poco rendimiento, insuficiencia cardíaca o algunos otros trastornos. Se puede observar este patrón inespecífico en el 9-10% de todas las pruebas completas de la función pulmonar; este trastorno es casi tan frecuente como la restricción verdadera.

CAPACIDAD DE DIFUSIÓN

La capacidad de difusión del monóxido de carbono en una sola respiración (D_{LCO}) constituye el parámetro más utilizado en la práctica clínica para medir la capacidad de intercambio de gases de los pulmones. Para medir la D_{LCO}, el paciente debe espirar hasta alcanzar el volumen residual y después inspirar rápidamente una mezcla gaseosa con una concentración conocida de un gas inerte (p. ej., helio o neón) más una pequeña concentración de monóxido de carbono. Después de inspirar hasta alcanzar la capacidad pulmonar total, el paciente contiene la respiración durante 10 s, tiempo durante el cual el helio u otro gas trazador se mezcla con otros gases que ocupan la capacidad pulmonar total mientras el monóxido de carbono es absorbido de los espacios alveolares debido a la gran afinidad que tiene la hemoglobina por este gas. Después de contener la respiración durante 10 s, el paciente espira la mezcla gaseosa restante. A continuación, se usa la concentración de trazador inerte para calcular el volumen de los pulmones (volumen alveolar); la concentración de monóxido de carbono se usa para calcular la absorción de este gas en volumen por minuto por unidad de presión (ml/min • mmHg).

Generalmente, una D_{LCO} normal se interpreta como indicio de un intercambio gaseoso normal, para lo que se requiere una superficie normal de intercambio de gases pulmonares, un volumen de sangre capilar normal y unas relaciones ventilación-perfusión regionales relativamente homogéneas. Una D_{LCO} baja es indicio de una alteración del intercambio de gases. En los procesos obstructivos (caps. 87 y 88) se observa una disminución del intercambio gaseoso especialmente en los pacientes con enfisema, en comparación con los pacientes asmáticos. En los trastornos restrictivos se observa muy especialmente en los pacientes con alteraciones intersticiales. Los pacientes con vasculopatías pulmonares pueden presentar restricciones o unos mecanismos pulmonares normales (cap. 92). Una reducción aislada de la D_{LCO} (es decir, con una capacidad pulmonar total, una capacidad de ventilación pulmonar y un VEM_1 normales) puede indicar la existencia de una vasculopatía pulmonar, pero se observa con mayor frecuencia en casos de fibrosis pulmonar (cap. 92), enfisema (cap. 88) o una combinación de ambos trastornos.

Un aumento de la D_{LCO} es un hallazgo relativamente infrecuente, pero puede observarse generalmente en pacientes con asma (cap. 87) u obesidad (cap. 220). También puede aparecer en caso de policitemia (cap. 166), de comunicación intracardíaca izquierda-derecha (cap. 69), de hemorragia pulmonar aguda (cap. 91) o durante el ejercicio.

PRESIONES RESPIRATORIAS MÁXIMAS

Las presiones respiratorias máximas ayudan a identificar la debilidad muscular, que puede causar un trastorno restrictivo, un patrón inespecífico o una disminución aislada de la VVM en relación con el VEM_1. Las presiones respiratorias máximas no permiten distinguir la debilidad muscular de una realización incorrecta de las pruebas. En la mayoría de los laboratorios no las utilizan como una prueba rutinaria, aunque pueden añadirse para evaluar determinadas anomalías específicas (fig. 85-3).

INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Para interpretar las pruebas de la función pulmonar, se utiliza la información de las medidas obtenidas para establecer un diagnóstico fisiológico, es decir, para definir la naturaleza y la magnitud de las alteraciones mecánicas de la función pulmonar (tabla 85-2). Las cuatro categorías generales de anomalías fisiológicas que pueden diagnosticarse a partir de los resultados de estas pruebas son: trastornos obstructivos, como el asma y la EPOC (caps. 87 y 88); trastornos restrictivos del pulmón, como la fibrosis pulmonar (cap. 92) o restricciones por factores extrapulmonares, como las limitaciones de la movilidad de la pared pulmonar a causa de la obesidad, la patología pleural o trastornos musculoesqueléticos; debilidad de la pared torácica (cap. 99), como el síndrome de Guillain-Barré (cap. 420); y alteraciones del intercambio gaseoso en presencia de una función mecánica normal, como las embolias pulmonares (cap. 98). Algunos pacientes presentan defectos fisiológicos mixtos, como un defecto restrictivo y obstructivo combinado (v. fig. 85-3), o más de una causa de restricción (p. ej., fibrosis pulmonar más obesidad o insuficiencia cardíaca).

El cribado espirométrico de la población norteamericana adulta demuestra la existencia de signos de obstrucción al flujo respiratorio en el 13,5% de las personas y signos de restricción en el 6,5% de las personas aproximadamente.[6] Cerca de la mitad de las personas con signos espirométricos de restricción muestra una restricción verdadera cuando se miden los volúmenes pulmonares, mientras que el otro 50% presenta un patrón inespecífico de función pulmonar anómala.

Lo primero que hay que hacer a la hora de interpretar una serie de parámetros de la función pulmonar es examinar los datos numéricos, el espirograma y la curva de

booksmedicos.org

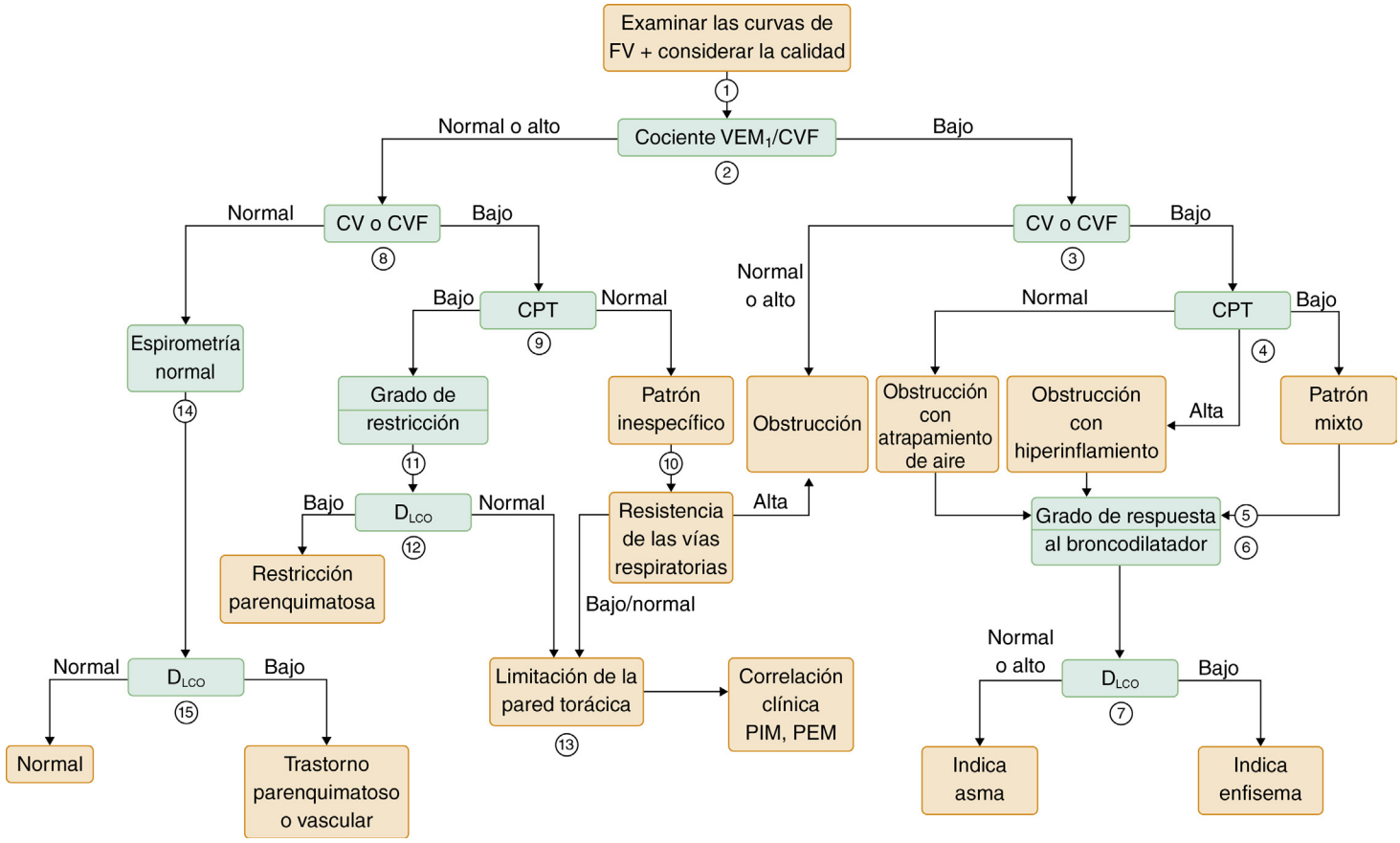

FIGURA 85-3. Algoritmo para interpretar las pruebas de la función pulmonar en las que se miden la espirometría, los volúmenes pulmonares y la D_{LCO}. Si solo se dispone de los resultados de la espirometría, la interpretación es más limitada. Las claves de la leyenda hacen referencia a los puntos de las ramas numeradas del algoritmo. BD = broncodilatador; CPT = capacidad pulmonar total; CV = capacidad de ventilación pulmonar; CVF = capacidad de ventilación pulmonar forzada; D_{LCO} = capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono; PEM = presión espiratoria máxima; PIM = presión inspiratoria máxima; VEM_1 = volumen espiratorio máximo en 1 s.

1. El algoritmo comienza por la parte de arriba. Examine los datos y la curva de flujo-volumen (FV) para valorar la calidad de la prueba y después considere el tipo básico de anomalía (p. ej., obstrucción o restricción).
2. Un cociente VEM_1/CVF reducido es indicio de obstrucción, y hay que seguir el algoritmo de obstrucción de la derecha. Si el cociente VEM_1/CVF es normal o elevado, hay que seguir el lado del algoritmo correspondiente a la restricción (izquierda).
3. Si el cociente VEM_1/CVF es bajo y la CV o la CVF es normal o alta, existe una obstrucción simple. Si la CV o la CVF es baja, hay que comprobar la CPT.
4. Si la CPT es normal, existe una obstrucción simple. Si la CPT es alta, existe obstrucción con hiperinsuflación. Si la CPT es baja, existe un patrón obstructivo/restrictivo mixto. (Tenga presente que los métodos de dilución de gases inertes y de eliminación de nitrógeno suelen infravalorar la CPT en caso de obstrucción y pueden producir una impresión falsa de trastorno mixto.)
5. Hay que valorar la respuesta a un broncodilatador (BD) para determinar si el VEM1 o la CVF cumplen los requisitos para una respuesta positiva (es decir, una mejora ≥ 12% y por lo menos un aumento absoluto de 200 ml) y determinar el grado de positividad.
6. Hay que valorar el grado de obstrucción. Algunos algoritmos permiten valorar el grado de obstrucción basándose en valores posbroncodilatador.
7. En personas con obstrucción que fuman o han fumado, una D_{LCO} baja es indicio de enfisema u otro trastorno vascular o del parénquima pulmonar. Una D_{LCO} normal puede indicar asma o bronquitis.
8. Si el cociente VEM_1/CVF es normal o alto, hay que seguir el lado del algoritmo correspondiente a la restricción (izquierda). Si la CV o la CVF es normal, la espirometría suele ser normal (algunos pacientes presentan una anomalía aislada del VEM_1 de significado incierto). Si la CV o la CVF son bajas, hay que comprobar la CPT.
9. Si la CPT es baja, existe un proceso restrictivo. Si la CPT es normal, existe el «patrón inespecífico».
10. Si se identifica el patrón inespecífico, se puede medir la resistencia de las vías respiratorias (RVR). Una RVR elevada es indicio de obstrucción. Una RVR normal indica probablemente una causa alternativa (v. n.º 13).
11. Si existe una restricción verdadera, valore el grado de restricción basándose en la reducción porcentual de la CPT prevista.
12. Si se confirma la restricción, hay que medir la D_{LCO} a continuación. Si es anormal, indica la presencia de un proceso restrictivo del parénquima pulmonar. Si es normal, suele indicar una causa de restricción extraparenquimatosa o extrapulmonar.
13. Una restricción con una D_{LCO} normal o un patrón inespecífico con una RVR normal suelen indicar la existencia de una causa alternativa (limitación de la pared torácica, debilidad, insuficiencia cardíaca, ejecución incorrecta). Considere la posibilidad de medir las presiones respiratorias máximas y de revisar el estudio para mejorar la ejecución de la prueba.
14. Si la espirometría es normal, los volúmenes pulmonares no suelen ser de ninguna utilidad, pero la D_{LCO} resulta útil en ocasiones.
15. Si la D_{LCO} es normal, la función pulmonar es normal. Suele observarse una reducción aislada de la D_{LCO} sobre todo en pacientes con enfisema, fibrosis pulmonar o ambos. Con menos frecuencia indica la presencia de una vasculopatía pulmonar, como hipertensión pulmonar primaria, o una vasculopatía obliterante, como se observa a veces en el síndrome de Sjögren.

TABLA 85-2 CAMBIOS HABITUALES ASOCIADOS A PATRONES DE ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN PULMONAR

	VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN 1 S (VEM_1)	CAPACIDAD DE VENTILACIÓN PULMONAR FORZADA (CVF)	COCIENTE VEM_1/CVF	VOLUMEN RESIDUAL	CAPACIDAD PULMONAR TOTAL	COCIENTES DE PRESIONES INSPIRATORIA Y ESPIRATORIA MÁXIMAS
Normal	Normal*	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Obstructivo	↓	Normal a ↓	↓	↑ a ↑↑	Normal a ↑↑	Normal
Restrictivo	↓	↓ a ↓↓	Normal o ↑	Normal o ↓	↓ a ↓↓	Normal
Pared torácica débil	↓	↓ a ↓↓	Normal o ↑	↑	Normal o ↓	↓

*Para determinar los valores normales o anormales se comparan los valores medidos con aquellos previstos por ecuaciones de regresión basadas en el sexo, la edad, la estatura y la raza del paciente. El intervalo normal para VEM_1/CVF también varía, fundamentalmente con la edad, y oscila de 0,7 a 0,8 en las personas de 25 años y de 0,63 a 0,68 en las de 65 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

flujo-volumen para determinar la calidad de la prueba. Una prueba de mala calidad, ya sea por una ejecución defectuosa por parte del paciente o por unas instrucciones incorrectas por parte del técnico, puede producir una curva de flujo-volumen irregular o reducir la reproducibilidad de los resultados entre un esfuerzo y otro. Una vez confirmada la buena calidad de la prueba, se puede determinar la posible presencia de un patrón anormal (p. ej., obstrucción o restricción). En tal caso, a continuación hay que valorar la gravedad de la alteración, las sutilezas de la curva flujo-volumen y otros datos fisiológicos (capacidad pulmonar total, volumen residual, VVM y D_{LCO}) que respalden o complementen la impresión inicial.

La curva de flujo-volumen normal tiene una forma aproximadamente triangular (v. fig. 85-1A). En las personas más jóvenes suele observarse una *meseta traqueal*, que representa una variante normal (fig. 85-1J) y se debe a una limitación del flujo por la tráquea sin que exista una obstrucción periférica de las vías respiratorias.

Los pacientes con trastornos obstructivos presentan generalmente un cociente VEM_1/CVF reducido y una curva de flujo-volumen con aspecto «excavado» (v. fig. 85-1B, C). Algunos pacientes atípicos pueden tener curvas de flujo-volumen de formas inusuales o patrones de obstrucción infrecuentes (p. ej., resistencia anómala de las vías respiratorias a pesar de una curva de flujo-volumen de morfología normal y un cociente VEM_1/CVF normal). Si un paciente presenta lo que parece ser una obstrucción, lo que hay que hacer a continuación es determinar si se puede eliminar administrando un broncodilatador. Si está clínicamente indicado, se puede diagnosticar hiperinsuflación o atrapamiento aéreo basándose en un aumento de la capacidad pulmonar total o el volumen residual y valorar la calidad del intercambio gaseoso midiendo la D_{LCO} y realizando una oximetría. En las personas con una espirometría y un volumen alveolar normales al determinar la D_{LCO} se puede obviar una medición de la capacidad pulmonar total con el objeto de evitar gastos innecesarios.

En los trastornos obstructivos se puede clasificar el grado de merma de las funciones pulmonares basándose en el VEM_1. Un VEM_1 por debajo del límite inferior de los valores normales pero por encima del 70% indica un trastorno leve, entre el 60 y el 69% indica un trastorno moderado, entre el 50 y el 59% representa un trastorno moderadamente grave, entre el 35 y el 49% corresponde a un trastorno grave y por debajo del 35% indica un proceso muy grave.

Los pacientes con trastornos restrictivos presentan unos volúmenes pulmonares reducidos y generalmente tienen una curva de flujo-volumen con forma de «sombrero de bruja», es decir, una curva alta y picuda (v. fig. 85-1D, E). La restricción puede deberse a una reducción de la distensibilidad pulmonar o a cambios mecánicos en la pared torácica y los tejidos que rodean los pulmones (p. ej., debilidad muscular, deformidad de la pared torácica, obesidad, gestación, derrame pleural o insuficiencia cardíaca). En los pacientes con procesos restrictivos se puede clasificar la gravedad de la restricción utilizando la capacidad pulmonar total como porcentaje del valor previsto. Los cambios observados en pruebas sucesivas nos ayudan a predecir el pronóstico.[7]

En pacientes con restricción por algún trastorno intersticial, la capacidad pulmonar total y la capacidad de ventilación pulmonar o la CVF suelen disminuir en una proporción parecida. En algunos pacientes con restricción, la capacidad pulmonar total como porcentaje del valor previsto y el porcentaje de capacidad de ventilación pulmonar del valor previsto son bastante diferentes (diferencia > 10%). La causa habitual es la presencia de más de un proceso restrictivo, como un trastorno restrictivo parenquimatoso más obesidad, debilidad de los músculos respiratorios o insuficiencia cardíaca.

Algunos pacientes presentan un trastorno mixto con signos de obstrucción y restricción. Entre las causas habituales cabe destacar la fibrosis quística (cap. 89), la sarcoidosis (cap. 95) y la insuficiencia cardíaca (caps. 58 y 59), así como aquellos casos en los que la causa del trastorno obstructivo y el proceso restrictivo no guardan relación.

Las alteraciones de las vías respiratorias centrales pueden producir patrones anómalos característicos. En una «obstrucción fija de las vías respiratorias» como la estenosis traqueal (v. fig. 85-1H), el flujo disminuye generalmente durante la inspiración y la espiración. Por el contrario, en una obstrucción extratorácica variable de las vías respiratorias altas (v. fig. 85-1F), la inspiración disminuye de forma desproporcionada; sin embargo, la espiración suele ser anormal, meramente por lo menos. Asimismo, en caso de obstrucción intratorácica variable (p. ej., policondritis recidivante, traqueomalacia o un tumor traqueal intratorácico dinámico), la curva de flujo respiratorio-volumen disminuye pero siguiendo un patrón diferente al observado en el asma o la EPOC (v. fig. 85-1G). Estos patrones de obstrucción de las vías respiratorias centrales pueden implicar la existencia de una causa de obstrucción con un posible tratamiento local.

PRUEBAS DE PROVOCACIÓN

Valoración de la respuesta de las vías respiratorias

En el asma es característico observar una respuesta exagerada de las vías respiratorias a fármacos que contraen la musculatura lisa, como la metacolina, así como al aire frío, al aire seco y a otros estímulos físicos (cap. 87). También se observa esta respuesta en la EPOC y otros procesos obstructivos de las vías respiratorias. Para medir la capacidad de respuesta de las vías respiratorias, se realizan estudios de provocación bronquial, en los que se emplean dosis escalonadas de un estímulo para provocar una constricción de las vías respiratorias. Unas vías respiratorias con una respuesta muy marcada (es decir, aquellas en las que un estímulo reducido induce un descenso del VEM_1) pueden confirmar un diagnóstico de asma (cap. 87).

El óxido nítrico espirado constituye un marcador de inflamación eosinófila de las vías respiratorias y puede servir para predecir las probabilidades de que una obstrucción de las vías respiratorias mejore con la administración de corticoesteroides. No obstante, la utilidad de las concentraciones de óxido nítrico espirado en el tratamiento del asma es motivo de controversia.

PRUEBAS DE EJERCICIO CARDIOPULMONAR

Algunos pacientes muestran disnea (cap. 83) o una limitación a la hora de hacer ejercicio que no pueden explicarse adecuadamente basándose en la exploración clínica, las pruebas convencionales de la función pulmonar o los estudios de imagen torácicos. En estos casos puede resultar muy esclarecedor el estudio en el laboratorio del rendimiento fisiológico durante el ejercicio. Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar, que suelen realizarse en una bicicleta ergométrica o en la cinta sin fin, comprenden la monitorización de la frecuencia cardíaca, la electrocardiografía y la oximetría de pulso, así como la medición respiración a respiración del volumen de ventilación pulmonar, la frecuencia respiratoria, el consumo de oxígeno y la producción de anhídrido carbónico. Otras mediciones opcionales son la gasometría arterial y la medición no invasiva del gasto cardíaco. Entre los resultados obtenidos cabe destacar la captación máxima de oxígeno (Vo_2máx.), la sobrecarga máxima, la frecuencia cardíaca máxima, los parámetros de ventilación durante el ejercicio y las mediciones del intercambio de gases. Hay que analizar los resultados para determinar si se produce un metabolismo anaerobio cuando el sujeto estudiado alcanza el nivel máximo de esfuerzo y para determinar lo que limita la capacidad de un paciente para realizar ejercicio: una anomalía en el intercambio gaseoso, una limitación de la ventilación, una limitación cardíaca o la mala forma física. Unas pruebas de esfuerzo muy sencillas, como la prueba de marcha de 6 minutos, permiten cuantificar y valorar de forma seriada la capacidad de ejercicio.[8]

LAVADO BRONCOALVEOLAR

El lavado broncoalveolar puede resultar muy útil para evaluar la presencia de posibles infecciones oportunistas en huéspedes inmunocomprometidos (cap. 281), pero su utilidad en la evaluación de las neumopatías intersticiales resulta más controvertida.[9] El procedimiento suele ser muy seguro, aunque hay que tomar medidas para combatir el deterioro pasajero del intercambio de gases tras la prueba. Normalmente hay que administrar oxígeno y en ocasiones hay que recurrir a la intubación y la ventilación mecánica.

Una muestra normal de lavado broncoalveolar contiene un 85% o más de macrófagos, un 10-15% de linfocitos, un 3% o menos de neutrófilos, un 1% o menos de eosinófilos, un 1% o menos de mastocitos y menos de un 5% de células epiteliales escamosas (que son un indicador de contaminación procedente de las vías respiratorias altas). Los fumadores pueden presentar recuentos celulares más altos y un porcentaje superior de neutrófilos. Se observa un aumento del número de linfocitos en la sarcoidosis (cap. 95), la neumonitis por hipersensibilidad (cap. 94), la neumonitis intersticial inespecífica (cap. 92), las colagenosis vasculares (cap. 92), la neumonitis por radiación (cap. 94), la neumonía organizada criptógena (cap. 92) y los procesos linfoproliferativos. Se observa un mayor número de neutrófilos en la fibrosis pulmonar idiopática (cap. 92), las colagenosis vasculares (cap. 92), la neumonía infecciosa (cap. 97), la neumonía por aspiración (cap. 97), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 104), el daño alveolar difuso (cap. 91), la neumonía intersticial aguda (cap. 92) y la asbestosis (cap. 93). Se puede observar un aumento del número de eosinófilos en el asma (cap. 87), la bronquitis (cap. 96), la aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 339), la vasculitis de Churg-Strauss (cap. 270), el linfoma de Hodgkin (cap. 186) y las neumopatías inducidas por fármacos (cap. 94). Si el porcentaje de eosinófilos supera el 25%, es probable que exista neumonía eosinófila (cap. 170). Si se detecta un aumento de los linfocitos y el diagnóstico diferencial clínico incluye la sarcoidosis o la neumonitis por hipersensibilidad, puede resultar muy útil el análisis de las poblaciones de linfocitos T; generalmente, la proporción CD4:CD8 aumenta en caso de sarcoidosis, pero disminuye en la neumonitis por hipersensibilidad. Si más del 20% de los macrófagos se tiñen con la hemosiderina, hay que considerar la posibilidad de una hemorragia alveolar difusa (cap. 91), especialmente si el líquido del lavado se va volviendo progresivamente más sanguinolento en alícuotas sucesivas.

Los componentes celulares del lavado broncoalveolar suelen captar las tinciones empleadas en el análisis citológico para buscar células malignas e inclusiones virales. Si se considera posible la existencia de una histiocitosis de células de Langerhans (cap. 92), la presencia de un 5% o más de células CD1a positivas respalda este diagnóstico. Si existe la posibilidad de una beriliosis crónica o de una sensibilización al berilio, puede resultar muy útil una prueba de proliferación linfocítica en respuesta a la exposición a sales de berilio (cap. 93). Para diagnosticar la proteinosis alveolar pulmonar (cap. 91), es esencial teñir el material sólido del lavado broncoalveolar con ácido periódico de Schiff (PAS) para confirmar la presencia de material PAS-positivo. La neumonía lipoide (cap. 94), causada por la aspiración de aceite, puede confirmarse mediante la detección de un número excesivo de macrófagos cargados de lípidos en el lavado broncoalveolar. La presencia de cuerpos de amianto o de sílice no confirma

booksmedicos.org

el diagnóstico de neumopatía por estas sustancias (cap. 93), pero indica que se ha producido una exposición significativa.

FUNCIÓN PULMONAR EN LA OBESIDAD

La obesidad se acompaña de manifestaciones en muchos órganos y sistemas. La disnea, la limitación de la actividad física y la insuficiencia respiratoria son más frecuentes en las personas obesas que en el resto de la población. El asma es más frecuente y grave en los pacientes obesos.[10] La obesidad suele tener unos efectos relativamente modestos sobre la función pulmonar en los pacientes ambulatorios con un índice de masa corporal (IMC) inferior a 40. El efecto más frecuente que tiene la obesidad sobre la función pulmonar es una reducción del volumen espiratorio de reserva (la cantidad de aire exhalada entre la CRF y el volumen residual), que es considerablemente menor incluso en personas con sobrepeso (IMC 25-30) o ligeramente obesas (IMC 30-35). La capacidad de ventilación pulmonar disminuye con la obesidad, pero el efecto es modesto y muy variable. En estudios de gran envergadura, por cada unidad que aumenta el IMC por encima de 25, la capacidad de ventilación pulmonar o la CVF disminuye un 0,5-0,8% por término medio. La obesidad tiene unos efectos algo menores sobre la capacidad pulmonar total y el VEM_1. En realidad, el cociente VEM_1/CVF y la D_{LCO} aumentan ligeramente al hacerlo el IMC.

En estudios de ejercicio, los efectos de la obesidad en los pacientes ambulatorios son igualmente modestos. A esos pacientes les cuesta más respirar, pero la captación máxima de oxígeno suele ser normal.

ORIENTACIONES FUTURAS

Es probable que surjan nuevos métodos de estudio, como el uso de dispositivos de «nariz electrónica» para identificar compuestos volátiles en los gases espirados. La publicación de estudios sobre perros que pueden ser adiestrados para identificar a personas con neoplasias malignas y otros procesos fomenta los trabajos en esa dirección. Por ejemplo, es posible identificar carbonilo aldehídos y acetonas volátiles en el aliento condensado de pacientes con cáncer de pulmón, y esas concentraciones pueden normalizarse tras la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

86

TRASTORNOS DEL CONTROL DE LA VENTILACIÓN

ATUL MALHOTRA Y FRANK POWELL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES Y PATOGENIA

Control de la ventilación

La ventilación está controlada por interacciones complejas entre los quimiorreceptores centrales, que responden principalmente a la presión parcial de dióxido de carbono (CO_2) en la sangre arterial, y los quimiorreceptores periféricos, que responden predominantemente a las presiones parciales de CO_2 y de oxígeno (O_2) (tabla 86-1). Los trastornos del control de la ventilación están producidos por alteraciones de estos sistemas de control.

SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN

Los síndromes de hipoventilación se definen por la ausencia de ventilación alveolar adecuada para mantener una presión parcial arterial normal de CO_2 de 40 mmHg. Las dos situaciones clínicas más frecuentes que producen hipoventilación crónica son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (cap. 88) y la obesidad mórbida (caps. 100 y 220); otras causas menos frecuentes son el tratamiento crónico con opiáceos, la debilidad neuromuscular (caps. 421 y 422) y la cifoescoliosis grave (cap. 99). Se ha estudiado poco la epidemiología de estos síndromes de hipoventilación, aunque aproximadamente el 15% de los pacientes con EPOC grave u obesidad mórbida tienen elevación de la $PaCO_2$. Independientemente de la causa, los pacientes con hipoventilación muchas veces tienen un deterioro adicional de la ventilación al inicio del sueño debido a la pérdida del estímulo de vigilia, que es el impulso normal para respirar durante la vigilia, y a cierto grado de colapso de la vía respiratoria superior después del inicio del sueño (cap. 100).

Los pacientes con apnea del sueño central (cap. 100), que es un grupo de enfermedades en las que se produce interrupción del flujo aéreo por ausencia de esfuerzo respiratorio, se clasifican en los que tienen un impulso ventilatorio inadecuado y los que tienen un impulso excesivo.[1] La aparente paradoja de cómo un impulso excesivo puede producir apnea central se explica por el concepto de ganancia de bucle. Un sistema de control con retroalimentación negativa con una ganancia de bucle elevada es propenso a la inestabilidad que da lugar a períodos de respiración excesiva seguidos por períodos de apnea (tabla 86-2). El prototipo de enfermedad con ganancia de bucle elevada es la respiración periódica o de Cheyne-Stokes (fig. 86-1).

Respiración de Cheyne-Stokes

La respiración de Cheyne-Stokes es un patrón respiratorio creciente y decreciente que se describe clásicamente como una sucesión de *crescendo-decrescendo* y que con frecuencia incluye períodos de apnea central. Se observa sobre todo durante el sueño en pacientes con insuficiencia cardíaca.

EPIDEMIOLOGÍA

La respiración de Cheyne-Stokes es una forma de inestabilidad ventilatoria que se produce en el 30-40% de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda.[2] Los factores de riesgo de respiración de Cheyne-Stokes en pacientes con insuficiencia cardíaca son sexo masculino, edad avanzada, $PaCO_2$ basal baja y fibrilación auricular. Sigue habiendo controversia sobre si este patrón respiratorio en sí mismo es perjudicial o si es simplemente un marcador de la gravedad subyacente de la cardiopatía. La respiración de Cheyne-Stokes representa aproximadamente el 5-10% de todos los casos de apnea del sueño (cap. 100) y es infrecuente en pacientes que no tienen insuficiencia cardíaca.

BIOPATOLOGÍA

Los pacientes con respiración de Cheyne-Stokes tienen una quimiosensibilidad elevada que se manifiesta por grandes aumentos de la ventilación por pequeños incrementos de la $PaCO_2$. El impulso para respirar puede aumentar aún más por reflejos neurales desencadenados por el líquido pulmonar extravascular y el aumento de la presión auricular izquierda. La hipoxemia intermitente y las descargas de catecolaminas, que son frecuentes en estos pacientes, contribuyen a la agresión oxidativa y la activación neuroendocrina, fenómenos que probablemente participen en el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca subyacente.

TABLA 86-1 CLASIFICACIÓN DE LA APNEA DEL SUEÑO CENTRAL

SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO CENTRAL	MECANISMO	TRATAMIENTO
Apneas en la transición al sueño	Fluctuaciones de dióxido de carbono durante las transiciones del sueño a la vigilia al sueño	Tranquilización, en ocasiones hipnóticos u oxígeno
Tratamiento crónico con narcóticos	Ausencia de impulso central	Reducir la dosis de narcóticos Plantear dispositivo de presión positiva
Respiración de Cheyne-Stokes	Ganancia de bucle elevada por quimiosensibilidad elevada e impulso ventilatorio	Optimizar el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca, plantear dispositivos de PAP
Apnea central idiopática	Desconocido	De apoyo; PAP binivel; plantear estimulantes de la ventilación
Tratamiento de la apnea central emergente o «apnea compleja»	La reducción de la resistencia de la vía respiratoria superior en el momento del inicio de la CPAP mejora la eficiencia de la excreción de dióxido de carbono	Tranquilización, generalmente se resuelve espontáneamente
Síndromes de hipoventilación durante el sueño	Disminución del impulso con pérdida del estímulo durante la vigilia, pérdida de la actividad de los músculos accesorios durante el sueño REM	Ventilación no invasiva

CPAP = presión positiva continua en la vía respiratoria; PAP = presión positiva en la vía respiratoria; REM = movimientos oculares rápidos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el diagnóstico de neumopatía por estas sustancias (cap. 93), pero indica que se ha producido una exposición significativa.

FUNCIÓN PULMONAR EN LA OBESIDAD

La obesidad se acompaña de manifestaciones en muchos órganos y sistemas. La disnea, la limitación de la actividad física y la insuficiencia respiratoria son más frecuentes en las personas obesas que en el resto de la población. El asma es más frecuente y grave en los pacientes obesos.[10] La obesidad suele tener unos efectos relativamente modestos sobre la función pulmonar en los pacientes ambulatorios con un índice de masa corporal (IMC) inferior a 40. El efecto más frecuente que tiene la obesidad sobre la función pulmonar es una reducción del volumen espiratorio de reserva (la cantidad de aire exhalada entre la CRF y el volumen residual), que es considerablemente menor incluso en personas con sobrepeso (IMC 25-30) o ligeramente obesas (IMC 30-35). La capacidad de ventilación pulmonar disminuye con la obesidad, pero el efecto es modesto y muy variable. En estudios de gran envergadura, por cada unidad que aumenta el IMC por encima de 25, la capacidad de ventilación pulmonar o la CVF disminuye un 0,5-0,8% por término medio. La obesidad tiene unos efectos algo menores sobre la capacidad pulmonar total y el VEM_1. En realidad, el cociente VEM_1/CVF y la D_{LCO} aumentan ligeramente al hacerlo el IMC.

En estudios de ejercicio, los efectos de la obesidad en los pacientes ambulatorios son igualmente modestos. A esos pacientes les cuesta más respirar, pero la captación máxima de oxígeno suele ser normal.

ORIENTACIONES FUTURAS

Es probable que surjan nuevos métodos de estudio, como el uso de dispositivos de «nariz electrónica» para identificar compuestos volátiles en los gases espirados. La publicación de estudios sobre perros que pueden ser adiestrados para identificar a personas con neoplasias malignas y otros procesos fomenta los trabajos en esa dirección. Por ejemplo, es posible identificar carbonilo aldehídos y acetonas volátiles en el aliento condensado de pacientes con cáncer de pulmón, y esas concentraciones pueden normalizarse tras la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

86

TRASTORNOS DEL CONTROL DE LA VENTILACIÓN

ATUL MALHOTRA Y FRANK POWELL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES Y PATOGENIA

Control de la ventilación

La ventilación está controlada por interacciones complejas entre los quimiorreceptores centrales, que responden principalmente a la presión parcial de dióxido de carbono (CO_2) en la sangre arterial, y los quimiorreceptores periféricos, que responden predominantemente a las presiones parciales de CO_2 y de oxígeno (O_2) (tabla 86-1). Los trastornos del control de la ventilación están producidos por alteraciones de estos sistemas de control.

SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN

Los síndromes de hipoventilación se definen por la ausencia de ventilación alveolar adecuada para mantener una presión parcial arterial normal de CO_2 de 40 mmHg. Las dos situaciones clínicas más frecuentes que producen hipoventilación crónica son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (cap. 88) y la obesidad mórbida (caps. 100 y 220); otras causas menos frecuentes son el tratamiento crónico con opiáceos, la debilidad neuromuscular (caps. 421 y 422) y la cifoescoliosis grave (cap. 99). Se ha estudiado poco la epidemiología de estos síndromes de hipoventilación, aunque aproximadamente el 15% de los pacientes con EPOC grave u obesidad mórbida tienen elevación de la $PaCO_2$. Independientemente de la causa, los pacientes con hipoventilación muchas veces tienen un deterioro adicional de la ventilación al inicio del sueño debido a la pérdida del estímulo de vigilia, que es el impulso normal para respirar durante la vigilia, y a cierto grado de colapso de la vía respiratoria superior después del inicio del sueño (cap. 100).

Los pacientes con apnea del sueño central (cap. 100), que es un grupo de enfermedades en las que se produce interrupción del flujo aéreo por ausencia de esfuerzo respiratorio, se clasifican en los que tienen un impulso ventilatorio inadecuado y los que tienen un impulso excesivo.[1] La aparente paradoja de cómo un impulso excesivo puede producir apnea central se explica por el concepto de ganancia de bucle. Un sistema de control con retroalimentación negativa con una ganancia de bucle elevada es propenso a la inestabilidad que da lugar a períodos de respiración excesiva seguidos por períodos de apnea (tabla 86-2). El prototipo de enfermedad con ganancia de bucle elevada es la respiración periódica o de Cheyne-Stokes (fig. 86-1).

Respiración de Cheyne-Stokes

La respiración de Cheyne-Stokes es un patrón respiratorio creciente y decreciente que se describe clásicamente como una sucesión de *crescendo-decrescendo* y que con frecuencia incluye períodos de apnea central. Se observa sobre todo durante el sueño en pacientes con insuficiencia cardíaca.

EPIDEMIOLOGÍA

La respiración de Cheyne-Stokes es una forma de inestabilidad ventilatoria que se produce en el 30-40% de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda.[2] Los factores de riesgo de respiración de Cheyne-Stokes en pacientes con insuficiencia cardíaca son sexo masculino, edad avanzada, $PaCO_2$ basal baja y fibrilación auricular. Sigue habiendo controversia sobre si este patrón respiratorio en sí mismo es perjudicial o si es simplemente un marcador de la gravedad subyacente de la cardiopatía. La respiración de Cheyne-Stokes representa aproximadamente el 5-10% de todos los casos de apnea del sueño (cap. 100) y es infrecuente en pacientes que no tienen insuficiencia cardíaca.

BIOPATOLOGÍA

Los pacientes con respiración de Cheyne-Stokes tienen una quimiosensibilidad elevada que se manifiesta por grandes aumentos de la ventilación por pequeños incrementos de la $PaCO_2$. El impulso para respirar puede aumentar aún más por reflejos neurales desencadenados por el líquido pulmonar extravascular y el aumento de la presión auricular izquierda. La hipoxemia intermitente y las descargas de catecolaminas, que son frecuentes en estos pacientes, contribuyen a la agresión oxidativa y la activación neuroendocrina, fenómenos que probablemente participen en el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca subyacente.

TABLA 86-1 CLASIFICACIÓN DE LA APNEA DEL SUEÑO CENTRAL

SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO CENTRAL	MECANISMO	TRATAMIENTO
Apneas en la transición al sueño	Fluctuaciones de dióxido de carbono durante las transiciones del sueño a la vigilia al sueño	Tranquilización, en ocasiones hipnóticos u oxígeno
Tratamiento crónico con narcóticos	Ausencia de impulso central	Reducir la dosis de narcóticos Plantear dispositivo de presión positiva
Respiración de Cheyne-Stokes	Ganancia de bucle elevada por quimiosensibilidad elevada e impulso ventilatorio	Optimizar el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca, plantear dispositivos de PAP
Apnea central idiopática	Desconocido	De apoyo; PAP binivel; plantear estimulantes de la ventilación
Tratamiento de la apnea central emergente o «apnea compleja»	La reducción de la resistencia de la vía respiratoria superior en el momento del inicio de la CPAP mejora la eficiencia de la excreción de dióxido de carbono	Tranquilización, generalmente se resuelve espontáneamente
Síndromes de hipoventilación durante el sueño	Disminución del impulso con pérdida del estímulo durante la vigilia, pérdida de la actividad de los músculos accesorios durante el sueño REM	Ventilación no invasiva

CPAP = presión positiva continua en la vía respiratoria; PAP = presión positiva en la vía respiratoria; REM = movimientos oculares rápidos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 86-2 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES HIPERCÁPNICAS

ENFERMEDAD HIPERCÁPNICA	MECANISMO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Sobredosis de narcóticos	Reducción del impulso central	Antecedentes, pupilas contraídas, toxicología	Tratamiento de apoyo, naloxona
Asma aguda grave	Obstrucción grave al flujo aéreo, espacio muerto elevado	Historia típica, sibilancias a la exploración, cociente VEMS/CVF bajo	Broncodilatadores, antiinflamatorios, ventilación mecánica (habitualmente invasiva)
Agudización de EPOC	Obstrucción al flujo aéreo, espacio muerto elevado	Anamnesis, tabaquismo, cociente VEMS/CVF bajo, causa infecciosa	Broncodilatadores, antiinflamatorios, ventilación no invasiva
Síndrome de obesidad-hipoventilación	Distensibilidad del aparato respiratorio baja, resistencia de la vía respiratoria superior elevada, impulso central bajo	IMC elevado, ausencia de otros diagnósticos; atenuación de la respuesta al dióxido de carbono	Pérdida de peso, presión positiva binivel en la vía respiratoria durante la noche
Síndrome de hipoventilación central congénito	Mutación de *PHOX2B*, ausencia de impulso central	Estudio genético	Tratamiento de apoyo, ventilación mecánica (habitualmente no invasiva)
Enfermedad neuromuscular (p. ej., miastenia grave, ELA, polimiositis, SGB/PDIA)	Ausencia de fuerza en los músculos respiratorios	Ortopnea inmediata, CV baja, PIM/PEM bajas	Causa subyacente; ventilación no invasiva nocturna; tratamiento de apoyo
Neumopatía parenquimatosa grave, como EPOC	Ausencia de área superficial alveolar; espacio muerto pulmonar y trabajo respiratorio elevados	Historia típica, tabaquismo, reducción de VEMS y de VEMS/CVF	Broncodilatadores, antiinflamatorios, posiblemente ventilación nocturna no invasiva, abandono del tabaco
Cifoescoliosis	Distensibilidad baja del aparato respiratorio	Exploración física	Tratamiento de apoyo, ventilación no invasiva

CV = capacidad de ventilación pulmonar; CVF = capacidad vital forzada; ELA = esclerosis lateral amiotrófica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC = índice de masa corporal; PDIA = polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; PEM = presiones espiratorias máximas; PIM = presiones inspiratorias máximas; SGB = síndrome de Guillain-Barré; VEMS = volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

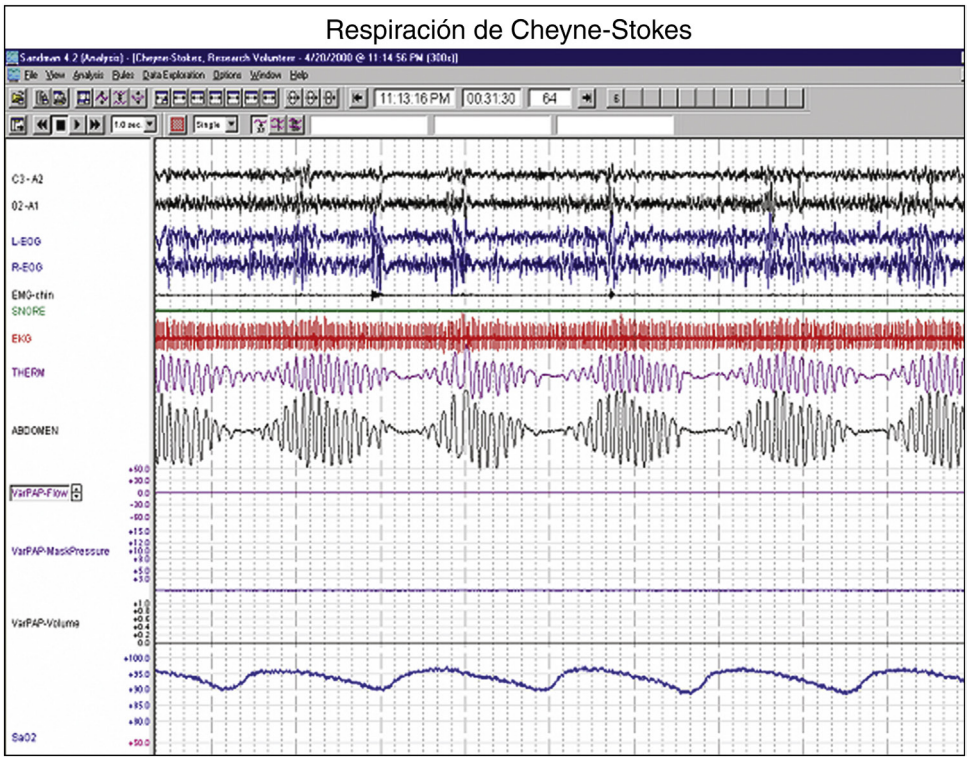

FIGURA 86-1. Respiración de Cheyne-Stokes con patrón respiratorio creciente-decreciente. El termistor detecta los cambios de la temperatura del aire en la boca y en la nariz. Obsérvese la ausencia de flujo aéreo sin detección de esfuerzo respiratorio en los cinturones abdominales. Este patrón respiratorio produce desaturaciones intermitentes, alertamientos y ráfagas de taquicardia. Se puede entender el concepto de ganancia de bucle si se analiza la analogía con un termostato, en el que un sistema de control actúa para regular una temperatura ambiental estable (p. ej., 20 °C). Por analogía, el sistema de control respiratorio trabaja principalmente para mantener una $Paco_2$ estable de 40 mmHg y un pH estable. Las situaciones en las que se podrían producir fluctuaciones importantes de la temperatura ambiental incluirían situaciones en las que el termostato es excesivamente sensible (p. ej., se enciende la calefacción si la temperatura ambiental disminuye hasta 19,999 °C); si la calefacción es demasiado potente, un sobreimpulso elevado de la temperatura ambiental será seguido por un período prolongado en el que la calefacción no funcionará. En la analogía con la respiración de Cheyne-Stokes, el dióxido de carbono (CO_2) sería equivalente a la temperatura ambiental, y se podría predecir que es inestable si la quimiosensibilidad (es decir, el termostato) fuera excesivamente elevada (es decir, un gran aumento de la ventilación para una pequeña modificación del CO_2), si la eficiencia de la excreción de CO_2 fuera elevada (es decir, una gran reducción de la $Paco_2$ al aumentar la ventilación). Las situaciones que aumentan la propensión a las fluctuaciones del CO_2 dan lugar a una ganancia de bucle elevada, y de esta forma aumentan el riesgo de respiración de Cheyne-Stokes. Respiración de Cheyne-Stokes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En ocasiones se puede realizar un diagnóstico de cabecera de los pacientes con respiración de Cheyne-Stokes mediante la observación cuidadosa de su patrón respiratorio. Durante el sueño y el ejercicio la respiración depende principalmente de los estímulos metabólicos. Los pacientes pueden referir astenia o somnolencia porque durante la fase hiperpneica del sueño se producen alertamientos. La disnea paroxística nocturna, que es un síntoma clásico de la insuficiencia cardíaca (cap. 58), la mayoría de las ocasiones refleja una respiración de Cheyne-Stokes subyacente. Muchas veces se diagnostica a los pacientes en el laboratorio del sueño mientras se les realiza un estudio por posible apnea del sueño obstructiva.

El diagnóstico de respiración de Cheyne-Stokes, si no es claramente evidente, se puede realizar durante una polisomnografía nocturna, cuando se ve el típico patrón oscilante

booksmedicos.org

del volumen corriente con ausencia de esfuerzo respiratorio durante los períodos de apnea. Cuando se evalúen estos registros, y al contrario que para la apnea obstructiva, es importante tener en cuenta que la respiración de Cheyne-Stokes habitualmente desaparece durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM), los alertamientos en el electroencefalograma habitualmente se producen durante la fase hiperpneica, y la respiración de Cheyne-Stokes generalmente no desaparece inmediatamente cuando se aplica presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP) por vía nasal.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento médico de la respiración de Cheyne-Stokes supone la mayoría de las veces el tratamiento de la insuficiencia cardíaca subyacente (cap. 59). Después de la optimización del tratamiento médico, con frecuencia desaparece el patrón de respiración de Cheyne-Stokes. La CPAP permite mejorar los índices respiratorios, pero no es superior al tratamiento médico convencional en términos de mortalidad.[A1] Los nuevos métodos de ventilación no invasiva parecen muy prometedores, pero se necesitan más estudios al respecto.[3]

Síndrome de hipoventilación central congénito

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de hipoventilación central congénito es una infrecuente enfermedad congénita, a la que antes se denominaba maldición de Ondina, que se caracteriza por disminución de la respuesta ventilatoria al CO_2.[4] El síndrome de hipoventilación central congénito se diagnosticaba tradicionalmente en recién nacidos, aunque cada vez más se observan formas más sutiles de la enfermedad en niños mayores y adultos.

BIOPATOLOGÍA

Actualmente se define el síndrome por una mutación del gen *PHOX2B,* localizado en el cromosoma 4p12.[5] El gen *PHOX2B* es un gen *homeobox* muy conservado que se expresa fundamentalmente en las vías aferente y eferente de los reflejos respiratorio, cardiovascular y digestivo. La deleción de este gen en los ratones provoca una respiración irregular, una menor respuesta ventilatoria hipercápnica y la muerte por apnea central. Estos ratones experimentan una pérdida de neuronas en el núcleo retrotrapezoide y la región parafacial del tronco del encéfalo, lo que parece demostrar la importancia que tiene esta región bulbar en la respiración normal. Se ha observado también alguna asociación entre las anomalías en los genes *PHOX2B* y la enfermedad de Hirschsprung (cap. 136), los tumores de la cresta neural, la asistolia cardíaca (cap. 63) y otras anomalías del sistema nervioso autónomo (cap. 418).

Como la mayoría de los progenitores de los niños con síndrome de hipoventilación central congénito no son portadores de una mutación de *PHOX2B,* las mutaciones son de nueva aparición. Aproximadamente el 90% de los pacientes son heterocigotos para una mutación con expansión de una repetición de polialanina, en la que el alelo afectado tiene de 24 a 33 residuos de alanina, en lugar de la cifra normal de 20 residuos. El 10% restante de los pacientes con síndrome de hipoventilación central congénito tienen mutaciones de sentido alterado, no codificadoras o de cambio del marco de lectura del gen *PHOX2B.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los recién nacidos pueden tener cianosis en el momento del nacimiento, apneas centrales recurrentes o ambos fenómenos. Los adultos pueden consultar por apnea del sueño central idiopática, hipercapnia no explicada o alteraciones autónomas (cap. 418). La confirmación del diagnóstico precisa la demostración de una alteración del gen *PHOX2B.*

TRATAMIENTO

Tto

Actualmente no hay tratamientos específicos para el síndrome de hipoventilación central congénito aparte del tratamiento de apoyo. Es necesario el consejo genético de los pacientes afectados y de sus familias debido al patrón de herencia autosómica dominante. Se debe advertir a los pacientes sobre el uso de sedantes, que podría precipitar un episodio de insuficiencia respiratoria. En la mayoría de los pacientes es necesaria la ventilación mecánica durante el sueño, tanto invasiva (a través de una traqueotomía) como no invasiva (con soporte con presión positiva binivel en la vía respiratoria [cap. 100]). Algunos pacientes son totalmente dependientes del respirador. Otros tratamientos alternativos, como los estimulantes de la ventilación y la estimulación diafragmática, generalmente son ineficaces.

Síndromes de hipoventilación adquiridos

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los pacientes con síndromes de hipoventilación no pueden mantener una ventilación por minuto adecuada para conservar la $PaCO_2$ en 40 mmHg. Se puede clasificar a los pacientes en aquellos que carecen de impulso ventilatorio central y los que tienen una alteración mecánica pulmonar o neuromuscular que impide un intercambio gaseoso adecuado. Se desconoce su incidencia, aunque la insuficiencia respiratoria hipercápnica es uno de los diagnósticos de ingreso más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos.

BIOPATOLOGÍA

Los pacientes con las enfermedades que se caracterizan por ausencia de impulso central tienen unos pulmones y un funcionamiento de los músculos respiratorios razonablemente normales, aunque carecen de una respuesta adecuada al CO_2 y a la hipoxia. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con alteraciones mecánicas o neuromusculares tienen mayor trabajo de respiración que las personas normales; las enfermedades subyacentes más frecuentes son EPOC grave (cap. 88) y obesidad mórbida (cap. 220) con síndrome de obesidad-hipoventilación. Estos pacientes tienen disminución de la quimiosensibilidad, aunque no ausencia. Otra causa de intercambio gaseoso inadecuado son las enfermedades neuromusculares; las causas habituales son trastornos de la transmisión neuromuscular (cap. 422), debilidad muscular grave (cap. 421), secuelas de la infección por el virus de la poliomielitis (cap. 379), síndrome de Guillain-Barré (cap. 420) e intoxicación aguda (cap. 110).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con hipoventilación tienen multitud de manifestaciones que varían desde alteraciones asintomáticas del estudio de laboratorio (p. ej., elevación de $PaCO_2$, disminución no explicada de SaO_2 o elevación de la concentración sérica de bicarbonato) hasta insuficiencia respiratoria en la unidad de cuidados intensivos (p. ej., infección respiratoria con datos de laboratorio de alteraciones crónicas, como acidosis respiratoria crónica agudizada). Los pacientes que tienen una sobredosis aguda de sedantes-hipnóticos o de narcóticos pueden tener acidosis respiratoria aguda y pérdida de conciencia. Los pacientes que toman narcóticos de forma crónica pueden consultar por apnea-hipopnea del sueño central o por desaturación de oxígeno nocturno de causa no explicada.

Cuando se sospecha, el diagnóstico de hipoventilación se confirma por el hallazgo de una $PaCO_2$ mayor de 42 mmHg en la gasometría arterial. Si el aumento de la $PaCO_2$ es breve, de modo que todavía no se ha producido compensación renal (cap. 118), la concentración sérica de bicarbonato aumenta en 1 mEq/l por cada aumento de 10 mmHg de la $PaCO_2$. En comparación, si la acidosis respiratoria tiene una duración suficiente para que se haya producido la compensación renal, la concentración sérica de bicarbonato habrá aumentado 4 mEq por cada aumento de 10 mmHg de la $PaCO_2$ (fig. 86-2).

Cuando se ha confirmado la elevación de la $PaCO_2$, se debe distinguir a los pacientes que «no pueden respirar» de aquellos que «no respiran». «No pueden respirar» significa que un problema mecánico respiratorio o un trastorno con debilidad muscular están produciendo la elevación de la $PaCO_2$. Las anomalías en las pruebas de la función pulmonar (p. ej., una capacidad vital muy reducida) pueden indicar un trastorno parenquimatoso o de la pared torácica. La ecografía permite identificar una neuropatía frénica causante de una disfunción diafragmática.[6] Aquellos pacientes que «no respiran» presentan anomalías del sistema nervioso central que alteran la estimulación central, la quimiosensibilidad o ambas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de la hipoventilación se debe centrar en la causa subyacente. Las intoxicaciones agudas se pueden tratar con medidas de apoyo o en algunos casos con antídotos específicos (cap. 110). Las enfermedades crónicas se pueden tratar abordando la causa subyacente, como la pérdida de peso en el síndrome de obesidad-hipoventilación o los inhibidores de la colinesterasa en la miastenia grave (cap. 422). En las enfermedades pulmonares parenquimatosas el tratamiento se dirige a la causa subyacente si es posible (caps. 88 y 92).

Se deben utilizar con precaución los sedantes, porque en ocasiones pueden precipitar un episodio de insuficiencia respiratoria aguda. Aunque es evidente que una hipoxemia profunda puede ser perjudicial, el oxígeno en ocasiones puede precipitar una acidosis respiratoria aguda grave, particularmente en pacientes con agudizaciones de EPOC (cap. 88). Por tanto, los pacientes con EPOC que tienen hipoventilación precisan un tratamiento minucioso con administración cuidadosa de oxígeno suplementario, que se debe ajustar para alcanzar una saturación de oxígeno arterial del 90% o una presión parcial arterial de oxígeno de 60 mmHg.

Cuando hay hipoventilación grave se debe aplicar ventilación mecánica (cap. 105), como en el caso de la ventilación no invasiva por una agudización de EPOC. Cuando hay otras manifestaciones en las que se cree que existe una elevación aguda de la $PaCO_2$, muchas veces se aplica intubación endotraqueal con ventilación mecánica, especialmente en pacientes con alteración del nivel de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

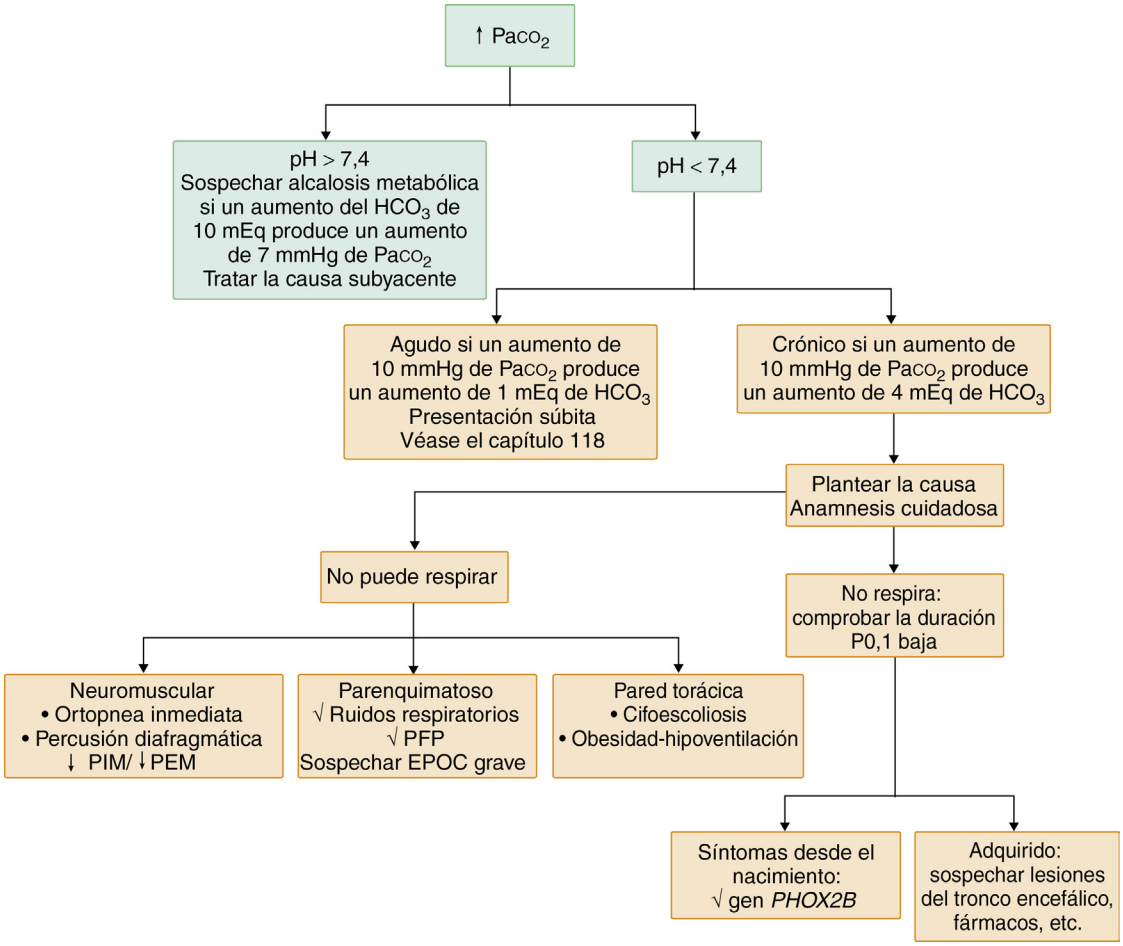

FIGURA 86-2. Diagrama de flujo de un abordaje sistemático de la hipercapnia y de las diversas causas de hipoventilación. El cambio del pH puede ayudar a determinar la causa y la cronicidad. Una anamnesis y una exploración física cuidadosas, combinadas con un estudio funcional pulmonar, pueden ayudar a distinguir a los pacientes que «no pueden respirar» por alteraciones neuromusculares o mecánicas del aparato respiratorio de los que «no respiran» por una alteración del sistema nervioso central. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; P0,1 = presión negativa en la boca generada en los primeros 100 ms de una inspiración con oclusión; PEM = presiones espiratorias máximas; PFP = pruebas de función pulmonar; PIM = presiones inspiratorias máximas.

conciencia. En la hipoventilación crónica en la EPOC hipercápnica, la aplicación no invasiva de presión positiva binivel en la vía respiratoria a través de una máscara durante el sueño puede mantener la ventilación alveolar, pero no hay indicios definitivos de que la ventilación con presión positiva no invasiva prolongue la vida o reduzca las hospitalizaciones en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica.[A2] Además, la gran dificultad de cumplir el tratamiento con presión binivel nocturna en la EPOC pone de manifiesto la necesidad de una discusión con los pacientes y sus familias en relación con los riesgos y beneficios.

Otros síndromes de hipoventilación crónica también se tratan habitualmente con presión positiva binivel en la vía respiratoria, aunque los datos no son convincentes. En algunas enfermedades crónicas, como la enfermedad de la neurona motora (cap. 419), se debe plantear la traqueostomía, aunque se debe analizar cuidadosamente el efecto de dicha intervención sobre la calidad de vida. Independientemente de la causa subyacente, se considera que la elevación de la $Paco_2$ es un signo de mal pronóstico. En estos casos también son importantes las discusiones sobre el final de la vida, porque el pronóstico de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica generalmente es malo.

Bibliografía de grado A

A1. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-2033.
A2. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:698-705.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

87

ASMA

JEFFREY M. DRAZEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El asma es un síndrome clínico de causa desconocida que se caracteriza por: 1) episodios recurrentes de obstrucción de las vías respiratorias que se resuelven espontáneamente o como consecuencia del tratamiento; 2) respuestas exageradas de broncoconstricción ante estímulos con efecto escaso o nulo en personas no asmáticas, y 3) inflamación de las vías respiratorias que se define por diversos criterios. Aunque la obstrucción de las vías respiratorias es reversible, actualmente se cree que los cambios de las vías respiratorias de los asmáticos pueden ser irreversibles en algunos casos.

EPIDEMIOLOGÍA

El asma es un trastorno muy frecuente que afecta más a los niños que a las niñas y, tras la pubertad, a las mujeres ligeramente más que a los hombres; aproximadamente el 8% de la población adulta de EE. UU. tiene síntomas y signos compatibles con un diagnóstico de asma. Aunque la mayoría de los casos comienzan antes de los 25 años de edad, el asma de nueva aparición puede desarrollarse en cualquier momento de la vida.

La prevalencia mundial del asma ha aumentado más del 45% desde finales de los años setenta. Solo en la última década, la prevalencia de sibilancias en los niños ha aumentado un 0,1% anual aproximadamente.

En las cuatro últimas décadas se han podido observar los mayores aumentos en la prevalencia del asma en aquellos países que han adoptado un estilo de vida

booksmedicos.org

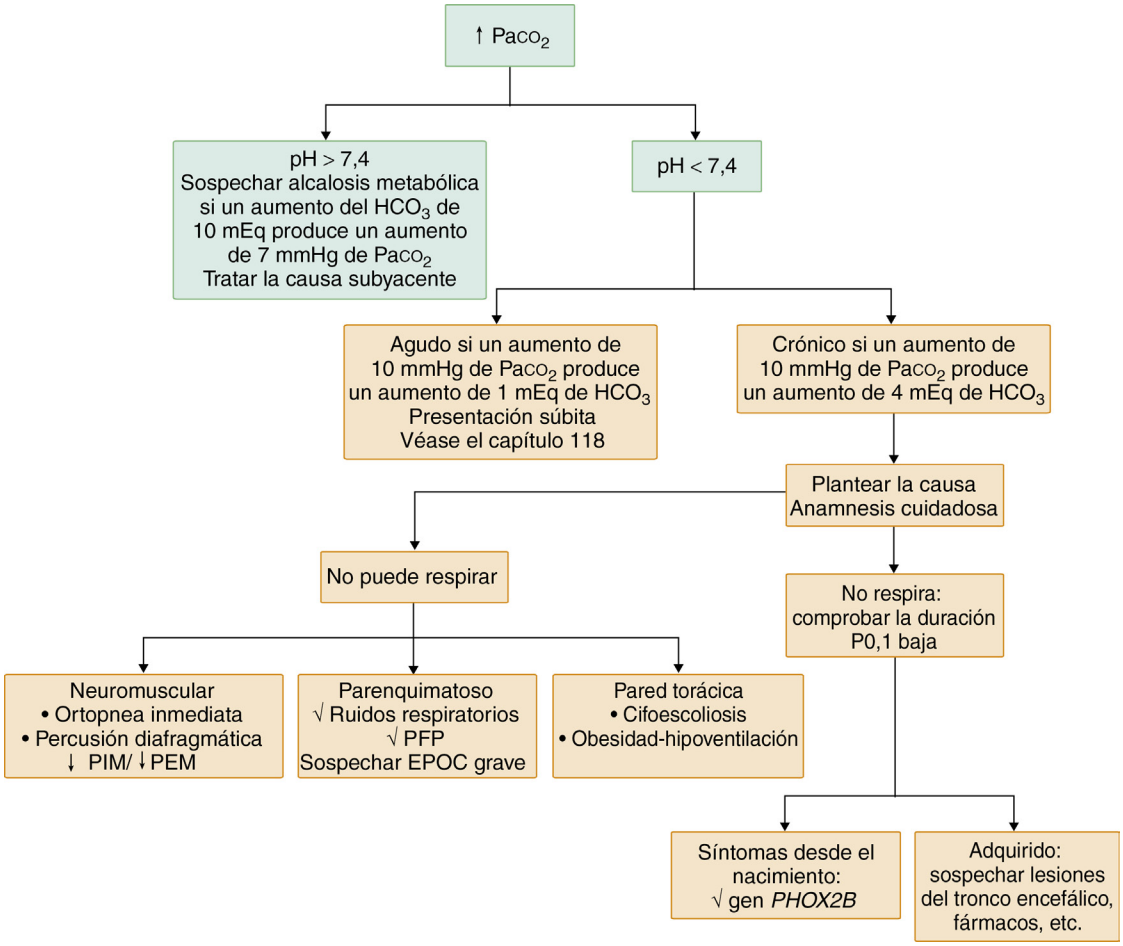

FIGURA 86-2. Diagrama de flujo de un abordaje sistemático de la hipercapnia y de las diversas causas de hipoventilación. El cambio del pH puede ayudar a determinar la causa y la cronicidad. Una anamnesis y una exploración física cuidadosas, combinadas con un estudio funcional pulmonar, pueden ayudar a distinguir a los pacientes que «no pueden respirar» por alteraciones neuromusculares o mecánicas del aparato respiratorio de los que «no respiran» por una alteración del sistema nervioso central. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; P0,1 = presión negativa en la boca generada en los primeros 100 ms de una inspiración con oclusión; PEM = presiones espiratorias máximas; PFP = pruebas de función pulmonar; PIM = presiones inspiratorias máximas.

conciencia. En la hipoventilación crónica en la EPOC hipercápnica, la aplicación no invasiva de presión positiva binivel en la vía respiratoria a través de una máscara durante el sueño puede mantener la ventilación alveolar, pero no hay indicios definitivos de que la ventilación con presión positiva no invasiva prolongue la vida o reduzca las hospitalizaciones en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica.[A2] Además, la gran dificultad de cumplir el tratamiento con presión binivel nocturna en la EPOC pone de manifiesto la necesidad de una discusión con los pacientes y sus familias en relación con los riesgos y beneficios.

Otros síndromes de hipoventilación crónica también se tratan habitualmente con presión positiva binivel en la vía respiratoria, aunque los datos no son convincentes. En algunas enfermedades crónicas, como la enfermedad de la neurona motora (cap. 419), se debe plantear la traqueostomía, aunque se debe analizar cuidadosamente el efecto de dicha intervención sobre la calidad de vida. Independientemente de la causa subyacente, se considera que la elevación de la $Paco_2$ es un signo de mal pronóstico. En estos casos también son importantes las discusiones sobre el final de la vida, porque el pronóstico de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica generalmente es malo.

Bibliografía de grado A

A1. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-2033.
A2. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:698-705.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

87

ASMA

JEFFREY M. DRAZEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El asma es un síndrome clínico de causa desconocida que se caracteriza por: 1) episodios recurrentes de obstrucción de las vías respiratorias que se resuelven espontáneamente o como consecuencia del tratamiento; 2) respuestas exageradas de broncoconstricción ante estímulos con efecto escaso o nulo en personas no asmáticas, y 3) inflamación de las vías respiratorias que se define por diversos criterios. Aunque la obstrucción de las vías respiratorias es reversible, actualmente se cree que los cambios de las vías respiratorias de los asmáticos pueden ser irreversibles en algunos casos.

EPIDEMIOLOGÍA

El asma es un trastorno muy frecuente que afecta más a los niños que a las niñas y, tras la pubertad, a las mujeres ligeramente más que a los hombres; aproximadamente el 8% de la población adulta de EE. UU. tiene síntomas y signos compatibles con un diagnóstico de asma. Aunque la mayoría de los casos comienzan antes de los 25 años de edad, el asma de nueva aparición puede desarrollarse en cualquier momento de la vida.

La prevalencia mundial del asma ha aumentado más del 45% desde finales de los años setenta. Solo en la última década, la prevalencia de sibilancias en los niños ha aumentado un 0,1% anual aproximadamente.

En las cuatro últimas décadas se han podido observar los mayores aumentos en la prevalencia del asma en aquellos países que han adoptado un estilo de vida

booksmedicos.org

«industrializado». Por ejemplo, los datos epidemiológicos parecen indicar que la vida en el medio rural conlleva un riesgo de asma muy inferior, independientemente de los factores genéticos, y esta diferencia podría atribuirse a la exposición a una mayor diversidad de microorganismos ambientales en las fases iniciales de la vida.[1]

El asma se encuentra entre los motivos de consulta más frecuentes. En EE. UU. es responsable de aproximadamente 15 millones de consultas médicas ambulatorias anuales y de casi 2 millones de días de tratamiento intrahospitalario al año. Los costes directos e indirectos estimados del tratamiento del asma en EE. UU. son de más de 55.000 millones de dólares cada año.

BIOPATOLOGÍA

Genética

En estudios de gemelos el asma tiene una heredabilidad de aproximadamente el 60%, lo cual indica que factores tanto genéticos como ambientales son importantes en su etiología. Una región del cromosoma 17q21, en el locus de *ORMDL3* (un miembro de una familia de genes que codifican proteínas transmembrana del retículo endoplásmico) o cerca del mismo, se ha asociado repetidamente al asma de inicio infantil. Aunque no se ha identificado la variante funcional exacta en esta región, el aislamiento de un locus de asma de inicio infantil confirma la observación clínica de que el asma de inicio durante la edad adulta y de inicio infantil aparentemente son trastornos diferentes. También se han identificado y replicado ampliamente variantes genéticas que influyen en la respuesta al tratamiento.

Anatomía patológica

La anatomía patológica del asma leve, según se observa en estudios broncoscópicos y biópsicos, se caracteriza por edema e hiperemia de la mucosa e infiltración de la mucosa por mastocitos, eosinófilos y linfocitos con fenotipo T_H2. Estudios controlados en los que se han utilizado anticuerpos contra la interleucina 5 o la cadena α del receptor de la interleucina 4 en pacientes con síntomas asmáticos y eosinofilia persistentes, a pesar del tratamiento con corticoides, han aportado pruebas bastante sólidas sobre el papel biopatológico que desempeñan estas citocinas inflamatorias en el asma. Como consecuencia de estos estímulos inflamatorios, junto con la deformación mecánica del epitelio por la constricción del músculo liso[2] de la vía respiratoria, la pared de la vía respiratoria está engrosada por el depósito de colágeno de tipo III y de tipo V por debajo de la membrana basal verdadera. Además, en el asma crónica grave hay hipertrofia e hiperplasia de las glándulas de las vías respiratorias y las células secretoras, tanto superficiales como glandulares, así como hiperplasia del músculo liso de la vía respiratoria. Estudios morfométricos de las vías respiratorias de pacientes asmáticos han mostrado engrosamiento de la pared de la vía respiratoria de suficiente magnitud como para aumentar la resistencia al flujo aéreo y potenciar la sensibilidad de las vías respiratorias. Durante una crisis asmática grave, la pared de las vías respiratorias está muy engrosada; además, se produce oclusión parcheada de las vías respiratorias por la mezcla de moco hiperviscoso y agregados de células epiteliales de las vías respiratorias descamadas.

La obstrucción episódica de las vías respiratorias que constituye una crisis de asma se debe a estrechamiento al flujo aéreo de la luz de las vías respiratorias. Aunque actualmente está bien establecido que el asma se asocia a infiltración de las vías respiratorias por células inflamatorias, se está comenzando a establecer la conexión entre estas células y los procesos biopatológicos que son responsables de la obstrucción de las vías respiratorias del asmático. Se han postulado tres conexiones posibles pero no mutuamente excluyentes: constricción del músculo liso de las vías respiratorias, engrosamiento del epitelio de las vías respiratorias y presencia de líquido en los confines de la luz de la vía respiratoria. De estos mecanismos, la constricción del músculo liso de la vía respiratoria por la liberación local de mediadores bioactivos o neurotransmisores es la explicación más aceptada de la obstrucción aguda reversible de las vías respiratorias en las crisis de asma. Se cree que varios mediadores broncoactivos son los responsables del inicio de la obstrucción de la vía respiratoria que caracteriza al asma. Por otra parte, el estrechamiento crónico de las vías respiratorias (denominado remodelación de la pared de las vías respiratorias) que se observa en muchos pacientes con asma se debe probablemente a la acción de las células inflamatorias en las vías respiratorias asmáticas.

Mediadores de la respuesta asmática aguda

Acetilcolina

La acetilcolina liberada por los nervios motores intrapulmonares causa constricción del músculo liso de la vía respiratoria mediante estimulación directa de los receptores muscarínicos del subtipo M_3. La posible participación de la acetilcolina en la broncoconstricción del asma procede principalmente de la observación de que el bromuro de tiotropio, un antagonista muscarínico, puede reducir la broncoconstricción.

Histamina

La histamina, o β-imidazoliletilamina, fue identificada como una potente sustancia broncoactiva endógena hace más de 100 años. Los mastocitos, que son abundantes en los tejidos de las vías respiratorias obtenidos de pacientes con asma, constituyen la principal fuente pulmonar de histamina. Los ensayos clínicos con los nuevos y potentes antihistamínicos indican solo la participación escasa de la histamina como mediador de la obstrucción de las vías respiratorias en el asma.

Leucotrienos y lipoxinas

Los cisteinil leucotrienos, que son LTC_4, LTD_4 y LTE_4, así como el dihidroxileucotrieno LTB_4, proceden de la lipooxigenación del ácido araquidónico liberado de los fosfolípidos de la membrana de las células diana durante la activación celular. La 5-lipooxigenasa, la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa y la sintetasa de LTC_4, fabrican la proteína celular y el contenido enzimático necesario para producir los cisteinil leucotrienos. La producción de LTB_4 requiere 5-lipooxigenasa, proteína activadora de la 5-lipooxigenasa y epóxido hidrolasa de LTA_4. Los mastocitos, los eosinófilos y los macrófagos alveolares tienen la capacidad enzimática de producir cisteinil leucotrienos a partir de sus fosfolípidos de membrana, mientras que los leucocitos polimorfonucleares producen exclusivamente LTB_4, que es sobre todo una molécula quimiotáctica; LTC_4 y LTD_4 se encuentran entre los agonistas contráctiles más potentes identificados del músculo liso de las vías respiratorias de los seres humanos. La eficacia demostrada por un antagonista de receptores de leucotrienos (pranlukast, zafirlukast y montelukast) o de un inhibidor sintético (zileutón) en el tratamiento del asma persistente crónica nos ha llevado a la conclusión de que los leucotrienos constituyen mediadores importantes pero no exclusivos de la respuesta asmática. Se ha demostrado que las lipoxinas, que son productos del metabolismo del ácido araquidónico generados por la acción doble de la lipooxigenasa, son inhibidores endógenos de la respuesta inflamatoria. Las cantidades de lipoxinas están reducidas en las vías respiratorias de pacientes con asma grave.

Óxido nítrico

El óxido nítrico ($NO^{\bullet}$) se produce mediante un mecanismo enzimático en las células epiteliales de las vías respiratorias y en las células inflamatorias encontradas en el pulmón asmático. El $NO^{\bullet}$ libre tiene una semivida de varios segundos en la vía respiratoria y se estabiliza mediante conjugación con tioles para formar RS-NO, donde la *R* designa una cualquiera de una serie de moléculas que pueden sustentar esta interconexión química. Tanto el $NO^{\bullet}$ como el RS-NO tienen acciones broncodilatadoras y pueden desempeñar una función homeostática en la vía respiratoria. Paradójicamente, las concentraciones elevadas de $NO^{\bullet}$, cuando está disponible de forma simultánea con el anión superóxido, pueden formar productos tóxicos por oxidación, como peroxinitrito ($OONO^-$), que podrían dañar la vía respiratoria. Los pacientes con asma tienen concentraciones de $NO^{\bullet}$ superiores a lo normal en el aire espirado, y estas concentraciones disminuyen de forma constante tras el tratamiento con corticoides.

Cambios fisiológicos en el asma

El aumento de la resistencia al flujo aéreo es la consecuencia de la obstrucción de la vía respiratoria inducida por la constricción del músculo liso, el engrosamiento del epitelio de la vía respiratoria o la presencia de líquido libre en la luz de la vía respiratoria. La obstrucción al flujo aéreo se manifiesta por aumento de la resistencia de la vía respiratoria y disminución de los flujos en toda la capacidad vital. Al inicio de la crisis de asma se produce una obstrucción en todos los niveles de las vías respiratorias; a medida que se resuelve la crisis, estos cambios revierten primero en las vías respiratorias de gran tamaño (p. ej., árbol principal, bronquios lobulares, segmentarios y subsegmentarios) y después en las vías respiratorias más periféricas. Esta secuencia anatómica de inicio y reversión se refleja en los cambios fisiológicos observados durante la resolución de un episodio de asma. En concreto, a medida que se resuelve una crisis de asma, los flujos se normalizan primero en un volumen elevado de la capacidad vital y solo después en un volumen más bajo. Como el asma es una enfermedad de las vías respiratorias, no una enfermedad del espacio aéreo, no se producen cambios primarios en la curva estática de presión-volumen de los pulmones. Sin embargo, durante una crisis asmática aguda el estrechamiento de las vías respiratorias puede ser tan grave como para producir el cierre de las vías respiratorias, con cierre de unidades pulmonares individuales a un volumen cercano a su volumen máximo. Este cierre produce un cambio de la curva presión-volumen, de forma que para un determinado volumen de aire contenido en el tórax disminuye el retroceso elástico, lo cual a su vez reduce aún más los flujos espiratorios.

Durante una crisis asmática aguda influyen además otros factores sobre el comportamiento mecánico de los pulmones. Durante la inspiración en una crisis de asma, la presión pleural inspiratoria máxima se hace más negativa que la presión subatmosférica de 4 a 6 cmH_2O que se requiere habitualmente para el flujo corriente. La fase espiratoria de la respiración también pasa a ser activa, ya que el paciente intenta forzar la salida de aire de los pulmones. Como consecuencia de ello, las presiones pleurales máximas durante la espiración, que normalmente son como mucho solo algunos centímetros de agua superiores a la presión atmosférica, pueden ser de hasta 20 a 30 cmH_2O por encima de la presión atmosférica. Las presiones pleurales bajas durante la inspiración tienden a estrechar las vías respiratorias, mientras que las presiones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pleurales elevadas en espiración tienden a estrechar las vías respiratorias. Durante una crisis asmática, las amplias fluctuaciones de presión, junto con las alteraciones de las propiedades mecánicas de la pared de la vía respiratoria, producen una resistencia mucho mayor al flujo espiratorio que al inspiratorio.

La frecuencia respiratoria generalmente está elevada durante una crisis asmática aguda. Esta taquipnea no está causada por alteraciones de la composición de los gases arteriales, sino por estimulación de los receptores intrapulmonares, con los consiguientes efectos sobre los centros respiratorios centrales. Una consecuencia de la combinación de estrechamiento de la vía respiratoria y flujos rápidos es un aumento de la carga mecánica en la bomba ventilatoria. Durante una crisis grave la carga puede aumentar el trabajo respiratorio 10 veces o más y puede predisponer al agotamiento de los músculos ventilatorios. Con respecto al intercambio gaseoso, la naturaleza parcheada del estrechamiento de las vías respiratorias en el asma causa una distribución discordante de la ventilación ($\dot{V}$) en relación con la perfusión ($\dot{Q}$) pulmonar. Se produce un desplazamiento desde el predominio de las unidades $\dot{V}/\dot{Q}$ con una relación próxima a la unidad hasta una distribución con un mayor número de unidades alveolocapilares con una relación $\dot{V}/\dot{Q}$ menor que la unidad. El efecto neto es la aparición de hipoxemia arterial. Además, la taquipnea del asma se manifiesta como hiperventilación con P_{CO_2} arterial baja.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

Durante una crisis asmática aguda los pacientes consultan por dificultad respiratoria acompañada de tos, sibilancias y ansiedad. El grado de dificultad respiratoria que experimenta el paciente no está relacionado estrechamente con el grado de obstrucción al flujo aéreo, sino que con frecuencia depende de lo aguda que sea la crisis. Puede producirse disnea solo con el ejercicio (asma inducida por el ejercicio),[3] tras la ingesta de ácido acetilsalicílico (enfermedad respiratoria empeorada por ácido acetilsalicílico),[4] tras la exposición a un alérgeno específico conocido (asma extrínseca) o por un motivo no identificable (asma intrínseca). Existen variantes de asma en las que el único síntoma es la tos, la disfonía o la imposibilidad de dormir por la noche. La identificación de un estímulo desencadenante mediante un interrogatorio cuidadoso establece el diagnóstico de asma y puede ser útil para el tratamiento si se puede evitar el estímulo. La mayoría de los pacientes con asma presentan dificultad respiratoria cuando están expuestos a cambios rápidos de la temperatura y la humedad del aire inspirado. Por ejemplo, durante los meses de invierno, en los climas menos templados los pacientes con frecuencia tienen dificultad respiratoria cuando salen de una casa con calefacción; en los climas templados húmedos los pacientes pueden presentar dificultad respiratoria al entrar en una habitación fría y seca, como un teatro con aire acondicionado.

Un factor importante a considerar al recoger la historia clínica de un paciente con asma es la posibilidad de que haya exposiciones ocupacionales en el asma (cap. 93). El asma que se produce por las exposiciones ocupacionales se denomina *asma ocupacional*; el asma preexistente que empeora por la exposición en el lugar de trabajo se denomina *asma empeorada por el lugar de trabajo*. En el síndrome de disfunción reactiva de la vía respiratoria una exposición única pero intensa produce un fenotipo similar al asma de manera persistente en una persona previamente normal.[5]

Exploración física

Constantes vitales

Los datos que se observan habitualmente durante una crisis asmática aguda incluyen frecuencia respiratoria rápida (muchas veces de 25 a 40 respiraciones/min), taquicardia y pulso paradójico (una disminución inspiratoria exagerada de la presión arterial sistólica). La magnitud del pulso paradójico está relacionada con la gravedad de la crisis; un valor mayor de 15 mmHg indica una crisis de gravedad moderada. La pulsioximetría, con el paciente respirando aire ambiental, con frecuencia muestra una saturación de oxígeno próxima al 90%.

Exploración torácica

La inspección puede mostrar que el paciente que está sufriendo una crisis asmática aguda está utilizando los músculos accesorios de la ventilación; si es así, la piel del tórax puede retraerse hacia los espacios intercostales durante la inspiración. El tórax generalmente está hiperinsuflado y la fase espiratoria está prolongada respecto a la fase inspiratoria. La percusión del tórax muestra hiperresonancia, con pérdida de la variación normal de la matidez debida al movimiento diafragmático; el frémito palpable está disminuido. La auscultación muestra sibilancias, que son el hallazgo físico esencial en el asma pero no establecen el diagnóstico (cap. 83). Las sibilancias, con frecuencia más intensas durante la espiración pero audibles también en inspiración, se denominan polifónicas si puede oírse de forma simultánea más de un tono (vídeo 87-1). Otros ruidos adventicios acompañantes pueden ser roncus, que sugieren la presencia de secreciones libres en la luz de la vía respiratoria, y estertores, que deben hacer sospechar un diagnóstico alternativo y son indicativos de infección localizada o insuficiencia cardíaca. La pérdida de la intensidad o la ausencia de ruidos respiratorios en un paciente con asma indican obstrucción grave al flujo aéreo.

DIAGNÓSTICO

Pruebas complementarias

Exploración de la función pulmonar

Durante una crisis asmática la disminución de los flujos en toda la capacidad vital es la alteración fundamental de la función pulmonar.[6,7] El flujo espiratorio máximo (FEM), el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y el flujo mesoespiratorio máximo (FMEM) están disminuidos en el asma (cap. 85). En el asma grave la disnea puede ser tan importante como para impedir que el paciente pueda realizar una espirometría completa. En este caso, si pueden registrarse 2 s de espiración forzada, pueden obtenerse valores útiles de FEM y VEMS. La cuantificación de la gravedad de la crisis (tabla 87-1) *debe* valorarse con medidas objetivas del flujo aéreo; ningún otro método proporciona resultados precisos y reproducibles. A medida que se resuelve la crisis, el FEM y el VEMS aumentan hacia los valores normales de forma conjunta, mientras que el FMEM sigue estando muy reducido; a medida que sigue mejorando aún más la crisis, el VEMS y el FEM pueden normalizarse, mientras que el FMEM sigue estando disminuido (fig. 87-1). Incluso cuando la crisis se ha resuelto clínicamente por

TABLA 87-1 GRAVEDAD RELATIVA DE UNA CRISIS ASMÁTICA INDICADA POR LOS VALORES DE FEM, VEMS Y FMEM

PRUEBA	VALOR PREDICHO (%)	GRAVEDAD DEL ASMA
FEM	> 80	Sin alteraciones espirométricas
VEMS	> 80	
FMEM	> 80	
FEM	> 80	Asma leve
VEMS	> 70	
FMEM	55-75	
FEM	> 60	Asma moderada
VEMS	45-70	
FMEM	30-50	
FEM	< 50	Asma grave
VEMS	< 50	
FMEM	10-30	

FEM = flujo espiratorio máximo; FMEM = flujo mesoespiratorio máximo; VEMS = volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

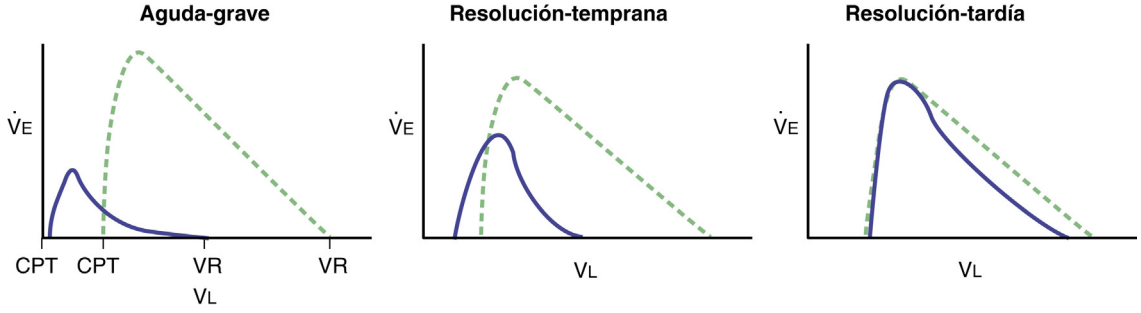

FIGURA 87-1. Curvas de flujo-volumen esquemáticas en diversas fases del asma. En cada una de las figuras la *línea discontinua* muestra la curva de flujo-volumen normal. En los extremos de cada una de las curvas se muestran los valores predichos y observados de capacidad pulmonar total (CPT) y volumen residual (VR). $\dot{V}_E$ = flujo espiratorio; V_L = volumen pulmonar.

booksmedicos.org

completo no es infrecuente la disminución residual del FMEM; esta disminución puede resolverse durante un ciclo prolongado de tratamiento. Si el paciente puede colaborar de forma que puedan realizarse mediciones más completas de la función pulmonar, las determinaciones de los volúmenes pulmonares durante una crisis muestran aumento tanto de la capacidad pulmonar total como del volumen residual; los cambios de la capacidad pulmonar total y el volumen residual se resuelven con tratamiento. Debido a la colaboración adicional necesaria para este estudio no se recomienda durante una crisis asmática aguda, pero está indicada antes de dar de alta a un paciente hospitalizado para someterse a un tratamiento contra el asma o entre episodios de asma.

Las pruebas de la función pulmonar que se realizan mientras el paciente se mantiene relativamente estable suelen mostrar una obstrucción de las vías respiratorias, tal como indica el bajo VEMS (como porcentaje del valor previsto para el paciente), la baja capacidad vital forzada, y la capacidad pulmonar total y el volumen residual ligeramente aumentados. Estos resultados pueden normalizarse plenamente tras la administración de un broncodilatador, pero una «respuesta al broncodilatador» se define canónicamente como un aumento del VEMS del 12%, siempre que sea como mínimo de 200 ml (e-fig. 87-1).

NO· espirado

La fracción de NO· en aire espirado (FE_{NO}) está elevada en pacientes con asma. Aunque la concentración exacta que se considera «elevada» variará con los detalles de la técnica utilizada para obtener la muestra de gas, una concentración de 15 partes por mil millones es una concentración adecuada y fiable que puede utilizarse para diferenciar los individuos sin asma de los pacientes con asma no tratada. Sin embargo, no se ha demostrado que la medición del óxido nítrico espirado sea útil en el tratamiento cotidiano del asma.[A1]

Gasometría arterial

En pacientes con asma leve no se requiere la realización de una gasometría. Sin embargo, si el asma es de suficiente gravedad como para justificar una observación prolongada, está indicada la gasometría arterial; en estos casos lo habitual es que haya hipoxemia e hipocapnia. Con el paciente respirando aire ambiental la Pa_{O_2} generalmente se encuentra entre 55 y 70 mmHg y la Pa_{CO_2} entre 25 y 35 mmHg. Al inicio de la crisis generalmente se produce alcalosis respiratoria pura; en las crisis de mayor duración el pH vuelve a la normalidad como consecuencia de una acidosis metabólica compensadora. Una Pa_{CO_2} normal en un paciente con obstrucción moderada o grave del flujo aéreo es un motivo de preocupación porque puede indicar que la carga mecánica sobre el aparato respiratorio es superior a la que pueden mantener los músculos respiratorios y que la insuficiencia respiratoria es inminente. Cuando la Pa_{CO_2} aumenta en dichos contextos, el pH disminuye rápidamente porque los depósitos de bicarbonato se agotan por la compensación renal por la alcalemia respiratoria previa prolongada. Debido a que esta serie de acontecimientos puede tener lugar de forma rápida, en los pacientes asmáticos con niveles «normales» de Pa_{CO_2} y obstrucción moderada o grave de la vía respiratoria se recomienda una observación estrecha.

Otros análisis de sangre

Los pacientes asmáticos son con frecuencia atópicos; por tanto, es frecuente la eosinofilia sanguínea, aunque no es universal. Además, en ocasiones hay concentraciones plasmáticas elevadas de inmunoglobulina E (IgE); los estudios epidemiológicos indican que el asma es poco habitual en pacientes con concentraciones bajas de IgE. Si lo indica la historia del paciente, pueden realizarse pruebas específicas de inmunoadsorción, las cuales miden la IgE dirigida a antígenos perjudiciales específicos. En algunos casos, durante una crisis asmática grave pueden estar elevadas las concentraciones plasmáticas de transaminasas, lactato deshidrogenasa, creatina cinasa muscular, ornitina transcarbamoilasa y hormona antidiurética.

Hallazgos radiográficos

Muchas veces la radiografía de tórax de un paciente con asma es normal. El asma grave se asocia a hiperinsuflación, que se manifiesta por descenso del diafragma y radiotransparencia anormal de los campos pulmonares. Las complicaciones del asma grave, como el enfisema subcutáneo, el neumomediastino (e-fig. 87-2) y el neumotórax, se pueden detectar radiológicamente. En el asma leve-moderada sin ruidos adventicios aparte de sibilancias no se requiere una radiografía de tórax; si el asma es de suficiente gravedad como para justificar un ingreso hospitalario, se recomienda realizar una radiografía de tórax.

Hallazgos electrocardiográficos

El electrocardiograma, excepto por la taquicardia sinusal, generalmente es normal en el asma aguda. Sin embargo, durante el asma grave puede aparecer desviación del eje a la derecha, bloqueo de rama derecha, «P pulmonar» o incluso alteraciones de la onda ST-T, alteraciones que se resuelven a medida que mejora la crisis.

Hallazgos en el esputo

El esputo de un paciente asmático puede ser transparente u opaco, de color verdoso o amarillo. La presencia de color no indica infección de forma invariable, y está indicado el estudio de un frotis de esputo con tinción de Gram y de Wright. El esputo con frecuencia contiene eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden (lisofosfolipasa eosinofílica cristalizada), espirales de Curschmann (cilindros bronquiolares compuestos de moco y células) y cuerpos de Creola (agrupaciones de células epiteliales de la vía respiratoria con cilios identificables que en muestras recientes muchas veces se puede ver que baten), lo cual puede afectar al color en ausencia de infección.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

El asma es fácil de reconocer en un paciente joven sin enfermedades médicas asociadas con una obstrucción de las vías respiratorias que se agudiza y remite y que se acompaña de eosinofilia sanguínea. Generalmente una respuesta rápida al tratamiento broncodilatador es lo único necesario para hacer el diagnóstico. Sin embargo, en el paciente con disnea de causa desconocida, una elevación de FE_{NO} puede ayudar a hacer el diagnóstico de asma. No obstante, si no hay elevación de FE_{NO} deben investigarse otras causas de sibilancias (v. tabla 83-3).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Actualmente no existe ninguna forma de evitar que un paciente desarrolle una diátesis asmática. Por ejemplo, estudios de evitación de alérgenos durante la infancia no han tenido éxito. Si un paciente tiene dicha diátesis con componente alérgico, la evitación del alérgeno puede reducir la frecuencia de las crisis asmáticas. Por ejemplo, la retirada de los mohos de interior puede mejorar los síntomas en un 25% y reducir el uso de medicación en un 50%.

El tratamiento del asma va enfocado a dos aspectos diferentes de la enfermedad: el control de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones. El control sintomático se mide en función de la gravedad y la frecuencia de los síntomas asmáticos durante el día, incluyendo las limitaciones a las actividades cotidianas, la necesidad de utilizar inhaladores de agonistas β de «rescate» y los síntomas asmáticos que despiertan al paciente durante el sueño. La prevención de las exacerbaciones guarda menos relación con los síntomas que con los niveles de función pulmonar, razón por la que el tratamiento debe incluir medidas objetivas de dicha función pulmonar. Los medidores de flujo máximo son baratos y fáciles de usar y hacen factible la medición en prácticamente todos los casos.

El tratamiento del asma tiene dos componentes. El primero es el uso de fármacos para el alivio agudo (de rescate) (es decir, broncodilatadores) para la obstrucción aguda de las vías respiratorias del asma. El segundo es el uso de tratamientos controladores, que modifican el entorno de las vías respiratorias asmáticas para que el estrechamiento de las mismas, con la consiguiente necesidad de tratamientos de rescate, sea mucho menos frecuente.

En un paciente determinado, la intensidad del tratamiento del asma se ajusta, en su mayoría, para lograr cinco objetivos:

1. Permitir que el paciente realice las actividades de su vida diaria sin una interferencia excesiva del asma.
2. Permitir que el paciente duerma sin despertares debido a los síntomas asmáticos.
3. Minimizar el uso de tratamientos broncodilatadores de rescate.
4. Evitar la necesidad de asistencia médica no programada.
5. Mantener la función pulmonar razonablemente cerca de lo normal.

Se dice que un paciente que cumple estos criterios después de una anamnesis minuciosa, una exploración torácica y una medición de la función pulmonar está «controlado», mientras que un paciente cuyo proceso patológico impide que se cumplan esos objetivos está «descontrolado». A los pacientes descontrolados hay que aumentarles gradualmente el tratamiento, mientras que a los pacientes que controlan adecuadamente su proceso asmático durante 3 meses hay que intentar reducirles gradualmente el tratamiento (fig. 87-2).[8]

Tratamientos de rescate

A todos los pacientes con asma hay que prescribirles un inhalador de rescate con un agonista β de acción rápida para que lo utilicen en caso de que se produzca una obstrucción asmática aguda de sus vías respiratorias. Hay que enseñar a los pacientes la forma de utilizar el inhalador (vídeo 87-2) y comprobar que son capaces de usarlo correctamente. Actualmente, todos los inhaladores de salbutamol contienen hidrofluoroalcano como gas propelente. Los «espaciadores» para aerosoles pueden ayudar a los pacientes que tienen problemas para coordinar su esfuerzo respiratorio con el uso del inhalador.

Fármacos adrenérgicos β

Los fármacos adrenérgicos β de acción corta administrados por vía inhalatoria son el pilar del tratamiento broncodilatador del asma.[9] El músculo liso de las vías respiratorias contraído se relaja en respuesta a la estimulación de los receptores adrenérgicos β_2. Se dispone de agonistas adrenérgicos β con diferentes grados de selectividad β_2 en presentaciones inhaladas (mediante nebulizador o inhalador presurizado de dosis fija; fig. 87-3), orales o parenterales. La mayoría de los pacientes con asma leve intermitente deben ser tratados con un inhalador con un agonista selectivo β_2 de acción corta (como salbutamol) a demanda. Independientemente del tipo específico de fármaco utilizado, el tratamiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

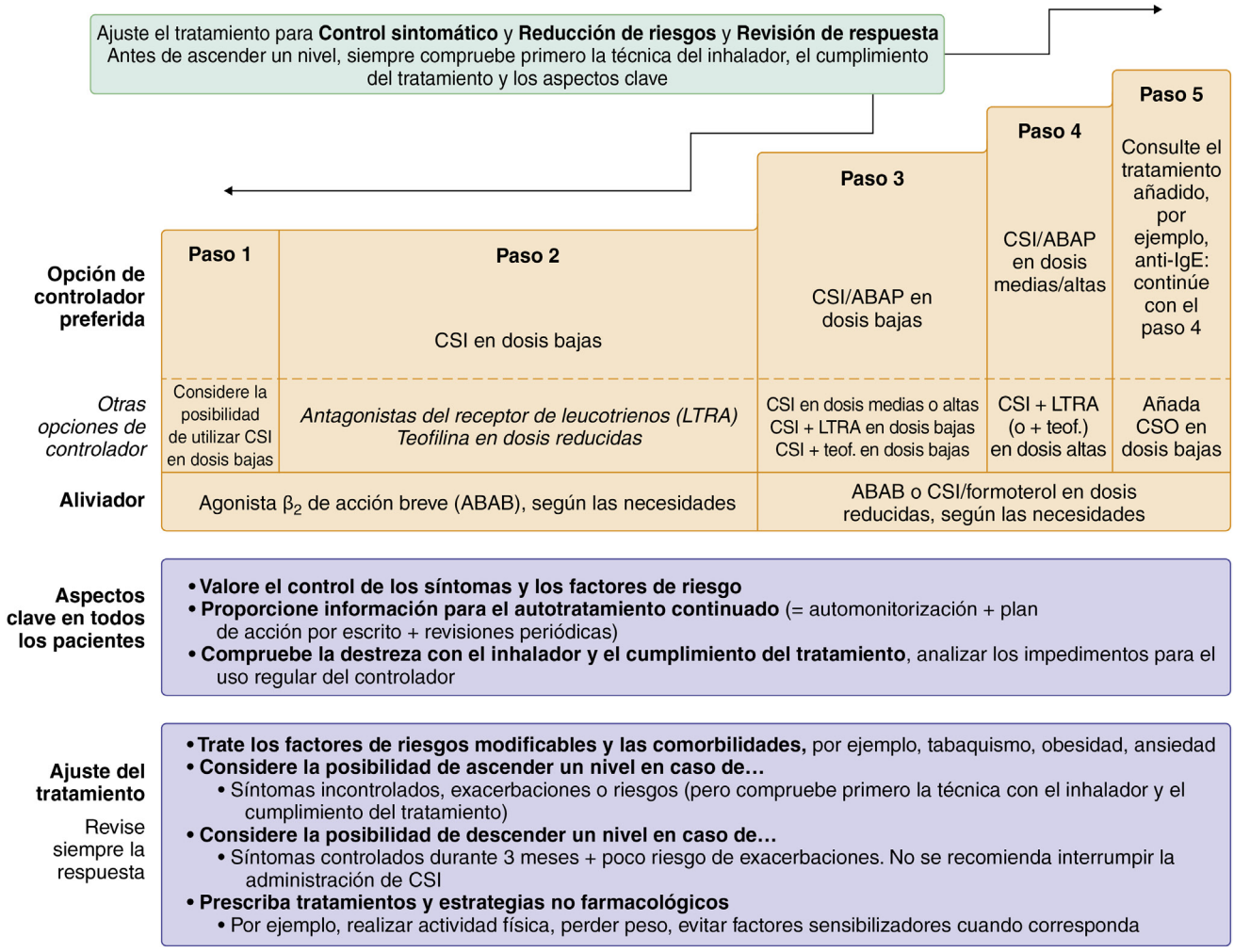

FIGURA 87-2. Algoritmo para el tratamiento del asma modificado a partir de Global Initiative for Asthma (GINA 2014). Este algoritmo consta de cinco pasos. En primer lugar, determine el régimen de tratamiento antiasmático de su paciente y localícelo en el algoritmo, es decir, entre los pasos uno y cinco. A continuación, determine el grado de control de su paciente asmático. Su paciente «controla sus síntomas» si puede desarrollar sus actividades cotidianas sin que el asma interfiera en estas, si no se despierta por la noche a causa del asma, si no ha habido ninguna consulta no programada como consecuencia del asma y si utiliza muy poco el inhalador de rescate (dos veces al día como mucho). Si el paciente controla sus síntomas, el médico debe determinar si el asma está bajo control funcional, es decir, si los pulmones funcionan normalmente o casi normalmente. Si el asma está bajo control sintomático y funcional, mantenga al paciente en ese paso o en un paso inferior de acuerdo con las instrucciones de la figura. Si el asma no está bajo control, ascienda un nivel a partir del nivel de control actual. ABAP = agonistas β de acción prolongada; CSI = corticoides inhalados; CSO = corticoides orales; GCI = glucocorticoides inhalados; teof. = teofilina.

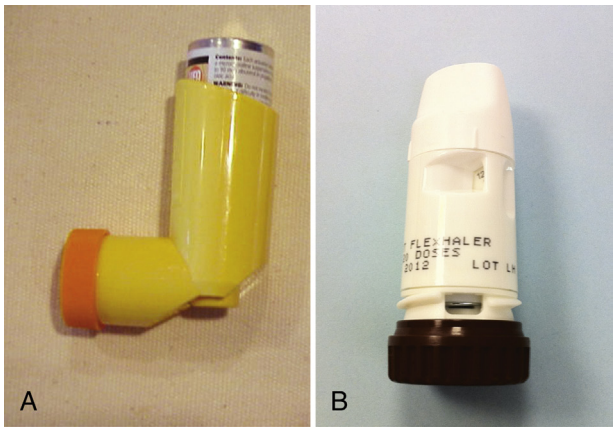

FIGURA 87-3. Inhaladores de uso habitual. A. Un inhalador presurizado de dosis fija presurizado de una forma comercial de salbutamol. Estos inhaladores impulsan el medicamento por medio de un gas presurizado; muchos inhaladores utilizan propelentes que no perjudican a la capa de ozono. **B.** Uno de los muchos tipos de inhaladores de polvo seco; el que se muestra es un inhalador Flexhaler y dispensa budesonida. Cuando se activa este tipo de inhalador, el fármaco activo se libera en forma de polvo seco hacia una cavidad. El paciente genera la energía para el flujo aéreo por medio de un esfuerzo inspiratorio que se dirige a través del dispositivo y que permite la entrada del medicamento en la vía respiratoria mediante inhalación.

de rescate debe consistir en dos inhalaciones separadas por un intervalo de 3 a 5 min, lo cual se cree que da tiempo suficiente para que la primera inhalación dilate las vías respiratorias estrechadas, con lo que se logra un mejor acceso del fármaco a las áreas afectadas del pulmón. Se debe indicar a los pacientes que tienen que espirar hasta un volumen cómodo, que inspiren muy despacio (como si estuvieran sorbiendo sopa caliente) y que activen el inhalador según inspiran. La inspiración hasta casi la capacidad pulmonar total se sigue de una pausa de apnea durante 5 s para permitir el depósito de las partículas de aerosol más pequeñas en las vías respiratorias más periféricas. Este tratamiento puede repetirse cada 4-6 h; los pacientes deben recibir instrucciones para «dar un paso adelante» en el tratamiento de su asma según se describe en la figura 87-2 si necesitan utilizar más de 12 inhalaciones de un agonista β en un período de 72 h.

Estudios aleatorizados han demostrado que el uso regular (p. ej., dos inhalaciones cuatro veces al día) de salbutamol inhalado no produce acontecimientos adversos. Los pacientes asmáticos pueden notar una «sensación» diferente al inhalar salbutamol en comparación con la inhalación de glucocorticoides debido a que todos los inhaladores de salbutamol contienen hidrofluoroalcanos y las inhalaciones salen a poca velocidad. Estudios aleatorizados demuestran que los inhaladores que contienen clorofluorocarbono tienen unos efectos terapéuticos equivalentes.

Anticolinérgicos

Los fármacos atropínicos inhiben los efectos de la acetilcolina liberada por los nervios motores intrapulmonares que viajan por el vago e inervan el músculo liso de la vía respiratoria. El bromuro de ipratropio, el fármaco atropínico utilizado en el tratamiento del asma, está disponible en inhaladores de dosis fija; la dosis recomendada es de dos inhalaciones cada 4-6 h. Aunque los inhaladores de anticolinérgicos representan un tratamiento muy útil para el asma,[10] ninguno de los inhaladores que se comercializan en EE. UU. incluye en su etiquetado una indicación específica para el tratamiento del asma. En adultos con asma no

booksmedicos.org

controlada el tiotropio inhalado (18 μg por la mañana) añadido a un glucocorticoide inhalado es más eficaz que una dosis doble del glucocorticoide y tiene un efecto similar al salmeterol.[A2]

Tratamientos controladores

Corticoides inhalados

Los corticoides inhalados (v. fig. 87-3), que tienen menos efectos sistémicos que los corticoides sistémicos para un nivel determinado de efecto terapéutico, son tratamientos eficaces para el control del asma porque mejoran la función pulmonar y evitan las agudizaciones asmáticas en pacientes con asma persistente.[A3] Un polimorfismo *GLCCI1* se asocia con una respuesta reducida a glucocorticoides inhalados en pacientes con asma, aunque actualmente no se recomienda un cribado rutinario para detectar este polimorfismo. A aquellos pacientes cuyo proceso puede clasificarse como «asma persistente leve» se les puede prescribir un corticoide inhalado únicamente cuando se agraven sus síntomas de asma, en lugar de administrarles un corticoide inhalado de forma programada y regular.[A4] Sin embargo, los corticoides inhalados no modifican la evolución natural del asma. En el mercado existe una amplia variedad de corticoides inhalados (tabla 87-2). Todos los productos disponibles son tratamientos eficaces del asma persistente, pero se diferencian por el coste, la magnitud de la supresión suprarrenal y los posibles efectos sistémicos, como retraso del crecimiento en niños, pérdida de mineralización ósea, cataratas y glaucoma. En conjunto no existen datos convincentes que indiquen que hay motivos para preferir unos corticoides a otros. Los efectos adversos comunes a todos los corticoides inhalados son candidiasis oral y disfonía (debida a miopatía de los músculos laríngeos); el riesgo y la gravedad pueden reducirse con cámaras espaciadoras y una buena higiene orofaríngea (es decir, enjuagando la boca y haciendo gárgaras tras la administración de la dosis).

Antileucotrienos

Los fármacos con capacidad para inhibir la síntesis de leucotrienos (zileutón, 600 mg cuatro veces al día o de liberación controlada 1.200 mg dos veces al día) o la acción de los leucotrienos en el receptor $CysLT_1$ (montelukast 10 mg una vez al día; pranlukast 225 mg dos veces al día, no disponible en EE. UU.; y zafirlukast 20 mg dos veces al día) son medicamentos orales eficaces para el control del asma en pacientes con asma persistente leve o moderada.[11] En pacientes tratados con zileutón se deben vigilar las concentraciones de alanina aminotransferasa durante los primeros 3-6 meses de tratamiento; si las concentraciones aumentan hasta más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad se debe suspender el fármaco. Estos tratamientos pueden utilizarse de forma aislada para el asma persistente leve o combinados con corticoides inhalados para el asma más grave.

Agonistas β de acción prolongada

Al contrario que los agonistas β de acción corta o intermedia, los agonistas β de acción larga disponibles actualmente en EE. UU. (salmeterol [42 μg por inhalación; la misma dosis se presenta como 50 μg por inhalación fuera de EE. UU.; debe administrarse 1 o 2 inhalaciones cada 12 h], formoterol [12 μg mediante un inhalador patentado de polvo seco cada 12 h] y bambuterol [10-20 mg v.o. cada noche]) tienen una duración de acción de casi 12 h; se considera que son más controladores que broncodilatadores agudos. El indacaterol es un agonista β de acción ultraprolongada que se administra mediante un inhalador de polvo seco y solo se usa una vez al día; la etiqueta incluye entre sus indicaciones la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y no el asma, pero se puede emplear en aquellos pacientes cuya asma se está tratando también simultáneamente con un corticoide inhalado.

En estudios aleatorizados y controlados se ha visto que los agonistas β de acción prolongada no se deben utilizar como único fármaco controlador del asma. En otros estudios se ha demostrado que existe un exceso de muertes por asma (aproximadamente 1 por cada 650 pacientes-años de tratamiento) cuando se utilizan agonistas β de acción prolongada.[8] Por tanto, los agonistas β de acción prolongada se deben utilizar solo en pacientes con asma cuando se administren junto con corticoides inhalados.

Se dispone de productos combinados con corticoides inhalados y agonistas β de acción prolongada en el mismo dispositivo. Estos productos impiden que los pacientes con asma utilicen agonistas β de acción prolongada sin corticoides inhalados. Cuando se prescribe un inhalador de una combinación, el médico debe determinar la dosis inhalada de corticoides (fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona) que necesita el paciente, y después elegir un producto con una combinación que administrará una dosis de agonista β de acción prolongada con el corticoide inhalado cuando se administra en forma de dos inhalaciones dos veces al día. La dosis de agonista β de acción prolongada varía con la marca y el tipo de inhalado utilizado.

Teofilina

La teofilina y su derivado más hidrosoluble aminofilina son broncodilatadores de potencia moderada que son útiles en el tratamiento intrahospitalario y ambulatorio del asma. Únicamente se recomienda utilizar la teofilina para tratar a aquellos pacientes que tienen asma persistente moderada o grave y que están recibiendo fármacos controladores, como esteroides inhalados o antileucotrienos, pero cuya asma no se ha podido controlar adecuadamente a pesar de esos tratamientos.

No se ha establecido con certeza el mecanismo por el que la teofilina ejerce sus efectos, pero probablemente esté relacionado con la inhibición de determinadas formas de fosfodiesterasa. La teofilina no se utiliza mucho por su toxicidad y por las amplias variaciones de su velocidad de metabolismo, tanto en una única persona a lo largo del tiempo como de unas personas a otras en una población. Como se debe realizar un seguimiento de la concentración sanguínea para determinar la posología óptima, la mayoría de los médicos han reservado la teofilina para el tratamiento de tercera o cuarta línea. Para la mayoría de los preparados la dosis inicial debe ser de aproximadamente 300 mg/día; la frecuencia dependerá del preparado utilizado.

Las concentraciones plasmáticas aceptables para lograr efectos terapéuticos están entre 10 y 20 μg/ml; concentraciones superiores se asocian a toxicidad digestiva, cardíaca y del sistema nervioso central, como ansiedad, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, arritmias cardíacas y convulsiones. Estas últimas complicaciones graves pueden producirse sin efectos adversos leves previos cuando la concentración plasmática es mayor de 20 μg/ml. Debido a estas complicaciones, potencialmente mortales, del tratamiento, las concentraciones plasmáticas deben medirse con mucha frecuencia en los pacientes hospitalizados que reciben aminofilina intravenosa, y menos frecuentemente en pacientes ambulatorios estables que reciben uno de los preparados de teofilina de acción prolongada. La mayoría de los médicos que atienden a pacientes asmáticos utilizan dosis e intervalos para lograr concentraciones de teofilina en estado de equilibrio de 10 a 14 μg/ml, lo que permite evitar la toxicidad asociada a la disminución del metabolismo.

Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos son eficaces para el tratamiento del asma persistente moderada-grave, así como para las agudizaciones graves y ocasionales en pacientes con asma por lo demás leve, pero no se ha determinado el mecanismo de su efecto terapéutico. No se ha alcanzado un consenso sobre el tipo específico, la dosis o la duración de corticoides a utilizar en el tratamiento del asma. En pacientes no ingresados con asma resistente al tratamiento estándar se recomienda un «pulso» de corticoides con dosis iniciales de prednisona de aproximadamente 40-60 mg/día, con reducción progresiva hasta suspenderlo durante 7-14 días. En los pacientes que no pueden dejar de tomar corticoides sin tener broncoespasmo recurrente no controlado a pesar de la adición de otros múltiples tratamientos controladores, la administración de corticoides orales en días alternos es preferible al tratamiento diario. En los pacientes cuyo asma precisa tratamiento hospitalario pero que no se considera potencialmente mortal se ha demostrado que una embolada inicial por vía intravenosa de 2 mg/kg de hidrocortisona, seguida de una perfusión continua de 0,5 mg/kg/h, produce efectos beneficiosos en las primeras 12 h. En las crisis asmáticas que se consideran potencialmente mortales se propone el uso de metilprednisolona por vía intravenosa (125 mg cada 6 h). En todo caso, a medida que mejore el paciente se deben sustituir los corticoides intravenosos por corticoides orales, y la dosis oral se debe reducir progresivamente durante 1-3 semanas; es muy recomendable añadir corticoides inhalados a la pauta cuando se inicien los corticoides orales.

Tratamiento con anticuerpos monoclonales

Omalizumab

La administración subcutánea de omalizumab, un anticuerpo monoclonal murino humanizado que se une a la IgE circulante, reduce la concentración plasmática de IgE libre (no total). En pacientes que tienen asma alérgica de moderada a grave con concentraciones plasmáticas elevadas de IgE y que están recibiendo corticoides inhalados, el tratamiento con omalizumab mejora el control del asma incluso cuando se reducen las dosis de corticoides inhalados. La posología depende del peso y de la concentración de IgE antes del tratamiento: una dosis subcutánea mensual de 0,016 mg × peso corporal (kg) × concentración de IgE (UI/ml). Por ejemplo, en un paciente que pesa 70 kg y que tiene una concentración de IgE antes del tratamiento de 300 UI/ml se administrarían 336 mg de omalizumab al mes mediante inyección subcutánea. Pueden encontrarse en Internet calculadoras de las dosis (p. ej., http://www.xolairhcp.com/hcp/determining-the-dose.html). Los anticuerpos anti-IgE pueden reducir las

TABLA 87-2 DOSIS DIARIA EQUIPOTENTE ESTIMADA DE CORTICOIDES INHALADOS EN ADULTOS

FÁRMACO	DOSIS DIARIA BAJA (μg)*	DOSIS DIARIA MEDIA (μg)	DOSIS DIARIA ELEVADA (μg)
Acetónido de triamcinolona	400-1.000	1.000-2.000	> 2.000
Budesonida	200-400	400-800	> 800-1.600
Ciclesonida	80-160	160-320	> 320-1.280
Dipropionato de beclometasona	200-500	500-1.000	> 1.000-2.000
Flunisolida	500-1.000	1.000-2.000	> 2.000
Fluticasona	100-250	250-500	> 500-1.000
Furoato de mometasona	200-400	400-800	> 800-1.200

*Resulta aceptable una dosis diaria para posologías reducidas.
Modificado de 2012 Global Initiative for Asthma guidelines. www.ginasthma.com.
Nota: Algunas dosis pueden no estar en la ficha técnica. Las dosis de los inhaladores de dosis fija se expresan como la cantidad de fármaco que sale de la válvula, no toda la cual está disponible para el paciente. Las dosis de los inhaladores de polvo seco se expresan como la cantidad de fármaco en el inhalador después de la activación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

agudizaciones y mejorar la calidad de vida en pacientes con asma alérgica grave, pero no se ha establecido su lugar en el esquema terapéutico. Debido la posibilidad de anafilaxia, se debe vigilar a todos los pacientes después de la inyección. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense especifica la duración del período de vigilancia, aunque la mayoría de los médicos siguen a los pacientes durante 30-60 min.

Otros anticuerpos monoclonales

En un estudio aleatorizado, el lebrikizumab (un anticuerpo monoclonal frente a la interleucina 13, 250 mg subcutáneos una vez al mes durante 6 meses) mejoró la función pulmonar en adultos con asma, sobre todo en pacientes con niveles bajos de periostina sérica antes del tratamiento.[A5] El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina 5. En estudios aleatorizados, en dosis de 75-100 mg diarios, redujo las agudizaciones del asma aproximadamente en un 50% en los relativamente pocos pacientes con asma moderadamente grave que seguían teniendo eosinofilia en el esputo a pesar del tratamiento con corticoides orales e inhalados.[A6,A7] Sin embargo, el tratamiento con mepolizumab no tuvo ningún efecto beneficioso en pacientes con asma más convencional. En un estudio sobre dupilumab (un anticuerpo monoclonal contra la subunidad α del receptor compartido por la interleucina 4 y la interleucina 13) en pacientes cuya asma y eosinofilia no podían controlarse con dosis convencionales de corticoides inhalados y agonistas β de acción prolongada, se comprobó que tanto los agonistas β de acción prolongada inhalados como los corticoides inhalados podían retirarse sin perder el control sobre el asma al administrar el anticuerpo monoclonal.[A8] Ninguno de estos fármacos cuenta todavía con la aprobación de la FDA estadounidense.

Otros fármacos controladores

El cromoglicato sódico (de dos a cuatro veces al día con un nebulizador en nebulizaciones de 20 mg) es un fármaco no esteroideo inhalado que se utiliza para tratar el asma persistente leve o moderada. Parece ser más útil en la población infantil o cuando un estímulo identificable (como el ejercicio o la exposición a alérgenos) desencadena una respuesta asmática.

Se ha propuesto el uso de sales de oro sistémicas (como en la artritis reumatoide), metotrexato o ciclosporina como tratamiento complementario de los pacientes con asma crónica grave que no pueden interrumpir el tratamiento continuado con dosis elevadas de corticoides. Sin embargo, estos fármacos son experimentales y no se defiende su uso habitual. A pesar de los resultados alentadores de los primeros estudios, los fármacos que inhiben la acción del factor de necrosis tumoral α no son útiles en pacientes con asma, por lo que no se deben utilizar.

Dado que el asma podría deberse a una enfermedad por reflujo gastroesofágico silente, se ha propuesto el tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones en pacientes con asma leve-moderada, incluso aunque no tengan síntomas digestivos. En estudios clínicos con potencia adecuada se ha visto que este abordaje no produce ninguna mejoría del control del asma.

Vacunación contra la gripe estacional y la enfermedad neumocócica

La vacunación de los pacientes contra la gripe estacional es segura y no se asocia a aumento de las agudizaciones asmáticas. Se recomienda la vacunación contra la gripe estacional y la enfermedad neumocócica en pacientes con asma.

Ablación con radiofrecuencia del músculo liso de la vía respiratoria

Un sistema patentado para realizar la ablación del músculo liso de la vía respiratoria mediante la aplicación de energía de radiofrecuencia con una sonda implantada por vía broncoscópica ha reducido las agudizaciones asmáticas en estudios controlados con simulación en pacientes con asma descontrolada a pesar del uso de múltiples medicamentos. Aunque la FDA ha aprobado el uso de un dispositivo para ese tratamiento, se desconocen las consecuencias a largo plazo que pueda tener este tratamiento sobre el funcionamiento de las vías respiratorias o los pulmones.

Tratamiento del asma según el control

Como todo el tratamiento actual del asma es sintomático (es decir, ningún tratamiento actual modifica la evolución natural de la enfermedad), el abordaje terapéutico del asma consiste en ajustar el tratamiento para lograr un nivel de control adecuado. Si el paciente está bien controlado el tratamiento puede continuarse o «rebajarse» (v. fig. 87-2).[A9] Si el paciente está mal controlado debe aumentarse la intensidad del tratamiento. En el extremo leve del espectro del asma, un paciente que tiene pocas limitaciones en sus actividades cotidianas, que tiene una función pulmonar normal y que duerme sin interrupciones debidas al asma, puede recibir tratamiento solo con un inhalador de rescate a demanda. En general, si un paciente puede controlar su asma con un único inhalador presurizado de dosis fija de rescate administrado cada 7 u 8 semanas, o con menor frecuencia, no necesita tratamiento controlador basal. Si un paciente necesita más tratamiento de rescate, tiene síntomas que interfieren con el sueño durante la noche o tiene una alteración moderada de la función pulmonar debe añadirse un tratamiento controlador.

El tratamiento controlador con solo un fármaco debe consistir en un corticoide inhalado o un antileucotrieno. Si no se logra el control con uno de estos fármacos, puede cambiarse al otro o puede añadirse un segundo fármaco. La combinación mejor estudiada de dos fármacos es la formada por un corticoide inhalado y un agonista adrenérgico β_2, disponible en un único inhalador con diversos nombres comerciales. Estas combinaciones proporcionan un control excelente de la enfermedad y muchas veces deben permitir la reducción de la dosis del corticoide inhalado. Los datos indican que otra combinación, un antileucotrieno y un corticoide inhalado, es más eficaz que cualquiera de los tratamientos de forma aislada, pero esta pauta no tiene una base experimental sustancial, al contrario de la combinación de un corticoide inhalado y un agonista β de acción prolongada.

Situaciones de tratamiento específicas

Infección pulmonar concurrente

En algunos pacientes las agudizaciones del asma pueden deberse a infecciones concurrentes, las cuales requieren tratamiento dirigido (caps. 88, 90 y 97).

Enfermedad respiratoria agudizada por ácido acetilsalicílico (denominada previamente asma inducida por ácido acetilsalicílico)

Aproximadamente el 5% de los pacientes con asma persistente de moderada a grave tienen asma cuando ingieren fármacos que inhiben la ciclooxigenasa, como el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (cap. 37). Los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 tienen menos probabilidad de causar estas reacciones, pero se han descrito reacciones similares a las del ácido acetilsalicílico en pacientes sensibles tratados con inhibidores de la ciclooxigenasa 2. Aunque las manifestaciones fisiológicas de la prueba de provocación con ácido acetilsalicílico en el laboratorio se pueden bloquear con inhibidores de la vía de los leucotrienos, estos fármacos no previenen la enfermedad respiratoria agudizada por ácido acetilsalicílico. Por tanto, los pacientes con esta forma de asma deben evitar el ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Asma en el servicio de urgencias

Cuando un paciente con asma acude al servicio de urgencias deben evaluarse medidas objetivas de la gravedad de la crisis, como la cuantificación del pulso paradójico y la determinación de los flujos (FEM o VEMS), además de las constantes vitales habituales. Si la crisis ha sido prolongada y no ha respondido al tratamiento con broncodilatadores (p. ej., salbutamol en inhalador presurizado de dosis fija, 2 inhalaciones cada 2-3 h) y corticoides inhalados en dosis elevadas (p. ej., más de 2.000 μg al día de beclometasona o la mitad de esta cantidad de fluticasona) antes de su llegada al servicio de urgencias, deben administrarse corticoides por vía intravenosa (40-60 mg de metilprednisolona o su equivalente). Si el paciente no ha recibido tratamiento con un antagonista del receptor de los leucotrienos, debe administrarse dicho fármaco (10 mg de montelukast o 20 mg de zafirlukast) lo antes posible. El tratamiento con agonistas β inhalados (salbutamol nebulizado, 0,5 ml de una solución al 0,5% repetida a intervalos de 20-30 min, o salbutamol mediante inhalador presurizado de dosis fija, 2 inhalaciones cada 30 min) debe utilizarse hasta que el FEM o el VEMS aumente hasta más del 40% del valor teórico. Si este objetivo no se alcanza en 2 h, se recomienda el ingreso hospitalario para el tratamiento posterior.

Cuando los pacientes tienen valores de FEM y VEMS superiores al 60% de su valor teórico a su llegada al servicio de urgencias, es probable que el tratamiento solo con agonistas β_2 inhalados, salbutamol (0,5 ml de solución de salbutamol al 0,083%) o su equivalente, produzca una mejoría objetiva de los flujos. Si se logra una mejoría significativa en el servicio de urgencias, estos pacientes pueden ser tratados de forma ambulatoria con agonistas β_2 inhalados y un fármaco controlador (v. fig. 87-2). Una buena estrategia es añadir corticoides inhalados si el paciente no ha recibido este tratamiento o si ha utilizado un único tratamiento controlador.

En los pacientes cuyos valores de FEM o VEMS se encuentran entre el 40 y el 60% de los valores teóricos en el momento de la evaluación inicial en el servicio de urgencias debe aplicarse un plan de tratamiento cuya intensidad varía entre las de los dos anteriores. La falta de respuesta al tratamiento según criterios objetivos (FEM o VEMS) en 2 h tras su llegada al servicio de urgencias es una indicación de uso de corticoides sistémicos.

Estado asmático

El paciente asmático cuyo FEM o VEMS no mejora hasta más del 40% del valor teórico con tratamiento, cuya $Paco_2$ aumenta sin mejoría de los índices de obstrucción al flujo aéreo, o que presenta complicaciones graves como neumotórax o neumomediastino, debe ingresar en el hospital para ser vigilado de forma estrecha. En estos casos están indicados los tratamientos frecuentes con agonistas β inhalados (0,5 ml de solución de salbutamol al 0,083% cada 2 h), aminofilina intravenosa (a una dosis que permita alcanzar concentraciones plasmáticas máximas aceptables, es decir, de 15 a 20 μg/ml; dosis de carga de 500 a 1.000 mg administrados durante 1 h, seguida de una perfusión de 30 a 60 mg/h) y esteroides intravenosos en dosis altas (metilprednisolona, 40-60 mg cada 4-6 h). Debe administrarse oxígeno mediante mascarilla facial o gafas nasales en cantidades suficientes para lograr valores de Sao_2 entre el 92 y el 94%; una Fio_2 superior favorece la aparición de atelectasia por reabsorción y no proporciona beneficios terapéuticos. Si existen datos objetivos de infección debe administrarse un tratamiento adecuado para la misma. Si no se observa mejoría con el tratamiento y la insuficiencia respiratoria parece inminente, se debe intensificar el tratamiento broncodilatador hasta el máximo tolerado por el paciente según indica la frecuencia cardíaca máxima tolerada, generalmente de 130 a 140 latidos/min. Si está indicado, puede realizarse intubación traqueal y ventilación mecánica; en este caso el objetivo debe ser lograr un grado de

booksmedicos.org

ventilación adecuado para mantener la vida pero *no suficiente para normalizar los gases arteriales*. Por ejemplo, es aceptable una $PaCO_2$ de 60 a 70 mmHg, o incluso mayor, en un paciente con estado asmático.

Asma en la gestación

El asma puede agudizarse, mantenerse sin cambios, o remitir durante la gestación (cap. 239). No es necesario hacer modificaciones importantes del tratamiento habitual del asma durante la gestación, aunque un estudio aleatorizado parece indicar que, a diferencia de lo que sucede en otras condiciones, la medición de la fracción de óxido nítrico espirado podría mejorar el tratamiento del asma durante la gestación. No obstante, no deben administrarse fármacos innecesarios; los corticoides sistémicos se deben utilizar solo cuando sea necesario para prevenir las complicaciones fetales, y se deben evitar determinados fármacos, como tetraciclina (como tratamiento de la infección intercurrente), bromuro de ipratropio (que puede causar taquicardia fetal), terbutalina (que está contraindicada durante el trabajo de parto en curso, debido a sus efectos tocolíticos) y mucolíticos que contengan yodo (como la solución de yoduro potásico saturada). Además, debe evitarse el uso de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ como abortivo en pacientes asmáticas.

PRONÓSTICO

El asma es un trastorno crónico recidivante. La mayoría de los pacientes tienen crisis recurrentes sin una pérdida importante de la función pulmonar durante muchos años. Algunos pacientes tienen una pérdida significativa e irreversible muy superior a la que corresponde al envejecimiento pulmonar normal. No se han elaborado métodos para distinguir estos diversos fenotipos clínicos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.

A2. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-1726.

A3. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, START Investigators Group. et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1167-1174.

A4. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, et al. Asthma Clinical Research Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Comparison of physician-, biomarker- and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:987-997.

A5. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-1098.

A6. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-1197.

A7. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-1207.

A8. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-2466.

A9. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, et al. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2027-2039.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

88 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

DENNIS E. NIEWOEHNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el término que se prefiere actualmente para una enfermedad que se caracteriza por obstrucción progresiva y, en gran medida irreversible, al flujo aéreo, que habitualmente se inicia clínicamente en personas de mediana edad o ancianas con antecedentes de tabaquismo, y que no se puede atribuir a otra enfermedad específica, como bronquiectasias (cap. 90) o asma (cap. 87). Los términos utilizados habitualmente para esta enfermedad del pasado eran, entre otros, bronquitis crónica y enfisema. Esta terminología está desfasada porque casi todos los pacientes con diagnóstico clínico de EPOC tienen tanto destrucción del espacio aéreo (es decir, enfisema) como cambios anatomopatológicos de las vías respiratorias de conducción compatibles con bronquitis crónica.

El enfisema se define anatomopatológicamente por la dilatación anormal de los espacios aéreos debida a la destrucción y deformación de los tabiques alveolares. La gravedad del enfisema puede ser muy variable en pacientes con EPOC con grados similares de obstrucción al flujo aéreo. La bronquitis crónica se define clínicamente como la presencia de tos y expectoración persistentes, y anatomopatológicamente como el aumento anormal del tamaño de las glándulas mucosas de las vías respiratorias cartilaginosas centrales. En otro momento se pensaba que la bronquitis crónica era un elemento fundamental de la patogenia de la obstrucción crónica al flujo aéreo, aunque actualmente se sabe que el aumento de la resistencia al flujo aéreo en la EPOC se puede atribuir principalmente a diversos cambios anatomopatológicos en las vías respiratorias distales del pulmón («enfermedad de vías respiratorias pequeñas»).

EPIDEMIOLOGÍA

La EPOC es un problema de salud pública mundial cada vez más importante, aunque las estimaciones de prevalencia varían mucho de acuerdo con la definición utilizada. El tabaquismo (cap. 32) es el principal factor de riesgo de EPOC, por lo que la prevalencia de esta enfermedad tiende a reflejar los hábitos de tabaquismo de la sociedad con un retraso de 20 a 30 años. El consumo de cigarrillos se ha estabilizado o ha disminuido en grandes segmentos de la población norteamericana y europea, aunque puede que la prevalencia de la EPOC siga aumentando a medida que estas poblaciones envejezcan. Cabe prever que en el futuro la EPOC tenga mayor magnitud en Asia y en otras regiones del mundo por el rápido aumento del tabaquismo.

Más del 10% de las personas mayores de 45 años en EE. UU. tienen obstrucción al flujo aéreo de gravedad al menos moderada, según criterios espirométricos. La EPOC constituye la tercera causa de muerte en EE. UU., y la mortalidad por esta enfermedad ha aumentado en los 30 últimos años tanto en los hombres como en las mujeres.[1] En el resto del mundo, la EPOC es también la tercera causa de muerte en términos generales y la quinta causa de años vividos con discapacidad.[2,3] En EE. UU., los gastos médicos y la pérdida de productividad achacables a la EPOC superan los 40.000 millones de dólares anuales. Los costes médicos directos aumentan rápidamente a medida que aumenta la gravedad de la EPOC, y los ingresos hospitalarios por una agudización suponen más de la mitad del total.

Tabaquismo

El tabaquismo representa la principal causa de EPOC, aunque la relación es muy compleja y la EPOC puede aparecer sin que existan antecedentes de tabaquismo.[4] La obstrucción al flujo aéreo es el trastorno fisiológico centinela en la EPOC, y el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) es el mejor indicador único de gravedad. El tabaquismo produce un deterioro de la función pulmonar mayor que el que cabe esperar por el envejecimiento por sí solo, y la magnitud de esta pérdida depende tanto de la intensidad como de la duración de la exposición al humo de tabaco. Por tanto, los efectos acumulados del tabaquismo explican en gran medida la creciente prevalencia de la EPOC al avanzar la edad.

La pérdida de función pulmonar varía mucho de unas personas a otras, incluso después de ajustar la intensidad del tabaquismo. Después de los 30 años de edad todas las personas pierden función pulmonar año a año, aunque el tabaquismo acelera la velocidad de esa pérdida. La reducción anual media del VEMS (cap. 85) en hombres blancos no fumadores sanos es de aproximadamente 25 ml al año, aunque esta pérdida aumenta hasta un promedio de aproximadamente 40 ml al año en fumadores (fig. 88-1). Una pequeña proporción de fumadores, los «fumadores susceptibles», tienen pérdidas anuales del VEMS de 100 ml o más, y pueden presentar obstrucción al flujo aéreo clínicamente significativa en la cuarta y quinta décadas de la vida. Siguen desconociéndose en gran medida los factores que distinguen a los fumadores susceptibles de los fumadores medios.

Los efectos adversos del humo de tabaco sobre la función pulmonar pueden remontarse hasta el desarrollo fetal. El tabaquismo materno durante la gestación, el tabaquismo pasivo durante la primera infancia y el tabaquismo activo durante la adolescencia, producen un deterioro del crecimiento pulmonar. En consecuencia, los menores niveles de función pulmonar al comienzo de la edad adulta constituyen un factor de riesgo significativo de EPOC en fases posteriores de la vida.

Otras exposiciones ambientales

Los trabajadores expuestos al polvo en determinados entornos laborales, como minas, molinos de algodón y lugares en los que se manipulan cereales, con frecuencia presentan síntomas de tos y esputos y pueden tener una pérdida permanente de función pulmonar (cap. 93). En algunas regiones del mundo la exposición repetida a la combustión de biomasa en habitaciones cerradas produce obstrucción al flujo aéreo. La contaminación ambiental urbana actual en países económicamente desarrollados parece tener poco efecto sobre la prevalencia de la obstrucción al flujo aéreo, aunque este factor puede ser más importante en centros urbanos muy contaminados de países en vías de industrialización.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ventilación adecuado para mantener la vida pero *no suficiente para normalizar los gases arteriales*. Por ejemplo, es aceptable una $PaCO_2$ de 60 a 70 mmHg, o incluso mayor, en un paciente con estado asmático.

Asma en la gestación

El asma puede agudizarse, mantenerse sin cambios, o remitir durante la gestación (cap. 239). No es necesario hacer modificaciones importantes del tratamiento habitual del asma durante la gestación, aunque un estudio aleatorizado parece indicar que, a diferencia de lo que sucede en otras condiciones, la medición de la fracción de óxido nítrico espirado podría mejorar el tratamiento del asma durante la gestación. No obstante, no deben administrarse fármacos innecesarios; los corticoides sistémicos se deben utilizar solo cuando sea necesario para prevenir las complicaciones fetales, y se deben evitar determinados fármacos, como tetraciclina (como tratamiento de la infección intercurrente), bromuro de ipratropio (que puede causar taquicardia fetal), terbutalina (que está contraindicada durante el trabajo de parto en curso, debido a sus efectos tocolíticos) y mucolíticos que contengan yodo (como la solución de yoduro potásico saturada). Además, debe evitarse el uso de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ como abortivo en pacientes asmáticas.

PRONÓSTICO

El asma es un trastorno crónico recidivante. La mayoría de los pacientes tienen crisis recurrentes sin una pérdida importante de la función pulmonar durante muchos años. Algunos pacientes tienen una pérdida significativa e irreversible muy superior a la que corresponde al envejecimiento pulmonar normal. No se han elaborado métodos para distinguir estos diversos fenotipos clínicos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.

A2. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-1726.

A3. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, START Investigators Group. et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1167-1174.

A4. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, et al. Asthma Clinical Research Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Comparison of physician-, biomarker- and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:987-997.

A5. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-1098.

A6. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-1197.

A7. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-1207.

A8. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-2466.

A9. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, et al. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2027-2039.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

88 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

DENNIS E. NIEWOEHNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el término que se prefiere actualmente para una enfermedad que se caracteriza por obstrucción progresiva y, en gran medida irreversible, al flujo aéreo, que habitualmente se inicia clínicamente en personas de mediana edad o ancianas con antecedentes de tabaquismo, y que no se puede atribuir a otra enfermedad específica, como bronquiectasias (cap. 90) o asma (cap. 87). Los términos utilizados habitualmente para esta enfermedad del pasado eran, entre otros, bronquitis crónica y enfisema. Esta terminología está desfasada porque casi todos los pacientes con diagnóstico clínico de EPOC tienen tanto destrucción del espacio aéreo (es decir, enfisema) como cambios anatomopatológicos de las vías respiratorias de conducción compatibles con bronquitis crónica.

El enfisema se define anatomopatológicamente por la dilatación anormal de los espacios aéreos debida a la destrucción y deformación de los tabiques alveolares. La gravedad del enfisema puede ser muy variable en pacientes con EPOC con grados similares de obstrucción al flujo aéreo. La bronquitis crónica se define clínicamente como la presencia de tos y expectoración persistentes, y anatomopatológicamente como el aumento anormal del tamaño de las glándulas mucosas de las vías respiratorias cartilaginosas centrales. En otro momento se pensaba que la bronquitis crónica era un elemento fundamental de la patogenia de la obstrucción crónica al flujo aéreo, aunque actualmente se sabe que el aumento de la resistencia al flujo aéreo en la EPOC se puede atribuir principalmente a diversos cambios anatomopatológicos en las vías respiratorias distales del pulmón («enfermedad de vías respiratorias pequeñas»).

EPIDEMIOLOGÍA

La EPOC es un problema de salud pública mundial cada vez más importante, aunque las estimaciones de prevalencia varían mucho de acuerdo con la definición utilizada. El tabaquismo (cap. 32) es el principal factor de riesgo de EPOC, por lo que la prevalencia de esta enfermedad tiende a reflejar los hábitos de tabaquismo de la sociedad con un retraso de 20 a 30 años. El consumo de cigarrillos se ha estabilizado o ha disminuido en grandes segmentos de la población norteamericana y europea, aunque puede que la prevalencia de la EPOC siga aumentando a medida que estas poblaciones envejezcan. Cabe prever que en el futuro la EPOC tenga mayor magnitud en Asia y en otras regiones del mundo por el rápido aumento del tabaquismo.

Más del 10% de las personas mayores de 45 años en EE. UU. tienen obstrucción al flujo aéreo de gravedad al menos moderada, según criterios espirométricos. La EPOC constituye la tercera causa de muerte en EE. UU., y la mortalidad por esta enfermedad ha aumentado en los 30 últimos años tanto en los hombres como en las mujeres.[1] En el resto del mundo, la EPOC es también la tercera causa de muerte en términos generales y la quinta causa de años vividos con discapacidad.[2,3] En EE. UU., los gastos médicos y la pérdida de productividad achacables a la EPOC superan los 40.000 millones de dólares anuales. Los costes médicos directos aumentan rápidamente a medida que aumenta la gravedad de la EPOC, y los ingresos hospitalarios por una agudización suponen más de la mitad del total.

Tabaquismo

El tabaquismo representa la principal causa de EPOC, aunque la relación es muy compleja y la EPOC puede aparecer sin que existan antecedentes de tabaquismo.[4] La obstrucción al flujo aéreo es el trastorno fisiológico centinela en la EPOC, y el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) es el mejor indicador único de gravedad. El tabaquismo produce un deterioro de la función pulmonar mayor que el que cabe esperar por el envejecimiento por sí solo, y la magnitud de esta pérdida depende tanto de la intensidad como de la duración de la exposición al humo de tabaco. Por tanto, los efectos acumulados del tabaquismo explican en gran medida la creciente prevalencia de la EPOC al avanzar la edad.

La pérdida de función pulmonar varía mucho de unas personas a otras, incluso después de ajustar la intensidad del tabaquismo. Después de los 30 años de edad todas las personas pierden función pulmonar año a año, aunque el tabaquismo acelera la velocidad de esa pérdida. La reducción anual media del VEMS (cap. 85) en hombres blancos no fumadores sanos es de aproximadamente 25 ml al año, aunque esta pérdida aumenta hasta un promedio de aproximadamente 40 ml al año en fumadores (fig. 88-1). Una pequeña proporción de fumadores, los «fumadores susceptibles», tienen pérdidas anuales del VEMS de 100 ml o más, y pueden presentar obstrucción al flujo aéreo clínicamente significativa en la cuarta y quinta décadas de la vida. Siguen desconociéndose en gran medida los factores que distinguen a los fumadores susceptibles de los fumadores medios.

Los efectos adversos del humo de tabaco sobre la función pulmonar pueden remontarse hasta el desarrollo fetal. El tabaquismo materno durante la gestación, el tabaquismo pasivo durante la primera infancia y el tabaquismo activo durante la adolescencia, producen un deterioro del crecimiento pulmonar. En consecuencia, los menores niveles de función pulmonar al comienzo de la edad adulta constituyen un factor de riesgo significativo de EPOC en fases posteriores de la vida.

Otras exposiciones ambientales

Los trabajadores expuestos al polvo en determinados entornos laborales, como minas, molinos de algodón y lugares en los que se manipulan cereales, con frecuencia presentan síntomas de tos y esputos y pueden tener una pérdida permanente de función pulmonar (cap. 93). En algunas regiones del mundo la exposición repetida a la combustión de biomasa en habitaciones cerradas produce obstrucción al flujo aéreo. La contaminación ambiental urbana actual en países económicamente desarrollados parece tener poco efecto sobre la prevalencia de la obstrucción al flujo aéreo, aunque este factor puede ser más importante en centros urbanos muy contaminados de países en vías de industrialización.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

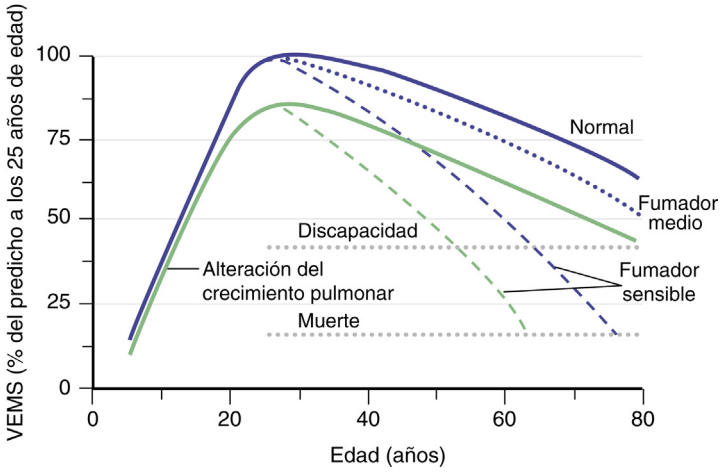

FIGURA 88-1. El crecimiento pulmonar se produce durante la infancia y la adolescencia, y el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) alcanza un máximo aproximadamente a los 25 años de edad. Posteriormente el VEMS disminuye continuamente debido a los efectos del envejecimiento normal. La función pulmonar se deteriora más rápidamente en fumadores, aunque el efecto medio es tan pequeño que nunca llegaría a producirse una obstrucción al flujo aéreo clínicamente significativa. Sin embargo, una proporción de «fumadores susceptibles» pierde función pulmonar mucho más rápidamente que la media, por lo que presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incapacitante. Si hay una alteración del crecimiento pulmonar, la reserva funcional pulmonar será menor al comienzo de la edad adulta, y un fumador sensible presentará EPOC incapacitante a una edad más temprana.

Infecciones respiratorias

Antes se pensaba que las infecciones respiratorias recurrentes eran un importante factor para la aparición de obstrucción al flujo aéreo, aunque estudios de cohortes longitudinales han ofrecido hallazgos no concluyentes. Si está presente, este efecto aparentemente es débil en relación con el que confiere el tabaquismo. De igual forma, tampoco está claro si las infecciones respiratorias infantiles dejan efectos residuales sobre la función pulmonar del adulto.

Reactividad de las vías respiratorias

La broncoconstricción aguda después de la inhalación de concentraciones diluidas de metacolina o histamina, denominada hiperreactividad bronquial (cap. 87), es un dato definitorio del asma, aunque también está presente en muchos pacientes con EPOC. La hiperreactividad bronquial permite predecir de forma independiente la pérdida acelerada de función pulmonar en personas con EPOC leve-moderada, especialmente personas que siguen fumando.

Factores genéticos

El único factor genético de riesgo del que se ha podido demostrar que influye de manera importante en el desarrollo de la EPOC es una deficiencia grave de α_1-antitripsina.[5] Esta deficiencia se encuentra en aproximadamente el 1-2% de los pacientes con diagnóstico establecido de EPOC. Se piensa que la α_1-antitripsina, que es un inhibidor de la proteasa de serina que secreta hacia la circulación el hígado, protege al tejido pulmonar contra la digestión por la elastasa neutrofílica y otras proteinasas de serina relacionadas, a las que se ha implicado en la patogenia del enfisema humano. El alelo más frecuente del locus genético de la α_1-antitripsina es M, y los homocigotos MM tienen lo que se consideran concentraciones normales de α_1-antitripsina (100 a 300 mg/dl). Se han identificado numerosos alelos variantes, aunque la deficiencia grave se encuentra la mayoría de las veces en personas homocigotas para el alelo Z, en las cuales la concentración sérica generalmente es menor del 20-30% del límite inferior de la normalidad. Los pacientes afectados son susceptibles a la lesión inducida por el humo de tabaco y pueden presentar EPOC grave a una edad relativamente temprana. El riesgo de enfisema clínicamente importante parece ser mucho menor si los pacientes con los alelos de riesgo no fuman. El enfisema asociado a deficiencia grave de α_1-antitripsina es característicamente de tipo panacinar, con distribución predominantemente basal.

Aproximadamente el 2-3% de las personas de Europa septentrional son heterocigotas para MZ y tienen concentraciones de α_1-antitripsina de aproximadamente la mitad de lo normal. Estas personas pueden estar más expuestas a desarrollar una obstrucción crónica al flujo respiratorio, aunque parece que la magnitud de ese efecto (si es que se produce) es bastante reducida. Estudios de agregaciones familiares y de genética molecular parecen indicar que existen algunos riesgos hereditarios al margen de aquellos asociados a la deficiencia de α_1-antitripsina. Las mujeres con EPOC grave tienen relativamente más enfermedad de la vía respiratoria y menos enfisema que los hombres con una obstrucción similar al flujo aéreo.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

Enfisema

El enfisema se caracteriza por la dilatación anormal de los espacios aéreos distales al bronquíolo terminal, con destrucción de los tabiques alveolares pero sin fibrosis evidente. El bronquíolo terminal, que es la vía respiratoria no alveolada más distal del árbol bronquial, ventila una unidad pulmonar denominada *ácino*. Distales al bronquíolo terminal hay dos o tres generaciones de bronquíolos respiratorios alveolados parcialmente, y después está la zona alveolar, en la que se produce la mayor parte del intercambio gaseoso. Los espacios aéreos pueden dilatarse en toda la zona alveolada por destrucción o reorganización de sus paredes.

El enfisema humano está formado por dos subtipos principales. El enfisema centroacinar está localizado en los bronquíolos respiratorios inmediatamente distal al bronquíolo terminal, mientras que el resto del ácino está en gran medida respetado. Las lesiones individuales, que pueden medir hasta 10 mm de diámetro, tienden a ser más importantes en los lóbulos superiores. El enfisema centroacinar grave casi siempre se relaciona con el tabaquismo, aunque puede producirse enfisema centroacinar leve por otras exposiciones ambientales. Con frecuencia hay áreas focales de inflamación, fibrosis y pigmento carbonoso en las paredes alveolares y bronquiolares adyacentes.

En el enfisema panacinar los conductos alveolares están dilatados de manera difusa; los límites entre alvéolos adyacentes pueden estar borrados hasta tal punto que ya no se puedan identificar las unidades individuales. Con la progresión de la enfermedad, las lesiones individuales pueden confluir hasta formar grandes ampollas. El enfisema panacinar, que es típico de la deficiencia grave de α_1-antitripsina, también se produce con frecuencia en pacientes en los que el principal factor de riesgo de EPOC es el tabaquismo. La mayoría de los pacientes con EPOC grave aparentemente tienen elementos mixtos de enfisema centroacinar y panacinar, y en la enfermedad avanzada no se pueden distinguir los subtipos individuales de manera fiable.

Bronquitis y bronquiolitis crónica

Las glándulas mucosas, localizadas entre la membrana basal epitelial y las placas de cartílago del árbol bronquial central, y las células caliciformes del epitelio de la vía respiratoria, secretan moco hacia la luz bronquial para facilitar las defensas del huésped. El aumento del tamaño de las glándulas mucosas bronquiales y la expansión de la población de células caliciformes epiteliales, que se producen con frecuencia en la EPOC, se correlacionan con los síntomas clínicos de tos y expectoración excesiva, pero no con la obstrucción al flujo aéreo. Puede verse también una respuesta inflamatoria de bajo grado, formada por neutrófilos, macrófagos y linfocitos T $CD8^+$, en las vías respiratorias cartilaginosas de los pacientes con EPOC.

La principal localización del aumento de la resistencia al flujo aéreo en la EPOC son las vías respiratorias distales pequeñas que tienen un diámetro interno menor de 2 mm cerca de la capacidad residual funcional del pulmón. Los cambios anatomopatológicos más tempranos que se identifican en fumadores jóvenes son acumulaciones focales de macrófagos, de color marrón, en los bronquíolos espiratorios y un infiltrado tenue de neutrófilos y linfocitos en las paredes de los bronquíolos terminales. En pacientes de mayor edad con EPOC establecida la respuesta inflamatoria es más intensa, aunque sigue habiendo una mezcla similar de neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Otros cambios anatomopatológicos de las vías respiratorias distales son fibrosis, metaplasia de las células caliciformes y metaplasia epidermoide del epitelio de revestimiento, aumento del tamaño del músculo liso de las paredes de las vías respiratorias, y regiones dispersas de formación de tapones mucosos. En comparación con las personas sanas, las vías respiratorias distales de los pacientes con EPOC tienen paredes más gruesas y luces más pequeñas.

Vasculatura pulmonar

La hipoxemia produce vasoconstricción de arterias pulmonares pequeñas, con el consiguiente aumento de la resistencia vascular pulmonar. El remodelado vascular en respuesta a la hipoxemia crónica produce hipertensión pulmonar irreversible (cap. 68). El aumento del tamaño del músculo liso de la media y la fibrosis de la íntima de las arterias pulmonares pequeñas son los cambios vasculares más importantes. Además, el enfisema grave puede destruir una parte importante del lecho capilar.

Patogenia

Aparentemente el enfisema está producido por un desequilibrio elastasa-antielastasa en el pulmón, debido a un exceso de elastasa o una deficiencia de antielastasa. Los pulmones humanos contienen una rica red de fibras que contienen elastina y otras proteínas de la matriz que confieren integridad estructural y elasticidad a las paredes alveolares. La instilación intratraqueal de proteinasas, fundamentalmente las que pueden hidrolizar la elastina natural, inducen en animales de experimentación lesiones con las características morfológicas y funcionales del enfisema humano. La inflamación crónica inducida por el humo de tabaco aumenta la cantidad de proteinasas derivadas de células inflamatorias dentro del parénquima pulmonar. La deficiencia grave de α_1-antitripsina, un potente inhibidor de la elastasa neutrofílica y de otras proteinasas de serina, se asocia a la aparición de enfisema panacinar grave en seres humanos. Además

booksmedicos.org

de la elastasa neutrofílica, otras proteasas de serina de origen neutrofílico, como la proteinasa 3 y la catepsina G, y las metaloproteinasas de la matriz, degradan la elastina y otros componentes de la matriz, como el colágeno, los proteoglucanos y la fibronectina. Una metaloproteinasa derivada de los macrófagos, MMP-12, es esencial para la aparición del enfisema inducido por el humo de tabaco en un modelo animal, y algunos estudios genéticos demuestran que un polimorfismo de un solo nucleótido en la región promotora del gen *MMP-12* se asocia a un menor riesgo de EPOC en los fumadores adultos.

Se conoce relativamente menos sobre la patogenia de la enfermedad de las vías respiratorias distales. El material en forma de partículas y los gases tóxicos procedentes del humo del tabaco inhalado inician una respuesta inflamatoria formada principalmente por macrófagos y neutrófilos. Esta respuesta inflamatoria temprana puede estar mediada por el sistema de defensa innato como respuesta ante la agresión celular. En la enfermedad más avanzada la inflamación persiste incluso después de que el paciente haya dejado de fumar. En esta fase pueden predominar los componentes humoral y celular del sistema inmunitario adaptativo, posiblemente en respuesta a la infección o a antígenos específicos de otros orígenes. La infiltración de las paredes de las vías respiratorias por linfocitos $CD4^+$, $CD8^+$ y B es una característica prominente de la EPOC más avanzada. La reparación por cualquiera de estos tipos de respuesta inmunitaria podría producir remodelado de la vía respiratoria mediante estimulación de la síntesis de matriz de tejido conectivo y la formación de músculo liso, y por un aumento de la proporción de células caliciformes secretoras de moco dentro de la capa epitelial.

Mecánica pulmonar y cardíaca

El retroceso elástico es la tendencia intrínseca del pulmón a desinflarse después de una insuflación. Un denso laberinto de fibras elásticas y otros elementos de la matriz del parénquima pulmonar, unido a la tensión superficial en la separación entre el aire alveolar y el líquido, confiere esta importante propiedad mecánica. El retroceso elástico mantiene la permeabilidad de las vías respiratorias pequeñas por las uniones alveolares radiales, de manera similar a la forma en la que una tienda de campaña se mantiene levantada por sus cuerdas tensoras, y aporta parte de la presión impulsora durante la espiración. La pérdida de la elasticidad pulmonar relacionada con el envejecimiento explica en gran medida la disminución normal del VEMS que se produce con el paso del tiempo. En el enfisema, la pérdida del retroceso elástico pulmonar se debe a la lesión de las fibras elásticas y a la pérdida del área superficial alveolar, con la consiguiente obstrucción del flujo respiratorio.

El aumento de la resistencia al flujo aéreo bronquial es otra característica centinela de la mecánica pulmonar en la EPOC. El aumento de la resistencia observado en la EPOC se debe fundamentalmente al estrechamiento y la pérdida de vías respiratorias de menos de 2 mm de diámetro (conocidas como vías respiratorias de pequeño calibre), incluso antes de que se produzca una destrucción enfisematosa. Debido a ello, la resistencia al flujo aéreo periférico es mayor en la EPOC que en los pulmones normales (de aproximadamente una magnitud o más). Por el contrario, la resistencia al flujo aéreo de las vías respiratorias centrales de los pulmones de pacientes con EPOC difiere poco de la de los pulmones normales. Uno de los principales aspectos fisiológicos de la EPOC es la limitación del flujo aéreo espiratorio (fig. 88-2) debido a la pérdida del retroceso elástico y al aumento de la resistencia viscosa al flujo aéreo en las vías respiratorias pequeñas (cap. 85). La gravedad del enfisema y de la obstrucción al flujo aéreo se relaciona directamente con el deterioro del llenado ventricular izquierdo, la reducción del volumen sistólico y un menor gasto cardíaco, sin reducción de la fracción de eyección.

Intercambio gaseoso

Puede detectarse hipoxemia leve en las fases tempranas de la EPOC, y la hipoxemia con frecuencia se hace más importante a medida que empeora la obstrucción al flujo aéreo. La hipercapnia habitualmente aparece solo en la EPOC grave, aunque en ocasiones está ausente incluso en la enfermedad en estadio avanzado. El desequilibrio ventilación-perfusión, debido a cambios tanto de las vías respiratorias como de los vasos pulmonares, es el principal responsable de la hipoxemia, y la ventilación desigual es el fenómeno primario. El intercambio gaseoso tiene su máxima eficiencia cuando el cociente de ventilación a perfusión es uniforme en todas las regiones pulmonares. En la EPOC hay «ventilación desperdiciada» porque algunas regiones pulmonares tienen un flujo sanguíneo pulmonar insuficiente para su ventilación. El gradiente A-a de oxígeno calculado es mayor que el teórico para la edad del paciente (caps. 85 y 103). Por tanto, en la mayoría de los casos de EPOC, pequeños aumentos de la fracción de oxígeno inspirado producen resolución de la hipoxemia clínica.

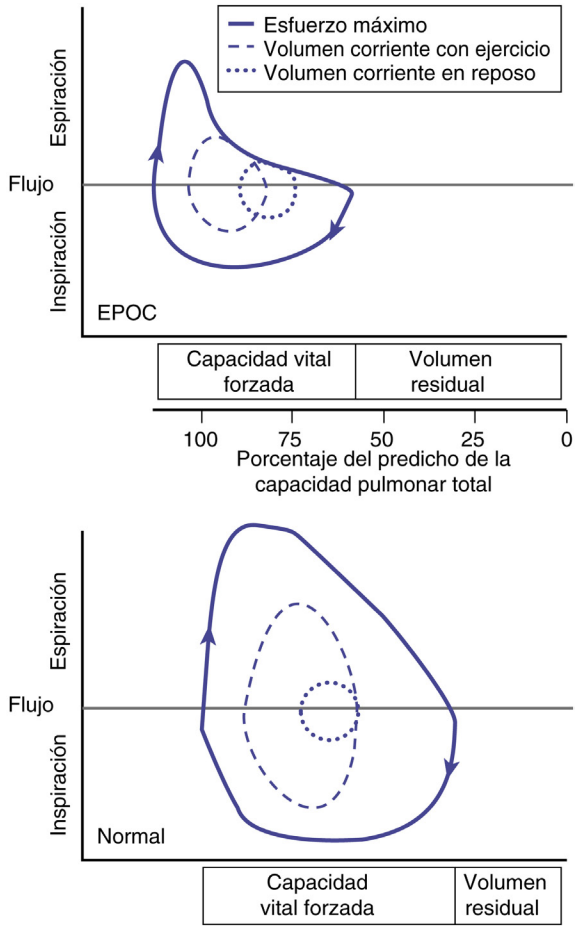

FIGURA 88-2. Curvas de flujo-volumen inspiratoria y espiratoria en reposo, con el ejercicio y con el esfuerzo máximo de una persona sana y de un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La persona sana puede aumentar fácilmente tanto el volumen corriente como la frecuencia respiratoria para adaptarse a las necesidades metabólicas del ejercicio intenso. Por el contrario, el paciente con EPOC tiene una limitación al flujo respiratorio máximo incluso en reposo y debe respirar a volúmenes pulmonares mayores para optimizar el flujo aéreo espiratorio. La hiperinsuflación pulmonar precisa un mayor trabajo respiratorio porque el pulmón y la pared torácica son más rígidos a volúmenes mayores. Este efecto se acentúa durante el ejercicio, que hace que aumente aún más el volumen pulmonar teleinspiratorio. Este fenómeno se denomina *hiperinsuflación dinámica* y es un mecanismo importante de la limitación al ejercicio y la disnea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis y exploración física

Debe sospecharse EPOC en todos los adultos que refieran síntomas respiratorios crónicos, particularmente disnea (cap. 83) que limite las actividades cotidianas.[6,7] Las características clínicas que incrementan la probabilidad de EPOC son edad avanzada, tabaquismo actual o previo, inicio insidioso de disnea con progresión lenta, antecedente de bronquitis aguda por la que se solicita asistencia médica, y síntomas de tos crónica, expectoración o sibilancias. La tos y la expectoración pueden preceder a la disnea en muchos años. Algunos pacientes fechan el inicio de la disnea en relación con una infección respiratoria, aunque una anamnesis cuidadosa habitualmente permite obtener un antecedente de deterioro de la capacidad de esfuerzo antes de ese episodio. La ausencia de tabaquismo no impide el diagnóstico de EPOC porque algunas personas presentan obstrucción irreversible y grave al flujo aéreo sin antecedentes de tabaquismo e incluso sin una predisposición genética conocida. Algunos no fumadores pueden referir una historia clínica de exposición laboral a polvo o a gases nocivos (caps. 93 y 94), aunque en ocasiones no se puede determinar ninguna posible causa.

Los hallazgos de la exploración física habitualmente son normales en pacientes con enfermedad leve-moderada, y los signos físicos característicos pueden no estar presentes incluso en la enfermedad grave. Los hallazgos de la exploración física que habitualmente están presentes en la EPOC grave incluyen tórax con forma de tonel, diafragma bajo detectado mediante percusión, prolongación de la fase espiratoria y utilización de los músculos accesorios de la respiración. Los tonos cardíacos habitualmente están apagados, y la auscultación del tórax puede mostrar disminución de los ruidos respiratorios o roncus, sibilancias y estertores. Las sibilancias auscultatorias pueden ser llamativas, particularmente durante las agudizaciones, aunque este signo físico no diferencia de manera fiable la EPOC del asma. Cuando hay hipoxemia grave puede haber cianosis manifiesta clínicamente. Las acropaquias no se asocian a la EPOC, y su presencia debería indicar otro diagnóstico. El edema pedio, la distensión de las venas yugulares y la congestión hepática son signos de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* (cap. 68). Los pacientes con EPOC avanzada pueden estar caquécticos, con pérdida de masa muscular y de grasa subcutánea.

Fenotipos clínicos

Uno de los intentos más antiguos de clasificar la EPOC en subtipos es la descripción de los pacientes como «sopladores rosados» o «abotargados azules».[8] Se describe al soplador rosado como un paciente caquéctico con disnea continua, signos clínicos y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

radiográficos de hiperinsuflación pulmonar grave y gasometría arterial normal o casi normal en reposo. Las características llamativas del abotargado azul son hábito corporal obeso, tos y expectoración crónicas, disnea menos intensa, e hipoxemia e hipercapnia graves que producen policitemia y signos de *cor pulmonale*. En la descripción original de estos fenotipos se equiparó el fenotipo de soplador rosado al enfisema grave, mientras que se pensó que el abotargado azul tenía predominantemente bronquitis crónica.

Algunos pacientes con EPOC encajan en uno u otro de estos subtipos clínicos, aunque no se puede clasificar fácilmente a la mayoría. La escasa información de estudios de correlaciones clínicas y anatomopatológicas no muestra una asociación constante de cualquiera de estos subtipos clínicos con datos anatomopatológicos distintivos en el parénquima pulmonar o en las vías respiratorias. El fenotipo de abotargado azul puede ser menos frecuente en la actualidad, posiblemente porque la hipoxemia se diagnostica y trata antes o porque algunos pacientes con EPOC, a los que en otro tiempo se describía como abotargados azules, pueden tener apnea del sueño obstructiva asociada (cap. 100).

Pacientes con EPOC con grados similares de obstrucción al flujo respiratorio pueden ser muy distintos en relación con la intensidad de la disnea, la alteración de la tolerancia al esfuerzo, la frecuencia de las agudizaciones, el hábito corporal y la gravedad de los trastornos gasométricos. Se sabe poco sobre los mecanismos que subyacen a estas características clínicas.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de función pulmonar

La obstrucción al flujo aéreo se puede determinar mejor mediante espirometría. Si el cociente del VEMS y la capacidad vital forzada (VEMS/CVF) es menor de 0,70 (cap. 85) después de la administración de un broncodilatador inhalado, hay un defecto obstructivo (tabla 88-1). Una mejoría grande del VEMS, tal vez del 30-40%, después del tratamiento con broncodilatadores inhalados puede ayudar a identificar a un paciente con asma predominante, aunque por lo demás la prueba tiene poca utilidad clínica y no permite identificar de manera fiable a los pacientes que se beneficiarán de alguna forma de tratamiento particular.

TABLA 88-1 GRADO DE OBSTRUCCIÓN AL FLUJO RESPIRATORIO EN LA EPOC DE ACUERDO CON LA ESPIROMETRÍA POSBRONCODILATADORA

ESTADIO Y GRAVEDAD	DEFINICIÓN
I: Leve	VEMS/CVF < 0,7, VEMS ≥ 80% del predicho
II: Moderada	VEMS/CVF < 0,7, 50% ≤ VEMS < 80% del predicho
III: Grave	VEMS/CVF < 0,7, 30% ≤ VEMS < 50% del predicho
IV: Muy grave	VEMS/CVF < 0,7, VEMS < 30% del predicho o VEMS < 50% del predicho más insuficiencia respiratoria crónica

CVF = capacidad vital forzada; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VEMS = volumen espiratorio máximo en el primer segundo.
Datos tomados de *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. http://www.goldcopd.com.

Las mediciones de los volúmenes pulmonares pueden ayudar a distinguir las neumopatías obstructivas y restrictivas en pacientes seleccionados, aunque no son necesarias en la mayoría de los pacientes con EPOC. La capacidad de difusión de monóxido de carbono (D_{LCO}; cap. 85) mide la transferencia de monóxido de carbono desde el aire inspirado hasta el torrente sanguíneo. La disminución de la D_{LCO} refleja la pérdida del área de la superficie alveolar que está disponible para la transferencia gaseosa, y se corresponde aproximadamente con la gravedad del enfisema. Sin embargo, esta prueba ofrece información que no tiene utilidad práctica para el tratamiento habitual de la EPOC.

Después de hacer el diagnóstico, la espirometría de seguimiento puede ayudar a determinar si el empeoramiento de la disnea se debe a EPOC, como indicaría una disminución del VEMS, o a otra causa, como una insuficiencia cardíaca (cap. 58). Sin embargo, no se debe utilizar la espirometría de repetición como guía para el tratamiento medicamentoso porque la variabilidad de fondo de esta prueba es elevada en relación con los efectos del tratamiento.

Oximetría

La frecuencia de la hipoxemia y la hipercapnia aumenta progresivamente a medida que empeora la EPOC. Como el tratamiento con oxígeno suplementario mejora la mortalidad, se debe estudiar con frecuencia a los pacientes con EPOC grave para detectar hipoxemia. La hipoxemia se puede detectar y cuantificar mediante oximetría o gasometría arterial. Generalmente se prefiere la oximetría porque es más sencilla y barata y no produce molestias. La información añadida de la gasometría arterial (cap. 103) tiene su máxima utilidad en pacientes con EPOC con agudizaciones graves.

Estudios radiográficos

Los signos de EPOC grave que se ven habitualmente en la radiografía de tórax son pulmones hiperinsuflados, diafragmas aplanados y aumento del espacio claro retroesternal (fig. 88-3). Se pueden ver las paredes de las ampollas enfisematosas grandes como líneas curvas delgadas, y el enfisema grave puede aparecer como regiones de hipertransparencia relativa. La radiografía de tórax habitualmente es normal en la EPOC de leve a moderada, y en ocasiones en la EPOC grave. Por tanto, la radiografía de tórax no es una prueba diagnóstica adecuada para la EPOC, y se utiliza principalmente para excluir otras neumopatías. La tomografía computarizada (TC) de tórax, que permite evaluar mejor la magnitud y la distribución del enfisema (fig. 88-4), no es útil para el tratamiento habitual de la EPOC.

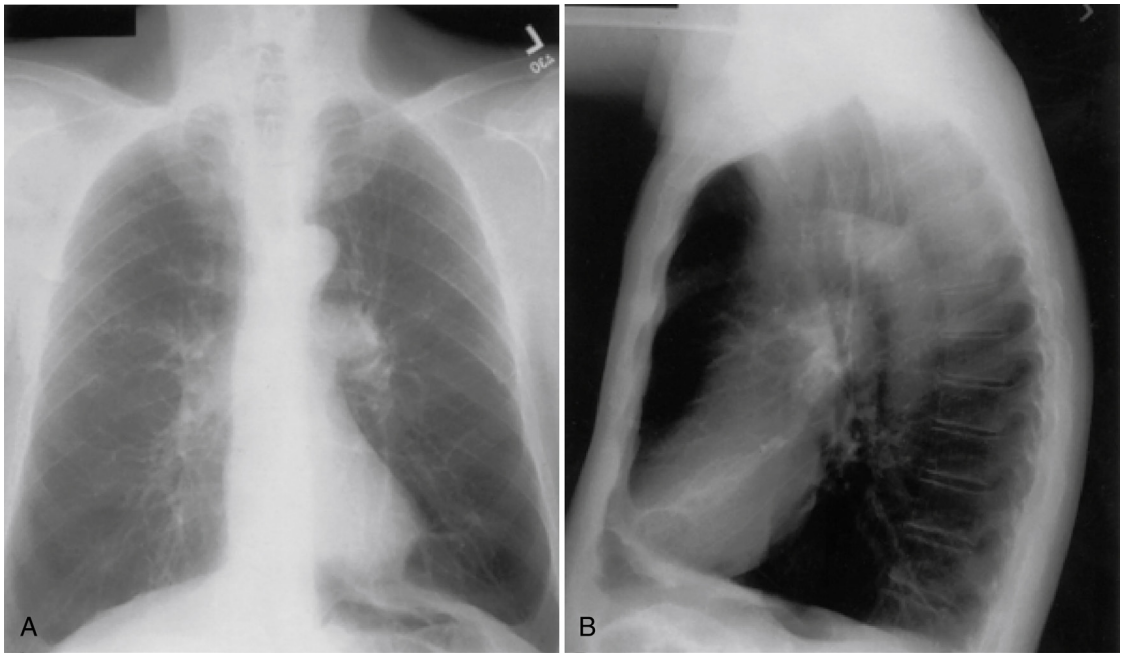

FIGURA 88-3. Radiografías posteroanterior (A) y lateral (B) de tórax de un paciente con enfisema. Las alteraciones más evidentes son las que se asocian al aumento del volumen pulmonar. Los pulmones aparecen oscuros debido al aumento relativo del aire en comparación con el tejido. Los diafragmas están caudales a su posición normal y son más planos de lo normal. El corazón tiene una orientación más vertical de lo normal por el desplazamiento caudal del diafragma y hay aumento del diámetro transverso de la caja costal; en consecuencia, la anchura del corazón en relación con la caja torácica en la proyección posteroanterior está reducida. El espacio entre el esternón y el corazón y los grandes vasos está aumentado de tamaño en la proyección lateral.

booksmedicos.org



FIGURA 88-4. Tomografía computarizada axial de alta resolución de un corte de 1 mm del tórax de un paciente con enfisema en la carina traqueal. El pulmón derecho está a la izquierda. Se observan múltiples ampollas grandes (agujeros negros). También hay en ambos pulmones muchas zonas de menor tamaño de destrucción hística similar. Se ve el bronquio del lóbulo superior derecho entrando en el pulmón; sus paredes están engrosadas, lo que indica inflamación crónica. (Por cortesía del Dr. Bruce Maycher.)

Otros estudios

Se puede plantear la medición de la concentración plasmática de α_1-antitripsina, particularmente si el paciente tiene antecedentes familiares importantes de EPOC o si el inicio de la obstrucción al flujo aéreo se produce a una edad temprana. Si la concentración de α_1-antitripsina es menor del 20-30% del valor normal, es necesario un estudio adicional con determinación del fenotipo y el genotipo para confirmar el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

La EPOC muchas veces se confunde con el asma (cap. 87), particularmente en pacientes ancianos. Los datos clínicos más indicativos de asma que de EPOC son inicio de la enfermedad a una edad temprana, presencia de atopia, ausencia de antecedentes de tabaquismo, variabilidad importante de los síntomas a lo largo del tiempo y obstrucción al flujo aéreo principalmente reversible. Sin embargo, puede producirse asma de nueva aparición en pacientes ancianos, algunos asmáticos fuman, el antecedente de atopia no es un requisito para presentar asma, y la obstrucción al flujo aéreo puede ser fija en pacientes con asma crónica y grave. Como el tratamiento es en gran medida igual, la distinción entre asma y EPOC puede no ser muy importante.

Las bronquiectasias (cap. 90) se caracterizan por inflamación crónica y dilatación anormal de las vías respiratorias, y producen tos crónica con expectoración purulenta. Se pueden distinguir de la EPOC con componente bronquítico predominante por la TC de tórax.

La bronquiolitis obliterante se caracteriza por estenosis cicatricial de las vías respiratorias distales con obstrucción irreversible al flujo aéreo. Este trastorno puede asociarse a enfermedades del colágeno vascular (caps. 264 y 266), y se ve con frecuencia después de un trasplante pulmonar (cap. 101). Se ha descrito un trastorno similar con determinados inhalantes industriales, como el diacetilo, un saborizante similar a la mantequilla que se añade a las palomitas de maíz para microondas (cap. 93). En no fumadores el diagnóstico de bronquiolitis obliterante se puede inferir de manera fiable por la anamnesis, la presencia de obstrucción irreversible al flujo aéreo y la ausencia de enfisema o de otras enfermedades que puedan explicar este trastorno en la TC de tórax. La atribución de la causa en fumadores es más difícil porque la enfermedad de la vía respiratoria por la exposición al diacetilo es similar a la que produce el humo de tabaco.

TRATAMIENTO Tto

Enfermedad estable

Abandono del tabaco

El abandono del tabaco (cap. 32) reduce la tos y la expectoración en muchos pacientes con EPOC, aunque mejora la función pulmonar en una magnitud pequeña. Lo que es más importante es que, unos 10 años después del abandono del tabaco, la velocidad de descenso del VEMS en pacientes con enfermedad leve-moderada revierte hasta alcanzar la observada en personas que no han fumado nunca, lo que hace que sea poco probable que estos antiguos fumadores lleguen a presentar EPOC grave. El abandono del tabaco en pacientes con EPOC leve-moderada también mejora la mortalidad a largo plazo, porque reduce la de origen respiratorio y la de origen cardiovascular. Es probable que al dejar de fumar se ralentice también el declive de la función pulmonar en los casos más graves de EPOC.

Una información escasa indica que el consejo médico y el tratamiento farmacológico consiguen las mismas tasas de éxito bajas que el abandono del tabaco en pacientes con EPOC que en la población general (cap. 32). Los pacientes con EPOC tienden a abandonar el tabaco a medida que avanza la enfermedad, probablemente porque son más conscientes de su enfermedad o porque el humo de tabaco empeora sus síntomas respiratorios. Compartir información sobre una alteración de la espirometría no ha motivado a los pacientes a abandonar el tabaco.

Broncodilatadores

Se utilizan mucho los agonistas adrenérgicos β_2 y los anticolinérgicos para tratar la EPOC (tabla 88-2). Los agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta, como el salbutamol, y el anticolinérgico de acción corta bromuro de ipratropio, se pueden administrar con inhaladores orales o mediante nebulización, sin haberse demostrado objetivamente la superioridad de un método de administración respecto al otro si se utiliza una cámara espaciadora con los inhaladores orales. Los broncodilatadores de acción más prolongada han sustituido en gran medida a los fármacos de acción más corta, aunque se sigue recomendando un broncodilatador de acción corta, como el salbutamol, como tratamiento de «rescate» o «a demanda» en pacientes que tienen disnea intensa (tabla 88-3).

Los broncodilatadores agonistas adrenérgicos β_2 inhalados de acción prolongada utilizados habitualmente en la EPOC son el salmeterol y el formoterol, que se administran como una inhalación dos veces al día, y el indacaterol, que se administra en forma de una inhalación una vez al día (v. tabla 88-2). Entre los anticolinérgicos inhalados cabe destacar el tiotropio (una sola inhalación una vez al día) y el aclidinio (una inhalación dos veces al día). Parece que el tiotropio (18 μg una vez al día) es superior al salmeterol (50 μg dos veces al día) en relación con la reducción de las agudizaciones[A1] y que la combinación de un agonista β_2-adrenérgico de acción prolongada con un anticolinérgico de acción prolongada inhalado consigue mejores resultados que cualquiera de esos fármacos por separado.[A2] Probablemente se comercializarán muy pronto inhaladores combinados de un único uso diario.

En comparación con el placebo, cada clase de broncodilatadores de acción prolongada reduce la incidencia de agudizaciones en un 15-20% en términos relativos. Como el paciente medio con EPOC grave tiene aproximadamente una agudización grave al año, el número de pacientes que es necesario tratar para prevenir una agudización es de aproximadamente seis. Los acontecimientos adversos sintomáticos de ambas clases de broncodilatadores de acción prolongada en pacientes con EPOC generalmente son leves.

La teofilina es un broncodilatador poco eficaz que ha sido sustituido en gran medida por fármacos inhalados, aunque su efecto es aditivo cuando se administra con broncodilatadores inhalados. La teofilina también puede reducir las agudizaciones. Para utilizarla de manera eficaz y segura se debe comenzar con una dosis oral diaria entre 150 y 300 mg, y se debe ajustar para conseguir concentraciones plasmáticas de 8-12 μg/ml. Las concentraciones mayores se toleran mal, especialmente en pacientes ancianos. La teofilina interactúa con otros muchos fármacos (p. ej., alopurinol, diacepam, cimetidina, ciprofloxacino), y enfermedades como la insuficiencia cardíaca y las hepatopatías pueden reducir su velocidad de eliminación. Se debe hacer un seguimiento frecuente de la concentración plasmática del fármaco, e incluso un paciente con una dosis estable puede tener concentraciones tóxicas. El roflumilast oral, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 que se administra a una dosis de 500 μg una vez al día, puede aumentar el VEMS en 50 ml y reducir las agudizaciones moderadas o graves en pacientes con EPOC y bronquitis crónica, incluso en pacientes que ya están siendo tratados con tiotropio.

Corticoides

Los corticoides inhalados producen mejorías marginales de la función pulmonar y del estado de salud respiratoria en pacientes con EPOC, y reducen la incidencia de agudizaciones de la EPOC en aproximadamente el 15-20% en términos relativos.[A3] Los corticoides inhalados, combinados con un agonista β_2 de acción prolongada, ofrecen un efecto beneficioso añadido respecto al que se ve con cualquiera de estas monoterapias, pero las ventajas añadidas parecen ser bastante pequeñas cuando se combina con un agonista β_2 de acción prolongada y un anticolinérgico de acción prolongada[A4] (v. tabla 88-3). En numerosos estudios de gran envergadura se ha podido comprobar que los corticoesteroides inhalados apenas reducen la pérdida de VEMS que los pacientes experimentan después de varios años.

Los acontecimientos adversos más frecuentes de los corticoides orales son disfonía y candidiasis de la vía respiratoria superior. Con menos frecuencia, pueden predisponer a los pacientes a la neumonía. En estudios observacionales se ha visto que los corticoides inhalados a largo plazo pueden producir osteoporosis (cap. 243) y cataratas (cap. 423).

A algunos pacientes con EPOC se les prescriben corticoides sistémicos de forma habitual, normalmente en dosis de 10-15 mg/día de prednisona o de un equivalente. En ocasiones se considera que estos pacientes son «dependientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 88-2 MEDICAMENTOS UTILIZADOS HABITUALMENTE EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC) ESTABLE

	FORMA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS Y FRECUENCIA	POSIBLES REACCIONES ADVERSAS
BRONCODILATADORES INHALADOS DE ACCIÓN CORTA			
Salbutamol (agonista adrenérgico β_2)	Inhalador	100 µg por inhalación; 1-2 inhalaciones cada 4-6 h, a demanda	Palpitaciones, taquicardia, temblor, reacción de hipersensibilidad
	Nebulizador	2,5 mg; cada 4-6 h, a demanda	
Ipratropio	Inhalador	17 µg por inhalación; 2 inhalaciones cuatro veces al día, hasta 12 inhalaciones al día	Sequedad de boca, tos, visión borrosa, reacción de hipersensibilidad
	Nebulizador	0,5 mg; cada 6-8 h	
Salbutamol/ipratropio	Dispositivo inhalador	90 µg/18 µg por inhalación; 2 inhalaciones cuatro veces al día, hasta 12 inhalaciones al día	Todos los que se producen con salbutamol o ipratropio
	Nebulizador	2,5 mg/0,5 mg; cuatro veces al día hasta 2 dosis adicionales al día	
BRONCODILATADORES INHALADOS DE ACCIÓN PROLONGADA			
Formoterol (agonista adrenérgico β_2)	Inhalador Nebulizador	12 µg; 1 inhalación dos veces al día 20 µg; dos veces al día	Mareo, temblor, irritación de garganta, reacción de hipersensibilidad
Salmeterol (agonista adrenérgico β_2)	Inhalador	50 µg; 1 inhalación dos veces al día	Cefalea, temblor, irritación de garganta, reacción de hipersensibilidad
Indacaterol (agonista adrenérgico β_2)	Inhalador	75 µg; 1 inhalación diaria	Tos, dolor orofaríngeo, nasofaringitis, cefalea, náuseas, reacciones de hipersensibilidad
Tiotropio (anticolinérgico)	Inhalador	18 µg; 1 inhalación por la mañana	Sequedad de boca, retención urinaria, síntomas de glaucoma de ángulo estrecho, reacción de hipersensibilidad
Aclidinio (anticolinérgico)	Inhalador	400 µg; 1 inhalación dos veces al día	Igual que el tiotropio
CORTICOIDES INHALADOS			
Polvo de fluticasona	Inhalador	250 µg; 1-2 inhalaciones dos veces al día	Dolor de garganta, disfonía, cefalea, reacción de hipersensibilidad
Budesonida	Inhalador	160 µg; 1-2 inhalaciones dos veces al día	Nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, reacciones de hipersensibilidad
COMBINACIÓN DE INHALADORES			
Fluticasona/salmeterol	Inhalador	250 µg/50 µg; 1 inhalación dos veces al día	Todas las que se producen con fluticasona y salmeterol
Budesonida/formoterol	Inhalador	160 µg/4,5 µg; 2 inhalaciones dos veces al día	Todas las que se producen con budesonida o formoterol
FÁRMACOS ORALES			
Teofilina (liberación sostenida de 24 h)	Comprimido	200-800 mg, una vez al día; iniciar con 1 dosis diaria de 150-300 mg y ajustar hasta 1 concentración sanguínea de 8-12 µg/ml	Náuseas y vómitos, convulsiones, temblor, insomnio, taquiarritmia auricular multifocal, reacción de hipersensibilidad
Roflumilast	Comprimidos	500 µg una vez al día	Depresión, ideas suicidas, insomnio, anorexia, pérdida de peso, diarrea

TABLA 88-3 RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE

Se debe solicitar una espirometría para diagnosticar una obstrucción al flujo respiratorio en pacientes con síntomas respiratorios. No se debe utilizar la espirometría para cribar las obstrucciones al flujo respiratorio en personas sin síntomas respiratorios
En pacientes con EPOC estable con síntomas respiratorios y un VEMS entre el 60 y el 80% del valor previsto se puede prescribir un tratamiento con broncodilatadores inhalados
A los pacientes con EPOC estable que tienen síntomas respiratorios y un VEMS < 60% hay que tratarlos con broncodilatadores inhalados
Los médicos deben prescribir monoterapia con anticolinérgicos inhalados de acción prolongada o agonistas β inhalados de acción prolongada para los pacientes sintomáticos con EPOC y un VEMS < 60% del valor previsto. Los médicos deben basar la elección de la monoterapia específica en las preferencias del paciente, los costes y el perfil de efectos adversos
Los médicos pueden administrar tratamientos inhalados combinados (anticolinérgicos inhalados de acción prolongada, agonistas β inhalados de acción prolongada o corticoesteroides inhalados) a los pacientes con EPOC estable y un VEMS < 60% del valor previsto
Los médicos deben prescribir rehabilitación pulmonar a los pacientes sintomáticos con un VEMS < 50% del valor previsto. Los médicos pueden considerar la posibilidad de prescribir rehabilitación pulmonar a los pacientes sintomáticos o con una capacidad de ejercicio limitada y un VEMS > 50% del valor previsto
Los médicos deben prescribir oxigenoterapia continua a los pacientes con EPOC que tienen una hipoxemia en reposo muy marcada (presión parcial de oxígeno arterial ≤ 55 mmHg o saturación de oxígeno arterial ≤ 88%)

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VEMS = volumen espiratorio máximo en el primer segundo.
Modificado de Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011;155:179-191.

de prednisona» porque muchas veces es difícil retirar por completo el fármaco. No se ha demostrado que el tratamiento crónico con dosis bajas de prednisona produzca efectos beneficiosos en la EPOC, y están bien documentados los efectos adversos que afectan a huesos, ojos y otros órganos (cap. 35). Por tanto, se debe intentar reducir o suspender los corticoides sistémicos crónicos a la vez que se optimiza el resto del tratamiento.

Oxígeno

La hipoxemia crónica en pacientes con EPOC puede inducir hipertensión pulmonar irreversible y *cor pulmonale* (cap. 68). La oxigenoterapia crónica prolonga la vida en pacientes que tienen hipoxemia persistente. El principal criterio para indicar este tratamiento es que haya una PaO_2 arterial menor de 56 mmHg y una saturación arterial de oxígeno menor del 89%, en ambos casos respirando aire ambiental en reposo en una situación clínica estable. También se debe plantear la oxigenoterapia domiciliaria si la PaO_2 es menor de 60 mmHg con insuficiencia ventricular derecha o policitemia. El tratamiento debe suponer la administración domiciliaria de oxígeno durante al menos 18 h al día, lo cual debe incluir el tiempo de sueño. Para determinar una prescripción adecuada se debe ajustar el flujo de oxígeno en incrementos de 1 l/min a intervalos de 15 min hasta que la saturación de oxígeno en reposo sea mayor del 90%. En pacientes que cumplen las indicaciones, la oxigenoterapia crónica también puede reducir la policitemia y la hipertensión pulmonar y mejorar la función

booksmedicos.org

neuropsiquiátrica. El oxígeno no mejora la mortalidad en pacientes con obstrucción al flujo aéreo de gravedad similar que tienen hipoxemia más leve.

Muchos pacientes con EPOC pueden estar normoxémicos en reposo mientras respiran aire ambiental, aunque tienen desaturación de oxígeno con el esfuerzo. Los médicos frecuentemente prescriben oxígeno ambulatorio en esta situación con la esperanza de que mejorará la tolerancia al esfuerzo e incrementará la actividad diaria. El oxígeno ambulatorio produce aumentos tan solo moderados de la tolerancia al esfuerzo en estos pacientes, en un contexto de laboratorio, aunque la mayoría de los intentos de mostrar una mejoría durante las actividades cotidianas no han tenido éxito.[A5] Se ha comprobado que ni siquiera los pacientes con EPOC normoxémicos con hipoxemia nocturna aislada se benefician de la oxigenoterapia.

Vacunas y antibióticos profilácticos

Se recomienda la vacunación antigripal anual (cap. 18) en todos los pacientes con EPOC, aunque pocos estudios han evaluado a esta población de pacientes. En estudios observacionales se ha visto que la vacunación antigripal reduce significativamente las tasas de hospitalización y de mortalidad en pacientes con EPOC. También se recomienda la vacuna con polisacárido neumocócico (cap. 18), aunque las pruebas que respaldan esta medida son poco consistentes. El uso profiláctico crónico de macrólidos (p. ej., azitromicina 250 mg/día) junto con el tratamiento habitual permite reducir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EPOC,[A6] aunque ese tratamiento puede provocar pérdida de audición y no resultar seguro en aquellos pacientes que tienen un intervalo QTc prolongado o que están tomando otros fármacos que prolongan ese intervalo.

Rehabilitación respiratoria

Los pacientes con EPOC son cada vez más sedentarios a medida que avanza su enfermedad. La ausencia de actividad física produce desacondicionamiento muscular y cardiovascular, lo cual complica aún más la capacidad de realizar las tareas habituales. El principal objetivo de la rehabilitación respiratoria es revertir este proceso con un programa de entrenamiento de resistencia. Habitualmente se incluyen elementos educativos y de modificación de la conducta en un intento de mejorar las capacidades de afrontamiento y la función psicológica. La mayoría de los programas son hospitalarios y están formados por sesiones de 3 a 4 h, tres veces a la semana, durante un período de 6 a 12 semanas. Los pacientes que tienen disnea con actividades mínimas o que tienen comorbilidades que limitan el esfuerzo no son candidatos adecuados.

En muchos estudios aleatorizados y controlados se ha visto que la rehabilitación respiratoria produce mejorías significativas del estado de salud respiratoria y de la distancia recorrida, y posiblemente una reducción de la utilización de recursos sanitarios.[A7] Lamentablemente, los efectos beneficiosos de la rehabilitación respiratoria desaparecen rápidamente si no hay un plan de continuación después de la finalización del programa inicial. Además, la mayoría de los pacientes no pueden acceder a la rehabilitación respiratoria por diversos motivos.

Opciones quirúrgicas

En la cirugía de reducción del volumen pulmonar (cap. 101) se extirpa el tejido gravemente enfisematoso de los lóbulos superiores de ambos pulmones para permitir que las porciones menos enfermas del pulmón no resecado se expandan y funcionen de manera más normal. Los pacientes que tienen una discapacidad grave por EPOC y que no tienen otras enfermedades comórbidas graves pueden ser candidatos a esta técnica si la TC muestra que el enfisema grave está localizado principalmente en los lóbulos superiores. En comparación con los controles a los que no se realiza ningún tratamiento quirúrgico, la cirugía de reducción del volumen pulmonar mejora la función pulmonar, la capacidad de esfuerzo y el estado de salud respiratoria en pacientes con EPOC con enfisema grave, pero no se reduce la mortalidad, con la posible excepción del conjunto de pacientes con enfisema predominantemente en los lóbulos superiores y capacidad de esfuerzo baja.[A8] Las intervenciones para desinflar las regiones marcadamente enfisematosas de los pulmones mediante la colocación endoscópica de válvulas bronquiales unidireccionales o de endoprótesis transbronquiales o para suprimir completamente los bronquios que subtienden regiones muy enfisematosas (mediante lesión térmica o selladores biológicos) no han proporcionado unos beneficios clínicos claros y no son recomendables (cap. 101).

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica en pacientes con incapacidad grave por EPOC que no tienen enfermedades graves asociadas (cap. 101). La mediana de supervivencia después del trasplante pulmonar es de solo 5 años, principalmente debido a la aparición de bronquiolitis obliterante, una forma de rechazo crónico del injerto que produce obstrucción grave al flujo aéreo en las vías respiratorias periféricas. No está claro si el trasplante pulmonar prolonga la supervivencia de los pacientes con EPOC, aunque los pacientes que tienen la suerte de evitar las complicaciones pueden reiniciar sus actividades diarias normales.

Agudizaciones

Las agudizaciones representan un elemento importante de la evolución natural de la EPOC.[9] Se define una agudización como una combinación de disnea, tos y expectoración, con empeoramiento de estos síntomas en relación con el estado estable o nueva aparición de estos síntomas. Las agudizaciones también se pueden asociar a rinorrea, faringitis, fiebre y congestión torácica. Un episodio clínico definido por los síntomas que se acaban de describir, unido a la administración de un antibiótico o un corticoide sistémico o un ingreso en el hospital, es una definición que se ha utilizado mucho en estudios clínicos.

Los pacientes con EPOC grave tienen en promedio aproximadamente una de esas agudizaciones al año, junto a agudizaciones más leves que cumplen la definición sintomática pero que no precisan una intervención médica. Las agudizaciones tienen un inicio rápido, aunque la recuperación puede tardar varias semanas. Las agudizaciones graves pueden tener un efecto adverso sobre el estado de salud y pueden producir un deterioro funcional permanente. Los ingresos hospitalarios por las agudizaciones suponen más de la mitad de los costes médicos totales de la EPOC. Por motivos que se conocen mal algunos pacientes tienen agudizaciones frecuentes, mientras que otros tienen muy pocas, a pesar de tener grados similares de obstrucción al flujo aéreo. Los factores de riesgo independientes incluyen función pulmonar baja, edad avanzada, antecedentes de agudizaciones frecuentes, concentraciones sanguíneas elevadas de biomarcadores inflamatorios[10] y hospitalizaciones previas, así como tos productiva, reflujo gastroesofágico y comorbilidades cardiovasculares.

Se piensa que las infecciones respiratorias producen la mayoría de las agudizaciones, aunque muchos de estos microorganismos implicados se pueden identificar en el esputo durante períodos de enfermedad estable. Las bacterias implicadas habitualmente son *Haemophilus influenzae* (cap. 300), *Streptococcus pneumoniae* (cap. 289) y *Moraxella catarrhalis* (cap. 300). *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 306) y los bacilos entéricos gramnegativos (caps. 304 y 305) son menos frecuentes, aunque se ven en pacientes con EPOC muy grave que han estado hospitalizados o intubados recientemente. Los posibles patógenos virales incluyen rinovirus (cap. 361), virus gripales (cap. 364) y paragripales (cap. 363), y virus respiratorio sincitial (cap. 362). Los períodos de mayor contaminación ambiental por partículas de combustión diesel, dióxido de azufre, ozono y dióxido de nitrógeno se asocian a más ingresos hospitalarios por EPOC, aunque no se puede atribuir ninguna causa a muchas agudizaciones.

La evaluación y el tratamiento de un paciente con sospecha de agudización varían según la gravedad. Las agudizaciones leves que se atienden en la consulta se pueden diagnosticar y tratar por los datos de una anamnesis y una exploración física breves. Los pacientes que acuden al servicio de urgencias o al hospital generalmente están más graves y precisan una evaluación más extensa (tabla 88-4). Debe realizarse una radiografía de tórax para buscar signos de neumonía (cap. 97), neumotórax (cap. 99) e insuficiencia cardíaca (cap. 58). Si se sospecha una embolia pulmonar (cap. 98), la TC helicoidal del tórax es la prueba de elección. Se debe realizar una gasometría arterial si se sospecha hipercapnia, porque esta información influye en el tratamiento posterior. No es necesario realizar sistemáticamente cultivos de esputo porque no se ha demostrado su utilidad como guía del tratamiento antibiótico. Durante los brotes estacionales de gripe (cap. 364), los virus de los tipos A y B se pueden identificar por medio de pruebas rápidas de reacción en cadena de la polimerasa, que tienen una sensibilidad superior al 90%. No se debe confiar en el resultado de estas pruebas para interrumpir el tratamiento antiviral si el paciente está muy enfermo o si existe una sospecha clínica clara de gripe.

Las cardiopatías son una comorbilidad frecuente de los pacientes con EPOC, y a menudo es problemática la distinción entre una agudización de la EPOC y la insuficiencia ventricular izquierda (cap. 58) por la anamnesis y la exploración física solas. La disnea (cap. 83) es común a ambas enfermedades. Puede haber edema periférico (cap. 51) y elevación de la presión venosa yugular en la insuficiencia ventricular izquierda y en el *cor pulmonale,* secundario a EPOC. La ecocardiografía (cap. 55) y la concentración plasmática de péptido natriurético cerebral (BNP) (cap. 58) son útiles en esa situación clínica, aunque es más difícil realizar la ecocardiografía en pacientes con EPOC grave. La concentración de BNP puede estar algo aumentada en la EPOC estable y agudizada si no hay disfunción ventricular izquierda. Una concentración normal de BNP excluye un diagnóstico de insuficiencia cardíaca izquierda con un elevado nivel de confianza, aunque una concentración elevada no confirma su presencia salvo que esté muy elevada.

Las decisiones sobre la necesidad de ingreso hospitalario se basan principalmente en el juicio clínico porque no hay directrices validadas. La evaluación clínica debe tener en consideración la intensidad de la disnea, el uso de los músculos accesorios de la respiración, los trastornos de la gasometría arterial, la estabilidad hemodinámica y el grado de alerta mental.

Las recomendaciones de las directrices (v. tabla 88-4) para el tratamiento de los pacientes ingresados por una agudización de EPOC insisten en que los antibióticos aceleran la recuperación.[A9] Los antibióticos son más eficaces cuando hay tos y expectoración purulenta, aunque no hay métodos bien validados para determinar a qué pacientes se debe tratar. Si los pacientes están suficientemente graves como para solicitar asistencia médica por una agudización, es probable que la mayoría deban recibir un antibiótico.

En la mayoría de los estudios aleatorizados y controlados con un placebo se evaluaron antibióticos de primera generación, como amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol y tetraciclinas, y no está claro si las nuevas clases de antibióticos, como los macrólidos y las fluoroquinolonas, son más eficaces. La elección del antibiótico se debe basar en la consideración del coste, la seguridad y los patrones locales de resistencia a antibióticos de los géneros bacterianos que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 88-4 RECOMENDACIONES DE DIRECTRICES SOBRE EL TRATAMIENTO HOSPITALARIO DE LAS AGUDIZACIONES DE LA EPOC

	GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE*	NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE†
Fecha de publicación	2013	2010
Prueba diagnóstica	Radiografía de tórax, oximetría, GA y ECG Otras pruebas cuando esté justificado por la indicación clínica	Radiografía de tórax, GA, ECG, hemograma completo, frotis y cultivo de esputo, hemocultivos si hay fiebre
Tratamiento broncodilatador	Se recomienda un agonista β_2 inhalado de acción corta Se debe plantear ipratropio si hay una respuesta clínica inadecuada Debe considerarse que teofilina y aminofilina son tratamientos intravenosos de segunda línea	Administrar fármacos inhalados en nebulizador o inhalador de mano con espaciador No se especifican los fármacos específicos ni los regímenes terapéuticos Debe plantearse la teofilina si hay una respuesta inadecuada a los broncodilatadores inhalados
Antibióticos (v. texto para las dosis)	Recomendados si: 1) hay aumento de la disnea, el volumen del esputo y la purulencia del esputo; 2) hay aumento de la purulencia del esputo con aumento de la disnea o del volumen del esputo, o 3) es necesaria la ventilación asistida Tratamiento empírico inicial con aminopenicilina con o sin ácido clavulánico, un macrólido o una tetraciclina, de acuerdo con los patrones locales de resistencia bacteriana Tratamiento posterior basado en el cultivo de esputo y el hemocultivo	Administrar solo si hay antecedentes de esputo purulento Comenzar con una aminopenicilina, un macrólido o una tetraciclina, teniendo en cuenta los patrones de resistencia bacteriana locales Ajustar el tratamiento según los cultivos de esputo y los hemocultivos
Corticoides sistémicos	Prednisolona diaria 30-40 mg (o su equivalente) durante 10-14 días	Prednisolona diaria 30 mg (o su equivalente) por vía oral durante 7-14 días
Oxígeno suplementario	Mantener saturación de oxígeno al 88-92% Monitorizar GA para detectar hipercapnia y acidosis	Mantener la saturación de oxígeno en el objetivo de intervalo individualizado Monitorizar GA
Ventilación asistida	Entre las indicaciones para la NIPPV cabe destacar la acidemia respiratoria (pH arterial $\leq$ 7,35) o la disnea grave con signos clínicos de fatiga de los músculos respiratorios o de mayor esfuerzo respiratorio	La NIPPV es el tratamiento de elección de la insuficiencia respiratoria hipercápnica persistente Se debe tener en consideración el estado funcional, el índice de masa corporal, la oxigenoterapia domiciliaria, las comorbilidades, los ingresos previos en UCI, la edad y el VEMS cuando se evalúe la adecuación para intubación y ventilación

*Datos tomados de http://www.goldcopd.com.
†Datos tomados de http://www.nice.org.uk.
ECG = electrocardiograma; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GA = gasometría arterial; NIPPV = ventilación no invasiva con presión positiva; UCI = unidad de cuidados intensivos.

se aíslan habitualmente en el esputo durante las agudizaciones. La doxiciclina, 100 mg tres veces al día durante 7-10 días, y el trimetoprim-sulfametoxazol, 160-800 mg tres veces al día durante 7-10 días, serían opciones razonables para el tratamiento inicial en muchos lugares.

Los corticoides sistémicos mejoran la función pulmonar, acortan el período de recuperación y previenen las recaídas cuando se administran a pacientes hospitalizados o que acuden al servicio de urgencias con una agudización de EPOC. Es probable que también se beneficien los pacientes con síntomas intensos a los que se atienda en otros contextos asistenciales. En la mayoría de los pacientes es adecuado el tratamiento con prednisona 40 mg una vez al día durante 5 días.[A10] Se desaconsejan los ciclos más prolongados de tratamiento con corticoides sistémicos porque no son más eficaces y aumentan la probabilidad de efectos adversos. Se deben administrar corticoides parenterales solo si se piensa que hay una alteración de la absorción intestinal. El principal efecto adverso de los corticoides sistémicos es la hiperglucemia transitoria, que puede precisar tratamiento, particularmente en pacientes con diabetes mellitus conocida (cap. 229).

Debe indicarse a los pacientes que aumenten el uso de broncodilatadores de acción corta durante el tratamiento ambulatorio de una agudización. En pacientes hospitalizados se debe administrar un broncodilatador de acción corta de forma programada cada 4-6 h y, con más frecuencia, si es necesario. Los anticolinérgicos y los agonistas β_2 tienen una eficacia similar, y en algunos estudios no se ha encontrado ningún efecto aditivo significativo durante las agudizaciones. Algunos pacientes expresan su preferencia por un sistema de administración en nebulización, aunque se pueden conseguir resultados objetivos equivalentes cuando se utilizan inhaladores con una cámara espaciadora.

Se debe administrar oxígeno suficiente para mantener la saturación de oxígeno inmediatamente por encima del 90%, habitualmente con flujos de oxígeno de 2 a 3 l/min con una cánula nasal. Incluso con flujos bajos cabe esperar que la oxigenoterapia incremente la $PaCO_2$ en un promedio de aproximadamente 5 a 10 mmHg en pacientes con hipercapnia crónica. Es prudente utilizar el menor flujo de oxígeno que permita obtener el resultado deseado. Si se prescribe oxígeno por hipoxemia durante una agudización, es importante volver a estudiar al paciente varias semanas después de la recuperación para determinar la necesidad de oxigenoterapia crónica.

La introducción de la ventilación no invasiva con presión positiva (NIPPV) ha mejorado significativamente la asistencia de pacientes con agudizaciones de EPOC grave que tienen insuficiencia respiratoria.[A11] Con la NIPPV el paciente lleva una máscara nasal o una máscara facial completa bien ajustada que está conectada a un respirador de presión positiva, lo que evita la necesidad de un tubo endotraqueal o de una traqueostomía (cap. 105). En comparación con el tratamiento habitual, el tratamiento con NIPPV se asocia a menos intubaciones, una estancia hospitalaria más corta y mejoría de la mortalidad por todas las causas.

PRONÓSTICO

Aproximadamente dos tercios de los pacientes experimentan una progresión.[11] La EPOC grave se asocia a una mortalidad excesiva, y la función pulmonar (que se expresa normalmente como el porcentaje del VEMS previsto) es el principal factor predictivo de muerte. Los pacientes con EPOC experimentan un declive variable del VEMS, observándose un descenso más rápido en los fumadores que en los antiguos fumadores, pero la espirometría repetida con una periodicidad anual o superior aporta solo una información limitada acerca del pronóstico. Solo la mitad de los pacientes con un VEMS del 40% del valor previsto, aproximadamente, sobreviven 5 años.

El grado de enfisema en la TC o la difusión del monóxido de carbono se asocian de manera independiente a un declive anual muy rápido del VEMS. Otros factores de riesgo son el grado de disnea, la pérdida de peso, la capacidad limitada para caminar una cierta distancia, la hospitalización por exacerbaciones, la hipoxemia, la hipercapnia y la mala calidad de vida. El desarrollo de bronquiectasias se asocia de manera independiente a un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con EPOC moderada o grave.[12] Las únicas intervenciones que han demostrado que pueden reducir la mortalidad son el abandono del tabaquismo en pacientes con EPOC leve o moderada, la oxigenoterapia prolongada en el subgrupo de pacientes con hipoxemia crónica y la NIPPV en pacientes seleccionados que son hospitalizados por una insuficiencia respiratoria.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-1103.
A2. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
A3. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
A4. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-1294.
A5. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:784-793.
A6. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014;311:2225-2226.
A7. COPD Working Group. Pulmonary rehabilitation for patients with chronic pulmonary disease (COPD): an evidence based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012;12:1-75.
A8. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378:997-1005.
A9. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010257.

booksmedicos.org

A10. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2223-2231.
A11. McCurdy BR. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012;12:1-102.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

89

FIBROSIS QUÍSTICA

FRANK J. ACCURSO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que es una proteína de membrana que regula el flujo de iones en las superficies epiteliales. La fibrosis quística afecta a pulmones, páncreas, intestino, hígado, glándulas sudoríparas, senos paranasales y conducto deferente, y produce una morbilidad elevada y mortalidad prematura. La neumopatía progresiva causa la muerte en el 80% de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la fibrosis quística en EE. UU., Europa y Australia es de 1 de cada 3.000-5.000 nacimientos. La fibrosis quística es más frecuente en la población blanca no hispana, aunque también se observa de forma significativa en hispanos (1 de cada 7.000), afroamericanos (1 de cada 12.000) y algunas poblaciones indias estadounidenses. Es rara en personas de origen asiático.

Aproximadamente 30.000 estadounidenses tienen fibrosis quística, por lo que se estima que la prevalencia es de aproximadamente 1 de cada 10.000. Se estima que en todo el mundo están afectadas 100.000 personas. Los cuidados intensivos diarios y las agudizaciones, particularmente las que precisan ingreso hospitalario, se asocian a unos enormes costes sociales y económicos.

BIOPATOLOGÍA

Pulmones y senos paranasales

La biopatología de la fibrosis quística se basa en las actividades de transporte iónico de la proteína CFTR, que es una glucoproteína de membrana que funciona como canal de cloro, pero que también participa en la regulación del transporte transepitelial de sodio y bicarbonato. En la vía respiratoria la disfunción de CFTR reduce la secreción de cloruro por las células del revestimiento epitelial hacia la luz de la vía respiratoria. Además, hay un gran aumento de la absorción de sodio desde la luz hacia el interior de la célula. El efecto neto es el adelgazamiento de la capa de revestimiento líquido de la superficie de la vía respiratoria, lo que produce un grave deterioro de la depuración mucociliar. La consiguiente infección crónica produce una intensa respuesta inflamatoria de predominio neutrófilo. Se piensa que los productos de los neutrófilos, como enzimas proteolíticas y oxidantes, median los cambios anatomopatológicos de la vía respiratoria, como bronquiectasias, bronquioloectasias, estenosis bronquial y fibrosis. La oclusión de las vías respiratorias por tapones de moco, probablemente por infección e inflamación crónicas, así como la disfunción de CFTR en las glándulas mucosas, es otra característica importante de la enfermedad de la vía respiratoria (fig. 89-1).

Se piensa que el origen de la enfermedad sinusal es similar al de la enfermedad pulmonar. La alteración de la depuración mucociliar produce infección e inflamación crónicas. Son frecuentes los pólipos nasales y sinusales, aunque se conoce mal su causa.

Páncreas

Estudios anatomopatológicos del páncreas en lactantes muestran obstrucción y dilatación de los conductos y de los ácinos. La CFTR se expresa en el tejido ductal, lo que indica que la reducción de la secreción de cloruro y bicarbonato hacia la luz de los conductos da lugar a las secreciones viscosas que obstruyen los conductos y producen dilatación acinar. La exposición del tejido pancreático a enzimas proteolíticas de origen acinar produce un páncreas quístico y fibrótico en los primeros años de vida. Al contrario de lo que ocurre en el pulmón, la lesión del páncreas exocrino no supone la existencia de infección. Se observa insuficiencia pancreática exocrina casi completa en el 85% de los pacientes, y se relaciona con el genotipo.



FIGURA 89-1. Corte transversal del pulmón derecho de una chica de 13 años con fibrosis quística; se observa el aspecto macroscópico de una formación cavitaria, bronquiectasias y tapones mucopurulentos.

Intestino e hígado

La proteína CFTR se expresa en todo el intestino. En aproximadamente el 15% de los casos la fibrosis quística se acompaña de íleo meconial como manifestación de obstrucción intestinal grave en el momento del nacimiento. La incidencia de estenosis y atresia yeyunales e ileales es mucho mayor que en personas sanas. No está claro cómo se originan estas graves alteraciones, aunque con frecuencia se observa obstrucción por moco de las criptas intestinales en el momento del nacimiento, lo cual indica que alteraciones de CFTR dan lugar a un meconio viscoso que interfiere con el desarrollo intestinal normal.

En el hígado la obstrucción de las vías biliares es el primer cambio anatomopatológico que se observa. Se producen áreas focales de esclerosis, probablemente debido a la obstrucción de las vías biliares. La lesión hepática no supone la presencia de infección.

Glándulas sudoríparas

En las glándulas sudoríparas la disfunción de CFTR produce ausencia de absorción de cloruro desde la luz hacia la célula de revestimiento de los conductos sudoríparos. Por el contrario, la alteración en el pulmón supone secreción de cloruro. La ausencia de absorción de cloruro y, por electroneutralidad, de sodio, hace que haya grandes elevaciones del contenido de cloruro y sodio en el sudor. Esta alteración no se acompaña de destrucción histica.

Aparato reproductor masculino

Parece que el conducto deferente es el órgano más sensible a la disfunción de CFTR. Muchas veces se obstruye en los fetos o en los lactantes. La reabsorción del conducto deferente se produce en fases muy tempranas de la vida, y en último término no se puede identificar el conducto de la mayoría de los hombres.

Afectación de otros órganos

Las alteraciones primarias de la fibrosis quística producen afectación secundaria de otros sistemas. La diabetes (cap. 229), que es cada vez más frecuente en adolescentes y adultos, se ha atribuido tradicionalmente a la extensión de las cicatrices del páncreas exocrino a los islotes de Langerhans. Sin embargo, pruebas recientes parecen indicar que las anomalías funcionales de las células β se deben a la existencia de una CFTR anómala. La osteopenia y la osteoporosis (cap. 243), que son frecuentes en adultos, se deben a una combinación de malnutrición e infección crónica.[1] También es frecuente la pubertad tardía (caps. 234 y 235). Los pacientes pueden tener vasculitis o artralgias recurrentes que probablemente estén producidas por la respuesta del huésped a una infección crónica. La insuficiencia pancreática exocrina produce retraso del crecimiento y otras muchas posibles complicaciones nutricionales, como deficiencias de vitaminas liposolubles y oligoelementos (cap. 218).[2]

Genética

El gen que codifica la CFTR está formado por más de 250.000 pares de bases del brazo largo del cromosoma 7. La CFTR (ABCC7), que es una proteína de 1.480 aminoácidos, pertenece a la familia de transportador de casete de unión a trifosfato de adenosina (ATP). Se han descrito más de 1.500 mutaciones de cinco clases diferentes (tabla 89-1).[3] En EE. UU. solo hay cinco mutaciones que estén presentes en más del 1% de los casos. La mutación F508δ es con mucho la más frecuente y está presente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A10. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2223-2231.
A11. McCurdy BR. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012;12:1-102.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

89

FIBROSIS QUÍSTICA

FRANK J. ACCURSO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que es una proteína de membrana que regula el flujo de iones en las superficies epiteliales. La fibrosis quística afecta a pulmones, páncreas, intestino, hígado, glándulas sudoríparas, senos paranasales y conducto deferente, y produce una morbilidad elevada y mortalidad prematura. La neumopatía progresiva causa la muerte en el 80% de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la fibrosis quística en EE. UU., Europa y Australia es de 1 de cada 3.000-5.000 nacimientos. La fibrosis quística es más frecuente en la población blanca no hispana, aunque también se observa de forma significativa en hispanos (1 de cada 7.000), afroamericanos (1 de cada 12.000) y algunas poblaciones indias estadounidenses. Es rara en personas de origen asiático.

Aproximadamente 30.000 estadounidenses tienen fibrosis quística, por lo que se estima que la prevalencia es de aproximadamente 1 de cada 10.000. Se estima que en todo el mundo están afectadas 100.000 personas. Los cuidados intensivos diarios y las agudizaciones, particularmente las que precisan ingreso hospitalario, se asocian a unos enormes costes sociales y económicos.

BIOPATOLOGÍA

Pulmones y senos paranasales

La biopatología de la fibrosis quística se basa en las actividades de transporte iónico de la proteína CFTR, que es una glucoproteína de membrana que funciona como canal de cloro, pero que también participa en la regulación del transporte transepitelial de sodio y bicarbonato. En la vía respiratoria la disfunción de CFTR reduce la secreción de cloruro por las células del revestimiento epitelial hacia la luz de la vía respiratoria. Además, hay un gran aumento de la absorción de sodio desde la luz hacia el interior de la célula. El efecto neto es el adelgazamiento de la capa de revestimiento líquido de la superficie de la vía respiratoria, lo que produce un grave deterioro de la depuración mucociliar. La consiguiente infección crónica produce una intensa respuesta inflamatoria de predominio neutrófilo. Se piensa que los productos de los neutrófilos, como enzimas proteolíticas y oxidantes, median los cambios anatomopatológicos de la vía respiratoria, como bronquiectasias, bronquioloectasias, estenosis bronquial y fibrosis. La oclusión de las vías respiratorias por tapones de moco, probablemente por infección e inflamación crónicas, así como la disfunción de CFTR en las glándulas mucosas, es otra característica importante de la enfermedad de la vía respiratoria (fig. 89-1).

Se piensa que el origen de la enfermedad sinusal es similar al de la enfermedad pulmonar. La alteración de la depuración mucociliar produce infección e inflamación crónicas. Son frecuentes los pólipos nasales y sinusales, aunque se conoce mal su causa.

Páncreas

Estudios anatomopatológicos del páncreas en lactantes muestran obstrucción y dilatación de los conductos y de los ácinos. La CFTR se expresa en el tejido ductal, lo que indica que la reducción de la secreción de cloruro y bicarbonato hacia la luz de los conductos da lugar a las secreciones viscosas que obstruyen los conductos y producen dilatación acinar. La exposición del tejido pancreático a enzimas proteolíticas de origen acinar produce un páncreas quístico y fibrótico en los primeros años de vida. Al contrario de lo que ocurre en el pulmón, la lesión del páncreas exocrino no supone la existencia de infección. Se observa insuficiencia pancreática exocrina casi completa en el 85% de los pacientes, y se relaciona con el genotipo.



FIGURA 89-1. Corte transversal del pulmón derecho de una chica de 13 años con fibrosis quística; se observa el aspecto macroscópico de una formación cavitaria, bronquiectasias y tapones mucopurulentos.

Intestino e hígado

La proteína CFTR se expresa en todo el intestino. En aproximadamente el 15% de los casos la fibrosis quística se acompaña de íleo meconial como manifestación de obstrucción intestinal grave en el momento del nacimiento. La incidencia de estenosis y atresia yeyunales e ileales es mucho mayor que en personas sanas. No está claro cómo se originan estas graves alteraciones, aunque con frecuencia se observa obstrucción por moco de las criptas intestinales en el momento del nacimiento, lo cual indica que alteraciones de CFTR dan lugar a un meconio viscoso que interfiere con el desarrollo intestinal normal.

En el hígado la obstrucción de las vías biliares es el primer cambio anatomopatológico que se observa. Se producen áreas focales de esclerosis, probablemente debido a la obstrucción de las vías biliares. La lesión hepática no supone la presencia de infección.

Glándulas sudoríparas

En las glándulas sudoríparas la disfunción de CFTR produce ausencia de absorción de cloruro desde la luz hacia la célula de revestimiento de los conductos sudoríparos. Por el contrario, la alteración en el pulmón supone secreción de cloruro. La ausencia de absorción de cloruro y, por electroneutralidad, de sodio, hace que haya grandes elevaciones del contenido de cloruro y sodio en el sudor. Esta alteración no se acompaña de destrucción histica.

Aparato reproductor masculino

Parece que el conducto deferente es el órgano más sensible a la disfunción de CFTR. Muchas veces se obstruye en los fetos o en los lactantes. La reabsorción del conducto deferente se produce en fases muy tempranas de la vida, y en último término no se puede identificar el conducto de la mayoría de los hombres.

Afectación de otros órganos

Las alteraciones primarias de la fibrosis quística producen afectación secundaria de otros sistemas. La diabetes (cap. 229), que es cada vez más frecuente en adolescentes y adultos, se ha atribuido tradicionalmente a la extensión de las cicatrices del páncreas exocrino a los islotes de Langerhans. Sin embargo, pruebas recientes parecen indicar que las anomalías funcionales de las células β se deben a la existencia de una CFTR anómala. La osteopenia y la osteoporosis (cap. 243), que son frecuentes en adultos, se deben a una combinación de malnutrición e infección crónica.[1] También es frecuente la pubertad tardía (caps. 234 y 235). Los pacientes pueden tener vasculitis o artralgias recurrentes que probablemente estén producidas por la respuesta del huésped a una infección crónica. La insuficiencia pancreática exocrina produce retraso del crecimiento y otras muchas posibles complicaciones nutricionales, como deficiencias de vitaminas liposolubles y oligoelementos (cap. 218).[2]

Genética

El gen que codifica la CFTR está formado por más de 250.000 pares de bases del brazo largo del cromosoma 7. La CFTR (ABCC7), que es una proteína de 1.480 aminoácidos, pertenece a la familia de transportador de casete de unión a trifosfato de adenosina (ATP). Se han descrito más de 1.500 mutaciones de cinco clases diferentes (tabla 89-1).[3] En EE. UU. solo hay cinco mutaciones que estén presentes en más del 1% de los casos. La mutación F508δ es con mucho la más frecuente y está presente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 89-1 CLASES DE MUTACIONES DE CFTR

CLASE	MECANISMO	ALTERACIONES GENÉTICAS Y MOLECULARES	GENOTIPO REPRESENTATIVO
I	Producción de una proteína defectuosa	ARNm inestable Proteína truncada Mutaciones finalizadoras prematuras Marco de lectura Variantes de corte y empalme	 W1282X Del394TT 1717-1G a A
II	Procesamiento defectuoso de la proteína	Alteración del tránsito Degradación de la proteína en el proteosoma Deleción	 F508del
III	Regulación del canal defectuosa	Proteína en la membrana Imposibilidad de activación Sustitución de aminoácidos	 G551D
IV	Conductancia del canal defectuosa	Proteína de la membrana Disminución de la activación Sustitución de aminoácidos	 R117H
V	Disminución de CFTR activa	CFTR tiene una actividad normal en la membrana, aunque está en menor cantidad Variante de corte y empalme Sustitución	 3849 + 10kb C a T A455E

CFTR = proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

en aproximadamente el 90% de los pacientes estadounidenses. La siguiente mutación más frecuente, G542X, está presente en solo el 5% de los pacientes.

Las mutaciones de clase I son mutaciones sin sentido que esencialmente impiden la expresión de la proteína CFTR. Las mutaciones de clase II causan un procesamiento defectuoso de la proteína. En el caso de 508δF hay interrupción del tránsito de la proteína hacia la membrana celular porque los mecanismos de control de calidad celulares reconocen a la proteína como defectuosa, y la dirigen hacia el proteosoma para su degradación. En las mutaciones de clase III se produce y procesa correctamente una proteína, pero el canal permanece cerrado en respuesta a estímulos fisiológicos. En las mutaciones de clase IV, el canal está presente en la membrana, pero se abre de forma tan solo parcial en respuesta a los estímulos. En las mutaciones de clase V se produce una CFTR normal, aunque en cantidades reducidas por un corte y empalme defectuoso.

Diferentes mutaciones dan lugar a niveles distintos de disfunción de CFTR.[4] Las mutaciones graves (clases I-III) pueden reducir la actividad de CFTR hasta el 1-3% de lo normal, mientras que las mutaciones leves (clases IV y V) se pueden asociar a una actividad de CFTR del 10-20% de lo normal. Se observa una correlación clínica importante de la actividad de CFTR en el páncreas exocrino: los pacientes con mutaciones graves casi siempre tienen insuficiencia pancreática, mientras que algunos pacientes con mutaciones más leves pueden conservar la suficiencia pancreática. En promedio los pacientes con mutaciones leves tienden también a tener una neumopatía menos grave.

La evolución clínica de la fibrosis quística es variable incluso después de controlar el tipo de mutación de CFTR, lo que indica que hay otras influencias hereditarias y ambientales. Se ha identificado que los genes que codifican el factor de crecimiento transformante β, la lectina de unión a manosa y el regulador del desarrollo 1 relacionado con el interferón son algunos de los modificadores identificados de la gravedad y la evolución de la fibrosis quística. La mayoría de los modificadores tienen que ver con la respuesta del huésped a la infección o el desarrollo de fibrosis, más que con la función de transporte iónico de la CFTR.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sin un tratamiento de apoyo adecuado, la mayoría de los pacientes mueren durante la lactancia o la primera infancia por malnutrición o neumopatía. Con un tratamiento con aporte de enzimas pancreáticas, un mejor tratamiento pulmonar y el establecimiento de centros especializados, la mayoría de los pacientes viven hasta la cuarta o quinta década de la vida.

Neumopatía

La tos, muchas veces persistente después de una infección viral, es el síntoma temprano más importante de la enfermedad. Las infecciones virales pueden precisar ingresos hospitalarios más frecuentes en niños con fibrosis quística que en niños sanos.

Aunque la neumopatía comienza durante la lactancia, la función pulmonar con frecuencia está conservada hasta la adolescencia, momento en el que comienza un deterioro rápido; a partir de entonces las agudizaciones pulmonares son más frecuentes. La mayoría de los pacientes con fibrosis quística tiene tos productiva diaria al final de la adolescencia o al comienzo de la edad adulta.

La fibrosis quística produce neumopatía obstructiva, inicialmente con disminución de los flujos a volúmenes pulmonares bajos. El volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) (cap. 85) es el mejor factor predictivo de la evolución y comienza a diferir claramente del valor normal durante el final de la adolescencia. La velocidad de disminución del VEMS habitualmente predice la evolución clínica.

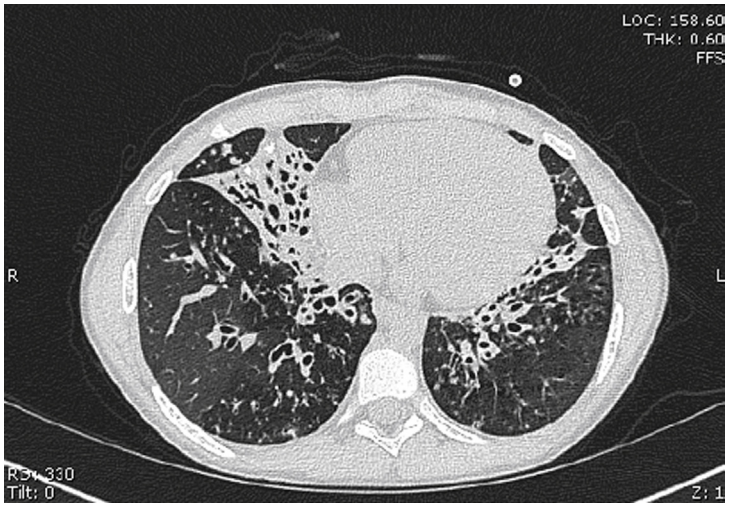

FIGURA 89-2. **Tomografía computarizada de una chica de 13 años con fibrosis quística; se observan bronquiectasias en varias regiones del pulmón, colapso del lóbulo medio derecho, colapso parcial de la língula, opacidades irregulares en forma de árbol cubierto de brotes y ligera hipoatenuación.**

En fases tempranas de la evolución de la enfermedad la radiografía de tórax muestra hiperinsuflación y engrosamiento peribronquial. La tomografía computarizada (fig. 89-2) puede mostrar bronquiectasias (cap. 90) en fases tempranas de la evolución de la enfermedad, incluso antes de que se aprecien claramente anomalías en la función pulmonar.

La infección de la vía respiratoria, que es la principal manifestación clínica, se puede detectar mediante cultivo de esputo o lavado de líquido broncoalveolar. *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 306) es el principal patógeno, aunque su prevalencia está disminuyendo en EE. UU., probablemente debido a una mejora del tratamiento. *Staphylococcus aureus* (cap. 288), que es otro patógeno importante, puede ser resistente a meticilina y aparecer en una forma variante de colonias pequeñas que dificulta el tratamiento.

La mayoría de las infecciones son endobronquiales y raras veces se produce enfermedad invasora. Una excepción es la infección por *Burkholderia,* que puede producir sepsis que da lugar a la muerte. La infección por *Burkholderia* también puede causar un deterioro acelerado de la función pulmonar y llevará a la muerte en un plazo de meses-años. La infección micobacteriana no tuberculosa puede producir enfermedad granulomatosa de la vía respiratoria. *Aspergillus* (cap. 339) y otros géneros de hongos, que muchas veces se identifican en muestras de esputo, pueden producir micosis broncopulmonar alérgica, aunque se desconoce si contribuyen a la endobronquitis por mecanismos no alérgicos.

Cada vez se reconoce más la naturaleza polimicrobiana de la infección de la vía respiratoria. *Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter xylosoxidans* e *Inquilinus limosus* se identifican con frecuencia de manera seriada en cultivos de la vía respiratoria. También puede ser importante la infección por anaerobios.

Los pacientes con fibrosis quística tienen agudizaciones que se caracterizan por tos, disnea, disminución de la tolerancia al esfuerzo, astenia, aumento de la expectoración y modificaciones del color del esputo, y pueden durar de días a semanas.[5]

booksmedicos.org

Con frecuencia hay aumento de los crepitantes en la exploración física, y tanto la saturación de oxígeno en reposo como la función pulmonar pueden disminuir. Cada vez hay más datos que indican que esa pérdida permanente de función se acelera durante los períodos de agudización.

Entre las complicaciones pulmonares también puede producirse neumotórax (cap. 99), hemoptisis (cap. 83) e hipertensión pulmonar (cap. 68).[6] Algunos pacientes con enfermedad más avanzada pueden desarrollar insuficiencia ventilatoria aguda (cap. 104) con las exacerbaciones.

Enfermedad digestiva

La insuficiencia pancreática exocrina, que se manifiesta en el primer año de vida en la mayoría de los pacientes, produce retraso del crecimiento y dificultad para mantener el peso normal a lo largo de toda la vida. Pacientes de cualquier edad pueden tener signos de malabsorción, como heces voluminosas y malolientes y flatulencia. Es frecuente que haya deficiencia de vitaminas liposolubles y oligoelementos, y es difícil diagnosticarla sin un seguimiento de laboratorio frecuente.

Aproximadamente el 15% de los pacientes conservan la suficiencia pancreática exocrina, y la mayoría de ellos tiene mutaciones leves asociadas a un funcionamiento de CFTR del 10-20%. Aproximadamente la sexta parte de estos pacientes tiene episodios recurrentes de pancreatitis (cap. 144) que pueden producir seudoquistes pancreáticos o que en último término pueden producir insuficiencia pancreática exocrina.

Puede producirse obstrucción intestinal a cualquier edad. Habitualmente el bloqueo está en la válvula ileocecal, aunque es incluso más frecuente el estreñimiento crónico generalizado (cap. 136). Puede producirse también invaginación del apéndice. Parece que la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141) y las neoplasias malignas digestivas (caps. 192 y 193) son más frecuentes que en la población general. Puede producirse dolor abdominal crónico en cualquier momento de la vida, y muchas veces es difícil tratarlo.

La mayoría de los pacientes que presentan hepatopatía lo hacen en la infancia o la adolescencia. Las alteraciones hepáticas muchas veces se detectan por primera vez cuando una exploración física muestra esplenomegalia o un hígado palpable y firme. En ocasiones la hematemesis da lugar a la identificación de varices esofágicas gástricas indicativas de hipertensión portal. El secuestro esplénico puede producir neutropenia o trombocitopenia. La disminución de la producción de factores de coagulación por el hígado también puede contribuir a la hemorragia. En ocasiones la ictericia es un síntoma inicial de enfermedad hepatobiliar. Excepto por la concentración de γ-glutamil transpeptidasa (GGT), las enzimas hepáticas son muchas veces normales, incluso en pacientes con enfermedad avanzada. Es frecuente la colelitiasis (cap. 155), que puede o no producir síntomas. Puede producirse síndrome hepatopulmonar (cap. 153).

Afectación de otros órganos

Aunque la mayoría de los pacientes tienen datos radiográficos de cambios sinusales, se observan datos de sinusitis aguda o crónica en tan solo una pequeña proporción de los pacientes. La sinusitis se puede acompañar de cefalea debilitante y anosmia. La poliposis nasal o sinusal puede producir trastornos obstructivos de la respiración durante el sueño.

Puede producirse hipoelectrolitemia por la pérdida de sudor a cualquier edad. Los síntomas varían desde náuseas, vómitos y disminución del apetito hasta convulsiones y colapso circulatorio con consecuencias mortales. Casi todos los hombres son estériles debido a las alteraciones del conducto deferente. Sin embargo, la espermatogenia es normal.

La frecuencia de la diabetes relacionada con la fibrosis quística (cap. 229) aumenta con la edad.[7] A los 30 años de edad aproximadamente un tercio de los pacientes tienen diabetes. Aunque estos pacientes raras veces presentan cetoacidosis, pueden producirse las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes. Además, parece que los pacientes con diabetes tienen un deterioro acelerado de la función pulmonar. También aumenta con la edad la frecuencia de osteoporosis (cap. 243), osteopenia y aumento de las fracturas. Puede producirse en cualquier momento de la vida vasculitis acompañada por exantema o artralgias. El dolor crónico y la depresión son otras complicaciones importantes que aumentan con la edad.

DIAGNÓSTICO

Cribado y diagnóstico neonatales

En EE. UU., los 50 estados exigen el cribado de fibrosis quística en los recién nacidos para realizar el diagnóstico temprano y el tratamiento inmediato. En la actualidad todos los programas de cribado neonatal miden el tripsinógeno inmunorreactivo, que es un marcador de lesión pancreática, en una muestra de sangre seca obtenida durante los primeros días de vida, como primer paso en el proceso de cribado. Este cribado bioquímico identifica a un gran número de lactantes con anomalías, solo una parte de los cuales tiene fibrosis quística. En la mayoría de los programas se realiza un análisis de las mutaciones genéticas como siguiente paso. Es necesario el estudio del sudor para hacer el diagnóstico si los pacientes sospechosos tienen solo una mutación identificable, aunque la mayoría de los programas realizan una prueba del sudor de confirmación aunque haya dos mutaciones.

TABLA 89-2 ABORDAJE PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN PACIENTES ADULTOS

ENFERMEDADES INDICATIVAS DEL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA
Pancreatitis recurrente
Infertilidad masculina
Sinusitis crónica
Poliposis nasal
Infección micobacteriana no tuberculosa
Micosis broncopulmonar alérgica
Bronquiectasias
ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS RECOMENDADOS
Determinación de electrólitos en el sudor
Análisis extendido de mutaciones de CFTR
Diferencia de potencial nasal
TC de alta resolución para identificar bronquiectasias
TC de los senos para detectar poliposis
Inducción del esputo o lavado broncoalveolar para identificar patógenos bacterianos y micóticos

CFTR = proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; TC = tomografía computarizada.

La prueba del sudor mide la concentración de cloruro en el sudor cuya producción se estimula mediante iontoforesis con pilocarpina. Se considera que el resultado es anormal en adultos y niños cuando la concentración de cloruro en el sudor es mayor de 60 mmol/l; en lactantes se considera que una concentración mayor de 40 mmol/l es diagnóstica. Los pacientes con mutaciones más leves pueden tener unos valores normales de cloruro en el sudor. El antecedente familiar de fibrosis quística también aporta datos de apoyo.

Diagnóstico durante la edad adulta

Se diagnostica después de los 18 años de edad al 5% de los pacientes, la mayoría de las veces por pancreatitis recurrente, poliposis nasal, sinusitis crónica, bronquiectasias, infertilidad masculina, micosis broncopulmonares alérgicas e infección micobacteriana no tuberculosa (tabla 89-2). Si los síntomas predominantes son respiratorios, el diagnóstico diferencial incluye discinesia ciliar primaria, inmunodeficiencia y bronquiectasias postinfecciosas (cap. 90). Si el síntoma predominante es pancreatitis recurrente (cap. 144), el diagnóstico diferencial incluye pancreatitis hereditaria con alteraciones del gen *SPINK*. En la fibrosis quística hay alteración de la diferencia de potencial transepitelial por las alteraciones del transporte de sodio y cloro. Por tanto, en ocasiones puede utilizarse la medición de la diferencia de potencial nasal como herramienta diagnóstica, particularmente en adultos.

Cada vez se reconoce más que algunos pacientes parecen tener fibrosis quística por los datos clínicos, pero no cumplen los criterios diagnósticos, habitualmente porque los resultados de la prueba del sudor están en el intervalo normal o porque no se pueden identificar dos mutaciones genéticas. En ocasiones se considera que estos pacientes tienen fibrosis quística atípica, fibrosis quística no clásica o fibrosis quística variante. El análisis completo de las regiones codificadoras y flanqueantes de CFTR puede ser útil para hacer el diagnóstico. Se debe seguir a estos pacientes en un centro de fibrosis quística para poder tratar su neumopatía y realizar un seguimiento para detectar otras complicaciones de la fibrosis quística.

TRATAMIENTO

Tto

Hay consenso general en que de forma óptima el tratamiento se debe realizar en centros especializados con un abordaje en equipo. Buena parte de su éxito se basa en la información que se proporciona a los pacientes y los familiares acerca de los síntomas, las complicaciones, las necesidades de tratamiento diario, la importancia de monitorizar estrechamente la función pulmonar y las ventajas potenciales de intervenir rápidamente en caso de detectar alguna anomalía.[8]

Se han llevado a cabo muchos estudios para investigar la posibilidad de tratar este trastorno genético mediante terapia génica, pero esos intentos no han proporcionado resultados positivos.[A1] Debido a ello, se ha optado por intentar mejorar el funcionamiento de la CFTR mediante el empleo de moléculas similares a fármacos.[9,10] En un estudio aleatorizado, el ivacaftor, un modulador de la CFTR (150 mg dos veces al día durante 48 semanas), consiguió mejorar significativamente la función pulmonar, el peso y la concentración de cloruro en el sudor de pacientes con fibrosis quística y la mutación G551D.[A2] La Food and Drug Administration estadounidense aprobó rápidamente el uso clínico de este fármaco.

Infecciones pulmonares

Las infecciones pulmonares se pueden tratar con antibióticos orales, inhalados o intravenosos. El aumento de la tos o de cualquier otro síntoma respiratorio se debe abordar con la introducción de antibióticos o una modificación de los antibióticos en pocos días. Los antibióticos nebulizados (4 semanas de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aztreonam 75 mg dos o tres veces al día, o de tobramicina 300 mg dos veces al día), solos o combinados con antibióticos orales, mejoran la función pulmonar y reducen las agudizaciones en pacientes con infección crónica por *Pseudomonas*.[A3,A4] Estas mismas estrategias de antibioterapia han proporcionado también resultados cada vez mejores en la erradicación de las infecciones por *Pseudomonas*. El tratamiento crónico con macrólidos orales (p. ej., azitromicina 5-15 mg/kg/día, 500 mg tres veces por semana o) pueden reducir las agudizaciones hasta durante 6 meses.[A5] Todavía no está claro si el uso crónico de antibióticos en esa situación da lugar a la aparición de microorganismos más resistentes.

Las modificaciones más graves de los síntomas y la disminución aguda de la función pulmonar precisan antibióticos intravenosos dirigidos al patógeno cultivado (cap. 97). Las infecciones micobacterianas no tuberculosas se deben tratar durante 6 meses o más con múltiples antibióticos (cap. 325). Las micosis broncopulmonares alérgicas se tratan con corticoides y antimicóticos (cap. 331).

Se ha comprobado que diversos fármacos que reducen la viscosidad del moco tienen aplicación clínica en la fibrosis quística. El uso diario de rhADNasa inhalada (2,5 mg) produce una mejoría de la función pulmonar y reduce el número de exacerbaciones. La inhalación de suero salino hipertónico (7%) puede mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones,[A6] y la adición de manitol inhalado (40 mg dos veces al día) al tratamiento estándar puede inducir una mejoría sostenida de la función pulmonar durante 26-52 semanas.[A7]

Muchos pacientes tienen hiperreactividad de las vías respiratorias y se pueden beneficiar de los broncodilatadores inhalados (cap. 87). Hay controversia sobre los corticoides inhalados, y no se ha demostrado su utilidad. Las «tandas» de corticoides orales (p. ej., prednisona durante 5 días, 1 mg/kg dos veces al día en niños y 60 mg/kg al día en adultos) son útiles muchas veces, aunque la administración crónica de corticoides orales puede producir complicaciones graves como diabetes y retraso del crecimiento. La mayoría de los pacientes realizan técnicas físicas una o más veces al día para la eliminación de las secreciones de las vías respiratorias.

La exposición al humo de tabaco, incluso pasiva, es perjudicial. Muchas veces es necesaria oxigenoterapia para mantener la saturación de oxígeno y prevenir la aparición de hipertensión pulmonar. La ventilación no invasiva se utiliza principalmente en pacientes con enfermedad más avanzada. El neumotórax casi siempre precisa pleurodesis. La hemoptisis persistente o recurrente se trata con embolización arterial bronquial. En ocasiones es necesaria una lobulectomía. Los pacientes con insuficiencia ventilatoria aguda deben recibir ventilación mecánica salvo que hayan decidido no utilizar dicho tratamiento. La posible necesidad de ventilación se debe abordar con los pacientes con enfermedad avanzada antes de que surja la necesidad.

El trasplante pulmonar (cap. 101) es una opción en muchos pacientes. Los pacientes con fibrosis quística tienen tasas de supervivencia después del trasplante comparables a las de otros pacientes o mejores.

Enfermedades digestivas

El aporte de enzimas pancreáticas (cap. 144) es el pilar del tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina. Como el ácido gástrico reduce la actividad enzimática, muchas veces se utilizan antagonistas de los receptores H_2 (p. ej., ranitidina 150 mg dos veces al día en niños > 30 kg de peso y adultos) o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., lansoprazol 30 mg v.o. una vez al día en niños > 30 kg de peso y adultos). Los niños y adolescentes habitualmente utilizan múltiples suplementos nutricionales a diario para mantener el peso. En la mayoría de los pacientes es necesario del aporte de vitaminas liposolubles. Entre el 10 y el 20% de los pacientes puede necesitar alimentación por gastrostomía para facilitar el crecimiento o mantener el peso.

Para evitar la obstrucción intestinal se debe aumentar la fibra de la dieta, y con frecuencia se utiliza a diario polietilenglicol en dosis variables (p. ej., 17 g v.o. con 250 ml de agua de una a tres veces al día). La obstrucción aguda se puede tratar con un uso más intensivo de polietilenglicol o con un enema de Gastrografin. En ocasiones el estreñimiento refractario (cap. 136) precisa técnicas quirúrgicas que pueden producir pérdida de intestino.

Otros sistemas orgánicos

Para tratar la enfermedad sinusal se utiliza una combinación de lavados nasales y de corticoides y antibióticos aplicados por vía tópica (cap. 426). No obstante, muchas veces es necesaria la cirugía, especialmente de los pólipos nasales.

Muchos niños con fibrosis quística reciben suplementos diarios de sal. Se debe asesorar a los adultos sobre los síntomas de depleción de sal y se les debe animar a que aumenten la cantidad de sal de la dieta si no hay contraindicaciones médicas a dicha medida.

En todos los pacientes mayores de 10 años es necesario un seguimiento frecuente para detectar el inicio de una alteración de la homeostasis de la glucosa o diabetes manifiesta. La diabetes se trata con insulina (cap. 229) porque no se ha demostrado la seguridad y la eficacia de los hipoglucemiantes orales en la fibrosis quística. La salud ósea se trata con suplementos de vitamina D y calcio y con bisfosfonatos orales (cap. 243). El retraso de la pubertad y la talla baja precisan la consulta con un endocrinólogo y en ocasiones la administración de hormonas. La mayoría de los médicos piensan que el ejercicio aeróbico y el entrenamiento de fuerza pueden tener efectos beneficiosos, aunque en la práctica clínica ha sido difícil la aplicación de programas de ejercicio. Los hombres con fibrosis quística pueden engendrar hijos mediante el uso de aspiración del epidídimo para obtener espermatozoides, seguida por fertilización *in vitro*.

Cuidados generales

A la vista de todos los tratamientos pulmonares, nutricionales y de otro tipo prescritos en pacientes con fibrosis quística, sus cuidados pueden durar varias horas al día. La transición de la asistencia pediátrica a la asistencia adulta puede resultar problemática y obliga a una planificación y una ejecución diligentes.[11] Esta carga tiene consecuencias importantes sobre la calidad de vida de los pacientes y de sus familias y puede contribuir a la creciente incidencia de depresión que se observa en esta población.

Los cuidados terminales abarcan muchos problemas complejos. Los pacientes muchas veces están deprimidos y tienen dolor crónico. Se les pide que realicen regímenes terapéuticos cada vez más intensivos. Pueden haber cambiado de domicilio para esperar al trasplante. Hay alteración de las relaciones familiares, médicas y profesionales. Es necesaria una comunicación excelente con los cuidadores sobre las voluntades anticipadas y cualquier otra planificación.

PREVENCIÓN

El cribado prenatal de los portadores, que se ofrece en muchos países, puede reducir la incidencia de fibrosis quística en aproximadamente un 25%. Los programas de cribado neonatal también pueden reducir la incidencia al influir en las decisiones reproductivas futuras de los padres de un niño afectado.

PRONÓSTICO

En EE. UU., la supervivencia media previsible para los pacientes con fibrosis quística en el momento de nacer es de 37 años. Sin embargo, la edad de máxima incidencia de muerte es de 26 años, lo que demuestra que algunos pacientes son particularmente vulnerables a una neumopatía devastadora. El final de la adolescencia y el comienzo de la edad adulta son épocas de riesgo elevado para la insuficiencia respiratoria. Los pacientes que sobreviven hasta cumplir los 30 años o más suelen ser más estables, presentan mutaciones de la CFTR más leves y experimentan un declive muy lento de su función pulmonar. El éxito del ivacaftor en el tratamiento de los pacientes con la mutación G551D ha espoleado la búsqueda de moléculas de pequeño tamaño para mejorar la función de la CFTR en pacientes con otras mutaciones.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lee TW, Southern KW. Topical cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene replacement for cystic fibrosis-related lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD005599.

A2. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-1672.

A3. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999;340:23-30.

A4. McCoy KS, Quittner Al, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:921-928.

A5. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749-1756.

A6. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354:229-240.

A7. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:645-652.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

90

BRONQUIECTASIAS, ATELECTASIAS, QUISTES Y ENFERMEDADES PULMONARES LOCALIZADAS

ANNE E. O'DONNELL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

BRONQUIECTASIAS

DEFINICIÓN

Las bronquiectasias son dilataciones anormales y permanentes de los bronquios y bronquíolos producidas por ciclos repetidos de infección e inflamación de la vía respiratoria. Las vías respiratorias distales están engrosadas; en las superficies mucosas se forma edema, inflamación y supuración; en último término hay neovascularización

booksmedicos.org

aztreonam 75 mg dos o tres veces al día, o de tobramicina 300 mg dos veces al día), solos o combinados con antibióticos orales, mejoran la función pulmonar y reducen las agudizaciones en pacientes con infección crónica por *Pseudomonas*.[A3,A4] Estas mismas estrategias de antibioterapia han proporcionado también resultados cada vez mejores en la erradicación de las infecciones por *Pseudomonas*. El tratamiento crónico con macrólidos orales (p. ej., azitromicina 5-15 mg/kg/día, 500 mg tres veces por semana o) pueden reducir las agudizaciones hasta durante 6 meses.[A5] Todavía no está claro si el uso crónico de antibióticos en esa situación da lugar a la aparición de microorganismos más resistentes.

Las modificaciones más graves de los síntomas y la disminución aguda de la función pulmonar precisan antibióticos intravenosos dirigidos al patógeno cultivado (cap. 97). Las infecciones micobacterianas no tuberculosas se deben tratar durante 6 meses o más con múltiples antibióticos (cap. 325). Las micosis broncopulmonares alérgicas se tratan con corticoides y antimicóticos (cap. 331).

Se ha comprobado que diversos fármacos que reducen la viscosidad del moco tienen aplicación clínica en la fibrosis quística. El uso diario de rhADNasa inhalada (2,5 mg) produce una mejoría de la función pulmonar y reduce el número de exacerbaciones. La inhalación de suero salino hipertónico (7%) puede mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones,[A6] y la adición de manitol inhalado (40 mg dos veces al día) al tratamiento estándar puede inducir una mejoría sostenida de la función pulmonar durante 26-52 semanas.[A7]

Muchos pacientes tienen hiperreactividad de las vías respiratorias y se pueden beneficiar de los broncodilatadores inhalados (cap. 87). Hay controversia sobre los corticoides inhalados, y no se ha demostrado su utilidad. Las «tandas» de corticoides orales (p. ej., prednisona durante 5 días, 1 mg/kg dos veces al día en niños y 60 mg/kg al día en adultos) son útiles muchas veces, aunque la administración crónica de corticoides orales puede producir complicaciones graves como diabetes y retraso del crecimiento. La mayoría de los pacientes realizan técnicas físicas una o más veces al día para la eliminación de las secreciones de las vías respiratorias.

La exposición al humo de tabaco, incluso pasiva, es perjudicial. Muchas veces es necesaria oxigenoterapia para mantener la saturación de oxígeno y prevenir la aparición de hipertensión pulmonar. La ventilación no invasiva se utiliza principalmente en pacientes con enfermedad más avanzada. El neumotórax casi siempre precisa pleurodesis. La hemoptisis persistente o recurrente se trata con embolización arterial bronquial. En ocasiones es necesaria una lobulectomía. Los pacientes con insuficiencia ventilatoria aguda deben recibir ventilación mecánica salvo que hayan decidido no utilizar dicho tratamiento. La posible necesidad de ventilación se debe abordar con los pacientes con enfermedad avanzada antes de que surja la necesidad.

El trasplante pulmonar (cap. 101) es una opción en muchos pacientes. Los pacientes con fibrosis quística tienen tasas de supervivencia después del trasplante comparables a las de otros pacientes o mejores.

Enfermedades digestivas

El aporte de enzimas pancreáticas (cap. 144) es el pilar del tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina. Como el ácido gástrico reduce la actividad enzimática, muchas veces se utilizan antagonistas de los receptores H_2 (p. ej., ranitidina 150 mg dos veces al día en niños > 30 kg de peso y adultos) o inhibidores de la bomba de protones (p. ej., lansoprazol 30 mg v.o. una vez al día en niños > 30 kg de peso y adultos). Los niños y adolescentes habitualmente utilizan múltiples suplementos nutricionales a diario para mantener el peso. En la mayoría de los pacientes es necesario del aporte de vitaminas liposolubles. Entre el 10 y el 20% de los pacientes puede necesitar alimentación por gastrostomía para facilitar el crecimiento o mantener el peso.

Para evitar la obstrucción intestinal se debe aumentar la fibra de la dieta, y con frecuencia se utiliza a diario polietilenglicol en dosis variables (p. ej., 17 g v.o. con 250 ml de agua de una a tres veces al día). La obstrucción aguda se puede tratar con un uso más intensivo de polietilenglicol o con un enema de Gastrografin. En ocasiones el estreñimiento refractario (cap. 136) precisa técnicas quirúrgicas que pueden producir pérdida de intestino.

Otros sistemas orgánicos

Para tratar la enfermedad sinusal se utiliza una combinación de lavados nasales y de corticoides y antibióticos aplicados por vía tópica (cap. 426). No obstante, muchas veces es necesaria la cirugía, especialmente de los pólipos nasales.

Muchos niños con fibrosis quística reciben suplementos diarios de sal. Se debe asesorar a los adultos sobre los síntomas de depleción de sal y se les debe animar a que aumenten la cantidad de sal de la dieta si no hay contraindicaciones médicas a dicha medida.

En todos los pacientes mayores de 10 años es necesario un seguimiento frecuente para detectar el inicio de una alteración de la homeostasis de la glucosa o diabetes manifiesta. La diabetes se trata con insulina (cap. 229) porque no se ha demostrado la seguridad y la eficacia de los hipoglucemiantes orales en la fibrosis quística. La salud ósea se trata con suplementos de vitamina D y calcio y con bisfosfonatos orales (cap. 243). El retraso de la pubertad y la talla baja precisan la consulta con un endocrinólogo y en ocasiones la administración de hormonas. La mayoría de los médicos piensan que el ejercicio aeróbico y el entrenamiento de fuerza pueden tener efectos beneficiosos, aunque en la práctica clínica ha sido difícil la aplicación de programas de ejercicio. Los hombres con fibrosis quística pueden engendrar hijos mediante el uso de aspiración del epidídimo para obtener espermatozoides, seguida por fertilización *in vitro*.

Cuidados generales

A la vista de todos los tratamientos pulmonares, nutricionales y de otro tipo prescritos en pacientes con fibrosis quística, sus cuidados pueden durar varias horas al día. La transición de la asistencia pediátrica a la asistencia adulta puede resultar problemática y obliga a una planificación y una ejecución diligentes.[11] Esta carga tiene consecuencias importantes sobre la calidad de vida de los pacientes y de sus familias y puede contribuir a la creciente incidencia de depresión que se observa en esta población.

Los cuidados terminales abarcan muchos problemas complejos. Los pacientes muchas veces están deprimidos y tienen dolor crónico. Se les pide que realicen regímenes terapéuticos cada vez más intensivos. Pueden haber cambiado de domicilio para esperar al trasplante. Hay alteración de las relaciones familiares, médicas y profesionales. Es necesaria una comunicación excelente con los cuidadores sobre las voluntades anticipadas y cualquier otra planificación.

PREVENCIÓN

El cribado prenatal de los portadores, que se ofrece en muchos países, puede reducir la incidencia de fibrosis quística en aproximadamente un 25%. Los programas de cribado neonatal también pueden reducir la incidencia al influir en las decisiones reproductivas futuras de los padres de un niño afectado.

PRONÓSTICO

En EE. UU., la supervivencia media previsible para los pacientes con fibrosis quística en el momento de nacer es de 37 años. Sin embargo, la edad de máxima incidencia de muerte es de 26 años, lo que demuestra que algunos pacientes son particularmente vulnerables a una neumopatía devastadora. El final de la adolescencia y el comienzo de la edad adulta son épocas de riesgo elevado para la insuficiencia respiratoria. Los pacientes que sobreviven hasta cumplir los 30 años o más suelen ser más estables, presentan mutaciones de la CFTR más leves y experimentan un declive muy lento de su función pulmonar. El éxito del ivacaftor en el tratamiento de los pacientes con la mutación G551D ha espoleado la búsqueda de moléculas de pequeño tamaño para mejorar la función de la CFTR en pacientes con otras mutaciones.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lee TW, Southern KW. Topical cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene replacement for cystic fibrosis-related lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD005599.

A2. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-1672.

A3. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999;340:23-30.

A4. McCoy KS, Quittner Al, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:921-928.

A5. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749-1756.

A6. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354:229-240.

A7. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:645-652.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

90

BRONQUIECTASIAS, ATELECTASIAS, QUISTES Y ENFERMEDADES PULMONARES LOCALIZADAS

ANNE E. O'DONNELL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

BRONQUIECTASIAS

DEFINICIÓN

Las bronquiectasias son dilataciones anormales y permanentes de los bronquios y bronquíolos producidas por ciclos repetidos de infección e inflamación de la vía respiratoria. Las vías respiratorias distales están engrosadas; en las superficies mucosas se forma edema, inflamación y supuración; en último término hay neovascularización

booksmedicos.org

de las arteriolas bronquiales adyacentes. La formación de bronquiectasias, que pueden ser focales o difusas, está desencadenada por diversos procesos genéticos, anatómicos y sistémicos. Pueden producirse bronquiectasias por alteraciones de los cilios, la eliminación del moco, la reología del moco, el drenaje de la vía respiratoria y las defensas del huésped. Independientemente de la causa, los pacientes con bronquiectasias presentan infecciones crónicas, que pueden causar destrucción pulmonar progresiva.

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con las revisiones de las reclamaciones a las compañías de seguros, se calcula que en EE. UU. 110.000 pacientes o más reciben tratamiento para la bronquiectasia sin relación con la fibrosis quística (cap. 89),[1] y parece que esas cifras están aumentando.[2] Se ha descrito una prevalencia en EE. UU. de 4,2 por cada 100.000 personas de 18 a 34 años de edad, y de 272 por cada 100.000 en personas mayores de 75 años. En la categoría de mayor edad hay una representación desproporcionada de mujeres. En otros estudios epidemiológicos se ha visto que tienen mayor riesgo de formación de bronquiectasias las personas que tienen menos acceso a la asistencia sanitaria y mayor frecuencia de infecciones pulmonares durante la infancia.

BIOPATOLOGÍA

En hasta un tercio de los casos no se identifica la causa de las bronquiectasias. Otros casos se relacionan con infecciones pulmonares, causas genéticas, alteraciones anatómicas y enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias.[3]

Infecciones pulmonares

Aproximadamente un tercio de los pacientes con bronquiectasias tienen un desencadenante infeccioso, habitualmente varios años antes del inicio de la enfermedad. Las infecciones virales infantiles, como la tos ferina (cap. 313) y las infecciones bacterianas, pueden producir una lesión permanente de las vías respiratorias, lo que causa bronquiectasias varios años después de la infección inicial. La tuberculosis micobacteriana, con su consiguiente inflamación granulomatosa de la vía respiratoria, el parénquima pulmonar y los ganglios linfáticos, puede producir posteriormente bronquiectasias (cap. 324), y se ha reconocido que las infecciones por micobacterias no tuberculosas son una causa y una complicación cada vez más frecuentes de las bronquiectasias, particularmente en mujeres blancas mayores de 55 años de edad (cap. 325). Las bronquiectasias relacionadas con micobacterias no tuberculosas habitualmente afectan al lóbulo medio derecho y la língula, y se pueden asociar también al patrón de «árbol en brote» de infección bronquiolar.

Genética

La fibrosis quística (cap. 89) se caracteriza por bronquiectasias difusas bilaterales. Aunque muchos pacientes con fibrosis quística son diagnosticados durante la infancia con enfermedad multisistémica, los pacientes de mayor edad pueden presentar solo manifestaciones pulmonares, o pulmonares y sinusales. Algunos pacientes con bronquiectasia pueden tener defectos sutiles en el conducto regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística sin un diagnóstico inequívoco de fibrosis quística.[4]

En la discinesia ciliar primaria, alteraciones de los brazos de dineína impiden el batido ciliar normal. Los pacientes con discinesia ciliar primaria generalmente tienen enfermedad sinopulmonar e infertilidad, y aproximadamente la mitad de estos pacientes tienen síndrome de Kartagener con localización visceral invertida *(situs inversus)* (cap. 69). Los pacientes con deficiencia de α_1-antitripsina también pueden presentar bronquiectasias.

Causas anatómicas

Los pacientes que tienen alteraciones crónicas del mecanismo deglutorio o disfunción esofágica pueden presentar bronquiectasias focales o difusas predominantemente en los lóbulos inferiores (cap. 138). La lesión pulmonar directa por el ácido o por la aspiración de sustancias en forma de partículas, y las neumonías recurrentes, pueden producir bronquiectasias.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en ocasiones se complica con bronquiectasias (cap. 88). Los pacientes con colonización bacteriana crónica de la vía respiratoria inferior y aumento de la inflamación de la vía respiratoria pueden presentar áreas de bronquiectasias. En raras ocasiones se ha visto que pacientes con asma (cap. 87) tienen bronquiectasias. La aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 339) puede producir unas bronquiectasias centrales específicas en «dedo de guante» debido a la inflamación crónica y la ocupación por tapones de moco. Alteraciones de las vías respiratorias como los tumores endobronquiales (cap. 191), la compresión extrínseca por ganglios linfáticos (síndrome del lóbulo medio derecho) y los cuerpos extraños, son también causas infrecuentes de bronquiectasias focales. La traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn) se asocia a bronquiectasias distales.

Enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias

La hipogammaglobulinemia primaria (cap. 250) produce infecciones pulmonares recurrentes que pueden dar lugar a bronquiectasias. Los pacientes con deficiencias de subclases de inmunoglobulina G pueden presentar bronquiectasias si la deficiencia da lugar a una reducción de la producción de anticuerpos. Se ha visto que defectos de la adherencia y la quimiotaxia de los neutrófilos (cap. 169) producen bronquiectasias. Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 391) tienen mayor prevalencia de bronquiectasias que los pacientes con un sistema inmunitario que funciona normalmente.

Las bronquiectasias constituyen una complicación cada vez más frecuente de las enfermedades del colágeno vascular, sobre todo en la artritis reumatoide (cap. 264) y en el síndrome de Sjögren (cap. 268). Es probable que la lesión de la vía respiratoria se deba a inflamación crónica o a disfunción esofágica. La enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141) también produce bronquiectasias por mecanismos no determinados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes consultan por tos crónica y habitualmente tienen expectoración mucopurulenta o purulenta. En ocasiones la tos seca y no productiva es la manifestación principal. Otros síntomas son disnea, hemoptisis intermitente y dolor torácico pleurítico. A veces se produce pérdida de peso, malestar y astenia. Cuando los pacientes tienen agudizaciones infecciosas pueden tener fiebre, además de un aumento de los síntomas basales. Los hallazgos físicos en pacientes con bronquiectasias son inespecíficos: exploración anormal del tórax con sibilancias, crepitantes o ambos. Las acropaquias son infrecuentes.

La evolución clínica de los pacientes con bronquiectasias es variable. Algunos pacientes tienen pocos síntomas o están asintomáticos, otros tienen tos diaria con expectoración y algunos pacientes tienen agudizaciones ocasionales o frecuentes. En las bronquiectasias se observa un deterioro lento de la función pulmonar; esta disminución es más rápida en pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 306) y en los que tienen agudizaciones más frecuentes.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico por imagen

Aunque el diagnóstico se puede sospechar en la radiografía simple, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es actualmente el método diagnóstico de referencia para confirmar las bronquiectasias. Los hallazgos característicos de la tomografía computarizada (TC) son ausencia de afilamiento bronquial, bronquios visibles en el centímetro periférico de los pulmones y un diámetro bronquial interno mayor que el diámetro de la arteria bronquial acompañante. Otros hallazgos de TCAR asociados son quistes que se originan en el extremo de un bronquio, líneas de ramificaciones irregulares de árbol en brote (e-fig. 90-1) indicativas de impactación mucosa (e-figs. 90-2 y 90-3), pérdida de volumen (e-fig. 90-4) y en ocasiones consolidación asociada (fig. 90-1). La localización de las vías respiratorias bronquiectásicas puede indicar la causa: se ve predominio en lóbulos superiores en la fibrosis quística, y predominio en lóbulos inferiores en los síndromes de aspiración (e-fig. 90-5). La afectación del lóbulo medio derecho y la língula indica la presencia de infección micobacteriana no tuberculosa (fig. 90-2 y e-figs. 90-6A y 90-6B), mientras que se ven bronquiectasias centrales en la aspergilosis broncopulmonar alérgica (fig. 90-3).

El estudio funcional respiratorio, que se debe realizar en todos los pacientes en los que se sospechen bronquiectasias, habitualmente muestra obstrucción al flujo espiratorio determinada por el cociente entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y la capacidad vital forzada (CVF) (cap. 85). La gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y la velocidad de deterioro se correlacionan con la extensión radiográfica de la enfermedad y la frecuencia de las agudizaciones. La broncoscopia permitirá detectar alteraciones de la vía respiratoria, como tumores, deformidades estructurales y cuerpos extraños, por lo cual se debe plantear para la evaluación de las bronquiectasias localizadas.

Los cultivos de esputo y del lavado broncoalveolar cuando no se dispone de esputo expectorado son importantes para evaluar las complicaciones infecciosas de las bronquiectasias. Recientemente, determinadas técnicas moleculares han permitido demostrar la presencia de comunidades polimicrobianas diversas en los pulmones de pacientes con bronquiectasias, tanto en los períodos de estabilidad clínica como durante las exacerbaciones.[5] Los microorganismos predominantes son *P. aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*, pero también pueden detectarse microorganismos anaerobios. La presencia de *P. aeruginosa* se asocia a peor pronóstico y a agudizaciones más frecuentes. Los pacientes que no tienen patógenos identificables son los que tienen la enfermedad más leve. La presencia de *Staphylococcus aureus* en la vía respiratoria puede indicar que la fibrosis quística es la causa de las bronquiectasias. Se encuentran micobacterias no tuberculosas con una frecuencia cada vez mayor en las vías respiratorias de pacientes con bronquiectasias, habitualmente como complicación de unas bronquiectasias preexistentes, aunque en ocasiones son su causa primaria. La evaluación de laboratorio de los pacientes con bronquiectasias se debe individualizar. En todos los pacientes se deben realizar cultivos de esputo para estudiar bacterias y micobacterias. Otras pruebas que se deben tener en consideración son la medición de la concentración plasmática de inmunoglobulinas y el cribado para detectar enfermedades genéticas, particularmente en pacientes con bronquiectasias difusas. La fibrosis quística (cap. 89) se diagnostica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

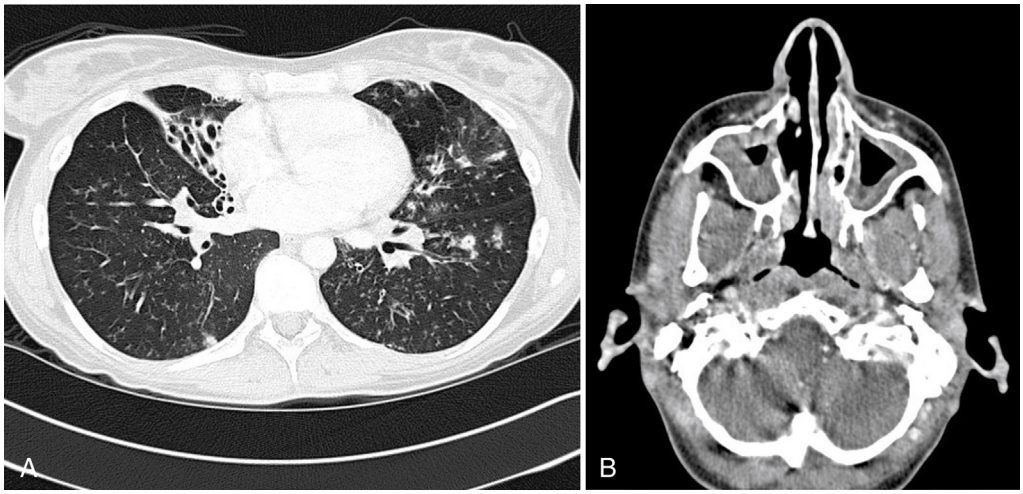

FIGURA 90-1. **A y B.** Imágenes de tomografía computarizada de alta resolución de bronquiectasias bilaterales en un paciente con discinesia ciliar primaria.

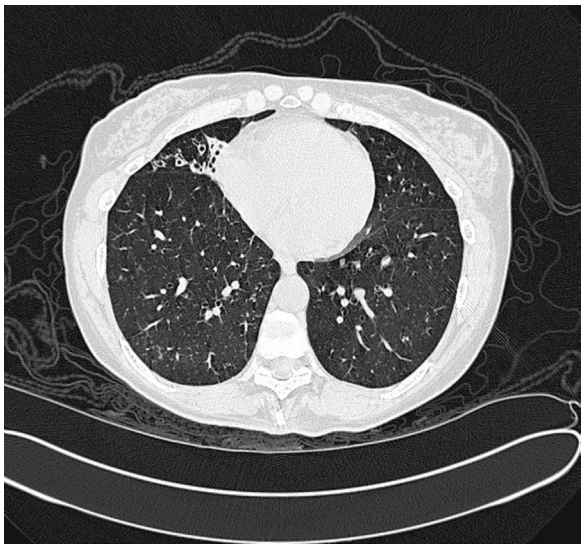

FIGURA 90-2. Imagen de tomografía computarizada de alta resolución de bronquiectasias nodulares por infección micobacteriana no tuberculosa.

por la elevación de la concentración de cloruro en el sudor y el estudio genético. Para evaluar la discinesia ciliar primaria se pueden medir las concentraciones nasales de óxido nítrico, valorar la frecuencia y el patrón de los movimientos ciliares, y realizar estudios de microscopia electrónica.[6] La deficiencia de α_1-antitripsina se diagnostica midiendo su concentración y realizando la fenotipificación (cap. 88). El cribado para detectar artritis reumatoide (cap. 264) o síndrome de Sjögren (cap. 268) también puede ser razonable en pacientes con bronquiectasias difusas.

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos del tratamiento son reducir la frecuencia de agudizaciones y posiblemente mejorar la calidad de vida, reducir los síntomas y alterar la evolución natural de la enfermedad (tabla 90-1). El tratamiento de mantenimiento multimodalidad[7] para los pacientes con un cuadro más avanzado o tres o más exacerbaciones puede incluir la limpieza de las vías respiratorias y los tratamientos antiinflamatorios, así como la antibioterapia a corto y largo plazo, que reduce los marcadores de inflamación respiratoria y sistémica. El tratamiento de las exacerbaciones se basa en la agudeza clínica. Dado que los pacientes son muy heterogéneos y los estudios terapéuticos son escasos, se suele optar por individualizar el tratamiento, debido especialmente a que no existe actualmente ningún tratamiento aprobado por la Food and Drug Administration norteamericana para las bronquiectasias sin relación con la fibrosis quística y a que los tratamientos con eficacia demostrada contra la fibrosis quística suelen resultar ineficaces.

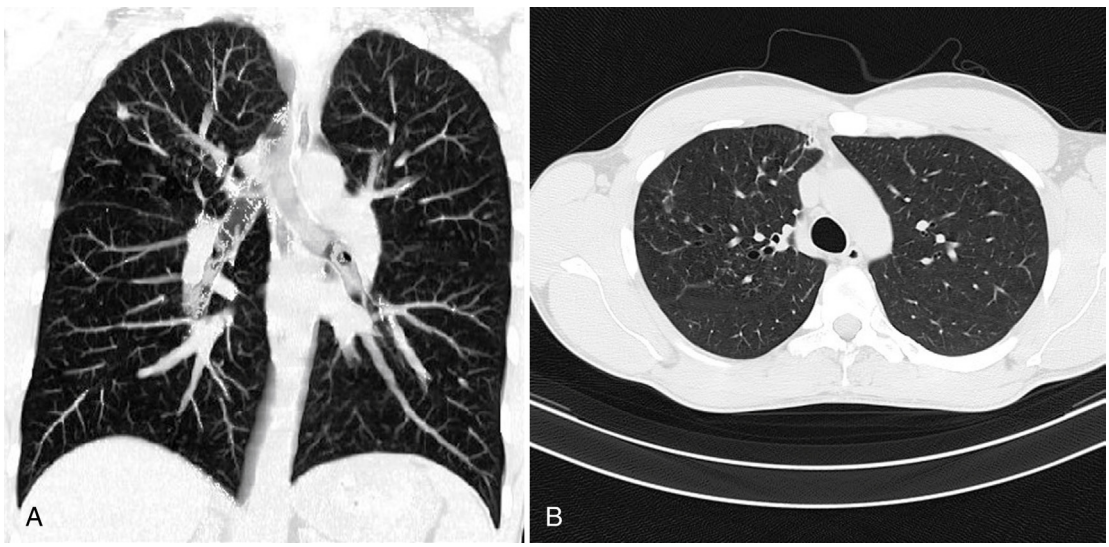

FIGURA 90-3. **A y B.** Imágenes de tomografía computarizada de alta resolución de bronquiectasias centrales en dedo de guante por aspergilosis broncopulmonar alérgica.

booksmedicos.org

TABLA 90-1 POSIBLES TRATAMIENTOS DE LAS BRONQUIECTASIAS

Tratamiento de la enfermedad subyacente cuando sea posible
Movilización de secreciones
Farmacológico
Mecánico
Tratamiento antiinflamatorio
Esteroides inhalados
Macrólidos
Tratamiento antimicrobiano
Tratamiento específico de patógeno
Cirugía
Enfermedad localizada o refractaria
Trasplante
Enfermedad terminal

Adaptado de O'Donnell A. *Chest.* 2008;134:815-823.

Prevención de las agudizaciones

Se recomienda la vacunación antineumocócica 23-valente (cap. 18) en pacientes con bronquiectasias. También es una práctica estándar la vacunación sistemática contra la gripe estacional. Actualmente no se dispone de ninguna vacuna para la prevención de las otras complicaciones infecciosas de las bronquiectasias.

Tratamiento de la causa subyacente

En las enfermedades tratables, como la deficiencia de inmunoglobulinas, se debe plantear el tratamiento sustitutivo (cap. 250) aunque haya pocos datos de que altera la evolución natural de la neumopatía. Se debe tratar con esteroides a los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 339) para mitigar el proceso inflamatorio que produce las bronquiectasias.

Limpieza de las vías respiratorias

La fisioterapia respiratoria y el uso de dispositivos para facilitar la depuración mucociliar parecen ser útiles en las bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística. En un estudio aleatorizado, por ejemplo, el uso dos veces al día de un dispositivo oscilatorio de presión positiva espiratoria (Acapella) redujo el volumen del esputo y mejoró los criterios de valoración de calidad de vida en comparación con la ausencia de aplicación sistemática de fisioterapia.[A1] Otras técnicas que también pueden ser útiles para la limpieza de la vía respiratoria son la fisioterapia tradicional con drenaje postural y el uso de chalecos que producen oscilaciones de la pared torácica.[8] Es probable que la rehabilitación pulmonar formal y el ejercicio resulten también beneficiosos para los pacientes con bronquiectasias.

El tratamiento con suero salino hipertónico (7%) nebulizado puede favorecer la limpieza de las vías respiratorias, reducir las exacerbaciones y mejorar la función pulmonar y la calidad de vida.[A2] La inhalación crónica de manitol en forma de polvo seco mejora la eliminación del esputo, pero no reduce la frecuencia de las exacerbaciones. Aunque la ADNasa humana recombinante resulta eficaz en las bronquiectasias por fibrosis quística, en un estudio clínico muy extenso se comprobó que tenía efectos perjudiciales cuando se utilizaba como tratamiento de mantenimiento en pacientes con bronquiectasias sin relación con la fibrosis quística, razón por la que no debería utilizarse. Otros mucolíticos no tienen ningún efecto beneficioso demostrado.[A3]

No hay ningún estudio aleatorizado que respalde el uso sistemático de broncodilatadores agonistas β o anticolinérgicos de acción corta en las bronquiectasias. Sin embargo, algunos pacientes con reactividad de la vía respiratoria probablemente se beneficien del uso de estos fármacos (cap. 87).

Reducción de la inflamación de las vías respiratorias

En un estudio clínico se ha comprobado que la inhalación de dosis medias de budesonida, en combinación con formoterol, resulta segura y más eficaz que la administración de budesonida en dosis elevadas a pacientes con bronquiectasias sin relación con la fibrosis quística.[A4] Aunque a veces se usan esteroides orales en pacientes con bronquiectasias, nunca se ha investigado su uso en un estudio clínico.

Tratamiento antimicrobiano

Actualmente, no disponemos de pruebas concluyentes que respalden el uso rutinario de antibióticos de mantenimiento, aunque se puede considerar esa posibilidad en pacientes con exacerbaciones frecuentes y destrucción pulmonar progresiva. Cuando se aísla alguna micobacteria en pacientes con bronquiectasias, la decisión sobre el tratamiento y la elección de los antibióticos que utilizar deben basarse en las directrices publicadas (caps. 324 y 325).

El tratamiento crónico con dosis reducidas de un macrólido oral (p. ej., azitromicina 500 mg tres veces por semana o 250 mg al día o etilsuccinato de eritromicina 400 mg dos veces al día) permite reducir las exacerbaciones en pacientes con bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística.[A5,A6] Existe la posibilidad de que esos pacientes desarrollen microorganismos resistentes, y nunca se deben utilizar únicamente macrólidos en pacientes coinfectados por micobacterias no tuberculosas.

El tratamiento antimicrobiano inhalado y dirigido es otra opción, especialmente en pacientes infectados por *Pseudomonas*.[A7] Por ejemplo, el uso de gentamicina nebulizada (80 mg dos veces al día) durante 12 meses puede tener efectos clínicos y bacteriológicos beneficiosos prolongados. Diversos estudios clínicos han demostrado los efectos beneficiosos microbiológicos de la tobramicina inhalada, 300 mg dos veces al día, en un estudio de 4 semanas para un ciclo y en un estudio de 2 semanas sí y 2 semanas no para tres ciclos, pero no se han podido establecer firmemente los efectos beneficiosos clínicos, y algunos pacientes experimentaron efectos secundarios respiratorios inaceptables. Otro problema es el de la resistencia antimicrobiana. Recientemente se ha podido comprobar también la seguridad y la posible eficacia de la colistina inhalada, 1 millón de UI dos veces al día con un nebulizador, en pacientes con bronquiectasias e infección por *P. aeruginosa* que cumplían rigurosamente el tratamiento.[A8] Actualmente se están investigando otros antibióticos inhalados en estudios clínicos, como el ciprofloxacino en forma de polvo seco, el ciprofloxacino nebulizado y la tobramicina en forma de polvo seco. Existen otras estrategias de antibioterapia fuera de las indicaciones autorizadas, como la infusión intravenosa prolongada de antibióticos contra los microorganismos patógenos cultivados.

Cirugía y trasplante

La cirugía de resección puede ser útil en pacientes que tengan enfermedad focal y en pacientes que tengan hemoptisis que no se pueda controlar mediante embolización de los vasos sangrantes (cap. 101). La resección quirúrgica también puede ser adecuada en algunos pacientes que tienen bronquiectasias difusas que no responden al tratamiento convencional y en algunos pacientes infectados por micobacterias no tuberculosas. El trasplante bipulmonar (cap. 101) se ha realizado con éxito en pacientes con neumopatía terminal por bronquiectasias no debidas a fibrosis quística, y la evolución clínica es paralela a la que se ve en el trasplante por otras neumopatías terminales.

Tratamiento de las agudizaciones de las bronquiectasias

Cuando los pacientes con bronquiectasias tienen una agudización, los tratamientos antimicrobianos se deben dirigir a los microorganismos infectantes conocidos. Las agudizaciones leves o moderadas se pueden tratar con antibióticos orales dirigidos según el resultado del cultivo de esputo, durante 2-3 semanas. Las agudizaciones más graves y las agudizaciones por microorganismos resistentes generalmente precisan antibióticos intravenosos administrados en el hospital o en el domicilio. Todavía no se ha demostrado la utilidad de añadir un antibiótico inhalado al tratamiento sistémico de una agudización. Los pacientes que tienen una agudización probablemente se beneficien de las técnicas para la limpieza de la vía respiratoria y de los otros tratamientos no antibióticos que ya se han discutido.

PRONÓSTICO

Las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística constituyen una enfermedad heterogénea con un pronóstico muy variable. Los pacientes con hallazgos obstructivos y restrictivos más graves en las pruebas funcionales respiratorias, deterioro del intercambio gaseoso e infección por *Pseudomonas* crónica, son los que tienen peor pronóstico.[9] Entre los factores predictivos independientes del riesgo de hospitalizaciones futuras cabe destacar los ingresos previos, la disnea avanzada, un VEMS inferior al 30% del valor previsto, la colonización por *P. aeruginosa*, la colonización por otros microorganismos patógenos y la afectación de tres o más lóbulos en la TCAR.[10] Las bronquiectasias en pacientes con EPOC moderada o grave constituyen un factor independiente de riesgo de mortalidad por todas las causas. La extensión radiográfica de la enfermedad, la hipoxemia, la hipercapnia y los datos de insuficiencia cardíaca derecha también son factores predictivos de mala evolución. Se ha descrito que los pacientes con bronquiectasias que ingresan en una unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria tienen una tasa de supervivencia a los 4 años del 60%.

ATELECTASIA

DEFINICIÓN

La atelectasia, o colapso, se debe a hipoventilación de unidades pulmonares. La atelectasia puede afectar a todo un pulmón o un lóbulo, un segmento o un subsegmento. La atelectasia puede estar producida por obstrucción intrínseca de una vía respiratoria o por compresión extrínseca por ganglios linfáticos, masas parenquimatosas u otras entidades. Cuando las unidades pulmonares están atelectásicas, el desequilibrio ventilación-perfusión produce hipoxemia. En la atelectasia mantenida se puede producir infección.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las bases pulmonares y los segmentos posteriores son vulnerables a la atelectasia en zonas declives, que está producida por una ventilación inadecuada, particularmente en el paciente inmovilizado y en el postoperatorio. La atelectasia parcheada está producida por procesos que ocupan los alvéolos, como hemorragia y edema (cap. 91). La atelectasia pasiva, por relajación o por compresión, se produce cuando el pulmón se recupera hasta un volumen menor por la presencia de líquido o aire en el espacio pleural adyacente.

La atelectasia obstructiva o por reabsorción se debe al bloqueo bronquial a la entrada de aire, con la consiguiente consolidación retráctil. La obstrucción intrínseca de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vía respiratoria se puede deber a la presencia de tapones de moco, cuerpos extraños o tumores en la vía respiratoria. La obstrucción extrínseca de la vía respiratoria se debe a la compresión de la misma por aumento del tamaño de los ganglios linfáticos peribronquiales o por otras masas que comprimen la vía respiratoria.

La atelectasia redonda está producida por un engrosamiento pleural que se invagina y atrapa el pulmón adyacente. Cualquier enfermedad pleural crónica puede producir atelectasia redonda, particularmente la enfermedad pleural relacionada con el amianto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La atelectasia habitualmente es asintomática y se diagnostica en un estudio de imagen del tórax, aunque puede producir disnea y taquipnea, y causar hipoxemia. En pacientes en el postoperatorio la atelectasia puede ser una causa de febrícula. La radiografía simple de tórax muestra pérdida de volumen pulmonar y desplazamiento de la cisura lobular, del mediastino o del diafragma hacia la unidad pulmonar afectada (figs. 90-4 y 90-5). La atelectasia en placa o discoidea se manifiesta como líneas horizontales o curvilíneas en la radiografía simple de tórax. La atelectasia redonda es una densidad ovoidea con aspecto de masa en contacto con la pleura. En ocasiones se puede determinar el tipo y la causa de la atelectasia mediante TC o ecografía. Es necesaria una broncoscopia para diferenciar la compresión intrínseca de la extrínseca en la atelectasia obstructiva-reabsortiva y para determinar la anatomía patológica exacta de la obstrucción. La saturación de oxígeno puede ayudar a evaluar la gravedad de la atelectasia y de la disfunción pulmonar total.

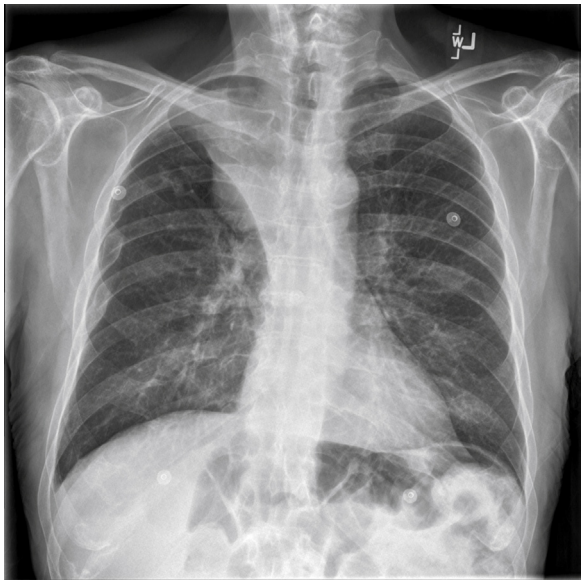

FIGURA 90-4. Radiografía simple de tórax que muestra atelectasia del lóbulo superior derecho (por tumor endobronquial).

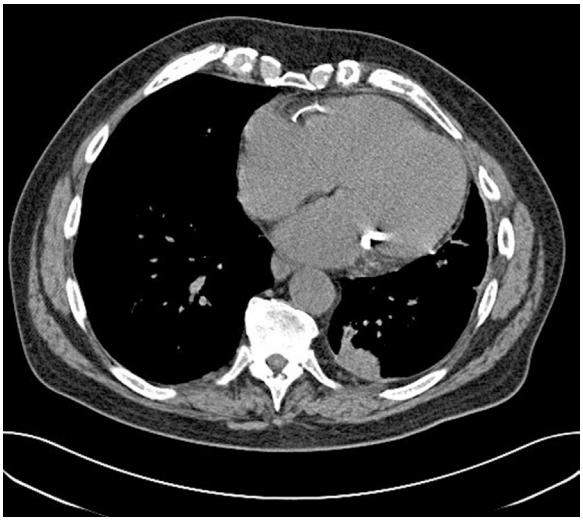

FIGURA 90-5. Imagen de tomografía computarizada de una atelectasia redonda.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Con frecuencia se prescribe espirometría incentiva para prevenir o tratar la atelectasia en pacientes con movilidad escasa por cirugía reciente, debilidad neuromuscular o cualquier inmovilización prolongada, aunque no se han realizado estudios aleatorizados y controlados que demuestren su eficacia. El entrenamiento de los músculos inspiratorios en el preoperatorio reduce la atelectasia en pacientes a los que se realiza cirugía abdominal superior,[11] y el uso profiláctico de ventilación no invasiva puede reducir la disfunción pulmonar después de la cirugía de resección pulmonar. Otras modalidades, como los dispositivos de presión respiratoria positiva y la limpieza de la vía con dispositivos oscilatorios de alta frecuencia en la pared torácica, tienen una utilidad incierta.

La atelectasia parcheada se trata abordando la enfermedad subyacente del parénquima pulmonar. La atelectasia por compresión se trata aliviando el proceso del espacio pleural.

Habitualmente es necesaria una broncoscopia para el diagnóstico y el tratamiento de la atelectasia obstructiva o por reabsorción. En pacientes con obstrucción por retención de secreciones en ocasiones hacen falta varias broncoscopias, aunque el moco muchas veces se reacumula rápidamente y la atelectasia desaparece solo cuando mejora la situación general del paciente.

La atelectasia redonda no precisa tratamiento. La TC es útil para distinguir la atelectasia redonda de un tumor parenquimatoso.

ENFERMEDADES QUÍSTICAS CONGÉNITAS DEL TÓRAX

Los *quistes torácicos,* que son muy infrecuentes, se producen por un desarrollo o una ramificación anormales del intestino anterior. Los quistes pueden formarse en el mediastino en una fase temprana de la gestación, o en el parénquima pulmonar en una fase posterior. Entre las alteraciones hay quistes broncógenos (mediastínicos y parenquimatosos), malformación congénita de la vía respiratoria pulmonar y secuestros pulmonares. Los quistes están tapizados por epitelio de la vía respiratoria y alveolar, pero no se comunican de manera normal con las vías respiratorias o el tejido pulmonar.

La mayoría de los pacientes con quistes torácicos tienen manifestaciones durante la infancia, aunque los quistes pueden permanecer asintomáticos y pasar inadvertidos hasta la edad adulta. Si no hay síntomas, estas lesiones quísticas en ocasiones se manifiestan como un hallazgo casual en un estudio de imagen del tórax realizado por otro motivo. Las enfermedades quísticas congénitas pueden producir neumonía recurrente, hemoptisis o compresión de estructuras normales.

La tomografía computarizada con angiografía por TC habitualmente puede detectar las lesiones quísticas congénitas del tórax, aunque en ocasiones es necesaria una angiografía pulmonar o bronquial para definir el flujo sanguíneo hacia la lesión.

Los *quistes broncógenos* habitualmente se encuentran en las áreas paratraqueal derecha o subcarinal del mediastino, aunque en ocasiones se ven en el parénquima pulmonar.[12] Estos quistes habitualmente son asintomáticos, aunque pueden producir sibilancias, disnea y tos cuando comprimen estructuras adyacentes. En estos quistes se puede producir una infección secundaria, y hay algunas descripciones de casos de transformación maligna. Generalmente se recomienda la resección quirúrgica completa, aunque también se ha realizado resección parcial con desepitalización de los quistes. La observación también es una opción cuando los quistes son asintomáticos.

La *malformación congénita de la vía respiratoria pulmonar,* llamada previamente *malformación adenomatoide quística congénita del pulmón,* es una malformación muy infrecuente con una incidencia descrita de 1 de cada 25.000 a 35.000 gestaciones. Esta malformación está producida por una detención del desarrollo del árbol bronquial. A la mayoría de los pacientes se les diagnostica antes del nacimiento mediante ecografía, aunque algunos adultos han consultado por primera vez con complicaciones, como neumotórax y embolia gaseosa. El tratamiento es la resección quirúrgica anatómica.

Los *secuestros pulmonares* son áreas de parénquima pulmonar no funcional sin comunicación con el árbol traqueobronquial y con una vascularización arterial y un drenaje venoso anormales (fig. 90-6). El secuestro intralobular, que supone aproximadamente el 75% de los casos, no tiene pleura visceral y generalmente se encuentra en un lóbulo inferior, en el izquierdo con más frecuencia que en el derecho. Los secuestros extralobulares tienen su propia pleura visceral, están separados de los lóbulos normales e incluso se pueden encontrar debajo de los diafragmas. Los secuestros habitualmente tienen un vaso nutricio que se origina en la aorta. Los pacientes con secuestros pueden estar asintomáticos, aunque en ocasiones presentan infecciones recurrentes o hemoptisis. La resección quirúrgica, con una atención especial al tratamiento del vaso nutricio, es curativa. La embolización del vaso nutricio es a veces una opción terapéutica eficaz.

Los *pulmones hipertransparentes* se diagnostican por la escasez de marcas vasculares intersticiales en un estudio de imagen del tórax. Las acumulaciones de aire en el parénquima pulmonar pueden estar producidas por quistes parenquimatosos congénitos, enfisema lobular congénito (que se diagnostica casi exclusivamente

booksmedicos.org

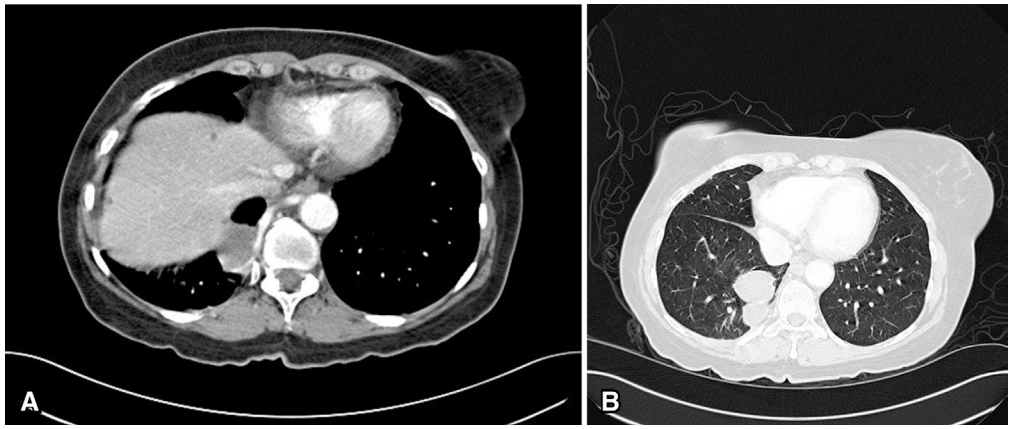

FIGURA 90-6. Secuestro pulmonar. A. Imagen de tomografía computarizada de un secuestro pulmonar en el lóbulo inferior derecho. **B.** Se observa un vaso nutricio que se origina en la aorta.

durante la lactancia), enfisema ampollar gigante (síndrome del pulmón evanescente) o síndrome de Swyer-James. Los quistes parenquimatosos pulmonares pueden ser de tipo alveolar ampollar o pueden contener elementos de la pared bronquial como cartílago, músculo liso y glándulas. Se pueden infectar, y se pueden romper y producir neumotórax. Generalmente se recomienda la resección quirúrgica salvo que las lesiones sean pequeñas. El enfisema lobular congénito, conocido también como *lóbulo hipertransparente grande congénito*, puede producir dificultad respiratoria grave en lactantes por la compresión del tejido pulmonar circundante. El enfisema ampollar gigante es una enfermedad infrecuente que afecta a los lóbulos inferiores de hombres jóvenes fumadores. La compresión del parénquima pulmonar normal por estos lóbulos sobredistendidos puede precisar una resección quirúrgica.

El *síndrome de Swyer-James-Macleod,* que se caracteriza por transparencia unilateral de todo un pulmón, está producido por bronquiolitis obliterante infantil por una infección viral o bacteriana, o por inhalación de tóxicos. La TC muestra atrapamiento aéreo e hipertransparencia del pulmón afectado, con un pulmón contralateral normal. No es necesario ningún tratamiento.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Patterson JE, Hewitt O, Kent L, et al. Acapella versus "usual airway clearance" during acute exacerbation in bronchiectasis: a randomized crossover trial. *Chron Respir Dis*. 2007;4:67-74.
A2. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105:1831-1835.
A3. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, et al. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD001289.
A4. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Catalan-Serra P, et al. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2012;141:461-468.
A5. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:1251-1259.
A6. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:1260-1267.
A7. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44:382-393.
A8. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic Pseudomonas aeruginosa infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:975-982.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

91 TRASTORNOS POR OCUPACIÓN ALVEOLAR

STEPHANIE M. LEVINE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los trastornos por ocupación alveolar (tabla 91-1) se caracterizan por el hallazgo en la radiografía de tórax de una afectación alveolar que varía desde aspecto en vidrio esmerilado hasta consolidación; el proceso anatomopatológico muestra afectación primaria de los espacios aéreos alveolares distales a los bronquíolos terminales. Por ejemplo, en la proteinosis alveolar pulmonar, los alvéolos están ocupados por líquido proteináceo. En comparación, las paredes alveolares están revestidas por células adenocarcinomatosas en el adenocarcinoma mucinoso invasivo y el adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico, anteriormente conocido como cáncer de células bronquioloalveolares. En la neumonía intersticial aguda, los infiltrados fibroproliferativos exudativos en organización ocupan el espacio alveolar; en los trastornos por hemorragia alveolar, el espacio alveolar está ocupado por sangre. Los espacios alveolares llenos de células inflamatorias agudas, como en la neumonía bacteriana (cap. 97), de agua, como en el edema pulmonar cardiogénico o hidrostático (cap. 58), o de líquido con alto contenido en proteínas, como en el edema pulmonar no cardiogénico o por aumento de la permeabilidad (cap. 104), también forman parte del diagnóstico diferencial radiológico de los trastornos por ocupación alveolar, y se deben excluir.

Puede diseñarse un abordaje general de estas enfermedades por ocupación alveolar (fig. 91-1) en función del tiempo desde el inicio de los síntomas. El paciente típico puede comenzar con tos (generalmente seca) y disnea de duración variable, dependiendo de la enfermedad. La hemoptisis es un síntoma inicial frecuente en los trastornos hemorrágicos alveolares. Con excepción de la neumonía intersticial aguda, los síntomas que indican un proceso infeccioso agudo son fiebre, leucocitosis y tos productiva. Si la radiografía de tórax inicial o la tomografía computarizada (TC) torácica es compatible con un posible proceso por ocupación alveolar (cap. 84) y se descartan neumonía aguda y edema pulmonar, debe realizarse una broncoscopia con

TABLA 91-1 TRASTORNOS POR OCUPACIÓN ALVEOLAR

ENFERMEDADES	FISIOPATOLOGÍA	HALLAZGOS RADIOLÓGICOS
Proteinosis alveolar pulmonar	Alteración del procesamiento del tensioactivo por los macrófagos alveolares por defectos de la transducción de señales de GM-CSF	Opacidades alveolares bilaterales con «empedrado» y áreas difusas de atenuación en vidrio esmerilado en la TC
Neumonía intersticial aguda	Lesión alveolar aguda con uniformidad temporal	Proceso de ocupación alveolar difuso similar al síndrome de dificultad respiratoria aguda
Hemorragia alveolar difusa	Hemorragia procedente de la microcirculación pulmonar, habitualmente los capilares	Aparición aguda de opacidades alveolares bilaterales
Adenocarcinoma mucinoso invasivo y adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico (anteriormente conocido como carcinoma de células bronquioloalveolares)	Crecimiento de células cancerosas a lo largo de los tabiques alveolares	Opacidades neumónicas, consolidación con broncogramas aéreos, opacidades en vidrio esmerilado (solitarias o múltiples)

GM-CSF = factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; TC = tomografía computarizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

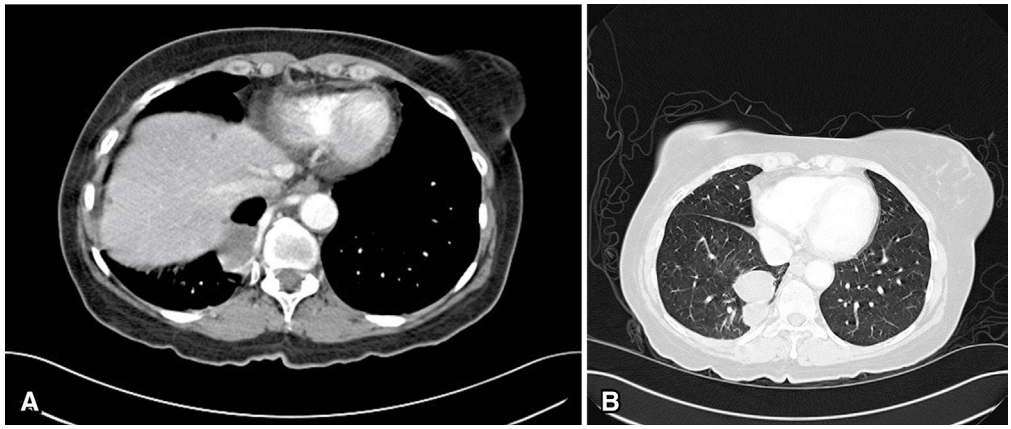

FIGURA 90-6. Secuestro pulmonar. A. Imagen de tomografía computarizada de un secuestro pulmonar en el lóbulo inferior derecho. **B.** Se observa un vaso nutricio que se origina en la aorta.

durante la lactancia), enfisema ampollar gigante (síndrome del pulmón evanescente) o síndrome de Swyer-James. Los quistes parenquimatosos pulmonares pueden ser de tipo alveolar ampollar o pueden contener elementos de la pared bronquial como cartílago, músculo liso y glándulas. Se pueden infectar, y se pueden romper y producir neumotórax. Generalmente se recomienda la resección quirúrgica salvo que las lesiones sean pequeñas. El enfisema lobular congénito, conocido también como *lóbulo hipertransparente grande congénito*, puede producir dificultad respiratoria grave en lactantes por la compresión del tejido pulmonar circundante. El enfisema ampollar gigante es una enfermedad infrecuente que afecta a los lóbulos inferiores de hombres jóvenes fumadores. La compresión del parénquima pulmonar normal por estos lóbulos sobredistendidos puede precisar una resección quirúrgica.

El *síndrome de Swyer-James-Macleod,* que se caracteriza por transparencia unilateral de todo un pulmón, está producido por bronquiolitis obliterante infantil por una infección viral o bacteriana, o por inhalación de tóxicos. La TC muestra atrapamiento aéreo e hipertransparencia del pulmón afectado, con un pulmón contralateral normal. No es necesario ningún tratamiento.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Patterson JE, Hewitt O, Kent L, et al. Acapella versus "usual airway clearance" during acute exacerbation in bronchiectasis: a randomized crossover trial. *Chron Respir Dis*. 2007;4:67-74.
A2. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105:1831-1835.
A3. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, et al. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD001289.
A4. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Catalan-Serra P, et al. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2012;141:461-468.
A5. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:1251-1259.
A6. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:1260-1267.
A7. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44:382-393.
A8. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic Pseudomonas aeruginosa infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:975-982.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

91 TRASTORNOS POR OCUPACIÓN ALVEOLAR

STEPHANIE M. LEVINE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los trastornos por ocupación alveolar (tabla 91-1) se caracterizan por el hallazgo en la radiografía de tórax de una afectación alveolar que varía desde aspecto en vidrio esmerilado hasta consolidación; el proceso anatomopatológico muestra afectación primaria de los espacios aéreos alveolares distales a los bronquíolos terminales. Por ejemplo, en la proteinosis alveolar pulmonar, los alvéolos están ocupados por líquido proteináceo. En comparación, las paredes alveolares están revestidas por células adenocarcinomatosas en el adenocarcinoma mucinoso invasivo y el adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico, anteriormente conocido como cáncer de células bronquioloalveolares. En la neumonía intersticial aguda, los infiltrados fibroproliferativos exudativos en organización ocupan el espacio alveolar; en los trastornos por hemorragia alveolar, el espacio alveolar está ocupado por sangre. Los espacios alveolares llenos de células inflamatorias agudas, como en la neumonía bacteriana (cap. 97), de agua, como en el edema pulmonar cardiogénico o hidrostático (cap. 58), o de líquido con alto contenido en proteínas, como en el edema pulmonar no cardiogénico o por aumento de la permeabilidad (cap. 104), también forman parte del diagnóstico diferencial radiológico de los trastornos por ocupación alveolar, y se deben excluir.

Puede diseñarse un abordaje general de estas enfermedades por ocupación alveolar (fig. 91-1) en función del tiempo desde el inicio de los síntomas. El paciente típico puede comenzar con tos (generalmente seca) y disnea de duración variable, dependiendo de la enfermedad. La hemoptisis es un síntoma inicial frecuente en los trastornos hemorrágicos alveolares. Con excepción de la neumonía intersticial aguda, los síntomas que indican un proceso infeccioso agudo son fiebre, leucocitosis y tos productiva. Si la radiografía de tórax inicial o la tomografía computarizada (TC) torácica es compatible con un posible proceso por ocupación alveolar (cap. 84) y se descartan neumonía aguda y edema pulmonar, debe realizarse una broncoscopia con

TABLA 91-1 TRASTORNOS POR OCUPACIÓN ALVEOLAR

ENFERMEDADES	FISIOPATOLOGÍA	HALLAZGOS RADIOLÓGICOS
Proteinosis alveolar pulmonar	Alteración del procesamiento del tensioactivo por los macrófagos alveolares por defectos de la transducción de señales de GM-CSF	Opacidades alveolares bilaterales con «empedrado» y áreas difusas de atenuación en vidrio esmerilado en la TC
Neumonía intersticial aguda	Lesión alveolar aguda con uniformidad temporal	Proceso de ocupación alveolar difuso similar al síndrome de dificultad respiratoria aguda
Hemorragia alveolar difusa	Hemorragia procedente de la microcirculación pulmonar, habitualmente los capilares	Aparición aguda de opacidades alveolares bilaterales
Adenocarcinoma mucinoso invasivo y adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico (anteriormente conocido como carcinoma de células bronquioloalveolares)	Crecimiento de células cancerosas a lo largo de los tabiques alveolares	Opacidades neumónicas, consolidación con broncogramas aéreos, opacidades en vidrio esmerilado (solitarias o múltiples)

GM-CSF = factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; TC = tomografía computarizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

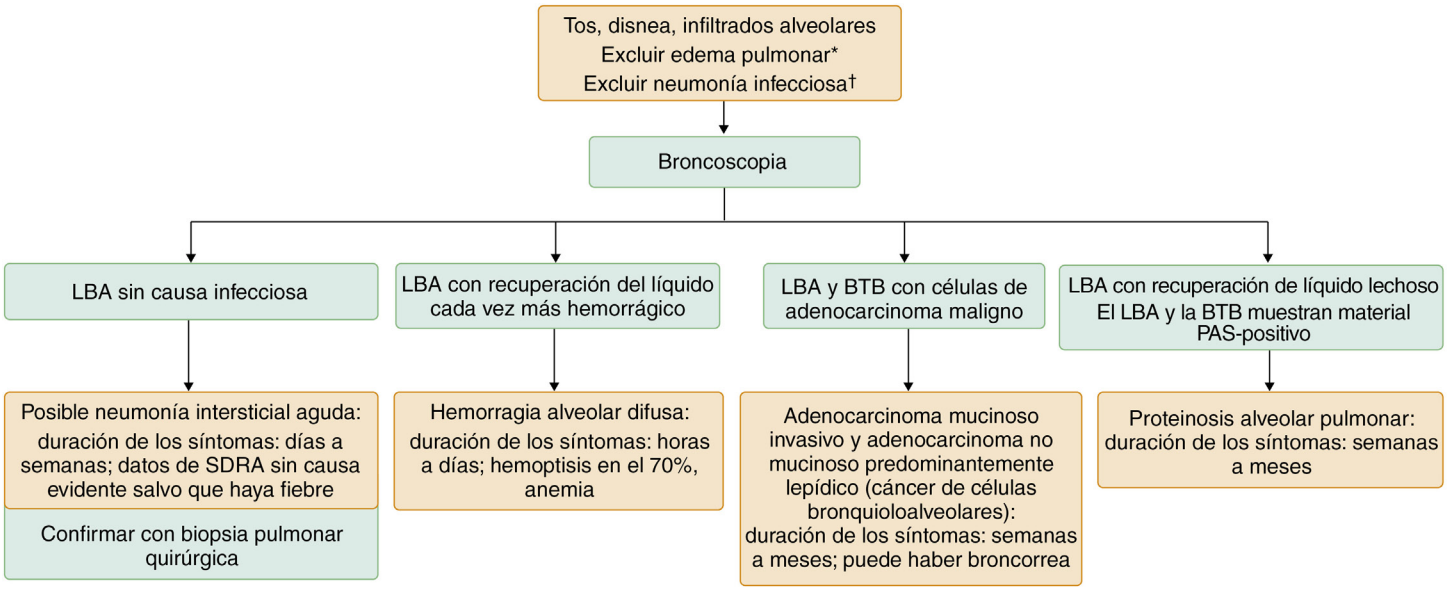

FIGURA 91-1. Abordaje general de los trastornos por ocupación alveolar. *Véase el capítulo 58. †Véase el capítulo 97. BTB = biopsia transbronquial; LBA = lavado broncoalveolar; PAS = ácido peryódico de Schiff; SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda.

lavado broncoalveolar (LBA) (cap. 85) y biopsia transbronquial, especialmente si se sospecha proteinosis alveolar pulmonar, un adenocarcinoma mucinoso invasivo, un adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico (cap. 191) o hemorragia alveolar. Cuando estas pruebas no son diagnósticas, y en la mayoría de los casos de sospecha de neumonía intersticial aguda, está indicada la biopsia pulmonar quirúrgica mediante toracoscopia o con una intervención quirúrgica abierta.

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR

EPIDEMIOLOGÍA

La proteinosis alveolar pulmonar es una infrecuente enfermedad por ocupación alveolar causada por la acumulación de material surfactante fosfolipoproteináceo en los alvéolos. La incidencia se estima en 3,7 casos por millón de personas. La proteinosis alveolar pulmonar es un trastorno autoinmunitario primario adquirido en más del 90% de los casos, pero pueden encontrarse características histopatológicas similares en casos con causas secundarias identificables, como silicosis aguda (silicoproteinosis; cap. 93), exposición a polvo de aluminio (cap. 93), exposición a polvo de indio, inmunodeficiencias (p. ej., gammapatía monoclonal de inmunoglobulina G y síndrome de inmunodeficiencia combinada grave), neoplasias malignas hemáticas (especialmente leucemias mieloides; caps. 183 y 184) y determinadas infecciones (p. ej., neumonía por *Pneumocystis jirovecii*). También se ha descrito proteinosis alveolar pulmonar tras el trasplante de médula ósea (cap. 178). En la infancia, también suele aparecer una forma congénita.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la proteinosis alveolar pulmonar está relacionada con una alteración del procesamiento del tensioactivo pulmonar por los macrófagos alveolares debido a defectos en la transducción de señales del factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). La alteración puede deberse a autoanticuerpos frente a los receptores de GM-CSF o a mutaciones del gen del receptor de GM-CSF, que se observan en el 90% de los casos. Las formas secundarias se deben a una deficiencia relativa de GM-CSF, que da lugar a una disfunción de los macrófagos y a una menor eliminación del surfactante. La forma congénita recesiva autosómica de proteinosis alveolar pulmonar, causada por una mutación de los genes que codifican las proteínas B o C surfactantes o el receptor GM-CSF, tiene como consecuencia una alteración de la función del tensioactivo y dificultad respiratoria grave en lactantes homocigotos. La consecuencia de este trastorno es la acumulación de material rico en tensioactivo y la disfunción progresiva de la fagocitosis debido a la producción excesiva o la reducción de la eliminación del tensioactivo por los macrófagos alveolares.

El estudio histológico en la proteinosis alveolar pulmonar muestra alvéolos ocupados por material lipoproteináceo que se tiñe de rosa (reacción positiva) con la tinción de ácido peryódico de Schiff. Generalmente no hay destrucción de la arquitectura alveolar. La microscopia electrónica muestra cuerpos laminares (con fosfolípidos) de mielina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La proteinosis alveolar pulmonar se manifiesta en pacientes en la tercera o cuarta décadas de la vida, con predominio masculino de 2:1. La mayoría de los pacientes (72%) son fumadores. Los pacientes comienzan de forma insidiosa con disnea y tos, que puede ser seca o en ocasiones productiva de material grisáceo. La duración de los síntomas antes del diagnóstico generalmente es de 6 semanas a 6-8 meses. También puede haber febrícula, malestar general y pérdida de peso. Es infrecuente la hemoptisis. En la exploración física hay crepitantes en el 50% de los casos. Las acropaquias son un hallazgo infrecuente hasta fases avanzadas de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

En más del 80% de los pacientes puede haber elevación ligera del recuento leucocítico y aumento ligero moderado de la concentración de lactato deshidrogenasa (LDH); esta concentración puede correlacionarse con la gravedad de la enfermedad. También pueden aparecer policitemia e hipergammaglobulinemia. La radiografía de tórax (fig. 91-2) y la TC de tórax muestran un proceso de ocupación alveolar simétrica y difusa predominantemente en los dos tercios inferiores de los campos pulmonares; la imagen radiológica puede simular un edema pulmonar. El patrón característico en la TC con frecuencia se describe como «empedrado», que se debe a la presencia de áreas aisladas o difusas de atenuación en vidrio esmerilado con engrosamiento de las estructuras y los tabiques interlobulillares, que adquieren formas poligonales (fig. 91-3 y e-fig. 91-1).[1] Este patrón radiológico no es específico de este trastorno y puede encontrarse en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA; cap. 104), la neumonía por *P. jirovecii* (cap. 341), adenomas anteriormente descritos como el carcinoma de células bronquioloalveolares (cap. 191), la neumonía lipoidea (cap. 94), la sarcoidosis (cap. 95), la neumonía en organización, las reacciones medicamentosas y la hemorragia pulmonar, así como en el edema pulmonar cardiogénico (cap. 59) y las neumonías intersticiales agudas. Las pruebas funcionales pulmonares con frecuencia, pero no siempre, muestran un patrón restrictivo, con disminución de la capacidad de difusión. La gasometría arterial revela hipoxemia.

La broncoscopia debe ser la técnica inicial cuando se sospeche proteinosis alveolar pulmonar. Este diagnóstico puede hacerse en la mayoría de los casos mediante el

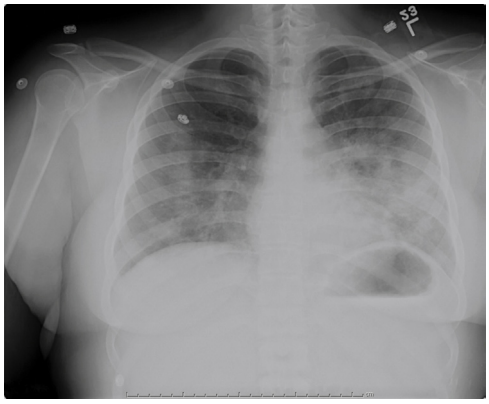

FIGURA 91-2. Radiografía de tórax que muestra opacidades alveolares bilaterales en un paciente con proteinosis alveolar pulmonar.

booksmedicos.org

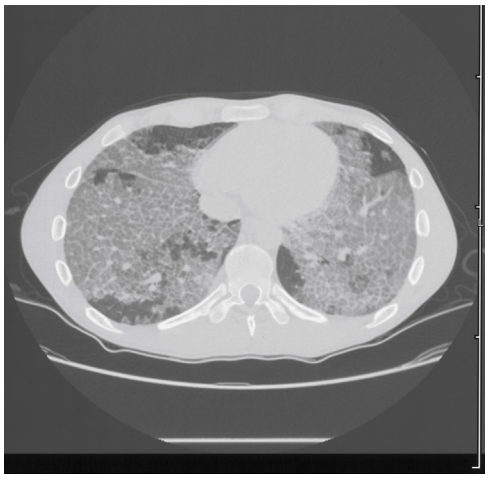

FIGURA 91-3. Imagen de tomografía computarizada que muestra el patrón en «empedrado» característico de la proteinosis alveolar pulmonar.

hallazgo de un líquido entre blanco lechoso y color arena o marrón claro en el LBA. Cuando se somete al análisis citológico, el LBA tiene una reacción positiva a la tinción con ácido peryódico de Schiff y revela macrófagos alveolares rellenos de tinción positiva. La biopsia transbronquial o la toracoscópica pueden confirmar el diagnóstico porque aportan tejido que se tiñe de forma similar. Actualmente, para confirmar el diagnóstico se suele recurrir al análisis serológico para detectar anticuerpos anti-GM-CSF.

TRATAMIENTO

Tto

Aproximadamente el 8-30% de los casos de proteinosis alveolar pulmonar se resuelven espontáneamente, y el abandono del tabaquismo puede contribuir a la resolución espontánea. Un segundo grupo de pacientes evolucionará hacia insuficiencia respiratoria. El resto tendrá enfermedad estable. En más del 15% de los pacientes puede producirse una sobreinfección por el género *Nocardia,* micobacterias atípicas, hongos y otros microorganismos oportunistas como consecuencia de una alteración de la función fagocítica de los macrocitos.[2]

El tratamiento depende de la gravedad de los síntomas.[3] El tratamiento de los pacientes marcadamente sintomáticos con disnea e hipoxemia comienza con un lavado multifásico o secuencial de todo el pulmón bajo anestesia general con un tubo endotraqueal de doble luz. El líquido recuperado inicialmente presenta un aspecto opaco y es de color arenoso (e-fig. 91-2). Puede que haya que repetir este procedimiento a intervalos variables. A los pacientes asintomáticos hay que observarlos y seguirlos estrechamente. Los pacientes con síntomas leves deben recibir tratamiento de apoyo con oxígeno suplementario según las necesidades. El GM-CSF subcutáneo o inhalado puede mejorar la calidad de vida, la oxigenación, la función pulmonar y la capacidad de ejercicio de la mitad de los pacientes tratados aproximadamente.[4,5] El tratamiento con GM-CSF suele reservarse para aquellos pacientes que no pueden someterse a un lavado pulmonar completo o que no han respondido al tratamiento estándar con un lavado pulmonar completo. Se han publicado casos aislados de respuesta variable a anticuerpos monoclonales contra CD-20, rituximab o plasmaféresis. Normalmente no se utilizan corticoesteroides. Puede realizarse un trasplante pulmonar, pero se han descrito casos de proteinosis alveolar pulmonar recurrente.

La tasa de supervivencia a los 5 años es próxima al 75%.

NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA

DEFINICIÓN

La neumonía intersticial aguda, también denominada *síndrome de Hamman-Rich,* es una enfermedad infrecuente y a menudo mortal que simula un SDRA (cap. 104). Se desconoce su causa, y en ocasiones la neumonía intersticial aguda se define como la aparición de SDRA sin desencadenantes conocidos.[6] Puede observarse una presentación aguda similar en pacientes con exacerbación aguda de fibrosis pulmonar idiopática (cap. 92), pero la mayoría de los investigadores creen que la neumonía intersticial aguda es una enfermedad independiente sin signos histológicos de neumonía intersticial habitual subyacente.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la neumonía intersticial aguda es la lesión del epitelio de las membranas alveolares por un mecanismo mediado por neutrófilos; la consecuencia es el vertido de exudado al espacio aéreo en la fase exudativa inicial de la enfermedad. El estudio histológico muestra lesión alveolar difusa con formación de membranas hialinas intraalveolares, edema intersticial e intraalveolar, inflamación aguda y necrosis de las células epiteliales, con distribución inespecífica y uniformidad temporal. Este proceso evoluciona hacia la fase organizada, caracterizada por engrosamiento de los tabiques alveolares, hiperplasia de los neumocitos de tipo II y proliferación de fibroblastos en el intersticio y los espacios alveolares. Puede haber trombosis *in situ* de arterias pulmonares pequeñas. Finalmente llega una fase fibrótica con engrosamiento de los tabiques alveolares debido a fibrosis en organización. Uno de los hallazgos anatomopatológicos claves en la neumonía intersticial aguda es la uniformidad temporal de la lesión alveolar difusa y del tejido conectivo en organización y proliferación. Esta uniformidad sugiere una única lesión aguda en un determinado momento. La fibrosis de larga evolución no es un hallazgo anatomopatológico típico en la neumonía intersticial aguda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neumonía intersticial aguda se manifiesta con igual frecuencia en hombres y mujeres, habitualmente en personas previamente sanas en el intervalo de edad de 50 a 55 años. Aparece de forma aguda o subaguda durante unos días o unas pocas semanas. La duración media de los síntomas es de 15 días. Los hallazgos clínicos típicos son tos seca, disnea, malestar general y fiebre (en el 50% de los pacientes). Se ha descrito un período prodrómico similar a una virosis. En la exploración física se auscultan crepitantes pulmonares, y es característica la hipoxemia. Las acropaquias no son frecuentes. La neumonía intersticial aguda avanza con frecuencia hacia insuficiencia ventilatoria hipoxémica y generalmente se requiere el ingreso en la unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica. La mortalidad precoz es elevada. Las características radiológicas de la neumonía intersticial aguda son infiltrados alveolares difusos y consolidación del espacio aéreo, similares al aspecto del SDRA (fig. 91-4); la TC muestra consolidación bilateral en los espacios aéreos con áreas de opacidades en vidrio esmerilado y panalización escasa. También puede haber engrosamiento septal y distribución subpleural de las opacidades.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la neumonía intersticial aguda se realiza en el contexto clínico adecuado en un paciente que presenta un cuadro clínico compatible con SDRA pero sin una causa clara. El diagnóstico diferencial histológico y clínico incluye otras causas de SDRA (cap. 104), como infección grave, traumatismos y sepsis, y otras causas de lesión pulmonar aguda (cap. 94), como toxicidad medicamentosa, lesiones por inhalación y enfermedades del colágeno vascular. La forma de presentación es clínica y radiológicamente similar a la de la hemorragia alveolar difusa, la neumonitis por hipersensibilidad, la agudización de la fibrosis pulmonar, la neumonía eosinófila aguda y la neumonía organizada criptógena. Con frecuencia se realiza una broncoscopia con LBA para descartar hemorragia alveolar, neumonía eosinófila y causas infecciosas de lesión pulmonar. En un pequeño número de casos, la biopsia transbronquial puede proporcionar el diagnóstico, pero en la mayoría de los casos el diagnóstico definitivo de la neumonía intersticial aguda requiere una biopsia pulmonar quirúrgica que revele lesión alveolar difusa.

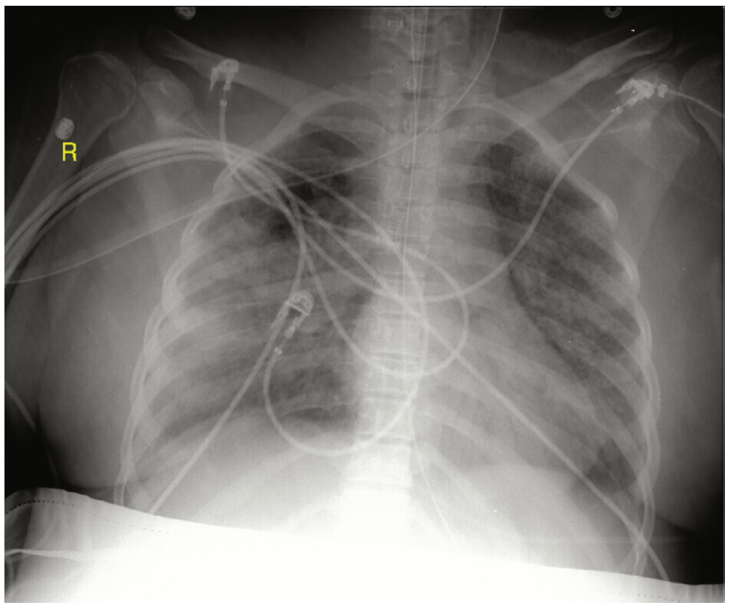

FIGURA 91-4. Radiografía de tórax que muestra opacidades alveolares bilaterales en un paciente con neumonía intersticial aguda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento comprende la terapia de apoyo en una unidad de cuidados intensivos. En series de casos pequeñas han sido útiles los corticoides en dosis de 1-2 g de metilprednisolona en dosis divididas por vía intravenosa al día durante 3 días consecutivos, seguida por prednisona o un equivalente a una dosis de 1 mg/kg/día con reducción progresiva durante varias semanas o meses, con o sin ciclofosfamida, pero la mortalidad sigue siendo superior al 70%. Los pacientes también pueden tener recurrencias en un plazo de meses o años. Algunos casos de neumonía intersticial aguda pueden desaparecer sin secuelas, pero en algunas series más del 50% de los supervivientes pueden presentar fibrosis residual.

HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

DEFINICIÓN

Los síndromes de hemorragia alveolar producen enfermedad por ocupación alveolar, generalmente con inicio agudo, y muchas veces son potencialmente mortales. Pueden acompañarse de vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos),[7] como la polivasculitis microscópica (cap. 270) y la granulomatosis con polivasculitis (cap. 270); enfermedades inmunitarias, como el síndrome de Goodpasture (enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular, cap. 121); enfermedades del colágeno vascular, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 266); inhalación de cocaína (cap. 34); fármacos/tóxicos (como penicilamina, mitomicina C, anhídrido trimelítico, ácido retinoico todo-*trans,* propiltiouracilo e isocianatos); trasplante de médula ósea (cap. 178); coagulopatías (cap. 174) y estenosis mitral (cap. 75). Un pequeño porcentaje de los casos idiopáticos y recurrentes se denominan *hemosiderosis pulmonar idiopática.* En el síndrome de Goodpasture existe una intensa asociación con el consumo de tabaco y predominio masculino, con afectación más frecuente de varones jóvenes. Un síndrome viral y la exposición a hidrocarburos pueden simular una enfermedad de Goodpasture. La hemosiderosis pulmonar idiopática se presenta con más frecuencia en niños y adultos jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

La hemorragia alveolar está causada por hemorragia procedente de la microcirculación pulmonar, como capilares, arteriolas y vénulas. Puede asociarse a lesión o inflamación neutrofílica de las paredes alveolares y los capilares intersticiales adyacentes o a capilaritis, generalmente cuando se asocia a enfermedades del colágeno vascular o vasculitis. En el síndrome de Goodpasture, por ejemplo, los anticuerpos antimembrana basal glomerular circulantes se dirigen contra la cadena α_3 del colágeno de tipo IV de la membrana basal glomerular, donde producen glomerulonefritis; estos anticuerpos fundamentales pueden tener reacción cruzada con las membranas basales capilares alveolares, lo cual produce hemorragia alveolar. Como alternativa, la hemorragia alveolar puede asociarse a cambios anatomopatológicos relativamente sutiles que causan la presencia de eritrocitos en los espacios alveolares. La hemorragia pulmonar idiopática es un ejemplo de hemorragia con hallazgos sutiles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes consultan de forma aguda (generalmente de unas horas a 1 semana) con disnea, dificultad respiratoria, hemoptisis (que puede no estar presente en todos los pacientes) y tos. Algunos pacientes también pueden presentar febrícula. La exploración pulmonar muestra crepitantes.

El estudio de laboratorio puede mostrar anemia y la gasometría arterial revela hipoxemia. En el síndrome de Goodpasture y las vasculitis asociadas a c-ANCA habitualmente hay también hematuria e insuficiencia renal debida a la glomerulonefritis.

Las características radiológicas comprenden la aparición aguda de enfermedad por ocupación alveolar bilateral similar al edema pulmonar pero sin cardiomegalia y derrames pleurales (e-fig. 91-3). Se observan remisiones rápidas y recurrencias con episodios repetidos de hemorragia, las cuales también pueden causar cambios intersticiales crónicos en la radiografía de tórax. Las pruebas funcionales pulmonares pueden mostrar aumento de la capacidad de difusión de monóxido de carbono debido a la presencia de hemoglobina en los espacios alveolares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hemorragia alveolar generalmente se realiza en el contexto clínico adecuado por la presencia de la tríada de opacidades alveolares difusas (fig. 91-5),[8] hemoptisis (en dos tercios de los pacientes) y anemia. En el LBA habitualmente se recuperan alícuotas de líquido cada vez más hemorrágico (e-fig. 91-4), y el análisis citológico indica que más del 20% de los macrófagos están cargados de hemosiderina. El síndrome de Goodpasture se diagnostica por la presencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular, que aparecen en más del 90% de los pacientes, o mediante la demostración de depósito lineal de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G a lo largo de la membrana basal de los capilares alveolares o renales cuando se visualiza con inmunofluorescencia directa. La vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA) causa glomerulonefritis segmentaria focal y necrosante y se asocia a presencia de anticuerpos contra la proteinasa 3 del citoplasma de los neutrófilos en el 90% de los casos activos de granulomatosis con polivasculitis (cap. 270). Con frecuencia se encuentra inflamación granulomatosa necrosante en el aparato respiratorio superior además de los pulmones y los riñones. A menudo existe un anticuerpo antimieloperoxidasa perinuclear neutrofílica asociado a la panarteritis microscópica (cap. 270). Los pacientes con lupus eritematoso sistémico generalmente tienen anticuerpos antinucleares (cap. 266). Los pacientes que consumen drogas ilegales, como cocaína, pueden dar resultado positivo en el cribado de drogas. La hemosiderosis pulmonar idiopática es un diagnóstico de exclusión después de que se hayan descartado otras causas de hemorragia alveolar difusa.

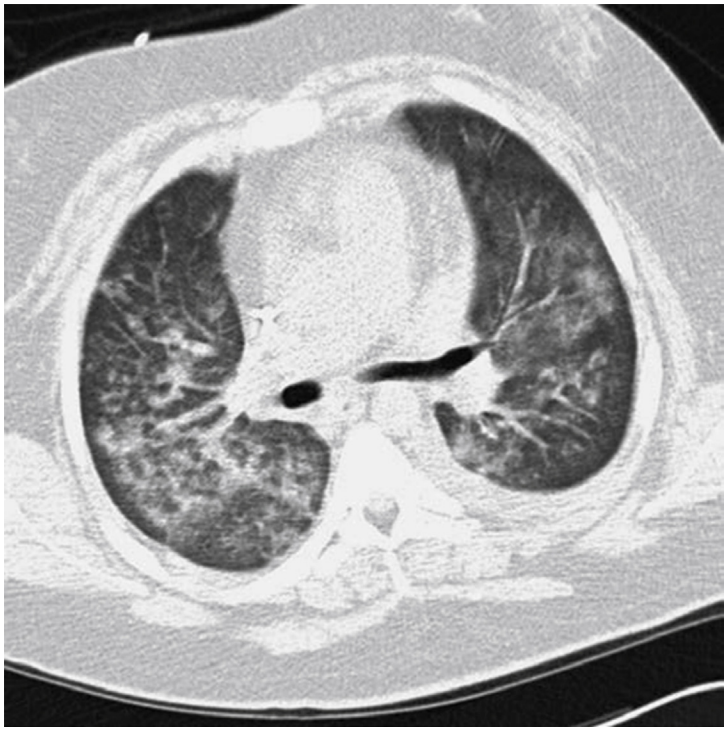

FIGURA 91-5. Tomografía computarizada de tórax que muestra opacidades alveolares en un paciente con hemorragia alveolar difusa.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la hemorragia alveolar depende de su causa subyacente. La hemoptisis masiva (cap. 83) debida a cualquier causa de hemorragia alveolar se debe tratar según sea necesario. En la hemorragia alveolar asociada a fármacos o toxinas debe retirarse el agente causal y está indicado el tratamiento de apoyo. En el síndrome de Goodpasture, las vasculitis asociadas a c-ANCA y otras vasculitis (cap. 270), el tratamiento incluye habitualmente inmunodepresores como corticoides (metilprednisolona, 500-2.000 mg/día en varias dosis durante 3-5 días, seguidas de una pauta descendente de prednisona comenzando con 1 mg/kg/día durante los siguientes 6 a 9 meses) y ciclofosfamida (2 mg/kg/día v.o. o 0,5-0,75 g/m^2 i.v. en una dosis) y posteriormente, si es necesario, cada 2 semanas o cambiar a tratamiento oral. Una de las piedras angulares del tratamiento para el síndrome de Goodpasture es la plasmaféresis (3-14 intercambios) para eliminar los anticuerpos circulantes causales, y también puede emplearse en algunos casos de hemorragia alveolar por vasculitis asociada a ANCA y de lupus eritematoso sistémico. En los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, rituximab (375 mg/m^2 una vez por semana durante 4 semanas) proporciona tan buenos resultados como la administración de ciclofosfamida seguida de azatioprina durante 12-15 meses para inducir y mantener la remisión (~50% a los 12 meses y aproximadamente el 40% a los 18 meses),[A1] y rituximab (500 mg los días 0 y 14 en los meses 6, 12 y 18) es mejor que azatioprina para mantener la remisión a los 28 meses.[A2]

PRONÓSTICO

Una hemorragia alveolar puede causar insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La hemorragia alveolar recurrente debida a cualquier causa, como la hemosiderosis pulmonar idiopática, puede asociarse a aparición de fibrosis pulmonar. La hemorragia alveolar relacionada con enfermedades del colágeno vascular, vasculitis y hemosiderosis pulmonar idiopática pueden tener una mortalidad del 25-50%. En el síndrome de Goodpasture es frecuente la insuficiencia renal, y el grado de afectación renal puede correlacionarse con el pronóstico.

booksmedicos.org

ADENOCARCINOMA MUCINOSO INVASIVO Y ADENOCARCINOMA NO MUCINOSO PREDOMINANTEMENTE LEPÍDICO (ANTERIORMENTE CONOCIDO COMO CARCINOMA DE CÉLULAS BRONQUIOLOALVEOLARES)

DEFINICIÓN

En 2011, un comité multidisciplinar eliminó la denominación *carcinoma de células bronquioloalveolares* y clasificó los adenocarcinomas pulmonares en cinco tipos: adenocarcinoma *in situ,* adenocarcinoma mínimamente invasivo, adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico, adenocarcinoma mucinoso invasivo y adenocarcinoma invasivo y sus subtipos.[9] Los tipos que más probablemente guardarían correlación con una imagen de llenado alveolar en el examen anatomopatológico y en las radiografías de tórax son el adenocarcinoma mucinoso invasivo (en el que pueden aparecer consolidación y broncogramas aéreos) y el adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico (que se caracteriza por un aspecto de vidrio esmerilado). Estos dos tipos de adenocarcinoma son los que anteriormente se denominaban carcinoma de células bronquioloalveolares. En general, estos tumores se caracterizan por la presencia de células malignas que tapizan la pared de los alvéolos (cap. 191). Entre los carcinomas broncógenos, estos subtipos son los que menos relación guardan con el tabaquismo, y los pacientes con estas neoplasias tienen más probabilidades de no ser fumadores. A diferencia de otros tumores pulmonares de células no pequeñas, la proporción entre ambos sexos se acerca a 1:1 o puede observarse un ligero predominio femenino, y puede afectar a pacientes más jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

Estos tipos de adenocarcinoma suelen aparecer en la periferia del pulmón y pueden caracterizarse por un crecimiento lepídico, es decir, un crecimiento contiguo a lo largo de los tabiques alveolares intactos, con diferentes grados de invasión estromal, pleural, vascular o linfáticos y sin la existencia de un adenocarcinoma primario conocido en otras zonas. Se cree que el tipo mucinoso deriva de las células caliciformes y las células cilíndricas respiratorias, y que el tipo no mucinoso deriva de los neumocitos de tipo II o de las células de Clara.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes consultan con aparición gradual de dificultad respiratoria y tos. La duración de los síntomas generalmente es de varios meses. Puede haber síntomas constitucionales como malestar general y pérdida de peso. También puede aparecer hemoptisis. La broncorrea, en la que los pacientes refieren que expectoran una gran cantidad de esputo claro diariamente, es un hallazgo clínico poco habitual pero muy específico. Este hallazgo es más frecuente en la forma mucinosa invasiva de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Los patrones radiológicos varían[10] e incluyen enfermedad localizada con nódulos o masas periféricas solitarias o múltiples en el 60% de los casos, y patrón neumónico persistente en el 40% de los casos (e-fig. 91-5). Con frecuencia se considera que los hallazgos radiológicos de consolidación con broncogramas aéreos son compatibles con neumonía aguda, pero la presentación clínica típica es la de una densidad periférica en la radiografía de tórax que no se resuelve.[11] Además, la TC puede mostrar áreas de atenuación en vidrio esmerilado. La tomografía por emisión de positrones puede ser normal debido a la baja captación de glucosa de estos tumores. Generalmente, el diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso invasivo y de adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico se basa en la broncoscopia con biopsia transbronquial.

TRATAMIENTO

Tto

Para su estadificación y tratamiento se considera que estos tipos de adenocarcinoma son como otros tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (cap. 191). Se deben realizar pruebas para identificar mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y planificar la quimioterapia en función de los resultados. En general, los adenocarcinomas mucinosos invasivos son KRAS positivos y EGFR negativos. El tipo no mucinoso predominantemente lepídico suele ser EGFR positivo. Se han realizado trasplantes pulmonares bilaterales, pero se ha documentado la recurrencia en los pulmones trasplantados.

PRONÓSTICO

El pronóstico se correlaciona con el estadio de la enfermedad y con los patrones histológicos y radiológicos. Los pacientes que se someten a la resección quirúrgica de un adenocarcinoma *in situ* o un adenocarcinoma mínimamente invasivo con un único foco patológico tienen mejor pronóstico que aquellos que tienen otros adenocarcinomas de estadio similar, con un índice de supervivencia a los 5 años que se aproxima al 100%. Es probable que otras formas más avanzadas tengan un pronóstico parecido al de otros adenocarcinomas.

Bibliografía de grado A

A1. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369:417-427.

A2. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771-1780.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

92

NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

GANESH RAGHU

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Neumopatía intersticial (NI), en un huésped aparentemente inmunocompetente, es un término clínico que incluye un grupo heterogéneo de trastornos de la vía respiratoria inferior agudos y crónicos con muchas causas posibles. Sin embargo, las características clínicas y fisiológicas comunes a todas las NI son disnea de esfuerzo, patrón restrictivo en las pruebas funcionales pulmonares (cap. 85), coexistencia de obstrucción al flujo aéreo, reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (D_{LCO}), aumento de la diferencia alveoloarterial de oxígeno (PAO_2-PaO_2) (cap. 103) en reposo o durante el ejercicio y ausencia de infección o neoplasia pulmonares. Las NI abarcan varios trastornos pulmonares agudos y crónicos con grados variables de fibrosis pulmonar (tabla 92-1). El término *intersticial* es erróneo porque los procesos anatomopatológicos no se restringen al intersticio, que es el espacio microscópico limitado por las membranas basales de las células epiteliales y endoteliales. Por el contrario, en la patogenia y las manifestaciones de la NI están afectados todos los componentes celulares y solubles que conforman las unidades de intercambio gaseoso (pared alveolar, capilares, espacio alveolar y ácinos) y la luz bronquiolar, los bronquíolos terminales y el parénquima pulmonar más allá de las unidades de intercambio gaseoso (así como la pleura y los vasos linfáticos, y en ocasiones los ganglios linfáticos).

EPIDEMIOLOGÍA

En personas de 18 años de edad o mayores, la prevalencia en EE. UU. de todas las NI es de 81 por 100.000 hombres y 67 por 100.000 mujeres. La incidencia total también es mayor en hombres (31,5 por 100.000 al año) que en mujeres (26,1 por 100.000 al año). Además, se estima que la prevalencia de NI no diagnosticada o temprana es 10 veces superior a la de la enfermedad clínicamente reconocida; según crezca la concienciación de los médicos sobre estas entidades, cabe esperar que aumente la frecuencia del diagnóstico de las NI. Entre estas, la más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática, que representa al menos el 30% de los casos incidentes. En EE. UU., la fibrosis pulmonar idiopática tiene una incidencia anual de 94 casos por cada 100.000 personas en la población de Medicare, con un promedio de edad en el momento de su aparición de 79 años.[1] Datos publicados recientemente parecen indicar que cada año se diagnostican más de 5.000 casos nuevos en el Reino Unido.

BIOPATOLOGÍA

Se piensa que las NI se deben a una lesión hística de causa desconocida con un intento de reparación del pulmón en una persona genéticamente predispuesta. Variantes genéticas de los componentes *hTERT* o *hTR* del gen de las telomerasas y del gen de las proteínas del tensioactivo pulmonar se han asociado en un grupo de fibrosis pulmonar familiar y en algunos casos esporádicos.[2] Un polimorfismo del promotor de *MUC5B* se asocia a la neumonía intersticial y a la fibrosis pulmonar idiopática de carácter familiar.[3]

En la *fibrosis pulmonar idiopática* hay grados variables de fibroproliferación aguda, subaguda y crónica en los pulmones en el momento del diagnóstico. Finalmente, la fibrosis progresiva produce panalización, un hallazgo terminal que con frecuencia se asocia a aumento de la resistencia vascular pulmonar e hipertensión pulmonar secundaria. Debido a estos procesos dinámicos, la exploración histopatológica del tejido pulmonar revela con frecuencia hallazgos muy heterogéneos; por ejemplo, una única muestra de biopsia puede mostrar alvéolos normales adyacentes a zonas anómalas de inflamación y fibrosis, con o sin granulomas, vasculitis o cambios vasculares secundarios en el parénquima pulmonar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ADENOCARCINOMA MUCINOSO INVASIVO Y ADENOCARCINOMA NO MUCINOSO PREDOMINANTEMENTE LEPÍDICO (ANTERIORMENTE CONOCIDO COMO CARCINOMA DE CÉLULAS BRONQUIOLOALVEOLARES)

DEFINICIÓN

En 2011, un comité multidisciplinar eliminó la denominación *carcinoma de células bronquioloalveolares* y clasificó los adenocarcinomas pulmonares en cinco tipos: adenocarcinoma *in situ,* adenocarcinoma mínimamente invasivo, adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico, adenocarcinoma mucinoso invasivo y adenocarcinoma invasivo y sus subtipos.[9] Los tipos que más probablemente guardarían correlación con una imagen de llenado alveolar en el examen anatomopatológico y en las radiografías de tórax son el adenocarcinoma mucinoso invasivo (en el que pueden aparecer consolidación y broncogramas aéreos) y el adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico (que se caracteriza por un aspecto de vidrio esmerilado). Estos dos tipos de adenocarcinoma son los que anteriormente se denominaban carcinoma de células bronquioloalveolares. En general, estos tumores se caracterizan por la presencia de células malignas que tapizan la pared de los alvéolos (cap. 191). Entre los carcinomas broncógenos, estos subtipos son los que menos relación guardan con el tabaquismo, y los pacientes con estas neoplasias tienen más probabilidades de no ser fumadores. A diferencia de otros tumores pulmonares de células no pequeñas, la proporción entre ambos sexos se acerca a 1:1 o puede observarse un ligero predominio femenino, y puede afectar a pacientes más jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

Estos tipos de adenocarcinoma suelen aparecer en la periferia del pulmón y pueden caracterizarse por un crecimiento lepídico, es decir, un crecimiento contiguo a lo largo de los tabiques alveolares intactos, con diferentes grados de invasión estromal, pleural, vascular o linfáticos y sin la existencia de un adenocarcinoma primario conocido en otras zonas. Se cree que el tipo mucinoso deriva de las células caliciformes y las células cilíndricas respiratorias, y que el tipo no mucinoso deriva de los neumocitos de tipo II o de las células de Clara.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes consultan con aparición gradual de dificultad respiratoria y tos. La duración de los síntomas generalmente es de varios meses. Puede haber síntomas constitucionales como malestar general y pérdida de peso. También puede aparecer hemoptisis. La broncorrea, en la que los pacientes refieren que expectoran una gran cantidad de esputo claro diariamente, es un hallazgo clínico poco habitual pero muy específico. Este hallazgo es más frecuente en la forma mucinosa invasiva de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Los patrones radiológicos varían[10] e incluyen enfermedad localizada con nódulos o masas periféricas solitarias o múltiples en el 60% de los casos, y patrón neumónico persistente en el 40% de los casos (e-fig. 91-5). Con frecuencia se considera que los hallazgos radiológicos de consolidación con broncogramas aéreos son compatibles con neumonía aguda, pero la presentación clínica típica es la de una densidad periférica en la radiografía de tórax que no se resuelve.[11] Además, la TC puede mostrar áreas de atenuación en vidrio esmerilado. La tomografía por emisión de positrones puede ser normal debido a la baja captación de glucosa de estos tumores. Generalmente, el diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso invasivo y de adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico se basa en la broncoscopia con biopsia transbronquial.

TRATAMIENTO

Tto

Para su estadificación y tratamiento se considera que estos tipos de adenocarcinoma son como otros tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (cap. 191). Se deben realizar pruebas para identificar mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y planificar la quimioterapia en función de los resultados. En general, los adenocarcinomas mucinosos invasivos son KRAS positivos y EGFR negativos. El tipo no mucinoso predominantemente lepídico suele ser EGFR positivo. Se han realizado trasplantes pulmonares bilaterales, pero se ha documentado la recurrencia en los pulmones trasplantados.

PRONÓSTICO

El pronóstico se correlaciona con el estadio de la enfermedad y con los patrones histológicos y radiológicos. Los pacientes que se someten a la resección quirúrgica de un adenocarcinoma *in situ* o un adenocarcinoma mínimamente invasivo con un único foco patológico tienen mejor pronóstico que aquellos que tienen otros adenocarcinomas de estadio similar, con un índice de supervivencia a los 5 años que se aproxima al 100%. Es probable que otras formas más avanzadas tengan un pronóstico parecido al de otros adenocarcinomas.

Bibliografía de grado A

A1. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369:417-427.

A2. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771-1780.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

92

NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

GANESH RAGHU

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Neumopatía intersticial (NI), en un huésped aparentemente inmunocompetente, es un término clínico que incluye un grupo heterogéneo de trastornos de la vía respiratoria inferior agudos y crónicos con muchas causas posibles. Sin embargo, las características clínicas y fisiológicas comunes a todas las NI son disnea de esfuerzo, patrón restrictivo en las pruebas funcionales pulmonares (cap. 85), coexistencia de obstrucción al flujo aéreo, reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (D_{LCO}), aumento de la diferencia alveoloarterial de oxígeno (PAO_2-PaO_2) (cap. 103) en reposo o durante el ejercicio y ausencia de infección o neoplasia pulmonares. Las NI abarcan varios trastornos pulmonares agudos y crónicos con grados variables de fibrosis pulmonar (tabla 92-1). El término *intersticial* es erróneo porque los procesos anatomopatológicos no se restringen al intersticio, que es el espacio microscópico limitado por las membranas basales de las células epiteliales y endoteliales. Por el contrario, en la patogenia y las manifestaciones de la NI están afectados todos los componentes celulares y solubles que conforman las unidades de intercambio gaseoso (pared alveolar, capilares, espacio alveolar y ácinos) y la luz bronquiolar, los bronquíolos terminales y el parénquima pulmonar más allá de las unidades de intercambio gaseoso (así como la pleura y los vasos linfáticos, y en ocasiones los ganglios linfáticos).

EPIDEMIOLOGÍA

En personas de 18 años de edad o mayores, la prevalencia en EE. UU. de todas las NI es de 81 por 100.000 hombres y 67 por 100.000 mujeres. La incidencia total también es mayor en hombres (31,5 por 100.000 al año) que en mujeres (26,1 por 100.000 al año). Además, se estima que la prevalencia de NI no diagnosticada o temprana es 10 veces superior a la de la enfermedad clínicamente reconocida; según crezca la concienciación de los médicos sobre estas entidades, cabe esperar que aumente la frecuencia del diagnóstico de las NI. Entre estas, la más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática, que representa al menos el 30% de los casos incidentes. En EE. UU., la fibrosis pulmonar idiopática tiene una incidencia anual de 94 casos por cada 100.000 personas en la población de Medicare, con un promedio de edad en el momento de su aparición de 79 años.[1] Datos publicados recientemente parecen indicar que cada año se diagnostican más de 5.000 casos nuevos en el Reino Unido.

BIOPATOLOGÍA

Se piensa que las NI se deben a una lesión hística de causa desconocida con un intento de reparación del pulmón en una persona genéticamente predispuesta. Variantes genéticas de los componentes *hTERT* o *hTR* del gen de las telomerasas y del gen de las proteínas del tensioactivo pulmonar se han asociado en un grupo de fibrosis pulmonar familiar y en algunos casos esporádicos.[2] Un polimorfismo del promotor de *MUC5B* se asocia a la neumonía intersticial y a la fibrosis pulmonar idiopática de carácter familiar.[3]

En la *fibrosis pulmonar idiopática* hay grados variables de fibroproliferación aguda, subaguda y crónica en los pulmones en el momento del diagnóstico. Finalmente, la fibrosis progresiva produce panalización, un hallazgo terminal que con frecuencia se asocia a aumento de la resistencia vascular pulmonar e hipertensión pulmonar secundaria. Debido a estos procesos dinámicos, la exploración histopatológica del tejido pulmonar revela con frecuencia hallazgos muy heterogéneos; por ejemplo, una única muestra de biopsia puede mostrar alvéolos normales adyacentes a zonas anómalas de inflamación y fibrosis, con o sin granulomas, vasculitis o cambios vasculares secundarios en el parénquima pulmonar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 92-1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS
Neumonías intersticiales fibrosantes crónicas
Fibrosis pulmonar idiopática
Neumonía pulmonar inespecífica
Neumonías intersticiales relacionadas con el tabaquismo
Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria
Neumonía intersticial descamativa
Neumonías intersticiales idiopáticas agudas o subagudas
Neumonía en organización criptógena
Neumonía intersticial aguda
Neumonía intersticial linfocítica y linfoide
Neumonías intersticiales poco frecuentes
Patrón histológico de neumonía fibrinosa y organizada aguda
Patrón histológico de neumonías intersticiales con distribución bronquiolocéntrica
Fibroelastosis pleuroparenquimatosa
NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES ASOCIADAS A ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO
Esclerosis sistémica progresiva
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Dermatomiositis y polimiositis
Síndrome de Sjögren
Enfermedad mixta del tejido conectivo
Espondilitis anquilosante
NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD
Factores laborales y ambientales (p. ej., pulmón del granjero, pulmón del criador de aves)
Yatrógena
NEUMOPATÍA INTERSTICIAL INDUCIDA POR FÁRMACOS Y YATRÓGENA
Véase la tabla 92-2
TRASTORNOS POR OCUPACIÓN ALVEOLAR (cap. 91)
Síndrome de Goodpasture
Proteinosis alveolar pulmonar
Hemosiderosis pulmonar
Síndromes de hemorragia alveolar
Neumonía eosinofílica crónica
NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES ASOCIADAS A VASCULITIS PULMONARES
Capilaritis pulmonar
Granulomatosis con polivasculitis (anteriormente denominada granulomatosis de Wegener)
Síndrome de Churg-Strauss
OTRAS FORMAS ESPECÍFICAS DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL
Sarcoidosis
Histiocitosis de células Langerhans (histiocitosis X)
Linfangioleiomiomatosis
FORMAS HEREDITARIAS DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL
Fibrosis pulmonar idiopática familiar
Fibrosis pulmonar o neumonía intersticial familiar
Esclerosis tuberosa
Neurofibromatosis
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Niemann-Pick
Síndrome de Hermansky-Pudlak

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las NI se caracterizan habitualmente por disnea progresiva. También son frecuentes la tos no productiva y la astenia. Puede producirse dolor torácico pleurítico en determinadas NI inducidas por enfermedades del tejido conectivo o por fármacos, mientras que el dolor torácico pleurítico y la disnea pueden deberse a un neumotórax espontáneo (cap. 99) asociado a linfangioleiomiomatosis, esclerosis tuberosa (cap. 417), neurofibromatosis o histiocitosis de células de Langerhans. La hemoptisis sugiere síndrome hemorrágico alveolar difuso, lupus eritematoso sistémico (LES) (cap. 266), linfangioleiomiomatosis, granulomatosis con polivasculitis (cap. 270) o síndrome de Goodpasture (cap. 121); es infrecuente en otras NI. En los pacientes con NI previa, un episodio nuevo de hemoptisis debería hacer sospechar la superposición de una neoplasia, una embolia pulmonar o una infección, como la aspergilosis.

En algunos pacientes, el primer y único indicio sobre la presencia de una NI puede ser el hallazgo de estertores gruesos (crepitantes) en la auscultación pulmonar. Los crepitantes gruesos deben diferenciarse de los crepitantes más finos típicos de la insuficiencia cardíaca (cap. 58) y del edema pulmonar no cardiogénico (cap. 104). Al contrario que los pacientes con neumopatías obstructivas, no suele haber sibilancias. La presencia de estas sugiere la coexistencia de hiperreactividad oculta de las vías respiratorias con obstrucción al flujo aéreo y plantea la posibilidad de aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 339), síndrome de Churg-Strauss (cap. 270), neumonía eosinofílica crónica (v. más adelante) o infección parasitaria (cap. 344). En algunos pacientes, la presentación inicial puede ser cianosis periférica, acropaquias o síntomas y signos de una enfermedad sistémica subyacente (v. más adelante).

DIAGNÓSTICO

La primera clave en los pacientes con una NI es establecer el diagnóstico sindrómico y después realizar el diagnóstico diferencial de su causa específica (fig. 92-1). Sin embargo, con frecuencia no puede identificarse una causa concluyente a pesar de una historia clínica completa y de intervenciones diagnósticas invasivas, con lavado broncoalveolar (LBA)[4] y múltiples muestras de biopsia pulmonar de tamaño suficiente. Por tanto, sigue desconociéndose la causa de varias de las NI, incluso cuando se diagnostican como entidades específicas.

Anamnesis

La edad, el sexo y los antecedentes de tabaquismo pueden proporcionar pistas útiles para el diagnóstico. La fibrosis pulmonar idiopática es un trastorno de adultos que generalmente se produce en pacientes de más de 50 años de edad. Por el contrario, la sarcoidosis pulmonar (cap. 95) es más frecuente en adultos jóvenes y personas de mediana edad. La histiocitosis de células de Langerhans (previamente conocida como histiocitosis X o granuloma eosinófilo) pulmonar se produce de forma característica en hombres jóvenes fumadores, mientras que la linfangioleiomiomatosis se produce exclusivamente en mujeres en edad fértil. La neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria se observa casi exclusivamente en fumadores, pero se produce tanto en hombres como en mujeres de todas las edades.

La historia clínica también debe centrarse en los factores ambientales, especialmente en los cambios de la exposición ambiental (doméstica, recreativa, baños calientes, hidromasaje, piscinas cubiertas, sistemas de ventilación en el domicilio, en el automóvil y en el lugar de trabajo), la exposición laboral, medicamentos y consumo de drogas (caps. 93 y 94). Los antecedentes familiares deberían abordar una posible NI familiar. Entre los factores de riesgo medioambientales que pueden hacernos pensar en un diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad cabe destacar el trabajo en granjas o la exposición manifiesta u oculta a antígenos aviares en el domicilio o en lugares cercanos, los excrementos de pájaros, las plumas y plumones («pulmón de criador de pájaros» o «pulmón de criador de palomas»), los mohos visibles, los hogares polvorientos y descuidados, los filtros sin cambiar en hornos, los sistemas de ventilación descuidados, las fugas de agua o los humidificadores en el medio doméstico (hipersensibilidad a actinomicetos termófilos, *Aureobasidium pullulans*). Las exposiciones laborales de riesgo son minería (neumoconiosis), afilado mecánico de herramientas, limpieza con chorro de arena y trabajo con granito (silicosis), soldadura y trabajo en astilleros (asbestosis), y trabajo en industrias aeroespaciales o electrónicas (beriliosis) (caps. 93 y 94). Debido al prolongado intervalo entre la exposición y el inicio de los síntomas en muchos trabajos asociados a la NI, es importante recoger una historia laboral completa que abarque toda la vida (cap. 19), además de establecer el intervalo entre la exposición y el inicio de los síntomas. Como la lista de fármacos que se sabe que causan NI es larga y continúa creciendo (tabla 92-2), es fundamental una anamnesis detallada sobre el uso reciente de medicamentos de venta con y sin receta. Los factores de riesgo de inmunodepresión, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, sugieren la posibilidad de infecciones pulmonares oportunistas (cap. 391), neoplasias (cap. 191) y complicaciones pulmonares asociadas a trasplantes.

Debe prestarse especial atención al inicio y la duración de los síntomas, la velocidad de progresión de la enfermedad y la asociación a hemoptisis, fiebre o síntomas extratorácicos. La duración de los síntomas de 4 semanas o menos y la presencia de fiebre indican neumonía organizada criptógena, lesión pulmonar inducida por fármacos o neumonitis por hipersensibilidad, mientras que la fibrosis pulmonar idiopática, la NI asociada a enfermedades del tejido conectivo y la histiocitosis de células de Langerhans tienden a tener un inicio más subagudo. Los síntomas extratorácicos como disfagia, sequedad ocular u oral y artritis pueden sugerir un trastorno del tejido conectivo (caps. 266 a 270). El dolor o la debilidad muscular proximal sugiere la posibilidad de polimiositis o dermatomiositis (cap. 269) y la sinusitis recurrente sugiere granulomatosis con polivasculitis (cap. 270). Las manifestaciones extratorácicas presentes en la esclerosis tuberosa (cap. 417) incluyen hematuria, epilepsia y retraso mental.

Exploración física

La exploración física del aparato respiratorio raramente es útil en la evaluación diagnóstica de la NI debido a que los hallazgos como los roncus y los estertores en

booksmedicos.org

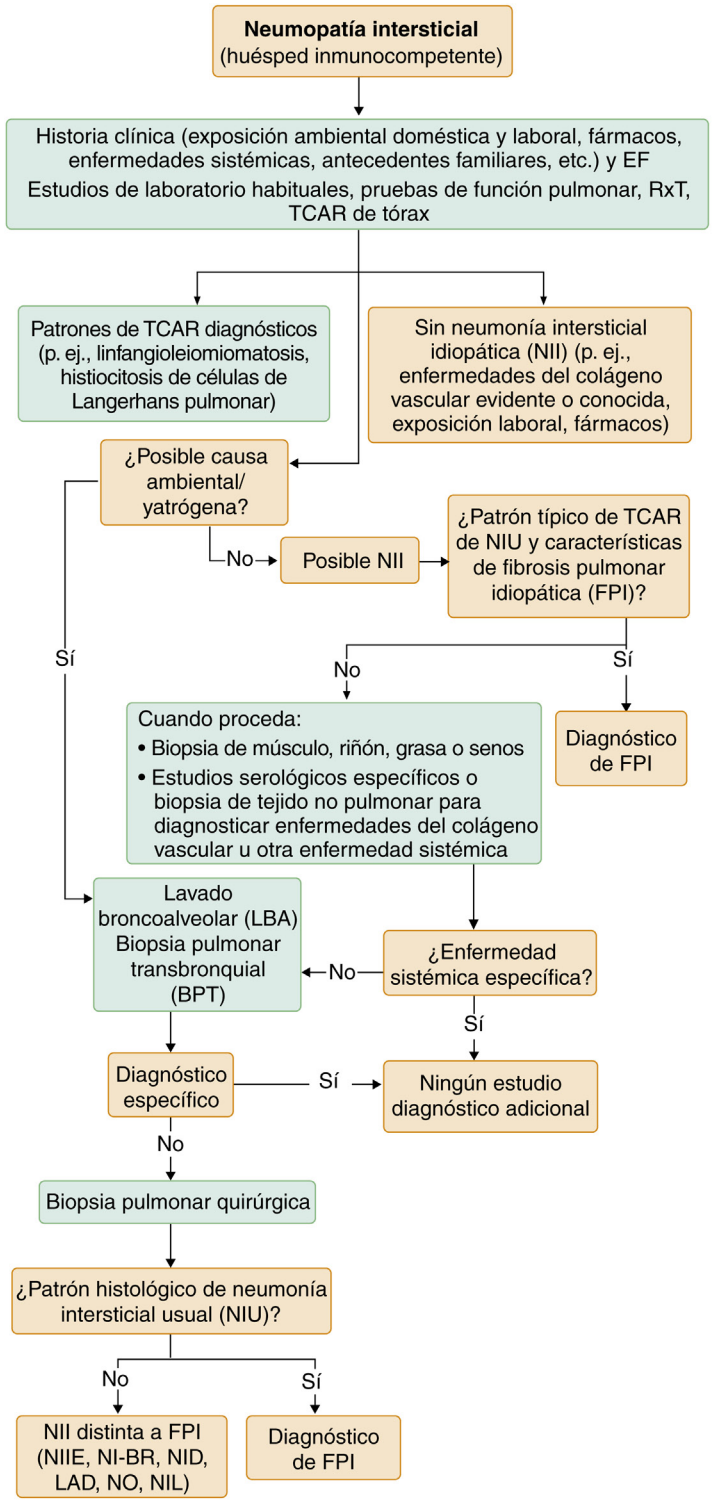

FIGURA 92-1. Abordaje diagnóstico de las neumopatías intersticiales. BPT = biopsia pulmonar transbronquial; EF = exploración física; FPI = fibrosis pulmonar idiopática; LAD = lesión alveolar difusa; NI-BR = neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria; NID = neumonía intersticial descamativa; NII = neumonía intersticial idiopática; NIIE = neumonía intersticial inespecífica; NIL = neumonía intersticial linfoide; NIU = neumonía intersticial usual; NO = neumonía organizada; PFP = pruebas de la función pulmonar; TCAR = tomografía computarizada de alta resolución. (Adaptado de American Thoracic Society/European Respiratory Society: International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:277-304 y Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.)

la auscultación y las acropaquias son inespecíficos. Los hallazgos de la exploración cardíaca, como el refuerzo de P_2, el frémito ventricular derecho o la insuficiencia tricuspídea, indican hipertensión pulmonar (cap. 68) y *cor pulmonale* en pacientes con neumopatía avanzada. Sin embargo, los hallazgos extratorácicos como alteraciones cutáneas, adenopatías periféricas y hepatoesplenomegalia pueden asociarse de forma más específica a una sarcoidosis subyacente (cap. 95); los dolores musculares y la debilidad muscular proximal pueden apuntar a una polimiositis coexistente (cap. 269), y los signos de artritis pueden indicar una enfermedad del tejido conectivo (caps. 264, 266 y 270) o una sarcoidosis (cap. 95). En varias enfermedades del tejido conectivo, la histiocitosis de células de Langerhans, la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis se producen exantemas característicos. Los hallazgos oftálmicos (cap. 423) como iridociclitis, uveítis o conjuntivitis pueden ser un indicio sobre el diagnóstico de sarcoidosis o de una enfermedad del tejido conectivo, mientras que las alteraciones del sistema nervioso central pueden estar presentes en la sarcoidosis, el LES, la histiocitosis de células de Langerhans y la esclerosis tuberosa.

TABLA 92-2 NEUMOPATÍA INTERSTICIAL INDUCIDA POR FÁRMACOS Y YATRÓGENA*

ANTIMICROBIANOS
Cefalosporinas
Isoniacida
Nitrofurantoína
Penicilinas
Sulfonamidas
ANTIINFLAMATORIOS
Ácido acetilsalicílico
Antiinflamatorios no esteroideos
Fenilbutazona
Metotrexato
Oro
Penicilamina
Zafirlukast
FÁRMACOS CARDIOVASCULARES
Amiodarona
β-bloqueantes
Hidralacina
Hidroclorotiacida
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
Procainamida
Sulfato de protamina
Tocainida
ANTINEOPLÁSICOS Y QUIMIOTERÁPICOS
Bleomicina
Busulfano
Clorambucilo
Ciclofosfamida
Erlotinib
Gefitinib
Gemcitabina
Imatinib
Melfalán
Mercaptopurina
Metotrexato
Mitomicina
Nitrosoureas
Procarbacina
FÁRMACOS PARA EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Carbamacepina
Clorpromacina
Fenitoína
Imipramina
HIPOGLUCEMIANTES ORALES
Clorpropamida
Tolazamida
Tolbutamida
DROGAS
Cocaína
Heroína
Metadona
Propoxifeno
OTROS FÁRMACOS
Ácido todo-*trans* retinoico
Factores estimulantes de colonias
Factores moduladores del factor de necrosis tumoral α
Fracción inspirada de oxígeno (F_{IO_2}) elevada con ventilación mecánica
Globulina antitimocítica
Interferón α y β
Irradiación
Micofenolato de mofetilo

*Esta lista contiene ejemplos y no pretende ser completa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Pruebas de laboratorio

Las pruebas complementarias sistemáticas deben incluir hemograma completo, recuento leucocítico diferencial, velocidad de sedimentación, perfil bioquímico (calcio, enzimas hepáticas, electrólitos, creatinina) y análisis de orina. Aunque estos datos raramente conducen a un diagnóstico específico, pueden proporcionar datos útiles. Las pruebas serológicas rutinarias para detectar alteraciones ocultas del tejido conectivo (cap. 257) pueden indicar la existencia de indicios característicos de LES (p. ej., anticuerpos antinucleares), artritis reumatoide (factor reumatoide, anticuerpo antipéptido citrulinado), esclerodermia (ScL 70), dermatomiositis o polimiositis (creatina cinasa, aldolasa y anticuerpo anti-Jo-1), granulomatosis con polivasculitis (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) y síndrome de Goodpasture (anticuerpos antimembrana basal).

En la gasometría arterial habitualmente hay hipoxemia leve debido a la alteración de las relaciones ventilación-perfusión, especialmente en los casos de NI de moderada a grave. Sin embargo, la retención de dióxido de carbono es infrecuente y sugiere un posible enfisema coexistente (cap. 88) o un trastorno de hipoventilación (cap. 86).

Evaluación no invasiva

Radiografía de tórax

La distribución y el aspecto de las alteraciones radiológicas (cap. 84) pueden ser útiles para diferenciar los síndromes clínico-patológicos en los pacientes con NI (tabla 92-3). Es importante comparar radiografías de tórax previas con la actual para establecer la velocidad de progresión de la enfermedad del paciente. Con frecuencia se observa un patrón difuso en vidrio esmerilado en fases tempranas de la evolución de la NI, seguido por progresión a infiltrados reticulares (lineales) con nódulos (infiltrados reticulonodulares) o, en el caso de los trastornos por ocupación alveolar, nódulos mal definidos (rosetas acinares) con broncograma aéreo. La mayoría de las NI producen infiltrados en las zonas pulmonares inferiores, pero en la sarcoidosis, la beriliosis, la histiocitosis de células de Langerhans, la silicosis, la neumonitis por hipersensibilidad crónica, la fibrosis quística y la espondilitis anquilosante es típico el predominio en los lóbulos superiores. Las alteraciones más destacadas están en las zonas medias e inferiores en la carcinomatosis linfangítica, la fibrosis pulmonar idiopática, la neumonía eosinofílica subaguda, la asbestosis y la fibrosis pulmonar causada por la artritis reumatoide o la esclerosis sistémica progresiva. Las adenopatías hiliares y mediastínicas son infrecuentes en las NI; su presencia debería sugerir sarcoidosis, beriliosis, silicosis, neumonía intersticial linfocítica, amiloidosis o enfermedad de Gaucher. Un patrón de infiltrados pulmonares periféricos en los campos pulmonares superiores y medios con zonas perihiliares y campos centrales relativamente limpios es la clave de la neumonía eosinofílica crónica. Los infiltrados recidivantes sugieren la posibilidad de neumonía organizada criptógena, neumonía eosinofílica crónica o neumonitis inducida por radioterapia, mientras que en el síndrome de Churg-Strauss (angitis alérgica), la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la neumonía eosinofílica tropical y el síndrome de Löffler pueden aparecer infiltrados fugaces o migratorios. Las placas pleurales localizadas pueden indicar asbestosis, mientras que el engrosamiento pleural difuso puede ser consecuencia de asbestosis, artritis reumatoide, esclerosis sistémica progresiva, neumonitis por irradiación, exposición a nitrofurantoína o neoplasias. En ausencia de insuficiencia ventricular izquierda, la presencia de un derrame pleural (cap. 99) sugiere la posibilidad de artritis reumatoide, LES, neumonitis por hipersensibilidad aguda, sarcoidosis, asbestosis, amiloidosis, linfangioleiomiomatosis o carcinomatosis linfangítica. La reducción de los volúmenes pulmonares es típica en la mayoría de las NI; la presencia de un volumen pulmonar conservado o de hiperinsuflación debería sugerir neumonitis por hipersensibilidad crónica, histiocitosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, sarcoidosis o esclerosis tuberosa. Sin embargo, la radiografía simple de tórax puede ser normal en aproximadamente el 10% de los pacientes con NI.

TABLA 92-3 PATRONES CARACTERÍSTICOS DE LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX EN PACIENTES CON NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

PATRÓN	DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS*
Disminución de los volúmenes pulmonares	Fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial inespecífica, neumonía intersticial descamativa, enfermedad del tejido conectivo, neumonía eosinofílica crónica, asbestosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica o neumopatía intersticial (NI) inducida por fármacos
Volúmenes pulmonares aumentados o conservados	Fibrosis pulmonar idiopática con enfisema, NI asociada a bronquiolitis respiratoria, neumonía en organización criptógena, neumonitis por hipersensibilidad, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis de células Langerhans, sarcoidosis, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa
Micronódulos	Infección, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, NI asociada a bronquiolitis espiratoria
Engrosamiento septal	Neoplasia maligna, infección, insuficiencia cardíaca congestiva crónica, enfermedad venooclusiva pulmonar
Panalización	Fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial inespecífica fibrótica, enfermedad del tejido conectivo, asbestosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, sarcoidosis
Infiltrados recurrentes	Neumonía en organización criptógena, neumonía eosinofílica crónica, NI inducida por fármacos o por irradiación
Infiltrados migratorios o evanescentes	Neumonía en organización criptógena, neumonitis por hipersensibilidad, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Löffler, aspergilosis broncopulmonar alérgica
Enfermedad pleural	Enfermedad del tejido conectivo, asbestosis, neoplasia maligna, NI inducida por radiación, amiloidosis, sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis, NI inducida por nitrofurantoína
Neumotórax	Histiocitosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis
Adenopatías mediastínicas o hiliares	Neumonía intersticial linfocítica, enfermedades del tejido conectivo, silicosis, beriliosis crónica, neoplasia maligna, infección, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de Gaucher
Normal (infrecuente)	Neumonía intersticial inespecífica celular, neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria, enfermedad del tejido conectivo, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis
LOCALIZACIÓN DE LA ALTERACIÓN RADIOGRÁFICA	**DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS***
Campos pulmonares medios y superiores	Neumonitis por hipersensibilidad, beriliosis crónica, espondilitis anquilosante, silicosis, histiocitosis de células Langerhans, sarcoidosis, fibroelastosis pleuroparenquimatosa, fibrosis quística
Campos pulmonares inferiores	Fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial inespecífica (fibrótica), enfermedad del tejido conectivo, asbestosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica
Zona periférica	Fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial inespecífica (fibrótica), neumonía en organización criptógena, neumonía eosinofílica crónica

*Esta lista no pretende ser completa.
Adaptado de Raghu G, Brown K. Clinical issues: patient evaluation. In: Baughman RP, du Bois RM, eds. *Diffuse Lung Disease: A Practical Approach*. New York: Oxford University Press; 2004.

Tomografía computarizada de alta resolución

Debido a su mayor sensibilidad y capacidad para diferenciar los cambios en vidrio esmerilado, que generalmente se considera que son áreas reversibles de neumopatía, de los cambios irreversibles fibróticos y en panal de abejas, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es fundamental tanto para el diagnóstico como para la estadificación de la NI. Aunque no se puede descartar una NI microscópica por una TCAR normal, esta prueba permite el reconocimiento de alteraciones que no eran evidentes en las radiografías simples de tórax y puede llevar a un diagnóstico más precoz, ayudar a delimitar los patrones para el diagnóstico diferencial (tabla 92-4), contribuir a seleccionar el lugar o lugares más adecuados para el LBA y la biopsia pulmonar, y ayudar a elegir entre las opciones terapéuticas y valorar la respuesta al tratamiento. Mientras que una TCAR permite descartar el diagnóstico de fibrosis pulmonar, la presencia de fibrosis reticular parcheada subpleural y septal basal, las bronquiectasias por tracción y la panalización aumentan el nivel de confianza diagnóstica para el patrón de neumonía intersticial usual, que es característico de la fibrosis pulmonar idiopática. El hallazgo de quistes bilaterales, así como su tamaño, configuración, distribución y aspecto, ayudan a diferenciar entre linfangioleiomiomatosis, esclerosis tuberosa e histiocitosis de células de Langerhans pulmonar. La TCAR puede detectar una NI a pesar de una radiografía de tórax normal en pacientes con asbestosis, silicosis, sarcoidosis y esclerodermia. Los pacientes con neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria tienen habitualmente atenuación en vidrio esmerilado parcheada en la TCAR junto con prominencia intersticial bilateral, infiltrados radiográficos nodulares finos y volúmenes pulmonares normales. Las imágenes obtenidas en las posiciones de decúbito supino y prono y en inspiración y espiración profundas a veces ayudan a diferenciar la fibrosis de la atelectasia.

Pruebas de función pulmonar

Las alteraciones fisiológicas más características en los pacientes con NI, independientemente de su causa, son un defecto pulmonar restrictivo y una reducción de la D_{LCO} (v. tabla 85-2). El volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y la capacidad vital forzada (CVF) están reducidos de forma proporcional, de manera que el cociente entre los dos se mantiene normal o incluso puede estar elevado. Tanto la capacidad pulmonar total (CPT) como los volúmenes pulmonares determinados mediante pletismografía corporal están reducidos. Las pruebas de función pulmonar (PFP) pueden ser útiles para el seguimiento de la progresión de la enfermedad y para

booksmedicos.org

TABLA 92-4 CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS DE LAS NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DATOS RADIOGRÁFICOS HABITUALES	HALLAZGOS TÍPICOS EN LA TCAR
Fibrosis pulmonar idiopática	Alteración reticular predominantemente basal, con pérdida de volumen	Patrón de neumonía intersticial habitual; reticulación subpleural basal periférica con panalización, bronquiectasias por tracción
Neumonía intersticial inespecífica	Opacificación en vidrio esmerilado y reticular	Atenuación en vidrio esmerilado periférica, basal, subpleural y simétrica con líneas irregulares y consolidación; preservación subpleural
Neumonía en organización criptógena	Consolidación bilateral parcheada	Consolidación parcheada subpleural o peribronquial con o sin nódulos
Neumonía intersticial aguda	Densidad en vidrio esmerilado/consolidación difusa	Consolidación y opacificación en vidrio esmerilado difusa, con frecuencia con lobulillos respetados y bronquiectasias por tracción tardías
Neumonía intersticial descamativa	Opacidad en vidrio esmerilado	Atenuación en vidrio esmerilado en campos inferiores periféricos con reticulación o quistes pequeños
Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis espiratoria	Engrosamiento de paredes bronquiales, opacificación en vidrio esmerilado	Engrosamiento difuso de las paredes bronquiales con nódulos centrolobulillares mal definidos y opacificación parcheada en vidrio esmerilado
Neumonía intersticial linfocítica	Opacidades reticulares y nódulos	Nódulos centrolobulillares difusos, atenuación en vidrio esmerilado, engrosamiento de paredes septales broncovasculares y quistes de pared fina

TCAR = tomografía computarizada de alta resolución.
Adaptado de American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary revised classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304; Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:733-748; y Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.

determinar el pronóstico; los cambios significativos de la CVF, la D_{LCO} (corregida por la hemoglobina) y las determinaciones fisiológicas (CVF, D_{LCO}) al cabo de 1 año suponen una peor supervivencia en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Determinados hallazgos de las PFP también pueden facilitar el diagnóstico diferencial. En los pacientes con síndrome de Churg-Strauss, aspergilosis broncopulmonar alérgica, sarcoidosis endobronquial, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía en organización criptógena, eosinofilia intersticial pulmonar tropical, o cuando hay enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o bronquiectasias secundarias coexistentes, existe un patrón mixto obstructivo-restrictivo. En las enfermedades asociadas a debilidad de los músculos respiratorios, como polimiositis, esclerosis sistémica progresiva y LES, puede haber reducción de la ventilación voluntaria máxima y un aumento desproporcionado del volumen residual en relación con la reducción del VEMS.

Prueba de esfuerzo

La magnitud del aumento de la diferencia P_{AO_2}-P_{aO_2} con el esfuerzo se correlaciona bien con la gravedad de la enfermedad y el grado de fibrosis pulmonar en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Otras alteraciones fisiológicas inducidas por el esfuerzo en la NI son reducción del trabajo respiratorio y el consumo máximo de oxígeno, ventilación por minuto anormalmente elevada a esfuerzos submáximos, disminución de la ventilación por minuto máxima e incapacidad de aumentar el volumen corriente en niveles submáximos de trabajo respiratorio, mientras que la frecuencia respiratoria aumenta de forma desproporcionada. La prueba de marcha de 6 minutos, realizada en una superficie plana, puede ofrecer datos cuantitativos sobre la capacidad de esfuerzo y la desaturación de oxígeno con el ejercicio y puede justificar el uso de oxígeno suplementario de acuerdo con las necesidades clínicas y fisiológicas.

Evaluación invasiva

Una interacción colegiada y discusiones multidisciplinares entre el neumólogo, el radiólogo torácico, el cirujano torácico y el anatomopatólogo pueden ayudar a determinar el mejor abordaje diagnóstico de un paciente individual (v. fig. 92-1).

Los hallazgos del lavado broncoalveolar (LBA) pueden ser diagnósticos en algunos pacientes con NI y pueden estrechar el diagnóstico diferencial en otros (cap. 85). Por ejemplo, un patrón celular con predominio linfocítico plantea la posibilidad de que sea sarcoidosis o neumonitis por hipersensibilidad en el contexto clínico adecuado. Se observan eosinófilos en la granulomatosis de células de Langerhans pulmonar, se ve un recuento de cuerpos de amianto mayor de 1 fibra por cada mililitro de líquido del LBA en la asbestosis y hay tinción especial del material tensioactivo pulmonar en la proteinosis alveolar pulmonar. La biopsia pulmonar transbronquial puede mostrar granulomas no caseificados en la sarcoidosis, granulomas no caseificados «laxos» en la neumonitis por hipersensibilidad, granulomas de células gigantes en las neumoconiosis por metales duros y proliferación de músculo liso en la linfangioleiomiomatosis. Sin embargo, la imposibilidad de hacer el diagnóstico en el LBA y en la biopsia transbronquial no excluye estas entidades.

Puede ser necesaria una biopsia toracoscópica asistida por vídeo (cap. 101) o una biopsia pulmonar abierta para obtener una muestra adecuada para la evaluación histológica de un paciente con síntomas y signos no explicados en caso de que otros estudios no hayan permitido establecer un diagnóstico, aunque la mayoría de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática no necesitan una biopsia para confirmar el diagnóstico. La tasa de mortalidad de esta técnica generalmente es menor del 1%, y la morbilidad es menor del 3%.

TRATAMIENTO

Tto

Cuando la causa de la NI se conoce con claridad (p. ej., neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda, NI de origen laboral o yatrógena), es fundamental evitar la exposición posterior al desencadenante o desencadenantes (cap. 93). Aunque generalmente están indicados los corticoides sistémicos, y se asocian a una respuesta favorable en algunas NI, la dosis y la duración del tratamiento no están claras y se basan fundamentalmente en experiencias aisladas (tabla 92-5).

La oxigenoterapia suplementaria depende de las necesidades clínicas. En algunos pacientes con NI terminal, como los que tienen fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar significativas, el trasplante pulmonar (cap. 101) puede ser una opción factible y viable. Están indicados los tratamientos para la hipertensión pulmonar asociada a las neumopatías intersticiales (cap. 68) en pacientes con trastornos del tejido conectivo, aunque sus efectos clínicos en pacientes con otras neumopatías intersticiales han sido decepcionantes.[A1]

TIPOS ESPECÍFICOS DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

Neumonías intersticiales idiopáticas

Las neumonías intersticiales idiopáticas, que son un subgrupo de NI agudas o crónicas de causa desconocida, se caracterizan por la presencia de grados variables de inflamación y fibrosis intersticial y alveolar. Existen distintas formas clínico-patológicas de neumopatía intersticial idiopática: neumonías intersticiales fibrosantes crónicas (fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial inespecífica), neumonías intersticiales relacionadas con el tabaquismo (bronquiolitis respiratoria-neumopatía intersticial y neumonía intersticial descamativa) y neumonías intersticiales idiopáticas agudas o subagudas (neumonía organizada criptógena y neumonía intersticial aguda). Recientemente se han identificado patrones histológicos inusuales de neumonía fibrinosa y organizada aguda y de neumonías intersticiales con una distribución bronquiolocéntrica y fibroelastosis pleural parenquimatosa.[5] En algunos pacientes se observan rasgos histopatológicos mixtos en diferentes segmentos de un mismo pulmón. Recientemente se ha aceptado el diagnóstico de neumonía intersticial inclasificable para aquellos casos en los que no se identifican las formas histopatológicas características. La comunicación multidisciplinar entre neumólogos, radiólogos y anatomopatólogos familiarizados con las neumopatías intersticiales y las neumonías intersticiales idiopáticas permite aumentar la exactitud en el diagnóstico de las neumopatías intersticiales idiopáticas.

Aunque la gravedad clínica puede variar, la neumonía intersticial idiopática tiende a manifestarse como disnea de esfuerzo y tos no productiva de inicio insidioso. Puede haber dolor torácico y síntomas sistémicos como pérdida de peso y astenia. En

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 92-5 NEUMOPATÍA INTERSTICIAL: RESPUESTA CLÍNICA A LOS CORTICOIDES SISTÉMICOS SOLOS*

CON RESPUESTA EN GENERAL	SIN RESPUESTA†
Sarcoidosis	Neumonía intersticial idiopática
Neumonitis por hipersensibilidad aguda	Fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial usual)
Inducida por fármacos	Neumonía intersticial descamativa (subgrupo)
Causas ambientales (algunas)	Fibrosis pulmonar secundaria crónica y avanzada
Neumonía intersticial idiopática	Neumonitis por hipersensibilidad crónica (subgrupo)
Neumonía en organización criptógena	Fibrosis por radiación crónica
Neumonía intersticial inespecífica (celular)	Neumonía en organización criptógena (subgrupo)
NI asociada a bronquiolitis respiratoria	Neumonía intersticial aguda (¿?)
Neumonía intersticial linfocítica	Síndromes de hemorragia pulmonar crónica
Neumonía intersticial descamativa (subgrupo)	Enfermedad venooclusiva pulmonar
Neumonía intersticial aguda (¿?)	Ambiental (p. ej., asbestosis, neumoconiosis)
Capilaritis pulmonar aguda	NI terminal, fibrosis pulmonar coexistente o asociada a hipertensión pulmonar
Neumonía eosinofílica (aguda y crónica)	Granulomatosis de células de Langerhans pulmonar
Neumonitis por radiación aguda‡	Linfangioleiomiomatosis
Neumonía en organización asociada a enfermedades del tejido conectivo	NI en trastornos hereditarios (¿?)

*La dosis y la duración de los corticoides utilizados son muy variables y se basan en datos anecdóticos, opinión de expertos individuales, juicio clínico y respuesta determinada con medidas objetivas (clínicas, radiológicas o fisiológicas). La prednisona/prednisolona oral es el corticoide más utilizado. La mayoría de los pacientes que responden en las primeras semanas de tratamiento con 20 a 60 mg de prednisona al día necesitan prednisona oral de mantenimiento a una dosis baja de 5-10 mg/día durante más de 6 meses. Algunos pacientes que necesitan dosis de mantenimiento orales de prednisona mayores de 20 mg/día después de los 4-6 meses pueden tolerar dosis menores de prednisona si se combina con otros fármacos inmunomoduladores (p. ej., azatioprina, micofenolato). No hay datos que permitan recomendar un régimen específico. Se debe seguir a los pacientes cuidadosamente y con frecuencia para detectar los efectos adversos conocidos de los corticoides (p. ej., osteoporosis, intolerancia a la glucosa), y se deben aplicar adecuadamente medidas preventivas y terapéuticas.
†Algunos pacientes que no responden a los corticoides orales solos pueden responder al tratamiento combinado con corticoides y otros inmunomoduladores (p. ej., azatioprina, micofenolato).
‡Aunque la mayoría de los pacientes responden a dosis modestas de prednisona oral (inicialmente 40-60 mg/día), es importante reducir muy lentamente la dosis de prednisona hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5-10 mg/día más allá de los 6 meses; la reducción rápida de la prednisona oral se ha asociado a «rebote», una lesión pulmonar exagerada fuera del segmento irradiado del pulmón y en el pulmón contralateral.
NI = neumopatía intersticial.

la auscultación con frecuencia se escuchan crepitantes teleinspiratorios bibasales. Las acropaquias, aunque son inespecíficas, se encuentran en el 25-50% de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Los hallazgos de la radiografía de tórax son la mayoría de las veces inespecíficos, y la presencia de una trama pulmonar normal en la radiografía de tórax no descarta la presencia de NI. En la TCAR, muchas entidades patológicas tienen patrones de imagen característicos que han facilitado mucho el diagnóstico (v. tabla 92-4). La fibrosis pulmonar idiopática muestra una evolución clínica heterogénea.

FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Epidemiología y manifestaciones clínicas

La fibrosis pulmonar idiopática constituye el 50-60% de todas las neumonías intersticiales idiopáticas. Aparece en hombres y mujeres adultos con una media de edad al inicio de 62 años. Algunos pacientes sufren un proceso familiar, probablemente como una forma autosómica dominante con una penetrancia variable. El factor de riesgo genético mejor conocido es un polimorfismo en el promotor del gen que codifica la mucina 5B *(MUC5B)*, que se asocia a formas familiares y esporádicas.[6] Se ha podido observar una estrecha correlación entre algunas variantes del gen que codifica la proteína C del surfactante y la fibrosis pulmonar idiopática familiar, y también se han correlacionado determinadas mutaciones en el gen que codifica la proteína A2 del surfactante con la fibrosis pulmonar familiar y el cáncer de pulmón. Igualmente, se ha asociado el acortamiento telomérico causado por variantes genéticas en la ARN telomerasa humana o la transcriptasa inversa de la telomerasa humana con la fibrosis pulmonar idiopática familiar y esporádica.

La fibrosis pulmonar idiopática se limita a los pulmones en adultos, generalmente de más de 60 años, y normalmente aparece en hombres con antecedentes de tabaquismo. La mayoría de las veces, los pacientes han tenido una salud por lo demás buena y no tienen enfermedades conocidas del tejido conectivo ni exposición a fármacos o a factores ambientales que se sabe que causan fibrosis pulmonar, aunque los pacientes con un antecedente significativo de tabaquismo pueden tener enfisema coexistente. Las manifestaciones típicas son disnea al esfuerzo de inicio gradual y progresiva, alteraciones fisiológicas restrictivas en las PFP (cap. 85) y un patrón específico de fibrosis pulmonar bilateral en la TCAR.

DIAGNÓSTICO

Las radiografías de tórax habitualmente muestran alteraciones reticulares de predominio basal con volúmenes pulmonares bajos.[7] Las características diagnósticas en la TCAR son reticulado intralobulillar parcheado periférico de predominio basal, con frecuencia con quistes subpleurales en panal de abeja, y bronquiectasias y bronquioloectasias por tracción conforme avanza la enfermedad (fig. 92-2A). La reticulación puede progresar hacia panalización, aunque no existen consolidaciones alveolares ni nódulos parenquimatosos. Cuando se compara con las otras neumonías intersticiales idiopáticas, el aspecto de la fibrosis pulmonar idiopática en la TCAR se distingue por la presencia de anomalías fibróticas, predominantemente en las bases de los lóbulos inferiores (e-fig. 92-1), por la presencia de reticulaciones subpleurales (e-fig. 92-2) y por su patrón característico en panal de abejas (e-fig. 92-3) y las bronquiectasias por tracción (fig. 92-3). Se observa una ausencia muy notable de opacidades extensas en vidrio esmerilado, micronódulos, quistes, consolidación, atrapamiento aéreo significativo en varios lóbulos, placas pleurales, derrames pleurales y adenopatías mediastínicas extensas, todo lo cual no concuerda con el patrón radiológico de la neumonía intersticial habitual.

En las PFP habitualmente hay un patrón restrictivo progresivo. Sin embargo, los pacientes con enfermedad más leve pueden tener volúmenes pulmonares normales y reducción leve de la D_{LCO}; en algunas ocasiones, los resultados de las PFP pueden ser normales.

El patrón celular del líquido del LBA, que es inespecífico, se caracteriza por un exceso de neutrófilos proporcional a la magnitud de los cambios reticulares en la TCAR; el porcentaje de eosinófilos puede estar levemente aumentado. El patrón histopatológico de la neumonía intersticial usual consiste en cambios intersticiales parcheados alternando con zonas de panal de abejas, fibrosis, una cantidad mínima de células inflamatorias, depósito de colágeno y pulmón normal (fig. 92-2B). Existen

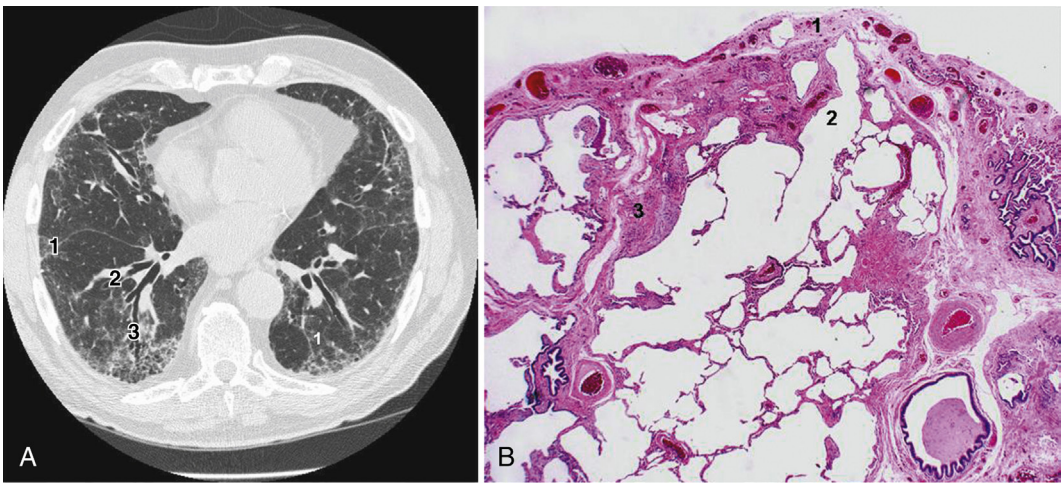

FIGURA 92-2. Diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática. A. El patrón de neumonía intersticial usual de la fibrosis pulmonar idiopática en los lóbulos inferiores en la tomografía computarizada de alta resolución está formado por (1) cambios fibróticos subpleurales con (2) bronquiectasias por tracción y (3) quistes en panal de abeja en los lóbulos inferiores. **B.** Patrón de neumonía intersticial usual de la fibrosis pulmonar idiopática. Obsérvese la presencia de (1) fibrosis subpleural con (2) enfisema por tracción, (3) focos fibroblásticos y heterogeneidad temporal de las alteraciones microscópicas con bajo aumento. (Por cortesía del Dr. Kevin Leslie.)

booksmedicos.org

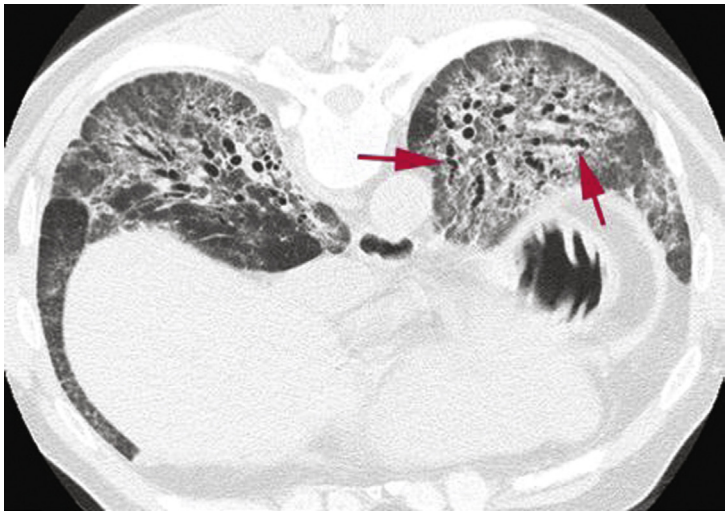

FIGURA 92-3. **Tomografía computarizada que muestra bronquiectasias por tracción** ***(flechas).***

de forma invariable focos fibroblásticos subepiteliales y agregados pequeños de miofibroblastos y fibroblastos dentro de la matriz mixoide, todo lo cual representa áreas de fibrosis activa. La presencia de heterogeneidad temporal, o zonas con diferentes estadios de fibrosis en transición con áreas normales y quistes en panal de abeja, junto con focos fibróticos en el pulmón, es una característica esencial de la neumonía intersticial usual que la distingue de otros procesos como la neumonía intersticial inespecífica. La inflamación celular intersticial es mínima en la neumonía intersticial usual. Aunque la neumonía intersticial usual caracteriza la alteración microscópica de la fibrosis pulmonar idiopática, en pacientes con enfermedades reumáticas pulmonares, neumonitis por hipersensibilidad crónica y asbestosis (cap. 93) puede observarse el mismo patrón histológico y radiológico. En el contexto clínico adecuado (y tras descartar definitivamente otras entidades clínicas asociadas a la NI) (v. más adelante), el diagnóstico definitivo de fibrosis pulmonar idiopática se basa en la presencia de un patrón de neumonía intersticial usual en la TCAR o la biopsia pulmonar quirúrgica (tabla 92-6).

TABLA 92-6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA: CRITERIOS

El diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática precisa la presencia de neumonía intersticial usual (NIU) sin otras causas de neumopatía intersticial (p. ej., exposiciones domésticas, laborales o ambientales, enfermedad del tejido conectivo o toxicidad medicamentosa) Y

a. Presencia de un patrón de NIU en la TCAR de tórax si no se dispone de biopsia pulmonar o
b. Combinaciones específicas* de patrones en la TCAR del tórax (NIU, posible NIU, incompatible con NIU) y datos histopatológicos (NIU, probable NIU, posible NIU, no NIU) en la biopsia pulmonar quirúrgica

CARACTERÍSTICAS DE LA TCAR DE LA NIU	CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LA NIU
• Predominio basal y subpleural • Alteración reticular • Panalización con o sin bronquiectasias por tracción • Ausencia de predominio peribroncovascular, alteración en vidrio esmerilado extensa, micronódulos difusos, quistes discretos, atenuación en mosaico difusa o consolidación	• Fibrosis marcada/distorsión de la arquitectura, +/– panalización con distribución predominantemente subpleural/paraseptal • Afectación parcheada del parénquima pulmonar por la fibrosis • Focos fibroblásticos • Sin datos indicativos de un diagnóstico alternativo*

*Basado en datos de Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
TCAR = tomografía computarizada de alta resolución.

TRATAMIENTO

Tto

La pirfenidona (1800 mg/día durante 1 año) ralentiza el declive de la capacidad vital forzada en los estudios clínicos de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y deterioro leve o moderado de la función pulmonar,[A2-A4] y los datos acumulados parecen indicar que mejora la supervivencia.[A5] Se ha autorizado el uso de pirfenidona para tratar la fibrosis pulmonar idiopática en EE. UU., Japón y Europa.[8] El tratamiento con nintedanib (un inhibidor de la tirosina cinasa, 150 mg por vía oral dos veces al día) ralentiza también la progresión de la enfermedad en términos de CVF en un período de 52 semanas en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y deterioro leve o moderado de la función pulmonar;[A6] actualmente se autoriza su uso en EE. UU. y Europa. El sildenafilo (un inhibidor de la fosfodiesterasa, 20 mg por vía oral tres veces al día) ha demostrado efectos beneficiosos limitados sobre la disnea, la oxigenación y la calidad de vida, pero no sobre la capacidad de ejercicio de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y deterioro grave de la función pulmonar.[A7] En los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es muy frecuente un reflujo ácido gastroesofágico anormal (cap. 138), y el tratamiento con dosis estándar de inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de receptores H2 o ambos tal como se utilizan para combatir el reflujo gastroesofágico (cap. 138) puede ralentizar la progresión de la fibrosis pulmonar idiopática.[A8]

Por el contrario, la *N*-acetilcisteína sola[A9] o combinada con prednisona y azatioprina[A10] no tiene efectos beneficiosos. La warfarina incrementa el riesgo de hospitalizaciones respiratorias y de muerte en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.[A11] El interferón γ-1b, la ciclofosfamida, la colchicina, la D-penicilamina, los antagonistas dobles y selectivos del receptor de la endotelina y los corticoesteroides orales (en monoterapia o combinados con inmunodepresores) no producen efectos beneficiosos.

A pesar de la ausencia de datos, los pacientes que precisan ingreso hospitalario y cuidados intensivos por una agudización con pérdida de función respiratoria en ausencia de infección y de otras complicaciones habitualmente reciben tratamiento con corticoides intravenosos empíricos (p. ej., metilprednisolona 1 g i.v. en una dosis en pulso una vez al día durante 3 días, a lo que sigue hidrocortisona 125 mg cada 6 h durante otros 3-5 días), y las dosis posteriores dependen de la respuesta clínica. Son adecuados los tratamientos auxiliares, como el oxígeno suplementario (en función de las necesidades clínicas y fisiológicas), la detección y el tratamiento precoces de las infecciones respiratorias y la embolia pulmonar (cap. 98), la fisioterapia respiratoria y la vacunación contra la gripe, el herpes zóster y la infección neumocócica. La hipertensión pulmonar, cuando esté presente, se debe tratar (cap. 68), pero no hay datos de que el tratamiento sea beneficioso.[A12] El trasplante pulmonar (cap. 101) está indicado en determinados pacientes, pero aproximadamente dos tercios de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática son mayores de 60-65 años, lo cual es una contraindicación relativa al trasplante pulmonar. Es importante iniciar la discusión de las medidas de cuidados paliativos antes de que los pacientes lleguen a las fases terminales de la enfermedad.

PRONÓSTICO

La fibrosis pulmonar idiopática muestra una evolución natural heterogénea. La mayoría de los pacientes experimenta un declive lento y mantenido, con un índice de mortalidad del 7%, aproximadamente al cabo de 1 año y del 14% a los 2 años de su diagnóstico.[9] Un subgrupo reducido de pacientes experimenta un declive muy rápido en cuestión de varios meses, pero otro subgrupo de pacientes se mantiene estable durante varios años antes de empezar a empeorar. En última instancia, el deterioro progresivo de la función pulmonar y del intercambio gaseoso resulta mortal a menos que el paciente se someta a un trasplante de pulmón. Los pacientes que sobreviven más generalmente tienen menos fibrosis en la TCAR, menos deterioro funcional, ausencia de datos de hipertensión pulmonar y no presentan desaturación de oxígeno significativa durante una versión modificada de la prueba de marcha de 6 minutos. Los pacientes que también tienen enfisema, hipertensión pulmonar o episodios de agudización tienen tiempos de supervivencia aún menores. En comparación, los pacientes con un polimorfismo en el gen que codifica *MUCSB* pueden sobrevivir más tiempo.

Neumonía intersticial inespecífica

La neumonía intersticial inespecífica se asocia a menudo a trastornos del tejido conectivo, pero se acepta también que puede representar una entidad clínica independiente. Generalmente afecta a mujeres de mediana edad, no fumadoras, con un promedio de edad de unos 50 años en el momento del diagnóstico. Se calcula que la neumonía intersticial inespecífica tiene una prevalencia de 1-9 casos por cada 100.000 personas.

Se han descrito dos subgrupos: celular y fibrótica. Como la media de edad en el momento del inicio es aproximadamente 10 años menor en la neumonía intersticial inespecífica que en la fibrosis pulmonar idiopática, y como las características clínicas de la neumonía intersticial inespecífica fibrótica idiopática son muy similares a las de los casos tempranos de fibrosis pulmonar idiopática, persiste la duda sobre si la neumonía intersticial inespecífica fibrótica idiopática es una entidad clínica distinta o si representa una forma temprana de fibrosis pulmonar idiopática.

DIAGNÓSTICO

Las radiografías de tórax muestran infiltrados pulmonares parcheados bilaterales predominantemente en los campos inferiores en todas las formas de neumonía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

intersticial inespecífica. La TCAR muestra un patrón predominante de atenuación en vidrio esmerilado, habitualmente bilateral y asociado con frecuencia a reticulación subpleural (fig. 92-4) y pérdida de volumen de los lóbulos inferiores. En la neumonía intersticial inespecífica celular, la TCAR muestra opacificación en vidrio esmerilado, consolidación o ambas, mientras que la biopsia muestra inflamación linfoplasmocítica intersticial crónica leve o moderada. El principal diagnóstico diferencial a considerar como alternativa a la neumonía intersticial inespecífica celular es la neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda, por lo que es muy importante recoger una historia clínica detallada sobre las exposiciones ambientales. Por el contrario, la neumonía intersticial inespecífica fibrótica tiene distribución bilateral en los lóbulos inferiores con desestructuración de la arquitectura en la TCAR; anatomopatológicamente hay fibrosis intersticial densa y uniforme, y en ocasiones puede ser difícil distinguirla de la fibrosis pulmonar idiopática y la neumonía intersticial usual en los estadios clínicos iniciales. En estas circunstancias, el diagnóstico de neumonía intersticial inespecífica fibrótica solo se puede determinar por las características histológicas en una muestra de biopsia pulmonar quirúrgica.

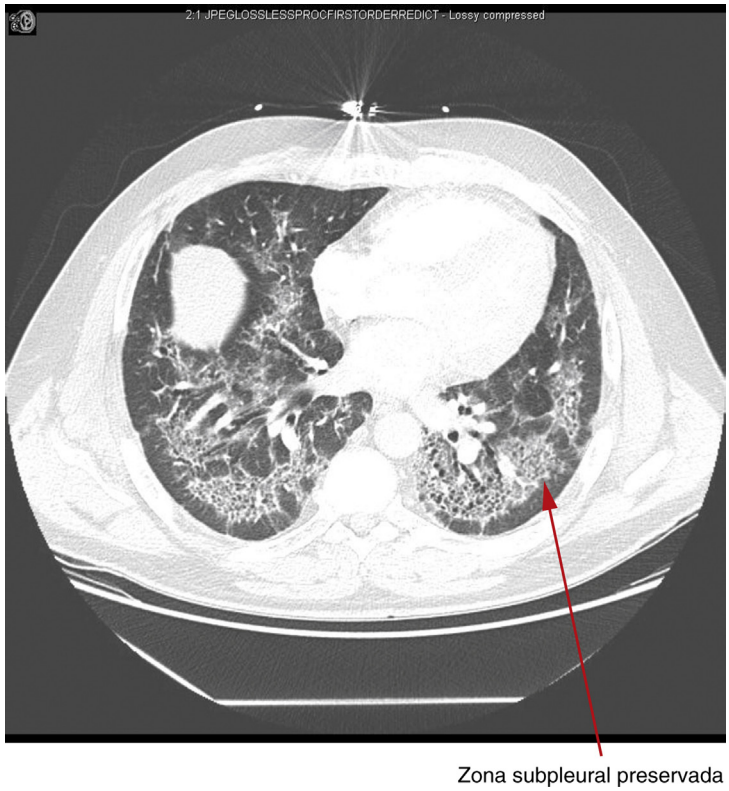

FIGURA 92-4. Neumonía intersticial inespecífica. La tomografía computarizada muestra la zona subpleural preservada característica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los pacientes con neumonía intersticial inespecífica celular generalmente responden al tratamiento con corticoides (v. tabla 92-5), y su pronóstico generalmente es mejor que el de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. No obstante, algunos pacientes progresan a lo largo de varios años, y algunos experimentan exacerbaciones agudas similares a las de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Se han utilizado fármacos inmunomoduladores, como prednisona, azatioprina y micofenolato, como tratamiento empírico, habiéndose basado el cálculo de sus dosis en la respuesta clínica observada por los médicos y no en pruebas obtenidas en estudios clínicos aleatorizados.

NEUMONÍAS INTERSTICIALES RELACIONADAS CON EL TABAQUISMO

Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria

Está NI casi siempre se asocia a tabaquismo crónico y actual, y en general se manifiesta clínicamente durante la cuarta o la quinta décadas de la vida. Sin embargo, también puede detectarse de forma casual en las radiografías de personas relativamente más jóvenes y asintomáticas con antecedentes de tabaquismo y en personas expuestas pasivamente al humo de tabaco de manera crónica. La neumopatía intersticial con bronquiolitis respiratoria se asocia siempre a una exposición crónica al humo de los cigarrillos.

DIAGNÓSTICO

Las PFP muestran grados variables de obstrucción de las vías respiratorias, una CPT ligeramente reducida o conservada y disminución de la D_{LCO}. La radiografía de tórax muestra habitualmente engrosamiento de la pared bronquial y áreas de atenuación en vidrio esmerilado. La TCAR muestra nódulos centrolobulillares predominantemente en lóbulos superiores, atenuación parcheada en vidrio esmerilado y engrosamiento de los tabiques peribronquiolares y alveolares (fig. 92-5A). Las áreas de hipoatenuación (atenuación en mosaico) representan atrapamiento aéreo como consecuencia de la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas. El hallazgo característico en el LBA es la presencia de numerosos macrófagos alveolares con pigmento marrón, con frecuencia con aumento discreto de los neutrófilos. La biopsia pulmonar rara vez es necesaria, pero su característica histopatológica distintiva es la acumulación en los bronquíolos respiratorios de macrófagos alveolares pigmentados con citoplasma vítreo eosinófilo y pigmentación granular, habitualmente con un infiltrado de células inflamatorias crónicas en los bronquíolos y las paredes alveolares circundantes (fig. 92-5B). No existen focos de fibroblastos ni cambios en panal de abeja, aunque es frecuente el enfisema centrolobulillar.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Raramente se produce progresión a pulmón en panal y fibrosis terminal, y el pronóstico es bueno si se abandona el tabaco. Esto último es fundamental, y los pacientes pueden beneficiarse de los corticoides en dosis bajas (p. ej., prednisona, 10-20 mg/día) durante algunos meses.

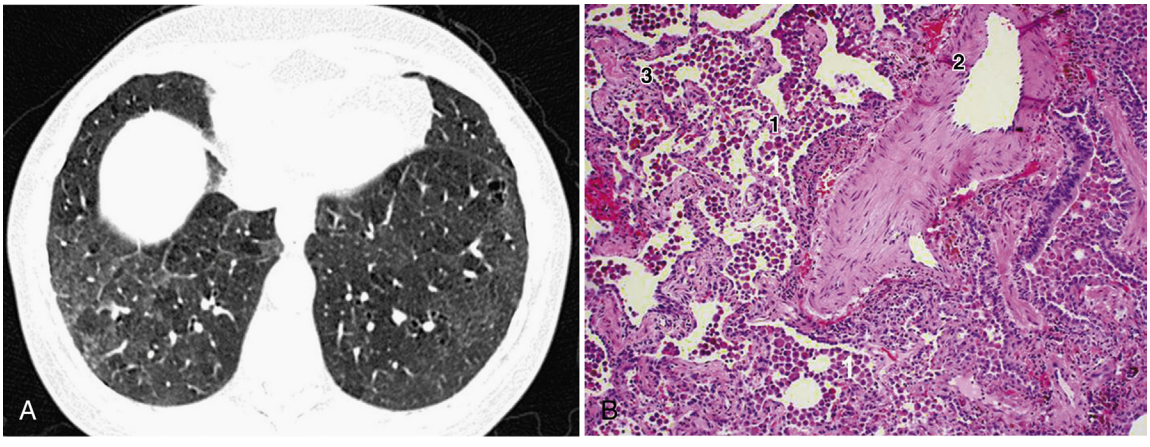

FIGURA 92-5. Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria. A. Atenuación en vidrio esmerilado con patrón en mosaico en la tomografía computarizada de alta resolución. **B.** Obsérvense los agregados densos de macrófagos pigmentados (1) presentes en los espacios aéreos alrededor de las vías respiratorias terminales con metaplasia bronquiolar variable (2) y fibrosis intersticial (3).

booksmedicos.org

Neumonía intersticial descamativa

La neumonía intersticial descamativa es una entidad infrecuente (< 3% de todas las NI) que puede representar una forma de NI asociada a bronquiolitis respiratoria que se extiende a los espacios alveolares y las paredes alveolares. Aunque la mayoría de los pacientes afectados son fumadores, el patrón histológico de la neumonía intersticial descamativa puede aparecer también en las neumoconiosis, las enfermedades reumáticas y la NI asociada a fármacos. Los pacientes con frecuencia tienen enfermedad avanzada e hipoxemia llamativa en las fases iniciales. Desde el punto de vista histopatológico, la neumonía intersticial descamativa se caracteriza por una acumulación de macrófagos alveolares pigmentados en el interior de los alvéolos. Pueden coexistir cambios histológicos en los bronquios respiratorios y en los espacios alveolares, que representan un espectro histopatológico de acumulación de macrófagos alveolares.

DIAGNÓSTICO

Las PFP muestran un defecto ventilatorio restrictivo con disminución de la D_{LCO}, con o sin obstrucción coexistente de las vías respiratorias. La radiografía de tórax muestra una consolidación basal parcheada con predominio periférico y en lóbulos inferiores (fig. 92-6). La TCAR muestra opacidades bilaterales simétricas en vidrio esmerilado con distribución de predominio basal y periférico, así como engrosamiento difuso de los tabiques alveolares (fig. 92-7A). Pueden observarse opacidades lineales irregulares, asociadas habitualmente a bronquiectasias por tracción. El hallazgo de quistes pequeños bien delimitados, que probablemente representen aire atrapado en los bronquíolos dilatados, en áreas de cambios en vidrio esmerilado (e-fig. 92-4), y de zonas de parénquima pulmonar normal, es muy indicativo de neumonía intersticial descamativa. El líquido extraído mediante LBA muestra con frecuencia aumento del número de macrófagos alveolares pigmentados, a menudo con aumento de neutrófilos. Los hallazgos histopatológicos en la biopsia son engrosamiento difuso de los tabiques alveolares, hiperplasia de los neumocitos de tipo II e intensa acumulación de macrófagos intraalveolares granulares pigmentados de manera uniforme (fig. 92-7B); la fibrosis es mínima.

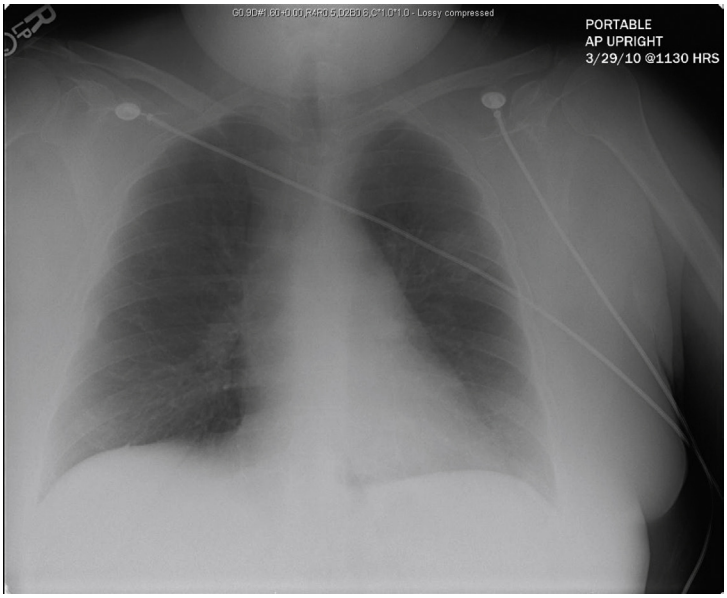

FIGURA 92-6. Radiografía torácica anteroposterior que muestra infiltrados irregulares en vidrio esmerilado, característicos de la neumonía intersticial descamativa.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Si el paciente deja de fumar y se le administran corticoesteroides orales (v. tabla 92-5), el pronóstico suele ser bastante bueno, con una supervivencia general estimada del 70% a los 10 años. Sin embargo, en algunos pacientes la enfermedad puede avanzar a pesar del abandono del tabaco, y en pacientes seleccionados es útil un ensayo de tratamiento con corticoides y trasplante pulmonar.

NEUMONÍA INTERSTICIAL IDIOPÁTICA AGUDA O SUBAGUDA

Neumonía intersticial aguda

La *neumonía intersticial aguda* se produce en personas que por lo demás están sanas habitualmente después de un cuadro que aparenta una infección respiratoria de vías altas viral aguda (fig. 92-8). El síndrome, conocido históricamente como síndrome de Hamman-Rich (cap. 91), simula el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 104). La neumonía intersticial aguda es una neumonía intersticial idiopática infrecuente y fulminante que produce inicialmente síntomas agudos y da lugar a dificultad o insuficiencia respiratoria.

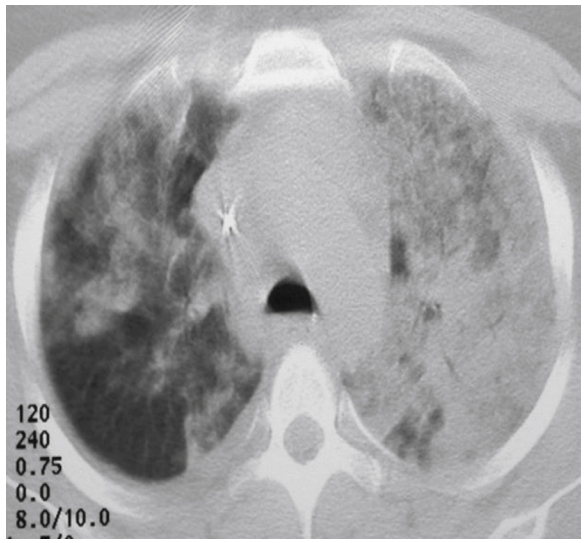

FIGURA 92-8. Neumonía intersticial aguda con lesión alveolar difusa en el estudio histológico. Obsérvese la consolidación del espacio aéreo densa.

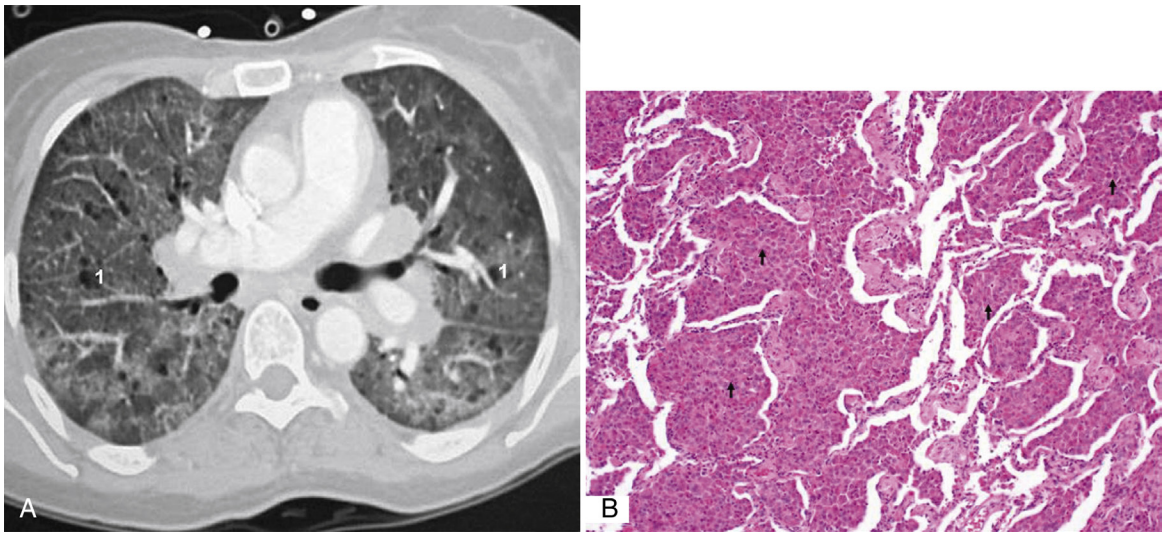

FIGURA 92-7. **Neumonía intersticial descamativa. A.** Atenuación en vidrio esmerilado con espacios quísticos en la tomografía computarizada de alta resolución. **B.** Obsérvese que los espacios alveolares están ocupados de manera densa por macrófagos *(puntas de flecha)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

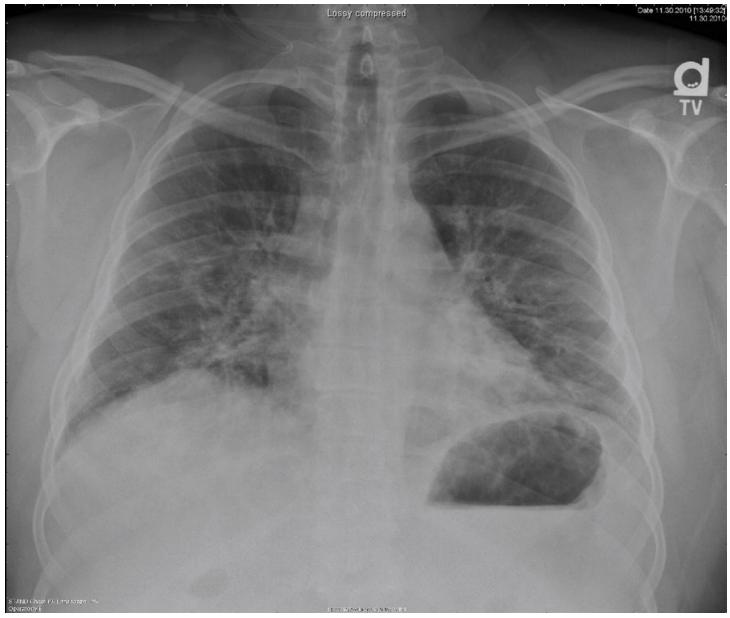

FIGURA 92-9. Radiografía torácica que muestra una neumonía organizada criptógena. Obsérvense las opacidades irregulares y bilaterales de los espacios aéreos.

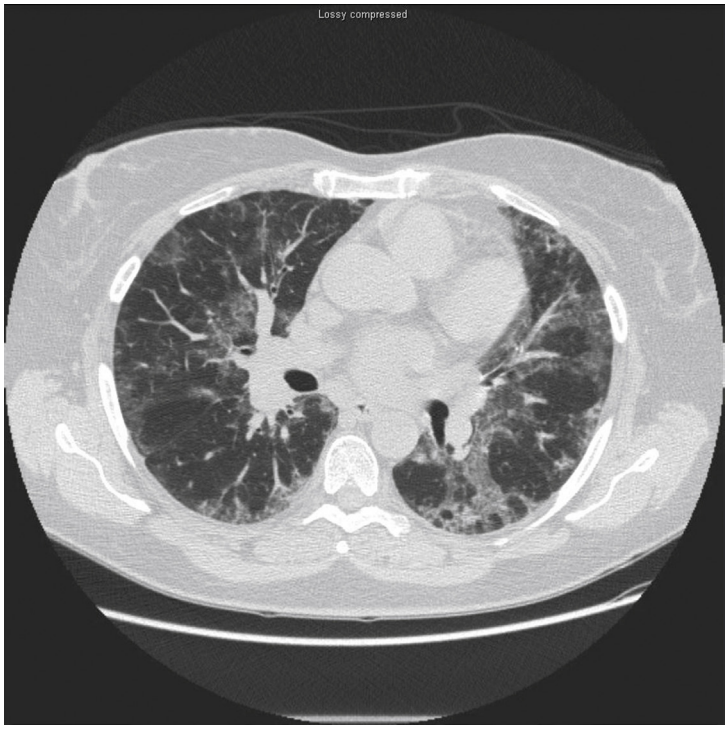

FIGURA 92-10. Opacidades periféricas en vidrio esmerilado en un paciente con neumonía organizada criptógena.

Neumonía en organización criptógena

La *neumonía en organización criptógena*, denominada previamente bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (BONO) de causa desconocida, es una forma idiopática de neumonía organizada. La neumonía organizada afecta a las vías respiratorias de pequeño calibre, incluidos los bronquíolos distales, los bronquíolos respiratorios, los conductos alveolares y las paredes alveolares. Aunque se desconoce la incidencia y la prevalencia de la neumonía organizada criptógena, se calcula que en EE. UU. tiene una incidencia anual de 6-7 casos por cada 100.000 habitantes. La edad media en el momento de su presentación es de 60 años aproximadamente y no se observa ningún predominio sexual.

DIAGNÓSTICO

Generalmente, la neumonía organizada criptógena se manifiesta como un proceso con síntomas similares a los de la gripe, con tos improductiva seguida de disnea de esfuerzo. Las PFP muestran un trastorno restrictivo, pero el 20% de los pacientes, la mayoría de los cuales son fumadores actuales o exfumadores, también tienen un trastorno obstructivo. La radiografía de tórax muestra opacidades alveolares parcheadas unilaterales o bilaterales que pueden ser periféricas o migratorias; en el 10-50% de los casos hay opacidades nodulares de pequeño tamaño (fig. 92-9). En aproximadamente el 90% de los pacientes, la TCAR muestra áreas de consolidación del espacio aéreo predominantemente en los campos pulmonares inferiores, muchas veces con distribución subpleural o peribronquial (fig. 92-10); otras características son nódulos pequeños a lo largo de las ramificaciones broncovasculares y atenuación en vidrio esmerilado. El LBA es inespecífico; puede encontrarse aumento de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. En la biopsia, las características histológicas más importantes son proliferación excesiva de tejido de granulación en las vías respiratorias de pequeño calibre y los conductos alveolares, así como inflamación crónica en los alvéolos circundantes.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO — Tto

La mayoría de los pacientes se recuperan rápida y completamente cuando se les trata con corticoides orales (v. tabla 92-5) durante 6 meses, pero pueden recaer tras su interrupción y requieren corticoides orales durante períodos más largos y a veces de forma indefinida, con frecuencia con fármacos inmunodepresores coadyuvantes como la azatioprina. Un pequeño subgrupo de pacientes en los que se desarrolla fibrosis pulmonar a pesar del tratamiento con corticoides y azatioprina se comportan de forma similar a los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Se han producido remisiones espontáneas.

Neumonía intersticial linfoide y linfocítica

Esta enfermedad es más frecuente en mujeres, especialmente en la quinta década de la vida, pero puede ocurrir a cualquier edad. Hay que descartar que los pacientes tengan un trastorno concomitante del tejido conectivo, un trastorno autoinmunitario (especialmente el síndrome de Sjögren; cap. 268) o una deficiencia de inmunoglobulina variable común (cap. 250), ya que la neumopatía intersticial linfoide (NIL) es muy poco frecuente. Los síntomas son inespecíficos y consisten en inicio gradual de tos y disnea de esfuerzo. La neumonía intersticial linfocítica y linfoide entra dentro del espectro de los procesos linfoproliferativos benignos, y algunos pacientes desarrollan un seudolinfoma o un linfoma como complicación de esta.

DIAGNÓSTICO

Las radiografías de tórax muestran un patrón reticular o reticulonodular que afecta predominantemente a los campos pulmonares inferiores. La TCAR muestra atenuación en vidrio esmerilado bilateral, nódulos pequeños o grandes y quistes dispersos; también pueden observarse zonas de panalización y alteraciones reticulares perivasculares (e-fig. 92-5). En el LBA se encuentra aumento del número de linfocitos, y la biopsia muestra un infiltrado intersticial linfocítico denso.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO — Tto

Algunos pacientes responden o se estabilizan con corticoides orales (v. tabla 92-5). El pronóstico es variable, con progresión a fibrosis pulmonar difusa en más de un tercio de los pacientes.

Neumopatía intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo

Muchas de las enfermedades del tejido conectivo, como la esclerosis sistémica progresiva (cap. 267), la artritis reumatoide (cap. 264), el LES (cap. 266), la dermatomiositis y la polimiositis (cap. 269), el síndrome de Sjögren (cap. 268) y el trastorno mixto del tejido conectivo (cap. 267), pueden tener una NI como una más de sus manifestaciones. De hecho, hasta en el 20% de los pacientes con enfermedad del tejido conectivo se puede haber pensado inicialmente que tenían solo una NI. Por tanto, se deben sospechar estos diagnósticos en pacientes con NI, incluso aunque no haya hallazgos extratorácicos. Por el contrario, debido a que la afectación pulmonar es una causa importante de muerte en pacientes con enfermedad del tejido conectivo, en los pacientes afectados debe descartarse cuidadosamente la presencia de NI. En los pacientes con enfermedades del tejido conectivo puede existir cualquier forma de neumonía intersticial idiopática. La evolución natural de la NI como complicación de las enfermedades del tejido conectivo es variable, especialmente debido a que puede haber una vasculopatía pulmonar o una neumonía no parenquimatosa coexistente.

ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA

De las enfermedades del tejido conectivo, la esclerosis sistémica progresiva es la que se asocia con mayor frecuencia a NI. Los síntomas pulmonares pueden anteceder en

booksmedicos.org

varios años a las manifestaciones cutáneas o digitales de la enfermedad. La mayoría de los pacientes afectados tienen neumonía intersticial inespecífica, y una proporción pequeña tiene un patrón de neumonía intersticial usual; la D_{LCO} se correlaciona con la mortalidad. La hipertensión pulmonar, que puede producirse sin fibrosis pulmonar, puede causar *cor pulmonale*. La fibrosis pulmonar crónica también aumenta el riesgo de carcinoma broncógeno, generalmente de células bronquioloalveolares o adenocarcinoma. En un estudio controlado, el tratamiento con ciclofosfamida (50-100 mg/día v.o.) durante 1 año estabilizó los hallazgos de las PFP y mejoró la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con neumopatía intersticial relacionada con la esclerodermia.[A13]

ARTRITIS REUMATOIDE

Aunque la artritis reumatoide es más frecuente en mujeres (cociente de 2:1 a 4:1), la NI asociada a la artritis reumatoide es más frecuente en hombres (cociente de 3:1). La mayoría de los casos se producen a los 50-60 años de edad, y los síntomas pulmonares siguen al inicio de la artritis en aproximadamente el 75% de los casos. La afectación pulmonar en la artritis reumatoide puede adoptar muchas formas, pero las bronquiectasias, la bronquiolitis, las neumonías intersticiales idiopáticas y los derrames pleurales o el engrosamiento pleural son algunas de las más frecuentes. En las fases iniciales de la enfermedad, los cambios histológicos son similares a los de las neumonías intersticiales idiopáticas, incluida la fibrosis pulmonar, pero se diferencian por un infiltrado linfocítico llamativo que puede contener folículos germinales adyacentes a los vasos sanguíneos y a las vías respiratorias. Según progresa la enfermedad, el infiltrado se va haciendo menos pronunciado y es sustituido por tejido fibroso o panalización, o ambos. Otras manifestaciones pulmonares son nódulos pulmonares, vasculitis, hipertensión pulmonar y síndrome de Caplan (fibrosis pulmonar nodular progresiva de los lóbulos superiores en un minero del carbón con artritis reumatoide), pero son relativamente infrecuentes. El tratamiento se dirige a la artritis reumatoide subyacente (cap. 264).

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Las alteraciones pulmonares que complican el LES (cap. 266) pueden ser muy variadas. La afectación pleural o los derrames pleurales (o ambos) están presentes con frecuencia en la neumopatía que aparece como complicación del LES. La neumonitis lúpica aguda puede simular una neumonía intersticial aguda, con atenuación diseminada en vidrio esmerilado mezclada con consolidaciones, o puede manifestarse como hemorragia alveolar difusa. También puede producirse una NI crónica. En los pacientes con enfermedad aguda que han recibido tratamiento con corticoides u otros inmunodepresores siempre debe sospecharse la presencia de infección. Algunas veces el trastorno pulmonar restrictivo, que puede deberse principalmente a la debilidad diafragmática, produce un patrón radiográfico de pulmones pequeños que pueden aparecer cada vez más pequeños con el tiempo. Este patrón, denominado «pulmón menguante», generalmente es resistente a los corticoides y a otros fármacos inmunodepresores utilizados para tratar el LES. Por lo demás, el tratamiento de la NI es similar al del LES subyacente.

DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS

A diferencia de la esclerosis sistémica progresiva, el patrón de afectación pulmonar en la dermatomiositis y la polimiositis es más heterogéneo. Se ha descrito neumonía intersticial usual, neumonía intersticial inespecífica y neumonía en organización. La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos anti-Jo-1 y la enfermedad habitualmente es progresiva con el tiempo. En un subgrupo de pacientes se produce un síndrome similar a una neumonía intersticial aguda asociada a una elevada tasa de mortalidad a pesar del tratamiento intensivo con inmunodepresores y dosis elevadas de corticoides. La NI puede preceder a las manifestaciones musculares en meses o años, o superponerse a la enfermedad muscular establecida. La gravedad de la enfermedad muscular no se correlaciona con la de la NI. El tratamiento está dirigido a la enfermedad subyacente (cap. 269).

SÍNDROME DE SJÖGREN

La NI se observa en los pacientes con síndrome de Sjögren, especialmente en los que tienen la forma primaria de la enfermedad. La neumonía intersticial linfocítica es el subtipo más frecuente, pero también puede haber neumonía en organización criptógena. Son frecuentes las infecciones respiratorias y las bronquiectasias en las fases avanzadas, quizá debido al espesamiento del moco. Generalmente, la respuesta a los tratamientos con corticoides o inmunodepresores es buena (cap. 268).

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Este síndrome de solapamiento (cap. 267) combina características de la esclerosis sistémica progresiva, el LES, la artritis reumatoide y la polimiositis o la dermatomiositis. La neumopatía es frecuente, pero habitualmente es subclínica y solo se identifica radiológicamente. El tratamiento incluye corticoides e inmunomoduladores para la enfermedad subyacente.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La manifestación pulmonar más frecuente de la espondilitis anquilosante (cap. 265) son los infiltrados reticulonodulares bilaterales en los lóbulos superiores con formación de quistes como consecuencia de la destrucción parenquimatosa. No existe ningún tratamiento eficaz conocido para esta enfermedad fibroampollosa apical.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

BIOPATOLOGÍA

La neumonitis por hipersensibilidad, también conocida como alveolitis alérgica extrínseca, es un síndrome causado por la inhalación repetida de antígenos específicos debido a la exposición laboral o ambiental (caps. 93 y 94) en personas sensibilizadas. Poco tiempo tras la inhalación de un agente causal específico, los pacientes presentan una neumonitis difusa inespecífica con infiltración por células inflamatorias de los bronquíolos, alvéolos e intersticio, a veces con derrame pleural. En las fases subagudas y crónicas puede haber granulomas no caseificantes de células epitelioides y un infiltrado mononuclear dispersos en el intersticio. La neumonitis por hipersensibilidad puede producirse con la exposición a un amplio grupo de antígenos inhalados (caps. 93 y 94). Algunas de las exposiciones más frecuentes son pulmón de granjero, pulmón del criador de pájaros, pulmón del cuidador de periquitos y pulmón del criador de palomas. La exposición a un antígeno aviar puede ser oculta y guardar relación con la cría de pájaros o los nidos de pájaros. Además de las exposiciones laborales, pueden estar implicadas distintas aficiones (pulmón de carpintero) y actividades de ocio (pulmón de sauna, baños calientes).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas y la gravedad de los síntomas varían en función de la frecuencia y la intensidad de la exposición. Los antecedentes de exposición a posibles sustancias o cambios en los ambientes domésticos o de otro tipo (o ambos) son fundamentales para el diagnóstico y el tratamiento (caps. 19 y 93). Se desconoce el intervalo entre la exposición al antígeno y las manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar, aunque los síntomas pueden producirse tan pronto como de 4 a 12 h tras la exposición. En estos casos son frecuentes la fiebre y los escalofríos, los síntomas con frecuencia tienen relación temporal con el lugar de trabajo o las aficiones y pueden desaparecer en vacaciones o durante la ausencia del lugar de exposición, para volver a aparecer cuando esta se reanuda. Sin embargo, en exposiciones más crónicas y de menor intensidad, el inicio es insidioso. Algunos pacientes con neumonitis por hipersensibilidad crónica como consecuencia de muchos años de exposición pueden manifestar rasgos clínicos similares a los de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos en la radiografía de tórax son variados, con consolidación parcheada focal u opacidad difusa en vidrio esmerilado en la neumonitis por hipersensibilidad aguda (e-fig. 92-6), infiltrados micronodulares y reticulares en las formas subagudas, y reticulación predominantemente en los campos pulmonares superiores con panalización en la forma crónica. Las radiografías de tórax pueden ser normales en hasta el 30% de los pacientes con alteraciones fisiológicas significativas.

En la TCAR se observan pequeños nódulos centrolobulillares mal definidos de densidad de vidrio esmerilado, junto con signos de atenuación en mosaico (atrapamiento aéreo) como consecuencia de la bronquiolitis concomitante y predominio de las anomalías parenquimatosas en los lóbulos superiores (e-fig. 92-7). En las formas crónicas, los hallazgos de la fibrosis pulmonar pueden ser indistinguibles de los patrones observados en la neumonía intersticial usual y la fibrosis pulmonar idiopática (e-fig. 92-8).

La presencia de anticuerpos séricos precipitantes contra las posibles causas de neumonitis por hipersensibilidad confirman la exposición pero no la causa y el efecto, y la ausencia de dichos anticuerpos no permite descartar la neumonitis por hipersensibilidad. En algunos casos, una investigación exhaustiva del domicilio y el lugar de trabajo del paciente a cargo de un higienista industrial puede revelar la presencia oculta de mohos, esporas, *Thermoactinomycetes, Aureobasidium pullulans* y otras causas desencadenantes. Cuando esa exposición resulta evidente y se sospecha que es la causa de la neumopatía intersticial observada, otras intervenciones diagnósticas como el lavado broncoalveolar pueden resultar bastante útiles al demostrar un aumento muy marcado de los linfocitos T y un aumento del número de células plasmáticas.

La tríada histológica característica de la neumonitis por hipersensibilidad es neumonía intersticial inespecífica celular, bronquiolitis celular e inflamación granulomatosa; sin embargo, esta tríada se observa en menos del 75% de los pacientes afectados. La diferenciación de la neumonitis intersticial inespecífica celular puede ser difícil. Basándose en unos antecedentes conocidos de exposición medioambiental a un antígeno causal, las pruebas de provocación bronquial con el antígeno sospechoso en laboratorios experimentados pueden proporcionar claves adicionales para poder diagnosticar una neumonitis por hipersensibilidad en un paciente del que se sospechaba que tenía fibrosis pulmonar idiopática. Posteriormente, un subgrupo de pacientes que cumplen los criterios para el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática pueden ser diagnosticados de neumonitis crónica por hipersensibilidad después de haber sido examinados minuciosamente por expertos familiarizados con la neumonitis por hipersensibilidad.[10]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Hay que llevar a cabo una investigación exhaustiva para identificar el antígeno presente en el entorno del paciente. A veces hay que recurrir a un higienista industrial para obtener muestras para cultivo de fuentes potenciales en el domicilio o el lugar de trabajo del paciente. Es necesario erradicar el antígeno identificado del entorno del paciente. Si se quiere conseguir una mejoría, es importante evitar la exposición al antígeno o los antígenos identificados y tratar al paciente con corticoesteroides (v. tabla 92-5). Sin embargo, a pesar de una búsqueda exhaustiva, el antígeno puede quedar sin identificar en un número sustancial de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad confirmada mediante una biopsia pulmonar. La exposición continua a antígenos no identificables, la exposición prolongada a antígenos o ambas han producido neumonitis por hipersensibilidad crónica y fibrosis irreversible que pueden no responder a ningún tratamiento. En las fases fibróticas, el pronóstico y la evolución clínica pueden ser similares a los de la fibrosis pulmonar idiopática.

NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES DE ORIGEN LABORAL

Las NI asociadas a trabajos específicos generalmente implican la inhalación y el depósito de polvo en los pulmones, seguidos por una reacción hística que finalmente causa una fibrosis. Algunos ejemplos son la silicosis (inhalación de sílice en forma cristalina o de dióxido de sílice en forma de cuarzo, cristobalita o tridimita; los trabajos de riesgo son el lavado con chorro de arena y el trabajo con granito), la neumoconiosis del trabajador del carbón (inhalación de polvo de carbón), la asbestosis (depósito de fibras durante el trabajo de minería, en molinos u otras manipulaciones de amianto; la soldadura y el trabajo en astilleros son dos profesiones de riesgo), la beriliosis (en trabajadores de la industria aeroespacial y electrónica) y la enfermedad de los metales pesados (cap. 93). Las características radiológicas varían dependiendo de la sustancia inhalada responsable. La interrupción de la exposición es importante, pero la fibrosis generalmente es irreversible.

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL INDUCIDA POR FÁRMACOS

Más de 300 fármacos, biomoléculas, drogas o remedios homeopáticos (v. tabla 92-2) pueden causar NI aguda, subaguda o crónica, y la lista sigue aumentando a medida que se introducen nuevos medicamentos. Las manifestaciones clínicas y radiológicas son bastante variadas. Algunos ejemplos de síndromes conocidos son la NI crónica inducida por nitrofurantoína que simula una fibrosis pulmonar idiopática (y es mortal en aproximadamente el 8% de los casos), la neumonitis granulomatosa secundaria a metotrexato (<5%), la NI granulomatosa similar a la sarcoidosis inducida por el interferón α y por fármacos moduladores de factor de necrosis tumoral, las alteraciones inflamatorias inespecíficas bilaterales alveolares e intersticiales y fibróticas causadas por la bleomicina y otros fármacos quimioterápicos, y las alteraciones alveolares e intersticiales y las densidades nodulares en la toxicidad pulmonar aguda y crónica por amiodarona. La mayoría de las NI inducidas por fármacos son reversibles si se diagnostican precozmente y se interrumpe el uso del fármaco responsable. Además de la suspensión del fármaco implicado, está indicado el tratamiento con corticoides (v. tabla 92-5) en los pacientes con alteración funcional de moderada a grave.

Trastornos por ocupación alveolar

En los trastornos por ocupación alveolar (cap. 91), los espacios aéreos distales a los bronquíolos terminales están ocupados por sangre, lípidos, proteínas, agua o células inflamatorias. La apariencia radiológica es la de un infiltrado alveolar con pequeñas densidades nodulares y bordes mal definidos; por tanto, el aspecto radiológico es similar al de la NI y prácticamente todos los trastornos por ocupación alveolar pueden producir NI, entre ellos el síndrome de Goodpasture, la proteinosis pulmonar alveolar (primaria y secundaria), los síndromes de hemorragia alveolar (cap. 91), la neumonía intersticial aguda y el carcinoma de células bronquioloalveolares (cap. 191).

HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Este infrecuente trastorno de niños y adultos jóvenes se caracteriza por hemorragia alveolar difusa e intermitente, sin signos de vasculitis, inflamación, granulomas o necrosis. Se conoce mal su causa. Puede haber anemia y hepatoesplenomegalia. Los macrófagos cargados de hemosiderina en el líquido del LBA y el tejido pulmonar son parte del cuadro diagnóstico. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares difusos bilaterales. Puede aparecer un infiltrado intersticial crónico tras episodios repetidos, raramente con adenopatías hiliares y mediastínicas. Los corticoides sistémicos (v. tabla 92-5) pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad aguda.

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA CRÓNICA

Las manifestaciones clínicas de la neumonía eosinofílica crónica varían a lo largo de un amplio espectro, desde la ausencia de síntomas hasta la insuficiencia respiratoria. La enfermedad con frecuencia aparece en mujeres entre la segunda y la cuarta décadas de la vida; dichas mujeres con frecuencia presentan síntomas constitucionales como fiebre, sudoración, pérdida de peso, astenia, disnea y tos. La eosinofilia en sangre periférica (cap. 170), generalmente del 10-40%, es frecuente, pero puede estar ausente en hasta un tercio de los pacientes afectados en la evaluación inicial. En la radiografía de tórax y la TCAR, la característica esencial es la consolidación multifocal periférica, especialmente en los campos pulmonares superior y medio. Estos densos infiltrados periféricos, que en ocasiones se han denominado «negativo fotográfico del edema pulmonar», con frecuencia desaparecen rápidamente tras el tratamiento con corticoides. La atenuación en vidrio esmerilado acompaña con frecuencia a la consolidación. El líquido del LBA puede mostrar más del 40% de eosinófilos durante las agudizaciones. El tratamiento con corticoides (v. tabla 92-5) provoca una respuesta rápida, con frecuencia en horas; de hecho, se considera que dicha resolución rápida de los síntomas con desaparición radiológica de los infiltrados poco después de iniciar el tratamiento con corticoides es «diagnóstica». Sin embargo, la frecuencia de recaídas es elevada, por lo que la mayoría de los pacientes requieren un tratamiento prolongado con corticoides en dosis bajas (prednisona, 5-10 mg/día) para mantener la remisión.

Neumopatía intersticial asociada a vasculitis pulmonares

GRANULOMATOSIS CON POLIVASCULITIS (ANTERIORMENTE DENOMINADA GRANULOMATOSIS DE WEGENER)

La granulomatosis con polivasculitis (cap. 270) es la forma más frecuente de vasculitis que afecta al pulmón. La inflamación granulomatosa necrosante sistémica y la vasculitis de vasos de pequeño calibre se manifiestan con frecuencia en primer lugar en las vías respiratorias superiores en forma de rinitis o sinusitis crónicas (o ambas), epistaxis, úlceras orofaríngeas, hiperplasia gingival con formación de hendiduras u otitis media serosa. La destrucción del cartílago nasal puede producir perforación del tabique o deformidad en silla de montar. Las lesiones ulcerosas del árbol traqueobronquial, los nódulos cavitados en el parénquima pulmonar y la hemorragia alveolar difusa causada por la capilaritis pulmonar son las manifestaciones de las vías respiratorias inferiores. La manifestación extratorácica más frecuente es la glomerulonefritis necrosante focal segmentaria, aunque puede producirse enfermedad pulmonar sin enfermedad renal. La radiografía de tórax generalmente muestra múltiples infiltrados nodulares o cavitados, aunque también se pueden encontrar nódulos solitarios. El diagnóstico se realiza con más frecuencia mediante serología, con detección de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, aunque un resultado negativo no descarta la existencia de la enfermedad. El tratamiento generalmente incluye ciclofosfamida (50 a 100 mg/día o 2 mg/kg de peso corporal ideal al día, pero no más de 150 mg/día) junto con corticoides orales (prednisona, 10 a 40 mg/día). En más del 90% de los pacientes se produce una remisión inicial, pero la mayoría requieren tratamiento durante varios años. Pueden producirse recaídas en más del 30% de los pacientes, especialmente cuando la dosis del tratamiento se reduce progresivamente; estos pacientes pueden requerir tratamiento de forma indefinida. El rituximab es una alternativa si la ciclofosfamida no es eficaz o no se tolera (cap. 270). Está indicada la profilaxis para la infección por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes que reciben tratamiento crónico.

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS (ANGITIS ALÉRGICA)

Esta vasculitis necrosante sistémica (cap. 270) afecta tanto a las vías respiratorias superiores como a las inferiores y está precedida casi de forma invariable por trastornos alérgicos como el asma, la rinitis alérgica, la sinusitis o una reacción a fármacos. La eosinofilia periférica y pulmonar, el broncoespasmo, el aumento de la concentración de inmunoglobulina (Ig) E y los exantemas son manifestaciones frecuentes. Los hallazgos radiológicos pulmonares son infiltrados parcheados bilaterales fugaces, infiltrados nodulillares difusos o afectación reticulonodular difusa. El estudio histopatológico del tejido pulmonar generalmente es diagnóstico, con características de angitis/vasculitis granulomatosa. Aunque está indicado el tratamiento con corticoides, la dosis y la duración del mismo no están claras (v. tabla 92-5).

CAPILARITIS PULMONAR IDIOPÁTICA

La capilaritis pulmonar idiopática puede afectar a los vasos pulmonares de las paredes alveolares y puede manifestarse como una NI. Los pacientes también pueden presentar hemorragia alveolar subclínica, con frecuencia asociada a la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares. Los corticoides son la base del tratamiento, pero las dosis y la duración del mismo no están claras. Con frecuencia, los pacientes requieren tratamiento coadyuvante con ciclofosfamida, de forma similar a los pacientes con vasculitis y granulomatosis con polivasculitis (cap. 270).

Otras formas de neumopatía intersticial

SARCOIDOSIS

Véase el capítulo 95.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS PULMONAR

Esta enfermedad, conocida previamente como histiocitosis X pulmonar o granuloma eosinofílico pulmonar, es una NI granulomatosa idiopática que aparece típicamente en la segunda o la tercera décadas de vida; hay predominio masculino. El término aceptado actualmente es *histiocitosis de células de Langerhans*. Esta es infrecuente, con una incidencia estimada de 2-5 casos por cada millón de habitantes. La gran mayoría (~90%) de los pacientes afectados

booksmedicos.org

son hombres fumadores, y datos actuales sugieren que el trastorno se debe a una respuesta inmunitaria anómala a un componente o un derivado del humo de los cigarrillos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos son diversos y varían entre una alteración de la radiografía de tórax en un paciente asintomático hasta disnea progresiva con tos no productiva. Puede haber síntomas sistémicos de malestar general, fiebre y pérdida de peso. La hemoptisis es infrecuente. El neumotórax espontáneo, que se produce en aproximadamente el 25% de los pacientes y se debe a la rotura de quistes subpleurales, puede ser un hallazgo inicial. La histiocitosis de células de Langerhans puede estar limitada al pulmón o puede ser un elemento de una enfermedad multisistémica que incluye lesiones óseas quísticas dolorosas y diabetes insípida (cap. 225).

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax muestra opacidades reticulonodulares simétricas difusas sobre múltiples quistes pequeños en los campos pulmonares superiores y medios. La TCAR muestra nódulos subpleurales, densidades en vidrio esmerilado dispersas y quistes irregulares en número, tamaño y configuración variables, en ambos pulmones, que respetan las bases pulmonares (e-fig. 92-9). En el contexto clínico adecuado, este patrón puede ser patognomónico. Según avanza la enfermedad, el aumento de la fibrosis y los quistes puede producir un patrón en panal en el pulmón. Las PFP se caracterizan por un patrón mixto restrictivo y obstructivo, con reducción de la capacidad de difusión. La capacidad vital está reducida desproporcionadamente en comparación con la capacidad pulmonar total debido al atrapamiento aéreo en los quistes; el resultado es un aumento del volumen residual. El LBA muestra células de Langerhans (histiocitos atípicos) que tienen el característico «cuerpo x» (es decir, el gránulo de Birbeck) en la microscopia electrónica; la inmunotinción muestra el antígeno CD1 en la superficie celular y la proteína S-100 en el citoplasma. Sin embargo, la ausencia de estos hallazgos no descarta el diagnóstico. Generalmente, el diagnóstico se realiza mediante biopsia transbronquial o biopsia pulmonar abierta, las cuales muestran agregados intersticiales y peribronquiolares de histiocitos, eosinófilos y linfocitos; nódulos peribronquiolares, y quistes con áreas de fibrosis radiada central.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Aunque no se ha demostrado la regresión definitiva tras el abandono del tabaco, las series de pequeño tamaño muestran una mejoría, por lo que se debe animar a los pacientes a que abandonen el tabaco. El pronóstico en la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar es generalmente favorable, con mejoría o estabilización en aproximadamente el 75% de los pacientes, especialmente tras el abandono del tabaco; sin embargo, algunos pacientes pueden progresar hacia una neumopatía terminal. En pacientes con enfermedad progresiva se han utilizado corticoides (v. tabla 92-5) con o sin vincristina, arabinósido, ciclosporina, ciclofosfamida y azatioprina, con algunos casos de evolución favorable. Se han realizado trasplantes pulmonares, pero se ha descrito recurrencia de la enfermedad en el aloinjerto.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS

Esta infrecuente neumopatía intersticial solo aparece en mujeres, principalmente en edad fértil. La proliferación de músculo liso anómalo alrededor de los bronquíolos genera quistes bilaterales de pequeño tamaño, que dan un aspecto de NI en las radiografías de tórax y alteración progresiva de la función pulmonar. La hemoptisis, el neumotórax (por rotura de quistes subpleurales) y el quilotórax (debido a la obstrucción linfática) pueden ser síntomas iniciales que diferencian este trastorno de otras enfermedades pulmonares difusas. Aunque la linfangioleiomiomatosis generalmente se limita a los pulmones, se ha descrito una asociación con angiomiolipomas de los ganglios linfáticos mediastínicos y retroperitoneales y renales, por lo que la enfermedad puede simular las manifestaciones de la esclerosis tuberosa (cap. 417). En las radiografías de tórax se observan habitualmente infiltrados reticulonodulares groseros, con frecuencia con quistes o ampollas. A diferencia de la mayoría de las NI, puede haber un aumento de los volúmenes pulmonares, que debería sugerir este diagnóstico en una mujer no fumadora en edad fértil. La TCAR muestra quistes característicos difusos de pared fina, generalmente menores de 2 cm de diámetro. El LBA puede mostrar hemorragia alveolar oculta (e-fig. 92-10). La biopsia pulmonar muestra células musculares lisas anómalas tapizando las vías respiratorias, los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos, con obstrucción al flujo aéreo asociada y sustitución del parénquima pulmonar por quistes.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

En un estudio aleatorizado, el sirolimús, un inhibidor de la transducción de señales de la rapamicina, inicialmente a una dosis de 2 mg al día y ajustado para mantener concentraciones mínimas entre 5 y 15 ng/ml, fue seguro y estabilizó la función pulmonar.[A14] Se ha probado el tratamiento con progesterona y tamoxifeno, pero ningún estudio aleatorizado apoya el uso de intervenciones para alterar el equilibrio estrógenos-progesterona. Aunque está indicado el trasplante pulmonar cuando la paciente presenta un deterioro funcional grave, la enfermedad puede reaparecer en el pulmón trasplantado. Actualmente, la mayoría de las pacientes mueren por insuficiencia respiratoria aproximadamente 10 años tras el inicio de los síntomas.

Trastornos hereditarios

Existen varios trastornos genéticos infrecuentes asociados a NI y a fibrosis pulmonar. La herencia es dominante autosómica con penetrancia variable en la mayoría de los casos de fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial idiopática familiares y en la esclerosis tuberosa (cap. 417), la neurofibromatosis (cap. 417) y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (cap. 245). La herencia es recesiva autosómica en la enfermedad de Gaucher (cap. 208), la enfermedad de Niemann-Pick (cap. 208) y el síndrome de Hermansky-Pudlak (cap. 208). La forma congénita del trastorno por ocupación alveolar de la proteinosis alveolar pulmonar también se hereda con carácter recesivo autosómico.

La *esclerosis tuberosa* (cap. 417) es una enfermedad dominante autosómica de penetrancia variable, y se caracteriza anatomopatológicamente por la presencia de hamartomas en múltiples órganos. Las manifestaciones clínicas mejor conocidas son epilepsia, retraso mental, adenoma sebáceo y angiomiolipomas renales. Solo se produce NI en el 1% de los pacientes con esclerosis tuberosa, generalmente en mujeres mayores de 30 años con un retraso mental leve o nulo. La afectación pulmonar, que es indistinguible de la linfangioleiomiomatosis tanto radiológica como histopatológicamente, puede manifestarse como disnea de esfuerzo, neumotórax recurrente y hemoptisis. La TCAR muestra quistes de pared fina y un infiltrado reticulonodular difuso. La hemorragia parenquimatosa recurrente puede producir depósito de hemosiderina y fibrosis intersticial pulmonar. No existe curación y el tratamiento es de apoyo.

La *neurofibromatosis* (cap. 417) puede afectar a todos los grupos de edad y a ambos sexos. El tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen) se caracteriza por manchas de café con leche, neurofibromas, gliomas ópticos y lesiones óseas; el tipo 2, más infrecuente, se asocia a neurinomas acústicos bilaterales. La NI difusa se manifiesta como fibrosis bilateral en los lóbulos inferiores, así como ampollas y cambios quísticos. En la biopsia pulmonar se observa fibrosis intersticial y alveolitis con engrosamiento de los tabiques alveolares, acompañada de un infiltrado celular. El tratamiento es el de la fibrosis pulmonar idiopática.

La *enfermedad de Gaucher* (cap. 208), un trastorno lisosómico del almacenamiento de glucolípidos, tiene predilección por la población judía askenazí. Las manifestaciones pulmonares, que aparecen con mayor frecuencia en la enfermedad de tipo 2, se pueden deber a infiltración del intersticio por células de Gaucher con fibrosis, consolidación alveolar y ocupación de los espacios alveolares; el taponamiento de los capilares por las células de Gaucher puede causar hipertensión pulmonar secundaria. El tratamiento es el de la enfermedad sistémica, y en estos pacientes deben seguirse las recomendaciones generales para las neumonías intersticiales idiopáticas y la hipertensión arterial pulmonar.

La *enfermedad de Niemann-Pick* (cap. 208) es una enfermedad infrecuente por depósito de lípidos que puede causar infiltración a lo largo de los vasos linfáticos pulmonares, las arterias y los alvéolos pulmonares por «células espumosas» características. Los pacientes con el tipo B pueden sobrevivir hasta la edad adulta. El tratamiento es el de la enfermedad sistémica.

El *síndrome de Hermansky-Pudlak* (cap. 208) se caracteriza por albinismo oculocutáneo, diátesis hemorrágica e inclusiones ceroides en los macrófagos. La mayoría de los pacientes son descendientes de puertorriqueños, y la enfermedad afecta a mujeres con más frecuencia que a hombres. La fibrosis pulmonar, que comienza en la tercera o cuarta décadas de vida, es lentamente progresiva. Los principios y las intervenciones terapéuticas son principalmente de apoyo y se han extrapolado de otras enfermedades relacionadas, especialmente de la fibrosis pulmonar idiopática.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:208-217.
A2. Taniguichi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35:821-829.
A3. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377:1760-1769.
A4. King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2083-2092.
A5. Xaubet A, Serrano-Mollar A, Ancochea J. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:275-281.
A6. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071-2082.
A7. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363:620-628.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A8. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1:369-376.
A9. Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2093-2101.
A10. Raghu G, Anstrom KJ, King Jr TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1968-1977.
A11. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:88-95.
A12. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158:641-649.
A13. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655-2666.
A14. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364:1595-1606.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

93 NEUMOPATÍAS DE ORIGEN LABORAL

SUSAN M. TARLO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las neumopatías de origen laboral incluyen un amplio espectro de trastornos respiratorios con síntomas, signos y resultados de pruebas diagnósticas que con frecuencia se manifiestan con características similares a las enfermedades no laborales (tabla 93-1). Por ejemplo, el asma que comienza durante la edad adulta (cap. 87) puede ser asma laboral, una supuesta sarcoidosis (cap. 95) puede ser en realidad una enfermedad crónica por berilio, una aparente fibrosis pulmonar idiopática puede ser asbestosis o una probable neumonía viral (cap. 97) puede ser una neumonitis por hipersensibilidad de causa laboral, como la que produce contaminación de los fluidos para el trabajo con metales.

Cuando se evalúa cualquier enfermedad respiratoria, el médico debe plantearse la posibilidad de que haya una causa laboral o de que el entorno laboral contribuya a la enfermedad (v. e-fig. 19-1 y tabla 93-1). El inicio de la enfermedad después de una exposición laboral se puede producir con un período de latencia breve, como en la lesión aguda por inhalación de tóxicos, o después de un período de meses o años, como en el asma laboral y la neumonitis por hipersensibilidad. La latencia puede ser de 20 años o más en la enfermedad crónica por berilio y en el cáncer de pulmón por cromo, amianto u otros carcinógenos. Por tanto, la anamnesis sobre el trabajo más importante y la exposición laboral dependerá en parte del tipo de neumopatía: para los síndromes agudos es más importante la exposición en el trabajo más reciente; para el asma o la neumonitis por hipersensibilidad es más importante la exposición al inicio de los síntomas y la exposición continua; en las enfermedades crónicas y las enfermedades que pueden deberse a una exposición con una latencia prolongada son esenciales los antecedentes laborales completos. También se deben analizar las exposiciones potencialmente importantes que se pueden relacionar con las aficiones del paciente (p. ej., carpintería, construcción de maquetas o colección de insectos).

La importancia clínica de una atribución laboral correcta se manifiesta sobre todo en enfermedades con una relación temporal estrecha entre la exposición y el inicio de los síntomas, porque la intervención para reducir o eliminar la exposición puede revertir la enfermedad o prevenir su progresión. Además, las intervenciones en el lugar de trabajo pueden reducir o prevenir la enfermedad en otros trabajadores. Sin embargo, incluso en enfermedades que pueden tener una latencia prolongada, como la enfermedad crónica por berilio, se debe considerar que la identificación de la enfermedad en un trabajador es un episodio centinela que puede llevar a la investigación de las exposiciones en el lugar de trabajo y a la introducción de medidas preventivas. Con la ayuda de sus médicos, los trabajadores con neumopatías laborales con frecuencia pueden recibir una indemnización por enfermedad profesional.

EPIDEMIOLOGÍA

No hay cifras fiables sobre la incidencia o la prevalencia totales de las neumopatías de origen laboral, y hay una elevada variación regional de las ocupaciones y las exposiciones. El asma relacionada con el trabajo se ha convertido en la neumopatía de origen laboral crónica más frecuente en los países desarrollados, en los que el asma de origen laboral (asma causada por el trabajo) supone aproximadamente el 15% de todos los casos de asma de inicio en la edad adulta, y el asma empeorada por el trabajo se produce en el 25-52% de los trabajadores asmáticos. Se estima que la contribución de origen laboral del polvo, el humo y los gases en el puesto de trabajo a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es del 15%.

Por el contrario, aunque la neumoconiosis por sílice o por polvo de carbón sigue siendo importante en los países en desarrollo, su incidencia está disminuyendo en los países desarrollados (e-fig. 93-1A, B)[1] como consecuencia de las medidas de higiene laboral. Por ejemplo, aproximadamente 100.000 estadounidenses recibieron indemnizaciones del programa Federal Black Lung Program en 2005, en comparación con aproximadamente 500.000 en 1980, y el porcentaje de mineros de carbón con neumoconiosis ha disminuido desde el 11% a mediados de los años setenta hasta el 3%. Sin embargo, en algunos estados los índices de mortalidad han empezado a aumentar nuevamente, especialmente en las explotaciones mineras de menor tamaño. Entre las nuevas exposiciones que pueden causar silicosis cabe destacar el uso de chorros de sílice para los pantalones vaqueros en la industria textil, el uso de piedra artificial para las encimeras de cocinas y la fracturación hidráulica (*fracking*). Siguen produciéndose enfermedades relacionadas con el amianto diagnosticadas por primera vez debido al prolongado período de latencia entre la exposición y la enfermedad clínica, a pesar de la disminución de la exposición al amianto en los países desarrollados. Aunque las muertes anuales por asbestosis han alcanzado actualmente una meseta en Norteamérica (e-fig. 93-1C) y probablemente seguirán disminuyendo, no se prevé que los casos de mesotelioma, que tiene una latencia de hasta 35 años o más, alcancen una meseta hasta 2020.

La frecuencia y la gravedad de la enfermedad crónica por berilio disminuyeron después de la eliminación de este de las bombillas fluorescentes en los años cincuenta, aunque aumentó posteriormente debido al creciente uso de berilio en instalaciones nucleares, industria aeroespacial, electrónica, materiales cerámicos dentales, aleaciones metálicas, reciclado de metales y productos como palos de golf y bicicletas. La prueba de proliferación linfocítica con berilio puede identificar la sensibilización a este, que se puede encontrar en hasta el 10% de los trabajadores expuestos, y facilita el diagnóstico más temprano de la enfermedad crónica por berilio.

TRASTORNOS PULMONARES ESPECÍFICOS DE ORIGEN LABORAL

Las neumopatías de origen laboral con frecuencia se diagnostican erróneamente como otras enfermedades frecuentes de origen no laboral, aunque una anamnesis cuidadosa y las pruebas complementarias adecuadas pueden llevar a un diagnóstico correcto. Para muchas neumopatías de origen laboral, el diagnóstico puede mejorar significativamente el pronóstico y llevar a la aplicación de medidas para prevenir la enfermedad en otros trabajadores.

Asma relacionada con el trabajo

El asma relacionada con el trabajo incluye tanto el asma de origen laboral producida por el trabajo[2] como el asma que no está producida por el trabajo pero que empeora por la exposición laboral.

ASMA DE ORIGEN LABORAL INDUCIDA POR SENSIBILIZADORES

EPIDEMIOLOGÍA

El asma de origen laboral se asocia la mayoría de las veces a una respuesta inmunitaria específica contra un sensibilizador de peso molecular elevado o bajo (tabla 93-2). El asma de origen laboral inducida por sensibilizadores habitualmente afecta a no más del 5-10% de los trabajadores expuestos al agente sensibilizador, aunque la exposición a sales de platino complejas o a enzimas detergentes puede producir síntomas en aproximadamente el 50% de los trabajadores sometidos a una exposición elevada. En la mayoría de los estudios, mayores niveles de exposición se asocian a mayor incidencia de sensibilización en las poblaciones expuestas, aunque no hay ninguna exposición criminal evidente por debajo de la cual todos los trabajadores estén protegidos del riesgo de sensibilización.

BIOPATOLOGÍA

Los factores genéticos aumentan el riesgo de sensibilización, aunque parece que el riesgo es poligénico y puede diferir para distintos alérgenos y sensibilizadores. La atopia subyacente, tal y como se ejemplifica por un antecedente de alergia o por la positividad de las pruebas cutáneas con alérgenos ambientales comunes (cap. 249), se asocia a aumento del riesgo de sensibilización a alérgenos de peso molecular elevado, y se ha descrito que el tabaquismo (cap. 32) es un factor de riesgo de sensibilización a sales de platino complejas. Actualmente no hay ningún factor del huésped que sea suficientemente específico para justificar la exclusión de los trabajadores de situaciones con exposición a posibles sensibilizadores.

El asma de origen laboral por un alérgeno de elevado peso molecular se asocia a producción de anticuerpos específicos del tipo de inmunoglobulina E (IgE). Los sensibilizadores de bajo peso molecular pueden actuar como haptenos o inducir neoantígenos debido a su relación con las proteínas *in vivo,* aunque se han encontrado anticuerpos de tipo IgE específicos solo con algunos sensibilizadores de bajo peso molecular, como sales de platino complejas y los anhídridos ácidos utilizados en los compuestos epoxi.

booksmedicos.org

A8. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1:369-376.
A9. Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2093-2101.
A10. Raghu G, Anstrom KJ, King Jr TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1968-1977.
A11. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:88-95.
A12. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158:641-649.
A13. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655-2666.
A14. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364:1595-1606.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

93 NEUMOPATÍAS DE ORIGEN LABORAL

SUSAN M. TARLO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las neumopatías de origen laboral incluyen un amplio espectro de trastornos respiratorios con síntomas, signos y resultados de pruebas diagnósticas que con frecuencia se manifiestan con características similares a las enfermedades no laborales (tabla 93-1). Por ejemplo, el asma que comienza durante la edad adulta (cap. 87) puede ser asma laboral, una supuesta sarcoidosis (cap. 95) puede ser en realidad una enfermedad crónica por berilio, una aparente fibrosis pulmonar idiopática puede ser asbestosis o una probable neumonía viral (cap. 97) puede ser una neumonitis por hipersensibilidad de causa laboral, como la que produce contaminación de los fluidos para el trabajo con metales.

Cuando se evalúa cualquier enfermedad respiratoria, el médico debe plantearse la posibilidad de que haya una causa laboral o de que el entorno laboral contribuya a la enfermedad (v. e-fig. 19-1 y tabla 93-1). El inicio de la enfermedad después de una exposición laboral se puede producir con un período de latencia breve, como en la lesión aguda por inhalación de tóxicos, o después de un período de meses o años, como en el asma laboral y la neumonitis por hipersensibilidad. La latencia puede ser de 20 años o más en la enfermedad crónica por berilio y en el cáncer de pulmón por cromo, amianto u otros carcinógenos. Por tanto, la anamnesis sobre el trabajo más importante y la exposición laboral dependerá en parte del tipo de neumopatía: para los síndromes agudos es más importante la exposición en el trabajo más reciente; para el asma o la neumonitis por hipersensibilidad es más importante la exposición al inicio de los síntomas y la exposición continua; en las enfermedades crónicas y las enfermedades que pueden deberse a una exposición con una latencia prolongada son esenciales los antecedentes laborales completos. También se deben analizar las exposiciones potencialmente importantes que se pueden relacionar con las aficiones del paciente (p. ej., carpintería, construcción de maquetas o colección de insectos).

La importancia clínica de una atribución laboral correcta se manifiesta sobre todo en enfermedades con una relación temporal estrecha entre la exposición y el inicio de los síntomas, porque la intervención para reducir o eliminar la exposición puede revertir la enfermedad o prevenir su progresión. Además, las intervenciones en el lugar de trabajo pueden reducir o prevenir la enfermedad en otros trabajadores. Sin embargo, incluso en enfermedades que pueden tener una latencia prolongada, como la enfermedad crónica por berilio, se debe considerar que la identificación de la enfermedad en un trabajador es un episodio centinela que puede llevar a la investigación de las exposiciones en el lugar de trabajo y a la introducción de medidas preventivas. Con la ayuda de sus médicos, los trabajadores con neumopatías laborales con frecuencia pueden recibir una indemnización por enfermedad profesional.

EPIDEMIOLOGÍA

No hay cifras fiables sobre la incidencia o la prevalencia totales de las neumopatías de origen laboral, y hay una elevada variación regional de las ocupaciones y las exposiciones. El asma relacionada con el trabajo se ha convertido en la neumopatía de origen laboral crónica más frecuente en los países desarrollados, en los que el asma de origen laboral (asma causada por el trabajo) supone aproximadamente el 15% de todos los casos de asma de inicio en la edad adulta, y el asma empeorada por el trabajo se produce en el 25-52% de los trabajadores asmáticos. Se estima que la contribución de origen laboral del polvo, el humo y los gases en el puesto de trabajo a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es del 15%.

Por el contrario, aunque la neumoconiosis por sílice o por polvo de carbón sigue siendo importante en los países en desarrollo, su incidencia está disminuyendo en los países desarrollados (e-fig. 93-1A, B)[1] como consecuencia de las medidas de higiene laboral. Por ejemplo, aproximadamente 100.000 estadounidenses recibieron indemnizaciones del programa Federal Black Lung Program en 2005, en comparación con aproximadamente 500.000 en 1980, y el porcentaje de mineros de carbón con neumoconiosis ha disminuido desde el 11% a mediados de los años setenta hasta el 3%. Sin embargo, en algunos estados los índices de mortalidad han empezado a aumentar nuevamente, especialmente en las explotaciones mineras de menor tamaño. Entre las nuevas exposiciones que pueden causar silicosis cabe destacar el uso de chorros de sílice para los pantalones vaqueros en la industria textil, el uso de piedra artificial para las encimeras de cocinas y la fracturación hidráulica (*fracking*). Siguen produciéndose enfermedades relacionadas con el amianto diagnosticadas por primera vez debido al prolongado período de latencia entre la exposición y la enfermedad clínica, a pesar de la disminución de la exposición al amianto en los países desarrollados. Aunque las muertes anuales por asbestosis han alcanzado actualmente una meseta en Norteamérica (e-fig. 93-1C) y probablemente seguirán disminuyendo, no se prevé que los casos de mesotelioma, que tiene una latencia de hasta 35 años o más, alcancen una meseta hasta 2020.

La frecuencia y la gravedad de la enfermedad crónica por berilio disminuyeron después de la eliminación de este de las bombillas fluorescentes en los años cincuenta, aunque aumentó posteriormente debido al creciente uso de berilio en instalaciones nucleares, industria aeroespacial, electrónica, materiales cerámicos dentales, aleaciones metálicas, reciclado de metales y productos como palos de golf y bicicletas. La prueba de proliferación linfocítica con berilio puede identificar la sensibilización a este, que se puede encontrar en hasta el 10% de los trabajadores expuestos, y facilita el diagnóstico más temprano de la enfermedad crónica por berilio.

TRASTORNOS PULMONARES ESPECÍFICOS DE ORIGEN LABORAL

Las neumopatías de origen laboral con frecuencia se diagnostican erróneamente como otras enfermedades frecuentes de origen no laboral, aunque una anamnesis cuidadosa y las pruebas complementarias adecuadas pueden llevar a un diagnóstico correcto. Para muchas neumopatías de origen laboral, el diagnóstico puede mejorar significativamente el pronóstico y llevar a la aplicación de medidas para prevenir la enfermedad en otros trabajadores.

Asma relacionada con el trabajo

El asma relacionada con el trabajo incluye tanto el asma de origen laboral producida por el trabajo[2] como el asma que no está producida por el trabajo pero que empeora por la exposición laboral.

ASMA DE ORIGEN LABORAL INDUCIDA POR SENSIBILIZADORES

EPIDEMIOLOGÍA

El asma de origen laboral se asocia la mayoría de las veces a una respuesta inmunitaria específica contra un sensibilizador de peso molecular elevado o bajo (tabla 93-2). El asma de origen laboral inducida por sensibilizadores habitualmente afecta a no más del 5-10% de los trabajadores expuestos al agente sensibilizador, aunque la exposición a sales de platino complejas o a enzimas detergentes puede producir síntomas en aproximadamente el 50% de los trabajadores sometidos a una exposición elevada. En la mayoría de los estudios, mayores niveles de exposición se asocian a mayor incidencia de sensibilización en las poblaciones expuestas, aunque no hay ninguna exposición criminal evidente por debajo de la cual todos los trabajadores estén protegidos del riesgo de sensibilización.

BIOPATOLOGÍA

Los factores genéticos aumentan el riesgo de sensibilización, aunque parece que el riesgo es poligénico y puede diferir para distintos alérgenos y sensibilizadores. La atopia subyacente, tal y como se ejemplifica por un antecedente de alergia o por la positividad de las pruebas cutáneas con alérgenos ambientales comunes (cap. 249), se asocia a aumento del riesgo de sensibilización a alérgenos de peso molecular elevado, y se ha descrito que el tabaquismo (cap. 32) es un factor de riesgo de sensibilización a sales de platino complejas. Actualmente no hay ningún factor del huésped que sea suficientemente específico para justificar la exclusión de los trabajadores de situaciones con exposición a posibles sensibilizadores.

El asma de origen laboral por un alérgeno de elevado peso molecular se asocia a producción de anticuerpos específicos del tipo de inmunoglobulina E (IgE). Los sensibilizadores de bajo peso molecular pueden actuar como haptenos o inducir neoantígenos debido a su relación con las proteínas *in vivo,* aunque se han encontrado anticuerpos de tipo IgE específicos solo con algunos sensibilizadores de bajo peso molecular, como sales de platino complejas y los anhídridos ácidos utilizados en los compuestos epoxi.

booksmedicos.org

TABLA 93-1 EJEMPLOS DE NEUMOPATÍAS DE ORIGEN LABORAL QUE SE PODRÍAN DIAGNOSTICAR ERRÓNEAMENTE COMO NEUMOPATÍAS COMUNES DE ORIGEN NO LABORAL

ENFERMEDAD QUE SE SIMULA	POSIBLE ENFERMEDAD DE ORIGEN LABORAL	EJEMPLOS DE DATOS INDICATIVOS QUE LLEVAN A UN DIAGNÓSTICO CORRECTO
Asma	Asma de origen laboral por un sensibilizador en el trabajo	Los síntomas de asma comienzan y empeoran durante un período laboral, con cierta mejoría los días o semanas sin trabajar Exposición a un sensibilizador de peso molecular elevado o bajo en el lugar de trabajo
	Asma de origen laboral: inducida por irritantes, incluyendo síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias	El asma comienza a los pocos días de una exposición de alto nivel (accidental) en el lugar de trabajo
	Asma empeorada por el trabajo	El asma habitualmente comenzó antes de empezar el trabajo o la exposición, aunque es más intensa los días de trabajo, o el trabajo supone la exposición a desencadenantes esperados del asma o alérgenos frecuentes en el trabajo
EPOC	EPOC de origen laboral	Exposición prolongada a polvos, humos o gases en el trabajo
Neumonía	Neumonitis por hipersensibilidad aguda	Los síntomas habitualmente desaparecen en varios días y reaparecen al repetirse la exposición al mismo desencadenante en el trabajo (p. ej., fluido para trabajar con metales, heno mohoso, humidificadores)
Infección respiratoria viral aguda o neumonía	Fiebre del humidificador, síndrome tóxico por polvo orgánico, fiebre del humo metálico, fiebre del humo de polímeros, fiebre del polvo de algodón	La exposición desencadena los episodios
Sarcoidosis	Enfermedad crónica por berilio	Antecedente de exposición a polvo o humos de berilio hasta 30 años o más antes del inicio de la enfermedad
	Silicosis	Antecedente de exposición; hallazgos radiográficos típicos de opacidades redondeadas predominantemente en lóbulos superiores y fibrosis masiva progresiva, biopsia
Fibrosis pulmonar idiopática	Asbestosis	Antecedente de exposición moderada o intensa a amianto y período de latencia compatible, muchas veces con otros marcadores de exposición al amianto, como placas pleurales en la radiografía de tórax
	Neumonitis por hipersensibilidad crónica	± Exposición laboral a un desencadenante conocido, ± mejoría durante los días que se está alejado de la exposición
	Pulmón del trabajador con borra	Bronquiolitis linfocítica y neumopatía intersticial por nailon/microfibras textiles sintéticas
Fibrosis pulmonar idiopática o proteinosis alveolar	Exposición a indio	Exposición a indio-óxido de estaño para la fabricación de pantallas planas
Fibrosis pulmonar idiopática o neumonitis por hipersensibilidad	Enfermedad por metales duros	Antecedente de exposición a metales duros (tungsteno, cobalto) y hallazgos histológicos de neumonitis de células gigantes en la biopsia pulmonar
Infecciones torácicas	Causas laborales de infecciones torácicas, como SRAG o TB en profesionales sanitarios, histoplasmosis en trabajadores de la construcción, carbunco en trabajadores con lana o granjeros	Antecedente de ocupación y exposición
Derrame pleural	Derrame pleural benigno relacionado con el amianto	Exposición previa a amianto con latencia compatible; habitualmente hay placas pleurales
Nódulo pulmonar como hallazgo casual	Atelectasia redonda por el amianto	Exposición previa a amianto con latencia adecuada; habitualmente hay placas pleurales
Nódulos múltiples	Silicosis o neumoconiosis	Antecedente de exposición, distribución de los nódulos, presencia de fibrosis masiva progresiva
Cáncer de pulmón	Cáncer de pulmón de origen laboral	Antecedente de exposición a carcinógenos en el trabajo, con un período de latencia compatible (p. ej., amianto, radón, cromo)
Bronquiolitis obliterante	Pulmón de las palomitas de maíz Bronquiolitis en personal militar	Antecedente de trabajo con palomitas de maíz para microondas o con saborizantes Antecedentes de destino en el sudeste asiático con exposición a incineración de basuras u otras sustancias irritantes

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SRAG = síndrome respiratorio agudo grave; TB = tuberculosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El asma ocupacional inducida por sensibilizadores tiene un período de latencia que va desde varias semanas hasta varios años antes de su aparición, aunque la mayoría de los pacientes presentan síntomas en los primeros años de exposición. Una vez que un paciente se ha sensibilizado y ha presentado asma, exposiciones posteriores incluso muy pequeñas pueden desencadenar asma, en ocasiones exposiciones que pueden estar por debajo del límite de detección mensurable. Los cambios de la función pulmonar y de la histología son similares a los del asma de origen no laboral (cap. 87). El asma de origen laboral inducida por sensibilizadores de peso molecular elevado habitualmente produce una respuesta asmática rápida pocos minutos después de la exposición, con o sin una respuesta asmática tardía que comienza de 4 a 6 h después de la exposición. En comparación, las respuestas a los sensibilizadores de bajo peso molecular habitualmente comienzan de 4 a 6 h después de la exposición.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del asma de origen laboral inducida por sensibilizadores se sospecha clínicamente por la anamnesis, y se debe plantear en todos los casos de asma de nueva aparición en pacientes que trabajan. Un dato que apoya este diagnóstico es la mejoría sintomática cuando se está fuera del trabajo, como en los fines de semana sin trabajar y las vacaciones, aunque no necesariamente por las tardes después de un cambio de turno de trabajo, cuando pueden producirse los síntomas de una respuesta asmática tardía. En los pacientes que están expuestos a sensibilizadores de elevado peso molecular con frecuencia aparece rinitis o conjuntivitis alérgica asociada al trabajo antes de la aparición del asma. Una anamnesis laboral detallada (cap. 19) o una revisión de hojas informativas sobre seguridad de los materiales o de informes de salud laboral pueden mostrar un sensibilizador laboral conocido. Sin embargo, actualmente se conocen más de 300 sensibilizadores respiratorios por exposición laboral, y cada año se describen nuevos agentes o exposiciones; en consecuencia, la ausencia de un sensibilizador reconocido no excluye un asma de origen laboral.

Aunque la anamnesis puede ser muy útil, la evaluación siempre debe incluir un estudio objetivo de la función pulmonar (cap. 85) para confirmar el asma, cuando el paciente tenga síntomas o en las 24 h siguientes a la exposición laboral sospechosa típica (fig. 93-1). Deben realizarse pruebas alérgicas epicutáneas o análisis de sangre para detectar anticuerpos IgE específicos frente a cualquier sensibilizador importante si es posible. El seguimiento seriado del flujo espiratorio máximo, los diarios de síntomas y el uso de inhaladores de rescate pueden aportar información adicional. Los resultados de una prueba de provocación con metacolina (cap. 87) hacia el final de una semana laboral típica pueden ayudar cuando se comparan con los resultados después de 10 días o más sin exposición. La comparación del recuento de eosinófilos en el esputo inducido en el trabajo y después de un período sin exposición, con mayores niveles

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 93-2 CAUSAS FRECUENTES DE ASMA DE ORIGEN LABORAL INDUCIDA POR SENSIBILIZADORES

OCUPACIÓN	ALÉRGENO SEGÚN EL CONTEXTO
Panaderos	Trigo, centeno, amilasa de hongos en la harina
Trabajadores de laboratorio	Alérgenos animales, como proteínas de la orina de rata, caspa de ratón o conejo
Fabricación de detergentes, limpieza de instrumentos médicos, trabajadores en empresas farmacéuticas o laboratorios	Enzimas, por ejemplo, *Bacillus subtilis,* enzimas pancreáticas
Granjeros	Alérgenos de granos, plantas y animales; ácaros
Trabajadores de invernaderos y floristas	Polen, hongos y ácaros
Trabajadores con alimentos	Alérgenos alimentarios transportados por el aire, como los de leche o huevos en polvo y verduras
Algunos trabajadores de oficina	Alérgenos de hongos en edificios mohosos o «enfermos»
Profesionales sanitarios	Alérgenos del látex en guantes, glutaraldehído, ortoftaldehído, medicamentos aerosolizados
Trabajadores en fábricas con otras industrias	Productos químicos de pinturas en aerosol, colas, poliuretano, revestimientos y aislamiento en aerosol, adhesivos
Trabajadores en la industria electrónica	Flujo de soldadura con colofonia

durante la exposición, ofrece información diagnóstica adicional. Si sigue habiendo dudas sobre el diagnóstico, se puede realizar una prueba de provocación inhalatoria específica controlada cuidadosamente. Todos estos estudios pueden ser falsamente positivos o negativos, por lo que se recomienda una combinación de estudios mientras el paciente sigue trabajando hasta que se confirme el diagnóstico. A la vista de la naturaleza especializada de muchos de sus estudios, se recomienda la consulta con un especialista. El principal diagnóstico diferencial en pacientes con asma confirmada es la coincidencia del inicio del asma con la aparición posterior de asma empeorada por el trabajo. Otras enfermedades, como la disfunción de las cuerdas vocales, pueden explicar los síntomas o coexistir con el asma e introducir confusión en el diagnóstico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

El tratamiento óptimo de los pacientes con asma de origen laboral inducida por sensibilizadores es la retirada completa de la exposición adicional al sensibilizador y a otros agentes que dan reacciones cruzadas, junto al tratamiento farmacológico habitual del asma (cap. 87) y la propuesta de la correspondiente indemnización por accidente de trabajo.[3] La consideración de los otros trabajadores expuestos habitualmente incluye la comunicación con el lugar de trabajo o con los funcionarios de salud pública con la esperanza de que se puedan aplicar medidas para proteger a otros trabajadores de exposiciones y síntomas similares. Las recomendaciones para la prevención primaria han sido reducir las exposiciones a los sensibilizadores ocupacionales en la medida de lo posible, eliminar los agentes sensibilizadores innecesarios (p. ej., la eliminación de los guantes de látex con elevado contenido en proteínas y con mucho polvo de talco) y reducir la exposición a los sensibilizadores con medidas de higiene laboral. También pueden ser útiles las medidas continuas de seguimiento médico en el puesto de trabajo.

PRONÓSTICO

La evolución es mejor si el diagnóstico temprano permite la retirada de una exposición adicional mientras el asma es relativamente leve. Puede seguir produciéndose una mejoría hasta 10 años después de la eliminación de la exposición, aunque el asma no desaparece por completo en la mayoría de los pacientes. En los pacientes con asma de origen laboral por el látex de la goma natural, el uso de guantes de látex con bajo contenido en proteínas y sin polvo de talco por los compañeros de trabajo y la evitación directa de los productos de goma natural por el trabajador sensibilizado permiten obtener una mejoría similar a la de los pacientes a los que se retira por completo del trabajo.

ASMA EMPEORADA POR EL TRABAJO

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El asma empeorada por el trabajo se define como la que se agrava o empeora por las condiciones laborales y no está producida por el trabajo en sí.[4] El asma puede haber estado presente antes de empezar a trabajar o haber comenzado casualmente durante el empleo, aunque no está producida por el trabajo. Las exposiciones laborales que empeoran habitualmente el asma son temperatura y humedad extremas, ejercicio, polvo, humos y gases. En el trabajo, los pacientes pueden estar expuestos a alérgenos ambientales habituales (p. ej., alérgenos de hongos en una oficina y ácaros del polvo o animales en contextos domésticos) que empeoran el asma en pacientes que están sensibilizados a estos alérgenos. Los síntomas del asma empeorada por el trabajo pueden producirse de manera transitoria con una exposición laboral poco habitual (p. ej., durante la renovación en una oficina) o se pueden producir a diario (p. ej., exposición diaria a humos mientras se realiza actividad física en un contexto industrial).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Tto

El asma transitoria empeorada por el trabajo se diagnostica habitualmente por el antecedente de exposición laboral y el aumento asociado de los síntomas asmáticos, necesidades de medicación o visitas no programadas a un médico. La evaluación recomendada de los pacientes con empeoramientos diarios o frecuentes del asma en relación con el trabajo es similar a la de los pacientes con sospecha de asma de origen laboral. Los cambios en relación con el trabajo de los registros seriados de flujo máximo son similares a los que se ven en el asma de origen laboral, aunque el recuento de eosinófilos en esputo muestra un aumento relacionado con el trabajo menor que en el asma de origen laboral. Si la exposición en el puesto de trabajo incluye un posible sensibilizador laboral, el estudio inmunitario o la prueba de provocación con una exposición controlada pueden confirmar si se ha producido sensibilización respiratoria.

El tratamiento incluye las mismas medidas farmacológicas que en las agudizaciones no relacionadas con el trabajo, como la optimización del tratamiento farmacológico del asma (cap. 87) y, cuando sea necesario, el ajuste de la exposición laboral para evitar las agudizaciones continuas. Las medidas de higiene laboral pueden reducir las exposiciones, aunque algunos pacientes precisan un cambio del ámbito del trabajo o del área laboral. Algunos pacientes que tienen que faltar al trabajo por agudizaciones del asma debidas al trabajo pueden cumplir los criterios de indemnización por accidente laboral.

Exposición a irritantes y síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias

Un nivel elevado de una exposición habitualmente accidental a un irritante puede producir asma. Aunque las manifestaciones clínicas pueden ser llamativas, el asma de origen laboral inducida por irritantes representa una proporción relativamente pequeña de todos los casos de asma de origen laboral. Los criterios más definitivos para esta enfermedad son los que se aplican al término *síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias:* inicio de los síntomas de asma en las 24 h siguientes a la exposición, en general suficientemente intensos como para llevar a una visita no programada a un médico; exposición a un único irritante a una concentración elevada; persistencia de los síntomas de asma durante al menos 3 meses; confirmación en el estudio funcional de la presencia de asma con mejoría significativa por los broncodilatadores o respuesta broncoconstrictora a la provocación con metacolina, y ausencia de neumopatía previa o de otras enfermedades que expliquen los síntomas. Cuando no se cumplen por completo estos criterios (es decir, los síntomas comienzan más tarde de 24 h después de la exposición o desaparecen a las pocas semanas de la misma), se aplica habitualmente el término *asma inducida por irritantes,* aunque se reconoce que este diagnóstico es menos seguro que el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias. También puede precipitar el asma la exposición crónica y limitada a productos de limpieza y otras sustancias irritantes.

El asma inducida por irritantes y el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias pueden desaparecer después de varias semanas o meses. El tratamiento es el mismo que el del asma de otras causas (cap. 87), aunque habitualmente estos pacientes responden peor al tratamiento farmacológico habitual.

Las medidas de higiene laboral en el lugar de trabajo deben mejorar para prevenir exposiciones similares en el futuro. Los pacientes afectados pueden necesitar un entorno laboral modificado para prevenir los empeoramientos posteriores del asma.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA DE ORIGEN LABORAL

La exposición crónica a polvos, humos y gases puede producir EPOC inducida por el entorno laboral, con cambios fisiopatológicos prácticamente idénticos a los que se ven en la EPOC relacionada con el tabaquismo[5] (cap. 88). Pueden producirse síntomas de bronquitis crónica, como tos y expectoración crónicas, con o sin cambios en las pruebas de función pulmonar. Entre las causas se encuentran la exposición a polvos minerales, como la sílice, y a polvos orgánicos, como en granjeros y carpinteros; sustancias en forma de partículas procedentes de los humos de combustión diésel, y óxidos de nitrógeno, ozono y partículas ultrafinas en los humos de soldadura.[6] La exposición ocupacional a sustancias como el diacetilo de los saborizantes artificiales y el estireno puede causar bronquiolitis constrictiva.[7]

No hay ninguna prueba diagnóstica específica que distinga una causa laboral de otra no laboral de EPOC. El antecedente de exposición, con documentación objetiva, es útil. La confirmación de la ausencia de un antecedente de tabaquismo puede ayudar

booksmedicos.org

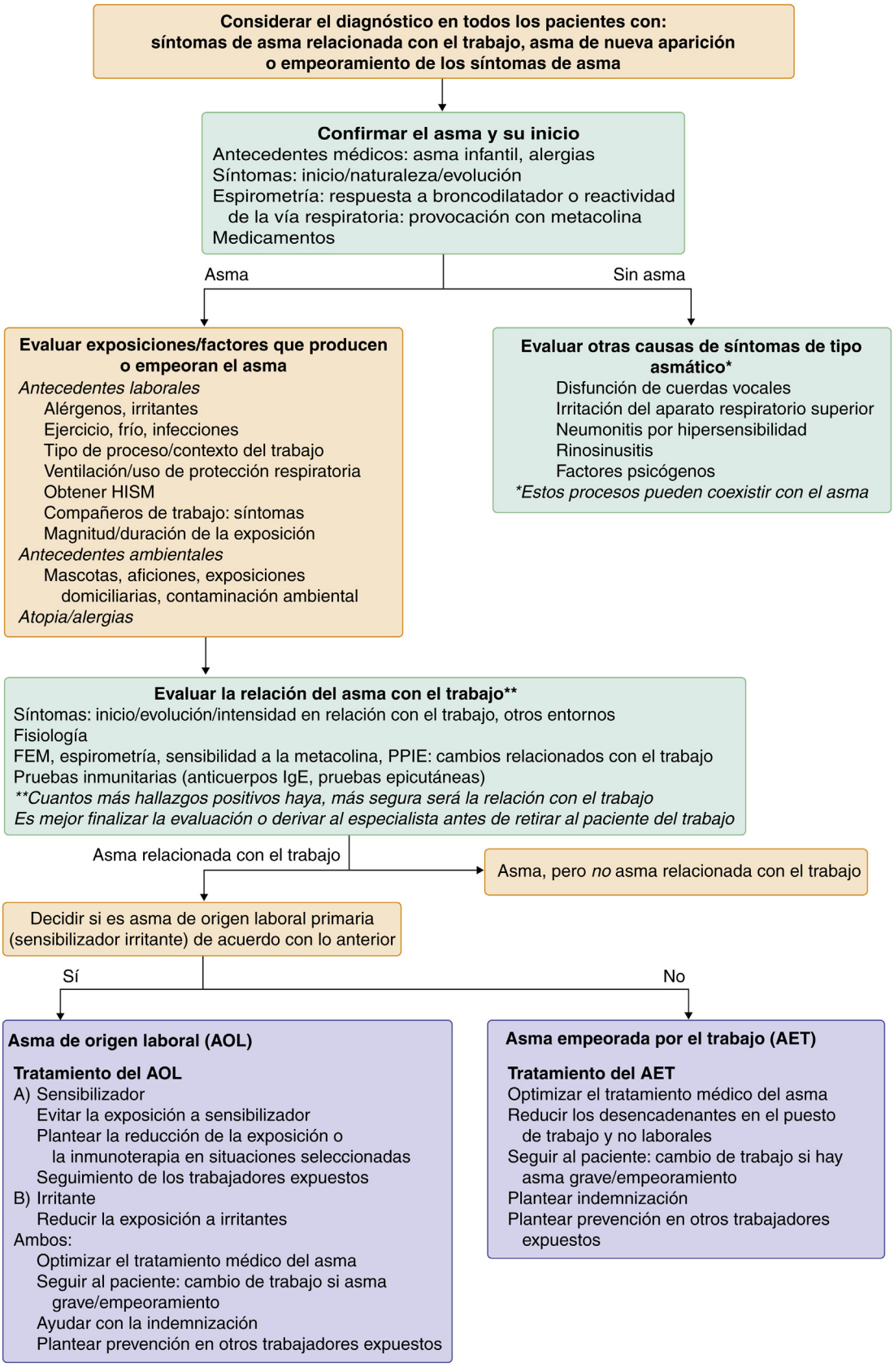

FIGURA 93-1. Evaluación clínica y tratamiento del asma relacionada con el trabajo. IgE = inmunoglobulina E; HISM = hojas informativas sobre seguridad de los materiales; FEM = flujo espiratorio máximo; PPIE = prueba de provocación inhalatoria específica. (Tomado de American College of Chest Physicians. Consensus statement: diagnosis and management of work-related asthma. *Chest*. 2008;134:1S-41S.)

a determinar la probabilidad de una causa laboral. No obstante, una historia positiva de tabaquismo no permite descartar una contribución ocupacional, ya que ambos factores pueden actuar sinérgicamente.

El tratamiento es el mismo que el de los pacientes con EPOC de causa no laboral (cap. 88). Además, se debe minimizar la exposición adicional a polvos, humos y gases que puedan empeorar la enfermedad.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Muchas exposiciones que causan neumonitis por hipersensibilidad (caps. 92 y 94) se producen en el entorno laboral, y varias de estas enfermedades tienen el nombre de la ocupación o el trabajo a las que se asocian: pulmón de granjero, pulmón del descortezador de arce, pulmón de los lavadores de queso, pulmón de los techadores, pulmón del trabajador con setas y neumonitis por hipersensibilidad al fluido para el trabajo con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 93-3 EJEMPLOS DE CAUSAS LABORALES DE NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

OCUPACIÓN	CAUSA
Granjero	Actinomicetos termófilos del heno mohoso
Trabajador con metal	Contaminación de los fluidos para trabajar con metales por microorganismos como *Mycobacterium immunogens* u hongos
Trabajador expuesto a humidificadores	Contaminación por microorganismos como protozoos y hongos
Trabajador con caña de azúcar	Caña de azúcar mohosa (bagazosis)
Descortezador de arce	Hongos
Trabajador con pollos o pavos	Proteínas aviares
Trabajador de la industria farmacéutica	Penicilina
Manipulador de alimentos	Habas de soja
Trabajador de oficina	Microorganismos que contaminan los acondicionadores de aire y los humidificadores
Socorrista	Contaminación por hongos de aerosoles alrededor de la zona de la piscina
Trabajador con animales	Proteínas de rata
Trabajador con champiñones	Hongos
Granjero o manipulador de trigo	Harina infestada por gorgojo
Trabajador de invernadero	Hongos
Trabajadores que aerosolizan pintura de uretano o adhesivos/selladores (o con menos frecuencia otros trabajadores que utilizan diisocianatos)	Diisocianato de difenilmetano, diisocianato de hexametileno, diisocianatos de tolueno
Trabajador de la industria química que utiliza plásticos, resinas y pinturas	Anhídrido trimelítico

metales (tabla 93-3).[8] Las causas laborales también incluyen la exposición a humidificadores contaminados (por protozoos u hongos) en fábricas u oficinas (pulmón del humidificador), además de socorristas expuestos a aerosoles de agua procedente de surtidores de piscinas contaminadas por microorganismos. Los trabajadores con metal y los maquinistas pueden presentar neumonitis por hipersensibilidad por la recirculación de refrigerantes que se pueden contaminar con bacterias gramnegativas o micobacterias atípicas, que después se aerosolizan hacia la mezcla refrigerante y se inhalan.

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de las exposiciones antigénicas que producen neumonitis por hipersensibilidad son orgánicas, especialmente actinomicetos termófilos (cap. 329), hongos, micobacterias atípicas (cap. 325) y protozoos. Otros antígenos frecuentes son proteínas aviares y de ratas. Con menos frecuencia se puede inducir neumonitis por hipersensibilidad por antígenos químicos de bajo peso molecular, como penicilina o diisocianato de difenilmetano (MDI), que se utilizan como selladores o pegamentos. Partículas pequeñas, habitualmente de 3 a 5 μm de mediana del diámetro aerodinámico de masa, llegan a las vías respiratorias pequeñas y los alvéolos, donde la respuesta inmunitaria produce neumonitis por hipersensibilidad. Esta respuesta inmunitaria está asociada a anticuerpos de tipo IgG específicos y linfocitos T, y reaparece con las exposiciones repetidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La forma aguda de la enfermedad se manifiesta como tos, disnea, escalofríos y malestar, habitualmente de 4 a 8 h después de la exposición, y desaparece en 12-24 h. En la exploración, los pacientes habitualmente tienen fiebre y taquipnea, con reducción de la expansión torácica y crepitantes basales. Es frecuente la neutrofilia, y la radiografía de tórax muestra infiltrados agudos. Las pruebas funcionales pulmonares pueden mostrar un patrón restrictivo con reducción de la capacidad de difusión, y en la gasometría arterial puede haber hipoxemia por desequilibrio ventilación-perfusión.

La neumonitis por hipersensibilidad crónica se puede producir después de episodios agudos de repetición o puede comenzar *de novo*. Causa tos seca crónica, disnea progresiva y con frecuencia una pérdida de peso significativa. La exploración física normalmente muestra reducción de la expansión torácica y crepitantes basales. Los resultados de las pruebas funcionales pulmonares y los hallazgos radiográficos pueden ser similares a los de la fibrosis pulmonar idiopática inespecífica (cap. 92), y en la tomografía computarizada (TC) del tórax se ven muchas veces opacidades en vidrio esmerilado. El líquido del lavado broncoalveolar habitualmente muestra aumento del recuento linfocítico, y puede haber predominio de linfocitos T CD8 (cap. 85).

Puede sospecharse la causa laboral específica de la neumonitis por hipersensibilidad por una relación temporal con las exposiciones laborales. En el diagnóstico diferencial en la forma crónica se incluye la fibrosis pulmonar idiopática, aunque las acropaquias son menos frecuentes en la neumonitis por hipersensibilidad. La radiografía y los hallazgos de las pruebas funcionales pulmonares pueden también simular una fibrosis pulmonar idiopática, aunque un hallazgo distintivo es muchas veces un lavado broncoalveolar con linfocitosis de hasta el 60-80% de las células, habitualmente con predominio de linfocitos T $CD8^+$, aunque en ocasiones con linfocitos $CD4^+$ en las formas crónicas de la enfermedad.

Los estudios de laboratorio incluyen la determinación de la presencia de anticuerpos IgG plasmáticos frente al antígeno sospechoso. Sin embargo, puede haber también anticuerpos IgG en personas expuestas que no tienen enfermedad, por lo que no son específicos para este diagnóstico. Por el contrario, no es infrecuente que no se detecten anticuerpos específicos en la neumonitis por hipersensibilidad porque el escaso número de antígenos utilizados para el estudio puede no incluir el antígeno laboral específico. En ocasiones es necesaria la provocación específica con el antígeno sospechoso en un contexto de laboratorio si hay dudas sobre el diagnóstico.

En algunos pacientes puede realizarse de forma segura una «provocación con el trabajo» en la que se realiza un seguimiento de los cambios de los síntomas, la fiebre, el recuento de neutrófilos sanguíneos, los hallazgos radiológicos y la función pulmonar con y sin la exposición al agente sospechoso. La biopsia pulmonar, cuando se realiza, puede mostrar granulomas y células gigantes de cuerpo extraño. Sin embargo, si los hallazgos son indicativos de neumonitis por hipersensibilidad, habitualmente no es necesaria la biopsia abierta ni la prueba de provocación.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los principios terapéuticos son los mismos que los de la neumonitis por hipersensibilidad de causa no laboral (cap. 94). La principal medida terapéutica es la retirada de la exposición al agente causal. Como ocurre en el asma de origen laboral por un sensibilizador, la retirada debe ser completa y muchas veces precisa un cambio de trabajo si no se puede eliminar el agente causal. La reducción de la exposición mediante el uso de dispositivos protectores respiratorios generalmente no es práctica ni eficaz, con la excepción de los ventiladores de casco con suministro de aire para exposiciones breves y ocasionales. Los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad aguda pueden no necesitar ningún medicamento además de la retirada de la exposición al antígeno, aunque si los episodios agudos son graves, pueden necesitar medidas de apoyo, como corticoides (p. ej., 20-60 mg de prednisona por vía oral al día), oxígeno suplementario y cuidados intensivos (cap. 94). La neumonitis por hipersensibilidad crónica puede precisar tratamiento adicional con corticoides orales (p. ej., 5-10 mg de prednisona por vía oral al día), igual que en la neumonitis por hipersensibilidad crónica de causa no laboral, y la fibrosis terminal grave puede precisar un trasplante pulmonar. El pronóstico es mejor con un diagnóstico temprano y con la retirada completa de la exposición al agente causal. Entre las medidas preventivas están las medidas de higiene laboral para evitar la contaminación de los líquidos aerosolizados o los polvos por organismos biológicos y el uso de dispositivos protectores respiratorios adecuados.

ENFERMEDAD CRÓNICA POR BERILIO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La neumonitis tóxica aguda se describió por primera vez en pacientes que habían tenido una exposición intensa al berilio en la fabricación de bombillas fluorescentes en los años cuarenta y cincuenta se describió una respuesta de hipersensibilidad que producía enfermedad crónica por berilio. Los efectos tóxicos agudos son infrecuentes en la actualidad, aunque la enfermedad crónica por berilio sigue siendo problemática debido al aumento de su uso (tabla 93-4) y a un mejor reconocimiento de la sensibilización por el desarrollo de un análisis inmunitario en sangre.

La enfermedad crónica por berilio es una enfermedad por hipersensibilidad con una intensa asociación genética con las variantes génicas HLA-DPB1 que codifican Glu69 y que se han identificado en el 83-97% de los pacientes con la enfermedad. No obstante, esta variante genética se produce en el 30-48% de la población general, por lo que no es útil como prueba de cribado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas pulmonares de la enfermedad crónica por berilio son similares a las de la sarcoidosis (cap. 95), y varían desde hallazgos histológicos o radiográficos asintomáticos hasta posible progresión hasta neumopatía restrictiva granulomatosa grave. La enfermedad puede comenzar hasta 20 años o más después de la exposición al berilio, incluso si el paciente ya no está expuesto. La historia clínica en todos los pacientes con sarcoidosis aparente debe incluir preguntas sobre la posible exposición al berilio, incluso muchos años atrás.

booksmedicos.org

TABLA 93-4 POSIBLES FUENTES DE EXPOSICIÓN AL BERILIO

EXPOSICIONES LABORALES
Producción de metales y aleaciones (aleaciones de aluminio, cobre y níquel; recientemente incluye palos de golf y clips de bolígrafo metálicos)
Fabricación de cerámica
Prótesis dentales, incluyendo técnicos dentales (coronas, puentes)
Electrónica, incluyendo componentes de ordenadores, transistores, ventanas para microondas y rayos X, disipadores de calor, telecomunicaciones
Ingeniería aeroespacial y atómica (combustibles de cohetes, pantallas térmicas, ojivas y partes metálicas)
Fabricación y reparación de aeroplanos
Reactores nucleares, armas nucleares e industria armamentística
Revestimiento de tubos de rayos catódicos para radar e instalaciones similares
Laboratorios
Extracción en minas
Recuperación y reciclado de metales
EXPOSICIONES NO LABORALES
Familiares expuestos al polvo de la ropa de los trabajadores
Rotura de lámparas fluorescentes antiguas (fabricadas antes de 1950 en Norteamérica)
Exposición en la dirección del viento por accidentes industriales (p. ej., en una planta de procesamiento nuclear en Kazajistán, en la antigua Unión Soviética en 1990)

Tomado de Tarlo SM, Rhee K, Powell E, et al. Marked tachypnoea in siblings with chronic beryllium disease due to copper-beryllium alloy. *Chest.* 2001;119:647-650.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Tto

En la radiografía de tórax hay cambios que tienen un aspecto idéntico a la sarcoidosis, con aumento del tamaño de los ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos o múltiples nódulos pulmonares, o ambos (fig. 93-2). La sensibilización al berilio se puede detectar mediante una prueba de proliferación linfocítica con berilio que muestra la presencia de linfocitos sensibilizados en la sangre o el líquido del lavado broncoalveolar. Esta prueba también puede detectar la sensibilización al berilio en trabajadores expuestos pero asintomáticos, a los que posteriormente se podrá evaluar para detectar una posible enfermedad crónica por berilio, y se les podrá dar consejo para reducir o eliminar la exposición laboral adicional.

Cuando ya ha aparecido la enfermedad, se recomienda la retirada de la exposición, aunque la enfermedad puede seguir empeorando. El deterioro progresivo de la función pulmonar se trata de manera similar a la sarcoidosis (cap. 95), con corticoides orales y medidas de apoyo.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL AMIANTO

Aunque el uso de amianto ha disminuido, y es obligatorio utilizar mejores equipos protectores, las enfermedades relacionadas con este han seguido produciéndose debido a la prolongada latencia entre la exposición y la enfermedad. El amianto crisotilo tiene menos efectos sobre los pulmones que otras formas de amianto, como los anfíboles. Los efectos de la exposición incluyen enfermedades benignas y neoplasias malignas.

La *enfermedad por amianto benigna* con frecuencia es asintomática y se identifica en los estudios de imagen del tórax. El engrosamiento pleural y las placas pleurales, frecuentemente con calcificación, pueden producirse de 20 a 30 años después de la primera exposición e inicialmente pueden aparecer en la radiografía de tórax como opacidades lineales calcificadas en los hemidiafragmas y en el borde cardíaco (v. fig. 84-14). Si son extensas, puede ser difícil excluir que se trate de opacidades intrapulmonares excepto con una TC. Las placas pleurales son un marcador de exposición al amianto, aunque no aparecen en todos los trabajadores con exposición significativa al amianto. Generalmente no producen cambios significativos de la función pulmonar, aunque el engrosamiento pleural difuso puede producir disnea al esfuerzo y neumopatía restrictiva extrapulmonar. El engrosamiento pleural puede producir atelectasia redonda (cap. 90) porque el englobamiento de una porción del tejido pulmonar periférico por la pleura engrosada produce un nódulo pulmonar aparente, habitualmente con un «signo de la cometa» que muestra la pleura engrosada. Puede aparecer derrame pleural benigno, habitualmente de 10 a 15 años después de la exposición al amianto. Es necesario un estudio adicional porque el diagnóstico diferencial incluye un derrame pleural maligno (cap. 99).

Asbestosis es el término que se refiere a la neumopatía intersticial producida por el amianto. La manifestación clínica es habitualmente con tos seca y disnea al esfuerzo. La exploración física habitualmente muestra acropaquias y crepitantes basales en la auscultación pulmonar. El estudio de imagen del tórax muestra neumopatía intersticial basal, con o sin los cambios pleurales adicionales que ya se han descrito. El estudio funcional respiratorio muestra neumopatía restrictiva (cap. 85), y los hallazgos histológicos son los mismos de la neumonía intersticial usual (cap. 92). Los hallazgos indicativos del diagnóstico de asbestosis y no de neumonía intersticial usual son una duración y un nivel significativo de exposición al amianto, una latencia compatible habitualmente de 20 a 40 años después la primera exposición, y el hallazgo de cuerpos de amianto ferruginosos en el esputo o en el tejido pulmonar (fig. 93-3). Lamentablemente, el tratamiento farmacológico no es eficaz, y la neumopatía puede progresar hasta fibrosis terminal. El tratamiento es de apoyo y se debe incluir el oxígeno suplementario y un posible trasplante pulmonar (cap. 101). Igual que en otras enfermedades con latencia prolongada, es fundamental evitar la exposición.

El *mesotelioma* (cap. 191), un tumor maligno de la pleura, el peritoneo o ambos, es la única complicación de la exposición al amianto que se puede producir incluso después de una exposición relativamente pequeña, como la que se produce de forma pasiva al polvo de la ropa en las familias de los trabajadores que sí están expuestos directamente. Habitualmente se produce de 30 a 40 años después de la exposición al amianto y puede detectarse casualmente en un estudio de imagen del tórax o puede manifestarse con dolor torácico o pérdida de peso. La radiografía muestra engrosamiento pleural, y puede haber derrame pleural. Muchas veces es difícil diferenciar el mesotelioma del engrosamiento pleural benigno sin una biopsia. No hay ningún tratamiento eficaz (cap. 191), por lo que actualmente no se recomienda el cribado sintomático para detectar mesotelioma en las personas expuestas. El riesgo de cáncer de pulmón (cap. 191) aumenta después de una exposición significativa al amianto, con un período de latencia habitual de 20 a 30 años. El tabaquismo y la exposición al amianto producen efectos aditivos, mientras que el tabaquismo y la asbestosis tienen un riesgo aún mayor sobre el riesgo de cáncer de pulmón.

SILICOSIS Y OTRAS NEUMOCONIOSIS

La incidencia de silicosis y de otras neumopatías por polvo inorgánico (tabla 93-5) ha disminuido mucho en las últimas décadas debido a una mejor protección en el lugar de trabajo en minas, empresas que utilizan chorro de arena y otras situaciones.

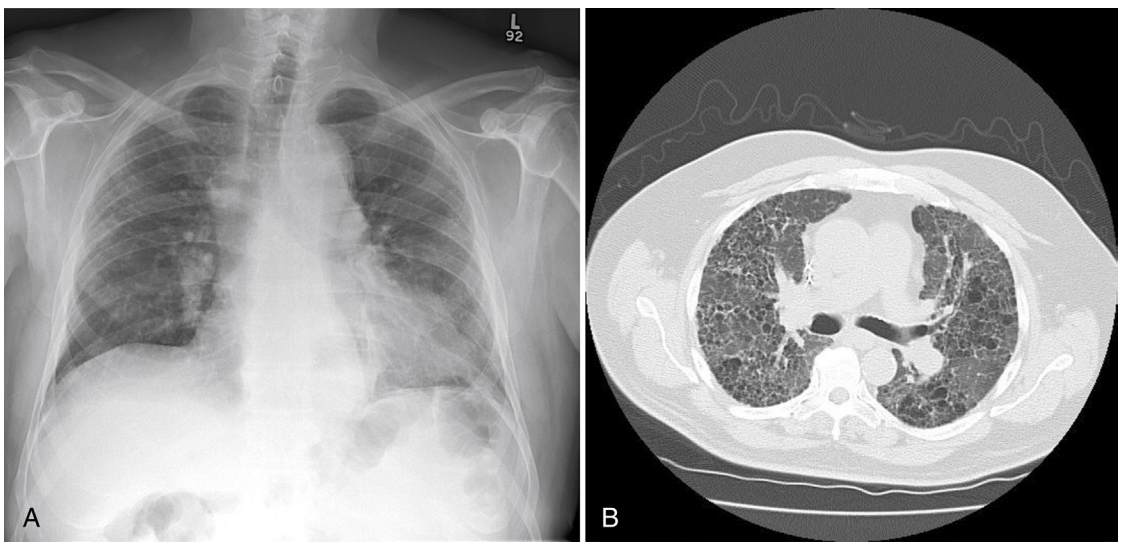

FIGURA 93-2. **Radiografía posteroanterior de tórax (A) y tomografía computarizada de alta resolución (B) de pacientes con enfermedad crónica por berilio. La radiografía de tórax muestra adenopatía hiliar e infiltrados, y la tomografía computarizada muestra destrucción del espacio aéreo e infiltrados.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

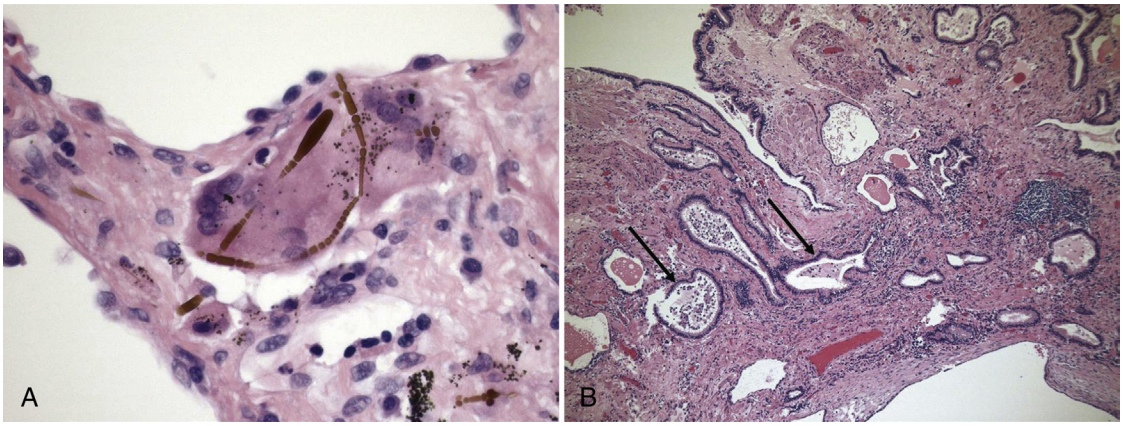

FIGURA 93-3. Histología de una biopsia pulmonar que muestra cuerpos de amianto. Cuerpos ferruginosos formados por fibras de amianto recubiertas por material de hierro-proteína-mucopolisacárido con el típico aspecto arrosariado de color dorado y marrón. Los dos cuerpos de amianto más largos del centro de la figura están dentro de una célula gigante multinucleada. (Tinción de hematoxilina y eosina, ×400.) (Por cortesía del Dr. David Hwang, Toronto General Hospital.)

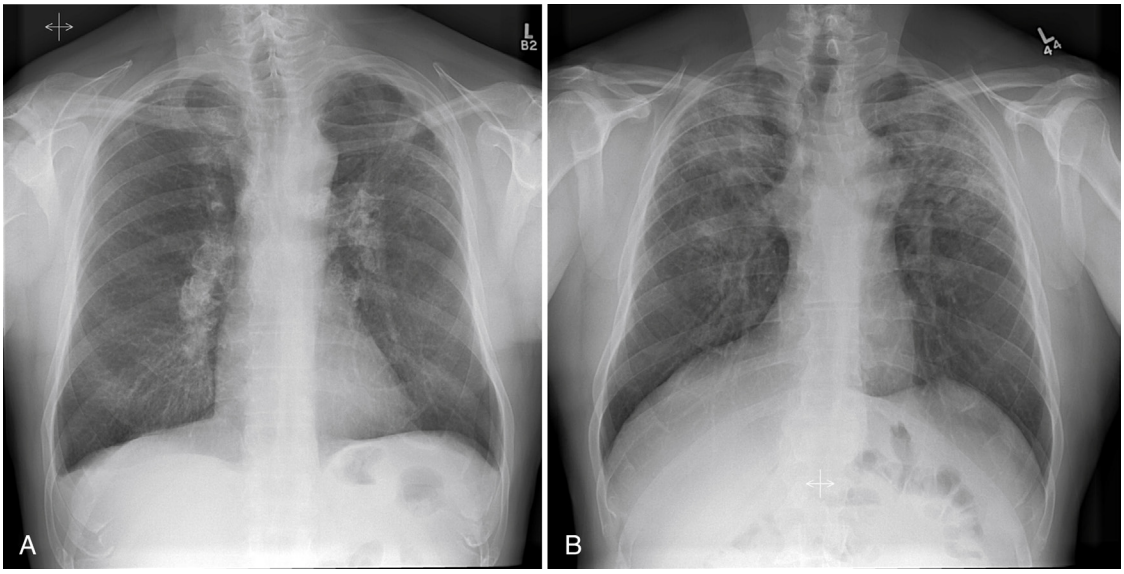

FIGURA 93-4. Radiografías posteroanteriores de tórax en los pacientes con silicosis. A. Nódulos pequeños y calcificación en cáscara de huevo de los ganglios linfáticos hiliares. **B.** Fibrosis masiva progresiva de los campos pulmonares superiores con enfisema compensador.

TABLA 93-5 TRABAJOS QUE PUEDEN PRODUCIR SILICOSIS

Minería: de superficie o en galerías excavadas (túneles)
Molinos: sílice molida para abrasivos y material de relleno
Canteras
Limpieza con chorro de arena: por ejemplo, edificios, preparación del acero para su pintura
Alfarería: trabajo con cerámica o arcilla
Afilado, pulido con ruedas de sílice
Trabajo de la piedra
Trabajo de fundición: afilado, moldeado, desconchado
Trabajo con ladrillos refractarios
Elaboración de vidrio: para pulimentarlo y como abrasivo
Trabajo con calderas: limpieza de calderas
Fabricación de abrasivos

TABLA 93-6 CAUSAS LABORALES DE UN SÍNDROME FEBRIL AGUDO

SÍNDROME	CAUSA
Fiebre del humo de polímeros o fiebre de teflón	Humos de politetrafluoroetileno y de otros polímeros de fluorocarbono
Fiebre de humos metálicos	Humo de cinc por soldadura de acero galvanizado, con menos frecuencia humo de otros metales
Fiebre del molino de algodón	Polvo y endotoxinas por la contaminación bacteriana de algodón, lino y cáñamo no procesados
Cierre del humidificador	Microorganismos que se encuentran en reservorios, como humidificadores, acondicionadores de aire y acuarios
Síndrome tóxico de polvo orgánico	Polvo de cereales, virutas de madera mohosa

Hay una asociación entre la silicosis y la aparición de enfermedades del colágeno vascular, especialmente artritis reumatoide. Los pacientes con neumoconiosis y artritis reumatoide pueden tener más riesgo de presentar nódulos reumatoideos pulmonares, el denominado síndrome de Caplan, y enfermedades micobacterianas.

Inicialmente se puede identificar a los pacientes de manera casual durante un programa de seguimiento médico o por la presencia de múltiples nódulos pulmonares pequeños en la radiografía de tórax, muchas veces con aumento de tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos, lo cual puede simular una sarcoidosis (fig. 93-4).[9] Los nódulos pueden confluir y producir fibrosis masiva progresiva, especialmente en los campos superiores, simulando a veces una neoplasia maligna, y pueden proporcionar un resultado positivo en la PET debido a su actividad metabólica. Puede haber enfisema compensador de los campos pulmonares inferiores. En el estudio de imagen del tórax, los ganglios linfáticos mediastínicos pueden tener una calcificación característica en «cáscara de huevo» en la silicosis. El tratamiento es de apoyo. Los pacientes con exposición a la sílice o el polvo de carbón pueden presentar EPOC por exposición al polvo o fibrosis difusa relacionada con el polvo.[10] Puede plantearse el trasplante pulmonar en los pacientes que presentan neumopatía terminal.

SÍNDROMES FEBRILES AGUDOS

Diversas exposiciones laborales pueden producir síndromes respiratorios febriles agudos similares a una enfermedad respiratoria viral aguda (tabla 93-6). No se conoce por completo el mecanismo de estos síndromes, aunque se asocian a neutrofilia sistémica y activación de citocinas, muchas veces con aumento de interleucina 6 (IL-6) e IL-8.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Habitualmente, los escalofríos, la fiebre, el malestar, la tos seca y la tirantez torácica comienzan aproximadamente 6-8 h después del inicio de la exposición en el trabajo y generalmente han desaparecido al día siguiente. En ocasiones, la dificultad respiratoria y los otros síntomas respiratorios son suficientemente intensos como para que los pacientes soliciten asistencia médica urgente. Puede haber infiltrados en la radiografía de tórax, con neutrofilia e hipoxemia, lo que puede simular una neumonía aguda o una neumonitis por hipersensibilidad aguda. Los síntomas y signos generalmente desaparecen en 24-48 h sin antibióticos y reaparecen al repetirse la exposición, aunque las manifestaciones clínicas generalmente son más leves con las exposiciones diarias repetidas (p. ej., fiebre del lunes por la mañana en trabajadores de molinos de algodón). Los trabajadores con frecuencia están familiarizados con el síndrome porque muchas veces afecta a hasta el 30% de los trabajadores expuestos. Sin embargo, si el paciente no sugiere un diagnóstico, es necesaria la obtención cuidadosa de datos sobre la posible exposición laboral.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento es de apoyo. Si se puede eliminar la exposición causal (p. ej., limpieza de un humidificador contaminado), se podrán prevenir los síntomas. Si no se puede eliminar la causa y los síntomas son intensos, el paciente puede necesitar una reducción o un cambio de la exposición laboral.

CÁNCER DE PULMÓN DE ORIGEN LABORAL

Una duración y un nivel de exposición significativos a un carcinógeno reconocido como el amianto, el cromo hexavalente (como en la producción de cromato y la industria de los pigmentos), compuestos de radón solubles o gas radón, hidrocarburos aromáticos policíclicos, éteres clorometílicos, arsénico o sílice pueden aumentar el riesgo de cáncer de pulmón (cap. 191). Se deben investigar esos antecedentes en todos los pacientes, y la exposición a estos agentes representa un factor de riesgo a la hora de considerar la posibilidad de recomendar un cribado TC de los pacientes para descartar el cáncer de pulmón. La International Agency for Research on Cancer dispone de un listado de carcinógenos pulmonares de origen laboral y de la probabilidad de su asociación con el cáncer.[11]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

94

LESIONES FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL PULMÓN

DAVID C. CHRISTIANI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ACCIDENTES POR SUMERSIÓN: AHOGAMIENTO

DEFINICIÓN

El ahogamiento se define como «el proceso por el que se experimenta una alteración respiratoria debido a la sumersión/inmersión en un líquido». El término *casi ahogamiento* se utilizó previamente para describir a los individuos que sobreviven a un accidente por sumersión, al menos temporalmente, pero se ha abandonado tras las recomendaciones del Primer Congreso Mundial sobre Ahogamiento de Ámsterdam de 2002.

EPIDEMIOLOGÍA

El número estimado de muertes anuales en todo el mundo por ahogamiento es de 500.000. Aproximadamente 4.200 personas son tratadas al año por ahogamiento no mortal en los servicios de urgencia de EE.UU., y cerca de otras 3.400 sufren un ahogamiento mortal. El consumo de alcohol, la edad inferior a 4 años y el sexo masculino se asocian a aumento de la incidencia de ahogamiento no mortal y mortal.

BIOPATOLOGÍA

La respuesta inicial a la sumersión/inmersión es la apnea, seguida casi invariablemente por aspiración.[1] El laringoespasmo puede causar la aspiración de una cantidad variable de líquido hacia los pulmones. Se produce hipoxemia, hipercapnia y acidosis de forma aguda. La aspiración de agua dulce o salada causa oclusión de la vía respiratoria, reducción de la actividad del tensioactivo pulmonar, lesión alveolar directa y broncoespasmo. Varias horas o varios días después del accidente puede producirse lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asociado a edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia respiratoria e hipoxemia grave. También puede producirse insuficiencia renal aguda. El consumo de alcohol también aumenta el riesgo de hipotermia. Los cambios de los electrólitos plasmáticos por el ahogamiento en agua dulce o salada no son clínicamente significativos.

La principal consecuencia secundaria de la hipoxemia es la lesión cerebral por anoxia. Afortunadamente, una disminución de la temperatura cerebral de 10 °C durante la inmersión reduce el consumo de trifosfato de adenosina (ATP) un 50% aproximadamente, lo que duplica el tiempo que puede sobrevivir el cerebro. La mortalidad se debe fundamentalmente a las secuelas cardiovasculares de la intensa hipoxemia precoz o tardía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación inicial de una víctima de ahogamiento es muy variable. La hipotermia, que es frecuente en ellas, puede asociarse a bradicardia o parada cardíaca por asistolia o fibrilación ventricular. La taquipnea, la taquicardia y la febrícula son típicas en pacientes no hipotérmicos. Puede haber cianosis, y un paciente que tosa puede expectorar un esputo de color rosa y espumoso. La evaluación neurológica puede mostrar agitación con o sin intoxicación o coma. Debe explorarse cuidadosamente al paciente para detectar signos de traumatismos asociados.

Los hallazgos esperables en las pruebas de laboratorio son ciertas alteraciones leves de los electrólitos independientemente de que la sumersión se haya producido en agua salada o dulce, leucocitosis moderada, ligera disminución del hematocrito en las primeras 24 h o ligero aumento en la hemoglobina libre con hematocrito estable en la sumersión en agua dulce (debido a hemólisis), hipoxemia grave y acidosis metabólica. Puede haber signos de coagulación intravascular diseminada (CID). Los cambios electrocardiográficos iniciales comprenden taquicardia sinusal y alteraciones inespecíficas del segmento ST y la onda T, que revierten a la normalidad en pocas horas. Pueden producirse arritmias ventriculares potencialmente mortales, bloqueo cardíaco completo o signos de infarto de miocardio en fases tempranas o tardías de la evolución del proceso. Las radiografías de tórax pueden ser normales inicialmente aunque haya una alteración respiratoria grave. Pueden formarse infiltrados alveolares parcheados bilaterales que indican progresión a lesión pulmonar aguda o SDRA.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ahogamiento se realiza por el antecedente de sumersión en medio líquido con la consiguiente alteración respiratoria. Se debe explorar a los pacientes con circunstancias poco habituales en la presentación para detectar signos de traumatismo o agresión.

PREVENCIÓN

Los accidentes por ahogamiento son prevenibles en su mayor parte, especialmente en niños. El vallado de las piscinas es una estrategia eficaz para evitar el ahogamiento. La principal causa de ahogamiento en lactantes y niños pequeños es la ausencia de supervisión por parte de un adulto, y se insiste en la recomendación de la supervisión de todos los niños pequeños que se acerquen al agua en cualquier entorno. Es importante la participación del alcohol en el ahogamiento de adolescentes y adultos, y en todas las personas que participen en actividades acuáticas debería restringirse su ingesta. En niños y adultos se recomienda el uso de dispositivos de flotación personal.

TRATAMIENTO Tto

Una vez que la víctima se ha recuperado de la sumersión, el tratamiento debe centrarse en el soporte vital básico, incluido el aviso al personal de emergencias y el establecimiento de una vía respiratoria y una reanimación cardiopulmonar adecuadas, si es necesario (cap. 63). Si la víctima está en apnea, debe realizarse respiración de rescate de forma inmediata, incluso antes de la salida del agua. Se debe estabilizar la columna cervical si hay antecedentes de zambullida, uso de toboganes acuáticos, signos de lesión o de intoxicación por alcohol. En las demás situaciones es improbable una lesión medular (cap. 399), y las técnicas y el equipo de estabilización de la médula cervical pueden dificultar un tratamiento oportuno y eficaz. Es innecesario intentar eliminar el agua de la vía respiratoria. Las arritmias cardíacas se deben tratar mediante los protocolos de soporte vital cardíaco avanzado, que incluyen el uso de un desfibrilador automático externo cuando sea apropiado (cap. 63). La mayoría de las víctimas de ahogamiento a las que se realiza reanimación cardiopulmonar o ventilación de rescate vomitarán; si se produce un vómito, debe girarse la cabeza hacia un lado y extraer cualquier vómito visible con un dedo. Cuando se producen vómitos en pacientes que pueden tener una lesión medular, se recomiendan las técnicas de movilización en rodillo para girar al paciente hacia un lado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Habitualmente, los escalofríos, la fiebre, el malestar, la tos seca y la tirantez torácica comienzan aproximadamente 6-8 h después del inicio de la exposición en el trabajo y generalmente han desaparecido al día siguiente. En ocasiones, la dificultad respiratoria y los otros síntomas respiratorios son suficientemente intensos como para que los pacientes soliciten asistencia médica urgente. Puede haber infiltrados en la radiografía de tórax, con neutrofilia e hipoxemia, lo que puede simular una neumonía aguda o una neumonitis por hipersensibilidad aguda. Los síntomas y signos generalmente desaparecen en 24-48 h sin antibióticos y reaparecen al repetirse la exposición, aunque las manifestaciones clínicas generalmente son más leves con las exposiciones diarias repetidas (p. ej., fiebre del lunes por la mañana en trabajadores de molinos de algodón). Los trabajadores con frecuencia están familiarizados con el síndrome porque muchas veces afecta a hasta el 30% de los trabajadores expuestos. Sin embargo, si el paciente no sugiere un diagnóstico, es necesaria la obtención cuidadosa de datos sobre la posible exposición laboral.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento es de apoyo. Si se puede eliminar la exposición causal (p. ej., limpieza de un humidificador contaminado), se podrán prevenir los síntomas. Si no se puede eliminar la causa y los síntomas son intensos, el paciente puede necesitar una reducción o un cambio de la exposición laboral.

CÁNCER DE PULMÓN DE ORIGEN LABORAL

Una duración y un nivel de exposición significativos a un carcinógeno reconocido como el amianto, el cromo hexavalente (como en la producción de cromato y la industria de los pigmentos), compuestos de radón solubles o gas radón, hidrocarburos aromáticos policíclicos, éteres clorometílicos, arsénico o sílice pueden aumentar el riesgo de cáncer de pulmón (cap. 191). Se deben investigar esos antecedentes en todos los pacientes, y la exposición a estos agentes representa un factor de riesgo a la hora de considerar la posibilidad de recomendar un cribado TC de los pacientes para descartar el cáncer de pulmón. La International Agency for Research on Cancer dispone de un listado de carcinógenos pulmonares de origen laboral y de la probabilidad de su asociación con el cáncer.[11]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

94

LESIONES FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL PULMÓN

DAVID C. CHRISTIANI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ACCIDENTES POR SUMERSIÓN: AHOGAMIENTO

DEFINICIÓN

El ahogamiento se define como «el proceso por el que se experimenta una alteración respiratoria debido a la sumersión/inmersión en un líquido». El término *casi ahogamiento* se utilizó previamente para describir a los individuos que sobreviven a un accidente por sumersión, al menos temporalmente, pero se ha abandonado tras las recomendaciones del Primer Congreso Mundial sobre Ahogamiento de Ámsterdam de 2002.

EPIDEMIOLOGÍA

El número estimado de muertes anuales en todo el mundo por ahogamiento es de 500.000. Aproximadamente 4.200 personas son tratadas al año por ahogamiento no mortal en los servicios de urgencia de EE.UU., y cerca de otras 3.400 sufren un ahogamiento mortal. El consumo de alcohol, la edad inferior a 4 años y el sexo masculino se asocian a aumento de la incidencia de ahogamiento no mortal y mortal.

BIOPATOLOGÍA

La respuesta inicial a la sumersión/inmersión es la apnea, seguida casi invariablemente por aspiración.[1] El laringoespasmo puede causar la aspiración de una cantidad variable de líquido hacia los pulmones. Se produce hipoxemia, hipercapnia y acidosis de forma aguda. La aspiración de agua dulce o salada causa oclusión de la vía respiratoria, reducción de la actividad del tensioactivo pulmonar, lesión alveolar directa y broncoespasmo. Varias horas o varios días después del accidente puede producirse lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asociado a edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia respiratoria e hipoxemia grave. También puede producirse insuficiencia renal aguda. El consumo de alcohol también aumenta el riesgo de hipotermia. Los cambios de los electrólitos plasmáticos por el ahogamiento en agua dulce o salada no son clínicamente significativos.

La principal consecuencia secundaria de la hipoxemia es la lesión cerebral por anoxia. Afortunadamente, una disminución de la temperatura cerebral de 10 °C durante la inmersión reduce el consumo de trifosfato de adenosina (ATP) un 50% aproximadamente, lo que duplica el tiempo que puede sobrevivir el cerebro. La mortalidad se debe fundamentalmente a las secuelas cardiovasculares de la intensa hipoxemia precoz o tardía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación inicial de una víctima de ahogamiento es muy variable. La hipotermia, que es frecuente en ellas, puede asociarse a bradicardia o parada cardíaca por asistolia o fibrilación ventricular. La taquipnea, la taquicardia y la febrícula son típicas en pacientes no hipotérmicos. Puede haber cianosis, y un paciente que tosa puede expectorar un esputo de color rosa y espumoso. La evaluación neurológica puede mostrar agitación con o sin intoxicación o coma. Debe explorarse cuidadosamente al paciente para detectar signos de traumatismos asociados.

Los hallazgos esperables en las pruebas de laboratorio son ciertas alteraciones leves de los electrólitos independientemente de que la sumersión se haya producido en agua salada o dulce, leucocitosis moderada, ligera disminución del hematocrito en las primeras 24 h o ligero aumento en la hemoglobina libre con hematocrito estable en la sumersión en agua dulce (debido a hemólisis), hipoxemia grave y acidosis metabólica. Puede haber signos de coagulación intravascular diseminada (CID). Los cambios electrocardiográficos iniciales comprenden taquicardia sinusal y alteraciones inespecíficas del segmento ST y la onda T, que revierten a la normalidad en pocas horas. Pueden producirse arritmias ventriculares potencialmente mortales, bloqueo cardíaco completo o signos de infarto de miocardio en fases tempranas o tardías de la evolución del proceso. Las radiografías de tórax pueden ser normales inicialmente aunque haya una alteración respiratoria grave. Pueden formarse infiltrados alveolares parcheados bilaterales que indican progresión a lesión pulmonar aguda o SDRA.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ahogamiento se realiza por el antecedente de sumersión en medio líquido con la consiguiente alteración respiratoria. Se debe explorar a los pacientes con circunstancias poco habituales en la presentación para detectar signos de traumatismo o agresión.

PREVENCIÓN

Los accidentes por ahogamiento son prevenibles en su mayor parte, especialmente en niños. El vallado de las piscinas es una estrategia eficaz para evitar el ahogamiento. La principal causa de ahogamiento en lactantes y niños pequeños es la ausencia de supervisión por parte de un adulto, y se insiste en la recomendación de la supervisión de todos los niños pequeños que se acerquen al agua en cualquier entorno. Es importante la participación del alcohol en el ahogamiento de adolescentes y adultos, y en todas las personas que participen en actividades acuáticas debería restringirse su ingesta. En niños y adultos se recomienda el uso de dispositivos de flotación personal.

TRATAMIENTO Tto

Una vez que la víctima se ha recuperado de la sumersión, el tratamiento debe centrarse en el soporte vital básico, incluido el aviso al personal de emergencias y el establecimiento de una vía respiratoria y una reanimación cardiopulmonar adecuadas, si es necesario (cap. 63). Si la víctima está en apnea, debe realizarse respiración de rescate de forma inmediata, incluso antes de la salida del agua. Se debe estabilizar la columna cervical si hay antecedentes de zambullida, uso de toboganes acuáticos, signos de lesión o de intoxicación por alcohol. En las demás situaciones es improbable una lesión medular (cap. 399), y las técnicas y el equipo de estabilización de la médula cervical pueden dificultar un tratamiento oportuno y eficaz. Es innecesario intentar eliminar el agua de la vía respiratoria. Las arritmias cardíacas se deben tratar mediante los protocolos de soporte vital cardíaco avanzado, que incluyen el uso de un desfibrilador automático externo cuando sea apropiado (cap. 63). La mayoría de las víctimas de ahogamiento a las que se realiza reanimación cardiopulmonar o ventilación de rescate vomitarán; si se produce un vómito, debe girarse la cabeza hacia un lado y extraer cualquier vómito visible con un dedo. Cuando se producen vómitos en pacientes que pueden tener una lesión medular, se recomiendan las técnicas de movilización en rodillo para girar al paciente hacia un lado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Todas las víctimas de un incidente por sumersión deben ser transportadas a un hospital para una evaluación adicional, el tratamiento de una posible insuficiencia respiratoria (cap. 104) y vigilancia durante hasta 24 h. Puede ser necesaria una broncoscopia para evaluar las sibilancias localizadas o las atelectasias persistentes. No son útiles los antibióticos preventivos, pero debe tratarse con antibióticos adecuados cuando haya datos de neumonía (cap. 97). Como pueden aislarse microorganismos poco habituales en las vías respiratorias inferiores, debe intentarse identificar la flora microbiana específica perteneciente al lugar del accidente por ahogamiento. No se han llevado a cabo estudios controlados aleatorizados sobre estrategias de ventilación específicas, pero normalmente se recomienda la ventilación con protección pulmonar (es decir, un volumen de ventilación pulmonar de 4-6 ml/kg de peso corporal ideal) con una presión teleespiratoria positiva suficiente de 5-10 cmH_2O para evitar atelectasias.

El tratamiento de la lesión neurológica se centra en el tratamiento de apoyo a la vez que se minimiza la magnitud del edema cerebral. Para reducir el edema cerebral y la presión intracraneal, se puede administrar por vía intravenosa suero salino hipertónico (7,5-23% para alcanzar unos valores diana de sodio sérico de 145-155 mmol/l) o manitol (1 g/kg en un bolo de manitol al 20%, repitiendo la dosis cada 6-8 h según las necesidades para alcanzar una osmolalidad sérica inferior a 300-320 mOsm/kg), aunque no se han podido demostrar sus posibles efectos beneficiosos en estas circunstancias. La hiperventilación hasta una $Paco_2$ de 34 a 36 mmHg puede ser útil. La presión intracraneal puede aumentar como consecuencia del temblor o de movimientos sin un objetivo claro, que se deben reducir. La hipotermia terapéutica a 36 °C inducida mejora el pronóstico neurológico tras la parada cardíaca (cap. 109), y las recomendaciones actuales para las víctimas por ahogamiento que siguen en coma tras el rescate indican que se debe evitar el recalentamiento hasta una temperatura central o timpánica mayor de 34 °C, y que se debe mantener una temperatura de 32-34 °C durante 24-48 h. Debe evitarse la hipotermia en todos los casos.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad de las víctimas por ahogamiento que llegan vivas al servicio de urgencias es de aproximadamente el 25%. En cerca del 6% de las víctimas no mortales por ahogamiento persiste un déficit neurológico a largo plazo. La duración prolongada de la inmersión se asocia a un pronóstico menos favorable, y el riesgo de muerte o de déficits neurológicos graves y permanentes aumenta del 10% después de menos de 5 min de inmersión al 55% aproximadamente al cabo de 6-10 min de inmersión, casi al 90% tras 11-25 min de inmersión y casi al 150% después de más de 25 min de inmersión.[1] Sin embargo, algunos niños pequeños que están hipotérmicos cuando son rescatados tras sumersiones de hasta 60 min se han recuperado sin lesión neurológica. Otros factores asociados a mal pronóstico son: hipotensión, apnea persistente, coma, retraso superior a 10 min en recibir apoyo vital básico y duración de la reanimación de más de 25 min.

ENFERMEDADES POR ALTITUDES ELEVADAS

DEFINICIÓN

Las alteraciones neurológicas y pulmonares debidas principalmente a la lesión hística directa por la hipoxia se producen en personas que ascienden o residen en altitudes de 2.134 m o más (tabla 94-1).[2]

EPIDEMIOLOGÍA

El mal de altura agudo es el síndrome de las alturas más frecuente. Se produce aproximadamente en el 20% de las personas que ascienden a altitudes de 2.134 a 2.743 m, en el 40% de 3.048 a 4.267 m, y en más del 50% por encima de los 4.267 m. Se cree que la incidencia del mal de altura crónico, también conocido como enfermedad de Monge, está entre el 5 y el 18%. Las alteraciones neurológicas más graves debidas al edema cerebral de las grandes altitudes son infrecuentes y se producen en aproximadamente el 1-2% de las personas que ascienden a altitudes mayores de 4.572 m. El edema pulmonar de las grandes altitudes se produce en aproximadamente el 2-6% de las personas por lo demás sanas que ascienden a altitudes de 2.438 a 4.572 m. Sin embargo, la incidencia en personas con antecedentes de edema pulmonar por altitud elevada puede ser de hasta el 60% o mayor durante los ascensos rápidos. La incidencia de hemorragia retiniana por la altitud elevada es de aproximadamente el 33% en personas que ascienden a altitudes muy elevadas (hasta 5.791 m), y se cree que es frecuente también en altitudes menores. La hemorragia retiniana de la altitud elevada no se asocia a edema cerebral por altitud elevada ni a consecuencias visuales a largo plazo.

TABLA 94-1 SÍNDROMES DE ALTITUDES ELEVADAS

SÍNDROME	DESCRIPCIÓN CLÍNICA
Mal de altura agudo	Frecuente tras un ascenso reciente a altitudes mayores de 2.134 m; los síntomas son cefalea, anorexia y malestar; frecuente
Mal de altura crónico	Ocurre en el 5-18% de las personas que residen por encima de 3.048 m; los síntomas son cefalea, astenia, disnea y trastornos digestivos
Edema pulmonar de altitudes elevadas	Afecta al 2-6% de las personas que están por encima de los 2.896 m; los síntomas consisten en disnea, tos y taquicardia
Hemorragia retiniana de altitudes elevadas	Habitual por encima de los 4.572 m; asintomática o cambios reversibles en la visión
Edema cerebral de altitudes elevadas	Afecta al 1-2% de las personas que están por encima de los 4.572 m; los síntomas consisten en confusión, ataxia, alucinaciones, coma o muerte

BIOPATOLOGÍA

La hipoxemia clínicamente significativa es el factor subyacente en todas las enfermedades debidas a la altitud elevada. La disminución de la presión barométrica durante el ascenso produce una reducción de la presión alveolar de oxígeno (PAO_2). Por ejemplo, la PAO_2 disminuye de 105 mmHg al nivel del mar a 60 mmHg a 3.048 m y a 40 mmHg a 5.486 m. Por debajo de los 60 mmHg, el oxígeno se disocia de la hemoglobina más fácilmente (v. fig. 158-2), por lo que disminuye la saturación de oxígeno y la llegada del mismo a los tejidos. El efecto es incluso más llamativo en las personas que tienen una alteración de la capacidad de difusión, como enfisema, neumopatías intersticiales e insuficiencia cardíaca. Además, el aumento del estímulo ventilatorio induce alcalosis respiratoria aguda. En el cerebro, la hipoxia tisular causa vasodilatación cerebral, mientras que el hipobarismo provoca vasoconstricción cerebral. En la hipoxemia grave, la vasodilatación es la causa probable del edema cerebral en personas susceptibles. La respuesta a la hipoxemia en los pulmones es principalmente un aumento de las presiones arteriales pulmonares por vasoconstricción pulmonar hipóxica, lo cual causa lesión reversible de los capilares pulmonares, aumento de la permeabilidad capilar y finalmente edema pulmonar. También disminuye el consumo de oxígeno, quizá por la alteración de la función mitocondrial. También se han observado alteraciones de la respiración durante el sueño, pero tienen una importancia clínica mínima o nula.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del mal de altura agudo comienzan de 2 a 3 h tras el ascenso y consisten en disnea, mareo, astenia, náuseas, anorexia, cefalea e insomnio. La mayoría de los síntomas desaparecen en 2 a 3 días, aunque puede persistir el insomnio. Los síntomas crónicos de cefalea, astenia, alteraciones del sueño, disnea y trastornos digestivos aparecen en el mal de altura crónico en los pacientes que residen a altitudes elevadas. El mal de altura crónico puede asociarse a policitemia (concentraciones de hemoglobina superiores a 21 g/dl). Los síntomas neurológicos graves por edema cerebral a altitudes elevadas son ataxia y confusión, que pueden evolucionar a coma o muerte. Los síntomas del edema pulmonar por altitud elevada que generalmente comienzan de 2 a 4 días tras el ascenso a una altitud elevada son disnea, tos y taquicardia. En la hemorragia retiniana por altitud elevada se aprecian hemorragias en llama en el fondo de ojo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la mayoría de los casos de enfermedad por altitudes elevadas se realiza por las manifestaciones clínicas en el contexto de una altitud elevada. El diagnóstico del mal de altura crónico, y de una forma más leve denominada con frecuencia mal de altura subagudo, es más difícil porque puede simular otras enfermedades cardiopulmonares, neurológicas o psiquiátricas. Los pacientes con mal de altura crónico tienen habitualmente mayores concentraciones de hemoglobina y eritropoyetina, mayor frecuencia cardíaca nocturna, menor saturación de oxígeno nocturna y mayor presión arterial sistólica y diastólica que las personas sanas que viven a altitudes similares.

PREVENCIÓN

La prevención de las enfermedades debidas a altitudes elevadas se puede lograr evitando el ascenso de personas de alto riesgo, como niños pequeños y personas con antecedentes de haber sufrido estas enfermedades. El ascenso gradual y la aclimatación son fundamentales para prevenir las enfermedades debidas a altitudes elevadas, especialmente en altitudes extremas. A altitudes de hasta 3.048 m puede tardarse 2 o 3 días o más en adaptarse a los efectos de la hipoxemia. Para los montañeros, las recomendaciones actuales son ascender no más de aproximadamente 300 m al día a altitudes superiores a 3.000 m.

Cuando es inevitable un ascenso rápido, como en los vuelos a lugares con altitudes elevadas, el inhibidor de la anhidrasa carbónica acetazolamida (125 mg v.o. dos veces al día) proporciona una profilaxis eficaz del mal de altura agudo, y 125 mg por la noche pueden mejorar el sueño[A1] (tabla 94-2). Otros fármacos que han demostrado su eficacia a la hora de prevenir el mal de montaña agudo en estudios controlados aleatorizados son el ibuprofeno (600 mg tres veces al día),[A2] el sumatriptán (50 mg v.o. una vez después de la ascensión),[A3] la dexametasona (2 mg cada 6 h o 4 mg cada 12 h),[A4] y la prednisolona (20 mg/día). Para prevenir el edema pulmonar por altitud elevada en personas susceptibles, se puede utilizar el agonista β-adrenérgico de acción prolongada salmeterol (125 µg inhalados dos veces al día), el inhibidor de la fosfodiesterasa tadalafilo (10 mg dos veces al día), el antagonista del calcio nifedipino (20 mg de un preparado de liberación lenta cada 8 h o 30 mg de un preparado de liberación lenta cada 12 h) y la dexametasona (8 mg dos veces al día).

booksmedicos.org

TABLA 94-2 FÁRMACOS RECOMENDADOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL MAL DE ALTURA

FÁRMACO	INDICACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	POSOLOGÍA
Acetazolamida	Prevención de MAA, ECAE	Oral	125 mg dos veces al día Pacientes pediátricos: 2,5 mg/kg cada 12 h
	Tratamiento de MAA*	Oral	250 mg dos veces al día Pacientes pediátricos: 2,5 mg/kg cada 12 h
Dexametasona	Prevención del MAA, ECAE	Oral	2 mg cada 6 h o 4 mg cada 12 h Pacientes pediátricos: no se debe usar para la profilaxis
	Tratamiento de MAA, ECAE	Oral, i.v., i.m.	MAA: 4 mg cada 6 h ECAE: 8 mg una vez, después 4 mg cada 6 h Pacientes pediátricos: 0,15 mg/kg/dosis cada 6 h
Nifedipino	Prevención de EPAE	Oral	30 mg de versión LP cada 12 h *o* 20 mg de versión LP cada 8 h
	Tratamiento de EPAE	Oral	30 mg de versión LP cada 12 h *o* 20 mg de versión LP cada 8 h
Tadalafilo	Prevención de EPAE	Oral	10 mg dos veces al día
Salmeterol	Prevención de EPAE	Inhalado	125 µg dos veces al día†

*La acetazolamida puede utilizarse también en esta dosis como *complemento* de la dexametasona en el tratamiento del ECAE, pero la dexametasona sigue siendo el tratamiento primario para este trastorno.
†No debe utilizarse como monoterapia y solo debe emplearse en combinación con fármacos orales.
ECAE = edema cerebral de altitudes elevadas; EPAE = edema pulmonar de altitudes elevadas; i.m. = intramuscular; i.v. = intravenoso; LP = liberación prolongada; MAA = mal de altura agudo.

TRATAMIENTO

Tto

En los síndromes agudos potencialmente mortales, como el edema pulmonar de las grandes alturas y el edema cerebral de las grandes alturas, el mejor tratamiento es el descenso inmediato, cuando sea posible, combinado con oxigenoterapia suplementaria y, cuando sea necesario, el uso de una cámara hiperbárica portátil. En los pacientes que presentan síntomas menos graves, el sildenafilo (50 mg en una dosis única) puede aumentar la capacidad de ejercicio en zonas altas en un 10-35%.[A5] El aumento de la concentración inspirada de oxígeno en lugares de trabajo a altitud elevada también mejora la productividad y la calidad del sueño. La teofilina de liberación sostenida (300 mg al día) reduce significativamente los síntomas del mal de altura agudo en comparación con el placebo, y la acetazolamida (250 mg dos veces al día) es útil para tratar los síntomas del mal de altura agudo o crónico.[A6] Las formas más leves de mal de altura agudo, como la cefalea, pueden tratarse con dosis habituales de antiinflamatorios no esteroideos, como el ácido acetilsalicílico y el paracetamol.

PRONÓSTICO

Los síntomas de las enfermedades debidas a la altitud elevada responden rápidamente al descenso inmediato. Sin embargo, el edema cerebral y el edema pulmonar de las grandes alturas pueden ser mortales, especialmente en situaciones de altitudes y climatología extremas, en las que el descenso puede ser imposible.

ENFERMEDADES POR DESCOMPRESIÓN: ACCIDENTE POR DESCOMPRESIÓN, BAROTRAUMATISMO Y EMBOLIA GASEOSA ARTERIAL

DEFINICIÓN

La exposición a cambios de la presión ambiental causa un espectro de enfermedad por aumento o disminución del volumen de gas en las cavidades corporales rellenas de aire, o liberación de burbujas de gas inerte a partir de las disoluciones en los tejidos o los vasos sanguíneos. Los síntomas asociados a la disminución de la presión ambiental, que se producen la mayoría de las veces con el ascenso desde la profundidad durante el submarinismo recreativo o profesional, son conocidos como enfermedad por descompresión. Su forma más frecuente es el accidente por descompresión, que se divide en tipo I (síntomas leves, como cansancio generalizado o dolores articulares) y tipo II (trastornos neurológicos o cardiopulmonares más graves). Las formas potencialmente mortales de enfermedad por descompresión son el síndrome de barotraumatismo pulmonar y la embolia gaseosa arterial. Durante el descenso en una inmersión, el aumento de la presión ambiental puede causar síntomas leves de dolor facial o sinusal, llamados con frecuencia «efecto de ventosa».

EPIDEMIOLOGÍA

Además de los aproximadamente 9 millones de buceadores aficionados en EE. UU., los pilotos, los astronautas y los trabajadores con aire comprimido también están expuestos a cambios en la presión ambiental que pueden producir una enfermedad por descompresión. Se estima que la incidencia anual de accidente por descompresión de tipo I o II en buceadores aficionados es de 1 caso por 5.000-10.000 inmersiones. Cada año se producen aproximadamente 1.000 episodios de enfermedades por descompresión lo suficientemente graves como para requerir tratamiento de recompresión; hasta el 10% de los mismos son mortales. Los factores de riesgo conocidos de enfermedad por descompresión son duración prolongada de la inmersión, inmersión profunda y repetida, grandes esfuerzos en la profundidad, agua fría y ascenso rápido. Existe un riesgo adicional en las personas que están sometidas a disminución de la presión ambiental tras la inmersión, como en aeronaves comerciales o privadas y al conducir en regiones montañosas.[3]

BIOPATOLOGÍA

Los principios de las leyes de Boyle y de Henry describen las propiedades de los gases durante los cambios de la presión ambiental. La ley de Boyle afirma que el volumen de un gas varía en relación inversa a los cambios de la presión, $P_1V_1 = P_2V_2$. Durante el descenso en una inmersión, el dolor debido al «efecto de ventosa» está causado por el aumento de las presiones ambientales que no se igualan por un aumento compensatorio del volumen de gas. La presión negativa resultante causa un efecto de vacío en la máscara asociado a dilatación de los vasos sanguíneos en los tejidos adyacentes, como los vasos periorbitarios y oculares, y puede causar inflamación, dolor y hemorragias subconjuntivales. Los senos faciales, el oído medio y el conducto auditivo externo también pueden verse afectados.

El barotraumatismo en los tejidos de los senos paranasales, del oído o del pulmón puede deberse a cambios de las presiones ambientales y al aumento o la disminución resultante del volumen de gas. Durante el descenso, la disminución del volumen de un gas causa una dilatación vascular en los compartimentos sinusales y óticos, y puede causar la rotura de las membranas timpánica o del oído interno. Durante el ascenso, los espasmos respiratorios, especialmente con el uso de dispositivos de aire comprimido (buceo con escafandra autónoma), y la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva con prolongación del tiempo espiratorio y atrapamiento aéreo, alteran el equilibrio y aumentan el riesgo de barotraumatismo pulmonar (e-fig. 94-1). Si el volumen del gas en proceso de expansión causa un gradiente de presión entre los alvéolos y el intersticio pulmonar que supera la distensibilidad del pulmón, la rotura alveolar producirá enfisema intersticial pulmonar. Una mayor extensión del gas a lo largo de los tejidos pulmonares puede causar un barotraumatismo adicional, lo cual produce neumotórax, enfisema mediastínico, neumopericardio y enfisema de tejidos blandos.

La embolia gaseosa arterial, que es una consecuencia grave del barotraumatismo pulmonar, conlleva la aparición de gas libre en la circulación arterial pulmonar. Las burbujas resultantes pueden entrar posteriormente en la circulación sistémica superando el mecanismo de filtro de los capilares pulmonares o a través de un cortocircuito intracardíaco de derecha a izquierda (cap. 69), como el agujero oval permeable. Después, las burbujas pueden migrar al encéfalo, la médula espinal, el corazón, el pulmón o el riñón y producir isquemia o infarto hístico.

La ley de Henry afirma que la solubilidad de un gas en un líquido es proporcional a la presión parcial de este gas por encima del líquido. Por tanto, el aumento de la presión parcial de los gases durante el descenso hará que aumente la cantidad de gas disuelta en los capilares pulmonares. El oxígeno disuelto se utiliza durante el metabolismo corporal normal; sin embargo, el nitrógeno inerte, que es abundante en el aire inspirado, se disuelve en la sangre y los tejidos, especialmente en la grasa, en la cual es cinco veces más soluble que en el agua. Durante el ascenso, la disminución de la presión ambiental hace que los tejidos se sobresaturen con nitrógeno, y en consecuencia se libera este hacia los vasos sanguíneos y los tejidos en forma de burbujas de gas. Las burbujas de aire inducidas por la descompresión causan enfermedad por descompresión, bien por compresión mecánica de los tejidos o por embolización de diversos órganos a través de los vasos sanguíneos. Las burbujas que obstruyen los capilares o las vénulas dañan el endotelio y causan isquemia hística, la cual causa activación de mediadores de la inflamación o lesión por reperfusión hística. Aunque aún no se entiende totalmente, es probable que los efectos tóxicos debidos al aumento de presión parcial de los gases también contribuyan a los síntomas de enfermedad por descompresión, posiblemente mediante la desnaturalización de las proteínas y la liberación de ácidos grasos de las membranas plasmáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas de la enfermedad por descompresión pueden producirse entre pocos minutos y hasta 24 h o más después de la exposición a los cambios de la presión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ambiental asociados a inmersiones de 6 m de profundidad o más. La gravedad de los síntomas depende de la velocidad y la magnitud del cambio de la presión ambiental y puede variar en función del individuo. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, que pueden clasificarse en función de si están causadas por la formación de burbujas de gas nitrógeno inerte o por los efectos tóxicos localizados del gas (asociados a enfermedad por descompresión), el barotraumatismo asociado al descenso (barotraumatismo sinusal u ótico), el barotraumatismo asociado al ascenso (barotraumatismo pulmonar) o los síndromes más graves por embolia gaseosa arterial.

Los síntomas varían en función del lugar de formación de las burbujas. Por ejemplo, la enfermedad por descompresión de tipo I, también conocida como «mal de presión» o «enfermedad de los cajones», se asocia habitualmente a dolor articular leve o intenso y entumecimiento de las extremidades. También pueden producirse exantemas y linfedema. Los síntomas de la enfermedad por descompresión de tipo II pueden ser sistémicos (astenia, shock hipovolémico), cardiopulmonares (tos, dolor torácico subesternal, taquipnea, asfixia), óticos (vértigo, pérdida de audición) o neurológicos (ataxia, afasia, trastornos del lenguaje, incontinencia, confusión, cambios de personalidad, depresión, parálisis y pérdida de conciencia).

El barotraumatismo ótico, que se produce habitualmente durante el descenso, puede afectar al oído externo, medio o interno (cap. 426). Los síntomas del oído externo, como sensación de plenitud en el oído u otalgia, están causados por bloqueo del conducto auditivo externo, por ejemplo, por el uso de tapones óticos o la presencia de cerumen. Los síntomas del oído medio, como otalgia, vértigo, acúfenos, hipoacusia de conducción transitoria y parálisis del nervio facial, se producen cuando hay des equilibrio de presiones debido al bloqueo de las trompas de Eustaquio, normalmente asociado a rinitis alérgica o a infecciones de las vías respiratorias superiores. El barotraumatismo del oído interno, que es la forma más grave de barotraumatismo ótico, se asocia a aumento de la presión intracraneal y rotura de la membrana del oído interno. El barotraumatismo del oído interno causa sordera neurosensorial, acúfenos, vértigo, náuseas y vómitos. El barotraumatismo sinusal se produce habitualmente durante el descenso, se asocia a dolor facial y epistaxis, y se produce con más frecuencia en personas que tienen inflamación mucosa por alergias o infecciones.

El barotraumatismo pulmonar, que es la segunda causa de muerte entre los submarinistas, se debe sospechar en personas que hayan realizado una inmersión, especialmente personas de riesgo, con síntomas como dolor pleurítico, disnea o tos de inicio brusco. Los hallazgos de la exploración física son taquipnea, enfisema subcutáneo y matidez a la percusión o disminución de los ruidos respiratorios en la zona del neumotórax. La aparición de un neumotórax a tensión (cap. 99) y el neumomediastino grave pueden reducir el retorno venoso de la sangre sistémica y la precarga cardíaca, situación que se caracteriza por hipotensión y que puede producir shock o parada cardiorrespiratoria refractaria. Para su diagnóstico se recomiendan radiografías de tórax y de cuello, especialmente porque los neumotórax se deben tratar con un tubo de toracostomía antes del tratamiento de recompresión.

Como los síndromes de embolia gaseosa arterial están causados por el barotraumatismo pulmonar, es esencial realizar una valoración neurológica cuidadosa. Los hallazgos neurológicos son similares a los de un accidente cerebrovascular agudo (cap. 407), con manifestaciones de déficits motores focales o unilaterales, trastornos visuales, déficits sensitivos, trastornos del lenguaje y alteraciones cognitivas, como pérdida de conciencia. Los síntomas se producen habitualmente en los 10 min posteriores al ascenso. Los síntomas neurológicos tardíos tienen más probabilidad de deberse a un accidente por descompresión de tipo II.

PREVENCIÓN

La educación es el método más eficaz para prevenir la enfermedad por descompresión.[4] Antes de participar en actividades de buceo, todos los individuos deben realizar un programa de entrenamiento detallado e intensivo. El aprendizaje de técnicas adecuadas de equilibrio de presiones es fundamental para prevenir la enfermedad por descompresión. Las personas con asma que deseen bucear deben ser valoradas por un médico (preferiblemente con conocimientos de medicina submarina), no tener sibilancias en la exploración física y tener una espirometría normal antes y después del ejercicio. La presencia de neumopatía estructural (p. ej., quistes o ampollas pulmonares) se asocia a un aumento significativo del riesgo de neumotórax y es una contraindicación al buceo. La presencia de un cortocircuito intracardíaco de derecha a izquierda conocido, como un agujero oval permeable, no es una contraindicación absoluta al buceo, aunque se recomienda el buceo conservador y se debe advertir a los pacientes de que tienen mayor riesgo de sufrir enfermedad por descompresión.

TRATAMIENTO

Tto

Los síntomas de la enfermedad por descompresión a altitudes elevadas se deben tratar con oxígeno suplementario y vuelta a la menor altitud posible.

La enfermedad grave por descompresión asociada al buceo requiere una evaluación médica inmediata por parte de personal de urgencias, con aplicación de soporte vital básico y avanzado (cap. 63) cuando haya inestabilidad hemodinámica. El neumotórax (cap. 99) se debe tratar inmediatamente mediante descompresión con aguja o toracostomía con tubo de tórax. Los síntomas que persisten durante más de 2 h o cuya intensidad aumenta requieren tratamiento de recompresión, preferiblemente con oxígeno al 100%, o el traslado a una instalación con cámara hiperbárica, donde deben seguirse los protocolos estándar. En los dos únicos estudios controlados aleatorizados que se han realizado para evaluar el tratamiento de recompresión se observó que la adición de tenoxicam (20 mg al día, no disponible en EE. UU.) o de una mezcla de helio-oxígeno (en lugar de oxígeno puro) permitía reducir el número de tratamientos de recompresión necesarios en submarinistas con problemas de descompresión, pero ninguna de esas medidas mejoró la eficacia global del tratamiento de recompresión.[A7]

PRONÓSTICO

La supervivencia de los pacientes con enfermedad por descompresión depende de la evaluación y el tratamiento médico tempranos. El tratamiento inmediato con oxígeno hiperbárico siguiendo protocolos estándar se asocia a resolución de los síntomas en el 95% de los casos. Sin embargo, los síntomas de la enfermedad por descompresión, incluso los déficits neurológicos, pueden responder al tratamiento por recompresión tras retrasos de 24 h o más.

LESIONES POR INHALACIÓN

Inhalación de humo y lesión térmica

DEFINICIÓN

En una gran proporción de las víctimas de quemaduras (cap. 111) se producen complicaciones pulmonares, causadas principalmente por la inhalación de humo, y son responsables de un elevado número de muertes en estos pacientes. Incluso aquellos que no presentan quemaduras superficiales en un incendio pueden inhalar suficiente humo como para producir lesión de los pulmones o las vías respiratorias.

EPIDEMIOLOGÍA

Las normas de edificación modernas y la amplia presencia de personal de extinción de incendios en las comunidades han reducido la importancia de los incendios como causa de muerte en EE. UU. Sin embargo, el fuego sigue provocando varios miles de muertes al año. Además, todavía se producen de forma ocasional incendios de gran tamaño con gran número de afectados, e incendios por causa natural que afectan a grandes áreas geográficas.

PATOGENIA

El humo pierde calor rápidamente conforme atraviesa la vía respiratoria superior, por lo que la lesión térmica directa con frecuencia se limita a la mucosa de la vía respiratoria supraglótica. La inhalación de vapor es una notable excepción, ya que puede producir lesión térmica a lo largo de todas las vías respiratorias. La patogenia de la inhalación de humo se complica por la gran variedad de irritantes pulmonares del humo, muchos de los cuales son tóxicos directos para las células epiteliales respiratorias o alveolares: aldehídos como acroleína, acetaldehído y formaldehído; ácidos clorhídrico, fluorhídrico y cianhídrico, y amoníaco, óxidos de nitrógeno y fosgeno.

Los irritantes pueden inducir rápidamente una inflamación neutrofílica intensa, que evoluciona durante 12-24 h tras la lesión y se caracteriza por edema y ulceración mucosa, aumento anormal de la permeabilidad de los capilares pulmonares con la consiguiente fuga capilar y alteración de la función de las células epiteliales, alveolares e inmunitarias. Puede producirse broncoespasmo y broncorrea, y estos procesos pueden causar SDRA. Además, como en los incendios se consume oxígeno, la respiración de aire hipóxico durante períodos prolongados puede potenciar otras lesiones o producir hipoxemia clínicamente significativa por sí misma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La lesión térmica de la mucosa de las vías respiratorias superiores puede causar alteraciones de las mismas, especialmente debido al edema laríngeo, en ocasiones rápidamente y a veces en las primeras 12-24 h. Las quemaduras de cara, boca y cuello pueden lesionar externamente y distorsionar estructuras de la vía respiratoria superior y producir obstrucción de las vías aéreas, tanto subaguda como tardía. La lesión por inhalación se manifiesta principalmente por broncoespasmo y broncorrea, lo cual produce tos, disnea o sibilancias, y puede evolucionar rápidamente hacia insuficiencia respiratoria. La acumulación de secreciones, la insuficiencia de la depuración mucociliar y los mecanismos inmunitarios y la necrosis epitelial predisponen a la infección pulmonar, especialmente de 3 a 5 días tras la lesión. Las complicaciones pulmonares tardías también pueden estar causadas de forma indirecta por la formación de escaras y la restricción de la motilidad torácica.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con lesiones evidentes por quemaduras (cap. 111), o con sospecha de las mismas, se debe valorar de forma urgente la permeabilidad de la vía respiratoria. Las quemaduras de cabeza o cuello, la dificultad respiratoria, el estridor o el edema o el eritema visibles de la mucosa oral deben llevar a la evaluación laringoscópica inmediata de la orofaringe y la vía respiratoria supraglótica. Puede producirse hipoxemia, que puede ser lo suficientemente grave como para cumplir criterios de SDRA. Deben realizarse radiografías de tórax seriadas para determinar la evolución de la lesión pulmonar y detectar sobreinfección.

TRATAMIENTO Tto

Si está amenazada la permeabilidad de la vía respiratoria, debe realizarse intubación endotraqueal inmediata. El retraso puede incrementar el edema y dificultar la intubación. En los pacientes que no pueden ser intubados se debe realizar una traqueostomía quirúrgica urgente. Dado el riesgo de SDRA, debe plantearse la ventilación mecánica con un objetivo de volumen corriente de 4 a 6 ml/kg de peso corporal ideal. Todos los pacientes deben recibir oxígeno suplementario para tener una concentración fraccional de oxígeno inspirado (FIO_2) elevada para revertir los efectos de la hipoxemia y la inhalación del monóxido de carbono (v. más adelante). Los datos preliminares parecen indicar que los anticoagulantes inhalados pueden mitigar el desarrollo de lesiones pulmonares agudas, aunque actualmente carecemos de estudios prospectivos debidamente diseñados.[5] La limpieza pulmonar es fundamental para eliminar las secreciones cuando hay broncorrea y descamación epitelial. Debido al riesgo de sobreinfección es importante vigilar la aparición de signos de infección, para lo que puede ser necesaria una broncoscopia diagnóstica si se sospecha neumonía asociada a la ventilación mecánica.

PRONÓSTICO

Los pacientes que sobreviven a quemaduras y se recuperan generalmente no tienen secuelas pulmonares a largo plazo. Las traqueostomías realizadas en el momento de la lesión habitualmente se pueden retirar más adelante, a menos que las estructuras de las vías respiratorias hayan sido dañadas o alteradas. Son infrecuentes los trastornos de la función pulmonar, pero pueden manifestarse como una hiperreactividad que se ha denominado *síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias*.

Intoxicación por monóxido de carbono

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El monóxido de carbono es un gas incoloro e inodoro producido por la combustión de combustibles carbonados. Debido a la ubicuidad de estas sustancias, la inhalación de monóxido de carbono con frecuencia coincide con la inhalación de humo en incendios o puede producirse de forma accidental asociada al mal funcionamiento del equipo o a la eliminación inadecuada de las emisiones de calefactores, estufas, motores de combustión u otros dispositivos similares. Además, la inhalación intencionada de monóxido de carbono es un método utilizado con frecuencia en los intentos de suicidio. La inhalación de monóxido de carbono es la principal causa de muerte debida a intoxicación (cap. 110) en todo el mundo.

BIOPATOLOGÍA

El monóxido de carbono difunde fácilmente a través de la membrana alveolocapilar y se une a la hemoglobina con una afinidad muy elevada. Cuando la molécula de carboxihemoglobina resultante sufre un cambio alostérico en los lugares de unión al oxígeno, la capacidad del oxígeno ligado de disociarse y ser liberado en los tejidos periféricos se reduce mucho. Esta hipoxia hística puede causar una grave alteración funcional y lesión isquémica de los tejidos sensibles al oxígeno, especialmente encéfalo y corazón.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La intoxicación leve por monóxido de carbono puede pasar desapercibida, ya que los síntomas son inespecíficos y pueden comprender cefalea, náuseas, malestar general, astenia y mareo. En las intoxicaciones más graves, los síntomas neuropsiquiátricos pueden variar entre alteraciones mínimas de la atención y la cognición, confusión, alucinaciones o, en los casos más graves, convulsiones o coma. Los hallazgos de la exploración física, que generalmente son inespecíficos, pueden incluir taquicardia e hipertermia. Raramente se observa la piel de color «rojo cereza» típica que se considera asociada a la intoxicación por monóxido de carbono. Otras manifestaciones de las intoxicaciones graves pueden ser acidosis láctica, trastornos cardíacos con arritmias o isquemia, edema pulmonar y rabdomiólisis.

DIAGNÓSTICO

Se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico porque los hallazgos clínicos son inespecíficos. A los pacientes que se sabe que han estado implicados en un incendio, un intento de suicidio u otras situaciones compatibles con exposiciones a monóxido de carbono se les debe medir la concentración arterial de carboxihemoglobina mediante cooximetría. Aunque la concentración no se correlaciona bien con los hallazgos clínicos o el riesgo de complicaciones, los síntomas suelen producirse cuando las concentraciones de carboxihemoglobina son del 10% o superiores.

TRATAMIENTO Tto

Todos los pacientes deben recibir oxígeno suplementario al 100%, el cual compite con el monóxido de carbono por los lugares de unión a la hemoglobina y lo elimina gradualmente de la sangre. Si los pacientes requieren ventilación mecánica por depresión de su estado neurológico o problemas respiratorios, deben recibir oxígeno al 100% a través del tubo endotraqueal. No existen estudios controlados aleatorizados y realizados con rigor, pero las recomendaciones de la mayoría de los expertos respaldan el tratamiento con oxígeno hiperbárico a una presión de 2,5-3 atm, con lo que se puede aumentar más de 10 veces el contenido de oxígeno disuelto en la sangre.[6] Debe plantearse al menos un tratamiento de aproximadamente 2 h en los casos graves para revertir los efectos de la intoxicación aguda; tres tratamientos con oxígeno hiperbárico en 24 h tras el diagnóstico reducen las secuelas neurocognitivas.[A8]

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad es muy variable en función de la gravedad de la intoxicación, pero puede aproximarse al 30% en los casos graves. Aproximadamente dos tercios de los pacientes que sobreviven a la intoxicación aguda se recuperarán sin secuelas. Muchos de los restantes sufrirán síntomas neuropsiquiátricos a largo plazo, como disfunción cognitiva, trastornos del estado de ánimo o del afecto, alteraciones de la memoria y otras alteraciones motoras o sensitivas, las cuales pueden producirse con frecuencia en el primer mes, pero pueden retrasarse hasta 6-9 meses.

Cianuro y otros gases

BIOPATOLOGÍA

Además de monóxido de carbono e irritantes pulmonares, puede formarse gas cianuro cuando arden varias sustancias de uso habitual, especialmente plásticos y tejidos. Este gas es muy tóxico y puede causar complicaciones y la muerte rápidamente por su unión a las enzimas citocrómicas con inhibición de la respiración celular.

Otros gases inhalados que pueden lesionar los pulmones en contextos laborales son amoníaco, cloruro, dióxido de nitrógeno, polvo orgánico, paraquat, fosgeno (que también se ha utilizado como arma química), dióxido de azufre y gases de metales tóxicos como cadmio y mercurio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La intoxicación por cianuro habitualmente comprende shock, acidosis láctica y coma; puede producir rápidamente la muerte antes de que estén disponibles los resultados de las pruebas de laboratorio. En las situaciones de posible exposición, una saturación elevada de oxígeno venoso indica que el cianuro está evitando que las células extraigan el oxígeno de la sangre arterial.

Otros gases inhalados que pueden causar potentes respuestas por irritación son amoníaco, cloro y dióxido de nitrógeno («neumoconiosis de los llenadores de silos»). El fosgeno es conocido por su tendencia a causar síntomas tardíos, hasta 24 h tras la exposición. Otras sustancias inhaladas pueden causar neumonitis química aguda con dificultad respiratoria (cap. 93). Un grupo variado de toxinas inhaladas puede causar síndromes de fiebre por inhalación, como los gases de metales tóxicos, gases de polímeros y aerosoles de polvo orgánico que contienen bacterias termófilas, bacterias gramnegativas y sus correspondientes endotoxinas, y componentes fúngicos. Estas inhalaciones se caracterizan por fiebre y malestar general con síntomas respiratorios leves, y también se sabe que se produce taquifilaxia con exposiciones repetidas (por lo que se denomina fiebre del lunes por la mañana en algunos entornos profesionales).

TRATAMIENTO Tto

La intoxicación por cianuro se trata con un paquete con antídoto contra el cianuro de Taylor (Taylor Cyanide Antidote Package), que contiene ampollas de nitrato de amilo gaseoso (una ampolla de 0,3 ml cada minuto hasta que comience la perfusión de nitrato sódico) para ser inhaladas. A este tratamiento le sigue la administración intravenosa de nitrito sódico (300 mg en una sola dosis; pueden administrarse 150 mg más si reaparecen los síntomas), que convierte la hemoglobina en metahemoglobina al atraer el cianuro combinado y sin combinar. Finalmente, se trata a los pacientes con tiosulfato sódico intravenoso (12,5 g en una dosis única; se puede repetir la mitad de la dosis original si reaparecen los síntomas), que convierte los iones de cianuro en iones de tiocianato, menos lesivos. Si existe carboxihemoglobinemia o el paciente tiene cardiopatía o neumopatía, debe utilizarse solo tiosulfato sódico debido a la toxicidad aditiva de la metahemoglobinemia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Puede utilizarse hidroxicobalamina (5 mg por vía intravenosa en una sola dosis, puede repetirse hasta un total de 10 mg), que se une directamente al cianuro, además del tiosulfato sódico. Se piensa que es más segura que las ampollas de nitrito de amilo gaseoso porque no produce metahemoglobinemia y es más adecuada para el tratamiento prehospitalario.

El pilar del tratamiento de la inhalación de otros irritantes es retirar inmediatamente al paciente del ambiente tóxico y proporcionar cuidados de apoyo para las lesiones respiratorias. En función de la intensidad y la duración de la exposición, la mayoría de los pacientes se recuperarán completamente sin secuelas.

TOXICIDAD POR OXÍGENO

DEFINICIÓN

La insuficiencia respiratoria hipoxémica muchas veces se debe tratar con oxígeno suplementario para mantener la oxigenación de los tejidos. En algunas situaciones, como el SDRA, los pacientes pueden necesitar F_{IO_2} elevadas durante períodos prolongados para combatir la grave hipoxia. Sin embargo, desde hace mucho tiempo se sabe que el oxígeno puede ser tóxico para los pulmones cuando las concentraciones son superiores a las del aire ambiental.[7]

BIOPATOLOGÍA

Cuando la concentración de oxígeno en las vías respiratorias es elevada, aumenta la formación de sustancias reactivas y radicales libres de oxígeno. En circunstancias normales, los mecanismos antioxidantes innatos del epitelio de las vías respiratorias y de los alvéolos son suficientes para anular el efecto de estas moléculas. Sin embargo, en algunas enfermedades graves, la exposición prolongada a concentraciones elevadas de estas toxinas pueden desbordar estos mecanismos defensivos. El superóxido, el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilo pueden oxidar directamente los componentes celulares. La lesión celular potencia la inflamación y puede ser sinérgica con los procesos inflamatorios que ya estén ocurriendo en el pulmón enfermo; las consecuencias pueden ser edema alveolar, formación de membranas hialinas, hipoxemia y progresión a fibrosis y obliteración de estructuras alveolares y capilares. Además, la eliminación del nitrógeno de los espacios aéreos puede producir atelectasias por reabsorción si el oxígeno se elimina de la circulación más rápidamente de lo que puede ser reemplazado por la ventilación (especialmente cuando hay desequilibrio ventilación-perfusión). La hiperoxia también puede empeorar la hipercapnia mediante múltiples mecanismos, como ocurre en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que sufren retención de dióxido de carbono.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Aunque no están claros los niveles exactos de hiperoxia que causan lesión pulmonar, parece que se produce con la exposición a F_{IO_2} del 50 al 60% tras exposiciones de incluso solo 6 h de duración. Debido al alto flujo de oxígeno necesario para transportar esta F_{IO_2}, la toxicidad por oxígeno se observa principalmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica en tratamiento por insuficiencia respiratoria hipoxémica. Este nivel de exposición puede causar una traqueobronquitis clínicamente detectable, demostrable por los síntomas de tos y disnea, así como eritema de las vías respiratorias visible macroscópicamente en la broncoscopia. Este síndrome puede alterar la depuración mucociliar y causar obstrucción por secreciones, especialmente junto con las atelectasias por reabsorción.

Los pacientes que pueden ser susceptibles de presentar toxicidad por oxígeno generalmente tienen ya un grado significativo de lesión parenquimatosa debido a otros procesos. Por tanto, aunque puede parecer que algunos pacientes desarrollan un síndrome de empeoramiento de la enfermedad del espacio aéreo, atelectasia, consolidación, hipoxia y lesión alveolar difusa, no está claro si estos cambios están relacionados con la oxigenoterapia o si simplemente se producen como parte de la lesión pulmonar aguda debida a otras causas.

TRATAMIENTO

Como se desconoce el nivel liminar para la toxicidad por oxígeno, una recomendación general para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica (cap. 104) es que se ventile a los pacientes con la menor F_{IO_2} posible que permita restaurar una saturación de oxígeno aceptable. Generalmente se considera que una Sa_{O_2} del 90%, correspondiente a una Pa_{O_2} de 55-60 mmHg, es el nivel mínimo aceptable. Desgraciadamente, en situaciones de hipoxia extrema, como el SDRA, los pacientes con frecuencia requieren F_{IO_2} cercanas al 100% para lograr este nivel de oxigenación. Las maniobras para mejorar la oxigenación sin aumentar la F_{IO_2} son parálisis con la infusión continua de bloqueantes neuromusculares; vasodilatadores pulmonares inhalados; transfusiones de eritrocitos para mejorar el transporte de oxígeno; estrategias alternativas de ventilación, como la ventilación oscilatoria de alta frecuencia y la postura en decúbito prono, y maniobras de reclutamiento alveolar mediante aplicación de presión teleespiratoria positiva o aumento transitorio de las presiones de inflado (cap. 105).

PRONÓSTICO

Los pacientes que presentan toxicidad por oxígeno en el contexto de una exposición previa a la bleomicina pueden sufrir fibrosis pulmonar residual. En otros pacientes se desconoce el efecto aditivo de la toxicidad por oxígeno sobre el pronóstico.

LESIÓN PULMONAR

Lesión pulmonar por radiación

DEFINICIÓN

Las exposiciones accidentales o laborales a la radiación (cap. 20) generalmente se caracterizan por una toxicidad sistémica mucho más importante que cualquier lesión pulmonar. En sentido estricto, lesión pulmonar por irradiación hace referencia a una neumonitis que puede avanzar hasta fibrosis pulmonar y que puede ser la consecuencia del uso terapéutico de radiaciones ionizantes, generalmente para el tratamiento de las neoplasias malignas.[8]

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta el 50% de los pacientes que reciben radioterapia torácica tendrán alteraciones radiológicas tras el tratamiento; la duración y la dosis del tratamiento influyen en la probabilidad de presentar lesión pulmonar. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes nunca tendrán una lesión pulmonar por irradiación significativa. Por motivos no bien conocidos, la incidencia de lesión pulmonar parece variar según el tipo de neoplasia subyacente y la modalidad de tratamiento. La frecuencia más elevada se encuentra en el cáncer de pulmón (10-20%).

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La patogenia de la lesión pulmonar por irradiación con frecuencia se divide en tres o cuatro fases en función de la evolución cronológica. Habitualmente, la fase temprana se produce inmediatamente tras la exposición y se caracteriza por lesión de las células alveolares, que causa alveolitis leve, reclutamiento de células inflamatorias, fuga capilar y edema pulmonar. Estos cambios generalmente son asintomáticos; los pacientes habitualmente no solicitan asistencia médica, aunque si se realiza una radiografía de tórax, será anormal. En la mayoría de los pacientes, estos cambios desaparecen sin progresión en 1-3 meses.

Una pequeña proporción de los pacientes avanzará hasta la siguiente fase, en la que las células alveolares se descaman y los espacios aéreos están ocupados por líquido rico en proteínas. En esta fase, denominada neumonitis por irradiación, los pacientes presentarán tos, disnea y ocasionalmente fiebre o dolor torácico pleurítico. En los casos graves hay insuficiencia respiratoria hipoxémica. Esta fase generalmente se resuelve en 3-6 meses tras la exposición y se sigue de una fase de organización, en la que desaparece el edema alveolar y los alvéolos lesionados curan. Clínicamente, los pacientes generalmente tienen mejoría sintomática durante este período. Sin embargo, esta fase también se caracteriza por proliferación de fibroblastos y depósito de colágeno en el pulmón. En una pequeña proporción de los pacientes, este proceso pasará desapercibido y causará una fibrosis significativa, con pérdida progresiva de superficie alveolocapilar y aparición de neumopatía restrictiva.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica y la evaluación radiológica son con frecuencia suficientes para el diagnóstico de la lesión pulmonar por irradiación, ya que los pacientes tienen habitualmente síntomas respiratorios y opacidades en la radiografía de tórax después de haber recibido radioterapia. La radiografía puede mostrar enfermedad de los espacios aéreos con ocupación alveolar o consolidación durante la fase de neumonitis, lo cual puede avanzar hasta un patrón intersticial con panalización y distorsión parenquimatosa en la fase crónica. Como las lesiones por irradiación afectan solo al tejido pulmonar expuesto, la radiografía puede mostrar opacidades bien delimitadas que forman líneas rectas que atraviesan diferentes regiones anatómicas del pulmón. Este hallazgo se ve raras veces (o nunca) en otras enfermedades.

El diagnóstico diferencial puede comprender neumonía, recurrencia y enfermedad maligna metastásica. En ocasiones se requiere un lavado broncoalveolar o incluso una biopsia para descartar estas posibilidades si la historia clínica y las pruebas de imagen no proporcionan un diagnóstico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Los corticoides como la prednisona (1 mg/kg de peso corporal/día durante 2-3 semanas, con disminución progresiva de la dosis durante varias semanas o varios meses), son el pilar del tratamiento. Los pacientes con frecuencia tienen una respuesta rápida al tratamiento, y los síntomas pueden reaparecer tras suspenderlo. Se han utilizado con éxito otros fármacos inmunodepresores en series de casos de pacientes que no respondieron a los corticoides. El tratamiento profiláctico con amifostina, un fármaco citoprotector, reduce significativamente

booksmedicos.org

el riesgo de neumonitis por radiación, pero no mejora la supervivencia en pacientes que reciben radioterapia por cáncer de pulmón.[A9] El ambroxol, un supresor de radicales libres que se administra en dosis de 90 mg tres veces al día durante 3 meses, limita la producción de citocinas perjudiciales y atenúa la disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (D_{LCO}), un marcador de daño pulmonar intersticial, en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado.[A10] Se ha publicado también que las infusiones de *dixiong*, un preparado de herbolario chino, reducen la incidencia y la gravedad de la neumonitis posradiación en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas.

PRONÓSTICO

En los 2 años siguientes a la exposición inicial, la progresión generalmente se hace más lenta y los síntomas y la función pulmonar se estabilizan y mejoran. Después de este momento es infrecuente que se produzcan mejorías o empeoramientos. En los casos graves que se cronifican, los pacientes pueden tener datos de neumopatía intersticial avanzada, como hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria hipóxica.

Lesión por aspiración

DEFINICIÓN

La aspiración, que se define como la inhalación de una sustancia extraña no gaseosa hacia los pulmones, generalmente se refiere de forma específica a la inhalación del contenido gástrico o de secreciones orofaríngeas. La aspiración es un fenómeno frecuente y en la mayoría de los casos se resuelve de forma espontánea sin manifestaciones clínicas. La aspiración clínicamente significativa puede variar desde neumonitis aguda e insuficiencia respiratoria causadas por una única aspiración masiva hasta síntomas crónicos de enfermedad respiratoria producidos por aspiraciones a pequeña escala recurrentes. Estos síndromes pueden solaparse con una neumonía que se produce cuando los pulmones están expuestos a las bacterias del aparato digestivo (cap. 97).

BIOPATOLOGÍA

El elemento común de la aspiración clínicamente significativa es la alteración de los mecanismos protectores normales de la vía respiratoria. En circunstancias normales, la vía respiratoria está protegida por el mecanismo normal de la deglución, el reflejo de la tos y la anatomía de la vía respiratoria supraglótica. Sin embargo, incluso personas sanas sufren microaspiraciones a pesar de tener mecanismos protectores funcionantes. Estas secreciones son eliminadas por los mecanismos de limpieza normales del pulmón.

Cualquier alteración de estos mecanismos protectores puede producir una lesión por aspiración en los pulmones. Una alteración del nivel de conciencia puede afectar a la deglución normal y suprimir el reflejo de la tos. Incluso en pacientes con buen nivel de alerta, una lesión neurológica puede producir disfagia y la consiguiente aspiración, como en los pacientes que tienen déficits neurológicos bulbares debidos a un accidente cerebrovascular isquémico. Los pacientes con alteraciones de la anatomía de las vías respiratorias o de la orofaringe, como los pacientes que han sido tratados con cirugía o radioterapia por neoplasias malignas de cabeza y cuello, también pueden ser muy susceptibles a la aspiración de las secreciones orales.

La naturaleza del material aspirado también es un factor importante que determina si se produce o no una lesión. Los materiales con un pH inferior a 2,5, como el contenido ácido gástrico, tienen mucha más probabilidad de producir una neumonitis química significativa. Las sustancias en forma de partículas también se asocian a mayor probabilidad de producir una inflamación clínicamente significativa. Una aspiración de grandes volúmenes con distribución por todo el pulmón tiene más probabilidad de producir una neumonitis aguda y grave.

Una vez que el material ha sido aspirado a los pulmones, la lesión que se produce es similar a una quemadura química. El ácido lesiona rápidamente las células epiteliales y alveolares de las vías respiratorias; en horas, las células sufren una alteración funcional y se produce fuga capilar, lo cual causa un edema pulmonar no cardiogénico grave. En los casos graves puede producirse lesión alveolar difusa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El epónimo clásico aplicado a la neumonía por aspiración es el síndrome de Mendelsohn, que hace referencia a una aspiración única de gran volumen de contenido gástrico seguida por insuficiencia respiratoria hipoxémica progresiva que aparece en varias horas. Los pacientes pueden presentar tos, disnea, fiebre y dificultad respiratoria. La exploración física puede mostrar crepitantes difusos, sibilancias, cianosis e hipotensión. La radiografía de tórax puede mostrar un patrón de ocupación alveolar con afectación bilateral difusa o afectación de las zonas declives, especialmente del lóbulo inferior derecho si el paciente está en posición vertical en el momento de la aspiración. En muchos pacientes, este período de deterioro agudo está seguido de estabilización y resolución en 2 o 3 días. En otros casos, el deterioro puede continuar y los pacientes pueden cumplir criterios clínicos de SDRA. Si el volumen de material aspirado es lo suficientemente grande, la aspiración inicial puede ser suficiente para causar obstrucción traqueal y asfixia.

Un pequeño porcentaje de los pacientes que mejoran inicialmente tendrá un deterioro mayor tras 2 o 3 días. Este deterioro debería inducir a realizar exploraciones para descartar una sobreinfección bacteriana.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica y la presentación son generalmente suficientes para diagnosticar una neumonitis por aspiración. Debería considerarse también la existencia de neumonía bacteriana y de otras causas de SDRA, así como edema pulmonar cardiogénico. El eritema de las vías respiratorias en la broncoscopia puede sugerir una aspiración. El lavado broncoalveolar puede contribuir a la evaluación de la presencia de infección bacteriana.

PREVENCIÓN

La prevención debe centrarse en la identificación de los pacientes con riesgo de aspiración a fin de aplicar estrategias para minimizar dicho riesgo. Los pacientes con trastornos de la deglución o alteraciones de la vía respiratoria pueden realizar tratamientos de logopedia para aprender estrategias eficaces para la deglución. Los pacientes que no lo consiguen o no son candidatos a este tratamiento pueden beneficiarse de una traqueostomía o de nutrición mediante sonda enteral, que no evitan las microaspiraciones pero pueden prevenir las aspiraciones de grandes volúmenes. Sin embargo, el riesgo de neumonía por aspiración es el mismo en los pacientes con sondas nasogástricas y en los pacientes que llevan tubos de gastrostomía por endoscopia percutánea.[A11] En los pacientes hospitalizados, especialmente pacientes con alteración del estado mental por enfermedad o sedación, estrategias sencillas como evitar la alimentación oral y la postura de semidecúbito pueden reducir el riesgo de aspiración de forma eficaz. El uso de bloqueantes de los receptores H_2 o de inhibidores de la bomba de protones (cap. 139) puede alterar el pH gástrico para reducir el riesgo de lesión debida a secreciones ácidas.

TRATAMIENTO

Tto

Debido al carácter agudo y grave de la neumonitis por aspiración, debe prestarse atención inmediata al mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. Se deben aspirar la orofaringe y la tráquea para eliminar cualquier material que pueda obstruirlas, y se debe realizar una intubación endotraqueal si es necesario (cap. 105). Con frecuencia se realiza una broncoscopia para extraer las partículas o el material sólido residual, pero no puede eliminar las secreciones ácidas, que lesionan rápidamente las vías respiratorias y el parénquima, y después son neutralizadas. Para la hipoxia se debe administrar oxígeno suplementario cuando sea necesario. No se ha demostrado que los corticoides sean beneficiosos. Los antibióticos deben reservarse para los pacientes que parezcan haber presentado sobreinfección bacteriana (cap. 97).

PRONÓSTICO

En los pacientes con insuficiencia respiratoria grave o SDRA, la mortalidad puede ser elevada. En otros se debe esperar una mejoría en días. Si el factor subyacente que condujo a la aspiración es irreversible, los pacientes tienen mayor probabilidad de tener episodios recurrentes.

Neumonía lipoidea

DEFINICIÓN

La neumonía lipoidea es una reacción inflamatoria crónica de los pulmones debida a la presencia de sustancias lipídicas. La neumonía lipoidea exógena se debe a aspiración de aceites vegetales, animales o (más frecuentemente) minerales.

BIOPATOLOGÍA

La sustancia implicada con más frecuencia es el aceite mineral utilizado como laxante y para reducir la disfagia, bien en forma líquida o como vaselina. El aceite mineral no es irritante, por lo que cuando se introduce en la faringe puede entrar en el árbol bronquial sin desencadenar el reflejo de la tos. También dificulta, por impedimento mecánico, la acción de los cilios del epitelio de las vías respiratorias. El riesgo de aspiración de aceite mineral aumenta en pacientes debilitados o ancianos, en los que tienen enfermedades neurológicas que interfieren con la deglución y en pacientes con enfermedad esofágica. El aceite mineral aplicado en forma de gotas nasales para aliviar la sequedad nasal también puede producir neumonía lipoidea. También se ha asociado a la inhalación de vapor de aceite mineral por parte de mecánicos de aviones y automóviles.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los aceites minerales, que no se pueden hidrolizar en el organismo, provocan una reacción inflamatoria crónica que puede no manifestarse clínicamente hasta varios años después. En los espacios alveolares se acumulan los macrófagos, que fagocitan el aceite emulsionado. Algunos macrófagos se desintegran y liberan enzimas lisosómicas y aceite. Los tabiques alveolares se engrosan y se vuelven edematosos, y contienen linfocitos y macrófagos cargados de lípidos. En los linfáticos pulmonares y los ganglios hiliares pueden observarse gotitas de aceite. Más tarde aparece fibrosis y se destruye la arquitectura normal del pulmón. En una única muestra anatomopatológica puede verse tanto el cuadro inflamatorio precoz como el fibrótico tardío por aspiraciones repetidas durante muchos meses o años. Las lesiones nodulares pueden simular macroscópicamente un tumor, y se denominan parafinomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes están asintomáticos y acuden a la consulta médica por una alteración en la radiografía de tórax. Cuando los pacientes tienen síntomas, la tos y la disnea de esfuerzo son los más frecuentes. Puede producirse dolor torácico (en ocasiones pleurítico), hemoptisis, fiebre (generalmente febrícula), escalofríos, sudoración nocturna y pérdida de peso. Los hallazgos de la exploración física pueden ser completamente normales, pero puede encontrarse fiebre, taquipnea y matidez en la percusión torácica, sonidos respiratorios bronquiales o broncovesiculares, crepitantes y roncus. Son infrecuentes las acropaquias y el *cor pulmonale.*

DIAGNÓSTICO

En la neumonía lipoidea leve, los valores de la gasometría arterial pueden ser normales con el paciente en reposo, pero puede haber hipoxemia tras el esfuerzo. En los casos más graves se produce hipoxemia, hipocapnia y alcalosis respiratoria leve en reposo. Las pruebas funcionales pulmonares muestran un defecto ventilatorio restrictivo; la distensibilidad pulmonar está reducida. La única prueba complementaria específica es la presencia en el esputo de macrófagos con agregados de vacuolas de 5 a 50 µm de diámetro y que se tiñen de naranja oscuro con Sudán IV; las gotitas extracelulares pueden teñirse de forma similar.

En la exploración radiológica, las alteraciones más precoces son infiltrados en el espacio aéreo, la mayoría de las veces en las zonas declives del pulmón. Los infiltrados pueden ser unilaterales o bilaterales, localizados o difusos. Pueden verse broncogramas aéreos. Son infrecuentes las adenopatías hiliares y la reacción pleural. Cuando aparece la fibrosis, se produce pérdida de volumen y aparecen infiltrados lineales y nodulares. Puede formarse una lesión sólida muy similar a un carcinoma broncógeno. La tomografía computarizada de alta resolución generalmente muestra áreas consolidadas de atenuación baja y patrón «en empedrado» (fig. 94-1).

El diagnóstico diferencial es extenso, especialmente en la fase tardía, cuando deben descartarse otras múltiples causas de fibrosis pulmonar. La clave para realizar un diagnóstico correcto antes de la biopsia es el antecedente de uso crónico oral o intranasal de un producto aceitoso o lipídico, o de exposición laboral a vapores de aceites. También puede utilizarse la presencia de macrófagos cargados de lípidos en el esputo o en el líquido del lavado broncoalveolar para confirmar el diagnóstico, especialmente junto con los hallazgos típicos en la tomografía computarizada de alta resolución.



FIGURA 94-1. **Neumonía lipoidea en una tomografía computarizada.**

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

Una vez que se ha realizado el diagnóstico y se ha detenido la aspiración, la evolución posterior es variable. Como la única manera que tiene el pulmón de eliminar el aceite mineral es mediante la expectoración, el paciente debe aprender a realizar ejercicios de tos muchas veces al día durante meses. No se ha demostrado que los expectorantes sean útiles. En algunos casos no controlados se han obtenido buenos resultados con corticoesteroides sistémicos en dosis variables y durante diferentes períodos de tiempo, pero la literatura parece indicar que no se pueden recomendar de forma rutinaria para el tratamiento.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

DEFINICIÓN

El síndrome de lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (LPAAT; cap. 177) supone la aparición rápida de dificultad respiratoria a los pocos minutos u horas tras la transfusión de hemoderivados (plasma fresco congelado, plaquetas y eritrocitos).[9] El cuadro clínico inicial es indistinguible de la lesión pulmonar aguda y el SDRA debidos a otras causas, como sepsis, politraumatismo y lesión pulmonar. La LPAAT puede confundirse también con edema pulmonar por sobrecarga de volumen (cap. 58).

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la verdadera incidencia de la LPAAT; la incidencia está infraestimada debido a la dificultad para diferenciar la LPAAT de otras causas de insuficiencia respiratoria aguda y a que la evaluación diagnóstica necesaria es laboriosa y costosa. Las incidencias documentadas varían entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 100.000 unidades de hemoderivados transfundidos. El riesgo de LPAAT varía en función del tipo de hemoderivado transfundido, siendo los productos combinados los que se asocian a mayor incidencia. Cada año se notifican a la Food and Drug Administration estadounidense solo de 8 a 21 muertes por LPAAT, e incluso las estimaciones liberales que tienen en consideración la infracomunicación indicaron que el número podría ser incluso de 300 al año de una estimación de 25 millones de transfusiones en EE. UU.

BIOPATOLOGÍA

Las manifestaciones fisiológicas de la LPAAT están causadas por ocupación alveolar por líquido y proteínas. Este proceso alveolar se debe al aumento de la permeabilidad microvascular por la lesión endotelial pulmonar mediada por anticuerpos leucocíticos o por el cebado y la activación de los neutrófilos en la circulación pulmonar por sustancias bioactivas.

La LPAAT se produce con mayor frecuencia cuando el antígeno leucocítico humano (HLA) de tipo I o II o los anticuerpos del donante frente a antígenos específicos de los neutrófilos atacan a los leucocitos del receptor, lo que causa la liberación de productos lesivos oxidativos y no oxidativos. La aparición de anticuerpos contra los antígenos HLA se produce muchas veces en mujeres durante la gestación, y la mayor paridad de las donantes de sangre se asocia a aumento del riesgo de LPAAT.

Se piensa que los episodios de LPAAT que se producen en los pacientes que no tienen anticuerpos contra los antígenos HLA ni contra antígenos específicos de neutrófilos ni en el donante ni en el receptor están causados por un proceso en dos fases de cebado y activación de los neutrófilos. Los neutrófilos son cebados y secuestrados en el pulmón por entidades que se producen con frecuencia en los pacientes que precisan hemoderivados, como politraumatismo, cirugía o sepsis. Los neutrófilos cebados son activados después por los lípidos bioactivos y las citocinas almacenadas en los hemoderivados, por lo que se produce una lesión pulmonar y alveolar. Las concentraciones de estos lípidos bioactivos o de estas citocinas pueden aumentar tras el almacenamiento prolongado de los hemoderivados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la mayoría de los casos de las LPAAT se manifiestan de 1 a 2 h tras la transfusión de los hemoderivados, la taquipnea, la hipoxemia, la cianosis, la disnea y la fiebre pueden aparecer durante la transfusión o hasta 6 h después. Con frecuencia se produce hipertensión o hipotensión, en función de la gravedad de la reacción. Puede haber una cantidad abundante de líquido rosado y espumoso de edema. La auscultación pulmonar generalmente muestra crepitantes bilaterales y disminución de los sonidos respiratorios en las zonas declives del pulmón.

DIAGNÓSTICO

En las radiografías simples de tórax se encuentran infiltrados parcheados bilaterales compatibles con edema alveolar, generalmente sin derrame. La gasometría

booksmedicos.org

arterial muestra reducción de la Po_2, y los estudios de laboratorio posteriores pueden mostrar trombocitopenia o leucopenia transitoria. El diagnóstico de LPAAT requiere la presencia de lo siguiente: inicio agudo de hipoxemia con Pao_2/Fio_2 inferior a 300 mmHg o saturación menor del 90% con aire ambiental durante una transfusión o en las 6 h siguientes a la misma; infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax; ausencia de signos de hipertensión auricular izquierda; ausencia de lesión pulmonar aguda preexistente antes de la transfusión, y ausencia de relación temporal con un factor de riesgo alternativo de lesión pulmonar aguda.

El diagnóstico de «posible LPAAT» se realiza en pacientes que tienen un diagnóstico concurrente de otro factor de riesgo de lesión pulmonar aguda como lesión pulmonar directa debida a aspiración, neumonía, inhalación de tóxicos, contusión pulmonar o ahogamiento no mortal, y lesión pulmonar indirecta debida a sepsis grave, shock, politraumatismo, lesión por quemadura, pancreatitis aguda, derivación cardiopulmonar o sobredosis de drogas. La confirmación absoluta del diagnóstico precisa el estudio de anticuerpos frente a los antígenos HLA y específicos de neutrófilos, que generalmente se realiza primero en las donantes mujeres, después en los donantes varones y finalmente en el receptor.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de los casos son autolimitados y se resuelven en horas o días con oxígeno suplementario y tratamiento de apoyo. Para la hipotensión se necesita reposición de volumen, con o sin fármacos vasopresores. La ventilación mecánica debe manejarse como en cualquier otro caso de lesión pulmonar aguda, con una estrategia de ventilación con volumen corriente bajo para evitar una lesión pulmonar adicional inducida por el ventilador. Debe intentarse inducir la diuresis con precaución, e incluso puede ser perjudicial debido a que las presiones de llenado intravascular son con frecuencia bajas.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad de la LPAAT es de aproximadamente el 5%. Si puede identificarse un donante implicado, el receptor no debe recibir ninguna otra transfusión de este donante, pero los pacientes no tienen mayor riesgo de episodios posteriores de LPAAT tras transfusiones de donantes no implicados.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Low EV, Avery AJ, Gupta V, et al. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6779.

A2. Lipman GS, Kanaan NC, Holck PS, et al. Ibuprofen prevents altitude illness: a randomized controlled trial for prevention of altitude illness with nonsteroidal anti-inflammatories. *Ann Emerg Med*. 2012;59:484-490.

A3. Jafarian S, Gorouhi F, Salimi S, et al. Sumatriptan for prevention of acute mountain sickness: randomized clinical trial. *Ann Neurol*. 2007;62:273-277.

A4. Tang E, Chen Y, Luo Y. Dexamethasone for the prevention of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173:133-138.

A5. Xu Y, Liu Y, Liu J, et al. Meta-analysis of clinical efficacy of sildenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor on high altitude hypoxia and its complications. *High Alt Med Biol*. 2014;15:46-51.

A6. Richalet JP, Rivera-Ch M, Maignan M, et al. Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-month treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1370-1376.

A7. Bennett MH, Lehm JP, Mitchell SJ, et al. Recompression and adjunctive therapy for decompression illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD005277.

A8. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, et al. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;4:CD002041.

A9. Bourhis J, Blanchard P, Maillard E, et al. Effect of amifostine on survival among patients treated with radiotherapy: a meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2011;29:2590-2597.

A10. Xia DH, Xi L, Xv C, et al. The protective effects of ambroxol on radiation lung injury and influence on production of transforming growth factor beta1 and tumor necrosis factor alpha. *Med Oncol*. 2010;27:697-701.

A11. Gomes Jr CA, Lustosa SA, Matos D, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD008096.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

95

SARCOIDOSIS

MICHAEL C. IANNUZZI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La sarcoidosis, una enfermedad granulomatosa sistémica de causa desconocida, se caracteriza por unas manifestaciones clínicas y una evolución variables. Más del 90% de los pacientes tienen afectación torácica con aumento del tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares o neumopatía parenquimatosa, aunque puede estar afectado cualquier órgano. Las manifestaciones y la evolución varían desde enfermedad asintomática con resolución espontánea hasta insuficiencia orgánica e incluso la muerte.

EPIDEMIOLOGÍA

La sarcoidosis se produce en todo el mundo, afecta a personas de todos los grupos sociales y étnicos, y puede manifestarse a cualquier edad. La sarcoidosis habitualmente aparece antes de los 50 años de edad, y su incidencia alcanza un máximo a los 20-39 años. La incidencia de sarcoidosis fluctúa en todo el mundo, muy probablemente debido a las diferencias de las manifestaciones de la enfermedad y de los métodos de seguimiento utilizados. La incidencia anual de sarcoidosis es máxima en los países europeos septentrionales, donde es de 5-40 casos por cada 100.000 personas. La incidencia de Japón es de aproximadamente 1-2 casos por cada 100.000 personas. En EE. UU., la incidencia anual ajustada en afroamericanos es aproximadamente 3,5 veces mayor que en estadounidenses blancos (35,5 casos por cada 100.000 en comparación con 10,9 por cada 100.000). Independientemente del grupo étnico o racial, la sarcoidosis afecta con más frecuencia a mujeres. La baja incidencia descrita en algunas regiones como África, China, India y Rusia se puede deber a una disminución del acceso a la asistencia sanitaria, a un seguimiento mínimo y al diagnóstico erróneo de sarcoidosis como tuberculosis o lepra.

Las mujeres negras de EE. UU. tienen el mayor riesgo de presentar sarcoidosis a lo largo de toda la vida (2,7%). En hombres y mujeres de raza negra, la sarcoidosis se produce en fases más tardías de la vida, alcanza su máximo en la cuarta década y tiene más probabilidad de ser crónica y mortal. El nivel socioeconómico no afecta a la incidencia de la sarcoidosis, aunque unos ingresos bajos y otras barreras económicas a la asistencia se asocian a sarcoidosis más grave, incluso después de ajustar la edad, el sexo y la raza o el grupo étnico.

La sarcoidosis se agrega en familias, y los gemelos monocigotos son concordantes para la enfermedad con más frecuencia que los gemelos dicigotos. Se produce sarcoidosis familiar en el 10% de los casos de Países Bajos, el 7,5% en Alemania, el 6% en el Reino Unido, el 4,7% en Finlandia y el 0,8% en España. En EE. UU., los pacientes con sarcoidosis tienen una probabilidad cinco veces mayor que los testigos de tener hermanos o progenitores con sarcoidosis. Sin embargo, menos del 1% de los familiares en primer grado de pacientes con sarcoidosis están afectados, por lo que el cribado para detectar la enfermedad en familiares asintomáticos es ineficaz.

BIOPATOLOGÍA

La formación y acumulación de granulomas representa la alteración anatomopatológica básica de la sarcoidosis (e-fig. 95-1). Los granulomas sarcoideos son acumulaciones muy organizadas de macrófagos y células epitelioides derivadas de macrófagos, todos ellos rodeados por linfocitos. Las células epitelioides fusionadas, que se transforman en células gigantes multinucleadas, con frecuencia se encuentran dispersas en todo el granuloma. Este aspecto indica que el granuloma tiene como finalidad contener una gente causal, aunque no se ha identificado dicho agente.

La formación de granulomas comienza con el procesamiento, mediado por los antígenos HLA, de antígenos por los macrófagos. Después se produce activación de los linfocitos T, con expansión oligoclonal de linfocitos $CD4^+$ (cooperadores-inductores). Estos linfocitos $CD4^+$, principalmente del fenotipo T_H1, producen interleucina 2 (IL-2) e interferón γ (IFN-γ). Una compleja interrelación de citocinas, junto al factor de necrosis tumoral α derivado de los macrófagos, organiza las células inflamatorias para que formen granulomas. En algunos casos, el granuloma queda englobado por fibroblastos y colágeno, con la consiguiente fibrosis. Esta se ha asociado a cambio de los linfocitos implicados desde el fenotipo T_H1 (IL-2 e IFN-γ) hasta el fenotipo T_H2 (IL-4, IL-10 e IL-13). Este proceso fibrótico altera irreversiblemente la arquitectura y el funcionamiento de los diversos órganos. El aumento de la actividad de la 1-α hidroxilasa de los macrófagos dentro de los granulomas y los alvéolos convierte la 25-hidroxivitamina D en la forma biológicamente activa 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), lo que incrementa la absorción intestinal de calcio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

arterial muestra reducción de la Po_2, y los estudios de laboratorio posteriores pueden mostrar trombocitopenia o leucopenia transitoria. El diagnóstico de LPAAT requiere la presencia de lo siguiente: inicio agudo de hipoxemia con Pao_2/Fio_2 inferior a 300 mmHg o saturación menor del 90% con aire ambiental durante una transfusión o en las 6 h siguientes a la misma; infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax; ausencia de signos de hipertensión auricular izquierda; ausencia de lesión pulmonar aguda preexistente antes de la transfusión, y ausencia de relación temporal con un factor de riesgo alternativo de lesión pulmonar aguda.

El diagnóstico de «posible LPAAT» se realiza en pacientes que tienen un diagnóstico concurrente de otro factor de riesgo de lesión pulmonar aguda como lesión pulmonar directa debida a aspiración, neumonía, inhalación de tóxicos, contusión pulmonar o ahogamiento no mortal, y lesión pulmonar indirecta debida a sepsis grave, shock, politraumatismo, lesión por quemadura, pancreatitis aguda, derivación cardiopulmonar o sobredosis de drogas. La confirmación absoluta del diagnóstico precisa el estudio de anticuerpos frente a los antígenos HLA y específicos de neutrófilos, que generalmente se realiza primero en las donantes mujeres, después en los donantes varones y finalmente en el receptor.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de los casos son autolimitados y se resuelven en horas o días con oxígeno suplementario y tratamiento de apoyo. Para la hipotensión se necesita reposición de volumen, con o sin fármacos vasopresores. La ventilación mecánica debe manejarse como en cualquier otro caso de lesión pulmonar aguda, con una estrategia de ventilación con volumen corriente bajo para evitar una lesión pulmonar adicional inducida por el ventilador. Debe intentarse inducir la diuresis con precaución, e incluso puede ser perjudicial debido a que las presiones de llenado intravascular son con frecuencia bajas.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad de la LPAAT es de aproximadamente el 5%. Si puede identificarse un donante implicado, el receptor no debe recibir ninguna otra transfusión de este donante, pero los pacientes no tienen mayor riesgo de episodios posteriores de LPAAT tras transfusiones de donantes no implicados.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Low EV, Avery AJ, Gupta V, et al. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6779.

A2. Lipman GS, Kanaan NC, Holck PS, et al. Ibuprofen prevents altitude illness: a randomized controlled trial for prevention of altitude illness with nonsteroidal anti-inflammatories. *Ann Emerg Med*. 2012;59:484-490.

A3. Jafarian S, Gorouhi F, Salimi S, et al. Sumatriptan for prevention of acute mountain sickness: randomized clinical trial. *Ann Neurol*. 2007;62:273-277.

A4. Tang E, Chen Y, Luo Y. Dexamethasone for the prevention of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173:133-138.

A5. Xu Y, Liu Y, Liu J, et al. Meta-analysis of clinical efficacy of sildenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor on high altitude hypoxia and its complications. *High Alt Med Biol*. 2014;15:46-51.

A6. Richalet JP, Rivera-Ch M, Maignan M, et al. Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-month treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1370-1376.

A7. Bennett MH, Lehm JP, Mitchell SJ, et al. Recompression and adjunctive therapy for decompression illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD005277.

A8. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, et al. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;4:CD002041.

A9. Bourhis J, Blanchard P, Maillard E, et al. Effect of amifostine on survival among patients treated with radiotherapy: a meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2011;29:2590-2597.

A10. Xia DH, Xi L, Xv C, et al. The protective effects of ambroxol on radiation lung injury and influence on production of transforming growth factor beta1 and tumor necrosis factor alpha. *Med Oncol*. 2010;27:697-701.

A11. Gomes Jr CA, Lustosa SA, Matos D, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD008096.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

95

SARCOIDOSIS

MICHAEL C. IANNUZZI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La sarcoidosis, una enfermedad granulomatosa sistémica de causa desconocida, se caracteriza por unas manifestaciones clínicas y una evolución variables. Más del 90% de los pacientes tienen afectación torácica con aumento del tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares o neumopatía parenquimatosa, aunque puede estar afectado cualquier órgano. Las manifestaciones y la evolución varían desde enfermedad asintomática con resolución espontánea hasta insuficiencia orgánica e incluso la muerte.

EPIDEMIOLOGÍA

La sarcoidosis se produce en todo el mundo, afecta a personas de todos los grupos sociales y étnicos, y puede manifestarse a cualquier edad. La sarcoidosis habitualmente aparece antes de los 50 años de edad, y su incidencia alcanza un máximo a los 20-39 años. La incidencia de sarcoidosis fluctúa en todo el mundo, muy probablemente debido a las diferencias de las manifestaciones de la enfermedad y de los métodos de seguimiento utilizados. La incidencia anual de sarcoidosis es máxima en los países europeos septentrionales, donde es de 5-40 casos por cada 100.000 personas. La incidencia de Japón es de aproximadamente 1-2 casos por cada 100.000 personas. En EE. UU., la incidencia anual ajustada en afroamericanos es aproximadamente 3,5 veces mayor que en estadounidenses blancos (35,5 casos por cada 100.000 en comparación con 10,9 por cada 100.000). Independientemente del grupo étnico o racial, la sarcoidosis afecta con más frecuencia a mujeres. La baja incidencia descrita en algunas regiones como África, China, India y Rusia se puede deber a una disminución del acceso a la asistencia sanitaria, a un seguimiento mínimo y al diagnóstico erróneo de sarcoidosis como tuberculosis o lepra.

Las mujeres negras de EE. UU. tienen el mayor riesgo de presentar sarcoidosis a lo largo de toda la vida (2,7%). En hombres y mujeres de raza negra, la sarcoidosis se produce en fases más tardías de la vida, alcanza su máximo en la cuarta década y tiene más probabilidad de ser crónica y mortal. El nivel socioeconómico no afecta a la incidencia de la sarcoidosis, aunque unos ingresos bajos y otras barreras económicas a la asistencia se asocian a sarcoidosis más grave, incluso después de ajustar la edad, el sexo y la raza o el grupo étnico.

La sarcoidosis se agrega en familias, y los gemelos monocigotos son concordantes para la enfermedad con más frecuencia que los gemelos dicigotos. Se produce sarcoidosis familiar en el 10% de los casos de Países Bajos, el 7,5% en Alemania, el 6% en el Reino Unido, el 4,7% en Finlandia y el 0,8% en España. En EE. UU., los pacientes con sarcoidosis tienen una probabilidad cinco veces mayor que los testigos de tener hermanos o progenitores con sarcoidosis. Sin embargo, menos del 1% de los familiares en primer grado de pacientes con sarcoidosis están afectados, por lo que el cribado para detectar la enfermedad en familiares asintomáticos es ineficaz.

BIOPATOLOGÍA

La formación y acumulación de granulomas representa la alteración anatomopatológica básica de la sarcoidosis (e-fig. 95-1). Los granulomas sarcoideos son acumulaciones muy organizadas de macrófagos y células epitelioides derivadas de macrófagos, todos ellos rodeados por linfocitos. Las células epitelioides fusionadas, que se transforman en células gigantes multinucleadas, con frecuencia se encuentran dispersas en todo el granuloma. Este aspecto indica que el granuloma tiene como finalidad contener una gente causal, aunque no se ha identificado dicho agente.

La formación de granulomas comienza con el procesamiento, mediado por los antígenos HLA, de antígenos por los macrófagos. Después se produce activación de los linfocitos T, con expansión oligoclonal de linfocitos $CD4^+$ (cooperadores-inductores). Estos linfocitos $CD4^+$, principalmente del fenotipo T_H1, producen interleucina 2 (IL-2) e interferón γ (IFN-γ). Una compleja interrelación de citocinas, junto al factor de necrosis tumoral α derivado de los macrófagos, organiza las células inflamatorias para que formen granulomas. En algunos casos, el granuloma queda englobado por fibroblastos y colágeno, con la consiguiente fibrosis. Esta se ha asociado a cambio de los linfocitos implicados desde el fenotipo T_H1 (IL-2 e IFN-γ) hasta el fenotipo T_H2 (IL-4, IL-10 e IL-13). Este proceso fibrótico altera irreversiblemente la arquitectura y el funcionamiento de los diversos órganos. El aumento de la actividad de la 1-α hidroxilasa de los macrófagos dentro de los granulomas y los alvéolos convierte la 25-hidroxivitamina D en la forma biológicamente activa 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), lo que incrementa la absorción intestinal de calcio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En la sarcoidosis hay una paradoja inmunitaria: los pacientes muchas veces presentan anergia, tal y como indica la supresión de la respuesta a la tuberculina, a pesar de una inflamación granulomatosa activa. Esta anergia se debe en parte a la expansión de los linfocitos T reguladores $CD25^{brillante}$, que son un subgrupo de linfocitos T $CD4^+$ y pueden abolir la producción de IL-2 e inhibir la proliferación de los linfocitos T. Aunque la sarcoidosis es una enfermedad con un mecanismo mediado principalmente por linfocitos T, la presencia de hiperglobulinemia policlonal indica que también pueden estar implicados los linfocitos B.

Es probable que la sarcoidosis se deba a múltiples agentes causales, y no a un único patógeno. Se sospecha de los antígenos transportados por el aire porque los pulmones, seguidos por los ojos y la piel, son los órganos que están afectados con más frecuencia. Hay datos a favor del origen microbiano de los antígenos porque la sarcoidosis se produce de manera esporádica en agregados y aparece en todo el mundo. Además, la sarcoidosis puede recidivar en los órganos trasplantados y aparecer en receptores de tejidos de donantes con sarcoidosis.

Hay una asociación moderada entre varias exposiciones ambientales y el riesgo de sarcoidosis, en todos los casos con valores de razón de posibilidades de aproximadamente 1,5: mohos o mildiu, olor a rancio en el puesto de trabajo, empleo agrícola e industrias que utilizan pesticidas. Métodos muy sensibles para detectar ADN y proteínas microbianos, como la reacción en cadena de la polimerasa y la espectrometría de masas, han permitido obtener posibles agentes etiológicos. Un candidato prometedor de origen microbiano es la proteína KatG micobacteriana.

Se ha implicado como factores de riesgo genéticos de sarcoidosis a los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y a genes no relacionados con el MHC y localizados en el brazo corto del cromosoma 6p.[1] Los alelos HLA-DQB1*0201 y HLA-DRB1*0301 tienen una estrecha asociación con la evolución aguda de la enfermedad y con un buen pronóstico. El haplotipo HLA-DRB1*1501/DQB1*0602 predice una evolución crónica con sarcoidosis pulmonar grave. Estudios pangenómicos han identificado los genes candidatos *BTNL2* (gen similar a la butirofilina 2) y *ANXA11* (anexina A11).[2]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden consultar con afectación de cualquier órgano, con o sin enfermedad intratorácica asociada.[3,4] La gravedad de los síntomas y de la disfunción orgánica también es variable, y hasta el 30-50% de los pacientes no tienen síntomas en el momento del diagnóstico. Las manifestaciones clínicas también varían según la etnicidad, la raza y el sexo, además del sistema orgánico particular afectado de manera predominante.[5]

La sarcoidosis muchas veces llama la atención por primera vez durante un cribado sistemático cuando se detectan ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares aumentados de tamaño en una radiografía de tórax (figs. 95-1 y 95-2). Los pacientes asintomáticos habitualmente refieren astenia, sudores nocturnos y adelgazamiento. La astenia muchas veces es un problema importante y puede producir deterioro de la calidad de vida.

La sarcoidosis sintomática se puede manifestar de manera insidiosa o como una enfermedad aguda. El síndrome de Löfgren, una forma aguda de la enfermedad, supone la aparición de eritema nudoso (v. fig. 440-24), artritis y adenopatías hiliares bilaterales. En el síndrome de Löfgren puede haber también fiebre y uveítis. El eritema nudoso se produce principalmente en mujeres, mientras que la artritis predomina en hombres.

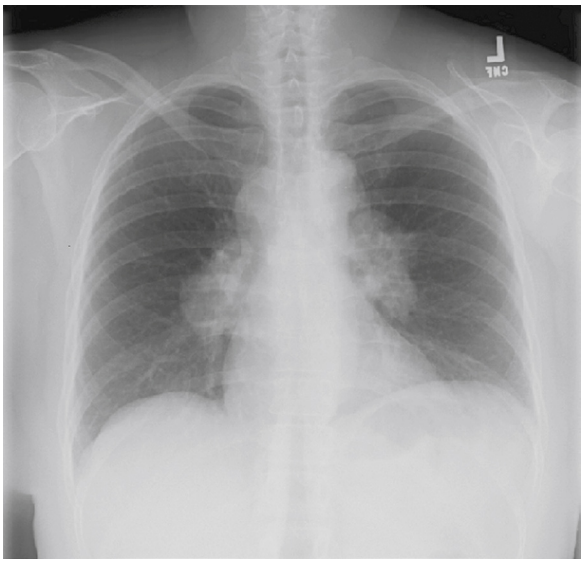

FIGURA 95-1. Radiografía de tórax que muestra una enfermedad en estadio I con aumento del tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares.

Enfermedad del aparato respiratorio

Más del 90% de los pacientes tienen afectación del aparato respiratorio, en ocasiones con síntomas y a veces con alteraciones radiográficas asintomáticas. Los síntomas respiratorios más frecuentes son tos seca y disnea. El dolor torácico, cuando está presente, es vago e inespecífico.

Se produce enfermedad del aparato respiratorio superior en el 2-6% de los pacientes, y la mayoría tienen afectación de la mucosa nasal. La enfermedad grave del aparato respiratorio superior puede producir anosmia, erosión del cartílago septal y deformidad nasal. La afectación supraglótica y glótica puede causar estridor, disfonía, tos y disfagia.

La exploración del tórax muestra pocos hallazgos o es normal. Las sibilancias localizadas indican enfermedad granulomatosa endobronquial, mientras que las sibilancias difusas indican enfermedad hiperreactiva de la vía respiratoria. Pueden auscultarse crepitantes cuando hay bronquiectasias y fibrosis, y hemoptisis cuando hay bronquiectasias o enfermedad cavitada.

El hallazgo radiográfico más frecuente es el aumento del tamaño de los ganglios linfáticos intratorácicos, con o sin afectación del parénquima pulmonar. Las linfoadenopatías mediastínicas sin adenopatías hiliares son muy infrecuentes. El aumento del tamaño de los ganglios linfáticos hiliares habitualmente es asimétrico, y menos del 3% de los pacientes tienen aumento unilateral del tamaño. Es frecuente el aumento simultáneo del tamaño de los ganglios paratraqueales derechos y de la ventana aortopulmonar.

Tradicionalmente se subdivide la radiografía de tórax en cinco estadios (tabla 95-1), pero estos no reflejan necesariamente la gravedad ni la progresión cronológica de la enfermedad, particularmente cuando hay enfermedad extratorácica. Además, el 50-94% de los pacientes tienen linfoadenopatía hiliar o mediastínica en la tomografía computarizada (TC), independientemente de su estadio en una radiografía de tórax simple.

La TC de tórax puede mostrar nódulos, opacidades en vidrio esmerilado, bronquiectasias, quistes y engrosamiento de la superficie pleural (fig. 95-3). En los casos más avanzados, los pacientes desarrollan cambios fibróticos (fig. 95-4) y signos de hipertensión pulmonar (fig. 95-5). Sin embargo, en general la TC añade poco al diagnóstico y el tratamiento, en particular en los pacientes que tienen radiografía de tórax en estadio I. Se puede justificar la TC cuando hay hallazgos clínicos y radiográficos de tórax atípicos, cuando se encuentra una radiografía de tórax normal

TABLA 95-1 ESTADIFICACIÓN EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Estadio 0: normal
Estadio 1: adenopatías hiliares bilaterales, a menudo con adenopatías paratraqueales derechas
Estadio 2: adenopatías hiliares bilaterales e infiltrados parenquimatosos
Estadio 3: infiltrados parenquimatosos sin linfoadenopatía
Estadio 4: enfermedad parenquimatosa avanzada con fibrosis; posiblemente haya panalización, quistes, ampollas y bronquiectasias por tracción

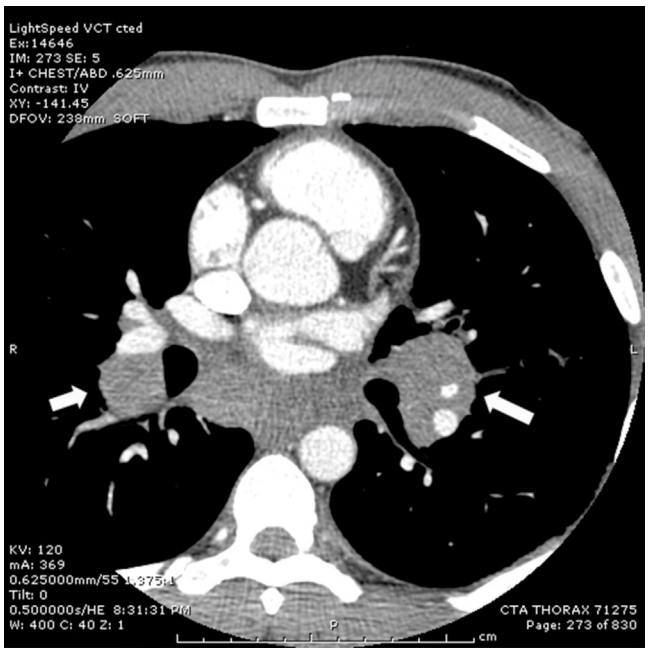

FIGURA 95-2. Tomografía computarizada de tórax que muestra una adenopatía hiliar típica, que se correlaciona con un estadio I.

booksmedicos.org

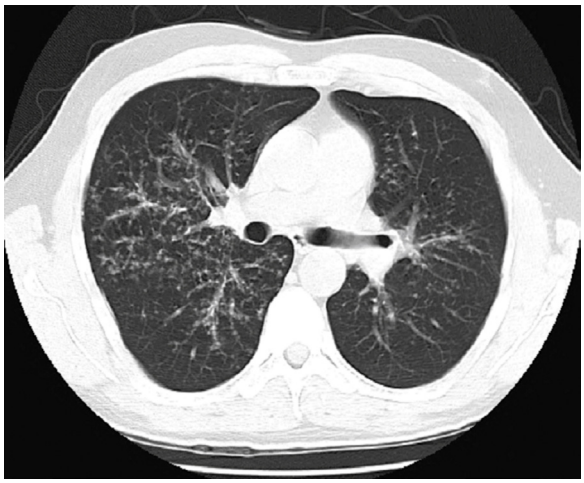

FIGURA 95-3. Tomografía computarizada de alta resolución de tórax que muestra numerosos nódulos pequeños con distribución predominantemente broncovascular.

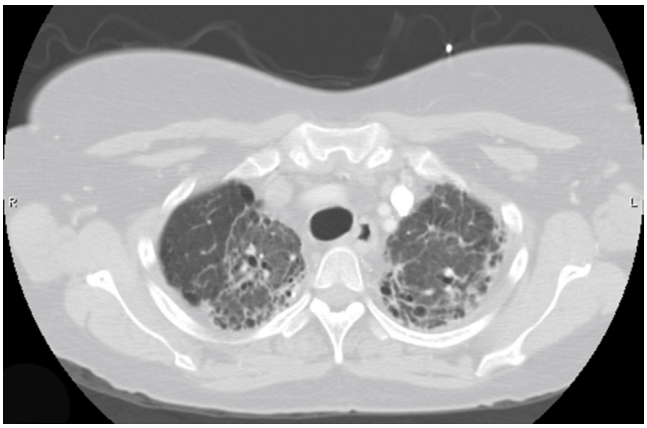

FIGURA 95-4. Tomografía computarizada de tórax en la que se observan cambios fibróticos en los lóbulos superiores con bronquiectasias.

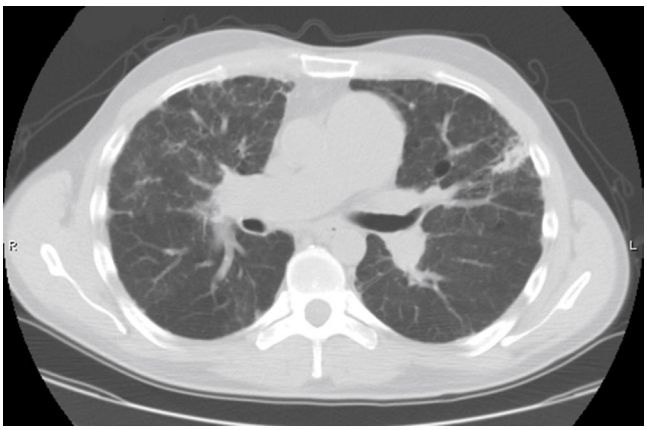

FIGURA 95-5. Tomografía computarizada de tórax en la que se observa fibrosis bilateral difusa a lo largo de una importante dilatación de la arteria pulmonar, presumiblemente por hipertensión pulmonar.

durante la evaluación de la sospecha de enfermedad extratorácica o cuando se sospechan complicaciones.

La sarcoidosis endobronquial puede producir estenosis bronquial y neumonía obstructiva recurrente. El derrame pleural es infrecuente en la radiografía de tórax (1-3% de los pacientes). Puede producirse hipertensión pulmonar (cap. 68) como complicación de la sarcoidosis, particularmente cuando hay fibrosis pulmonar.

Enfermedad cutánea

Se produce enfermedad cutánea en el 25-35% de los pacientes, aunque con frecuencia se diagnostican erróneamente las lesiones porque se pueden manifestar como máculas, pápulas, placas, lesiones subcutáneas, áreas de aumento o disminución de

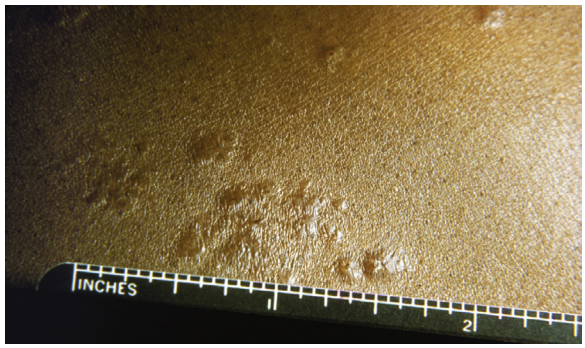

FIGURA 95-6. Lesiones cutáneas de la sarcoidosis. Pueden producirse lesiones sarcoideas en cualquier lugar. Las pápulas de este paciente tienen aspecto céreo y están localizadas en la parte superior de la espalda.



FIGURA 95-7. *Lupus pernio* es el término que se utiliza para describir las lesiones cutáneas infiltrantes que afectan a la nariz, las mejillas y las orejas en la sarcoidosis crónica.

la pigmentación y ulceraciones. Las lesiones se encuentran habitualmente en la parte superior de la espalda, la nuca y las extremidades (fig. 95-6), y tienen predilección por las cicatrices y los tatuajes. La manifestación cutánea más frecuente es una erupción maculopapulosa formada por lesiones firmes, de color carne o violáceas, con predilección por los párpados y la región perioral. Puede haber afectación del cuero cabelludo con alopecia. Las lesiones cutáneas en pacientes afroamericanos con frecuencia dejan cicatrices hiperpigmentadas y áreas pálidas o despigmentadas.

Se observa eritema nudoso en aproximadamente el 10% de los pacientes, habitualmente como parte del síndrome de Löfgren. Se manifiesta como lesiones nodulares subcutáneas dolorosas a la presión, calientes, rojas y elevadas, la mayoría de las veces en la cara anterior de las piernas, aunque a veces también en los brazos y las nalgas (v. fig. 440-24). Las lesiones persisten durante 1 a 3 semanas y pueden recidivar. Las lesiones del eritema nudoso habitualmente se caracterizan por paniculitis septal inespecífica sin granulomas sarcoideos, por lo que la biopsia habitualmente no es útil. El eritema nudoso se asocia a buen pronóstico, de manera que la sarcoidosis se resuelve en hasta el 85% de los pacientes en un plazo de 2 años.

El lupus pernio (fig. 95-7) está formado por placas y nódulos indurados y abultados, de color violáceo y de evolución crónica, distribuidos alrededor de la nariz, las mejillas, los labios y las orejas; es específico de la sarcoidosis. Los pacientes con lupus pernio tienen la mayoría de las veces evolución crónica, neumopatía fibrótica y enfermedad del aparato respiratorio superior.

Enfermedad ocular

Más del 25% de los pacientes tienen enfermedad ocular (cap. 423), y puede estar afectada cualquier parte del ojo y sus anexos. Es frecuente el aumento del tamaño de las glándulas lagrimales y la afectación de la conjuntiva; esta última supone la presencia de nódulos de color amarillo pálido con granulomas en la biopsia. Es infrecuente la enfermedad de la córnea. La uveítis anterior aguda se manifiesta con dolor, fotofobia,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 95-2 NEUROSARCOIDOSIS

Neuropatías craneales
VII: parálisis del nervio facial (unilateral, bilateral)
II: nervio óptico (unilateral y bilateral)
VIII: pérdida auditiva
Otras neuropatías craneales
Mielopatía (sensitiva y motora)
Convulsiones
Meningitis basal
Diabetes insípida central
Panhipopituitarismo
Masa intraparenquimatosa
Hidrocefalia
Neuropatía periférica

lagrimeo y enrojecimiento. La uveítis anterior crónica, que es más frecuente que la uveítis aguda, puede tener síntomas mínimos. La uveítis posterior, que se produce en aproximadamente el 30% de los pacientes con sarcoidosis ocular, se acompaña con frecuencia de afectación del sistema nervioso central. Pueden producirse lesiones coroideas en cualquier parte del fondo de ojo, y pueden ser multifocales. En el 10-15% de los pacientes con uveítis están alterados los segmentos anterior y posterior.

La uveítis puede ser un indicador de los signos no oculares de la sarcoidosis y puede preceder al diagnóstico de sarcoidosis en décadas. La uveítis anterior crónica puede producir cataratas y glaucoma. El síndrome de Heerfordt está formado por uveítis anterior acompañada de aumento del tamaño de las glándulas parótidas y fiebre.

Cardiopatía

Se encuentran granulomas cardíacos en aproximadamente el 25% de los pacientes con sarcoidosis a los que se estudia en la autopsia, aunque se sospecha sarcoidosis cardíaca en solo aproximadamente el 5% de los pacientes. En la sarcoidosis cardíaca (cap. 60), los granulomas infiltran la mayoría de las veces la pared libre del ventrículo izquierdo. La siguiente alteración más frecuente es la infiltración por los granulomas sarcoideos del tabique interventricular, con afectación frecuente del sistema de conducción. Las manifestaciones cardíacas incluyen bloqueo auriculoventricular, arritmias ventriculares, disfunción ventricular izquierda y muerte súbita.[6]

Enfermedad neurológica

Se encuentran granulomas del sistema nervioso central en hasta el 25% de los pacientes a los que se realiza una autopsia, aunque solo el 10% de los pacientes tienen síntomas neurológicos (tabla 95-2). En aquellos con enfermedad neurológica, los síntomas y signos neurológicos preceden al diagnóstico de la sarcoidosis en hasta el 75% de los pacientes, y pueden ser la única manifestación de sarcoidosis.

La neurosarcoidosis tiene predilección por la base del encéfalo, el hipotálamo y la glándula hipófisis.[7] Puede producirse mielopatía en cualquier parte de la médula espinal, y conlleva mal pronóstico. La neuropatía periférica (cap. 420) se puede manifestar como mononeuropatía o polineuropatía.

Hígado y bazo

La enfermedad hepática es el doble de frecuente en afroamericanos que en estadounidenses blancos. Los síntomas de la hepatopatía son infrecuentes, aunque el dolor abdominal y el prurito son los síntomas más habituales. Refieren fiebre, adelgazamiento e ictericia menos del 5% de los pacientes que tienen enfermedad hepática. Aproximadamente el 20% de los pacientes tendrán hepatomegalia en la exploración física, y el 35% tendrán elevación de la concentración plasmática de aminotransferasas o de fosfatasa alcalina. La sarcoidosis puede producir raras veces (< 1%) hepatopatía progresiva que da lugar a hipertensión portal con hemorragia por varices; también puede haber síndrome hepatopulmonar con hipoxemia refractaria, cirrosis e insuficiencia hepática.

Se encuentra esplenomegalia en la exploración física del 5-15% de los pacientes con sarcoidosis. La esplenomegalia masiva es poco frecuente.

Huesos y articulaciones

La mayoría de los pacientes refieren artralgias, aunque solo aproximadamente el 35% llegan a tener artritis. La artritis sarcoidea aguda (cap. 275) supone la presencia de periartritis de articulaciones grandes, particularmente de tobillos y rodillas, y habitualmente se produce con el síndrome de Löfgren. Estos pacientes muchas veces refieren dificultad para caminar por el dolor articular. La artritis sarcoidea aguda habitualmente persiste durante hasta 3 meses, aunque es autolimitada. La artritis sarcoidea crónica con infiltración granulomatosa directa de la membrana sinovial es infrecuente. La sarcoidosis ósea habitualmente no produce síntomas.

Metabolismo del calcio

Se producen alteraciones del metabolismo del calcio y de la vitamina D en hasta el 50% de los pacientes, y pueden causar litiasis renal (cap. 126), nefrocalcinosis con insuficiencia renal e hipercalciuria (calcio urinario > 300 mg/24 h), con o sin hipercalcemia (cap. 245). En la sarcoidosis crónica, el 10-14% de los pacientes tienen al menos un cálculo renal sintomático.

Enfermedad renal

La enfermedad renal, distinta a la que produce la alteración de la regulación del metabolismo del calcio, se produce en menos del 1% de los pacientes. Las enfermedades renales pueden incluir nefritis intersticial granulomatosa, enfermedad glomerular, disfunción tubular renal, enfermedad vasculorrenal y uropatía obstructiva. La nefritis intersticial granulomatosa es más frecuente en hombres blancos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sarcoidosis se debe basar en hallazgos clínicos y radiográficos compatibles, respaldados por datos histológicos de granulomas no caseificados en uno o más órganos, sin ninguna partícula u organismo extraño.[8] Cuando hay un antecedente laboral compatible con exposición a berilio (cap. 93), como empleo en la industria aeroespacial, de automoción, cerámica o de ordenadores, es necesario un estudio adicional porque la enfermedad crónica por berilio no se puede distinguir clínica e histológicamente de la sarcoidosis.

Se puede hacer un diagnóstico de sarcoidosis con una certeza razonable sin confirmación histológica en pacientes que consultan con síndrome de Löfgren. En todos los demás casos se debe obtener una muestra de biopsia de un órgano afectado. Se ha de conseguir una muestra del órgano cuya biopsia sea más segura, como piel, ganglios linfáticos periféricos, glándulas lagrimales o conjuntiva.

Si para establecer el diagnóstico hay que obtener muestras intratorácicas, el método preferido consiste en la aspiración con aguja fina de adenopatías intratorácicas bajo control ecográfico endobronquial,[A1] con un rendimiento diagnóstico del 80% o más.[9] La ecografía endobronquial permite visualizar, además, estructuras mediastínicas como la región subcariniana, el espacio paraesofágico y la ventana aortopulmonar. En términos generales, la broncoscopia y la aspiración con aguja fina bajo control ecográfico endobronquial han desbancado otros métodos más invasivos, como la mediastinoscopia o las biopsias quirúrgicas toracoscópicas con la ayuda del vídeo.

Se observa linfocitosis con recuento granulocítico normal o bajo en una muestra de lavado broncoalveolar en más del 85% de los pacientes (cap. 85). El cociente CD4/CD8 está elevado en el lavado broncoalveolar de aproximadamente el 50% de los pacientes con sarcoidosis, aunque los hallazgos del lavado broncoalveolar son inespecíficos y no se deben utilizar para diagnosticar la sarcoidosis. Los hallazgos del lavado broncoalveolar tampoco permiten predecir el diagnóstico ni la respuesta al tratamiento con corticoides.

Los granulomas sarcoideos producen enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Aunque la concentración plasmática de ECA está elevada en el 60% de los pacientes con sarcoidosis, la utilidad de este parámetro para el diagnóstico de sarcoidosis sigue siendo escasa porque los valores predictivos positivo y negativo son de tan solo aproximadamente el 84 y el 74%, respectivamente.

A los pacientes se les debe realizar de manera sistemática un estudio funcional pulmonar, que muchas veces no se correlaciona con el estadio de la radiografía de tórax. Por ejemplo, las pruebas funcionales pulmonares pueden ser anormales incluso en pacientes con radiografía de tórax normal. La capacidad de difusión de monóxido de carbono (D_{LCO}) es habitualmente la primera alteración que se detecta y la última que se normaliza durante la remisión. Una D_{LCO} menor del 50% del valor predicho se asocia a desaturación de oxígeno inducida por el esfuerzo y debe llevar a un estudio formal de la saturación del oxígeno con el ejercicio.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen limitación al flujo aéreo en la consulta inicial. La espirometría habitualmente indica disfunción ventilatoria restrictiva con reducción de la capacidad vital forzada (CVF) y del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS). Al menos el 50% de los pacientes tienen también enfermedad obstructiva de las vías respiratorias. Se encuentra hiperreactividad bronquial, que se mide por un aumento de la sensibilidad a la metacolina, en hasta el 83% de los pacientes. En aquellos que tienen hallazgos espirométricos anormales en el momento del diagnóstico, la espirometría vuelve a la normalidad en el 80%. Se han descrito alteraciones de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en cerca del 50% de los pacientes con sarcoidosis. Puede haber alteraciones como limitación ventilatoria con el esfuerzo y aumento del gradiente alveoloarterial de O_2. La CVF es la mejor prueba única para detectar afectación respiratoria y se correlaciona bien con el VEMS, la capacidad pulmonar total y la D_{LCO}.

Como la enfermedad ocular es frecuente y puede producir pérdida de visión, se debe realizar sistemáticamente una exploración ocular completa con lámpara de hendidura y estudio fundoscópico en la evaluación inicial y después cada año en pacientes con enfermedad sistémica activa.

Se debe realizar un electrocardiograma (ECG) en la consulta inicial. Hay que hacer un cribado para detectar síntomas cardíacos (palpitaciones, mareo y síncope) durante la evaluación inicial y sistemáticamente durante las visitas de seguimiento si la enfermedad está activa. Cualquier síntoma cardíaco o alteración del ECG debe llevar a un seguimiento adicional de los episodios cardíacos (cap. 62) y al estudio mediante ecocardiografía (cap. 55). La biopsia endomiocárdica tiene un rendimiento diagnóstico menor del 20% porque la afectación cardíaca es parcheada y habitualmente tiene su máxima densidad en el ventrículo izquierdo y en el tabique interventricular basal,

booksmedicos.org

zonas en las que se evitan las biopsias endomiocárdicas. Si se sospecha afectación cardíaca, se debe realizar una tomografía por emisión de positrones (PET) o una resonancia magnética (RM) cardíaca con contraste.[10] En los pacientes con arritmias, disminución del funcionamiento ventricular o afectación septal en la RM o la PET, se debe plantear la realización de estudios electrofisiológicos y evaluar la necesidad de un desfibrilador automático implantable (DAI) (caps. 65 y 66).

No se han establecido los criterios para el diagnóstico de neurosarcoidosis sin confirmación histológica. Es necesario que haya hallazgos compatibles en la RM, una presentación característica y que se excluyan otras enfermedades neurológicas. La confirmación histológica de la enfermedad en cualquier otro lugar respalda el diagnóstico de neurosarcoidosis. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra habitualmente inflamación linfocítica inespecífica (cap. 412). La glucosa del LCR puede ser de tan solo 14 mg/dl, con un recuento leucocítico de hasta 350 leucocitos/μl y una concentración de proteínas de hasta 670 mg/dl. La concentración de ECA en el LCR no es sensible ni específica. Hay elevación de las bandas de inmunoglobulinas oligoclonales en el LCR en un tercio de los pacientes, lo que dificulta la diferenciación entre sarcoidosis y esclerosis múltiple (cap. 411).

Hasta el 65% de los pacientes tendrán granulomas en la biopsia hepática, aunque con frecuencia se producen granulomas hepáticos (cap. 151) en otros trastornos como infección y hepatitis medicamentosa. En consecuencia, el diagnóstico de sarcoidosis no se debe basar exclusivamente en la detección de granulomas hepáticos.

En la radiografía simple, la mayoría de las lesiones esqueléticas de la sarcoidosis se ven en los huesos pequeños de manos y pies. La RM y la PET muestran una afectación mucho mayor del esqueleto axial y de los huesos largos, y la sarcoidosis ósea puede tener un aspecto similar a la enfermedad metastásica en la PET.

Sarcoidosis como complicación del tratamiento con interferón de tipo 1

Los interferones de tipo 1, IFN-α e IFN-β, que se utilizan para tratar la hepatitis viral (cap. 149), la esclerosis múltiple (cap. 411) y distintas enfermedades autoinmunitarias y neoplasias malignas, pueden aumentar las citocinas de los linfocitos T_H1, el IFN-γ y la IL-2, y raras veces (< 1-5%) producen sarcoidosis. La mayoría de los casos descritos de sarcoidosis inducida por interferón se producen en los primeros 6 meses de tratamiento y se manifiestan principalmente con afectación pulmonar y cutánea.

TRATAMIENTO

Como todavía no se ha identificado el agente responsable ni se han establecido firmemente los factores de riesgo genéticos, no hay ningún método para prevenir la sarcoidosis. La mayoría de los pacientes con sarcoidosis no están incapacitados por su enfermedad, por lo que la decisión de recomendar un tratamiento debe sopesar los riesgos de la utilización de corticoides (cap. 35), que son el tratamiento más frecuente, con los posibles efectos beneficiosos (tabla 95-3). La hipercalcemia, la cardiopatía y la enfermedad neurológica son indicaciones de tratamiento, y es adecuado un tratamiento inmediato siempre que esté amenazado el funcionamiento de un órgano o cuando los síntomas sean intensos. La detección de inflamación granulomatosa en la exploración física, la biopsia o el estudio de imagen, o la elevación de la concentración sérica de ECA, no es un dato indicativo de la necesidad de tratamiento.

No obstante, se recomienda tratar a aquellos pacientes que experimenten un declive progresivo de su función pulmonar, que a veces se acompaña de cambios progresivos en el diagnóstico por imagen torácico.[11] El tratamiento recomendado inicial habitualmente es prednisona oral a una dosis de 20-40 mg al día durante 3 meses.[3] La respuesta al tratamiento viene indicada por la mejoría de los síntomas o de medidas objetivas, como disminución del tamaño y el número de lesiones cutáneas, aumento de la CVF o disminución de las lesiones cardíacas o encefálicas detectables. Cuando hay afectación pulmonar, los esteroides mejoran los síntomas, los resultados de las pruebas funcionales pulmonares y los hallazgos de la radiografía de tórax.[A2] Si se observa una respuesta a los 3 meses, se debe reducir progresivamente la dosis de prednisona hasta 10-15 mg al día durante otros 6-9 meses, y después se debe suspender. Como puede producirse una recurrencia, se debe seguir de cerca a los pacientes durante 1-2 años después de interrumpir el tratamiento. Las indicaciones para reiniciar el tratamiento son las mismas que se utilizan para comenzarlo. La ausencia de respuesta después de un ensayo de 3 meses indica incumplimiento del tratamiento, dosis inadecuada de prednisona o enfermedad fibrótica irreversible. Los corticoides inhalados se deben utilizar solo en pacientes con hiperreactividad bronquial o tos persistente.

A pesar de la falta de estudios aleatorizados definitivos, se han utilizado citotóxicos e inmunodepresores para tratar a aquellos pacientes que no responden a los corticoesteroides o que no toleran este tratamiento (v. tabla 95-3), y parece que tanto el metotrexato como la azatioprina tienen efectos preservadores de esteroides significativos.[12,13] En general son necesarios 3-6 meses de tratamiento citotóxico e inmunodepresor para determinar si se ha producido una respuesta. En los pacientes que responden, la duración del tratamiento debe ser de 9 a 12 meses. En los pacientes que son dependientes de los esteroides pero que tienen enfermedad extrapulmonar activa puede ser eficaz la adición de infliximab, 3 a 5 mg/kg durante 24 semanas.[A3]

El bosentán (hasta 125 mg/día) permite reducir significativamente la hipertensión pulmonar, aunque no se ha demostrado que aumente la tolerancia al ejercicio en los pacientes con sarcoidosis.[A4] El adalimumab puede constituir un tratamiento eficaz para las lesiones cutáneas.

Las dosis moderadas de corticoides (15-20 mg de prednisona) reducen las concentraciones plasmática y urinaria elevadas de calcio a los pocos días de iniciar el tratamiento. La ausencia de normalización del calcio plasmático en las 2 primeras semanas debe alertar al médico sobre un diagnóstico alternativo, como hiperparatiroidismo o neoplasia maligna (cap. 245). Con tratamiento, la mayoría de los pacientes con nefritis intersticial granulomatosa recuperan el funcionamiento renal, aunque muchas veces tienen insuficiencia renal crónica de gravedad variable.

Menos del 1% de los trasplantes de corazón e hígado y aproximadamente el 3% de los pulmonares se realizan en pacientes con sarcoidosis. Las tasas de supervivencia del injerto al año y a los 5 años para los trasplantes de pulmón, hígado y corazón en pacientes con sarcoidosis son comparables a los resultados obtenidos en pacientes con otros trastornos.

TABLA 95-3 TRATAMIENTO

ÓRGANO	HALLAZGOS CLÍNICOS	TRATAMIENTO
Respiratorio	Disnea, tos persistente, CVF < 70%	Prednisona 20-40 mg/día
	Tos leve, sibilancias	Corticoide inhalado
Piel	Lupus pernio	Prednisona 20-40 mg/día Hidroxicloroquina 400 mg/día Metotrexato 10-15 mg/semana Infliximab 3-5 mg/kg cada 2-4 semanas
	Erupciones maculopapulosas	Corticoide tópico Hidroxicloroquina 400 mg/día Prednisona 20-40 mg/día
	Eritema nudoso	AINE*
Ojos	Uveítis anterior Uveítis posterior	Corticoide tópico Prednisona 20-40 mg/día
Corazón	Bloqueo cardíaco completo, arritmias ventriculares	DAI, prednisona 20-40 mg/día
	Disminución de la FEVI (< 35%)	DAI, prednisona 20-40 mg/día
Sistema nervioso central	Parálisis de pares craneales	Prednisona 20-40 mg al día
	Mielopatía	Prednisona 40-60 mg/día y azatioprina 150 mg/día (o micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida)
	Afectación intracerebral	Prednisona 40-60 mg/día y azatioprina 150 mg/día (o micofenolato de mofetilo, 1.000 mg/día, o ciclofosfamida, 1-5 mg/kg/día)
Hígado	Hepatitis colestásica	Prednisona 20-40 mg/día
Huesos y articulaciones	Artralgias	AINE
	Artritis granulomatosa	Prednisona 20-40 mg/día Metotrexato 10-15 mg/semana
	Destrucción/dolor óseo	Prednisona 20-40 mg/día Metotrexato 10-15 mg/día
Hipercalciuria e hipercalcemia	Litiasis renal	Prednisona 20-40 mg/día Hidroxicloroquina 400 mg/día

*Por ejemplo, ibuprofeno 200-800 mg tres veces al día.
AINE = antiinflamatorio no esteroideo; CVF = capacidad vital forzada; DAI = desfibrilador automático implantable; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda.

PRONÓSTICO

Los pacientes con síndrome de Löfgren tienen buen pronóstico, que se caracteriza por resolución espontánea con pocas consecuencias. En conjunto se produce remisión espontánea, con pocas consecuencias o ninguna, en más del 50% de los pacientes en los 3 años siguientes al diagnóstico y en dos tercios de los pacientes en una década. Después de uno o más años de remisión sin tratamiento se produce recurrencia en menos del 5% de los pacientes. Hasta un tercio de los pacientes tienen enfermedad progresiva que da lugar a un deterioro orgánico significativo, pero menos del 5% de los pacientes mueren por la sarcoidosis. Los afroamericanos tienden a tener peor pronóstico, con enfermedad más crónica y más enfermedad extratorácica de ojos, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos extratorácicos y piel. En ausencia de lesiones extratorácicas, los pacientes con radiografías de estadio I tienen generalmente el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pronóstico más favorable. A la hora de establecer el pronóstico, las pruebas de la función pulmonar son más fiables que la estadificación radiológica. Los pacientes con enfermedad neurológica y cardíaca tienen peor pronóstico.

Bibliografía de grado A

A1. von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2457-2464.

A2. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA*. 2002;287:1301-1307.

A3. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomized trial. *Eur Respir J*. 2008;31:1189-1196.

A4. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest*. 2014;145:810-817.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

96

BRONQUITIS Y TRAQUEÍTIS AGUDA

RICHARD P. WENZEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La expresión *bronquitis y traqueítis aguda* define un proceso inflamatorio de resolución espontánea (1-3 semanas) que afecta a las vías respiratorias de mayor calibre y se extiende hasta los bronquios terciarios (fig. 96-1). En los pacientes que presentan tos como síntoma primario (cap. 83), el diagnóstico se establece cuando no existen indicios clínicos ni radiológicos de neumonía. En la evaluación a la cabecera del paciente, la ausencia de criterios para diagnosticar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (cap. 108) debe hacernos pensar en un cuadro de bronquitis y traqueítis, siendo muy poco probable un diagnóstico de neumonía (cap. 97). El paciente cumple los criterios del SRIS si presenta más de dos de las siguientes características: temperatura inferior a 36 °C o superior a 38 °C, pulso superior a 90 latidos/min, frecuencia respiratoria por encima de 20 respiraciones/min o un recuento leucocítico inferior a 4.000 células/mm^3 o superior a 12.000 células/mm^3 o con más de un 10% de bandas.

La definición de bronquitis y traqueítis aguda intenta diferenciar también entre este proceso y la inflamación aguda de las vías respiratorias de menor calibre (bronquiolitis), aun cuando los síntomas acompañantes del primero pueden incluir producción de esputo, sibilancias y disnea.[1,2] En los pacientes con alteraciones que afectan fundamentalmente a las vías respiratorias de pequeño calibre cabría esperar que algunos presenten una disminución de los ruidos respiratorios en las zonas afectadas. La bronquitis y traqueítis aguda se diferencia igualmente de la bronquiectasia (cap. 90), en la que se observa una dilatación permanente de los bronquios y tos crónica. Por otra parte, el diagnóstico de bronquitis crónica (cap. 88) se reserva para aquellos pacientes que manifiestan tos prolongada y producción de esputo, por lo menos 3 meses al año durante 2 años consecutivos.

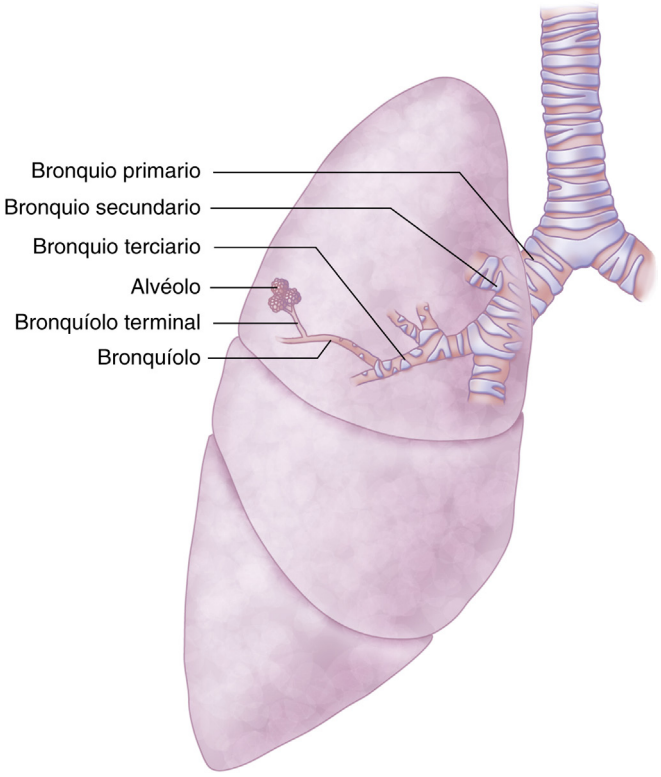

FIGURA 96-1. Muchos de los agentes infecciosos que producen bronquitis y traqueítis pueden infectar las vías pulmonares de pequeño y gran calibre y, en ocasiones, los alvéolos. No resulta sorprendente que la bronquitis se asocie a un espectro muy amplio de signos y síntomas, como tos, sibilancias y disnea.

EPIDEMIOLOGÍA

La bronquitis y traqueítis aguda alcanza una incidencia de 44 casos por cada 1.000 adultos por año y afecta aproximadamente al 5% de las personas adultas cada año. Se observa una incidencia superior en otoño e invierno que en primavera y verano. En EE. UU., la bronquitis y traqueítis aguda constituye la novena enfermedad más frecuente diagnosticada por los médicos en pacientes ambulatorios.

Se cree que este trastorno es de etiología viral prácticamente en todos los casos. Sin embargo, solo se aíslan virus en el 8-37% de los pacientes. Por consiguiente, en la mayoría de los casos no se conocen las verdaderas causas de la enfermedad. No obstante, en EE. UU. al menos el 70% de los pacientes con bronquitis y traqueítis aguda recibe antibióticos antibacterianos cuando acuden al médico. Y lo que es más importante, aunque en el esputo de la mitad de los pacientes se aíslan también las mismas bacterias implicadas en la neumonía adquirida en la comunidad, se desconoce el papel que desempeñan en la biopatología de la bronquitis y traqueítis aguda o de sus síntomas concomitantes.

BIOPATOLOGÍA

Se cree que las infecciones del epitelio bronquial y traqueal inducen una respuesta inflamatoria. Desde el punto de vista histopatológico, se observa un engrosamiento microscópico acompañante de la mucosa bronquial y traqueal en las zonas inflamadas. Esos hallazgos histopatológicos coinciden también con los de los casos ocasionales de inflamación de las vías respiratorias altas que se limitan a los bronquios y la tráquea y se detectan mediante la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa marcada con ^{18}F (FDG-PET).

En diversos estudios se han detectado microorganismos patógenos específicos en más de la mitad de los pacientes con bronquitis aguda.[1] Esos microorganismos comprenden virus respiratorios comunes, bacterias respiratorias típicas y bacterias atípicas. Existen al menos tres variables que pueden influir en la detección de microorganismos patógenos específicos: la existencia de una epidemia, la estación del año y el estado de vacunación de la población contra la gripe. Además, es probable que existan grandes variaciones en la distribución anatómica de todos los microorganismos patógenos causantes de bronquitis y traqueítis aguda, que pueden distribuirse desde la mucosa nasal hasta el epitelio bronquiolar.

Entre los virus implicados en la bronquitis y traqueítis aguda cabe destacar los virus de la gripe A y B (cap. 364), el virus paragripal (cap. 363), el virus sincitial respiratorio (cap. 362), coronavirus (cap. 366), adenovirus (cap. 365) y rinovirus (cap. 361), generalmente por este orden de mayor a menor frecuencia. También se ha identificado el metaneumovirus humano (cap. 361) como agente etiológico. En niños se ha observado una asociación entre la bronquiolitis y el virus sincitial respiratorio, el virus de la gripe, el virus paragripal y el metaneumovirus.

Entre las bacterias más implicadas en la bronquitis aguda cabe destacar *Haemophilus influenzae* (cap. 300) y *Moraxella catarrhalis* (cap. 300). También se han publicado casos de bronquiolitis grave por *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 317), aunque este microorganismo patógeno suele asociarse a neumonía o bronquitis y traqueítis aguda en los adultos. Hasta un 25% de los casos de bronquitis y traqueítis aguda pueden deberse a bacterias «atípicas»: *Bordetella pertussis* (cap. 313), *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* (cap. 318) y *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 317).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma clínico cardinal es la tos (cap. 83) de reciente aparición. Dado que la mayoría de las infecciones respiratorias altas remite en el plazo de 1 semana, un período de tos más prolongado ayuda a considerar un posible diagnóstico de bronquitis aguda. Los pacientes suelen acudir a su médico después de 4-7 días de tos que no remite. En el caso de la bronquitis aguda, a menudo se observa una tos continuada y en ocasiones

booksmedicos.org

pronóstico más favorable. A la hora de establecer el pronóstico, las pruebas de la función pulmonar son más fiables que la estadificación radiológica. Los pacientes con enfermedad neurológica y cardíaca tienen peor pronóstico.

Bibliografía de grado A

A1. von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2457-2464.

A2. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA*. 2002;287:1301-1307.

A3. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomized trial. *Eur Respir J*. 2008;31:1189-1196.

A4. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest*. 2014;145:810-817.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

96

BRONQUITIS Y TRAQUEÍTIS AGUDA

RICHARD P. WENZEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La expresión *bronquitis y traqueítis aguda* define un proceso inflamatorio de resolución espontánea (1-3 semanas) que afecta a las vías respiratorias de mayor calibre y se extiende hasta los bronquios terciarios (fig. 96-1). En los pacientes que presentan tos como síntoma primario (cap. 83), el diagnóstico se establece cuando no existen indicios clínicos ni radiológicos de neumonía. En la evaluación a la cabecera del paciente, la ausencia de criterios para diagnosticar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (cap. 108) debe hacernos pensar en un cuadro de bronquitis y traqueítis, siendo muy poco probable un diagnóstico de neumonía (cap. 97). El paciente cumple los criterios del SRIS si presenta más de dos de las siguientes características: temperatura inferior a 36 °C o superior a 38 °C, pulso superior a 90 latidos/min, frecuencia respiratoria por encima de 20 respiraciones/min o un recuento leucocítico inferior a 4.000 células/mm^3 o superior a 12.000 células/mm^3 o con más de un 10% de bandas.

La definición de bronquitis y traqueítis aguda intenta diferenciar también entre este proceso y la inflamación aguda de las vías respiratorias de menor calibre (bronquiolitis), aun cuando los síntomas acompañantes del primero pueden incluir producción de esputo, sibilancias y disnea.[1,2] En los pacientes con alteraciones que afectan fundamentalmente a las vías respiratorias de pequeño calibre cabría esperar que algunos presenten una disminución de los ruidos respiratorios en las zonas afectadas. La bronquitis y traqueítis aguda se diferencia igualmente de la bronquiectasia (cap. 90), en la que se observa una dilatación permanente de los bronquios y tos crónica. Por otra parte, el diagnóstico de bronquitis crónica (cap. 88) se reserva para aquellos pacientes que manifiestan tos prolongada y producción de esputo, por lo menos 3 meses al año durante 2 años consecutivos.

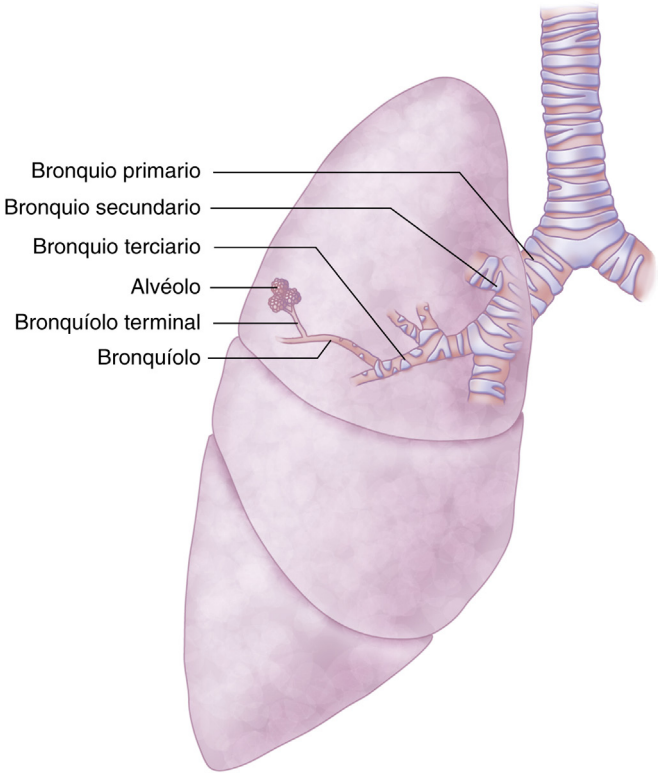

FIGURA 96-1. Muchos de los agentes infecciosos que producen bronquitis y traqueítis pueden infectar las vías pulmonares de pequeño y gran calibre y, en ocasiones, los alvéolos. No resulta sorprendente que la bronquitis se asocie a un espectro muy amplio de signos y síntomas, como tos, sibilancias y disnea.

EPIDEMIOLOGÍA

La bronquitis y traqueítis aguda alcanza una incidencia de 44 casos por cada 1.000 adultos por año y afecta aproximadamente al 5% de las personas adultas cada año. Se observa una incidencia superior en otoño e invierno que en primavera y verano. En EE. UU., la bronquitis y traqueítis aguda constituye la novena enfermedad más frecuente diagnosticada por los médicos en pacientes ambulatorios.

Se cree que este trastorno es de etiología viral prácticamente en todos los casos. Sin embargo, solo se aíslan virus en el 8-37% de los pacientes. Por consiguiente, en la mayoría de los casos no se conocen las verdaderas causas de la enfermedad. No obstante, en EE. UU. al menos el 70% de los pacientes con bronquitis y traqueítis aguda recibe antibióticos antibacterianos cuando acuden al médico. Y lo que es más importante, aunque en el esputo de la mitad de los pacientes se aíslan también las mismas bacterias implicadas en la neumonía adquirida en la comunidad, se desconoce el papel que desempeñan en la biopatología de la bronquitis y traqueítis aguda o de sus síntomas concomitantes.

BIOPATOLOGÍA

Se cree que las infecciones del epitelio bronquial y traqueal inducen una respuesta inflamatoria. Desde el punto de vista histopatológico, se observa un engrosamiento microscópico acompañante de la mucosa bronquial y traqueal en las zonas inflamadas. Esos hallazgos histopatológicos coinciden también con los de los casos ocasionales de inflamación de las vías respiratorias altas que se limitan a los bronquios y la tráquea y se detectan mediante la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa marcada con ^{18}F (FDG-PET).

En diversos estudios se han detectado microorganismos patógenos específicos en más de la mitad de los pacientes con bronquitis aguda.[1] Esos microorganismos comprenden virus respiratorios comunes, bacterias respiratorias típicas y bacterias atípicas. Existen al menos tres variables que pueden influir en la detección de microorganismos patógenos específicos: la existencia de una epidemia, la estación del año y el estado de vacunación de la población contra la gripe. Además, es probable que existan grandes variaciones en la distribución anatómica de todos los microorganismos patógenos causantes de bronquitis y traqueítis aguda, que pueden distribuirse desde la mucosa nasal hasta el epitelio bronquiolar.

Entre los virus implicados en la bronquitis y traqueítis aguda cabe destacar los virus de la gripe A y B (cap. 364), el virus paragripal (cap. 363), el virus sincitial respiratorio (cap. 362), coronavirus (cap. 366), adenovirus (cap. 365) y rinovirus (cap. 361), generalmente por este orden de mayor a menor frecuencia. También se ha identificado el metaneumovirus humano (cap. 361) como agente etiológico. En niños se ha observado una asociación entre la bronquiolitis y el virus sincitial respiratorio, el virus de la gripe, el virus paragripal y el metaneumovirus.

Entre las bacterias más implicadas en la bronquitis aguda cabe destacar *Haemophilus influenzae* (cap. 300) y *Moraxella catarrhalis* (cap. 300). También se han publicado casos de bronquiolitis grave por *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 317), aunque este microorganismo patógeno suele asociarse a neumonía o bronquitis y traqueítis aguda en los adultos. Hasta un 25% de los casos de bronquitis y traqueítis aguda pueden deberse a bacterias «atípicas»: *Bordetella pertussis* (cap. 313), *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* (cap. 318) y *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 317).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma clínico cardinal es la tos (cap. 83) de reciente aparición. Dado que la mayoría de las infecciones respiratorias altas remite en el plazo de 1 semana, un período de tos más prolongado ayuda a considerar un posible diagnóstico de bronquitis aguda. Los pacientes suelen acudir a su médico después de 4-7 días de tos que no remite. En el caso de la bronquitis aguda, a menudo se observa una tos continuada y en ocasiones

booksmedicos.org

un empeoramiento de esta que dura inicialmente 1-3 semanas. Los síntomas asociados varían y pueden consistir en producción de esputo, fiebre, malestar, sibilancias y disnea. Los adultos con tos ferina pueden manifestar paroxismos de tos, tos ferina o vómitos, aunque con menos frecuencia que los niños con esta misma infección.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con un cuadro agudo pueden no ser capaces de distinguir entre sus síntomas iniciales y los de las infecciones acompañantes muy leves de las vías respiratorias altas. Sin embargo, en la bronquitis y traqueítis aguda se observa una fase prolongada de tos que persiste más de 1-5 días, período de tiempo durante el que las pruebas de la función pulmonar pueden proporcionar resultados anormales. En una proporción importante de los pacientes se aprecia un declive significativo del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) (cap. 85).

Cuando se identifican bacterias «atípicas» en los cultivos o las pruebas serológicas, los pacientes suelen recibir atención médica más tarde que aquellos con procesos virales, y manifiestan sibilancias con más frecuencia. En algunos estudios, un 12-32% de los pacientes con tos persistente durante más de 1 semana tiene tos ferina. Sin embargo, en otros estudios solo se confirma esta infección en el 1% de esos pacientes.

Dado que un aspecto crucial de esta enfermedad es la posibilidad de que los síntomas se deban a un microorganismo que podría responder a los antibióticos, suele ser más importante diferenciar entre la etiología bacteriana y viral que identificar el microorganismo exacto causante de la infección. La medición de las concentraciones séricas de procalcitonina (la prohormona de la calcitonina) puede ayudarnos a detectar la presencia de una infección bacteriana y, por consiguiente, indicarnos la conveniencia de iniciar o interrumpir la antibioterapia.[3] Si la concentración es inferior a 0,1 ng/l es muy poco probable que la infección sea de etiología bacteriana, y la opción de limitar el tratamiento a aquellos pacientes con concentraciones superiores a 0,25 ng/l permite reducir considerablemente el uso de antibióticos sin consecuencias clínicas adversas.[A1,A2] Si se dispone de esta prueba, la detección de concentraciones muy bajas puede ayudar al médico a evitar la prescripción de antibióticos.

En aquellos casos ocasionales en los que es importante diagnosticar la causa viral específica, existen pruebas de diagnóstico muy rápidas para la mayoría de los virus asociados a la bronquitis y traqueítis aguda. No obstante, su utilidad radica en la posibilidad de identificar un virus para el que existe un tratamiento o de evitar el uso de antibióticos antibacterianos si se identifica algún virus. No todas estas pruebas rápidas son de uso corriente; además, son caras y raras veces resultan rentables en pacientes ambulatorios.

Para diagnosticar causas bacterianas específicas, la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PRC) de los frotis o aspirados nasofaríngeos representa la forma más sencilla y sensible para diagnosticar las infecciones por *B. pertussis, M. pneumoniae* y *C. pneumoniae;* la mayoría de los expertos recomienda los frotis en alginato de calcio para *B. pertussis,* ya que el algodón inhibe el crecimiento de esta bacteria. Para diagnosticar las infecciones por *Chlamydophila* es preferible utilizar torundas de dacrón con asas de aluminio para obtener las muestras, ya que el algodón, el alginato de calcio y la varilla de madera pueden inhibir el crecimiento del microorganismo. Los cultivos para *M. pneumoniae* son lentos e insensibles. En general, no deben realizarse pruebas para identificar microorganismos atípicos debido tanto al coste de la PRC como a la poca sensibilidad y la lentitud de los cultivos. No obstante, si el médico sospecha que se ha producido un brote en la comunidad o es probable que se trate de tos ferina, una prueba rápida con la PRC puede resultar bastante beneficiosa.

TRATAMIENTO

Tto

Aunque es probable que menos del 50% de los casos de bronquitis aguda se deban a bacterias patógenas, en todo el mundo se utilizan antibióticos en el 50-85% de los casos. En un metaanálisis de estudios aleatorizados sobre el uso de antibióticos antibacterianos para la bronquitis aguda, los pacientes que recibieron antibióticos tenían bastantes menos probabilidades de manifestar tos, pero sus 0,58 menos días de tos, 0,46 menos días de tos productiva y 0,64 menos días de malestar no resultaban estadísticamente significativos y generalmente quedaban contrarrestados por los efectos adversos de los propios antibióticos.[A3] Cuando se prescriben antibióticos, la azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) es probablemente superior a otras alternativas.[A4] Otra opción consiste en posponer el inicio de la antibioterapia y utilizar únicamente antibióticos en aquellos pacientes con síntomas persistentes. Esta estrategia reduce ligeramente el grado de satisfacción de los pacientes, pero no se han detectado consecuencias clínicas adversas.[A5] Cabe destacar que no parece que un cambio de color en el esputo permita predecir *per se* una respuesta a los antibióticos.[A6]

En pacientes con microorganismos patógenos atípicos conocidos se pueden utilizar antibióticos, pero incluso en esos casos no está claro su posible efecto sobre su evolución, excepto para limitar la diseminación de la tos ferina, especialmente durante un brote confirmado. Se cree que el tratamiento más eficaz en adultos en los que se sospecha un diagnóstico de tos ferina consiste en administrar eritromicina, 500 mg cuatro veces al día durante 14 días. Sin embargo, muchos pacientes no toleran la eritromicina, y en esos casos resulta eficaz la doxiciclina, 100 mg cada 12 h, o un macrólido más reciente como la azitromicina, 500 mg el primer día y 250 mg/día en días sucesivos. Estos dos últimos antibióticos son también activos frente a *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae,* aunque se desconoce la duración óptima del tratamiento para la bronquitis aguda. Un intervalo aceptable es de 5-14 días.

Durante la temporada de gripe, los antigripales pueden ayudar a reducir los síntomas en 1 día aproximadamente y a que los pacientes con gripe reanuden su actividad normal medio día antes.[A7] Los fármacos de primera generación amantadina y rimantadina resultan ineficaces contra los virus de la gripe A H3N2 y no se recomienda su uso. Se pueden utilizar fármacos de segunda generación como zanamivir (dos inhalaciones de 5 mg cada una, dos veces al día) u oseltamivir (75 mg dos veces al día) durante 5 días. Hasta un 20% de los pacientes tratados con oseltamivir experimentan náuseas o vómitos.

Los antihistamínicos y los antitusivos y expectorantes que no necesitan receta no tienen ninguna utilidad aparente. Aunque algunos subgrupos de pacientes con una respuesta bronquial excesiva pueden beneficiarse de los β-agonistas, en términos generales no parece que tengan ningún efecto beneficioso.[A8] No existen datos que respalden el uso rutinario de esteroides inhalados. Los mucolíticos pueden tener un pequeño efecto beneficioso.[A9]

En resfriados experimentales por rinovirus, la administración de fármacos no esteroideos, solos o combinados con antihistamínicos, permite reducir la intensidad de los síntomas, incluida la tos. No obstante, no se ha investigado el uso generalizado de esos fármacos solos o combinados en la bronquitis y traqueítis adquirida de forma natural en la comunidad. En pacientes con bronquitis aguda se pueden usar distintas medicinas alternativas como *Pelargonium sidoides* (una planta herbácea perenne muy utilizada en Europa), extractos de tomillo y de raíz de prímula, y una fitomedicina obtenida a partir de aceites esenciales; se ha comprobado que estas medicinas tienen algunos efectos beneficiosos en comparación con un placebo en la bronquitis aguda, pero se necesitan más estudios para corroborar estos resultados antes de poder prescribirlos de forma rutinaria.

Dado el uso excesivo de los antibióticos y que probablemente ese uso induzca alteraciones en la resistencia de la comunidad a los antibióticos, las medidas para reducir ese uso abusivo podrían tener importantes efectos beneficiosos a largo plazo y disminuir al mismo tiempo los costes asistenciales. Desgraciadamente, esas medidas han tenido solo unos resultados muy modestos.[4,5]

PRONÓSTICO

La tos suele durar entre 10 y 14 días, un período de tiempo en el que la enfermedad limita de manera significativa y pasajera la vitalidad y la actividad social. Datos limitados sobre el pronóstico a corto y largo plazo demuestran que hasta un 20% de los pacientes manifiestan síntomas persistentes o recurrentes durante 1 mes. Los antibióticos pueden reducir en menos de 1 día la duración de los síntomas, pero hay que sopesar sus modestos efectos beneficiosos con los efectos secundarios, la aparición de resistencia a los antibióticos y los costes de este tratamiento. En EE. UU., la duración media de una consulta para un adulto con una infección de vías respiratorias altas es de 14,2 min cuando se prescriben antibióticos al paciente y de 15,2 min sin la prescripción de antibióticos, pero el uso de antibióticos no constituye un factor independiente que permita predecir la duración de las consultas. En el futuro, el uso generalizado de pruebas de diagnóstico rápido para determinadas bacterias y virus patógenos nos ayudará a utilizar tratamientos más eficaces.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in "real life": an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med*. 2012;172:715-722.

A2. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD007498.

A3. Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD000245.

A4. Panpanich R, Lerttrakarnnon P, Laopaiboon M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD001954.

A5. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD004417.

A6. Llor C, Moragas A, Bayona C, et al. Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2013;347:f5762.

A7. Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b5106.

A8. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, et al. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD001726.

A9. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD001287.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

97

PERSPECTIVA GENERAL DE LA NEUMONÍA

DANIEL M. MUSHER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La neumonía ha constituido una causa importante de mortalidad a lo largo de toda la historia documentada y afecta a personas de todas las edades, sin distinción de clases sociales ni de posición económica. Sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados y en vías de desarrollo.

DEFINICIÓN

Una neumonía se produce cuando una infección del parénquima pulmonar provoca síntomas respiratorios bajos y se detecta un infiltrado pulmonar en una radiografía torácica. Las neumonías se clasifican habitualmente en adquiridas en la comunidad,[1] asociadas a la asistencia sanitaria y adquiridas como consecuencia de dicha asistencia. La neumonía asociada a la asistencia sanitaria afecta a pacientes que viven en un centro de enfermería especializada, han estado hospitalizados durante más de 2 días en los 90 días precedentes, mantienen una exposición repetida a alguna institución médica (p. ej., para hemodiálisis, cura de heridas o antibioterapia intravenosa o quimioterapia) o están inmunodeprimidos. La neumonía hospitalaria aparece 48 h o más después del ingreso de un paciente que no sufría ya ni estaba incubando una neumonía en el momento de dicho ingreso o lo hace al poco tiempo de abandonar el hospital. Se considera que todas las demás neumonías son adquiridas en la comunidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía es la infección aguda potencialmente mortal más frecuente en EE. UU.; cada año afecta al 1% de la población y provoca más de 1,25 millones de hospitalizaciones. La incidencia de la neumonía es elevada en lactantes y niños pequeños, disminuye considerablemente durante la infancia, es relativamente baja en adultos jóvenes, pero empieza a aumentar a partir de los 50 años y especialmente después de los 65 años (e-fig. 97-1). La neumonía bacteriana es más frecuente en pacientes mayores y también es más grave, y el riesgo de muerte aumenta en proporción directa con la edad. Entre los factores que predisponen a los adultos de edad avanzada a la neumonía cabe destacar la disminución de los reflejos del vómito y de la tos, el deterioro de la función glótica, la menor respuesta de los receptores de tipo *toll* y la respuesta humoral más débil. Estos factores son más importantes aún en las personas que deben guardar cama (ya sea en casa, en un centro de enfermería especializada o en un hospital) que en las personas mayores sanas.

La mayoría de los adultos de cualquier edad que desarrollan neumonía bacteriana suelen reunir una o más circunstancias predisponentes subyacentes (tabla 97-1). La más frecuente es una infección respiratoria viral previa, que favorece la adhesión de las bacterias a las células del epitelio respiratorio y daña los mecanismos de limpieza al interferir en la acción ciliar. El virus de la gripe (cap. 364) incrementa considerablemente la susceptibilidad a la neumonía por *Streptococcus pneumoniae* (cap. 289), *Haemophilus influenzae* (cap. 300) o *Staphylococcus aureus* (cap. 288), y estudios recientes han confirmado que la mayoría de las muertes atribuidas al virus de la gripe durante la gran pandemia de 1918-1919 se debió a sobreinfecciones bacterianas. Generalmente, la neumonía bacteriana no afecta a los adultos jóvenes que gozan de buena salud. Aun cuando se producen brotes de neumonía neumocócica entre adultos aparentemente sanos, como los reclutas del ejército, se cree que a ello contribuyen las infecciones virales concomitantes, el agotamiento físico y el estrés. Las neumonías por *Haemophilus* y por *Moraxella* afectan casi siempre a personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 88), y la neumonía por *Pseudomonas* (cap. 306) afecta a pacientes con EPOC, fibrosis quística (cap. 89), bronquiectasias (cap. 90) u otras anomalías pulmonares estructurales, especialmente si están tomando también corticoesteroides.

Otros factores predisponentes son la malnutrición (cap. 215), que debilita el sistema inmunitario; la ingesta excesiva de alcohol (cap. 33), que suprime el reflejo de la tos y altera la migración de los leucocitos; el tabaquismo, que favorece las secreciones pulmonares y deteriora la acción ciliar; los trastornos hepáticos o renales, que limitan la formación de anticuerpos y la función de los leucocitos; la diabetes mellitus, que limita la función de los leucocitos; y las deficiencias de inmunoglobulina de cualquier etiología. Se cree que la frecuencia casi 100 veces mayor de las neumonías bacterianas en adultos jóvenes que padecen el sida (cap. 391) se debe en gran medida a la producción de anticuerpos defectuosos.

A diferencia de las neumonías bacterianas, las neumonías por virus o por micoplasmas se producen cuando se transmiten estos microorganismos a huéspedes sin una exposición inmunológica previa. Parece que la presencia o ausencia de inmunidad previa y la competencia del propio sistema inmunitario constituyen los principales factores determinantes de que se produzca o no la infección. El compromiso inmunitario contribuye considerablemente a la gravedad de las neumonías causadas por el virus sincitial respiratorio (cap. 362), el virus de la gripe (cap. 364) y el virus paragripal (cap. 363), y la gestación predispone a la neumonía grave causada por los virus de la gripe o del sarampión.

TABLA 97-1 CONDICIONES QUE INDICAN DIFERENTES CAUSAS DE NEUMONÍA

CONDICIÓN SUBYACENTE	MICROORGANISMO ASOCIADO
Tabaquismo activo/enfermedad pulmonar obstructiva crónica	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa*
Ingreso en una residencia	*S. pneumoniae,* bacilos gramnegativos, *H. influenzae, Staphylococcus aureus,* flora bucal microaerófila y anaerobia
Alcoholismo	*S. pneumoniae,* bacilos gramnegativos, flora bucal microaerófila y anaerobia, *Mycobacterium tuberculosis*
Aspiración macroscópica/dentición defectuosa	Flora bucal microaerófila y anaerobia
Viaje al sudeste de EE. UU.	*Coccidioides immitis*
Residencia en la cuenca del río Mississippi, exposición a murciélagos	*Histoplasma capsulatum*
Exposición a pájaros	*Cryptococcus neoformans, Chlamydia psittaci, H. capsulatum*
Exposición a aves psitácidas enfermas	*Chlamydia psittaci*
Exposición a conejos	*Francisella tularensis*
Exposición a animales de granja	*Coxiella burnetii* (fiebre Q)
Gripe activa en la comunidad	Virus de la gripe, *S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, Streptococcus pyogenes*
Bronquiectasias, fibrosis quística	*Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, S. aureus, Aspergillus,* micobacterias no tuberculosas
Lesión pulmonar cavitaria	Flora bucal microaerófila y anaerobia, *S. aureus,* micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, hongos endémicos
Uso de fármacos intravenosos	*S. aureus, M. tuberculosis, S. pneumoniae*
Obstrucción endobronquial	Flora bucal microaerófila y anaerobia, bacilos gramnegativos, *S. aureus*
Antibioterapia reciente	*S. pneumoniae* resistentes a fármacos
VIH (fase precoz)	*S. pneumoniae, H. influenzae, M. tuberculosis*
VIH (fase tardía)	Los microorganismos patógenos enumerados para la infección precoz por el VIH, más *Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus, Histoplasma, Aspergillus, Mycobacterium kansasii,* complejo *Mycobacterium avium, P. aeruginosa*
Viaje a Oriente Medio	Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio
En relación con el bioterrorismo	*Bacillus anthracis* (carbunco), *Yersinia pestis* (peste), *Francisella tularensis* (tularemia)

VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.
Datos tomados de Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27-S72.

BIOPATOLOGÍA

Los microorganismos infectantes pueden alcanzar los alvéolos y causar neumonía por la aspiración de pequeñas cantidades de secreciones nasofaríngeas o de contenido bucal, especialmente durante el sueño. Es normal que se produzca algún grado de aspiración. Sin embargo, se observa una aspiración más llamativa en las personas mayores, especialmente en aquellas de salud frágil o que deben guardar cama, en las que se puede documentar este fenómeno aplicando un material radiopaco a la faringe posterior al acostarse el paciente y confirmando después su presencia en los bronquios y los pulmones a la mañana siguiente mediante una radiografía simple de tórax. La aspiración es la causa habitual de las neumonías bacterianas por *S. pneumoniae* (cap. 289) o por *H. influenzae* (cap. 300), en las que las vías respiratorias altas son colonizadas por bacterias potencialmente infecciosas. Probablemente, la aspiración es también la cau-

booksmedicos.org

sante de ese gran número de casos en los que no se identifica ningún microorganismo causal, pero que pueden deberse a una mezcla de microorganismos microaerófilos y anaerobios procedentes de la boca y las vías respiratorias altas.

Conviene distinguir entre esta aspiración de pequeñas cantidades de secreciones y la aspiración más grosera (cap. 94). La aspiración grosera se observa, por ejemplo, en personas que sufren convulsiones, en personas que se atragantan al vomitar o en aquellas personas que tienen muy mermado el reflejo del vómito debido al alcohol, las drogas o las alteraciones neurológicas. En estos casos, el síndrome clínico de la neumonía por aspiración incluye los efectos de los microorganismos y el material aspirados, así como los del ácido gástrico acompañante.

Otra posible causa de neumonía es la inhalación pulmonar directa de material aerosolizado. Este proceso es poco frecuente en la mayoría de las neumonías bacterianas, pero es muy característico de la neumonía por *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 324) y por *Bacillus anthracis* (cap. 294). Este mecanismo explica igualmente la infección por algunos virus, como el de la gripe o el virus sincitial respiratorio. Algunos virus que infectan los pulmones –como el virus de la gripe (cap. 364), el virus sincitial respiratorio (cap. 362) y el metaneumovirus humano (cap. 361)– se replican y se diseminan por las células que revisten las vías respiratorias inferiores, generalmente (aunque no siempre) después de penetrar inicialmente por inhalación.

Las bacterias pueden acceder también a los pulmones a través de la circulación sanguínea, siendo filtradas por los mecanismos de limpieza normales del huésped, pero escapando posteriormente y causando una neumonía. La neumonía por *S. aureus* (cap. 288) se produce generalmente por diseminación hematógena, especialmente cuando existe una infección endovascular como una endocarditis. *Escherichia coli* (cap. 304) y otros bacilos gramnegativos también pueden causar neumonía por diseminación hematógena.

Existe una serie de factores de defensa del huésped que impiden la entrada de microorganismos infecciosos a las vías respiratorias inferiores. Gracias a la configuración de las vías respiratorias altas, un delgado flujo laminar de aire pasa sobre pelos y superficies adhesivas que pueden atrapar las partículas potencialmente infecciosas. La inmunoglobulina A (IgA) secretora, que constituye el 10% de las proteínas presentes en las secreciones nasales, neutraliza los virus. Las inmunoglobulinas inhiben también la colonización bacteriana. El cierre de la epiglotis impide que las partículas alimentarias penetren en la tráquea durante la deglución. La laringe impide el paso de secreciones a la tráquea y permite que se genere la presión intrapulmonar necesaria para conseguir una tos eficaz. Cuando los microorganismos evitan estos mecanismos, la acción ciliar de las células epiteliales los va desplazando regularmente hacia la laringe, y el reflejo de la tos los empuja más rápidamente en esa misma dirección. Las secreciones traqueobronquiales mantienen las superficies húmedas, y es probable que el surfactante pulmonar ayude a prevenir las atelectasias, que podrían dificultar la limpieza distal.

Cuando microorganismos potencialmente infecciosos alcanzan los alvéolos, se ponen en marcha mecanismos de defensa específicos e innatos. Las células que revisten las vías respiratorias sintetizan sustancias que inhiben o matan los microorganismos, como la lisozima, la lactoferrina, las β-defensinas y el surfactante. Determinados componentes de la pared celular bacteriana, como los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas y los peptidoglucanos de las bacterias grampositivas, activan la cascada del complemento alternativa, opsonizando o matando las bacterias. También regulan al alza los receptores de tipo *toll,* que a su vez ponen en marcha mecanismos de inmunidad humoral y celular. Los anticuerpos contra los componentes expresados en la superficie bacteriana refuerzan considerablemente la respuesta de defensa del huésped, siendo especialmente importantes los anticuerpos serotipo-específicos contra el polisacárido capsular bacteriano en el caso de la protección contra las infecciones neumocócicas.

Si fracasan estos mecanismos de defensa, las bacterias pueden replicarse en los alvéolos, donde estimulan la producción local de citocinas e inducen la salida de los capilares y la acumulación de células plasmáticas e inflamatorias. Esta secuencia pone en marcha un círculo vicioso, en el que resultan atraídas otras células inflamatorias, y se estimula la liberación de más citocinas. En la neumonía bacteriana, la respuesta inflamatoria del huésped es la responsable de la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad.

Anatomía patológica

Desde el punto de vista anatomopatológico, la neumonía se debe a la replicación y diseminación de microorganismos a través del intersticio pulmonar y los alvéolos. La presencia de microorganismos y la respuesta inflamatoria resultante (que se caracteriza por la acumulación de células plasmáticas y leucocitos en los alvéolos) permiten explicar la mayoría de las manifestaciones clínicas de la neumonía. Este exudado inflamatorio progresivo, que se identifica en las radiografías como neumonía, provoca un desequilibrio ventilación-perfusión e hipoxemia.

A diferencia de lo que sucede en la neumonía bacteriana, el virus de la gripe invade directamente las células del epitelio cilíndrico, provocando de ese modo cambios histopatológicos que pueden ir desde la vacuolización de algunas células del epitelio respiratorio hasta la descamación de todo el estrato epitelial. Estos cambios generalizados, que producen un patrón intersticial difuso en la radiografía torácica, predisponen también a una invasión bacteriana secundaria. *Chlamydophila pneumoniae* (cap. 318) se adhiere a unos receptores específicos y se replica en el interior de las células, formando de ese modo microcolonias que estimulan una respuesta inflamatoria y producen una neumonía focal. Los micoplasmas dañan también las células epiteliales respiratorias (cap. 317), pero en lugar de invadir las células se adhieren a su superficie, impidiendo la actividad ciliar y generando sustancias tóxicas. La neumonía bacteriana secundaria es poco frecuente en la neumonía por *Mycoplasma,* debido probablemente a que estos microorganismos, a diferencia del virus de la gripe, no afectan negativamente a los fagocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente, la neumonía se caracteriza por fiebre de comienzo agudo, una tos que se acompaña a menudo de la producción de esputo, y la detección de un infiltrado pulmonar de nueva aparición en una radiografía de tórax. No obstante, los pacientes con neumonía pueden no toser, no siempre producen esputo, pueden no manifestar fiebre al explorarlos por primera vez y pueden no presentar infiltrados visibles en las radiografías, especialmente si son pacientes adultos de alto riesgo con neumopatías crónicas, son obesos o son examinados únicamente con un aparato de rayos X portátil. En los adultos jóvenes con neumonía bacteriana son habituales una sensación de malestar intensa y aguda y la fiebre subjetiva, a menudo con escalofríos, tos y producción de esputo, o cuando menos la sensación de tener que producir esputo. Algunos pacientes manifiestan, además, dolor torácico de tipo pleurítico. Cuando el paciente produce esputo, este puede ser sanguinolento. A mayor edad, los pacientes tienen cada vez mayores probabilidades de presentar solo algunas o incluso unas pocas de estas manifestaciones específicas de la neumonía, debido en parte a que producen menos citocinas y pueden demostrar una respuesta menos intensa a estas. Por todo ello, los pacientes mayores con neumonía pueden manifestar inicialmente desorientación, confusión, cansancio o cambios más útiles en su estado mental. La diarrea, que puede ser una manifestación destacada de la neumonía por *Legionella* (cap. 314), es frecuente también en las neumonías neumocócicas y probablemente en otras neumonías bacterianas, debido probablemente a una respuesta gastrointestinal inespecífica a las citocinas circulantes.

Las neumonías virales suelen producir inicialmente síntomas respiratorios altos, como rinorrea o dolor de garganta y tos seca. En muchos casos, los pacientes cuentan que han estado expuestos a alguien con una infección respiratoria.

DIAGNÓSTICO

Exploración física

Los pacientes más jóvenes con neumonía bacteriana o gripal parecen muy enfermos, a diferencia de las personas mayores o delicadas, que pueden parecer simplemente apáticas. Los adultos jóvenes con neumonía viral no gripal, por *Mycoplasma* o por *Chlamydophila* (caps. 317 y 318) no suelen parecer tan enfermos. Los pacientes con tuberculosis u otras formas crónicas de neumonía pueden presentar aspecto de enfermos crónicos o parecer que están relativamente bien.

Una frecuencia respiratoria de más de 20 respiraciones/min resulta claramente anormal, y una frecuencia de más de 25 respiraciones/min debe preocuparnos seriamente. Una saturación de oxígeno (Sao_2) inferior al 92% indica probablemente una presión parcial de oxígeno muy baja, y una saturación reducida unida a una frecuencia respiratoria rápida indica un compromiso respiratorio grave. En un paciente con neumonía y taquipnea, una Sao_2 inferior al 90% debe hacernos pensar en un cuadro de dificultad respiratoria inminente (cap. 104).

En la neumonía bacteriana se detectan generalmente crepitación o estertores en la zona afectada. Los ruidos respiratorios bronquiales y la egofonía deben hacernos pensar seriamente en una posible neumonía cuando aparecen, pero no son signos sensibles que permitan establecer el diagnóstico. Aproximadamente en la mitad de los casos se detecta matidez a la percusión de la zona afectada. A menudo se aprecia un frémito táctil aumentado, que resulta especialmente útil a la hora de distinguir entre un infiltrado pulmonar y un derrame pleural, en el que el frémito disminuye o desaparece. La imposibilidad de detectar el desplazamiento del diafragma mediante la percusión es indicio de derrame. Desgraciadamente, la exploración física para la neumonía tiene una sensibilidad y una especificidad generales bastante bajas. Debido a ello, para diagnosticar la neumonía hay que recurrir a la validación radiológica.

Hallazgos radiológicos

La neumonía suele diagnosticarse por la presencia de un infiltrado en una radiografía de tórax o descartarse por la ausencia de dicho infiltrado. Una consolidación densa que abarca un segmento o un lóbulo del pulmón refleja muy probablemente una infección bacteriana aguda. No obstante, muchos pacientes con neumonía bacteriana presentan infiltrados radiológicos que no son claramente segmentarios. En una radiografía de tórax pueden pasar inadvertidas zonas pequeñas de consolidación alveolar, especialmente en las radiografías anteroposteriores obtenidas con un aparato portátil, aunque esas zonas pueden detectarse mediante la tomografía computarizada (TC),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

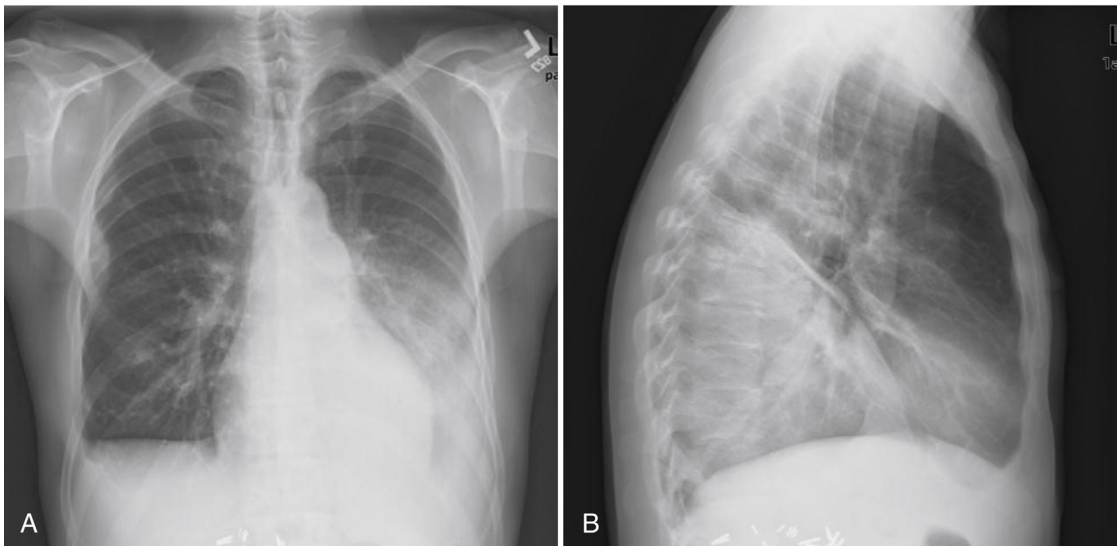

FIGURA 97-1. Neumonía neumocócica del lóbulo inferior izquierdo, tal como se puede ver en las proyecciones posteroanterior (A) y lateral (B).

que es bastante más sensible.[2] No obstante, en las TC de pacientes que no tienen neumonía se identifican a menudo pequeñas zonas de consolidación (aspecto de vidrio esmerilado).

Aunque la presencia de un infiltrado constituye el dato clave para establecer un diagnóstico de neumonía, su aspecto radiológico aporta muy poca información sobre su etiología. La consolidación densa de un segmento o un lóbulo suele ser de etiología bacteriana (fig. 97-1), especialmente neumocócica, pero hay otras bacterias, como *Legionella* (fig. 97-2), que pueden producir una imagen similar, aunque muchas neumonías bacterianas no producen infiltrados segmentarios o lobulares.

La neumonía aerógena por *S. aureus* (cap. 288) produce inicialmente una neumonía segmentaria o lobular, mientras que la neumonía hematógena por *S. aureus* y por bacilos gramnegativos suele causar una neumonía necrosante, que se define como una lesión cavitaria dentro de un infiltrado neumónico. No obstante, la neumonía neumocócica causa igualmente una necrosis pulmonar que puede visualizarse en una radiografía torácica en el 2% de los casos y en una TC en el 11% de los casos (v. fig. 97-2).

La neumonía hematógena por *S. aureus* (cap. 288), especialmente cuando se asocia a una endocarditis o un foco intravascular infectado (cap. 76), puede producir inicialmente un aspecto radiológico característico que consiste en varias lesiones redondas de 1-3 cm, que suelen ser cavitadas (fig. 97-3A, B). La neumonía subsegmentaria o «parcheada» (fig. 97-4) puede deberse a bacterias, virus, *Mycoplasma* o *Chlamydophila* (caps. 317 y 318). *Pneumocystis jirovecii* (cap. 341) produce un infiltrado intersticial difuso que puede confundirse en las fases clínicas iniciales con unas marcas pulmonares muy prominentes. La aspiración de una mezcla de bacterias anaerobias, microaerófilas y facultativas procedentes de la boca puede causar neumonía, pero también puede dar lugar a la formación de un absceso pulmonar (cap. 90) con pared gruesa, nivel hídrico y consolidación periférica, especialmente en los segmentos superiores de los lóbulos inferiores o los segmentos posteriores de los lóbulos superiores. Una lesión cavitaria en un lóbulo superior sin nivel hídrico (especialmente si se circunscribe al segmento posterior) es indicio de tuberculosis (cap. 324). En ocasiones, las presentaciones más agudas de la tuberculosis pueden simular una neumonía bacteriana aguda. El hongo *Aspergillus* (cap. 339) puede desarrollarse formando una masa dentro de una cavidad, produciendo la imagen característica de un micetoma (bola de hongos) intracavitario rodeado por un arco con un halo de aire (e-fig. 97-2).

Una neumonía rápidamente progresiva de cualquier etiología puede dar lugar a infiltrados pulmonares difusos que nos hacen pensar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 104). Aunque el aspecto o el aumento de tamaño de los infiltrados tras la hospitalización del paciente se atribuyen a menudo a la reposición de líquidos, es más probable que esa progresión refleje la respuesta inflamatoria en curso. Una TC torácica puede ayudarnos a esclarecer la naturaleza de un infiltrado y a determinar si existe un derrame o una masa, pero no suele ser necesaria en el momento de ingresar a aquellos pacientes en los que se puede obtener una radiografía torácica de calidad.

Pruebas de laboratorio

La mayoría de los pacientes con neumonía bacteriana tienen más de 11.500 leucocitos/μl en el momento de su ingreso, y aproximadamente un tercio de los pacientes tienen más de 15.000 leucocitos/μl. Un recuento leucocítico bajo no debe tranquilizarnos, ya que en las infecciones bacterianas fulminantes pueden obtenerse recuentos de 6.000 leucocitos/μl o menos. Cuando una infección bacteriana fulminante suprime el recuento

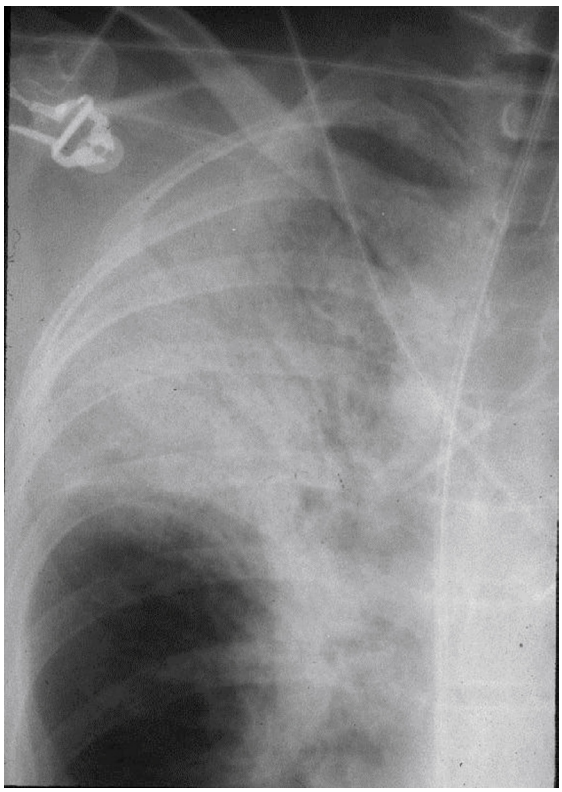

FIGURA 97-2. Consolidación lobular densa con broncogramas aéreos en un paciente con neumonía por *Legionella* confirmada.

leucocítico, las células inmaduras (en banda) están elevadas casi siempre. Aproximadamente un 40% de los pacientes sin infección que acuden al hospital con un síndrome que hace pensar en una neumonía adquirida en la comunidad (como los pacientes con edema pulmonar o cáncer de pulmón) presentan también más de 11.500 leucocitos/μl, de manera que un recuento leucocítico elevado no es ni mucho menos específico de la neumonía. No obstante, al margen de la neumonía bacteriana, en los procesos pulmonares agudos no son habituales recuentos superiores a 20.000 leucocitos/μl. A menudo se observan aumentos leves e inespecíficos de las concentraciones séricas de bilirrubina, aminotransferasa y lactato deshidrogenasa (LDH). En las neumonías por *Pneumocystis* y por *Histoplasma* (caps. 332 y 341) y en los pacientes con sida pueden observarse aumentos marcados de la concentración de LDH.

Un aumento de la concentración sérica de procalcitonina eleva las probabilidades de que se trate de una infección bacteriana, mientras que su disminución contradice ese diagnóstico. En estudios aleatorizados de pacientes que acuden con síntomas de vías respiratorias inferiores, e incluso con síntomas bastante graves, el tratamiento

booksmedicos.org

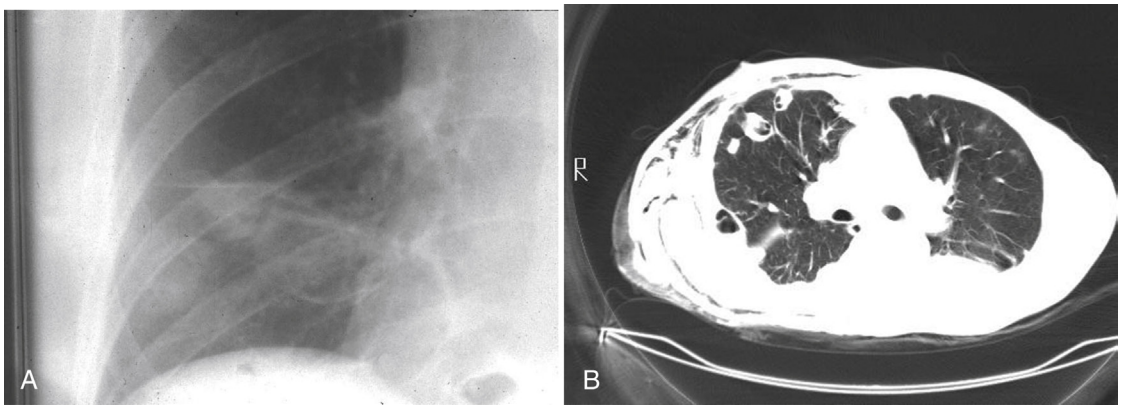

FIGURA 97-3. **Neumonía hematógena por *Staphylococcus aureus*. A.** La radiografía de tórax muestra las lesiones redondeadas características con cavitación. **B.** Las mismas lesiones confirmadas mediante una tomografía computarizada.

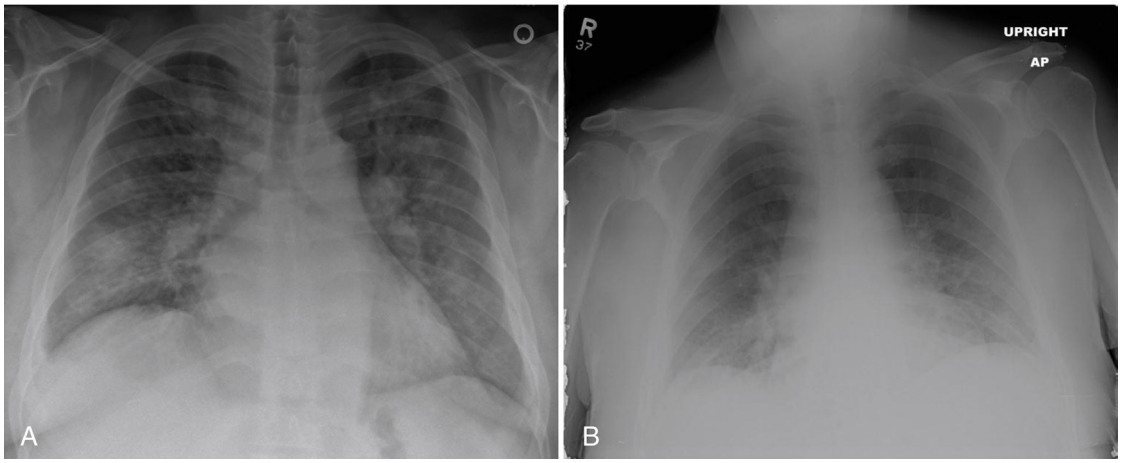

FIGURA 97-4. **A.** Infiltrados «parcheados» irregulares en un paciente con neumonía por coronavirus. **B.** La radiografía torácica de la neumonía adquirida en la comunidad demostró en última instancia que se debía a una infección por el metaneumovirus humano.

basado en la concentración de procalcitonina (desaconsejando el uso de antibióticos si la concentración es ≤ 0,25 μg/l y desaconsejándolo rotundamente si es < 0,1 μg/l) ha permitido reducir el uso de antibióticos sin que se observen efectos adversos generales.[A1,A2] Sin embargo, hasta un 25% de los pacientes con neumonía bacteriana tienen una concentración de procalcitonina normal, y aproximadamente el 25% de los pacientes con un síndrome de neumonía pero sin signos de infección bacteriana tienen una concentración de procalcitonina elevada, de manera que no se puede utilizar esta prueba por sí sola para decidir el tratamiento.

Diagnóstico microbiológico

Las vías respiratorias eliminan los exudados inflamatorios mediante la acción ciliar de las células que tapizan los bronquios y la tráquea, así como mediante el reflejo de la tos. El esputo está compuesto por este exudado (plasma, leucocitos y bacterias) con una proporción mayor o menor de saliva. La presencia de grandes cantidades de un mismo tipo de bacterias en una muestra inflamatoria que esté relativamente libre de células epiteliales contaminantes debe hacernos pensar seriamente en ese microorganismo como el agente etiológico de la neumonía (fig. 97-5). *Haemophilus* (cap. 300), *Moraxella* (cap. 300) y los bacilos gramnegativos (caps. 305 y 306) tienen incluso un aspecto microscópico más distintivo. Si no se han administrado antibióticos todavía, la ausencia de microorganismos visibles en una muestra inflamatoria puede indicar que la causa de la neumonía es una bacteria que no capta fácilmente la tinción de Gram (p. ej., *Legionella* o *Mycobacteria*) u otro tipo de microorganismo como *Mycoplasma, Chlamidophila* o un virus que carece de la pared celular bacteriana característica y no capta la tinción de Gram. Algunos informes sobre la escasa sensibilidad del esputo a la hora de detectar la presencia de bacterias en este reflejan en gran medida la inclusión de muestras que resultan inadecuadas o que han sido obtenidas tras iniciar la antibioterapia. En aquellos pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica que esputan una muestra válida y no han recibido antibióticos, la tinción de Gram o los cultivos tienen una sensibilidad cercana al 90% a la hora de detectar los neumococos. Dado que la sensibilidad de estas pruebas microbiológicas estándar decae considerablemente después de 18 h de antibioterapia, las muestras solo tienen utilidad diagnóstica cuando se obtienen en el momento oportuno.

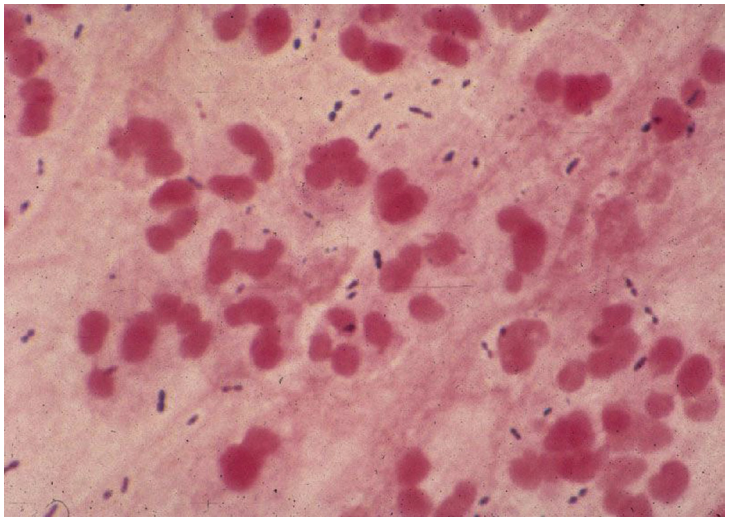

FIGURA 97-5. **En la tinción de Gram del esputo de un paciente con neumonía neumocócica se identifican un gran número de leucocitos polimorfonucleares y muchos cocos grampositivos lanceolados sin células epiteliales, lo que indica que esta muestra procedía de las vías respiratorias inferiores. Esta muestra es diagnóstica de una neumonía neumocócica, aunque no se puede descartar una infección concomitante por un microorganismo, como un virus, que no capta la tinción de Gram.**

El examen de una muestra de esputo teñida de Gram resulta igualmente útil si no se detectan bacterias. Si no se han administrado antibióticos todavía, la ausencia de microorganismos visibles en una muestra inflamatoria puede indicar que la causa de la neumonía es una bacteria que no capta fácilmente la tinción de Gram (p. ej., *Legionella* o *Mycobacteria*), un microorganismo como *Mycoplasma* o *Chlamydophila*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que carece de la pared celular bacteriana característica, o un virus que no capta la tinción de Gram. Antiguamente, el diagnóstico de las infecciones causadas por estos microorganismos se basaba en técnicas serológicas de escasa fiabilidad. Es probable que la posibilidad de disponer de técnicas diagnósticas más modernas permita redefinir el papel que desempeñan estos agentes en la etiología de las neumonías adquiridas en la comunidad.

Los cultivos bacterianos permiten identificar fácilmente *Haemophilus, Moraxella, S. aureus* u otros bacilos gramnegativos cuando estos microorganismos son los causantes de la neumonía. No obstante, la detección de *S. aureus* o bacilos gramnegativos en el cultivo cuando no se han identificado al examinar al microscópico una muestra de esputo de buena calidad parece indicar que se trata de flora bucal contaminante. La detección de neumococos en un cultivo de esputo puede plantear más dificultades debido a la prevalencia de otros estreptococos α-hemolíticos en la saliva.

La prueba de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) permite detectar el polisacárido capsular o la pared celular neumocócica en la orina del 60-80% de los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica y en un porcentaje inferior de los pacientes con infecciones no bacteriémicas. La prueba ELISA para el antígeno de *Legionella* en la orina solo permite detectar el serotipo de *Legionella* más frecuente, pero es positiva aproximadamente el 70% de los casos de neumonía por *Legionella* (cap. 314), siendo mayor su sensibilidad en los procesos de más gravedad. Las pruebas de detección de antígenos de *Histoplasma* (cap. 332) en orina y de *Cryptococcus* (cap. 336) en suero son positivas en pacientes con infección diseminada, pero tienen menos probabilidades de dar resultado positivo en pacientes con infiltrados pulmonares discretos.

La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el esputo es una prueba muy sensible que puede resultar inespecífica debido a que puede detectar una colonización en lugar de una infección. Al utilizarla en pacientes africanos con sida y un posible diagnóstico de neumonía, la PCR cuantitativa en un frotis nasofaríngeo permitió identificar la neumonía neumocócica con garantía.[3] Todavía está por determinar la posibilidad de generalizar este método a los pacientes de los países desarrollados. La PCR es una prueba específica y sensible para aquellos microorganismos que no colonizan normalmente las vías respiratorias altas. La PCR en un frotis de garganta permite detectar con garantía *Chlamydophila* y *Mycoplasma,* así como 15 virus respiratorios (como virus de la gripe, virus paragripal, virus sincitial respiratorio, metaneumovirus humano, coronavirus y adenovirus) con gran sensibilidad y especificidad. Debido a ello, la PCR ha sustituido en muchos casos a los cultivos virales como método de elección para el diagnóstico de las infecciones por el virus de la gripe (cap. 364). La PCR en el esputo permite también detectar *M. tuberculosis* (cap. 324) y actualmente forma parte de la evaluación recomendada para aquellos pacientes que pueden presentar ese diagnóstico.

Aproximadamente en el 10% de los pacientes hospitalizados por neumonías adquiridas en la comunidad se detecta bacteriemia, incluidos un 25% de los pacientes con neumonía neumocócica, un 10-15% de los pacientes hospitalizados por neumonía aerógena por *S. aureus* o bacilos gramnegativos, un porcentaje menor de pacientes con neumonía por *H. influenzae* no tipificable y solo en contados casos de neumonía por *Moraxella catarrhalis*. Por el contrario, los hemocultivos son positivos prácticamente en todos los pacientes con neumonía hematógena por *S. aureus*.

Diagnóstico diferencial

Streptococcus pneumoniae (cap. 289) es el agente infeccioso identificado con mayor frecuencia en las neumonías adquiridas en la comunidad, y en EE. UU. causa hasta un 20% de los casos en los pacientes hospitalizados,[4] aunque el porcentaje es mayor en Europa, debido quizás a los mayores índices de tabaquismo en Europa y al mayor porcentaje de vacunaciones contra el neumococo en EE. UU. A continuación, las causas bacterianas más frecuentes de neumonía adquirida en la comunidad son *H. influenzae* (cap. 300), *S. aureus* (cap. 288), *P. aeruginosa* (cap. 306) y otros bacilos gramnegativos (caps. 304 y 305). Generalmente, *Haemophilus* solo produce neumonía en aquellas personas que sufren un proceso broncopulmonar previamente. *Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos producen generalmente neumonía en pacientes con neumopatías estructurales y que están recibiendo corticoesteroides o que sufren alguna otra forma de compromiso inmunológico.

Cuando la gripe manifiesta actividad en una comunidad, es posible identificar el virus en una proporción importante de los pacientes que ingresan en las unidades de cuidados intensivos a causa de una neumonía adquirida en la comunidad.[5] En caso de identificar el virus de la gripe en un paciente con neumonía, hay que iniciar el tratamiento antiviral apropiado (cap. 360), aun cuando hayan pasado más de 48 h desde la aparición de los síntomas. Se observan signos de infección viral en el 20-30% de todos los adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. El rinovirus (cap. 361) es el virus identificado con más frecuencia, aunque no se ha podido establecer claramente su papel como causa de la neumonía. El virus sincitial respiratorio (cap. 362), el coronavirus (cap. 366) y el metaneumovirus humano (cap. 361) están implicados claramente en la etiología de la neumonía y son los siguientes virus más frecuentes identificados en adultos hospitalizados por neumonía. Los adenovirus (cap. 365) pueden causar brotes de neumonía en centros de reclutamiento militar. Dado que aproximadamente en la mitad de los casos de neumonía viral documentada se detectan también bacterias coinfectantes,[6] la identificación mediante la PCR de un virus en un paciente con neumonía no demuestra que ese virus sea el causante o especialmente la única causa del proceso. Hay otros datos, como la anamnesis, la gravedad del proceso, la producción de esputo, la naturaleza del infiltrado pulmonar, el recuento leucocítico y la concentración de procalcitonina, que pueden ayudarnos a confirmar o rechazar un diagnóstico de neumonía viral.

Aunque *Mycoplasma* y *C. pneumoniae* (caps. 317 y 318) pueden ser causas habituales de neumonía en el medio ambulatorio, es menos frecuente que provoquen un cuadro que obligue a hospitalizar al paciente. La neumonía causada por estos microorganismos se caracteriza por causar tos no productiva y prolongada, febrícula e infiltrados pulmonares dispersos. La PCR es superior a las pruebas serológicas para diagnosticar las infecciones por *Chlamydophila* o *Mycoplasma*.

Otras causas de síndrome de neumonía

Un cuadro de fiebre, tos y producción de esputo sin la presencia de un infiltrado recibe el nombre de bronquitis aguda (cap. 96). En las personas que no padecen una neumopatía crónica, la bronquitis aguda suele ser un proceso viral que cura sin necesidad de tratamiento, pero las infecciones bacterianas, por ejemplo, por *H. influenzae* (cap. 300), pueden causar bronquitis en pacientes con EPOC. Una tos persistente (cap. 83) de varias semanas de duración sin fiebre ni esputo puede ser indicio de tos ferina (cap. 313) o de un síndrome postinfección viral debido, por ejemplo, a un adenovirus.

Hay claves epidemiológicas que pueden indicarnos causas infecciosas específicas de la neumonía (tabla 97-2). *Coccidioides immitis* (cap. 333), que puede encontrarse en regiones áridas de América, o *Histoplasma capsulatum* (cap. 332), que puede encontrarse en todo el mundo pero especialmente en las cuencas de los ríos norteamericanos, causan una proporción variable de neumonías adquiridas en la comunidad en regiones endémicas. La exposición al ganado o la residencia al final del verano en zonas ganaderas cálidas y secas debe hacernos pensar en un *Coxiella burnetti* (fiebre Q) (cap. 327), especialmente si el paciente manifiesta cefalea intensa y presenta unas enzimas hepáticas anormales. La exposición a aves psitácidas enfermas debe hacernos pensar en *Chlamydia psittaci* (cap. 318).

Debemos sospechar una posible tuberculosis (cap. 324) en aquellas personas que hayan vivido en zonas endémicas, en pacientes que hayan estado en la cárcel o hayan vivido en la calle y en los pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con sida. *Mycobacterium kansasii* (cap. 325) puede causar un síndrome idéntico en pacientes que no presentan ninguno de estos factores de riesgo. *Mycobacterium avium,* que a menudo recibe el nombre de *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) o complejo *Mycobacterium avium* (MAC), causa neumonía bilateral difusa en pacientes inmunocomprometidos (cap. 325). *Mycobacterium intracellulare* es también una causa bien conocida de neumonía en adultos, normalmente en varones con bronquiectasia (cap. 90) o cicatrices pulmonares extensas causadas por un enfisema (cap. 88) o por una tuberculosis tratada previamente. Este microorganismo puede infectar también a mujeres de mediana edad que no presentan ninguno de estos factores de riesgo; en tales casos, en la radiografía torácica rutinaria puede pasar inadvertida la presencia de infiltrados sutiles.

Los pacientes con infección por el VIH están expuestos a una gran variedad de infecciones pulmonares, dependiendo del grado de inmunocompromiso (v. tabla 97-2;

TABLA 97-2 CAUSAS FRECUENTES DE SÍNDROME NEUMÓNICO

NECESITAN HOSPITALIZACIÓN	**Poco frecuentes**
Frecuentes	*Nocardia*
Streptococcus pneumoniae	*Legionella*[‡§]
Haemophilus influenzae	*Chlamydophila*[§]
Staphylococcus aureus	*Mycoplasma*[§]
Virus de la gripe,[†] otros virus respiratorios	Bacterias anaerobias
Cáncer de pulmón	Neumonía organizada criptógena, eosinófila y otras neumonías no infecciosas
Edema pulmonar	Sarcoidosis
Mycobacterium tuberculosis	Sarcoma de Kaposi
Pneumocystis jirovecii	Fiebre Q[‡]
Menos frecuentes	*Coccidioides immitis*[‡]
Moraxella catarrhalis	**EL TRATAMIENTO AMBULATORIO PUEDE SER ADECUADO**
Pseudomonas	*Streptococcus pneumoniae*
Klebsiella	*Mycoplasma pneumoniae*
Micobacterias no tuberculosas	*Haemophilus influenzae*
Histoplasma[‡]	*Chlamydophila pneumoniae*
Cryptococcus	Virus respiratorios*
Infarto pulmonar	

*El uso rutinario de la tecnología de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) incrementa sustancialmente la identificación de estos agentes.
[†]Asociado probablemente a una infección bacteriana secundaria.
[‡]Depende en gran medida de la exposición geográfica.
[§]El uso rutinario de la tecnología de PCR permitirá esclarecer la verdadera incidencia de la neumonía causada por estos microorganismos.

booksmedicos.org

cap. 391). Entre los microorganismos infecciosos oportunistas cabe destacar las micobacterias tuberculosas y no tuberculosas típicas y atípicas, *Pneumocystis* (cap. 341), *Histoplasma* (cap. 332) y *Cryptococcus* (cap. 336). Los pacientes con sida corren además un riesgo 50-100 veces mayor de desarrollar procesos neumocócicos.

Incluso después de una evaluación exhaustiva, no se identifica ningún microorganismo causal aproximadamente en la mitad de los pacientes hospitalizados a causa de sus síntomas, los hallazgos de la exploración física, las anomalías en las pruebas de laboratorio y los cambios radiológicos indicativos de neumonía adquirida en la comunidad. En tales casos hay que presuponer que la mayoría de estas neumonías se deben a una infección bacteriana, ya que generalmente responden a los antibióticos.

Causas no infecciosas

Son muchos los procesos no infecciosos que pueden hacer que un paciente acuda con un síndrome que nos haga pensar en una neumonía aguda o subaguda (v. tabla 97-1). La neumonía organizada criptógena (cap. 91), la neumonía intersticial aguda, la neumonía eosinófila y otras neumonías intersticiales (cap. 92) son procesos poco frecuentes que en la mayoría de los casos son diagnosticados erróneamente en un primer momento como una neumonía adquirida en la comunidad. Las hemorragias pulmonares y las vasculitis pueden producir también infiltrados pulmonares y fiebre. En la vasculitis granulomatosa asociada a ANCA, estos infiltrados pueden asociarse también a lesiones cavitarias. Al repasar la anamnesis del paciente se puede encontrar una historia de síntomas antiguos, y un examen minucioso de radiografías torácicas previas puede revelar la existencia de anomalías radiológicas anteriores, que podrían deberse a un proceso no infeccioso crónico. Las embolias pulmonares con infarto pueden provocar dolor torácico pleurítico e infiltrados pulmonares, con esputo que contiene neutrófilos pero pocas bacterias o ninguna. En pacientes con embolias pulmonares sépticas hay que buscar otros posibles focos de infección, como una válvula cardíaca o un dispositivo intravascular infectados.

El edema pulmonar (cap. 58) es la causa no infecciosa más frecuente de síndrome similar a una neumonía adquirida en la comunidad en pacientes de mediana edad y mayores. El diagnóstico debe basarse en la anamnesis, la exploración física y los hallazgos radiológicos, con el respaldo de un aumento de las concentraciones de péptido B natriurético. Los pacientes con cáncer de pulmón (cap. 191) suelen presentar inicialmente fiebre y un infiltrado pulmonar, que se atribuye a veces a una neumonía postobstructiva. A menudo, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 104) en respuesta a una infección extrapulmonar grave no se distingue de la neumonía, ya que normalmente cursa con fiebre, crepitación pulmonar, recuento leucocítico elevado e infiltrados pulmonares. Teniendo en cuenta estas posibilidades, es necesario considerar otras causas infecciosas y no infecciosas antes de empezar a tratar una supuesta neumonía adquirida en la comunidad con el tratamiento empírico recomendado.

TRATAMIENTO

Tto

Hospitalización

Existen sistemas de puntuación que pueden ayudarnos a determinar si es necesario hospitalizar a un paciente con una neumonía adquirida en la comunidad (tablas 97-3 y 97-4). La decisión corolaria sobre la necesidad de ingresar a un paciente en la unidad de cuidados intensivos (UCI) puede basarse en la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, la oxigenación, el estado mental, el alcance de las lesiones pulmonares, la concentración sérica de albúmina y el pH arterial (tabla 97-5).[7] Esta ayuda para la decisión tiene una sensibilidad del 92% a la hora de identificar a los pacientes a los que hay que trasladar a la UCI para proporcionarles apoyo vasopresor o respiratorio intensivo. Otros indicadores de infección fulminante que aconsejan la necesidad de ingresar al paciente en la UCI son un recuento leucocítico de 6.000 leucocitos/μl o menos en la neumonía bacteriana (especialmente si hay un mayor número de formas en banda), la trombocitopenia y la hipotermia.

El tratamiento de apoyo debe incluir la reposición de líquidos para mantener la presión arterial (p. ej., se necesitará una media de 4,5 l de líquidos con electrólitos en un paciente con neumonía y shock séptico [cap. 108]), oxígeno para la hipoxemia y ventilación mecánica (cap. 105).

Antibioterapia

Basándonos en pruebas que demuestran que el pronóstico empeora con una hospitalización prolongada, hay que administrar antibióticos iniciales tan pronto como se considere probable el diagnóstico de neumonía, independientemente de que nos encontremos en la consulta del médico o en un servicio de urgencias. Las directrices para la antibioterapia empírica de las neumonías adquiridas en la comunidad (tabla 97-6)[8,9] se centra en las causas infecciosas habituales de la neumonía y suelen dar buenos resultados debido a que raras veces se identifica un agente etiológico clínico en los pacientes ambulatorios con neumonía. No obstante, esto no debe hacernos descartar una cuidadosa consideración de las posibles causas no infecciosas de fiebre e infiltrados pulmonares ni unos esfuerzos razonables para intentar establecer un diagnóstico infeccioso específico, especialmente en aquellos pacientes que no responden inmediatamente.

Regímenes de antibioterapia ambulatoria

Para el tratamiento ambulatorio empírico, las directrices de la Infectious Diseases Society of America y de la American Thoracic Society[8] recomiendan utilizar un macrólido, doxiciclina, una quinolona «respiratoria» (levofloxacino o moxifloxacino, pero no ciprofloxacino, que parece ser algo menos eficaz contra los neumococos) o un β-lactámico con un macrólido. Estas recomendaciones se basan en el deseo de conseguir un tratamiento eficaz contra las causas bacterianas habituales de la neumonía como *S. pneumoniae* (cap. 289), *H.*

TABLA 97-3 ÍNDICE DE GRAVEDAD DEL ESTUDIO PARA INVESTIGAR LA EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA (PORT)

	PUNTOS ASIGNADOS POR CADA CRITERIO
CONSTANTES VITALES	
Pulso > 125/min	10
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	20
Temperatura < 35 o > 40 °C	15
Frecuencia respiratoria > 30/min	20
ANTECEDENTES DE PROCESOS COMÓRBIDOS	
Neoplasia (activa, no cutánea)	30
Cirrosis, hepatitis crónica	20
Insuficiencia cardíaca, ictus, insuficiencia renal crónica	10
Estado mental alterado	20
DEMOGRAFÍA	
Edad	Edad (reste 10 puntos para las mujeres)
Residente en un centro asistencial	10
PRUEBAS DE LABORATORIO	
pH arterial < 7,35	30
BUN > 30 mg/dl	20
Sodio sérico < 130 mEq/l	20
Glucosa > 250 mg/dl	10
Hematocrito < 30%	10
pO_2 < 60 mmHg o saturación de O_2 < 90%	10
Derrame pleural en la radiografía torácica	10

Para conocer la mortalidad asociada a las diferentes situaciones PORT, véase la tabla 97-4.
Datos tomados de Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-250.

TABLA 97-4 ÍNDICE DE GRAVEDAD PORT Y MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS

PUNTUACIÓN	CLASE	MORTALIDAD		
		*Neumonía adquirida en la comunidad**	*Neumonía adquirida en la comunidad*†	*Streptococcus pneumoniae*‡
≤ 70	II	< 1%	3%	—
71-90	III	3%	4%	3%
91-130	IV	8%	8%	21%
> 130	V	29%	22%	35%

*Cálculo original en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad correspondiente al informe de puntuación PORT. (Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-250.)
†Mortalidad en pacientes ingresados por neumonía durante un período de 1 año, Veteran Affairs Medical Center, Houston (no se ha incluido a aquellos pacientes con causas no infecciosas). (Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect.* 2013;67:11-18.)
‡Resultados en pacientes con neumonía neumocócica confirmada. (Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine [Baltimore].* 2000;79:210-221.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

influenzae (cap. 364), *M. catarrhalis* (cap. 300) y *Legionella* (cap. 314), y también contra las infecciones por *Mycoplasma* (cap. 317) o por *Chlamydophila* (cap. 318).

Por otra parte, la Swedish Society of Infectious Diseases[9] recomienda el tratamiento ambulatorio de la neumonía aguda con penicilina o amoxicilina oral. Esta recomendación se basa en el hecho de que el neumococo (la causa potencialmente peligrosa más probable de neumonía adquirida en la comunidad) responde mucho mejor a la penicilina o la amoxicilina que a la doxiciclina[A3] o los macrólidos, mientras que a un paciente que no responde en pocos días a la penicilina o la amoxicilina se le puede cambiar a un macrólido o a la doxiciclina para tratar una posible infección por *Mycoplasma* y *Chlamydophila*. La neumonía por *Legionella* produce inicialmente un síndrome agudo que no se distingue de la neumonía neumocócica, pero si no existe una historia de exposición específica, raras veces causa neumonía en el medio extrahospitalario. En EE. UU., un tercio de *Haemophilus* y la mayoría de *Moraxella* producen β-lactamasa, razón por la que la administración de amoxicilina más ácido clavulánico constituye una elección más acertada en aquellos pacientes que tienen una neumopatía subyacente. A los pacientes con neumonía y antecedentes de febrícula y tos durante más de 5-6 días hay que tratarlos con un macrólido o doxiciclina.

TABLA 97-5 SISTEMA DE PUNTUACIÓN SMART-COP*

	PUNTOS
Presión arterial **s**istólica baja (< 90 mmHg)	2
Proceso **m**ultilobular (en la radiografía torácica)	1
Albúmina baja (< 3,5 g/dl)	1
Frecuencia **r**espiratoria elevada (≥ 25 si < 50 años, ≥ 30 si > 50 años)	1
Taquicardia (frecuencia cardíaca > 125 latidos/min)	1
Confusión de nueva aparición	1
Oxigenación (Pao_2 < 70 mmHg si < 50 años, < 60 mmHg si > 50 años)	2
pH arterial bajo (< 7,35)	2

*El riesgo de que el paciente necesite asistencia ventilatoria o respiratoria intensiva es bajo si la puntuación es ≤ 2 puntos, aproximadamente del 10-15% si la puntuación es 3-4 puntos, aproximadamente del 35% si la puntuación es 5-6 puntos y aproximadamente del 65% si es ≥ 7 puntos. Datos tomados de Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Predicting the need for mechanical ventilation and/or inotropic support for young adults admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1571-1574; y Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;47:375-384.

Regímenes de antibioterapia intrahospitalaria

En un paciente que parece enfermo y es aconsejable hospitalizarle, el médico debe realizar un esfuerzo consciente para intentar identificar un agente etiológico; el tratamiento inicial puede ser empírico, pero hay que usar antibióticos adecuados para el microorganismo causal identificado. La antibioterapia empírica inicial recomendada para los pacientes con neumonía que no requieren asistencia en la UCI (v. tabla 97-6) incluye una fluoroquinolona respiratoria (levofloxacino o moxifloxacino, pero no ciprofloxacino) o un β-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina o ampicilina-sulbactam), junto con un macrólido. Cualquiera de estos regímenes permite tratar la neumonía por *S. pneumoniae,* y también son eficaces contra *Haemophilus, Moraxella, Legionella, Mycoplasma* y *Chlamydophila,* así como contra otros microorganismos menos frecuentes. No obstante, conllevan un cierto riesgo de tratamiento excesivo y de tratamiento insuficiente.

Para evitar un tratamiento excesivo,[10] hay que hacer todo lo posible para identificar el microorganismo responsable y estrechar el tratamiento en función de esa información. No obstante, la adición de un macrólido a un β-lactámico puede mejorar el pronóstico de la neumonía neumocócica.

Para evitar un tratamiento insuficiente es importante considerar la posibilidad de una infección por *S. aureus,* especialmente en aquellos pacientes que puedan tener gripe o hayan recibido inyecciones de fármacos, tengan insuficiencia renal crónica, se hayan sometido a corticoterapia previa o hayan experimentado una progresión a pesar de la antibioterapia ambulatoria.[11] En tales casos, la prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) en la comunidad obliga a considerar la posibilidad de añadir vancomicina o linezolid; ceftarolina (que

TABLA 97-6 TRATAMIENTO EMPÍRICO PARA LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

PACIENTES AMBULATORIOS*

Para síndromes que parecen indicar una neumonía bacteriana «típica» (comienzo agudo de tos, esputo, fiebre alta, recuento leucocítico elevado, concentración de procalcitonina elevada):
- Amoxicilina-ácido clavulánico (500-125 mg cada 6 h durante 5-7 días); añadir azitromicina (500 mg por vía oral el primer día, seguidos de 250 mg por vía oral cada día en los días 2-5) si se considera la posibilidad de una infección por *Legionella, o*
- Levofloxacino (750 mg/día), moxifloxacino (400 mg/día) o gatifloxacino (320 mg/día) durante 5 días

Para síndromes que parecen indicar una neumonía gripal:
- Oseltamivir (75 mg dos veces al día durante 5 días); obsérvese la posible aparición de una infección bacteriana secundaria

Para síndromes que parecen indicar una neumonía viral no gripal (exposición a alguna persona con infección viral, síntomas de vías respiratorias altas, el paciente no parece muy enfermo, recuento leucocítico < 10.500, concentración de procalcitonina no elevada):
- Tratamiento sintomático

Para síndromes subagudos que parecen indicar una neumonía por *Mycoplasma* o por *Chlamydophila:*
- Azitromicina (500 mg el primer día, seguidos de 250 mg diarios durante 5 días) o doxiciclina (100 mg dos veces al día durante 7 días)

PACIENTES HOSPITALIZADOS

Los pacientes hospitalizados por neumonía tienen bastantes probabilidades de sufrir una infección bacteriana, razón por la que casi siempre se prescriben antibacterianos, a menos que se sospeche con bastante certeza un posible diagnóstico alternativo. En todo paciente hospitalizado se deben hacer todos los esfuerzos razonables para establecer un diagnóstico etiológico. Para el tratamiento empírico inicial:
- Un β-lactámico (ceftriaxona 1 g/día, cefotaxima 1 g cada 6 h, o ceftarolina 600 mg cada 12 h) y un macrólido (azitromicina 500 mg)
- *o*
- Una quinolona (levofloxacino 700 mg, moxifloxacino 400 mg o gatifloxacino 320 mg diarios)
- Para el tratamiento inicial se utiliza la vía i.v. hasta que el paciente se estabilice clínicamente; posteriormente se cambia al tratamiento oral, adecuando dicho tratamiento a los resultados del cultivo o escogiendo el antibiótico o los antibióticos que proporcionen una protección similar. Generalmente, la antibioterapia tiene una duración total de 5-8 días (v. texto)

Si existe la posibilidad de una infección gripal:
- Oseltamivir (75 mg dos veces al día durante 5 días) con observación vigilante por una posible infección bacteriana secundaria

Si la gripe se complica con una neumonía bacteriana secundaria, añádase a oseltamivir:
- Ceftarolina, ceftriaxona o cefotaxima, más vancomicina o linezolid (la ceftarolina puede bastar por sí sola si está autorizado su uso para tratar la neumonía por *Streptococcus aureus*)

Si existe la posibilidad de una infección por *Streptococcus aureus,* añádase al régimen antibacteriano empírico habitual:
- Vancomicina (15-20 mg/kg cada 8-12 h, vigilando para mantener unas concentraciones séricas meseta de 15-20 μg/ml) o linezolid (600 mg cada 12 h); véase el comentario precedente sobre ceftarolina. El tratamiento para la neumonía por *Streptococcus aureus* confirmada dura 10-14 días

Si existe la posibilidad de una infección por *Pseudomonas* u otro microorganismo gramnegativo:
- β-lactámico antipseudomonas: piperacilina-tazobactam (4,5 g cada 6 h), cefepima 1-2 g cada 6-8 h
- *o*
- Un carbapenémico (meropenem 500 mg i.v. cada 6 h o 1 g cada 8 h, o imipenem-cilastatina 500 mg i.v. cada 6 h o 1 g cada 8 h; puede ser preferible administrar infusiones prolongadas de carbapenémicos), más azitromicina tal como se indica anteriormente†

*La decisión para el tratamiento ambulatorio de la neumonía debe tomarse después de valorar la posible necesidad de hospitalizar al paciente, y únicamente si se prevé un seguimiento estrecho de este.
†Añádase un aminoglucósido en aquellos pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad en los que es probable que la infección se deba a *Pseudomonas aeruginosa* o a un microorganismo gramnegativo resistente a los antibióticos, ya que es difícil predecir la sensibilidad. Estréchese el tratamiento a un único antibiótico con actividad frente a bacilos gramnegativos una vez que se disponga de los resultados del antibiograma.
i.v. = intravenoso.
Adaptado de Musher DM, Thorner AT. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014;371:1619-1628; y de Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27-S72.

booksmedicos.org

todavía no ha sido autorizada para este uso) puede resultar también útil en el futuro. Si la PCR no demuestra que el paciente es portador nasal de SARM, hay menos probabilidades de que la neumonía se deba a este microorganismo.

Regímenes de antibioterapia en la UCI

A los pacientes que tienen que ingresar en la UCI hay que administrarles un β-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona o ampicilina-sulbactam) combinado con azitromicina o una fluoroquinolona respiratoria. Cuando existe la posibilidad de una infección por *Pseudomonas* (p. ej., en pacientes que presentan predominantemente bacilos gramnegativos en el examen de esputo; pacientes con EPOC, bronquiectasias u otras neumopatías estructurales; o pacientes que han recibido glucocorticoides u otros fármacos inmunodepresores), hay que escoger un β-lactámico antipseudomonas o un carbapenémico (piperacilina-tazobactam, cefepima, imipenem o meropenem). No está tan claro si la adición de un segundo fármaco antipseudomonas, como una quinolona o un aminoglucósido, tiene alguna utilidad. Es más importante que el tratamiento de una neumonía por gramnegativos se base en el empleo de la dosis óptima de un antibiótico apropiado de acuerdo con los resultados del antibiograma. Se ignora si el tratamiento con dosis reducidas de corticoesteroides resulta beneficioso en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, especialmente en aquellos con un cuadro más grave.[12]

Evolución hospitalaria

Durante el período de hospitalización de un paciente queda patente la utilidad de los esfuerzos agresivos para intentar determinar la causa de la neumonía. La respuesta esperada al tratamiento comprende la defervescencia, la normalización de los recuentos leucocíticos y la desaparición de los signos sistémicos de infección aguda a los pocos días de haber iniciado la antibioterapia. La tos puede persistir durante semanas y el cansancio puede prolongarse durante varios meses, especialmente en las personas mayores.

Los pacientes pueden no responder o incluso empeorar durante el primer día o los dos primeros días a pesar de recibir una antibioterapia correcta, y los médicos necesitan información diagnóstica para evitar la tentación de añadir simplemente más antibióticos que pueden no tener ningún efecto beneficioso y sí tener efectos secundarios perjudiciales. En aquellos pacientes que no responden, la identificación del microorganismo causal permite sustituir los antibióticos de amplio espectro por un régimen más sencillo, permitiendo acortar de ese modo el tiempo de hospitalización, reduciendo el riesgo de complicaciones como la colitis por *Clostridium difficile* (cap. 296) y evitando posibles dudas sobre el fármaco culpable en el caso de que se produzca una reacción farmacológica adversa.

Falta de respuesta a la antibioterapia

La ausencia de respuesta a la antibioterapia plantea una serie de cuestiones (tabla 97-7).[13] El diagnóstico inicial de neumonía adquirida en la comunidad puede ser incorrecto, y una de las muchas otras causas de infiltrado pulmonar, tos y fiebre (p. ej., una *Mycobacterium* o un hongo) puede ser la responsable. Por otra parte, puede tratarse de un proceso totalmente diferente, como el cáncer de pulmón o una neumonía inflamatoria. Si el paciente simplemente no mejora, puede que la antibioterapia no sea la apropiada para el microorganismo infectante. Lo primero que hay que hacer es revisar los resultados del cultivo y el antibiograma para asegurarse de que el paciente ha recibido una dosis adecuada de un antibiótico apropiado. El tratamiento antimicrobiano puede haber sido el correcto, y el microorganismo causal puede ser sensible a este, pero puede existir una infección loculada, como un empiema (cap. 99), especialmente en pacientes que mejoran inicialmente pero muestran posteriormente febrícula y leucocitosis persistentes.

Si se han administrado antibióticos de forma empírica y no se han obtenido cultivos, la falta de respuesta plantea inmediatamente un dilema terapéutico muy difícil. En aquellos pacientes con una respuesta parcial o inadecuada al tratamiento inicial, se deben considerar de forma agresiva otras medidas diagnósticas (como nuevos cultivos, una TC torácica, una toracocentesis si existe un derrame, una broncoscopia con lavado broncoalveolar y posiblemente una biopsia transbronquial) en lugar de añadir simplemente más antibióticos.

Duración del tratamiento

Se desconoce la duración óptima que debe tener el tratamiento. En general, los pacientes ambulatorios con neumonía adquirida en la comunidad deben ser tratados durante 5-7 días. Los pacientes hospitalizados deben recibir tratamiento parenteral hasta alcanzar la estabilización hemodinámica y ser capaces de ingerir y absorber antibióticos orales, momento a partir del cual se les pueden administrar antibióticos orales. Entre 3 y 5 días de tratamiento parenteral y unos pocos días finales de tratamiento oral una vez que haya remitido la fiebre del paciente (temperatura < 37,2 °C) pueden ser la mejor opción para la neumonía neumocócica. Por lo general, el tratamiento para la neumonía adquirida en la comunidad de etiología indeterminada no debe sobrepasar un total de 7-8 días,[A4] y para la neumonía leve o moderadamente grave 3 días de tratamiento tienen la misma eficacia que 8 días.[A5] Por el contrario, para la neumonía por *S. aureus* (cap. 288) o por bacilos gramnegativos (caps. 304 a 306) se necesitan probablemente entre 10 y 14 días de tratamiento, mientras que para la neumonía bacteriémica por *S. aureus* se requieren 4 semanas de tratamiento debido a los posibles problemas de endocarditis, ya sea como causa o como consecuencia de la neumonía. Para la neumonía por *Legionella* (cap. 314) documentada se recomiendan 5-10 días de tratamiento con azitromicina, 14 días con una fluoroquinolona o 3 semanas con cualquiera de esos regímenes si es un paciente inmunocomprometido.

Los pacientes pueden recibir el alta una vez que se estabilicen clínicamente, no presenten ningún otro problema médico que los obligue a seguir hospitalizados y dispongan de un entorno apropiado al abandonar el hospital. Entre los marcadores conocidos de estabilidad clínica cabe destacar una temperatura de 37,8 °C o menos, una frecuencia cardíaca de 100 latidos/min o menos, una frecuencia respiratoria de 24 respiraciones/min o menos, una presión arterial sistémica de 90 mmHg o superior, una saturación de oxígeno del 90% o superior o una Po_2 de 60 mmHg o superior en el aire de la habitación (para aquellos pacientes que no dependían previamente del aporte de oxígeno suplementario) y un estado mental equiparable al inicial. Unos criterios más rigurosos exigen una temperatura inferior a 37,2 °C, una frecuencia respiratoria normal o casi normal y una saturación de oxígeno y una presión arterial iguales a las basales. Normalmente, se observa a los pacientes en un entorno intrahospitalario hasta durante 24 h después de cambiar del tratamiento intravenoso al oral, pero no existen pruebas que respalden esta práctica, y no es necesaria en aquellos pacientes que se muestran estables por lo demás.

Complicaciones infecciosas

El empiema (cap. 99) es la complicación infecciosa más frecuente de la neumonía; se debe considerar esta posibilidad en aquellos pacientes que presentan fiebre persistente y leucocitosis después de 4 o 5 días de antibioterapia apropiada para la neumonía. La repetición de la radiografía de tórax y una TC constituyen ayudas muy importantes para el diagnóstico. Pueden producirse otras infecciones pulmonares cuando la circulación sanguínea transporta bacterias a los huesos o las articulaciones (especialmente a los espacios intervertebrales), la cavidad peritoneal (si había líquido peritoneal en el momento de producirse la bacteriemia), las meninges, las válvulas cardíacas o incluso grupos musculares importantes. Esas infecciones suelen ponerse de manifiesto causando una serie de síntomas, a los que el médico debe permanecer atento en aquellos pacientes que no se recuperan tan rápidamente como cabría esperar.

Complicaciones no infecciosas

El 7-10% de los pacientes ingresados por una neumonía adquirida en la comunidad pueden sufrir un infarto de miocardio (cap. 73) o arritmias de nueva aparición, especialmente fibrilación auricular (cap. 64), y es aún más frecuente observar un agravamiento de la insuficiencia cardíaca. Estos problemas cardíacos conllevan un aumento considerable de la morbilidad y la mortalidad.

TABLA 97-7 RAZONES DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PARA LA NEUMONÍA

Microorganismo correcto, elección o dosis de antibiótico inapropiada
Microorganismo no sensible
Posología equivocada (p. ej., paciente con obesidad mórbida o sobrecarga hídrica)
No se ha administrado el antibiótico
Microorganismo y antibiótico correctos, pero infección loculada
Empiema (lo más frecuente)
Obstrucción (p. ej., cáncer de pulmón, cuerpo extraño)
Microorganismo responsable no identificado
Causa no infecciosa
Neoplasia maligna
Infiltrado inflamatorio

PREVENCIÓN

Las medidas generales válidas para reducir el riesgo de neumonía bacteriana consisten en mantener un buen estado de salud general, abandonar el hábito de fumar, evitar la ingestión excesiva de alcohol y controlar la glucemia en los pacientes diabéticos. La vacunación contra la gripe (caps. 18 y 364) permite reducir no solo el riesgo de gripe, sino también de todas las demás causas de neumonía, ya que la gripe predispone a las infecciones pulmonares bacterianas secundarias. Actualmente disponemos de dos vacunas neumocócicas[14] que reducen específicamente el riesgo de neumonía neumocócica (cap. 18): una vacuna de polisacáridos que contiene polisacáridos capsulares de 23 serotipos neumocócicos diferentes y una vacuna neumocócica conjugada, en la que se han conjugado polisacáridos capsulares con una proteína inmunógena. A diferencia de la vacuna de polisacáridos, la vacuna conjugada elimina, además, los neumococos detectables en la nasofaringe de los portadores y, debido a ello, evita la diseminación de los neumococos a las personas no vacunadas. Las infecciones neumocócicas causadas por las cepas contenidas en la vacuna heptavalente han disminuido un 95% en los niños y un 85% en los adultos desde que se realizan campañas de vacunación generalizada en niños. Se ha empezado a observar ya ese mismo declive en las cepas contenidas en la vacuna 13-valente.

Se recomienda utilizar la vacuna de polisacáridos neumocócica en todas las personas mayores de 65 años y en las personas de 19 a 64 años inmunocomprometidas (p. ej., inmunodeficiencia congénita o adquirida, infección por el VIH, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, neoplasias hematológicas malignas, inmunodepresión yatrógena, neoplasias malignas generalizadas y trasplantes de órganos) o que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

presentan condiciones que predisponen a la infección neumocócica o que exponen especialmente al paciente a posibles complicaciones (p. ej., asplenia, tabaquismo, asma, neumopatías crónicas, insuficiencia cardíaca, diabetes, alcoholismo, hepatopatías crónicas, pérdida de líquido cefalorraquídeo e implantes cocleares).

Los pacientes que reciben la vacuna de polisacáridos neumocócicos antes de los 65 años deben recibir otra dosis al cumplir los 65 años o posteriormente, siempre que hayan pasado al menos 5 años desde la última dosis. No se recomiendan las revacunaciones múltiples después de los 65 años.

Se recomienda administrar la vacuna conjugada neumocócica a todos los adultos inmunocomprometidos mayores de 19 años (v. anteriormente), y las personas que se han sometido a una esplenectomía, que pierden líquido cefalorraquídeo o tienen un implante coclear deben recibir una única dosis de vacuna conjugada para toda la vida. Si no han recibido previamente ninguna vacuna neumocócica, deben recibir la vacuna conjugada y, después de un período mínimo de 8 semanas, la vacuna de polisacáridos 23-valente. No se recomienda administrar más de una dosis de vacuna conjugada a los adultos.

PRONÓSTICO

En los países desarrollados, la neumonía tiene un índice de mortalidad inferior al 2% entre los pacientes ambulatorios, pero supera el 10% en los pacientes hospitalizados y se acerca al 40% en los pacientes que tienen que ingresar en la UCI. En los pacientes con neumonía neumocócica, un recuento leucocítico inferior a 6.000/μl conlleva una mortalidad superior al 65%. En el caso de la neumonía adquirida en la comunidad, una concentración sérica de sodio inferior a 130 mEq/l, un aumento reciente de la concentración sérica de creatinina o una glucemia superior a 250 mg/dl en un paciente no diabético se asocian igualmente a un pronóstico desfavorable.

Los pacientes suelen recuperarse lentamente y manifiestan cansancio y debilidad residuales durante meses. Después de recuperarse de una neumonía bacteriana que ha obligado a hospitalizar al paciente, la mortalidad aumenta considerablemente al cabo de 1 año y, al menos en el caso de la neumonía neumocócica, sigue siendo significativamente elevada 3-5 años después,[15] debido presumiblemente a que la neumonía actúa como un marcador de procesos comórbidos que limitan la esperanza de vida. Se observa bastante correlación entre la gravedad de la neumonía y el riesgo de muerte posterior.

NEUMONÍA POR ASPIRACIÓN

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Aunque la microaspiración representa la causa subyacente en la mayoría de los casos de neumonía, algunos pacientes experimentan una aspiración macroscópica repetida del contenido orofaríngeo. En esos casos cabe destacar algunos factores sociales predisponentes como el alcoholismo, el tabaquismo, la mala higiene dental y la falta de domicilio. Entre los factores médicos predisponentes cabe citar los cambios agudos o crónicos en el estado mental, los trastornos neuromusculares, la obstrucción esofágica y el reflujo esofágico grave (cap. 138). La neumonía por aspiración puede no ser de tipo infeccioso si se debe a los daños producidos por el ácido gástrico o a una respuesta al contenido gástrico, aparte de las bacterias. Sin embargo, en la práctica no se puede distinguir entre neumonía por aspiración infecciosa y no infecciosa, y debe tratarse inicialmente como si se debiera a una infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con neumonía por aspiración pueden desarrollar inicialmente un cuadro agudo debido a la aspiración de alimentos o a los efectos irritantes agudos del ácido gástrico. No obstante, en la mayoría de los casos el deterioro clínico, los problemas de oxigenación, la fiebre, la disnea, el esputo purulento y la leucocitosis van apareciendo gradualmente a lo largo de varios días.[16] En los casos con un absceso pulmonar, los pacientes explican que su esputo tiene un olor y un sabor desagradables. La exploración física revela generalmente malnutrición, signos de trastornos comórbidos crónicos, problemas de dentición, signos de neumopatía crónica y roncus groseros en los lóbulos inferiores o en las regiones declives del pulmón.

DIAGNÓSTICO

En la radiografía torácica, la neumonía por aspiración se visualiza generalmente como un proceso bronconeumónico parenquimatoso en los segmentos superiores del lóbulo inferior derecho y los segmentos posteriores de los lóbulos superiores,[17] aunque la aspiración puede afectar a cualquier parte del pulmón, dependiendo de la posición del paciente en el momento de producirse esta. La identificación de un absceso de paredes gruesas (cap. 90) con un nivel hídrico constituye una prueba que prácticamente permite confirmar el diagnóstico.

Microbiología

Dado que las secreciones orofaríngeas contienen grandes cantidades de microorganismos aerobios y anaerobios, la neumonía por aspiración suele ser una infección polimicrobiana. El diagnóstico de la neumonía por aspiración se puede realizar examinando un esputo con tinción de Gram en el que se identifican numerosos leucocitos, pocas células epiteliales o ninguna, y cantidades abundantes de bacterias mixtas. Dado que los microorganismos patógenos habituales forman parte de la flora normal mixta, el cultivo del esputo no suele ser de mucha utilidad, aunque puede demostrar la presencia de otras bacterias patógenas como *S. aureus* o un bacilo gramnegativo multirresistente que requiere tratamiento. En los cultivos de un absceso pulmonar resecado o del aspirado transtraqueal de los pacientes con absceso pulmonar se identifican los microorganismos bucales previsibles, como estreptococos y estafilococos microaerófilos, diferentes especies de *Bacteroides, Fusobacteria* y *Prevotella*. También puede haber *S. pneumoniae, S. aureus* y *H. influenzae*. Como la orofaringe de los pacientes hospitalizados y de las personas ingresadas en centros de asistencia a largo plazo suele ser colonizada regularmente por bacterias gramnegativas facultativas, *P. aeruginosa* y *S. aureus,* es probable que estos microorganismos estén también implicados en la neumonía por aspiración.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes procedentes de la comunidad que son hospitalizados con una neumonía por aspiración o un absceso pulmonar deben ser tratados inicialmente con ampicilina-sulbactam parenteral (1,5-3 g i.v. cada 6 h) o con clindamicina (600 mg i.v. cada 8 h) durante un período mínimo de 5 días. Los resultados de los cultivos pueden indicar que se pueden usar también otros antibióticos, pero la prevalencia de microorganismos microaerófilos y anaerobios que no pueden detectarse en los cultivos rutinarios obliga a seguir utilizando uno de estos fármacos. Una vez que el paciente se ha estabilizado, se puede cambiar a un tratamiento oral (p. ej., clindamicina 600 mg tres veces al día o ampicilina-sulbactam 750 mg tres veces al día). El tratamiento de la neumonía por aspiración dura 7-10 días, a no ser que exista cavitación, en cuyo caso el tratamiento debe continuar durante varias semanas o incluso hasta que no se pueda detectar la cavitación. En personas mayores que deben guardar cama (especialmente aquellos pacientes ingresados en unidades de enfermería u hospitales), el tratamiento inicial más apropiado consiste probablemente en la administración de piperacilina-tazobactam (3,375 g i.v. cada 6 h), meropenem (1 g i.v. cada 8 h) o imipenem (1 g i.v. cada 6-8 h) durante un período mínimo de 5 días, debido a la presencia probable de bacterias gramnegativas, especialmente de microorganismos multirresistentes que pueden sintetizar β-lactamasas de amplio espectro o una carbapenemasa. Si se sospecha o se confirma mediante cultivo la presencia de SARM, hay que añadir también un tratamiento apropiado para este (cap. 288).

La complicación más grave y frecuente de una neumonía anaerobia o de un absceso pulmonar es el desarrollo de un empiema. La inserción de uno o más tubos torácicos permite controlar el proceso, pero puede que una toracotomía con denudación pleural sea la única forma de eliminar el material infectado.[18] Desgraciadamente, los pacientes que desarrollan esta complicación no suelen estar en condiciones para someterse a una intervención tan agresiva, lo que genera un dilema terapéutico importante. A los pacientes con un trastorno neurológico subyacente o una neoplasia maligna se les puede introducir un tubo de alimentación por gastrostomía o yeyunostomía para suministrarles nutrición, líquidos y fármacos paliativos.

PRONÓSTICO

A no ser que se haya desarrollado un empiema, el pronóstico de la neumonía por aspiración o el absceso pulmonar depende fundamentalmente de los procesos comórbidos que hayan favorecido su aparición, más que de una posible falta de respuesta de la neumonía o el absceso.

NEUMONÍA HOSPITALARIA, NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR Y NEUMONÍA ASOCIADA A LA ASISTENCIA SANITARIA

EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía hospitalaria, la neumonía asociada al ventilador y la neumonía asociada a la asistencia sanitaria constituyen las segundas infecciones nosocomiales (cap. 282) más frecuentes en EE. UU. Las neumonías hospitalarias incrementan los costes y prolongan el tiempo de hospitalización, y representan hasta un 25% de todas las infecciones en la UCI. Las neumonías hospitalarias y las neumonías asociadas al ventilador que aparecen en los 4 primeros días de hospitalización suelen deberse a bacterias sensibles a los antibióticos, mientras que las infecciones de aparición más tardía se deben con mayor frecuencia microorganismos multirresistentes (tabla 97-8).

booksmedicos.org

TABLA 97-8 ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA PARA LA NEUMONÍA HOSPITALARIA, LA NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR Y LA NEUMONÍA ASOCIADA A LA ASISTENCIA SANITARIA

GRUPO A: PACIENTES CON NEUMONÍA HOSPITALARIA O NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR, SIN FACTORES DE RIESGO EN RELACIÓN CON MICROORGANISMOS PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES Y CON NEUMONÍA DE COMIENZO PRECOZ

MICROORGANISMOS PATÓGENOS POTENCIALES	TRATAMIENTO RECOMENDADO
Streptococcus pneumoniae *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina Bacilos gramnegativos entéricos sensibles a antibióticos *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Enterobacter* *Proteus* *Serratia marcescens*	Ceftriaxona, 1-2 mg i.v./i.m. cada 12-24 h, máximo 4 g/día, dependiendo de la duración de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento, tal como se explica en el texto *o* Levofloxacino, 500-750 mg i.v. cada día, dependiendo de la duración de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento; o ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 8 h, dependiendo de la duración de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento; o moxifloxacino, 400 mg i.v. o por vía oral cada 24 h, dependiendo de la duración de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento *o* Ampicilina-sulbactam, 1,5-3 g (1-2 g de ampicilina y 0,5-1 g de sulbactam) i.v./i.m. cada 6 h, máximo 4 g de sulbactam/día, dependiendo del tipo y la gravedad de la infección, y de la duración de la respuesta clínica, e individualizando el tratamiento *o* Ertapenem, 1 g i.v./i.m. una vez al día, dependiendo de la duración de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento

GRUPO B: PACIENTES CON NEUMONÍA HOSPITALARIA, NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR O NEUMONÍA ASOCIADA A LA ASISTENCIA CLÍNICA Y CON NEUMONÍA DE COMIENZO TARDÍO O CON FACTORES DE RIESGO DE MICROORGANISMOS PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES

MICROORGANISMOS	TRATAMIENTO
Streptococcus pneumoniae *Haemophilus influenzae* *Streptococcus aureus* sensible a meticilina Bacilos gramnegativos entéricos sensibles a antibióticos *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Enterobacter* *Proteus* *Serratia marcescens*	Cefalosporina antipseudomonas (ceftacidima, 2 g i.v. cada 8 h, o cefepima, 1-2 g cada 8-12 h, dependiendo de la duración de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento) *o* Carbapenémicos antipseudomonas (meropenem, 1 g cada 8 h, o imipenem, 500 mg cada 6 h o 1 g cada 8 h, dependiendo de la duración de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento) *o* β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa (piperacilina-tazobactam, 4,5 g i.v. cada 6 h, dependiendo de la duración de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento) *más* Fluoroquinolona antipseudomonas (levofloxacino, 750 mg i.v. cada día, o ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 8 h, dependiendo de la duración de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento) *o* Aminoglucósido (amikacina, 15-20 mg/kg/día, divididos en dosis cada 8-12 h, con monitorización para mantener una concentración meseta inferior a 4-5 μg/ml; o gentamicina, 7 mg/kg/día en una sola dosis diaria, con monitorización para mantener unas concentraciones meseta inferiores a 1 μg/ml; o tobramicina, 4-7 mg/kg/día en una sola dosis diaria, con monitorización para mantener unas concentraciones meseta inferiores a 1 μg/ml, y dependiendo de la duración de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento) *más* Vancomicina (15 mg/kg i.v. cada 12 h, con monitorización para mantener una concentración meseta de 10-15 μg/ml y dependiendo de la duración de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento) o linezolid (600 mg i.v. cada 12 h, dependiendo de la duración de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento)
Microorganismos patógenos multirresistentes *Pseudomonas aeruginosa* *Klebsiella pneumoniae* (productora de β-lactamasa de amplio espectro) *Acinetobacter* *Streptococcus aureus* resistente a meticilina *Legionella pneumophila*	

Datos tomados de American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with hospital-acquired ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005:171:388-416.

BIOPATOLOGÍA

Cuando la neumonía aparece en los primeros días de hospitalización (incluyendo los 3-4 primeros días después de una intervención quirúrgica programada), los microorganismos causales más probables son bacterias microaerófilas y anaerobias de la boca y bacterias que causan normalmente neumonías adquiridas en la comunidad, como *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Posteriormente son cada vez más frecuentes *S. aureus* y bacilos gramnegativos facultativos (p. ej., *P. aeruginosa, E. coli, Klebsiella pneumoniae* y distintas especies de *Acinetobacter*). Muchos casos son polimicrobianos e incluyen bacterias grampositivas como *S. aureus,* sobre todo cepas de SARM, especialmente en pacientes con procesos crónicos subyacentes graves. *P. aeruginosa, Acinetobacter, Stenotrophomonas maltophilia* y el complejo *Burkholderia cepacia* desarrollan rápidamente resistencia a numerosos tipos de antibióticos, por lo que es muy importante realizar un seguimiento y una vigilancia locales rutinarios para poder predecir la sensibilidad farmacológica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La neumonía adquirida en el hospital, la neumonía asociada al ventilador[19] y la neumonía asociada a la asistencia sanitaria pueden cursar inicialmente con signos característicos, como fiebre, leucocitosis y esputo purulento, o con un aumento de las secreciones traqueales en un paciente intubado. A menudo resulta difícil interpretar las radiografías torácicas, aunque pueden mostrarnos la aparición o el agravamiento de infiltrados pulmonares. La concentración de oxígeno disminuye y puede producirse dificultad respiratoria aguda (cap. 104).

Si al examen microscópico de un esputo o de secreciones traqueal teñidos con Gram no se visualizan numerosas células inflamatorias con un mismo microorganismo, puede que haya que utilizar cultivos de muestras obtenidas mediante broncoscopia (empleando un cepillo protegido con análisis cuantitativo) para determinar el microorganismo causal. Un cultivo estéril de secreciones de vías respiratorias bajas sin que se haya utilizado un antibiótico nuevo en las últimas 72 h permite descartar prácticamente la mayoría de las neumonías bacterianas, aunque en estas circunstancias sigue siendo posible una infección viral o por *Legionella*.

TRATAMIENTO

Tto

Si el paciente es inestable, o si es muy posible que tenga una neumonía adquirida en el hospital, una neumonía asociada al ventilador o una neumonía asociada a la asistencia sanitaria, hay que iniciar sin demora la antibioterapia empírica (v. tabla 97-8), ya que cualquier retraso en el tratamiento antimicrobiano incrementa la mortalidad. En el caso de un cuadro de comienzo precoz en los 4 primeros días de hospitalización, las opciones consisten en ceftriaxona, una fluoroquinolona intravenosa (levofloxacino, moxifloxacino o ciprofloxacino), ampicilina-sulbactam o ertapenem. Estas opciones cubren *S. pneumoniae, H. influenzae,* SASM y la mayoría de los bacilos gramnegativos sensibles a los antibióticos, como *E. coli, K. pneumoniae, Proteus, Enterobacter* y *Serratia marcescens*.

En el caso de una neumonía adquirida en el hospital, una neumonía asociada al ventilador o una neumonía asociada a la asistencia sanitaria de comienzo tardío, o cuando se han identificado factores de riesgo de infección multirresistente, la elección inicial de los antibióticos debe basarse en el conocimiento de la sensibilidad de los microorganismos aislados habitualmente en el centro en cuestión. Dado que esa predicción puede resultar muy difícil, se recomienda emplear regímenes polifarmacológicos, aunque teniendo siempre en cuenta la importancia de obtener muestras de cultivo correctas para poder estrechar posteriormente el tratamiento. Entre las opciones disponibles cabe citar una cefalosporina antipseudomonas como ceftacidima o cefepima, un carbapenémico antipseudomonas (meropenem o imipenem) o un β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa como piperacilina-tazobactam; además, se debe considerar la posibilidad de usar una fluoroquinolona antipseudomonas (ciprofloxacino) o un aminoglucósido como amikacina, gentamicina o tobramicina. Si existen muchas probabilidades de que se trate de *Legionella,* la fluoroquinolona debería bastar;

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en caso contrario, debe añadirse un macrólido como azitromicina. Por último, debe añadirse vancomicina o linezolid para cubrir contra SARM, a menos que se pueda descartar la presencia de este microorganismo.

Si el paciente mejora en las primeras 48-72 h, hay que considerar seriamente la posibilidad de ir reduciendo la antibioterapia en función de los resultados de los cultivos. Si los cultivos respiratorios bajos siguen siendo negativos pero el paciente no ha mejorado, hay que descartar un posible foco infeccioso extrapulmonar, para lo que pueden ser muy útiles otros estudios radiológicos o cultivos. En general, el uso de aminoglucósidos debe limitarse a 5-7 días; el tratamiento general con antibióticos puede reducirse a 7 días si el paciente ha mejorado, pero algunos pacientes necesitan 14-21 días de tratamiento.

PREVENCIÓN

La prevención se centra en primer lugar en la preparación del personal y en el cumplimiento de las normas de desinfección de las manos con alcohol. A los pacientes con microorganismos multirresistentes confirmados hay que aislarlos o, si eso no es posible, agruparlos con el objeto de reducir el riesgo de contaminación cruzada entre pacientes. Para reducir el riesgo de neumonía asociada al ventilador se puede elevar la cabecera de la cama del paciente, aspirar regularmente las secreciones subglóticas, permitir «descansos de sedación» a diario y valorar todos los días la posibilidad de extubar al paciente.

PRONÓSTICO

El índice de mortalidad general atribuible a la neumonía adquirida en el hospital puede ascender al 30-50%. La mortalidad se debe en parte a la gravedad de la neumonía y a la dificultad de proporcionar cobertura antibiótica adecuada contra algunos bacilos gramnegativos, pero también a las condiciones de salud del propio paciente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1059-1066.

A2. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD007498.

A3. Zhanel GG, Wolter KD, Calciu C, et al. Clinical cure rates in subjects treated with azithromycin for community-acquired respiratory tract infections caused by azithromycin-susceptible or azithromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: analysis of Phase 3 clinical trial data. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2835-2840.

A4. Li JZ, Winston LG, Moore DH, et al. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120:783-790.

A5. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ*. 2006;332:1355.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

98 EMBOLIA PULMONAR

JEFFREY I. WEITZ

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

Embolia pulmonar (EP) se refiere a la obstrucción de una arteria pulmonar por material que ha viajado hasta los pulmones desde otra parte del cuerpo a través del torrente sanguíneo.[1] El trombo procedente de las venas profundas de las piernas y los brazos representa el tipo más frecuente de material que produce émbolos en los pulmones, proceso conocido como tromboembolia venosa (TEV).[2] Además de las embolias pulmonares trombóticas, material no trombótico también puede embolizar en el pulmón. Este material comprende grasa, aire, líquido amniótico, células tumorales, talco en los adictos a drogas intravenosas y diversos dispositivos médicos. Independientemente del tipo de material embólico, el bloqueo del flujo sanguíneo a través de los pulmones y el consiguiente aumento de la presión en el ventrículo derecho son responsables de los síntomas y signos de la EP.

EMBOLIA PULMONAR TROMBÓTICA

EPIDEMIOLOGÍA

La TEV, que incluye la trombosis venosa profunda (TVP; cap. 81) y la EP, es la tercera causa más frecuente de muerte cardiovascular después del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. Se produce un primer episodio de TEV en aproximadamente 1-2 personas de cada 1.000 cada año en EE. UU. La incidencia aumenta exponencialmente con la edad, con 5 casos por cada 1.000 personas y año a los 80 años de edad. Aunque los hombres y las mujeres están afectados por igual, la incidencia es mayor en blancos y afroamericanos que en personas hispanas y de origen asiático o de las islas del Pacífico.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con TEV consultan inicialmente con EP; el resto tienen TVP sola, pero tienen EP clínicamente silenciosa en el 10-15% de los casos.[3] Hasta la mitad de los pacientes con un primer episodio de TEV no tienen factores de riesgo identificables y se considera que tienen TEV no provocada o idiopática. El resto presentan TEV secundaria a factores de riesgo transitorios bien reconocidos, como cirugía o inmovilización. Se estima que la EP es responsable del 15% de las muertes en pacientes hospitalizados, con al menos 100.000 muertes por EP cada año en EE. UU.

BIOPATOLOGÍA

La EP y la TVP forman parte del espectro de la TEV y comparten los mismos factores de riesgo genéticos y adquiridos, que determinan el riesgo intrínseco de TEV en cada persona (e-fig. 98-1). Entre los factores de riesgo genéticos hay alteraciones asociadas a hipercoagulabilidad sanguínea (cap. 176), las más frecuentes de las cuales son las mutaciones del factor V Leiden y del gen 20210 de la protrombina. Los factores de riesgo adquiridos incluyen edad avanzada, antecedente de TEV, obesidad y cáncer activo, situaciones todas ellas que reducen la movilidad y se pueden asociar a hipercoagulabilidad. Superpuesta sobre este riesgo de fondo, la TEV muchas veces se produce cuando hay factores desencadenantes, que aumentan el riesgo anterior por encima del umbral crítico. Los factores desencadenantes, como cirugía y gestación o tratamiento estrogénico, producen activación de las células endoteliales, estasis e hipercoagulabilidad, que son los componentes de la tríada de Virchow.

En al menos el 90% de los pacientes, la EP se origina en una TVP de las extremidades inferiores, y hasta el 70% de los pacientes con EP confirmada siguen teniendo TVP demostrable cuando consultan. Los trombos habitualmente comienzan en las venas de la pantorrilla. Aproximadamente el 20% de estos trombos de las venas de la pantorrilla se extienden después hasta las venas poplíteas y las venas más proximales de la extremidad inferior, desde las cuales tienen mayor probabilidad de embolizar. Aunque muchas veces es asintomática, se puede detectar EP en aproximadamente el 50% de los pacientes con TVP proximal (cap. 81). La TVP de las extremidades superiores que afecta a las venas axilares o subclavias también puede producir EP, pero solo el 10-15% de estos pacientes llegan a tener EP. La TVP de las extremidades superiores se produce habitualmente en pacientes con cáncer (cap. 179), particularmente los que tienen catéteres venosos centrales residentes. Puede producirse TVP no provocada en la extremidad superior, que habitualmente afecta al brazo dominante, con un ejercicio muy intenso, el denominado síndrome de Paget-Schroetter.

La EP muchas veces afecta a ambos pulmones, con más frecuencia a los lóbulos inferiores que a los superiores. Los émbolos de mayor tamaño tienden a quedar alojados en la arteria pulmonar principal o en sus ramas, mientras que los de menor tamaño ocluyen arterias más periféricas. Una EP periférica puede producir un infarto pulmonar, que se caracteriza por hemorragia intraalveolar y necrosis, y puede tener una base pleural. Como la circulación de los pulmones se origina en las arterias bronquiales y pulmonares, se produce infarto pulmonar en solo aproximadamente el 10% de los pacientes que no tienen ninguna enfermedad cardiopulmonar subyacente. Por el contrario, se produce infarto pulmonar en hasta el 30% de los pacientes que tienen un deterioro de la oxigenación de las zonas afectadas del pulmón por trastornos previos como enfermedad de las vías respiratorias o aumento de la presión venosa pulmonar por disfunción ventricular izquierda.

El efecto clínico de la EP depende de la magnitud de la reducción del flujo sanguíneo pulmonar, del marco temporal en el que se produce la obstrucción vascular y de la presencia o ausencia de enfermedades cardiopulmonares previas. En la EP aguda, la mayoría de los pacientes tienen taquipnea y cierto grado de hipoxemia. Es probable que la estimulación de los receptores de irritación pulmonares explique el aumento de la frecuencia respiratoria. La obstrucción de las arterias pulmonares contribuye a la hipoxemia y al aumento del gradiente alveoloarterial de presión parcial de oxígeno, que refleja la transferencia ineficaz de oxígeno a través de los pulmones. Estas alteraciones se deben principalmente al aumento del espacio muerto alveolar que se produce porque la ventilación de los alvéolos supera al flujo sanguíneo en las partes del pulmón afectadas por la EP. Otros factores que contribuyen a la hipoxemia son desequilibrio ventilación-perfusión por la perfusión excesiva relativa de áreas de pulmón normal y por el cortocircuito de sangre a través de áreas atelectásicas o colapsadas y no ventiladas de pulmón que mantienen al menos cierta perfusión.

booksmedicos.org

en caso contrario, debe añadirse un macrólido como azitromicina. Por último, debe añadirse vancomicina o linezolid para cubrir contra SARM, a menos que se pueda descartar la presencia de este microorganismo.

Si el paciente mejora en las primeras 48-72 h, hay que considerar seriamente la posibilidad de ir reduciendo la antibioterapia en función de los resultados de los cultivos. Si los cultivos respiratorios bajos siguen siendo negativos pero el paciente no ha mejorado, hay que descartar un posible foco infeccioso extrapulmonar, para lo que pueden ser muy útiles otros estudios radiológicos o cultivos. En general, el uso de aminoglucósidos debe limitarse a 5-7 días; el tratamiento general con antibióticos puede reducirse a 7 días si el paciente ha mejorado, pero algunos pacientes necesitan 14-21 días de tratamiento.

PREVENCIÓN

La prevención se centra en primer lugar en la preparación del personal y en el cumplimiento de las normas de desinfección de las manos con alcohol. A los pacientes con microorganismos multirresistentes confirmados hay que aislarlos o, si eso no es posible, agruparlos con el objeto de reducir el riesgo de contaminación cruzada entre pacientes. Para reducir el riesgo de neumonía asociada al ventilador se puede elevar la cabecera de la cama del paciente, aspirar regularmente las secreciones subglóticas, permitir «descansos de sedación» a diario y valorar todos los días la posibilidad de extubar al paciente.

PRONÓSTICO

El índice de mortalidad general atribuible a la neumonía adquirida en el hospital puede ascender al 30-50%. La mortalidad se debe en parte a la gravedad de la neumonía y a la dificultad de proporcionar cobertura antibiótica adecuada contra algunos bacilos gramnegativos, pero también a las condiciones de salud del propio paciente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1059-1066.

A2. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD007498.

A3. Zhanel GG, Wolter KD, Calciu C, et al. Clinical cure rates in subjects treated with azithromycin for community-acquired respiratory tract infections caused by azithromycin-susceptible or azithromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: analysis of Phase 3 clinical trial data. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2835-2840.

A4. Li JZ, Winston LG, Moore DH, et al. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120:783-790.

A5. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ*. 2006;332:1355.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

98 EMBOLIA PULMONAR

JEFFREY I. WEITZ

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

Embolia pulmonar (EP) se refiere a la obstrucción de una arteria pulmonar por material que ha viajado hasta los pulmones desde otra parte del cuerpo a través del torrente sanguíneo.[1] El trombo procedente de las venas profundas de las piernas y los brazos representa el tipo más frecuente de material que produce émbolos en los pulmones, proceso conocido como tromboembolia venosa (TEV).[2] Además de las embolias pulmonares trombóticas, material no trombótico también puede embolizar en el pulmón. Este material comprende grasa, aire, líquido amniótico, células tumorales, talco en los adictos a drogas intravenosas y diversos dispositivos médicos. Independientemente del tipo de material embólico, el bloqueo del flujo sanguíneo a través de los pulmones y el consiguiente aumento de la presión en el ventrículo derecho son responsables de los síntomas y signos de la EP.

EMBOLIA PULMONAR TROMBÓTICA

EPIDEMIOLOGÍA

La TEV, que incluye la trombosis venosa profunda (TVP; cap. 81) y la EP, es la tercera causa más frecuente de muerte cardiovascular después del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. Se produce un primer episodio de TEV en aproximadamente 1-2 personas de cada 1.000 cada año en EE. UU. La incidencia aumenta exponencialmente con la edad, con 5 casos por cada 1.000 personas y año a los 80 años de edad. Aunque los hombres y las mujeres están afectados por igual, la incidencia es mayor en blancos y afroamericanos que en personas hispanas y de origen asiático o de las islas del Pacífico.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con TEV consultan inicialmente con EP; el resto tienen TVP sola, pero tienen EP clínicamente silenciosa en el 10-15% de los casos.[3] Hasta la mitad de los pacientes con un primer episodio de TEV no tienen factores de riesgo identificables y se considera que tienen TEV no provocada o idiopática. El resto presentan TEV secundaria a factores de riesgo transitorios bien reconocidos, como cirugía o inmovilización. Se estima que la EP es responsable del 15% de las muertes en pacientes hospitalizados, con al menos 100.000 muertes por EP cada año en EE. UU.

BIOPATOLOGÍA

La EP y la TVP forman parte del espectro de la TEV y comparten los mismos factores de riesgo genéticos y adquiridos, que determinan el riesgo intrínseco de TEV en cada persona (e-fig. 98-1). Entre los factores de riesgo genéticos hay alteraciones asociadas a hipercoagulabilidad sanguínea (cap. 176), las más frecuentes de las cuales son las mutaciones del factor V Leiden y del gen 20210 de la protrombina. Los factores de riesgo adquiridos incluyen edad avanzada, antecedente de TEV, obesidad y cáncer activo, situaciones todas ellas que reducen la movilidad y se pueden asociar a hipercoagulabilidad. Superpuesta sobre este riesgo de fondo, la TEV muchas veces se produce cuando hay factores desencadenantes, que aumentan el riesgo anterior por encima del umbral crítico. Los factores desencadenantes, como cirugía y gestación o tratamiento estrogénico, producen activación de las células endoteliales, estasis e hipercoagulabilidad, que son los componentes de la tríada de Virchow.

En al menos el 90% de los pacientes, la EP se origina en una TVP de las extremidades inferiores, y hasta el 70% de los pacientes con EP confirmada siguen teniendo TVP demostrable cuando consultan. Los trombos habitualmente comienzan en las venas de la pantorrilla. Aproximadamente el 20% de estos trombos de las venas de la pantorrilla se extienden después hasta las venas poplíteas y las venas más proximales de la extremidad inferior, desde las cuales tienen mayor probabilidad de embolizar. Aunque muchas veces es asintomática, se puede detectar EP en aproximadamente el 50% de los pacientes con TVP proximal (cap. 81). La TVP de las extremidades superiores que afecta a las venas axilares o subclavias también puede producir EP, pero solo el 10-15% de estos pacientes llegan a tener EP. La TVP de las extremidades superiores se produce habitualmente en pacientes con cáncer (cap. 179), particularmente los que tienen catéteres venosos centrales residentes. Puede producirse TVP no provocada en la extremidad superior, que habitualmente afecta al brazo dominante, con un ejercicio muy intenso, el denominado síndrome de Paget-Schroetter.

La EP muchas veces afecta a ambos pulmones, con más frecuencia a los lóbulos inferiores que a los superiores. Los émbolos de mayor tamaño tienden a quedar alojados en la arteria pulmonar principal o en sus ramas, mientras que los de menor tamaño ocluyen arterias más periféricas. Una EP periférica puede producir un infarto pulmonar, que se caracteriza por hemorragia intraalveolar y necrosis, y puede tener una base pleural. Como la circulación de los pulmones se origina en las arterias bronquiales y pulmonares, se produce infarto pulmonar en solo aproximadamente el 10% de los pacientes que no tienen ninguna enfermedad cardiopulmonar subyacente. Por el contrario, se produce infarto pulmonar en hasta el 30% de los pacientes que tienen un deterioro de la oxigenación de las zonas afectadas del pulmón por trastornos previos como enfermedad de las vías respiratorias o aumento de la presión venosa pulmonar por disfunción ventricular izquierda.

El efecto clínico de la EP depende de la magnitud de la reducción del flujo sanguíneo pulmonar, del marco temporal en el que se produce la obstrucción vascular y de la presencia o ausencia de enfermedades cardiopulmonares previas. En la EP aguda, la mayoría de los pacientes tienen taquipnea y cierto grado de hipoxemia. Es probable que la estimulación de los receptores de irritación pulmonares explique el aumento de la frecuencia respiratoria. La obstrucción de las arterias pulmonares contribuye a la hipoxemia y al aumento del gradiente alveoloarterial de presión parcial de oxígeno, que refleja la transferencia ineficaz de oxígeno a través de los pulmones. Estas alteraciones se deben principalmente al aumento del espacio muerto alveolar que se produce porque la ventilación de los alvéolos supera al flujo sanguíneo en las partes del pulmón afectadas por la EP. Otros factores que contribuyen a la hipoxemia son desequilibrio ventilación-perfusión por la perfusión excesiva relativa de áreas de pulmón normal y por el cortocircuito de sangre a través de áreas atelectásicas o colapsadas y no ventiladas de pulmón que mantienen al menos cierta perfusión.

booksmedicos.org

La resistencia vascular pulmonar aumenta en la EP por la oclusión vascular por los trombos. Además, las plaquetas activadas liberan mediadores humorales, como la serotonina y el tromboxano, que pueden causar vasoconstricción en áreas de pulmón no afectadas. En consecuencia, el aumento de la resistencia vascular pulmonar puede ser desproporcionado en relación con la extensión de la oclusión vascular pulmonar. Cuando hay oclusión de menos del 50% del lecho vascular pulmonar, la presión arterial pulmonar media raras veces es mayor de 25 mmHg. En esas condiciones, el ventrículo derecho mantiene su gasto, por lo que el gasto cardíaco y la presión arterial sistémica se mantienen dentro de límites normales.

Cuando se produce oclusión aguda de más del 50% de la circulación pulmonar aumenta la presión sistólica de la arteria pulmonar, lo que incrementa la poscarga ventricular derecha. La presión sistólica de la arteria pulmonar raras veces es mayor de 55 mmHg en la oclusión súbita porque no hay tiempo suficiente para que se produzca hipertrofia ventricular derecha. Si el ventrículo derecho, de pared fina, no mantiene el gasto contra el aumento de la presión arterial pulmonar, se dilata y se produce insuficiencia ventricular derecha. Cuando el ventrículo derecho se hace insuficiente, aumentan las presiones telediastólica ventricular derecha y auricular izquierda. La dilatación del ventrículo derecho puede producir insuficiencia tricuspídea, que puede reducir el llenado ventricular izquierdo y dar lugar a una disminución del gasto cardíaco, con la consiguiente hipotensión. La protrusión hacia la derecha del tabique interventricular también puede contribuir a la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. La disminución de la presión aórtica, unida al aumento de la presión ventricular derecha, puede producir isquemia ventricular derecha por disminución de la perfusión de la arteria coronaria derecha a pesar de un aumento de las necesidades del ventrículo derecho dilatado. Si este proceso se produce en un marco temporal rápido (es decir, minutos u horas), el síncope o la muerte súbita, muchas veces asociada a disociación electromecánica, pueden ser la primera manifestación de una EP grave.

Cuando se producen múltiples embolias pulmonares durante un período de tiempo prolongado, el ventrículo derecho tiene tiempo para adaptarse al aumento de la resistencia vascular pulmonar. El consiguiente aumento de la presión sistólica ventricular derecha hace que haya una insuficiencia cardíaca derecha menor que en la EP grande y aguda. Los pacientes con múltiples EP de menor tamaño durante períodos de tiempo prolongados muchas veces tienen disnea progresiva, con una disminución cada vez mayor de la tolerancia al esfuerzo. Cuando se mantiene el gasto cardíaco no se produce hipotensión. Sin embargo, las embolias adicionales pueden convertir el cuadro clínico en una EP aguda grave.

Los pacientes que tienen enfermedades cardiopulmonares previas o que son ancianos o están debilitados son más sensibles a los efectos de la EP que los pacientes que estaban sanos previamente. En consecuencia, incluso una EP pequeña puede ser mortal en pacientes con pocas reservas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con EP consultan la mayoría de las veces con disnea, que puede haber tenido un inicio súbito y tiende a ser cada vez más intensa a lo largo del tiempo. La disnea se puede asociar a dolor torácico pleurítico, tos y hemoptisis, sobre todo en pacientes con infarto pulmonar. Aunque los síntomas y signos de la EP pueden ser inespecíficos, debe sospecharse este diagnóstico en pacientes con factores de riesgo de TEV, como inmovilidad prolongada, cirugía reciente o neoplasia maligna activa. Los pacientes con TVP asociada (cap. 81) pueden consultar con dolor en las piernas de inicio reciente o con tumefacción y sensibilidad a lo largo del trayecto de las venas profundas. Las venas superficiales de la pierna pueden estar dilatadas, y la pierna afectada puede estar caliente al tacto con piel de color rojo o azul oscuro.

La mayoría de los pacientes con EP tienen taquipnea y taquicardia asociadas a la hipoxemia, aunque estos hallazgos también se pueden producir en trastornos como la insuficiencia cardíaca, la neumonía y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Otros síntomas inespecíficos son palpitaciones, ansiedad y mareo.

Los pacientes con EP aguda y grave muchas veces refieren disnea en reposo con esfuerzos mínimos, y pueden consultar con síncope (caps. 51 y 62) por hipoxemia y gasto cardíaco bajo. La combinación de hipotensión, hipoxemia y aumento del trabajo cardíaco puede causar angina (cap. 71) o infarto de miocardio manifiesto (cap. 73).

Puede producirse cianosis central y periférica, y puede aparecer ritmo de galope como consecuencia de la insuficiencia cardíaca. Las venas yugulares pueden estar distendidas si se produce insuficiencia cardíaca derecha. El segundo tono cardíaco puede estar muy desdoblado, con un componente pulmonar intenso por el retraso del vaciado del ventrículo derecho. En la EP masiva con hipertensión pulmonar aguda puede haber ascenso ventricular derecho.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes con EP tendrán una o más de las siguientes manifestaciones clínicas: disnea, muchas veces de inicio súbito; taquipnea, con una frecuencia respiratoria de más de 20 respiraciones/min, y molestia torácica, que habitualmente es subesternal y de características pleuríticas. Cuando los pacientes consultan con estas manifestaciones, el diagnóstico diferencial incluye trastornos pulmonares como neumonía (cap. 97), agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 88) o asma (cap. 87); pleuresía secundaria a enfermedades del tejido conectivo (cap. 99); trastornos cardíacos como insuficiencia cardíaca (cap. 58), síndrome coronario agudo (cap. 72) o pericarditis (cap. 77), y trastornos osteomusculares, como fractura costal.

TABLA 98-1 REGLA DE PREDICCIÓN CLÍNICA DE WELLS PARA DETERMINAR LA PROBABILIDAD DE EMBOLIA PULMONAR

VARIABLE	PUNTOS
FACTORES PREDISPONENTES	
TEV previa	1,5
Cirugía reciente o inmovilización	1,5
Cáncer	1
SÍNTOMAS	
Hemoptisis	1
SIGNOS	
Frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos/min	1,5
Signos clínicos de TVP	3
JUICIO CLÍNICO	
Diagnóstico alternativo menos probable que EP	3
PROBABILIDAD CLÍNICA	**PUNTOS TOTALES**
Baja	< 2
Moderada	2-6
Elevada	> 6

EP = embolia pulmonar; TEV = tromboembolia venosa; TVP = trombosis venosa profunda.
Adaptado de Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129:997-1005.

Como las manifestaciones clínicas son inespecíficas, son necesarias pruebas objetivas para hacer un diagnóstico de EP. Se puede identificar a los pacientes que necesitan este estudio por su probabilidad previa de EP utilizando reglas de predicción clínica validadas (tabla 98-1) formadas por componentes de la evaluación clínica, presencia de factores de riesgo de TEV y ausencia de un diagnóstico alternativo que explique los síntomas y signos. Algunas reglas de predicción clínica también incluyen los resultados de pruebas sencillas, como el electrocardiograma (ECG) y la radiografía de tórax.

De acuerdo con los resultados de esta evaluación se puede considerar que la probabilidad previa de EP es baja, moderada o elevada, y después esta probabilidad guía la selección posterior de análisis de sangre, como el análisis del dímero D, y de pruebas no invasivas o invasivas para el diagnóstico de EP o TVP (fig. 98-1) (cap. 81). Las pruebas para el diagnóstico de TVP son importantes porque un diagnóstico de TVP en pacientes con sospecha de EP constituye una base suficiente para iniciar el tratamiento, y el tratamiento de la TVP y la EP es habitualmente el mismo. Entre las pruebas no invasivas está la angiografía pulmonar por tomografía computarizada (TC) y la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión para el diagnóstico de EP, y la ecografía con compresión venosa para el diagnóstico de TVP. Estas pruebas han sustituido en gran medida a la angiografía pulmonar para diagnosticar la EP y a la flebografía para diagnosticar la TVP.

Pruebas diagnósticas

Dímero D

Se puede medir el dímero D, un producto de degradación de la fibrina reticulada generado por la plasmina, en sangre entera o en plasma para obtener un índice indirecto de la activación continua del sistema de la coagulación. Una concentración elevada de dímero D tiene una sensibilidad del 85-98% para el diagnóstico de EP, aunque todos los métodos de análisis del dímero D de que se dispone tienen valores bajos de especificidad.[4] Pueden producirse elevaciones falsamente positivas de dímero D con la edad avanzada, en enfermedades inflamatorias crónicas y en neoplasias malignas. Además, los pacientes hospitalizados tienen una probabilidad mayor de tener elevación de la concentración de dímero D que los pacientes ambulatorios. Debido a esta ausencia de especificidad, la utilidad del análisis del dímero D reside en su elevado valor predictivo negativo y en la capacidad de un dímero D normal de reducir lo suficiente la probabilidad de EP como para evitar el estudio diagnóstico adicional en pacientes con probabilidad previa baja o moderada, que representan hasta el 30% de los pacientes con sospecha de TEV.

Angiografía pulmonar por tomografía computarizada

La angiografía pulmonar por TC multidetector ha sustituido en gran medida a la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión para el diagnóstico de EP debido a su amplia disponibilidad y a la rapidez de sus resultados. Al contrario de la gammagrafía pulmonar, la angiografía pulmonar por TC no solo permite la visualización directa de trombos en las arterias pulmonares de pacientes con EP (fig. 98-2), sino

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

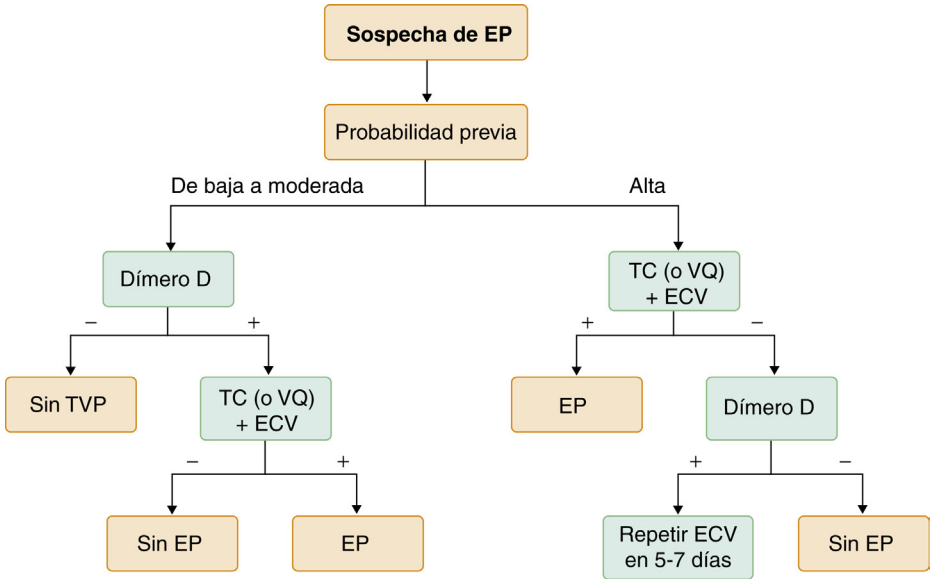

FIGURA 98-1. Abordaje clínico de los pacientes con sospecha de embolia pulmonar (EP). ECV = ecografía con compresión venosa; TC = tomografía computarizada; TVP = trombosis venosa profunda; VQ = gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión.

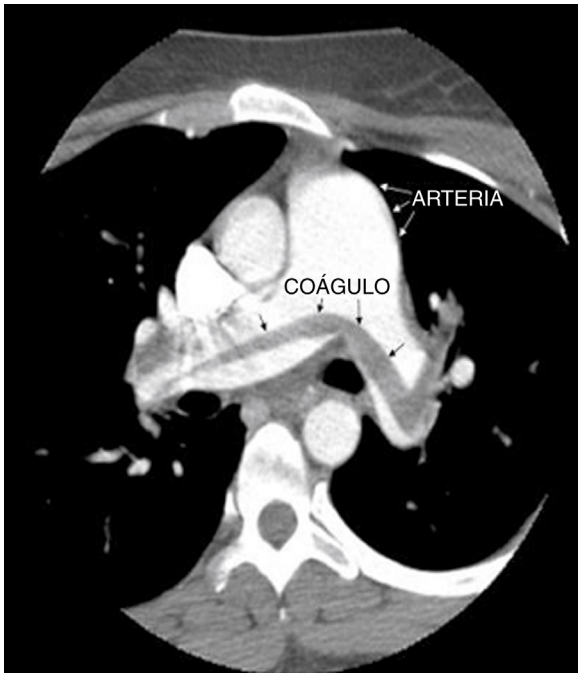

FIGURA 98-2. Arteriograma pulmonar mediante tomografía computarizada que muestra un émbolo pulmonar.

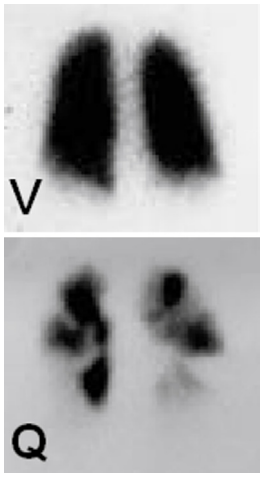

FIGURA 98-3. Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión en la que se aprecian embolias pulmonares. La gammagrafía de ventilación (V) es normal, mientras que la de perfusión (Q) muestra varios defectos.

que también ofrece un diagnóstico alternativo en muchos de los casos en los que no se encuentra EP. Con la evolución de los tomógrafos de TC de un solo detector a los tomógrafos multidetector, la sensibilidad y la especificidad de la angiografía pulmonar por TC son suficientes para utilizarla como prueba aislada: la visualización en un angiograma pulmonar por TC de un trombo en las arterias pulmonares hasta el nivel segmentario ofrece datos de una EP, mientras que un angiograma pulmonar por TC negativo excluye una EP y se asocia con una evolución clínica posterior al menos tan buena como en los pacientes con una gammagrafía pulmonar negativa.[A1] En comparación con la gammagrafía pulmonar, la angiografía pulmonar por TC detecta trombos subsegmentarios más aislados en aproximadamente el 1-5% de los pacientes, aunque no está clara la importancia de estos trombos porque los pacientes con defectos subsegmentarios aislados tienen una evolución favorable sin tratamiento. La negatividad del dímero D y la normalidad de la exploración ecográfica con compresión venosa pueden ayudar a excluir la posibilidad de una TEV en esta situación.

Se puede combinar la angiografía pulmonar por TC con la venografía por TC para poder establecer el diagnóstico de EP y TVP con una misma prueba y una sola inyección de material de contraste. En comparación con la angiografía pulmonar por TC sola, la combinación de esta con la venografía por TC permite incrementar la sensibilidad a la hora de diagnosticar las EP del 83 al 90%, pero su especificidad no varía, con lo que se obtiene únicamente un aumento muy modesto de su valor predictivo negativo. La venografía por TC incrementa significativamente la exposición a la radiación y únicamente mejora de forma marginal el porcentaje de detección general, razón por la que es preferible utilizar la ecografía por compresión venosa para diagnosticar la TVP, ya que aporta la misma información sin necesidad de exponer a los pacientes a las radiaciones ionizantes. No se recomienda utilizar la venografía estándar en pacientes con una posible EP.

Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión

Esta prueba en dos partes consta de una fase de ventilación y otra de perfusión. Durante la fase de ventilación, el paciente inhala un aerosol de isótopos radiactivos de xenón o tecnecio para poder valorar la entrada de aire en las diferentes partes del pulmón. Por el contrario, la fase de perfusión supone la inyección intravenosa de macroagregados de albúmina marcados con tecnecio, lo que permite la evaluación del flujo sanguíneo dentro de los pulmones una vez que los agregados quedan alojados en la microcirculación pulmonar. Las imágenes de las dos partes de la prueba se obtienen con una gammacámara. Las áreas de pulmón afectadas por una EP no se iluminan en el estudio de perfusión porque los macroagregados de albúmina no llegan a las zonas distales a los puntos en los que las arterias pulmonares están ocluidas (fig. 98-3). En comparación, las áreas con perfusión anormal debida a EP estarán ventiladas normalmente, lo que muestra un desequilibrio de ventilación-perfusión.

Una gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión normal excluye en la práctica el diagnóstico de EP, aunque solo el 25% de los pacientes con sospecha de EP tienen una gammagrafía normal. La gammagrafía de probabilidad elevada se caracteriza por uno o más defectos de perfusión segmentarios o de mayor tamaño con ventilación normal, y esto establece el diagnóstico de EP. Sin embargo, incluso con la tecnología de TC por emisión de fotón único, solo aproximadamente el 10% de los

booksmedicos.org

pacientes con sospecha de EP tienen una gammagrafía pulmonar de probabilidad elevada. El 65% restante de las gammagrafías pulmonares muestran áreas de menor tamaño de desequilibrio o de defectos concordantes y se encuadran en la categoría de probabilidad no elevada. Como hasta el 40% de los pacientes con gammagrafías de probabilidad no elevada tienen EP, en estos pacientes es necesario un estudio adicional para excluir el diagnóstico.

Aunque la angiografía pulmonar por TC ha sustituido en gran medida a la gammagrafía pulmonar, esta es la prueba diagnóstica de elección en pacientes con insuficiencia renal o con antecedentes de alergia a los medios de contraste angiográficos y para mujeres menores de 40 años con el objeto de reducir la exposición de las mamas a la radiación. Para el diagnóstico de la EP en la gestación, la gammagrafía pulmonar produce menos exposición a la radiación en la madre y el feto, y se prefiere a la angiografía pulmonar por TC.

Resonancia magnética

Al contrario de la angiografía pulmonar por TC, la resonancia magnética (RM) con realce con gadolinio no somete a los pacientes a radiaciones ionizantes, y se puede administrar de forma segura gadolinio a pacientes con antecedentes de alergia a los medios de contraste. Aunque originalmente se propuso como prueba de elección para diagnosticar EP en pacientes con insuficiencia renal, la aparición de fibrosis sistémica nefrógena (cap. 267) como complicación de la administración de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal ha enfriado el entusiasmo por esta prueba. La exactitud de la RM para la detección de EP es aparentemente similar a la de la angiografía pulmonar por TC, aunque la angiografía pulmonar por RM es más difícil desde el punto de vista técnico. La combinación de angiografía pulmonar por RM con flebografía por RM tiene mayor sensibilidad que la angiografía pulmonar por RM sola para el diagnóstico de EP. Con estas limitaciones, se debe utilizar la RM para diagnosticar EP solo en centros con experiencia con esta prueba y en pacientes en los que estén contraindicadas las pruebas estándar.

Angiografía pulmonar

La angiografía pulmonar precisa la inyección directa de un medio de contraste en las arterias pulmonares, seguida por un estudio de imagen con tecnología de sustracción digital para obtener imágenes de alta calidad. La presencia de un trombo, que aparece como un defecto de relleno o como una amputación súbita del flujo sanguíneo en una rama arterial pulmonar, establece el diagnóstico de EP. Aunque la angiografía directa permite la visualización de trombos pequeños en arterias pulmonares subsegmentarias, la elevada variabilidad interobservador en la interpretación de los defectos de llenado aislados a este nivel reduce la especificidad de este hallazgo. Al tratarse de una prueba invasiva, la tasa de mortalidad asociada a la angiografía pulmonar es del 0,2%, y las muertes habitualmente se producen en pacientes con deterioro hemodinámico o insuficiencia respiratoria. Debido a sus riesgos asociados, y como la angiografía pulmonar por TC ofrece una información similar o mejor, la angiografía pulmonar directa se realiza con poca frecuencia en la actualidad, excepto en pacientes en los que es probable que se realice una embolectomía pulmonar.

Otras pruebas

Las pruebas hematológicas rutinarias que deben realizarse a los pacientes con EP comprenden un recuento hematológico completo (incluido un recuento plaquetario), un índice normalizado internacional (INR) basal y un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Es necesario determinar las concentraciones de creatinina en suero y de nitrógeno ureico en sangre para poder elegir el tratamiento anticoagulante, y los electrólitos séricos y las enzimas hepáticas aportan información basal muy útil.

Entre los marcadores hematológicos de la disfunción ventricular derecha que se produce en caso de EP muy extensa cabe destacar el péptido natriurético cerebral (BNP) o su precursor, proBNP N-terminal, que son liberados en respuesta a la distensión miocárdica (cap. 58). Las concentraciones elevadas de troponina I o T constituyen una prueba de lesión miocárdica (cap. 72). Aunque estos marcadores se asocian a un pronóstico menos favorable en los pacientes con EP, tienen poco valor predictivo positivo a la hora de establecer el diagnóstico.

El ECG puede registrar cambios nuevos indicativos de deformación ventricular derecha, como una inversión de la onda T en las derivaciones V_1-V_4; el patrón clásico S1, Q3, T3 (fig. 98-4); y un bloqueo completo o incompleto de la rama derecha. No obstante, estos cambios ECG tienen una sensibilidad limitada y se observan predominantemente en pacientes con embolias pulmonares más graves.

La ecocardiografía puede mostrar signos indicativos de disfunción ventricular derecha, como dilatación o hipocinesia del ventrículo derecho, aumento del diámetro ventricular derecho en comparación con el del izquierdo, y mayor velocidad del chorro de insuficiencia tricuspídea. La ecocardiografía permite detectar igualmente una comunicación derecha-izquierda a través de un agujero oval permeable y puede proporcionar pruebas de la existencia de un trombo ventricular derecho; estos dos hallazgos conllevan una mayor mortalidad en los pacientes con EP. Sin embargo, a falta de unos criterios universales para el diagnóstico de la disfunción ventricular derecha, se desconoce la utilidad que puede tener la ecocardiografía rutinaria. En general, se recomienda utilizar la ecocardiografía como medida rutinaria solo en pacientes con hipoxemia grave u otros indicios que sugieren un compromiso hemodinámico.

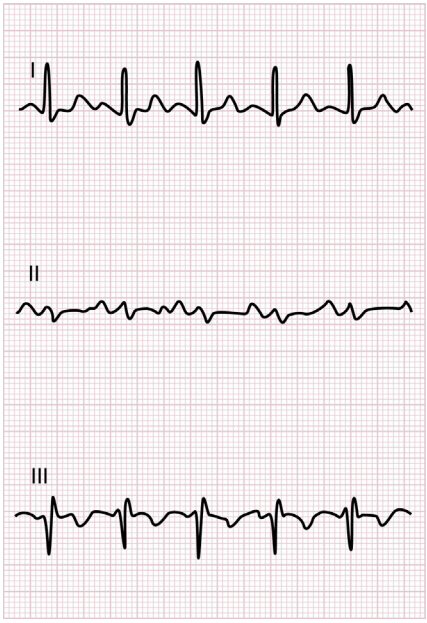

FIGURA 98-4. Electrocardiograma clásico de la embolia pulmonar. Obsérvese el patrón «S1, Q3, T3».

Estrategias diagnósticas

A los pacientes con probabilidad previa baja o moderada de EP se les debe realizar el estudio del dímero D (v. fig. 98-2). La negatividad de la prueba del dímero D excluye el diagnóstico de EP en estos pacientes, mientras que una prueba positiva debe llevar a hacer una angiografía pulmonar por TC multidetector. En los pacientes con probabilidad previa elevada de EP se debe realizar directamente la angiografía pulmonar por TC multidetector. Un angiograma pulmonar por TC positivo establece el diagnóstico de EP, mientras que un resultado negativo lo excluye.

Sigue habiendo controversia sobre la utilidad de la ecografía con compresión venosa, que se utiliza para establecer el diagnóstico de TVP (cap. 81). Debido a la sensibilidad subóptima de la angiografía pulmonar por TC de detector único para el diagnóstico de EP, también se debe realizar ecografía con compresión venosa bilateral si no se dispone de tecnología multidetector. Aunque un angiograma pulmonar por TC multidetector negativo excluye de manera segura una EP, al menos en pacientes con probabilidad previa baja o moderada, la ecografía con compresión venosa bilateral puede seguir siendo útil. Por ejemplo, la identificación de una TVP proximal en las extremidades inferiores o superiores, que evita la necesidad de realizar más pruebas, puede resultar especialmente útil en pacientes que no son buenos candidatos a la angiografía pulmonar por TC, como aquellos con problemas renales o antecedentes de alergia al material de contraste. En los pacientes con una gammagrafía pulmonar de probabilidad no elevada o con hallazgos equívocos en la angiografía pulmonar por TC se deben realizar ecografías con compresión venosa seriadas para excluir la posibilidad de TVP en la pantorrilla, que posteriormente se extiende a las venas proximales.

TRATAMIENTO

Tto

Aunque la anticoagulación sigue siendo la piedra angular del tratamiento de la EP, los pacientes con un compromiso hemodinámico muy marcado pueden necesitar tratamiento de reperfusión o una trombectomía quirúrgica para restablecer rápidamente el flujo sanguíneo a las arterias pulmonares y reducir la presión de la arteria pulmonar. En comparación, el tratamiento ambulatorio resulta tan seguro como el tratamiento intrahospitalario rutinario en los pacientes de bajo riesgo con EP aguda.[A2 A3] En los pacientes con EP de riesgo medio (tabla 98-2) se puede considerar la opción del tratamiento ambulatorio, pero puede resultar más segura una estancia breve en el hospital. Por consiguiente, resulta crucial realizar una rápida estratificación del riesgo para ayudar a elegir el tratamiento. A los pacientes con EP que presentan contraindicaciones a la anticoagulación puede que haya que introducirles un filtro en la vena cava inferior.

Embolia pulmonar grave

Se puede identificar a los pacientes de riesgo elevado en la cabecera de la cama (v. tabla 98-2) por la presencia o ausencia de deterioro hemodinámico. Estos pacientes también tienen disfunción ventricular derecha y concentraciones elevadas de los biomarcadores. La causa más frecuente de muerte en los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 98-2 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE PACIENTES CON EMBOLIA PULMONAR Y TRATAMIENTO ADEMÁS DE LA ANTICOAGULACIÓN

CLASIFICACIÓN	DETERIORO HEMODINÁMICO	DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA	AUMENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE TROPONINA O DE BNP*	TRATAMIENTO
Grave	Sí	Sí	Sí	Tratamiento fibrinolítico
Moderada	No	Sí	Sí	Puede plantearse tratamiento fibrinolítico si produce muchos síntomas
Leve	No	No	No	Plantear tratamiento ambulatorio

*Los marcadores sanguíneos son troponina, péptido natriurético cerebral (BNP) y proBNP N-terminal.

con EP grave es la insuficiencia ventricular derecha aguda, que reduce el gasto cardíaco sistémico. Para prevenir esta complicación, los pacientes con EP grave necesitan apoyo hemodinámico y respiratorio y pueden beneficiarse de la terapia de reperfusión. Los pacientes con insuficiencia ventricular derecha muchas veces necesitan una expansión de líquidos moderada y pueden necesitar fármacos inótropos, como la dobutamina (con una dosis inicial de 0,5-1 μg/kg/min y posteriormente un aumento gradual en incrementos de 5 a 10 μg/kg/min, de acuerdo con la presión arterial, hasta 20-50 μg/kg/min) o norepinefrina (comenzando con una dosis de 2 a 4 μg/min con ajuste posterior según la presión arterial) cuando hay hipotensión grave o shock. Nuevos datos plantean la posibilidad de que los antagonistas de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 pueden atenuar la hipertensión pulmonar en pacientes con EP grave, aunque actualmente no están autorizados estos fármacos para esta indicación.

Los pacientes con EP muchas veces tienen hipoxemia e hipocapnia. La hipoxemia habitualmente se puede revertir con oxígeno nasal. Las medidas para reducir la fiebre y la agitación con paracetamol y sedación ligera pueden minimizar el consumo de oxígeno. En pacientes que tienen EP grave y que precisan ventilación mecánica se deben utilizar volúmenes corrientes bajos, y se debe aplicar con precaución la presión positiva espiratoria final porque puede reducir el retorno venoso y empeorar la insuficiencia ventricular derecha (cap. 105).

Terapia de reperfusión

Los pacientes con EP grave asociada a hipotensión o shock se pueden beneficiar del tratamiento de reperfusión farmacológico,[5] mecánico o quirúrgico.[6] El tratamiento de reperfusión farmacológico supone la administración sistémica de un fibrinolítico (tabla 98-3), preferiblemente en las 48 h siguientes al inicio de los síntomas, aunque el tratamiento más tardío puede seguir siendo útil. Hasta el 13% de los pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico tienen una hemorragia grave, y la incidencia de hemorragia intracraneal o de hemorragia mortal puede ser de hasta el 1,8%. En consecuencia, actualmente el tratamiento fibrinolítico solo está justificado en pacientes con EP grave y sin contraindicaciones (tabla 98-4). En pacientes de riesgo medio, el tratamiento fibrinolítico evita el deterioro hemodinámico, pero incrementa el riesgo de hemorragia e ictus.[A4]

La reperfusión mecánica incluye la embolectomía con catéter percutáneo con fragmentación del trombo, abordaje que evita totalmente la necesidad de fármacos fibrinolíticos, y el tratamiento fibrinolítico dirigido con catéter, que precisa dosis menores de fibrinolíticos que para su administración sistémica. En algunos centros, la embolectomía pulmonar quirúrgica puede ser una opción en pacientes con EP grave, como un émbolo en silla de montar que ocluye la arteria pulmonar principal (fig. 98-5), y que tienen riesgo elevado de hemorragia con el tratamiento fibrinolítico sistémico o en los que no ha sido eficaz dicho tratamiento. Las técnicas mecánicas requieren operarios experimentados y solo deben utilizarse en centros con un gran volumen de pacientes.

Tratamiento anticoagulante

El tratamiento anticoagulante es el pilar del tratamiento de la EP y se debe iniciar inmediatamente, incluso mientras los pacientes con sospecha de EP esperan los resultados de las pruebas de confirmación. El tratamiento comienza con la administración de un anticoagulante parenteral de acción rápida (p. ej., heparina, heparina de bajo peso molecular [HBPM]), fondaparinux o con un inhibidor del factor Xa con actividad directa por vía oral (p. ej., rivaroxabán 15 mg dos veces al día). A los pacientes con EP grave hay que tratarlos con heparina debido a que no se ha evaluado adecuadamente el uso de los demás fármacos en estas condiciones. Además, la vida media corta de la heparina resulta beneficiosa en el caso de que fuera necesario un tratamiento de reperfusión. La heparina debe utilizarse también en pacientes con un deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min), ya que la HBPM, el fondaparinux y el rivaroxabán son depurados por los riñones. Si se utiliza HBPM o fondaparinux en pacientes con un deterioro renal moderado (depuración de creatinina 30-50 ml/min), hay que considerar la posibilidad de administrar dosis inferiores y medir las concentraciones de antifactor Xa para comprobar que no se produce una acumulación.

La heparina no fraccionada se debe administrar en infusión intravenosa continua, y la dosis se debe ajustar según nomogramas basados en el peso (v. tabla 81-4). En general, se administra inicialmente un bolo de 80 U/kg, seguido por una infusión a una velocidad de 18 U/kg por hora, y las dosis posteriores se ajustan de acuerdo con los resultados del (TTPa). La consecución rápida y el mantenimiento de un TTPa terapéutico son importantes para reducir el riesgo de EP recurrente. Además de vigilar el TTPa, se debe medir al menos dos o tres veces por semana el recuento plaquetario debido al riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (cap. 172).

TABLA 98-3 REGÍMENES AUTORIZADOS DE FIBRINOLÍTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EMBOLIA PULMONAR GRAVE

FÁRMACOS	REGÍMENES RECOMENDADOS
Estreptocinasa	250.000 UI como dosis de carga durante 30 min, seguidas por 100.000 UI/h durante 12-24 h
Activador del plasminógeno hístico	100 mg en 2 h, o 0,6 mg/kg en 10-15 min (dosis máxima de 50 mg)

TABLA 98-4 CONTRAINDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS
Cualquier ictus hemorrágico o de origen desconocido
Daños o neoplasias del sistema nervioso central
Traumatismos importantes, cirugía o lesiones cefálicas en las últimas 3 semanas
Hemorragia digestiva en el último mes
Hemorragia ininterrumpida y significativa
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
Ictus isquémico o ataque isquémico transitorio en los últimos 6 meses
Tratamiento con un antagonista de la vitamina K
Gestación o semana inmediatamente posterior al parto
Zona de punción imposible de comprimir
Reanimación traumática
Hepatopatía avanzada
Endocarditis infecciosa
Úlcera péptica activa

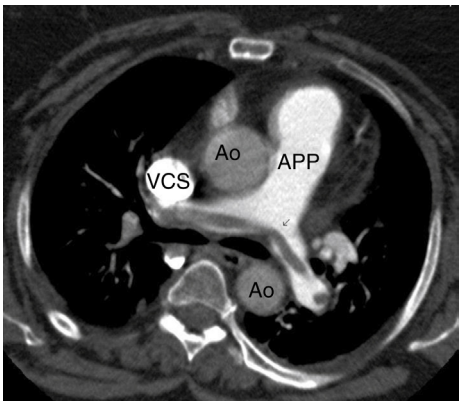

FIGURA 98-5. Embolia pulmonar trombótica. La angiografía pulmonar por tomografía computarizada muestra una embolia en silla de montar en la arteria pulmonar principal (APP). Ao = aorta; VCS = vena cava superior.

Se pueden utilizar HBPM o fondaparinux subcutáneos, o rivaroxabán oral, en pacientes con EP de riesgo intermedio o bajo (v. tabla 98-2), aplicando los regímenes que se ilustran en la tabla 98-5. Al contrario que con la heparina no fraccionada, con estos fármacos no es necesario monitorizar la coagulación. El riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina es menor con la HBPM que con la heparina, es muy pequeño con el fondaparinux e inexistente con el rivaroxabán.

Tras el tratamiento inicial con un anticoagulante parenteral, los pacientes con EP necesitan tratamiento a largo plazo con un antagonista de la vitamina K, como warfarina (cap. 81), o con un inhibidor oral del factor Xa para prevenir una TEV recidivante. En pacientes con EP con riesgo bajo o intermedio (v. tabla 98-2), la warfarina se puede iniciar el mismo día que se comience el tratamiento anticoagulante parenteral. Este se debe mantener durante al menos 5 días, y solo se debe interrumpir cuando el INR haya estado en el intervalo terapéutico de 2 a 3, que es intervalo deseable para el tratamiento crónico, durante al menos 24 h. El inicio del tratamiento con warfarina se debe retrasar en pacientes con EP grave; estos pacientes deben recibir heparina no fraccionada hasta que se hayan estabilizado.

booksmedicos.org

TABLA 98-5 REGÍMENES A BASE DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR, FONDAPARINUX, RIVAROXABÁN Y APIXABÁN PARA EL TRATAMIENTO DE LAS EMBOLIAS PULMONARES

FÁRMACO	DOSIS	INTERVALO
Enoxaparina	1 mg/kg 1,5 mg/kg	Dos veces al día Una vez al día
Dalteparina	100 U/kg 200 U/kg	Dos veces al día Una vez al día
Tinzaparina	175 U/kg	Una vez al día
Fondaparinux	5 mg (peso < 50 kg) 7,5 mg (peso 50-100 kg) 10 mg (peso > 100 kg)	Una vez al día Una vez al día Una vez al día
Rivaroxabán	15 mg 20 mg	Dos veces al día × 3 semanas Una vez al día posteriormente
Apixabán	10 mg 5 mg	Dos veces al día × 7 días Dos veces al día posteriormente

La administración oral de rivaroxabán (15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguidos de 20 mg una vez al día posteriormente) es tan eficaz como la administración de enoxaparina seguida de warfarina en el tratamiento inicial de la EP aguda, y provoca menos hemorragias importantes. Otras opciones son la administración oral de apixabán (10 mg dos veces al día durante 7 días, seguidos de 5 mg dos veces al día) o de enoxaparina durante 5 días como mínimo, seguida de dabigatrán (150 mg dos veces al día) y edoxabán (60 mg una vez al día o 30 mg una vez al día para una depuración de creatinina de 30-50 ml/min o un peso inferior a 60 kg).[A5] [A6] [A7] Todavía no se ha aprobado el uso del edoxabán para esta indicación.

Duración del tratamiento anticoagulante

Los pacientes que presentan EP como complicación de un factor de riesgo reversible, como cirugía, traumatismo o enfermedad médica, tienen un riesgo bajo de recurrencia cuando se interrumpe el tratamiento anticoagulante. En consecuencia, un ciclo de 3 meses de tratamiento con warfarina representa un tratamiento adecuado en estos pacientes siempre que se hayan resuelto sus factores de riesgo.[7] Las mujeres que presentan EP con el tratamiento estrogénico también pueden recibir tratamiento durante 3 meses siempre que se retire el tratamiento hormonal. Por el contrario, los pacientes con EP sin un desencadenante claro tienen mayor incidencia de TEV recurrente cuando se interrumpe el tratamiento anticoagulante y precisan un tratamiento más prolongado; probablemente de manera indefinida siempre que el riesgo de hemorragia sea bajo. Una concentración elevada de dímero D 1 mes después de interrumpir el tratamiento anticoagulante puede ayudarnos a identificar esos pacientes.[A8] Después de un ciclo mínimo de 3 meses de tratamiento de intensidad habitual con warfarina (objetivo de INR entre 2 y 3), un régimen de menor intensidad (objetivo de INR entre 1,5 y 2,0) puede simplificar el tratamiento al reducir la frecuencia de monitorización del INR y reducir el riesgo de hemorragia, pero el riesgo de TEV recurrente es ligeramente mayor con este régimen de warfarina de menor intensidad. El rivaroxabán (20 mg una vez al día), el apixabán (2,5 mg dos veces al día) o el dabigatrán (150 mg dos veces al día) representan posibles alternativas a largo plazo. Estos fármacos producen menos hemorragias que la warfarina prolongada, sin que se observen diferencias en el riesgo de TEV recurrente. El riesgo de infarto de miocardio puede ser mayor con dabigatrán que con warfarina.[A9]

Filtros de vena cava inferior

Los filtros de vena cava inferior, que se insertan por vía percutánea, habitualmente se implantan debajo del nivel de las venas renales, aunque se pueden colocar en un nivel superior cuando hay trombos en la vena cava inferior. Los filtros permanentes y extraíbles reducen el riesgo de EP recurrente, aunque no se ha demostrado que prolonguen la supervivencia, en parte porque los filtros permanentes se pueden asociar a complicaciones a largo plazo, como oclusión de la vena cava inferior por trombo, TVP recurrente y síndrome postrombótico. Los filtros extraíbles, diseñados para su retirada de 2 a 4 semanas tras su implantación, pueden evitar estas complicaciones a largo plazo, aunque se produce migración o trombosis del dispositivo en hasta el 10% de los pacientes que tienen filtros transitorios porque la mayoría no se extraen.[8] Debido a estos posibles problemas, los filtros de vena cava se deben restringir a los pacientes que tengan riesgo elevado de EP recurrente y una contraindicación absoluta a la anticoagulación, como pacientes que presentan EP después de cirugía mayor, pacientes que tienen hemorragia grave con el tratamiento anticoagulante y mujeres gestantes que tienen una EP poco después del parto. En estos casos se deben utilizar filtros extraíbles, y los dispositivos se deben extraer tan pronto como se pueda administrar de manera segura un tratamiento anticoagulante. Los filtros permanentes son adecuados en pacientes que tengan contraindicaciones continuas a la anticoagulación.

Grupos de pacientes específicos

Los pacientes con EP en el contexto de un cáncer activo, las mujeres que tienen una EP durante la gestación y los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (cap. 68) necesitan tratamiento especial.

Cáncer

El cáncer activo y su tratamiento con quimioterapia, radioterapia y factores de crecimiento u otros fármacos biológicos aumentan el riesgo de TEV (cap. 179). Los pacientes con cáncer avanzado tienen muchas veces limitación de la movilidad, lo que incrementa el riesgo de TEV.[9] Además, los catéteres fijos insertados por vía percutánea o los catéteres de acceso venoso central pueden producir TVP en las extremidades superiores, lo que puede causar EP. Por tanto, debe tenerse un índice de sospecha elevado en pacientes con cáncer que consulten con síntomas y signos indicativos de EP, TVP o ambas. Con los avances de las técnicas de imagen diagnósticas se puede descubrir casualmente una EP en la TC realizada para la estadificación o para el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Aunque el 20% de los pacientes con TEV tienen una neoplasia maligna subyacente, no se debe realizar sistemáticamente un cribado extenso para detectar cáncer en los pacientes con EP.

Al igual que los pacientes sin cáncer, el tratamiento inicial de la EP en pacientes con cáncer supone la administración de un anticoagulante parenteral de acción rápida. Sin embargo, para el tratamiento prolongado, la HBPM reduce más el riesgo de TEV recurrente que la warfarina. Además, a la vista de la baja ingesta nutricional, las náuseas y los vómitos graves, la trombocitopenia transitoria y la realización de técnicas invasivas, es más fácil manejar la HBPM que la warfarina. Se desconoce la posible utilidad de los nuevos anticoagulantes orales en los pacientes cancerosos con EP.

Los pacientes que presentan EP después de la cirugía curativa o de la quimioterapia complementaria por enfermedad en estadio limitado deben recibir tratamiento durante al menos 3 meses o hasta que hayan finalizado la quimioterapia. Los que tienen EP en el contexto de un cáncer avanzado tienen un riesgo de recurrencia de al menos el 20% en el primer año después de finalizar el tratamiento anticoagulante, por lo que necesitan tratamiento prolongado.[10]

Gestación

El tratamiento de la EP durante la gestación (cap. 239) se centra principalmente en la heparina no fraccionada o la HBPM porque, al contrario que la warfarina o los nuevos anticoagulantes orales, estos fármacos no atraviesan la placenta.[11] Aunque la heparina y la HBPM se pueden administrar por vía subcutánea, la HBPM ajustada por el peso se prefiere a la heparina no fraccionada porque se puede administrar una vez al día sin seguimiento rutinario, y los riesgos de trombocitopenia inducida por heparina y osteoporosis son menores con HBPM que con heparina no fraccionada. Debe plantearse el seguimiento de la HBPM con antifactor Xa en mujeres con un peso corporal extremo y en las que tienen insuficiencia renal. Solo debe plantearse fondaparinux en mujeres gestantes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina o que presenten reacciones en el punto de inyección con heparina no fraccionada o con HBPM.

Se debe mantener la HBPM durante toda la gestación. Debe evitarse la warfarina porque atraviesa la placenta y puede producir malformaciones óseas y del sistema nervioso central, hemorragia fetal y desprendimiento prematuro de la placenta. Durante el trabajo de parto y el parto propiamente dicho se debe evitar la analgesia epidural, salvo que se haya interrumpido la HBPM profiláctica al menos 12 h antes de la inserción del catéter epidural o la HBPM terapéutica al menos 24 h antes. El tratamiento se puede reiniciar 6 h después de la retirada del catéter epidural.[12] Después del parto se debe mantener la anticoagulación durante al menos 3 meses; puede utilizarse warfarina en lugar de HBPM porque no pasa a la leche materna.

Se han utilizado con éxito los fibrinolíticos para el tratamiento de la EP durante la gestación, aunque producen hemorragia, habitualmente en el aparato urogenital. Si se produce EP en fases tardías de la gestación, un filtro extraíble puede prevenir la recurrencia durante el parto, momento en el que se debe suspender el tratamiento anticoagulante.

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, que es una complicación infrecuente de la EP, se produce en el 0,5-5% de los pacientes durante un período de meses o años, cuando los émbolos de las arterias pulmonares grandes son sustituidos por tejido fibroso que se incorpora a la pared vascular, lo que las estrecha o las obstruye.[13] La obstrucción crónica del lecho vascular pulmonar aumenta la resistencia arterial pulmonar y puede dar lugar a insuficiencia cardíaca derecha. Aunque los pacientes inicialmente pueden estar asintomáticos, tienen disnea progresiva al esfuerzo e hipoxemia a medida que avanza la enfermedad. Debe sospecharse hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en pacientes con hipertensión pulmonar (cap. 68), y puede hacerse el diagnóstico con una combinación de ecocardiografía y gammagrafía pulmonar o angiografía pulmonar por TC.

La terapia médica se centra en el tratamiento de insuficiencia cardíaca derecha y el uso de prostaciclina, antagonistas del receptor de la endotelina o inhibidores de la fosfodiesterasa 5, o una combinación de estos fármacos, para reducir la presión arterial pulmonar (v. tabla 68-2 y fig. 68-6). Una nueva opción es el riociguat, un estimulador soluble de la guanilato ciclasa.[A10] Estos fármacos pueden ser poco útiles debido a la naturaleza fibrótica del material obstructivo. El tratamiento definitivo supone la tromboendarterectomía quirúrgica para extraer el material oclusivo de las arterias pulmonares. Esta intervención se asocia a una tasa de mortalidad preoperatoria que puede ser de hasta el 4%, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, y a una tasa de supervivencia a los 3 años de aproximadamente el 80%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PREVENCIÓN

Al menos la mitad de los pacientes ambulatorios con TEV recién diagnosticada tienen un antecedente de ingreso hospitalario reciente, y la mayoría no recibieron profilaxis antitrombótica durante la estancia hospitalaria; por tanto, la EP es la principal causa prevenible de muerte en pacientes hospitalizados en EE. UU. Se dispone de directrices para la profilaxis primaria, y se deben seguir (v. tablas 38-2 y 38-3).

PRONÓSTICO

Cuando se ha hecho el diagnóstico y se ha iniciado el tratamiento anticoagulante adecuado, la mayoría de los pacientes con EP sobreviven. Las tasas de letalidad 1 mes después del diagnóstico de TVP o EP son del 6 y el 12%, respectivamente. Los pacientes con EP grave que consultan con shock tienen la mayor tasa de mortalidad, y muchos mueren en la primera hora tras la presentación. Aunque la tasa de mortalidad en pacientes con EP es el doble que en los que tienen TVP, muchas de las muertes se deben a enfermedades comórbidas, más que a la propia EP. Los factores asociados a mortalidad temprana después de la TEV son manifestación como EP, edad avanzada, cáncer y enfermedad cardiovascular subyacente. La complicación a largo plazo más grave de la EP es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (cap. 68).

A pesar del tratamiento anticoagulante se produce TEV recurrente en hasta el 6% de los pacientes durante los primeros 6 meses. Mientras reciben tratamiento anticoagulante, los pacientes con TEV provocada y no provocada tienen riesgos similares de recurrencia. Por el contrario, cuando se suspende el tratamiento anticoagulante, los pacientes con TEV no provocada tienen un riesgo de recurrencia del 10% al cabo de 1 año y del 30% a los 5 años, mientras que los que tienen TEV provocada recurrente tienen tasas de recurrencia del 3% al cabo de 1 año y del 10% a los 5 años. Los episodios recurrentes con frecuencia reflejan los episodios originales; después de una EP inicial aproximadamente el 60% de las recurrencias son EP. Debido al elevado riesgo de recurrencia en pacientes con una TEV no provocada, muchos expertos recomiendan el tratamiento anticoagulante indefinido en estos pacientes. Por el contrario, debido al menor riesgo de recidiva en pacientes con TEV provocada, el tratamiento anticoagulante puede interrumpirse al cabo de 3 meses, siempre que hayan desaparecido los factores de riesgo pasajero de TEV.

En pacientes con TEV no provocada, los anticoagulantes permiten reducir el riesgo de recidiva un 80-90%, mientras que el ácido acetilsalicílico reduce el riesgo únicamente un 35% aproximadamente. Por consiguiente, el tratamiento anticoagulante es preferible al ácido acetilsalicílico. El tratamiento prolongado con warfarina puede resultar engorroso, y los datos que se van conociendo indican que los nuevos anticoagulantes orales, como dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, resultan eficaces para la prevención a largo plazo de la TEV secundaria.

EMBOLIA PULMONAR NO TROMBÓTICA

DEFINICIÓN

El material no trombótico que puede embolizar en los pulmones incluye grasa, aire, líquido amniótico, células tumorales, talco en adictos a drogas intravenosas y dispositivos médicos.

Síndrome de embolia grasa

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de embolia grasa habitualmente se produce tras un traumatismo, particularmente después de una fractura de huesos largos o de la pelvis. El riesgo aumenta con el número de huesos fracturados, y el síndrome se produce con más frecuencia en las fracturas cerradas que en las abiertas. La embolia grasa también puede aparecer como complicación de la cirugía ortopédica o de un traumatismo de tejidos ricos en grasa, tal y como puede ocurrir en la liposucción.

BIOPATOLOGÍA

El síndrome de embolia grasa, que se caracteriza por una combinación de manifestaciones respiratorias, neurológicas, hemáticas y cutáneas, refleja una combinación de obstrucción vascular por glóbulos de grasa (e-fig. 98-2), además de los efectos perjudiciales de los ácidos grasos libres liberados desde estos glóbulos de grasa por la acción de las lipoproteína lipasas. Estos ácidos grasos libres aumentan la permeabilidad vascular, inducen un síndrome de fuga capilar y pueden provocar la agregación plaquetaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas habitualmente aparecen de 24 a 72 h después del traumatismo o la operación. Los pacientes muchas veces refieren dolor torácico inespecífico y dificultad respiratoria. Es frecuente que haya taquipnea y fiebre asociadas a una taquicardia desproporcionada. El síndrome puede avanzar rápidamente hasta hipoxemia grave que precisa ventilación mecánica. Las manifestaciones neurológicas, que muchas veces comienzan después de la dificultad respiratoria, son somnolencia, confusión, disminución del nivel de conciencia y convulsiones. Los pacientes pueden tener petequias que afectan particularmente a conjuntiva, mucosa oral y mitad superior del cuerpo.

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse el síndrome de embolia grasa cuando se produzca dificultad respiratoria 1 día o más después de un traumatismo grave o de cirugía ortopédica, particularmente cuando hay defectos neurológicos asociados y petequias. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados alveolares difusos. Aunque pueden encontrarse gotitas de grasa en el líquido de lavado broncoalveolar, este hallazgo no es específico del síndrome de embolia grasa.

PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO — Tto

La estabilización temprana de las fracturas de los huesos largos reduce el riesgo de embolia grasa. Debe administrarse tratamiento de apoyo, como oxígeno y ventilación mecánica. Sigue habiendo controversia sobre la utilidad de los corticoides.

Aunque se han descrito tasas de mortalidad de hasta el 10%, el pronóstico es en general bueno.

Embolia gaseosa venosa

EPIDEMIOLOGÍA

La embolia gaseosa venosa, que supone atrapamiento de aire ambiental o de gas exógeno en el sistema venoso, precisa una comunicación directa entre el aire y una vena, así como un gradiente de presión que favorece la entrada de aire en la vena. El aire se puede introducir a través de catéteres venosos centrales residentes como consecuencia de intervenciones quirúrgicas o médicas invasivas, o después de un barotraumatismo.

BIOPATOLOGÍA

Los émbolos gaseosos venosos grandes obstruyen el tracto de salida del ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar, mientras que las mezclas de burbujas de aire y trombos de fibrina pueden obstruir las arteriolas pulmonares. En ambos casos se puede producir insuficiencia ventricular derecha. Cuando hay un agujero oval permeable (cap. 69) pueden entrar émbolos gaseosos venosos en la circulación coronaria, cerebral o sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos dependen del volumen de aire y de la rapidez de su entrada en la circulación. Los bolos de aire grandes y rápidos se toleran peor que la entrada lenta de cantidades menores. Las embolias gaseosas pequeñas pueden ser asintomáticas. Cuando hay embolias de mayor tamaño, los pacientes muchas veces refieren disnea y molestia torácica retroesternal, y pueden notar mareo. Los hallazgos físicos son taquipnea, taquicardia y datos de dificultad respiratoria. Los pacientes pueden tener signos de insuficiencia cardíaca derecha. Puede auscultarse un soplo continuo en rueda de molino, similar a un tambor, que refleja la presencia de aire en el ventrículo derecho.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes pueden consultar con datos ECG de disfunción ventricular derecha asociada a concentraciones elevadas de troponina, indicativas de lesión miocárdica. La ecocardiografía y la TC de tórax pueden mostrar aire en el ventrículo derecho. Los pacientes pueden presentar hipoxemia e hipercapnia, y el recuento plaquetario puede estar bajo.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO — Tto

Todos los catéteres se deben extraer utilizando técnicas que minimicen la embolia gaseosa, se debe extraer el aire de las jeringuillas antes de la inyección y durante las operaciones hay que asegurarse de que no se forman burbujas de aire en los vasos sanguíneos. Para evitar la embolia gaseosa asociada al barotraumatismo, los buceadores deben recibir formación sobre cómo bucear y subir a la superficie con seguridad (cap. 94).

Debe identificarse el origen de cualquier embolia gaseosa para poder prevenir cualquier embolia adicional. La colocación en decúbito lateral izquierdo puede ser útil en pacientes que tienen una gran burbuja de aire atrapada en el tracto de salida del ventrículo derecho; esta posición sitúa el tracto de salida por debajo de la cavidad del ventrículo derecho, lo que permite que la burbuja de aire migre hacia una posición en la que no produce obstrucción. También puede ser útil la aspiración del ventrículo derecho a través de un catéter venoso central. Los pacientes deben recibir oxígeno suplementario a flujo elevado, y debe plantearse la oxigenación hiperbárica en pacientes con disfunción cardíaca o neurológica.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La evolución depende de la extensión de la embolia gaseosa. Con un buen tratamiento de apoyo, la tasa de mortalidad puede ser menor del 10%, incluso en pacientes con émbolos gaseosos grandes. Sin embargo, muchas veces persisten defectos neurológicos residuales.

Embolia de líquido amniótico

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La embolia de líquido amniótico es una complicación frecuente pero muy grave de la gestación y tiene una prevalencia de 1:8.000-80.000 gestaciones. El síndrome se produce cuando el líquido amniótico y las células fetales entran en el torrente sanguíneo materno a través de pequeños desgarros en las venas uterinas durante el parto. La embolia en el corazón y los pulmones (e-fig. 98-3) produce disfunción cardíaca y dificultad respiratoria. Además, el líquido amniótico y otros desechos activan el sistema de la coagulación, y la trombina que se forma, a su vez, desencadena la formación de fibrina y la activación plaquetaria para inducir coagulación intravascular diseminada (cap. 175).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El síndrome suele comenzar con inicio súbito de disnea, cianosis e hipotensión, y puede avanzar rápidamente hasta colapso cardiovascular y muerte. Las pacientes que sobreviven a esta fase pueden presentar manifestaciones de coagulación intravascular diseminada (cap. 175), que se caracteriza por hemorragia difusa, petequias y equimosis.

Debe sospecharse el diagnóstico en mujeres en fases avanzadas de gestación, muchas veces durante el parto, que presentan súbitamente dificultad respiratoria seguida por cianosis, hipotensión y shock. Estos hallazgos suelen asociarse a confusión o reducción del nivel de conciencia, convulsiones y datos de coagulopatía de consumo.

TRATAMIENTO

Tto

Las medidas de apoyo incluyen oxigenoterapia, ventilación mecánica y apoyo hemodinámico. Puede administrarse plasma fresco congelado, crioprecipitado y transfusiones de plaquetas para reemplazar los factores de la coagulación y las plaquetas consumidos. En algunos casos puede ser útil la heparina no fraccionada, muchas veces en dosis terapéuticas bajas. Si la embolia de líquido amniótico se produce antes del parto o durante el mismo, la evolución del feto habitualmente es desfavorable. Por tanto, tan pronto como se haya estabilizado a la madre se debe intentar por todos los medios parir el feto.

PRONÓSTICO

Aunque es infrecuente, la embolia de líquido amniótico sigue siendo la principal causa de muerte materna durante el parto y las primeras horas después del mismo. A pesar de los avances en el tratamiento de cuidados intensivos, las tasas de mortalidad materna y fetal siguen siendo de aproximadamente el 60 y el 20%, respectivamente, y hasta la mitad de los supervivientes, tanto la madre como el hijo, tienen disfunción neurológica permanente inducida por la hipoxia.

Otro material embólico

Muchas sustancias, como talco, almidón y celulosa, se utilizan como agentes de carga para la fabricación de drogas ilegales. Algunos de estos medicamentos son molidos por adictos a drogas (cap. 34), mezclados con líquidos y después inyectados por vía intravenosa. Las partículas de relleno pueden quedar atrapadas en la vasculatura pulmonar, donde pueden inducir la formación de granulomas.

Las embolias tumorales en el pulmón pueden simular una neumonía, una tuberculosis o una neumopatía intersticial en la radiografía de tórax. Los cánceres de próstata y de mama son los orígenes más frecuentes de dichos émbolos, seguidos por el carcinoma hepatocelular y los cánceres de estómago y páncreas. Aunque se encuentran en hasta el 26% de las autopsias de pacientes con cáncer avanzado, las embolias tumorales se identifican con poca frecuencia antes de la muerte.

Pueden producir embolia pulmonar diversos tipos de dispositivos intravasculares, como filtros de vena cava, puntas de catéteres rotas, guías, fragmentos de endoprótesis y espirales utilizadas para embolización. Muchos de estos dispositivos quedan alojados en la aurícula derecha, el ventrículo derecho o las arterias pulmonares. La extracción intravascular puede recuperar la mayoría de estos dispositivos; en el resto puede ser necesaria una intervención quirúrgica abierta.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2743-2753.

A2. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:41-48.

A3. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:134-144.

A4. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-1411.

A5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-2352.

A6. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.

A7. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-1415.

A8. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, for the AESOPUS Investigators. et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:577-585.

A9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-718.

A10. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-329.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

99

ENFERMEDADES DEL DIAFRAGMA, LA PARED TORÁCICA, LA PLEURA Y EL MEDIASTINO

F. DENNIS MCCOOL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DIAFRAGMA

El diafragma es una estructura con forma de cúpula que separa el tórax del abdomen. Está formado por un tendón central y un componente muscular periférico que se inserta en la caja costal lateralmente a lo largo de la superficie interna de las seis costillas inferiores, los cartílagos costales en la zona anteromedial y los tres cuerpos vertebrales lumbares superiores en la zona posterior. El diafragma está inervado por el nervio frénico, que se origina en las raíces nerviosas cervicales 3 a 5.

Debilidad y parálisis diafragmáticas

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Cuando se activa el diafragma, se contrae y desciende en dirección caudal. El descenso del diafragma aumenta la presión abdominal, expande la caja costal inferior y reduce la presión pleural, lo que causa la insuflación pulmonar. Es el principal músculo de la inspiración, y su acción es responsable de aproximadamente el 70% del volumen corriente inspirado en personas normales. El funcionamiento del diafragma puede estar alterado por trastornos que afectan al encéfalo (cap. 404), la médula espinal (cap. 400), el nervio frénico (cap. 420), la unión neuromuscular (cap. 422) y el propio músculo (cap. 421). Se desconoce la incidencia y la prevalencia de la parálisis y la debilidad diafragmáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La debilidad y la parálisis diafragmáticas pueden afectar a uno o a los dos hemidiafragmas.[1] En la parálisis diafragmática unilateral, los pacientes generalmente están asintomáticos en reposo, aunque pueden tener disnea con el esfuerzo o en decúbito supino, sobre todo con comorbilidades asociadas como la obesidad. Si están asintomáticos, la alteración se puede descubrir como el hallazgo casual de la elevación de un hemidiafragma en la radiografía de tórax.

La parálisis diafragmática bilateral es menos frecuente que la unilateral. En general, la discapacidad con la parálisis bilateral es más llamativa que con la parálisis unilateral. La ortopnea es un síntoma especialmente llamativo, y habitualmente los pacientes no pueden dormir en decúbito supino. Estos pacientes, que también notan mucha disnea con el esfuerzo cuando levantan objetos o se agachan, tienen más riesgo de hipoventilación durante el sueño, especialmente durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM). En consecuencia, los síntomas iniciales de los pacientes con debilidad o parálisis bilateral o unilateral del diafragma se pueden relacionar con la hipoventilación nocturna e incluyen despertares nocturnos frecuentes, nicturia, pesadillas vívidas, sudores nocturnos, hipersomnia diurna, depresión y cefalea matutina.

Con la parálisis diafragmática bilateral, en la exploración física llama la atención el uso de los músculos accesorios de la inspiración y el movimiento paradójico hacia dentro de la pared abdominal en inspiración, que es particularmente evidente cuando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La evolución depende de la extensión de la embolia gaseosa. Con un buen tratamiento de apoyo, la tasa de mortalidad puede ser menor del 10%, incluso en pacientes con émbolos gaseosos grandes. Sin embargo, muchas veces persisten defectos neurológicos residuales.

Embolia de líquido amniótico

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La embolia de líquido amniótico es una complicación frecuente pero muy grave de la gestación y tiene una prevalencia de 1:8.000-80.000 gestaciones. El síndrome se produce cuando el líquido amniótico y las células fetales entran en el torrente sanguíneo materno a través de pequeños desgarros en las venas uterinas durante el parto. La embolia en el corazón y los pulmones (e-fig. 98-3) produce disfunción cardíaca y dificultad respiratoria. Además, el líquido amniótico y otros desechos activan el sistema de la coagulación, y la trombina que se forma, a su vez, desencadena la formación de fibrina y la activación plaquetaria para inducir coagulación intravascular diseminada (cap. 175).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El síndrome suele comenzar con inicio súbito de disnea, cianosis e hipotensión, y puede avanzar rápidamente hasta colapso cardiovascular y muerte. Las pacientes que sobreviven a esta fase pueden presentar manifestaciones de coagulación intravascular diseminada (cap. 175), que se caracteriza por hemorragia difusa, petequias y equimosis.

Debe sospecharse el diagnóstico en mujeres en fases avanzadas de gestación, muchas veces durante el parto, que presentan súbitamente dificultad respiratoria seguida por cianosis, hipotensión y shock. Estos hallazgos suelen asociarse a confusión o reducción del nivel de conciencia, convulsiones y datos de coagulopatía de consumo.

TRATAMIENTO

Tto

Las medidas de apoyo incluyen oxigenoterapia, ventilación mecánica y apoyo hemodinámico. Puede administrarse plasma fresco congelado, crioprecipitado y transfusiones de plaquetas para reemplazar los factores de la coagulación y las plaquetas consumidos. En algunos casos puede ser útil la heparina no fraccionada, muchas veces en dosis terapéuticas bajas. Si la embolia de líquido amniótico se produce antes del parto o durante el mismo, la evolución del feto habitualmente es desfavorable. Por tanto, tan pronto como se haya estabilizado a la madre se debe intentar por todos los medios parir el feto.

PRONÓSTICO

Aunque es infrecuente, la embolia de líquido amniótico sigue siendo la principal causa de muerte materna durante el parto y las primeras horas después del mismo. A pesar de los avances en el tratamiento de cuidados intensivos, las tasas de mortalidad materna y fetal siguen siendo de aproximadamente el 60 y el 20%, respectivamente, y hasta la mitad de los supervivientes, tanto la madre como el hijo, tienen disfunción neurológica permanente inducida por la hipoxia.

Otro material embólico

Muchas sustancias, como talco, almidón y celulosa, se utilizan como agentes de carga para la fabricación de drogas ilegales. Algunos de estos medicamentos son molidos por adictos a drogas (cap. 34), mezclados con líquidos y después inyectados por vía intravenosa. Las partículas de relleno pueden quedar atrapadas en la vasculatura pulmonar, donde pueden inducir la formación de granulomas.

Las embolias tumorales en el pulmón pueden simular una neumonía, una tuberculosis o una neumopatía intersticial en la radiografía de tórax. Los cánceres de próstata y de mama son los orígenes más frecuentes de dichos émbolos, seguidos por el carcinoma hepatocelular y los cánceres de estómago y páncreas. Aunque se encuentran en hasta el 26% de las autopsias de pacientes con cáncer avanzado, las embolias tumorales se identifican con poca frecuencia antes de la muerte.

Pueden producir embolia pulmonar diversos tipos de dispositivos intravasculares, como filtros de vena cava, puntas de catéteres rotas, guías, fragmentos de endoprótesis y espirales utilizadas para embolización. Muchos de estos dispositivos quedan alojados en la aurícula derecha, el ventrículo derecho o las arterias pulmonares. La extracción intravascular puede recuperar la mayoría de estos dispositivos; en el resto puede ser necesaria una intervención quirúrgica abierta.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2743-2753.

A2. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:41-48.

A3. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:134-144.

A4. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-1411.

A5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-2352.

A6. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.

A7. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-1415.

A8. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, for the AESOPUS Investigators. et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:577-585.

A9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-718.

A10. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-329.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

99

ENFERMEDADES DEL DIAFRAGMA, LA PARED TORÁCICA, LA PLEURA Y EL MEDIASTINO

F. DENNIS MCCOOL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DIAFRAGMA

El diafragma es una estructura con forma de cúpula que separa el tórax del abdomen. Está formado por un tendón central y un componente muscular periférico que se inserta en la caja costal lateralmente a lo largo de la superficie interna de las seis costillas inferiores, los cartílagos costales en la zona anteromedial y los tres cuerpos vertebrales lumbares superiores en la zona posterior. El diafragma está inervado por el nervio frénico, que se origina en las raíces nerviosas cervicales 3 a 5.

Debilidad y parálisis diafragmáticas

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Cuando se activa el diafragma, se contrae y desciende en dirección caudal. El descenso del diafragma aumenta la presión abdominal, expande la caja costal inferior y reduce la presión pleural, lo que causa la insuflación pulmonar. Es el principal músculo de la inspiración, y su acción es responsable de aproximadamente el 70% del volumen corriente inspirado en personas normales. El funcionamiento del diafragma puede estar alterado por trastornos que afectan al encéfalo (cap. 404), la médula espinal (cap. 400), el nervio frénico (cap. 420), la unión neuromuscular (cap. 422) y el propio músculo (cap. 421). Se desconoce la incidencia y la prevalencia de la parálisis y la debilidad diafragmáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La debilidad y la parálisis diafragmáticas pueden afectar a uno o a los dos hemidiafragmas.[1] En la parálisis diafragmática unilateral, los pacientes generalmente están asintomáticos en reposo, aunque pueden tener disnea con el esfuerzo o en decúbito supino, sobre todo con comorbilidades asociadas como la obesidad. Si están asintomáticos, la alteración se puede descubrir como el hallazgo casual de la elevación de un hemidiafragma en la radiografía de tórax.

La parálisis diafragmática bilateral es menos frecuente que la unilateral. En general, la discapacidad con la parálisis bilateral es más llamativa que con la parálisis unilateral. La ortopnea es un síntoma especialmente llamativo, y habitualmente los pacientes no pueden dormir en decúbito supino. Estos pacientes, que también notan mucha disnea con el esfuerzo cuando levantan objetos o se agachan, tienen más riesgo de hipoventilación durante el sueño, especialmente durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM). En consecuencia, los síntomas iniciales de los pacientes con debilidad o parálisis bilateral o unilateral del diafragma se pueden relacionar con la hipoventilación nocturna e incluyen despertares nocturnos frecuentes, nicturia, pesadillas vívidas, sudores nocturnos, hipersomnia diurna, depresión y cefalea matutina.

Con la parálisis diafragmática bilateral, en la exploración física llama la atención el uso de los músculos accesorios de la inspiración y el movimiento paradójico hacia dentro de la pared abdominal en inspiración, que es particularmente evidente cuando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se pide a estos pacientes que se acuesten. La percusión en inspiración y espiración puede detectar la ausencia de movimiento diafragmático.

DIAGNÓSTICO

Entre los trastornos que pueden producir debilidad o parálisis diafragmática unilateral (tabla 99-1) están la lesión traumática del nervio frénico, el herpes zóster (cap. 375), las enfermedades de la médula cervical (cap. 400), los tumores compresivos y la lesión del nervio frénico relacionada con cirugía cardíaca o torácica o la ventilación mecánica. El diagnóstico habitualmente viene indicado por la elevación de un hemidiafragma en una radiografía de tórax (fig. 99-1). El diagnóstico se puede confirmar realizando la «prueba de husmeo» con radioscopia o ecografía, en la que se produce movimiento paradójico (en dirección cefálica) de la cúpula del hemidiafragma durante una maniobra de husmeo.

Puede ser mucho más difícil detectar la parálisis diafragmática bilateral que la unilateral. La radiografía de tórax, que habitualmente muestra elevación de los dos hemidiafragmas, se puede interpretar como «esfuerzo inspiratorio escaso» o «volúmenes pulmonares bajos». Entre las pruebas que pueden respaldar o refutar el diagnóstico están las pruebas funcionales pulmonares (cap. 85), que habitualmente muestran una reducción moderada o grave de la capacidad vital (CV) y la capacidad pulmonar total (CPT) (del 30 al 60% del valor predicho). La restricción se hace más grave (disminución adicional del 10-30% en la parálisis unilateral y del 30-50% en la bilateral) cuando el paciente adopta la posición de decúbito supino. La presión inspiratoria estática máxima ($PI_{máx.}$) medida en la abertura de la vía respiratoria está reducida en un 20-30% del valor predicho en pacientes con parálisis diafragmática bilateral. Se puede confirmar el diagnóstico de parálisis diafragmática bilateral si las mediciones de la presión transdiafragmática (la diferencia de presión entre la cavidad torácica y la abdominal) no cambian con la inspiración. Pueden ser útiles la electromiografía del diafragma y los estudios de conducción del nervio frénico para distinguir la neuropatía de la miopatía. Al contrario que en la parálisis diafragmática unilateral, la prueba de husmeo no es útil en pacientes con pará lisis diafragmática bilateral porque puede dar resultados falsamente negativos y positivos. En la ecografía bidimensional no se observa el engrosamiento normal del diafragma durante la inspiración. Si se confirma el diagnóstico de parálisis diafragmática bilateral, debe realizarse una evaluación para detectar hipoventilación nocturna (cap. 86). Puede que haya que recurrir a la tomografía computarizada (TC) del tórax para descartar una masa mediastínica y a la resonancia magnética (RM) del cuello para examinar la médula espinal y las raíces nerviosas (e-fig. 99-1).

TABLA 99-1 CAUSAS DE DEBILIDAD Y PARÁLISIS DIAFRAGMÁTICAS

TRAUMATISMO
Cirugía cardíaca con cardioplejía en frío
Traumatismo cerrado
Lesión medular
Manipulación cervical
Bloqueo de los nervios escalenos y braquiales
COMPRESIÓN TUMORAL
Cáncer de pulmón
Tumor mediastínico metastásico
METABÓLICAS
Diabetes
Deficiencia vitamínica (B_6, B_{12}, folato)
Hipotiroidismo
Deficiencia de maltasa ácida
NEURITIS INFLAMATORIA
Amiotrofia neurálgica (Parsonage-Turner)
Mononeuritis múltiple
Vasculitis
Paraneoplásica
DISTROFIAS MUSCULARES
De cinturas
De Duchenne y de Becker
MISCELÁNEA
Amiloidosis
Malnutrición
Lesión por radiación
Espondilosis cervical
Poliomielitis
Esclerosis lateral amiotrófica
IDIOPÁTICA

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La parálisis diafragmática bilateral puede no ser reversible salvo que se pueda tratar la causa subyacente. Por ejemplo, las miopatías (cap. 421) relacionadas con trastornos metabólicos pueden mejorar si se corrigen los trastornos electrolíticos o se aportan hormonas tiroideas. Los trastornos tóxicos o metabólicos relacionados con la diabetes, el alcohol o las infecciones virales pueden resolverse con el tratamiento de la enfermedad subyacente. La parálisis diafragmática idiopática y la parálisis por amiotrofia neurálgica (neuritis del plexo braquial) pueden mejorar espontáneamente o resolverse por completo en aproximadamente el 60% de los pacientes, aunque la recuperación puede tardar entre 18 meses y 3 años. El nervio frénico discurre a través del pericardio y puede lesionarse durante la cirugía torácica. La lesión del nervio frénico relacionada

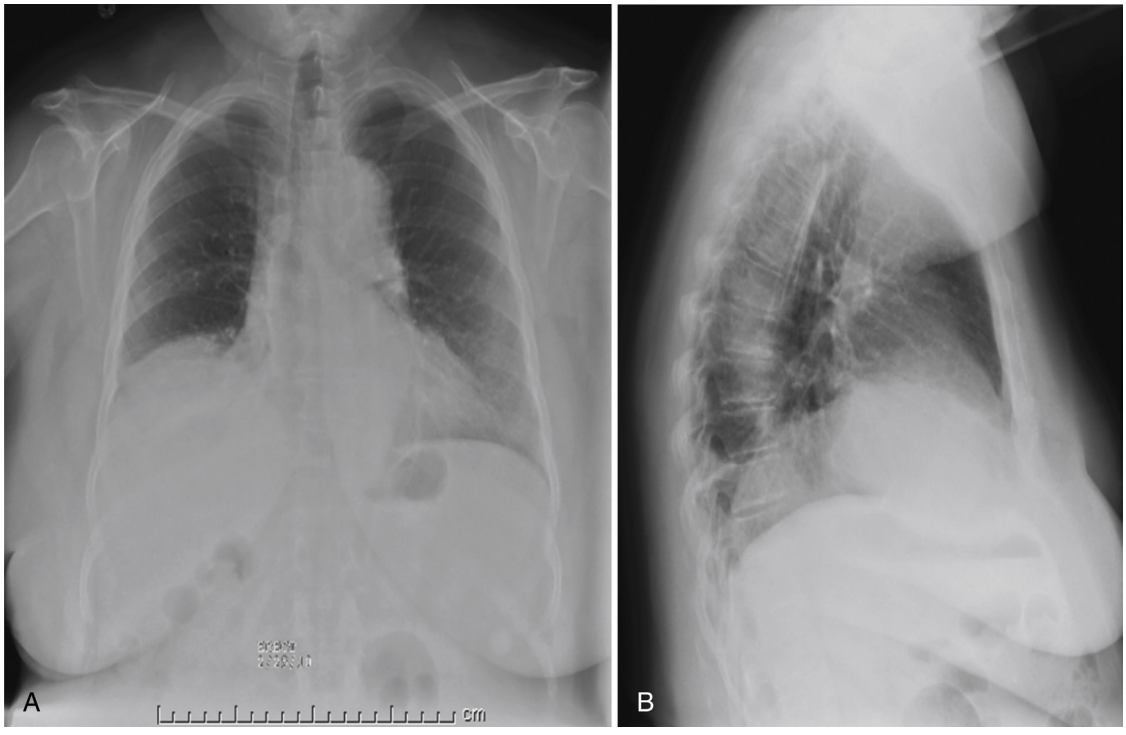

FIGURA 99-1. Paciente con parálisis del hemidiafragma derecho, que puede apreciarse en las radiografías torácicas posteroanterior (A) y lateral (B).

booksmedicos.org

TABLA 99-2 EFECTOS BENEFICIOSOS TERAPÉUTICOS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN PACIENTES CON TRASTORNOS DE LA PARED TORÁCICA Y NEUROMUSCULARES*

ÍNDICES DE INTERCAMBIO GASEOSO	
Pao_2	Aumento
$Paco_2$	Disminución
Bicarbonato	Disminución
MECÁNICA RESPIRATORIA	
PIM, PEM	Sin cambios o ligero aumento
PARÁMETROS HEMODINÁMICOS	
PAP	Disminución
CONTROL DE LA VENTILACIÓN	
Respuesta ventilatoria hipercápnica	Aumento
SUEÑO	
Puntuación de somnolencia de Epworth	Disminución
OTROS PARÁMETROS	
Calidad de vida	Mejoría
Supervivencia	Aumento

*Datos de eficacia obtenidos de estudios en su mayoría no aleatorizados y no controlados.
PAP = presión arterial pulmonar; PEM = presión espiratoria máxima; PIM = presión inspiratoria máxima.

con cirugía cardíaca habitualmente se resuelve espontáneamente, pero puede persistir si se transecciona el nervio frénico. En caso de lesión medular alta, en la que las raíces del nervio frénico están intactas (lesión por encima de C3), la estimulación del nervio frénico puede aportar la ventilación.

Como en los trastornos de la respiración durante el sueño (cap. 100), la ventilación no invasiva con presión positiva (NIPPV) es el método de tratamiento preferido en pacientes con parálisis diafragmática porque puede mejorar tanto los síntomas como los trastornos fisiológicos.

La ventilación nocturna con presión positiva se asocia a diversos efectos beneficiosos en pacientes con enfermedad neuromuscular (tabla 99-2). La mejoría de la ventilación se puede relacionar con el reposo del diafragma durante los períodos de ventilación mecánica; esta reducción del trabajo parece revertir la fatiga crónica de los músculos respiratorios y mejora la función diurna. Otros efectos beneficiosos se pueden relacionar con cambios del control de la respiración porque se revierte la adaptación del encéfalo a concentraciones elevadas de CO_2 mediante un «reajuste» del controlador central hacia la normalidad. Cuando los pacientes con parálisis unilateral tienen síntomas graves, la plicatura quirúrgica del hemidiafragma paralizado puede mejorar la capacidad vital, pero esta intervención no tiene ninguna utilidad en las parálisis del diafragma.

Trastornos diafragmáticos misceláneos

La eventración diafragmática se debe a una atrofia localizada del músculo diafragma o a sustitución de parte del diafragma por tejido fibroelástico. La eventración produce la mayoría de las veces elevación de la porción anteromedial derecha del diafragma. Los tumores metastásicos en el diafragma habitualmente se relacionan con la extensión directa de un cáncer de pulmón. Los tumores primarios del diafragma son muy infrecuentes. Los lipomas son los tumores benignos más habituales, y los fibrosarcomas son las neoplasias malignas más frecuentes.

PARED TORÁCICA

La pared torácica es un componente fundamental de la «bomba inspiratoria» y permite el mantenimiento de la ventilación alveolar normal. Está formada por las estructuras óseas de la caja torácica, las articulaciones entre las costillas y las vértebras, el diafragma, los músculos intercostales y el abdomen. Los trastornos que afectan a cualquiera de los componentes de la pared torácica pueden producir una alteración de la respiración.

Cifoescoliosis

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La cifoescoliosis, que es un trastorno frecuente de la columna vertebral, afecta a aproximadamente 1 de cada 1.000 personas, y aproximadamente 1 de cada 10.000 personas afectadas tiene una deformidad vertebral grave.[2] Las deformidades son curvatura excesiva de la columna en los planos frontal (escoliosis) y sagital (cifosis), así como rotación del eje de la columna. La cifoescoliosis puede ser idiopática o secundaria (paralítica) y asociarse a enfermedades neuromusculares, como la distrofia muscular y la poliomielitis (caps. 421 y 379). La cifoescoliosis puede deberse también a malformaciones vertebrales congénitas.

La cifoescoliosis idiopática, en la que puede haber predominio familiar, habitualmente se manifiesta al final de la infancia o al comienzo de la adolescencia y afecta a mujeres con más frecuencia que a hombres, con una proporción de 4:1. Aunque la cifoescoliosis idiopática se ha asociado a un defecto de la familia de genes de remodelado de cromatina *(CHD7)*, también se han identificado otros genes.

La cifoescoliosis produce uno de los deterioros restrictivos más graves de todas las enfermedades de la pared torácica. La capacidad pulmonar total y la capacidad vital pueden estar reducidas hasta valores tan bajos como el 30% de los valores predichos que se basan más en la envergadura de los brazos que en la estatura. Esta patología restrictiva se agrava a medida que aumenta el grado de angulación de la columna vertebral. La edad del paciente, el grado de rotación de la columna, la presencia de debilidad de los músculos respiratorios y la afectación de las vértebras torácicas son factores que favorecen el proceso restrictivo. La insuficiencia respiratoria es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes con cifoescoliosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con cifoescoliosis leve o moderada pueden tener dolor de espalda y problemas psicosociales como consecuencia de la deformidad. En función del ángulo de deformidad espinal, la cifoescoliosis puede clasificarse como leve, moderada o grave. Los adolescentes con cifoescoliosis idiopática leve habitualmente tienen una capacidad de esfuerzo normal, mientras que los que tienen cifoescoliosis idiopática moderada tienen reducción de la capacidad de esfuerzo, con una limitación adicional al esfuerzo por el desacondicionamiento. Los pacientes con deformidades graves pueden tener disnea con esfuerzos mínimos o en reposo.

La cifoescoliosis grave se puede diagnosticar fácilmente en la exploración física. Los hallazgos típicos son la gibosidad dorsal, que se debe a la angulación de las costillas y a la asimetría de los hombros, además de la inclinación de la cadera que se relaciona con la rotación de la columna. En personas jóvenes con deformidades vertebrales más leves, los cambios iniciales pueden ser sutiles. La prueba de inclinación anterior de Adams, en la que el explorador observa para detectar asimetría de las regiones torácica o lumbar mientras el paciente se inclina hacia delante doblando la cintura hasta que la columna está paralela al suelo, puede ayudar a detectar deformidades leves. Cuando hay cifoescoliosis grave puede haber signos de insuficiencia cardíaca derecha (cap. 58) como cianosis, distensión de las venas del cuello, edema periférico y hepatomegalia.

Los pacientes con cifoescoliosis son particularmente propensos a la hipoventilación durante el sueño, especialmente en el sueño REM. Como las alteraciones relacionadas con el sueño y sus efectos sobre la función cardiorrespiratoria se pueden tratar, se debe evaluar a los pacientes con cifoescoliosis para detectar hipoventilación nocturna mucho antes de la aparición de hipercapnia diurna.

DIAGNÓSTICO

Aunque muchas veces se observa fácilmente la deformidad de la columna vertebral en la exportación física, el grado de deformidad de la columna se debe evaluar mediante el cálculo del ángulo de curvatura vertebral (ángulo de Cobb) en las radiografías. Este ángulo está formado por la intersección de líneas paralelas a las vértebras superior e inferior de las curvas escoliótica o cifótica (fig. 99-2). Ángulos mayores de 100° habitualmente se asocian a síntomas respiratorios, y ángulos mayores de 120°, a insuficiencia respiratoria. Los factores asociados a la progresión de la deformidad de la columna vertebral incluyen debilidad de los músculos inspiratorios, curvatura vertebral grande en el momento de la presentación y madurez esquelética y localización torácica del vértice de la curva. Los pacientes con debilidad de los músculos inspiratorios y cifoescoliosis tienen más propensión a presentar insuficiencia respiratoria que los que tienen una fuerza normal de los músculos inspiratorios.

TRATAMIENTO

Tto

Se debe insistir a los pacientes en que mantengan la actividad física para minimizar el desacondicionamiento de los músculos periféricos.[A1] Además, se deben aplicar medidas de apoyo generales como vacunación antigripal y antineumocócica (cap. 18), abandono del tabaco (cap. 32), mantenimiento de un peso corporal normal (cap. 220) y tratamiento oportuno de las infecciones respiratorias. Se debe seguir de cerca a los pacientes con cifoescoliosis grave y ángulos de Cobb mayores de 100° para detectar complicaciones respiratorias e hipoventilación nocturna. La insuficiencia respiratoria puede estar precipitada por una infección respiratoria o por fármacos que producen depresión del sistema nervioso central.

La hipoventilación nocturna, que habitualmente precede al hallazgo de hipercapnia e hipoxemia diurnas, se debe tratar con NIPPV. Generalmente se administra mediante una mascarilla nasal o facial. Las indicaciones para el inicio de esta son síntomas de hipoventilación nocturna o de *cor pulmonale* (cap. 68), con elevación de la $Paco_2$ diurna o con una saturación de oxígeno nocturna menor del 89% durante 5 min consecutivos. Deberá administrarse oxígeno suplementario si persiste la hipoxemia a pesar de la corrección de la hipoventilación. La NIPPV puede reducir el número y la duración de los ingresos hospitalarios y mejorar el intercambio gaseoso, la gasometría arterial diurna, la calidad de vida y la supervivencia (v. tabla 99-2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

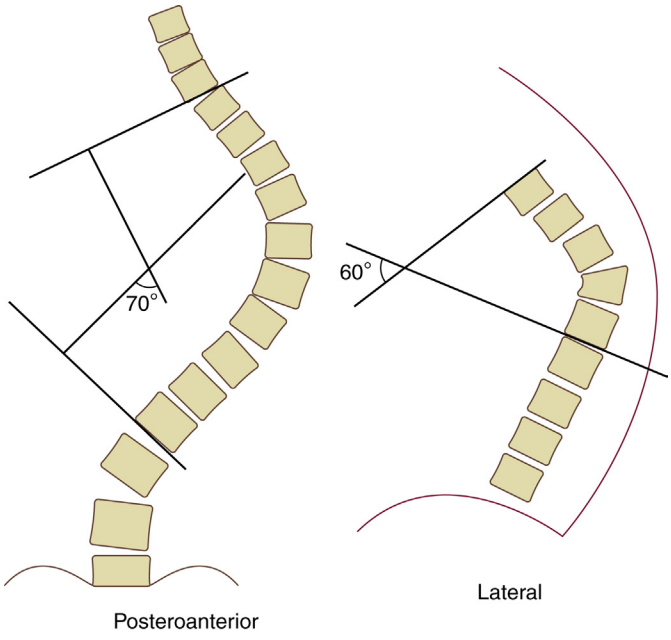

FIGURA 99-2. Dibujos esquemáticos de la columna que ilustran las líneas que se trazan para medir el ángulo de Cobb de la escoliosis y la cifosis. El ángulo se puede calcular por la intersección de las líneas paralelas a las vértebras (como se muestra para la cifosis, a la *derecha*) o por la intersección de líneas perpendiculares a esas líneas (como se muestra para la escoliosis, a la *izquierda*).

En pacientes con inmadurez esquelética y cifoescoliosis idiopática se han utilizado tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos (ortesis de espalda) para corregir o prevenir la progresión de la deformidad de la columna vertebral. Se han utilizado ortesis en niños en crecimiento con ángulos de Cobb entre 25 y 40°, y se ha operado a adolescentes con un ángulo de Cobb mayor de 45°.[A2] Las técnicas quirúrgicas han mejorado desde la aparición de las varillas de Harrington en la década de los sesenta, aunque se desconoce qué utilidad puede tener el tratamiento quirúrgico en el restablecimiento de la función pulmonar en las personas con escoliosis y en la reducción del riesgo de insuficiencia respiratoria.[3]

PRONÓSTICO

La cifoescoliosis idiopática tiene mejor pronóstico que la secundaria a enfermedad neuromuscular. Normalmente, los pacientes con cifoescoliosis idiopática leve tienen una evolución general benigna. Los pacientes con deformidades moderadas o graves tienen mayor riesgo de presentar complicaciones respiratorias.

En la cifoescoliosis secundaria, la edad temprana de inicio, la progresión rápida de la curva durante el crecimiento, la progresión de la escoliosis después de la maduración esquelética, las grandes curvas en el momento de la presentación y localización torácica en lugar de toracolumbar o lumbar del vértice de la curvas son factores de riesgo de complicaciones respiratorias. Puede producirse insuficiencia respiratoria en pacientes con cifoescoliosis leve o moderada por disfunción concurrente de los músculos respiratorios. Se debe evaluar la fuerza muscular en pacientes con insuficiencia respiratoria y en los que tengan ángulos de Cobb menores de 100°. Cuando aparece *cor pulmonale* (cap. 68), el pronóstico es malo, y puede producirse la muerte en 1 año si no se trata.

Tórax infundibuliforme *(pectus excavatum)*

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El tórax infundibuliforme *(pectus excavatum)*, una frecuente deformidad congénita de la pared torácica que se produce aproximadamente en el 0,5-2% de la población, se caracteriza por una excavación excesiva del esternón y de los cartílagos costales adyacentes. La proporción de hombres y mujeres afectados es de 4:1, y son frecuentes los antecedentes familiares. El tórax infundibuliforme produce un deterioro funcional mínimo del aparato respiratorio. En ocasiones hay un defecto restrictivo con reducciones leves de la CV y la CPT. Los pacientes con las deformidades esternales más graves pueden tener una reducción leve de la capacidad de esfuerzo máxima.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los problemas estéticos son el motivo habitual por el que se solicita asistencia médica. Puede haber disnea con la actividad o el esfuerzo, aunque habitualmente es desproporcionada respecto a cualquier alteración mensurable de la función cardiopulmonar. En la exploración física se observa fácilmente la excavación esternal, y hay un movimiento normal de la caja torácica durante la inspiración. Puede haber escoliosis leve en el 40-60% de los pacientes.

DIAGNÓSTICO

El *pectus excavatum* se diagnostica mediante inspección de la caja costal, y suele identificarse antes de la pubertad o durante esta. La TC del tórax es el mejor método para evaluar la deformidad esternal. Se debe medir el diámetro anteroposterior y el transverso de la caja costal al nivel de la zona más profunda de la excavación esternal. En condiciones normales, el cociente de los diámetros transverso y anteroposterior es 2,5. Un cociente mayor de 3,5 indica una deformidad de tórax infundibuliforme significativa.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Se puede plantear la corrección quirúrgica de la deformidad en pacientes con un cociente mayor de 3,5 en la TC, asociado a síntomas como disnea o datos de laboratorio de restricción cardiopulmonar. Sin embargo, no hay ningún dato convincente de que la corrección de la deformidad mejore la función cardiopulmonar o la capacidad de esfuerzo. Las técnicas quirúrgicas invasivas suponen la resección de los cartílagos costales y la recolocación del esternón. Puede producirse necrosis e infección del esternón como complicación de las técnicas quirúrgicas invasivas, y se debe evitar la osteotomía esternal en la primera infancia porque se puede complicar por detención del crecimiento de la caja costal. En las técnicas mínimamente invasivas se insertan barras metálicas curvas en el esternón a través de incisiones pequeñas a ambos lados de la caja costal; más adelante se giran las barras para obligar al esternón a salir hacia afuera. Después de aproximadamente 2 años se extraen las barras. Estas técnicas quirúrgicas tienen complicaciones muy similares. El pronóstico es excelente en personas que tienen una deformidad leve y en pacientes a los que se ha realizado la corrección quirúrgica mínimamente invasiva de deformidades más graves.

Tórax inestable traumático (*volet* costal)

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Se produce tórax inestable traumático (*volet* costal) después de un traumatismo en el que ha habido fracturas de tres o más costillas contiguas, o fracturas esternales y costales combinadas. La consecuencia es la inestabilidad de un segmento de la pared torácica, que tiene un movimiento paradójico hacia dentro en inspiración y hacia fuera en espiración. Cuando fracturas múltiples de una misma costilla producen inestabilidad en un segmento de la pared torácica, se dice que es una *pared costal no integrada* en lugar de un *tórax inestable*. En los adultos, el tórax inestable traumático se debe la mayoría de las veces a un traumatismo cerrado de la pared torácica por accidente de tráfico o caída (cap. 111). En los niños, la pared torácica es más elástica y el tórax inestable es poco frecuente.

En el tórax inestable traumático hay reducción de la capacidad inspiratoria, y la CV puede estar reducida en un 50% o más. Las reducciones de la distensibilidad pulmonar, por la aparición asociada de contusión pulmonar o microatelectasias, empeorarán la disfunción restrictiva y reducirán el intercambio gaseoso. La localización más frecuente del segmento inestable es la pared torácica lateral, y esta localización generalmente se asocia a más trastorno clínico. Por el contrario, la inestabilidad de un segmento posterior tiene menos efectos sobre el aparato respiratorio por la fijación que producen los músculos paravertebrales. Los pacientes con tórax inestable pueden presentar simultáneamente contusión pulmonar, neumotórax o hemotórax; se deben realizar los estudios diagnósticos pertinentes (cap. 111).

La hipoventilación y los cambios de la función de los músculos respiratorios inducidos por la inestabilidad son factores fundamentales para la aparición de insuficiencia respiratoria en pacientes con tórax inestable traumático (e-fig. 99-2). El acortamiento excesivo de los músculos inspiratorios en relación con el segmento inestable y unas necesidades de presión excesivas como consecuencia de la rigidez pulmonar aumentan el trabajo de la respiración. Este aumento del trabajo, junto a la reducción del aporte de oxígeno debido a la contusión pulmonar o la hipoventilación, predispone a estos pacientes a presentar fatiga de los músculos respiratorios. El dolor asociado a las fracturas costales y la alteración del movimiento del segmento inestable durante la espiración producen una alteración de la tos. El tórax inestable y el dolor asociado favorecen las atelectasias, dificultan la tos y pueden conducir a una insuficiencia respiratoria.

DIAGNÓSTICO

La inspección de cabecera y la palpación suave de la caja torácica y del abdomen pueden mostrar el movimiento paradójico característico del segmento inestable durante la respiración espontánea. Las radiografías de tórax confirman la presencia de múltiples fracturas costales, aunque la reconstrucción tridimensional de una TC torácica puede permitir ver mejor las lesiones torácicas, incluyendo la contusión pulmonar. El diagnóstico puede ser menos evidente en pacientes sedados y ventilados mecánicamente, en los que puede no producirse movimiento paradójico de un segmento de la caja costal porque las presiones alveolares y pleurales positivas actúan

booksmedicos.org

como «férula neumática» y permiten la insuflación uniforme de la pared torácica. Sin embargo, después de la retirada de la sedación, la respiración espontánea puede mostrar el segmento inestable.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento no quirúrgico del tórax inestable traumático supone analgesia adecuada, eliminación de las secreciones bronquiales y asistencia ventilatoria mecánica cuando sea necesario. La analgesia (cap. 30) se puede conseguir con medicamentos orales, bombas de analgésicos controladas por el paciente, bloqueos de los nervios intercostales o anestesia epidural. Es muy importante controlar el dolor para evitar las atelectasias y conseguir una tos eficaz. Estas intervenciones muchas veces se asocian a una evolución favorable, sin que se produzca insuficiencia respiratoria ni ventilación mecánica, y a medida que cura la caja torácica se restaura la función. Si se produce insuficiencia respiratoria, la ventilación mecánica no solo mejorará el intercambio gaseoso, sino que también la presión pleural positiva que genera el respirador durante la inspiración proporciona una férula neumática, que estabilizará el segmento inestable. La ventilación a través de una mascarilla nasal o facial en pacientes que respiran espontáneamente mejora el intercambio gaseoso y puede permitir la movilización temprana y el acceso a la fisioterapia.

Las técnicas quirúrgicas, ninguna de las cuales está respaldada por datos de estudios clínicos aleatorizados de gran tamaño, supone la toracotomía abierta con estabilización de las costillas fracturadas.[4] No están bien definidas las indicaciones de la fijación quirúrgica, aunque pueden ser candidatos a dicha intervención los pacientes a los que no se puede desconectar de la ventilación mecánica por inestabilidad de la pared torácica y los pacientes a los que se realice una toracotomía por otras lesiones asociadas.[A3]

PRONÓSTICO

El tórax inestable es un marcador de mayor mortalidad, tanto en los pacientes con traumatismos aislados de la pared torácica como en pacientes con traumatismos múltiples. La mortalidad total por los traumatismos de la pared torácica es elevada, y varía del 7 al 16%.[5] Si hay una contusión pulmonar concomitante e inestabilidad torácica, la tasa de mortalidad aumenta aún más y puede ser de hasta el 70%. La elevada tasa de mortalidad asociada también se debe en parte a la coexistencia de otras lesiones, como fracturas de huesos largos, traumatismo craneal o rotura de estructuras vasculares grandes (cap. 111). La edad avanzada es otro factor de mal pronóstico.

En pacientes con tórax inestable traumático sin contusión pulmonar puede desaparecer el deterioro restrictivo, y la CV puede volver a los valores iniciales en los 6 meses siguientes a la lesión aguda. Por el contrario, los pacientes con tórax inestable traumático y contusión pulmonar asociada muchas veces tienen un deterioro de la función pulmonar, que puede persistir durante hasta 4 años después de la lesión. La fijación quirúrgica del tórax puede reducir la disfunción respiratoria a largo plazo en estos pacientes.

Espondilitis anquilosante

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La espondilitis anquilosante (cap. 265) es una enfermedad inflamatoria progresiva crónica que afecta a las estructuras ligamentosas de las articulaciones de la columna vertebral, las articulaciones sacroilíacas y las articulaciones periféricas grandes. Afecta con más frecuencia a los hombres que a las mujeres, y la edad de inicio más habitual se sitúa entre los 15 y los 25 años. Hay una predisposición genética, y el antígeno HLA-B27 está presente en el 95% de los pacientes blancos que la padecen. La inflamación crónica de las articulaciones de la columna y otras articulaciones periféricas puede producir fibrosis y osificación de estructuras adyacentes a la columna. La fusión de las articulaciones costovertebrales y esternoclaviculares produce fijación relativa de la caja costal en posición inspiratoria, con reducción del movimiento de la caja costal durante la inspiración y un trastorno ventilatorio restrictivo leve. El grado de restricción es proporcional a la actividad y la duración de la enfermedad, así como al grado de inmovilidad de la columna y de la caja costal. La presencia simultánea de cifoescoliosis, que puede producirse en la enfermedad avanzada o ser secundaria a osteoporosis, reducirá aún más la función pulmonar. Como la caja costal es menos distensible, el diafragma se acorta menos para un volumen corriente determinado, lo que aumenta el trabajo que realiza el diafragma. La atrofia de los músculos intercostales secundaria a la disminución de la movilidad de la caja costal puede producir debilidad de los músculos inspiratorios.

Aproximadamente el 1-4% de los pacientes con espondilitis anquilosante presentan enfermedad fibrobullosa en los lóbulos superiores. Se desconoce la causa de esta enfermedad apical, aunque su presencia puede reducir el intercambio gaseoso. En ocasiones, los pacientes con espondilitis anquilosante tienen una neumopatía intersticial no apical (cap. 92). Cuando aparecen estas complicaciones, puede disminuir la distensibilidad pulmonar –que en caso contrario suele ser normal, a pesar de una reducción muy marcada de la movilidad de la caja costal–.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La espondilitis anquilosante se diagnostica cuando hay un antecedente de dolor lumbar y rigidez durante más de 3 meses, disminución de la expansión de la pared torácica, disminución del movimiento de la columna lumbar en los planos sagital y frontal, y datos radiográficos de sacroilitis. Los hallazgos radiográficos incluyen calcificaciones y osificaciones de las vértebras y de los tejidos paravertebrales.

El dolor lumbar y la rigidez de la columna son los síntomas iniciales más frecuentes. Puede haber disnea a medida que avanza la enfermedad, y hay una restricción cada vez mayor de la expansión de la pared torácica. La exploración física puede mostrar perdida de la flexión lateral de la columna lumbar, dolor a la presión sobre las articulaciones sacroilíacas y cifosis. Las fracturas que afectan a la columna rígida pueden deteriorar aún más la función respiratoria y acentuar la cifosis. Se deben extremar las precauciones durante la intubación endotraqueal, ya que una hiperextensión de la columna cervical rígida puede causar fracturas debido a la frecuente afectación de la articulación cricoaritenoidea.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los programas de ejercicio y fisioterapia pueden mejorar la función cardiorrespiratoria y la movilidad de la columna.[A4] Cuando la espondilitis anquilosante se trata con antiinflamatorios no esteroideos y fármacos biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral (cap. 265), la expansión de la caja torácica también puede mejorar. En los pacientes tratados con fármacos contra el factor α de necrosis tumoral (anti-TNF-α) hay que sospechar siempre una posible reactivación de una tuberculosis latente. Los corticoides no previenen la progresión de la enfermedad fibrobullosa, que se puede complicar por hemoptisis grave. Puede estar indicada la cirugía torácica en la hemoptisis, aunque la intervención quirúrgica se asocia a un riesgo elevado, de manera que el 50-60% de los pacientes presentan fístulas broncopleurales. La espondilitis anquilosante raras veces produce discapacidad pulmonar salvo en el caso de pacientes que presenten enfermedad fibrobullosa.

Obesidad

BIOPATOLOGÍA

El grado de obesidad (cap. 220) se puede evaluar midiendo el índice de masa corporal (IMC), que es el cociente del peso corporal (PC) en kilogramos entre el cuadrado de la altura (A) en metros (PC/A^2). Los pacientes con un IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m^2 son normales, mientras que se considera que tienen obesidad mórbida los que tienen un IMC mayor de 40 kg/m^2.

La obesidad se puede acompañar de cambios de la función pulmonar o de alteraciones del control de la respiración. La obesidad habitualmente reduce el volumen pulmonar teleinspiratorio o capacidad de reserva funcional (CRF) y el volumen de reserva espiratorio (VRE). La CPT y la CV pueden ser normales o pueden estar reducidas tan solo levemente excepto en los casos más graves. La obesidad se puede acompañar de alteraciones del control de la respiración que dan lugar a aumento de la concentración de $Paco_2$ (cap. 86), debido a que la hipoxemia o la hipercapnia crónicas reprogramen los quimiorreceptores centrales.

La disnea y la intolerancia al esfuerzo, que son los síntomas respiratorios más frecuentes de los pacientes obesos, pueden deberse al trastorno de la mecánica de la pared torácica, a la alteración del control de la respiración o a la presencia de mediadores inflamatorios, como los que relacionan la obesidad con la hiperreactividad de la vía respiratoria. El aumento de la presión intraabdominal que se produce en decúbito supino reduce aún más la CRF, puede limitar el flujo espiratorio durante la respiración corriente y puede causar ortopnea. A la hora de evaluar los riesgos de la anestesia general en los pacientes obesos, hay que considerar la posibilidad de que los mecanismos respiratorios empeoren en la posición supina (cap. 431). La pérdida de peso (cap. 220) es el tratamiento óptimo, y mejora los volúmenes pulmonares, el rendimiento de los músculos respiratorios, el intercambio gaseoso, la disnea y la apnea del sueño. En pacientes con síndrome de obesidad-hipoventilación (cap. 100), la ventilación nocturna con presión positiva puede revertir las alteraciones del intercambio gaseoso.

PLEURA

La pleura, que es la membrana que recubre las superficies internas de la cavidad torácica, está formada por una capa de células mesoteliales apoyada sobre una red de tejido conectivo y fibroelástico. La pleura visceral tapiza el pulmón, mientras que la pleura parietal recubre la caja torácica, el diafragma y las estructuras mediastínicas. El espacio cerrado entre las pleuras visceral y parietal se denomina espacio pleural. La vascularización de la superficie de la pleura parietal procede de la circulación sistémica, y contiene nervios sensitivos y vasos linfáticos. Por el contrario, la vascularización de la pleura visceral procede de vasos sanguíneos de la circulación pulmonar y no tiene nervios sensitivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Derrame pleural

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La frecuencia general de derrame pleural en una radiografía de tórax es del 0,3-1%, aunque varía mucho dependiendo de la enfermedad subyacente. Los derrames pleurales se producen la mayoría de las veces en pacientes con neumonía (cap. 97) o insuficiencia cardíaca (cap. 58).

Normalmente, una pequeña cantidad de líquido en el espacio pleural forma una fina capa entre las superficies de las pleuras visceral y parietal, y actúa como lubricante para minimizar la fricción entre la pared torácica y el pulmón cuando se mueven uno sobre el otro en inspiración y espiración. Hay movimiento continuo de líquido hacia el interior y el exterior del espacio pleural. Este flujo de líquido depende de las presiones oncótica e hidrostática dentro de la pleura parietal y visceral, así como de la presión dentro del propio espacio pleural. La presión hidrostática en la pleura parietal es similar a la de la circulación sistémica (30 cmH_2O), mientras que la de la pleura visceral es similar a la de la circulación pulmonar (10 cmH_2O). En consecuencia, la mayor parte del líquido del espacio pleural se filtra desde las estructuras vasculares de mayor presión de la pleura parietal. Como la presión del propio espacio pleural es más subatmosférica en el vértice que en la base, la mayor parte del líquido se filtra hacia el interior del espacio pleural desde las zonas pulmonares superiores menos declives. El líquido drena principalmente hacia los vasos linfáticos de la pleura parietal. Entra a través de estomas linfáticos en la superficie de la pleura parietal, que están localizados debajo de la monocapa mesotelial. El recambio normal de líquido en el espacio pleural es de 10-20 ml/día, y tan solo permanecen en el espacio pleural de 0,2 a 1 ml.[6] Puede acumularse un exceso de líquido en el espacio pleural debido a una menor eliminación (por obstrucción de los linfáticos pleurales) o a una mayor producción (por un incremento de la presión hidrostática, un descenso de la presión oncótica, un descenso de la presión en el espacio pleural o un aumento de la permeabilidad de la membrana pleural; tabla 99-3).

El aumento de la presión hidrostática o la disminución de la presión oncótica darán lugar a una acumulación de líquido pleural pobre en proteínas que se denomina *trasudado* (tabla 99-4). Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca (cap. 58) puede producir trasudados por el aumento de la presión hidrostática en el sistema venoso pulmonar; la atelectasia (cap. 90) puede favorecer la formación de trasudados al hacer que la presión pleural sea más subatmosférica, y en ocasiones puede haber una reducción de la presión oncótica suficiente como para producir trasudados (p. ej., en la hipoalbuminemia). Los cambios de la permeabilidad de la membrana pleural pueden producir derrames ricos en proteínas, que se denominan *exudados* y se pueden ver en neoplasias o estados inflamatorios como neumonía, tuberculosis o artritis reumatoide. Los tumores pueden alterar la integridad de la capa mesotelial o la integridad del epitelio capilar, lo que da lugar a derrames exudativos, o pueden bloquear el drenaje linfático por interferencia con las aberturas de los estomas hacia el espacio pleural o por obstrucción de los conductos linfáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con derrame pleural pueden estar asintomáticos o tener disnea. Cuando hay inflamación activa de la pleura parietal puede haber dolor, que generalmente es unilateral y súbito, y empeora con la inspiración. En ocasiones, el derrame puede ser suficientemente grande como para contribuir a la insuficiencia respiratoria. Los hallazgos físicos son matidez a la percusión en la zona del derrame, junto a disminución de los ruidos respiratorios y ausencia de frémito táctil.[7]

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax (cap. 84) es habitualmente el primer método radiológico que se utiliza para detectar un derrame (fig. 99-3). El volumen de líquido del espacio pleural debe ser mayor de 250 ml para que se pueda ver en la radiografía de tórax. Cuando hay un derrame hay borramiento del ángulo costofrénico en la radiografía posteroanterior de tórax (v. fig. 99-3), y se puede ver un menisco en la zona posterior de la radiografía lateral de tórax (v. fig. 99-3B). También puede acumularse líquido en las cisuras menor y mayor. En ocasiones las acumulaciones de líquido pleural en las cisuras mayor o menor pueden aparecer como masas pulmonares, y se denominan *seudotumores*. Un ascenso aparente o cualquier cambio en el contorno del diafragma en una radiografía torácica posteroanterior pueden indicar la presencia de un derrame subpulmonar, que debe su nombre a que no distorsiona la forma general del diafragma pero se visualiza en la radiografía lateral. Se puede hacer una radiografía de tórax en decúbito lateral para determinar si el líquido fluye libremente o si está encapsulado. La TC de tórax ofrece una caracterización mucho mejor de las alteraciones pleurales y parenquimatosas, y permite definir mejor los derrames tabicados, distingue entre atelectasia y derrame, y diferencia los derrames tabicados de los abscesos pulmonares u otros procesos parenquimatosos (fig. 99-4). El borde de un proceso parenquimatoso suele tocar la pared torácica y forma un ángulo agudo, mientras que el borde de un enfisema suele formar un ángulo obtuso.

Para determinar la etiología del derrame, se puede extraer una muestra del líquido presente en el espacio pleural mediante toracocentesis, a ser posible bajo control ecográfico o TC para limitar el riesgo de complicaciones durante el procedimiento (fig. 99-5). Las pruebas necesarias para hacer el diagnóstico precisan una cantidad relativamente pequeña de líquido (30-50 ml). Pueden extraerse volúmenes mayores de líquido (1-1,5 l) en un intento de aliviar los síntomas. La extracción de volúmenes mayores de 1,5 l puede producir edema pulmonar por reexpansión. La mayoría de las toracocentesis se pueden realizar a la cabecera del paciente, con guía ecográfica para mejorar la seguridad de la técnica. Las contraindicaciones relativas a la toracocentesis

TABLA 99-3 MECANISMOS QUE FAVORECEN LA ACUMULACIÓN DE LÍQUIDO PLEURAL

CIRCULACIÓN MICROVASCULAR
Aumento de la presión hidrostática (insuficiencia cardíaca)
Disminución de la presión oncótica (hipoalbuminemia grave)
Aumento de la permeabilidad (neumonía)
ESPACIO PLEURAL
Disminución de la presión (atelectasia pulmonar)
VASOS LINFÁTICOS
Disminución del drenaje linfático (derrame maligno)
DIAFRAGMAS
Movimiento de líquido desde el espacio peritoneal (hidrotórax hepático)

TABLA 99-4 ENFERMEDADES QUE PRODUCEN DERRAME PLEURAL

TRASUDADOS
Insuficiencia cardíaca
Síndrome nefrótico
Hidrotórax hepático
Síndrome de la vena cava superior
Diálisis peritoneal
Atelectasia
Urinotórax
EXUDADOS
Derrame paraneumónico
Simple
Complicado
Empiema
Otras infecciones
Tuberculosis
Micosis
Parásitos
Nocardia
Rotura esofágica
Neoplasia maligna
Carcinoma
Linfoma
Mesotelioma
Enfermedad metastásica
TRASTORNOS INFLAMATORIOS
Enfermedad del tejido conectivo
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Churg-Strauss
Granulomatosis de Wegener
Fiebre mediterránea familiar
Enfermedad abdominal
Absceso subdiafragmático (hepático, esplénico)
Pancreatitis, seudoquiste pancreático
Postoperatorio
Yatrógenos
Inducido por fármacos
Colocación inadecuada de sonda de alimentación enteral
Intervenciones endoscópicas esofágicas
Miscelánea
Exposición al amianto
Atelectasia
Derrame de colesterol
Quilotórax
Síndrome de Dressler
Síndrome de Meigs
Embolia pulmonar
Radioterapia
Sarcoidosis
Pulmón atrapado
Uremia
Síndrome de las uñas amarillas

booksmedicos.org

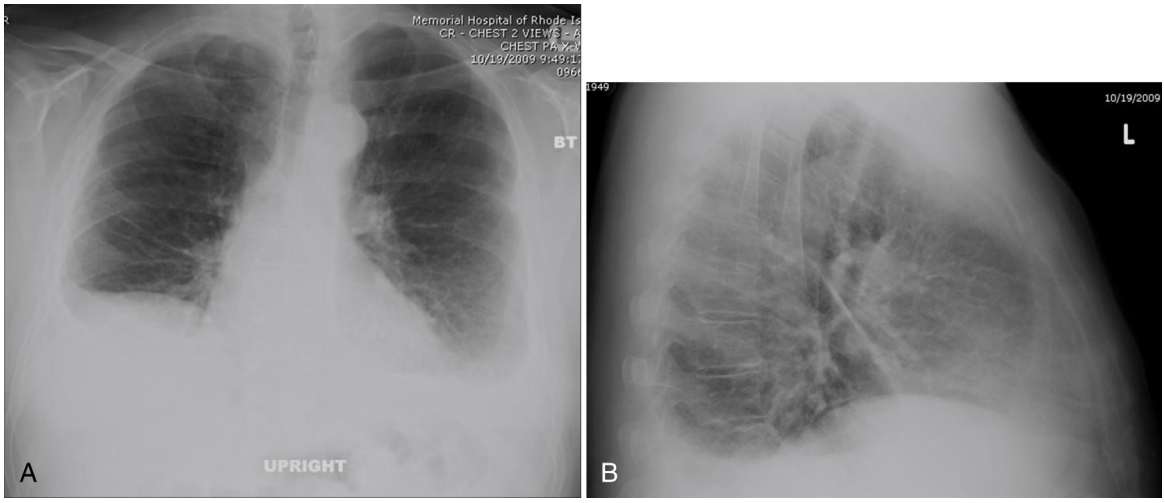

FIGURA 99-3. Paciente con derrames pleurales bilaterales en las radiografías posteroanterior (A) y lateral (B) del tórax.

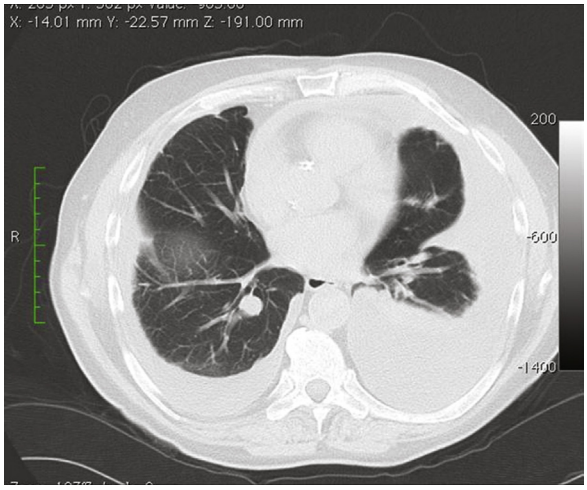

FIGURA 99-4. Tomografía computarizada que muestra un derrame pleural en el mismo paciente de la figura 99-3.

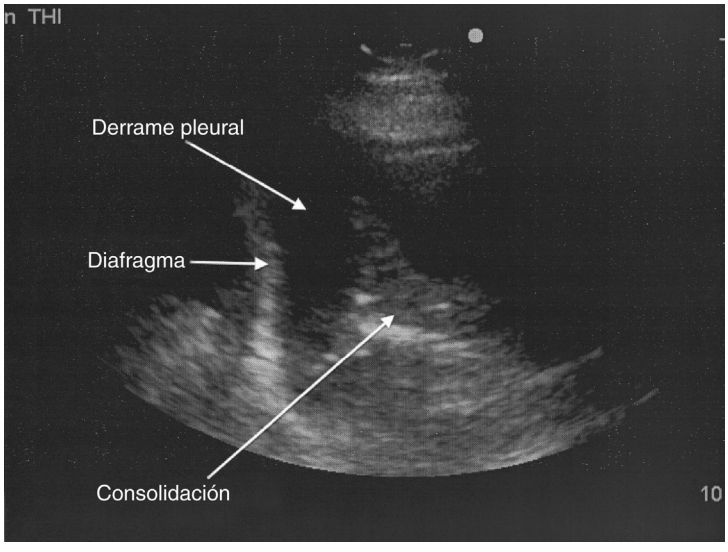

FIGURA 99-5. Imagen de un derrame pleural derecho en una ecografía. La ecografía puede realizarse junto a la cabecera del paciente para facilitar la inserción de la aguja de toracocentesis.

diagnóstica son diátesis hemorrágica, volumen muy pequeño de líquido pleural y cociente beneficio-riesgo bajo.

Cuando ya se ha obtenido el líquido se puede hacer un diagnóstico definitivo, y se puede clasificar el líquido como trasudado o exudado (tabla 99-5). Para diferenciarlos se debe analizar el líquido pleural para determinar las concentraciones de proteínas y lactato deshidrogenasa (LDH). También se debe cuantificar simultáneamente la concentración plasmática de proteínas y LDH. El exudado pleural se caracteriza por un cociente de proteínas en líquido pleural/proteínas en plasma mayor de 0,5, un cociente de LDH de líquido pleural/LDH en plasma mayor de 0,6 y una LDH en el líquido pleural mayor que dos tercios de la concentración plasmática normal de LDH. También se puede definir un exudado si el colesterol del líquido pleural es mayor de 45 mg/dl.

TABLA 99-5 CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO PLEURAL EN LOS EXUDADOS

CRITERIOS DE LIGHT	
Proteínas	> 0,5 concentración en líquido pleural/plasma
LDH	> 0,6 concentración en líquido pleural/plasma
LDH	> 2/3 del límite superior de la concentración plasmática normal

LDH = lactato deshidrogenasa.

Trasudados

Los derrames que se acumulan por cambios de las fuerzas osmóticas hidrostáticas habitualmente forman trasudados. Los derrames trasudativos se deben la mayoría de las veces a insuficiencia cardíaca, en la que los derrames son muchas veces bilaterales, o, si son unilaterales, afectan preferentemente al hemitórax derecho. Los derrames secundarios a la insuficiencia cardíaca suelen guardar relación con un aumento de las presiones cardíacas izquierdas y derechas (cap. 58), aunque la insuficiencia cardíaca derecha por sí sola (como la que se observa en la hipertensión arterial pulmonar avanzada) raras veces produce un derrame. También se pueden producir trasudados en la cirrosis (cap. 153), el síndrome nefrótico (cap. 121), el mixedema (cap. 226), la embolia pulmonar (cap. 98), la obstrucción de la vena cava superior y la diálisis peritoneal (cap. 131). Cuando hay cirrosis, la ascitis puede pasar desde el peritoneo hasta el espacio pleural a través de pequeños defectos del diafragma (hidrotórax hepático) (v. tabla 99-4). Otras causas poco habituales de trasudados son la diálisis peritoneal y la atelectasia. Aunque las neoplasias malignas habitualmente producen exudados, en ocasiones puede haber trasudados. El urinotórax, que es una causa infrecuente de trasudado, se debe a obstrucción del sistema urinario.

Exudados

Los derrames exudativos se deben a una alteración de la permeabilidad vascular y/o la reabsorción del líquido pleural y pueden observarse en estados inflamatorios, infecciones o neoplasias. Se considera que un derrame es un exudado si cumple uno de los siguientes criterios: cociente de proteínas en líquido pleural/proteínas en plasma mayor de 0,5, cociente de LDH en líquido pleural/LDH en plasma mayor de 0,6 o concentración de LDH en el líquido pleural mayor que dos tercios de la concentración plasmática normal. Cuando se cumplen estos tres requisitos, la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo para identificar un derrame exudativo superan el 98%. También puede haber aumento de la concentración de colesterol en los exudados (> 45 mg/dl). El análisis del líquido pleural ayuda a distinguir entre las distintas causas de exudado pleural (tabla 99-6).

Derrames paraneumónicos

Los derrames paraneumónicos, que son el tipo más frecuente de derrame pleural exudativo, se producen en hasta el 40% de los pacientes con neumonía. Normalmente se dan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 99-6 CORRELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS EXUDADOS PLEURALES CON ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

PRUEBA	ENFERMEDAD
pH < 7,2	Empiema, neoplasia maligna, rotura esofágica; pleuritis reumatoidea, lúpica y tuberculosa
Glucosa (< 60 mg/dl)	Infección, pleuresía reumatoidea, derrames tuberculosos y lúpicos, rotura esofágica
Amilasa (> 200 µg/dl)	Enfermedad pancreática, rotura esofágica, neoplasia maligna, gestación ectópica rota
FR, ANA, células LE	Enfermedad del colágeno vascular
↓ Complemento	LES, AR
Eritrocitos (> 5.000/µl)	Traumatismo, neoplasia maligna, embolia pulmonar
Derrame quiloso (triglicéridos > 110 mg/dl)	Tuberculosis, rotura del conducto torácico (traumatismo, neoplasia maligna)
Citología o biopsia (+)	Neoplasia maligna
ADA (> 50 µg/l)	Tuberculosis

ADA = adenosina desaminasa; ANA = anticuerpos antinucleares; AR = artritis reumatoide; FR, factor reumatoide; LES = lupus eritematoso sistémico.

en pacientes con neumonía bacteriana (cap. 97) y se pueden dividir en no complicados y complicados. En los derrames paraneumónicos no complicados, el pH generalmente es mayor de 7,3, la concentración de glucosa es mayor de 60 mg/dl y la LDH del líquido pleural es menor de 1.000 UI/l. Las concentraciones elevadas en el líquido pleural de los marcadores inflamatorios, como interleucina 1β (IL-1β) y antagonista del receptor IL-1, son útiles para distinguir los derrames complicados de los no complicados. Los derrames paraneumónicos no complicados habitualmente fluyen libremente, no precisan drenaje y responden al mismo tratamiento antibiótico que la propia neumonía. Sin embargo, los derrames paraneumónicos no complicados en ocasiones se pueden transformar rápidamente en derrames complicados, a veces en 24 h. Los derrames complicados, que se caracterizan por un pH menor de 7,2 y muchas veces tienen un contenido de glucosa menor de 60 mg/dl, en general no responden al tratamiento antibiótico solo, sino que precisan drenaje para evitar la formación de un empiema, fístulas cutáneas, fístulas broncopleurales o una corteza pleural gruesa (fibrotórax).

Empiema

Se produce un empiema cuando se aspira pus franco del espacio pleural o cuando la tinción de Gram del líquido es positiva para bacterias o se cultivan bacterias a partir del líquido extraído. La neumonía por infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (cap. 289) o *Staphylococcus aureus* (cap. 288) puede producir empiema. Las personas que han tenido una aspiración tienen un riesgo elevado de empiema producido por microorganismos anaerobios, y los pacientes con tuberculosis (cap. 324) pueden tener un empiema tuberculoso. Los estafilococos resistentes a meticilina, la neumonía por el género *Klebsiella* y la infección por el género *Pseudomonas* pueden producir un empiema difícil de tratar. Las causas infecciosas infrecuentes de derrames son los géneros *Actinomyces* (cap. 329) y *Nocardia* (cap. 330), la amebiasis (cap. 352), el género *Echinococcus* (cap. 354) y la paragonimiasis (cap. 356).

Los pacientes con empiema muchas veces refieren dolor torácico pleurítico y tienen fiebre refractaria durante varios días o más en la evolución de la neumonía, aunque los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar empiema antes y más rápidamente.

Derrames tuberculosos

La tuberculosis (cap. 324) puede producir derrame pleural en hasta el 30% de los pacientes que residen en zonas endémicas de tuberculosis. El derrame pleural habitualmente no se debe a la infección micobacteriana directa, sino a un aumento de la permeabilidad vascular de la membrana pleural por una reacción de hipersensibilidad a las proteínas micobacterianas. El líquido pleural generalmente tiene predominio linfocítico, y el cultivo para detectar bacilos acidorresistentes es negativo. Una concentración de adenosina desaminasa mayor de 50 U/l puede ser útil para identificar los derrames pleurales tuberculosos. El empiema tuberculoso, que es distinto del derrame tuberculoso, se caracteriza por extensión directa de la infección desde los ganglios linfáticos torácicos o por diseminación hematógena de la tuberculosis hacia el espacio pleural.

Neoplasias malignas

Los derrames malignos son la segunda causa más frecuente de derrame pleural exudativo y pueden deberse a una siembra de la pleura parietal o visceral con células malignas que alteran la permeabilidad vascular y/o impiden la reabsorción. Las células tumorales pueden amplificar, además, la síntesis de mediadores que favorecen la salida de líquido al espacio pleural.[8] En algunas ocasiones, un derrame maligno puede ser trasudativo. El cáncer de pulmón (cap. 191) es la causa más frecuente de derrame pleural maligno, y otras neoplasias malignas que pueden afectar al espacio pleural son cáncer de mama (cap. 198), cáncer de ovario (cap. 199), cáncer gástrico (cap. 192) y linfoma (caps. 185 y 186). Cuando una neoplasia maligna afecta al espacio pleural, el pronóstico es malo. Sin embargo, el hallazgo de un derrame pleural en un paciente con una neoplasia maligna subyacente no implica necesariamente que se trata de un proceso maligno metastásico que afecta al espacio pleural. Los derrames benignos en pacientes con una neoplasia maligna subyacente pueden deberse a atelectasia, neumonía postobstructiva, hipoalbuminemia, embolia pulmonar (cap. 98), obstrucción linfática y complicaciones de la radioterapia (cap. 20) o la quimioterapia. Por este motivo es importante obtener una muestra de líquido pleural en estos pacientes. El diagnóstico de derrame pleural maligno se establece cuando se demuestra la presencia de células malignas en el líquido pleural. Aproximadamente el 60% de los derrames pleurales malignos se pueden diagnosticar con una toracocentesis, y el rendimiento aumenta hasta el 80% cuando se repite la toracocentesis. Cuando sea necesario, una biopsia de la pleura puede ser útil para identificar la neoplasia maligna. De manera óptima, las biopsias pleurales se obtienen mediante toracoscopia médica o quirúrgica (cap. 101), mejor que con una técnica a ciegas (p. ej., con una aguja de Cope o de Abrams).

Trastornos inflamatorios sistémicos

Pueden observarse derrames en hasta el 15% de los pacientes con artritis reumatoide (cap. 264), con predominio masculino para la aparición de derrames. Estos habitualmente aparecen en los primeros 5 años tras el inicio de la enfermedad, aunque en ocasiones se producen antes del inicio de la enfermedad particular. El factor reumatoide en el líquido pleural muchas veces es mayor de 1:320, y la glucosa en el líquido pleural es baja (< 60 mg/dl, o cociente de glucosa en líquido pleural a plasma < 0,5). Otras causas de glucosa baja en el líquido pleural son derrame paraneumónico complicado o empiema, derrame maligno, pleuresía tuberculosa, pleuritis lúpica y rotura esofágica. Pueden verse derrames en el 15-50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). En los derrames por LES se pueden ver células de lupus eritematoso, concentraciones bajas de complemento (C3 y C4) y unos títulos de anticuerpos antinucleares en el líquido pleural superiores a 1:160. La granulomatosis de Wegener, el síndrome de Sjögren y la sarcoidosis son causas menos frecuentes de derrame pleural.

Pancreatitis

Los pacientes con pancreatitis o seudoquistes pancreáticos (cap. 144) pueden presentar derrames pleurales exudativos que muchas veces afectan al hemitórax izquierdo. Una concentración de amilasa en el líquido pleural mayor que los límites superiores de la normalidad de la amilasa plasmática es compatible con una pancreatitis aguda o crónica como causa del derrame. En pacientes con derrames por fístulas pancreatopleurales se han detectado concentraciones elevadísimas de amilasa. También se puede ver amilasa en el líquido pleural en la rotura esofágica y en las neoplasias malignas. En las enfermedades pancreáticas está elevada la isoenzima pancreática de la amilasa, mientras que las neoplasias malignas y las roturas esofágicas se caracterizan por predominio de las isoenzimas salivales de la amilasa.

Quilotórax

Un quilotórax tiene un aspecto blanco lechoso y se caracteriza por concentraciones elevadas de triglicéridos (> 110 mg/dl) y quilomicrones. Un quilotórax está producido por la salida de linfa desde el conducto torácico hasta el espacio pleural, y la mayoría de las veces se relaciona con una neoplasia maligna mediastínica, aunque también se produce después de un traumatismo del conducto torácico. Las principales complicaciones de un quilotórax son malnutrición e inmunodepresión cuando se produce depleción de grasas, proteínas y linfocitos por toracocentesis repetidas o por drenaje con un tubo de tórax. Los derrames quilosos se deben distinguir de los seudoquilosos, que tienen color blanco pero que carecen de quilomicrones, y son indicativos de derrame pleural crónico de larga evolución.

Hemotórax

La presencia de sangre en el tórax se reconoce fácilmente durante una toracocentesis. El hemotórax tiene un hematocrito en el líquido pleural al menos la mitad que el hematocrito circulante. Por el contrario, un derrame pleural hemorrágico será rojo pero tendrá un hematocrito menor. Un derrame hemorrágico habitualmente indica una neoplasia maligna. Otras causas son traumatismo, infarto pulmonar (cap. 98), tuberculosis (cap. 324), enfermedad del colágeno vascular (caps. 264 y 266) y trastornos hematológicos. En general, la sangre extraída del espacio pleural no se coagula, mientras que la sangre debida al traumatismo de la propia toracocentesis se coagulará cuando se recoja. Como la sangre del espacio pleural no se coagula, puede ser eliminada por los vasos linfáticos si el volumen es pequeño. En caso de hemotórax de mayor tamaño puede ser necesario el drenaje con un tubo de tórax.

Exposición al amianto

Pueden producirse derrames pleurales después de la exposición al amianto. El derrame habitualmente es pequeño, unilateral y serosanguinolento, con menos de

booksmedicos.org

6.000 células/ml. El derrame tiende a desaparecer en un plazo de 1 año, y da lugar a placas pleurales que se pueden calcificar con el tiempo. En estos pacientes se debe excluir la presencia de un mesotelioma maligno.

Otras causas de exudados pleurales

El síndrome de Meigs es la tríada de tumor ovárico (cap. 199), ascitis y derrame pleural. El derrame, que habitualmente es grande y está en el lado derecho, se forma cuando pasa líquido desde el abdomen hasta el espacio pleural a través de defectos diafragmáticos. El síndrome de Meigs habitualmente se produce en mujeres posmenopáusicas y desaparece tras la extirpación del tumor.

El síndrome de Dressler se puede producir desde 3 hasta 30 días después de la cirugía cardíaca abierta o de un infarto de miocardio. El paciente habitualmente tiene dolor pleurítico y un derrame izquierdo pequeño o moderado. El tratamiento es el del derrame pericárdico acompañante (cap. 77).

La uremia (cap. 130), que puede producir poliserositis con derrame, se debe distinguir del trasudado que se observa con frecuencia en el síndrome nefrótico (cap. 121). Procesos subdiafragmáticos, como los abscesos hepáticos y esplénicos (cap. 151), pueden producir derrames. Se produce un pulmón atrapado cuando un lóbulo o segmento no se puede reexpandir debido a una corteza pleural visceral restrictiva o a una masa endobronquial. El aumento de la presión intrapleural negativa asociado al pulmón atrapado favorece la formación de un derrame. Varios fármacos, como amiodarona, bleomicina, dantroleno, hidralacina, isoniacida, metotrexato, metisergida, mitomicina, procainamida y procarbacina, pueden producir derrame pleural. El tratamiento es la interrupción del fármaco responsable, aunque puede ser necesario el tratamiento con corticoides orales (cap. 254).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO — Tto

En casos de empiema y derrame paraneumónico complicado es necesario el drenaje con una toracostomía de tubo, junto a un tratamiento antibiótico adecuado. Cuando existe un empiema, hay que drenarlo inmediatamente por medio de un tubo torácico fijo. El tratamiento combinado con t-PA intrapleural (10 mg) y ADNasa (5 mg) puede mejorar el drenaje por el tubo torácico en los pacientes con infecciones pleurales.[A5,A6] Si no se consigue resolver el empiema mediante el drenaje torácico, es preferible recurrir a la cirugía torácica asistida por vídeo (cap. 101) y reservar la administración de estreptocinasa intrapleural para aquellos pacientes que no son buenos candidatos a la cirugía torácica asistida por vídeo o para aquellos casos en los que no se dispone de esta opción. En ocasiones, hay que practicar una toracotomía con decorticación para tratar el empiema.

Las opciones terapéuticas en los derrames pleurales malignos incluyen observación, pleurodesis química con talco o derivados de tetraciclina y el tratamiento de la neoplasia maligna subyacente. En aquellos pacientes con derrames malignos recidivantes, la colocación tunelizada de un catéter pleural fijo puede permitir el drenaje intermitente para aliviar los síntomas.[9,10] En un estudio aleatorizado de pacientes con derrame pleural maligno que no se habían sometido a una pleurodesis previa, el uso de catéteres pleurales fijos y de pleurodesis con talco proporcionó resultados equivalentes a la hora de aliviar la disnea percibida por los pacientes; el tratamiento con catéteres permitió acortar el tiempo de hospitalización, pero también produjo más efectos adversos.[A7] Se produce una respuesta completa en aproximadamente el 50% de los pacientes. Un pH bajo (< 7,2) en el líquido pleural tiende a indicar una respuesta escasa a la pleurodesis química. Los derrames malignos con tendencia a responder a la quimioterapia generalizada son los que se relacionan con el cáncer de mama (cap. 198) y el carcinoma microcítico pulmonar (cap. 191). Los derrames malignos relacionados con los linfomas y la obstrucción del drenaje linfático del espacio pleural también pueden responder al tratamiento de la enfermedad subyacente.

El tratamiento de los derrames inflamatorios se centra en el uso de antiinflamatorios y corticoides (caps. 264 y 266). El tratamiento de los derrames quilosos puede suponer el drenaje con un tubo de tórax, aunque puede producirse malnutrición grasa. Se puede intentar reducir la formación de quilo con hiperalimentación intravenosa, disminución de la ingesta oral de grasa e ingesta de ácidos grasos de cadena media y corta, que se absorben directamente hacia la circulación portal. Se debe plantear la ligadura del conducto torácico en los derrames quilosos traumáticos. Se han obtenido buenos resultados con la embolización del conducto torácico en derrames quilosos no traumáticos.[11]

Mesotelioma

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los mesoteliomas malignos son neoplasias (cap. 191) que se originan en las membranas serosas de las cavidades corporales. El 80% de los mesoteliomas se originan en el espacio pleural, y la mayor parte de los mesoteliomas no pleurales se originan en el peritoneo. Los pacientes habitualmente tienen más de 55 años de edad y generalmente tienen antecedentes de exposición al amianto en un pasado remoto (con frecuencia de 30 a 40 años antes). El tabaco no es un factor de riesgo de presentar mesotelioma, aunque el tabaco asociado a la exposición al amianto aumenta el riesgo de cáncer de pulmón. Cada año se producen aproximadamente 3.000 casos de mesotelioma en EE. UU. La incidencia anual está disminuyendo en EE. UU. debido al mejor control de la exposición laboral, aunque puede seguir aumentando en otros países en los que hay menos regulaciones.

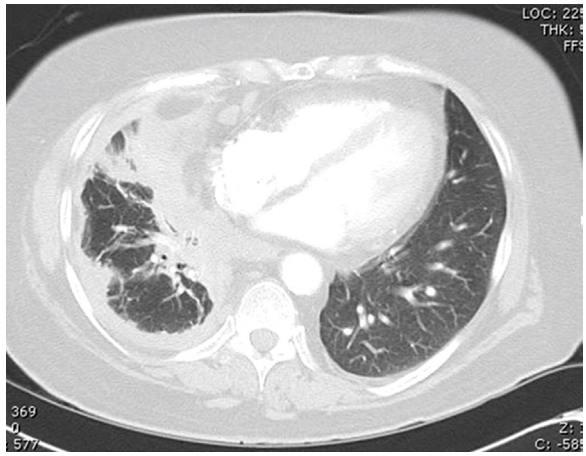

FIGURA 99-6. Angiograma por tomografía computarizada de tórax de un paciente con mesotelioma. Hay engrosamiento difuso de la pleura y el pericardio a la derecha, con aspecto similar a una corteza.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con mesotelioma habitualmente refieren disnea, pérdida de peso y dolor. El mesotelioma maligno se puede manifestar como una masa muy grande o un derrame pleural que a veces ocupa todo el hemitórax. La TC de tórax puede mostrar engrosamiento pleural localizado o circunferencial asociado a cantidades variables de placas pleurales calcificadas (fig. 99-6). Las concentraciones elevadas de ácido hialurónico en el líquido pleural pueden observarse en los mesoteliomas, pero en muchos casos no basta el estudio citológico del líquido pleural para establecer el diagnóstico. La biopsia central guiada por TC o la toracoscopia son los mejores medios para obtener un diagnóstico. Las tinciones especiales y la microscopia electrónica del tejido de la biopsia pueden ayudar a hacer la difícil distinción entre adenocarcinoma metastásico y mesotelioma. Determinados biomarcadores como la fibulina 3 plasmática y los derrames pleurales pueden ayudarnos a detectar un mesotelioma en una etapa más precoz y a diferenciarlo de otras neoplasias malignas pleurales.

Algunos mesoteliomas son benignos. Estos habitualmente son grandes y muchas veces están pedunculados en el momento del diagnóstico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO — Tto

Lamentablemente, ningún tratamiento particular, cirugía o quimioterapia ha tenido mucho éxito en el mesotelioma maligno, y la mediana de supervivencia es de tan solo 8-12 meses después del diagnóstico.[A8] Habitualmente se realiza pleurodesis con talco o pleurectomía para la paliación y el control de los síntomas relacionados con el derrame pleural. En pacientes muy seleccionados con enfermedad localizada y sin enfermedades comórbidas se puede intentar la resección quirúrgica o la neumonectomía extrapleural radical. La radioterapia puede producir paliación de los síntomas y se ha utilizado después de los intentos de cirugía curativa. El tratamiento del mesotelioma benigno es la resección quirúrgica.

Neumotórax

El neumotórax es la acumulación de aire en el espacio pleural (v. fig. 84-15). Normalmente, la presión dentro del espacio pleural es ligeramente subatmosférica. Sin embargo, cuando se acumula una cantidad más que muy pequeña de aire en el espacio pleural, la presión en su interior se hace positiva, y hay compresión del pulmón subyacente. Generalmente, la pleura visceral se separa de la parietal y puede visualizarse la presencia de aire entre el revestimiento pleural visceral y la caja costal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El neumotórax habitualmente se asocia a un traumatismo cerrado o penetrante. En el traumatismo penetrante, el aire puede pasar hacia el espacio pleural a través de la pared torácica lesionada o desde el pulmón lesionado. Los pacientes con una neumopatía previa a los que se realiza ventilación mecánica pueden tener de manera aguda un neumotórax cuando presiones locales elevadas rompen el tejido pulmonar, lo que da lugar a una fuga (cap. 105).

El neumotórax también se puede producir de manera espontánea o puede ser secundario a una neumopatía previa. Habitualmente, el neumotórax espontáneo se produce en hombres altos, jóvenes y delgados, probablemente como consecuencia de la rotura de vesículas apicales preexistentes. Entre las enfermedades que se asocian a neumotórax están el enfisema (cap. 88), la fibrosis quística (cap. 89), la inflamación granulomatosa, la neumonía necrosante, la fibrosis pulmonar (cap. 92), la enfermedad granulomatosa eosinófila, la sarcoidosis (cap. 95) y la endometriosis (cap. 236). El neumotórax catamenial se produce en aquellos pacientes con endometriosis subpleural y diafragmática (cap. 236); la rotura de los nódulos endometriales durante la menstruación provoca un neumotórax.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas habitualmente son dificultad respiratoria y dolor torácico súbito. La exploración física se caracteriza por taquicardia, disminución de los ruidos respiratorios, disminución del frémito táctil, roce pleural, enfisema subcutáneo, hiperresonancia a la percusión y desviación de la tráquea hacia el hemitórax no afectado.

Para establecer el diagnóstico, se puede obtener una radiografía torácica en bipedestación y también se usa cada vez más la ecografía rápida sobre el terreno. El aire en el interior del espacio pleural aparece como una zona transparente en la radiografía de tórax (fig. 99-7). Cuando hay un neumotórax pequeño, la zona transparente se observa mejor en el vértice pulmonar con el paciente en bipedestación. Una radiografía al final de la espiración es particularmente útil para diagnosticar un neumotórax pequeño. Durante la espiración, la densidad del pulmón aumenta por la reducción del volumen, lo que pone de manifiesto la diferencia entre el parénquima pulmonar y el gas pleural. Cuando se realiza una radiografía de tórax portátil con el paciente en decúbito supino, como ocurre en la unidad de cuidados intensivos, la zona transparente puede ser más evidente sobre la caja costal inferior (signo del surco superior).

Se define un neumotórax a tensión como un neumotórax que se asocia a desviación mediastínica y deterioro hemodinámico, habitualmente porque la presión intratorácica elevada comprime la vena cava y la aurícula. Esta fisiología implica una fuga continua de aire hacia el espacio pleural sin que el aire pueda escapar.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Si el neumotórax es pequeño y el paciente no tiene dificultad respiratoria, no es necesaria una toracostomía de tubo y puede ser suficiente la observación sola.[12] No obstante, si un paciente manifiesta síntomas, el neumotórax ocupa más del 50% del hemotórax o se desarrolla un neumotórax a tensión, el tratamiento consiste en la inserción de un tubo de toracostomía, aspiración y drenaje con sello acuoso. Si hay una fuga continúa a pesar de la toracostomía de tubo, se puede sospechar una fístula broncopleural. En este caso puede ser necesaria la pleurodesis química o la corrección quirúrgica, habitualmente mediante cirugía toracoscópica asistida por vídeo (cap. 101). En un estudio aleatorizado de pacientes con neumotórax espontáneo primario, la aspiración simple y el drenaje seguidos de pleurodesis con 300 mg de minociclina representó un tratamiento seguro y eficaz, con un porcentaje de recidivas del 30% al cabo de 1 año, que contrasta con el porcentaje de recidivas del 50% al cabo de 1 año alcanzado al utilizar únicamente aspiración simple y drenaje.[A9]

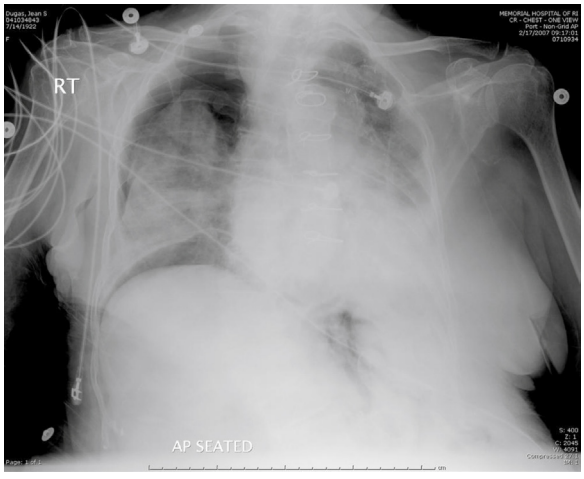

FIGURA 99-7. Radiografía anteroposterior portátil del tórax que muestra un neumotórax derecho. Obsérvese que el pulmón derecho está atelectásico hasta menos de la mitad del tamaño del hemitórax derecho. Además, hay un neumoperitoneo que se ve mejor como una acumulación de aire debajo del hemidiafragma derecho.

MEDIASTINO

El mediastino, que es la parte central de la cavidad torácica, se halla entre los pulmones. Contiene el corazón y la aorta, el esófago, la tráquea, ganglios linfáticos, el timo y los grandes vasos. Está limitado por las dos cavidades pleurales en las partes laterales, el diafragma por abajo y el desfiladero torácico superior por arriba.

Masas mediastínicas

BIOPATOLOGÍA

Con fines clínicos se ha dividido el mediastino en tres compartimentos: anterior, medio y posterior (e-fig. 99-3). El compartimento anterior contiene el timo, extensiones subesternales del tiroides, vasos sanguíneos, pericardio y ganglios linfáticos. El compartimento medio contiene el corazón, los grandes vasos, la tráquea, los bronquios principales, ganglios linfáticos y los nervios frénicos y vagos. El compartimento posterior contiene las vértebras, la aorta descendente, el esófago, el conducto torácico, las venas ácigos y hemiácigos, la porción inferior del vago, la cadena simpática y ganglios linfáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las masas mediastínicas habitualmente no se acompañan de síntomas, y la mayoría se encuentran casualmente en una radiografía o una TC de tórax. Sin embargo, pueden producir dolor torácico, tos, ronquera, estridor, disfagia y disnea. Un tercio de los pacientes con un timoma mediastínico tienen síntomas o debilidad debido a la miastenia grave (cap. 422), y los pacientes con un linfoma mediastínico (caps. 185 y 186) pueden tener síntomas sistémicos como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. En ocasiones, una masa puede comprimir la vena cava superior, lo que produce edema facial y dilatación de las venas del cuello y el tórax (fig. 99-8).

DIAGNÓSTICO

Cuando se identifica una masa en la radiografía o la TC de tórax es obligatoria una evaluación adicional. Si se sospecha un proceso benigno, puede estar indicada una TC de seguimiento. Si se sospecha una neoplasia maligna, la evaluación radiológica puede incluir angiografía, tomografía por emisión de positrones o resonancia magnética. Se pueden obtener biopsias mediante mediastinoscopia, mediastinotomía. Los métodos menos invasivos son la biopsia transbronquial con aguja con guía ecográfica y la obtención directa de muestras mediante aspiración con aguja con guía de TC, que puede ser útil para la evaluación de las masas mediastínicas anteriores y posteriores. La evaluación y el diagnóstico diferencial de las masas mediastínicas están guiados por el compartimento en el que se originan (tabla 99-7). En el *compartimento mediastínico anterior* aparecen lesiones como timomas, tumores de células germinales (teratomas), linfomas y tejido tiroideo intratorácico.[13] Los timomas suponen aproximadamente el 20% de las neoplasias mediastínicas en



FIGURA 99-8. Obstrucción de la vena cava superior en un carcinoma bronquial. Obsérvense la tumefacción de la cara y el cuello y la aparición de circulación colateral en las venas de la pared torácica.

booksmedicos.org

TABLA 99-7 CAUSAS DE MASAS MEDIASTÍNICAS

ANTERIOR	MEDIO	POSTERIOR
Teratoma	Quiste pericárdico	Tumor neurógeno
Timoma	Hiperplasia de ganglios linfáticos	Tumor esofágico
Tumor tiroideo	Tumor broncógeno	Tumor broncógeno
Bocio	Quiste broncógeno	Quiste broncógeno
Aneurisma	Aneurisma	Aneurisma
Linfoma	Linfoma	Linfoma
Tumor paratiroideo		Meningocele
Lipoma		Quiste entérico
Hernia diafragmática de Morgagni		Divertículo esofágico
		Hernia diafragmática de Bochdalek

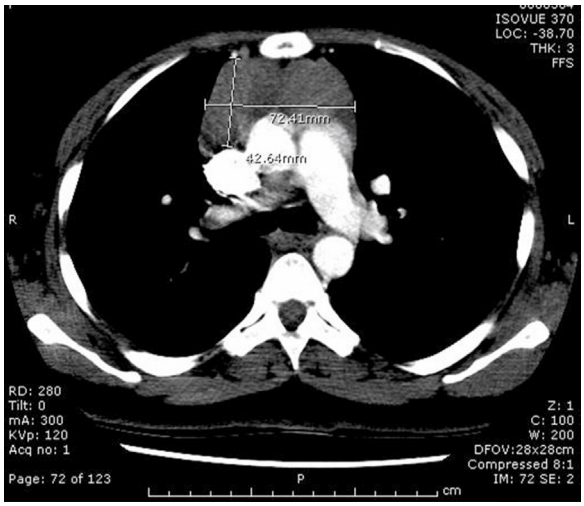

FIGURA 99-9. **Tomografía computarizada del tórax de un paciente con una masa mediastínica anterior que resultó ser un bocio subesternal.**

adultos, en los que son la neoplasia primaria más frecuente del mediastino anterior. Los pacientes con linfoma sistémico muchas veces tienen afectación del mediastino, pero solo el 5-10% de los pacientes con linfoma tienen como manifestación inicial una lesión mediastínica primaria. Cuando el cáncer de pulmón (cap. 191) se manifiesta inicialmente con una adenopatía mediastínica, se encuentra ya en un estadio avanzado. Los teratomas, que suponen el 10% de los tumores mediastínicos, pueden contener células epidermoides, folículos pilosos, glándulas sudoríparas, cartílago y calcificaciones lineales; aproximadamente un tercio son malignos. Los bocios intratorácicos (cap. 226) (fig. 99-9) pueden comprimir la tráquea y causar estridor, tos, disnea y en ocasiones obstrucción de la vena cava superior. Las masas anteriores en el ángulo cardiofrénico derecho, que son poco frecuentes y se pueden asociar a defectos pericárdicos u obesidad, se pueden deber a herniación del hígado o de contenido intestinal a través de los agujeros de Morgagni.

En el mediastino posterior, los tumores neurógenos son las lesiones más frecuentes. Muchos de estos tumores son benignos y se originan en las vainas nerviosas o en las células de los ganglios simpáticos (ganglioneuroma). Entre las masas mediastínicas posteriores también hay quistes, meningoceles, linfomas (caps. 185 y 186), aneurismas aórticos (cap. 78) y trastornos esofágicos (cap. 138) como divertículos y neoplasias. La herniación del contenido abdominal hacia el tórax puede producir una masa mediastínica posterior. La herniación del contenido abdominal a través de los agujeros de Bochdalek da lugar a una masa en la zona posterolateral del diafragma, habitualmente en el lado izquierdo; es la hernia congénita más frecuente y puede contener bazo o riñón. La herniación del estómago a través del hiato esofágico (cap. 138), que es el tipo más frecuente de hernia diafragmática, produce una masa retrocardíaca, muchas veces con nivel hidroaéreo.

Los quistes benignos pueden aparecer en los compartimentos anterior, medio y posterior. Pueden surgir en el pericardio, los bronquios, el timo, el conducto torácico, el esófago y el estómago, y pueden producir síntomas compresivos. Los quistes pericárdicos, que habitualmente están localizados en el ángulo cardiofrénico, contienen líquido transparente. Los quistes broncógenos aparecen en los compartimentos medio y posterior, y están llenos de líquido y tapizados por epitelio respiratorio; muchas veces se forman alrededor de la zona paratraqueal o de la carina y no se comunican con el árbol traqueobronquial.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de las masas mediastínicas depende de la alteración subyacente. Se deben resecar quirúrgicamente algunas lesiones como los timomas, los teratomas, los quistes, los tumores neurógenos y las hernias. Otras, como los linfomas, se tratan con radioterapia o quimioterapia. En otras se puede realizar un seguimiento minucioso a lo largo del tiempo.

Mediastinitis

La mediastinitis aguda está producida la mayoría de las veces por una infección bacteriana. Las infecciones mediastínicas representan frecuentemente complicaciones tras intervenciones quirúrgicas, como la estereotomía, o tras la manipulación del esófago o el árbol traqueobronquial. La rotura del esófago o la tráquea por un traumatismo o por necrosis hística puede producir mediastinitis. El tratamiento de la mediastinitis aguda precisa antibióticos, drenaje pleural y evacuación del tejido necrótico. La mediastinitis crónica (mediastinitis fibrosante) es una enfermedad progresiva que puede ser idiopática o puede estar producida por una infección granulomatosa, hongos, una neoplasia, radioterapia o fármacos (como la metisergida). Los pacientes con mediastinitis crónica están asintomáticos hasta que se afectan estructuras vasculares o neurológicas. Cuando afecta a las estructuras respiratorias, la presentación más frecuente consiste en un estrechamiento traqueobronquial. Para su diagnóstico y tratamiento se requiere a menudo una exploración quirúrgica, y en muchos casos no se precisa más tratamiento, a menos que se deba a la tuberculosis (cap. 324) o a una infección micótica (cap. 331).

Neumomediastino

Se produce neumomediastino cuando hay infiltración por aire de las estructuras mediastínicas después de que una rotura del esófago, la tráquea o el pulmón diseca hacia el mediastino. La pérdida de integridad del esófago o la tráquea muchas veces se debe a un traumatismo, mientras que las fugas desde los alvéolos se pueden deber a traumatismo, producirse espontáneamente o ser una complicación de la ventilación mecánica (cap. 105). Es muy poco frecuente que el neumomediastino sea una complicación de una exacerbación asmática (cap. 87), un ataque violento de tos o la emesis. Se puede hacer el diagnóstico si se ven columnas finas hipertransparentes entre las estructuras mediastínicas en la radiografía o la TC de tórax. El neumomediastino se puede manifestar como dolor de garganta, dolor cervical o dificultad respiratoria. Muchas veces el aire mediastínico diseca hacia los tejidos subcutáneos del cuello y la pared torácica, donde produce enfisema subcutáneo. Se puede palpar una crepitación característica cuando hay enfisema subcutáneo. Un neumomediastino a tensión, muy poco frecuente, puede comprimir el ventrículo derecho. El neumomediastino espontáneo generalmente desaparece sin tratamiento. Cuando hay acumulaciones más graves de aire subcutáneo muchas veces está justificada la descompresión quirúrgica.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Cejudo P, Lopez-Marquez I, Lopez-Campos JL, et al. Exercise training in patients with chronic respiratory failure due to kyphoscoliosis: a randomized controlled trial. *Respir Care*. 2014;59:375-382.
A2. Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, et al. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. *N Engl J Med*. 2013;369:1512-1521.
A3. Slobogean GP, MacPherson CA, Sun T, et al. Surgical fixation vs nonoperative management of flail chest: a meta-analysis. *J Am Coll Surg*. 2013;216:302-311.
A4. Kjeken I, Bo I, Ronningen A, et al. A three-week multidisciplinary in-patient rehabilitation programme had positive long-term effects in patients with ankylosing spondylitis: randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2013;45:260-267.
A5. Rahman NM, Maskell NA, West A, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med*. 2011;365:518-526.
A6. Nie W, Liu Y, Ye J, et al. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis of randomized control trials. *Clin Respir J*. 2014;8:281-291.
A7. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2383-2389.
A8. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1685-1694.
A9. Chen JS, Chan WK, Tsai KT, et al. Simple aspiration and drainage and intrapleural minocycline pleurodesis versus simple aspiration and drainage for the initial treatment of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, parallel-group, prospective, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1277-1282.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

100

APNEA DEL SUEÑO OBSTRUCTIVA

ROBERT C. BASNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La apnea del sueño obstructiva (ASO) es una enfermedad crónica en la que hay obstrucción cíclica de la vía respiratoria superior durante el sueño, característicamente combinada con síntomas o signos asociados de alteración del sueño (cap. 405), los más frecuentes de los cuales son somnolencia diurna excesiva y ronquido intenso. Una frecuencia de al menos cinco episodios obstructivos (apneas, hipopneas y despertares relacionados con el esfuerzo respiratorio; v. «Patogenia») por hora de sueño es un criterio mínimo para diagnosticar ASO en adultos, aunque una frecuencia mayor de episodios obstructivos se correlaciona de forma más constante con un aumento del riesgo de trastornos cardiovasculares y neurocognitivos. Para que Medicare cubra en EE. UU. el tratamiento mediante presión respiratoria positiva continua (CPAP), hay que demostrar que los pacientes experimentan al menos 15 de esos episodios por hora, o que tengan entre 5 y 14 episodios por hora, y tengan además alguno de los siguientes: síntomas documentados de somnolencia diurna excesiva, deterioro cognitivo, alteraciones anímicas o insomnio; o hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o antecedentes de ictus documentados.

EPIDEMIOLOGÍA

Los médicos no reconocen todos los casos de apnea del sueño obstructiva y los pacientes tampoco comunican todos los casos; la mayoría de los adultos con un trastorno moderado quedan sin diagnosticar. En los adultos, la apnea del sueño obstructiva se observa generalmente en personas con sobrepeso, aunque hay otras anomalías anatómicas (fundamentalmente craneofaciales y de vías respiratorias altas) y ventilatorias que pueden predisponer a este trastorno. Se han podido identificar al menos cinco episodios obstructivos por hora de sueño en el 9-28% de los adultos sin factores específicos de riesgo ni síntomas de apnea del sueño obstructiva, mientras que la prevalencia de esos episodios obstructivos y de la consiguiente somnolencia diurna excesiva se acerca al 3-7% de los varones adultos y el 2-5% de las mujeres adultas. Aunque la prevalencia general parece mucho mayor en los varones que en las mujeres, las mujeres posmenopáusicas y obesas son más propensas. Los grupos de población con una prevalencia especialmente elevada de apnea del sueño obstructiva son las personas mayores de 60 años y los pacientes con hipertensión arterial sistémica, especialmente con hipertensión mal controlada (cap. 67); accidentes cerebrovasculares previos (cap. 407); insuficiencia cardíaca (cap. 58); fibrilación auricular (FA; cap. 64), en particular FA recidivante tras la cardioversión eléctrica; infarto agudo de miocardio previo (cap. 73); síndrome de obesidad-hipoventilación (caps. 86 y 220); síndrome metabólico (cap. 229); fibrosis pulmonar idiopática (cap. 92); y epilepsia refractaria al tratamiento médico (cap. 403). La incidencia y/o la gravedad de la apnea del sueño obstructiva son mayores en los afroamericanos (especialmente entre los menores de 25 años y los mayores de 65 años) y los asiáticos adultos que en los blancos, mientras que los ronquidos son más prevalentes adultos de origen hispano que en los blancos. La presencia de apnea del sueño obstructiva en un paciente más que duplica las probabilidades de que sus familiares sufran ese mismo trastorno en comparación con los controles. Los costes médicos anuales medios por los pacientes por apnea del sueño obstructiva no tratada casi duplican los costes de las personas normales, y dichos costes aumentan en proporción con la gravedad de este trastorno.

BIOPATOLOGÍA

Genética

A pesar del gran número de casos familiares de apnea del sueño obstructiva, hasta la fecha no se han identificado genes ni locus genéticos específicos. La mayoría de los candidatos identificados comparten conexiones con correlatos biopatológicos, como la obesidad, los dimorfismos craneofaciales, la leptina, la serotonina, la respuesta a la ventilación y las isoenzimas de la anhidrasa carbónica.

Patogenia

La ASO supone el cierre completo o parcial de los segmentos colapsables de la faringe, como la velofaringe, la orofaringe y la hipofaringe. La *apnea obstructiva* se define por la ausencia de flujo aéreo durante al menos 10 s, asociada a un esfuerzo respiratorio continuo (fig. 100-1). La *hipopnea obstructiva,* que es la obstrucción parcial de la vía respiratoria, se reconoce desde el punto de vista funcional por una discreta disminución del flujo aéreo, en lugar de su interrupción, durante al menos 10 s, asociada a una disminución patológica de la saturación de oxígeno de la hemoglobina (Sao_2) o un alertamiento súbito durante el sueño. Generalmente, el paciente manifiesta esfuerzo ventilatorio progresivo, aplanamiento del registro de la transducción de la presión nasal y/o ronquidos crecientes (e-fig. 100-1). Se produce un alertamiento relacionado con el esfuerzo respiratorio cuando la limitación del flujo aéreo no es suficientemente grave como para producir hipopnea, aunque a pesar de todo el esfuerzo ventilatorio progresivo se asocia a un alertamiento súbito.

El exceso y aumento de peso están relacionados estrechamente con la aparición del empeoramiento de la ASO en adultos. Por el contrario, la pérdida de peso, tanto quirúrgica como no quirúrgica, se ha asociado a mejoría de la ASO (v. «Tratamiento»). Las explicaciones anatómicas y fisiológicas de cómo el exceso de peso contribuye a la ASO incluyen restricción del movimiento de la pared torácica, con la consiguiente estenosis mecánica y refleja de la vía respiratoria superior; aumento de la distensibilidad y estenosis de la vía respiratoria superior; inestabilidad ventilatoria, y disminución de la capacidad de compensar el aumento de la resistencia de la vía respiratoria durante el sueño.

La vía final común de todos los episodios obstructivos es la llegada a una presión de cierre faríngeo crítica. Una vez que se ha estrechado o colapsado, es más difícil expandir la faringe durante el siguiente esfuerzo inspiratorio, lo que da lugar a la característica generación de esfuerzos inspiratorios progresivamente más intensos contra una vía respiratoria superior obstruida, y movimientos respiratorios con una presión intratorácica cada vez más negativa. El consiguiente alertamiento habitualmente se asocia a reapertura de la vía respiratoria. Después de varias aspiraciones hiperpneicas generalmente se produce una nueva transición hacia el sueño. La repetición del ciclo de los gases sanguíneos y las transiciones recurrentes de vigilia a sueño interfieren con la necesidad de encontrar un punto de ajuste durante el sueño de los controladores de la respiración. La hipopnea o la apnea franca seguida por hiperpnea es el dato fundamental de la ASO.

La importancia patogénica de la periodicidad respiratoria en la ASO varía según la fase del sueño (cap. 405). La transición hacia las fases «ligeras» del sueño, denominadas *fases N1* y *N2 del sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM),* se caracteriza por tendencia al alertamiento y a los ciclos de sueño-vigilia. Es muy probable que en estas fases se produzcan los episodios obstructivos periódicos característicos de la ASO. Por el contrario, el sueño NREM «profundo», denominado *fase N3* o *sueño de ondas lentas,* es habitualmente un tiempo de diferencias relativamente regulares del sistema nervioso central, con disminución de la tendencia al alertamiento, regularización de la respiración y escasez relativa de episodios obstructivos, incluso aunque haya

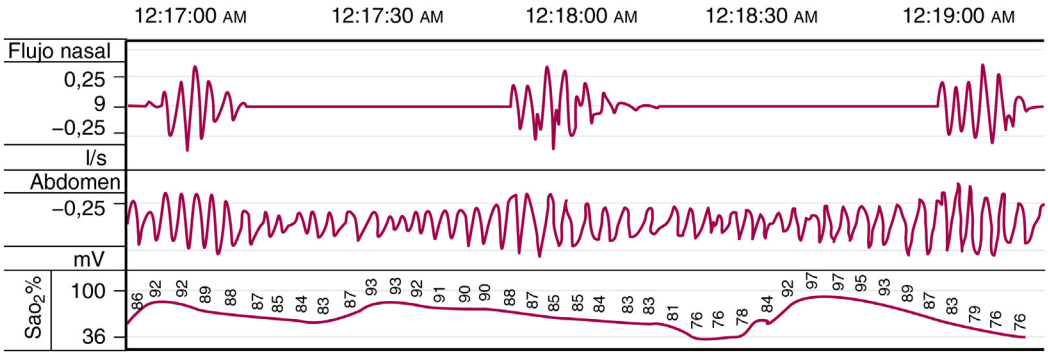

FIGURA 100-1. Trazado polisomnográfico de un paciente con apnea del sueño obstructiva durante 2 min de sueño sin movimientos oculares rápidos. Se muestra el flujo aéreo en la vía respiratoria superior («flujo nasal»), registrado con un transductor de presión nasal; el esfuerzo respiratorio («abdomen»), registrado mediante pletismografía de inductancia, y la saturación de oxígeno de la hemoglobina (Sao_2), registrada mediante oximetría de pulso.

booksmedicos.org

un aumento general de la resistencia de la vía respiratoria superior en comparación con las fases N1 y N2 del sueño. Durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM), los impulsos neurales erráticos y la inhibición neural descendente de los músculos ventilatorios accesorios y de las vías respiratorias altas pueden causar hipoventilación alveolar muy marcada y apnea. La hipoxemia grave, producida por una combinación de episodios obstructivos y desequilibrio ventilación-perfusión, es característica del sueño REM en pacientes con ASO.

Fisiopatología

En cada uno de los episodios obstructivos, la combinación de asfixia progresiva, presión intratorácica cada vez más negativa y activación autónoma y conductual súbita produce perturbaciones cardíacas y cerebrovasculares agudas, como aumento de la poscarga de los ventrículos izquierdo y derecho, disminución de la distensibilidad ventricular izquierda, aumento de la presión arterial pulmonar, disminución del flujo sanguíneo arterial coronario y aumento del consumo miocárdico de oxígeno (cap. 53). El alertamiento súbito al final de la mayoría de los episodios obstructivos se asocia a descarga simpática, que produce vasoconstricción periférica y aumento súbito de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistólica y diastólica, incluso aunque el gasto cardíaco sigue disminuyendo cuando la ventilación se reinicia con la vía respiratoria abierta de nuevo. En consecuencia, característicamente hay fluctuaciones de la presión arterial sistémica; es relativamente baja durante la apnea y está elevada de manera aguda al finalizar el episodio obstructivo (cap. 67). Las alteraciones electrocardiográficas incluyen bradicardia sinusal durante los episodios obstructivos y aceleración con el alertamiento; durante el sueño, que es un momento de aumento del tono vagal, se puede ver bloqueo sinoauricular y auriculoventricular. En la ASO se producen extrasístoles ventriculares y supraventriculares y arritmias. Al finalizar una apnea obstructiva hay disminución del flujo sanguíneo cerebral y de la oxigenación. La activación súbita, recurrente y transitoria del sueño al final de cada uno de los episodios obstructivos se asocia a fragmentación del sueño y disminución de la capacidad de consolidar un sueño restaurador.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Las manifestaciones cardinales de la ASO son ronquido crónico intenso, somnolencia diurna excesiva y apneas observadas por otras personas. El ronquido refleja el ruido vibratorio que genera el tejido del paladar blando ocluido parcialmente, habitualmente con la boca abierta, y normalmente se produce en un patrón creciente, con una ráfaga de ruido más intenso al finalizar el episodio. El ronquido intenso sin ASO puede avanzar hasta ASO, particularmente si el paciente gana peso.

La observación de mayor utilidad a la hora de identificar a los pacientes con apnea del sueño obstructiva es el sofoco o las boqueadas nocturnas (un riesgo tres veces mayor). Es muy frecuente que los pacientes con apnea del sueño obstructiva ronquen, pero esto no tiene el mismo valor predictivo, y las personas de peso normal que roncan ligeramente no suelen padecer apnea del sueño obstructiva moderada o grave.[1]

En el contexto hospitalario se puede detectar la ASO por apnea o disminución refractaria de la Sa_{O_2} durante técnicas quirúrgicas o endoscópicas que precisan sedación o anestesia. En otros casos puede sospecharse el diagnóstico cuando el personal del hospital observa un bloqueo cardíaco nocturno o arritmias durante el sueño.

Somnolencia diurna excesiva

Los pacientes con somnolencia diurna excesiva (cap. 405) se quedan dormidos de manera inesperada; habitualmente se trata de microsueños, más que de episodios de sueño mantenidos. La somnolencia diurna excesiva se puede cuantificar con pruebas de laboratorio que determinan la propensión a dormirse durante el día, o con cuestionarios o escalas subjetivas que evalúan la somnolencia o la disminución de la calidad de vida. La resolución de la apnea del sueño obstructiva no se acompaña necesariamente de la resolución de la somnolencia diurna excesiva, lo que parece indicar la posibilidad de que la hipoxemia crónica intermitente pueda causar una perturbación neurológica mantenida, y pone además de manifiesto la asociación entre la apnea del sueño obstructiva y diferentes trastornos metabólicos, neurocognitivos, respiratorios y cardiovasculares. Por otra parte, muchos pacientes con apnea del sueño obstructiva clínicamente significativa no refieren somnolencia diurna excesiva, y los pacientes tampoco son conscientes de su grado de fragmentación del sueño. Aparentemente trastornos del estado de ánimo, como depresión e irritabilidad, así como perturbaciones de la memoria visual y la memoria de trabajo, están relacionados con la gravedad de la fragmentación del sueño y de la hipoxemia.

Obstrucción de la respiración

Los compañeros de cama de los pacientes con ASO a menudo describen la interrupción de la respiración, y no la obstrucción de la misma; un cuestionario detallado habitualmente determina la naturaleza obstructiva de la respiración. Los pacientes pueden ser conscientes de su propio ronquido o referir atragantamientos o disnea, particularmente en relación con la imposibilidad de estar en decúbito supino. La sequedad de boca por la mañana es un síntoma frecuente, igual que la cefalea matutina.

Insomnio y parasomnia

El insomnio, que es el síntoma subjetivo de dificultad para dormirse o para permanecer dormido (cap. 405), se asocia a la continua interrupción del sueño característica de la ASO. Los alertamientos transitorios durante el sueño N3 pueden producir parasomnias confusionales, como sonambulismo y somniloquia. Los alertamientos y el aumento del trabajo de la respiración pueden producir sueño inquieto y sudores nocturnos. La nicturia, posiblemente mediada por receptores natriuréticos auriculares, se puede resolver con el tratamiento.

Alteraciones de la vía respiratoria superior

La ASO a menudo se asocia a congestión nasal, rinitis, sinusitis crónica y alteraciones anatómicas de la nasofaringe, y también a alteraciones craneofaciales como micrognatia y retrognatia. El aumento del tamaño de las amígdalas, la redundancia de tejido del paladar blando y una lengua grande se pueden asociar a una orofaringe «llena», aunque no está clara la importancia precisa de estas alteraciones de la vía respiratoria en la patogenia del trastorno.

DIAGNÓSTICO

El espectro de trastornos de la respiración durante el sueño distintos a la ASO incluye hipoventilación y trastornos del intercambio gaseoso que pueden empeorar con el sueño, como asma nocturna (cap. 87), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 88), trastornos neuromusculares y de la pared torácica (cap. 99) y síndrome de obesidad-hipoventilación (cap. 220), así como otros trastornos en los que es importante la apnea central (cap. 405), como la apnea central idiopática, la respiración de Cheyne-Stokes y la hipoventilación alveolar central (cap. 86). Además, los pacientes con ASO aislada habitualmente no tienen hipoventilación en vigilia, al contrario que los pacientes con otros trastornos de hipoventilación. En los pacientes con posible apnea del sueño obstructiva, el médico debe considerar igualmente otros trastornos asociados a la hipersomnia, como la narcolepsia, el sueño insuficiente, la mala higiene del sueño y el trastorno del movimiento periódico de las extremidades, así como las alteraciones de los ritmos circadianos, como el trastorno del sueño por cambio de turno en el trabajo (cap. 405). El uso de cuestionarios estandarizados como STOP-Bang (v. tabla 405-5) y la escala de somnolencia de Epworth (v. tabla 405-3) puede ayudarnos a seleccionar a los pacientes candidatos para las pruebas definitivas.

Polisomnografía

El estudio diagnóstico definitivo es la polisomnografía (v. fig. 100-1),[2] que generalmente supone la monitorización durante toda una noche en un laboratorio del sueño mediante electroencefalografía, electrooculografía (principalmente para determinar los movimientos oculares rápidos característicos del sueño REM), electrocardiografía, electromiografía de las piernas y el mentón, y medidas del esfuerzo respiratorio, el flujo aéreo, la Sa_{O_2} y el dióxido de carbono alveolar o arterial (habitualmente CO_2 teleespiratorio o transcutáneo). Los registros audiovisuales pueden identificar el ronquido creciente y los esfuerzos respiratorios toracoabdominales paradójicos para diferenciar la hipopnea obstructiva de la no obstructiva.

La gravedad de la ASO habitualmente se describe por el índice de apnea-hipopnea (IAH), que es el número de apneas más hipopneas obstructivas por hora de sueño (fig. 100-2). El término *índice de trastornos respiratorios* incluye apneas, hipopneas y alertamientos por esfuerzo respiratorio. La desaturación de oxígeno refleja muy directamente la hipoxia intermitente crónica que se ha vinculado cada vez más a efectos y consecuencias sobre la salud adversos.

Se puede diagnosticar ASO con estudios domiciliarios no vigilados que incluyen monitorización cardiorrespiratoria o el uso de un dispositivo de presión positiva en la vía respiratoria (PAP) con ajuste automático de la presión, que ajusta de manera continua y automática el nivel de presión positiva que aplica a la vía respiratoria de una respiración a otra en respuesta a los cambios de la impedancia de la vía respiratoria superior. Este autoajuste permite el diagnóstico y el tratamiento inmediatos de un paciente en el que se sospecha ASO grave con unos resultados equivalentes y unos costes inferiores a los de estudios realizados en centros del sueño.[A1]

TRATAMIENTO

Tto

El objetivo del tratamiento es reducir la fragmentación del sueño y la asfixia repetitiva, la consiguiente sobrecarga cardiovascular, metabólica y cerebrovascular, y el aumento del trabajo de la respiración asociados a la ASO.

Tratamiento mecánico

Presión positiva en la vía respiratoria

La CPAP representa actualmente el tratamiento de primera línea para la apnea del sueño obstructiva,[3,4] y permite reducir en todos los casos el índice apnea-hipopnea, así como la somnolencia diurna, la desaturación de oxígeno, las presiones arteriales diurna y nocturna[A2] y las presiones arteriales pulmonares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

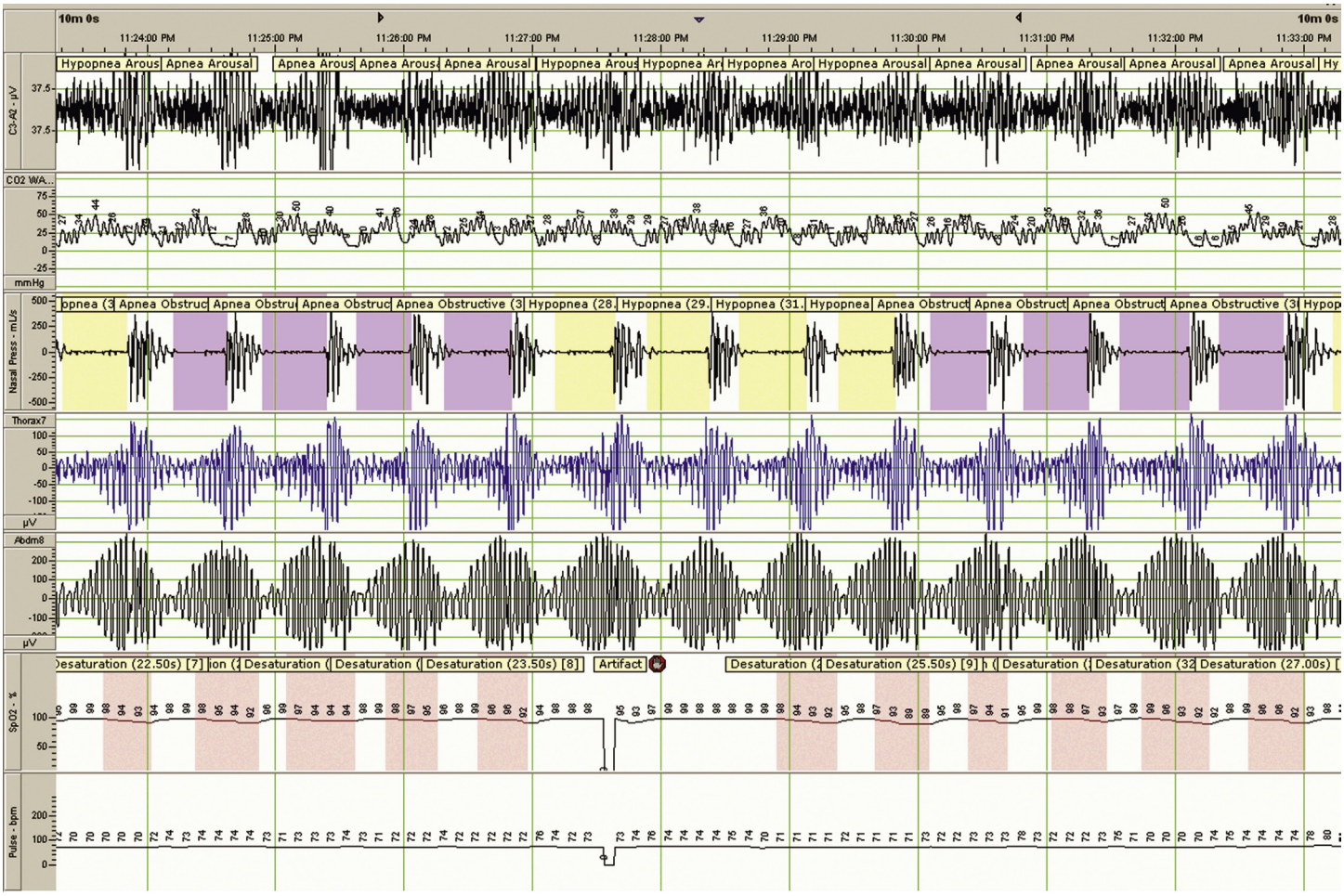

FIGURA 100-2. Registro polisomnográfico continuo de 10 min en un paciente con apnea del sueño obstructiva grave. Las 14 apneas obstructivas repetitivas constituyen un índice de apnea-hipopnea de 84/h. Todos los episodios obstructivos se asocian a esfuerzo respiratorio creciente-decreciente cíclico (se ve en los registros del esfuerzo torácico y abdominal), ausencia de flujo aéreo (en el transductor de presión nasal), activación electroencefalográfica (C3-A2, trazado superior), desaturación de oxígeno y aumento de la P_{CO_2} al final del volumen corriente.

La CPAP mejora, además, la eficiencia del sueño, la calidad de vida y las funciones mentales ejecutivas. La CPAP proporciona mejores resultados que los dispositivos orales y la ausencia de tratamiento a un precio aceptable, especialmente en pacientes con un índice de apnea-hipopnea superior a 30/h. En los pacientes con unos índices de apnea-hipopnea inferiores se suele recomendar la CPAP para aquellos casos con una desaturación de oxígeno muy marcada, somnolencia diurna o alteraciones respiratorias, cardiovasculares o cerebrovasculares concomitantes. En estos casos, la CPAP mejora el funcionamiento cognitivo, incrementa el funcionamiento ventricular izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca y reduce el riesgo de accidentes de tráfico.[5]

El principal equipo necesario para administrar PAP está formado por un sistema de conexión que tiene un sistema de fijación a la cabeza, cintas de fijación y una tubuladura y un generador compacto de flujo aéreo (fig. 100-3). Con la CPAP, el nivel fijo de presión positiva aplicado en la vía respiratoria superior actúa como una férula fisiológica durante todo el ciclo respiratorio y permite que el paciente llegue a tener una ventilación normal, además de un sueño más continuo y profundo. La CPAP no aplica ventilación por encima de está ferulización; sin embargo, la presión positiva teleespiratoria puede mejorar la oxigenación.

Prescripción de PAP

La PAP habitualmente se prescribe después del ajuste terapéutico en el laboratorio del sueño, comenzando con una CPAP de 2 a 4 cmH_2O y aumentando en incrementos de 1 a 2 cmH_2O hasta el nivel mínimo que elimine los episodios obstructivos en todas las fases del sueño. Dicho nivel debe reducir otros datos de aumento de la resistencia de la vía respiratoria superior y de aumento del trabajo de la respiración (p. ej., ronquido, uso de músculos accesorios de la inspiración, respiración paradójica toracoabdominal), a la vez que mejora la continuidad del sueño. Aunque la CPAP generalmente se prescribe en el intervalo de 8 a 12 cmH_2O, no es infrecuente que los pacientes con ASO grave necesiten presiones de hasta 20 cmH_2O. Sin embargo, cuando la presión aumenta por encima de 12-14 cmH_2O se incrementa la probabilidad de fuga aérea y de molestia. Cuando no se dispone de ajuste en el laboratorio, es razonable comenzar la CPAP con un nivel de 10 cmH_2O. La adición de una función que reduce la presión espiratoria («alivio de presión») no mejora el resultado ni el cumplimiento, ni reduce los efectos adversos.

La primera noche de CPAP se suele asociar a «rebote» de sueño NREM de ondas lentas y de sueño REM, junto a una mejoría de las fluctuaciones agudas de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. La somnolencia diurna y la vigilancia mejoran de manera constante con el uso crónico de CPAP; hay disminución de la presión arterial diurna y nocturna y de las concentraciones de catecolaminas, y mejora la fracción de eyección ventricular izquierda y el funcionamiento diastólico. Sin embargo, la ASO reaparece cuando se interrumpe la CPAP, por lo que se debe utilizar esta toda la noche durante el sueño. El término *apnea del sueño compleja* se refiere a la aparición, que se observa con frecuencia, de apneas centrales durante el ajuste inicial de la CPAP; ese efecto no suele ser duradero y aún se debe determinar la importancia de este fenómeno.

PAP binivel

En algunos casos, una modalidad específica de ventilación a presión (generalmente PAP binivel, cuando se ajusta una presión inspiratoria mayor que la espiratoria) puede ser útil después de establecer el grado de presión positiva espiratoria necesario para impedir el cierre de la vía respiratoria durante la espiración. La PAP binivel se puede aplicar con una frecuencia de fondo, similar a la ventilación en modo asistido/controlado. Debe plantearse la PAP binivel en pacientes con síndrome de hipoventilación superpuesto a la ASO, como pacientes obesos que siguen teniendo hipoventilación significativa o hipoxemia relacionada con desequilibrio ventilación-perfusión a pesar de la CPAP. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con ASO que comienzan el tratamiento no hay datos de calidad elevada que muestren una mejora de la evolución y de la rentabilidad de la PAP binivel en comparación con la CPAP, incluso a pesar de que se utiliza la PAP binivel como tratamiento secundario cuando la CPAP no es eficaz.

PAP con ajuste automático

Tanto la CPAP como la PAP binivel se pueden administrar de tal manera que la presión se ajuste automáticamente a la respiración del paciente, de acuerdo con la detección respiración a respiración de cambios de la resistencia de la vía respiratoria o del patrón respiratorio. Los resultados a corto plazo sobre factores como el índice de apnea-hipopnea, la somnolencia asintomática y la calidad de vida son similares, independientemente de que la CPAP se base en

booksmedicos.org

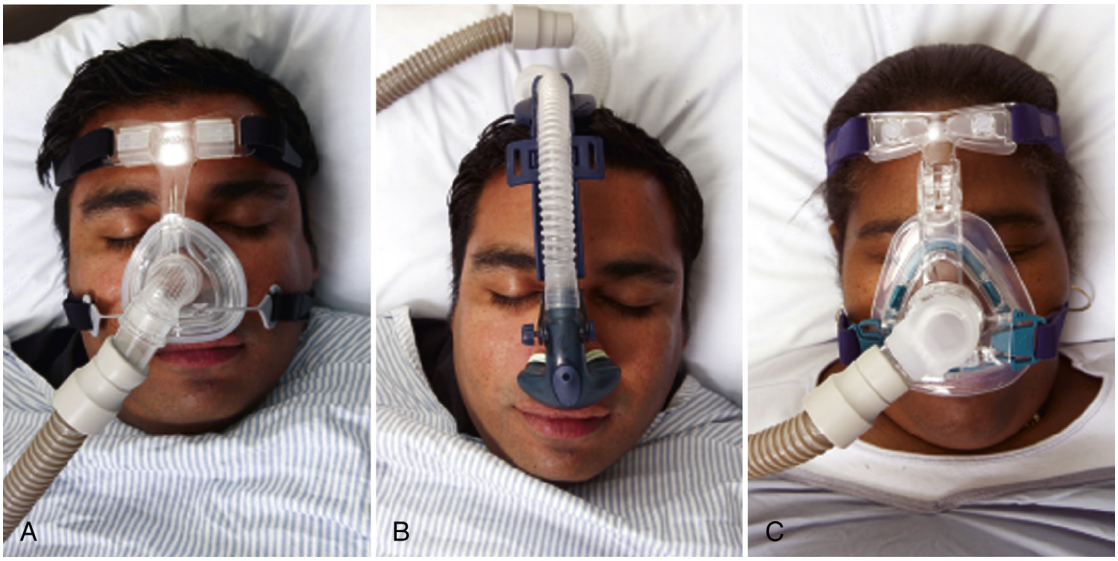

FIGURA 100-3. Sistemas de conexión del dispositivo de presión positiva en la vía respiratoria-paciente. A. Paciente que lleva una mascarilla nasal y un arnés craneal con aplicación de presión positiva en la vía respiratoria. La presión positiva se aplica solo en la vía respiratoria nasal; la apertura de la boca puede hacer que escape aire y reduce la eficacia del régimen de presión positiva. **B.** Paciente que lleva almohadillas nasales. La presión positiva se aplica directamente en las narinas, y no recubre la boca o la nariz; es necesario un arnés mínimo para fijar la interfase. **C.** Paciente que lleva una máscara facial completa. Se aplica presión positiva en la nariz y en la boca, proporcionalmente a la capacidad del propio paciente de mantener un flujo aéreo nasal y oral respiración a respiración.

la titulación en un centro del sueño o de que se utilice un aparato de autotitulado en el domicilio del paciente para determinar una presión fija.[A3] Sin embargo, la PAP con ajuste automático no mejora el cumplimiento ni los resultados en comparación con la CPAP a presión fija.

Conexión PAP-paciente

La elección del sistema de conexión es importante para conseguir una eficacia y un cumplimiento óptimos. Aparte de las muchas formas, tamaños y consistencias diferentes de las mascarillas nasales (v. fig. 100-3A), las «almohadillas» o «gafas» nasales flexibles (v. fig. 100-3B) pueden encajar directamente en las narinas, lo que evita la molestia de una mascarilla sobre la nariz y el dolor y la presión en el puente de la nariz y sobre los dientes superiores. Aunque es frecuente utilizar PAP nasal, la administración por vía nasal puede ser ineficaz por congestión nasal, alteraciones anatómicas de la nasofaringe o imposibilidad de mantener cerrada la boca, lo que permite que escape aire desde la boca, por lo que se aplica una presión ineficaz a una vía respiratoria colapsable. En estas situaciones se pueden utilizar sistemas de conexión «híbridos» blandos, que tienen una boquilla y gafas nasales para permitir la respiración oral y nasal. Las máscaras faciales completas (v. fig. 100-3C) también pueden mejorar la eficacia de la CPAP en estas situaciones, aunque el meteorismo secundario a la deglución de aire es un efecto adverso frecuente, y los riesgos de vómitos y aspiración son preocupantes. Independientemente del sistema de conexión que se utilice, el paciente debe tener cuidado de mantenerlo colocado durante todo el sueño, particularmente después de los cambios de postura. Se puede añadir humidificación fría o caliente directamente al circuito para mejorar la comodidad y el cumplimiento, aunque se debe evitar la contaminación del humidificador por microorganismos patógenos.

Cumplimiento y evolución

El cumplimiento de la PAP generalmente es similar al de los tratamientos de otros trastornos médicos crónicos, aunque la mayoría de los estudios indican que la CPAP no se utiliza de manera óptima para maximizar el sueño restaurador. El cumplimiento puede mejorar con estrategias cognitivas conductuales y educativas sistemáticas, así como con estrategias que aborden los problemas específicos de los pacientes.[A4] El tratamiento con PAP se puede monitorizar de forma exacta mediante sistemas que siguen de la duración del tiempo en el que se aplican niveles de PAP adecuados desde el punto de vista fisiológico.

Oxígeno

Aunque el oxígeno suplementario de manera aislada durante el sueño puede mejorar la hipoxemia y la calidad de vida en la ASO, este tratamiento de forma aislada puede prolongar las apneas, causar empeoramiento paradójico de la Sa_{O_2} y no mejorar la fragmentación del sueño. Por tanto, no se debe utilizar oxígeno de forma aislada como tratamiento de primera línea en caso de ASO probable o confirmada sin monitorización nocturna.

Cuando la Sa_{O_2} durante el sueño sigue estando baja a pesar de niveles por lo demás óptimos de CPAP o de PAP binivel, se puede añadir oxígeno directamente a la mascarilla, a un adaptador en la tubuladura cerca de la mascarilla o debajo de la mascarilla con una cánula nasal.[6,A5] Pueden ser necesarios mayores flujos de oxígeno a medida que aumentan los niveles de PAP, particularmente si se utiliza PAP binivel.

Otros métodos para aliviar o evitar la obstrucción

Los dispositivos orales, sobre todo en forma de dispositivos de avance mandibular ajustados por un experto, mejoran los síntomas en pacientes con ASO, particularmente con apnea del sueño predominantemente en decúbito supino.[A6] Sin embargo, estos dispositivos son en general menos eficaces que la CPAP en la mejora del IAH y la desaturación de oxígeno durante el sueño. Otras alternativas que han aparecido recientemente son la presión espiratoria positiva de las vías respiratorias, la estimulación del nervio hipogloso y la terapia de presión oral, aunque disponemos de pocos datos sobre su eficacia.

Medidas generales

Postura durante el sueño y tratamientos nasales

La postura durante el sueño puede beneficiar a muchos pacientes que tienen ASO predominantemente en decúbito supino, aunque parece que esta posición no es tan eficaz como la CPAP en la reducción del IAH. El tratamiento de la congestión y la inflamación nasales crónicas con esteroides nasales, lavados de suero salino y regímenes de antihistamínicos-descongestionantes sistémicos a veces puede mejorar la ASO. Puede ser útil la consulta con un otorrinolaringólogo para identificar trastornos nasofaríngeos tratables, entre ellos las infrecuentes neoplasias nasofaríngeas.

Pérdida de peso

Uno de los objetivos prioritarios en un paciente con apnea del sueño obstructiva y sobrepeso es conseguir que pierda peso. Esto no solo reduce la gravedad del trastorno respiratorio durante el sueño, sino que contribuye además a que remitan las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas.[A7] Los pacientes con obesidad no mórbida que consiguen perder peso sin necesidad de cirugía experimentan también una mejoría de la apnea del sueño obstructiva significativamente mayor que la de los controles que no pierden peso. En pacientes muy obesos con apnea del sueño obstructiva muy marcada, la cirugía bariátrica permite reducir significativamente el peso en comparación con los tratamientos médicos convencionales, pero esa mayor pérdida de peso no conlleva necesariamente una mejoría proporcional de la propia apnea del sueño obstructiva.[7]

Tratamiento de enfermedades subyacentes

Es importante diagnosticar y tratar enfermedades subyacentes como diabetes (cap. 229) e insuficiencia cardíaca (cap. 59) en pacientes con ASO, aunque dicho tratamiento no es necesariamente óptimo para la ASO. Por ejemplo, en pacientes con ASO e insuficiencia cardíaca, la estimulación con un marcapasos cardíaco con sobreestimulación auricular produce pequeñas mejorías del IAH y de la desaturación de oxígeno relacionada con el sueño, aunque no es tan eficaz como la CPAP.

Tratamiento médico

No hay ningún tratamiento farmacológico con una eficacia aceptable para la ASO.[A8] Los estimulantes respiratorios, como la medroxiprogesterona y la acetazolamida, no han sido eficaces en pacientes con valores normales de Pa_{CO_2}. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina y la paroxetina, se han asociado a disminución del índice de apnea durante el sueño NREM, pero no durante el sueño REM, en un pequeño número de pacientes. Los antidepresivos tricíclicos han tenido una utilidad moderada en la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ASO asociada predominantemente al sueño REM porque reducen dicho sueño REM, aunque sus efectos adversos han impedido el uso de estos fármacos. El tratamiento hormonal sustitutivo puede mejorar el trastorno respiratorio en mujeres posmenopáusicas.

Técnicas quirúrgicas

La traqueostomía, que evita el punto de obstrucción de la vía respiratoria superior, reduce la morbilidad y la mortalidad, y mejora las alteraciones gasométricas en la ASO. Sin embargo, la traqueostomía dificulta el habla y se reserva solo a los casos más graves y a los pacientes que tienen síndromes de hipoventilación concomitantes que no responden a formas no invasivas de PAP.

Las operaciones para reducir el tejido de la úvula o del paladar, que en otro tiempo se recomendaban de manera generalizada, no han producido un efecto beneficioso constante en estudios de calidad elevada.[8] En consecuencia, no se recomiendan como tratamientos de primera línea para tratar a pacientes sintomáticos la uvulopalatofaringoplastia quirúrgica, la reducción mediante radiofrecuencia del volumen del tejido del paladar o de la lengua (o de ambos) ni la uvuloplastia por láser. Un método experimental más reciente consiste en la implantación de un estimulador de las vías respiratorias altas, que ha proporcionado unos resultados preliminares muy prometedores, pero que todavía no se ha probado en estudios aleatorizados.[9]

PRONÓSTICO

En estudios poblacionales se ha visto un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas y de mortalidad cerebrovascular y coronaria en pacientes con ASO grave no tratada y en pacientes con IAH de 30 o más por hora, independientemente de otros factores de riesgo importantes. Cuando se prescribe CPAP a pacientes con ASO grave, la tasa de supervivencia a los 5 años es significativamente mayor en los que tienen buen cumplimiento de la CPAP (> 6 h/día) que en los que tienen un cumplimiento escaso. Al igual que los pacientes que tienen otros trastornos del sueño (cap. 405), los pacientes con ASO tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por accidentes de tráfico que los conductores que no tienen ASO.

Bibliografía de grado A

A1. Rosen CL, Auckley D, Benca R, et al. A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratory-based polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: the HomePAP study. *Sleep*. 2012;35:757-767.

A2. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32:2341-2350.

A3. Berry RB, Hill G, Thompson L, et al. Portable monitoring and autotitration versus polysomnography for the diagnosis and treatment of sleep apnea. *Sleep*. 2008;31:1423-1431.

A4. Wozniak DR, Lasserson TJ, Smith I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD007736.

A5. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370:2276-2285.

A6. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:879-887.

A7. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370:2265-2275.

A8. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD003002.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

101

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS Y DE INTERVENCIÓN PARA LOS TRASTORNOS PULMONARES

DAVID J. FELLER-KOPMAN Y MALCOLM M. DECAMP

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La neumología de intervención y la cirugía torácica mínimamente invasiva han modificado drásticamente el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón, el manejo de las obstrucciones de las vías respiratorias centrales y el tratamiento de los pacientes con trastornos pleurales.

BRONCOSCOPIA

La broncoscopia flexible y la ecografía endobronquial han revolucionado la evaluación de los trastornos de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar, el estudio de las adenopatías hiliares y mediastínicas y la estadificación del cáncer de pulmón. Gracias a las nuevas tecnologías, los pacientes con asma grave y enfisema pueden beneficiarse del tratamiento broncoscópico.

Ecografía endobronquial

La broncoscopia constituye un componente habitual de la evaluación y la estadificación de los pacientes con tumores torácicos. En la ecografía endobronquial con sonda convexa se emplea una sonda ecográfica curvada, incorporada al extremo del broncoscopio, para visualizar las estructuras situadas por fuera del árbol respiratorio y obtener muestras de ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos bajo visualización directa y en tiempo real. Esta técnica ha desbancado en gran medida a la mediastinoscopia como medio para la estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón[1,2] y el diagnóstico de la sarcoidosis (cap. 95) y determinados linfomas. La combinación de la ecografía endobronquial y la estadificación quirúrgica permite mejorar la sensibilidad a la hora de detectar metástasis ganglionares y puede reducir el porcentaje de toracotomías innecesarias del 18 al 7%.[A1] No obstante, conviene señalar que la ecografía endobronquial no tiene una sensibilidad del 100%, razón por la cual debe confirmarse la negatividad de las muestras no diagnósticas mediante una estadificación quirúrgica y un seguimiento clínico y radiológico.

En el caso de la ecografía endobronquial con sonda radial, se introduce una sonda ecográfica a través del conducto de trabajo del broncoscopio para visualizar posibles lesiones parenquimatosas y discriminar entre la invasión tumoral y la compresión de las vías respiratorias centrales. Cuando se utilizan broncoscopios de menor calibre y técnicas de navegación avanzadas (como la navegación electromagnética o la navegación broncoscópica virtual), esta técnica permite mejorar la utilidad diagnóstica de las muestras de ganglios pulmonares.

Termoplastia bronquial

En la termoplastia bronquial se utiliza energía de radiofrecuencia para destruir el músculo liso de las vías respiratorias de los pacientes con asma grave (cap. 87) que siguen manifestando síntomas a pesar del tratamiento médico. El paciente debe someterse a tres intervenciones broncoscópicas para poder tratar todas las vías respiratorias visibles. Durante la primera sesión se trata el lóbulo inferior derecho; durante la segunda, el lóbulo inferior izquierdo, y durante la tercera, ambos lóbulos superiores (no se trata el lóbulo medio derecho). Aunque el asma puede exacerbarse durante el período peritratamiento inmediato, esta técnica permite mejorar significativamente la calidad de vida en relación con el asma y reducir el número de días de colegio o de trabajo perdidos, además de limitar las visitas al servicio de urgencias en pacientes cuidadosamente seleccionados, durante un período de al menos 5 años.[A2]

Broncoscopia para la obstrucción de las vías respiratorias centrales

Diferentes procesos malignos y no malignos pueden obstruir las vías respiratorias centrales (tabla 101-1). Entre las causas malignas cabe citar el carcinoma broncógeno (cap. 191) o las metástasis de neoplasias malignas en vías respiratorias, así como la compresión extrínseca por adenopatías. Entre las causas no malignas cabe destacar el tejido de granulación que se forma tras una intubación o traqueotomía, las adenopatías por sarcoidosis (cap. 95), procesos inflamatorios como la policondritis recidivante (cap. 275), la amiloidosis (cap. 188) y causas infecciosas como la tuberculosis (cap. 324) y la papilomatosis respiratoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Es muy importante sospechar siempre esta posibilidad, ya que puede producirse una obstrucción significativa de las vías respiratorias antes de que aparezcan síntomas o las anomalías características en las curvas de flujo-volumen inspiratorio y espiratorio (cap. 85). Los pacientes con obstrucción de las vías respiratorias centrales suelen manifestar disnea de esfuerzo cuando el diámetro de la luz traqueal se reduce a menos de 8 mm (diámetro normal 18-20 mm, aproximadamente) pero no desarrollan estridor, que suele ser un signo de insuficiencia respiratoria inminente y de la necesidad de intervención urgente, hasta que el diámetro traqueal disminuye por debajo de 5 mm.

Los pacientes con neoplasias malignas pueden manifestar hemoptisis (cap. 83), aunque también puede observarse en pacientes con procesos infecciosos e inflamatorios. Algunos pacientes pueden presentar inicialmente una neumonía postobstructiva que no responde adecuadamente a la antibioterapia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes manifiestan inicialmente síntomas inespecíficos, como disnea y tos.

Los pacientes que presentan factores de riesgo de obstrucción respiratoria crónica y manifiestan inicialmente síntomas indicativos de obstrucción que no responden al tratamiento convencional deben someterse a una tomografía computarizada (TC) de las vías respiratorias (fig. 101-1) y a una broncoscopia flexible (fig. 101-2). Dado que el cierre de las vías respiratorias puede resultar mortal, la evaluación de estos pacientes debe correr a cargo de personal con experiencia en el tratamiento de trastornos críticos de las vías respiratorias.

booksmedicos.org

ASO asociada predominantemente al sueño REM porque reducen dicho sueño REM, aunque sus efectos adversos han impedido el uso de estos fármacos. El tratamiento hormonal sustitutivo puede mejorar el trastorno respiratorio en mujeres posmenopáusicas.

Técnicas quirúrgicas

La traqueostomía, que evita el punto de obstrucción de la vía respiratoria superior, reduce la morbilidad y la mortalidad, y mejora las alteraciones gasométricas en la ASO. Sin embargo, la traqueostomía dificulta el habla y se reserva solo a los casos más graves y a los pacientes que tienen síndromes de hipoventilación concomitantes que no responden a formas no invasivas de PAP.

Las operaciones para reducir el tejido de la úvula o del paladar, que en otro tiempo se recomendaban de manera generalizada, no han producido un efecto beneficioso constante en estudios de calidad elevada.[8] En consecuencia, no se recomiendan como tratamientos de primera línea para tratar a pacientes sintomáticos la uvulopalatofaringoplastia quirúrgica, la reducción mediante radiofrecuencia del volumen del tejido del paladar o de la lengua (o de ambos) ni la uvuloplastia por láser. Un método experimental más reciente consiste en la implantación de un estimulador de las vías respiratorias altas, que ha proporcionado unos resultados preliminares muy prometedores, pero que todavía no se ha probado en estudios aleatorizados.[9]

PRONÓSTICO

En estudios poblacionales se ha visto un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas y de mortalidad cerebrovascular y coronaria en pacientes con ASO grave no tratada y en pacientes con IAH de 30 o más por hora, independientemente de otros factores de riesgo importantes. Cuando se prescribe CPAP a pacientes con ASO grave, la tasa de supervivencia a los 5 años es significativamente mayor en los que tienen buen cumplimiento de la CPAP (> 6 h/día) que en los que tienen un cumplimiento escaso. Al igual que los pacientes que tienen otros trastornos del sueño (cap. 405), los pacientes con ASO tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por accidentes de tráfico que los conductores que no tienen ASO.

Bibliografía de grado A

A1. Rosen CL, Auckley D, Benca R, et al. A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratory-based polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: the HomePAP study. *Sleep*. 2012;35:757-767.

A2. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32:2341-2350.

A3. Berry RB, Hill G, Thompson L, et al. Portable monitoring and autotitration versus polysomnography for the diagnosis and treatment of sleep apnea. *Sleep*. 2008;31:1423-1431.

A4. Wozniak DR, Lasserson TJ, Smith I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD007736.

A5. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370:2276-2285.

A6. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:879-887.

A7. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370:2265-2275.

A8. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD003002.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

101

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS Y DE INTERVENCIÓN PARA LOS TRASTORNOS PULMONARES

DAVID J. FELLER-KOPMAN Y MALCOLM M. DECAMP

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La neumología de intervención y la cirugía torácica mínimamente invasiva han modificado drásticamente el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón, el manejo de las obstrucciones de las vías respiratorias centrales y el tratamiento de los pacientes con trastornos pleurales.

BRONCOSCOPIA

La broncoscopia flexible y la ecografía endobronquial han revolucionado la evaluación de los trastornos de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar, el estudio de las adenopatías hiliares y mediastínicas y la estadificación del cáncer de pulmón. Gracias a las nuevas tecnologías, los pacientes con asma grave y enfisema pueden beneficiarse del tratamiento broncoscópico.

Ecografía endobronquial

La broncoscopia constituye un componente habitual de la evaluación y la estadificación de los pacientes con tumores torácicos. En la ecografía endobronquial con sonda convexa se emplea una sonda ecográfica curvada, incorporada al extremo del broncoscopio, para visualizar las estructuras situadas por fuera del árbol respiratorio y obtener muestras de ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos bajo visualización directa y en tiempo real. Esta técnica ha desbancado en gran medida a la mediastinoscopia como medio para la estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón[1,2] y el diagnóstico de la sarcoidosis (cap. 95) y determinados linfomas. La combinación de la ecografía endobronquial y la estadificación quirúrgica permite mejorar la sensibilidad a la hora de detectar metástasis ganglionares y puede reducir el porcentaje de toracotomías innecesarias del 18 al 7%.[A1] No obstante, conviene señalar que la ecografía endobronquial no tiene una sensibilidad del 100%, razón por la cual debe confirmarse la negatividad de las muestras no diagnósticas mediante una estadificación quirúrgica y un seguimiento clínico y radiológico.

En el caso de la ecografía endobronquial con sonda radial, se introduce una sonda ecográfica a través del conducto de trabajo del broncoscopio para visualizar posibles lesiones parenquimatosas y discriminar entre la invasión tumoral y la compresión de las vías respiratorias centrales. Cuando se utilizan broncoscopios de menor calibre y técnicas de navegación avanzadas (como la navegación electromagnética o la navegación broncoscópica virtual), esta técnica permite mejorar la utilidad diagnóstica de las muestras de ganglios pulmonares.

Termoplastia bronquial

En la termoplastia bronquial se utiliza energía de radiofrecuencia para destruir el músculo liso de las vías respiratorias de los pacientes con asma grave (cap. 87) que siguen manifestando síntomas a pesar del tratamiento médico. El paciente debe someterse a tres intervenciones broncoscópicas para poder tratar todas las vías respiratorias visibles. Durante la primera sesión se trata el lóbulo inferior derecho; durante la segunda, el lóbulo inferior izquierdo, y durante la tercera, ambos lóbulos superiores (no se trata el lóbulo medio derecho). Aunque el asma puede exacerbarse durante el período peritratamiento inmediato, esta técnica permite mejorar significativamente la calidad de vida en relación con el asma y reducir el número de días de colegio o de trabajo perdidos, además de limitar las visitas al servicio de urgencias en pacientes cuidadosamente seleccionados, durante un período de al menos 5 años.[A2]

Broncoscopia para la obstrucción de las vías respiratorias centrales

Diferentes procesos malignos y no malignos pueden obstruir las vías respiratorias centrales (tabla 101-1). Entre las causas malignas cabe citar el carcinoma broncógeno (cap. 191) o las metástasis de neoplasias malignas en vías respiratorias, así como la compresión extrínseca por adenopatías. Entre las causas no malignas cabe destacar el tejido de granulación que se forma tras una intubación o traqueotomía, las adenopatías por sarcoidosis (cap. 95), procesos inflamatorios como la policondritis recidivante (cap. 275), la amiloidosis (cap. 188) y causas infecciosas como la tuberculosis (cap. 324) y la papilomatosis respiratoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Es muy importante sospechar siempre esta posibilidad, ya que puede producirse una obstrucción significativa de las vías respiratorias antes de que aparezcan síntomas o las anomalías características en las curvas de flujo-volumen inspiratorio y espiratorio (cap. 85). Los pacientes con obstrucción de las vías respiratorias centrales suelen manifestar disnea de esfuerzo cuando el diámetro de la luz traqueal se reduce a menos de 8 mm (diámetro normal 18-20 mm, aproximadamente) pero no desarrollan estridor, que suele ser un signo de insuficiencia respiratoria inminente y de la necesidad de intervención urgente, hasta que el diámetro traqueal disminuye por debajo de 5 mm.

Los pacientes con neoplasias malignas pueden manifestar hemoptisis (cap. 83), aunque también puede observarse en pacientes con procesos infecciosos e inflamatorios. Algunos pacientes pueden presentar inicialmente una neumonía postobstructiva que no responde adecuadamente a la antibioterapia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes manifiestan inicialmente síntomas inespecíficos, como disnea y tos.

Los pacientes que presentan factores de riesgo de obstrucción respiratoria crónica y manifiestan inicialmente síntomas indicativos de obstrucción que no responden al tratamiento convencional deben someterse a una tomografía computarizada (TC) de las vías respiratorias (fig. 101-1) y a una broncoscopia flexible (fig. 101-2). Dado que el cierre de las vías respiratorias puede resultar mortal, la evaluación de estos pacientes debe correr a cargo de personal con experiencia en el tratamiento de trastornos críticos de las vías respiratorias.

booksmedicos.org

TABLA 101-1 CAUSAS DE OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS CENTRALES

NO MALIGNAS	MALIGNAS
Brida vascular congénita	Tumores primarios de vías respiratorias (p. ej., broncógeno, mucoepidermoide, carcinoide quístico adenoideo)
Cartílago	Metástasis tumorales en vías respiratorias (p. ej., broncógeno, de células renales, de mama, melanoma, de tiroides, de colon, esofágico)
Policondritis recidivante	Compresión externa
Traqueobroncomalacia	Linfoadenopatía de cualquier neoplasia maligna
Linfoadenopatías	Tumores mediastínicos (p. ej., tiroides, timo, células germinales, linfoma)
Infecciosas (p. ej., histoplasmosis, tuberculosis)	
Sarcoidosis	
Tejido de granulación asociado a vías respiratorias artificiales, estenosis de vías respiratorias, aspiración de cuerpos extraños, anastomosis quirúrgica	
Lesiones inflamatorias (p. ej., granulomatosis con polivasculitis, amiloidosis, papilomatosis)	
Compresión externa (p. ej., bocio)	
Internas	
Secreciones	
Coágulos sanguíneos	

Adaptado de Feller-Kopman D, Mehta AC, Wahidi MM. Therapeutic bronchoscopy. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al, eds. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; in press (2016).

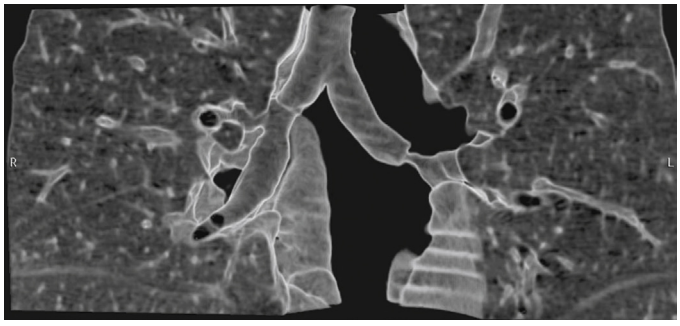

FIGURA 101-1. Reconstrucción tridimensional de una tomografía computarizada correspondiente a una mujer de 20 años después de un trasplante pulmonar bilateral. En la imagen se aprecia claramente una estenosis marcada a nivel de la anastomosis del bronquio principal izquierdo. Las vías respiratorias del lado derecho son normales.

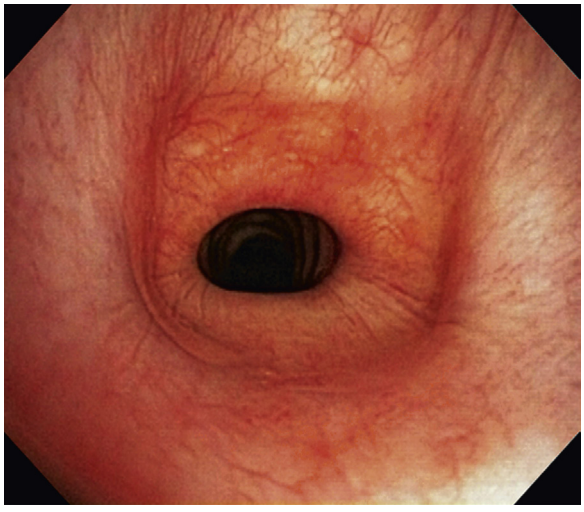

FIGURA 101-2. Imagen broncoscópica de la tráquea proximal correspondiente a un hombre de 54 años con disnea y estridor. Se aprecia un estrechamiento perimetral significativo del espacio subglótico, que presumiblemente corresponde a una estenosis subglótica inducida por el reflujo gástrico.

TRATAMIENTO

Tto

Para aliviar una obstrucción de las vías respiratorias, se necesita un equipo multidisciplinar formado por médicos expertos. Entre las técnicas para abrir las vías respiratorias cabe destacar la extracción del tejido con el cañón del broncoscopio rígido; el tratamiento con láser para vaporizar el tejido; la electrocauterización o la coagulación con plasma de argón para carbonizar el tejido y provocar su desprendimiento posterior; la antibioterapia; y el desbridamiento mecánico con pinzas o un microdesbridador.[3] A falta de estudios aleatorizados definitivos, la elección de la técnica suele depender de la pericia y los recursos del broncoscopista.

A diferencia de los trastornos endobronquiales, el tratamiento de elección para la obstrucción respiratoria por compresión extrínseca consiste en la colocación de una endoprótesis. Dado que las endoprótesis respiratorias pueden causar complicaciones a largo plazo (como fractura de la endoprótesis, formación de tejido de granulación, infección y migración del dispositivo), constituyen fundamentalmente una medida paliativa para los procesos malignos y deben utilizarse con moderación en pacientes con obstrucción respiratoria no maligna.

PRONÓSTICO

Un tratamiento endoscópico satisfactorio puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes con obstrucción maligna de las vías respiratorias y conseguir que alcancen unos índices de supervivencia equiparables a los de pacientes de un estadio similar sin obstrucción de las vías respiratorias. Asimismo, los pacientes con procesos no malignos experimentan una mejoría significativa en su estado fisiológico (función pulmonar), capacidad para el ejercicio y calidad de vida.

Técnicas quirúrgicas

Cirugía abierta

La toracotomía ha sido la técnica convencional para examinar el contenido del espacio pleural, el parénquima pulmonar, el hilio pulmonar, y el mediastino y el diafragma ipsolaterales. Mediante la ventilación pulmonar selectiva (con un tubo endotraqueal de doble luz o el bloqueo de un bronquio principal), es posible colapsar y visualizar un solo pulmón. Dada la precisión y la exactitud que tienen la TC y la resonancia magnética (RM) preliminares actuales, muchas intervenciones pueden realizarse a través de incisiones dirigidas de menor tamaño, utilizando una técnica de conservación muscular que permite acceder específicamente a la patología regional. Muchos procesos pulmonares pueden realizarse también a través de una esternotomía media, que permite acceder a ambos pulmones, aunque el acceso al lóbulo inferior izquierdo por esta vía puede plantear problemas.

Cirugía toracoscópica asistida por vídeo

Para la toracoscopia, o la cirugía toracoscópica asistida por vídeo (VATS), se necesitan dos o tres incisiones, denominadas *puertas,* para poder colocar instrumentos en algún espacio intercostal. Lo habitual es utilizar una puerta para el videotoracoscopio y dos puertas para el instrumental endoscópico. Con la técnica VATS, la recuperación es más rápida que tras una toracotomía abierta, ya que apenas se seccionan músculos y no se emplean retractores mecánicos para separar las costillas.

El tamaño de las incisiones quirúrgicas depende del objetivo de la intervención y de los hallazgos anatómicos durante la exploración. Una sínfisis pleural imprevista o unas fisuras lobulares incompletas pueden obligar a ampliar la incisión con el objeto de facilitar la visualización. En aquellos pacientes que se someten a una resección anatómica (como una segmentectomía o una lobectomía) hay que ampliar al menos una de las incisiones a 4-8 cm para poder extraer del hemitórax el tejido pulmonar resecado.

CIRUGÍA PARA LA PATOLOGÍA PULMONAR BENIGNA

Diferentes procesos pulmonares benignos se manifiestan inicialmente como lesiones parenquimatosas focales o procesos difusos para cuyo diagnóstico se requiere una biopsia tisular. A este respecto, la toracoscopia ha desbancado prácticamente a la toracotomía limitada con resección en cuña. La VATS ofrece una imagen más completa del hemitórax ipsolateral, incluyendo las pleuras visceral, parietal y mediastínica, y permite acceder a todos los lóbulos pulmonares. Además, permite identificar nódulos subpleurales que son demasiado pequeños para poder visualizarlos en una radiografía preoperatoria, con lo que se pueden obtener muestras de biopsia más representativas.

Neumotórax espontáneo

Aunque en la mayoría de los neumotórax espontáneos (cap. 99) no se producen complicaciones, hasta un 20% de los pacientes con neumotórax experimentan complicaciones como neumotórax a tensión, fugas aéreas persistentes a pesar del tubo de drenaje o neumotórax recidivantes, ya sean ipsolaterales o contralaterales. Los pacientes que desarrollan un segundo neumotórax tienen un 70-80% de probabilidades de sufrir una tercera recidiva en un plazo de 2 años. El tratamiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

quirúrgico actual para los neumotórax recidivantes consiste en la resección mediante VATS de las ampollas subpleurales responsables del neumotórax, que se combina normalmente con la abrasión mecánica de la pleura parietal o la pleurodesis química (p. ej., con 300 mg de minociclina[A3] o mediante la insuflación de talco) para inducir una reacción inflamatoria que haga que se fusionen las superficies pleurales visceral y parietal, evitando de ese modo recidivas posteriores.

Bullas gigantes

La mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen una lesión parenquimatosa difusa, pero un número reducido de pacientes con EPOC presentan bullas dominantes o gigantes que pueden ocupar un 50% o más del volumen del hemitórax y que comprimen el parénquima pulmonar relativamente preservado. Entre las indicaciones para la bullectomía cabe destacar la progresión de los síntomas con una discapacidad demostrada, una espirometría obstructiva (cap. 85) y la existencia de una lesión ampollosa única o dominante con signos radiológicos de compresión del parénquima pulmonar preservado circundante. Para eliminar la lesión ampollosa, se puede recurrir a la escisión o a la plicadura.

Procesos pulmonares malignos

Nódulos pulmonares solitarios

La mayoría de los nódulos pulmonares de pequeño tamaño (v. fig. 191-2) aparecen en la periferia del pulmón, fuera del alcance de la broncoscopia diagnóstica. En tales casos, la biopsia por incisión mediante VATS (vídeo 101-1) de un nódulo pulmonar pequeño permite establecer un diagnóstico definitivo prácticamente en todos los casos, y generalmente es preferible a la biopsia con aguja transtorácica.[4] Además, la toracoscopia permite una estadificación simultánea de los ganglios pulmonares en caso de que se confirme la existencia de una neoplasia maligna (cap. 191). Si no existe ninguna adenopatía regional, los pacientes con lesiones malignas primarias pueden someterse a una resección definitiva en ese mismo momento.

Cáncer pulmonar primario

En pacientes con cáncer pulmonar primario, ganglios negativos y una reserva pulmonar adecuada, está indicada una lobectomía o una neumonectomía con el objeto de mejorar la supervivencia y reducir el riesgo de recidiva local. Se pueden obtener unos resultados oncológicos similares practicando una toracotomía abierta o una lobectomía mediante VATS o con asistencia robótica; la lobectomía mediante VATS conlleva generalmente menos complicaciones, menos dolor, menos tiempo de hospitalización y una recuperación más rápida.[5] Es importante realizar una lobectomía completa, ya que una resección sublobular (segmentectomía o en cuña) de las neoplasias pulmonares en estadio I conlleva un índice de recidiva locorregional dos o tres veces mayor.

Cáncer metastásico

El pulmón es un lugar frecuente de recidiva metastásica. Los tipos histológicos más frecuentes son el cáncer colorrectal (cap. 193), el adenocarcinoma renal (cap. 197), el sarcoma (cap. 202), el melanoma (cap. 203), el cáncer de mama (cap. 198) y los tumores de cabeza y cuello (cap. 190). La VATS suele ser el método diagnóstico de elección para localizar y resecar aquellos nódulos que son demasiado pequeños para una biopsia percutánea fiable.

La utilidad de la metastasectomía pulmonar como tratamiento para las lesiones avanzadas es motivo de controversia. Se han publicado unos índices de supervivencia a los 5 años del 20-30% en pacientes seleccionados, especialmente si el intervalo libre de enfermedad entre el momento del diagnóstico original y la aparición de metástasis pulmonares es superior a 3 años. En estos casos suele ser necesario extirpar nódulos pulmonares bilaterales, lo que obliga a su vez a practicar una esternotomía media, una incisión en concha de almeja, varias toracotomías escalonadas o una VATS bilateral.

CIRUGÍA PARA PROCESOS PULMONARES AVANZADOS: CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DEL VOLUMEN PULMONAR

El enfisema (cap. 88) constituye la neumopatía progresiva crónica discapacitante más frecuente que tienen que tratar los neumólogos y los cirujanos torácicos. En pacientes aptos para ello (tabla 101-2), la cirugía de reducción del volumen pulmonar ofrece ventajas sintomáticas, fisiológicas y de supervivencia en comparación con el tratamiento médico (fig. 101-3) en pacientes con enfisema grave pero que no tienen un volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) inferior al 20% del valor previsto, con una distribución homogénea del enfisema en la TC o una capacidad de difusión inferior al 20% del valor previsto.[6,7] No obstante, los análisis de subgrupos parecen indicar que el efecto beneficioso se consigue sobre todo en pacientes con enfisema predominante del lóbulo superior.

En los pacientes candidatos, la mayoría de los programas requiere un período preoperatorio de rehabilitación pulmonar de 6-10 semanas, seguido de una prueba de ejercicio cardiopulmonar para valorar los riesgos y las ventajas de la cirugía. Los pacientes con un enfisema predominantemente del lóbulo superior y una capacidad preoperatoria de ejercicio limitada tienen casi un 50% menos de riesgo de muerte tras la cirugía de reducción del volumen pulmonar en comparación con el tratamiento médico continuado.[A4] Los pacientes de alto riesgo con obstrucción marcada del flujo respiratorio (VEMS < 20%) deben someterse a una evaluación para un posible trasplante de pulmón, a menos que su patología se limite a los lóbulos superiores y mantengan el intercambio gaseoso de acuerdo con la capacidad de difusión (tabla 101-3).

En centros experimentados, las técnicas de resección bilateral con grapas proporcionan casi el doble de efectos fisiológicos beneficiosos que la cirugía de reducción del volumen pulmonar unilateral, sin consecuencias negativas sobre la morbilidad o la mortalidad quirúrgicas. La cirugía de reducción del volumen pulmonar bilateral mediante la técnica VATS permite reducir, además, el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos y el tiempo de hospitalización e incrementar las

TABLA 101-2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DEL VOLUMEN PULMONAR

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Signos radiológicos de enfisema, especialmente en los lóbulos superiores
Hiperinflamiento confirmado por una CPT > 100% del valor previsto y un VR > 150% del valor previsto
VEMS > 20 y < 45% del valor previsto (después de administrar un broncodilatador)
D_{LCO} > 20% del valor previsto
Disnea grave
Restricción de las actividades cotidianas
Merma de la calidad de vida
Abstinencia del tabaco
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Tabaquismo activo
Bronquiectasia
Nódulo pulmonar que es necesario evaluar
Producción diaria excesiva de esputo
Toracotomía previa
Trastorno pleural obvio
Isquemia coronaria activa o inducible
Hipertensión pulmonar
FEVI deprimida (< 45%)
Obesidad (IMC > 32)
Paciente que no puede o no desea participar en rehabilitación pulmonar
Esteroides sistémicos, ≥ 20 mg prednisona/día

CPT = capacidad pulmonar total; D_{LCO} = capacidad de difusión del monóxido de carbono; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; IMC = índice de masa corporal; VEMS = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VR = volumen residual.
Adaptado de DeCamp MM Jr, McKenna RJ Jr, Deschamps CC, et al. Lung volume reduction surgery: technique, operative mortality and morbidity. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:442-446; y DeCamp MM Jr, Lipson D, Krasna M, et al. The evaluation and preparation of the patient for lung volume reduction surgery. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:427-431.

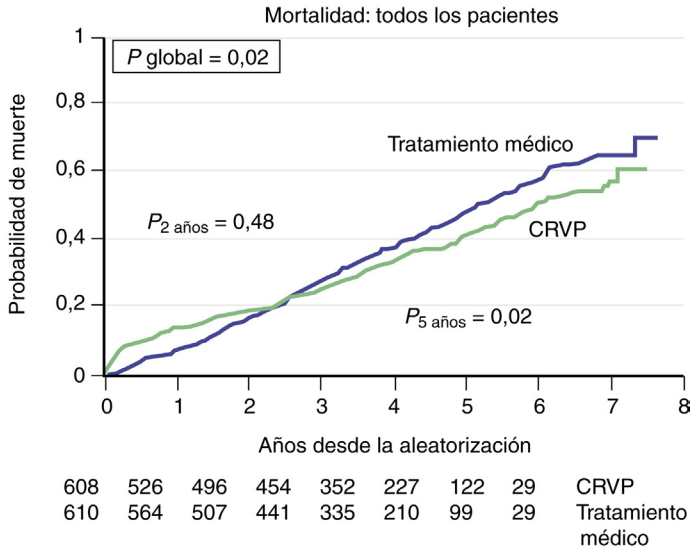

FIGURA 101-3. Índice de mortalidad a largo plazo de todos los pacientes tratados con cirugía de reducción del volumen pulmonar (CRVP) o con tratamiento médico máximo en el estudio National Emphysema Treatment Trial. Se observa una disminución estadísticamente significativa (*P* = 0,02) del riesgo relativo de muerte (RR = 0,85) en el grupo quirúrgico. (Adaptado de Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al, for the National Emphysema Treatment Trial Research Group. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema in the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:431-443.)

booksmedicos.org

TABLA 101-3 GUÍA PARA ELEGIR ENTRE LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DEL VOLUMEN PULMONAR Y EL TRASPLANTE DE PULMÓN PARA LOS CASOS GRAVES DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

FACTORES A FAVOR DE LA CRVP	FACTORES A FAVOR DEL TRASPLANTE
Edad > 65 años	VEMS ≤ 20% del valor previsto
Trastorno predominantemente de lóbulos superiores	D_{LCO} ≤ 20% del valor previsto
Procesos médicos crónicos	Distribución homogénea o por el lóbulo inferior
Hepatitis B y/o C	CPT < 100% del valor previsto
Infección por el VIH	VR < 150% del valor previsto
Insuficiencia renal	$Paco_2$ > 60 mmHg
Cirrosis	Pao_2 < 45 mmHg
Neuropatía	PM6M < 140 m o
Diabetes mal controlada	< 3 min de pedaleo sin carga en la bicicleta ergométrica
Osteoporosis	Hipertensión pulmonar
ERGE grave	Bronquiectasia
Mala motilidad esofágica	Infecciones pulmonares recurrentes
Neoplasia maligna	
Imposibilidad de mantener el seguimiento a largo plazo	
Problemas psiquiátricos que limitan el cumplimiento del tratamiento	
Apoyo social insuficiente	

CPT = capacidad pulmonar total; CRVP = cirugía de reducción del volumen pulmonar; D_{LCO} = capacidad de difusión del monóxido de carbono; ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico; PM6M = prueba de la marcha de 6 minutos; VEMS = volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; VR = volumen residual.
Adaptado de Patel N, DeCamp M, Criner GJ. Lung transplantation and lung volume reduction surgery versus transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:447-453.

probabilidades de poder vivir con independencia 60 días después de la cirugía en comparación con una esternotomía media

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DEL ENFISEMA

Las únicas opciones que han demostrado un mayor índice de supervivencia tras el tratamiento de pacientes con enfisema grave son el uso de oxígeno y la reducción quirúrgica del volumen pulmonar.[A5] Las técnicas endoscópicas para reducir el volumen pulmonar pueden suponer un medio menos invasivo para lograr algunos de los efectos beneficiosos de la reducción quirúrgica del volumen pulmonar.[8] Como en el caso de la reducción quirúrgica del volumen pulmonar, estas técnicas tienen el objetivo de reducir el tamaño del tejido pulmonar sobredistendido y mal perfundido, con lo que se consigue mejorar la retracción elástica, reducir el hiperinflamiento dinámico y redistribuir el flujo de aire hacia zonas mejor perfundidas del pulmón. Entre las opciones broncoscópicas cabe destacar las válvulas unidireccionales, los resortes, la espuma y el vapor. Aunque en Europa se ha autorizado el uso de algunos de estos dispositivos, ninguno de ellos cuenta actualmente con la autorización en EE. UU. debido a que no se ha podido demostrar que tengan efectos beneficiosos significativos en estudios aleatorizados.[A6,A7]

TRASPLANTE DE PULMÓN

En todo el mundo, unos 180 centros especializados realizan más de 3.700 trasplantes cada año.[9] El trasplante de pulmón representa actualmente un tratamiento aceptado para todas las formas de neumopatías avanzadas. Parece que el uso de la perfusión *ex vivo* para recuperar pulmones considerados como inapropiados para trasplantes de acuerdo con los métodos de obtención tradicionales está incrementando la disponibilidad de órganos de donantes.[10]

Las indicaciones más frecuentes para un trasplante (tabla 101-4) son todas aquellas enfermedades o condiciones que generan una gran discapacidad en los pacientes afectados, no responden al tratamiento médico y limitan la esperanza de vida de los pacientes afectados. Con la excepción de un número reducido de casos de sarcoidosis y de linfangioleiomiomatosis, la neumopatía original no suele recidivar después del trasplante de pulmón.

Tipos de procedimientos

Actualmente se utilizan cuatro tipos de trasplante pulmonar. El *trasplante de un solo pulmón,* que se realiza generalmente a través de una incisión de toracotomía posterolateral, requiere tres anastomosis: del bronquio principal, de la arteria pulmonar y de las venas pulmonares con la aurícula izquierda. No se extirpa el pulmón contralateral, razón por la que este tipo de trasplante no se utiliza en pacientes con alteraciones pulmonares bilaterales (p. ej., pacientes con fibrosis quística o bronquiectasia) (v. tabla 101-3).

El *trasplante de pulmón bilateral* se realiza de una forma secuencial y equivale funcionalmente a dos trasplantes de un solo pulmón completados en una misma intervención, generalmente a través de una incisión de esternotomía transversal («en concha de almeja»). Requiere seis anastomosis: de ambos bronquios principales, de ambas arterias pulmonares y de ambos grupos de venas pulmonares. Constituye la técnica de elección para pacientes con pulmones infectados bilateralmente y se puede utilizar también en determinados pacientes con enfisema, hipertensión pulmonar primaria y otros trastornos (v. tabla 101-3). El trasplante bilateral es la opción preferida para casi todas las indicaciones, ya que el receptor de un doble trasplante pulmonar puede tener una esperanza media de vida de 6,9 años, en comparación con los 4,6 años del receptor de un solo pulmón. Debido a ello, aproximadamente el 75% de todos los trasplantes pulmonares que se realizan en el mundo son actualmente bilaterales.

Del *trasplante de corazón-pulmón* solo se realizan actualmente unos 75 casos anuales. Se trata de una técnica en bloque con anastomosis auricular derecha, aórtica y traqueal distal. Se utiliza en pacientes con procesos pulmonares avanzados y cardiopatías concomitantes irreparables, normalmente asociadas a hipertensión pulmonar fija, y en los pacientes con síndrome de Eisenmenger (cap. 69).

El *trasplante lobular de donante vivo* consiste en la extracción de un lóbulo inferior de dos donantes vivos. Posteriormente, se implanta cada uno de ellos en cada hemitórax del receptor de un modo similar a un trasplante pulmonar bilateral.[11]

TABLA 101-4 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE DE PULMÓN

TRASPLANTE DE UN SOLO PULMÓN	PACIENTES (%)	TRASPLANTE DOBLE DE PULMÓN	PACIENTES (%)
INDICACIONES			
EPOC	44	FQ, bronquiectasias	30
Fibrosis pulmonar, sarcoidosis	40	Enfisema	27
Deficiencia de α_1-antitripsina	65	Deficiencia de α_1-antitripsina	6
HPP, Eisenmenger	1,4	HPP, Eisenmenger	6,2
FQ, bronquiectasias	2,4	Fibrosis pulmonar, sarcoidosis	17
Repetición del trasplante	3	Repetición del trasplante	2
Otras*	4	Otras*	6
CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS			
Disfunción avanzada e intratable de órganos extrapulmonares (p. ej., corazón, hígado, riñón)			
Arteriopatía coronaria intratable mediante ICP o derivación			
Mala función VI (podría considerarse la opción de un trasplante de corazón-pulmón)			
Neoplasia maligna en un plazo de 2 años (se descarta el carcinoma epidermoide o basocelular de la piel)			
Es preferible un intervalo de 5 años libre de enfermedad			
Infección extrapulmonar incurable			
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana			
Antígeno de la hepatitis B positivo			
Hepatitis C con indicios histológicos de hepatopatía activa			
Consumo activo de sustancias adictivas (incluidos cigarrillos)			
Trastorno musculoesquelético grave que afecta al tórax			
Incumplimiento demostrado del tratamiento			
Trastorno psiquiátrico intratable que impide el cumplimiento del tratamiento			
Falta de apoyo social constante y fiable			
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS			
Edad fisiológica > 65 años			
Mal estado nutricional (< 70% del peso corporal ideal)			
Obesidad marcada (IMC > 30 kg/m)			
Osteoporosis sintomática			
Colonización por hongos, micobacterias o bacterias muy virulentos y/o muy resistentes			
Necesidad de ventilación invasiva y/o apoyo circulatorio			
Procesos médicos crónicos incontrolados (p. ej., diabetes, hipertensión arterial, ERGE)			
Estado funcional muy limitado con pocas posibilidades de rehabilitación			
Problemas psicosociales que pueden influir negativamente en el pronóstico			
Uso de corticoesteroides en dosis elevadas (> 20 mg/día de prednisona)			

*Otras: linfangioleiomiomatosis, bronquiolitis obliterante sin relación con el retrasplante, indicaciones diversas.
AC = arteriopatía coronaria; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico; FQ = fibrosis quística; HPP = hipertensión pulmonar primaria; ICP = intervención coronaria percutánea; IMC = índice de masa corporal; VI = ventrículo izquierdo.
Adaptado de Yusen RD, Christie JH, Edwards LB, et al. Twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplant report—2013. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:965-978; y Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:745-755.

Evaluación de los receptores potenciales de trasplantes

El candidato ideal para un trasplante de pulmón sufre un trastorno pulmonar que no responde al tratamiento médico, pero, por lo demás, goza de buena salud. Los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pacientes que desarrollan un cuadro crítico como consecuencia de una neumopatía suelen presentar un estado nutricional desfavorable, una disfunción concomitante de órganos importantes, infecciones refractarias u otras contraindicaciones al trasplante. Las recomendaciones específicas basadas en pruebas para la derivación de un paciente para un posible trasplante varían en función de la patología subyacente.

En EE. UU., el sistema de asignación de pulmones se basa en la supervivencia específica previsible en función del paciente y de la enfermedad durante el período de espera y tras el injerto, lo que refleja el efecto beneficioso neto del trasplante. Las evaluaciones iniciales de este sistema, que empezó a utilizarse en 2005, indican que los tiempos de espera son más cortos, el número total de trasplantes realizados es mayor, la mortalidad durante el período de espera es menor y la supervivencia general tras el trasplante es la misma.

Problemas postrasplante

La mayoría de los problemas médicos que deben afrontar médicos y pacientes después de un trasplante de pulmón son consecuencia de la medicación empleada durante el trasplante y después de este, más que de la propia patología subyacente por la que se ha llevado a cabo ese trasplante. Como ejemplos cabe destacar la inmunodepresión, las infecciones y su profilaxis, el rechazo agudo del aloinjerto, el rechazo crónico del aloinjerto y las complicaciones extrapulmonares del trasplante.

Inmunodepresión

El régimen estándar de quimioterapia inmunodepresora tras un trasplante de pulmón consta de un inhibidor de la calcineurina como ciclosporina o tacrolimús, azatioprina o micofenolato de mofetilo, y corticoesteroides. En más del 50% de los centros añaden un preparado de anticuerpos antilinfocíticos en el primer día postrasplante, y esta práctica ha permitido un aumento pequeño pero estadísticamente significativo de la supervivencia a largo plazo.

Infecciones y profilaxis tras el trasplante de pulmón

Los receptores de trasplantes de pulmón están especialmente expuestos a infecciones bacterianas, virales, micóticas y protozoarias; las infecciones representan la principal causa de muerte durante el período postrasplante precoz. Las infecciones bacterianas son responsables de la mayoría de las muertes que se producen en los 3 meses inmediatamente posteriores a un trasplante. Aproximadamente en un tercio de los pacientes se diagnostica una neumonía durante las primeras semanas postrasplante, siendo microorganismos gramnegativos los causantes en el 75% de los casos. Los pacientes con rechazo crónico suelen experimentar colonización e infecciones recidivantes, normalmente por *Pseudomonas*.

El *citomegalovirus* (CMV, cap. 376) representa el principal virus potencialmente patógeno para los receptores de trasplantes de pulmón. Los pacientes seronegativos que reciben un alotrasplante de un donante seropositivo están especialmente expuestos al desarrollo de una infección por CMV clínicamente significativa. Los pacientes seronegativos que reciben un trasplante de un donante seronegativo corren poco riesgo de infección si reciben hemoderivados seronegativos. Se ha observado una asociación entre el virus de Epstein-Barr (VEB) y el desarrollo de procesos linfoproliferativos postrasplante.

Los hongos *Aspergillus* son la causa más frecuente de micosis invasiva (cap. 339). A los pacientes colonizados y a aquellos considerados de riesgo se les puede administrar anfotericina B inhalada como medida profiláctica.

Debido a la naturaleza de la quimioterapia inmunodepresora que se utiliza, los pacientes corren un riesgo elevado de infección por el protozoo *Pneumocystis jirovecii* (cap. 341). Gracias a la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (generalmente un comprimido de un doble potencia tres veces por semana por tiempo indefinido), prácticamente se han eliminado las neumonías por *Pneumocystis*.

Rechazo agudo

Desde el punto de vista histológico, la manifestación inicial de un rechazo agudo es una respuesta inflamatoria con predominio linfocítico, que suele centrarse en los vasos sanguíneos, las vías respiratorias o ambos. Por convención, el rechazo agudo se estadifica histológicamente de 0 (normal) a 4 (grave), definiéndose los subtipos en función de la presencia o ausencia de inflamación de las vías respiratorias.

El riesgo de rechazo agudo de un alotrasplante es máximo en los meses inmediatamente posteriores al trasplante y va decayendo con el tiempo. Varios episodios de rechazo agudo constituyen el principal factor de riesgo del posible desarrollo posterior de un rechazo crónico.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes pueden manifestar fiebre, tos y disnea de esfuerzo. La evaluación puede demostrar estertores o roncus en la exploración torácica, un declive de la función pulmonar en la espirometría, leucocitosis, opacidades en la radiografía torácica y desaturación de esfuerzo. A menudo, las manifestaciones clínicas no se distinguen de las de una neumonía infecciosa, y la impresión clínica solo resulta exacta en el 50% los casos.

El tratamiento de un rechazo agudo consiste generalmente en la administración de dosis elevadas de corticoesteroides (generalmente, 1 g/día de metilprednisolona por vías intravenosa durante 3 días).

Rechazo crónico

BIOPATOLOGÍA

Se cree que el síndrome de bronquiolitis obliterante representa una manifestación de rechazo crónico. Entre los factores de riesgo de desarrollo de este síndrome cabe destacar el número de episodios de rechazo agudo y, en algunos estudios, la infección sintomática previa por CMV. Al examen histopatológico, las lesiones «iniciales» muestran inflamación y alteración del epitelio de las vías respiratorias de pequeño calibre, seguidas de la proliferación de un tejido de granulación hacia la luz de las vías respiratorias y la consiguiente obstrucción total o parcial de las mismas. Posteriormente, el tejido de granulación se organiza siguiendo un patrón estereotípico y produciendo una fibrosis que oblitera la luz de las vías respiratorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, la bronquiolitis obliterante produce síntomas inespecíficos.[12] Generalmente se observa una disnea de esfuerzo progresiva, y en las pruebas de la función pulmonar se detectan signos de obstrucción progresiva al flujo aéreo (cap. 85). La bronquiolitis obliterante se clasifica según el VEMS: 0 (ausencia de anomalías significativas) si el VEMS es superior al 80% del valor basal; 1 (leve) si el VEMS equivale al 65-80% del valor basal; 2 (moderada) si el VEMS es el 50-65% del valor basal; y 3 (grave) si el VEMS es inferior al 50% del valor basal. En la radiografía de tórax solo destaca un hiperinflamiento en las fases iniciales, aunque pueden visualizarse bronquiectasias al progresar el síndrome. En las fases posteriores de la bronquiolitis obliterante puede desarrollarse un síndrome de bronquiectasia con tos productiva crónica y colonización de las vías respiratorias por *Pseudomonas*.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la bronquiolitis obliterante se basa en los datos clínicos e histopatológicos. La biopsia transbronquial apenas proporciona pruebas histológicas de bronquiolitis obliterante, pero, cuando aparecen, esas pruebas resultan diagnósticas. En pacientes con un síndrome clínico compatible, la exclusión de una estenosis anastomótica y de una infección pulmonar oculta basta para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tto

Se han probado diferentes tratamientos para el rechazo crónico, como los corticoesteroides en pulsos, los anticuerpos antilinfocíticos, la irradiación linfoide total, la fotoféresis y la administración de ciclosporina nebulizada, aunque no se ha podido establecer claramente la eficacia de ninguno de ellos. La mayoría de los pacientes con bronquiolitis obliterante experimenta un declive progresivo de la función pulmonar a pesar de la inmunodepresión.

PRONÓSTICO

La bronquiolitis obliterante constituye la principal causa de mortalidad tardía tras los trasplantes de pulmón. La mitad de los receptores de trasplante de pulmón que sobreviven hasta los 5 años desarrolla una bronquiolitis obliterante confirmada mediante biopsia o el síndrome clínico de bronquiolitis obliterante.

Complicaciones médicas extrapulmonares del trasplante de pulmón

La mayoría de las complicaciones médicas extrapulmonares que desarrollan los pacientes tras un trasplante pulmonar se deben al tratamiento inmunodepresor. Prácticamente todos los receptores de trasplantes de pulmón desarrollan una o más de estas complicaciones.

Es frecuente observar el desarrollo de osteoporosis (cap. 243) debido al uso prolongado de corticoesteroides y ciclosporina. Hay que monitorizan periódicamente la densidad ósea y prescribir tratamiento farmacológico si se observa una pérdida ósea excesiva.

También es frecuente la insuficiencia renal crónica (cap. 130) como consecuencia del tratamiento con inhibidores de la calcitonina, como ciclosporina o tacrolimús; estos dos fármacos alteran el tono vascular renal e inducen un descenso medio del 50% de la filtración glomerular en los 12 primeros meses posteriores al trasplante de pulmón. También es frecuente observar hipertensión arterial sistémica como consecuencia de los corticoesteroides y la ciclosporina. Los antagonistas del calcio que se utilizan a menudo para combatir la hipertensión arterial elevan las concentraciones séricas de ciclosporina; si se utiliza este tratamiento, hay que vigilar a los pacientes y ajustar la posología. Tanto los corticoesteroides como el tacrolimús contribuyen al desarrollo de diabetes mellitus e hiperlipidemia.

booksmedicos.org

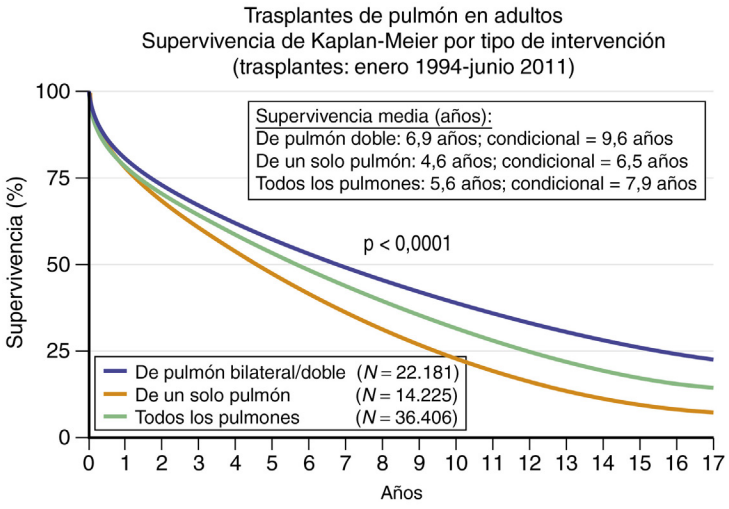

FIGURA 101-4. Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia de todos los trasplantes pulmonares en adultos comunicados al International Registry for Heart and Lung Transplantation entre 1994 y 2011. Se observa un aumento de la supervivencia estadísticamente significativo con los trasplantes pulmonares dobles. Dado que la supervivencia disminuye especialmente durante el primer año postrasplante, la supervivencia condicional (es decir, cuando el 50% de los receptores que sobreviven al menos 1 año han fallecido) ofrece una revisión más realista del tiempo de supervivencia para aquellos receptores que sobreviven al período postrasplante precoz. (Adaptado de Yusen RD, Christie JH, Edwards LB, et al. Twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplant report—2013. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:965-978.)

El trasplante de órganos sólidos se asocia a una mayor incidencia de neoplasias malignas, que supuestamente se debe a la inmunodepresión farmacológica y a la alteración del sistema de vigilancia inmunológica. Los pacientes son más propensos a desarrollar neoplasias malignas linfoproliferativas y otros tipos de cáncer. Tras el trasplante, aproximadamente el 4% de los pacientes desarrollan trastornos linfoproliferativos postrasplante; la mayoría de ellos guarda relación con el VEB. Estos síndromes pueden ser policlonales o monoclonales. A veces, una reducción de la inmunodepresión tiene efectos terapéuticos en los pacientes con síndromes policlonales. Los pacientes con trastornos monoclonales tienen un pronóstico desfavorable, y apenas responden a las modificaciones en la inmunodepresión o la quimioterapia antineoplásica. Tras un trasplante de órgano sólido, los pacientes son también más propensos al desarrollo de neoplasias malignas cutáneas, vesicales, pulmonares, cervicales y hepatobiliares.

Evolución tras el trasplante de pulmón

Actualmente, la mortalidad anual tras un trasplante de pulmón oscila entre el 8 y el 10%, debido fundamentalmente al síndrome de bronquiolitis obliterante. La supervivencia media tras un trasplante de pulmón es de 5,5 años aproximadamente (fig. 101-4).

Bibliografía de grado A

A1. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304:2245-2252.

A2. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1295-1302.

A3. Chen JS, Chan WK, Tsai KT, et al. Simple aspiration and drainage and intrapleural minocycline pleurodesis versus simple aspiration and drainage for the initial treatment of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, parallel-group, prospective, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1277-1282.

A4. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:431-443.

A5. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348:2059-2073.

A6. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJF, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363:1233-1244.

A7. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378:997-1005.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

102

ABORDAJE DEL PACIENTE EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

DEBORAH J. COOK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EQUIPO INTERDISCIPLINAR DIRIGIDO POR EL INTENSIVISTA

Los pacientes con enfermedad grave ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) necesitan por lo general soporte vital avanzado con ventilación mecánica, vasopresores, fármacos inótropos o diálisis. La morbilidad asociada a cuadros críticos comprende complicaciones tanto de enfermedades agudas como crónicas, consecuencias yatrógenas y hospitalarias, y deterioro de la calidad de vida en los supervivientes. Los pacientes en estado crítico están expuestos a mayor riesgo de muerte que cualquier otra población hospitalizada. Por tanto, los objetivos de los cuidados intensivos son disminuir la morbimortalidad, mantener la función orgánica y restablecer la salud. A diferencia de muchas otras especialidades, la medicina intensiva no se limita a un tipo concreto de paciente, enfermedad, diagnóstico o sistema de órganos determinado.

Dotar la UCI con médicos de cuidados intensivos, denominados a menudo *intensivistas,* que proporcionan consultas imprescindibles o tratamiento primario continuado, se asocia a disminución significativa de la mortalidad en la UCI y hospitalaria, así como de los tiempos de estancia en la UCI y de hospitalización. La incorporación nocturna de intensivistas parece reducir la mortalidad un 38% en las UCI con personal diurno de baja intensidad baja, pero no en las dotadas de personal diurno de intensidad alta, como las de los hospitales universitarios.[A1] Estos hallazgos ponen de relieve la utilidad de disponer *in situ* de médicos especialistas dedicados a la clasificación, diagnóstico, control, tratamiento y cuidados paliativos de los pacientes en estado crítico.

El pase de visita diario de un médico de UCI que dirige el trabajo coordinado de enfermeras, farmacéuticos, terapeutas respiratorios, fisioterapeutas, dietistas, capellanes y otros médicos parece mejorar los resultados. Los estudios de observación indican que un método unificado orientado por objetivos para la asistencia aplicada por un equipo médico interdisciplinar, con funciones explícitamente definidas y listas de comprobación de prácticas optimizadas, puede ayudar a mejorar la calidad de los pases de visita en la UCI.[1] El proceso de aplicación de cuidados intensivos mejora a través del liderazgo interprofesional, la comunicación y la cultura organizativa positiva.

REPOSICIÓN DE LÍQUIDOS

Los líquidos intravenosos para mantener o reponer el volumen intravascular son un elemento importante del tratamiento en la UCI. Se usan de manera generalizada soluciones cristaloides y coloides. Los cristaloides están disponibles con facilidad y no son costosos, mientras que los coloides suelen requerir por lo general menos volumen para conseguir un objetivo fisiológico específico.

La reposición de líquidos con suero fisiológico o con albúmina al 4% se asocia a tasas parecidas de mortalidad, insuficiencia orgánica y otros criterios de valoración clínicos,[A2] en tanto que los cristaloides reducen la mortalidad en pacientes con lesión cerebral traumática (cap. 399). La reposición de líquidos con hidroxietilalmidón aumenta la necesidad de diálisis y la mortalidad en comparación con la infusión de cristaloides.[A3] A la vista de estos datos, en la mayoría de los pacientes en estado crítico se recomienda la reposición de líquidos con cristaloides o con coloides de albúmina, para pacientes con lesión craneal se recomiendan cristaloides, y el uso de almidones no se aconseja.

SEDACIÓN, ANALGESIA Y PRUEBAS DE RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA

La intubación endotraqueal, el cateterismo de una vía venosa central, el tratamiento del dolor postoperatorio y otras técnicas de UCI requieren que la mayoría de los pacientes reciban sedación, analgesia o ambas. Los sedantes y los analgésicos se usan para mantener la tolerancia a la ventilación mecánica, sobre todo en pacientes con shock o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave. Si el dolor y la ansiedad son tratados adecuadamente, son más apropiadas las inyecciones en bolo que las infusiones continuas, debido a la posibilidad de delirio inducido por fármacos y al retraso de la desconexión gradual del respirador. Si los pacientes están recibiendo infusiones de fármacos, la interrupción diaria de los sedantes y los analgésicos, mediante protocolos que ofrecen la oportunidad de observar al paciente de modo seguro en un estado de sedación más ligero, se asocia a duración más corta de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI, en comparación con las infusiones continuas. Un segundo elemento del manejo de la sedación y la analgesia es el uso de un protocolo de ajuste de dosis y una escala de sedación dirigida por el personal de enfermería. En estas situaciones es posible que la interrupción diaria de las infusiones de sedación no aporte ventajas adicionales.[A4]

La interrupción de la ventilación mecánica se ve afectada por las infusiones de sedación y de analgesia, y viceversa. Un descanso diario de la sedación, seguido de una prueba de respiración espontánea, aumenta los días de respiración sin asistencia y acorta la estancia en la UCI y la hospitalización en comparación con el tratamiento de sedación habitual más una prueba de respiración espontánea diaria.[A5] En el año siguiente a su incorporación, los pacientes tratados con un protocolo de «despertar y respirar», que vinculó períodos de descanso de sedación diarios con pruebas de respiración espontánea diarias, mejoraron la supervivencia en un 32%. A la vista de estos datos, se recomienda una escala de manejo de la sedación y de la analgesia aplicada por personal de enfermería, con interrupción diaria de la medicación y pruebas de respiración espontánea diarias en los pacientes críticos con ventilación mecánica.

RESULTADOS A LARGO PLAZO EN LOS SUPERVIVIENTES

Los biomarcadores de inflamación, disfunción orgánica residual y discapacidad funcional persisten en la mayoría de los supervivientes que han estado ingresados en la UCI incluso al salir de ella. Los tratamientos administrados en la UCI tienen también secuelas importantes. Por ejemplo, los bloqueantes neuromusculares y los corticoides contribuyen al desarrollo de polineuropatía en la enfermedad crítica. Estos problemas tienen consecuencias adversas especialmente importantes en ancianos en estado crítico con salud precaria antes de la hospitalización.

Además, la ansiedad, el estrés postraumático y los trastornos del estado de ánimo graves son frecuentes en los pacientes y en sus cuidadores durante la recuperación. Por tanto, aunque el alta de la UCI y el alta hospitalaria son elementos importantes en la trayectoria del paciente, las secuelas de una enfermedad crítica casi nunca han desaparecido por completo cuando los pacientes están en una unidad hospitalaria ordinaria. Por ejemplo, es frecuente la debilidad muscular residual,[2] hasta incluso 5 años después del alta de la UCI.

Las consecuencias de los cuidados intensivos y la deficiencia funcional residual resultante aumentan los costes y la morbilidad después del alta, lo que hace necesarias intervenciones de rehabilitación para mejorar los resultados a largo plazo. En un estudio aleatorizado de pacientes que recibieron ventilación mecánica durante 72 h o menos, la adición de fisioterapia y de terapia ocupacional tempranas, individualizadas y graduales durante los períodos diarios de descanso de la sedación, mejoró la capacidad funcional al alta hospitalaria, acortó la duración del delirio y disminuyó el número de días con respirador durante un seguimiento de 28 días.[A6] Solo hubo que interrumpir un 4% de las sesiones de fisioterapia por inestabilidad del paciente, habitualmente por asincronía paciente-respirador. Este estudio pone de manifiesto cómo es posible mejorar la recuperación de los pacientes en estado crítico mediante asistencia interdisciplinaria coordinada.

APLICACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA PREVENIR LAS COMPLICACIONES DE LAS ENFERMEDADES MUY GRAVES

En la última década se han obtenido múltiples evidencias sobre intervenciones preventivas y terapéuticas efectivas en la UCI. Por ejemplo, el tratamiento inicial basado la evidencia de un paciente con septicemia urinaria y SDRA consiste en respiración con volumen corriente bajo,[A7] evitación de la oscilación de alta frecuencia temprana,[A8] presión telespiratoria positiva alta,[A9] infusión de inótropos o vasopresores dosis bajas de corticoides, nutrición enteral en intestino delgado temprana, evitación de los antioxidantes,[A10] elevación de la cabecera de la cama, antisepsia oral con clorhexidina, profilaxis de úlceras gastroduodenales agudas,[3] tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular[A11] y tratamiento con insulina para evitar una hiperglucemia excesiva, pero no para lograr una glucemia normal[A12] (caps. 104 y 105). En adultos con ventilación mecánica, las radiografías de tórax a demanda proporcionan resultados clínicos equivalentes a los de las radiografías sistemáticas, a pesar de que disminuyen un tercio el número de radiografías.[A13] Al final de la fase de estabilización y durante la recuperación de una enfermedad crítica, el tratamiento basado en la evidencia consiste en sedación dirigida mediante protocolo específico, interrupción diaria de las infusiones de sedación, pruebas de respiración espontánea diarias y movilización precoz.

Los posibles inconvenientes para aplicar la evidencia a la afanosa actividad de las UCI son ausencia de responsabilidad percibida, dudas sobre la autoridad responsable y errores de omisión. La propagación pasiva de información, escrita u oral, es por lo general ineficaz para modificar la conducta de los médicos. Otras medidas más efectivas para promover la aplicación de recomendaciones basadas en la evidencia son formación interactiva, auditoría y retroalimentación, avisos (escritos o por medios electrónicos), implicación de los líderes de opinión locales y enfoques pluridisciplinares. En el apresurado entorno de la UCI, las prescripciones médicas impresas contribuyen a orientar (no a determinar) el tratamiento (tabla 102-1). Cabe citar, por ejemplo, los equipos de seguridad local formados para intervención a nivel estatal con el fin de conseguir un aprendizaje interdisciplinar de las medidas de tratamiento con catéter venoso central, que se sabe que disminuyen el riesgo de

booksmedicos.org

TABLA 102-1 ÓRDENES EN EL MOMENTO DEL INGRESO EN LA UCI: EJEMPLO PARA UN PACIENTE CON SEPTICEMIA URINARIA Y SDRA

MEDIDA TERAPÉUTICA	ÓRDENES	REEVALUACIÓN
FASE AGUDA		
Ventilación mecánica	Objetivo VC 5-7 ml/kg de peso corporal ideal, RP 16 cm, frecuencia 12, F_{IO_2} 0,7, PEEP 16 cm, presión meseta < 35 cm	A demanda
Líquido de mantenimiento	Solución de lactato sódico compuesta 75 ml/h i.v.	A demanda
Norepinefrina	Ajuste para presión arterial media > 65 mmHg	A demanda
Corticoide	Hidrocortisona 50 mg i.v. cada 6 h mientras el paciente dependa de un vasopresor	Diaria
Sedación	Midazolam 2-8 mg/h i.v., bolo 2-4 mg a demanda	A demanda
Analgesia	Morfina 1-4 mg i.v. a demanda	A demanda
Antibiótico	Ampicilina 2 g i.v. cada 6 h	Diaria
Cabecera de la cama	Elevada 45° con respecto al plano horizontal	A demanda
Antisepsia oral	Clorhexidina 15 ml cada 6 h	Diaria
Nutrición enteral del intestino delgado	10 ml/h de preparado equilibrado con 1 kcal/ml aproximadamente; aumento de 20 ml/4 h a 70 ml/h	Diaria
Profilaxis de úlceras de estrés	Pantoprazol 40 mg i.v. al día	Diaria
Tromboprofilaxis	Dalteparina 5.000 U s.c. al día	Diaria
Tratamiento intensivo con insulina si glucemia > 180 mg/dl	50 U insulina en 50 ml suero fisiológico; comienzo con 0,5 U/h, repitiendo la determinación de glucemia cada hora y reevaluando; objetivo 110-150 mg/dl	Diaria
Calibración de glucómetro	Calibración de glucosa en glucómetro y en laboratorio central todas las mañanas	Diaria
Pruebas	Glucemia cada 4 h si el paciente se mantiene estable; GA en cada cambio de respirador; otras según equipo de UCI	A demanda
Control	Catéter arterial para presión arterial sistólica, catéter venoso central para presión venosa central y saturación de oxígeno venosa mixta, ECG, pulsioximetría, GA, escala de sedación, sonda de Foley, otras según protocolos de control de UCI	A demanda
FASES DE ESTABILIZACIÓN Y RECUPERACIÓN		
Descanso de sedación	Interrupción diaria de sedación de 7:00 a 9:00 de la mañana; reiniciar a la mitad de la tasa de infusión previa a las 9:00 h si es necesario; el objetivo es suspender la infusión lo antes posible	Diaria
Pruebas de respiración espontánea	Prueba de respiración espontánea si se cumplen los criterios de desconexión gradual	Diaria
Movilidad temprana	Fisioterapia y terapia ocupacional ajustadas, cuando sea posible	Diaria

ECG = electrocardiograma; F_{IO_2} = fracción de oxígeno inspirado; GA = gasometría arterial; i.v. = intravenoso; PEEP = presión teleespiratoria positiva; RP = regulación de presión; s.c. = subcutáneo; SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda; VC = volumen corriente; UCI = unidad de cuidados intensivos.

infección, como una lista de comprobación durante la técnica que incorpora lavado de manos, precauciones de barrera completas para introducir el catéter, limpieza de la piel con clorhexidina, evitar la posición femoral y retirar los catéteres innecesarios. Este abordaje multimodal, que incluyó retroalimentación periódica específica de cada localización, disminuyó las infecciones del torrente circulatorio relacionadas con catéter de 7,7 por 1.000 catéter-días al inicio a 1,4 a los 18 meses del seguimiento.[4] En un estudio aleatorizado de agrupamiento provincial destinado a analizar las prácticas de cuidados intensivos basadas en la evidencia en UCI locales, un método multimodal con videoconferencia, formación, provisión de algoritmos, auditoría y retroalimentación consiguió multiplicar por tres la adopción de las seis estrategias de tratamiento.[A14]

PREDICCIONES, PREFERENCIAS Y CUIDADOS PALIATIVOS

El pronóstico de muchos pacientes críticos mejora cuando están en la UCI. En otros, la respuesta al tratamiento se retrasa o no se produce, la disfunción orgánica evoluciona y no se corrige y surgen complicaciones. A pesar del máximo empeño interdisciplinar del equipo de la UCI, la enfermedad crítica produce la muerte en el 5-40% de los adultos. Alrededor del 2% de los pacientes de UCI dados de alta a planta de hospitalización general reingresan en las 48 h siguientes y en torno al 4%, en las 120 h siguientes.[5] Cuando se inicia una prueba terapéutica de cuidados intensivos, y sobre todo cuando fracasa, es esencial informar con sinceridad del pronóstico a los familiares (cap. 3). La mortalidad de los pacientes de una UCI médica mayores de 80 años en un hospital universitario especializado fue del 46%, la mortalidad hospitalaria fue del 55% y registrada en supervivientes dados de alta del hospital fue del 53% a los 2 años.[6] Alrededor del 15% de los pacientes ingresados en una UCI presentan una evolución clínica que probablemente plantee la necesidad de aplicar cuidados paliativos.[7] Las familias aportan información clave sobre la función y las preferencias previas del paciente.

En el modelo de toma de decisiones compartida, predominante en muchos ámbitos en la actualidad, estos intercambios suelen dar lugar a planes destinados a mantener o retirar el soporte vital básico o avanzado.[8] La ventilación mecánica es la medida de soporte vital aplicada y retirada con más frecuencia en pacientes críticos. La retirada del respirador precede a menudo a la muerte en la UCI. Los pacientes a los que se retira el respirador o los que mueren mientras permanecen con ventilación mecánica tienen una estancia más corta en la UCI que los pacientes desconectados del respirador con éxito. Cuando las medidas de soporte vital se retiran porque resulta inútil mantenerlas,[9] cada una de ellas puede interrumpirse o desconectarse de manera gradual, con las consideraciones y las precauciones correspondientes (tabla 102-2). La retirada puede ser determinada por la gravedad de la enfermedad y por otras características fisiológicas, aunque depende sobre todo del modelo de soporte vital contemporáneo

TABLA 102-2 CONSIDERACIONES Y PRECAUCIONES DE RETIRADA DEL SOPORTE VITAL

PROBLEMAS	RIESGOS	OTRAS CONSIDERACIONES
Retirada gradual de inótropos o vasopresores	Sin riesgo de sufrimiento físico	Pueden prolongar el proceso de muerte, sobre todo si el paciente necesita dosis bajas y este es el único soporte vital retirado
Interrupción de inótropos o vasopresores	Sin riesgo de sufrimiento físico	Es posible que la muerte no sea rápida si el paciente necesita dosis bajas, sobre todo si se mantiene la respiración mecánica La muerte puede ser rápida si el paciente necesita dosis altas, con o sin retirada de la respiración mecánica
Desconexión gradual de ventilación mecánica	Riesgo bajo de disnea	Puede prolongar el proceso de muerte, sobre todo si el paciente necesita presión baja o concentración de oxígeno baja y es el único soporte vital retirado
Interrupción de respiración mecánica	Riesgo de disnea	Es posible que la muerte no sea rápida si el paciente necesita presión baja o concentración de oxígeno baja La muerte puede ser rápida si el paciente necesita presión alta o concentración de oxígeno alta Habitualmente es necesaria una sedación presintomática para disminuir la disnea por cambios rápidos en la respiración mecánica
Extubación	Riesgo de disnea Riesgo de estridor (corticoides) Riesgo de obstrucción de la vía respiratoria (desplazamiento mandibular) Riesgo de respiración ruidosa (glucopirrolato)	Evita el malestar y la aspiración de un tubo endotraqueal Puede facilitar la comunicación oral Información a las familias de los signos físicos posibles después de la extubación, preparándolos y tranquilizándolos Permite un aspecto más natural No recomendable si el paciente presenta hemoptisis
Interrupción de la diálisis	Riesgo bajo de sufrimiento físico	La muerte puede retrasarse varios días si es el único soporte vital avanzado retirado

Reproducido con autorización de Cook D, Rocker G. Dying with dignity in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014;370:2506-2514. Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que tiene en cuenta los valores del paciente y las predicciones del médico sobre la calidad de vida futura. Esta complejidad subraya la necesidad de que los integrantes de los equipos de la UCI cuenten con capacidad y en experiencia en comunicación y con sensibilidad para conocer las preferencias de los pacientes y sean diligentes en el alivio del dolor y compasivos al mantener la dignidad de los que están muriendo mientras dan una asistencia al final de la vida centrada en la familia y culturalmente apropiada. Una muerte digna en la UCI implica que, mientras algunos tratamientos pueden ser inevitables, la asistencia puede aumentar al acercarse la muerte. Para mantener la dignidad, es fundamental entender las perspectivas propias del paciente sobre lo que da sentido a la vida en una situación llena de dispositivos despersonalizados. El objetivo es atender a los pacientes en consonancia con sus valores en un período de vulnerabilidad extrema, en el que no pueden hablar por sí mismos.[10]

Bibliografía de grado A

A1. Kerlin MP, Small DS, Cooney E, et al. A randomized trial of nighttime physician staffing in an intensive care unit. *N Engl J Med*. 2013;368:2201-2209.
A2. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350:2247-2256.
A3. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:347-355.
A4. Mehta S, Burry L, Cook D, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1985-1992.
A5. Girard T, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:126-134.
A6. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1874-1882.
A7. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011;6:e14623.
A8. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:795-805.
A9. Briel M, Meade M, Zhou Q, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and individual patient data meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:865-873.
A10. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013;368:1489-1497.
A11. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364:1305-1314.
A12. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-1297.
A13. Hejblum G, Chalumeau-Lemoine L, Ioos V, et al. Comparison of routine and on-demand prescription of chest radiographs in mechanically ventilated adults: a multicentre, cluster-randomized, two-period crossover study. *Lancet*. 2009;374:1687-1693.
A14. Scales DC, Dainty K, Hales B, et al. A multifaceted intervention for quality improvement in a network of intensive care units. *JAMA*. 2011;305:363-372.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

103

MONITORIZACIÓN RESPIRATORIA EN CUIDADOS INTENSIVOS

JAMES K. STOLLER Y NICHOLAS S. HILL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La monitorización del sistema respiratorio abarca una amplia gama de técnicas de valoración, desde enfoques escasamente tecnológicos, como una exploración física minuciosa, hasta tecnologías sofisticadas para monitorizar la oxigenación y la ventilación.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física puede aportar información importante sobre la ventilación y la oxigenación del paciente. La ventilación puede valorarse tomando nota de la frecuencia respiratoria (normalmente de 12 a 20 respiraciones/min en los adultos) e inspeccionado de cerca el patrón del movimiento de la pared torácica durante la inspiración y observando la utilización de la musculatura inspiratoria accesoria (p. ej., músculos escalenos, trapecios y esternocleidomastoideos). La hipopnea (respiración superficial o lenta) o la desaceleración de la frecuencia respiratoria (bradipnea) pueden indicar una disminución de la ventilación. La respiración superficial puede guardar relación con debilidad muscular (cap. 421) o con aumento de la rigidez pulmonar, la cual suele acompañarse normalmente de un incremento compensador en el cociente de la frecuencia respiratoria para mantener la ventilación. La bradipnea puede estar asociada a una supresión del impulso respiratorio (p. ej., consumo excesivo de opiáceos, desaceleración de la frecuencia respiratoria). Por el contrario, la taquipnea mantenida (p. ej., > 35 respiraciones/min en un adulto) puede indicar un incremento mantenido del trabajo respiratorio, una insuficiencia respiratoria inminente y la necesidad de asistencia mecánica, como la ventilación incruenta o la intubación y la ventilación mecánica, según la etiología de la insuficiencia respiratoria.

El signo del trípode consiste en la contracción de los músculos esternocleidomastoideos o escalenos, a menudo con una postura de sedestación e inclinación (e-fig. 103-1). Esta respuesta indica una función diafragmática inadecuada, principalmente en el contexto de enfisema con un aplanamiento diafragmático asociado, el cual puede suponer una desventaja mecánica para la contracción diafragmática. En tales casos, los pacientes pueden manifestar el signo de Hoover, que consiste en la retracción inspiratoria de la parrilla costal a la altura de la zona de aposición, donde se inserta el diafragma en la pared torácica. El paciente se sienta hacia delante, apoyando las manos sobre las rodillas, con el fin de favorecer mecánicamente a los músculos accesorios de la respiración, como el esternocleidomastoideo y el trapecio. El aplanamiento diafragmático que acompaña a la EPOC disminuye la capacidad del diafragma para generar presión, con lo que aumenta la dependencia de la musculatura accesoria de la respiración, lo que le lleva a adoptar dicha postura.

La exploración física de los lechos ungueales y de los labios también puede revelar cianosis, la cual sugiere hipoxemia. La cianosis se produce cuando desciende la saturación, pero exige la presencia de 5 g de hemoglobina desaturada. De este modo, los pacientes policitémicos pueden mostrar cianosis con valores de saturación de la oxihemoglobina relativamente altos, mientras que aquellos con anemia intensa pueden no manifestarla a la vista de valores de saturación de oxihemoglobina bajos.

ANÁLISIS DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL SISTÉMICA

La obtención de muestras de sangre arterial, bien a partir de una punción arterial percutánea o a través de un catéter arterial permanente, aporta información importante sobre la oxigenación y la ventilación del paciente, así como sobre la agudeza de los trastornos y su compensación. La presión parcial de dióxido de carbono ($Paco_2$) refleja la ventilación, esto es, la eliminación de dióxido de carbono (CO_2). En muchos casos, aunque no en todos, la $Paco_2$ es casi igual que la $Paco_2$ alveolar mixta. La $Paco_2$ en la sangre arterial guarda una estrecha relación con la producción metabólica de CO_2 hacia la ventilación alveolar:

$$Paco_2 = (K)\left(\text{ritmo de producción de } CO_2\right)/\left(\text{ventilación alveolar}[V_A]\right) \quad (1)$$

La presión parcial de oxígeno (Pao_2) refleja el nivel de oxigenación. Los valores de oxigenación normales quedan definidos por el gradiente de oxígeno alveoloarterial [$P(A\text{-}a)o_2$], el cual se calcula del modo siguiente:

$$P(A\text{-}a)o_2 = Fio_2\left(P_B - P_{H_2O} \text{ a una presión y una temperatura estándar}\right) - \left(Pao_2 + Paco_2/\text{cociente respiratorio}\right) \quad (2)$$

donde el cociente respiratorio es igual al número de moles de CO_2 producidos por cada mol de oxígeno consumido (generalmente ~0,8 bajo condiciones metabólicas normales en reposo, pero variable en función de la ingesta dietética y del índice metabólico). El valor normal del gradiente de oxígeno alveoloarterial varía con la edad y la posición y puede calcularse aproximadamente mediante la ecuación simple:

$$P(A\text{-}a)o_2 = (\text{edad}/4) + 4 \quad (3)$$

Los valores normales de la Pao_2 relacionados con la edad en posición de sedestación pueden determinarse mediante la ecuación:

$$Pao_2 \text{ en sedestación} = 104{,}2 - \left(0{,}27 \times \text{edad en años}\right) \quad (4)$$

Los valores normales de la Pao_2 están por lo general en el intervalo de 70 a 95 mmHg, según la edad del paciente.

La $Paco_2$ permite valorar la idoneidad de la ventilación del paciente. A nivel del mar, los valores normales de $Paco_2$ oscilan entre 35 y 45 mmHg. Los valores de la $Paco_2$ menores de 35 mmHg indican hiperventilación, bien en forma de cuadros respiratorios primarios (p. ej., con la ansiedad) o en respuesta a otra agresión (p. ej., hipoxemia, sepsis, hepatopatía). Del mismo modo, los valores de la $Paco_2$ por encima de 45 mmHg indican hipoventilación, hipercapnia y acidosis respiratoria, bien por supresión del impulso respiratorio (cap. 86) (p. ej., exceso de opiáceos; cap. 34) o por insuficiencia respiratoria (p. ej., debilidad de la musculatura respiratoria; cap. 421).

El estudio del valor de bicarbonato (HCO_3^-) del paciente ayuda a definir la cronicidad de los cambios en su valor de $Paco_2$, mientras que el valor de bicarbonato se define por la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6{,}1 + \log_{10}[HCO_3^-]/0{,}003\, Paco_2 \quad (5)$$

booksmedicos.org

que tiene en cuenta los valores del paciente y las predicciones del médico sobre la calidad de vida futura. Esta complejidad subraya la necesidad de que los integrantes de los equipos de la UCI cuenten con capacidad y en experiencia en comunicación y con sensibilidad para conocer las preferencias de los pacientes y sean diligentes en el alivio del dolor y compasivos al mantener la dignidad de los que están muriendo mientras dan una asistencia al final de la vida centrada en la familia y culturalmente apropiada. Una muerte digna en la UCI implica que, mientras algunos tratamientos pueden ser inevitables, la asistencia puede aumentar al acercarse la muerte. Para mantener la dignidad, es fundamental entender las perspectivas propias del paciente sobre lo que da sentido a la vida en una situación llena de dispositivos despersonalizados. El objetivo es atender a los pacientes en consonancia con sus valores en un período de vulnerabilidad extrema, en el que no pueden hablar por sí mismos.[10]

Bibliografía de grado A

A1. Kerlin MP, Small DS, Cooney E, et al. A randomized trial of nighttime physician staffing in an intensive care unit. *N Engl J Med*. 2013;368:2201-2209.
A2. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350:2247-2256.
A3. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:347-355.
A4. Mehta S, Burry L, Cook D, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1985-1992.
A5. Girard T, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:126-134.
A6. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1874-1882.
A7. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011;6:e14623.
A8. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:795-805.
A9. Briel M, Meade M, Zhou Q, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and individual patient data meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:865-873.
A10. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013;368:1489-1497.
A11. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364:1305-1314.
A12. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-1297.
A13. Hejblum G, Chalumeau-Lemoine L, Ioos V, et al. Comparison of routine and on-demand prescription of chest radiographs in mechanically ventilated adults: a multicentre, cluster-randomized, two-period crossover study. *Lancet*. 2009;374:1687-1693.
A14. Scales DC, Dainty K, Hales B, et al. A multifaceted intervention for quality improvement in a network of intensive care units. *JAMA*. 2011;305:363-372.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

103

MONITORIZACIÓN RESPIRATORIA EN CUIDADOS INTENSIVOS

JAMES K. STOLLER Y NICHOLAS S. HILL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La monitorización del sistema respiratorio abarca una amplia gama de técnicas de valoración, desde enfoques escasamente tecnológicos, como una exploración física minuciosa, hasta tecnologías sofisticadas para monitorizar la oxigenación y la ventilación.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física puede aportar información importante sobre la ventilación y la oxigenación del paciente. La ventilación puede valorarse tomando nota de la frecuencia respiratoria (normalmente de 12 a 20 respiraciones/min en los adultos) e inspeccionado de cerca el patrón del movimiento de la pared torácica durante la inspiración y observando la utilización de la musculatura inspiratoria accesoria (p. ej., músculos escalenos, trapecios y esternocleidomastoideos). La hipopnea (respiración superficial o lenta) o la desaceleración de la frecuencia respiratoria (bradipnea) pueden indicar una disminución de la ventilación. La respiración superficial puede guardar relación con debilidad muscular (cap. 421) o con aumento de la rigidez pulmonar, la cual suele acompañarse normalmente de un incremento compensador en el cociente de la frecuencia respiratoria para mantener la ventilación. La bradipnea puede estar asociada a una supresión del impulso respiratorio (p. ej., consumo excesivo de opiáceos, desaceleración de la frecuencia respiratoria). Por el contrario, la taquipnea mantenida (p. ej., > 35 respiraciones/min en un adulto) puede indicar un incremento mantenido del trabajo respiratorio, una insuficiencia respiratoria inminente y la necesidad de asistencia mecánica, como la ventilación incruenta o la intubación y la ventilación mecánica, según la etiología de la insuficiencia respiratoria.

El signo del trípode consiste en la contracción de los músculos esternocleidomastoideos o escalenos, a menudo con una postura de sedestación e inclinación (e-fig. 103-1). Esta respuesta indica una función diafragmática inadecuada, principalmente en el contexto de enfisema con un aplanamiento diafragmático asociado, el cual puede suponer una desventaja mecánica para la contracción diafragmática. En tales casos, los pacientes pueden manifestar el signo de Hoover, que consiste en la retracción inspiratoria de la parrilla costal a la altura de la zona de aposición, donde se inserta el diafragma en la pared torácica. El paciente se sienta hacia delante, apoyando las manos sobre las rodillas, con el fin de favorecer mecánicamente a los músculos accesorios de la respiración, como el esternocleidomastoideo y el trapecio. El aplanamiento diafragmático que acompaña a la EPOC disminuye la capacidad del diafragma para generar presión, con lo que aumenta la dependencia de la musculatura accesoria de la respiración, lo que le lleva a adoptar dicha postura.

La exploración física de los lechos ungueales y de los labios también puede revelar cianosis, la cual sugiere hipoxemia. La cianosis se produce cuando desciende la saturación, pero exige la presencia de 5 g de hemoglobina desaturada. De este modo, los pacientes policitémicos pueden mostrar cianosis con valores de saturación de la oxihemoglobina relativamente altos, mientras que aquellos con anemia intensa pueden no manifestarla a la vista de valores de saturación de oxihemoglobina bajos.

ANÁLISIS DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL SISTÉMICA

La obtención de muestras de sangre arterial, bien a partir de una punción arterial percutánea o a través de un catéter arterial permanente, aporta información importante sobre la oxigenación y la ventilación del paciente, así como sobre la agudeza de los trastornos y su compensación. La presión parcial de dióxido de carbono ($Paco_2$) refleja la ventilación, esto es, la eliminación de dióxido de carbono (CO_2). En muchos casos, aunque no en todos, la $Paco_2$ es casi igual que la $Paco_2$ alveolar mixta. La $Paco_2$ en la sangre arterial guarda una estrecha relación con la producción metabólica de CO_2 hacia la ventilación alveolar:

$$Paco_2 = (K)\left(\text{ritmo de producción de } CO_2\right)/\left(\text{ventilación alveolar}[V_A]\right) \quad (1)$$

La presión parcial de oxígeno (Pao_2) refleja el nivel de oxigenación. Los valores de oxigenación normales quedan definidos por el gradiente de oxígeno alveoloarterial [$P(A\text{-}a)o_2$], el cual se calcula del modo siguiente:

$$P(A\text{-}a)o_2 = Fio_2\left(P_B - P_{H_2O} \text{ a una presión y una temperatura estándar}\right) - \left(Pao_2 + Paco_2/\text{cociente respiratorio}\right) \quad (2)$$

donde el cociente respiratorio es igual al número de moles de CO_2 producidos por cada mol de oxígeno consumido (generalmente ~0,8 bajo condiciones metabólicas normales en reposo, pero variable en función de la ingesta dietética y del índice metabólico). El valor normal del gradiente de oxígeno alveoloarterial varía con la edad y la posición y puede calcularse aproximadamente mediante la ecuación simple:

$$P(A\text{-}a)o_2 = (\text{edad}/4) + 4 \quad (3)$$

Los valores normales de la Pao_2 relacionados con la edad en posición de sedestación pueden determinarse mediante la ecuación:

$$Pao_2 \text{ en sedestación} = 104{,}2 - \left(0{,}27 \times \text{edad en años}\right) \quad (4)$$

Los valores normales de la Pao_2 están por lo general en el intervalo de 70 a 95 mmHg, según la edad del paciente.

La $Paco_2$ permite valorar la idoneidad de la ventilación del paciente. A nivel del mar, los valores normales de $Paco_2$ oscilan entre 35 y 45 mmHg. Los valores de la $Paco_2$ menores de 35 mmHg indican hiperventilación, bien en forma de cuadros respiratorios primarios (p. ej., con la ansiedad) o en respuesta a otra agresión (p. ej., hipoxemia, sepsis, hepatopatía). Del mismo modo, los valores de la $Paco_2$ por encima de 45 mmHg indican hipoventilación, hipercapnia y acidosis respiratoria, bien por supresión del impulso respiratorio (cap. 86) (p. ej., exceso de opiáceos; cap. 34) o por insuficiencia respiratoria (p. ej., debilidad de la musculatura respiratoria; cap. 421).

El estudio del valor de bicarbonato (HCO_3^-) del paciente ayuda a definir la cronicidad de los cambios en su valor de $Paco_2$, mientras que el valor de bicarbonato se define por la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6{,}1 + \log_{10}[HCO_3^-]/0{,}003\, Paco_2 \quad (5)$$

booksmedicos.org

Los incrementos agudos en la $Paco_2$ impulsan al riñón a retener bicarbonato (cap. 118), mientras que es de esperar que los descensos agudos en la $Paco_2$, como en la hiperventilación secundaria a ansiedad o a hepatopatías, provoque una eliminación renal de bicarbonato para intentar conservar el pH del organismo (normalmente entre 7,35 y 7,45).

El médico también puede valorar si la respuesta ventilatoria del paciente a la acidosis metabólica es apropiada o inadecuada mediante la ecuación de Winter, la cual predice la $Paco_2$ esperable a la vista de un descenso del bicarbonato por una acidosis metabólica (ecuación 6). Específicamente, una $Paco_2$ por encima de los valores esperables indica una respuesta ventilatoria inadecuada, mientras que un valor de $Paco_2$ dentro del intervalo esperable indica una respuesta ventilatoria adecuada al desarreglo metabólico (esto es, a la acidosis).

$$Paco_2 = (1{,}5[HCO_3^-] + 8) \pm 2 \quad (6)$$

Cuando el paciente está hipercápnico e hipoxémico, un paso útil consiste en calcular el $P(A\text{-}a)o_2$ del aire ambiente para determinar si es normal o si está aumentado para la edad del paciente. De los seis mecanismos de la hipoxemia, solamente dos (hipoventilación y respiración en un entorno con disminución del oxígeno ambiental, como sucede a determinadas alturas o por una mezcla gaseosa hipóxica) se asocian a un gradiente de oxígeno alveoloarterial conservado (tabla 103-1). En circunstancias clínicas a nivel del mar, la hipoxemia a la vista de un gradiente alveoloarterial normal indica que la hipoxemia del paciente se debe a hipoventilación y debería impulsar al médico a considerar las diferentes etiologías de la supresión del impulso respiratorio (cap. 86) o bien una insuficiencia respiratoria que interfiere con una respuesta ventilatoria normal (p. ej., debilidad de la musculatura respiratoria; cap. 421).

PULSIOXIMETRÍA

La pulsioximetría es un método incruento para valorar la oxigenación de la sangre arterial.[1] Se mide el porcentaje de hemoglobina que está oxigenada haciendo pasar una luz de dos longitudes de onda diferentes (660 nm [para la desoxihemoglobina] y 940 nm [para la oxihemoglobina]) a través de un tejido transportador de sangre (p. ej., dedo de la mano, lóbulo de la oreja, frente), identificando el componente pulsátil (que contiene sangre arterial y elementos tisulares de fondo) y eliminando el componente no pulsátil para aislar al componente arterial. El dispositivo puede calcular el porcentaje de hemoglobina oxigenada en un intervalo desde el 100% hasta aproximadamente el 75%. La mayoría de los médicos considera que el resultado de los pulsioxímetros es impreciso para valores de saturación menores del 70%, aunque no debe ignorarse la probabilidad de una saturación baja (fig. 103-1). Las mediciones de la pulsioximetría pueden ayudar a identificar descensos significativos en la Pao_2 por debajo de 60-65 mmHg, pero son relativamente insensibles a cambios en la Pao_2 desde 90 hasta 65 mmHg. No está clara la cifra real de pulsioximetría para tomar decisiones en el servicio de urgencias.[A1]

TABLA 103-1 MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE LA HIPOXEMIA Y VALORES ACOMPAÑANTES DEL GRADIENTE DE OXÍGENO ALVEOLOARTERIAL AL RESPIRAR AIRE AMBIENTE

MECANISMO/PROCESO FISIOLÓGICO	EJEMPLO	GRADIENTE DE OXÍGENO ALVEOLOARTERIAL RESPIRANDO AIRE AMBIENTE
Desequilibrio ventilación-perfusión	Neumonía	Aumentado
Trastorno de difusión	Enfermedad pulmonar intersticial	Aumentado
Cortocircuito anatómico de derecha a izquierda	Malformación arteriovenosa pulmonar	Aumentado
Hipoventilación	Debilidad neuromuscular	Normal
Respirando menos oxígeno ambiente (p. ej., en condiciones hipobáricas [p. ej., en altitud] o respirando una mezcla de gas con disminución de la fracción de oxígeno inspirada)	Exposición a altitud	Normal
Trastorno de difusión-perfusión	Síndrome hepatopulmonar	Aumentado

MONITORIZACIÓN DEL DIÓXIDO DE CARBONO: CAPNOMETRÍA Y MEDICIÓN TRANSCUTÁNEA DEL DIÓXIDO DE CARBONO

La fracción de CO_2 en el aire espirado puede medirse en tiempo real mediante capnometría con infrarrojos.[2] A continuación pueden calcularse las presiones parciales basadas en el conocimiento de la presión atmosférica. El capnograma espiratorio (v. fig. 103-1) representa una gráfica en la que se enfrentan la Pco_2 espirada frente al tiempo o el volumen espirado, y refleja la aparición secuencial del gas desde diferentes compartimentos (p. ej., el tubo endotraqueal, las vías respiratorias centrales y finalmente los alvéolos, donde la Pco_2 está en equilibrio con la sangre capilar). La forma del capnograma aporta pistas sobre la presencia de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de manera que el vaciamiento de las áreas pulmonares con aumento del espacio muerto (v. más adelante) puede provocar que el capnograma presente un contorno ascendente (v. fig. 103-1A), mientras que la consecución de la denominada meseta alveolar en el capnograma normal (v. fig. 103-1B) indica que el gas alveolar está compuesto de una mezcla con una contribución relativamente pequeña desde áreas con aumento del espacio muerto. El valor de la $Peco_2$ medido al final de la espiración en el capnómetro (es decir, el valor más alto registrado) representa la $Petco_2$ teleespiratoria. Merece la pena señalar que la $Petco_2$ siempre es menor que la $Paco_2$ porque hay un componente normal de ventilación de espacio muerto (V_D/V_T) relacionado con el espacio muerto anatómico de las vías respiratorias de conducción (es decir, la tráquea y las vías respiratorias a la altura de los conductos alveolares y los alvéolos intercambiadores de gas). La diferencia numérica entre la $Paco_2$ y la tensión de CO_2 espirada mixta ($Peco_2$, definida como la presión parcial del dióxido de carbono que se mediría en un balón en el cual se recogería la totalidad del volumen espirado) guarda relación con la magnitud de la ventilación del espacio muerto (esto es, áreas del pulmón que son ventiladas sin flujo sanguíneo acompañante, que normalmente es de unos 0,3 a 0,4), tal y como se define en la ecuación de Bohr:

$$V_D / V_T = (Paco_2 - Peco_2) / Paco_2 \quad (7)$$

La diferencia entre la $Paco_2$ y la $Peco_2$ puede ser tan baja como unos pocos milímetros de mercurio, pero las condiciones cambiantes del equilibrio entre la ventilación y la perfusión (p. ej., con la embolia pulmonar [cap. 98] o las atelectasias [cap. 90]) pueden modificar el gradiente con el tiempo. La determinación de la $Petco_2$ puede ser clínicamente útil para estudiar las tendencias, para ayudar a detectar una intubación esofágica, para detectar una desconexión del respirador y para detectar la presencia de perfusión durante la reanimación cardiopulmonar, pero no es un sustituto fiable de la $Paco_2$. Además, la medición de la fracción de espacio muerto tiene valor pronóstico en los pacientes en las primeras fases del síndrome de

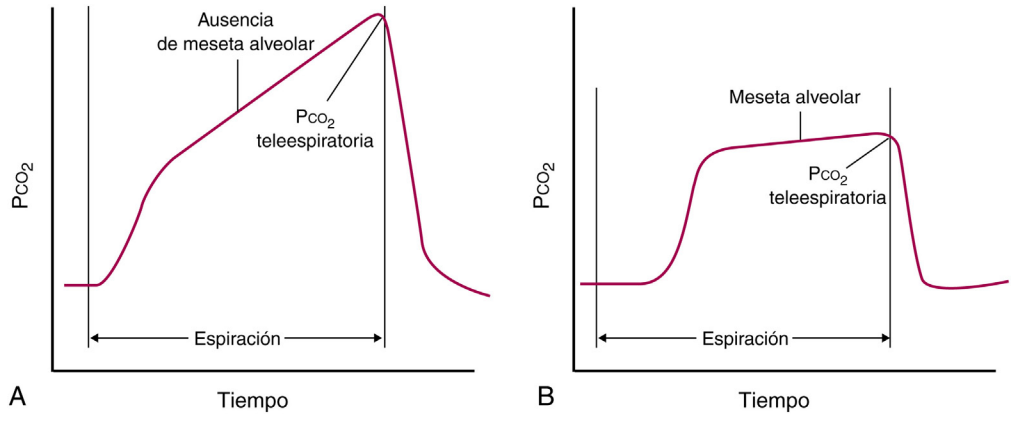

FIGURA 103-1. Capnogramas teleespiratorios anormal y normal. A. Representación de un capnograma de un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el que la Pco_2 teleespiratoria aumenta a lo largo de toda la espiración a medida que varía la excreción del dióxido de carbono (CO_2) desde las diferentes regiones pulmonares. **B.** Representación de un capnograma normal en el que la Pco_2 teleespiratoria alcanza un valor meseta con una excreción de CO_2 más uniforme. La Pco_2 teleespiratoria es el punto más alto de la meseta alveolar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

dificultad respiratoria aguda (cap. 104), en los que un aumento del espacio muerto guarda una relación lineal con un aumento en el riesgo de mortalidad.

La determinación transcutánea de la P_{CO_2} mediante sondas calentadas aplicadas a la piel representa un método incruento alternativo para estimar la P_{CO_2}. Este enfoque está menos generalizado en la práctica clínica, al menos en los adultos, debido a los requisitos técnicos, como la rotación de los focos en los que se colocan las sondas y la calibración repetitiva, y por lo general tiene menos precisión para el cálculo de la P_{CO_2}.

CONTENIDO DE OXÍGENO ARTERIAL Y APORTE DE OXÍGENO SISTÉMICO

El contenido de oxígeno arterial (Ca_{O_2}) y venoso (Cv_{O_2}) se emplea para calcular el gasto cardíaco mediante la ecuación de Fick (ecuación 8), la cual es una alternativa para determinar el gasto cardíaco mediante el método de termodilución con un catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz) de flujo dirigido (cap. 57). La ecuación de Fick es:

$$\text{Consumo de oxígeno}\left(\text{ml } O_2/\text{min}\right) = \text{gasto cardíaco} \times \left(Ca_{O_2} - Cv_{O_2}\right) \quad (8)$$

donde el contenido de oxígeno se mide en unidades de mililitros de oxígeno por 100 ml de sangre y se calcula como:

$$\text{Contenido de oxígeno} = 1{,}34\left(\text{hemoglobina}\right)\left(\%\text{ saturación}\right) + 0{,}0031\left(Pa_{O_2}\right) \quad (9)$$

En condiciones normales (p. ej., con una saturación arterial del 95% y una hemoglobina de 15 g/100 ml y un consumo de oxígeno de 250 ml/min), el contenido de oxígeno arterial es aproximadamente de 20 ml/100 ml y, dado que la saturación de oxígeno venosa mixta es aproximadamente del 75%, el contenido de oxígeno venoso central ronda los 15 ml/100 ml, con lo que la diferencia del contenido de oxígeno arteriovenoso es normal con un gasto cardíaco de aproximadamente 5 ml/100 ml.

El transporte de oxígeno sistémico define la cantidad de oxígeno suministrada a los tejidos y es igual al producto del gasto cardíaco por el contenido de oxígeno arterial:

$$\text{Transporte de oxígeno sistémico}\left(\text{ml/min}\right) = \text{gasto cardíaco} \times Ca_{O_2} \quad (10)$$

donde el valor normal es aproximadamente de 1.000 ml/min.

MEDICIÓN DE LA VENTILACIÓN: VENTILACIÓN POR MINUTO Y VENTILACIÓN ALVEOLAR

La ventilación por minuto (V_E), que es la cantidad de gas espirado desde las vías respiratorias por minuto, es el producto de la frecuencia respiratoria por el volumen corriente espirado, medido a temperatura corporal y normalizado a la presión barométrica a nivel del mar, saturada con vapor de agua (BTPS). La BTPS es una situación estándar en la cual se realizan muchas mediciones para la mayoría de los equipos de función pulmonar y de los respiradores mecánicos. Estos dispositivos utilizan un flujómetro para medir el flujo de aire espirado e integran la señal para calcular el volumen corriente. Un método alternativo para medir el volumen corriente en una unidad de cuidados intensivos es la pletismografía de la impedancia respiratoria, la cual emplea espirales magnéticas calibradas en cinturones colocados alrededor del tórax y el abdomen para monitorizar la frecuencia respiratoria y los cambios en el volumen torácico.

La ventilación alveolar es la cantidad de gas aportada en litros por minuto hasta las zonas de intercambio gaseoso pulmonares (es decir, los alvéolos y los conductos alveolares). La porción de la ventilación por minuto que no se somete a intercambio gaseoso es la ventilación del espacio muerto (V_D) y se determina mediante la ecuación 7. La ventilación por minuto, la ventilación alveolar (V_A) y la ventilación del espacio muerto están relacionadas entre sí de la forma siguiente:

$$V_E = V_A + V_D \quad (11)$$

Los cuadros como la lesión pulmonar aguda o el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA; cap. 104), que se asocian a proporciones de espacio muerto sumamente altas, necesitan un V_E alto para alcanzar una V_A suficiente. Por el contrario, los cuadros que provocan debilidad neuromuscular (cap. 421) se asocian a volúmenes corrientes pequeños y tienen un cociente V_D/V_T alto, porque el espacio anatómico es fijo y constituye una fracción mayor del volumen corriente disminuido.

MEDICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE DIÓXIDO DE CARBONO

La medición de la producción de CO_2 se denomina a veces *calorimetría indirecta*, ya que proporciona un índice de la tasa metabólica y permite estimar las necesidades calóricas. Las «gráficas» metabólicas que miden simultáneamente la producción de CO_2 y el consumo de O_2 y el cociente respiratorio suelen utilizarse a menudo en la clínica para calcular las necesidades metabólicas con la finalidad de ayudar a prescribir la terapia nutricional (cap. 216). La producción de CO_2 basal normal ronda aproximadamente los 200 ml/min, pero es objeto de una amplia variación porque los pacientes en estado crítico suelen presentar estados hipermetabólicos, como sepsis o el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

El cociente respiratorio aporta también una perspectiva de la composición de las tomas, ya que los hidratos de carbono dan lugar a un cociente respiratorio de 1, mientras que el de los ácidos grasos es de 0,8 y el de los aminoácidos de 0,7. Así pues, una nutrición equilibrada debería aportar un cociente respiratorio de aproximadamente 0,85. Un cociente respiratorio de 1, junto con una producción alta de CO_2, sugieren que la proporción de hidratos de carbono en la dieta es excesiva.

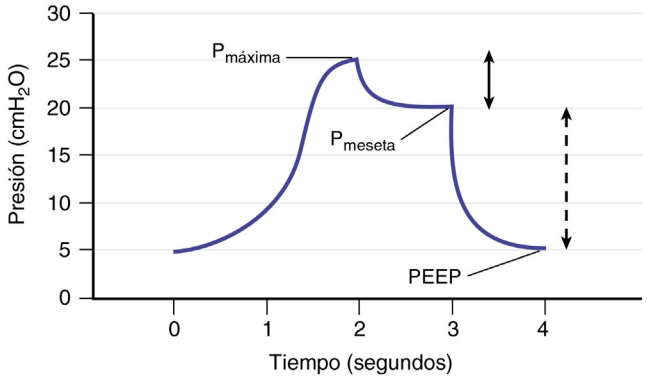

FIGURA 103-2. Representación de la maniobra de pausa inspiratoria para establecer la presión de meseta (P_{meseta}). La presión en las vías respiratorias durante una ventilación mecánica con control de volumen aumenta a medida que va suministrándose el volumen corriente hasta alcanzar un valor máximo. Una vez alcanzada dicha presión, se contiene la inspiración para evitar la espiración (pausa inspiratoria), de manera que disminuye la presión hasta una valor de «meseta» de aproximadamente 20 cmH_2O. El descenso en la presión refleja la presión necesaria para vencer la resistencia de las vías respiratorias. Después de algo más de 1 s, se libera la pausa inspiratoria y desciende la presión en las vías respiratorias hasta la presión teleespiratoria positiva (PEEP). La diferencia entre la P_{meseta} y la PEEP se utiliza para calcular la distensibilidad estática, dividiendo la diferencia por el volumen corriente.

MEDICIÓN DE LA DISTENSIBILIDAD RESPIRATORIA

La distensibilidad respiratoria es el cambio en el volumen del sistema respiratorio inducido por un cambio en la presión aplicada (p. ej., presión inspiratoria) y es la inversa matemática de la elastancia. La distensibilidad disminuye en cuadros como la lesión pulmonar y el SDRA (cap. 104) o la fibrosis pulmonar (cap. 92), en los que la inflamación y la cicatrización difusas alteran la estructura pulmonar y contribuyen a que aumente la «rigidez» pulmonar. La distensibilidad respiratoria estática se mide en los pacientes sometidos a ventilación mecánica con limitación de volumen al imponer una pausa respiratoria breve al final de la espiración. Asumiendo que el paciente carece de esfuerzo respiratorio espontáneo, la presión en las vías respiratorias se mide cuando el flujo de aire cesa y se denomina presión meseta (P_{meseta}). La diferencia entre esta presión y la presión teleespiratoria positiva (PEEP) se considera la presión de impulso necesaria para suministrar el volumen corriente (fig. 103-2). La distensibilidad estática del sistema respiratorio (C_{RS}) se calcula entonces mediante la fórmula:

$$C_{RS} = \Delta V\left(\text{volumen corriente espirado}\right)/\Delta P\left(P_{meseta} - \text{PEEP}\right) \quad (12)$$

Dicha distensibilidad no solo refleja el estado del pulmón, sino que también incluye contribuciones de la pared torácica y del abdomen. De este modo, los pacientes con deformidades de la pared torácica o con obesidad mórbida tienen valores de distensibilidad respiratoria menores, incluso en ausencia de anomalías pulmonares (cap. 99). La distensibilidad respiratoria normal se sitúa entre 50 y 70 ml/cmH_2O, y los pacientes con SDRA suelen presentar valores de C_{RS} menores de 30 cmH_2O. Si la distensibilidad respiratoria es menor de 20 o 25 cmH_2O, es difícil o imposible que pueda destetarse al paciente de la ventilación mecánica (cap. 105), ya que los requisitos de trabajo respiratorio son muy altos (v. más adelante).

MEDICIÓN DEL IMPULSO RESPIRATORIO

El centro respiratorio, localizado en el puente y la médula, regula el impulso respiratorio. La hipercapnia es un estímulo potente para la ventilación (cap. 86). Esta respuesta puede amortiguarse por la retención crónica de CO_2 o por fármacos como los opiáceos. La hipoxemia es un estímulo ventilatorio débil que se potencia por la hipercapnia y se amortigua por la hipocapnia.

De este modo, el impulso respiratorio puede considerarse como la respuesta al CO_2 en la sangre en la respuesta ventilatoria hipercápnica. En una técnica para medir el impulso respiratorio, el paciente reinhala su propio aire espirado mientras se monitoriza la ventilación por minuto y la P_{ETCO_2}; se utiliza una gráfica que relaciona la P_{ETCO_2} con la ventilación por minuto para medir el impulso respiratorio. Sin embargo, esta técnica es poco práctica en una unidad de cuidados intensivos. Otra técnica consiste en medir el vaivén negativo en la presión de las vías respiratorias durante los primeros 100 ms de la inspiración (P_{100}). Esta técnica obvia el problema de la respuesta ventilatoria disminuida secundaria a obstrucción de las vías

booksmedicos.org

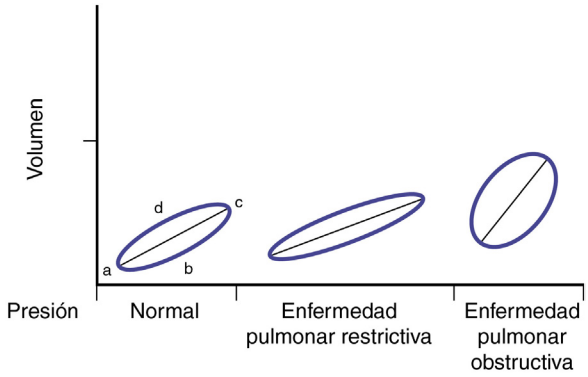

FIGURA 103-3. Curvas de presión y volumen que representan los componentes del trabajo en un individuo normal y en pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva. La línea entre *a* y *c* representa el trabajo elástico a medida que se expande el pulmón, pero el resultado neto de este trabajo es completamente nulo, ya que las fuerzas estáticas devuelven al pulmón hacia su posición neutral. La curva restrictiva está más aplanada de lo normal, ya que el pulmón es más rígido y el volumen cambia menos para un cambio concreto de presión. La curva obstructiva tiene más pendiente (p. ej., en el enfisema) porque el pulmón es más distensible y comienza la inspiración desde un volumen mayor. La curva *abc* representa el trabajo restrictivo durante la inspiración y la curva *cda* el trabajo de resistencia durante la espiración. El trabajo de resistencia durante la espiración es mayor en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva.

respiratorias, pero puede seguir amortiguándose por algunos fármacos y todavía infravalora el impulso en los pacientes con debilidad de la musculatura respiratoria, un problema bastante frecuente en la UCI. En los pacientes en los que fracasa el intento de destete de la ventilación mecánica, una manera práctica de valorar la integridad del impulso respiratorio consiste en determinar si aumenta la frecuencia respiratoria, habitualmente en 30 o 40 respiraciones/min, a medida que la $PaCO_2$ aumenta después de que se le haya retirado al paciente el soporte ventilatorio.

MEDICIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR RESPIRATORIA

Desde hace bastante tiempo se sabe que la debilidad de la musculatura respiratoria es un factor que contribuye a la insuficiencia respiratoria y al fracaso en los intentos de destete de la ventilación mecánica en la UCI (cap. 105). Este hecho se ha intensificado en los últimos años, ya que cada vez es mayor la importancia que se le da a la debilidad adquirida en la UCI después de una enfermedad crónica. Sin embargo, la medición de la fuerza muscular respiratoria sigue planteando retos, debido a la necesidad de diferenciar entre una debilidad real y un rendimiento muscular reducido secundario a la incapacidad para cooperar o para ejercer un esfuerzo inspiratorio completo.

Las mediciones de la fuerza muscular respiratoria más frecuentemente empleadas son las presiones inspiratoria y espiratoria máximas ($P_{I_{máx.}}$ o PIM y $P_{E_{máx.}}$ o PEM). Estos valores se obtienen midiendo el cambio de presión con un manómetro cuando el paciente inspira con la fuerza máxima desde el volumen residual y espira con la fuerza máxima desde la capacidad pulmonar total. La PIM normal suele ser más negativa que -75 cmH_2O, y la PEM normal suele ser más positiva que 125 cmH_2O. Cuando el valor de la PIM es menos negativo que -20 o -30 cmH_2O, el destete de la ventilación mecánica puede resultar complicado, y valores menos positivos que 60 cmH_2O sugieren una insuficiencia para toser.[3] No obstante, estos valores tienen un escaso valor pronóstico en los pacientes con ventilación mecánica porque muchos de ellos son incapaces de cooperar. Este problema puede solucionarse acoplando una válvula unidireccional en el extremo de un tubo endotraqueal que permite la espiración, pero no la inhalación, y a continuación se mide el esfuerzo de presión inspiratorio durante 20 o 25 s.

MEDICIÓN DEL TRABAJO RESPIRATORIO

El trabajo respiratorio es el producto de la presión y del volumen para cada respiración (fig. 103-3). Los componentes incluyen el trabajo necesario para vencer el retroceso elástico del pulmón y desplazar la pared del tórax y el abdomen, así como el trabajo necesario para vencer la resistencia de las vías respiratorias y la viscosidad pulmonar, y el trabajo necesario para vencer la inercia. En las enfermedades pulmonares restrictivas, el trabajo inspiratorio aumenta debido a la disminución de la elasticidad pulmonar. En las enfermedades obstructivas, el trabajo respiratorio está aumentado debido al aumento de resistencia de las vías respiratorias.

En la clínica, una forma más práctica para valorar el trabajo inspiratorio consiste en calcular el producto de la presión por el tiempo (PPT) en cmH_2O por segundo. El PPT puede calcularse utilizando la disminución de la presión en las vías respiratorias durante la inspiración, la presión esofágica (medida con un manómetro de balón esofágico) o como la presión transdiafragmática (medida mediante manómetros de balón esofágicos y gástricos) como índice del trabajo diafragmático. El trabajo puede definirse como el trabajo respiratorio por cada respiración o como trabajo respiratorio por minuto, multiplicando el trabajo de cada respiración por la frecuencia respiratoria. Los dispositivos comercializados que utilizan la manometría esofágica calculan automáticamente el trabajo inspiratorio de la respiración, el cual puede tener cierto valor para calcular la probabilidad de destete de la ventilación mecánica. Si el descenso en la presión inspiratoria necesario para alcanzar un volumen corriente adecuado es demasiado grande, el trabajo de la respiración calculado será alto, y la probabilidad de un destete satisfactorio disminuirá.

Bibliografía de grado A

A1. Schuh S, Freedman S, Coates A, et al. Effect of oximetry on hospitalization in bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:712-718.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

104 INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

MICHAEL A. MATTHAY Y ARTHUR S. SLUTSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La insuficiencia respiratoria aguda se produce cuando una disfunción del sistema respiratorio provoca un intercambio gaseoso anormal que resulta ser potencialmente mortal. Es importante comprender cada elemento de esta definición. El término *agudo* implica un comienzo relativamente súbito (de horas a días) y un cambio sustancial de la situación basal del paciente. La *disfunción* indica que el intercambio gaseoso anómalo puede deberse a alteraciones en cualquiera de los elementos del sistema respiratorio (esto es, una anomalía del sistema nervioso central que afecte a la regulación de la respiración o una anomalía torácica musculoesquelética que afecte a la ventilación [cap. 83]), además de las propias alteraciones pulmonares. El término *respiración*, en su sentido más amplio, se refiere al aporte de oxígeno (O_2) a los tejidos metabólicamente activos para el uso de energía y la eliminación de dióxido de carbono (CO_2) desde dichos tejidos (tabla 104-1). La insuficiencia respiratoria es un fracaso del proceso de aporte de O_2 a los tejidos y de la eliminación de CO_2 desde los mismos, o de ambas. Las alteraciones en la periferia (p. ej., intoxicación por cianuro, shock circulatorio, distribución patológica del flujo sanguíneo a los órganos en la sepsis) también puede conducir a hipoxia tisular; aunque estas afecciones representan formas de insuficiencia respiratoria en el sentido más amplio, este capítulo se centra en la insuficiencia respiratoria como resultado de una disfunción pulmonar, de la pared torácica y del control de la respiración.

BIOPATOLOGÍA

El intercambio gaseoso anómalo es el signo fisiológico de una insuficiencia respiratoria aguda, que puede clasificarse de formas diversas (tabla 104-2). Aunque el intercambio gaseoso puede ser anormal por la oxigenación o por la eliminación de CO_2, casi siempre hay una hipoxemia significativa cuando los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda respiran aire ambiente. Si se produce una retención de CO_2 hasta un valor potencialmente mortal en estas condiciones, debe acompañarse de una hipoxemia significativa (v. más adelante). El aspecto de *amenaza para la supervivencia* del cuadro sitúa el grado de intercambio gaseoso anómalo en un contexto clínico y exige un tratamiento urgente.

El diagnóstico de una insuficiencia respiratoria aguda requiere un cambio significativo en la gasometría arterial desde el estado basal. Muchos pacientes con problemas respiratorios crónicos pueden funcionar con presiones arteriales de gases que serían alarmantes en un individuo fisiológicamente normal. Con el tiempo estos pacientes que presentan lo que se denomina un fallo respiratorio crónico o una insuficiencia respiratoria crónica desarrollan mecanismos para compensar el intercambio gaseoso inadecuado. Por el contrario, este cuadro crónico hace que estos pacientes se vuelvan vulnerables a agresiones que podrían ser toleradas fácilmente en un individuo previamente sano.

En la insuficiencia respiratoria aguda, el contenido de O_2 de la sangre (del que disponen los tejidos para su uso) se reduce hasta un valor en el que aumenta notablemente la posibilidad de que se produzca una disfunción en los órganos terminales. El valor de la presión parcial de O_2 en la sangre arterial (Pa_{O_2}), que delimita esta zona

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

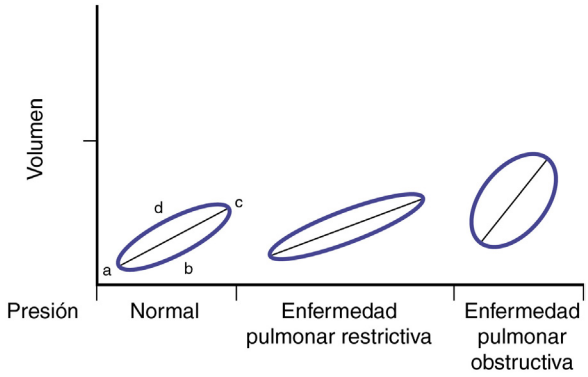

FIGURA 103-3. Curvas de presión y volumen que representan los componentes del trabajo en un individuo normal y en pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva. La línea entre *a* y *c* representa el trabajo elástico a medida que se expande el pulmón, pero el resultado neto de este trabajo es completamente nulo, ya que las fuerzas estáticas devuelven al pulmón hacia su posición neutral. La curva restrictiva está más aplanada de lo normal, ya que el pulmón es más rígido y el volumen cambia menos para un cambio concreto de presión. La curva obstructiva tiene más pendiente (p. ej., en el enfisema) porque el pulmón es más distensible y comienza la inspiración desde un volumen mayor. La curva *abc* representa el trabajo restrictivo durante la inspiración y la curva *cda* el trabajo de resistencia durante la espiración. El trabajo de resistencia durante la espiración es mayor en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva.

respiratorias, pero puede seguir amortiguándose por algunos fármacos y todavía infravalora el impulso en los pacientes con debilidad de la musculatura respiratoria, un problema bastante frecuente en la UCI. En los pacientes en los que fracasa el intento de destete de la ventilación mecánica, una manera práctica de valorar la integridad del impulso respiratorio consiste en determinar si aumenta la frecuencia respiratoria, habitualmente en 30 o 40 respiraciones/min, a medida que la $PaCO_2$ aumenta después de que se le haya retirado al paciente el soporte ventilatorio.

MEDICIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR RESPIRATORIA

Desde hace bastante tiempo se sabe que la debilidad de la musculatura respiratoria es un factor que contribuye a la insuficiencia respiratoria y al fracaso en los intentos de destete de la ventilación mecánica en la UCI (cap. 105). Este hecho se ha intensificado en los últimos años, ya que cada vez es mayor la importancia que se le da a la debilidad adquirida en la UCI después de una enfermedad crónica. Sin embargo, la medición de la fuerza muscular respiratoria sigue planteando retos, debido a la necesidad de diferenciar entre una debilidad real y un rendimiento muscular reducido secundario a la incapacidad para cooperar o para ejercer un esfuerzo inspiratorio completo.

Las mediciones de la fuerza muscular respiratoria más frecuentemente empleadas son las presiones inspiratoria y espiratoria máximas ($P_{I_{máx.}}$ o PIM y $P_{E_{máx.}}$ o PEM). Estos valores se obtienen midiendo el cambio de presión con un manómetro cuando el paciente inspira con la fuerza máxima desde el volumen residual y espira con la fuerza máxima desde la capacidad pulmonar total. La PIM normal suele ser más negativa que -75 cmH_2O, y la PEM normal suele ser más positiva que 125 cmH_2O. Cuando el valor de la PIM es menos negativo que -20 o -30 cmH_2O, el destete de la ventilación mecánica puede resultar complicado, y valores menos positivos que 60 cmH_2O sugieren una insuficiencia para toser.[3] No obstante, estos valores tienen un escaso valor pronóstico en los pacientes con ventilación mecánica porque muchos de ellos son incapaces de cooperar. Este problema puede solucionarse acoplando una válvula unidireccional en el extremo de un tubo endotraqueal que permite la espiración, pero no la inhalación, y a continuación se mide el esfuerzo de presión inspiratorio durante 20 o 25 s.

MEDICIÓN DEL TRABAJO RESPIRATORIO

El trabajo respiratorio es el producto de la presión y del volumen para cada respiración (fig. 103-3). Los componentes incluyen el trabajo necesario para vencer el retroceso elástico del pulmón y desplazar la pared del tórax y el abdomen, así como el trabajo necesario para vencer la resistencia de las vías respiratorias y la viscosidad pulmonar, y el trabajo necesario para vencer la inercia. En las enfermedades pulmonares restrictivas, el trabajo inspiratorio aumenta debido a la disminución de la elasticidad pulmonar. En las enfermedades obstructivas, el trabajo respiratorio está aumentado debido al aumento de resistencia de las vías respiratorias.

En la clínica, una forma más práctica para valorar el trabajo inspiratorio consiste en calcular el producto de la presión por el tiempo (PPT) en cmH_2O por segundo. El PPT puede calcularse utilizando la disminución de la presión en las vías respiratorias durante la inspiración, la presión esofágica (medida con un manómetro de balón esofágico) o como la presión transdiafragmática (medida mediante manómetros de balón esofágicos y gástricos) como índice del trabajo diafragmático. El trabajo puede definirse como el trabajo respiratorio por cada respiración o como trabajo respiratorio por minuto, multiplicando el trabajo de cada respiración por la frecuencia respiratoria. Los dispositivos comercializados que utilizan la manometría esofágica calculan automáticamente el trabajo inspiratorio de la respiración, el cual puede tener cierto valor para calcular la probabilidad de destete de la ventilación mecánica. Si el descenso en la presión inspiratoria necesario para alcanzar un volumen corriente adecuado es demasiado grande, el trabajo de la respiración calculado será alto, y la probabilidad de un destete satisfactorio disminuirá.

Bibliografía de grado A

A1. Schuh S, Freedman S, Coates A, et al. Effect of oximetry on hospitalization in bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:712-718.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

104 INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

MICHAEL A. MATTHAY Y ARTHUR S. SLUTSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La insuficiencia respiratoria aguda se produce cuando una disfunción del sistema respiratorio provoca un intercambio gaseoso anormal que resulta ser potencialmente mortal. Es importante comprender cada elemento de esta definición. El término *agudo* implica un comienzo relativamente súbito (de horas a días) y un cambio sustancial de la situación basal del paciente. La *disfunción* indica que el intercambio gaseoso anómalo puede deberse a alteraciones en cualquiera de los elementos del sistema respiratorio (esto es, una anomalía del sistema nervioso central que afecte a la regulación de la respiración o una anomalía torácica musculoesquelética que afecte a la ventilación [cap. 83]), además de las propias alteraciones pulmonares. El término *respiración*, en su sentido más amplio, se refiere al aporte de oxígeno (O_2) a los tejidos metabólicamente activos para el uso de energía y la eliminación de dióxido de carbono (CO_2) desde dichos tejidos (tabla 104-1). La insuficiencia respiratoria es un fracaso del proceso de aporte de O_2 a los tejidos y de la eliminación de CO_2 desde los mismos, o de ambas. Las alteraciones en la periferia (p. ej., intoxicación por cianuro, shock circulatorio, distribución patológica del flujo sanguíneo a los órganos en la sepsis) también puede conducir a hipoxia tisular; aunque estas afecciones representan formas de insuficiencia respiratoria en el sentido más amplio, este capítulo se centra en la insuficiencia respiratoria como resultado de una disfunción pulmonar, de la pared torácica y del control de la respiración.

BIOPATOLOGÍA

El intercambio gaseoso anómalo es el signo fisiológico de una insuficiencia respiratoria aguda, que puede clasificarse de formas diversas (tabla 104-2). Aunque el intercambio gaseoso puede ser anormal por la oxigenación o por la eliminación de CO_2, casi siempre hay una hipoxemia significativa cuando los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda respiran aire ambiente. Si se produce una retención de CO_2 hasta un valor potencialmente mortal en estas condiciones, debe acompañarse de una hipoxemia significativa (v. más adelante). El aspecto de *amenaza para la supervivencia* del cuadro sitúa el grado de intercambio gaseoso anómalo en un contexto clínico y exige un tratamiento urgente.

El diagnóstico de una insuficiencia respiratoria aguda requiere un cambio significativo en la gasometría arterial desde el estado basal. Muchos pacientes con problemas respiratorios crónicos pueden funcionar con presiones arteriales de gases que serían alarmantes en un individuo fisiológicamente normal. Con el tiempo estos pacientes que presentan lo que se denomina un fallo respiratorio crónico o una insuficiencia respiratoria crónica desarrollan mecanismos para compensar el intercambio gaseoso inadecuado. Por el contrario, este cuadro crónico hace que estos pacientes se vuelvan vulnerables a agresiones que podrían ser toleradas fácilmente en un individuo previamente sano.

En la insuficiencia respiratoria aguda, el contenido de O_2 de la sangre (del que disponen los tejidos para su uso) se reduce hasta un valor en el que aumenta notablemente la posibilidad de que se produzca una disfunción en los órganos terminales. El valor de la presión parcial de O_2 en la sangre arterial (Pa_{O_2}), que delimita esta zona

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 104-1 ABREVIATURAS DE USO FRECUENTE EN LA FUNCIÓN RESPIRATORIA AGUDA

Cao_2	Contenido de oxígeno en sangre arterial
Cco_2	Contenido de oxígeno en la sangre capilar
cmH_2O	Centímetros de agua
CO_2	Dióxido de carbono
CPAP	Presión positiva continua en las vías respiratorias (se utiliza cuando se aplica presión positiva durante la espiración con ventilación espontánea)
Cvo_2	Contenido de oxígeno en la sangre venosa mixta
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FIo_2	Fracción de oxígeno inspirado
FR	Frecuencia respiratoria
g/dl	Gramos por decilitro
GA	Gasometría arterial o análisis de gases en sangre arterial
HbO_2	Saturación de la hemoglobina por el oxígeno
IRA	Insuficiencia respiratoria aguda
l/min	Litros por minuto
LPA	Lesión pulmonar aguda
ml/kg	Mililitros por kilogramo
ml/min	Mililitros por minuto
mmHg	Milímetros de mercurio
NIPPV	Ventilación con presión positiva no invasiva
O_2	Oxígeno
$P(A\text{-}a)o_2$	Diferencia de la presión parcial de oxígeno entre el gas alveolar y la sangre arterial (diferencia de oxígeno alveoloarterial)
P/F	Cociente Pao_2/FIo_2
$PAco_2$	Presión parcial de dióxido de carbono en el gas alveolar
$Paco_2$	Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial
PAo_2	Presión parcial de oxígeno en el gas alveolar
Pao_2	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial
Pao_2/FIo_2	Cociente entre la presión parcial de oxígeno en sangre arterial y la fracción de oxígeno inspirada
$Pcco_2$	Presión parcial de dióxido de carbono en sangre capilar
Pco_2	Presión parcial de dióxido de carbono
Pco_2	Presión parcial de oxígeno en sangre capilar
PCP	Peso corporal predecible
PEEP	Presión teleespiratoria positiva (se utiliza cuando se aplica presión durante la espiración con ventilación mecánica)
PIo_2	Presión parcial de oxígeno en el gas inspirado
Po_2	Presión parcial de oxígeno
$Pvco_2$	Presión parcial de dióxido de carbono en la sangre venosa mixta
Pvo_2	Presión parcial de oxígeno en la sangre venosa mixta
Q	Flujo sanguíneo o perfusión
Sao_2	Porcentaje de saturación de la hemoglobina por el oxígeno en sangre arterial
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
$\dot{V}$	Ventilación
$\dot{V}/\dot{Q}$	Cociente entre ventilación y perfusión
VT	Volumen corriente

vulnerable, con frecuencia se considera el punto de la relación de disociación de la oxihemoglobina en el que los descensos adicionales de la Pao_2 provocan disminuciones bruscas de la hemoglobina que está saturada con O_2 (Sao_2) y del contenido de oxígeno en sangre arterial (Cao_2). Por tanto, la insuficiencia respiratoria aguda se define a menudo en la práctica como Pao_2 menor de 55 mmHg (fig. 104-1). La curva de disociación de la oxihemoglobina en sangre venosa, que es la presión parcial a la que el O_2 pasa a los tejidos, es un determinante fundamental de cuánto O_2 está disponible para las células y sus mitocondrias. En circunstancias distintas de un ambiente extremadamente hipóxico (p. ej., intraútero o en la cima del Everest), el aumento de la capacidad para descargar O_2 a los tejidos compensa adecuadamente los pequeños descensos en la cantidad de O_2 captada por los pulmones cuando la curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza hacia la derecha. Con una desviación de la curva hacia la izquierda, el O_2 se une de forma más intensa a la hemoglobina, por lo que los tejidos disponen de menos cantidad.

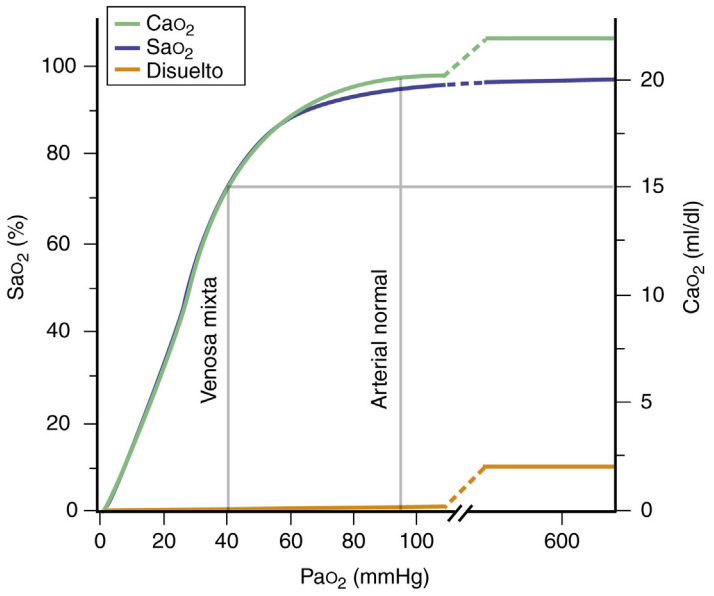

FIGURA 104-1. Curva de asociación-disociación de la oxihemoglobina. El eje para la saturación de oxígeno en la sangre arterial (Sao_2) se encuentra a la izquierda y el eje del contenido arterial de oxígeno (Cao_2) está a la derecha. El Cao_2 es la suma del oxígeno disuelto en plasma (indicado como «Disuelto» en la figura) más el oxígeno unido a la hemoglobina. Con una hemoglobina normal, la mayor parte del oxígeno se transporta en combinación con la hemoglobina y solo una parte relativamente pequeña de dicho oxígeno está disuelta en el plasma. Cuando el valor de la presión arterial parcial de oxígeno (Pao_2) se encuentra en la porción «plana» de la curva ($Pao_2 \geq$ 60-65 mmHg, presión parcial de dióxido de carbono arterial [$Paco_2$] normal y pH normal), los aumentos adicionales de la Pao_2 tienen un efecto relativamente escaso sobre el contenido total de oxígeno. Los aumentos en la temperatura, la Pco_2, la concentración de hidrogeniones o de 2,3-difosfoglicerato provocan una desviación hacia la derecha de la curva de asociación-disociación de la oxihemoglobina.

Estas consideraciones clínicas implican que cualquier definición de insuficiencia respiratoria aguda basada en un valor absoluto de Pao_2 es arbitraria. Un individuo joven, sano y en buena forma física para escalar a gran altitud, puede tener una Pao_2 inferior a 50 mmHg a causa de la disminución de la presión inspirada de O_2.[1] Este sujeto no presenta una insuficiencia respiratoria aguda, ni siquiera aunque la Pao_2 se encuentre en valores inferiores a 45 mmHg. Un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cuyo intervalo normal de Pao_2 sea de 50 a 55 mmHg no se consideraría afectado por una insuficiencia respiratoria aguda si la Pao_2 fuera de 50 mmHg. Sin embargo, si la Pao_2 habitual de un paciente fuera de 80 mmHg, un descenso repentino a una Pao_2 de 50 mmHg se podría asociar con un riesgo sustancial de disminución de la oxigenación potencialmente peligrosa; en este paciente se consideraría el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda.

El valor de la presión parcial arterial de CO_2 ($Paco_2$) que define una insuficiencia respiratoria aguda se ha situado tradicionalmente en 50 mmHg o más si se acompaña de acidosis arterial con un pH de menos de 7,3. En la definición, la $Paco_2$ está unida al pH porque en general se cree que la acidosis conduce a una disfunción tisular y a causar los síntomas. Los pacientes con EPOC grave pueden presentar una retención crónica de CO_2, pero la compensación renal para la acidosis respiratoria les protege frente a las alteraciones relacionadas con la elevación del CO_2. Sin embargo, un aumento aún mayor de la $Paco_2$ puede precipitar síntomas y disfunciones en otros órganos; no obstante, incluso una acidosis respiratoria grave (pH de 7,1) parece tolerarse mejor que la acidosis metabólica con el mismo pH en la mayoría de individuos previamente sanos si la oxigenación tisular y arterial son las adecuadas.

Fisiopatología

Cinco mecanismos pueden conducir a una reducción en la Pao_2: 1) una disminución de la presión parcial de O_2 inspirado (PIo_2) (p. ej., a grandes altitudes o cuando se respira una mezcla con un porcentaje disminuido de O_2); 2) hipoventilación; 3) desequilibrio entre ventilación y perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$); 4) un cortocircuito de sangre desde la circulación pulmonar hasta la sistémica, con una derivación anatómica o funcional de los alvéolos, y 5) cualquier barrera para la difusión del O_2 desde los alvéolos hacia el interior de la sangre capilar. Básicamente, un cortocircuito es un desequilibrio extremo del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ en el que la sangre perfunde alvéolos *no* ventilados; se diferencia clínicamente de otros desequilibrios de $\dot{V}/\dot{Q}$ por la respuesta a la respiración de O_2 complementario (v. más adelante).

A efectos clínicos, las alteraciones de la difusión no suelen ser una causa importante de hipoxemia a nivel del mar porque hay tiempo suficiente para que se produzca una difusión adecuada del oxígeno durante el tránsito de los eritrocitos a través del lecho capilar pulmonar, incluso aunque exista una enfermedad pulmonar grave. En presencia de anomalías de la difusión que contribuyen a la hipoxemia, el desequilibrio $\dot{V}/\dot{Q}$

booksmedicos.org

TABLA 104-2 SISTEMAS PARA CLASIFICAR LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

HIPÓXICA FRENTE A HIPERCÁPNICO-HIPÓXICA
Causas de insuficiencia respiratoria aguda hipóxica
Lesión pulmonar aguda/SDRA
Neumonía
Tromboembolia pulmonar
Atelectasia lobular aguda
Edema pulmonar cardiogénico
Contusión pulmonar
Enfermedad aguda del colágeno vascular (síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico)
Causas de insuficiencia respiratoria aguda hipercápnico-hipóxica
Enfermedad pulmonar
EPOC
Asma: avanzado, agudo, grave
Fármacos depresores respiratorios
Neuromuscular
Síndrome de Guillain-Barré
Miastenia grave aguda
Tumores medulares
Trastornos metabólicos que provocan debilidad (hipofosfatemia, hipomagnesemia)
Musculoesqueléticos
Cifoescoliosis
Espondilitis anquilosante
Síndrome de hipoventilación por obesidad (a menudo con una anomalía aguda superpuesta como causa de la insuficiencia respiratoria aguda)
MECANISMOS ETIOLÓGICOS DE LA HIPOXEMIA
$P(A\text{-}a)O_2$ normal*
↓ P_{IO_2}
Altitud; administración inadvertida de una mezcla de gas con F_{IO_2} baja
Hipoventilación
Véanse anteriormente causas de insuficiencia respiratoria aguda hipercápnico-hipóxica
$P(A\text{-}a)O_2$ aumentada*
Desequilibrio del cociente entre ventilación y perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$)
Enfermedad de las vías respiratorias
Vasculopatía, incluida la tromboembolia pulmonar
Cortocircuitos
Lesión pulmonar aguda/SDRA
Neumonía
Enfermedad del parénquima pulmonar
Edema pulmonar cardiogénico
Infarto pulmonar
Limitación de la difusión†

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA CON O SIN ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA
Con enfermedad pulmonar crónica
EPOC
Asma
Enfermedades del parénquima pulmonar
Enfermedades restrictivas pulmonares/pared torácica
Sin enfermedad pulmonar crónica‡
Lesión pulmonar aguda/SDRA
Neumonía
Tromboembolia pulmonar
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA CON AFECTACIÓN ORGÁNICA
Respiratoria (pulmones y tórax)
Obstrucción de las vías respiratorias/flujo aéreo
EPOC
Asma
Parénquima pulmonar
Neumonía
SDRA
Exacerbación aguda de enfermedad crónica del colágeno vascular (p. ej., síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico)
Sistema nervioso central
Depresión respiratoria
Aumento de sedantes o tranquilizantes con efectos respiratorios; opiáceos; alcohol
Afectación del tronco del encéfalo y de la médula
Tumores, traumatismos, accidentes vasculares
Neuromuscular
Síndrome de Guillain-Barré
Miastenia grave
Cardiovascular
Edema pulmonar cardiogénico
Tromboembolia pulmonar
RENAL/ENDOCRINO
Sobrecarga de volumen
Anomalías metabólicas

*Calculado usando la ecuación alveoloarterial; véase la descripción en el texto.
†Véase la descripción en el texto.
‡Pueden superponerse a la enfermedad crónica.
EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; F_{IO_2} = fracción de oxígeno inspirada; $P(A\text{-}a)O_2$ = diferencia de oxígeno alveoloarterial; P_{IO_2} = presión parcial de oxígeno inspirado; SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda; $\dot{V}/\dot{Q}$ = cociente entre ventilación y perfusión.

coexiste casi siempre con la derivación, y este desequilibrio es una causa importante de hipoxemia. Excepto a una gran altitud o cuando el sujeto está respirando una mezcla de gases baja en O_2, la hipoventilación, el desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ y el cortocircuito son las causas dominantes de hipoxemia.

Si solo existe una hipoventilación, la hipoxemia resultante se asocia con una diferencia normal entre los valores de oxigenación alveolar calculados y arterial medidos [$P(A\text{-}a)O_2$]. En este contexto, la presencia de una P_{aCO_2} elevada indica procesos patológicos que afectan a la función respiratoria extrapulmonar (esto es, una depresión respiratoria central debida a una sobredosis por fármacos, enfermedades neuromusculares como el síndrome de Guillain-Barré o una afección de la pared torácica, como un volet costal; cap. 86). Por el contrario, un desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ y un cortocircuito se asocian con una $P(A\text{-}a)O_2$ elevada, que puede coexistir o no con hipoventilación. El valor normal de la $P(A\text{-}a)O_2$ varía en función de la fracción de O_2 inspirada (F_{IO_2}), que aumenta a medida que se incrementa la F_{IO_2}.

Cuando la causa de la hipoxemia es un desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ o un cortocircuito, algunas regiones alveolares poseen niveles aumentados de P_{CO_2} y niveles reducidos de P_{O_2}; la sangre en los vasos que perfunden a estos alvéolos refleja estas presiones de gases anómalas. El aumento resultante de la P_{CO_2} arterial (P_{aCO_2}) puede revertirse habitualmente mediante un incremento de la ventilación global, pero este incremento de la ventilación no corrige habitualmente el descenso de la P_{O_2} (P_{aO_2}).

El desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ se distingue de un cortocircuito por la valoración de la respuesta de la P_{aO_2} a la administración enriquecida de O_2. La hipoxemia producida por un desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ puede corregirse hasta una saturación casi completa de la hemoglobina por el O_2 en la mayoría de pacientes mediante un incremento relativamente reducido en la fracción inspirada de O_2 (F_{IO_2}), como sería una elevación en la F_{IO_2} desde 0,24 hasta 0,28 mediante mascarilla facial, o 1-2 l/min de O_2 mediante gafas nasales en pacientes que presentan reagudizaciones de la EPOC. Si las vías respiratorias de los alvéolos mal ventilados continúan abiertas y se administra una mezcla de O_2 enriquecida durante un lapso de tiempo adecuado (que oscila entre unos pocos minutos y alrededor de 20 min, en función del grado de desigualdad del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$), el aumento de la P_{IO_2} se refleja mediante una elevación en la P_{AO_2} y una P_{aO_2} aumentada. Cuando existe un cortocircuito (no hay ventilación aunque sí una perfusión continua), un incremento relativamente pequeño en la F_{IO_2} tiene un efecto escaso o nulo sobre la P_{aO_2}, e incluso los incrementos importantes en la F_{IO_2} hasta 1 solo provocan aumentos reducidos en la P_{aO_2} (fig. 104-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sello distintivo de la insuficiencia respiratoria aguda de cualquier causa es la incapacidad para mantener una oxigenación adecuada o la incapacidad para mantener una P_{aCO_2} apropiada. Los pacientes están característicamente disneicos y taquipneicos, salvo que la insuficiencia respiratoria progresiva produzca fatiga, lo que algunas veces conduce a parada respiratoria, o que una sobredosis de un fármaco o un cuadro neuromuscular impidan una respuesta respiratoria apropiada a la hipoxemia o a la acidosis hipercápnica. La función neurológica puede deteriorarse y la hipoxemia puede precipitar una isquemia miocárdica o incluso un infarto. Además, cada causa tiene sus manifestaciones específicas propias (v. más adelante).

DIAGNÓSTICO

El médico debe marcarse tres objetivos como parte del diagnóstico de una insuficiencia respiratoria aguda: 1) confirmar la sospecha clínica de que existe esta afección; 2) clasificar el tipo de insuficiencia respiratoria aguda (esto es, hipoxemia producida por hipoventilación frente a hipoxemia producida por desequilibrio del cociente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

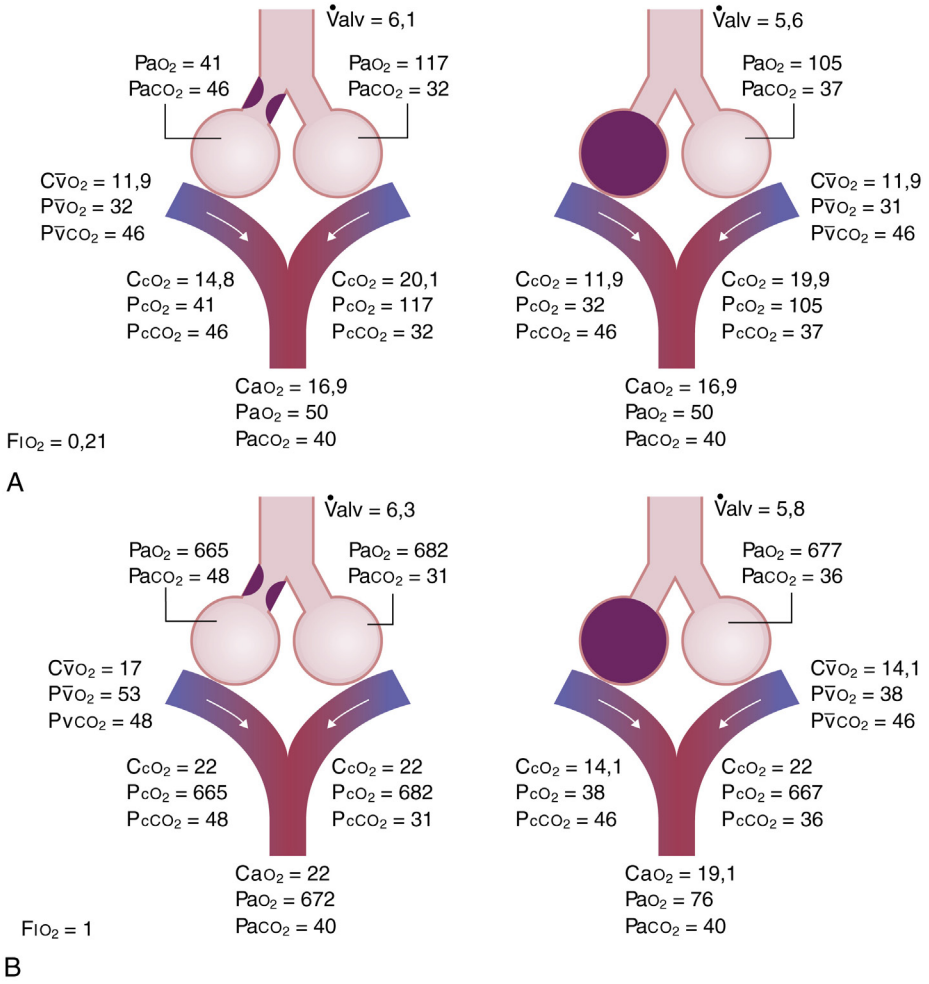

FIGURA 104-2. Oxigenación arterial. Comparación del efecto sobre la oxigenación arterial al incrementar la fracción de oxígeno inspirado (FIO_2) al respirar aire ambiente (FIO_2 = 0,21) **(A)** y respirando oxígeno al 100% (FIO_2 = 1) **(B)** con un cociente ventilación-perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$) bajo *(izquierda)* y un cortocircuito *(derecha),* utilizando un modelo pulmonar bicompartimental. Un cortocircuito y una $\dot{V}/\dot{Q}$ disminuida pueden dar lugar a una gasometría arterial idéntica (presión parcial de oxígeno en sangre arterial [PaO_2] = 50 mmHg; presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial [$PaCO_2$] = 40 mmHg); la respuesta a la administración de oxígeno suplementaria es muy distinta. La hipoxemia solo se corrige parcialmente al respirar oxígeno al 100% cuando existe un cortocircuito, porque la oxigenación arterial representa un promedio del contenido de oxígeno capilar final (CcO_2) desde diversas partes del pulmón, no un promedio de las presiones parciales de oxígeno (presión parcial de dióxido de carbono en la sangre capilar final [$PcCO_2$]). Cuando los valores de CcO_2 están mezclados, la PaO_2 se determina por el contenido resultante de oxígeno en sangre arterial (CaO_2) mediante la relación de asociación-disociación de la oxihemoglobina (v. fig. 104-1). Con una $\dot{V}/\dot{Q}$ baja (como es el caso frecuente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica), un aumento en la FIO_2 aumenta la PO_2 alveolar de la unidad con $\dot{V}/\dot{Q}$ baja y conlleva un aumento importante de la PO_2 arterial. Los valores en esta figura se generaron a partir de modelos en los que resultara la misma $PaCO_2$ ($PaCO_2$: 40 mmHg) para el total de las cuatro situaciones expuestas, y esta es la razón de los cambios ligeros en la ventilación alveolar (V̇alv) en algunos de los cuadros. Se presuponen varios hechos: no existe una limitación para la difusión; consumo de oxígeno = 300 ml/min y producción de CO_2 = 240 ml/min; gasto cardíaco = 6 l/min; las regiones de $\dot{V}/\dot{Q}$ baja en los recuadros de la izquierda representan el 60% del gasto cardíaco de alvéolos perfundidos con una $\dot{V}/\dot{Q}$ del 25% de la normalidad, y los cortocircuitos en los recuadros de la derecha representan un cortocircuito del 37% (es decir, el 37% del gasto cardíaco es para perfundir alvéolos que no son ventilados).

$\dot{V}/\dot{Q}$ o por un cortocircuito), y 3) determinar la causa específica (p. ej., síndrome de dificultad respiratoria aguda [SDRA] secundario a sepsis pulmonar o no pulmonar o a EPOC descompensada a causa de una bronquitis aguda). La determinación del tipo de insuficiencia respiratoria aguda y de la causa específica son los requisitos imprescindibles para poder realizar un tratamiento óptimo.

El abordaje inicial para el diagnóstico se basa en la consideración de la información procedente de cuatro fuentes: 1) la anamnesis y la exploración física; 2) las alteraciones fisiológicas, sobre todo las alteraciones de la gasometría arterial, que ayudan a establecer los mecanismos de la hipoxemia; 3) los hallazgos de la radiografía de tórax, y 4) otras pruebas encaminadas a identificar las causas específicas. En muchos casos, el cuadro clínico que se deduce a partir de los antecedentes es tan claro que el presunto tipo de insuficiencia respiratoria aguda (y algunas veces la causa) resulta obvio, por lo que puede iniciarse el tratamiento mientras se solicitan los estudios de laboratorio que lo confirmen. En otros casos, puede solicitarse que el médico visite al paciente al detectar alguna anormalidad en la radiografía de tórax o en la gasometría indicadas por otro profesional y pueden obtenerse los antecedentes pertinentes basados en estos datos. Cuando el grado de hipoxemia amenaza a la supervivencia del paciente, las decisiones terapéuticas deben tomarse de forma rápida, incluso aunque los datos disponibles sean limitados. El médico debe obtener una información actualizada continuamente y considerar la mayoría de decisiones terapéuticas como ensayos clínicos, con una monitorización cuidadosa para obtener los beneficios deseados y los posibles efectos adversos.

Evaluación clínica

La presentación refleja a menudo uno de tres escenarios clínicos: 1) los efectos de la hipoxemia y de la acidosis respiratoria, o de ambos; 2) los efectos de enfermedades primarias (p. ej., neumonía) o secundarias (p. ej., insuficiencia cardíaca) que afectan a los pulmones, y 3) los efectos extrapulmonares de un proceso patológico subyacente. Los efectos clínicos de la hipoxemia y de la acidosis respiratoria, o de ambas, se suelen manifestar sobre todo en el sistema nervioso central (p. ej., irritabilidad, agitación, cambios en la personalidad, depresión del nivel de conciencia o coma) y en el sistema cardiovascular (p. ej., arritmias, hipotensión o hipertensión) (tabla 104-3). En pacientes con EPOC subyacente (cap. 88) con una insuficiencia respiratoria aguda de inicio gradual, las alteraciones del sistema nervioso central pueden ser los signos principales de presentación. La cianosis, que para ser detectable requiere que haya, como mínimo, valores de 5 g/dl de hemoglobina no saturada, puede no detectarse antes de que se desarrolle una hipoxia tisular importante, sobre todo en pacientes con anemia subyacente.

Los síntomas y signos pulmonares reflejan a menudo la enfermedad respiratoria que está provocando la insuficiencia respiratoria aguda. Entre algunos ejemplos se incluyen la tos y la expectoración con neumonía (cap. 97) o el dolor torácico secundario a una tromboembolia pulmonar con infarto (cap. 98). La disnea y la dificultad respiratoria son manifestaciones inespecíficas de la dificultad respiratoria para satisfacer una demanda aumentada a causa de enfermedades pulmonares y extrapulmonares.

Los hallazgos físicos pueden asociarse con un proceso patológico pulmonar concreto, como una neumonía (cap. 97), que a menudo produce a la auscultación respiración bronquial y crepitantes, o que causa los crepitantes del edema pulmonar cardiogénico (cap. 58). Los hallazgos anormales pueden ser mínimos o nulos en pacientes con SDRA o una tromboembolia pulmonar (cap. 98).

En algunos pacientes, el cuadro clínico está dominado por la enfermedad subyacente, sobre todo por las que producen SDRA, como son la sepsis (cap. 108), la neumonía grave (cap. 97), la aspiración de contenido gástrico (cap. 94) y los traumatismos.

booksmedicos.org

TABLA 104-3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPOXEMIA Y LA HIPERCAPNIA

HIPOXEMIA	HIPERCAPNIA
Taquicardia	Somnolencia
Taquipnea	Letargo
Ansiedad	Intranquilidad
Diaforesis	Temblor
Alteración del estado mental	Balbuceo
Confusión	Cefalea
Cianosis	Asterixis
Hipertensión	Papiledema
Hipotensión	Coma
Bradicardia	Diaforesis
Convulsiones	
Coma	
Acidosis láctica*	

*Habitualmente requiere una reducción adicional en el aporte de oxígeno por un gasto cardíaco inadecuado, anemia intensa o redistribución del flujo sanguíneo.

En estas afecciones, con frecuencia la exploración física resulta inespecífica, sin signos claros, excepto, por ejemplo, la fiebre en una sepsis o en una neumonía, o la hipotensión en un shock séptico.

Valoración de las anomalías fisiológicas

La confirmación de la presencia de una insuficiencia respiratoria aguda debe realizarse mediante la gasometría en sangre arterial para responder a varias cuestiones:

¿Existe hipoxemia? La respuesta se basa en gran parte en el valor de la Pa_{O_2} o de la Sa_{O_2}, y el grado de hipoxemia no solo confirma el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda sino que también ayuda a definir su gravedad.

¿Existe hipoventilación? Si la Pa_{CO_2} está elevada, hay hipoventilación alveolar.

¿Explica completamente la hipoxemia el grado de hipoventilación? Si la $P(A\text{-}a)_{O_2}$ es normal, la hipoventilación explica completamente la presencia y el grado de hipoxemia. En esta circunstancia, las causas más probables de insuficiencia respiratoria aguda son las alteraciones del sistema nervioso central y de la pared torácica. Si la $P(A\text{-}a)_{O_2}$ está elevada, la hipoventilación no explica completamente la hipoxemia y debe haber alguna otra afección: entre los diagnósticos más frecuentes se incluyen EPOC (cap. 88), asma grave (cap. 87), neumonía (cap. 97) y fases iniciales del SDRA.

Si existe hipoxemia sin hipoventilación, debería confirmarse una $P(A\text{-}a)_{O_2}$ elevada, y la respuesta a la respiración de una mezcla enriquecida de O_2 respondería a esta pregunta: *¿El aumento de la $P(A\text{-}a)_{O_2}$ es el resultado de un desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ o de un cortocircuito?* Si la hipoxemia es principalmente el resultado de una anomalía de la $\dot{V}/\dot{Q}$, la causa más probable es una enfermedad de las vías respiratorias, ya sea una EPOC o asma agudo grave, o una enfermedad vascular, como una tromboembolia pulmonar. Si la principal explicación para la hipoxemia es un cortocircuito, entonces las causas probables son procesos que rellenen los espacios aéreos (p. ej., edema pulmonar cardiogénico, edema pulmonar no cardiogénico o SDRA, o secreciones pulmonares purulentas en una neumonía aguda) o, con menos frecuencia, un cortocircuito anatómico intracardíaco o intrapulmonar. Las enfermedades que ocupan los espacios respiratorios deben confirmarse por hallazgos anómalos en la radiografía de tórax; si la radiografía es normal, debe evaluarse la posibilidad de cortocircuito intracardíaco (cap. 69) o de tromboembolia (cap. 98).

Radiografía de tórax

En la radiografía de tórax realizada en casos de insuficiencia respiratoria aguda es probable que se detecte uno de los tres patrones siguientes (fig. 104-3): 1) normal (o relativamente normal); 2) opacidades localizadas de ocupación alveolar y 3) opacidades difusas de ocupación alveolar. También es posible que aparezcan opacidades intersticiales difusas, aunque las enfermedades que provocan este patrón suelen tener un inicio más gradual y se asocian con insuficiencia respiratoria crónica. Si la radiografía de tórax es normal (esto es, está limpia o relativamente limpia), son más probables las enfermedades de las vías respiratorias, como EPOC y asma, o las enfermedades vasculares pulmonares, como tromboembolia pulmonar. Si existe una ocupación alveolar localizada, la principal enfermedad que debe considerarse es una neumonía, aunque la embolia y el infarto pulmonar también deberían tenerse presentes. Cuando hay anomalías de ocupación alveolar difusa (bilateral), las causas principales son el edema pulmonar cardiogénico y el SDRA (p. ej., como la que se observa en la sepsis, en los traumatismos, en la neumonía o tras la aspiración de contenido gástrico). La combinación de la radiografía de tórax con la interpretación de la gasometría arterial puede ser de utilidad. El hallazgo de un cortocircuito significativo puede indicar la existencia de SDRA en un paciente en quien, por otra parte, el diagnóstico no era obvio clínicamente; la radiografía de tórax debería ayudar a confirmar dicha posibilidad.

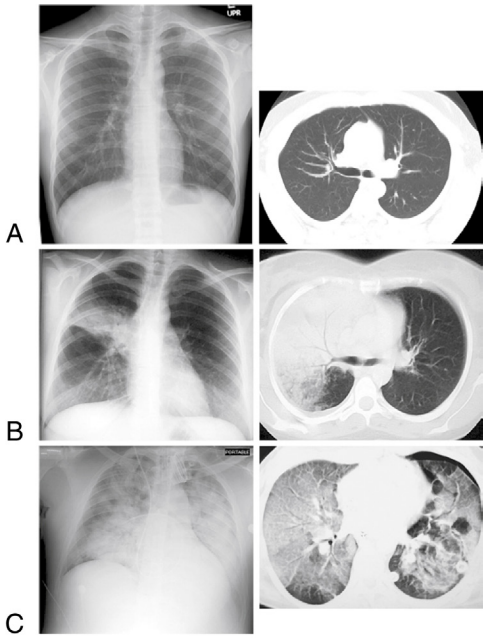

FIGURA 104-3. Radiografías de tórax *(izquierda)* y tomografías computarizadas (TC) *(derecha)* de tres de los hallazgos más habituales que provocan una insuficiencia respiratoria aguda. A. Un tórax relativamente claro, compatible con una exacerbación aguda de una enfermedad de las vías respiratorias (p. ej., asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o a una enfermedad del sistema nervioso central, o una enfermedad neuromuscular que provoque una insuficiencia respiratoria aguda. **B.** Una opacidad localizada de ocupación alveolar, que se observa con mayor frecuencia en una neumonía aguda. **C.** Opacidades bilaterales difusas de ocupación alveolar compatibles con una lesión pulmonar aguda y un síndrome de dificultad respiratoria aguda. La TC en la figura C demuestra la existencia de un pequeño neumotórax izquierdo y de cavidades o quistes que no son aparentes en la proyección anteroposterior de la radiografía de tórax.

Otras evaluaciones

A todos los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda se les debería realizar un hemograma completo, con recuento plaquetario, analítica bioquímica sistemática, tiempo de protrombina y análisis de orina para descartar posibles causas subyacentes y cuadros mórbidos simultáneos. Otro tipo de analíticas sanguíneas deberían basarse en el cuadro clínico. Algunos ejemplos son la concentración de amilasa sérica si la causa posible de un SDRA es una pancreatitis e índices tiroideos si un hipotiroidismo grave puede ser la causa de la hipoventilación. Se recomienda realizar hemocultivos cuando se sospecha una causa infecciosa como la sepsis.

Cualquier colección anómala de líquido, en especial un derrame pleural (cap. 99), debería aspirarse con fines diagnósticos. Cuando se sospecha la existencia de una neumonía están indicados los cultivos y la tinción de Gram del esputo.

Otras pruebas específicas deberían estar dirigidas por la anamnesis, la exploración física, los valores de la gasometría arterial y la radiografía de tórax. Puede estar indicada la realización de una tomografía computarizada (TC) abdominal para buscar un foco infeccioso en un paciente con sepsis y SDRA. Una TC torácica puede ayudar a definir una enfermedad pulmonar si la radiografía de tórax no es definitiva. Una TC helicoidal con una arteriografía de la circulación pulmonar puede diagnosticar una tromboembolia pulmonar (cap. 98). Puede estar indicada la realización de una TC craneal si se sospecha un ictus que afecte al centro respiratorio. En los estudios bioquímicos sanguíneos sistemáticos pueden detectarse una cetoacidosis diabética o una insuficiencia renal como causas contribuyentes.

TRATAMIENTO Tto

Medidas generales

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda depende de su causa y del estado subyacente del paciente. En todos los casos se aplican determinados objetivos: mejoría de la hipoxemia para eliminar o reducir el riesgo grave para la supervivencia, mejoría de la acidosis si se considera que puede amenazar la supervivencia, mantenimiento del gasto cardíaco o mejoría si este se encuentra comprometido, tratamiento del proceso patológico subyacente y evitar las complicaciones predecibles.

Los métodos precisos para mejorar la hipoxemia dependen de la causa de la insuficiencia respiratoria. Sin embargo, un aumento de la concentración de O_2

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inspirado es un elemento clave del tratamiento de casi todos los pacientes, incluso si no produce un incremento notable de la Pa_{O_2} en los pacientes cuyo proceso fisiopatológico implica una proporción considerable del pulmón con índices de perfusión bajos o derivación real.

El valor de la acidosis que requiere un tratamiento distinto al de la enfermedad subyacente es objeto de debate. Aunque en el pasado se había sugerido la normalización del pH arterial, la acidosis respiratoria es bien tolerada aparentemente en bastantes pacientes con SDRA grave, por lo que un paciente con un pH de 7,15 puede no precisar tratamiento con bicarbonato. Si la acidosis coexiste con complicaciones clínicas, como arritmias cardíacas o un nivel de conciencia disminuido sin una causa obvia, el paciente debería ser tratado. El objetivo terapéutico es aliviar o reducir las complicaciones acompañantes, al mejorar el valor de la acidosis; habitualmente no está indicada la normalización del pH (cap. 118).

Resulta de gran importancia mantener el gasto cardíaco para el suministro de O_2 en la insuficiencia respiratoria aguda, sobre todo porque la ventilación mecánica y la presión teleespiratoria positiva (PEEP) pueden comprometer dicho gasto. El cateterismo de la arteria pulmonar permite medir el gasto cardíaco y las presiones de llenado, aunque la mayoría de los pacientes a quienes se colocan estos catéteres no mejoran más que los pacientes con cuadros similares a quienes no se les aplican.[A1] No obstante, el uso selectivo del cateterismo diagnóstico de la arteria pulmonar puede ayudar a determinar la causa del edema pulmonar (cardiogénico o no cardiogénico) y el fundamento fisiológico del shock (sepsis, hipovolemia o disminución del gasto cardíaco por disfunción cardíaca) en pacientes seleccionados en los que no está claro.[2]

Existen bastantes intervenciones terapéuticas que mejoran las variables fisiológicas a corto plazo y que pueden empeorar el pronóstico a largo plazo, lo cual es clínicamente importante. Por ejemplo, realizar transfusiones sanguíneas a todos los pacientes para mantener un valor de hemoglobina mayor de 10 g/dl aumenta la mortalidad en los pacientes en estado crítico que no han presentado un infarto agudo de miocardio y que no padecen angina inestable, incluso a pesar de que la capacidad de transporte sanguíneo de O_2 aumenta de forma aguda. La utilización de un volumen corriente relativamente importante (p. ej., 12 ml/kg del peso corporal predecible, que equivale aproximadamente a 10,5 ml/kg de peso corporal medido en los pacientes con cierto sobrepeso) incrementa la mortalidad en pacientes con SDRA cuando se compara con un volumen corriente menor (6 ml/kg de peso corporal predecible), incluso aunque aumente más la Pa_{O_2} a corto plazo de lo que lo hace un volumen corriente menor. El tratamiento conservador de líquidos cuando ya no se necesitan hipertensores para mantener la presión arterial sistémica mejora la función pulmonar y acorta la duración de la ventilación mecánica y de los cuidados intensivos.[A2]

La mejoría en la oxigenación, en el equilibrio acidobásico y en el gasto cardíaco no aporta más que un beneficio transitorio, salvo que la enfermedad subyacente sea diagnosticada y tratada de forma apropiada. En pacientes con SDRA, una sepsis puede agravar las lesiones en el pulmón y de otros órganos a pesar de que se instaure un tratamiento de apoyo óptimo. Del mismo modo, si no se identifica y se trata la etiología precipitante de la insuficiencia respiratoria aguda en el paciente con EPOC, es probable que el tratamiento de apoyo resulte inútil. Pueden surgir complicaciones por los efectos fisiológicos de la anomalía del intercambio gaseoso y de cualquier proceso patológico que provoque insuficiencia respiratoria aguda, por la situación del estado crítico y sus repercusiones sobre la homeostasis en su contexto de tratamiento asociado (p. ej., por la privación de sueño) o por complicaciones yatrógenas secundarias al tratamiento.

Tratamiento médico para mejorar la oxigenación

Habitualmente una Pa_{O_2} superior a 60 mmHg resulta adecuada para conseguir una Sa_{O_2} en el rango bajo de los 90 mmHg. La Pa_{O_2} puede aumentarse mediante la administración suplementaria de O_2, mediante manipulación farmacológica, mediante presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), mediante ventilación mecánica con o sin PEEP y mediante el uso de la posición en decúbito prono. La PEEP, los tratamientos farmacológicos y la colocación adecuada del paciente se utilizan sobre todo en casos de SDRA (v. más adelante).

La elección inicial de la concentración y de la cantidad de O_2 suplementario que probablemente va a necesitarse está basada en la gravedad de la hipoxemia, el diagnóstico clínico, el mecanismo probable que provoca la hipoxemia y los sistemas de suministro de O_2 de los que se dispone. Para que la F_{IO_2} traqueal sea igual que la F_{IO_2} suministrada, el sistema de aporte de O_2 debe suministrar un flujo capaz de adaptarse a la tasa máxima de flujo inspiratorio del paciente con gas a una F_{IO_2} conocida. Los mezcladores de O_2 de flujo alto pueden conseguir este objetivo al suministrar gas a 80 l/min o más con cualquier F_{IO_2} en un paciente no intubado. Estos sistemas requieren administrar un flujo importante de O_2 (desde una unidad centralizada o desde una bombona), aunque no se dispone de ellos de forma universal. Otros sistemas para pacientes no intubados (incluidas gafas nasales, mascarillas faciales normales y mascarillas sin reinhalación y con reinhalación parcial) utilizan un regulador simple que mezcla el aire ambiente con O_2 desde una unidad centralizada o una bombona, con unos flujos resultantes que con frecuencia no se ajustan al flujo inspiratorio máximo del paciente. El paciente introduce más aire desde el ambiente, y la F_{IO_2} traqueal resultante o la presión parcial de oxígeno del aire inspirado (Pa_{O_2}) se desconocen. La cantidad de aire introducido depende del patrón inspiratorio del paciente y de la ventilación por minuto. Aunque la F_{IO_2} resultante se desconoce, estos sistemas resultan satisfactorios si el suministro es constante y producen una saturación arterial de O_2 adecuada, según la monitorización mediante gasometría arterial o la pulsioximetría. Con las gafas nasales puede suministrarse una F_{IO_2} traqueal de aproximadamente 0,5 y las mascarillas sin reinhalación pueden suministrar O_2 desde el 50% hasta el 100%; en ambos casos depende del patrón inspiratorio y de la tasa de flujo. Si solo existe hipoventilación o un desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$, probablemente lo único que se requiera sea un incremento pequeño de la F_{IO_2} (p. ej., una F_{IO_2} de 0,24 o de 0,28 administrada por el principio de Venturi de mascarilla facial, mediante ventilación mecánica o mediante la administración de O_2 por gafas nasales a un ritmo de entre 1 y 2 l/min). En comparación, si la causa de la hipoxemia es un cortocircuito considerable o numerosas unidades pulmonares con un cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ bajo, pero no nulo, se requiere una F_{IO_2} bastante mayor (p. ej., > 0,7), e incluso es posible que la F_{IO_2} no revierta la hipoxemia. Una práctica habitual cuando se sospecha un cortocircuito significativo es administrar una F_{IO_2} de 1 y luego ajustarla a la baja según lo que indiquen la Pa_{O_2} o la Sa_{O_2} resultantes.

Se desconoce cuál es la concentración de O_2 que resulta tóxica para los pulmones en pacientes en estado crítico, aunque una lesión previa puede provocar la tolerancia a la toxicidad por O_2, mientras que otros condicionantes, como la administración de bleomicina, pueden potenciar la lesión oxidativa. Una F_{IO_2} de 0,7 o más se considera lesiva para el pulmón humano normal. No obstante, dado que se desconoce qué concentración inferior es segura, los pacientes deberían recibir la menor F_{IO_2} que aporte una Sa_{O_2} adecuada (≥ 90%). Si se requiere una F_{IO_2} igual o superior a 0,5-0,7 para conseguir una oxigenación adecuada, deberían considerarse las medidas descritas a continuación, especialmente PEEP o CPAP. Incluso una F_{IO_2} más baja, de aproximadamente 0,5, puede asociarse con una alteración de la acción ciliar en las vías respiratorias y con una alteración en la eliminación bacteriana por los macrófagos alveolares, aunque se desconoce la importancia clínica de estos efectos.

Puede administrarse una concentración baja de O_2 suplementario mediante gafas nasales o una cánula nasal, que en general son bien toleradas y permiten al paciente toser, hablar, comer y beber mientras recibe O_2. Cuando la vía nasal está permeable, la P_{IO_2} no depende en gran medida de si el paciente respira por la nariz o por la boca, porque el O_2 es introducido desde la nasofaringe posterior durante una respiración por la boca. El nivel de O_2 puede ajustarse mediante el ritmo de flujo hacia las gafas nasales. En pacientes con EPOC son adecuados flujos tan bajos como del orden de 0,5-2 l/min, salvo que un cortocircuito intrapulmonar esté contribuyendo a la hipoxemia, como suele ocurrir en la neumonía aguda. Con flujos superiores a 6 l/min aproximadamente, solo puede obtenerse un aumento adicional discreto de la P_{IO_2}. Dado que el gas que fluye a través de la nariz tiene un efecto desecante e irritante, debería considerarse el uso de una mascarilla facial con tasas de flujo altas. Las máscaras faciales de O_2 que utilizan el principio de Venturi permiten la regulación de la F_{IO_2} y pueden ser muy útiles cuando se sospecha una EPOC y es importante evitar la retención de CO_2 que pueda asociarse con una administración de O_2 no regulada. Una F_{IO_2} superior a 0,5 o cercana a 1 puede administrarse a través de una mascarilla facial sin reinhalación con un reservorio de O_2. Si se requiriera una F_{IO_2} igual o superior a 0,7 durante más de varias horas, particularmente en un paciente inestable, debería considerarse la intubación endotraqueal, de modo que el O_2 pueda administrarse mediante un sistema cerrado con un mantenimiento fiable de la Sa_{O_2} del paciente. Entre las indicaciones para colocar una vía respiratoria artificial en un paciente con insuficiencia respiratoria aguda se incluyen la protección de la vía contra la aspiración de contenido gástrico, el suministro de una F_{IO_2} aumentada, facilitar la ventilación mecánica prolongada y, posiblemente, ayudar en el control de las secreciones respiratorias (cap. 105).

Entre las maniobras ventilatorias que pueden aumentar la oxigenación arterial se incluyen la ventilación mecánica propiamente dicha y la administración de PEEP o CPAP; todas ellas permiten la ventilación de áreas pulmonares previamente mal ventiladas o no ventiladas. Aunque los volúmenes corrientes amplios con ventilación mecánica pueden abrir áreas de atelectasia y mejorar la oxigenación al principio, estos volúmenes corrientes más altos pueden provocar lesiones pulmonares, sobre todo si el pulmón ya está lesionado (cap. 105).[2]

La CPAP se refiere al mantenimiento de una presión positiva durante el ciclo espiratorio con respiración espontánea. La PEEP indica el mantenimiento de una presión positiva a lo largo de todo el ciclo espiratorio cuando se aplica junto con la ventilación mecánica (cap. 105). La CPAP y la PEEP pueden producir un reclutamiento de regiones pulmonares con microatelectasias que están perfundidas pero no estaban ventiladas previamente, contribuyendo sustancialmente a la hipoxemia. La CPAP y la PEEP presentan la ventaja teórica de mantener abiertas algunas de estas zonas durante la espiración, por lo que previenen el cierre y la reapertura de unidades pulmonares, lo que puede provocar un estrés y una lesión de la pared alveolar.

Medidas de apoyo

Todo paciente con insuficiencia respiratoria aguda tiene un riesgo de presentar trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar y úlceras gástricas de estrés. En general, se recomienda la anticoagulación profiláctica en pacientes sin riesgo de complicaciones hemorrágicas; puede ser preferible el tratamiento mediante compresión secuencial de los miembros inferiores en pacientes con un riesgo alto (cap. 81). La nutrición es importante para mantener la fuerza necesaria para la retirada gradual del respirador. En pacientes con SDRA, la alimentación enteral limitada durante un máximo de 6 días es tan adecuada como la alimentación enteral total respecto a días sin respirador, mortalidad en 60 días y complicaciones infecciosas, y las alimentaciones limitadas producen menos intolerancia digestiva.[A3]

booksmedicos.org

Se desconoce la mejor manera de prevenir las úlceras gástricas de estrés, pero la evidencia actual indica que el empleo de un antagonista H_2 es superior a la administración gástrica de sucralfato, basada en un ensayo clínico aleatorizado a gran escala y controlado que demostró una incidencia más alta de hemorragias significativas en pacientes que recibieron sucralfato que en pacientes que recibieron ranitidina. La evidencia también indica que los inhibidores de la bomba de protones pueden ser útiles en el contexto del tratamiento agudo (cap. 217).

Los datos actuales apoyan el mantenimiento de la cabecera de la cama en pacientes en estado crítico con un ángulo de 45° para reducir la aspiración. Debería intentar lograrse un patrón de sueño día/noche normal, que incluya la disminución al mínimo de la actividad y la reducción de la luz directa por la noche. El paciente debería cambiar de posición con frecuencia, sentándose en una silla y, cuando sea posible, caminando distancias cortas, incluso mientras continúa recibiendo ventilación mecánica. La movilización puede favorecer la eliminación de secreciones, ayuda a mantener la función musculoesquelética, reduce el riesgo de trombosis venosa profunda y aporta beneficios psicológicos.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La epidemiología y la biopatología de la EPOC se describen en el capítulo 88.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando los pacientes con EPOC desarrollan insuficiencia respiratoria aguda, con frecuencia tienen antecedentes de disnea creciente y de expectoración productiva. No obstante, una insuficiencia respiratoria aguda puede manifestarse de formas más difíciles de detectar, como cambios en el estado mental, arritmias u otras alteraciones cardiovasculares. Debe considerarse el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda en cualquier paciente con EPOC que presente cambios clínicos inespecíficos significativos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede confirmarse o descartarse mediante la realización de una gasometría arterial. El pH resulta de utilidad para valorar si se trata de una hipoventilación parcial o exclusivamente aguda: el pH desciende aproximadamente en 0,08 por cada 10 mmHg de incremento de la $PaCO_2$ en la acidosis respiratoria aguda sin compensación renal. En comparación, en la acidosis respiratoria crónica con una compensación renal normal, el descenso del pH solo es de aproximadamente 0,03 por cada 10 mmHg de incremento de la $PaCO_2$.

TRATAMIENTO

Tto

Cuidados generales

Tan pronto como se confirme el diagnóstico de una insuficiencia respiratoria aguda en un paciente con EPOC, la atención debe centrarse en la posible detección de cualquier acontecimiento precipitante (tabla 104-4), como una disminución del impulso ventilatorio, con frecuencia secundario a un exceso de sedación; una disminución de la fuerza o la función muscular, muchas veces relacionada con alteraciones electrolíticas como la hipofosfatemia y la hipomagnesemia; la disminución de la elasticidad de la pared pulmonar, posiblemente relacionada con fracturas costales, derrame pleural, íleo o ascitis; la disminución de la capacidad pulmonar para el intercambio gaseoso, relacionada con atelectasia, neumonía o edema pulmonar; el aumento de la resistencia de las vías respiratorias secundaria a broncoespasmo o a aumento de secreciones; o el aumento de los requerimientos metabólicos de O_2, como puede ocurrir en una infección sistémica. Bastantes anomalías de este tipo pueden alterar el mecanismo de la tos, disminuir el aclaramiento de las secreciones de las vías respiratorias y precipitar una insuficiencia respiratoria aguda.

Infecciones

El acontecimiento específico que precipita con más frecuencia la enfermedad es la infección de las vías respiratorias, y sobre todo la bronquitis aguda. El papel que desempeñan algunos virus, *Mycoplasma pneumoniae,* contaminantes crónicos de las vías respiratorias bajas como *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae,* y otros patógenos agudos es difícil de determinar sobre una base clínica o incluso microbiológica. Las exacerbaciones agudas de una EPOC con frecuencia se deben a nuevas infecciones, más que a la reaparición de una infección a partir de una colonización ya existente. Los antibióticos acortan de forma débil la duración de la exacerbación sin un incremento significativo en la toxicidad en comparación con la administración de un placebo; se desconoce el impacto de los antibióticos sobre la aparición consiguiente de microorganismos resistentes. Sin embargo, la práctica estándar es utilizar antibióticos para tratar a los pacientes con EPOC que presentan una exacerbación lo suficientemente grave como para producir una insuficiencia respiratoria aguda y que presenten evidencias importantes de traqueobronquitis aguda (caps. 88 y 96). La neumonía puede ser responsable del 20% de los casos de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con EPOC. Comparados con la población fisiológicamente sana, es más probable que los pacientes con EPOC que presentan una neumonía adquirida en la comunidad hayan sido infectados por enterobacterias gramnegativas o por *Legionella* y también es más probable que hayan sido infectados por microorganismos resistentes a antibióticos.

Otras causas precipitantes

Entre otras causas precipitantes habituales de insuficiencia respiratoria aguda se incluyen la insuficiencia cardíaca y el empeoramiento de una EPOC subyacente, a menudo relacionadas con falta de cumplimiento terapéutico. En este contexto es menos frecuente una tromboembolia pulmonar, y a menudo es difícil de diagnosticar.

Dónde debe ser atendido el paciente

Bastantes pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda pueden ser tratados en una unidad médica de un hospital general en lugar de en la unidad de cuidados intensivos si se ha diagnosticado la causa precipitante de la insuficiencia respiratoria aguda y responde potencialmente al tratamiento apropiado, si las alteraciones en la gasometría responden al tratamiento con O_2, si el paciente puede colaborar con el tratamiento y si pueden administrarse unos cuidados respiratorios y de enfermería apropiados (cap. 88). Un paciente inestable que requiera observación y una monitorización más estrechas debería ser ingresado en la unidad de cuidados intensivos.

TABLA 104-4 PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

1. Monitorizar y tratar la hipoxemia que amenace a la supervivencia (estas medidas deben ser realizadas prácticamente de forma simultánea)
   a. Valorar clínicamente al paciente y medir la oxigenación mediante gasometría arterial y/o pulsioximetría
      (1) Si el paciente está hipoxémico, iniciar oxigenoterapia suplementaria con gafas nasales (son suficientes flujos bajos [0,5-2 l/min]) o con mascarillas faciales de efecto Venturi (con oxígeno al 24-28%)
      (2) Si el paciente necesita apoyo ventilatorio, considerar la ventilación incruenta
      (3) Determinar si el paciente necesita ser intubado; esto es casi siempre una decisión clínica; se requiere una acción inmediata si el paciente está comatoso o gravemente obnubilado
   b. Un objetivo razonable en la mayoría de los pacientes es una Pa_{O_2} de 55-60 mmHg o una Sa_{O_2} del 88-90%
   c. Después de los cambios en la F_{IO_2}, comprobar la gasometría y estudiar de forma regular si aparecen signos de retención de dióxido de carbono
2. Comenzar a corregir la acidosis que amenace a la supervivencia
   a. La estrategia más eficaz es la corrección de la causa subyacente de la insuficiencia respiratoria aguda (p. ej., broncoespasmo, infección, insuficiencia cardíaca)
   b. Considerar el soporte ventilatorio, sobre la base, en gran medida, de consideraciones clínicas
   c. Ante una acidosis grave puede considerarse la utilización de bicarbonato, aunque a menudo es ineficaz y existen pocas pruebas de que reporte algún beneficio clínico
3. Si se requiere apoyo ventilatorio, considerar la ventilación mecánica incruenta
   a. El paciente debe tener unos reflejos de las vías respiratorias superiores intactos y estar alerta, cooperar y mantener la estabilidad hemodinámica
   b. Se requiere una monitorización cuidadosa; si el paciente no tolera la mascarilla, se inestabiliza hemodinámicamente o presenta un deterioro de su estado mental, hay que considerar la intubación
4. Tratar la obstrucción de las vías respiratorias y del proceso patológico subyacente que desencadenó el episodio de insuficiencia respiratoria aguda
   a. Tratar la obstrucción de las vías respiratorias con tratamiento farmacológico: corticoides sistémicos y broncodilatadores (ipratropio y/o β-adrenérgicos)
   b. Mejorar el aclaramiento de las secreciones: animar a toser al paciente, realizar fisioterapia respiratoria si la tos se ve dificultada y parece ser efectivo un intento
   c. Tratar el proceso patológico subyacente (p. ej., antibióticos, diuréticos)
5. Prevenir las complicaciones de la enfermedad y minimizar las complicaciones iatrógenas
   a. Profilaxis de tromboembolia pulmonar: utilizar heparina subcutánea si no existen contraindicaciones
   b. Complicaciones gastrointestinales: administrar profilaxis para hemorragia gastrointestinal
   c. Hemodinámica: si el paciente está siendo ventilado, monitorizar y disminuir al mínimo la auto-PEEP
      (1) Tratar la obstrucción subyacente
      (2) Disminuir al mínimo la ventilación por minuto; utilizar hipoventilación controlada
      (3) Utilizar volúmenes corrientes pequeños; aumentar la tasa del flujo inspiratorio para disminuir el tiempo inspiratorio y alargar el tiempo espiratorio
   d. Arritmias cardíacas: mantener la oxigenación y normalizar los electrólitos

F_{IO_2} = fracción de oxígeno inspirada; Pa_{O_2} = presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PEEP = presión teleespiratoria positiva; Sa_{O_2} = saturación de oxígeno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tratamiento mecánico

La decisión de utilizar ventilación mecánica en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda debe tomarse en función de los datos clínicos y no estar dictada por unos valores concretos de la gasometría arterial. En general, si el paciente está alerta y es capaz de colaborar con el tratamiento, la ventilación mecánica no suele ser necesaria. Si se requiere apoyo ventilatorio (cap. 105), habrá que decidir si se utiliza un tratamiento mediante ventilación incruenta con presión positiva (sin intubación endotraqueal) o ventilación con presión positiva mediante intubación endotraqueal. Diversos estudios han demostrado que la ventilación incruenta con presión positiva es preferible en pacientes con EPOC y puede disminuir la mortalidad si se aplica a los pacientes apropiados sin factores que puedan conducir a complicaciones.[A4]

PRONÓSTICO

La insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con EPOC grave se asocia con una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 6-20%. La gravedad de la enfermedad subyacente y la gravedad de la enfermedad aguda precipitante son determinantes básicos de la supervivencia hospitalaria. La mortalidad hospitalaria es más elevada si la insuficiencia respiratoria se asocia con un pH inferior a 7,25 y si el paciente necesita ventilación mecánica. Sin embargo, el pH, la $Paco_2$ y otras características clínicas no pueden utilizarse para predecir de forma fiable las posibilidades de supervivencia de un paciente concreto.

Lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda

DEFINICIÓN

El SDRA es el inicio abrupto de una lesión pulmonar difusa caracterizada por una hipoxemia grave (cortocircuito) e infiltrados pulmonares generalizados detectados en la radiografía de tórax en ausencia de una insuficiencia cardíaca en el lado izquierdo.[3,4] El término *lesión pulmonar aguda* se ha utilizado para incluir al SDRA «tradicional» y a formas menos graves de lesiones pulmonares. La lesión pulmonar aguda y su manifestación más grave, el SDRA, se diagnostican por infiltrados pulmonares bilaterales compatibles con un edema pulmonar sin insuficiencia cardíaca clínica (habitualmente determinada por ausencia de elevación de las presiones de la aurícula izquierda). Una conferencia de consenso celebrada hace poco tiempo en Berlín recomendó la retirada del término *lesión pulmonar aguda,* con diagnóstico de SDRA basado en una Pao_2/Fio_2 menor de 300 mmHg. Con esta nueva definición, la gravedad del SDRA se determina al dividir la Pao_2 por la Fio_2 (Pao_2/Fio_2, también denominado índice P/F) como leve ($200 < P/F \leq 300$ mmHg), moderada ($100 < P/F \leq 200$ mmHg) o grave ($P/F \leq 100$ mmHg).[5]

EPIDEMIOLOGÍA

El SDRA es un síndrome clínico secundario a alguna otra causa (tabla 104-5), con una incidencia anual de 80 casos por 100.00 habitantes adultos. Este trastorno clínico subyacente puede afectar y lesionar los pulmones de manera directa, como ocurre en la neumonía difusa o en la aspiración de contenido gástrico, o puede afectar a los pulmones de forma indirecta, como sucede en los casos de sepsis grave de origen pulmonar o extrapulmonar (cap. 108) o de traumatismos extratorácicos graves con shock (cap. 111).[6] La sepsis grave es la causa que más habitualmente precipita el SDRA en todo el mundo. Los microorganismos varían de forma amplia, y oscilan entre bacterias gramnegativas, grampositivas y virus (p. ej., virus de la gripe H1N1 del año 2009), e infecciones por leptospiras o paludismo. Puede ser difícil determinar si la neumonía es difusa con diseminación endobronquial y afectación de la mayor parte de los pulmones, o si una neumonía localizada ha precipitado un síndrome séptico con lesión secundaria en otras localizaciones del pulmón.

TABLA 104-5 TRASTORNOS ASOCIADOS A LESIÓN PULMONAR AGUDA Y SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

FRECUENTES
Sepsis (infección por bacterias grampositivas o gramnegativas, virus, hongos o parásitos)
Neumonía difusa (bacteriana, viral, micótica)
Aspiración de contenido gástrico
Traumatismos (habitualmente graves)
MENOS FRECUENTES
Cuasi-ahogamiento (agua dulce o salada)
Sobredosis farmacológica
Ácido acetilsalicílico
Heroína y otros opiáceos
Transfusión masiva de sangre (probablemente un marcador de traumatismo grave, pero también puede verse en la hemorragia intestinal, especialmente en pacientes con hepatopatía grave)
Reacciones de leucoaglutinación
Inhalación de humo o gases corrosivos (habitualmente requiere concentraciones altas)
Pancreatitis
Embolia grasa
INFRECUENTES
Tuberculosis miliar
Intoxicación por paraquat
Lesión o anoxia del sistema nervioso central (edema pulmonar neurógeno)
Circulación extracorpórea

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

A pesar de la diversidad de enfermedades subyacentes que conducen al SDRA, la respuesta por parte del pulmón es sumamente característica y monótona, y se manifiesta por hallazgos clínicos, cambios fisiológicos y anomalías morfológicas similares. Las alteraciones anatomopatológicas en el SDRA son inespecíficas y los anatomopatólogos las describen como una *lesión alveolar difusa.* El proceso inicial es inflamatorio, con un predominio habitual de neutrófilos en el líquido alveolar. Se desarrollan membranas hialinas, aunque no en todos los pacientes,[7] similares a las que se observan en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, presumiblemente relacionadas con la presencia de proteínas de alto peso molecular que se han extravasado hacia el interior del espacio alveolar. La inundación alveolar conduce a una alteración del surfactante, que es anómalo en cuanto a cantidad y a calidad. Esto da como resultado microatelectasias, que pueden asociarse con una alteración de la función inmunitaria. Habitualmente se encuentran muy elevados las citocinas y otros mediadores inflamatorios, aunque con distintos patrones a lo largo del tiempo en el lavado broncoalveolar y en la sangre sistémica. La resolución del SDRA depende en parte del restablecimiento de una barrera epitelial alveolar funcional capaz de eliminar el líquido de edema mediante transporte de líquido vectorial dependiente de sodio.[8] También se encuentra alterada la reparación pulmonar; la evidencia temprana de que existe un proceso profibrótico se manifiesta por la aparición de productos de degradación del procolágeno en el líquido del lavado broncoalveolar, seguida de fibrosis en algunos. La función pulmonar mejora con el tiempo en los supervivientes de SDRA; la fibrosis a menudo es reversible.

Fisiopatología

Las alteraciones fisiológicas están dominadas por la hipoxemia grave con cortocircuito, descenso de la distensibilidad pulmonar, aumento del espacio muerto pulmonar, disminución de la capacidad funcional residual y aumento del trabajo respiratorio. Inicialmente, la $Paco_2$ se encuentra disminuida o es normal, y en general está asociada con un incremento de la ventilación por minuto. Se cree que las alteraciones iniciales en la oxigenación se relacionan con la inundación y el colapso alveolar. En la medida en que progresa la enfermedad, sobre todo en pacientes que reciben ventilación continuada, se puede desarrollar fibroproliferación; los pulmones (incluidos los alvéolos, los vasos sanguíneos y las vías respiratorias pequeñas) se remodelan y cicatrizan, lo que causa una pérdida de la microvascularización. En algunos pacientes, estos cambios pueden conducir a hipertensión pulmonar y a un aumento del espacio muerto pulmonar; se requieren elevaciones importantes de la ventilación por minuto para lograr una $Paco_2$ normal, incluso aunque estén mejorando las alteraciones en la oxigenación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los casos de SDRA tiene un inicio que coincide con el reconocimiento del proceso patológico subyacente o se produce en las primeras 72 h desde su inicio; el promedio de tiempo desde el inicio de la causa subyacente hasta el comienzo de la lesión pulmonar aguda es de 12-24 h. El cuadro de presentación está dominado por dificultad respiratoria y los hallazgos de laboratorio acompañantes de hipoxemia grave e infiltrados u opacidades generalizadas en la radiografía de tórax, o está dominado por las manifestaciones del proceso patológico subyacente, como la sepsis grave con hipotensión y otras manifestaciones de infección sistémica.

DIAGNÓSTICO

La clave para el diagnóstico es distinguir el SDRA del edema pulmonar cardiogénico (tabla 104-6). No existe ninguna prueba bioquímica específica para definir un SDRA. Determinadas anomalías sanguíneas o en el lavado broncoalveolar (cap. 85) son frecuentes, pero no lo suficientemente específicas como para ser útiles en clínica.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del SDRA consiste sobre todo en apoyo respiratorio y en el tratamiento de la enfermedad subyacente (fig. 104-4). La sepsis, que es un factor predisponente frecuente para presentar SDRA, debe tratarse de manera intensiva (cap. 108).

Las recomendaciones actuales para la ventilación mecánica protectora del pulmón mediante intubación endotraqueal (tabla 104-7) hacen hincapié

booksmedicos.org

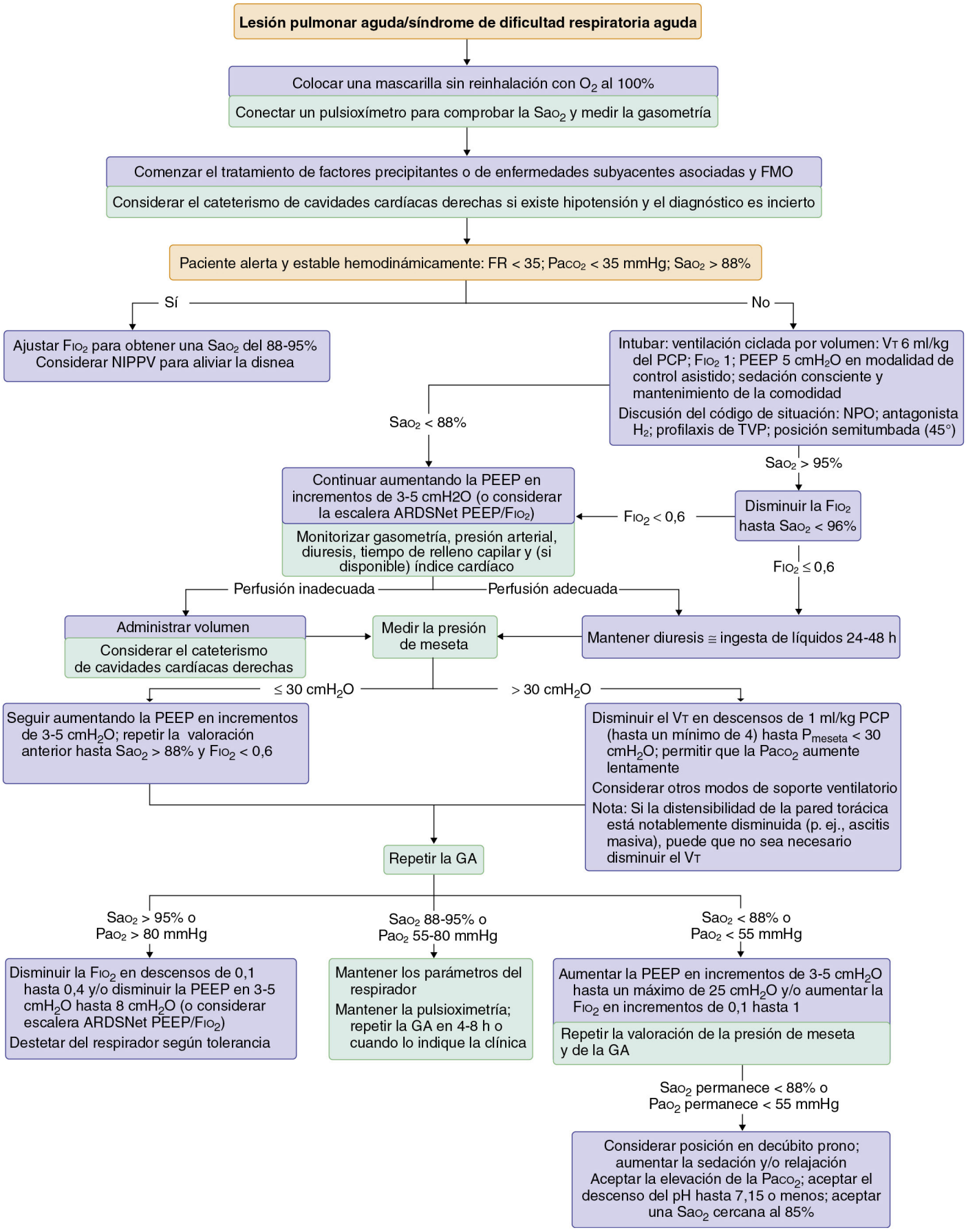

FIGURA 104-4. Algoritmo para el tratamiento inicial del síndrome de dificultad respiratoria aguda. CO_2 = dióxido de carbono; FIO_2 = fracción inspirada de oxígeno; FMO = fallo multiorgánico; FR = frecuencia respiratoria; GA = gasometría arterial; NIPPV = ventilación no invasiva con presión positiva intermitente; O_2 = oxígeno; $Paco_2$ = presión parcial arterial de dióxido de carbono; Pao_2 = presión arterial parcial de oxígeno; PCP = peso corporal predecible; PEEP = presión teleespiratoria positiva; P_{meseta} = presión meseta; Sao_2 = saturación arterial de oxígeno; TVP = trombosis venosa profunda; VT = volumen corriente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en utilizar volúmenes corrientes más bajos basándose en el peso corporal predecible del paciente (cap. 105).[A5,A6] Este método incluye también conseguir una presión de meseta en las vías respiratorias menor de 30 cmH_2O. La PEEP continúa siendo un pilar en la estrategia ventilatoria para tratar el SDRA; aunque el método para determinar su valor óptimo no se ha establecido, los valores más altos de PEEP pueden ejercen un efecto beneficioso en el SDRA moderado o grave.[A6-A8] La PEEP puede permitir una FIO_2 menor para conseguir una oxigenación adecuada, y por tanto reducir el riesgo de toxicidad por O_2. También puede prevenir el colapso cíclico y la reapertura de unidades pulmonares, un proceso que se cree que es la causa principal de la lesión pulmonar inducida por el respirador, incluso a pesar de obtener una oxigenación adecuada con unos valores de FIO_2 relativamente bajos.[9] Según un ensayo clínico, la administración precoz de besilato de cisatracurio (infusión rápida de 15 mg seguida de una infusión a un ritmo de 37,5 mg/h durante 48 h), un relajante neuromuscular, puede disminuir la tasa de mortalidad por SDRA en cerca de un 25% en pacientes con SDRA moderadamente grave con un P/F menor de 150 mmHg.[A9] En los pacientes con SDRA grave que no responden al tratamiento estándar, pero presentan una expectativa de vida razonable y no tienen insuficiencia multiorgánica, la oxigenación con membrana extracorpórea es un tratamiento de último recurso, aunque no completamente contrastado.[10,A10] Los datos indican también que la posición en decúbito prono disminuye la mortalidad en pacientes con SDRA moderado o grave (P/F inicial < 150 mmHg).[A11]

TABLA 104-6 CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS AL EDEMA PULMONAR CARDIOGÉNICO Y NO CARDIOGÉNICO*

EDEMA NO CARDIOGÉNICO (SDRA)	EDEMA CARDIOGÉNICO/SOBRECARGA DE VOLUMEN
ANTECEDENTES	
Sin antecedentes de cardiopatía	Antecedentes de cardiopatía
Equilibrio hídrico adecuado (dificultad para valorar después de reanimación por shock o traumatismo)	Hipertensión, dolor torácico, palpitaciones de nueva aparición; equilibrio hídrico positivo
EXPLORACIÓN FÍSICA	
Venas del cuello aplanadas	Venas del cuello ingurgitadas
Pulsos hiperdinámicos	Hipertrofia, elevación y discinesia del ventrículo izquierdo
Galope fisiológico	S_3 y S_4; soplos
Ausencia de edema	Edema: en el flanco, presacro, piernas
ELECTROCARDIOGRAMA	
Taquicardia sinusal, cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T	Datos de isquemia previa o actual, taquicardia supraventricular, hipertrofia del ventrículo izquierdo
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	
Tamaño del corazón normal	Cardiomegalia
Infiltrados de distribución periférica	Infiltrados centrales o basilares; congestión vascular y peribronquial
Broncogramas aéreos frecuentes (80%)	Líneas septales (líneas de Kerley), broncogramas aéreos (25%), derrame pleural
DETERMINACIONES HEMODINÁMICAS	
Presión de enclavamiento de la arteria pulmonar < 15 mmHg, índice cardíaco > 3,5 l/min/m^2	Presión de enclavamiento de la arteria pulmonar > 18 mmHg, índice cardíaco > 3,5 l/min/m^2 con isquemia, puede ser > 3,5 l/min/m^2 con sobrecarga de volumen

*Estas características no son ni sensibles ni específicas. Aunque estos resultados se asocian sobre todo al tipo de edema pulmonar descrito, carecen de valor pronóstico positivo o negativo.
SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda.

PRONÓSTICO

El índice de mortalidad es del 30-50% y depende mucho de la gravedad de la enfermedad y de la enfermedad predisponente subyacente. Según el grado de hipoxemia (leve, 200 mmHg < PaO_2/FIO_2 < 300 mmHg; moderada, 100 mmHg < PaO_2/FIO_2 < 200 mmHg; grave, PaO_2/FIO_2 < 100 mmHg), las tasas de mortalidad de los pacientes hospitalizados son del 27, 32 y 45%, respectivamente, sin incluir los pacientes con enfermedades subyacentes graves, como cáncer terminal.[5] La memoria, la fluidez verbal y la función ejecutiva están alteradas en el 13, 16 y 49% de los supervivientes a largo plazo después de un SDRA.[11,12] Una PaO_2 más baja durante la hospitalización se asocia a deterioro cognitivo y psiquiátrico.

TABLA 104-7 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO VENTILATORIO DEL SDRA PARA EL VOLUMEN CORRIENTE Y LA PRESIÓN DE LAS VÍAS AÉREAS DE MESETA

Calcular el PCP:
- PCP en hombres: 50 + 2,3 (altura en pulgadas – 60) o 50 + 0,91 (altura en centímetros – 152,4)
- PCP en mujeres: 45,5 + 2,3 (altura en pulgadas – 60) o 45,5 + 0,91 (altura en centímetros – 152,4)

Seleccionar el modo de control asistido
Ajustar el VT inicial a 8 ml/kg del PCP
Reducir el VT en 1 ml/kg a intervalos <2 h hasta que el VT = 6 ml/kg del PCP
Ajustar la FR inicial a la ventilación por minuto basal aproximada (FR máxima = 35/min)
Ajustar la tasa de flujo inspiratorio más alta que la demanda del paciente (habitualmente >80 l/min)
Ajustar VT y FR aún más para conseguir los objetivos de P_{meseta} y pH
- Si P_{meseta} >30 cmH_2O: disminuir VT en 1 ml/kg PCP (mínimo = 4 ml/kg PCP)
- Si pH ≤ 7,3 aumentar FR (máximo = 35)
- Si pH < 7,15 aumentar FR hasta 35; considerar la administración de bicarbonato sódico o aumentar VT

FR = frecuencia respiratoria; PCP = peso corporal predecible; P_{meseta} = presión de meseta (presión en las vías respiratorias al final del aporte del volumen corriente en condiciones de ausencia de flujo aéreo); SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda; VT = volumen corriente.
Véanse más detalles del protocolo en la página de Internet del ARDSNet (http://www.ardsnet.org), incluida la estrategia para el ajuste de la presión teleespiratoria positiva y la fracción inspirada de oxígeno.

Insuficiencia respiratoria aguda sin enfermedad pulmonar

Se desarrolla insuficiencia respiratoria aguda sin alteraciones pulmonares (v. tabla 104-2) en pacientes con una disminución del impulso ventilatorio secundaria a disfunción del sistema nervioso central y en pacientes con una enfermedad neuromuscular grave. El paciente prototipo con un impulso ventilatorio suprimido es aquel que ha tomado una sobredosis de sedantes o de tranquilizantes (cap. 110). El prototipo de paciente con una enfermedad neuromuscular es el que presenta un síndrome de Guillain-Barré (cap. 420). El tratamiento de ambos tipos de pacientes es de apoyo. En el paciente con sobredosis de sedantes, el umbral para la intubación con apoyo ventilatorio mecánico debería ser bajo, porque este cuadro es transitorio y debería ser rápidamente reversible cuando se haya eliminado el fármaco responsable. Este paciente puede requerir intubación como protección de las vías respiratorias frente a la aspiración de contenido gástrico.

Los pacientes con un síndrome de Guillain-Barré u otras formas de enfermedades neuromusculares progresivas deberían ser monitorizados con mediciones seriadas de la capacidad vital. En general, cuando esta disminuya a menos de 10-15 ml/kg de peso corporal, debería considerarse la intubación y el apoyo de la ventilación mecánica, con independencia de la $PaCO_2$ del paciente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2213-2224.
A2. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2564-2575.
A3. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307:795-803.
A4. Williams JW, Cox CE, Hargett CW, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, No. 68. Report No. 12-EHC089-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
A5. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med*. 2009;151:566-576.
A6. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:865-873.
A7. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:637-645.
A8. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:646-655.
A9. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107-1116.
A10. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1351-1363.
A11. Hu SL, He HL, Pan C, et al. The effect of prone positioning on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014;18:R109.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

105

VENTILACIÓN MECÁNICA

ARTHUR S. SLUTSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La ventilación mecánica es un tratamiento de mantenimiento vital en el que un respirador proporciona soporte parcial o total a pacientes con insuficiencia respiratoria (cap. 104). Al ajustar el respirador, el médico puede utilizar diversos modos de ventilación y también puede alterar la tensión de oxígeno inspirado, la presión de apertura de las vías respiratorias al final de una respiración y otros parámetros del patrón de volumen o de tiempo de presión aplicado al paciente.

Los objetivos principales del soporte ventilatorio son mantener un intercambio gaseoso adecuado, descansar los músculos respiratorios y disminuir el coste de oxígeno de la respiración. Las medidas ventilatorias modernas se centran en reducir sus consecuencias yatrógenas, como hiperinsuflación yatrógena (por presión positiva de origen endógeno al final de una respiración, es decir, auto-PEEP) y lesión pulmonar causada por respirador. En algunos pacientes, el médico puede aceptar valores de gases en sangre arterial que no estén en el intervalo normal para evitar estas complicaciones, utilizando grados más bajos de ventilación por minuto o volúmenes corrientes relativamente más bajos.

TIPOS DE RESPIRADORES MECÁNICOS

Respiradores con presión negativa

El suministro de gas a los pulmones requiere un gradiente de presión hidrostática a través de los alvéolos. Durante la respiración espontánea se genera este gradiente de presión mediante el desarrollo de una presión pleural negativa debida a la contracción de los músculos respiratorios. Algunos respiradores funcionan mediante la generación de una presión negativa alrededor de la pared torácica (p. ej., coraza) o del organismo entero por debajo del cuello (p. ej., pulmón de acero). La coraza tiene la ventaja principal de disminuir las consecuencias hemodinámicas desfavorables, aunque es difícil aplicarla porque el aparato debe mantener un sellado adecuado con el cuerpo de manera que la presión negativa no se disipe en la habitación –algo que no siempre es fácil de conseguir con comodidad para el paciente–. El pulmón de acero dificulta los cuidados de enfermería porque rodea todo el cuerpo del paciente. Aunque los pulmones de acero se usaron de manera generalizada durante la epidemia de poliomielitis a mediados de los años cincuenta, apenas se usan en la actualidad.

Ventilación con presión positiva

La estrategia de ventilación mecánica más generalizada consiste en suministrar gas al pulmón mediante una ventilación con presión positiva (VPP) aplicada a través de un tubo endotraqueal, una traqueostomía o una mascarilla facial lo más hermética posible. La estrategia mediante el uso de una mascarilla se considera ventilación incruenta o no invasiva (VNI) y se trata de forma separada.

El modo más básico de VPP es la ventilación controlada, en la que se suministra al paciente un volumen corriente fijado de antemano a una frecuencia preestablecida, con independencia de sus requerimientos o de sus esfuerzos. Esta forma de ventilación se suele usar en pacientes que no pueden iniciar respiraciones espontáneas (p. ej., pacientes intensamente sedados o paralizados) o en aquellos que necesitan un soporte ventilatorio completo a causa de una enfermedad pulmonar o cardiovascular extremadamente grave (p. ej., un shock grave). Este modo del respirador es útil cuando se usa durante períodos relativamente cortos (~48 h) en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) al principio de la evolución, cuando pueden ser tratados con bloqueantes neuromusculares (v. más adelante).[A1] Sin embargo, un paciente paralizado sin capacidad para realizar esfuerzos respiratorios está expuesto a riesgo de asfixia en caso de desconexión accidental del respirador. Si el paciente no realiza esfuerzos respiratorios, la ventilación regulada puede inducir en poco tiempo atrofia de los músculos respiratorios. Por ello, los médicos intentan habitualmente limitar el tiempo que el paciente permanece paralizado y recibiendo ventilación regulada. Ventilación asistida es el término utilizado cuando los esfuerzos ventilatorios espontáneos del paciente activan el respirador para realizar respiraciones, en vez de que el respirador realice respiraciones con una frecuencia fija, con independencia de los esfuerzos del paciente.

La ventilación mecánica puede aplicarse utilizando modos de control de volumen o de presión. En la ventilación controlada por volumen se programan en el respirador el volumen corriente y la frecuencia respiratoria deseados, y la presión de las vías respiratorias es la variable dependiente. El perfil de la presión de las vías respiratorias cambia con las propiedades mecánicas del sistema respiratorio del paciente y con los parámetros de flujo en el respirador. En la ventilación controlada por presión se programan en el respirador la presión impuesta para la apertura de las vías respiratorias y la frecuencia respiratoria, y el volumen corriente pasa a ser la variable dependiente.

Presión teleespiratoria positiva

Un factor clave que puede utilizarse combinado con la mayoría de los modos de ventilación es el grado de presión teleespiratoria. Se utiliza una presión teleespiratoria positiva (PEEP) en pacientes con enfermedades pulmonares difusas (p. ej., edema pulmonar o SDRA) con el fin de reclutar regiones alveolares colapsadas y mantenerlas en un estado de reclutamiento, para reabrir vías respiratorias colapsadas, para redistribuir líquido en el pulmón, para incrementar la capacidad funcional residual y para redistribuir la ventilación a regiones dependientes. Todos estos cambios mejoran el acoplamiento entre ventilación y perfusión, lo que favorece la oxigenación y permite reducir la concentración de la fracción inspirada de oxígeno (F_{IO_2}). La PEEP no mejora en general la ventilación alveolar y, de hecho, puede aumentar el espacio muerto al distender en exceso los alvéolos, con un descenso simultáneo del flujo sanguíneo capilar pulmonar en ciertas regiones pulmonares. También puede administrarse PEEP a los sujetos en respiración espontánea utilizando una técnica denominada presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). La CPAP y la PEEP pueden utilizarse en pacientes con exacerbaciones de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) para vencer algunas consecuencias mecánicas de la auto-PEEP (v. más adelante) y para reducir al mínimo el trabajo respiratorio, asumiendo que la magnitud de la PEEP es lo suficientemente baja como para que no produzca una hiperinsuflación añadida.

Ventilación controlada por volumen

La ventilación controlada por volumen (o ventilación limitada por volumen) es la ventilación mecánica en la que se fija de antemano el volumen corriente. La ventaja principal es que el volumen corriente administrado se mantiene incluso si cambia la mecánica pulmonar, asegurando de este modo una presión arterial parcial de dióxido de carbono (P_{ACO_2}) más constante. El inconveniente potencial es que si se deteriora la mecánica pulmonar, pueden requerirse presiones más altas para conseguir el objetivo del volumen corriente y pueden aparecer regiones de hiperinsuflación con lesión pulmonar. Aunque la ventilación controlada, como se ha descrito anteriormente, puede estar limitada por volumen (volumen corriente preestablecido) o limitada por presión (presión máxima en las vías respiratorias fijada de antemano), los médicos habitualmente utilizan la expresión *ventilación mecánica controlada* para referirse a la ventilación limitada por volumen con una frecuencia ventilatoria establecida. Por razones de seguridad se suele aplicar un límite superior de presión de las vías respiratorias.

La forma más habitual de ventilación controlada por volumen es aquella en la que el paciente asiste al respirador, desencadenando de este modo, al menos, algunas de las respiraciones. La expresión *ventilación mecánica asistida* puede referirse a la ventilación limitada por volumen o a la ventilación limitada por presión cuando el paciente desencadena algunas o todas las respiraciones, aunque en cualquier caso el respirador debe ajustarse para que suministre respiraciones si se produce apnea. Este modo también se conoce como asistida/controlada (A/C).

Ventilación obligatoria intermitente

La ventilación obligatoria intermitente (IMV) se refiere a un modo en el que se le permite al paciente respirar de manera espontánea a través de un tubo endotraqueal o de una traqueostomía, aunque también recibe algunas respiraciones preestablecidas limitadas por volumen (y, por tanto, obligatorias) desde el respirador. En los respiradores actuales, las respiraciones obligatorias están desencadenadas por el paciente y, por tanto, están sincronizadas (IMV sincronizada [SIMV]); sin embargo, si el paciente cesa en los esfuerzos ventilatorios espontáneos, se suministrarán respiraciones al ritmo fijado por el respirador. La SIMV es una forma de soporte ventilatorio parcial, porque algunas respiraciones son espontáneas, al contrario que el soporte ventilatorio completo, en el que todas las respiraciones están suministradas por el respirador. Este modo permite al paciente realizar una cantidad variable de trabajo respiratorio, aunque con la seguridad de que el establecimiento de una frecuencia mínima de base registrada debería detener los esfuerzos ventilatorios espontáneos.

Ventilación controlada por presión

La ventilación controlada por presión es un modo de ventilación en la que el respirador proporciona al paciente respiraciones con un límite de presión; el volumen suministrado se convierte en la variable dependiente. El inicio de cada respiración puede estar desencadenado por el paciente (respiraciones asistidas) o puede iniciarse por el respirador (respiraciones controladas). En el modo asistido, una frecuencia de control de seguridad protege a los pacientes que dejan de hacer esfuerzos inspiratorios por sí mismos. El volumen corriente suministrado depende de la presión preestablecida, de la frecuencia respiratoria, de la proporción inspiratoria-espiratoria y de la mecánica respiratoria del paciente (resistencia, distensibilidad y auto-PEEP). A una presión preestablecida y con una proporción inspiratoria-espiratoria fijas, el volumen corriente disminuye a medida que aumenta la frecuencia respiratoria. En pacientes con EPOC, el volumen corriente a frecuencias bajas es relativamente alto, aunque desciende sustancialmente a medida que aumenta la frecuencia respiratoria, mientras que en pacientes con sistemas respiratorios rígidos (p. ej., SDRA), el volumen corriente no cambia mucho con la frecuencia respiratoria porque los pulmones se llenan con gas rápidamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Ventilación con soporte de presión

La ventilación con soporte de presión es un modo de ventilación desencadenado por el paciente y limitado por presión. Una vez que el paciente activa el respirador, bien al crear una pequeña presión negativa o bien por un flujo inspiratorio bajo al abrirse las vías respiratorias, el respirador conmuta al modo inspiratorio y aporta el flujo de aire necesario para mantener un nivel de presión predeterminado. Al contrario de lo que ocurre en la ventilación controlada por presión, la inspiración termina cuando el flujo aéreo inspiratorio disminuye hasta un valor umbral (el algoritmo específico varía de un respirador a otro). Esta modalidad aporta flexibilidad para el paciente con respecto al volumen corriente, el flujo inspiratorio y la proporción de tiempo permitida para la inspiración en comparación con la espiración. El volumen corriente depende de factores relacionados con el paciente (esfuerzo), de la mecánica del sistema respiratorio y del nivel de presión establecido. Durante la ventilación con soporte de presión la magnitud de cada respiración está determinada parcialmente por el esfuerzo muscular del paciente y parcialmente por el respirador. Esta modalidad puede compensar el trabajo añadido de la respiración impuesto por la resistencia del tubo endotraqueal. La ventilación con soporte de presión ha sido utilizada para desconectar a los pacientes del apoyo ventilatorio porque aporta una forma más simple de reducir la magnitud del apoyo mecánico mientras el paciente asume una fracción mayor del trabajo respiratorio.

Ventilación a alta frecuencia

La expresión *ventilación a alta frecuencia* se refiere a ciertas modalidades ventilatorias que tienen la característica común de proporcionar una ventilación con frecuencias que son sustancialmente mayores de las utilizadas durante la respiración normal. Durante la ventilación a alta frecuencia, los volúmenes corrientes pueden ser menores que el espacio muerto, por lo que se lleva a cabo el transporte adecuado del gas mediante mecanismos de convección y difusión. El interés por estos modos de ventilación se ha perdido, ya que no son mejores e incluso pueden ser peores que la ventilación convencional en pacientes con SDRA.[A2,A3]

Ventilación asistida proporcional y asistencia ventilatoria ajustada neuralmente

Una de las dificultades al proporcionar ventilación mecánica es asegurar que existe una sincronía adecuada entre el impulso respiratorio del paciente y el aporte las respiraciones del respirador. Este hecho puede llegar a ser problemático en los pacientes con enfermedad obstructiva grave de las vías respiratorias, en especial si presentan una auto-PEEP significativa. Para solucionar en parte este problema, se han desarrollado y puesto en práctica dos modos de ventilación nuevos, la ventilación asistida proporcional (PAV) y la asistencia ventilatoria ajustada neuralmente (NAVA). Ambos modos proporcionan ventilación en proporción al esfuerzo instantáneo del paciente, pero los fundamentos en los que se basan son diferentes. Aunque ambos modos mejoran la sincronía entre el paciente y el respirador, no hay datos suficientes para saber si mejorarán la evolución clínica del paciente de un modo significativo.

La PAV se basa en las relaciones matemáticas entre la presión en las vías respiratorias y el flujo de aire; en ellas se afirma que la presión aplicada por los músculos respiratorios se emplea para vencer las pérdidas elásticas (es decir, la distensibilidad) y las pérdidas de resistencia del sistema respiratorio. Con la PAV, la presión que se aplica durante la inspiración varía según el esfuerzo inspiratorio del paciente y la mecánica del sistema respiratorio. Esta forma de ventilación no se ha generalizado aún, en parte por su complejidad y por la necesidad de calcular la distensibilidad y la resistencia del paciente con regularidad, aunque este último aspecto se ha abordado en las nuevas versiones de la técnica, en las cuales se realizan repetidamente mediciones automáticas de ambos parámetros.

La NAVA utiliza la actividad eléctrica del diafragma (E_{di}) cuantificada gracias a una serie de electrodos acoplados a una sonda nasogástrica introducida hasta el esófago. El respirador suministra a continuación una presión en proporción directa a la E_{di} instantánea (virtualmente). Como el inicio y el aporte de la respiración por parte del respirador no dependen de las mediciones de las presiones en los pulmones, mejora la sincronía entre el paciente y el respirador en los pacientes con auto-PEEP. Una vez insertado el sistema de electrodos, este modo es relativamente sencillo de utilizar; el único parámetro que debe fijarse es el factor de proporcionalidad que relaciona la E_{di} con la presión suministrada por el respirador.

Ventilación no invasiva con presión positiva

La VPP se puede proporcionar a través de una mascarilla en vez de hacerlo a través de un tubo endotraqueal. Este método, que se ha denominado no invasivo (o incruento) porque el paciente no es intubado, es conceptualmente simple, pero requiere una aplicación y una monitorización adecuadas para que sea eficaz.[1] Es particularmente importante la selección de los pacientes y el adiestramiento adecuado del personal hospitalario. Los pacientes deben estar alerta, colaborar y estar hemodinámicamente estables. También deben tener conservados los reflejos de vía respiratoria superior con el fin de no aspirar contenido de esta zona de las vías respiratorias hacia el interior del pulmón y no deben presentar ningún tipo de traumatismo facial que pueda evitar el empleo de una mascarilla. Una vez que los pacientes inician la VNI, deberían ser monitorizados cuidadosamente y dicha ventilación debería interrumpirse si las condiciones del paciente empeoran, si este desarrolla inestabilidad cardiovascular o si es probable que el paciente aspire. La VNI puede proporcionarse mediante un «casco» que evita algunos de los problemas asociados a las mascarillas faciales.

La VNI presenta ventajas potenciales comparada con la ventilación invasiva. Es relativamente fácil de aplicar y puede utilizarse durante intervalos de tiempo breves porque puede iniciarse y detenerse fácilmente. Las ventajas principales son que evita las complicaciones asociadas con la intubación, en general es más cómoda para el paciente y reduce la necesidad de sedación. Los pacientes que reciben VNI son capaces de comunicarse verbalmente con el personal médico y los miembros de la familia, es probable que duerman mejor y son capaces de comer si están lo suficientemente estables como para que se les pueda retirar la mascarilla durante períodos cortos de tiempo.

Sin embargo, la VNI presenta varias desventajas. La aplicación de la VNI supone al principio más tiempo por parte de los cuidadores a la cabecera del enfermo y el período de tiempo para corregir la gasometría es mayor del que suelen precisar los pacientes que están intubados y ventilados. La distensión gástrica es una complicación poco frecuente; el personal médico debería ser consciente de esta complicación y debería comprobar si existen signos de distensión abdominal. Los datos apoyan de forma sólida el uso de la VNI en pacientes con EPOC (v. más adelante),[A4] y es el método preferido en los pacientes con edema pulmonar cardiogénico,[A5] aunque continúa sin aclararse si mejora la evolución en otras formas de insuficiencia respiratoria.

COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Intubación

La intubación endotraqueal puede utilizarse para asegurar las vías respiratorias de un paciente, para emplearlo como un conducto que suministre gas desde el respirador al paciente, para prevenir la aspiración y para ayudar a la limpieza pulmonar cuando aumentan las secreciones. Sin embargo, la intubación se asocia en ocasiones a complicaciones, como riesgo de aspiración durante la inserción del tubo endotraqueal, dificultad para deglutir y comunicarse, alteración los mecanismos de defensa normales del huésped y traumatismos en las vías respiratorias superiores. La presión del balón del tubo endotraqueal, que proporciona el sello neumático entre el tubo y la tráquea, puede provocar isquemia en zonas de la tráquea y pueden finalmente provocar una estenosis traqueal.

Dado que el tubo endotraqueal es más pequeño que la vía respiratoria dentro de la cual es insertado, se produce un aumento de la resistencia de las vías respiratorias, cuya magnitud depende de la longitud, del radio y de la forma del tubo, así como de las secreciones y el moco que estrechan el diámetro del tubo. Además, habitualmente las vías respiratorias superiores son muy eficaces para calentar y humidificar los gases inspiratorios. El tubo endotraqueal esquiva este sistema natural; los gases inspiratorios humidificados de manera inadecuada pueden reducir el aclaramiento mucociliar e incluso pueden conducir al espesamiento de las secreciones traqueales.

La intubación altera varios factores que aumentan la probabilidad de neumonía intrahospitalaria (caps. 97 y 282). Habitualmente la tos implica un aumento en la presión de las vías respiratorias en la medida en que los músculos respiratorios se contraen contra una glotis cerrada. Cuando se abre la glotis aumenta de forma brusca el flujo espiratorio, lo que produce una compresión dinámica de las vías respiratorias principales. La presencia de un tubo endotraqueal limita el incremento de la presión en las vías respiratorias y altera la dinámica del flujo espiratorio, por lo que se altera en gran medida la eficacia de la tos del paciente. Un tubo endotraqueal con balón ayuda a prevenir las aspiraciones macroscópicas, aunque las secreciones faríngeas que se acumulan en la parte superior del balón se filtran con frecuencia hacia el interior de los pulmones. Los tubos endotraqueales pueden colonizarse con frecuencia por los microorganismos que producen neumonía asociada a respirador (cap. 97). Los tubos revestidos de plata disminuyen el riesgo de neumonía asociada al respirador, pero resultan considerablemente más caros que los tubos endotraqueales convencionales y es poco probable que se utilicen de rutina para la intubación inicial. Los tubos endotraqueales con un puerto de entrada que permite la aspiración de secreciones por encima del balón también pueden disminuir la incidencia de neumonía asociada al respirador, aunque los estudios realizados han arrojado resultados contradictorios.

Además, muchos pacientes despiertos no toleran bien la intubación endotraqueal y siempre existe peligro de que el tubo se descoloque de manera accidental –una complicación que puede tener consecuencias nefastas–. Por ello, y para mejorar el cuidado de la cavidad oral y la alimentación, puede realizarse una traqueotomía. Sin embargo, esta intervención tiene sus propias complicaciones y no es mejor practicar una traqueotomía en la primera semana que esperar a que el paciente haya sido ventilado durante 10 días aproximadamente,[A6,A7] en parte porque los médicos no pueden precisar qué pacientes necesitarán soporte ventilatorio prolongado. Debe evitarse una traqueotomía temprana en pacientes con incertidumbre sobre la previsible duración de la ventilación invasiva.

Compromiso hemodinámico

Los determinantes mecánicos principales de la hemodinámica cardiovascular durante la ventilación mecánica son la presión intratorácica, los cambios en el volumen

booksmedicos.org

pulmonar y el estado del volumen circulatorio del paciente. Un aumento del volumen pulmonar puede producir un descenso beneficioso de la resistencia vascular pulmonar, si las unidades pulmonares que se habían cerrado se abren como resultado de la ventilación mecánica, o puede conducir a un aumento perjudicial de la resistencia pulmonar relacionada con la sobredistensión pulmonar, con compresión y estiramiento concurrentes de los vasos alveolares.

La VPP puede tener impacto sobre la hemodinámica cardiovascular a través de sus efectos sobre la presión pleural, un efecto que está relacionado de forma directa con cambios en el volumen pulmonar y que no necesariamente refleja de manera directa las medidas de la presión de las vías respiratorias, porque la relación entre la presión alveolar y el volumen pulmonar depende de la mecánica del sistema respiratorio. Por ejemplo, en un paciente con pulmones rígidos (p. ej., con SDRA), un incremento concreto en la presión de las vías respiratorias conducirá a un aumento mucho menor del volumen pulmonar que en un paciente con EPOC, por lo que el incremento en la presión pleural será mucho menor en el paciente con SDRA. Como resultado, los pacientes con SDRA toleran valores de PEEP relativamente altos, mientras que los mismos valores elevados en pacientes con pulmones normales (p. ej., en una sobredosis farmacológica) o en la EPOC disminuirían de forma importante el gasto cardíaco. Con volúmenes pulmonares muy altos, un efecto directo de la presión del pulmón sobre el corazón puede aumentar la presión pericárdica y, por tanto, disminuir el llenado cardíaco.

Auto-PEEP e hiperinsuflación dinámica

Un factor clave que afecta a la hemodinámica cardiovascular y a otras variables fisiológicas durante la ventilación mecánica es el desarrollo de auto-PEEP, definida como la diferencia entre la presión alveolar y la presión teleespiratoria de las vías respiratorias. La auto-PEEP se asocia a hiperinsuflación dinámica, que es un incremento más alto del volumen pulmonar teleespiratorio que el valor que se obtendría si se produjera una espiración completa hasta la capacidad residual funcional estática. Este fenómeno se produce siempre que sea insuficiente el tiempo para que se produzca una espiración completa; por tanto, se impide que el sistema respiratorio alcance su volumen teleespiratorio estático. Los determinantes principales de la auto-PEEP y, por tanto, de la hiperinsuflación dinámica, son un aumento de la resistencia espiratoria de las vías respiratorias, una ventilación por minuto elevada, un aumento de la distensibilidad del sistema respiratorio y un tiempo espiratorio disminuido.

Puede ser que no se detecte la auto-PEEP mediante las medidas sistemáticas de la presión con la apertura de las vías respiratorias, puesto que el descenso principal de la presión se produce a través de las vías respiratorias. Además, las mediciones de la auto-PEEP son difíciles de tomar en pacientes que respiran de manera espontánea. Cuando los pacientes no realizan esfuerzos respiratorios espontáneos, puede valorarse la auto-PEEP como la diferencia de presión entre la PEEP establecida y la presión obtenida cuando la apertura de las vías respiratorias se ocluye al final de la espiración (fig. 105-1). También puede valorarse utilizando el cambio de la presión de meseta después de una pausa prolongada durante la ventilación controlada por volumen. Si se considera segura para el paciente, puede obtenerse una estimación rápida del efecto de la auto-PEEP sobre la hemodinámica cardiovascular mediante la desconexión transitoria del respirador y permitiendo que la auto-PEEP se aproxime a cero durante una espiración prolongada. Si la auto-PEEP es menor de 5 cmH_2O, es poco probable que produzca cambios clínicamente importantes en las presiones intravasculares medidas.

Si la auto-PEEP no se considera en la interpretación de la mecánica respiratoria, las mediciones de la distensibilidad del sistema respiratorio serán falsamente bajas. La hiperinsuflación dinámica puede medirse como el volumen de gas liberado cuando se alarga el tiempo espiratorio en 20-30 s. Las técnicas para medir la auto-PEEP están basadas en la presunción de que no se realizan esfuerzos respiratorios y que los alvéolos se comunican con la apertura de las vías respiratorias, lo que permite, por tanto, el equilibrio de presiones o la exhalación del gas atrapado. Sin embargo, esta presunción no es necesariamente correcta en pacientes con una obstrucción grave de las vías respiratorias (p. ej., estado asmático), ya que algunas vías respiratorias pueden estar completamente cerradas.

Debería sospecharse una auto-PEEP siempre que haya flujo detectable al final de la espiración o cuando un paciente fracasa en su intento de activar el respirador de forma constante con los esfuerzos inspiratorios. Esta incapacidad para activar el respirador se produce porque el paciente debe generar una presión suficiente para vencer el valor de auto-PEEP antes de que se detecte una deflexión negativa de la presión o la generación de flujo inspiratorio (el respirador puede usar cualquiera de ellas para detectar el inicio de la respiración) con la apertura de las vías respiratorias.

La auto-PEEP y la hiperinsuflación dinámica asociada tienen numerosas consecuencias desfavorables. En un paciente que no esté respirando de manera espontánea, la hiperinsuflación dinámica incrementa la presión pleural y la presión de la aurícula derecha, con el descenso consiguiente en la presión de impulso para el retorno venoso, con un descenso simultáneo en el gasto cardíaco. Este efecto puede estar magnificado en el paciente con obstrucción de las vías respiratorias inmediatamente después de la intubación y del inicio de la ventilación mecánica, porque están alterados los mecanismos compensadores para favorecer el retorno venoso por fármacos que se utilizan a menudo para preparar al paciente para la inserción del tubo endotraqueal y

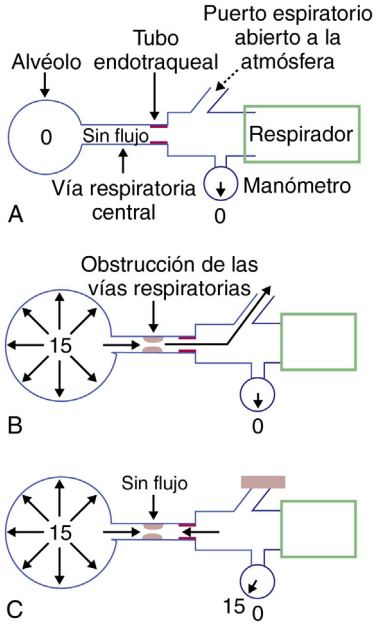

FIGURA 105-1. Relaciones entre la presión alveolar, de las vías respiratorias centrales y del circuito del respirador al final de la espiración bajo las siguientes condiciones: A. Condiciones normales (ausencia de autopresión teleespiratoria positiva [auto-PEEP]). B. Obstrucción dinámica grave de las vías respiratorias con el puerto espiratorio abierto. C. Obstrucción dinámica grave de las vías respiratorias con el puerto espiratorio cerrado al final de la espiración. El valor de auto-PEEP se identifica generando una pausa teleespiratoria que permite el equilibrio de las presiones alveolar, de las vías respiratorias central y del circuito del respirador, puesto que no hay flujo en el circuito. Durante el equilibrio, el valor de auto-PEEP puede leerse en el manómetro en el circuito del respirador. (Modificado de Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: The auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:166-170.)

que también reducen el tono arterial y venoso. En este tipo de pacientes, la auto-PEEP también puede conducir a una interpretación muy errónea de las presiones vasculares. Por ejemplo, el valor absoluto de la presión capilar de enclavamiento se verá afectado directamente por el aumento de la presión intratorácica durante la auto-PEEP. El médico puede interpretar esta presión capilar de enclavamiento elevada (absoluta) como un indicador de un llenado ventricular adecuado, cuando, de hecho, la presión transmural de enclavamiento es baja porque la presión intratorácica también se encuentra elevada. Esta interpretación errónea, junto con el gasto cardíaco disminuido relacionado con la presión intratorácica elevada, puede sugerir el diagnóstico de shock cardiogénico, más que el diagnóstico correcto de auto-PEEP.

En un paciente que respire de forma espontánea, la hiperinsuflación dinámica puede aumentar de forma muy importante el coste respiratorio de oxígeno por dos razones. En primer lugar, dado que el sistema respiratorio es más rígido con volúmenes pulmonares más altos, se requiere más energía para completar cada ciclo ventilatorio. En segundo lugar, para introducir un flujo hacia el interior del pulmón, el paciente debe generar una presión en la zona alveolar que sea inferior a la presión atmosférica. Sin embargo, si existe hiperinsuflación dinámica, el paciente tiene que generar antes un esfuerzo inspiratorio suficiente como para superar la presión alveolar teleespiratoria (positiva) antes de que él o ella comience a disminuir la presión alveolar por debajo de la presión atmosférica para que se inicie el flujo aéreo. El aumento del volumen pulmonar asociado con la hiperinsuflación dinámica también ejerce un impacto sobre la eficacia de los músculos ventilatorios: con volúmenes pulmonares elevados, el diafragma está relativamente aplanado, lo que significa una desventaja mecánica para producir cambios en la presión pleural.

La auto-PEEP es más probable que ocurra en pacientes con obstrucción de las vías respiratorias. Evitar un grado alto de auto-PEEP con técnicas como hipoventilación controlada –durante la cual se disminuye la ventilación por minuto, con la consiguiente hipercapnia– es una medida esencial que se ha de considerar al ventilar a pacientes con obstrucción respiratoria grave. El tratamiento de las consecuencias hemodinámicas desfavorables de la auto-PEEP consiste en administración de líquidos y, lo que es más importante, en disminución del grado de auto-PEEP, que puede lograrse habitualmente aumentando el tiempo espiratorio o bien reduciendo la resistencia de las vías respiratorias (p. ej., broncodilatadores, cuando son apropiados) o la ventilación por minuto. Esta última medida es por lo general la maniobra ventilatoria más efectiva, pero sube la $PaCO_2$.

Lesiones pulmonares inducidas por el respirador

La ventilación mecánica causa diversos tipos de lesión pulmonar por sí misma[2,3] (fig. 105-2), además de toxicidad por oxígeno[4] cuando se administra una concentración

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

elevada de oxígeno inspirado. El término barotrauma, o barotraumatismo, se refiere a fugas pulmonares de aire, como neumotórax o neumomediastino. Sin embargo, también puede aparecer una lesión alveolar difusa, una lesión mucho más sutil, que se presenta como edema pulmonar. En ambos tipos de lesión, el factor crítico es el grado de sobredistensión pulmonar, que se valora más adecuadamente mediante la presión transpulmonar (P_{tp}), presión de apertura de las vías respiratorias menos la presión pleural (P_{pl}). La presión esofágica, medida utilizando un balón esofágico, estima la P_{pl} aunque esta medida no se realiza de forma sistemática en la práctica clínica.

Las presiones habituales que se miden durante la ventilación mecánica son las presiones de las vías respiratorias referenciadas a la presión atmosférica. La presión inspiratoria máxima o «pico» (PIM) es fácil de medir, aunque su interpretación no siempre lo es. La PIM representa la presión necesaria para vencer la resistencia al flujo más la presión necesaria para inflar los pulmones. Por tanto, una PIM elevada no necesariamente indica aumento de la propensión a la sobredistensión pulmonar, con la consiguiente lesión pulmonar inducida por el respirador. Por ejemplo, para un flujo inspiratorio determinado, el uso de un tubo endotraqueal más pequeño aumenta la PIM, pero el riesgo de sobredistensión pulmonar no es mayor que si se ventila al paciente con un tubo de mayor diámetro y una PIM más baja. La presión meseta (P_{meseta}) es la presión en las vías respiratorias al final de una pausa teleinspiratoria (> 0,5 s) y es relativamente fácil de medir a la cabecera del paciente si este es pasivo (es decir, si ha sido tratado con fármaco paralizante). Según la P_{meseta}, tiene cierta relación con la aparición de sobredistensión. Aunque la P_{meseta} puede variar mucho y no existe una cifra «peligrosa» de P_{meseta} desde el punto de vista de una eventual lesión pulmonar, un valor máximo razonable de P_{meseta} en pacientes con SDRA es de 30 cmH_2O.

Deberían destacarse ciertas advertencias al interpretar la P_{meseta} y la PIM, relacionadas con los cambios asociados en la P_{pl}. Si el paciente está respirando de manera espontánea, la P_{pl} será negativa y puede producirse una sobredistensión, incluso con una P_{meseta} mucho menor de 30 cmH_2O. Por el contrario, en un paciente que, o bien está paralizado o no está realizando esfuerzos ventilatorios y que tiene una pared torácica rígida (p. ej., por ascitis, obesidad o embarazo), a medida que aumenta la presión en las vías respiratorias, la mayor parte del descenso de presión se disipará a través de la pared torácica, lo que, por tanto, conduce a valores positivos de la P_{pl}. En este contexto, una P_{meseta} elevada puede no ser indicativa de una P_{tp} alta y, por ello, puede no indicar una distensión pulmonar aumentada. Por este motivo, el médico responsable de un paciente que reciba apoyo ventilatorio mecánico debe interpretar las presiones medidas en las vías respiratorias dentro del contexto clínico. La medición de la P_{pl}, como ya se ha indicado, puede resolver estas dificultades.

Durante la ventilación mecánica, algunas áreas del pulmón pueden sufrir un reclutamiento y una falta de reclutamiento cíclicos. Este proceso, que es particularmente importante en pacientes con SDRA, se ha denominado atelectrauma y puede producir lesiones pulmonares significativas. Los mecanismos precisos de la lesión no están completamente aclarados, aunque se cree que son el resultado de estrés por tracción debido a la apertura y al cierre de las unidades pulmonares, a hipoxia regional en unidades pulmonares atelectásicas y a efectos sobre el surfactante. La prevención de este tipo de lesión explica en parte la utilización de la PEEP con el fin de mantener el reclutamiento de unidades pulmonares durante la ventilación con volúmenes corrientes (vídeo 105-1).

Finalmente, la evidencia sugiere que las estrategias de ventilación mecánica que promueven la sobredistensión y el atelectrauma pueden conducir a una respuesta inflamatoria en el pulmón, un mecanismo de lesión denominado biotrauma, con la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, hasta el punto de que estos mediadores pueden trasladarse desde el pulmón hasta la circulación sistémica y podrían, potencialmente, conducir a una disfunción de otros órganos (fig. 105-3). Este concepto sugiere que las estrategias de ventilación óptimas son importantes, no solo para el mantenimiento de la función pulmonar, sino también para prevenir el desarrollo de disfunción multiorgánica (cap. 104), que es razonablemente frecuente en pacientes ventilados en estado crítico. Esta hipótesis puede explicar el descenso de mortalidad observado recientemente con una estrategia diseñada para evitar la sobredistensión en un ensayo clínico aleatorizado a gran escala sobre ventilación mecánica en pacientes con SDRA.

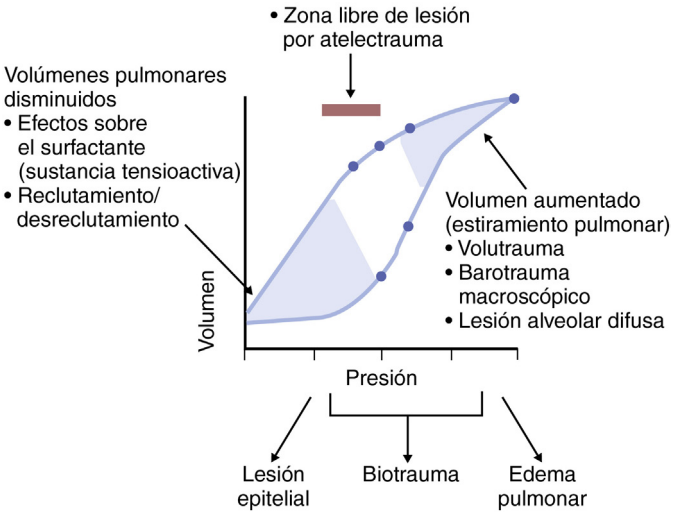

FIGURA 105-2. Representación esquemática de la curva de presión y volumen de un pulmón con edema alveolar difuso. La ventilación mecánica puede inducir o empeorar una lesión pulmonar mediante numerosos mecanismos cuando se produce una ventilación a volúmenes pulmonares altos o cuando la ventilación se produce a volúmenes pulmonares bajos. Las estrategias para proteger el pulmón durante la ventilación de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda deberían intentar mantener el patrón de ventilación en la *zona libre de lesión*. Los datos de los pacientes confirman el beneficio que supone asegurarse de que no se produce una sobredistensión.

CONTEXTOS TERAPÉUTICOS COMUNES ESPECÍFICOS

Inicio de la ventilación mecánica

El inicio de la ventilación mecánica implica varios pasos en la toma de decisión clínica (tabla 105-1). A pesar de la utilidad de estas guías de actuación, cada paciente debe ser evaluado de manera específica sobre los factores que pudieran modificar la recomendación u obligar a emprender una alternativa.

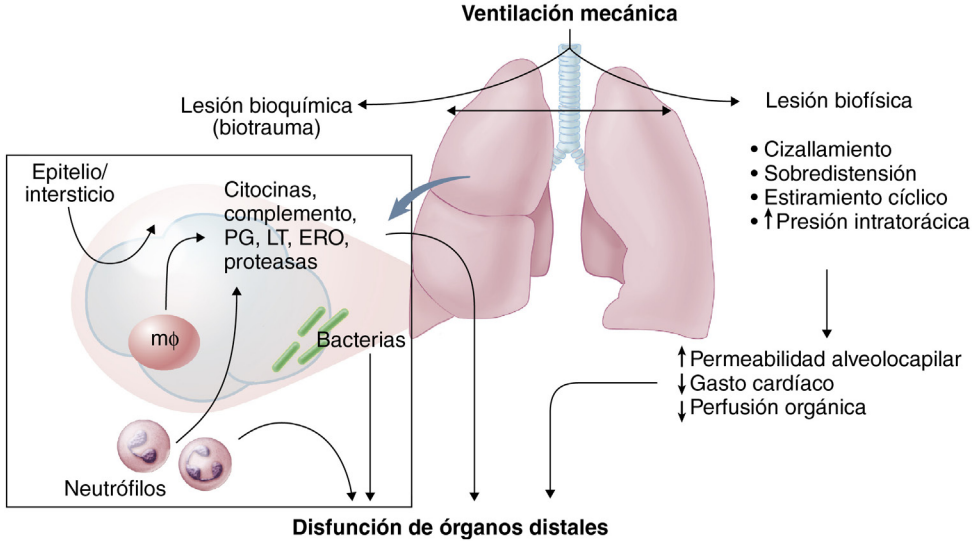

FIGURA 105-3. Mecanismos por los que la ventilación mecánica puede conducir a una disfunción de órganos distales. ERO = especies reactivas de oxígeno; LT = leucotrienos; mϕ = macrófagos; PG = prostaglandinas. (Adaptado de Slutsky AS, Tremblay LN: Multiple system organ failure: Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1721-1725.)

booksmedicos.org

TABLA 105-1 PASOS Y GUÍAS PARA LA INSTAURACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA*

1. Modo ventilatorio
   Pacientes no intubados:
   - VNI para pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica si están alerta, colaboradores y hemodinámicamente estables
   - No se recomienda de forma sistemática la VNI para la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica

   Pacientes intubados:
   - Ventilación controlada asistida limitada por volumen como el modo inicial
   - Considerar indicaciones específicas para la VCP o la VOAF (v. texto) en la lesión pulmonar aguda
   - SIMV: considerarla si hay algún esfuerzo respiratorio, desincronización
   - VSP: considerarla si el paciente tiene un buen esfuerzo respiratorio, necesidades de ventilación de bajas a moderadas y el paciente está más cómodo durante el intento de VSP
2. Oxigenación
   - Si hay infiltrados en la radiografía de tórax entonces
     F_{IO_2}: comenzar con 0,8-1, reducir según S_{PO_2}
     PEEP: comenzar con 5 cmH_2O, aumentar según la P_{AO_2} o la S_{PO_2}; requerimientos de F_{IO_2} y efectos hemodinámicos; considerar la «escalera» PEEP/F_{IO_2} (v. fig. 105-4); objetivo de S_{PO_2} > 90%; $F_{IO_2} \leq 0,6$
   - No existen infiltrados en la radiografía de tórax (EPOC, asma, TEP)
     F_{IO_2}: comenzar con 0,4 y ajustar según la S_{PO_2} (considerar el inicio con un valor mayor si hay una sospecha importante de embolia pulmonar)
3. Ventilación
   - Volumen corriente: comenzar con 8 ml/kg de PCP (v. fig. 105-4 para las fórmulas); disminuir a 6 ml/kg de PCP durante unas pocas horas si aparece lesión pulmonar aguda (v. fig. 105-4)
   - Frecuencia: comenzar con 10-20 respiraciones/min (10-15 si no hay acidosis; 15-20 si hay acidosis), ajustar para el pH; objetivo de pH > 7,3 con una frecuencia máxima de 35; puede aceptarse un objetivo más bajo si la ventilación por minuto es alta
4. Modificaciones secundarias
   - Umbrales: en modos espontáneos, ajustar los valores de sensibilidad para disminuir al mínimo el esfuerzo
   - Tasa de flujo inspiratorio de 40-80 l/min; más alta si existe taquipnea con dificultad respiratoria o si hay auto-PEEP; más baja si la presión elevada en el circuito del respirador activa la alarma de presión alta
   - Valoración de la auto-PEEP, en especial en pacientes con un aumento de la obstrucción de las vías respiratorias (p. ej., asma, EPOC)
   - Cociente I:E de 1:2, ajustado o como una función de la tasa de flujo; más alta (1:3 o más) si hay auto-PEEP
   - Patrón de flujo: una rampa descendente reduce la presión máxima
5. Monitorización
   - Clínica: presión arterial, ECG, observación del patrón ventilatorio incluida la valoración de la desincronización, esfuerzo o trabajo por el paciente; valoración del flujo aéreo a lo largo de todo el ciclo espiratorio
   - Respirador: volumen corriente, ventilación por minuto, presiones de las vías respiratorias (incluida la auto-PEEP), distensibilidad total
   - Gasometría arterial, pulsioximetría

*Las decisiones dentro de este algoritmo se verán influenciadas por las condiciones concretas de cada paciente.
Cociente I:E = cociente entre inspiración y espiración; ECG = electrocardiograma; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; F_{IO_2} = fracción de oxígeno inspirado; P_{AO_2} = presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PCP = peso corporal predecible; PEEP = presión teleespiratoria positiva; SIMV = ventilación obligatoria intermitente sincronizada; S_{PO_2} = saturación de oxígeno arterial mediante pulsioximetría; TEP = tromboembolia pulmonar; VCP = ventilación con control de presión; VNI = ventilación no invasiva; VOAF = ventilación oscilatoria de alta frecuencia; VSP = ventilación con soporte de presión.

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Los pacientes con SDRA (cap. 104) presentan un edema pulmonar no cardiogénico con una capacidad funcional residual disminuida y una tasa de mortalidad que por lo general supera el 25%. Aunque puede disponerse de un tratamiento para el proceso patológico subyacente que condujo al desarrollo del SDRA (p. ej., antibióticos para una neumonía predisponente), no existe un tratamiento eficaz que revierta de manera directa la lesión alveolar difusa. Estos pacientes requieren ventilación mecánica como tratamiento de apoyo para mejorar la oxigenación y para disminuir el esfuerzo respiratorio hasta que sus pulmones se recuperan de la agresión principal que condujo a la lesión alveolar. El objetivo principal al tratar a estos pacientes es conseguir un intercambio gaseoso adecuado, al tiempo que se logra que los pulmones dañados no sufran daños adicionales por cualquier método ventilatorio necesario para alcanzar una oxigenación suficiente. Los métodos equilibrados para disminuir la lesión pulmonar se designan como ventilación protectora pulmonar o medidas protectoras pulmonares.

Medidas de ventilación protectoras pulmonares

Los pulmones en un paciente con SDRA están rígidos y se caracterizan en la tomografía computarizada por infiltrados parcheados heterogéneos que consisten en regiones atelectásicas sin aire o regiones de consolidación. Muchos pacientes tienen una zona declive con consolidación, atelectasia o líquido; una zona no declive con aspecto relativamente normal; y una zona intermedia, con algunas regiones colapsadas que pueden recuperarse como regiones no declives si se usa de manera transitoria un grado suficientemente alto de presión en las vías respiratorias (estos métodos se denominan maniobras de recuperación). Con frecuencia, puede aumentarse la saturación arterial de oxígeno mediante volúmenes corrientes altos, aunque con el coste de una sobredistensión regional de aquellas unidades pulmonares que no estaban afectadas por el propio proceso de la enfermedad; una medida terapéutica que con el tiempo puede empeorar la lesión pulmonar y el pronóstico clínico.

La lesión producida por la ventilación mecánica puede reducirse mediante estrategias ventilatorias que eviten o disminuyan al mínimo la sobredistensión pulmonar regional: limitando la presión inspiratoria hasta algún nivel «seguro» o utilizando volúmenes corrientes más pequeños para limitar el estiramiento teleespiratorio, o ambas. Sin embargo, en algunos pacientes, esta «dosis» menor de ventilación genera valores de P_{ACO_2} más elevados (la denominada hipercapnia permitida) y un pH inferior. Los volúmenes corrientes más elevados (12 ml/kg del peso corporal predecible) lograban una gasometría más normal, aunque volúmenes corrientes menores (6 ml/kg de peso corporal predecible) disminuían la mortalidad en un 22% (desde un valor absoluto del 40 al 31%) en un ensayo clínico a gran escala (fig. 105-4).[A8]

Los datos sugieren también que la limitación del volumen corriente en los pacientes ventilados que están intubados por razones diferentes al SDRA evita una lesión posterior en la evolución de su estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI).[5] Una estrategia pulmonar protectora con limitación del volumen corriente debería considerarse en los pacientes ventilados con riesgo de desarrollar lesión pulmonar aguda o SDRA.

Presión teleespiratoria positiva

La PEEP se ha usado de forma tradicional para mejorar la oxigenación, permitiendo al mismo tiempo reducir la F_{IO_2} hasta unos valores relativamente no tóxicos. Dentro del contexto del paradigma actual de intentar disminuir al mínimo las complicaciones yatrógenas de la ventilación mecánica, la PEEP es una terapia que puede disminuir potencialmente al mínimo las lesiones producidas por la ventilación a volúmenes pulmonares bajos mediante el reclutamiento de unidades pulmonares y manteniéndolas abiertas. La cuestión crítica es cómo valorar el valor de PEEP en un paciente concreto y cómo determinar si los procedimientos para reclutar unidades pulmonares y mantenerlas abiertas son menos lesivos que permitir que las unidades pulmonares permanezcan sin reclutarse. Una opción experimental es la tomografía computarizada torácica para valorar si se reclutan áreas pulmonares, aunque esta técnica no es práctica para la valoración sistemática.

Los datos no son concluyentes respecto a las ventajas de una PEEP más alta (~13 cmH_2O) comparada con una más baja (~8 cmH_2O), y la PEEP se individualiza a menudo según la tabla PEEP/F_{IO_2} (v. fig. 105-4). Una PEEP alta puede asociarse a disminución de la mortalidad en pacientes con SDRA con $P_{AO_2}/F_{IO_2} < 200$ mmHg, pero no en pacientes con un índice P_{AO_2}/F_{IO_2} más alto.[A9] La PEEP guiada por la presión esofágica medida con balón intraesofágico[6] aumenta de manera significativa la concentración de P_{O_2} y la distensibilidad respiratoria en comparación con el tratamiento guiado por un protocolo convencional.[A10]

Métodos de ventilación complementarios en pacientes con SDRA

El cisatracurio, un bloqueante neuromuscular (bolo de 15 mg i.v. seguido de infusión 37,5 mg/h), disminuye la mortalidad en pacientes con SDRA con índices $P_{AO_2}/F_{IO_2} < 150$ mmHg cuando se administra durante 48 h en la fase inicial del SDRA.[A11] El mecanismo probable es una reducción de la lesión pulmonar causada por el respirador.

El uso de la posición en decúbito prono en pacientes con SDRA mejora la oxigenación en comparación con la de decúbito supino, ya que permite una distribución más homogénea de la presión pleural, lo que atenúa la lesión pulmonar inducida por el respirador y aminora la F_{IO_2}. El uso de la posición en decúbito prono ha disminuido la mortalidad un 9% absoluto en pacientes con $P_{AO_2}/F_{IO_2} < 100$ mmHg[A12] y un 16% absoluto en pacientes con $P_{AO_2}/F_{IO_2} < 150$ mmHg.[A13] Un factor esencial en el uso de la posición en decúbito prono es la formación apropiada del personal sanitario en lo que respecta a la colocación de los pacientes de modo seguro en esa posición.

Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias

La anomalía fisiopatológica principal en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias (p. ej., EPOC, asma) es un aumento de la resistencia de las vías respiratorias que conduce a una limitación del flujo aéreo espiratorio; los pacientes también pueden presentar un incremento simultáneo en la ventilación por minuto. Estos factores pueden conducir a una hiperinsuflación dinámica, que se asocia a numerosas complicaciones (descritas anteriormente), incluido el compromiso respiratorio muscular, un coste respiratorio de oxígeno aumentado y un compromiso hemodinámico. Por tanto, los objetivos principales en el soporte ventilatorio de los pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias son minimizar la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Estrategia ventilatoria en pacientes con SDRA*

Objetivo 1: VT/P_{meseta} baja

Inicio:

Calcular PCP
—Hombre:
50 + 2,3 (altura [pulgadas] – 60)
—Mujer:
45,5 + 2,3 (altura [pulgadas] – 60)

Iniciar control asistido por volumen
—Comenzar con 8 ml/kg y↓a 6 ml/kg durante unas horas

↓

Mantener P_{meseta} (basada en pausa de 0,5 s) < 35 cmH_2O
Si la P_{meseta} > 30 cmH_2O, ↓VT en 1 ml/kg hasta 5 o 4 ml/kg
Si la P_{meseta} < 25 Y VT < 6 ml/kg, ↑VT en 1 ml/kg hasta P_{meseta} > 25 cmH_2O O VT = 6 ml/kg
Si el paciente tiene una dificultad grave y/o taquipnea, considerar ↑VT hasta 7 u 8 ml/kg, hasta que la P_{meseta} sea ≤ 30 cmH_2O†

Objetivo 2: oxigenación adecuada

Objetivo específico:

PaO_2 55-80 mmHg
o
SpO_2 88-95%

Utilizar solo las combinaciones de FIO_2/PEEP expuestas posteriormente para lograr este objetivo
- Si la oxigenación es baja, elegir una combinación de la derecha de FIO_2/PEEP (de la tabla F_2/PEEP)
- Si la oxigenación es alta, elegir una combinación de la izquierda de FIO_2/PEEP (de la tabla FIO_2/PEEP)

Objetivo 3: pH arterial

Objetivo

pH: 7,3-7,45

Algoritmo de acidosis
Si el pH 7,15-7,3
- ↑Frecuencia hasta un pH > 7,3 o $PaCO_2$ < 25 mmHg (FR máx. = 35)
- Si FR = 35 y pH < 7,3 puede administrarse $NaHCO_3$

Si el pH < 7,15
- ↑FR a 35
- Si al ajustar FR = 35 y pH < 7,15, puede ↑VT a intervalos de 1 ml/kg hasta que el pH > 7,15

(Puede excederse la P_{meseta} objetivo)

Algoritmo de alcalosis
Si el pH > 7,45
- ↓FR hasta que la FR paciente > FR ajustada

(ajuste mínimo de FR = 6/min)

Tabla FIO_2/PEEP

FIO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

*Basado en el algoritmo del ARDS Network Algorithm.
†Si la distensibilidad de la pared torácica está notablemente disminuida (p. ej., ascitis masiva), puede no ser razonable ni necesario (si el paciente está muy hipóxico) permitir una P_{meseta} > 30 cmH_2O.

FIGURA 105-4. Estrategia ventilatoria en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Deberían considerarse varias advertencias cuando se utiliza la estrategia del volumen corriente bajo: 1) el volumen corriente (VT) se basa en el peso corporal predecible (PCP), no en el peso corporal real; el PCP tiende a ser un 20% más bajo que el peso corporal real; 2) el protocolo obliga a disminuciones en el VT inferiores a 6 ml/kg de PCP si la presión meseta (P_{meseta}) es superior a 30 cmH_2O y permite aumentos pequeños del VT si el paciente tiene una dificultad grave y/o taquipnea, en la medida en que la P_{meseta} permanezca en 30 cmH_2O o menos; 3) puesto que las concentraciones de dióxido de carbono (CO_2) aumentarán, el pH disminuirá; la acidosis se trata con estrategias cada vez más intensivas dependiendo del pH arterial; 4) el protocolo no tiene previsiones específicas para el paciente con una pared torácica rígida, la cual en este contexto se refiere a la caja torácica y al abdomen; en estos pacientes, parece razonable permitir que la P_{meseta} aumente más de 30 cmH_2O, incluso aunque no lo ordene el protocolo; en dichos casos, el límite de la P_{meseta} puede modificarse basándose en el análisis de la presión abdominal, que puede estimarse mediante la medición de la presión vesical. FR = frecuencia respiratoria; SpO_2 = saturación de oxígeno basada en la pulsioximetría.

auto-PEEP, hacer descansar a los músculos respiratorios, mantener un intercambio gaseoso adecuado y disminuir el coste de oxígeno de la respiración, a la vez que se disminuyen simultáneamente al mínimo las complicaciones yatrógenas de la ventilación mecánica. Estas estrategias permiten ganar tiempo para un diagnóstico y tratamiento de la causa principal de la exacerbación (caps. 87 y 88).

Ventilación no invasiva

En los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a una exacerbación de una EPOC y que necesitan soporte ventilatorio, el enfoque preferido es la VNI si el paciente está hemodinámicamente estable, alerta y colaborador y no necesita ser intubado para proteger las vías respiratorias.[7] Es importante escoger una mascarilla cómoda y tranquilizar al paciente porque algunas personas la toleran con dificultad. Esta estrategia puede aplicarse utilizando diversos modos de ventilación, incluido el soporte de presión y la presión positiva inspiratoria y espiratoria. Los parámetros ventilatorios se ajustan para mejorar el intercambio gaseoso y para asegurar la comodidad del paciente. A pesar de este enfoque, algunos pacientes con EPOC requieren intubación y ventilación debido a parada cardíaca o respiratoria, agitación, expectoración aumentada, empeoramiento de la insuficiencia respiratoria u otros trastornos graves concurrentes.

Intubación y ventilación

El objetivo clave después de la intubación es disminuir al mínimo los efectos nocivos de la hiperinsuflación dinámica. El modo más eficaz para hacer esto es disminuir la ventilación por minuto, incluso si esto significa un aumento en la $PaCO_2$, una estrategia conocida como hipercapnia permitida o hipoventilación controlada. Una sedación con sentido común puede disminuir la producción de dióxido de carbono y mejorar la asincronía entre el paciente y el respirador, aunque la evitación de la sedación puede disminuir la duración de la ventilación y del ingreso hospitalario.[A14] En un estudio aleatorizado no se observaron diferencias entre dexmedetomidina y midazolam en cuanto al tiempo empleado para alcanzar el grado de sedación deseado, pero con la primera se disminuía el tiempo con ventilación mecánica, la incidencia de delirio era menor y se producía menos hipertensión y con menos taquicardia, pero más bradicardia.[A15] Debe tenerse cuidado en el empleo de fármacos paralizantes, sobre todo cuando los pacientes con asma también están recibiendo corticoides porque pueden causar debilidad muscular prolongada y dificultad para la extubación y la recuperación después de la estancia en la UCI.

Aumentar el tiempo espiratorio mediante el uso de un flujo inspiratorio máximo más alto puede tener cierta utilidad, pero no es ni mucho menos tan eficaz como disminuir la ventilación por minuto. Se desconoce con certeza qué valor de $PaCO_2$ (y de pH) debería tolerarse, aunque mantener un pH aproximado superior a 7,2 es un objetivo razonable si el paciente no sufre efectos secundarios (p. ej., arritmias, insuficiencia cardíaca derecha progresiva), pero se han comunicado valores mucho menores en estudios clínicos.

En pacientes con EPOC que están respirando de manera espontánea, añadir una PEEP (ajustada) externa a un valor que sea justo inferior al necesario para vencer completamente a la auto-PEEP disminuirá el esfuerzo inspiratorio que necesita el paciente para generar un flujo aéreo inspiratorio y no aumentará la P_{meseta}. Esta estrategia no parece ser tan eficaz en pacientes con estado asmático, en quienes puede provocar un aumento de la P_{meseta}. Las mediciones de la auto-PEEP mediante la oclusión de las vías respiratorias pueden ser inexactas en algunos pacientes con estado asmático, probablemente debido al atrapamiento gaseoso al final de la espiración con regiones pulmonares clausuradas que no se comunican con las vías respiratorias centrales.

INTERRUPCIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Para reducir al mínimo las consecuencias yatrógenas de la intubación y la ventilación mecánica, la interrupción del soporte ventilatorio y la extubación deberían realizarse tan pronto como sea posible. Sin embargo, si la interrupción se intenta demasiado pronto, los pacientes pueden deteriorarse y requerir una reintubación urgente.

Desde el momento en el que se instaura la ventilación mecánica, es importante que el médico comience a planificar una eventual desconexión del soporte ventilatorio. Un aspecto clave de este enfoque es la evaluación seriada, con un tratamiento intensivo de los factores que contribuyen a la dependencia ventilatoria del paciente, como factores del sistema respiratorio (p. ej., músculos respiratorios), factores cardiovasculares (p. ej., isquemia miocárdica), factores neurológicos (p. ej., debilidad de los músculos respiratorios) y factores metabólicos (p. ej., consumo de oxígeno aumentado).

Históricamente se han utilizado dos tipos principales de estrategias de desconexión o destete: un modo de ventilación pensado para acelerar el proceso de destete y la monitorización diaria del paciente con respecto a los criterios que apoyen la probabilidad de una desconexión con éxito y un intento de respiración espontánea en aquellos casos en quienes se considera que probablemente tengan éxito. Los estudios de los modos de ventilación de destete han incluido ensayos en los que a los pacientes se les permite respirar de manera espontánea gas fresco suministrado

booksmedicos.org

al tubo endotraqueal (el denominado tubo o pieza «en T»), ensayos sobre IMV y estudios de ventilación con soporte de presión. Con todos estos enfoques, el nivel de apoyo se reduce de manera gradual hasta que el paciente tolera la extubación. Estos métodos han sido comparados en ensayos aleatorizados controlados con resultados contradictorios, aunque en la mayoría de los estudios el destete con IMV parecía menos favorable. Del mismo modo, ha resultado decepcionante la utilización de criterios de ventilación para predecir el éxito de la desconexión, sobre todo porque algunos pacientes que fracasan a la hora de reunir los criterios podrán ser destetados con éxito si se les ofrece la oportunidad de respirar de manera espontánea. Una variable fácilmente medible es el denominado índice respiratorio superficial, en el que la frecuencia respiratoria se divide por el volumen corriente (en litros), y en el que un valor inferior a 105 indica capacidad para la desconexión; no obstante, con frecuencia se producen resultados falsos negativos y falsos positivos.

Más recientemente, la estrategia para la desconexión se ha basado en el concepto de que un paciente está preparado para ser destetado del respirador cuando el proceso patológico subyacente que condujo a la intubación se ha resuelto o ha mejorado de manera sustancial. Más que aplicar criterios estrictos de ventilación, los únicos requisitos que deben demostrarse son la estabilidad clínica del paciente (p. ej., ha demostrado una mejoría del proceso subyacente), que está estable hemodinámicamente y que tiene unos requerimientos de oxígeno que puede afrontar solo con una mascarilla facial una vez que sea extubado.[8] Si el paciente cumple estos criterios generales, se recomienda un intento de respiración espontánea (fig. 105-5); si el paciente supera la prueba puede extubarse. Debe añadirse que no es necesaria una desconexión gradual; en su lugar, los pacientes deberían ser valorados a diario con respecto a su disponibilidad para la retirada del soporte ventilatorio y, si no están preparados, debería utilizarse como parte de las valoraciones una forma de ventilación mecánica confortable y que no fatigue entre las valoraciones. Se prefieren los modos de ventilación asistida entre las pruebas de respiración espontánea. Después de la extubación, la evidencia indica que la ventilación no invasiva es útil en pacientes hipercápnicos o de riesgo alto.[9]

Una recomendación importante en relación con la desconexión o la interrupción de la ventilación mecánica se relaciona con la evidencia de que las unidades de cuidados intensivos deberían desarrollar protocolos de desconexión o de interrupción que puedan ser aplicados por otros profesionales sanitarios distintos de los médicos. Tres grandes ensayos aleatorizados han demostrado que los protocolos aplicados por profesionales sanitarios distintos de los médicos mejoraban la asistencia y se asociaban a una mejora sustancial de los costes si se comparaban con los enfoques de tratamiento estándar, incluso aunque las características específicas de los protocolos fueran distintas. Una estrategia en la que se combinaba el despertar espontáneo, basado en la interrupción de la sedación, con pruebas de respiración espontánea, mejoraba la tasa de extubaciones, disminuía la estancia en las UCI y disminuía la mortalidad en un 32%.[A16]

Otra cuestión fundamental es valorar si el paciente tiene una vía respiratoria permeable y puede eliminar las secreciones de forma adecuada tras la extubación. La valoración de una probable permeabilidad de las vías respiratorias superiores puede llevarse a cabo utilizando el *volumen de fuga del balón*, que es la diferencia entre el volumen corriente inspiratorio y espiratorio cuando se desinfla el balón del tubo endotraqueal. Si este volumen es superior a 110 ml, suele ser una indicación de que no se producirá una obstrucción importante de las vías respiratorias después de la extubación. Aunque no se requiere esta prueba antes de la extubación, un volumen de fuga del balón bajo justifica la adopción de precauciones añadidas, como disponer de equipo y de personal para el tratamiento de una intubación difícil al extubar al paciente. En los pacientes que han permanecido con ventilación mecánica durante más de 36 h, la administración de metilprednisolona (20 mg i.v.) 12 h antes de la extubación prevista, repitiendo la dosis cada 4 h hasta la retirada del tubo, disminuye de modo sustancial el edema laríngeo posterior a la extubación y reduce la necesidad de reintubaciones en un 50%.[A17]

A pesar del uso de todas estas técnicas, aproximadamente el 5-25% de los pacientes deberán ser reintubados y se les deberá reinstaurar la ventilación mecánica. Una vez que el paciente sea reintubado, de nuevo es necesario reevaluar los motivos respiratorios y no respiratorios del fracaso.

La elección del protocolo de desconexión específico debería dejarse en manos de la institución individual y debería ser individualizada para el grupo específico de pacientes considerado. Al instaurar estos protocolos, deberían reconocerse varios factores clave. En primer lugar, los protocolos son guías que no deberían reemplazar el juicio clínico. Si un médico no sigue algún aspecto del protocolo, debería existir algún mecanismo dispuesto para mantener constancia de qué recomendaciones no se han acatado, con una explicación racional; estos datos deberían ser cotejados y utilizados para reevaluar el protocolo. En segundo lugar, los protocolos deberían ser observados como estructuras dinámicas abiertas a modificaciones y deberían ser reevaluados de forma regular. En tercer lugar, la puesta en práctica de un protocolo exige tener recursos adecuados y una institución debe realizar un compromiso no solo de desarrollar protocolos sino también de aplicarlos y de valorarlos con regularidad.

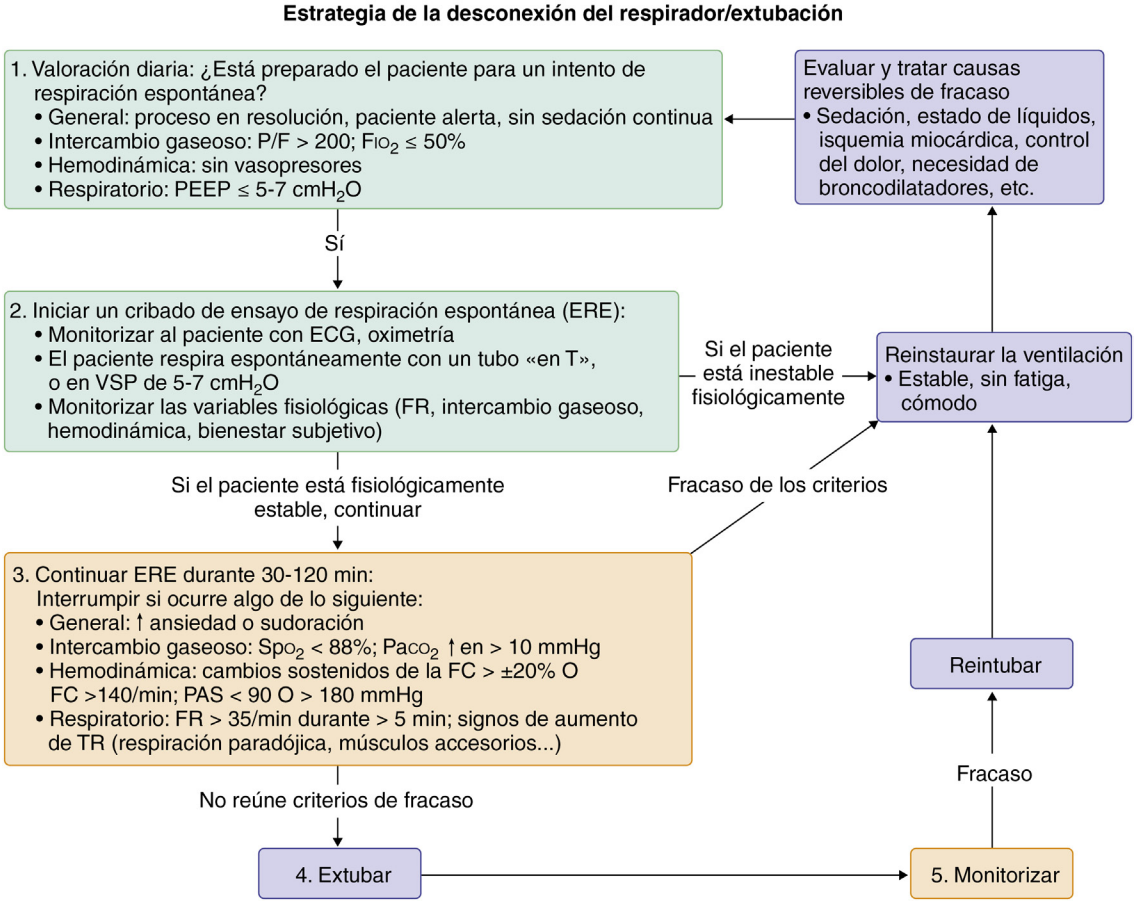

FIGURA 105-5. Algoritmo para valorar si un paciente está preparado para ser desconectado de la ventilación mecánica y ser extubado. ECG = electrocardiograma; FC = frecuencia cardíaca; FR = frecuencia respiratoria; PAS = presión arterial sistólica; P/F = proporción Pao_2/FIo_2; Spo_2 = saturación de oxígeno basada en la pulsioximetría; TR = trabajo respiratorio; VSP = ventilación con soporte de presión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107-1116.
A2. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:795-805.
A3. Young D, Lamb S, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:806-813.
A4. Williams JW, Cox CE, Hargett CW, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, No. 68. Report No. 12-EHC089-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
A5. Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359:142-151.
A6. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1483-1489.
A7. Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, et al. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA*. 2013;309:2121-2129.
A8. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301-1308.
A9. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:865-873.
A10. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008;359:2095-2104.
A11. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2013;17:R43.
A12. Hu SL, He HL, Pan C, et al. The effect of prone positioning on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014;18:R109.
A13. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159-2168.
A14. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*.. 2010;375:475-480.
A15. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301:489-499.
A16. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:126-134.
A17. Francois B, Bellissant E, Gissot V, et al. 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1083-1089.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

106

ESTRATEGIA DE ACTUACIÓN EN EL PACIENTE CON SHOCK

EMANUEL P. RIVERS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El rasgo clave del shock es la hipoperfusión tisular, no un valor concreto de la presión arterial sistémica. El cuadro clínico puede ser obvio, pero en otras ocasiones es difícil de descifrar.

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 1,2 millones de pacientes manifiestan o desarrollan shock en los hospitales estadounidenses cada año, lo que supone unos costes anuales de más de 100.000 millones de dólares. El shock puede subdividirse en hipovolémico, cardiogénico (cap. 107), extracardíaco/obstructivo, distributivo o disociativo.[1]

BIOPATOLOGÍA

El aporte y la utilización del oxígeno son componentes esenciales para la viabilidad celular, y la incapacidad para suministrar y utilizar el oxígeno son los ejes sobre los que giran el shock y su patogenia (fig. 106-1). El aporte de oxígeno sistémico, es decir, la cantidad de oxígeno suministrada a los tejidos por la sangre arterial, depende de la concentración de hemoglobina en la sangre, de la saturación fraccionada de la hemoglobina por el oxígeno (Sao_2), de la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre (Pao_2) y del gasto cardíaco. El gasto cardíaco es el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca. El volumen sistólico está determinado por la precarga y la poscarga ventricular, así como por la contractilidad de las cavidades cardíacas derechas e izquierdas. La resistencia vascular sistémica (RVS), que es la fuerza que se opone a la contracción cardíaca, puede calcularse aplicando la ecuación 1:

$$RVS = (PAM - PVC) \times 80/GC \quad (1)$$

$$PAM = \text{presión arterial diastólica} + (\text{presión arterial sistólica} - \text{presión arterial diastólica})/3 \quad (2)$$

La PAM refleja la media de la presión arterial sistémica, la PVC indica la presión venosa central y GC es el gasto cardíaco. La RVS está determinada principalmente por el grado del tono vasomotor en los esfínteres de músculo liso precapilares.

La circulación sistémica está autorregulada en condiciones normales, de manera que cuando aumenta la presión arterial sistémica, disminuye el diámetro de los vasos para mantener el flujo a un ritmo estable. La relevancia clínica de estas relaciones se evidencia cuando un paciente presenta un descenso del gasto cardíaco, pero un incremento compensador en la RVS mantiene una PAM prácticamente normal. A pesar de que la presión arterial es casi normal, el paciente se encuentra, no obstante, en un estado de «shock oculto» debido a la hipoperfusión tisular. Los mecanismos compensadores son específicos de cada órgano. El flujo sanguíneo a órganos como el corazón y el cerebro está regulado cuidadosamente y se mantiene a lo largo de un margen amplio de presión arterial. Sin embargo, en otros órganos como el intestino o el hígado, el mantenimiento de la autorregulación no está tan ajustado.

El consumo de oxígeno sistémico, que es la cantidad de oxígeno consumido por el cuerpo por minuto, se calcula como el oxígeno aportado al organismo multiplicado por el cociente de extracción de oxígeno sistémico. La demanda de oxígeno es la cantidad de oxígeno que necesitan los tejidos para evitar el metabolismo anaerobio. En condiciones normales, el aporte de oxígeno sistémico es suficiente, de manera que el consumo de oxígeno sistémico no se ve alterado ni depende de cambios en el aporte. Sin embargo, si el aporte de oxígeno sistémico desciende por debajo de un valor crítico, un incremento compensador en la fracción de extracción de oxígeno mantiene el oxígeno sistémico en valores adecuados para satisfacer las demandas de oxígeno del organismo. Cuando esta respuesta compensadora en la fracción de extracción del oxígeno es inadecuada para satisfacer las demandas de oxígeno sistémico, el metabolismo aerobio pasa a ser anaerobio, menos eficiente, dando lugar al agotamiento del trifosfato de adenosina (ATP) y de las reservas de energía intracelulares. Como consecuencia se produce acidosis intracelular y la glucólisis anaerobia conduce a la producción de lactato. Por debajo de este valor crítico de aporte de oxígeno sistémico, el consumo de oxígeno depende del aporte sistémico, en una relación que se denomina *dependencia fisiológica del aporte de oxígeno*. Esta cifra crítica de suministro de oxígeno sistémico varía considerablemente, porque las enfermedades concomitantes o preexistentes alteran la tasa sistémica de utilización de oxígeno.

En los pacientes con sepsis, traumatismos y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y después de la reanimación de una parada cardíaca prolongada, hay una dependencia patológica sistémica del aporte de oxígeno. Estos pacientes tienen un aporte de oxígeno normal o mayor de lo normal, pero la utilización del oxígeno está deteriorada. Este cuadro de hipoxia tisular citopática es resultado de una distribución inadecuada del flujo sanguíneo o de un defecto en la utilización del sustrato a la altura de la microcirculación o a nivel subcelular. Esta dependencia de aporte patológica viene acompañada de valores de saturación del oxígeno en la sangre venosa mixta sumamente altos o de hiperoxia venosa, así como de valores de lactato elevados. Parece que este proceso constituye un mecanismo importante del daño celular en diversos tipos de shock.

Respuestas compensadoras

Los descensos pequeños en la presión arterial y en el aporte de oxígeno activan el reflejo barorreceptor a través del estiramiento de los mecanismos receptores y de detección localizados en el seno carotídeo, la vasculatura esplácnica, el cayado aórtico, la aurícula derecha y el aparato yuxtaglomerular del riñón, así como los receptores sensibles a las concentraciones de dióxido de carbono y oxígeno localizados en el sistema nervioso central, fundamentalmente en la médula. Estas respuestas compensadoras mediadas por la activación del sistema nervioso simpático consisten en lo siguiente: 1) la liberación de cortisol, aldosterona y adrenalina; 2) la activación del sistema renina-angiotensina; 3) la liberación de arginina-vasopresina desde la hipófisis posterior; 4) el aumento de la contractilidad miocárdica y de la frecuencia cardíaca; 5) la constricción de los vasos de capacitancia arteriales y venosos, sobre todo en el lecho esplácnico, aumentando de este modo el retorno venoso; 6) la redistribución del flujo sanguíneo desde los lechos musculares esqueléticos y las vísceras esplácnicas, y 7) la creación de un entorno tisular local para fomentar la descarga de oxígeno a los tejidos y mejorar su extracción debido a acidosis, pirexia y aumento de la 2,3-difosfoglicerato eritrocítica.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107-1116.
A2. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:795-805.
A3. Young D, Lamb S, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:806-813.
A4. Williams JW, Cox CE, Hargett CW, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, No. 68. Report No. 12-EHC089-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
A5. Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359:142-151.
A6. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1483-1489.
A7. Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, et al. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA*. 2013;309:2121-2129.
A8. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301-1308.
A9. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:865-873.
A10. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008;359:2095-2104.
A11. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2013;17:R43.
A12. Hu SL, He HL, Pan C, et al. The effect of prone positioning on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014;18:R109.
A13. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159-2168.
A14. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*.. 2010;375:475-480.
A15. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301:489-499.
A16. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:126-134.
A17. Francois B, Bellissant E, Gissot V, et al. 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1083-1089.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

106

ESTRATEGIA DE ACTUACIÓN EN EL PACIENTE CON SHOCK

EMANUEL P. RIVERS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El rasgo clave del shock es la hipoperfusión tisular, no un valor concreto de la presión arterial sistémica. El cuadro clínico puede ser obvio, pero en otras ocasiones es difícil de descifrar.

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 1,2 millones de pacientes manifiestan o desarrollan shock en los hospitales estadounidenses cada año, lo que supone unos costes anuales de más de 100.000 millones de dólares. El shock puede subdividirse en hipovolémico, cardiogénico (cap. 107), extracardíaco/obstructivo, distributivo o disociativo.[1]

BIOPATOLOGÍA

El aporte y la utilización del oxígeno son componentes esenciales para la viabilidad celular, y la incapacidad para suministrar y utilizar el oxígeno son los ejes sobre los que giran el shock y su patogenia (fig. 106-1). El aporte de oxígeno sistémico, es decir, la cantidad de oxígeno suministrada a los tejidos por la sangre arterial, depende de la concentración de hemoglobina en la sangre, de la saturación fraccionada de la hemoglobina por el oxígeno (Sao_2), de la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre (Pao_2) y del gasto cardíaco. El gasto cardíaco es el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca. El volumen sistólico está determinado por la precarga y la poscarga ventricular, así como por la contractilidad de las cavidades cardíacas derechas e izquierdas. La resistencia vascular sistémica (RVS), que es la fuerza que se opone a la contracción cardíaca, puede calcularse aplicando la ecuación 1:

$$RVS = (PAM - PVC) \times 80/GC \quad (1)$$

$$PAM = \text{presión arterial diastólica} + (\text{presión arterial sistólica} - \text{presión arterial diastólica})/3 \quad (2)$$

La PAM refleja la media de la presión arterial sistémica, la PVC indica la presión venosa central y GC es el gasto cardíaco. La RVS está determinada principalmente por el grado del tono vasomotor en los esfínteres de músculo liso precapilares.

La circulación sistémica está autorregulada en condiciones normales, de manera que cuando aumenta la presión arterial sistémica, disminuye el diámetro de los vasos para mantener el flujo a un ritmo estable. La relevancia clínica de estas relaciones se evidencia cuando un paciente presenta un descenso del gasto cardíaco, pero un incremento compensador en la RVS mantiene una PAM prácticamente normal. A pesar de que la presión arterial es casi normal, el paciente se encuentra, no obstante, en un estado de «shock oculto» debido a la hipoperfusión tisular. Los mecanismos compensadores son específicos de cada órgano. El flujo sanguíneo a órganos como el corazón y el cerebro está regulado cuidadosamente y se mantiene a lo largo de un margen amplio de presión arterial. Sin embargo, en otros órganos como el intestino o el hígado, el mantenimiento de la autorregulación no está tan ajustado.

El consumo de oxígeno sistémico, que es la cantidad de oxígeno consumido por el cuerpo por minuto, se calcula como el oxígeno aportado al organismo multiplicado por el cociente de extracción de oxígeno sistémico. La demanda de oxígeno es la cantidad de oxígeno que necesitan los tejidos para evitar el metabolismo anaerobio. En condiciones normales, el aporte de oxígeno sistémico es suficiente, de manera que el consumo de oxígeno sistémico no se ve alterado ni depende de cambios en el aporte. Sin embargo, si el aporte de oxígeno sistémico desciende por debajo de un valor crítico, un incremento compensador en la fracción de extracción de oxígeno mantiene el oxígeno sistémico en valores adecuados para satisfacer las demandas de oxígeno del organismo. Cuando esta respuesta compensadora en la fracción de extracción del oxígeno es inadecuada para satisfacer las demandas de oxígeno sistémico, el metabolismo aerobio pasa a ser anaerobio, menos eficiente, dando lugar al agotamiento del trifosfato de adenosina (ATP) y de las reservas de energía intracelulares. Como consecuencia se produce acidosis intracelular y la glucólisis anaerobia conduce a la producción de lactato. Por debajo de este valor crítico de aporte de oxígeno sistémico, el consumo de oxígeno depende del aporte sistémico, en una relación que se denomina *dependencia fisiológica del aporte de oxígeno*. Esta cifra crítica de suministro de oxígeno sistémico varía considerablemente, porque las enfermedades concomitantes o preexistentes alteran la tasa sistémica de utilización de oxígeno.

En los pacientes con sepsis, traumatismos y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y después de la reanimación de una parada cardíaca prolongada, hay una dependencia patológica sistémica del aporte de oxígeno. Estos pacientes tienen un aporte de oxígeno normal o mayor de lo normal, pero la utilización del oxígeno está deteriorada. Este cuadro de hipoxia tisular citopática es resultado de una distribución inadecuada del flujo sanguíneo o de un defecto en la utilización del sustrato a la altura de la microcirculación o a nivel subcelular. Esta dependencia de aporte patológica viene acompañada de valores de saturación del oxígeno en la sangre venosa mixta sumamente altos o de hiperoxia venosa, así como de valores de lactato elevados. Parece que este proceso constituye un mecanismo importante del daño celular en diversos tipos de shock.

Respuestas compensadoras

Los descensos pequeños en la presión arterial y en el aporte de oxígeno activan el reflejo barorreceptor a través del estiramiento de los mecanismos receptores y de detección localizados en el seno carotídeo, la vasculatura esplácnica, el cayado aórtico, la aurícula derecha y el aparato yuxtaglomerular del riñón, así como los receptores sensibles a las concentraciones de dióxido de carbono y oxígeno localizados en el sistema nervioso central, fundamentalmente en la médula. Estas respuestas compensadoras mediadas por la activación del sistema nervioso simpático consisten en lo siguiente: 1) la liberación de cortisol, aldosterona y adrenalina; 2) la activación del sistema renina-angiotensina; 3) la liberación de arginina-vasopresina desde la hipófisis posterior; 4) el aumento de la contractilidad miocárdica y de la frecuencia cardíaca; 5) la constricción de los vasos de capacitancia arteriales y venosos, sobre todo en el lecho esplácnico, aumentando de este modo el retorno venoso; 6) la redistribución del flujo sanguíneo desde los lechos musculares esqueléticos y las vísceras esplácnicas, y 7) la creación de un entorno tisular local para fomentar la descarga de oxígeno a los tejidos y mejorar su extracción debido a acidosis, pirexia y aumento de la 2,3-difosfoglicerato eritrocítica.

booksmedicos.org

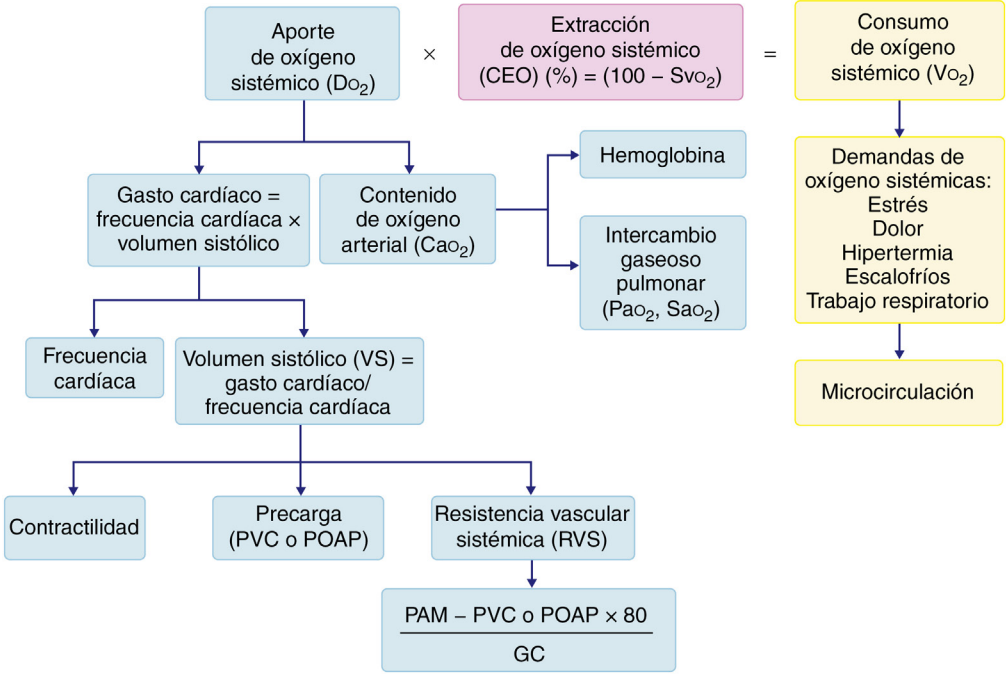

FIGURA 106-1. Componentes hemodinámico, del transporte y la utilización del oxígeno en el tratamiento del shock. El aporte de oxígeno sistémico (Do_2) está influenciado por el gasto cardíaco (GC) y el contenido arterial de oxígeno. Se muestran los determinantes cardíacos, pulmonares y de la sangre del Do_2. CEO = cociente de extracción de oxígeno; PAM = presión arterial media; POAP = presión de oclusión de la arteria pulmonar; PVC = presión venosa central.

Respuestas no compensadoras

Las respuestas no compensadoras se desarrollan cuando los ajustes fisiológicos son exagerados o dan lugar a resultados patológicos. El shock vasodilatador tiene una etiología variada que abarca la síntesis no regulada de óxido nítrico, la síntesis inadecuada de ATP en las células del músculo liso vascular, la activación de la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa 1, mediadores lipídicos y la apertura de los canales de potasio sensibles al ATP en las células del músculo liso vascular. Esta agresión variopinta conduce a edema celular e intersticial, que deteriora la difusión del oxígeno desde los capilares hasta las células, provocando un fallo en el transporte iónico dependiente de energía, producción de lactato e incapacidad para mantener gradientes de potasio, cloro y calcio transmembrana normales. Las células pierden su capacidad para utilizar el oxígeno disponible como resultado de la disfunción mitocondrial, la anomalía del metabolismo de los hidratos de carbono y el fracaso de muchas reacciones enzimáticas dependientes de energía.

La acidosis suele acompañar al shock. Cuando una molécula de ATP se hidroliza a difosfato de adenosina (ADP) y fósforo inorgánico, la reacción genera también un protón. El rendimiento neto de protones es positivo cuando el ATP se hidroliza en la célula y a continuación se genera únicamente por la degradación anaerobia de la glucosa. Así pues, durante la glucólisis anaerobia, la utilización de ATP para los procesos celulares de energía, junto con la producción anaerobia de ATP a través de reacciones de fosforilación a nivel de los sustratos, da lugar al desarrollo de acidosis.

Las células renales, hepáticas y cerebrales pueden convertir el lactato en glucosa a través de la gluconeogénesis, u oxidar lactato a piruvato, y finalmente, hasta dióxido de carbono y agua. Las concentraciones de lactato son un reflejo de la hipoxia tisular, el aclaramiento y las vías alternativas de producción. Cuando se ve comprometida la circulación esplácnica en el shock se deteriora el aclaramiento de lactato hepático, contribuyendo al aumento de su concentración en la circulación. Sin embargo, en la sepsis, el ritmo de la glucólisis aumenta, incluso en ausencia de hipoxia tisular. Este fenómeno, que se ha denominado glucólisis aeróbica acelerada, puede reflejar un cambio en la proporción entre la forma activa y la inactiva de la piruvato deshidrogenasa, la cual es el paso limitante para la entrada de sustrato en el ciclo del ácido tricarboxílico mitocondrial.

El débito de oxígeno va acumulándose a medida que sigue fracasando el aporte de oxígeno en su intento de satisfacer las demandas de oxígeno sistémicas. El shock puede desglosarse en tres etapas. La primera, denominada shock inicial, reversible o compensado, se caracteriza por respuestas compensadoras para reducir al mínimo la lesión tisular. Esta etapa del shock puede resolverse por sí sola, con una recuperación completa y una morbilidad residual mínima, si se detecta y se trata con celeridad su causa. Si persiste un débito de oxígeno sustancial sin una restitución o una resolución oportunas, la inflamación y la lesión microvascular definen la segunda etapa del shock, la cual se asocia a una recuperación prolongada y típicamente se complica con fracaso orgánico, que incluye una lesión pulmonar aguda y una lesión renal aguda. La tercera etapa es el shock tardío, irreversible o descompensado. En ella, el débito de oxígeno es grande y la restitución es lenta o inexistente. Cuando el shock alcanza este punto, la lesión celular o tisular es extensa y en gran medida irreversible. La progresión hacia el fracaso multiorgánico y la muerte, o hacia ambos, es inevitable, con independencia del tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cinco tipos fundamentales de shock son cardiogénico, distributivo, hipovolémico, obstructivo y disociativo. La distinción entre estos cinco síndromes puede realizarse combinando la anamnesis, el cuadro clínico y las determinaciones hemodinámicas. El shock cardiogénico (cap. 107) y los síndromes con shock relacionados con la sepsis (cap. 108) se comentan en detalle en otras secciones.

La manifestación clínica del shock es variable y depende de la etiología desencadenante y de la respuesta de muchos órganos. Suele manifestarse típicamente como una hipotensión arterial sistémica absoluta o relativa y con datos de disfunción orgánica terminal (tabla 106-1). Incluso un episodio de hipotensión durante el ingreso hospitalario se asocia a aumento de la mortalidad intrahospitalaria. Las extremidades están frías y pálidas si el shock se asocia a vasoconstricción periférica, la cual es típica del shock hipovolémico, cardiogénico y obstructivo, pero suelen estar calientes y sonrosadas, con vasodilatación periférica, en el shock distributivo y en el disociativo (intoxicación por cianuro). El moteado de la piel es un signo físico correlacionado con deterioro hemodinámico, insuficiencia orgánica y mayor mortalidad.[2]

El signo neurológico más frecuente en el shock es la alteración en el nivel de conciencia, que oscila entre la confusión y el coma. Muchas de las manifestaciones clínicamente aparentes de la implicación cardíaca en el shock se deben a la estimulación simpática suprarrenal, la taquicardia es el indicador más sensible de la existencia de shock. La lesión pulmonar aguda, que puede ser inmediata o diferida, deteriora el intercambio gaseoso; el trabajo de la respiración está aumentado y la fatiga de la musculatura respiratoria y el fracaso ventilatorio obligan a instaurar ventilación mecánica. La hipovolemia, con o sin necrosis tubular aguda, da lugar a oliguria, aunque en el shock inicial puede apreciarse poliuria.

Las manifestaciones clínicas típicas de la implicación intestinal durante el shock consisten en dolor abdominal, íleo, gastritis erosiva, pancreatitis, colecistitis alitiásica y hemorragia submucosa. Si está comprometida la integridad de la barrera intestinal, las bacterias y sus toxinas pasan al torrente sanguíneo. La manifestación más frecuente de la afectación hepática en el shock es una elevación leve de las concentraciones séricas de aminotransferasas y de lactato deshidrogenasa. Cuando la hipoperfusión es grave, el hígado de shock puede manifestarse con elevaciones masivas de aminotransferasas y con un daño hepatocelular extenso.

La trombocitopenia puede deberse a la dilución durante la reposición de la volemia o a la destrucción plaquetaria inmunológica, la cual es especialmente frecuente durante el shock séptico. La activación de la cascada de la coagulación puede conducir a una coagulación intravascular diseminada (cap. 175), que da lugar a trombocitopenia, disminución de fibrinógeno, elevación de los productos de degradación de la fibrina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 106-1 EXPLORACIÓN FÍSICA Y DATOS DE LABORATORIO SELECCIONADOS EN EL SHOCK

Sistema nervioso central	Delirio agudo, agitación, desorientación, confusión y coma, que pueden ser secundarios a la disminución de la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos presión intracraneal). Los pacientes con hipertensión crónica o aumento de la presión intracraneal pueden mostrar síntomas a presiones arteriales normales. En la insuficiencia cardíaca descompensada grave puede apreciarse respiración de Cheyne-Stokes. La ceguera puede ser un síntoma de presentación o una complicación
Temperatura	La hipertermia se debe al exceso de respiración tisular y al aumento de las necesidades sistémicas de aporte de oxígeno La hipotermia puede aparecer cuando disminuye el aporte de oxígeno sistémico o cuando la alteración de la respiración celular disminuye la génesis de calor
Piel	La frialdad en las zonas distales de las extremidades (combinada con una concentración sérica de bicarbonato baja y valores arteriales de lactato altos) facilita la identificación de los pacientes con hipoperfusión La presencia de palidez, cianosis, sudoración y disminución del relleno capilar, o de extremidades pálidas, oscuras o frías y húmedas o moteadas indica hipoperfusión sistémica La sequedad de las membranas mucosas refleja un volumen vascular bajo La temperatura baja en los dedos de los pies guarda relación con la gravedad del shock
Cardiovascular general	Distensión de las venas del cuello (p. ej., insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, taponamiento pericárdico) o su aplanamiento (p. ej., hipovolemia), taquicardia y arritmias La disminución de la presión de perfusión coronaria puede dar lugar a isquemia, disminución de la distensibilidad ventricular y aumento de la presión diastólica del ventrículo izquierdo. Puede auscultarse un soplo cardíaco en «rueda de molino» con una embolia gaseosa
Frecuencia cardíaca	Habitualmente elevada. Sin embargo, puede observarse bradicardia paradójica en pacientes con cardiopatía previa y hemorragia grave La variabilidad cardíaca se asocia a una evolución desfavorable
Presión arterial sistólica	En realidad puede aumentar ligeramente cuando aumenta la contractilidad cardíaca en las fases iniciales del shock, para disminuir a continuación a medida que avanza el shock Un episodio aislado de hipotensión indiferenciada con una presión arterial sistólica < 80 mmHg conlleva una mortalidad intrahospitalaria del 18%
Presión arterial diastólica	Guarda relación con vasoconstricción arteriolar y puede aumentar en las fases iniciales del shock, para disminuir después a medida que fracasa la compensación cardiovascular
Presión del pulso	Definida como la presión sistólica menos la diastólica y relacionada con el volumen sistólico y la rigidez de la aorta Aumenta en las fases iniciales del shock y disminuye antes de que disminuya la presión sistólica
Pulso paradójico	Un cambio exagerado en la presión arterial sistólica con la respiración (la presión arterial sistólica disminuye > 10 mmHg con la inspiración) que se observa en el asma, el taponamiento cardíaco y la embolia gaseosa
Presión arterial media	Presión arterial diastólica + [presión del pulso/3]
Índice de shock	Frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica. Normal = de 0,5 a 0,7 Una elevación persistente del índice de shock (> 1) indica un deterioro de la función del ventrículo izquierdo (como resultado de pérdidas sanguíneas o depresión cardíaca) y se asocia a un aumento de la mortalidad
Respiratorio	Taquipnea, aumento de la ventilación por minuto, aumento del espacio muerto, broncoespasmo, hipocapnia con progresión hacia insuficiencia respiratoria, lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda
Abdomen	Los estados con flujo bajo pueden dar lugar a dolor abdominal, íleo, hemorragia digestiva, pancreatitis, colecistitis alitiásica, isquemia mesentérica e hígado de shock
Renal	Como los riñones reciben el 20% del gasto cardíaco, un gasto cardíaco bajo disminuye la filtración glomerular y redistribuye el flujo sanguíneo renal desde la corteza renal hacia la médula, dando lugar a oliguria La poliuria paradójica en la sepsis inicial puede confundirse con una hidratación adecuada
Metabólico	La alcalosis respiratoria es la primera anomalía acidobásica, pero a continuación aparece acidosis metabólica a medida que progresa el shock Puede desarrollarse hiperglucemia, hipoglucemia e hiperpotasemia

TABLA 106-2 CLASIFICACIÓN DEL SHOCK HEMORRÁGICO*

	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV
Pérdida sanguínea (ml)	Hasta 750	750-1.500	1.500-2.000	> 2.000
% Volumen	Hasta 15	15-30	30-40	> 40
Frecuencia del pulso (por minuto)	< 100	> 100	> 120	> 140
Presión arterial	Normal	Normal	Disminuida	Disminuida
Presión del pulso	Normal o aumentada	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Frecuencia respiratoria (por minuto)	14-20	20-30	30-40	> 35
Diuresis (ml/h)	> 30	20-30	5-15	Despreciable
Estado mental	Ligeramente ansioso	Ligeramente ansioso	Ansioso, confuso	Confuso, letárgico
Fluidoterapia	Cristaloides	Cristaloides	Cristaloides y sangre	Cristaloides y sangre

*Cálculos basados en un paciente de 70 kg.
Tomado de Committee on Trauma of the American College of Surgeons. *Advanced Trauma Life Support for Doctors*. Chicago: American College of Surgeons; 1997:108.

y anemia hemolítica microangiopática. El hallazgo de eritrocitos nucleados en un frotis de sangre periférica se asocia a aumento de la mortalidad intrahospitalaria.[3]

Shock hipovolémico

El shock hemorrágico, ya sea por una hemorragia interna o externa, es la causa más frecuente de shock hipovolémico (tabla 106-2). El shock hipovolémico no hemorrágico puede deberse a deshidratación intensa secundaria a pérdidas urinarias o gastrointestinales masivas de líquidos. Dichas pérdidas son frecuentes en cuadros como la cetoacidosis diabética (cap. 229) o la diarrea secundaria a enfermedades infecciosas, como el cólera (cap. 302). Las pérdidas masivas insensibles de agua o la transpiración pueden precipitar el shock en pacientes con quemaduras mayores (cap. 111) o en el golpe de calor (cap. 109). El secuestro de líquido en el compartimento extravascular, denominado vulgarmente como «tercer espacio», puede provocar shock en pacientes como consecuencia de intervenciones quirúrgicas, obstrucción intestinal e insuficiencia hepática (cap. 154), inflamación generalizada, pancreatitis aguda (cap. 141) o lesiones térmicas (cap. 111).[4] Con independencia de que el shock hipovolémico se deba a hemorragia o a pérdida de líquidos, el ritmo de la pérdida es el componente fundamental de la presentación. Si el volumen se pierde a un ritmo lento, los mecanismos compensadores suelen ser eficaces, y cualquier cantidad de pérdida de volumen suele tolerarse mejor que si se pierde el mismo volumen de forma aguda. Además, las enfermedades subyacentes, y en especial las que limitan la reserva cardíaca, pueden influir de modo sustancial en la gravedad clínica de la agresión hipovolémica. Mientras sigue analizándose la importancia de la microcirculación, cabe la posibilidad de que esta se convierta en el objetivo de futuras estrategias terapéuticas.

Shock distributivo

La etiología más importante y prevalente del shock distributivo es el shock séptico (cap. 108), pero la anafilaxia (cap. 253), la sobredosis farmacológica (cap. 34), las agresiones neurógenas y las crisis addisonianas (cap. 227) también pueden dar lugar a un shock vasodilatado. La sepsis puede ser una combinación de hipovolemia, vasodilatación, supresión miocárdica y alteración de la utilización tisular de oxígeno (shock disociativo). En cerca del 10 al 15% de los pacientes con shock séptico, la disfunción miocárdica da lugar a un shock con bajo gasto cardíaco. Las intervenciones precoces (cap. 108) pueden mejorar sustancialmente la evolución.

Shock cardiogénico

El shock cardiogénico (cap. 107) se define por un descenso en el aporte sistémico de oxígeno por un deterioro agudo o crónico de la función cardíaca secundario a causas miocárdicas, valvulares, estructurales, tóxicas o infecciosas. El cuadro clínico del shock cardiogénico es variable, según el componente estructural del ventrículo que esté alterado.

Shock obstructivo extracardíaco

Este tipo de shock se debe a la obstrucción aguda del flujo en la circulación. Algunos ejemplos son el deterioro del llenado diastólico del ventrículo derecho (p. ej., síndrome de vena cava superior; cap. 179), la obstrucción del volumen sistólico del ventrículo derecho (p. ej., embolia pulmonar masiva; cap. 98) y una embolia gaseosa secundaria a circulación extracorpórea o a la colocación de una vía central (cap. 98). Una hipertensión arterial sistémica (cap. 67) lo suficientemente grave como para

booksmedicos.org

deteriorar lo suficiente la función del ventrículo izquierdo, o un taponamiento pericárdico agudo o una pericarditis constrictiva (cap. 77), también pueden producir un patrón de shock obstructivo.

Shock disociativo

El shock disociativo se debe a anomalías microvasculares, con anomalías de la distribución o cortocircuito del flujo sanguíneo, o hipoxia tisular citopática. El shock disociativo abarca trastornos que inhiben la utilización del oxígeno, como la intoxicación por cianuro (cap. 110), la utilización de nitroprusiato sódico y la sepsis.

Estados de shock mixtos

La etiología del shock puede ser variada. Por ejemplo, un paciente con neumonía y un antecedente de miocardiopatía isquémica puede debutar con un estado hipodinámico, en lugar de hiperdinámico, cuando se combina con sepsis. Así pues, en el mismo paciente puede apreciarse una mezcla de shock hipovolémico, distributivo, cardiogénico, obstructivo y disociativo.

DIAGNÓSTICO

Un elemento clave del enfoque del shock es la anamnesis dirigida y la exploración física. Algunos pacientes debutan con pocos síntomas, aparte de debilidad generalizada, letargo o alteración del estado mental. Una charla con el paciente y los familiares debería centrarse específicamente en los síntomas que sugieren pérdida de volumen, como hemorragias, vómitos, diarrea, diuresis excesiva, pérdidas insensibles secundarias a fiebre o hipotensión ortostática. En la anamnesis debe hacerse hincapié en la evidencia previa o actual de enfermedad cardiovascular, y sobre todo en la presencia de episodios de dolor torácico (cap. 51) o de síntomas de insuficiencia cardíaca (cap. 58). Las enfermedades neurológicas previas pueden volver a los pacientes más susceptibles a las complicaciones de la hipovolemia. Debe anotarse toda la medicación, tanto la prescrita como la no prescrita. Algunos fármacos pueden provocar una pérdida de volemia (p. ej., diuréticos), mientras que otros deprimen la contractilidad miocárdica (p. ej., β-bloqueantes, antagonistas de los canales del calcio). Debe considerarse la posibilidad de una reacción anafiláctica a un fármaco nuevo o de una depresión cardiovascular secundaria a toxicidad farmacológica. Un antecedente reciente o remoto de tratamiento con corticoides puede sugerir la presencia de insuficiencia suprarrenal (caps. 35 y 227).

La exploración física puede aportar información crítica para el diagnóstico (v. tabla 106-1). Tradicionalmente, el shock se define por una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o de 40 mmHg por debajo de la presión arterial sistólica de referencia si el paciente tiene antecedentes de hipertensión. La ecografía puede incorporarse a un protocolo formal para evaluar la función cardíaca, el llenado de las cavidades cardíacas y algunos aspectos de la vasculatura periférica (tabla 106-3).[5]

Acidosis

Un tema común en el shock es que la hipoxia tisular conduce a acidosis (cap. 118), la cual se desarrolla como consecuencia del metabolismo anaerobio y que, por lo general, evoluciona en paralelo a la gravedad del shock. Las manifestaciones analíticas pueden consistir en un déficit de base, valores de pH arterial y venosos bajos, y una elevación de la concentración sérica de lactato. El déficit de base es el descenso absoluto en la concentración sérica de bicarbonato (normal menos el bicarbonato del paciente). Un déficit de base leve oscila entre –2 y –5, moderado entre –6 y –14, y grave cuando es de –15 mmol/l o mayor. Cuando se realiza la reanimación de los pacientes con volúmenes grandes de suero salino fisiológico, la sobrecarga de volumen puede provocar acidosis dilucional, y la sobrecarga de cloro puede inducir acidosis metabólica, incluso en ausencia de hipoxia tisular y de metabolismo anaerobio. El déficit de base puede deberse también a cocaína, alcohol (cap. 33) y cetoacidosis diabética (cap. 229). A pesar de sus limitaciones, el déficit de base le proporciona al médico un indicador rápido para valorar la gravedad de la hipoperfusión tisular y la idoneidad de la reanimación para aliviar el metabolismo anaerobio y el débito de oxígeno.

El pH bajo de la sangre en la acidosis metabólica se asocia a diferentes ácidos. El secundario a lactato y a aniones no identificados produce desequilibrio aniónico. La concentración de lactato en sangre aumenta al aumentar el metabolismo anaerobio, como sucede en el shock, pero también en la cetoacidosis diabética (cap. 229), la nutrición parenteral total (cap. 217), las convulsiones (cap. 403), el déficit de tiamina (cap. 218), el tratamiento de la infección por el VIH con inhibidores de la proteasa (cap. 388) y la administración de metformina, salicilatos, isoniacida, propofol y cianuro (cap. 110). Una concentración de lactato mayor de 4 mmol/l es inusual en los pacientes hospitalizados cuyo estado es normal o no crítico y justifica la preocupación. Una concentración de lactato mayor de 4 mmol/l se asocia a una mortalidad intrahospitalaria mayor del 25%, con independencia de la causa, y la incapacidad para disminuir los valores de lactato en las primeras 6 h del shock se asocia a un aumento de la respuesta inflamatoria, a un mayor desarrollo de fracaso orgánico y de mortalidad. La diferencia arteriovenosa en contenido de dióxido de carbono guarda relación inversa con el gasto cardíaco. La relación y la interpretación clínica son las mismas, con independencia de si las muestras se obtienen de la arteria pulmonar o de la circulación venosa central.

Diuresis

Los riñones reciben normalmente el 20% del aporte de oxígeno sistémico, y dada esta gran cantidad de flujo sanguíneo por gramo de tejido, son sumamente sensibles a los cambios en el flujo sanguíneo renal. La diuresis constituye un indicador valioso de la perfusión renal y del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales. Un descenso significativo en la diuresis refleja una disminución del flujo sanguíneo renal, pero una diuresis adecuada no siempre indica una reanimación satisfactoria. De hecho, puede producirse poliuria paradójica. Entre otros factores que pueden afectar a la diuresis está la administración de manitol o de diuréticos. Los cuadros previos, como la insuficiencia renal, pueden limitar también la capacidad de esta medida para reflejar la idoneidad de la reanimación.

TRATAMIENTO

Tto

El objetivo del tratamiento inicial es restablecer la perfusión microvascular y global hasta valores que mantengan la respiración celular aerobia. En diversos ensayos aleatorizados se han demostrado reducciones significativas y constantes de la mortalidad cuando el shock se invierte intensivamente antes de que se desarrolle fracaso orgánico. Una vez puesto en marcha este tratamiento inicial, el diagnóstico definitivo conduce hacia una terapia más específica basada en la etiología del shock.

Los marcadores del shock grave no solo sirven como herramientas diagnósticas para la estratificación del riesgo, sino también como objetivos o metas para el restablecimiento precoz de una perfusión tisular adecuada. La monitorización clínica de la oxigenación tisular y de la función orgánica supone habitualmente la medición de criterios de valoración tradicionales, como la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el estado mental, la diuresis y la perfusión cutánea. Muchos médicos siguen utilizando dichos parámetros como indicadores de que se han corregido los desequilibrios en la oxigenación sistémica. Sin embargo, cada vez hay más pruebas de que los parámetros clínicos pueden ser indicadores poco sólidos de la hipoxia tisular mantenida y la disfunción microcirculatoria, que se asocian a un aumento de la mortalidad.

Tratamiento inicial

El tratamiento inicial del shock obliga a instaurar intervenciones diagnósticas y terapéuticas inmediatas, como la atención a las vías respiratorias, la respiración,

TABLA 106-3 PROTOCOLO DE ECOGRAFÍA RÁPIDA EN EL SHOCK (RUSH)*

EVALUACIÓN DE RUSH	SHOCK HIPOVOLÉMICO	SHOCK CARDIOGÉNICO	SHOCK OBSTRUCTIVO	SHOCK DISTRIBUTIVO
Corazón	VI hipercontráctil VI pequeño	VI hipocontráctil o dilatado	VI hipercontráctil Derrame pericárdico Taponamiento cardíaco Tensión VD Trombo cardíaco	VI hipercontráctil al inicio de la septicemia VI hipocontráctil en fase avanzada de la septicemia
Líquido	VCI plana Venas yugulares planas Líquido peritoneal (pérdida de líquido) Líquido pleural (pérdida de líquido)	VCI distendida Venas yugulares distendidas Edema pulmonar Líquido pleural o peritoneal	VCI distendida Venas yugulares distendidas Neumotórax	VCI normal o pequeña al inicio de la septicemia Líquido pleural o peritoneal
Sistema circulatorio extracardíaco	Aneurisma abdominal Disección aórtica	Normal	TVP	Normal

*Modificado de Perera P, Mailhot T, Riley D, et al. The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am*. 2010;28:29-56.
TVP = trombosis venosa profunda; VCI = vena cava inferior; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 106-4 FÁRMACOS VASOPRESORES

FÁRMACO	INTERVALO DE DOSIS	VASCULATURA PERIFÉRICA		EFECTOS CARDÍACOS			INDICACIONES TÍPICAS
		Vasoconstricción	*Vasodilatación*	*Frecuencia cardíaca*	*Contractilidad*	*Arritmias*	
Dopamina	1-4 µg/kg/min	0	1+	1+	1+	1+	La «dosis renal» no mejora la función renal; puede usarse con bradicardia e hipotensión
	5-10 µg/kg/min	1-2+	1+	2+	2+	2+	
	11-20 µg/kg/min	2-3+	1+	2+	2+	3+	Intervalo vasopresor
Vasopresina	0,04-0,1 unidades/min	3-4+	0	0	0	1+	Shock séptico, estado de shock poscirculación extracorpórea, sin beneficios en la evolución de la sepsis
Fenilefrina	20-200 µg/min	4+	0	0	0	1+	Shock vasodilatador, mejor para la taquicardia supraventricular
Noradrenalina	1-20 µg/min	4+	0	2+	2+	2+	Vasopresor de primera elección para el shock séptico, shock vasodilatador
Adrenalina	1-20 µg/min	4+	0	4+	4+	4+	Shock refractario, shock con bradicardia, shock anafiláctico
Dobutamina	1-20 µg/kg/min	1+	2+	1-2+	3+	3+	Shock cardiogénico, shock séptico
Milrinona	Bolo de 37,5- 75 µg/kg seguido de infusión a 0,375-0,75 µg/min	0	2+	1+	3+	2+	Shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca derecha, dilata la arteria pulmonar; precaución en la insuficiencia renal

la circulación y el diagnóstico y tratamiento definitivos (cap. 63). El primer paso para optimizar el aporte de oxígeno sistémico consiste en proporcionar suplementos de oxígeno para aumentar el contenido de oxígeno arterial. En caso de dudas sobre la permeabilidad de las vías respiratorias o de la idoneidad de la ventilación, debe practicarse la intubación endotraqueal e instaurarse la ventilación mecánica (cap. 105). La ventilación mecánica ayuda a proporcionar una oxigenación y una eliminación de dióxido de carbono adecuadas, además de disminuir la utilización de oxígeno por parte de la musculatura respiratoria, que puede ser responsable de hasta el 40% del consumo de oxígeno sistémico y de la producción de lactato.

Aunque la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica pueden ser cruciales para los pacientes con shock, el incremento súbito en la presión de las vías respiratorias puede conducir a una serie de complicaciones hemodinámicas nocivas, sobre todo en los pacientes que están hipovolémicos o con vasodilatación, o en los que presentan una función cardíaca comprometida. En estos pacientes, el descenso del retorno venoso resultante y la disminución de la distensibilidad ventricular, pueden desencadenar hipotensión e insuficiencia cardiovascular.[6,7] La sedación temprana y la relajación muscular con ventilación mecánica mejoran el pronóstico, especialmente con lesión pulmonar aguda.[A1] Sin embargo, el uso precoz de sedantes, ansiolíticos o fármacos de inducción, durante la intubación y después esta, reduce los valores de catecolaminas, de resistencia vascular periférica y de cortisol y, en ocasiones, provoca hipotensión. En la medida de lo posible, deberían disponerse los preparativos necesarios para monitorizar variables fisiológicas, para garantizar una fluidoterapia adecuada y para proporcionar un acceso rápido a fármacos vasopresores en caso de que la presión arterial sistémica descienda hasta valores peligrosamente bajos.

En la presentación inicial, es una buena práctica colocar uno o dos catéteres intravenosos periféricos de gran calibre (≥ 16 G) y administrar una solución cristaloide (suero salino fisiológico o solución de Ringer lactato). Si la PAM es menor de 60 a 65 mmHg, la presión arterial sistólica es menor de 90 mmHg o si hay signos de hipoperfusión tisular, debería administrarse una embolada de líquido por vía intravenosa (de 20 a 40 ml/kg de cristaloides o coloides) rápidamente. Se recomienda administrar una embolada de 500 ml cada 30 min, ajustada al valor de la PAM o de la precarga. En una persona de 80 kg, el promedio del volumen intravascular es de unos 5 l. En los estados de shock, como el shock séptico, en los que una situación de hipovolemia intravascular es uno de los rasgos predominantes, se considera que una reposición hídrica promedio a lo largo de 6 h debería ser de entre 5 y 6 l. En caso de que la causa probable de la etiología fuese una hemorragia, la pérdida de la volemia debería reemplazarse con sangre. No deberían suspenderse los líquidos, ni siquiera en pacientes con nefropatía terminal.

Debería colocarse una vía venosa central y monitorizar la presión arterial para administrar vasopresores y vigilar la situación hemodinámica y la gasometría arterial y venosa, respectivamente. La monitorización electrocardiográfica y la determinación continua de la saturación arterial de oxígeno mediante pulsioximetría son complementos útiles. Como la posición de Trendelenburg puede alterar el intercambio gaseoso y favorecer la aspiración, una alternativa consiste en elevar las piernas del paciente por encima de la altura del corazón con el paciente en decúbito supino.

En caso de que el paciente se mantenga hipotenso, deberían administrarse vasopresores como noradrenalina, dopamina o fenilefrina (tabla 106-4) para restablecer la presión arterial hasta valores adecuados mientras se continúa con la evaluación diagnóstica. El tratamiento con vasopresores no debería posponerse mientras se intenta conseguir la euvolemia mediante emboladas de líquido, ya que los pacientes con enfermedad cerebrovascular o arteriopatía coronaria puede que no toleren un intervalo de hipotensión. Sin embargo, los vasopresores también pueden enmascarar la hipovolemia cuando aumentan la presión arterial. Si el estado de la volemia permanece sin definirse o si la situación hemodinámica exige emboladas de líquido repetidas o tratamiento vasopresor, debería colocarse un catéter venoso central para determinar la saturación de oxígeno venosa central, las presiones de llenado ventriculares y la situación de la volemia intravascular mientras se realiza una ecocardiografía. Basándose en estos datos, los pacientes suelen encuadrarse y tratarse de acuerdo a sus patrones hemodinámicos y del transporte de oxígeno (figs. 106-2 y 106-3).

Reanimación con líquidos

El restablecimiento rápido y apropiado del volumen vascular disminuye la necesidad de terapia vasopresora, de terapia de reposición suprarrenal y de monitorización cruenta; además, modula la inflamación que surge cuando un paciente evoluciona hacia un shock grave. La finalidad de la reanimación con líquidos no se ciñe meramente a alcanzar un volumen o presión predeterminados, sino a ajustar la fluidoterapia para optimizar el aporte de oxígeno sistémico y satisfacer las demandas de oxígeno tisulares.[8]

Para evaluar la idoneidad de la precarga cardíaca durante la reanimación de un paciente con shock, las decisiones basadas en el control de la PVC consiguen los mismos resultados que las basadas en la medición de la equivalencia con la presión de enclavamiento en la arteria pulmonar.[A2] Sin embargo, la PVC no guarda una buena relación con el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo: aunque una PVC baja refleja hipovolemia, una PVC «normal» no descarta una precarga inadecuada como causa del shock. Una embolada de líquido en un paciente sensible a la administración de volumen aumenta el gasto cardíaco en aproximadamente un 20% por cada cambio de 2 cmH_2O en la PVC; en comparación, el gasto cardíaco no varía si se eleva la PVC en un paciente con un volumen adecuado del ventrículo izquierdo.

Cuando la presión intratorácica aumenta durante la aplicación de presión positiva en las vías respiratorias en un paciente sometido a ventilación mecánica, el retorno venoso disminuye y, como consecuencia, también disminuye el volumen sistólico del ventrículo izquierdo. La variación en la presión del pulso o del volumen sistólico durante una respiración con presión positiva también puede predecir la respuesta del gasto cardíaco a cambios en la precarga. La variación de la presión del pulso se define por la ecuación 3:

$$100 \times (\text{PPmáx.} - \text{PPmín.})/[(\text{PPmáx.} + \text{PPmín.})/2] \quad (3)$$

La PPmáx. y la PPmín. son las presiones del pulso máxima y mínima, respectivamente, en un ciclo respiratorio; estas mediciones deben realizarse cuando el paciente no realiza esfuerzos respiratorios por sí mismo. Los valores de la variación de la presión del pulso del 13 al 15% sugieren la presencia de hipovolemia y que el índice cardíaco aumentará en, al menos, un 15% después

booksmedicos.org

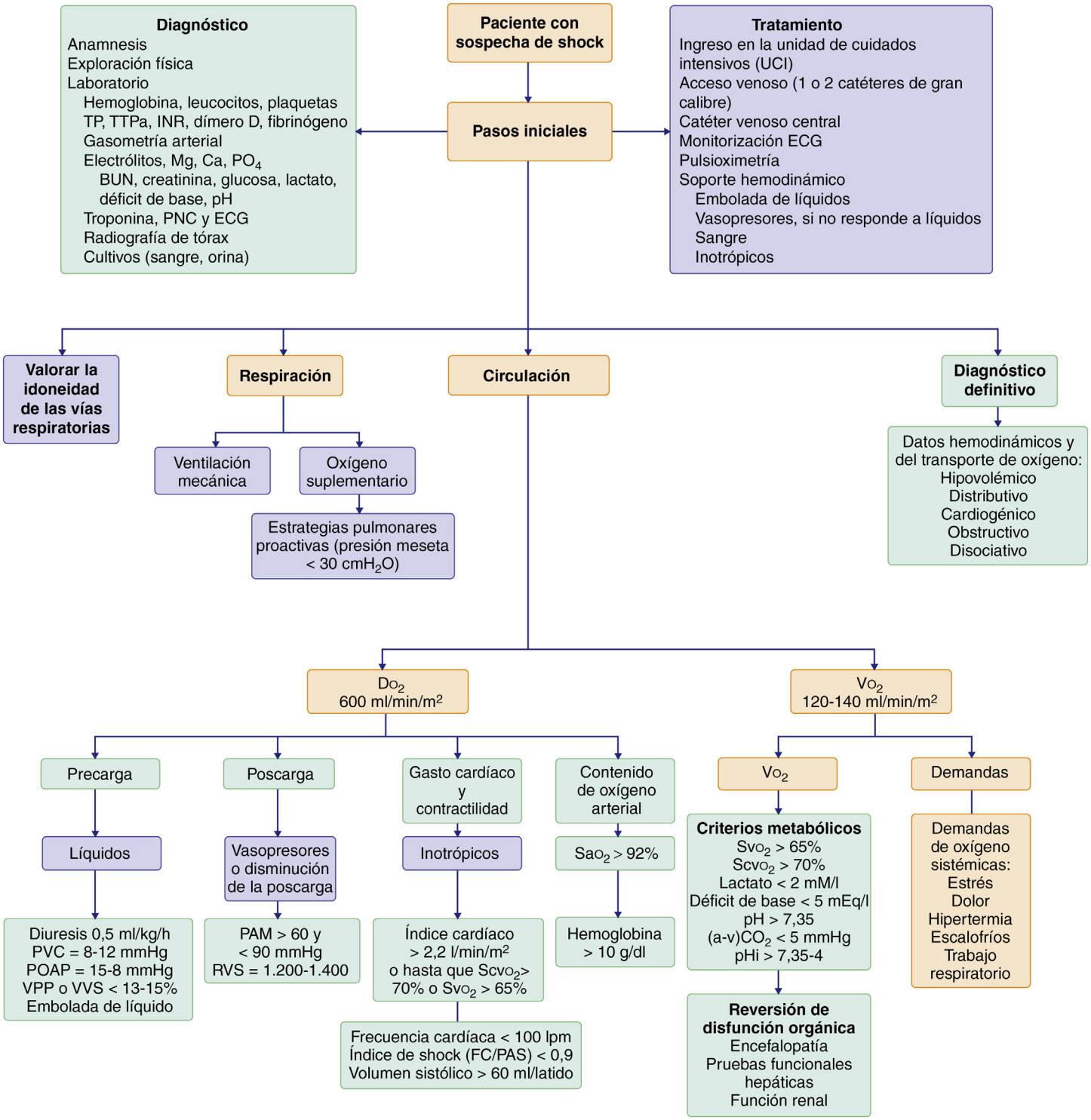

FIGURA 106-2. Principios generales del tratamiento hemodinámico. BUN = nitrógeno ureico en sangre; Do_2 = aporte de oxígeno (sistémico); ECG = electrocardiograma; FC = frecuencia cardíaca; INR = índice normalizado internacional; lpm = latidos por minuto; PAM = presión arterial media; PAS = presión arterial sistólica; pHi = pH de la mucosa intestinal; PNC = péptido natriurético cerebral; POAP = presión de oclusión de la arteria pulmonar; PVC = presión venosa central; RVS = resistencia vascular sistémica; TP = tiempo de protrombina; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado; Vo_2 = consumo de oxígeno (sistémico); VPP = variación de la presión del pulso; VVS = variación del volumen sistólico.

de la infusión rápida de 500 ml de solución cristaloide. La variación de la presión del pulso es un factor pronóstico razonable del estado de la volemia y de la respuesta a la fluidoterapia, aunque las arritmias auriculares pueden interferir en la utilidad de esta técnica.

Tipos de líquidos

Las dos soluciones de cristaloides más frecuentemente utilizadas son las soluciones de cloruro sódico al 0,9% (salino fisiológico) y la solución de Ringer lactato (tabla 106-5). Aunque estas dos soluciones pueden considerarse intercambiables, los datos acumulados sugieren que los volúmenes grandes de suero salino fisiológico, pero no de Ringer lactato, favorecen el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica y de coagulopatía. No se recomienda el uso habitual de suero salino hipertónico en pacientes con traumatismos.[A3]

Los coloides son soluciones de mayor peso molecular que aumentan la presión oncótica plasmática; se subdividen en coloides naturales (albúmina) o artificiales (almidones, hetalmidón, pentaalmidón, dextranos y gelatinas). Los coloides están disueltos en suero salino fisiológico o en soluciones salinas equilibradas. Los coloides permanecen en el espacio intravascular bastante más que los cristaloides, con una semivida intravascular de 16 h para la albúmina frente a los 30-60 min para el suero salino fisiológico y la solución de Ringer lactato. Cuando se ajustan al mismo estado de la volemia, los cristaloides y los coloides restablecen la perfusión tisular hasta la misma magnitud, pero se necesita entre dos y cuatro veces más volumen de cristaloides para llegar al mismo punto. Los resultados en los pacientes con shock hipovolémico son equivalentes con cristaloides y con albúmina (v. tabla 106-5).[A4,A5] En comparación, el hetalmidón aumenta la insuficiencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Características hemodinámicas					
PVC/AD	↓	↑	↑↑	↓ precoz, normal, tardío	↓ precoz, normal, ↑ tardío
POAP	↓	↓ precoz, ↑ tardío	↓	↓ precoz, normal, tardío	↓ precoz, normal, ↑ tardío
GC/IC/Do_2	↓	↓↓	↑↓	↓ precoz, ↑ tardío	↓ precoz, ↑ tardío
RVS	↑	↑	↑	↑ precoz, ↓ tardío	↑ precoz, ↓ tardío
$Svo_2/Scvo_2$	↓	↓	↓	↓ precoz, ↑ tardío	↑ precoz, ↑↑ tardío
Comentarios	Comentarios: una cardiopatía previa puede alterar las presiones de llenado	Comentarios: si hay CIV, puede haber $Scvo_2/Svo_2$ o un incremento desde la aurícula derecha hasta el ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar. En el cateterismo de la AP se aprecia una onda V grande con insuficiencia mitral	Comentarios: la compensación de la presión diastólica intracardíaca concuerda con el taponamiento cardíaco. Una x rápida y una y amortiguada descendente en la onda de PVC señalan la incapacidad del corazón para rellenarse RVS	Comentarios: en la fase inicial, las presiones de llenado son bajas, dando lugar a un gasto cardíaco bajo o normal y a una $Scvo_2/Svo_2$ variable. Si coexiste depresión miocárdica, se aprecia un perfil de shock cardiogénico similar. Después de la reanimación se observa una circulación hiperdinámica	Comentarios: las presiones de llenado pueden ser variables según la fase de la enfermedad. El gasto cardíaco suele estar aumentado. La RVS está disminuida y la $Scvo_2/Svo_2$ y el lactato están aumentados
Terapia	Reposición rápida con sangre, coloides o cristaloides Identificar el origen de la pérdida de sangre/líquidos Reponer los factores de coagulación deficientes Considerar la administración de factor VIIa Endoscopia/colonoscopia Angiografía TC/RM/ECO u otras	Infarto del VI: Balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA), angiografía coronaria Recanalización: Terapia trombolítica, angioplastia, cirugía de derivación de arteria coronaria Infarto del VD: Líquidos e inotrópicos con catéter de la AP Anomalía mecánica: Ecocardiografía, cateterismo cardíaco Cirugía correctora: dispositivos de asistencia mecánica, trasplante	Taponamiento pericárdico: Pericardiocentesis, drenaje quirúrgico (si fuera necesario) Neumotórax: Tubo de tórax Embolia pulmonar: Heparina Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión Considerar terapia trombolítica, embolectomía Hipertensión grave: Disminución de la poscarga	Identificar el foco de infección Antimicrobianos Terapia precoz focalizada Líquidos Vasopresores Inotrópicos Objetivos: Sco_2 > 70% PVC > 8 mmHg PAM > 65 mmHg Mejorar la función orgánica Disminuir la concentración de lactato Considerar la administración de proteína C activada Si se necesitan vasopresores, considerar la administración de corticoides	Antídoto de la toxina o interrumpir el agente, terapia con oxígeno hiperbárico Proteína C activada recombinante Nitroglicerina (especulación) Prostaciclina (especulación)

B

FIGURA 106-3. Definiciones, etiologías y terapias para los diferentes estados de shock. AD = aurícula derecha; AP = arteria pulmonar; CIV = comunicación interventricular; Do_2 = aporte de oxígeno sistémico; ECG = electrocardiograma; ECO = ecografía; GC = gasto cardíaco; IC = índice cardíaco; PAM = presión arterial media; POAP = presión de oclusión de la arteria pulmonar; PVC = presión venosa central; RM = resonancia magnética; RVS = resistencia vascular sistémica; TC = tomografía computadorizada; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TABLA 106-5 FLUIDOTERAPIA

Salino fisiológico	El suero salino fisiológico es una solución ligeramente hiperosmolar que contiene 154 mEq/l de sodio y cloro. Debido a la concentración relativamente alta de cloro y al pH bajo, el suero salino fisiológico tiene el riesgo de inducir acidosis metabólica hiperclorémica cuando se administra en grandes cantidades
Solución de Ringer lactato (RL)	El lactato se metaboliza a dióxido de carbono (CO_2) y agua en el hígado, dando lugar a la liberación de CO_2 en los pulmones y a la excreción de agua por los riñones. El RL es preferible al salino fisiológico y amortigua la acidemia Como el RL contiene una cantidad muy pequeña de potasio, hay poco riesgo de que induzca hiperpotasemia en los pacientes con insuficiencia renal. El RL puede metabolizarse parcialmente en la insuficiencia hepática grave
Albúmina	La albúmina es una proteína derivada del plasma humano y está disponible en concentraciones variables desde el 4% hasta el 25% En un estudio en el que se comparaba la reanimación con líquidos con albúmina frente a suero salino fisiológico se observó una mortalidad similar a los 28 días y evoluciones secundarias en cada grupo. Sin embargo, en un análisis retrospectivo del grupo de pacientes con sepsis y lesión pulmonar aguda reanimados con albúmina se demostró una tendencia hacia una disminución de la mortalidad. Hubo un incremento significativo de la mortalidad en los politraumatizados, y sobre todo en aquellos con lesiones craneoencefálicas
Hidroxietilalmidón (HEA)	El HEA, que es un coloide sintético derivado de la amilopectina hidrolizada, provoca deterioro renal a las dosis recomendadas y en dosis altas deteriora la supervivencia a largo plazo. También puede causar coagulopatía y complicaciones hemorrágicas al disminuir los valores de los factores VIII y de von Willebrand, así como por el deterioro de la función plaquetaria El HEA aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda y disminuye la probabilidad de supervivencia en los pacientes con sepsis
Dextranos	Los dextranos son coloides artificiales sintetizados por la bacteria *Leuconostoc mesenteroides* cultivada en un medio con sacarosa Los dextranos se utilizan sobre todo para reducir la viscosidad sanguínea, más que para expandir rápidamente el plasma. Pueden ocasionar disfunción renal y reacciones anafilactoides
Gelatinas	Las gelatinas se fabrican a partir del colágeno bovino Como tienen un peso molecular pequeño, no son muy eficaces para expandir el volumen plasmático, pero cuestan menos que las otras opciones Se ha mencionado que provocan deterioro renal y reacciones alérgicas, desde prurito hasta verdaderas reacciones anafilácticas Las gelatinas no están disponibles actualmente en EE. UU.

renal y la mortalidad en pacientes con shock en una unidad de cuidados intensivos (UCI).[A6]

Estrategias de fluidoterapia

Después de la reposición inicial intensiva de líquido en las 6 h siguientes a la presentación, existe controversia sobre el curso de la fluidoterapia durante los 2 días siguientes, sobre todo en pacientes con SDRA. Empezando aproximadamente 48 h después del ingreso en la UCI y 24 h después del inicio del SDRA, una fluidoterapia conservadora para mantener la euvolemia mejora significativamente las funciones pulmonar y del sistema nervioso central y disminuye la necesidad de sedación, ventilación mecánica y asistencia en la UCI, en comparación con una fluidoterapia más agresiva.[A7] Sin embargo, los pacientes que reciben una reposición de la volemia más conservadora de manera transitoria necesitan a menudo más soporte vasopresor. Uno de los inconvenientes de una estrategia de reanimación con líquidos abierta y frecuentemente agresiva es que los pacientes pueden sufrir un síndrome compartimental intraabdominal, en el que las presiones abdominales elevadas deterioran el intercambio de gases, reducen la perfusión renal y la de otros órganos viscerales, dificultan el retorno venoso y, por tanto, disminuyen el gasto cardíaco y el suministro sistémico de oxígeno.[9]

Hemoglobina

En el shock hemorrágico, la administración rápida de concentrados de eritrocitos, y en los casos indicados, de plaquetas y de plasma fresco congelado, puede salvar la vida del paciente. Siempre que sea posible será preferible la administración de sangre cruzada, pero a menudo puede administrarse sangre del mismo grupo sin cruzar con garantías cuando está justificado un tratamiento inmediato (cap. 177). En emergencias extremas puede administrarse sangre del grupo O Rh negativo a mujeres en edad fértil, y sangre del grupo O Rh negativo o positivo a hombres y mujeres postmenopáusicas.

La concentración apropiada de hemoglobina en el shock sigue siendo objeto de controversia, si bien un umbral de transfusión ≥ 7 g/dl es tan adecuado como uno de 9 g/dl en el shock séptico.[A8] Una concentración de hemoglobina de 7 a 10 g/dl es apropiada cuando el paciente está en la fase aguda, pero estable, de la hemorragia digestiva superior.[A9]

Tratamiento vasopresor

Para optimizar la perfusión de los órganos, la segunda fase de la intervención, después de una fluidoterapia adecuada, consiste en mantener la presión de perfusión. No se ha establecido una meta de PAM concreta para todos los estados de shock, pero un valor de PAM de 60 a 65 mmHg parece un objetivo razonable.

Los vasopresores más frecuentes son los agonistas en diversos receptores adrenérgicos, entre los que se incluyen los receptores α-adrenérgicos periféricos que dan lugar a vasoconstricción, los receptores β_1 cardíacos con efectos cronotrópicos e inotrópicos, los receptores β_2 localizados en la circulación y en las vías respiratorias y que actúan como intermediarios de la vasodilatación y la broncodilatación, y los receptores dopaminérgicos localizados a lo largo de la circulación cardiovascular, mesentérica y renal. Basándose en estos mecanismos, la terapia puede ajustarse a cada circunstancia concreta. Por ejemplo, en un paciente con una taquicardia intensa será mejor administrar un fármaco con más actividad α selectiva y menos actividad β para evitar la taquicardia y el aumento del consumo de oxígeno miocárdico (v. tabla 106-4).

La noradrenalina, con propiedades vasoconstrictoras e inotrópicas, proporciona una mejor utilización del oxígeno esplácnico comparado con la dopamina. Por lo general, se le considera un vasopresor de primera línea para el tratamiento de la hipotensión persistente en los pacientes sépticos a pesar de una reanimación adecuada, y puede mostrarse superior a la dopamina en el tratamiento del shock cardiogénico. Por ejemplo, en un estudio aleatorizado en el que se comparaba la dopamina con la noradrenalina en pacientes con shock no se demostraban diferencias significativas en cuanto a la mortalidad para el shock hipovolémico y séptico, pero sí se apreciaba un beneficio notable de la noradrenalina en el shock cardiogénico.[A10] Asimismo, se apreciaba un aumento notable de casi el doble de incidentes arrítmicos con la dopamina comparado con la noradrenalina (24,1 frente a 12,4%).

Los efectos de la dopamina se deben a la transducción en los receptores dopaminérgicos renales, mesentéricos, coronarios y sistémicos. Los efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos de la dopamina pueden dar lugar a taquicardia y a taquiarritmias; este efecto limita con frecuencia su dosificación, porque el aumento de los requisitos de oxígeno miocárdicos favorece el desarrollo de isquemia miocárdica, sobre todo en presencia de arteriopatía coronaria.

La fenilefrina es una catecolamina sintética con efecto agonista α-adrenérgico selectivo y resulta ideal en los pacientes con taquicardia. Sin embargo, el incremento resultante en el consumo de oxígeno miocárdico, el descenso en el flujo sanguíneo esplácnico y la disminución del gasto cardíaco pueden resultar nocivos para los pacientes con shock séptico.

La adrenalina, que es un agonista α, β_1 y β_2 adrenérgico potente, aumenta el tono arteriolar periférico y la contractilidad cardíaca. Es el fármaco de primera elección para el tratamiento del shock anafiláctico y se utiliza como soporte de la contractilidad miocárdica después de la cirugía cardíaca. Aumenta al recuento de leucocitos y la concentración de lactato en sangre gracias a la glucogenólisis aeróbica acelerada y a los defectos en la distribución del flujo sanguíneo, o a ambos.

En el shock vasodilatador existe carencia de vasopresina y la administración de dosis bajas de esta (0,03-0,04 unidades/min) eleva la presión arterial en pacientes con sepsis e hipotensión resistente al tratamiento. En el shock séptico, la adición de dosis bajas de vasopresina a la noradrenalina no aporta ventajas adicionales,[A11] pero sí puede beneficiar a pacientes con formas menos graves de shock que, además, reciben glucocorticoides.[10]

Disfunción suprarrenal

Más allá de sus funciones metabólicas, los glucocorticoides se necesitan para mantener la respuesta a los vasopresores, el volumen intravascular, la permeabilidad vascular y la contractilidad miocárdica. Si el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal está deprimido en el shock, los datos clínicos pueden consistir en fiebre inexplicada, hipoglucemia, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, hipotensión refractaria a la fluidoterapia y eosinofilia. Es posible que los valores de cortisol y los resultados de la prueba de estimulación con cosintropina no tengan utilidad clínica.[11] En caso de que la sospecha de insuficiencia suprarrenal sea sólida, o si los pacientes muestran hipotensión refractaria a pesar de la administración de vasopresores y la optimización hemodinámica, se recomienda administrar dosis de estrés de hidrocortisona intravenosa (p. ej., 50 mg cada 6 h).[A12]

Soporte mecánico

El soporte hemodinámico mecánico con balón intraaórtico está en ocasiones indicado en el shock cardiogénico, pero no mejora la supervivencia en pacientes con infarto agudo de miocardio.[A13] La oxigenación con membrana extracorpórea es otra opción provisional de soporte cardiopulmonar en pacientes con SDRA, hasta que puedan realizarse intervenciones a largo plazo más definitivas.[12]

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

Las características clínicas que se asocian a una evolución desfavorable consisten en la gravedad del shock, su duración, la etiología subyacente y la reversibilidad, así como la presencia de una disfunción previa de órganos vitales. El consumo sistémico de oxígeno bajo, la concentración alta persistente de lactato y la magnitud de la carencia de bases y del desequilibrio aniónico se asocian a aumento de la insuficiencia orgánica y son pronósticos en traumatismo, shock séptico y después de una parada cardíaca. Las mediciones regionales del pH tienen valor pronóstico en la evolución; por ejemplo, si el pH de la mucosa gástrica se mantiene por debajo de 7,3 durante 24 h, la tasa de mortalidad hospitalaria ronda el 50%. Aunque muchos de estos signos pronósticos desfavorables son indicativos de insuficiencia microcirculatoria, no existen todavía tratamientos específicos para corregir este trastorno. La mortalidad en un paciente no diagnosticado que se envía a una sala de hospitalización general y desarrolla shock es tres veces mayor que en los pacientes que son ingresados directamente en la UCI.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107-1116.
A2. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2213-2224.
A3. Wang JW, Li JP, Song YL, et al. Hypertonic saline in the traumatic hypovolemic shock: meta-analysis. *J Surg Res*. 2014;191:448-454.
A4. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:347-355.
A5. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1809-1817.
A6. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:678-688.
A7. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2564-2575.
A8. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381-1391.
A9. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11-21.
A10. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-789.
A11. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:877-887.
A12. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-124.
A13. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638-1645.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

107 SHOCK CARDIOGÉNICO

STEVEN M. HOLLENBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El shock cardiogénico es el síndrome que aparece cuando el corazón es incapaz de proporcionar la cantidad de sangre suficiente para mantener una perfusión tisular adecuada.[1] El cuadro hemodinámico consta de hipotensión sistémica mantenida, una presión de enclavamiento capilar pulmonar mayor de 18 mmHg y un índice cardíaco menor de 2,2 l/min/m^2 (tabla 107-1). Aunque una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg es un umbral aceptado de forma consensuada para el shock, también puede usarse un descenso de 30 mmHg desde el valor de base. El diagnóstico de shock cardiogénico suele establecerse sobre criterios clínicos, esto es, hipotensión combinada con signos de hipoperfusión tisular, como oliguria, embotamiento sensorial y frialdad de las extremidades, en el contexto de una disfunción miocárdica. Para establecer el diagnóstico, es importante documentar la disfunción miocárdica y descartar o corregir factores como hipovolemia, hipoxemia y acidosis.

TABLA 107-1 DIAGNÓSTICO DEL SHOCK CARDIOGÉNICO

SIGNOS CLÍNICOS
Hipotensión
Oliguria
Embotamiento mental
Extremidades frías y moteadas
CRITERIOS HEMODINÁMICOS
Presión arterial sistólica < 90 mmHg o descenso > 30 mmHg desde el valor de base durante > 30 min
Índice cardíaco < 2,2 l/min/m^2
Presión de enclavamiento capilar pulmonar > 18 mmHg
OTROS
Disfunción miocárdica documentada
Exclusión de hipovolemia, hipoxia y acidosis

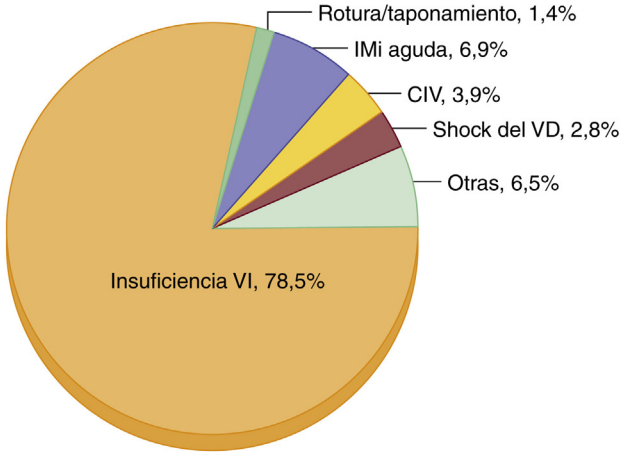

FIGURA 107-1. Causas de shock cardiogénico en los pacientes con infarto de miocardio en el registro del ensayo SHOCK. CIV = comunicación interventricular; IMi = insuficiencia mitral; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo. (Adaptado de Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Report of an international registry. SHOCK registry investigators. *Circulation*. 1995;91:873- 881.)

EPIDEMIOLOGÍA

La etiología predominante del shock cardiogénico (fig. 107-1) es la insuficiencia del ventrículo izquierdo secundaria a infarto agudo de miocardio (IAM), un IAM extenso, una pérdida acumulada de función miocárdica en un paciente con un infarto de miocardio previo o una miocardiopatía, o una complicación mecánica de un IAM (cap. 73). No obstante, cualquier causa de disfunción grave del ventrículo izquierdo (VI) o del ventrículo derecho (VD) puede provocar shock cardiogénico, como la miocardiopatía en fase terminal (cap. 60), una circulación extracorpórea prolongada, la afección valvular (cap. 75), la contusión miocárdica (cap. 111), la sepsis con una depresión miocárdica inusualmente intensa (cap. 108) y la miocarditis fulminante (cap. 60) (tabla 107-2). La miocardiopatía inducida por estrés (síndrome de *takotsubo*) (cap. 60), un síndrome de disfunción aguda de la zona apical del VI que se produce después de un sufrimiento emocional, también puede manifestarse como shock cardiogénico. La insuficiencia valvular aguda, cuya etiología suele ser la endocarditis (cap. 76) o la rotura de cuerdas tendinosas (cap. 75), puede dar lugar a shock, al igual que el estrés fisiológico en el contexto de una estenosis valvular grave. El taponamiento cardíaco (cap. 77) y la embolia pulmonar masiva (cap. 98) con insuficiencia aguda del VD pueden desencadenar shock sin edema pulmonar.

La incidencia y la mortalidad asociadas al shock cardiogénico parecen estar en declive.[2] En los últimos 30 años, la incidencia ha disminuido desde aproximadamente el 8% hasta el 6% de los IAM, en gran parte por la instauración precoz de estrategias de reperfusión (cap. 73). En paralelo a este descenso, la mortalidad secundaria al shock cardiogénico ha decrecido desde el 70 u 80% hasta el 50% o menos, lo que sugiere que la creciente eficacia del tratamiento precoz y la adopción generalizada de las terapias de revascularización precoz han mejorado la evolución de los pacientes en los que el shock ya se ha desarrollado.

Los factores de riesgo para el desarrollo de shock cardiogénico en el IAM discurren en paralelo con los de la disfunción del VI y los de la gravedad de la arteriopatía coronaria (AC). Las características del paciente abarcan la edad avanzada, un IAM anterior, la diabetes, la hipertensión, la AC de varios vasos, el IAM previo y la enfermedad cardiovascular y la vasculopatía periférica. Los factores de riesgo clínicos consisten en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

Las características clínicas que se asocian a una evolución desfavorable consisten en la gravedad del shock, su duración, la etiología subyacente y la reversibilidad, así como la presencia de una disfunción previa de órganos vitales. El consumo sistémico de oxígeno bajo, la concentración alta persistente de lactato y la magnitud de la carencia de bases y del desequilibrio aniónico se asocian a aumento de la insuficiencia orgánica y son pronósticos en traumatismo, shock séptico y después de una parada cardíaca. Las mediciones regionales del pH tienen valor pronóstico en la evolución; por ejemplo, si el pH de la mucosa gástrica se mantiene por debajo de 7,3 durante 24 h, la tasa de mortalidad hospitalaria ronda el 50%. Aunque muchos de estos signos pronósticos desfavorables son indicativos de insuficiencia microcirculatoria, no existen todavía tratamientos específicos para corregir este trastorno. La mortalidad en un paciente no diagnosticado que se envía a una sala de hospitalización general y desarrolla shock es tres veces mayor que en los pacientes que son ingresados directamente en la UCI.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107-1116.
A2. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2213-2224.
A3. Wang JW, Li JP, Song YL, et al. Hypertonic saline in the traumatic hypovolemic shock: meta-analysis. *J Surg Res*. 2014;191:448-454.
A4. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:347-355.
A5. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1809-1817.
A6. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:678-688.
A7. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2564-2575.
A8. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381-1391.
A9. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11-21.
A10. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-789.
A11. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:877-887.
A12. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-124.
A13. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638-1645.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

107 SHOCK CARDIOGÉNICO

STEVEN M. HOLLENBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El shock cardiogénico es el síndrome que aparece cuando el corazón es incapaz de proporcionar la cantidad de sangre suficiente para mantener una perfusión tisular adecuada.[1] El cuadro hemodinámico consta de hipotensión sistémica mantenida, una presión de enclavamiento capilar pulmonar mayor de 18 mmHg y un índice cardíaco menor de 2,2 l/min/m^2 (tabla 107-1). Aunque una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg es un umbral aceptado de forma consensuada para el shock, también puede usarse un descenso de 30 mmHg desde el valor de base. El diagnóstico de shock cardiogénico suele establecerse sobre criterios clínicos, esto es, hipotensión combinada con signos de hipoperfusión tisular, como oliguria, embotamiento sensorial y frialdad de las extremidades, en el contexto de una disfunción miocárdica. Para establecer el diagnóstico, es importante documentar la disfunción miocárdica y descartar o corregir factores como hipovolemia, hipoxemia y acidosis.

TABLA 107-1 DIAGNÓSTICO DEL SHOCK CARDIOGÉNICO

SIGNOS CLÍNICOS
Hipotensión
Oliguria
Embotamiento mental
Extremidades frías y moteadas
CRITERIOS HEMODINÁMICOS
Presión arterial sistólica < 90 mmHg o descenso > 30 mmHg desde el valor de base durante > 30 min
Índice cardíaco < 2,2 l/min/m^2
Presión de enclavamiento capilar pulmonar > 18 mmHg
OTROS
Disfunción miocárdica documentada
Exclusión de hipovolemia, hipoxia y acidosis

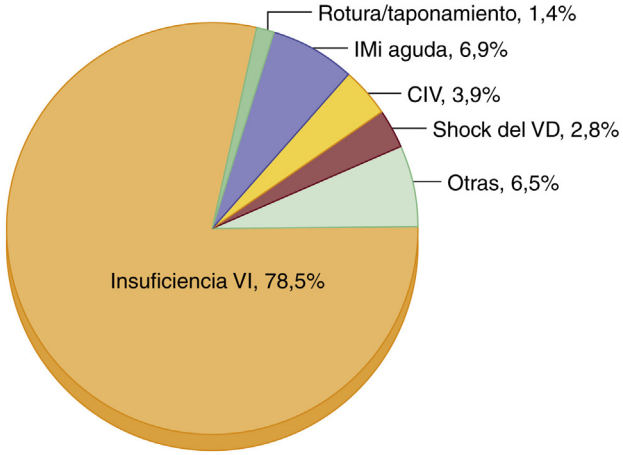

FIGURA 107-1. Causas de shock cardiogénico en los pacientes con infarto de miocardio en el registro del ensayo SHOCK. CIV = comunicación interventricular; IMi = insuficiencia mitral; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo. (Adaptado de Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Report of an international registry. SHOCK registry investigators. *Circulation*. 1995;91:873- 881.)

EPIDEMIOLOGÍA

La etiología predominante del shock cardiogénico (fig. 107-1) es la insuficiencia del ventrículo izquierdo secundaria a infarto agudo de miocardio (IAM), un IAM extenso, una pérdida acumulada de función miocárdica en un paciente con un infarto de miocardio previo o una miocardiopatía, o una complicación mecánica de un IAM (cap. 73). No obstante, cualquier causa de disfunción grave del ventrículo izquierdo (VI) o del ventrículo derecho (VD) puede provocar shock cardiogénico, como la miocardiopatía en fase terminal (cap. 60), una circulación extracorpórea prolongada, la afección valvular (cap. 75), la contusión miocárdica (cap. 111), la sepsis con una depresión miocárdica inusualmente intensa (cap. 108) y la miocarditis fulminante (cap. 60) (tabla 107-2). La miocardiopatía inducida por estrés (síndrome de *takotsubo*) (cap. 60), un síndrome de disfunción aguda de la zona apical del VI que se produce después de un sufrimiento emocional, también puede manifestarse como shock cardiogénico. La insuficiencia valvular aguda, cuya etiología suele ser la endocarditis (cap. 76) o la rotura de cuerdas tendinosas (cap. 75), puede dar lugar a shock, al igual que el estrés fisiológico en el contexto de una estenosis valvular grave. El taponamiento cardíaco (cap. 77) y la embolia pulmonar masiva (cap. 98) con insuficiencia aguda del VD pueden desencadenar shock sin edema pulmonar.

La incidencia y la mortalidad asociadas al shock cardiogénico parecen estar en declive.[2] En los últimos 30 años, la incidencia ha disminuido desde aproximadamente el 8% hasta el 6% de los IAM, en gran parte por la instauración precoz de estrategias de reperfusión (cap. 73). En paralelo a este descenso, la mortalidad secundaria al shock cardiogénico ha decrecido desde el 70 u 80% hasta el 50% o menos, lo que sugiere que la creciente eficacia del tratamiento precoz y la adopción generalizada de las terapias de revascularización precoz han mejorado la evolución de los pacientes en los que el shock ya se ha desarrollado.

Los factores de riesgo para el desarrollo de shock cardiogénico en el IAM discurren en paralelo con los de la disfunción del VI y los de la gravedad de la arteriopatía coronaria (AC). Las características del paciente abarcan la edad avanzada, un IAM anterior, la diabetes, la hipertensión, la AC de varios vasos, el IAM previo y la enfermedad cardiovascular y la vasculopatía periférica. Los factores de riesgo clínicos consisten en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 107-2 CAUSAS DE SHOCK CARDIOGÉNICO

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
Fracaso de la bomba
Infarto extenso
Infarto menor con disfunción previa del ventrículo izquierdo
Extensión del infarto
Reinfarto
Expansión del infarto
Complicaciones mecánicas
Insuficiencia mitral aguda secundaria a rotura del músculo papilar
Comunicación interventricular
Rotura de la pared libre
Taponamiento pericárdico
Infarto del ventrículo derecho
MIOCARDIOPATÍA
Miocarditis
Miocardiopatía periparto
Insuficiencia cardíaca terminal de bajo gasto
Miocardiopatía hipertrófica con obstrucción del infundíbulo de salida
Miocardiopatía de estrés
CARDIOPATÍA VALVULAR
Insuficiencia mitral aguda (rotura de cuerdas)
Insuficiencia aórtica aguda
Estenosis aórtica o mitral con taquiarritmia u otro cuadro mórbido que provoque descompensación
Disfunción protésica valvular
TAQUIARRITMIA
OTROS CUADROS
Circulación extracorpórea prolongada
Shock séptico con depresión miocárdica grave
Traumatismos cardíacos romos o penetrantes
Rechazo de trasplante ortotópico
Embolia pulmonar masiva
Taponamiento pericárdico

una disminución de las fracciones de eyección, infartos más grandes y la ausencia de hipercinesia compensadora en los territorios miocárdicos alejados del infarto. Entre los precursores clínicos de un shock inminente están el grado de hipotensión y de taquicardia a su llegada al hospital. Los factores que predicen la mortalidad reflejan la gravedad de la lesión aguda y de los cuadros mórbidos asociados.

La angiografía coronaria suele poner de manifiesto una AC de varios vasos. Cerca del 30% de los pacientes presenta una oclusión de la arteria coronaria izquierda común, aproximadamente el 60% tiene una coronariopatía de tres vasos y solo un 20% tiene únicamente un vaso afectado. La AC de varios vasos ayuda a explicar el fracaso para el desarrollo de hipercinesia compensadora en segmentos miocárdicos remotos, por un infarto previo o por estenosis coronaria de alto grado.

Solamente el 25% de los pacientes que desarrolla shock cardiogénico está en estado de shock cuando acude al hospital; en otros, el shock suele evolucionar a lo largo de varias horas, lo que sugiere que el tratamiento precoz puede evitar su aparición. La comparación de las características clínicas de los pacientes con una fase inicial o tardía de shock muestra características demográficas, históricas, clínicas y hemodinámicas, pero el shock tiende a desarrollarse antes en los pacientes con una AC de un solo vaso que en aquellos con patología en tres vasos. Este dato sugiere que la fase inicial del shock en el contexto de un IAM puede ser más sensible a la revascularización del vaso afectado mediante trombólisis o angioplastia (cap. 73), mientras que el shock que se desarrolla más tarde puede precisar una revascularización más completa con intervenciones coronarias percutáneas (ICP) en varios vasos o mediante un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) (cap. 74).

BIOPATOLOGÍA

El shock cardiogénico se caracteriza por una cascada descendente en la que la disfunción miocárdica disminuye el volumen sistólico, el gasto cardíaco y la presión arterial; estos cambios comprometen la perfusión miocárdica, exacerban la isquemia y deprimen aún más la función miocárdica, el gasto cardíaco y la perfusión sistémica. La disfunción diastólica concurrente aumenta la presión de la aurícula izquierda, lo que provoca congestión pulmonar e hipoxemia y exacerba la isquemia miocárdica y deteriora el rendimiento ventricular.

Entre los mecanismos compensadores están la estimulación simpática, la cual aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad, y la retención de líquidos renal, que aumenta la precarga. Los aumentos en la frecuencia cardíaca y la contractilidad elevan el gasto cardíaco, pero también la demanda de oxígeno miocárdico. La vasoconstricción para mantener la presión arterial, otro mecanismo compensador, aumenta la poscarga del miocardio, lo que deteriora aún más el rendimiento cardíaco y aumenta la demanda de oxígeno miocárdico. A la vista de la falta de idoneidad de la perfusión, esta demanda aumentada puede agravar la isquemia y perpetuar un círculo vicioso que, si no se rompe, puede culminar en la muerte del paciente. La interrupción de este círculo de disfunción miocárdica e isquemia es la base de los regímenes terapéuticos para el shock cardiogénico.

TABLA 107-3 SIGNOS CLÍNICOS DEL ESTADO DE LA VOLEMIA Y DE LA PERFUSIÓN

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE CONGESTIÓN
Ortopnea, disnea paroxística nocturna
Distensión yugular
Reflujo abdominoyugular
Estertores
Hepatomegalia
Edema
Dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho
SIGNOS POSIBLES DE HIPOPERFUSIÓN
Presión del pulso estrecha
Embotamiento
Extremidades frías
Caquexia, atrofia muscular
Disminución de la tolerancia al esfuerzo
Disfunción hepática/renal
Hipotensión con inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina

La disfunción del VI no siempre es grave en el shock cardiogénico. En un estudio a gran escala, el promedio de la fracción de eyección del VI era del 30%, lo que reflejaba que, aparte del fracaso de la bomba primaria, había otros mecanismos operativos. Además, la resistencia vascular sistémica no siempre está elevada, lo que sugiere que la vasoconstricción compensadora no es universal. Las respuestas inflamatorias pueden contribuir a la vasodilatación y a la disfunción miocárdica en el shock cardiogénico.

Los pacientes en shock cardiogénico pueden tener áreas miocárdicas viables, pero no funcionantes, por aturdimiento o hibernación. El aturdimiento miocárdico representa la disfunción postisquémica que persiste a pesar del restablecimiento del flujo sanguíneo normal. Los segmentos miocárdicos en hibernación muestran una función en reposo con un deterioro persistente debido a la intensa reducción del flujo sanguíneo coronario. Aunque desde un punto de vista conceptual la hibernación es diferente del aturdimiento, es posible que ambos cuadros no difieran mucho clínicamente. Pueden producirse episodios repetidos de aturdimiento miocárdico en áreas de miocardio viable debido a una estenosis coronaria crítica. Dichos episodios pueden resumir el fenotipo de la hibernación, dificultando la distinción entre el aturdimiento y la hibernación miocárdica. Con independencia del grado de solapamiento, las implicaciones terapéuticas son diferentes en los pacientes con shock cardiogénico. La función contráctil del miocardio en hibernación mejora con la revascularización, mientras que el miocardio aturdido conserva la reserva inotrópica y puede responder a la estimulación inotrópica. Además, la gravedad de la agresión isquémica determina la intensidad del aturdimiento, y proporciona la razón para el restablecimiento de la permeabilidad de las arterias coronarias ocluidas en los pacientes con shock cardiogénico. Finalmente, el concepto de que parte del tejido miocárdico puede recuperar la función, resalta la importancia de la instauración de medidas de soporte hemodinámico y de minimizar la necrosis miocárdica en los pacientes con shock.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exploración física debe enfocarse hacia la evaluación de la congestión y la perfusión sistémica para caracterizar el perfil hemodinámico del paciente (tabla 107-3). Un elemento fundamental del tratamiento consiste en discernir si el paciente está «húmedo» o «seco», «frío» o «caliente». Los signos de congestión (cap. 58) consisten en distensión venosa yugular (v. fig. 51-3) y estertores pulmonares, además de edema periférico y ascitis. El estado de la perfusión periférica puede inferirse por el estado frío o caliente del paciente.

La mayoría de los pacientes con shock cardiogénico están «húmedos» y «fríos». Suelen tener un aspecto demacrado o cianótico, con piel fría y extremidades moteadas. La hipoperfusión cerebral puede provocar embotamiento mental. Los pulsos, que son rápidos y débiles, pueden ser irregulares en presencia de arritmias. Suele haber distensión venosa yugular y estertores pulmonares, aunque su ausencia no descarta el diagnóstico. Puede palparse un movimiento precordial secundario a la discinesia del VI. Los ruidos cardíacos pueden auscultarse a distancia y suele haber un tercer y un cuarto ruidos audibles. En ocasiones se ausculta un soplo sistólico de insuficiencia mitral o de una comunicación interventricular, pero puede aparecer cualquiera de estas complicaciones sin un soplo audible (cap. 73).

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

Una vez reconocidas las manifestaciones clínicas de un shock cardiogénico aparente, el médico debería confirmar su presencia y valorar su etiología, además de instaurar una terapia de soporte antes de que los órganos vitales sufran un daño irreversible. El médico debe buscar el equilibrio entre una búsqueda infatigable del diagnóstico etiológico antes de lograr la estabilización y un tratamiento empírico excesivamente intenso sin establecer el proceso fisiopatológico subyacente.

Debe realizarse un electrocardiograma (ECG) inmediatamente. En el shock cardiogénico secundario a IAM, el ECG suele mostrar sobre todo elevación del segmento ST, pero en el 25% de los casos hay depresión del ST o cambios inespecíficos. Si se sospecha IAM del VD, la elevación del segmento ST en las precordiales derechas modificadas puede ser diagnóstica (cap. 73). El ECG también puede aportar información sobre IAM previos y sobre la presencia de arritmias. Un ECG relativamente normal o uno en el que se observen únicamente cambios difusos inespecíficos en un paciente con shock cardiogénico desde el punto de vista clínico sugiere miocarditis (cap. 60), especialmente si el paciente presenta arritmias. En la insuficiencia cardíaca terminal, el ECG puede mostrar ondas Q y bloqueo de rama, o ambos, reflejando una enfermedad terminal.

Otras pruebas diagnósticas iniciales son la radiografía de tórax, un hemograma completo, la determinación de la gasometría, de los electrólitos y de biomarcadores cardíacos. Una radiografía de tórax de alta calidad puede demostrar signos de edema pulmonar y resulta de gran utilidad cuando los signos sugieren un diagnóstico alternativo, como el ensanchamiento mediastínico indicativo de disección de aorta (cap. 78).

Ecocardiografía

La ecocardiografía debe realizarse lo antes posible, y preferiblemente con Doppler color, para proporcionar una valoración diligente del tamaño de las cámaras cardíacas, de la función del VI y el VD, de la estructura y el movimiento de las válvulas, del tamaño auricular y del pericardio (cap. 55). La ecocardiografía también puede valorar o diagnosticar la función sistólica global o regional, la función diastólica, la rotura del músculo papilar, las comunicaciones interventriculares agudas, la rotura de la pared libre, el grado de insuficiencia mitral, la presencia de infarto del VD, el taponamiento cardíaco y la estenosis valvular.

Cateterismo de cavidades cardíacas derechas

Es posible que no se necesite practicar un cateterismo de las cavidades cardíacas derechas si la anamnesis, la exploración física, la radiografía de tórax y el ecocardiograma demuestran hipoperfusión sistémica, bajo gasto cardíaco y elevación de las presiones venosas. Sin embargo, la terapia con vasopresores e inotrópicos se optimiza aplicando determinaciones hemodinámicas. El cateterismo de las cavidades cardíacas derechas puede descartar otras causas de shock, como hipovolemia y sepsis. Un aumento en la saturación de oxígeno entre la aurícula derecha y la arteria pulmonar puede indicar una comunicación interventricular (cap. 69) y las ondas *v* grandes en la onda de la presión capilar pulmonar de enclavamiento pueden reflejar una insuficiencia mitral grave aguda. El infarto del VD debería sospecharse cuando la presión pulmonar de enclavamiento es normal, pero las presiones de llenado de las cavidades derechas están notablemente elevadas.

Sin embargo, la máxima utilidad del cateterismo de las cavidades cardíacas derechas es para optimizar la terapia en los pacientes inestables. En ellos, los cálculos clínicos de las presiones de llenado pueden ser imprecisos y los cambios en el rendimiento miocárdico o en las intervenciones terapéuticas pueden modificar el gasto cardíaco y las presiones de llenado con suma velocidad. Aunque los pacientes con un índice cardíaco bajo ($< 2{,}2$ l/min/m^2) y una presión de enclavamiento capilar pulmonar mayor de 18 mmHg cumplen la definición de shock cardiogénico, las presiones de llenado óptimas pueden ser mayores en los individuos con disfunción diastólica del VI.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento inicial

La estabilización inicial del paciente con sospecha de shock cardiogénico consiste en canalización intravenosa, oxígeno suplementario y monitorización ECG continua (fig. 107-2). Muchos pacientes precisan intubación endotraqueal y ventilación mecánica (cap. 105), aunque sea solamente para reducir el trabajo respiratorio y facilitar la sedación y la estabilización antes del cateterismo cardíaco. Deben corregirse las anomalías electrolíticas. La morfina (1-2 mg cada 5 min) mitiga el dolor y la ansiedad, disminuye el exceso de actividad simpática y reduce la demanda de oxígeno, la precarga y la poscarga. Las bradiarritmias o taquiarritmias auriculares (cap. 64), o las taquiarritmias ventriculares, pueden disminuir el gasto cardíaco y deben corregirse rápidamente con antiarrítmicos (v. tabla 64-6), cardioversión o electroestimulación cardíaca (cap. 66).

Cuando haya probabilidades de que la causa sea un IAM, debe administrarse inmediatamente ácido acetilsalicílico y heparina (cap. 73). Algunas terapias empleadas de rutina en el IAM (p. ej., nitratos, β-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) pueden exacerbar la hipotensión en el shock cardiogénico y recientemente se han asociado a peores resultados en pacientes hipotensos.[3] Por ello, deben evitarse en los pacientes con una situación hemodinámica inestable, hasta que se estabilicen.

Debe realizarse una valoración inicial del estado hídrico y de la perfusión sistémica. Es frecuente que los pacientes muestren diaforesis, con una hipovolemia relativa. La isquemia provoca disfunción diastólica, de manera que suelen necesitarse presiones de llenado altas para mantener el volumen sistólico en algunos pacientes. Otros se benefician de una fluidoterapia prudente con infusiones rápidas predeterminadas en bolos de 100 a 200 ml de suero salino fisiológico ajustadas hasta criterios de referencia clínicos. En los pacientes que no responden rápidamente al tratamiento puede plantearse la monitorización hemodinámica cruenta para calcular la presión de llenado a la cual se mejora al máximo el gasto cardíaco. En los pacientes con infarto del VD es sumamente importante mantener una precarga adecuada.

Una vez lograda la estabilización inicial y restablecida la presión arterial adecuada, se valorará la perfusión tisular. Si esta es adecuada, pero sigue habiendo una congestión pulmonar significativa, pueden administrarse diuréticos en dosis bajas, con cuidado para no eliminar demasiada cantidad de líquidos. Si la perfusión tisular sigue siendo inadecuada, debería instaurarse un tratamiento inotrópico o soporte mecánico.

Vasopresores e inotrópicos

El mantenimiento de una presión arterial adecuada es esencial para romper el círculo vicioso de hipotensión progresiva y de una isquemia miocárdica adicional. Cuando la presión arterial sigue siendo inadecuada, puede ser necesaria la terapia con vasopresores, ajustada no solo a la presión arterial sino también a los índices clínicos de perfusión y de saturación de oxígeno venosa mixta.[3] La noradrenalina y la dopamina suelen considerarse los fármacos de primera línea para la hipotensión en esta situación. La dopamina actúa tanto como inotrópico (particularmente a una dosis de 3 a 10 μg/kg/min) como vasopresora (de 10 a 20 μg/kg/min). La noradrenalina actúa principalmente como vasoconstrictor (de 0,02 a 1 μg/kg/min), posee un efecto inotrópico leve y aumenta el flujo coronario. En un ensayo aleatorizado de pacientes con shock, no se apreció una diferencia global significativa en la mortalidad a los 28 días entre los que recibieron dopamina o noradrenalina, pero esta última disminuía la mortalidad en un subgrupo de pacientes especificado previamente con shock cardiogénico.[A1] Las infusiones de vasopresores deben ajustarse cuidadosamente en los pacientes con shock cardiogénico para mejorar al máximo la presión de perfusión coronaria con el menor aumento posible en la demanda de oxígeno miocárdico. La monitorización hemodinámica cruenta con una línea arterial y el cateterismo de las cavidades cardíacas derechas son aconsejables durante el ajuste inicial con fármacos vasoactivos.[4]

Debería instaurarse una terapia con inotrópicos si la perfusión tisular sigue siendo inadecuada a pesar de la administración de noradrenalina. La dobutamina (de 2,5 a 20 μg/kg/min), un agonista adrenérgico β_1 selectivo, puede mejorar la contractilidad miocárdica y aumentar el gasto cardíaco, y es el fármaco de elección inicial en los pacientes con síndrome de bajo gasto y presiones arteriales sistólicas mayores de 90 mmHg. La dobutamina puede exacerbar la hipotensión en algunos pacientes debido a sus efectos vasodilatadores, y puede precipitar taquiarritmias. La milrinona (de 0,125 a 0,75 μg/kg/min), un inhibidor de la fosfodiesterasa, tiene menos efectos cronotrópicos y arritmogénicos que las catecolaminas, pero posee una semivida larga y puede provocar hipotensión; en los pacientes con una situación clínica tenue, suele reservarse para situaciones en las que otros fármacos no han logrado resultados. El levosimendán (de 0,05 a 0,2 μg/kg/min) es un sensibilizador del calcio con propiedades inotrópicas y vasodilatadoras y no aumenta el consumo de oxígeno miocárdico. El levosimendán es más eficaz que la dobutamina para tratar la insuficiencia cardíaca de bajo gasto,[A2] pero puede provocar hipotensión y debe usarse con precaución en los pacientes con shock cardiogénico. Un estudio aleatorizado sobre la inhibición del óxido nítrico no mostró resultados beneficiosos.[A3]

Balón de contrapulsación intraaórtico

Un balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) disminuye la poscarga y aumenta la presión de perfusión diastólica. A pesar de un fundamento hemodinámico convincente que refrenda su uso, un estudio aleatorizado reciente no constató disminución de la mortalidad a 30 días[A4] ni a 1 año[A5] con colocación de un BCIA en pacientes con shock cardiogénico tratados mediante revascularización temprana, probablemente porque los BCIA no mejoran de manera sustancial el flujo sanguíneo distal a la estenosis coronaria fundamental. Aunque este hallazgo ha contrarrestado el entusiasmo inicial por su aplicación sistemática, los resultados de este estudio no son aplicables a todos los pacientes. El uso de un BCIA sigue siendo una medida estabilizadora razonable en pacientes bien seleccionados, como dar soporte a los pacientes durante un período crítico del shock hasta que se aplica un tratamiento definitivo.

Reperfusión

El tratamiento de soporte puede mejorar la presión arterial y el gasto cardíaco en el shock cardiogénico, pero no interrumpe el círculo vicioso de la disfunción y la isquemia miocárdica. El restablecimiento precoz del flujo sanguíneo miocárdico constituye la piedra angular del tratamiento en los pacientes con shock cardiogénico secundario a IAM (cap. 73). El tratamiento de reperfusión (v. fig. 73-3) restablece la permeabilidad de la arteria infartada y disminuye la probabilidad de progresión del shock cardiogénico. No obstante, una vez que se ha desarrollado el shock, la terapia es menos eficaz para lograr y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

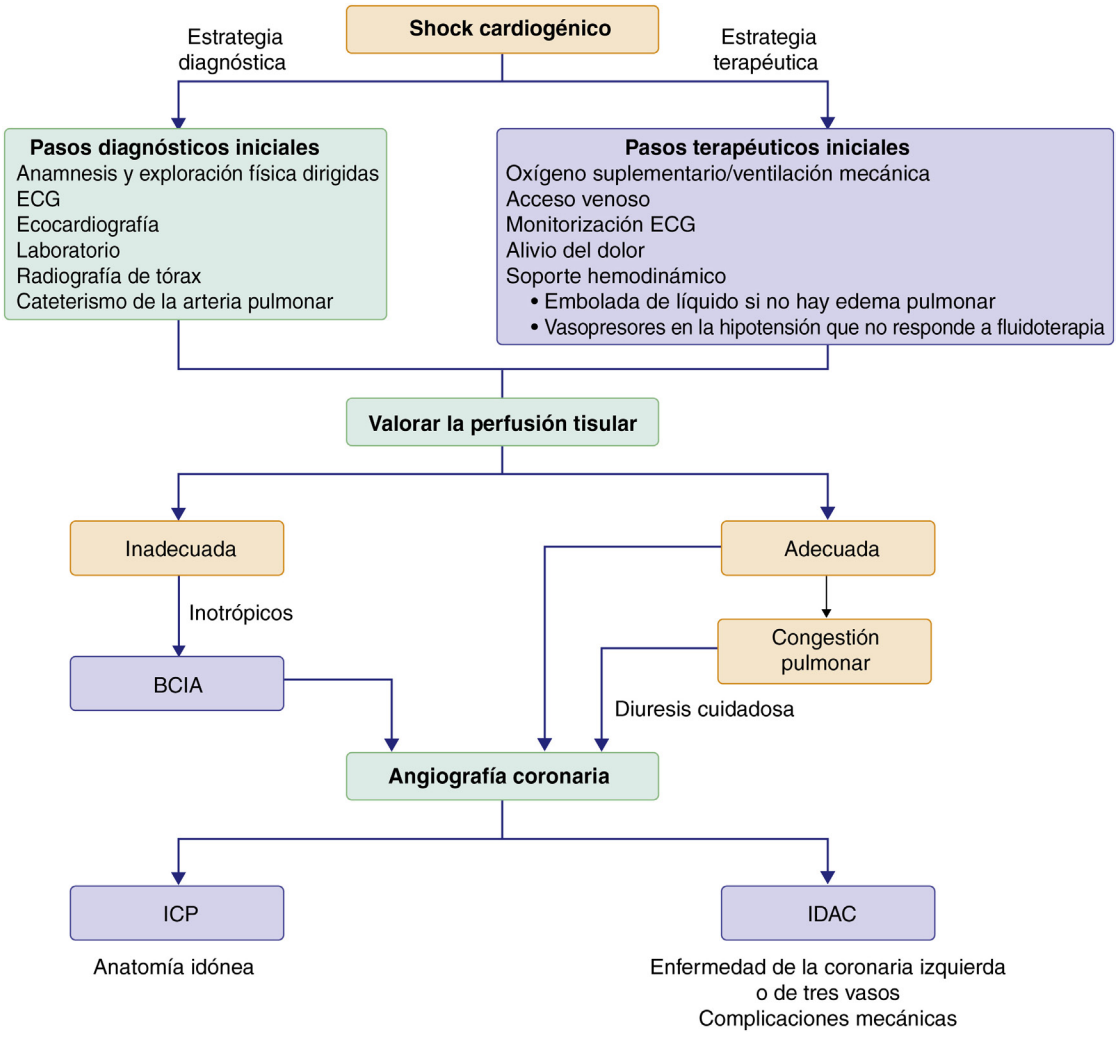

FIGURA 107-2. Estrategia diagnóstica y terapéutica del shock cardiogénico secundario a infarto de miocardio. El infarto del ventrículo derecho y las complicaciones mecánicas se comentan en el texto. BCIA = balón de contrapulsación intraaórtico; ECG = electrocardiograma; ICP = intervención coronaria percutánea; IDAC = injerto de derivación de arteria coronaria. (Modificado de Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation.* 1995;91:873-881.)

mantener la reperfusión, probablemente debido a una combinación de factores hemodinámicos, mecánicos y metabólicos que impiden lograr y mantener la permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto.

La revascularización puntual es la única intervención que reduce de un modo constante la tasa de mortalidad en los pacientes con shock cardiogénico. En un ensayo aleatorizado de pacientes con insuficiencia del VI como complicación de un IAM con elevación del ST, el cateterismo cardíaco con ICP o BCIA en las 48 h siguientes a su inicio disminuía la mortalidad de cualquier etiología, marginalmente a los 30 días (el 47% en el grupo de revascularización frente al 56% en el grupo de tratamiento médico; $P = 0{,}11$) y significativamente a los 6 meses, al año[A6] y a los 6 años[A7] comparado con un tratamiento médico óptimo, incluido el BCIA, en el 86% de los pacientes. El análisis de los subgrupos revelaba también beneficios en los pacientes menores de 75 años, en aquellos con un IAM previo y en aquellos distribuidos al azar menos de 6 h después del inicio del infarto. Otro estudio con un diseño similar que se dio por concluido antes de tiempo debido a las dificultades de inclusión de los pacientes también demostraba una tendencia hacia una disminución de la mortalidad a los 30 días y al año. En conjunto, estos ensayos sugieren que por cada 100 pacientes tratados, se salvarán 13 pacientes al cabo de 1 año.[A8]

Basándose en estos resultados, la revascularización coronaria urgente, sobre todo junto a ICP y endoprótesis, constituye la piedra angular del tratamiento en el shock cardiogénico secundario a un fracaso de la bomba cardíaca por un IAM. Los resultados son mejores cuando la ICP se práctica en las 6 h posteriores al inicio de los síntomas, pero los beneficios en la supervivencia siguen demostrándose hasta transcurridas 48 h desde el inicio del IAM y 18 h después del comienzo del shock. Los pacientes de edad avanzada candidatos para un tratamiento intensivo también parecen lograr beneficios.

El IDAC tiene más probabilidades de lograr una revascularización completa y consigue tasas de supervivencia a largo plazo comparables a las de la ICP, a menudo a pesar de que la anatomía coronaria es peor y la prevalencia de diabetes es mayor. No obstante, en la clínica, la cirugía de derivación aortocoronaria resulta práctica en menos del 10% de los casos.

Cuando el shock cardiogénico se debe a complicaciones mecánicas de un IAM (cap. 73), se recomienda la cirugía siempre que sea factible. En el caso de la insuficiencia mitral aguda secundaria a la rotura del músculo papilar, el tratamiento de soporte con un BCIA y fármacos vasoactivos constituye una medida transitoria; el tratamiento definitivo consiste en una reparación o una sustitución valvular quirúrgica rápida (cap. 75). Aunque la mortalidad oscila entre el 20 y el 40%, la supervivencia y la función ventricular mejoran en comparación con el tratamiento médico.

La cirugía en el momento oportuno también es decisiva en los pacientes en los que el shock cardiogénico se debe a una rotura del tabique ventricular o de la pared libre. Como las perforaciones están expuestas a fuerzas de cizallamiento, el foco de la rotura puede ampliarse bruscamente. La reparación puede resultar técnicamente difícil debido a la necesidad de suturar en zonas de necrosis. La mortalidad quirúrgica oscila entre el 20 y el 50%, y es especialmente alta en las roturas inferoposteriores serpiginosas, ya que están peor delimitadas que las roturas anteroapicales. La función del VD es un determinante importante de la evolución en estos casos. No se ha llegado a un consenso sobre cuál es el momento más oportuno para realizar la cirugía, pero las normas recomiendan en la actualidad practicar la reparación quirúrgica precozmente, habitualmente en las primeras 48 h después de la rotura. La colocación de un dispositivo de oclusión del tabique puede ser de ayuda en algunos pacientes.

Soporte circulatorio

El soporte circulatorio con un dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo (DAVI; cap. 73) puede interrumpir la espiral descendente de la disfunción miocárdica, la hipoperfusión y la isquemia en el shock cardiogénico, dando tiempo a que el miocardio aturdido o hibernado se recupere. En el shock cardiogénico posterior a un IAM puede colocarse un DAVI por vía percutánea en la sala de cateterismo. Estos dispositivos proporcionan un soporte a corto plazo y suelen actuar como puentes hasta la recuperación o, en ocasiones, hasta el trasplante. Los DAVI percutáneos proporcionan mejor hemodinámica que los BCIA, con índices cardíacos y presiones arteriales medias más altos, además de

booksmedicos.org

presiones de llenado más bajas, aunque no mejoran la mortalidad a 30 días.[A9] En algunos pacientes se ha utilizado el soporte extracorpóreo.[5]

Tratamiento en situaciones especiales

El shock cardiogénico puede aparecer en la fase terminal de una miocardiopatía dilatada o restrictiva (cap. 60). En primer lugar deben estudiarse los factores precipitantes reversibles. Algunos pacientes responderán al tratamiento inotrópico y conseguirán un período breve de mejoría relativa. Los candidatos adecuados deben remitirse para su estudio como candidatos para trasplante cardíaco (cap. 82). En los pacientes seleccionados, un DAVI colocado quirúrgicamente puede proporcionar una supervivencia a los 2 años del 45% sin necesidad de colocar estos dispositivos o sin que sufran ictus invalidantes.[6] Los DAVI pueden usarse como un puente hasta el trasplante o hasta el tratamiento definitivo. También estaría justificada una reunión informativa con el paciente sobre sus últimas voluntades en cuanto a la asistencia en la fase terminal.

La miocarditis aguda (cap. 60) puede tener una evolución fulminante con el desarrollo de shock en el 10-15% de los casos. Los pacientes con miocarditis aguda suelen ser más jóvenes que aquellos con shock cardiogénico secundario a un IAM, y suelen debutar sobre todo con disnea, en lugar de dolor torácico. La ecocardiografía suele poner de manifiesto una disfunción global del VI. En estos casos está indicado un tratamiento de soporte; algunos pacientes pueden precisar soporte circulatorio e incluso la consideración del trasplante cardíaco. El tratamiento inmunodepresor no mejora la evolución en estos casos.

Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica (cap. 60) pueden debutar con una obstrucción grave del infundíbulo de salida y shock. Es sumamente importante diagnosticar el cuadro, ya que el tratamiento diurético e inotrópico puede agravar la obstrucción. La fluidoterapia de reposición cuidadosa y la administración de agonistas α puros, como la fenilefrina (de 0,1 a 0,3 mg/kg/min), pueden aumentar la poscarga y el tamaño de la cavidad. Los β-bloqueantes (esmolol, de 0,05 a 0,2 mg/kg/min; metoprolol, de 2,5 a 5 mg i.v. cada 2 a 5 min, hasta un total de 15 mg) y los antagonistas de los canales del calcio con propiedades inotrópicas negativas (p. ej., diltiacem, 5 mg i.v. cada 2 min, hasta un total de 20 mg), o ambos, pueden ser de utilidad.

Algunos pacientes con miocardiopatía de estrés *(takotsubo)* (cap. 60) pueden presentar una disfunción del VI tan grave como para desencadenar shock. Como la presentación es similar a la del IAM, con dolor torácico y cambios ECG, el diagnóstico suele establecerse en la sala de cateterismo, cuando se descarta una obstrucción significativa y se demuestra una hipocinesia o una discinesia apical característica. El tratamiento es de soporte y puede consistir en la colocación de un BCIA. La mayoría de los pacientes recupera la función del VI en cuestión de días a semanas, y el pronóstico a largo plazo es excelente.

La insuficiencia valvular aguda (cap. 75) se manifiesta con edema pulmonar y disminución del gasto cardíaco anterógrado. El soplo regurgitante puede ser tenue o inaudible y el diagnóstico se establece mejor mediante ecocardiografía. La insuficiencia mitral isquémica aguda suele asociarse a rotura del músculo papilar posterior y presenta un aporte de sangre único. Otras causas son la rotura espontánea de las cuerdas, la endocarditis infecciosa (cap. 76), la fiebre reumática (cap. 290) y los traumatismos (cap. 111). El tratamiento inmediato consiste en la reducción de la poscarga (cap. 59) y en la colocación de un BCIA como medidas transitorias. También puede ser necesario instaurar un tratamiento inotrópico o vasopresor para mejorar el gasto cardíaco y la presión arterial. Sin embargo, el tratamiento definitivo consiste en la reparación o la sustitución valvular (cap. 75).

La insuficiencia aórtica aguda se debe sobre todo a endocarditis infecciosa (cap. 76) con destrucción de velos valvulares, pero también puede deberse a lesiones traumáticas (cap. 111) o a una disección aórtica aguda (cap. 78). La presión del pulso suele ser estrecha, reflejando la disminución del volumen sistólico anterógrado, y suelen estar ausentes las pulsaciones oscilantes de la insuficiencia aórtica crónica. Las medidas contemporizadoras consisten en la disminución de la poscarga, con soporte vasopresor e inotrópico, en función de las necesidades. El BCIA está contraindicado y un enlentecimiento excesivo de la frecuencia cardíaca puede agravar la situación hemodinámica al prolongar la diástole. El tratamiento definitivo es quirúrgico.

PRONÓSTICO

El shock cardiogénico sigue siendo la causa más frecuente de muerte en el IAM agudo. No obstante, las tasas de supervivencia están mejorando gracias a la creciente puesta en práctica de la terapia de reperfusión en pacientes convenientemente seleccionados. La situación hemodinámica predice la mortalidad a corto y largo plazo. Dentro del grupo de pacientes que se somete a revascularización, la edad, el tiempo que transcurre hasta la revascularización y el restablecimiento del flujo sanguíneo coronario son factores pronósticos independientes de la supervivencia, pero los beneficios de la revascularización se observan en cada nivel de riesgo, con un promedio de supervivencia al año del 50-55%. Resulta alentador comprobar que el beneficio sobre la supervivencia de la revascularización precoz se mantiene en el seguimiento realizado a los 6 años, con una supervivencia al cabo de 5 años próxima al 45%. La calidad de vida de los supervivientes suele ser excelente, con un 83% de pacientes asintomáticos o con una insuficiencia cardíaca escasamente sintomática.[A7] En el caso de los pacientes con una miocardiopatía terminal no isquémica, el pronóstico es desfavorable en ausencia de trasplante cardíaco.

Bibliografía de grado A

A1. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-789.

A2. Unverzagt S, Wachsmuth L, Hirsch K, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD009669.

A3. Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, et al. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1657-1666.

A4. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287-1296.

A5. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638-1645.

A6. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001;285:190-192.

A7. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295:2511-2515.

A8. Jeger RV, Urban P, Harkness SM, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: a pooled analysis of trials. *Acute Card Care*. 2011;13:14-20.

A9. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2102-2108.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

108 SÍNDROMES DE SHOCK RELACIONADOS CON SEPSIS

JAMES A. RUSSELL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La *sepsis* o *septicemia* está definida por la presencia de al menos dos de los cuatro signos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): 1) fiebre (> 38 °C) o hipotermia (< 36 °C); 2) taquicardia (> 90 latidos/min); 3) taquipnea (> 20 respiraciones/min), hipocapnia (presión parcial de dióxido de carbono < 32 mmHg) o necesidad de asistencia ventilatoria mecánica, y 4) leucocitosis (> 12.000 células/μl), leucocitopenia (< 4.000 células/μl) o desviación izquierda (> 0% de cayados inmaduros) en el recuento diferencial de leucocitos circulantes e infección sospechada o confirmada. La *bacteriemia* se define como proliferación de bacterias en un hemocultivo, aunque no es necesario detectar una infección para diagnosticar sepsis al inicio. La *sepsis grave* es una sepsis asociada a disfunción de uno o más sistemas de órganos (p. ej., hipoxemia, oliguria, acidosis láctica, trombocitopenia, puntuación baja en la escala del coma de Glasgow). El *shock séptico* se define como sepsis grave asociada a hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg o un descenso > 40 mmHg respecto al valor habitual) a pesar de una reposición de líquidos adecuada.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU. se producen aproximadamente 750.000 casos de sepsis grave anuales. La sepsis produce tantas muertes como el infarto agudo de miocardio, y el shock séptico y sus complicaciones son una de las causas más frecuentes de muerte en las unidades de cuidados intensivos (UCI) no coronarias. El coste anual de la asistencia sanitaria asociado a la sepsis es de 16.700 millones de dólares solo en EE. UU. La frecuencia de shock séptico está aumentando, porque los médicos realizan intervenciones quirúrgicas más agresivas, hay más microorganismos resistentes en el medioambiente y aumenta la prevalencia de inmunodepresión por enfermedad o por tratamiento farmacológico. Los estudios señalan que los afroamericanos registran una incidencia más alta de sepsis grave que los blancos (6 frente a 3,6 por 1.000 personas) y una mayor mortalidad en la UCI (32,1 frente a 29,3%; $P < 0,0001$), incluso después de proceder a ajuste por grado de pobreza. Se desconocen los mecanismos de esta diferencia en el riesgo y en la mortalidad por sepsis.

Las bacterias grampositivas o gramnegativas, los hongos y, excepcionalmente, los protozoos o las rickettsias causan shock séptico. Cada día, las causas más frecuentes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

presiones de llenado más bajas, aunque no mejoran la mortalidad a 30 días.[A9] En algunos pacientes se ha utilizado el soporte extracorpóreo.[5]

Tratamiento en situaciones especiales

El shock cardiogénico puede aparecer en la fase terminal de una miocardiopatía dilatada o restrictiva (cap. 60). En primer lugar deben estudiarse los factores precipitantes reversibles. Algunos pacientes responderán al tratamiento inotrópico y conseguirán un período breve de mejoría relativa. Los candidatos adecuados deben remitirse para su estudio como candidatos para trasplante cardíaco (cap. 82). En los pacientes seleccionados, un DAVI colocado quirúrgicamente puede proporcionar una supervivencia a los 2 años del 45% sin necesidad de colocar estos dispositivos o sin que sufran ictus invalidantes.[6] Los DAVI pueden usarse como un puente hasta el trasplante o hasta el tratamiento definitivo. También estaría justificada una reunión informativa con el paciente sobre sus últimas voluntades en cuanto a la asistencia en la fase terminal.

La miocarditis aguda (cap. 60) puede tener una evolución fulminante con el desarrollo de shock en el 10-15% de los casos. Los pacientes con miocarditis aguda suelen ser más jóvenes que aquellos con shock cardiogénico secundario a un IAM, y suelen debutar sobre todo con disnea, en lugar de dolor torácico. La ecocardiografía suele poner de manifiesto una disfunción global del VI. En estos casos está indicado un tratamiento de soporte; algunos pacientes pueden precisar soporte circulatorio e incluso la consideración del trasplante cardíaco. El tratamiento inmunodepresor no mejora la evolución en estos casos.

Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica (cap. 60) pueden debutar con una obstrucción grave del infundíbulo de salida y shock. Es sumamente importante diagnosticar el cuadro, ya que el tratamiento diurético e inotrópico puede agravar la obstrucción. La fluidoterapia de reposición cuidadosa y la administración de agonistas α puros, como la fenilefrina (de 0,1 a 0,3 mg/kg/min), pueden aumentar la poscarga y el tamaño de la cavidad. Los β-bloqueantes (esmolol, de 0,05 a 0,2 mg/kg/min; metoprolol, de 2,5 a 5 mg i.v. cada 2 a 5 min, hasta un total de 15 mg) y los antagonistas de los canales del calcio con propiedades inotrópicas negativas (p. ej., diltiacem, 5 mg i.v. cada 2 min, hasta un total de 20 mg), o ambos, pueden ser de utilidad.

Algunos pacientes con miocardiopatía de estrés *(takotsubo)* (cap. 60) pueden presentar una disfunción del VI tan grave como para desencadenar shock. Como la presentación es similar a la del IAM, con dolor torácico y cambios ECG, el diagnóstico suele establecerse en la sala de cateterismo, cuando se descarta una obstrucción significativa y se demuestra una hipocinesia o una discinesia apical característica. El tratamiento es de soporte y puede consistir en la colocación de un BCIA. La mayoría de los pacientes recupera la función del VI en cuestión de días a semanas, y el pronóstico a largo plazo es excelente.

La insuficiencia valvular aguda (cap. 75) se manifiesta con edema pulmonar y disminución del gasto cardíaco anterógrado. El soplo regurgitante puede ser tenue o inaudible y el diagnóstico se establece mejor mediante ecocardiografía. La insuficiencia mitral isquémica aguda suele asociarse a rotura del músculo papilar posterior y presenta un aporte de sangre único. Otras causas son la rotura espontánea de las cuerdas, la endocarditis infecciosa (cap. 76), la fiebre reumática (cap. 290) y los traumatismos (cap. 111). El tratamiento inmediato consiste en la reducción de la poscarga (cap. 59) y en la colocación de un BCIA como medidas transitorias. También puede ser necesario instaurar un tratamiento inotrópico o vasopresor para mejorar el gasto cardíaco y la presión arterial. Sin embargo, el tratamiento definitivo consiste en la reparación o la sustitución valvular (cap. 75).

La insuficiencia aórtica aguda se debe sobre todo a endocarditis infecciosa (cap. 76) con destrucción de velos valvulares, pero también puede deberse a lesiones traumáticas (cap. 111) o a una disección aórtica aguda (cap. 78). La presión del pulso suele ser estrecha, reflejando la disminución del volumen sistólico anterógrado, y suelen estar ausentes las pulsaciones oscilantes de la insuficiencia aórtica crónica. Las medidas contemporizadoras consisten en la disminución de la poscarga, con soporte vasopresor e inotrópico, en función de las necesidades. El BCIA está contraindicado y un enlentecimiento excesivo de la frecuencia cardíaca puede agravar la situación hemodinámica al prolongar la diástole. El tratamiento definitivo es quirúrgico.

PRONÓSTICO

El shock cardiogénico sigue siendo la causa más frecuente de muerte en el IAM agudo. No obstante, las tasas de supervivencia están mejorando gracias a la creciente puesta en práctica de la terapia de reperfusión en pacientes convenientemente seleccionados. La situación hemodinámica predice la mortalidad a corto y largo plazo. Dentro del grupo de pacientes que se somete a revascularización, la edad, el tiempo que transcurre hasta la revascularización y el restablecimiento del flujo sanguíneo coronario son factores pronósticos independientes de la supervivencia, pero los beneficios de la revascularización se observan en cada nivel de riesgo, con un promedio de supervivencia al año del 50-55%. Resulta alentador comprobar que el beneficio sobre la supervivencia de la revascularización precoz se mantiene en el seguimiento realizado a los 6 años, con una supervivencia al cabo de 5 años próxima al 45%. La calidad de vida de los supervivientes suele ser excelente, con un 83% de pacientes asintomáticos o con una insuficiencia cardíaca escasamente sintomática.[A7] En el caso de los pacientes con una miocardiopatía terminal no isquémica, el pronóstico es desfavorable en ausencia de trasplante cardíaco.

Bibliografía de grado A

A1. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-789.

A2. Unverzagt S, Wachsmuth L, Hirsch K, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD009669.

A3. Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, et al. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1657-1666.

A4. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287-1296.

A5. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638-1645.

A6. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001;285:190-192.

A7. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295:2511-2515.

A8. Jeger RV, Urban P, Harkness SM, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: a pooled analysis of trials. *Acute Card Care*. 2011;13:14-20.

A9. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2102-2108.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

108 SÍNDROMES DE SHOCK RELACIONADOS CON SEPSIS

JAMES A. RUSSELL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La *sepsis* o *septicemia* está definida por la presencia de al menos dos de los cuatro signos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): 1) fiebre (> 38 °C) o hipotermia (< 36 °C); 2) taquicardia (> 90 latidos/min); 3) taquipnea (> 20 respiraciones/min), hipocapnia (presión parcial de dióxido de carbono < 32 mmHg) o necesidad de asistencia ventilatoria mecánica, y 4) leucocitosis (> 12.000 células/μl), leucocitopenia (< 4.000 células/μl) o desviación izquierda (> 0% de cayados inmaduros) en el recuento diferencial de leucocitos circulantes e infección sospechada o confirmada. La *bacteriemia* se define como proliferación de bacterias en un hemocultivo, aunque no es necesario detectar una infección para diagnosticar sepsis al inicio. La *sepsis grave* es una sepsis asociada a disfunción de uno o más sistemas de órganos (p. ej., hipoxemia, oliguria, acidosis láctica, trombocitopenia, puntuación baja en la escala del coma de Glasgow). El *shock séptico* se define como sepsis grave asociada a hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg o un descenso > 40 mmHg respecto al valor habitual) a pesar de una reposición de líquidos adecuada.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU. se producen aproximadamente 750.000 casos de sepsis grave anuales. La sepsis produce tantas muertes como el infarto agudo de miocardio, y el shock séptico y sus complicaciones son una de las causas más frecuentes de muerte en las unidades de cuidados intensivos (UCI) no coronarias. El coste anual de la asistencia sanitaria asociado a la sepsis es de 16.700 millones de dólares solo en EE. UU. La frecuencia de shock séptico está aumentando, porque los médicos realizan intervenciones quirúrgicas más agresivas, hay más microorganismos resistentes en el medioambiente y aumenta la prevalencia de inmunodepresión por enfermedad o por tratamiento farmacológico. Los estudios señalan que los afroamericanos registran una incidencia más alta de sepsis grave que los blancos (6 frente a 3,6 por 1.000 personas) y una mayor mortalidad en la UCI (32,1 frente a 29,3%; $P < 0,0001$), incluso después de proceder a ajuste por grado de pobreza. Se desconocen los mecanismos de esta diferencia en el riesgo y en la mortalidad por sepsis.

Las bacterias grampositivas o gramnegativas, los hongos y, excepcionalmente, los protozoos o las rickettsias causan shock séptico. Cada día, las causas más frecuentes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de shock séptico son bacterias grampositivas, sobre todo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y bacilos gramnegativos resistentes.

Las infecciones que provocan con más frecuencia shock séptico son neumonía, peritonitis, pielonefritis, absceso (especialmente intraabdominal), bacteriemia primaria, colangitis, celulitis, fascitis necrosante y meningitis. La neumonía intrahospitalaria es la causa más frecuente de muerte por infección intrahospitalaria.

BIOPATOLOGÍA

Al principio, el shock séptico activa la inflamación con aumento de la coagulación, activación de las plaquetas, incremento de neutrófilos y células mononucleares activadas, y disminución de la fibrinólisis. Después de varios días, una respuesta antiinflamatoria compensadora con inmunodepresión puede causar muerte. Varias vías se amplifican entre sí: la inflamación activa la coagulación y la coagulación activa la inflamación, creando un bucle de retroalimentación positiva proinflamatorio y procoagulante. La hipoxia tisular en el shock séptico amplifica también la inflamación y la coagulación. Muchos mediadores fundamentales para la vigilancia homeostática de la infección pueden ser perjudiciales para el huésped (p. ej., factor de necrosis tumoral α [TNF-α]), por lo que los tratamientos que neutralizan por completo estos mediadores suelen ser inefectivos.

La lesión endotelial generalizada es una característica importante del shock séptico. Un endotelio dañado es más permeable, por lo que aumenta el flujo de edema con abundantes proteínas en tejidos como el pulmón. Las células endoteliales dañadas liberan óxido nítrico, potente vasodilatador que es un mediador fundamental del shock séptico. El shock séptico daña también las células epiteliales pulmonares e intestinales. La lesión epitelial intestinal aumenta la permeabilidad y ello produce una translocación epitelial de bacterias y endotoxinas intestinales, que aumenta todavía más el fenotipo inflamatorio del shock séptico.

Infección temprana, respuesta inmunitaria innata, inflamación y endotelio

La defensa del huésped es mediada por respuestas innata y adquirida. El sistema inmunitario innato responde utilizando receptores de reconocimiento (p. ej., receptores de tipo *toll* [TLR]) para patrones moleculares asociados a patógenos, que son moléculas de microorganismos extremadamente bien conservadas. Las moléculas de superficie de bacterias grampositivas y gramnegativas (peptidoglucanos y lipopolisacáridos, respectivamente) se unen a TLR-2 y TLR-4, respectivamente (e-fig. 108-1). La unión a TLR-2 y TLR-4 inicia una cascada de señalización intracelular que culmina en el transporte nuclear del factor nuclear de transcripción-κB (NF-κB), desencadenante a su vez de la transcripción de citocinas como TNF-α e interleucina 6 (IL-6). Las citocinas aumentan la expresión de moléculas de adhesión de los neutrófilos y las células endoteliales, y la activación de los neutrófilos provoca destrucción de las bacterias. Sin embargo, las citocinas inducen también daño directo en las células endoteliales del huésped, igual que los neutrófilos, los monocitos y las plaquetas activadas. La inhibición de los primeros mediadores de la sepsis, como TNF-α e IL-1β, no ha sido eficaz, probablemente porque TNF-α e IL-1β alcanzan una concentración máxima que disminuye rápidamente, antes de que estos tratamientos antagonistas puedan aplicarse clínicamente.

Después de la respuesta inflamatoria de citocinas, células inmunitarias, tales como macrófagos y neutrófilos, liberan mediadores tardíos, como los del grupo de caja 1 de alta movilidad (HMGB-1). El HMGB-1 activa los neutrófilos, los monocitos y el endotelio. A diferencia de los antagonistas de TNF-α, los inhibidores de HMGB-1 disminuyen la mortalidad, incluso si se administran 24 h después de la inducción de peritonitis experimental.

Otro efecto adverso de la sepsis es la lesión endotelial generalizada, que provoca aumento de la permeabilidad endotelial, con escape de proteínas y de líquidos al espacio intersticial. Esta permeabilidad endotelial es una vía común final de la lesión tisular generalizada. Las citocinas y otros mediadores inflamatorios crean espacios entre las células endoteliales mediante interrupción de las uniones intercelulares, cambiando la estructura del citoesqueleto, o mediante daño directo en las células endoteliales. En la sepsis se ha implicado a varias vías de alteración de la permeabilidad endotelial como el receptor activado por proteasa 1 (PAR-1) y la alteración de cadherina VE intercelular, β-catenina y complejo p120-catenina. La unión a PAR-1 por la proteína C activada y una dosis baja de trombina es citoprotectora, mientras que la estimulación PAR-1 por una dosis alta de trombina aumenta la permeabilidad endotelial. La unión de Slit a Robo4 mantiene la integridad de la cadherina VE intercelular, β-catenina y complejos p120-catenina y, por tanto, mantiene una permeabilidad endotelial normal.

La inmunidad adquirida añade especificidad y amplifica la respuesta inmunitaria

Los microorganismos estimulan respuestas inmunitarias adquiridas humorales y celulares específicas que amplifican la inmunidad innata. Los linfocitos B liberan inmunoglobulinas que se unen a los microorganismos y de este modo facilitan la presentación de estos a los linfocitos citolíticos naturales y a los neutrófilos. En la sepsis, los linfocitos cooperadores tipo 1 (T_H1) segregan por lo general citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-1β), y los linfocitos cooperadores tipo 2 (T_H2) segregan citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10).

Respuesta de la coagulación a la infección

El shock séptico activa el sistema de la coagulación (e-fig. 108-2) y, en última instancia, convierte el fibrinógeno en fibrina, que se une a las plaquetas para formar trombos microvasculares. Estos amplifican todavía más la lesión endotelial mediante liberación de mediadores e hipoxia tisular por obstrucción del flujo sanguíneo.

En condiciones normales, los anticoagulantes naturales (proteína C, proteína S, antitrombina e inhibidor de la vía del factor tisular) impiden la coagulación, aumentan la fibrinólisis y eliminan los microtrombos. La trombina α se une a la trombomodulina, que activa la proteína C cuando la proteína C está unida al receptor de proteína C endotelial (EPCR). La proteína C activada disminuye el fenotipo procoagulante, al inactivar los factores Va y VIIIa e inhibir la síntesis de inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1). La proteína C activada disminuye también la apoptosis, la activación y la adhesión de los leucocitos y la producción de citocinas.

El shock séptico disminuye la concentración de anticoagulantes naturales como proteína C, proteína S, antitrombina e inhibidor de la vía del factor tisular. Además, los lipopolisacáridos y el TNF-α reducen la trombomodulina y el EPCR, limitando por tanto la activación de la proteína C. Los lipopolisacáridos y el TNF-α aumentan también la concentración de PAI-1, inhibiendo la fibrinólisis.

Hipoxia tisular en el shock séptico

La hipoxia tisular activa la inflamación de manera independiente (mediante activación de NF-κB y citocinas, síntesis de óxido nítrico y activación de HMGB-1), causa coagulación (mediante el factor tisular y el PAI-1) y activa los neutrófilos, los monocitos y las plaquetas. La hipoxia produce factor inducible por hipoxia 1α (HIF-1α), que aumenta la eritropoyetina, y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La eritropoyetina protege el encéfalo y otros tejidos. El VEGF inhibe la fibrinólisis y aumenta la sintasa de óxido nítrico inducible, que aumenta la vasodilatación causada por óxido nítrico. El óxido nítrico tiene un efecto perjudicial adicional: un exceso de este inhibe los efectos beneficiosos del HIF-1α (p. ej., aumento de la síntesis de eritropoyetina) durante la hipoxia.

Shock séptico tardío, inmunodepresión y apoptosis de células inmunitarias y epiteliales

Alrededor de 1 semana después del inicio del shock séptico puede producirse la muerte por inmunodepresión, manifestada por anergia, linfocitopenia, hipotermia e infección intrahospitalaria (e-fig. 108-3). La disfunción multiorgánica determina en ocasiones un fenotipo antiinflamatorio por apoptosis de células inmunitarias, epiteliales y endoteliales. Los linfocitos T $CD4^+$ activados evolucionan a un fenotipo T_H1 proinflamatorio (TNF-α, IL-1β) o T_H2 antiinflamatorio (IL-4, IL-10). La sepsis produce un cambio de fenotipo T_H1 a T_H2. Por ejemplo, la elevación persistente de IL-10 se asocia a aumento del riesgo de muerte. También se produce inmunodepresión por apoptosis de linfocitos. Las citocinas proinflamatorias, los linfocitos T y B activados y los glucocorticoides producen apoptosis de linfocitos, mientras que el TNF-α y la endotoxina provocan apoptosis de células epiteliales pulmonares e intestinales. El hecho de que los glucocorticoides estimulen también la apoptosis podría ser la explicación biológica de la observación de que los pacientes con shock séptico tratados con hidrocortisona sufren más sobreinfecciones que los pacientes tratados con placebo.

La muerte como consecuencia de una enfermedad infecciosa presenta un destacado componente hereditario. La sepsis es un ejemplo excelente de enfermedad poligénica relacionada con interacción de varios genes y una agresión medioambiental (infección). Se ha asociado de manera variable a polimorfismos de nucleótido único de las citocinas (TNF-α, IL-6, IL-10), factores de la coagulación (proteína C, fibrinógeno-β), vía de catecolamina (receptor β-adrenérgico) y genes de la inmunidad innata (CD14, TLR-1, TLR-2) con un aumento del riesgo de muerte por sepsis.

Disfunción cardiovascular

Las características principales de todos los tipos de shock son la perfusión tisular inadecuada y la hipoxia tisular. Al principio del shock séptico, la mayoría de los pacientes tienen taquicardia sinusal y, por definición, disminución de la presión arterial (< 90 mmHg de sistólica, descenso ≥ 40 mmHg de la presión sistólica basal o presión arterial media < 65 mmHg; tabla 108-1). El shock séptico es la forma típica de shock distributivo (cap. 106), caracterizado por aumento de la presión diferencial (pulsos saltones), disminución de la resistencia vascular sistémica (rubefacción, piel caliente) e hipovolemia funcional (presión venosa yugular baja). El shock distributivo implica que la distribución del flujo sanguíneo sistémico está alterada, de modo que hay zonas con flujo lento (saturación venosa de oxígeno baja) y zonas con flujo alto (saturación venosa de oxígeno alta). No obstante, alrededor de un tercio

booksmedicos.org

TABLA 108-1 VARIABLES, ABREVIATURAS Y VALORES NORMALES HEMODINÁMICOS

Presión arterial: presión sistólica (PAS) (> 100 mmHg), presión diastólica, presión diferencial, presión arterial media (PAM) (> 65 mmHg)
Presión venosa central (PVC): normal, 6-12 mmHg
Presión arterial pulmonar (PAP): normal, 25/15 mmHg
Resistencia vascular pulmonar (RVP): normal, 150-250 dinas/s/cm

$$\left(\equiv \frac{PAP - POAP}{GC} \times 80\right)$$

Presión de oclusión arterial pulmonar (POAP) o presión de enclavamiento arterial pulmonar (PEAP): normal, 8-15 mmHg
Resistencia vascular sistémica (RVS): normal, 900-1.400 dinas/s/cm

$$\left(\equiv \frac{PAM - PVC}{GC} \times 80\right)$$

Gasto cardíaco (GC): normal, 5 l/min
Índice de trabajo sistólico ventricular izquierdo (ITSVI): normal, (60-100 g × m/latido) = (VS × [PAM – PEAP] × 0,0136)
Aporte de oxígeno (Do_2): normal, 1 l/min (= GC × [Hb × 1,38 × Sao_2] + [0,003 × Po_2])
Consumo de oxígeno (Vo_2): normal, 250 ml/min (= GC × Hb × 1,38 × [Sao_2 – Svo_2] + [0,003 × (Pao_2 – Pvo_2)])
Fracción de extracción de oxígeno: normal, 0,23 – 0,32 (= Vo_2/Do_2)
Las variables hemodinámicas se normalizan a menudo dividiéndolas por la superficie corporal (SC) para considerar la masa corporal diferente
- Índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP): normal (= RVP/SC)
- Índice de resistencia vascular sistémica (IRVS): normal (= RVS/SC)
- Índice cardíaco (IC): normal, 2,5-4,2 l/min/m^2 (= GC/SC)
- Índice de trabajo sistólico ventricular izquierdo (ITSVI): normal (= TSVI/SC)
- Índice de suministro de oxígeno (IDo_2): normal, 460-650 ml/min/m^2 (= Do_2/SC)
- Índice de consumo de oxígeno (IVo_2): normal, 95-170 ml/min/m^2 (= Vo_2)/SC)

de los pacientes con shock séptico presentan inicialmente signos más característicos de shock hipovolémico (presión venosa central baja y saturación venosa central de oxígeno baja) porque los signos clínicos dependen de la fase y de la gravedad del shock séptico, además de del grado de reposición de líquidos. Después de reponer los líquidos, los pacientes presentan generalmente signos clínicos y hemodinámicos característicos del shock distributivo típico.

La precarga ventricular es baja habitualmente en la fase inicial del shock séptico, por varios motivos.[2] El primero es que puede haber hipovolemia por disminución de la ingesta de líquido y por aumento de la pérdida de líquido por fiebre, vómitos y diarrea si existe una enfermedad digestiva. El segundo es que la salida de líquido intravascular al espacio intersticial (fuga capilar) es causada por mediadores que provocan lesión endotelial generalizada que incrementa la permeabilidad capilar. El aumento de la permeabilidad capilar produce acumulación de líquido de edema con abundantes proteínas en el espacio intersticial. En el pulmón, el aumento de la permeabilidad es un elemento clave en el desarrollo de lesión pulmonar aguda. Un tercer motivo del descenso de la precarga ventricular en el shock séptico es la venodilatación provocada por mediadores como el óxido nítrico. La venodilatación aumenta la capacitancia venosa y esto causa una hipovolemia relativa, que se combina con la hipovolemia absoluta. La poscarga ventricular disminuye por la liberación excesiva de vasodilatadores potentes como óxido nítrico, prostaglandina I_2, difosfato de adenosina y otros vasodilatadores.

Además de vasodilatación anómala, los pacientes presentan vasoconstricción microvascular concomitante. Es posible que no haya signos clínicos ni hemodinámicos de vasoconstricción microvascular, pero dicha vasoconstricción puede causar hipoxia tisular, detectada por elevación de la concentración arterial de lactato. La vasoconstricción microvascular se debe a un incremento de noradrenalina, tromboxanos y otros vasoconstrictores locales. La vasconstricción microvascular causa hipoxia focal, que empeora por la obstrucción vascular que producen las plaquetas y los leucocitos.

El desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno puede alterar la relación global entre ambos. En circunstancias normales, el consumo de oxígeno es independiente del aporte de oxígeno dentro de un amplio intervalo. Si el aporte de oxígeno disminuye por debajo de su límite crítico, su consumo disminuye y conduce a un estado en el que el consumo depende del aporte de oxígeno. Por debajo del límite crítico de aporte de oxígeno aumenta el lactato arterial, como consecuencia de la hipoxia tisular. La implicación clínica es que es necesario aumentar el aporte de oxígeno (p. ej., aumentando el gasto cardíaco mediante reposición de la volemia, infusión de dobutamina o transfusión de eritrocitos) por encima del límite crítico.

En el shock séptico la función cardiovascular se altera también por disminución de la contractilidad ventricular.[3] Puede ser difícil detectar clínicamente este descenso de la contractilidad y puede diagnosticarse solo mediante evaluación hemodinámica o ecocardiográfica. Numerosos mediadores de sepsis circulantes, como endotoxina, citocinas (p. ej., IL-6, TNF-α) y óxido nítrico (liberado localmente en la circulación coronaria) disminuyen la contractilidad. La endotoxina envía señales a través de los TLR, que regulan al alza la expresión de proteínas como S110A8 y S100A9, para dar lugar a un receptor de la reducción del flujo de calcio dependiente de productos finales de glucación avanzada (RAGE), que disminuye la fracción de eyección. La isquemia coronaria secundaria a obstrucción microvascular por leucocitos y radicales libres del oxígeno, liberados por los neutrófilos adherentes al endotelio capilar coronario, es otro mecanismo de disminución de la contractilidad.

Al principio del shock séptico, los pacientes que sobreviven presentan un incremento del volumen telediastólico ventricular izquierdo, lo que probablemente les permite mantener el gasto cardíaco a pesar de la menor contractilidad. Por el contrario, en los que no sobreviven dicho volumen no aumenta, por lo que su gasto cardíaco se altera. En algunos pacientes con shock séptico, la lesión pulmonar aguda y la hipertensión pulmonar secundaria concomitantes aumentan la poscarga ventricular derecha con un desplazamiento secundario del tabique interventricular de derecha a izquierda. Este desplazamiento del tabique interventricular disminuye el volumen telediastólico ventricular izquierdo y también limita el gasto cardíaco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La disfunción cardiovascular en el shock séptico se caracteriza por descenso de la precarga (por disminución de la ingesta, pérdida de líquido, tercer espacio secundario a aumento de la permeabilidad y venodilatación), menor poscarga y, a menudo, disminución de la contractilidad ventricular. El signo clínico de reducción del volumen ventricular es la presión venosa yugular baja, y el signo hemodinámico es la presión venosa central baja. La resistencia ventricular izquierda, o poscarga, también disminuye habitualmente y produce signos clínicos, como piel caliente y ruborizada, y signos hemodinámicos, como menor resistencia vascular sistémica.

DIAGNÓSTICO

Incluso al principio de la evaluación diagnóstica, la valoración de un paciente en estado crítico debe centrarse de inmediato en la vía respiratoria (necesidad de intubación), respiración (frecuencia respiratoria, dificultad respiratoria, pulsioximetría), circulación (frecuencia cardíaca, presión arterial, presión venosa yugular, perfusión cutánea) e inicio rápido de la reanimación (fig. 108-1). Las constantes vitales y el recuento de leucocitos determinan con rapidez si el paciente tiene un SRIS (dos de los cuatro criterios). La gasometría arterial y la concentración de lactato son pruebas complementarias útiles. La valoración secundaria tiene como objetivo determinar la causa probable de la infección y el estado de la función orgánica. La neumonía (cap. 97) se sospecha por tos, expectoración y dificultad respiratoria. En presencia de dolor torácico pleurítico hay que sospechar empiema (cap. 99). Los signos de peritonitis, una masa abdominal y dolor a la palpación en hipocondrio derecho indican sepsis abdominal. La pielonefritis (cap. 284) es probable en pacientes con disuria y dolor a la palpación en el ángulo costovertebral. La evaluación de la piel en busca de eritema (celulitis), eritema sobre un catéter intravascular (sepsis por catéter intravascular), dolor a la palpación (fascitis necrosante), crepitación (mionecrosis por anaerobios) y petequias y púrpura (menigococemia) puede ser demostrativa. La cefalea, la rigidez cervical y los signos meníngeos hacen sospechar meningitis (cap. 412). Los signos neurológicos focales indican absceso cerebral (cap. 413).

Las pruebas de laboratorio útiles para identificar el origen de la infección son cultivos apropiados y tinciones de Gram (sangre, esputo, orina, secreciones, líquido cefalorraquídeo). Los hemocultivos son positivos en el 40-60% de los pacientes con shock séptico. La radiografía de tórax ayuda a diagnosticar neumonía, empiema y lesión pulmonar aguda. La ecografía abdominal y la tomografía computarizada están indicadas si se sospecha sepsis abdominal.

La evaluación hemodinámica del paciente comprende cateterismo diagnóstico venoso central o arterial pulmonar. En la fase inicial del shock séptico, la presión venosa central suele estar baja y aumenta en respuesta a la reposición de la volemia. La saturación de oxígeno venosa central, el gasto cardíaco y las presiones de llenado ventricular pueden determinarse de modo continuo. La presión arterial pulmonar suele ser normal, aunque en ocasiones está elevada porque el shock séptico induce hipertensión pulmonar. La presión de oclusión arterial pulmonar (o de enclavamiento) suele ser baja antes de la reanimación, aunque a veces es normal o elevada si el paciente padece cardiopatía previa subyacente (p. ej., insuficiencia cardíaca o enfermedad arterial coronaria con infarto de miocardio previo) o si la contractilidad ventricular izquierda ha disminuido por la sepsis. El gasto cardíaco puede ser normal o bajo antes de la reposición de líquidos y habitualmente se eleva por encima de lo normal después de la reposición de líquidos. Si esta aumenta la presión venosa central y la presión de oclusión arterial pulmonar, pero no el gasto cardíaco, hay que pensar en una disfunción ventricular izquierda.

Las características ecocardiográficas del descenso de la contractilidad ventricular son disminución de la fracción de eyección ventricular derecha e izquierda y aumento de los volúmenes telediastólicos y telesistólicos. Al principio del shock séptico, la fracción de eyección ventricular izquierda baja y permanece baja en los que no sobreviven. En supervivientes, la fracción de eyección ventricular izquierda recupera habitualmente la normalidad en 5-10 días. También puede utilizarse la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

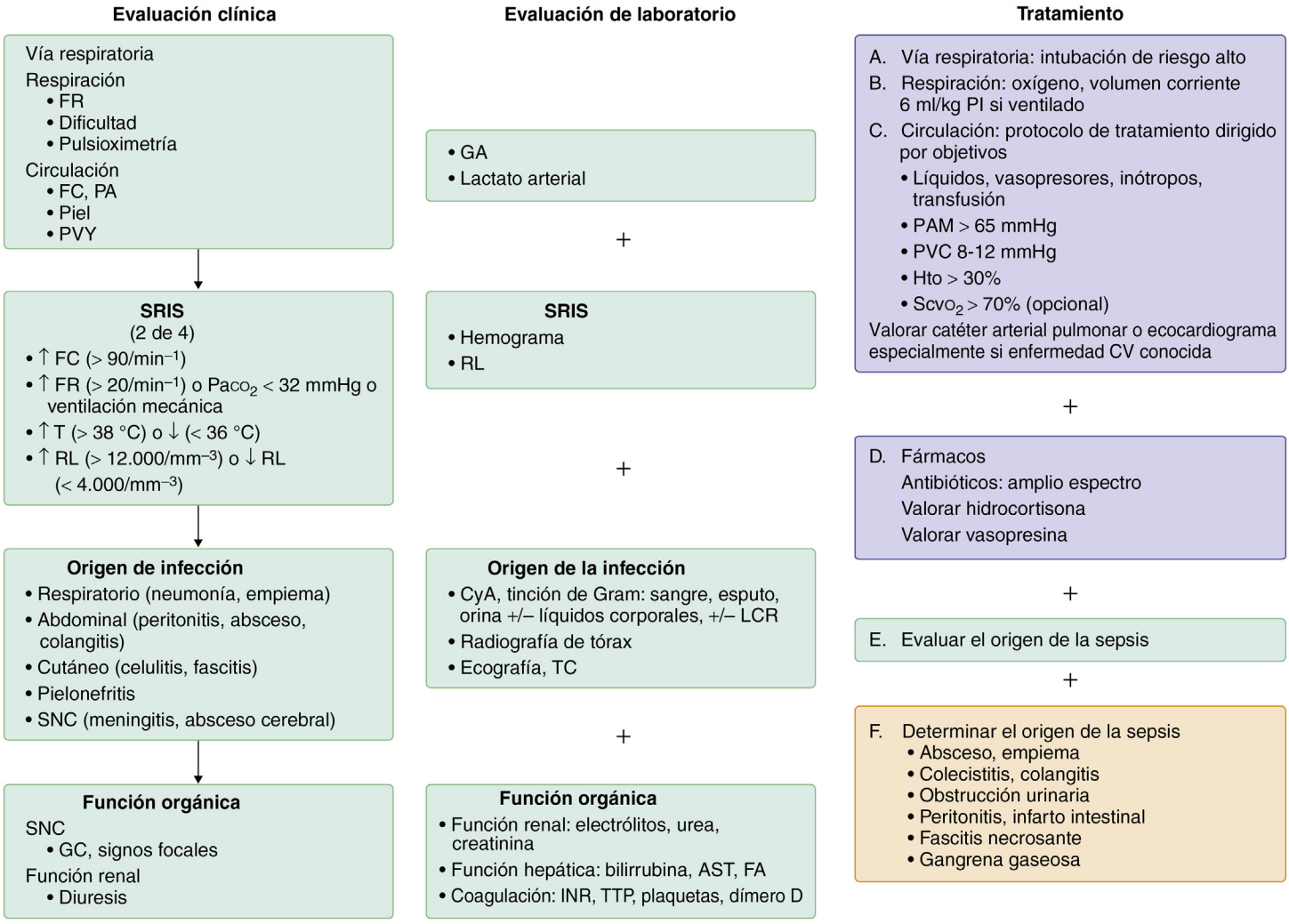

FIGURA 108-1. Algoritmo para la evaluación clínica y de laboratorio y el tratamiento del shock séptico. AST = aspartato aminotransferasa; CV = cardiovascular; CyA = cultivo y antibiograma; FA = fosfatasa alcalina; FC = frecuencia cardíaca; FR = frecuencia respiratoria; GA = gasometría arterial; GC = grado de conciencia; Hto = hematocrito; INR = índice normalizado internacional; LCR = líquido cefalorraquídeo; PA = presión arterial; $Paco_2$ = presión parcial de dióxido de carbono; PAM = presión arterial media; PI = peso ideal; PVC = presión venosa central; PVY = presión venosa yugular; RL = recuento y fórmula de leucocitos; $Scvo_2$ = saturación de oxígeno venosa central; SNC = sistema nervioso central; SRIS = síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; T = temperatura; TC = tomografía computarizada; TTP = tiempo de tromboplastina parcial.

ecocardiografía a la cabecera del paciente para evaluar el estado del volumen intravascular, que puede diagnosticarse basándose en el colapso de la vena cava inferior y en la disfunción valvular.

Las pruebas funcionales renales, hepáticas y de coagulación son útiles para evaluar la función orgánica. Después de determinar el origen de la sepsis es esencial tratar la causa mediante drenaje de abscesos o empiemas, corrección quirúrgica o intervencionista de la obstrucción urinaria o tratamiento quirúrgico de la peritonitis, infarto intestinal, colecistitis, colangitis, fascitis necrosante o gangrena gaseosa.

Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales principales del shock séptico típico son otras causas inespecíficas de SRIS, como pancreatitis aguda (cap. 144), síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 104), neumonitis por aspiración (cap. 94), politraumatismo (cap. 111) y una intervención quirúrgica mayor reciente sin infección (cap. 433). Otras causas de shock distributivo son shock anafiláctico (manifestado por angioedema y urticaria; cap. 440), sideración medular (traumatismo reciente y paraplejía; cap. 399), insuficiencia suprarrenal aguda («piel oscura», hiperpotasemia, alcalosis metabólica; cap. 227) e insuficiencia hepática aguda o crónica reagudizada (ictericia, ascitis, encefalopatía; cap. 153).

El diagnóstico diferencial del shock séptico debe contener las demás causas de shock: hipovolémico, cardiogénico y obstructivo (caps. 106 y 107). Los pacientes con shock hipovolémico (por pérdida de líquido externa o interna, hemorragia) presentan anamnesis indicativa y signos de hipovolemia (presión venosa yugular baja) e hipoperfusión cutánea (extremidades frías, húmedas y cianóticas). El shock cardiogénico (por infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva crónica reagudizada o después de cirugía cardiovascular) se sospecha por la anamnesis, los signos de aumento de la presión de llenado (elevación de la presión venosa yugular, crepitantes, S_3, edema pulmonar, cardiomegalia) e hipoperfusión cutánea (cap. 107). Algunos pacientes con infarto agudo de miocardio y shock cardiogénico presentan características de SRIS sin infección. El shock obstructivo (por tromboembolia pulmonar, taponamiento cardíaco, neumotórax) produce manifestaciones parecidas a las del shock cardiogénico.

PREVENCIÓN

Las medidas para prevenir la sepsis son lavado de manos, elevación de la cabecera de la cama, técnicas estériles meticulosas para colocar catéteres y probablemente uso de catéteres impregnados de antibiótico. Cambiar la ubicación al sustituir el catéter y aislar a pacientes con microorganismos resistentes o inmunodepresión significativa también previene la infección.

Para evitar la progresión de sepsis a shock séptico, son necesarios diagnóstico precoz y reanimación intensiva.[4] La reposición de líquidos temprana, la ventilación con protección pulmonar y los antibióticos son medidas terapéuticas fundamentales en la fase inicial del shock séptico (tabla 108-2).

TRATAMIENTO

Tratamiento respiratorio

Todos los pacientes con shock séptico precisan oxígeno inicialmente, y muchos necesitan ventilación mecánica. La ventilación mecánica es necesaria en la mayoría de los pacientes con shock séptico porque la complicación más frecuente es la lesión pulmonar aguda. La ventilación con protección pulmonar (ventilación mecánica que disminuye la lesión pulmonar utilizando un volumen corriente relativamente bajo, > 6 ml/kg de peso corporal) disminuye la mortalidad por lesión pulmonar aguda y por síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 105).[A1]

booksmedicos.org

TABLA 108-2 POSIBLES TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO*

ORIGEN DE LA SEPSIS	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO INICIAL	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ALTERNATIVO
Neumonía extrahospitalaria	Cefalosporina de tercera generación (cefotaxima 2 g i.v. cada 6 h; ceftriaxona 2 g i.v./12 h; ceftizoxima 2 g i.v. cada 8 h) *más* Fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h, levofloxacino 750 mg i.v. cada 24 h, moxifloxacino 400 mg i.v. cada 24 h) *o* Macrólido (azitromicina 500 mg i.v. cada 24 h)	Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v./6 h *más* Fluoroquinolona *o* Macrólido
Neumonía intrahospitalaria	Imipenem 0,5 g i.v. cada 6 h *o* Meropenem 1 g i.v. cada 8 h	Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h) *más* Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h *o* Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h *más* Tobramicina 1,5 mg/kg cada 8 h *más* Vancomicina
Abdominal (aerobia/anaerobia mixta)	Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h *o* Imipenem 0,5 g i.v. cada 6 h (o meropenem 1 g i.v. cada 8 h)	Ampicilina 2 g i.v. cada 4 h *más* Metronidazol 500 mg i.v. cada 8 h *más* Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h)
Vías urinarias	Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h)	Ampicilina 2 g i.v. cada 4 h *más* Gentamicina 1,5 mg/kg i.v. cada 8 h *o* Cefalosporina de tercera generación (cefotaxima 2 g i.v. cada 6 h; ceftriaxona 2 g i.v. cada 12 h; ceftizoxima 2 g i.v. cada 8 h)
Fascitis necrosante	Imipenem 0,5 g i.v. cada 6 h	Penicilina G (si se confirman estreptococos del grupo A)
Bacteriemia primaria (huésped normal)	Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h *más* Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h	Imipenem 0,5 g i.v. cada 6 h *más* Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h
Bacteriemia primaria (consumidores de drogas por vía intravenosa)	Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h *más* Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h)	Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h *más* Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h
Neutropenia febril	Cefepima 2 g i.v. cada 8 h *más* Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h	Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h *más* Gentamicina 1,5 mg/kg i.v. cada 8 h *o* Imipenem 0,5 g i.v. cada 6 h *más* Gentamicina 1,5 mg/kg i.v. cada 8 h
Meningitis bacteriana	Ceftriaxona 2 g i.v. cada 12 h *más* Ampicilina 3 g i.v. cada 6 h *más* Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h *más* Dexametasona 0,15 mg/kg i.v. cada 6 h durante 2-4 días	Cocos grampositivos: vancomicina *más* ceftriaxona 2 g i.v. cada 12 h Diplococos gramnegativos: cefotaxima 2 g i.v. cada 4-6 h Bacilos grampositivos: ampicilina 3 g i.v. cada 6 h *más* gentamicina Bacilos gramnegativos: ceftacidima 2 g i.v. cada 8 h *más* gentamicina 1,5 mg/kg i.v. cada 8 h Todos *más* dexametasona
Celulitis	Ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h *más* Clindamicina 900 mg i.v. cada 8 h	Imipenem 0,5 g i.v. cada 6 h

*La mayoría de las dosis de antibiótico deben ajustarse en caso de disfunción hepática o renal. Algunos antibióticos deben ajustarse según la concentración (p. ej., gentamicina). Al elegir un fármaco, hay que analizar con atención los antecedentes de alergia a antibióticos del paciente (sobre todo penicilina).

Los pacientes que necesitan ventilación precisan una sedación adecuada pero no excesiva, que puede empeorar la inestabilidad hemodinámica, prolongar la ventilación y aumentar el riesgo de neumonía intrahospitalaria. La sedación debe ajustarse mediante valoración objetiva. La interrupción diaria de la sedación acorta la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en cuidados intensivos. La desconexión progresiva de la ventilación mecánica se asocia a menudo a hipervolemia por la reposición de líquidos previa y por disminución de la presión intratorácica. Los pacientes en los que la desconexión progresiva se guía por la concentración de péptido natriurético auricular se desconectan con más rapidez y pasan más días sin respirador, porque generalmente reciben un tratamiento diurético más intensivo, sin aumento concomitante de la necesidad de vasopresores o del riesgo de disfunción renal ni más anomalías electrolíticas.[A2]

Tratamiento circulatorio

El tratamiento temprano es la clave del abordaje urgente, aunque no es necesario que alcance objetivos hemodinámicos centrales específicos ni obliga a colocar un catéter venoso central o a administrar inótropos o transfusiones de sangre.[A3,A4] Los tratamientos convencionales deben tener como objetivo aumentar el aporte tisular de oxígeno, subiendo la presión arterial muy baja, incrementando el flujo sanguíneo inadecuado, aumentando la saturación arterial de oxígeno baja e incrementando la saturación venosa de oxígeno mixta. Aunque el aporte de oxígeno es más alto en supervivientes que en los que no sobreviven, no está claro que un límite específico de aporte de oxígeno sea más útil que los criterios de valoración clínicos. Varios estudios han demostrado que un aporte de oxígeno global por encima del normal no disminuye la mortalidad en la sepsis ni en el shock séptico.

Un objetivo de presión arterial media de 65 a 70 mmHg es tan adecuado como un objetivo de 80 a 85 mmHg.[A5] Sin embargo, un objetivo más alto de presión arterial media (80-85 mmHg) puede disminuir el riesgo de lesión renal y la necesidad de diálisis en pacientes con hipertensión previa. En pacientes con lesión pulmonar aguda, no hay diferencia en los resultados al usar un catéter arterial pulmonar o un catéter venoso central. Los pacientes en los que la lesión pulmonar aguda se trata después de 24-48 h mediante reposición de líquidos conservadora (frente a reposición transigente) registran mejora significativa de la función pulmonar y duración más breve de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI.

Los líquidos deben utilizarse para mantener una presión venosa central de 8 a 12 mmHg. Hasta ahora ningún dato convincente indica que la albúmina es mejor que el suero fisiológico.[5,A6] En pacientes con sepsis grave, los estudios aleatorizados de gran tamaño confirman que la solución de lactato sódico compuesta modificada o la albúmina son preferibles al hetalmidón 10% (un coloide) porque las tasas de lesión renal aguda son más bajas, disminuyen la necesidad diálisis y reducen el número de muertes.[A7] Como consecuencia, en el shock séptico no debe utilizarse hetalmidón. Si la saturación venosa central de oxígeno está por debajo del 70%, debe realizarse una transfusión de concentrados de eritrocitos para mantener un hematocrito mayor del 30%.

Si la presión arterial media es menor de 65 mmHg, deben añadirse vasopresores (p. ej., noradrenalina, 1 a 50 μg/min; adrenalina, 1 a 30 μg/min). La dobutamina (2,5-20 μg/kg/min) es necesaria si la presión venosa central, la presión arterial media y el hematocrito mejoran pero la saturación venosa central de oxígeno permanece por debajo del 70%. En un estudio aleatorizado de pacientes con shock séptico, la combinación de noradrenalina con dobutamina se asoció a una mortalidad parecida a la de la adrenalina sola, sin diferencias en la disfunción orgánica, tiempo hasta la resolución del shock o acontecimientos adversos.[A8] En otro estudio aleatorizado, la noradrenalina fue ligeramente pero no significativamente mejor que la dopamina para reducir la mortalidad cuando se usa como vasopresor de primera línea en los pacientes con shock séptico;[A9] sin embargo, la noradrenalina estaba asociada a una tasa más baja de arritmia, sobre todo fibrilación auricular. Estos datos acumulados indican que la noradrenalina puede ser mejor que la dopamina como primer vasopresor en el shock séptico.

Los médicos pueden utilizar solo adrenalina, solo noradrenalina, o noradrenalina y dobutamina en los pacientes con gasto cardíaco bajo. Como medida para la hipotensión persistente a pesar de una reposición de líquidos adecuada, puede añadirse primero un vasopresor como noradrenalina (de 1 a 50 μg/min). Si el índice cardíaco está bajo o la saturación venosa mixta de oxígeno está baja (> 70%) a pesar de una presión venosa central adecuada, debe añadirse un inótropo como dobutamina, al principio de 2 a 5 μg/kg/min, aumentando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

hasta que la saturación venosa mixta de oxígeno sea adecuada. En algunos pacientes en shock séptico, el índice cardíaco es inadecuado, como refleja una saturación venosa mixta de oxígeno baja a pesar de una presión venosa central (> 12 mmHg) o presión de enclavamiento arterial pulmonar (> 18 mmHg) altas por la disfunción cardiovascular subyacente o por disfunción ventricular izquierda aguda secundaria a la sepsis. En dichos pacientes, hay que valorar el uso temprano de un inótropo como la dobutamina para incrementar la contractilidad ventricular izquierda. El objetivo global es conseguir una presión arterial media (> 65 mmHg), presión venosa central y saturación venosa mixta de oxígeno adecuadas mientras se controlan otros índices de perfusión adecuada, como la diuresis horaria (> 0,5 ml/kg/h), concentración arterial de lactato (< 2 mmol/l), estado mental y perfusión cutánea. Una saturación venosa central de oxígeno mayor del 70% o una eliminación de lactato ≥ 10% son parámetros igual de apropiados para valorar la idoneidad de la reanimación inicial de la sepsis grave y del shock séptico y para orientar el tratamiento en curso.[A10]

La fiebre, frecuente en el shock séptico, puede tener algunos efectos beneficiosos para combatir la infección y, además, aumenta la demanda de oxígeno. Bajar la fiebre puede reducir la necesidad de vasopresores y, probablemente, el riesgo de encefalopatía séptica. En un estudio de grandes dimensiones, el enfriamiento externo durante 48 h para mantener la temperatura corporal central entre 36,5 y 37 °C fue seguro y disminuyó la necesidad de vasopresores, así como las tasas de mortalidad en 14 días (del 34 al 19%).[A11] El enfriamiento para bajar la fiebre a una temperatura normal es especialmente prometedor para los pacientes con shock séptico febril que reciben dosis altas de vasopresores, necesitan fármacos inótropos o tienen una taquicardia notable.

Transfusión de eritrocitos y eritropoyetina

La anemia es frecuente en el shock séptico, pero existe controversia sobre la concentración óptima de hemoglobina para la reanimación. Sin embargo, hace poco tiempo un estudio aleatorizado sobre transfusión en pacientes en estado crítico con shock séptico halló que un límite para transfusión de 7 g/dl de hemoglobina era equivalente a un límite de 9 g/dl respecto a episodios isquémicos y necesidad de soporte vital o muerte, pero disminuyó las transfusiones de una mediana de 4 unidades a una mediana de 1 unidad.[A12]

Fármacos

Antibióticos

La localización de la infección y los organismos responsables del shock séptico suelen ser desconocidos inicialmente, y los médicos habitualmente aplican un tratamiento antibiótico provisional antes de conocer los resultados de los cultivos en los pacientes con shock séptico. Después de obtener las muestras apropiadas para cultivo deben administrarse antibióticos de amplio espectro de manera muy urgente (en 1 h) mientras se analizan factores del huésped como estado inmunitario y alérgico (caps. 280 y 281; v. fig. 108-1). El tratamiento antibiótico provisional muy urgente (v. tabla 108-2) debe estar guiado por la mayor frecuencia de bacterias grampositivas, la posibilidad de organismos resistentes y las características bacteriológicas locales. En un estudio de gran tamaño, el meropenem fue equivalente a la combinación de meropenem y moxifloxacino respecto a las tasas de mortalidad y de disfunción orgánica.[A13] Añadir tratamiento provisional con fluconazol no mejora los resultados en pacientes sin neutropenia en estado crítico.

Debido a que los resultados en los pacientes con shock séptico son peores si los microorganismos causantes de la sepsis no son sensibles al tratamiento antibiótico inicial, una cuestión importante es el valor relativo de usar un solo antibiótico en comparación con varios antibióticos. Los antibióticos de amplio espectro deben administrarse el menor tiempo posible. Si se identifica un organismo responsable (< 20% de los pacientes septicémicos tienen cultivos negativos), el tratamiento antibiótico debe reducirse con rapidez en 3-5 días para disminuir la aparición de microorganismos resistentes. La duración del tratamiento antibiótico depende de la causa del shock séptico, pero habitualmente es de 10 a 14 días.

Corticoides

Las dosis altas de corticoides no mejoran los resultados en todos los pacientes con sepsis o síndrome de dificultad respiratoria aguda, aunque la evidencia que avala el uso de dosis bajas de corticoides en el shock séptico resulta controvertida. En un estudio, los corticoides (50 mg de hidrocortisona por vía intravenosa cada 6 h más 50 μg de fludrocortisona al día por sonda nasogástrica o por vía oral durante 7 días) aumentaron la supervivencia en pacientes septicémicos cuya respuesta de cortisol sérico después de la estimulación con una infusión intravenosa de 250 μg de corticotropina fue 9 μg/dl o menos. Sin embargo, en un estudio aleatorizado posterior con hidrocortisona (50 mg cada 6 h por vía intravenosa durante 5 días) frente a placebo la mortalidad no mejoró, con independencia de la respuesta del paciente a la estimulación con corticotropina.[A14] Añadir fludrocortisona a la hidrocortisona no es mejor que hidrocortisona sola, y el tratamiento intensivo con insulina para corregir la hiperglucemia que acompaña a menudo al tratamiento con corticoides no es mejor que la regulación habitual de la glucosa.[A15] El tratamiento con hidrocortisona se asocia con frecuencia a duración más breve del shock séptico, aunque puede aumentar el riesgo de sobreinfección. Las directrices actuales sobre sepsis indican que los corticoides solo están indicados en pacientes con mala respuesta a los vasopresores.

Los corticoides administrados antes de los antibióticos disminuyen también las secuelas neurológicas de la meningitis bacteriana, sobre todo la neumocócica (cap. 412). El entusiasmo por el tratamiento con corticoides debe moderarse, debido al riesgo de complicaciones como sobreinfección, neuromiopatía, hiperglucemia, inmunodepresión y alteración de la cicatrización de las heridas.

Proteína C activada humana recombinante

En el shock séptico es casi universal una deficiencia de proteína C activada, y una concentración baja de proteína C activada se asocia a aumento de la mortalidad. Sin embargo, la infusión de proteína C activada humana recombinante no disminuye la mortalidad en pacientes que reciben tratamiento del shock séptico guiado por directrices[A16] y este fármaco ha dejado de comercializarse en todo el mundo.

Vasopresina

Aunque la deficiencia de vasopresina y la disminución de la expresión de receptores de vasopresina son hallazgos frecuentes en el shock séptico, una infusión de vasopresina en dosis baja añadida a la noradrenalina no es significativamente mejor que una infusión de noradrenalina sola en el shock séptico.[A17] Se desconoce si la infusión de vasopresina puede ser beneficiosa en los pacientes con shock menos grave.

Hiperglucemia y tratamiento intensivo con insulina

La hiperglucemia y la resistencia a la insulina son frecuentes en el shock séptico, si bien el tratamiento intensivo con insulina para normalizar la hiperglucemia no es beneficioso en pacientes en UCI médicas, porque la tasa de hipoglucemia es más alta y probablemente aumenta la mortalidad.[A18] Por tanto, en pacientes con shock séptico no se aconseja el tratamiento intensivo con insulina.

Disfunción renal y diálisis

La insuficiencia renal aguda es una complicación importante del shock séptico, asociada a morbimortalidad y uso de recursos (fig. 108-2). En pacientes en estado crítico con lesión renal aguda, la hemodiálisis seis veces por semana no es mejor que la hemodiálisis convencional, y la diálisis intensiva no produce mejores resultados que la convencional en general ni en pacientes con sepsis.[A19]

La dopamina en dosis bajas (2 a 4 μg/kg/min) no disminuye la necesidad de soporte renal, no mejora los resultados y no se recomienda. La acidosis láctica es una complicación frecuente del shock séptico, pero la administración de bicarbonato sódico en presencia de acidosis láctica no mejora la hemodinámica ni la respuesta a los vasopresores.

Un pequeño estudio comparativo aleatorizado evaluó el uso de hemoperfusión de polimixina B en pacientes con sepsis abdominal para disminuir la concentración sanguínea de endotoxina. La hemoperfusión de polimixina B elevó la presión arterial, aminoró la necesidad de vasopresores, mejoró la disfunción orgánica y redujo en un tercio la mortalidad. Sin embargo, es necesario evaluar más a fondo esta intervención antes de recomendarla.

Otros tratamientos

Se recomienda profilaxis de la trombosis venosa profunda con dosis baja de heparina en los pacientes sin hemorragia activa, coagulopatía o contraindicación para la heparina (v. fig. 108-2). La heparina de bajo peso molecular no disminuye el riesgo de trombosis venosa profunda comparada con la heparina no fraccionada, pero puede aminorar el riesgo de embolia pulmonar en pacientes en estado crítico.[A20] La profilaxis de las úlceras gastroduodenales agudas con antagonistas H_2 disminuye el riesgo de hemorragia digestiva. También pueden ser efectivos los inhibidores de la bomba de protones, pero no se han evaluado de manera exhaustiva en el shock séptico.

La nutrición enteral es por lo general más segura y efectiva que la nutrición parenteral total,[A21] pero en ocasiones es necesaria una nutrición parenteral total en pacientes con sepsis, intervención quirúrgica o traumatismo abdominal.[6] La alimentación trófica inicial, que proporciona alrededor del 25% de las necesidades calóricas normales, es tan apropiada como la alimentación enteral total y por tanto se recomienda después de estabilizar al paciente con shock séptico.[A22] El uso de sedación, bloqueantes neuromusculares y corticoides debe reducirse al mínimo porque pueden empeorar la encefalopatía séptica y la polineuropatía o la miopatía de la sepsis. Los pacientes neutropénicos pueden beneficiarse del factor estimulante de colonias de granulocitos (cap. 167). El riesgo de infección intrahospitalaria disminuye con antibióticos de espectro reducido, desconexión temprana de la ventilación y retirada y cambio periódico de los catéteres (cap. 282).

booksmedicos.org

B. Respiración *(Breathing):* oxígeno, con un volumen corriente de 6 ml/kg PI si ventilado. Desconexión progresiva según el protocolo ARDSNet (caps. 105 y 106)

C. Circulación
- Líquidos, vasopresores, inótropos, transfusión; objetivos:
  - PAM > 65 mmHg
  - PVC 8-12 mmHg
  - Hb 70-90 g/l
  - $Scvo_2$ > 70% (opcional)

Valorar catéter arterial pulmonar o ecocardiograma si enfermedad cardiovascular conocida; objetivos:
- Presión de enclavamiento 8-15 mmHg
- Índice cardíaco: normal o alto

D. Fármacos *(Drugs)*
- Antibióticos: espectro reducido adaptado a la causa de la infección
- Hidrocortisona (si hay signos de insuficiencia suprarrenal relativa [v. texto]): 50 mg de hidrocortisona i.v. cada 6 h y 50 µg de fludrocortisona v.o. o por SNG/24 h durante 7 días

Soporte de otros órganos
- Función renal: diálisis continua
- Profilaxis TVP: dosis baja de heparina 5.000 UI s.c. cada 12 h
- Profilaxis úlceras de estrés: antagonista H_2 (p. ej., 50 mg de ranitidina i.v. cada 8 h)
- Nutrición: mejor enteral
- Sedación: intermitente con despertar diario

FIGURA 108-2. Soporte de cuidados intensivos y tratamiento en shock séptico. Hb = hemoglobina; PAM = presión arterial media; PI = peso ideal; PVC = presión venosa central; $Scvo_2$ = saturación venosa central de oxígeno; SNG = sonda nasogástrica; TVP = trombosis venosa profunda.

PRONÓSTICO

La mortalidad a 28 días por shock séptico ha disminuido durante los últimos 20 años desde el 50 hasta el 25-35%,[7] sobre todo en hospitales universitarios,[8] probablemente por el inicio más temprano de los tratamientos apropiados en dosis adecuadas durante períodos limitados. Las muertes tempranas (en las primeras 72 h) son consecuencia habitualmente de un shock progresivo resistente al tratamiento a pesar de soporte vital escalonado. Las muertes tardías por shock séptico (después de 72 h) son por lo general secundarias a disfunción multiorgánica. El número de órganos con disfunción y el avance o la falta de mejora de la disfunción orgánica son indicadores de aumento del riesgo de muerte. Otros factores que auguran un pronóstico desfavorable son edad avanzada, enfermedades médicas subyacentes, enfermedad más grave, concentración arterial de lactato alta y necesidad de dosis altas de vasopresores. Además, un retraso en la aplicación de una reanimación adecuada se asocia a aumento de la mortalidad.

Al aumentar el número de supervivientes del shock séptico se ha elevado también el de pacientes con secuelas graves a largo plazo, como disfunción cognitiva,[9] depresión y trastorno de estrés postraumático. Los supervivientes que también padecían una lesión pulmonar aguda (cap. 104) pueden presentar debilidad, cansancio y disnea de esfuerzo después del alta hospitalaria, debido a disfunción pulmonar, neuromuscular u otra disfunción orgánica persistente. Los pacientes que han sufrido un episodio de lesión renal aguda durante el shock séptico registran una supervivencia a largo plazo significativamente más baja que los pacientes sin este episodio.[10] En general, la supervivencia y la calidad de vida tras el alta hospitalaria después de un shock séptico son peores que las previsibles durante los 10 años siguientes, como mínimo.[11,12]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301-1308.

A2. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A, et al. Natriuretic peptide–driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:1256-1263.

A3. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683-1693.

A4. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496-1506.

A5. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583-1593.

A6. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412-1421.

A7. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:347-355.

A8. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial. *Lancet*. 2007;370:676-684.

A9. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of septic shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-789.

A10. Jones AE, Shapiro NI, Trzeziak S, et al. Lactate clearance vs. central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739-746.

A11. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1088-1095.

A12. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381-1391.

A13. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:2390-2399.

A14. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-124.

A15. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:341-348.

A16. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366:2055-2064.

A17. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:877-887.

A18. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-1297.

A19. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7-20.

A20. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364:1305-1314.

A21. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014;371:1673-1684.

A22. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307:795-803.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

109 TRASTORNOS POR CALOR O FRÍO

MICHAEL N. SAWKA Y FRANCIS G. O'CONNOR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA

La temperatura corporal se regula mediante dos procesos paralelos que modifican el equilibrio del calor corporal: el conductual (ropa, protección, actividad física) y el fisiológico (flujo sanguíneo cutáneo, sudación, escalofríos). Tanto los receptores térmicos periféricos (piel) como los centrales envían impulsos aferentes a un centro integrador del sistema nervioso central (hipotálamo, centro termorregulador) y cualquier desviación entre la variable regulada (temperatura corporal) y una variable de referencia teórica (temperatura de «punto de ajuste») produce una respuesta de pérdida o de conservación de calor (e-fig. 109-1).

Normalmente el ser humano regula la temperatura corporal (central) a 37 °C aproximadamente y las personas sanas aclimatadas pueden tolerar fluctuaciones dentro de un margen estrecho de 35 a 41 °C. Una temperatura corporal fuera de este margen genera morbimortalidad. No existe una temperatura central única porque varía según las diferentes localizaciones corporales profundas y durante el reposo o el ejercicio físico. La temperatura sanguínea arterial, que es el mejor indicador invasivo de la temperatura central, es ligeramente menor que la encefálica. El índice no invasivo más preciso de la temperatura central es la temperatura esofágica, seguida en orden de preferencia por la temperatura rectal, en el tubo digestivo (píldora de telemetría) y oral. La temperatura en el oído (timpánica y en el conducto auditivo) o la temperatura registrada en la arteria temporal no son fiables para una evaluación clínica. La temperatura rectal es la que se recomienda con más frecuencia, por ser fácil de medir y no depende de las condiciones medioambientales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

B. Respiración *(Breathing):* oxígeno, con un volumen corriente de 6 ml/kg PI si ventilado. Desconexión progresiva según el protocolo ARDSNet (caps. 105 y 106)

C. Circulación
- Líquidos, vasopresores, inótropos, transfusión; objetivos:
  - PAM > 65 mmHg
  - PVC 8-12 mmHg
  - Hb 70-90 g/l
  - $Scvo_2$ > 70% (opcional)

Valorar catéter arterial pulmonar o ecocardiograma si enfermedad cardiovascular conocida; objetivos:
- Presión de enclavamiento 8-15 mmHg
- Índice cardíaco: normal o alto

D. Fármacos *(Drugs)*
- Antibióticos: espectro reducido adaptado a la causa de la infección
- Hidrocortisona (si hay signos de insuficiencia suprarrenal relativa [v. texto]): 50 mg de hidrocortisona i.v. cada 6 h y 50 µg de fludrocortisona v.o. o por SNG/24 h durante 7 días

Soporte de otros órganos
- Función renal: diálisis continua
- Profilaxis TVP: dosis baja de heparina 5.000 UI s.c. cada 12 h
- Profilaxis úlceras de estrés: antagonista H_2 (p. ej., 50 mg de ranitidina i.v. cada 8 h)
- Nutrición: mejor enteral
- Sedación: intermitente con despertar diario

FIGURA 108-2. Soporte de cuidados intensivos y tratamiento en shock séptico. Hb = hemoglobina; PAM = presión arterial media; PI = peso ideal; PVC = presión venosa central; $Scvo_2$ = saturación venosa central de oxígeno; SNG = sonda nasogástrica; TVP = trombosis venosa profunda.

PRONÓSTICO

La mortalidad a 28 días por shock séptico ha disminuido durante los últimos 20 años desde el 50 hasta el 25-35%,[7] sobre todo en hospitales universitarios,[8] probablemente por el inicio más temprano de los tratamientos apropiados en dosis adecuadas durante períodos limitados. Las muertes tempranas (en las primeras 72 h) son consecuencia habitualmente de un shock progresivo resistente al tratamiento a pesar de soporte vital escalonado. Las muertes tardías por shock séptico (después de 72 h) son por lo general secundarias a disfunción multiorgánica. El número de órganos con disfunción y el avance o la falta de mejora de la disfunción orgánica son indicadores de aumento del riesgo de muerte. Otros factores que auguran un pronóstico desfavorable son edad avanzada, enfermedades médicas subyacentes, enfermedad más grave, concentración arterial de lactato alta y necesidad de dosis altas de vasopresores. Además, un retraso en la aplicación de una reanimación adecuada se asocia a aumento de la mortalidad.

Al aumentar el número de supervivientes del shock séptico se ha elevado también el de pacientes con secuelas graves a largo plazo, como disfunción cognitiva,[9] depresión y trastorno de estrés postraumático. Los supervivientes que también padecían una lesión pulmonar aguda (cap. 104) pueden presentar debilidad, cansancio y disnea de esfuerzo después del alta hospitalaria, debido a disfunción pulmonar, neuromuscular u otra disfunción orgánica persistente. Los pacientes que han sufrido un episodio de lesión renal aguda durante el shock séptico registran una supervivencia a largo plazo significativamente más baja que los pacientes sin este episodio.[10] En general, la supervivencia y la calidad de vida tras el alta hospitalaria después de un shock séptico son peores que las previsibles durante los 10 años siguientes, como mínimo.[11,12]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301-1308.

A2. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A, et al. Natriuretic peptide–driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:1256-1263.

A3. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683-1693.

A4. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496-1506.

A5. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583-1593.

A6. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412-1421.

A7. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:347-355.

A8. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial. *Lancet*. 2007;370:676-684.

A9. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of septic shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-789.

A10. Jones AE, Shapiro NI, Trzeziak S, et al. Lactate clearance vs. central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739-746.

A11. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1088-1095.

A12. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381-1391.

A13. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:2390-2399.

A14. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-124.

A15. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:341-348.

A16. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366:2055-2064.

A17. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:877-887.

A18. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-1297.

A19. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7-20.

A20. Cook D, Meade M, Guyatt G, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364:1305-1314.

A21. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014;371:1673-1684.

A22. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307:795-803.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

109 TRASTORNOS POR CALOR O FRÍO

MICHAEL N. SAWKA Y FRANCIS G. O'CONNOR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA

La temperatura corporal se regula mediante dos procesos paralelos que modifican el equilibrio del calor corporal: el conductual (ropa, protección, actividad física) y el fisiológico (flujo sanguíneo cutáneo, sudación, escalofríos). Tanto los receptores térmicos periféricos (piel) como los centrales envían impulsos aferentes a un centro integrador del sistema nervioso central (hipotálamo, centro termorregulador) y cualquier desviación entre la variable regulada (temperatura corporal) y una variable de referencia teórica (temperatura de «punto de ajuste») produce una respuesta de pérdida o de conservación de calor (e-fig. 109-1).

Normalmente el ser humano regula la temperatura corporal (central) a 37 °C aproximadamente y las personas sanas aclimatadas pueden tolerar fluctuaciones dentro de un margen estrecho de 35 a 41 °C. Una temperatura corporal fuera de este margen genera morbimortalidad. No existe una temperatura central única porque varía según las diferentes localizaciones corporales profundas y durante el reposo o el ejercicio físico. La temperatura sanguínea arterial, que es el mejor indicador invasivo de la temperatura central, es ligeramente menor que la encefálica. El índice no invasivo más preciso de la temperatura central es la temperatura esofágica, seguida en orden de preferencia por la temperatura rectal, en el tubo digestivo (píldora de telemetría) y oral. La temperatura en el oído (timpánica y en el conducto auditivo) o la temperatura registrada en la arteria temporal no son fiables para una evaluación clínica. La temperatura rectal es la que se recomienda con más frecuencia, por ser fácil de medir y no depende de las condiciones medioambientales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ENFERMEDAD TÉRMICA

DEFINICIÓN

Las enfermedades leves relacionadas con el calor son la miliaria rubra, la lipotimia térmica y los calambres por calor. La enfermedad grave por calor sigue un espectro continuo que oscila entre agotamiento por calor, la lesión térmica y golpe de calor.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad térmica causa una considerable morbimortalidad a nivel mundial en la actualidad. La enfermedad grave por calor se asocia a diversos factores individuales, estados de salud, fármacos y factores medioambientales (tabla 109-1). La enfermedad térmica por esfuerzo es una de las causas principales de muerte en deportistas jóvenes,[1] y su incidencia va en aumento en EE. UU. La enfermedad térmica típica causada por temperaturas medioambientales altas sigue siendo un problema relevante, sobre todo en personas ancianas confinadas en casas sin aire acondicionado.[2] La intoxicación por anticolinérgicos y simpaticomiméticos (cap. 110) puede provocar hipertermia. La hipertermia maligna (cap. 432) es un trastorno infrecuente que afecta a personas con predisposición genética, en el que una contracción rápida y masiva del músculo esquelético por exposición a algunos anestésicos, con frecuencia halotano y suxametonio, provoca una subida de la temperatura central bastante por encima de 43 °C. El síndrome maligno por psicofármacos (cap. 434) es una reacción hipertérmica idiosincrásica causada por rigidez del músculo esquelético, secundaria al tratamiento psicofarmacológico (p. ej., antipsicóticos, antidepresivos, antieméticos). Tanto la hipertermia maligna como el síndrome maligno por psicofármacos son potencialmente mortales sin diagnóstico inmediato e intervención rápida.

TABLA 109-1 FACTORES QUE PREDISPONEN A ENFERMEDAD GRAVE POR CALOR

FACTORES INDIVIDUALES
Falta de aclimatación
Mal estado de forma
Peso excesivo
Deshidratación
Edad avanzada
Edad joven
ENFERMEDADES
Inflamación y fiebre
Infección viral
Enfermedad cardiovascular
Diabetes mellitus
Gastroenteritis
Exantema, quemadura solar, quemaduras previas en zonas extensas de la piel
Convulsiones
Tormenta tiroidea
Síndrome maligno por psicofármacos
Hipertermia maligna
Rasgo drepanocítico
Fibrosis quística
Lesión de médula espinal
FÁRMACOS
Propiedades anticolinérgicas (atropina)
Antiepilépticos (topiramato)
Antihistamínicos
Glutetimida
Fenotiacinas
Antidepresivos tricíclicos
Anfetaminas, cocaína, éxtasis
Estimulantes ergógenos (p. ej., efedrina, efedra)
Litio
Diuréticos
β-bloqueantes
Etanol
FACTORES MEDIOAMBIENTALES
Temperatura alta
Humedad alta
Escaso movimiento de aire
Ausencia de sombra
Ola de calor
Ejercicio físico
Ropa gruesa
Contaminación aérea (dióxido de nitrógeno)

La enfermedad térmica afecta también a personas de riesgo bajo que han tomado precauciones apropiadas respecto a situaciones a las que han estado expuestas en el pasado. Antes estos casos inesperados se atribuían a deshidratación (que empeora la termorregulación y aumenta la hipertermia y el trabajo cardiovascular), pero en la actualidad se sospecha que una exposición previa al calor o un suceso concomitante (p. ej., enfermedad o lesión) pueden hacer que estas personas sean más propensas a una enfermedad grave por calor. Una teoría señala que la lesión o la enfermedad térmica amplifican la respuesta de fase aguda y aumentan la hipertermia del ejercicio, causando enfermedad por calor grave inesperada. Otra teoría sostiene que una infección previa produce citocinas proinflamatorias que inactivan la capacidad de las células para protegerse contra el choque térmico.

BIOPATOLOGÍA

La temperatura corporal puede elevarse a través de varios mecanismos: exposición al calor ambiental (disipación de calor impedida), ejercicio físico (aumento de producción de calor), fiebre por enfermedad sistémica (punto de ajuste alto con la consiguiente activación de escalofríos) y fármacos (síndrome maligno por psicofármacos e hipertermia maligna). Además, las personas febriles experimentan una elevación notable de la temperatura central cuando se exponen a ambiente caluroso, ejercicio físico o ambos. La temperatura y la humedad ambiental, los fármacos y la sobrecarga de calor por ejercicio obligan al sistema cardiovascular a proporcionar más flujo sanguíneo a la piel, donde la sangre se acumula en vasos distensibles y calientes como los de las extremidades. Cuando el flujo sanguíneo se desvía hacia la piel, la disminución de la perfusión de los intestinos y de otras vísceras puede causar isquemia, endotoxemia y agresión oxidativa (e-fig. 109-2). Además, una temperatura tisular excesivamente alta (choque térmico: > 41 °C) puede producir una lesión tisular directa. La magnitud y la duración del choque térmico determinan si las células responden mediante adaptación (tolerancia térmica adquirida), lesión o muerte (apoptósica o necrótica). El choque térmico, la isquemia y las respuestas inflamatorias sistémicas causan disfunción celular, coagulopatía intravascular diseminada y síndrome de disfunción multiorgánica. Además, la disminución del flujo sanguíneo encefálico, combinada con alteración del metabolismo local alterado y coagulopatía, puede provocar una disfunción del sistema nervioso central.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La enfermedad leve por calor es frecuente y puede reconocerse por sus características clínicas. La miliaria rubra (exantema térmico) es consecuencia de la oclusión de los conductos de las glándulas sudoríparas ecrinas y puede complicarse por infección estafilocócica secundaria. La lipotimia térmica (síncope) es causada por insuficiencia circulatoria transitoria, como consecuencia de la acumulación de sangre en las venas periféricas, especialmente en las venas cutáneas y de las extremidades inferiores. Los calambres del músculo esquelético se producen con más frecuencia durante y después de un ejercicio intenso y, probablemente, están relacionados con deshidratación, pérdida de sodio o potasio y cansancio neurológico, más que por el propio sobrecalentamiento.

La enfermedad grave por calor comprende agotamiento por calor, que puede progresar a lesión térmica, la cual a su vez progresa en ocasiones a golpe de calor. En muchos pacientes, la gravedad de la enfermedad térmica no está clara al inicio. Los pacientes sintomáticos (p. ej., mareo, marcha inestable, ataxia, cefalea, confusión, debilidad, cansancio, náusea, vómito, diarrea) precisan una evaluación inmediata del estado mental, la temperatura central (rectal) y otras constantes vitales. Hasta que se demuestre lo contrario, el golpe de calor debe ser el diagnóstico operativo inicial en toda víctima del calor con alteración del estado mental.

El *agotamiento por calor* se define como síndrome de hipertermia (temperatura en el momento del episodio habitualmente ≤ 40 °C) y debilitamiento, durante o inmediatamente después del ejercicio con calor, acompañado de una disfunción tan solo leve del sistema nervioso central (cefalea, mareo), que desaparece rápidamente con la pertinente intervención. Es principalmente un episodio cardiovascular (gasto cardíaco insuficiente), acompañado a menudo de piel caliente sudorosa, deshidratación y colapso.

La *lesión térmica* es una enfermedad de moderada a grave, caracterizada por signos de lesión orgánica (p. ej., hígado, riñón, intestino) y tisular (p. ej., rabdomiólisis) sin síntomas neurológicos suficientes para considerarla un golpe de calor. Por lo general se asocia a una temperatura corporal por encima de 40 °C.

El *golpe de calor* es una enfermedad grave caracterizada por cambios notables del estado mental, con temperaturas corporales generalmente altas, aunque no siempre mayores de 40 °C. Sin embargo, no todos los pacientes con temperatura central superior a mayor de 40 °C padecen lesión térmica o golpe de calor, pudiendo observarse de manera transitoria una temperatura central tan alta después de ejercicio intenso con calor. Para hacer el diagnóstico de golpe de calor debe tenerse en cuenta todo el cuadro clínico, incluyendo el estado mental y las pruebas de laboratorio. El golpe de calor se diferencia a menudo en típico o por esfuerzo. El golpe de calor típico afecta principalmente a personas enfermas y deterioradas, mientras que el

booksmedicos.org

TABLA 109-2 COMPARACIÓN ENTRE GOLPE DE CALOR TÍPICO Y POR ESFUERZO

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	TÍPICO	POR ESFUERZO
Edad	Niño pequeño o anciano	15-55 años
Salud	Enfermedad crónica	Habitualmente sano
Fiebre	Inusual	Frecuente
Clima prevalente	Frecuente en olas de calor	Variable
Actividad	Sedentaria	Ejercicio intenso
Fármacos	Diuréticos, antidepresivos, anticolinérgicos, fenotiacinas	Estimulantes ergógenos o cocaína
Sudoración	Ausente a menudo	Frecuente
Alteraciones acidobásicas	Alcalosis respiratoria	Acidosis láctica
Insuficiencia renal aguda	Infrecuente	Frecuente (≈15%)
Rabdomiólisis	Infrecuente	Frecuente (≈25%)
CK	Ligeramente alta	Muy alta (500-1.000 U/l)
ALT, AST	Ligeramente altas	Muy altas
Hiperpotasemia	Infrecuente	Frecuente
Hipocalcemia	Infrecuente	Frecuente
CID	Leve	Notable
Hipoglucemia	Infrecuente	Frecuente

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CID = coagulopatía intravascular diseminada; CK = creatina cinasa.

golpe de calor por esfuerzo se registra sobre todo en personas con apariencia sana y en buen estado de forma durante o después de ejercicio intenso (tabla 109-2). En el golpe de calor, las alteraciones neuropsiquiátricas (p. ej., confusión, desorientación, agresividad y convulsiones) aparecen pronto y en todos los pacientes,[3] aunque remiten con facilidad mediante enfriamiento inmediato. Además, el golpe de calor puede complicarse con daño hepático, rabdomiólisis, coagulopatía intravascular diseminada, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal. En el golpe de calor fulminante, los pacientes presentan todas las anomalías asociadas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (cap. 108).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

La enfermedad térmica puede prevenirse mediante aclimatación al calor y tolerancia térmica adquirida, mantenimiento de una hidratación adecuada y evitación de exposición al calor intenso. Es fundamental una ingesta de líquidos adecuada, y las soluciones de rehidratación oral pueden ser más apropiadas que otros tipos de hidratación en pacientes con agotamiento por calor.[A1]

El tratamiento de una enfermedad grave por calor, que debe comenzar sobre el terreno, consiste en enfriamiento,[4] rehidratación y control (tabla 109-3). La prioridad debe ser empezar de inmediato el enfriamiento corporal total y continuarlo hasta que la temperatura central baje de 38,8 °C. El enfriamiento corporal reduce las temperaturas tisulares, facilitando así la conducción y la convección desde la profundidad a la superficie, y disminuye el trabajo cardiovascular causando constricción arterial y venosa que redirige la sangre de vuelta al corazón. El método más efectivo es sumergir o empapar la piel en agua fría o con hielo con masaje de la piel; otros métodos eficaces son empapar la piel, con evaporación acelerada con ventiladores o uso de apósitos o compresas de hielo. Estos tratamientos no invasivos se complementan con la infusión de suero fisiológico frío (≈5 °C). El enfriamiento puede provocar escalofríos, que habitualmente son insuficientes para aumentar la temperatura corporal, por lo que no es necesario tratarlos.

En el hospital, la prioridad sigue siendo el enfriamiento urgente. Los pacientes inconscientes están expuestos a riesgo de regulación inadecuada de las vías respiratorias y en ellos es a veces necesaria intubación endotraqueal para prevenir la aspiración. Debe corregirse el déficit hidroelectrolítico. Otra prioridad es reponer el volumen plasmático con suficientes líquidos isotónicos (p. ej., suero fisiológico) para mantener una perfusión adecuada, evaluada mediante control exhaustivo de la diuresis. Debe evitarse una corrección excesiva y rápida de los electrólitos séricos (p. ej., sodio). Si hay rabdomiólisis (cap. 113) y mioglobinuria, mantener el flujo de orina ayuda a prevenir la lesión renal.

En la enfermedad térmica medioambiental o por esfuerzo, ningún tratamiento farmacológico aumenta el enfriamiento. Sin embargo, en los pacientes con hipertermia maligna debe administrarse dantroleno mediante un bolo de carga de 2,5 mg/kg por vía intravenosa, seguido de dosis en bolo de 1 mg/kg hasta que desaparezcan los signos.[5]

TABLA 109-3 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TÉRMICA

AGOTAMIENTO POR CALOR
Reposo y sombra
Aflojar y quitar ropa
Decúbito supino y piernas elevadas
Enfriar la piel activamente
Líquidos por vía oral
Controlar la temperatura corporal
Controlar el estado mental
HIPERTERMIA
Proteger las vías respiratorias
Insertar al menos dos vías intravenosas gruesas
Controlar temperatura corporal; las opciones son sonda rectal, catéter en arteria pulmonar, sonda esofágica
Enfriamiento activo de la piel hasta una temperatura corporal < 39 °C
Baños de hielo o inmersión en agua fría (≈22 °C)
Humedecer con agua (evitar fricciones con alcohol)
Ventilador continuo
Exposición a medioambiente frío
Bolsas o compresas de hielo axilares o perineales
Infusión de suero salino a temperatura ambiente
Lavado gástrico o colónico con suero salino frío
Lavado peritoneal con suero salino frío
Control electrocardiográfico de arritmia
Pruebas diagnósticas seriadas*

*Electrocardiograma, radiografía de tórax, hemograma completo con diferencial, recuento de plaquetas, análisis de orina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatina cinasa, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, fósforo, calcio, glucosa, electrólitos, ácido úrico, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial, productos de degradación de la fibrina, fibrinógeno, gasometría arterial, cribado toxicológico.

Debe realizarse un seguimiento exhaustivo de los pacientes para detectar posibles alteraciones metabólicas (p. ej., hiperpotasemia), insuficiencia hepática o renal, coagulopatía intravascular diseminada, arritmias cardíacas e insuficiencia respiratoria aguda. Los fármacos que evitar son los antipiréticos y los sedantes con efectos colaterales hepáticos. El loracepam (de 1 a 2 mg por vía intravenosa durante 2-5 min, que se repite si es necesario) es un sedante seguro por su escasa hepatotoxicidad y su rápido metabolismo rápido y está indicado en pacientes agresivos o con convulsiones.

PRONÓSTICO

Un solo episodio de agotamiento por calor no implica predisposición a enfermedad térmica, y la mayoría de los pacientes se recupera unas horas después del enfriamiento y la rehidratación. Sin embargo, los pacientes que llegan al hospital con un golpe de calor registran una mortalidad del 21 al 63%. Tanto en el golpe de calor típico como en el de esfuerzo, la mortalidad se correlaciona directamente con el grado y con la duración de la subida de temperatura, el retraso en el inicio del enfriamiento y el número de sistemas orgánicos afectados.

Los pacientes que han sufrido una lesión térmica o un golpe de calor no deben volver a exponerse al calor hasta recuperarse por completo, lo que puede suceder al cabo de semanas o meses, y alrededor del 10% de los pacientes con golpe de calor se mantiene intolerante al calor. Una de las consecuencias a largo plazo del golpe de calor puede ser la lesión orgánica persistente, que probablemente explica por qué dichos pacientes sufren una mortalidad a largo plazo más alta por enfermedades cardiovasculares, hepáticas y digestivas.

LESIÓN POR FRÍO

DEFINICIÓN

Las lesiones por frío se diferencian en hipotermias y lesiones por frío periféricas. La hipotermia es el enfriamiento de todo el cuerpo, mientras que las lesiones por frío periféricas se localizan en las extremidades y en la piel expuesta. La hipotermia se divide en tres categorías: ligera (33-35 °C), moderada (27-32 °C) y profunda (< 27 °C). Las lesiones por frío periféricas pueden dividirse en sin congelación (eritema pernio, pie de trinchera) y con congelación. Tanto la hipotermia como las lesiones por frío periféricas se producen simultáneamente con frecuencia, y la prioridad terapéutica es el recalentamiento en la hipotermia moderada a profunda.

EPIDEMIOLOGÍA

Diversos factores individuales, estados de salud, fármacos y factores medioambientales están asociados a predisposición a la lesión por frío (tabla 109-4). En los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 109-4 FACTORES PREDISPONENTES A LESIÓN POR FRÍO

FACTORES INDIVIDUALES
Ropa y protección inadecuadas
Delgadez y poca grasa corporal
Mal estado de forma
Edad avanzada
Edad joven
Raza negra (hombres y mujeres)
ENFERMEDADES
Quemaduras
Diabetes mellitus
Hipoglucemia
Lesiones neurológicas
Demencia
Insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipotiroidismo
Congelación o pie de trinchera previos
Fenómeno de Raynaud
Rasgo drepanocítico
Traumatismo
Lesión medular espinal
FÁRMACOS
Etanol
Anestésicos
Antidepresivos
Antitiroideos
Sedantes y opiáceos
FACTORES MEDIOAMBIENTALES
Temperaturas frías
Viento intenso
Lluvia e inmersión
Contacto de la piel con metales y combustibles
Exposición al frío repetida
Cansancio físico
Inmovilidad
Altura elevada y lugares con presión parcial de oxígeno baja

pacientes con traumatismos (cap. 111), la hipotermia se asocia a aumento de la morbimortalidad.

PATOBIOLOGÍA

La exposición al frío provoca vasoconstricción periférica, para disminuir la transferencia de calor entre la profundidad y la superficie (piel, grasa subcutánea) del cuerpo. Si el frío es intenso, los tejidos subyacentes (p. ej., músculo) se contraen para engrosar la capa aislante y reducir al mismo tiempo la extensión de la profundidad del cuerpo. Esta respuesta vasoconstrictora mantiene la temperatura central, aunque a expensas de bajar la temperatura tisular periférica, lo que contribuye al desarrollo de lesiones por frío periféricas. La hipotermia disminuye la actividad enzimática, interfiere con las funciones fisiológicas (p. ej., coagulación, respiración, conducción y ritmo cardíaco), altera la expresión de citocinas y puede causar lesión celular y muerte.

El mecanismo fisiopatológico de la congelación comprende cuatro fases anatomopatológicas solapadas: precongelación, congelación-descongelación, estasis vascular e isquémica tardía.[6] La fase de precongelación consiste en enfriamiento tisular acompañado de vasoconstricción e isquemia, pero sin formación de cristales de hielo. En la fase de congelación-descongelación se forman cristales de hielo intracelulares, que producen degradación de las proteínas, desplazamiento de electrólitos celulares, deshidratación celular, lisis de la membrana y consiguiente muerte celular. En la fase de estasis vascular, los vasos fluctúan entre constricción y dilatación, y la sangre puede salir de los vasos o coagularse en su interior. La fase isquémica tardía es causada por isquemia e infarto tisulares progresivos, subsiguientes a una cascada de citocinas y prostaglandinas inflamatorias, vasoconstricción intermitente con formación de trombo continua y lesión por reperfusión secundaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hipotermia es una temperatura central inferior a 35 °C, y sus manifestaciones clínicas están relacionadas con la temperatura corporal alcanzada (tabla 109-5). La onda J típica del electrocardiograma (fig. 109-1) aparece con una temperatura inferior a 33,8 °C.

El eritema pernio (sabañones) (cap. 80) está constituido por lesiones inflamatorias localizadas de la piel, habitualmente en la cara dorsal de los dedos, pero también en orejas, cara y piel sobre la superficie anterior de la pierna expuesta. El pie de trinchera se debe a exposición a frío prolongado y humedad (p. ej., calcetines o

TABLA 109-5 HIPOTERMIA: FASES Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS

FASE	TEMPERATURA CENTRAL (°C)	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Normotermia	37	
Hipotermia ligera	35	Diuresis por frío, escalofríos intensos
	33,8	Ataxia, alteración de la conciencia, onda J
	32,7	Amnesia, dificultad para medir la presión arterial
Hipotermia moderada	31,6	Estupor, pupilas dilatadas
	30,5	Cesan los escalofríos
	30	Arritmias cardíacas, insulina inactiva
	27,8	Inconsciencia, probable fibrilación ventricular
	26,6	Arreflexia muscular
Hipotermia profunda	25,5	Alteraciones acidobásicas, ausencia de respuesta al dolor
	23,8	Edema pulmonar, hipotensión
	22,7	Ausencia de reflejos corneales
	18,8	Parada cardíaca
	16,6	Electrocardiograma isoeléctrico
	14,2	Supervivencia de lactante mínima por hipotermia accidental
	9	Supervivencia de adulto mínima por hipotermia accidental

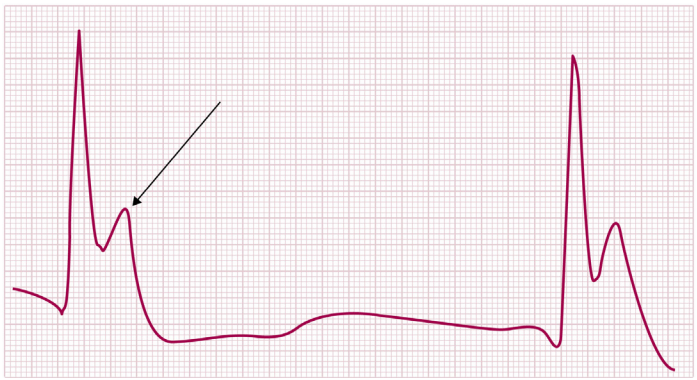

FIGURA 109-1. Onda J (Osborne).

guantes húmedos), que causa dehiscencia de la piel y lesión nerviosa. A menudo va acompañado de infección y aumento de la sensibilidad al dolor.

La congelación, que efectivamente corresponde a un proceso físico real de congelación de los tejidos, se ha diferenciado tradicionalmente en congelación de primer grado (superficial, «congelación leve»), segundo grado (piel completa), tercer grado (tejido subcutáneo) y cuarto grado (tejido extenso y hueso). Los pacientes con congelación precisan evaluación quirúrgica.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

El ser humano tiene poca capacidad de aclimatación al frío, por lo que la prevención depende principalmente de evitar la exposición al frío y de una protección y una ingesta calórica adecuadas para mantener el metabolismo. El tratamiento de la hipotermia depende de la temperatura central (tabla 109-6). Debe quitarse la ropa húmeda al paciente y proporcionarle un aislamiento seco. Los escalofríos son un mecanismo fisiológico de recalentamiento efectivo y no deben intentar combatirse con fármacos.

Los pacientes con hipotermia moderada y profunda necesitan un recalentamiento activo. El recalentamiento del paciente hipotérmico comprende técnicas pasivas (aislamiento para evitar una pérdida de calor adicional), centrales activas (p. ej., suero salino caliente y oxígeno humidificado) y externas (p. ej., botellas de agua caliente, mantas eléctricas). El recalentamiento a un ritmo de 0,5 a 1 °C por hora es aceptable en la mayoría de los pacientes, excepto en los que presentan traumatismos graves (porque la hipotermia dificulta la coagulación) o con parada cardíaca, que precisan un recalentamiento intensivo.

Las complicaciones más frecuentes del recalentamiento de una persona hipotérmica son el descenso térmico secundario (bajada de la temperatura central por retorno de sangre fría a la circulación desde la periferia) y el choque secundario (hipotensión por vasodilatación periférica). Otra complicación posible del recalentamiento es la fibrilación ventricular, más difícil de tratar en

booksmedicos.org

TABLA 109-6 TRATAMIENTO DE LA HIPOTERMIA

FASE	TRATAMIENTO	RECALENTAMIENTO CORPORAL
Hipotermia ligera	Control de constantes vitales Suero salino intravenoso caliente Oxígeno Control electrocardiográfico por arritmia	Aislar Escalofríos Baño caliente Manta de calentamiento activo
Hipotermia moderada	Pruebas diagnósticas* Cuidados intensivos Anticipar infección y disfunción multiorgánica	Evitación de pérdida de calor adicional mediante recalentamiento de vías respiratorias Lavado colónico Diálisis peritoneal
Hipotermia profunda	Pruebas diagnósticas*	Recalentamiento central

*Véase la tabla 109-3. Además, lactato deshidrogenasa, lactato sérico, cortisol, tirotropina, T_3 y T_4.

presencia de hipotermia moderada a profunda. Si se produce taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, debe intentarse la desfibrilación (cap. 63). Si la taquicardia ventricular o la fibrilación ventricular persisten después de una descarga, deben realizarse intentos adicionales de desfibrilación, coincidentes con el recalentamiento pero sin esperar para calentar al paciente a una temperatura corporal concreta. Por lo general deben aplicarse las medidas de reanimación convencionales (cap. 63).

El enfriamiento corporal provoca diuresis por frío, por lo que es necesario reponer el volumen plasmático para mantener una perfusión adecuada. Los pacientes deben recibir una infusión intravenosa de 250 a 1.000 ml de glucosa al 5% en suero fisiológico caliente (40-42 °C). Se desaconseja la solución de lactato sódico compuesta, porque el hígado no puede metabolizar el lactato de manera eficiente durante la hipotermia. Debe hacerse un seguimiento a los pacientes para detectar alteraciones del potasio y de la glucosa. Si la hipoglucemia, el consumo de alcohol o la intoxicación por opiáceos contribuyen a la hipotermia, está indicada la administración intravenosa de glucosa (50-100 ml de glucosa al 50%), tiamina[7] (100 mg) o naloxona (1 a 2 mg), respectivamente.

Los tejidos congelados deben protegerse de la fricción o del traumatismo, pero no deben descongelarse hasta que pueda garantizarse el mantenimiento del calor, ya que la recongelación empeora la lesión. Se recomienda un recalentamiento suave en un baño de agua tibia. Debe administrarse ibuprofeno *in situ* en dosis de 12 mg/kg/día (repartida en dos tomas) para inhibir las prostaglandinas perjudiciales y si el paciente tiene dolor se sube hasta una dosis máxima de 2.400 mg/día (repartida en cuatro tomas). El tratamiento habitual de las ampollas es el drenaje selectivo de las que contienen líquido claro sin tocar las hemorrágicas. Algunas series de casos clínicos publicados indican que la trombólisis intravenosa o intraarterial en las 24 h siguientes a la lesión en hospitales con experiencia reduce la morbilidad de la lesión por congelación.[8]

PRONÓSTICO

Aunque las pruebas de imagen no invasivas con pirofosfato de tecnecio o la resonancia magnética pronostican a menudo la probabilidad de viabilidad tisular, pueden pasar semanas hasta que se delimita con precisión la demarcación precisa del tejido que precisa amputación. Dado que una intervención quirúrgica prematura o innecesaria es potencial causa de morbilidad, debe consultarse a un cirujano con experiencia en la evaluación y el tratamiento de la congelación para valorar la necesidad y el momento oportuno de las amputaciones.

Síndromes hipotérmicos

El broncoespasmo inducido por ejercicio (cap. 87) es desencadenado por realización de ejercicio en aire frío, sobre todo en pacientes con asma. La livedo reticular es un moteado irregular de las extremidades expuestas al frío. La crioglobulinemia (cap. 187) se produce cuando las inmunoglobulinas (IgM, IgG) precipitan de manera reversible después de enfriarse y contribuyen a alterar el flujo sanguíneo capilar en los tejidos hipotérmicos. La urticaria por frío (caps. 252 y 440) consiste en aparición de eritema localizado y generalizado y habones en la piel expuesta al frío. La hipotermia paroxística es un descenso periódico del punto de ajuste termorregulador y a menudo se asocia a anomalías hipotalámicas. El fenómeno de Raynaud (v. fig. 80-7) es una vasoconstricción intensa con sensibilidad al dolor en las extremidades expuestas al frío.

Hipotermia por traumatismo

En los pacientes que han sufrido un traumatismo grave (cap. 111), la hipotermia involuntaria (< 34 °C) se asocia a aumento de la morbimortalidad por alteración de la coagulación, vasoconstricción periférica, depresión respiratoria y aumento del riesgo de arritmias cardíacas. Los escalofríos empeoran los problemas de perfusión, al precisar flujo sanguíneo para mantener el aumento del metabolismo en los músculos que se contraen. Los pacientes que han sufrido traumatismos están en ocasiones hipotérmicos por la pérdida de calor por las cavidades expuestas, exposición medioambiental, infusión de líquidos fríos e isquemia que disminuyen los depósitos energéticos celulares. En el tratamiento inicial de los pacientes con traumatismos hay que tomar la temperatura corporal y aplicar medidas apropiadas para restablecer la temperatura normal.

HIPOTERMIA E HIPERTERMIA TERAPÉUTICAS

Hipotermia terapéutica

La hipotermia terapéutica puede ejercer efectos teóricamente beneficiosos, ya que disminuye el metabolismo, la producción de radicales libres, la peroxidación de los lípidos, los productos inflamatorios y la liberación de aminoácidos excitadores y calcio. En niños con encefalopatía neonatal, la hipotermia corporal total reduce un 15% las muertes y el criterio de valoración combinado de muerte o una puntuación CI menor de 70 a los 6-7 años.[A2] Esta modalidad de hipotermia se está evaluando para la lesión de médula espinal, aunque no ha logrado un efecto beneficioso uniforme en niños con lesión encefálica traumática.

En adultos, la hipotermia terapéutica después de una parada cardíaca mejora la supervivencia y los resultados neurológicos.[A3] Debe iniciarse lo antes posible mediante enfriamiento de la piel (p. ej., compresas frías en axilas, ingles, cabeza y cuello mientras se trata simultáneamente al paciente con una manta de enfriamiento, colchón de agua o ventilador), enfriamiento endovascular o ambos. El enfriamiento endovascular puede lograrse mediante infusión de líquidos fríos (p. ej., 30 ml/kg de cristaloide a 4 °C) o mediante dispositivos de transferencia de calor permanentes. Por lo general no se usa enfriamiento mediante lavado peritoneal y pleural. El enfriamiento endovascular produce un enfriamiento más rápido y regulado que el cutáneo. Las respuestas termorreguladoras (escalofríos y vasoconstricción periférica) contrarrestan la hipotermia inducida y elevan la presión arterial, por lo que deben atenuarse con fármacos. La petidina en dosis bajas (p. ej., 12,5 mg i.v.) alivia los escalofríos sin efectos colaterales excesivos. En comparación, una hipotermia prehospitalaria ligera con una temperatura corporal de 34 °C no mejora la supervivencia ni los resultados neurológicos[A4] y una temperatura de 33 °C no es mejor que una temperatura de 36 °C en adultos inconscientes después de una parada cardíaca extrahospitalaria.[A5]

Hipertermia terapéutica

El tratamiento mediante hipertermia (corporal total o regional) es una técnica experimental usada como complemento de la quimioterapia o la radioterapia en pacientes con cáncer avanzado. La hipertermia (40 a 43 °C) sola puede dañar o destruir las células cancerosas y, lo que es más importante, potencia la efectividad de la quimioterapia y de la radioterapia mediante reblandecimiento del tejido tumoral, disminuyendo así su presión intersticial.

El calor radiante aplicado externamente, las microondas o la circulación extracorpórea causan habitualmente hipertermia corporal total. Las temperaturas deseadas se consiguen habitualmente en 1-2 h y, a continuación, se mantienen durante 1 h aproximadamente con enfriamiento ulterior durante 1 h. Los pacientes suelen estar sedados mientras se controlan las temperaturas central y cutánea. En la hipertermia regional, se calienta la región corporal en la que está el tumor mientras se administra una perfusión o se baña en una solución caliente que contiene fármacos antineoplásicos. En la actualidad está investigándose el posible efecto beneficioso de la hipertermia regional como tratamiento complementario del cáncer de próstata avanzado.[9]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ishikawa T, Tamura H, Ishiguro H, et al. Effect of oral rehydration solution on fatigue during outdoor work in a hot environment: a randomized crossover study. *J Occup Health*. 2010;52:209-215.

A2. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:2085-2092.

A3. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD004128.

A4. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:45-52.

A5. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369:2197-2206.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

110

INTOXICACIÓN AGUDA

LEWIS S. NELSON Y MARSHA D. FORD

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen en EE. UU. unos 4 millones de casos de intoxicaciones, sospechadas o verificadas, y unos 300.000 ingresos hospitalarios relacionados con ellas. Anualmente se registran, además, más de 30.000 fallecimientos relacionados con intoxicaciones y esta cifra va en aumento. Las intoxicaciones son en la actualidad la primera causa de muerte relacionada con lesión en EE. UU., donde aproximadamente el 90% de estas muertes se asocian a fármacos/drogas, predominantemente analgésicos opioides de venta con receta.[1] Sin embargo, a escala mundial, los pesticidas y los insecticidas[2] también están implicados con frecuencia, al igual que la ingestión voluntaria de plantas tóxicas. La incidencia de autointoxicaciones recurrentes intencionadas es del 12-18% y la mayoría se produce durante los 3 primeros meses posteriores al primer intento. Los centros de toxicología prestan soporte en este ámbito y recogen datos sobre más de 2 millones de exposiciones cada año.[3] Todo ello recalca la necesidad de medidas reguladoras para mejorar la seguridad de los fármacos con receta, sobre todo de los analgésicos opiáceos, como una prescripción adecuada y un tratamiento intensivo de los pacientes intoxicados en el que debe incluirse una intervención psiquiátrica temprana para investigar la conducta suicida, con el fin de reducir el número de fallecimientos y de repetición de intentos (cap. 397).

DIAGNÓSTICO

A pesar de la amplia variedad de toxinas a las que puede estar expuesto un paciente, las manifestaciones clínicas de las intoxicaciones son bastante limitadas. En la mayoría de los casos, es menos importante predecir con exactitud qué toxina es responsable de la intoxicación aguda que establecer un diagnóstico diferencial, basado en una anamnesis y una exploración física minuciosas, así como en pruebas de laboratorio básicas. La identificación de un síndrome tóxico específico, o *toxíndrome,* orienta al médico hacia el diagnóstico probable, basándose solo en datos razonablemente fiables. Sobre esta base puede fundamentarse el tratamiento, que consiste en estabilización inicial, cuidados intensivos, descontaminación e incluso administración provisional de antídotos, guiándose por un conocimiento de la farmacología y de la fisiología del toxíndrome del paciente. Las medidas más avanzadas, como las aplicadas para favorecer la eliminación de tóxicos específicos, precisan habitualmente exploraciones repetidas, anamnesis adicional y pruebas de laboratorio adicionales. Sin embargo, incluso después de este abordaje, el cuadro clínico es en ocasiones impreciso, por exposiciones a varios tóxicos y por una evolución temporal poco definida desde la exposición inicial.

Anamnesis

Entre los detalles obtenidos sobre las exposiciones a tóxicos deberían incluirse los fármacos y otros tóxicos implicados, sus cantidades conocidas o estimadas, el tiempo y las rutas de exposición, los síntomas y signos del paciente y cualquier tratamiento ya administrado. La intoxicación puede deberse a una exposición aguda, crónica o crónica agudizada. Un *tóxico* se define como un compuesto químico capaz de lesionar un organismo biológico; esta definición abarca las toxinas, que provienen de organismos vivos, así como de fármacos, drogas ilegales, suplementos dietéticos y productos industriales y otros compuestos químicos. La determinación de la cronicidad es importante, porque los síntomas y los signos de la intoxicación crónica (cap. 22) pueden diferir de los que se observan en una intoxicación aguda o en una crónica agudizada. Por ejemplo, la historia de una insuficiencia multiorgánica aguda limita los tóxicos posibles a unos pocos gases, compuestos químicos y fármacos. Debería obtenerse una lista de los fármacos de los que dispone el paciente (p. ej., la medicación que esté tomando el paciente, el cónyuge, los familiares o los amigos), la utilización de fármacos sin receta, suplementos de herbolario y dietéticos, o remedios caseros y actividades laborales o de ocio. En la anamnesis laboral y del ocio deben incluirse la totalidad de las actividades laborales presentes y pasadas, así como las aficiones, centrándose en sustancias químicas, metales y gases. Las afecciones médicas conocidas pueden indicar las clases de fármacos de los que dispone el paciente. La obtención de la anamnesis, que puede ser incompleta si el paciente está confuso o ha intentado suicidarse, debería correlacionarse con las manifestaciones clínicas y con la evolución. Puede ser relevante una anamnesis más exhaustiva obtenida de familiares y de amigos, así como los hallazgos en la escena del suceso según la información del personal de los servicios de urgencias que ha transportado al paciente.

Exploración física

La exploración física debería centrarse en las constantes vitales; la exploración ocular y otorrinolaringológica, y de los sistemas nervioso, cardiopulmonar, gastrointestinal y cutáneo. Los hallazgos pueden indicar ciertos toxíndromes, que son agrupaciones de signos y síntomas habituales de la intoxicación. Entre las docenas de toxíndromes que ayudan a evaluar al paciente y a orientar el tratamiento, los causados por adrenérgicos, anticolinérgicos, colinérgicos, opioides y sedantes-hipnóticos son los más importantes para el tratamiento urgente de los pacientes intoxicados (tabla 110-1). Los pacientes pueden presentar algunos o todos de estos síntomas y signos; un cuadro clínico incompleto no excluye la existencia de un toxíndrome concreto, pero puede continuar siendo de ayuda para el médico a la hora de identificar la categoría correcta del tóxico implicado.

TABLA 110-1 TOXÍNDROMES Y FÁRMACOS Y TÓXICOS ASOCIADOS

TOXÍNDROME	CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME		FÁRMACOS/TÓXICOS FRECUENTES
	Constantes vitales	*Órgano terminal*	
Adrenérgico	Hipertensión, hipertermia, taquicardia, taquipnea	Agitación, arritmias, diaforesis, midriasis, convulsiones	Anfetaminas, cafeína, derivados de catinona, cocaína, efedrina, seudoefedrina, *Ephedra* sp., fenilefrina,* teofilina
Anticolinérgico	Hipertermia, taquicardia, presión arterial generalmente normal	Agitación, delirio, disminución o ausencia de ruidos intestinales, piel y mucosas secas y rubicundas, midriasis o visión borrosa, convulsiones, retención urinaria	Antagonistas del receptor H_1 de primera generación (p. ej., difenhidramina), alcaloides de la belladona (p. ej., escopolamina, atropina) procedentes de plantas (p. ej., *Datura* spp., *Atropa belladona, Hyoscyamus niger*), benztropina, antidepresivos tricíclicos, diciclomina, relajantes musculares (p. ej., orfenadrina, ciclobenzaprina), trihexifenidilo
Colinomimético	Taquicardia o bradicardia†	Agitación, delirio, coma; broncorrea, broncoespasmo; diaforesis; fasciculaciones; lagrimeo; miosis; incontinencia urinaria; diarrea, vómitos; convulsiones	Inhibidores de la colinesterasa carbamatos (p. ej., fisostigmina, neostigmina, edrofonio), compuestos organofosforados, incluidos pesticidas y gases nerviosos (p. ej., somán, sarín) Hongos de los géneros *Inocybe* o *Clitocybe*
Hipnóticos-sedantes	Generalmente casi normales con benzodiacepinas, aunque puede haber bradipnea o apnea, hipotensión leve y ligera hipotermia	Ataxia, depresión del SNC, hiporreflexia, lenguaje farfullante, estupor o coma	Barbitúricos, benzodiacepinas, bromuros, hidrato de cloral, etanol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, meprobamato, metacualona, metiprilón, propofol, zolpidem
Opiáceos, opioides	Bradicardia, bradipnea o apnea, hipotensión (rara), hipotermia	Depresión del SNC; hipotonía; miosis	Codeína, fentanilo, derivados de fentanilo ultrapotentes, heroína, opiáceos (p. ej., hidrocodona, oxicodona, meperidina, morfina), agonistas centrales α_2 (p. ej., clonidina, imidazolinas)

*Puede producirse bradicardia refleja como consecuencia de un efecto agonista α-adrenérgico puro.
†La taquicardia puede aparecer precozmente como consecuencia de un efecto nicotínico preganglionar; a medida que progresa la toxicidad, predominan los efectos muscarínicos posganglionares y se desarrolla bradicardia.
SNC = sistema nervioso central.

booksmedicos.org

Constantes vitales

La *taquicardia,* que puede deberse a numerosos tóxicos, es más significativa en pacientes con toxíndromes anticolinérgicos y simpaticomiméticos. Sin embargo, no suele ser un hallazgo útil, al poder asociarse a ansiedad y otros cuadros sin relación con una intoxicación. En el diagnóstico diferencial de una *bradicardia* inducida por tóxicos está más limitado y debe incluirse el consumo de antagonistas de los receptores β-adrenérgicos, antagonistas de los canales del calcio de tipo L (diltiacem o verapamilo), esteroides cardioactivos, agonistas de los receptores α-adrenérgicos (p. ej., fenilefrina, cuyos efectos están mediados por reflejos de barorreceptores), ácido γ-hidroxibutírico, opiáceos, sedantes-hipnóticos, baclofeno, α_2-agonistas centrales como la clonidina, pesticidas organofosforados y carbamatos, hongos que contengan muscarina (*Clytocibe, Inocybe* sp.), toxinas de origen vegetal o animal (p.ej., aconitina, andromedotoxina, ciguatoxina y veratridina, las cuales abren los canales de sodio en el miocardio), inhibidores terapéuticos de la colinesterasa (p. ej., fisostigmina) y algunos antiarrítmicos (p. ej., procainamida, flecainida y otros fármacos de las clases IA, IC y III, como amiodarona y sotalol). La bradicardia es también un signo preterminal relacionado con numerosos tóxicos, como antidepresivos tricíclicos y cianuro.

Bastantes tóxicos provocan *hipotensión* (cap. 8). Los mecanismos fisiopatológicos principales son una disminución de la resistencia vascular periférica, un descenso de la contractilidad miocárdica, hipovolemia secundaria a pérdida digestiva o cutánea de volumen intravascular y, en ocasiones, a arritmias. Entre las causas habituales de *hipertensión* (cap. 67), generalmente por vasoconstricción, con o sin aumento del inotropismo, se incluyen el consumo de anfetaminas, cocaína, efedrina y productos similares, ergóticos, fenciclidina, nicotina, fenilefrina, hormonas tiroideas, yohimbina y toxicidad crónica por plomo. La presión arterial puede aumentar de forma temprana en la intoxicación por agonistas α_2-adrenérgicos centrales e inhibidores de la monoaminooxidasa, pero es previsible una hipotensión subsiguiente, que es más problemática.

La *hipertermia* (cap. 109) se produce con tóxicos que provocan agitación o una actividad psicomotora excesiva (p. ej., cocaína, fenciclidina, inhibidores de la monoaminooxidasa, estricnina), que desacoplan la fosforilación oxidativa (p. ej., salicilatos, 2,4-dinitrofenol), que aumentan el índice metabólico (hormonas tiroideas), que alteran la sudoración (p. ej., antihistamínicos de primera generación, anticolinérgicos, cocaína, fenotiacinas, zonisamida), que producen vasoconstricción (p. ej., anfetaminas, efedrina) o que alteran la vasodilatación y la percepción del calor (cocaína). Entre otros estados inducidos por tóxicos asociados a hipertermia se incluyen la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno, el síndrome serotoninérgico, la fiebre por el humo de metales y la aspiración. La *hipotermia* inducida por tóxicos suele deberse al consumo de hipnóticos-sedantes, opiáceos, barbitúricos, etanol, fenotiacinas o hipoglucemiantes (como insulina, sulfonilureas, meglitinidas) o, infrecuentemente, la fruta *blighia* inmadura. La saturación de oxígeno (v. fig. 158-2), medida mediante *pulsioximetría,* disminuye en la hipoxemia verdadera (v. fig. 104-1) o en la metahemoglobinemia (cap. 158), aunque puede permanecer normal o aumentada en pacientes con intoxicación por monóxido de carbono (cap. 94).

Ojos, oídos, nariz y faringe

Los tóxicos que inducen miosis bilateral (fig. 110-1) sugieren un diagnóstico diferencial limitado que incluye α_2-agonistas centrales, como clonidina, guanfacina y las imidazolinas; olanzapina; opiáceos; compuestos organofosforados o carbamatos; inhibidores terapéuticos de la colinesterasa (p. ej., fisostigmina); fármacos mióticos oftalmológicos tópicos (p. ej., pilocarpina, carbacol), y de forma variable, fenciclidina, fenotiacinas, etanol y algunos hipnóticos-sedantes (cap. 424). La hemorragia pontina es el diagnóstico diferencial principal no toxicológico que debe considerarse en un paciente comatoso con pupilas mióticas (cap. 408). La midriasis es un hallazgo inespecífico. Una pupila dilatada de forma unilateral puede deberse a la aplicación ocular tópica de simpaticomiméticos (p. ej., fenilefrina), antihistamínicos o anticolinérgicos (p. ej., anticolinérgicos inhalados como ipratropio o tiotropio, polvo o savia de especies *Datura*) y puede estar provocada por un parche de escopolamina situado detrás de la oreja. La incapacidad para que se contraiga la pupila con gotas oftálmicas de pilocarpina tópica al 4% apoya el diagnóstico de una dilatación pupilar debida a un midriático tópico. Se han comunicado trastornos visuales, incluida una ceguera parcial o total, como resultado de una toxicidad sistémica con anticolinérgicos, monóxido de carbono, digital, etambutol, metanol, metilbromuro, quinina y agentes que se han asociado con un seudotumor cerebral, entre los que se incluyen antimicrobianos (p. ej., ampicilina, metronidazol, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, sulfamidas y tetraciclinas), glucocorticoides, plomo, litio, anticonceptivos orales, fenotiacinas, fenitoína y vitamina A. Se han producido casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica después del uso de sildenafilo y de otros fármacos relacionados (cap. 234); se desconoce la relación etiológica.

Puede producirse una pérdida aguda de audición (cap. 428) como un efecto tóxico de aminoglucósidos, bromuros, cloroquina, cisplatino, carboplatino, dosis elevadas de diuréticos de asa, mostaza nitrogenada, quinina, salicilatos, vimblastina y vincristina. Las erosiones y perforaciones del tabique nasal pueden deberse a la exposición crónica a cocaína intranasal (cap. 34) o a la inhalación de vapores de cromo y níquel (caps. 93 y 94).

Signos neurológicos

Numerosos tóxicos afectan al sistema nervioso central (SNC) y pueden producir delirio con agitación, depresión o crisis epilépticas (tabla 110-2). Las características que distinguen a cada tóxico pueden ayudar a establecer el diagnóstico correcto. Los pacientes con abstinencia a opiáceos (en oposición al uso de naloxona) están alerta y orientados, mientras que los pacientes con abstinencia al alcohol, los barbitúricos, las benzodiacepinas y a otros hipnóticos-sedantes pueden estar desorientados. Un consumo importante de paracetamol o de ibuprofeno también puede producir depresión inicial del SNC. La isoniacida y la teofilina destacan por provocar crisis epilépticas refractarias a las dosis habituales de benzodiacepinas y de barbitúricos. La piridoxina controla las crisis inducidas por isoniacida al aumentar el ácido gammaaminobutírico en el SNC, disminuido por la isoniacida. La fenitoína es relativamente ineficaz en la mayoría de las convulsiones causadas por tóxicos, probablemente por

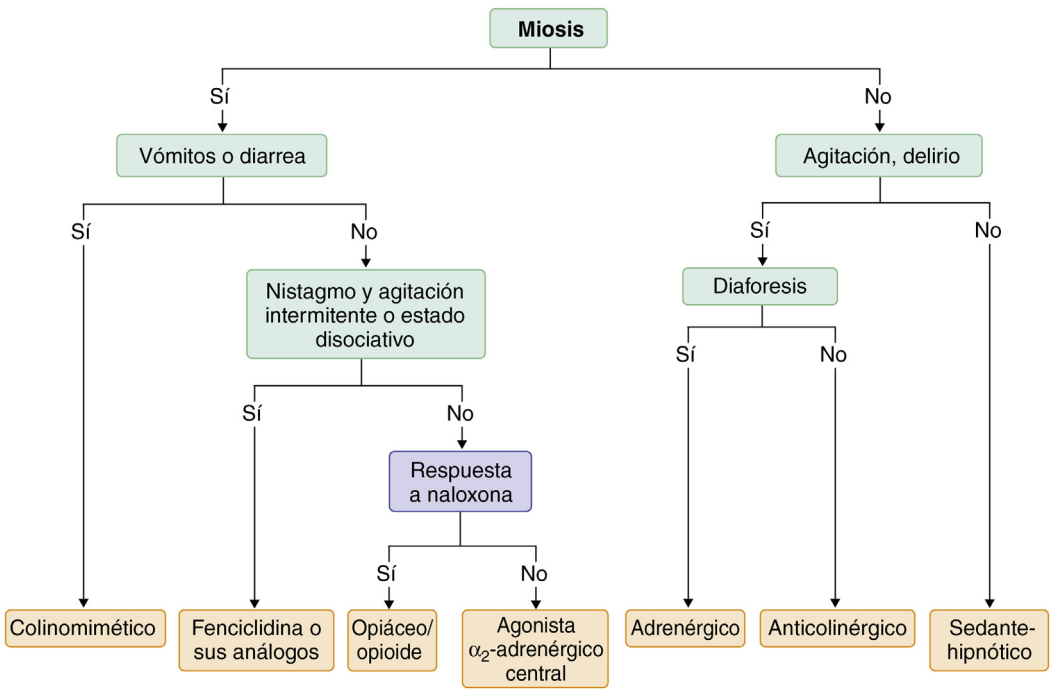

FIGURA 110-1. **Algoritmo diagnóstico aplicando el tamaño de las pupilas.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 110-2 EFECTOS DE LOS TÓXICOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

CATEGORÍAS DE TÓXICOS/SUSTANCIAS	EFECTOS SOBRE EL SNC		
	Delirio agitado	*Disminución del nivel de conciencia*	*Convulsiones*
CATEGORÍAS			
Agonistas adrenérgicos	•		•
Agonistas de la serotonina	•	•	•
Alucinógenos	•		•
Antagonistas del receptor β-adrenérgico		•	•
Anticolinérgicos	•	•	•
Antiepilépticos		•	• (paradójicas con algunas sustancias)
Antipsicóticos	•	•	•
Inhibidores de la monoaminooxidasa	•	•	•
Opiáceos	• (meperidina, tramadol)	•	• (meperidina, tramadol)
Sedantes-hipnóticos		•	• (raras)
SUSTANCIAS			
Abstinencia alcohólica, barbitúricos, benzodiacepinas, otros sedantes-hipnóticos	•	•	•
Abstinencia de opiáceos			• (mencionadas solamente en recién nacidos)
Alcaloides de *Ephedra* y sustancias similares	•		•
Anfetaminas, cocaína	•	•	•
Antidepresivos	•	•	• (pueden retrasarse con bupropión)
Antihistamínicos (primera generación, p. ej., difenhidramina)	•	•	•
Barbitúricos		•	
Benzodiacepinas		•	
Compuestos organofosforados (p. ej., diazinón, malatión) y carbamatos (p. ej., carbarilo)		•	•
Etilenglicol, metanol	•	•	•
Inhibidores de la citocromo oxidasa (p. ej., monóxido de carbono, cianuro, sulfuro de hidrógeno, acidas)		•	•
IRSS/IRS	•	•	• (infrecuentes)
Litio	•	•	•
Salicilatos	•	•	•
γ-hidroxibutirato y precursores	•	•	• (raras)

IRS = inhibidores de la recaptación de serotonina; IRSS = inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina; SNC = sistema nervioso central.

ausencia de un foco delimitado de convulsión en la mayoría mayor parte de los pacientes. La ingestión de plantas o de hongos también puede producir depresión del SNC (p. ej., especies de *Rhododendron, Solanum* [Dulcamara, uvas del diablo], *Taxus* [tejo] y *Sophora* [frijol de mescal]), estimulación del SNC (p. ej., *Catha edulis* [khat], *Strychnos nux vomica* [contiene estricnina], especies de *Cicuta* [cicuta acuática] y *Ephedra* [té Mormón]), efectos similares a los de la atropina (p. ej., *Atropa belladonna* [solano furioso, belladona] y especies de *Datura* [estramonio]) y efectos colinomiméticos (p. ej., el género *Nicotiana* [tabaco], *Conium maculatum* [cicuta acuática] y los hongos *Inocybe* y *Clytocibe*). Las crisis también pueden desencadenarse con muchas de estas plantas y hongos que contienen giromitrinas (p. ej., especies de *Gyromitra*) y muscimol (p. ej., *Amanita muscaria, Amanita pantherina*).

La axonopatía distal, una degeneración primaria de los axones del sistema nervioso periférico con degeneración secundaria de la vaina de mielina, es el tipo predominante de neuropatía periférica inducida por tóxicos. Entre los agentes etiológicos habituales se incluyen el monómero de acrilamida, el cloruro de alilo, el arsénico (inorgánico), la capsaicina, el disulfuro de carbono, el cloranfenicol, el cisplatino, la colchicina, el cianato, la dapsona, la didesoxicitidina, la didesoxiinosina, el disulfiram, el etambutol, el etanol, el óxido de etileno, las sales de oro, el hexaclorofeno, el *n*-hexano, la hidralacina, el interferón, la isoniacida, el plomo, el mercurio, el metilbromuro, la metil-*n*-butilcetona, el metronidazol, la nitrofurantoína, el óxido nitroso, algunos compuestos organofosforados, el fenol, el platino, la podofilotoxina, los bifenilos policlorados, la piridoxina, el tacrolimús, los taxoides, la talidomida, el talio, la vidarabina, los alcaloides de la vinca y el cloruro de vinilo. La amiodarona, el arsénico y el tricloroetileno pueden provocar una neuropatía desmielinizante, mientras que la piridoxina puede producir una neuronopatía sensitiva.

La transmisión neuronal puede estar alterada por los aminoglucósidos; el veneno de especies de *Latrodectus* (arañas viudas negras), escorpiones (solo el escorpión de coraza, *Centruroides sculpturatus,* en EE. UU.) y crotalina (p. ej., serpientes de cascabel) y serpientes de la familia *Elapidae;* la brevetoxina (mariscos) y la ciguatoxina (diversos peces); los relajantes neuromusculares; la nicotina y los alcaloides relacionados; las toxinas paralizantes de mariscos; la saxitoxina (marisco); los compuestos organofosforados y los carbamatos; la tetrodotoxina (pez globo *[fugu],* pulpo de anillo azul, salamandras, tritones y otros), y la veratridina (p. ej., eléboro falso). Los nervios craneales pueden verse afectados por disulfuro de carbono, ciguatoxina, ácido domoico (marisco), veneno de elápidos, metabolitos de etilenglicol, toxinas paralizantes de marisco, escorpión de coraza, saxitoxina, tetrodotoxina, talio y tricloroetileno. Es poco probable que las mononeuropatías y las neuropatías vasculíticas se deban a tóxicos (cap. 112).

Efectos cardiopulmonares

La exploración debería centrarse en la presión arterial, la frecuencia cardíaca, las alteraciones electrocardiográficas (esto es, ritmo, conducción, despolarización y repolarización) y los datos pulmonares, incluida la pulsioximetría. Entre los fármacos y otros tóxicos que pueden producir arritmias o alteraciones de la conducción se incluyen los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos, las butirofenonas (p. ej., haloperidol), los antagonistas de los canales del calcio de tipo L, los esteroides cardioactivos (p. ej., digoxina; bufadienolidas, que se encuentran en el veneno de sapos tóxicos y que están incorporadas en algunos afrodisíacos ilícitos, y cardenolidas, como la digoxina, que se hallan en plantas como adelfas y lirios del valle), el hidrato de cloral, la cloroquina, la cocaína, los antidepresivos tricíclicos, el etanol, los hidrocarburos halogenados (p. ej., halotano, tricloroetileno), el magnesio, el potasio, el propoxifeno, la tioridacina/mesoridacina y los antiarrítmicos y otros fármacos que afectan a los canales de sodio activados por voltaje (p. ej., bupivacaína, cloroquina, cocaína, antidepresivos tricíclicos, flecainida, mexiletina, quinidina, procainamida, propafenona) y a los canales de potasio (p. ej., cisaprida, citalopram y eritromicina [sobre todo cuando se toma simultáneamente con inhibidores del

booksmedicos.org

citocromo P-450 A; cap. 29], quinidina, sotalol y terfenadina). La ecocardiografía realizada a la cabecera del enfermo puede revelar una depresión de la contractilidad miocárdica como resultado de fármacos que bloquean el canal de sodio dependiente de voltaje, antagonistas de los receptores β-adrenérgicos, antagonistas de los canales del calcio, antidepresivos tricíclicos, magnesio, arsénico, ciguatoxina, cianuro, etanol, hierro, veneno de escorpión y tetrodotoxina.

Los tóxicos pueden provocar infinidad de efectos pulmonares, incluidas irritación de las vías respiratorias, afecciones parenquimatosas, enfermedades pleurales, enfermedades vasculares y barotrauma. Entre los efectos tóxicos inmediatos potencialmente letales se incluyen la lesión pulmonar aguda y el edema pulmonar, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 104) y la fibrosis pulmonar de desarrollo rápido o bronquiolitis obliterante. Entre los síndromes y agentes etiológicos habituales se incluyen el edema pulmonar (antagonistas de los receptores β-adrenérgicos, antagonistas de los canales del calcio, antiarrítmicos, daunorubicina y doxorubicina), la lesión pulmonar aguda/ síndrome de dificultad respiratoria aguda (anfetaminas, cadmio, cloro, cocaína, etclorvinol, metotrexato, opiáceos/heroína, paraquat, salicilatos e inhalación de humo, cloruro de cinc, metilbromuro y metilcloruro) y la fibrosis pulmonar de evolución rápida/bronquiolitis obliterante (dióxido de nitrógeno y paraquat).

Efectos gastrointestinales

Los síntomas como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal son inespecíficos y deben ser interpretados en el contexto de otros hallazgos. Entre los agentes que producen una toxicidad grave o potencialmente letal con signos gastrointestinales tempranos se incluyen la ingestión de importantes cantidades de ácidos o álcalis; los glucósidos cardíacos, la colchicina y otros tóxicos de los microtúbulos (p. ej., podofilina); el hierro, los metales como el arsénico, las sales de mercurio o talio, las setas que contengan amanitina *(Amanita phalloides, Amanita virosa, Amanita verna, Lepiota chlorophyllum),* las giromitrinas *(Gyromitra esculenta),* las orellaninas *(Cortinarius orellanus)* o la norleucina alénica *(Amanita smithiana);* la nicotina; los compuestos organofosforados, y la teofilina. Puede producirse un dolor abdominal intenso y rigidez en el envenenamiento con especies de *Latrodectus* (arañas viudas). Puede existir hepatotoxicidad como un efecto adverso del uso terapéutico de bastantes fármacos; el paracetamol y el etanol son las causas más frecuentes de hepatotoxicidad inducida por tóxicos en EE. UU. (cap. 150). Entre otras sustancias hepatotóxicas notables se incluyen las aflatoxinas (en alimentos contaminados con *Aspergillus flavus*), los arsenicales, el tetracloruro de carbono, el sulfato de cobre, las setas con ciclopéptidos (p. ej., *Amanita phalloides*), las especies de *Ephedra* (p. ej., *ma huang*), el hierro, la metanfetamina, el aceite de menta-poleo, los alcaloides pirrolicidinas (diversas especies de plantas utilizadas en té de hierbas) y las dosis crónicas excesivas de vitamina A.

Signos dermatológicos

La piel, el cabello, las uñas y las membranas mucosas deberían examinarse para comprobar la presencia de signos de drogadicción intravenosa, la presencia o ausencia de hidratación cutánea y de las membranas mucosas, una coloración cutánea anómala, incluido eritema y cianosis; alopecia y alteraciones ungueales. Se han documentado lesiones cutáneas bullosas con la utilización crónica de barbitúricos, glutetimida, monóxido de carbono, meprobamato, metadona y ácido valproico. La cianosis puede reflejar hipoxia o metahemoglobinemia. Entre los agentes utilizados de forma habitual que pueden producir metahemoglobinemia se incluyen colorantes de anilinas, benzocaína y otros anestésicos del grupo amida, dapsona, naftaleno, nitratos, nitritos, fenazopiridina, rifampicina y sulfamidas. Puede producirse eritema cutáneo o rubefacción con anticolinérgicos, ingestión de ácido bórico, glutamato monosódico, niacina, toxicidad escombroide como resultado del consumo de pescado inadecuadamente refrigerado con un contenido en histidina elevado (p. ej., atún, *mahi-mahi,* serviola), vancomicina e interacciones entre el etanol y numerosos agentes que producen reacciones como el disulfiram o agentes similares (p. ej., disulfuro de carbono, algunas cefalosporinas, el hongo *Coprinus atramentarius,* disulfiram, griseofulvina, metronidazol o los herbicidas tiouram y tricloroetileno).

Tóxicos específicos

Puede sospecharse la intoxicación por algunos tóxicos habituales por sus manifestaciones características (tabla 110-3). Estas sospechas podrían orientar hacia un diagnóstico concreto y hacia estrategias terapéuticas que complementan la descontaminación general y el tratamiento de apoyo.

TABLA 110-3 FISIOPATOLOGÍA, EFECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y TÓXICOS ESPECÍFICOS

FÁRMACO O TÓXICO	FISIOPATOLOGÍA	EFECTOS CLÍNICOS	LABORATORIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Anfetaminas	Aumenta la liberación de noradrenalina y dopamina presinápticas Aumenta la liberación de serotonina (especialmente MDMA, PMA, DOB, otras anfetaminas sintéticas)	Leves: euforia, disminución del apetito, comportamiento repetitivo Moderados: vómitos, agitación, hipertensión, taquicardia, midriasis, bruxismo, diaforesis Graves: hipertensión/hipotensión, arritmias, hipertermia, convulsiones, coma, insuficiencia multiorgánica, hiponatremia (SIADH), infarto/hemorragia cerebral	No es útil, bastantes falsos positivos y falsos negativos en las pruebas de cribado (v. tabla 110-4)	Cristaloides i.v. Enfriamiento externo Benzodiacepinas para controlar la agitación/ convulsiones Benzodiacepinas o fentolamina para la hipertensión Véase IRSS/IRS para las características y el tratamiento del síndrome serotoninérgico
Antagonistas de los canales del calcio de tipo L	Bloqueo de los canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje, por tanto disminuye la entrada de calcio a las células musculares miocárdicas y del músculo liso vascular Disminuyen la liberación de insulina pancreática y aumentan la resistencia a la insulina	Bradiarritmias (verapamilo y diltiacem), hipotensión, hiperglucemia Taquicardia e hipotensión (dihidropiridinas, como amlodipino, nifedipino)	ECG No hay pruebas específicas	Cloruro cálcico al 10%, 10-20 mg/kg (0,1-0,2 ml/kg) i.v.; puede repetirse una vez. Si mejora la PA, infusión continua a 0,2-0,5 ml/kg/h (20-50 mg/kg/h) Los valores de Ca^{2+} ionizado no deberían exceder el doble de los valores normales (los casos graves serán refractarios al tratamiento con calcio) Glucagón, dosis altas de insulina y glucosa, catecolaminas y milrinona (similar al de los antagonistas β-adrenérgicos) Tratamiento de emulsión de lípidos intravenosos para verapamilo y diltiacem, incierto para dihidropiridinas
Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos	Bloquean las catecolaminas de los receptores β-adrenérgicos Antagonismo α y β del receptor adrenérgico: carvedilol, labetalol Rectificador diferido del bloqueo del canal de potasio: sotalol	Bradiarritmias (con altas dosis); contractilidad miocárdica disminuida; hipotensión; depresión respiratoria; depresión de la conciencia con convulsiones o coma (fármacos lipófilos, p. ej., propranolol); intervalo QT prolongado (sotalol)	ECG No hay pruebas específicas	Glucagón, 3,5-5 mg i.v. en 2 min, si no hay aumentos en la PA o en la FC, puede repetirse hasta 10 mg; si es eficaz inmediatamente, comenzar una infusión continua a 2-10 mg/h; si continúa inestable, entre las opciones se incluyen: 1) insulina regular, 1 U/kg mediante bolo i.v., seguido de 1 U/kg/h, más glucosa para mantener una glucemia normal; 2) infusión de noradrenalina o de dobutamina ajustada a una PA y una FC deseables Marcapasos eléctrico, BCIA en casos refractarios o tratamiento de emulsión de lípidos intravenosos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 110-3 FISIOPATOLOGÍA, EFECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y TÓXICOS ESPECÍFICOS *(cont.)*

FÁRMACO O TÓXICO	FISIOPATOLOGÍA	EFECTOS CLÍNICOS	LABORATORIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Antidepresivos tricíclicos	Bloqueo de los canales de sodio y potasio miocárdicos Bloqueo de los receptores α-adrenérgicos y colinérgicos muscarínicos Inhibición de la recaptación de noradrenalina	Nivel de conciencia disminuido (puede producirse rápidamente), mioclonía, convulsiones, coma Toxíndrome anticolinérgico (v. tabla 110-1) Taquicardia sinusal, retrasos de conducción ventricular, arritmias ventriculares, asistolia Hipotensión	Los valores séricos no son útiles para el tratamiento	Bolos i.v. intermitentes de $NaHCO_3$ (1 mEq/kg) para limitar el QRS < 100 ms; la infusión de $NaHCO_3$ es menos efectiva; mantener el pH arterial en 7,5 porque la alcalosis y los iones sodio pueden mejorar la función cardiovascular Fármacos contraindicados: agentes antiarrítmicos tipo IA y IC, fisostigmina, flumacenilo
Compuestos organofosforados y carbamatos (p. ej., diazinón, mevinfós, fentión, aldicarb)	Inhiben la acetilcolinesterasa, por tanto se produce una estimulación excesiva de acetilcolina de los receptores nicotínicos y muscarínicos en los sistemas nerviosos motores autónomo y somático, y en el SNC	Efectos de mediación nicotínica: taquicardia, midriasis, hipertensión, delirios, coma, convulsiones, debilidad muscular, fasciculaciones Efectos muscarínicos: salivación, lagrimeo, incontinencia urinaria, vómitos, defecación, miosis, broncorrea, broncoespasmo, bradicardia	Actividad sérica (butirilcolinesterasa) o en eritrocitos (acetilcolinesterasa) < 50% de la normal (v. tabla 110-6) La recuperación clínica se produce antes de que se normalicen los valores séricos de colinesterasa	Atropina, 1-2 mg mediante un bolo i.v. inicial, duplicar la dosis cada 5 min (2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, y así sucesivamente) hasta desecar las secreciones bronquiales y lograr una oxigenación adecuada, un pulso > 80 latidos/min y una presión arterial sistólica > 80 mmHg; infusión continua al 10-20% de la dosis por hora estabilizadora; suspender la infusión si el paciente desarrolla signos o síntomas de toxíndrome anticolinérgico (v. tabla 110-1); reiniciar la infusión a un ritmo menor cuando cedan los signos o los síntomas Cloruro de pralidoxima 30 mg/kg (máx. 2 g) mediante bolo i.v. a pasar en 30 min; a continuación, 8-10 mg/kg/h (máx. 650 mg/h) en infusión continua; administrar lo antes posible tras la intoxicación; continuar 12-24 h después de que se deje de necesitar la atropina y se resuelvan los síntomas[8]
Etilenglicol/metanol (p. ej., anticongelante, limpiacristales, combustible de estufas usadas en acampadas)	Etilenglicol: los metabolitos tóxicos producen citotoxicidad en el SNC, los riñones, los pulmones, el corazón, el hígado, los músculos; la acidosis metabólica se debe a la acumulación de glicolato; el oxalato forma complejos con el calcio, por lo que puede producirse hipocalcemia Metanol: se metaboliza a ácido fórmico, el cual es responsable de la acidosis metabólica y de la inhibición del citocromo aa_3; entre los órganos diana se incluyen la retina, el nervio óptico y el SNC	Etilenglicol: depresión del SNC, edema cerebral, convulsiones, acidosis metabólica por hiato aniónico, insuficiencia renal con necrosis tubular aguda, edema pulmonar, miositis Metanol: náuseas, vómitos, edema cerebral, hemorragia, infartos, necrosis del tálamo y del putamen, acidosis metabólica por hiato aniónico, trastornos visuales, papiledema, disco óptico hiperémico, pupilas arreactivas	Valores séricos de etilenglicol y metanol: los valores pueden ser bajos o indetectables si se ha producido un metabolismo significativo Etilenglicol: valores de calcio sérico, creatinina y BUN; análisis de orina para buscar cristales de oxalato cálcico; puede producirse hiperlactatemia falsa con ciertos analizadores utilizando la oxidasa de L-lactato, la cual tiene una reacción cruzada con los metabolitos de los ácidos glicólico y glioxílico	Ambos: fomepizol[8] (inhibe a la alcohol deshidrogenasa y bloquea la formación de metabolitos tóxicos), dosis de carga 15 mg/kg i.v., posteriormente 10 mg/kg i.v. en 4 dosis durante las 48 h siguientes, a continuación 15 mg/kg en las dosis siguientes; el intervalo de dosis es cada 12 h (cada 4 h durante la hemodiálisis con ajustes del intervalo de dosis al comienzo y al final); continuar hasta que ya no se detecten etilenglicol o metanol Ya no se recomienda el uso de etanol Hemodiálisis: iniciar si valor ≥ 50 mg/dl o acidosis metabólica con toxicidad orgánica; continuar hasta resolución de la acidosis y concentraciones indetectables de etilenglicol o metanol (si está disponible) Monitorizar la presencia de edema cerebral con una posible herniación Etilenglicol: calcio i.v. para la hipocalcemia sintomática Metanol: ácido folínico, 50 mg i.v. cada 4 h hasta que el metanol deje de detectarse y se solucione la acidosis
Glucósidos cardíacos, como digoxina, bufadienolidas (tóxico de sapo venenoso) y cardenolidas (p. ej., adelfas, lirio del valle, apocinos)	Inhibe la Na^+,K^+-ATPasa Disminución de la eferencia simpática desde el SNC Disminución de la sensibilidad del barorreceptor Aumento de la descarga vagal de acetilcolina	Bradiarritmias, incluidos bloqueo AV de segundo y de tercer grado y asistolia Ectopia ventricular, taquicardia, fibrilación Taquicardia de la unión, taquicardia auricular paroxística con bloqueo Debilidad, trastornos visuales, náuseas, vómitos	Valores séricos de digoxina Potasio sérico (se produce hiperpotasemia en la intoxicación aguda y es pronóstico de mala evolución sin Fab; puede haber hipopotasemia en la intoxicación crónica debida a medicaciones concurrentes), valores de magnesio y creatinina	Corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia; no administrar calcio Están indicados fragmentos de anticuerpos específicos para digoxina (Fab) si el paciente tiene arritmias hemodinámicamente significativas, potasio sérico ≥ 5 mEq/l si hay sobredosis aguda, un bloqueo Mobitz II o bloqueo AV de tercer grado, ingestión de bufadienolida o de agentes que contengan cardenolida, o insuficiencia renal Dosis provisional Crónica: 2-5 viales Aguda: 10-20 viales Dosis calculada Crónica: número de viales = 2 × valores de digoxina sérica (ng/ml) × 5,6 × peso (kg)/1.000 Aguda: número de viales = 2 × dosis de digoxina oral (mg)× 0,8 Si hipopotasemia (generalmente sobredosis crónica), debe reponerse el potasio sérico

booksmedicos.org

TABLA 110-3 FISIOPATOLOGÍA, EFECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y TÓXICOS ESPECÍFICOS *(cont.)*

FÁRMACO O TÓXICO	FISIOPATOLOGÍA	EFECTOS CLÍNICOS	LABORATORIO	TERAPIA ESPECÍFICA
γ-hidroxibutirato (GHB) y sus precursores (γ-butirolactona y 1,4-butanediol)	Efecto agonista sobre los receptores GHB del SNC; acción indirecta con los receptores opioides (puede aumentar las proencefalinas); metabolizado a GABA, interacciona con receptores $GABA_B$; disminuye la liberación de dopamina	SNC: pérdida rápida de conciencia, con recuperación a las 2-4 h; mioclonía (posibles convulsiones) Depresión respiratoria; bradicardia; náuseas, vómitos	No hay pruebas específicas	Tratamiento de apoyo, incluido soporte respiratorio mientras sea necesario La abstinencia es similar a la abstinencia de hipnóticos-sedantes y puede tratarse con benzodiacepinas o pentobarbital
IRSS/IRS	Inhiben la recaptación de serotonina Los IRS tienen más efectos (p. ej., la duloxetina inhibe la recaptación de noradrenalina, la nefazodona inhibe los receptores serotoninérgicos $5\text{-}HT_2$, la trazodona inhibe los receptores α-adrenérgicos periféricos, la venlafaxina inhibe la recaptación de noradrenalina y de dopamina)	Vómitos, visión borrosa, depresión del SNC, taquicardia Son raras las convulsiones y el coma Se han descrito *torsades de pointes* con citalopram Toxicidad serotoninérgica: clonos, agitación, temblor, diaforesis, hiperreflexia; hipertermia e hipertonía en casos graves	No hay pruebas específicas Si se sospecha toxicidad serotoninérgica: electrólitos, BUN, glucosa, enzimas hepáticas, estudio de coagulación, gasometría, radiografía de tórax	Soporte respiratorio mientras sea necesario Benzodiacepinas para la agitación y las convulsiones Toxicidad serotoninérgica: considerar ciproheptadina, dosis inicial de 12 mg v.o., luego 2 mg v.o., cada 2 h hasta un máximo de 32 mg/día, hasta que se resuelvan los síntomas Cuidados críticos para la hipertermia, rabdomiólisis, CID, SDRA, disfunción renal y hepática, *torsades de pointes*
Litio	Disminuye el inositol cerebral; altera la serotonina, la dopamina y la noradrenalina cerebrales; inhibe las adenilato ciclasas, incluidas las mediadas por la concentración renal y la función tiroidea inducidas por vasopresina	Toxicidad crónica generalmente más grave que la toxicidad aguda: temblor, hiperreflexia, mareos, descoordinación, clonos, confusión, ataxia y, en casos graves, convulsiones, coma, muerte; la recuperación puede tardar semanas y pueden persistir déficits del SNC Disfunción del nodo sinusal, prolongación del intervalo QT, alteraciones de la onda T, ondas U Diabetes insípida nefrógena, hipotiroidismo e hipertiroidismo, hipercalcemia, seudotumor cerebral Toxicidad aguda: náuseas, vómitos, diarrea y hallazgos neurológicos más leves	Valores séricos máximos: Dosis normal 2-3 h; hasta 5 h para litio de liberación mantenida Sobredosis aguda El máximo puede diferirse ≥ 4-12 h	Reabastecer el volumen intravascular, mantener la diuresis a 1-2 ml/kg/h Considerar la descontaminación digestiva con solución electrolítica de polietilenglicol en 1-2 h tras la sobredosis aguda o con fármacos de liberación mantenida Hemodiálisis[§] en pacientes con alteración del estado mental, ataxia, convulsiones, o coma o en pacientes con síntomas leves en el contexto de una sobredosis aguda o de insuficiencia renal Entre los tratamientos ineficaces o contraindicados están el carbón activado oral, los diuréticos y la aminofilina
Opioides (p. ej., opiáceos [naturales]: morfina, codeína; semisintéticos: heroína, oxicodona, hidrocodona; sintéticos: metadona, fentanilo)	Efecto agonista en los receptores μ, κ y δ opiáceos en el SNC, lo que produce una hiperpolarización de la célula y una disminución en la liberación de neurotransmisores	Depresión del SNC, depresión respiratoria, miosis (v. tabla 110-1) El dextrometorfano aumenta la serotonina en el SNC e inhibe los receptores de NMDA, lo que provoca alucinaciones Existe riesgo de convulsiones con tramadol, meperidina, Prolongación del QTc y *torsades de pointes* con metadona	El cribado rápido de fármacos en la orina detecta la morfina, no detecta bien los opiáceos semisintéticos y puede no detectar opiáceos sintéticos; algunas interferencias/irrelevantes (v. tabla 110-4)	Ventilar y oxigenar Naloxona i.v., 0,04 mg dosis inicial y ajustar cada 2-3 min en pacientes con probable adicción a opioides; en pacientes que nunca han recibido opioide se empieza con 0,4 mg; repetir hasta 10 mg si no hay respuesta Infusión continua para los síntomas recurrentes o para la ingestión de opiáceos de liberación mantenida; administrar el 50% de la dosis que produzca el efecto deseado 15 min después de obtener el efecto inicial, después infundir dos tercios de esta dosis cada hora; el ritmo de infusión puede aumentarse o disminuirse para mantener una respiración normal y evitar los síntomas de abstinencia Tratamientos contraindicados: no debería utilizarse la naltrexona para revertir la intoxicación aguda por opiáceos[9]
Paracetamol[7]	NAPQI (metabolito tóxico) se une a las células hepáticas y tubulares renales; el paracetamol induce por sí mismo una disminución transitoria en el factor VII funcional	Iniciales: náuseas, vómitos, coma acidosis láctica en los casos graves Días 1-3: elevación del INR y de los valores de aminotransferasa; defensa en el CSD; aumento de la concentración de creatinina en los casos graves Días 4-14: recuperación gradual o aumento continuado en el INR y la creatinina, acidosis láctica, coma, edema cerebral, muerte	Valor potencialmente tóxico ≥ 150 μg/ml 4 h después de la ingestión[*] El INR puede estar elevado transitoriamente en las primeras 24 h debido a un descenso de factor VII funcional; aumentos posteriores indican necrosis hepática; unos valores de transaminasas y de bilirrubina elevados no son predictivos de insuficiencia hepática Creatinina elevada en casos graves	NAC (v. guías de dosificación en la tabla 110-6); NAC puede aumentar el INR aunque no el TTPa[†]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 110-3 FISIOPATOLOGÍA, EFECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y TÓXICOS ESPECÍFICOS *(cont.)*

FÁRMACO O TÓXICO	FISIOPATOLOGÍA	EFECTOS CLÍNICOS	LABORATORIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Salicilatos	Inhiben la ciclooxigenasa; disminuyen la formación de prostaglandinas y de tromboxano A_2; estimulan el centro respiratorio bulbar del SNC y el quimiorreceptor de la zona gatillo; alteran la función plaquetaria; interrumpen el metabolismo de los hidratos de carbono; desacoplan la fosforilación oxidativa; aumentan la permeabilidad vascular	Toxicidad aguda Leve: náuseas, vómitos, diaforesis, acúfenos, hipoacusia, hiperpnea, taquipnea Moderada/grave: confusión, delirios, coma, convulsiones, hipertermia, SDRA; puede producirse la muerte a las pocas horas de una sobredosis Toxicidad crónica: la misma que la aguda pero puede no tener diaforesis o vómitos Considerar el diagnóstico en pacientes con confusión de reciente comienzo, acidosis metabólica con hiato aniónico o lesión pulmonar aguda	Valor de salicilato sérico: tóxico ≥ 30 mg/dl; un valor ≥ 100 mg/dl indica toxicidad potencialmente letal con un posible deterioro clínico súbito, rápido; en la toxicidad crónica, los valores pueden estar mínimamente elevados (> 30 mg/dl), y la evaluación clínica es más fiable para calibrar el grado de toxicidad Gasometría arterial: alcalosis respiratoria con acidosis metabólica Acidosis metabólica por hiato aniónico TP y TTP prolongados, cetonuria, cetonemia	Múltiples dosis de carbón activado cada 2-3 h en la sobredosis aguda Hemodiálisis con síntomas progresivos sobre todo neurológicos, hipertermia, insuficiencia renal, SDRA o concentración de salicilato > 100 incluso con hallazgos clínicos leves

*Nomograma para evaluar la toxicidad potencial de los valores extraídos una vez transcurridas más de 4 h tras la ingestión proporcionado por Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics.* 1975;55:871-876. El nomograma es válido solamente para valores extraídos después de una ingestión aguda única.
†La *N*-acetilcisteína (NAC) intravenosa ha sustituido en general a la oral en la mayor parte de los casos, en gran medida por comodidad, no tanto por eficacia. En la mayoría de las situaciones en las que se usa debe aplicarse la pauta completa de 21 h de NAC intravenosa. La NAC oral, que sigue siendo una opción razonable, puede suspenderse en pacientes con enfermedad sin complicaciones después de una dosis de carga más seis dosis de mantenimiento si la concentración de aminotransferasa hepática es normal y no se detecta paracetamol; en caso contrario debe administrarse la pauta completa.
§En estudios aleatorizados con control de placebo sobre pralidoxima en intoxicación aguda por organofosforados, no se apreciaron diferencias de mortalidad significativas ni necesidad de intubación.[A3]
‡Continuar la hemodiálisis hasta que el valor sérico de litio sea menor de 1 mEq/l. Volver a comprobar el valor 4-8 h después de la diálisis y reiniciar la hemodiálisis si el valor es mayor de 1 mEq/l. Repetir el ciclo hasta que el valor sérico de litio permanezca por debajo de 1 mEq/l
AV = auriculoventricular; BCIA = balón de contrapulsación intraaórtico; BUN = nitrógeno ureico en sangre; CID = coagulación intravascular diseminada; CSD = cuadrante superior derecho (abdomen); DOB = 4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina; ECG = electrocardiograma; FC = frecuencia cardíaca; GABA = ácido gammaaminobutírico; INR = índice normalizado internacional; IRS = inhibidor de la recaptación de la serotonina; IRSS = inhibidor de la recaptación selectiva de la serotonina; MDMA = 3,4-metilendioximetanfetamina; Na^+,K^+-ATPasa = trifosfatasa de adenosina, sodio, potasio; NAC = *N*-acetilcisteína; NAPQI = *N*-acetil-p-benzoquinona imina; NMDA = *N*-metil-D-aspartato; PA = presión arterial; PMA = parametoxianfetamina; SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda; SIADH = síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; SNC = sistema nervioso central; TP = tiempo de protrombina; TTP = tiempo de tromboplastina parcial; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado.

TABLA 110-4 CRIBADO CUALITATIVO DE FÁRMACOS EN ORINA: CAUSAS DE RESULTADOS ERRÓNEOS*

FÁRMACO/TÓXICO	INTERFERENCIAS/IRRELEVANTES†	COMENTARIOS
Anfetaminas	Amantadina, bupropión, clorpromacina, efedrina, seudoefedrina, desoxiefedrina, alcaloides de la efedra (*Ephedra* sp), mexiletina, fenilefrina, fenilpropanolamina, selegilina, trazodona	Muchos positivos falsos: el inhalador descongestionante nasal (desoxiefedrina) y la selegilina también producen hallazgos positivos mediante CG-EM; se requiere la confirmación quiral. Los inmunoanálisis más modernos han eliminado los resultados falsos positivos de la desoxiefedrina
Antidepresivos tricíclicos	Carbamacepina, ciclobenzaprina, ciproheptadina, difenhidramina, fenotiacinas, quetiapina	
Benzodiacepinas	Oxaprocina, sertralina	La mayoría de los análisis detecta oxacepam; detección inadecuada de benzodiacepinas sin metabolito de oxacepam (p. ej., alprazolam, loracepam, triazolam)
Cocaína	Té de hoja de coca (falsos positivos clínicos)	Pocos positivos falsos; la orina es fiable para detectar positivos verdaderos
Fenciclidina	Dextrometorfano, difenhidramina, doxilamina, ibuprofeno, ketamina, tramadol, venlafaxina	Puede utilizarse, aunque no es muy es fiable, para detectar uso inadecuado o consumo excesivo de dextrometorfano o ketamina
Opiáceos, opioides	Semillas de amapola (contienen morfina), quinina, quinolonas, rifampicina	Los análisis detectan morfina; detección inadecuada de opiáceos semisintéticos y nula de opiáceos sintéticos (p. ej., fentanilo, meperidina, metadona, propoxifeno)
Tetrahidrocannabinol	Dronabinol, efavirenz, inhibidores de la bomba de protones	Un resultado positivo rara vez es clínicamente relevante; no se detectan cannabinomiméticos sintéticos (p. ej., *spice,* K2) de forma fiable

*Los adelantos en el cribado de fármacos y la variabilidad de los resultados de los inmunoanálisis deben ser tenidos en cuenta por el médico al interpretar los resultados de los cribados farmacológicos cualitativos. Se aconseja consultar con el laboratorio. Los resultados del cribado positivos deben considerarse de presunción y deben verificarse con CG-EM.
†Las sustancias irrelevantes son las que dan lugar a resultados verdaderos positivos pero clínicamente irrelevantes en las pruebas de cribado de laboratorio; varían según el método de cribado.
CG-EM = cromatografía de gases-espectrometría de masa.

Pruebas diagnósticas

Las pruebas analíticas de fármacos deben guiarse por la anamnesis y la exploración física, haciendo hincapié en aquellas que pueden influir en el tratamiento. En la mayoría de los hospitales se dispone con facilidad de pruebas rápidas de cribado de sustancias en orina, pero su valor clínico se encuentra limitado por el número de sustancias que pueden ser analizadas y por la fiabilidad de las propias pruebas. Aunque estas pruebas son útiles para una evaluación psiquiátrica posterior, son menos fiables para el diagnóstico y el tratamiento urgentes. Por ejemplo, un resultado positivo de una prueba puede no estar relacionado con la situación del paciente porque los metabolitos de la sustancia pueden ser detectables durante días después de su consumo, según la sustancia, su dosis y la frecuencia de consumo. Además, pueden existir resultados falsos positivos y falsos negativos (tabla 110-4), por lo que el resultado del cribado debe verificarse con un segundo método, como una espectroscopia de masas por cromatografía de gases. Con el fin de disminuir la incidencia de resultados falsos positivos, debería considerarse el tipo de sustancia en una población concreta al determinar las sustancias que deben comprobarse. Una prueba con una especificidad del 99% para una sustancia con una prevalencia del 0,1% en una población produciría 10 resultados falsos positivos por cada resultado verdadero positivo. También se producen verdaderos positivos irrelevantes desde el punto de vista clínico, como cuando la semillas de amapola producen un resultado positivo para opiáceos. El error a la hora de considerar estas limitaciones de las pruebas de tóxicos puede provocar que se llegue a diagnósticos erróneos.

Las concentraciones en sangre y en orina de un número limitado de fármacos y tóxicos son útiles para el diagnóstico, el tratamiento o la monitorización (tabla 110-5). Los valores umbral de ciertos tóxicos indican la necesidad de realizar tratamientos específicos: paracetamol (*N*-acetilcisteína), etilenglicol (fomepizol y hemodiálisis), hierro (deferoxamina), metanol (fomepizol y hemodiálisis), metahemoglobina (azul de metileno) y salicilatos (alcalinización de la orina y hemodiálisis). En la intoxicación crónica con algunos fármacos, como salicilatos o teofilina, estos tratamientos pueden estar indicados con valores de fármacos más bajos. En general, cualquier toxicidad orgánica terminal que sea evidente o previsible (basada en la cantidad de tóxico ingerido y en el tiempo requerido para producir los efectos tóxicos) es

booksmedicos.org

TABLA 110-5 VALORES FARMACOLÓGICOS CUANTITATIVOS CLÍNICAMENTE IMPORTANTES

FÁRMACO O TÓXICO	VALORES	
	Terapéuticos	***Tóxicos****
FUENTE: SANGRE O SUERO		
Ácido valproico[†]	50-100 µg/ml	> 100 g/ml[‡]
Carbamacepina	4-12 µg/ml	> 15 µg/ml
Carboxihemoglobina	No fumadores: 0,5-1,5% Fumadores: 4-9%	> 20%[§]
Colinesterasa[‖]		
Suero (butirilcolinesterasa)	3.100-6.500 U/l	< 50% del valor normal
Eritrocitos (acetilcolinesterasa)	26,7-49,2 U/g de hemoglobina	< 50% del valor normal
Digoxina (≥ 6 h después de la dosis oral para tratamiento a largo plazo)	0,8-2,0 ng/ml[¶]	> 2 ng/ml
Etanol	Ninguno medido	> 80-100 mg/dl[**]
Etilenglicol	Ninguno medido	> 25 mg/dl
Fenitoína	10-20 µg/ml	> 20 g/ml
Fenobarbital	15-40 µg/ml	> 40 g/ml
Hierro	50-175 µg/dl	> 350 g/dl
Litio	0,6-1,2 mEq/l	> 1,2 mEq/l[††]
Metahemoglobina	1-2%	> 15%
Metanol	Ninguno medido	> 20 mg/dl
Paracetamol[†]	10-30 µg/ml	≥ 150 µg/ml 4 h después de la ingestión[‡]
Plomo	< 10 µg/dl	> 25 g/dl
Salicilatos	≤ 30 mg/dl	> 30 mg/dl
Teofilina	8-20 µg/ml	> 20 g/ml
FUENTE: ORINA	***Normal***	***Tóxicos****
Arsénico	< 50 µg/día	> 100 g/orina de 24-h[††]
Mercurio	< 20 µg/l	> 20 g/l[††]
Talio	< 5 µg/l	> 200 g/l[††]

*Se indica la concentración «tóxica» como referencia. En muchos tóxicos, estar por encima de esta cifra no indica necesidad de tratamiento específico ni mal pronóstico necesariamente. Sin embargo, indica necesidad de evaluación, observación o control adicionales.
[†]Se han comunicado valores falsos positivos de 16-28 µg/ml en pacientes con valores de bilirrubina mayores de 17 mg/dl.
[‡]Los valores extraídos transcurridas más de 4 h desde la ingestión deben trasladarse al nomograma proporcionado por Rumack y Matthew (Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics.* 1975;55:871-876) para valorar el potencial de toxicidad.
[§]Valores menores pueden ser tóxicos en las mujeres embarazadas y en aquellas con una exposición prolongada al monóxido de carbono.
[‖]Consultar los valores normales en un laboratorio de referencia; los resultados dependen del análisis.
[¶]Algunos pacientes pueden precisar valores por encima del rango terapéutico para controlar los síntomas.
[**]La cifra de 80 mg/dl de alcohol es el límite legal para conducir un vehículo motorizado. Los efectos clínicos tóxicos son infrecuentes si la concentración es menor de 200 mg/dl.
[††]Valores menores pueden indicar toxicidad si se detectan los signos clínicos adecuados.

más importante a la hora de determinar la necesidad de un tratamiento que una concentración concreta.

En el 0,3-1,9% de las intoxicaciones intencionadas se produce un consumo oculto de paracetamol con concentraciones séricas tóxicas. Dado que estos pacientes pueden estar asintomáticos hasta que se desarrolla la hepatotoxicidad y que la administración de un antídoto puede evitarla, la recomendación actual es determinar el paracetamol sérico en todos los pacientes con ingestión autolesiva intencionada.

Otras pruebas sanguíneas

La acidosis metabólica relacionada con un hiato aniónico que produce una acidosis láctica primaria puede estar causada por cianuro, sulfuro de hidrógeno, hierro, isoniacida, metformina, inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos, fenformina, acida sódica y, raramente, paracetamol con valores séricos elevados. Una acidosis metabólica por hiato aniónico no relacionado con acidosis láctica se produce con dietilenglicol, etilenglicol, antiinflamatorios no esteroideos, metanol, salicilatos y tolueno. En las intoxicaciones producidas por etilenglicol, ibuprofeno, metanol, propilenglicol y salicilatos también puede producirse acidosis láctica, aunque el valor es insuficiente para que corresponda al hiato aniónico. También puede producirse una acidosis metabólica por hiato aniónico en pacientes con agitación progresiva, hipertermia y rigidez muscular, como la producida en el síndrome neuroléptico maligno (cap. 434) o en algunos casos de rabdomiólisis (cap. 113) secundaria a tóxicos como doxilamina, fenciclidina, estricnina, cocaína y anfetaminas. Numerosos tóxicos producen concentraciones séricas elevadas de creatinina y de urea indicativas de un deterioro de la función renal. Existe una toxicidad directa con paracetamol, aminoglucósidos, cadmio, productos chinos botánicos para perder peso que contienen *Stephamia tetandra* o *Magnolia officinalis,* cromo, veneno de *Crotalus durissus,* dietilenglicol, diquat, etilenglicol, anestésicos fluorados, oro, heroína, litio (diabetes insípida), sales de mercurio, setas (*Amanita smithiana* y *Cortinarius* sp.), paraquat, medios de contraste radiológico, disolventes (p. ej., tetracloruro de carbono, tricloroetileno y tetracloroetileno, tolueno) y sulfamidas. Entre las sustancias que disminuyen la perfusión glomerular mediante la reducción del flujo renal se incluyen la anfotericina, los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de angiotensina, la cocaína, la ciclosporina, el manitol (dosis crónicas excesivas), el metotrexato y los antiinflamatorios no esteroideos.

Imagen

Una tomografía computarizada craneal puede detectar un edema cerebral potencialmente letal secundario a insuficiencia hepática inducida por tóxicos, etilenglicol y metanol. Asimismo, puede detectar una hemorragia intracraneal provocada por anticoagulantes, veneno de escorpión y simpaticomiméticos (p. ej., anfetaminas, cocaína, fenilpropanolamina). En una radiografía del abdomen pueden observarse comprimidos de sulfato ferroso radiopacos o metales como arsénico, plomo, mercurio y talio.

Síndromes diagnósticos

Dada la infinidad de combinaciones de síntomas, signos y datos de laboratorio, el establecimiento de un diagnóstico correcto en un paciente que no puede comunicarse puede ser desalentador. Una anamnesis exhaustiva obtenida de personas que han presenciado los hechos, de amigos y del personal médico extrahospitalario puede aportar una información crucial. Además, es posible reducir las posibilidades diagnósticas mediante hallazgos que pueden delimitar el diagnóstico diferencial con una certeza moderada. Por ejemplo, si se considera a un paciente con una pérdida de conciencia súbita, acidosis metabólica por hiato aniónico y bradicardia sin hipoxia, entre las causas posibles de acidosis metabólica por hiato aniónico (v. anteriormente) y pérdida de conciencia súbita se incluyen el sulfuro de hidrógeno, el cianuro y una intoxicación grave con acida sódica; sin embargo, la bradicardia sinusal en ausencia de una lesión cardíaca isquémica aguda solo es habitual en la intoxicación por cianuro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Estabilización inicial

Intubación y soporte respiratorio

Debería instaurarse un tratamiento apropiado de la vía respiratoria para corregir la hipoxemia y la acidosis respiratoria, así como para protegerla frente a la aspiración pulmonar (fig. 110-2); la intubación debería plantearse si el paciente presenta depresión del nivel de conciencia y disminución del reflejo nauseoso. La intubación de secuencia rápida facilita el tratamiento de la vía respiratoria. Deberían preverse dificultades anatómicas en pacientes que han ingerido cáusticos (p. ej., quemaduras hipofaríngeas que puedan perforarse), angioedema producido por el tratamiento con un inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina o por la intoxicación por veneno de algunas serpientes de cascabel, como la serpiente de cascabel de cañaveral *(Crotalus horridus atricaudatus)* y la oriental con dorso de diamante *(Crotalus adamanteus)* (cap. 112); y por la inflamación secundaria a una lesión tisular directa (p. ej., inhalar hidrocarburos comprimidos, fumar *crack*) o secundaria a reacciones anafilácticas y anafilactoides. En estos casos puede estar indicada la intubación endotraqueal mediante un nasofaringoscopio flexible de fibra óptica. Puede existir hipoxemia con tóxicos que produzcan depresión del SNC, como antidepresivos, barbitúricos, hipnóticos-sedantes, agonistas centrales de los receptores α_2-adrenérgicos (clonidina) o sustancias que produzcan una alteración neuromuscular periférica, como nicotina, compuestos organofosforados, estricnina, tetrodotoxina (pez globo, pulpo de anillo azul), botulismo o envenenamiento por elápidos (serpiente de coral), serpientes de cascabel del Mojave o ciertos celentéreos (cubomedusa; cap. 112).

La acidosis respiratoria puede empeorar rápidamente la toxicidad por antidepresivos tricíclicos y por salicilatos; en estos pacientes, la sedación debería acompañarse inmediatamente de un apoyo de la vía respiratoria. Los pacientes intoxicados pueden tener un riesgo aumentado de aspiración pulmonar debido

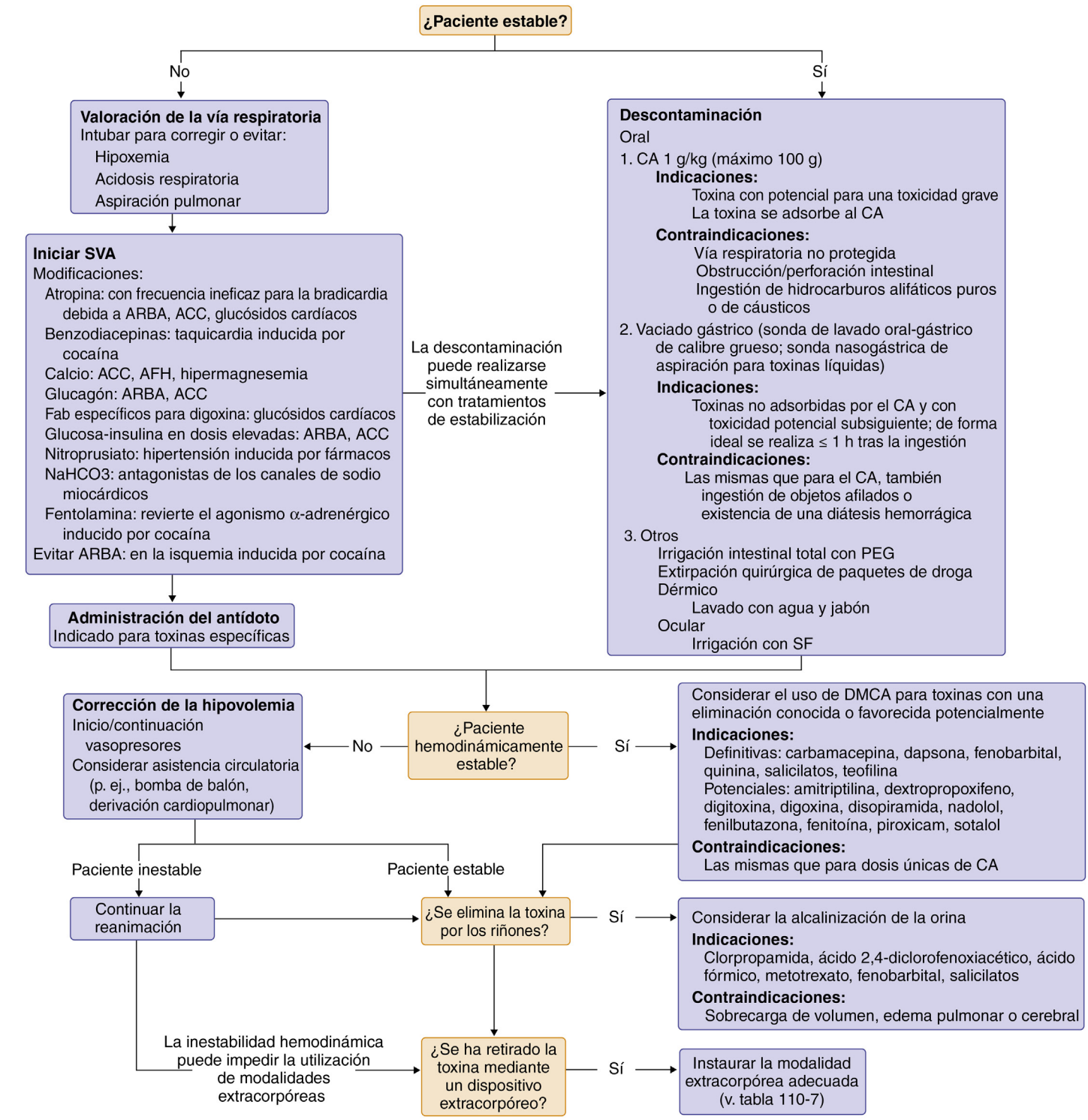

FIGURA 110-2. Algoritmo para el tratamiento de la intoxicación aguda. ACC = antagonistas de los canales del calcio de tipo L; AFH = ácido fluorhídrico; ARBA = antagonistas de los receptores β-adrenérgicos; CA = carbón activado; DMCA = dosis múltiple de carbón activado; PEG = solución de polietilenglicol no absorbible; SF = solución de salino fisiológico (0,9%); SVA = soporte vital avanzado.

booksmedicos.org

a una depresión simultánea del SNC, a la disminución de los reflejos de la vía respiratoria, a la presencia de estómago lleno y al retraso en el vaciamiento gástrico.

El suxametonio puede producir una parálisis prolongada en pacientes con intoxicación por organofosforados y puede exacerbar la hiperpotasemia de los esteroides cardioactivos (p. ej., digoxina), del ácido fluorhídrico o de la rabdomiólisis (cap. 113). Esta última se ha comunicado con adrenérgicos, doxilamina, fenciclidina, heroína, hongos del género *Tricholoma equestre* y en la intoxicación por veneno de serpientes crotálidas, escorpiones o arañas viudas (especie *Latrodectus*); en estos casos se prefiere la administración de relajantes no despolarizantes de acción corta, como vecuronio y rocuronio.

Soporte vital avanzado

Los algoritmos estándar de los cuidados cardiovasculares de urgencia (cap. 63) deben modificarse en función de los efectos producidos por cada veneno. Con frecuencia, la atropina no revierte la bradicardia secundaria a los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos, los antagonistas de los canales de calcio de tipo L o los glucósidos cardíacos y en realidad puede dificultar la descontaminación digestiva adecuada. En estos casos está indicado un tratamiento más específico con calcio intravenoso (antagonistas de los canales de calcio), dosis altas de glucagón (antagonistas de los receptores β-adrenérgicos, antagonistas de los canales de calcio) o anticuerpos Fab específicos para digoxina (glucósidos cardíacos). La terapia con glucosa e insulina en dosis elevadas puede revertir con éxito la depresión miocárdica y las alteraciones de conducción en humanos intoxicados con antagonistas de los receptores β-adrenérgicos y con antagonistas de los canales de calcio. El bicarbonato sódico administrado por vía intravenosa puede revertir los retrasos de la conducción cardíaca producidos por los antiarrítmicos con tasas de recuperación del bloqueo de los canales del sodio mayores de 1 segundo (IA e IC de la clasificación de Vaughan Williams), cocaína, antidepresivos tricíclicos, difenhidramina y quinina. Los antagonistas del receptor β-adrenérgico están contraindicados en pacientes con síndromes miocárdicos inducidos por cocaína porque pueden producir vasoconstricción α-adrenérgica sin oposición, pero la fentolamina puede revertir los efectos agonistas de la cocaína sobre los receptores α-adrenérgicos. Las benzodiacepinas pueden revertir una taquicardia sinusal significativa secundaria a simpaticomiméticos. El calcio también puede salvar la vida en la intoxicación sistémica por ácido fluorhídrico y en la hipermagnesemia grave, y está indicado para tratar la hipocalcemia sintomática causada por la toxicidad del etilenglicol. La hipertensión inducida por fármacos puede ser transitoria; debería utilizarse nitroprusiato si el tratamiento está clínicamente indicado. En pacientes con insuficiencia circulatoria inducida por tóxicos refractaria al tratamiento máximo, incluidos los vasopresores, los dispositivos de asistencia circulatoria pueden resultar de apoyo para el paciente hasta que se haya eliminado la cantidad suficiente de tóxico (cap. 107).

Descontaminación

Carbón activado

Una dosis única de carbón activado sin vaciamiento gástrico previo es el método de elección para el consumo de sustancias con la capacidad para producir toxicidad entre moderada y potencialmente letal, y cuya capacidad para adsorberse por el carbón activado se conozca. La ausencia de signos y síntomas clínicos no excluye la administración de carbón activado y puede diferirse la toxicidad. También puede administrarse carbón activado cuando el tóxico ingerido no puede ser identificado, pero es preocupante una toxicidad significativa. El carbón activado consta de productos pirolíticos que han sido limpiados especialmente para poseer una estructura porosa interna que pueda adsorber las sustancias; por tanto, se limita su adsorción sistémica. El carbón activado puede administrarse con fármacos antieméticos o administrarse a través de una sonda nasogástrica cuando sea necesario. La dosis oral es de aproximadamente 1 g/kg de peso corporal, con una dosis máxima única de 100 g. La eficacia en la prevención de la absorción del tóxico disminuye con el tiempo, por lo que debería administrarse lo antes posible tras la ingestión. Sin embargo, la eficacia comprobada del carbón activado para disminuir la concentración sanguínea de tóxicos no ha reducido la mortalidad, según reflejan los artículos publicados[4] y los estudios aleatorizados realizados a este respecto.[A1,A2] La decisión de administrar carbón activado debe basarse en una valoración riesgo/beneficio que tenga en cuenta el tipo de exposición, los efectos clínicos observados durante la evaluación y las posibilidades del centro y del personal sanitario. En los pacientes en los que es probable un resultado satisfactorio, no merecen la pena el riesgo y el esfuerzo asociados a la administración de carbón activado. Su uso está justificado en pacientes atendidos poco tiempo después de la exposición (de 1 a 2 h) a una cantidad elevada de una toxina problemática, que es probable que sea adsorbida por el carbón. El carbón activado no debe utilizarse en pacientes con riesgo de aspiración hasta que las vías respiratorias estén aseguradas, a fin de minimizar la aspiración; la cabeza del paciente también ha de permanecer elevada, salvo que se indique lo contrario. El carbón activado está contraindicado en pacientes con perforación intestinal, obstrucción intestinal funcional/mecánica, si ha habido ingestión de un hidrocarburo alifático puro, como gasolina o queroseno (no existe beneficio y hay un aumento del riesgo de aspiración), y en la ingestión de ácidos o álcalis cáusticos (no existe beneficio e interfiere en la endoscopia). Ciertas sustancias, como el litio, el hierro, los metales y el etanol, no se adsorben de forma significativa al carbón activado aunque tampoco se excluye su uso si el paciente ha ingerido de forma simultánea tóxicos que se adsorban al carbón activado. La aspiración pulmonar y la obstrucción intestinal secundarias al carbón activado espesado son las complicaciones más frecuentes cuando se administran múltiples dosis de carbón activado, aunque pueden evitarse interrumpiendo el tratamiento en pacientes con una función intestinal subóptima o una disminución de la eliminación fecal.

Vaciamiento gástrico

Dos métodos de vaciamiento gástrico, como la administración de jarabe de ipecacuana[5] y el lavado orogástrico mediante una sonda de calibre grueso, ya no se utilizan. Ambas son terapias relativamente ineficaces que aumentan en potencia el riesgo de aspiración. Ningún estudio bien diseñado ha demostrado beneficios con el vaciamiento gástrico, ya sea con lavado o con jarabe de ipecacuana, cuando se comparan con el uso de carbón activado exclusivamente. Puede ser beneficioso el vaciamiento gástrico mediante lavado o pocas veces mediante jarabe de ipecacuana, y debería realizarse en pacientes que hayan ingerido tóxicos que no se adsorban al carbón activado, que se sepa que produzcan una morbilidad significativa, o para los que una descontaminación intensiva pueda ofrecer la mejor oportunidad de supervivencia (p. ej., colchicina, acida sódica o fluoroacetato sódico). La eliminación de un tóxico líquido, como el etilenglicol, puede lograrse mediante la aspiración del contenido gástrico a través de una sonda nasogástrica. Entre las contraindicaciones para el vaciamiento gástrico se incluyen las del carbón activado, la diátesis hemorrágica y la ingestión de objetos afilados. Puede ser necesaria la colocación de un tubo endotraqueal antes del lavado gástrico para proteger la vía respiratoria en pacientes con un descenso del nivel de conciencia y una alteración del reflejo nauseoso, pero no se requiere en todos los casos. Las principales complicaciones del vaciamiento gástrico son aspiración pulmonar, desgarros y perforaciones esofágicas, y laringoespasmo (con el lavado).

Irrigación intestinal total

Se ha recomendado la irrigación intestinal total con una solución no absorbible de polietilenglicol para el hierro y los fármacos de liberación mantenida, para sustancias que no se adsorban al carbón activado y para «mulas» humanas (contrabandistas que degluten drogas ilegales en paquetes). La complicación más frecuente es el vómito, y la irrigación intestinal total está contraindicada en pacientes con perforación intestinal, obstrucción, hemorragia o inestabilidad hemodinámica o respiratoria. Se recomienda una dosis inicial de 500 ml/h administrada por vía oral o mediante sonda nasogástrica, titulándola hasta 2.000 ml/h en la medida en que el paciente la tolere; el tratamiento continúa hasta que se aclare el contenido rectal. Pocas veces es necesario tratamiento quirúrgico para extraer los paquetes en traficantes con síntomas de toxicidad por cocaína o con obstrucción; nunca debería intentarse la retirada endoscópica de estos paquetes debido al riesgo de que se rompan.

Antídotos

Pocos tóxicos poseen un tratamiento específico (tabla 110-6). Aunque pueden ser esenciales los antídotos para tratar determinadas intoxicaciones, su uso no excluye la necesidad de un cuidado de apoyo continuo y, en algunos casos, la eliminación extracorpórea.

Potenciación de la eliminación

Los métodos para acelerar la eliminación de tóxicos, fármacos o drogas del organismo son las dosis múltiples de carbón activado por vía oral, la alcalinización urinaria y la eliminación extracorpórea. Otro método, mediante el uso de resinas orales de intercambio iónico de sulfonato de poliestireno sódico y de colestiramina, ha potenciado de forma experimental la eliminación de litio, digoxina, digitoxina y organoclorados, aunque tiene una utilidad clínica limitada.

Dosis múltiples de carbón activado por vía oral

La base racional para la administración de dosis múltiples de carbón activado por vía oral incluye la adsorción de cualquier agente tóxico que permanezca en el tracto gastrointestinal (p. ej., fármacos de liberación mantenida, fármacos con absorción retardada, como los anticolinérgicos), que interfiera con la recirculación enterohepática y enteroentérica de tóxicos y que potencie la eliminación de fármacos con una semivida larga, un volumen de distribución menor de 1 l/kg de peso corporal y unión a proteínas bajas (denominada diálisis digestiva). En las evidencias existentes se observa una eliminación potenciada de carbamacepina, dapsona, fenobarbital, quinina, salicilatos y teofilina, aunque también pueden ser eficaces las dosis múltiples de carbón activado para la intoxicación por amitriptilina, dextropropoxifeno, digitoxina, digoxina, disopiramida, nadolol, fenilbutazona, fenitoína, piroxicam y sotalol. No se ha determinado en estudios clínicos comparativos amplios si la mayor eliminación provocada por dosis repetidas de carbón activado disminuye la morbilidad y/o la mortalidad, excepto con adelfa amarilla e ingestión de organofosforados, en los que no se ha constatado efecto beneficioso alguno.[A1] Las recomendaciones habituales son una dosis media de 12,5 g de carbón activado (después de una dosis inicial de 1 g/kg de peso corporal con una dosis única máxima de 100 g) cada 4-6 h después de la dosis inicial. Las contraindicaciones para la dosis única de carbón activado se aplican también a las dosis múltiples. Las complicaciones observadas son aspiración pulmonar, obstrucción intestinal por el carbón espeso y desequilibrio electrolítico por dosis múltiples de un catártico administrado simultáneamente.

Alcalinización de la orina

La alcalinización de la orina, que aumenta la eliminación renal de ácidos débiles, se utiliza sobre todo para favorecer la eliminación de salicilatos, aunque

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con este método puede incrementarse la eliminación de clorpropamida, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, ácido fórmico, metotrexato y fenobarbital. La alcalinización urinaria se consigue mediante un bolo intravenoso de 1-2 mEq de bicarbonato sódico por kilogramo de peso corporal, seguido de 3 ampollas (150 ml) de bicarbonato sódico (44 mEq/50 ml) en 850 ml de suero glucosado al 5% infundido a un ritmo dos o tres veces superior al ritmo de mantenimiento normal. Debería comprobarse cada hora el pH urinario y la infusión debe ajustarse para mantener la orina a un pH de 7,5-8. Debería administrarse potasio de forma simultánea para evitar la hipopotasemia, lo que evita la alcalinización de la orina a causa del exceso de hidrogeniones en los túbulos distales en su intercambio con el potasio (caps. 116 y 117). El pH sérico debería ser monitorizado y mantenerse a 7,55 o menos para evitar una alcalinización excesiva. Entre las contraindicaciones para este tratamiento se incluyen la sobrecarga de volumen y el edema cerebral o pulmonar. No se recomienda la acidificación urinaria para favorecer la eliminación de bases débiles, como las anfetaminas, debido al peligro de que precipite la mioglobina en los túbulos en pacientes con rabdomiólisis.

Eliminación extracorpórea

Las técnicas extracorpóreas favorecen la eliminación de algunos fármacos y tóxicos, sobre todo de los que están en la sangre y no se eliminan bien. Tales fármacos generalmente tienen cinéticas monocompartimentales, un volumen de distribución inferior a 1 l/kg y un aclaramiento endógeno de menos de 4 ml/min/kg (tabla 110-7). Para la hemodiálisis, el tóxico debe ser hidrosoluble, tener un peso molecular inferior a 500 Da y tener una escasa unión a proteínas. Para el tratamiento de sustitución renal continua, el tóxico debe tener un peso molecular inferior al límite de permeabilidad del filtro de la membrana. Como grupo, estas formas de eliminación son lentas y probablemente poco efectivas en pacientes con intoxicación aguda.[6] En raras ocasiones se ha utilizado la eliminación extracorpórea para tratar la intoxicación por aminoglucósidos, atenolol, bromuro, carbamacepina, dietilenglicol, isopropanol, magnesio, metformina, metotrexato, *N*-acetil-procainamida, fenobarbital, procainamida, sotalol y tricloroetanol (hidrato de cloral).

TABLA 110-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
N-acetilcisteína (NAC)[7]	Paracetamol Experimental: tetracloruro de carbono, cloroformo, aceite de menta-poleo	Oral (total 72 h): Carga, 140 mg/kg Mantenimiento (comenzar 4 h después de la dosis de carga), 70 mg/kg cada 4 h ×17 dosis i.v. (total 21 h): Carga, 150 mg/kg durante un período de 1 h Infusión de mantenimiento, 12,5 mg/kg durante un período de 4 h; posteriormente, 6,25 mg/kg durante 16 h como infusión continua	Al final del tratamiento repetir los valores de AST y de APAF: si AST normal y APAF indetectable, completar el tratamiento; si AST normal y APAF detectable, continuar NAC; si AST elevada, continuar NAC Después de que el paciente haya recibido la pauta completa de NAC, si INR ≥ 2 o presenta hepatotoxicidad grave (AST > 1.000 U/l), seguir con NAC hasta INR < 2 y AST normal	Más eficaz si se inicia dentro de las primeras 8 h tras la ingestión; puede comenzarse en cualquier momento tras esta y es beneficioso en estados de hepatotoxicidad grave Una duración del tratamiento más prolongada puede ser necesaria en pacientes con hepatotoxicidad Los objetivos finales de tratamiento simplificados para una facilidad en su uso El INR no es un indicador válido si se administró recientemente PFC
Ácido fólico (ácido tetrahidrofólico [leucovorina])	Metanol Metotrexato	Metanol: 50 mg i.v. cada 4 h Metotrexato: 100 mg/m2 i.v. cada 3-6 h; dosis más baja cuando se usa como «rescate» en quimioterapia	Metanol: metanol indetectable, aclaramiento de la acidosis metabólica Metotrexato: valor sérico $< 1 \times 10^{-8}$ mol/l	Terapia esencial para ambos tóxicos Escasos problemas por dosis excesiva cuando se usa para tratar la sobredosis de metotrexato Metotrexato: las ingestiones abundantes pueden precisar una dosis mayor Glucarpidasa administrada 2-4 h antes o después de ácido fólico
Antitoxina *Crotalidae* (Fab)†	Crótalos (p. ej., serpiente de cascabel y cabeza de cobre)	4-6 viales; repetir ante una situación clínica persistente o que empeore. Se recomienda repetir la dosis de 2 viales a las 6, 12 y 18 h después de la dosis inicial de antídoto	Detención de la progresión de la inflamación circunferencial y proximal Efectos sistémicos en resolución	Mejor perfil de seguridad que el de la antitoxina derivada de équidos histórica Las dosis repetidas están indicadas para la inflamación recurrente de tejidos blandos Menos efectivo para corregir trastornos hematológicos (es decir, coagulación y plaquetas)
Antitoxina, *Latrodectus* (equina)†	Araña viuda negra (*Latrodectus* spp.)	1 vial diluido en 50-100 ml de SF, infundir durante un período de 1 h; puede repetirse	Resolución de los síntomas, constantes vitales normales	La dilución y la tasa de infusión lenta son críticas para evitar reacciones anafilactoides Entre las indicaciones se incluyen dolor grave que no responda a opiáceos e hipertensión grave Puede producirse enfermedad del suero El calcio i.v. resulta ineficaz
Atropina	Carbamatos Agentes nerviosos Compuestos organofosforados	2 mg i.v., duplicar la dosis cada 5 min para lograr una impregnación de atropina y estabilidad hemodinámica; comenzar a continuación una infusión continua del 10-20% de la dosis estabilizadora a la hora	Cese de secreciones orales y pulmonares excesivas, > 80 latidos/min, presión arterial sistólica > 80 mmHg	Se duplica la dosis cada 5 min (p. ej., 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg) estimada para conseguir una impregnación por atropina en 30 min Detener la infusión si el paciente desarrolla signos o síntomas de toxíndrome anticolinérgico (v. tabla 110-1); reiniciar la infusión a un ritmo más lento cuando cedan los signos o los síntomas
Azul de metileno	Sustancias productoras de metahemoglobina	Se administran 1-2 mg/kg de peso corporal (0,1-0,2 ml/kg) de azul de metileno al 1% durante 5 min; se repite la dosis en el caso de síntomas o signos persistentes o recurrentes	Resolución de la disnea y del estado mental alterado	Utilizar si el paciente está sintomático (es decir, disneico, con alteración del estado mental) La dosis máxima no debería exceder de 7 mg/kg (0,7 ml/kg) Contraindicado en pacientes con deficiencia de G6PD; puede provocar hemólisis Algunos tóxicos (p. ej., dapsona), pueden requerir un tratamiento prolongado

booksmedicos.org

TABLA 110-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO *(cont.)*

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Calcio, sal‡	Antagonistas de los canales del calcio	Cloruro cálcico 10%, 10 ml (1 g) durante 10 min; puede administrarse en 1 min en cuadros críticos Gluconato cálcico 10%, 30 ml (3 g) durante 10 min; puede administrarse en 1 min en cuadros críticos	Reversión de la hipotensión; es posible que no revierta la bradicardia	*Todas las indicaciones:* Monitorizar las concentraciones de calcio ionizado La extravasación i.v. puede provocar necrosis tisular, sobre todo con el cloruro cálcico Puede administrarse a un ritmo más rápido del indicado en situaciones que amenacen de forma inminente la supervivencia (p. ej., en 1 min) El cloruro cálcico contiene tres veces más calcio elemental que el gluconato cálcico
	Ácido fluorhídrico	Toxicidad sistémica: gluconato cálcico al 10%, 1-3 g (10-30 ml) por dosis i.v. durante un período de 10 min. Repetir mientras sea necesario cada 5-10 min	Revertir las manifestaciones de hipocalcemia e hiperpotasemia potencialmente letales	Puede diluirse y administrarse por vía intraarterial o i.v. con un bloqueo de Bier en la exposición de las extremidades o en quemaduras
	Hiperpotasemia (excepto glucósidos cardíacos)	Gluconato cálcico al 10% 1 g i.v. (10 ml) por dosis durante un período de 10 min. Repetir mientras sea necesario cada 5-10 min	Revertir la depresión miocárdica y los retrasos de conducción	Puede precipitar arritmias ventriculares
	Hipermagnesemia	Gluconato cálcico al 10% 1-2 g i.v. (10-20 ml) por dosis durante un período de 10 min. Repetir mientras sea necesario cada 5-10 min	Revertir la depresión respiratoria, la hipotensión y los bloqueos de conducción cardíaca	Deben instaurarse terapias simultáneas para aumentar la eliminación de magnesio
	Hipocalcemia (p. ej., etilenglicol)	Gluconato cálcico al 10% 0,5-1 g i.v. (5-10 ml) por dosis durante un período de 10 min. Repetir mientras sea necesario cada 10 min	Revertir la tetania	Corrección de la hipocalcemia sintomática; evitar la administración excesiva que pueda aumentar la producción de cristales de oxalato cálcico en la intoxicación por etilenglicol
L-carnitina	Hiperamoniemia o hepatotoxicidad incluida por valproato	100 mg/kg (máximo 6 g) i.v. a lo largo de 30 min, después 15 mg/kg i.v. a lo largo de 30 min cada 4 h (máx. 6 g/día)	Tratar hasta que se logre mejoría clínica	La levocarnitina es la forma activa Ajustar la dosis en la nefropatía terminal
Cianuro, equipo de antídoto Nitrito de amilo Nitrito sódico Tiosulfato sódico (preferible hidroxicobalamina si está disponible; v. más adelante)	Cianuro	Nitrito de amilo: perlas de 0,3 ml, machacar e inhalar durante un período de 30 s Nitrito sódico al 3%: 10 ml i.v. durante un período de 10 min Tiosulfato sódico al 25%: 50 ml (12,5 g) i.v. durante un período de 10 min	Resolución de la acidosis láctica y los signos y síntomas clínicos moderados o graves: convulsiones, coma, disnea, apnea, hipotensión, bradicardia	Coordinar el nitrito de amilo con una oxigenación continuada y administrar solo cuando se haya iniciado la infusión de nitrito sódico; los nitritos pueden producir hipotensión y una metahemoglobinemia excesiva El nitrito de sodio debe ser ajustado si el paciente tiene una hemoglobina < 12 g/dl Puede repetirse la dosis de tiosulfato sódico
Deferoxamina	Hierro	Empezar con 5 mg/kg/h, subir a 15 mg/kg/h i.v. (máximo 8 g/día) Leve a moderada: administrar durante 6-12 h Toxicidad grave: administrar 24 h	Resolución de los signos y síntomas clínicos No utilizar la coloración de la orina, que es un marcador poco fiable del aclaramiento de hierro Las pruebas de laboratorio no son fiables mientras se administra antídoto	Indicaciones: pacientes sintomáticos con letargia, dolor abdominal intenso, hipovolemia, acidosis, shock; cualquier paciente sintomático con un valor sérico máximo de hierro > 350 µg/dl El tratamiento prolongado puede producir toxicidad pulmonar
Dimercaprol (BAL)	Arsénico Plomo Mercurio, sales elementales e inorgánicas	Arsénico: 3-5 mg/kg i.m. cada 4 h Plomo: 75 mg/m^2 (4 mg/kg) i.m. cada 4 h durante 5 días Mercurio inorgánico: 5 mg/kg i.m., después 2,5 mg/kg i.m. cada 12 h durante 10 días o hasta que el paciente mejore clínicamente	Arsénico: arsénico en orina de 24 h < 50 µg/l Plomo: encefalopatía resuelta, valor de plomo en sangre < 100 µg/dl, y puede comenzarse tratamiento con succímero Mercurio, elemental e inorgánico: mercurio en orina de 24 h < 20 µg/l	Preparado en aceite de cacahuete; inyección i.m. dolorosa y precauciones en caso de alergia La dosis máxima en el adulto es de 3 g/día BAL se inicia 4 h antes del comienzo con $CaNa_2EDTA$ concomitante para la encefalopatía por plomo La dosificación no está bien establecida para la toxicidad por arsénico y por mercurio elemental o inorgánico. No se usa para la intoxicación por mercurio orgánico Efectos adversos: inyecciones dolorosas, fiebre, diaforesis, agitación, cefaleas, sialorrea, náuseas/vómitos, hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD, quelación de metales esenciales. Comprobar los valores de metales esenciales si se prolonga la quelación El succímero está reemplazando al BAL en bastantes indicaciones, excepto en la encefalopatía por plomo Los objetivos finales de tratamiento para el arsénico y el mercurio incluyen una mejoría en la situación clínica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 110-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO *(cont.)*

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Edetato de calcio disódico ($CaNa_2EDTA$)	Plomo	1.500 mg/m^2/24 h (máximo 3 g) mediante infusión continua	Tratamiento durante 5 días, seguido un intervalo de 2 días; repetir hasta que la encefalopatía se resuelva, valor de plomo < 100 µg/dl y pueda comenzarse el tratamiento con succímero	Uso en pacientes con encefalopatía por plomo o con un valor de plomo > 100 µg/dl Administrar BAL 4 h antes de iniciar $CaNa_2EDTA$ Hidratar al paciente y mantener una diuresis adecuada antes de iniciar el tratamiento Evitar tromboflebitis diluyendo en SF o en S_5G hasta una concentración ≤ 0,5% La sustitución de Na_2EDTA puede provocar una hipocalcemia fatal
Fisostigmina	Anticolinérgicos, por ejemplo, difenhidramina, estramonio (*Datura* sp.), escopolamina	1-2 mg i.v. durante un período de 5 min, puede repetirse una vez al cabo de 10-15 min si no hay efecto y no hay efectos colinérgicos	Reversión de los efectos anticolinérgicos	La duración del efecto es de 60-90 min Benzodiacepinas utilizadas para el tratamiento posterior de la agitación y las convulsiones; raramente se usa fisostigmina adicional (p. ej., crisis refractarias o agitación) Entre los efectos adversos se incluyen crisis, secreciones orales excesivas y bradiarritmias; contraindicada en la toxicidad por antidepresivos tricíclicos
Flumacenilo	Benzodiacepinas	0,1 mg/min i.v. hasta una dosis total de 1 mg	Reversión del coma	Uso limitado para revertir una respiración inadecuada en pacientes intoxicados por benzodiacepinas Los pacientes dependientes de benzodiacepinas pueden sufrir síndrome de abstinencia agudo Aumenta la presión intracraneal y el riesgo de convulsiones en presencia de un trastorno epiléptico subyacente o de ingestión de tóxicos generadores de convulsiones Monitorizar la recidiva de la sedación hasta 2 h después de la última dosis
Fomepizol[8]	Etilenglicol Metanol	Dosis 1: 15 mg/kg i.v. Dosis en las 48 h siguientes: 10 mg/kg i.v. Todas las dosis posteriores: 15 mg/kg i.v. Administrar cada 12 h, excepto cuando se realiza HD: Inicio de la HD: mitad de la dosis siguiente si pasan más de 6 h desde la última dosis Continuación de la HD: cada 4 h Final de la HD (basado en el momento de la última dosis): < 1 h, no administrar dosis; 1-3 h, mitad de la dosis siguiente; > 3 h, dosis siguientes	Ambos: concentración sérica < 20 mg/dl y resolución de la acidosis metabólica	Inicio inmediato si se sospecha toxicidad por alcohol sin esperar a analítica de confirmación El número de dosis no se afecta por el intervalo de tiempo entre dosis
Fragmentos de anticuerpos específicos para digoxina (Fab)	Digoxina Digital y plantas relacionadas (p. ej., adelfa, lirio del valle) Otros glucósidos cardíacos, por ejemplo, (bufodienalidas [sapos Bufo])	Dosis de digoxina desconocida o valor sérico o de una fuente vegetal/sapo: toxicidad aguda, 10-20 viales; toxicidad crónica, 3-6 viales Dosis de digoxina conocida: número de viales = (mg ingeridos × 0,8) ÷ 0,5 Valor sérico de digoxina conocido: número de viales = [valor sérico (ng/ml) × peso (kg)] ÷ 100 Infusión de la dosis en 30 min	Resolución de la hiperpotasemia, bradiarritmias-arritmias sintomáticas, arritmias ventriculares; bloqueo cardíaco Mobitz II o de tercer grado	Cada vial contiene 0,5 mg de digoxina o digitoxina Monitorización del ECG y de los valores de potasio Los valores séricos de digoxina no son fiables después de la administración del antídoto salvo que se determine de forma específica la digoxina libre en suero
Glucagón	Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos Antagonistas de los canales de calcio	Bolo de 3-5 mg i.v.; puede repetirse hasta conseguir un efecto clínico, posteriormente infusión de 2-10 mg/h	Reversión de la hipotensión y la bradicardia; reducir gradualmente la infusión	Puede precipitar vómitos; estar preparado para proteger la vía respiratoria Se produce una hiperglucemia leve Cantidades máximas de dosis desconocidas; se han comunicado bolos de dosis de hasta 30 mg La duración del efecto es de 15 min; por tanto, la infusión debe iniciarse inmediatamente
Hidroxicobalamina	Cianuro	Inicial: 5 g i.v. a lo largo de 15 min Segunda dosis: 5 g i.v. a lo largo de 15 min-2 h; dosis total máxima de 10 g Después de cada dosis de hidroxicobalamina administrar tiosulfato sódico al 25%: 50 ml (12,5 g) i.v. durante 10 min	Resolución de la acidosis láctica y signos y síntomas clínicos de moderados a graves: convulsiones, coma, disnea, apnea, hipotensión, bradicardia	Puede administrarse en bolo i.v. si el paciente está en parada cardíaca No administrar hidroxicobalamina y tiosulfato sódico por la misma vía i.v. Efectos adversos: descoloración rojiza del plasma, la orina, las mucosas, la piel; hipertensión transitoria Interferencia con análisis colorimétricos de laboratorio: Valores aumentados: bilirrubina; creatinina; glucosa; hemoglobina; magnesio; Hb total por cooximetría, COHb%, MetHb% Valores disminuidos: AST, ALT, creatinina, O_2Hb% por cooximetría

booksmedicos.org

TABLA 110-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO *(cont.)*

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Insulina-glucosa	Antagonistas de los canales de calcio Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos	Insulina regular, bolo de 1 U/kg, seguido de 0,5-1 U/kg/h Titular dextrosa al 50% i.v. para evitar hipoglucemia	Reversión de la depresión miocárdica	Comenzar pronto para revertir la depresión miocárdica Monitorizar la glucosa y el potasio; puede producirse hipoglucemia durante y después del tratamiento Se produce hiperglucemia por una resistencia a la insulina inducida por antagonistas del calcio y los requerimientos iniciales de glucosa pueden ser menores de lo previsto La recuperación puede estar precedida por una normalización de los valores de glucosa con un requerimiento de glucosa aumentado para evitar la hipoglucemia
Lípidos, emulsión	Toxicidad cardíaca por anestésicos locales (p. ej., bupivacaína, ropivacaína) Experimental: verapamilo, diltiacem, antidepresivos tricíclicos, bupropión, propranolol y otros tóxicos lipófilos	Usar la formulación al 20% Bolo inicial: 1,5 ml/kg i.v. en 1 min, seguido inmediatamente de una infusión de 0,25 ml/kg/min en 30-60 min Puede repetir el bolo en caso de asistolia	Recuperación de la estabilidad hemodinámica	Uso distinto de bupivacaína basado en experimentos en animales y en casos clínicos en seres humanos; se han usado numerosos regímenes de dosificación Utilizar si fracasan las medidas de soporte vital avanzadas; continuar con la RCP según las necesidades durante la administración del fármaco
Naloxona[9]	Opiáceos	Adicción a opioides posible: 40-50 μg (0,04-0,05 mg) i.v. con aumento de dosis progresivo hasta reversión, evitando abstinencia si problema de adicción a opioides Adicción a opioides improbable: 0,4 mg por cualquier vía y subir hasta 10 mg Infusión continua: determinar dosis en bolo necesaria para revertir la depresión respiratoria; empezar la infusión con dos tercios de la dosis de reversión cada hora y aumentar para mantener respiraciones adecuadas; bolos repetidos con la mitad de la dosis de reversión 15 min después de revertir la depresión respiratoria	Inicial: reversión de la depresión respiratoria con resolución de la hipoxia e hipercapnia Final: resolución de la depresión del SNC y respiratoria	Preoxigenación del paciente con depresión respiratoria mediante una mascarilla conectada a reservorio o intubación antes de la administración Utilizar dosis más bajas en pacientes dependientes a opiáceos Algunos opiáceos (p. ej., buprenorfina) pueden requerir dosis mayores de naloxona Utilizar una infusión continua para síntomas recurrentes y por la acción prolongada de algunas formulaciones (p. ej., morfina de liberación mantenida, metadona) Puede producirse una resedación No utilizar nalmefeno o naltrexona para revertir la toxicidad aguda
Octreótido	Hipoglucemia inducida por sulfonilureas	50 mg s.c. cada 6 h	Resolución de hipoglucemia y no se requiere glucosa	Mantener la infusión de glucosa según las necesidades No es para la hipoglucemia inducida por sulfonilureas
Oxígeno hiperbárico (OHB)	Monóxido de carbono Experimental: tetracloruro de carbono, cianuro, sulfuro de hidrógeno	3,0 atmósferas de presión durante 60 min (25 min de O_2, 5 min de aire, 25 min de O_2, 5 min de aire), posteriormente 2,0 atmósferas durante 65 min (30 min de O_2, 5 min de aire, 30 min de O_2), posteriormente «de superficie» a 1,0 atmósfera	Un tratamiento El tratamiento repetido es controvertido	Monóxido de carbono: los protocolos de tratamiento pueden variar OHB indicado para pérdida de conciencia; convulsiones; disfunción cerebelosa; deterioro cognitivo; cefaleas, náuseas y vómitos persistentes después de 4 h de terapia con oxígeno independientemente del valor de carboxihemoglobina
Pralidoxima, cloruro	Compuestos organofosforados Gases nerviosos: sarín, VX	30 mg/kg i.v. (máx. 2 g) durante un período de 30 min, seguido de infusión continua de 8-10 mg/kg/h (máx. 650 mg/h)	Resolución de los signos y síntomas y no se requiere atropina durante más tiempo	Puede administrarse una dosis inicial durante un período de 2 min para los efectos clínicos que amenacen la supervivencia Administrar precozmente cuando se conozca el diagnóstico o exista una sospecha firme Eficacia variable, en función del organofosforado Los organofosforados liposolubles pueden requerir un tratamiento prolongado
Piridoxina	Etilenglicol Isoniacida Monometilhidracina (hongos *Gyromitra esculenta*)	100 mg i.v. 5 g i.v., repetir en convulsiones refractarias	Una dosis Resolución de las convulsiones	Eficacia teórica de etilenglicol en el incremento de la eliminación de metabolitos tóxicos La piridoxina puede ser necesaria incluso con benzodiacepinas para detener las convulsiones, aunque los pacientes pueden permanecer comatosos (isoniacida, hongos *Gyromitra*) Un exceso de dosificación puede producir neuropatía
Sodio, bicarbonato ($NaHCO_3$)	Reversión de los antagonistas de los canales del sodio miocárdicos (p. ej., antidepresivos tricíclicos, cocaína, antiarrítmicos antagonistas de los canales de sodio con un $\tau_{recuperación} > 1$ s, piperidina, fenotiacinas [tioridacina, mesoridacina])	1-2 mEq $NaHCO_3$/kg mediante bolos intermitentes; repetir mientras sea necesario	Estrechamiento del QRS prolongado, resolución de arritmias ventriculares, reversión de la hipotensión	Monitorizar el pH sanguíneo (pH óptimo de 7,5 aproximadamente), evitar pH > 7,55

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 110-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO *(cont.)*

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Sodio, bicarbonato ($NaHCO_3$) *(cont.)*	Distribución tisular alterada/eliminación potenciada de salicilatos; pueden ser usados en herbicidas clorofenoxi, ácido fórmico, metotrexato, fenobarbital	1-2 mEq $NaHCO_3$/kg, seguido de 3 ampollas (150 ml) de $NaHCO_3$ (44 mEq por 50 ml) en 850 ml de S_5G en infusión a una tasa dos o tres veces la de mantenimiento normal	Salicilato sérico < 30 mg/dl y paciente clínicamente estable	Objetivo de pH en sangre: 7,5-7,55 Monitorizar pH urinario cada hora, ajustar la infusión para mantener un pH urinario de 7,5-8 (evitar pH sanguíneo > 7,55) Monitorizar GA Mantener normopotasemia
Succímero (DMSA)	Arsénico Plomo Mercurio, todas las formas	10 mg/kg por dosis cada 8 h durante 5 días, seguidos cada 12 h durante 14 días Descanso farmacológico durante 2 semanas, repetir si no se alcanzó el objetivo final de tratamiento	Arsénico: arsénico en orina de 24 h < 50 µg/l Plomo: resolución de la encefalopatía, síntomas gastrointestinales, neuropatía, nefropatía, artralgias y mialgias y valor de plomo en sangre < 70 µg/dl Mercurio, elemental e inorgánico: mercurio en orina de 24 h < 20 µg/l Mercurio, orgánico: objetivo final no bien establecido	Quelante oral; entre los efectos adversos se incluyen exantema, elevaciones transitorias de la AST y fosfatasa alcalina, y molestias digestivas; la quelación de metales esenciales es mínima La dosificación para el arsénico y el mercurio no está bien establecida El objetivo terapéutico final para el mercurio orgánico no está establecido; la neurotoxicidad no responde al tratamiento quelante. Se indica quelación hasta que el valor sanguíneo de mercurio esté dentro del rango de valor normal para el laboratorio de referencia
Vitamina K	Anticoagulantes antagonistas de vitamina K (p. ej., warfarina, anticoagulantes rodenticidas de acción prolongada [ARAP]) (obsérvese que no es para normalizar un INR supraterapéutico en pacientes tratados con warfarina)	Subcutáneo: AquaMEPHYTON (K_1), 10-25 mg, repetir cada 6-12 h hasta iniciar vitamina K_1 por vía oral Oral: 25-50 mg cada 6 h; pueden requerirse dosis mayores	El INR es normal 48-72 h después de interrumpir el tratamiento con vitamina K_1 También puede monitorizarse la actividad del factor VII	Pueden producirse reacciones anafilactoides con la administración i.v. rápida Una hemorragia grave también puede requerir PFC, concentrado de proteína de protrombina (indicación no aprobada) o concentrados de factores Basar la decisión de tratar sobre los hallazgos de un INR elevado; no administrar vitamina K_1 de forma profiláctica Se puede requerir tratamiento oral durante meses en la intoxicación por ARAP debido a la lipofilia del tóxico con un aclaramiento lento del organismo

ALT = alanina aminotransferasa; APAP = acetil-*p*-aminofenol (paracetamol); AST = aspartato aminotransferasa; BAL = dimercaprol; COHb% = porcentaje de carboxihemoglobina; DMSA = ácido 2,3-dimercaptosuccínico; ECG = electrocardiograma; S_5G = salino glucosado al 5%; G6PD = glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; GA = gasometría arterial; Hb = hemoglobina; % HbO_2 = porcentaje de oxihemoglobina; HD = hemodiálisis; INR = índice normalizado internacional; MetHb% = porcentaje de metahemoglobinemia; PFC = plasma fresco congelado; RCP, reanimación cardiopulmonar; SF = salino fisiológico; SNC = sistema nervioso central; $\tau_{recuperación}$ = tiempo de recuperación del bloqueo farmacológico.*Concentraciones de dosis y tiempos de infusión no descritos. Las dosis de los fármacos pueden tener que ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.
†Administrar la antitoxina en un entorno monitorizado; la antitoxina debe reconstituirse y luego diluirse; infundir inicialmente a un ritmo de 2 a 5 m/h, y duplicar el ritmo de infusión cada 5 min según la tolerancia hasta administrar la totalidad a lo largo de 1 h.
‡Solución de cloruro cálcico al 10% = 100 mg/ml (27,2 mg/ml de calcio elemental); solución de gluconato cálcico al 10% = 100 mg/ml (9 mg/ml de calcio elemental).

TABLA 110-7 TÓXICOS FRECUENTES ELIMINADOS MEDIANTE HEMODIÁLISIS

TÓXICO	INDICACIONES	COMENTARIOS
Ácido valproico	Intoxicación grave con concentración sérica > 850 mg/l	Las indicaciones clínicas abarcan: disfunción hepática, coma, sobre todo con hiperamoniemia; deterioro del estado clínico a pesar de soporte intensivo
Etilenglicol	Valor sérico ≥ 50 mg/dl o valores más bajos con acidosis metabólica concomitante y evidencia de toxicidad orgánica	Innecesario habitualmente en un paciente con un aclaramiento de creatinina y un estado acidobásico normales que esté recibiendo fomepizol
Fenobarbital	Indicaciones clínicas	Rara vez necesario, salvo cuando el paciente está hemodinámicamente inestable a pesar de un tratamiento de soporte intensivo
Litio*	Indicaciones clínicas	La indicación clínica es toxicidad del SNC (p. ej., deterioro del estado mental, ataxia, coma, convulsiones) Utilizar dialisato que contenga bicarbonato para disminuir el secuestro intracelular del litio por el intercambiador de Na^+/K^+
Metanol	Valor sérico ≥ 50 mg/dl o valores más bajos con acidosis metabólica concomitante y evidencia de toxicidad orgánica	Habitualmente requerida a causa de la semivida de eliminación lenta en presencia de fomepizol (media, 52 h; rango, 22-87 h), incluso en pacientes sin acidosis metabólica o evidencia de toxicidad orgánica
Salicilatos	Toxicidad aguda: concentración sérica ≥ 100 mg/dl sin anomalía clínica o < 100 mg/dl en presencia de indicación clínica Toxicidad crónica: cualquier indicación clínica	La unión a proteínas séricas disminuye al aumentar los valores tóxicos, aumentando la cantidad de salicilato libre disponible para la eliminación por HD; las indicaciones clínicas abarcan una o más de las siguientes: alteración del estado mental, convulsiones, edema pulmonar, acidosis intratable, insuficiencia renal

*La hemodiafiltración elimina el litio; se desconoce el beneficio clínico de esta técnica.
HD = hemodiálisis; SNC = sistema nervioso central.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes que llega vivo al hospital sobrevive con una asistencia adecuada. Las tasas de mortalidad intrahospitalarias oscilan entre el 0,2 y el 0,5%.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:579-587.

A2. Cooper GM, Le Couteur DG, Richardson D, et al. A randomized clinical trial of activated charcoal for the routine management of oral drug overdose. *QJM*. 2005;98:655-660.

A3. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, et al. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD005085.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

111 ASPECTOS MÉDICOS DE HERIDAS Y QUEMADURAS

ROBERT L. SHERIDAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los pacientes heridos o quemados son difíciles de tratar no solo por el gran número de alteraciones anatómicas posibles, sino también por las complejas cascadas fisiológicas desencadenadas por la lesión. Aunque las quemaduras son las que más alteran la fisiología, la mayoría de las alteraciones asociadas a las distintas lesiones son bastante parecidas. Como consecuencia de ello, las intervenciones necesarias suelen ser previsibles con independencia del mecanismo de lesión.

EPIDEMIOLOGÍA

Los traumatismos son un problema de salud pública de gran magnitud. En EE. UU. cada año sufren lesiones alrededor de 2,5 millones de personas, 40.000 mueren por accidentes de tráfico, y las armas de fuego producen 78.000 heridos y 32.000 muertos. Las quemaduras y las caídas los siguen en frecuencia. En todo el mundo, las lesiones traumáticas y las quemaduras son las causas más frecuentes de muerte en niños y adultos jóvenes. En la mediana edad y la vejez, las lesiones solo son precedidas por el cáncer y las cardiopatías como causas de muerte. Muchos supervivientes a largo plazo a un traumatismo o a una quemadura presentan alto grado de discapacidad, que genera un problema especialmente complejo, debido a la escasa edad de muchas de las víctimas.

La muerte por lesión tiene una distribución trimodal.[1] Al menos el 50% de las muertes ocurren pocos minutos después de la lesión como consecuencia de hemorragia masiva o de lesión encefálica sin posibilidad de supervivencia. La importancia de la prevención es primordial, puesto que en estos casos no pueden realizarse intervenciones médicas útiles. Aproximadamente un tercio de las muertes sobrevienen pocas horas después de la lesión y habitualmente se deben a hemorragia, anoxia o traumatismo encefálico progresivo. Este intervalo permite la oportunidad de intervención muy urgente. Las muertes tardías se producen habitualmente por disfunción multiorgánica o infección grave en los días o semanas siguientes a la lesión.

BIOPATOLOGÍA

Respuesta local temprana a la lesión

La respuesta local a una lesión contusa, penetrante, eléctrica, por aplastamiento, térmica, por onda expansiva o de otro tipo varía en virtud de la energía transferida. Todas están asociadas a cierto grado de lesión secundaria por trombosis microvascular progresiva, edema progresivo y deterioro secundario de la perfusión. Los mecanismos evitables más frecuentes están relacionados con edema progresivo bajo una escara rígida o en compartimentos faciales o con afectación lesión directa del flujo de entrada o salida.

Respuesta general temprana a la lesión

La respuesta general temprana a las quemaduras y a un traumatismo local es impulsada por la pérdida de líquido y la liberación de mediadores vasoactivos en el tejido lesionado. En las lesiones más graves, como las quemaduras en más de un 20% de la superficie corporal, se produce edema intersticial en la piel sin quemar, así como en órganos y tejidos blandos distantes. Esos efectos microvasculares a distancia, que pueden deteriorar la función de los órganos que no han sufrido lesión directa, explican la presencia frecuente de disfunción pulmonar y de otros órganos en pacientes con quemaduras extensas.

El síndrome de extravasación capilar, en el que dicha extravasación es normalmente proporcional al grado de lesión, se debe a liberación de sustancias vasoactivas por el tejido lesionado y reperfundido. Como consecuencia de ello, durante las primeras 18-24 h después de una quemadura grave, los electrólitos y las moléculas coloides grandes difunden libremente al espacio intersticial.

Respuesta local tardía a la lesión

A las 72 h del traumatismo inicial aproximadamente, los problemas locales en la herida son especialmente importantes en pacientes con daño extenso de tejidos blandos, sobre todo por quemaduras o aplastamiento, con volúmenes extensos de tejido desvitalizado. Incluso las heridas inicialmente limpias pueden colonizarse por bacterias endógenas con rapidez. Cuando estas bacterias se multiplican durante los días siguientes, las proteasas licuan la escara y el tejido necrótico, que después se desprende y deja un lecho de tejido de granulación. En pacientes sanos con heridas y quemaduras más pequeñas (< 20% de la superficie corporal), este proceso infeccioso se tolera bien normalmente. Sin embargo, si las heridas son más grandes se produce una infección sistémica y ello explica la escasa supervivencia de los pacientes con quemaduras en más del 40% de la superficie corporal o con lesiones masivas de tejidos blandos tratados sin escisión temprana de la herida.

Respuesta general hipermetabólica tardía a la lesión

Los pacientes reanimados satisfactoriamente con quemaduras extensas y, en menor medida, los que han sufrido un traumatismo grave sin quemadura presentan un descenso inicial del gasto cardíaco y del metabolismo. Después de una reanimación satisfactoria se produce una respuesta hipermetabólica, con aumento casi al doble del gasto cardíaco y del gasto energético en reposo durante las siguientes 24-72 h. La magnitud de esta respuesta, que es mayor en quemaduras extensas y en lesiones más graves, alcanza un punto máximo al doble de la tasa metabólica normal en personas sanas por lo demás con quemaduras en ≥ 60% de la superficie corporal. La respuesta hipermetabólica se caracteriza por aumento de la gluconeogenia, resistencia a la insulina y aumento del catabolismo proteico. Aunque no se conocen bien las causas de estos cambios fisiológicos, es posible que estén implicados en ellos la liberación de productos bacterianos, la disfunción de la barrera digestiva con translocación de bacterias y de sus productos de degradación a la circulación y el aumento de la secreción de glucagón, cortisol y catecolaminas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todas las lesiones conllevan transmisión de energía a tejido viable. Los mecanismos de lesión típicos son penetrante, contuso (por traumatismo cerrado), eléctrico, térmico, por onda expansiva y por aplastamiento (tabla 111-1), aunque son frecuentes los mecanismos combinados. Por ejemplo, muchos pacientes aplastados por el derrumbe de un edificio presentan un componente penetrante; y muchos pacientes que sufren lesiones de alto voltaje caen de una altura considerable, como un poste de la luz. En todos los mecanismos, el edema o la lesión vascular alteran la perfusión y causa lesión secundaria.

La lesión contusa es frecuente en accidentes de tráfico y caídas y suele ser multiorgánica. Las lesiones penetrantes de tejidos blandos son muy diversas (fig. 111-1), pero el problema dominante es la posibilidad de lesión oculta en estructuras vasculares, huesos o vísceras. El grado de lesión guarda relación directa con la energía del traumatismo. Por ejemplo, las armas de fuego con proyectiles de alta velocidad causan más lesión que las de menor velocidad, como consecuencia de un efecto de onda expansiva local denominado cavitación a lo largo de su trayectoria.

La lesión térmica (fig. 111-2) por cualquier mecanismo (llama, escaldadura, contacto) se asocia a lesión de tejidos blandos descrita en grados.[2] Si las lesiones térmicas afectan más del 15% de la superficie corporal, producen un importante fenómeno sistémico importante. Una manifestación destacable de las quemaduras graves es la extravasación capilar difusa que continúa 18-24 h después de la lesión y afecta al tejido quemado y al sano. Este fenómeno puede provocar insuficiencia cardiovascular y es la alteración fisiológica clave subyacente al estado de shock asociado a quemaduras.

La gravedad de las lesiones eléctricas (fig. 111-3) varía según el voltaje, el flujo de corriente y el tipo de contacto. Las lesiones por voltaje bajo no suelen producir secuelas a distancia, pero las de alto voltaje se asocian con frecuencia a síndromes compartimentales, complicaciones cardíacas, pigmentación urinaria y otras lesiones traumáticas.

Las lesiones por aplastamiento (fig. 111-4) comprenden lesiones de tejidos blandos directas y daño isquémico secundario a síndrome compartimental o a isquemia-reperfusión. Son frecuentes las lesiones óseas, viscerales y vasculares

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes que llega vivo al hospital sobrevive con una asistencia adecuada. Las tasas de mortalidad intrahospitalarias oscilan entre el 0,2 y el 0,5%.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:579-587.

A2. Cooper GM, Le Couteur DG, Richardson D, et al. A randomized clinical trial of activated charcoal for the routine management of oral drug overdose. *QJM*. 2005;98:655-660.

A3. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, et al. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD005085.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

111 ASPECTOS MÉDICOS DE HERIDAS Y QUEMADURAS

ROBERT L. SHERIDAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los pacientes heridos o quemados son difíciles de tratar no solo por el gran número de alteraciones anatómicas posibles, sino también por las complejas cascadas fisiológicas desencadenadas por la lesión. Aunque las quemaduras son las que más alteran la fisiología, la mayoría de las alteraciones asociadas a las distintas lesiones son bastante parecidas. Como consecuencia de ello, las intervenciones necesarias suelen ser previsibles con independencia del mecanismo de lesión.

EPIDEMIOLOGÍA

Los traumatismos son un problema de salud pública de gran magnitud. En EE. UU. cada año sufren lesiones alrededor de 2,5 millones de personas, 40.000 mueren por accidentes de tráfico, y las armas de fuego producen 78.000 heridos y 32.000 muertos. Las quemaduras y las caídas los siguen en frecuencia. En todo el mundo, las lesiones traumáticas y las quemaduras son las causas más frecuentes de muerte en niños y adultos jóvenes. En la mediana edad y la vejez, las lesiones solo son precedidas por el cáncer y las cardiopatías como causas de muerte. Muchos supervivientes a largo plazo a un traumatismo o a una quemadura presentan alto grado de discapacidad, que genera un problema especialmente complejo, debido a la escasa edad de muchas de las víctimas.

La muerte por lesión tiene una distribución trimodal.[1] Al menos el 50% de las muertes ocurren pocos minutos después de la lesión como consecuencia de hemorragia masiva o de lesión encefálica sin posibilidad de supervivencia. La importancia de la prevención es primordial, puesto que en estos casos no pueden realizarse intervenciones médicas útiles. Aproximadamente un tercio de las muertes sobrevienen pocas horas después de la lesión y habitualmente se deben a hemorragia, anoxia o traumatismo encefálico progresivo. Este intervalo permite la oportunidad de intervención muy urgente. Las muertes tardías se producen habitualmente por disfunción multiorgánica o infección grave en los días o semanas siguientes a la lesión.

BIOPATOLOGÍA

Respuesta local temprana a la lesión

La respuesta local a una lesión contusa, penetrante, eléctrica, por aplastamiento, térmica, por onda expansiva o de otro tipo varía en virtud de la energía transferida. Todas están asociadas a cierto grado de lesión secundaria por trombosis microvascular progresiva, edema progresivo y deterioro secundario de la perfusión. Los mecanismos evitables más frecuentes están relacionados con edema progresivo bajo una escara rígida o en compartimentos faciales o con afectación lesión directa del flujo de entrada o salida.

Respuesta general temprana a la lesión

La respuesta general temprana a las quemaduras y a un traumatismo local es impulsada por la pérdida de líquido y la liberación de mediadores vasoactivos en el tejido lesionado. En las lesiones más graves, como las quemaduras en más de un 20% de la superficie corporal, se produce edema intersticial en la piel sin quemar, así como en órganos y tejidos blandos distantes. Esos efectos microvasculares a distancia, que pueden deteriorar la función de los órganos que no han sufrido lesión directa, explican la presencia frecuente de disfunción pulmonar y de otros órganos en pacientes con quemaduras extensas.

El síndrome de extravasación capilar, en el que dicha extravasación es normalmente proporcional al grado de lesión, se debe a liberación de sustancias vasoactivas por el tejido lesionado y reperfundido. Como consecuencia de ello, durante las primeras 18-24 h después de una quemadura grave, los electrólitos y las moléculas coloides grandes difunden libremente al espacio intersticial.

Respuesta local tardía a la lesión

A las 72 h del traumatismo inicial aproximadamente, los problemas locales en la herida son especialmente importantes en pacientes con daño extenso de tejidos blandos, sobre todo por quemaduras o aplastamiento, con volúmenes extensos de tejido desvitalizado. Incluso las heridas inicialmente limpias pueden colonizarse por bacterias endógenas con rapidez. Cuando estas bacterias se multiplican durante los días siguientes, las proteasas licuan la escara y el tejido necrótico, que después se desprende y deja un lecho de tejido de granulación. En pacientes sanos con heridas y quemaduras más pequeñas (< 20% de la superficie corporal), este proceso infeccioso se tolera bien normalmente. Sin embargo, si las heridas son más grandes se produce una infección sistémica y ello explica la escasa supervivencia de los pacientes con quemaduras en más del 40% de la superficie corporal o con lesiones masivas de tejidos blandos tratados sin escisión temprana de la herida.

Respuesta general hipermetabólica tardía a la lesión

Los pacientes reanimados satisfactoriamente con quemaduras extensas y, en menor medida, los que han sufrido un traumatismo grave sin quemadura presentan un descenso inicial del gasto cardíaco y del metabolismo. Después de una reanimación satisfactoria se produce una respuesta hipermetabólica, con aumento casi al doble del gasto cardíaco y del gasto energético en reposo durante las siguientes 24-72 h. La magnitud de esta respuesta, que es mayor en quemaduras extensas y en lesiones más graves, alcanza un punto máximo al doble de la tasa metabólica normal en personas sanas por lo demás con quemaduras en ≥ 60% de la superficie corporal. La respuesta hipermetabólica se caracteriza por aumento de la gluconeogenia, resistencia a la insulina y aumento del catabolismo proteico. Aunque no se conocen bien las causas de estos cambios fisiológicos, es posible que estén implicados en ellos la liberación de productos bacterianos, la disfunción de la barrera digestiva con translocación de bacterias y de sus productos de degradación a la circulación y el aumento de la secreción de glucagón, cortisol y catecolaminas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todas las lesiones conllevan transmisión de energía a tejido viable. Los mecanismos de lesión típicos son penetrante, contuso (por traumatismo cerrado), eléctrico, térmico, por onda expansiva y por aplastamiento (tabla 111-1), aunque son frecuentes los mecanismos combinados. Por ejemplo, muchos pacientes aplastados por el derrumbe de un edificio presentan un componente penetrante; y muchos pacientes que sufren lesiones de alto voltaje caen de una altura considerable, como un poste de la luz. En todos los mecanismos, el edema o la lesión vascular alteran la perfusión y causa lesión secundaria.

La lesión contusa es frecuente en accidentes de tráfico y caídas y suele ser multiorgánica. Las lesiones penetrantes de tejidos blandos son muy diversas (fig. 111-1), pero el problema dominante es la posibilidad de lesión oculta en estructuras vasculares, huesos o vísceras. El grado de lesión guarda relación directa con la energía del traumatismo. Por ejemplo, las armas de fuego con proyectiles de alta velocidad causan más lesión que las de menor velocidad, como consecuencia de un efecto de onda expansiva local denominado cavitación a lo largo de su trayectoria.

La lesión térmica (fig. 111-2) por cualquier mecanismo (llama, escaldadura, contacto) se asocia a lesión de tejidos blandos descrita en grados.[2] Si las lesiones térmicas afectan más del 15% de la superficie corporal, producen un importante fenómeno sistémico importante. Una manifestación destacable de las quemaduras graves es la extravasación capilar difusa que continúa 18-24 h después de la lesión y afecta al tejido quemado y al sano. Este fenómeno puede provocar insuficiencia cardiovascular y es la alteración fisiológica clave subyacente al estado de shock asociado a quemaduras.

La gravedad de las lesiones eléctricas (fig. 111-3) varía según el voltaje, el flujo de corriente y el tipo de contacto. Las lesiones por voltaje bajo no suelen producir secuelas a distancia, pero las de alto voltaje se asocian con frecuencia a síndromes compartimentales, complicaciones cardíacas, pigmentación urinaria y otras lesiones traumáticas.

Las lesiones por aplastamiento (fig. 111-4) comprenden lesiones de tejidos blandos directas y daño isquémico secundario a síndrome compartimental o a isquemia-reperfusión. Son frecuentes las lesiones óseas, viscerales y vasculares

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 111-1 TIPOS DE LESIONES

TIPO DE LESIÓN	IMPLICACIONES CLÍNICAS	ERRORES FRECUENTES
Contusa, por traumatismo cerrado	Lesión ósea y de tejidos blandos graduada, edema Lesión vascular o visceral oculta	Consecuencias diferidas del edema Lesión visceral inadvertida y consecuencias secundarias
Penetrante	Las lesiones óseas y de tejidos blandos varían con la energía del objeto lesivo (p. ej., cuchillo, fragmento, bala) Lesión vascular o visceral oculta	Lesión vascular o visceral inadvertida Consecuencias de lesión vascular inadvertida
Térmica	Lesión de tejidos blandos graduada (quemaduras de primer a cuarto grado) Fenómeno de extravasación capilar	Apreciación inadecuada del fenómeno de extravasación capilar y, por tanto, reanimación insuficiente Evaluación imprecisa de la herida y reanimación excesiva Progresión local de la herida imprevista
Eléctrica	Variedad de lesión de tejidos blandos al aumentar el voltaje, y la duración y la calidad del contacto	Lesión cardíaca y muscular oculta Complicaciones por síndrome compartimental secundario
Por aplastamiento	Lesión de tejidos blandos, ósea y visceral graduada con consecuencias secundarias de edema y de reperfusión	Subestimación de gravedad de la herida Isquemia muscular inadvertida por isquemia primaria y edema por reperfusión
Onda expansiva	Gravedad de la herida graduada (tipos de lesión primario a cuaternario) Lesión visceral oculta	Subestimación de componentes secundario, terciario y cuaternario de la lesión Lesión visceral asociada inadvertida
Lesión por fragmentación	Varias penetraciones imprevisibles asociadas a lesión visceral y vascular	Lesión visceral y vascular inadvertida Traumatismo por onda expansiva asociado



FIGURA 111-1. La lesión penetrante se asocia a menudo a traumatismo visceral y óseo oculto.



FIGURA 111-3. La lesión eléctrica puede asociarse a diversas secuelas generales, según la potencia de la corriente y el patrón de flujo.



FIGURA 111-2. La lesión térmica tiene una profundidad variable. La evaluación inicial subestima con frecuencia dicha profundidad.



FIGURA 111-4. La lesión por aplastamiento se asocia con frecuencia a lesión muscular profunda infravalorada.

booksmedicos.org



FIGURA 111-5. La lesión por onda expansiva es una combinación de cuatro subtipos de lesión. Son frecuentes las lesiones inadvertidas.



FIGURA 111-6. La lesión por fragmentación es una forma específica de lesión penetrante asociada con frecuencia a lesiones inadvertidas.

asociadas. Si no se extirpan los tejidos blandos necróticos, son frecuentes las complicaciones infecciosas graves.

Las lesiones por onda expansiva (fig. 111-5) son complejas y se diferencian en cuatro categorías: lesión primaria en estructuras que contienen aire y en el sistema nervioso central, lesión secundaria por restos volantes, lesión terciaria por colisiones con objetos estacionarios y lesión cuaternaria por aplastamiento asociado u otro tipo de traumatismo. Las lesiones por onda expansiva de cualquier tipo son en ocasiones poco llamativas o generan manifestaciones clínicas diferidas, y las lesiones viscerales pasan a menudo inicialmente inadvertidas.

Por último, las lesiones por fragmentación (fig. 111-6) son penetrantes y se caracterizan por presencia de varios cuerpos extraños de diversos tamaños y energías con trayectorias imprevisibles. Igual que las lesiones por onda expansiva, al principio suele subestimarse el alcance de la lesión.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Tto

Las quemaduras y los traumatismos complejos se tratan mejor y con más rentabilidad clínica en programas de volumen alto.[3] Los programas de las unidades de quemados y politraumatizados destacan la naturaleza integral del tratamiento de las lesiones, mediante implicación de la sociedad con campañas de prevención de lesiones, asistencia prehospitalaria exhaustiva, reanimación y tratamiento quirúrgico inmediato y reconstrucción y rehabilitación a largo plazo. La mayoría de estos programas comprende unidades de cuidados intensivos integradas y quirófanos especializados. El equipo interdisciplinar está formado por médicos, auxiliares, profesionales y auxiliares de enfermería, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas respiratorios, psiquiatras, asistentes sociales y administrativos. Es fundamental una coordinación y una comunicación planificada entre todos ellos.

La asistencia a pacientes con lesión multiorgánica grave es compleja y precisa un método longitudinal de cuatro fases. La fase uno, que describe la evaluación y la reanimación inicial, acaba por lo general en las primeras 24 h. La fase dos comprende la escisión inicial de la herida en pacientes quemados y la intervención quirúrgica de reanimación inicial y la estabilización de las fracturas en los pacientes politraumatizados sin quemaduras. Esta fase se solapa frecuentemente con la fase uno, aunque normalmente concluye a las 72 h. La fase tres implica el cierre definitivo de la herida por quemaduras y la conclusión del tratamiento quirúrgico de los pacientes politraumatizados. La duración de esta fase es muy diversa según la lesión, pero normalmente termina en el momento del alta. La fase cuatro describe el largo proceso en ocasiones de reconstrucción, rehabilitación y reintegración. Esta fase de la asistencia abarca con frecuencia la última parte del ingreso hospitalario agudo, la rehabilitación con el paciente hospitalizado y una parte variable del período en el domicilio.

Asistencia prehospitalaria y transporte interhospitalario

Cuando se organizan los traslados al hospital e interhospitalarios, los problemas más importantes son mantener abiertas las vías respiratorias, asegurar un acceso venoso, colocar sondas vesical y nasogástrica, conservar la temperatura corporal, administrar líquidos si el traslado dura más de 1 h, registrar las circunstancias de la lesión por parte del personal que no estará presente en el hospital receptor, intentar informar a la familia y anotar con precisión todas las intervenciones. La hipotermia (cap. 109) es un problema específico en los pacientes quemados, porque pierden calor por evaporación. Los vehículos de transporte y las zonas del departamento de urgencias receptor deben calentarse antes de la llegada del paciente. Los apósitos iniciales para las quemaduras deben ser sábanas limpias secas mejor que apósitos húmedos. El enfriamiento a los pocos minutos de una herida que afecta a menos del 15% de la superficie corporal puede ayudar a limitar la profundidad de la quemadura sin causar hipotermia general, si bien el enfriamiento después de varios minutos suele ser inútil.

Fase uno: evaluación inicial y reanimación

Reconocimiento primario

El método organizado de evaluación inicial de los pacientes lesionados comprende el reconocimiento primario y los sucesivos. El reconocimiento primario es una inspección inicial de anomalías evidentes en las vías respiratorias y en el estado circulatorio o neurológico que justifican una intervención muy urgente. Las vías respiratorias se mantienen viables mediante intubación, si es necesario. Los neumotórax clínicamente evidentes (cap. 99) deben descomprimirse, y los hemotórax deben diagnosticarse y evacuarse. En los casos sospechosos de taponamiento pericárdico (cap. 77), el diagnóstico suele confirmarse o descartarse mediante ecografía portátil a la cabecera del paciente. Se obtiene un acceso vascular y se inicia la reposición de líquidos. Es fundamental una valoración neurológica breve (cap. 396), que incluya puntuación en la escala del coma de Glasgow.

Reconocimiento secundario

El reconocimiento secundario comprende una exploración física mucho más detallada, de la cabeza a los pies, cuando el paciente presenta vías respiratorias viables y estabilidad hemodinámica. La exploración física debe buscar signos de traumatismo craneoencefálico cerrado, fracturas craneales y faciales y lesiones oculares y del oído, con umbral bajo para solicitar una tomografía computarizada (TC) craneal. El cuello debe estabilizarse y evaluarse en busca de una lesión. Las quemaduras se clasifican diferenciando las de primer grado, que solo afectan la epidermis; segundo grado, que afectan un espesor variable de la dermis; tercer grado, que afectan toda la dermis; o cuarto grado, que afectan grasa, músculo y hueso.

Un problema recurrente es el de las lesiones importantes que pasan inadvertidas en medio del ajetreo de la asistencia inicial, si no producen manifestaciones llamativas. Por desgracia, muchas lesiones, como el hematoma epidural y las perforaciones intestinales pequeñas, son poco patentes al principio y resultan muy graves horas o días después. La mejor manera de evitar este problema es aplicar un método muy organizado de evaluación inicial, que analice y descarte de manera razonable todas las lesiones posibles.

Los proyectiles tienen a menudo una trayectoria imprevisible a través de los tejidos y el hueso, lo que aumenta la probabilidad de lesión inadvertida. La lesión visceral inadvertida es frecuente también en las lesiones por fragmentación, sobre todo porque muchas veces es imposible una exploración quirúrgica de todas las estructuras potencialmente dañadas. La exploración selectiva es guiada por la exploración inicial y seriada y por las pruebas de imagen, cuando están disponibles.

Deben realizarse pruebas de imagen y de laboratorio apropiadas. El objetivo fundamental es analizar con atención el mecanismo de lesión y descartar todas las posibles lesiones ocultas, con un grado de confianza razonable. Las lesiones de energía alta, como quemaduras eléctricas, accidentes de tráfico y explosiones, provocan lesiones graves que pasan inadvertidas durante la evaluación inicial. La ecografía a la cabecera del paciente se ha convertido en una prueba de imagen habitual, rápida y repetible, destinada a evaluar la presencia de líquido abdominal, habitualmente sangre. La TC craneal, torácica, abdominal y pélvica está justificada si el mecanismo de lesión es indicativo de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

traumatismo craneoencefálico o abdominal. Las pruebas de imagen rápidas han reemplazado en gran medida a la exploración quirúrgica con fines diagnósticos, excepto en pacientes inestables, en los que es necesaria exploración quirúrgica inmediata por hemorragia activa.

Lesiones torácicas

El neumotórax a tensión potencialmente mortal (cap. 99), el hemotórax masivo, el taponamiento cardíaco (cap. 77), el tórax flotante, el neumotórax abierto y la rotura de la aorta torácica (cap. 78) pueden pasar inadvertidos en el reconocimiento primario, pero deben diagnosticarse en el reconocimiento secundario. Es preciso obtener una radiografía de tórax en decúbito supino a todos los pacientes con traumatismos para examinar los campos pulmonares, el contorno mediastínico y la pared torácica. La lesión de la aorta torácica es normalmente una complicación mortal inmediata de una lesión grave por aceleración-desaceleración, aunque algunos pacientes presentan un hematoma mediastínico contenido que precisa evaluación y reparación urgente.

En caso de traumatismo cerrado hay que sospechar una contusión miocárdica, sobre todo si tienen una fractura esternal o fracturas en los arcos costales anteriores. La contusión miocárdica potencialmente mortal produce anomalías electrocardiográficas, arritmias ventriculares e incluso shock cardiogénico. Las lesiones arteriales coronarias son poco frecuentes, pero puede haber desgarros y disecciones que precisan una intervención coronaria percutánea urgente parecida a la de un infarto de miocardio con elevación del ST (cap. 73).

La conmoción cardíaca es una parada cardíaca súbita (cap. 63) después de un traumatismo torácico cerrado agudo por impacto de bola de béisbol, bola de sóftbol, pastilla de hockey o colisión. El traumatismo se produce durante un presumible período eléctricamente vulnerable entre 15 y 30 ms antes del pico de la onda T y produce fibrilación ventricular. La muerte es casi segura a menos que la víctima reciba reanimación inmediata.

Lesiones abdominales

El bazo es el órgano intraabdominal lesionado con más frecuencia, debiéndose sospechar una lesión esplénica en presencia de fracturas costales izquierdas, dolor espontáneo o a la palpación en hipocondrio izquierdo, y dolor referido al hombro izquierdo secundario a irritación diafragmática. La TC es la prueba de imagen más apropiada. Las lesiones graves hacen necesaria una esplenectomía o, con menos frecuencia, una esplenorrafia, para preservar el bazo dañado y la función esplénica. Las fracturas costales derechas y el dolor a la palpación en el hipocondrio derecho hacen sospechar una lesión hepática, que también puede evaluarse mediante TC. La mayoría de las lesiones hepáticas contusas se tratan sin intervención quirúrgica. La ecografía abdominal localizada tiene una sensibilidad del 95% para detectar sangre libre en el abdomen (fig. 111-7), pero habitualmente no identifica la causa. Otra opción es el lavado o la aspiración peritoneal diagnóstica. Si se detecta sangre, es necesaria una laparotomía para identificar y corregir la causa. La TC abdominal es fiable para detectar lesiones intraperitoneales o retroperitoneales en un paciente estable (fig. 111-8). La evaluación con TC también puede identificar la causa de la pérdida de sangre y ayuda a decidir si es necesaria una exploración quirúrgica.

Lesiones craneales y vertebrales

Los problemas neurológicos predominan a menudo en el pronóstico a largo plazo. La evaluación inicial del paciente con un neurotraumatismo se centra en detectar causas reversibles de elevación de la presión intracraneal o de disminución de la perfusión (cap. 399),[4] pero la medición sistemática de la presión intracraneal no mejora el pronóstico.[A1] Aunque el pronóstico permanece casi invariable desde el momento de sufrir la lesión, no deben desaprovecharse las oportunidades de intervención temprana. Ello resulta especialmente importante para evitar una lesión neurológica secundaria, relacionada a menudo con disminución de la perfusión por hipotensión y edema cerebral.

La prevención de la lesión medular espinal (cap. 399) y la evaluación de la columna vertebral para detectar lesiones óseas o ligamentosas son otros componentes importantes de la evaluación inicial. Pueden obtenerse con rapidez imágenes con TC multidetector a fin de localizar lesiones vertebrales ocultas.

Un método interdisciplinar de evaluación y tratamiento del dolor y de la ansiedad en los pacientes lesionados tiene efectos beneficiosos importantes a corto y a largo plazo.[5] El abordaje convenientemente organizado facilita el tratamiento del dolor y de la ansiedad inevitables de modo organizado y uniforme, y permite a la unidad determinar la efectividad de intervenciones nuevas.

Reconocimiento terciario

El reconocimiento terciario es una exploración física repetida planificada y meticulosa, habitualmente 1 o 2 días después del ingreso, acompañada a menudo de pruebas de imagen localizadas. El objetivo vuelve a ser descartar lesiones poco llamativas que causan morbilidad considerable a largo plazo. Algunos ejemplos son las fracturas de huesos pequeños de la muñeca o del pie, desgarros profundos pequeños en el cuero cabelludo, lesiones oculares poco aparentes y algunas lesiones abdominales, sobre todo perforaciones retroperitoneales duodenales o de colon. Estas lesiones pueden convertirse en la causa principal de morbilidad a largo plazo del paciente si pasan inadvertidas durante la evaluación y el tratamiento inicial.

Problemas principales de tratamiento

Reposición de líquidos y transfusión

El objetivo clínico es administrar líquido suficiente, aunque no demasiado, para evitar la isquemia de tejidos blandos por aumento de presión bajo la escara rígida o en compartimentos musculares tensos. Debe evaluarse y tratarse apropiadamente la gravedad del shock hemorrágico (tabla 111-2).

A lo largo de los años se han elaborado diferentes fórmulas para los pacientes quemados basadas en el peso, la superficie corporal y la extensión de las quemaduras. Son recomendaciones generales y es necesario un control fisiológico con ajuste individual de las infusiones para cumplir los criterios de valoración de reanimación establecidos, como diuresis, deficiencia de bases y constantes vitales (e-tabla 111-1).

Los quemados suelen recuperar la integridad de los capilares en 18-24 h si la reposición de líquidos ha sido adecuada y, en la mayoría de los casos, las necesidades de líquido disminuyen hasta aproximadamente 1,5 veces el volumen de mantenimiento. En esta fase de la reposición de líquidos debe evitarse la administración de volúmenes excesivos. Al disminuir la velocidad de infusión de cristaloides isotónicos, el tratamiento tópico de las heridas extensas influye mucho en los electrólitos séricos. Las heridas tratadas con antibióticos tópicos no acuosos, como la crema de sulfadiacina argéntica o la crema de acetato de mafenida, favorecen la pérdida de agua a través de la escara y provocan una necesidad de agua libre, que por lo general se compensa con glucosa al 5% y agua o agua libre añadida a la nutrición enteral, para evitar la hipernatremia. Por el contrario, las heridas tratadas con fármacos tópicos acuosos se asocian a pérdida de electrólitos e hiponatremia secundaria (cap. 116). Debe determinarse con frecuencia la concentración sérica de potasio, calcio y magnesio (caps. 117 a 119 y 245) y reponerse según sea necesario. En la mayoría de los pacientes puede iniciarse la nutrición enteral (cap. 216).

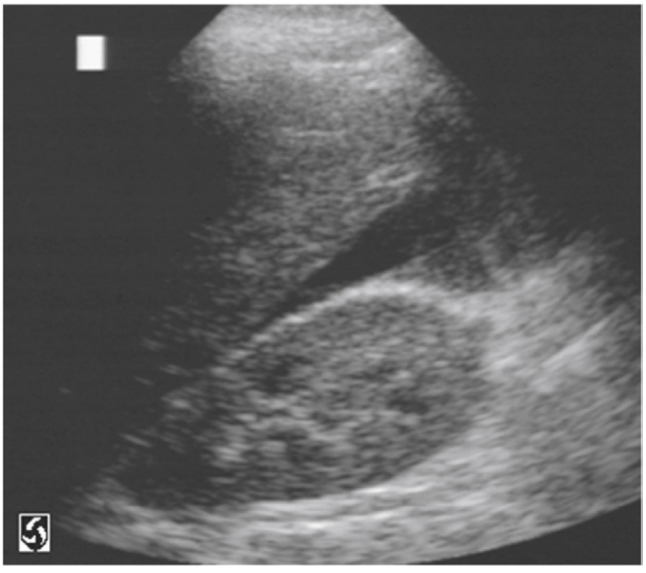

FIGURA 111-7. Ecografía abdominal focalizada para traumatismos (FAST) positiva. Se observa una acumulación de líquido que produce una banda negra entre el hígado y el riñón. El halo blanco es la grasa alrededor del riñón. Estos hallazgos son indicativos de acumulación de líquido en la bolsa de Morison. (Por cortesía de Robert H. Demling, MD.)

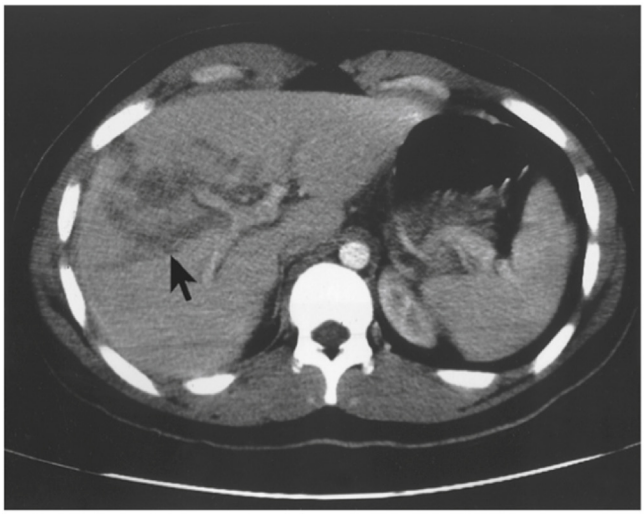

FIGURA 111-8. Lesión abdominal. Esta imagen de tomografía computarizada abdominal muestra una lesión en el lóbulo hepático derecho *(flecha)*. (Por cortesía de Robert H. Demling, MD.)

booksmedicos.org

TABLA 111-2 CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO INICIAL DEL SHOCK HEMORRÁGICO*

	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV
Pérdida de sangre (ml)	≤ 750	750-1.500	1.500-2.000	≥ 2.000
Pérdida de sangre (% volumen sanguíneo)	≤ 15	15-30	30-40	≥ 40
Frecuencia cardíaca	< 100	> 100	> 120	≥ 140
Presión arterial	Normal	Normal	Baja	Baja
Prueba de relleno capilar	Normal	Positiva	Positiva	Positiva
Frecuencia respiratoria	14-20	20-30	30-40	< 35
Diuresis (ml/h)	≥ 30	20-30	5-15	Insignificante
Estado mental	Ansiedad ligera	Ansiedad moderada	Paciente ansioso y confuso	Paciente confuso y aletargado
Reposición de líquidos (regla 3:1)	Cristaloide	Cristaloide	Cristaloide + sangre	Cristaloide + sangre

*Para un adulto de 70 kg.
Tomado de Demling RH, Gates JD. Medical aspects of trauma and burn care. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2012.

La reposición de líquidos actual en pacientes con traumatismos destaca la «hipotensión permisiva» inicial para disminuir la hemorragia temprana (caps. 104 y 106). En los pacientes con presión arterial sistémica entre 60 y 80 mmHg se mantiene inicialmente una hipotensión ligera (80-90 mmHg) si están alertas y bien perfundidos. Después se trasladan de inmediato al quirófano para tratamiento quirúrgico antes de alcanzar una presión arterial normal. El uso temprano de hemoderivados como plasma fresco congelado y eritrocitos en vez de cristaloides puede disminuir la coagulopatía y mejorar los resultados en pacientes con hemorragia activa.[6] El uso generalizado de torniquetes y vendajes compresivos antes de la intervención quirúrgica mejora todavía más el pronóstico porque disminuye la pérdida de sangre. Ninguno de los distintos cristaloides tiene ventajas o desventajas claras para tratar la hemorragia.[A2] El ácido tranexámico (dosis de carga de 1 g durante 10 min, después infusión de 1 g durante 8 h), que inhibe la trombólisis, empezando en las 8 h siguientes a la lesión, reduce la hemorragia en pacientes seleccionados que precisan transfusión masiva.[A3]

La pigmentación de la orina es frecuente en lesiones por voltaje alto, aplastamiento, onda expansiva o lesiones térmicas muy profundas. Es causada por mioglobina y por la hemoglobina liberadas por el músculo dañado (cap. 113) y por los eritrocitos. Para evitar una lesión tubular renal (cap. 120), deben administrarse cristaloides para lograr una diuresis de 2 ml/kg/h (cap. 113).

Técnicas de descompresión

Un elemento importante de la evaluación inicial del paciente con traumatismos o quemado es detectar y tratar los síndromes compartimentales antes de que produzcan isquemia tisular irreversible. La perfusión de las extremidades puede deteriorarse por quemaduras casi circunferenciales poco flexibles, y las cubiertas fasciales normales de los grupos musculares principales inducen en ocasiones aumento de la presión en los tejidos blandos si los músculos han sufrido una lesión por aplastamiento, térmica o eléctrica, o en presencia de fracturas graves. Incluso si las presiones son normales en los vasos grandes, los tejidos blandos edematosos pueden producir isquemia y necrosis, al alterar la perfusión capilar. Las extremidades en riesgo deben cubrirse con apósitos o vendajes simples, para facilitar una valoración frecuente de temperatura, flexibilidad, movimiento voluntario, dolor con movimiento pasivo, pulsos detectables, flujo de presión baja mediante relleno capilar y señales Doppler en los vasos y las yemas de los dedos. Al valorar el relleno capilar es importante elevar la extremidad, porque incluso una extremidad moteada sin perfusión presenta relleno venoso cuando está en posición declive. Las mediciones seriadas de las presiones compartimentales pueden ser útiles en pacientes seleccionados y si superan los 30 cmH_2O se recomienda la descompresión. En la mayoría de las circunstancias la exploración clínica seriada es suficiente para determinar la necesidad de escarotomía o de fasciotomía, evitando así el riesgo de contaminación bacteriana al introducir catéteres de control de la presión a través de heridas contaminadas. Las extremidades afectadas deben descomprimirse de inmediato mediante escarotomía o fasciotomía antes de que se produzca una necrosis tisular irreversible (fig. 111-9).

Síndrome compartimental abdominal

Si las vísceras abdominales están muy edematosas, puede producirse un síndrome compartimental.[7] Este síndrome, que habitualmente es causado por edema de la pared intestinal, se produce después de un traumatismo abdominal o tras una reperfusión intestinal por medidas de reanimación. Si la presión intraabdominal supera los 25 mmHg (34 cmH_2O), disminuyen el flujo sanguíneo renal, el retorno en la vena cava inferior y la movilidad diafragmática. Este síndrome se manifiesta normalmente con oliguria, hipotensión y ventilación dificultosa. El diagnóstico se realiza mediante exploración clínica y medición de la presión en la vejiga urinaria. El tratamiento consiste en laparotomía con cierre abdominal provisional.

Fase dos: tratamiento quirúrgico inicial

La fase dos comprende la escisión inicial de la herida en pacientes quemados y la intervención quirúrgica inicial de reanimación y de estabilización de las fracturas en pacientes con traumatismos sin quemaduras. Esta fase se solapa a menudo con la fase uno, aunque suele concluir a las 72 h. Puede ser necesario que un cirujano especializado en politraumatismos coordine varios equipos quirúrgicos de subespecialidad para dirigir la atención global y resolver las prioridades conflictivas.



FIGURA 111-9. Las extremidades a tensión deben descomprimirse de inmediato mediante escarotomía o fasciotomía antes de que se produzca necrosis tisular irreversible.

Escisión temprana de la herida

En pacientes con quemaduras graves, aplastamiento u otra lesión traumática de los tejidos blandos es importante la escisión temprana de la herida en las primeras 72 h, antes de que se produzca colonización bacteriana intensa. La identificación, la escisión y el cierre temprano de las heridas de espesor completo permiten evitar la sepsis, la infección sistémica y la respuesta inflamatoria sistémica, inevitables de otro modo. Es muy importante el desbridamiento por escisión de los tejidos blandos inviables o de las quemaduras profundas.

Cirugía de control de daños

La cirugía de control de daños incluye las medidas quirúrgicas más importantes que deben aplicarse para salvar la vida del paciente; inicialmente solo se aplican las que facilitan que el paciente se encuentre más estable cuando vuelva al quirófano para someterse al abordaje quirúrgico definitivo, a menudo más prolongado.[8] El ejemplo más representativo es el traumatismo abdominal, en el que inicialmente se trata la hemorragia y la contaminación digestiva, dejando abierto el abdomen para llevar de nuevo al quirófano al paciente con mejor temperatura corporal y más estable 12-36 h después para realizar una anastomosis intestinal y un cierre abdominal definitivo. Este concepto puede aplicarse también al tratamiento quirúrgico de las fracturas. Si varios pacientes necesitan compartir recursos quirúrgicos limitados, acortar las operaciones individuales permite tratar más pacientes de manera urgente.

Fijación temprana de las fracturas

La fijación quirúrgica temprana de las fracturas de huesos largos es beneficiosa para los pacientes lesionados, al reducir las complicaciones de la inmovilización, facilitar la rehabilitación y probablemente aminorar el estado inflamatorio sistémico y la propensión a las complicaciones tromboembólicas.[9]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Profilaxis de las complicaciones tromboembólicas y de la hemorragia digestiva

Los traumatismos provocan un estado hipercoagulable, y los pacientes con lesiones graves son propensos a presentar trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.[10] Se recomienda la profilaxis farmacológica, por ejemplo, con heparina de bajo peso molecular. En la mayoría de los programas de traumatismos se usa de manera sistemática una profilaxis mecánica con medias de compresión automática.

Durante la fase hipodinámica inicial, con disminución del flujo sanguíneo esplácnico, el paciente con una lesión o una quemadura grave puede sufrir una hemorragia digestiva. Esta complicación se evita mediante profilaxis farmacológica sistemática, con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H_2, con una suspensión oral de omeprazol de liberación inmediata (40 mg dos veces al día el primer día y 20 mg al día a partir de entonces).[A4,11]

Cuidados intensivos del lesionado o quemado

Muchos pacientes lesionados precisan intubación provisional y ventilación mecánica (cap. 105) para facilitar la reanimación, la evaluación y el tratamiento inicial. Algunos presentan insuficiencia respiratoria (cap. 104) con necesidad de soporte prolongado con respirador.

Varios factores mecánicos y relacionados con la lesión contribuyen a la insuficiencia respiratoria en pacientes con traumatismo de la pared torácica o contusión pulmonar. En pacientes con lesiones más graves como tórax flotante, la fijación costal es una intervención útil.[12]

En quemados, la lesión por inhalación (cap. 94) es una causa importante de insuficiencia respiratoria. El diagnóstico de lesión por inhalación se basa en la anamnesis y en la exploración clínica, que pone de manifiesto pelos nasales chamuscados y restos carbonosos en boca y faringe (e-fig. 111-1). La radiografía de tórax suele ser normal al principio. La lesión por inhalación se asocia en ocasiones a intoxicación por monóxido de carbono (cap. 94). El tratamiento de referencia es oxígeno al 100% a presión atmosférica actual durante 6 h, reservando el oxígeno hiperbárico para pacientes con concentración de carboxihemoglobina mayor del 30% o con cambios neurológicos.

Un 30% de los quemados con lesión por inhalación presentan neumonía (cap. 97) o traqueobronquitis (cap. 96). El síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 104) es frecuente también en los pacientes con traumatismos, sobre todo en los que presentan sepsis, neumonía e insuficiencia multiorgánica. El tratamiento antibiótico se ajusta según la tinción de Gram y los cultivos de esputo, y no debe prolongarse más de 7-10 días. La higiene pulmonar intensiva, con broncoscopia dirigida para eliminar secreciones en pacientes seleccionados, es un elemento importante del tratamiento.

Problemas metabólicos posteriores a la reanimación

En los días siguientes a una reanimación efectiva, es previsible un estado hiperdinámico caracterizado por gasto cardíaco alto y resistencia periférica baja. Dado que la contaminación bacteriana de la herida y la hipoxia tisular son responsables en gran medida de la respuesta hipermetabólica, la escisión temprana del tejido quemado y la cobertura de las heridas por quemadura con autoinjerto acortan la estancia hospitalaria y mejoran los resultados funcionales en pacientes con quemaduras dérmicas profundas y de espesor total. La prevención de la isquemia tisular mediante reparación de lesiones vasculares y descompresión de las extremidades edematosas mediante escarotomía o fasciotomía disminuye el volumen de tejido necrótico (e-fig. 111-2). La escisión temprana de tejido necrótico o isquémico reduce la incidencia de contaminación de la herida y de inflamación y sepsis sistémica.

Se han elaborado varias fórmulas para calcular las necesidades de calorías no proteicas (e-tabla 111-2). Una estimación aproximada de las calorías necesarias se sitúa entre 25 y 35 kcal/kg/día, con el valor inferior aplicable a pacientes más estables y mayores y el superior asignable a los pacientes más jóvenes o con lesiones más graves. La administración de 2-3 g de proteínas por kilogramo y día satisface adecuadamente las necesidades de la mayoría de los pacientes lesionados.

La mejor vía de soporte nutricional es la enteral (cap. 126), empezando la alimentación con sonda durante la reanimación. Sin embargo, algunos pacientes, sobre todo los que presentan lesiones muy graves y abdominales o con una sepsis concomitante, no toleran la nutrición enteral a la velocidad adecuada y precisan nutrición parenteral complementaria para recibir todos los nutrientes necesarios (cap. 217).

La modificación segura y fiable de los elementos adversos de la respuesta hipermetabólica, en concreto el catabolismo proteico, es un objetivo difícil de conseguir. Los fármacos anabolizantes, como la hormona de crecimiento humana recombinante y los esteroides anabolizantes, ayudan a recuperar el balance positivo de nitrógeno, pero no se usan de modo generalizado por sus complicaciones, coste y datos contradictorios respecto a la eficacia en la mayoría de los pacientes lesionados. Se han probado otros fármacos, como antitérmicos, bloqueantes β-adrenérgicos y suplementación β-adrenérgica, antiinflamatorios no esteroideos, hormona del crecimiento recombinante, factor de crecimiento insulinoide I y esteroides anabolizantes, aunque los datos disponibles son insuficientes para recomendar cualquiera de estos como tratamiento de referencia.

Complicaciones infecciosas e insuficiencia multiorgánica

Los pacientes lesionados están expuestos a riesgo elevado de todo tipo de complicaciones infecciosas (cap. 282). La disfunción multiorgánica y el shock séptico (cap. 108) son manifestaciones de la inflamación sistémica no controlada por infección grave.

Fase tres: tratamiento quirúrgico definitivo

La fase tres comprende cierre definitivo de las heridas por quemaduras y tratamiento definitivo de las lesiones traumáticas. En pacientes con traumatismos sin quemaduras, esta fase consiste en retirada de apósitos con vacío y cierre definitivo, cierre de heridas de fasciotomía y fijación de fracturas faciales. La duración de esta fase varía mucho según la lesión, pero habitualmente acaba con el alta hospitalaria. Por ejemplo, en pacientes quemados, esta fase de la asistencia es definida por la sustitución de membranas provisionales por injertos permanentes y el importante pero laborioso injerto de las manos y la cara.

Fase cuatro: rehabilitación y reintegración

La fase cuatro describe el largo proceso en ocasiones de reconstrucción, rehabilitación y reintegración.[13] Esta fase de la asistencia comienza con la rehabilitación del paciente hospitalizado y continúa en el domicilio. Según las características de la lesión, el proceso puede durar varias semanas, meses o incluso años. Los ejercicios pasivos de amplitud de movimiento diarios, la protección con férulas, las posiciones para evitar la deformidad y el fortalecimiento reducen la frecuencia de estas complicaciones.

El entorno de la recuperación es una consideración terapéutica importante. Los datos indican que el entorno familiar ejerce una influencia considerable en diversos aspectos de la recuperación, algunos de los cuales pueden modificarse. Es posible utilizar recursos públicos para facilitar la recuperación y son una parte importante de la planificación del alta.

REHABILITACIÓN DEL PACIENTE LESIONADO

Rehabilitación del paciente en estado crítico

El movimiento pasivo continuo, la protección con férulas y la posición para evitar la deformidad disminuyen la contracción capsular y el acortamiento de tendones y grupos musculares causados por inmovilización prolongada.

La recuperación emocional después de un traumatismo grave puede verse condicionada por una lesión neurológica o por el estrés postraumático. Estos problemas son previsibles y sus efectos adversos se atenúan mediante aplicación temprana y continua de apoyo emocional a la familia y el paciente. Lo ideal es disponer de recursos psiquiátricos, de servicios sociales y psicológicos.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Lesión eléctrica

La parada cardiorrespiratoria se debe en ocasiones a una lesión eléctrica de bajo voltaje,[14] aunque es más frecuente con lesión eléctrica de alto voltaje. La necrosis tisular extensa puede liberar también potasio suficiente para alterar la función cardíaca. Todos los pacientes que sufren una lesión eléctrica de alto voltaje deben permanecer bajo control electrocardiográfico continuo durante 48 h como mínimo después de la última arritmia registrada, ya que las arritmias cardíacas reaparecen después de la reanimación o 24-48 h después de la lesión.

Debe hacerse una exploración neurológica detallada a todos los pacientes con lesión eléctrica de alto voltaje, dado que la disfunción puede ser aparente de inmediato o manifestarse más tarde. La recuperación de la función después del daño nervioso eléctrico directo es infrecuente. Por el contrario, los nervios que no sufren lesión directa suelen recuperarse. Un síndrome polineurítico de inicio relativamente tardío puede causar déficits en la función de los nervios periféricos alejados de los puntos de contacto. Los déficits medulares espinales de inicio diferido se manifiestan con tetraplejía, hemiplejía, déficits nerviosos localizados con signos de parálisis ascendente, mielitis transversa e incluso síndrome parecido a la esclerosis lateral amiotrófica.

Alrededor del 8% de los pacientes hospitalizados con lesiones eléctricas de alto voltaje graves muere y otro 22% presenta déficits neurológicos permanentes a pesar de un tratamiento apropiado. La mayoría de los pacientes con lesiones de bajo voltaje bajo, como las causadas por quemaduras por explosión eléctrica, sufren también secuelas a largo plazo, como síntomas neurológicos (pérdida de memoria, entumecimiento, cefalea, dolor crónico, debilidad) y osteomusculares (dolor, disminución del arco de movilidad, contractura).

Lesión por rayo

La parada cardiorrespiratoria es frecuente en los pacientes alcanzados por un rayo.[15] También es usual el coma en fase aguda, que sin embargo suele corregirse en pocas horas. La queraunoparálisis, una parálisis causada por rayo, se caracteriza por parestesias habitualmente transitorias y parálisis que aparecen a lo largo de varios días y suelen afectar a las extremidades inferiores. También puede producir una rotura de la membrana timpánica e hipoacusia. Si se aplica reanimación cardiopulmonar inmediata, sobreviven alrededor de dos tercios de las víctimas del impacto de un rayo y los déficits neurológicos persistentes son relativamente infrecuentes.

booksmedicos.org

Consideraciones en los extremos de edad

Los pacientes en los extremos de edad lesionados presentan varios problemas fisiológicos y psicosociales importantes que influyen directamente en la asistencia (e-tabla 111-3). Los ancianos no tienen la amplia reserva fisiológica de los jóvenes (cap. 25). La función cardiorrespiratoria puede estar deteriorada y es frecuente la vasculopatía periférica. La masa muscular y la fuerza de los músculos respiratorios suelen estar disminuidas. La menor reserva renal aumenta la sensibilidad a los fármacos nefrotóxicos. La piel está relativamente atrofiada y por consiguiente tolera peor las quemaduras y los injertos. Las necesidades nutricionales no se calculan bien con las ecuaciones habituales.

Como consecuencia de ello, una lesión grave a menudo cambia las condiciones de vida futuras de una persona anciana.[16] Muchas lesiones son consecuencia de cambios cognitivos o funcionales (cap. 27) y a veces se asocian a episodios de síncope (cap. 62) que deben evaluarse de manera concomitante. Hay que valorar con atención la reanimación si las quemaduras son muy extensas o el traumatismo muy grave. Los datos indican que la mortalidad en pacientes mayores de 60 años, con quemaduras en más del 40% de la superficie corporal y con una lesión por inhalación concomitante se aproxima al 90%. Los pacientes pueden haber firmado un documento de voluntades anticipadas o tener familiares o representantes legales para cuestiones relativas a la atención sanitaria, a quienes se ha de consultar lo antes posible durante la asistencia (cap. 3).

Los ancianos plantean problemas psicosociales específicos en las unidades de quemados y pacientes con traumatismos. Pueden vivir solos o con un cónyuge que no asuma después del alta hospitalaria las necesidades asistenciales de la herida, de transporte o de apoyo general. En ocasiones, los hijos viven lejos o carecen de medios para prestarles apoyo. La planificación del alta puede ser difícil, con necesidad de coordinar numerosos recursos públicos, y debe iniciarse lo antes posible.

Bibliografía de grado A

A1. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;367:2471-2481.

A2. Gruen RL, Brohi K, Schreiber M, et al. Haemorrhage control in severely injured patients. *Lancet*. 2012;380:1099-1108.

A3. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:23-32.

A4. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2005;33:760-765.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

112

ENVENENAMIENTO

GEOFFREY K. ISBISTER Y STEVEN A. SEIFERT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CONCEPTOS GENERALES SOBRE EL ENVENENAMIENTO

EPIDEMIOLOGÍA

Los envenenamientos terrestres o marinos producen una amplia variedad de síndromes clínicos y siguen siendo una causa importante y poco reconocida de morbimortalidad, especialmente en el mundo desarrollado. Se calcula que 5,5 millones de personas son mordidas por serpientes cada año, y el envenenamiento por mordedura de serpiente es el síndrome de envenenamiento más importante en todo el mundo, sobre todo en países tropicales y subtropicales. Las mordeduras de serpiente producen 440.000 casos de envenenamiento y 20.000 muertes anuales.[1] Los escorpiones y las arañas,[2] que también producen envenenamiento, se tratan en el capítulo 359.

El envenenamiento marino es menos frecuente, excepto en regiones costeras, donde se producen cientos de miles y probablemente millones de picaduras de medusa cada año. También se registran picaduras por aguijones o espinas de peces venenosos y lesiones por otros animales marinos como las esponjas y los erizos de mar, aunque se desconoce su incidencia anual. En todo el mundo, la ciguatera es también un síndrome clínico grave por el elevado número de casos y de morbilidad en la región del Pacífico, donde la población depende del pescado como alimento principal. Por fortuna produce pocas muertes. Otras intoxicaciones marinas, como la intoxicación por pez globo y la intoxicación por marisco, generan a menudo efectos graves y potencialmente mortales, aunque son poco frecuentes.[3]

Venenos, toxinas y sustancias tóxicas

El envenenamiento comprende cualquier lesión causada por un animal venenoso que produzca veneno en una glándula especializada y pueda inocularlo a otros organismos mediante colmillos o aparato mordedor (p. ej., serpientes y arañas, respectivamente), aguijones (p. ej., escorpiones y medusas) o espinas (p. ej., peces). Los venenos son diferentes combinaciones de sustancias procoagulantes, neurotóxicas, miotóxicas y citotóxicas, aunque no todas afectan al ser humano, que muchas veces no es la víctima habitual del envenenamiento. El envenenamiento difiere de la intoxicación, que se produce principalmente cuando se ingieren animales marinos que contienen sustancias tóxicas (p. ej., ciguatera).

TRATAMIENTO DEL ENVENENAMIENTO

Tto

Muy pocas medidas de primeros auxilios son clínicamente efectivas para los envenenamientos, por lo que es muy importante el traslado rápido a un hospital para la aplicación de la asistencia médica definitiva. La primera medida importante es el soporte vital básico, ya que envenenamientos como los causados por mordedura de serpiente y picadura de cubomedusa causan shock hipotensivo precoz y parada cardíaca (cap. 63).

Muchos venenos de serpiente contienen citotoxinas locales, y las técnicas que concentran el veneno en la zona de la mordedura durante un período prolongado pueden aumentar la lesión local. No obstante, se recomienda inmovilizar la extremidad mordida para disminuir la propagación o la absorción sistémica del veneno, siempre que la inmovilización no retrase el acceso al tratamiento definitivo. El envenenamiento por elápidos de Australasia, búngaros y serpientes de coral, en el que es probable que la lesión tisular local sea leve, debe aplicarse un vendaje compresivo.[4] Los fármacos que ralentizan el flujo linfático (p. ej., nifedipino o lidocaína por vía tópica) pueden ser útiles también como complementos para ralentizar la absorción del veneno.[5] Otras medidas muy utilizadas que se encuentran a menudo en los equipos de primeros auxilios para picadura de serpiente pueden ser perjudiciales, como los torniquetes arteriales o venosos, la succión, el calor, el frío y el choque eléctrico.

Antídoto

El antídoto, también llamado antiveneno o antisuero, que es el tratamiento principal del envenenamiento, consiste en una mezcla de anticuerpos policlonales enteros o fraccionados contra las toxinas de un veneno específico. Por lo general son específicos para las especies locales de cada área y se obtienen de animales expuestos a uno o más venenos. La mayoría de los antídotos no se ha evaluado nunca en estudios comparativos aleatorizados, por lo que pocas veces se conoce su efectividad real a pesar de la eficacia observada en estudios preclínicos. Los antídotos producen también varios efectos colaterales, de los que el más importante son las reacciones de hipersensibilidad, que van de reacciones cutáneas a anafilaxia (cap. 253) que no está mediada por inmunoglobulina E y está caracterizada principalmente por hipotensión. La contaminación microbiana de los antídotos induce también reacciones piógenas, que se caracterizan por fiebre, contractura muscular y escalofríos y se asocian a cefalea, síntomas digestivos y, ocasionalmente, hipotensión. Entre el 6 y el 30% de los pacientes presentan una enfermedad del suero por antídoto diferida (cap. 47), con fiebre parecida a la de la gripe, artralgia, mialgia, exantema, urticaria, adenopatía, cefalea y síntomas digestivos, de 4 a 14 días después de administrar el antídoto.[6]

La alta frecuencia de reacciones a algunos antídotos de serpiente ha llevado a utilizar premedicación; un estudio aleatorizado de gran tamaño avala la premedicación con epinefrina (0,25 ml s.c. de una solución 1:1.000) para antídotos con tasa de reacción elevada.[A1] Por el contrario, no hay evidencias que avalen la premedicación con corticoides o antihistamínicos.

Otros tratamientos para el envenenamiento y la intoxicación se centran en los efectos clínicos específicos, pero diversos, causados por las distintas toxinas, y no van dirigidos a neutralizar las toxinas ni a eliminarlas. Algunos ejemplos son la intubación y la ventilación (caps. 104 y 105) por la neurotoxicidad que produce insuficiencia muscular ventilatoria, la hidratación y la diálisis en la miotoxicidad grave y en la lesión renal aguda (cap. 120), la administración de hemoderivados en la coagulopatía grave con o sin hemorragia (caps. 174 y 175), el soporte cardíaco para la toxicidad cardíaca (cap. 63) y la analgesia (cap. 30) en los síndromes de dolor por toxinas como las picaduras de escorpión y el latrodectismo y las picaduras de medusa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Consideraciones en los extremos de edad

Los pacientes en los extremos de edad lesionados presentan varios problemas fisiológicos y psicosociales importantes que influyen directamente en la asistencia (e-tabla 111-3). Los ancianos no tienen la amplia reserva fisiológica de los jóvenes (cap. 25). La función cardiorrespiratoria puede estar deteriorada y es frecuente la vasculopatía periférica. La masa muscular y la fuerza de los músculos respiratorios suelen estar disminuidas. La menor reserva renal aumenta la sensibilidad a los fármacos nefrotóxicos. La piel está relativamente atrofiada y por consiguiente tolera peor las quemaduras y los injertos. Las necesidades nutricionales no se calculan bien con las ecuaciones habituales.

Como consecuencia de ello, una lesión grave a menudo cambia las condiciones de vida futuras de una persona anciana.[16] Muchas lesiones son consecuencia de cambios cognitivos o funcionales (cap. 27) y a veces se asocian a episodios de síncope (cap. 62) que deben evaluarse de manera concomitante. Hay que valorar con atención la reanimación si las quemaduras son muy extensas o el traumatismo muy grave. Los datos indican que la mortalidad en pacientes mayores de 60 años, con quemaduras en más del 40% de la superficie corporal y con una lesión por inhalación concomitante se aproxima al 90%. Los pacientes pueden haber firmado un documento de voluntades anticipadas o tener familiares o representantes legales para cuestiones relativas a la atención sanitaria, a quienes se ha de consultar lo antes posible durante la asistencia (cap. 3).

Los ancianos plantean problemas psicosociales específicos en las unidades de quemados y pacientes con traumatismos. Pueden vivir solos o con un cónyuge que no asuma después del alta hospitalaria las necesidades asistenciales de la herida, de transporte o de apoyo general. En ocasiones, los hijos viven lejos o carecen de medios para prestarles apoyo. La planificación del alta puede ser difícil, con necesidad de coordinar numerosos recursos públicos, y debe iniciarse lo antes posible.

Bibliografía de grado A

A1. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;367:2471-2481.

A2. Gruen RL, Brohi K, Schreiber M, et al. Haemorrhage control in severely injured patients. *Lancet*. 2012;380:1099-1108.

A3. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:23-32.

A4. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2005;33:760-765.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

112

ENVENENAMIENTO

GEOFFREY K. ISBISTER Y STEVEN A. SEIFERT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CONCEPTOS GENERALES SOBRE EL ENVENENAMIENTO

EPIDEMIOLOGÍA

Los envenenamientos terrestres o marinos producen una amplia variedad de síndromes clínicos y siguen siendo una causa importante y poco reconocida de morbimortalidad, especialmente en el mundo desarrollado. Se calcula que 5,5 millones de personas son mordidas por serpientes cada año, y el envenenamiento por mordedura de serpiente es el síndrome de envenenamiento más importante en todo el mundo, sobre todo en países tropicales y subtropicales. Las mordeduras de serpiente producen 440.000 casos de envenenamiento y 20.000 muertes anuales.[1] Los escorpiones y las arañas,[2] que también producen envenenamiento, se tratan en el capítulo 359.

El envenenamiento marino es menos frecuente, excepto en regiones costeras, donde se producen cientos de miles y probablemente millones de picaduras de medusa cada año. También se registran picaduras por aguijones o espinas de peces venenosos y lesiones por otros animales marinos como las esponjas y los erizos de mar, aunque se desconoce su incidencia anual. En todo el mundo, la ciguatera es también un síndrome clínico grave por el elevado número de casos y de morbilidad en la región del Pacífico, donde la población depende del pescado como alimento principal. Por fortuna produce pocas muertes. Otras intoxicaciones marinas, como la intoxicación por pez globo y la intoxicación por marisco, generan a menudo efectos graves y potencialmente mortales, aunque son poco frecuentes.[3]

Venenos, toxinas y sustancias tóxicas

El envenenamiento comprende cualquier lesión causada por un animal venenoso que produzca veneno en una glándula especializada y pueda inocularlo a otros organismos mediante colmillos o aparato mordedor (p. ej., serpientes y arañas, respectivamente), aguijones (p. ej., escorpiones y medusas) o espinas (p. ej., peces). Los venenos son diferentes combinaciones de sustancias procoagulantes, neurotóxicas, miotóxicas y citotóxicas, aunque no todas afectan al ser humano, que muchas veces no es la víctima habitual del envenenamiento. El envenenamiento difiere de la intoxicación, que se produce principalmente cuando se ingieren animales marinos que contienen sustancias tóxicas (p. ej., ciguatera).

TRATAMIENTO DEL ENVENENAMIENTO

Tto

Muy pocas medidas de primeros auxilios son clínicamente efectivas para los envenenamientos, por lo que es muy importante el traslado rápido a un hospital para la aplicación de la asistencia médica definitiva. La primera medida importante es el soporte vital básico, ya que envenenamientos como los causados por mordedura de serpiente y picadura de cubomedusa causan shock hipotensivo precoz y parada cardíaca (cap. 63).

Muchos venenos de serpiente contienen citotoxinas locales, y las técnicas que concentran el veneno en la zona de la mordedura durante un período prolongado pueden aumentar la lesión local. No obstante, se recomienda inmovilizar la extremidad mordida para disminuir la propagación o la absorción sistémica del veneno, siempre que la inmovilización no retrase el acceso al tratamiento definitivo. El envenenamiento por elápidos de Australasia, búngaros y serpientes de coral, en el que es probable que la lesión tisular local sea leve, debe aplicarse un vendaje compresivo.[4] Los fármacos que ralentizan el flujo linfático (p. ej., nifedipino o lidocaína por vía tópica) pueden ser útiles también como complementos para ralentizar la absorción del veneno.[5] Otras medidas muy utilizadas que se encuentran a menudo en los equipos de primeros auxilios para picadura de serpiente pueden ser perjudiciales, como los torniquetes arteriales o venosos, la succión, el calor, el frío y el choque eléctrico.

Antídoto

El antídoto, también llamado antiveneno o antisuero, que es el tratamiento principal del envenenamiento, consiste en una mezcla de anticuerpos policlonales enteros o fraccionados contra las toxinas de un veneno específico. Por lo general son específicos para las especies locales de cada área y se obtienen de animales expuestos a uno o más venenos. La mayoría de los antídotos no se ha evaluado nunca en estudios comparativos aleatorizados, por lo que pocas veces se conoce su efectividad real a pesar de la eficacia observada en estudios preclínicos. Los antídotos producen también varios efectos colaterales, de los que el más importante son las reacciones de hipersensibilidad, que van de reacciones cutáneas a anafilaxia (cap. 253) que no está mediada por inmunoglobulina E y está caracterizada principalmente por hipotensión. La contaminación microbiana de los antídotos induce también reacciones piógenas, que se caracterizan por fiebre, contractura muscular y escalofríos y se asocian a cefalea, síntomas digestivos y, ocasionalmente, hipotensión. Entre el 6 y el 30% de los pacientes presentan una enfermedad del suero por antídoto diferida (cap. 47), con fiebre parecida a la de la gripe, artralgia, mialgia, exantema, urticaria, adenopatía, cefalea y síntomas digestivos, de 4 a 14 días después de administrar el antídoto.[6]

La alta frecuencia de reacciones a algunos antídotos de serpiente ha llevado a utilizar premedicación; un estudio aleatorizado de gran tamaño avala la premedicación con epinefrina (0,25 ml s.c. de una solución 1:1.000) para antídotos con tasa de reacción elevada.[A1] Por el contrario, no hay evidencias que avalen la premedicación con corticoides o antihistamínicos.

Otros tratamientos para el envenenamiento y la intoxicación se centran en los efectos clínicos específicos, pero diversos, causados por las distintas toxinas, y no van dirigidos a neutralizar las toxinas ni a eliminarlas. Algunos ejemplos son la intubación y la ventilación (caps. 104 y 105) por la neurotoxicidad que produce insuficiencia muscular ventilatoria, la hidratación y la diálisis en la miotoxicidad grave y en la lesión renal aguda (cap. 120), la administración de hemoderivados en la coagulopatía grave con o sin hemorragia (caps. 174 y 175), el soporte cardíaco para la toxicidad cardíaca (cap. 63) y la analgesia (cap. 30) en los síndromes de dolor por toxinas como las picaduras de escorpión y el latrodectismo y las picaduras de medusa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ENVENENAMIENTO POR MORDEDURA DE SERPIENTE

Las serpientes venenosas pertenecen a cinco familias: *Viperidae,* con dos subfamilias, *Viperinae* o víboras del Viejo Mundo (p. ej., víboras de sierra escalada, víboras bufadoras) y *Crotalinae,* crótalos, que cuentan con un órgano termosensible entre los ojos y las fosas nasales que usan para cazar presas de sangre caliente (p. ej., serpiente de cascabel, serpiente cabeza de cobre); *Elapidae* (p. ej., cobras, búngaros, serpientes de coral); *Hydrophiidae* (p. ej., serpientes marinas); *Atractaspididae* (p. ej., áspides); y *Colubridae* (p. ej., serpientes de jarretera, culebras del maíz, serpientes de árbol *[boomslang]*). Aunque las cinco familias contienen especies venenosas, las dos responsables de más del 90% de las mordeduras venenosas son *Viperidae* y *Elapidae*.

SÍNDROMES CLÍNICOS

La equimosis y la tumefacción local después de una mordedura están causadas por aumento de la permeabilidad vascular, como consecuencia del daño celular endotelial, y están mediadas por hidrolasas, proteasas, fosfolipasa A_2, toxinas polipeptídicas, metaloproteinasas y liberación de autacoides endógenos, como bradicinina e histamina. Algunos venenos (p. ej., los de algunas cobras) causan lesiones cutáneas necróticas o tumefacción y equimosis extensas. Otros venenos (p. ej., los de las víboras europeas y serpientes de cascabel norteamericanas) aumentan la permeabilidad vascular y causan tumefacción y edema regional notable. En casos aislados, la pérdida de líquido en los tejidos induce un shock hipovolémico.

En una serpiente concreta predomina habitualmente un tipo de toxina, y la combinación de toxinas produce un síndrome clínico bastante específico de cada serpiente. Por ejemplo, las mordeduras del género *Bungarus* (búngaros) producen habitualmente neurotoxicidad, mientras que las del género *Echis* (víboras de sierra escalada, como la gariba o la víbora alfombra) provocan principalmente coagulopatía con hemorragia espontánea.

Coagulación anómala

La coagulopatía (caps. 175 y 176) es el síndrome de envenenamiento por mordedura de serpiente más importante, y su forma más frecuente es la coagulopatía de consumo inducida por veneno.[7] Este síndrome es consecuencia de la activación de la cascada de la coagulación en varios puntos específicos a cargo de toxinas procoagulantes presentes en los venenos de serpiente (v. también http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Venom+induced+consumption+coagulopathy+-+VICC). Las toxinas procoagulantes más importantes son toxinas fibrinogenolíticas o enzimas parecidas a la trombina (p. ej., mocasín de Malasia o víboras americanas), activadores de protrombina (p. ej., elápidos australianos) y activadores del factor X (p. ej., veneno de la víbora de Russell), todas las cuales producen una concentración de fibrinógeno baja o indetectable.

La coagulopatía de consumo inducida por veneno es una carencia aguda adquirida de factores de la coagulación que persiste hasta que vuelven a sintetizarse factores de la coagulación. Esta coagulopatía altera el índice normalizado internacional (INR), el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de trombina, y aumenta la concentración de dímero D y de los productos de degradación del fibrinógeno. Es posible que la coagulopatía no cause hemorragia, a menos que haya una lesión o un traumatismo asociado. A diferencia de la coagulopatía intravascular diseminada (cap. 175), este síndrome tiene inicio y resolución rápidos y no se asocia a microtrombos sistémicos, insuficiencia de órganos vitales ni pronóstico clínico desfavorable.

Algunos venenos provocan microangiopatía trombótica, con manifestaciones clínicas (p. ej., trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda) parecidas a las de otras microangiopatías, como púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome hemolítico urémico (cap. 172). Este síndrome se ha observado en mordeduras de elápidos australianos, víbora de Russell, víboras de sierra escalada y víbora cornuda del desierto.

Por el contrario, la coagulopatía anticoagulante causada por veneno se caracteriza por un TTPa prolongado y un INR ligeramente alterado. Se ha observado en el envenenamiento por mordedura de serpiente negra australiana, pero no causa una coagulopatía clínicamente importante. Muchas serpientes producen trombocitopenia y es prominente en el género *Crotalinae* en Norteamérica por disminución de la producción, agregación y secuestro de plaquetas.

Toxicidad neuromuscular

Las neurotoxinas de serpiente, principalmente en los venenos de elápidos y de algunos vipéridos, se clasifican habitualmente como neurotoxinas presinápticas (p. ej., β-bungarotoxinas, taipoxina), que dañan el terminal neuromuscular presináptico e impiden la liberación de acetilcolina; o neurotoxinas postsinápticas (p. ej., α-bungarotoxinas), que se unen a los receptores de acetilcolina en la placa motora. Las neurotoxinas presinápticas producen en general neurotoxicidad irreversible, que tarda días o semanas en resolverse si no se trata pronto con antídoto. El cuadro clínico inicial consiste en ptosis y oftalmoplejía extraocular, que avanzan a parálisis bulbar, y por último parálisis muscular respiratoria y periférica.

Los síndromes de envenenamiento miotóxicos se dividen en dos cuadros clínicos, con miotoxicidad local y miotoxicidad sistémica o rabdomiólisis (cap. 421). La miotoxocidad local es más frecuente cuando el envenenamiento por mordedura de serpiente afecta a músculos cercanos a la mordedura. Los síntomas van desde mialgia local con tumefacción y dolor a mionecrosis. La concentración de creatina cinasa (CK) se eleva moderadamente (se multiplica por 10) de manera transitoria durante 48 h como máximo. En la miotoxicidad sistémica, la extensa lesión muscular produce mialgia generalizada, aumento de la concentración de CK hasta 100.000 U/l durante varios días y mioglobinuria (cap. 113). Dicha miotoxicidad puede ser causada por serpientes marinas, elápidos australianos y la cascabel tropical o sudamericana, *Crotalus durissus.* Sin embargo, la insuficiencia renal aguda es poco frecuente.

Otros efectos

Algunas serpientes (principalmente víboras y elápidos australianos) producen un síndrome hipotensivo agudo a los pocos minutos de la mordedura, provocado probablemente por la liberación de autacoides vasodilatadores. Algunas especies de *Bothrops* inhiben la degradación de bradicinina y angiotensinógeno, que son inhibidores naturales de la enzima convertidora de la angiotensina de acción rápida. Otros efectos cardiovasculares son vasodilatación, permeabilidad vascular difusa, depresión miocárdica (cap. 58) y bloqueo auriculoventricular (cap. 64), que pueden contribuir a la hipotensión causada por crótalos y elápidos. La lesión renal aguda (cap. 120), infrecuente, puede deberse a una toxina renal directa o hipotensión, con la consiguiente necrosis tubular aguda o rabdomiólisis o en el contexto de una microangiopatía trombótica.

Muchos envenenamientos generan síntomas sistémicos inespecíficos, como náuseas, vómitos, cefalea, dolor abdominal, diarrea y sudación. Aunque estos efectos no son potencialmente mortales, pueden ser útiles como marcadores tempranos del envenenamiento y en ocasiones precisan tratamiento sintomático.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes presentan un antecedente evidente de mordedura de serpiente, pero es posible que no presenten envenenamiento. La valoración inicial y la evaluación diagnóstica deben determinar:

- Si el paciente sufre envenenamiento por mordedura de serpiente o mordedura sin envenenamiento.
- Qué serpiente o grupo de serpientes es probable que haya causado la mordedura.
- Si está indicado el antídoto y, si es así, qué antídoto está disponible y debe usarse.

En algunos pacientes, los signos o síntomas de envenenamiento pueden ser evidentes. Sin embargo, otros pacientes no presentan al principio ningún signo y deben permanecer en observación mediante evaluación clínica y pruebas de laboratorio seriadas, según la región y el tipo de serpiente probablemente implicada (p. ej., las víboras pueden inyectar un volumen elevado de veneno con absorción diferida), así como la gravedad del síndrome clínico del paciente.

Pruebas de laboratorio

Si están disponibles, las pruebas de laboratorio más importantes son las de coagulación: INR, TTPa y recuento plaquetario. Los aparatos portátiles para medir el INR no detectan los cambios causados por la coagulopatía de consumo inducida por veneno y no son fiables. Cuando se dispone de ellas, las determinaciones de fibrinógeno y de dímero D ayudan a diagnosticar una coagulopatía de consumo inducida por veneno.

Un hemograma puede identificar trombocitopenia y microangiopatía trombótica. El envenenamiento por mordedura de serpiente puede producir linfocitopenia y leucocitosis inespecífica que ayudan a precisar el diagnóstico. Un aumento de la concentración de CK indica miotoxicidad sistémica, pero se produce de 12 a 24 h después de la lesión muscular. La concentración sérica de creatinina es importante para evaluar una posible lesión renal aguda. La determinación del veneno y del antídoto en suero solo es posible en el ámbito de investigación.

TRATAMIENTO

Tto

Las medidas de primeros auxilios más importantes para las mordeduras de serpiente son alejarse a una distancia prudente de la serpiente, inmovilizar al paciente y la región corporal mordida y organizar el traslado a un centro sanitario. Medidas de primeros auxilios no contrastadas y potencialmente perjudiciales que no deben aplicarse son succión, práctica de incisiones sobre la mordedura, electrocución y aplicación de calor, frío o torniquetes. En las mordeduras por serpiente australiana y por algunos otros elápidos se recomienda un vendaje compresivo con inmovilización (con presión de obstrucción linfática de 55 a 70 mmHg), que sin embargo no debe usarse en la mayoría de las mordeduras de las demás serpientes, incluyendo todos los vipéridos.

Los pacientes en los que el envenenamiento produce coagulopatía, miotoxicidad o neurotoxicidad deben tratarse con antídoto y han de ser hospitalizados hasta que los efectos clínicos hayan desaparecido. El antídoto específico, las indicaciones de uso y la posología dependen del tipo de serpiente y de la región geográfica. Deben consultarse las recomendaciones regionales y nacionales.

booksmedicos.org

Lesión tisular local y miotoxicidad local

La mayoría de las lesiones locales precisan tratamiento sintomático, como analgesia (p. ej., antiinflamatorios como ibuprofeno, 400-800 mg, y opioides tales como morfina, 2,5-10 mg i.v., según el dolor), elevación de la extremidad mordida y cuidados ordinarios de las heridas. Algunas mordeduras de víbora producen notable tumefacción local y regional con aumento de las presiones tisulares, pero no está indicado un tratamiento quirúrgico inmediato que a veces se asocia a peores resultados. Puede ser necesario desbridamiento quirúrgico diferido del tejido necrótico. Los antibióticos profilácticos no son efectivos y deben reservarse para la infección confirmada.

Coagulación anómala

El tratamiento de la coagulopatía de consumo inducida por veneno consiste en administración de antídoto para neutralizar las toxinas procoagulantes, tratamiento sintomático o intervencionista para abordar una hemorragia espontánea o traumática y transfusión de sangre o de factores de la coagulación. La efectividad clínica de los antídotos está respaldada por varios estudios de observación, aunque depende del tipo de toxina procoagulante y del momento de administración del antídoto. En uno de los estudios de observación más interesantes, el antídoto del género *Echis* corrigió la coagulopatía en 24-48 h, mientras que en los pacientes sin antídoto la hemostasia permaneció alterada durante 8-10 días.[8] Se han observado efectos beneficiosos parecidos con otros antídotos.[A2] En un estudio aleatorizado de mordeduras de elápidos australianos, el plasma fresco congelado restableció la función de la coagulación con más rapidez, pero no disminuyó la hemorragia grave ni la mortalidad, e incluso puede empeorar la coagulopatía si se administra en las 6 h siguientes a la mordedura.[A3]

La microangiopatía trombótica (cap. 172) precisa seguimiento intensivo y tratamiento sintomático. El antídoto puede prevenir la microangiopatía trombótica, pero las dosis repetidas no son efectivas. Las hemorragias graves, por ejemplo intracraneal (cap. 408) y la hemorragia digestiva (cap. 135), deben tratarse según los protocolos específicos, incluso con transfusión de sangre según sea necesario (cap. 177). No hay datos convincentes que permitan recomendar la plasmaféresis en la microangiopatía trombótica causada por mordedura de serpiente.

Toxicidad neuromuscular

El antídoto es el único tratamiento específico de la neurotoxicidad y numerosos estudios han demostrado que, cuando se administra precozmente, previene la neurotoxicidad. Sin embargo, dado que la mayor parte de la neurotoxicidad es presináptica, el antídoto no la revierte una vez que aparece, y la administración tardía no es inútil. En las mordeduras de serpientes que producen neurotoxicidad, las exploraciones repetidas deben buscar ptosis, debilidad muscular extraocular, parálisis bulbar y anomalías respiratorias. Pueden ser necesarias la intubación y la ventilación mecánica por debilidad muscular respiratoria.

La miotoxicidad sistémica con rabdomiólisis (cap. 113) es irreversible, pero puede prevenirse mediante administración temprana de antídoto. Las determinaciones seriadas de la concentración de CK son fundamentales para controlar la miotoxicidad sistémica.

Síndromes específicos

La distribución mundial de las serpientes que con más frecuencia producen problemas de salud puede consultarse en www.toxicology.com o en http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/snakeframeset.html.

SERPIENTES NORTEAMERICANAS

Se calcula que en EE. UU. se producen 8.000 mordeduras de especies nativas de serpientes venenosas al año, la mayoría crótalos –serpientes de cascabel (géneros *Crotalus* y *Sistrurus*), serpiente cabeza de cobre y mocasines (género *Agkistrodon*)–. Menos de 100 mordeduras se deben a serpientes de coral, que son los únicos elápidos nativos (género *Micrurus* y especie *Micruroides euyxanthus*). Por suerte, el número de muertes, principalmente por serpientes de cascabel, es de menos de 10 al año. Dado que el antídoto crotalino en EE. UU. (CroFab) es efectivo contra todas las especies crotalinas norteamericanas, dado que los envenenamientos se diagnostican clínicamente con rapidez y que las serpientes de coral se reconocen con facilidad, no es necesario capturar o matar la serpiente agresora para identificarla. En el ámbito prehospitalario, las prioridades terapéuticas son evitar una nueva mordedura, retirar la bisutería, aflojar la ropa ajustada, inmovilizar sin presión la región corporal afectada y transportar de inmediato al paciente a un centro sanitario preparado para tratar este tipo de casos.

El envenenamiento por vipéridos norteamericanos produce siempre una lesión tisular local, con tumefacción y dolor progresivos. Sin embargo, solo provoca necrosis manifiesta en el 5% de los pacientes, y la frecuencia de signos y síntomas hematológicos (prolongación del tiempo de protrombina/INR y TTPa, trombocitopenia o hipofibrinogenemia), neurológicos, hemodinámicos e inespecíficos varía. El tratamiento definitivo es el antídoto y la elevación de la región corporal mordida. La intervención quirúrgica no es conveniente en la fase aguda. La infección es infrecuente y no se recomienda profilaxis antibiótica. Pueden administrarse antibióticos en presencia de necrosis tisular o de signos de infección. No es útil administrar corticoides ni antihistamínicos, a menos que haya signos de reacción de hipersensibilidad inmediata al veneno. Los efectos locales del veneno pueden reproducirse en las primeras 24 h. Los efectos hematológicos reaparecen varios días después y persisten durante días o semanas y alrededor del 1% de los pacientes presenta complicaciones hemorrágicas tardías.[9] Las medidas de control y de tratamiento son complejas y se recomienda la colaboración de expertos.[10]

Los efectos clínicos de las serpientes de coral, principalmente la serpiente de coral del este *(Micrurus fulvius)*, son neurotoxicidad y mínimos efectos locales. Si el envenenamiento es grave, produce parestesias peribucales, náuseas, vómitos, sialorrea y euforia que progresan a parálisis de los pares craneales (p. ej., ptosis, diplopía y disfagia) e insuficiencia respiratoria. Esta aparece minutos después del inicio de los signos neurológicos. Algunos médicos prefieren esperar a que haya signos de envenenamiento antes de administrar el antídoto por su escasa disponibilidad. Si se opta por esta actitud, debe administrarse antídoto al paciente ante el primer signo de neurotoxicidad y el paciente debe permanecer en observación 24 h como mínimo antes de considerar que no se ha producido envenenamiento.

En EE. UU. se producen cada año alrededor de 50 mordeduras por serpientes venenosas exóticas. Pueden obtenerse antídotos para estas serpientes y asistencia de expertos en el tratamiento del envenenamiento contactando con el centro de toxicología apropiado.

CENTROAMÉRICA Y SUDAMÉRICA

El envenenamiento por mordedura de serpiente en Centroamérica y Sudamérica está asociado a más morbimortalidad que en Norteamérica, a pesar de la disponibilidad de antídoto para la mayoría de las especies venenosas. Una de las razones es la mayor variedad de serpientes, sobre todo de vipéridos *(Crotalus, Bothrops, Lachesis)* y serpientes de coral (elápidos) (v. http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Latin+American+Snakebite). Distintas víboras de Centroamérica y Sudamérica causan necrosis en la zona de mordedura, coagulopatía de consumo y hemorragia. Igual que en Norteamérica, el envenenamiento por mordedura de serpiente de coral causa parálisis descendente, pero pocos efectos locales. Existen antídotos polivalentes para cubrir las mordeduras de víboras específicas en diferentes regiones geográficas. (v. http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/snakeframeset.html).

SERPIENTES ASIÁTICAS

La incidencia de envenenamiento por mordedura de serpiente en Asia, sobre todo en el sur, es probablemente la más alta del mundo, con una morbimortalidad considerable. (v. http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Asian+Snakebite). Como norma general, las víboras producen coagulopatía y los elápidos, neurotoxicidad. Las víboras de Russell, víboras de sierra escalonadas y crotálidos (p. ej., mocasines de Malasia) causan coagulopatía de consumo inducida por veneno, aunque el mecanismo de acción de la toxina procoagulante es diferente que en otros casos (v. http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Venom+induced+consumption+coagulopathy+-+VICC). Las mordeduras de víbora también se asocian a lesión tisular local y a efectos sistémicos inespecíficos. La neurotoxicidad, un problema importante en el envenenamiento por búngaros y algunas cobras, causa una parálisis descendente irreversible que progresa en horas. Muchas mordeduras de búngaros se producen por la noche, cuando las serpientes están activas y los pacientes no notan la mordedura, por lo que acuden tarde y con la neurotoxicidad establecida.

Los protocolos terapéuticos para la mordedura de serpiente difieren a lo largo de Asia y dependen de los recursos locales, la disponibilidad de antídoto y la supuesta serpiente venenosa. El antídoto es el principal tratamiento y se fabrica en diversos países (http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/snakeframeset.html). La coagulopatía de consumo inducida por veneno por serpientes asiáticas responde bien al antídoto, que puede ser efectivo incluso días después de la mordedura. La irreversibilidad de la neurotoxicidad implica que a menudo se necesita intubación y ventilación mecánica, sobre todo en pacientes que acuden tarde a los servicios sanitarios, cuando es improbable que el antídoto sea efectivo. En el envenenamiento por búngaro, los pacientes pueden precisar ventilación mecánica durante días o semanas.

SERPIENTES AFRICANAS

El envenenamiento por mordedura de serpiente es un problema importante en África (v. http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/African+Snakebite), especialmente en regiones con escasa asistencia sanitaria y sin disponibilidad de antídoto. Además, las especies responsables no se conocen tan bien ni están tan bien clasificadas.

La víbora bufadora está muy extendida y es probable que produzca muchas mordeduras, la mayoría solo con tumefacción local, ampollas y necrosis solo ocasional. El envenenamiento sistémico causa hipotensión temprana, bradicardia, trombocitopenia y, con poca frecuencia, coagulopatía.

Las víboras alfombra *(Echis)*, las más importantes en el oeste y el norte de África hasta Oriente Próximo, causan una coagulopatía apreciable que puede persistir de 7 a 14 días sin antídoto. Las víboras del desierto *(Cerastes)* norteafricanas y que se extienden hasta Oriente Próximo provocan efectos locales y pocas veces una coagulopatía leve.

Las cobras son elápidos muy extendidos que se dividen en cobras citotóxicas/escupidoras *(Naja nigricolis, Naja mossambica)* y cobras neurotóxicas. Las cobras citotóxicas/escupidoras pueden escupir veneno en los ojos y causar una oftalmía venenosa. Las mordeduras de cobras citotóxicas producen síntomas sistémicos inespecíficos y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

necrosis. Por el contrario, las cobras neurotóxicas (p. ej., cobras egipcias o *Naha haje*) inducen parálisis descendente progresiva. Las mambas son elápidos grandes que causan neurotoxicidad caracterizada por parestesia, fasciculaciones musculares y debilidad asociadas a efectos neurovegetativos e inespecíficos (sudoración, hipertensión, taquicardia, vómitos). La serpiente de árbol *(Dispholidus typus)* es un colúbrido que produce una coagulopatía de consumo inducida por veneno grave que provoca una hemorragia espontánea profusa y con poca frecuencia una microangiopatía trombótica. Los áspides cavadores causan efectos locales y síntomas inespecíficos.

Aunque existen varios antídotos para la mordedura de serpientes africanas, su disponibilidad es escasa y muchos pacientes no acuden al hospital. El antídoto polivalente de Sudáfrica cubre la mordedura de muchas serpientes importantes. Existen otros antídotos y los detalles pueden consultarse en http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/snakeframeset.html.

SERPIENTES EUROPEAS

El envenenamiento por mordedura de serpiente es infrecuente en Europa, y la única especie de importancia clínica es el género *Vipera* (víboras verdaderas), que está presente en la mayoría de los países europeos, incluyendo Inglaterra, casi toda la Europa continental hasta el Mediterráneo y también el norte de Asia y norte de África (Marruecos, Argelia y Túnez). Las especies más importantes son *Vipera berus, Vipera aspis* y *Vipera ammodytes,* aunque no se conoce bien la epidemiología del envenenamiento por mordedura de serpiente en muchos países de esta área.

Los efectos principales de las mordeduras de *Vipera* son tumefacción local y regional, lesión tisular, hematomas, síntomas sistémicos inespecíficos (vómitos, diarrea, dolor abdominal) e hipotensión. La coagulopatía y la neurotoxicidad son infrecuentes. Es posible graduar la gravedad del envenenamiento (v. tabla en http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/European+Snakebite). Los antídotos para las mordeduras de *Vipera* están disponibles en varios países y se consideran el tratamiento principal.[11] También es importante el tratamiento sintomático, con líquidos intravenosos para la hipotensión y elevación de la extremidad mordida.

SERPIENTES DE AUSTRALASIA

En Australasia, las serpientes venenosas de importancia clínica son las serpientes marrones (género *Pseudonaja*), serpientes tigre (género *Notechis*), serpientes negras (género *Pseudechis*), taipanes (género *Oxyuranus*) y víbora de la muerte (género *Acanthophis*). Todas son elápidos y tienen un aspecto parecido, excepto la víbora de la muerte. Por tanto, la elección del antídoto se basa generalmente en la geografía y en los efectos clínicos, y pocas veces en la identificación de la serpiente.

Cada grupo induce un síndrome clínico característico. El más frecuente es la coagulopatía de consumo por veneno con todas las serpientes, excepto las negras y la víbora de la muerte. La miotoxicidad es causada por serpientes negras y serpientes tigre, y con menos frecuencia por taipanes. La neurotoxicidad es el único efecto clínico del envenenamiento por víbora de la muerte, el efecto clínico principal del envenenamiento por taipán y puede ser causada por serpientes tigre (v. http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Australian+Snakebite). Los efectos locales son infrecuentes, por lo que la medida de primeros auxilios recomendada es el vendaje compresivo.

Alrededor del 90% de las mordeduras de serpiente en Australia son mordeduras secas o sin envenenamiento, por lo que el tratamiento se centra en descartarlo. Existen cinco antídotos monovalentes, diferenciados según las características clínicas y geográficas. Un dispositivo de detección de veneno de serpiente detecta en una muestra de la herida veneno de los cinco grupos de serpientes principales y ayuda a determinar el tipo de serpiente. Si existen dudas sobre el tipo de serpiente por los efectos clínicos y la geografía, debe administrase antídoto polivalente. La dosis es un vial para todos los antídotos, y no es necesaria una dosis adicional. (Véase http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Australian+Snakebite.)

MANIPULADORES DE SERPIENTES Y MORDEDURA DE SERPIENTES EXÓTICAS

Las mordeduras de serpiente son frecuentes en los manipuladores de ofidios, tales como personal de zoológicos, coleccionistas privados, profesionales del manejo de fauna salvaje e investigadores de venenos. Por ejemplo, en EE. UU. se han detectado mordeduras de más de 90 especies exóticas registradas a lo largo de un período de 10 años. La tasa de mortalidad del envenenamiento por mordedura de serpientes exóticas es de un orden de magnitud mayor que el de las especies nativas, en parte por una reacción anafiláctica al veneno mediada por inmunoglobulina E (cap. 253) en personas que manipulan serpientes o que han sido mordidas previamente. La consulta inmediata con expertos y el contacto con un centro de toxicología son fundamentales para acceder a información sobre el caso y al antídoto correspondiente.

ENVENENAMIENTO POR ANIMALES MARINOS

Hay una amplia variedad de animales marinos venenosos en todo el mundo, vertebrados e invertebrados. Por suerte, el limitado número de tipos de envenenamiento marino produce solo algunos síndromes de envenenamiento graves, con más similitudes que diferencias.[12] Probablemente los animales marinos venenosos más importantes son las medusas, incluyendo la cubomedusa *(Chironex fleckeri),* considerada el animal venenoso más tóxico. Otros animales marinos venenosos importantes son los peces venenosos, los equinodermos (incluyendo los erizos de mar), las serpientes marinas y las esponjas.

Envenenamiento por medusa

EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo existen más de 100 especies de medusas *(Cnidaria)* de importancia para la salud, que provocan desde un envenenamiento muy leve a uno potencialmente mortal. No se conoce bien la epidemiología, con millones de lesiones leves no registradas en algunas regiones litorales de los países desarrollados y un número desconocido de casos en otras partes del mundo. Las muertes por picadura de cubomedusa son infrecuentes y se producen principalmente en el norte de Australia, aunque es posible que los datos sobre estos accidentes tiendan a ser subestimados en países con pocos recursos económicos.

BIOPATOLOGÍA

Las medusas están cubiertas de millones de nematocistos (células urticantes), principalmente en sus tentáculos. Cuando estos nematocistos se activan mediante estímulos químicos o físicos, como el contacto con la piel humana, el veneno que liberan estas células urticantes produce una inyección dérmica y un envenenamiento clínico. La gravedad del envenenamiento depende del grado de contacto con los tentáculos y de la potencia del veneno. El envenenamiento por cubomedusa, que tiene varios tentáculos largos y un veneno potente, puede ser mortal, mientras que las picaduras de especies de *Physalia* suelen ser leves.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el envenenamiento por picadura de medusa se distinguen dos síndromes clínicos principales. En las picaduras lineales/por tentáculos, el contacto con uno o más tentáculos de la medusa produce dolor local de intensidad variable y una lesión urticarial o eritematosa lineal elevada, que persiste de pocas horas a 1 día. Ocasionalmente estas picaduras se asocian a síntomas sistémicos inespecíficos como mareo, náuseas, vómitos y malestar general. En las picaduras de medusas irukandji, el dolor local y los signos de picadura son mínimos, pero el síndrome de envenenamiento tiene efectos sistémicos, como dolor generalizado intenso en la espalda, el tórax y el abdomen, y dolor muscular intenso asociado a náusea, vómitos y cefalea de 20 a 30 min después del contacto con la medusa. También se producen efectos simpaticomiméticos como taquicardia, hipertensión, ansiedad y agitación. Si el envenenamiento es grave, puede causar efectos cardíacos, probablemente secundarios a exceso de catecolaminas, con cambios en el electrocardiograma (cambios en la onda T y descenso del segmento ST), aumento de la concentración de troponina, depresión miocárdica e incluso edema pulmonar cardiogénico.

Grupos de medusas importantes y frecuentes, y síndromes que producen

Numerosas medusas generan síndromes específicos (v. http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Jellyfish). Las especies del género *Physalia* están muy extendidas y reciben diferentes nombres comunes en las distintas áreas, como carabela portuguesa, carabela del Pacífico y botella azul. Son las medusas que producen picaduras con más frecuencia y son responsables de cientos de miles de picaduras en América, Australia y Europa todos los años, aunque la mayoría de las víctimas no solicitan asistencia sanitaria. Las picaduras de *Physalia* producen reacciones eritematosas lineales características, con dolor local moderado o intenso que persiste durante unas horas. Las marcas lineales, con aspecto de escalera o rosario, persisten varios días. Provocan reacciones vesiculares localizadas y fibrosis, aunque los efectos sistémicos son infrecuentes y las muertes, excepcionales. *Chironex fleckeri,* una cubomedusa (de la clase *Cubozoa*), se considera el animal más venenoso del mundo. *C. fleckeri* ha causado más de 70 muertes en el norte de Australia, la mayoría en niños pequeños y en zonas aisladas. Igual que todas las cubomedusas, tienen forma de cubo con tentáculos largos conectados en cada ángulo. El contacto con los tentáculos puede afectar varios metros de piel y producir un envenenamiento grave. Sin embargo, por fortuna, la mayoría de las picaduras son picaduras por tentáculos lineales leves. Las erupciones eritematosas lineales son parecidas a las de otras picaduras por tentáculos lineales, pero habitualmente más graves, con dolor intenso que persiste durante horas y precisa analgésicos opioides (cap. 30). A veces hay necrosis local a lo largo de la línea de picadura, pero la fibrosis permanente es infrecuente. El envenenamiento grave se caracteriza por hipotensión profunda y colapso cardiovascular temprano, que puede causar la muerte en 20-30 min. Más de la mitad de los pacientes experimenta reacciones de hipersensibilidad retardada, con aparición de lesiones urticariales papulosas a lo largo de las picaduras. Otras medusas numerosas son la ortiga marina *(Chrysaora quinquecirrha),* habitual en la región de la bahía de Chesapeake en EE. UU., pero también en Japón y en Filipinas. Tiene efectos parecidos a *Physalia.* La medusa melena de león causa picaduras en los ojos y en la córnea porque los tentáculos se desprenden. El género *Pelagia* (medusa luna) es frecuente también en distintas partes del mundo y tiene efectos parecidos a los de *Physalia.*

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de la mayoría de las picaduras de medusa se realiza fuera del hospital. Pocas veces se identifica la especie de medusa causante de la lesión, por lo que el abordaje se basa en los efectos clínicos y en la premisa de que la picadura se debe a una medusa local conocida. La mayoría de las víctimas no solicitan asistencia sanitaria a menos que tengan dolor intenso y persistente o efectos sistémicos que precisan intervención médica. Los primeros auxilios pueden aplicarlos personas presentes en el lugar: socorristas, personal de primeros auxilios o servicios de ambulancia.

Esos primeros auxilios consisten en lavar la zona con agua de mar para retirar los tentáculos o cualquier resto de la medusa, que también pueden retirarse a mano con cuidado.[13] El agua dulce induce a menudo una descarga adicional de nematocistos, empeorando los efectos. Para algunas cubomedusas (como *C. fleckeri*) que pueden producir un envenenamiento sistémico grave, debe aplicarse vinagre de inmediato, que suele estar disponible en los puestos de socorro de las playas en las que se producen picaduras de esta medusa. A pesar de que los datos son escasos, el objetivo del vinagre es evitar una descarga adicional de nematocistos y un envenenamiento sistémico grave por picaduras de medusa. El vinagre puede aumentar el dolor y no se recomienda en las picaduras de medusa más leves.

Las picaduras de cubomedusa tienden a causar un envenenamiento sistémico grave en los primeros 30 min. El shock o la parada cardiovascular deben tratarse con soporte vital avanzado ordinario (cap. 63). El antídoto no suele ser efectivo para *C. fleckeri,* pero las guías clínicas siguen recomendando su uso por vía intravenosa en el envenenamiento grave. Es muy improbable que los pacientes que llegan al hospital sin efectos cardiovasculares presenten envenenamiento grave después de la llegada a este.

Las picaduras de *Physalia* deben tratarse mediante inmersión en agua caliente (a 45 °C durante 20 min) para aliviar el dolor local.[A4] Otra opción es una ducha caliente o un flujo constante de agua caliente. Pocas veces se necesita analgesia o un apósito local para las reacciones cutáneas.

En las picaduras más graves, como las causadas por *C. fleckeri,* puede ser necesario usar opioides orales o parenterales (cap. 30). Numerosas aplicaciones tópicas, como las de pasta de bicarbonato, orina o arena, no están avaladas por datos fiables, por lo que no son recomendables. La mayoría de las picaduras no precisa tratamiento local, pero en los casos graves puede haber necrosis local, que debe tratarse de modo parecido a las quemaduras (cap. 111), con apósitos apropiados.

El síndrome de irukandji o las picaduras de medusas irukandji precisan con frecuencia tratamiento intrahospitalario, por dolor intenso y síntomas sistémicos. Deben administrarse opiáceos intravenosos en dosis ajustadas (cap. 30) combinados con un antiemético (p. ej., 10 mg de metoclopramida; v. tabla 132-5). Las benzodiacepinas son útiles para atenuar la agitación y la ansiedad. Debe obtenerse un electrocardiograma y una determinación de la concentración sérica de troponina a todos los pacientes con síndrome de irukandji por el riesgo de toxicidad cardíaca. Los pacientes pueden recibir el alta hospitalaria si el electrocardiograma y la concentración de troponina son normales y no tienen dolor. Sin embargo, los que presentan signos de afectación cardíaca deben quedar ingresados para seguimiento, obteniendo un ecocardiograma. El edema pulmonar agudo debe tratarse según los protocolos específicos (cap. 59).

Los datos sobre tratamiento de otras picaduras de medusa son escasos, aunque los primeros auxilios deben incluir siempre lavado con agua de mar para retirar los tentáculos. El agua caliente puede ser efectiva, pero no se ha evaluado de manera sistemática.

Lesiones por peces venenosos y rayas

EPIDEMIOLOGÍA

Los peces venenosos habitan en océanos tropicales y en algunos templados. Los más importantes, de distribución variable a lo largo del mundo, son el pez gato, bagre o siluro *(Siluriformes),* el pez piedra *(Synanceiidae),* el pez escorpión de agua dulce, el pez araña *(Trachinidae),* el pez escorpión o escorpena y el pez león *(Scorpaenidae).* Algunos peces venenosos son especies de acuario y en Norteamérica muchas lesiones son causadas por peces león en cautividad. Las rayas, que pueden tener desde un tamaño pequeño hasta uno de más de 1 m, viven en océanos tropicales y templados, así como en agua dulce.

BIOPATOLOGÍA

Los peces venenosos y las rayas tienen una espina venenosa con cubierta que se forma en la espina dorsal o ventral del pez y en la cola de la raya. El veneno, presente entre la espina y la cubierta, se inyecta cuando la espina penetra en la piel. Sin embargo, buena parte de la lesión se produce simplemente por efecto del traumatismo penetrante, sobre todo en el caso de las rayas, en las que las espinas son más grandes que las de las demás especies de peces venenosos. Aunque los venenos difieren entre los tipos de peces y rayas, causan en general un dolor intenso, desproporcionado en relación con la magnitud del traumatismo, y que en general es de recuperación lenta e implica riesgo de infección en algunos casos.

La localización de la lesión varía según las especies y depende de la forma en la que el pez establece contacto con el ser humano. La raya causa con más frecuencia lesiones en el tobillo al rozarla; el pez piedra y el pez escorpión de agua dulce, en el pie al pisarlos; y el pez gato, en las manos al cogerlo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas varían en función de los diferentes peces y rayas (v. http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Pentrating+Marine+Envenoming). Los efectos principales son una herida punzante o un desgarro asociado a dolor, que varía según el tamaño de la lesión y el veneno inyectado.[14] El dolor local puede ser intenso y prolongado en las punciones por espinas de pez piedra, pez escorpión de agua dulce, algunos peces gato marinos o pez araña. Además, en ocasiones se produce hemorragia local, sobre todo en el caso de las rayas, y edema y tumefacción circundantes. Las espinas no suelen permanecer alojadas en la herida, en la que sí queda sin embargo una pequeña cantidad de material extraño, que implica un riesgo considerable de infección secundaria. Los efectos sistémicos, poco frecuentes, pueden ser síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos y malestar general.

Las lesiones por contacto con pez gato se producen a menudo cuando los pescadores los sueltan del anzuelo. El dolor de la herida punzante varía de ligero con espinas no venenosas a intenso con espinas venenosas, como las del pez gato rayado *(Plotosus lineatus).* La hemorragia y la infección secundaria son infrecuentes.

El pez piedra produce habitualmente lesiones en la planta del pie. El dolor suele ser muy intenso y desproporcionado en relación con el traumatismo local. El edema y la tumefacción notables del pie pueden ascender por la pierna. Se han observado efectos sistémicos, en cualquier caso infrecuentes.

La mayoría de las lesiones por pez león, que son las lesiones por un pez venenoso más frecuentes en EE. UU., se producen habitualmente al limpiar acuarios privados. Las picaduras pueden causar dolor local intenso que se asocia a tumefacción y edema. Los efectos sistémicos son infrecuentes y leves.

Las lesiones por contacto con rayas, que producen más traumatismo que efecto mediado por el veneno, se producen por lo general cuando las personas las pisan en aguas poco profundas, aunque a veces las levantan y, en contadas ocasiones, provocan un traumatismo toracoabdominal en personas que bucean demasiado cerca de ellas. Los efectos principales son desgarro, dolor local y hemorragia. La herida puede necrosarse y existe riesgo de infección secundaria, mayor en heridas más grandes y en las que presentan restos de material extraño.

TRATAMIENTO Tto

La mejor medida inicial para las lesiones marinas venenosas penetrantes es lavar la zona y sumergirla en agua caliente (45 °C) durante 90 min como máximo, si ello mejora el dolor. A diferencia de lo que sucede en el caso de las medusas, hay pocos datos favorables al agua caliente en las lesiones penetrantes, y el dolor suele reaparecer tan pronto como esta se retira. Es primordial probar la temperatura y no sumergir la zona dañada más de 90 min para que no se produzcan quemaduras superficiales.

Si el dolor no responde al agua caliente, puede usarse una combinación de ibuprofeno (200 a 40 mg cada 8 h), paracetamol (1 g cada 4-6 h) y oxicodona (5 a 10 mg cada 4 h). El dolor no suele persistir más de 12-24 h. En ocasiones es necesario administrar opiáceos intravenosos en dosis ajustadas (cap. 30), aunque la infiltración de anestesia local o regional suele ser más efectiva y ayuda también a limpiar la herida.

Un abordaje meticuloso de la herida, fundamental en todas las lesiones marinas penetrantes, comprende limpieza y lavado de la herida. En algunos casos, las imágenes radiográficas o ecográficas son útiles para evaluar o descartar la presencia de cuerpos extraños. La mayoría de las heridas no precisan cierre y las más grandes cicatrizan por segunda intención, aunque pueden precisar exploración y desbridamiento quirúrgico. La profilaxis antibiótica es controvertida, con escasas evidencias que avalen su aplicación. Si la herida alcanza una cavidad corporal estéril (p. ej., articulaciones), debe realizarse una exploración quirúrgica. Las lesiones provocadas por rayas en el abdomen o en el tórax deben tratarse como traumatismos toracoabdominales graves (cap. 111).

Las infecciones secundarias, que ocasionalmente complican las lesiones penetrantes, son por lo general inducidas por especies del género *Vibrio* (cap. 302) en agua salada o del género *Aeromonas* (cap. 359) en agua dulce. Ambas se asocian a morbimortalidad considerable si no se tratan pronto y de manera agresiva. Es fundamental observar de forma intensiva a todos los pacientes durante la primera semana. Si hay signos de infección, deben obtenerse muestras con torundas o aspirados de la herida para detectar microorganismos marinos y debe iniciarse tratamiento antibiótico (p. ej., ciprofloxacino 400 mg dos veces al día) en espera de los resultados del cultivo y del antibiograma. A veces es necesario un drenaje quirúrgico.

Si el dolor no desaparece con analgésicos, para las heridas producidas por pez piedra, hay un antídoto que se administra diluido por vía intravenosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Envenenamiento por mordedura de serpientes marinas

Las serpientes marinas están presentes en las regiones tropicales de los océanos Índico y Pacífico. Se diferencian de las anguilas en que carecen de escamas y no tienen aletas ni branquias. Las serpientes marinas presentan colmillos pequeños, similares a los de los ofidios elápidos, y su veneno contiene miotoxinas y neurotoxinas. Entre las numerosas especies, la de más importancia médica es la serpiente marina de pico (*Enhydrina schistosa*).

Las mordeduras de serpientes marinas producen poco dolor, y es posible que quien la padece no note la mordedura. Los efectos sistémicos, que aparecen en horas, consisten en náuseas, vómitos y cefalea, así como miotoxicidad con mialgia en la cara, el cuello, las extremidades y el tronco, a veces con trismo. La concentración de CK sube con rapidez y habitualmente es diagnóstica. En los casos graves puede haber rabdomiólisis (cap. 113), que precipita una lesión renal aguda. La mordedura por serpientes marinas de especies poco frecuentes provoca en ocasiones neurotoxicidad predominante.

La primera medida que aplicar es un vendaje compresivo con inmovilización. En Australia se fabrica un antídoto polivalente contra las serpientes marinas. Si está disponible, debe administrarse con prontitud un vial junto con líquidos intravenosos y control de la función renal.

Equinodermos

Los dos equinodermos principales que causan lesiones al ser humano son los erizos de mar y la estrella de mar corona de espinas. Los erizos de mar, de distribución mundial, provocan lesiones al cogerlos o, con más frecuencia, al pisarlos. Las espinas, que pueden ser de textura yesosa o bien púas mucho más resistentes, no suelen ser venenosas. Las estrellas de mar corona de espinas están presentes en la región del Indopacífico y causan lesiones parecidas a las de los erizos de mar.

El dolor local es leve por lo general y el problema principal son las espinas retenidas, que suelen ser varias, difíciles de extraer y causantes de dolor persistente. El tratamiento de las lesiones producidas por erizos de mar es parecido al de las picaduras por peces venenosos, mediante inmersión en agua caliente y limpieza local de la herida. Sin embargo, la extracción de las espinas es un problema importante por la posibilidad de que haya varios cuerpos extraños difíciles de extirpar. Las radiografías y la ecografía ayudan a localizar las espinas. Las espinas próximas a la superficie deben extraerse y debe realizarse una observación intensiva del paciente hasta que desaparecen los síntomas. En caso de dolor persistente por espinas retenidas, es conveniente realizar una consulta quirúrgica.

Esponjas

Los géneros *Tedania* (esponjas de fuego) y *Neofibularia* son algunas de las esponjas de relevancia clínica que emiten secreciones tóxicas. La dermatitis por picadura de esponja, que es infrecuente, se produce por contacto con ella.[15]

La mayoría de las lesiones inducidas por esponjas son leves, con dolor local, parestesia, picor y entumecimiento. Los síntomas aparecen en horas y pueden persistir varios días. Los síntomas se asocian a eritema local y, en ocasiones, a reacciones vesiculares y rigidez. Una manifestación inusual del contacto con esponja de fuego es un cuadro con dolor, tumefacción y eritema diferidos en la zona de contacto 2 o 3 semanas después, seguidos de descamación.

La zona afectada debe lavarse lo antes posible. La mayoría de los casos puede tratarse con analgesia (p. ej., ibuprofeno 400 mg tres veces al día; v. tabla 30-3).

INTOXICACIÓN MARINA

La intoxicación marina es infrecuente, excepto por la ciguatera, que sigue siendo un problema serio en muchas regiones del Pacífico, donde el pescado es la fuente principal de proteínas de la dieta. A pesar de su limitada incidencia, el transporte aéreo de pescado ha permitido que la intoxicación marina pueda producirse en cualquier lugar del mundo. La mayoría de las intoxicaciones marinas, como la de la ciguatera o las debidas a mariscos o tetrodotoxina, tienen efectos neurotóxicos.

Ciguatera

La ciguatera es endémica en zonas del Caribe y del Indopacífico, pero puede producirse en cualquier lugar donde se transporta pescado. La intoxicación por ciguatera afecta a 60 personas al año en EE. UU.[16] Es causada por las toxinas acumuladas en el pescado de arrecife tropical. Se ha implicado a numerosos peces, tales como carita (o sierra), lubina, morena, algunas especies de bacalao, mero y pez espada (v. tabla *online* en http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Ciguatera). Un problema importante es que no es posible determinar si una sola ración de un pescado concreto causa ciguatera.

Las manifestaciones clínicas de la ciguatera son principalmente digestivas en el Caribe y digestivas y neurológicas combinadas en la región del Indopacífico. Los efectos digestivos, como vómitos, diarrea y calambres abdominales, empiezan a las pocas horas y persisten hasta 24 h. El efecto neurológico principal es una polineuropatía sensitiva (cap. 420) diferida que aparece en 24 h. El signo casi patognomónico de la ciguatera es alodinia al frío, que a menudo se denomina inversión de calor, aunque en realidad es un malestar o una sensación desagradable al tocar objetos fríos. Otros signos neurológicos son parestesia peribucal y distal y entumecimiento. Los pacientes pueden presentar también mialgia, artralgia y prurito (v. tabla *online* en http://wikitoxin.toxicology.wikispaces.net/Ciguatera). El diagnóstico clínico se basa en el antecedente de consumo de pescado combinado con los efectos digestivos o neurológicos.

No hay antídoto para la ciguatera y el tratamiento es sintomático. Deben administrarse líquidos intravenosos para la deshidratación, y no hay evidencias favorables al uso de manitol.[A5] Han de administrarse antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, 200-800 mg tres veces al día) para los síntomas agudos. Se ha recomendado usar antidepresivos tricíclicos, gabapentina y antagonistas del calcio para los síntomas crónicos, pero no hay pruebas de su eficacia.

Intoxicación por tetrodotoxina (pez globo)

La intoxicación por tetrodotoxina es causada por ingesta de varios tipos de peces óseos, como el pez globo y el pez sapo. También se denomina intoxicación por *fugu* en Japón. La tetrodotoxina es un bloqueante del canal de sodio que interrumpe la conducción nerviosa y causa parálisis (cap. 420).

La tetrodotoxina causa neuropatía sensitivomotora y síntomas digestivos leves, principalmente náuseas y vómitos ocasionales. La toxicidad aparece antes si la intoxicación es más grave, por lo general en 1 h. Los efectos clínicos principales son parestesia y entumecimiento peribucal, ataxia por debilidad, debilidad muscular de distal a proximal y parálisis muscular respiratoria, potencialmente mortal. Existe un sistema de gradación clínica en http://wikitoxin.wikitoxicology.wikispaces.net/Tetrodotoxin+Poisoning.

El tratamiento de la intoxicación por tetrodotoxina es sintomático, ya que no hay antídoto. En los casos graves es necesario un mantenimiento prehospitalario de las vías respiratorias y de la respiración. Los pacientes pueden necesitar ventilación mecánica durante 2-5 días.

Intoxicación por marisco

La intoxicación por marisco es infrecuente y se produce de manera esporádica cuando hay brotes de algas en las zonas de recolección de marisco. Se divide en cuatro tipos: tres neurológicos y uno digestivo. La intoxicación por marisco paralítica, la más frecuente, es clínicamente indistinguible de la intoxicación por tetrodotoxina, por deberse a la acción de otros bloqueantes de los canales de sodio, como saxitoxina y gonyautoxinas. Su tasa de mortalidad por parálisis respiratoria es elevada. El tratamiento es igual que para la intoxicación por tetrodotoxina. La intoxicación por marisco neurotóxica es mucho menos frecuente y produce un síndrome de neuroexcitación parecido a la ciguatera. El tratamiento es sintomático.

La intoxicación por marisco encefalopática se ha observado solo una vez en Norteamérica. Es causada por ácido domoico y no tiene tratamiento específico. La diarrea de la intoxicación por marisco causa gastroenteritis grave de inicio rápido y potencialmente grave, con pérdida de líquido y shock hipovolémico. El tratamiento es sintomático con reposición de líquidos intensiva.

Escombroidosis

La escombroidosis, parecida a una reacción de hipersensibilidad aguda (cap. 47), es provocada por ingesta de pescado con concentración alta de histamina,[17] debida a descomposición cuando el pescado se almacena o transporta después de la captura. Los pescados implicados con más frecuencia son de la familia *Scombridae,* como pejerrey, caballa, peto (o *guaju*) y atún.

Las manifestaciones clínicas, causadas por la histamina presente en el pescado, simulan una reacción de hipersensibilidad aguda. Los signos y los síntomas aparecen en pocas horas y persisten alrededor de 6 h, en forma de eritema difuso, rubefacción, prurito y urticaria con náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Los pacientes más graves presentan hipotensión, sibilancias y broncoespasmo. El diagnóstico clínico se confirma mediante cuantificación de la histamina en el pescado ingerido.

El tratamiento es sintomático con líquidos intravenosos para la deshidratación y la hipotensión. Deben administrarse antihistamínicos H_1 y H_2 (p. ej., 25-50 mg de difenhidramina por vía oral o intravenosa y 150 mg por vía oral o 50 mg por vía intravenosa de ranitidina). Pocas veces es necesario administrar epinefrina.

Otros invertebrados marinos

El pulpo de anillas azules de Australia tiene tetrodotoxina en la saliva. Los efectos del contacto con él son parecidos a los de la intoxicación por tetrodotoxina. Los caracoles cónicos o conos son causa infrecuente de envenenamiento, y sus picaduras producen dolor y entumecimiento leve, y en ocasiones parálisis parcial o completa. En ambos casos, el tratamiento es sintomático, pero puede ser necesaria ventilación mecánica.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. de Silva HA, Pathmeswaran A, Ranasinha CD, et al. Low-dose adrenaline, promethazine, and hydrocortisone in the prevention of acute adverse reactions to antivenom following snakebite: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Med*. 2011;8:e1000435.

A2. Maduwage K, Isbister GK. Current treatment for venom-induced consumption coagulopathy resulting from snakebite. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3220.

booksmedicos.org

A3. Isbister GK, Buckley NA, Page CB, et al. A randomized controlled trial of fresh frozen plasma for treating venom-induced consumption coagulopathy in cases of Australian snakebite (ASP-18). *J Thromb Haemost*. 2013;11:1310-1318.
A4. Loten C, Stokes B, Worsley D, et al. A randomised controlled trial of hot water (45 °C) immersion versus ice packs for pain relief in bluebottle stings. *Med J Aust*. 2006;184:329-333.
A5. Schnorf H, Taurarii M, Cundy T. Ciguatera fish poisoning: a double-blind randomized trial of mannitol therapy. *Neurology*. 2002;58:873-880.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

113

RABDOMIÓLISIS

FRANCIS G. O'CONNOR Y PATRICIA A. DEUSTER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La rabdomiólisis, un síndrome clínico agudo potencialmente mortal, refleja la disolución y la desintegración del músculo estriado, con liberación del contenido celular muscular a la circulación sistémica.[1] La mioglobinemia y la mioglobinuria son consecuencias frecuentes. La destrucción del músculo esquelético puede tener efectos generales mediados por sustancias liberadas a partir de las células musculares afectadas (p. ej., mioglobina, calcio, potasio). La azoemia prerrenal, combinada con la toxicidad de la mioglobina libre en los túbulos renales, puede causar una lesión renal aguda (cap. 120), que empeora otras anomalías metabólicas. En casos extremos, las arritmias, causadas por la liberación de potasio intracelular y de ácidos orgánicos combinada con hipocalcemia, son en ocasiones mortales.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real de la rabdomiólisis es incierta, debido a la ausencia de una definición de laboratorio o de criterios diagnósticos clínicos aceptados globalmente, pero en EE. UU. se estiman alrededor de 26.000 casos al año. El ejército estadounidense también registra alrededor de 400 casos anuales de rabdomiólisis de esfuerzo.[2] Entre el 13 y el 67% de los pacientes con rabdomiólisis presentan lesión renal aguda, lo que supone un 5-10% de todos los casos de insuficiencia renal aguda en EE. UU.

ETIOLOGÍA

La rabdomiólisis es un trastorno clínico complejo y multifactorial, con varias causas adquiridas y hereditarias posibles (tabla 113-1). En adultos urbanos, el consumo de alcohol o de otras drogas, la compresión muscular y el estado epiléptico son causas frecuentes de rabdomiólisis. En niños, la causa más frecuente es un traumatismo, seguido por coma hiperosmolar sin cetosis, miositis viral, distonía e hipertermia maligna. La rabdomiólisis de esfuerzo por ejercicio repetitivo es un problema también en deportistas jóvenes. Es importante recordar que va en aumento la observación de niños y adolescentes con rabdomiólisis recurrente, que probablemente presentan trastornos metabólicos hereditarios.

Fármacos, drogas e intoxicaciones

Entre las intoxicaciones, que son causa frecuente de rabdomiólisis, las más frecuentes por drogas ilegales son las debidas a consumo de cocaína y heroína (cap. 34), con casi un 20% de las sobredosis de cocaína complicadas con rabdomiólisis. Otras drogas ilegales como las drogas de síntesis conocidas como «sales de baño» (cuyo componente principal es la metilendioxipirovalenona) y los cannabinoides sintéticos (conocidos como *spice*) se han asociado a rabdomiólisis.[3] Otras sustancias que provocan rabdomiólisis son alcohol (cap. 33), anfetaminas, derivados de la fenilalquilamina, cafeína y estatinas. Las estatinas (cap. 206) inducen mialgias hasta en el 10% de los pacientes, pero los casos de rabdomiólisis por estatina suponen del 0 al 2,2 por 1.000 personas-año. La tasa más alta corresponde a la cerivastatina.[4] Los complementos dietéticos, en concreto los que combinan estimulantes, también pueden provocar rabdomiólisis y otras complicaciones.

Rabdomiólisis de esfuerzo

La rabdomiólisis es debida en ocasiones a esfuerzo excesivo,[5] exposición prolongada al calor (cap. 109), rasgo drepanocítico coexistente (cap. 163) y uso de complementos dietéticos (p. ej., efedra). En una serie, 35 de 225.000 visitas a urgencias de un hospital de atención especializada fueron atendidos por rabdomiólisis de esfuerzo. La concentración media de creatina cinasa (CK) fue de 40.000 U/l, pero ningún paciente sufrió lesión renal aguda. En otra serie, el 57% de los participantes en un ultramaratón tenían signos de mioglobinemia, pero ninguno progresó a lesión renal aguda. También se ha diagnosticado rabdomiólisis de esfuerzo en otros deportes (p. ej., béisbol, fútbol americano, atletismo, lucha), aunque en ninguno con una frecuencia más alta que la observada en los deportes de resistencia.

En el ámbito militar, la rabdomiólisis de esfuerzo aguda afecta a entre el 2 y el 40% de las personas que realizan entrenamiento básico, por lo general durante los primeros 6 días. La mioglobinuria desaparece 2 o 3 días después, con mejora clínica en 1 semana. Los factores de riesgo constantes de rabdomiólisis de esfuerzo son un mal estado de forma e introducción prematura de ejercicios repetitivos (p. ej., sentadillas, flexiones, abdominales). Aunque la mayoría de los casos remiten espontáneamente, sin signos de lesión muscular o renal a largo plazo, los pacientes con signos sistémicos, hallazgos clínicos generalizados o lesión renal aguda presentan con frecuencia miopatía metabólica subyacente. Es importante señalar que el 25% de todos los casos de golpe de calor en el ámbito militar entre 1980 y 2000 estaban asociados a rabdomiólisis. Un 33% de los pacientes presentaron lesión renal aguda. Un análisis retrospectivo de las muertes sobrevenidas en una población militar con entrenamiento básico determinó un mayor riesgo de muerte súbita por esfuerzo sin traumatismo en afroamericanos con rasgo drepanocítico. Varias muertes se relacionaron con rabdomiólisis de esfuerzo fulminante.

Las características del esfuerzo extremo del servicio militar son extrapolables a la población reclusa y al personal de servicios de emergencia. El ejercicio repetitivo sin supervisión puede causar rabdomiólisis de esfuerzo en los reclusos. En los bomberos de Nueva York, 32 de 16.506 candidatos (0,2%) fueron ingresados por rabdomiólisis de esfuerzo después de una prueba de forma física y 4 de ellos precisaron hemodiálisis. En un grupo de 50 aspirantes a ingresar en el cuerpo de policía de Massachusetts, 12 fueron hospitalizados por rabdomiólisis de esfuerzo y tenían una concentración de

TABLA 113-1 CAUSAS HEREDITARIAS Y ADQUIRIDAS DE RABDOMIÓLISIS

HEREDITARIAS	ADQUIRIDAS
Glucolíticas/glucogenolíticas, por ejemplo, enfermedad de McArdle (carencia de miofosforilasa)	Esfuerzo, por ejemplo, ejercicio, estado epiléptico, delirio, descarga eléctrica, estado asmático, reanimación cardiopulmonar (v. también tabla 113-2)
Oxidación de ácidos grasos, por ejemplo, carencia de carnitina palmitoiltransferasa II	Aplastamiento, por ejemplo, peso externo, inmovilidad prolongada, cirugía bariátrica
Ciclo de Krebs, por ejemplo, carencia de aconitasa	Isquemia, por ejemplo, oclusión arterial, síndrome compartimental, drepanocitosis, coagulopatía intravascular diseminada
Vía pentosa fosfato, por ejemplo, carencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	Extremos de temperatura corporal, por ejemplo, fiebre, golpe de calor por esfuerzo, quemaduras, hipertermia maligna, hipotermia, impacto de rayo
Ciclo de nucleótidos de purina, por ejemplo, carencia de mioadenilato desaminasa	Metabólico, por ejemplo, hipopotasemia, hipernatremia o hiponatremia, hipofosfatemia, pancreatitis, cetoacidosis diabética, acidosis tubular renal, hipertiroidismo o hipotiroidismo, estados hiperosmolares sin cetosis
Cadena respiratoria mitocondrial, por ejemplo, carencia de succinato deshidrogenasa	Fármacos o toxinas, por ejemplo, anticolinérgicos, anfetaminas, antihistamínicos, arsénico, alcohol, opiáceos, estatinas, cocaína, suxametonio, halotano, corticoides, ciclosporina, itraconazol, fenotiacinas, «sales de baño», cannabinoides sintéticos
Propensión a hipertermia maligna, por ejemplo, mutaciones *(RYR1)* hipertermia maligna familiar, distrofia miotónica, distrofias de Duchenne y Becker	Infecciones, por ejemplo, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, herpes simple, gripe A y B, *Borrelia burgdorferi,* tétanos
Otras, por ejemplo, mioglobinuria recurrente familiar	Enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, por ejemplo, polimiositis, dermatomiositis

Modificado y reproducido con autorización de Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*. 2002;25:332-347.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A3. Isbister GK, Buckley NA, Page CB, et al. A randomized controlled trial of fresh frozen plasma for treating venom-induced consumption coagulopathy in cases of Australian snakebite (ASP-18). *J Thromb Haemost*. 2013;11:1310-1318.
A4. Loten C, Stokes B, Worsley D, et al. A randomised controlled trial of hot water (45 °C) immersion versus ice packs for pain relief in bluebottle stings. *Med J Aust*. 2006;184:329-333.
A5. Schnorf H, Taurarii M, Cundy T. Ciguatera fish poisoning: a double-blind randomized trial of mannitol therapy. *Neurology*. 2002;58:873-880.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

113

RABDOMIÓLISIS

FRANCIS G. O'CONNOR Y PATRICIA A. DEUSTER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La rabdomiólisis, un síndrome clínico agudo potencialmente mortal, refleja la disolución y la desintegración del músculo estriado, con liberación del contenido celular muscular a la circulación sistémica.[1] La mioglobinemia y la mioglobinuria son consecuencias frecuentes. La destrucción del músculo esquelético puede tener efectos generales mediados por sustancias liberadas a partir de las células musculares afectadas (p. ej., mioglobina, calcio, potasio). La azoemia prerrenal, combinada con la toxicidad de la mioglobina libre en los túbulos renales, puede causar una lesión renal aguda (cap. 120), que empeora otras anomalías metabólicas. En casos extremos, las arritmias, causadas por la liberación de potasio intracelular y de ácidos orgánicos combinada con hipocalcemia, son en ocasiones mortales.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real de la rabdomiólisis es incierta, debido a la ausencia de una definición de laboratorio o de criterios diagnósticos clínicos aceptados globalmente, pero en EE. UU. se estiman alrededor de 26.000 casos al año. El ejército estadounidense también registra alrededor de 400 casos anuales de rabdomiólisis de esfuerzo.[2] Entre el 13 y el 67% de los pacientes con rabdomiólisis presentan lesión renal aguda, lo que supone un 5-10% de todos los casos de insuficiencia renal aguda en EE. UU.

ETIOLOGÍA

La rabdomiólisis es un trastorno clínico complejo y multifactorial, con varias causas adquiridas y hereditarias posibles (tabla 113-1). En adultos urbanos, el consumo de alcohol o de otras drogas, la compresión muscular y el estado epiléptico son causas frecuentes de rabdomiólisis. En niños, la causa más frecuente es un traumatismo, seguido por coma hiperosmolar sin cetosis, miositis viral, distonía e hipertermia maligna. La rabdomiólisis de esfuerzo por ejercicio repetitivo es un problema también en deportistas jóvenes. Es importante recordar que va en aumento la observación de niños y adolescentes con rabdomiólisis recurrente, que probablemente presentan trastornos metabólicos hereditarios.

Fármacos, drogas e intoxicaciones

Entre las intoxicaciones, que son causa frecuente de rabdomiólisis, las más frecuentes por drogas ilegales son las debidas a consumo de cocaína y heroína (cap. 34), con casi un 20% de las sobredosis de cocaína complicadas con rabdomiólisis. Otras drogas ilegales como las drogas de síntesis conocidas como «sales de baño» (cuyo componente principal es la metilendioxipirovalenona) y los cannabinoides sintéticos (conocidos como *spice*) se han asociado a rabdomiólisis.[3] Otras sustancias que provocan rabdomiólisis son alcohol (cap. 33), anfetaminas, derivados de la fenilalquilamina, cafeína y estatinas. Las estatinas (cap. 206) inducen mialgias hasta en el 10% de los pacientes, pero los casos de rabdomiólisis por estatina suponen del 0 al 2,2 por 1.000 personas-año. La tasa más alta corresponde a la cerivastatina.[4] Los complementos dietéticos, en concreto los que combinan estimulantes, también pueden provocar rabdomiólisis y otras complicaciones.

Rabdomiólisis de esfuerzo

La rabdomiólisis es debida en ocasiones a esfuerzo excesivo,[5] exposición prolongada al calor (cap. 109), rasgo drepanocítico coexistente (cap. 163) y uso de complementos dietéticos (p. ej., efedra). En una serie, 35 de 225.000 visitas a urgencias de un hospital de atención especializada fueron atendidos por rabdomiólisis de esfuerzo. La concentración media de creatina cinasa (CK) fue de 40.000 U/l, pero ningún paciente sufrió lesión renal aguda. En otra serie, el 57% de los participantes en un ultramaratón tenían signos de mioglobinemia, pero ninguno progresó a lesión renal aguda. También se ha diagnosticado rabdomiólisis de esfuerzo en otros deportes (p. ej., béisbol, fútbol americano, atletismo, lucha), aunque en ninguno con una frecuencia más alta que la observada en los deportes de resistencia.

En el ámbito militar, la rabdomiólisis de esfuerzo aguda afecta a entre el 2 y el 40% de las personas que realizan entrenamiento básico, por lo general durante los primeros 6 días. La mioglobinuria desaparece 2 o 3 días después, con mejora clínica en 1 semana. Los factores de riesgo constantes de rabdomiólisis de esfuerzo son un mal estado de forma e introducción prematura de ejercicios repetitivos (p. ej., sentadillas, flexiones, abdominales). Aunque la mayoría de los casos remiten espontáneamente, sin signos de lesión muscular o renal a largo plazo, los pacientes con signos sistémicos, hallazgos clínicos generalizados o lesión renal aguda presentan con frecuencia miopatía metabólica subyacente. Es importante señalar que el 25% de todos los casos de golpe de calor en el ámbito militar entre 1980 y 2000 estaban asociados a rabdomiólisis. Un 33% de los pacientes presentaron lesión renal aguda. Un análisis retrospectivo de las muertes sobrevenidas en una población militar con entrenamiento básico determinó un mayor riesgo de muerte súbita por esfuerzo sin traumatismo en afroamericanos con rasgo drepanocítico. Varias muertes se relacionaron con rabdomiólisis de esfuerzo fulminante.

Las características del esfuerzo extremo del servicio militar son extrapolables a la población reclusa y al personal de servicios de emergencia. El ejercicio repetitivo sin supervisión puede causar rabdomiólisis de esfuerzo en los reclusos. En los bomberos de Nueva York, 32 de 16.506 candidatos (0,2%) fueron ingresados por rabdomiólisis de esfuerzo después de una prueba de forma física y 4 de ellos precisaron hemodiálisis. En un grupo de 50 aspirantes a ingresar en el cuerpo de policía de Massachusetts, 12 fueron hospitalizados por rabdomiólisis de esfuerzo y tenían una concentración de

TABLA 113-1 CAUSAS HEREDITARIAS Y ADQUIRIDAS DE RABDOMIÓLISIS

HEREDITARIAS	ADQUIRIDAS
Glucolíticas/glucogenolíticas, por ejemplo, enfermedad de McArdle (carencia de miofosforilasa)	Esfuerzo, por ejemplo, ejercicio, estado epiléptico, delirio, descarga eléctrica, estado asmático, reanimación cardiopulmonar (v. también tabla 113-2)
Oxidación de ácidos grasos, por ejemplo, carencia de carnitina palmitoiltransferasa II	Aplastamiento, por ejemplo, peso externo, inmovilidad prolongada, cirugía bariátrica
Ciclo de Krebs, por ejemplo, carencia de aconitasa	Isquemia, por ejemplo, oclusión arterial, síndrome compartimental, drepanocitosis, coagulopatía intravascular diseminada
Vía pentosa fosfato, por ejemplo, carencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	Extremos de temperatura corporal, por ejemplo, fiebre, golpe de calor por esfuerzo, quemaduras, hipertermia maligna, hipotermia, impacto de rayo
Ciclo de nucleótidos de purina, por ejemplo, carencia de mioadenilato desaminasa	Metabólico, por ejemplo, hipopotasemia, hipernatremia o hiponatremia, hipofosfatemia, pancreatitis, cetoacidosis diabética, acidosis tubular renal, hipertiroidismo o hipotiroidismo, estados hiperosmolares sin cetosis
Cadena respiratoria mitocondrial, por ejemplo, carencia de succinato deshidrogenasa	Fármacos o toxinas, por ejemplo, anticolinérgicos, anfetaminas, antihistamínicos, arsénico, alcohol, opiáceos, estatinas, cocaína, suxametonio, halotano, corticoides, ciclosporina, itraconazol, fenotiacinas, «sales de baño», cannabinoides sintéticos
Propensión a hipertermia maligna, por ejemplo, mutaciones *(RYR1)* hipertermia maligna familiar, distrofia miotónica, distrofias de Duchenne y Becker	Infecciones, por ejemplo, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, herpes simple, gripe A y B, *Borrelia burgdorferi,* tétanos
Otras, por ejemplo, mioglobinuria recurrente familiar	Enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, por ejemplo, polimiositis, dermatomiositis

Modificado y reproducido con autorización de Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*. 2002;25:332-347.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

CK mayor de 32.000 U/l. Seis de ellos precisaron diálisis y 1 murió 44 días después por complicaciones de golpe de calor, rabdomiólisis e insuficiencia renal y hepática.

BIOPATOLOGÍA

Fisiopatología

Las características comunes de todos los casos de rabdomiólisis son la lesión directa o indirecta o la destrucción de células musculares con desplazamiento de su contenido intracelular al líquido extracelular, la circulación o ambos (e-fig. 113-1). La función celular depende en buena medida de la relación entre la concentración intracelular de calcio (Ca^{2+}) y de sodio (Na^+). La Na^+,K^+-ATPasa sarcolémica regula la concentración extracelular de Ca^{2+} mediante intercambio de Na^+ por Ca^{2+} a través del sarcolema. Una concentración intracelular baja de Na^+ crea un gradiente que extrae Ca^{2+} activamente intercambiándolo por iones Na^+. Este proceso mantiene la concentración intracelular de Ca^{2+} varios órdenes de magnitud por debajo de su concentración extracelular.

Cuando las células reciben carga mecánica, los canales activados por estiramiento en el sarcolema se abren originando una entrada de Na^+ y de Ca^{2+}. El exceso de Ca^{2+} intracelular activa varios procesos patológicos: contracción persistente de las miofibras, disminución del trifosfato de adenosina (ATP), producción de radicales libres, activación de moléculas vasoactivas, liberación de proteasas y, en última instancia, muerte celular. Esta va seguida de invasión de neutrófilos, que amplifican el daño mediante liberación adicional de proteasas y aumento de la producción de radicales libres. En vez de una necrosis simple, se produce una reacción miolítica inflamatoria autoalimentada.

La rabdomiólisis puede complicarse todavía más con lesión por reperfusión y síndrome compartimental. En la lesión por reperfusión, la reanudación del flujo vascular después de un período prolongado de isquemia libera neutrófilos activados en combinación con abundancia de oxígeno, lo que contribuye a la formación de radicales libres muy reactivos. La rabdomiólisis precipita con rapidez un síndrome compartimental agudo secundario, ya que la mayoría de los grupos musculares está contenida en compartimentos fasciales rígidos. La tumefacción asociada al tejido traumatizado puede aumentar también la presión intracompartimental y provocar daños adicionales por alteración del flujo sanguíneo venoso y arterial. De este modo, el síndrome compartimental también causa rabdomiólisis.

Rabdomiólisis hereditaria y adquirida

La rabdomiólisis puede ser hereditaria o adquirida (v. tabla 113-1). En pacientes con episodios recurrentes de aumento de la concentración sérica de CK por bajo nivel de estrés o de esfuerzo es necesario indagar una posible miopatía metabólica. Los defectos genéticos (p. ej., trastornos hereditarios de la glucogenólisis, glucólisis y metabolismo de lípidos y de purinas) alteran distintas vías que conducen a la formación de ATP. En una serie de 77 pacientes a los que se realizó una biopsia por mioglobinuria idiopática, el 47% tenían defectos enzimáticos. El más frecuente fue la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II y de miofosforilasa. Estudios recientes indican que las carencias de carnitina palmitoiltransferasa, maltasa ácida y lipina son causas comunes de rabdomiólisis.

Rabdomiólisis hereditaria

La hipertermia maligna (caps. 432 y 434) es un trastorno farmacogenético heterogéneo, potencialmente mortal, desencadenado por anestésicos volátiles en personas propensas. Con frecuencia presenta un patrón de herencia autosómica dominante. Los hallazgos en estudios moleculares indican que el 25% de los pacientes propensos a hipertermia maligna tienen mutaciones en el gen del receptor de la rianodina *(RYR1)*, que codifica la proteína para uno de los canales principales de liberación de Ca^{2+} implicados en la activación de la contracción muscular. Cuando un paciente propenso se expone al anestésico desencadenante, la excesiva liberación de Ca^{2+} en el mioplasma origina un estado hipermetabólico manifestado por hipercapnia, taquicardia y acidosis metabólica. Aunque la predisposición genética a la hipertermia maligna puede estar vinculada con la rabdomiólisis de esfuerzo y la lesión por calor causada por ejercicio, no se ha demostrado dicha asociación.

Rabdomiólisis adquirida

Fármacos, drogas y toxinas

Los fármacos, las drogas y las toxinas, también causas frecuentes de rabdomiólisis, actúan mediante diversos mecanismos, como toxicidad directa de la membrana (p. ej., herbicidas), alteraciones metabólicas indirectas (p. ej., anticolinérgicos), isquemia (p. ej., cocaína) y agitación (p. ej., cicuta).[6] Los fármacos y las drogas que causan rabdomiólisis con más frecuencia son alcohol, estatinas, cocaína, anfetaminas y fenotiacinas, aunque también están implicadas drogas de diseño nuevas (*spice*, «sales de baño»). El alcohol causa rabdomiólisis mediante una combinación de mecanismos, como inmovilización, miotoxicidad directa y anomalías electrolíticas. Las estatinas, que inhiben la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, pueden inducir miotoxicidad directa y aumento prolongado de Ca^{2+} intracelular. Aunque por ahora no se conocen por completo los mecanismos subyacentes a la miopatía por estatinas, es posible que empeore por la administración concomitante de inhibidores del citocromo P-450 (p. ej., itraconazol, eritromicina, ciclosporina, danazol) y fibratos, así como por ejercicio físico, consumo excesivo de alcohol y enfermedades concurrentes. Las anfetaminas y las fenotiacinas pueden generar un cuadro clínico de rabdomiólisis mediante el síndrome de serotonina (cap. 434) y el síndrome maligno por psicofármacos (cap. 418), respectivamente. El mecanismo por el que las «sales de baño» causan rabdomiólisis puede ser toxicidad muscular directa o trastornos electrolíticos.

Infecciones

Tanto las infecciones virales como las bacterianas son posibles desencadenantes de rabdomiólisis. La invasión celular o la generación de distintas toxinas pueden precipitar una rabdomiólisis causada por infección. Los virus de la gripe A y B (cap. 364) son las causas virales más frecuentes, seguidos por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 386), el virus de Coxsackie (cap. 379) y el virus de Epstein-Barr (cap. 377). Las bacterias que producen rabdomiólisis con más frecuencia son *Legionella* (cap. 314), seguida por *Francisella tularensis* (cap. 311) y *Streptococcus pneumoniae* (cap. 289). Se produce una lesión renal aguda en el 57% (33-100%) y en el 34% (0-100%) de los casos de rabdomiólisis bacteriana o viral, respectivamente.

Traumatismos

Los traumatismos son el motivo más habitual de rabdomiólisis. Las guerras, las catástrofes naturales y los accidentes de tráfico o laborales son causas frecuentes de «síndrome de aplastamiento» (cap. 111). Otras causas menos frecuentes de rabdomiólisis por traumatismo o compresión son intentos de liberarse de ataduras, golpes directos, maltrato infantil, tortura, inmovilización prolongada (p. ej., anestesia, coma, estupor por alcohol o drogas) y cirugía bariátrica o de otro tipo. El mecanismo principal del síndrome de aplastamiento y de rabdomiólisis inducida por compresión es la reperfusión del tejido dañado después de un período de isquemia.

La rabdomiólisis de esfuerzo puede deberse a ejercicio extenuante en personas con un estado de forma físico adecuado o inadecuado, especialmente actividades excéntricas (contracciones con alargamiento, como bajar un peso), pero también se relaciona con esfuerzo combinado con estrés térmico, rasgo drepanocítico, altitud o consumo de medicamentos (p. ej., anticolinérgicos) o de complementos dietéticos (p. ej., cafeína, efedra). El espectro de la rabdomiólisis de esfuerzo es amplio y puede ir desde un episodio asintomático hasta shock con resultado de muerte. Los mecanismos subyacentes son mecánicos o metabólicos, pero todos ellos se asocian a aumento de la concentración mioplásmica de Ca^{2+}.

Varios polimorfismos genéticos y trastornos hereditarios subyacentes se asocian a rabdomiólisis de esfuerzo (tabla 113-2).[7] Se han observado mutaciones múltiples en los genes de carnitina palmitoiltransferasa II y miofosforilasa y, aunque cada una de estas mutaciones se ha asociado a mioglobinuria por ejercicio, las mutaciones no explican por sí solas los episodios clínicos. También se han detectado en personas con rabdomiólisis de esfuerzo mutaciones y variantes en el gen del receptor de la rianodina 1 *(RYR1)*, frecuentes en la hipertermia maligna (cap. 432). Otros polimorfismos de nucleótido único asociadas a rabdomiólisis de esfuerzo grave están presentes en los genes que codifican la isoforma muscular de CK (*CKMM* Ncol), α-actinina 3 (*ACTN3* R577X) o cinasa de la cadena ligera de miosina (*MYLK* C37885A). Sin embargo, los datos son insuficientes para usar estas u otras variantes en la predicción de la propensión clínica individual a la rabdomiólisis inducida por infección, toxinas, esfuerzo o fármacos/drogas.

TABLA 113-2 MUTACIONES/VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A RABDOMIÓLISIS DE ESFUERZO

GEN	
Receptor de la rianodina 1	*RyR1*
Mioadenilato desaminasa	*AMPDA1*
Carnitina palmitoiltransferasa II	*CPT2*
Miofosforilasa	*PYGM*
Fosfofructocinasa	*PFKM*
Fosforilasa *b* cinasa	*PHKA1*
Acil coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga	*ACAD9*
Fosfoglicerato mutasa	*PGAMM*
Fosfoglicerato cinasa	*PGK1*
Lactato deshidrogenasa	*LDHA*
Citocromo *c* oxidasa	*COX I, II y III*
Citocromo *b* (complejo III)	*CYTB*
ARNt mitocondrial	*Mt-RNA*
β-sarcoglucano	*SGCB*
ADN mitocondrial	*MT-CO2*

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones típicas de rabdomiólisis son mialgia aguda y pigmenturia por mioglobinuria asociadas a aumento de las enzimas musculares séricas (CK en concreto). Sin embargo, muchas manifestaciones clínicas son inespecíficas, y la evolución y los signos clínicos, síntomas y anomalías de laboratorio iniciales dependen sin duda de la causa subyacente y de la gravedad del episodio.

La rabdomiólisis origina manifestaciones locales y sistémicas. Las manifestaciones locales, observadas por lo general en la región de los grupos musculares que son objeto de traumatismo, aparecen en las horas siguientes a este y pueden consistir en dolor muscular espontáneo y a la palpación y tumefacción. Las manifestaciones sistémicas son orina de color té, escalofríos, fiebre y malestar general. En casos extremos los pacientes sufren náuseas y vómitos, así como confusión, agitación o delirio. Siempre que se observan manifestaciones como escalofríos, fiebre, malestar general o afectación muscular extensa debe sospecharse una miopatía metabólica subyacente.

Otro posible hallazgo clínico es un síndrome compartimental, que puede afectar a grupos musculares contenidos por una fascia, especialmente en los grupos musculares de la pierna, el antebrazo y el muslo. Las manifestaciones sensitivas causadas por compresión nerviosa son manifestaciones iniciales del síndrome compartimental, mientras que la ausencia de pulso como consecuencia del deterioro vascular es un hallazgo tardío. Si el síndrome compartimental no se trata en 6-8 h, puede producir lesión isquémica muscular y nerviosa irreversible.

Los hallazgos de laboratorio están relacionados con el grado de afectación muscular. Los hallazgos iniciales se relacionan con elevación de la concentración sérica de CK, mioglobina, potasio, urea y fosfato. La concentración de CK alcanza por lo general su valor máximo de 2 a 5 días después de la agresión inicial. Una cifra mayor de 15.000 U/l implica más probabilidad de lesión renal aguda que una cifra más baja.[8] En ocasiones se registra hipocalcemia por entrada y acumulación de Ca^{2+} en el tejido muscular dañado. Además, puede producirse una acidosis metabólica con desequilibrio aniónico por la liberación de ácidos orgánicos del músculo dañado. Con la resolución de la rabdomiólisis, el Ca^{2+} secuestrado puede volver a la circulación y causar hipercalcemia.

DIAGNÓSTICO

Concentración de creatina cinasa

Se diagnostica rabdomiólisis en presencia de signos clínicos de mionecrosis y de liberación a la circulación sistémica de contenido celular muscular, como mioglobina, creatinina, CK, ácidos orgánicos, potasio, aldolasa, lactato deshidrogenasa e hidroxibutirato deshidrogenasa. La CK-MM de músculo esquelético es abundante en el músculo esquelético y se libera como consecuencia de la destrucción muscular. En la rabdomiólisis es relativamente frecuente una concentración sérica mayor de 100.000 U/l. La CK es el marcador usado con más frecuencia para diagnosticar rabdomiólisis, puesto que permanece en la circulación más tiempo que la mioglobina y puede detectarse fácil y eficazmente. En la actualidad no hay una definición clínica ni de laboratorio de rabdomiólisis aceptada en todos los ámbitos, pero se ha propuesto un aumento de la CK de 5 a más de 50 veces el límite superior normal, así como cifras variables de aumento de la creatinina sérica. Es importante tener en cuenta que el sexo, la raza y el grado de actividad física habitual influyen en la concentración basal individual de CK. Por ejemplo, los hombres afroamericanos y los deportistas jóvenes pueden tener los valores más altos de CK basal, mientras que las mujeres no afroamericanas registran el valor más bajo. Por tanto, cuando se usa la concentración de CK para diagnosticar la rabdomiólisis, hay que tener en cuenta estos factores modificadores. En general, una cifra de CK cinco veces por encima de la normal, combinada con las manifestaciones clínicas apropiadas, se acepta como prueba de degradación muscular, potencialmente indicativa del diagnóstico de rabdomiólisis.

Análisis de mioglobina

La mioglobina debe ser el marcador más específico de rabdomiólisis porque, en ausencia de la enfermedad, no se produce mioglobinuria. Sin embargo, las pruebas de laboratorio para la mioglobina sérica o urinaria son problemáticas y no siempre coincidentes. Solo una pequeña fracción de la mioglobina liberada en la circulación llega a los glomérulos, dado que, en circunstancias normales, la mioglobina está unida a globulinas plasmáticas. En presencia de daño muscular grave, la concentración sérica de mioglobina sobrepasa la capacidad de unión de las proteínas circulantes, por lo que llega mioglobina libre a los glomérulos y finalmente a los túbulos renales. El aumento de la mioglobina sérica se produce antes que el aumento de la CK sérica, si bien la cinética de eliminación de la mioglobina sérica es más rápida que la de la CK, lo que provoca que la elevación, a menudo fugaz, de la mioglobina sérica sea un marcador menos fiable de lesión muscular. Además, el hígado metaboliza mioglobina con rapidez.

La mioglobina urinaria no es un factor predictivo oportuno ni preciso de lesión renal aguda, dado que la mayoría de los laboratorios solo determinan la mioglobina urinaria una vez al día.[9] No obstante, puede realizarse un cribado urinario de rabdomiólisis con tiras reactivas. La porción de ortotoluidina de las tiras reactivas de orina adopta un color azul en presencia de hemoglobina o mioglobina, por lo que si el sedimento de orina no contiene eritrocitos se puede suponer, en el contexto clínico apropiado, que una lectura positiva de la tira reactiva indica presencia de mioglobina.

Otras pruebas de laboratorio

Otros hallazgos de laboratorio en la rabdomiólisis aguda pueden ser hipocalcemia o hipercalcemia, hiperpotasemia, acidosis metabólica (láctica), trombocitopenia y coagulopatía intravascular diseminada. No es necesaria una biopsia muscular para establecer el diagnóstico de rabdomiólisis, aunque puede confirmarlo, sobre todo en pacientes con rabdomiólisis recurrente o si el diagnóstico no está claro. La evaluación histopatológica detecta generalmente necrosis muscular, pérdida de células musculares y estrías musculares con ausencia de células inflamatorias.

Diagnóstico diferencial

Hallazgos clínicos como tumefacción muscular aguda o debilidad muscular (o ambas) con orina rojiza marrón no siempre se correlacionan con rabdomiólisis y el médico debe estar atento a interpretar oportunamente toda la información. El diagnóstico diferencial comprende trastornos que afectan a los miocitos de manera indirecta, como síndrome de Guillain-Barré y parálisis periódica. El síndrome de Guillain-Barré (cap. 240) difiere de la rabdomiólisis en que se caracteriza por una polineuropatía fulminante, habitualmente después de una infección viral. La parálisis periódica (cap. 241) se asocia con frecuencia a alteraciones electrolíticas transitorias y se distingue de la rabdomiólisis porque la mayoría de los casos se produce después de períodos de reposo o de sueño.

La mioglobinuria produce un color rojizo marrón de la orina, aunque la orina de color té (o cola) no indica siempre la presencia de mioglobina. Otras enfermedades asociadas a pigmentación de la orina son hemoglobinuria por hemólisis, nefropatía intrínseca, porfiria, glomerulonefritis aguda, «seudonefritis deportiva» y factores externos como la ingesta de remolacha y de distintos fármacos (p. ej., fenitoína, rifampicina, riboflavina o vitamina B_2).

El diagnóstico de rabdomiólisis está completo cuando el médico determina la causa. Este paso, aunque se da con frecuencia durante la anamnesis y la exploración física, puede precisar una evaluación diagnóstica adicional después de iniciar el tratamiento clínico durante la fase aguda. En pacientes con rabdomiólisis recurrente, antecedente familiar de rabdomiólisis o de hipertermia maligna, poca tolerancia al ejercicio, sin causa aparente o con una forma explosiva o fulminante de rabdomiólisis, deben realizarse pruebas diagnósticas adicionales.

Entre ellas se cuentan prueba del antebrazo no isquémico mediante ejercicio isométrico al 70% de la contracción voluntaria máxima durante 30 s en condiciones no isquémicas, electromiografía, determinaciones séricas adicionales de enzimas musculares (p. ej., miopatías mitocondriales y defectos del transporte de ácido grasos [cap. 421], glucogenosis [cap. 207], enfermedades asociadas a mioglobinuria), biopsia muscular para detectar miopatías metabólicas específicas y otros defectos enzimáticos o genéticos o cualquier combinación de estas pruebas diagnósticas. La prueba de ejercicio del antebrazo ayuda a identificar causas genéticas o metabólicas de rabdomiólisis. En los pacientes que han sufrido un episodio de hipertermia maligna o una enfermedad térmica por esfuerzo puede ser apropiada una prueba de contractura con cafeína y/o halotano, que evalúa la fuerza producida por muestras de biopsia muscular después de una exposición por separado a cafeína, halotano y cafeína/halotano en laboratorio. Las fibras musculares aisladas perfundidas deben presentar un aumento de tensión mínimo de 0,2 g cuando se exponen a 2 mM de cafeína o de 0,7 g como mínimo después de la exposición a halotano al 3%. Además, puede estar justificado realizar un análisis genético de mutaciones en el gen del receptor *RYR1*.

PREVENCIÓN

En la actualidad no hay medidas destinadas a prevenir la rabdomiólisis causada por infecciones, fármacos, toxinas, estrés térmico o ejercicio, pero es posible que en el futuro se descubran algunas. Para evitar una lesión muscular adicional, debe restablecerse lo antes posible el flujo sanguíneo en las zonas isquémicas, con el fin de disminuir el daño por isquemia-reperfusión.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la rabdomiólisis empieza con una anamnesis y una exploración física detalladas para identificar y tratar cualquier enfermedad subyacente. Para proteger la función renal, deben determinarse lo antes posible las constantes vitales, la diuresis y concentraciones seriadas de electrólitos y CK (tabla 113-3). Son fundamentales una observación atenta y un tratamiento adecuado de las complicaciones tempranas y tardías y en ocasiones es necesario control en unidad de cuidados intensivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 113-3 PASOS EN LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA LESIÓN RENAL AGUDA CAUSADA POR RABDOMIÓLISIS

Comprobación del estado del volumen extracelular, la presión venosa central y la diuresis*
Determinación de la concentración sérica de creatina cinasa. La medición de otras enzimas musculares (mioglobina, aldolasa, lactato deshidrogenasa, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa) añade poca información relevante para el diagnóstico o el tratamiento
Medición de la concentración plasmática y urinaria de creatinina, potasio y sodio, la urea, el calcio total e iónico, el magnesio y el fosfato, y el ácido úrico y la albúmina. Evaluación del estado acidobásico, hemograma y coagulación
Obtención de una tira reactiva de orina y examen del sedimento urinario
Inicio de la reposición de volumen con suero fisiológico sin demora a un ritmo aproximado de 400 ml/h (200-1.000 ml/h según el tamaño del paciente, el contexto clínico y la gravedad) y seguimiento de la evolución clínica o de la presión venosa central
Consecución de una diuresis de aproximadamente 3 ml/kg de peso/h (200-300 ml/h)
Comprobación frecuente de la concentración sérica de potasio
Corrección de la hipocalcemia solo si es sintomática (p. ej., tetania, convulsiones) o si se produce una hiperpotasemia grave
Investigación de la causa de la rabdomiólisis
Consideración del tratamiento con bicarbonato. Comprobación del pH urinario: si es < 6,5, alternar cada litro de suero fisiológico con 1 l de glucosa al 5% o salino al 0,45% más 100 mmol de bicarbonato, evitando las soluciones con potasio o lactato
Consideración del tratamiento con manitol (hasta 200 g/día; dosis acumulada máxima 800 g). Comprobación de la osmolalidad plasmática y cálculo del desequilibrio osmolal plasmático (cap. 120). Suspensión si no se restablece la diuresis (> 20 ml/h)
Mantenimiento de la reposición de volumen hasta que desaparezca la mioglobinuria (orina clara o tira reactiva de orina negativa para sangre)
Consideración de diálisis si hiperpotasemia persistente (> 6,5 mmol/l) sintomática (determinada mediante electrocardiografía), aumento rápido de la concentración sérica de potasio, oliguria (< 0,5 ml de orina/kg/h durante 12 h), anuria, sobrecarga de volumen o acidosis metabólica persistente (pH < 7,1)

*En el síndrome por aplastamiento (p. ej., terremoto, derrumbe de edificio, cirugía bariátrica) inicio de reposición de volumen intensiva de inmediato antes de evacuar al paciente si la concentración de creatina cinasa >15.000 U/l.

Modificado de Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009;361:62-72.

Hidratación

La hidratación es la clave para proteger la función renal en pacientes con rabdomiólisis, y un retraso superior a 6 h en la administración de líquidos aumenta el riesgo de lesión renal aguda. La hidratación del paciente ingresado está indicada en las víctimas de síncope, traumatismo o lesión térmica por esfuerzo, así como en los pacientes con síntomas precoces moderados, elevación de la CK más que moderada o alteración de la concentración sérica de potasio, creatinina, calcio, fosfato o bicarbonato. En los adultos, el objetivo es una diuresis de 300 ml/h durante 24 h como mínimo para evitar una lesión renal aguda. La hidratación se consigue mediante administración intravenosa intensiva de líquidos isotónicos a un ritmo apropiado para conseguir una diuresis de orina de 200 a 300 ml/h hasta que la concentración de CK empiece a bajar. Si la reposición de líquidos no corrige una hiperpotasemia y una acidosis metabólica resistentes al tratamiento, es posible que esté indicada la diálisis (cap. 120). Por el contrario, los adultos con síntomas leves y una concentración de CK menor de 3.000 U/l se consideran de riesgo bajo y pueden tratarse sin ingreso hospitalario con hidratación oral intensiva, disminución de la actividad física y seguimiento exhaustivo.

Medidas terapéuticas específicas

La alcalinización de la orina disminuye la formación de cilindros y los efectos tóxicos de la mioglobina en los túbulos renales, inhibe la peroxidación de los lípidos y disminuye el riesgo de hiperpotasemia. Sin embargo, el tratamiento con bicarbonato puede hacer que el calcio precipite en los tejidos blandos y contribuye al estado hiperosmolar. El manitol es un diurético osmótico, expansor del plasma y antioxidante, aunque solo debe usarse después de lograr una función renal adecuada y utilizarse con mucha precaución en los pacientes con función cardíaca precaria. Hasta ahora no hay datos convincentes de que la adición de bicarbonato sódico o manitol sea mejor que el tratamiento solo con líquidos.[8] El bicarbonato sódico se usa solo en pacientes con signos de acidosis sistémica, y el manitol solo ha de utilizarse si es necesario para mantener una diuresis de 300 ml/h.

El depósito de calcio, que se produce en la fase inicial de la rabdomiólisis, guarda relación directa con el grado de destrucción muscular y con la administración de calcio. Además, la corrección de la hipocalcemia al principio puede empeorar la calcificación ectópica y la hipercalcemia durante la fase de resolución.[10] Por tanto, la hipocalcemia solo debe tratarse cuando el paciente presenta síntomas clínicos, signos de tetania o hiperpotasemia grave.

Tratamiento del síndrome compartimental

El síndrome compartimental (cap. 111) es una complicación tardía bien conocida, así como una posible causa de rabdomiólisis. El síndrome compartimental es consecuencia directa de la lesión muscular asociada a aumento de la permeabilidad vascular, reposición intensiva de líquidos o restablecimiento de la reperfusión. Debe sospecharse cuando los músculos están tensos y tumefactos, si la concentración de CK ha empezado a bajar y sube de nuevo o si se produce alteración vasculonerviosa. En estos casos hay que medir la presión compartimental y, si es mayor de 30 mmHg, en ocasiones está indicada una fasciotomía urgente. Sin embargo, la fasciotomía tardía (> 12 h después del inicio de los síntomas) está relativamente contraindicada, ya que puede convertir una lesión cerrada en una herida abierta que aumenta el riesgo de infección grave.

Tratamiento de la lesión por aplastamiento

En los pacientes que presentan lesión por aplastamiento (cap. 111), se recomienda hidratación intensiva *in situ* con suero fisiológico intravenoso. Si el daño es masivo, puede ser necesario amputar la extremidad para proteger el estado general del paciente. La puntuación en la escala de gravedad de la extremidad mutilada puede identificar una extremidad irrecuperable basándose en el grado de lesión ósea y de tejidos blandos, la presión arterial del paciente, la presencia de pulso detectable y la edad (v. http://www.mdcalc.com/mangled-extremity-severity-score-mess-score/).

Hipertermia maligna

La rabdomiólisis por hipertermia maligna (cap. 432) precisa diagnóstico rápido y tratamiento intensivo. Debe suspenderse la administración de anestésicos y el paciente debe ser tratado con entre 2,5 y 4 mg/kg de dantroleno sódico, seguido de aproximadamente 1 mg/kg cada 4 h durante 48 h para evitar el empeoramiento.

PRONÓSTICO

La consecuencia más grave de la rabdomiólisis es la lesión renal aguda, que afecta hasta al 67% de los pacientes, con independencia de la causa. Los factores predictivos del riesgo de necesitar diálisis o de muerte en pacientes con rabdomiólisis son edad superior a 50 años, concentración sérica de creatinina inicial ≥ 1,4 mg/dl, concentración sérica de calcio inicial < 7,5 mg/dl, concentración sérica inicial de fosfato > 4 mg/dl, concentración sérica inicial de bicarbonato < 19 mEq/l u otra causa diferente de síncope, convulsiones, ejercicio, estatinas o miositis.[11] La tasa de complicaciones oscila entre el 0% en pacientes con ninguno de estos criterios y el 20% o más en pacientes con cuatro o más criterios. En el síndrome compartimental, el pronóstico desfavorable está asociado a un período isquémico de más de 6 h.

El pronóstico de los pacientes con rabdomiólisis mejora mucho si el tratamiento empieza pronto después de determinar el diagnóstico. En los episodios leves, el pronóstico suele ser excelente y el paciente reanuda habitualmente las actividades habituales varias semanas después de que se normalice la concentración de CK. Sin embargo, algunos pacientes no recuperan la normalidad y siguen presentando cansancio extremo y dolor muscular durante el esfuerzo. Estos pacientes precisan pruebas diagnósticas adicionales (prueba de antebrazo sin isquemia, electromiografía, enzimas de miopatía, biopsia muscular; cap. 421) para determinar si existe una miopatía metabólica subyacente. Los resultados de estas pruebas diagnósticas ayudan a determinar las recomendaciones futuras, aunque la tolerancia y la respuesta del paciente al ejercicio suave o más enérgico son factores importantes. La mayoría de los expertos coincide en que la rabdomiólisis causada por estatinas se considera indicación de suspensión de su administración.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

114

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL

DONALD W. LANDRY Y HASAN BAZARI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Entre las funciones primordiales del riñón se encuentran la excreción de sustancias nitrogenadas de desecho; la excreción regulada de agua, sodio, potasio e hidrogeniones; y la síntesis de diversas hormonas, como el 1,25-dihidroxicolecalciferol, la eritropoyetina y la renina. La excreción de sustancias nitrogenadas de desecho depende exclusivamente de la capacidad de los riñones para producir un ultrafiltrado exento de proteínas y de células. El abordaje del paciente con nefropatía se centra sobre todo en las alteraciones de la ultrafiltración, y no así en los defectos de procesamiento de ciertos iones, ácidos o del agua en los túbulos renales. Por ejemplo, un paciente puede presentar determinado defecto en la excreción renal de hidrogeniones (cap. 118), pero en este caso el «abordaje del paciente» va dirigido a evaluar la acidosis metabólica, una anomalía en cuyo diagnóstico diferencial hay que considerar muchas posibles causas, renales y extrarrenales. Por el contrario, los términos trastorno renal agudo (cap. 120) y enfermedad renal crónica (cap. 130) se refieren específica y exclusivamente a defectos en la función filtrante del riñón. Cuando la capacidad de filtración renal se encuentra reducida, pueden encontrarse alteradas también muchas otras funciones del riñón (p. ej., la síntesis de hormonas, la homeostasis electrolítica).

Las enfermedades tubulares primarias, como la necrosis tubular aguda (cap. 120) o las enfermedades tubulointersticiales (cap. 122), alteran también la filtración glomerular, provocando trastornos renales agudos o enfermedad renal crónica. Por el contrario, las anomalías de la ultrafiltración en las primeras fases de la enfermedad renal crónica pueden originar únicamente una disminución de la *calidad* del filtrado glomerular (p. ej., a la presencia de albuminuria), y no una reducción de la *cantidad* de filtrado rico en sustancias nitrogenadas de desecho. De forma parecida, en el síndrome nefrótico la filtración glomerular (FG) puede ser normal, independientemente de la existencia de los defectos de ultrafiltración que dan lugar a la proteinuria masiva. Estas anomalías de la filtración pueden permitir incluso el paso de células, como eritrocitos, como ocurre en el síndrome nefrítico agudo (cap. 121), con o sin intensa proteinuria. También se puede dar la situación paradójica de que exista hematuria glomerular en ausencia de albuminuria. Por ejemplo, en las formas más leves de la nefropatía por inmunoglobulinas de clase A (IgA; cap. 121), ciertos defectos del filtro glomerular hacen posible la detección en orina de un número apreciable de eritrocitos por campo de gran aumento, aunque la concentración urinaria de albúmina se encuentre dentro de los límites normales (fig. 114-1).

En este capítulo se estudia el abordaje del paciente con trastornos renales agudos, síndromes glomerulares (nefrótico y nefrítico), enfermedades tubulointersticiales, vasculitis y trastornos vasculares renales, necrosis papilar renal, y enfermedad renal crónica.

BIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, los aproximadamente 2 millones de glomérulos renales filtran unos 180 l/día. El glomérulo renal no es simplemente un filtro, sino que se trata de un ultrafiltro que discrimina por tamaño y carga y que impide el paso al ultrafiltrado no solamente de células, sino también de proteínas de más de 60 kDa. Las proteínas más pequeñas son filtradas en grado variable y recuperadas después mediante endocitosis en el túbulo proximal, por lo que en condiciones normales la concentración urinaria de proteínas es baja. La enfermedad renal es el reflejo de anomalías cualitativas o cuantitativas del ultrafiltrado glomerular.

En los trastornos renales agudos, la FG puede irse reduciendo a lo largo de horas o días, mientras que en la enfermedad renal crónica este proceso se dilata a lo largo de meses o años. Una disminución aguda de la filtración glomerular es condición necesaria y suficiente para emitir un diagnóstico de trastorno renal agudo, pero los hallazgos anormales en orina pueden servir para averiguar la etiología de la enfermedad. La proteinuria, desde la microalbuminuria hasta las elevadas concentraciones propias del síndrome nefrótico (cap. 121), así como las células presentes en orina, desde unas pocas por campo de gran aumento hasta la piuria o la hematuria macroscópica, pueden ser la única manifestación de las fases iniciales de la enfermedad renal crónica. Según va avanzando la enfermedad, la FG se reduce cada vez más hasta que se hace precisa la diálisis o el trasplante (cap. 131) para prevenir o tratar el síndrome urémico.

DIAGNÓSTICO

Evaluación de la función renal

Aunque el método más exacto para evaluar la función renal consiste en determinar formalmente la FG con yotalamato, iohexol u otros marcadores parecidos, estas pruebas son demasiado caras y laboriosas como para ser utilizadas en la práctica clínica diaria. En la actualidad, los métodos más utilizados para estimar la FG son la concentración de creatinina sérica, el cálculo del aclaramiento de creatinina y diversas ecuaciones en que se incluye como variable la concentración sérica de creatinina.[1]

En principio, la creatinina presente en suero no se secreta ni se reabsorbe, por lo que la cantidad de esta que se excreta en orina por unidad de tiempo coincide con la cantidad filtrada por el glomérulo durante ese período. En consecuencia, la velocidad de aclaramiento de creatinina permite estimar con una exactitud razonable la FG. Una disminución de la FG reduce el aclaramiento de creatinina sin inducir inmediatamente la producción muscular de creatinina; en consecuencia, la concentración de creatinina sérica aumenta. La variación de la concentración sérica de creatinina a lo largo del tiempo es un índice de la evolución de la enfermedad renal y sirve para diferenciar los trastornos renales agudos de la enfermedad renal crónica. El principal inconveniente que presenta la determinación de creatinina sérica para estimar la FG estriba en que la velocidad de producción de creatinina varía mucho de individuo a individuo, debido fundamentalmente a las diferencias de masa muscular. Las mujeres y las personas mayores con disminuciones significativas de la FG pueden presentar concentraciones de creatinina engañosamente bajas.[2] Además, la forma de la curva que relaciona la FG con la concentración de creatinina sérica (fig. 114-2) pone de manifiesto que en las fases iniciales un pequeño aumento de la concentración de creatinina se corresponde con una acusada disminución de la FG, un fenómeno clínico que muchas veces no es tenido en cuenta.

El aclaramiento de creatinina se puede calcular determinando la concentración de creatinina en una muestra de orina de 24 h. Se debe explicar al paciente que el día en que se inicia la recolección de orina es preciso descartar la orina de la primera micción de la mañana, iniciando después la recolección y finalizándola con la primera micción del día siguiente. La ecuación utilizada para el cálculo del aclaramiento de creatinina es la siguiente:

$$\text{ClCr} = (\text{Cr orina} \times \text{V}) / (\text{Cr plasma})$$

donde *ClCr* es el aclaramiento de creatinina; *Cr orina,* la concentración urinaria de creatinina; *V* es la velocidad del flujo urinario, y *Cr plasma,* la concentración plasmática de creatinina. El aclaramiento de creatinina sobreestima la FG en aproximadamente un 10%, debido a la secreción tubular de creatinina. El cálculo del aclaramiento de creatinina mediante una muestra de orina de 24 h puede resultar incómodo para los pacientes, y los resultados obtenidos pueden carecer de fiabilidad debido a errores en la toma de muestras.

Debido a las limitaciones logísticas y prácticas de la recolección de orina de 24 h, se han desarrollado diversas ecuaciones para estimar la FG mediante datos clínicos y de laboratorio fáciles de obtener. Hasta la fecha, las ecuaciones más utilizadas son las de Cockcroft-Gault, la del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) y la de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (tabla 114-1). Cuando se utiliza la de Cockcroft-Gault, las estimaciones del peso o del peso ideal pueden complicar el cálculo y la presentación de resultados. Las ecuaciones del MDRD (tanto en su forma completa como en la abreviada) se sirven de datos de laboratorio fácilmente obtenibles, pero infravaloran sistemáticamente la FG cuando las concentraciones séricas de creatinina son muy altas, lo que puede llevar a diagnósticos equivocados en casos de enfermedad renal crónica. La ecuación de la CKD-EPI parece más precisa y exacta que la del MDRD, especialmente cuando las FG son elevadas.[3] En pacientes con concentraciones de creatinina próximas al límite superior del intervalo de referencia, es posible que la cistatina C sea un parámetro más exacto para estimar la FG y tenga además valor pronóstico, si bien en la mayoría de las situaciones clínicas no tiene tanta utilidad como la estimación de la FG.[4,5]

Urianálisis

El color normal de la orina se debe a los urocromos, unos pigmentos que se excretan en esta. Hay muchos trastornos que confieren a la orina un color o aspecto anormal (tabla 114-2). El análisis básico de una muestra de orina se lleva a cabo mediante tiras reactivas disponibles comercialmente y un examen microscópico.

Tiras reactivas para urianálisis

La *densidad* de la orina guarda generalmente una relación lineal con la osmolalidad. No obstante, puede estar elevada debido a la presencia de sustancias de peso molecular relativamente alto como la glucosa o algunos medios de contraste. Una de las características de la enfermedad renal crónica es una densidad fija de la orina de 1,010, un fenómeno denominado isostenuria (cap. 130).

El *pH urinario* normal es 5, como consecuencia de la excreción neta diaria de hidrogeniones. Tras las comidas es frecuente que el pH se torne básico, debido a una «marea alcalina» que tiene por objeto contrarrestar la excreción gástrica de hidrogeniones. También presentan un pH urinario elevado los pacientes que siguen dietas vegetarianas. Los pH urinarios excepcionalmente altos pueden ser reflejo de una infección con microorganismos ureolíticos, como *Proteus* spp. (cap. 284). En algunas formas de acidosis tubular renal se observan pH urinarios anormalmente elevados en una situación de acidosis metabólica sistémica sin aumento del hiato

booksmedicos.org

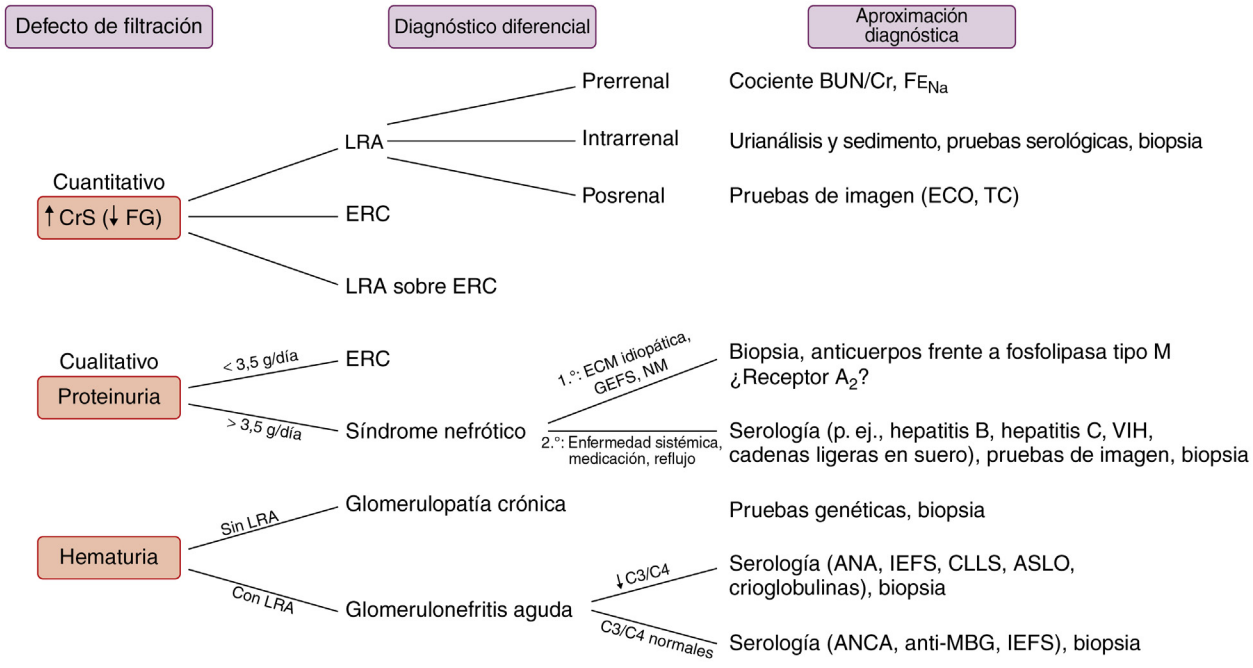

FIGURA 114-1. Perspectiva general del abordaje de las enfermedades renales. Los defectos cuantitativos de la filtración, puestos de manifiesto por una elevación de la concentración sérica de creatinina (CrS) y una disminución de la velocidad de filtración glomerular (FG), hacen preciso diferenciar si se trata de una lesión renal aguda (LRA) o de una enfermedad renal crónica (ERC). A su vez, las LRA se suelen dividir en prerrenales, posrenales e intrínsecas. Los defectos cualitativos de la filtración se manifiestan en forma de proteinuria o hematuria, pueden ocurrir sin que se vea alterada la FG, y muchas veces requieren llevar a cabo una biopsia para su diagnóstico. Las proteinurias superiores a 3,5 g/día son propias del síndrome nefrótico, que puede ser idiopático o secundario a otras enfermedades sistémicas, como las hepatitis B y C, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la diabetes. La hematuria glomerular sin LRA es compatible con glomerulopatías crónicas, como la nefropatía por IgA, o enfermedades hereditarias, como la enfermedad de membrana basal delgada. Cuando la LRA va acompañada de hematuria se debe sospechar la existencia de glomerulonefritis aguda, que desde un punto de vista diagnóstico se puede dividir en las que cursan con concentraciones bajas de complemento (lesiones mediadas por complejos inmunitarios como la nefritis lúpica, la glomerulonefritis postinfecciosa y la glomerulonefritis con crioglobulinas) y aquellas en que estas concentraciones son normales (entre las que son típicas las glomerulonefritis rápidamente progresivas debidas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos [ANCA] o antimembrana basal glomerular [anti-MBG]). ANA = anticuerpos antinucleares; ASLO = antiestreptolisina O; BUN = nitrógeno ureico en sangre; CLLS = cadenas ligeras libres en suero; Cr = creatinina; ECM = enfermedad con cambios mínimos; ECO = ecografía; FE_{Na} = fracción de excreción de sodio; GEFS = glomeruloesclerosis focal y segmentaria; IEFS = inmunoelectroforesis en suero; NM = nefropatía membranosa; TC = tomografía computarizada.

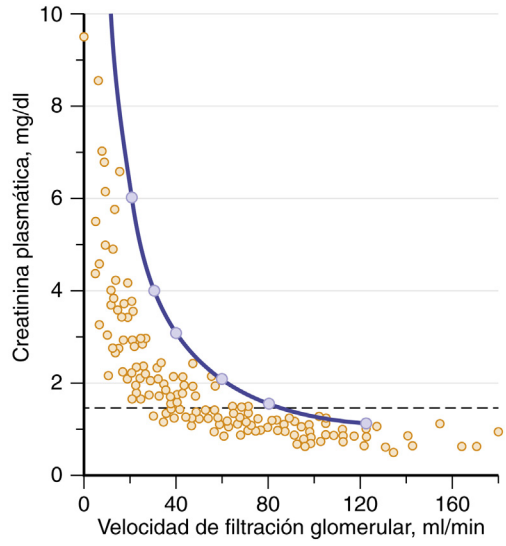

FIGURA 114-2. Relación entre creatinina plasmática y velocidad de filtración glomerular determinada mediante el aclaramiento de inulina en 171 pacientes *(círculos)*. La *línea continua* es una idealización de la relación entre estos parámetros si la creatinina fuera excretada exclusivamente por filtración glomerular; la *línea de trazos* indica el límite superior de «normalidad» (1,4 mg/dl) de la concentración de creatinina. (Modificado de Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28:830-838.)

aniónico (cap. 118). En la acidosis tubular renal proximal el pH urinario es alto hasta que se alcanza el umbral de reabsorción tubular para el bicarbonato, que es anormalmente bajo. A partir de este momento, el pH se reduce a 5. En la acidosis tubular renal distal, la incapacidad para crear un gradiente suficiente de hidrogeniones da lugar a un pH urinario siempre superior a 5,5. En la acidosis tubular renal de tipo 4, el pH es muchas veces igual a 5, siendo con frecuencia positiva la carga neta de la orina, lo que confirma la ausencia de cantidades importantes de amonio en ella; este defecto se ve exacerbado por la hiperpotasemia asociada.

La *glucosa* en orina se detecta mediante tiras reactivas impregnadas con la enzima glucosa oxidasa. Se detecta glucosuria en la diabetes mellitus (cap. 229), en el embarazo, al modificarse el umbral tubular de reabsorción de glucosa, y en enfermedades tubulares que afectan al túbulo contorneado proximal y que provocan glucosuria tubular. Cuando los datos indican la existencia de una disfunción generalizada de los túbulos proximales (p. ej., glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia), nos encontramos ante el síndrome de Fanconi.

La detección de *proteínas* mediante tiras reactivas se basa en una técnica muy sensible en la que la presencia de proteínas induce un cambio de color a un pH establecido. Es especialmente sensible a la presencia de albúmina, y mucho menos a la de otras proteínas, como las cadenas ligeras de la proteína de Bence Jones (cap. 187). Un resultado de 1+ equivale a aproximadamente 30 mg/dl de albuminuria, y uno de 3+ a más de 500 mg/dl de proteinuria. Como las técnicas que utilizan tiras reactivas no son de naturaleza cuantitativa, pequeñas cantidades de proteínas en un paciente con oliguria pueden aparentar una intensa proteinuria. La excreción de cantidades anormales de albúmina a concentraciones indetectables mediante tiras reactivas se denomina *microalbuminuria.* La excreción normal de albúmina, que es inferior a 30 mg/día, se puede detectar mediante radioinmunoanálisis o enzimoinmunoanálisis. La microalbuminuria es el primer rasgo clínico detectable de la nefropatía diabética (cap. 124). Cuanto más intensa sea la proteinuria, más rápidamente se va reduciendo la FG, independientemente del valor de esta última,[6] excepto en la enfermedad con cambios mínimos (cap. 121).

La tira reactiva para el *grupo hemo* permite detectar este último aprovechando la actividad de tipo peroxidasa de las moléculas de hemoglobina y mioglobina. La reacción se produce en presencia de hemoglobina, mioglobina o eritrocitos intactos. Si la reacción frente al grupo hemo es fuertemente positiva y en el sedimento escasean los elementos formes, se debe sospechar la presencia de mioglobina, que se observa en pacientes con rabdomiólisis (cap. 113), o de hemoglobina libre, propia de individuos con anemias hemolíticas intravasculares (cap. 160). La hematuria microscópica persistente, aislada y asintomática en adolescentes y adultos jóvenes conlleva un riesgo de futura enfermedad renal 20 veces mayor que el de la población general.[7]

La detección de *leucocitos* mediante tiras reactivas se basa en la presencia de esterasa leucocítica. Esta enzima suele estar presente en infecciones (cap. 284) y en trastornos que cursan con inflamación.

Sedimento urinario

En la orina pueden observarse eritrocitos, leucocitos, células tubulares, células de transición y células epiteliales escamosas. Los cilindros se forman en los túbulos y pueden contener o no células y sustancias de desecho celular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 114-1 ECUACIONES PARA ESTIMAR LA FILTRACIÓN GLOMERULAR

COCKCROFT-GAULT	
Hombres	$ClCr(ml/min) = \frac{(140 - edad) \times peso\ corporal\ magro(kg)}{CrS(mg/dl) \times 72}$
Mujeres	$ClCr(ml/min) = \frac{(140 - edad) \times peso\ corporal\ magro(kg) \times 0{,}85}{CrS(mg/dl) \times 72}$
ESTUDIO MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE 1	
Hombres de raza negra	$FG = 170 \times CrS^{-0{,}999} \times edad^{-0{,}176} \times BUN^{-0{,}170} \times albúmina^{0{,}318} \times 1{,}18$
Mujeres de raza negra	$FG = 170 \times CrS^{-0{,}999} \times edad^{-0{,}176} \times BUN^{-0{,}170} \times albúmina^{0{,}318} \times 1{,}18 \times 0{,}762$
Hombres de raza blanca	$FG = 170 \times CrS^{-0{,}999} \times edad^{-0{,}176} \times BUN^{-0{,}170} \times albúmina^{0{,}318}$
Mujeres de raza blanca	$FG = 170 \times CrS^{-0{,}999} \times edad^{-0{,}176} \times BUN^{-0{,}170} \times albúmina^{0{,}318} \times 0{,}762$
ESTUDIO MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE 2 (ABREVIADO)	
Hombres de raza negra	$FG = 186 \times CrS^{-1{,}154} \times edad^{-0{,}203} \times 1{,}21$
Mujeres de raza negra	$FG = 186 \times CrS^{-1{,}154} \times edad^{-0{,}203} \times 1{,}21 \times 0{,}742$
Hombres de raza blanca	$FG = 186 \times CrS^{-1{,}154} \times edad^{-0{,}203}$
Mujeres de raza blanca	$FG = 186 \times CrS^{-1{,}154} \times edad^{-0{,}203} \times 0{,}742$
CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION	
Hombres de raza negra, CrS ≤ 0,9 mg/dl	$FG = 163 \times (CrS/0{,}9)^{-0{,}411} \times 0{,}993^{edad}$
Hombres de raza negra, CrS > 0,9 mg/dl	$FG = 163 \times (CrS/0{,}9)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{edad}$
Mujeres de raza negra, CrS ≤ 0,7 mg/dl	$FG = 166 \times (CrS/0{,}7)^{-0{,}329} \times 0{,}993^{edad}$
Mujeres de raza negra, CrS > 0,7 mg/dl	$FG = 166 \times (CrS/0{,}7)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{edad}$
Hombres de raza blanca, CrS ≤ 0,9 mg/dl	$FG = 141 \times (CrS/0{,}9)^{-0{,}411} \times 0{,}993^{edad}$
Hombres de raza blanca, CrS > 0,9 mg/dl	$FG = 141 \times (CrS/0{,}9)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{edad}$
Mujeres de raza blanca, CrS ≤ 0,7 mg/dl	$FG = 144 \times (CrS/0{,}7)^{-0{,}329} \times 0{,}993^{edad}$
Mujeres de raza blanca, CrS > 0,7 mg/dl	$FG = 144 \times (CrS/0{,}7)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{edad}$

BUN = nitrógeno ureico en sangre; CrS = creatinina sérica; FG = filtración glomerular.

TABLA 114-2 ASPECTO MACROSCÓPICO DE LA ORINA

ASPECTO	CAUSA
Lechoso	Orina ácida: cristales de urato Orina básica: fosfatos insolubles Infección: pus Espermatozoides Quiluria
Rosáceo	Hematuria (> 0,54 ml de sangre/l de orina)
Espumoso	Proteinuria
Azul o verde	Infección de las vías urinarias por *Pseudomonas* Bilirrubina Azul de metileno
Rosa o rojo	Colorantes derivados de anilina de los dulces Porfirinas (ortostatismo) Sangre, hemoglobina, mioglobina Fármacos: fenindiona, fenolftaleína Antocianinuria (remolacha)
Anaranjado	Fármacos: antraquinonas (laxantes), rifampicina Urobilinogenuria
Amarillo	Mepacrina Bilirrubina conjugada Fenacetina Riboflavina
Marrón o negro	Melanina (ortostatismo) Mioglobina (ortostatismo) Alcaptonuria
Verde o negro	Fenol Lisol
Marrón	Fármacos: fenazopiridina, furazolidona, L-dopa, niridazol Hemoglobina y mioglobina (ortostatismo) Bilirrubina

Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.

Los *eritrocitos* pueden proceder de vasos intrarrenales, de los glomérulos, de los túbulos o de cualquier parte del tracto urogenital (fig. 114-3). Los eritrocitos dismórficos son células que han sufrido deformaciones a su paso por los glomérulos y el intersticio medular, lo que no ocurre con los que proceden de otras regiones del tracto genitourinario (figs. 114-4 y 114-5); estas células suelen experimentar lisis y son menos refráctiles que los eritrocitos extraglomerulares. Los eritrocitos dismórficos se suelen fragmentar y muestran muchas veces poiquilocitosis y proyecciones en forma de burbuja, lo que se ha denominado eritrocitos «Mickey Mouse». Los eritrocitos dismórficos se identifican adecuadamente mediante microcopia de contraste de fases. La presencia de una mayoría de eritrocitos dismórficos en el sedimento urinario indica que la hematuria es de origen glomerular. La presencia de cilindros hemáticos suele bastar para confirmar la presencia de glomerulonefritis.

Los *leucocitos* se observan casi siempre en infecciones de las vías urinarias, aunque también pueden aparecer en la nefritis intersticial aguda, en las infecciones por *Legionella* spp. (cap. 314) y *Leptospira* spp. (cap. 323), en infecciones crónicas como la tuberculosis (cap. 324), en la nefritis intersticial alérgica (cap. 122), en las enfermedades ateroembólicas (cap. 125), en enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis (cap. 95), en la nefritis intersticial relacionada con IgG4 y en el síndrome de nefritis tubulointersticial asociada a uveítis. Las células mononucleares son frecuentes en los rechazos de trasplantes. Las células tubulares aparecen en muchos trastornos tubulointersticiales, así como en las lesiones isquémicas y nefrotóxicas, como el riñón del mieloma (cap. 187) o nefropatía por cilindros. Para la detección de eosinófilos son precisas tinciones especiales, siendo mucho menos sensible para ello la de Giemsa que la de Hansel (cap. 122). Los eosinófilos urinarios son característicos de la nefritis intersticial alérgica (cap. 122), pero también se observan en las enfermedades ateroembólicas (cap. 125), en la prostatitis (cap. 129) y en la vasculitis.

Los *cilindros* se forman en los túbulos y están compuestos de células atrapadas en una matriz hialina de proteínas de Tamm-Horsfall. Como los cilindros se forman en el parénquima renal, pueden orientar sobre el origen de los elementos celulares que contienen.

Los *cilindros hialinos* están compuestos de proteínas de Tamm-Horsfall que se forman en condiciones normales, y su número se incrementa después del ejercicio físico (fig. 114-6). Los *cilindros granulosos* contienen restos de células tubulares destruidas

booksmedicos.org

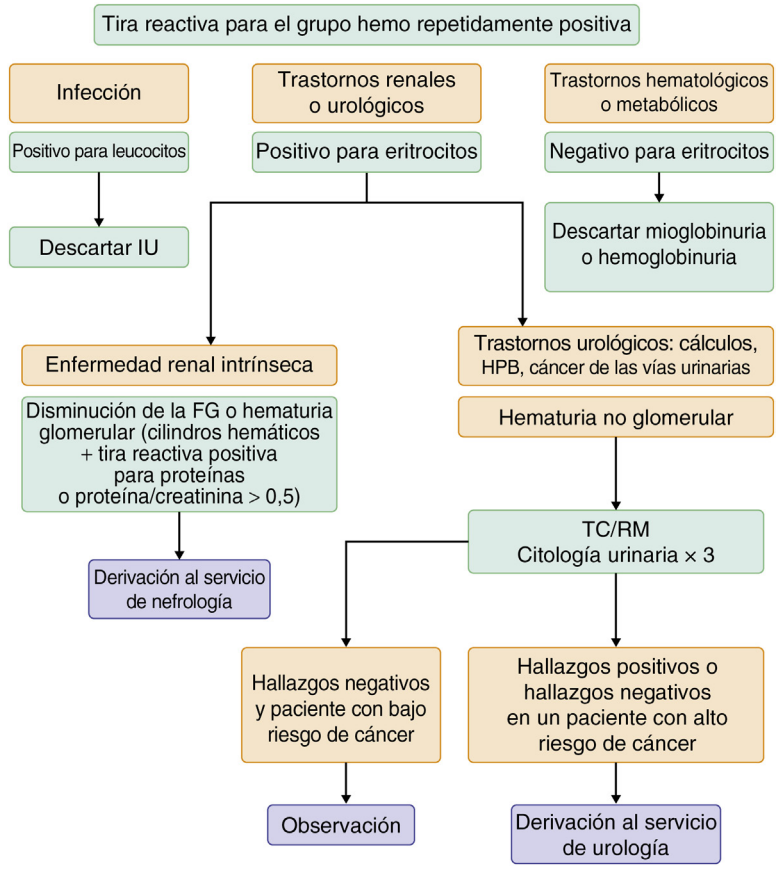

FIGURA 114-3. Algoritmo para la evaluación de la hematuria asintomática. ERI = eritrocito; FG = filtración glomerular; HPB = hiperplasia prostática benigna; IU = infecciones urinarias; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada. (Por cortesía de Ali Gharavi, MD. Modificado de Cohen RA, Brown RS. Microscopic hematuria. *N Engl J Med.* 2003;348:2330-2338).

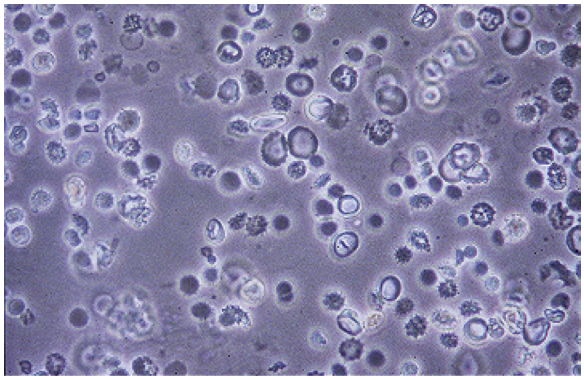

FIGURA 114-4. Eritrocitos dismórficos. Estos eritrocitos dismórficos presentan diferentes tamaños, formas y contenidos de hemoglobina, y son señal de sangrado glomerular. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

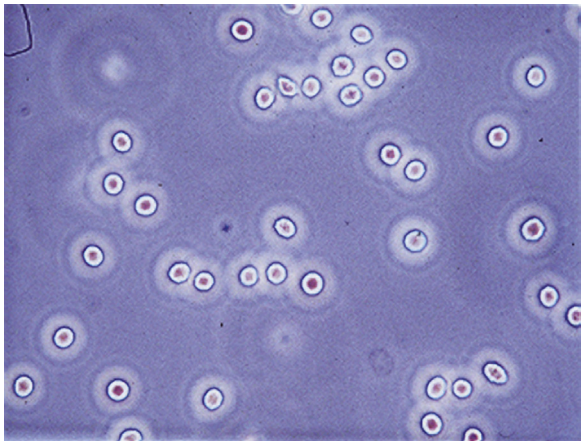

FIGURA 114-5. Eritrocitos isomorfos. Estos eritrocitos presentan tamaños, formas y contenidos de hemoglobina parecidos. Las células isomorfas implican sangrado no glomerular debido a anomalías como cálculos o papilomas o a hemorragias en los quistes en la enfermedad poliquística renal. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

y se observan en procesos en que existen lesiones de los túbulos (fig. 114-7). Los *cilindros granulosos pigmentados* se observan en casos de rabdomiólisis (cap. 113) con mioglobinuria o, raramente, hemoglobinuria. Los *cilindros hemáticos* (fig. 114-8) se observan ocasionalmente en la nefritis intersticial alérgica y en la nefropatía diabética, pero aparecen frecuentemente en la glomerulonefritis aguda (cap. 121). La presencia de cilindros hemáticos en un paciente con hematuria microscópica puede orientar el diagnóstico hacia una lesión glomerular. Los *cilindros leucocíticos* son habituales en la pielonefritis (cap. 284) y en infecciones no bacterianas agudas y crónicas. También se observan en otros trastornos en que se dan procesos en el parénquima renal en que intervienen de una u otra manera los leucocitos, como en la nefritis intersticial alérgica (cap. 122), las enfermedades ateroembólicas (cap. 125) y las enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis (cap. 95). En contadas ocasiones, los cilindros leucocíticos pueden ser una característica prominente en muchas enfermedades consideradas clásicamente glomerulares, como la nefritis lúpica (cap. 266) y la glomerulonefritis asociada a anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos (ANCA; cap. 270). Los *cilindros de células tubulares* aparecen en cualquier lesión tubular aguda, y son los cilindros celulares predominantes en la necrosis tubular isquémica aguda (cap. 120). También se observan en las lesiones por nefrotoxicidad, como las inducidas por los aminoglucósidos o el cisplatino. Algunos cilindros pueden contener simultáneamente leucocitos y células tubulares.

Los *cristales* pueden constituir un hallazgo normal en la orina o ser señal de procesos fisiopatológicos. Algunos cristales, como los de forma hexagonal que se observan en la cistinuria (cap. 128), siempre son patológicos (fig. 114-9). Otros, como los octaédricos de oxalato de calcio (fig. 114-10), pueden aparecer en condiciones normales o indicar una intoxicación por etilenglicol (cap. 110). Los cristales en forma de ataúd de fosfato triple están compuestos de fosfato de amonio y magnesio (fig. 114-11) y aparecen en infecciones urinarias causadas por organismos capaces de hidrolizar la urea (cap. 284). Los cristales de ácido úrico, los de urato de sodio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

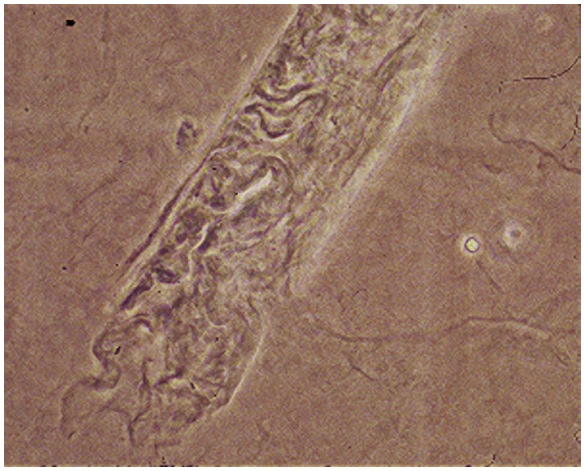

FIGURA 114-6. Cilindro hialino como los que aparecen en pequeñas cantidades en la orina normal. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

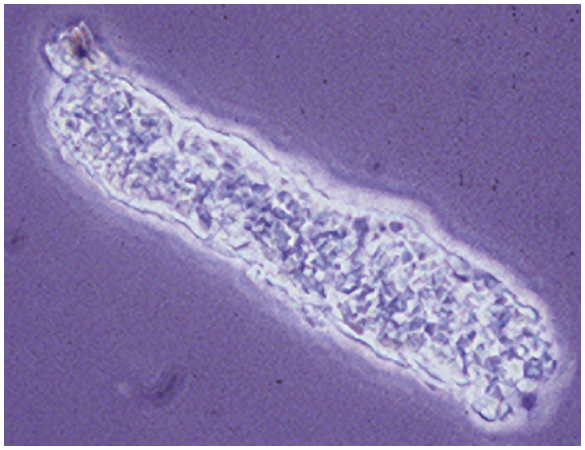

FIGURA 114-7. El número y el tamaño de los gránulos, así como su densidad en el cilindro, varían de un cilindro a otro. La presencia de eritrocitos en este cilindro puede significar que los gránulos proceden, al menos parcialmente, de eritrocitos lisados. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

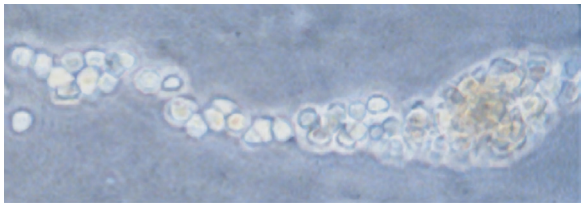

FIGURA 114-8. Un cilindro compuesto exclusivamente de eritrocitos refleja una intensa hematuria y enfermedad glomerular activa. Si la cantidad de eritrocitos en los cilindros excede los 100/ml, es posible que exista nefritis semilunar. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

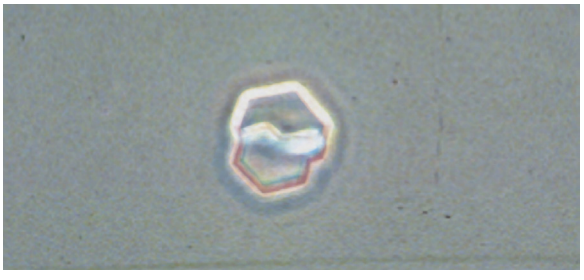

FIGURA 114-9. Típico cristal hexagonal de cistina. La presencia de un solo cristal permite diagnosticar cistinuria de forma definitiva. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

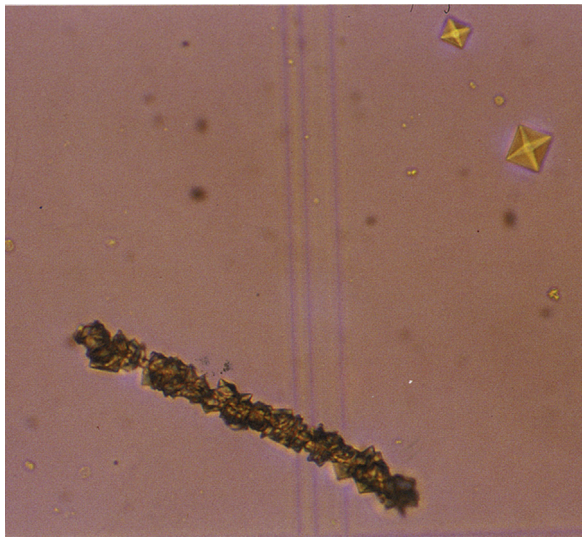

FIGURA 114-10. Cristales de oxalato. Seudocilindro de cristales de oxalato de calcio acompañado de cristales de oxalato de calcio anhidro. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

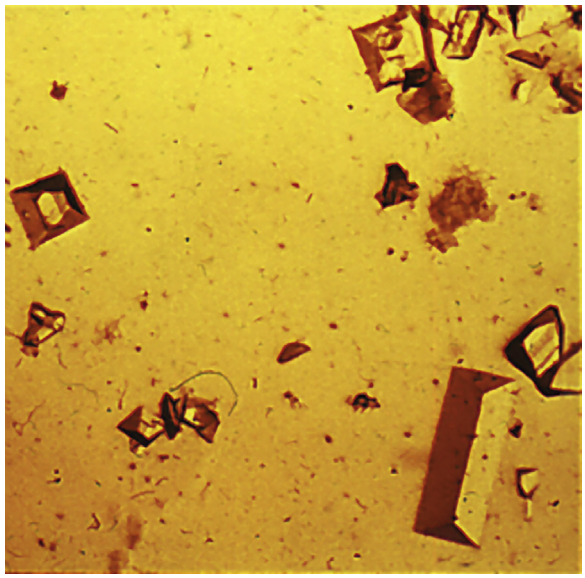

FIGURA 114-11. Cristales en forma de ataúd de fosfato de amonio y magnesio (estruvita). (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

(fig. 114-12) y los de fosfato cálcico amorfo son muy frecuentes y no suelen implicar patología alguna.

Otros elementos

En el sedimento urinario pueden aparecer también bacterias. En el sedimento obtenido mediante centrifugación de la orina se pueden observar bacilos o cadenas de cocos, pero la mejor manera de identificar las bacterias es mediante una tinción de Gram de dicho sedimento. Otros elementos que se pueden detectar en el sedimento urinario son levaduras en gemación (muy refráctiles), tricomonas y espermatozoides.

SÍNDROMES RENALES ESPECÍFICOS

En este capítulo se estudia el abordaje del paciente con trastornos renales agudos (cap. 120), síndromes glomerulares (nefróticos y nefríticos; cap. 121), enfermedades tubulointersticiales (cap. 122), vasculitis y enfermedades vasculares renales (cap. 125), necrosis papilar y enfermedad renal crónica (cap. 130).

Trastornos renales agudos

Los trastornos renales agudos (cap. 120) son síndromes en los que la filtración glomerular se reduce en el plazo de unas pocas horas o días. La concentración de creatinina sérica se encuentra elevada tanto en la enfermedad renal aguda como en la crónica, pero una concentración creciente de esta es señal de una alteración renal aguda aislada o superpuesta a un trastorno crónico. Al tratarse de un órgano que filtra la sangre, el

booksmedicos.org

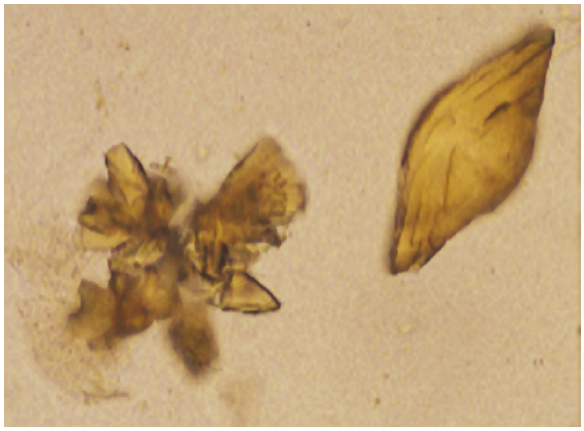

FIGURA 114-12. Cristales de urato. Cristales complejos que sugieren nefropatía aguda o nefrolitiasis por ácido úrico. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

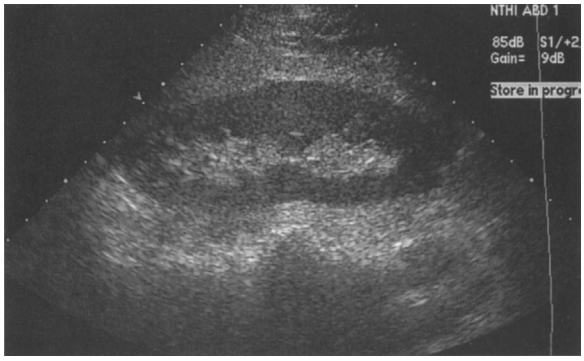

FIGURA 114-13. Hallazgos normales en la ecografía renal sagital. La corteza es hipoecógena en comparación con la grasa ecógena que contiene el seno renal. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

riñón siempre está expuesto a situaciones agudas de insuficiente perfusión arterial (cap. 125), como ocurre en las lesiones de origen prerrenal, o a la imposibilidad de expulsar la orina, como en el caso de obstrucción urinaria debida a hipertrofia prostática benigna (cap. 129). Por tanto, en los pacientes con trastornos renales agudos se han de investigar las posibles causas prerrenales, renales y posrenales. Entre los trastornos renales agudos se encuentran la necrosis tubular aguda (cap. 120), la nefritis intersticial aguda (cap. 122), la glomerulonefritis aguda (cap. 121) y las vasculitis y enfermedades vasculares (caps. 121 y 125). La evaluación del paciente ha de ser cuidadosa y sistemática, debiendo iniciarse mediante una revisión exhaustiva de la historia clínica y una exploración física completa, todo ello seguido de las pertinentes pruebas de laboratorio y, en muchas ocasiones, de pruebas de imagen como la ecografía renal. La mayoría de los trastornos renales agudos en pacientes ingresados son debidos a causas hemodinámicas o tóxicas, por lo que es importante considerar y diferenciar bien la azoemia prerrenal y la necrosis tubular aguda.

ETIOLOGÍA

Trastornos renales de origen prerrenal

Los trastornos renales de origen prerrenal aparecen en distintas situaciones en que existen shock o hipoperfusión renal, entre las que se encuentran el llenado arterial insuficiente en situaciones de edema (p. ej., insuficiencia cardíaca grave, cirrosis descompensada) o, de forma más variable, los casos de síndrome nefrótico. Se debe averiguar si existen antecedentes de situaciones en que se haya podido producir hipoperfusión, como una gastroenteritis aguda. También se debe interrogar a los pacientes acerca del posible consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o de bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina), que pueden exacerbar los problemas prerrenales. La hipotensión relativa con respecto a la presión arterial basal y los cambios ortostáticos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca son indicativos de una reducción del llenado arterial. La hipotensión ortostática de bajo grado puede ser causa de descompensación renal en pacientes con enfermedades renales crónicas (cap. 130) o estenosis arterial renal (cap. 125). En la cirrosis (cap. 153), la insuficiencia cardíaca (cap. 58) y el síndrome nefrótico (cap. 121) es frecuente el edema en las extremidades inferiores.

Necrosis tubular aguda

La necrosis tubular aguda puede aparecer tras un episodio isquémico o una agresión tóxica a los riñones. La azoemia prerrenal puede progresar a necrosis tubular aguda, especialmente si se produce hipotensión franca y persistente en el curso de una infección. La transición entre trastorno renal de origen prerrenal y necrosis tubular aguda viene marcada por un incremento de la fracción de excreción de sodio hasta un valor superior al 1%. Además, la necrosis tubular aguda puede ser debida a un efecto tóxico, por lo que en la evaluación del paciente es esencial comprobar qué ha ingerido el paciente y qué medicamentos se le han administrado previamente.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

La concentración normal de nitrógeno ureico en sangre (BUN), que es un subproducto del catabolismo de las proteínas, es aproximadamente 10 veces mayor que la concentración de creatinina. Como el cociente BUN/creatinina suele aumentar cuando el llenado arterial es insuficiente, el BUN se utiliza como marcador del volumen circulante efectivo. En la azoemia prerrenal el cociente BUN/creatinina puede llegar a 15 o 20, pero se reduce hasta aproximadamente 10 en la necrosis tubular aguda. No obstante, la concentración de BUN (y, en consecuencia, el cociente BUN/creatinina) puede encontrarse elevada también en otras circunstancias, como en las dietas hiperproteicas, las hemorragias intestinales o los tratamientos con esteroides o tetraciclinas. La concentración de BUN y el cociente BUN/creatinina pueden ser bajos en pacientes con una baja ingesta de proteínas, desnutridos o con hepatopatías.

En situaciones de oliguria e insuficiencia renal aguda (cap. 120), la excreción de sodio puede resultar útil para evaluar la función tubular. La fracción de excreción de sodio (FE_{Na}) se calcula de la siguiente manera:

$$FE_{Na} = (Na\ orina / Na\ plasma) / (Cr\ orina / Cr\ plasma) \times 100$$

donde *Na* es la concentración de sodio (en mmol/l) y *Cr* es la concentración de creatinina (en mmol/l o mg/dl). En una situación de oliguria una FE_{Na} inferior al 1% suele ser señal de azoemia prerrenal, mientras que una FE_{Na} superior al 1% sugiere lesiones renales intrínsecas. Aunque este parámetro suele resultar útil, a veces se observan FE_{Na} inferiores al 1% en ausencia de trastornos prerrenales, como ocurre en situaciones de nefropatía inducida por medios de contraste (cap. 120), síndrome hepatorrenal (cap. 154), uropatía obstructiva (cap. 123), nefritis intersticial (cap. 122), glomerulonefritis (cap. 121) y rabdomiólisis (cap. 113). Por el contrario, se pueden observar FE_{Na} elevadas en situaciones en que sí que existe un trastorno prerrenal, como ocurre en los tratamientos con diuréticos, la insuficiencia suprarrenal (cap. 227), la pérdida cerebral de sal y la nefropatía por pérdida de sal (cap. 116). El valor de la FE_{Na} debe ser valorado en el contexto de la situación clínica concreta, porque hay pacientes normales o con enfermedades renales crónicos en los que puede presentar valores tanto altos como bajos. El volumen circulante debe ser evaluado a la cabecera del paciente, y no basándose únicamente en determinaciones de electrólitos.

Pruebas de imagen

La ecografía es la técnica de diagnóstico por imagen más utilizada en nefrología (fig. 114-13) y proporciona información acerca de obstrucciones, tamaño de los riñones, presencia de masas y textura ecógena renal. La ecografía tiene una sensibilidad de solamente el 90% para la detección de hidronefrosis, por lo que no basta para excluir definitivamente la presencia de obstrucciones (cap. 123). Además, no sirve para detectar cálculos en los uréteres y en la vejiga, lo que limita su utilidad en este sentido (cap. 126). La ecografía sí que sirve para detectar trastornos vasculares, y las técnicas Doppler permiten analizar los índices de resistencia de los vasos renales. Estos índices de resistencia son esenciales para poder atribuir la disfunción renal a las anomalías vasculares detectadas (cap. 125). Un alto índice de resistencia supone la presencia de enfermedad parenquimatosa con cicatrización e implica que no es probable que una intervención directa sobre la propia enfermedad vascular sirva para mejorar el funcionamiento renal.

La técnica de elección para la detección de cálculos renales (cap. 126) es la tomografía computarizada (TC), existiendo protocolos de estudio de riñones, uréteres y vejiga mediante los que es posible detectar cualquier tipo de cálculo, incluidos los de ácido úrico y los no obstructivos, así como los que se encuentran alojados en los uréteres (fig. 114-14). Las masas renales son evaluables con TC con contraste o mediante ecografía renal. La angiografía por TC con contraste yodado sirve para detectar posibles estenosis de las arterias renales (cap. 125) con una exactitud comparable a la de la angiografía mediante resonancia magnética (RM).

Síndromes glomerulares: nefrótico y nefrítico

El síndrome nefrótico (cap. 121) se caracteriza por la presencia de proteinuria superior a 3,5 g/día/1,73 m^2, que va acompañada de edema, hipertensión e hiperlipidemia. Otras consecuencias son una predisposición a las infecciones e hipercoagulabilidad. En general, las enfermedades asociadas al síndrome nefrótico no provocan insuficiencia renal aguda, si bien la enfermedad con cambios mínimos, la nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la trombosis venosa renal bilateral

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

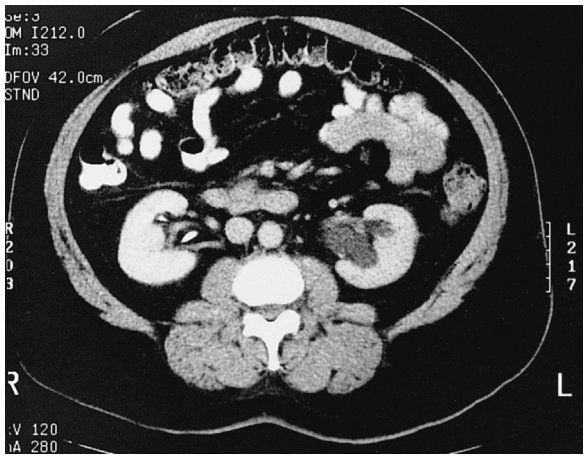

FIGURA 114-14. Excreción retardada en el riñón izquierdo debido a un cálculo distal. En la tomografía computarizada con contraste se aprecia la dilatación de la pelvis renal izquierda. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

(cap. 125) sí pueden producirla. Las causas del síndrome nefrótico idiopático primario son, en orden descendente de prevalencia, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la nefropatía membranosa, la enfermedad con cambios mínimos y la glomerulonefritis membranoproliferativa. La nefropatía membranosa se ha asociado con la presencia de anticuerpos frente a receptores de fosfolipasa A_2 de tipo M. Entre las causas secundarias del síndrome nefrótico se encuentran la nefropatía diabética (cap. 124), la amiloidosis (cap. 188) y la nefritis lúpica membranosa (caps. 121 y 266).

El síndrome nefrítico agudo es una presentación poco frecuente pero espectacular de la glomerulonefritis aguda (cap. 121). La característica más destacable del síndrome nefrítico es la presencia de eritrocitos dismórficos y cilindros hemáticos, aunque su ausencia no basta para descartar el síndrome. El síndrome nefrítico agudo puede ser causado por cualquiera de las glomerulonefropatías de progresión rápida con vasculitis asociada a ANCA (granulomatosis con polivasculitis, polivasculitis microscópica y granulomatosis eosinofílica con polivasculitis), glomerulonefritis por anticuerpos frente a la membrana basal glomerular (anti-MBG) y glomerulonefritis causada por complejos inmunitarios (incluidos lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia, glomerulonefritis postinfecciosa, endocarditis, nefropatía por IgA y púrpura de Henoch-Schönlein). La rápida evolución de la disfunción renal suele requerir una evaluación urgente del paciente, habitualmente en un entorno hospitalario.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

Una proteinuria (en forma de albuminuria) superior a 3,5 g/24 h es generalmente indicativa de enfermedad glomerular (cap. 121). No obstante, cantidades menores no bastan para excluirla, y la electroforesis puede resultar muy útil para determinar qué proteínas se están excretando (cap. 187). En determinadas ocasiones se observa proteinuria por desbordamiento de proteínas de bajo peso molecular, como las cadenas ligeras características de la proteinuria de Bence Jones, con concentraciones excretadas de más de 3,5 g/día, pero en ausencia de cualquier manifestación o implicación del síndrome nefrótico; el estudio electroforético de las proteínas excretadas en orina es muy útil para diferenciar estas entidades. La presencia de proteína de Bence Jones también se puede poner de manifiesto comparando los cocientes microalbúmina/creatinina y proteínas/creatinina, debido a la ausencia de albuminuria en presencia de una importante proteinuria. La recogida de orina se debe llevar a cabo descartando la primera micción de la mañana y recolectando a continuación toda la orina emitida durante ese día, a la que se añadirá la correspondiente a la primera micción del día siguiente.

La recogida de una muestra de orina de 24 h para determinar la excreción de proteínas es incómoda para el paciente y da lugar muchas veces a resultados inexactos. Por ello es interesante determinar las concentraciones de proteínas y creatinina en una muestra aislada de orina, lo que nos permite estimar la cantidad total de proteína excretada. Un cociente proteína/creatinina de 3 corresponde a una excreción de proteínas de aproximadamente 3 g/24 h. Utilizando este sistema, la máxima exactitud se obtiene analizando la primera orina de la mañana; por el contrario, la exactitud puede ser inadecuada en pacientes con proteinuria ortostática.

La evaluación de la función renal en presencia de proteinuria, especialmente cuando se sospecha la existencia de enfermedad glomerular, debe llevarse a cabo de forma escalonada desde la evaluación serológica no invasiva hasta llegar a una prueba que confirme definitivamente el diagnóstico, como por ejemplo una biopsia renal.[8] En algunas ocasiones es preciso establecer rápidamente un diagnóstico, por lo que la biopsia renal puede ser llevada a cabo de forma precoz.

Serología

El título de *anticuerpos antinucleares* (ANA) puede ser útil en el estudio de las enfermedades glomerulares, ya sea en su forma nefrótica o nefrítica. Un título de ANA elevado (p. ej., 1:320) puede ser muy específico para el diagnóstico de nefritis lúpica (cap. 266), especialmente si va acompañado de anticuerpos frente a ADN de cadena doble o frente al antígeno Smith; en estos casos suele ser precisa la biopsia renal. Los títulos más bajos (p. ej., 1:80 o 1:40) son inespecíficos.

El título de *factor reumatoide* suele encontrarse elevado en pacientes con artritis reumatoide (cap. 264), pero la vasculitis no es frecuente y, cuando aparece, lo hace muy tarde. Se puede detectar factor reumatoide en algunas formas de crioglobulinemia (cap. 187); por ejemplo, las IgM presentes en las crioglobulinemias de tipo II y III poseen actividad tipo factor reumatoide. El factor reumatoide también es un hallazgo inespecífico en la endocarditis bacteriana (cap. 76) y en la vasculitis sistémica (cap. 270).

La concentración de los componentes C3 y C4 del *complemento* y la dosis hemolítica al 50% del complemento (CH_{50}) se suelen determinar ante la sospecha de glomerulonefritis de evolución rápida (cap. 121). Las concentraciones del complemento suelen ser bajas en el lupus eritematoso sistémico activo (cap. 266), la glomerulonefritis postestreptocócica (cap. 121), la endocarditis (cap. 76), la glomerulonefritis membranoproliferativa, la crioglobulinemia (cap. 187), la nefritis por derivación con infección de una derivación ventriculoauricular y la glomerulonefritis asociada a abscesos viscerales. Una concentración especialmente baja de C4 en relación con C3 debe despertar la sospecha de crioglobulinemia.

En aproximadamente el 50% de los casos de nefropatía por IgA (cap. 121) y de púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 121) se detectan concentraciones elevadas de IgA policlonal mediante *inmunoelectroforesis en suero.* Las elevaciones de las IgG policlonales se producen en diversas enfermedades sistémicas y constituyen un hallazgo inespecífico. La presencia de proteína monoclonal en suero debe hacer pensar en enfermedades asociadas a gammapatías monoclonales (cap. 187). En el diagnóstico diferencial se deben considerar la gammapatía monoclonal de significado incierto, el mieloma renal, los linfomas (cap. 185), la amiloidosis (cap. 188), la enfermedad por depósito de cadenas ligeras, la enfermedad por depósito de cadenas pesadas, la glomerulonefritis inmunotactoide y la crioglobulinemia. La concentración de proteína monoclonal es mayor en casos de mieloma múltiple, pero incluso pequeñas cantidades de proteínas de Bence Jones en suero pueden tener importancia clínica.

Si se sospecha la existencia de mieloma, siempre se debe llevar a cabo al mismo tiempo una *inmunoelectroforesis en orina.* Como en una proporción importante de los mielomas múltiples no se excretan cadenas pesadas en orina, y las cadenas ligeras en pequeñas cantidades pueden ser difícilmente detectables mediante inmunoelectroforesis en suero, la inmunoelectroforesis urinaria en busca de proteína de Bence Jones complementa la inmunoelectroforesis en suero. En el mieloma de cadenas ligeras, los pacientes pueden presentar proteinuria de Bence Jones incluso en ausencia de un componente M en la inmunoelectroforesis sérica. La proteinuria de Bence Jones puede aparecer en el mieloma renal, la amiloidosis, la enfermedad por depósito de cadenas ligeras, el linfoma y, ocasionalmente, en la gammapatía monoclonal de significado incierto. No obstante, algunos pacientes con amiloidosis sistémica AL (por cadenas ligeras) presentan una inmunoelectroforesis sérica normal y ausencia de proteinuria de Bence Jones (cap. 187). La utilización de pruebas más sensibles para la detección de cadenas ligeras libres en suero y para la determinación del cociente entre cadenas ligeras κ y λ aumenta a su vez la sensibilidad de la detección de gammapatías monoclonales.

Las pruebas para la detección de *anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos* (ANCA) han permitido detectar con mayor precocidad y certeza las causas vasculíticas de la glomerulonefritis de progresión rápida (cap. 270), especialmente de la granulomatosis con polivasculitis, la polivasculitis microscópica y la granulomatosis eosinófila con polivasculitis, cuando su presencia se confirma mediante enzimoinmunoanálisis. Los anticuerpos pueden dar lugar a dos patrones de tinción diferentes: la tinción perinuclear (p-ANCA) y la tinción citoplásmica (c-ANCA). De hecho, ambos antígenos presentan una distribución citoplásmica, no siendo la tinción perinuclear, sino un artefacto debido al método de fijación. En la mayoría de los casos el antígeno de los p-ANCA es la mieloperoxidasa (MPO), mientras que el antígeno para los c-ANCA es la proteinasa 3 (PR3). Los anticuerpos frente a la MPO se asocian a polivasculitis microscópica, glomerulonefritis semilunar idiopática y síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis esinofílica con polivasculitis; cap. 270). Los anticuerpos frente a PR3 suelen aparecer en la enfermedad clásica de granulomatosis con polivasculitis (antiguamente denominada granulomatosis de Wegener; cap. 270).

Los anticuerpos *antimembrana basal glomerular* (MBG) son autoanticuerpos frente al antígeno de Goodpasture (cap. 121), que se encuentra situado en un dominio de la cadena α del colágeno de tipo 4. El síndrome de Goodpasture se puede diagnosticar con precocidad y exactitud mediante inmunofluorescencia, confirmándose a continuación el diagnóstico mediante *Western blot.* La tinción para anticuerpos frente a la MBG también puede ser positiva en presencia de ANCA. Se

booksmedicos.org

cree que en estos casos la formación de anticuerpos frente a la MBG es un proceso secundario a la exposición al antígeno de Goodpasture como consecuencia de las lesiones glomerulares.

Las *crioglobulinas* (cap. 187) son inmunoglobulinas termolábiles. En la crioglobulinemia de tipo I son de un único tipo monoclonal. Sin embargo, en las crioglobulinemias de tipos II y III entre la mezcla de inmunoglobulinas se encuentra una que presenta actividad de tipo factor reumatoide frente a IgG. Las crioglobulinas de tipos I y II originan trastornos clínicos con más frecuencia, sobre todo si los títulos son elevados. La crioglobulinemia de tipo III suele tener menor importancia clínica. La crioglobulinemia de tipo I se observa en la macroglobulinemia de Waldenström y en el mieloma múltiple (cap. 187); la de tipo II, en la infección por el virus de la hepatitis C (caps. 148 y 149), el síndrome de Sjögren (cap. 268), linfomas (caps. 185 y 186) y el lupus eritematoso sistémico (cap. 266); y la de tipo III, en la hepatitis C (caps. 148 y 149), las infecciones crónicas y los estados inflamatorios. Cuando la crioglobulinemia va asociada a hepatitis C, el ARN del virus de la hepatitis C (VHC) se concentra en el crioprecipitado; el diagnóstico se puede establecer mediante la determinación del ARN en el crioprecipitado a 37 °C.

La nefropatía membranosa se asocia a la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con antígeno de superficie de la hepatitis B detectable (cap. 149). La panarteritis nudosa clásica (cap. 270) se asocia ocasionalmente a la infección crónica por el VHB, generalmente en presencia de antígeno de superficie y de antígeno e. También se han detectado anticuerpos frente a los receptores de fosfolipasa A_2 de tipo M que actúan como autoanticuerpos en pacientes con nefropatía membranosa idiopática.

La seropositividad frente a la hepatitis C se ha asociado a diversas enfermedades renales, como crioglobulinemia, glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía membranosa. Para su evaluación se pueden llevar a cabo determinaciones de anticuerpos y de ARN del VHC. En algunas ocasiones es preciso llevar a cabo la detección de ARN del VHC en el crioprecipitado a 37 °C.

La nefropatía asociada al VIH (cap. 121) está relacionada con el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal aguda. En presencia de estos síndromes, la serología frente al VIH y la determinación de la carga viral son pruebas que deben llevarse a cabo cuando el entorno clínico lo haga aconsejable.

La infección estreptocócica se puede confirmar como causante de glomerulonefritis postestreptocócica (cap. 121) mediante la determinación de anticuerpos frente a la ADNasa o la estreptolisina. La infección reciente se puede confirmar mediante la titulación de muestras obtenidas durante la fase aguda y durante la convalecencia.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es una prueba bastante inespecífica para la evaluación de los trastornos renales. No obstante, una VSG elevada suele ser señal de vasculitis sistémica (cap. 270), mieloma múltiple (cap. 187) o cáncer como la causa subyacente. Sin embargo, la VSG también suele ser alta en el síndrome nefrótico (cap. 121), nefropatía diabética incluida (cap. 124).

Biopsia renal

No existen directrices definidas acerca de cuándo está indicada una biopsia renal. La mayoría de los nefrólogos la suele llevar a cabo en casos de adultos con síndrome nefrótico idiopático y de niños con síndrome nefrótico dependiente de esteroides o resistente a estos. Además, otra indicación muy clara es la insuficiencia renal aguda sin causa evidente. Es destacable que los pacientes que desarrollan trastornos renales en el entorno hospitalario rara vez son candidatos para la biopsia. Otros hallazgos clínicos anormales, como la hematuria macroscópica o microscópica, o la proteinuria subnefrótica, muchas veces, aunque no siempre, conducen a la realización de una biopsia. La biopsia renal se suele llevar a cabo por vía percutánea con guía por ecografía o TC en tiempo real. Entre un 1 y un 2% de los pacientes sin coagulopatía subyacente desarrolla hemorragias que requieren transfusión. El abordaje transyugular se puede utilizar en pacientes con alto riesgo de hemorragia.

La decisión sobre si llevar o no a cabo una biopsia renal debe ser estudiada en cada caso concreto, pero su realización suele estar justificada en pacientes que satisfagan dos o más de los siguientes criterios: hematuria, proteinuria de más de 1 g/día, insuficiencia renal o serología positiva para enfermedades sistémicas que puedan afectar a los riñones (p. ej., infección por los virus de la hepatitis B o C, lupus eritematoso sistémico, ANCA positivos). La decisión sobre si realizar o no una biopsia renal a pacientes diabéticos con posible nefropatía diabética debe ser tomada de forma individualizada, y suele depender de la presencia de características atípicas o de un sedimento urinario anormal.[9] Además, en los trasplantados renales (cap. 131) con insuficiencia renal crónica o aguda la biopsia del aloinjerto proporciona información esencial para el diagnóstico y tratamiento.

Enfermedades tubulointersticiales

La presentación de las enfermedades tubulointersticiales (cap. 122) varía entre un trastorno renal agudo y una disfunción renal crónica, que se manifiesta inicialmente como insuficiencia renal leve y asintomática (tabla 114-3). Muchas veces el sedimento urinario contiene cantidades pequeñas o moderadas de proteínas, generalmente menos de 1 g/día, así como leucocitos, eritrocitos, células tubulares y cilindros leucocíticos. Los cilindros hemáticos son poco frecuentes en la nefritis intersticial aguda, siendo más característicos de la enfermedad glomerular.

TABLA 114-3 PRINCIPALES CAUSAS DE ENFERMEDAD TUBULOINTERSTICIAL

Necrosis tubular aguda isquémica y tóxica
Nefritis intersticial alérgica
Nefritis intersticial secundaria a una enfermedad vascular del colágeno relacionada con complejos inmunitarios, como la enfermedad de Sjögren o el lupus eritematoso sistémico
Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, nefritis tubulointersticial con uveítis
Nefritis intersticial relacionada con IgG4
Lesiones tubulares relacionadas con pigmentos: mioglobinuria, hemoglobinuria
Hipercalcemia con nefrocalcinosis
Obstrucción tubular: fármacos como el indinavir, ácido úrico en el síndrome de lisis tumoral
Mieloma renal o nefropatía con cilindros
Nefritis intersticial relacionada con infecciones: *Legionella* spp., *Leptospira* spp.
Enfermedades infiltrantes, como el linfoma

Vasculitis y enfermedades vasculares renales

Las enfermedades vasculares del riñón se pueden dividir entre la obstrucción de grandes vasos y la de vasos medianos o pequeños (cap. 125). Las enfermedades vasculares renales son causa frecuente de hipertensión, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. Aproximadamente el 90% de las estenosis arteriales renales son de origen ateroesclerótico, estando causado casi todo el 10% restante por la displasia fibromuscular, que es especialmente frecuente en mujeres de entre 20 y 50 años. Entre las enfermedades de los vasos arteriales de tamaño medio se encuentran la panarteritis nudosa, que se observa en pacientes con hepatitis B (caps. 148 y 149), infección por VIH (cap. 121) o, más raramente, hepatitis C (caps. 148 y 149). Los síntomas consisten en dolor abdominal, hipertensión e insuficiencia renal leve, muchas veces con un sedimento normal; entre los hallazgos diagnósticos se encuentran los microaneurismas en las bifurcaciones de las arterias de tamaño medio. Otras enfermedades que afectan a los vasos pequeños son las enfermedades ateroembólicas (cap. 125), que pueden aparecer espontáneamente o tras la ejecución de procedimientos arteriográficos o quirúrgicos. Este síndrome afecta típicamente a los riñones, al tracto gastrointestinal y a las extremidades inferiores, aunque cuando se ve implicado el cayado aórtico también puede afectar al sistema nervioso central.

Entre las microangiopatías trombóticas se encuentran el síndrome urémico hemolítico (SUH) y la púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 172). La púrpura trombocitopénica va asociada a un inhibidor adquirido de una proteasa que escinde multímeros del factor von Willebrand de elevado peso molecular o al déficit congénito de dicha proteasa. El SUH es debido a lesiones endoteliales. En el SUH con diarrea (o típico), estas lesiones endoteliales son causadas por la toxina Shiga, que producen las cepas de *Escherichia coli* O157:H7 infectantes. En el SUH sin diarrea (atípico), el origen de las lesiones endoteliales es una regulación anómala de la vía alternativa del complemento. El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 176) puede originar trombosis y estenosis de los grandes vasos, así como microangiopatía trombótica con proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal. Si no se tratan adecuadamente, las crisis renales de la esclerodermia, una manifestación de la esclerosis sistémica (cap. 267), suelen conducir a una progresión inexorable hacia la insuficiencia renal terminal.

Las vasculitis sistémicas se pueden manifestar de diversas maneras, entre las que se encuentran manifestaciones cutáneas como exantema petequial, púrpura, gangrena digital y hemorragias en astilla. En la granulomatosis con polivasculitis (cap. 270) se producen otitis, sinusitis, epistaxis, hemoptisis y úlceras del tabique nasal. Una manifestación catastrófica del síndrome de Goodpasture (cap. 121), de la enfermedad por anticuerpos frente a la MBG y de las vasculitis asociadas a ANCA (cap. 270) es la hemorragia pulmonar. La púrpura de Henoch-Schönlein y la panarteritis nudosa clásica (cap. 270) pueden cursar con dolor e hinchazón abdominal y hemorragias gastrointestinales. Las vasculitis pueden dar lugar a síntomas neurológicos, como polivasculitis microscópica (cap. 270) y crioglobulinemia (cap. 187).

DIAGNÓSTICO

Pruebas de imagen

La resonancia magnética (RM) con angiografía mediante RM (fig. 114-15) es una prueba muy sensible para la detección de enfermedad vascular renal ateroesclerótica (cap. 125), pero tiende a sobrevalorar el grado de estenosis. Sin embargo, su exactitud para la detección de la displasia fibromuscular no se conoce tan bien. La RM también sirve para el estudio de masas renales. No es precisa la utilización de medios de contraste yodados para la RM, pero sí que se utilizan medios de contraste con gadolinio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 114-15. Angiografía por resonancia magnética. La imagen frontal tridimensional muestra estenosis en la arteria renal derecha *(flecha)*. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

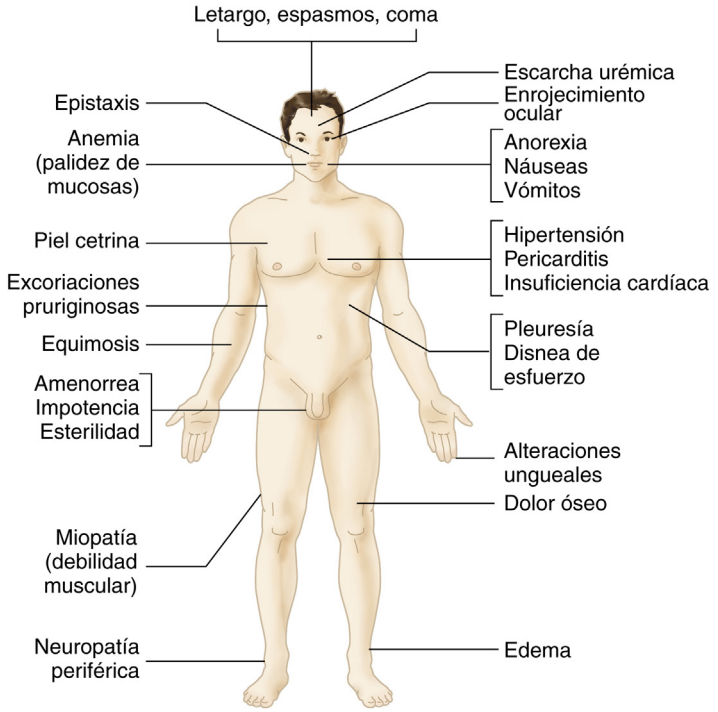

FIGURA 114-16. Síntomas y signos habituales de la insuficiencia renal crónica. (Reproducido de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

para estudios vasculares relacionados con el síndrome de fibrosis sistémica nefrógena en pacientes con insuficiencia renal avanzada (cap. 267).

La arteriografía renal es la técnica de elección para la evaluación de la estenosis arterial renal (cap. 125), y también se utiliza para el estudio de las malformaciones arteriovenosas, la panarteritis nudosa y otras lesiones vasculares de los riñones. Esta técnica invasiva requiere administrar medio de contraste yodado, por lo que acarrea un cierto riesgo de ateroembolia (cap. 125). En el curso de la angiografía se pueden llevar a cabo técnicas de angioplastia terapéutica e implantación de endoprótesis.

Necrosis papilar

La necrosis aguda de las papilas renales se asocia a anemia drepanocítica (cap. 163), nefropatía por analgésicos (cap. 122), nefropatía diabética (cap. 124) y pielonefritis obstructiva (cap. 284). En la drepanocitosis (cap. 163)[10] el entorno hipóxico e hipertónico de la médula interna promueve la formación de drepanocitos, y su formación crónica en los vasos rectos origina isquemia medular. El consumo masivo y prolongado de analgésicos, particularmente de la combinación de ácido acetilsalicílico, cafeína y paracetamol, está relacionado con la nefritis intersticial crónica y con predisposición a la necrosis papilar (cap. 122); se cree que la isquemia medular es debida a la inhibición por parte del ácido acetilsalicílico de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, mientras que se cree que los metabolitos de la fenacetina son directamente tóxicos. De la misma forma, parece que en la nefropatía diabética existen problemas de perfusión medular (cap. 124) y de pielonefritis obstructiva (cap. 123).

Las manifestaciones clínicas de la necrosis papilar pueden incluir dolor de costado y hematuria. Si las papilas se desprenden, la obstrucción se puede producir en la pelvis renal o el uréter del riñón afectado, y el dolor se puede desplazar desde el costado hacia la ingle. El desprendimiento papilar puede desencadenar una insuficiencia renal franca cuando existen anomalías del funcionamiento del riñón contralateral o si la obstrucción se produce a nivel de la vejiga o la uretra (cap. 123).

Clásicamente, la necrosis papilar se diagnostica mediante un pielograma intravenoso en el que se ponen de manifiesto los defectos del cáliz tras el desprendimiento papilar, pero en el caso de lesiones avanzadas se pueden conseguir resultados igualmente buenos con la TC con contraste. No obstante, si la papila necrosada no llega a desprenderse, el defecto es más sutil. El carcinoma de células de transición (cap. 197) puede aparecer junto con la necrosis papilar o simular esta última. Las posibles obstrucciones se deben despejar, pero por lo demás el tratamiento se limita al alivio del dolor y al mantenimiento de un buen estado de hidratación.

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica se define como la presencia de lesiones renales o de una FG inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 durante al menos 3 meses, y se clasifica en cinco estadios (tabla 114-4). Las lesiones renales consisten en una serie de anomalías anatomopatológicas o de marcadores bioquímicos renales, como alteraciones de la composición sanguínea o urinaria o imágenes radiológicas anormales. La microalbuminuria se define como la excreción de entre 30 y 300 mg de albúmina en 24 h. Se calcula que un 12% de los habitantes de EE. UU. presenta una excreción urinaria de albúmina anormal, siendo mayor la frecuencia cuanto mayor es la edad. La insuficiencia renal se define como una FG inferior a 15 ml/min/1,73 m^2 acompañada de signos y síntomas de uremia o de la necesidad de implantar técnicas de reemplazo renal para tratar las complicaciones derivadas de la baja FG (fig. 114-16). La insuficiencia renal terminal comprende todos aquellos casos que requieren tratamiento mediante diálisis o trasplante, independientemente del valor de la FG.

TABLA 114-4 ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA*

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	FG (ml/min/1,73 m^2)
1	Lesiones renales con FG normal o ↑	≥ 90
2	Lesiones renales con FG ligeramente ↓	60-89
3	↓ FG moderada	30-59
4	↓ FG intensa	15-29
5	Insuficiencia renal	< 15 (o diálisis)

*La enfermedad renal crónica se define como la existencia de lesiones renales o una FG < 60 ml/min/1,73 m^2 durante ≥ 3 meses. Las lesiones renales consisten en una serie de anomalías anatomopatológicas o de marcadores bioquímicos renales, como alteraciones de la composición sanguínea o urinaria, o imágenes radiológicas anormales.
FG = velocidad de filtración glomerular.

Los pacientes con enfermedad renal crónica deben ser derivados a un nefrólogo. La atención debe ir dirigida a frenar la progresión de la enfermedad, a optimizar el tratamiento médico y a que la transición hacia los tratamientos de reemplazo renal sea lo más suave que sea posible (cap. 130).[11] Entre los cuidados deben incluirse el control de la presión arterial, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o de bloqueantes de los receptores de angiotensina, si procede, asesoramiento dietético, un control meticuloso de las concentraciones de calcio y fósforo, así como de la de hormona paratiroidea, y el tratamiento de la anemia mediante la administración de eritropoyetina y suplementos de hierro. Cuando se haga necesario, es importante derivar cuanto antes a los pacientes con enfermedad renal crónica para el establecimiento de un punto de acceso para diálisis y para ser evaluados ante un posible trasplante (cap. 131).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

115 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RIÑONES

QAIS AL-AWQATI Y JONATHAN BARASCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El riñón regula la composición iónica y el volumen de los líquidos corporales, la excreción de residuos nitrogenados, la eliminación de moléculas exógenas (p. ej., muchos fármacos), la síntesis de varias hormonas (p. ej., eritropoyetina) y el metabolismo de proteínas de bajo peso molecular (p. ej., insulina). Para poder llevar a cabo adecuadamente todas esas funciones, el riñón recibe el 25% del gasto cardíaco. La anatomía macroscópica del riñón es significativa por tener un peso de 150 g aproximadamente y una característica forma de alubia con unas dimensiones aproximadas de 11 × 6 × 2,5 cm. Si se realiza una bisección, se evidencia una estructura macroscópica simple con una corteza externa y una médula más central que se va estrechando en múltiples papilas que corresponden a los vértices de las llamadas pirámides (fig. 115-1).

El conocimiento del riñón, sin embargo, requiere que se aprecie la intrincada microestructura que le permite realizar funciones tan complejas. Aunque el riñón es un órgano, la *nefrona* es realmente la unidad identificable e independiente de este órgano. El riñón humano está compuesto de aproximadamente 1 millón de nefronas esencialmente idénticas. Cada nefrona individual realiza todas las funciones del riñón, y en líneas generales todas las nefronas son independientes unas de otras porque cada una tiene su propia inervación y su propio aporte sanguíneo. La nefrona consta de dos subunidades funcionales, el glomérulo, y los túbulos y conductos (fig. 115-2). El glomérulo comienza a partir de bifurcaciones de la arteriola aferente, que es una rama distal de la correspondiente arteria renal, hasta un ovillo de capilares. Los capilares glomerulares se invaginan en un epitelio con las células epiteliales viscerales adyacentes al capilar y las células epiteliales parietales fuera de este ovillo. El espacio entre las capas de células epiteliales es el espacio urinario. El endotelio fenestrado del capilar glomerular, la membrana basal intermedia y los pedicelos de las células del epitelio visceral, llamadas podocitos, constituyen la barrera de filtración glomerular. El balance de presiones hidrostáticas y oncóticas conduce a la expulsión de un filtrado libre de proteínas dentro del espacio urinario a través de esta barrera. El espacio urinario después se prolonga con una serie de túbulos y conductos: el túbulo proximal, la rama delgada del asa de Henle, la rama gruesa del asa de Henle, el túbulo contorneado distal, el conducto colector cortical y el conducto colector medular. El conducto colector papilar se vacía a través de la papila renal en la pelvis renal y después al uréter. Los capilares glomerulares se fusionan para formar la arteriola eferente, un vaso que es sensible a la angiotensina II de un modo exquisito, y esta arteriola después se sigue de los capilares peritubulares (proximales). Este sistema permite la constricción de la arteriola eferente para regular la reabsorción tubular, como se describe más adelante.

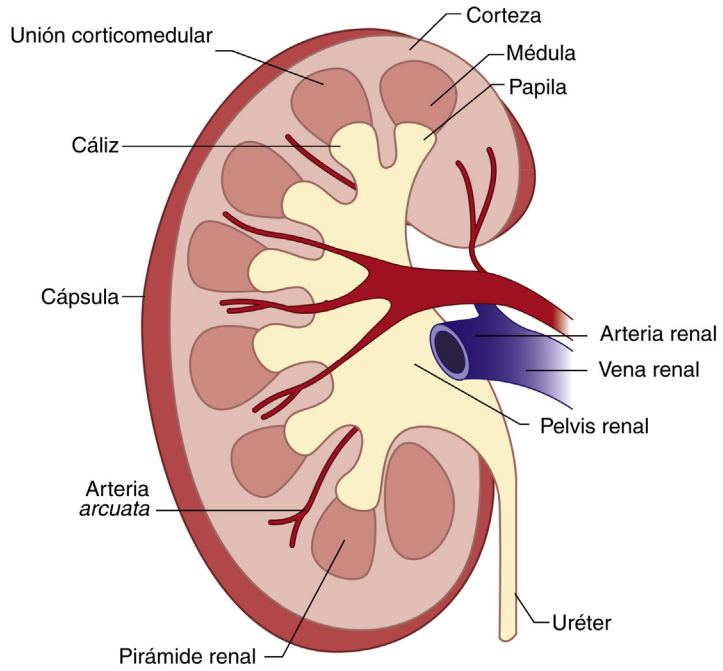

FIGURA 115-1. Sección sagital del riñón humano que representa la anatomía macroscópica y la organización.

La nefrona regula la homeostasis mediante tres acciones. Primera, en el glomérulo, la nefrona produce hasta 120 ml/min de ultrafiltrado de la sangre. Segunda, los diferentes segmentos de la nefrona cambian la composición del filtrado por la transferencia de cerca del 99% de sus componentes (p. ej., glucosa, NaCl, agua) desde la luz a la sangre. Tercera, la secreción desde la sangre a la luz de electrólitos adicionales (p. ej., NH_4^+, K^+, HCO_3^-).

Para realizar estas funciones, cada segmento de la nefrona, con la excepción de los conductos colectores, está compuesto de un solo tipo de células epiteliales cuya superficie luminal o apical (orientada hacia la orina) y cuya superficie basolateral (orientada hacia la sangre) expresan de forma diferente varias proteínas y lípidos. Por ejemplo, la membrana apical tiene habitualmente microvellosidades o cilios, mientras que la membrana basolateral no los tiene. La endocitosis y exocitosis polarizadas apicales son, con frecuencia, importantes en la regulación del número de proteínas de transporte en la superficie apical. Además, las células epiteliales están unidas unas a otras por uniones estrechas, que les confieren una característica permeabilidad iónica en la capa epitelial. En gran parte existe transporte transepitelial a través de la célula, pero el transporte a través de las uniones estrechas (la *vía paracelular*) puede ser importante también, en diferentes segmentos del túbulo. Por ejemplo, el transporte de sodio comienza con la entrada por la superficie luminal bajo un gradiente electroquímico, mientras que su salida en la superficie basolateral es contra gradiente y requiere la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP). La Na^+,K^+-ATPasa está localizada en la superficie basolateral de todo el epitelio, y todo el transporte «activo» que consume energía se acopla directa o indirectamente a ella, con la excepción del transporte de H^+. Cada segmento tiene una diferente composición de canales, transportadores y ATPasas, y cada segmento se regula por diferentes sensores químicos y físicos; así, la «orina final» contiene los componentes que deben ser expulsados para mantener la constancia de la composición corporal.

EL RIÑÓN CONTROLA EL VOLUMEN DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR REGULANDO SU CONTENIDO EN SODIO

La filtración de 180 l/día que contienen 24.000 mEq de sodio se sigue de la reabsorción de más de 99% del sodio filtrado. Para la reabsorción del sodio se utiliza más del 90% del oxígeno consumido por el riñón. La reabsorción de sodio está regulada por receptores de volumen, que se localizan en la arteria carotídea y aumentan el estímulo β-simpático, que estimula la liberación de renina, una aspartato proteasa de las células granulares del aparato yuxtaglomerular. Las células que liberan renina están cercanas a las arteriolas aferentes, donde la renina rompe el angiotensinógeno para producir angiotensina I, que se convierte, localmente, en angiotensina II. La angiotensina II se liga a los receptores de angiotensina y contrae la arteriola eferente, lo que afecta a la hemodinámica glomerular. El incremento en la presión hidrostática dentro de los capilares glomerulares conduce a la formación de un ultrafiltrado del plasma. Como la filtración va progresando, la sangre, más rica en proteínas y por tanto oncóticamente más activa en el capilar glomerular, se opone a la presión hidrostática de este hasta que se consigue una presión de equilibrio antes de alcanzar la arteriola eferente. Consecuentemente, la angiotensina II puede que no cambie la tasa de filtración glomerular (FG) de forma marcada, pero puede incrementar la reabsorción tubular al reducir la presión hidrostática y aumentar la presión oncótica en los capilares peritubulares que rodean al túbulo proximal en forma de plexo; de ese modo favorece la reabsorción de agua y solutos como la urea.

El filtrado glomerular siguiente entra en la porción tubular de la nefrona, donde el Na^+ atraviesa la célula entrando por la membrana apical, o bien a través de un cotransportador o contratransportador, o a través de un canal de sodio, dependiendo de los mecanismos específicos de los diferentes segmentos. En la membrana apical del túbulo proximal están presentes un intercambiador Na^+/H^+ (NHE_3), un transportador de glucosa acoplado al Na y un cotransportador de aminoácidos y fosfato acoplados al Na^+. Posteriormente, el Na^+ se transporta activamente por la Na^+,K^+-ATPasa basolateral dentro del espacio paracelular; de esa manera provoca una hipertonicidad local, que causa ósmosis a través de las uniones estrechas de baja resistencia de los segmentos iniciales del túbulo proximal (fig. 115-3).

En la rama ascendente gruesa del asa de Henle, el Na^+ se reabsorbe por el cotransportador Na-K-2Cl. La fuerza conductora de este transportador neutro consigue que el Na^+ y el Cl^- entren en la célula, pero el K^+ se recicla a través de la membrana apical; de ese modo se produce una despolarización del potencial de membrana transepitelial. En el túbulo contorneado distal, el Na^+ se reabsorbe por el cotransportador sensible a las tiacidas, que conduce Na^+ y Cl^- en una estricta estequiometría 1:1. El Na^+ sale como siempre por la Na^+,K^+-ATPasa, pero existe también un intercambiador Na/Ca basolateral. En este corto segmento, la mácula densa ayuda a controlar la FG regulando la liberación de renina a través de la secreción de adenosina y de prostaglandinas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

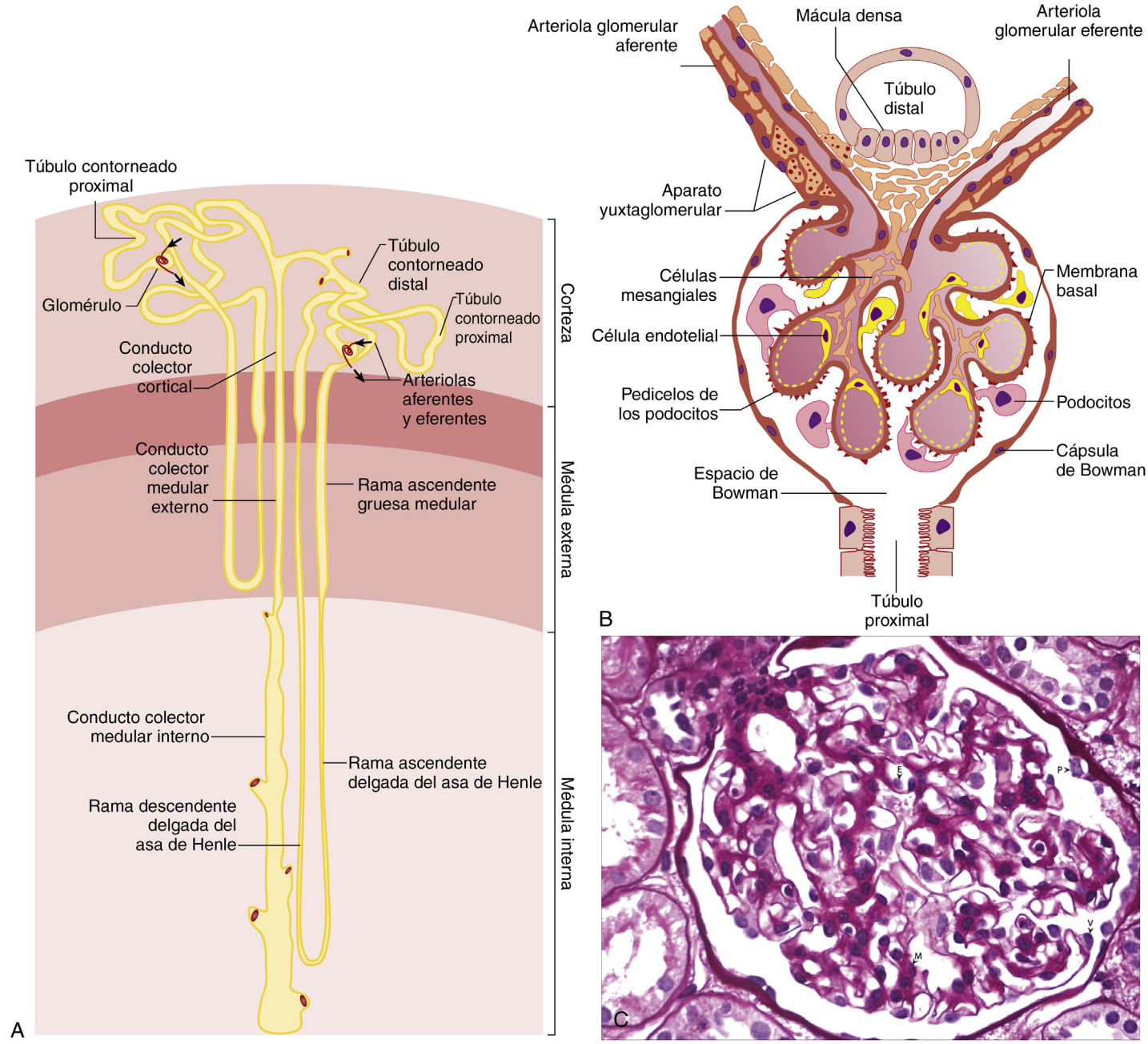

FIGURA 115-2. Estructura de la nefrona. A. Componentes de las nefronas corticales y yuxtaglomerulares. **B.** Anatomía del glomérulo. **C.** Microscopia de luz de un glomérulo humano. E = célula endotelial; M = célula mesangial; P = célula epitelial parietal; V = célula epitelial visceral. (**C,** por cortesía del Dr. Glen Markowitz.)

En las células principales del conducto colector, la aldosterona, que se produce en la zona glomerular de la corteza adrenal, aumenta la reabsorción de los últimos 50 a 100 mEq/día del sodio restante que queda en la luz tubular, aumentando el número de canales de sodio (ENaC) abiertos, activando la expresión de subunidades α y aumentando la actividad de la Na^+,K^+-ATPasa basolateral.[1] La aldosterona es el último regulador crítico del balance de sodio.

El péptido natriurético atrial (ANP), que se libera en la aurícula en respuesta a la sobrecarga de volumen, puede contrarrestar numerosas etapas que regulan la reabsorción de sodio. El ANP aumenta la filtración en el glomérulo mediante dilatación de la arteriola aferente; de esa manera aumenta la presión capilar glomerular y disminuye la presión oncótica. Además, el ANP aumenta la excreción de sodio por inhibir la liberación de renina, la producción de aldosterona y la reabsorción tubular de sodio en el conducto colector terminal.

EL RIÑÓN CONTROLA LA OSMOLARIDAD DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES REGULANDO EL CONTENIDO DE AGUA DEL ORGANISMO

El agua se desplaza libremente por las células y compartimentos del organismo debido a la presencia de canales conductores de agua llamados acuaporinas.[2] La concentración de agua (su osmolaridad) está regulada estrictamente para evitar que las células se hinchen o se contraigan. El control de la osmolaridad de los líquidos corporales exige el control de su ingesta (a través del mecanismo conductual de la sed) y de su excreción por el riñón, que puede modificar la osmolaridad de la orina. Puede diluir la orina al reabsorber Na^+ sin agua en la rama ascendente gruesa, el túbulo distal y el conducto colector. En cambio, la reabsorción de NaCl y urea hacen que la médula sea una región con mucha osmolaridad, donde un flujo sanguíneo limitado mantiene el gradiente osmótico. Para concentrar la orina, el agua se reabsorbe del filtrado por este gradiente osmótico a medida que pasa a través de los túbulos colectores corticales y medulares.

La *hormona antidiurética* (ADH), llamada también *vasopresina,* es un componente crítico en la reabsorción de agua. La neurohipófisis libera ADH como resultado de la activación de los canales TRPV1 que son sensibles a la contracción de la célula causada por cambios en la osmolaridad menores del 1%. En el riñón, la ADH se liga al receptor de vasopresina de tipo 2 TRPV1 en los túbulos colectores y aumenta la permeabilidad del agua por la inserción reversible de un canal de agua, llamado *acuaporina 2,* en la membrana apical, mediante la fusión de vesículas. En las situaciones de privación de agua, la orina diluida generada por la rama ascendente gruesa entra en el segmento del túbulo colector cortical sensible a la vasopresina, donde la mayor parte del agua se absorbe dentro de la corteza para aumentar la osmolaridad del filtrado urinario a 300 mOsm, que es la osmolaridad del plasma. Posteriormente, la orina se concentra cuando se equilibra con la

booksmedicos.org

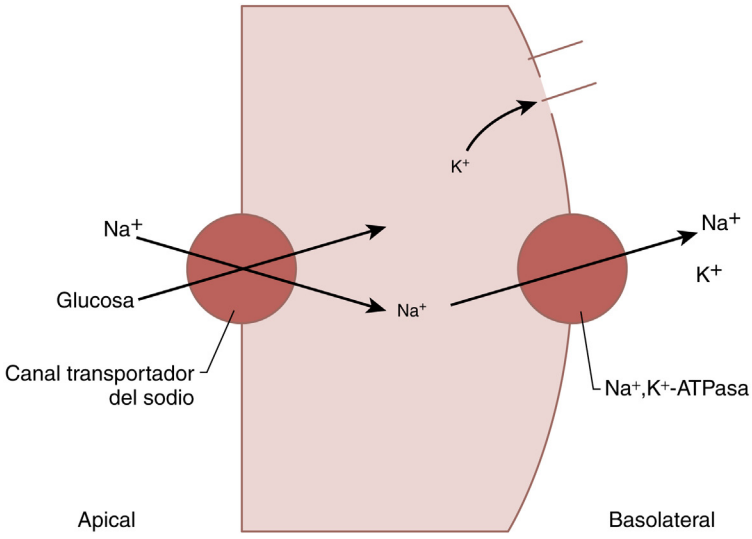

FIGURA 115-3. Reabsorción de sodio en la célula tubular proximal.

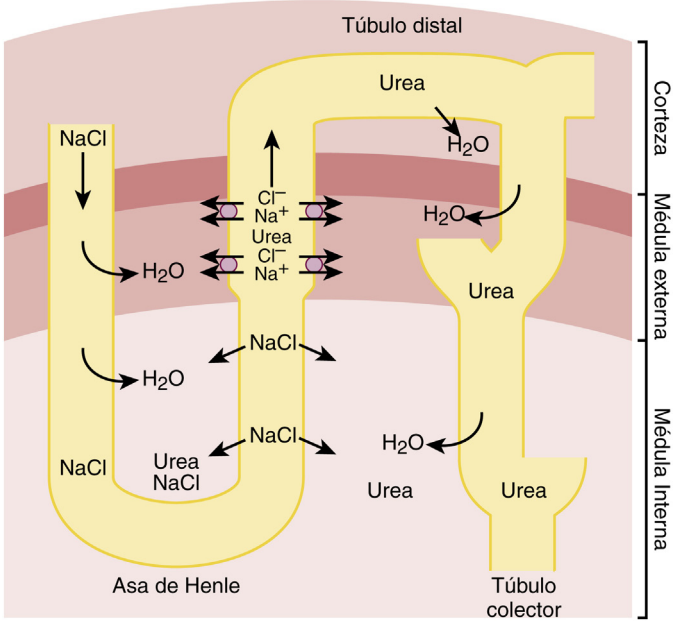

FIGURA 115-4. Regulación del contenido de agua.

osmolaridad de la médula a medida que la orina fluye hacia abajo por el conducto colector medular (fig. 115-4).

EL RIÑÓN CONTROLA EL pH PLASMÁTICO REGULANDO EL CONTENIDO DE HCO_3^-

La concentración de H^+ libres en los líquidos intracelular y extracelular se mantiene alrededor de 40 nM (pH 7,4) por la excreción diaria de ácido o base en cantidades iguales a las que se generan por la ingesta diaria y por la actividad celular. La oxidación completa de los carbohidratos y de las grasas genera aproximadamente de 15 a 20 mol/día del ácido volátil CO_2, y los ácidos no volátiles que se generan por el metabolismo de las dietas ricas en proteínas suponen una cantidad de 60 a 80 mEq/día. El HCO_3^- es el tampón más importante, no solo porque se consume por el ácido metabólico, y de ese modo se produce CO_2 que puede ser exhalado, sino también porque puede ser regenerado por el riñón. La relaciones globales de este sistema tampón se describen en la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log[HCO_3^-]/\alpha P_{CO_2}$$

donde pK_a es 6,1 y α representa el coeficiente de solubilidad de P_{CO_2} (que es 0,03). Como todos los tampones corporales (p. ej., el hueso, las proteínas intracelulares) están en equilibrio, los cambios en la concentración de HCO_3^- regulan el pH de los líquidos corporales.

Aunque una tarea del riñón es reemplazar el HCO_3^- que se pierde como consecuencia de la producción de ácido por el metabolismo oxidativo, primero debe reabsorber los

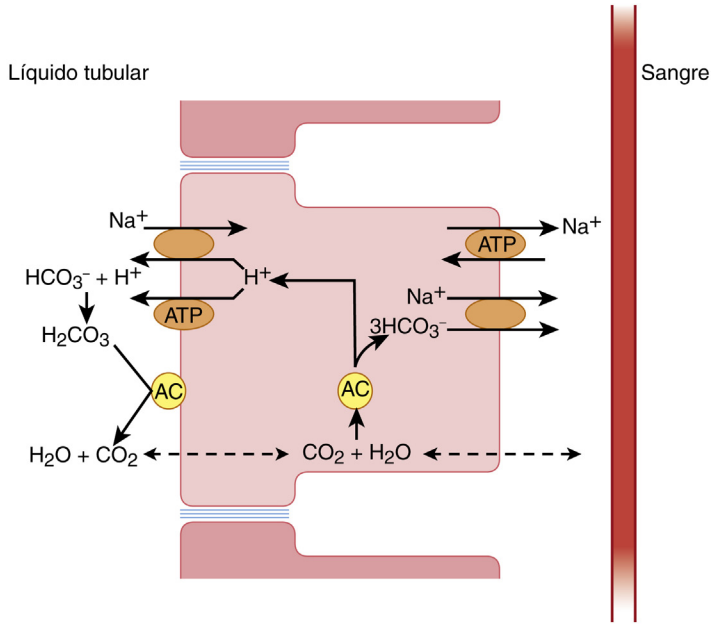

FIGURA 115-5. Transporte de iones en el túbulo proximal. AC = anhidrasa carbónica; ATP = trifosfato de adenosina.

5.000 mEq de HCO_3^- que se filtran cada día. El túbulo contorneado proximal reabsorbe el HCO_3^- de la luz mediante la secreción de H^+ a través de un intercambiador apical Na^+/H^+, que se estimula directamente por la angiotensina II para secretar H^+ en un intercambio estricto de Na^+ 1:1; de ese modo media tanto en la absorción de Na^+ como en la secreción de H^+. Una H^+-ATPasa también está presente en las microvellosidades y en las vesículas endocíticas apicales que se fusionan con la membrana apical en respuesta a una elevada P_{CO_2} en sangre. El H^+ secretado se titula con HCO_3^- filtrado, y, en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica, se convierte a CO_2 y agua; de ese modo se permite la reabsorción de CO_2. La secreción de H^+ conduce a un exceso de OH^- en la célula, que se combina con el CO_2 para producir HCO_3^- celular, que sale atravesando la membrana basolateral, a través de un cotransportador Na-HCO_3^- (fig. 115-5).

Dado que el túbulo proximal regula la reabsorción de bicarbonato, el conducto colector debe producir «nuevo» HCO_3^- para reemplazar aquel que se pierde en la titulación de ácidos no volátiles. Los túbulos colectores corticales contienen células intercaladas que median la secreción de H^+ células intercaladas α o células de tipo β que median la secreción de HCO_3^-, mientras que en la médula solo están presentes las células tipo α. La secreción de H^+ está mediada por las células intercaladas α, donde la H^+-ATPasa es desplazada a la membrana apical por la fusión de vesículas apicales estimulada por el P_{CO_2} del entorno (fig. 115-6).

En una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica II, el exceso de OH^- se carboxila utilizando CO_2 para formar HCO_3^-. Este HCO_3^- es transportado posteriormente a través de la superficie basolateral en intercambio con Cl^- por una variante del intercambiador de aniones de la célula roja que está intercalado de forma salteada (banda 3). Por el contrario, las células β segregan HCO_3^- mediante un intercambiador Cl/ HCO_3^- (pendrina) y una H^+-ATPasa basolateral. Una H^+,K^+-ATPasa en el túbulo colector puede jugar también un papel en la absorción de potasio y quizás en la secreción de H^+.

El túbulo colector es un «epitelio estrecho» que puede mantener gradientes eléctricos y de concentración. La secreción de H^+ reduce el pH del filtrado; el máximo gradiente es de 3 unidades de pH o 180 mV, pero tanto el tamaño del gradiente de pH como su potencial transepitelial de membrana pueden ser modificados para regular la secreción H^+. Por ejemplo, la absorción de Na^+ por la célula principal hiperpolariza el epitelio y así controla la secreción de H^+. La aldosterona puede estimular no solo la absorción de Na^+, sino también de forma independiente la secreción de H^+; por tanto es la principal hormona que estimula la secreción ácida en el túbulo colector. Finalmente, la acidosis metabólica crónica convierte las células intercaladas β en células intercaladas α, de ese modo aumenta el número de células secretoras de ácido y se reduce la cantidad de secreción de HCO_3^- en este segmento.[3]

El H^+ secretado titula el NH_3 y el HPO_4^{2-} urinarios. El NH_3, que se sintetiza por la conversión de glutamina a α-cetoglutarato, se segrega dentro del túbulo proximal. En el asa de Henle y en los segmentos distales, el ion amonio, con una carga de protón, se transfiere al intersticio, de donde vuelve a entrar en la nefrona como gas de amonio. Una vez en la luz, el gas de amonio se convierte en amonio mediante la captación de un protón. La cantidad de NH_3 generado a partir de la glutamina aumenta por encima de cuatro a cinco veces en situación de acidosis metabólica. La secreción neta de ácido es, consecuentemente, el NH_4^+ urinario más los ácidos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

débiles titulables (como el HPO_4^{2-}) menos el HCO_3^- urinario. Cada uno de estos componentes se regula por el riñón.

EL RIÑÓN REGULA EL POTASIO PLASMÁTICO MEDIANTE LA EXCRECIÓN Y EL CONTROL DEL pH EXTRACELULAR

La concentración del potasio plasmático debe estar muy regulada porque el potencial de membrana de la mayoría de las células está regulado por la ratio de potasio intracelular/extracelular. La mayoría del potasio de la dieta se bombea al interior de las células por la Na^+,K^+-ATPasa, pero alrededor del 90% del potasio ingerido eventualmente debe ser excretado en la orina. El K^+ se filtra, pero posteriormente se reabsorbe por el túbulo proximal y el asa de Henle. Después, el K^+ se secreta por el túbulo contorneado distal y por las células principales a través de canales apicales de potasio que se rectifican internamente (ROMK) y canales de gran conductancia para el potasio activados por calcio (BK). El K^+ se secreta en respuesta a un gradiente, con el K^+ celular mayor que el K^+ de la luz, lo que conduce el K^+ a la luz. La secreción se aumenta por un incremento de la entrada del K^+ en la célula principal como resultado de una elevada concentración extracelular por la acidosis metabólica y por la aldosterona. La aldosterona aumenta la síntesis de la Na^+,K^+-ATPasa e incrementa la probabilidad de que los canales ROMK se abran. La aldosterona también aumenta la reabsorción de Na^+ por los ENaC y de ese modo hiperpolariza el potencial de membrana transepitelial, que aumenta la fuerza conductora para la secreción de potasio. Las cantidades elevadas de flujo urinario aportan un gran volumen de líquido que está esencialmente libre de K^+ y de esa manera se provee un gradiente de concentración. Sin embargo, el flujo urinario también activa los sensores mecánicos de los flagelos que conducen a un aumento en el calcio intracelular, que alternativamente activa los canales BK. La reabsorción de potasio no está regulada con la misma amplitud que la retención de sodio, y se requiere una profunda depleción de potasio para que los riñones supriman por completo la excreción de potasio.

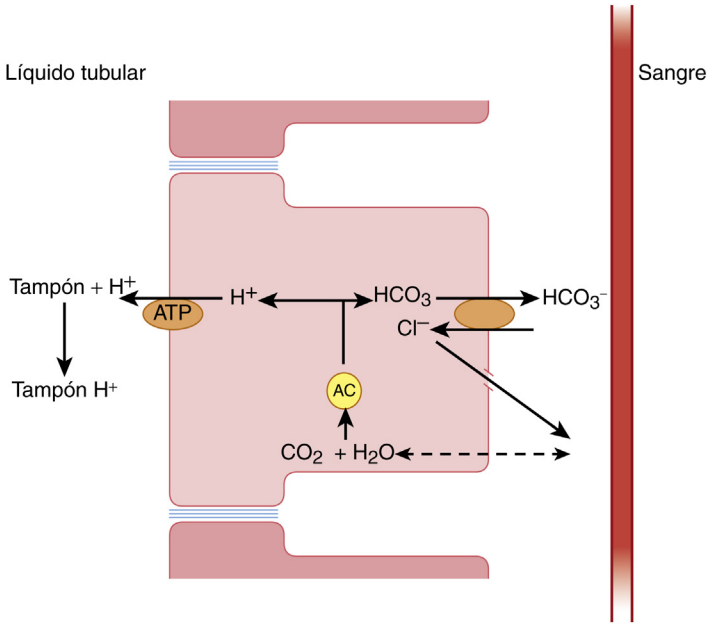

FIGURA 115-6. Mecanismo de la secreción de ácido en el conducto colector. AC = anhidrasa carbónica; ATP = trifosfato de adenosina.

EL RIÑÓN REGULA EL PO_4 Y EL Ca^{2+} PLASMÁTICOS MEDIANTE LA FUNCIÓN EXCRETORA Y LA SÍNTESIS DE VITAMINA D_3

El nivel de PO_4 regula de forma crítica el Ca^{2+} sérico porque sus concentraciones plasmáticas están muy cercanas a su producto de saturación, donde está el punto de cristalización. Así, cualquier aumento significativo en el PO_4 da lugar a la precipitación de $CaPO_4$.

El nivel de PO_4 se regula por la filtración glomerular. Inicialmente, alrededor del 85% se reabsorbe por los cotransportadores NaPi-2a y NaPi-2c en el túbulo proximal. La hormona paratiroidea y el receptor heteromérico FGFR-Klotho, que liga el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), inhiben la expresión de NaPi y de ese modo incrementa la excreción de PO_4. A la inversa, el túbulo proximal fabrica vitamina D_3 (1,25-dihidroxicolecalciferol), al capturar 25-hidroxicolecalciferol ligado a megalina, su proteína de transporte que se ha filtrado en el glomérulo, en el borde en cepillo (fig. 115-7), después de que la 1α-hidroxilación se estimule por niveles bajos de Ca^{2+} y de PO_4. La 1,25-vitamina D_3 inhibe la hormona paratiroidea y estimula la reabsorción de PO_4 en el intestino y en el riñón; de ese modo contrarresta a la hormona paratiroidea y a la FGF23-Klotho. No obstante, la señal de Klotho bloquea la síntesis de 1,25-vitamina D_3 y de ese modo se sugiere que Klotho domina el control del PO_4.[4]

El nivel de calcio sérico también se regula por el riñón. Aproximadamente el 60% del calcio sérico se filtra, después sigue a la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y en el asa de Henle, donde la reabsorción de calcio se conduce por el potencial de membrana generado por el transportador de reciclaje Na-K-2Cl/K. Por el contrario, el calcio y el sodio se regulan de forma independiente en el túbulo contorneado distal por la hormona paratiroidea y la Klotho, que aumentan la reabsorción. El metabolismo del fosfato y del calcio se regulan por el reclamo de sodio, la hormona paratiroidea, el 1,25-dihidroxicolecalciferol y la Klotho en diferentes segmentos de la nefrona.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

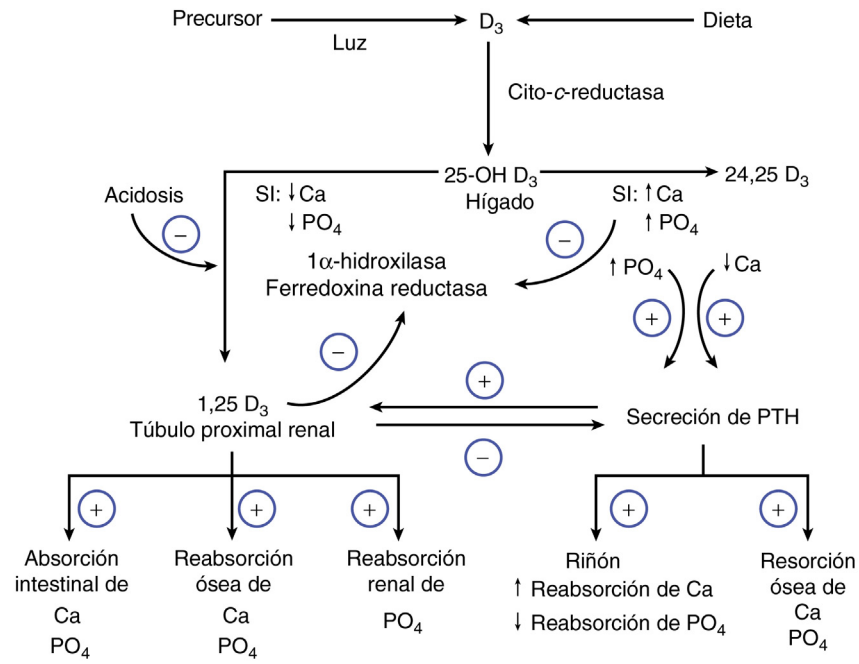

FIGURA 115-7. Metabolismo del calcio y del fosfato. PTH = hormona paratiroidea.

booksmedicos.org

116

TRASTORNOS DE LA HOMEOSTASIS DEL SODIO Y EL AGUA

ITZCHAK SLOTKI Y KARL SKORECKI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HOMEOSTASIS DEL SODIO Y DEL AGUA

EPIDEMIOLOGÍA

Las alteraciones del equilibrio o de la distribución del sodio y del agua, con las alteraciones consecuentes del volumen o de la composición de solutos de los compartimentos de los líquidos corporales, se encuentran entre las anomalías más frecuentes en medicina clínica. Las principales manifestaciones de estas alteraciones son la *hipovolemia,* la *hipervolemia,* las *alteraciones del sodio* (*hiponatremia* o *hipernatremia*) y la *poliuria.* Se estima que las alteraciones en la tonicidad corporal, reflejadas por hiponatremia o hipernatremia, afectan a más del 15-20% de los pacientes hospitalizados, siendo graves (> 10% de desviación respecto a los valores normales) en el 1-2% de los casos. Las prevalencia de estas alteraciones en pacientes tratados ambulatoriamente es más baja, y los individuos ancianos y los pacientes polimedicados son los más susceptibles de presentarlas.

BIOPATOLOGÍA

Aproximadamente el 60% de la masa corporal se compone de líquido, con soluciones que contienen solutos, y se divide en los compartimentos de líquido extracelular (LEC) y líquido intracelular (LIC). El agua fluye de forma libre por las membranas celulares a través de canales específicos para el agua (familia de acuaporinas de las proteínas transmembrana) de acuerdo con lo dictado por las fuerzas osmóticas; de ese modo, la relación de agua y soluto (osmolalidad) en el LIC y en el LEC se mantiene muy cercana a la normalidad. Sin embargo, la composición de solutos principales difiere entre ambos (fig. 116-1A). El sodio y el potasio son los principales cationes en el LEC y en el LIC, respectivamente. El cloro y el bicarbonato son los principales acompañantes en el LEC, y los aniones orgánicos con carga negativa mantienen la electroneutralidad con el potasio en el LIC. La diferencia en la composición de solutos catiónicos entre estos dos compartimentos se mantiene mediante un mecanismo de bomba de escape que utiliza la actividad de la Na^+,K^+-adenosina trifosfatasa (ATPasa), y que opera de forma conjunta con los canales iónicos de la membrana celular para el sodio y el potasio. El movimiento libre de agua asegura que la concentración de sodio en el LEC sea casi equivalente a la concentración de potasio en el LIC. La magnitud del movimiento libre de agua depende de la *tonicidad,* que se refiere a la concentración de solutos que son «eficaces» para provocar un desplazamiento del agua entre los compartimentos de líquido del organismo. La tonicidad debe distinguirse de la *osmolalidad,* que se refiere a la concentración de todos los solutos, algunos de los cuales atraviesan con facilidad las membranas celulares y cuya concentración se equilibra a ambos lados de las membranas. Entre estos solutos están la urea y la glucosa. Sin embargo, la urea y la glucosa sí que contribuyen a la determinación de la osmolalidad de los líquidos en el laboratorio. Añadir o retirar solutos eficaces conlleva un desplazamiento sostenido del agua para restaurar las concentraciones cerca de la igualdad. La restricción de sodio al LEC mediante la mencionada bomba de escape, junto con el mantenimiento del equilibrio osmótico entre el LEC y el LIC, asegura que el volumen del LEC esté determinado principalmente por el contenido total de sodio del líquido corporal, que es lo que establece la división de líquido entre los compartimentos del LEC y LIC. La adición o retirada de agua sin solutos da lugar proporcionalmente a una reducción o incremento respectivamente, tanto en la osmolalidad como en la tonicidad de todos los compartimentos del líquido corporal.

Los mecanismos que controlan la homeostasis de los líquidos corporales mantienen casi constantes los volúmenes del LEC y del LIC a pesar de las variaciones en la ingesta dietética y de las pérdidas extrarrenales de sodio y de agua, y ajustan el equilibrio de estos en respuesta a variaciones en la capacidad de estos compartimentos. Así, lo fundamental en la homeostasis de los líquidos corporales y de los solutos es el equilibrio de masas de la entrada y salida del agua corporal total, así como el equilibrio de las partículas osmóticamente activas. Incluso las más ligeras alteraciones en estos parámetros activan mediadores neurales y hormonales que restauran el equilibrio. Esta restauración del equilibrio se consigue mediante ajustes en la excreción urinaria de sodio y agua en respuesta a los cambios percibidos en el volumen del LEC o el LIC. El volumen constante del LEC, junto con el control de la capacitancia vascular, aseguran un grado elevado de estabilidad circulatoria.

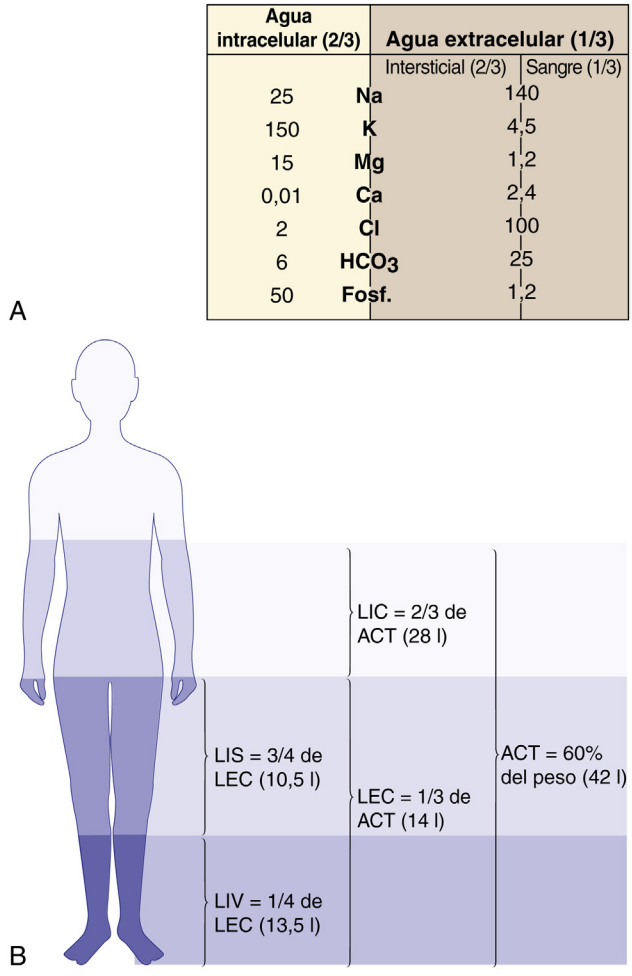

FIGURA 116-1. Composición de los compartimentos del líquido corporal. Representación esquemática de **(A)** la composición de electrólitos de los compartimentos en los seres humanos y **(B)** los compartimentos de líquidos corporales. En **A,** las concentraciones electrolíticas se expresan en milimoles por litro, las concentraciones intracelulares corresponden a los valores típicos obtenidos en el músculo. En **B,** las zonas sombreadas representan el tamaño aproximado de cada compartimento en función del peso corporal. En un individuo normal, el contenido de agua corporal total es aproximadamente el 60% del peso corporal. Como el tejido adiposo tiene una concentración de agua baja, la relación relativa agua/peso corporal total es más baja en individuos obesos. Los volúmenes relativos de cada compartimento se muestran en forma de fracciones; entre paréntesis se muestran los volúmenes absolutos aproximados de los compartimentos (en litros) en un adulto de 70 kg. ACT = agua corporal total; LEC = líquido extracelular; LIC = líquido intracelular; LIS = líquido intersticial; LIV = líquido intravascular. (B, tomado de Verbalis JG. Body water osmolality. In: Wilkinson B, Jamison R, eds. *Textbook of Nephrology*. London: Chapman & Hall; 1997:89-94. Reproducido con autorización de Hodder Arnold.)

Balance de sodio

El balance del sodio se refiere a la diferencia entre el aporte y la excreción. Fuera del entorno hospitalario, el aporte de sodio se controla mediante los hábitos dietéticos. En pacientes hospitalizados, las modificaciones prescritas en la ingestión de sodio y en la administración de fármacos o soluciones que contienen sodio causan una variación en el aporte total de sodio. Aunque algunas pérdidas no renales de sodio se encuentran bajo alguna influencia reguladora (p. ej., la regulación mediada por aldosterona de la concentración de sodio en las heces y en el sudor), el ajuste fino del balance de sodio en respuesta a los cambios en la ingesta se encuentra mediado por la regulación de la excreción urinaria de sodio. En situación estable, la excreción urinaria de sodio está ajustada de manera estrecha con el aporte dietético de sal. Este equilibrio depende de una serie de mecanismos aferentes que perciben el volumen del compartimento del LEC relativo a su capacitancia y disparan mecanismos efectores que modifican la tasa de la excreción renal de sodio para mantener la homeostasis del volumen del LEC. El funcionamiento normal de estos mecanismos «de ida y vuelta» se ve afectado por la división del LEC en dos subcompartimentos: el intravascular y el extravascular (intersticial) (fig. 116-1B). La composición y la concentración de pequeños solutos electrólitos, no coloides, en estos dos subcompartimentos del LEC es muy cercana a la equivalencia, pero la concentración de partículas osmóticas coloidales, en su mayoría proteínas como albúmina y globulinas, es más elevada en el compartimento intravascular. Los gradientes de presión opuestos, el hidráulico transcapilar y el coloidosmótico (oncótico) (fuerzas de Starling) favorecen la trasudación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

neta de líquido del compartimento intravascular al intersticial. Al mismo tiempo, el movimiento de retorno del líquido linfático desde el espacio intersticial a la circulación a través del conducto torácico asegura que el subcompartimento intravascular se rellene de nuevo y mantenga una proporción casi constante de aproximadamente el 25% del total del LEC, que corresponde a 3,5 l de plasma. El otro 75% de volumen del LEC (equivalente a 10,5 l en un hombre sano de 70 kg de peso) está contenido en el espacio intersticial. Dado que el volumen intravascular es uno de los determinantes clave en la integridad circulatoria, resulta de capital importancia para la estabilidad hemodinámica preservar el volumen del LEC constante y el reparto apropiado de este entre los subcompartimentos vascular e intersticial.

En la piel existe también un compartimento con líquido intersticial hipertónico que se asocia a una mayor vasorreactividad mediada por macrófagos de las arteriolas precapilares, los principales vasos de resistencia de la piel (cap. 435). Aunque el aumento resultante de la resistencia periférica no afecta directamente al volumen del LEC, sí que podría contribuir al aumento de la presión arterial en la hipertensión sensible a la sal.[1]

Volumen sanguíneo arterial eficaz

La red circulatoria está compuesta por los compartimentos venosos central y periférico, así como los compartimentos arteriales renal y extrarrenal. Cada compartimento refleja una única característica de la función circulatoria en general (p. ej., el llenado cardíaco, la perfusión tisular, la perfusión renal y la trasudación del líquido en el espacio intersticial).

El concepto de volumen sanguíneo arterial eficaz (VSAE) es crucial para entender los mecanismos aferentes que gobiernan la regulación de la homeostasis del sodio. A diferencia del LIC, del LEC y del volumen intravascular, el VSAE no se mide como un espacio anatómico definido. Más bien, el VSAE se entiende mejor en términos funcionales, como una integración de parámetros hemodinámicos que emanan de localizaciones específicas en el circuito arterial que monitorizan la perfusión tisular y provocan cambios apropiados en la excreción urinaria de sodio. Entre estas localizaciones se incluyen el barorreceptor carotídeo y los mecanismos intrarrenales localizados en las arteriolas aferentes glomerulares, el aparato yuxtaglomerular y los capilares peritubulares. El VSAE a menudo, pero no siempre, se modifica en relación directa con el volumen del LEC del momento. Los sensores de baja presión (p. ej., receptores cardíacos de tensión y de estiramiento transmurales de la aurícula) responden a la situación de llenado cardíaco y tienden a proteger de una sobrecarga del compartimento del LEC, pero también tienen un papel en la retención renal de sodio en situaciones percibidas como de depleción del LEC (tabla 116-1). Tomado en su conjunto, las señales que miden el volumen del LEC provocan una respuesta renal apropiada para modular la excreción de sodio, en un esfuerzo para mantener constante el volumen del LEC.

La carga filtrada de sodio excede ampliamente la ingesta neta, por lo que en la mayoría de las circunstancias es la reabsorción tubular la que sirve como principal modulador de la excreción urinaria, de la preservación y del equilibrio del sodio y de mantener constante el volumen del LEC. En el movimiento regulado del sodio del líquido tubular al interior de la célula median transportadores específicos o canales para el sodio situados en la membrana luminal de cada segmento tubular; posteriormente esto va seguido de la extrusión del sodio a través de la superficie basolateral por medio de la bomba Na^+,K^+-ATPasa y de otros transportadores de sodio. Entre muchos otros, estos transportadores luminales regulados incluyen el intercambiador Na/H (túbulo proximal), el cotransportador Na-K-2Cl (asa de Henle), el cotransportador NaCl situado a lo largo del túbulo contorneado distal y el canal epitelial de sodio a lo largo del túbulo conector y del túbulo colector cortical. En algunas zonas de la nefrona, la reabsorción de sodio es isotónica (p. ej., túbulo proximal), mientras que en otras áreas, la reabsorción de sodio excede a la reabsorción de agua, así el líquido tubular tiene menos concentración de sodio que el plasma (p. ej., en la rama ascendente gruesa del asa de Henle). Las vías de transporte de reabsorción de sodio están sujetas a una serie de influencias reguladoras que detectan el VSAE, incluyendo el eje renina-angiotensina-aldosterona, los péptidos natriuréticos, las endotelinas derivadas del endotelio y el óxido nítrico, el sistema eicosanoides/prostaglandinas, péptidos de guanilina de origen intestinal y urotensinas. Esta redundancia de múltiples mediadores hormonales, que actúan junto con el sistema nervioso simpático, la estimulación renal neural y factores físicos intrarrenales (p. ej., las fuerzas de Starling de los capilares peritubulares, el cloruro sódico liberado en la luz tubular y el *feedback* glomerulotubular) subrayan la importancia evolutiva de la regulación en la excreción de sodio para mantener la homeostasis del volumen.

TABLA 116-1 MECANISMOS PARA LA DETECCIÓN DE CAMBIOS REGIONALES EN EL VOLUMEN DEL LÍQUIDO CORPORAL

Sensores cardiopulmonares de volumen
Aurículas (vías neural y humoral)
Áreas de detección ventriculares y pulmonares
Sensores de volumen arterial
Barorreceptores carotídeos y del arco aórtico
Receptores renales de volumen
Sensores del sistema nervioso central
Sensores hepáticos y del tracto gastrointestinal

Balance de agua

El balance de agua se refiere a la diferencia entre la ingesta (oral, enteral o parenteral) y la excreción (insensible, gastrointestinal, por transpiración y renal). El mantenimiento de la equivalencia entre la ingesta y la excreción de agua asegura la tonicidad constante de los líquidos corporales (osmorregulación). La osmorregulación asegura que el contenido de los solutos eficaces en cada compartimento de líquido corporal determine el volumen de dicho compartimento. Un balance positivo o negativo de agua y los cambios correspondientes en la tonicidad y el volumen celular se detectan por el osmorreceptor y en las células del centro de la sed situadas en el hipotálamo. Los osmorreceptores se encuentran localizados en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y el centro de la sed está situado en el *organum vasculosum* del hipotálamo anterior. Tan solo un 2% de cambio en la osmolalidad efectiva o en la tonicidad ya provoca variaciones en la liberación de la hormona arginina vasopresina (AVP, también denominada hormona antidiurética o ADH) de la hipófisis posterior, y en la percepción de la sed (fig. 116-2A). La endotelina 1 también se libera de la pituitaria posterior en respuesta a la privación de agua y aumenta los niveles plasmáticos de ADH. La estimulación de la sed depende de la angiotensina II producida centralmente. Una reducción aproximada de más de un 8% del volumen del LEC sirve como una señal aferente fundamental (transportada por los nervios craneales noveno y décimo) para conducir a la liberación no osmótica de ADH y también estimular la sed por medio de la angiotensina II, incluso cuando la tonicidad corporal no está elevada (fig. 116-2B).

La excreción urinaria de agua depende de la llegada del filtrado isotónico con sodio a la rama ascendente gruesa del asa de Henle, la reabsorción de sodio y electrólitos acompañantes en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y en el túbulo distal, y la reabsorción regulada por ADH de volúmenes adecuados de agua libre de solutos, a través de los canales de agua acuaporina 2 en las células del túbulo colector. El movimiento hidroosmótico del agua de la luz del túbulo colector al medio hiperosmótico de la médula renal minimiza la excreción urinaria del líquido hipotónico generado en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y el túbulo distal; de este modo, fomenta un balance positivo de agua. En ausencia de ADH, este líquido hipotónico se excreta, lo que resulta en un balance negativo de agua. Los valores habituales de osmolalidad urinaria que pueden generarse en el riñón humano por las fluctuaciones en la acción de la ADH se encuentran comprendidos en el rango de 50 a 1.200 mOsm/kg, pero dichos rangos se estrechan en las edades extremas o si existe una enfermedad renal intrínseca.

FISIOPATOLOGÍA

Las alteraciones en el balance de sodio afectan primariamente al volumen del LEC y las del balance de agua afectan a la tonicidad del líquido corporal. Un balance negativo acumulado de sodio (déficit de sodio) sin un cambio en la tonicidad da como resultado una contracción de volumen del LEC (hipovolemia), mientras que un balance positivo acumulado de sodio (exceso de sodio) desemboca en una expansión del volumen del LEC (hipervolemia). Frente a ello, un balance positivo acumulado de agua corporal (exceso de agua) conlleva una expansión de volumen de todos los compartimentos de líquido corporal, mientras que un balance negativo de agua (déficit de agua) ocasiona una contracción de volumen de todos los compartimentos de líquido corporal. Sin embargo, como el volumen del LIC duplica el del LEC en situación basal, la expansión o la contracción más importante del volumen, en términos absolutos, implican al compartimento del LIC. Por tanto, mantener un exceso o un déficit de agua en relación con los solutos conlleva respectivamente una disminución o un aumento uniforme en la tonicidad del líquido corporal de todos los compartimentos. Dado que se toma como muestra la composición de solutos del componente plasmático del compartimento del LEC, una alteración en la tonicidad se detecta, con mayor frecuencia, como una alteración en la concentración plasmática de sodio (hiponatremia para el exceso de agua e hipernatremia para el déficit de esta). Es habitual que las alteraciones en el balance de agua y de sodio se produzcan a la vez, y pueden ocurrir todas las combinaciones de exceso o de déficit (tabla 116-2). La aproximación clínica al paciente con alteraciones en el balance de sodio, de agua o de ambos puede verse facilitada analizando cuidadosamente las alteraciones que concurren.

TRASTORNOS DEL BALANCE DE SODIO

Hipovolemia

DEFINICIÓN

La hipovolemia es la reducción del volumen del LEC en relación con su capacitancia. En situaciones de hipovolemia absoluta, un déficit de sodio refleja un balance negativo de sodio, previo o actual. El volumen de los subcompartimentos intravascular y extravascular (intersticial) del LEC puede variar en la misma dirección o en dirección opuesta. El volumen del LIC se ve reflejado por la medida de la osmolalidad plasmática y la concentración de sodio, y puede encontrarse alterado de forma concomitante (v. tabla 116-2).

booksmedicos.org

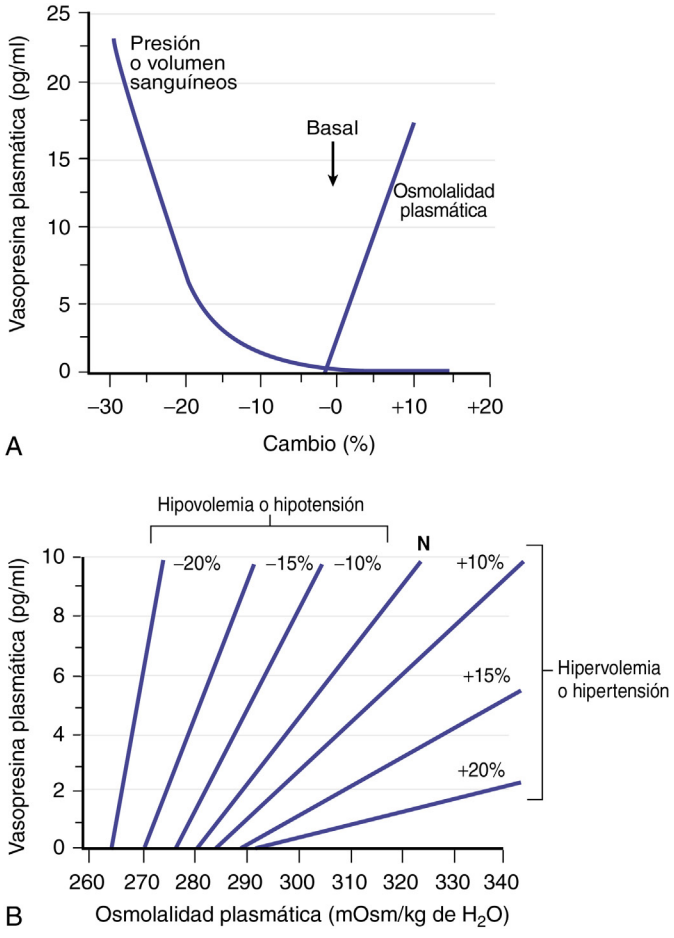

FIGURA 116-2. Relación entre arginina-vasopresina (ADH) y osmolalidad. A. Comparación de la sensibilidad de la secreción de ADH en respuesta al aumento en la osmolalidad plasmática frente a la disminución en el volumen sanguíneo o la presión arterial en humanos. La *flecha* indica la baja concentración plasmática de ADH encontrada con una osmolalidad plasmática basal. Debe tenerse en cuenta que la secreción de ADH es mucho más sensible a pequeños cambios en la osmolalidad sanguínea que a cambios en el volumen o en la presión. **B.** La relación entre la osmolalidad plasmática y la concentración plasmática de ADH está modulada por el volumen y la presión sanguíneos. La línea señalada con N expresa las concentraciones plasmáticas de ADH a lo largo de un rango de osmolalidad plasmática, en un adulto con volumen intravascular normal (euvolémico) y presión arterial normal (normotenso). En las líneas a la izquierda de N se expone la relación entre la concentración plasmática de ADH y la osmolalidad plasmática en adultos cuyo volumen intravascular bajo (hipovolemia) o su baja presión arterial (hipotensión) es de un 10, 15 y 20% inferior a los valores normales. Las líneas a la derecha de N indican volúmenes y presiones arteriales del 10, 15 y 20% superiores a los valores normales. Hay que tener en cuenta que las influencias hemodinámicas no interrumpen la osmorregulación de la ADH, sino que elevan o hacen descender el punto de corte y también, posiblemente, la sensibilidad de secreción de ADH en proporción con la magnitud de los cambios en el volumen o en la presión arteriales.

TABLA 116-2 PROCESOS PATOGÉNICOS QUE CONDUCEN A TRASTORNOS DE LA HOMEOSTASIS DEL SODIO Y LÍQUIDOS CORPORALES

ESTADO CLÍNICO	VOLUMEN DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR	TONICIDAD DEL LÍQUIDO CORPORAL	PROCESO PATOGÉNICO
Normal	↔	↔	
Hipernatremia hipovolémica	↓	↑	Pérdida neta de agua en exceso de sodio
Normonatremia hipovolémica	↓	↔	Pérdida neta isotónica de sodio y agua
Hiponatremia hipovolémica	↓	↓	Pérdida neta de sodio en exceso de agua
Hiponatremia normovolémica	↔	↓	Ganancia neta de agua ± pérdida de sodio
Hipernatremia normovolémica	↔	↑	Pérdida neta de agua ± ganancia de sodio
Normonatremia hipervolémica	↑	↔	Ganancia neta isotónica de sodio y agua
Hiponatremia hipervolémica	↑	↓	Ganancia neta hipotónica de sodio y agua
Hipernatremia hipervolémica	↑	↑	Ganancia neta hipertónica de sodio y agua

↔ = sin cambios.

TABLA 116-3 CAUSAS DE HIPOVOLEMIA ABSOLUTA Y RELATIVA

EXTRARRENAL
Absoluta
Hemorragia
Pérdida de líquido gastrointestinal (diarrea, vómitos, ileostomía o secreciones de colostomía)
Pérdida de líquido por la piel (quemaduras, sudoración)
Pérdida de líquido respiratorio
Relativa
Pérdida en tercer espacio
Sepsis
RENAL
Absoluta
Diuréticos
Tubulopatías hereditarias con pérdida de sal
Enfermedad tubulointersticial
Obstrucción parcial o de etiología postobstructiva
Trastornos endocrinos (p. ej., hipoaldosteronismo, insuficiencias adrenales)
Relativa
Síndrome nefrótico

EPIDEMIOLOGÍA

Las causas de hipovolemia absoluta y relativa (tabla 116-3) pueden ser clasificadas en causas renales y extrarrenales. La pérdida de líquidos digestivos y las hemorragias masivas son las causas más frecuentes y directas de una reducción del volumen absoluto del subcompartimento intravascular del LEC (caps. 106 y 135). La diarrea infecciosa permanece como una causa importante de muerte por hipovolemia en muchas áreas del mundo. Otra causa extrarrenal de hipovolemia absoluta es la pérdida de líquidos por los sistemas respiratorio y tegumentario. Las quemaduras (cap. 111), que producen la pérdida de grandes volúmenes de plasma y de líquido intersticial, pueden conducir rápidamente a una profunda hipovolemia similar a la que se ve con la hemorragia (cap. 135). Puede ocurrir una pérdida de agua del tracto respiratorio por evaporación excesiva con el ejercicio, en respuesta a un «golpe de calor» (cap. 109), en estados febriles y en pacientes con ventilación mecánica sin la adecuada humidificación.

En la *hipovolemia relativa,* el volumen del LEC no está disminuido en términos absolutos, sino que es la capacidad del LEC o del compartimento intravascular la que está aumentada, lo que provoca manifestaciones clínicas similares a las de la hipovolemia absoluta. La hipovolemia relativa puede clasificarse en dos tipos: estados de vasodilatación y estados de edemas generalizados. Se produce vasodilatación en respuesta a sustancias endoteliales endógenas (p. ej. óxido nítrico) o exógenas (como los fármacos vasodilatadores). También se produce vasodilatación periférica en la sepsis (cap. 108) y en el embarazo normal (cap. 239). Se denominan pérdidas por «tercer espacio» a estados en los cuales el LEC está secuestrado en compartimentos del organismo sin que se haya producido una pérdida evidente de líquidos. En este grupo se incluyen la obstrucción gastrointestinal, el secuestro de líquidos en el tejido subcutáneo tras traumatismos o quemaduras (cap. 111) y el secuestro de líquidos en el espacio retroperitoneal o peritoneal en pacientes con pancreatitis (cap. 144) o peritonitis (cap. 142), respectivamente.

Las causas renales de hipovolemia absoluta son las situaciones en las que la reabsorción de la carga de sodio filtrada no se iguala a la suma de esta carga filtrada más la ingesta diaria, lo que produce un estado de pérdida renal de sodio. La mayoría de medicaciones que se utilizan ampliamente como diuréticos (o, de forma más apropiada, natriurético) inhiben las vías específicas de reabsorción de sodio en varios lugares a lo largo de la nefrona. Los diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, torasemida y ácido etacrínico) son los más potentes, y su potencial para inducir pérdida renal de sodio aumenta cuando se combinan con otras clases de agentes diuréticos (tiacidas, inhibidores de la anhidrasa carbónica, antagonistas de la aldosterona y bloqueantes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de los canales de sodio epiteliales del túbulo distal). La reabsorción tubular de sodio también puede ser interrumpida por tubulopatías renales hereditarias o adquiridas, tales como varias formas de tubulopatía proximal y diferentes formas de los síndromes de Bartter y de Gitelman (cap. 128).

La inhibición de la reabsorción tubular renal de sodio también puede ocurrir en la lesión renal aguda no oligúrica y en la fase de recuperación de la lesión renal aguda oligúrica o después de solucionar una obstrucción urinaria (caps. 120 y 123). La enfermedad intersticial renal (cap. 122) puede dar lugar a alteraciones en líquidos y electrólitos, que pueden incluir la pérdida renal de sodio. Los solutos urinarios no electrólitos, como la glucosa (en la hiperglucemia severa) y el manitol, causan poliuria e hipovolemia. El déficit y la resistencia a los mineralocorticoides, que incluyen la insuficiencia suprarrenal (cap. 227), siempre deberían considerarse en un paciente con evidencia de pérdida de sodio en situación de hipovolemia. En el síndrome cerebral perdedor de sal, (también en alusión a pérdida renal de sal), la reabsorción tubular de sodio está inhibida en situaciones de daño agudo en la cabeza (cap. 399) o en la hemorragia intracraneal.

BIOPATOLOGÍA

Causas extrarrenales de hipovolemia absoluta

El efecto inmediato de una hemorragia es una pérdida neta proporcional de plasma y de eritrocitos, y por tanto una reducción isotónica del volumen del LEC. Entre las respuestas hemodinámicas compensatorias se incluyen la taquicardia y la vasoconstricción, seguidas por el movimiento de líquido, del compartimento intersticial al intravascular, debido a la alteración de las fuerzas hidráulicas transcapilares de Starling. Otras respuestas adicionales neurales y hormonales dan lugar a una retención renal de sodio y agua, con el objetivo de restaurar el volumen intravascular y estabilizar la circulación.

Además del aporte con la dieta, aproximadamente 7 l de líquido isotónico entran en el tracto gastrointestinal al día; la mayor parte de este se reabsorbe, por lo que la pérdida de líquido fecal es mínima. Como este líquido contiene concentraciones de sodio y de aniones acompañantes muy variadas, un aumento de la secreción o una inhibición de la reabsorción causan una depleción de volumen del LEC absoluta. La composición del líquido y la pérdida de electrólitos difieren según la causa y el origen del líquido gastrointestinal (caps. 132 y 140).

Dada su gran área de superficie, no resulta sorprendente que la pérdida de líquido de los tegumentos pueda ser una causa importante de hipovolemia. En ausencia de intervención médica, se produce hemoconcentración e hipoalbuminemia; sin embargo, por la composición isotónica de la pérdida de líquido no se producen cambios en la osmolalidad plasmática o en la concentración de sodio. El ejercicio en ambientes calurosos aumenta las pérdidas de líquidos, por termorregulación en la piel en forma de sudor. La pérdida de líquido por transpiración puede alcanzar 1 l/h o más, en función del tipo de ejercicio y del ambiente en el que se realice. La concentración de sodio en el sudor varía entre individuos (con un rango aproximado entre 20 y 50 mmol/l). Así, aunque la pérdida de líquido sea hipotónica, puede producirse un déficit de sodio y una contracción del volumen del LEC significativa. El alcance de la hipovolemia y la composición resultante del líquido corporal (osmolalidad plasmática y concentración de sodio) dependerán del líquido de reposición, que está determinado sobre todo por la sed y por la disponibilidad de líquido.

De todas las causas extrarrenales de hipovolemia se espera que provoquen respuestas renales, que se basan en la retención de sodio y la conservación de líquido. Obviamente, esta respuesta esperada está ausente cuando el riñón mismo es el responsable de la pérdida de sodio, debido a influencias hormonales o farmacológicas o a una enfermedad renal intrínseca.

Causas renales de hipovolemia absoluta

Cuando la tasa de filtración glomerular (FG) y la concentración de sodio plasmático son normales, se filtran aproximadamente 24.000 mmol de sodio por día. Incluso cuando la FG está extremadamente disminuida, las cantidades de sodio filtradas exceden de lejos a la ingesta normal diaria. Así, las pequeñas cantidades de sodio excretadas en la orina en relación con la carga filtrada dependen de la integridad de los mecanismos de reabsorción tubular de sodio para equilibrar la excreción urinaria al aporte dietético mediante los sensores de volumen y de los mecanismos efectores. La pérdida de la integridad de uno o más de estos mecanismos de reabsorción de sodio puede causar un profundo déficit de sodio y una depleción absoluta de volumen.

Otra situación clínica poco valorada, pero habitual, de pérdida renal de sodio ocurre después de la administración a pacientes hospitalizados de grandes cantidades de expansores de volumen, que son soluciones que contienen sal. Dichos pacientes se encuentran generalmente en situaciones de postoperatorio o postraumáticas, y ES posible que se les administren muchos litros de salino u otros líquidos intravenosos que contienen principalmente sodio durante varios días consecutivos, en los cuales la reabsorción de sodio está regulada a la baja. Cuando se suspende la administración de los líquidos intravenosos, puede haber un retraso en la restauración de la capacidad de reabsorción tubular total, y de ese modo continua la excreción de grandes volúmenes de orina rica en sodio. Durante esta fase de retraso, el paciente puede comenzar a estar hipovolémico de forma leve y transitoria. Esta situación se evita con una reducción gradual de la administración de líquidos que contienen sodio, a un ritmo que permita que las vías de reabsorción de este se restauren a los valores de reabsorción normales.

La diabetes insípida es un espectro de situaciones que resultan de la deficiencia o de la resistencia tubular a la acción de la ADH. Sin embargo, dado que la reabsorción tubular de agua y no de solutos es la que se encuentra inhibida, el impacto en el volumen del LEC, en general, menor si se compara con el impacto en el LIC y en la tonicidad del líquido corporal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la hipovolemia dependen de la magnitud y de la velocidad de la pérdida de volumen, de la composición neta de este (teniendo en cuenta la cantidad ingerida o los líquidos administrados) y de las respuestas vasculares y renales. Normalmente, una historia detallada revelará vómitos, diarrea, hemorragias, poliuria, medicaciones y diaforesis subyacentes.

Sin embargo, la ausencia de síntomas no excluye que exista una hipovolemia leve o moderada, en especial si la pérdida de volumen se ha producido de forma gradual. La contracción de volumen intravascular de menos de un 5% no suele provocar síntomas y fácilmente pasa desapercibida en la exploración física. Con grados más importantes de hipovolemia absoluta (que corresponderían a un rango del 5-15% de contracción de volumen intravascular), comienzan a aparecer los síntomas y signos. Los pacientes pueden presentar síntomas inespecíficos relacionados con la hipoperfusión de los órganos distales, como debilidad, calambres musculares o mareo con los cambios posturales. La sed puede ser una manifestación temprana, pero refleja con más frecuencia un estado hipertónico asociado.

Numerosos contextos clínicos ilustran la relación entre las manifestaciones clínicas y las causas de hipovolemia. Por ejemplo, un paciente con *hemorragia gastrointestinal* aguda (cap. 135) de 0,5 l de sangre total puede experimentar taquicardia, hipotensión postural, vasoconstricción periférica con extremidades frías, mareo y oliguria con alta osmolalidad y baja concentración de sodio urinarias. Probablemente, al inicio, la hemoglobina y la albúmina permanecerán constantes, y después del movimiento del LEC del compartimento intersticial al intravascular se producirá un descenso de la hemoglobina. La composición plasmática de solutos (concentración de sodio y de potasio, así como los parámetros acidobásicos) al principio no cambia. La concentración plasmática de urea puede incrementarse en ocasiones como resultado de un aumento en reabsorción tubular de urea y aumento de la carga de nitrógeno procedente de la destrucción de eritrocitos en tracto gastrointestinal. La presión venosa yugular disminuye y la presión venosa central (PVC) será inferior a 5 cmH_2O, en general, si no existen otros factores de confusión. Se espera que la diuresis sea baja, con orina de alta densidad específica y elevada osmolalidad, así como con baja concentración urinaria de sodio.

En otro contexto, un paciente que recibe inapropiadamente *diuréticos de asa* potentes durante un período de muchos días, por edema periférico localizado, puede tener una pérdida neta acumulada de LEC de 3 l o alrededor de un 20%; aproximadamente un tercio de esta pérdida de volumen procedería del compartimento intravascular y el resto, del compartimento intersticial. Así, el grado de pérdida intravascular habitualmente induce debilidad, taquicardia, baja presión venosa yugular e hipotensión. Sin embargo, como el déficit puede haberse acumulado en el tiempo, un cierto grado de adaptación podría haber atenuado la intensidad de estas manifestaciones clínicas y llevar al clínico a infraestimar el grado de hipovolemia. La concentración plasmática de sodio puede continuar sin cambios por la alteración del mecanismo de concentración urinaria, ya que los diuréticos de asa atenúan la tendencia a la retención de líquidos, y un mecanismo de la sed intacto previene la hipertonicidad. Dado que los diuréticos de asa aumentan la excreción de potasio y amonio urinarios, se espera que se produzca una alcalosis metabólica hipopotasémica. El efecto continuado del diurético de asa podría mitigar la oliguria y dar lugar a concentraciones inapropiadamente altas de solutos en la orina que incluyen sodio y potasio. Después de suspender el diurético de asa, puede esperarse una respuesta renal apropiada de oliguria, osmolalidad urinaria elevada y concentración de sodio alta.

Un tercer contexto es el de un paciente con hipovolemia relativa debida a la vasodilatación que acompaña típicamente a la *sepsis* (cap. 108). Entre sus antecedentes no se identifican pérdidas de líquidos, pero el paciente podría, por lo general, manifestar síntomas de debilidad, e incluso postración, acompañados de taquicardia e hipotensión. Las extremidades pueden estar calientes, pero la perfusión tisular disminuida puede reducir el nivel de conciencia y causar oliguria, niveles de creatinina y urea plasmáticas elevadas, y acidosis láctica.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos físicos que se aprecian con más facilidad son los relacionados con la contracción del compartimento intravascular, entre los que se incluyen taquicardia, hipotensión ortostática y presión venosa yugular reducida. Aunque una PVC baja refleja, a menudo, de forma fiel la contracción del volumen intravascular, una PVC

booksmedicos.org

elevada no necesariamente excluye la existencia de hipovolemia, debido a la influencia de determinadas condiciones que pueden confundir, como la enfermedad cardíaca o pulmonar. Los grados intensos de hipovolemia (que corresponden a una contracción de volumen intravascular que excede de un 10-20%) causan hipotensión (incluso en posición supina), cianosis periférica, extremidades frías y disminución del nivel de conciencia (que puede progresar hasta el coma) como resultado de la hipoperfusión de los órganos distales y del cerebro. El colapso hemodinámico (shock hipovolémico; cap. 106) también puede producirse con una pérdida de volumen más rápida, en situaciones comórbidas y con mayores grados de hipovolemia. Cuando la fuente de la pérdida de líquidos es puramente extrarrenal, se produce oliguria. Los hallazgos físicos tradicionales, como disminución de la turgencia de la piel o de los globos oculares y sequedad de las membranas mucosas, no son indicadores de hipovolemia fiables.

Hallazgos de laboratorio

Las medidas del laboratorio pueden servir de ayuda para establecer la situación clínica, pero no reemplazan a los síntomas ni a los hallazgos en la exploración física como primeras herramientas de diagnóstico. La disminución de la *hemoglobina* puede indicar hemorragia pasada o presente, pero una hemoglobina normal o estable no descarta hemorragia aguda. La hemoconcentración se observa con frecuencia cuando la hipovolemia no es consecuencia de una hemorragia; sin embargo, las enfermedades comórbidas que producen anemia pueden mitigar esta hemoconcentración.

La concentración de *albúmina* puede elevarse con pérdidas de líquido sin albúmina por vía gastrointestinal, urinaria o cutánea. Por el contrario, las pérdidas de líquido que se acompañan de pérdida de albúmina (p. ej., proteinuria, enteropatía «perdedora de proteínas») pueden mitigar esta elevación o incluso causar hipoalbuminemia. De igual manera, las quemaduras y la enfermedad hepática se acompañan a menudo de hipoalbuminemia, como resultado de la pérdida de líquido rico en albúmina o a la creación de un tercer espacio.

Los niveles séricos de *sodio* y *otros electrólitos* también pueden presentar amplias variaciones. Incluso grados sutiles y subclínicos de hipovolemia desencadenan retención urinaria de agua y ocasionan un plasma con hiponatremia hipotónica si se administran soluciones que son más hipotónicas que el líquido perdido. Por el contrario, la pérdida de líquidos hipotónicos con inadecuada ingesta o reposición de agua da lugar a una composición hipertónica del plasma y a hipernatremia.

Los cambios *acidobásicos* (cap. 118) y *del potasio* (cap. 117) apuntan a causas específicas de hipovolemia. Por ejemplo, la hipopotasemia con alcalosis metabólica suele acompañar a los vómitos y a algunas causas de diarrea (p. ej., adenoma velloso). Con más frecuencia, la pérdida de líquido por diarrea se asocia con acidosis metabólica, con hiato aniónico normal. La hipovolemia inducida por diuréticos de asa y tiacídicos se asocia a menudo con alcalosis metabólica hipopotasémica, al igual que en las tubulopatías hereditarias (síndromes de Bartter y de Gitelman) (cap. 128), en las que se encuentran alterados los mecanismos de reabsorción del asa de Henle y del túbulo contorneado distal, respectivamente. La hipovolemia severa con compromiso circulatorio e hipoperfusión tisular se acompaña con frecuencia de acidosis láctica.

En los estados hipovolémicos frecuentemente se observan aumentos en las concentraciones *plasmáticas de urea* y *creatinina,* que reflejan una reducción del flujo plasmático renal. Si no sobreviene una lesión renal aguda, el incremento de la concentración plasmática de urea es, con frecuencia, desproporcionado con respecto al ascenso de la concentración plasmática de creatinina (v. «Uremia prerrenal», cap. 120). La elevación en las concentraciones de urea y creatinina plasmáticas es particularmente común cuando la hipovolemia es consecuencia de pérdidas urinarias de líquido. En estas condiciones, el paciente no está oligúrico, incluso aunque el flujo plasmático renal y la FG estén comprometidos. Otras causas de pérdida urinaria de sodio, como ocurre con la insuficiencia adrenal o en la ausencia de respuesta a la aldosterona, se acompañan de una tendencia hacia la hiperpotasemia y a la acidosis metabólica leve.

Los *parámetros bioquímicos urinarios* también pueden ayudar en la valoración clínica de los estados hipovolémicos.[2] Cuando la pérdida de líquido es extrarrenal, hay una respuesta renal esperada de conservación de agua y sodio, lo que produce oliguria con densidad urinaria elevada (> 1.020) y osmolalidad aumentada (> 400 mOsm/kg), y una concentración de sodio inferior a 20 mmol/l, por un aumento en la actividad de reabsorción tubular renal. Entre otros índices más complejos de respuesta renal apropiada a la hipovolemia se incluyen la excreción fraccional de sodio inferior al 1% y la excreción fraccional de urea inferior al 30-35%. La presencia de una lesión renal intrínseca confunde el valor diagnóstico de estos índices urinarios.

Diagnóstico diferencial

La hipovolemia relativa secundaria a vasodilatación arterial imita parcialmente a las manifestaciones clínicas de la hipovolemia absoluta. Con la vasodilatación, como por ejemplo se ve en la sepsis (cap. 108), la taquicardia y la hipotensión son frecuentes, pero las extremidades pueden estar calientes. Sin embargo, los tejidos en ese momento se encuentran mal perfundidos, como se refleja por unas funciones renal y cerebral disminuidas, así como por la acidosis láctica.

TRATAMIENTO Tto

Hipovolemia absoluta

El principal objetivo en el tratamiento de la hipovolemia es restaurar la integridad hemodinámica y la perfusión tisular. El enfoque terapéutico incluye el tratamiento de la enfermedad subyacente cuando sea posible, la restitución del déficit de volumen de líquido y la administración de líquido para mantener el volumen del LEC en el caso de que continúen las pérdidas. Independientemente de los tratamientos específicos, el pilar principal de la terapia es la administración de líquidos. Los aspectos importantes a tener en cuenta son el volumen, el ritmo de administración y la composición de los líquidos de reposición y de mantenimiento. Estos factores pueden variar durante las diferentes situaciones del tratamiento y deberían ajustarse según la respuesta del paciente, que vendrá determinada por una estrecha monitorización de los parámetros clínicos.

La elección de restituir los líquidos de forma oral o intravenosa (o ambas) en los estados hipovolémicos viene determinada por la integridad de la función absortiva del tubo digestivo, por la magnitud del déficit de volumen y por las alteraciones que existan en otros electrólitos y en los parámetros acidobásicos. La tasa de restitución estará en función de la urgencia de la amenaza para la integridad circulatoria y de tener en cuenta las complicaciones relacionadas a una corrección demasiado rápida.

La terapia con líquidos para los estados hipovolémicos comienza a veces con una prueba diagnóstica con aporte de líquido. En situaciones en las que los parámetros clínicos no permiten un diagnóstico en firme de hipovolemia, la respuesta a una prueba con líquido puede ser informativa y, además, servir como etapa inicial del tratamiento. Por ejemplo, un paciente con insuficiencia cardíaca compensada de larga duración, que está siendo mantenido con un régimen terapéutico que incluye diuréticos, puede tener taquicardia, reducción de la presión arterial respecto a sus valores basales, pobre estado de conciencia y disfunción renal. Este contexto clínico podría explicarse por diferentes motivos, incluyendo una depleción de volumen sobreañadida con inadecuado volumen de llenado ventricular izquierdo. La PVC, si se mide directamente o por valoración de la presión venosa yugular, puede inducir a error por estar en relación con una disfunción ventricular derecha, pero tampoco la medida directa de la presión de enclavamiento capilar ha demostrado una mejora significativa en el diagnóstico a este respecto.[3] Por el contrario, la monitorización hemodinámica invasiva para guiar la reanimación con líquidos ha demostrado, en estudios comparativos aleatorizados, que reduce la mortalidad y la incidencia de lesión renal aguda en algunas situaciones posquirúrgicas.[A1]

Otro ejemplo es el de un paciente con hiponatremia en situación de sospecha de depleción de volumen. A menudo el grado de depleción de volumen es demasiado sutil para ser detectado por la exploración clínica, y una prueba terapéutica con aporte de un líquido de composición apropiada puede ser informativa.

El volumen inicial y el ritmo de restitución terapéutica de líquidos deberían determinarse por la monitorización continua de los parámetros clínicos más que por el déficit de volumen estimado *a priori*.[3] En algunos casos, el estado clínico dictará la rapidez de la restitución de líquidos, como en los pacientes con shock hipovolémico y colapso circulatorio que suponen una amenaza para la vida. En estos casos, los líquidos pueden administrarse con una infusión lo más rápida posible, solo limitada si no se dispone de un acceso intravenoso adecuado, hasta que la presión arterial y tisular se restauren. Sin embargo, en la mayoría de los casos se indican infusiones más lentas, en especial en pacientes ancianos, en pacientes con antecedentes médicos poco claros o en los que presentan cuadros comórbidos conocidos. Las diferentes composiciones del líquido de reposición pueden determinar volúmenes de distribución dispares en los compartimentos de líquido corporal y, por tanto, difieren en cuanto a su eficacia para restaurar el volumen del LEC. Las *soluciones cristaloides* con sodio como catión principal son el pilar en la terapia de reposición de líquido para los estados hipovolémicos, y están indicadas al principio en las situaciones de hipovolemia que están causadas por pérdidas de sodio renales, gastrointestinales o por sudoración. Estas soluciones también son útiles tanto al inicio como en el mantenimiento terapéutico de la hipovolemia secundaria a hemorragias y por quemaduras. El *suero salino isotónico* se emplaza solo en el compartimento del LEC (excepto en los casos de alteración grave de la natremia). Así, la retención de 1 l de suero salino isotónico infundido aumenta el volumen plasmático alrededor de 300 ml, con la porción restante distribuida en el subcompartimento intersticial del LEC. Por el contrario, una solución de *glucosa al 5% en agua* equivale a la administración de agua libre de solutos y se distribuye de manera uniforme por todos los compartimentos de líquido corporales (un tercio del volumen de la infusión permanece en el compartimento del LEC y solo un 10-15% en el compartimento intravascular). La infusión de un volumen dado de *salino hipotónico (un 0,45% de cloruro sódico más un 5% de glucosa)* puede considerarse equivalente a infundir la mitad del volumen de agua libre de solutos (distribuida por todos los compartimentos) y la otra mitad como salino isotónico (confinada al compartimento del LEC). El volumen de agua libre de solutos retenido reduce la tonicidad corporal y la concentración de sodio plasmático, beneficio potencial en el tratamiento continuado de pacientes cuya hipovolemia se acompaña de hipertonicidad e hipernatremia, pero perjudicial para pacientes con hipovolemia hipotónica o con tonicidad normal.[4]

Cuando la hipovolemia se acompaña de bicarbonato plasmático bajo (acidosis metabólica), puede ser apropiado diseñar una solución en la que una porción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

del sodio se acompañe de bicarbonato (cap. 118). Por ejemplo, es posible añadir una cantidad dada de bicarbonato sódico hipertónico a una solución de salino hipotónico (en las que el cloro es el anión acompañante del sodio) para obtener un líquido de reposición isotónico apropiado para el estado acidobásico del paciente. De forma similar, en pacientes con depleción de potasio concomitante (cap. 117), en especial cuando se acompañan de alcalosis metabólica, puede estar indicado añadir cloruro potásico a la solución de reposición. Se han comercializado algunas soluciones cristaloides con cantidades predeterminadas de potasio y lactato (que se convierte en bicarbonato en el hígado), pero es más apropiado comenzar con una solución que contenga cloruro sódico a una concentración adecuada a la tonicidad corporal, y después añadir otros solutos según estén indicados por la misma vía o por otra vía de administración intravenosa distinta. Este planteamiento proporciona una máxima flexibilidad para una adaptación individualizada de la terapia de restitución de líquidos según las necesidades del paciente. La administración de líquidos intravenosos con restricción de cloruro en vez de líquidos intravenosos con gran cantidad de cloruro puede reducir la incidencia de lesión renal aguda en pacientes en estado crítico.[5]

Entre las *soluciones que contienen coloides* se incluyen la albúmina o moléculas de hidratos de carbono de peso molecular elevado (p. ej., hidroxietilalmidón o dextrano), a concentraciones que ejercen una presión coloidosmótica igual o superior que la del plasma. El plasma humano del banco de sangre también se considera una solución coloide. Como las moléculas grandes, como la albúmina y los hidratos de carbono de alto peso molecular, no cruzan con facilidad la barrera transcapilar, se piensa que expanden el compartimento intravascular de manera más rápida y eficiente que las soluciones cristaloides. Sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados no han mostrado beneficios de los coloides comparados con los cristaloides en la reanimación con líquidos.[A2] Más aún, algunos hidratos de carbono de alto peso molecular, como el almidón hidroxietílico, parecen ser nefrotóxicos y probablemente no deberían utilizarse.[A3] En pacientes con insuficiencia multiorgánica y con aumento de la permeabilidad capilar, la albúmina se cataboliza rápidamente y se redistribuye en el compartimento intersticial, con lo que puede agravar el edema intersticial sin lograr una reposición del volumen intravascular. No obstante, las soluciones que contienen albúmina pueden utilizarse en la hipovolemia asociada con quemaduras (cap. 111), cuando las pérdidas cutáneas de proteínas son apreciables. Además, por su capacidad de expandir rápidamente el volumen intravascular con pequeños volúmenes de líquido de reposición, las soluciones con coloides se usan con frecuencia cuando se desea una rápida expansión de volumen intravascular, como en situaciones de traumatismos fuera del hospital. En general, las soluciones que contienen cristaloides deben ser la base del tratamiento de reposición de volumen.

En teoría, los productos sanguíneos pueden ser utilizados para la restitución de volumen en los estados hipovolémicos, y cuando se administra una unidad de concentrado de eritrocitos permanece por completo en el compartimento intravascular. Sin embargo, los eritrocitos se consideran hoy día parte del compartimento intracelular y no contribuyen al flujo plasmático de los órganos. El papel de los concentrados de eritrocitos en el tratamiento de la hemorragia es restaurar la función principal de los eritrocitos como transportadores y liberadores de oxígeno, no como medio para restituir el volumen del LEC.

Además de los líquidos de reposición, deben proporcionarse líquidos de mantenimiento para contrarrestar las pérdidas continuadas. Dichas pérdidas pueden ser porque la situación de la enfermedad subyacente continúa (p. ej., vómitos continuados, diarrea, estados poliúricos o quemaduras graves). El volumen, el ritmo de administración y la composición de estos líquidos de reposición se determinan mejor por la medición, en esos momentos, de la pérdida continua del líquido correspondiente, con los ajustes apropiados a la valoración de los parámetros clínicos del paciente.

Hipovolemia relativa

El tratamiento de la hipovolemia relativa es más complejo que el de la hipovolemia absoluta. Cuando la hipovolemia relativa es el resultado de la vasodilatación periférica, la terapia debe dirigirse a revertir la causa subyacente y restaurar la reactividad vascular normal. Se puede lograr el mantenimiento de la integridad circulatoria hasta que la causa subyacente se revierta con éxito, mediante la infusión de una *solución salina isotónica cristaloide* como el suero salino normal. En estas situaciones, la selección de volúmenes y el ritmo de infusión deben hacerse con precaución extrema porque no existe un déficit absoluto y el volumen administrado tendrá que ser excretado o retirado una vez que la resistencia vascular sistémica y la capacitancia vascular se restauren hasta la normalidad. Además, es más difícil estimar un aumento en la capacitancia vascular que estimar un déficit de volumen absoluto. En ocasiones, es apropiado considerar el uso de agentes vasoconstrictores.

Hipervolemia

DEFINICIÓN

La hipervolemia es la expansión del volumen del LEC, que depende, incluso en individuos normales, de la ingesta de sodio con la dieta. Así, un individuo en situación estable con una ingesta baja de sodio (p. ej., 20 mmol/día, que corresponden a aproximadamente 1,2 g de sal/día) tendrá una excreción urinaria de sodio baja, equivalente al consumo diario menos las pérdidas extrarrenales. El cambio a una ingesta de sodio más alta (p. ej., 200 mmol/día, que corresponden aproximadamente a unos 12 g de sal al día) llevará al individuo a un nuevo estado de equilibrio caracterizado por una excreción urinaria de sodio más alta, proporcional al aumento en la ingesta. Este cambio se acompaña de un aumento en el volumen del LEC, que dispara los mecanismos sensores y efectores para aumentar la excreción urinaria de sodio (ya descritos). En la mayoría de los individuos, este incremento en el volumen del LEC no se detecta clínicamente y no posee consecuencias patológicas. En algunos individuos, sin embargo, este cambio al alza del volumen de LEC aumenta la presión arterial sistémica. Cuando el exceso de sodio expande el volumen del LEC más allá del rango necesario para el ajuste que restaura el balance de sodio, aparece una situación de hipervolemia patológica.

TABLA 116-4 SITUACIONES DE RETENCIÓN RENAL DE SODIO PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

PRIMARIAS
Insuficiencia renal oligúrica
Enfermedad renal crónica
Enfermedad glomerular, incluyendo síndrome nefrótico
Obstrucción renovascular bilateral severa
Exceso de mineralocorticoide
Tubulopatías hereditarias con retención de sodio
SECUNDARIAS
Insuficiencia cardíaca
Cirrosis
Edema idiopático

EPIDEMIOLOGÍA

La retención de sodio primaria y secundaria (tabla 116-4) puede dar lugar a hipervolemia. Los pacientes con fallo renal oligúrico de cualquier causa (caps. 120 y 130) tienen una capacidad limitada para excretar tanto sodio como agua. La retención urinaria de sodio puede ser una de las manifestaciones cardinales de las enfermedades glomerulares primarias (cap. 121) incluso cuando la FG está bien preservada. Las situaciones de *exceso de mineralocorticoides* (cap. 227) o un aumento de su actividad se asocian con una fase inicial de retención de sodio; sin embargo, por el fenómeno de «escape de mineralocorticoides», la manifestación clínica es generalmente la hipertensión más que la hipervolemia. Tanto la insuficiencia cardíaca (cap. 58) como la cirrosis (cap. 153) se asocian con retención renal de sodio.

BIOPATOLOGÍA

Dos mecanismos fisiopatológicos pueden conducir a retención de sodio con expansión del volumen del LEC. En el primero se ve implicada la retención renal de sodio de manera primaria y no está relacionado con la activación de mecanismos sensores aferentes. En esta categoría se incluyen a las enfermedades renales primarias y a las alteraciones endocrinas que se caracterizan por un exceso en la acción de los mineralocorticoides. En el segundo caso, el VSAE se encuentra reducido y los mecanismos sensores aferentes activan respuestas efectoras que conducen a la retención renal de sodio. En estas condiciones, el volumen del LEC total se expande, pero el volumen intravascular se contrae. Por tanto, los mecanismos homeostáticos de volumen del cuerpo imitan a los que se producen en la hipovolemia, por la percepción de VSAE reducido. El grado de retención de agua libre de solutos, que acompaña al exceso de sodio, tiene una influencia relativamente pequeña en el grado de hipervolemia, pero influye, ciertamente, en el estado de tonicidad acompañante y determina si la hipervolemia es hipotónica o isotónica.

Cuando el volumen del LEC se expande, la distribución relativa entre los compartimentos intravascular y extravascular (intersticial) depende de numerosos factores. Cuando las funciones cardíaca y hepática son normales y las fuerzas periféricas de Starling están intactas, el exceso de volumen del LEC está uniformemente repartido entre los compartimentos de líquido intravascular e intersticial. En estos casos, el edema no aparece hasta que se produce un exceso sustancial de sodio, y es de esperar que aparezca hipertensión. Por el contrario, la alteración concomitante de las fuerzas transcapilares de Starling, en un lecho microcirculatorio dado podría favorecer la acumulación del líquido retenido en una o más localizaciones intersticiales (p. ej., edema localizado que progresa a anasarca, ascitis, derrame pleural o congestión pulmonar).

Retención renal de sodio primaria

Los pacientes que retienen cargas de sodio y agua ingeridas o administradas expanden el volumen del LEC. En pacientes con enfermedad renal crónica, la carga filtrada de sodio continúa siendo muy superior a la ingesta dietética, hasta estadios muy tardíos, en los que la FG ya está muy reducida. Incluso cuando la FG ha disminuido en más de un 90%, la carga filtrada diaria de 2.400 mmol todavía excede en gran medida la ingesta dietética. No obstante, en la enfermedad renal puede estar alterada la relación entre la absorción tubular y la carga filtrada.

Entre los trastornos monogénicos que causan o imitan una actividad aumentada de mineralocorticoides, o se asocian con un aumento de la actividad de las vías de

booksmedicos.org

reabsorción de sodio en la nefrona distal, se incluyen el síndrome de Liddle y el seudohipoaldosteronismo de tipo 2 (caps. 67, 117 y 128). En estas condiciones y en otras causas de exceso de mineralocorticoides, la única manifestación de hipervolemia leve puede ser la hipertensión, que puede ser grave. El exceso de mineralocorticoides, la hipertensión tratable con glucocorticoides, el exceso aparente de mineralocorticoides y el síndrome de Liddle se asocian con hipopotasemia, mientras que el seudohipoaldosteronismo de tipo 2 o el síndrome de Gordon se acompañan con frecuencia de hiperpotasemia.

Retención renal de sodio secundaria

En la insuficiencia cardíaca, tanto de bajo gasto como de alto gasto, y tanto con disfunción sistólica como diastólica, la retención de sodio es típica (cap. 58). El bajo gasto cardíaco, el desajuste entre el gasto cardíaco y las áreas sensoras de volumen intravascular arterial, o el gasto cardíaco elevado que todavía es insuficiente para las demandas tisulares, parecen ser condiciones necesarias y suficientes para iniciar la retención renal de sodio. En el caso de la cirrosis con ascitis (cap. 153), la hipertensión hepática intrasinusoidal es una condición necesaria y suficiente para comenzar la retención renal de sodio. Estos trastornos fisiopatológicos de la función cardíaca o hepática alteran las señales aferentes que gobiernan la homeostasis normal del sodio y disparan mecanismos efectores que conducen a aumentar la reabsorción tubular del sodio en múltiples sitios de la nefrona. En las etapas muy tempranas de la enfermedad, la retención de sodio se produce con independencia de cualquier medición o reducción detectable en el volumen del compartimento intravascular o de cualquiera de sus subcompartimentos medibles. En etapas más avanzadas de la enfermedad, el volumen intravascular reducido sirve como estímulo primordial para la retención renal de sodio y, de este modo, da lugar a una situación descompensada de acumulación del volumen del LEC que es intratable. Las etapas más avanzadas se acompañan con frecuencia de un grado desproporcionado de balance positivo de agua e hiponatremia consecuente, anuncio inminente de la afectación de la FG. Entre las numerosas alteraciones neuronales y humorales que caracterizan a la retención renal de sodio asociada con la insuficiencia cardíaca y la cirrosis se encuentran la disfunción endotelial, la actividad nerviosa simpática aumentada, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y la resistencia a los péptidos natriuréticos. En la cirrosis con ascitis (cap. 153), el *shunt* portosistémico, junto con la translocación del volumen intravascular al territorio esplácnico y a la circulación venosa, causan una afectación del VSAE. Además, hay una disfunción en la síntesis de albúmina que desencadena hipoalbuminemia y favorece la trasudación de líquido al compartimento intersticial. Respecto a la hemodinámica intrahepática, la hipertensión intrasinusoidal da lugar a un aumento en la formación de linfa hepática. Cuando el aumento de la tasa de formación de linfa hepática excede la capacidad de retorno al compartimento intravascular a través del conducto torácico, la linfa hepática se acumula en forma de ascitis, lo que compromete aún más al espacio intravascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de las manifestaciones clínicas de la enfermedad subyacente, las manifestaciones clínicas de la *hipervolemia* dependen de la cantidad y de la distribución relativa del líquido acumulado en los diferentes subcompartimentos del LEC, incluyendo los componentes arterial y venoso del compartimento intravascular (hipertensión y distensión venosa yugular), el espacio intersticial de las extremidades, el tejido subcutáneo de la zona inferior de la espalda y la región periorbital (edema periférico con fóvea, cuya localización predominante depende de la postura del paciente), los espacios pleurales y peritoneales (derrame pleural y ascitis, respectivamente) y el espacio alveolar (edema pulmonar). Cuando las funciones cardíaca y hepática son normales, y las fuerzas de Starling transcapilares no están alteradas, el exceso de volumen se distribuye de forma proporcional por todo el compartimento del LEC. La *hipertensión* puede ser una manifestación temprana, dependiendo de la función cardíaca y del estado de la resistencia vascular sistémica. La distensión venosa yugular (v. fig. 51-3) y el edema periférico (v. fig. 51-7) pueden estar presentes. Clínicamente, la presencia de edema periférico con fóvea suele significar una acumulación de, como mínimo, 3 l de exceso de volumen intersticial. Como el volumen plasmático intravascular es en sí solo de 3 l, cualquier estado de edema periférico generalizado debe significar expansión de volumen del LEC y, por tanto, retención renal de sodio en curso, previa o ambas.

Cuando la función cardíaca se ve afectada por una enfermedad miocárdica, valvular o pericárdica, predominan la hipertensión venosa pulmonar y sistémica, y la presión arterial sistémica puede estar baja como resultado de la acumulación desproporcionada de volumen intravascular en la circulación venosa en vez de en la arterial (cap. 58). La presencia de ascitis por trasudado (v. fig. 146-4) significa una acumulación importante de exceso de volumen del LEC en la cavidad peritoneal, la mayoría de las veces secundaria a la alteración de la hemodinámica intrahepática en situaciones de enfermedad hepática. El derrame pleural puede ser también una manifestación de hipervolemia, en particular en situaciones de insuficiencia cardíaca o de cirrosis avanzada con ascitis.

DIAGNÓSTICO

La hipervolemia es, por lo general, fácil de detectar por los hallazgos de edema generalizado, ascitis, presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares inspiratorios o evidencia de la presencia de derrame pleural. La presión arterial sistémica dominante proporciona, con frecuencia, la pista sobre si el estado de hipervolemia es secundario a un VSAE reducido o si, por el contrario, se debe a una retención renal de sodio primaria. La historia y la exploración física suelen ser suficientes para el diagnóstico de las causas secundarias subyacentes de la retención de sodio, como la insuficiencia cardíaca o la cirrosis. La presencia de proteinuria en rango glomerular con hipoalbuminemia indica una causa glomerular de retención de sodio e hipervolemia. Una elevación de la creatinina apunta a insuficiencia renal, que puede ser intrínseca o puede ocurrir asociada a situaciones avanzadas de algunas de las condiciones mencionadas, como la insuficiencia cardíaca (fallo cardiorrenal) o la cirrosis hepática (fallo hepatorrenal). La hipoalbuminemia es característica, tanto de la cirrosis como del síndrome nefrótico.

En los estados edematosos, una concentración de sodio urinario y una excreción fraccional de sodio bajas confirman la retención renal de sodio secundaria a una percepción de VSAE disminuido, incluso en el caso de hipervolemia global. Más recientemente, se han utilizado las concentraciones elevadas del péptido natriurético cerebral para apoyar el diagnóstico de hipervolemia, en particular en situación de insuficiencia cardíaca y enfermedad renal.

TRATAMIENTO

El paso más importante para mejorar la retención renal de sodio es reconocer y tratar la enfermedad subyacente. Así, la optimización de los parámetros hemodinámicos en la insuficiencia cardíaca (cap. 59), la mejoría de la función hepática (cap. 154) o la remisión del síndrome nefrótico (cap. 121) mejoran o revierten la retención de sodio. La intervención terapéutica para reducir el volumen del LEC sin tratar la enfermedad subyacente causa complicaciones con frecuencia, sobre todo cuando la expansión del volumen del LEC se asocia con un volumen intravascular o un VSAE disminuidos. No obstante, se dispone de tres modalidades de tratamiento para reducir el volumen del LEC de manera directa al inducir un balance de sodio negativo: la restricción dietética de sodio, los diuréticos y la ultrafiltración extracorpórea. La modalidad y la tasa deseada de pérdida de sodio varían con la situación clínica y dependen de la distribución relativa del exceso de volumen y de sodio en los compartimentos del líquido corporal. Por tanto, antes de iniciar cualquier tratamiento, el médico debería identificar las alteraciones específicas de los parámetros clínicos que son perjudiciales para el paciente y llevar a cabo una monitorización de la mejoría de estos parámetros durante el curso del tratamiento. Entre las manifestaciones de hipervolemia que pueden ser lesivas se incluyen la hipertensión, la congestión y el edema pulmonar o el derrame pleural con compromiso de la función respiratoria, la congestión hepática y la ascitis, así como diferentes grados de edema periférico que comprometen la integridad de la piel y predisponen al paciente a presentar celulitis. Una vez que la reducción del volumen del LEC ha eliminado estas amenazas para el bienestar del paciente, el ritmo de eliminación de sodio debe ser significativamente más lento. Así, un paciente con edema periférico leve, derrame pleural escaso, ascitis mínima, distensión venosa yugular y presión arterial normales podría ser tratado con restricción de sodio y uso limitado de diuréticos en un período de muchos días o semanas, para inducir un balance negativo de sodio gradual. Por el contrario, un paciente con edemas de los miembros, anasarca que amenaza la vida, congestión pulmonar o con hipertensión inducida por hipervolemia, podría requerir una infusión intravenosa continua de diuréticos o el tratamiento con ultrafiltración extracorpórea.

Restricción de sodio

En el tratamiento de la hipervolemia crónica, cualquier tratamiento es inútil si no se acompaña de restricción del aporte de sodio porque la avidez renal por el sodio causa una nueva acumulación de líquido en el LEC tan pronto como cesa la influencia de los diuréticos. Con frecuencia se recomienda una restricción dietética de sodio en un rango de 50-100 mmol/día; ello requiere abstenerse de añadir sal, así como de evitar los alimentos ricos en sodio. En la insuficiencia cardíaca aguda descompensada, sin embargo, la restricción de sodio no aumenta el balance negativo de líquidos respecto a lo que puede lograrse con furosemida sola.[A4] Los sustitutos del sodio pueden ser útiles, aunque es necesario tener precaución si los utilizan pacientes con tendencia a la hiperpotasemia, porque algunos sustitutos de sal contienen potasio. Deberían monitorizarse los parámetros de ingesta calórica y nutricional para asegurar que una dieta excesivamente estricta no conlleve una malnutrición proteico-calórica. En pacientes hospitalizados es muy importante monitorizar el contenido de sodio de los líquidos administrados por vía intravenosa y de los fármacos con sodio para reducirlo al mínimo posible. La práctica de infundir soluciones con sodio, por una parte, y tratamiento simultáneo con diuréticos, por otra, no tiene base fisiológica ni terapéutica. En un estudio aleatorizado, sin embargo, la combinación de furosemida en dosis altas y pequeñas dosis de solución salina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

hipertónica obtuvo mejores resultados que la furosemida sola en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria[A5] o con ascitis.[A6]

La restricción hídrica no es apropiada en situación de hipervolemia con edema, a menos que la concentración plasmática de sodio sea inferior a 135 mmol/l o se superponga una hiponatremia sintomática.

Diuréticos

Los diuréticos y natriuréticos (tabla 116-5) aumentan la excreción de líquido que contiene sodio por inhibir la reabsorción tubular en lugares específicos de la nefrona (fig. 116-3).

Natriuréticos del túbulo proximal

El ejemplo cardinal de natriurético del túbulo proximal es la acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica que bloquea la reabsorción tubular de bicarbonato. En consecuencia, el uso prolongado de acetazolamida puede conducir a acidosis hiperclorémica, al contrario de lo que sucede con otros diuréticos, que actúan en sitios anteriores a la porción más distal de la nefrona. La metolazona, un congénere de los natriuréticos de la clase de las tiacidas, bloquea la absorción de cloruro sódico tanto en el túbulo proximal como al inicio del túbulo distal. Como el principal lugar de absorción de fosfato es el túbulo proximal, la fosfaturia que acompaña a la administración de metolazona excede de manera considerable a la observada con otros diuréticos tiacídicos. Los diuréticos del túbulo proximal se usan pocas veces como terapia diurética primaria, pero sí se usan como suplemento a los natriuréticos de asa en las ocasiones en las que estos por sí solos son ineficaces.

Natriuréticos de asa

Los natriuréticos de asa, como la furosemida, bumetanida, torasemida y el ácido etacrínico, inducen natriuresis por inhibir el acoplamiento entre Na^+, Cl^- y K^+ en la membrana plasmática apical en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, que es la responsable de la reabsorción del 25% del sodio filtrado, aproximadamente. Los diuréticos de asa son los diuréticos más potentes, y continúan siendo efectivos incluso en pacientes con función renal relativamente comprometida.

Natriuréticos del túbulo distal

Los natriuréticos del túbulo distal, como la hidroclorotiacida, la clortalidona y la metolazona, interfieren primariamente con la absorción de cloruro sódico en los segmentos iniciales del túbulo contorneado distal, por bloqueo del mecanismo de cotransporte del cloruro sódico a través de la membrana plasmática apical. En general, los natriuréticos del túbulo distal se usan para las mismas circunstancias que los diuréticos de asa, pero no se utilizan en la insuficiencia renal crónica y en las alteraciones del metabolismo del calcio. Mientras que los natriuréticos de asa

TABLA 116-5 DIURÉTICOS Y OTROS MEDICAMENTOS NATRIURÉTICOS

DIURÉTICOS DE USO COMÚN	RANGO DE DOSIS DIARIA	REACCIONES ADVERSAS	COMENTARIOS
Tiacidas (oral)		Exantema, neutropenia, trombocitopenia, hiperglicemia, hiperuricemia	Normalmente no son eficaces con FG inferior a 30-40 ml/min (metolazona 20-30 ml/min)
Hidroclorotiacida	25-100 mg		
Metolazona	2,5-5 mg		
Clortalidona	20-50 mg		
Diuréticos de asa (oral o intravenosos)			Rápido comienzo, corta duración de acción Dosis divididas con función renal normal; pueden darse por vía intravenosa en situaciones agudas o si la absorción gastrointestinal está reducida; pueden utilizarse dosis más altas de 500 mg de furosemida (o equivalente) en insuficiencia renal grave
Furosemida	20-320 mg	Ototoxicidad a altas dosis	
Bumetanida	1-8 mg		
Torasemida	20-200 mg		
Ahorradores de potasio		Hiperpotasemia	No son muy potentes
Espironolactona	25-400 mg		
Triamtereno	25-100 mg		
Amilorida	5-20 mg		
Eplerenona	25-50 mg		

FG = filtración glomerular; GI = gastrointestinal.

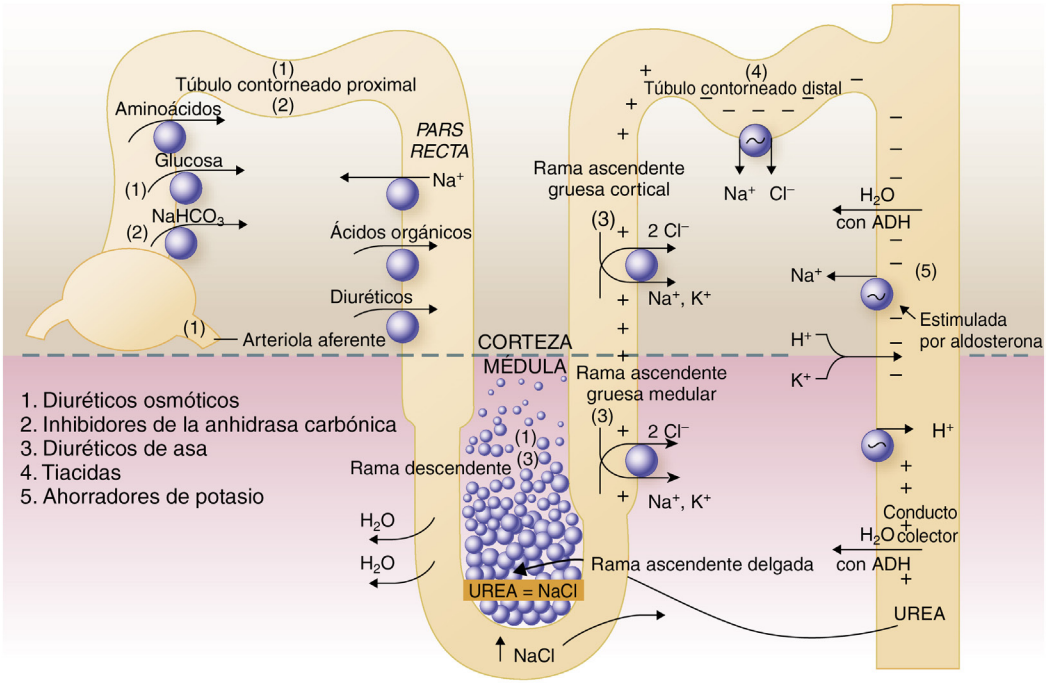

FIGURA 116-3. Procesos de transporte principales a lo largo de los segmentos de la nefrona y áreas primarias de acción de los diuréticos. Los lugares de acción de los diuréticos se muestran mediante números entre paréntesis en cada segmento de la nefrona; los números corresponden a los situados junto a los diuréticos de la lista de la parte inferior izquierda de la figura. ADH = hormona antidiurética. (Tomado de Kokko JP. Diuretics. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *The Heart*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1998.)

booksmedicos.org

son calciuréticos y se indican en el tratamiento de la hipercalcemia (cap. 245), los natriuréticos tiacídicos provocan hipocalciuria y retención de calcio, y son útiles en el manejo de los estados hipercalciúricos. Con la excepción de la acetazolamida (que inhibe la absorción de bicarbonato), los natriuréticos del túbulo tratados hasta aquí pueden causar hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Natriuréticos del tubo colector

La espironolactona y la eplerenona compiten con la aldosterona e inhiben la absorción de sodio en el conducto colector, mientras que de manera concomitante suprimen la secreción de potasio y protones. El triamtereno y la amilorida bloquean de manera directa la captación del sodio por las células del tubo colector y también suprimen de forma concomitante la secreción de potasio y de protones. Estos agentes se utilizan en combinación con tiacidas y con natriuréticos de asa para compensar la hipopotasemia. No obstante, la hiperpotasemia y la acidosis metabólica pueden complicar el uso imprudente de cualquiera de estos agentes. La espironolactona y la eplerenona son útiles en el tratamiento de las enfermedades que se caracterizan por cursar con hiperaldosteronismo secundario (como la cirrosis con ascitis), en la provocación de natriuresis en pacientes hipopotasémicos, y en el bloqueo competitivo de los receptores de mineralocorticoides en pacientes con disfunción ventricular izquierda (cap. 59).

La nesiritida es la versión recombinante de un péptido natriurético cerebral natural con acciones únicas vasodilatora y natriurética. La nesiritida administrada sola puede comprometer la función renal, especialmente cuando se alcanzan niveles altos en sangre, después del bolo inicial, de forma que su uso parece limitado; se requiere una frecuente monitorización de la diuresis y de las concentraciones de urea y de creatinina plasmáticas. Sin embargo, un reciente estudio aleatorizado ha demostrado la utilidad terapéutica de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (enalapril) y el inhibidor de endopeptidasa AHU-377 (un profármaco inhibidor de la neprilisina, que bloquea su degradación y, por tanto, incrementa las concentraciones y la actividad de los péptidos natriuréticos endógenos) en pacientes con insuficiencia cardíaca.[A7]

Los pacientes con grados intensos de avidez renal de sodio pueden presentar resistencia a las dosis convencionales recomendadas de diuréticos. En estos casos, la combinación de agentes diuréticos que actúan en diferentes localizaciones a lo largo de la nefrona puede superar esta resistencia e inducir una respuesta natriurética.[6] La infusión intravenosa continua de furosemida, a veces junto con una infusión de bolos intermitentes de albúmina, también puede vencer la resistencia natriurética en algunos pacientes hospitalizados. La monitorización de las concentraciones de sodio, potasio, magnesio, calcio y fosfato es obligada en pacientes tratados con dosis altas o frecuentes, o con infusión continua de agentes natriuréticos. Aparte de las alteraciones en la tonicidad corporal y en los electrólitos, otra consecuencia potencialmente adversa es una disminución de la FG. Las respuestas adversas idiosincrásicas fármaco-específicas, como reacciones cutáneas alérgicas, nefritis intersticial, pancreatitis y discrasias sanguíneas, son mucho menos frecuentes.

Ultrafiltración extracorpórea

En un pequeño subconjunto de pacientes, con insuficiencia renal sobreañadida o con resistencia extrema a la acción natriurética, puede ser necesaria la eliminación directa del exceso de volumen del LEC por ultrafiltración, hemodiálisis o diálisis peritoneal (cap. 131). La diálisis peritoneal ambulatoria crónica se ha utilizado para aliviar la congestión pulmonar y la anasarca en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que no responden a otras modalidades terapéuticas y que no son candidatos para trasplante cardíaco.

TRASTORNOS DEL BALANCE DE AGUA

Las alteraciones del balance de agua requieren, generalmente, atención médica por una o más de estas tres manifestaciones clínicas: hiponatremia,[7] hipernatremia[8] o poliuria.

Hiponatremia

DEFINICIÓN

La hiponatremia, que se define como la concentración de sodio plasmático inferior a 136 mmol/l, es la alteración hidroelectrolítica encontrada con más frecuencia en los pacientes hospitalizados. La hiponatremia, sea cual sea la causa inicial, se asocia de forma independiente con una mayor mortalidad.[9]

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La hiponatremia puede ser hipertónica isotónica o hipotónica. La *hiponatremia hipertónica* se produce cuando existe una acumulación en el LEC de solutos eficaces que no contienen sodio, como una concentración muy alta de glucosa en el paciente diabético o la administración exógena de manitol o glicerol. Estos solutos sin sodio producen un traspaso de agua del compartimento del LIC al del LEC y la consiguiente contracción del LIC. El aumento de un soluto como la urea, que contribuye a medir la osmolalidad plasmática, pero que no es un soluto osmóticamente eficaz en términos de cambio de agua a través de la membrana celular, no debería incluirse en la categoría de estados de hiponatremia hipertónica. La *hiponatremia isotónica* es un hallazgo de laboratorio en pacientes sin alteraciones en la tonicidad del líquido corporal y casi siempre refleja la interferencia con ciertas técnicas de laboratorio de una hiperlipidemia o de una hiperglobulinemia importantes; estas situaciones se denominan *seudohiponatremias* y se deberían descartar siempre antes de aplicar medidas diagnósticas o terapéuticas respecto a las alteraciones del balance de agua o de la tonicidad corporal.

La *hiponatremia hipotónica* verdadera siempre refleja la presencia de una enfermedad subyacente importante que determina una retención anormal del agua corporal e indica una expansión del volumen del LIC previa o en ese mismo momento. Incluso en situaciones de hiponatremia hipotónica crónica, en las que el volumen celular se ha restaurado hasta valores normales por mecanismos osmóticos adaptativos, la compensación ocurre a costa de la pérdida de solutos intracelulares y de una función celular comprometida.

La *hiponatremia hipotónica* puede subclasificarse según el estado volumétrico. La insuficiencia cardíaca (cap. 59) y la cirrosis con ascitis (cap. 153) son ejemplos de hiponatremia hipervolémica. En estas condiciones, el VSAE disminuido estimula la liberación de ADH y también puede limitar la llegada del ultrafiltrado glomerular a los segmentos dilutores de la nefrona, dificultando así la excreción de agua. La hiponatremia observada en la insuficiencia renal avanzada (cap. 130) a consecuencia de la alteración de la excreción de agua también puede asociarse a hipervolemia.

Se produce hiponatremia hipovolémica cuando se pierde relativamente más sodio que agua a través del aparato digestivo (p. ej., diarrea) o de la orina (p. ej., diuréticos tiacídicos). La tonicidad del organismo también puede estar disminuida cuando se pierden líquidos isotónicos o hipotónicos (p. ej., sudor) si el líquido de reposición ingerido o administrado es más hipotónico que el líquido perdido (p. ej., ingesta de agua o administración de suero glucosado al 5%).

Otra cosa importante a considerar es la concentración de potasio en el líquido perdido. Por ejemplo, la diarrea y la poliuria inducidas por medicación natriurética son tan ricas en potasio como en sodio. Puesto que el agua atraviesa libremente la mayoría de las membranas celulares, el LEC y el LIC se encuentran en equilibrio osmótico. Como resultado, la tonicidad del plasma es igual a la suma de las osmolalidades del LIC y del agua corporal total. Dado que el sodio es el principal determinante de la tonicidad del LEC y el potasio es el principal contribuyente a la tonicidad del LIC, el sodio plasmático es directamente proporcional a la suma de las concentraciones de sodio y potasio en el agua corporal total. Por tanto, incluso aunque solo la concentración de sodio del líquido perdido sea más baja que la del LEC, la pérdida combinada de sodio más potasio puede causar hipotonicidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hallazgo de hiponatremia es a menudo un hallazgo incidental en los resultados de rutina del laboratorio de pacientes con dolencias inespecíficas, o como parte de la investigación de otros síndromes clínicos. Los síntomas de hiponatremia hipotónica dependen de su duración, gravedad y velocidad de desarrollo. Cuando la hiponatremia se desarrolla con rapidez (en horas o días), se produce una hinchazón cerebral aguda o edema cerebral, que se manifiesta por dolor de cabeza, letargo, convulsiones y disminución progresiva del nivel de conciencia que puede progresar a coma y muerte. Además, en las mujeres situadas entre la menarquia y la menopausia, la hiponatremia aguda, aunque sea de grado leve, puede provocar manifestaciones neurológicas graves. Por el contrario, cuando la velocidad de disminución de la concentración plasmática de sodio es más gradual, se produce una adaptación osmótica, de modo que una hiponatremia muy intensa (concentración plasmática de sodio < 120 mmol/l) puede inducir apenas unas pocas y sutiles manifestaciones clínicas.

DIAGNÓSTICO

Después de la valoración inmediata de la situación de urgencia clínica, la primera etapa en la aproximación diagnóstica a un paciente con hiponatremia es confirmar la presencia de una verdadera hiponatremia hipotónica. Deben determinarse los electrólitos plasmáticos, urea, glucosa y osmolalidad para poder realizar una comparación de la osmolalidad plasmática medida con la calculada de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Osmolalidad plasma}(\text{mOsm/kg}) = 2\text{Na}^+\ (\text{mmol/l}) + (\text{nitrógeno ureico en sangre}\ [\text{mg/dl}]/2{,}8) + (\text{glucosa}\ [\text{mg/dl}]/18)$$

Es fundamental hacer una historia cuidadosa, buscando en los informes valores previos de la concentración plasmática de sodio, lo que ayudará a establecer la velocidad de disminución. La historia y la exploración física proporcionan importantes indicios de los trastornos subyacentes, de las enfermedades o de la exposición a medicamentos que pueden orientar el diagnóstico. Una historia de ganancia o pérdida de peso también puede ser de gran ayuda en la valoración del balance de líquido en los días previos. La exploración física debería enfocarse a intentar establecer el estado del volumen de LEC. La presencia de edema generalizado con distensión venosa yugular y ascitis, especialmente en presencia de enfermedad cardíaca o hepática, apunta de forma clara a hiponatremia hipervolémica. Por el contrario, la hipotensión ortostática y la taquicardia, especialmente si la historia indica la utilización de medicación natriurética o pérdidas gastrointestinales de líquido, sugieren hipovolemia, aunque la ausencia de estos hallazgos no la excluye.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

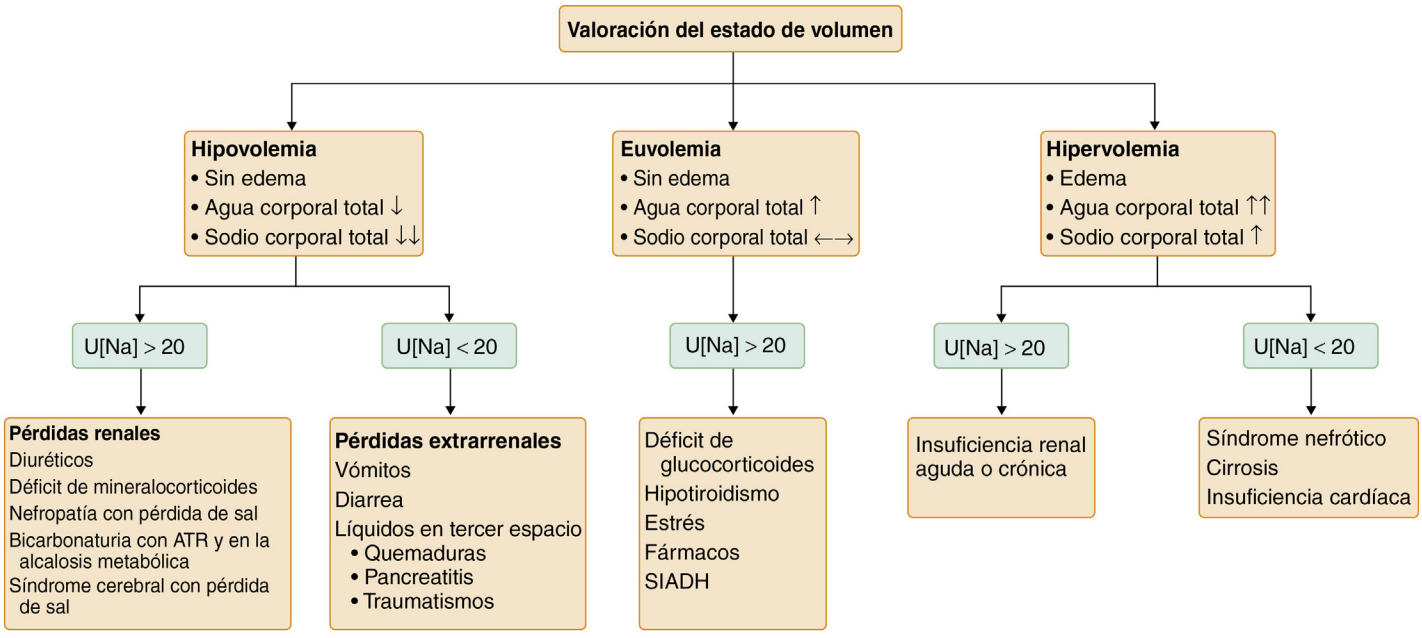

FIGURA 116-4. Aproximación diagnóstica a la hiponatremia. ATR = acidosis tubular renal; SIADH = síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. (Modificado de Halterman R, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Brady H, Wilcox C, eds. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. Philadelphia: Saunders; 1999:256.)

Las pruebas de laboratorio adicionales deberían incluir el conjunto repetido de concentraciones de electrólitos plasmáticos, que incluyan niveles de potasio y cloro, y que junto con la determinación de parámetros acidobásicos (pH, P_{CO_2} y bicarbonato) pueden apuntar a procesos no siempre detectables en la historia, tales como vómitos, diarrea o exposición a medicación natriurética. Otras pruebas de laboratorio deberían incluir pruebas de función hepática y medidas de las concentraciones plasmáticas de urea, creatinina, ácido úrico, hormona tiroestimulante y cortisol y, si existe indicación, una prueba de estimulación con hormona adrenocorticótropa. Los niveles elevados de urea y creatinina apuntan a enfermedad renal intrínseca, mientras que una elevación desproporcionada de urea respecto a la creatinina podría apoyar una hipovolemia con tendencia a azoemia prerrenal (cap. 120). Por el contrario, los niveles muy bajos de urea y de ácido úrico son típicos tanto del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) como del síndrome cerebral perdedor de sal.

Una elevación importante en la concentración de glucosa plasmática aumenta tanto la osmolalidad plasmática medida como la calculada, e indica un estado de hiponatremia hipertónica, que debería acompañarse de un estado de hipertonicidad del líquido corporal con contracción celular (v. más adelante), más que de hipotonicidad. La concentración de sodio plasmático disminuye aproximadamente 1,6 mmol/l por cada incremento de 100 mg/dl (5,5 mmol/l) de la concentración de glucosa plasmática. Sin embargo, este descenso en el sodio plasmático es variable y es superior en situaciones de hiperglucemia progresiva grave. Al contrario de lo que sucede con la hiperglucemia, una elevada concentración de urea no debe considerarse que contribuya a la tonicidad plasmática o del LEC, aunque la urea contribuya en la medida de la osmolalidad plasmática en el laboratorio. Así, un paciente hiponatrémico con osmolalidad plasmática medida en el laboratorio normal o elevada que puede ser atribuida plenamente a un aumento de la concentración de urea, debería considerarse que tiene una hiponatremia hipotónica. La existencia de una discrepancia entre la osmolalidad plasmática medida que excede a la osmolalidad plasmática calculada y no puede ser atribuida o bien a la glucosa o bien a la urea, indica la presencia de pequeños solutos no identificados (hiato osmolar), que incluyen alcoholes (p. ej., etanol, metanol, etilenglicol y alcohol isopropílico) y aniones orgánicos de ácidos débiles que elevan el hiato aniónico plasmático. Como estas pequeñas moléculas no son solutos eficaces en términos de movimiento de agua, el equilibrio de esta y el estado de tonicidad del paciente vienen determinados por la concentración plasmática de sodio. Como en el caso de la urea, un paciente con hiponatremia y osmolalidad plasmática medida normal o elevada como resultado de uno de estos pequeños solutos, debería aproximarnos a establecer el diagnóstico de hiponatremia hipotónica verdadera, a pesar de que la osmolalidad plasmática medida sea normal o elevada. No obstante, el hallazgo de este hiato osmolar debería hacer pensar en la posibilidad de envenenamiento, intoxicación o acidosis orgánica (cap. 118).

Una vez que se ha establecido que la situación es de hiponatremia hipotónica verdadera, debe determinarse la causa, iniciar la aproximación diagnóstica y clasificarla en una de las tres categorías según la valoración del estado de volumen del paciente (fig. 116-4). Los resultados alterados de las pruebas de función hepática pueden proporcionar ayuda para apoyar la existencia de enfermedad hepática y estado de hiponatremia hipervolémica. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca debe ser clínico, pero puede estar ayudado por el nivel del péptido natriurético cerebral, la radiografía de tórax o el ecocardiograma (cap. 58). Una radiografía o una tomografía computarizada del tórax pueden identificar lesiones intratorácicas que se asocien con un SIADH.

Aproximadamente el 85% de los pacientes hiponatrémicos que están ingresados tienen una hiponatremia hipotónica verdadera. De estos pacientes, alrededor del 25% están hipovolémicos, otro 25% tienen edema, aproximadamente un tercio son normovolémicos y la mayoría de los restantes tienen insuficiencia renal.

En ausencia de situación de edema clínicamente obvio, una concentración de sodio en orina baja (< 20 mmol/l) o una excreción fraccional de sodio baja (< 1%) apoyan el diagnóstico de hiponatremia hipovolémica secundaria a pérdidas extrarrenales o pérdidas renales previas que ya han cesado. Si la hipovolemia se debe a pérdidas renales que persisten, la concentración de sodio en orina puede permanecer alta aunque exista hipovolemia, pero todavía puede ser evidente una excreción fraccional de urea baja (< 35%). Una concentración urinaria de potasio alta apunta a la existencia de pérdidas renales persistentes, por ejemplo, por el efecto de la toma de fármacos natriuréticos que aumentan la pérdida de potasio. Por el contrario, las pérdidas de potasio secundarias a diarrea o vómitos inducirían la retención renal de potasio y concentraciones urinarias bajas de potasio (< 20 mmol/l). En el SIADH, la concentración de sodio en orina refleja la ingesta de sodio, así como una leve expansión de volumen, y por lo tanto es, a menudo, mayor de 40 mmol/l, y con frecuencia más alta de 100 mmol/l. La hiponatremia hipovolémica en un paciente sin evidencia, o bien de hipovolemia o de hipervolemia, junto con concentraciones plasmáticas de urea y ácido úrico bajas, sin hipotiroidismo o insuficiencia adrenal, sugiere fuertemente la existencia de SIADH. Si hay alguna duda sobre la presencia de hipovolemia, una prueba de sobrecarga de volumen cuidadosamente monitorizada puede ser diagnóstica, incluso tener un efecto terapéutico beneficioso (v. más adelante). Una ausencia de mejoría mantenida después de una sobrecarga de volumen de agua y sal adecuada deja más dudas respecto a admitir el diagnóstico de SIADH. Una vez que se ha establecido el diagnóstico de SIADH de esta manera, se debe intentar conocer la causa mediante una minuciosa búsqueda de exposición a fármacos, revisando la historia de síntomas y signos de cáncer, y realizando estudios de resonancia magnética o de tomografía computarizada del cerebro y del tórax (tabla 116-6).

Hiponatremia hipervolémica

Un paciente con hiponatremia hipervolémica presenta un exceso tanto de sodio como de agua, pero el exceso de agua es desproporcionado respecto al del sodio. Una vez que se ha establecido el estado hipervolémico, se debe determinar la causa del exceso de sodio. Las causas diagnosticadas más frecuentemente son la insuficiencia cardíaca, la cirrosis descompensada con ascitis y la insuficiencia renal. La presentación de hiponatremia en cualquiera de estos supuestos significa, con frecuencia, que la enfermedad está en un estado avanzado, aunque puede ser debida a una excesiva restricción terapéutica de sodio mientras el paciente toma medicaciones natriuréticas. Los pacientes que tienen insuficiencia cardíaca o cirrosis con ascitis experimentan una ávida retención renal de sodio con concentraciones de sodio urinario inferiores a 20 mmol/l y una excreción fraccional de sodio inferior al 1%, en contraposición a

booksmedicos.org

TABLA 116-6 CAUSAS DEL SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

NEOPLASIAS MALIGNAS
Carcinomas: broncógeno, pancreático, duodenal, ureteral, prostático, de vejiga
Linfoma y leucemia
Timoma y mesotelioma
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Traumatismo
Infección
Tumores
Porfiria
ENFERMEDADES PULMONARES
Tuberculosis
Neumonía
Infecciones por hongos
Abscesos de pulmón
Ventilación mecánica con presión positiva
INDUCIDO POR FÁRMACOS
Carbamacepina
Desmopresina
Oxitocina
Alcaloides de la vinca
Alquilantes/antimetabolitos
Interferones
Antiepilépticos
Antipsicóticos
Nicotina
Ciclofosfamida
Morfina
Amitriptilina
Inhibidores de la recaptación de serotonina
3-4-metilendioximetanfetamina (éxtasis)

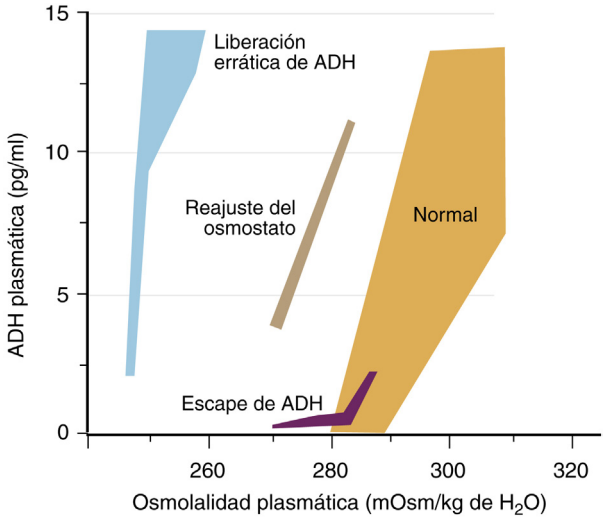

FIGURA 116-5. Patrones de las alteraciones de la hormona antidiurética (ADH) en el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). El *área sombreada* a la derecha indica la relación normal entre el aumento de la osmolalidad extracelular efectiva y los valores de ADH; el umbral osmótico normal es más bajo que la osmolalidad sérica normal. Las *otras tres áreas sombreadas* indican patrones de ADH en SIADH de diversas causas. (Modificado de Zerbe R, Strope L, Robertson G: Vasopressin function in the syndrome of inappropriate diuresis. *Annu Rev Med*. 1980;31:315-327.)

la evidencia clínica de expansión del volumen del LEC con edema generalizado. No obstante, estos parámetros urinarios pueden estar enmascarados por la influencia de los natriuréticos. El edema del síndrome nefrótico se asocia menos frecuentemente con hiponatremia, a menos que el paciente haya estado expuesto a una restricción de sal importante y a un tratamiento natriurético. La retención de agua con hiponatremia es una manifestación de fallo renal solamente en los estadios más avanzados (estadios 4 y 5 de la enfermedad renal crónica; cap. 130).

Hiponatremia normovolémica e hipovolémica

Con frecuencia es difícil distinguir la hiponatremia normovolémica de la hipovolémica, ya que un grado leve de hipovolemia se puede escapar fácilmente de la detección clínica. La historia y la exploración física iniciales deberían enfocarse a intentar establecer o excluir la causa de hipovolemia. En la hipovolemia extrarrenal es característico encontrar la concentración de sodio urinaria y la excreción fraccional de sodio bajas. Cuando la hipovolemia se debe a pérdidas urinarias, la concentración urinaria de sodio habitualmente se encuentra elevada en vez de estar disminuida.

La presencia de hiponatremia hipovolémica siempre significa que ha habido una pérdida de sodio previa o que continúa (a menudo con potasio), acompañada por una pérdida neta de agua que no iguala a la pérdida de electrólitos y, por tanto, mantiene al paciente hipotónico. Los valores altos de ADH que se asocian con hiponatremia hipovolémica son, por lo general, una respuesta apropiada al estímulo fisiológico de la hipovolemia. Las causas extrarrenales de hipovolemia que producen hiponatremia con más frecuencia son las pérdidas gastrointestinales de líquido y la sudoración excesiva. En las pérdidas de líquido gastrointestinal, las náuseas y los vómitos pueden servir como un «disparador» independiente de la liberación central de ADH. En pacientes no acompañados con alteración del nivel de conciencia o disfunción cognitiva, los signos que orientan hacia la existencia de vómitos incluyen parámetros de bioquímica característicos en el plasma y en la orina, como la alcalosis metabólica (cap. 118), a menudo con unas concentraciones de sodio y bicarbonato en orina más elevadas de lo esperado. La hiponatremia es la complicación más frecuente de la diarrea cuando el líquido diarreico procede de la secreción intestinal y es rico en electrólitos. La sudoración que induce hiponatremia ocurre con frecuencia cuando los individuos ingieren volúmenes elevados de líquidos hipotónicos, a menudo agua pura, mientras que pierden sodio en el sudor.

Las causas renales de hiponatremia hipovolémica (v. fig. 116-4), incluyen la hiponatremia inducida por tiacidas y el síndrome cerebral con pérdida de sal. La hiponatremia inducida por tiacidas ocurre cuando los pacientes con alteración en la capacidad para diluir la orina excretan orina concentrada, ya que las tiacidas no afectan la capacidad de la médula renal para concentrar la orina. Los pacientes tratados con tiacidas son particularmente susceptibles a padecer hiponatremia cuando ingieren o reciben soluciones hipotónicas, que exceden su máxima capacidad de excretar agua libre de electrólitos en la orina. Los pacientes con síndrome cerebral perdedor de sal (también conocido como pérdida renal de sal) que han sufrido una lesión en la cabeza o una hemorragia intracraneal experimentan un balance de sodio negativo debido a pérdidas de sodio renales inadecuadas. La consiguiente depleción de volumen del LEC estimula la liberación de ADH, y estos pacientes tienden a desarrollar hiponatremia cuando ingieren o se les administran líquidos hipotónicos. La combinación de concentración urinaria de sodio elevada e hiponatremia hace que se difícil distinguir este síndrome de la hiponatremia provocada por el síndrome de secreción inadecuada de ADH (v. más adelante). Sin embargo, se pueden encontrar concentraciones persistentemente bajas de ácido úrico y excreciones fraccionadas elevadas de ácido úrico, incluso tras la corrección de la hiponatremia, en el síndrome cerebral perdedor de sal, pero no en el SIADH.

En la hiponatremia hipotónica normovolémica no existen ni un estímulo osmolar ni de volumen para la liberación de ADH. Así, la orina concentrada, que en general contiene concentraciones de sodio superiores a 40 mmol/l como resultado del aporte dietético más el efecto de una leve expansión del volumen del LEC, indica secreción inadecuada o un aumento en la respuesta renal a la ADH. Entre las condiciones que pueden causar una secreción inadecuada de ADH o una mayor respuesta se incluyen tumores, lesiones o enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades intratorácicas o de la pared del tórax y numerosos fármacos y medicaciones (v. tabla 116-6). Todos estos síndromes, en los que el valores de ADH o las respuestas renales son inapropiadamente altos y no atribuibles a un estímulo osmolar o de volumen, se conocen colectivamente como síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) (cap. 225). Entre los patrones de secreción anormal de ADH (fig. 116-5) se incluyen: una liberación errática de ADH de la neurohipófisis sin ninguna coordinación aparente con el estímulo entrante, osmótico o de volumen (patrón de tipo A); un valor bajo, pero constante, de liberación de ADH desde la neurohipófisis (patrón de tipo B); un umbral reducido para la liberación osmótica de ADH, a una osmolalidad plasmática más baja de lo normal (patrón de tipo C), y una respuesta renal anormal a la ADH circulante en pacientes cuya regulación neurofisiológica se encuentra intacta (patrón de tipo D). No obstante, no existe una correlación entre estos distintos patrones y la causa subyacente. Una enfermedad monogénica específica implica una mutación en la que el receptor de la ADH V_2 está activado constitutivamente en ausencia del ligando. El hipotiroidismo (cap. 226) y la insuficiencia adrenal de glucocorticoides (cap. 227) pueden asociarse con hiponatremia hipotónica sin evidencia clínica de hipovolemia, y con un perfil bioquímico y clínico que imita al del SIADH; en estas situaciones pueden estar implicados una regulación anormal del canal de agua acuaporina 2 y un aporte tubular distal reducido. En el embarazo, que también se asocia con una reducción del umbral osmótico para la liberación de ADH y la sed, se produce un leve grado de hiponatremia (cap. 239). Otra situación inusual de hiponatremia normovolémica es el síndrome de «potomanía de cerveza». Como la osmolalidad urinaria mínima, incluso en ausencia de ADH, es de 30-50 mOsm/l, el límite más alto de excreción de agua libre de solutos depende de la excreción total obligada de solutos. Una escasez de solutos urinarios disponibles impone un límite en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la ingesta total de agua que puede ser tolerada sin inducir hiponatremia. Por ejemplo, cuando los pacientes consumen grandes cantidades de cerveza (rica en hidratos de carbono y agua pero pobre en sodio y electrólitos), la ausencia de ingesta de proteínas limita la producción de urea y la excreción, de ese modo, de solutos urinarios que no son electrólitos, y, por tanto, la excreción de agua urinaria. Junto con los grandes volúmenes de cerveza ingeridos, el resultado es la combinación inusual de un estado de hiponatremia hipotónica normovolémica con osmolalidad urinaria baja.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de la hiponatremia varía según la urgencia de la situación clínica, su causa y su diagnóstico fundamental (fig. 116-6). El planteamiento general puede dividirse en tratamiento inmediato de la hiponatremia hipotónica sintomática y tratamiento a largo plazo de la hiponatremia crónica persistente.

El principio fundamental común a todas las causas de hiponatremia hipotónica, independientemente de su causa fundamental, es que la concentración de sodio y la velocidad de corrección deben modificarse en función de la edad, el sexo y el estado neurológico del paciente, así como de cualquier información sobre concentraciones plasmáticas de sodio u osmolalidades recientes y pasadas. El retraso en la corrección de la hiponatremia puede perpetuar el edema cerebral y dar lugar a lesiones neurológicas irreversibles o la muerte, especialmente en mujeres en edad reproductiva y en pacientes cuya hiponatremia se ha desarrollado con rapidez, sobrepasando la velocidad de adaptación osmótica de las células cerebrales. Por el contrario, una corrección excesivamente rápida o hasta concentraciones de sodio por encima de las necesarias para proteger al paciente de las secuelas neurológicas del edema cerebral puede provocar un *síndrome de desmielinización osmótica*.[10] Este síndrome, muy grave y a menudo irreversible, se caracteriza por niveles de conciencia fluctuantes, parálisis seudobulbar, ataxia, disartria, dificultades de deglución y alteraciones características en la región del tronco encefálico en la resonancia magnética. El síndrome de desmielinización osmótica puede ser mortal y la recuperación, en los casos no mortales, es lenta o incompleta, a menudo con secuelas neurológicas irreversibles.

El segundo principio es tener en cuenta la importancia que tiene identificar y tratar la enfermedad subyacente. Así, en un paciente con hiponatremia hipervolémica asociada con insuficiencia cardíaca, las medidas para optimizar la función cardíaca son las más adecuadas y efectivas para restaurar la concentración normal de sodio. Además, la restauración de la concentración normal de sodio es uno de los índices más tranquilizadores que indican el éxito del tratamiento de este trastorno subyacente. Por el contrario, en la hiponatremia hipovolémica, la corrección adecuada del volumen del LEC corregirá la hiponatremia.

Hiponatremia aguda

Las guías actuales indican que, si se sabe que la hiponatremia es aguda (< 24-48 h) y se acompaña de síntomas neurológicos graves como convulsiones o disminución del nivel de conciencia, la corrección debería ser rápida; una cantidad de 4-6 mmol/l en 4-6 h debería ser suficiente para revertir los síntomas neurológicos más graves. El aumento total de la concentración de sodio no debería superar los 9-12 mmol/l (algunos expertos recomiendan no superar 6-8 mmol/l) en las primeras 24 h ni los 18 mmol/l en 48 h.

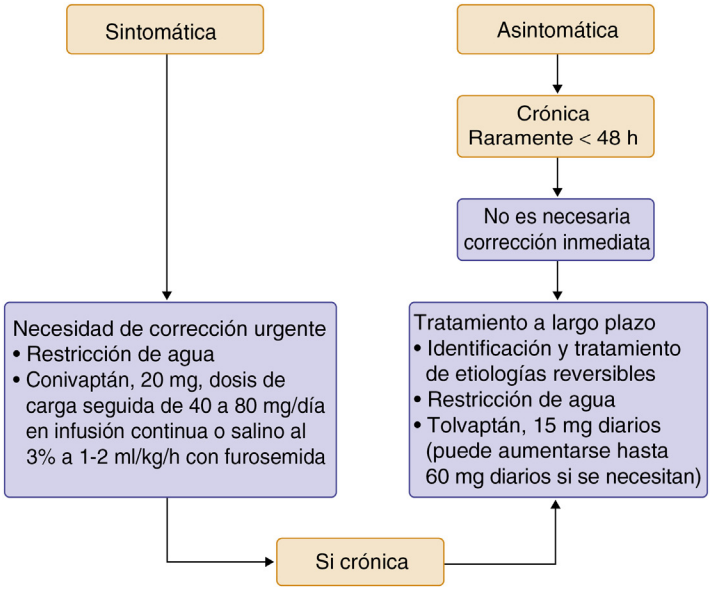

FIGURA 116-6. Tratamiento de la hiponatremia normovolémica grave. (Tomado de Thurman J, Halterman R, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Brady H, Wilcox C, eds. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2003.)

Hiponatremia crónica

La hiponatremia leve puede tolerarse durante largo tiempo, aunque se ha relacionado con un mayor riesgo de fracturas de cadera.[11] Actualmente se recomienda tratamiento específico adicional solo cuando la hiponatremia es sintomática o las concentraciones de sodio son menores de 125-130 mmol/l.

Si el ritmo de descenso de la concentración plasmática de sodio ha sido lento, las células cerebrales tienen la oportunidad de experimentar una adaptación osmótica mediante la extrusión o eliminación de solutos intracelulares. Este subgrupo de pacientes es el más susceptible a la desmielinización osmótica después de una corrección de la hiponatremia rápida o demasiado «entusiasta». Los pacientes de los que no disponemos de datos previos de concentración de sodio o de osmolalidad deberían considerarse en esta misma categoría y ser tratados en consecuencia. En dichos casos, la tasa de incremento en la concentración de sodio no debería exceder de 0,5 mmol/l/h, y la elevación total en la concentración de sodio no debería sobrepasar los 8 mmol/l en cualquier período de 24 h, incluso (y especialmente) si la concentración inicial de sodio es extremadamente baja (< 110 mmol/l), a no ser que la hiponatremia se acompañe de síntomas neurológicos graves. Los pacientes con hiponatremia crónica grave, en situaciones de malnutrición, alcoholismo o con enfermedades crónicas son particularmente susceptibles a la desmielinización osmótica. Es crucial una monitorización frecuente de la concentración de sodio plasmática y de la osmolalidad; Si se supera el límite seguro de la corrección, la desmielinización osmótica puede prevenirse enlenteciendo el ritmo de corrección o incluso retornando a una concentración de sodio plasmático más baja mediante la readministración adecuada de soluciones hipotónicas o mediante la administración de análogos de vasopresina (v. más adelante).

Una vez establecidos el objetivo diana y el ritmo de corrección, el enfoque terapéutico varía con el diagnóstico de la enfermedad subyacente. En la hiponatremia hipervolémica hay un exceso de sodio y agua, pero en términos de tonicidad el exceso de agua es desproporcionado respecto al de sodio. Así, el objetivo del tratamiento es eliminar ambos, sodio y agua, y reemplazar proporcionalmente menos agua que sodio. La restricción hídrica es de ayuda, pero a menudo es inadecuada o impracticable porque los pacientes están sedientos, y su pobre estado de nutrición requiere una ingesta calórica que se acompaña de ingesta obligada de agua y de producción de agua por el metabolismo. El antagonista del receptor V_2 de la ADH tolvaptán (comenzando con 15 mg una vez al día, hasta una dosis máxima de 60 mg una vez al día) mejora la hiponatremia, los síntomas y la evolución de los pacientes con síndromes de hiponatremia hipervolémica, incluyendo la insuficiencia cardíaca descompensada y la cirrosis hepática.[12] Además, en un estudio aleatorizado sobre pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada aguda se observó que el tolvaptán solo tenía un efecto diurético superior al de la furosemida sola; la combinación de ambos fármacos produjo una diuresis similar a la del tolvaptán solo.[A8] En otro estudio comparado con placebo y aleatorizado, un nuevo miembro del grupo de los vaptanes, lixivaptán, también resultó eficaz como diurético suplementario del tratamiento habitual en la insuficiencia cardíaca descompensada aguda.[A9] Los vaptanes también son útiles en estados hiponatrémicos normovolémicos, como el SIADH (v. más adelante), pero siempre se deben evitar en estados hiponatrémicos hipovolémicos.

Hiponatremia hipotónica hipovolémica

Un dilema diagnóstico frecuente es la distinción entre la hiponatremia hipotónica normovolémica y la hipovolémica. Cuando la hipovolemia es claramente evidente (historia clínica apropiada, hipotensión ortostática, concentración baja de sodio urinario en situaciones de pérdidas de líquido extrarrenal, elevación de la urea plasmática desproporcionada respecto a la elevación de la concentración sérica de creatinina y elevación de las concentraciones de ácido úrico), la administración de salino isotónico, para restaurar el volumen, es el tratamiento de elección. La eficacia del suero salino proviene del efecto que tiene la repleción de volumen para anular el estímulo hipovolémico de la liberación de ADH, lo que induce una diuresis de agua; la contribución del efecto osmolar del soluto infundido es menor. No obstante, debe tenerse mucho cuidado con la administración de salino isotónico a estos pacientes; en un subgrupo de estos, la administración de pequeños volúmenes de salino isotónico puede inducir una rápida y enérgica disminución de la osmolalidad urinaria y un aumento de la diuresis acuosa acompañante que corrigen demasiado rápido la hiponatremia. Por consiguiente, cada vez que se administra salino isotónico u otras formas de terapia de repleción de volumen a pacientes con hiponatremia hipovolémica conocida o sospechada, se requiere una cuidadosa monitorización horaria de la diuresis, de la osmolalidad urinaria, de la concentración plasmática de sodio y de la osmolalidad plasmática. Un descenso rápido en la osmolalidad urinaria acompañada de diuresis acuosa debería llevar al cese de la repleción de volumen y, en algunos casos, a administrar soluciones hipotónicas o incluso a análogos de la misma ADH (v. más adelante) para detener o revertir una rápida elevación de la concentración de sodio al valor recomendado por las guías, y así prevenir la desmielinización osmótica. Cuando la hipovolemia no se evidencia de una forma clara pero no puede descartarse, un descenso enérgico de la osmolalidad urinaria en respuesta a una sobrecarga con salino confirma la sospecha de hipovolemia y, además, es la forma de iniciar el tratamiento de forma simultánea. Por el contrario, si esta respuesta no se induce, el diagnóstico más probable es el de hiponatremia normovolémica.

Hiponatremia normovolémica

En pacientes con hiponatremia normovolémica, el abordaje terapéutico adecuado es el que se centra en la enfermedad subyacente. Hay que corregir el

booksmedicos.org

hipotiroidismo (cap. 226) y la insuficiencia adrenal (cap. 227) con tratamiento de sustitución hormonal apropiado. Cuando sea posible, deben identificarse los fármacos que induzcan el SIADH y suspender su administración. En los casos en los que la enfermedad subyacente no pueda ser identificada o revertida, el tratamiento debe dirigirse a eliminar el exceso de agua. El resultado terapéutico dependerá de la osmolalidad urinaria mínima que pueda generarse que, a su vez, dependerá de la gravedad del SIADH. En muchos casos, cuando la osmolalidad urinaria no puede suprimirse por debajo de determinados valores elevados, la intensidad requerida en la restricción hídrica podría no adecuarse con la necesidad de la ingesta calórica ni ser compatible con unas expectativas razonables de cumplimiento por parte del paciente. Además, se requiere que el balance negativo neto de agua sea gradual. En algunos casos, para evitar la poliuria o la hipernatremia son decisivas dosis orales tituladas de tolvaptán (comenzando por 15 mg una vez al día e incrementando hasta un máximo de 60 mg una vez al día), dependiendo de que el mecanismo de la sed esté intacto. En casos excepcionales, en los que existe una necesidad urgente de corregir la hiponatremia aguda por la presencia de una emergencia neurológica o porque se dispone de un antecedente documentado claro de que el sodio ha disminuido de forma aguda en un período de 24-72 h, también se puede usar, con precaución para evitar una rápida corrección de la hiponatremia, el conivaptán intravenoso (dosis de carga de 20 mg, seguida de 40 a 80 mg/día en perfusión continua).[13] Sin embargo, cuando hay dudas sobre el estado de volumen, es mejor evitar estos agentes hasta que se haya descartado la hiponatremia hipovolémica. La hemodiálisis, que es capaz de elevar rápidamente la concentración del sodio, debería reservarse para los casos más extremos de hiponatremia aguda que ponen en peligro la vida, cuando ya no está disponible otra solución (cap. 131).

Hipernatremia

DEFINICIÓN

La hipernatremia se define como una concentración de sodio plasmático superior a 144 mmol/l, y siempre refleja un estado de hipertonicidad con un aumento en la ratio de la concentración de solutos osmóticamente activos respecto al agua en todos los compartimentos de líquido del organismo.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Debido a que el sodio es un soluto del LEC osmóticamente eficaz, los pacientes con hipernatremia sufren un proceso por el que el agua se traslada del compartimento del LIC al del LEC, lo que se acompañada de una reducción en el volumen del LIC y de contracción de la célula. El encogimiento de las células en el cerebro se asocia con hemorragia cerebral, que con frecuencia es puntiforme, pero a veces se debe a alteraciones en los vasos sanguíneos, en particular en la superficie del cerebro y en la interfaz aracnoidea. En un esfuerzo por restaurar su volumen celular, las células cerebrales siguen un proceso de adaptación osmótica acumulando sodio y otros electrólitos, fabricando posteriormente pequeños solutos que no son electrólitos (osmolitos) como inositol, taurina, glutamina y glutamato, entre otros. Aunque este proceso revierta parcialmente la contracción celular, lo hace al precio de una composición de solutos intracelulares alterada, con la consiguiente alteración de la función neuronal.

La hipernatremia es el caso más frecuente, pero no el único, de estado de hipertonicidad en la medicina clínica. La glucosa, el manitol y el glicerol pueden producir estados de hipertonicidad que pueden no acompañarse de hipernatremia, y, de hecho, lo más frecuente es que se acompañen de hiponatremia (v. anteriormente). En los estados de hipertonicidad, la osmolalidad plasmática medida siempre está elevada, pero la osmolalidad plasmática elevada no se asocia necesariamente con hipertonicidad, ya que un número de solutos que contribuyen a la medida de la osmolalidad plasmática no son osmóticamente efectivos en términos de movimiento de agua del compartimento del LIC al del LEC. Así, pacientes con concentraciones altas de urea o de pequeños alcoholes (p. ej., metanol, etilenglicol o etanol) a menudo tienen elevada la osmolalidad plasmática, pero no se debe considerar que tengan un estado de hipertonicidad.

Aunque la hipernatremia puede diagnosticarse de forma incidental al ver una alteración en las pruebas del laboratorio, en la mayoría de los casos ocurre en situaciones en las que existe una enfermedad subyacente grave que se acompaña de otras alteraciones en la homeostasis del líquido corporal (tabla 116-7).

En la *hipernatremia hipervolémica*, un exceso desproporcionado de sodio respecto al agua expande el volumen del LEC, pero, debido a la salida de agua de las células en un intento de restablecer la tonicidad normal del plasma, el volumen del LIC se encuentra disminuido. La hipernatremia hipervolémica ocurre generalmente en pacientes hospitalizados por la administración inadvertida o «entusiasta» de salino hipertónico, de soluciones de bicarbonato sódico hipertónico durante la reanimación cardiopulmonar o en la diálisis cuando se utiliza un líquido de diálisis hipertónico.

En la *hipernatremia normovolémica* se produce un déficit de agua pura sin cambios en el contenido corporal total de sodio ni una disminución clínicamente perceptible del volumen del LEC, debido a que las pérdidas de agua son proporcionalmente mayores en el LIC (aproximadamente dos tercios) que en el compartimento del LEC. Así, por ejemplo, un déficit neto de agua pura de 3 l consistirá en una pérdida de 2 l del LIC y una pérdida clínicamente indetectable, de solo 1 l, del compartimento del LEC. No obstante, un déficit de 3 l o superior sí que incrementa la tonicidad de los líquidos corporales y la concentración de sodio en el plasma. Las situaciones clínicas de esta categoría requieren que la pérdida de líquido proceda de una fuente con un contenido relativamente bajo de solutos osmóticamente eficaces (sobre todo sodio y potasio, con sus aniones acompañantes), como ocurre en el caso de varias formas de diabetes insípida o con el uso de antagonistas de los receptores de la AVP V_2 (vaptanes) sin una adecuada monitorización. En estas condiciones, se excreta un abundante volumen de orina con osmolalidad baja. Incluso así, la hipernatremia es poco frecuente al inicio, mientras el paciente mantenga la percepción de sed y la disponibilidad de agua. Las manifestaciones clínicas principales son poliuria y polidipsia (v. más adelante). Las pérdidas insensibles por evaporación de la piel y del tracto respiratorio también son una fuente de pérdida de líquido hipotónico. Pueden producirse pérdidas marcadas de volumen en pacientes febriles (por la piel y el tracto respiratorio), en pacientes con ventilación mecánica (por el tracto respiratorio) y en quienes presentan una sudoración profusa. La concentración de sodio del sudor disminuye a medida que aumenta el volumen de la transpiración. Estas condiciones también podrían conducir a hipernatremia con hipertonicidad del líquido corporal, solamente si el mecanismo de la sed está inhibido o el acceso al agua no es posible.

TABLA 116-7 CAUSAS DE HIPERNATREMIA CLASIFICADAS SEGÚN EL CONTENIDO DE SODIO TOTAL CORPORAL

Hipervolemia	Exceso de salino hipertónico Soluciones hipertónicas de bicarbonato sódico
Hipertonicidad con cercanía a la normovolemia	Diabetes insípida Pérdida de líquidos por fiebre
Hipovolemia	Pérdida gastrointestinal (diarrea, vómitos) Pérdida de líquido por la piel (quemaduras, sudoración) Diuréticos de asa Diuresis osmótica Percepción de la sed alterada

La *hipernatremia hipovolémica* es, de lejos, el estado de hipertonicidad más frecuente. Los pacientes con hipernatremia hipovolémica han perdido tanto sodio como agua, pero la pérdida neta de agua ha sido desproporcionalmente mayor que la pérdida neta de sodio. La concentración plasmática de sodio resultante de la pérdida de líquido hipotónico no solo dependerá de la concentración de sodio del líquido perdido, sino también de la concentración de otros solutos osmóticamente activos como el potasio, y de la composición de soluto del líquido ingerido o administrado de forma concomitante. Las causas extrarrenales y renales de esta pérdida de líquido son equiparables a las de la hipovolemia isotónica. Entre las causas gastrointestinales de hipernatremia hipovolémica, la diarrea es más frecuente que los vómitos, y las diarreas osmóticas dan lugar a una pérdida mayor de agua que de electrólitos y, por tanto, la hipernatremia es más frecuente que en el caso de diarreas secretoras. Entre las pérdidas renales de sodio y agua, las dos causas más frecuentes son el uso de medicaciones natriuréticas de asa y la presencia de diuresis osmótica. Los agentes natriuréticos de asa interfieren con el mecanismo de contracorriente y generan grandes volúmenes de orina con una composición isoosmolar. Como algunos de los solutos no son electrólitos (urea), el impacto en la tonicidad corporal suele ser un aumento de esta, a menos que se produzca una ingesta o una administración concomitante de líquidos hipotónicos. Por el contrario, las tiacidas no interfieren con el mecanismo de contracorriente y, por tanto, raramente provocan hipernatremia. La presencia de solutos que no son electrólitos en la orina causa una diuresis osmótica. Estos solutos pueden ser endógenos (p. ej., urea o glucosa) o exógenos (p. ej., manitol o glicerol). La presencia de estos solutos en el líquido tubular inhibe la reabsorción tanto de sodio como de agua, pero la composición total de la orina excretada, que es relativamente rica en solutos que no son electrólitos, tiende a promover la hipertonicidad del líquido corporal, a menos que se ingieran o se administren de forma concomitante suficientes líquidos hipotónicos.

El fallo para reemplazar las pérdidas de líquido hipotónico refleja una reducción de la sed o una discapacidad o debilidad que incapacitan al paciente para responder a la sed, o puede que sea por un fallo del médico en reconocer la necesidad de restituir el líquido hipotónico. En raras ocasiones, la reducción de la sed, de pacientes que están despiertos y alerta, puede estar causada por una lesión de los osmorreceptores hipotalámicos que controlan la percepción de la sed y la respuesta a esta, una condición conocida como *hipodipsia primaria*. En general, esta situación tiende a asociarse a una anomalía en la regulación osmótica de la secreción de ADH. No obstante, se han descrito casos en los que la regulación osmótica de la secreción de ADH se ha disociado de la regulación osmótica de la sed. Estos pacientes presentan hipernatremia solo cuando las pérdidas de líquido extrarrenal exceden su ingesta de agua habitual, como podría ocurrir en situaciones de estrés térmico o de ejercicio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos de los pacientes con hipernatremia pueden dividirse entre aquellos que se asocian con la enfermedad subyacente, los que se asocian con la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

alteración concomitante del volumen del LEC y los relacionados con el aumento de la tonicidad del líquido corporal. La consecuencia clínica más relevante del aumento de la tonicidad del líquido corporal es la disminución del volumen de la célula cerebral, con el riesgo concomitante de hemorragia intracraneal. Así, los síntomas principales son neurológicos y entre ellos se incluyen confusión, convulsiones, déficits neurológicos focales y disminución progresiva del nivel de conciencia que puede progresar a coma. En ausencia de un problema neurológico subyacente o de una alteración en el mecanismo de la sed, podría esperarse que el paciente se quejara de sed, a menos que el daño neurológico hubiera alterado el nivel de conciencia.

En pacientes con hipernatremia de duración suficiente para permitir que las células cerebrales tengan una adaptación osmótica, el riesgo de hemorragia intracerebral por encogimiento de las células está disminuido, pero un ambiente hipertónico intracelular con acumulación de nuevos solutos intracelulares puede alterar la función celular normal. Sin embargo, en esta situación se observarían escasas o nulas manifestaciones clínicas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hipernatremia se lleva a cabo mediante la medición en el laboratorio de la concentración de sodio, que siempre debe repetirse para confirmar su exactitud, y ser corroborada con la medición de la osmolalidad plasmática, que debe estar elevada en todos los casos. La causa subyacente de hipernatremia suele ser evidente por la historia y la exploración física. La primera debería incluir la revisión del uso de fármacos actuales o recientes, y preguntas en relación con el ejercicio, exposición al calor, sudoración, vómitos, diarrea, diuresis, la ingesta reciente de líquidos y la existencia de sed. La exploración física debería incluir una valoración del volumen del LEC y una exploración neurológica completa. El volumen urinario debería ser monitorizado, la osmolalidad urinaria debería medirse en varias muestras puntuales y, si existe poliuria, también debería medirse la excreción osmolar en orina de 24 h. En situaciones, menos frecuentes, de hipernatremia hipervolémica, a menudo el paciente tiene antecedentes de la administración de soluciones que contienen sodio, y los hallazgos de la exploración física concuerdan con expansión del volumen del LEC. Sin una enfermedad renal intrínseca subyacente o la acción de diuréticos, la osmolalidad urinaria debería ser elevada porque el estímulo hipertónico libera ADH, que anula el efecto atenuante de la hipervolemia. En estos pacientes, la concentración urinaria de sodio debería ser alta en respuesta a la hipervolemia.

En la situación, más frecuente, de hipernatremia hipovolémica, cuando la fuente de pérdida de líquido es extrarrenal, la diuresis se reduce a menos de 500 ml/día y la osmolalidad urinaria debería ser la máxima esperada según la edad (osmolalidad urinaria $>$ 1.000 mOsm/kg en jóvenes adultos y $>$ 600 mOsm/kg a partir de los 60 años). La poliuria con osmolalidad urinaria submáxima en presencia de hipernatremia indica disminución en la capacidad de concentración urinaria, como ocurre cuando existe enfermedad renal intrínseca subyacente o exposición a agentes diuréticos. Una medición puntual de la osmolalidad urinaria menor de 100 a 200 mOsm/kg, o poliuria ($>$ 3 l/día) con excreción de orina de 24 h con menos de 600 mOsm/día, en presencia de hipernatremia, sugiere la presencia de diabetes insípida. Por el contrario, la excreción diaria de solutos superior a 800-1.000 mOsm/día indica diuresis osmótica que puede confirmarse midiendo la glucosa y la urea en la orina.

TRATAMIENTO

Tto

Los componentes principales del tratamiento son corregir la enfermedad subyacente, la alteración del volumen del LEC, para reponer el déficit de agua y proporcionar los líquidos de mantenimiento para igualar las pérdidas continuadas si persisten.

El tratamiento de una hipernatremia hipovolémica grave y sintomática es un desafío y a veces objeto de controversia. Lo mejor es dividir el enfoque terapéutico en dos fases separadas: una rápida corrección de la depleción del LEC, seguida de una restitución gradual del déficit de agua, incluyendo una provisión para reponer las pérdidas de líquido en curso. Cuando la contracción del volumen del LEC es importante, como lo evidencian la hipoperfusión tisular y el shock, la solución de líquido a utilizar debería tener una concentración de sodio lo más cercana posible a la del paciente y así se distribuiría por el LEC, sobre todo por el compartimento intravascular. El salino isotónico, en general, es el líquido de elección, y el volumen y el ritmo de la administración a utilizar deberían guiarse por los parámetros clínicos relacionados con la corrección de la hipovolemia. Después que la perfusión del paciente se ha restaurado, la restitución de líquido debería tener el objetivo de corregir el déficit de agua estimado. Esta estimación se realiza con un simple cálculo del déficit porcentual basado en la medida de la concentración de sodio:

$$\text{Déficit de agua corporal total} = 0,4 \times \text{peso previo} \times ([\text{Na}+/140] - 1)$$

El agua corporal total se usa en la fórmula, porque la concentración de sodio refleja la tonicidad en todos los compartimentos del líquido corporal, incluyendo el del LIC. A diferencia de la restitución del volumen del LEC con líquido isotónico, la restitución con agua debería hacerse de forma gradual durante un período de horas o días, a menos que se documente claramente que la hipernatremia se ha desarrollado en unos minutos o unas pocas horas. La necesidad de llevar a cabo una restitución gradual viene determinada por el proceso de adaptación osmótica ya descrito, y lo ideal sería que el ritmo de restitución de agua fuera igual al ritmo en que los solutos intracelulares cerebrales pudieran ser extraídos o retirados. Un ritmo más rápido de administración podría dar lugar a edema de la célula cerebral con consecuencias neurológicas peligrosas. Se recomienda que el volumen estimado del déficit de agua sea reemplazado a un ritmo que conduzca una reducción en la concentración de sodio plasmático medida de aproximadamente 0,5-1 mmol/l por hora y no más de 10 a 12 mmol/l, pero no menos de 6 mmol/l en 24 h. Además del déficit de agua estimado, es preciso aportar al menos 1 l más por cada 24 h para compensar las pérdidas insensibles (deben estimarse volúmenes mayores en pacientes que están febriles o sometidos a ventilación mecánica), suplementado además con el equivalente a cualquier otra pérdida de agua en curso (renal o gastrointestinal) si la enfermedad subyacente continúa. Como es necesario distribuir la restitución del déficit inicial de agua, que puede ser una cantidad de varios litros en varios días, durante los cuales pueden continuar las pérdidas de agua, no es inusual que algunos pacientes requieran la administración de grandes volúmenes de agua, a veces de 5 a 10 l, durante el período de corrección. Este déficit de agua, junto con las pérdidas en curso, puede reemplazarse bebiendo agua si la condición del paciente es adecuada o aportándola por una sonda de alimentación enteral. Si una enfermedad gastrointestinal u otro proceso impiden la utilización de estas rutas, que son las preferidas, puede usarse una solución intravenosa hipotónica como glucosado al 5% o solución salina al 0,45%. Cuando se usa glucosado al 5%, la glucosa se almacena como glucógeno o grasa, o se metaboliza a dióxido de carbono y agua, lo que le proporciona al paciente una restitución eficaz de agua libre de solutos. En el caso de solución salina al 0,45%, para cada litro administrado solo la mitad puede considerarse como restitución del déficit de agua, y el contenido de sodio reemplazará cualquier déficit restante de sodio que no haya sido plenamente corregido en la primera fase de tratamiento, o será excretado si no está comprometida la excreción urinaria de sodio. En los pacientes ancianos con enfermedades cardíacas, hepáticas o renales subyacentes conocidas o posibles, debe tenerse precaución cuando se administran volúmenes excesivos de soluciones con sal. En cualquier caso, la concentración de sodio debe ser monitorizada a intervalos regulares, no inferiores a cada 4 h, para evitar una corrección demasiado lenta o demasiado rápida, y deben monitorizarse los parámetros del volumen del LEC para evitar las complicaciones de la hipervolemia.

En los estados hipertónicos generados en situaciones de diabetes no controlada con hiperglucemia deben aplicarse consideraciones especiales (cap. 229). En casos inusuales de pacientes hospitalizados que presentan hipernatremia hipervolémica, también es necesaria una atención especial y a veces requieren la infusión continua de diuréticos de asa junto con la administración de soluciones hipotónicas o, en algunos casos, medios extracorpóreos para retirar el exceso de agua y sodio de una manera controlada y segura bajo monitorización cuidadosa, preferiblemente en unidades de cuidados intensivos.

La ruta de administración se podrá cambiar según la respuesta del paciente. Aunque inicialmente podría ser adecuada una ruta parenteral o enteral por sonda nasogástrica cuando el estado neurológico del paciente está comprometido, el tratamiento subsiguiente podría ser la ingesta simple de agua. Una vez que el paciente está despierto y en alerta, y su mecanismo de la sed está intacto, la ingesta espontánea de líquido corregirá, por lo general, el estado hipertónico.

Poliuria

La poliuria (tabla 116-8) se define como una diuresis superior a 3 l/día, y debería distinguirse del aumento de la frecuencia en la micción, que puede ocurrir por un vaciado frecuente de pequeños volúmenes que en conjunto son inferiores a esta cantidad al día. La poliuria ocurre cuando los mecanismos de concentración urinaria no funcionan en algún momento del día (diuresis acuosa) o cuando la excreción de solutos urinarios es excesiva (diuresis de solutos).

DIURESIS DE SOLUTOS

La poliuria acompañada de una osmolalidad urinaria de 300 mOsm/kg o superior indica, en general, diuresis de solutos (u osmótica). En una dieta occidental típica, la excreción de solutos (principalmente sodio, potasio y urea) es de 600 a 900 mOsm/día. Por tanto, la diuresis máxima normal no puede ser mayor de 3 l (= 900 mOsm/300 mOsm/kg). De ahí que, si el volumen urinario supera los 3 l/día en presencia de osmolalidad urinaria mayor de 300 mOsm/kg, debe haber solutos extra en la orina. La composición de este exceso de solutos puede ser electrolítica o no electrolítica. La diuresis de solutos que son electrólitos suele producirse en respuesta a la administración iatrogénica de volúmenes elevados de soluciones que contienen electrólitos, y el riñón dispone de ellos por mecanismos fisiológicos normales. La diuresis de solutos que no son electrólitos (glucosa o urea, por hiperglucemia o por dieta rica en proteínas, respectivamente) es equivalente a la diuresis osmótica en la que la presencia de un soluto que no es electrólito y no es reabsorbible en el líquido tubular inhibe la reabsorción de sodio y de otros electrólitos, así como de agua.

booksmedicos.org

TABLA 116-8 MOTIVOS DE POLIURIA

DIURESIS ACUOSA
Diabetes insípida
Central (neurogénica)
Heredada
Adquirida (p.ej., tumores, traumatismos, hipoxia)
Nefrógena
Hipercalcemia
Amiloidosis
Fármacos (p. ej., litio, foscarnet, cidofovir, vaptanes)
Síndrome de Sjögren
Enfermedad de células falciformes
Heredada
Polidipsia
Primaria (p. ej., hipotalámica)
Psicógena
DIURESIS DE SOLUTOS
Sodio
Exceso de aporte de sodio (oral, enteral, parenteral)
Pérdida renal de sodio (p. ej., tubulopatías hereditarias, nefritis intersticial, fármacos natriuréticos)
Basada en anión (generalmente el sodio es el catión asociado)
Excreción de cloro (p. ej., síndrome de Bartter, diurético de asa)
Excreción de bicarbonato (p. ej., bicarbonato exógeno, inhibición de la anhidrasa carbónica)
Glucosa/cetoácidos
Cetoacidosis diabética
Síndrome hiperglucémico-hiperosmolar
Glucosuria renal
Alcoholes azúcares
Aporte exógeno (p. ej., manitol, glicerol)
Urea
Aporte exógeno (p. ej., urea, proteína, aminoácidos)
Fase diurética de la lesión renal aguda
Diuresis postobstructiva
Estados hipercatabólicos
Forzada por hemoglobina/mioglobina (posrabdomiólisis o por reabsorción de un hematoma)
Otros
Contrastes radiológicos

DIURESIS ACUOSA

Cuando la poliuria se asocia con osmolalidad urinaria inferior a 250 mOsm/día, se cree, en general, que existe un defecto en la capacidad de concentración urinaria. En algunos casos, este defecto ocurre asociado a una lesión renal intrínseca más general y suele ser parte del espectro de lesiones intersticiales en la enfermedad renal crónica. Defectos más específicos de la capacidad de concentración urinaria se encuentran en la categoría de diabetes insípida (cap. 225).

TRATAMIENTO

Tto

Una vez establecido si el paciente con poliuria presenta una diuresis de solutos o una diuresis acuosa (v. tabla 116-8), las manifestaciones clínicas y el tratamiento serán los de la enfermedad subyacente, y las consecuencias en los cambios en el volumen del LEC y en la tonicidad son las mismas que anteriormente ya han sido tratadas. Dependiendo de la naturaleza de la ingesta de líquidos y de los fármacos administrados al comienzo de la poliuria, un porcentaje significativo de pacientes poliúricos podrían tener alteraciones en el sodio plasmático y en el volumen del LEC, y podrían necesitar que se atendiera tanto a su enfermedad subyacente como a la corrección del líquido y a las alteraciones electrolíticas. Así, por ejemplo, aunque el tratamiento hipoglucemiante corrige de manera eficaz la diuresis de solutos y el estado poliúrico de la diabetes no controlada, la corrección de los trastornos electrolíticos concomitantes y del volumen del LEC debe realizarse antes (cap. 229).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Prowle JR, Chua HR, Bagshaw SM, et al. Clinical review: volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury—a systematic review. *Crit Care.* 2012;16:230.

A2. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;11:CD001208.

A3. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901-1911.

A4. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, et al. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1058-1064.

A5. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci.* 2011;342:27-37.

A6. Licata G, Tuttolomondo A, Licata A, et al. Clinical Trial: High-dose furosemide plus small-volume hypertonic saline solutions vs. repeated paracentesis as treatment of refractory ascites. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:227-235.

A7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.

A8. Udelson JE, Bilsker M, Hauptman PJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tolvaptan monotherapy compared to furosemide and the combination of tolvaptan and furosemide in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2011;17:973-981.

A9. Ghali JK, Orlandi C, Abraham WT. The efficacy and safety of lixivaptan in outpatients with heart failure and volume overload: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:642-651.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

117 TRASTORNOS DEL POTASIO

JULIAN L. SEIFTER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El mantenimiento de la concentración de potasio en el plasma sanguíneo dentro de un estrecho margen de normalidad, generalmente de aproximadamente 3,5 a 5 mmol/l, es fundamental para la salud. Se denomina *hiperpotasemia* al aumento de la concentración plasmática de potasio e *hipopotasemia* a su disminución. En el cuerpo humano, el potasio no está distribuido uniformemente en el agua corporal total. Aproximadamente dos tercios del agua corporal son intracelulares, y el potasio es el principal catión dentro de este compartimento, donde alcanza concentraciones tan altas como 140 mEq/l. Por ello, más del 98% del potasio se encuentra dentro de las células. El *exceso* de potasio corporal total es menos frecuente que la *depleción* de potasio, salvo que la función renal esté comprometida.

EPIDEMIOLOGÍA

El potasio es ubicuo en la dieta, tanto en productos de origen animal como vegetal, por lo que evitarlo es difícil. Sin embargo, los trastornos del equilibrio del potasio son frecuentes tanto en ambientes hospitalarios como extrahospitalarios. Las dietas ricas en potasio y pobres en sodio se asocian a presión arterial más baja y reducen el riesgo de enfermedades cardiovasculares, entre ellas las cerebrovasculares. Comparativamente, la hipopotasemia se asocia a una mayor mortalidad, especialmente en pacientes con cardiopatías,[1] mientras que los pacientes en diálisis con hiperpotasemia presentan una mortalidad cardiovascular más elevada.[2] Se pueden observar ligeros descensos del potasio plasmático en deportistas sanos bien entrenados y durante el embarazo normal. Los pacientes con insuficiencia renal crónica (cap. 130) y diabetes con déficit de insulina (cap. 229) tienen tendencia a desarrollar hiperpotasemia cuando siguen dietas ricas en potasio o tratamiento con medicaciones que interfieren con el equilibrio del potasio. La desnutrición, las enfermedades digestivas, algunos diuréticos usados habitualmente y otras medicaciones pueden producir hipopotasemia. Algunas nefropatías, como la obstrucción de las vías urinarias (cap. 123), pueden asociarse a hiperpotasemia, mientras que otras, como la nefrotoxicidad por aminoglucósidos, provocan hipopotasemia. Algunas endocrinopatías, como la insuficiencia suprarrenal (cap. 227), causan típicamente hiperpotasemia, mientras que la hipopotasemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con adenomas suprarrenales secretores de aldosterona o con tumores con secreción ectópica de hormona adrenocorticótropa (ACTH).

BIOPATOLOGÍA

Balance del potasio

La mayoría de las células expresan adenosina trifosfatasa de sodio-potasio (Na^+,K^+-ATPasa) en sus membranas plasmáticas celulares y, por tanto, utilizan energía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 116-8 MOTIVOS DE POLIURIA

DIURESIS ACUOSA
Diabetes insípida
Central (neurogénica)
Heredada
Adquirida (p.ej., tumores, traumatismos, hipoxia)
Nefrógena
Hipercalcemia
Amiloidosis
Fármacos (p. ej., litio, foscarnet, cidofovir, vaptanes)
Síndrome de Sjögren
Enfermedad de células falciformes
Heredada
Polidipsia
Primaria (p. ej., hipotalámica)
Psicógena
DIURESIS DE SOLUTOS
Sodio
Exceso de aporte de sodio (oral, enteral, parenteral)
Pérdida renal de sodio (p. ej., tubulopatías hereditarias, nefritis intersticial, fármacos natriuréticos)
Basada en anión (generalmente el sodio es el catión asociado)
Excreción de cloro (p. ej., síndrome de Bartter, diurético de asa)
Excreción de bicarbonato (p. ej., bicarbonato exógeno, inhibición de la anhidrasa carbónica)
Glucosa/cetoácidos
Cetoacidosis diabética
Síndrome hiperglucémico-hiperosmolar
Glucosuria renal
Alcoholes azúcares
Aporte exógeno (p. ej., manitol, glicerol)
Urea
Aporte exógeno (p. ej., urea, proteína, aminoácidos)
Fase diurética de la lesión renal aguda
Diuresis postobstructiva
Estados hipercatabólicos
Forzada por hemoglobina/mioglobina (posrabdomiólisis o por reabsorción de un hematoma)
Otros
Contrastes radiológicos

DIURESIS ACUOSA

Cuando la poliuria se asocia con osmolalidad urinaria inferior a 250 mOsm/día, se cree, en general, que existe un defecto en la capacidad de concentración urinaria. En algunos casos, este defecto ocurre asociado a una lesión renal intrínseca más general y suele ser parte del espectro de lesiones intersticiales en la enfermedad renal crónica. Defectos más específicos de la capacidad de concentración urinaria se encuentran en la categoría de diabetes insípida (cap. 225).

TRATAMIENTO

Tto

Una vez establecido si el paciente con poliuria presenta una diuresis de solutos o una diuresis acuosa (v. tabla 116-8), las manifestaciones clínicas y el tratamiento serán los de la enfermedad subyacente, y las consecuencias en los cambios en el volumen del LEC y en la tonicidad son las mismas que anteriormente ya han sido tratadas. Dependiendo de la naturaleza de la ingesta de líquidos y de los fármacos administrados al comienzo de la poliuria, un porcentaje significativo de pacientes poliúricos podrían tener alteraciones en el sodio plasmático y en el volumen del LEC, y podrían necesitar que se atendiera tanto a su enfermedad subyacente como a la corrección del líquido y a las alteraciones electrolíticas. Así, por ejemplo, aunque el tratamiento hipoglucemiante corrige de manera eficaz la diuresis de solutos y el estado poliúrico de la diabetes no controlada, la corrección de los trastornos electrolíticos concomitantes y del volumen del LEC debe realizarse antes (cap. 229).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Prowle JR, Chua HR, Bagshaw SM, et al. Clinical review: volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury—a systematic review. *Crit Care.* 2012;16:230.

A2. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;11:CD001208.

A3. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901-1911.

A4. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, et al. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1058-1064.

A5. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci.* 2011;342:27-37.

A6. Licata G, Tuttolomondo A, Licata A, et al. Clinical Trial: High-dose furosemide plus small-volume hypertonic saline solutions vs. repeated paracentesis as treatment of refractory ascites. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:227-235.

A7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.

A8. Udelson JE, Bilsker M, Hauptman PJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tolvaptan monotherapy compared to furosemide and the combination of tolvaptan and furosemide in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2011;17:973-981.

A9. Ghali JK, Orlandi C, Abraham WT. The efficacy and safety of lixivaptan in outpatients with heart failure and volume overload: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:642-651.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

117 TRASTORNOS DEL POTASIO

JULIAN L. SEIFTER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El mantenimiento de la concentración de potasio en el plasma sanguíneo dentro de un estrecho margen de normalidad, generalmente de aproximadamente 3,5 a 5 mmol/l, es fundamental para la salud. Se denomina *hiperpotasemia* al aumento de la concentración plasmática de potasio e *hipopotasemia* a su disminución. En el cuerpo humano, el potasio no está distribuido uniformemente en el agua corporal total. Aproximadamente dos tercios del agua corporal son intracelulares, y el potasio es el principal catión dentro de este compartimento, donde alcanza concentraciones tan altas como 140 mEq/l. Por ello, más del 98% del potasio se encuentra dentro de las células. El *exceso* de potasio corporal total es menos frecuente que la *depleción* de potasio, salvo que la función renal esté comprometida.

EPIDEMIOLOGÍA

El potasio es ubicuo en la dieta, tanto en productos de origen animal como vegetal, por lo que evitarlo es difícil. Sin embargo, los trastornos del equilibrio del potasio son frecuentes tanto en ambientes hospitalarios como extrahospitalarios. Las dietas ricas en potasio y pobres en sodio se asocian a presión arterial más baja y reducen el riesgo de enfermedades cardiovasculares, entre ellas las cerebrovasculares. Comparativamente, la hipopotasemia se asocia a una mayor mortalidad, especialmente en pacientes con cardiopatías,[1] mientras que los pacientes en diálisis con hiperpotasemia presentan una mortalidad cardiovascular más elevada.[2] Se pueden observar ligeros descensos del potasio plasmático en deportistas sanos bien entrenados y durante el embarazo normal. Los pacientes con insuficiencia renal crónica (cap. 130) y diabetes con déficit de insulina (cap. 229) tienen tendencia a desarrollar hiperpotasemia cuando siguen dietas ricas en potasio o tratamiento con medicaciones que interfieren con el equilibrio del potasio. La desnutrición, las enfermedades digestivas, algunos diuréticos usados habitualmente y otras medicaciones pueden producir hipopotasemia. Algunas nefropatías, como la obstrucción de las vías urinarias (cap. 123), pueden asociarse a hiperpotasemia, mientras que otras, como la nefrotoxicidad por aminoglucósidos, provocan hipopotasemia. Algunas endocrinopatías, como la insuficiencia suprarrenal (cap. 227), causan típicamente hiperpotasemia, mientras que la hipopotasemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con adenomas suprarrenales secretores de aldosterona o con tumores con secreción ectópica de hormona adrenocorticótropa (ACTH).

BIOPATOLOGÍA

Balance del potasio

La mayoría de las células expresan adenosina trifosfatasa de sodio-potasio (Na^+,K^+-ATPasa) en sus membranas plasmáticas celulares y, por tanto, utilizan energía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

metabólica en forma de ATP para generar gradientes de potasio y de sodio. En consecuencia, la concentración intracelular de potasio puede ser 35 veces mayor que la extracelular. Los gradientes electroquímicos establecidos permiten el funcionamiento normal de músculos y nervios, y facilitan la captación de nutrientes celulares y el transporte transcelular de solutos en el intestino y el riñón. La entrada de potasio en las células se compensa con su expulsión a través de canales y transportadores de potasio de forma regulada y coordinada.

La cantidad total de potasio es de aproximadamente 50 mmol/kg de peso corporal, por lo que un individuo de 70 kg tiene unos depósitos de 3.500 mmol de potasio, la mayor parte en el músculo esquelético. En comparación, todo el líquido extracelular, que representa aproximadamente el 20% del peso corporal, o 14 l en una persona de 70 kg, puede contener tan solo 50-60 mmol de potasio. En consecuencia, el potasio corporal total apenas se refleja en la concentración plasmática o extracelular de potasio. Los cambios de distribución entre las células y el líquido extracelular pueden tener lugar con rapidez, en minutos, a diferencia de la compensación entre la ingesta de potasio con la dieta y la eliminación de potasio del organismo, que tiene lugar en horas. La ingesta de potasio durante una comida puede equivaler a una fracción importante del potasio extracelular total. Un consumo medio diario de aproximadamente 50 a 100 mmol causaría una rápida elevación de la concentración extracelular de potasio después de las comidas si no fuera por la capacidad del potasio de distribuirse rápidamente desde el espacio extracelular al espacio intracelular. El espacio intracelular, dado su gran volumen y su contenido de potasio, puede acomodar o amortiguar una carga extra de potasio sin que se observen cambios significativos en su concentración plasmática o celular.

Importancia del potasio

El potasio es fundamental para un gran número de funciones esenciales, entre las que se incluyen reacciones enzimáticas que regulan la síntesis proteica y de glucógeno, así como el crecimiento y la división celular. La habilidad que poseen las células para captar o eliminar potasio contribuye a regular el volumen celular durante períodos de estrés osmótico. En las células excitables, como los miocitos cardíacos, es fundamental la relación entre las concentraciones de potasio intracelulares y extracelulares para establecer el potencial de reposo de membrana. Dada la magnitud relativa de las concentraciones celular y extracelular, tienden a producirse más cambios en la concentración extracelular de potasio, lo que, por tanto, influye más sobre las propiedades eléctricas a través de las membranas celulares.

El potasio tiene efectos cruciales sobre los tejidos excitables, especialmente el músculo cardíaco y esquelético. Una concentración sérica baja de potasio no solo hiperpolariza la mayoría de las células, provocando un aumento del potencial de reposo, sino que también altera los canales de potasio necesarios para la repolarización (cap. 61). Por tanto, la hipopotasemia disminuye o retrasa la conductancia del potasio en algunos canales de potasio.

Debido al aumento de la conductancia del potasio, la hiperpotasemia antagoniza la despolarización lenta normal del tejido marcapasos que se asocia normalmente a la disminución de la conductancia del potasio. Ciertos fármacos anestésicos despolarizantes del músculo, como el suxametonio, pueden potenciar los efectos de la hiperpotasemia, al igual que la gentamicina, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal.

El potasio es un osmol de los líquidos corporales tan importante como el sodio, y las pérdidas de potasio obligan al sodio a sustituirlo en el espacio intracelular, provocando hiponatremia (cap. 116). La hipopotasemia contribuye a la hiponatremia generada por los diuréticos tiacídicos. Las pérdidas isoosmóticas de sales tanto de sodio como de potasio en la diarrea acuosa (cap. 140) pueden dar lugar a una depleción isotónica del volumen extracelular. Del mismo modo, si se añade cloruro potásico a una solución salina isotónica, se obtiene una solución hipertónica, y el potasio puede entrar a las células mientras el sodio sale, contribuyendo a la hipernatremia.

El potasio es también un mediador local importante del tono vascular en los lechos musculares. Durante el ejercicio, las concentraciones locales de potasio en el líquido intersticial pueden multiplicarse por 10, provocando vasodilatación local para que llegue un mayor flujo sanguíneo a los músculos que trabajan, pero también una despolarización del sarcolema que genera fatiga muscular. Muy poco de ese potasio pasa al líquido extracelular total, y por ello el ejercicio no suele provocar hiperpotasemia intensa. Un deportista entrenado desarrolla un aumento adaptativo de Na^+,K^+-ATPasa que permite la recaptación eficiente del potasio por las células musculares. Por ejemplo, los corredores de maratón con experiencia saben que su dieta debe contener suficiente potasio para mejorar la resistencia muscular, ya que el exceso de ejercicio durante un estado de depleción de potasio puede provocar rabdomiólisis (cap. 113).

La excreción de potasio[3] sigue un ritmo circardiano. Este ritmo parece ser un mecanismo proactivo que adelanta los niveles más altos de excreción urinaria de potasio para coincidir con la ingesta dietética de potasio. Esta relación probablemente utilice algún sensor de potasio en el tubo digestivo o en la circulación esplácnica o hepática.[4] En seres humanos sanos, la excreción de potasio es mayor durante las horas diurnas y puede aumentar en varias veces, sin necesidad de que se produzca un cambio en la concentración sanguínea de potasio. Independientemente de la aldosterona, la relación entre el aumento de potasio y la excreción de sodio podría explicar la relación beneficiosa entre las dietas ricas en potasio y presiones arteriales más bajas. La distribución del potasio entre los espacios extracelular e intracelular también muestra una variación circadiana que podría contribuir a las variaciones diurnas de las arritmias cardíacas y de la muerte súbita en los pacientes de riesgo.

Manejo renal del potasio

La excreción de potasio en el riñón comienza con la filtración. Debido a que la concentración de potasio extracelular es de aproximadamente 4 mmol/l, y la del sodio de 140 mmol/l, con diferencia se filtra menos potasio que sodio (alrededor de un 3%). El túbulo renal proximal reabsorbe potasio, sobre todo mediante la vía paracelular, durante el proceso de reabsorción de agua y sodio. En la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, el potasio se reabsorbe a través del cotransportador sodio-potasio 2 cloro (NKCC) y también, al igual que el calcio y el magnesio, por reabsorción paracelular del catión. Este último mecanismo es consecuencia de la electropositividad luminal creada por el reciclado de potasio desde la célula hacia la luz a través de los canales de potasio medulares externos renales (ROMK). El potasio que se reabsorbe en la rama ascendente gruesa vuelve a entrar en el líquido tubular al secretarse en la rama descendente delgada en un proceso llamado reciclado de potasio medular. Las elevadas concentraciones intersticiales de potasio resultantes hacen posible la excreción de potasio en el conducto colector medular al limitar su recaptación. El amonio luminal (NH_4^+) puede sustituir al potasio en la porción gruesa NKCC; como resultado se incrementan las concentraciones de NH_4^+ en el intersticio medular provocando un aumento de la excreción neta de ácido a nivel del túbulo colector medular. En situaciones de hiperpotasemia en la orina aparece menos NH_4^+ debido a que la alta concentración de potasio luminal compite para su reabsorción con el NH_4^+ en la porción gruesa del asa. Como consecuencia, en los estados hiperpotasémicos se puede desarrollar una acidosis metabólica y la reducción de las concentraciones plasmáticas elevadas de potasio ayuda a tratar la acidosis.

En el caso de hipopotasemia, tanto por mecanismos de acidosis intracelular en el túbulo proximal como por otros mecanismos, se incrementan las enzimas glutaminasas y se produce más amonio. Este amonio produce una mayor concentración a nivel del líquido intersticial medular y por tanto incrementa la eliminación neta de ácido. La producción de amonio en la hipopotasemia podría considerarse una adaptación que permite que el potasio sea reabsorbido cuando el NH_4^+ acompaña a los aniones excretados en la orina. El aumento en la producción de amonio en ocasiones tiene un efecto deletéreo porque contribuye a nefritis tubulointersticial crónica de la hipopotasemia crónica.

Cuando el fluido tubular llega a las porciones distal y colectora, más del 90% del potasio se ha reabsorbido. Si existe depleción de potasio, aumenta la ATPasa de hidrógeno-potasio (H^+,K^+-ATPasa) en la membrana apical de las células intercaladas del túbulo colector y permiten casi la eliminación completa de potasio en la orina. Sin embargo, la reabsorción de potasio rara vez es tan completa como la del sodio. Es poco frecuente ver concentraciones de potasio en orina por debajo de los 5-10 mmol/l. Cuando tomamos una dieta rica en potasio, a la reabsorción del 90% del potasio filtrado por la nefrona proximal y distal le sigue una secreción neta de potasio.

La secreción de potasio en el conducto colector cortical (e-fig. 117-1), que puede variar según las necesidades en hasta un 400%, está controlada por tres mecanismos principales: 1) desarrollo de una diferencia de potencial transepitelial, con luz negativa, que proporciona la fuerza impulsora para la secreción de potasio a la luz; 2) canales de potasio secretores de la membrana apical regulados, y 3) dependencia del flujo del líquido tubular. El potasio urinario refleja estrechamente el potasio secretado por la nefrona distal.

Paradoja de la aldosterona

La visión tradicional de la regulación de la secreción del potasio y, por tanto, de su excreción se ha basado en el papel central de la aldosterona, la hormona esteroidea sintetizada y secretada por la zona glomerular de la corteza suprarrenal.[5] La aldosterona es estimulada por la angiotensina II, sobre todo en los estados hiperreninémicos de depleción del volumen extracelular, y de forma independiente por la carga de potasio, generalmente por un exceso de potasio en la dieta. Los efectos renales de la aldosterona se solapan con los mecanismos para conservar el sodio y eliminar el potasio. En lo que se ha denominado la *paradoja de la aldosterona,* el riñón puede prevenir que se produzcan pérdidas no deseadas de potasio cuando es necesario retener sodio para mantener el volumen extracelular (el estímulo de la angiotensina II), y también puede prevenir que se produzca una retención no deseada de sodio al mismo tiempo que mantiene el balance de potasio normal cuando el estímulo de la aldosterona es la carga de potasio. El mecanismo de retroalimentación que relaciona la aldosterona con el potasio sérico es importante para regular la cantidad

booksmedicos.org

de potasio que se pierde con la orina. Por ejemplo, el hiperaldosteronismo provoca pérdida de potasio, y luego la hipopotasemia resultante reduce la producción de aldosterona y evita que siga perdiéndose potasio. La hiperpotasemia tiene un efecto opuesto: se trata de un estímulo importante de la síntesis y liberación de aldosterona. De este modo, cuando se produce una expansión de volumen con angiotensina II baja, la elevación de potasio estimula la liberación de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal y, por tanto, favorece la secreción de potasio hacia la orina.

Mecanismo de reabsorción de sodio y fuerzas electroquímicas

El principal punto de regulación de la secreción de potasio es la nefrona distal sensible a la aldosterona, que está formada por el final del túbulo contorneado distal y las células principales del túbulo conector y el conducto colector cortical. La aldosterona regula la reabsorción de sodio en estos segmentos: mediante el cotransportador de NaCl en el final del túbulo contorneado distal y el túbulo conector, y mediante el canal de sodio epitelial (ENaC) apical en las células principales del túbulo conector y del conducto colector cortical. El cotransporte de NaCl sensible a tiacidas es independiente de la aldosterona en la porción inicial del túbulo contorneado distal.

Para optimizar la secreción de potasio, hay que desplazar sodio en grandes cantidades (dependiendo del flujo y la concentración de sodio del líquido tubular) para que se produzca reabsorción de sodio a través de los ENaC apical de las células principales. En trastornos prerrenales graves con reabsorción de sodio intensa, entre ellos los estados hipovolémicos, el síndrome hepatorrenal y la insuficiencia cardíaca grave, la llegada de sodio desde lugares más proximales puede ser el factor limitante de la tasa de secreción de potasio. Suponiendo que la cantidad de sodio no sea limitante, la reabsorción del catión sodio crea una diferencia de potencial transepitelial con luz negativa. La aldosterona influye sobre la diferencia de potencial transepitelial de varias maneras. El receptor de mineralocorticoides intracelular estimula la actividad y la densidad de los canales ENaC y las enzimas Na^+,K^+-ATPasa basolaterales. El cortisol, que normalmente está presente en mayores concentraciones que la aldosterona, posee la misma afinidad por el receptor de aldosterona y, por tanto, puede provocar un aumento de la actividad de los ENaC. Sin embargo, la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 está presente en las células principales y convierte el cortisol en cortisona inactiva.

La reabsorción de sodio depende de las bajas concentraciones intracelulares de sodio generadas por la Na^+,K^+-ATPasa consumidora de energía en la membrana basolateral. Tanto el aumento del Na^+ intracelular como el del K^+ extracelular estimulan también la Na^+,K^+-ATPasa. El aumento de la entrada de Na^+ a través de un mecanismo apical estimulará la Na^+,K^+-ATPasa, haciendo que entre más potasio en las células para su secreción transepitelial, independiente de la aldosterona. Sin embargo, la llegada de potasio oral al intestino puede aumentar la secreción de potasio sin elevaciones previas del potasio plasmático.

La mayor parte del potasio que entra en la célula principal a partir del líquido extracelular a través de la Na^+,K^+-ATPasa se secreta hacia la luz debido al voltaje transepitelial negativo en la luz. Parte de este potasio es reciclado de nuevo al líquido extracelular a través de mecanismos transportadores de potasio basolaterales o, tras su secreción a la luz del conducto colector cortical, es reabsorbido de nuevo hacia la sangre por la H^+,K^+-ATPasa de las células intercaladas vecinas.

Función de los canales secretores de potasio y flujo tubular

La secreción óptima de potasio requiere el funcionamiento adecuado de varios tipos de canales secretores de potasio de las membranas luminales de las células de la nefrona distal. En las membranas apicales de las células de los conductos colectores hay dos canales de potasio predominantes.

El canal de potasio medular externo renal (ROMK), localizado en la membrana apical de las células principales de los túbulos conectores y los conductos colectores corticales, es sensible a la aldosterona, es estimulado por el potasio de la dieta y probablemente favorece la secreción constitucional de K^+ en condiciones basales. La aldosterona controla la nueva síntesis y acelera el ciclado del canal ROMK a la membrana apical. La célula principal también interviene en la reabsorción de agua como respuesta a la vasopresina. Entre los factores que regulan los canales ROMK están la hormona antidiurética (ADH) y el pH intracelular. El aumento de la actividad de los canales ROMK en respuesta a la ADH, junto con el efecto de la ADH de incremento de ENaC y del flujo osmótico de agua, logra la máxima concentración posible de potasio en la orina con el bajo flujo tubular que acompaña a la antidiuresis. Cuando la ADH está suprimida, las concentraciones luminales de potasio son más bajas, lo que favorece la secreción de potasio a favor de sus gradientes, pero la actividad de los canales ROMK está reducida debido a la baja ADH. La acidificación celular inhibe la secreción de potasio a través de un efecto sobre los canales ROMK, lo que proporciona un mecanismo renal para la disminución de la secreción electrogénica de potasio cuando es necesaria la secreción de protones en las acidosis metabólica y respiratoria. En la alcalosis, la actividad de los canales ROMK está estimulada, lo que favorece la secreción de potasio, pero el resultado puede ser una pérdida significativa de potasio.

Otros canales de potasio, conocidos como canales maxi-K o big-K, abundan en las células principales y en las células intercaladas de los conductos colectores corticales, lo que significa que las células intercaladas intervienen en la secreción de potasio. Los canales big-K están estrechamente regulados por el flujo del líquido tubular. Uno de los mecanismos por los cuales el flujo influye sobre estos canales secretores de potasio es a través de la deformación por el flujo de los cilios primarios de las células principales, que desencadena un incremento secundario del calcio celular que tiene efectos directos e indirectos que estimulan la secreción de potasio por los canales BK.

Mecanismos de excreción y función normal

Dado que el principal lugar de regulación de la secreción de potasio se sitúa en la nefrona distal sensible a la aldosterona, los mecanismos de transporte de Na^+ y K^+ en cada uno de estos tipos celulares son fundamentales para explicar la función que se atribuye a una red de proteína cinasas, incluidas las cinasas «sin lisina» o WNK, en la paradoja de la aldosterona. Obsérvese que la aldosterona regula la reabsorción de sodio en todos los segmentos: cotransporte de NaCl en la porción final del túbulo contorneado distal y el túbulo conector, y ENaC en el túbulo conector y en las células principales de los conductos colectores corticales. La aldosterona incrementa los canales ROMK en el conducto colector cortical.

En la hipovolemia, la angiotensina II estimula la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, el túbulo contorneado distal inicial y final, y el túbulo conector, por lo que llega muy poco sodio a las células principales del conducto colector cortical. Las pérdidas de potasio son menores debido a la menor llegada de sodio y un intercambio inducido por la angiotensina II en el que interviene una cinasa WNK reduce la actividad de los canales ROMK. Aunque la aldosterona continúa activando los canales ENaC de la célula principal, la disminución de la llegada de sodio y de la secreción de potasio (que favorece la reabsorción de cloro en vez de potasio) permitirá que se reabsorba más NaCl mientras se limitan las pérdidas de potasio.

Cuando la aldosterona está presente en ausencia de angiotensina II, como sucede ante una carga de potasio, no se produce la estimulación previa de la reabsorción de sodio, por lo que aumenta la llegada de sodio a los segmentos distales de la nefrona sensibles a aldosterona que contienen canales ROMK, cotransportador de NaCl y ENaC. En ausencia de angiotensina II, la red de proteína cinasas WNK favorece el aumento de canales ROMK, mientras que la aldosterona aumenta la actividad de los ENaC. La consecuencia es una mayor secreción de potasio, pero la reabsorción global de sodio no aumenta porque la mayor retirada de NaCl en los tramos proximales compensa el aumento de la reabsorción de sodio a través de los canales ENaC.

Balance interno del potasio y alteraciones asociadas

Es fundamental que el proceso de tampón celular sea efectivo ya que se produce un retraso de varias horas entre la ingesta de potasio con los alimentos y su excreción renal, y además el potasio pasa primero al líquido extracelular desde el tracto gastrointestinal (tabla 117-1). En esencia, los incrementos en sangre del potasio posprandial se minimizan antes de que el potasio se elimine del organismo. Un factor fundamental en esta regulación después de las comidas es el sistema de retroalimentación en el que participan la insulina y el potasio. Un incremento del potasio sérico estimula la liberación de insulina por parte de las células β de los islotes pancreáticos. La insulina favorece el aumento de la captación de potasio por parte de las células, principalmente musculares, independientemente de su efecto en la captación de glucosa. De forma aguda, la captación de potasio se debe sobre todo al aumento de la actividad Na^+,K^+-ATPasa, mientras que de forma crónica se produce un aumento de la abundancia de estas enzimas en las membranas plasmáticas de estas células.

El sistema simpático es otro mecanismo fundamental que regula la distribución del potasio entre el medio intracelular y el extracelular. La activación β-adrenérgica favorece la captación de potasio por parte de los adipocitos y las células musculares, especialmente a través de los receptores β_2. Como sucede con la insulina, la captación de potasio es consecuencia del incremento de la actividad de la Na^+,K^+-ATPasa asociado con un aumento intracelular de la adenosina monofosfato cíclico.

TABLA 117-1 FACTORES QUE REGULAN EL BALANCE INTERNO DE POTASIO

Ritmo circadiano
Insulina
Actividad β-adrenérgica
Equilibrio acidobásico
Magnesio
Aldosterona
Osmolalidad
Hormona tiroidea
Potasio extracelular
Sodio intracelular

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La respuesta adrenérgica es importante en cuanto a la regulación de la concentración de potasio sérico durante el ejercicio y es independiente del efecto adicional que las catecolaminas pueden tener en la glucemia con incrementos esperables en la secreción de insulina. En deportistas de competición, el incremento mantenido en el tiempo de las enzimas Na^+,K^+-ATPasa en las membranas celulares puede producir un descenso transitorio en las concentraciones séricas de potasio después del ejercicio. Al contrario, una persona sometida a una situación extrema de estrés puede tener hipopotasemia a través del efecto directo β_2 y a la acción de la insulina liberada por el incremento de la glucemia.

La fenilefrina, agonista de los receptores α-adrenérgicos, aumenta el potasio sérico. La epinefrina tiene además un efecto α-adrenérgico que se asocia con un incremento transitorio en la liberación de potasio desde el hígado antes de un período más prolongado de descenso del potasio sérico mediado por el receptor β_2.

La acidosis metabólica aumenta los niveles de potasio más que la acidosis respiratoria; tanto la alcalosis metabólica como la respiratoria producen descenso de los niveles de potasio. La acidosis con hiato aniónico no aumenta los niveles de potasio, probablemente debido al movimiento del anión orgánico (p. ej., lactato) con protones que lo acompañan desde las células en el espacio extracelular; mientras que la ingesta de sales de cloro tiene un mayor impacto en los niveles de potasio debido a que se restringe el paso del cloruro, permaneciendo en el espacio extracelular, y los protones entran en las células y se intercambian con el potasio que sale de ellas. La ingesta excesiva de sales cloruro de lisina o arginina está asociada con acidosis hiperpotasémica. El ácido ε-aminocaproico también puede causar hiperpotasemia, probablemente porque se intercambia con el potasio celular, como hacen los otros aminoácidos catiónicos.

Existen múltiples alteraciones acidobásicas que modifican el pH sanguíneo, pudiendo estar presentes y de forma simultánea varios procesos que afectan a la concentración neta de potasio. En la acidosis metabólica pueden estar implicadas la diarrea o la pérdida urinaria de potasio; así pues, la concentración de potasio en este caso será baja, no alta. La acidosis metabólica que aparece en la diabetes puede relacionarse con déficit de insulina e insuficiencia renal; en este caso, los niveles de potasio plasmático estarán elevados a pesar de la depleción de potasio corporal total y a las pérdidas urinarias producidas osmóticamente.

Las hormonas del crecimiento y tiroidea participan en la regulación del potasio, pero los pacientes que presentan alteraciones en estas hormonas generalmente no tienen cambios significativos en sus niveles de potasio. Algunos pacientes con hipertiroidismo tienen una hipopotasemia leve, quizá en relación con un aumento en la actividad simpática. Hay situaciones que se asocian a una mayor necesidad de potasio; por ejemplo, en una gestación normal las concentraciones maternas de potasio pueden descender en la medida que el feto se desarrolla.

Es frecuente que la hipomagnesemia acompañe a la hipopotasemia. Tanto el potasio como el magnesio se encuentran predominantemente dentro de las células, pero la Na^+,K^+-ATPasa necesita magnesio para poder funcionar. Si el magnesio es deficitario, el potasio se distribuye en mayor proporción hacia el espacio extracelular, enmascarando, por tanto, el grado de déficit de potasio. Además, el déficit de magnesio provoca pérdida de potasio por vía renal, así que puede ser difícil revertir la depleción de potasio hasta que no se corrija el déficit de magnesio.

Balance externo del potasio y alteraciones asociadas

Generalmente no más del 10-20% de la excreción de potasio se realiza a través del tracto gastrointestinal, pero la excreción a través del colon está aumentada en la insuficiencia renal, fundamentalmente a través de incrementos inducidos por el potasio en la actividad Na^+,K^+-ATPasa y en la aldosterona. En la insuficiencia renal, los mecanismos normales de la distribución del potasio adquieren una gran importancia.

Algunas situaciones que provocan las mayores pérdidas de potasio gastrointestinal son las diarreas secretoras del colon como resultado de infección o abuso de laxantes. Las enfermedades del intestino delgado, que pueden provocar diarrea líquida abundante, crean gradientes de concentración favorables para que se produzca una cuantiosa secreción de potasio por el colon. El síndrome de la diarrea acuosa e hipopotasemia se relaciona con tumores neuroendocrinos (cap. 195) que secretan péptido intestinal vasoactivo. En ocasiones, la secreción de potasio por sigma y recto provoca gran pérdida de potasio, como ocurre en pacientes con ureterosigmoidostomías. La sudoración o la salivación excesivas, los vómitos y la diarrea pueden ser otras fuentes de pérdida de potasio.

Tanto los vómitos como la diarrea pueden producir hipopotasemia. Las pérdidas urinarias pueden superar al aporte en el caso de las tubulopatías, cuando cantidades excesivas de productos aniónicos u osmóticos son excretados por orina, o en pacientes que toman diuréticos.

La hiperpotasemia por exceso de aporte es poco frecuente a menos que el paciente tenga disfunción renal. Sin embargo, los pacientes con hemólisis activa, hemorragia interna o rabdomiólisis, sobre todo si la hemoglobinuria o la mioglobinuria provocan un fracaso renal agudo, rápidamente pueden desarrollar hiperpotasemia grave debido a una rápida liberación de los depósitos celulares de potasio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hipopotasemia

Las manifestaciones clínicas de la depleción de potasio incluyen hipertensión, retraso en el crecimiento y síntomas musculares como debilidad, calambres, fasciculaciones e incluso parálisis. En los casos más graves, el diafragma puede paralizarse provocando un fracaso respiratorio. Las arritmias cardíacas son un componente fundamental en las situaciones de hipopotasemia y generalmente suceden cuando desciende por debajo de 3 mmol/l o cuando aparecen simultáneamente isquemia, hipercalcemia o fármacos como la digoxina. Un paciente que de forma crónica tiene unos niveles bajos de potasio (p. ej., por empleo de diuréticos) puede ser especialmente vulnerable a taquiarritmias supraventriculares y ventriculares durante períodos de estrés, como en los traumatismos craneales, o durante el síndrome coronario agudo, en el que también contribuye la isquemia cardíaca. La hipopotasemia típicamente se manifiesta en el electrocardiograma como ondas T amplias y aplanadas en respuesta a una fase prolongada de repolarización cardíaca. Las ondas U también son indicativas de este retraso en la repolarización (fig. 117-1). En el intestino, la hipopotasemia produce íleo paralítico, que puede interferir con su reposición oral. También provoca debilidad del músculo esquelético, incluso parálisis.

Además de estos efectos a nivel sistémico, el riñón es especialmente sensible a la depleción de potasio. Los cambios estructurales en los glomérulos y en los túbulos producen una disminución de la tasa de filtrado glomerular, un aumento a nivel proximal de la amoniogénesis y de la reabsorción de bicarbonato sódico, y una excreción neta de ácido, causando así alcalosis metabólica. En el caso de la diabetes insípida nefrógena, la depleción de potasio disminuye la expresión de canales para el agua dependientes de vasopresina (acuaporina 2) en las membranas plasmáticas luminales del túbulo colector. La hipopotasemia disminuye la secreción de insulina y puede asociarse con intolerancia a la glucosa.

Hiperpotasemia

En la hiperpotasemia, el efecto despolarizante en el potencial de membrana de reposo y la conductancia aumentada en el canal de potasio provocan los clásicos cambios electrocardiográficos de ondas T picudas y profundas que se relacionan con una repolarización rápida (fig. 117-2). Generalmente, la hiperpotasemia produce bradicardia sinusal. La parada cardíaca, la pérdida de las ondas P en el electrocardiograma y el alargamiento del intervalo QRS se ven en los casos más graves de hiperpotasemia, generalmente cuando se exceden los 6 mmol/l. El electrocardiograma, sin embargo,

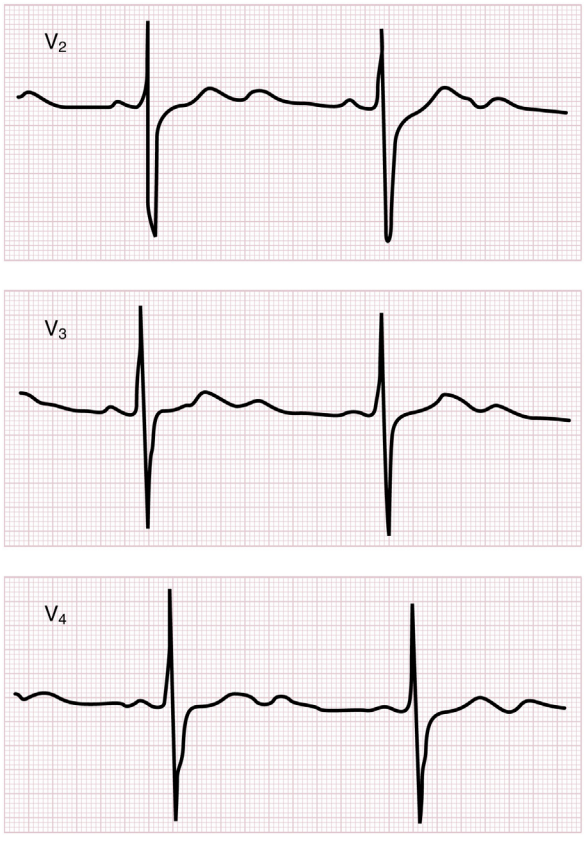

FIGURA 117-1. Manifestaciones electrocardiográficas de la hipopotasemia. La concentración de potasio en el suero es 2,2 mEq/l. El segmento ST está alargado, debido principalmente a la presencia de la onda U que sigue a la onda T, y esta se encuentra aplanada.

booksmedicos.org

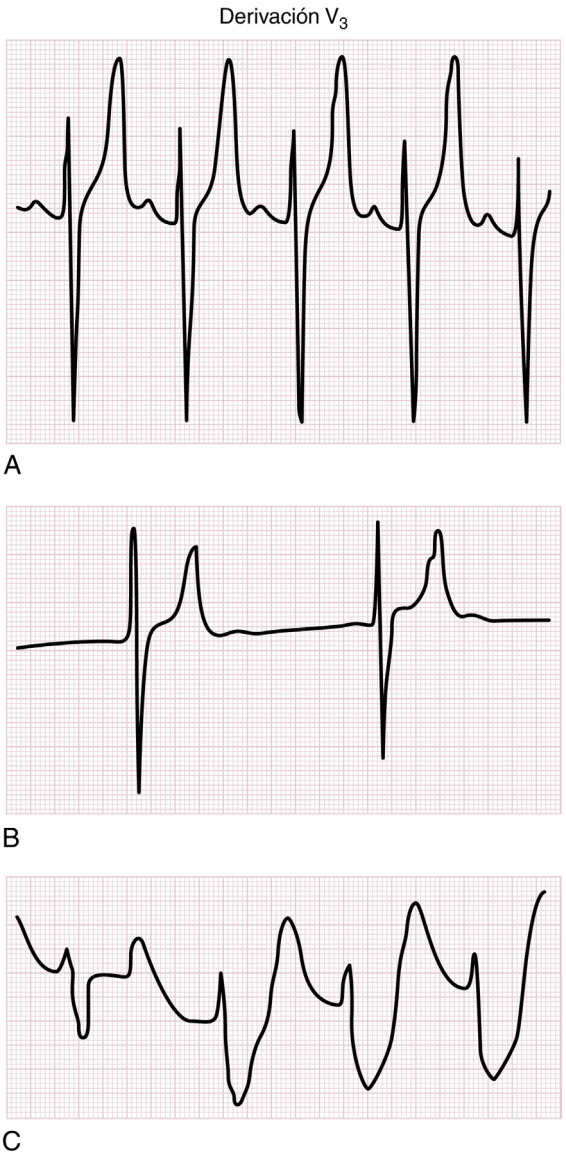

FIGURA 117-2. Efectos de la hiperpotasemia progresiva en el electrocardiograma. Todas las ilustraciones son en la derivación V_3. A. Concentración de potasio sérico ($[K^+]$) = 6,8 mEq/l; obsérvense las ondas T picudas junto con un ritmo sinusal normal. B. $[K^+]$ sérico = 8,9 mEq/l; obsérvense las ondas T picudas en ausencia de ondas P. C. $[K^+]$ sérico > 8,9 mEq/l; obsérvense la clásica onda sinusal con ausencia de ondas P, la marcada prolongación del complejo QRS y las ondas T picudas.

no es un indicador sensible para hiperpotasemia grave y la parada cardíaca puede producirse sin avisar. Al igual que en la hipopotasemia, en la hiperpotasemia puede haber parálisis de la musculatura esquelética, distinta a la parálisis hipopotasémica, que generalmente es de naturaleza ascendente.

DIAGNÓSTICO

La primera pista para detectar una alteración en el balance del potasio suele ser el hallazgo en una analítica de una concentración de potasio alterada, no porque se sospeche dicha alteración clínicamente.[6] Cuando la concentración de potasio se encuentra tiene un valor superior al normal, lo primero que hay que descartar es la seudohiperpotasemia. La hemólisis producida en el tubo en el que se encuentra la muestra sanguínea suele ser causa de artefacto; en los casos de hemólisis inducida por el frío (cap. 161), es importante extraer la muestra y conservarla en un ambiente cálido. Algunos pacientes tienen seudohiperpotasemia como resultado de un elevado recuento plaquetario, generalmente aquellos que sobrepasan 1 millón/μl, o en la leucemia mielógena (caps. 183 y 184); en estos casos, el potasio se libera cuando se forma un coágulo en el tubo de ensayo. Los niveles de potasio en plasma deberían encontrase dentro del rango de la normalidad. En algunas ocasiones, los niveles de potasio sérico pueden estar aumentados por la isquemia local que se produce cuando se aplica el torniquete y por la compresión del puño al extraer la sangre.

Debemos realizar una anamnesis detallada en relación con la medicación que toma el paciente, la historia familiar y posibles fuentes de exceso o pérdidas de potasio. En la exploración física hay que centrarse especialmente en la presión arterial, el estado del volumen extracelular, el ritmo y la frecuencia cardíacos, la fuerza muscular y los reflejos.

En el análisis de laboratorio se deben incluir hemograma, niveles séricos de sodio, cloro, bicarbonato, urea y creatinina. En los casos más graves hay que añadir gasometría arterial, niveles de creatina cinasa y magnesio. También es importante realizar un electrocardiograma en las 12 derivaciones.

En la hipopotasemia es esperable un nivel bajo de potasio en orina. En un paciente con hipopotasemia, una concentración urinaria de potasio mayor de 30 mEq/l sugiere pérdida renal de potasio, mientras que en las pérdidas extrarrenales las concentraciones urinarias de potasio suelen estar por debajo de 20 mEq/l. En situaciones de sobrecarga de potasio, el potasio en orina superará los 35 mEq/l, a menos que la hiperpotasemia sea secundaria a una menor excreción urinaria. Los niveles elevados de aldosterona producen una alta relación de potasio-sodio urinarios, mientras que en el hipoaldosteronismo sucede lo contrario.

Trastornos hipopotasémicos

La causa más frecuente de hipopotasemia (tabla 117-2) en la práctica clínica habitual es el empleo de diuréticos tiacídicos o de asa.[7] Los pacientes pueden tener una presión sanguínea baja, normal o alta dependiendo de su estado de volumen y de si los diuréticos se han prescrito por hipertensión o insuficiencia cardíaca. Las causas más comunes de hipopotasemia aguda son la diarrea y los vómitos.

Síndromes de hipertensión e hipopotasemia

Si las células principales renales desarrollan un gradiente eléctrico transepitelial que es mayor que la electronegatividad de la luz tubular necesaria para mantener el balance de potasio, entonces se produce una pérdida urinaria de potasio inapropiada para el nivel de potasio sérico. Debido a que de forma paralela aumentará la secreción de H^+, es frecuente ver asociada una alcalosis metabólica. Si la alteración es debida a un incremento primario en la reabsorción de sodio, también se producirá hipertensión o expansión del volumen extracelular.[8]

La determinación de los niveles plasmáticos de renina y aldosterona pueden ayudar a distinguir entre los distintos diagnósticos (v. tabla 117-2).[9] El hiperaldosteronismo primario se asocia con niveles bajos de renina debido a la expansión de volumen. Una relación aldosterona-renina de 30:1, corregida en función del potasio plasmático, sugiere un tumor cortical adrenal primario (aldosteronoma) o hiperplasia (cap. 227). Sin embargo, estos cocientes deben emplearse con precaución, y el valor absoluto de aldosterona es importante, sobre todo cuando tanto las concentraciones de renina como las de aldosterona son bajas. El aporte al túbulo de grandes cantidades de cloruro sódico en el contexto de expansión de volumen y de la no supresión de la aldosterona da como resultado hipopotasemia, que mejora con restricción de sodio y empeora con la administración intravenosa de suero salino. En la hiperplasia adrenal congénita (cap. 227), como en el déficit de 11β-hidroxilasa, la alcalosis hipopotasémica se asocia con una producción excesiva de andrógenos. En pacientes con tumores secretores de renina o en la estenosis unilateral de la arteria renal, los niveles elevados de renina estimulan la secreción de angiotensina y aldosterona, dando como resultado un incremento en la reabsorción de sodio, hipertensión y alcalosis metabólica hipopotasémica.

En algunos pacientes con exceso de producción de ACTH, como en la producción ectópica en el pulmón y otros tumores (cap. 179), el cortisol puede saturar el receptor de aldosterona y dar como resultado una alcalosis hipertensiva hipopotasémica. En el paciente pueden estar ausentes los signos del síndrome de Cushing, a menos que el síndrome lleve tiempo instaurado. En el aldosteronismo remediable por glucocorticoides, que es un trastorno familiar que se caracteriza por episodios de hipertensión e hipopotasemia, la replicación de un gen quimérico permite el acoplamiento del promotor de la 11β-hidroxilasa sensible a la ACTH, con la región donde se codifica la aldosterona sintetasa.

El ácido glicírrico, que aparece en el regaliz o licores de anís, inhibe la enzima renal 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, causando hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipertensión. Una enfermedad genética poco frecuente conocida como síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides produce los mismos efectos debido a la deficiencia de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. El síndrome provoca una relación alta de cortisol a cortisona; como resultado, la renina y la aldosterona se encuentran suprimidas por la expansión de volumen. La estimulación del cortisol por la ACTH puede desencadenar hipopotasemia.

Las mutaciones que produce la activación del ENaC provocan un incremento en la reabsorción de sodio (síndrome de Liddle; cap. 128). El síndrome puede distinguirse del hiperaldosteronismo primario o secundario por un descenso en los niveles de renina y aldosterona.

Síndromes de hipotensión e hipopotasemia

Al contrario que en los síndromes de hipertensión e hipopotasemia, en los que un incremento en la reabsorción de sodio es el desencadenante inicial, algunas alcalosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 117-2 CAUSAS DE HIPOPOTASEMIA Y EXCRECIÓN AUMENTADA DE POTASIO

CAUSAS DE EXCRECIÓN AUMENTADA DE K^+ E HIPOPOTASEMIA	RENINA	ALDOSTERONA	VOLUMEN EXTRACELULAR O PRESIÓN SANGUÍNEA	EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO
Aumento del ENaC: síndrome de Liddle	Baja	Baja	Alto	Alcalosis
Descenso de β-hidroxiesteroide deshidrogenasa: exceso aparente de mineralocorticoides, regaliz	Baja	Baja	Alto	Alcalosis
Tumor o hiperplasia adrenales	Baja	Alta	Alto	Alcalosis
Secreción ectópica de ACTH; síndrome de Cushing	Baja	Baja	Alto	Alcalosis
Hiperplasia adrenal congénita	Baja	Alta	Alto	Alcalosis
Estenosis unilateral de arteria renal	Alta	Alta	Alto	Alcalosis
Tumor secretor de renina	Alta	Alta	Alto	Alcalosis
Diuréticos:				
Tiacidas	Alta	Alta	Bajo	Alcalosis
Furosemida	Alta	Alta	Bajo	Alcalosis
Acetazolamida	Alta	Alta	Variable	Acidosis
Síndrome de Bartter	Alta	Alta	Bajo	Alcalosis
Síndrome de Gitelman	Alta	Alta	Bajo	Alcalosis
Síndrome de Fanconi	Alta	Alta	Bajo	Acidosis
ATR distal	Alta	Alta	Bajo	Acidosis

ACTH = hormona adrenocorticótropa; ATR = acidosis tubular renal; ENaC = canal epitelial de Na^+.

hipopotasémicas se asocian con una depleción del volumen extracelular. Una respuesta fisiológica a la depleción de volumen puede conllevar pérdidas de potasio como resultado de una reabsorción adecuada de sodio; se objetivarán signos de depleción del volumen extracelular o de hipotensión. Las diarreas secretoras, tanto si van asociadas con acidosis hiperclorémica o alcalosis hipoclorémica; provocan una depleción del volumen extracelular y secundariamente aumentan la renina y la aldosterona; el resultado es la pérdida de potasio tanto urinaria como gastrointestinal. Sin embargo, dado que la alcalosis aumenta la secreción de potasio, las pérdidas urinarias de potasio son más intensas en la alcalosis gástrica y en otros síndromes con pérdida de cloruro asociados a alcalemia.

El empleo de diuréticos, el síndrome de Bartter (cap. 128) y el síndrome de Gitelman (cap. 128) son causas tubulares renales de depleción de volumen extracelular, hipotensión y alcalosis hipopotasémica, hipoclorémica; el sodio y el cloro se pierden en la orina, y secundariamente se produce un aumento de renina y aldosterona. El flujo urinario aumentado contribuye de manera importante a incrementar las pérdidas de potasio en cada uno de estos ejemplos. En el síndrome de Bartter existen mutaciones que afectan a la función de los NKCC o a los canales de cloro o de potasio que se encuentran en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, mientras que el síndrome de Gitelman se caracteriza por mutaciones que inactivan o por alteraciones en la regulación del cotransportador K^+-Cl^- en el túbulo distal. La hipopotasemia en el síndrome de Gitelman puede ser causada por hiperaldosteronismo secundario, bicarbonaturia o hipomagnesemia.

La clásica acidosis tubular renal distal de tipo 1 (caps. 118 y 128) a menudo se asocia con hipopotasemia, que puede mejorar con la corrección de la acidemia. Por el contrario, la acidosis tubular renal proximal, cuando se corrige con bicarbonato, a menudo conlleva un empeoramiento de la hipopotasemia debido a un aumento en las pérdidas de bicarbonato asociado al incremento de la carga filtrada de bicarbonato.

La acetazolamida, cuando se utiliza en un paciente con alcalosis, es un potente agente potasiurético. La depleción de volumen y el hiperaldosteronismo contribuyen a las pérdidas de potasio, como lo hace el consumo de bicarbonato, que parece tener un efecto directo en la secreción de potasio. Siempre que la orina sea alcalina, el potasio estará presente en cantidades significativas.

Las toxinas tubulares que se asocian a pérdidas graves de potasio incluyen aminoglucósidos, cisplatino e ifosfamida. La anfotericina B da como resultado un consumo significativo de potasio acompañado por acidosis tubular renal. El uso simultáneo de acetazolamida en estas circunstancias puede disminuir las pérdidas de potasio hasta un 50%.

En aquellos pacientes que tengan una hipopotasemia no explicada y alcalosis con depleción de volumen es necesario medir electrólitos en orina para determinar si el cloro urinario es bajo, como en el caso de vómitos o abuso de laxantes. Si la orina contiene cloro, deberá descartarse el uso de diuréticos; los síndromes de Gitelman o Bartter son otras posibilidades a tener en cuenta.

Entidades que cursan con hiperpotasemia

En la práctica clínica, la hiperpotasemia aguda se ve con más frecuencia en la insuficiencia renal (cap. 131), en la acidosis (cap. 118) y con el daño muscular agudo producido en la rabdomiólisis (cap. 113) (tabla 117-3). La hiperpotasemia crónica comúnmente se ve con otros fármacos que reducen la secreción de potasio y con las tubulopatías.

Síndromes hiperpotasémicos hipotensivos o normotensivos

La acidosis tubular renal de tipo 4 (cap. 118) se asocia con una incapacidad para la acidificación de la orina y está causada por enfermedades que afectan a la función de la nefrona distal, incluyendo el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), la obstrucción del tracto urinario (cap. 123), la amiloidosis (cap. 188), la nefropatía asociada con el trasplante renal y de médula ósea (caps. 131 y 178) y la nefropatía por células falciformes (cap. 125). En los hombres que presentan insuficiencia renal de etiología desconocida acompañada de hiperpotasemia hay que descartar una posible obstrucción urinaria por patología prostática (cap. 129). Cada una de estas situaciones puede ir asociada con un fracaso en la capacidad de concentración de la orina (diabetes insípida nefrógena) o con acidosis metabólica hiperclorémica causada por alteración en la secreción de ácido.

El hipoaldosteronismo primario selectivo o la deficiencia cortical adrenal completa (cap. 227) se asocian con niveles elevados de renina y de aldosterona. El hipoaldosteronismo secundario puede verse en los estados hiporreninémicos producidos por los β-bloqueantes, los antagonistas de la renina o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina incrementan la renina y disminuyen la aldosterona. La heparina, incluidas tanto la de bajo peso molecular como la fraccionada (cap. 38), puede producir hiperpotasemia, incluso con pequeñas dosis subcutáneas.

Determinadas entidades pueden afectar a la diferencia de potencial transepitelial y producir hiperpotasemia, acidosis y depleción del volumen extracelular; aquí se incluyen las mutaciones que inactivan el ENaC (seudohipoaldosteronismo de tipo 1 autosómico recesivo), que pueden acompañarse de niveles elevados de renina y aldosterona. El ENaC puede ser inhibido también por diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida o triamtereno) y ciertos fármacos secretados por los transportadores catiónicos orgánicos a nivel del túbulo proximal, como el trimetoprim y la pentamidina, además de por litio. La inhibición del receptor de la aldosterona puede realizarse con espironolactona y eplerenona.

Síndromes hiperpotasémicos hipertensivos

Los AINE pueden producir hiperpotasemia, sobre todo en pacientes con enfermedad renal, disminuyendo la eliminación de sodio, aumentando la reabsorción de agua y disminuyendo la renina y la aldosterona. La hipertensión que se observa con los AINE suele ser causada por retención de agua y sal a nivel renal.

La ciclosporina o el tacrolimús pueden provocar acidosis hiperpotasémica. En el mecanismo está implicada la inhibición de la ciclooxigenasa 2 y por tanto el hipoaldosteronismo hiporreninémico. Se aprecia también una disminución en la secreción de potasio a nivel apical en el túbulo colector. El síndrome de Gordon es una alteración genética (seudohipoaldosteronismo de tipo 2) asociado a hiperpotasemia, expansión de volumen y acidosis metabólica, y responde muy favorablemente a diuréticos tiacídicos. Se debe a la activación del cotransportador de NaCl del túbulo contorneado distal sensible a tiacidas por un mal funcionamiento de la acción reguladora de la cinasa WNK.

booksmedicos.org

TABLA 117-3 CAUSAS DE HIPERPOTASEMIA Y EXCRECIÓN DISMINUIDA DE POTASIO

CAUSAS DE EXCRECIÓN DISMINUIDA DE K^+ E HIPERPOTASEMIA	RENINA	ALDOSTERONA	VOLUMEN EXTRACELULAR O PRESIÓN SANGUÍNEA	EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO
ENaC disminuido: Fármacos: amilorida, triamtereno, trimetoprim, litio Seudohipoaldosteronismo de tipo 1 mutación autosómica recesiva del ENaC	Alta	Alta	Bajo o normal	Normal o acidosis
Seudohipoaldosteronismo de tipo 1 mutación MR autosómica dominante	Alta	Alta	Bajo	Acidosis
Bloqueo MR: espironolactona, eplerenona, progesterona	Alta	Alta	Bajo	Acidosis
Hipoaldosteronismo: insuficiencia adrenal	Alta	Baja	Bajo	Acidosis
Hipoaldosteronismo hiporreninémico: AINE, β-bloqueantes, neuropatía autónoma	Baja	Baja	Bajo	Acidosis
Seudohipoaldosteronismo de tipo 2	Baja	Baja	Alto	Acidosis

AINE = fármacos antiinflamatorios no esteroideos; ENaC = canal epitelial de Na^+; MR = receptor mineralocorticoide.

TRATAMIENTO

Tto

En ocasiones resulta complicado determinar el estado exacto del potasio corporal total a partir de los niveles de potasio sérico, debido a que una reducción del potasio sérico de solo 1 mmol/l puede ser el reflejo de una pérdida del mismo del orden de 100 a 300 mmol.

Hipopotasemia

El objetivo del tratamiento agudo de la hipopotasemia es prevenir o controlar arritmias cardíacas potencialmente mortales y la parálisis. Los pacientes con mayor riesgo son los ancianos, pacientes con enfermedad hepática conocida o con problemas cardíacos y aquellos que tienen una caída brusca de la concentración de potasio sérico por debajo de los 2,5 mEq/l. El potasio debe atravesar el espacio extracelular antes de reponer los depósitos intracelulares, así es que resulta peligrosamente fácil reponer el potasio demasiado rápido. Debemos administrar potasio por vía oral si es posible. Si el nivel de potasio es mayor de 3 mEq/l, hemos de considerar un incremento en la dieta de alimentos ricos en potasio, y eliminar la causa subyacente de la hipopotasemia. Generalmente se empleará cloruro de potasio en una dosis de 40 a 100 mmol/día. La sal de cloruro tiene la ventaja de tratar de forma concomitante la alcalosis metabólica, pero existen otras formulaciones disponibles que incluyen citrato potásico (en el paciente acidótico) y fosfato potásico (para pacientes con déficit de fosfato). Si se administra un anión no reabsorbible que contenga potasio, como el gluconato, puede que no se reponga de forma adecuada el déficit de potasio. El potasio intravenoso se reserva para aquellos pacientes que no toleran la vía oral y para pacientes con hipopotasemia sintomática, parálisis o arritmias cardíacas. Generalmente se administra como solución de 20 a 40 mmol de potasio en 1 l de solución a una velocidad que no exceda los 10-20 mmol/h. En casos de hipopotasemia grave (< 2,5 mEq/l) y en pacientes sintomáticos, se emplean concentraciones mayores (hasta 40 mmol en 100 ml). Si el nivel de potasio es menor de 3 mmol/l o si se van a administrar más de 10 mmol/h, se recomienda monitorización cardíaca y administrarlo a través de un catéter venoso central. En estas circunstancias es mejor consultar con un especialista en nefrología y en farmacia.

En pacientes que tienen azoemia prerrenal asociada con hiperglucemia o alcalosis metabólica grave, la expansión de volumen con soluciones solo de cloruro sódico puede dar como resultado pérdidas de potasio que pongan en peligro la vida, a pesar de conseguir mejorar el volumen extracelular; en estos pacientes hay que administrar suplementos de potasio de forma precoz para prevenir complicaciones.

En un paciente con hipopotasemia hay que tener cuidado cuando se administran soluciones que contienen glucosa debido a que el aumento consiguiente de insulina puede descender aún más los niveles de potasio sérico. Es crucial monitorizar volumen de diuresis y las pérdidas de potasio en orina. Si estas son abundantes, en ocasiones es recomendable añadir un diurético ahorrador de potasio (p. ej., de 5 a 10 mg de amilorida por vía oral) y tratar la causa actual de la pérdida (p. ej., diarrea). Se deberán medir también los niveles de magnesio y reponerlo si está deficitario.

En enfermos hospitalizados, la hipopotasemia es una complicación frecuente de la administración de líquidos intravenosos. En pacientes con función renal normal, la hipopotasemia puede evitarse con una dosis de mantenimiento de potasio intravenoso.[10] En el caso de pacientes extrahospitalarios, la hipopotasemia es un efecto secundario frecuente de la terapia con diuréticos. El nivel de potasio sérico debe mantenerse dentro del rango normal (> 3,5 mEq/l), especialmente en aquellos pacientes de alto riesgo. El tratamiento general en ellos consiste en añadir de 40 a 100 mmol de potasio al día en forma de sal de cloro, dependiendo de la respuesta de cada paciente.

Hiperpotasemia

Si la hiperpotasemia es grave, el objetivo es conseguir una reducción rápida de la concentración de potasio.[11] Si se asocia con arritmias cardíacas, hay que monitorizar al paciente y tratar los efectos cardíacos de la hiperpotasemia antes de que el nivel de potasio sérico comience a descender. El gluconato cálcico, 10 ml de solución al 10% (8,9 mg de calcio) durante 10 a 20 min es el tratamiento de elección indicado para estabilizar los efectos eléctricos en los miocitos excitados. Otra alternativa es el cloruro de calcio (de 3 a 4 ml de una solución al 10%), pero ha de administrarse a través de un acceso venoso central porque la extravasación de la sal de cloruro puede provocar necrosis tisular.

Sin embargo, el calcio no disminuye la concentración de potasio. Los mejores tratamientos son, solos o en combinación, los β-agonistas inhalados o en nebulizaciones y la insulina intravenosa con glucosa.[A1] Para reducir con rapidez la concentración de potasio, una posibilidad es administrar 100 ml de glucosa al 50% sola o con 10 unidades de insulina regular; la combinación logrará, en general, una reducción significativamente mayor de la concentración sérica de potasio (0,8 mmol/l frente a 0,5 mmol/l) a los 60 min, pero alrededor del 20% de los pacientes tratados con insulina desarrollarán hipoglucemia.[A2] Otra alternativa es administrar 10 mg de insulina regular junto con una solución de glucosa al 10% durante 1 h hasta un total de 30 a 50 g en pacientes normoglucémicos. Debe vigilarse la glucemia, ya que un aumento brusco de la osmolalidad plasmática provocado por la glucosa podría empeorar la hiperpotasemia al provocar escape del potasio de las células junto con el flujo osmótico de agua. Las nebulizaciones con salbutamol (de 10 a 20 mg en 4 ml de suero salino durante 10 min) redistribuyen rápidamente el potasio pero no deben ser el único tratamiento en este tipo de pacientes porque algunos no responden. En determinadas situaciones se utilizan los agonistas β-adrenérgicos por vía intravenosa (p. ej., 0,5 mg de salbutamol en 100 ml de suero glucosado al 5% durante 15 min) para descender los niveles de potasio en 1 mmol/l en minutos u horas. El bicarbonato sódico en mezcla isotónica calculada para corregir el estatus acidobásico se reserva para pacientes con acidosis que requieren alcalinización, hay que tener cuidado para no producir hipocalcemia; las complicaciones de la infusión del bicarbonato sódico incluyen hipernatremia, expansión de volumen y descenso del calcio iónico, pudiendo ocasionar tetania. Los pacientes diabéticos pueden estar depleccionados de potasio incluso aunque presenten hiperpotasemia; simultáneamente a la reposición de volumen, es necesario reponer potasio (cap. 229). La hiperpotasemia del síndrome de Gordon responde muy bien a los diuréticos tiacídicos.

Después de lo anterior, se pueden emplear resinas de intercambio catiónico como el sulfonato de poliestireno sódico, en forma oral o como enema (cap. 131).[12] Una dosis de 30-50 g reduce los niveles de potasio en cuestión de horas. Estas resinas también proporcionan una carga extra de sodio y se unen al calcio, dando como resultado expansión de volumen e hipocalcemia. Asimismo, estas resinas pueden interferir con la absorción de litio y de tiroxina. Una complicación grave de las resinas de sulfato de poliestireno sódico cuando se usan en combinación con sorbitol es la ulceración colónica con necrosis. Tampoco se deben dar en combinación con antiácidos que contienen aluminio porque pueden provocar precipitados que obstruyen el tracto gastrointestinal. Si al paciente se le expande el volumen, la administración de furosemida (40-100 mg), clorotiacida (500 mg) o acetazolamida (250-500 mg) aumentará el aclaramiento renal de potasio. Si por el contrario existe depleción de volumen, la expansión con suero salino isotónico mejorará el volumen urinario y, por tanto, la excreción de potasio.

Existen nuevos fármacos que reducen las concentraciones de potasio en pacientes de alto riesgo, como el patiromer (una resina de intercambio de calcio-potasio que actúa en el colon en dosis de 4,2 a 8,4 g dos veces al día[A3]), en pacientes con insuficiencia renal crónica que toman inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, o el ciclosilicato de circonio (un producto cristalino oral con gran capacidad de fijación al potasio en el tubo digestivo, en dosis de 1,25 a 10 g tres veces al día[A4 A5]). Sin embargo, no se han establecido la utilidad a largo plazo ni la seguridad de estos agentes y todavía no han sido aprobados por la FDA.

Síndromes clínicos específicos

Hipopotasemia

Los pacientes con anemia perniciosa que reciben vitamina B_{12} para estimular la eritropoyesis pueden llegar a deplecionar los depósitos de potasio y sufrir hipopotasemia a costa de la producción de nuevos eritrocitos. Las leucemias con alta tasa de replicación (cap. 183) pueden provocar una caída en el nivel de potasio sérico, y algunas formas de leucemia mielógena se asocian con niveles elevados de lisozima, que provoca además pérdidas urinarias de potasio (cap. 184).

La parálisis periódica hipopotasémica familiar es un trastorno autosómico dominante causado habitualmente por mutaciones de ciertos canales de sodio del músculo esquelético dependientes del voltaje o de los canales de calcio de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tipo L.[13] Los ataques periódicos de hipopotasemia grave son desencadenados típicamente por estímulos, como la respuesta insulínica a la ingesta de hidratos de carbono o el reposo tras el ejercicio, que generalmente inducen hipopotasemia leve por entrada de potasio en las células. En individuos con estas mutaciones genéticas, estos mismos estímulos provocan una hipopotasemia progresiva e intensa, suficiente como para provocar una parálisis muscular por hiperpolarización del sarcolema. La causa del síndrome es un desequilibrio entre la corriente de salida del K^+ de las células y la entrada de los cationes Na^+ y Ca^{2+}. En las mutaciones familiares, la entrada de cationes con efecto despolarizante, normalmente muy pequeña en situaciones de hiperpolarización, se incrementa y, cuando se equilibra con la corriente de salida de K^+, da lugar a una despolarización paradójica. Esta despolarización, a su vez, inactiva el canal de sodio necesario para el potencial de acción rápida, por lo que la célula muscular deja de ser excitable. En la parálisis periódica hipopotasémica no familiar, la pérdida de la función de los canales de salida de potasio (Kir) condiciona una despolarización paradójica, la inactivación de los canales de sodio y la disminución de la excitabilidad.

La parálisis periódica familiar hipopotasémica suele presentarse clínicamente en los años de la adolescencia o comienzo de la edad adulta. En algunos casos familiares se puede desarrollar una miopatía proximal progresiva (cap. 421). Los pacientes asiáticos, generalmente hombres con hipertiroidismo (cap. 226), presentan una mutación que reduce la función de un canal de salida de potasio, por lo que desarrollan parálisis episódica desencadenada por comidas ricas en hidratos de carbono (secreción de insulina) o por reposo tras el ejercicio (cuando el potasio plasmático disminuye debido a la recaptación de potasio por las bombas ATPasa). En el síndrome de Anderson, que es otra forma de parálisis periódica hipopotasémica, también están afectados los canales de potasio cardíacos, lo que puede provocar arritmias cardíacas graves.

Se trata con dieta rica en potasio, además de β_2-bloqueantes (p. ej., 20-40 mg de propranolol dos veces al día) e inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., 125-500 mg de acetazolamida), que favorecen la producción de acidosis hiperclorémica, que compensa el consumo urinario de potasio que provocan.

Hiperpotasemia

La distribución anormal del potasio entre las células y el espacio extracelular da como resultado hiperpotasemia que se asocia con acidosis, estados deficitarios de insulina y bloqueo β_2-adrenérgico. Aunque esto no siempre es posible, es mejor conocer los niveles de glucemia y potasio en un paciente diabético que se encuentra inconsciente antes de infundir soluciones concentradas de glucosa, debido al riesgo de agravar una hiperpotasemia ya presente.

La parálisis periódica hiperpotasémica familiar es una miopatía producida por un defecto genético en los canales de sodio dependientes del voltaje en las células musculares esqueléticas. El ejercicio o la dieta aumentan el potasio en plasma, lo que provoca una leve despolarización de la célula muscular esquelética que entonces desenmascara el defecto del canal de sodio, que inhibe la excitabilidad celular. El tratamiento consiste en hacer comidas frecuentes y administrar acetazolamida (de 125 a 500 mg).

El potasio compite con los lugares de unión de la digoxina en la Na^+,K^+-ATPasa; por tanto, si coexiste hipopotasemia, entonces la digoxina tendrá un efecto mayor, lo que puede provocar intoxicación digitálica. En casos graves de intoxicación por digoxina se desarrolla hiperpotasemia grave debido al bloqueo generalizado de Na^+,K^+-ATPasa.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con hipopotasemia e hiperpotasemia depende de la gravedad de la misma y de la enfermedad subyacente. La mayoría de los casos son leves (concentración de potasio, 3-3,5 mEq/l). Sin embargo, la mortalidad se multiplica hasta por 10 en los pacientes hospitalizados con hipopotasemia. Se estima que la hiperpotasemia ocurre entre el 1 y el 10% de los pacientes hospitalizados, de los que un 10% tienen hiperpotasemia grave (concentración de potasio > 6 mEq/l). La hiperpotasemia se asocia con un aumento de la mortalidad (14-41%), y es la causa del fallecimiento en el 2-5% de los pacientes con enfermedad renal terminal.

Bibliografía de grado A

A1. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, et al. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD003235.

A2. Chothia MY, Halperin ML, Rensburg MA, et al. Bolus administration of intravenous glucose in the treatment of hyperkalemia: a randomized controlled trial. *Nephron Physiol.* 2014;126:1-8.

A3. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med.* 2015;372:211-221.

A4. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015;372:222-231.

A5. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:2223-2233.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

118 TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

JULIAN L. SEIFTER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Decimos que existe acidemia cuando el pH arterial es menor de 7,35. Cuando el pH está por encima de 7,45, existe alcalemia. Sin embargo, diversos procesos pueden inducir simultáneamente un aumento o disminución del pH; estos procesos individuales se conocen como *acidosis* o *alcalosis*. Puesto que pueden coexistir varios procesos, no siempre se observa un pH anormal en los trastornos del equilibrio acidobásico. El pH depende del cociente entre HCO_3^- y P_{CO_2}, y por ello una concentración anormal de bicarbonato por sí sola no permite definir la presencia de acidosis o alcalosis.

EPIDEMIOLOGÍA

Cualquier trastorno del equilibrio acidobásico debe alertar al médico de la posible presencia de un trastorno importante subyacente. Las acidosis con hiato aniónico se deben a trastornos metabólicos graves, que van desde la sepsis (cap. 108) o la uremia (cap. 130) hasta la cetoacidosis diabética (cap. 229) o intoxicaciones graves (cap. 110). Algunas alteraciones renales, así como la diarrea (cap. 140), pueden producir acidosis hiperclorémica (tabla 118-1). Las alcalosis metabólicas a menudo se deben a diuréticos, a alteraciones tubulares renales o a la pérdida de ácido del estómago debido a vómitos o a aspiración nasogástrica (tabla 118-2). La acidosis y la alcalosis respiratorias están relacionadas con la ventilación, que es mayor en situaciones como la sepsis (cap. 108) y la ansiedad y menor en muchos trastornos pulmonares (caps. 86 y 104).

BIOPATOLOGÍA

Una de las principales condiciones para la supervivencia celular, junto con el mantenimiento de los gradientes eléctricos y del volumen celular, es la regulación de la concentración de ion H^+ o pH (definido como el logaritmo negativo de la concentración de iones de hidrógeno). El crecimiento, la división celular, la fertilización, y

TABLA 118-1 CAUSAS DE ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA

TIPO	CAUSA
Renal con hipopotasemia	ATR proximal, tipo 2 ART distal, tipo 1 Algunas acidosis con hiato aniónico aumentado con aclaramiento aniónico elevado
Renal con hiperpotasemia	ATR de tipo 4; hipoaldosteronismo hiporreninémico
No renal con hipopotasemia	Diarrea Derivaciones urinarias: ureteroileostomía, ureterosigmoidostomía
No renal con hiperpotasemia	NaCl, KCl, NH_4Cl, $CaCl_2$, Arg-HCl, Lys-HCl

ATR = acidosis tubular renal.

TABLA 118-2 CAUSAS DE ALCALOSIS METABÓLICA

TIPO	CAUSAS
Alcalosis hipoclorémica renal: sensible al cloruro con concentración de cloruro urinario > 20 mEq/l	Diuréticos de asa y distales Síndrome de Bartter Síndrome de Gitelman Estatus posthipercápnico
Alcalosis hipoclorémica no renal: sensible al cloruro con concentración de cloruro urinario < 20 mEq/l	Vómitos, aspiración nasogástrica Clorhidrorrea Adenoma velloso
Alcalosis renal con expansión extracelular: resistente al cloruro con concentración de cloruro urinario > 20 mEq/l	Hiperaldosteronismo, primario y secundario a estenosis de la arterial renal unilateral Síndrome de Liddle
Alcalosis no renal, resistente al cloruro	$NaHCO_3$, acetato, citrato, lactato
Otras causas de alcalosis metabólica	Excreción excesiva de aniones no reabsorbibles Hipoproteinemia

booksmedicos.org

tipo L.[13] Los ataques periódicos de hipopotasemia grave son desencadenados típicamente por estímulos, como la respuesta insulínica a la ingesta de hidratos de carbono o el reposo tras el ejercicio, que generalmente inducen hipopotasemia leve por entrada de potasio en las células. En individuos con estas mutaciones genéticas, estos mismos estímulos provocan una hipopotasemia progresiva e intensa, suficiente como para provocar una parálisis muscular por hiperpolarización del sarcolema. La causa del síndrome es un desequilibrio entre la corriente de salida del K^+ de las células y la entrada de los cationes Na^+ y Ca^{2+}. En las mutaciones familiares, la entrada de cationes con efecto despolarizante, normalmente muy pequeña en situaciones de hiperpolarización, se incrementa y, cuando se equilibra con la corriente de salida de K^+, da lugar a una despolarización paradójica. Esta despolarización, a su vez, inactiva el canal de sodio necesario para el potencial de acción rápida, por lo que la célula muscular deja de ser excitable. En la parálisis periódica hipopotasémica no familiar, la pérdida de la función de los canales de salida de potasio (Kir) condiciona una despolarización paradójica, la inactivación de los canales de sodio y la disminución de la excitabilidad.

La parálisis periódica familiar hipopotasémica suele presentarse clínicamente en los años de la adolescencia o comienzo de la edad adulta. En algunos casos familiares se puede desarrollar una miopatía proximal progresiva (cap. 421). Los pacientes asiáticos, generalmente hombres con hipertiroidismo (cap. 226), presentan una mutación que reduce la función de un canal de salida de potasio, por lo que desarrollan parálisis episódica desencadenada por comidas ricas en hidratos de carbono (secreción de insulina) o por reposo tras el ejercicio (cuando el potasio plasmático disminuye debido a la recaptación de potasio por las bombas ATPasa). En el síndrome de Anderson, que es otra forma de parálisis periódica hipopotasémica, también están afectados los canales de potasio cardíacos, lo que puede provocar arritmias cardíacas graves.

Se trata con dieta rica en potasio, además de β_2-bloqueantes (p. ej., 20-40 mg de propranolol dos veces al día) e inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., 125-500 mg de acetazolamida), que favorecen la producción de acidosis hiperclorémica, que compensa el consumo urinario de potasio que provocan.

Hiperpotasemia

La distribución anormal del potasio entre las células y el espacio extracelular da como resultado hiperpotasemia que se asocia con acidosis, estados deficitarios de insulina y bloqueo β_2-adrenérgico. Aunque esto no siempre es posible, es mejor conocer los niveles de glucemia y potasio en un paciente diabético que se encuentra inconsciente antes de infundir soluciones concentradas de glucosa, debido al riesgo de agravar una hiperpotasemia ya presente.

La parálisis periódica hiperpotasémica familiar es una miopatía producida por un defecto genético en los canales de sodio dependientes del voltaje en las células musculares esqueléticas. El ejercicio o la dieta aumentan el potasio en plasma, lo que provoca una leve despolarización de la célula muscular esquelética que entonces desenmascara el defecto del canal de sodio, que inhibe la excitabilidad celular. El tratamiento consiste en hacer comidas frecuentes y administrar acetazolamida (de 125 a 500 mg).

El potasio compite con los lugares de unión de la digoxina en la Na^+,K^+-ATPasa; por tanto, si coexiste hipopotasemia, entonces la digoxina tendrá un efecto mayor, lo que puede provocar intoxicación digitálica. En casos graves de intoxicación por digoxina se desarrolla hiperpotasemia grave debido al bloqueo generalizado de Na^+,K^+-ATPasa.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con hipopotasemia e hiperpotasemia depende de la gravedad de la misma y de la enfermedad subyacente. La mayoría de los casos son leves (concentración de potasio, 3-3,5 mEq/l). Sin embargo, la mortalidad se multiplica hasta por 10 en los pacientes hospitalizados con hipopotasemia. Se estima que la hiperpotasemia ocurre entre el 1 y el 10% de los pacientes hospitalizados, de los que un 10% tienen hiperpotasemia grave (concentración de potasio > 6 mEq/l). La hiperpotasemia se asocia con un aumento de la mortalidad (14-41%), y es la causa del fallecimiento en el 2-5% de los pacientes con enfermedad renal terminal.

Bibliografía de grado A

A1. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, et al. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD003235.

A2. Chothia MY, Halperin ML, Rensburg MA, et al. Bolus administration of intravenous glucose in the treatment of hyperkalemia: a randomized controlled trial. *Nephron Physiol.* 2014;126:1-8.

A3. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med.* 2015;372:211-221.

A4. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015;372:222-231.

A5. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:2223-2233.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

118 TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

JULIAN L. SEIFTER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Decimos que existe acidemia cuando el pH arterial es menor de 7,35. Cuando el pH está por encima de 7,45, existe alcalemia. Sin embargo, diversos procesos pueden inducir simultáneamente un aumento o disminución del pH; estos procesos individuales se conocen como *acidosis* o *alcalosis*. Puesto que pueden coexistir varios procesos, no siempre se observa un pH anormal en los trastornos del equilibrio acidobásico. El pH depende del cociente entre HCO_3^- y P_{CO_2}, y por ello una concentración anormal de bicarbonato por sí sola no permite definir la presencia de acidosis o alcalosis.

EPIDEMIOLOGÍA

Cualquier trastorno del equilibrio acidobásico debe alertar al médico de la posible presencia de un trastorno importante subyacente. Las acidosis con hiato aniónico se deben a trastornos metabólicos graves, que van desde la sepsis (cap. 108) o la uremia (cap. 130) hasta la cetoacidosis diabética (cap. 229) o intoxicaciones graves (cap. 110). Algunas alteraciones renales, así como la diarrea (cap. 140), pueden producir acidosis hiperclorémica (tabla 118-1). Las alcalosis metabólicas a menudo se deben a diuréticos, a alteraciones tubulares renales o a la pérdida de ácido del estómago debido a vómitos o a aspiración nasogástrica (tabla 118-2). La acidosis y la alcalosis respiratorias están relacionadas con la ventilación, que es mayor en situaciones como la sepsis (cap. 108) y la ansiedad y menor en muchos trastornos pulmonares (caps. 86 y 104).

BIOPATOLOGÍA

Una de las principales condiciones para la supervivencia celular, junto con el mantenimiento de los gradientes eléctricos y del volumen celular, es la regulación de la concentración de ion H^+ o pH (definido como el logaritmo negativo de la concentración de iones de hidrógeno). El crecimiento, la división celular, la fertilización, y

TABLA 118-1 CAUSAS DE ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA

TIPO	CAUSA
Renal con hipopotasemia	ATR proximal, tipo 2 ART distal, tipo 1 Algunas acidosis con hiato aniónico aumentado con aclaramiento aniónico elevado
Renal con hiperpotasemia	ATR de tipo 4; hipoaldosteronismo hiporreninémico
No renal con hipopotasemia	Diarrea Derivaciones urinarias: ureteroileostomía, ureterosigmoidostomía
No renal con hiperpotasemia	NaCl, KCl, NH_4Cl, $CaCl_2$, Arg-HCl, Lys-HCl

ATR = acidosis tubular renal.

TABLA 118-2 CAUSAS DE ALCALOSIS METABÓLICA

TIPO	CAUSAS
Alcalosis hipoclorémica renal: sensible al cloruro con concentración de cloruro urinario > 20 mEq/l	Diuréticos de asa y distales Síndrome de Bartter Síndrome de Gitelman Estatus posthipercápnico
Alcalosis hipoclorémica no renal: sensible al cloruro con concentración de cloruro urinario < 20 mEq/l	Vómitos, aspiración nasogástrica Clorhidrorrea Adenoma velloso
Alcalosis renal con expansión extracelular: resistente al cloruro con concentración de cloruro urinario > 20 mEq/l	Hiperaldosteronismo, primario y secundario a estenosis de la arterial renal unilateral Síndrome de Liddle
Alcalosis no renal, resistente al cloruro	$NaHCO_3$, acetato, citrato, lactato
Otras causas de alcalosis metabólica	Excreción excesiva de aniones no reabsorbibles Hipoproteinemia

booksmedicos.org

el metabolismo de las proteínas y la glucosa son ejemplos de procesos sensibles al pH. Las células generan ácidos durante el metabolismo, y cada célula debe mantener un pH adecuado para su funcionamiento. Por ejemplo, la contractilidad cardíaca (cap. 53) disminuye cuando los miocitos cardíacos son demasiado ácidos. Los huesos y músculos se desarrollan mal en un ambiente ácido. El pH intracelular puede ser menor que el pH extracelular debido a que las células son electronegativas respecto al líquido extracelular, pero no es tan ácido como lo sería si el H^+ alcanzase un equilibrio electroquímico con el líquido extracelular, lo que implica que todas las células requieren energía para perder ácido de forma activa. Las células son capaces de tamponar una sobrecarga ácida, y existen vacuolas intracelulares que pueden utilizar adenosina trifosfatasas de hidrógeno (H^+-ATPasas) para secuestrar el exceso de ácido antes de transportarlo fuera de la célula. Los procesos de transporte localizados en las membranas plasmáticas pueden proteger a las células de sobrecargas ácidas y alcalinas. Los mecanismos concretos pueden diferir de unas células a otras, pero son similares a los empleados por los órganos excretores que eliminan finalmente el ácido neto producido por el organismo hacia el mundo exterior.[1]

Al pH normal en sangre arterial, de 7,36 a 7,45, la concentración de iones de hidrógeno está en torno a los 40 nanoequivalentes (nEq) por litro, una concentración muy pequeña comparada con la concentración plasmática normal de sodio de 140 mEq/l. En enfermedades graves, el pH arterial puede disminuir por debajo de 6,8 o aumentar por encima de 7,7. El ejercicio extenuante, al aumentar la producción metabólica de lactato, puede disminuir el pH de forma transitoria pero intensa incluso en individuos sanos.

La concentración de ion hidrógeno en los líquidos corporales se encuentra en equilibrio con todos los múltiples ácidos débiles o tampones, como proteínas y fosfato, pero los equilibrios acidobásicos a menudo se describen y analizan empleando el sistema CO_2/HCO_3^- y la relación entre la concentración de protones (es decir, el pH) y el cociente entre HCO_3^- y CO_2.[2] La ecuación de Henderson-Hasselbalch es una expresión logarítmica de esta relación.

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$
$$pH = pK + \log\,[HCO_3^-]/0{,}03\,(PCO_2)$$

En esta ecuación, el p*K*, es decir, el logaritmo de la constante de equilibrio de la reacción, es 6,1; 0,03 (mM/mmHg) es el factor de solubilidad del CO_2 en disolución. El producto de 0,03 × P_{CO_2} representa el CO_2 disuelto; el «CO_2 total» en el plasma es la suma del HCO_3^-, normalmente en torno a 25 mm; y 0,03 × P_{CO_2}, normalmente en torno a 1,2 mM. Es importante señalar que el pH es una función del *cociente* entre HCO_3^- y P_{CO_2}. La concentración de HCO_3^- en el numerador está regulada por el riñón, y la P_{CO_2} está regulada por el pulmón.

Producción de ácido carbónico y eliminación de dióxido de carbono por el pulmón

El término *ácido volátil* se refiere a los aproximadamente 20.000 mmol/día de CO_2 producidos, junto con un equivalente equimolar de agua, por la respiración tisular. Este CO_2 es transportado desde los tejidos hasta el pulmón, donde es eliminado por la ventilación alveolar. La P_{CO_2} arterial en el estado de equilibrio es normalmente de 38 a 42 mmHg.

La oxidación de carbohidratos, las grasas y el esqueleto de carbono de los aminoácidos da como resultado la producción de agua y CO_2. Para mantener una situación de equilibrio, cualquier ácido o base producido al día debe ser equivalente a lo que se elimina. Si la producción de CO_2 tisular excede a la eliminación de CO_2 por los pulmones, se produce acidosis respiratoria caracterizada por una elevación de la P_{CO_2}. Si la eliminación de CO_2 excede a la producción, se desarrolla alcalosis respiratoria. La relación inversa entre la ventilación alveolar (la eliminación de CO_2) y la P_{CO_2} se demuestra por:

$$\text{Ventilación alveolar} \sim \text{eliminación de } CO_2 \div P_{CO_2}$$

La circulación tiene un papel fundamental en el transporte del CO_2 tisular a los pulmones. Este proceso depende no solo de la respiración celular, sino también del flujo capilar tisular y de la difusión del CO_2 hasta la sangre y a través de las membranas de los glóbulos rojos, donde puede reaccionar con la hemoglobina y otras proteínas formando compuestos carbamino o combinándose con agua para convertirse en H^+ y HCO_3^- en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica. El H^+ intracelular puede combinarse con la hemoglobina (por el efecto Bohr) y con el HCO_3^- intercambiado por el Cl^- plasmático a través de intercambiadores de aniones de los glóbulos rojos. La mayor parte del CO_2 tisular se transporta hasta el pulmón en forma de HCO_3^- en el plasma venoso. En comparación con la sangre arterial, la sangre venosa posee características de acidosis respiratoria. El pH venoso es normalmente unas 0,05 unidades más ácido que el pH arterial, su P_{CO_2} es de 5 a 6 mmHg superior a la de la sangre arterial, y su concentración de bicarbonato es normalmente mayor que las concentraciones arteriales.

En la enfermedad, la mayoría de los cambios que tienen lugar en la P_{CO_2} a menudo son producidos por modificaciones en la ventilación alveolar más que en la producción de CO_2. Así, la acidosis respiratoria es una consecuencia de una menor ventilación pulmonar debido a enfermedades pulmonares, del músculo esquelético o del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, si la ventilación alveolar está comprometida, el aumento de producción de CO_2 empeorará la retención de CO_2. De forma similar, se desarrolla alcalosis respiratoria debido a hiperventilación más que por un descenso de la producción de CO_2. En cualquiera de los casos, cuando la tasa de eliminación de CO_2 (ventilación alveolar × P_{CO_2}) de nuevo se iguala con la producción de CO_2, prevalecerá una nueva P_{CO_2} en estado de equilibrio, sin producirse retención o pérdida de ácido carbónico.

Producción de ácidos y eliminación por el riñón

Ácido no volátil o *fijo* es el término empleado para denominar los ácidos no carbónicos que se forman principalmente a partir del metabolismo de las proteínas. La tasa habitual de formación es de 1 a 2 mEq de H^+ por kilogramo de peso corporal por día. La mayoría de las dietas que contienen proteínas animales poseen una cantidad neta positiva de ácidos no volátiles, principalmente sulfatos procedentes de los aminoácidos cisteína y metionina, que contienen azufre. Otros ácidos se producen en forma de fosfatos (a partir de fosfoproteínas, fosfolípidos y fosfonucleótidos) y de ácidos orgánicos no metabolizables (p. ej., ácido úrico) y cloruro, a partir de sales de lisina, arginina e histidina.

En la ecuación de Henderson-Hasselbalch, consideremos la adición de un ácido metabólico HA (donde el anión A^- podría ser Cl^-, lactato$^-$, HSO_4^- o $H_2PO_4^-$) a sangre que contiene Na^+ y HCO_3^-:

$$HA + NaHCO_3 \rightarrow Na^+ + A^- + H^+ + HCO_3^-$$

y

$$H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$$

El CO_2 producido por este proceso no elevará la P_{CO_2} sanguínea si el sistema está bien ventilado, ya que la contribución del ácido metabólico representa solo una pequeña parte de la producción diaria de CO_2. Obsérvese que la adición de protones a los líquidos corporales por estos productos finales ácidos consume bicarbonato («bicarbonato perdido»), que debe ser repuesto por los riñones mientras elimina los protones y A^- hacia la orina. El proceso de excreción neta de H^+ y A^- es equivalente a la producción de un «nuevo» HCO_3^- para reponer el HCO_3^- perdido por la adición de HA, el ácido metabólico. El riñón debe excretar cualquier carga de ácidos no volátiles (o álcalis) para mantener la concentración sérica de HCO_3^- en equilibrio, dentro del intervalo de 22 a 28 mEq/l.

Cuando la dieta exige la excreción de ácidos, el pH urinario disminuirá hasta cifras tan bajas como 5 y la orina quedará teóricamente exenta de bicarbonato. En caso de sobrecarga alcalina, por el contrario, el riñón rechazará el exceso de HCO_3^- filtrado, y el pH urinario se aproximará a una cifra máxima de 8 a 8,5. En la mayoría de los seres humanos, especialmente los que consumen proteínas animales o una dieta de «cenizas ácidas», predomina la necesidad de *excreción* neta de ácido. Sin embargo, algunos vegetarianos pueden consumir una dieta de «cenizas alcalinas» y deben eliminar álcalis netos para compensar la ingesta.

Riñón y bicarbonato en el equilibrio acidobásico

La misión fundamental del riñón para eliminar la excreción de ácido es reabsorber todo el HCO_3^- filtrado (e-fig. 118-1). Con una tasa de filtrado glomerular normal (p. ej., ~180 l/día en un adulto) y una concentración de HCO_3^- plasmático de 25 mEq/l, se filtran al día alrededor de 4.500 mEq de HCO_3^-. Incluso la pérdida de una fracción pequeña podría provocar acidosis metabólica si no se reemplaza el HCO_3^- con la ingesta. Del mismo modo que la reabsorción de toda la glucosa filtrada no añade glucosa al organismo, la reabsorción de todo el HCO_3^- filtrado mantendrá una situación estacionaria pero no satisfará la necesidad de generar nuevo HCO_3^-. Por tanto, el riñón debe llevar a cabo dos funciones: reabsorber todo el HCO_3^- filtrado y eliminar suficiente H^+ adicional (produciendo HCO_3^- en el proceso) para mantener el equilibrio. Sin tampones urinarios no se podría reducir suficientemente el pH urinario como para excretar la cantidad de ácido necesaria para ello.

Túbulo proximal

El 80-90% de la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal se acompaña de la secreción de protones que hace que el líquido tubular proximal sea más ácido (pH ~ 6,5). La región luminal de las membranas de borde en cepillo de las células tubulares proximales contiene transportadores conocidos como intercambiadores Na/H (NHE3), que llevan a cabo la mayor proporción de la acidificación, y H^+-ATPasas vacuolares, que contribuyen en menor medida. A través de la función fisiológica de la Na^+,K^+-ATPasa de la membrana basolateral, el Na^+ celular permanece a una concentración baja, así que el Na^+ filtrado en la luz tubular entrará en las células intercambiándose con el H^+ secretado en la luz. Este H^+ se combina rápidamente con el HCO_3^- filtrado para formar H_2CO_3, que después se deshidrata en la luz tubular para formar CO_2 y H_2O. Este último proceso es favorecido en gran medida por la gran

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

superficie de las microvellosidades de las membranas y por la anhidrasa carbónica luminal (CA_{IV}). El CO_2 entra en la célula proximal por difusión a través de canales de agua apicales (acuaporina 1). El CO_2 del interior de la célula vuelve a formar HCO_3^-, en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica intracelular (CA_{II}). La célula, más alcalina tras la secreción apical de H^+, favorece la reacción que forma HCO_3^- a partir de $OH^- + CO_2$, catalizada por la anhidrasa carbónica cuando el pH celular es más alto. El HCO_3^- es entonces transportado de vuelta a la sangre por un cotransportador de bicarbonato sódico (NBC), que utiliza 1Na y $3HCO_3^-$, completando de este modo la reabsorción neta de Na^+ y de HCO_3^-. La estequiometría 1:3 de NBC es necesaria para aportar la energía suficiente para acoplar el Na^+ y el HCO_3^- en este proceso electrogénico, que protege a la célula de la sobrecarga alcalina, consigue la reabsorción de HCO_3^- y estimula la reabsorción de Na^+ sin necesitar directamente más trifosfato de adenosina (ATP). El proceso completo requiere ATP mitocondrial para la bomba Na^+/K^+, NBC y NHE3 intacto, y también a las dos isoformas de la anhidrasa carbónica. Adicionalmente, debe haber un gradiente iónico favorable para la entrada del Na^+ en la luz tubular, secreción de H^+ y transporte basolateral de HCO_3^-. Cualquier alteración de estos factores puede afectar a la reabsorción proximal de HCO_3^- produciendo pérdidas de HCO_3^- en la orina. También está claro que el proceso de acidificación en el túbulo proximal proporciona un mecanismo importante para la reabsorción de Na^+, lo que concuerda con la observación de que la reabsorción de HCO_3^- es estimulada por la angiotensina II y por el sistema nervioso simpático en defensa del volumen extracelular. Del 10 al 15% del HCO_3^- filtrado se reabsorbe en la porción gruesa del asa ascendente de Henle por un mecanismo similar al mecanismo del túbulo proximal, así que generalmente solo una pequeña cantidad del HCO_3^- filtrado llega a los segmentos más distales de la nefrona.

Túbulo colector cortical

Los túbulos corticales conector y colector reabsorben menos del 10% del HCO_3^- filtrado. En las células principales, el Na^+ se reabsorbe desde la luz tubular a la célula a través del canal epitelial del sodio (ENaC), conducido interiormente a favor de potencial eléctrico y de gradiente directo. Con la reabsorción del Na^+, la luz del túbulo es electronegativa, favoreciendo la secreción tanto de K^+, a través de canales de potasio, como de H^+, a través de las H^+-ATPasa vacuolares que se encuentran en la superficie luminal de las células α-intercaladas vecinas, que son células secretoras de ácido. El H^+ secretado se combinará con el HCO_3^- restante en la luz para generar CO_2, con la consiguiente reabsorción de CO_2, formación de nuevo de HCO_3^- celular con la ayuda de la anhidrasa carbónica celular (CA_{II}), y después intercambio de HCO_3^- con entrada de Cl^- desde la célula a la sangre a través de los intercambiadores Cl/HCO_3^- de modo similar a los intercambiadores de aniones eritrocíticos (AE1) que participan en el transporte de CO_2 por la sangre. La nefrona distal, que tiene menos necesidades de reabsorción de bicarbonato que el túbulo proximal, carece de borde en cepillo y de anhidrasa carbónica luminal. Es en la región distal en donde el pH del líquido tubular comienza a descender por debajo de 6.

Algunas células del túbulo colector tienen polaridad inversa y secretan HCO_3^- hacia la luz tubular que intercambian con la entrada de Cl^- al interior de la célula. En estas células, las H^+-APTasa se encuentran en la membrana celular que se sitúa hacia el lado sanguíneo (células intercaladas β). Una concentración elevada de HCO_3^-, como la que se ve en la alcalosis metabólica o tras una ingesta rica en residuos alcalinos, producirá un aumento de la secreción de HCO_3^- por estas células a través de la pendrina, que es el intercambiador apical de Cl^-/HCO_3^-.

Túbulo colector medular

El túbulo colector medular continúa secretando protones dentro de la luz tubular, donde se alcanzan unos valores de pH de hasta 5. El mecanismo se basa en la función continua de las H^+-ATPasa con un papel adicional del intercambiador K^+/H^+ dependiente de ATP, que es un miembro de la familia de las K^+-H^+-ATPasa que se encuentran en el estómago y en el colon.

Una vez que el HCO_3^- filtrado es completamente reabsorbido, aún se necesita al riñón para eliminar una cantidad neta adicional de equivalente ácido producida en el metabolismo. La mayoría de esta excreción de ácido se encuentra en forma de amonio (NH_4^+), que deriva de la síntesis renal de amonio a partir de la glutamina en el túbulo proximal y de la titulación del fosfato filtrado a fosfato ácido (acidez titulable).

$$NH_3 + H^+ \leftrightarrow NH_4^+ \; pK\ 9{,}1$$

y

$$HPO_4^{2-} + H^+ \leftrightarrow H_2PO_4^- \; pK\ 6{,}8$$

Tampones urinarios

Debido a que las células del túbulo colector continúan secretando H^+ en la orina, se produce una disminución de la concentración luminal de HCO_3^- y un descenso en el pH, pero los tampones urinarios contrarrestan los H^+. La alcalinización que se produce en las células después de eliminar el H^+ da como resultado la formación de HCO_3^- celular listo para ser transportado por la circulación sanguínea. Este proceso da lugar a la generación de nuevo HCO_3^-, que es independiente del HCO_3^- filtrado que se reabsorbe. Este nuevo HCO_3^- generado se une al ácido eliminado y se iguala con la cantidad de ácido que se produce, la cantidad de tampón que se consume por el ácido y la cantidad de aniones ácidos que se fijan, como sulfato, fosfato y Cl^-, que acompañan al H^+. El resultado es el mantenimiento del equilibrio acidobásico normal.

La capacidad que tiene el riñón para disminuir el pH urinario hasta valores de 5 permite que los tampones capturen un protón. La excreción neta de ácido en orina se consigue no simplemente por un descenso del pH urinario, sino que en la mayoría de las ocasiones es por la titulación de estos tampones urinarios. Por ejemplo, un volumen urinario de 1 l con un pH de 5 contiene solo 10^{-5} molar de hidrogeniones, o 0,01 mmol, una cantidad insignificante comparada con la cantidad que se produce de ácido (~1 mmol/kg/día). En la enfermedad renal crónica se produce una alteración del equilibrio ácido base debido a que se produce una cantidad insuficiente de amonio que hace que la orina sea ácida y esté poco «amortiguada», lo que provoca que no se excrete la cantidad neta de ácido suficiente para mantener el balance normal.

Regulación de la secreción urinaria de ácido

Los mecanismos de acidificación urinaria son flexibles. Las H^+-ATPasa, los intercambiadores Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^- pueden aumentar o disminuir su capacidad para manejar los equivalentes acidobásicos, dependiendo de la situación que se presente. Los mecanismos renales de amoniogénesis también se regulan con el fin de servir a las necesidades acidobásicas del individuo. Las acidosis metabólica y respiratoria aumentan la capacidad para reabsorber HCO_3^-, y también aumentan la expresión de transportadores implicados en acidificar la orina. Al mismo tiempo, la captación aumentada de glutamina en las células tubulares proximales y la producción de amonio permiten un aumento en la excreción de ácido y la generación de nuevo HCO_3^- en la nefrona distal. Las alcalosis metabólica y respiratoria tienen efectos opuestos.

La amoniogénesis, que tiene un papel fundamental en la excreción urinaria de ácido, proporciona el principal aceptor de protones. El amonio se produce fundamentalmente en la célula tubular proximal por enzimas glutaminasas que se encuentran en las mitocondrias. La producción de amonio se incrementa si existe una carga metabólica de ácido en el organismo, acidosis respiratoria e hipocalcemia. El NH_4^+ puede conservar el potasio en situaciones de hipopotasemia al servir como un catión necesario para la excreción del anión. De manera similar, en respuesta a la acidosis metabólica, el riñón perfectamente podría excretar cloruro con amonio y preservar la capacidad de retención de Na^+ y K^+.

El amoníaco se secreta a nivel proximal por difusión no iónica en el líquido tubular, en donde se une a un protón y forma amonio (NH_4^+), o podría formar amonio dentro de la célula tubular proximal y ser secretado por intercambio Na^+/NH_4^+, un modo de funcionamiento del intercambiador Na^+/H^+. El amonio se reabsorbe en la porción gruesa del asa ascendente de Henle a través del transportador Na/K/2Cl, en donde se sustituye por K^+. Gracias al mecanismo de multiplicación de contracorriente, las concentraciones de NH_3/NH_4^+ en el líquido intersticial a nivel medular son mayores que la concentración restante que se encuentra en el líquido tubular de la porción ascendente de la rama de Henle, y alcanza la región de la corteza renal, altamente perfundida, en donde podría difundir a la circulación venosa sanguínea. El mecanismo de contracorriente también permite al amoníaco difundir a la luz del túbulo colector medular, en donde será atrapado en forma de amonio en el líquido tubular ácido. Las células del túbulo colector también secretan NH_3 a través de la vía de las glucoproteínas que pertenecen a la familia de factor Rh, transportadores de amoníaco de los eritrocitos.

La regulación se lleva a cabo a distintos niveles. Hormonas como la angiotensina II y las catecolaminas estimulan la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal al aumentar el intercambio sodio-hidrógeno y el cotransporte $NaHCO_3$. La aldosterona incrementa la H^+-ATPasa en la célula del túbulo colector y estimula la reabsorción de Na^+, aumentado de este modo la secreción de protones. Cuando existe un volumen bajo de líquido extracelular aumenta la reabsorción proximal de HCO_3^-, al igual que sucede en situaciones de hipopotasemia o si existe una P_{CO_2} alta. La hiperpotasemia (cap. 117) puede limitar el proceso de acidificación urinaria a través de varios mecanismos, entre los que se incluyen un descenso en la síntesis de amoníaco, una disminución del NH_3 que entra en el asa de Henle y participa en el mecanismo multiplicador de contracorriente, y un descenso en la secreción de H^+ por las ATPasa del túbulo colector al predominar la necesidad de secretar K^+.

El hígado también contribuye a la excreción urinaria neta de ácido. La acidosis reduce la actividad del ciclo de la urea, que de otro modo consumiría NH_3 y HCO_3^- para formar carbamoilfosfato. En la acidosis, el NH_3 produce glutamina hepática, que se transporta hasta las células del túbulo proximal, donde enzimas mitocondriales producen $2NH_3$ para ayudar a la excreción urinaria neta de ácido, el aumento asociado de α-cetoglutarato proporciona un sustrato para la gluconeogénesis renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La valoración clínica de las alteraciones del equilibrio acidobásico generalmente comienza con la medición de gases en sangre arterial (fig. 118-1 y tabla 118-3). En determinadas situaciones se puede utilizar como alternativa la sangre venosa.

booksmedicos.org

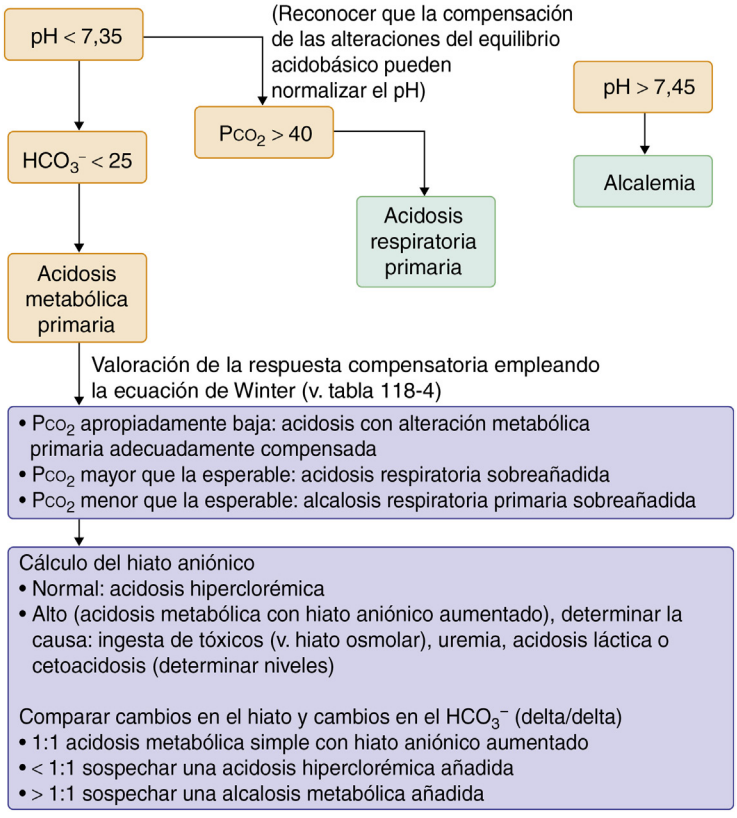

FIGURA 118-1. **Evaluación de la acidemia.**

TABLA 118-3 MEDICIONES DE LABORATORIO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES EN EL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

VALORACIÓN DEL PH	ACIDEMIA	ALCALEMIA
P_{CO_2} elevada	Acidosis respiratoria	Alcalosis metabólica
HCO_3^- elevado	Acidosis respiratoria	Alcalosis metabólica
P_{CO_2} descendida	Acidosis metabólica	Alcalosis respiratoria
HCO_3^- descendido	Acidosis metabólica	Alcalosis respiratoria

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA COMPENSATORIA ESPERABLE

Si se cumple lo esperado: se trata de una alteración simple con compensación o pueden ser unas alcalosis y acidosis metabólicas compensadas.
No se cumple lo esperado: se trata de una alteración mixta, pero el pH indica si domina la alcalosis o la acidosis.
Si predomina una alteración metabólica, una P_{CO_2} mayor que la prevista indica una acidosis respiratoria añadida. Una P_{CO_2} menor de la esperable indica una alcalosis respiratoria añadida.
Si predomina la alteración respiratoria, una concentración de HCO_3^- mayor de lo previsto es indicativa de una alcalosis metabólica añadida. Una concentración de HCO_3^- menor de lo esperable es reflejo de una acidosis metabólica añadida.

VALORACIÓN DEL HIATO ANIÓNICO

Elevado: acidosis metabólica, tanto si existe acidemia como alcalemia. Si existe alcalemia, puede aparecer alcalosis adicional, respiratoria o metabólica.
Si el hiato es mayor que la reducción del HCO_3^-, considerar una alcalosis metabólica o acidosis respiratoria añadidas.
Si el hiato es menor que la reducción de HCO_3^-, considerar una acidosis sin hiato o alcalosis respiratoria añadidas.

Resulta útil conceptualizar los trastornos del equilibrio acidobásico como un desplazamiento del equilibrio de acción de masas hacia las variables de la derecha o de la izquierda en la siguiente relación:

$$H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$$

La adición de CO_2, como sucede en la acidosis respiratoria, producirá un aumento de las concentraciones de hidrógeno y de bicarbonato (lado izquierdo). La eliminación de CO_2, como en el caso de la alcalosis respiratoria, descenderá el CO_2, los protones y el bicarbonato (lado derecho). La adición de protones con un anión distinto al HCO_3^-, como en la acidosis metabólica, provocará una concentración aumentada de protones y una disminución de la concentración de bicarbonato. La eliminación de HCO_3^- con un catión como el Na^+, causa también de acidosis metabólica, aumentará la concentración de protones y disminuirá más aún la de HCO_3^-. La alcalosis metabólica podría ser causada por la administración de $NaHCO_3$, provocando un descenso en la concentración de protones o por la eliminación del H^+ con el cloruro, llevando de ese modo a una disminución de la concentración de protones y un aumento del HCO_3^-. Dada la relación entre la acidosis y la alcalosis metabólicas y la ganancia o pérdida de líquidos y electrólitos, podríamos considerar que los trastornos del equilibrio acidobásico son una consecuencia de desequilibrios electrolíticos.[3]

TABLA 118-4 RESPUESTA COMPENSATORIA ESPERABLE FRENTE A LOS TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

ALTERACIÓN	RESPUESTA COMPENSATORIA
Acidosis metabólica	Estado de equilibrio en 12-36 h P_{CO_2} esperable = 1,5 (HCO_3^- medido) + 8 ± 2 (ecuación de Winter)
Alcalosis metabólica	Menos predecible La P_{CO_2} esperable aumenta 0,5 mmHg por cada incremento de 1 mEq/l de HCO_3^-
Acidosis respiratoria	
Aguda	Incremento esperable de 1 mEq/l en el HCO_3^- por cada 10 mmHg que aumenta la P_{CO_2}
Crónica, 24-36 h	Incremento esperable de 3 a 5 mEq/l en el HCO_3^- por cada 10 mmHg que aumenta la P_{CO_2}
Alcalosis respiratoria	
Aguda	Disminución esperable de 1 a 2 mEq/l en el HCO_3^- por cada 10 mmHg que desciende la P_{CO_2}
Crónica, después de 24-36 h	Disminución esperable de 5 mEq/l en el HCO_3^- por cada 10 mmHg que desciende la P_{CO_2}

Cambios adaptativos

Pocos pacientes tienen solamente una alteración aislada del equilibrio acidobásico. En la mayoría de los casos se produce una compensación renal o respiratoria (o ambas) para contrarrestar el proceso primario acidobásico.

Cuando funcionan normalmente, los pulmones mantienen un pH normal y una P_{CO_2} normal durante los cambios en la producción de ácidos volátiles. Los riñones también mantienen el equilibrio en aquellas situaciones en las que se modifica la producción de ácido. Solo cuando el exceso supere a la capacidad de eliminación de una carga de ácido o álcali se producirán manifestaciones clínicas. De ello se deduce que pacientes con enfermedades renales o pulmonares pueden responder menos favorablemente frente a alteraciones metabólicas y respiratorias.

Cuando se desarrolla una alteración en el equilibrio acidobásico, la respuesta inicial para modular la gravedad de la situación depende de la titulación de varias parejas de tampones del organismo. Por ejemplo, el fosfato, la hemoglobina y la albúmina modifican sus concentraciones de cargas positivas y no positivas. El organismo además intentará corregir el pH extracelular, pero generalmente no consigue llegar a un pH normal. Para las alteraciones metabólicas producidas por un aumento o descenso de ácidos no volátiles, la respuesta es respiratoria; para las alcalosis y acidosis respiratorias primarias la compensación se realiza a través del riñón (tabla 118-4). La dirección del cambio en HCO_3^- y P_{CO_2} es la misma cuando la alteración primaria se compensa; así la relación HCO_3^-/P_{CO_2} y el pH llegan a alcanzar valores más cercanos a la normalidad. Estas compensaciones requieren su tiempo, así que las alteraciones acidobásicas, especialmente las de causa respiratoria, se clasifican como agudas (de duración menor a 24-48 h) o crónicas.

La sangre periférica en la mayoría de las ocasiones no refleja una respuesta compensatoria completa de las alteraciones acidobásicas, con la excepción ocasional de la alcalosis respiratoria crónica. La compensación total de la acidosis metabólica produciría el gasto de grandes cantidades de energía muscular respiratoria, lo que podría limitar una respuesta prolongada. La compensación total de la alcalosis metabólica provocaría hipoventilación excesiva y efectos adversos sobre la oxigenación. Por el contrario, el SNC regula estrechamente su PH, que se corrige casi por completo en 1 o 2 días. Antes de que se produzcan los mecanismos adaptativos, la alcalemia aguda se puede asociar a vasoconstricción cerebral e isquemia, mientras que la acidemia produce vasodilatación y edema cerebral. Los cambios bruscos en la P_{CO_2} sanguínea afectan a los quimiosensores más rápidamente que los cambios que se producen en el HCO_3^-, debido a que el CO_2 no iónico difunde más rápido y atraviesa antes la barrera hematoencefálica. El aumento en la concentración de CO_2 a nivel del SNC provoca la acidificación del líquido intersticial medular central que conlleva un aumento de la ventilación. El descenso de CO_2 en el SNC (alcalinización del centro respiratorio) provoca hipoventilación. Los cambios del equilibrio acidobásico se reflejan en la composición del líquido cefalorraquídeo (LCR).

En la acidosis metabólica, los quimiosensores periféricos en el cuerpo carotídeo estimulan al SNC para que aumente la ventilación y con ello se reduzca la P_{CO_2}. El descenso de la P_{CO_2} periférica provoca que el CO_2 disuelto abandone el SNC por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

delante del HCO_3^-; la alcalinización del líquido intersticial medular central después enlentecerá la respuesta hiperventilatoria hasta que se consiga una nueva situación de hipocapnia. Los pacientes tienen disnea o falta de aire de forma aguda, con respiraciones rápidas y superficiales. En los casos graves de acidemia metabólica, la respiración es profunda y entrecortada, llamada respiración de Kussmaul.

Cuando aumenta la concentración de bicarbonato debido a alcalosis metabólica, una respuesta hipoventilatoria, a través de los quimiosensores periféricos, provoca un aumento de la P_{CO_2}. Como la P_{CO_2} aumenta, el CO_2 disuelto entrará en el LCR y acidificará el centro respiratorio. El estímulo respiratorio, en parte, antagonizará la señal periférica hasta que se alcance una situación estable de hipoventilación.

El estímulo agudo de hipercapnia para incrementar la excreción neta de ácido desaparece en la acidosis respiratoria crónica cuando, a una P_{CO_2} elevada, la producción y la eliminación de ácido carbónico se igualan de nuevo. Sin embargo, la hipocloremia persiste y está provocada por una excreción temprana y compensatoria de NH_4Cl y un bicarbonato sérico elevado, mantenido por la alta P_{CO_2}.

En la alcalosis respiratoria, el factor desencadenante es un descenso en la P_{CO_2} debido a un incremento de la ventilación alveolar. En relación con la transición de la alcalosis respiratoria aguda a crónica, los mecanismos compensatorios que en un primer momento ayudaron a mantener un pH sistémico más cercano a la normalidad no son requeridos por más tiempo, a medida que la producción y eliminación de CO_2 llegan a igualarse. Así pues, el descenso compensatorio inicial en la excreción renal de ácido producido por un aumento en las pérdidas del $NaHCO_3$ se detiene, pero aún permanecen las concentraciones séricas bajas de HCO_3^- y altas de Cl^-.

En conclusión, tanto si las alteraciones en el equilibrio acidobásico son simples (alteración con compensación) o complejas (presencia de varios procesos primarios simultáneos), es útil comparar la compensación para un solo proceso que se espera obtener frente a los parámetros que se objetivan con la medición de los gases arteriales (v. tabla 118-3). Por ejemplo, si la P_{CO_2} es más baja de lo esperable en un paciente con acidosis metabólica simple y compensada, entonces ha de sospecharse una alcalosis respiratoria adicional que provoca que la P_{CO_2} descienda. Si la P_{CO_2} es mayor de lo esperado para un nivel bajo de bicarbonato en un paciente con acidosis metabólica, entonces coexistirá también una acidosis respiratoria.

ACIDOSIS METABÓLICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En la acidosis metabólica, el cambio inicial que se produce es un descenso del bicarbonato sérico. La respuesta compensatoria consiste en aumentar la ventilación para reducir la P_{CO_2}. El empeoramiento de la acidosis provoca un incremento de la ventilación alveolar.

La acidosis metabólica comienza con una alteración en el equilibrio entre la producción y la excreción neta de ácido (ENA) en forma de excreción de amonio urinario y excreción de fosfato ácido. Considerando la siguiente relación, en donde U_x representa la concentración urinaria y $\dot{V}$ la tasa de flujo urinario:

$$ENA = (U_{NH_4} \times \dot{V}) + (U_{fosf} \times \dot{V}) - (U_{HCO_3} \times \dot{V})$$

En situación normal, la tasa de excreción neta de ácido debe ser igual a su producción. La tasa normal de producción depende de la dieta. Si esta producción es normal, podría producirse acidosis metabólica debido a un fallo en la reabsorción de bicarbonato o a una formación insuficiente de tampones urinarios, como sucede en la insuficiencia y en las acidosis tubulares renales. También en el caso de que se produzca una cantidad excesiva de ácido o si se producen grandes pérdidas extrarrenales de bicarbonato, se sobrepasa la capacidad de adaptación máxima para la excreción neta de ácido. Las fuentes endógenas de ácido incluyen la cetoacidosis y la acidosis láctica, mientras que las exógenas provienen de productos metabólicos ácidos de la ingestión de etilenglicol o metanol. En determinadas ocasiones pueden ingerirse ácidos inorgánicos fuertes. Cuando la carga neta de ácido permanece en el organismo, entonces la concentración de bicarbonato sérico desciende. Sin embargo, el mantenimiento de una concentración baja constante de HCO_3^- sérico no garantiza que exista una nueva situación de equilibrio en la que la producción neta de ácido se iguale a la excreción debido a que los sistemas tampón, por ejemplo, las sales de carbonato del hueso, pueden llegar a estar disminuidas por la retención continua de ácido, como sucede en la nefropatía crónica o en la acidosis tubular renal.

Las causas de acidosis metabólica generalmente se dividen en función de la presencia de hipercloremia o un hiato aniónico sérico elevado. El hiato aniónico sérico es la diferencia neta de cargas cuando la suma del cloruro y del bicarbonato se resta a la concentración sérica de sodio.[4]

$$\text{Hiato aniónico} = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

El hiato aniónico normal proviene de las cargas aniónicas netas no medidas asociadas fundamentalmente con la albúmina. Cuando existe acidemia, la albúmina se encuentra en una forma más protónica, que disminuye el hiato normal. En la alcalemia, el efecto del pH es incrementar el hiato que se atribuye a la albúmina. Cada 1 g/dl de albúmina aproximadamente contribuye a 2,5 mEq/l de hiato aniónico normal. El hiato aniónico puede disminuir en hipoalbuminemia o ante un aumento de cationes no medidos, como en las paraproteínas del mieloma IgG, calcio, litio o magnesio. El hiato aniónico puede ser alto en presencia de aniones no medidos, como sulfatos, bromuros, yoduros y cadenas ligeras de inmunoglobulina A del mieloma. Cuando el hiato aniónico aumenta por encima de su valor normal que es de 10 a 12 mEq/l, por un anión ácido no clorhídrico, entonces es que existe una acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado. El protón acompañante es el responsable de la disminución de la concentración de bicarbonato sérico. El grado de aumento en el hiato aniónico, algunas veces conocido como *hiato aniónico delta*, puede estimarse como la diferencia entre el hiato aniónico observado menos el valor normal de 10-12 mEq/l. De forma similar puede realizarse el cálculo del cambio de los valores de HCO_3^-, restando al HCO_3^- medido el valor normal de 25 mEq/l (el *delta* HCO_3^-). La comparación de los dos valores (el *delta-delta*) puede ayudar a identificar situaciones más complejas de la alteración del equilibrio acidobásico. Si el incremento en el hiato aniónico es mayor que el descenso del HCO_3^- sérico, se pone en marcha el mecanismo adicional por el que aumenta el nivel de HCO_3^-. El paciente puede presentar asociada una alcalosis metabólica o puede estar compensando la acidosis respiratoria crónica. Si la disminución del HCO_3^- sérico es mayor que el aumento del hiato aniónico, eso indica la presencia de otro proceso que eleva el Cl^- a la vez que reduce la concentración de HCO_3^-, como una acidosis hiperclorémica o una alcalosis respiratoria sobreañadidas. En la mayoría de las acidosis con hiato aniónico, el aumento del hiato aniónico y la disminución del HCO_3^- no es en proporción 1:1 porque la excreción de aniones urinarios con Na^+ hace que la acidosis tenga un componente hiperclorémico. Por el contrario, cualquier tamponamiento del H^+ por tampones distintos al HCO_3^- reducirá el descenso del HCO_3^- en comparación con el aumento del hiato aniónico. En casos graves de acidosis con hiato aniónico, el Cl^- puede desplazarse al interior de las células, dando lugar a un hiato aniónico más alto en comparación con la disminución del HCO_3^-, es decir, a una acidosis con hiato aniónico hipoclorémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los efectos de la acidosis metabólica dependen de la rapidez de instauración y de la gravedad.[5] Los pacientes a menudo se quejan de cansancio y disnea, especialmente con el esfuerzo. Son frecuentes las náuseas y los vómitos. En los casos agudos en la exploración física se objetivan respiraciones profundas, en las que a menudo participan los músculos accesorios; sin embargo, la hiperventilación es menos marcada cuando lleva establecida más tiempo. La acidosis metabólica también puede provocar vasodilatación, taquicardia e hipotensión (cap. 106). El efecto inotrópico negativo de la acidemia a nivel cardíaco produce exacerbación del shock séptico (cap. 108). La situación de estrés causada por la patología subyacente o por el aumento en la actividad corticoidea y adrenérgica que se produce en la acidemia puede elevar el recuento leucocítico en sangre periférica y causar hiperglucemia. Otros hallazgos de laboratorio pueden ser grados variables de hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia, además de hipopotasemia como resultado de un descenso en la síntesis renal de la 1,25-dihidroxivitamina D.

Acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado

Diversas alteraciones pueden producir acidosis con hiato aniónico. Una regla nemotécnica para recordar las más comunes es (en inglés) «gold mark»: *g*licoles (etileno y propileno), *o*xoprolina, *l*-lactato, *d*-lactato, *m*etanol, *á*cido acetilsalicílico, insuficiencia *r*enal y cetoacidosis (*k*etoacidosis).[6] Dado que algunas causas son potencialmente mortales, es necesario un diagnóstico rápido. Debe calcularse el hiato osmolar en todos los casos de acidosis con hiato aniónico (tabla 118-5), ya que los alcoholes no iónicos tóxicos no medidos que contribuyen a la osmolalidad corporal pero no a la acidez se oxidan dando lugar a aniones de ácidos orgánicos no medidos peligrosos que contribuyen solo al hiato aniónico. El hiato osmolar se define como la diferencia entre la osmolalidad sérica medida y la calculada. La osmolalidad sérica

TABLA 118-5 CAUSAS DE AUMENTO DEL HIATO OSMOLAR E HIATO ANIÓNICO

ACIDOSIS METABÓLICA CON HIATO ANIÓNICO AUMENTADO	HIATO OSMOLAR
Uremia	No
Acidosis láctica	Variable/No
Acidosis D-láctica	No
Cetoacidosis diabética	No
Cetoacidosis por ayuno	No
Cetoacidosis alcohólica	Si hay etanol
Etilenglicol	Sí
Metanol	Sí
Salicilatos	No
5-oxoprolinuria (acetaminofén)	No

booksmedicos.org

debe determinarse mediante la técnica del descenso en el punto de coagulación y luego debe compararse con la osmolalidad calculada:

$$\text{Osmolalidad calculada} = 2(Na^+) + (\text{glucosa}[mg/dl] \div 18) + (\text{nitrógeno ureico en sangre}[mg/dl] \div 2{,}8)$$

ACIDOSIS URÉMICA

La acidosis metabólica de la enfermedad renal crónica avanzada (cap. 130) puede deberse a una fuga de HCO_3^- a nivel del túbulo, pero a menudo se presenta cuando la producción inadecuada de amonio no es capaz de facilitar la excreción de una carga normal de ácidos. Algunos pacientes con enfermedad renal pueden acidificar su orina, pero debido a la ausencia de la capacidad de amortiguar el ácido se produce una disminución de la excreción neta de dicho ácido. Muchos aniones orgánicos e inorgánicos, como el sulfato o el fosfato, no se eliminan con tasas de filtrado glomerular estimado por debajo de los 25 ml/min y constituyen un hiato aniónico aumentado en asociación con la acidosis metabólica. El valor del hiato generalmente es inferior a los 20 mEq/l y consiste en sulfatos y fosfatos que se filtran en escasa cantidad. Los pacientes renales que producen NH_3 al máximo para equilibrar la producción diaria de ácido pueden ser incapaces de acomodar cualquier producción adicional de ácido, como la que se produce en las acidosis metabólica o respiratoria, que requeriría un aumento de la producción de amoníaco. Los pacientes con filtración glomerular escasa retendrán HCO_3^-, empeorando así la alcalosis metabólica y respiratoria. La alteración sistémica del equilibrio acidobásico con disfunción tubular prominente se atribuye a la incapacidad del riñón para secretar hidrogeniones y para reabsorber y generar HCO_3^-. Esto se aprecia muy bien en los casos de lesión renal oligúrica aguda y se exacerba en situaciones de hipercatabolismo como en las infecciones. Una acidosis metabólica significativa en un paciente con enfermedad renal crónica de etiología desconocida podría hacer sospechar la existencia de una obstrucción del tracto urinario (cap. 123) o de enfermedades crónicas tubulointersticiales (cap. 122), incluyendo la amiloidosis (cap. 188), el mieloma (cap. 187), las enfermedades autoinmunitarias y la nefropatía por analgésicos (cap. 122).

Es importante tratar la acidosis metabólica de la enfermedad renal crónica.[7,8] El mantener una concentración de HCO_3^- por encima de 20 a 22 mEq/l, administrando $NaHCO_3$ a un ritmo de 1 mEq HCO_3^-/kg/día, enlentece la progresión de la enfermedad renal crónica y retrasa la situación de enfermedad renal terminal,[A1] además de mejorar el estado nutricional del paciente.[A2]

PRONÓSTICO

En estudios sobre la población, cifras bajas de bicarbonato sérico se asocian a mayor mortalidad por cualquier causa. El riesgo relativo de muerte es unas 2,6 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal crónica y unas 1,7 veces mayor incluso en ausencia de esta.

SUPERPRODUCCIÓN DE ÁCIDOS ENDÓGENOS

Acidosis láctica

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El ejercicio físico intenso puede provocar una sobreproducción de lactato, pero la verdadera acidosis láctica se asocia a menudo a enfermedades graves, insuficiencia multiorgánica y aumento de la mortalidad. El lactato, que es el producto final de la vía anaeróbica del metabolismo de la glucosa, se forma a partir del piruvato en una reacción catalizada por la lactato deshidrogenasa:

$$NADH + \text{piruvato} + H^+ \rightarrow \text{lactato} + NAD$$

Un cociente muy disminuido de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH)/NAD favorecerá la producción de lactato. La conversión de etanol en acetaldehído y la conversión de β-hidroxibutirato en acetoacetato utilizan NAD y producen NADH. El metabolismo del alcohol puede generar un exceso de β-hidroxibutirato y acidosis láctica.

La acidosis láctica se produce por un desequilibrio entre la producción de lactato y su aclaramiento, fundamentalmente en el hígado. La acidosis láctica, que aumenta el hiato aniónico, a menudo se debe al colapso circulatorio, la hipoxia y la disfunción mitocondrial por los cuales se incrementa el proceso de glucólisis anaerobia y la tasa de conversión de piruvato a lactato. La sepsis (cap. 108) se asocia a concentraciones elevadas de lactato debido a su escasa eliminación y a la alteración de la gluconeogénesis. La acidosis láctica también puede deberse a actividad convulsiva (cap. 403), durante la cual se libera lactato de las células musculares que han soportado un período de metabolismo anaeróbico. Otras causas son el déficit de tiamina (cap. 214), la hipofosfatemia (cap. 119), la toxicidad por isoniacida (cap. 110) y situaciones de hipoglucemia (cap. 230).[9] La metformina puede provocar acidosis láctica, sobre todo en pacientes ancianos con disfunción cardíaca, hepática o renal.

Los antirretrovirales nucleósidos (cap. 388), entre los que se incluye la zidovudina, pueden causar acidosis láctica y una alteración en la función renal como resultado de efectos tóxicos a nivel mitocondrial. La sobredosis de ácido acetilsalicílico también provoca una alteración en la función de la mitocondria (cap. 37), al igual que la toxicidad por hipoglicina cuando se ingiere el fruto inmaduro del árbol de seso vegetal o *Blighia sapida*, llamado *ackee* (enfermedad del vómito de Jamaica). El antibiótico linezolid es otra causa de acidosis láctica.

La acidosis láctica también puede deberse a una sobreproducción de lactato, como sucede durante un esfuerzo muy intenso y en enfermedades malignas, especialmente en aquellas neoplasias con alta carga tumoral como linfomas o carcinomas metastásicos ampliamente extendidos. Las células tumorales pueden regular al alza la actividad glucolítica, haciendo que aumente la captación de glucosa por estas células y disminuya así su dependencia energética derivada de la mitocondria. Estos tumores pueden consumir gran cantidad de la glucosa y el fosfato inorgánico disponibles, provocando un síndrome de hipoglucemia, hipofosfatemia y acidosis láctica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En todo paciente que tenga acidosis con hiato aniónico aumentado debe medirse directamente el nivel sérico de lactato, además de la glucosa, la creatinina y los niveles de urea. En los casos en los que se sospeche ingesta de tóxicos (v. tabla 118-5) se debe llevar a cabo un despistaje de los mismos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la acidosis láctica se basa en la corrección de la causa subyacente. Debe incrementarse la saturación venosa central de oxígeno, con un objetivo de al menos el 70%, mediante el restablecimiento de la perfusión tisular y la ventilación, pero el tratamiento específico para aumentar la eliminación de lactato tiene un valor significativo.[A3] En un estudio aleatorizado sobre pacientes con acidosis láctica (pH de 6,9 a 7,2, y concentración media de lactato de 7,8 mM) en una unidad de cuidados intensivos, por ejemplo, la infusión de bicarbonato sódico a un ritmo de 2 mEq/kg cada 15 min no mejoró el estado hemodinámico, a pesar de mejorar el pH, y agravó la disminución del calcio iónico sérico, en comparación con la infusión de solución salina.[A4] El bicarbonato sódico está indicado cuando el pH arterial se encuentra por debajo de 7 o si la acidemia produce un descenso inotrópico cardíaco o vasodilatación sistémica o shock. Es preferible administrar $NaHCO_3$ en mezcla isotónica con glucosa al 5% y agua, más que su administración en bolos hipertónicos, debido a que la última opción tiene el riesgo de producir hipernatremia y edema pulmonar. La cantidad de bicarbonato sódico que es necesario administrar para elevar el pH arterial hasta 7,2 debe calcularse multiplicando la concentración de bicarbonato deseada menos la observada por el 50% del peso corporal. Debe evitarse una corrección completa.

En aquellos pacientes con acidosis metabólica después de convulsionar (cap. 403), el lactato se metaboliza rápidamente a HCO_3^- en el riñón y el hígado, y la acidosis se resuelve en 60 min. La administración de HCO_3^- en la mayoría de los casos no es necesaria ya que puede transformarse en alcalosis metabólica a medida que el lactato se metaboliza, lo que puede provocar un descenso en el umbral de la convulsión.

Los pacientes con sobrecrecimiento bacteriano a nivel del intestino (cap. 140) pueden presentar un cuadro de desorientación, ataxia y acidosis metabólica con hiato aniónico tras una ingesta de carbohidratos debido a la producción bacteriana de D-lactato. Este isómero de L-lactato de mamífero puede medirse exclusivamente por un método específico para D-lactato. El tratamiento consiste en antibióticos por vía oral y una dieta apropiada.

PRONÓSTICO

La acidosis láctica grave se asocia a una alta tasa de mortalidad. Cuando el pH en menor de 7,2, solo el 17% de los pacientes que ingresan en las unidades de cuidados intensivos son dados de alta.

Cetoacidosis diabética

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La cetoacidosis diabética se define como hiperglucemia con acidosis metabólica como resultado de la generación de aniones ácido β-hidroxibutirato (hidroxiácido) y acetoacetato (cetoácido) en respuesta a un déficit de insulina y a una elevación de hormonas contrarreguladoras como el glucagón. Generalmente aparece en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 pero ocasionalmente también en los diabéticos de tipo 2 (cap. 229). En una población urbana se observó que los afroamericanos de bajo nivel socioeconómico presentaban con mayor frecuencia episodios de cetoacidosis diabética.[10]

La falta de insulina incrementa la lipólisis del tejido adiposo; los ácidos grasos libres se transportan al hígado, en donde la mitocondria hepática produce cuerpos cetónicos, incluyendo acetoacetato, a partir de la acetil coenzima A. En presencia de una alta relación NADH/NAD, se produce la forma más reducida de β-hidroxibutirato.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, anorexia, polidipsia y poliuria. Los pacientes a menudo tienen respiración de Kussmaul y depleción de volumen. Entre los síntomas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

neurológicos destacan cansancio y letargia con depresión del sensorio. Con el tratamiento de la cetoacidosis diabética se produce un cambio en el estado acidobásico del LCR. Incluso sin la administración de bicarbonato, el pH del LCR disminuye debido a la respuesta ventilatoria para corregir la acidosis y el aumento súbito de la P_{CO_2}. Sin embargo, no se ha establecido una correlación entre el descenso del pH y la depresión del sensorio. También se observa cetoacidosis en casos de emaciación, en los cuales suele ser leve y no asociada a hiperglucemia.

Los cetoácidos en la orina puede acompañarse de cationes, incluyendo sodio y potasio, contribuyendo de ese modo a la depleción de volumen, de potasio, a la retención relativa de cloro y a la acidosis mixta hiperclorémica y con hiato aniónico. El delta HCO_3^- será superior al hiato aniónico delta, sobre todo si la tasa de filtrado glomerular y la carga de cetoácidos son elevadas. El hiato aniónico en general será mayor cuando esté presente la insuficiencia renal debido a que los aniones adicionales no pueden ser aclarados desde el líquido extracelular.

DIAGNÓSTICO

Las tiras reactivas que contienen nitroprusiato empleadas para determinar las cetonas en orina pueden infraestimar el grado de cetosis debido a que no detectan el β-hidroxibutirato; de hecho, el test para cetona puede dar un resultado más positivo cuando el tratamiento ayuda a metabolizar el β-hidroxibutirato a acetoacetato. Este problema se resuelve midiendo directamente en suero el β-hidroxibutirato. Los pacientes diabéticos tienen una mayor tendencia a la acidosis láctica debido a que el incremento en la NADH favorece la formación de lactato a partir de piruvato, y la piruvato deshidrogenasa se inhibe en ausencia de insulina.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la cetoacidosis diabética (cap. 229) consiste en la repleción de volumen, administrar glucosa si es necesario para evitar hipoglucemia y reponer el potasio (cap. 117). El bicarbonato debería utilizarse solo si la cetoacidosis se acompaña de shock o si el pH arterial es menor de 7-7,1, evitando su administración en bolos. En ocasiones, el bicarbonato produce edema cerebral en cantidad significativa como para perder la conciencia o provocar la muerte del paciente.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con cetoacidosis diabética se recuperan. En menos del 0,5% de los que tienen coma causado por edema cerebral, la tasa de mortalidad oscila entre el 20 y el 90%. El edema cerebral puede exacerbarse por la administración de bicarbonato, por lo que se desaconseja en esta situación.

Intoxicación por salicilatos

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La intoxicación por salicilatos puede deberse a sobredosis accidental, terapéutica o a intento autolítico (caps. 37 y 110). El salicilato funciona como un desacoplador de la fosforilación oxidativa y en consecuencia se incrementa el consumo de oxígeno y aumenta la producción de CO_2. Sin embargo, el incremento en la ventilación alveolar debido a la estimulación de los quimiorreceptores centrales supera este aumento del CO_2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La manifestación clínica más frecuente es una alcalosis respiratoria combinada con acidosis metabólica con hiato aniónico, aunque también puede manifestarse solamente como una de las dos. En los niños a menudo aparece acidosis metabólica, mientras que en los adultos generalmente predomina la alcalosis respiratoria. Pueden aparecer hipoglucemia, cetoacidosis y acidosis láctica. Otras manifestaciones de la intoxicación incluyen hemorragia, fiebre, náuseas y vómitos, hiperventilación, diaforesis, acúfenos y ocasionalmente poliuria a la que sigue oliguria. En los casos graves hay convulsiones, depresión respiratoria y coma. Algunas veces en adultos se produce edema pulmonar no cardiogénico.

La alcalosis respiratoria es el resultado de un efecto estimulador directo del salicilato en el centro de control respiratorio a nivel central. La intoxicación por salicilato también aumenta la tasa metabólica. El diagnóstico se sospecha por la clínica de presentación y se confirma determinando el nivel de salicilato (caps. 37 y 110).

El tratamiento de la intoxicación por salicilato (cap. 110) está encaminado a corregir la acidosis metabólica y a eliminar el salicilato. Si predomina la acidosis metabólica, debe administrarse bicarbonato en forma de sal sódica en función del cálculo estimado del déficit de bicarbonato. Los salicilatos se eliminan con una diuresis alcalina debido a que el anión salicilato es menos reabsorbible y predomina en la orina cuando el pH de esta aumenta. La alcalinización urinaria con acetazolamida se debe utilizar con precaución debido a que la inhibición de la anhidrasa carbónica puede dañar el transporte de CO_2 desde los tejidos a la sangre y empeorar la acidosis en el centro respiratorio. En las intoxicaciones graves (aquellas con niveles de salicilato mayores a 35 mg/dl) o cuando existe fracaso renal asociado puede ser necesaria la diálisis.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la intoxicación por salicilatos es mejor si el diagnóstico es temprano y se instaura con rapidez el tratamiento, siendo la evolución favorable en la mayoría de los pacientes. Aquellos que ingieren aceite de gaulteria (metilsalicilato) pueden tener un deterioro más grave debido a la alta liposolubilidad del compuesto.

Cetoacidosis alcohólica

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La cetoacidosis alcohólica aparece en pacientes que han bebido alcohol sin ingerir alimentos. El mecanismo fisiopatológico se basa en la sobreproducción de β-hidroxibutirato y, en menor medida, al acetoacetato debido a un incremento en la producción de ácidos grasos libres a partir del tejido adiposo. El alcohol inhibe la conversión de lactato a glucosa en el hígado. La oxidación de etanol incrementa la ratio de NADH a NAD^+ y favorece la producción de β-hidroxibutirato a partir de acetoacetato. El daño que produce el alcohol en la mitocondria puede además aumentar la relación β-hidroxibutirato/acetoacetato al prevenir la reoxidación de NADH a NAD. El metabolismo oxidativo del etanol favorece la reacción de enzimas hidrogenasas para formar β-hidroxibutirato y lactato (oponiéndose a la producción de glucosa).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cetoacidosis alcohólica generalmente deriva de un exceso de ingesta de alcohol y puede asociarse con síndrome de abstinencia (caps. 33 y 416) y un estado hiperadrenérgico. La cetoacidosis alcohólica produce dolor abdominal, vómitos, sensación de hambre y depleción de volumen. Al contrario que en la cetoacidosis diabética, el coma no es habitual. Los niveles de glucemia generalmente se encuentran bajos o normales y el de insulina bajo, con incremento de los niveles de glucagón (que favorece la cetogénesis) y cortisol. Algunos pacientes tienen hiperglucemia debido a la respuesta aumentada de las catecolaminas.

DIAGNÓSTICO

Típicamente los pacientes tienen inicialmente un hiato osmolal elevado. Los niveles de alcohol en sangre están ausentes o elevados en una primera determinación. Un dato para el diagnóstico de la ingestión tóxica de alcohol es la presencia simultánea de una acidosis metabólica hiato aniónico y un hiato osmolal. Este hiato osmolal, si es secundario a etanol, debería ser igual a la concentración de etanol en miligramos por decilitro dividido por 4,6. Si este cálculo no da como resultado el hiato esperado basado en la concentración de etanol, debe sospecharse la ingestión de otro alcohol, como metanol, isopropanol o etilenglicol (v. tabla 118-2).

Si es posible, deben determinarse directamente los niveles de etanol, etilenglicol, propilenglicol y metanol; cada uno se asocia con una acidosis metabólica. Al contrario, el isopropanol se metaboliza a acetona y provoca cetosis sin acidosis. Puede haber un hiato osmolal.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la acidosis metabólica alcohólica consiste en la repleción de volumen con una mezcla de salino normal en glucosado; la administración de tiamina (de 50 a 100 mg por vía intravenosa) y una cantidad suficiente de glucosa para tratar la hipoglucemia; además de corregir la hipofosfatemia (cap. 119), la hipopotasemia (cap. 117) o la hipomagnesemia (cap. 119) que a veces se encuentran presentes. Las alteraciones en el equilibrio acidobásico generalmente se resuelven en horas. Tanto la hipofosfatemia como el déficit de tiamina, que pueden estar presentes a partir de las 12-24 h de inicio del tratamiento en un paciente desnutrido, se exacerban por la administración de glucosa y pueden contribuir a la acidosis láctica asociada.

PRONÓSTICO

En la mayoría de los casos, el pronóstico de la cetoacidosis alcohólica es favorable. A largo plazo el pronóstico va más emparejado a otras complicaciones del abuso crónico de alcohol.

booksmedicos.org

5-oxoprolinuria

La 5-oxoprolinuria es una forma adquirida de acidosis metabólica con hiato aniónico que se reconoce cada vez con mayor frecuencia en pacientes con depleción de glutatión asociada a enfermedades crónicas subyacentes, desnutrición, diabetes, alcoholismo o cáncer, sobre todo en el contexto de altas concentraciones terapéuticas o sobredosis de paracetamol.[11] Se ha observado sin insuficiencia hepática concomitante. El glutatión, que es un tripéptido formado por glutamato, cisteína y glicina, tiene muchas funciones, entre ellas la protección frente a toxinas celulares, la lucha contra el estrés oxidativo y el transporte de aminoácidos al citosol por la vía de la γ-glutamiltranspeptidasa. Las formas hereditarias de 5-oxoprolinuria se asocian a deficiencias enzimáticas del ciclo de la γ-glutamiltranspeptidasa (síntesis de 5-oxoprolinasa y glutatión). La 5-oxoprolina se produce habitualmente mediante la liberación de los aminoácidos transportados del dipéptido γ-glutamilaminoácido. La enzima 5-oxoprolinasa vuelve a formar glutamato y lo reincorpora al ciclo en forma de glutamilcisteína. El paracetamol provoca una mayor depleción de glutatión debido a la unión de un metabolito suyo, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI), al glutatión. Se debe considerar el tratamiento con *N*-acetilcisteína, en dosis similares a las usadas en la intoxicación por paracetamol (cap. 110), para evitar una mayor depleción de glutatión.

Etilenglicol

El etilenglicol (cap. 110)[12] se encuentra fundamentalmente en anticongelantes y se emplea como disolvente industrial. Tiene un sabor dulce, y los pacientes en ocasiones lo ingieren como un sustituto del etanol. Aunque el etilenglicol por sí mismo no resulta especialmente dañino, sí lo son sus metabolitos, altamente tóxicos, como el glioxilato, el glicolato, el ácido oxálico y los cetoaldehídos. El ácido glicólico es el principal responsable de la acidosis metabólica que se objetiva en estos casos.

La intoxicación se caracteriza por síntomas profundos a nivel del SNC, incluyendo diplopía, convulsiones y coma, acidosis metabólica grave y fallo cardíaco, pulmonar y renal. Los pacientes a menudo están deshidratados e hipernatrémicos debido a la diuresis osmótica que se produce por la excreción renal de alcohol.

El hiato aniónico elevado se atribuye a los metabolitos del etilenglicol. También está presente un hiato osmolal elevado debido al alcohol sin carga. Sin embargo, el hiato osmolal puede no estar presente si todo el alcohol se ha convertido a formas tóxicas aniónicas. Los cristales de oxalato cálcico en la orina pueden provocar obstrucción intratubular y lesión renal aguda. El tratamiento debe ir encaminado a rehidratar con salino y corregir la acidosis con $NaHCO_3$ basándose en la estimación del déficit de bicarbonato. Cuando existe un hiato osmolal, debe iniciarse la inhibición competitiva de la enzima alcohol deshidrogenasa con fomepizol a una dosis de carga de 15 a 20 mg/kg por vía intravenosa en 100 ml de salino normal durante 30 min a 1 h, seguida de una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada 12 h (cap. 110). Si se emplea etanol, se deberá administrar una solución de etanol al 10% en suero glucosado al 5% con dosis de carga de 0,6 g/kg por vía intravenosa y de mantenimiento 150 mg/kg por hora en pacientes alcohólicos o a 65 mg/kg por hora en los no alcohólicos. Los niveles de etanol deben mantenerse en torno a los 100-200 mg/dl. Este tratamiento tiene como objetivo prevenir el metabolismo del glicol a productos ácidos. La hemodiálisis se emplea en casos graves. Si se realiza un diagnóstico precoz y se instaura el tratamiento adecuado, los resultados son favorables. El fracaso renal puede ser reversible.

Metanol

El metanol, o alcohol de madera, es un componente de las lacas y del líquido del limpiaparabrisas, y es altamente tóxico para el SNC después de metabolizarse a formaldehído y a ácido fórmico. Algunos líquidos de automoción contienen actualmente propilenglicol, que es una molécula menos tóxica. La papilitis óptica puede provocar ceguera. Su detección puede ser más sencilla si se ha añadido fluoresceína al líquido que contiene metanol.

El tratamiento consiste en administrar inhibidores competitivos de la alcohol deshidrogenasa, entre los que se incluyen el etanol y el fomepizol, en similares cantidades a las que se emplean en las intoxicaciones por etilenglicol, con el fin de reducir la formación de aniones ácidos y el hiato aniónico mientras se mantenga un nivel de metanol más elevado en la sangre (cap. 110). La hemodiálisis puede ser necesaria para aumentar su eliminación.

El diagnóstico y tratamiento precoces se asocian a mejores resultados, aunque puede persistir la pérdida de visión. Esta forma de presentación se asocia con peor pronóstico, especialmente si la cantidad consumida excede los 30 ml. Como ocurre con el etilenglicol, la presencia simultánea de etanol puede ayudar a enlentecer el metabolismo del metanol y mejorar la evolución del paciente.

Alcohol isopropílico

La ingesta tóxica de alcohol isopropílico (cap. 110), como en el caso del alcohol de frotar, no provoca un aumento del hiato aniónico o cetoacidosis porque el metabolito es la acetona, pero el test para cetonas es positivo y está presente un hiato osmolal elevado.

Propilenglicol

En determinadas ocasiones, a los pacientes en las unidades de cuidados intensivos se les administran altas dosis de benzodiacepinas por vía intravenosa, como loracepam o diacepam, que contienen propilenglicol en su disolución. Otros medicamentos que también incluyen este compuesto son el fenobarbital, fenitoína, nitroglicerina y esmolol. El propilenglicol se ha empleado como sustituto menos tóxico del metanol en el líquido de los limpiaparabrisas. Puede aparecer un hiato osmolal elevado y provocar sedación, fracaso en la retirada del respirador y un aumento del nivel de lactato. La oxidación del propilenglicol, un glicol de tres carbonos, da lugar a lactato y piruvato. El tratamiento, basado en un diagnóstico precoz y en la retirada del agente responsable, suele tener un pronóstico favorable en la mayoría de los casos.

Acidosis hiperclorémica (hiato aniónico normal)

Las acidosis metabólicas hiperclorémicas (v. tabla 118-1) se producen por mecanismos renales y extrarrenales y se asocian a niveles de potasio sérico bajo, normal o elevado.

ACIDOSIS METABÓLICA HIPERCLORÉMICA DE CAUSA NO RENAL ASOCIADA A UN NIVEL DE POTASIO NORMAL O ELEVADO

Las acidosis metabólicas hiperclorémicas con una concentración de potasio normal o elevada pueden aparecer como resultado de la adición de sales de cloruro como NaCl, KCl, $CaCl_2$, NH_4Cl, arginina y clorhidrato de lisina, o HCl por sí mismo. Si la cantidad de Cl^- que entra en el organismo excede a la capacidad del riñón para eliminar las sales de Cl^- en la orina, se producirá entonces hipercloremia. La electroneutralidad se mantiene por un descenso en la concentración de HCO_3^-, y se continúa con una acidosis hiperclorémica. Aumenta la producción renal de NH_3 con el fin de mejorar la excreción de HCl (NH_4Cl). Puede aparecer hiperpotasemia debido a que la acidemia favorece la salida de K^+ de las células. La acidemia también inhibe la secreción de K^+ en el túbulo renal colector.

ACIDOSIS METABÓLICA HIPERCLORÉMICA DE CAUSA NO RENAL ASOCIADA A HIPOPOTASEMIA

Las acidosis hiperclorémicas con hipopotasemia se deben a una pérdida de líquido corporal que es bajo en Cl^- relacionada con el Na^+ y K^+ cuando se compara con la relación Cl^-/Na^+ del líquido extracelular. Por ejemplo, las pérdidas de Na^+, K^+ y HCO_3^- que se producen en el síndrome del intestino corto con las deposiciones o los aniones de ácidos orgánicos producidos por las bacterias, como el butirato, provocan una diarrea colónica que produce acidosis hiperclorémica (cap. 140). Las secreciones pancreáticas (cap. 195) o las grandes pérdidas que hay en las zonas de ileostomía pueden producir pérdida de líquidos que contienen bicarbonato. Los secretagogos como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), que se asocia a neoplasias del páncreas o de la cadena simpática (cap. 195), provocan una gran cantidad de pérdidas de HCO_3^- con las deposiciones, dando como resultado una acidosis metabólica hiperclorémica hipopotasémica. Si a esto se le suma de forma concomitante una aclorhidria gástrica, aparece el síndrome conocido como *diarrea, hipopotasemia y acidosis hipoclorhídrica*. Las derivaciones urinarias, como las ureterosigmoidostomías y las derivaciones a íleon, pueden aumentar la absorción de cloruro al intercambiarse con el bicarbonato en el segmento intestinal y producir acidosis hiperclorémica. En presencia de bacterias ureolíticas, la absorción neta de NH_4Cl puede provocar acidosis hiperclorémica e hiperamoniemia.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DE TIPOS 1 Y 2

Acidosis tubular renal proximal

La acidosis tubular renal provoca la pérdida de los cationes Na^+ y K^+ en la orina con el HCO_3^- más que con el Cl^-, produciendo de ese modo hipercloremia. La acidosis tubular proximal (tipo 2) se caracteriza por un descenso en el umbral de reabsorción del bicarbonato. El consumo de HCO_3^- y las pérdidas concomitantes de potasio se mantienen hasta que un nivel más bajo de bicarbonato sérico disminuye el HCO_3^- filtrado hasta un nivel en el cual la función combinada del túbulo proximal disfuncional y la nefrona distal lo pueden reabsorber por completo. En este punto, la orina pasa a ser ácida ($pH < 5,3$) y la producción neta de ácido iguala a la excreción neta de ácido, con un HCO_3^- plasmático bajo en el estado de equilibrio.

La acidosis tubular renal aislada proviene de mutaciones de transportadores específicos del túbulo proximal, como el cotransportador $NaHCO_3$, o del déficit hereditario de la anhidrasa carbónica. Más frecuentemente, la acidosis tubular renal proximal se asocia con el síndrome de Fanconi o con una disfunción tubular proximal generalizada. Entre las causas se encuentran (tabla 118-6) enfermedades genéticas como la deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa (cap. 161), la cistinosis (cap. 128), la intolerancia hereditaria a la fructosa (cap. 205) y la enfermedad de Wilson (cap. 211). Hay que descartar mieloma múltiple (cap. 187) y síndrome de Sjögren (cap. 268) en los pacientes adultos. El hiperparatiroidismo primario (cap. 245) provoca una acidosis tubular renal proximal e hipofosfatemia secundaria a la inhibición del intercambiador Na^+/H^+ y del cotransportador de fosfato sódico en el túbulo proximal por la hormona

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 118-6 CAUSAS DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL*

ATR DISTAL HIPOPOTASÉMICA (TIPO 1)
Nefropatías tubulares hereditarias
Mutaciones genéticas de la subunidad β de la H^+-ATPasa vacuolar
Déficit de tipo II de anhidrasa carbónica
Mutaciones del intercambiador Cl^-/HCO_3^- (AE1)
Causas genéticas
Célula falciforme
Enfermedad de Fabry
Enfermedad de Wilson
Eliptocitosis
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Enfermedad renal quística medular
Desórdenes autoinmunitarios
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Mieloma múltiple y amiloidosis
Fármacos: anfotericina, cisplatino, aminoglucósidos
Nefrocalcinosis y enfermedades que cursan con hipercalcemia
Nefropatías tubulointersticiales
Nefritis tubulointersticial aguda
Nefropatía por reflujo
Nefropatía por analgésicos
ATR PROXIMAL (TIPO 2)
Nefropatías tubulares hereditarias
Mutaciones del cotransportador $NaHCO_3$ (NBC)
Déficit de anhidrasa carbónica
Disfunción tubular proximal generalizada
Síndrome de Fanconi hereditario
Enfermedades genéticas: cistinosis, enfermedad por depósito de glucógeno (déficit de glucosa-6-fosfatasa), enfermedad de Wilson
Hormonales: hiperparatiroidismo, déficit de vitamina D
Mieloma múltiple, lisozimuria
Síndrome de Sjögren
Trasplante renal
Metales pesados: cobalto, mercurio, plomo
Fármacos: ifosfamida, tetraciclinas caducadas, tenofovir, tacrolimús, aminoglucósidos
ATR HIPERPOTASÉMICA (TIPO 4)
Nefropatías con resistencia a la acción de la aldosterona
Diabetes mellitus
Amiloidosis
Lupus eritematoso sistémico
Uropatía obstructiva
Hiporreninismo
Neuropatía autónoma (diabética)
Anemia de células falciformes
Hipoaldosteronismo primario
Insuficiencia adrenal: enfermedad de Addison
Mutaciones tubulares: seudohipoaldosteronismo
Fármacos: diuréticos ahorradores de potasio, amilorida, triamtereno, espironolactona, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, litio, trimetoprim, ciclosporina, tacrolimús, inhibidores de renina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II

*La acidosis tubular renal (ATR) de tipo 3 no se clasifica en otro listado aparte debido a que es una disfunción proximal y distal.

paratiroidea a través del monofosfato de adenosina cíclico. El hiperparatiroidismo es una de las pocas causas de acidosis metabólica con hipercalcemia. El cociente Cl^-/fosfato en plasma puede estar elevado. La toxicidad por determinados fármacos como los aminoglucósidos, el cisplatino y la ifosfamida a veces ocasiona disfunción tubular renal proximal. El fármaco antirretroviral tenofovir, un análogo de nucleótido que inhibe la transcriptasa inversa, es una causa de síndrome de Fanconi. El síndrome puede verse también después de un trasplante renal (cap. 131).

Acidosis tubular renal distal

En la acidosis tubular renal distal (tipo 1), la falta de producción de amonio conduce a una incapacidad para excretar el ácido adecuado; por tanto, existe una retención continuada de ácido en el organismo. A menudo el grado de acidemia es grave, con niveles de pH que alcanzan valores tan bajos como 7,2; mientras que el pH urinario generalmente excede 5,3.

Se describen mutaciones similares en genes que codifican la H^+-ATPasa vacuolar distal que causan acidosis tubular renal distal y sordera con carácter autosómico recesivo. Las mutaciones que producen defecto en el intercambiador proteico Cl^-/HCO_3^- (AE1) dan como resultado formas autosómicas dominantes de acidosis tubular renal distal.

La acidosis tubular renal distal (v. tabla 118-6) también se relaciona con enfermedades autoinmunitarias, incluyendo lupus eritematoso sistémico (cap. 266) y síndrome de Sjögren (cap. 268), y enfermedades genéticas como la anemia de células falciformes (cap. 163), la enfermedad de Wilson (cap. 211), la enfermedad de Fabry (cap. 208), las enfermedades quísticas renales (cap. 127) y la eliptocitosis hereditaria (cap. 161). La hipercalciuria y la hiperoxaluria pueden producir acidosis tubular renal distal; incluso puede presentarse nefrocalcinosis y nefrolitiasis. El aumento de la reabsorción de citrato en el túbulo proximal debido a la acidosis crónica también contribuye a la hipocitraturia, que es un factor de riesgo para la aparición de nefrolitiasis cálcicas (cap. 126). La orina crónicamente alcalina constituye un factor de riesgo para la formación de cálculos puros de $CaHPO_4$ (brushita). La amiloidosis (cap. 188) puede manifestarse con acidemia grave y otros datos de disfunción tubular, como la diabetes insípida nefrógena. Las enfermedades tubulointersticiales crónicas (cap. 122), como la nefropatía por reflujo (cap. 128) y la obstrucción del tracto urinario (cap. 123) pueden causar acidosis tubular renal con hipopotasemia o hiperpotasemia. La nefritis tubulointersticial aguda también puede producir una acidosis tubular renal. Fármacos como la anfotericina B pueden producir acidosis tubular renal distal hipopotasémica. El topiramato, empleado en las migrañas, es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que puede producir acidosis tubular renal proximal y distal.

ACIDOSIS METABÓLICA HIPERCLORÉMICA DE CAUSA RENAL ASOCIADA A HIPERPOTASEMIA

La acidosis hiperclorémica con hiperpotasemia (tipo 4) indica disfunción del túbulo colector cortical, que es la región donde se produce la acidificación de la orina y las alteraciones en la secreción de potasio. Algunos pacientes con niveles elevados de potasio en sangre y acidosis hiperclorémica tienen un pH urinario por debajo de 5,3, mientras que otros tienen defectos tanto en el balance de potasio como en la acidificación urinaria. La hiperpotasemia por sí misma puede empeorar la acidosis metabólica al disminuir el acúmulo de NH_3 por el mecanismo de multiplicación de contracorriente a nivel del intersticio medular.

Entre las causas se encuentran el hipoaldosteronismo hiporreninémico, como sucede en la nefropatía diabética (cap. 124); otras enfermedades tubulointersticiales (cap. 122), generalmente con daño renal asociado; la anemia de células falciformes (cap. 163), y el empleo de fármacos como los β-bloqueantes y los antiinflamatorios no esteroideos. Pueden aparecer niveles bajos de renina y aldosterona en aquellos casos de hipertensión con expansión del volumen. La ciclosporina y el tacrolimús disminuyen las fuerzas eléctricas que permiten la secreción de K^+ y H^+. La acidosis hiperpotasémica con niveles elevados de renina y aldosterona aparece en la insuficiencia adrenal (cap. 227), el hipoaldosteronismo aislado (cap. 227) y con el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, inhibidores de renina y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. Unos niveles altos de renina y aldosterona son esperables cuando las células del túbulo colector renal son insensibles a la aldosterona, como en los casos de obstrucción al flujo urinario, anemia de células falciformes, amiloidosis y lupus eritematoso sistémico. La inhibición de la aldosterona con espironolactona o eplerenona puede provocar hiperpotasemia, al igual que la inhibición del ENaC por la amilorida, el triamtereno, el trimetoprim y el litio.

El seudohipoaldosteronismo de tipo 1 es debido a mutaciones que inactivan el canal de sodio ENaC, con carácter autosómico recesivo, mientras que en el autosómico dominante aparecen mutaciones del receptor de mineralocorticoides. Ambas provocan hipovolemia, acidosis metabólica e hiperpotasemia con aumento secundario de la renina y la aldosterona. En el síndrome de Gordon (seudohipoaldosteronismo de tipo 2), aumenta la reabsorción de Na^+ y Cl^- debido a una mayor actividad del transportador distal NaCl sensible a tiacidas, produciendo hipertensión, acidosis hiperpotasémica, expansión de volumen y, consecuentemente, niveles de renina y aldosterona disminuidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El anión, o carga, hiato urinario ayuda a diferenciar la acidosis tubular renal[13] de la extrarrenal por pérdidas de bicarbonato (por ejemplo, por diarrea). Debido a que la respuesta renal fisiológica a la acidosis metabólica es un incremento en la amoniogénesis, la orina debería contener grandes cantidades de NH_4Cl mientras el riñón conserva sodio y potasio; la carga del hiato urinario, que es $(Na^+ + K^+) - Cl^-$, debería ser altamente negativa debido al NH_4^+ no medido.

En las nefropatías como la acidosis tubular renal distal, sin embargo, el hiato aniónico urinario será cero o tendrá un valor positivo debido tanto a un fallo en el proceso de la amoniogénesis o la excreción de sodio junto con potasio y bicarbonato. Con la acidosis tubular renal de tipo 2 (proximal), los pacientes a menudo tienen síndrome de Fanconi con glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria y uricosuria. En la acidosis tubular renal proximal, el pH urinario en estado de equilibrio suele ser menor de 5,3, la acidosis no es grave (p. ej., el HCO_3^- generalmente no es menor de 16) y la excreción de ácido puede igualar a la producción en esta nueva situación de equilibrio.

booksmedicos.org

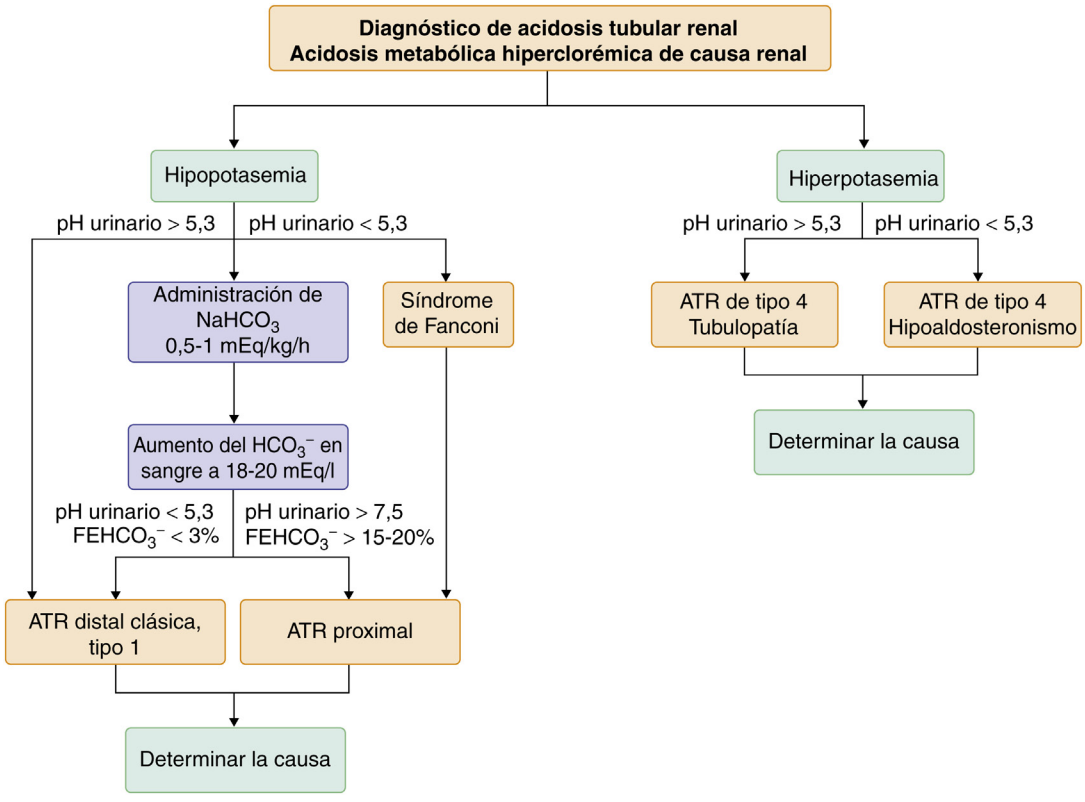

FIGURA 118-2. Diagnóstico de la acidosis tubular renal (ATR). FE = excreción fraccional; $NaHCO_3$ = bicarbonato sódico.

Al contrario que en la acidosis tubular renal proximal, la acidosis tubular renal distal (tipo 1) suele ser una afectación metabólica más grave que se acompaña en ocasiones de hipercalciuria, nefrocalcinosis, cálculos renales de fosfato cálcico (cap. 126) y enferme-dad ósea como raquitismo en niños u osteomalacia en adultos. Las acidosis tubulares renales distales y proximales generalmente pueden distinguirse a partir de una evaluación clínica detallada (fig. 118-2). Entre los datos útiles destacan la presencia de un pH urinario mayor de 5,3 en la acidosis tubular renal distal pero no en la proximal durante la acidemia; una fracción excretora de bicarbonato tal alta como del 10 al 15% en la acidosis tubular renal proximal, y el descenso del potasio sérico cuando se corrige la acidosis tubular proximal pero no en el caso de la distal.

En pacientes con un hiato aniónico sérico elevado, los aniones no medidos, como los cetoácidos y el lactato, más que el NH_4^+, se encuentran en la orina; por tanto, un hiato aniónico urinario positivo no indica una acidosis tubular renal. En ocasiones, sin embargo, la excreción renal rápida de ácidos orgánicos con el sodio y el potasio puede minimizar el aumento en el hiato aniónico sérico. En la acidosis metabólica de los adictos al pegamento, el hipurato, que es un producto del tolueno, se excreta rápidamente, dando así la apariencia de una acidosis metabólica sin hiato con un hiato aniónico urinario positivo. Del mismo modo, si los cetoácidos se eliminan completamente con la orina, la cetoacidosis se manifestará como una acidosis hiperclorémica en vez de como una acidosis con hiato aniónico.

TRATAMIENTO

Tto

Si es posible, el tratamiento de la acidosis metabólica debería ir encaminado a corregir la causa subyacente, por ejemplo suspendiendo el fármaco causante, y permitir que los mecanismos homeostáticos del organismo corrijan las alteraciones en el equilibrio acidobásico. Aquellos pacientes con un pH menor de 7,2 se tratan con infusión de bicarbonato sódico, a partir del cálculo estimado del déficit de bases en miliequivalentes, empleando la concentración de HCO_3^- sérico en miliequivalentes por litro:

$$\text{Cantidad de } HCO_3^- = (25 - [HCO_3^-]) \times \text{peso(kg)} / 2$$

De forma general, la corrección de la acidemia metabólica debería estar basada en la cantidad calculada, no administrando más del 50% de la cantidad estimada antes de recalcular. Además, esta ecuación solo se emplea para corregir el déficit; las pérdidas de 1 a 2 mEq/kg/día que se desarrollan a diario, que son equivalentes a la carga ácida diaria, deben reponerse en la acidosis tubular renal distal con $NaHCO_3$, $KHCO_3$ o sales de citrato divididas en varias tomas. A veces la acidosis tubular renal distal se acompaña de hipopotasemia y esta puede mejorar con el tratamiento. Debe evitarse el uso de citrato como sal alcalinizante en pacientes con filtrado glomerular bajo.

La acidosis tubular renal proximal en niños afecta a su crecimiento y se requieren grandes cantidades de bicarbonato por encima de 1 a 2 mEq/kg/día para corregir la acidosis, debido a que el álcali que se ingiere se excreta rápidamente en la orina alcalina. En adultos, el tratamiento a menudo se puede diferir en el tiempo debido a que la situación de equilibrio de la acidosis permite una excreción normal de ácido. La hipopotasemia puede empeorar con el tratamiento con bicarbonato de la acidosis tubular proximal.

En la acidosis tubular renal de tipo 4, el tratamiento de la hiperpotasemia con dieta pobre en potasio, diuréticos de asa o tiacídicos o sulfonato de poliestireno sódico a menudo mejora la acidificación urinaria sin tener que emplear sales de bicarbonato.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la acidosis tubular renal generalmente depende de la enfermedad subyacente, como en el caso del mieloma (cap. 187). En niños, determinadas entidades como la enfermedad renal quística medular (cap. 127) o la cistinosis (cap. 128) dan como resultado una insuficiencia renal en la adolescencia. Estos pacientes requieren tratamiento renal sustitutivo, incluyendo el trasplante. La acidosis metabólica crónica en los niños si no se trata bien, se asocia a raquitismo (cap. 244) y baja estatura.

ALCALOSIS METABÓLICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En la alcalosis metabólica, la alteración fundamental es la elevación de la concentración de bicarbonato en plasma. En respuesta al incremento del pH sistémico, desciende la ventilación alveolar para aumentar la P_{CO_2} y en consecuencia disminuye el pH. Sin embargo, la compensación respiratoria generalmente es menos efectiva en los casos de alcalosis metabólica que en los de acidosis respiratoria. Existen varios factores que contribuyen a esta situación. El primero es el hecho de que la hipoventilación también disminuye la P_{O_2}, que es un potente estímulo para los quimiorreceptores periféricos para incrementar la ventilación alveolar cuando la P_{O_2} desciende por debajo de 60 mmHg. Un segundo mecanismo que puede producir una compensación respiratoria directamente es la acidosis intracelular en el cerebro en el contexto de hipopotasemia. En la alcalosis metabólica aguda, inicialmente de forma paradójica se produce un cambio a situación de acidosis en el pH del LCR secundario a un aumento súbito en la P_{CO_2}, de forma similar se produce un pH alcalino en el LCR en la acidosis metabólica aguda, y estas situaciones activan los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

quimiorreceptores centrales y aumenta el impulso ventilatorio a pesar de la estimulación periférica para disminuir la ventilación alveolar. En la alcalosis metabólica crónica, el pH del LCR puede volver a la normalidad, así que el impulso respiratorio se controla exclusivamente a través de los quimiorreceptores periféricos. El resultado es que la respuesta ventilatoria a la alcalosis metabólica es altamente variable: algunos pacientes con alcalosis metabólica mantienen una P_{CO_2} cercana a la normalidad, y el nivel raramente supera los 60 mmHg.

La alcalosis metabólica requiere una fase de generación, en la que el HCO_3^- nuevo se añade al líquido extracelular, y una fase de mantenimiento, en la que la nueva concentración de HCO_3^- se mantiene en el tiempo. Sin la fase de mantenimiento, un riñón que mantenga normales las funciones tubular y de filtración tiene una elevada capacidad para excretar HCO_3^-, previniendo, por lo tanto, la alcalosis. El mantenimiento de una concentración elevada de HCO_3^- generalmente se produce por depleción de volumen, una tasa reducida de filtrado glomerular, hipopotasemia o niveles bajos de cloruro.

Alcalosis metabólica de causa renal asociada con depleción de volumen

La alcalosis metabólica de causa renal es el resultado de una excreción urinaria excesiva de cloruro, generalmente debido al tratamiento con diuréticos que inhiben la reabsorción de Cl^-. La pérdida de Cl^- produce hipocloremia, con un incremento compensatorio en el HCO_3^- plasmático para mantener la electroneutralidad. La depleción del volumen extracelular estimula el eje renina-angiotensina-aldosterona, y los niveles elevados de aldosterona que se encuentran por encima de las tasas de flujo distal urinario dan como resultado un incremento en la excreción de K^+ e hipopotasemia. La depleción de volumen y la hipopotasemia favorecen la reabsorción proximal de HCO_3^-, perpetuando de este modo la alcalosis, y el fallo prerrenal en el flujo glomerular limita la filtración de HCO_3^-.

Existen síndromes genéticos importantes pero poco frecuentes que se caracterizan por el consumo del cloruro urinario, entre los que se incluyen el de Bartter y el de Gitelman. El síndrome de Bartter, de carácter autosómico recesivo, es un estado de pérdida de sal asociado con depleción de volumen extracelular y una excesiva pérdida urinaria de cloruro que produce hipopotasemia y alcalosis metabólica hipoclorémica. Secundariamente hay un aumento de los niveles sanguíneos de renina y aldosterona, además de hiperplasia celular renal yuxtaglomerular. El síndrome se asemeja a los efectos que provoca la furosemida en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle; se han descrito mutaciones a nivel del cotransportador Na-K-2Cl, el canal de potasio medular externo renal (ROMK) y en los canales de cloro. Ya que la reabsorción de calcio se produce en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, el síndrome de Bartter (cap. 128), como la furosemida, provoca hipercalciuria y nefrocalcinosis además de poliuria, debido a la capacidad reducida de concentrar la orina.

El síndrome de Gitelman es una causa autosómica recesiva de depleción de volumen extracelular, consumo urinario de cloruro y alcalosis metabólica hipopotasémica. Es debido a mutaciones que inactivan al gen *SLC12A3* que a su vez codifica al cotransportador NaCl sensible a tiacidas a nivel del túbulo renal distal. La capacidad para concentrar la orina no se ve afectada, y los pacientes tienen hipocalciuria porque la reabsorción disminuida de NaCl en el túbulo distal se asocia con un descenso en la excreción de calcio. La hipomagnesemia puede ser grave.

Alcalosis metabólica de causa no renal con depleción del volumen extracelular

La alcalosis metabólica aparece como resultado de pérdidas gastrointestinales de Cl^- por vómitos, aspiración nasogástrica o diarrea secretora. En estos casos, el volumen extracelular se encuentra contraído, se desarrolla hipocloremia y los valores de cloruro en orina son inferiores a 20 mEq/l.

En el síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 195), debido a secreción ácida gástrica inducida por un exceso de gastrina, aparecen deposiciones ácidas con alto contenido en cloruro. La diarrea no provoca acidosis metabólica, salvo cuando la relación electrolítica $[(Na^+ + K^+) - Cl^-]$ en las heces es menor que el HCO_3^- plasmático.

Las gastroenteritis infecciosas, la clorhidrorrea congénita y los adenomas vellosos son causa de pérdida de cloruro con las deposiciones. La clorhidrorrea congénita es una enfermedad autosómica recesiva en la que el intercambiador apical Cl^-/HCO_3^- del intestino es defectuoso y se asocia con una infrarregulación del gen adenoma *(DRA)*.

Al vomitar, el evento inicial es la pérdida de HCl. Esta secreción de HCl en la luz gástrica por parte de las células parietales es pareja a la absorción de HCO_3^- en el intercambio con cloruro a nivel de la membrana basolateral. Cuando en condiciones normales el ácido gástrico se excreta, un aumento leve del HCO_3^- sérico pasa a la orina y produce una «corriente alcalina». Con los vómitos, sin embargo, la pérdida neta de HCl genera la alcalosis. Inicialmente, este aumento de HCO_3^- se filtra a través del glomérulo y se excreta por la orina acompañado por Na^+ y K^+; posteriormente comienza a desarrollarse depleción de volumen. Si los vómitos continúan, la depleción del volumen extracelular empeora, cae el filtrado glomerular y se limita la filtración de HCO_3^-. La depleción de volumen estimula el eje renina-angiotensina II-aldosterona, con lo que aumenta la reabsorción proximal de líquido y HCO_3^-, y la reabsorción distal de Na^+ mediada por la acción de la aldosterona, y un incremento de la secreción de H^+ aumenta la reabsorción de HCO_3^-. Estos efectos disminuyen la pérdida renal de Na^+ a expensas de mantener la alcalosis metabólica. La bicarbonaturia y el hiperaldosteronismo provocan pérdidas significativas de K^+, y aparece hipopotasemia. Esta hipopotasemia en este momento es por pérdidas renales, no gastrointestinales, como consecuencia de intentar mantener el volumen extracelular. La hipopotasemia además favorece una mayor reabsorción proximal de $NaHCO_3$, secreción distal de H^+ y reabsorción de K^+, todo ello a expensas de promover la reabsorción de HCO_3^-. Cuando cesan los vómitos o la aspiración nasogástrica, se produce un nuevo estado de equilibrio, desarrollándose la aciduria paradójica de la alcalosis metabólica cuando la reabsorción de HCO_3^- es completa y la orina contiene niveles bajos de Na^+, K^+ y Cl^-. El paciente puede estar hipovolémico, hipopotasémico y alcalémico, pero debido a que el balance acidobásico, el Na^+ y el K^+ se encuentran estrechamente unidos, generalmente se evita una depleción grave de volumen, así como la depleción de potasio y la alcalemia.

La mayoría de las alcalosis metabólicas de causa no renal con depleción de volumen se deben a pérdidas gastrointestinales. Sin embargo, algunos pacientes con fibrosis quística (cap. 89) desarrollan alcalosis hipoclorémica como consecuencia de un contenido excesivo de cloruro en el sudor en relación con la mutación del gen *CFTR*.

La glándula sudorípara, al igual que las células principales del riñón, contiene el canal de sodio epitelial sensible a aldosterona, de modo que la absorción de Na^+ a partir del conducto glandular hace que la luz sea electronegativa. Cuando la absorción de Cl^- está disminuida, como en la fibrosis quística (cap. 89), la luz se hace más negativa, por lo que disminuye la absorción de Na^+, Cl^- y líquido, y el sudor es más salado; la mayor pérdida proporcional de Cl^- genera una alcalosis metabólica hipoclorémica.

Alcalosis metabólica de causa renal con expansión de volumen e hipertensión

Los factores renales que causan alcalosis metabólica y expansión de volumen se deben a un incremento proporcionalmente mayor en la reabsorción de Na^+ por encima del que se requiere para mantener un estado de equilibrio del balance de Na^+, más que la pérdida primaria del anión Cl^-. Como el Na^+ se reabsorbe, la electroneutralidad se mantiene por un incremento en el HCO_3^- plasmático. Puede aumentar la concentración de Na^+ plasmático, y el balance de Cl^- es normal; el Cl^- aparece en orina y la hipocloremia está ausente. En el riñón, la pérdida excesiva del ácido producido, como el NH_4Cl, genera una alcalosis metabólica, en la que el bicarbonato nuevo generado se produce por la secreción de protones a través de las H^+-ATPasa en la nefrona distal. El H^+ después se combina con NH_3 para formar NH_4^+ en orina.

El Na^+ se reabsorbe independientemente del Cl^- a nivel del túbulo colector cortical gracias a células sensibles a aldosterona que tienen ENaC. Cuando el Na^+ se reabsorbe en las células principales del túbulo colector cortical, la luz tubular es electronegativa y estimula tanto la secreción de K^+ como la de H^+ por las H^+-ATPasa electrogénicas. Mientras el HCO_3^- permanece en la luz tubular, los protones que se han secretado completan su reabsorción. Otros protones adicionales que se secretan, se combinan con NH_3 y fosfatos, y llevan a la excreción neta de ácido. Cualquier incremento en el mecanismo secretor distal de H^+ producirá más ácido urinario; se generará más HCO_3^- nuevo y regresará al líquido extracelular que ahora se encuentra expandido, y se desarrollará alcalosis metabólica. El HCO_3^- plasmático aumentado se filtrará, pero en ausencia de un estímulo que incremente la reabsorción proximal de HCO_3^- fluirá distalmente para ser reabsorbido por la secreción aumentada de H^+ en el túbulo colector. Al principio la alcalosis es leve, pero la reabsorción de Na^+ que se encuentra aumentada en el túbulo colector cortical conducirá también a una mayor secreción de K^+ e hipopotasemia. La hipopotasemia aumenta la capacidad de reabsorción proximal de HCO_3^-, oponiéndose de ese modo a la expansión de volumen, así que la entrega distal de HCO_3^- disminuye. La secreción distal de H^+ más alta de lo normal titula los tampones urinarios, así que el HCO_3^- «nuevo» se forma y empeora la alcalosis. La alcalosis metabólica en los síndromes de hipermineralocortisolismo se sustenta por la hipopotasemia.

Alcalosis metabólica de causa no renal asociada con volumen normal o expandido

Si un paciente alcalótico no está hipoclorémico, la electroneutralidad debe estar mantenida por depleción de un anión diferente o por una excesiva concentración de un catión. Un ejemplo de alcalosis metabólica asociada con depleción de un anión que no sea el cloruro es la alcalosis hipoproteinémica con hipoalbuminemia y un hiato aniónico pequeño. El balance de cloruro es normal y aparece el cloruro en orina.

La alcalosis también puede deberse a la adición de sales básicas que contienen aniones orgánicos. La respuesta fisiológica a la ingesta de $NaHCO_3$ es una alcalinización urinaria rápida debido a un umbral de reabsorción de HCO_3^- inalterado. Sin embargo, un exceso de HCO_3^-, como el producido al alcalinizar la orina de

booksmedicos.org

un paciente, expande el volumen y provoca alcalemia, sobre todo en presencia de depleción de volumen o de un bajo filtrado glomerular. El síndrome de leche-alcalinos se asocia con hiperpotasemia, alcalemia y concentración normal de cloruro; generalmente se observa en pacientes con insuficiencia renal que ingieren leche o antiácidos que contienen calcio.

Otras situaciones en las que la ingesta de sales básicas produce alcalosis metabólica incluyen la infusión de gran cantidad de sales de sodio que provienen de compuestos orgánicos metabolizados como acetato, citrato, lactato o bicarbonato; la hiperalimentación con sales de acetato; la diálisis peritoneal crónica empleando lactato o acetato como líquido de diálisis; y las transfusiones masivas o la plasmaféresis, en las que se liberan grandes cantidades de citrato empleado como anticoagulante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La alcalosis metabólica leve por encima de un pH de 7,5 generalmente es asintomática. Cuando el pH es mayor de 7,55, la alcalosis por sí misma y su hipoventilación compensatoria en la mayoría de los casos se asocian con encefalopatía metabólica. Entre los síntomas se incluyen confusión, obnubilación, delirio y coma. Desciende el umbral para las convulsiones; aparecen tetania, parestesias, calambres musculares, y también se ven otros síntomas de hipopotasemia. En aquellos pacientes que tengan asociado un calcio disminuido, estos signos pueden aparecer con valores de pH por encima de 7,45. Otros hallazgos son la hipotensión y las taquiarritmias. Aumenta la producción de lactato como resultado de una mayor glucólisis anaeróbica.

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar la causa de la alcalosis metabólica es importante distinguir si se trata de alcalosis sensible al cloro o resistente al mismo. Generalmente, la alcalosis metabólica se divide en dos categorías en función de su sensibilidad al cloro (v. tabla 118-2). La alcalosis metabólica sensible al cloro se asocia con una depleción de cloruro y del líquido extracelular, y aparece en casos de pérdidas gástricas y empleo de diuréticos. Una clave en el diagnóstico consiste en medir electrólitos en sangre. El HCO_3^- aumenta a medida que desciende el cloruro sérico (alcalosis hipoclorémica). La alcalosis metabólica resistente al cloro se ve en pacientes con expansión del líquido extracelular en situaciones como el hiperaldosteronismo primario y en la hipopotasemia. En pacientes con hipopotasemia, la entrada de iones hidrógeno en las células puede producir también alcalosis metabólica.

Los vómitos, la aspiración nasogástrica y la diarrea son causas frecuentes de alcalosis metabólica. Sin embargo, el síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 195), los adenomas vellosos (cap. 193) o los VIPomas (cap. 195) pueden ser más difíciles de diagnosticar a menos que exista un alto índice de sospecha.

Los pacientes con alcalosis metabólica hipopotasémica con presión arterial normal o baja y concentraciones de cloruro en orina alrededor de los 25 mEq/l pueden estar tomando subrepticiamente diuréticos del tipo de la furosemida o las tiacidas. La detección del fármaco se documenta mediante una prueba de análisis de diurético. Si la prueba es negativa, se deben considerar los síndromes de Bartter o Gitelman (cap. 128). El síndrome de Bartter es menos frecuente, generalmente más grave y aparece en pacientes jóvenes. La presencia de hipercalciuria es sugestiva de síndrome de Bartter, mientras que la hipocalciuria y la hipomagnesemia sugieren síndrome de Gitelman.

Las causas específicas de alcalosis renal con expansión de volumen e hipertensión pueden clasificarse de acuerdo a los niveles de renina y aldosterona. El aumento primario de la renina con elevación secundaria de la aldosterona aparece en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal (cap. 125), tumores renales secretores de renina (cap. 67) y en casos de hipertensión maligna (cap. 67). Una renina baja y una aldosterona elevada son características del hiperaldosteronismo primario del adenoma o la hiperplasia adrenal (cap. 227). En el hipercortisolismo y en los tumores secretores de hormona adrenocorticótropa (cap. 227) existen niveles elevados de cortisol con expansión de volumen. La inhibición de la enzima intracelular 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, que inactiva el cortisol en forma de cortisona en la célula principal, producirá niveles bajos de renina, aldosterona y alcalosis hipopotasémica. Tanto las mutaciones genéticas (síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides) como el exceso de consumo del ácido glicírrico que aparece en el regaliz y en bebidas que contienen anís son causa de bloqueo de esta enzima. Otra causa de hipertensión con alcalosis hipopotasémica pero con niveles bajos de renina y aldosterona es el síndrome de Liddle (cap. 128), debido a una mutación del canal de sodio en el túbulo colector cortical (ENaC) que produce una mayor reabsorción de Na^+.

La alcalosis metabólica puede aparecer también sin expansión de volumen cuando un anión no reabsorbible se encuentra en la luz del túbulo colector cortical. Los nitratos, sulfatos y determinados antibióticos como la nafcilina, la carbenicilina y la ticarcilina producen una secreción de K^+ y H^+ y reabsorción de Na^+. La administración tópica de nitrato en los quemados puede producir alcalosis.

TRATAMIENTO

En pacientes con alcalosis metabólica sensible al cloro (v. tabla 118-2), el tratamiento está encaminado a aumentar la excreción urinaria de bicarbonato. En aquellos con alcalosis leve o moderada, una dieta libre en sal y la administración de cloruro potásico es efectiva en aumentar la excreción de HCO_3^-. El déficit de K aproximadamente es 100 mEq por cada 1 mEq/l de descenso del potasio sérico. Si no se repone el cloruro de potasio, al mejorar la filtración y la reabsorción proximal se producirá un consumo importante de potasio a medida que se produce la bicarbonaturia y que permanecen los efectos de la aldosterona. Además, la resolución completa de la alcalosis no se conseguirá hasta que el K^+ se normalice. En un paciente con insuficiencia renal y vómitos, la elevación del HCO_3^- puede llegar a ser más grave debido a que la filtración de HCO_3^- es menor. En los casos de expansión de volumen y alcalosis, puede administrarse acetazolamida cuidadosamente mientras se monitoriza una posible pérdida potencial de K^+. Si con ello no conseguimos el objetivo deseado, pueden administrarse soluciones de HCl (0,1 N HCl). La cantidad de H^+ a administrar, en miliequivalentes, se calcula como el producto del cambio deseado en la concentración sérica de HCO_3^- (mEq/l) por 0,5 veces el peso corporal en kilogramos. Es probable que este cálculo sobreestime la cantidad de ácido necesaria para la corrección, así que no se debe administrar más de un tercio de la cantidad antes de recalcular con el fin de evitar la acidosis metabólica. No debería marcarse como objetivo la corrección completa de HCO_3^-. En ausencia de enfermedad renal, la acetazolamida por vía intravenosa (250 a 500 mg cada 8 h) puede ser efectiva, pero en ocasiones aumenta de manera significativa las pérdidas de K^+.

Entre los pacientes resistentes al cloro (v. tabla 118-2) se incluyen aquellos con exceso de mineralocorticoide. En ellos la alcalosis metabólica puede disminuir al reemplazar el potasio o al bloquear la reabsorción de Na^+ con antagonistas de aldosterona, como la espironolactona, comenzando con 25 mg por vía oral, o amilorida, con 5 mg de inicio. La indometacina sirve para tratar con eficacia el síndrome de Bartter (cap. 128) interfiriendo con la prostaglandina E_2 al permitir una mayor reabsorción de NaCl en la porción gruesa ascendente del asa. Los síndromes de Gitelman y Bartter responden muy bien al tratamiento con combinación de cloruro de potasio y diurético ahorrador de potasio, además de suplementos de magnesio si fuera necesario.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

La acidosis respiratoria se caracteriza por una elevación primaria en la P_{CO_2} como reflejo de un pH arterial descendido con una elevación variable en la concentración de HCO_3^-. Generalmente se produce por un descenso en la ventilación alveolar debida a enfermedad pulmonar (cap. 104), agotamiento de la musculatura respiratoria, anomalías musculoesqueléticas de la pared torácica y alteraciones en el control de la ventilación (cap. 86).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos en la acidosis respiratoria se relacionan con el grado y duración de la misma y si se asocian o no a hipoxemia. Un aumento brusco en la P_{CO_2} puede provocar confusión, ansiedad, psicosis, asterixis, convulsiones y mioclonías, con depresión progresiva del nivel de conciencia y coma con una P_{CO_2} arterial mayor de 60 mmHg (narcosis por CO_2). La hipercapnia, que provoca un aumento del volumen y del flujo sanguíneo cerebral, ocasiona signos y síntomas de hipertensión intracraneal, incluyendo cefalea y papiledema. Otras manifestaciones de la acidosis respiratoria aguda son aquellas que se producen por la liberación de catecolaminas, como rubor cutáneo, diaforesis y mayor contractilidad miocárdica con incremento del volumen de eyección. Entre los síntomas de la hipercapnia crónica destacan astenia, letargia y confusión, además de los hallazgos que aparecen en la hipercapnia aguda.

El curso lento de algunas de estas enfermedades permite al riñón compensar de una manera adecuada a medida que la enfermedad progresa aumentando la excreción de iones hidrógeno en forma de amonio y generando y reabsorbiendo bicarbonato para restaurar el pH hasta valores normales. Este proceso de compensación es máximo a partir de los 3-5 días de inicio de la acidosis respiratoria. La acidosis respiratoria crónica se acompaña a menudo de retención crónica de retención de $NaHCO_3$ y de edemas.

DIAGNÓSTICO

Causas potenciales de acidosis respiratoria son fármacos de acción central, ictus e infecciones; enfermedades que cursan con obstrucción de la vía aérea, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 88) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 104); alteración en la ventilación (cap. 86), y enfermedades neuromusculares como miastenia *gravis* (cap. 422) y distrofias musculares (cap. 421). La hipercapnia permisiva se ha empleado para definir a aquellos pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda cuando el daño pulmonar está en relación con la ventilación mecánica (cap. 105).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento tanto de la acidosis respiratoria aguda como de la crónica debe ir dirigido fundamentalmente a corregir la enfermedad subyacente y asegurar una ventilación adecuada. En la acidosis respiratoria aguda hay que utilizar inmediatamente medidas para mejorar la acidemia y la hipoxemia, incluyendo, si es necesario, tanto la intubación como la ventilación mecánica asistida (cap. 105). Los pacientes con coma mixedematoso requieren tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea (cap. 226).

En pacientes con acidosis respiratoria crónica compensada, la corrección de la hipercapnia de forma inmediata y completa produce en ocasiones una alcalosis metabólica posthipercápnica. Los pacientes con hipercapnia e hipoxemia crónicas deben recibir el oxígeno necesario a pesar de que aumente su P_{CO_2}. Esta elevación no se debe necesariamente a la pérdida del estímulo que supone la hipoxia para la ventilación, sino que puede deberse a la liberación de CO_2 de la hemoglobina en presencia de oxígeno, o a que la vasodilatación arteriolar inducida por el oxígeno aumenta la perfusión a alvéolos mal ventilados. Los pacientes que se están recuperando de una acidosis respiratoria crónica reagudizada precisan un estrecho seguimiento con el fin de corregir la hipopotasemia, la hipocloremia y la hipovolemia si estuvieran presentes, para permitir que haya una adecuada excreción renal de bicarbonato.

El tratamiento con bicarbonato no está indicado para la acidosis respiratoria a menos que el pH sea inferior a 7 y que el paciente vaya a ser intubado. El tratamiento con bicarbonato desempeña un papel fundamental en pacientes con insuficiencia renal (cap. 130), en quienes no existe la posibilidad de una adecuada excreción de ácidos compensatoria.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En la alcalosis respiratoria, un descenso inicial de la P_{CO_2} se refleja en un aumento del pH arterial y reducciones variables de la concentración del bicarbonato en plasma. La causa más frecuente es la hiperventilación alveolar, no una menor producción de CO_2.

La hipocapnia aguda provoca una elevación inicial del pH del LCR y del medio intracelular a nivel cerebral. Sin embargo, esta elevación rápidamente se compensa a través de un descenso en los niveles de bicarbonato. En la alcalosis respiratoria aguda, uno de los mecanismos fundamentales de este descenso del bicarbonato parece ser la generación de lactato como resultado de la vasoconstricción, la hipoxia y el incremento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La combinación del aumento de la demanda de oxígeno y una disminución en su liberación contribuyen a los efectos adversos que se producen en la alcalosis hipocápnica.

El flujo sanguíneo cerebral disminuye significativamente por la hipocapnia, que es un potente vasoconstrictor. En una acidosis respiratoria, el SNC se afecta inmediatamente por reducciones en la P_{CO_2} sistémica debido a la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para el CO_2. Además, como sucede en la acidosis respiratoria, el LCR y el pH intracelular muestran una respuesta inicial que se iguala al incremento del pH sistémico.

La compensación renal para la hipocapnia mantenida es completa a las 36-72 h. El mecanismo se apoya fundamentalmente en la reducción neta de la excreción renal de hidrogeniones, que en gran parte se lleva a cabo descendiendo la excreción de amonio y de acidez titulable. También disminuye el umbral de excreción de bicarbonato, y aparece bicarbonaturia. Como resultado, los niveles de bicarbonato disminuyen, y el pH arterial vuelve a la normalidad.

La exposición aguda a grandes altitudes (cap. 94) provoca hiperventilación inducida por la hipoxia. Su compensación requiere al menos varios días y se caracteriza por un incremento progresivo de la hiperventilación, una disminución progresiva de la P_{CO_2} y una recuperación de la P_{O_2}. El efecto del estímulo hipóxico sobre la ventilación es modulado inicialmente por los efectos de la alcalosis, tanto periféricos como centrales. Sin embargo, al disminuir el HCO_3^- en el LCR, disminuye la inhibición del estímulo central de la ventilación. Una vez alcanzado un estado de equilibrio, el estímulo de la ventilación depende de los efectos de la hipoxemia y la alcalemia sobre los quimiorreceptores periféricos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la alcalosis respiratoria van a depender del grado y la duración de la afección que la desencadenó, pero fundamentalmente son las de la enfermedad subyacente. La hipocapnia crónica no parece asociarse con síntomas clínicos relevantes.

Los síntomas de la hipocapnia aguda se atribuyen fundamentalmente a la alcalemia, e incluyen mareo, parestesias en extremidades y peribucales, confusión, asterixis, hipotensión, convulsiones y coma. La mayoría de los síntomas, que se manifiestan solo cuando la P_{CO_2} desciende por debajo de 25 o 30 mmHg, pueden estar relacionados con el descenso de la perfusión cerebral o por disminución del calcio libre debido a que en la alcalosis aumenta la fracción de calcio que se une a proteínas. La sensación de ahogo y el dolor torácico que frecuentemente se aprecian en los pacientes que hiperventilan debido a dolor o por ansiedad no parecen estar relacionados con la hipocapnia.

DIAGNÓSTICO

La hiperventilación alveolar que provoca alcalosis respiratoria se ve con la hipoxemia de la enfermedad pulmonar (cap. 83), la insuficiencia cardíaca (cap. 58), en grandes alturas (cap. 94) o con la anemia. La ventilación mecánica (cap. 105) es también una causa frecuente de alcalosis respiratoria.

Otras destacables son también la estimulación primaria del quimiorreceptor central, como sucede en la sepsis (cap. 108), la cirrosis hepática (cap. 153), la intoxicación por salicilatos (caps. 37 y 110), en la corrección de la acidosis metabólica, la hipertermia (cap. 109) y el embarazo, además de la hiperventilación cortical por ansiedad o dolor. En estos casos, las señales centrales son más importantes que los quimiorreceptores periféricos hasta que el estímulo inicial desaparece.

Las enfermedades neurológicas más importantes que pueden estimular la hiperventilación alveolar son el ictus, infecciones, traumatismos o neoplasias. Pueden darse dos patrones respiratorios: hiperventilación central y respiración de Cheyne-Stokes (cap. 86). El primero se asocia a lesiones a nivel pontino-mesencefálico, es regular pero con aumento de frecuencia y de volumen corriente. El segundo se caracteriza por períodos de hiperventilación alternando con apnea, y aparece en pacientes con lesiones corticales bilaterales o pontinas superiores y en pacientes con insuficiencia cardíaca.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la alcalosis respiratoria debe ir dirigido a tratar la causa subyacente que provoca la alteración. El síndrome de hiperventilación es un diagnóstico de exclusión, pero pacientes que tienen síntomas como tetania y síncope, y que no tienen otras causas más graves de hiperventilación pueden ser tratados mediante mascarilla con reservorio. Puede aparecer hipofosfatemia, que en la mayoría de los casos mejora con el tratamiento de la alcalosis. Los pacientes con alcalosis respiratoria secundaria al mal de las alturas pueden pretratarse con acetazolamida para inducir acidosis metabólica; así se previene una elevación excesiva en el pH (cap. 94).

Bibliografía de grado A

Grado A

A1. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, et al. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol.* 2012;35:540-547.

A2. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2075-2084.

A3. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303:739-746.

A4. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med.* 1990;112:492-498.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

119 TRASTORNOS DEL MAGNESIO Y EL FÓSFORO

ALAN S. L. YU

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

METABOLISMO DEL MAGNESIO

El magnesio es un importante componente mineral del esqueleto óseo e interviene como cofactor de muchas enzimas metabólicas y en la regulación de los canales iónicos y de los transportadores en tejidos excitables.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento tanto de la acidosis respiratoria aguda como de la crónica debe ir dirigido fundamentalmente a corregir la enfermedad subyacente y asegurar una ventilación adecuada. En la acidosis respiratoria aguda hay que utilizar inmediatamente medidas para mejorar la acidemia y la hipoxemia, incluyendo, si es necesario, tanto la intubación como la ventilación mecánica asistida (cap. 105). Los pacientes con coma mixedematoso requieren tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea (cap. 226).

En pacientes con acidosis respiratoria crónica compensada, la corrección de la hipercapnia de forma inmediata y completa produce en ocasiones una alcalosis metabólica posthipercápnica. Los pacientes con hipercapnia e hipoxemia crónicas deben recibir el oxígeno necesario a pesar de que aumente su P_{CO_2}. Esta elevación no se debe necesariamente a la pérdida del estímulo que supone la hipoxia para la ventilación, sino que puede deberse a la liberación de CO_2 de la hemoglobina en presencia de oxígeno, o a que la vasodilatación arteriolar inducida por el oxígeno aumenta la perfusión a alvéolos mal ventilados. Los pacientes que se están recuperando de una acidosis respiratoria crónica reagudizada precisan un estrecho seguimiento con el fin de corregir la hipopotasemia, la hipocloremia y la hipovolemia si estuvieran presentes, para permitir que haya una adecuada excreción renal de bicarbonato.

El tratamiento con bicarbonato no está indicado para la acidosis respiratoria a menos que el pH sea inferior a 7 y que el paciente vaya a ser intubado. El tratamiento con bicarbonato desempeña un papel fundamental en pacientes con insuficiencia renal (cap. 130), en quienes no existe la posibilidad de una adecuada excreción de ácidos compensatoria.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En la alcalosis respiratoria, un descenso inicial de la P_{CO_2} se refleja en un aumento del pH arterial y reducciones variables de la concentración del bicarbonato en plasma. La causa más frecuente es la hiperventilación alveolar, no una menor producción de CO_2.

La hipocapnia aguda provoca una elevación inicial del pH del LCR y del medio intracelular a nivel cerebral. Sin embargo, esta elevación rápidamente se compensa a través de un descenso en los niveles de bicarbonato. En la alcalosis respiratoria aguda, uno de los mecanismos fundamentales de este descenso del bicarbonato parece ser la generación de lactato como resultado de la vasoconstricción, la hipoxia y el incremento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La combinación del aumento de la demanda de oxígeno y una disminución en su liberación contribuyen a los efectos adversos que se producen en la alcalosis hipocápnica.

El flujo sanguíneo cerebral disminuye significativamente por la hipocapnia, que es un potente vasoconstrictor. En una acidosis respiratoria, el SNC se afecta inmediatamente por reducciones en la P_{CO_2} sistémica debido a la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para el CO_2. Además, como sucede en la acidosis respiratoria, el LCR y el pH intracelular muestran una respuesta inicial que se iguala al incremento del pH sistémico.

La compensación renal para la hipocapnia mantenida es completa a las 36-72 h. El mecanismo se apoya fundamentalmente en la reducción neta de la excreción renal de hidrogeniones, que en gran parte se lleva a cabo descendiendo la excreción de amonio y de acidez titulable. También disminuye el umbral de excreción de bicarbonato, y aparece bicarbonaturia. Como resultado, los niveles de bicarbonato disminuyen, y el pH arterial vuelve a la normalidad.

La exposición aguda a grandes altitudes (cap. 94) provoca hiperventilación inducida por la hipoxia. Su compensación requiere al menos varios días y se caracteriza por un incremento progresivo de la hiperventilación, una disminución progresiva de la P_{CO_2} y una recuperación de la P_{O_2}. El efecto del estímulo hipóxico sobre la ventilación es modulado inicialmente por los efectos de la alcalosis, tanto periféricos como centrales. Sin embargo, al disminuir el HCO_3^- en el LCR, disminuye la inhibición del estímulo central de la ventilación. Una vez alcanzado un estado de equilibrio, el estímulo de la ventilación depende de los efectos de la hipoxemia y la alcalemia sobre los quimiorreceptores periféricos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la alcalosis respiratoria van a depender del grado y la duración de la afección que la desencadenó, pero fundamentalmente son las de la enfermedad subyacente. La hipocapnia crónica no parece asociarse con síntomas clínicos relevantes.

Los síntomas de la hipocapnia aguda se atribuyen fundamentalmente a la alcalemia, e incluyen mareo, parestesias en extremidades y peribucales, confusión, asterixis, hipotensión, convulsiones y coma. La mayoría de los síntomas, que se manifiestan solo cuando la P_{CO_2} desciende por debajo de 25 o 30 mmHg, pueden estar relacionados con el descenso de la perfusión cerebral o por disminución del calcio libre debido a que en la alcalosis aumenta la fracción de calcio que se une a proteínas. La sensación de ahogo y el dolor torácico que frecuentemente se aprecian en los pacientes que hiperventilan debido a dolor o por ansiedad no parecen estar relacionados con la hipocapnia.

DIAGNÓSTICO

La hiperventilación alveolar que provoca alcalosis respiratoria se ve con la hipoxemia de la enfermedad pulmonar (cap. 83), la insuficiencia cardíaca (cap. 58), en grandes alturas (cap. 94) o con la anemia. La ventilación mecánica (cap. 105) es también una causa frecuente de alcalosis respiratoria.

Otras destacables son también la estimulación primaria del quimiorreceptor central, como sucede en la sepsis (cap. 108), la cirrosis hepática (cap. 153), la intoxicación por salicilatos (caps. 37 y 110), en la corrección de la acidosis metabólica, la hipertermia (cap. 109) y el embarazo, además de la hiperventilación cortical por ansiedad o dolor. En estos casos, las señales centrales son más importantes que los quimiorreceptores periféricos hasta que el estímulo inicial desaparece.

Las enfermedades neurológicas más importantes que pueden estimular la hiperventilación alveolar son el ictus, infecciones, traumatismos o neoplasias. Pueden darse dos patrones respiratorios: hiperventilación central y respiración de Cheyne-Stokes (cap. 86). El primero se asocia a lesiones a nivel pontino-mesencefálico, es regular pero con aumento de frecuencia y de volumen corriente. El segundo se caracteriza por períodos de hiperventilación alternando con apnea, y aparece en pacientes con lesiones corticales bilaterales o pontinas superiores y en pacientes con insuficiencia cardíaca.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la alcalosis respiratoria debe ir dirigido a tratar la causa subyacente que provoca la alteración. El síndrome de hiperventilación es un diagnóstico de exclusión, pero pacientes que tienen síntomas como tetania y síncope, y que no tienen otras causas más graves de hiperventilación pueden ser tratados mediante mascarilla con reservorio. Puede aparecer hipofosfatemia, que en la mayoría de los casos mejora con el tratamiento de la alcalosis. Los pacientes con alcalosis respiratoria secundaria al mal de las alturas pueden pretratarse con acetazolamida para inducir acidosis metabólica; así se previene una elevación excesiva en el pH (cap. 94).

Bibliografía de grado A

Grado A

A1. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, et al. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol.* 2012;35:540-547.

A2. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2075-2084.

A3. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303:739-746.

A4. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med.* 1990;112:492-498.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

119 TRASTORNOS DEL MAGNESIO Y EL FÓSFORO

ALAN S. L. YU

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

METABOLISMO DEL MAGNESIO

El magnesio es un importante componente mineral del esqueleto óseo e interviene como cofactor de muchas enzimas metabólicas y en la regulación de los canales iónicos y de los transportadores en tejidos excitables.

booksmedicos.org

Metabolismo normal del magnesio

La mayor parte del magnesio del organismo se encuentra en el hueso o a nivel intracelular, y solo el 1% se distribuye en el líquido extracelular. La concentración sérica normal es de 1,8 a 2,3 mg/dl (1,5 a 1,9 mEq/l). El aporte medio diario a través de la ingesta es de 300 mg, y se encuentra sobre todo en verduras, frutos secos, cereales de grano entero, leche y marisco. Se absorbe fundamentalmente en el yeyuno y el íleon. En el riñón, del 70 al 80% del magnesio se filtra por el glomérulo, siendo reabsorbido en gran parte a lo largo del túbulo, sobre todo en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle. En situaciones de déficit o exceso de magnesio, la reabsorción tubular renal está rigurosamente controlada para que la excreción de magnesio se ajuste en función de las necesidades.

DÉFICIT DE MAGNESIO

BIOPATOLOGÍA

El déficit de magnesio generalmente se detecta cuando la hipomagnesemia llega a ser evidente. Sin embargo, debido a que se almacena fundamentalmente a nivel intracelular, puede aparecer una depleción significativa del mismo antes de que se detecten alteraciones en sus niveles.

El déficit de magnesio puede deberse a deficiencia nutricional, malabsorción intestinal, redistribución al hueso o pérdidas cutáneas, gastrointestinales o renales (tabla 119-1). La dosis recomendada diaria es de 420 mg en hombres y 320 mg en mujeres. Aproximadamente el 25% de los individuos que consumen alcohol tienen hipomagnesemia crónica debido a la combinación de una ingesta nutricional deficitaria junto con un aumento de pérdidas a través del riñón. Puede ocurrir, aunque es poco frecuente en situaciones de malnutrición proteico-calórica, en relación con hipomagnesemia aguda cuando se reinicia una alimentación adecuada, debido a un rápido consumo del magnesio celular. La malabsorción de grasas que se produce en la enfermedad celíaca, en la enfermedad de Crohn y en la resección de intestino delgado produce déficit de magnesio debido a que los ácidos grasos libres se acumulan en la luz intestinal, en donde se combinan con este mineral para formar jabones insolubles. Los inhibidores de la bomba de protones son también causa de hipomagnesemia, sobre todo en pacientes que tomen simultáneamente diuréticos.[1] Se piensa que esto es debido a la inhibición de la absorción intestinal. Las secreciones del tubo digestivo más distales son ricas en magnesio, así que la diarrea del colon es una causa frecuente de hipomagnesemia. El sudor contiene una cantidad significativa de magnesio, y en los corredores de maratón o tras un ejercicio intenso y prolongado puede aparecer hipomagnesemia transitoria. También se pierde magnesio a través de las quemaduras cutáneas y el 40% de los pacientes con quemaduras graves están hipomagnesémicos (cap. 111).

En pacientes con hiperparatiroidismo grave (cap. 245) y con alto remodelado óseo, la captación continua de minerales por parte del hueso puede prolongarse durante varios días tras la realización de paratiroidectomía y ocasionar hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia transitorias. Puede haber pérdidas renales de magnesio en situaciones de poliuria, como en la fase de recuperación de la necrosis tubular aguda o de la obstrucción del tracto urinario. La hipomagnesemia en frecuente en la diabetes mellitus (cap. 229), probablemente por una combinación de una escasa absorción intestinal causada por neuropatía autónoma, diuresis osmótica y una reabsorción tubular renal disminuida. La inhibición de la reabsorción de sodio en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle como resultado de empleo de diuréticos de asa y a nivel del túbulo distal en el caso de los diuréticos tiacídicos provoca una inhibición de la reabsorción tubular de magnesio con la consiguiente pérdida renal del mismo. Los fármacos que se comportan como toxinas tubulares son también causa frecuente de pérdida renal de este mineral, entre los que se encuentran el cisplatino, el carboplatino, la anfotericina B y los aminoglucósidos, que además se asocian frecuentemente con hipopotasemia y en menor medida con acidosis tubular renal, además de los inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina y el tacrolimús, que también pueden causar hiperpotasemia. Los anticuerpos dirigidos frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico, como cetuximab y panitumumab, que se emplean para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, producen una infrarregulación en el canal del magnesio del túbulo distal, y son una causa cada vez más frecuente de hipomagnesemia grave aislada.[2]

La hipomagnesemia congénita generalmente se produce por pérdidas renales de magnesio y se subdivide en tres entidades fundamentales, dependiendo de la coexistencia con otras alteraciones electrolíticas: síndromes de Bartter y Gitelman, que se asocian con pérdida renal de sal y alcalosis metabólica hipopotasémica; hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis, e hipomagnesemia aislada, generalmente acompañada de hipocalcemia.[3]

TABLA 119-1 CAUSAS DE DÉFICIT DE MAGNESIO

Déficit nutricional
Alcoholismo*
Desnutrición
Síndrome de realimentación
Malabsorción intestinal*
Inhibidores de la bomba de protones
Pérdidas gastrointestinales
Diarrea colónica*
Fístula intestinal
Consumo excesivo de laxantes
Pérdidas cutáneas
Quemaduras*
Sudoración por ejercicio
Redistribución al hueso
Síndrome del hueso hambriento
Pérdidas renales
Poliuria (se incluye la diabetes mellitus)*
Expansión de volumen
Hiperaldosteronismo
Síndromes de Bartter y Gitelman
Hipercalcemia
Diuréticos tiacídicos y de asa*
Nefrotoxinas (cisplatino, anfotericina, aminoglucósidos, pentamidina, ciclosporina)*
Anticuerpos monoclonales frente al factor de crecimiento epidérmico (cetuximab, panitumumab)*

*Causas más frecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente, la hipomagnesemia leve y moderada es asintomática. Los síntomas más frecuentes, entre los que destacan parestesias, tetania y convulsiones son consecuencia del aumento de la excitabilidad neuronal. Estos pueden asociarse con el signo de Chvostek (contracciones de los músculos de la mejilla cuando se percute levemente el nervio facial por delante del oído) o con el signo de Trousseau (se produce espasmo del carpo al comprimir el brazo con un torniquete o manguito de presión sanguínea). Puede haber alteraciones cardíacas de gravedad variable, desde cambios electrocardiográficos leves (cambios inespecíficos en la onda T, onda U, alargamiento del QT, alternancia de la repolarización) a arritmias graves como taquicardia ventricular, *torsades de pointes* y fibrilación ventricular (cap. 65).

Es muy frecuente la asociación con hipopotasemia, por dos razones: algunas de las causas de hipomagnesemia son también causa de pérdida de potasio y la hipomagnesemia por sí misma provoca pérdida renal de potasio. La hipomagnesemia grave también afecta a la secreción de la hormona paratiroidea e induce resistencia tisular a sus acciones, produciendo hipocalcemia.

DIAGNÓSTICO

La causa de la deficiencia de magnesio es a menudo obvia si revisamos la historia del paciente. En aquellos casos en los que sea difícil su diagnóstico debe recogerse una muestra de orina aleatoria para determinar la excreción fraccionaria de magnesio (EF_{Mg}).

$$EF_{Mg} = \frac{\text{Magnesio urinario} \times \text{Creatinina sérica}}{0{,}7 \times \text{Magnesio sérico} \times \text{Creatinina urinaria}}$$

Si existen pérdidas extrarrenales (generalmente por malabsorción o abuso de laxantes), la EF_{Mg} se encuentra disminuida ($< 4\%$). Un nivel alto EF_{Mg} es indicativo de pérdida renal, a menudo secundaria a empleo subrepticio de diuréticos o a alguno de los trastornos familiares que cursan con pérdida de magnesio.

TRATAMIENTO

Tto

No está claro si ha de tratarse la hipomagnesemia leve y asintomática. Se recomienda reponer los depósitos de magnesio cuando los pacientes se encuentren sintomáticos, tengan alteraciones cardíacas subyacentes o convulsiones, en los casos en los que la hipomagnesemia coexista con hipocalcemia o hipopotasemia graves o ante una hipomagnesemia grave (< 1,4 mg/dl). En casos leves y en pacientes ambulatorios pueden emplearse las sales de magnesio por vía oral, como el óxido de magnesio (250 a 500 mg cuatro veces al día), pero con frecuencia producen diarrea, especialmente en dosis elevadas. Para el paciente hospitalizado se utiliza el sulfato de magnesio por vía intravenosa (de 1 a 2 g cada 6 h). Debido a que la redistribución de este mineral desde los compartimentos extracelulares a los intracelulares es relativamente lenta, la concentración de magnesio sérico puede normalizarse antes que los depósitos del organismo se repongan. Por tanto, se recomienda continuar administrándolo por vía intravenosa durante 1 o 2 días más después de conseguir la normomagnesemia. En aquellos pacientes con función renal normal, cualquier exceso de magnesio se excreta por el riñón. Los efectos adversos de la administración intravenosa de magnesio son debidos fundamentalmente a hipermagnesemia transitoria, como rubor, hipotensión y parálisis flácida. La amilorida (de 10 a 20 mg diarios por vía oral) evita la pérdida renal de magnesio en algunos pacientes con este problema, pero se desconoce el mecanismo de acción.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

Los pacientes hospitalizados con hipomagnesemia presentan mayor tiempo de estancia y mortalidad, probablemente porque se trata de un indicador de mayor gravedad de la enfermedad.[4] En los pacientes con déficit de magnesio por causa autolimitada es fácil conseguir una reposición de los depósitos. Sin embargo, en pacientes con pérdidas mantenidas, como en el síndrome de Gitelman (cap. 128), resulta difícil en ocasiones mantener unos niveles adecuados solo con tratamiento por vía oral. Afortunadamente, estos individuos tienden a adaptarse a su hipomagnesemia crónica y lo toleran bastante bien.

HIPERMAGNESEMIA

La hipermagnesemia transitoria aparece en pacientes a los que se les administra una dosis alta de magnesio por vía intravenosa, como ocurre en el caso de la preeclampsia. También está descrita en individuos que han consumido altas dosis de antiácidos o laxantes que contienen este mineral, especialmente en aquellos en los que la absorción intestinal está incrementada, como en la enfermedad inflamatoria y en la obstrucción intestinal. Sin embargo, el riñón tiene una gran capacidad para excretar el exceso de magnesio. Así, la hipermagnesemia mantenida se ve casi exclusivamente en pacientes que tienen insuficiencia renal crónica (cap. 130) que consumen excesivas cantidades de magnesio en forma de antiácidos, laxantes o enemas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La toxicidad por magnesio es una situación grave y potencialmente mortal. La hipermagnesemia leve (nivel de magnesio > 4 a 6 mg/dl) produce hipotensión, náuseas, vómitos, rubor facial, retención de orina e íleo. Por encima de 8 a 12 mg/dl aparecen parálisis muscular esquelética flácida e hiporreflexia, además de bradiarritmias, depresión respiratoria, coma o parada cardíaca. En algunas ocasiones se ve un hiato aniónico sérico negativo o disminuido.

TRATAMIENTO

Tto

La hipermagnesemia leve en un paciente con una función renal aceptable generalmente no se trata debido a que el aclaramiento renal del magnesio es rápido y la vida media normal del mismo es aproximadamente de 1 día. En situaciones de toxicidad grave, los efectos pueden antagonizarse temporalmente con la administración de sales de calcio por vía intravenosa (de 5 a 10 ml de cloruro cálcico al 10%). La excreción renal de magnesio puede incrementarse administrando furosemida (20-40 mg cada 4 h) con infusión de suero fisiológico (NaCl al 0,9% a 150 ml/h, calculado para reponer las pérdidas urinarias). En pacientes con insuficiencia renal avanzada, el método más eficaz para eliminarlo es a través de la hemodiálisis.

PRONÓSTICO

La hipermagnesemia grave es potencialmente mortal, pero los casos leves-moderados responden favorablemente al tratamiento.

METABOLISMO DEL FÓSFORO

El fósforo tiene varias acciones fundamentales. Es el principal componente de mineral óseo, participa en la formación de las membranas celulares fosfolipídicas y de los ácidos nucleicos. Forma uniones de fosfato de alta energía en compuestos como la trifosfato de adenosina (ATP), se une a proteínas a nivel postranscripcional participando de las señales intracelulares y es uno de los principales tampones en suero y orina para el mantenimiento del pH.

Metabolismo normal del fósforo

Del total del fósforo que se encuentra en el organismo, el 85% está en el hueso, el 14% en los compartimentos intracelulares y solo el 1% en el líquido extracelular. La concentración normal de fósforo en plasma es de 3 a 4,5 mg/dl (1 a 1,5 mM). La ingesta diaria es de 800 a 1.500 mg. Se encuentra en muchos alimentos, como los lácteos y derivados, la carne y los cereales, y se absorbe en el intestino delgado. El riñón excreta el exceso de fósforo, que es el principal mecanismo a través del cual el organismo regula el balance de fosfato extracelular. El 90% del fosfato sérico se filtra a través del glomérulo, y del 80 al 97% del filtrado se reabsorbe a lo largo de la nefrona, principalmente a nivel del túbulo contorneado proximal. La hormona paratiroidea favorece la excreción renal de fosfato al inhibir el cotransportador sodio-fosfato que se encuentra en el túbulo proximal, mientras que la vitamina D estimula la absorción intestinal del mismo.

HIPOFOSFATEMIA

BIOPATOLOGÍA

Entre las principales causas de hipofosfatemia se encuentran una disminución de su ingesta, alteración en la absorción intestinal, redistribución del fósforo hacia el interior celular o del hueso y pérdidas renales (tabla 119-2). También aparece en el alcoholismo (cap. 33) debido a una ingesta rica en carbohidratos, pobre en fosfatos, además de una pérdida renal del mismo. Los antiácidos que contienen catión divalente se unen al fosfato en la luz intestinal para formar sales insolubles, lo que impide su absorción. El déficit de vitamina D conlleva un descenso en la absorción de fosfato a nivel intestinal, produciendo hipofosfatemia. La alcalosis respiratoria, pero no la metabólica (cap. 118), puede producir hipofosfatemia transitoria. En esta alteración aumenta el pH intracelular, estimulando de ese modo la glucólisis, que produce un descenso del pool del fosfato inorgánico intracelular, lo que provoca un desplazamiento del fosfato al interior de las células.

TABLA 119-2 CAUSAS DE HIPOFOSFATEMIA

Déficit nutricional
Alcoholismo*
Alteración de la absorción intestinal
Antiácidos
Déficit de vitamina D*
Redistribución al interior celular
Alcalosis respiratoria*
Insulina*
Síndrome de realimentación *(refeeding)*
Quemaduras*
Redistribución al hueso
Síndrome del hueso hambriento
Inhibidores de la tirosina cinasa (imatinib, sorafenib)
Pérdidas renales
Hiperparatiroidismo*
Tubulopatías renales
Síndrome de Fanconi
Fármacos (pentamidina, foscarnet, acetazolamida)
Síndrome de exceso de fosfatoninas
Osteomalacia oncogénica
Raquitismo hipofosfatémico familiar

*Causas más frecuentes.

La insulina también es un potente estímulo para la entrada del fosfato en las células. Los pacientes con cetoacidosis diabética (cap. 229) están a menudo hiperfosfatémicos debido a un desplazamiento del fosfato fuera de las células en condiciones insulinopénicas, pero el fosfato corporal total es menor como resultado de las pérdidas urinarias. El tratamiento con insulina puede desenmascarar una hipofosfatemia grave. De igual forma, en los pacientes desnutridos (cap. 215), que pueden tener los depósitos de fosfato deplecionados, si se hace una realimentación intensiva con sueros ricos en carbohidratos por vía intravenosa, puede haber una estimulación de la liberación de insulina y como consecuencia hipofosfatemia aguda. Los inhibidores de la tirosina quinasa como el imatinib, el sorafenib y el nilotinib, que se emplean en el tratamiento de determinados tumores (cap. 184), pueden causar hipofosfatemia, que parece ser debida a la inhibición de la reabsorción ósea o a un síndrome de Fanconi parcial.[5]

La pérdida renal de fosfato generalmente se debe a una alteración en su reabsorción tubular renal a nivel proximal. En el hiperparatiroidismo primario (cap. 245), la hipercalcemia se asocia típicamente con hipofosfatemia. El síndrome de Fanconi es una alteración generalizada del funcionamiento del túbulo proximal caracterizada por hipofosfatemia que se asocia con glucosuria, aminoaciduria, hipopotasemia y acidosis tubular renal tipo II; puede estar causado por una variedad de alteraciones metabólicas hereditarias, mieloma múltiple (cap. 187), intoxicación por metales pesados (cap. 22) y fármacos como la ifosfamida, el cidofovir y el tenofovir.[6] Los diuréticos, especialmente los inhibidores de la anhidrasa carbónica, y agentes antimicrobianos como la pentamidina y el foscarnet pueden causar fosfaturia.

La osteomalacia oncogénica es un síndrome paraneoplásico (cap. 179) asociado con tumores mesenquimatosos que secretan una variedad de factores fosfatúricos conocidos como fosfatoninas. Un fenotipo similar aparece en el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante ligado al cromosoma X; estas alteraciones hereditarias se caracterizan por un aumento de la fosfatonina circulante llamada *factor de crecimiento fibroblástico 23*.[7] Las fosfatoninas inhiben la reabsorción tubular renal de fosfato y la α-hidroxilación de la 25-hidroxicolecalciferol, dando lugar a hipofosfatemia, raquitismo u osteomalacia (cap. 244), y unos niveles séricos inapropiadamente bajos de 1,25-dihidroxicolecalciferol.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las complicaciones clínicas, que generalmente aparecen solo en los casos de hipofosfatemia grave (< 1 mg/dl), probablemente son debidas a la alteración en la composición de la membrana celular, la depleción de ATP (que especialmente afecta a tejidos con gran consumo energético, como el muscular cardíaco y el esquelético) y el descenso del 2,3-difosfoglicerato en los eritrocitos, con lo que se afecta la entrega de oxígeno a los tejidos. Las manifestaciones de la hipofosfatemia grave son ence-

booksmedicos.org

falopatía, miocardiopatía dilatada, debilidad muscular generalizada que produce fracaso respiratorio, rabdomiólisis y hemólisis. La hipofosfatemia también afecta a la amoniogénesis renal y disminuye la disponibilidad del tampón urinario, alterando por lo tanto la excreción renal de ácidos y produciendo acidosis metabólica. La hipofosfatemia crónica aumenta la reabsorción ósea y causa osteomalacia.

DIAGNÓSTICO

La causa de hipofosfatemia suele ser evidente con la historia y el examen físico del paciente. Si esto no es suficiente, resulta útil medir tanto la excreción de fosfato en orina de 24 h como la excreción fraccional de fosfato (FE_{PO_4}) en una muestra aislada de orina.

$$(FE_{PO4}) = \frac{\text{Fosfato en orina} \times \text{Creatinina sérica??}}{\text{Fosfato sérico} \times \text{Creatinina en orina?}}$$

En relación con la hipofosfatemia, la respuesta normal del riñón consiste en reducir la excreción de fosfato a menos de 100 mg/día o reducir la FE_{PO_4} por debajo del 5%. Valores superiores sugieren cualquier causa de pérdida renal de fosfato.

TRATAMIENTO Tto

Los pacientes con hipofosfatemia leve o moderada asintomáticos y con depósitos normales de fósforo en el organismo, en los que se estén produciendo mínimas pérdidas (por ejemplo, un paciente con hipofosfatemia por alcalosis respiratoria aguda) no precisan tratamiento. El fosfato debe reponerse en pacientes sintomáticos, en aquellos en los que se sospeche que tienen depleción grave de los depósitos intracelulares (pacientes desnutridos o alcohólicos), cuando hay pérdidas renales o gastrointestinales continuas o en casos de hipofosfatemia grave (< 1 mg/dl).[8] La repleción por vía oral se realiza con sales de fosfato potásico o sódico (de 1 a 2 g/día) o con leche desnatada. En los casos graves se recomienda su administración por vía intravenosa en dosis de 0,16 a 0,64 mmol/kg durante 4 a 8 h, pero está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hipercalcemia. Las complicaciones del tratamiento con fosfato son hipocalcemia, calcificaciones metastásicas, hipotensión, insuficiencia renal aguda y arritmias, además de hipernatremia concomitante o hiperpotasemia, dependiendo de la sal que se administre.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con hipofosfatemia responden bien al tratamiento.

HIPERFOSFATEMIA

BIOPATOLOGÍA

La seudohiperfosfatemia puede aparecer en muestras sanguíneas que se hemolizan o que son hiperglobulinémicas, como en el caso del mieloma múltiple (cap. 187). La hiperfosfatemia verdadera se produce por una ingesta excesiva de fosfato, aumento de la absorción intestinal, redistribución desde los depósitos intracelulares o alteración en la excreción renal (tabla 119-3 y fig. 119-1).[9] Una excesiva repleción de fosfato obviamente causa hiperfosfatemia. El fósforo contenido en laxantes y enemas en ocasiones se absorbe y produce hiperfosfatemia. La intoxicación por vitamina D o sus análogos incrementa la absorción intestinal tanto de calcio como de fósforo. En situaciones de lisis celular masiva, como en la rabdomiólisis (cap. 113) o en el síndrome de lisis tumoral (cap. 179), se produce una liberación masiva del fosfato intracelular al espacio extracelular. Los pacientes con cetoacidosis diabética (cap. 229) suelen estar hiperfosfatémicos antes de iniciar el tratamiento, debido a la redistribución del mismo fuera de las células durante la situación de déficit de insulina. La excreción disminuida de fosfato generalmente aparece en la insuficiencia renal aguda o crónica (cap. 130). Con una dieta normal, los niveles de fosfato sérico pueden mantenerse dentro de un rango normal hasta que el filtrado glomerular desciende por debajo de los 25 ml/min. Sin embargo, situaciones incluso de insuficiencia renal leve pueden predisponer a la hiperfosfatemia si existe un consumo excesivo de sustancias que contienen fosfato, como por ejemplo los laxantes. Finalmente, debido a que la hormona paratiroidea estimula la excreción de fosfato en el túbulo proximal, el hipoparatiroidismo primario (cap. 245) a menudo se asocia con hiperfosfatemia leve junto con hipocalcemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hiperfosfatemia aguda aumenta el riesgo de precipitación de fosfato cálcico con la consiguiente calcificación metastásica de tejidos blandos, incluyendo al riñón, donde provoca un fracaso renal agudo. La hipocalcemia resultante (cap. 245) da lugar a tetania, hipotensión, convulsiones y arritmias cardíacas. En la hiperfosfatemia crónica de la insuficiencia renal, los pacientes con concentraciones de fosfato sérico por encima de 6,5 mg/dl tienen una mayor mortalidad. La hiperfosfatemia en este sentido se comporta como un factor de riesgo coronario y de calcificaciones vasculares, y se asocia con un incremento en la mortalidad.

TABLA 119-3 CAUSAS DE HIPERFOSFATEMIA

Ingesta de fosfato
Repleción de fosfato
Enemas y laxantes que contienen fosfato*
Aumento de la absorción intestinal
Toxicidad por vitamina D
Redistribución desde los depósitos intracelulares
Rabdomiólisis*
Síndrome de lisis tumoral
Cetoacidosis diabética
Descenso de la excreción renal
Insuficiencia renal*
Hipoparatiroidismo
Seudohipoparatiroidismo
Calcinosis tumoral familiar

*Causas más frecuentes.

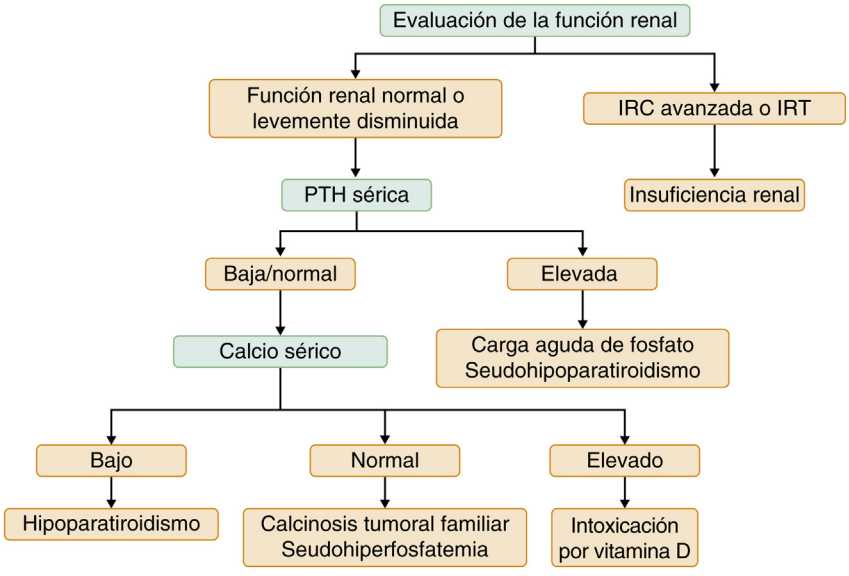

FIGURA 119-1. Abordaje diagnóstico de la hiperfosfatemia; algoritmo diagnóstico basado en la hormona paratiroidea (PTH). IRC = insuficiencia renal crónica; IRT = insuficiencia renal terminal. (Reproducido de Leaf DE, Wolf M. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:330-336.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

La hiperfosfatemia aguda en un paciente asintomático con función renal normal a menudo se resuelve espontáneamente cuando se excreta el exceso de fosfato. En pacientes sintomáticos y en los que tienen la función renal alterada, el fosfato debería ser eliminado a través de tratamiento extracorpóreo. Debido a que la movilización del fosfato desde los depósitos intracelulares es lenta, la hemodiafiltración venovenosa continua se considera más efectiva que la hemodiálisis intermitente. La hiperfosfatemia crónica (cap. 130) puede controlarse minimizando el consumo de alimentos ricos en fósforo y administrando por vía oral ligandos de fosfato como sales cálcicas (p. ej., acetato de calcio 1.334 mg con cada comida), carbonato de lantano (500 mg con cada comida) o sevelamer (800 a 1.600 mg con cada comida) (tabla 119-4).[10] El hidróxido de aluminio (300 a 600 mg con las comidas) también es un ligando eficaz, pero un consumo prolongado puede provocar encefalopatía y osteomalacia. El cinacalcet (30 a 180 mg/día) es un calcimimético que se emplea en pacientes con insuficiencia renal crónica para tratar el hiperparatiroidismo secundario, y también reduce la concentración de fosfato sérico y el producto calcio-fósforo. Sin embargo, no reduce significativamente el riesgo de muerte o de episodios cardiovasculares graves en pacientes sometidos a diálisis.[A1]

TABLA 119-4 FÁRMACOS PARA TRATAR LA HIPERFOSFATEMIA

FÁRMACO	DOSIS EMPLEADA CON CADA COMIDA	OBSERVACIONES
SALES CÁLCICAS		
Acetato cálcico	1.334 mg	El nivel de calcio aumentará alrededor de 0,5 mg/dl
Carbonato cálcico	500-1.000 mg	El nivel de calcio aumentará alrededor de 0,5 mg/dl
SALES MAGNÉSICAS		
Hidróxido de magnesio	311-622 mg	Puede producir diarrea o hipermagnesemia
Carbonato de magnesio	63-126 mg	Puede producir diarrea o hipermagnesemia
SALES DE ALUMINIO		
Hidróxido de aluminio	300-600 mg	Encefalopatía y osteomalacia si consumo prolongado
OTROS		
Clorhidrato de sevelamer	800-1.600 mg	Efectos adversos gastrointestinales
Carbonato de sevelamer	800-1.600 mg	Efectos adversos gastrointestinales
Carbonato de lantano	250-500 mg	Monitorizar niveles de cloro y bicarbonato séricos, además de ácido fólico y niveles de vitamina D, E y K

PRONÓSTICO

La hiperfosfatemia aguda grave puede ser una amenaza para la vida debido a la calcificación metastásica y el fallo multiorgánico, pero generalmente responde favorablemente a un tratamiento precoz. La hiperfosfatemia crónica en pacientes con insuficiencia renal crónica (cap. 130) a menudo es resistente al tratamiento, especialmente en individuos que cumplen mal el tratamiento, y se asocia con un aumento de la mortalidad a largo plazo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012;367:2482-2494.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

120 LESIÓN RENAL AGUDA

BRUCE A. MOLITORIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome clínico definido como cualquier alteración funcional o estructural del riñón que se manifieste por un aumento de la creatinina (Cr) sérica de 0,3 mg/dl, o superior, en un plazo de 48 h, por un aumento de la Cr sérica de 1,5, o superior, sobre las cifras basales en un plazo de 7 días, o por un volumen urinario menor de 0,5 ml/kg/h durante 6 h (tabla 120-1).[1] Desde el punto de vista diagnóstico, la reducción de la función renal se determina según la elevación máxima de la Cr sérica o la disminución de la diuresis si hay oliguria. El criterio de un cambio del 50% de la Cr sérica respecto de su cifra basal no debe emplearse en pacientes con un volumen basal muy bajo.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los episodios de LRA se producen en el hospital, con una incidencia del 20% de todos los pacientes ingresados[3] y de hasta el 50% en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos. La LRA es el motivo de consulta más frecuente al servicio de nefrología hospitalario. Por el contrario, la incidencia de la LRA adquirida en el medio extrahospitalario no supera el 1%.

Las diferentes causas de LRA se dividen en líneas generales en tres categorías anatómicas: prerrenal, intrarrenal o intrínseca y posrenal (fig. 120-1). Cada una de

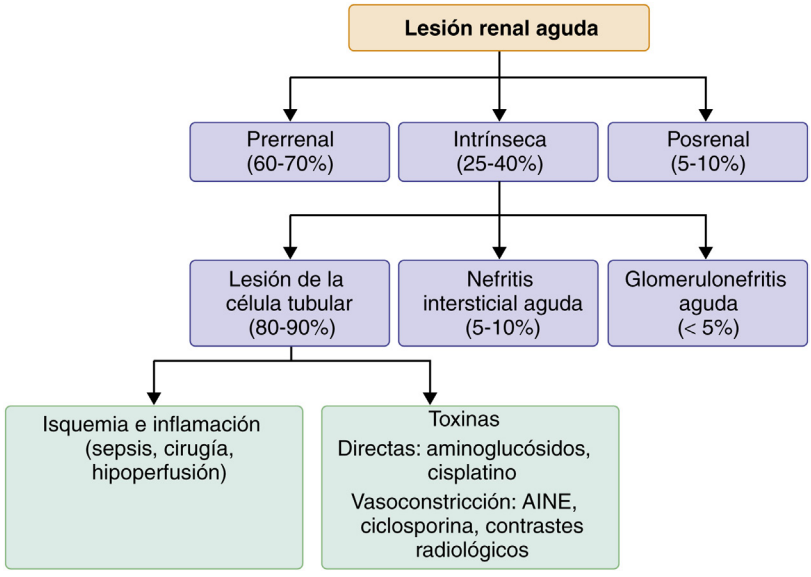

FIGURA 120-1. Principales categorías de lesión renal aguda. AINE = antiinflamatorios no esteroideos.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

La hiperfosfatemia aguda en un paciente asintomático con función renal normal a menudo se resuelve espontáneamente cuando se excreta el exceso de fosfato. En pacientes sintomáticos y en los que tienen la función renal alterada, el fosfato debería ser eliminado a través de tratamiento extracorpóreo. Debido a que la movilización del fosfato desde los depósitos intracelulares es lenta, la hemodiafiltración venovenosa continua se considera más efectiva que la hemodiálisis intermitente. La hiperfosfatemia crónica (cap. 130) puede controlarse minimizando el consumo de alimentos ricos en fósforo y administrando por vía oral ligandos de fosfato como sales cálcicas (p. ej., acetato de calcio 1.334 mg con cada comida), carbonato de lantano (500 mg con cada comida) o sevelamer (800 a 1.600 mg con cada comida) (tabla 119-4).[10] El hidróxido de aluminio (300 a 600 mg con las comidas) también es un ligando eficaz, pero un consumo prolongado puede provocar encefalopatía y osteomalacia. El cinacalcet (30 a 180 mg/día) es un calcimimético que se emplea en pacientes con insuficiencia renal crónica para tratar el hiperparatiroidismo secundario, y también reduce la concentración de fosfato sérico y el producto calcio-fósforo. Sin embargo, no reduce significativamente el riesgo de muerte o de episodios cardiovasculares graves en pacientes sometidos a diálisis.[A1]

TABLA 119-4 FÁRMACOS PARA TRATAR LA HIPERFOSFATEMIA

FÁRMACO	DOSIS EMPLEADA CON CADA COMIDA	OBSERVACIONES
SALES CÁLCICAS		
Acetato cálcico	1.334 mg	El nivel de calcio aumentará alrededor de 0,5 mg/dl
Carbonato cálcico	500-1.000 mg	El nivel de calcio aumentará alrededor de 0,5 mg/dl
SALES MAGNÉSICAS		
Hidróxido de magnesio	311-622 mg	Puede producir diarrea o hipermagnesemia
Carbonato de magnesio	63-126 mg	Puede producir diarrea o hipermagnesemia
SALES DE ALUMINIO		
Hidróxido de aluminio	300-600 mg	Encefalopatía y osteomalacia si consumo prolongado
OTROS		
Clorhidrato de sevelamer	800-1.600 mg	Efectos adversos gastrointestinales
Carbonato de sevelamer	800-1.600 mg	Efectos adversos gastrointestinales
Carbonato de lantano	250-500 mg	Monitorizar niveles de cloro y bicarbonato séricos, además de ácido fólico y niveles de vitamina D, E y K

PRONÓSTICO

La hiperfosfatemia aguda grave puede ser una amenaza para la vida debido a la calcificación metastásica y el fallo multiorgánico, pero generalmente responde favorablemente a un tratamiento precoz. La hiperfosfatemia crónica en pacientes con insuficiencia renal crónica (cap. 130) a menudo es resistente al tratamiento, especialmente en individuos que cumplen mal el tratamiento, y se asocia con un aumento de la mortalidad a largo plazo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012;367:2482-2494.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

120 LESIÓN RENAL AGUDA

BRUCE A. MOLITORIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome clínico definido como cualquier alteración funcional o estructural del riñón que se manifieste por un aumento de la creatinina (Cr) sérica de 0,3 mg/dl, o superior, en un plazo de 48 h, por un aumento de la Cr sérica de 1,5, o superior, sobre las cifras basales en un plazo de 7 días, o por un volumen urinario menor de 0,5 ml/kg/h durante 6 h (tabla 120-1).[1] Desde el punto de vista diagnóstico, la reducción de la función renal se determina según la elevación máxima de la Cr sérica o la disminución de la diuresis si hay oliguria. El criterio de un cambio del 50% de la Cr sérica respecto de su cifra basal no debe emplearse en pacientes con un volumen basal muy bajo.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los episodios de LRA se producen en el hospital, con una incidencia del 20% de todos los pacientes ingresados[3] y de hasta el 50% en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos. La LRA es el motivo de consulta más frecuente al servicio de nefrología hospitalario. Por el contrario, la incidencia de la LRA adquirida en el medio extrahospitalario no supera el 1%.

Las diferentes causas de LRA se dividen en líneas generales en tres categorías anatómicas: prerrenal, intrarrenal o intrínseca y posrenal (fig. 120-1). Cada una de

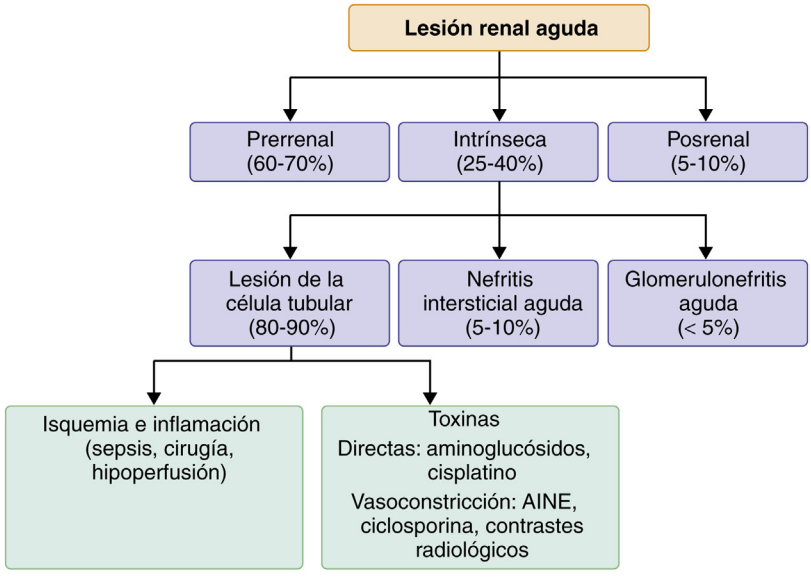

FIGURA 120-1. Principales categorías de lesión renal aguda. AINE = antiinflamatorios no esteroideos.

booksmedicos.org

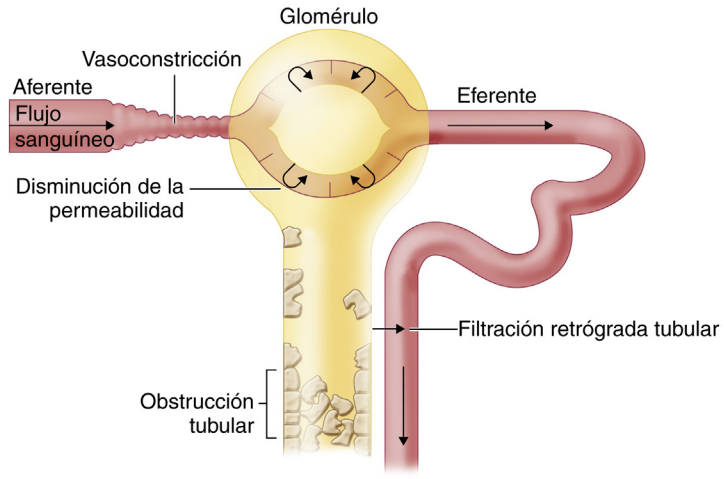

FIGURA 120-2. Mecanismos de lesión renal aguda prerrenal e intrínseca. Véase el texto para las descripciones.

TABLA 120-1 CLASIFICACIÓN KDIGO DE LA LESIÓN RENAL AGUDA

ESTADIO	CREATININA SÉRICA	DIURESIS
1	1,5-1,9 veces la basal *o* Elevación ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,5 µmol/l)	< 0,5 ml/kg/h durante 6-12 h
2	2-2,9 veces la basal	< 0,5 ml/kg/h durante ≥ 12 h
3	3 veces la basal *o* Elevación de la creatinina sérica hasta ≥ 4 mg/dl (≥ 353,6 µmol/l) *o* Inicio de tratamiento de depuración renal *o* En pacientes < 18 años, disminución de la FGc a < 35 ml/min por 1,73 m^2	< 0,3 ml/kg/h durante ≥ 24 h *o* Anuria durante ≥ 12 h

FGc = filtración glomerular calculada; KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes.

TABLA 120-2 TOXINAS TUBULARES RENALES FRECUENTES

Aminoglucósidos
Contrastes radiológicos
Aciclovir
Cisplatino
Sulfamidas
Metotrexato
Ciclosporina
Tacrolimús
Anfotericina B
Foscarnet
Pentamidina
Etilenglicol
Tolueno
Cocaína
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

HMG-CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A.

TABLA 120-3 FÁRMACOS ASOCIADOS CON NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

ANTIBIÓTICOS β-LACTÁMICOS
Penicilina
Cefalosporinas
Ampicilina
Meticilina
Nafcilina
DIURÉTICOS
Furosemida
Hidroclorotiacida
Triamtereno
OTROS ANTIBIÓTICOS
Sulfamidas
Vancomicina
Rifampicina
Aciclovir
Indinavir
AINE
Ibuprofeno
Naproxeno
Indometacina

AINE = antiinflamatorios no esteroideos.

las categorías representa un proceso fisiopatológico específico, con unos parámetros diagnósticos y pronósticos característicos.

Uremia prerrenal

La uremia prerrenal, que es la causa más frecuente de LRA, es un resultado de la hipoperfusión renal. Supone alrededor del 60-70% de los casos adquiridos a nivel extrahospitalario y el 40% de los casos adquiridos en el hospital. La hipoperfusión se produce en situaciones patológicas que reducen el volumen intravascular efectivo, como la depleción de volumen por hemorragia, diuresis excesiva, la sepsis (cap. 108), insuficiencia cardíaca (cap. 58) o insuficiencia hepática (cap. 154). Además, los fármacos que actúan directamente para disminuir la perfusión del capilar glomerular, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), también pueden causar LRA. Debe evitarse el empleo de estos fármacos en pacientes con hipoperfusión renal.

Lesión renal aguda intrínseca

Es frecuente que se produzca una LRA intrarrenal cuando una hipoperfusión grave no tratada o no tratable provoca lesión celular y LRA isquémica. Las diferentes causas de LRA intrínseca pueden implicar a cualquier parte de la vasculatura renal, nefrona o intersticio (fig. 120-2). Las lesiones isquémica y séptica son las principales causas. Las toxinas renales, como los medios de contraste y los aminoglucósidos, también pueden lesionar los túbulos de forma tanto directa como indirecta (tabla 120-2). Por fortuna, la LRA no se desarrolla en todos los pacientes expuestos a estos agentes, sino que los ancianos con diabetes mellitus, los pacientes hipotensos y aquellos con un volumen circulante efectivo reducido (insuficiencia cardíaca, quemados, cirrosis, hipoalbuminemia) son los más propensos a sufrir una lesión renal tóxica. De hecho, la incidencia de nefrotoxicidad por antibióticos aminoglucósidos aumenta del 3-5% al 30-50% en estos pacientes de alto riesgo.

La LRA secundaria a lesión del intersticio renal se denomina *nefritis intersticial aguda*. Las medicaciones implicadas con más frecuencia en la nefritis intersticial aguda son las penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas y AINE (tabla 120-3) (cap. 122). Las infecciones bacterianas y virales pueden ser agentes causantes. La nefritis intersticial se asocia también a procesos limitados al riñón, o a enfermedades autoinmunitarias sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), el síndrome de Sjögren (cap. 268), la crioglobulinemia (cap. 187) y la cirrosis biliar primaria (cap. 153).

Lesión renal aguda posrenal

La LRA posrenal puede ocurrir en el contexto de una obstrucción bilateral del flujo urinario o en un paciente con un riñón único cuando se obstruye su único tracto de salida urinario (cap. 123). En la mayoría de los casos, este tipo de obstrucción urinaria se observa en pacientes con hipertrofia prostática (cap. 129), cáncer prostático o cervical (cap. 199) o con afecciones retroperitoneales, incluida la linfoadenopatía. Una obstrucción funcional también puede observarse en pacientes con vejiga neurógena. Además, puede verse una obstrucción intraluminal en pacientes con cálculos renales bilaterales (cap. 126), necrosis papilar, coágulos sanguíneos y carcinoma vesical, mientras que una obstrucción extraluminal puede desarrollarse en relación con una fibrosis retroperitoneal, cáncer de colon y linfomas. Por último, la cristalización intratubular de compuestos como el ácido úrico, el oxalato cálcico, el aciclovir, las sulfamidas y el metotrexato, así como las cadenas ligeras del mieloma, puede causar una obstrucción tubular.

BIOPATOLOGÍA

Las causas de la LRA son diversas y puede surgir de multitud de alteraciones fisiológicas que lesionen el riñón y reduzcan la filtración glomerular (FG). La disminución de la perfusión renal y la FG puede ocurrir con o sin lesión celular, lesión tóxica, isquémica u obstructiva de la nefrona, inflamación y edema tubulointersticiales y un proceso de enfermedad glomerular primaria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 120-4 TRASTORNOS QUE CAUSAN INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ISQUÉMICA

MECANISMO	TRASTORNO
Hipovolemia e hipotensión	Hemorragia; pérdidas digestivas, renales y dérmicas
Disminución del volumen intravascular efectivo	Insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome hepatorrenal, peritonitis
Vasodilatación sistémica/ vasoconstricción renal	Sepsis, síndrome hepatorrenal
Enfermedad vasculorrenal de vaso grande	Trombosis o embolia de la arteria renal, pinzamiento arterial intraoperatorio, estenosis de la arteria renal, embolia de colesterol
Enfermedad vasculorrenal de vaso pequeño	Sepsis, vasculitis, ateroembolia, síndrome hemolítico urémico, hipertensión maligna, esclerodermia, preeclampsia, drepanocitosis, hipercalcemia, rechazo del trasplante
Flujo sanguíneo renal reducido	Ciclosporina, tacrolimús, IECA, ARA, AINE, contrastes radiológicos

AINE = antiinflamatorios no esteroideos; ARA = antagonistas del receptor de angiotensina; IECA = inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

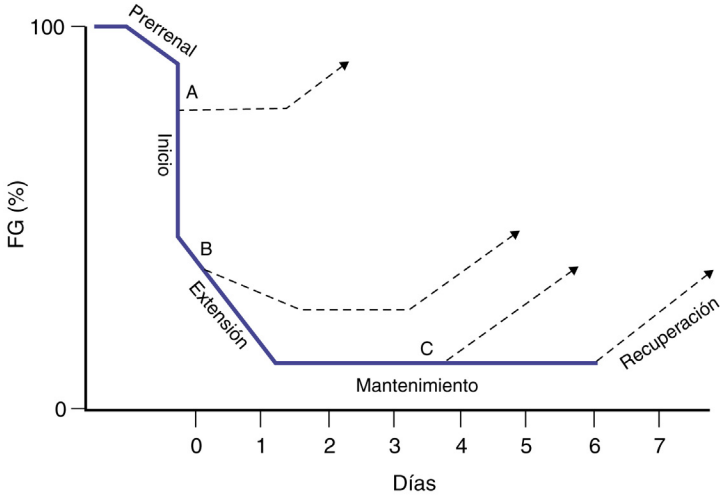

FIGURA 120-3. Fases de la lesión renal aguda. FG = filtración glomerular. (Tomado de Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62:1539-1549.)

Lesión renal aguda prerrenal

El acontecimiento precipitante de la LRA prerrenal es la hipoperfusión del riñón (v. fig. 120-2), que puede deberse a una reducción del volumen de líquido total o intravascular o a estados patológicos asociados con un volumen de líquido total o intravascular normal o incluso aumentado, pero con un descenso del volumen arterial efectivo, como la sepsis, la insuficiencia cardíaca y la cirrosis avanzada. La uremia prerrenal también se divide desde el punto de vista funcional en uremia con respuesta y sin respuesta al volumen, según la respuesta a la hidratación. Por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca grave (cap. 58) un volumen intravascular adicional puede que no mejore la perfusión renal, mientras que la reducción de la poscarga puede mejorar la perfusión mediante el aumento del gasto cardíaco. En la evolución inicial de la LRA prerrenal, el parénquima renal permanece intacto y funcionante. Durante esta fase inicial, la FG permanece intacta, debido en gran medida a que la hipoperfusión del riñón inicia una cascada neurohormonal que ocasiona la dilatación de la arteriola aferente y la constricción de la arteriola eferente, lo que mantiene la presión de perfusión glomerular. Debido a que la uremia prerrenal suele ser fácilmente reversible y la mortalidad es baja, el diagnóstico precoz y la corrección de la fisiopatología subyacente son esenciales. Sin embargo, sin una intervención médica correctora precoz, la uremia prerrenal progresa, la isquemia empeora y la lesión resultante de las células epiteliales tubulares disminuye más la FG. Esta progresión desde la uremia prerrenal hasta la LRA isquémica es un continuum que depende de la gravedad y la duración de la agresión fisiológica.

Lesión renal aguda intrarrenal

La LRA intrínseca se clasifica según la localización histológica primaria de la lesión: túbulos, intersticio, vasos o glomérulos. La lesión de la célula epitelial tubular renal, denominada comúnmente *necrosis tubular aguda* (NTA), sucede con mayor frecuencia en un contexto de isquemia, aunque los túbulos renales también pueden lesionarse por toxinas renales específicas. La isquemia puede deberse a varias situaciones clínicas diferentes, pero la patogenia subyacente común es un flujo sanguíneo renal reducido (tabla 120-4) con progresión desde la uremia prerrenal hasta la LRA isquémica en cuatro fases clínicas y celulares distintas: inicio, extensión, mantenimiento y recuperación. Cada una de estas fases engloba procesos celulares específicos y reducciones de la FG cuando los riñones responden a la agresión e intentan mantener y restablecer la función (fig. 120-3).[4] La fase de inicio, que marca la transición desde la situación prerrenal a la lesión y disfunción de la célula tubular, se caracteriza por una depleción celular intensa de trifosfato de adenosina. La lesión de la célula epitelial tubular, en especial de las células tubulares proximales, es un hecho destacado durante esta fase, aunque también se ha documentado lesión de la célula endotelial y de la célula del músculo liso vascular. Durante esta fase, gran cantidad de señales intercambiadas por las células tubulares proximales y las células endoteliales adyacentes provocan disfunción endotelial y una respuesta inflamatoria del endotelio.[5] Leucocitos de todos los tipos intervienen en la inflamación y la lesión celular. Se ha demostrado que las células dendríticas, los macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos desempeñan un papel lesivo o protector. La evolución del proceso varía en función del tipo celular, y los cambios del fenotipo de los macrófagos de M1 a M2 hacen que se conviertan de una forma proinflamatoria a una forma mediadora de la reparación.

Durante la fase de extensión, la congestión microvascular con hipoxia e inflamación mantenidas son más pronunciadas en la unión corticomedular renal, donde la reperfusión es limitada, debido a la disfunción endotelial a nivel capilar y de la vénula poscapilar, con adhesión de leucocitos y formación de eritrocitos en pila de monedas.[6] La FG está en su nivel más bajo durante la fase de mantenimiento, pero las células continúan sometidas a reparación, migración y proliferación, cuando el riñón intenta restablecer la integridad celular y tubular. Por último, durante la fase de recuperación, la FG empieza a mejorar, ya que la diferenciación celular continúa y se normaliza la función celular y del órgano. Las células del túbulo proximal se reparan y las células epiteliales totalmente diferenciadas vuelven a expresar marcadores de célula troncal y a dividirse para repoblar la nefrona.[7] Esta última fase con frecuencia se precede de un incremento de la diuresis.

El segmento S3 del túbulo proximal se localiza en la zona más externa de la región medular de la nefrona. Esta región tiene una sensibilidad especial a la reducción constante de la perfusión posterior a la agresión, y el mantenimiento o empeoramiento de la hipoxia provoca una lesión celular persistente. La lesión de la célula tubular proximal durante la fase de inicio de la isquemia renal se manifiesta primero por la formación de vesículas en las membranas apicales, con pérdida del borde en cepillo. Las células del túbulo proximal también pierden la polaridad de la membrana de la superficie y la integridad de sus uniones intercelulares estrechas. Cuando la lesión progresa, tanto las células proximales vivas como necróticas se desprenden y caen a la luz tubular, donde acaban formando cilindros en el túbulo distal. Los cilindros contribuyen al descenso de la FG por obstrucción del flujo tubular de orina, lo que impide más filtración en aquella nefrona. Además, la pérdida de la barrera de células epiteliales y de las uniones estrechas permite la retrofiltración del filtrado glomerular hacia el intersticio, lo que compromete aún más la FG (v. fig. 120-2).

Los agentes habituales que pueden causar toxicidad tubular directa (v. tabla 120-2) son los antibióticos aminoglucósidos, los contrastes radiológicos intravenosos y el cisplatino. Otros agentes, como los contrastes radiológicos, los AINE y la ciclosporina inducen vasoconstricción y reducen la perfusión renal. La cocaína y los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa pueden lesionar el músculo esquelético y causar rabdomiólisis (cap. 113), que provoca la liberación de mioglobina, una sustancia tóxica para el epitelio tubular renal. Por último, la precipitación de algunos compuestos o sus metabolitos puede causar una obstrucción intratubular; algunas sustancias de esta categoría son el aciclovir, las sulfamidas, el etilenglicol (metabolito del oxalato cálcico; cap. 110), el metotrexato y las cadenas ligeras del mieloma múltiple (cap. 187).

La sepsis es una causa muy frecuente de LRA intrínseca. Aunque las causas de LRA séptica suelen ser multifactoriales, la isquemia por mala perfusión microvascular es un factor fundamental. Curiosamente, las células tubulares proximales actúan como integrantes del sistema inmunitario innato, detectando patrones moleculares que puedan ser peligrosos y estableciendo patrones de reconocimiento de patógenos a través de receptores de tipo *toll* (TLR).[8] La de los lipopolisacáridos es un buen ejemplo de captación en el túbulo proximal mediada por TLR4 que desencadena una señalización a través de citocinas y estrés oxidativo. La histología resultante en los seres humanos es una alteración celular dispersa con apoptosis y mínima necrosis celular que no puede explicar por completo la gravedad de la disfunción renal inducida por la sepsis. Las alteraciones de la coagulación en la microvascularización también tienen un papel importante en la disfunción renal y la isquemia.

En la LRA causada por la lesión intersticial, se observa un infiltrado inflamatorio mixto compuesto por linfocitos T, monocitos y macrófagos. Estas lesiones inflamatorias pueden tener una distribución difusa o parcheada. En ocasiones, también

booksmedicos.org

pueden observarse granulomas, sobre todo en las reacciones de hipersensibilidad a fármacos. La nefritis intersticial aguda que persiste y se cronifica se caracteriza por fibrosis intersticial y atrofia tubular, aunque pueden persistir focos de células inflamatorias. Este proceso puede culminar en enfermedad renal crónica e incluso terminal que requiere diálisis crónica.

Entre las causas vasculares de la LRA intrínseca se encuentran los procesos microvasculares y macrovasculares. Los trastornos microvasculares clásicos, como la púrpura trombótica trombocitopénica (cap. 172), la sepsis (cap. 108), el síndrome hemolítico urémico (cap. 172) y el síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombopenia; caps. 146 y 239), causan LRA debido a trombosis de los capilares glomerulares y oclusión microvascular. La enfermedad macrovascular como la ateroesclerosis puede causar LRA secundaria a ateroembolización (cap. 125), sobre todo durante o después de un procedimiento vascular invasivo o intervencionista en un paciente con enfermedad ateroesclerótica preexistente.

Una causa menos frecuente de LRA es la glomerulonefritis (cap. 121), que puede observarse en la nefritis del lupus sistémico (cap. 266), la granulomatosis con polivasculitis (cap. 270), la panarteritis nudosa (cap. 270), el síndrome de Goodpasture (cap. 121), la púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 270) y el síndrome hemolítico urémico (cap. 172). La LRA en este contexto se denomina *glomerulonefritis rápidamente progresiva* y se debe a una lesión inflamatoria glomerular o vascular directa.

Lesión renal aguda posrenal

La LRA posrenal se debe a la obstrucción del flujo luminal del filtrado glomerular. Esta obstrucción causa una fisiopatología relativamente compleja que comienza con la transmisión de presión retrógrada al espacio de Bowman del glomérulo. Intuitivamente, sería de esperar que esta presión retrógrada redujera la FG. Sin embargo, debido a la dilatación de la arteriola aferente glomerular, la FG permanece conservada en gran medida. Por desgracia, esta compensación solo es transitoria y la FG comenzará a disminuir si la obstrucción no se elimina enseguida. Si la obstrucción se mantiene 12-24 h, el flujo sanguíneo renal y la presión intratubular descienden y la perfusión escasa o nula de grandes áreas de la corteza renal provoca una reducción de la FG.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La LRA, incluso avanzada, se suele diagnosticar antes por las alteraciones observadas en los estudios de laboratorio del paciente que por síntomas o signos específicos. Las manifestaciones clínicas asociadas a la LRA suelen ser heterogéneas, suceden en una fase avanzada de la evolución y a menudo no aparecen hasta que la disfunción renal es grave. Los hallazgos clínicos de la LRA también dependen del estadio en el que se diagnostica. Los pacientes con LRA pueden referir síntomas como anorexia, astenia, náuseas y vómitos, y prurito, así como oliguria u orina de color oscuro. Además, si el paciente presenta sobrecarga de volumen, puede notar disnea de reposo o de esfuerzo.

La exploración física rigurosa con un énfasis especial en la determinación del estado de volumen y del volumen arterial efectivo es esencial. Si existe sobrecarga de volumen, se pueden encontrar ingurgitación yugular, crepitantes pulmonares y edema periférico (cap. 58). En la LRA grave pueden observarse hallazgos como asterixis, mioclonías o roce pericárdico.

DIAGNÓSTICO

Un planteamiento metódico que considere cada una de las tres categorías principales de la patogenia de la LRA asegurará que se establezca un diagnóstico acertado y un plan terapéutico correcto. Una estrategia diagnóstica adecuada consiste en descartar primero las causas prerrenales y posrenales, y luego, si fuera necesario, comenzar una valoración de las posibles causas intrínsecas.

El análisis de laboratorio de las muestras de sangre y orina de pacientes con LRA pone de manifiesto el nivel de la disfunción, con frecuencia sugiere una causa y también puede indicar la rapidez con la que se debe iniciar un tratamiento específico. La evaluación de todos los pacientes con signos clínicos de LRA debería consistir en la determinación de electrólitos, Cr, calcio y fósforo, el análisis del nivel de nitrógeno ureico en sangre y un hemograma completo con recuento diferencial. Además, los estudios de la orina, incluidos el sodio, potasio, cloro y Cr para el cálculo de la excreción fraccionada de sodio (EF_{Na}), son esenciales. La EF_{Na} se calcula con la fórmula:

$$EF_{Na} = \frac{\text{Na urinario} \times \text{Cr plasmática}}{\text{Na plasmático} \times \text{Cr urinaria}} \times 100$$

El valor numérico de la EF_{Na} puede ayudar a determinar la posible causa de la LRA (tabla 120-5). En algunos casos, es mejor utilizar la EF_{Cl} debido a que el sodio urinario puede estar elevado durante la alcalosis sistémica cuando un nivel de bicarbonato urinario elevado provoca la pérdida de sodio. Se debe realizar un análisis con tira reactiva y un estudio microscópico del sedimento urinario (tabla 120-6) en una muestra de orina reciente, ya que los elementos celulares relevantes que podrían indicar posibles causas se degradan deprisa con el tiempo. Por último, también debería incluirse una ecografía renal en la evaluación inicial para determinar la presencia de obstrucción urinaria. La cuantificación de los niveles séricos y en la orina de biomarcadores estructurales, como la molécula de lesión renal 1 (KIM-1) y los marcadores inflamatorios, como la lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo (NGAL) y la interleucina 18, pueden ayudar en el diagnóstico de LRA, aunque aún no se dispone de datos concluyentes.[9]

TABLA 120-5 VALORES DE LA EF_{Na} PARA LAS DIFERENTES CAUSAS DE LESIÓN RENAL AGUDA

ETIOLOGÍA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA	EF_{Na}	PROPORCIÓN BUN/CREATININA SÉRICA
Prerrenal	< 1%	> 20
Intrarrenal		< 10-15
Necrosis tubular	≥ 1%	
Nefritis intersticial	≥ 1%	
Glomerulonefritis (precozmente)	< 1%	
Trastornos vasculares (precozmente)	< 1%	
Posrenal	≥ 1%	> 20

TABLA 120-6 HALLAZGOS COMUNES EN EL ANÁLISIS DEL SEDIMENTO URINARIO EN LA LESIÓN RENAL AGUDA

CAUSA DE LESIÓN RENAL AGUDA	ANÁLISIS DE ORINA
Prerrenal	Normal o cilindros hialinos
Intrarrenal	
Lesión de la célula tubular	Cilindros pigmentados de color marrón-turbio, granulosos y epiteliales
Nefritis intersticial	Piuria, hematuria, proteinuria leve, cilindros granulosos y epiteliales, eosinófilos
Glomerulonefritis	Hematuria, proteinuria marcada, cilindros de eritrocitos, cilindros granulosos
Trastornos vasculares	Normal o hematuria, proteinuria leve
Posrenal	Normal o hematuria, cilindros granulosos, piuria

Uremia prerrenal

La uremia prerrenal, que es la causa más frecuente de disfunción renal, suele poder determinarse por la anamnesis del paciente. Los rasgos comunes en pacientes con uremia prerrenal son los vómitos, diarrea y una ingesta escasa. La insuficiencia cardíaca puede sugerir una posible causa prerrenal de hipoperfusión renal secundaria a una diuresis excesiva o como exacerbación de la propia insuficiencia cardíaca. Otros fármacos que pueden disminuir la perfusión renal, como los AINE, IECA y ARA, pueden causar uremia prerrenal. Los hallazgos más frecuentes de la exploración física son la taquicardia, hipotensión sistémica u ortostática (o ambas) y sequedad de mucosas.

Las pruebas de laboratorio en pacientes con uremia prerrenal muestran unos niveles elevados de Cr sérica y de nitrógeno ureico en sangre (BUN). La EF_{Na} suele ser menor del 1%. Sin embargo, en un paciente que tome diuréticos como la furosemida, la EF_{Na} puede ser mayor del 1% aun cuando el paciente tenga uremia prerrenal debido a la natriuresis inducida por el diurético. Para estas situaciones clínicas, se puede utilizar la excreción fraccionada de urea que se calcula de manera similar:

$$EF_{urea} = \frac{\text{Urea urinaria} \times \text{Cr plasmática}}{\text{Urea plasmática} \times \text{Cr urinaria}} \times 100$$

Una EF_{urea} menor del 35% indica LRA prerrenal. Otras causas de EF_{Na} mayor del 1% son la presencia de un soluto no reabsorbible, como bicarbonato, glucosa o manitol. La enfermedad renal crónica, la NTA y la nefropatía obstructiva avanzada también se asocian con una EF_{Na} mayor del 1%. Por tanto, en estos estadios de enfermedad, la EF_{Na} no ofrece una información diagnóstica fiable con respecto a la LRA a menos que la EF_{Na} sea menor del 1%. Por otro lado, la EF_{urea} no se ha validado para estas entidades clínicas.

Otro parámetro de laboratorio que ayuda en el diagnóstico de la LRA prerrenal es la proporción entre el BUN y la Cr sérica. Por lo general, un paciente con uremia prerrenal tendrá una proporción BUN-Cr sérica mayor de 20:1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Lesión renal intrarrenal aguda

Los antecedentes de hipotensión o exposición a una nefrotoxina o a un fármaco son un hallazgo frecuente en pacientes con LRA intrarrenal. La nefrotoxina puede ser una toxina tubular específica que cause NTA o un fármaco que provoque una reacción alérgica, como en la nefritis intersticial aguda (v. tablas 120-2 y 120-3). La exploración física puede poner de manifiesto signos y síntomas de sobrecarga de líquidos. Es importante recordar que la NTA puede deberse a menudo a una alteración prerrenal grave persistente y que hay que corregir en primer lugar la alteración prerrenal para prevenir la persistencia o el empeoramiento de la NTA. La nefritis intersticial aguda puede acompañarse de un exantema. La embolia de colesterol en pacientes con enfermedad ateroesclerótica grave (cap. 125) puede manifestarse clásicamente por cianosis digital y LRA; este hallazgo se observa a menudo después de una cirugía vascular invasiva o de un estudio intervencionista.

Los estudios de laboratorio mostrarán unos niveles de BUN y Cr sérica elevados en la LRA intrarrenal. La NTA y la nefritis intersticial aguda se asocian a menudo a una EF_{Na} mayor del 1%, mientras que la EF_{Na} suele ser menor del 1% en las glomerulonefritis por contrastes radiológicos, la sepsis y los trastornos vasculares. La eosinofilia periférica y los eosinófilos urinarios pueden estar presentes en la nefritis intersticial aguda, aunque estos últimos no son ni sensibles ni específicos de este tipo de LRA. La eosinofiluria también se asocia con la enfermedad microembólica de colesterol (cap. 125). La LRA intrarrenal tiene hallazgos específicos en el análisis del sedimento urinario que pueden ser de ayuda para hacer el diagnóstico y tomar decisiones terapéuticas (v. tabla 120-6).

Lesión renal aguda posrenal

Los antecedentes de hipertrofia prostática (cap. 129), cáncer de próstata (cap. 201), linfoma (cap. 185), cáncer cervical (cap. 199) o enfermedad retroperitoneal son habituales en pacientes con LRA posrenal. La LRA posrenal debería formar parte siempre del diagnóstico diferencial de pacientes con oliguria intensa (diuresis menor de 450 ml/día) o con anuria (diuresis menor de 100 ml/día). Sin embargo, muchos pacientes con LRA posrenal no tienen oliguria ni anuria. Aparte de una elevación de los niveles de Cr sérica y del BUN, los estudios de laboratorio suelen mostrar resultados en el rango de la normalidad. El sondaje vesical puede ser tanto diagnóstico como terapéutico en la LRA posrenal. No obstante, la ecografía renal es la prueba diagnóstica de elección, aunque puede proporcionar resultados falsos negativos en los estadios precoces de la LRA posrenal.

TRATAMIENTO Tto

Las piedras angulares del tratamiento de la LRA son el reconocimiento rápido y la corrección de las causas reversibles como la hipoperfusión, evitar cualquier lesión renal adicional, así como la corrección y mantenimiento de un estado normal de volumen de líquido y electrólitos. El tratamiento preventivo o las intervenciones médicas realizadas durante las fases de inicio y extensión de la LRA ofrecen las mayores probabilidades para minimizar la extensión de la lesión (v. fig. 120-3, *líneas A* y *B*) y acelerar la recuperación renal (v. fig. 120-3, *línea B*); las intervenciones aplicadas durante la fase de mantenimiento de la LRA no han demostrado ser beneficiosas (v. fig. 120-3, *línea C*). Si la LRA prerrenal no se trata precozmente en la evolución del paciente o si este consulta en una fase evolutiva tardía, se puede producir NTA, que aumenta en gran medida la morbimortalidad.[10]

La uremia prerrenal en sus estadios precoces se suele poder corregir rápidamente mediante la normalización intensiva del volumen arterial efectivo, aunque se debe ser muy cuidadoso durante la reposición de volumen en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, cirrosis y sepsis. Las estrategias esenciales son la administración de volumen (p. ej., suero salino fisiológico) para alcanzar la normovolemia, mejorar el gasto cardíaco mediante la reducción de la poscarga (cap. 59) o normalizar la resistencia vascular sistémica.

La LRA posrenal secundaria a hipertrofia prostática se puede corregir a menudo con la colocación de una sonda vesical. Sin embargo, la obstrucción urinaria por un proceso neoplásico suele requerir una consulta urológica para valorar la implantación de una endoprótesis ureteral o la colocación de un catéter de nefrostomía percutánea.

La LRA intrarrenal puede ser la más compleja y difícil de tratar. La LRA causada por una glomerulonefritis (cap. 121) o una vasculitis (caps. 266 y 270) requerirá con frecuencia tratamiento inmunodepresor. Si se sospecha una nefritis intersticial aguda, se debe determinar la medicación responsable y suspenderla; un ciclo descendente de corticoides de 2 semanas, comenzando con 1 mg/kg de prednisona (hasta 60 mg) durante 3 días, se recomienda a menudo a pesar de la ausencia de datos de ensayos aleatorizados.

Otras medidas generales de soporte consisten en evitar otras nefrotoxinas y prestar una atención cuidadosa al balance de líquido del paciente mediante la monitorización diaria del peso y de las entradas y salidas. Además, los electrólitos séricos, la Cr y el BUN deberían monitorizarse al menos diariamente, o con mayor frecuencia si la función renal del paciente parece estar reducida. Los pacientes con LRA también deberían recibir una dieta baja en sodio, potasio y proteínas, que puede suspenderse cuando su función renal mejore. Un quelante de fosfato (p. ej., acetato cálcico [1.334 mg], carbonato de lantano [500 mg], sevelamer [300-1.000 mg] o hidróxido de aluminio [300-600 mg] con cada comida; v. tabla 119-4) también suele ser útil para controlar el nivel de fosfato sérico minimizando la absorción del fosfato de la dieta.

Una consulta precoz con el nefrólogo asegurará que el paciente reciba un tratamiento óptimo. Algunos pacientes precisarán hemodiálisis urgente debido a una marcada acidosis metabólica refractaria a la infusión de bicarbonato sódico, anomalías electrolíticas, como hiperpotasemia refractaria al tratamiento médico, edema pulmonar refractario al tratamiento con diuréticos y síntomas urémicos de encefalopatía, crisis comiciales y pericarditis. Sin embargo, si no hay indicaciones agudas, sigue sin estar claro cuándo se debe iniciar la diálisis en la LRA.

Para la LRA, el comienzo precoz de la diálisis (concentración de Cr de 7,5 mg/dl) no es mejor que el comienzo habitual con cifras de Cr de alrededor de 10 mg/dl.[A1] Además, el tratamiento de soporte renal mediante diálisis intensiva no es mejor que el tratamiento dialítico estándar, y la hemodiálisis intermitente y el tratamiento sustitutivo continuo de la función renal proporcionan resultados clínicos similares en la insuficiencia renal aguda. Sin embargo, es importante comprobar que la diálisis prescrita se cumpla y que se alcancen los criterios establecidos. Algunos pacientes, sobre todo aquellos en estados hipercatabólicos, con traumatismos o tratados con glucocorticoides, pueden requerir diálisis más de tres veces por semana para lograr un tratamiento adecuado (cap. 131). Ni la furosemida ni la dopamina en dosis bajas mejoran los resultados, aunque la dopamina en dosis bajas podría mejorar transitoriamente algunos parámetros de la fisiología renal.

PREVENCIÓN

Debido al marcado incremento de la morbimortalidad asociada a la LRA, sobre todo en pacientes en estado crítico, las posibles medidas para prevenir la LRA son esenciales. Sin embargo, el primer paso de la prevención es saber qué pacientes presentan el riesgo más alto de LRA debido a una enfermedad renal conocida o a afecciones médicas concurrentes, como nefropatía crónica, diabetes, hipertensión, síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca, edad y enfermedad vascular periférica.

De todos los factores de riesgo de LRA, la presencia de enfermedad renal crónica preexistente es el más predictivo. Varios datos recientes indican la existencia de un círculo vicioso en el que intervienen la LRA y la ERC (fig. 120-4). Las medidas de vigilancia hospitalaria adecuadas consisten en evitar fármacos nefrotóxicos (p. ej., AINE y aminoglucósidos), minimizar las pruebas diagnósticas que requieran contraste radiológico, sobre todo en el paciente prerrenal, y la monitorización cuidadosa de la diuresis con determinación diaria de los niveles séricos de electrólitos y Cr después de cualquier procedimiento conocido por inducir LRA. Además, educar al paciente respecto a las nefrotoxinas comunes sin receta, como los AINE, puede disminuir el riesgo de LRA en pacientes ambulatorios.

Antes de una posible exposición nefrotóxica, una consulta precoz a un nefrólogo está justificada para este grupo de alto riesgo, con el fin de aconsejar si un fármaco o una intervención específica pueden reducir el riesgo de LRA o si puede ser preferible una medicación o procedimiento alternativo, como la resonancia magnética en lugar de la tomografía computarizada con contraste radiológico. Todas las nefrotoxinas, como los AINE, deberían suspenderse antes de un procedimiento potencialmente nefrotóxico y evitarlas después. El volumen del paciente y su estado hemodinámico deben optimizarse, tanto antes como después del acontecimiento.

En pacientes de alto riesgo, se suele instaurar una intervención nefroprotectora antes de la exposición al agente. Las intervenciones que pueden ser útiles para prevenir la LRA asociada con contrastes radiológicos intravenosos son la hidratación con cloruro sódico intravenoso[A2] [A3] y un ciclo breve de rosuvastatina (40 mg al

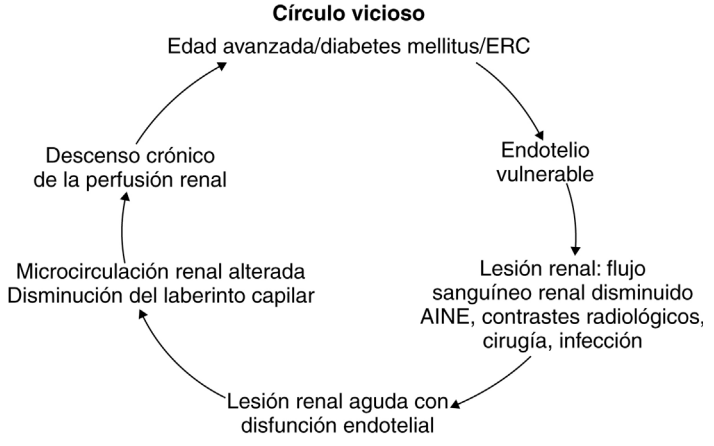

FIGURA 120-4. Existe un círculo vicioso entre la lesión renal aguda (LRA) y la enfermedad renal crónica (ERC), de modo que la ERC incrementa el riesgo de desarrollar LRA y la LRA acelera la progresión de la ERC.

booksmedicos.org

ingreso seguidos de 20 mg/día o 10 mg/día durante 2 días antes y 3 días después del procedimiento).[A4] [A5] La *N*-acetilcisteína ya no se recomienda en esta indicación.[A6]

PRONÓSTICO

Por lo general, si la LRA secundaria a causas prerrenales se diagnostica y se trata precozmente, tiene el mejor pronóstico de recuperación renal. Los pacientes con LRA prerrenal suelen volver a su nivel basal de función renal y tienen una mortalidad menor del 10%. De forma similar, los pacientes con LRA posrenal también tienen un buen pronóstico de recuperación renal si la obstrucción se diagnostica con rapidez y se trata de forma definitiva.

Por el contrario, los pacientes con LRA intrarrenal tienen una evolución renal menos previsible, y la mortalidad en este grupo es del 30-80%, dependiendo de la gravedad de la lesión. Las tasas más elevadas de mortalidad corresponden a pacientes de mayor edad con LRA adquirida en el hospital e ingresados en la UCI. Además, la mortalidad de los pacientes con LRA es incremental, y unos incrementos aparentemente moderados de Cr sérica pueden causar aumentos marcados de la mortalidad. Incluso una elevación de la Cr sérica de tan solo 0,3 mg/dl provoca un aumento significativo del riesgo de mortalidad.

La evolución clínica después de la recuperación de una NTA es la regeneración tubular posterior, con recuperación de la función renal. Sin embargo, este pronóstico es menos seguro en pacientes con enfermedad renal preexistente. Además, debido a la frecuente naturaleza sistémica de su enfermedad, puede que los pacientes con NTA, glomerulonefritis y vasculitis como causas de la LRA no recuperen del todo su función renal basal.[11] La recuperación a menudo es difícil de cuantificar empleando la creatinina sérica, ya que la propia pérdida de masa muscular da lugar a concentraciones más bajas de creatinina.[12] Los pacientes que sufren un episodio grave de LRA con necesidad de hemodiálisis pueden no recuperar su función renal, por lo que pueden necesitar hemodiálisis indefinida (cap. 131), sobre todo si tienen antecedentes de enfermedad renal crónica previa.[13] La LRA acelera la progresión de la enfermedad renal crónica hacia la enfermedad renal crónica terminal y suele ser el principal factor que causa dicha progresión. También es importante que el nefrólogo atienda a la mayoría de los pacientes con LRA intrahospitalaria y les haga un seguimiento por si presentan progresión, hipertensión u otras alteraciones.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:1116-1121.

A2. Koc F, Ozdemir K, Altunkas F, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with diabetes mellitus undergoing coronary angiography and/or intervention: a multicenter prospective randomized study. *J Investig Med.* 2013;61:872-877.

A3. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383:1814-1823.

A4. Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:62-70.

A5. Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:71-79.

A6. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial (ACT). *Circulation.* 2011;124:1250-1259.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

121

ENFERMEDADES GLOMERULARES Y SÍNDROMES NEFRÓTICOS

GERALD B. APPEL Y JAI RADHAKRISHNAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES GLOMERULARES

DEFINICIÓN

Cada *glomérulo,* la unidad filtrante básica del riñón, está constituido por un ovillo de capilares anastomosados formados por la ramificación de la arteriola aferente. Alrededor de un millón de glomérulos constituyen cerca del 5% del peso del riñón y proporcionan casi 2 m^2 de la superficie filtrante del capilar glomerular. La membrana basal glomerular (MBG) constituye una barrera con selectividad tanto de tamaño como de carga para el paso de macromoléculas circulantes. Una enfermedad renal que afecte a todos los glomérulos se denomina *difusa* o *generalizada;* si solo algunos glomérulos están afectados, el proceso se denomina *focal*. A nivel del glomérulo individual, un proceso es *global* si la totalidad del ovillo glomerular está afectada, y *segmentario* si solo lo está una parte del glomérulo. Se suelen utilizar los términos modificantes *proliferativa, esclerosante* y *necrosante* (p. ej., glomeruloesclerosis focal y segmentaria; nefritis lúpica proliferativa global difusa). La proliferación extracapilar, o formación de semilunas, se debe a la acumulación de macrófagos, fibroblastos, células epiteliales proliferantes y fibrina dentro del espacio de Bowman. En general, la formación de semilunas en cualquier forma de lesión glomerular conlleva un pronóstico grave. Las cicatrices del tejido entre los túbulos y los glomérulos (fibrosis intersticial) también son un signo de mal pronóstico en cualquier enfermedad glomerular.

EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, más del 10% de la población de EE. UU. tiene proteinuria o insuficiencia renal, a menudo debido a enfermedades glomerulares. Más de 500.000 estadounidenses se encuentran en programas de enfermedad renal terminal (ERT), que cuestan alrededor de 33.000 millones de dólares anuales y representan en torno al 28% de todo el gasto de Medicare, debido en gran parte a la afectación renal por enfermedades glomerulares. La lesión renal diabética, por sí sola, afecta a muchos millones de personas y es la causa principal de ERT en EE. UU. (cap. 124). Las enfermedades glomerulares asociadas a agentes infecciosos como el paludismo (cap. 345), la esquistosomiasis (cap. 355), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los virus de las hepatitis B y C (cap. 149) constituyen un grave problema sanitario en todo el mundo. Las manifestaciones de la lesión glomerular oscilan desde microhematuria y albuminuria asintomáticas hasta la insuficiencia renal oligúrica rápidamente progresiva. Algunos pacientes desarrollan una retención masiva de líquido y edema al comienzo de su enfermedad glomerular, mientras que otros solo presentan signos y síntomas insidiosos lentos de insuficiencia renal crónica (cap. 130).

BIOPATOLOGÍA

Diversos mecanismos comunes, como las roturas de la pared del capilar glomerular que producen hematuria y la pérdida de la barrera selectiva para partículas basada en el tamaño y la carga asociada a la proteinuria, son características de las enfermedades glomerulares. No obstante, la naturaleza de los procesos iniciadores varía entre las diferentes enfermedades glomerulares. En algunas de estas, como la diabetes y la amiloidosis, existen alteraciones bioquímicas y estructurales en la pared del capilar glomerular. En otras, la lesión renal mediada por mecanismos inmunitarios está causada por el depósito de inmunocomplejos circulantes, formación de inmunocomplejos *in situ,* los efectos localizados de anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) u otros mecanismos. Y en otras se observan defectos genéticos o adquiridos de los podocitos que se asocian a proteinuria y disfunción renal progresiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos indicativos de un origen glomerular de una enfermedad renal incluyen cilindros eritrocíticos y eritrocitos dismórficos en el sedimento urinario, así como la presencia de albuminuria intensa. La excreción urinaria persistente de más de 500-1.000 eritrocitos por milímetro (o de más de 5 eritrocitos por campo de gran aumento en el microscopio) es patológica. Los eritrocitos dismórficos están deformados por su paso a través de la pared del capilar glomerular y los túbulos, y los cilindros eritrocíticos, que se forman cuando estos eritrocitos quedan atrapados en una matriz proteinácea en la luz de los túbulos, son también indicativos de glomerulopatía.

En una persona sana, la excreción urinaria de albúmina es menor de 30 mg/día, y el total de la excreción urinaria de proteínas es menor de 150 mg/día. Aunque los incrementos de la excreción urinaria de proteínas pueden proceder de la filtración de proteínas circulantes patológicas (p. ej., cadenas ligeras en el mieloma múltiple) o de la reabsorción tubular proximal deficiente de proteínas normales de bajo peso molecular filtradas (p. ej., β_2-microglobulina), la causa más común de proteinuria, y en concreto de albuminuria, es la lesión glomerular. La proteinuria asociada a enfermedad glomerular puede oscilar desde varios centenares de miligramos hasta más de 30 g diarios. En algunas enfermedades, como el síndrome nefrótico por cambios mínimos, la albúmina es la proteína predominante en la orina. En otras, como la glomerulonefritis esclerosante focal y la diabetes, la proteinuria, aunque está compuesta en gran parte de albúmina, es no selectiva y contiene muchas proteínas de peso molecular más alto.

DIAGNÓSTICO

Algunos pacientes tienen microhematuria asintomática o proteinuria que se descubren en evaluaciones de rutina. Es probable que la hematuria microscópica asociada a eritrocitos dismórficos o cilindros eritrocíticos sea de origen glomerular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ingreso seguidos de 20 mg/día o 10 mg/día durante 2 días antes y 3 días después del procedimiento).[A4] [A5] La *N*-acetilcisteína ya no se recomienda en esta indicación.[A6]

PRONÓSTICO

Por lo general, si la LRA secundaria a causas prerrenales se diagnostica y se trata precozmente, tiene el mejor pronóstico de recuperación renal. Los pacientes con LRA prerrenal suelen volver a su nivel basal de función renal y tienen una mortalidad menor del 10%. De forma similar, los pacientes con LRA posrenal también tienen un buen pronóstico de recuperación renal si la obstrucción se diagnostica con rapidez y se trata de forma definitiva.

Por el contrario, los pacientes con LRA intrarrenal tienen una evolución renal menos previsible, y la mortalidad en este grupo es del 30-80%, dependiendo de la gravedad de la lesión. Las tasas más elevadas de mortalidad corresponden a pacientes de mayor edad con LRA adquirida en el hospital e ingresados en la UCI. Además, la mortalidad de los pacientes con LRA es incremental, y unos incrementos aparentemente moderados de Cr sérica pueden causar aumentos marcados de la mortalidad. Incluso una elevación de la Cr sérica de tan solo 0,3 mg/dl provoca un aumento significativo del riesgo de mortalidad.

La evolución clínica después de la recuperación de una NTA es la regeneración tubular posterior, con recuperación de la función renal. Sin embargo, este pronóstico es menos seguro en pacientes con enfermedad renal preexistente. Además, debido a la frecuente naturaleza sistémica de su enfermedad, puede que los pacientes con NTA, glomerulonefritis y vasculitis como causas de la LRA no recuperen del todo su función renal basal.[11] La recuperación a menudo es difícil de cuantificar empleando la creatinina sérica, ya que la propia pérdida de masa muscular da lugar a concentraciones más bajas de creatinina.[12] Los pacientes que sufren un episodio grave de LRA con necesidad de hemodiálisis pueden no recuperar su función renal, por lo que pueden necesitar hemodiálisis indefinida (cap. 131), sobre todo si tienen antecedentes de enfermedad renal crónica previa.[13] La LRA acelera la progresión de la enfermedad renal crónica hacia la enfermedad renal crónica terminal y suele ser el principal factor que causa dicha progresión. También es importante que el nefrólogo atienda a la mayoría de los pacientes con LRA intrahospitalaria y les haga un seguimiento por si presentan progresión, hipertensión u otras alteraciones.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:1116-1121.

A2. Koc F, Ozdemir K, Altunkas F, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with diabetes mellitus undergoing coronary angiography and/or intervention: a multicenter prospective randomized study. *J Investig Med.* 2013;61:872-877.

A3. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383:1814-1823.

A4. Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:62-70.

A5. Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:71-79.

A6. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial (ACT). *Circulation.* 2011;124:1250-1259.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

121

ENFERMEDADES GLOMERULARES Y SÍNDROMES NEFRÓTICOS

GERALD B. APPEL Y JAI RADHAKRISHNAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES GLOMERULARES

DEFINICIÓN

Cada *glomérulo,* la unidad filtrante básica del riñón, está constituido por un ovillo de capilares anastomosados formados por la ramificación de la arteriola aferente. Alrededor de un millón de glomérulos constituyen cerca del 5% del peso del riñón y proporcionan casi 2 m^2 de la superficie filtrante del capilar glomerular. La membrana basal glomerular (MBG) constituye una barrera con selectividad tanto de tamaño como de carga para el paso de macromoléculas circulantes. Una enfermedad renal que afecte a todos los glomérulos se denomina *difusa* o *generalizada;* si solo algunos glomérulos están afectados, el proceso se denomina *focal*. A nivel del glomérulo individual, un proceso es *global* si la totalidad del ovillo glomerular está afectada, y *segmentario* si solo lo está una parte del glomérulo. Se suelen utilizar los términos modificantes *proliferativa, esclerosante* y *necrosante* (p. ej., glomeruloesclerosis focal y segmentaria; nefritis lúpica proliferativa global difusa). La proliferación extracapilar, o formación de semilunas, se debe a la acumulación de macrófagos, fibroblastos, células epiteliales proliferantes y fibrina dentro del espacio de Bowman. En general, la formación de semilunas en cualquier forma de lesión glomerular conlleva un pronóstico grave. Las cicatrices del tejido entre los túbulos y los glomérulos (fibrosis intersticial) también son un signo de mal pronóstico en cualquier enfermedad glomerular.

EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, más del 10% de la población de EE. UU. tiene proteinuria o insuficiencia renal, a menudo debido a enfermedades glomerulares. Más de 500.000 estadounidenses se encuentran en programas de enfermedad renal terminal (ERT), que cuestan alrededor de 33.000 millones de dólares anuales y representan en torno al 28% de todo el gasto de Medicare, debido en gran parte a la afectación renal por enfermedades glomerulares. La lesión renal diabética, por sí sola, afecta a muchos millones de personas y es la causa principal de ERT en EE. UU. (cap. 124). Las enfermedades glomerulares asociadas a agentes infecciosos como el paludismo (cap. 345), la esquistosomiasis (cap. 355), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los virus de las hepatitis B y C (cap. 149) constituyen un grave problema sanitario en todo el mundo. Las manifestaciones de la lesión glomerular oscilan desde microhematuria y albuminuria asintomáticas hasta la insuficiencia renal oligúrica rápidamente progresiva. Algunos pacientes desarrollan una retención masiva de líquido y edema al comienzo de su enfermedad glomerular, mientras que otros solo presentan signos y síntomas insidiosos lentos de insuficiencia renal crónica (cap. 130).

BIOPATOLOGÍA

Diversos mecanismos comunes, como las roturas de la pared del capilar glomerular que producen hematuria y la pérdida de la barrera selectiva para partículas basada en el tamaño y la carga asociada a la proteinuria, son características de las enfermedades glomerulares. No obstante, la naturaleza de los procesos iniciadores varía entre las diferentes enfermedades glomerulares. En algunas de estas, como la diabetes y la amiloidosis, existen alteraciones bioquímicas y estructurales en la pared del capilar glomerular. En otras, la lesión renal mediada por mecanismos inmunitarios está causada por el depósito de inmunocomplejos circulantes, formación de inmunocomplejos *in situ,* los efectos localizados de anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) u otros mecanismos. Y en otras se observan defectos genéticos o adquiridos de los podocitos que se asocian a proteinuria y disfunción renal progresiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos indicativos de un origen glomerular de una enfermedad renal incluyen cilindros eritrocíticos y eritrocitos dismórficos en el sedimento urinario, así como la presencia de albuminuria intensa. La excreción urinaria persistente de más de 500-1.000 eritrocitos por milímetro (o de más de 5 eritrocitos por campo de gran aumento en el microscopio) es patológica. Los eritrocitos dismórficos están deformados por su paso a través de la pared del capilar glomerular y los túbulos, y los cilindros eritrocíticos, que se forman cuando estos eritrocitos quedan atrapados en una matriz proteinácea en la luz de los túbulos, son también indicativos de glomerulopatía.

En una persona sana, la excreción urinaria de albúmina es menor de 30 mg/día, y el total de la excreción urinaria de proteínas es menor de 150 mg/día. Aunque los incrementos de la excreción urinaria de proteínas pueden proceder de la filtración de proteínas circulantes patológicas (p. ej., cadenas ligeras en el mieloma múltiple) o de la reabsorción tubular proximal deficiente de proteínas normales de bajo peso molecular filtradas (p. ej., β_2-microglobulina), la causa más común de proteinuria, y en concreto de albuminuria, es la lesión glomerular. La proteinuria asociada a enfermedad glomerular puede oscilar desde varios centenares de miligramos hasta más de 30 g diarios. En algunas enfermedades, como el síndrome nefrótico por cambios mínimos, la albúmina es la proteína predominante en la orina. En otras, como la glomerulonefritis esclerosante focal y la diabetes, la proteinuria, aunque está compuesta en gran parte de albúmina, es no selectiva y contiene muchas proteínas de peso molecular más alto.

DIAGNÓSTICO

Algunos pacientes tienen microhematuria asintomática o proteinuria que se descubren en evaluaciones de rutina. Es probable que la hematuria microscópica asociada a eritrocitos dismórficos o cilindros eritrocíticos sea de origen glomerular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Una proteinuria de rango subnefrótico puede deberse a proteinuria ortostática, ejercicio, hipertensión, enfermedad tubular o lesión glomerular.

En pacientes con alteraciones urinarias asintomáticas de origen glomerular, la lesión renal subyacente puede representar la fase temprana de una enfermedad glomerular progresiva o puede deberse a una lesión glomerular benigna, no progresiva. En general, si los pacientes tienen menos de 1 g de proteinuria diario o solo microhematuria glomerular, pero con una filtración glomerular (FG) normal, y ninguna evidencia de enfermedad sistémica, no es necesario realizar una biopsia renal para establecer el diagnóstico. La mayoría de estos pacientes no necesitan tratamiento inmunodepresor. El paciente puede seguirse de cerca y la biopsia solo deberá realizarse en pacientes en quienes la proteinuria se incrementa progresivamente o se evidencia un descenso de la FG.

SÍNDROME NEFRÓTICO

DEFINICIÓN

El síndrome nefrótico (tabla 121-1) se define por albuminuria mayor de 3-3,5 g/día acompañada de hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia. En la práctica, muchos clínicos recurren al término proteinuria «en rango nefrótico» con independencia de si los pacientes presentan las otras manifestaciones del síndrome nefrótico completo, que es una consecuencia de la proteinuria.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome nefrótico puede ser primario e idiopático (tabla 121-2) o puede deberse a enfermedades previas como la diabetes, la amiloidosis o el lupus eritematoso sistémico (tabla 121-3). Aunque la enfermedad de cambios mínimos es la causa más habitual de síndrome nefrótico en niños, la nefropatía membranosa idiopática y la esclerosis glomerular segmentaria y focal son las causas más frecuentes en adultos, siendo el primero más frecuente en blancos y el segundo en negros.

BIOPATOLOGÍA

La hipoalbuminemia, que se debe en gran parte a la pérdida urinaria de proteínas, también puede ser secundaria al catabolismo tubular proximal de la albúmina filtrada, la redistribución de la albúmina en el organismo y la reducción de su síntesis hepática. Como resultado, la relación entre la pérdida urinaria de proteínas, el nivel de la albúmina sérica y otras consecuencias secundarias de la albuminuria nefrótica es inexacta.

La retención de volumen y sal en el síndrome nefrótico puede ocurrir al menos a través de dos mecanismos principales diferentes. Según la teoría clásica, la hipoalbuminemia reduce la presión oncótica del plasma y la depleción de volumen intravascular resultante activa el eje renina-angiotensina-aldosterona, activación que incrementa la retención renal de sodio y líquido. Sin embargo, la retención primaria de sal en la nefrona distal también puede ocurrir con independencia del eje renina-angiotensina-aldosterona.

TABLA 121-1 COMPARACIÓN DE LOS HALLAZGOS TÍPICOS ENTRE EL SÍNDROME NEFRÓTICO Y LA NEFRITIS

SÍNDROME NEFRÓTICO	NEFRITIS
INSUFICIENCIA RENAL	
Infrecuente en la presentación	Frecuente en la presentación
PROTEINURIA	
Habitualmente alta (> 3 g/día)	Variable
HEMATURIA	
Escasa	Prominente
CILINDROS ERITROCÍTICOS EN LA ORINA	
Improbables	Probables

TABLA 121-2 CAUSAS DE SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO EN ADULTOS

CAUSA	INCIDENCIA (%)
Enfermedad de cambios mínimos	5-10
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	20-25
Nefropatía membranosa	25-30
Glomerulonefritis membranoproliferativa	5
Otras glomerulonefritis proliferativas y esclerosantes	15-30

La trombosis venosa es frecuente en pacientes con síndrome nefrótico. Esto puede deberse a las pérdidas urinarias de antitrombina III, proteína C y proteína S, que previenen la trombosis, y al aumento de la síntesis de proteínas de fase aguda que favorecen la trombosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden presentar ganancia de peso, edema periférico y periorbitario. La hipertensión es frecuente y puede haber grados variables de hematuria. La orina de 24 h suele mostrar una proteinuria mayor de 3-3,5 mg/kg/día. Los pacientes nefróticos suelen tener un estado de hipercoagulabilidad y son propensos a sufrir trombosis venosa profunda (cap. 81), émbolos pulmonares (cap. 98) y trombosis de la vena renal (cap. 125). Los pacientes con síndrome nefrótico tienen un mayor riesgo de complicaciones ateroescleróticas. La mayoría de los pacientes nefróticos tienen niveles elevados de colesterol total y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), con cifras bajas o normales de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los niveles de lipoproteína (a) también están incrementados y se normalizan con la remisión del síndrome nefrótico.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial del paciente nefrótico consta de pruebas de laboratorio para definir si el paciente tiene un síndrome nefrótico idiopático primario (v. tabla 121-2) o una causa secundaria relacionada con una enfermedad sistémica, tóxica o un fármaco (v. tabla 121-3).[1] Las pruebas de cribado habituales son la glucemia en ayunas y la hemoglobina glucosilada para la diabetes, la cuantificación de anticuerpos

TABLA 121-3 SÍNDROME NEFRÓTICO ASOCIADO CON CAUSAS ESPECÍFICAS (SÍNDROME NEFRÓTICO «SECUNDARIO»)

ENFERMEDADES SISTÉMICAS
Diabetes mellitus Lupus eritematoso sistémico y otras colagenosis vasculares Amiloidosis (asociada a amiloide AL o AA) Enfermedad inmunológica vasculítica (crioglobulinemia mixta, polivasculitis granulomatosa, polivasculitis microscópica, glomerulonefritis rápidamente progresiva, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad anti-MBG)
INFECCIONES
Bacterianas (postestreptocócica, sífilis secundaria y congénita, endocarditis bacteriana subaguda, nefritis de derivación ventriculoauricular cerebral) Virales (hepatitis B, hepatitis C, infección por el VIH, mononucleosis infecciosa, infección por citomegalovirus) Parasitarias (paludismo, toxoplasmosis, esquistosomiasis, filariasis)
RELACIONADAS CON FÁRMACOS
Oro, mercurio y metales pesados Penicilamina Antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores de la COX-2 Litio Parametadiona y trimetadiona Captopril Heroína Otros: probenecida, clorpropamida, rifampicina, tolbutamida, fenindiona, pamidronato
ALÉRGENOS, VENENOS E INMUNIZACIONES
NEOPLASIAS
Linfoma de Hodgkin y leucemias/linfomas (con lesión de cambios mínimos) Tumores sólidos (con nefropatía membranosa)
ENFERMEDADES HEREDITARIAS Y METABÓLICAS
Síndrome de Alport Enfermedad de Fabry Drepanocitosis Síndrome nefrótico congénito (tipo finlandés) Síndrome nefrótico familiar Síndrome uña-rótula Lipodistrofia parcial
OTROS
Relacionado con el embarazo (incluye preeclampsia) Rechazo de trasplante Enfermedad del suero Nefroesclerosis hipertensiva acelerada Estenosis unilateral de la arteria renal Obesidad mórbida-apnea del sueño Nefropatía por reflujo

COX = ciclooxigenasa; MBG = membrana basal glomerular; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

booksmedicos.org

TABLA 121-4 CONCENTRACIÓN DEL COMPLEMENTO SÉRICO EN ENFERMEDADES GLOMERULARES

ENFERMEDADES CON HIPOCOMPLEMENTEMIA
Glomerulonefritis postestreptocócica
Endocarditis bacteriana subaguda, abscesos viscerales, nefritis por derivación
Lupus eritematoso sistémico
Crioglobulinemia
Glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática
ENFERMEDADES ASOCIADAS CON COMPLEMENTO SÉRICO NORMAL
Síndrome nefrótico de cambios mínimos
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Nefropatía membranosa
Nefropatía por inmunoglobulina A
Púrpura de Henoch-Schönlein
Enfermedad antimembrana basal glomerular
Glomerulonefritis rápidamente progresiva pauciinmunitaria (p. ej., polivasculitis granulomatosa y polivasculitis microscópica)

antinucleares para las colagenosis vasculares y la determinación de la concentración del complemento sérico, lo que detecta muchas enfermedades mediadas por inmunocomplejos (tabla 121-4). En pacientes seleccionados, las crioglobulinas, la serología de hepatitis B y C, las pruebas para el VIH, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anti-MBG, proteínas séricas e inmunoelectroforesis y otras pruebas pueden ser útiles.

Después de descartar las causas secundarias, con frecuencia se requiere una biopsia renal en el síndrome nefrótico del adulto. Es probable que los resultados de la biopsia en pacientes con proteinuria intensa y con síndrome nefrótico faciliten un diagnóstico específico determinen el pronóstico y orienten el tratamiento.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento depende de la causa específica.[2] Los niveles elevados de lípidos deberían ser tratados (cap. 206). La anticoagulación no se recomienda de rutina, pero es necesaria si se producen complicaciones trombóticas. Se recomienda habitualmente en pacientes con otros factores de riesgo de trombosis (p. ej., un episodio tromboembólico previo idiopático, inmovilización, insuficiencia cardíaca grave u obesidad mórbida) y puede considerarse en pacientes que presentan nefropatía membranosa y con riesgo de hemorragia. Los edemas se tratan con una dieta pobre en sal y con diuréticos. La combinación de un diurético de asa y albúmina puede ser más eficaz que un diurético de asa solo en algunos pacientes con edemas refractarios y datos sugestivos de depleción de volumen intravascular.[A1] En el síndrome nefrótico infantil recurrente o dependiente de esteroides, el rituximab (375 mg/m^2 semanal durante 4 semanas) puede lograr un intervalo libre de recaídas de unos 9 meses.[A2]

Síndrome nefrótico idiopático

ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS

La enfermedad de cambios mínimos, que es el patrón más común de síndrome nefrótico infantil, supone solo el 5-10% de los casos de síndrome nefrótico en adultos. Un patrón histológico similar puede observarse como reacción adversa a ciertas medicaciones (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], litio) o en asociación con ciertos tumores (p. ej., enfermedad de Hodgking).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen presentar ganancia de peso y edema periorbitario y periférico relacionado con la proteinuria. La proteinuria puede llegar en los pacientes adultos a una media de 10 g/día, siendo poco frecuentes los niveles subnefróticos. Alrededor del 30% de los adultos afectados son hipertensos y el 30% presentan hematuria microscópica. Sin embargo, un sedimento urinario activo con cilindros eritrocíticos no es característico de esta enfermedad. Muchos pacientes adultos tienen uremia leve o moderada, que puede relacionarse con la hipoalbuminemia y la depleción de volumen intravascular. Los niveles de complemento y los resultados de las pruebas serológicas son normales.

DIAGNÓSTICO

En la enfermedad de cambios mínimos verdadera, la histopatología no suele mostrar anomalías glomerulares en la microscopia óptica (fig. 121-1). Los túbulos pueden mostrar acumulación de gotas de lípidos procedentes de las lipoproteínas absorbidas

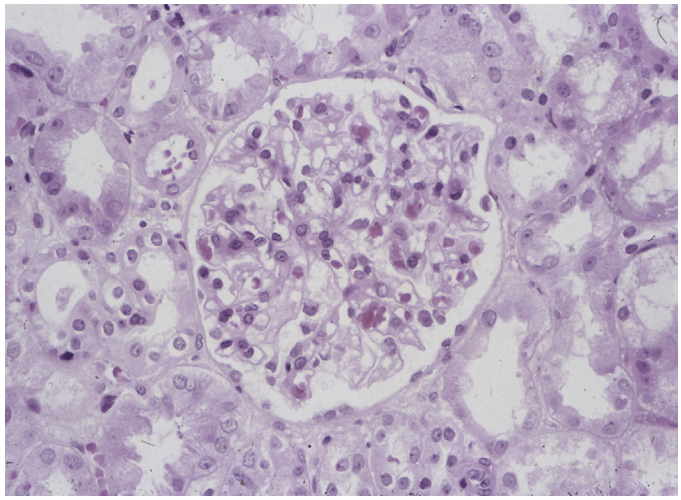

FIGURA 121-1. Aspecto al microscopio óptico de la glomerulopatía de la enfermedad de cambios mínimos, sin que se aprecien alteraciones llamativas. Las membranas basales glomerulares son delgadas y no existe hipercelularidad glomerular.

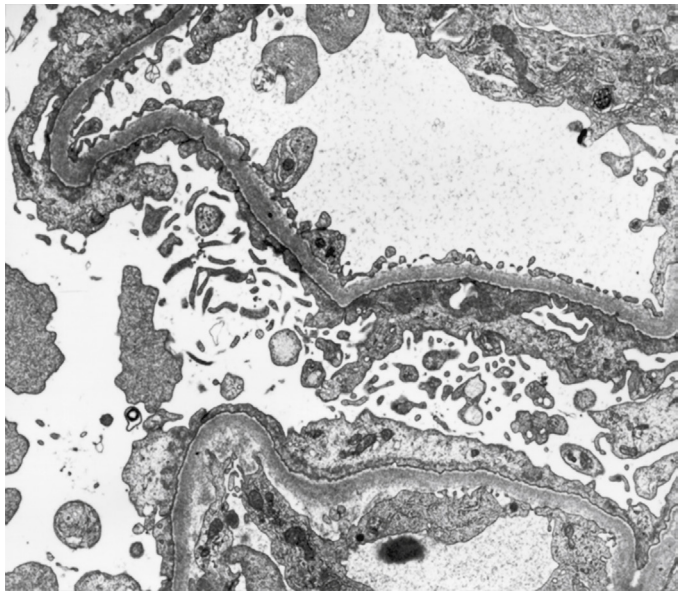

FIGURA 121-2. Enfermedad de cambios mínimos. Micrografía electrónica que muestra un amplio borramiento de los pedicelos podocíticos, con transformación microvellosa del epitelio visceral. No se observan depósitos electrodensos (acetato de uranilo, tinción con citrato de plomo; ×6.000).

(de ahí el término más antiguo de *nefrosis lipoidea*). Las tinciones de inmunofluorescencia y la microscopia electrónica (fig. 121-2) no muestran depósitos inmunes. En la microscopia electrónica, la MBG es normal y se observa el borramiento o «fusión» de los pedicelos de los podocitos viscerales a lo largo de casi toda la distribución del conjunto de las asas capilares.

TRATAMIENTO Tto

El síndrome nefrótico de cambios mínimos suele evolucionar con remisiones y recaídas, que responden típicamente a los corticoides.[3] Cuando se trata con corticoides durante 8 semanas, el 85-95% de los niños experimentan una remisión de la proteinuria. En los adultos, la tasa de respuesta es algo menor, con un 75-85% de pacientes que responden a regímenes de prednisona diarios (1 mg/kg, máximo 80 mg) o en días alternos (2 mg/kg, máximo 120 mg), cuya dosis se reduce después de 2 meses de tratamiento hasta un total de 5-6 meses de terapia. El tiempo necesario para lograr la respuesta clínica es más prolongado en los adultos, que solo se consideran resistentes a los esteroides si no ha habido respuesta a las 16 semanas de tratamiento. El descenso de la dosis de esteroides después de la remisión debería ser gradual a lo largo de un período de 1-2 meses. Alrededor del 40% de los adultos recidivan en 1 año. La mayoría de los clínicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tratan la primera recidiva de forma parecida que el episodio inicial. Los pacientes que recidivan una tercera vez o que se vuelven corticodependientes (incapaces de disminuir la dosis de prednisona sin que recidive la proteinuria) pueden tratarse con un ciclo de 2-3 meses con ciclofosfamida (un agente alquilante) en dosis de 2 mg/kg/día. Hasta el 50% de los pacientes tendrán una remisión de al menos 5 años, pero la tasa de respuesta es menor en los pacientes corticodependientes. Otros tratamientos alternativos para pacientes que recidivan con frecuencia o que son corticodependientes son rituximab (375 mg/m^2 a la semana durante 4 semanas), las dosis bajas de ciclosporina (3-5 mg/kg/día durante 4 meses), tacrolimús (0,05-0,1 mg/kg/día) y micofenolato de mofetilo (750-1.000 mg dos veces al día). Todos proporcionan tasas de remisión y recidiva aproximadamente iguales, pero la ciclosporina y el tacrolimús son potencialmente nefrotóxicos, por lo que sus niveles sanguíneos deben monitorizarse.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad de cambios mínimos es excelente y la mayoría de los pacientes que tienen un descenso de dicha función en realidad presentan una glomeruloesclerosis segmentaria y focal en una biopsia renal posterior. Sin embargo, más del 50% de los pacientes tienen recidivas y un 10-20% se vuelven corticodependientes.

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

Alrededor de un 20-25% de los adultos con síndrome nefrótico idiopático presentan una glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFS) en la biopsia.[4] La incidencia de la GFS se está incrementando en todas las razas, pero es especialmente frecuente en afroamericanos. La GFS puede ser idiopática o secundaria (p. ej., asociada con consumo de heroína, infección por VIH, drepanocitosis, obesidad, reflujo de orina desde la vejiga a los riñones y lesiones asociadas a riñón único o residual). La GFS puede tener lugar en varios miembros de una familia, debido a defectos genéticos en los componentes del podocito, que es la célula epitelial visceral. Los defectos más frecuentes son: un patrón autosómico recesivo causado por mutaciones en la proteína estructural podocina y formas autosómicas dominantes, causadas por mutaciones de la proteína estructural α-actinina 4, el canal asociado al diafragma de la hendidura glomerular TRPC6 o INF2, que codifica una formina (proteína reguladora de actina). La predisposición de los afroamericanos a la GFS se relaciona en parte con alelos en el gen de la apolipoproteína L1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con GFS idiopática suelen presentarse con proteinuria asintomática o edema. Aunque el 66% están completamente nefróticos en la presentación, la proteinuria puede variar de menos de 1 g a más de 30 g/día. Se observa hipertensión en un 30-50% de los pacientes y se detecta microhematuria en alrededor de la mitad de los pacientes. La FG está disminuida en la presentación en un 20-30% de los pacientes. Los niveles de complemento y otros resultados de pruebas serológicas son normales.

DIAGNÓSTICO

La microscopia óptica muestra que solo algunos glomérulos tienen inicialmente áreas de cicatrices segmentarias (fig. 121-3). A medida que la función renal disminuye, en las muestras de biopsias repetidas se observan más glomérulos con lesiones esclerosantes segmentarias y un incremento de glomérulos totalmente escleróticos. La tinción con inmunofluorescencia muestra que la inmunoglobulina M (IgM) y el C3 suelen estar atrapados en las áreas de esclerosis glomerular. La microscopia electrónica, sin embargo, no muestra depósitos de tipo inmunitario y solo se observa un borramiento de los pedicelos de los podocitos. Las variantes histopatológicas de GFS se asocian a diferencias epidemiológicas, clínicas y del pronóstico. Por ejemplo, la variante «lesión de las puntas» tiene una evolución relativamente benigna, mientras que la forma «colapsante» progresa más deprisa a insuficiencia renal.

TRATAMIENTO Tto

Para la GFS primaria (idiopática), los corticoides se emplean como tratamiento inicial (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día, máximo 80 mg o 2 mg/kg cada 48 h, máximo 120 mg, según tolerancia) durante un mínimo de 3-4 meses y con reducción lenta durante los siguientes 3-6 meses si se logra la remisión. Se puede observar una remisión parcial o completa en el 40-60% de los pacientes, con conservación a largo plazo de la función renal. En pacientes que recidivan después del tratamiento inicial o que son resistentes a los esteroides se emplea ciclosporina (5 a 6 mg/kg/día), que parece ser tan eficaz como la combinación

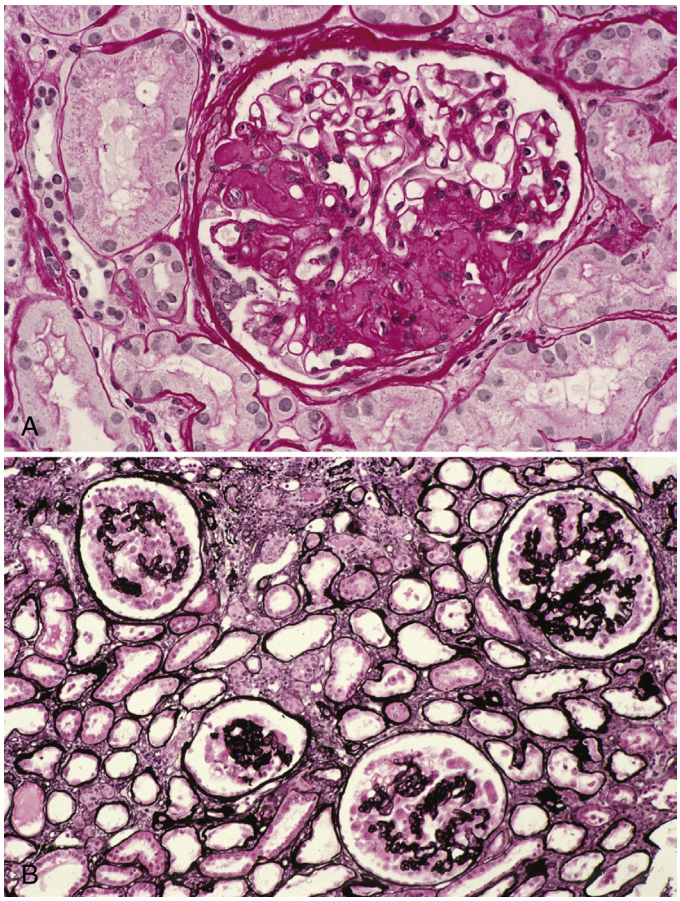

FIGURA 121-3. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. A. Micrografía óptica de una glomeruloesclerosis focal y segmentaria clásica. **B.** Tinción con plata de una glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante, que muestra el colapso del ovillo glomerular.

de pulsos diarios de dexametasona (0,9 mg/kg por dosis [máximo 40 mg] en 2 días consecutivos semanalmente durante las primeras 8 semanas, cada 2 semanas durante las semanas 8 a 26 y luego cada 4 semanas hasta la semana 50) más micofenolato de mofetilo (25 a 36 mg/kg/día, máximo 2 g/día).[A3] El tacrolimús (0,05 a 0,1 mg/kg/día) es tan eficaz como la ciclofosfamida.[A4] Por ello, se recomienda el tratamiento con ciclosporina o tacrolimús durante entre 12 y 24 meses en los pacientes resistentes a esteroides que respondan, con descenso progresivo de la dosis después. Cuando se emplean estos inhibidores de la calcineurina, es necesario vigilar estrechamente la función renal y sus concentraciones séricas para evitar la nefrotoxicidad. En un pequeño número de pacientes refractarios se ha empleado abatacept, una proteína de fusión compuesta por una inmunoglobulina fusionada al antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos.

PRONÓSTICO

La GFS no tratada suele evolucionar de forma progresiva a proteinuria y descenso de la FG. Solo una minoría de pacientes experimenta una remisión espontánea de la proteinuria, y en la mayoría de los casos que no remiten acaba por desarrollarse ERT a los 5-20 años de la presentación. Es poco probable que los pacientes con remisión mantenida de su síndrome nefrótico progresen a ERT.

La mayoría de los pacientes con formas genéticas de GFS son corticorresistentes, tienen una evolución progresiva y no experimentan recidivas de la GFS cuando reciben un trasplante renal. En conjunto, sin embargo, la GFS recidiva en el riñón trasplantado hasta en el 30% de los casos, lo que suele asociarse a niveles elevados de un factor de permeabilidad circulante. Los pacientes más jóvenes, aquellos con una evolución rápida hacia la insuficiencia renal y los que han sufrido una recidiva previa tienen más probabilidad de presentar una recidiva en el aloinjerto.

NEFROPATÍA MEMBRANOSA

La nefropatía membranosa es el patrón más frecuente de síndrome nefrótico idiopático en los pacientes de raza blanca. Puede asociarse también a infecciones (sífilis

booksmedicos.org

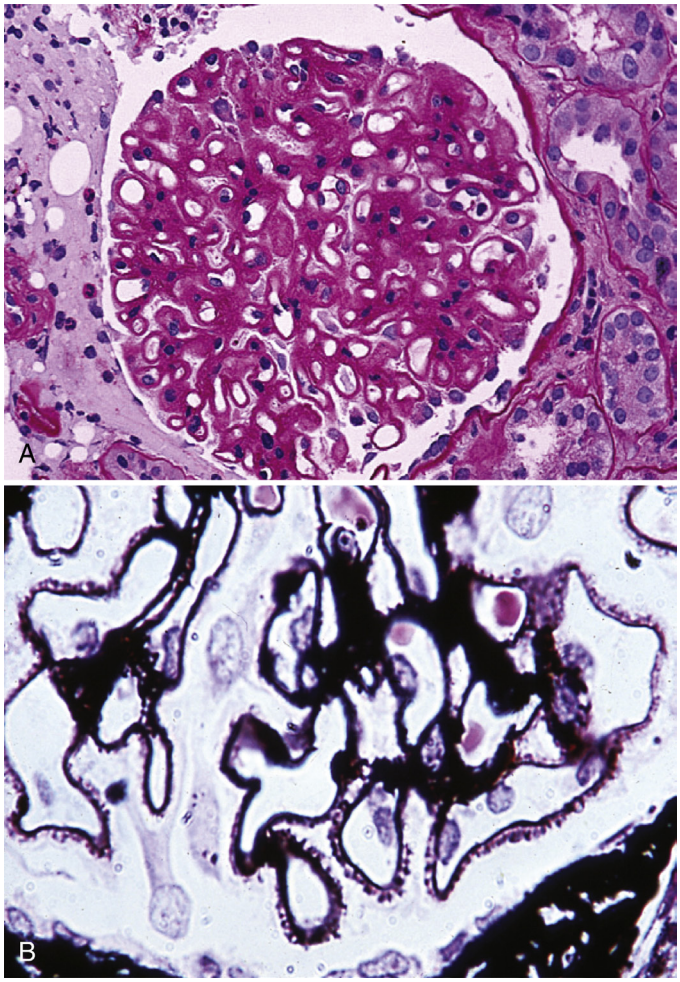

FIGURA 121-4. Nefropatía membranosa. A. Micrografía óptica de una nefropatía membranosa que muestra engrosamiento de la pared del capilar glomerular sin hipercelularidad. **B.** Tinción con plata de una nefropatía membranosa donde se observa la formación de espigas a lo largo del lado externo de la membrana basal glomerular, correspondientes a proyecciones de la membrana basal entre los depósitos epimembranosos.

[cap. 319] y hepatitis B y C [cap. 149]), lupus eritematoso sistémico (LES; cap. 266), fármacos (sales de oro, AINE) y ciertos tumores (tumores sólidos y linfomas). En la mayoría de los pacientes con nefropatía membranosa idiopática el antígeno de los depósitos inmunitarios es el receptor de fosfolipasa A_2 de tipo M, que está presente en los podocitos. Algunos anticuerpos circulantes se combinan con este antígeno formando inmunocomplejos *in situ* localizados en la cara epitelial de la membrana basal y provocando proteinuria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La nefropatía membranosa suele presentarse con proteinuria y edema. La hipertensión y la microhematuria no son infrecuentes, pero la función renal y la FG a menudo están conservadas en la presentación. A pesar del hallazgo de complemento en los depósitos inmunitarios del glomérulo, los niveles de complemento sérico son normales. La nefropatía membranosa es el patrón de síndrome nefrótico que se asocia con más frecuencia a estados de hipercoagulabilidad y a trombosis de la vena renal (cap. 125). La presencia de dolor brusco en el flanco, deterioro de la función renal o síntomas de enfermedad pulmonar en un paciente con nefropatía membranosa debería motivar una investigación en busca de trombosis de una vena renal y de embolia pulmonar.

DIAGNÓSTICO

En la microscopia óptica, las asas capilares glomerulares suelen aparecer rígidas o engrosadas (fig. 121-4), pero no existe proliferación celular. Las tinciones de inmunofluorescencia y la microscopia electrónica muestran depósitos inmunitarios densos subepiteliales a lo largo de todas las asas capilares glomerulares (fig. 121-5). La presencia de anticuerpos circulantes para el receptor de la fosfolipasa A_2 tipo M tiene una sensibilidad y una especificidad altas para la nefropatía membranosa idiopática.



FIGURA 121-5. Glomerulopatía membranosa. En el estudio ultraestructural hay numerosos depósitos electrodensos epimembranosos estrechamente adosados, separados por espigas de membrana basal (acetato de uranilo, tinción con citrato de plomo; ×2.500).

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de los estudios que han empleado solo corticoides para tratar la nefropatía membranosa no han logrado eficacia significativa en cuanto a remisión del síndrome nefrótico o preservación de la función renal. En comparación, la combinación del tratamiento con corticoides (metilprednisolona, 1 g i.v. diario durante 3 días, seguido de prednisona oral, 0,5 mg/kg/día durante 27 días, en los meses 1, 3, y 5) con tratamiento con citotóxicos por vía oral (ciclofosfamida, 2-2,5 mg/kg/día, durante 30 días los meses 2, 4, y 6) administrados en meses alternos durante 6 meses permite más remisiones y una conservación mejor de la función renal en comparación con el tratamiento sintomático.[A5] La combinación de ciclosporina (3,5 mg/kg/día, ajustando la dosis para lograr unos niveles séricos de 125-225 μg/l) más prednisona (0,15 mg/kg/día hasta un máximo de 15 mg/día) durante 6 meses también tiene más probabilidades de inducir una remisión del síndrome nefrótico en comparación con placebo o prednisona sola. La eficacia del tacrolimús ha sido similar a la de la ciclosporina. Otros fármacos usados con éxito en ensayos no controlados o controlados a pequeña escala en la nefropatía membranosa son el micofenolato de mofetilo, la corticotropina y el anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab. En un estudio, dos tercios de 100 pacientes consecutivos tratados con rituximab (375 mg/m^2 semanales o con dosis sucesivas basadas en la recuperación del recuento de CD20 > 5/μl) lograron la remisión parcial o completa en un tiempo medio de 7,1 meses. Los pacientes con nefropatía membranosa presentan un riesgo más alto de desarrollar trombosis de la vena renal, especialmente cuando disminuye su concentración sérica de albúmina. Se recomienda un abordaje que tenga en cuenta riesgos y beneficios; sin embargo, no se ha establecido claramente cuándo hay que iniciar la anticoagulación.[5]

PRONÓSTICO

En la mayoría de las series extensas, la supervivencia renal es superior al 75% a los 10 años,[6] con una tasa de remisión espontánea del 20-30%. En general, los pacientes de mayor edad, los varones y aquellos con proteinuria intensa persistente tienen más probabilidad de progresar a insuficiencia renal y, por lo tanto, de beneficiarse del tratamiento.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

La glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática se dividía anteriormente en tres tipos (tipo I, II y III) según la localización de los depósitos electrodensos. Ahora, sin embargo, la clasificación se basa en los hallazgos de la inmunofluorescencia, que la divide en glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por inmunoglobulinas y mediada por complemento. La glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por inmunoglobulinas se asocia a enfermedades por inmunocomplejos, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), infecciones como la hepatitis C (cap. 149) y las gammapatías monoclonales (cap. 187).[7] La glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complemento incluye la glomerulonefritis por la enfermedad por depósitos densos y por C3. Se ha propuesto que todos estos estímulos inducen el crecimiento de las células mesangiales glomerulares, que protruyen a lo largo de la pared del capilar glomerular y causan hendiduras de la MBG.[8]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

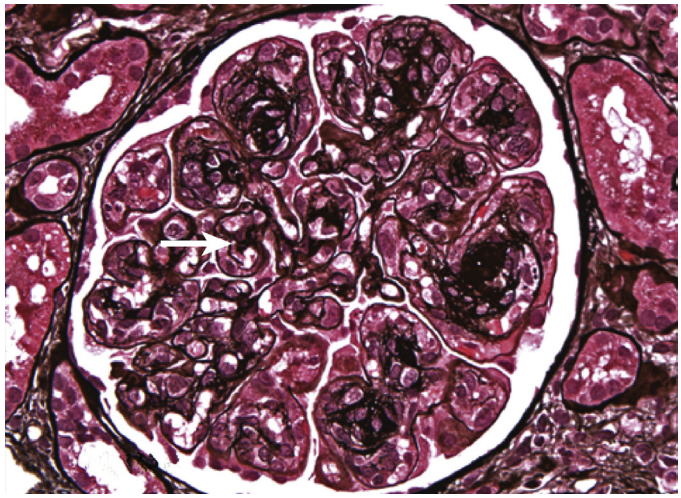

FIGURA 121-6. Glomerulonefritis membranoproliferativa con lobulación del ovillo glomerular y desdoblamiento de la membrana basal glomerular vistos mediante tinción con plata.

La entidad antes llamada glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II, o enfermedad de los depósitos densos, y la glomerulonefritis C3, relacionada con la anterior, son glomerulopatías poco frecuentes y asociadas con la activación sistémica descontrolada de la vía alternativa del complemento. Algunos pacientes tienen el factor nefrítico C3, que es un autoanticuerpo dirigido contra la C3 convertasa de la vía alternativa del complemento, mientras que otros tienen deficiencias del factor H o I u otros inhibidores de la cascada alternativa del complemento. La enfermedad por depósitos densos puede asociarse a lipodistrofia parcial. Los pacientes con activación de la vía alternativa del complemento también pueden presentar una glomerulonefritis proliferativa con depósitos electrodensos distintos a los de la enfermedad de los depósitos densos. Estos pacientes presentan una glomerulonefritis por C3. De hecho, algunos de los pacientes inicialmente clasificados como portadores de una glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I presentan en realidad una patogenia más cercana a la de la enfermedad de los depósitos densos y la glomerulonefritis por C3.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática son niños o adultos jóvenes que se presentan con proteinuria o síndrome nefrótico. En la glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a inmunoglobulina se suele observar una hipocomplementemia intermitente, mientras que el nivel de C3 suele estar reducido en la enfermedad por depósitos densos. El diagnóstico de enfermedad de depósitos densos requiere una biopsia renal que muestre el componente C3 del complemento con un patrón característico en ribete alrededor de las asas capilares (fig. 121-6).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los intentos para tratar la glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática han consistido en corticoides, otros fármacos inmunodepresores, anticoagulantes y agentes antiplaquetarios. Ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz en ensayos clínicos aleatorizados en adultos, pero los corticoides han tenido cierto éxito en niños. La enfermedad de los depósitos densos y la glomerulonefritis por C3 se han tratado últimamente con eculizumab, un bloqueante del sistema de complemento, con eficacia variable. Algunos casos pueden responder también a tratamientos inmunodepresores.

GLOMERULONEFRITIS AGUDA Y SÍNDROME NEFRÍTICO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Entre las causas conocidas inductoras de glomerulonefritis aguda se incluyen los agentes infecciosos, como las cepas «nefritógenas» de estreptococos del grupo A de los tipos 12 y 49 y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*. La glomerulonefritis aguda también puede deberse al depósito de inmunocomplejos en enfermedades autoinmunitarias, como el LES (cap. 266), así como al efecto lesivo de los anticuerpos circulantes dirigidos contra la MBG, como en el síndrome de Goodpasture.

Los neutrófilos y los monocitos infiltrantes, así como las células glomerulares residentes, pueden lesionar el glomérulo a través de varios mediadores, como oxidantes, agentes quimiotácticos, proteasas, citocinas y factores de crecimiento. Algunos factores, como el factor de crecimiento transformante β, se han relacionado con la posible glomeruloesclerosis y lesión glomerular crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con glomerulonefritis aguda a menudo presentan un cuadro nefrítico caracterizado por disminución de la FG, uremia, oliguria, hipertensión y un sedimento urinario activo (v. tabla 121-1). La hipertensión es frecuente y se debe a la expansión del volumen intravascular, aunque los niveles de renina puede que no estén apropiadamente suprimidos para el grado de expansión de volumen. Los pacientes pueden presentar orina oscura, turbia o coluria asociada a un sedimento urinario activo, compuesto por eritrocitos, leucocitos y diversos tipos de cilindros, como cilindros eritrocíticos. Aunque muchos pacientes con glomerulonefritis aguda tienen proteinuria, a veces incluso en rango nefrótico, la mayoría tiene grados menores de albuminuria, sobre todo cuando la FG muestra una reducción marcada. Con independencia de la causa inductora, la glomerulonefritis aguda se caracteriza en la microscopia óptica por hipercelularidad glomerular, que puede estar compuesta por células inflamatorias infiltrantes, proliferación de células glomerulares residentes o ambas.

Nefropatía por inmunoglobulina A

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La nefropatía por IgA, que en la actualidad se reconoce como la forma más frecuente de glomerulonefritis idiopática en todo el mundo, representa el 15-40% de las glomerulonefritis primarias en partes de Europa y Asia.[9] En áreas geográficas donde las biopsias renales se realizan por hallazgos urinarios más leves, se ha detectado una incidencia más elevada de IgA. En EE. UU., algunos centros describen este diagnóstico hasta en un 20% de todas las glomerulopatías primarias. Los hombres se afectan con más frecuencia que las mujeres y el pico de incidencia se sitúa entre la segunda y tercera décadas de la vida.

En la nefropatía por IgA, la mayoría de los pacientes y sus familiares directos presentan concentraciones circulantes elevadas de moléculas de IgA con deficiencia de galactosa en la región bisagra. La forma predominante de IgA está formada por IgA1 polimérica. Los pacientes, aunque no sus familiares, presentan autoanticuerpos IgG e IgA circulantes frente a la IgA con deficiencia de galactosa. Se cree que es un fenómeno de *second hit,* o segundo evento (p. ej., infección, estrés oxidativo, etc.), el que estimula la producción de estos anticuerpos; y luego los inmunocomplejos resultantes se depositan en los glomérulos, provocando una reacción inflamatoria con la consiguiente glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La nefropatía por IgA suele presentarse como microhematuria asintomática con o sin proteinuria (la presentación más frecuente en adultos), o como episodios de hematuria macroscópica después de una infección de vías respiratorias altas o del ejercicio (la forma más común de presentación en niños y adultos jóvenes).[10] La hipertensión está presente en el 20-50% de todos los pacientes. El incremento de los niveles séricos de IgA, observado en el 33-50% de los casos, no se correlaciona con la evolución de la enfermedad. Los niveles séricos de complemento son normales. El diagnóstico de la nefropatía por IgA se establece mediante el hallazgo de depósitos glomerulares de IgA, que puede ser la inmunoglobulina dominante o codominante en la microscopia de inmunofluorescencia (fig. 121-7). También se observan depósitos de C3 e IgG. En la microscopia óptica, el cuadro varía desde la imagen más frecuente de proliferación mesangial leve hasta una glomerulonefritis con semilunas grave. La microscopia electrónica suele mostrar depósitos densos de tipo inmunitario en las áreas mesangial y paramesangial.

TRATAMIENTO

Tto

La patogenia de la nefropatía por IgA puede implicar una estimulación antigénica anómala de la producción de IgA en las mucosas y el consiguiente depósito de inmunocomplejos en los glomérulos. Por lo general, los esfuerzos para tratar la enfermedad mediante la prevención de la estimulación antigénica, con antibióticos de amplio espectro (p. ej., doxiciclina), amigdalectomía y manipulaciones dietéticas (p. ej., eliminación del gluten), han sido controvertidos o infructuosos. Los ensayos clínicos en los que se han usado aceites de pescado para disminuir la proteinuria y frenar la progresión de la enfermedad han ofrecido resultados contradictorios. Algunos estudios comparativos apoyan el uso de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ECA) y de antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) (v. tabla 67-7) para reducir la proteinuria y proteger la función renal.[A6] Otros estudios aleatorizados sugieren que un ciclo de 6 meses de glucocorticoides (p. ej., 6 meses de prednisona oral, comenzando con 0,8 a 1 mg/kg/día durante 2 meses y reduciéndola después en 0,2 mg/kg/día cada mes durante los 4 meses siguientes) reduce la proteinuria y

booksmedicos.org

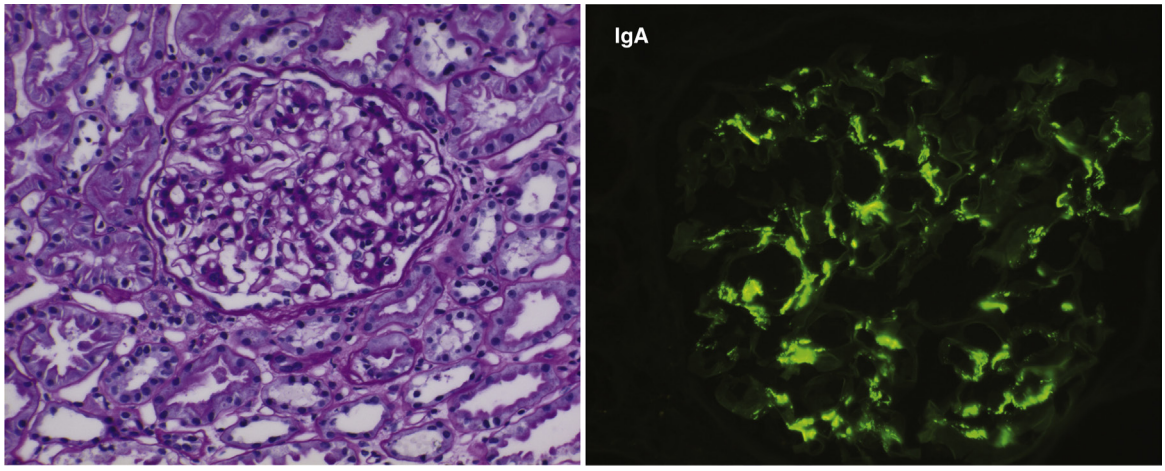

FIGURA 121-7. Nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) con proliferación de células mesangiales por microscopia óptica y depósito de IgA en la inmunofluorescencia.

el riesgo de insuficiencia renal.[A7] La combinación de inhibidores de la ECA o ARA con glucocorticoides parece mejorar los resultados. Hay datos contradictorios sobre la utilidad de los fármacos inmunodepresores (p. ej., ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetilo). En los escasos pacientes con nefropatía por IgA con semilunas se han utilizado fármacos citotóxicos.

PRONÓSTICO

La evolución es variable. Algunos pacientes no muestran un descenso de la FG durante décadas y otros desarrollan síndrome nefrótico, hipertensión e insuficiencia renal. Los factores predictivos de mal pronóstico de la nefropatía por IgA son la hipertensión, la proteinuria persistente superior a 1 g/día, el sexo masculino, la concentración sérica de creatinina elevada y los datos histológicos de proliferación mesangial y endotelial y esclerosis o lesión tubulointersticial y formación de semilunas. Las concentraciones de IgA con deficiencia de galactosa y de anticuerpos contra estas IgA con deficiencia de galactosa guardan relación con el pronóstico renal. Las tasas de supervivencia renal se estiman en un 80-85% a los 10 años y en un 65% a los 20 años. Un porcentaje significativo de receptores de trasplante tienen una recidiva morfológica en el aloinjerto, pero la pérdida del injerto es infrecuente.

Púrpura de Henoch-Schönlein

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS; cap. 270) se caracteriza por una vasculitis de pequeño vaso con artralgias, púrpura cutánea y síntomas abdominales, así como una glomerulonefritis proliferativa aguda. La PHS es sobre todo una enfermedad de la infancia, aunque se producen casos a cualquier edad. Como sucede en la nefropatía por IgA, los pacientes y sus familiares presentan concentraciones elevadas de moléculas de IgA circulantes que presentan deficiencia de galactosa. Las biopsias renales son idénticas a las de la nefropatía por IgA. Algunos investigadores consideran que la nefropatía IgA y la PHS son dos caras de un espectro de la misma enfermedad patogénica. Ningún agente infeccioso o alérgeno se ha definido como el causante y los niveles séricos de complemento son normales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la PHS (cap. 270) asocian hallazgos dermatológicos, digestivos, reumatológicos y renales. La afectación cutánea suele comenzar con un exantema macular que confluye en lesiones purpúricas (v. fig. 270-2) en los tobillos, piernas y ocasionalmente en brazos y nalgas. Los síntomas digestivos son retortijones, diarrea, náuseas y vómitos, con melenas y diarrea sanguinolenta en los casos más graves. Aunque las artralgias de las rodillas, muñecas y tobillos son habituales, una verdadera artritis es rara. Los síntomas que implican a diferentes órganos y sistemas pueden concurrir o aparecer por separado, y los episodios recidivantes no son infrecuentes durante el primer año. La histopatología renal de la PHS es similar a la de la nefropatía por IgA. Las biopsias cutáneas suelen mostrar angeítis leucocitoclástica de pequeño vaso con depósitos inmunitarios de IgA.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Al igual que la nefropatía por IgA, la PHS no tiene un tratamiento de eficacia probada. Los episodios de exantema, artralgias y los síntomas abdominales suelen resolverse de forma espontánea. Algunos pacientes con hallazgos abdominales graves se han tratado con ciclos cortos de dosis altas de esteroides. En los pacientes con afectación glomerular grave, las modalidades utilizadas para tratar a los pacientes con nefropatía por IgA grave pueden ser beneficiosas, es decir, inhibidores de la ECA y ARA y un tratamiento de 6 meses de corticoides. Aunque la mayoría de los pacientes con PHS se recuperan del todo, aquellos con una presentación nefrítica o nefrótica más grave y una lesión glomerular más intensa en la biopsia renal tienen un pronóstico desfavorable a largo plazo.

Glomerulonefritis postestreptocócica

La glomerulonefritis postestreptocócica (GNPE) puede ocurrir como forma epidémica o como casos esporádicos después de la infección con cepas nefritógenas de estreptococo β-hemolítico del grupo A (cap. 290). La glomerulonefritis postestreptocócica es en gran medida una enfermedad de la infancia, aunque también se han documentado casos de enfermedad grave en adultos. La enfermedad es más frecuente después de episodios de faringitis, pero puede aparecer tras infecciones estreptocócicas en cualquier otra localización, y los casos asintomáticos son más numerosos que los casos clínicos. La glomerulonefritis postestreptocócica es una enfermedad aguda por inmunocomplejos, caracterizada por la formación de anticuerpos contra estreptococos, con la presencia de inmunocomplejos y complemento en el riñón.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos se manifiestan con hematuria, proteinuria, hipertensión y síndrome nefrítico (v. tabla 121-1) entre 10 días y varias semanas después de una infección estreptocócica. Los cultivos de la faringe y la piel de los focos sospechosos de afectación estreptocócica a menudo pueden ser negativos para el estreptococo β-hemolítico del grupo A. Es frecuente detectar títulos elevados de varios anticuerpos (p. ej., antiestreptolisina O [ASLO], antihialuronidasa [AHT]), y con frecuencia existen títulos elevados de un panel de anticuerpos de estreptozima contra antígenos estreptocócicos (como ASLO, AHT, antiestreptocinasa y anti-ADNasa), pero un cambio del título a lo largo del tiempo es más indicativo de una infección estreptocócica reciente. Más del 95% de los pacientes con glomerulonefritis postestreptocócica secundaria a faringitis y el 85% de los pacientes con infecciones dérmicas estreptocócicas presentan títulos de anticuerpos positivos. Los niveles séricos del complemento hemolítico total y los niveles de C3 se encuentran disminuidos en más del 90% de los pacientes durante el episodio de glomerulonefritis aguda.

En los pacientes con un episodio de síndrome nefrítico agudo clásico después de una infección estreptocócica documentada, un cambio del título de anticuerpos estreptocócicos y un nivel de complemento sérico disminuido, la biopsia renal añade poco al diagnóstico. En otros casos, la biopsia puede ser necesaria para confirmar o rechazar el diagnóstico. En la microscopia óptica (fig. 121-8), los glomérulos muestran un aumento marcado del tamaño y a menudo rellenan el espacio de Bowman. Los glomérulos muestran hipercelularidad debido a infiltración de monocitos y células polimorfonucleares, así como una proliferación de elementos celulares glomerulares. Las luces de los capilares suelen estar comprimidas. En ocasiones, se observa proliferación extracapilar con formación de semilunas. En la microscopia de inmunofluorescencia, hay un depósito granular grueso de IgG, IgM y complemento, sobre todo C3, a lo largo de la pared capilar. La microscopia electrónica muestra grandes depósitos subepiteliales electrodensos cupuliformes similares a la joroba de un camello a intervalos aislados a lo largo de la MBG.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

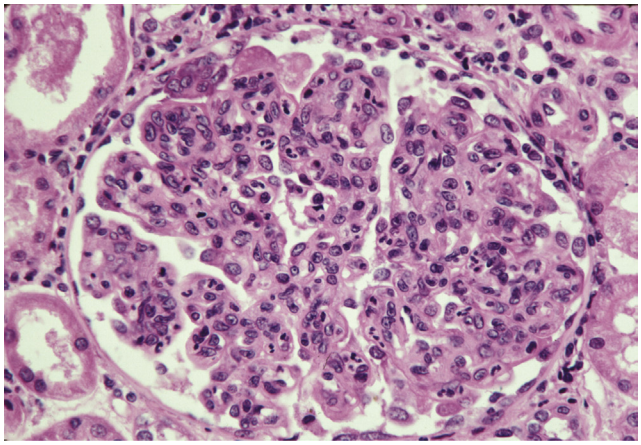

FIGURA 121-8. Glomerulonefritis postestreptocócica con un glomérulo hipercelular ocupando el espacio de Bowman e infiltrado por polimorfonucleares y otras células.

TABLA 121-5 CLASIFICACIÓN DE LAS GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVAS («CON SEMILUNAS»)

PRIMARIAS
Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular, síndrome de Goodpasture (con enfermedad pulmonar)
Mediada por inmunocomplejos
Pauciinmunitaria (generalmente con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivos)
SECUNDARIAS
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Nefropatía por inmunoglobulina A, púrpura de Henoch-Schönlein
Glomerulonefritis postestreptocócica
Lupus eritematoso sistémico

TABLA 121-6 ENFERMEDADES RENALES COMÚNMENTE ASOCIADAS CON ENFERMEDADES PULMONARES

ENFERMEDAD	MARCADOR
Síndrome de Goodpasture	Anticuerpos antimembrana basal glomerular +
Vasculitis de vasos pequeños (polivasculitis granulomatosa y polivasculitis microscópica)	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo +
Lupus eritematoso sistémico	Anticuerpos anti-ADN +, hipocomplementemia
Síndrome nefrótico, trombosis de la vena renal, embolia pulmonar	TC de pulmón + o angio-TC +
Neumonía con glomerulonefritis por inmunocomplejos	Hipocomplementemia, inmunocomplejos circulantes
Pulmón urémico	Nivel de creatinina elevado

TC = tomografía computarizada.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático y se dirige a controlar la hipertensión y la retención de líquidos con fármacos antihipertensores (v. tabla 67-7) y diuréticos. En la mayoría de los pacientes, esta es una enfermedad autolimitada, con recuperación de la función renal y desaparición de la hipertensión en varias semanas. Sin embargo, la presencia de enfermedad renal subyacente, sobre todo la nefropatía diabética, se asocia con un pronóstico peor. La proteinuria y la hematuria pueden resolverse más despacio, durante un período de meses.

Glomerulonefritis con endocarditis y abscesos viscerales

Los pacientes con endocarditis bacteriana aguda y crónica pueden tener varias lesiones glomerulares (cap. 76). Aunque los fenómenos embólicos pueden causar isquemia e infartos glomerulares, la glomerulonefritis por inmunocomplejos es un hallazgo frecuente. En la endocarditis por *S. viridans,* las glomerulonefritis proliferativas tanto focales como difusas son frecuentes. Con el incremento de la incidencia de endocarditis por *S. aureus,* el 40-80% de los pacientes tienen signos clínicos de una glomerulonefritis proliferativa por inmunocomplejos. La glomerulonefritis es más frecuente en la actualidad con la endocarditis bacteriana aguda que con la subaguda.

Los pacientes suelen tener hematuria y cilindros eritrocíticos urinarios, proteinuria que oscila desde menos de 1 g/día hasta niveles nefróticos e insuficiencia renal progresiva. El complemento sérico total y los niveles de C3 suelen estar disminuidos. La insuficiencia renal puede ser leve y reversible con un tratamiento antibiótico apropiado o puede ser progresiva y culminar en insuficiencia renal irreversible y diálisis.

También se puede producir una glomerulonefritis proliferativa por inmunocomplejos en pacientes con abscesos bacterianos viscerales profundos e infecciones, como empiema pulmonar (cap. 99) y osteomielitis (cap. 272). Las formas de glomerulonefritis aguda por inmunocomplejos también se han descrito en pacientes con neumonías bacterianas, incluido *Mycoplasma* (cap. 317), y en pacientes con infección crónica de derivaciones ventriculoauriculares cerebrales por hidrocefalia. Muchos pacientes tienen proteinuria en rango nefrótico y solamente disfunción renal leve. Con un tratamiento antibiótico apropiado, la mayoría de las lesiones glomerulares de los pacientes se curan y la función renal se recupera.

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) engloba enfermedades glomerulares que progresan a insuficiencia renal en un período de semanas a meses (tabla 121-5). La biopsia renal en todas las GNRP muestra una extensa proliferación extracapilar, es decir, formación de semilunas. Los pacientes con GNRP primaria pueden dividirse en tres patrones definidos por la patogenia inmunológica: aquellos con enfermedad por anticuerpos anti-MBG (p. ej., síndrome de Goodpasture), aquellos con depósito de inmunocomplejos (p. ej., LES, púrpura de Henoch-Schönlein, postestreptocócica) y aquellos sin depósitos inmunitarios ni anticuerpos anti-MBG (denominada GNRP pauciinmunitaria, habitualmente GNRP ANCA-positiva).

Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular

La enfermedad tiene dos picos de presentación: en la tercera década de la vida predominantemente en hombres y en mayores de 60 años sobre todo en mujeres. La enfermedad por anticuerpos anti-MBG (tabla 121-6) está causada por anticuerpos circulantes dirigidos contra el dominio no colágeno de la cadena α_3 del colágeno tipo IV. Estos anticuerpos lesionan la MBG, lo que produce una respuesta inflamatoria, roturas de la MBG y la formación de una glomerulonefritis proliferativa y a menudo con semilunas. Si los anticuerpos anti-MBG reaccionan de forma cruzada con la membrana basal de los capilares pulmonares y la lesionan, el paciente desarrolla hemorragia pulmonar y hemoptisis, asociación denominada *síndrome de Goodpasture*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes presentan un cuadro nefrítico (v. tabla 121-1). La función renal puede deteriorarse desde la normalidad hasta niveles que requieran diálisis en cuestión de días o semanas. Los pacientes con afectación pulmonar pueden tener una hemoptisis potencialmente mortal con disnea e infiltrados alveolares difusos en la radiografía de tórax. La anatomía patológica de la enfermedad por anti-MBG muestra una glomerulonefritis proliferativa, a menudo con una proliferación intensa de semilunas en el espacio de Bowman. Hay un depósito lineal de inmunoglobulinas (generalmente IgG) a lo largo de la MBG por inmunofluorescencia (fig. 121-9), pero el microscopio electrónico no muestra depósitos electrodensos.

Aunque el tratamiento de esta rara enfermedad no se ha evaluado en ensayos clínicos controlados a gran escala, la terapia inmunodepresora intensiva con ciclofosfamida (p. ej., 2 mg/kg/día según tolerancia) y corticoides (p. ej., pulsos de metilprednisolona, 15-30 mg/kg hasta un máximo de 1.000 mg i.v. al día durante tres dosis, seguidos de prednisona, 1 mg/kg/día v.o. hasta un máximo de 60-80 mg/día, con reducción lenta después de alcanzar la remisión clínica) para reducir la producción de anticuerpos anti-MBG, combinada con plasmaféresis para eliminar los anticuerpos anti-MBG circulantes, ha tenido éxito en muchos pacientes. Se recomienda un tratamiento precoz para prevenir la lesión renal irreversible y es necesario en pacientes con hemorragia pulmonar. La duración óptima del tratamiento no se conoce con precisión, pero se debería realizar una plasmaféresis diaria, preferiblemente hasta que los anticuerpos anti-MBG sean indetectables, mientras que los corticoides y la ciclofosfamida deberían continuarse hasta alcanzar la remisión clínica, por lo general entre 3 y 6 meses. Los pacientes que ya precisan diálisis en el momento del tratamiento no suelen recuperar la función renal a pesar de una terapia intensiva. Las recidivas de esta enfermedad son infrecuentes.

booksmedicos.org

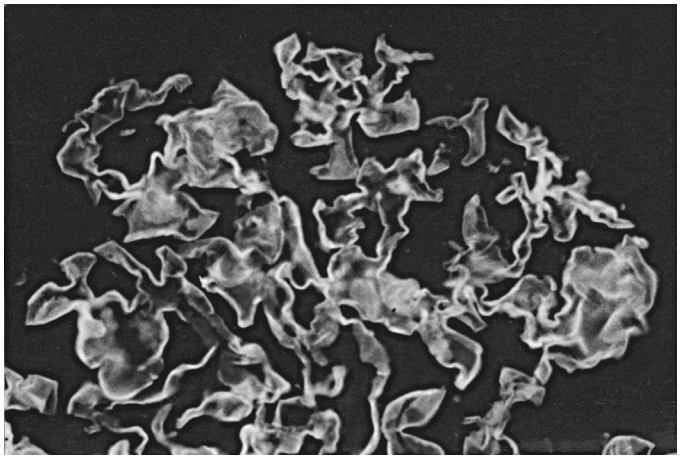

FIGURA 121-9. Glomerulonefritis antimembrana basal glomerular (anti-MBG). Una micrografía de inmunofluorescencia de una parte de un glomérulo con glomerulonefritis anti-MBG muestra una tinción lineal de la MBG para inmunoglobulina G (IgG) (tinción con isotiocianato de fluoresceína anti-IgG, ×600). (Tomado de Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary glomerular disease. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's The Kidney.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004.)

Glomerulonefritis rápidamente progresiva por inmunocomplejos

La GNRP asociada con lesión glomerular mediada por inmunocomplejos puede producirse con glomerulopatías idiopáticas, como la nefropatía por IgA y la glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática, o con enfermedades sistémicas, como la glomerulonefritis postinfecciosa y el LES. Muchos casos de glomerulonefritis postinfecciosa con semilunas se resuelven con el tratamiento eficaz de la infección subyacente. El tratamiento de la nefritis lúpica grave se comenta más adelante.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva pauciinmunitaria y asociada a vasculitis

La GNRP pauciinmunitaria tipo III incluye pacientes con y sin signos de vasculitis sistémica. La mayoría de los pacientes tienen ANCA circulantes que se dirigen contra los componentes de los gránulos primarios del neutrófilo. Algunos pacientes presentan una polivasculitis granulomatosa (antes denominada granulomatosis de Wegener) con afectación de vías respiratorias superiores e inferiores por una vasculitis granulomatosa (cap. 270) que acompaña a la glomerulonefritis pauciinmunitaria. Otros presentan una polivasculitis microscópica similar a la que antes se consideraba un subgrupo de panarteritis. Otros, por último, presentan polivasculitis eosinofílica, antes llamada enfermedad de Churg-Strauss (cap. 270).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen presentar insuficiencia renal progresiva y un cuadro nefrítico (v. tabla 121-1). Los pacientes con polivasculitis microscópica suelen tener ANCA perinucleares (anticuerpos dirigidos contra la mieloperoxidasa del granulocito) y un cuadro clínico sistémico (cap. 270) con artritis, angeítis leucocitoclástica dérmica, enfermedad pulmonar y signos constitucionales y sistémicos. Los pacientes con polivasculitis granulomatosa suelen tener ANCA citoplásmicos (anticuerpos dirigidos contra una serina proteinasa del granulocito, anti-PR3) y afectación de vías respiratorias superiores e inferiores por una vasculitis granulomatosa junto con la glomerulonefritis pauciinmunitaria (cap. 270). Sin embargo, existe un solapamiento considerable entre estos grupos, y algunos pacientes tienen tanto ANCA como anticuerpos anti-MBG (fig. 121-10). Los pacientes con polivasculitis eosinofílica suelen tener antecedentes de asma, infiltrados pulmonares y eosinofilia circulante. Si tienen ANCA, a menudo presentan también glomerulopatía. Aunque no existe una correlación directa entre los títulos de ANCA y la actividad de la enfermedad, los pacientes con títulos elevados (sobre todo títulos elevados de anti-PR3) y aquellos con un incremento mayor reciente de los títulos son más propensos a presentar brotes de su enfermedad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Para la terapia de inducción, el tratamiento combinado con corticoides (p. ej., pulsos de metilprednisolona, 10-15 mg/kg/día hasta un máximo de 500-1.000 mg i.v. diarios, durante 3 días, seguidos de prednisolona, 1 mg/kg/día v.o.) y ciclofosfamida (p. ej., 15 mg/kg i.v. cada 2-3 semanas o 1,5-2 mg/kg/día v.o.), con o sin plasmaféresis, ha mejorado considerablemente las tasas de supervivencia renal y del paciente en casos de polivasculitis granulomatosa y polivasculitis microscópica (cap. 270). El rituximab, un anticuerpo monoclonal frente a linfocito B con CD-20 (375 mg/m^2 semanales durante 4 semanas), es tan eficaz y seguro como la ciclofosfamida a los 6 y 18 meses.[A8] El metotrexato es tan eficaz como la ciclofosfamida para lograr la remisión, pero la tasa de recidivas es más alta, por lo que no se emplea como alternativa inicial a la ciclofosfamida o el rituximab en la mayoría de los pacientes. En vasculitis renales graves la adición de plasmaféresis mejora la supervivencia renal, pero no la supervivencia del paciente.[A9] Deben administrarse pautas de mantenimiento con rituximab (500 mg a los 6, 12 y 18 meses),[A10] azatioprina (1,5 mg/kg/día), micofenolato de mofetilo (1.000 mg dos veces al día) o metotrexato (20 a 25 mg/semana) durante 12 a 18 meses tras conseguir la remisión. Los corticoides deben ser disminuidos lentamente, en función de la presencia de síntomas clínicos.

Al igual que en todas las formas de GNRP, la función renal puede deteriorarse rápidamente. En la GNRP pauciinmunitaria, los pacientes con riesgo elevado son aquellos de edad avanzada, con afectación pulmonar grave y con insuficiencia renal grave. Los estudios no han hallado diferencias de pronóstico entre los pacientes con vasculitis sistémica o con GNRP semilunar aislada.

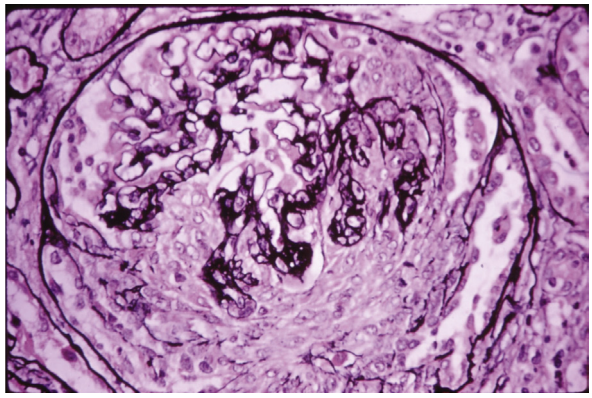

FIGURA 121-10. Glomerulonefritis con semilunas típica de la enfermedad antimembrana basal glomerular y de la glomerulonefritis pauciinmunitaria con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivos.

ENFERMEDADES GLOMERULARES ASOCIADAS CON DEFECTOS GENÉTICOS

Como hemos descrito antes, algunos pacientes con GFS presentan alteraciones de los genes que codifican las proteínas o canales de los podocitos. Otros pacientes, a menudo con antecedentes de nefropatías clínicas en hermanos u otros familiares, presentan otros tipos de nefritis hereditarias.

El síndrome de Alport es una forma hereditaria de glomerulonefritis que suele manifestarse con hallazgos urinarios asintomáticos. En alrededor del 85% de los casos es una afección ligada al cromosoma X con hematuria y proteinuria, asociada a menudo con hipoacusia para frecuencias agudas y anomalías del cristalino (lenticono). La mayoría de estos pacientes tienen una mutación de la cadena α_5 del colágeno tipo IV (COL4A5). Otras familias tienen diferentes patrones de herencia, sobre todo con mutaciones de las cadenas α_3 y α_4 del colágeno tipo IV (COL4A3, COL4A4). Aunque los hallazgos en la microscopia óptica varían desde lesiones mesangiales proliferativas leves hasta lesiones esclerosantes avanzadas, dependiendo del estadio de la biopsia, la microscopia electrónica suele mostrar áreas de adelgazamiento y roturas de la membrana basal glomerular con laminizaciones. Algunos pacientes con mutaciones del gen del colágeno IV tienen microhematuria y proteinuria con solo áreas de adelgazamiento extremo de la MBG en la microscopia electrónica (la denominada enfermedad de membranas basales delgadas). En los varones, el síndrome de Alport suele culminar en glomeruloesclerosis progresiva y ERT. El empleo de inhibidores de la ECA (v. tabla 67-7) desde el comienzo de la proteinuria puede hacer más lenta la progresión de la insuficiencia renal.

La enfermedad de Fabry (cap. 208), que está causada por un defecto genético recesivo de la α-galactosidasa ligado al cromosoma X, provoca el depósito de ceramida trihexosa en los riñones y otros órganos. Puede causar proteinuria progresiva e insuficiencia renal en varones y en algunas mujeres portadoras. Se asocia a telangiectasias cutáneas, por lo general en la zona del traje de baño, acroparestesias, alteraciones cardíacas y anomalías oculares. La reposición con la enzima recombinante agalsidasa β intravenosa logra una mejoría clínica.

El síndrome uña-rótula, que se asocia con alteraciones esqueléticas y deformidades ungueales, es una causa infrecuente de síndrome nefrótico. Se debe a una mutación autosómica dominante del factor de transcripción LMX1B, que regula la expresión génica del colágeno, la nefrina y la podocina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

OTRAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

Lupus eritematoso sistémico

El patrón y grado de afectación renal modifican en gran medida la evolución y el tratamiento del LES (cap. 266). Aunque la incidencia de la enfermedad renal clínica en el LES varía del 15 al 75%, la evidencia histológica de la afectación renal se encuentra en la mayoría de las muestras de biopsia.

La clasificación de la nefritis lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología puede proporcionar una guía para el tratamiento y el pronóstico (tabla 121-7). En general, los pacientes de las clases I y II tienen lesiones leves que no requieren tratamiento dirigido al riñón. Todos los pacientes con lesiones de clase IV (nefritis lúpica proliferativa difusa) en la biopsia precisan alguna forma de tratamiento agresivo para su nefritis. Muchos pacientes de clase III (nefritis lúpica proliferativa focal), sobre todo aquellos con lesiones necrosantes activas y grandes cantidades de depósitos subendoteliales (fig. 121-11), también se benefician del tratamiento intensivo. Para los pacientes de clase V (nefritis lúpica membranosa), el tratamiento óptimo está menos claro y las recomendaciones varían desde un tratamiento intensivo uniforme hasta reservar dicho tratamiento para aquellos con actividad serológica o síndrome nefrótico más grave.[11]

El tratamiento de inducción en la nefritis lúpica proliferativa grave (de clase III activa o de clase IV) se basa en una de estas dos pautas: corticoides (prednisona hasta 1 mg/kg v.o., en dosis descendente según la respuesta clínica a lo largo de 6 a 12 meses) junto con micofenolato de mofetilo diario (hasta 1.500 mg v.o. dos veces al día) o junto con inyecciones de ciclofosfamida (0,5 a 1 g/m^2 i.v./mes durante 6 meses o 500 mg cada 2 semanas hasta completar 6 dosis) seguidas de tratamiento de mantenimiento para prevenir agudizaciones de la enfermedad o progresión a insuficiencia renal.[A11] La adición de plasmaféresis no ha logrado mejorar los resultados. La terapia de mantenimiento con micofenolato de mofetilo (1.000 mg dos veces al día) o azatioprina (2 mg/kg/día) es más eficaz y menos tóxica que el tratamiento continuo con ciclofosfamida intravenosa después del período de inducción de 6 meses.[A12]

El rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, no ha demostrado ser beneficioso para provocar remisiones cuando se añade a las dosis completas de otros agentes inmunodepresores en ensayos clínicos controlados de pacientes con nefritis lúpica. Podría ser útil en casos refractarios o recurrentes, o como fármaco para evitar el uso de esteroides. Otros fármacos bajo investigación son los bloqueantes de moléculas coestimuladoras de linfocitos T y B, así como la terapia anti-BLyS.

Muchos pacientes con nefritis lúpica (40-50%) producen autoanticuerpos contra ciertos fosfolípidos, incluidos anticuerpos anticardiolipina. Los pacientes que presentan trombos en el glomérulo y las arteriolas requieren anticoagulación, agentes antiplaquetarios o ambos, así como medicaciones inmunodepresoras.

TABLA 121-7 CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA

CLASE	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
I. NL mesangial mínima	Sin hallazgos renales
II. NL proliferativa mesangial	Enfermedad renal clínica leve; sedimento urinario mínimamente activo; proteinuria leve o moderada (nunca nefrótica), pero puede tener serología activa
III. NL proliferativa focal (< 50% de glomérulos afectados) A. Activa A/C. Activa y crónica C. Crónica	Cambios en el sedimento más activos; con frecuencia serología activa; proteinuria elevada (nefrótica en ~25%); puede haber hipertensión; algunos evolucionan hacia el patrón de clase IV; la lesión activa requiere tratamiento, la crónica no
IV. NL proliferativa difusa (> 50% de los glomérulos afectados); todos pueden tener afectación segmentaria o global (S o G) A. Activa A/C. Activa y crónica C. Crónica	Afectación renal más grave con sedimento activo, hipertensión, proteinuria intensa (síndrome nefrótico frecuente), reducción frecuente de la filtración glomerular; serología muy activa. Las lesiones activas requieren tratamiento
V. Glomerulonefritis NL membranosa	Proteinuria significativa (con frecuencia nefrótica) con serología lúpica menos activa
VI. NL esclerosante avanzada	Glomeruloesclerosis en más del 90%; ningún tratamiento previene la insuficiencia renal

NL = nefritis lúpica.

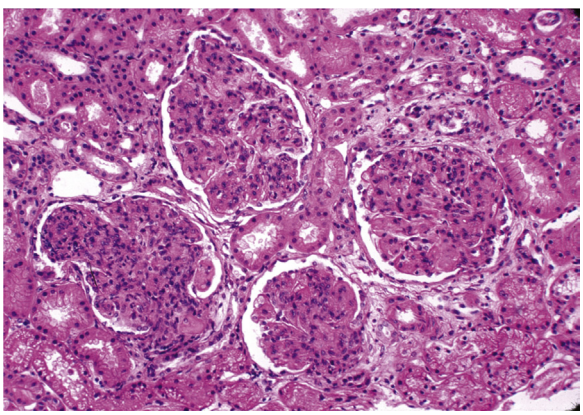

FIGURA 121-11. Nefritis lúpica proliferativa difusa con afectación de todo el glomérulo.

Diabetes mellitus

La nefropatía diabética, que es la forma más frecuente de lesión glomerular observada en los países desarrollados, se describe con detalle en el capítulo 124.

Amiloidosis

Los depósitos renales de amiloide, ya sean de amiloide AL, AA o de formas hereditario-genéticas, se encuentran predominantemente dentro de los glomérulos, donde suelen aparecer como nódulos extracelulares eosinófilos amorfos (cap. 188). Todo el amiloide se debe a la formación de fibrillas de proteínas con tendencia a adquirir una conformación en láminas β plegadas. Todos se tiñen positivamente con rojo Congo y muestran birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada. En la microscopia electrónica, el amiloide aparece como fibrillas rígidas no ramificadas de 8-10 nm de diámetro. En la amiloidosis AL se puede detectar mediante tinción por inmunofluorescencia solo para cadenas ligeras λ o κ la sobreproducción de una cadena ligera anómala (80% λ, 20% κ). La mayoría de los pacientes presentan una proliferación clonal de células plasmáticas que típicamente no alcanza los niveles observados en el mieloma múltiple sintomático. En la amiloidosis AA, los antisueros frente a proteína AA tiñen los glomérulos. Algunos pacientes con amiloidosis renal presentan formas genéticamente anormales de proteínas como transtiretina, LECT2 y lipoproteínas, lo que da lugar a la formación de fibrillas y a la aparición de depósitos de fibrillas amiloides en el riñón.

Casi el 80% de los pacientes con amiloide AL tienen enfermedad renal. Las manifestaciones renales consisten en albuminuria e insuficiencia renal. Alrededor del 25% de estos pacientes presentan síndrome nefrótico, que al final se diagnostica en la mitad de los pacientes. La afectación extrarrenal por amiloidosis puede provocar cardiopatía (cap. 60) o neuropatía (cap. 420). El diagnóstico puede realizarse mediante biopsia de otro órgano distinto del riñón (p. ej., biopsia miocárdica, gingival, rectal o del panículo adiposo). Las estrategias terapéuticas para la amiloidosis AL renal son similares a las del mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas (cap. 187).

La proteína amiloide AA se suele asociar a enfermedades inflamatorias crónicas, como artritis reumatoide (cap. 264), fiebre mediterránea familiar (cap. 261), enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141), osteomielitis (cap. 272) y otras infecciones crónicas. El tratamiento se dirige al proceso inflamatorio subyacente. La terapia específica contra la enfermedad inflamatoria primaria (p. ej., tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral en la artritis reumatoide y colchicina en la fiebre mediterránea familiar) puede evitar la fibrilogénesis en los pacientes con amiloide AA. El eprodisato, un compuesto que inhibe la polimerización y el depósito de las fibrillas amiloides, puede frenar la progresión de la enfermedad renal en pacientes con amiloidosis AA.[A13]

Enfermedad por depósito de cadenas ligeras

La enfermedad por depósito de cadenas ligeras, como la amiloidosis AL, es un trastorno sistémico causado por la hiperproducción y el depósito extracelular de una cadena ligera de inmunoglobulina monoclonal (cap. 187). Sin embargo, los depósitos no forman láminas plegadas β, no se tiñen con rojo Congo y son granulares en lugar de fibrilares. La mayoría de los pacientes con enfermedad por depósito de cadenas ligeras tienen una enfermedad linfoplasmocítica de linfocitos B similar al mieloma múltiple (cap. 187).

La albuminuria es frecuente y la mitad de los pacientes tienen síndrome nefrótico en la presentación, a menudo acompañado de hipertensión e insuficiencia renal. En la microscopia óptica, la mayoría de los glomérulos contienen nódulos glomerulares mesangiales eosinófilos. Algunas biopsias muestran cilindros de cadenas ligeras asociados con cilindros laminados y fracturados eosinófilos que obstruyen los túbulos, como se observa en el mieloma. La inmunofluorescencia muestra que una sola clase de cadena ligera de inmunoglobulina (κ en el 80% de los casos) tiñe con un patrón lineal difuso la MBG, los nódulos y las membranas basales tubulares. El tratamiento para la mayoría de los pacientes con enfermedad por depósito de cadenas ligeras es una quimioterapia similar a la del mieloma (cap. 187).

booksmedicos.org

Glomerulopatía fibrilar-glomerulopatía inmunotactoide

Algunos pacientes con enfermedad renal tienen lesiones glomerulares con depósitos de proteínas fibrilares no amiloides, de un tamaño que oscila desde 12 a más de 50 nm. Los pacientes con estas lesiones se han dividido en dos grupos: aquellos con glomerulonefritis fibrilar con fibrillas de 20 nm de diámetro y los que tienen glomerulonefritis inmunotactoide, una enfermedad mucho más rara que suele asociarse a enfermedades linfoproliferativas, en la que las fibrillas son mucho más grandes (30-50 nm). La proteinuria se observa en casi todos los pacientes, mientras que la mayoría desarrolla con el tiempo hematuria, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. En la actualidad, no hay ningún tratamiento de eficacia probada para la glomerulopatía fibrilar. En pacientes con glomerulopatía inmunotactoide es importante buscar alguna alteración previa tratable de los linfocitos B.

Nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 386) se asocia con varios patrones de enfermedad renal, incluidas la lesión renal aguda y una forma especial de glomerulopatía colapsante, denominada en la actualidad nefropatía asociada a VIH.[12] Esta nefropatía se caracteriza por proteinuria intensa y una progresión rápida a insuficiencia renal. Con el microscopio óptico, la biopsia muestra colapso global difuso del ovillo glomerular, cambios tubulointersticiales intensos con inflamación intersticial, edema, dilatación microquística de los túbulos y cambios degenerativos tubulares marcados. La microscopia electrónica pone de manifiesto unas inclusiones tubulorreticulares en el endotelio glomerular. La utilización de inhibidores de la ECA o ARA (v. tabla 67-7) y el tratamiento antirretroviral pueden frenar la progresión a insuficiencia renal y disminuir la proteinuria. Los corticoides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día durante 1 mes, seguida de una reducción paulatina durante varios meses) pueden ser beneficiosos en pacientes seleccionados con nefropatía asociada a VIH.

Crioglobulinemia mixta

La crioglobulinemia (cap. 187) está causada por la producción de inmunoglobulinas circulantes que precipitan con el frío y se resolubilizan con el calor. La crioglobulinemia puede asociarse con infecciones, colagenosis vasculares y enfermedades linfoproliferativas tales como el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström. Muchos pacientes en quienes se diagnosticó originalmente una glomerulonefritis debida a crioglobulinemia mixta esencial han resultado tener al final una enfermedad renal asociada a hepatitis C. Algunos pacientes desarrollan un cuadro nefrítico agudo con insuficiencia renal aguda. La mayoría de ellos tienen proteinuria y alrededor del 20% presentan síndrome nefrótico. La mayoría de los pacientes con enfermedad renal tienen una evolución lenta e indolente caracterizada por proteinuria, hipertensión, hematuria e insuficiencia renal. La hipocomplementemia, sobre todo de los primeros componentes C1q a C4, es un hallazgo característico en la glomerulonefritis crioglobulinémica, tanto relacionada con hepatitis C como idiopática. El tratamiento de la crioglobulinemia asociada a la hepatitis C engloba el tratamiento antiviral (cap. 149). Cuando existe una enfermedad renal significativa, pueden intentarse varias combinaciones de corticoides con o sin rituximab, o ciclofosfamida o plasmaféresis.

Microangiopatías trombóticas

Varias enfermedades sistémicas, como el síndrome hemolítico urémico (caps. 125 y 172), la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT; cap. 172) y el síndrome antifosfolipídico (cap. 176), así como la microangiopatía asociada a fármacos como la mitomicina y la ciclosporina, se caracterizan por microtrombosis de los capilares glomerulares y de las pequeñas arteriolas. Los hallazgos renales pueden dominar el proceso o ser solamente parte de un cuadro más generalizado de microangiopatía.

Las manifestaciones renales de la microangiopatía trombótica pueden constar de hematuria macroscópica o microhematuria, proteinuria que suele ser menor de 2 g/día, pero que puede alcanzar niveles nefróticos, e insuficiencia renal. Los pacientes pueden tener lesión renal aguda oligúrica o no oligúrica. Los hallazgos histológicos en todas las microangiopatías se asemejan entre sí e incluyen trombosis de los capilares glomerulares, áreas de lesión isquémica y proliferación de la íntima con estrechamiento luminal por trombos de las arteriolas y pequeñas arterias. En todas las microangiopatías trombóticas, el tratamiento consiste en la corrección de la hipovolemia, el control de la hipertensión y la utilización de soporte con diálisis para los pacientes con insuficiencia renal grave. En la PTT asociada a un déficit adquirido o hereditario de la convertasa de von Willebrand ADAMTS-13 y en algunos otros casos, la plasmaféresis con plasma fresco congelado es beneficiosa (cap. 172). En algunos pacientes cuyo síndrome hemolítico urémico no se asocia a la toxina Shiga se observan alteraciones de la vía alternativa del sistema del complemento. Estos pacientes con un síndrome hemolítico urémico atípico podrían beneficiarse del uso de eculizumab, un bloqueante monoclonal del quinto componente del complemento (cap. 172). En el síndrome antifosfolipídico, la anticoagulación con heparina y luego con warfarina es útil (cap. 176).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A. Randomized cross-over trial comparing albumin and furosemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:775-782.
A2. Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1273-1281.
A3. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int.* 2011;80:868-878.
A4. Ren H, Shen P, Li X, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide in steroid-dependent or steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a randomized controlled trial. *Am J Nephrol.* 2013;37:84-90.
A5. Chen Y, Schieppati A, Cai G, et al. Immunosuppression for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:787-796.
A6. Cheng J, Zhang W, Zhang XH, et al. ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63:880-888.
A7. Lv J, Xu D, Perkovic V, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1108-1116.
A8. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369:417-427.
A9. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2180-2188.
A10. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771-1780.
A11. Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:74-87.
A12. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365:1886-1895.
A13. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356:2349-2360.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

122 NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL

ERIC G. NEILSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las nefritis intersticiales pueden ser primarias e iniciarse a nivel tubulointersticial o aparecer como un fenómeno secundario y extenderse desde los vasos sanguíneos, incluidos los capilares glomerulares. La lesión del compartimento tubulointersticial puede deberse a fenómenos de autoinmunidad, una agresión tóxica, una infección o la exposición a un fármaco. En todos los casos, sin embargo, el proceso inflamatorio tiene un componente inmunológico que provoca la liberación de citocinas tisulares, lo que atrae linfocitos T y otros monocitos, que con el tiempo transforman el epitelio tubular en fibroblastos para producir fibrosis.

La nefritis tubulointersticial se puede dividir arbitrariamente en los tipos agudo y crónico. La forma aguda de nefritis intersticial suele tener un comienzo brusco. Cuando los fenómenos desencadenantes cesan, también lo hace la nefritis, y el filtrado glomerular tiende a normalizarse, con escasa lesión residual excepto en pacientes con enfermedad preexistente. La nefritis intersticial crónica es persistente y a lo largo del tiempo reduce el número de nefronas funcionantes al envolverlas y desestructurarlas, con fibrosis irreversible. La denominada nefropatía tóxica es similar a esta forma de nefritis. Algunas veces, las lesiones aguda y crónica son difíciles de distinguir, ya que la destrucción tubulointersticial global puede suceder en cuestión de semanas.

EPIDEMIOLOGÍA

La nefritis intersticial aguda aparece de manera inesperada por diversas causas en personas por lo demás sanas. Alrededor del 1% de los pacientes con hematuria y proteinuria tienen una nefritis intersticial aguda, y se observa en el 1-15% de las series de autopsias. En las últimas décadas, su prevalencia ha aumentado en los mayores de 65 años, quizás debido a la exposición más frecuente a medicamentos.[1]

Aunque el desarrollo de una nefritis intersticial aguda se debe en gran parte a la utilización de fármacos,[2] otras causas relevantes son las infecciones y enfermedades idiopáticas autoinmunitarias (tabla 122-1). Las penicilinas (menos la nafcilina y la

booksmedicos.org

Glomerulopatía fibrilar-glomerulopatía inmunotactoide

Algunos pacientes con enfermedad renal tienen lesiones glomerulares con depósitos de proteínas fibrilares no amiloides, de un tamaño que oscila desde 12 a más de 50 nm. Los pacientes con estas lesiones se han dividido en dos grupos: aquellos con glomerulonefritis fibrilar con fibrillas de 20 nm de diámetro y los que tienen glomerulonefritis inmunotactoide, una enfermedad mucho más rara que suele asociarse a enfermedades linfoproliferativas, en la que las fibrillas son mucho más grandes (30-50 nm). La proteinuria se observa en casi todos los pacientes, mientras que la mayoría desarrolla con el tiempo hematuria, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. En la actualidad, no hay ningún tratamiento de eficacia probada para la glomerulopatía fibrilar. En pacientes con glomerulopatía inmunotactoide es importante buscar alguna alteración previa tratable de los linfocitos B.

Nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 386) se asocia con varios patrones de enfermedad renal, incluidas la lesión renal aguda y una forma especial de glomerulopatía colapsante, denominada en la actualidad nefropatía asociada a VIH.[12] Esta nefropatía se caracteriza por proteinuria intensa y una progresión rápida a insuficiencia renal. Con el microscopio óptico, la biopsia muestra colapso global difuso del ovillo glomerular, cambios tubulointersticiales intensos con inflamación intersticial, edema, dilatación microquística de los túbulos y cambios degenerativos tubulares marcados. La microscopia electrónica pone de manifiesto unas inclusiones tubulorreticulares en el endotelio glomerular. La utilización de inhibidores de la ECA o ARA (v. tabla 67-7) y el tratamiento antirretroviral pueden frenar la progresión a insuficiencia renal y disminuir la proteinuria. Los corticoides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día durante 1 mes, seguida de una reducción paulatina durante varios meses) pueden ser beneficiosos en pacientes seleccionados con nefropatía asociada a VIH.

Crioglobulinemia mixta

La crioglobulinemia (cap. 187) está causada por la producción de inmunoglobulinas circulantes que precipitan con el frío y se resolubilizan con el calor. La crioglobulinemia puede asociarse con infecciones, colagenosis vasculares y enfermedades linfoproliferativas tales como el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström. Muchos pacientes en quienes se diagnosticó originalmente una glomerulonefritis debida a crioglobulinemia mixta esencial han resultado tener al final una enfermedad renal asociada a hepatitis C. Algunos pacientes desarrollan un cuadro nefrítico agudo con insuficiencia renal aguda. La mayoría de ellos tienen proteinuria y alrededor del 20% presentan síndrome nefrótico. La mayoría de los pacientes con enfermedad renal tienen una evolución lenta e indolente caracterizada por proteinuria, hipertensión, hematuria e insuficiencia renal. La hipocomplementemia, sobre todo de los primeros componentes C1q a C4, es un hallazgo característico en la glomerulonefritis crioglobulinémica, tanto relacionada con hepatitis C como idiopática. El tratamiento de la crioglobulinemia asociada a la hepatitis C engloba el tratamiento antiviral (cap. 149). Cuando existe una enfermedad renal significativa, pueden intentarse varias combinaciones de corticoides con o sin rituximab, o ciclofosfamida o plasmaféresis.

Microangiopatías trombóticas

Varias enfermedades sistémicas, como el síndrome hemolítico urémico (caps. 125 y 172), la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT; cap. 172) y el síndrome antifosfolipídico (cap. 176), así como la microangiopatía asociada a fármacos como la mitomicina y la ciclosporina, se caracterizan por microtrombosis de los capilares glomerulares y de las pequeñas arteriolas. Los hallazgos renales pueden dominar el proceso o ser solamente parte de un cuadro más generalizado de microangiopatía.

Las manifestaciones renales de la microangiopatía trombótica pueden constar de hematuria macroscópica o microhematuria, proteinuria que suele ser menor de 2 g/día, pero que puede alcanzar niveles nefróticos, e insuficiencia renal. Los pacientes pueden tener lesión renal aguda oligúrica o no oligúrica. Los hallazgos histológicos en todas las microangiopatías se asemejan entre sí e incluyen trombosis de los capilares glomerulares, áreas de lesión isquémica y proliferación de la íntima con estrechamiento luminal por trombos de las arteriolas y pequeñas arterias. En todas las microangiopatías trombóticas, el tratamiento consiste en la corrección de la hipovolemia, el control de la hipertensión y la utilización de soporte con diálisis para los pacientes con insuficiencia renal grave. En la PTT asociada a un déficit adquirido o hereditario de la convertasa de von Willebrand ADAMTS-13 y en algunos otros casos, la plasmaféresis con plasma fresco congelado es beneficiosa (cap. 172). En algunos pacientes cuyo síndrome hemolítico urémico no se asocia a la toxina Shiga se observan alteraciones de la vía alternativa del sistema del complemento. Estos pacientes con un síndrome hemolítico urémico atípico podrían beneficiarse del uso de eculizumab, un bloqueante monoclonal del quinto componente del complemento (cap. 172). En el síndrome antifosfolipídico, la anticoagulación con heparina y luego con warfarina es útil (cap. 176).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A. Randomized cross-over trial comparing albumin and furosemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:775-782.
A2. Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1273-1281.
A3. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int.* 2011;80:868-878.
A4. Ren H, Shen P, Li X, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide in steroid-dependent or steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a randomized controlled trial. *Am J Nephrol.* 2013;37:84-90.
A5. Chen Y, Schieppati A, Cai G, et al. Immunosuppression for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:787-796.
A6. Cheng J, Zhang W, Zhang XH, et al. ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63:880-888.
A7. Lv J, Xu D, Perkovic V, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1108-1116.
A8. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369:417-427.
A9. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2180-2188.
A10. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771-1780.
A11. Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:74-87.
A12. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365:1886-1895.
A13. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356:2349-2360.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

122 NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL

ERIC G. NEILSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las nefritis intersticiales pueden ser primarias e iniciarse a nivel tubulointersticial o aparecer como un fenómeno secundario y extenderse desde los vasos sanguíneos, incluidos los capilares glomerulares. La lesión del compartimento tubulointersticial puede deberse a fenómenos de autoinmunidad, una agresión tóxica, una infección o la exposición a un fármaco. En todos los casos, sin embargo, el proceso inflamatorio tiene un componente inmunológico que provoca la liberación de citocinas tisulares, lo que atrae linfocitos T y otros monocitos, que con el tiempo transforman el epitelio tubular en fibroblastos para producir fibrosis.

La nefritis tubulointersticial se puede dividir arbitrariamente en los tipos agudo y crónico. La forma aguda de nefritis intersticial suele tener un comienzo brusco. Cuando los fenómenos desencadenantes cesan, también lo hace la nefritis, y el filtrado glomerular tiende a normalizarse, con escasa lesión residual excepto en pacientes con enfermedad preexistente. La nefritis intersticial crónica es persistente y a lo largo del tiempo reduce el número de nefronas funcionantes al envolverlas y desestructurarlas, con fibrosis irreversible. La denominada nefropatía tóxica es similar a esta forma de nefritis. Algunas veces, las lesiones aguda y crónica son difíciles de distinguir, ya que la destrucción tubulointersticial global puede suceder en cuestión de semanas.

EPIDEMIOLOGÍA

La nefritis intersticial aguda aparece de manera inesperada por diversas causas en personas por lo demás sanas. Alrededor del 1% de los pacientes con hematuria y proteinuria tienen una nefritis intersticial aguda, y se observa en el 1-15% de las series de autopsias. En las últimas décadas, su prevalencia ha aumentado en los mayores de 65 años, quizás debido a la exposición más frecuente a medicamentos.[1]

Aunque el desarrollo de una nefritis intersticial aguda se debe en gran parte a la utilización de fármacos,[2] otras causas relevantes son las infecciones y enfermedades idiopáticas autoinmunitarias (tabla 122-1). Las penicilinas (menos la nafcilina y la

booksmedicos.org

TABLA 122-1 CAUSAS DE NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

FÁRMACOS
Antibióticos
Penicilinas
Rifampicina, etambutol
Sulfamidas
Vancomicina
Ciprofloxacino
Cefalosporinas
Eritromicina
Trimetoprim-sulfametoxazol
Aciclovir
Antiinflamatorios no esteroideos
Inhibidores de la ciclooxigenasa 2 selectivos y no selectivos
Diuréticos
Tiacidas
Furosemida
Triamtereno
Varios
Captopril
Ranitidina
Omeprazol
Fenobarbital
Difenilhidantoína
Valproato sódico
Carbamacepina
Alopurinol
Interferón
Interleucina 2
Ácido todo-*trans*-retinoico
INFECCIONES
Bacterias
Legionella
Brucella
Diphftheria
Streptococcus
Staphylococcus
Yersinia
Salmonella
Escherichia coli
Campylobacter
Virus
Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus
Hantavirus
Virus del herpes simple
Virus de la hepatitis B
Otros
Mycoplasma
Rickettsia
Leptospira
Mycobacterium tuberculosis
Schistosoma mekongi
Toxoplasma
Chlamydia
ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS
Enfermedad antimembrana basal tubular
Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (NTIU)
Enfermedad de Kawasaki

TABLA 122-2 CAUSAS DE NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA

ENFERMEDADES HEREDITARIAS
Mutaciones mitocondriales
ENFERMEDADES METABÓLICAS
Hipercalcemia, nefrocalcinosis
Hiperoxaluria
Hipopotasemia
Hiperuricemia
Cistinosis
Acidemia metilmalónica
FÁRMACOS Y TOXINAS
Analgésicos
Cadmio
Plomo
Alimentos vegetales para la salud, productos de herbolario
Litio
Ciclosporina, tacrolimús
Cisplatino, metotrexato
Nitrosoureas
ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS
Rechazo del aloinjerto renal
Granulomatosis con polivasculitis
Nefropatía tubulointersticial relacionada con inmunoglobulina G4
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico, vasculitis
Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (NTIU)
Sarcoidosis
ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS
Mieloma múltiple, cadenas ligeras
Linfoma
Drepanocitosis
INFECCIONES
Pielonefritis complicada
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Virus de Epstein-Barr
Malacoplaquia
Pielonefritis xantogranulomatosa
NEFROPATÍA OBSTRUCTIVA
Tumores
Cálculos
Obstrucción del tracto de salida urinario
Reflujo vesicoureteral
VARIAS
Enfermedad vascular por envejecimiento
Hipertensión
Isquemia
Nefropatía de los Balcanes (endémica)
Nefritis por radiación

piperacilina), cefalosporinas, fármacos similares a sulfamidas y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) encabezan la lista. Los AINE causan tanto nefritis intersticial aguda como nefropatía crónica por analgésicos. La difteria en niños (cap. 299), legionelosis (cap. 314), leptospirosis (cap. 323), histoplasmosis (cap. 332), tuberculosis (cap. 324) y los virus de ADN, como el citomegalovirus (cap. 376) y el virus de Epstein-Barr (cap. 377), son agentes reconocidos de nefritis intersticial aguda. La enfermedad antimembrana basal tubular es una causa infrecuente de nefritis intersticial autoinmunitaria. Aunque la sarcoidosis o el síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (NTIU) pueden manifestarse como una nefritis intersticial aguda en la biopsia, con frecuencia evolucionan rápidamente hacia enfermedad renal crónica.

Todas las formas de lesión renal, con independencia del origen, progresan a enfermedad renal terminal a través de una fase terminal de nefritis intersticial crónica. Además de las glomerulonefritis (cap. 121), las enfermedades quísticas (cap. 127) y la diabetes (cap. 229), una amplia variedad de enfermedades renales comienzan despacio a nivel tubulointersticial y con frecuencia no se detectan hasta fases tardías de la evolución, cuando la biopsia muestra una nefritis intersticial crónica.

La nefritis intersticial crónica primaria puede estar causada por varios procesos tóxicos, metabólicos, hematológicos, obstructivos e infecciosos. La ingestión de seis o más comprimidos al día de paracetamol, ácido acetilsalicílico o AINE, solos o en combinación, durante al menos 3 años conlleva un riesgo de nefropatía por analgésicos. Una anamnesis minuciosa de la exposición a fármacos o tóxicos, pruebas de imagen renales previas y los antecedentes familiares con frecuencia apuntan hacia un probable diagnóstico (tabla 122-2).

BIOPATOLOGÍA

Fisiopatología

Con independencia del origen de la inflamación renal, los riñones no fallan hasta que se desarrollan la nefritis intersticial, la fibrosis y la atrofia tubular. La nefritis intersticial es el equivalente anatomopatológico de la progresión clínica, ya que es la vía final común hacia la lesión tisular permanente.[3] El grado de reducción del filtrado glomerular se correlaciona con el grado de lesión intersticial. El flujo urinario se ve dificultado por la obstrucción tubular. El incremento de la resistencia vascular causa una lesión tubular progresiva y fibrosis. Una reducción neta del área transversal de los vasos peritubulares incrementa la resistencia posglomerular hasta el grado que el incremento compensador de la presión hidrostática capilar no puede normalizar por

booksmedicos.org

completo la filtración. La retroalimentación tubuloglomerular asume una relevancia cada vez mayor en la transición desde la glomerulonefritis aguda a la crónica cuando la autorregulación del flujo sanguíneo renal se interrumpe por la fibrosis tubulointersticial. La pérdida de la autorregulación por parte de la retroalimentación tubuloglomerular se debe a la ausencia o insensibilidad de la arteriola aferente. Quizá más significativo es el efecto de la presión intersticial sobre la sensibilidad del mecanismo de la retroalimentación. La atrofia tubular puede alterar el gradiente osmótico renal normal al disminuir el transporte de cloruro sódico a lo largo del túbulo proximal o de la rama gruesa ascendente del asa de Henle. El resultado es una escasa reabsorción de agua desde el filtrado glomerular, con hipostenuria y poliuria. Este incremento de agua y solutos en el líquido tubular causa una reducción adaptativa del proceso de filtración glomerular.

Se están descubriendo poco a poco dianas antigénicas que involucran el inflamasoma y el sistema inmunitario en la nefritis intersticial. Los fármacos actúan como haptenos, imitan las estructuras endógenas del intersticio, alteran la regulación del sistema inmunitario o actúan según una combinación de estos mecanismos. Las bacterias, los hongos y los virus pueden infectar el riñón y causar la infiltración de células mononucleares o activar receptores de tipo *toll* del epitelio tubular, que después habilitan la respuesta adaptativa inmunitaria a los fenómenos del intersticio. Las enfermedades inmunitarias, como la enfermedad antimembrana basal tubular o la nefritis intersticial espontánea, permanecen limitadas al riñón, mientras que enfermedades sistémicas se extienden a este, donde causan una nefritis intersticial crónica y persistente.

Aunque la respuesta inmunitaria adaptativa es similar a la de otros tejidos, la activación de los linfocitos T tiene un papel preponderante en la nefritis intersticial. El depósito de anticuerpos (enfermedad antimembrana basal tubular) e inmunocomplejos a lo largo de la membrana basal tubular (lupus eritematoso sistémico) se observa de forma infrecuente. Los antígenos presentados por las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad en los macrófagos, las células dendríticas y el epitelio tubular adyacente, en unión con las moléculas de reconocimiento asociativo, activan los mecanismos de los linfocitos T CD4/CD8. La actividad resultante de citocinas y proteasas lesiona los túbulos de las nefronas y las membranas basales, y provoca la formación de fibroblastos a nivel local mediante transición epitelio-mesenquimatosa y que estos proliferen. El factor de crecimiento transformante β (TGF-β), el factor de crecimiento fibroblástico 2 y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas son especialmente activos en esta transición. Si la nefritis persiste, la fibrogénesis hace desaparecer las nefronas y causa atrofia tubular; en los estadios finales, la reacción inflamatoria sobrepasa a los factores de supervivencia, y los linfocitos y los fibroblastos desaparecen por apoptosis, lo que deja una cicatriz fibrosa acelular.[4]

Se ha sospechado desde hace mucho tiempo que los virus, incluido el de Epstein-Barr, contribuyen a la nefritis intersticial crónica idiopática. Es probable que la malacoplaquia y la pielonefritis xantogranulomatosa no sean defectos de la nefrogénesis, sino más bien respuestas destructivas a la inflamación bacteriana del intersticio. Las alteraciones focales de la estructura renal pueden ser un nido para infecciones asociadas con abscesos perinéfricos, del psoas o peritoneales. Los niños con reflujo vesicoureteral pueden tener episodios crónicos o repetidos de pielonefritis, pero no está claro si es más relevante el reflujo o la infección para la progresión hacia la insuficiencia renal. Tampoco existe acuerdo sobre si la pielonefritis recidivante por sí misma produce nefritis intersticial crónica en adultos.

Anatomía patológica

Por lo general, se afectan ambos riñones, excepto en casos unilaterales de infección, obstrucción o traumatismo. La reacción inflamatoria en la nefritis intersticial aguda está constituida sobre todo por linfocitos T y monocitos, aunque pueden estar presentes neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos. Los linfocitos T son de un fenotipo mixto con una superioridad clara de linfocitos $CD4^+$. El proceso infiltrante se asocia a edema intersticial, que aleja los túbulos entre sí y causa la edematización de los riñones. La membrana basal tubular puede estar rota en los casos más graves, pero pocas veces se observan depósitos inmunitarios mediante inmunofluorescencia.

En la nefritis intersticial crónica, el riñón adopta un aspecto irregular o contraído. Los epitelios tubulares se asientan sobre una membrana basal tubular engrosada o rota y con frecuencia están borrados frente a luces dilatadas; los túbulos acaban por desestructurarse y aparecer atróficos. El término *crónico* es relativo, debido a que los cambios fibrosos pueden observarse después de 7-10 días de inflamación mantenida. Los glomérulos normales en una nefritis intersticial primaria acaban rodeados por fibrosis periglomerular y después sufren una esclerosis segmentaria o global. El engrosamiento vascular crónico y los cambios glomerulares están presentes en los estadios avanzados de la enfermedad, por lo que determinar desde el punto de vista anatomopatológico cuál es la causa primaria puede ser difícil en algunas muestras de biopsia. La esclerosis glomerular progresiva también se produce con el envejecimiento y debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los hallazgos de la biopsia.

La formación de granulomas es una tercera categoría histopatológica, que puede observarse tanto en la nefritis intersticial aguda como crónica. En la nefritis intersticial granulomatosa aguda, los granulomas se encuentran dispersos y son no necróticos, con células gigantes infrecuentes. Los granulomas en la nefritis intersticial crónica contienen abundantes células gigantes y los causados por tuberculosis pueden necrosarse. Los fármacos son una causa frecuente de esta lesión en el contexto agudo y se ha descrito que la mayoría de los fármacos asociados a nefritis intersticial aguda provocan la formación de granulomas. En ausencia de exposición a fármacos, debería tenerse en cuenta la posibilidad de una sarcoidosis (cap. 95), granulomatosis de Wegener con polivasculitis (cap. 270), histoplasmosis (cap. 332) o tuberculosis (cap. 324), dependiendo del contexto, cuando existan numerosos granulomas. Los granulomas renales observados en la granulomatosis con polivasculitis casi siempre se acompañan de patología glomerular y vascular.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes presentan un aumento asintomático de la concentración de creatinina sérica o anomalías en el análisis de orina, y se debe sospechar una nefritis intersticial aguda en cualquier paciente con una disminución brusca e inexplicada de la función renal.[5] Debido a que la lesión suele ser asintomática, los pacientes pueden tener una insuficiencia renal marcada en la presentación inicial. También puede haber síntomas inespecíficos, como letargo o debilidad, y muchos presentan fiebre y oliguria debido a una lesión renal grave (cap. 120).

Varias características pueden distinguir la nefritis intersticial aguda de la necrosis tubular aguda (cap. 120) o la glomerulonefritis (cap. 121) (tabla 122-3). La fiebre y el dolor ocasional en el flanco sobre los riñones aparecen en infecciones o en la nefritis intersticial aguda inducida por fármacos. El dolor lumbar, en ocasiones unilateral, se debe a distensión de la cápsula renal. Las reacciones alérgicas se asocian a un exantema maculopapular, fiebre y eosinofilia, pero la tríada completa se observa en menos del 33% de los pacientes, y tales signos son infrecuentes cuando los AINE causan nefritis intersticial aguda. Estos signos y síntomas de las reacciones farmacológicas se han recogido y considerado en el síndrome DRESS («*d*rug *r*ash» o exantema farmacológico, *e*osinofilia y *s*íntomas sistémicos; cap. 440), que se asocia a nefritis intersticial en hasta el 40% de los pacientes con exposición permanente a ciertos fármacos.[6]

La evolución de la insuficiencia renal en la nefritis intersticial aguda se desarrolla en varios días o semanas y sigue la cinética de la respuesta inmunitaria primaria. No obstante, la insuficiencia renal puede ser brusca, sobre todo en pacientes previamente expuestos al agente causal. De forma excepcional, la evolución puede ser prolongada, con reducción del filtrado glomerular a lo largo de meses si no se diagnostica el cuadro. Esta evolución prolongada es más frecuente en la nefritis intersticial inducida por diuréticos. El comienzo de la nefritis inducida por fármacos oscila de días a semanas después del inicio del tratamiento y es infrecuente que haya antecedentes de alergia. El contexto clásico para una reacción a fármacos es un paciente febril con un proceso infeccioso en el que la fiebre remite mientras se encuentra en tratamiento con antibióticos, con reaparición de la fiebre varios días después.

DIAGNÓSTICO

El sedimento es especialmente útil. En la mayoría de los casos, se observa una proteinuria leve o moderada y hematuria, con casos infrecuentes de hematuria macroscópica. El sedimento muestra por lo general eritrocitos y leucocitos, y los cilindros leucocíticos son frecuentes. Por el contrario, los cilindros eritrocíticos sugieren un diagnóstico glomerular. El hallazgo de eosinófilos en la orina apoya el diagnóstico de nefritis intersticial alérgica, pero el valor predictivo positivo es bajo, incluso con más del 5% de eosinófilos en la orina, y la ausencia de eosinofiluria no excluye el diagnóstico de nefritis intersticial aguda.[7]

TABLA 122-3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS TÍPICAS DE LA NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

Antecedentes de hipersensibilidad a fármacos o infección reciente e ingesta de antibióticos
Inicio súbito de fiebre con una duración de días o semanas
Grados variables de hipertensión
Elevación de la creatinina con una $EF_{Na} > 1$; necrosis tubular aguda o glomerulonefritis no esperada
Riñón de tamaño normal o aumentado
Hematuria con proteinuria leve (< 1 g)
Presencia de cilindros leucocíticos y leucocitos en el sedimento de orina; raras veces eosinófilos

EF_{Na} = excreción fraccionada de sodio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 122-4 CRITERIOS PARA CONSIDERAR UNA BIOPSIA RENAL EN EL DIAGNÓSTICO DE NEFRITIS

El contexto, la anamnesis o los hallazgos clínicos no apoyan un diagnóstico de necrosis tubular aguda ni de depleción de volumen
El contexto clínico justifica un diagnóstico histológico para determinar el tipo de lesión, la extensión de la afectación o el grado de fibrosis
El paciente está lo suficientemente estable para someterse a una biopsia y recibir fármacos inmunodepresores
Los médicos creen que la elección del tratamiento o su duración está determinada en parte por el tipo de lesión tisular

La elevación de la concentración de creatinina sérica suele ser la primera anomalía de laboratorio de insuficiencia renal. La creatinina sérica normal de 0,6-1,3 mg/dl varía con la masa muscular, la edad y el sexo. El diagnóstico precoz de una nefritis intersticial aguda requiere un alto grado de sospecha clínica, ya que el nivel de creatinina sérica puede estar solo levemente elevado incluso después de que los riñones pierdan la mitad de su función.

La magnitud de la proteinuria en la nefritis intersticial aguda es casi siempre menor de 3 g/24 h y suele ser menor de 1 g/24 h. La proteinuria en rango nefrótico no se observa a menos que exista una lesión glomerular coexistente, como una lesión de cambios mínimos, o después de la exposición a AINE. Muchos pacientes con nefritis intersticial aguda también tienen una excreción fraccionada de sodio (EF_{Na}) mayor que 1, aunque en ocasiones están oligúricos.

Las pruebas de imagen tienen escasa utilidad diagnóstica. En la nefritis intersticial aguda, el riñón suele presentar un tamaño normal o ligeramente aumentado en las imágenes ecográficas o de TC. Un incremento de la ecogenicidad cortical puede correlacionarse con infiltrados intersticiales difusos en la biopsia renal. La gammagrafía con galio no es especialmente útil debido a que otros procesos renales pueden causar captación de galio, como la glomerulonefritis de cambios mínimos, la necrosis cortical y la necrosis tubular aguda; además, una nefritis intersticial aguda puede hallarse en la biopsia de pacientes con una gammagrafía normal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En ocasiones, es difícil distinguir entre una necrosis tubular aguda no oligúrica, una nefritis intersticial aguda y una glomerulonefritis sin una biopsia. La exposición a fármacos, especialmente antibióticos y AINE, es la responsable de la mayor parte de los casos de nefritis intersticial aguda, seguida por las infecciones y las enfermedades autoinmunitarias. Los defectos tubulares selectivos y los síndromes tubulares, como el síndrome de Fanconi adquirido proximal o una acidosis tubular renal distal pueden observarse en la nefritis intersticial subaguda o crónica, pero van en contra de una nefritis intersticial aguda.

Biopsia

Por último, el diagnóstico solo puede establecerse con certeza mediante biopsia renal, que confirma y valora la extensión de la inflamación intersticial aguda. Se debería realizar una biopsia en pacientes con insuficiencia renal aguda que tengan signos o síntomas sugerentes de un proceso intersticial y en quienes la uremia prerrenal y una necrosis tubular aguda evidente no puedan descartarse con fundamentos clínicos (tabla 122-4). En la nefritis intersticial aguda primaria, la biopsia muestra células inflamatorias, que suelen respetar los glomérulos hasta el final de la evolución (fig. 122-1A). Las lesiones que reducen la función renal a menudo son difusas, pero la lesión intersticial inducida por fármacos suele ser parcheada, comenzando en la profundidad de la corteza antes de extenderse.

TRATAMIENTO Tto

La biopsia es esencial para confirmar la nefritis intersticial aguda, ya que la fibrosis intersticial crónica pocas veces responde a un tratamiento agresivo. La principal medida en la nefritis intersticial aguda es eliminar el fármaco inductor o tratar la infección. El cambio por derivados diferentes de un fármaco sospechoso no es adecuado. Al mismo tiempo, o si la concentración de creatinina sérica no desciende después de unos pocos días, se pueden administrar corticoides a diario (prednisona, 0,75-1 mg/kg v.o.) durante alrededor de 1 semana. Si no hubiera mejoría, puede añadirse ciclofosfamida (1-2 mg/kg/día v.o.) durante varias semanas más. En los pacientes que responden, la ciclofosfamida puede permitir evitar los corticoides, sobre todo en caso de sarcoidosis persistente. Es esencial no mantener la inmunodepresión en dosis elevadas si no hay ningún signo de beneficio, ya que los fármacos inmunodepresores en pacientes con uremia pueden dar lugar a infecciones graves e incluso al fallecimiento. Es mejor reservar estos fármacos para su utilización en el trasplante renal si la enfermedad primaria no responde.

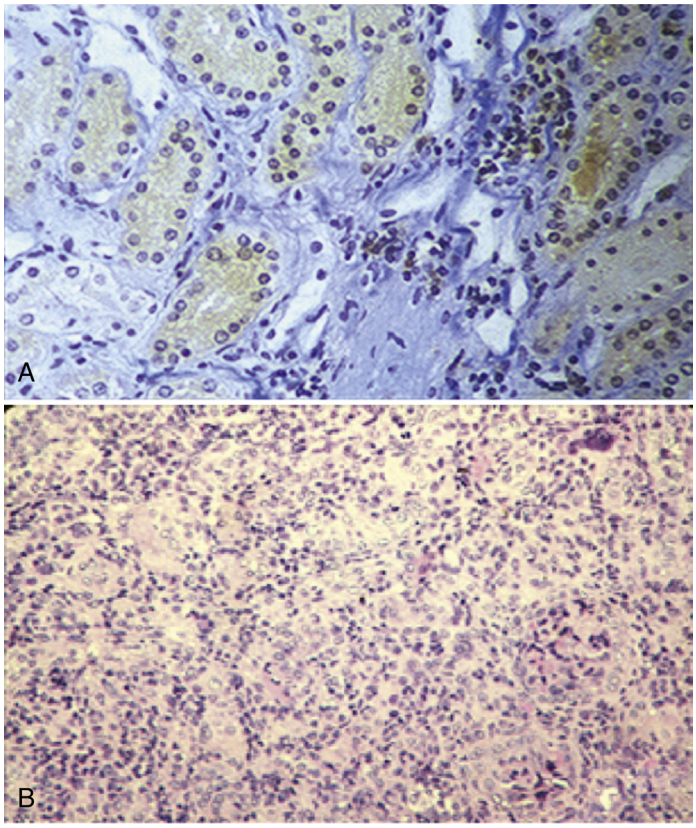

FIGURA 122-1. Nefritis tubulointersticial en la biopsia. A. La nefritis intersticial aguda puede ser más agresiva cuando el intersticio está lleno de células mononucleares y células gigantes que destruyen casi todos los túbulos de las nefronas (hematoxilina-eosina). **B.** La nefritis intersticial crónica es un proceso más lento, con un depósito considerable de colágeno (*color azul;* tricrómico), desaparición de los túbulos y presencia de fibroblastos en el espacio intersticial ensanchado por la fibrosis.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la nefritis intersticial aguda es bueno si se diagnostica en una etapa temprana, cuando la fibrosis es mínima. En series observacionales no aleatorizadas, los pacientes tratados con esteroides tienden a evolucionar algo mejor.[8] La retirada precoz de los agentes agresores o el tratamiento rápido con antibióticos o fármacos inmunodepresores puede ser nefroprotector.

NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con nefritis intersticial crónica primaria suelen tener una elevación de la concentración de creatinina sérica, así como signos y síntomas de insuficiencia renal, como hematuria, hipostenuria, nicturia, astenia y náuseas. El análisis de orina muestra una densidad fija de alrededor de 1.010, glucosuria ocasional y proteinuria en rango no nefrótico (a menudo < 1g/l), con cilindros eritrocíticos, leucocíticos y granulosos. En ocasiones se observa piuria y urocultivos positivos para bacterias, y puede haber grados variables de acidosis metabólica e hiperfosfatemia. La acidosis tubular es frecuente antes de que el filtrado glomerular descienda por debajo de 25-30 ml/min. La anemia suele ser desproporcionada para el grado de insuficiencia renal. El síndrome de Fanconi adquirido puede observarse en pacientes con un nivel de creatinina sérica menor de 2,5 mg/dl en el contexto de exposición a fármacos, mieloma, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), exposición a plomo y nefropatía por productos de herbolario.

DIAGNÓSTICO

Es fundamental obtener una anamnesis dietética detallada. Al igual que para cualquier paciente con signos de insuficiencia renal, la evaluación consta de pruebas de laboratorio para determinar las posibles causas y la gravedad, como la determinación

booksmedicos.org

de la función renal (concentración de creatinina sérica o de nitrógeno ureico en sangre, así como concentración de electrólitos séricos, calcio, fosfato, ácido úrico y albúmina. El análisis de orina muestra una densidad fija de alrededor de 1.010, glucosuria ocasional y proteinuria (con frecuencia < 1 g/l), así como eritrocitos, leucocitos y cilindros granulosos. Dependiendo del contexto clínico, la búsqueda de causas específicas puede incluir la electroforesis de proteínas séricas y urinarias, hemocultivos, y pruebas serológicas para enfermedades autoinmunitarias (p. ej., concentración de crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y concentración de anticuerpos antimembrana basal glomerular [v. tabla 257-2]), o infección viral, sobre todo después de un trasplante renal (cap. 131).

En la nefritis intersticial crónica o subaguda pueden observarse ocasionalmente algunas alteraciones y síndromes tubulares, como el síndrome de Fanconi adquirido proximal (bicarbonaturia con dióxido de carbono en plasma [CO_2] < 20 mEq/l, aminoaciduria, pérdidas de fosfato, uricosuria y glucosuria) o la acidosis tubular renal distal tipo I (pH urinario > 5,6, CO_2 en plasma < 20 mEq/l, con potasio bajo o alto). Los pacientes con síndrome de Fanconi, en especial, presentan alteraciones del epitelio del túbulo proximal que afectan de forma variable a la función de los transportadores en la zona de lesión. Estos defectos tubulares se ven clásicamente, en ocasiones, en el mieloma de cadenas ligeras, la cistinosis, el síndrome de Lowe, el síndrome NTIU, la cirrosis biliar o tras la exposición a algunos fármacos, como tenofovir o ifosfamida. Los pacientes con síndrome de Fanconi desarrollan rápidamente orina alcalina (pH > 7,5) y aumento de la excreción fraccionaria de bicarbonato urinario cuando el bicarbonato sérico se eleva por encima de 20 mEq/l con una infusión intravenosa.

Las imágenes clásicas de la nefropatía por analgésicos en la TC son bastante específicas (fig. 122-2), con una reducción del tamaño global del riñón, cicatrices atróficas y un contorno cortical irregular, acompañado en ocasiones de necrosis papilar.

En la biopsia (v. tabla 122-4), la nefritis intersticial crónica se manifiesta por un infiltrado celular que acaba sustituyéndose por fibrosis tubulointersticial (fig. 122-1B). Los infiltrados de linfocitos y de escasos neutrófilos son dispersos y menos abundantes que en la nefritis intersticial aguda.

Causas específicas

Analgésicos

El paracetamol, el ácido acetilsalicílico y los AINE solos o juntos son una fuente de metabolitos tóxicos y pueden inducir isquemia medular y necrosis papilar, en ocasiones con calcificación de la papila. La probabilidad de nefropatía por analgésicos provocada por la ingesta de paracetamol solo es mucho menor que con los demás. Los tumores malignos uroteliales también son más frecuentes en este grupo de pacientes.

Nefropatía por ácido aristolóquico

El ácido aristolóquico se ha implicado como causa de la nefropatía de los Balcanes y la denominada nefropatía por hierbas chinas. Cada vez más personas toman vitaminas y preparados con plantas medicinales compradas en parafarmacias y herbolarios (cap. 39) y algunos de estos remedios contienen plantas que producen nefritis intersticial crónica.[9] Los pacientes que están a dieta usan a menudo estos remedios y se ven por primera vez cuando tienen ya la enfermedad en un estadio avanzado, lo que incrementa el riesgo de neoplasias uroteliales (cap. 197).

Nefropatía tubulointersticial por el virus de la inmunodeficiencia humana

La nefropatía de predominio tubulointersticial representa alrededor del 25% de las lesiones renales halladas en las biopsias de pacientes infectados por el VIH. Las biopsias muestran dos tipos de afectación: tubulopatía o nefritis intersticial. En la tubulopatía, la lesión afecta al túbulo proximal; el 80% de los casos se deben a exposición a fármacos, sobre todo tenofovir (cap. 360), y en torno al 30% mejoran con el tiempo. Los pacientes con nefritis tubulointersticial presentan un infiltrado mononuclear y cargas virales más persistentes, pero solo entre un 50 y un 60% se recuperan.[10]

Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis

El síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis, que puede aparecer a cualquier edad pero es más frecuente en mujeres jóvenes y niños, puede ser idiopático, genético o debido a una exposición farmacológica.[11] Los signos de nefritis intersticial de comienzo agudo pero que puede evolucionar hacia una insuficiencia renal crónica vienen precedidos por una panuveítis anterior unilateral o bilateral (cap. 423). Si la función renal no está muy alterada, el síndrome de Fanconi concomitante puede sugerir una afectación del túbulo proximal. Aunque no hay estudios comparativos, el tratamiento con dosis variables de metilprednisolona, seguida de prednisona oral, puede ser útil en algunos pacientes. También se han empleado pautas de duración variable de inmunodepresión complementaria o con el fin de reducir la dosis de esteroides, con micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida.

Enfermedad vascular

La isquemia renal crónica debida a una enfermedad vascular puede causar nefritis intersticial, nefroesclerosis y fibrosis, que son las lesiones renales clásicas de la hipertensión no tratada (cap. 67). Se observa una lesión similar con el envejecimiento, la

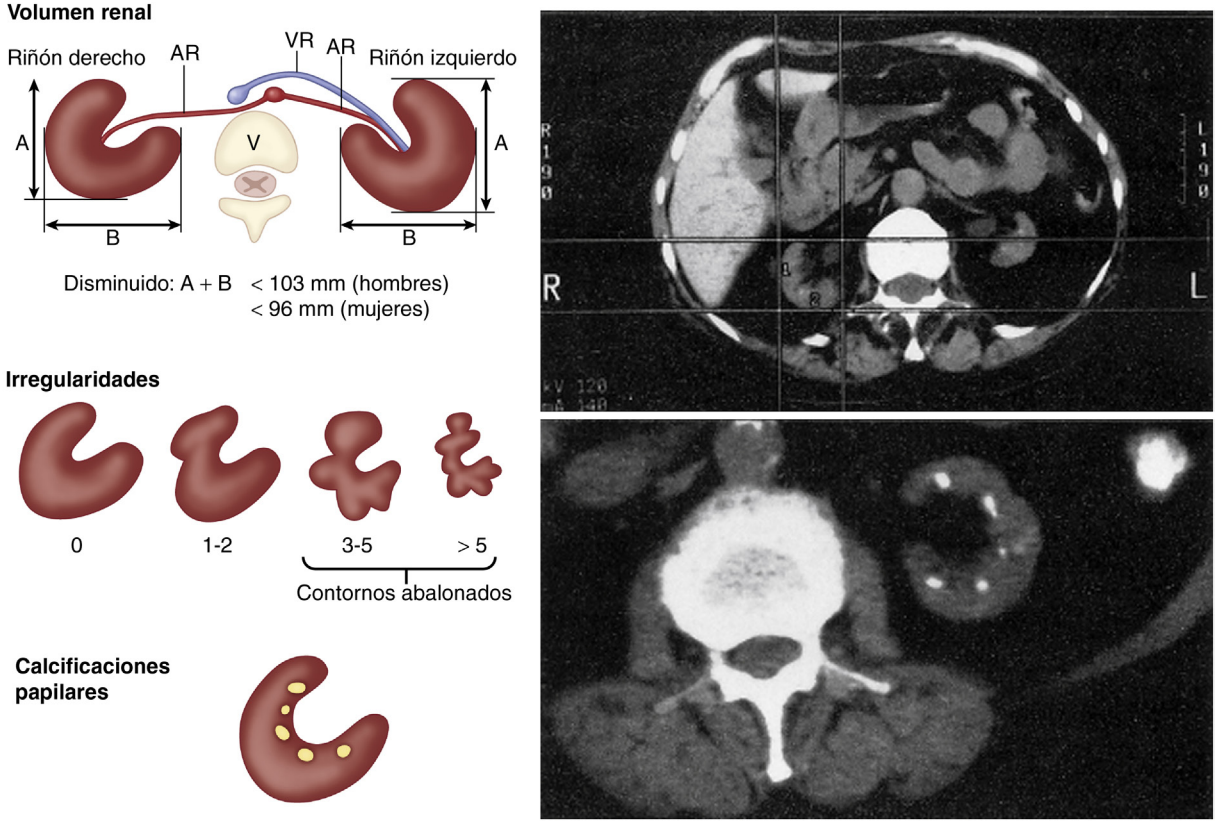

FIGURA 122-2. Cambios renales en la nefropatía por analgésicos observados mediante TC. La TC muestra cambios estructurales, con reducción del volumen, nodularidad y calcificaciones. AR = arteria renal; V = vértebra; VR = vena renal. (Tomado de Elseviers MM, De Schepper A, Corthouts R, et al. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int.* 1995;48:1316.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

diabetes (cap. 124), la drepanocitosis (cap. 163) y la nefritis por radiación (cap. 20). Esta lesión tubulointersticial derivada de las enfermedades vasculares es bastante diferente de la necrosis agresiva observada con las vasculitis agudas. En pacientes que toman inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina o el tacrolimús, la isquemia renal por vasoconstricción puede causar fibrosis intersticial, que a veces es difícil de distinguir del rechazo crónico del aloinjerto (cap. 131).

Nefritis tubulointersticial relacionada con inmunoglobulina G4

La nefritis tubulointersticial relacionada con inmunoglobulina G4 (IgG4) es un síndrome sistémico relativamente nuevo que se expresa en el riñón en forma de masas inflamatorias que contienen células plasmáticas e infiltrados intersticiales de células mononucleares. Los pacientes pueden presentar lesiones en otros órganos, como hígado, páncreas, tiroides y miocardio. Se pueden encontrar eosinofilia y concentraciones bajas de complemento. Las concentraciones séricas de IgG4 y las células plasmáticas tisulares están aumentadas, pero no está claro si los anticuerpos IgG4 son un biomarcador o son causales. Las lesiones renales responden en muchos pacientes muy bien al tratamiento con corticoides.[12] La IgG4 se asocia también, por otro lado, a la nefropatía membranosa (cap. 121) y a la proteinuria de rango nefrótico.

Obstrucción

La obstrucción urinaria significativa (cap. 123) debida a la oclusión de ambos uréteres por tumores vesicales, carcinoma de cérvix, válvulas uretrales u obstrucción del tracto de salida vesical es una causa significativa de nefritis intersticial crónica. La obstrucción completa o parcial del tracto urinario se acompaña de un descenso de la filtración glomerular y de alteraciones tubulares clásicas, como una disminución de la reabsorción de solutos, un empeoramiento de la excreción de H^+ y K^+ y un defecto medular de concentración resistente a la vasopresina. La obstrucción se asocia con un descenso del filtrado glomerular debido a una reducción del flujo plasmático y de la presión hidrostática asociada a la liberación de angiotensina II, leucotrienos y óxido nítrico, proceso que provoca la infiltración de células mononucleares. Varios factores de crecimiento, como el TGF-β, liberados por las células infiltrantes, pueden contribuir a la fibrosis intersticial y glomerular. La obstrucción es más común en varones que en mujeres y forma parte de la evaluación rutinaria de la insuficiencia renal mediante ecografía (caps. 120 y 123). Casi todos los riñones obstruidos se acaban infectando si la obstrucción no se remedia.

Hipercalcemia

La hipercalcemia puede disminuir la filtración glomerular debido a vasoconstricción renal, un descenso del coeficiente de ultrafiltración glomerular y depleción de volumen como resultado de un defecto de concentración resistente a la vasopresina asociado a nefrocalcinosis y depósito de calcio alrededor de las membranas basales de los túbulos distales y los tubos colectores. De forma secundaria, este depósito provoca la infiltración de células mononucleares y la muerte tubular. La nefrocalcinosis también se produce en enfermedades normocalcémicas que cursan con aumento de la absorción intestinal de calcio (sarcoidosis [cap. 95], intoxicación por vitamina D [cap. 245]), procesos osteolíticos (neoplasias o mieloma múltiple [cap. 187]) o en la acidosis tubular renal distal clásica.

Mieloma

La insuficiencia renal crónica del mieloma múltiple (cap. 187) está causada por varios mecanismos, como la nefropatía por cilindros («riñón del mieloma»), la depleción coexistente de volumen, hipercalcemia (cap. 245), nefrocalcinosis (cap. 245) y la nefropatía por ácido úrico.[13] En los segmentos distales atróficos y dilatados de la nefrona, que están rodeados por células gigantes multinucleadas e infiltrados intersticiales, se forman cilindros proteináceos, que suelen contener tanto proteína de Tamm-Horsfall como cadenas ligeras patológicas. A menudo existen infiltrados intersticiales de células plasmáticas y mononucleares, calcificaciones en el intersticio y depósitos de amiloide en los vasos y los glomérulos. Las cadenas ligeras son nefrotóxicas por lesión directa de las células tubulares o por obstrucción intrarrenal debida a la formación de cilindros. En el contexto de un exceso de producción de cadenas ligeras, la capacidad de reabsorción del túbulo proximal se ve sobrepasada, lo que motiva su excreción urinaria como proteínas de Bence Jones. La elevación de la presión intratubular justifica en parte el descenso de la filtración glomerular en la nefropatía por cilindros experimental.

Toxicidad por plomo

Los análisis epidemiológicos respaldan la asociación entre el exceso de la carga de plomo (cap. 22) y la insuficiencia renal crónica.[14] Los niveles sanguíneos de plomo reflejan solo una exposición reciente, pero no crónica, y pueden ser normales en pacientes con una carga de plomo significativa. El plomo se deposita de forma preferente en el túbulo proximal, y la presencia de inclusiones nucleares dentro de las células tubulares proximales es característica de la nefropatía por plomo.

La ingestión de licor de luz de luna, con su alto contenido en plomo, puede ser un dato relevante para el diagnóstico. En adultos, la nefropatía por plomo produce nefritis intersticial crónica, fibrosis y nefroesclerosis. La disfunción tubular proximal puede producir defectos tubulares aislados o un síndrome de Fanconi completo. Los pacientes con frecuencia presentan episodios recidivantes de gota y pueden tener hiperuricemia e hipertensión. Algunos laboratorios pueden medir la enzima ácido δ-aminolevulínico deshidratasa, que se inhibe por el plomo. Aunque los estudios con quelantes pueden confirmar la carga de plomo, esta prueba es difícil de realizar en pacientes con insuficiencia renal. Las mediciones de fluorescencia con rayos X de los depósitos de plomo en el esqueleto *in vivo* se correlacionan bien con las pruebas de quelación con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y tienen la ventaja de ser rápidas y no invasivas.

Toxicidad por cadmio

La nefropatía por cadmio (cap. 22) se observa en regiones donde la contaminación por fundiciones provoca una exposición prolongada de bajo nivel. El cadmio se une a la metalotioneína y las células tubulares proximales captan estos complejos. El hígado y el riñón son los dos órganos principales en los que se acumula el cadmio. Su semivida en el cuerpo es mayor de 10 años. Al igual que los niveles de plomo, los niveles sanguíneos de cadmio descienden después de una exposición aguda debido a un depósito tisular extenso. Una vez que se excede el umbral de depósito renal, el exceso de cadmio se excreta por la orina. La intoxicación por cadmio provoca una disfunción tubular proximal irreversible, hipercalciuria, nefrolitiasis y enfermedad metabólica ósea con dolor (denominada en Japón enfermedad del «ay-ay»).

Hiperuricemia

La hiperuricemia, sobre todo en las enfermedades mieloproliferativas tratadas de forma aguda, puede causar insuficiencia renal aguda. Muchos pacientes con insuficiencia renal crónica tienen niveles séricos de ácido úrico superiores a 10 mg/dl, atribuibles a una menor filtración glomerular y a los efectos de los diuréticos. Sin embargo, la mayoría de los estudios no han demostrado una asociación independiente de la hiperuricemia con la enfermedad intersticial crónica que no se puede atribuir a hipertensión, enfermedad vascular, cálculos o envejecimiento.

TRATAMIENTO

Tto

La nefritis intersticial crónica tiende a progresar despacio. Los factores inductores como la obstrucción, infección, fármacos o toxinas deberían eliminarse siempre que sea posible. El tratamiento es similar al de otras causas de insuficiencia renal crónica. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o los antagonistas del receptor de angiotensina II (v. tabla 67-7) se usan de forma precoz para frenar la progresión de la enfermedad, con un objetivo de presión arterial sistólica de 140 mmHg o menos (caps. 67 y 130), excepto cuando la hiperpotasemia limita su uso. El tratamiento de la acidosis debe ser precoz, con bicarbonato sódico, comenzando con 600 mg v.o. tres veces al día.[A1] La anemia se trata con fármacos estimuladores de la eritropoyesis (p. ej., darbepoetina α 0,45 μg/kg/semana para mantener una concentración de hemoglobina de 10-12 g/dl), la hiperfosfatemia con quelantes de fosfato orales (v. tabla 119-4) y el hiperparatiroidismo con calcitriol (comenzando con 0,25 μg/día), lo que puede mejorar el estado funcional y proteger contra la pérdida ósea (caps. 130 y 131). No existe un papel claro para los fármacos inmunodepresores en el tratamiento de la nefritis intersticial crónica, excepto quizás en la sarcoidosis inicial (cap. 95).

Para ciertas causas concretas de nefritis intersticial crónica, se requieren estrategias terapéuticas específicas. En la nefropatía por analgésicos, la suspensión de los analgésicos puede ayudar a reducir la progresión. En la hipercalcemia (cap. 245), el tratamiento se dirige a la enfermedad primaria: reducción de la concentración sérica de calcio cuando sea apropiado y corrección de las alteraciones acidobásicas.

El tratamiento adecuado cuando se sospecha una nefropatía por cilindros del mieloma múltiple consiste en quimioterapia para disminuir el exceso de producción de cadenas ligeras (cap. 187), el tratamiento de la hipercalcemia (cap. 245), la alcalinización de la orina con la adición de bicarbonato a líquidos hipotónicos y evitar los contrastes radiológicos, que pueden aumentar la nefrotoxicidad de las cadenas ligeras. Los diuréticos de asa deberían utilizarse con precaución, sobre todo en la situación de depleción de volumen.

El EDTA se recomienda como tratamiento de quelación para la toxicidad por plomo (cap. 22). El objetivo de la quelación es normalizar la prueba de movilización con EDTA. En algunos pacientes, esto puede detener o revertir la progresión de la insuficiencia renal.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la nefritis intersticial crónica es muy variable y depende de la enfermedad subyacente y de las enfermedades asociadas, como la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus, cuya frecuencia aumenta en estos pacientes con el tiempo.

booksmedicos.org

Grado A Bibliografía de grado A

A1. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2075-2084.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

123 UROPATÍA OBSTRUCTIVA

MARK L. ZEIDEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El flujo urinario en una persona adulta promedio es de 1,5-2 l de orina al día desde los riñones hasta el final de la uretra, proceso que requiere el funcionamiento adecuado de las pelvis renales, los uréteres, la vejiga y la uretra. La *uropatía obstructiva* se produce cuando un defecto estructural o funcional del tracto urinario bloquea o reduce el flujo de orina. La *nefropatía obstructiva* se produce cuando la uropatía obstructiva altera la función renal. El incremento de la presión hidrostática en sentido proximal desde la zona de la obstrucción distal puede dilatar los elementos del tracto urinario, lo que se denomina *hidronefrosis*. Como la recuperación de la función renal se relaciona de manera inversa con la duración y gravedad de la obstrucción, el diagnóstico precoz y el tratamiento de la uropatía obstructiva son esenciales para conservar la función renal en esta situación.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque existen pocos estudios de poblaciones no seleccionadas, las series de autopsias revelan una frecuencia de un 3,1% de hidronefrosis de forma global (2,9% en mujeres, 3,3% en hombres). Las series de autopsias de niños menores de 16 años revelan hidronefrosis en el 2,2% de los hombres y en el 1,5% de las mujeres; el 80% de las hidronefrosis suceden en niños menores de 12 meses. En adultos, la hidronefrosis ocurre con la misma frecuencia en ambos sexos en los menores de 20 años, pero debido al embarazo y al cáncer de útero es más frecuente en mujeres que en hombres en las edades de 20 a 60 años. En los mayores de 60 años, la uropatía obstructiva es más frecuente en hombres debido a la enfermedad prostática. La frecuencia anual de hospitalización en EE. UU. es de 166 por 100.000. Cada año, los alrededor de 2.000 pacientes que comienzan tratamiento por enfermedad renal terminal (ERT) debido a un supuesto diagnóstico de nefropatía obstructiva representan en torno al 2% de los pacientes con ERT. Entre estos pacientes, un 4% son menores de 20 años, un 44% tienen 20-64 años y el resto son mayores de 64 años.

BIOPATOLOGÍA

Las contracciones rítmicas y coordinadas de la pelvis renal impulsan la orina desde las papilas renales hacia el extremo proximal del uréter. Las contracciones peristálticas del uréter se coordinan con la apertura periódica de la unión ureterovesical para que la orina pase a la vejiga. A medida que la vejiga se llena, la distensión se detecta en su pared muscular y posiblemente en su epitelio de revestimiento, el urotelio, lo que activa reflejos de relajación que suprimen la contracción de la musculatura de la pared vesical y contraen el esfínter uretral, de modo que la vejiga puede expandirse sin grandes incrementos de la presión intravesical (e-fig. 123-1; cap. 26). Cuando el llenado alcanza un nivel crítico, el reflejo de relajación se suprime y se inicia el reflejo de vaciamiento. La supresión de la contracción del músculo supresor finaliza y la estimulación comienza, mientras el esfínter uretral se relaja, lo que ocasiona el aumento de presión necesario para el vaciamiento.

La uropatía obstructiva ocurre como resultado de alteraciones funcionales o mecánicas del tracto urinario completo. Los fallos funcionales pueden consistir en la incapacidad para abrir la unión pieloureteral o ureterovesical, la imposibilidad de abrir la unión vesicouretral o el fallo de los reflejos vesicales. El bloqueo mecánico parcial o completo del tracto urinario a cualquier nivel puede provocar obstrucción.

TABLA 123-1 CAUSAS DE OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO URINARIO

INTRARRENALES
Nefropatía por ácido úrico
Precipitados de sulfamidas
Precipitados de aciclovir e indinavir
Mieloma múltiple
URETERALES
Intrínsecas
Intraluminales
Nefrolitiasis
Necrosis papilar
Coágulos sanguíneos
Bolas de hongos
Intramurales
Disfunción de la unión pieloureteral
Disfunción de la unión ureterovesical
Válvulas ureterales, pólipos o tumores
Estenosis ureterales
Esquistosomiasis
Tuberculosis
Cicatrices por manipulación instrumental
Fármacos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos)
Extrínsecas
Sistema vascular
Aneurismas: aorta abdominal o vasos ilíacos
Vasos aberrantes: unión pieloureteral
Venosos: uréter retrocavo
Aparato digestivo
Enfermedad de Crohn
Diverticulitis
Absceso apendicular
Cáncer de colon
Tumor, absceso o quiste pancreático
Aparato reproductor
Útero: embarazo, prolapso, tumores, endometriosis
Ovario: abscesos, tumores, restos ováricos
Quistes del conducto de Gartner, abscesos tuboováricos
Enfermedad retroperitoneal
Fibrosis retroperitoneal (radiación, fármacos, idiopática)
Inflamatoria: tuberculosis, sarcoidosis
Hematoma
Tumores primarios (p. ej., linfoma, sarcoma)
Tumores metastásicos (p. ej., cérvix, ovario, vejiga, colon)
Linfocele
Lipomatosis pélvica
VEJIGA
Vejiga neurógena
Diabetes mellitus
Defectos de la médula espinal
Traumatismo
Esclerosis múltiple
Ictus
Enfermedad de Parkinson
Raquianestesia
Anticolinérgicos
Disfunción del cuello vesical
Cálculos vesicales
Cáncer de vejiga
URETRA
Estenosis uretral
Hipertrofia o cáncer de próstata
Obstrucción por manipulación instrumental.

La obstrucción funcional o mecánica puede producirse en cualquier punto del tracto urinario desde la pelvis renal y la uretra proximal hasta el final de la uretra (fimosis). Debido a que el diagnóstico y el tratamiento dependen en gran medida de la localización de la obstrucción, las alteraciones se clasifican en función de la localización anatómica y de si la obstrucción se debe a factores dentro del tracto urinario (obstrucción intrínseca) o fuera del mismo (obstrucción extrínseca) (tabla 123-1). La obstrucción intrínseca puede deberse a causas intraluminales o intramurales. Entre las primeras, hay que citar los cálculos o residuos de material, como restos desprendidos de papilas o coágulos en la necrosis papilar. Las causas intramurales pueden ser anatómicas (p. ej., tumores o estenosis) o funcionales (p. ej., peristaltismo ureteral descoordinado o incapacidad de abrir la unión pieloureteral o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Grado A Bibliografía de grado A

A1. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2075-2084.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

123 UROPATÍA OBSTRUCTIVA

MARK L. ZEIDEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El flujo urinario en una persona adulta promedio es de 1,5-2 l de orina al día desde los riñones hasta el final de la uretra, proceso que requiere el funcionamiento adecuado de las pelvis renales, los uréteres, la vejiga y la uretra. La *uropatía obstructiva* se produce cuando un defecto estructural o funcional del tracto urinario bloquea o reduce el flujo de orina. La *nefropatía obstructiva* se produce cuando la uropatía obstructiva altera la función renal. El incremento de la presión hidrostática en sentido proximal desde la zona de la obstrucción distal puede dilatar los elementos del tracto urinario, lo que se denomina *hidronefrosis*. Como la recuperación de la función renal se relaciona de manera inversa con la duración y gravedad de la obstrucción, el diagnóstico precoz y el tratamiento de la uropatía obstructiva son esenciales para conservar la función renal en esta situación.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque existen pocos estudios de poblaciones no seleccionadas, las series de autopsias revelan una frecuencia de un 3,1% de hidronefrosis de forma global (2,9% en mujeres, 3,3% en hombres). Las series de autopsias de niños menores de 16 años revelan hidronefrosis en el 2,2% de los hombres y en el 1,5% de las mujeres; el 80% de las hidronefrosis suceden en niños menores de 12 meses. En adultos, la hidronefrosis ocurre con la misma frecuencia en ambos sexos en los menores de 20 años, pero debido al embarazo y al cáncer de útero es más frecuente en mujeres que en hombres en las edades de 20 a 60 años. En los mayores de 60 años, la uropatía obstructiva es más frecuente en hombres debido a la enfermedad prostática. La frecuencia anual de hospitalización en EE. UU. es de 166 por 100.000. Cada año, los alrededor de 2.000 pacientes que comienzan tratamiento por enfermedad renal terminal (ERT) debido a un supuesto diagnóstico de nefropatía obstructiva representan en torno al 2% de los pacientes con ERT. Entre estos pacientes, un 4% son menores de 20 años, un 44% tienen 20-64 años y el resto son mayores de 64 años.

BIOPATOLOGÍA

Las contracciones rítmicas y coordinadas de la pelvis renal impulsan la orina desde las papilas renales hacia el extremo proximal del uréter. Las contracciones peristálticas del uréter se coordinan con la apertura periódica de la unión ureterovesical para que la orina pase a la vejiga. A medida que la vejiga se llena, la distensión se detecta en su pared muscular y posiblemente en su epitelio de revestimiento, el urotelio, lo que activa reflejos de relajación que suprimen la contracción de la musculatura de la pared vesical y contraen el esfínter uretral, de modo que la vejiga puede expandirse sin grandes incrementos de la presión intravesical (e-fig. 123-1; cap. 26). Cuando el llenado alcanza un nivel crítico, el reflejo de relajación se suprime y se inicia el reflejo de vaciamiento. La supresión de la contracción del músculo supresor finaliza y la estimulación comienza, mientras el esfínter uretral se relaja, lo que ocasiona el aumento de presión necesario para el vaciamiento.

La uropatía obstructiva ocurre como resultado de alteraciones funcionales o mecánicas del tracto urinario completo. Los fallos funcionales pueden consistir en la incapacidad para abrir la unión pieloureteral o ureterovesical, la imposibilidad de abrir la unión vesicouretral o el fallo de los reflejos vesicales. El bloqueo mecánico parcial o completo del tracto urinario a cualquier nivel puede provocar obstrucción.

TABLA 123-1 CAUSAS DE OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO URINARIO

INTRARRENALES
Nefropatía por ácido úrico
Precipitados de sulfamidas
Precipitados de aciclovir e indinavir
Mieloma múltiple
URETERALES
Intrínsecas
Intraluminales
Nefrolitiasis
Necrosis papilar
Coágulos sanguíneos
Bolas de hongos
Intramurales
Disfunción de la unión pieloureteral
Disfunción de la unión ureterovesical
Válvulas ureterales, pólipos o tumores
Estenosis ureterales
Esquistosomiasis
Tuberculosis
Cicatrices por manipulación instrumental
Fármacos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos)
Extrínsecas
Sistema vascular
Aneurismas: aorta abdominal o vasos ilíacos
Vasos aberrantes: unión pieloureteral
Venosos: uréter retrocavo
Aparato digestivo
Enfermedad de Crohn
Diverticulitis
Absceso apendicular
Cáncer de colon
Tumor, absceso o quiste pancreático
Aparato reproductor
Útero: embarazo, prolapso, tumores, endometriosis
Ovario: abscesos, tumores, restos ováricos
Quistes del conducto de Gartner, abscesos tuboováricos
Enfermedad retroperitoneal
Fibrosis retroperitoneal (radiación, fármacos, idiopática)
Inflamatoria: tuberculosis, sarcoidosis
Hematoma
Tumores primarios (p. ej., linfoma, sarcoma)
Tumores metastásicos (p. ej., cérvix, ovario, vejiga, colon)
Linfocele
Lipomatosis pélvica
VEJIGA
Vejiga neurógena
Diabetes mellitus
Defectos de la médula espinal
Traumatismo
Esclerosis múltiple
Ictus
Enfermedad de Parkinson
Raquianestesia
Anticolinérgicos
Disfunción del cuello vesical
Cálculos vesicales
Cáncer de vejiga
URETRA
Estenosis uretral
Hipertrofia o cáncer de próstata
Obstrucción por manipulación instrumental.

La obstrucción funcional o mecánica puede producirse en cualquier punto del tracto urinario desde la pelvis renal y la uretra proximal hasta el final de la uretra (fimosis). Debido a que el diagnóstico y el tratamiento dependen en gran medida de la localización de la obstrucción, las alteraciones se clasifican en función de la localización anatómica y de si la obstrucción se debe a factores dentro del tracto urinario (obstrucción intrínseca) o fuera del mismo (obstrucción extrínseca) (tabla 123-1). La obstrucción intrínseca puede deberse a causas intraluminales o intramurales. Entre las primeras, hay que citar los cálculos o residuos de material, como restos desprendidos de papilas o coágulos en la necrosis papilar. Las causas intramurales pueden ser anatómicas (p. ej., tumores o estenosis) o funcionales (p. ej., peristaltismo ureteral descoordinado o incapacidad de abrir la unión pieloureteral o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ureterovesical). Las causas extrínsecas de la obstrucción se agrupan según el órgano causante de la obstrucción.

Anatomía patológica y fisiopatología

La obstrucción aguda del flujo urinario desde la nefrona altera de forma reversible el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la función tubular. Una obstrucción aguda unilateral puede causar alteraciones clínicas sistémicas mínimas ya que, en ausencia de otra enfermedad, el riñón contralateral compensa la pérdida de función del riñón afectado. La uropatía obstructiva crónica suele ser parcial y de duración prolongada en la mayoría de las ocasiones; esta obstrucción crónica provoca fibrosis y lesión renal permanente.

Dada la facilidad para su estudio en modelos animales, la fisiopatología de la obstrucción completa aguda se conoce mejor que la de la obstrucción parcial. En la obstrucción aguda completa, la filtración glomerular cesa y el transporte tubular se reduce de forma marcada. Justo después del inicio de la obstrucción ureteral completa, el bloqueo del flujo de la orina incrementa en gran medida la presión tubular intraluminal, que se transmite de forma retrógrada hacia el glomérulo. La dilatación inicial de la arteriola aferente mantiene la filtración glomerular. Sin embargo, la producción local de los potentes vasoconstrictores angiotensina II y tromboxano A_2 disminuye enseguida el flujo sanguíneo renal, la presión de filtración glomerular y la velocidad de filtración glomerular (FG). La angiotensina y el tromboxano también contraen las células mesangiales glomerulares, lo que reduce el área del lecho capilar glomerular disponible para la filtración. Al mismo tiempo, los niveles de las prostaglandinas E_2 e I_2 se elevan y atenúan el nivel de vasoconstricción.

La obstrucción también altera la capacidad de los túbulos renales (incluidos el túbulo proximal, la rama gruesa ascendente del asa de Henle y los tubos colectores corticales y medulares) para absorber sodio, secretar potasio y ácido, y concentrar y diluir la orina. La reducción del transporte tubular se debe a la liberación local de mediadores, como la prostaglandina E_2, que inhibe el transporte, la acumulación local de macrófagos y la liberación de mediadores inflamatorios, así como a mecanismos intrínsecos de las células epiteliales tubulares. Cuando la diuresis se detiene o se enlentece de manera marcada, la llegada reducida de solutos a las células tubulares frena la velocidad de entrada apical de sodio, lo que reduce la síntesis y el despliegue en la membrana plasmática de proteínas transportadoras esenciales, como la Na^+,K^+-ATPasa, y los transportadores apicales de entrada de sodio, como el canal epitelial de sodio y el cotransportador Na/K/Cl. A medida que la obstrucción se prolonga, se produce fibrosis y lesión permanente. Además de la disminución de la reabsorción de sal, la reducción de la reabsorción de solutos en la rama ascendente gruesa provoca la pérdida de las concentraciones elevadas de solutos en el intersticio medular. La obstrucción reduce también de forma marcada la síntesis y el tránsito en la membrana de acuaporinas, sobre todo de acuaporina 2. El impacto combinado de la ausencia de acumulación medular de solutos y de la menor actividad de acuaporina causa una incapacidad para concentrar y diluir la orina.

Con la obstrucción bilateral completa, la pérdida de la función de ambos riñones provoca la acumulación de sal, agua y toxinas urémicas, acidosis e hiperpotasemia. La acumulación de sal y agua da lugar a un aumento de las concentraciones de hormonas natriuréticas, como el péptido natriurético auricular, cininas y prostaglandinas, así como a una reducción de hormonas ahorradoras de sal, como la angiotensina II, las catecolaminas y la aldosterona. Si los riñones no resultan gravemente dañados por la obstrucción, estos cambios hormonales actúan de manera sinérgica con la situación postobstructiva de los riñones para aumentar la filtración glomerular y reducir la reabsorción tubular de sal después de que se elimine la obstrucción.

La nefropatía obstructiva disminuye en gran medida la capacidad de los segmentos de la nefrona distal para secretar potasio y ácido, lo que provoca hiperpotasemia (cap. 117) y acidosis metabólica sin hiato aniónico (cap. 118). Con la acidemia, la incapacidad de acidificar la orina puede ponerse de manifiesto por un pH urinario elevado (> 5,5) y un hiato aniónico urinario positivo (sodio y potasio urinarios más elevados que el cloruro urinario), lo que indica la incapacidad de la nefrona distal para excretar amonio en la orina. En pacientes ancianos, sobre todo en aquellos con uremia, la obstrucción crónica parcial se asocia con hipoaldosteronismo hiporreninémico. En esta situación, la hiperpotasemia y la acidosis metabólica sin hiato aniónico se deben a la combinación de una producción inadecuada de aldosterona para el nivel de potasio y de pH sanguíneo, y una inadecuada respuesta tubular a la aldosterona secundaria a la disfunción tubular.

La obstrucción uretral crónica parcial, como la causada por hipertrofia prostática en hombres, puede causar dilatación y remodelación de la vejiga. En circunstancias normales, a medida que la vejiga se llena, los receptores de distensión de la pared vesical y posiblemente del epitelio detectan el llenado. La señalización de impulsos aferentes a los centros del tronco del encéfalo transmite impulsos eferentes para inhibir la contracción de la pared vesical, permitiendo que la vejiga se llene con un incremento modesto de la presión hidrostática (v. e-fig. 123-1). Estos reflejos de llenado vesical tensan también el esfínter uretral interno y permiten el mantenimiento de la continencia sin la necesidad de una contracción voluntaria del esfínter externo. Sin embargo, el llenado vesical con volúmenes de 200-300 ml en las mujeres y de 300-400 ml en los hombres activa receptores de distensión adicionales, lo que estimula los centros troncoencefálicos de la micción (v. e-fig. 123-1). Las señales eferentes desde estos centros aumentan el reflejo de contracción del músculo detrusor de la vejiga, relajan el esfínter interno y alertan a la corteza cerebral de la necesidad de orinar. Cuando la vejiga se llena más, el reflejo de la micción se hace más fuerte, la urgencia para orinar se hace incómoda e inminente y la vejiga comienza a contraerse contra el esfínter externo voluntario, lo que hace difícil mantener la continencia.

En la obstrucción uretral crónica, la micción requiere una presión de contracción más elevada, lo que provoca la hipertrofia del músculo detrusor. La vejiga se vacía de forma incompleta y los volúmenes residuales se incrementan. Al principio, la orina retenida debido a un vaciamiento incompleto disminuye la capacidad de volumen de la vejiga entre las micciones, lo que da lugar a polaquiuria y nicturia. Con el tiempo, el remodelado de la vejiga y los cambios de los reflejos autónomos hacen que la transición desde la acomodación vesical hasta el reflejo de la micción puede retrasarse y tener lugar con volúmenes de llenado vesical cada vez mayores. Cuando el reflejo de la micción se activa bruscamente en pacientes cuyas vejigas están dilatadas, aparece urgencia miccional, pequeñas pérdidas de orina e incontinencia manifiesta. Algunos de estos mismos síntomas ocurren en mujeres con alteraciones del suelo pélvico que impiden un funcionamiento normal de la vejiga. El remodelado de la pared vesical y las presiones elevadas durante la micción pueden incrementar la presión retrógrada hacia los uréteres y produce los cambios fisiológicos de obstrucción crónica, incluida una menor capacidad para acidificar y concentrar la orina, así como un descenso de la filtración glomerular.

La respuesta renal a la liberación de la obstrucción depende de varios factores, como el carácter unilateral o bilateral de la obstrucción, así como la intensidad y la duración de la misma. La liberación de una obstrucción unilateral aguda provoca el cese gradual de la vasoconstricción renal y la recuperación rápida de la FG. Debido a que los mecanismos de transporte tubular pueden estar todavía inhibidos, después de la obstrucción pueden persistir una pérdida de sal, una incapacidad para secretar potasio y ácido, así como una incapacidad para concentrar y diluir la orina, lo que da lugar a la producción de una gran cantidad de orina isostenúrica (orina con una tonicidad similar a la del plasma) desde el riñón afectado. Sin embargo, el riñón contralateral sano compensa estas alteraciones del transporte tubular. La liberación de una obstrucción bilateral aguda puede provocar la excreción de un volumen elevado de diuresis y pérdidas notables de sal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la uropatía obstructiva depende del grado (parcial o completo), duración (aguda o crónica) y localización de la obstrucción, así como de si están afectados uno o ambos riñones (tabla 123-2). Los pacientes pueden estar asintomáticos incluso con una obstrucción intensa, sobre todo si su desarrollo ha sido gradual.

TABLA 123-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y HALLAZGOS DE LABORATORIO EN LA OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO URINARIO

Sin síntomas (hidronefrosis crónica)
Dolor intermitente (hidronefrosis crónica)
Concentraciones elevadas de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica sin otros síntomas (hidronefrosis crónica)
Cólico renal (causado generalmente por cálculos ureterales o necrosis papilar)
Cambios miccionales
Anuria u oliguria (insuficiencia renal aguda)
Poliuria (obstrucción incompleta o parcial)
Diuresis fluctuante
Hematuria
Masas palpables
En el flanco (riñón hidronefrótico, por lo general en lactantes)
Suprapúbicas (vejiga distendida)
Hipertensión
Dependiente de volumen (debida por lo general a obstrucción bilateral crónica)
Dependiente de renina (debida por lo general a obstrucción unilateral aguda)
Infecciones urinarias repetidas o infección refractaria al tratamiento
Acidosis hiperclorémica, hiperpotasémica (causada generalmente por defecto de la secreción tubular de hidrogeniones y potasio)
Hipernatremia (observada en lactantes con obstrucción parcial y poliuria)
Policitemia (producción renal incrementada de eritropoyetina)
Síntomas del tracto urinario inferior: dificultad y retraso miccionales, urgencia miccional, incontinencia, goteo posmiccional, disminución de la fuerza y del calibre del chorro miccional, nicturia

booksmedicos.org

Síntomas

En pacientes con obstrucción aguda, la distensión vesical debida a la incapacidad para relajar el esfínter uretral (p. ej., en el postoperatorio) provoca un dolor agudo. Por el contrario, cuando la obstrucción uretral es muy lenta, como sucede con la hipertrofia prostática (cap. 129), la vejiga puede llegar a adquirir un volumen enorme sin causar ningún dolor significativo.

El cólico renal producido por la distensión brusca del uréter es una manifestación frecuente del paso de un cálculo renal (cap. 126), con o sin obstrucción ureteral aguda. El cólico renal es un dolor intenso punzante localizado en el flanco (cuando el cálculo está en el tercio superior del uréter) o con irradiación a la ingle o las estructuras pélvicas (cuando el cálculo se localiza en los dos tercios inferiores del uréter).

Los pacientes con obstrucción crónica parcial pueden no tener síntomas o presentar dolor intermitente. La obstrucción ureteral parcial crónica suele causar dolor intermitente en el flanco. El dolor abdominal irradiado al flanco durante la micción puede indicar un reflujo vesicoureteral. El incremento del volumen de orina con la administración de cargas de líquido o diuréticos puede provocar dolor en pacientes con obstrucción parcial por distensión de la pared ureteral.

En pacientes con obstrucción ureteral bilateral completa, con obstrucción completa de un riñón único funcionante o con obstrucción completa del flujo urinario distal a la vejiga, se produce una insuficiencia renal aguda anúrica. Los pacientes con obstrucción parcial pueden tener volúmenes de orina normales o poliuria. En algunos casos, la obstrucción parcial impide la concentración urinaria, lo que causa poliuria, incremento de la sed y a veces hipernatremia. Aunque es infrecuente, los antecedentes de oliguria alternando con poliuria o un inicio brusco de anuria sugieren con fuerza una uropatía obstructiva.

La obstrucción bilateral completa o la obstrucción completa de un riñón único funcionante puede causar signos, síntomas y datos de laboratorio de insuficiencia renal aguda (cap. 120) con sobrecarga de volumen, hipertensión y alteraciones metabólicas. Por el contrario, la obstrucción unilateral con un riñón contralateral funcionante no suele causar manifestaciones de insuficiencia renal, ya que el riñón funcionante puede compensar en gran parte la incapacidad de filtración y del transporte tubular del riñón obstruido. Si la obstrucción afecta a ambos riñones, los pacientes pueden tener síntomas de insuficiencia renal, como nicturia y poliuria debidas a la incapacidad para concentrar la orina y niveles incrementados de potasio, fosfato, creatinina y nitrógeno ureico en sangre (cap. 120).

Dada la complejidad del llenado y vaciado de la vejiga, diversas alteraciones de estos procesos pueden dar lugar a molestos síntomas del tracto urinario inferior, como incontinencia (cap. 26), tenesmo vesical, polaquiuria y disuria. Estos trastornos, entre los cuales se encuentran la cistitis intersticial y los síntomas uretrales, están presentes en distinta medida en el 20-40% de los adultos mayores de 50 años.

La obstrucción uretral provoca a menudo síntomas como disminución de la fuerza y el calibre del chorro urinario, polaquiuria, retardo miccional, incontinencia, nicturia, goteo posmiccional y tenesmo miccional. La vejiga neurógena puede alterar la micción y dar lugar a polaquiuria, tenesmo miccional e incontinencia. La incontinencia (cap. 26) puede aparecer a consecuencia del llenado excesivo de la vejiga y el vaciamiento reflejo por falta de sensación de llenado vesical o por imposibilidad de vaciamiento adecuado (incontinencia por rebosamiento).

Exploración física

En pacientes con obstrucción ureteral aguda, la exploración física puede ser normal o revelar hipersensibilidad dolorosa en el flanco, que puede indicar una obstrucción o pielonefritis (cap. 284). El cólico renal puede causar distensión abdominal y poner de manifiesto un peristaltismo reducido con disminución de los ruidos intestinales. Los riñones dilatados por la hidronefrosis crónica pueden ser palpables en la exploración abdominal o pueden causar hipersensibilidad dolorosa en el ángulo costovertebral y rigidez en el flanco. En pacientes con obstrucción aguda distal a la vejiga, la distensión vesical aguda puede ser detectable como una masa suprapúbica, y la vejiga mostrar hipersensibilidad dolorosa. En el contexto de distensión vesical, el tacto rectal en hombres puede mostrar hipertrofia prostática, mientras que la exploración pélvica en las mujeres puede evidenciar masas pélvicas. La uropatía obstructiva puede causar hipertensión debido a retención de sal y agua. La exploración de las vías sensitivas y los reflejos de los nervios sacros suelen poner de manifiesto causas neurológicas de retención urinaria.

Pruebas de laboratorio

Los pacientes con obstrucción pueden presentar hematuria macroscópica, sobre todo en el contexto de cálculos ureterales, que pueden producir abrasión del urotelio y causar hemorragia a su paso. El examen microscópico de la orina muestra eritrocitos redondos normales, que se pueden distinguir de los eritrocitos dismórficos característicos de la hematuria de la enfermedad glomerular, en la cual los eritrocitos atraviesan el glomérulo y permanecen en los túbulos durante un período prolongado. La hematuria macroscópica de cualquier causa puede ocasionar coágulos, que por sí mismos pueden causar obstrucción.

Una infección del tracto urinario en un hombre joven o infecciones urinarias repetidas en mujeres sin causa aparente sugieren una lesión estructural del tracto urinario (cap. 128) y se asocian con frecuencia a obstrucción completa o parcial. La infección ocurre con más frecuencia en pacientes con obstrucción que afecta a la vejiga o a la uretra, debido probablemente a la alteración de las defensas normales que protegen del acceso y la adhesión bacteriana al urotelio vesical. El hallazgo de microorganismos no habituales (p. ej., *Pseudomonas* o *Proteus* spp.) en pacientes que no han sido sometidos a manipulación instrumental sugiere una alteración de los mecanismos de defensa normales y una posible obstrucción.

Dependiendo de la extensión y duración de la obstrucción, la uropatía obstructiva empeora la función renal. Con frecuencia se desarrolla hiperpotasemia y acidosis sin hiato aniónico, debido a acidosis tubular renal distal (cap. 118). La obstrucción crónica y más completa causa una lesión renal permanente y puede culminar en ERT. Cualquier paciente sin antecedentes de enfermedad renal que tenga un empeoramiento significativo de la función renal debería ser evaluado para descartar una uropatía obstructiva, sobre todo si el sedimento urinario es anodino (cap. 120). Además, la obstrucción se debería considerar como una posible causa de deterioro acelerado de la función renal en pacientes con una enfermedad subyacente. En algunos riñones obstruidos, la vasoconstricción puede reducir el flujo sanguíneo cortical y la presión de oxígeno, lo que causa un incremento de la producción de eritropoyetina y policitemia, que se revierte con la liberación de la obstrucción.

DIAGNÓSTICO

Debido a que la uropatía obstructiva puede ser asintomática o bien manifestarse de muchas maneras diferentes, es posible que el diagnóstico no sea evidente. Sin embargo, el diagnóstico precoz (tabla 123-3) y un tratamiento temprano reducen la magnitud de la lesión renal a largo plazo.

La edad, el sexo y las enfermedades concomitantes suelen ayudar a identificar la causa de la obstrucción. En niños, las obstrucciones de la unión pieloureteral o ureterovesical de origen congénito son una causa destacada de ERT. En mujeres adultas, las complicaciones del embarazo o las neoplasias malignas del aparato reproductor, como el cáncer de cérvix o uterino, pueden causar obstrucción debido a la compresión de los uréteres o de la unión ureterovesical. La obstrucción infravesical explica menos del 50% de los síntomas del tracto urinario inferior en hombres. En hombres mayores, la hipertrofia (cap. 129) o el cáncer prostático (cap. 201) con frecuencia causan obstrucción uretral.[1]

En pacientes ambulatorios, los antecedentes de cólico renal, dolor en el flanco o hematuria pueden sugerir enfermedad litiásica causante de obstrucción ureteral. Los cambios del volumen o la frecuencia miccional, como anuria, poliuria u oscilaciones desde la oligoanuria a la poliuria, pueden sugerir obstrucción. La disfunción de la vejiga se sospecha por síntomas de polaquiuria, urgencia miccional y nicturia. Además, los antecedentes de situaciones que predispongan a uropatía obstructiva, como drepanocitosis (cap. 163), ingestión crónica de niveles elevados de analgésicos (necrosis papilar; cap. 125), enfermedad litiásica previa (cap. 126) o cáncer abdominal (que puede causar obstrucción ureteral), deberían suscitar la sospecha de obstrucción. Por último, la presencia de un riñón único funcionante debería hacer pensar en la obstrucción unilateral como la causante de uremia. En los pacientes

TABLA 123-3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS UTILIZADAS PARA LA UROPATÍA OBSTRUCTIVA

OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR
Ecografía
Radiografía simple de abdomen (RUV)
Pielografía intravenosa o excretora
Pielografía retrógrada
Renografía isotópica
Tomografía computarizada
Resonancia magnética
Estudios de flujo-presión (prueba de Whitaker)
OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO URINARIO INFERIOR
Tomografía computarizada
Resonancia magnética
Cistoscopia
Cistouretrografía miccional
Uretrografía retrógrada
Pruebas urodinámicas
Cistometrografía
Electromiografía
Perfil de presión uretral

RUV = riñones, uréter, vejiga.
Tomado de Klahr S. Obstructive uropathy. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, eds. *The Principles and Practice of Nephrology*. Toronto: BC Decker; 1991:432-441.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ingresados, la monitorización del patrón de la diuresis puede poner de manifiesto la presencia de oligoanuria o poliuria.

Pruebas de laboratorio

La evaluación inicial de laboratorio consiste en un análisis de orina cuidadoso y un panel estándar de bioquímica. La orina puede presentar hematuria en los casos de litiasis, bacteriuria y numerosos granulocitos en el contexto de obstrucción o infección o un pH urinario mayor de 7,5 en el caso de infección crónica por microorganismos urealíticos. La bioquímica sérica puede poner de manifiesto hiperpotasemia, acidosis sin hiato aniónico y, en menos casos, hipernatremia. El análisis bioquímico correspondiente de la orina puede mostrar un pH mayor de 5,5, la ausencia de un hiato aniónico negativo (v. anteriormente) e isostenuria. El sedimento de orina también puede mostrar la presencia de cristales (ácido úrico u oxalato cálcico), lo que sugiere enfermedad litiásica. Además, las determinaciones de laboratorio deberían incluir las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre y creatinina para evaluar la idoneidad de la filtración glomerular.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Cuando se sospecha una uropatía obstructiva, la ecografía es el mejor método de cribado, ya que es muy sensible, segura y barata, y no se expone al paciente a contraste o a radiación ionizante. Debido a su seguridad y al bajo coste, la ecografía se suele emplear en pacientes con insuficiencia renal aguda para descartar una obstrucción, aunque la ecografía practicada en ausencia de sospecha clínica de obstrucción raramente encuentra una nefropatía obstructiva clínicamente significativa.[2] La ecografía puede revelar dilatación de los cálices, la pelvis renal y, en ocasiones, del uréter proximal (fig. 123-1). También es la prueba diagnóstica de elección para la nefrolitiasis (v. fig. 126-2). En pacientes con cálculos, la determinación del índice de resistencia renal mediante ecografía Doppler en color bilateral puede ayudar a predecir qué pacientes progresarán a dilatación y obstrucción ureteral.[3] Se producen falsos positivos (dilatación en ausencia de obstrucción) en pacientes con anomalías congénitas, durante la micción y en muchos pacientes que tienen conductos ileales. Los falsos negativos pueden ocurrir debido a que la pelvis y los cálices no se dilatan a pesar de la obstrucción, como puede suceder en la fibrosis retroperitoneal o en la depleción de volumen. En estas situaciones, el uso de la ecografía Doppler en color puede detectar a veces la obstrucción y sus causas.[4] Debido a la posibilidad de que existan falsos negativos en la ecografía, la tomografía computarizada (TC) está justificada cuando el contexto clínico es muy sugestivo de obstrucción y los hallazgos de la ecografía son negativos. La TC puede definir la localización anatómica de la obstrucción en pacientes en quienes se ha observado una hidronefrosis en la ecografía, o puede identificar la obstrucción en pacientes con una ecografía negativa. En el contexto del cáncer o de otras lesiones estructurales que obstruyan los uréteres o invadan la vejiga, la TC puede ayudar a identificar la causa de la obstrucción. La TC y, en algunos centros, la resonancia magnética (RM) son los métodos ideales para diagnosticar la fibrosis retroperitoneal (fig. 123-2), una enfermedad poco frecuente que puede producir obstrucción ureteral bilateral parcial o total.

La RM potenciada en difusión puede detectar de forma no invasiva cambios de la perfusión renal y de la densidad tisular que se producen durante la obstrucción ureteral aguda, y la RM es muy sensible para estudiar casos con sospecha de uropatía obstructiva.[5] Sin embargo, el uso de RM se ve limitado por el riesgo de fibrosis sistémica nefrógena en pacientes azoémicos, sobre todo si la FG es menor de 30 ml/min. El diagnóstico definitivo de la localización de la obstrucción puede obtenerse por pielografía retrógrada, en la que el contraste se inyecta directamente en los uréteres mediante catéteres insertados en la uretra y la vejiga, o por pielografía anterógrada, en la que el contraste se inyecta en la pelvis renal mediante un catéter percutáneo. La pielografía retrógrada se realiza cuando se ha diagnosticado una obstrucción o hay una fuerte sospecha de que exista. Esta prueba localiza con precisión el lugar de la obstrucción y guía al urólogo en la colocación de endoprótesis para liberar la obstrucción.

Cuando se ha identificado una disfunción o lesiones de la vejiga, los cistogramas retrógrados pueden definir la anatomía vesical. Además, la cistometrografía con pruebas urodinámicas puede determinar la fuerza de la función del detrusor, determinar si el detrusor y el esfínter actúan de manera coordinada (la ausencia de coordinación se denomina *disinergia*) y definir el grado de elevación de la presión intravesical y si causa obstrucción al flujo de la orina (cap. 26).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a que la uropatía obstructiva puede tener manifestaciones sutiles que pueden simular a las de otras muchas enfermedades, el diagnóstico diferencial depende de los síntomas y signos clínicos iniciales. Aunque la anuria y la insuficiencia renal aguda (cap. 120) son sugestivas de uropatía obstructiva, pueden deberse a enfermedades intrarrenales como la glomerulonefritis y la necrosis tubular. Los pacientes con poliuria, hipernatremia y orina diluida pueden tener diabetes insípida central o nefrógena (cap. 225). La uropatía obstructiva es una causa infrecuente de diabetes insípida nefrógena. Los pacientes con acidosis metabólica hiperclorémica hiperpotasémica pueden tener un hipoaldosteronismo hiporreninémico, que se asocia a obstrucción crónica leve u otras enfermedades tubulares (cap. 122). El cólico renal puede simular un dolor abdominal secundario a enfermedades de los aparatos digestivo o reproductor, tales como apendicitis (cap. 142) o un quiste de ovario, sobre todo cuando el cólico se asocia con náuseas, vómitos y diaforesis.

En algunos pacientes puede ser difícil determinar la causa de los síntomas del tracto urinario inferior. En los hombres hay que estudiar posibles patologías prostáticas (cap. 129) y tanto en hombres como en mujeres debe estudiarse la función vesical (cap. 26).[6]

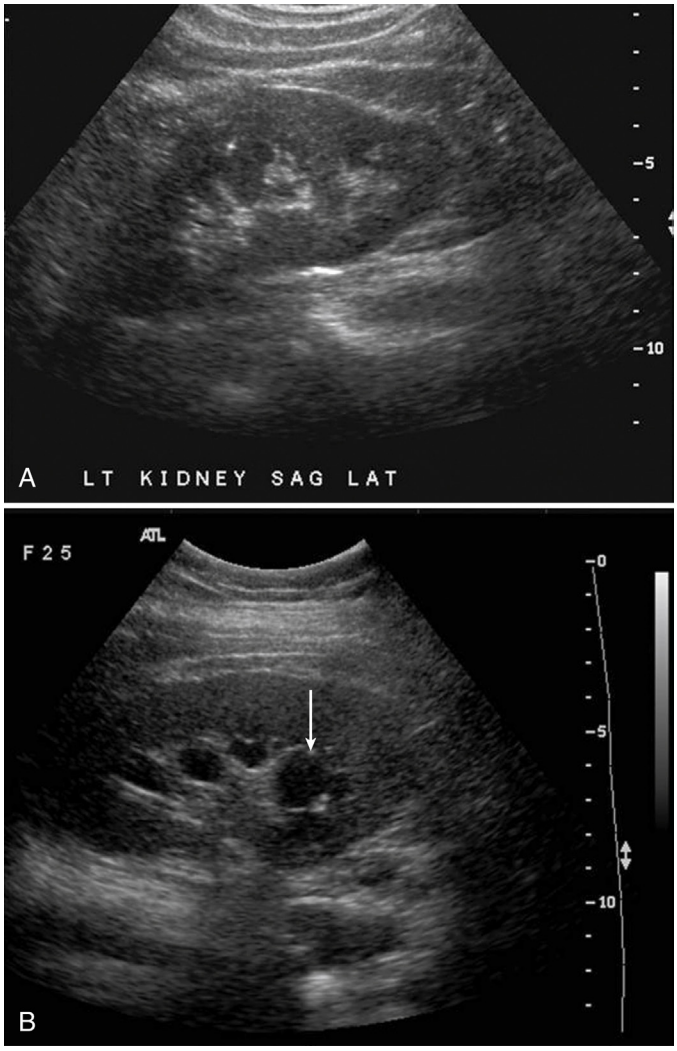

FIGURA 123-1. A. Ecografía renal de un riñón sano. Se ve claramente el contorno renal y los cálices *(áreas más oscuras)* son pequeños y poco definidos. **B. Ecografía renal de un riñón obstruido.** La *flecha* apunta directamente a un cáliz renal dilatado. Se ven otros cálices dilatados como áreas oscuras grandes y redondas adyacentes al cáliz marcado con la *flecha*. Como orientación, el extremo de la cola de la *flecha* se superpone al margen de la corteza renal. (Por cortesía de Jonathan Kruskal, MD, PhD.)

TRATAMIENTO

Cuando se diagnostica una nefropatía obstructiva, la estrategia terapéutica se centra en la restauración rápida de un flujo de orina normal, así como en el tratamiento de cualquier infección acompañante y de las complicaciones postobstructivas. El grado de recuperación de la función renal depende de varios factores, como la magnitud y duración de la obstrucción y el grado de insuficiencia renal previa.

Obstrucción aguda

La obstrucción completa provoca insuficiencia renal aguda. Debido a que el grado y la velocidad de recuperación de la función renal dependen de la rapidez con la que se elimina el obstáculo, la resolución precoz de la obstrucción evita las complicaciones de la uremia y la necesidad de diálisis aguda en pacientes con obstrucción bilateral u obstrucción de un único riñón funcionante. Debido a que la obstrucción parcial, en el contexto de enfermedad renal previa, puede

booksmedicos.org

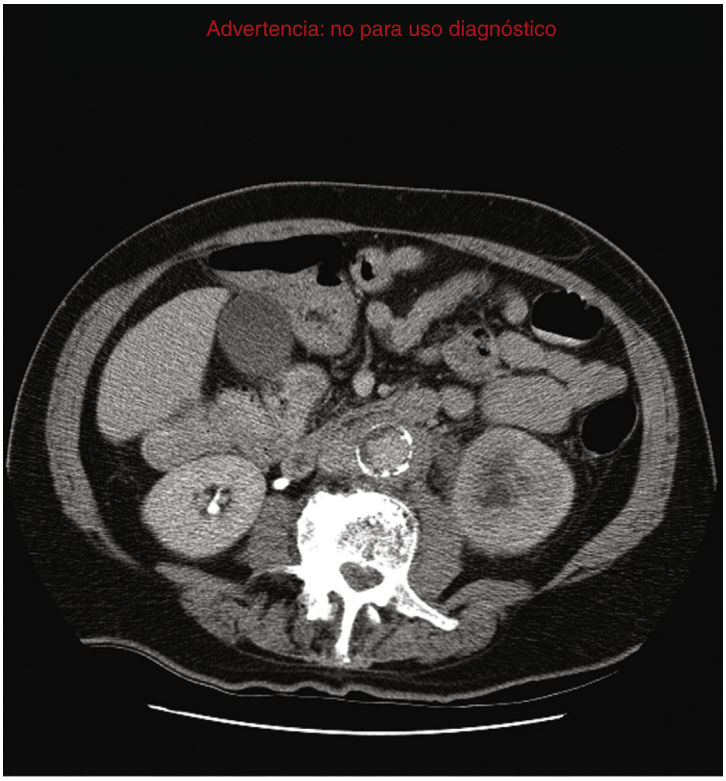

FIGURA 123-2. **Tomografía computarizada axial con contraste que muestra un corte de la zona media del abdomen donde se aprecia una fibrosis retroperitoneal que rodea la aorta y provoca hidronefrosis izquierda por obstrucción ureteral. (Por cortesía de Jonathan Kruskal, MD, PhD.)**

provocar una lesión renal irreversible, la eliminación rápida de la obstrucción puede conservar una función renal significativa. En todos los casos de obstrucción, se debería hacer un análisis de orina y un urocultivo para identificar y tratar las infecciones (cap. 284). En pacientes con sepsis urinaria y obstrucción, la sepsis no puede tratarse con éxito hasta que se resuelva la obstrucción. En estos pacientes, también es crucial buscar abscesos perirrenales y drenarlos si existieran.

El lugar de la obstrucción y su causa determinan la estrategia terapéutica. Si la obstrucción está en la uretra o se debe a disfunción vesical, la colocación de un catéter uretral puede resolverla. Si los catéteres no pueden pasar a través de la uretra, es necesaria una cistostomía suprapúbica, seguida de una estrategia más permanente, como la derivación quirúrgica o los conductos ileales para evitar una obstrucción recidivante. Si la obstrucción se sitúa en el tracto urinario superior, puede que se requieran catéteres ureterales retrógrados con endoprótesis o tubos de nefrostomía para aliviar la obstrucción. Los catéteres ureterales retrógrados tienen la ventaja de que pueden dejarse endoprótesis internas colocadas para restaurar el vaciamiento normal, lo que evita la necesidad de mantener tubos de drenaje percutáneos.

Obstrucción aguda causada por cálculos

Los cálculos (cap. 126) son la causa más frecuente de obstrucción ureteral; los aspectos fundamentales del tratamiento son la analgesia, la resolución de la obstrucción y el tratamiento de las infecciones concomitantes (cap. 284). Los cálculos de 5 mm o menos se suelen eliminar sin intervención quirúrgica, pero los cálculos más grandes (7-15 mm) tienen más probabilidades de causar una obstrucción completa y cuanto más tiempo transcurra menos probable es que sean expulsados sin intervención. Si el cálculo se encuentra por encima del borde de la pelvis y es menor de 15 mm, la aplicación de ondas de choque extracorpóreas o litotricia ultrasónica tiene una eficacia del 90%, con eliminación de los fragmentos en el plazo de 3 meses. Es esencial incrementar el volumen de la diuresis después de estas técnicas para ayudar al paciente a expulsar los fragmentos. Para los cálculos localizados por debajo del borde de la pelvis o de mayor tamaño puede realizarse una ureteroendoscopia mediante catéteres introducidos por la uretra. En todos los pacientes con enfermedad litiásica, es crucial identificar la causa e iniciar medidas apropiadas para prevenir nuevos cálculos (cap. 126). La práctica habitual de colocar de forma rutinaria una endoprótesis ureteral después de la ureteroscopia aumenta los síntomas irritativos del aparato urinario inferior, sin que tenga beneficios clínicos demostrables.

Obstrucción parcial crónica

Aunque los pacientes con obstrucción parcial crónica pueden encontrarse bien durante mucho tiempo, el proceso obstructivo debería resolverse, debido a que supone una amenaza a largo plazo para la función renal. La resolución precoz es obligatoria cuando la obstrucción parcial progresa a retención urinaria franca, se acompaña de sepsis urinaria, está causando lesión renal y el paciente tiene síntomas como disfunción miccional, dolor en el flanco o disuria. En la mayoría de los casos, la obstrucción parcial crónica se debe a lesiones del tracto urinario inferior, incluida la obstrucción uretral por hipertrofia prostática (cap. 129). En los hombres, la hipertrofia benigna de próstata, que puede permanecer estable durante largos períodos de tiempo, suele responder a los fármacos, pero las decisiones terapéuticas, incluida la cirugía, dependerán de los síntomas, la presencia de infección y el riesgo de disfunción vesical o renal permanentes. La posibilidad de cáncer de próstata también debe considerarse (cap. 201).

La fibrosis retroperitoneal idiopática, que es una causa poco frecuente de obstrucción ureteral crónica, puede llegar a producir una obstrucción completa agua.[7] El tratamiento no ha quedado establecido de forma definitiva, aunque la prednisona (1 mg/kg/día con reducción progresiva de la dosis a lo largo de 6 meses)[A1] se ha demostrado eficaz para evitar o retrasar tratamientos intervencionistas en hasta el 90% de los pacientes.

La obstrucción crónica del cuello de la vejiga o de la uretra puede provocar dilatación y remodelación vesical con persistencia asociada de la disfunción y de los síntomas incluso después de la resolución de la obstrucción. En esta situación puede ser adecuado resolver la obstrucción antes de que aparezca una infección y síntomas graves o insuficiencia renal. Las estenosis uretrales pueden tratarse mediante dilatación o uretrotomía.[8]

Diuresis postobstructiva

Aunque la diuresis postobstructiva suele ser autolimitada, puede durar desde varios días hasta 1 semana, y puede causar una depleción de sodio, potasio y cloro con relevancia clínica. Debido a que la diuresis postobstructiva es prolongada y se favorece por una reposición de líquidos excesiva, la administración de volumen únicamente está justificada cuando las pérdidas excesivas causen una clara depleción de volumen. Los parámetros bioquímicos y la osmolalidad de la orina guían orientan la reposición apropiada. Debido a que la orina suele ser isostenúrica, con una concentración relativamente elevada de sodio como resultado de la disfunción tubular residual, el líquido de reposición adecuado suele ser el suero salino al 0,45% administrado a una velocidad algo más lenta que la de la diuresis. Mediante una monitorización cuidadosa de los signos vitales, el estado volumétrico, la diuresis y la bioquímica y osmolalidad sérica y urinaria, junto con una reposición sensata de líquidos, la diuresis se puede reducir y no causará alteraciones serias del volumen y los electrólitos. La investigación básica continúa descifrando los mecanismos de señalización que inducen la aparición de fibrosis en vez de la reparación en los riñones obstruidos y es posible que halle nuevos abordajes terapéuticos de la obstrucción.[9]

Síntomas del tracto urinario inferior

Dado que no se entienden bien las causas de los síntomas del tracto urinario inferior en ausencia de obstrucción demostrable, infección (cap. 284) o enfermedades prostáticas (cap. 129), su tratamiento es empírico y generalmente ineficaz.[10] En los hombres generalmente se recurre a los tratamientos de la hiperplasia prostática.[11] En las mujeres los tratamientos tienden a centrarse en la función vesical (cap. 26) y en los cambios del aparato genitourinario relacionados con la menopausia (cap. 240).[12]

PRONÓSTICO

La recuperación de la función renal depende de la duración de la obstrucción y de si es o no completa. Si la obstrucción afecta solamente a un riñón y el otro tiene una función relativamente normal, el riñón conservado compensará la pérdida de función del obstruido. Si la obstrucción es relativamente breve y parcial, la función renal mejora, por lo general, y el paciente no presenta síntomas de insuficiencia renal. Sin embargo, si la obstrucción es bilateral, completa o casi completa y persiste durante 1 semana o más, se produce un daño renal permanente significativo, sobre todo si la función renal ya estaba alterada antes del comienzo de la obstrucción. La diuresis postobstructiva abundante se asocia a recuperación renal, aunque pueden transcurrir varias semanas antes de que la función renal se recupere. Alrededor del 20% de los pacientes pueden presentar insuficiencia renal crónica persistente, y entre el 5 y el 10%[13] pueden requerir tratamiento de depuración renal crónica (cap. 131). Los pacientes con síntomas del tracto urinario inferior de causa desconocida a menudo presentan síntomas persistentes a pesar de los tratamientos dirigidos a problemas prostáticos o vesicales.[14]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378:338-346.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

124

DIABETES Y RIÑÓN

RAYMOND C. HARRIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

En el mundo industrializado, la diabetes mellitus es la primera causa de enfermedad renal terminal (ERT). A pesar de los avances en la atención a los pacientes con diabetes, tanto la incidencia como la prevalencia de ERT secundaria a diabetes siguen aumentando. En EE. UU., más del 30% de los enfermos que requieren diálisis o trasplante renal tienen una ERT a consecuencia de una nefropatía diabética y el 40% de los nuevos casos (incidentes) de ERT son atribuibles a la diabetes. En la actualidad, más de 200.000 pacientes están siendo tratados por una ERT provocada por una nefropatía diabética.

En EE. UU., Europa y Japón, más del 90% de los pacientes diabéticos corresponden al tipo 2 y no al tipo 1, insulinopénico (cap. 229). La incidencia de afectación renal es similar, ya que más del 80% de los casos de ERT secundaria a diabetes se dan en pacientes con diabetes de tipo 2. Aunque hasta hace poco se suponía que la ERT secundaria a diabetes de tipo 2 era menos frecuente que la secundaria a diabetes de tipo 1, el seguimiento de cohortes de pacientes con diabetes de tipos 1 y 2 durante largo tiempo ha hallado un grado de afectación renal similar. Los datos demográficos de la ERT secundaria a diabetes de tipo 2 se corresponden con la prevalencia de este tipo de diabetes en la población norteamericana, con una incidencia más alta en mujeres y en afroamericanos, hispanos, nativos americanos y americanos de origen asiático, y un pico de incidencia entre la quinta y la sexta décadas de la vida. Gran parte del aumento de mortalidad asociado a la diabetes de tipo 2 se debe a la prevalencia de nefropatía.[1] Dada la epidemia global de obesidad en los países desarrollados, estamos asistiendo a un aumento de la incidencia de nefropatía diabética. El tabaquismo y el colesterol sanguíneo elevado podrían ser factores predisponentes para el desarrollo de nefropatía diabética en diabéticos de tipo 2.

BIOPATOLOGÍA

Hiperglucemia

Las secuelas metabólicas de la hiperglucemia parecen ser el principal factor para el desarrollo de la nefropatía diabética. La hiperglucemia aumenta la generación de especies reactivas de oxígeno; depleciona la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida (fosfato); activa la vía de los polioles, lo que puede conducir a la síntesis *de novo* de diacilglicerol y a un aumento de la actividad de la proteína cinasa C; produce alteraciones de la vía de las hexosaminas; y provoca glucación no enzimática de proteínas (productos finales de la glucosilación avanzada); mecanismos, todos ellos, que han sido implicados en el desarrollo de la nefropatía diabética, así como de otras microvasculopatías diabéticas. Aunque pueden existir variaciones individuales, un mejor control de la glucosa reduce generalmente el riesgo de nefropatía y de otras complicaciones microvasculares. Por ejemplo, una cohorte de pacientes con mutaciones de la glucocinasa que dan lugar a hiperglucemia leve (hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}] media, 6,9%) mostraban tasas menores de proteinuria, microalbuminuria o nefropatía que pacientes con diabetes de tipo 2 de larga duración, con niveles medios de HbA_{1c} del 7,8%.[2] Por otra parte, los estudios de intervención aleatorizados demuestran claramente que un mejor control de la glucemia disminuye el desarrollo de nefropatía en la diabetes de tipo 1, y los estudios observacionales con biopsias renales repetidas muestran que las lesiones renales de la nefropatía diabética pueden revertir con un trasplante de páncreas funcionante durante un tiempo prolongado.

Hemodinámica

Los pacientes con diabetes de tipo 1 y, en menor grado, de tipo 2, muestran un aumento de la filtración glomerular (FG), denominado hiperfiltración, que está mediado por una relajación proporcionalmente mayor de la arteriola aferente que de la arteriola eferente. Esta hiperfiltración hace aumentar el flujo sanguíneo glomerular y eleva la presión capilar glomerular. Los pacientes con diabetes mal controlada desarrollan también hipertrofia glomerular, con aumento de la superficie capilar del glomérulo. Estas alteraciones estructurales y hemodinámicas intraglomerulares pueden contribuir al desarrollo o la progresión (o ambos) del deterioro renal producido por la diabetes. Dado que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y la disminución de las proteínas en la dieta reducen esta presión capilar intraglomerular elevada en animales de experimentación, la hipótesis de la hiperfiltración proporciona una base teórica que explica el éxito de estos tratamientos para frenar la progresión de la nefropatía diabética (v. más adelante).

Hormonas y citocinas

Estudios con animales de experimentación han involucrado en el desarrollo o la progresión de la nefropatía diabética a diversas citocinas, hormonas y vías de señalización intracelular, sobre todo el factor de crecimiento transformante β, el factor de crecimiento del tejido conjuntivo, angiotensina II, el factor de crecimiento del endotelio vascular, la endotelina, las prostaglandinas y el óxido nítrico. Dado que estos factores también se han relacionado con diversas nefropatías no diabéticas, es probable que no sean específicos de la nefropatía diabética. Sin embargo, los fármacos que interrumpen la producción y señalización de la angiotensina II se han mostrado muy eficaces para frenar la progresión de la nefropatía diabética. Es posible también que los fármacos que interrumpen las vías intracelulares activadas por estos factores o por otras consecuencias de la hiperglucemia puedan tener aplicaciones terapéuticas en el futuro.

Genética

En la actualidad no es posible predecir qué pacientes van a desarrollar una nefropatía diabética. Aunque no hay duda de que el mal control glucémico y de la presión arterial tienen una gran influencia, hay pacientes que no desarrollan nefropatía incluso tras muchos años con hipertensión e hiperglucemia. Tanto la diabetes de tipo 1 como de tipo 2 tienden a afectar a familias. Los diabéticos de tipo 1 con hermanos afectados por una nefropatía diabética tienen un riesgo mayor del 70% de desarrollarla también. Los diabéticos de tipo 2 también parecen presentar una predisposición hereditaria al desarrollo o no de la nefropatía diabética.

Sin embargo, la nefropatía diabética es probablemente una enfermedad poligénica, y es probable que su desarrollo y progresión estén relacionados con la herencia de múltiples polimorfismos con efectos variables.[3] Por ejemplo, los afroamericanos portadores del gen de la apolipoproteína 1 no presentan una mayor predisposición a desarrollar nefropatía diabética, pero, en caso de desarrollarla, esta progresa de forma acelerada en estos pacientes.[4] Además, la rareza de la nefropatía en los pacientes con mutaciones de la glucocinasa podría ser mayor que la explicada por sus niveles relativamente menores de HbA_{1c}. Los estudios sugieren un efecto de programación o memoria a largo plazo en el desarrollo de la nefropatía diabética, de modo que pacientes cuya diabetes de tipo 1 estuvo mal controlada en el pasado presentarán tasas de nefropatía más altas, aunque después hayan tenido un control glucémico excelente. Estos hallazgos indican que la programación epigenética podría desempeñar un papel en el desarrollo de la nefropatía diabética.[5]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Evolución natural

Aunque solo una minoría de los pacientes con nefropatía diabética sufre diabetes de tipo 1, la historia natural de la enfermedad se ejemplifica mejor en esta población, debido a que el momento de inicio de la diabetes es más fácil de precisar y suele producirse a edades más tempranas, lo que permite un seguimiento prolongado. Además, los diabéticos de tipo 1 generalmente no presentan inicialmente comorbilidades como hipertensión esencial, enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, obesidad y otras, que se asocian a menudo a la diabetes de tipo 2 y pueden producir de forma independiente una nefropatía crónica. Sin embargo, la similitud de la progresión de la nefropatía en las diabetes de tipo 1 y de tipo 2 se pone claramente de manifiesto en los indios pimas, que presentan una fuerte predisposición genética a desarrollar diabetes de tipo 2 hacia la cuarta década de la vida y en quienes la nefropatía diabética progresa de forma similar a la observada en los diabéticos de tipo 1.

La nefropatía diabética progresa en cuatro estadios relativamente diferenciados (fig. 124-1).

Estadio I

En el estadio I, que comienza poco después de la manifestación clínica de la diabetes, el flujo sanguíneo renal y la FG aumentan hasta un 50% y los glomérulos y túbulos renales se hipertrofian en comparación con los de sujetos normales de la misma edad y peso. Aunque los pacientes con diabetes de tipo 2 también tienden a presentar elevación de la FG durante las primeras fases de su enfermedad, este aumento no es tan intenso como el observado en la diabetes mellitus insulinodependiente. En este estadio no se observa macroalbuminuria, pero ocasionalmente se puede detectar microalbuminuria mediante radioinmunoanálisis, enzimoinmunoanálisis de adsorción o tiras reactivas especiales, sobre todo si es inducida por estrés, ejercicio físico, una enfermedad intercurrente o mal control glucémico. Generalmente los diabéticos de tipo 1 no presentan hipertensión en estadios precoces, aunque sí está presente en el 10 al 25% de los diabéticos de tipo 2 en el momento de las evaluaciones iniciales.

booksmedicos.org

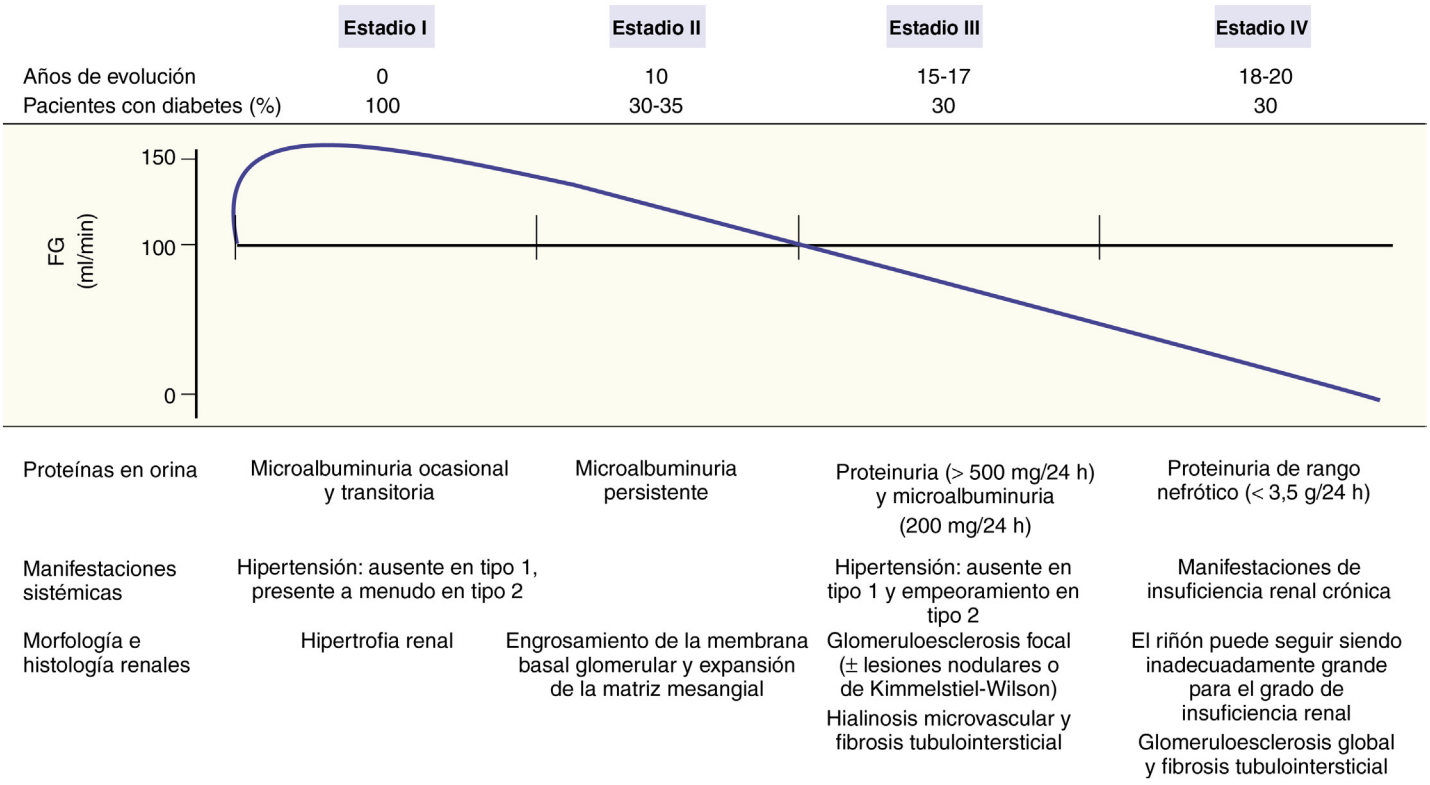

FIGURA 124-1. Estadios de la nefropatía diabética. FG = filtración glomerular.

Estadio II

Aproximadamente el 30% de los pacientes con diabetes de tipo 1 progresa al estadio 2, caracterizado por microalbuminuria persistente de al menos 30 mg/24 h, después de una media de unos 10 años de diabetes. Aunque la FG se mantiene normal o elevada en este estadio, la histología renal se altera, con engrosamiento de la membrana basal glomerular y tubular y expansión de la matriz mesangial. La microalbuminuria es más probable en pacientes con datos sugestivos de otras patologías microvasculares, sobre todo retinopatía proliferativa. La microalbuminuria es un indicio más específico de nefropatía en la diabetes de tipo 1 que en la de tipo 2, debido a la mayor incidencia en esta última de hipertensión, que puede por sí misma producir microalbuminuria.

Estadio III

La gran mayoría de los pacientes a quienes se detecta inicialmente microalbuminuria persistente progresa a nefropatía franca (estadio III) en 5-7 años. En este estadio, los pacientes presentan proteinuria franca (> 500 mg de proteínas totales por 24 h) y macroalbuminuria (> 200 mg/24 h), detectables con una simple tira reactiva para proteínas urinarias. Cuando se instaura el estadio III, la FG calculada (FGc) suele estar por debajo de las cifras normales para la edad y sigue disminuyendo al progresar la enfermedad. La presión arterial comienza a elevarse en los diabéticos de tipo 1 con nefropatía en estadio III. En diabéticos de tipo 2, que a menudo presentan hipertensión preexistente, esta suele hacerse más difícil de controlar.

La biopsia renal muestra glomeruloesclerosis difusa o nodular (Kimmelstiel-Wilson). Aunque la lesión de Kimmelstiel-Wilson se considera patognomónica de la nefropatía diabética avanzada, solo se observa en alrededor del 25% de los pacientes. Se puede encontrar también un patrón nodular de glomerulopatía muy similar a las lesiones de Kimmelstiel-Wilson en la nefropatía de cadenas ligeras (cap. 187); las descripciones históricas de «nefropatía diabética sin hiperglucemia franca», basadas solo en estudios con microscopio óptico, se podrían corresponder en realidad con enfermedad de cadenas ligeras. También pueden observarse lesiones nodulares glomerulares en la amiloidosis (cap. 188) y en la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II (cap. 121).

Otro rasgo patognomónico de la nefropatía diabética es la hialinosis de las arteriolas aferentes y eferentes, que puede distinguirse de la lesión arteriolar de la hipertensión esencial, que afecta solo a la arteriola eferente. En la nefropatía diabética franca, la fibrosis tubulointersticial progresiva se relaciona muy estrechamente con el declive de la función renal. La FG comienza a ser menor de lo normal, aunque la creatinina sérica puede mantenerse en cifras normales.

Estadio IV

El estadio IV, o nefropatía diabética avanzada, se caracteriza por deterioro constante de la función renal y progresión a ERT. Los pacientes presentan habitualmente proteinuria intensa o de rango nefrótico (> 3,5 g/24 h) e hipertensión sistémica, pero no tienen rastro alguno de lesiones inflamatorias glomerulares (cilindros de glóbulos rojos) o tubulointersticiales (leucocitos, cilindros leucocíticos). Los riñones pueden ser inadecuadamente grandes para el grado de insuficiencia renal observado. Sin embargo, algunos pacientes con diabetes de tipo 2 desarrollan enfermedad renal crónica sin proteinuria de rango nefrótico. No está claro si esta diferencia representa una disparidad fundamental en la fisiopatología de los dos procesos o se corresponde con los efectos sinérgicos de otras afecciones renales, como una nefropatía hipertensiva.

Otras complicaciones renales

Los pacientes con diabetes presentan también con mayor frecuencia otras anomalías renales y genitourinarias. Es frecuente encontrar acidosis metabólica de tipo IV (hipoaldosteronémica e hiporreninémica) con hiperpotasemia (cap. 118) en pacientes con diabetes e insuficiencia renal leve o moderada. Estos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados por si desarrollan hiperpotasemia grave (cap. 117) en respuesta a una depleción de volumen o al uso de fármacos que interfieran con el sistema renina-angiotensina, como inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores AT1, antiadrenérgicos β, antiinflamatorios no esteroides selectivos y no selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), y heparina, así como de diuréticos ahorradores de potasio.

Los pacientes diabéticos presentan una mayor incidencia de infecciones bacterianas y micosis del aparato genitourinario (cap. 284). Además de infecciones de las vías urinarias bajas, sufren también un mayor riesgo de pielonefritis y de formación de abscesos intrarrenales y perinéfricos (cap. 284).

La estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal (cap. 125) es más frecuente en diabéticos de tipo 2 que en sujetos no diabéticos de la misma edad y debe sospecharse en pacientes con diabetes que presenten hipertensión refractaria o elevación rápida de las cifras de creatinina tras comenzar un tratamiento con un inhibidor de la ECA o un antagonista del receptor AT1. Otras causas de deterioro agudo de la función renal son la necrosis papilar con obstrucción ureteral por desprendimiento de una papila, la uropatía obstructiva (cap. 123) provocada por una disfunción vesical secundaria a neuropatía autónoma y la necrosis tubular aguda inducida por medios de contraste (cap. 120). Además, los pacientes con diabetes también pueden presentar azoemia prerrenal o necrosis tubular aguda a consecuencia de una insuficiencia cardíaca, de una depleción de volumen por vómitos secundarios a gastroparesia (cap. 229) o de una diarrea secundaria a neuropatía autónoma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Estadio I	Control estricto de la glucemia Control de la PA: considerar el uso de IECA o ARA
Estadio II	Control estricto de la glucemia IECA o ARA Control de la PA Abandono del tabaco Reducción de peso Ejercicio Exploración ocular anual
Estadio III	IECA o ARA Control de la PA Restricción proteica en la dieta (a 0,8 g/día/kg de peso ideal) Medicación hipolipidemiante
Estadio IV	Tratamiento de las manifestaciones del síndrome metabólico y de la insuficiencia renal crónica Preparación del tratamiento sustitutivo renal, incluidas la prevención de alteraciones del metabolismo de calcio y fósforo y la prevención de la anemia mediante el uso precoz de la eritropoyetina

FIGURA 124-2. Tratamiento de la nefropatía diabética. ARA = antagonista del receptor de angiotensina; IECA = inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; PA = presión arterial.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de nefropatía diabética clínica se basa en tres criterios principales: la presencia de proteinuria en un período determinado, la presencia de retinopatía (observada en el 90-95% de los pacientes con diabetes de tipo 1 y en el 60-65% de los pacientes con diabetes de tipo 2) y la ausencia de otras causas de síndrome nefrótico o insuficiencia renal. En los pacientes con diabetes de tipo 1 que desarrollan nefropatía diabética se observa proteinuria significativa a los 17 ± 6 años del comienzo de la diabetes. Aunque la microalbuminuria no siempre progresa a proteinuria clínica en estos pacientes, siempre la precede en los pacientes que progresan. La American Diabetes Association recomienda el cribado de microalbuminuria en todos los pacientes con diabetes de tipo 1 a los 5 años del diagnóstico y anualmente a partir de entonces. En el caso de los diabéticos de tipo 2, la recomendación es realizar un cribado para detectar microalbuminuria en el momento del diagnóstico y cada año a partir de entonces.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Un buen control glucémico reduce la incidencia de nefropatía en los diabéticos de tipo 1 durante al menos 20 años,[A1] aunque no elimina por completo el riesgo (fig. 124-2). No obstante, el control glucémico estrecho con un objetivo de HbA_{1c} de 6,5% o menor en pacientes con diabetes de tipo 2 no reduce el riesgo de nefropatía respecto al tratamiento convencional con un objetivo del 7 al 7,9%.[A2] [A3]

La presión arterial elevada es un factor de riesgo importante para la progresión de la nefropatía diabética, por lo que se creía que el control de la presión arterial debía ser más estricto que en la población general. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la presión arterial baja tiene efectos perjudiciales en los pacientes con nefropatía diabética, por lo que actualmente se recomienda un control más moderado de la presión arterial, con presiones sistólicas entre 130 y 140 mmHg.[A4]

En la nefropatía diabética latente (estadio II) y franca (estadio III), la función renal disminuye. Al disminuir la función renal, los fármacos hipoglucemiantes orales pasan a estar contraindicados. Las sulfonilureas están contraindicadas en pacientes con FGc menor de 45 ml/min, debido al elevado riesgo de hipoglucemia prolongada. El posible riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal tratados con metformina ha hecho que los protocolos actuales recomienden evitar este fármaco en pacientes con creatinina sérica mayor de 1,7 mg/dl, aunque esta recomendación está siendo cuestionada y podría cambiar en el futuro. Al disminuir la FG, las necesidades de insulina pueden disminuir debido a la menor degradación y eliminación de la insulina por el riñón deteriorado.

Los fármacos más recomendados son los que interfieren con el sistema renina-angiotensina: inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA). Estos fármacos parecen proporcionar otros beneficios, además de la reducción de la presión arterial sistémica.[A5] [A6] Sin embargo, el tratamiento combinado con un inhibidor de la ECA y un ARA está contraindicado debido a una mayor incidencia de efectos secundarios.[A7]

Deben controlarse estrechamente los niveles séricos de potasio y creatinina durante la primera semana de tratamiento en los pacientes cuya nefropatía diabética esté siendo tratada con inhibidores de la ECA o ARA, debido a la elevada prevalencia de acidosis tubular renal de tipo IV y de estenosis de la arteria renal. Si no se logra controlar la presión arterial con estos fármacos, pueden añadirse diuréticos u otros agentes antihipertensores, como antagonistas adrenérgicos β cardioselectivos, antagonistas adrenérgicos α y antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (cap. 67). Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos inducen una vasodilatación selectiva de la arteriola aferente y pueden aumentar la presión capilar intraglomerular, por lo que suelen reservarse para los pacientes que los necesitan para controlar la presión arterial cuando otros fármacos han fracasado.

El médico debe alentar el abandono del tabaco (cap. 32). También debe prescribir estatinas a los pacientes con hiperlipidemia (cap. 206), ya que los pacientes con nefropatía diabética presentan un riesgo significativamente aumentado de morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares.[6] La American Diabetes Association recomienda restringir, dentro de lo posible, las proteínas de la dieta a 0,8 g/kg de peso ideal. Aunque una mayor restricción proteica en la dieta podría retrasar la progresión de la nefropatía diabética, hay que tener también en cuenta las necesidades nutricionales de cada paciente.

Tratamiento de depuración renal

Más del 80% de los pacientes con nefropatía diabética terminal recibe diálisis como tratamiento de depuración renal (cap. 131), siendo cinco veces más frecuente la hemodiálisis que la diálisis peritoneal. Debido a las patologías cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas asociadas, así como a su mayor riesgo de infecciones, la mortalidad de los pacientes con diabetes sometidos a uno de estos tipos de diálisis es 1,5 a 2 veces mayor que la de los no diabéticos, lo que se corresponde con una supervivencia a los 5 años menor del 20% en pacientes diabéticos sometidos a diálisis crónica. El pronóstico es peor en los pacientes con niveles de HbA_{1c} superiores a 8,5%.[7]

En general, el tratamiento de un paciente con diabetes que desarrolla una ERT es similar al de un paciente no diabético (cap. 130). Los pacientes en estadio III deben ser controlados por un nefrólogo y se debe comenzar a planear una modalidad de diálisis. Aunque la diálisis generalmente se inicia cuando la FG es menor de 10 ml/min, a veces es necesario iniciarla antes en pacientes diabéticos con hipertensión dependiente de volumen o hiperpotasemia no controlables de otro modo, o cuando la uremia y la gastroparesia condicionan una desnutrición o vómitos recurrentes incontrolables.

Alrededor del 25% de los trasplantes renales practicados en EE. UU. se realiza en pacientes con diabetes y más del 90% de ellos corresponden a diabéticos de tipo 1, debido a su menor edad y menor frecuencia de comorbilidades macrovasculares. La supervivencia a largo plazo y la calidad de vida son superiores, en general, tras el trasplante, en comparación con la diálisis crónica. Sin embargo, las otras complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía) no mejoran con el trasplante renal aislado. El trasplante de páncreas o combinado de riñón y páncreas pueden mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes con nefropatía diabética al mejorar la neuropatía autónoma, retrasar o, quizás, corregir la retinopatía y evitar las posibles complicaciones de la administración de insulina. Sin embargo, el trasplante se ve limitado por la disponibilidad de órganos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;365:2366-2376.

A2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-2559.

A3. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572.

A4. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-1585.

A5. Lv J, Perkovic V, Foote CV, et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004136.

A6. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6008.

A7. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369:1892-1903.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

125

VASCULOPATÍAS RENALES

THOMAS D. DUBOSE, JR. Y RENATO M. SANTOS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las vasculopatías que alteran significativamente la perfusión renal pueden influir sobre la filtración glomerular (FG), la función tubular y, en definitiva, la función renal. Las arterias, arteriolas, microvascularización y venas renales pueden presentar estenosis, trombosis, émbolos, ateroesclerosis, inflamación e hipertensión.

ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL

DEFINICIÓN

La estenosis de la arteria constituye el modelo principal de hipertensión secundaria. Se define como un estrechamiento de las arterias renales que ocasiona hipoperfusión de un riñón o de ambos. Las dos formas más comunes son la enfermedad ateroesclerótica y la displasia fibromuscular, aunque hay otras como vasculitis (cap. 270), neurofibromatosis (cap. 417), anillos congénitos, compresión extrínseca o secundarias a irradiación (cap. 20).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de estenosis de la arteria renal se calcula en torno al 2% en la quinta década de la vida y va aumentando hasta el 20-25% en la novena década. La prevalencia podría ser mayor en afroamericanos y latinos que en caucásicos.

Se calcula que un 2% de todos los pacientes con hipertensión sistémica (cap. 67) presenta estenosis de la arteria renal,[1] aunque la prevalencia es mucho mayor en los pacientes con hipertensión resistente a múltiples fármacos.[2] La enfermedad ateroesclerótica, que es la forma más frecuente de estenosis de la arteria renal, representa alrededor del 90% de todos los casos. Al igual que otras manifestaciones de ateroesclerosis, es más frecuente en ancianos y en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo y diabetes (cap. 229). También es más frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca (cap. 58), coronariopatía multiarterial (cap. 71) y arteriopatía periférica (caps. 79 y 80).

Por el contrario, la displasia fibromuscular es más frecuente en jóvenes y el 90% de los pacientes son mujeres, con una edad media de 52 años en el momento del diagnóstico.[3] Se desconoce su prevalencia real, aunque en un estudio sobre más de 2.500 individuos evaluados como donantes renales potenciales mediante angiografía por tomografía computarizada (ATC), la prevalencia fue del 26%, de los cuales el 31% habían sido diagnosticados previamente de hipertensión.[4] Se trata de una causa importante de hipertensión tratable en pacientes jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular y se distingue de la enfermedad ateroesclerótica por sus características anatomopatológicas y angiográficas. La causa es aún desconocida, aunque hay factores genéticos, hormonales y mecánicos que podrían predisponer a este trastorno.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la estenosis ateroesclerótica de la arteria renal es idéntica a la de la ateroesclerosis en otros lechos arteriales (cap. 70). La displasia fibromuscular, por el contrario, incluye cuatro tipos histopatológicos distintos: fibroplasia de la capa media, que es el tipo más frecuente y representa del 75 al 80% de los casos; fibroplasia perimedial, con engrosamiento irregular de la media; hiperplasia de la capa media, con hiperplasia del músculo liso y sin fibrosis; y fibroplasia de la íntima. A diferencia de la enfermedad ateroesclerótica, que se localiza en los orificios y los segmentos proximales de las arterias renales, la displasia fibromuscular suele afectar con mayor frecuencia los segmentos medios y distales de la arteria.

La hipoperfusión renal provocada por la estenosis de la arteria renal activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y provoca una elevación de la presión arterial sistémica. Este mecanismo explica la capacidad de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y de los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) para controlar la hipertensión resultante en modelos animales y en pacientes con displasia fibromuscular. Aunque la activación del SRAA estimulada por la hipoperfusión es fundamental para iniciar la respuesta presora, este efecto es transitorio. Con el tiempo la fisiopatología secundaria a enfermedad ateroesclerótica deja paso a mecanismos presores independientes del SRAA, como la vasoconstricción por estrés oxidativo, disfunción endotelial, liberación de endotelina y activación simpática. Hay también factores de confusión, como el tabaquismo, la edad avanzada, la dislipidemia, la diabetes y la hipertensión, que pueden contribuir a la lesión vascular. Esta activación de vías inflamatorias, combinada con los factores de riesgo típicos de la ateroesclerosis, contribuye a poner en marcha mecanismos presores crónicos que pueden no responder a la revascularización.

La nefropatía isquémica, definida como afectación de la función renal más intensa que la explicada por la hipoperfusión típica de la estenosis arterial renal hemodinámicamente significativa, es difícil de evaluar. A diferencia del tejido cardíaco o cerebral, la perfusión renal viene determinada sobre todo por la ultrafiltración glomerular y supera sus propias necesidades metabólicas en más de 10 veces. Por tanto, es necesaria una reducción intensa de la perfusión a todo el parénquima renal para que se dañe el riñón. Esto se corrobora con la observación de que los casos de displasia fibromuscular hemodinámicamente significativa rara vez se acompañan de disfunción renal. En cambio, la frecuente disminución de la función renal en la arteriopatía renal ateroesclerótica puede deberse en parte a estímulos aterógenos que podrían ampliar el estrés oxidativo y activar vías proinflamatorias y profibrógenas. Episodios repetidos de hipoperfusión en la enfermedad ateroesclerótica pueden producir daño tubular renal y condicionar, con el tiempo, una fibrosis tubulointersticial. Por tanto, es probable que sea la superposición de episodios repetidos de hipoperfusión en un sujeto con factores de riesgo aterógeno, y no la hipoperfusión por sí sola, la que explica la disfunción renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la estenosis de la arteria renal se deben sobre todo a la hipertensión renovascular y a la nefropatía isquémica. Los pacientes típicamente debutan con hipertensión resistente en dosis elevadas de múltiples fármacos antihipertensores.

Los pacientes con displasia fibromuscular a menudo se quejan de cefalea y acúfenos pulsátiles. Debe sospecharse una displasia fibromuscular en pacientes jóvenes, especialmente mujeres, con hipertensión de reciente aparición y sin otros factores de riesgo cardíaco o antecedentes familiares de hipertensión. Dado que los pacientes con displasia fibromuscular a menudo se benefician de la revascularización de la arteria renal, se recomienda realizar una ecografía Doppler renal como prueba de cribado preferente en estos pacientes. Si la ecografía de la arteria renal muestra estenosis arterial renal significativa, debe considerarse la realización de una angiografía renal (fig. 125-1).

En pacientes con riesgo de estenosis ateroesclerótica de la arteria renal, el entusiasmo ante el diagnóstico debe moderarse ante la escasa eficacia de la revascularización de la arteria renal para reducir la presión arterial y mejorar el pronóstico (cap. 67). Para el pequeño grupo de pacientes cuya estenosis ateroesclerótica



FIGURA 125-1. Arteriografía selectiva de la arteria renal derecha donde se observa una displasia fibromuscular. Aspecto típico en «cuentas de collar» de la displasia fibromuscular de la capa media.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

podría beneficiarse de la revascularización (v. más adelante), es razonable el cribado con Doppler renal o angiografía por resonancia magnética (ARM) (fig. 125-2). La ARM requiere uso de contraste con gadolinio, que puede desencadenar un trastorno raro, pero grave, llamado fibrosis sistémica nefrógena (cap. 267), sobre todo cuando se emplea el quelato lineal de gadolinio gadodiamida en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o insuficiencia renal aguda. El gadolinio está contraindicado si la FG calculada es menor de 30 ml/min. El riesgo de fibrosis sistémica nefrógena limita la aplicabilidad de la ARM con contraste de gadolinio en pacientes con disfunción renal avanzada, aunque estos pacientes también tienen menos posibilidades de beneficiarse de la revascularización renal. En algunos casos puede ser necesaria una ATC de la arteria renal, aunque tiene las desventajas de requerir contraste yodado y de suponer exposición a radiación ionizante. Cuando se planea una revascularización, se utiliza la angiografía por sustracción digital (fig. 125-3). Aunque la frecuencia de complicaciones es baja, deben tenerse en cuenta los riesgos habituales del cateterismo, como traumatismo del punto de acceso, reacciones al medio de contraste, nefropatía por contraste (cap. 57) y nefropatía ateroembólica (cap. 29).

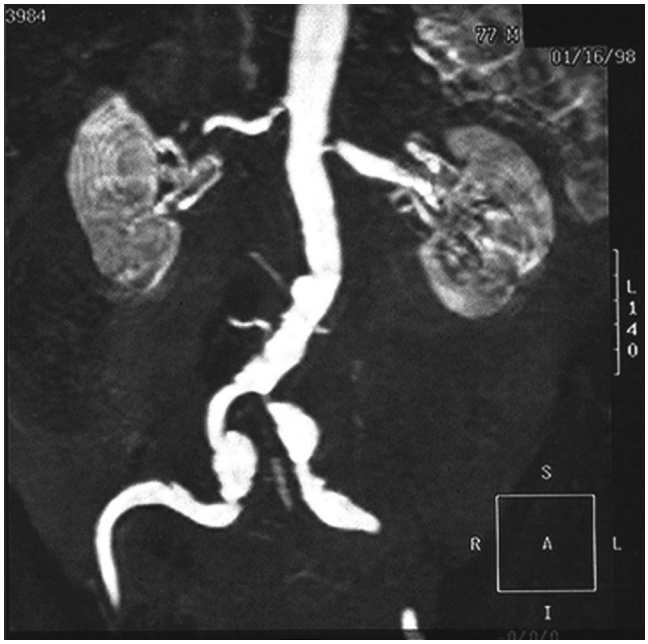

FIGURA 125-2. Angiografía por resonancia magnética de la aorta abdominal que muestra estenosis bilateral de las arterias renales. Se observa también estenosis significativa de las arterias ilíacas.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de elección de los pacientes con displasia fibromuscular es la angioplastia con balón,[5] puesto que la estenosis puede progresar a oclusión de la arteria renal a pesar de un buen control de la presión arterial (vídeo 125-1). No suele ser necesaria la colocación de endoprótesis, y la frecuencia de reestenosis es generalmente baja. Debe realizarse un seguimiento estrecho con determinación periódica de la presión arterial y evaluación de la función renal cada 3 o 4 meses.

Por el contrario, ya no se recomienda la revascularización rutinaria de la arteria renal en los pacientes con estenosis ateroesclerótica, incluso grave,[A1-A3] ya que el tratamiento médico, especialmente con un inhibidor de la ECA o con un ARA, es superior a la revascularización. La estenosis ateroesclerótica de la arteria renal debe considerarse un marcador biológico de enfermedad cardiovascular y de morbilidad cardíaca. Los objetivos del tratamiento son controlar la presión arterial, estabilizar la función renal y reducir las complicaciones cardiovasculares. Entre las medidas para optimizar el tratamiento médico para prevención secundaria están el ácido acetilsalicílico (81 mg/dl), el uso de estatinas en caso de dislipidemia (cap. 206), el tratamiento adecuado de la diabetes (cap. 229) y el control de la presión arterial (cap. 67). El tratamiento médico para controlar la presión arterial debe incluir inhibidores de la ECA o ARA, debido a su utilidad demostrada en la protección renal. Aunque tanto los inhibidores de la ECA como los ARA suelen ser bien tolerados, es necesario vigilar de cerca la creatinina sérica y la FG calculada durante las primeras semanas de tratamiento, sobre todo en pacientes ancianos. Un incremento de 1 mg/dl o superior en el nivel sérico de creatinina sugiere estenosis de la arteria renal bilateral significativa, estenosis de la arteria renal en un riñón funcional único o estenosis de arteria renal en el injerto en caso de riñón trasplantado. Esta complicación, que se debe a la inhibición de la autorregulación, es una indicación absoluta para suspender el tratamiento con inhibidor de la ECA o ARA. Debe recomendarse a todos los pacientes abandonar el tabaco, evitar el sobrepeso y aumentar el ejercicio físico.

En algunas circunstancias puede considerarse la intervención de la arteria renal en pacientes con estenosis de arteria renal ateroesclerótica acompañada de episodios repetidos de edema pulmonar que no puedan explicarse por ninguna cardiopatía, sobre todo si la función ventricular izquierda está conservada.[6] Asimismo, puede considerarse la revascularización en casos de disfunción renal aguda reversible asociada a tratamiento con un inhibidor de la ECA o un ARA. Por último, otra indicación de intervención puede ser la estenosis bilateral o la estenosis en un riñón único funcionante. Los procedimientos deben llevarse a cabo en centros de alto volumen con capacidad de practicar angiografía de sustracción digital y con personal experimentado para reducir al mínimo el riesgo de nefropatía por contraste.

PRONÓSTICO

Una vez ajustadas las variables iniciales, la estenosis de la arteria renal ateroesclerótica sigue siendo un predictor independiente de mortalidad cardiovascular, con una tasa de mortalidad ajustada a los 4 años del 25 al 40%. Los factores asociados a mayores tasas de mortalidad son la creatinina sérica inicial elevada, la intensidad de la estenosis, el empeoramiento de la función renal, la edad, la diabetes avanzada, otras enfermedades cardiovasculares y la insuficiencia cardíaca. La mejoría del control de la presión arterial o la de la función renal tras la revascularización se asocian a una mayor supervivencia, a pesar de que la revascularización no influya sobre la supervivencia global.

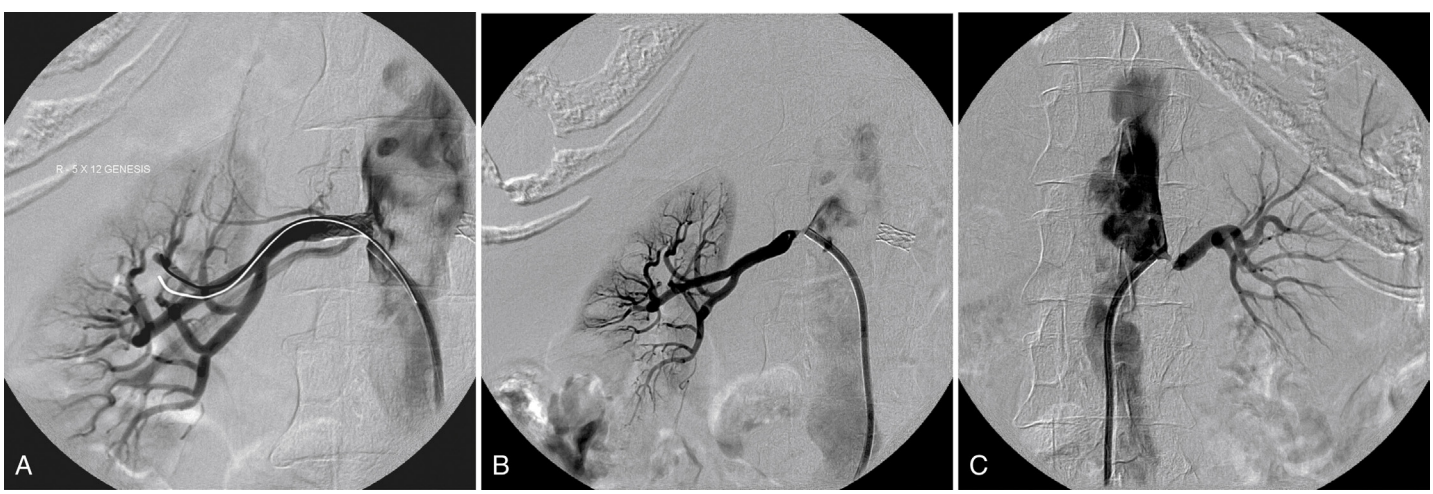

FIGURA 125-3. Angiografías renales de un paciente anciano con insuficiencia cardíaca. El cateterismo cardíaco mostró arterias coronarias normales, pero, tras iniciar tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y espironolactona, el paciente sufrió enfermedad renal progresiva con hiperpotasemia y difícil control de la presión arterial. La ecografía Doppler renal fue sugestiva de estenosis bilateral de las arterias renales, como se confirmó con la angiografía (**A** y **B**). El paciente fue tratado con éxito mediante revascularización percutánea en varias etapas, lográndose normalizar la función ventricular izquierda y mejorar el control de la presión arterial (**C**).

booksmedicos.org

En la displasia fibromuscular, la angioplastia corrige la hipertensión en aproximadamente un 45% de los pacientes.[7] La menor edad, hipertensión más leve e hipertensión de menor duración se asocian a un mejor pronóstico. Un riñón atrófico (< 8 cm), sin embargo, es poco probable que se recupere tras la revascularización.

OCLUSIÓN TROMBOEMBÓLICA DE LAS ARTERIAS RENALES

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Se puede producir una oclusión aguda de las arterias renales y de sus ramas segmentarias a consecuencia de una patología intrínseca de las arterias renales, un traumatismo abdominal o la embolización de trombos procedentes del corazón o la aorta proximal. También se puede producir trombosis como complicación de una ateroesclerosis progresiva, en cuyo caso puede constituir una causa importante de insuficiencia renal progresiva. En otros pacientes la trombosis puede asociarse a estados trombofílicos (cap. 176), como el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. La trombosis también puede deberse a procesos inflamatorios, como la arteritis de Takayasu (cap. 78), la sífilis (cap. 319), la tromboangitis obliterante (cap. 80) y las vasculitis sistémicas, en especial las granulomatosis con polivasculitis (cap. 270). Se ha descrito también tras infusiones de infliximab. Se ha observado trombosis *in situ* sobre lesiones estructurales de las arterias renales, como la displasia fibromuscular o los aneurismas de la arteria renal. En pacientes menores de 60 años, la causa más frecuente es la trombosis traumática. Los traumatismos cerrados y las lesiones por deceleración pueden provocar trombosis aguda a consecuencia de desgarros de la íntima, contusión contra la columna vertebral o compresión por un hematoma retroperitoneal. Entre las causas yatrógenas están la angiografía diagnóstica o las intervenciones de las arterias renales o de los vasos próximos a los riñones.

La embolización, que es una causa más frecuente de oclusión de la arteria renal que la trombosis *in situ,* suele ser unilateral, aunque es bilateral en el 15-30% de los casos. El infarto total del riñón es mucho menos frecuente que los infartos o la isquemia segmentarios. Alrededor del 90% de los tromboémbolos que afectan a las arterias renales procede del corazón. La fibrilación auricular con embolización de un trombo auricular es la causa más frecuente (cap. 64), aunque hay casos secundarios a trombos ventriculares izquierdos (cap. 73), cardiopatías valvulares (cap. 75), endocarditis bacteriana (cap. 76), endocarditis no bacteriana (aséptica) (cap. 76) y mixoma auricular (cap. 60). Entre las causas no cardíacas están el ateroma aórtico (cap. 78) y los trombos murales, así como los émbolos paradójicos que han pasado a través de una comunicación interauricular o de un agujero oval persistente (cap. 69).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de un infarto renal puede ser variable y el diagnóstico a menudo se confunde con procesos más comunes como un cólico renal o una pielonefritis. La oclusión de una rama primaria o secundaria de la arteria renal en un paciente con afectación previa y con circulación colateral establecida, como sucede en la estenosis de la arteria renal de larga evolución, puede producir un infarto pequeño o nulo y síntomas mínimos. La trombosis aguda y el infarto pueden producir dolor en fosa renal de instauración súbita, fiebre, náuseas, vómitos y, a veces, hematuria. El dolor puede localizarse inicialmente en el abdomen, la espalda o incluso el tórax, pero también puede estar ausente en más del 50% de los casos. La hipertensión que aparece en el infarto se debe a la liberación de renina por el parénquima renal isquémico y puede ser grave.

La anuria sugiere afectación bilateral u oclusión de la arteria de un riñón único. El análisis de orina suele mostrar, aunque no siempre, hematuria microscópica, que puede acompañarse de proteinuria leve.

Cuando se produce un infarto, generalmente se acompaña de leucocitosis y pueden estar elevados los niveles de las enzimas séricas aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y fosfatasa alcalina. Estos datos analíticos son inespecíficos, aunque la elevación de LDH en orina es más específica, ya que su concentración debería ser normal en procesos extrarrenales. Los niveles de urea y creatinina aumentan típicamente de forma transitoria en infartos unilaterales, aunque en caso de infarto renal bilateral o infarto de un riñón solitario puede observarse una disfunción renal más intensa y prolongada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de oclusión de la arteria renal puede establecerse de forma fiable mediante tomografía computarizada (TC), con y sin contraste. La TC es precisa y rápida y puede identificar lesiones traumáticas asociadas. Se pueden hallar defectos de repleción en las arterias renales principal o segmentarias, así como falta de captación por el parénquima renal, indicadora de ausencia de perfusión (fig. 125-4). Hay que tener en cuenta el riesgo de nefropatía por contraste en pacientes con niveles de creatinina de 2 mg/dl o superiores o una FG calculada menor de 60 ml/m. Deben sopesarse siempre alternativas a la administración de contraste en pacientes con enfermedad renal crónica, insuficiencia renal aguda o diabetes mellitus, así como en pacientes ancianos. La ARM posee una gran precisión diagnóstica y puede ser preferible a la TC en ancianos y diabéticos, aunque está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal. El renograma isotópico, la urografía excretora y la ecografía dúplex no se recomiendan para el diagnóstico de oclusiones agudas. La angiografía invasiva conlleva ciertos riesgos, pero en ocasiones es necesaria si el diagnóstico no está claro o si se plantea la reperfusión percutánea.

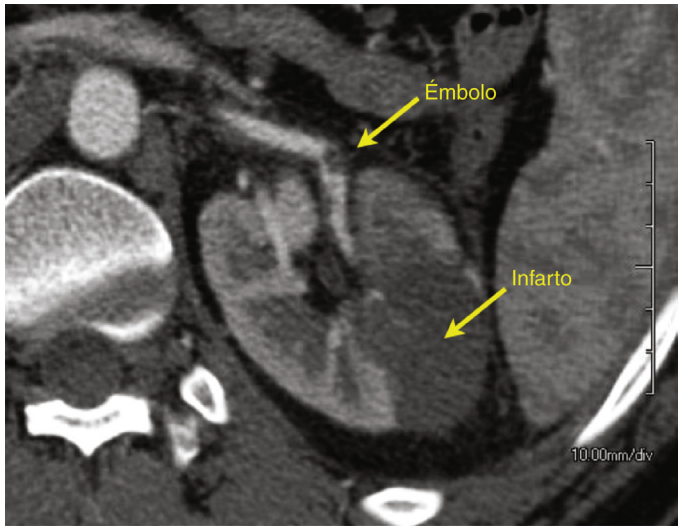

FIGURA 125-4. Tomografía computarizada que muestra un coágulo en la arteria renal principal y un infarto renal segmentario.

En pacientes con sospecha de oclusión embólica de la arteria renal está indicado realizar un ecocardiograma para descartar posibles trombos intracardíacos. En casos de oclusión trombótica no traumática debe investigarse la presencia de trombofilia (cap. 176), vasculitis (cap. 270) o ateroesclerosis progresiva (cap. 79).

TRATAMIENTO

Tto

El riñón humano puede tolerar entre 60 y 90 min de isquemia caliente, aunque la presencia de circulación colateral puede permitir tiempos de isquemia más prolongados. Por ello, la trombosis aguda de la arteria renal requiere tratamiento urgente para intentar repermeabilizar la arteria. Entre las opciones en caso de trombosis no traumática de la arteria renal están la anticoagulación sistémica con heparina no fraccionada (v. tabla 81-4) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) (v. tabla 81-3) durante 7-10 días, junto con warfarina a partir del tercer día y durante 1 año, manteniendo el índice normalizado internacional entre 2 y 3. Como alternativa puede plantearse el tratamiento trombolítico intraarterial. La revascularización quirúrgica se asocia a mayor mortalidad que el tratamiento médico sin mejorar los porcentajes de salvación del riñón, por lo que no se recomienda como tratamiento principal; puede plantearse, sin embargo, en pacientes con oclusión bilateral de la arteria renal o con oclusión de un riñón solitario. Los tratamientos endovasculares percutáneos (p. ej., trombólisis local, trombectomía o colocación de endoprótesis) también logran buenos resultados en la oclusión aguda de la arteria renal, aunque no se han realizado estudios comparativos entre la intervención endovascular y el tratamiento médico.

En la trombosis traumática de la arteria renal, la cirugía es el tratamiento de elección, aunque generalmente solo se logra conservar la función renal si se realiza de forma inmediata. En casos de oclusión yatrógena de la arteria renal a consecuencia de manipulaciones angiográficas o angioplastias, se puede considerar la colocación de una endoprótesis intraarterial.

Los pacientes con trombosis de la arteria renal requieren también cuidados médicos rigurosos con control diligente de la presión arterial. Puede ser necesario utilizar múltiples fármacos parenterales para mantener la presión arterial entre 140/90 y 110/70 mmHg, como se recomienda en la hipertensión maligna, antes de cambiar a fármacos orales, preferiblemente una combinación de inhibidores de la ECA, ARA o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (cap. 67). También es fundamental la hidratación adecuada.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad es elevada, sobre todo en los pacientes que requieren hemodiálisis, y se relaciona con la gravedad de los trastornos subyacentes. Entre los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica por oclusión completa de la arteria renal, la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tasa de mortalidad es del 11-25%. El riesgo de enfermedad renal terminal (ERT) es variable, habiéndose descrito tasas desde el 0% hasta más del 50%. La hipertensión que puede aparecer como secuela tardía de una oclusión de arteria renal tratada debe controlarse, preferiblemente, con inhibidores de la ECA, ARA o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (v. tabla 67-7).

ARTERIOLAS Y MICROVASCULARIZACIÓN

Enfermedad ateroembólica de las arterias renales

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La embolización de cristales de colesterol es una posible complicación de la ateroesclerosis generalizada. Los factores de riesgo son similares a los de todas las enfermedades ateroescleróticas (cap. 52), es decir, tabaco, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y edad avanzada. La enfermedad ateroembólica parece ser más frecuente en caucásicos, aunque es posible que esté infradiagnosticada en afroamericanos debido a la dificultad para evaluar la livedo reticular en esta población.

El desencadenante más frecuente es la manipulación de un trombo de la aorta abdominal o las arterias renales durante una angiografía o una angioplastia transluminal. No es raro, por ello, que la embolización de cristales de colesterol se confunda con una nefropatía inducida por contraste. La ateroembolia puede asociarse también al tratamiento anticoagulante o trombolítico y puede acompañarse del hallazgo de cianosis en los dedos del pie en la exploración física. La ateroembolia espontánea por desprendimiento de una placa mural es poco frecuente. Los cristales de colesterol no suelen obstruir por completo el flujo arterial, pero inducen una respuesta inflamatoria seguida de proliferación endotelial, por lo que las manifestaciones clínicas pueden aparecer tiempo después del desencadenante inicial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque pueden verse afectados todos los órganos del cuerpo (cap. 80), los riñones son los afectados con mayor frecuencia, seguidos por el bazo y el aparato gastrointestinal.[8] Se producen, típicamente, insuficiencia renal aguda, hipertensión o ambos, y muchos pacientes progresan a enfermedad renal crónica o incluso ERT.[9] Pueden aparecer síntomas inespecíficos como fiebre, mialgias, cefaleas y pérdida de peso. Pueden detectarse signos de embolización de colesterol en la retina, los músculos o la piel, donde a veces se observan livedo reticular (v. fig. 80-3) o dedos cianóticos. La embolización también puede provocar trastornos cerebrovasculares, pancreatitis aguda, isquemia intestinal y gangrena de extremidades (cap. 80).

DIAGNÓSTICO

Aunque la mayoría de los episodios ateroembólicos se diagnostica por algún cambio clínico agudo, los casos de embolización clínicamente silente, crónica o de bajo grado pueden pasar inadvertidos debido a que los pacientes con mayor riesgo de padecerlos suelen tener también otras enfermedades crónicas asociadas a insuficiencia renal, hipertensión y ateroesclerosis. El análisis de orina puede no ser útil, ya que a menudo no hay presencia de cristales de colesterol, aunque es frecuente observar proteinuria leve, eosinofiluria y aumento de células. La eosinofilia transitoria es frecuente y también puede haber aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), hipocomplementemia, anemia y leucocitosis. Hasta el 80% de los pacientes puede presentar niveles de creatinina por encima de 2 mg/dl.

Aunque la observación de cristales en la microvascularización renal con obstrucción de vasos se considera diagnóstica, generalmente no es necesario realizar una biopsia renal en pacientes con datos clínicos típicos, como livedo reticular y moteado violáceo de los dedos de los pies, eosinofilia y VSG elevada. Cuando existan dudas, la biopsia no invasiva de la piel de la extremidad inferior, de los músculos de la pantorrilla o el muslo, o de la mucosa gástrica puede establecer el diagnóstico en más del 80% de los pacientes.

TRATAMIENTO

Tto

No existe tratamiento curativo para la enfermedad ateroembólica, por lo que habitualmente lo único que se puede ofrecer es tratamiento sintomático. Se recomienda un control agresivo de la dislipidemia con estatinas (cap. 206), que pueden tener el efecto adicional de estabilizar la superficie endotelial. Los anticoagulantes no son útiles y pueden retrasar la cicatrización de lesiones ateroescleróticas ulceradas: si es posible, el tratamiento anticoagulante debe ser interrumpido. Es importante una buena hidratación para mantener la perfusión renal. La hipertensión debe tratarse con antagonistas de la angiotensina II y vasodilatadores (v. tabla 67-7) y el volumen debe ser controlado con diuréticos, con cuidado de evitar la hipotensión. Deben evitarse, en lo posible, los procedimientos radiológicos intravasculares y la cirugía vascular.

PRONÓSTICO

Estudios recientes sugieren que la tasa de supervivencia a 1 año es de hasta un 80%. La mayoría de los pacientes fallecen de complicaciones cardiovasculares. El control adecuado de la presión arterial durante meses o años puede lograr que la función renal se recupere lo suficiente como para evitar la diálisis. Los pacientes que desarrollan ERT presentan una tasa de mortalidad significativamente más alta.

VENAS RENALES

Trombosis de la vena renal

EPIDEMIOLOGÍA

La trombosis unilateral o bilateral de las venas renales principales o de sus ramas es a menudo una enfermedad casi imperceptible que puede desarrollarse en diversas situaciones, pero que acompaña sobre todo al síndrome nefrótico[10] (cap. 121) o al carcinoma de células renales (cap. 197). Se han descrito también casos asociados a traumatismos, uso de anticonceptivos orales, hipovolemia, trasplante renal (cap. 131) y estados trombofílicos (cap. 176). La incidencia descrita de trombosis de la vena renal va del 5 al 62% en pacientes con síndrome nefrótico y se asocia típicamente a nefropatía membranosa, aunque también puede aparecer en la glomerulonefritis membranoproliferativa, la esclerosis focal glomerular, la nefropatía drepanocítica, la nefropatía diabética, las vasculitis renales y la nefritis lúpica. La trombosis espontánea de la vena renal es poco frecuente en pacientes sin factores de riesgo subyacentes.

BIOPATOLOGÍA

Los factores precipitantes son, aparentemente, alteraciones de la coagulación o la fibrinólisis. Los niveles de antitrombina III y plasminógeno pueden estar disminuidos debido a la excreción urinaria de antitrombina III en los pacientes con síndrome nefrótico. La trombocitosis, el aumento de la activación plaquetaria, la hiperfibrinogenemia, la inhibición de la activación del plasminógeno y los niveles circulantes alterados de proteínas S y C en el síndrome nefrótico contribuyen a la aparición de complicaciones tromboembólicas.

La compresión extrínseca de las venas renales por procesos retroperitoneales como ganglios linfáticos, fibrosis, abscesos, aneurisma aórtico o tumores puede provocar trombosis de la vena renal secundaria al enlentecimiento del flujo venoso renal. La pancreatitis aguda, traumatismos y cirugía retroperitoneal también pueden predisponer a la trombosis de la vena renal. El carcinoma de células renales invade típicamente la vena renal y compromete el flujo venoso, provocando una trombosis de la vena renal. En adultos jóvenes se han descrito trombosis de vena renal en el contexto de depleción grave de volumen con alteración del flujo sanguíneo renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la trombosis de la vena renal dependen de la extensión y la rapidez de desarrollo de la oclusión. Los pacientes con trombosis de la vena renal pueden presentar náuseas, vómitos, dolor en fosa renal, leucocitosis, hematuria, compromiso de la función renal y aumento del tamaño del riñón. Estas manifestaciones pueden confundirse con las del cólico renal o la pielonefritis. Los adultos con síndrome nefrótico y trombosis crónica de la vena renal pueden presentar características menos llamativas, como un gran aumento de la proteinuria o datos clínicos de disfunción tubular, como glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y alteración de la acidificación urinaria. La trombosis crónica de la vena renal puede detectarse en ocasiones al dar origen a una embolia pulmonar.

DIAGNÓSTICO

En la trombosis aguda de la vena renal, que se asocia habitualmente a trombofilia, la TC con contraste muestra aumento del tamaño renal, estiramiento de los cálices y compresión de los uréteres. Raramente es necesario realizar una venografía, aunque puede considerarse en casos de insuficiencia renal aguda en los que se plantee una trombectomía o trombólisis. En la trombosis crónica de la vena renal, el trombo a veces se detecta en pruebas de imagen solicitadas por otros motivos. Los trombos tumorales asociados a carcinomas de células renales suelen extenderse a la vena cava inferior y en ocasiones incluso hasta el corazón derecho. No se recomienda realizar pruebas para la detección sistemática de trombos en los pacientes con síndrome nefrótico, aunque sí se recomienda practicar TC con contraste en pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento más aceptado para la trombosis de la vena renal, tanto aguda como crónica, es la anticoagulación con HBPM (v. tabla 81-3) o con heparina no fraccionada (v. tabla 81-4) durante 7-10 días, junto con warfarina a partir del

booksmedicos.org

tercer día y durante 1 año, manteniendo el índice normalizado internacional entre 2 y 3. En pacientes con factores de riesgo concomitantes, como síndrome nefrótico persistente o trombosis recidivante, la anticoagulación debe mantenerse de forma indefinida. En pacientes con un carcinoma de células renales es preferible el tratamiento a largo plazo con HBPM y no con warfarina, ya que es mejor para prevenir la trombosis secundaria al cáncer (cap. 176). Puede sopesarse el tratamiento fibrinolítico en los pacientes con insuficiencia renal aguda asociada a trombosis aguda de la vena renal.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con trombosis de la vena renal depende por completo de las patologías causantes o asociadas. La trombosis de vena renal secundaria a glomerulonefritis membranosa y síndrome nefrótico (cap. 121) generalmente se resuelve si la enfermedad subyacente responde al tratamiento o se resuelve espontáneamente. Por el contrario, la trombosis de la vena renal secundaria a carcinoma de células renales (cap. 197) tiene un pronóstico muy malo. Las trombosis de la vena renal asociadas a traumatismos o hipovolemia pueden resolverse con el tratamiento adecuado.

Bibliografía de grado A

A1. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1953-1962.

A2. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:840-848.

A3. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370:13-22.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

126 NEFROLITIASIS

DAVID A. BUSHINSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los cálculos renales están compuestos por cristales sobre una matriz proteica. La mayoría de los cristales contienen calcio, generalmente formando complejos con oxalato, fosfato o ambos; otros cálculos están formados por ácido úrico, fosfato amónico magnésico (estruvita) o cistina, solos o en combinación. Los cálculos renales se forman cuando la saturación urinaria de sus componentes excede la solubilidad de la fase sólida.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de cálculos renales en los países industrializados supera un caso por 1.000 personas; el riesgo de padecerlos a lo largo de la vida es del 7% en mujeres y del 11% en hombres.[1] La máxima incidencia de formación de cálculos se da en la tercera y cuarta décadas de la vida, y la prevalencia aumenta con la edad hasta aproximadamente los 70 años en hombres y los 60 años en mujeres. En EE. UU., el aumento del riesgo de litiasis a lo largo de la vida, que ha pasado del 3% a finales de los años setenta a casi el 9% en 2010, es más rápido de lo que podría explicarse por alteraciones en nuestro genoma. La prevalencia creciente sugiere que ha habido cambios en nuestras dietas y estilo de vida que podrían explicar este aumento de formación de cálculos. El coste económico anual de los cálculos renales se estima en unos 5.000 millones de dólares.

En EE. UU., las personas de raza blanca desarrollan cálculos con mayor frecuencia que otros grupos étnicos. Los cálculos son más frecuentes en climas cálidos y secos, quizás debido a que la mayor pérdida de líquidos a través de la piel y la respiración hace que la orina sea más concentrada. En muchas ocupaciones resulta incómodo acudir al cuarto de baño y estos individuos a menudo evitan ingerir líquidos para no tener que orinar, con lo cual excretan una orina más concentrada. La rehidratación insuficiente en personas que practican actividades físicas y tienen grandes pérdidas insensibles también provoca orina concentrada.

La obesidad se acompaña de un mayor riesgo de formación de cálculos renales. Los individuos de más de 100 kg o con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 forman cálculos con una frecuencia significativamente mayor que los individuos de 68 kg o con un IMC entre 21 y 22,9.[2]

El tipo de cálculo varía en distintas partes del mundo. En EE. UU., la mayoría de los cálculos son de oxalato cálcico o fosfato cálcico (> 80%), y menos del 10% corresponden a cálculos puros de ácido úrico. Sin embargo, en el Mediterráneo y Oriente Próximo, el 70% de los cálculos son de ácido úrico. Los cálculos de fosfato amónico magnésico (estruvita) representan del 10 al 25% de los cálculos, y los cálculos de cistina constituyen el 2%.

BIOPATOLOGÍA

El hueso humano está constituido por calcio y fosfato, principalmente en forma de apatita. Cuando los seres humanos alcanzan su talla de adulto y sus esqueletos están completamente mineralizados, la cantidad neta de calcio absorbida por un individuo debe ser excretada con la orina, salvo en mujeres gestantes. Del mismo modo, el fosfato absorbido que no sea necesario para la mineralización ósea o el crecimiento celular debe ser excretado. El oxalato es un producto final del metabolismo y también debe excretarse con la orina. La necesidad de conservación de agua por un organismo terrestre, como el ser humano, hace que a menudo estos iones se excreten disueltos en cantidades relativamente escasas de orina, produciéndose una mayor saturación respecto a las fases sólidas del oxalato cálcico y el fosfato cálcico. El aumento de la saturación favorece la formación de cristales de fase sólida y se expresa como el cociente entre la actividad iónica del oxalato cálcico (o fosfato cálcico) y su solubilidad. Cuando el cociente es superior a 1, lo que se denomina *sobresaturación*, se puede formar una fase sólida, aunque las sustancias siguen disueltas con cocientes inferiores a 1. Cuando la orina está sobresaturada, los iones pueden unirse entre sí dando lugar a una fase sólida más estable, en un proceso denominado *nucleación*. La nucleación es homogénea cuando se unen iones similares dando lugar a cristales. La nucleación heterogénea es más frecuente y más favorable termodinámicamente, y se produce cuando los cristales crecen sobre cristales distintos o sobre otros materiales, como restos celulares en la orina. Aunque el organismo humano produce inhibidores de la formación de cálculos, como la osteopontina y la proteína de Tamm-Horsefall, la sobresaturación puede superar esta inhibición, dando lugar a la formación de una fase sólida.

Cálculos de calcio

Entre el 70 y el 80% de los cálculos renales contienen calcio, a menudo formando complejos con oxalato o fosfato.[3] Los cálculos renales que contienen calcio suelen deberse a una excreción excesiva de calcio (hipercalciuria), de oxalato (hiperoxaluria) o de urato (hiperuricosuria), o a una excreción insuficiente de citrato (hipocitraturia).

Los cálculos de calcio poseen un fuerte componente genético. Se cree que la hipercalciuria idiopática es un trastorno poligénico caracterizado por una regulación errónea del transporte del calcio en riñón, intestino y huesos, que da lugar a una excreción urinaria excesiva de calcio.[4]

Un estudio de asociación hologenómico ha identificado secuencias con variaciones en los genes que codifican la claudina 14, molécula que regula la reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle.

El oxalato urinario procede del metabolismo endógeno del glioxilato y el ácido ascórbico, así como de fuentes alimentarias como el cacao, frutos secos, té y ciertas verduras de hoja verde (p. ej., espinacas). Las tres principales causas de hiperoxaluria son la ingesta excesiva de oxalato (oxaluria alimentaria), la absorción intestinal excesiva de oxalato (oxaluria entérica) que se observa paradójicamente en trastornos con malabsorción intestinal y la producción excesiva de oxalato observada en la deficiencia de ciertas enzimas hepáticas (hiperoxaluria primaria; cap. 205). Además, el etilenglicol, un anticongelante muy usado en automóviles, se metaboliza a oxalato y puede provocar excreción urinaria excesiva de oxalato junto con acidosis metabólica grave e insuficiencia renal (cap. 110).

La oxaluria entérica provoca niveles urinarios elevados de oxalato (60-100 mg/día). En trastornos con malabsorción como la enfermedad de Crohn (cap. 141), la celiaquía (cap. 140), derivaciones yeyunoileales (cap. 220) o la pancreatitis crónica (cap. 144), los ácidos grasos no absorbidos se fijan al calcio de la dieta, lo que permite que el oxalato sea fácilmente absorbido en el colon. La exposición a los ácidos biliares hace que la mucosa colónica sea más permeable al oxalato.

La hiperoxaluria primaria (cap. 205) se debe a deficiencias de enzimas hepáticas causantes de un aumento importante de la producción endógena de oxalato y del oxalato urinario (80-300 mg/día).[5] El oxalato se deposita en numerosos órganos, como corazón, médula ósea, músculos y parénquima renal, donde provoca insuficiencia renal, miocardiopatía y supresión de la médula ósea a edades tempranas. La hiperoxaluria primaria de tipo 1 se debe al déficit de la enzima hepática alanina glioxilato aminotransferasa, a causa de varias mutaciones del gen *AGXT*. La hiperoxaluria de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tercer día y durante 1 año, manteniendo el índice normalizado internacional entre 2 y 3. En pacientes con factores de riesgo concomitantes, como síndrome nefrótico persistente o trombosis recidivante, la anticoagulación debe mantenerse de forma indefinida. En pacientes con un carcinoma de células renales es preferible el tratamiento a largo plazo con HBPM y no con warfarina, ya que es mejor para prevenir la trombosis secundaria al cáncer (cap. 176). Puede sopesarse el tratamiento fibrinolítico en los pacientes con insuficiencia renal aguda asociada a trombosis aguda de la vena renal.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con trombosis de la vena renal depende por completo de las patologías causantes o asociadas. La trombosis de vena renal secundaria a glomerulonefritis membranosa y síndrome nefrótico (cap. 121) generalmente se resuelve si la enfermedad subyacente responde al tratamiento o se resuelve espontáneamente. Por el contrario, la trombosis de la vena renal secundaria a carcinoma de células renales (cap. 197) tiene un pronóstico muy malo. Las trombosis de la vena renal asociadas a traumatismos o hipovolemia pueden resolverse con el tratamiento adecuado.

Bibliografía de grado A

A1. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1953-1962.

A2. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:840-848.

A3. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370:13-22.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

126 NEFROLITIASIS

DAVID A. BUSHINSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los cálculos renales están compuestos por cristales sobre una matriz proteica. La mayoría de los cristales contienen calcio, generalmente formando complejos con oxalato, fosfato o ambos; otros cálculos están formados por ácido úrico, fosfato amónico magnésico (estruvita) o cistina, solos o en combinación. Los cálculos renales se forman cuando la saturación urinaria de sus componentes excede la solubilidad de la fase sólida.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de cálculos renales en los países industrializados supera un caso por 1.000 personas; el riesgo de padecerlos a lo largo de la vida es del 7% en mujeres y del 11% en hombres.[1] La máxima incidencia de formación de cálculos se da en la tercera y cuarta décadas de la vida, y la prevalencia aumenta con la edad hasta aproximadamente los 70 años en hombres y los 60 años en mujeres. En EE. UU., el aumento del riesgo de litiasis a lo largo de la vida, que ha pasado del 3% a finales de los años setenta a casi el 9% en 2010, es más rápido de lo que podría explicarse por alteraciones en nuestro genoma. La prevalencia creciente sugiere que ha habido cambios en nuestras dietas y estilo de vida que podrían explicar este aumento de formación de cálculos. El coste económico anual de los cálculos renales se estima en unos 5.000 millones de dólares.

En EE. UU., las personas de raza blanca desarrollan cálculos con mayor frecuencia que otros grupos étnicos. Los cálculos son más frecuentes en climas cálidos y secos, quizás debido a que la mayor pérdida de líquidos a través de la piel y la respiración hace que la orina sea más concentrada. En muchas ocupaciones resulta incómodo acudir al cuarto de baño y estos individuos a menudo evitan ingerir líquidos para no tener que orinar, con lo cual excretan una orina más concentrada. La rehidratación insuficiente en personas que practican actividades físicas y tienen grandes pérdidas insensibles también provoca orina concentrada.

La obesidad se acompaña de un mayor riesgo de formación de cálculos renales. Los individuos de más de 100 kg o con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 forman cálculos con una frecuencia significativamente mayor que los individuos de 68 kg o con un IMC entre 21 y 22,9.[2]

El tipo de cálculo varía en distintas partes del mundo. En EE. UU., la mayoría de los cálculos son de oxalato cálcico o fosfato cálcico (> 80%), y menos del 10% corresponden a cálculos puros de ácido úrico. Sin embargo, en el Mediterráneo y Oriente Próximo, el 70% de los cálculos son de ácido úrico. Los cálculos de fosfato amónico magnésico (estruvita) representan del 10 al 25% de los cálculos, y los cálculos de cistina constituyen el 2%.

BIOPATOLOGÍA

El hueso humano está constituido por calcio y fosfato, principalmente en forma de apatita. Cuando los seres humanos alcanzan su talla de adulto y sus esqueletos están completamente mineralizados, la cantidad neta de calcio absorbida por un individuo debe ser excretada con la orina, salvo en mujeres gestantes. Del mismo modo, el fosfato absorbido que no sea necesario para la mineralización ósea o el crecimiento celular debe ser excretado. El oxalato es un producto final del metabolismo y también debe excretarse con la orina. La necesidad de conservación de agua por un organismo terrestre, como el ser humano, hace que a menudo estos iones se excreten disueltos en cantidades relativamente escasas de orina, produciéndose una mayor saturación respecto a las fases sólidas del oxalato cálcico y el fosfato cálcico. El aumento de la saturación favorece la formación de cristales de fase sólida y se expresa como el cociente entre la actividad iónica del oxalato cálcico (o fosfato cálcico) y su solubilidad. Cuando el cociente es superior a 1, lo que se denomina *sobresaturación*, se puede formar una fase sólida, aunque las sustancias siguen disueltas con cocientes inferiores a 1. Cuando la orina está sobresaturada, los iones pueden unirse entre sí dando lugar a una fase sólida más estable, en un proceso denominado *nucleación*. La nucleación es homogénea cuando se unen iones similares dando lugar a cristales. La nucleación heterogénea es más frecuente y más favorable termodinámicamente, y se produce cuando los cristales crecen sobre cristales distintos o sobre otros materiales, como restos celulares en la orina. Aunque el organismo humano produce inhibidores de la formación de cálculos, como la osteopontina y la proteína de Tamm-Horsefall, la sobresaturación puede superar esta inhibición, dando lugar a la formación de una fase sólida.

Cálculos de calcio

Entre el 70 y el 80% de los cálculos renales contienen calcio, a menudo formando complejos con oxalato o fosfato.[3] Los cálculos renales que contienen calcio suelen deberse a una excreción excesiva de calcio (hipercalciuria), de oxalato (hiperoxaluria) o de urato (hiperuricosuria), o a una excreción insuficiente de citrato (hipocitraturia).

Los cálculos de calcio poseen un fuerte componente genético. Se cree que la hipercalciuria idiopática es un trastorno poligénico caracterizado por una regulación errónea del transporte del calcio en riñón, intestino y huesos, que da lugar a una excreción urinaria excesiva de calcio.[4]

Un estudio de asociación hologenómico ha identificado secuencias con variaciones en los genes que codifican la claudina 14, molécula que regula la reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle.

El oxalato urinario procede del metabolismo endógeno del glioxilato y el ácido ascórbico, así como de fuentes alimentarias como el cacao, frutos secos, té y ciertas verduras de hoja verde (p. ej., espinacas). Las tres principales causas de hiperoxaluria son la ingesta excesiva de oxalato (oxaluria alimentaria), la absorción intestinal excesiva de oxalato (oxaluria entérica) que se observa paradójicamente en trastornos con malabsorción intestinal y la producción excesiva de oxalato observada en la deficiencia de ciertas enzimas hepáticas (hiperoxaluria primaria; cap. 205). Además, el etilenglicol, un anticongelante muy usado en automóviles, se metaboliza a oxalato y puede provocar excreción urinaria excesiva de oxalato junto con acidosis metabólica grave e insuficiencia renal (cap. 110).

La oxaluria entérica provoca niveles urinarios elevados de oxalato (60-100 mg/día). En trastornos con malabsorción como la enfermedad de Crohn (cap. 141), la celiaquía (cap. 140), derivaciones yeyunoileales (cap. 220) o la pancreatitis crónica (cap. 144), los ácidos grasos no absorbidos se fijan al calcio de la dieta, lo que permite que el oxalato sea fácilmente absorbido en el colon. La exposición a los ácidos biliares hace que la mucosa colónica sea más permeable al oxalato.

La hiperoxaluria primaria (cap. 205) se debe a deficiencias de enzimas hepáticas causantes de un aumento importante de la producción endógena de oxalato y del oxalato urinario (80-300 mg/día).[5] El oxalato se deposita en numerosos órganos, como corazón, médula ósea, músculos y parénquima renal, donde provoca insuficiencia renal, miocardiopatía y supresión de la médula ósea a edades tempranas. La hiperoxaluria primaria de tipo 1 se debe al déficit de la enzima hepática alanina glioxilato aminotransferasa, a causa de varias mutaciones del gen *AGXT*. La hiperoxaluria de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tipo 2 es menos frecuente y se debe a la falta de reductasa de D-glicerato y reductasa de glioxilato, a causa de mutaciones del gen *GRHPR*. La hiperoxaluria de tipo 3 es una enfermedad pediátrica causada por mutaciones del gen *HOGA1* y no provoca insuficiencia renal.

La nefrolitiasis y la nefrocalcinosis también pueden ser consecuencia de diversos trastornos monogénicos, como la enfermedad de Dent (nefrolitiasis recesiva ligada al cromosoma X), el síndrome de McCune-Albright (caps. 231 y 248), la osteogenia imperfecta de tipo 1 (cap. 260) y la deficiencia congénita de lactasa (cap. 140).

El citrato se combina con el calcio dando lugar a un compuesto soluble que reduce el calcio disponible para unirse con el oxalato o el fosfato. El principal factor de riesgo para la hipocitraturia es una elevada ingesta de proteínas. Los hombres suelen presentar menores concentraciones de citrato que las mujeres. La acidosis tubular renal distal (cap. 118) favorece la aparición de cálculos de fosfato calcio debido a la desmineralización ósea al pH tubular alcalino.

Los cálculos de oxalato cálcico se forman sobre depósitos de fosfato cálcico denominados placas de Randall, que se localizan en las papilas renales. La formación de placas de Randall se correlaciona positivamente con la excreción urinaria de calcio y negativamente con el volumen y el pH urinarios. Estos cristales de fosfato cálcico, en forma de apatita, surgen alrededor de la porción delgada del asa de Henle y se extienden hacia el intersticio sin erosionar la luz tubular ni dañar las células tubulares. Los cristales se dirigen hacia el espacio urinario, donde forman las placas de Randall, que son visibles en la endoscopia urinaria, pero no se suelen apreciar en una tomografía computarizada convencional. En presencia de orina sobresaturada de oxalato cálcico, los cristales de oxalato cálcico se unen a estas placas, aumentando su tamaño. Si estos cristales de oxalato se desprenden de las placas de Randall, se forma un cálculo libre que puede migrar, irritar y quizá obstruir el uréter, provocando un intenso dolor.

Cálculos de ácido úrico

La incidencia de los cálculos de ácido úrico parece estar aumentando en EE. UU., en paralelo al aumento de la obesidad, que ocasiona resistencia a la insulina y un pH urinario muy bajo.[6] La mayoría de los pacientes con cálculos de ácido úrico presentan pH urinario bajo y algunos también volumen urinario bajo o niveles elevados de ácido úrico en orina. El ácido úrico es más de cinco veces más soluble a un pH de 6,5 que a un pH de 5,3. La diarrea y las dietas ricas en proteínas animales pueden favorecer que el pH urinario sea más ácido. Los formadores de cálculos de ácido úrico presentan un mayor peso corporal y una mayor incidencia de resistencia a la insulina y de diabetes mellitus de tipo 2. La resistencia a la insulina altera la excreción urinaria de amonio, dando como resultado una mayor excreción de iones de hidrógeno en forma de ácidos titulables que en forma de amonio y, por tanto, a un menor pH urinario.

Se puede observar hiperuricosuria en pacientes que toman gran cantidad de purinas o proteínas en su dieta. Las purinas se encuentran en vísceras, marisco, algunos pescados (p. ej., anchoas, sardinas, arenques y caballas) y extractos de carne como caldos y consomés. Los trastornos hiperuricémicos, como la gota (cap. 273), trastornos mieloproliferativos, síndrome de lisis tumoral y ciertos errores congénitos del metabolismo, también contribuyen al aumento del ácido úrico urinario. Fármacos como los salicilatos y la probenecida pueden ser hiperuricosúricos.

Cálculos de estruvita

Los cálculos de estruvita, también llamados *cálculos de fosfato triple, cálculos de fosfato amónico magnésico* o *cálculos infecciosos,* representan solo del 10 al 25% de todos los cálculos, pero constituyen la mayoría de los cálculos coraliformes, que son cálculos de gran tamaño que se extienden más allá de un único cáliz renal.[7] Los cálculos de estruvita son mucho más frecuentes en mujeres que en hombres, en gran medida debido a la mayor susceptibilidad de estas a sufrir infecciones del tracto urinario (ITU) (cap. 284). De manera similar, cualquier paciente con estasis urinaria, como los pacientes con vejiga neurógena, sondas urinarias permanentes o lesiones de la médula espinal, presenta mayor propensión a desarrollar cálculos de estruvita.

Los cálculos de estruvita se forman solo en presencia de iones de amonio y pH urinario alcalino, de 7 o superior, lo que solo sucede en presencia de bacterias productoras de ureasa. Las bacterias del género *Proteus* (cap. 305) son las bacterias productoras de ureasa más frecuentes, aunque otras bacterias gramnegativas y grampositivas (p. ej., *Klebsiella* spp. y *Staphylococcus epidermidis*), además de *Mycoplasma* spp. (cap. 317) y especies de levaduras, también pueden producir ureasa. Por el contrario, *Escherichia coli* nunca produce ureasa.

Cálculos de cistina

La cistinuria (cap. 128) es un trastorno autosómico recesivo producido por mutaciones del gen *SLC3A1* o del gen *SLC7A9*. Produce disminución de la reabsorción tubular renal y excreción urinaria excesiva de los aminoácidos dibásicos cistina, ornitina, lisina y arginina.[8] La excreción urinaria de cistina resultante supera su solubilidad de unos 300 mg/l, por lo que se forman cálculos. Aunque los individuos normales excretan entre 30 y 50 mg/día de cistina, los heterocigotos para cistinuria excretan unos 400 mg/día y los homocigotos a menudo excretan unos 600 mg/día. Por ello, los homocigotos deben excretar 2 l o más de orina cada día para evitar la formación de cálculos. La cistinuria no tiene relación con el trastorno mucho más grave llamado *cistinosis* (cap. 128), que provoca acumulación extensa de cistina intracelular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con cálculos renales a menudo presentan dolor o hematuria (o ambos) y con menor frecuencia con ITU (cap. 284) o insuficiencia renal aguda (cap. 120) por obstrucción bilateral u obstrucción unilateral de un riñón funcionante único (cap. 123). Muchos pacientes sufren un cólico ureteral intenso. El dolor es de comienzo súbito y de gran intensidad en la fosa renal. El dolor puede irradiar hacia delante por el abdomen y hacia abajo en dirección al pliegue inguinal, los testículos o los labios mayores mientras el cálculo desciende por el uréter hacia la unión ureterovesical. El dolor desaparece solo cuando el cálculo es expulsado o eliminado. Con frecuencia hay hematuria, incluso macroscópica. En ocasiones la hematuria indolora puede ser la manifestación inicial (v. fig. 114-1) y el hallazgo de un cálculo en las pruebas radiológicas no descarta otra causa. Por el contrario, incluso cálculos de gran tamaño pueden ser asintomáticos y ser descubiertos solo cuando se investigan otros síntomas no relacionados. La obstrucción provocada por los cálculos también puede ser indolora. La nefrolitiasis debe incluirse siempre en el diagnóstico diferencial de nefropatías agudas o crónicas de causa no explicada (caps. 120, 123 y 130).

DIAGNÓSTICO

La exploración física puede sugerir la presencia de cálculos renales, pero no permite diagnosticarlos. Algunos pacientes presentan dolor a la palpación en fosa renal y en algún caso excepcional un paciente con hiperuricemia puede presentar tofos (cap. 273). Sin embargo, la exploración física sirve sobre todo para descartar otras posibles causas de dolor (fig. 126-1). Cuando se sospeche una litiasis renal, generalmente es obligado realizar un estudio radiológico. Las pruebas radiológicas pueden diferirse, sin embargo, en pacientes en quienes el diagnóstico es claro, no presentan datos sugestivos de infección, pueden comer y beber, y pueden ser tratados con analgésicos orales.[A1]

La *ecografía* es un método sencillo y rápido para detectar posibles obstrucciones urinarias. La ecografía puede detectar cálculos renales clínicamente significativos, aunque tiene una sensibilidad solo del 19% para la detección de los cálculos causantes de síntomas agudos en muchos pacientes. La principal ventaja de la ecografía es que no emplea radiación y es claramente la modalidad de elección cuando la exposición a la radiación debe ser minimizada.

La tomografía computarizada (TC) helicoidal sin contraste radiológico puede detectar cálculos renales con una sensibilidad y especificidad que superan el 95% (fig. 126-2). También puede diferenciar, en función de la densidad del cálculo, entre cálculos que contienen calcio y cálculos de cistina o de ácido úrico. Otra ventaja de la TC helicoidal es que a menudo permite determinar la causa del dolor abdominal no provocado por cálculos.

Sin embargo, una TC helicoidal, sobre todo cuando se realiza con y sin contraste, expone al paciente a radiación ionizante, que aumenta el riesgo de cáncer. Según un reciente estudio, la ecografía inicial se asociaba a una menor exposición acumulada a radiación que la TC helicoidal inicial, sin diferencias significativas en el diagnóstico de casos de alto riesgo con complicaciones.[A2]

En ciertas situaciones, sin embargo, como ocurre en pacientes con VIH que presentan cálculos inducidos por un inhibidor de la proteasa, suele ser necesario realizar una TC helicoidal con contraste, ya que estos cálculos no son radiopacos y no obstruyen el uréter.

Alrededor el 90% de los cálculos renales son radiopacos y pueden detectarse en una radiografía simple de abdomen. Sin embargo, a menudo el cálculo puede estar enmascarado por heces, vértebras o gas abdominal, por lo que la sensibilidad de la radiografía simple de abdomen es de alrededor del 50% y su especificidad, de solo un 75%. Los cálculos de ácido úrico son radiotransparentes y no pueden detectarse radiológicamente sin contraste.

La urografía intravenosa (UIV) presenta una sensibilidad en torno al 75% y una especificidad mayor del 90% para la detección de cálculos renales. La UIV también es útil para identificar anomalías estructurales de las vías urinarias como el riñón en esponja medular (cap. 127) que predispone a la formación de cálculos. Sin embargo, la UIV a menudo no detecta cálculos renales radiotransparentes no obstructivos, ya que no crean un defecto de repleción. La UIV expone al paciente a más radiación que la radiografía simple, pero menos que la TC. También conlleva riesgo por el uso de contraste radiográfico, que es mayor en individuos con alguna alteración renal previa. Debido a la gran disponibilidad actual de la ecografía y de la TC helicoidal, la UIV se indica con menos frecuencia.

booksmedicos.org

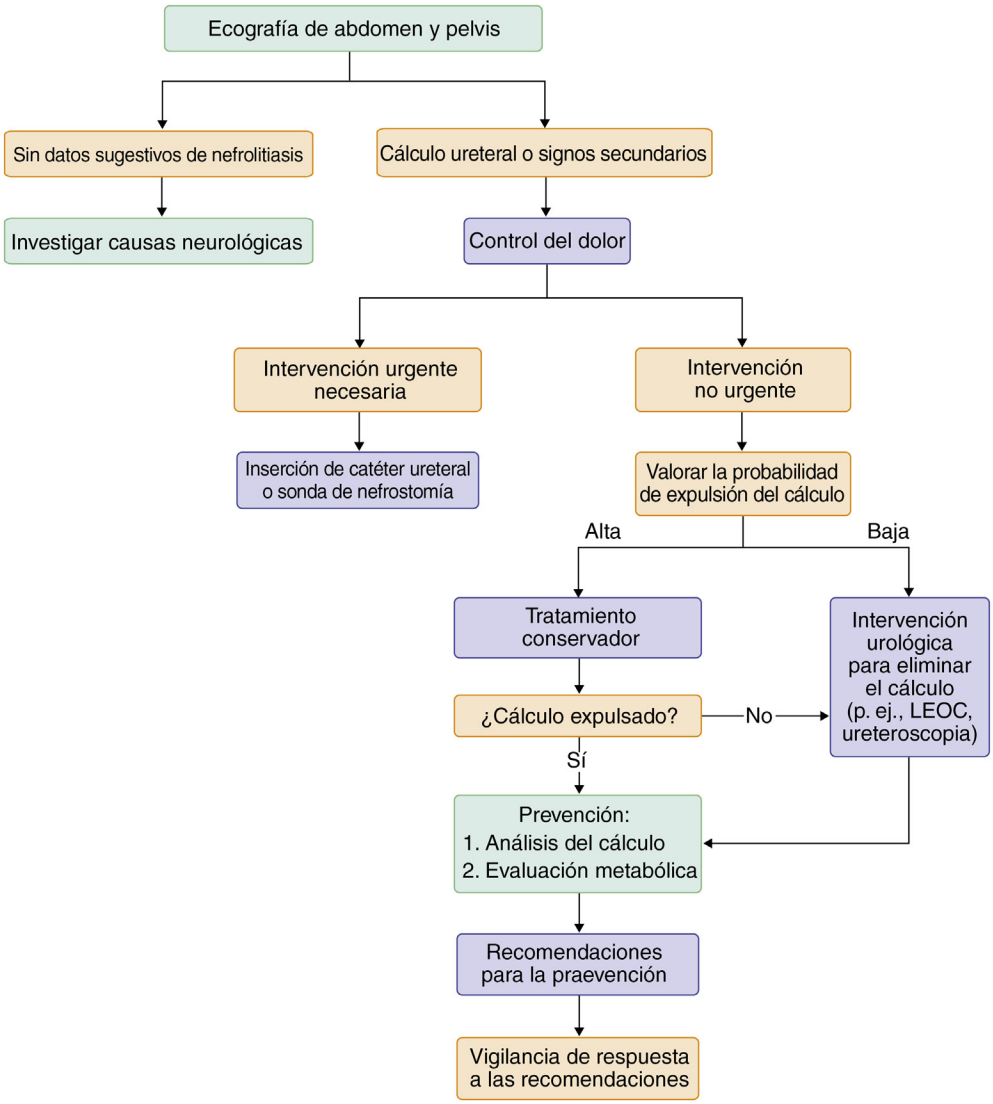

FIGURA 126-1. **Algoritmo para la evaluación de una sospecha de cólico renal.** LEOC = litotricia extracorpórea por ondas de choque; TC = tomografía computarizada.

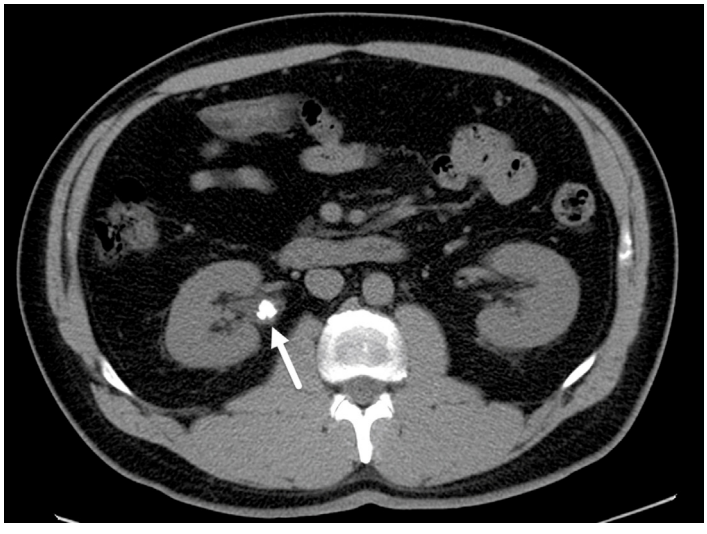

FIGURA 126-2. **Tomografía computarizada helicoidal de alta resolución de la parte superior del abdomen con un cálculo en la pelvis renal derecha y un cálculo de menor tamaño en el riñón izquierdo *(flechas)*.** No hay hidronefrosis. (Por cortesía de Marc Brown, MD, y Lawrence H. Schwartz, MD, Department of Radiology, Columbia University Medical Center.)

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Dado que el dolor del cólico renal puede ser insoportable, el control analgésico es fundamental una vez establecido el diagnóstico (v. fig. 126-1). Si las náuseas y vómitos impiden el uso de medicación oral, es necesario dar medicación parenteral. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son tan eficaces como los opiáceos en el cólico renal y se prefieren por tener menos efectos secundarios.[A3] Una opción intravenosa (i.v.) es el ketorolaco (30 mg). El ibuprofeno (200-400 mg/dosis cada 4-6 h hasta una dosis máxima diaria de 1,2 g) es una opción muy usada en pacientes que pueden tolerar medicación oral. Otras opciones, cuando el ketorolaco resulta insuficiente para controlar el dolor, son la morfina (5-10 mg i.v.) y la hidromorfona (1-2 mg i.v.). Se puede añadir oxicodona oral (5-15 mg cada 4 a 6 h según respuesta) al ibuprofeno para el control ambulatorio del dolor. El ondansetrón (2-4 mg i.v.) es útil si se requieren antieméticos. Dado que los AINE pueden producir insuficiencia renal agua, especialmente en pacientes deshidratados o con alguna nefropatía previa, es fundamental una buena hidratación (p. ej., solución salina con dextrosa a 75-150 ml/h), aunque ni la fluidoterapia a gran volumen ni los diuréticos favorecen la expulsión del cálculo.[A4]

Tratamiento médico expulsivo

Los cálculos renales de 5 mm o menores tienen una probabilidad del 70% de expulsión espontánea; los cálculos de 5 a 10 mm presentan menos del 50% de probabilidad de expulsión espontánea. El tratamiento médico expulsivo con α-bloqueantes adrenérgicos, como tamsulosina (0,4 mg/día por vía oral [v.o.]), terazosina y doxazosina,[A5] o con el antagonista del calcio nifedipino (nifedipino XL 30 mg/día o cada 12 h) reduce el espasmo del músculo liso ureteral y permite que el peristaltismo mueva el cálculo con mayor eficacia, aumentando así las tasas de expulsión espontánea en torno al 50%. Se puede intentar, con cautela,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el tratamiento médico expulsivo de cálculos ureterales menores de 10 mm de diámetro durante 4 a 6 semanas si el dolor está controlado, la función renal es normal y no hay datos sugestivos de ITU o de obstrucción significativa. El paciente debe ser seguido estrechamente, generalmente con ecografías repetidas.

Tratamiento quirúrgico inicial

Los cálculos que causen obstrucción, infección o dolor refractario deben ser tratados de inmediato. En general, los cálculos mayores de 10 mm presentan una menor probabilidad de ser expulsados espontáneamente, incluso con tratamiento médico expulsivo, por lo que generalmente está indicada la intervención precoz.

El método para eliminar el cálculo depende de su tamaño, localización y composición, así como de la anatomía de las vías urinarias. Se puede optar por la litotricia extracorpórea con ondas de choque, la extracción ureteroscópica, la nefrolitotomía percutánea y, raramente, la extracción quirúrgica abierta.

La *litotricia extracorpórea por ondas de choque* focaliza ondas sonoras externas sobre el cálculo renal y lo fragmenta en cálculos más pequeños que pueden ser expulsados espontáneamente con facilidad. Responden mejor los cálculos renales menores de unos 15 mm, cálculos ureterales proximales, cálculos del polo superior y medio, y cálculos no compuestos de cistina o de oxalato cálcico monohidrato. La *ureteroscopia* consiste en la introducción de un endoscopio semirrígido en el uréter a través de la vejiga. Representa el principal método para la extracción quirúrgica de los cálculos del polo inferior renal menores de 1 cm,[A6] de la mayoría de los cálculos ureterales y especialmente de los cálculos del uréter distal.[A7] La litotricia intracorpórea puede fragmentar directamente los cálculos visualizados. La *nefrolitotomía percutánea* consiste en la colocación de un catéter de fibra óptica con una luz, insertado a través del costado en el sistema colector. A través de la luz se pueden introducir instrumentos y láseres para fragmentar y eliminar el cálculo. Esta técnica es eficaz para eliminar cálculos grandes (> 2 cm) o coraliformes, así como cálculos que no se fragmenten bien con la litotricia extracorpórea por ondas de choque.

Evaluación médica

Tras un episodio inicial de litiasis, la tasa de recurrencia en los pacientes no tratados se calcula en torno al 50% en los 5 años siguientes. En consecuencia, todo paciente que haya formado un cálculo debe ser estudiado con el objetivo de prevenir la formación de nuevos cálculos. La anamnesis debe centrarse en descubrir la razón por la que se puede haber formado un cálculo en ese momento. Todos los cálculos deben ser analizados para ayudar a determinar la alteración metabólica subyacente y el tratamiento.

Es fundamental una anamnesis dietética detallada, que incluya un cálculo de la ingesta de líquidos, para determinar la posible contribución de la dieta a la formación de cálculos. A muchos formadores de cálculos se les indica erróneamente que eliminen todo el calcio de su dieta, práctica que no solo aumenta la formación de cálculos, sino que también favorece la desmineralización ósea. Debe calcularse la ingesta de sodio, ya que la excreción de sodio obligar a excretar calcio, lo cual puede acabar condicionando una sobresaturación urinaria. La ingesta excesiva de proteínas animales aumenta la producción de ácidos metabólicos, lo que induce desmineralización ósea y aumenta la calciuria.

Los trastornos hipercalcémicos, incluidas neoplasias malignas (cap. 245), hiperparatiroidismo (cap. 245) y sarcoidosis (cap. 95), a menudo provocan hipercalciuria, aumento de la sobresaturación urinaria y formación de cálculos de calcio. Trastornos digestivos con malabsorción, como la enfermedad de Crohn (cap. 141) y la celiaquía (cap. 140), o las cirugías bariátricas (cap. 220), como la resección ileal o la derivación yeyunoileal, a menudo provocan formación de cálculos de oxalato cálcico debido a la mayor absorción y excreción de oxalato y a la depleción de volumen.

Entre las medicaciones que pueden provocar formación de cálculos de calcio se encuentran los diuréticos de asa, que aumentan la excreción urinaria de calcio, así como los salicilatos y la probenecida, que aumentan la excreción urinaria de ácido úrico. Otros fármacos que pueden precipitar ellos mismos formando cálculos son el aciclovir i.v., sulfadiacina en dosis altas, triamtereno y los agentes antirretrovirales indinavir y nelfinavir. Hay además fármacos, como acetazolamida y topiramato, que inhiben la actividad de la anhidrasa carbónica tubular, provocando acidosis metabólica, resorción ósea, hipercalciuria, menor excreción urinaria de citrato y aumento del pH urinario, todo lo cual puede favorecer la formación de cálculos de fosfato cálcico.

El número y frecuencia de cálculos formados, la edad del paciente al desarrollar el primer cálculo, el tamaño del cálculo y su composición son también datos importantes. Los cálculos desarrollados a edades tempranas sugieren algún trastorno genético, como hiperoxaluria primara o cistinuria. Los cálculos coraliformes de gran tamaño en pacientes ancianos están formados generalmente por estruvita. La respuesta del cálculo al tratamiento también aporta información: los cálculos de cistina no se fragmentan bien con la litotricia y los cálculos que recidivan con frecuencia en el mismo riñón sugieren una alteración anatómica unilateral.

La evaluación básica del paciente con cálculos incluye la determinación de electrólitos séricos (sodio, potasio, cloruro y bicarbonato), creatinina, calcio, fósforo y ácido úrico, así como niveles de 25-hidroxivitamina D y hormona estimulante del tiroides. Si el calcio sérico se encuentra por encima del rango medio normal y el fósforo sérico por debajo del rango medio normal, debe determinarse el nivel de hormona paratiroidea sérica.

TABLA 126-1 VALORES ÓPTIMOS EN ORINA DE 24 H EN PACIENTES CON NEFROLITIASIS*

PARÁMETRO	VALOR
Volumen	> 2-2,5 l
pH	> 5,5 y < 7 (no necesaria muestra de 24 h)
Calcio	< 300 mg o < 3,5-4 mg/kg en hombres; < 250 mg o < 3,5-4 mg/kg en mujeres
Oxalato	< 40 mg
Sodio	< 3.000 mg
Ácido úrico	< 800 mg en hombres < 750 mg en mujeres
Fósforo	< 1.100 mg
Citrato	> 320 mg
Sobresaturación respecto a oxalato cálcico	< 5
Sobresaturación respecto a fosfato cálcico	0,5-2
Sobresaturación respecto a ácido úrico	0-1

*Debe determinarse la creatinina urinaria para confirmar que la recogida ha sido completa. La creatinina debe ser > 15 mg/kg en hombres y > 10 mg/kg en mujeres. La sobresaturación es el cociente entre el producto de actividad iónica y su producto de solubilidad.

Una densidad urinaria elevada sugiere ingesta insuficiente de líquidos. Los pacientes con cálculos de estruvita suelen presentar pH urinario elevado (> 7,4) debido a la descomposición de la urea en amoníaco y bicarbonato, pero un pH urinario bajo (< 5,5) aumenta la sospecha de litiasis de ácido úrico. La hematuria puede indicar irritación de la superficie urotelial por un cálculo. En los formadores de cálculos pueden observarse cristales característicos (v. fig. 114-10) con mayor frecuencia que en los no formadores de cálculos. La presencia de cristales hexagonales (v. fig. 114-9) obliga a descartar una cistinuria. La combinación de pH urinario elevado y bacteriuria (cap. 284) sugiere cálculos de estruvita. Puede existir una producción suficiente de ureasa como para estimular la formación de cálculos de estruvita a pesar de recuentos bajos de colonias bacterianas, por lo que hay que pedir al laboratorio que identifique todas las bacterias y determine la sensibilidad a antibióticos incluso con recuentos de colonias bajos. Si no se aíslan bacterias, deben solicitarse cultivos para *Ureaplasma urealyticum*. La combinación de pH urinario elevado (6,5-7,2) y niveles séricos de bicarbonato o potasio bajos es muy sugestiva de acidosis tubular renal distal (cap. 118).

En pacientes con cálculos recurrentes o con factores de alto riesgo de recurrencia, el análisis de orina de 24 h puede determinar los niveles de calcio, oxalato, citrato, sodio, urato, fósforo y creatinina, así como la sobresaturación respecto a oxalato cálcico, fosfato cálcico y ácido úrico (tabla 126-1). La presencia de sobresaturación debe impulsar al profesional clínico a determinar los componentes urinarios causantes de la sobresaturación y a tomar medidas para corregir estas anomalías. La cistina debe ser cuantificada también al menos una vez en todo formador de cálculos para descartar cistinuria y de manera regular en los pacientes que forman cálculos de cistina. En caso de tomar complejos multivitamínicos deben suspenderse unos 5 días antes de la recogida para evitar cualquier efecto antioxidante en la muestra urinaria.

PREVENCIÓN DE CÁLCULOS RECURRENTES

El tratamiento general para prevenir la formación de cálculos recurrentes (fig. 126-3) consiste en aconsejar al paciente que incremente su ingesta oral de líquidos de modo que el volumen urinario sea superior a 2 l/día[9] con lo que disminuirá la formación de cálculos en alrededor del 50%.[A8]

Cálculos de calcio

Dado que la excreción urinaria de sodio se correlaciona directamente con la excreción urinaria de calcio, la reducción del sodio de la dieta reducirá la excreción urinaria de calcio y la sobresaturación. Debe aconsejarse a los pacientes con cálculos de calcio que limiten su ingesta diaria de sodio a no más de 2 g/día. Puesto que el metabolismo de las proteínas animales provoca hipercalciuria, los pacientes también deben reducir la ingesta de proteínas animales a 0,8-1 g/kg/día.[A9]

La ingesta de calcio recomendada para un hombre o mujer de 19 a 50 años es de 1.000 mg de calcio elemental por día. Diversos estudios han observado una menor formación de cálculos de calcio cuando se consumen dietas con calcio en cantidades normales, probablemente porque es necesaria una ingesta adecuada de calcio para que el oxalato de la dieta se fije al calcio de la dieta. Se recomienda preferir los productos lácteos a los suplementos de calcio porque hay datos que sugieren que las mujeres que toman suplementos de vitamina D y calcio presentan un aumento significativo de la formación de cálculos.

booksmedicos.org

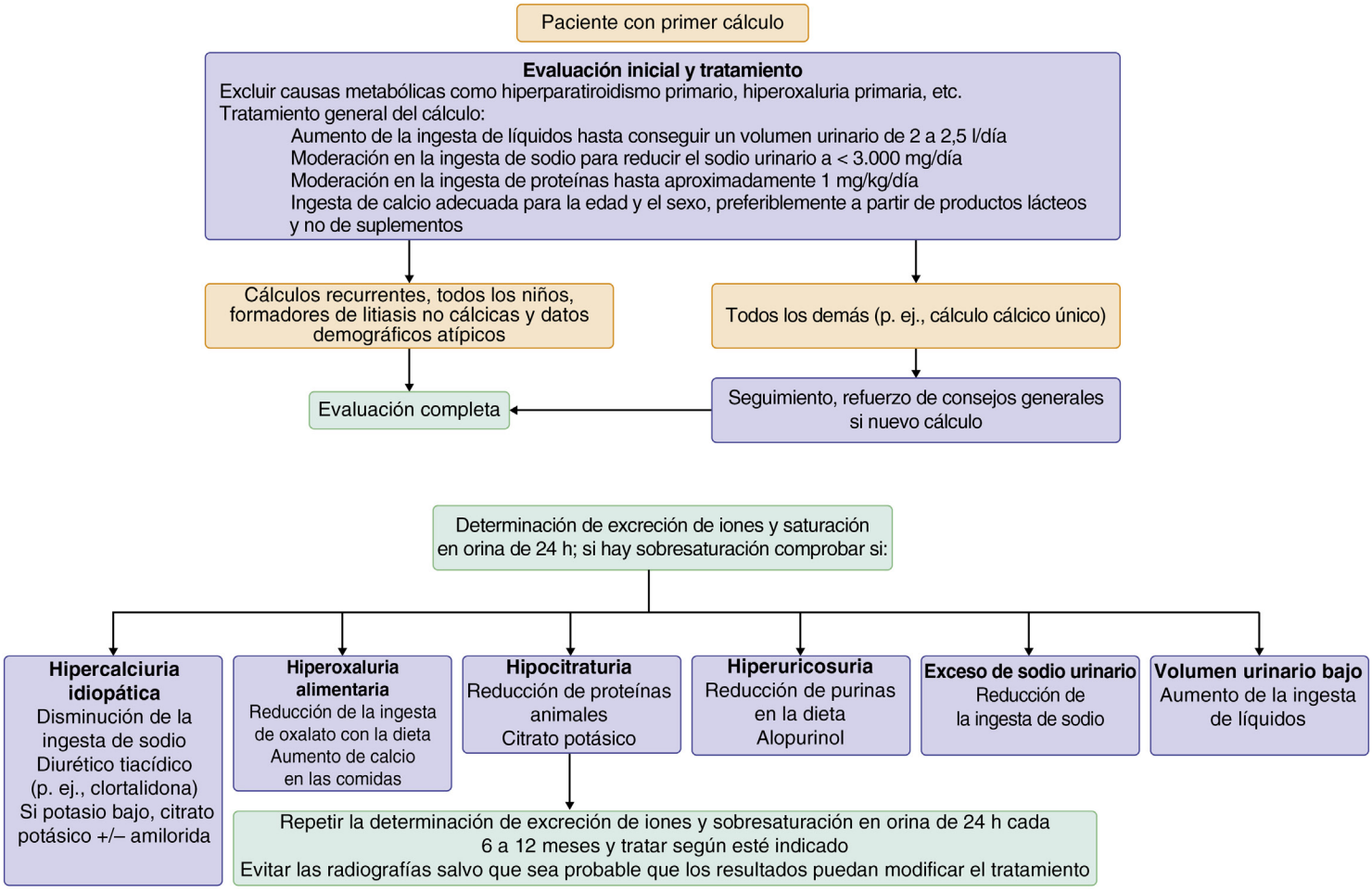

FIGURA 126-3. **Actitud ante un paciente con nefrolitiasis de oxalato cálcico.**

Los pacientes con hipercalciuria persistente a menudo se benefician de la toma de diuréticos tiacídicos (p. ej., clortalidona [12,5/25 mg/día]), que reducen directamente el calcio urinario y disminuyen la formación de cálculos recurrentes en alrededor del 50%.[A8] Las tiacidas solo son eficaces si los pacientes restringen el sodio de la dieta. En pacientes con hipercolesterolemia o hiperglucemia se puede emplear indapamida (1,25-5 mg/día), que tiene menos efecto sobre estos parámetros. Si los pacientes desarrollan hipopotasemia se aconseja incrementar la ingesta de potasio con la dieta o administrar un suplemento de potasio. El citrato potásico (10-40 mEq/día) aumenta la excreción urinaria de citrato, se une al calcio urinario y disminuye más aún la formación de cálculos recurrentes. El citrato potásico se comercializa en forma de comprimidos de matriz de cera. Se puede repetir la recogida de orina de 24 h para evaluar la respuesta al tratamiento.

Los pacientes con hiperoxaluria alimentaria deben limitar o evitar alimentos como cacao, frutos secos, té y verduras de hoja verde como las espinacas, que tienen un alto contenido en oxalato. Dado que el calcio de la dieta se fija al oxalato, los pacientes deben consumir estos alimentos junto con otros que contengan calcio. En el caso de la hiperoxaluria entérica, el tratamiento se dirige en primer lugar a la enfermedad subyacente y a tratar la causa de la esteatorrea (cap. 140). Debe restringirse el oxalato en la dieta y deben ingerirse en la misma comida calcio y oxalato. Una alternativa razonable a la dieta baja en oxalato es una dieta pobre en grasas, rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa, rica en cereales, pescado, aves, legumbres y frutos secos y que contenga menos dulces, azúcares añadidos y carne roja.[A10] Es también beneficioso aumentar la ingesta de líquidos y tomar citrato potásico.

En algunos pacientes con hiperoxaluria primaria de tipo 1, la piridoxina (vitamina B_6) puede aumentar la actividad enzimática y reducir la producción de oxalato. Todos los pacientes con hiperoxaluria primaria deben ser tratados con medidas que reduzcan la precipitación del oxalato cálcico, como el aumento importante de la ingesta de líquidos y el citrato potásico (10-40 mEq/día). Estos pacientes deben ser controlados por especialistas, ya que el tratamiento temprano y eficaz puede prevenir la insuficiencia renal. El trasplante hepático (cap. 154) puede ser curativo.

Pueden encontrarse cálculos de calcio en pacientes con hiperuricosuria.[10] Estos pacientes a menudo excretan con la orina cantidades excesivas de ácido úrico, pero normales de calcio y oxalato. En comparación con los pacientes con cálculos puros de ácido úrico, generalmente presentan un pH urinario más alto (~5,5). No está claro el mecanismo por el que el ácido úrico favorece la formación de cálculos de calcio. El tratamiento generalmente consiste en restricción de purinas en la dieta, aumento de la ingesta de líquidos y toma de alopurinol (300 mg/día) si es necesario.

Si la moderación en la ingesta proteica no es suficiente en pacientes con hipocitraturia, se administra citrato potásico oral en comprimidos de matriz de cera (10 a 40 mEq/día). Deben controlarse estrechamente los niveles séricos de potasio y bicarbonato, especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Cálculos de ácido úrico

Los cálculos de ácido úrico son radiotransparentes y, por tanto, para visualizarlos suele ser necesario emplear ecografía o TC. El tratamiento de los pacientes con cálculos de ácido úrico comienza con medidas inespecíficas como aumentar la ingesta de líquidos, llevar una dieta baja en purinas y reducir la ingesta de proteínas animales para aumentar el pH urinario. A ser posible, el pH urinario debe elevarse hasta aproximadamente 6,5 a 7, nivel que no solo previene la nueva formación de cálculos, sino que también puede disolver cálculos de ácido úrico preexistentes sin favorecer la precipitación de fosfato cálcico. Puede ser necesario administrar citrato potásico, de nuevo en una formulación de matriz de cera (10-40 mEq/día) para elevar suficientemente el pH urinario. Si todo ello fracasa, se puede instaurar tratamiento con el inhibidor de la anhidrasa carbónica acetazolamida (250-500 mg/día) para elevar el pH urinario. Dado que generalmente persiste la hiperuricemia, se suele indicar alopurinol (100-300 mg/día) para reducir el nivel sérico de ácido úrico.

Cálculos de estruvita

Los cálculos de estruvita crecen con rapidez hasta alcanzar gran tamaño y pueden volver a formarse muy deprisa si no se eliminan por completo. Por ello, el tratamiento de los cálculos de estruvita exige la eliminación quirúrgica completa del cálculo junto con tratamiento antibiótico apropiado a largo plazo (cap. 284) ajustado a los cultivos de los fragmentos litiásicos obtenidos en la cirugía. Los antibióticos deben mantenerse en dosis completa hasta que la orina sea estéril y posteriormente mantenidos a bajas dosis. Deben realizar cultivos mensuales hasta que la orina sea estéril durante 3 meses consecutivos. Entonces se pueden suspender los antibióticos y se continúa con cultivos de control mensuales durante 1 año más.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cálculos de cistina

Los cálculos de cistina, que generalmente se desarrollan en la segunda o tercera décadas de la vida, son radiopacos y pueden presentarse en forma de cálculo coraliforme o de múltiples cálculos. Debe sospecharse esta enfermedad en cualquier paciente con cálculos a edad temprana, nefrolitiasis muy recurrente y antecedentes familiares de la enfermedad. Aunque la presencia de los clásicos cristales hexagonales de cistina en la orina (v. fig. 114-9) pueden sugerir el diagnóstico, siempre que exista sospecha de la enfermedad se debe realizar una determinación cuantitativa de cistina en una muestra de orina de 24 h.

El objetivo del tratamiento es reducir la concentración urinaria de cistina por debajo de sus límites de solubilidad. Hay que aconsejar a los pacientes que beban agua en cantidad suficiente para mantener toda la cistina excretada en solución. También deben moderar el consumo de productos lácteos y alimentos muy ricos en proteínas, ya que contienen grandes cantidades de metionina, que es precursora de la cistina. Dado que la cistina es más soluble a pH más altos, se puede recurrir a la alcalinización urinaria con citrato potásico (10-40 mEq/día) con el fin de mantener un pH urinario entre 6,5 y 7. Existen agentes quelantes que reducen la concentración de cistina libre al formar compuestos más estables, pero deben ser prescritos solo por un especialista debido al elevado riesgo de efectos secundarios.

PRONÓSTICO

La tasa de recurrencia de la nefrolitiasis de oxalato cálcico es de en torno al 50% a los 5-10 años. Esta tasa es aún mayor para los cálculos de cistina, ácido úrico y estruvita. Los pacientes con cálculos renales presentan casi el doble de mortalidad por cualquier causa debido a su edad, género masculino, raza y nivel de pobreza, pero este incremento deja de observarse tras ajustar en función de estos factores.[11]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lindqvist K, Hellstrom M, Holmberg G, et al. Immediate versus deferred radiological investigation after acute renal colic: a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40:119-124.
A2. Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med.* 2014;371:1100-1110.
A3. Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD004137.
A4. Worster AS, Bhanich Supapol W. Fluids and diuretics for acute ureteric colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD004926.
A5. Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD008509.
A6. Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD007044.
A7. Aboumarzouk OM, Kata SG, Keeley FX, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus ureteroscopic management for ureteric calculi. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD006029.
A8. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158:535-543.
A9. Escribano J, Balaguer A, Roque IFM, et al. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD006022.
A10. Noori N, Honarkar E, Goldfarb DS, et al. Urinary lithogenic risk profile in recurrent stone formers with hyperoxaluria: a randomized controlled trial comparing DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-style and low-oxalate diets. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:456-463.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

127 NEFROPATÍAS QUÍSTICAS

M. AMIN ARNAOUT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El término *nefropatías quísticas* hace referencia a un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios y adquiridos caracterizados por la presencia de quistes renales unilaterales o bilaterales. Cuando aparecen en forma única o en pequeño número y en ausencia de cualquier otra patología, los quistes renales se denominan *quistes simples.* Los quistes simples están presentes en aproximadamente el 50% de los individuos mayores de 40 años. Generalmente no son loculados y tienden a sobresalir en la superficie renal (fig. 127-1). Las *poliquistosis renales* (PQR), por el contrario, constituyen un grupo

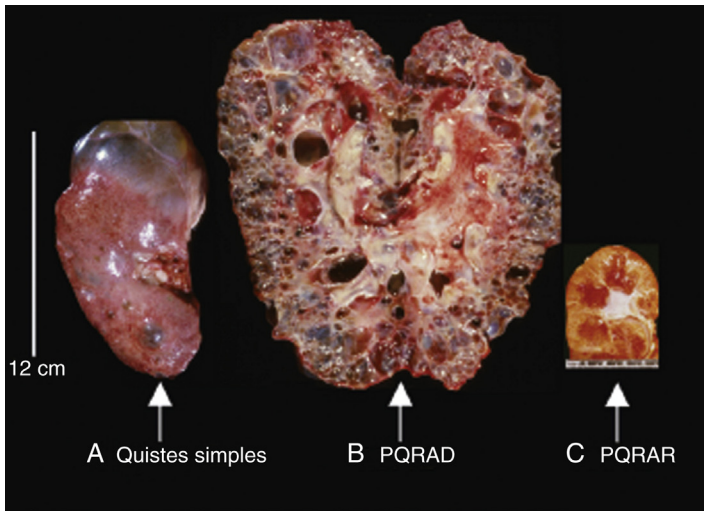

FIGURA 127-1. Anatomía patológica macroscópica de algunas nefropatías quísticas. A. Fotografía de un riñón con múltiples quistes simples. Los quistes sobresalen de la superficie de un riñón de tamaño normal. **B.** Corte sagital del riñón de un adulto con poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Los múltiples quistes macroscópicos conforman un riñón aumentado de tamaño pero todavía reniforme (obsérvense los signos de hemorragia antigua dentro de algunos de los quistes). **C.** Corte sagital de un segmento renal de un recién nacido con poliquistosis renal autosómica excesiva (PQRAR). El riñón está aumentado de tamaño con numerosos quistes pequeños. (Por cortesía del Dr. Robert Colvin, Massachusetts General Hospital.)

clínicamente importante de trastornos de causa genética caracterizados por quistes renales típicamente bilaterales, muy numerosos y expansivos. Las PQR se clasifican en dominantes, recesivas o ligadas al cromosoma X en función de su patrón de herencia. La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), con una prevalencia de 1 de 400 a 1.000 sujetos, es la enfermedad monogénica más frecuente en los seres humanos y provoca del 8 al 10% de todas las enfermedades renales terminales (ERT) en EE. UU. La PQRAD se desarrolla con la edad y afecta sobre todo a los adultos. La PQR autosómica recesiva (PQRAR), por el contrario, es una enfermedad infantil relativamente rara que afecta a 1 de cada 6.000 a 50.000 nacidos vivos. Existen otras nefropatías hereditarias que desarrollan quistes renales y varias PQR sindrómicas (tabla 127-1). En conjunto, la PQR hereditaria afecta a ambos sexos y a todas las razas por igual, y su tratamiento supone un coste anual de más de 1.000 millones de dólares solo en EE. UU. Se denomina *nefropatía quística adquirida* a los quistes renales bilaterales múltiples que aparecen en el 90% de los pacientes que han recibido diálisis durante 8 años o más y que se asocian con un mayor riesgo de carcinoma de células renales.

POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

BIOPATOLOGÍA

La PQRAD es un trastorno sistémico caracterizado por la formación de quistes en múltiples órganos, entre ellos los riñones, otros órganos ductales y el aparato cardiovascular. Los quistes renales aparecen a partir de protuberancias de los túbulos y pueden surgir en cualquier porción de la nefrona, afectando hasta al 1% de las nefronas. Estas protuberancias se expanden y con el tiempo se separan de los túbulos originales, dando lugar a quistes (fig. 127-2). El crecimiento de los quistes se debe a la proliferación de las células que revisten el quiste y a la acumulación de líquido anormal que se produce cuando la secreción de líquido impulsada por el cloruro supera a la absorción.[1] La expansión y fibrosis del quiste (inducida por quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento derivados del epitelio quístico que atraen macrófagos y fibroblastos) provocan compresión y obstrucción de los túbulos normales no quísticos, provocando dilatación tubular proximal. Los riñones adquieren un gran volumen y la función renal disminuye progresivamente.

Genética

La PQRAD se debe a mutaciones heterogéneas de dos genes, *PKD1* y *PKD2.* Mutaciones heterogéneas de *PKD1* y *PKD2* explican aproximadamente el 85 y el 15% de los casos de PQRAD, respectivamente. En una minoría de casos de PQRAD no se encuentran mutaciones demostrables de *PKD1* ni de *PKD2,* lo que sugiere que podría estar implicado un tercer gen.

El gen *PKD1* tiene una longitud de 54 kb y se localiza en el cromosoma 16p13.3, adyacente al gen de la esclerosis tuberosa 2 *(TSC2). PKD1* posee 46 exones, genera un transcrito de 14 kb y codifica una proteína de 4.302 residuos llamada policistina 1 (PC1), primer miembro descrito de una extensa familia de proteínas policistinas.

booksmedicos.org

Cálculos de cistina

Los cálculos de cistina, que generalmente se desarrollan en la segunda o tercera décadas de la vida, son radiopacos y pueden presentarse en forma de cálculo coraliforme o de múltiples cálculos. Debe sospecharse esta enfermedad en cualquier paciente con cálculos a edad temprana, nefrolitiasis muy recurrente y antecedentes familiares de la enfermedad. Aunque la presencia de los clásicos cristales hexagonales de cistina en la orina (v. fig. 114-9) pueden sugerir el diagnóstico, siempre que exista sospecha de la enfermedad se debe realizar una determinación cuantitativa de cistina en una muestra de orina de 24 h.

El objetivo del tratamiento es reducir la concentración urinaria de cistina por debajo de sus límites de solubilidad. Hay que aconsejar a los pacientes que beban agua en cantidad suficiente para mantener toda la cistina excretada en solución. También deben moderar el consumo de productos lácteos y alimentos muy ricos en proteínas, ya que contienen grandes cantidades de metionina, que es precursora de la cistina. Dado que la cistina es más soluble a pH más altos, se puede recurrir a la alcalinización urinaria con citrato potásico (10-40 mEq/día) con el fin de mantener un pH urinario entre 6,5 y 7. Existen agentes quelantes que reducen la concentración de cistina libre al formar compuestos más estables, pero deben ser prescritos solo por un especialista debido al elevado riesgo de efectos secundarios.

PRONÓSTICO

La tasa de recurrencia de la nefrolitiasis de oxalato cálcico es de en torno al 50% a los 5-10 años. Esta tasa es aún mayor para los cálculos de cistina, ácido úrico y estruvita. Los pacientes con cálculos renales presentan casi el doble de mortalidad por cualquier causa debido a su edad, género masculino, raza y nivel de pobreza, pero este incremento deja de observarse tras ajustar en función de estos factores.[11]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lindqvist K, Hellstrom M, Holmberg G, et al. Immediate versus deferred radiological investigation after acute renal colic: a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40:119-124.
A2. Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med.* 2014;371:1100-1110.
A3. Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD004137.
A4. Worster AS, Bhanich Supapol W. Fluids and diuretics for acute ureteric colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD004926.
A5. Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD008509.
A6. Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD007044.
A7. Aboumarzouk OM, Kata SG, Keeley FX, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus ureteroscopic management for ureteric calculi. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD006029.
A8. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158:535-543.
A9. Escribano J, Balaguer A, Roque IFM, et al. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD006022.
A10. Noori N, Honarkar E, Goldfarb DS, et al. Urinary lithogenic risk profile in recurrent stone formers with hyperoxaluria: a randomized controlled trial comparing DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-style and low-oxalate diets. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:456-463.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

127 NEFROPATÍAS QUÍSTICAS

M. AMIN ARNAOUT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El término *nefropatías quísticas* hace referencia a un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios y adquiridos caracterizados por la presencia de quistes renales unilaterales o bilaterales. Cuando aparecen en forma única o en pequeño número y en ausencia de cualquier otra patología, los quistes renales se denominan *quistes simples.* Los quistes simples están presentes en aproximadamente el 50% de los individuos mayores de 40 años. Generalmente no son loculados y tienden a sobresalir en la superficie renal (fig. 127-1). Las *poliquistosis renales* (PQR), por el contrario, constituyen un grupo

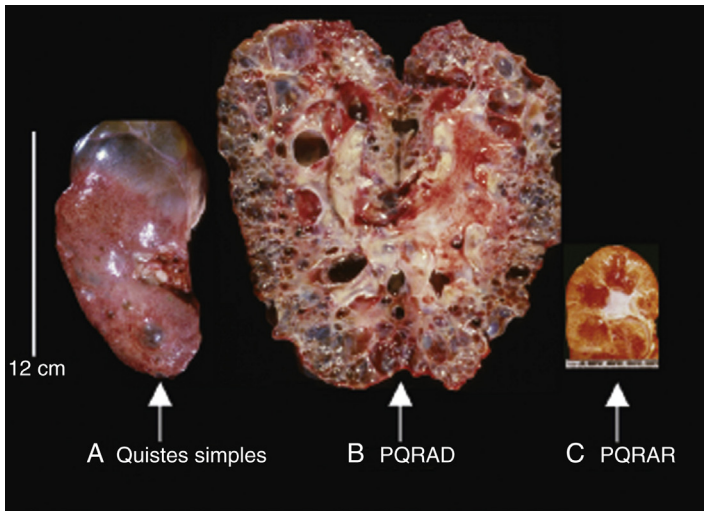

FIGURA 127-1. Anatomía patológica macroscópica de algunas nefropatías quísticas. A. Fotografía de un riñón con múltiples quistes simples. Los quistes sobresalen de la superficie de un riñón de tamaño normal. **B.** Corte sagital del riñón de un adulto con poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Los múltiples quistes macroscópicos conforman un riñón aumentado de tamaño pero todavía reniforme (obsérvense los signos de hemorragia antigua dentro de algunos de los quistes). **C.** Corte sagital de un segmento renal de un recién nacido con poliquistosis renal autosómica excesiva (PQRAR). El riñón está aumentado de tamaño con numerosos quistes pequeños. (Por cortesía del Dr. Robert Colvin, Massachusetts General Hospital.)

clínicamente importante de trastornos de causa genética caracterizados por quistes renales típicamente bilaterales, muy numerosos y expansivos. Las PQR se clasifican en dominantes, recesivas o ligadas al cromosoma X en función de su patrón de herencia. La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), con una prevalencia de 1 de 400 a 1.000 sujetos, es la enfermedad monogénica más frecuente en los seres humanos y provoca del 8 al 10% de todas las enfermedades renales terminales (ERT) en EE. UU. La PQRAD se desarrolla con la edad y afecta sobre todo a los adultos. La PQR autosómica recesiva (PQRAR), por el contrario, es una enfermedad infantil relativamente rara que afecta a 1 de cada 6.000 a 50.000 nacidos vivos. Existen otras nefropatías hereditarias que desarrollan quistes renales y varias PQR sindrómicas (tabla 127-1). En conjunto, la PQR hereditaria afecta a ambos sexos y a todas las razas por igual, y su tratamiento supone un coste anual de más de 1.000 millones de dólares solo en EE. UU. Se denomina *nefropatía quística adquirida* a los quistes renales bilaterales múltiples que aparecen en el 90% de los pacientes que han recibido diálisis durante 8 años o más y que se asocian con un mayor riesgo de carcinoma de células renales.

POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

BIOPATOLOGÍA

La PQRAD es un trastorno sistémico caracterizado por la formación de quistes en múltiples órganos, entre ellos los riñones, otros órganos ductales y el aparato cardiovascular. Los quistes renales aparecen a partir de protuberancias de los túbulos y pueden surgir en cualquier porción de la nefrona, afectando hasta al 1% de las nefronas. Estas protuberancias se expanden y con el tiempo se separan de los túbulos originales, dando lugar a quistes (fig. 127-2). El crecimiento de los quistes se debe a la proliferación de las células que revisten el quiste y a la acumulación de líquido anormal que se produce cuando la secreción de líquido impulsada por el cloruro supera a la absorción.[1] La expansión y fibrosis del quiste (inducida por quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento derivados del epitelio quístico que atraen macrófagos y fibroblastos) provocan compresión y obstrucción de los túbulos normales no quísticos, provocando dilatación tubular proximal. Los riñones adquieren un gran volumen y la función renal disminuye progresivamente.

Genética

La PQRAD se debe a mutaciones heterogéneas de dos genes, *PKD1* y *PKD2.* Mutaciones heterogéneas de *PKD1* y *PKD2* explican aproximadamente el 85 y el 15% de los casos de PQRAD, respectivamente. En una minoría de casos de PQRAD no se encuentran mutaciones demostrables de *PKD1* ni de *PKD2,* lo que sugiere que podría estar implicado un tercer gen.

El gen *PKD1* tiene una longitud de 54 kb y se localiza en el cromosoma 16p13.3, adyacente al gen de la esclerosis tuberosa 2 *(TSC2). PKD1* posee 46 exones, genera un transcrito de 14 kb y codifica una proteína de 4.302 residuos llamada policistina 1 (PC1), primer miembro descrito de una extensa familia de proteínas policistinas.

booksmedicos.org

TABLA 127-1 COMPARACIÓN ENTRE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS NEFROPATÍAS QUÍSTICAS

ENFERMEDAD	HERENCIA	FRECUENCIA	PRODUCTO GÉNICO	EDAD DE INICIO	ORIGEN DE LOS QUISTES	NEFROMEGALIA	CAUSA DE ERT	OTRAS MANIFESTACIONES
PQRAD	AD	1:400-1.000	Policistina 1 Policistina 2	20-40 años	Cualquiera (incluida la cápsula de Bowman)	Sí	Sí	Quistes hepáticos Aneurismas cerebrales Hipertensión Prolapso de la válvula mitral Cálculos renales ITU
PQRAR	AR	1:6.000-10.000	Fibrocistina/ poliductina	Primer año de vida	Nefrona distal, TC	Sí	Sí	Fibrosis hepáticas Hipoplasia pulmonar Hipertensión
NPQA	No	90% de los pacientes con ERT a los 8 años	Ninguno*	Años tras el comienzo de la ERT	Túbulos proximal y distal	Raramente	No	Ninguna
Quistes simples	No	50% de los mayores de 40 años	Ninguno*	Edad adulta	Cualquier localización (generalmente cortical)	No	No	Ninguna
NPT	AR	1:80.000	Nefrocistinas (NPHP1-11)	Infancia o adolescencia	TCD medular	No	Sí	Degeneración retiniana, malformaciones neurológicas, esqueléticas, hepáticas y cardíacas
NPQM	AD	Rara	MUC1 y uromodulina	Edad adulta	TCD medular	No	Sí	Hiperuricemia, gota
EMR	No	1:5.000-20.000	Ninguno*	30-40 años	Túbulo colector medular	No	No	Cálculos renales
Esclerosis tuberosa	AD	1:10.000	Hamartina (TSC1), tuberina (TSC2)	Infancia	Asa de Henle, TCD	Raramente	Raramente	Carcinoma de células renales, tubérculos, convulsiones, angiomiolipomas, hipertensión
Síndrome de VHL	AD	1:40.000	Proteína VHL	20-30 años	Nefronas corticales	Raramente	Raramente	Angioma retiniano, hemangioblastoma del SNC, carcinoma de células renales, feocromocitoma
Síndrome oral-facial-digital 1	XD	1:250.000	Proteína OFD1	Infancia o edad adulta	Glomérulos renales	Raramente	Sí	Malformaciones de cara, cavidad bucal y dedos, quistes hepáticos, retraso mental
SBB	AR	1:65.000-160.000	BBS 1-14	Edad adulta	Cálices renales	Raramente	Sí	Sindactilia y polidactilia, obesidad, distrofia retiniana, hipogenitalismo masculino, hipertensión, retraso mental

*Sin susceptibilidad genética conocida.
AD = autosómica dominante; AR = autosómica recesiva; EMR = espongiosis medular renal; ERT = enfermedad renal terminal; ITU = infección del tracto urinario; NFP = nefronoptisis; NPQA = nefropatía quística adquirida; NPQM = nefropatía quística medular; PQRAD = poliquistosis renal autosómica dominante; PQRAR = poliquistosis renal autosómica recesiva; SBB = síndrome de Bardet-Biedl; SNC = sistema nervioso central; TC = conducto colector; TCD = túbulo contorneado distal; VHL = von Hippel-Lindau; XD = ligado a X dominante.

La región 5' del gen *PKD1* humano (hasta el exón 33) se repite en el mismo cromosoma, dando lugar a aproximadamente seis copias de seudogenes similares a *PKD1*, que deben distinguirse del gen *PKD1* mediante análisis mutacional directo. Hasta la fecha, se han identificado 1.923 mutaciones sin sentido a lo largo de todo el gen (http://pkdb.mayo.edu/), pero especialmente en la mitad 3'. Las mutaciones de la mitad 5' del gen se asocian con afectación más grave, ya que solo el 19% de los pacientes conserva una función renal normal a los 60 años de edad (frente al 40% de los pacientes con mutaciones en la mitad 3'), y es más probable que presenten aneurismas intracerebrales y roturas de aneurismas.

El gen de 68 kb *PKD2* se localiza en el cromosoma 4q13-23. Transcribe 15 exones y genera un transcrito de 5 kb, que codifica una proteína de 968 residuos denominada policistina 2 (PC2). Hasta la fecha se han identificado 241 mutaciones heterogéneas del gen *PKD2*. La aparición de un mayor número de quistes a edades tempranas en la enfermedad por el gen *PKD1* en comparación con la del gen *PKD2* se debe probablemente a la mayor frecuencia de mutaciones en la región codificante del gen *PKD1*, que es más larga, y a la presencia de seis seudogenes similares a *PKD1* que podrían estar implicados en conversiones y reestructuraciones génicas por recombinación.

Dado que los quistes renales se forman a partir de aproximadamente un 1% de las nefronas, se ha propuesto que la inactivación somática del alelo *PKD1* o *PKD2* normal podría ser el principal mecanismo desencadenante del quiste (modelo del segundo evento o *second hit* somático). El estado de haploinsuficiencia de *PKD1* o *PKD2* provocaría amplias fluctuaciones estocásticas del nivel del producto del gen normal, pudiendo situarlo por debajo de un umbral crítico, causante de la enfermedad, en ausencia de un segundo evento somático (modelo de haploinsuficiencia). Cada vez se descubren más datos a favor de este modelo. Sigue siendo plausible que la inestabilidad genómica asociada al estado haploide de *PKD1* o *PKD2* pudiera aumentar la probabilidad de segundos eventos somáticos, que contribuirían a la progresión de la enfermedad al conferir a los quistes una ventaja para el crecimiento o la supervivencia.

Existen amplias variaciones en el comienzo en la gravedad de la PQRAD incluso entre miembros afectos de la misma familia. Esta variabilidad podría deberse a variaciones en la frecuencia y momento concreto de inactivación somática del alelo normal respectivo. La variabilidad en el comienzo en gravedad también podría deberse a una herencia bilineal de alelos mutantes de *PKD1* y *PKD2* o a la herencia de variantes hipomórficas o de penetrancia incompleta de uno de los genes. El mosaicismo de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

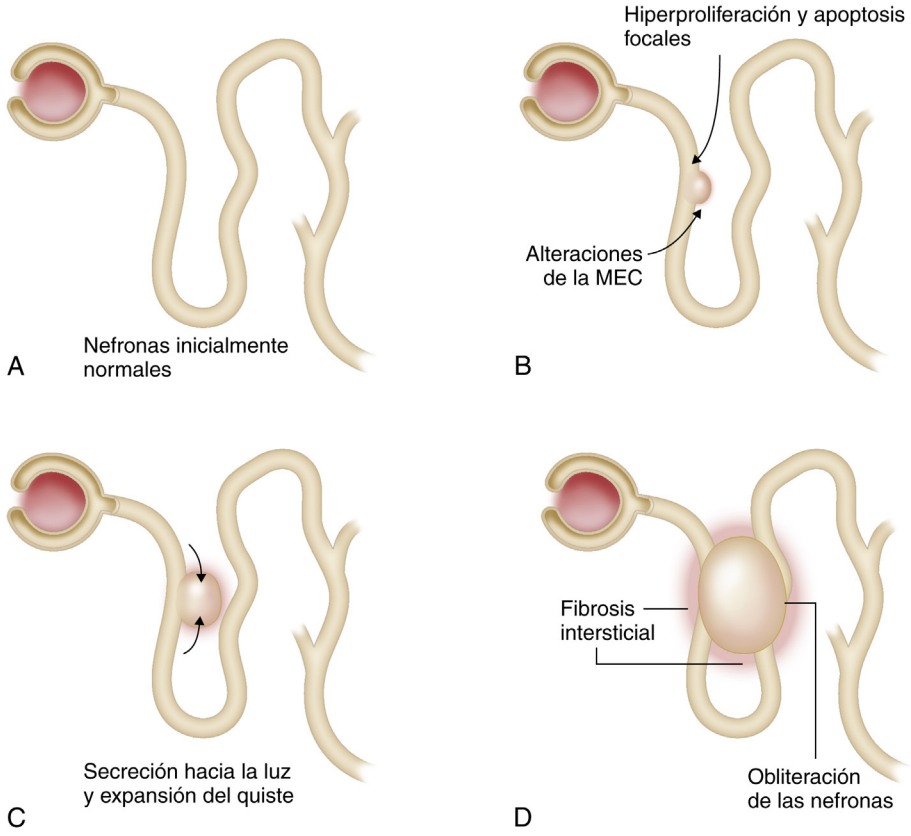

FIGURA 127-2. A a D. Pasos implicados en la formación de los quistes en la poliquistosis renal autosómica dominante. Obsérvese que este proceso ocurre cientos de miles de veces a lo largo de la evolución natural de la enfermedad. MEC = matriz extracelular.

un progenitor en quien la mutación ha surgido *de novo* podría provocar que uno de los hijos desarrolle la enfermedad mientras que otro permanece libre de ella, a pesar de compartir un haplotipo heredado idéntico en el locus *PKD*. La herencia digénica de alelos mutantes *PKD1, PKHD1, TSC2* o *HNF1B* puede dar origen a PQRAD en la infancia. Paradójicamente, la combinación de una inactivación condicional de las policistinas con la ablación de los cilios (al inactivar, por ejemplo, los genes ciliopáticos que codifican el componente cinesina heterotrimérica Kif3a del transporte intraflagelar [proteína ift20]) suprime el crecimiento de los quistes renales y hepáticos en niños y adultos. Otros locus modificadores, además de los genes conocidos de esta enfermedad, así como otros factores de riesgo no genéticos (p. ej., tabaco, cafeína y hormonas masculinas), también influyen probablemente en la variabilidad de la enfermedad.

Productos génicos

El gen *PKD1* codifica PC1, que consta de un gran ectodominio modular extracelular seguido por un segmento transmembrana de 11 pasos y un corto extremo carboxiterminal citoplásmico (e-fig. 127-1). El ectodominio PC1 contiene múltiples motivos estructurales funcionales, que también están presentes en los receptores de adhesión celular, lo que sugiere su participación en las interacciones célula-célula o célula-matriz (o ambas). La escisión de PC1 en un centro proteolítico de un receptor proximal de membrana acoplado a proteínas G situado dentro del dominio inductor de autoproteólisis del receptor acoplado a proteínas G es necesaria para su funcionamiento normal y da lugar a fragmentos N-terminal y C-terminal que se mantienen anclados. PC2, la proteína codificada por el gen *PKD2*, es una proteína que atraviesa seis veces la membrana y actúa como canal iónico permeable al calcio, no selectivo y dependiente de voltaje, con extremos amino y carboxílico citoplásmicos. Sus seis segmentos transmembrana guardan similitud topológica y de secuencia con el segmento carboxiterminal con seis segmentos transmembrana de PC1. El dominio de hélice superenrollada de los extremos carboxiterminales de PC1 y PC2 interaccionan entre ellos, facilitando la translocación de PC1 a la membrana plasmática y estabilizando la actividad de canal de PC2. Esta última función está regulada por la caseína cinasa 2 (CK2β), que se fija al dominio intracelular PLAT de la PC1.

PC1 y PC2 se expresan ampliamente en los tejidos, con cierto solapamiento congruente con su interacción directa. La expresión de PC1 es más alta en los tejidos fetales y a partir de ese momento disminuye, limitándose sobre todo al conducto colector en el riñón adulto. La expresión de PC1 se induce en riñones adultos lesionados. Por el contrario, la expresión renal de PC2 se mantiene a lo largo del desarrollo y es predominante en la porción ascendente gruesa y túbulos corticales distales medulares del riñón adulto normal. La PC1 se encuentra en múltiples áreas de la membrana celular, como cilios primarios, uniones de adherencia, desmosomas y uniones focales, así como en las vesículas intracelulares. La PC2 se encuentra en los cilios primarios y en la membrana basolateral, el retículo endoplásmico, el centrosoma y los husos mitóticos de las células en división. Tanto PC1 como PC2 se encuentran también en las vesículas de tipo exosoma urinarias.

Estudios experimentales han sugerido que los túbulos renales en desarrollo, con alto índice proliferativo, son más sensibles a la reducción de los niveles de PC1 o PC2 y que la intensidad de la enfermedad se modifica radicalmente dependiendo de cuándo se produzca la inactivación génica. La inactivación de *Pkd1* o *Pkd2* en ratones durante la proliferación del epitelio tubular inmaduro provoca la formación masiva de quistes y la muerte del embrión o neonato, pero, si la inactivación se produce cuando el epitelio renal ya se ha diferenciado en segmentos de nefrona reconocibles, la enfermedad resultante es leve. El mantenimiento de altos índices proliferativos en el epitelio de la nefrona distal en relación con los de la nefrona proximal podría explicar el predominio de los quistes en la nefrona distal en la PQRAD del adulto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PQRAD tiene una presentación muy variable, incluso dentro de la misma familia. Los rasgos clínicos de la PQRAD asociada al gen *PKD2* son indistinguibles de los de la enfermedad asociada al gen *PKD1*. Sin embargo, la enfermedad por *PKD2* es más leve, con una edad media de inicio superior (74 años frente a unos 54 años para la enfermedad asociada al gen *PKD1*) debido a que se desarrollan menos quistes a edades tempranas, más que a un crecimiento más lento de los quistes.[2]

A pesar de que la penetrancia se calcula en un 100% a los 90 años, solo la mitad de los individuos con mutaciones heterocigotas de *PKD1* o *PKD2* llegan a ser diagnosticados de PQRAD. De ellos, la mayoría se descubre en la tercera o cuarta décadas de la vida, por síntomas relacionados con la nefropatía quística. Sin embargo, la PQRAD puede desarrollarse a cualquier edad, incluso durante el primer año de vida, y puede tener una presentación extrarrenal. La nefromegalia puede dominar el cuadro clínico, con distensión, molestias o dolores abdominales; sin embargo, la nefromegalia también puede descubrirse casualmente en la exploración física o tras realizar estudios radiológicos del abdomen.

La nicturia, uno de los primeros signos de función renal alterada en la PQRAD, refleja el deterioro de la capacidad de concentración urinaria debido a la destrucción de la arquitectura renal por los quistes. La hematuria es típica, pero la proteinuria es menor que en otras muchas nefropatías. Los quistes pueden sangrar y a veces se rompen, lo que puede ocurrir espontáneamente o tras un traumatismo, provocando dolor intenso y hematuria. La anemia es menos llamativa que en otras nefropatías, probablemente debido a que la secreción de eritropoyetina se mantiene relativamente conservada. Aparecen cálculos renales (cap. 126) en el 20-36% de los pacientes,

booksmedicos.org

siendo los cálculos de ácido úrico algo más frecuentes que los de oxalato cálcico; entre los factores predisponentes están la estasis urinaria, la menor reabsorción de urea en la médula, el bajo pH urinario, hipocitraturia, hiperoxaluria, hipercalciuria e hipomagnesiuria. La infección quística recidivante (cap. 284), generalmente por microorganismos que infectan con frecuencia las vías urinarias, se caracteriza por dolor abdominal o en fosa renal, fiebre, escalofríos, leucocitosis y, ocasionalmente, sepsis.

La afectación cardiovascular, frecuente en la PQRAD, se manifiesta por disfunción diastólica biventricular, incluso en pacientes jóvenes con presión arterial y función renal normales, aneurismas aórticos torácicos y abdominales y aneurismas cervicocefálicos y coronarios.[3] La hipertensión arterial está presente en alrededor del 70% de los casos antes de que aparezca la disfunción renal. El desarrollo de hipertensión a edades tempranas se asocia a un riesgo cuatro veces mayor de ERT y de morbilidad cardiovascular. El riesgo de preeclampsia también es mayor que en la población general.

Se calcula que del 4 al 17% de las personas con PQRAD desarrolla aneurismas saculares cerebrales (cap. 408),[4] prevalencia entre 4 y 10 veces mayor que la de la población general. Estos aneurismas tienden a acumularse en algunas familias, lo que hace que la PQRAD forme parte de un grupo de enfermedades caracterizadas por aneurismas cerebrales heredados de forma autosómica dominante. Los aneurismas asociados a la PQRAD tienden a romperse con tamaños más pequeños y en individuos más jóvenes, como media 10 años más jóvenes que entre la población general. Aunque suelen ser clínicamente asintomáticos, hay aneurismas cerebrales intactos que pueden producir síntomas neurológicos focales y cefaleas. Por el contrario, los aneurismas que se rompen pueden provocar hemorragias subaracnoideas (cap. 408) con presentaciones aparatosas como cefalea intensa, convulsiones, alteración del nivel de conciencia y muerte. Los aneurismas aórticos y coronarios también son más prevalentes en pacientes con PQRAD, y la frecuencia de insuficiencia aórtica es mayor.

Aunque casi nunca son lo bastante graves como para causar insuficiencia hepática terminal, con la edad aparecen quistes hepáticos en el 30 al 80% de los pacientes con PQRAD, que pueden dar lugar a signos y síntomas por efecto masa, infección, hemorragia o rotura.[5] En mujeres, la ingesta de estrógenos y la multiparidad son factores de riesgo para el desarrollo de quistes más grandes y más sintomáticos. Los quistes que se forman a veces en otros órganos, como páncreas, bazo, cerebro, ovarios, epidídimo y próstata, suelen ser asintomáticos.[6] Pueden observarse alteraciones de los espermatozoides o de su movilidad, pero raramente provocan infertilidad masculina. Las bronquiectasias (cap. 90) son tres veces más frecuentes, las hernias inguinales también pueden ser más prevalentes y la diverticulosis y diverticulitis del colon son más comunes en los pacientes con ERT secundaria a PQRAD.

DIAGNÓSTICO

La nefromegalia, que aparece típicamente en la tercera o cuarta décadas de la vida en personas con antecedentes familiares, y las manifestaciones extrarrenales frecuentes, como la hipertensión, son datos que hacen sospechar el diagnóstico de PQRAD. La ecografía suele confirmar el diagnóstico. Dado que solo el 60% de los afectados tienen antecedentes familiares conocidos de PQRAD, puede ser necesario el cribado de padres y abuelos asintomáticos para detectar casos de PQRAD asintomática relevante.

El diagnóstico de PQRAD puede realizarse en un sujeto asintomático mediante ecografía (fig. 127-3A).[7] Para no confundirla con los quistes simples, frecuentes con la edad, la PQRAD se diagnostica cuando se observan al menos tres quistes renales (distribuidos en un riñón o ambos) en individuos de 15 a 29 años (sensibilidad, 0,82; especificidad, 1) o de 30 a 39 años (sensibilidad, 0,96; especificidad, 1), cuando se observan al menos dos quistes en cada riñón en individuos de 40 a 59 años (sensibilidad, 1; especificidad 0,99) o cuando se observan al menos cuatro quistes en cada riñón en individuos de 60 años o más (sensibilidad, 1; especificidad, 1). Menos de dos quistes renales en un individuo de una familia con PQRAD de genotipo desconocido y de 40 años o más, o bien la ausencia de quistes renales en un individuo de 30 a 39 años, es suficiente para descartar la enfermedad, con valores predictivos negativos del 100 y del 99,3%, respectivamente. Una ecografía negativa es menos precisa para descartar la enfermedad en individuos menores de 30 años, por lo que se recomienda la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM). Cuando un familiar joven es evaluado como posible donante para un enfermo con PQRAD terminal, es necesario realizar una TC o angiografía por resonancia magnética (ARM), ya que estas pruebas pueden detectar quistes de 3 mm, a diferencia de la ecografía, que solo detecta quistes de 10 mm.

Cada vez se detectan más aneurismas cerebrales mediante RM en pacientes con PQRAD. La angiografía cerebral de cuatro vasos sigue siendo el método de referencia y a menudo se emplea en la planificación quirúrgica.

Existen pruebas comerciales para el diagnóstico de PQRAD mediante secuenciación directa del ADN que detectan mutaciones en más del 90% de los individuos afectados. La secuenciación del exoma de nueva generación podría tener una sensibilidad y especificidad mucho más altas para el diagnóstico.[8] Se recomienda realizar la prueba cuando los resultados de las pruebas radiológicas no sean concluyentes, en donantes jóvenes pertenecientes a una familia con PQRAD y con pruebas de imagen negativas o para facilitar el diagnóstico genético previo a la implantación. La gran heterogeneidad alélica de las mutaciones de los genes *PKD1* y *PKD2*, así como la escasez de correlaciones fenotipo-genotipo, hace que el diagnóstico a partir del ADN sea complejo.

Seguimiento de la progresión de la afectación renal

A pesar de la expansión progresiva de los quistes renales, la filtración glomerular (FG) y la creatinina sérica suelen mantenerse dentro de límites normales en los pacientes con PQRAD hasta la cuarta o la sexta décadas de la vida. Estos marcadores no son, por tanto, lo bastante sensibles para vigilar la progresión de la afectación renal, especialmente en pacientes jóvenes. La disminución del flujo sanguíneo renal es el indicador más sensible de progresión. En las fases precoces de la PQRAD, cuando la FG todavía es normal, se puede vigilar de forma fiable la progresión de la enfermedad calculando el volumen total renal ajustado en función de la talla a partir de mediciones de longitud, anchura y espesor del riñón con RM, TC o ecografía. Un volumen renal basal de 600 cm^3 o superior predice el desarrollo de insuficiente renal con una precisión del 75% a los 8 años de seguimiento. Aunque la RM con contraste de gadolinio muestra con gran detalle las estructuras renales, se recomienda vigilar el volumen renal con RM sin gadolinio, especialmente en pacientes con PQRAD con FG disminuida, debido al riesgo de fibrosis sistémica nefrógena (cap. 267), que puede empeorar aún más la insuficiencia renal. El volumen renal de los pacientes con PQRAD aumenta progresivamente en la mayoría de los casos, pero a velocidades muy distintas, que oscilan desde menos del 1% anual hasta más del 10%, y la función renal disminuye al aumentar el volumen renal.[9] Volúmenes renales superiores a 1.500 ml se acompañan a menudo de disminución de la FG y hematuria macroscópica e indefectiblemente de hipertensión arterial.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Las estrategias terapéuticas se basan en la vigilancia y el tratamiento de las complicaciones de la PQRAD y en el asesoramiento. Son fundamentales el seguimiento y el tratamiento eficaz de la hipertensión (cap. 67; v. tablas 67-7 y 67-8), ya que los pacientes hipertensos presentan un mayor incremento anual del volumen renal, además de una mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, cardiopatía

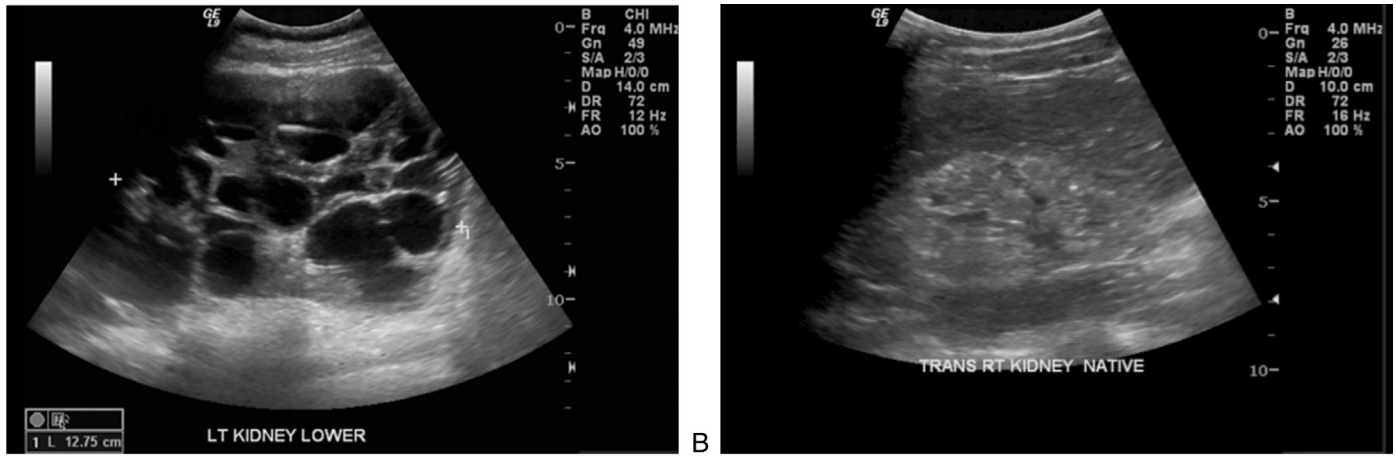

FIGURA 127-3. **A. Imagen ecográfica del riñón de un paciente con poliquistosis renal autosómica dominante. B. Imagen ecográfica del riñón de un paciente con poliquistosis renal autosómica recesiva. (Por cortesía de los Dres. Javier M. Romero y Jennifer A. McDowell, Massachusetts General Hospital.)**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

isquémica e ictus, en comparación con los normotensos. Los objetivos de control de la presión arterial son los mismos que en otras nefropatías, es decir, presión arterial de 120/80 mmHg con ausencia de síntomas. Los datos clínicos y experimentales sugieren que la medicación más adecuada son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), ya que favorecen una mayor reversión de la hipertrofia ventricular izquierda para una misma reducción de la presión arterial, en comparación con los antagonistas del calcio, en los pacientes con PQRAD.

El tratamiento de las infecciones del tracto urinario (cap. 284) y la prevención de la nefrolitiasis (cap. 126) son idénticos que en la población general y se basan en el tratamiento antimicrobiano y el aumento de la ingesta de líquidos, respectivamente. Las infecciones de los quistes renales y hepáticos responden bien a antibióticos lipófilos con capacidad de penetrar en el quiste, como ciprofloxacino, trimetoprim, clindamicina y vancomicina. La elección del antibiótico se realiza en función de las sensibilidades en los cultivos de sangre u orina.

Los quistes pueden sangrar y romperse, provocando dolor y hematuria, que generalmente se tratan de forma conservadora con reposo y analgésicos; es mejor evitar los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) debido a su acción antiagregante plaquetaria y a su posible toxicidad renal. Como alternativas pueden emplearse paracetamol en dosis de 500 mg hasta cada 4 h en caso de dolor leve o moderado y fármacos no opiáceos como el tramadol en dosis de 50 mg hasta cada 4 h para el dolor moderado a intenso. Se pueden añadir opiáceos orales o transdérmicos (v. tabla 30-5) si es necesario. Se debe aconsejar a los pacientes con riñones agrandados que eviten los deportes de contacto y, si los riñones son muy grandes, deben evitar el uso de cinturones y cinturones de seguridad. Algunos pacientes con quistes especialmente dolorosos pueden responder a la aspiración del líquido del quiste, al destechamiento de este o a la esclerosis con etanol.

La nefrectomía está raramente indicada antes de la aparición de la ERT. Los tratamientos renales sustitutivos, incluido el trasplante renal (cap. 131), son tan eficaces, al menos, como en otras causas de ERT.

El gran agrandamiento quístico del hígado observado con frecuencia en mujeres de mediana edad con PQRAD hace que sea prudente evitar la toma de estrógenos y los embarazos repetidos. La hepatectomía parcial ha logrado mejorar la calidad de vida en pacientes con hepatomegalia importante.

No se recomienda el cribado mediante angiografía por resonancia magnética (ARM) en personas asintomáticas sin antecedentes familiares de aneurisma cerebral o hemorragia subaracnoidea. Sí se aconseja, no obstante, en individuos con antecedentes personales o familiares y en quienes experimenten cefaleas intensas o síntomas o signos del sistema nervioso central de nueva aparición. También se puede contemplar en sujetos con ocupaciones de alto riesgo, como pilotos de avión y pacientes con ansiedad incapacitante. El riesgo de que un paciente con antecedentes familiares desarrolle un nuevo aneurisma tras una angiografía por ARM inicialmente negativa es del 2,6% tras un seguimiento medio de 9,8 años, por lo que el nuevo cribado cada 5 o 10 años puede ser suficiente en estos casos, sobre todo en pacientes con hipertensión de comienzo precoz o antecedentes de tabaquismo intenso. Los individuos asintomáticos con antecedentes familiares de aneurismas cerebrales y ARM positiva deben ser seguidos estrechamente por un neurocirujano y vigilados mediante ARM anual. La decisión de practicar un pinzamiento quirúrgico o una embolización endovascular debe tomarse en función de la edad del paciente, el tamaño del aneurisma y su localización, así como de los antecedentes de hemorragia cerebral previa (cap. 408).

Debe avisarse a los pacientes de que sus hijos tienen una probabilidad del 50% de heredar la mutación de la línea germinal causante de la enfermedad. El diagnóstico mediante ADN es el más útil para identificar la mutación prenatalmente o antes de la implantación. En el futuro, la mayor disponibilidad y menor coste del diagnóstico a través del ADN y el desarrollo de nuevas y prometedoras opciones terapéuticas convertirán el asesoramiento en un componente cada vez más importante de la prevención.

Tratamientos experimentales

Los esfuerzos terapéuticos se dirigen en la actualidad contra la proliferación excesiva del epitelio quístico y la secreción anómala de líquido hacia el interior de los quistes (e-fig. 127-2). Hasta ahora, el único tratamiento específico efectivo es el tolvaptán oral (45-90 mg por la mañana y 15-30 mg por la tarde, según tolerancia), que reduce el crecimiento del volumen total renal y la disminución de la función renal en un período de 3 años en comparación con el placebo.[A1] Sin embargo, el tolvaptán se acompaña también de una cuadruplicación del daño renal y no es tolerado por casi el 25% de los pacientes. En consecuencia, el tolvaptán no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la PQRAD. El octreótido es un análogo metabólicamente estable de somatostatina que puede (a dosis de 40 mg cada 28 días) reducir la expansión de los quistes renales, aunque no hace más lenta la pérdida de función renal y también se acompaña de efectos secundarios considerables[A2–A4] En metaanálisis, los inhibidores del complejo 1 de rapamicina, como sirolimús y everolimús, no han mostrado utilidad.[A4 A5] Estos datos sugieren que el crecimiento de los quistes podría no ser el determinante principal del descenso de la función renal.

PRONÓSTICO

La velocidad de progresión de la enfermedad renal es mayor en hombres con hipertensión mal controlada, diagnosticados a edades más tempranas y con mutaciones del gen *PKD1*. Los quistes renales se desarrollan antes en la enfermedad por *PKD1* que por *PKD2*, aunque la velocidad de expansión es similar, lo que indica que la diferencia fenotípica básica afecta a la aparición del quiste y no a su crecimiento. Mientras que la presencia de un familiar afectado que haya desarrollado ERT a los 60 años es muy predictiva de enfermedad por *PKD1* (valor predictivo positivo, 100%; sensibilidad, 75%), el desarrollo de ERT después de los 70 años en un familiar es muy predictivo de enfermedad por *PKD2* (valor predictivo positivo, 95%; sensibilidad, 75%). Alrededor del 5% de todos los pacientes con PQRAD y aneurismas cerebrales fallecen debido a la rotura de un aneurisma.

POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La PQRAR es una enfermedad multiorgánica de la infancia caracterizada por PQR precoz con dilatación de los conductos colectores renales, hipertensión sistémica, disgenesia de la placa ductal biliar en recién nacidos y fibrosis del espacio porta en niños mayores.

BIOPATOLOGÍA

La PQRAR se ha relacionado con mutaciones heterogéneas de un único gen, *PKHD1 (polycystic kidney and hepatic disease 1)*. El gen *PKHD1* se localiza en el cromosoma 6q21, posee 67 exones y abarca una región genómica de unas 470 kb; el segmento de lectura abierta más largo es de 12.222 pares de bases de longitud. El gen *PKHD1* codifica una proteína de membrana especial de tipo I, la fibrocistina/poliductina, de 4.074 aminoácidos, que consta de un gran segmento extracelular y un corto extremo carboxiterminal citoplásmico. No está clara la función fisiológica precisa de la fibrocistina/poliductina en los epitelios del conducto colector y el conducto biliar, pero se sabe que sus dominios intervienen en la motilidad y la invasión celular, en la fijación de proteínas e hidratos de carbono extracelulares, y en la catálisis de la hidrólisis de polisacáridos. Transcritos de *PKHD1* empalmados de forma alternativa codifican una proteína de membrana con dominios extracelulares variables, así como formas que carecen del segmento transmembrana. Mutaciones homocigotas de un codón finalizador de *PKHD1* se asocian a nefropatía perinatal, mientras que los pacientes con mutaciones homocigotas en codones con sentido alterado se manifiestan más tarde debido a que se produce algo de proteína funcional.

La proteína fibrocistina/poliductina codificada por *PKHD1* se expresa predominantemente en los conductos colectores corticales y medulares, y en las porciones gruesas ascendentes del asa de Henle. También se encuentra en menor medida en páncreas, hígado y pulmones, que también se ven afectados en la PQRAR. La fibrocistina/poliductina, como otras muchas proteínas cistógenas, se encuentra también en los cuerpos basales y en los cilios apicales primarios, lo que sugiere que es importante para mantener la integridad estructural de los cilios.

La pérdida de la proteína fibrocistina/poliductina hace que disminuya la PC2. Las interacciones entre fibrocistina/poliductina y PC2 pueden regular la entrada de calcio mediada por PC2. Se ha propuesto que la cistogenia de la PQRAD y la PQRAR comparten un mecanismo común y que la variabilidad del fenotipo depende del grado de expresión de PC2 en cada paciente. Sin embargo, los quistes renales pueden originarse en cualquier parte de la nefrona y se separan de ella en la PQRAD, pero se originan en la nefrona distal y permanecen unidos a ella en la PQRAD, lo que indica que probablemente existan vías de señalización adicionales, específicas de cada enfermedad y producto génico, que explicarían estas diferencias anatómicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la PQRAD puede detectarse por el descubrimiento radiológico de quistes renales antes del nacimiento o en la vida adulta, generalmente se manifiesta por masas abdominales bilaterales e insuficiencia renal en la infancia. La tasa de mortalidad es del 30%, debido a hipoplasia pulmonar grave; esta hipoplasia pulmonar probablemente se deba al oligohidramnios secundario a la nefropatía intrauterina. La hipertensión es casi universal, aparece típicamente antes de que sea evidente la insuficiencia renal y probablemente acelere el deterioro de la función renal. Pueden observarse manifestaciones de disfunción tubular renal como poliuria, enuresis, hiponatremia y acidosis metabólica hiperclorémica. También pueden producirse complicaciones relacionadas con infección y rotura de quistes, aunque la hematuria es poco frecuente. La ERT puede tardar hasta 20 años en desarrollarse y en unos pocos casos no llega a producirse.

La fibrosis hepática, secundaria a dilatación de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos, se manifiesta por colangitis ascendente recidivante (cap. 155) y por hipertensión portal con esplenomegalia y varices esofágicas. La fibrosis pancreática con repercusión clínica es rara.

DIAGNÓSTICO

La demostración mediante ecografía abdominal (fig. 127-3B) o TC de unos riñones simétricamente poliquísticos simétricamente alargados y que conservan su morfología reniforme (debido a dilatación microquística uniforme de los conductos

booksmedicos.org

colectores) y de fibrosis hepática es suficiente para diagnosticar una PQRAR. A diferencia de los quistes de la PQRAD, los de la PQRAR tienden a mantener sus conexiones con las nefronas originarias. Aparte de algún hermano afectado ocasionalmente, no suele haber antecedentes familiares. Para distinguir entre PQRAR y PQRAR, especialmente en niños o adultos jóvenes, puede ser necesaria una biopsia de hígado para documentar una fibrosis hepática no detectable de otro modo. Las pruebas de diagnóstico genético de la PQRAR son útiles para establecer un diagnóstico definitivo, sobre todo en pacientes con enfermedad de aparición tardía y también para el diagnóstico preimplantacional y prenatal.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO Tto

Al no existir un tratamiento específico para la PQRAR, los objetivos terapéuticos se centran en la detección precoz y el tratamiento de complicaciones como hipertensión, infecciones de orina o quísticas, ERT e hipertensión portal. Los pacientes con PQRAR que presentan enfermedad renal perinatal pueden requerir un trasplante de riñón al final de la niñez. El tratamiento de la hipertensión portal puede requerir un trasplante hepático o una derivación portosistémica (cap. 154). El tratamiento de la hipertensión se inicia con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina (v. tablas 67-7 y 67-8), que suelen ser eficaces. Como en todos los niños con ERT, es fundamental vigilar la nutrición y la osteodistrofia renal (cap. 130). Con la mejoría de la sensibilidad de las pruebas de diagnóstico genético, el asesoramiento genético adquirirá un papel más activo en la prevención.

PRONÓSTICO

En los pacientes con PQRAR, las tasas de mortalidad más altas se dan durante el primer año de vida. Alrededor del 50 al 80% de los pacientes sobrevive, hasta los 15 años.

NEFRONOPTISIS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La nefronoptisis (NFP) es la causa genética de ERT más frecuente en la infancia y adolescencia, donde representa entre el 5 y el 15% de los casos de ERT.[10] Se trata de un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones de diversos genes que codifican nefrocistinas, proteínas expresadas en el centrosoma y el cuerpo basal de los cilios primarios y también algunas en las uniones de adherencia o en las adhesiones focales de los epitelios. Mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas de al menos 11 genes conocidos (*NPHP1* a *NHP11*) explican en torno al 30% de los casos. Se han descrito variantes infantil, juvenil y de la adolescencia en función de la edad media de aparición de la ERT. La NFP infantil se caracteriza por mutaciones del gen *NPHP2*. La forma juvenil más frecuente es la causada por el gen *NPHP1* y la forma adolescente se debe a mutaciones de *NHPH3*. Al igual que en otras nefropatías de origen genético, la progresión a ERT depende en parte del tipo y la gravedad del defecto genético.

La nefronoptisis se caracteriza anatomopatológicamente por fibrosis intersticial renal, por atrofia tubular con engrosamiento y destrucción de la membrana basal y por quistes y divertículos renales localizados sobre todo en las asas de Henle y los túbulos distales a la altura de la unión corticomedular. El tamaño renal suele ser normal o disminuido, excepto en la rara variante infantil que provoca ERT hacia los 3 años. La expresión de genes NPHP en localizaciones extrarrenales explica las alteraciones retinianas, neurológicas, hepáticas y esqueléticas asociadas. Cada uno de los genes NPHP se asocia a un fenotipo algo distinto, aunque algunos comparten fenotipos comunes, explicados por interacciones proteína-proteína entre dos o más nefrocistinas. Los síndromes cerebeloso-ocular-renales asociados con la NFP pueden incluir a veces una retinitis pigmentaria de aparición precoz, cuando el síndrome es causado por mutaciones de *NPHP5* y *NPHP6*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de presentación son poliuria, retraso del crecimiento y anemia. La poliuria aparece pronto, debido a la menor capacidad de concentración de la orina y a la pérdida de sal. El retraso del crecimiento se relaciona con la deshidratación crónica, y la aparición de ERT condiciona tanto retraso del crecimiento como anemia. La presión arterial es normal y no hay edemas antes del desarrollo de insuficiencia renal. No hay hematuria ni proteinuria, o son mínimas. Los pacientes con mutaciones de genes NPHP específicos pueden presentar también defectos oculares, apraxia oculomotora, amaurosis congénita, retinitis pigmentaria, anomalías de los nervios, ataxia cerebelosa, convulsiones, fibrosis hepática, defectos esqueléticos, escoliosis, fisura palatina y transposición visceral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se fundamenta en la sospecha clínica de la enfermedad en un niño o adolescente que presenta ERT y manifestaciones extrarrenales como movimientos oculares anómalos, ceguera, retraso mental y polidactilia. El diagnóstico diferencial incluye displasia renal, PQRAD de inicio precoz, obstrucción de las vías urinarias y PQRAR. Deben practicarse ecografía abdominal, RM (sin gadolinio), electrorretinografía y evaluación neurológica y oftalmológica completa para estudiar el estado renal, hepático, retiniano y neurológico del paciente. Una ecografía renal que muestre pérdida de la diferenciación corticomedular, aumento de la ecogenicidad del parénquima y en ocasiones pequeños quistes medulares o corticomedulares en un riñón de tamaño normal o moderadamente disminuido es muy sugestiva de NFP juvenil en un niño con uremia grave. Pueden ser necesarias pruebas genéticas para establecer un diagnóstico concluyente. Si no se dispone de pruebas genéticas, puede ser necesaria la biopsia renal para buscar signos de nefritis tubulointersticial que confirmen el diagnóstico.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO Tto

El tratamiento es en buena medida sintomático y se centra en la insuficiencia renal progresiva y la necesidad de diálisis y trasplante. Es factible realizar pruebas genéticas prenatales en familias con diagnóstico genético de NFP. Las pruebas de ADN son las más útiles para identificar la mutación de la línea germinal prenatalmente o antes de la implantación.

NEFROPATÍA QUÍSTICA MEDULAR

La nefropatía quística medular es una nefropatía intersticial autosómica dominante que provoca insuficiencia renal a partir de la cuarta década de la vida. Es menos frecuente que la NFP autosómica recesiva, con la que comparte diversos rasgos histológicos, como la desintegración de la membrana basal tubular, la formación de quistes en los túbulos y la inflamación y fibrosis tubulointersticiales.

La nefropatía quística medular se debe a mutaciones en dos genes: *MCKD1* y *MCKD2*. *MCKD1* codifica la mucina 1 (MUC1), una proteína transmembrana expresada en el riñón pero de función desconocida. Estudios con ratones con genes inactivados muestran que *Muc1* no es imprescindible, lo que sugiere un modo de acción dominante negativo y/o por aumento de función de la proteína mutante en los seres humanos. El gen *MCKD2* codifica una proteína no ciliar de 85 kDa, la uromodulina, que se expresa en la cara luminal del epitelio renal de la porción ascendente gruesa del asa de Henle y del comienzo de los túbulos contorneados distales. La uromodulina se ha relacionado con el metabolismo del urato, la inhibición de la formación de cálculos y la respuesta inmunitaria renal. La nefropatía hiperuricémica juvenil familiar y la nefropatía glomeruloquística son dos enfermedades poco frecuentes pero bien definidas, secundarias a alelos de *MCKD2*. La primera se caracteriza por quistes glomerulares, artritis gotosa con hiperuricemia e ERT de comienzo precoz; y la segunda, por alteración de la capacidad de concentración de la orina y disminución de la excreción de ácido úrico.

Las mutaciones de *MCKD1* y *MCKD2* dan lugar a un cuadro clínico similar, excepto por la aparición más temprana de ERT y de gota precoz en las mutaciones de *MCKD2*. La poliuria y la anemia no suelen estar presentes en las fases iniciales de la enfermedad renal. La hipertensión es probablemente secundaria a la insuficiencia renal.

Los quistes corticomedulares, presentes en la mayoría de los pacientes adultos, no siempre se detectan en la ecografía o la TC porque tienden a ser muy pequeños. Salvo en lo referido al tratamiento de la gota (cap. 273), el tratamiento es similar al de los enfermos con NFP.

ESPONGIOSIS MEDULAR RENAL

La espongiosis medular renal es una enfermedad poco frecuente de patogenia desconocida y caracterizada por dilataciones adquiridas congénitamente de los conductos colectores medulares internos y papilares, hipercalciuria y una leve alteración de la concentración y acidificación urinaria secundaria a disfunción tubular.[11] Los pacientes suelen consultar por hematuria y cálculos renales recidivantes, generalmente en la segunda o tercera décadas de la vida. La espongiosis medular renal puede ser también un hallazgo casual en una urografía intravenosa, donde se observa una acumulación característica del material de contraste en los conductos colectores quísticos. La ERT es poco frecuente y el pronóstico a largo plazo es excelente.

OTROS SÍNDROMES QUÍSTICOS HEREDITARIOS

El síndrome de Bardet-Biedl es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por pérdida de visión; obesidad; hipertensión; distrofia de manos, riñones y genitales masculinos; retraso del desarrollo de las habilidades motoras; y problemas de conducta. Se han identificado mutaciones en al menos 14 genes BBS implicados en el mantenimiento y el funcionamiento de los cilios. En torno al 45% de los casos se deben a mutaciones de *BBS1* o *BBS10*, pero en alrededor del 25% de los casos no se ha identificado el gen defectuoso. En los riñones aparecen sobre todo quistes y dilataciones caliciales que se diagnostican mejor con la urografía intravenosa que con la ecografía. La afectación de la función renal es frecuente y constituye una causa importante de mortalidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El síndrome oral-facial-digital es una ciliopatía poco frecuente que afecta al desarrollo neurológico y se caracteriza por malformaciones en cerebro, cara, cavidad bucal y dedos. Se hereda con un patrón dominante ligado a X y se debe a defectos del gen *OFD1,* que codifica la proteína OFD1, expresada en el centrosoma y el cuerpo basal de los cilios primarios, aunque su función no se ha determinado. Se observan quistes renales (sobre todo glomerulares) en hasta el 50% de los pacientes, todos ellos de sexo femenino; los hombres portadores de la mutación fallecen en el útero. Se ha descrito ERT en niñas y mujeres afectadas de 11 a 72 años.

Otros trastornos autosómicos dominantes con formación de quistes son la esclerosis tuberosa y el síndrome de von Hippel-Lindau (cap. 417). En la esclerosis tuberosa, la formación de quistes suele asociarse a hipertensión; esta enfermedad puede parecerse a la PQRAD y se acompaña de una incidencia de alrededor del 5% de carcinoma de células renales. En el síndrome de von Hippel-Lindau, la formación de quistes puede asemejarse a la PQRAD y, lo que es más importante, el síndrome se asocia a una incidencia del 25% de carcinoma de células renales.

NEFROPATÍA QUÍSTICA ADQUIRIDA

La nefropatía quística adquirida se limita fundamentalmente a la población con ERT en diálisis (cap. 131). Los quistes se forman a partir de dilataciones de los túbulos proximales y distales en pequeños riñones con insuficiencia terminal, independientemente de su causa, modo de diálisis o presencia de un riñón trasplantado funcionante. Entre los factores de riesgo identificados están la duración de la ERT, la edad, el sexo masculino, la raza negra y la hipopotasemia crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La nefropatía quística adquirida suele ser asintomática, pero en ocasiones los riñones pueden alcanzar gran tamaño y ocasionar molestias abdominales y dolor. La hemorragia quística es más frecuente que la infección y se manifiesta por dolor en fosa renal, anemia o hematuria. La complicación más importante de la nefropatía quística adquirida es la degeneración maligna, dando lugar a un carcinoma de células renales (cap. 197). Los carcinomas suelen manifestarse por hematuria y son entre 2 y 200 veces más frecuentes en pacientes con nefropatía quística adquirida que en otros enfermos en diálisis.

La nefropatía quística adquirida se diagnostica mediante ecografía o TC, al observarse quistes renales múltiples bilaterales en un paciente con insuficiencia renal crónica o ERT preexistente. A diferencia de en la PQRAD y la PQRAR, los riñones no suelen estar aumentados de tamaño y no hay antecedentes familiares de PQR. La TC y la RM son preferibles para detectar quistes en riñones pequeños y para detectar neoplasias malignas.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTOS

Tto

No existe ninguna estrategia para prevenir la aparición o retrasar la expansión de los quistes renales en los pacientes en hemodiálisis, aunque los quistes pueden estabilizarse o revertirse tras un trasplante renal exitoso. La hematuria macroscópica o de nueva aparición es sospechosa de carcinoma de células renales (cap. 197), que debe ser evaluado con ecografía y TC con contraste. Cualquier indicio de formación de tabiques, material sólido o captación de contraste en un quiste es sospechoso de carcinoma y justifica plantear la nefrectomía.

PRONÓSTICO

La nefropatía quística adquirida no afecta a la supervivencia. La incidencia de carcinoma de células renales en pacientes con nefropatía quística adquirida es de aproximadamente un 0,18% anual. Aunque es menos frecuente que existan metástasis en el momento del diagnóstico en la nefropatía quística adquirida que en otros pacientes con carcinoma de células renales, las tasas de mortalidad a los 5 años son más altas, probablemente debido a la coexistencia casi invariable de ERT.

Bibliografía de grado A

A1. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:2407-2418.

A2. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1052-1061.

A3. Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2013;382:1485-1495.

A4. Myint T, Rangan G, Webster A. Treatments to slow progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: systematic review and meta analysis of randomized trials. *Nephrology (Carlton).* 2014;19:217-226.

A5. Liu YM, Shao YQ, He Q. Sirolimus for treatment of autosomal-dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplant Proc.* 2014;46:66-74.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

128

NEFROPATÍAS HEREDITARIAS Y ALTERACIONES DEL DESARROLLO DEL TRACTO URINARIO

LISA M. GUAY-WOODFORD

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEFROPATÍAS HEREDITARIAS

El túbulo proximal es el responsable de la reabsorción de la mayor parte de la glucosa, aminoácidos, ácido úrico, fosfato, bicarbonato y proteínas de bajo peso molecular que se filtran. El asa de Henle y la nefrona distal reabsorben alrededor del 30% del cloruro sódico filtrado y el 50% de los cationes divalentes filtrados. El tubo colector, sometido al control regulador de la aldosterona, realiza un ajuste fino de la reabsorción de sodio y secreta iones potasio e hidrogeniones. En el tubo colector terminal, la hormona antidiurética regula la reabsorción de agua y la concentración de la orina.

Los trastornos tubulares renales hereditarios son un grupo de afecciones en las que se altera la reabsorción tubular renal normal de iones, solutos orgánicos y agua (cap. 116) debido a defectos en genes simples.[1] Estos defectos se pueden clasificar según el segmento de la nefrona afectado (tabla 128-1).

Alteraciones de la función del túbulo proximal

CISTINURIA

La cistinuria se caracteriza por la reabsorción defectuosa en el túbulo proximal de cistina y aminoácidos dibásicos, lo que da lugar al aumento de excreción de cistina y al riesgo de formación de cálculos urinarios con cistina (cap. 126).[2] Este rasgo autosómico recesivo tiene una prevalencia estimada de 1 cada 7.000 personas. Se han identificado dos genes de cistinuria: *SLC7A9,* que codifica el propio canal luminal de transporte, y *SLC3A1,* que codifica la subunidad reguladora del transportador. Varios estudios amplios indican que las mutaciones de *SLC3A1* son más frecuentes que las de *SLC7A9.* Las mutaciones de *SLC3A1* producen cistinuria tipo A, las de *SLC7A9* causan cistinuria tipo B y las mutaciones de ambos genes (heterocigotos compuestos) producen cistinuria tipo AB.

Aunque la gravedad de la enfermedad es similar en todos los tipos de cistinurias, la presentación clínica puede ser variable, y la enfermedad puede debutar desde la lactancia a la séptima década de la vida. Los cálculos de cistina son radiopacos y a menudo forman nidos para cálculos secundarios de oxalato cálcico. Los síntomas consisten en cólico renal, que se puede asociar a obstrucción o infección del tracto urinario. Los niños afectados se pueden identificar por los niveles elevados de cistina en orina, pero las pruebas deben realizarse después de que el transporte tubular haya madurado por completo (a los 2 años de edad). Existen pruebas de diagnóstico genético, pero en este momento no ofrecen ningún beneficio terapéutico clínico. El tratamiento conservador con alcalinización de la orina e incremento de la diuresis es suficiente en muchos pacientes con cistinuria. Sin embargo, la formación recidivante de litiasis puede causar lesión renal y precisa el tratamiento con agentes tiólicos, como la D-penicilamina (dosis pediátrica, 15-30 mg/kg/día divididos en cuatro dosis; dosis de adultos, 2 g/día divididos en cuatro dosis), α-mercaptopropionilglicina (dosis pediátrica, 10-15 mg/kg/día divididos en tres dosis; dosis de adultos, 0,8-1 g/día divididos en tres dosis) o captopril (dosis pediátrica, 12,5 mg/kg/día divididos en dos dosis), para formar mezclas solubles de cistina con disulfuros y mantener los niveles urinarios de cistina libre por debajo de 200 mg por gramo de creatinina.

CISTINOSIS

La cistinosis es la causa heredada más frecuente de síndrome de Fanconi renal; también afecta a los ojos, músculos, sistema nervioso central, pulmones y varios órganos endocrinos. La cistinosis es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones del gen *CTNS,* que codifica la cistinosina, un transportador lisosómico de cistina. Los defectos de este transportador provocan la acumulación de cristales intralisosómicos de cistina y una destrucción celular generalizada.

Se han descrito tres presentaciones clínicas.[3] La forma más grave es la cistinosis del lactante (clásica), que se manifiesta en el primer año de vida con acidosis tubular renal, retraso del crecimiento y aparición de un síndrome de Fanconi renal,

booksmedicos.org

El síndrome oral-facial-digital es una ciliopatía poco frecuente que afecta al desarrollo neurológico y se caracteriza por malformaciones en cerebro, cara, cavidad bucal y dedos. Se hereda con un patrón dominante ligado a X y se debe a defectos del gen *OFD1,* que codifica la proteína OFD1, expresada en el centrosoma y el cuerpo basal de los cilios primarios, aunque su función no se ha determinado. Se observan quistes renales (sobre todo glomerulares) en hasta el 50% de los pacientes, todos ellos de sexo femenino; los hombres portadores de la mutación fallecen en el útero. Se ha descrito ERT en niñas y mujeres afectadas de 11 a 72 años.

Otros trastornos autosómicos dominantes con formación de quistes son la esclerosis tuberosa y el síndrome de von Hippel-Lindau (cap. 417). En la esclerosis tuberosa, la formación de quistes suele asociarse a hipertensión; esta enfermedad puede parecerse a la PQRAD y se acompaña de una incidencia de alrededor del 5% de carcinoma de células renales. En el síndrome de von Hippel-Lindau, la formación de quistes puede asemejarse a la PQRAD y, lo que es más importante, el síndrome se asocia a una incidencia del 25% de carcinoma de células renales.

NEFROPATÍA QUÍSTICA ADQUIRIDA

La nefropatía quística adquirida se limita fundamentalmente a la población con ERT en diálisis (cap. 131). Los quistes se forman a partir de dilataciones de los túbulos proximales y distales en pequeños riñones con insuficiencia terminal, independientemente de su causa, modo de diálisis o presencia de un riñón trasplantado funcionante. Entre los factores de riesgo identificados están la duración de la ERT, la edad, el sexo masculino, la raza negra y la hipopotasemia crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La nefropatía quística adquirida suele ser asintomática, pero en ocasiones los riñones pueden alcanzar gran tamaño y ocasionar molestias abdominales y dolor. La hemorragia quística es más frecuente que la infección y se manifiesta por dolor en fosa renal, anemia o hematuria. La complicación más importante de la nefropatía quística adquirida es la degeneración maligna, dando lugar a un carcinoma de células renales (cap. 197). Los carcinomas suelen manifestarse por hematuria y son entre 2 y 200 veces más frecuentes en pacientes con nefropatía quística adquirida que en otros enfermos en diálisis.

La nefropatía quística adquirida se diagnostica mediante ecografía o TC, al observarse quistes renales múltiples bilaterales en un paciente con insuficiencia renal crónica o ERT preexistente. A diferencia de en la PQRAD y la PQRAR, los riñones no suelen estar aumentados de tamaño y no hay antecedentes familiares de PQR. La TC y la RM son preferibles para detectar quistes en riñones pequeños y para detectar neoplasias malignas.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTOS

Tto

No existe ninguna estrategia para prevenir la aparición o retrasar la expansión de los quistes renales en los pacientes en hemodiálisis, aunque los quistes pueden estabilizarse o revertirse tras un trasplante renal exitoso. La hematuria macroscópica o de nueva aparición es sospechosa de carcinoma de células renales (cap. 197), que debe ser evaluado con ecografía y TC con contraste. Cualquier indicio de formación de tabiques, material sólido o captación de contraste en un quiste es sospechoso de carcinoma y justifica plantear la nefrectomía.

PRONÓSTICO

La nefropatía quística adquirida no afecta a la supervivencia. La incidencia de carcinoma de células renales en pacientes con nefropatía quística adquirida es de aproximadamente un 0,18% anual. Aunque es menos frecuente que existan metástasis en el momento del diagnóstico en la nefropatía quística adquirida que en otros pacientes con carcinoma de células renales, las tasas de mortalidad a los 5 años son más altas, probablemente debido a la coexistencia casi invariable de ERT.

Bibliografía de grado A

A1. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:2407-2418.

A2. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1052-1061.

A3. Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2013;382:1485-1495.

A4. Myint T, Rangan G, Webster A. Treatments to slow progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: systematic review and meta analysis of randomized trials. *Nephrology (Carlton).* 2014;19:217-226.

A5. Liu YM, Shao YQ, He Q. Sirolimus for treatment of autosomal-dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplant Proc.* 2014;46:66-74.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

128

NEFROPATÍAS HEREDITARIAS Y ALTERACIONES DEL DESARROLLO DEL TRACTO URINARIO

LISA M. GUAY-WOODFORD

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEFROPATÍAS HEREDITARIAS

El túbulo proximal es el responsable de la reabsorción de la mayor parte de la glucosa, aminoácidos, ácido úrico, fosfato, bicarbonato y proteínas de bajo peso molecular que se filtran. El asa de Henle y la nefrona distal reabsorben alrededor del 30% del cloruro sódico filtrado y el 50% de los cationes divalentes filtrados. El tubo colector, sometido al control regulador de la aldosterona, realiza un ajuste fino de la reabsorción de sodio y secreta iones potasio e hidrogeniones. En el tubo colector terminal, la hormona antidiurética regula la reabsorción de agua y la concentración de la orina.

Los trastornos tubulares renales hereditarios son un grupo de afecciones en las que se altera la reabsorción tubular renal normal de iones, solutos orgánicos y agua (cap. 116) debido a defectos en genes simples.[1] Estos defectos se pueden clasificar según el segmento de la nefrona afectado (tabla 128-1).

Alteraciones de la función del túbulo proximal

CISTINURIA

La cistinuria se caracteriza por la reabsorción defectuosa en el túbulo proximal de cistina y aminoácidos dibásicos, lo que da lugar al aumento de excreción de cistina y al riesgo de formación de cálculos urinarios con cistina (cap. 126).[2] Este rasgo autosómico recesivo tiene una prevalencia estimada de 1 cada 7.000 personas. Se han identificado dos genes de cistinuria: *SLC7A9,* que codifica el propio canal luminal de transporte, y *SLC3A1,* que codifica la subunidad reguladora del transportador. Varios estudios amplios indican que las mutaciones de *SLC3A1* son más frecuentes que las de *SLC7A9.* Las mutaciones de *SLC3A1* producen cistinuria tipo A, las de *SLC7A9* causan cistinuria tipo B y las mutaciones de ambos genes (heterocigotos compuestos) producen cistinuria tipo AB.

Aunque la gravedad de la enfermedad es similar en todos los tipos de cistinurias, la presentación clínica puede ser variable, y la enfermedad puede debutar desde la lactancia a la séptima década de la vida. Los cálculos de cistina son radiopacos y a menudo forman nidos para cálculos secundarios de oxalato cálcico. Los síntomas consisten en cólico renal, que se puede asociar a obstrucción o infección del tracto urinario. Los niños afectados se pueden identificar por los niveles elevados de cistina en orina, pero las pruebas deben realizarse después de que el transporte tubular haya madurado por completo (a los 2 años de edad). Existen pruebas de diagnóstico genético, pero en este momento no ofrecen ningún beneficio terapéutico clínico. El tratamiento conservador con alcalinización de la orina e incremento de la diuresis es suficiente en muchos pacientes con cistinuria. Sin embargo, la formación recidivante de litiasis puede causar lesión renal y precisa el tratamiento con agentes tiólicos, como la D-penicilamina (dosis pediátrica, 15-30 mg/kg/día divididos en cuatro dosis; dosis de adultos, 2 g/día divididos en cuatro dosis), α-mercaptopropionilglicina (dosis pediátrica, 10-15 mg/kg/día divididos en tres dosis; dosis de adultos, 0,8-1 g/día divididos en tres dosis) o captopril (dosis pediátrica, 12,5 mg/kg/día divididos en dos dosis), para formar mezclas solubles de cistina con disulfuros y mantener los niveles urinarios de cistina libre por debajo de 200 mg por gramo de creatinina.

CISTINOSIS

La cistinosis es la causa heredada más frecuente de síndrome de Fanconi renal; también afecta a los ojos, músculos, sistema nervioso central, pulmones y varios órganos endocrinos. La cistinosis es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones del gen *CTNS,* que codifica la cistinosina, un transportador lisosómico de cistina. Los defectos de este transportador provocan la acumulación de cristales intralisosómicos de cistina y una destrucción celular generalizada.

Se han descrito tres presentaciones clínicas.[3] La forma más grave es la cistinosis del lactante (clásica), que se manifiesta en el primer año de vida con acidosis tubular renal, retraso del crecimiento y aparición de un síndrome de Fanconi renal,

booksmedicos.org

TABLA 128-1 NEFROPATÍAS HEREDITARIAS SEGÚN EL SEGMENTO DE LA NEFRONA

SEGMENTO DE NEFRONA	TRASTORNO	HERENCIA	OMIM	CARACTERÍSTICAS RENALES PRINCIPALES
TÚBULO PROXIMAL				
	Glucosuria renal	AR	233100	Glucosuria aislada
	Acidosis tubular renal proximal	AR	604278	Acidosis metabólica hiperclorémica hipopotasémica
	Deficiencia de anhidrasa carbónica II	AR	259730	Acidosis tubular renal mixta proximal y distal
	Enfermedad de Hartnup	AR	234500	Aminoaciduria neutra
	Cistinuria	AR	Tipo A: 220100 Tipo B: 604144	Cálculos urinarios
	Cistinosis	AR	Infantil: 219800 Comienzo tardío: 219900 No nefropática: 219750	Síndrome de Fanconi renal
	Enfermedad de Dent	Ligada al X	Enfermedad de Dent 1: 300009 Enfermedad de Dent 2: 300555	Nefrocalcinosis, cálculos urinarios, proteinuria de bajo peso molecular
	Síndrome de Lowe	Ligada al X	309000	Síndrome de Fanconi renal
	Intolerancia hereditaria a la fructosa	AR	229600	Síndrome de Fanconi renal
	Tirosinemia tipo I	AR	276700	Síndrome de Fanconi renal
	Enfermedad de Wilson	AR	277900	Síndrome de Fanconi renal
ASA DE HENLE				
	Síndrome de Bartter	AR AD	Tipo 1: 601678 Tipo 2: 241200 Tipo 3: 607364 Tipo 4: 602522 Tipo 5: 601199	Alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica
TÚBULO DISTAL				
	Síndrome de Gitelman	AR	263800	Alcalosis metabólica hipoclorémica hipopotasémica
	Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria	AR	248250, 248190	Grave pérdida renal de magnesio y calcio
	Hipomagnesemia aislada	AD	154020	Pérdida renal de magnesio
TUBO COLECTOR				
	Síndrome de Liddle	AD	177200	Hipertensión hiporreninémica
	Hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides	AD	103900	Hipertensión hiporreninémica
	Exceso aparente de mineralocorticoides	AR	218030	Hipertensión hiporreninémica
	Seudohipoaldosteronismo de tipo 1	AR, AD	AR: 264350 AD: 177735	Acidosis metabólica hiponatrémica hipopotasémica
	Seudohipoaldosteronismo de tipo 2 (síndrome de Gordon)	AD	114300	Hipertensión hiporreninémica con hiperpotasemia
	Acidosis tubular renal distal	AR, AD	AR: 602722, 605239 AD: 179800, 611590	Acidosis metabólica hiperclorémica hipopotasémica
	Deficiencia de anhidrasa carbónica de tipo II	AR	259730	Acidosis tubular renal mixta proximal y distal
	Diabetes insípida nefrógena	Ligada al X, AR, AD	Ligada al X: 304800 AR y AD: 125800	Defecto de la concentración urinaria

AD = autosómica dominante; AR = autosómica recesiva; OMIM = entradas de Online Mendelian Inheritance in Man, disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/omim.

con aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia y proteinuria de bajo peso molecular. La progresión de la insuficiencia renal provoca enfermedad renal terminal en la infancia. Una forma menos grave, de comienzo tardío (juvenil o intermedio) produce disfunción renal en la adolescencia y cursa con depósito de cistina en la córnea. La forma más leve, una forma ocular no nefropática, produce fotofobia, pero no problemas renales.

El tratamiento fundamental de la cistinosis es la cisteamina oral (dosis: 60-90 mg/kg/día o 1,35-1,9 g/m^2/día divididos cada 6 h), un aminotiol que puede disminuir en un 90% el contenido intracelular de cistina. En los pacientes adolescentes y adultos jóvenes bien tratados, la cisteamina retrasa el deterioro glomerular renal, mejora el crecimiento, previene el hipotiroidismo y disminuye el contenido muscular de cistina. Por ello, el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado y rápido son críticos para prevenir o retrasar de forma significativa las complicaciones de la cistinosis. En un estudio aleatorizado, la dosificación dos veces al día de bitartrato de cisteamina de liberación retardada (a aproximadamente el 70% de la dosis habitual del paciente) resultó tan eficaz como la cisteamina para reducir las concentraciones de cistina en los leucocitos en pacientes con cistinosis nefropática,[A1] lo que sugiere que es un tratamiento de la misma eficacia.

Alteraciones de la función del asa de Henle y del túbulo distal

TRASTORNOS DE BARTTER-GITELMAN

Los síndromes de Bartter-Gitelman son un grupo de trastornos que se caracterizan por una reducción notable del transporte de sal en la rama ascendente gruesa del asa de Henle (síndrome de Bartter) o en el túbulo contorneado distal (síndrome de Gitelman).[4] La mayoría de los pacientes con síndrome de Gitelman tienen defectos en el gen *SLC12A3*, que codifica el cotransportador sodio-cloruro NCCT. Sin embargo, una minoría de pacientes con fenotipo Gitelman tiene mutaciones de *CLCNKB*.

El síndrome de Bartter se puede producir por mutaciones en uno de cuatro genes: *SLC12A2*, que codifica el cotransportador sodio-potasio-cloruro NKCC2; *KCNJ1*, que codifica el canal del ion potasio ROMK1; *CLCNKB*, que codifica el canal basolateral del cloruro ClC-Kb; y *BSND*, que codifica la barttina, una subunidad reguladora

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 128-2 CARACTERÍSTICAS DE LAS ACIDOSIS TUBULARES RENALES HEREDITARIAS

TRASTORNO	DEFECTO DEL TRANSPORTE RENAL	pH URINARIO MÍNIMO DURANTE LA ACIDOSIS	SUPLEMENTO ALCALINO	HAU EN LA ACIDOSIS
Acidosis tubular renal proximal	↓ Reabsorción proximal de bicarbonato	< 5,5	Niños: 10-15 mEq HCO_3^-/kg/día	0 o +
Deficiencia de anhidrasa carbónica II	↓ Reabsorción proximal de bicarbonato y ↓ acidificación distal	Variable	Variable	0 o +
Acidosis tubular renal distal	↓ Acidificación distal	> 5,5	Adultos: 1-3 mEq HCO_3^-/kg/día Niños: 3-6 mEq HCO_3^-/kg/día	+

HAU = hiato aniónico urinario ($[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$); HCO_3^- = bicarbonato. En la acidosis tubular renal, el HAU suele ser 0 o positivo, mientras que en las acidosis metabólicas asociadas a enfermedad diarreica, el HAU es negativo.

necesaria para anclar el canal basolateral del cloruro a la membrana. Estas mutaciones producen síndromes de Bartter autosómicos recesivos de los tipos 1, 2, 3 y 4, respectivamente. Los defectos de cualquiera de estos genes interfieren con el transporte de sal en la rama ascendente gruesa, simulando un efecto similar al producido por la furosemida (e-fig. 128-1). Además, las mutaciones graves de aumento de función de *CASR*, el gen que codifica el receptor sensor de calcio extracelular, CaSR, puede causar un fenotipo de tipo Bartter (denominado síndrome de Bartter tipo 5) que se diferencia de los otros por su transmisión autosómica dominante y la hipercalciuria hipocalcémica asociada.

Los pacientes con síndrome de Bartter muestran pérdida renal de sal, hipotensión arterial, poliuria, alcalosis metabólica hipopotasémica e hipercalciuria con un riesgo variable de nefrocalcinosis. En comparación, los pacientes con síndrome de Gitelman muestran una menor pérdida de sal, una presión arterial normal, alcalosis metabólica hipopotasémica, hipomagnesemia e hipocalciuria. Este trastorno clínico se parece a los efectos de la administración de tiacidas a largo plazo. Las diferencias clínicas entre los síndromes de Bartter y Gitelman se relacionan con la gravedad de la pérdida de sal, mientras que las diferencias fenotípicas entre los tipos 1 a 5 del síndrome de Bartter se correlacionan con las funciones fisiológicas específicas de los transportadores o canales individuales en el riñón y otros órganos.

El elemento principal del tratamiento consiste en la reposición de las pérdidas de agua y sal y la suplementación de potasio para mantener unos niveles séricos superiores a 3 mEq/dl. En pacientes con síndrome de Bartter perinatal (tipos 1 o 2) los inhibidores de la ciclooxigenasa pueden ser beneficiosos (p. ej., indometacina 2-4 mg/kg/día divididos en dos o cuatro dosis). En pacientes con síndrome de Gitelman y síndrome de Bartter tipo 3, se puede necesitar un suplemento oral de magnesio para mantener unos niveles superiores a 1,2 mg/dl.

Alteraciones de la función del tubo colector

SÍNDROME DE LIDDLE (SEUDOALDOSTERONISMO)

El síndrome de Liddle es una forma de hipertensión autosómica dominante sensible a la sal (cap. 67) producida por una mutación de las subunidades α, β o γ del canal epitelial del sodio, que se expresa en la superficie apical de las células del tubo colector y desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio de la sal y la presión arterial. Tanto la subunidad β como la subunidad γ regulan la actividad de canal de la subunidad α. Las mutaciones de cualquiera de las subunidades reguladoras producen un aumento de la actividad del canal epitelial del sodio y síndrome de Liddle.

La hipertensión grave se presenta por lo general en la infancia, con signos de alcalosis metabólica hipopotasémica que semeja un hiperaldosteronismo primario. Sin embargo, la secreción de renina y aldosterona está suprimida en este trastorno. Las alteraciones clínicas pueden mejorar con una dieta baja en sal más diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, 5-10 mg/día), que actúa como un antagonista del canal epitelial del sodio.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL

La acidosis tubular renal distal (ATRD) se produce por un fallo de las células intercaladas α del tubo colector para excretar ácidos fijos (v. fig. 118-1). Se han descrito tanto formas autosómicas recesivas como autosómicas dominantes de ATRD. Estas alteraciones hereditarias incluyen mutaciones de genes que codifican la enzima anhidrasa carbónica II, el intercambiador cloruro-bicarbonato AE1 y subunidades de la bomba de protones hidrógeno-adenosina trifosfatasa (H^+-ATPasa). Las mutaciones del gen *SLC4A1* que codifica la proteína AE1 producen una ATRD autosómica dominante y se asocian muy pocas veces con las formas recesivas de esta enfermedad. Las mutaciones de las subunidades de la H^+-ATPasa son las causas principales de ATRD autosómica recesiva. Las H^+-ATPasas vacuolares (ATPasas de tipo V) son complejos proteicos ubicuos de múltiples subunidades, que median el transporte de protones dependiente de ATP. En el riñón, las ATPasas de tipo V son las principales bombas de protones en la nefrona distal y participan en la secreción neta de protones (generación de bicarbonato) o en la reabsorción de protones (secreción neta de bicarbonato). Los defectos de dos genes, *ATP6B1* and *ATP6N1B,* producen ATRD asociada o no con hipoacusia neurosensorial.

Las consecuencias clínicas consisten en acidosis metabólica hiperclorémica hipopotasémica, retraso del crecimiento, hipercalciuria, hipocitraturia, nefrocalcinosis, nefrolitiasis, raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. La ATRD clásica se puede distinguir de otras acidosis metabólicas por un pH urinario inadecuadamente alto (> 5,5), una disminución de la excreción neta de ácido, un hiato aniónico urinario positivo y una concentración baja de amonio urinario (tabla 128-2). El tratamiento con suplementos alcalinos (1-3 mEq/kg/día en adultos y 3-6 mEq/kg/día en niños) suele ser eficaz para corregir la acidosis. Al contrario que en la ATR proximal, la pérdida de potasio urinario puede mejorar con el tratamiento alcalino como única medida.

DESARROLLO DEL RIÑÓN Y EL TRACTO URINARIO

El riñón y el tracto urogenital humanos se desarrollan a partir de tres estructuras embrionarias principales: el mesénquima metanéfrico, el conducto mesonéfrico (conducto de Wolff) y la cloaca (fig. 128-1). En la semanas 4 o 5 de gestación, el brote ureteral se origina como un divertículo del conducto mesonéfrico. Las interacciones recíprocas entre las ramificaciones del brote ureteral y el mesénquima metanéfrico inducen el desarrollo renal, donde el metanefros experimenta una transformación epitelial para formar los glomérulos y los túbulos proximales y distales. Las ramificaciones del brote ureteral originan los tubos colectores, la pelvis renal, el uréter y el trígono vesical. La nefrogenia se completa hacia la semana 36 de gestación.

De forma simultánea a los acontecimientos nefrógenos iniciales, el tabique urorrectal divide la cloaca en el seno urogenital y el futuro recto. La apertura del conducto mesonéfrico en la vejiga se convierte en el orificio ureterovesical del trígono. En las semanas 5 o 6 de gestación, el segundo conducto genital (conducto mülleriano) aparece y discurre paralelo al conducto de Wolff. En los hombres, el conducto mülleriano regresa después, mientras que el conducto de Wolff da origen al epidídimo, los conductos deferentes, las vesículas seminales y el conducto eyaculador. En las mujeres, el conducto de Wolff regresa y los conductos de Müller se fusionan para formar el primordio ureterovaginal, que se une con el seno urogenital y da lugar al útero, los oviductos y la parte proximal de la vagina. El resto del alantoides forma el uraco, un cordón fibroso que conecta la vejiga con el ombligo.

Las alteraciones congénitas del riñón y del tracto urinario se detectan en 1 de cada 500 exploraciones fetales ecográficas y representan alrededor del 20-30% de todas las anomalías identificadas en el período prenatal. Algunas anomalías del tracto urinario son asintomáticas y sin consecuencias, pero muchas de las malformaciones del tracto renal son causas significativas de mortalidad infantil, así como de morbilidad en niños mayores y adultos, incluida la progresión a insuficiencia renal.[5]

ANOMALÍAS DEL TRACTO URINARIO

Malformaciones del parénquima renal

Los defectos congénitos del desarrollo renal pueden producir la ausencia de un riñón (agenesia) o alteraciones del tamaño, la estructura o la posición renal. Las irregularidades del contorno renal pueden originarse a partir de la persistencia de una lobulación fetal o por la depresión del polo medio del riñón izquierdo por el bazo (una «joroba de dromedario»). Ninguna irregularidad deteriora la función renal.

AGENESIA RENAL

La agenesia renal refleja un fracaso completo de la nefrogenia. La agenesia unilateral puede ocurrir como una alteración aislada o como un componente de alteraciones sindrómicas, como el síndrome de Turner (cap. 233). Como entidad aislada, la

booksmedicos.org

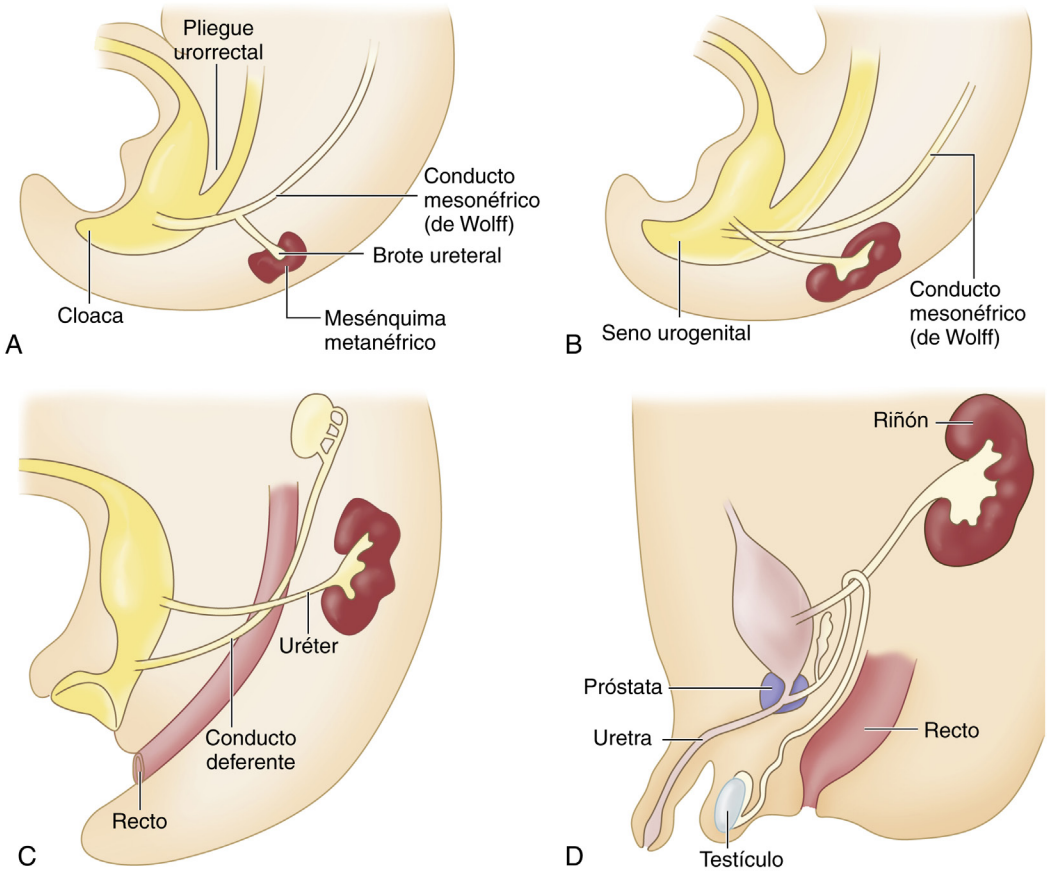

FIGURA 128-1. Fenómenos clave en el desarrollo del tracto urinario. En el embrión de 4 semanas, el brote ureteral aparece desde el conducto de Wolff (A). Las interacciones recíprocas entre las ramificaciones del brote ureteral y el mesénquima metanéfrico inducen el desarrollo del riñón. De forma simultánea, la cloaca se divide por el pliegue urorrectal en el seno urogenital y el futuro recto (B). En el embrión masculino de 8 semanas, el conducto de Wolff comienza a originar el epidídimo, las vesículas seminales y la parte caudal del conducto deferente (C). A las 9 semanas, el crecimiento axial de la columna vertebral fetal impulsa el ascenso renal desde la pelvis a su posición lumbar final. Los genitales externos se desarrollan entre las semanas 8 y 16 y los testículos comienzan su descenso en el 7.° mes de gestación (D).

ausencia completa de un riñón aparece en 1 de cada 1.000-1.500 personas. La incidencia es más alta en hombres y su frecuencia es algo mayor en el lado izquierdo; en cerca de la mitad de los pacientes, el uréter y el hemitrígono homolaterales también están ausentes. El riñón restante suele estar aumentado de tamaño por hipertrofia compensadora, pero puede ser ectópico o presentar malrotación. Se observa reflujo vesicoureteral en el lado contralateral en alrededor del 30% de los pacientes.

La agenesia renal se suele asociar con anomalías genitales, lo que sugiere que representa un defecto del campo de desarrollo. En las mujeres, la ausencia del oviducto ipsolateral y la malformación del útero y la vagina se deben a un mal desarrollo del conducto de Müller, mientras que en hombres, las estructuras derivadas del conducto de Wolff, tales como los conductos deferentes y las vesículas seminales, a menudo están ausentes. Otras anomalías asociadas pueden afectar al sistema cardiovascular (30%), al sistema musculoesquelético (14%) y a la glándula suprarrenal (10%). Se observa agenesia renal unilateral en el 30% de los pacientes con el síndrome de VATER (defectos vertebrales, ano imperforado, defectos traqueoesofágicos y defectos renales).

La agenesia renal bilateral tiene una incidencia estimada de 1 de cada 4.000 nacimientos y se asocia con fenotipo de Potter, que consiste en hipoplasia pulmonar, una cara característica y deformidades de la columna y las extremidades. Estos niños nacen con un grado crítico de hipoplasia pulmonar que es incompatible con la supervivencia. La asociación familiar de agenesia renal uni- o bilateral, displasia renal e hidronefrosis congénita aparece en el síndrome de adisplasia renal (entrada 191830 de OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man), una rara enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable.

HIPOPLASIA RENAL

El término *hipoplasia renal* describe unos riñones pequeños con nefronas normalmente diferenciadas, pero disminuidas en número. La *oligomeganefronia* describe una forma de hipoplasia renal bilateral con una notable reducción del número de nefronas e hipertrofia asociada de los glomérulos y túbulos individuales. Esta anomalía aparece de forma esporádica como un defecto aislado del desarrollo que se debe diferenciar de la atrofia renal adquirida y del complejo nefronoptisis-enfermedad quística medular. La función renal disminuye lentamente, con progresión a enfermedad renal terminal en la segunda o tercera décadas de la vida.

DISPLASIA RENAL

La displasia renal, que se puede asociar con varias anomalías del tamaño renal, se debe a una diferenciación metanéfrica anómala que causa la presencia de elementos renales con una diferenciación anómala o incompleta. Los pequeños riñones displásicos suelen denominarse *aplásicos.* Los grandes riñones displásicos a menudo son quísticos; el tipo más extremo se denomina *displasia renal multiquística.*

La displasia unilateral puede ser asintomática hasta bien entrada la vida adulta. Los pequeños riñones aplásicos y los grandes riñones displásicos multiquísticos no son funcionantes y se pueden distinguir de la agenesia renal mediante pruebas de imagen. El uréter ipsolateral suele ser atrésico. Son frecuentes las malformaciones contralaterales, como obstrucción y reflujo vesicoureteral. Los riñones multiquísticos unilaterales involucionan con el tiempo y a menudo desaparecen. La aplasia unilateral y la displasia multiquística pueden ser manifestaciones de un síndrome hereditario de adisplasia renal. Los riñones displásicos multiquísticos bilaterales son incompatibles con la supervivencia neonatal.

Anomalías estructurales de los riñones y los uréteres

ECTOPIA Y MALROTACIÓN RENALES

El desarrollo del riñón metanéfrico se inicia caudalmente. A la 9.ª semana de gestación, el riñón ha ascendido a su nivel normal (L1-L3) y la pelvis renal ha rotado 90° hacia la línea media. Las alteraciones del ascenso y el fracaso de la rotación son frecuentes. Se encuentran mutaciones del gen de la proteína doble serina-treonina y tirosina cinasa *(DSTYK)* en el 2,3% de los pacientes con anomalías congénitas del riñón del tracto urinario.[6] La ectopia renal bilateral se suele asociar con fusión renal. La anomalía de fusión más frecuente es el riñón en herradura, que aparece en 1 de cada 500 recién nacidos con un predominio masculino 2:1. El ascenso renal está impedido por la raíz de la arteria mesentérica inferior (fig. 128-2A). Una ectopia renal cruzada puede aparecer con o sin fusión. Los riñones supernumerarios (adicionales) suelen ser ectópicos y de localización variable. Aunque casi un 33%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

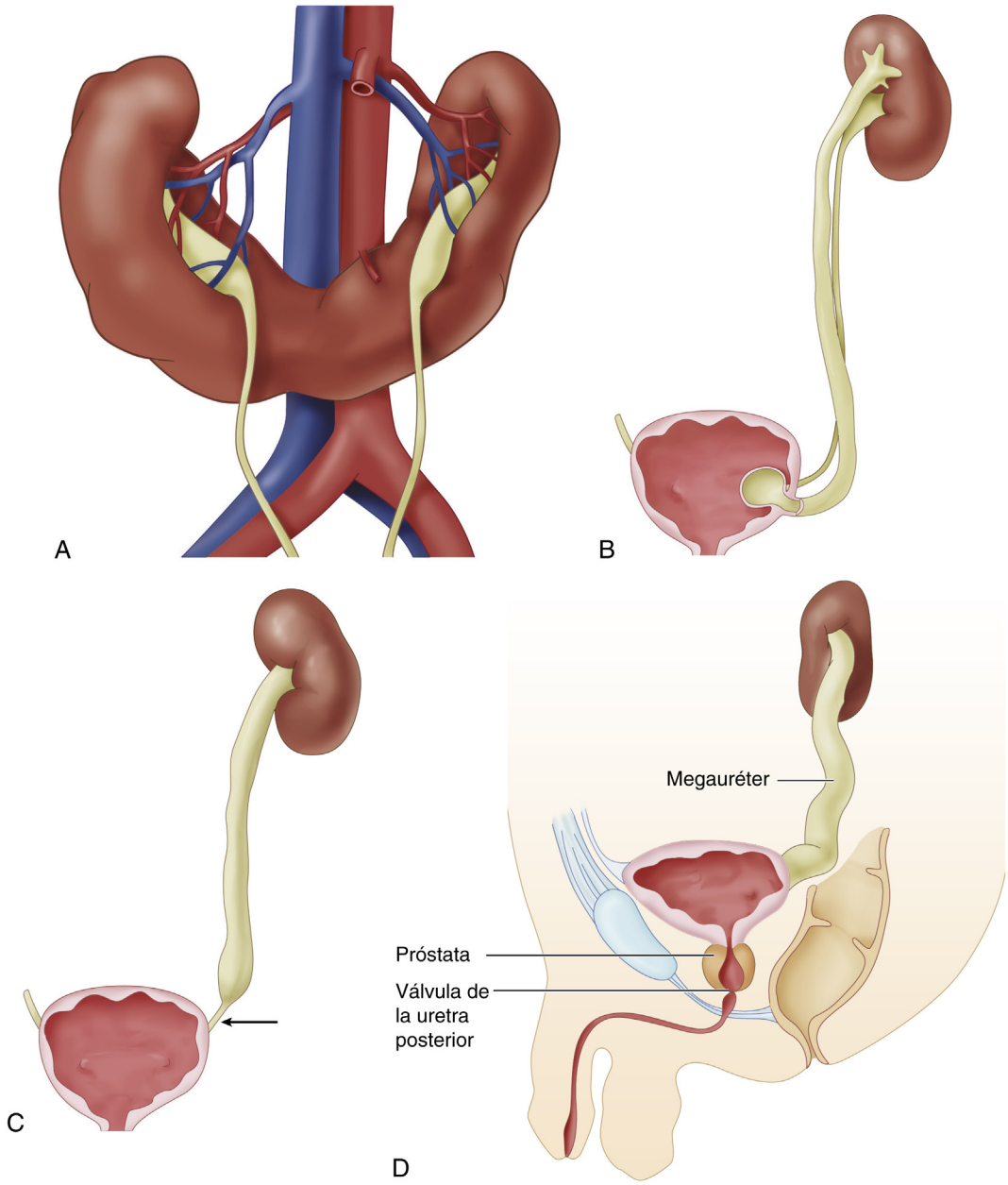

FIGURA 128-2. Alteraciones del desarrollo del tracto urinario. A. Riñón en herradura. **B.** Uréter ectópico asociado con ureterocele. **C.** Megauréter con segmento aperistáltico *(flecha)*. **D.** Obstrucción del tracto de salida de la vejiga producida por válvulas de la uretra posterior.

de los pacientes con ectopia renal permanecen asintomáticos, la asociación de una pelvis renal malrotada aumenta el riesgo de hidronefrosis, infección y formación de cálculos.

ANOMALÍAS PIELOURETERALES

La obstrucción de la unión pieloureteral impide el flujo de la orina desde la pelvis renal al uréter. Es una de las anomalías del tracto urinario más frecuentes en niños y se produce en 1 de cada 500 nacidos vivos. En la obstrucción congénita de la unión pieloureteral, las alteraciones urológicas del sistema contralateral son comunes, incluidas la agenesia renal, displasia renal, displasia multiquística, obstrucción de la unión pieloureteral y reflujo vesicoureteral. La obstrucción de la unión pieloureteral puede aparecer en adultos secundaria a compresión externa, acodamiento o estenosis del uréter proximal. La intervención quirúrgica está indicada si se existe un deterioro asociado de la función renal, pielonefritis, cálculos o dolor.

El *hidrocáliz* o *hidrocalicosis* es la dilatación de un cáliz mayor que aparece en el contexto de una obstrucción intrínseca, como en la estenosis infundibular, o en el contexto de una compresión extrínseca de la pelvis, como la debida a vasos o quistes parapiélicos. En comparación, la *megacalicosis* representa una lesión displásica no obstructiva que se ve sobre todo en hombres, en quienes los cálices están dilatados y generalmente aumentados en número. La hipoplasia medular renal asociada produce malformación de las papilas renales.

Los divertículos caliciales son estructuras quísticas conectadas con un cáliz menor por un estrecho canal adyacente. En las pruebas de imagen, estos divertículos se suelen rellenar con material de contraste, lo que los distingue de los quistes renales parenquimatosos.

La duplicación parcial de la pelvis renal y el uréter es una anomalía común que aparece con mayor frecuencia en mujeres, suele ser unilateral y es asintomática desde el punto de vista clínico.

ANOMALÍAS URETERALES

Un uréter ectópico suele reflejar una duplicación renal y ureteral completa. Alrededor de un 10% son bilaterales. El uréter ectópico suele drenar el polo superior displásico de una duplicidad renal y se inserta por debajo de la unión vesicoureteral normal en la parte baja del trígono o en la uretra proximal. El uréter ectópico aparece con mucha mayor frecuencia en mujeres, y los sitios de inserción incluyen la vagina y la vulva, con la consiguiente incontinencia. Un uréter ectópico a menudo se asocia con un ureterocele, una dilatación quística del uréter terminal (fig. 128-2B). En los niños, los ureteroceles se pueden asociar con infección del tracto urinario y obstrucción del cuello vesical o incluso del uréter contralateral. En los adultos, la presentación clínica suele implicar una infección asociada, cálculos ureterales o ambos.

Un megauréter, o dilatación marcada del uréter, tiene múltiples causas posibles, como la obstrucción ureteral intrínseca por un cálculo, obstrucción del tracto de

booksmedicos.org

salida vesical, reflujo vesicoureteral y compresión externa del uréter por un segmento sin peristaltismo (fig. 128-2C).

REFLUJO VESICOURETERAL

En el tracto urinario normal, el reflujo urinario de la vejiga hacia los uréteres se impide por un mecanismo funcional similar a una válvula a nivel de la unión vesicoureteral. La competencia de esta válvula depende de varios factores críticos, tales como la longitud intramural del uréter, la posición del orificio ureteral en la vejiga y la integridad de la musculatura de la pared vesical.

El reflujo vesicoureteral primario se produce por incompetencia de la unión vesicoureteral secundaria a una menor longitud del segmento submucoso de uréter y a la posición lateral ectópica de su orificio. La incidencia estimada es del 1-2% de los niños. Los factores genéticos parecen contribuir a la patogenia del reflujo vesicoureteral primario, puesto que existe un riesgo aumentado 30-50 veces en los familiares inmediatos de un caso índice. El reflujo vesicoureteral familiar se asocia con una mutación heterocigota nociva (T3257I) del gen que codifica la tenascina XB (*TNXB* en el 6p21.3), que se expresa en el revestimiento uroepitelial humano de la unión ureterovesical y que podría ser importante para generar fuerzas de tensión.[7] A medida que el uréter intramural se alarga con la edad, el reflujo vesicoureteral primario tiende a remitir o desaparecer. El reflujo vesicoureteral también puede ser secundario a un desarrollo inadecuado obstructivo del tracto urinario inferior en los niños, tal como en el síndrome de la tríada y en las válvulas de la uretra posterior, o secundario a masas que obstruyan la vejiga o la uretra (en adultos). En el reflujo vesicoureteral tanto primario como secundario, el reflujo intrarrenal puede originar el desarrollo de una nefropatía por reflujo, una lesión tubulointersticial (cap. 122) asociada con cicatrices macroscópicas en los polos renales. Además, el desarrollo de una lesión glomerular compatible con glomeruloesclerosis segmentaria y focal (cap. 121) puede producir proteinuria, hipertensión y pérdida progresiva de la función renal.

Se diagnostica reflujo vesicoureteral primario en el 30 al 40% de los niños a quienes se realizan pruebas de imagen tras sufrir infecciones del tracto urinario (cap. 284). El tratamiento de estos niños ha sido controvertido tanto en lo relativo a la profilaxis antibiótica como a la corrección quirúrgica. No obstante, existe coincidencia en que las infecciones frecuentes del tracto urinario, los grados más altos de reflujo vesicoureteral y la presencia de disfunción vesical e intestinal son factores de riesgo importantes para el desarrollo de cicatrices de la corteza renal y en que las tasas de resolución espontánea del reflujo y de éxito del tratamiento quirúrgico endoscópico dependen de la disfunción vesical e intestinal.[8,9] En un estudio aleatorizado, la profilaxis antibiótica redujo sustancialmente las infecciones recurrentes del tracto urinario, pero no disminuyó la aparición de cicatrices renales[A2] en niños con reflujo vesicoureteral.

La corrección quirúrgica es actualmente el tratamiento de referencia de los grados más graves de reflujo vesicoureteral y de las infecciones sintomáticas recurrentes, a pesar del tratamiento médico, sobre todo en los pacientes con formas secundarias a alteraciones del desarrollo del tracto urinario inferior. No obstante, la inyección endoscópica de poliacrilato polialcohol copolímero puede corregir el reflujo vesicoureteral de grados IV y V con una tasa de éxitos del 83%, comparable a la de la corrección quirúrgica, por lo que debe considerarse esta alternativa como una opción terapéutica mínimamente invasiva.[10]

Alteraciones del tracto urinario inferior

SÍNDROME DE LA TRÍADA (SÍNDROME DE ABDOMEN EN CIRUELA PASA, SÍNDROME DE EAGLE-BARRETT)

El síndrome de la tríada, también denominado síndrome de abdomen en ciruela pasa o síndrome de Eagle-Barrett, comprende varias anomalías, incluidas la deficiencia o ausencia congénita de la musculatura de la pared abdominal, dilatación ureteral macroscópica, engrosamiento de la pared vesical, hipoplasia prostática y ausencia de descenso testicular bilateral (criptorquidia). El síndrome completo solo se manifiesta en hombres, y los supervivientes suelen ser estériles. Los pacientes con síndrome incompleto pueden tener anomalías de la musculatura de la pared abdominal, vejiga y tracto urinario superior; el 3% de estos pacientes son mujeres. Aunque los fenómenos moleculares específicos todavía no se han definido, los defectos del desarrollo mesenquimatoso parecen causar una diferenciación deficiente de la próstata y la vejiga, aplasia del músculo liso ureteral con la consecuente ausencia de peristaltismo ureteral y grados variables de displasia renal. El 75% de los pacientes con síndrome de la tríada tienen malformaciones asociadas del sistema cardiovascular, aparato digestivo y esqueleto. En el período posnatal inmediato, el pronóstico depende de la gravedad de las anomalías extragenitourinarias. El pronóstico a largo plazo se basa en el grado de displasia renal y en el éxito del tratamiento urodinámico.

ANOMALÍAS VESICALES

La extrofia vesical se produce por un defecto del cierre de la línea media de la pared anterior del abdomen, la vejiga y los genitales externos. Las anomalías se han atribuido a un defecto primario de la diferenciación de la membrana cloacal, pero los fenómenos moleculares precisos no están claros. En los casos graves, la extrofia vesical se puede asociar con ano imperforado y atresia rectal. Sin embargo, se pueden asociar otras anomalías congénitas de forma infrecuente. Los estudios clínicos indican que existe una correlación entre el éxito de la reconstrucción vesical y la conservación de la función renal a largo plazo.

En los adultos, la vejiga neurógena o neuropática (cap. 26) responde a diversas causas, como los traumatismos del sistema nervioso central, ictus, enfermedad de Parkinson, traumatismos espinales, esclerosis múltiple y lesión de nervios periféricos por cirugía o traumatismos. En los niños, el mielomeningocele (espina bífida) es la causa más frecuente de disfunción vesical neurógena. Otras formas de mielodisplasia, como la disrafia espinal (espina bífida oculta) o la agenesia sacra son etiologías menos frecuentes.

VÁLVULAS DE LA URETRA POSTERIOR

En los niños varones, las válvulas de la uretra posterior son la causa más frecuente de obstrucción del tracto de salida de la vejiga, con la consiguiente hidronefrosis y megauréter bilaterales. Sin embargo, entre todos los lactantes con hidronefrosis, solo el 10% tienen estas válvulas. La obstrucción uretral se produce por una reabsorción defectuosa de los pliegues mucosos en la uretra posterior, justo a nivel distal del *veru montanum*. Como consecuencia, se produce dilatación de la uretra proximal, hipertrofia y trabeculación de la pared vesical, reflujo vesicoureteral asociado y grados variables de displasia renal (fig. 128-2D). Las estrategias de tratamiento quirúrgico dependen de la edad del niño y del grado de insuficiencia renal asociada. La supervivencia y el pronóstico renal a largo plazo dependen de la gravedad de la displasia renal asociada.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1112-1120.

A2. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, et al. The RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014;370:2367-2376.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

129

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA Y PROSTATITIS

STEVEN A. KAPLAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

DEFINICIÓN

La glándula prostática está formada por cuatro zonas: periférica, central, transicional y estroma. También puede dividirse en lóbulos: anterior, posterior, lateral y medio (fig. 129-1). La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es un trastorno que puede producir síntomas de las vías urinarias que pueden tener un impacto negativo importante sobre la calidad de vida.[1] Las molestias provocadas por la HBP pueden deberse a dificultades de vaciado (p. ej., retardo miccional, chorro débil, esfuerzo abdominal y micción prolongada) o a dificultad para controlar el almacenamiento urinario (p. ej., urgencia miccional, nicturia). HBP es un diagnóstico histológico definido por la proliferación del músculo liso y las células epiteliales de la zona transicional de la próstata.

EPIDEMIOLOGÍA

La edad es el principal factor de riesgo de la HBP. Alrededor del 50% de los hombres mayores de 40 años desarrollan datos histológicos de HBP. De ellos, en torno al 50% presentarán síntomas apreciables del tracto urinario inferior, cuya prevalencia aumenta de modo lineal entre los 40 y los 80 años.[2]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

salida vesical, reflujo vesicoureteral y compresión externa del uréter por un segmento sin peristaltismo (fig. 128-2C).

REFLUJO VESICOURETERAL

En el tracto urinario normal, el reflujo urinario de la vejiga hacia los uréteres se impide por un mecanismo funcional similar a una válvula a nivel de la unión vesicoureteral. La competencia de esta válvula depende de varios factores críticos, tales como la longitud intramural del uréter, la posición del orificio ureteral en la vejiga y la integridad de la musculatura de la pared vesical.

El reflujo vesicoureteral primario se produce por incompetencia de la unión vesicoureteral secundaria a una menor longitud del segmento submucoso de uréter y a la posición lateral ectópica de su orificio. La incidencia estimada es del 1-2% de los niños. Los factores genéticos parecen contribuir a la patogenia del reflujo vesicoureteral primario, puesto que existe un riesgo aumentado 30-50 veces en los familiares inmediatos de un caso índice. El reflujo vesicoureteral familiar se asocia con una mutación heterocigota nociva (T3257I) del gen que codifica la tenascina XB (*TNXB* en el 6p21.3), que se expresa en el revestimiento uroepitelial humano de la unión ureterovesical y que podría ser importante para generar fuerzas de tensión.[7] A medida que el uréter intramural se alarga con la edad, el reflujo vesicoureteral primario tiende a remitir o desaparecer. El reflujo vesicoureteral también puede ser secundario a un desarrollo inadecuado obstructivo del tracto urinario inferior en los niños, tal como en el síndrome de la tríada y en las válvulas de la uretra posterior, o secundario a masas que obstruyan la vejiga o la uretra (en adultos). En el reflujo vesicoureteral tanto primario como secundario, el reflujo intrarrenal puede originar el desarrollo de una nefropatía por reflujo, una lesión tubulointersticial (cap. 122) asociada con cicatrices macroscópicas en los polos renales. Además, el desarrollo de una lesión glomerular compatible con glomeruloesclerosis segmentaria y focal (cap. 121) puede producir proteinuria, hipertensión y pérdida progresiva de la función renal.

Se diagnostica reflujo vesicoureteral primario en el 30 al 40% de los niños a quienes se realizan pruebas de imagen tras sufrir infecciones del tracto urinario (cap. 284). El tratamiento de estos niños ha sido controvertido tanto en lo relativo a la profilaxis antibiótica como a la corrección quirúrgica. No obstante, existe coincidencia en que las infecciones frecuentes del tracto urinario, los grados más altos de reflujo vesicoureteral y la presencia de disfunción vesical e intestinal son factores de riesgo importantes para el desarrollo de cicatrices de la corteza renal y en que las tasas de resolución espontánea del reflujo y de éxito del tratamiento quirúrgico endoscópico dependen de la disfunción vesical e intestinal.[8,9] En un estudio aleatorizado, la profilaxis antibiótica redujo sustancialmente las infecciones recurrentes del tracto urinario, pero no disminuyó la aparición de cicatrices renales[A2] en niños con reflujo vesicoureteral.

La corrección quirúrgica es actualmente el tratamiento de referencia de los grados más graves de reflujo vesicoureteral y de las infecciones sintomáticas recurrentes, a pesar del tratamiento médico, sobre todo en los pacientes con formas secundarias a alteraciones del desarrollo del tracto urinario inferior. No obstante, la inyección endoscópica de poliacrilato polialcohol copolímero puede corregir el reflujo vesicoureteral de grados IV y V con una tasa de éxitos del 83%, comparable a la de la corrección quirúrgica, por lo que debe considerarse esta alternativa como una opción terapéutica mínimamente invasiva.[10]

Alteraciones del tracto urinario inferior

SÍNDROME DE LA TRÍADA (SÍNDROME DE ABDOMEN EN CIRUELA PASA, SÍNDROME DE EAGLE-BARRETT)

El síndrome de la tríada, también denominado síndrome de abdomen en ciruela pasa o síndrome de Eagle-Barrett, comprende varias anomalías, incluidas la deficiencia o ausencia congénita de la musculatura de la pared abdominal, dilatación ureteral macroscópica, engrosamiento de la pared vesical, hipoplasia prostática y ausencia de descenso testicular bilateral (criptorquidia). El síndrome completo solo se manifiesta en hombres, y los supervivientes suelen ser estériles. Los pacientes con síndrome incompleto pueden tener anomalías de la musculatura de la pared abdominal, vejiga y tracto urinario superior; el 3% de estos pacientes son mujeres. Aunque los fenómenos moleculares específicos todavía no se han definido, los defectos del desarrollo mesenquimatoso parecen causar una diferenciación deficiente de la próstata y la vejiga, aplasia del músculo liso ureteral con la consecuente ausencia de peristaltismo ureteral y grados variables de displasia renal. El 75% de los pacientes con síndrome de la tríada tienen malformaciones asociadas del sistema cardiovascular, aparato digestivo y esqueleto. En el período posnatal inmediato, el pronóstico depende de la gravedad de las anomalías extragenitourinarias. El pronóstico a largo plazo se basa en el grado de displasia renal y en el éxito del tratamiento urodinámico.

ANOMALÍAS VESICALES

La extrofia vesical se produce por un defecto del cierre de la línea media de la pared anterior del abdomen, la vejiga y los genitales externos. Las anomalías se han atribuido a un defecto primario de la diferenciación de la membrana cloacal, pero los fenómenos moleculares precisos no están claros. En los casos graves, la extrofia vesical se puede asociar con ano imperforado y atresia rectal. Sin embargo, se pueden asociar otras anomalías congénitas de forma infrecuente. Los estudios clínicos indican que existe una correlación entre el éxito de la reconstrucción vesical y la conservación de la función renal a largo plazo.

En los adultos, la vejiga neurógena o neuropática (cap. 26) responde a diversas causas, como los traumatismos del sistema nervioso central, ictus, enfermedad de Parkinson, traumatismos espinales, esclerosis múltiple y lesión de nervios periféricos por cirugía o traumatismos. En los niños, el mielomeningocele (espina bífida) es la causa más frecuente de disfunción vesical neurógena. Otras formas de mielodisplasia, como la disrafia espinal (espina bífida oculta) o la agenesia sacra son etiologías menos frecuentes.

VÁLVULAS DE LA URETRA POSTERIOR

En los niños varones, las válvulas de la uretra posterior son la causa más frecuente de obstrucción del tracto de salida de la vejiga, con la consiguiente hidronefrosis y megauréter bilaterales. Sin embargo, entre todos los lactantes con hidronefrosis, solo el 10% tienen estas válvulas. La obstrucción uretral se produce por una reabsorción defectuosa de los pliegues mucosos en la uretra posterior, justo a nivel distal del *veru montanum*. Como consecuencia, se produce dilatación de la uretra proximal, hipertrofia y trabeculación de la pared vesical, reflujo vesicoureteral asociado y grados variables de displasia renal (fig. 128-2D). Las estrategias de tratamiento quirúrgico dependen de la edad del niño y del grado de insuficiencia renal asociada. La supervivencia y el pronóstico renal a largo plazo dependen de la gravedad de la displasia renal asociada.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1112-1120.

A2. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, et al. The RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014;370:2367-2376.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

129

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA Y PROSTATITIS

STEVEN A. KAPLAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

DEFINICIÓN

La glándula prostática está formada por cuatro zonas: periférica, central, transicional y estroma. También puede dividirse en lóbulos: anterior, posterior, lateral y medio (fig. 129-1). La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es un trastorno que puede producir síntomas de las vías urinarias que pueden tener un impacto negativo importante sobre la calidad de vida.[1] Las molestias provocadas por la HBP pueden deberse a dificultades de vaciado (p. ej., retardo miccional, chorro débil, esfuerzo abdominal y micción prolongada) o a dificultad para controlar el almacenamiento urinario (p. ej., urgencia miccional, nicturia). HBP es un diagnóstico histológico definido por la proliferación del músculo liso y las células epiteliales de la zona transicional de la próstata.

EPIDEMIOLOGÍA

La edad es el principal factor de riesgo de la HBP. Alrededor del 50% de los hombres mayores de 40 años desarrollan datos histológicos de HBP. De ellos, en torno al 50% presentarán síntomas apreciables del tracto urinario inferior, cuya prevalencia aumenta de modo lineal entre los 40 y los 80 años.[2]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

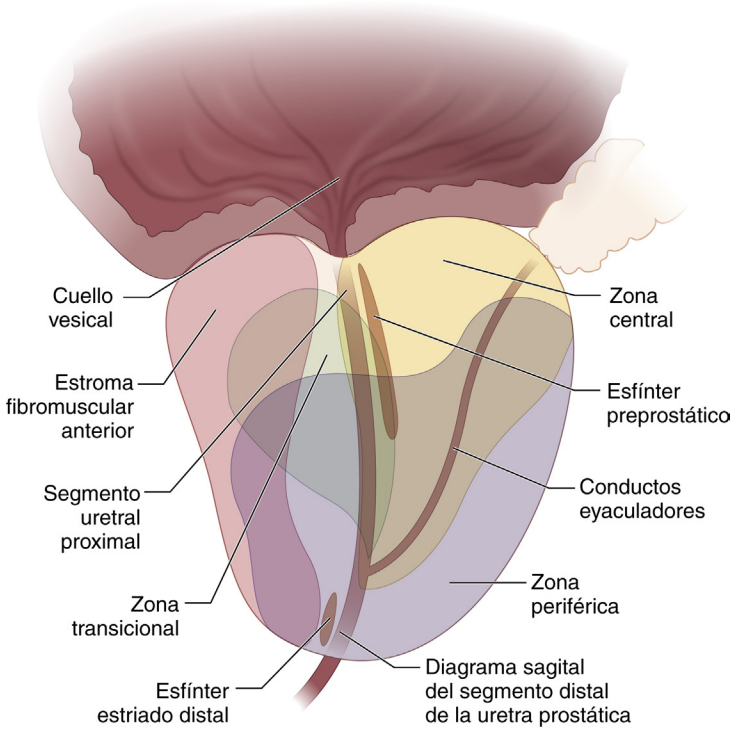

FIGURA 129-1. Anatomía de la próstata.

BIOPATOLOGÍA

Una próstata aumentada de tamaño puede ocasionar síntomas del tracto urinario inferior por obstrucción directa del flujo de la orina o por aumento del tono muscular de la próstata. Además, cambios en la vascularización de la próstata o la vejiga urinaria pueden contribuir a la aparición de síntomas. El grado de crecimiento de la próstata, que puede contribuir a la intensidad de los síntomas, es muy variable. El aumento del volumen resulta típicamente de la combinación de hipertrofia estromal e hiperplasia glandular, sobre todo en la zona central. En la HBP, el volumen prostático calculado supera los 30 ml.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del tracto urinario inferior a menudo indican la presencia de obstrucción infravesical secundaria a HBP. Los síntomas pueden empeorar significativamente la calidad de vida relacionada con la salud y se clasifican en síntomas de vaciado (retardo, chorro débil, esfuerzo abdominal y micción prolongada), de llenado (polaquiuria, urgencia, nicturia, incontinencia de urgencia y micciones de pequeño volumen) o posmiccionales (goteo posmiccional, vaciamiento incompleto). La mayoría de los pacientes con síntomas del tracto urinario inferior consultan por una combinación de estos síntomas. Los síntomas de la vejiga hiperactiva (cap. 26) y los síntomas del tracto urinario inferior secundarios a la HBP a menudo coinciden.

DIAGNÓSTICO

La evaluación debe comenzar con la revisión de los antecedentes médicos y las medicaciones del paciente. La anamnesis debe incluir cualquier causa de disfunción vesical, como enfermedades cerebrovasculares, procedimientos quirúrgicos o enfermedades prostáticas previas. Los diuréticos y algunos medicamentos sin receta, como descongestionantes nasales y antihistamínicos, pueden exacerbar los síntomas urinarios del paciente. Además, factores dietéticos como el agua, la cafeína, el alcohol y los edulcorantes artificiales pueden influir en gran medida sobre las manifestaciones clínicas, al actuar como irritantes vesicales directos o como diuréticos. Los síntomas urinarios deben ser evaluados de forma normalizada con instrumentos validados

	Ninguna	Menos de una vez de cada cinco	Menos de la mitad de veces	Aproxima-damente la mitad de veces	Más de la mitad de veces	Casi siempre
1. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
2. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las 2 h siguientes después de haber orinado?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
3. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
4. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
5. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
6. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐

7. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?

0 ☐	Ninguna	1 ☐	Una vez	2 ☐	Dos veces	3 ☐	Tres veces	4 ☐	Cuatro veces	5 ☐	Cinco o más veces

Puntuación IPSS total = suma de las preguntas 1-7 = _____

Calidad de vida relacionada con los síntomas urinarios

¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con sus síntomas tal y como los siente ahora?

Feliz	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐

FIGURA 129-2. International Prostate Symptom Score (IPSS). Las siete preguntas sobre síntomas componen una escala desarrollada inicialmente por la American Urological Association. La octava pregunta sobre calidad de vida se puntúa por separado. (Tomado de Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia: the Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* 1992;148:1549.)

booksmedicos.org

como l International Prostate Symptom Score (IPSS) (fig. 129-2) y observados a lo largo del tiempo.

Hay que realizar una exploración física abdominal, ya que el hallazgo de una vejiga palpable podría indicar la presencia de retención urinaria. La exploración física debe incluir un tacto prostático para evaluar el tamaño y la posible presencia de nódulos. El tacto rectal proporciona solo una estimación aproximada del tamaño prostático, ya que solo se palpa la mitad posterior de la glándula. Es importante realizar también una exploración neurológica dirigida para evaluar el estado mental del paciente, su estado de deambulación, la función neuromuscular de las extremidades inferiores y el tono del esfínter anal.

Pruebas de laboratorio

Debe realizarse un análisis de orina para descartar hematuria e infección del tracto urinario (cap. 284). Debe determinarse también el antígeno prostático específico (PSA), que puede detectar cánceres de próstata sintomáticos (cap. 201) que podrían requerir tratamiento incluso en hombres que no serían candidatos a tratamiento en caso de no presentar síntomas. Sin embargo, los resultados deben interpretarse con cautela, ya que la cifra de PSA se relaciona con el volumen prostático incluso en ausencia de cáncer.[3] Si hay dudas diagnósticas, se deben determinar parámetros objetivos como el flujo máximo urinario, mediante flujometría, y el volumen residual posmiccional, mediante ecografía.[4] Aunque no existe relación directa entre los síntomas del tracto urinario inferior y parámetros objetivos como el tamaño prostático o el flujo, tanto el volumen prostático como los niveles de PSA suelen predecir el avance de los síntomas.

Otras causas de disfunción vesical que deben tenerse en cuenta al estudiar hombres con síntomas del tracto urinario inferior son el cáncer vesical (cap. 197), la diabetes (cap. 229), las estenosis uretrales y los cálculos vesicales. La ausencia de hematuria indica que el cáncer vesical es poco probable, pero hay que realizar una cistoscopia en los hombres con síntomas de HBP que presenten también hematuria. Algunos trastornos neurológicos, como la enfermedad de Parkinson (cap. 409) y la esclerosis múltiple (cap. 411), también pueden provocar síntomas del tracto urinario inferior en hombres.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la HBP es mejorar los síntomas subjetivos y la calidad de vida, además de frenar la progresión de la enfermedad. Con el tiempo, el tratamiento quirúrgico ha ido cediendo el paso al tratamiento médico.

Los hombres con síntomas leves, es decir, con una puntuación igual o inferior a 7 en el cuestionario IPSS, solo requieren seguimiento (fig. 129-3). Algunos cambios de hábitos que pueden mejorar los síntomas son la restricción de

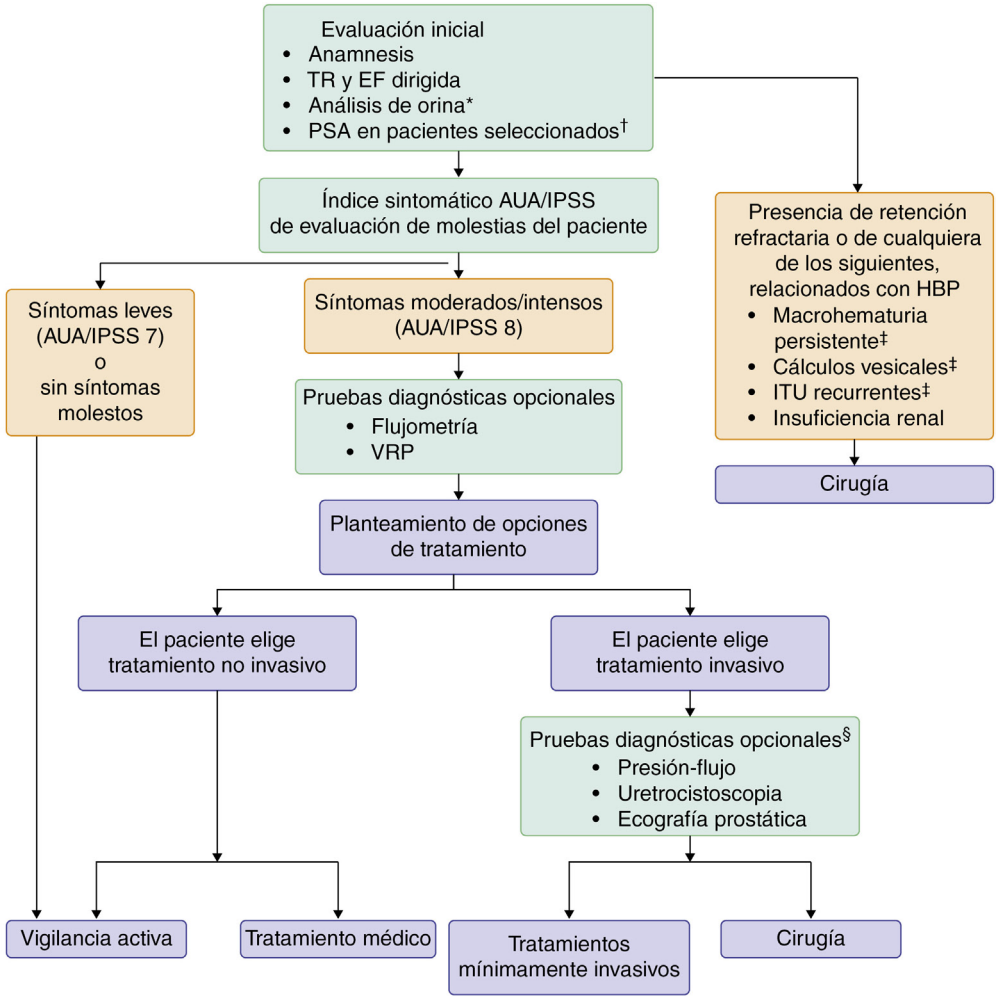

*En pacientes con hemorragia prostática clínicamente significativa se puede emplear un ciclo de inhibidor de la 5α-reductasa. Si el sangrado persiste, está indicada cirugía de ablación tisular.
†Pacientes con una esperanza de vida de al menos 10 años en quienes el conocimiento de la presencia de un cáncer de próstata modificaría el tratamiento o pacientes en quienes la determinación del PSA podría modificar el tratamiento de los síntomas miccionales.
‡Tras agotar otras opciones terapéuticas.
§Algunas pruebas diagnósticas se emplean para predecir la respuesta al tratamiento. Los estudios presión-flujo son útiles sobre todo en el estudio previo a la cirugía.

AUA = American Urological Association; EF = exploración física; IPSS = International Prostate Symptom Score; ITU = infección del tracto urinario; PSA = antígeno específico prostático; TR = tacto rectal; VRP = volumen residual posmiccional.

FIGURA 129-3. Algoritmo para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP). (©2003 American Urological Association Educations and Research, Inc.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 129-1 MEDICACIONES Y DOSIS DIARIAS RECOMENDADAS EN LOS SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR DEL HOMBRE

α-BLOQUEANTES	INHIBIDORES DE 5α-REDUCTASA	α-BLOQUEANTES E INHIBIDORES DE 5α-REDUCTASA	ANTICOLINÉRGICOS	PARCHES ANTICOLINÉRGICOS	INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5
Alfuzosina 10 mg	Dutasterida 0,5 mg	Dutasterida y tamsulosina 0,5/0,4 mg	Darifenacina 7,5, 15 mg	Oxibutinina transdérmica 3,9 mg	Tadalafilo 2,5, 5, 10, 20 mg
Doxazosina 1-8 mg	Finasterida 5 mg		Fesoterodina 4, 8 mg		Sildenafilo 20, 50, 100 mg
Tamsulosina 0,4 mg			Oxibutinina 5, 10, 15 mg		Vardenafilo 10, 20 mg
Terazosina 1-10 mg			Oxibutinina XL 5, 10, 15 ER mg		
Silodosina 4, 8 mg			Tolterodina 1, 2 mg Tolterodina LA 2, 4 ER mg Trospio 20, 60 mg Solifenacina 5, 10 mg		

ER = liberación extendida.

líquidos, la micción programada y la doble micción. Los pacientes con síntomas moderados, es decir, con 8 a 19 puntos en el IPSS y poco preocupados por sus síntomas, pueden requerir solo revisiones periódicas para comprobar si se desarrollan complicaciones como retención urinaria, hematuria refractaria, infecciones u otras.

Medicaciones

Los antiadrenérgicos α, que reducen la resistencia infravesical al relajar el músculo liso uretral y posiblemente el tono del esfínter estriado, se consideran el tratamiento de primera línea de los síntomas del tracto urinario inferior del hombre[A1,A2] (tabla 129-1). Entre sus efectos secundarios están la hipotensión ortostática y el mareo. Todos los fármacos de este tipo deben suspenderse antes de la cirugía de cataratas para evitar el síndrome del iris flácido.

Los inhibidores de 5α-reductasa finasterida y dutasterida también son eficaces para el tratamiento de la HBP.[A3] Estos fármacos reducen el tamaño prostático al suprimir la producción de testosterona y dihidrotestosterona. En consecuencia, estos fármacos reducen el número de episodios de retención aguda de orina y la necesidad de tratamientos quirúrgicos de la HBP, especialmente en los pacientes con próstatas de mayor volumen.[A4] Entre sus efectos secundarios están la disfunción eréctil, disminución de la libido y reducción de volumen del eyaculado.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (tadalafilo, sildenafilo, vardenafilo) también mejoran los síntomas del tracto urinario inferior y las puntuaciones del IPSS en la HBP,[A5] aunque no mejoran en la misma medida el flujo máximo, y su eficacia a largo plazo no se conoce tan bien como la de los antagonistas adrenérgico α. Hasta ahora solo el tadalafilo ha sido autorizado para el tratamiento de la HBP.

Los fármacos antimuscarínicos, que bloquean los receptores colinérgicos muscarínicos de la vejiga reduciendo la hiperactividad provocada por cambios en la función del detrusor, son seguros y eficaces para el tratamiento de la HBP. Se pueden emplear tolterodina, solifenacina y fesoterodina.[A6] Sin embargo, los hombres con obstrucción infravesical secundaria a HBP a menudo presentan una función hiperactiva del detrusor y los antimuscarínicos bloquean esta hiperestimulación, con lo que teóricamente podrían reducir la contractilidad del detrusor en vejigas con obstrucción, dando lugar a una retención urinaria.

El tratamiento farmacológico combinado puede ser útil cuando el tratamiento con un único fármaco es insuficiente. Se ha observado que la mejor combinación consiste en añadir un inhibidor de 5α-reductasa a un antiadrenérgico α.[A7] Los preparados de *Serenoa repens,* el agente fitoterápico más utilizado, no han mejorado los parámetros urinarios durante un período de tratamiento de 12 meses en estudios aleatorizados[A8] y no se recomiendan ni siquiera como tratamiento complementario.[A1,A2]

Si las medicaciones orales son insuficientes para controlar los síntomas, otra opción es la toxina botulínica de tipo A. La inyección de este producto en la próstata, por vía transrectal o transperineal, mejora las puntuaciones del IPSS y el flujo máximo.[A9] Sin embargo, todavía no se ha determinado su papel en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario secundarios a HBP.

Tratamientos quirúrgicos

Existen diversas opciones de tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo de la HBP.[5] La ablación transuretral con aguja emplea la radiofrecuencia intersticial para necrosar el tejido. Diversas técnicas con láser permiten realizar la ablación, coagulación, resección, enucleación o vaporización del tejido. Los estudios muestran que estas técnicas proporcionan resultados similares a los de la resección transuretral tradicional de la próstata (RTUP),[A10] aunque muchos de ellos emplean datos de un único centro y serían necesarios más estudios para comprobar la eficacia. El tratamiento transuretral con microondas, que consiste en calentar la próstata con una antena de microondas montada en un catéter uretral, se asocia a un menor riesgo de eyaculación retrógrada, necesidad de tratamiento por estenosis, hematuria y transfusiones de sangre, aunque también a un mayor riesgo de disuria, retención urinaria y necesidad de nuevos tratamientos en comparación con la RTUP.[A11]

La RTUP electroquirúrgica es el tratamiento de referencia endoscópico de la HBP sintomática.[A1,A2] Durante el procedimiento, se inserta una antena en la uretra y se emiten microondas. Esta energía térmica destruye la próstata hipertrófica sin dañar los tejidos circundantes. Entre las posibles complicaciones están la retención urinaria, las infecciones, la incontinencia y la estenosis de uretra. Debido a los avances del tratamiento médico y a las opciones mínimamente invasivas, el número de intervenciones de RTUP practicadas en EE. UU. ha disminuido, aunque sigue siendo una intervención urológica muy frecuente.

La resección bipolar transuretral de próstata es otra alternativa. Utiliza el mismo equipo que la RTUP convencional y reseca gran cantidad de tejido prostático de las zonas transicional y central, con menos complicaciones como hemorragia perioperatoria que requiera transfusión. Por tanto, permite obtener resultados comparables a los de la RTUP, pero con menos complicaciones. Es necesario realizar estudios a largo plazo para confirmar la durabilidad de los resultados observados en estas experiencias iniciales. En pacientes con próstatas de tamaño muy agrandado (es decir, 80 g o más) las intervenciones de RTUP pueden resultar demasiado prolongadas, por lo que puede ser necesario un abordaje quirúrgico abierto para lograr eliminar una cantidad suficiente del tejido prostático obstructivo.

PRONÓSTICO

Con el tiempo, los síntomas de HBP suelen ir aumentando, haciendo necesario el uso de medicación o una intervención. Hay que informar a los pacientes sobre la probabilidad de progresión, la historia natural de los síntomas del tracto urinario inferior relacionados con la HBP y las opciones terapéuticas disponibles.

PROSTATITIS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El diagnóstico de prostatitis suele ser clínico, es decir, estar basado en los signos y síntomas provocados por la inflamación de la próstata. La prevalencia global de prostatitis es de alrededor del 8% y afecta a hombres de edad muy variable. La hinchazón o inflamación de la próstata, que puede deberse a distintas causas, puede tener un gran impacto sobre la calidad de vida. El actual sistema de clasificación define los distintos tipos de prostatitis en función de que sea aguda o crónica, asociada a infección o asociada a dolor pélvico (tabla 129-2).

Los microorganismos causantes de la prostatitis bacteriana aguda son similares a los que causan otras infecciones genitourinarias frecuentes (cap. 284) y entre ellos destacan *Escherichia coli* y *Enterococcus* spp. Alrededor del 60% de los pacientes con prostatitis bacteriana crónica presentan datos sugestivos de infección activa en las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de las secreciones prostáticas, siendo *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma genitalium* y *Mycoplasma hominis* los microorganismos hallados con mayor frecuencia.[6] No obstante, la patogenia de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico sigue sin estar aclarada.

booksmedicos.org

TABLA 129-2 CLASIFICACIÓN DE LAS PROSTATITIS

	CATEGORÍAS			
	I	II	III	IV
Denominación	Prostatitis bacteriana aguda	Prostatitis bacteriana crónica	Prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico (PC/SDPC) IIIa. SDPC inflamatorio IIIb. SDPC no inflamatorio	Prostatitis inflamatoria asintomática
Características	Infección aguda de la próstata	Infección recurrente o recidivante por el mismo microorganismo; no aguda	El 90% de los casos de prostatitis crónica se suponen no bacterianos; diagnóstico de exclusión Síntomas característicos Molestias o dolor en la región pélvica durante más de 3 meses en los últimos 6 meses Dolor pélvico, perineal, peniano o eyaculatorio, síntomas miccionales irritativos u obstructivos; disfunción sexual Ausencia de infecciones del tracto urinario recurrentes documentadas La clasificación en IIIa o IIIb depende de la presencia de leucocitos en semen, orina posmasaje prostático o secreciones prostáticas	Ausencia de síntomas de prostatitis Presencia de leucocitos o células inflamatorias en tejido prostático, semen o secreciones prostáticas

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La prostatitis bacteriana aguda (tipo I) se caracteriza por una infección aguda de la próstata. Los síntomas de presentación consisten en dolor pélvico, perineal, peniano o eyaculatorio, así como síntomas miccionales irritativos u obstructivos y disfunción sexual. Los pacientes con infecciones graves pueden presentar fiebre y escalofríos y desarrollar una sepsis (cap. 108). La prostatitis de tipo II se caracteriza por episodios recurrentes o reinfecciones por el mismo microorganismo. Estos pacientes tienden a presentar una afectación menor durante cada episodio y generalmente tienen síntomas miccionales y dolor.

La prostatitis de tipo III se caracteriza por molestias o dolor pélvico durante más de 3 de los 6 meses previos a la evaluación. Los pacientes de tipo III presentan cultivos urinarios repetidamente negativos. La clasificación en tipos IIIa o IIIb depende de la presencia de leucocitos en semen, orina posmasaje prostático o secreciones prostáticas. Los pacientes con prostatitis de tipo IV no experimentan ningún síntoma de prostatitis. Se encuentran leucocitos o células inflamatorias en el tejido prostático, el semen o las secreciones prostáticas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de prostatitis requiere anamnesis cuidadosa, exploración física y estudio de la orina. El médico debe interrogar sobre historia miccional, historia sexual, síntomas, dolor, trastornos neurológicos y cirugías pélvicas previas. El índice de síntomas de prostatitis crónica de los National Institutes of Health (NIH-CPSI), que es un cuestionario normalizado para la evaluación de la prostatitis, consta de nueve partes referidas a los tres principales ámbitos de la prostatitis: dolor, síntomas urinarios y calidad de vida (fig. 129-4). El NIH-CPSI no es específico para establecer el diagnóstico de prostatitis, pero es muy útil para valorar longitudinalmente cambios en los síntomas con el tiempo una vez realizado un diagnóstico de prostatitis.[7] La exploración física debe incluir abdomen, genitales externos, perineo y tacto rectal. Debe prestarse especial atención a identificar zonas de molestia en la pared de la pelvis, anomalías estructurales o dolor prostático durante el tacto rectal.

Pruebas de laboratorio

Deben practicarse en todos los pacientes análisis y cultivo de orina. Históricamente se recomendaba la prueba de los cuatro vasos, con muestras de la orina vaciada inicial, de mitad del chorro, secreciones prostáticas exprimidas durante el tacto rectal y orina vaciada tras el masaje prostático. La presencia de leucocitos en la tercera muestra apoya el diagnóstico de prostatitis. Si hay leucocitos pero no bacterias, indica inflamación compatible con prostatitis no bacteriana. Sin embargo, este método de las cuatro muestras raramente se emplea hoy día, ya que no ha demostrado ser útil como prueba diagnóstica ni para decidir el tratamiento. Se ha sustituido por un cultivo de semen o un cultivo de orina de mitad del chorro y por el estudio de una muestra de orina vaciada tras un masaje prostático.

Los métodos urodinámicos aportan mucha información en los pacientes con predominio de síntomas miccionales. La medición del volumen residual posmiccional, los estudios de presión-flujo o el estudio videourodinámico pueden detectar otros trastornos, como obstrucción prostática, obstrucción primaria del cuello vesical, micción disfuncional, obstrucción uretral y disinergia detrusor-esfínter. En estos trastornos, a diferencia de la prostatitis, hay muchas opciones terapéuticas eficaces.

La medición del volumen urinario residual posmiccional mediante ecografía es útil para detectar el vaciado incompleto, ya que la retención urinaria puede ser un factor de riesgo para infecciones recurrentes. Un flujo urinario máximo bajo es muy sospechoso de obstrucción infravesical, hipocontractilidad del detrusor o ambos, como explicación alternativa de los síntomas del tracto urinario inferior y del bajo flujo. Sin embargo, en los pacientes con prostatitis crónica que no responden al tratamiento puede ser útil el análisis mediante PCR del semen en busca de microorganismos con requisitos especiales de cultivo (p. ej., *C. trachomatis, U. urealyticum, Mycoplasma* spp. y *Neisseria gonorrhoeae*). Se pueden realizar cultivos de muestras uretrales para estudiar a los pacientes con posibles enfermedades de transmisión sexual no diagnosticadas (cap. 285). Otra prueba diagnóstica es el análisis y cultivo de semen, que es útil en pacientes que refieren olor anormal en el semen o infertilidad.

La cistoscopia es complementaria al estudio urodinámico en la evaluación de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico, especialmente antes de cualquier posible intervención quirúrgica. También debe realizarse cistoscopia en caso de hematuria o hallazgos anormales en la citología, ya que el cáncer de próstata (cap. 201) o el cáncer de vejiga (cap. 197) pueden producir síntomas similares a los del síndrome de dolor pélvico crónico.

Las pruebas de PSA deben solicitarse dentro del plan de cribado del cáncer de próstata (cap. 201), pero no tienen ningún papel específico en la evaluación de los síntomas de prostatitis. La prostatitis aguda puede aumentar las concentraciones séricas de PSA, pero estas generalmente se normalizan tras el tratamiento con antibióticos adecuados en 1-3 meses. El PSA puede estar elevado o fluctuante en pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico. Los pacientes con prostatitis crónica no muestran un descenso tan claro del PSA tras un ciclo de antibióticos. Entre uno y dos tercios de los hombres sometidos a biopsia de próstata presentan inflamación crónica, aunque la correlación con los síntomas de prostatitis no es muy clara.

La ecografía transrectal puede identificar un absceso prostático y se recomienda, en general, en pacientes con prostatitis reiteradas o que no responden al tratamiento. No se ha establecido la posible utilidad de tomografía computarizada pélvica o de la resonancia magnética transrectal.

TRATAMIENTO

Prostatitis bacteriana aguda

Los antibióticos orales o intravenosos generalmente curan la prostatitis aguda y la progresión a prostatitis bacteriana crónica es rara. Los antibióticos de primera línea más usados son las fluoroquinolonas orales (p. ej., levofloxacino 500 mg una vez al día u ofloxacino 300 mg dos veces al día) y las sulfonamidas (p. ej., trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg dos veces al día) durante 6 semanas. Los pacientes que no toleren medicaciones orales o con signos de sepsis pueden requerir antibióticos de amplio espectro intravenosos (p. ej., ampicilina 2 g cada 6 h más gentamicina 1,5 mg/kg cada 8 h hasta que desaparezca la fiebre), seguidos de 6 semanas de tratamiento oral como el descrito anteriormente.[8]

Prostatitis bacteriana crónica

El tratamiento antibiótico es el pilar básico del tratamiento de la prostatitis bacteriana. Los antibióticos con buena liposolubilidad, buena cobertura de bacterias entéricas y pK_a elevado son los que mejor penetran en la próstata. Entre ellos están las quinolonas, los medicamentos basados en sulfamidas, los macrólidos, las tetraciclinas y los aminoglucósidos. Las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino 500 mg dos veces al día, levofloxacino 500 mg dos veces al día u ofloxacino 300 mg dos veces al día) muestran resultados equivalentes en pacientes con prostatitis crónica bacteriana y se usan habitualmente como tratamiento de primera línea.[A12] En casos en los que se sospeche que la prostatitis bacteriana crónica puede estar provocada por bacterias atípicas, como las clamidias, se pueden lograr mejores resultados con antibióticos macrólidos como la azitromicina (500 mg dos veces al día). La mayoría de los estudios demuestran que el tratamiento de 30 días es eficaz, aunque algunos médicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Índice de síntomas de prostatitis crónica de los NIH (NIH-CPSI)

Dolor o malestar

1. Durante la semana pasada, ¿ha tenido usted dolor o molestia en las siguientes partes del cuerpo?

	Sí	No
a. En el área entre el recto y los testículos (perineo)	❑1	❑0
b. En los testículos	❑1	❑0
c. En la punta del pene (dolor o molestia no relacionados con orinar)	❑1	❑0
d. Debajo de la cintura, en el área del pubis o de la vejiga	❑1	❑0

2. Durante la semana pasada, ¿ha tenido usted:

	Sí	No
a. Dolor o ardor al orinar?	❑1	❑0
b. Dolor o molestia durante o después del orgasmo (eyaculación)?	❑1	❑0

3. Durante la semana pasada, ¿con qué frecuencia ha tenido usted dolor o molestia en alguna de las partes de su cuerpo indicadas en la primera pregunta?

❑ 0 Nunca
❑ 1 Pocas veces
❑ 2 Algunas veces
❑ 3 Muchas veces
❑ 4 Casi siempre
❑ 5 Siempre

4. ¿Qué número describe mejor el nivel PROMEDIO de dolor o molestia, en los días que lo tuvo, durante la semana pasada?

❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

SIN DOLOR — DOLOR TAN FUERTE COMO USTED SE PUEDA IMAGINAR

Micción

5. Durante la semana pasada, ¿con qué frecuencia ha tenido usted la sensación de que no se le vació completamente la vejiga al terminar de orinar?

❑ 0 Ni una vez
❑ 1 Menos de una de cada cinco veces
❑ 2 Menos de la mitad de las veces
❑ 3 Más o menos la mitad de las veces
❑ 4 Más de la mitad de las veces
❑ 5 Casi siempre

6. Durante la semana pasada, ¿con qué frecuencia tuvo usted que volver a orinar menos de 2 h después de haber orinado?

❑ 0 Ni una vez
❑ 1 Menos de una de cada cinco veces
❑ 2 Menos de la mitad de las veces
❑ 3 Más o menos la mitad de las veces
❑ 4 Más de la mitad de las veces
❑ 5 Casi siempre

Efecto de los síntomas

7. Durante la semana pasada, ¿cuánto han impedido sus síntomas que usted hiciera las cosas que habitualmente hace?

❑ 0 Nada
❑ 1 Solo un poco
❑ 2 Algo
❑ 3 Mucho

8. ¿Cuánto pensó en sus síntomas durante la semana pasada?

❑ 0 Nada
❑ 1 Solo un poco
❑ 2 Algo
❑ 3 Mucho

Calidad de vida

9. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de su vida con síntomas iguales a los que ha tenido durante la semana pasada?

❑ 0 Encantado
❑ 1 Complacido
❑ 2 En general, satisfecho
❑ 3 Con sentimientos contrarios, confundido (igualmente satisfecho e insatisfecho)
❑ 4 En general, insatisfecho
❑ 5 Descontento
❑ 6 Muy mal

Puntuación del índice de síntomas de prostatitis crónica de los NIH

Dolor: total de las preguntas 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3 y 4 = ____

Síntomas urinarios: total de las preguntas 5 y 6 = ____

Efecto sobre la calidad de vida: total de las preguntas 7, 8 y 9 = ____

FIGURA 129-4. Índice de síntomas de prostatitis crónica de los NIH. (Modificado de Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol.* 1999;162:369-375.)

prescriben 6 semanas de tratamiento, como en la prostatitis aguda, debido a que la tasa de recurrencias llega al 40% en 1 año. La administración de los antibióticos mediante inyección intraprostática o inyección anal submucosa se utiliza raramente hoy día.

Tratamientos para la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico

No se ha determinado el tratamiento óptimo para la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico. La respuesta al tratamiento a menudo es decepcionante.[9] Los ciclos prolongados de antibióticos generalmente no son eficaces.[A13] Una opción es realizar pruebas de PCR de las secreciones prostáticas tras masaje y emplear antibióticos solo si el resultado es positivo. El tratamiento empírico actual utiliza una combinación de α-bloqueantes, antagonistas adrenérgicos y antiinflamatorios (p. ej., ibuprofeno 400 mg tres veces al día o naproxeno 200 mg dos veces al día).[A14] Se han probado neurolépticos, como la gabapentina, pero no parecen ser más eficaces que el placebo y presentan efectos secundarios.[A15] La posible utilidad del alopurinol no se ha demostrado. Se han empleado diversos agentes fitoterápicos, pero su efecto no ha sido claro ni constante en diversos estudios.

Entre los tratamientos sintomáticos están los baños de asiento calientes y dietas especiales que eliminan alimentos muy condimentados, cafeína, alcohol

booksmedicos.org

y otros irritantes urinarios. Se ha empleado también psicoterapia conductual y de reducción del estrés. Los tratamientos dirigidos a mejorar la relajación y reeducar la función de los músculos del suelo pélvico pueden aliviar los síntomas en individuos muy estresados con micción disfuncional. Otras opciones son la biorregulación y la reeducación vesical. Algunos tratamientos no demostrados son el masaje de puntos gatillo combinado con relajación y estimulación electromagnética del suelo pélvico, la acupuntura y la estimulación percutánea del nervio tibial. El masaje prostático puede combinarse con otros tratamientos, pero su eficacia ha sido incierta.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con prostatitis de tipo I se tratan eficazmente con antibióticos orales o intravenosos, aunque algunos casos no responden al tratamiento y progresan a prostatitis de tipo II. La historia natural de las prostatitis de tipo II, tipo III y tipo IV sigue siendo poco conocida.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2011;185:1793-1803.
A2. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2013;64:118-140.
A3. Park T, Choi JY. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2014;32:1093-1105.
A4. Kaplan S, McConnell J. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 mL or greater. *J Urol.* 2006;175:217-220.
A5. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012;61:994-1003.
A6. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2006;175:999-1004.
A7. Fullhase C, Chapple C, Cornu JN, et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol.* 2013;64:228-243.
A8. Barry MJ, Meleth S, Lee JY, et al. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *JAMA.* 2011;306:1344-1351.
A9. Marberger M, Chartier-Kastler E, Egerdie B, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2013;63:496-503.
A10. Lee SW, Choi JB, Lee KS, et al. Transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement: a quality and meta-analysis. *Int Neurourol J.* 2013;17:59-66.
A11. Hoffman RM, Monga M, Elliott SP, et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD004135.
A12. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, et al. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD009071.
A13. Zhu Y, Wang C, Pang X, et al. Antibiotics are not beneficial in the management of category III prostatitis: a meta analysis. *Urol J.* 2014;11:1377-1385.
A14. Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:78-86.
A15. Aboumarzouk OM, Nelson RL. Pregabalin for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD009063.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

130 INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

WILLIAM E. MITCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Denominamos insuficiencia renal crónica (IRC), o enfermedad terminal crónica, al conjunto de alteraciones clínicas que empeoran progresivamente con la disminución del funcionamiento renal. La IRC puede deberse a un gran número de enfermedades sistémicas que afectan también al riñón o a enfermedades intrínsecamente renales (tabla 130-1). La gravedad de la IRC se clasifica según la filtración glomerular (FG); una FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m^2 de forma persistente ayuda a identificar a los pacientes que probablemente van a desarrollar manifestaciones clínicas a consecuencia de la pérdida progresiva de función renal. La determinación de la FG es complicada, por lo que para vigilar la evolución de la IRC se emplea la FG calculada (FGc) a partir de la creatinina sérica del paciente y sus datos demográficos (cap. 114).

TABLA 130-1 CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Glomeruloesclerosis diabética*
Nefroesclerosis hipertensiva
Glomerulopatías
Glomerulonefritis
Amiloidosis, enfermedad de cadenas ligeras*
Lupus eritematoso sistémico, granulomatosis con polivasculitis
Enfermedades tubulointersticiales
Nefropatía por reflujo (pielonefritis crónica)
Nefropatía por analgésicos
Nefropatía obstructiva (cálculos, hipertrofia benigna de próstata)
Riñón del mieloma*
Vasculopatías
Esclerodermia*
Vasculitis*
Insuficiencia renal renovascular (nefropatía isquémica)
Nefropatía ateroembólica*
Enfermedades quísticas
Poliquistosis renal autosómica dominante
Nefropatía quística medular

*Enfermedades sistémicas que afectan al riñón.

A diferencia de la lesión renal aguda (cap. 120), que puede corregirse con la consiguiente mejoría de la función renal, el deterioro renal no se suele corregir en la IRC, por lo que persiste el deterioro de la función. En la mayoría de los pacientes con IRC, de hecho, la pérdida de función renal provoca más daño renal, por lo que la IRC puede empeorar progresivamente aunque la enfermedad que la había desencadenado esté inactiva.

La IRC abarca una gran variedad de disfunciones clínicas, que van desde alteraciones detectables solo en pruebas de laboratorio hasta un síndrome conocido como uremia. La *uremia,* que significa literalmente «orina en la sangre», se debe a la acumulación de iones y productos de desecho no excretados y a las alteraciones metabólicas inducidas por estos. Cuando el riñón no puede realizar la mayoría de sus funciones, el resultado clínico se denomina *insuficiencia renal terminal* (IRT), o enfermedad renal terminal, y es necesario recurrir a la diálisis o el trasplante para conservar la vida (cap. 131). Antes de esta fase, las estrategias terapéuticas se dirigen a hacer más lenta la pérdida de función renal, retrasar la aparición de la IRT y aliviar los síntomas de uremia.

EPIDEMIOLOGÍA

El método más empleado para determinar el grado de IRC es la ecuación del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) de 2009, que se ha modificado para incluir información sobre creatinina o cistatina C con el fin de determinar el riesgo de aparición de complicaciones de la IRC (v. tabla 114-1).[1] A partir de estas ecuaciones y de información demográfica y médica del National Health and Nutrition Examination Survey, de los National Institutes of Health United States Renal Data System[2] y del grupo de trabajo Kidney Disease Improving Global Outcomes,[3] se ha determinado que 23,1 millones de norteamericanos, que representan el 11,5% de los adultos no institucionalizados mayores de 20 años, presentan datos sugestivos de IRC (tabla 130-2). El grupo más numeroso de pacientes con IRC tienen una VFGc menor de 60 ml/min/1,73 m^2 (es decir, estadios 3 a 5). Estos individuos presentan un mayor riesgo de que su FG disminuya por debajo de un umbral que precipite una IRC crónica progresiva y sus complicaciones (p. ej., hipertensión, anemia, hiperfosfatemia y acidosis). La prevalencia global de IRC en estadio 3 en adultos está aumentando, probablemente debido al envejecimiento de la población y a la creciente prevalencia de obesidad y diabetes de tipo 2.[4] Afortunadamente, los datos indican que el riesgo individual de desarrollar IRC no ha aumentado desde 2001. No obstante, el número de adultos con IRT se calcula en unos 615.000, sobre todo debido a que cada vez más pacientes con IRC tienen una edad de 70 años o más.

Además de los ancianos, la IRC afecta más a los afroamericanos, asiático-americanos, hispanos y nativos americanos, incluidos los hawaianos y los nativos de las islas del Pacífico. Dos enfermedades provocan más del 70% de los casos de IRC en EE. UU.: la diabetes mellitus (cap. 229), con el 44%, y la hipertensión, con el 28%. La frecuencia de IRC también es mayor en pacientes con albuminuria y en pacientes con un miembro de la familia con IRC. Los datos sobre la epidemiología genética de la IRC son limitados, pero los afroamericanos con dos copias de variantes de alto riesgo del gen *APO1,* que codifica la apolipoproteína 1, presentan el doble de probabilidad de sufrir un rápido deterioro de la FGc y de presentar clínica por insuficiencia renal.[5] Otros factores epidemiológicos asociados a un mayor riesgo de IRC progresiva son la enfermedad cardiovascular, el tabaquismo y la hiperlipidemia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y otros irritantes urinarios. Se ha empleado también psicoterapia conductual y de reducción del estrés. Los tratamientos dirigidos a mejorar la relajación y reeducar la función de los músculos del suelo pélvico pueden aliviar los síntomas en individuos muy estresados con micción disfuncional. Otras opciones son la biorregulación y la reeducación vesical. Algunos tratamientos no demostrados son el masaje de puntos gatillo combinado con relajación y estimulación electromagnética del suelo pélvico, la acupuntura y la estimulación percutánea del nervio tibial. El masaje prostático puede combinarse con otros tratamientos, pero su eficacia ha sido incierta.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con prostatitis de tipo I se tratan eficazmente con antibióticos orales o intravenosos, aunque algunos casos no responden al tratamiento y progresan a prostatitis de tipo II. La historia natural de las prostatitis de tipo II, tipo III y tipo IV sigue siendo poco conocida.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2011;185:1793-1803.
A2. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2013;64:118-140.
A3. Park T, Choi JY. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2014;32:1093-1105.
A4. Kaplan S, McConnell J. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 mL or greater. *J Urol.* 2006;175:217-220.
A5. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012;61:994-1003.
A6. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2006;175:999-1004.
A7. Fullhase C, Chapple C, Cornu JN, et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol.* 2013;64:228-243.
A8. Barry MJ, Meleth S, Lee JY, et al. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *JAMA.* 2011;306:1344-1351.
A9. Marberger M, Chartier-Kastler E, Egerdie B, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2013;63:496-503.
A10. Lee SW, Choi JB, Lee KS, et al. Transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement: a quality and meta-analysis. *Int Neurourol J.* 2013;17:59-66.
A11. Hoffman RM, Monga M, Elliott SP, et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD004135.
A12. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, et al. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD009071.
A13. Zhu Y, Wang C, Pang X, et al. Antibiotics are not beneficial in the management of category III prostatitis: a meta analysis. *Urol J.* 2014;11:1377-1385.
A14. Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:78-86.
A15. Aboumarzouk OM, Nelson RL. Pregabalin for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD009063.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

130 INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

WILLIAM E. MITCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Denominamos insuficiencia renal crónica (IRC), o enfermedad terminal crónica, al conjunto de alteraciones clínicas que empeoran progresivamente con la disminución del funcionamiento renal. La IRC puede deberse a un gran número de enfermedades sistémicas que afectan también al riñón o a enfermedades intrínsecamente renales (tabla 130-1). La gravedad de la IRC se clasifica según la filtración glomerular (FG); una FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m^2 de forma persistente ayuda a identificar a los pacientes que probablemente van a desarrollar manifestaciones clínicas a consecuencia de la pérdida progresiva de función renal. La determinación de la FG es complicada, por lo que para vigilar la evolución de la IRC se emplea la FG calculada (FGc) a partir de la creatinina sérica del paciente y sus datos demográficos (cap. 114).

TABLA 130-1 CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Glomeruloesclerosis diabética*
Nefroesclerosis hipertensiva
Glomerulopatías
Glomerulonefritis
Amiloidosis, enfermedad de cadenas ligeras*
Lupus eritematoso sistémico, granulomatosis con polivasculitis
Enfermedades tubulointersticiales
Nefropatía por reflujo (pielonefritis crónica)
Nefropatía por analgésicos
Nefropatía obstructiva (cálculos, hipertrofia benigna de próstata)
Riñón del mieloma*
Vasculopatías
Esclerodermia*
Vasculitis*
Insuficiencia renal renovascular (nefropatía isquémica)
Nefropatía ateroembólica*
Enfermedades quísticas
Poliquistosis renal autosómica dominante
Nefropatía quística medular

*Enfermedades sistémicas que afectan al riñón.

A diferencia de la lesión renal aguda (cap. 120), que puede corregirse con la consiguiente mejoría de la función renal, el deterioro renal no se suele corregir en la IRC, por lo que persiste el deterioro de la función. En la mayoría de los pacientes con IRC, de hecho, la pérdida de función renal provoca más daño renal, por lo que la IRC puede empeorar progresivamente aunque la enfermedad que la había desencadenado esté inactiva.

La IRC abarca una gran variedad de disfunciones clínicas, que van desde alteraciones detectables solo en pruebas de laboratorio hasta un síndrome conocido como uremia. La *uremia,* que significa literalmente «orina en la sangre», se debe a la acumulación de iones y productos de desecho no excretados y a las alteraciones metabólicas inducidas por estos. Cuando el riñón no puede realizar la mayoría de sus funciones, el resultado clínico se denomina *insuficiencia renal terminal* (IRT), o enfermedad renal terminal, y es necesario recurrir a la diálisis o el trasplante para conservar la vida (cap. 131). Antes de esta fase, las estrategias terapéuticas se dirigen a hacer más lenta la pérdida de función renal, retrasar la aparición de la IRT y aliviar los síntomas de uremia.

EPIDEMIOLOGÍA

El método más empleado para determinar el grado de IRC es la ecuación del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) de 2009, que se ha modificado para incluir información sobre creatinina o cistatina C con el fin de determinar el riesgo de aparición de complicaciones de la IRC (v. tabla 114-1).[1] A partir de estas ecuaciones y de información demográfica y médica del National Health and Nutrition Examination Survey, de los National Institutes of Health United States Renal Data System[2] y del grupo de trabajo Kidney Disease Improving Global Outcomes,[3] se ha determinado que 23,1 millones de norteamericanos, que representan el 11,5% de los adultos no institucionalizados mayores de 20 años, presentan datos sugestivos de IRC (tabla 130-2). El grupo más numeroso de pacientes con IRC tienen una VFGc menor de 60 ml/min/1,73 m^2 (es decir, estadios 3 a 5). Estos individuos presentan un mayor riesgo de que su FG disminuya por debajo de un umbral que precipite una IRC crónica progresiva y sus complicaciones (p. ej., hipertensión, anemia, hiperfosfatemia y acidosis). La prevalencia global de IRC en estadio 3 en adultos está aumentando, probablemente debido al envejecimiento de la población y a la creciente prevalencia de obesidad y diabetes de tipo 2.[4] Afortunadamente, los datos indican que el riesgo individual de desarrollar IRC no ha aumentado desde 2001. No obstante, el número de adultos con IRT se calcula en unos 615.000, sobre todo debido a que cada vez más pacientes con IRC tienen una edad de 70 años o más.

Además de los ancianos, la IRC afecta más a los afroamericanos, asiático-americanos, hispanos y nativos americanos, incluidos los hawaianos y los nativos de las islas del Pacífico. Dos enfermedades provocan más del 70% de los casos de IRC en EE. UU.: la diabetes mellitus (cap. 229), con el 44%, y la hipertensión, con el 28%. La frecuencia de IRC también es mayor en pacientes con albuminuria y en pacientes con un miembro de la familia con IRC. Los datos sobre la epidemiología genética de la IRC son limitados, pero los afroamericanos con dos copias de variantes de alto riesgo del gen *APO1,* que codifica la apolipoproteína 1, presentan el doble de probabilidad de sufrir un rápido deterioro de la FGc y de presentar clínica por insuficiencia renal.[5] Otros factores epidemiológicos asociados a un mayor riesgo de IRC progresiva son la enfermedad cardiovascular, el tabaquismo y la hiperlipidemia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 130-2 PREVALENCIA DE LOS ESTADIOS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y FRECUENCIA DE COMPLICACIONES

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	FG* (ml/min/1,73 m²)	PREVALENCIA EN ADULTOS (MILLONES)	SÍNTOMAS O SIGNOS
1	Insuficiencia renal crónica; FG normal o aumentada	> 90	4,6	Anemia, 4% Hipertensión, 40% Mortalidad a los 5 años, 19%
2	Ligero descenso de la FG	60-89	5	Anemia, 4% Hipertensión, 40% Mortalidad a los 5 años, 19%
3	Descenso moderado de la FG	30-59	12,5	Anemia, 7% Hipertensión, 55% Mortalidad a los 5 años, 24%
4	Descenso intenso de la FG	15-29	0,8	Hiperfosfatemia, 20% Anemia, 29% Hipertensión, 77% Mortalidad a los 5 años, 46%
5	Insuficiencia renal	< 15 o diálisis	0,2	Hiperfosfatemia, 50% Anemia, 69% Hipertensión, > 75% Mortalidad a los 3 años, 14%

*La fórmula para calcular la filtración glomerular (FG) en los adultos con insuficiencia renal crónica (IRC) procede de datos obtenidos durante la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2001-2008). La ecuación de la creatinina del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) de 2009 es:

$$FG = 141 \times \text{mín.}(SCr/\kappa, 1)^{\alpha} \times \text{máx.}(SCr/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{año}} [1,018 \text{ si mujer}] [\times 1,159 \text{ si raza negra}]$$

donde CrS es la creatinina sérica (en mg/dl), κ es 0,7 en mujeres y 0,9 en hombres, α es −0,329 en mujeres y −0,411 en hombres, mín. es el mínimo de CrS/κ o 1, y máx. es el máximo de CrS/κ o 1.

TABLA 130-3 FUNCIONES DEL RIÑÓN Y DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

FUNCIÓN RENAL	CONSECUENCIAS DE LA DISFUNCIÓN
Mantenimiento de la concentración y el contenido corporal de electrólitos y volumen de líquido	Hiponatremia, hiperpotasemia, bajo contenido total de potasio, hipocalcemia, hiperfosfatemia, menor tolerancia a la sobrecarga de electrólitos o minerales
Regulación de la presión arterial	Hipertensión, enfermedades cardiovasculares
Mediador endocrino	Anemia (eritropoyetina baja), hipertensión (activación sistémica de la renina), enfermedad ósea (hiperparatiroidismo secundario), baja activación de la vitamina D, semivida prolongada de hormonas peptídicas (p. ej., insulina)
Excreción de productos de desecho	Anorexia, náuseas, depósito de oxalatos y fosfatos en tejidos blandos, disfunción neurológica, pérdida de proteínas musculares

BIOPATOLOGÍA

La hipótesis de la nefrona intacta ayuda a explicar la importancia de la FG como indicador de la función renal restante. La nefrona consta de glomérulo, túbulo proximal, asa de Henle, túbulo distal y conducto colector. Los individuos nacen con entre 0,75 y 1,25 millones de nefronas por riñón, pero si se pierden nefronas no se regeneran otras nuevas. La hipótesis de la nefrona intacta afirma que cada nefrona funciona como una unidad independiente, por lo que la suma de funciones de todas las nefronas restantes determina la FG del riñón, que es el indicador más preciso de la función renal que se conserva.

Entre las funciones fisiológicas y metabólicas del riñón están la regulación de la presión arterial, diversas funciones endocrinas y las concentraciones de iones en el líquido extracelular e intracelular, además de la excreción de productos de desecho (tabla 130-3). La pérdida de estas funciones provoca varias de las consecuencias directas de la IRC. Por ejemplo, una limitación de la capacidad de excretar ácido provoca hiperventilación y disminución de la P_{CO_2}. En el músculo, la acidosis activa el proceso enzimático degradador de proteínas ubicuitina-proteosoma, provocando pérdida de masa muscular. El hueso libera calcio y fosfatos para amortiguar el ácido, respuesta que provoca desmineralización e hiperparatiroidismo secundario, lo que aumenta el riesgo de fracturas.

Consideraciones sobre el equilibrio metabólico

El equilibrio metabólico es un estado en el cual la entrada o producción de una sustancia es igual a su eliminación. En respuesta a la IRC, la capacidad de excreción de sodio disminuye debido a la pérdida de nefronas, pero las nefronas restantes responden, al menos en parte, excretando una mayor fracción del sodio filtrado por cada glomérulo. Fenómenos similares ajustan la excreción de otros iones y sustancias, lo que permite al paciente con IRC reducir la acumulación de iones y evitar consecuencias negativas como la hiperpotasemia. Sin embargo, la capacidad de alcanzar un equilibrio entre el aporte y la excreción tiene un límite; si el balance de sodio es positivo debido a que el aporte de sodio supera su excreción renal, se producirán hipertensión y edemas.

Un concepto relacionado es el de estado de equilibrio. Un paciente se encuentra en estado de equilibrio cuando su medio interno es constante y la entrada y producción de un ion o un compuesto es igual a su salida y metabolismo. Aunque un peso constante indica que la entrada de sodio es igual a la salida, este estado de equilibrio no indica necesariamente que las condiciones sean normales. Por ejemplo, un paciente con grandes edemas puede encontrarse en estado de equilibrio porque las entradas de sodio equivalen a su excreción, pero con una acumulación de sodio en el líquido extracelular.

La hipótesis de la contrapartida *(tradeoff)*

Otro principio importante, la hipótesis de *tradeoff,* o de la contrapartida, hace referencia a la activación de respuestas fisiopatológicas que producen consecuencias adversas. En respuesta a la IRC, la pérdida de nefronas reduce inicialmente la excreción de sal, ocasionando retención de sodio, expansión del líquido extracelular y aumento del peso y de la presión arterial. La respuesta fisiopatológica a la retención de sodio desencadena adaptaciones que aumentan la excreción de sodio a través del aumento de la presión arterial y de la supresión de la reabsorción del sodio filtrado. Las contrapartidas son el desarrollo de hipertensión dependiente del volumen y la persistencia de una alteración de la reabsorción del sodio filtrado por los túbulos restantes. Una disminución brusca de la ingesta de sal provocará solo un aumento lento de la reabsorción de sodio, y el resultado será la pérdida de sodio y la disminución del volumen extracelular e intravascular, que reducirá a su vez la perfusión renal y la FG.

El mecanismo de contrapartida más estudiado es la adaptación que estimula el hiperparatiroidismo secundario (fig. 130-1). En la IRC, la pérdida de nefronas afecta a la capacidad del riñón de excretar fosfatos, que se acumulan dando lugar a un aumento de la formación de complejos de calcio-fosfato. La consiguiente reducción de la concentración de calcio iónico estimula los receptores sensibles al calcio de la glándula paratiroides. Estas respuestas estimulan la producción y secreción de hormona paratiroidea (PTH). El aumento de PTH es beneficioso, ya que suprime el cotransportador de fosfatos Na/Pi de tipo II, reduciendo la reabsorción de fosfato por el riñón y estimulando la excreción de los fosfatos acumulados. Además de estimular la secreción de PTH, el aumento de las concentraciones de fosfatos circulantes suprimirá la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol), que es la forma más potente de vitamina D. Por último, el aumento de los fosfatos circulantes estimula la secreción de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) por los osteoclastos del hueso. El FGF23 puede interactuar con el cofactor Klotho en el túbulo proximal, suprimiendo el transportador de fosfato Na/Pi de tipo II. El resultado del aumento de PTH y FGF23 es una mayor excreción urinaria de fosfato. La contrapartida de

booksmedicos.org

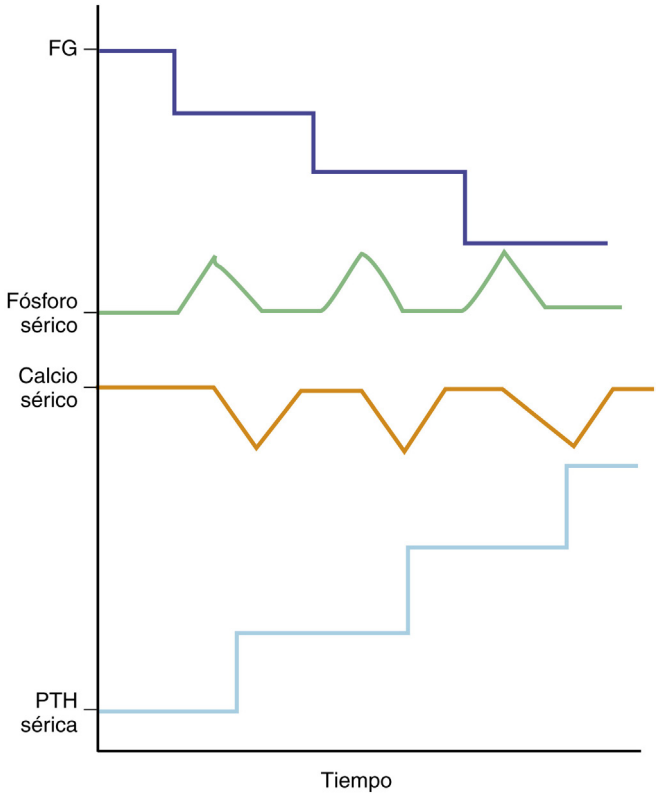

FIGURA 130-1. Una disminución de la filtración glomerular (FG) se sigue de un aumento del fósforo sérico y una disminución del calcio sérico. El aumento de la hormona paratiroidea (PTH) sérica normaliza las concentraciones de fósforo y calcio, pero la contrapartida es una osteodistrofia inducida por la PTH.

la eliminación de fosfatos es el desarrollo de una osteodistrofia renal, debido a que el aumento del calcio iónico y la reducción de los fosfatos circulantes en el estado de equilibro solo pueden mantenerse si las concentraciones circulantes de PTH y FGF23 están elevadas para aumentar la excreción de fosfato (v. fig. 130-1). Entre las consecuencias adversas de estas respuestas están la estimulación de los osteoclastos por la PTH y el aumento de mortalidad asociado a las concentraciones altas de FGF23 (v. más adelante).

Hipertensión

La hipertensión, como la anemia, es casi generalizada en los pacientes con IRC y a menudo constituye la primera manifestación clínica de IRC. La coincidencia de IRC y presión arterial elevada es especialmente importante, ya que la hipertensión contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con IRC. La hipertensión de los pacientes con IRC refleja en gran medida la expansión del volumen extracelular debido a una dieta rica en sal en un sujeto con incapacidad para excretar el sodio; también desempeña un papel la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En términos de contrapartida, cuando la retención de sodio aumenta el volumen extracelular, aumentan la presión arterial y la excreción de sodio, contribuyendo al equilibrio entre el aporte de sodio y su excreción; el equilibrio salino solo puede mantenerse si la presión arterial es elevada. De estas relaciones se deducen dos implicaciones prácticas. La primera es que el tratamiento de los pacientes hipertensos con fármacos vasodilatadores no suele ser eficaz, ya que la reducción inicial de la presión arterial estimula la retención de sodio y la expansión del volumen extracelular, lo que aumenta la presión arterial. La segunda es que las dietas ricas en sal anulan la utilidad de los diuréticos incluso en adultos sanos.

Otro mecanismo de la hipertensión en los pacientes con IRC es la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático. Cuando se administra a los pacientes con IRC inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), estos pueden detener el descenso de la FG. Entre los signos indicadores de la activación del sistema nervioso simpático están las concentraciones elevadas de noradrenalina, que pueden contribuir a la vasoconstricción, y la supresión de la producción de óxido nítrico. Sin embargo, la inhibición de este sistema en los pacientes con IRC, a diferencia de la antagonización del sistema renina-angiotensina-aldosterona, no reduce la pérdida de FG.

Trastornos endocrinos

La IRC, incluso en pacientes con cifras de creatinina sérica de tan solo 2,5 mg/dl, reduce la capacidad de la insulina de estimular la captación de glucosa por el músculo y otros órganos, alteración conocida como *resistencia insulínica* (cap. 229). La consiguiente reducción de la captación de glucosa aumenta las concentraciones de glucosa en sangre y provoca un aumento compensador de la liberación de insulina, que actúa manteniendo la glucemia cerca de la normalidad. La resistencia insulínica en pacientes con IRC no diabéticos se suele acompañar de glucemia dentro de los límites normales y es raro que la glucemia supere los 200 mg/dl. La resistencia insulínica también altera las vías de señalización intracelular e interfiere con el metabolismo de la glucosa y las proteínas, provocando por ello pérdida de proteínas musculares.

La acidosis metabólica (cap. 118) de la IRC contribuye al desarrollo de resistencia insulínica, daña la capacidad de la hormona del crecimiento de estimular el factor de crecimiento insulínico I y reduce las concentraciones circulantes de tiroxina y triyodotironina (cap. 226). Afortunadamente, la mayoría de estos cambios metabólicos, como la pérdida de densidad ósea y proteína muscular inducidas por la acidosis, pueden revertirse simplemente tratando a los pacientes con IRC con bicarbonato sódico u otras sustancias alcalinizantes.[A1]

Otro mecanismo que afecta al estado endocrino en los pacientes con IRC es la alteración de la capacidad renal de degradar pequeñas proteínas, entre ellas varias hormonas. Por ejemplo, los pacientes diabéticos con IRC pueden perder progresivamente la capacidad de degradar la insulina, con lo que aumenta su vida media. Esta respuesta puede provocar hipoglucemia en pacientes con IRC progresiva tratados con dosis habituales de insulina. En segundo lugar, la degradación incompleta de la PTH por el riñón dañado puede afectar a la interpretación de la concentración de PTH circulante. Fragmentos de PTH degradada pueden ser reconocidos por el inmunoanálisis de PTH, lo que puede hacer pensar erróneamente que las concentraciones de PTH están excesivamente altas.

En pacientes con IRC avanzada, en estadio 4, la anemia normocítica y normocrómica (cap. 158) es casi universal, debido sobre todo a la alteración de la producción de eritropoyetina por las células intersticiales del riñón dañado. Otros factores que contribuyen a la anemia en los pacientes con IRC son la menor vida media de los eritrocitos, la hemorragia digestiva y las insuficiencias de vitaminas y hierro.

Osteodistrofia renal

La *osteodistrofia renal* afecta a casi todos los pacientes con IRC en mayor o menor grado. Los hallazgos en las biopsias renales de pacientes con osteodistrofia renal oscilan desde signos sugestivos de un mayor recambio óseo (es decir, mayor número de osteoclastos, osteoblastos y osteocitos) hasta anomalías que reflejan un menor recambio óseo (es decir, menor número de osteoclastos y osteoblastos y acumulación de matriz desmineralizada). La PTH es uno de los principales estímulos para el desarrollo de osteodistrofia renal en los pacientes con IRC; los pacientes con recambio óseo acelerado presentan aumento de la concentración de PTH circulante, mientras que los pacientes con recambio óseo bajo muestran solo un pequeño aumento de la PTH circulante. Un tercer tipo de afectación es la osteodistrofia urémica mixta, que presenta rasgos de hiperparatiroidismo junto con mineralización defectuosa. El mecanismo fisiopatológico de este trastorno óseo consiste en un aumento de los fosfatos circulantes, que aumentan la PTH circulante, la cual a su vez activa la destrucción de masa ósea por los osteoclastos. Además de estimular la PTH, el aumento de fosfatos circulantes suprime la activación del calcitriol, y esta disminución del calcitriol limita la absorción intestinal de calcio y fosfatos, y suprime la producción de PTH. La interacción fisicoquímica entre los fosfatos circulantes y el calcio «libre» o iónico reduce las compenetraciones de calcio iónico. En consecuencia, disminuye la unión de calcio iónico a los receptores de calcio de las células principales paratiroideas, lo que estimula producción y secreción de PTH. Por otro lado, la hiperfosfatemia puede actuar directamente sobre las células paratiroideas estimulando la producción de PTH. Otros factores que contribuyen a la alteración ósea inducida por la IRC son los defectos de las vías de señalización del receptor de calcio y los cambios en el metabolismo de la vitamina D. La hiperfosfatemia también puede reducir la capacidad de los inhibidores de la ECA o los ARA para hacer más lento el deterioro de la FG.

Un receptor de la membrana plasmática acoplado a proteínas G presente en las células principales de la glándula paratiroides y en ciertas células de los túbulos renales responde directamente a cambios en los iones de calcio. Este receptor puede interaccionar con el calcio o el cinacalcet, una pequeña molécula que se puede administrar por vía oral y que activa el receptor de calcio, suprimiendo la expresión y liberación de PTH por las células principales paratiroideas. Por el contrario, la hiperfosfatemia y las concentraciones bajas de calcio iónico circulante aumentan la producción y liberación de PTH (v. fig. 130-1). El cinacalcet suprime la estimulación de la secreción de PTH incluso en presencia de hiperfosfatemia y de concentraciones bajas de calcio iónico. Debido a la complejidad de su mecanismo, el uso de cinacalcet requiere una vigilancia estrecha para evitar el hipoparatiroidismo y la hipocalcemia.

Otro factor que regula las concentraciones circulantes de calcio y afectan al desarrollo de osteodistrofia renal es la vitamina D. En condiciones normales, la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

activación de la vitamina D se produce mediante la hidroxilación repetida de la molécula original: colecalciferol (vitamina D_3). La hidroxilación inicial tiene lugar en el hígado, donde se forma 25-hidroxivitamina D_3. Esta forma de vitamina D estimula la absorción de calcio y fosfatos en los intestinos y se cree que modifica la función y el metabolismo del músculo y probablemente de otros órganos a través de mecanismos poco conocidos. Además, las concentraciones circulantes bajas de 25-hidroxivitamina D_3 en los pacientes con IRC se asocian a un aumento en el riesgo de mortalidad por cualquier causa.

El calcitriol, la forma más activa de vitamina D, se produce cuando la 25-hidroxivitamina D_3 es hidroxilada por la 25-hidroxicolecalciferol 1α-hidroxilasa en los túbulos proximales del riñón. La actividad de la 1α-hidroxilasa está regulada por factores que influyen sobre el metabolismo mineral; por ejemplo, la hiperfosfatemia reduce su actividad y, por tanto, la absorción de calcio y fosfatos en el intestino. Alternativamente, la β-glucuronidasa Klotho es un cofactor de FGF23 secretado localmente y específico de tejidos. Este cofactor aumenta la excreción de los fosfatos por el riñón. Además, la combinación Klotho-FGF23 puede unirse al receptor FGF y disminuir la expresión de la 1α-hidroxilasa, suprimiendo así la producción de calcitriol. Por último, la combinación Klotho-FGF23 interacciona con su receptor en la glándula paratiroides, disminuyendo la secreción de PTH. Estos complejos mecanismos reguladores ponen de manifiesto que el deterioro de la función renal impide la función y el recambio normales del hueso.

Acumulación de toxinas urémicas

Cuando la dieta contiene productos muy proteicos, la proteína se metaboliza a aminoácidos que pueden utilizarse para rellenar los depósitos proteicos del organismo (e-fig. 130-1). Los aminoácidos no utilizados con este fin se metabolizan a urea y se convierten en productos potencialmente tóxicos que se acumulan en los pacientes con IRC.[6] Dado que la producción de urea es directamente proporcional a la cantidad de proteínas ingeridas, el exceso de proteínas en la dieta aumenta la producción de urea y toxinas urémicas. Otra fuente de toxinas urémicas son las bacterias del colon que metabolizan aminoácidos en estas toxinas (p. ej., el triptófano o la histidina pueden convertirse en sulfatos de *p*-cresol y de indoxilo).

La concentración sérica de creatinina depende del grado de insuficiencia renal y de la velocidad de producción de creatinina, que es proporcional a la masa magra corporal. Por ejemplo, una concentración sérica de creatinina de 1,4 mg/dl en un adulto con poca masa muscular indica una pérdida de función renal mucho mayor que en un individuo con mucha masa muscular. La creatinina se forma a partir de creatina y fosfato de creatina mediante una reacción no enzimática, por lo que la producción de creatinina en sujetos con peso estable debe ser constante. La dieta afecta a la producción de creatinina; la creatina y el fosfato de creatina se encuentran a concentraciones elevadas en el músculo y, cuando se cocina con intensidad la carne, la creatina se convierte en creatinina. Son necesarios al menos 4 meses para alcanzar un nuevo estado de equilibrio de la conversión de creatina y fosfato de creatina en creatinina cuando los pacientes con IRC modifican el contenido de proteínas en su dieta. Por tanto, si la creatinina sérica aumenta o disminuye en respuesta a un tratamiento que afecta a la función renal, no se puede extraer la conclusión de que el deterioro de la FG se ha frenado hasta después de transcurridos 4 meses.

En la IRC, la acumulación de péptidos (también conocidos como *moléculas medianas*) se ha asociado con trastornos que van desde la inducción de anorexia hasta alteraciones neurológicas. Por su parte, las concentraciones elevadas de ácido úrico, relacionadas con el exceso de ingesta de proteínas, pueden provocar gota (cap. 273) y pueden participar en el desarrollo de hipertensión y de respuestas inflamatorias en los vasos sanguíneos. Otra asociación entre las dietas ricas en proteínas y el aumento de toxinas urémicas se debe a que los alimentos ricos en proteínas aumentan siempre la ingesta de fosfatos, sodio, ácido, potasio y otros iones.[A2] Estos iones agravan la osteodistrofia renal inducida por el fosfato, la hipertensión dependiente del volumen y la pérdida de proteínas musculares provocada por la acidosis.

Lo ideal sería vigilar los niveles de toxinas urémicas circulantes, pero estas determinaciones no son prácticas. Por suerte, el nitrógeno ureico en sangre (BUN) es un indicador fácilmente disponible del nivel de toxinas urémicas, ya que la producción de urea es directamente proporcional a la ingesta de proteínas y, por tanto, a la acumulación de iones y otros productos de desecho no excretados (v. e-fig. 130-1). La cantidad de proteínas de la dieta puede calcularse con gran aproximación a partir de la excreción de nitrógeno ureico en 24 h, siempre que el paciente esté en estado de equilibrio (es decir, que el BUN y el peso permanezcan estables; tabla 130-4). Cuando el cociente entre BUN y creatinina está permanentemente por debajo de 10:1, el paciente consume una dieta restringida en proteínas. Cuando la concentración de BUN supera 10 veces la concentración sérica de creatinina, deben considerarse tres posibilidades. La primera es que el paciente pueda tener una hemorragia digestiva o pueda estar sufriendo alguna alteración intensamente catabólica (p. ej., traumatismo o administración de glucocorticoides en dosis altas), que provocan el catabolismo de las proteínas endógenas a aminoácidos y, por tanto, a urea. La segunda es que el paciente pueda estar consumiendo demasiadas proteínas, que generan más urea de la que el riñón dañado puede excretar. Por último, la depleción del volumen extracelular o hepatopatías o cardiopatías graves pueden estimular la reabsorción pasiva de urea y elevar las concentraciones de BUN. El resultado es que una disminución de la producción de urea se asocia a una disminución de la carga de toxinas urémicas. Por tanto, el objetivo de la manipulación de la dieta en la IRC es para reducir al mínimo la producción de urea al tiempo que se asegura una ingesta suficiente para mantener los depósitos proteicos del organismo. Para lograr este objetivo, es necesario vigilar el contenido proteico de la dieta con el fin de limitar la producción excesiva de urea (v. más adelante).

TABLA 130-4 ESTIMACIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE LA DIETA A PARTIR DE LA EXCRECIÓN DE NITRÓGENO UREICO EN ORINA DE 24 H

SUPUESTOS
El paciente se encuentra en estado de equilibrio y no cambian ni la concentración de nitrógeno ureico ni el peso corporal; no hay edemas
El paciente se encuentra en equilibrio de nitrógeno, de modo que el aporte de nitrógeno iguala a la excreción de nitrógeno
Las proteínas contienen un 16% de nitrógeno
La excreción de nitrógeno no ureico (el nitrógeno de la creatinina, el ácido úrico y los péptidos en la orina más las heces) es de 0,031 g de nitrógeno/kg/día
CASO 1
A un paciente de 50 años con un peso estable de 70 kg se le prescribe una dieta que contiene 0,8 g de proteínas/kg/día. Su excreción de nitrógeno ureico en 24 h es de 6,8 g de nitrógeno/día. ¿Cuántas proteínas está comiendo?
Su dieta debería contener 70 kg × 0,8 g de proteínas/kg o 56 g de proteínas. El aporte de nitrógeno a partir de esta dieta es de aproximadamente 9 g (56 g de proteínas × 0,16 = 8,96 g de nitrógeno). Su excreción de nitrógeno es de 6,8 g de nitrógeno ureico + 2,17 g de nitrógeno no ureico/día (70 × 0,031 g de nitrógeno no ureico/kg/día). La excreción total de nitrógeno es de 8,97 g, de modo que el paciente está cumpliendo la dieta prescrita
CASO 2
Una mujer de 40 años y 60 kg de peso cree estar consumiendo una dieta con 0,6 g de proteínas/kg/día. Su excreción de nitrógeno ureico en 24 h es de 10 g de nitrógeno/kg/día. ¿Requiere otros estudios?
Su dieta debería contener 60 kg × 0,6 g de proteínas/kg o 36 g de proteínas. Por tanto, su ingesta de nitrógeno es de aproximadamente 5,8 g (36 g de proteínas × 0,16 = 5,76 g de nitrógeno). Su excreción de nitrógeno es de 10 g de nitrógeno ureico + 1,86 g de nitrógeno no ureico (60 kg × 0,031 g de nitrógeno no ureico/kg/día). Su excreción total de nitrógeno es de 11,9 g/día, muy superior a la cantidad de proteínas que cree estar comiendo. Por tanto, es necesario realizar estudios por si la paciente tuviera una hemorragia digestiva

Progresión de la insuficiencia renal crónica

La persistencia de enfermedades que afectan al riñón (p. ej., diabetes o trastornos inflamatorios como el lupus eritematoso sistémico) no es el único factor que determina la velocidad de deterioro de la función renal. Incluso cuando las enfermedades que inician el daño renal ya no están activas, la función renal sigue descendiendo, quizás debido a la hipertensión sistémica, la lesión hemodinámica del riñón, la proteinuria y la acumulación de nefrotoxinas.

No hay consenso general de que el tratamiento agresivo de la hipertensión modifique el curso de la pérdida progresiva de función renal. Las observaciones clínicas sugieren que la hipertensión afecta negativamente al riñón; la hipertensión maligna daña las células endoteliales de la arteriola aferente y del glomérulo, e incluso puede causar trombosis en estos vasos. La hipertensión crónica se asocia a menudo a daño isquémico de los glomérulos e incluso puede provocar glomeruloesclerosis. Además, el grado de hipertensión de los pacientes con IRC es directamente proporcional a la velocidad de deterioro de la función renal.

Experimentalmente se puede provocar un daño glomerular progresivo relacionado con la angiotensina II (tabla 130-5) debido a que esta constriñe preferentemente la arteriola eferente glomerular en mayor medida que la arteriola aferente. Este desequilibrio aumenta la presión intracapilar y tiende a aumentar la filtración glomerular, poniendo en marcha el mecanismo de hiperfiltración, aunque la contrapartida del aumento de la FG es el deterioro de los capilares glomerulares. Puesto que la angiotensina II es la mediadora de la constricción preferente de la arteriola eferente, los inhibidores de la ECA y los ARA se emplean para prevenir la hiperfiltración y el daño renal.

Los inhibidores de la ECA y los ARA no solo reducen la presión arterial, sino que también bloquean las propiedades de factor de crecimiento de la angiotensina II y su capacidad de activar el factor de crecimiento transformante β, el inhibidor

booksmedicos.org

TABLA 130-5 RESPUESTAS DE LA ANGIOTENSINA II EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA*

Respuestas hemodinámicas
Hipertensión sistémica
Vasoconstricción
Retención de sal (aldosterona)
Hipertensión intraglomerular
Vasoconstricción de la arteriola eferente
Respuestas no hemodinámicas en el riñón
Infiltración de macrófagos e inflamación
Acumulación de matriz intersticial
Aumento de factor de crecimiento transformante β
Aumento de inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1
Aumento de aldosterona

*Incluye las acciones propuestas de la angiotensina II que pueden contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y a la pérdida progresiva de función renal.

TABLA 130-6 COMPLICACIONES DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

SISTEMA AFECTADO	CAUSA O MECANISMO	SÍNDROME CLÍNICO
Síntomas sistémicos	Anemia, inflamación	Astenia, cansancio
Piel	Hiperparatiroidismo, depósitos de fosfato cálcico	Exantema, prurito, calcificaciones metastásicas
Cardiovascular	Hipertensión, anemia, hiperhomocisteinemia, calcificación vascular	Ateroesclerosis, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular
Serositis	Desconocido	Dolor y líquido pericárdico o pleural, líquido peritoneal
Digestivo	Desconocido	Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hemorragia digestiva
Inmunitario	Disfunción leucocítica, disminución de la inmunidad celular	Infecciones
Endocrino	Disfunción del eje hipotalámico-hipofisario	Amenorrea, menorragia, impotencia, oligospermia, hiperprolactinemia
Neurológico	Desconocido	Excitabilidad neuromuscular, disfunción cognitiva con progresión hacia el coma, neuropatía periférica (síndrome de las piernas inquietas o déficits sensoriales)

del activador de plasminógeno de tipo 1 y otras citocinas que pueden contribuir al desarrollo de la lesión intersticial en el riñón (v. tabla 130-5). La aldosterona puede contribuir también al desarrollo de daño intersticial y al depósito de colágeno en el riñón. Los inhibidores de la ECA o los ARA también reducen generalmente la albuminuria, y la menor albuminuria se asocia estrechamente a progresión más lenta de la IRC, quizás debido a que la albúmina o las moléculas unidas a la albúmina pueden dañar directamente las células renales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Lamentablemente, la pérdida progresiva de función renal no produce signos o síntomas clínicos evidentes. Algunas manifestaciones que pueden hacer sospechar la posibilidad de una IRC son la hipertensión, alteraciones urinarias, como la hematuria o infecciones del tracto urinario recidivantes, y los edemas.

Cuando la FG disminuye, las manifestaciones clínicas se hacen más frecuentes, pero los síntomas son en su mayoría inespecíficos, incluso en la IRC en estadio 4 (v. tabla 130-2). Algunos pacientes se quejan solo de intolerancia al ejercicio, astenia o anorexia. Si están presentes estos síntomas, deben determinarse los niveles séricos de creatinina y BUN y se debe examinar la orina en busca de albuminuria. Para ello puede ser suficiente con una muestra normal de orina, donde se miden las concentraciones de albúmina y creatinina; un cociente entre albúmina y creatinina superior a 30 mg/g en orina se asocia a peor pronóstico. Al progresar la IRC, muchos pacientes desarrollan anemia (cap. 158), acidosis metabólica (cap. 118), hiperpotasemia (cap. 117), hiperfosfatemia (cap. 119), hipocalcemia (cap. 245) e hipoalbuminemia (cap. 215), todos los cuales pueden acompañarse de síntomas (tabla 130-6).

Algunos síndromes específicos pueden asociarse a proteinuria e IRC. Por ejemplo, las pérdidas cuantiosas de albúmina (> 3 g/día) junto con edemas e hipercolesterolemia definen el síndrome nefrótico (cap. 121), que hace que se pierda la proteína transportadora de vitamina D que se une a la 25-hidroxivitamina D_3, la cual es relativamente pequeña (59 kDa), agravando así la osteodistrofia renal. La proteinuria avanzada también se puede asociar a la pérdida de los factores de la coagulación IX, XI y XII, con aparición de alteraciones de la coagulación (cap. 174). Por el contrario, las pérdidas urinarias de antitrombina III pueden provocar trombosis (cap. 171), sobre todo cuando la inflamación aumenta las concentraciones de proteínas reactantes de fase aguda, entre las que se encuentra el fibrinógeno.

Algunos pacientes con osteodistrofia renal presentan dolores vagos y mal definidos en la región lumbar, caderas, rodillas y otras localizaciones. En la osteodistrofia renal avanzada, el dolor puede ser lo bastante intenso como para reducir la tolerancia al ejercicio, y la inmovilización resultante puede aumentar el riesgo de fracturas incluso con traumatismos mínimos.

Otro síndrome clínico relacionado con la hiperfosfatemia y, por tanto, con el desarrollo de osteodistrofia renal es la calcificación vascular, que provoca rigidez de los vasos, aumento de la presión arterial sistólica y desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda. Otras manifestaciones más invalidantes son la calcificación de la túnica media de los vasos sanguíneos (o esclerosis de Mönckeberg) y las calcificaciones que dañan la función de múltiples órganos, como pulmones, miocardio y piel. La calcificación de la piel y los vasos cutáneos define el síndrome de calcifilaxia.

DIAGNÓSTICO

Si se sospecha una IRC, es importante la anamnesis sobre antecedentes de hipertensión, alteraciones urinarias y tratamientos con fármacos que puedan afectar al funcionamiento renal (p. ej., inhibidores de la ECA, ARA y antiinflamatorios no esteroideos; cap. 120). Los antecedentes familiares deben centrarse en los miembros de la familia con nefropatías, cálculos renales, cirugía de las vías urinarias, diabetes e hipertensión. La exploración física debe incluir la medición de la presión arterial tumbado y en bipedestación, y en ambos brazos, y la búsqueda de manifestaciones de la IRC, como alteraciones en la piel, prurito persistente, un riñón poliquístico palpable (cap. 127), datos sugestivos de pérdida de masa magra, edemas periféricos y alteraciones neurológicas.

Estadificación

La gravedad de la IRC se clasifica en cinco estadios en función de la reducción persistente de la FG calculada (v. tabla 130-2). Son necesarias dos evaluaciones de la función renal alterada: la FG calculada (FGc) y el grado de albuminuria. La FGc se calcula a partir de la concentración sérica de creatinina o la concentración sérica del inhibidor de proteasas cistatina C, junto con la edad, el peso corporal, el sexo y la raza (v. tabla 130-2).

Entre las limitaciones del método basado en la creatinina para evaluar la función renal se encuentra que esta se ve influida tanto por la función renal como por la producción de creatinina, y esta última es directamente proporcional a la masa magra y también en parte depende de la cantidad de carne bien cocinada en la dieta. Otra limitación es que la concentración sérica de creatinina puede permanecer en límites nominalmente normales hasta que alrededor del 50% de la función renal se ha perdido. La evaluación de la FGc a partir de la cistatina C se ve limitada porque la concentración de esta proteína se ve influida por la inflamación, el consumo de cigarrillos y el exceso de ácido. Además, la medicación de la concentración de cistatina C no está tan estandarizada como la determinación de la concentración sérica de creatinina. En cualquier caso, una FGc baja calculada por el método de la cistatina C o por una combinación de los métodos de creatinina y cistatina C se asocia estrechamente con el desarrollo de complicaciones de la IRC.[7]

La progresión de la IRC, que puede calcularse por el descenso del recíproco de creatinina (1/creatinina sérica), es lineal en la mayoría de los pacientes (fig. 130-2) y las desviaciones respecto a esta linealidad sugieren una alteración en la evolución de la IRC. Otros marcadores no son tan precisos para determinar los cambios de la función renal; la concentración de BUN, por ejemplo, depende no solo de la función renal restante, sino también de la cantidad de proteínas en la dieta.

El estudio microscópico minucioso de la orina es fundamental para el diagnóstico de la IRC o de los cambios en su progresión. La presencia de eritrocitos y de cilindros eritrocíticos en el sedimento urinario es sugestiva de glomerulonefritis (cap. 121); la presencia de finos cilindros granulosos finos y proteínas sugiere nefropatía diabética (cap. 124); las muestras urinarias que contienen leucocitos y cilindros finos y granulosos sugieren nefritis intersticial (cap. 122); y los eosinófilos en orina sugieren una reacción farmacológica con daño intersticial (cap. 122).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

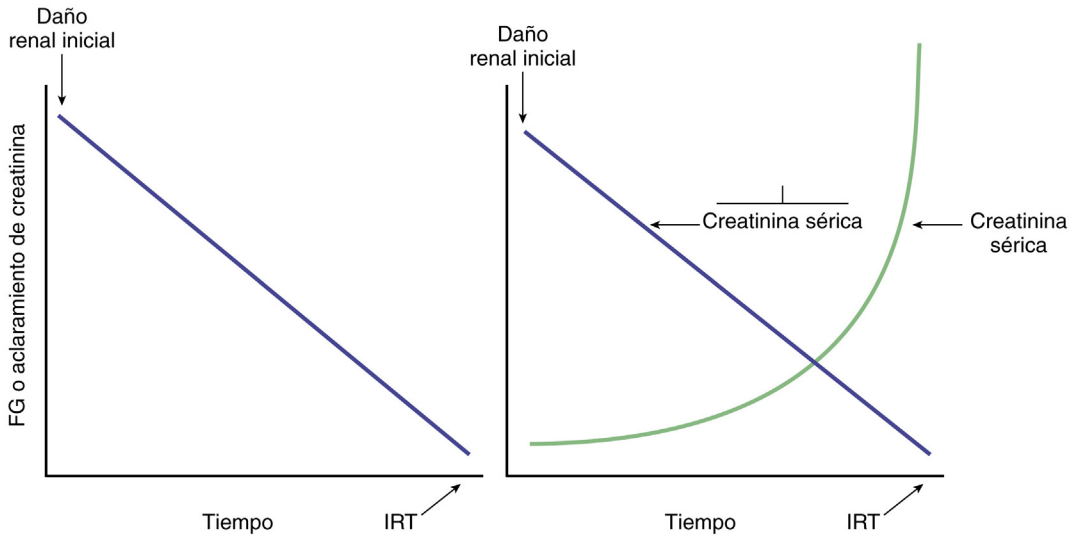

FIGURA 130-2. **La pérdida de función renal en la insuficiencia renal crónica es constante desde el comienzo del daño renal hasta la insuficiencia renal terminal (IRT, *cuadro izquierdo*). El descenso constante de la filtración glomerular (FG) o del aclaramiento de creatinina se calcula con mayor facilidad representando el inverso de la creatinina sérica en función del tiempo. (Reproducido con autorización de *Annual Review of Medicine* 35. ©1984 by Annual Reviews, www.annualreviews.org.)**

La microalbuminuria se define como 30 a 300 mg de albúmina/24 h en una muestra de orina y la alteración debe estar presente al menos en dos muestras. Un cociente entre albúmina y creatinina mayor de 30 mg/g en dos muestras al menos se asocia también a un alto riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con IRC. Sin embargo, no se conoce bien si la albúmina precede y potencialmente causa la pérdida de FGc o se trata de un marcador de deterioro renal.[8] La albuminuria (> 300 mg/24 h) se define como una excreción persistente superior a la microalbuminuria.

Se puede emplear el contenido de nitrógeno ureico en la orina de 24 h para calcular la ingesta diaria de proteínas, que contienen un 16% de nitrógeno (v. e-fig. 130-1 y tabla 130-4). Si se suma la cantidad de nitrógeno ureico excretado en estado de equilibrio (es decir, con peso y cifras de BUN estables) a la cantidad de nitrógeno no ureico excretado diariamente (es decir, 0,031 g de nitrógeno por kilogramo de peso corporal ideal por día, lo que incluye el nitrógeno presente en 5 g de proteinuria), se puede calcular la ingesta diaria total de nitrógeno. Si el total del nitrógeno calculado sobrepasa al nitrógeno contenido en la dieta prescrita, el médico debe sospechar falta de cumplimiento de la dieta, hemorragia digestiva o algún proceso catabólico.

Otras pruebas de laboratorio

Las pruebas bioquímicas sanguíneas para evaluar las consecuencias de la IRC son las concentraciones de sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, calcio y fósforo, además del ácido úrico. En diabéticos debe determinarse la glucemia y la concentración de hemoglobina A_{1c}. En pacientes con sospecha de glomerulonefritis (cap. 121) se suelen determinar los anticuerpos antinucleares, anticuerpos frente al ADN bicatenario, concentraciones séricas de complemento, anticuerpos frente al citoplasma de neutrófilos y serologías de los virus de la hepatitis. Deben vigilarse el hematocrito o las concentraciones de hemoglobina, ya que se puede desarrollar anemia incluso con una disfunción renal leve y tiende a empeorar con la progresión de la IRC debido a la menor producción de eritropoyetina y a la deficiencia de hierro. La deficiencia de hierro puede detectarse cuando las concentraciones séricas de hierro son bajas, la concentración sérica de ferritina es menor de 200 ng/ml y la saturación de transferrina es menor del 20% (cap. 159). Estos hallazgos deben hacer sospechar una hemorragia digestiva. Para detectar la afectación ósea inducida por la IRC, deben obtenerse las concentraciones séricas de PTH, fosfatasa alcalina, calcio y fósforo.

Pruebas de imagen

La evaluación inicial debe incluir una ecografía de riñones y vejiga para comprobar que no exista obstrucción al flujo urinario (cap. 123) o datos sugestivos de poliquistosis renal (cap. 127). Unos riñones agrandados de tamaño sugieren que la IRC puede ser secundaria a diabetes (cap. 124), nefropatía asociada al VIH (cap. 121), enfermedades infiltrantes (p. ej., amiloidosis; caps. 121 y 188) o poliquistosis renal. Unos riñones pequeños, sobre todo si presentan una corteza renal adelgazada, sugieren enfermedades glomerulares (cap. 121) o intersticiales (cap. 122). Si el tamaño de ambos riñones difiere apreciablemente, puede tratarse de una estenosis de la arteria renal (cap. 125) del riñón más pequeño, especialmente en pacientes hipertensos.

TRATAMIENTO Tto

Las enfermedades cardiovasculares son frecuentes en los pacientes con IRC, en gran medida debido a que la hipertensión es casi universal. El Eight Joint National Committee de 2014 (JNC 8) para el tratamiento de la hipertensión arterial en adultos llegó a la conclusión de que los resultados de estudios comparativos aleatorizados aconsejan reducir la presión arterial a 140/90 mmHg,[9] aunque algunos expertos recomiendan un objetivo menor, de 130/80 mmHg. La reducción de la presión arterial a 140/90 mmHg con inhibidores de la ECA o ARA combinados con un diurético debe formar parte del planteamiento terapéutico inicial para frenar el deterioro de la función renal y reducir el riesgo de episodios cardiovasculares[A3] (v. tabla 67-7). La combinación de un inhibidor de la ECA y un ARA no aporta beneficio adicional sobre la protección renal y se acompaña de una mayor frecuencia de acontecimientos adversos, por lo que no se recomienda. En pacientes con diabetes de tipo 2, un objetivo de presión arterial sistólica de 135 a 140 mmHg es preferible a una presión por debajo de 120 mmHg, y el objetivo en enfermos con nefropatías hipertensivas es de alrededor de 140/85 mmHg, ya que la reducción de la presión arterial a 130/80 mmHg no reduce más la pérdida de FG.[A4]

Si la concentración sérica de creatinina aumenta poco después de comenzar el tratamiento con un inhibidor de la ECA o un ARA, no hay que suspender automáticamente el fármaco, sino investigar otros mecanismos causantes del daño renal (p. ej., un aumento de la presión arterial, infección urinaria o empleo de fármacos que afecten negativamente a la función renal, o una exacerbación de un trastorno renal previo), y descartar que el paciente presente una estenosis bilateral de la arteria renal (cap. 125). Los inhibidores de la ECA o los ARA también pueden provocar hiperpotasemia debido a que, al disminuir las concentraciones de angiotensina II, se suprime la liberación de aldosterona. Deben investigarse y corregirse otras causas de aumento del potasio sérico (p. ej., suspensión del tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroides o diuréticos ahorradores de potasio, el desarrollo de acidosis metabólica o aumento de ingesta de alimentos ricos en potasio). En algunos pacientes con hiperpotasemia, esta se corregirá reduciendo los alimentos ricos en potasio de la dieta y añadiendo un diurético de asa (p. ej., 40 mg de furosemida cuando la concentración sérica de creatinina sea menor de 2 a 3 mg/dl y dosis mayores en pacientes con IRC más avanzada). Si el tratamiento con inhibidor de la ECA o ARA produce hiperpotasemia persistente o elevación de la creatinina sérica, se reduce la dosis en un 50% y se añade amlodipino. Si persiste el aumento de la concentración sérica de potasio, se puede añadir la resina fijadora de calcio poliestireno sulfonato cálcico para controlar la hiperpotasemia (cap. 117).

Para alcanzar los objetivos de presión arterial, los pacientes deben limitar casi siempre la sal de su dieta a 2 g de sodio al día, que es el equivalente a 86 mEq de sodio/día en orina. La simple restricción de la sal de la dieta a 60 u 80 mEq/día (aproximadamente 1,5 a 2 g de sodio) puede reducir la presión arterial en 10/4 mmHg[A5,10] y se recomienda de forma rutinaria. Este objetivo es alcanzable si se enseña a los pacientes a evitar los alimentos ricos en sal. Si la presión arterial continúa por encima de 140/90 mmHg, se debe añadir un diurético de asa, ya que no compromete el flujo sanguíneo renal (v. tabla 67-11). Es fundamental vigilar el peso corporal; un aumento de peso y edemas indican retención de sal.

booksmedicos.org

Por el contrario, una rápida pérdida de peso y edemas sería el primer signo de que la dosis de diurético debe reducirse.

A pesar de la capacidad de los antagonistas del calcio de combatir la hipertensión, no son tan eficaces como los inhibidores de la ECA o los ARA para reducir la albuminuria y pueden provocar edemas periféricos. Los diuréticos de asa son preferibles en los pacientes con IRC más avanzada debido a que mantienen el flujo sanguíneo renal, presentan menos efectos adversos y, a diferencia de los diuréticos tiacídicos, siguen siendo eficaces incluso con FG inferiores a 25 ml/min. Al avanzar la insuficiencia renal, pueden ser necesarias dosis diarias mayores de diuréticos de asa (p. ej., 80 a 160 mg de furosemida oral) para reducir el volumen extracelular. La relación dosis-respuesta de los diuréticos de asa es sigmoidea, por lo que, una vez identificada una dosis que reduzca los edemas y el peso corporal, no debe modificarse ni administrarse en dosis divididas, ya que su eficacia disminuirá drásticamente.

Insuficiencia renal crónica en estadio 1 y estadio 2

En pacientes con IRC en estadio 1 o estadio 2 los síntomas urémicos son poco frecuentes, puesto que la función renal es suficiente para controlar las concentraciones de posibles toxinas urémicas. Por tanto, el tratamiento hace hincapié en reducir la presión arterial a 140/90 mmHg y tratar intensivamente la enfermedad causante (p. ej., tratar infecciones, normalizar las glucemias en pacientes diabéticos). Los médicos generalmente vigilan los cambios en la albuminuria y la velocidad de la pérdida de FG (fig. 130-3), aunque no se han demostrado las ventajas de hacerlo.[11]

Insuficiencia renal crónica en estadio 3 y estadio 4

Los pacientes con IRC en estadio 3 deben ser remitidos a un nefrólogo para potenciar las medidas preventivas y buscar alteraciones corregibles. Cuando se alcanza el estadio 4 de IRC, el nefrólogo debe instruir a los pacientes sobre las ventajas de tratamientos como la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante (cap. 131).

En la IRC en estadios 3 y 4, las dosis de muchos fármacos que son excretados por el riñón deben reducirse para prevenir una sobredosificación (cap. 29). Deben ser abordadas las complicaciones tratables de la IRC, como la hipertensión, el hiperparatiroidismo secundario, la acidosis y los síntomas urémicos. Las pruebas radiológicas con medios de contraste deben evitarse si es posible.

El desarrollo de muchas complicaciones de la IRC (v. tabla 130-6) exige modificar la dieta. Los niveles actuales calculados de proteínas en la dieta de los pacientes con IRC superan considerablemente las cantidades recomendadas.[12] Estas dietas ricas en proteínas aumentan también la ingesta de sal, precursores ácidos y fosfatos y pueden favorecer el desarrollo de acidosis metabólica, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, edemas, hipertensión y síntomas urémicos. Las dietas recomendadas para los pacientes con IRC y especialmente para aquellos con complicaciones de la IRC deberían contener 0,8 g de proteína por kilogramo de peso y día. No debe tenerse en cuenta el peso real del paciente que puede deberse a edemas u obesidad. Esta cantidad servirá para mantener los depósitos proteicos del organismo y reducir el riesgo de desarrollar otras complicaciones. La ingesta de calorías debe reducirse a 30 kcal o menos por kilogramo de peso corporal ideal y día en los pacientes más sedentarios; los que realicen ejercicio intenso necesitarán más calorías. Si persisten los síntomas urémicos inducidos por la IRC, la proteína de la dieta puede restringirse hasta un mínimo de 0,6 g de proteínas/kg/día, con una ingesta calórica de 30 kcal/kg/día. Para que estas dietas tengan éxito, son necesarios el consejo, la orientación y el seguimiento de un dietista para aprovechar las preferencias gastronómicas del paciente. El cumplimiento de la dieta con restricción de proteínas y sal puede controlarse midiendo la excreción en 24 h de nitrógeno ureico y sodio (v. tabla 130-4), y el estado de los depósitos proteicos debe comprobarse regularmente determinando el

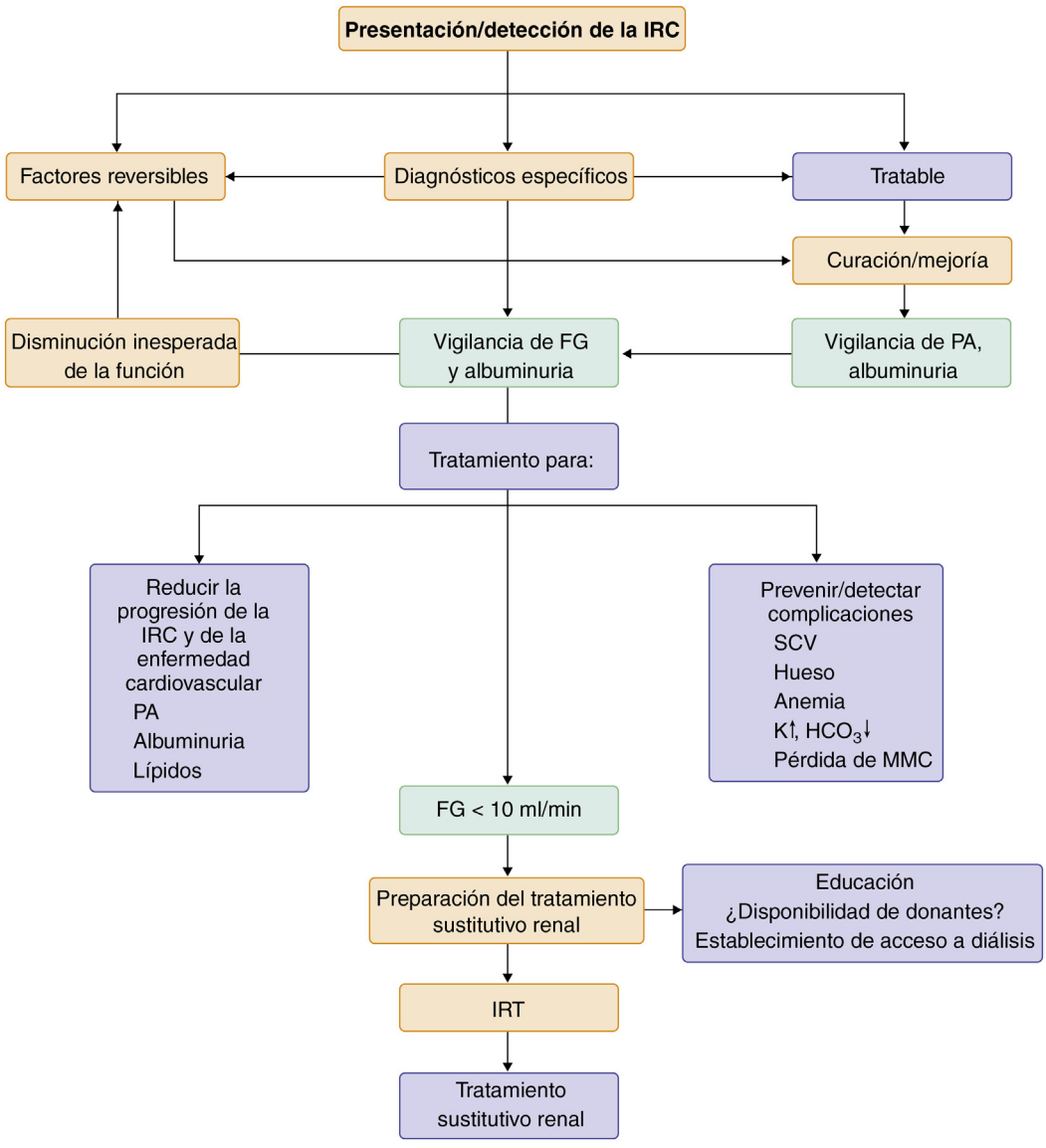

FIGURA 130-3. Tratamiento de los pacientes en los diversos estadios de la insuficiencia renal crónica (IRC). IRT = insuficiencia renal terminal; MMC = masa magra corporal; PA = presión arterial; SCV = sistema cardiovascular; FG = filtración glomerular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

peso corporal y las concentraciones séricas de proteínas. Aunque es posible que las dietas hipoproteicas no detengan el deterioro de la función renal, sí que reducen los síntomas urémicos y pueden retrasar la necesidad de diálisis sin comprometer la conservación de los depósitos proteicos.[A6] La mayoría de los pacientes con dieta baja en proteínas debe recibir un suplemento diario de vitaminas hidrosolubles (cap. 218); las vitaminas liposolubles solo deben prescribirse en caso de déficit documentado.

Osteodistrofia renal

El tratamiento eficaz de la osteodistrofia renal depende de la corrección del trastorno principal, que es la acumulación de fosfatos. Incluso en pacientes con concentraciones séricas de fósforo por debajo de 5,5 mg/dl se pueden detectar alteraciones del metabolismo de calcio y fosfato midiendo la concentración sérica de PTH intacta (la fracción que no incluye fragmentos de PTH) o midiendo el fósforo sérico después de una comida normal. Una concentración elevada de PTH indica que la nefropatía ha limitado la capacidad de excretar fosfatos, a pesar de la presencia de dos hormonas compensadoras, PTH y FGF23, que incrementan ambas la excreción renal de fosfato. En estos pacientes, el contenido de fosfatos de la dieta debe reducirse a menos de 800 mg/día. Puesto que el contenido de fosfatos de la dieta es proporcional a las proteínas y que los fosfatos están presentes en tantos alimentos, los pacientes con IRC requieren la ayuda de un dietista o nutricionista especializado para interpretar las etiquetas de los alimentos procesados y para modificar adecuadamente su dieta. La necesidad de modificar los fosfatos y la sal de la dieta es aún mayor debido a que el exceso de uno de estos nutrientes puede bloquear los efectos positivos de los inhibidores de la ECA o los ARA sobre la FG. Afortunadamente, las dietas bien elaboradas son nutricionalmente completas, a pesar de que el contenido de proteínas esté muy reducido, siempre que la vigilancia sea adecuada.

Si la restricción de la dieta resulta insuficiente para mantener la concentración sérica de fósforo en 5,5 mg/dl o menos, pueden emplearse «quelantes de fosfato» (v. tabla 119-4) para reducir las concentraciones de fosfato.[13] Su eficacia se basa en la secreción diaria hacia el intestino de aproximadamente 13 l de líquido con un contenido de fosfato similar al de la sangre. La administración oral de quelantes logra la eliminación de fosfatos de los líquidos intestinales, reduciendo así las concentraciones de fosfato. En segundo lugar, los quelantes de fosfato están formados por un catión (p. ej., calcio, lantano o aluminio) que forma complejos débiles con un anión (p. ej., carbonato, lactato o hidróxido), por lo que los fosfatos de carga negativa de los líquidos intestinales se pueden unir al catión y ser eliminados junto con este en las heces. El clorhidrato de sevelamer es algo diferente, ya que se trata de una resina catiónica que fija los fosfatos, favoreciendo su eliminación intestinal; el anión cloruro se tampona.[14]

Los quelantes de fosfato deben emplearse en pacientes con concentraciones séricas de fósforo mayores de 5,5 mg/dl, pero menores de 6,5 mg/dl. Tradicionalmente en estos pacientes se han empleado quelantes que contienen calcio, ya que son relativamente baratos y pueden ser eficaces (p. ej., carbonato calcio, comenzando con uno o dos comprimidos de 500 mg con cada comida, o acetato cálcico, comenzando con uno o dos comprimidos de 667 mg con cada comida). En general, los pacientes con IRC e hiperfosfatemia no deben recibir suplementos de calcio debido al mayor riesgo de calcificación de tejidos blandos. La excepción es el empleo urgente de calcio intravenoso para tratar la hiperpotasemia (cap. 117) o la irritabilidad neuromuscular (cap. 245). Incluso en estas condiciones, debe demostrarse el signo de Trousseau para confirmar que las concentraciones de calcio iónico son bajas. La advertencia de que los pacientes con hiperfosfatemia eviten los suplementos de calcio se basa en estudios que han observado un mayor riesgo de calcificación vascular en estos pacientes, lo que podría contribuir al aumento del 22% de la mortalidad por cualquier causa en comparación con los pacientes tratados con carbonato de sevelamer o lantano.[A7] [A8] Por tanto, en los pacientes con concentraciones séricas de fosfato menores de 6,5 mg/dl se prefiere el clorhidrato de sevelamer (comprimidos de 400 a 800 mg, comenzando por 1,2 g/día divididos en varias dosis) a los quelantes que contienen calcio. La experiencia a largo plazo con carbonato de lantano es limitada, pero también podría ocasionar menos problemas cardiovasculares que los quelantes con calcio. En pacientes con concentraciones séricas de fósforo superiores a 8 mg/dl durante tiempo prolongado se administran en ocasiones quelantes de hidróxido de aluminio debido a que pueden reducir rápidamente el fósforo sérico, aunque estos productos se suelen evitar, en general, porque se asocian a acumulación de aluminio, depósitos óseos y posible nefrotoxicidad. En pacientes con concentraciones séricas de fósforo superiores a 8 mg/dl se prefiere el clorhidrato de sevelamer (comprimidos de 800 mg, comenzando por 1,6 g/día divididos en varias dosis) para evitar las respuestas adversas a los quelantes que contienen calcio.

A menudo se administra calcitriol a los pacientes con IRC porque puede suprimir el desarrollo de hiperparatiroidismo. Sin embargo, también aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfatos, por lo que no debe administrarse a pacientes con concentraciones elevadas de fósforo. En pacientes con IRC que tengan concentraciones séricas de fósforo normales, sin embargo, el calcitriol o el paricalcitol pueden reducir la proteinuria en un 16% y, por tanto, mejorar la evolución de la IRC.

En pacientes con IRC es frecuente que la concentración de 25-hidroxivitamina D_3 sea baja y ello se asocia a una mayor mortalidad. Los pacientes con concentraciones insuficientes de calcitriol o 25-hidroxivitamina D_3 pueden ser tratados con colecalciferol en dosis de 1.000 unidades/día. Es necesario un seguimiento estrecho para evitar la hipercalcemia o cifras de calcio urinario por encima de 250 mg/día, ya que estas cifras aumentan el riesgo de aparición de cálculos renales.

La calcifilaxia, que se debe al depósito de cristales de fosfato cálcico y a la inflamación secundaria en vasos sanguíneos y tejidos blandos, es una complicación poco frecuente de los pacientes con hiperfosfatemia constante y concentraciones elevadas de PTH. La calcifilaxia es dolorosa y los posibles tratamientos se dirigen a restringir drásticamente los fosfatos de la dieta y reducir el fósforo sérico con quelantes de fosfato. Si la alteración persiste a pesar de la corrección de las concentraciones séricas de fósforo, está justificado el tratamiento de prueba con cinacalcet (dosis inicial de 30 mg, que se aumenta si es necesario para reducir la PTH circulante). Sin embargo, generalmente es necesaria la paratiroidectomía.

Anemia

Dada la disminución de la absorción del hierro oral en los pacientes con IRC avanzada, el ferumoxitol (dos inyecciones intravenosas de 500 mg distanciadas entre 3 y 8 días) proporciona una mejor respuesta que los suplementos orales de hierro y presenta un bajo riesgo de efectos secundarios.[A9] En pacientes predialísis, el tratamiento con eritropoyetina (p. ej., inyecciones semanales de darbepoetina α 0,45 μg/kg) corrige la anemia y mejora la calidad de vida. La concentración de hemoglobina no debe elevarse por encima de 12 g/dl para evitar un mayor riesgo de accidente cerebrovascular.[A10] En consecuencia, los agentes estimulantes de la eritropoyetina deben utilizarse para mantener la concentración de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl.

Acidosis

El tratamiento de la acidosis metabólica de la IRC con $NaHCO_3$ (comenzando con dos comprimidos de 650 mg dos o tres veces al día) para mantener la concentración sérica de bicarbonato por encima de 22 mM puede hacer más lento el deterioro de la función renal y mejorar el metabolismo de músculo y hueso.[A1,15]

Ateroesclerosis

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en la IRC. Entre los factores contribuyentes están la hipertensión, la diabetes, las concentraciones elevadas de colesterol en lipoproteínas de baja densidad y la calcificación vascular. Las estatinas son útiles en pacientes con IRC en estadio 2 o estadio 3 inicial y probablemente en los que presentan síndrome nefrótico.[A11] La utilidad del tratamiento con antiagregantes plaquetarios en personas con IRC es dudosa y podría ser superada por el riesgo hemorrágico.[A12]

PRONÓSTICO

Dado que la pérdida de función renal varía ampliamente, incluso entre pacientes con el mismo tipo de nefropatía, es fundamental vigilar su descenso en cada paciente con IRC registrando en un gráfico la FG calculada o 1/creatinina sérica en función del tiempo (v. fig. 130-2). Si las concentraciones séricas de creatinina permanecen estables después de 4 meses, es probable que el tratamiento haya hecho más lenta la progresión de la IRC. La vigilancia de la albuminuria aporta información pronóstica adicional, ya que la microalbuminuria persistente, y especialmente la albuminuria, se asocia a un mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares y a una pérdida más rápida de función renal.

Aunque los datos poblacionales son de aplicabilidad limitada al individuo con IRC, los estudios epidemiológicos indican que un tercio de los pacientes con IRC en estadio 4 (v. tabla 130-2) progresarán a IRT en el plazo de 3 años. La diálisis o el trasplante son necesarios, generalmente, cuando la concentración sérica de creatinina alcanza 10 mg/dl. Sin embargo, los pacientes deben estar informados sobre las opciones terapéuticas antes de llegar a este estadio de IRC, ya que la frecuencia de complicaciones aumenta drásticamente cuando la diálisis se inicia con carácter urgente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2075-2084.

A2. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:257-264.

A3. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-2428.

A4. Appel LJ, Wright Jr JT, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363:918-929.

A5. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:2096-2103.

A6. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3:CD001892.

A7. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1407-1415.

A8. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:1268-1277.

A9. Lu M, Cohen MH, Rieves D, et al. FDA report: ferumoxytol for intravenous iron therapy in adult patients with chronic kidney disease. *Am J Hematol.* 2010;85:315-319.

booksmedicos.org

A10. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2019-2032.
A11. Tonelli M, Wanner C. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014;160:182-189.
A12. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156:445-459.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

131

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL IRREVERSIBLE

DAVID COHEN Y ANTHONY MICHAEL VALERI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La insuficiencia renal crónica (cap. 130) tiende a progresar con el tiempo debido a la pérdida progresiva de nefronas, a la hipertensión en los capilares glomerulares y a la hiperfiltración glomerular, independientemente de que la causa inicial fuera una lesión glomerular primaria o una lesión tubulointersticial o vascular. La insuficiencia renal terminal (IRT) irreversible y avanzada requiere tratamiento de depuración renal, que puede dividirse, a grandes rasgos, en hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal.[1] En EE. UU., alrededor de 640.000 personas reciben algún tipo de tratamiento de depuración renal cada año.

El tratamiento de depuración renal debe iniciarse cuando los trastornos hidroelectrolíticos, en especial la hiperpotasemia y la acidosis, ya no pueden controlarse con modificaciones dietéticas y medicaciones (cap. 130) o cuando aparecen síntomas urémicos como anorexia, náuseas, vómitos, gastritis, pericarditis o encefalopatía (tabla 131-1). Normalmente el tratamiento de depuración renal es obligada cuando la velocidad de filtración glomerular calculada (FGc) es inferior a 10 ml/min, aunque puede ser necesaria con una FGc de 10 a 15 ml/min cuando hay patologías concomitantes, sobre todo la insuficiencia cardíaca, que hacen el tratamiento aún más difícil y comprometido. Sin embargo, el inicio precoz preventivo del tratamiento de depuración renal con una FGc de 10 a 14 ml/min no aporta ninguna ventaja sobre el inicio más tardío con una FGc de 5 a 7 ml/min o cuando los síntomas urémicos lo exigen.[A1]

La hemodiálisis se basa en la difusión a través de una membrana artificial semipermeable, mientras que la diálisis peritoneal pone la sangre y la solución de diálisis en contacto a través de una membrana biológica natural. La difusión de los solutos a favor de sus gradientes de concentración respectivos a través de una membrana semipermeable elimina los productos de desecho nitrogenados y corrige los desequilibrios de potasio, calcio, magnesio, fósforo y ácido. Además, el agua plasmática se filtra a través de la membrana y, por convección, arrastra solutos a través de la membrana en concentración aproximadamente igual a la del plasma. Las concentraciones de electrólitos en la solución de diálisis no son necesariamente fisiológicas, sino que se modifican intencionadamente en sus concentraciones de potasio, calcio, magnesio y bicarbonato para favorecer la corrección del plasma hacia un estado más fisiológico. Por ejemplo, una solución de diálisis típica puede tener una concentración de potasio de 2 mEq/l y una concentración de bicarbonato de 35 mEq/l para lograr gradientes de concentración que faciliten la corrección de la hiperpotasemia y de la acidosis metabólica urémica. La convección a través de la membrana de diálisis es impulsada por un gradiente de presión hidrostática aplicado a través de la membrana (hemodiálisis) o por un gradiente de presión oncótica empleando concentraciones elevadas de dextrosa o un hidrato de carbono polimérico grande, poco absorbible, en la solución de diálisis (diálisis peritoneal) para la eliminación y filtración del exceso de sal y agua del organismo.[2]

TABLA 131-1 INDICACIONES DE DIÁLISIS EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Encefalopatía o neuropatía urémica
Pericarditis o pleuritis
Hemorragia atribuible a la uremia
Sobrecarga de líquidos refractaria a diuréticos
Hipertensión con mala respuesta a la medicación
Hiperpotasemia persistente, acidosis metabólica, hipercalcemia, hipocalcemia o hiperfosfatemia refractaria al tratamiento médico
Desnutrición o pérdida de peso
Náuseas y vómitos persistentes

Tomado de Tolkoff-Rubin N. Treatment of irreversible renal failure. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

DIÁLISIS

Hemodiálisis

La hemodiálisis convencional se realiza típicamente en una unidad ambulatoria donde los pacientes son tratados tres veces por semana durante 3 o 4 h por sesión. Las determinaciones usadas para comprobar la eficacia del tratamiento se basan en el aclaramiento de la urea (como marcador indirecto molecular de la generación y el aclaramiento de productos de desecho nitrogenados de pequeño peso molecular, < 500 Da). Esta simple determinación es la tasa de reducción de la urea, que es el porcentaje de reducción del nivel de nitrógeno ureico en sangre en cada sesión de diálisis, siendo el objetivo una disminución del 65% o mayor del nitrógeno ureico en cada sesión de diálisis dentro de un programa de tres sesiones semanales. Pueden realizarse determinaciones más precisas para ajustar mejor la diálisis en un paciente concreto.[3] Un protocolo más intensivo para aumentar el aclaramiento de urea en un programa de tres sesiones semanales no mejora la supervivencia de los pacientes,[A2] quizás debido a que aumenta la probabilidad de hipotensión durante la diálisis.[4] La hemodiálisis más frecuente, sea en un centro de diálisis o mediante hemodiálisis nocturna domiciliaria seis veces por semana, mejora resultados como las determinaciones de calidad de vida relacionada con el riñón, la presión arterial, la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y de las concentraciones séricas de fósforo, pero no ha logrado reducir la mortalidad.[A3] [A4]

Los pacientes en hemodiálisis se ven expuestos a un gran volumen de solución de diálisis (típicamente de 36 a 48 l/h durante la diálisis) y deben ser protegidos frente a cantidades incluso mínimas de impurezas, como oligoelementos, bacterias y endotoxinas bacterianas, en la solución de diálisis. Por ello, las soluciones de diálisis se preparan a partir de concentrados que se diluyen con agua preparada mediante sistemas de ósmosis inversa o tanques desionizadores para eliminar cationes y aniones vestigiales, y después se pasan por filtros con poros micrométricos para eliminar bacterias y sus subproductos. La exposición a bajas concentraciones de bacterias o subproductos bacterianos puede contribuir a la inflamación crónica observada en algunos pacientes en hemodiálisis.

En enfermos críticos que estén hemodinámicamente inestables una alternativa es la hemofiltración venovenosa continua, que requiere un acceso venoso central (catéter de doble luz) y flujos sanguíneos de 150 a 200 ml/min. El agua plasmática a presión pasa por un lado de una membrana de alta permeabilidad, lo que permite eliminar tanto agua como solutos de hasta unos 60 kDa. A diferencia de la hemodiálisis, la urea, la creatinina y el fosfato se eliminan a tasas similares (aclaramiento convectivo) durante la hemofiltración. El filtrado se desecha y el líquido perdido se repone parcialmente con una solución que contiene la mayoría de los componentes cristaloides del plasma a concentraciones fisiológicas. Sin embargo, no se ha demostrado con estudios aleatorizados que la hemofiltración venovenosa continua mejore la supervivencia en comparación con la hemodiálisis intermitente en pacientes con insuficiencia renal aguda.

Nuevos métodos de hemodiálisis, utilizados sobre todo fuera de EE. UU., han tratado de aprovechar la convección para aumentar la depuración de moléculas de tamaño medio empleando membranas de diálisis de alto flujo y tasas de ultrafiltración de más de 20 l de líquido por sesión de diálisis. En un amplio estudio aleatorizado esta técnica, denominada hemofiltración en línea posdilucional de alta eficacia, redujo la mortalidad por cualquier causa en un 30%.[A5]

Las complicaciones más frecuentes durante la hemodiálisis son los problemas de acceso vascular, la hipotensión, los calambres musculares, las náuseas, los vómitos, la cefalea y el dolor torácico. La eliminación excesiva de líquido es la causa más frecuente de hipotensión, aunque una hipotensión persistente puede deberse a sepsis (cap. 108), isquemia miocárdica (cap. 72), taponamiento pericárdico (cap. 77), arritmias (caps. 62-65) y hemorragia activa. Una complicación poco común es la embolia aérea (cap. 98), que se manifiesta por agitación, tos, disnea y dolor torácico. El paciente debe recibir oxígeno al 100% y debe ser colocado con su lado izquierdo hacia abajo para intentar atrapar el aire en el ventrículo derecho.

Diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal, que es un método alternativo de tratamiento de depuración renal, suele ser efectuado en el domicilio por parte del paciente o un familiar. El paciente lleva un catéter de diálisis peritoneal implantado a través de un túnel creado quirúrgicamente en la pared abdominal e introducido en la cavidad peritoneal. A través del extremo del catéter, situado en la pelvis, se instila una solución de diálisis en la cavidad peritoneal y posteriormente se drena la solución. La diálisis peritoneal utiliza la membrana peritoneal, integrada por el peritoneo visceral, el tejido intersticial y los capilares mesentéricos, como filtro para la difusión de los solutos y la convección del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A10. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2019-2032.
A11. Tonelli M, Wanner C. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014;160:182-189.
A12. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156:445-459.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

131

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL IRREVERSIBLE

DAVID COHEN Y ANTHONY MICHAEL VALERI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La insuficiencia renal crónica (cap. 130) tiende a progresar con el tiempo debido a la pérdida progresiva de nefronas, a la hipertensión en los capilares glomerulares y a la hiperfiltración glomerular, independientemente de que la causa inicial fuera una lesión glomerular primaria o una lesión tubulointersticial o vascular. La insuficiencia renal terminal (IRT) irreversible y avanzada requiere tratamiento de depuración renal, que puede dividirse, a grandes rasgos, en hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal.[1] En EE. UU., alrededor de 640.000 personas reciben algún tipo de tratamiento de depuración renal cada año.

El tratamiento de depuración renal debe iniciarse cuando los trastornos hidroelectrolíticos, en especial la hiperpotasemia y la acidosis, ya no pueden controlarse con modificaciones dietéticas y medicaciones (cap. 130) o cuando aparecen síntomas urémicos como anorexia, náuseas, vómitos, gastritis, pericarditis o encefalopatía (tabla 131-1). Normalmente el tratamiento de depuración renal es obligada cuando la velocidad de filtración glomerular calculada (FGc) es inferior a 10 ml/min, aunque puede ser necesaria con una FGc de 10 a 15 ml/min cuando hay patologías concomitantes, sobre todo la insuficiencia cardíaca, que hacen el tratamiento aún más difícil y comprometido. Sin embargo, el inicio precoz preventivo del tratamiento de depuración renal con una FGc de 10 a 14 ml/min no aporta ninguna ventaja sobre el inicio más tardío con una FGc de 5 a 7 ml/min o cuando los síntomas urémicos lo exigen.[A1]

La hemodiálisis se basa en la difusión a través de una membrana artificial semipermeable, mientras que la diálisis peritoneal pone la sangre y la solución de diálisis en contacto a través de una membrana biológica natural. La difusión de los solutos a favor de sus gradientes de concentración respectivos a través de una membrana semipermeable elimina los productos de desecho nitrogenados y corrige los desequilibrios de potasio, calcio, magnesio, fósforo y ácido. Además, el agua plasmática se filtra a través de la membrana y, por convección, arrastra solutos a través de la membrana en concentración aproximadamente igual a la del plasma. Las concentraciones de electrólitos en la solución de diálisis no son necesariamente fisiológicas, sino que se modifican intencionadamente en sus concentraciones de potasio, calcio, magnesio y bicarbonato para favorecer la corrección del plasma hacia un estado más fisiológico. Por ejemplo, una solución de diálisis típica puede tener una concentración de potasio de 2 mEq/l y una concentración de bicarbonato de 35 mEq/l para lograr gradientes de concentración que faciliten la corrección de la hiperpotasemia y de la acidosis metabólica urémica. La convección a través de la membrana de diálisis es impulsada por un gradiente de presión hidrostática aplicado a través de la membrana (hemodiálisis) o por un gradiente de presión oncótica empleando concentraciones elevadas de dextrosa o un hidrato de carbono polimérico grande, poco absorbible, en la solución de diálisis (diálisis peritoneal) para la eliminación y filtración del exceso de sal y agua del organismo.[2]

TABLA 131-1 INDICACIONES DE DIÁLISIS EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Encefalopatía o neuropatía urémica
Pericarditis o pleuritis
Hemorragia atribuible a la uremia
Sobrecarga de líquidos refractaria a diuréticos
Hipertensión con mala respuesta a la medicación
Hiperpotasemia persistente, acidosis metabólica, hipercalcemia, hipocalcemia o hiperfosfatemia refractaria al tratamiento médico
Desnutrición o pérdida de peso
Náuseas y vómitos persistentes

Tomado de Tolkoff-Rubin N. Treatment of irreversible renal failure. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

DIÁLISIS

Hemodiálisis

La hemodiálisis convencional se realiza típicamente en una unidad ambulatoria donde los pacientes son tratados tres veces por semana durante 3 o 4 h por sesión. Las determinaciones usadas para comprobar la eficacia del tratamiento se basan en el aclaramiento de la urea (como marcador indirecto molecular de la generación y el aclaramiento de productos de desecho nitrogenados de pequeño peso molecular, < 500 Da). Esta simple determinación es la tasa de reducción de la urea, que es el porcentaje de reducción del nivel de nitrógeno ureico en sangre en cada sesión de diálisis, siendo el objetivo una disminución del 65% o mayor del nitrógeno ureico en cada sesión de diálisis dentro de un programa de tres sesiones semanales. Pueden realizarse determinaciones más precisas para ajustar mejor la diálisis en un paciente concreto.[3] Un protocolo más intensivo para aumentar el aclaramiento de urea en un programa de tres sesiones semanales no mejora la supervivencia de los pacientes,[A2] quizás debido a que aumenta la probabilidad de hipotensión durante la diálisis.[4] La hemodiálisis más frecuente, sea en un centro de diálisis o mediante hemodiálisis nocturna domiciliaria seis veces por semana, mejora resultados como las determinaciones de calidad de vida relacionada con el riñón, la presión arterial, la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y de las concentraciones séricas de fósforo, pero no ha logrado reducir la mortalidad.[A3] [A4]

Los pacientes en hemodiálisis se ven expuestos a un gran volumen de solución de diálisis (típicamente de 36 a 48 l/h durante la diálisis) y deben ser protegidos frente a cantidades incluso mínimas de impurezas, como oligoelementos, bacterias y endotoxinas bacterianas, en la solución de diálisis. Por ello, las soluciones de diálisis se preparan a partir de concentrados que se diluyen con agua preparada mediante sistemas de ósmosis inversa o tanques desionizadores para eliminar cationes y aniones vestigiales, y después se pasan por filtros con poros micrométricos para eliminar bacterias y sus subproductos. La exposición a bajas concentraciones de bacterias o subproductos bacterianos puede contribuir a la inflamación crónica observada en algunos pacientes en hemodiálisis.

En enfermos críticos que estén hemodinámicamente inestables una alternativa es la hemofiltración venovenosa continua, que requiere un acceso venoso central (catéter de doble luz) y flujos sanguíneos de 150 a 200 ml/min. El agua plasmática a presión pasa por un lado de una membrana de alta permeabilidad, lo que permite eliminar tanto agua como solutos de hasta unos 60 kDa. A diferencia de la hemodiálisis, la urea, la creatinina y el fosfato se eliminan a tasas similares (aclaramiento convectivo) durante la hemofiltración. El filtrado se desecha y el líquido perdido se repone parcialmente con una solución que contiene la mayoría de los componentes cristaloides del plasma a concentraciones fisiológicas. Sin embargo, no se ha demostrado con estudios aleatorizados que la hemofiltración venovenosa continua mejore la supervivencia en comparación con la hemodiálisis intermitente en pacientes con insuficiencia renal aguda.

Nuevos métodos de hemodiálisis, utilizados sobre todo fuera de EE. UU., han tratado de aprovechar la convección para aumentar la depuración de moléculas de tamaño medio empleando membranas de diálisis de alto flujo y tasas de ultrafiltración de más de 20 l de líquido por sesión de diálisis. En un amplio estudio aleatorizado esta técnica, denominada hemofiltración en línea posdilucional de alta eficacia, redujo la mortalidad por cualquier causa en un 30%.[A5]

Las complicaciones más frecuentes durante la hemodiálisis son los problemas de acceso vascular, la hipotensión, los calambres musculares, las náuseas, los vómitos, la cefalea y el dolor torácico. La eliminación excesiva de líquido es la causa más frecuente de hipotensión, aunque una hipotensión persistente puede deberse a sepsis (cap. 108), isquemia miocárdica (cap. 72), taponamiento pericárdico (cap. 77), arritmias (caps. 62-65) y hemorragia activa. Una complicación poco común es la embolia aérea (cap. 98), que se manifiesta por agitación, tos, disnea y dolor torácico. El paciente debe recibir oxígeno al 100% y debe ser colocado con su lado izquierdo hacia abajo para intentar atrapar el aire en el ventrículo derecho.

Diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal, que es un método alternativo de tratamiento de depuración renal, suele ser efectuado en el domicilio por parte del paciente o un familiar. El paciente lleva un catéter de diálisis peritoneal implantado a través de un túnel creado quirúrgicamente en la pared abdominal e introducido en la cavidad peritoneal. A través del extremo del catéter, situado en la pelvis, se instila una solución de diálisis en la cavidad peritoneal y posteriormente se drena la solución. La diálisis peritoneal utiliza la membrana peritoneal, integrada por el peritoneo visceral, el tejido intersticial y los capilares mesentéricos, como filtro para la difusión de los solutos y la convección del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

agua plasmática. Algunas variantes son la diálisis peritoneal ambulatoria continua, que suele emplear recambios de 1,5 a 3 l de solución de diálisis peritoneal instilados en el abdomen a través de un catéter de Tenckhoff cuatro veces al día; la diálisis peritoneal automatizada, que se realiza con una máquina cicladora con ciclos nocturnos de 1,5 a 3 l de solución de diálisis que se introducen y se extraen del abdomen cuatro o cinco veces a lo largo de la noche; y la diálisis peritoneal cíclica continua, un híbrido de la diálisis peritoneal ambulatoria continua y la diálisis peritoneal automatizada que utiliza ciclos nocturnos combinados con uno o dos recambios manuales diurnos. El parámetro *Kt/V* es el volumen total de aclaramiento de urea en función del volumen de distribución de la urea *(Kt)*, que es aproximadamente igual al agua corporal total.

El aclaramiento de pequeños solutos es un factor predictivo clave de la supervivencia de los pacientes sometidos a diálisis peritoneal, y la función renal residual también desempeña un papel fundamental. Las recomendaciones actuales defienden un objetivo mínimo de *Kt/V* de urea de 1,7 por semana.[A6] Hay que hacer esfuerzos por mantener la función renal residual el máximo tiempo posible evitando nefrotóxicos como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agentes de contraste yodados y aminoglucósidos. La prescripción de la diálisis peritoneal debe ajustarse con el tiempo en función de la disminución de la función renal residual.

PROBLEMAS MÉDICOS

El tratamiento de depuración renal se preocupa no solo de la eliminación suficiente de los productos de desecho nitrogenados, de la restauración de equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico y del control del equilibrio hidrosalino, sino también de mantener las vías de acceso adecuadas para la diálisis, de la nutrición y del tratamiento de la anemia, las alteraciones óseas y el riesgo cardiovascular.

Vías de acceso

La vía de acceso óptimo para la hemodiálisis es una fístula arteriovenosa con vena nativa, que puede crearse mediante la anastomosis quirúrgica de la arteria radial a la vena cefálica o de la arteria braquial a las venas braquiocefálica o basílica. Si las venas de un paciente no son adecuadas, se puede recurrir a la alternativa de poner un injerto sintético entre las arterias radial, braquial o axilar y las venas braquiocefálica, basílica o axilar. Habitualmente estos injertos están hechos de un polímero sintético: el politetrafluoroetileno expandido. Con menor frecuencia, se puede obtener de forma urgente un acceso temporal con un catéter de diálisis venoso central de doble luz insertado en la vena yugular interna (preferiblemente) o en la vena subclavia (mejor la derecha que la izquierda). Las vías de acceso para diálisis requieren vigilancia periódica con Doppler para detectar estenosis que pueden desarrollarse debido a la hiperplasia de la íntima secundaria a un flujo turbulento elevado y que pueden reducir o hacer insuficiente el flujo sanguíneo y la recirculación en la vía de acceso. Estas estenosis pueden tratarse mediante angioplastia transluminal percutánea, aunque a veces son necesarias endoprótesis para mantener permeable la luz.

Nutrición

La nutrición adecuada es importante para obtener los mejores resultados del tratamiento de depuración renal. La frecuencia de hospitalización es menor cuando los pacientes ingieren al menos 1 g/kg/día de proteínas. Otro marcador del estado nutricional es la concentración sérica de albúmina, que generalmente es un buen predictor de los resultados del tratamiento de depuración renal.

Anemia

La anemia de la IRT se debe a la menor producción de eritropoyetina por los riñones enfermos, a la menor vida media de los eritrocitos y a la posible pérdida de eritrocitos en el circuito de diálisis extracorpóreo y en aparato digestivo (por la anticoagulación intermitente durante el procedimiento de hemodiálisis). Los agentes estimulantes de la eritropoyesis deben intentar evitar las transfusiones[5] manteniendo la concentración de hemoglobina, en general, por encima de 9 g/dl, pero sin sobrepasar los 11 g/dl,[A7–A9] ya que concentraciones más altas se asocian a más complicaciones cardiovasculares. Los pacientes con deficiencia absoluta o relativa de hierro, como lo demuestra una saturación de transferrina menor del 20% o una concentración sérica de ferritina menor de 200, a menudo son relativamente resistentes a los agentes estimulantes de la eritropoyesis y pueden beneficiarse de la administración simultánea de un ciclo de 1 g (durante 8 a 10 sesiones de diálisis) de hierro intravenoso (sacarosa férrica, gluconato férrico o ferumoxitol).[A10]

Osteopatía metabólica

La osteopatía metabólica y los trastornos del equilibrio del fósforo son frecuentes en la IRT. Las manifestaciones clínicas de la osteodistrofia renal (cap. 130) oscilan desde la osteopatía adinámica y la osteomalacia (cap. 244) hasta el hiperparatiroidismo secundario (cap. 245) y la osteítis fibrosa quística. Los objetivos del tratamiento son lograr una concentración sérica de fósforo normal o próxima al rango fisiológico, generalmente de 2,5 a 5,5 g/dl; un producto calcio (0,8 × [4 − concentración sérica de albúmina] + concentración sérica de calcio])-fósforo corregido menor de 55; y una concentración de hormona paratiroidea entre dos y nueve veces el límite superior de la normalidad.[6] El tratamiento consiste en la restricción del fosfato de la dieta a 750 a 1.000 mg/día de fósforo elemental, el uso de quelantes de fosfato (carbonato o acetato cálcicos, carbonato de sevelamer, carbonato de lantano y otros agentes catiónicos, magnesio o ion férrico) con las comidas para que se unan al fosfato en el intestino reduciendo su absorción (v. tabla 119-4), el uso de formas activadas de vitamina D (p. ej., calcitriol [0,25 a 5 μg], paricalcitol [1 a 15 μg] o doxercalciferol [1 a 7 μg] por vía intravenosa en cada sesión de hemodiálisis o un 50% de esa dosis por vía oral diariamente) para estimular la supresión de la secreción de hormona paratiroidea en las células del paratiroides, y cinacalcet (30 a 180 mg diarios) para reducir significativamente el hiperparatiroidismo secundario en cerca del 70%,[A11] aunque esto no supone un mayor beneficio sobre la supervivencia en relación con el tratamiento con vitamina D activada únicamente.[A12]

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes en diálisis. La base principal del control de la presión arterial en el tratamiento de depuración renal es alcanzar el menor peso tolerable tras la diálisis para facilitar el control de la presión arterial y mejorar la sensibilidad del organismo a los fármacos antihipertensores. El uso general del tratamiento médico antihipertensor es similar al empleado en otros pacientes, con la excepción de que los diuréticos no son útiles (v. tablas 67-7 y 67-11).

La insuficiencia renal crónica dependiente de diálisis es una indicación para el mismo tipo de tratamiento con ácido acetilsalicílico y bloqueantes adrenérgicos β empleado en los supervivientes de un infarto de miocardio (caps. 72 y 73). A menudo se recomienda el tratamiento con estatinas (cap. 206), aunque las estatinas no han demostrado reducir los episodios cardiovasculares graves ni la mortalidad general en los pacientes en diálisis a pesar de lograr una clara reducción clínica de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad.[A13] El uso de espironolactona (25 mg diarios) puede reducir el riesgo de episodios cardiovasculares o cerebrovasculares en alrededor del 50%.[A14] Es importante el control de la diabetes (cap. 229), aunque la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis no aumenta mientras la concentración de hemoglobina A_{1c} no es de 8,5% o superior.[7]

Amiloidosis

La amiloidosis asociada a la diálisis (cap. 188), observada típicamente en pacientes dializados durante más de 10-12 años, se debe al depósito de productos finales del catabolismo de la β_2-microglobulina en forma de fibrillas de amiloide. El síndrome clínico abarca el síndrome del túnel carpiano (cap. 420), artropatías y neuropatía autónoma (cap. 418).

Infección

La infección es la segunda causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes en diálisis. En el caso de la hemodiálisis, las vías de acceso vascular son la fuente principal de bacterias y dan lugar al 75% de todos los casos de bacteriemia. En un paciente con una posible bacteriemia relacionada con un catéter deben obtenerse muestras para cultivo del catéter y de una vena periférica. La mayoría de las infecciones de las vías de acceso vascular son producidas por estafilococos (cap. 288) y deben ser tratadas empíricamente con 1 g de vancomicina, dosis repetida cada 3 días durante al menos 2 semanas con monitorización de sus concentraciones sanguíneas, a menos que en los cultivos se demuestre otro microorganismo. En pacientes con sepsis sistémica (cap. 108) e inestabilidad hemodinámica, la vía debe ser retirada inmediatamente y solo se recolocará una vez que los hemocultivos sean negativos durante al menos 48 h y haya desaparecido la fiebre. Provisionalmente, la diálisis puede realizarse a través de una vía de acceso alternativa, como un catéter no tunelado temporal. Se recomiendan ciclos prolongados de tratamiento antibiótico (4 a 8 semanas) si la bacteriemia o fungemia persiste después de retirar el catéter o en pacientes con datos sugestivos de endocarditis (cap. 76), artritis séptica (cap. 272), osteomielitis (cap. 272), absceso epidural (cap. 413) u otras infecciones metastásicas.

En el caso de la diálisis peritoneal, la infección es la razón más frecuente para tener que retirar el catéter y suspender el tratamiento. Hay que sospechar infección ante la presencia de eritema, dolor a la palpación, induración o secreción purulenta o hemática. Hay que sospechar peritonitis en pacientes con dolor abdominal y dializado turbio; la exploración física generalmente muestra dolor a la palpación abdominal, a menudo con dolor de rebote. El recuento de leucocitos en el líquido peritoneal está típicamente por encima de 100/μl con predominio de neutrófilos, aunque pueden predominar los linfocitos en caso de infección por hongos o micobacterias. Las infecciones polimicrobianas deben hacer sospechar un divertículo perforado (cap. 142), un apéndice roto (cap. 142), isquemia intestinal (cap. 143), hernia incarcerada (cap. 142), pancreatitis (cap. 144) o enfermedades ginecológicas (caps. 199, 235 y 236) y deber estudiarse con una tomografía computarizada urgente. El *Staphylococcus epidermidis* (cap. 288) es la causa más frecuente de peritonitis, aunque las *Pseudomonas* (cap. 306) representan del 5 al 8% de los casos. El tratamiento empírico inicial recomendado es intraperitoneal, salvo que haya datos sugestivos de bacteriemia o diseminación hematógena de la infección. Se pueden emplear vancomicina

booksmedicos.org

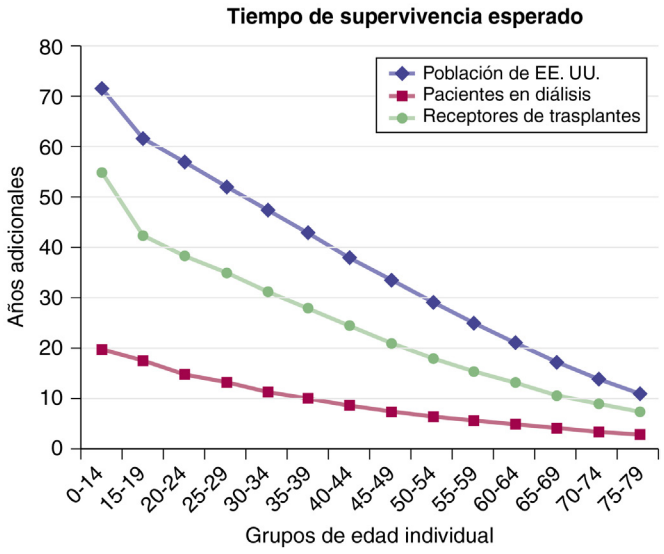

FIGURA 131-1. Esperanza de vida en la insuficiencia renal terminal comparada con la población general. (Fuente: Organ Procurement and Transplantation Network. *Concepts for Kidney Allocation*. http://optn.transplant.hrsa.gov/SharedContentDocuments/KidneyConceptDocument.PDF. Acceso 2 de febrero de 2015.)

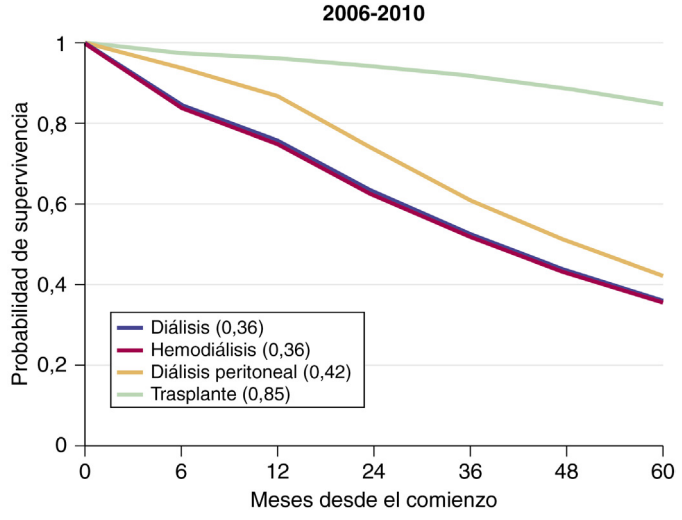

FIGURA 131-2. Supervivencia a los 5 años ajustada por modalidad. (Fuente: The U.S. Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.)

(p. ej., 1 g cada 5 a 7 días, en función de las concentraciones séricas, durante al menos 2 semanas) o una cefalosporina (p. ej., cefazolina, 15 mg/kg en un recambio cada día) junto con la administración intravenosa o intraperitoneal de cefalosporinas de tercera generación con actividad antipseudomonas (p. ej., ceftacidima, 1 a 1,5 g en un recambio cada día) o gentamicina (0,6 mg/kg en un recambio por día u 80 mg intravenosos) durante al menos 2 semanas.

Staphylococcus aureus (cap. 288) es el microorganismo más frecuente en las infecciones de las vías de salida y túneles. Como opciones terapéuticas se pueden emplear penicilinas resistentes a penicilina orales empíricas (p. ej., dicloxacilina, 250 a 500 mg dos veces al día durante 14 días), fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino, 250 a 500 mg dos veces al día durante 14 días), trimetoprim-sulfametoxazol (p. ej., 40/800 mg durante 14 días) y cefalosporinas (p. ej., cefalexina, 500 mg dos veces al día durante 14 días). La vancomicina debe evitarse como tratamiento de primera línea, excepto para el *S. aureus* resistente a la meticilina. La aplicación de pomada nasal con mupirocina en el punto de salida dos veces al día durante 5 días cada 4 semanas reduce significativamente la incidencia de infecciones por *S. aureus* en el punto de salida.

TRASPLANTE RENAL

El éxito del trasplante renal ha mejorado radicalmente durante las últimas décadas debido a las mejoras de las técnicas quirúrgicas y de los cuidados médicos y a medicaciones inmunodepresoras más eficaces y seguras. Aunque los receptores de trasplantes no cuentan con una esperanza de vida normal (fig. 131-1), las tasas actuales de supervivencia a los 5 años son casi del doble que las de pacientes similares que continúan en diálisis o en la lista de espera para trasplante (fig. 131-2). Varios axiomas defendidos durante largo tiempo han demostrado ser falsos, en especial la necesidad de tratamiento con corticoides a largo plazo, la imposibilidad del trasplante en caso de pruebas de histocompatibilidad positivas, la imposibilidad de trasplantar a partir de donantes ABO-incompatibles y la imposibilidad de crear tolerancia a largo plazo. A pesar de estos grandes progresos, el número de pacientes en la lista de espera supera con mucho el número de riñones disponibles, y las tasas de supervivencia a largo plazo de los riñones y de los pacientes siguen siendo decepcionantes.

EPIDEMIOLOGÍA Y DEMOGRAFÍA

En EE. UU. se realizan anualmente entre 17.000 y 18.000 trasplantes renales, incluidos trasplantes combinados de riñón-páncreas, riñón-hígado y riñón-corazón. La patología que con mayor frecuencia conduce al trasplante renal es la nefroesclerosis diabética (cap. 124), seguida por la nefroesclerosis hipertensiva (cap. 125) y otras formas de glomerulonefritis (cap. 121). La edad de los receptores de trasplantes renales varía desde lactantes hasta personas de más de 80 años, aunque la mayoría tiene de 35 a 64 años. Alrededor del 65% de los riñones trasplantados en EE. UU. procede de donantes fallecidos (e-fig. 131-1) y el 35% restante, de donantes vivos, entre ellos familiares genéticamente relacionados y donantes no relacionados genéticamente, generalmente cónyuges o amigos. Lamentablemente, el número de donantes renales, tanto vivos como fallecidos, se ha mantenido relativamente constante, mientras que el número de pacientes en espera de trasplante sigue aumentando. El número de pacientes en la lista de espera activa es actualmente tres veces mayor a la disponibilidad de riñones (e-fig. 131-2) y, en consecuencia, el tiempo de espera medio para un paciente en la lista de trasplante renal es hoy día de unos 4,3 años. En torno al 10% de los nuevos pacientes en lista de espera fallece antes de transcurrir 3 años sin haber recibido un trasplante.[1]

Tasas de éxito del trasplante renal

Para los trasplantes renales de donantes fallecidos, la tasa global de éxito al año es de alrededor del 91% y a los 10 años de casi un 50%. En los receptores de trasplantes de donantes vivos, la tasa de éxitos al año es mayor del 96% y a los 10 años de más del 60% (e-fig. 131-3).

Donación renal

Los posibles *donantes de riñón vivos* son sometidos a una evaluación exhaustiva para garantizar que la función renal ajustada en función de la edad es normal, que el riesgo quirúrgico de la nefrectomía del donante es aceptablemente bajo y que no existen problemas médicos que pudieran aumentar el riesgo de futuras nefropatías en el donante. Además, se estudia a todos los donantes para descartar infecciones transmisibles o neoplasias malignas. Los posibles donantes deben ser capaces de entender los riesgos y beneficios de la donación renal, no pueden ser coaccionados para donar y no pueden poner como condición para la donación la recepción de dinero u otros bienes de valor. Las leyes federales prohíben la compraventa de órganos. Datos recientes indican que los donantes vivos presentan un riesgo relativo ligeramente mayor[8] de desarrollar IRT que sujetos sanos no donantes durante los 10 años siguientes a la donación, aunque este riesgo se mantiene por debajo del 1%.

Los receptores potenciales que dispongan de un donante voluntario médica y psicosocialmente adecuado pero que presentan anticuerpos preformados contra el HLA del donante o un grupo sanguíneo incompatible con el donante pueden recibir el trasplante con éxito a través de protocolos que emplean inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis para reducir la concentración de anticuerpos contra antígenos del HLA del donante o isoaglutininas. A pesar del gran éxito a corto plazo, la alta incidencia de rechazo mediado por anticuerpos hace que las tasas de éxito a largo plazo sean algo decepcionantes, del 60-70% a los 5 años. Una alternativa cada vez más popular es la donación renal cruzada, en la cual se localizan dos pares de donante vivo en los cuales cada donante es inmunológicamente incompatible con el receptor deseado, pero compatible con el otro receptor, a quien dona el riñón. Estas donaciones cruzadas representan en la actualidad casi el 10% de todos los trasplantes de donante vivo en EE. UU. En algunos casos se llegan a establecer cadenas más complejas con tres o más pares de donante y receptor.

La mayoría de los *donantes fallecidos* presentan muerte cerebral debido a traumatismos craneoencefálicos (cap. 399), catástrofes cerebrovasculares (cap. 408) o anoxia (cap. 63), pero siguen manteniendo una circulación normal. La Uniform Anatomical Gift Act de 1968 y sus revisiones posteriores equipara la muerte cerebral con el fallecimiento (cap. 2) y permite la donación de órganos una vez declarada la muerte cerebral, siempre que exista consentimiento por parte de los familiares del fallecido. Tanto los hechos relacionados con la muerte cerebral como la extracción de los órganos pueden provocar daño renal agudo en los riñones extraídos, por lo que a menudo se practican biopsias renales antes de la implantación para comprobar la calidad del riñón y su longevidad potencial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La escasez de órganos disponibles continúa condicionando el desarrollo de los trasplantes clínicos. Se ha intentado aumentar el número de órganos donados empleando riñones de menor calidad, que anteriormente se denominaban donantes fallecidos con «criterios ampliados». Las antiguas categorías de Standard Criteria Donor y Expanded Criteria Donor han sido sustituidas por un sistema de clasificación continuo de los riñones de donante fallecido: el Kidney Donor Profile Index (KDPI). Para calcular el KDPI, se tienen en cuenta múltiples características del donante, entre ellas la edad, el peso, la creatinina sérica, antecedentes de hipertensión, antecedentes de diabetes y causa de la muerte. Las puntuaciones más bajas del KDPI (riñones de más calidad) se asocian a un menor riesgo intrínseco calculado de insuficiencia renal (funcionamiento más prolongado esperado tras el trasplante), mientras que el trasplante de riñones con puntuaciones más altas del KDPI se asocian a tiempos calculados de supervivencia del aloinjerto más cortos. Este pronóstico facilita la toma de decisiones fundamentadas por parte de los pacientes y los médicos. El desarrollo de algoritmos para facilitar el empleo óptimo de riñones subóptimos (aquellos con KDPI más altos) sigue constituyendo un reto. Se han desarrollado también protocolos para facilitar la recuperación de órganos de donantes fallecidos después del cese de la función cardíaca (*Donation after Cardiac Death* o donantes DCD). Estos riñones funcionan tan bien como los obtenidos mediante la donación tradicional tras muerte cerebral.

¿Quién es candidato a un trasplante renal?

Todos los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada deben ser informados de la posibilidad de recibir un trasplante. Los candidatos deben someterse a una evaluación médica y psicosocial integral para determinar su idoneidad. Dado que las enfermedades cardiovasculares son frecuentes en los pacientes con IRT, se suelen realizar pruebas cardiovasculares en los pacientes mayores de 50 años o con antecedentes de diabetes (v. tabla 431-5).[9] Hasta un 30% de los pacientes no llegan a completar su evaluación o se considera que no son candidatos adecuados para el trasplante.

Asignación

El sistema nacional para la asignación de órganos de donantes fallecidos en EE. UU. está dividido en 58 áreas, cada una con una organización responsable de la obtención y asignación de los órganos de donantes fallecidos. La distribución de estos órganos es en primer lugar local (en el área del paciente), luego regional y, por último, nacional si no existe un receptor local compatible. El sistema de asignación actual (en efecto desde diciembre de 2014) prioriza en gran medida a los candidatos en función del tiempo que lleven en la lista de espera (quien lleve más tiempo esperando) a contar desde la más temprana entre las fechas de inicio de la diálisis o de la inclusión en la lista de espera, que se permite cuando la FGc es < 20 ml/min, y los sitúa en primera línea para recibir el primer riñón compatible con su grupo sanguíneo. Además, cada paciente en lista de espera recibe una puntuación, denominada Estimated Post-Transplant Survival (EPTS), en función de cuatro factores: el tiempo que el candidato lleva en diálisis, el diagnóstico actual de diabetes, la recepción previa de algún trasplante de órganos sólidos y la edad. Los pacientes con la mejor puntuación EPTS cuentan con prioridad para recibir órganos donados con una función esperada más larga (KDPI menor), lo que conlleva el emparejamiento de la longevidad en la asignación de los riñones. Se tiene también especialmente en cuenta a los niños que han entrado en la lista de espera antes de los 18 años, a los pacientes con concentraciones elevadas de anticuerpos anti-HLA (para quienes es más difícil encontrar donantes compatibles) y a los pares de donante-receptor con altos niveles de compatibilidad de su HLA.[10]

Inmunodepresión

A pesar de que varios estudios han observado supervivencia del injerto renal a largo plazo sin utilizar ninguna medicación en un pequeño número de pacientes cuidadosamente seleccionados sometidos a complicados regímenes de acondicionamiento, la inmunodepresión a largo plazo sigue siendo obligatoria en casi todos los pacientes para lograr la supervivencia prolongada del injerto renal. Los principales impulsores de la respuesta inmunitaria contra un alotrasplante y, por tanto, el principal obstáculo para la aceptación de órganos son los antígenos HLA (cap. 49). Los hermanos con HLA idéntico presentan las menores tasas de supervivencia a largo plazo y, cuanto mayor sea el grado de discordancia en los antígenos del HLA, los resultados a largo plazo son peores (cap. 49).

El tratamiento inmunodepresor puede dividirse en tres fases: inducción, mantenimiento y antirrechazo (tabla 131-2). La inducción de inmunodepresión se logra con la administración de anticuerpos antilinfocíticos durante la primera semana inmediatamente después del trasplante. Por inmunodepresión de mantenimiento se entiende la lograda con medicaciones diarias mientras el aloinjerto está funcionando. El tratamiento antirrechazo se administra para tratar episodios de rechazo agudo cuando se producen.

En alrededor de dos tercios de los pacientes, el tratamiento de mantenimiento habitual para la prevención a largo plazo del rechazo del aloinjerto renal es un régimen de tres fármacos: tacrolimús, micofenolato y prednisona. En un tercio de los pacientes, los esteroides se retiran durante la primera semana tras el trasplante, pero se mantiene un régimen de dos fármacos, micofenolato y tacrolimús. Los resultados parecen similares con ambos regímenes.[A15]

El tratamiento de inducción consiste en anticuerpos antilinfocíticos policlonales o monoclonales administrados durante la primera semana después del trasplante. Alrededor del 80% de los receptores de trasplantes renales son tratados en centros que administran tratamiento de inducción, la mayoría de ellos con suero antilinfocítico

TABLA 131-2 MEDICACIONES INMUNODEPRESORAS EMPLEADAS EN EL TRASPLANTE RENAL

CLASE	FÁRMACOS	TIPO DE USO	MECANISMO DE ACCIÓN	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS
Esteroides	Prednisona, metilprednisolona	Inducción, mantenimiento, antirrechazo	Múltiples puntos, antiinflamatorio; inhiben la producción de múltiples citocinas	Mala cicatrización de heridas, aumento de peso, diabetes, acné, hipertensión, aspecto cushingoide
Inhibidores de calcineurina	Tacrolimús y ciclosporina	Mantenimiento	Inhibición de la calcineurina, impide la producción de interleucina 2	Nefrotoxicidad, hipertensión, diabetes mellitus
Inhibidores de la síntesis de purinas	Azatioprina Ácido micofenólico	Mantenimiento Mantenimiento	Se metaboliza a 6-mercaptopurina Inhibición de la síntesis de purinas a través de la inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa, específica de la *vía de novo* de purinas de la que dependen los linfocitos	Anemia, leucopenia, trombocitopenia Anemia, leucopenia, trombocitopenia, teratógeno
Inhibidores de mTOR	Sirolimús, everolimús	Mantenimiento	Inhibición de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero), bloqueo de la respuesta linfocítica a los factores de crecimiento	Mala cicatrización de heridas, proteinuria, hiperlipidemia
Bloqueo de la coestimulación	Belatacept	Mantenimiento	Proteína de fusión recombinante humana que combina la porción extracelular del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) con el fragmento Fc de la IgG humana, se une al receptor de CTLA-4 e impide la acción de CTLA-4 sobre el linfocito T y la coestimulación	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante del sistema nervioso central
Anticuerpos deplecionantes de linfocitos T	Timoglobulinas Alemtuzumab	Inducción, antirrechazo Inducción	Suero antilinfocítico policlonal obtenido de conejos (múltiples dianas) Anti-CD52	Reacciones infusionales, leucopenia, trombocitopenia
Anticuerpos monoclonales anti-IL2R	Basiliximab	Inducción	Bloqueo del receptor de interleucina 2	Reacciones infusionales infrecuentes

booksmedicos.org

policlonal obtenido a partir de conejos (generalmente una dosis total de 600 mg/kg) y los demás con basiliximab (20 mg, días 0 y 4) o alemtuzumab (30 mg dosis única). Los objetivos del tratamiento de inducción son reducir el número de episodios de rechazo agudo en las primeras semanas o meses después del trasplante, reducir el número total de episodios de rechazo agudo a largo plazo y mejorar las tasas de éxito a largo plazo.

Rechazo y tratamiento

A pesar de la disponibilidad de medicamentos inmunodepresores más eficaces y más seguros, el rechazo sigue siendo una amenaza siempre presente, y una proporción significativa de los fracasos de aloinjertos se debe, en última instancia, a lesiones mediadas por el sistema inmunitario. Clásicamente se consideran tres tipos de rechazo: hiperagudo, agudo y crónico.

El *rechazo hiperagudo* se produce cuando se trasplanta un riñón a un receptor presensibilizado frente al donante, es decir, que presenta anticuerpos circulantes preformados reactivos frente a antígenos expresados en el riñón del donante. Los anticuerpos antidonante causantes del rechazo hiperagudo pueden ir dirigidos contra antígenos del HLA, antígenos de los grupos sanguíneos (ABO) o antígenos de las células endoteliales. El resultado es una lesión endotelial inmediata y la trombosis irreversible del trasplante. Debido a la preselección de todos los pares de donante y receptor para descartar la presencia de estos anticuerpos antidonante, el rechazo hiperagudo se produce en menos del 1% de todos los trasplantes renales.

El *rechazo agudo* se caracteriza clínicamente por un aumento de la concentración sérica de creatinina durante un período de días o semanas, generalmente en ausencia de cualquier síntoma. En el estudio anatomopatológico, el rechazo agudo suele ser «celular» y se caracteriza por infiltrado de linfocitos T en los túbulos, el intersticio y a veces las estructuras vasculares en los casos más graves. El rechazo agudo se produce solo en el 10-15% de los pacientes trasplantados durante el primer año a partir del trasplante y solo en un 10% más durante el segundo año. La mayoría de los rechazos agudos se produce en los primeros 3 a 6 meses después del trasplante y son clínicamente leves, tratables y reversibles. Deben excluirse otras causas de disfunción del aloinjerto (p. ej., factores hemodinámicos como la hipotensión y la depleción de volumen, la obstrucción de las vías urinarias, nefrotoxicidad por fármacos y nefropatía por poliomavirus BK). Es necesaria la biopsia percutánea del aloinjerto para establecer el diagnóstico con certeza, para determinar el tipo y la gravedad del rechazo, y para poder así tomar decisiones terapéuticas. El rechazo celular agudo debe ser tratado inmediatamente, bien con tratamiento con corticoesteroides en las formas más leves o con sueros antilinfocíticos policlonales en episodios de rechazo agudo resistentes a esteroides o más graves. Este tratamiento suele ser efectivo.

Alrededor del 10 al 20% de los pacientes presentan rechazo agudo mediado por anticuerpos, lo que generalmente se pone de manifiesto por el depósito de C4d, que es un metabolito del componente del complemento C4, en los capilares peritubulares, acompañado por células inflamatorias en los capilares peritubulares. Este rechazo mediado por anticuerpos puede producirse[11] solo o combinado con un rechazo celular. El rechazo mediado por anticuerpos precoz es mucho más frecuente en pacientes con antecedentes de exposición a aloantígenos a través de transfusiones, embarazo o un trasplante previo. El desarrollo de reactivos sensibles para la detección de anticuerpos antidonante circulantes ha facilitado el diagnóstico del rechazo mediado por anticuerpos. El tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos es más problemático y por lo general implica la plasmaféresis para eliminar anticuerpos antidonante y la administración de varios regímenes de inmunoglobulinas intravenosas. Aunque este tratamiento suele ser eficaz para revertir el rechazo agudo mediado por anticuerpos, la eliminación exitosa de los anticuerpos antidonante y la prevención de la resíntesis de aloanticuerpos son mucho más difíciles, de modo que el rechazo crónico mediado por anticuerpos es frecuente tras un episodio de rechazo agudo mediado por anticuerpos. Se han probado también fármacos antilinfocitos B y anticélulas plasmáticas, aunque por ahora ninguno ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para este uso. A menudo se administran también corticoesteroides en dosis altas y suero antilinfocítico policlonal.

Aunque el *rechazo crónico* puede producirse en ausencia de episodios documentados de rechazo agudo y después de muchos años de función estable del aloinjerto, el rechazo agudo precoz es un factor de riesgo importante para el desarrollo más adelante de rechazo crónico y de fracaso del aloinjerto. El rechazo crónico se caracteriza por una lenta disminución de la función del injerto, generalmente durante un período de meses o años, y con frecuencia acompañada de proteinuria. El desarrollo de anticuerpos específicos frente al donante parece ser un factor de riesgo para el fracaso posterior del injerto, y este tipo de anticuerpos se detecta en un alto porcentaje de los casos de disfunción crónica del injerto. La biopsia muestra característicamente datos de lesión inducida por células T, lesión inducida por anticuerpos con depósitos de C4d o una combinación de los dos. En muchos pacientes con deterioro a largo plazo de la función del injerto, sin embargo, lo único que se observa es fibrosis intersticial y atrofia tubular sin apreciarse de forma clara la causa. Desafortunadamente, ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz frente al rechazo crónico.

Otras complicaciones del trasplante renal

La inmunodepresión en receptores de trasplante renal se asocia con una serie de efectos adversos, los más importantes de los cuales son la infección, las neoplasias malignas y la nefrotoxicidad.

Infección

Las infecciones que aparecen durante las primeras semanas después del trasplante son por lo general nosocomiales (cap. 282), derivadas del donante, presentes en el receptor en el momento del trasplante o resultado de complicaciones del procedimiento quirúrgico, como las infecciones de la herida, asociadas a catéteres o de las vías urinarias (cap. 284) (fig. 131-3).[12] El siguiente es un período de 5 a 6 meses durante el cual es más probable que ocurran infecciones oportunistas o reactivaciones de infecciones latentes, como una infección por citomegalovirus (CMV) (cap. 370) o por el virus de Epstein-Barr (VEB) (cap. 370). Más adelante, cuando se disminuyen las dosis de la medicación inmunodepresora, son más frecuentes las infecciones extrahospitalarias. Este desarrollo cronológico se debe en parte a la profilaxis frente a infecciones, que se administra a todos los receptores de trasplantes renales para reducir las complicaciones infecciosas durante los períodos de mayor riesgo, como antibióticos perioperatorios para prevenir la infección de la herida y las infecciones de las vías urinarias (cap. 284), trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (cap. 341), nistatina o clotrimazol orales para prevenir la candidiasis oral (cap. 338) y valganciclovir (v. tabla 360-4) para prevenir enfermedad por CMV (cap. 376). Las infecciones de las vías urinarias (cap. 284) son las infecciones bacterianas que con mayor frecuencia causan la hospitalización en los receptores de trasplante renal, y el microorganismo más frecuente es *E. coli.*

Hasta el 30% de los pacientes desarrolla infección activa por el poliomavirus BK,[13] que muestra tropismo por los epitelios urinarios. En el 5-10% de los pacientes, esta infección provoca tubulitis y nefritis intersticial, que pueden dañar considerablemente el aloinjerto. La nefritis por poliomavirus BK a menudo es difícil de distinguir del rechazo agudo si no se emplea una tinción especial, SV40, que identifica el gran antígeno T del virus BK. Aproximadamente del 80 al 90% de la población general presenta serología que indica exposición al poliomavirus BK, por lo que la infección en los receptores de trasplantes renales podría ser debida a reactivación, sobreinfección o infección primaria. Curiosamente, la nefropatía BK es muy poco frecuente en los receptores de otros tipos de trasplante, que también están inmunodeprimidos. El indicador no invasivo más importante de posible nefropatía viral BK es la viremia BK, que puede ser documentada en aproximadamente del 10 al 20% de los receptores de trasplante renal. Actualmente se estima que el 5-10% de todos los receptores de trasplante renal desarrollan nefritis y disfunción del aloinjerto inducidas por el virus BK, lo que lleva al fracaso del trasplante en aproximadamente la mitad de los pacientes con nefritis. Se recomienda la vigilancia de una posible viremia por BK o una nefropatía por virus BK. La viremia por BK y la nefropatía por virus BK se tratan inicialmente reduciendo la inmunodepresión, pero todavía no se ha desarrollado un tratamiento antiviral efectivo.

La infección por CMV (cap. 370) sigue siendo una causa importante de morbilidad en los receptores de trasplante renal. Al igual que el poliomavirus BK, el CMV está ampliamente distribuido en la población general, con tasas de seroprevalencia que van del 40 al 90%, dependiendo de la población, por lo que las infecciones pueden ser debidas a reactivación, sobreinfección o infección primaria. La enfermedad por CMV puede limitarse a fiebre y malestar general, pero con frecuencia causa una morbilidad significativa, e incluso mortalidad, tras infectar el tubo digestivo, los pulmones o el hígado. La mayoría de los centros de trasplante utilizan valganciclovir oral (v. tabla 360-4) para la profilaxis frente al CMV durante 7 meses o más después del trasplante en todos los pacientes con riesgo de enfermedad por CMV, especialmente los receptores seronegativos que reciben trasplantes de donantes seropositivos. Otra alternativa es la vigilancia intensiva postrasplante, reservando el tratamiento solo para los pacientes que desarrollen viremia. Independientemente de la estrategia inicial, en torno al 10% de los pacientes presenta activación viral más tarde y requiere tratamiento adicional. El tratamiento antiviral (caps. 360 y 370) suele ser muy eficaz.

La infección por VEB (cap. 370) también puede representar una infección primaria, una reactivación o una sobreinfección. El VEB puede causar un síndrome similar a la mononucleosis, pero lo que más preocupa en los pacientes con trasplante renal es una forma de linfoma denominada enfermedad linfoproliferativa postrasplante (caps. 185 y 370).

Neoplasias malignas

Los receptores de trasplantes desarrollan algunas neoplasias malignas con mayor frecuencia que la población general. Entre ellas están la enfermedad linfoproliferativa postrasplante relacionada con VEB, el sarcoma de Kaposi (cap. 392), causado por el virus del herpes humano 8 (cap. 374), y los carcinomas de cuello de útero (cap. 199) y anal (cap. 145), causados por el virus del papiloma humano (cap. 373). La enfermedad linfoproliferativa postrasplante afecta sobre todo al aloinjerto renal,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

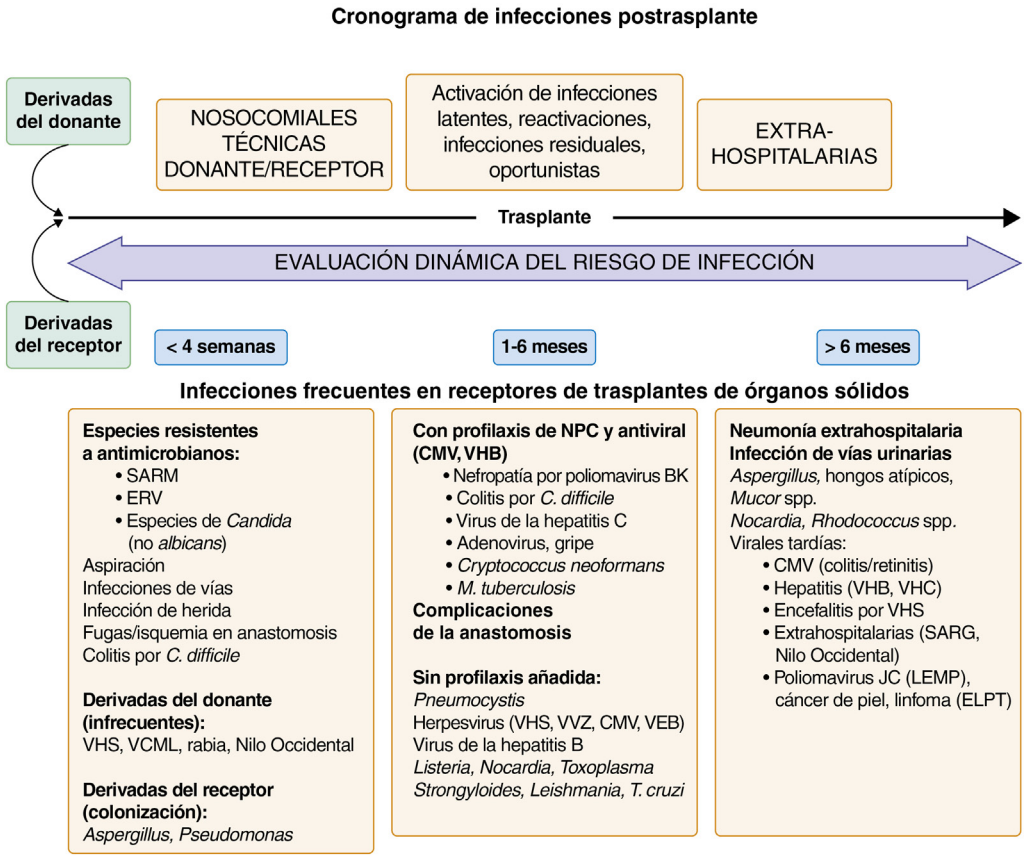

FIGURA 131-3. Cronograma de infecciones postrasplante. CMV = citomegalovirus; ELPT = enfermedad linfoproliferativa postrasplante; ERV = enterococos resistentes a vancomicina; LEMP = leucoencefalopatía multifocal progresiva; NPC = neumonía por *Pneumocystis*; SARM = *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SARG = síndrome respiratorio agudo grave; VCML = virus de la coriomeningitis linfocítica; VEB = virus de Epstein-Barr; VHB = virus de la hepatitis B; VHC = virus de la hepatitis C; VHS = virus del herpes simple; VVZ = virus de la varicela-zóster. (Tomado de Fishman JA. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 4):S3-6.)

pero puede afectar a cualquier órgano, incluyendo el tubo digestivo, el pulmón y el sistema nervioso central.[14] El tratamiento generalmente consiste en reducir la inmunodepresión y administrar quimioterapia (cap. 185). La supervivencia de los pacientes a largo plazo se acerca al 75%.

El riesgo relativo de muchos carcinomas sólidos frecuentes también aumenta prácticamente al doble, con la excepción de los cánceres de piel no melanocíticos; el riesgo absoluto sigue siendo bajo.[15] En el caso de los cánceres de piel no melanocíticos (cap. 203), el riesgo vitalicio puede llegar al 70%. Es muy recomendable realizar una revisión anual de la piel y no pasar por alto el uso de cremas de protección frente a rayos ultravioletas.[16] Por lo demás, los receptores de trasplante deben seguir las mismas recomendaciones generales que la población en general para el cribado de cáncer de mama (cap. 198), colon (cap. 193), próstata (cap. 201) y pulmón (cap. 191). No se sabe si es necesario reducir la inmunodepresión en pacientes que desarrollan neoplasias malignas, salvo en el caso de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

Nefrotoxicidad inducida por los inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimús), que son probablemente los medicamentos antirrechazo más efectivos utilizados en el trasplante de riñón, pueden producir, irónicamente, un deterioro crónico, generalmente leve y estable, de la FG en casi todos los pacientes que los reciben. Algunos pacientes que experimentan una brusca elevación de las concentraciones sanguíneas del fármaco pueden presentar una nefrotoxicidad sobreañadida por ciclosporina o tacrolimús, aguda y reversible. Estos episodios agudos suelen resolverse cuando se reduce la dosis de ciclosporina o tacrolimús. Más preocupante resulta la nefrotoxicidad irreversible a largo plazo inducida por los inhibidores de la calcineurina, que puede provocar el fracaso del trasplante. Este diagnóstico suele ser difícil de demostrar, ya que los hallazgos histológicos absolutamente específicos son escasos o nulos. En consecuencia, es fundamental vigilar estrechamente la concentración de los inhibidores de la calcineurina para evitar concentraciones supraterapéuticas (con riesgo de nefrotoxicidad e infección) o subterapéuticas (riesgo de rechazo).

Diabetes de reciente aparición

A los 36 meses del trasplante, entre el 30 y el 40% de los pacientes desarrollan intolerancia a la glucosa o diabetes franca, que puede ser causada por los corticoesteroides, el tacrolimús y, en menor grado, la ciclosporina. El tratamiento es igual al de la diabetes en la población general (cap. 229), teniendo en cuenta que puede ser necesario ajustar las dosis de insulina y fármacos orales según la función renal. Los pacientes que desarrollan diabetes presentan peor pronóstico, con tasas más altas de episodios cardiovasculares, fracaso del injerto y muerte.[17]

Seguimiento del paciente tras el trasplante renal

En los meses iniciales después del trasplante, los pacientes son atendidos generalmente todas las semanas. Posteriormente este intervalo se amplía gradualmente a una vez al mes durante el resto del primer año y cada 2-6 meses a partir de entonces, dependiendo del paciente. Como pruebas de rutina se determinan la presión arterial, la función renal, las concentraciones sanguíneas de los inhibidores de la calcineurina, concentraciones de lípidos, glucemia, pruebas de poliomavirus BK y proteinuria. Está indicado el análisis de reacción en cadena de la polimerasa para CMV o VEB en algunos pacientes seleccionados. También se recomienda la vigilancia de la osteopatía metabólica, determinando las concentraciones de hormona paratiroidea y vitamina D, y practicando densitometrías óseas. Es muy recomendable la vacunación frente a la gripe y el neumococo de todos los receptores de trasplante renal, aunque las vacunas vivas están contraindicadas (cap. 18).

PRONÓSTICO

Cada año fallan en torno al 6% de los trasplantes. La pérdida del aloinjerto con vuelta a la diálisis o nuevo trasplante sucede en alrededor de los 50% de los fracasos crónicos del trasplante. La causa más frecuente de pérdida progresiva de la función del aloinjerto es el rechazo crónico, aunque también puede deberse a causas no inmunológicas, como la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina, hipertensión, diabetes o glomerulopatía recurrente (tabla 131-3). Una evaluación sistemática (tabla 131-4) puede ayudar a establecer la causa.

La importancia de factores inmunológicos (o dependientes de aloantígenos) se pone de manifiesto por el hecho de que los trasplantes de donante vivo entre hermanos con HLA idénticos presentan una supervivencia del 70-80% a los 10 años, en comparación con una del 50-60% para riñones de donantes vivos familiares u otros peor emparejados y una del 40-50% total para los receptores de riñones de cadáver. Los riñones de donante fallecido con cero o unas discordancias de HLA, B o DR presentan una tasa de éxitos más alta (cercana al 65% a los 10 años) que los riñones

booksmedicos.org

TABLA 131-3 CAUSAS FRECUENTES DE DISFUNCIÓN DEL ALOINJERTO RENAL

Depleción de volumen: náuseas, vómitos, diarrea, escasa ingesta hídrica, hemorragias
Inducidas por la medicación: diuréticos, antihipertensores, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de calcineurina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
Obstrucción de las vías urinarias: obstrucción infravesical, obstrucción ureteral
Estenosis de la arteria renal del trasplante
Infección: bacteriemia, infección de vías urinarias
Rechazo: mediado por células, mediado por anticuerpos

TABLA 131-4 EVALUACIÓN DE LA DISFUNCIÓN DEL ALOINJERTO RENAL

Antecedentes personales: entradas y salidas de líquidos, cambios de medicación, fiebre
Exploración física: presión arterial, frecuencia del pulso, temperatura, peso, edemas, dolor o tumefacción en la zona del aloinjerto
Pruebas de laboratorio: concentración sérica de creatinina, detección de virus BK mediante reacción en cadena de la polimerasa en orina o sangre, concentraciones de inhibidores de la calcineurina, prueba de anticuerpos antidonante, análisis de proteínas urinarias, cultivos de sangre y orina
Ecografía Doppler: para evaluar posible obstrucción de las vías urinarias o estenosis de la arteria renal del trasplante
Biopsia renal

de donante fallecido con dos o más antígenos discrepantes, que presentan tasas de supervivencia absolutas entre un 15 y un 30% menores.

Existen otros factores no relacionados con la inmunidad frente al aloinjerto que también se asocian a menores tasas de éxito a largo plazo. Entre ellos están la hipertensión, un riñón procedente de un donante más añoso (> 50 años), la hiperlipidemia, la diabetes mellitus, la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina, las glomerulopatías recurrentes y una respuesta inadaptativa a los trastornos hemodinámicos, provocada por el flujo y la presión glomerular elevados. La toxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina provoca IRT en al menos del 5 al 10% de los receptores de trasplantes no renales y es probable que tenga un impacto al menos comparable a largo plazo en los pacientes con trasplantes renales. Casi todas las glomerulopatías primarias (cap. 121), entre ellas la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la nefropatía membranosa, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la nefropatía por inmunoglobulina A, pueden recidivar tras el trasplante. La glomerulonefritis recurrente es una causa frecuente de proteinuria y síndrome nefrótico tras el trasplante, y puede ser la responsable de hasta un 10% de los fracasos del injerto.[18] Ante un aloinjerto renal de larga duración que presenta deterioro progresivo de la función renal o proteinuria es necesario realizar una biopsia renal para establecer el diagnóstico y para distinguir entre causas de origen inmunitario y no inmunitario. Para mejorar las tasas de supervivencia a largo plazo de los aloinjertos, sería fundamental el descubrimiento de biomarcadores de daño actual o inminente.[19]

En el otro 50% de los fallos, el paciente muere con un aloinjerto funcionante. La causa más común de fallecimiento en estos pacientes es cardiovascular, debido a la alta prevalencia de diabetes, hipertensión e hiperlipidemia, así como a la alta carga de patología cardiovascular preexistente en los candidatos a trasplante. Aunque no existen directrices específicas para la prevención, el control o el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares después del trasplante renal, se aplican las recomendaciones generales para reducir los factores de riesgo, como el uso de estatinas (cap. 206)[20,A16] y de antihipertensores para mantener la presión arterial dentro de unos límites aceptables (cap. 67).[21] Las otras causas principales de fallecimiento a largo plazo en los receptores de trasplante renal son infecciones, sepsis y neoplasias malignas.

Bibliografía de grado A

A1. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2010;363:609-619.
A2. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002;347:2010-2019.
A3. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010;363:2287-2300.
A4. Rocco MV, Lockridge Jr RS, Beck GJ, et al. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int.* 2011;80:1080-1091.
A5. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:487-497.
A6. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1307-1320.
A7. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2071-2084.
A8. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355:2085-2098.
A9. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2019-2032.
A10. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:975-984.
A11. Parfrey PS, Chertow GM, Block GA, et al. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4834-4844.
A12. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012;367:2482-2494.
A13. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9:CD004289.
A14. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:528-536.
A15. Woodle ES, First MR, Pirsch J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg.* 2008;248:564-577.
A16. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD005019.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

132

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

KENNETH R. MCQUAID

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El tracto gastrointestinal (GI) luminal (esófago, estómago, duodeno, intestino delgado y grueso) y el páncreas son responsables de la digestión, la absorción de nutrientes y líquidos y el almacenamiento temporal y la excreción de los residuos no digeridos. El tracto GI presenta un revestimiento epitelial con una ingente superficie que proporciona absorción intestinal y actúa como barrera para los microorganismos. Además, el tracto GI cuenta con un importante sistema inmunitario innato y adaptativo, que actúa como interfase con los antígenos alimentarios luminales, las proteínas del huésped, las bacterias comensales y patógenas y los parásitos, y que decide qué antígenos se toleran y cuáles requieren activación inmunitaria.[1] El tracto GI también contiene un extenso sistema endocrino que regula la ingesta alimentaria, el control del peso y la homeostasis de la glucosa, así como las secreciones del estómago, el intestino y el páncreas. Por último, presenta un sistema nervioso entérico, integrado con los sistemas nerviosos autónomo y central, que controla el vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal y la defecación.[2]

Numerosas enfermedades, tanto del propio tracto GI como de otras localizaciones, pueden alterar la función normal, induciendo lesiones estructurales (erosión, úlcera, perforación, estenosis u obstrucción), hemorragia, inflamación, absorción y secreción de nutrientes y electrólitos anómalas o alteración de la motilidad. A pesar de su complejidad anatómica y fisiológica, el sistema GI cuenta solamente con un limitado repertorio de signos y síntomas para expresar alteraciones que pueden ser graves o clínicamente intrascendentes: dolor abdominal, pirosis, regurgitación, disfagia, odinofagia, dispepsia, náuseas y vómitos, gases y distensión abdominal, pérdida de peso, diarrea, estreñimiento, hemorragia del tracto gastrointestinal patente u oculta e incontinencia.

APROXIMACIÓN GENERAL A LOS PACIENTES CON SIGNOS Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES

La anamnesis y la evaluación física adecuadas en general limitan el diagnóstico diferencial de los motivos de consulta gastrointestinales. En consecuencia, casi siempre es posible establecer un diagnóstico específico mediante el uso prudente de los datos aportados por pruebas analíticas y estudios endoscópicos y de imagen (tabla 132-1).

Historia clínica

El clínico debe deducir cuál es la naturaleza del motivo de la consulta, evaluando su agudeza, gravedad, localización, irradiación, duración, patrón (uniforme o cólico; de desarrollo repentino o gradual) y relación con alimentos, comidas y deposiciones. Los síntomas que afectan al tracto GI casi siempre mejoran o empeoran con las comidas o las deposiciones. Para síntomas iniciados poco tiempo antes, es importante conocer la ingesta dietética reciente, los antecedentes de medicación, la potencial exposición a infecciones entéricas o enfermedades de transmisión sexual (cap. 285) y los viajes recientes. Resulta asimismo útil determinar si existen signos o síntomas que indiquen afectación sistémica, tales como fiebre, pérdida de peso, artralgias, fatiga, debilidad y exantema.

La mayoría de las enfermedades GI no susceptibles de tratamiento quirúrgico se manifiestan con síntomas leves o moderados que se desarrollan de forma gradual y no requieren atención inmediata. Los síntomas agudos que sí requieren valoración urgente son el dolor abdominal intenso y la hemorragia GI manifiesta (cap. 135), manifestada con hematemesis, melena o hematoquecia de gran volumen. El dolor abdominal intenso o muy intenso que se desarrolla de forma aguda durante minutos u horas hace necesaria una evaluación urgente que permita determinar si se ha de intervenir quirúrgicamente. Los vómitos o diarreas graves con signos de deshidratación precisan asimismo evaluación urgente.

Los síntomas leves o moderados, crónicos o intermitentes, que se manifiesten durante períodos prolongados pueden evaluarse con criterios de prudencia. Una proporción sustancial de las dolencias GI crónicas no tiene una base orgánica o bioquímica evidente y, en última instancia, se clasifica como trastornos GI *funcionales* (cap. 137). Las afecciones que han cursado a lo largo de años rara vez pueden atribuirse a trastornos estructurales fáciles de corregir. En pacientes con síntomas GI crónicos es importante deducir y abordar convenientemente los motivos por los que en ese momento se requiere evaluación, entre los cuales se cuentan la posible preocupación por enfermedad subyacente grave (en especial cáncer), el cambio en la naturaleza o la gravedad de los síntomas, los factores generadores de estrés vital y la depresión. Preguntar al paciente qué es lo que cree o teme aporta en ocasiones una perspectiva de la proporción de la dolencia que puede ser atribuida a estos factores de amplificación, con independencia de que el problema sea de origen funcional o estructural.

Debe obtenerse un historial dietético (cap. 214). Cuando se presentan síntomas agudos de náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, se debe repasar la ingesta de las últimas 24-48 h para buscar indicios de una posible enfermedad de origen alimentario, como la debida a la exposición a alimentos o aguas contaminadas o la presencia de síntomas similares en otras personas (cap. 283). En enfermedades crónicas o intermitentes, el repaso de las comidas y los tipos de alimentos tomados durante el día o los 2 días anteriores proporciona información sobre los hábitos alimentarios y las cantidades y los tipos de frutas y verduras, cereales integrales, fibra, grasas y productos lácteos que el paciente ha ingerido. En ocasiones se identifica una relación entre alimentos específicos y síntomas. Por ejemplo, los productos lácteos (intolerancia a la lactosa), cereales integrales, legumbres u hortalizas crucíferas, o alimentos grasos (malabsorción) pueden causar dolor, flatulencia o diarrea, en tanto una dieta baja en fibra puede causar estreñimiento crónico. Es necesario identificar posibles cambios de peso corporal, recientes o a más largo plazo. Una pérdida involuntaria superior al 5% del peso corporal durante los 12 meses anteriores ha de ser motivo de preocupación ante una posible enfermedad grave o una malnutrición significativa (cap. 215).

Es necesario determinar el número y la consistencia de las deposiciones e investigar cualquier cambio del hábito intestinal. Los signos de hemorragia GI aguda (melena o hematoquecia) o de colitis inflamatoria (sangre, moco o pus) se han de analizar igualmente. La mejora de los síntomas tras la expulsión de gases o después de una deposición es indicativa de un trastorno del colon o anorrectal.

Antecedentes médicos

Los antecedentes médicos han de repasarse a fin de detectar trastornos que pudieran causas síntomas agudos o crónicos, entre ellos alteraciones endocrinas como la diabetes (cap. 229) y la disfunción tiroidea (cap. 226), enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca (cap. 58) y enfermedad vascular periférica (cap. 79), hepatopatía crónica e hipertensión portal (cap. 153), enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson (cap. 409) y trastornos neuromusculares (cap. 396) y trastornos reumatológicos y trastornos del tejido conjuntivo vascular (cap. 256). Además de su efecto sobre la función del tracto GI, la gravedad de estas alteraciones debe ser tenida en cuenta cuando se valoran los riesgos de los estudios diagnósticos y, en especial, de la endoscopia. Los pacientes con insuficiencia respiratoria sintomática o avanzada (cap. 104), apnea del sueño (cap. 100), enfermedad cardíaca valvular (cap. 75), enfermedad arterial coronaria (cap. 51), insuficiencia cardíaca (cap. 58), cirrosis (cap. 153), enfermedad cerebrovascular (cap. 406), afección neuromuscular (cap. 422) o demencia (cap. 402) presentan riesgo elevado de complicaciones relacionadas con la sedación durante la endoscopia.

Es preciso obtener una lista de los medicamentos, con o sin receta, las vitaminas y minerales y los suplementos nutricionales que el paciente toma, prestando especial atención a los que se tomen desde hace poco o a los que se hayan cambiado. Es frecuente que se tomen suplementos a base de plantas medicinales (cap. 39), que, sin embargo, no son mencionados a no ser que se pregunte expresamente por su uso. Los medicamentos son causas potenciales de odinofagia, dispepsia, náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea y estreñimiento. Debe comprobarse el posible uso de antiagregantes, como el ácido acetilsalicílico y los anticoagulantes. En pacientes con hemorragia GI aguda que deban someterse a un abordaje terapéutico es necesario sopesar las ventajas y los riesgos de interrumpir o continuar la administración de estos fármacos.[3]

Antecedentes sociales

Se han de analizar las relaciones personales del paciente, su historia laboral, calidad de vida, ingesta de alcohol (cap. 33) y consumo de tabaco (cap. 32). Esta información puede resultar muy útil para observar las interacciones, tanto verbales como no verbales, entre el paciente y su acompañante o cuidador durante la entrevista. El alcohol puede producir pirosis, dispepsia, náuseas, diarrea o hepatopatía crónica. Muchos pacientes se muestran reacios a revelar cuál es su ingesta real de alcohol si se les inquiere directamente. En consecuencia, además de preguntarles con qué frecuencia beben (días/semana y bebidas/día), a veces aportan información idónea preguntas sobre cuál es la bebida favorita del paciente y de qué modo la adquiere y consume (localización, volumen y frecuencia). El consumo de tabaco va asociado a mayor riesgo de pirosis, úlcera péptica, enfermedad de Crohn y neoplasias malignas GI.

Los médicos deben recabar información sobre el grado en el que los síntomas influyen en la vida del paciente. La afectación GI influye a menudo en las pautas dietéticas y los hábitos intestinales, el sueño y la sensación de vitalidad. La preocupación por las intolerancias alimentarias, la incapacidad de comer y de efectuar

booksmedicos.org

deposiciones con comodidad, por la diarrea o los gases incontrolados y por el tenesmo o la incontinencia fecales afecta a la vida social, a las relaciones personales y sexuales, al trabajo y al estado de ánimo del paciente.

También se han de analizar los antecedentes sociales con el fin de identificar factores estresantes que precipiten o exacerben los síntomas GI, contándose entre ellos posibles conflictos conyugales o interpersonales, enfermedad personal o de un familiar, duelo por la pérdida de alguien cercano, presiones económicas y pérdida o cambio de trabajo. Al obtener esta información conviene indicar al paciente que el estrés empeora numerosos trastornos y preguntarle si considera que ese puede ser su caso.

En pacientes ancianos, discapacitados o marginados, es importante saber cómo consiguen y preparan sus comidas y cuál es su grado de acceso al aseo y la higiene. Para pacientes sometidos a técnicas GI, es importante determinar si existen barreras mentales, físicas o sociales que dificulten la impartición de las instrucciones previas a la realización de la técnica (por ejemplo, la preparación intestinal) y si hay un adulto capacitado que acompañe al paciente antes y después de la intervención y le observe en casa en caso necesario.

Antecedentes familiares

Es preciso analizar los antecedentes familiares en busca de posibles trastornos GI de componente hereditario, en especial de enfermedad celíaca (cap. 140), enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 141) y neoplasia maligna GI, ginecológica y genitourinaria.

Exploración física

Exploración no abdominal

En la exploración no abdominal ha de valorarse el estado nutricional (cap. 214) y cualquier posible signo de afectación sistémica que dé lugar a síntomas GI o que pueda ser considerado al sopesar los riesgos y beneficios de nuevas pruebas, sobre todo de la endoscopia. En todos los pacientes han de registrarse las constantes vitales. La febrícula (hasta 38 °C) es frecuente en trastornos inflamatorios, como la gastroenteritis, la enfermedad intestinal inflamatoria, la apendicitis, la colecistitis y la diverticulitis. La fiebre alta (> 39 °C) es indicativa de sepsis, infección pélvica o intraabdominal (p. ej., por colangitis, enfermedad inflamatoria pélvica o pielonefritis) o peritonitis. La inestabilidad hemodinámica (hipotensión o taquicardia) es por su parte indicio de depleción intravascular producida por ingesta oral inadecuada, hemorragia GI o intraabdominal aguda, diarrea grave o peritonitis. El índice de masa corporal inferior a 18 es indicativo de malnutrición.

Es necesario realizar una exploración general en la que se evalúen posibles signos de pérdida de peso (emaciación grasa y muscular), malnutrición (piel seca o fina, pérdida de pelo, edema, anasarca) y carencias vitamínicas (pelagra, escorbuto). Las nociones cutáneas a veces aportan datos sobre posibles trastornos sistémicos, como hepatopatía (ictericia, telangiectasias en araña, eritema plantar), enfermedad intestinal inflamatoria (eritema nudoso, piodermia gangrenosa), enfermedad celíaca (dermatitis herpetiforme), vasculitis y neoplasias malignas GI poco frecuentes, síndromes poliposos y tumores endocrinos pancreáticos (caps. 192, 193 y 195). En la exploración oral se debe investigar la posible presencia de candidiasis (que puede ser indicio de inmunodepresión), úlceras (inducidas por enfermedad intestinal inflamatoria, vasculitis, infección viral o carencias vitamínicas) y glositis o queilitis angular (también por carencias vitamínicas). Con la excepción de los ganglios linfáticos supraclaviculares, los ganglios linfáticos periféricos no se ven implicados en las enfermedades GI, aunque deben explorarse si se sospecha una infección sistémica o neoplasia maligna avanzada (cap. 168). La exploración de los pulmones y el sistema cardiovascular debe centrarse en la detección de alteraciones que puedan aumentar el riesgo de la sedación moderada en caso de que fuera necesaria una endoscopia (insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca) y de trastornos que aumenten el riesgo de isquemia intestinal (fibrilación auricular, valvulopatía, enfermedad vascular periférica) (cap. 143). Es preciso evaluar las extremidades, con el fin de detectar edema y medir el pulso periférico. Por último, ha de realizarse una breve valoración neurológica para detectar la potencial presencia de lesiones de masa intracraneales y otros trastornos neurológicos que pueden manifestarse con síntomas GI.

Exploración abdominal

La exploración abdominal comienza con una exploración visual del abdomen y la región inguinal para detectar la presencia de cicatrices (por cirugía o traumatismo anterior), asimetría (indicativa de masa u organomegalia), distensión (por obesidad, ascitis o íleo u obstrucción intestinal), venas periumbilicales prominentes (indicativas de hipertensión portal) o hernias (umbilical, ventral, inguinal). La exploración se desarrolla mediante auscultación seguida de percusión, y concluye con palpación, leve y profunda.

En pacientes *sin* dolor abdominal, la auscultación de los ruidos intestinales para evaluar la motilidad intestinal presenta una utilidad limitada y puede omitirse. La percusión puede realizarse antes o al mismo tiempo que la palpación leve o profunda. La percusión inicial leve y superficial del abdomen superior, medio e inferior resulta de utilidad para identificar áreas de sonido mate y timpánico, así como para localizar áreas imprevistas de dolor o sensibilidad dolorosa antes de la palpación. Una percusión más extensa aporta una información más completa sobre el tamaño del hígado y el bazo, la distensión gástrica o intestinal y la ascitis (caps. 146 y 153). Una palpación ligera y suave favorece la relajación abdominal y permite la detección de resistencia muscular (defensa), dolor a la palpación abdominal y masas superficiales en la pared abdominal o el abdomen. La palpación más profunda de los órganos abdominales (hígado, bazo, riñones, aorta) y de la cavidad abdominal puede detectar aumento de tamaño o masas anómalas. Es necesario evaluar el tamaño, la localización, la movilidad y el contenido (sólido, líquido o gaseoso) de las masas, superficiales o profundas, así como la presencia o ausencia de sensibilidad a la palpación. La coherencia de la respuesta del paciente a la palpación, con o sin tracción, es particularmente útil en los casos en los que se sospecha de molestias abdominales funcionales crónicas. Entre las masas superficiales se cuentan hernias, ganglios linfáticos, abscesos subcutáneos, lipomas y hematomas. Las masas abdominales profundas pueden ser producidas por neoplasias (hígado, vesícula, páncreas, estómago, intestino, riñón), abscesos (apendicitis, diverticulitis, enfermedad de Crohn) o aneurismas aórticos.

La exploración del cuadrante superior derecho ha de valorar el tamaño, el contorno, la textura y la sensibilidad del hígado. El tamaño del hígado se estima por aproximación por percusión de los bordes hepáticos superior e inferior, evaluando la matidez en la línea medioclavicular. El contorno y la sensibilidad del hígado se valoran mejor indicando al paciente que contenga la respiración, por palpación profunda a lo largo del borde costal. La exploración del cuadrante superior izquierdo resulta útil para detectar la esplenomegalia (cap. 168), aunque es frecuente que un bazo de tamaño normal, o incluso uno aumentado, no pueda detectarse. La percusión del cuadrante superior izquierdo en proximidad de la décima costilla (posterior a la línea medioaxilar) puede detectar un sonido mate esplénico diferenciado del sonido timpánico gástrico o del colon. La punta de un bazo aumentado de tamaño puede palparse durante la inspiración si la persona que realiza la exploración sujeta el borde costal izquierdo con la mano derecha. Debe sospecharse una ascitis en pacientes con abdomen protuberante y flancos prominentes. Para evaluar la ascitis es necesario percutir los flancos, a fin de determinar el nivel de matidez. Si la matidez de los flancos parece aumentada, la prueba más sensible para detectar la ascitis consiste en comprobar el «cambio» de la matidez cuando el paciente pasa de la posición de decúbito supino a la de decúbito lateral.

Tacto rectal y exploraciones pélvicas

El tacto rectal resulta desagradable e incómodo, por lo que debe realizarse solo cuando sea necesario, por ejemplo, en pacientes con síntomas perianales o rectales, incontinencia, dificultad para defecar, sospecha de enfermedad intestinal inflamatoria y dolor abdominal agudo. El tacto, con o sin prueba de sangre oculta en heces, no es útil para detectar el cáncer colorrectal (cap. 193). Sin embargo, en pacientes con hemorragia GI aguda o crónica (cap. 135), es un medio rápido de valorar el color de las heces y la sangre oculta en ellas. La región perianal debe explorarse para detectar exantemas, suciedad (indicativa de incontinencia o fístula), fístulas, fisuras, acrocordones, hemorroides externas y hemorroides internas prolapsadas (cap. 145). Tras una suave inserción del dedo, se deben valorar el tono en reposo y la contracción voluntaria. A continuación se procede a un barrido circular de la bóveda rectal para detectar por palpación posibles masas, sensibilidad o fluctuación.

Pruebas de laboratorio

Pruebas sanguíneas

Entre las pruebas sanguíneas de rutina que se realizan en la evaluación de pacientes con síntomas GI se cuentan el hemograma completo, las pruebas hepáticas (cap. 147), la química sérica y, en determinados casos, las enzimas pancreáticas y los marcadores inflamatorios. Entre las causas GI de anemia cabe mencionar la hemorragia GI aguda o crónica, la enfermedad intestinal inflamatoria, la malabsorción de nutrientes (folato, hierro o vitamina B_{12}) y la hepatopatía crónica. La microcitosis es indicativa de ferropenia debida a pérdida de sangre GI crónica o malabsorción. La macrocitosis puede atribuirse a malabsorción de folato o B_{12}, fármacos (p. ej., inmunomoduladores empleados en la enfermedad intestinal inflamatoria) o hepatopatía crónica. La elevación del recuento de plaquetas indica inflamación crónica (p. ej., por enfermedad intestinal inflamatoria) o pérdida de sangre GI con producción medular compensatoria. Por su parte, un recuento plaquetario bajo es atribuible a hipertensión portal con secuestro esplénico. Los niveles bajos de albúmina sérica se relacionan con trastornos GI crónicos que dan lugar a pérdida de peso, malabsorción de nutrientes, inflamación crónica, pérdida de proteínas a través de una mucosa GI anómala (enteropatía con pérdida de proteínas) o reducción de la síntesis hepática (p. ej., por hepatopatía crónica). Los resultados anómalos de las pruebas hepáticas pueden ser consecuencia de enfermedades hepáticas crónicas, trastornos del páncreas o las vías biliares o medicamentos (cap. 147). La amilasa y la lipasa séricas se obtienen para proceder a la valoración de la pancreatitis (cap. 144) en pacientes con dolor abdominal agudo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 132-1 ABORDAJE DE SIGNOS Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES FRECUENTES

	DOLOR ABDOMINAL	HEMORRAGIA GI	DIARREA	ESTEATORREA	ESTREÑIMIENTO
Antecedentes (determinar los siguientes)	Duración: aguda o crónica Inicio: repentino, en 1-2 h o gradual Carácter: visceral (vago o sordo, repentino o espasmódico, difuso) o parietal (intenso, bien localizado, empeora con el movimiento) Localización: superior, media o inferior; irradiación Síntomas asociados: vómitos, hematemesis, diarrea, hematoquecia, melena, estreñimiento normal o resistente, ictericia Episodios previos Otras enfermedades	Aguda o crónica (duración); intermitente o continua; cantidad; hematemesis, melena o hematoquecia; dolor asociado y localización; síntomas de anemia (p. ej., disnea, dolor torácico o aturdimiento); medicamentos utilizados, en especial ácido acetilsalicílico, AINE y anticoagulantes; episodios previos; factores de riesgo de hepatopatía crónica (alcohol, hepatitis)	Aguda (< 2 semanas) o crónica (duración); fiebre, pérdida de peso o dolor abdominal; carácter de las heces, número de deposiciones/24 h, acuosa o sanguinolenta, volumen abundante o escaso, cambio en el volumen con las comidas, heces grasas; antecedentes dietéticos (en especial, lactosa); antecedentes de EII, enfermedad pancreática; cirugía intestinal, DM; cambios recientes en la medicación o uso de antibióticos; brotes en la comunidad o síntomas similares en miembros de la familia; exposición potencial a alimentos contaminados; ancianos con inmunodepresión; riesgo de VIH o enfermedad de transmisión sexual	Duración; pérdida de peso; número de deposiciones, consistencia (grasa), presencia de sangre; dolor abdominal; flatulencia; antecedentes de ingesta excesiva de alcohol, hepatopatía crónica, pancreatitis, dismotilidad intestinal, cirugía, DM; antecedentes de propensión a la formación de hematomas, ceguera nocturna, dolor óseo, osteoporosis, dermatitis herpetiforme	Agudo o crónico (duración), edad, número de deposiciones por semana, dificultades para defecar (esfuerzo, evacuación incompleta, manipulación digital), distensión o malestar abdominales, sangre en heces, pérdida de peso; ingesta de fibra y líquidos en la dieta; enfermedad crónica (DM, neuromuscular, endocrina); cirugías abdominales; medicamentos; deterioro de la movilidad
Hallazgos físicos (evalúe los elementos siguientes)	Fiebre, FC, PA Aspecto: calmado, agitado, inmóvil Inspección: piel, distensión, hernias Ruidos intestinales: presentes, ausentes, intensos Percusión y palpación: organomegalia, masas (absceso), sensibilidad focal, defensa Signos peritoneales: dolor agudo con tos, agitación, percusión, palpación ligera	FC, PA, hallazgos ortostáticos; dolor abdominal, presente o no; signos de hepatopatía crónica e hipertensión portal (pueden indicar presencia de varices); ictericia, angiomas en araña, hepatoesplenomegalia, ascitis; examen de aspirado nasogástrico para detectar sangre («posos de café» o sangre roja); examen de heces para detectar sangre (hemocultivo) y determinar el color (melena, sangre marrón o roja)	FC, PA, hallazgos ortostáticos, fiebre, consunción, presencia de sensibilidad abdominal o masa; enfermedad perianal; síntomas extraintestinales de EII, (p. ej., úlceras orales, artritis o eritema nudoso)	Consunción, presencia o ausencia de masa o sensibilidad abdominal; exantema (carencias vitamínicas) o equimosis excesivas (deficiencia de vitamina K), ictericia o signos de hepatopatía crónica	Valoración de la movilidad y los trastornos médicos crónicos; distensión abdominal; heces palpables en el cuadrante inferior izquierdo; exploración rectal para localizar posibles heces impactadas, fisura anal, prolapso rectal, descenso del suelo pélvico con el esfuerzo, rectocele
Pruebas de laboratorio	HC, BUN, Cr, glucosa, amilasa, lipasa, pruebas hepáticas (ALT, AST, bilirrubina, fosfatasa alcalina), albúmina, INR, análisis de orina, β-HCG en orina	HC, BUN, Cr, pruebas hepáticas, INR, tipo y compatibilidad cruzada	HC, BUN Cr, glucosa, electrólitos, pruebas hepáticas, albúmina, proteína C reactiva Casos seleccionados: consideración de cromogranina A sérica, VIP, calcitonina, gastrina, glucagón, heces para cultivo, huevos, parásitos; consideración de peso, grasa y electrólitos fecales, evaluación de laxantes	HC, glucosa, pruebas hepáticas, albúmina electrólitos, anticuerpos de enfermedad celíaca (anti-tTG o antiendomisiales); valoración de absorción de vitaminas (A y D) y minerales e INR (K es liposoluble), folato, hierro, calcio, fosfato, B_{12}; elastasa y detección de presencia de grasa en heces; cuantificación de grasa fecal; prueba del aliento de hidrógeno para detectar sobrecrecimiento bacteriano	HC, Chem-7, calcio, magnesio, fosfato, PFT; los pacientes con estreñimiento grave pueden someterse a estudios de tránsito de colon o manometría con expulsión de balón
Endoscopia	EGD, colonoscopia	EGD, colonoscopia, enteroscopia, estudio con cápsula inalámbrica	Colonoscopia (con inspección del íleon) con biopsias; EGD con biopsias duodenales; estudio con cápsula inalámbrica	EGD con biopsias duodenales	Colonoscopia en caso de cambios recientes en el hábito intestinal
Diagnóstico por imagen	TC o ecografía; angiografía; enterografía de intestino delgado	Gammagrafía con eritrocitos marcados, angiografía	Enterografía de intestino delgado: TC, RM o bario (enfermedad de Crohn); gammagrafía de receptores de somatostatina	TC abdominal (calcificaciones pancreáticas, dilatación biliar)	Generalmente no necesario; RM o defecografía

AINE = antiinflamatorios no esteroideos; ALT = alanina transaminasa; AST = aspartato transaminasa; BUN = nitrógeno ureico sanguíneo; Cr = creatinina; DM = diabetes mellitus; EGD = esofagogastroduodenoscopia; EII = enfermedad inflamatoria intestinal; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico; FC = frecuencia cardíaca; GI = gastrointestinal; HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}; HC = hemograma completo; HCG = gonadotropina coriónica humana; 5-HIAA = ácido 5-hidroxiindolacético; INR = índice normalizado internacional; PA = presión arterial; PFT = pruebas de función tiroidea; RM = resonancia magnética; SNC = sistema nervioso central; TC = tomografía computarizada; tTG = transglutaminasa tisular; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; VIP = polipéptido intestinal vasoactivo; VSG = velocidad de sedimentación globular.

Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

booksmedicos.org

NÁUSEAS Y VÓMITOS	DISFAGIA	ODINOFAGIA	PIROSIS Y REGURGITACIÓN	ANOREXIA	PÉRDIDA DE PESO
Náuseas con o sin emesis; agudos o crónicos (duración), intermitentes o constantes, presencia o ausencia de dolor abdominal intenso; enfermedades comórbidas, en especial úlcera péptica y trastornos endocrinos (DM), cardíacos, psiquiátricos; medicamentos; antecedentes de consumo excesivo de alcohol	Orofaríngea o esofágica, para sólidos o líquidos, aguda o crónica (duración), intermitente o progresiva, síntomas de ERGE presentes o ausentes; pérdida de peso; antecedentes de impactaciones alimentarias, alergias, alteraciones atópicas, cambios cutáneos, manos frías (fenómeno de Raynaud)	Duración del dolor al deglutir; inmunodepresión subyacente (p. ej., VIH, infección, DM); ingestión de cáusticos; uso de fármacos causantes de lesiones tópicas (en especial AINE, KCl, bisfosfonatos, hierro, antibióticos, zidovudina)	Duración de los síntomas; localización; relación con las comidas o con alimentos específicos; síntomas nocturnos; disfagia o dolor torácico; manifestaciones extraesofágicas: tos, ronquera, asma	Aguda o crónica (duración); asociación a diferentes alimentos; enfermedad psiquiátrica (p. ej., depresión, demencia); trastornos médicos crónicos o no diagnosticados (p. ej., DM, enfermedad tiroidea o suprarrenal, EPOC, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia renal, neoplasia maligna, infección por VIH); uso de medicamentos	Aguda o crónica (duración); edad, magnitud total (> 5% resulta significativa); intencionada o no; aumento o disminución del apetito; rápida o gradual; cambio en la actividad física; documentada o no documentada; fiebre o sudoración; anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, esteatorrea, sangre en heces; dolor abdominal; antecedentes o síntomas de enfermedad médica crónica, neurológica o psiquiátrica; medicamentos; consumo de alcohol y drogas
Agudos con dolor abdominal intenso: evaluación de obstrucción GI, pancreatitis, isquemia mesentérica, apendicitis, cólico biliar u otras alteraciones causantes de peritonitis Agudos sin dolor abdominal: evaluación de embarazo, medicamentos, intoxicación alimentaria, gastroenteritis infecciosa, enfermedad del SNC, íleo postoperatorio Crónicos: evaluación de medicamentos, obstrucción crónica de la salida gástrica (por úlcera o neoplasia maligna), deterioro de la motilidad GI (gastroparesia), otros trastornos médicos crónicos, alteraciones intracraneales, enfermedades psiquiátricas (bulimia)	En general normales. Es necesario evaluar la orofaringe y el cuello para detectar linfoadenopatías y masas; evaluación de la piel para comprobar posibles cambios esclerodérmicos	En general normales; evaluación de la orofaringe para detectar aftas, lesiones herpéticas, lesiones cáusticas; exploración general para hallar signos de inmunodepresión subyacente	En general normales, a no ser que se presenten manifestaciones extraesofágicas	Consunción; fiebre; signos de bulimia (p. ej., pérdida del esmalte dental, ulceraciones y callosidades en los nudillos); masas abdominales, ganglios linfáticos hipertrofiados	Consunción; malnutrición, mala dentición o dentadura postiza mal ajustada; tiromegalia; EPOC o insuficiencia cardíaca; masas abdominales; ganglios linfáticos hipertrofiados; masas pélvicas en mujeres; neuropatía diabética; signos de depresión, demencia o bulimia
β-HCG, HC, electrólitos séricos, BUN, Cr, glucosa, HbA_{1c}, pruebas hepáticas, albúmina, PFT, cortisol	HC, eosinofilia o IgE elevada en algunos pacientes con esofagitis eosinófila	HC, prueba de VIH, glucosa en ayunas	Generalmente normal	HC, Chem-7, pruebas hepáticas, albúmina, prueba de VIH, PFT	HC, Chem-7, HbA_{1c}, PFT, pruebas hepáticas, proteína C reactiva o VSG, calcio, fosfato, albúmina, prueba de VIH, cortisol matutino
EGD para descartar obstrucción de la salida gástrica	EGD con biopsias o dilatación, estudio de la motilidad esofágica	EGD con biopsias	EGD (para detectar esofagitis erosiva o esófago de Barrett); registro ambulatorio de pH/impedancia	Orientada a la detección de la enfermedad subyacente (p. ej., si se sospecha de una causa GI; puede ser útil la EGD o la colonoscopia con biopsias)	Orientada a la detección de la enfermedad subyacente (p. ej., si se sospecha de una causa GI; puede ser útil la EGD o la colonoscopia con biopsias)
TC abdominal; en casos crónicos se consideran también la TC craneal, el estudio del vaciamiento gástrico y la enterografía de intestino delgado	Esofagografía (tránsito de bario) que muestra estenosis, anillo de Schatzki, masas	Generalmente no necesario	Generalmente no necesario	Orientado a la detección de la enfermedad subyacente (p. ej., si se sospecha de una causa GI, la TC abdominal puede resultar útil)	Orientado a la detección de la enfermedad subyacente (p. ej., la TC torácica o abdominal puede resultar útil)

booksmedicos.org

La elevación de los marcadores inflamatorios, como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva, no es específica, aunque resulta de utilidad en el tratamiento de pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 141).

La ferritina sérica refleja el hierro corporal total y puede estar reducida en pacientes con pérdida de sangre GI crónica o malabsorción intestinal (p. ej., en la enfermedad celíaca). Los trastornos de malabsorción que dan lugar a esteatorrea producen en ocasiones carencias de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) (cap. 140). El índice normalizado internacional sérico está a veces elevado en pacientes con colestasis debida a malabsorción de vitamina K o en pacientes con hepatopatía crónica debida a disminución de la función de síntesis hepática. La B_{12} sérica puede estar disminuida en pacientes con gastritis autoinmunitaria (anemia perniciosa), cirugía de derivación gástrica o malabsorción por proliferación bacteriana en el intestino delgado o enfermedad del íleon terminal (p. ej., enfermedad de Crohn).

Las pruebas especializadas de laboratorio que resultan útiles para el diagnóstico de enfermedades concretas son el antígeno de *Helicobacter pylori* en las heces de los pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal o dispepsia, los anticuerpos IgA contra la antitransglutaminasa tisular en la celiaquía, los anticuerpos contra los antígenos microbianos y los marcadores autoinmunitarios en la enfermedad inflamatoria intestinal (anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae,* anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos con patrón perinuclear) y CA19-9 en las neoplasias malignas pancreatobiliares. Por su limitada sensibilidad y especificidad, estas pruebas no son útiles para la detección selectiva, aunque contribuyen a diferenciar determinadas situaciones en las que los resultados pueden modificar la probabilidad diagnóstica.

Examen de las heces

La prueba de sangre oculta en heces se emplea para evaluar la anemia ferropénica en la pérdida de sangre GI aguda o crónica. En pacientes con diarrea aguda la evaluación de los leucocitos fecales o el cultivo de patógenos habituales son pruebas de rutina y, en ciertos pacientes, están justificadas las pruebas para la identificación de parásitos (*Giardia, Entamoeba histolytica), Clostridium difficile, Escherichia coli* O157:H7 u otros microorganismos específicos). Para diferenciar las causas de la diarrea crónica (cap. 140), es necesario remitir al laboratorio muestras de heces para la valoración de electrólitos, leucocitos y grasa fecal.

Endoscopia y radiología

Los estudios de endoscopia (cap. 134) y radiología (cap. 133) desempeñan un papel destacado en la evaluación y el tratamiento de numerosos trastornos GI. La manometría esofágica y el control del pH y la impedancia esofágicos pueden ser útiles para evaluar la pirosis, el reflujo y otros síntomas esofágicos (cap. 138). La manometría anorrectal se emplea a su vez en pacientes con incontinencia fecal y disfunción defecatoria (cap. 145). Las pruebas en el aire espirado se utilizan en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* (prueba de la ureasa en el aliento; cap. 139), de la intolerancia a la lactosa y de la proliferación bacteriana en el intestino delgado (prueba del aliento de hidrógeno con lactulosa o glucosa; cap. 140).

El diagnóstico de un trastorno GI funcional se establece después de descartar los trastornos orgánicos, mediante evaluación clínica y pruebas diagnósticas limitadas y dirigidas. Es conveniente evitar el «exceso de pruebas». En este contexto, la atención ha de centrarse en hallar una «causa» de los síntomas, a fin de establecer una estrategia de afrontamiento y adaptación satisfactoria.

DOLOR ABDOMINAL

El dolor abdominal, síntoma frecuente en los pacientes, tanto en la consulta como en el servicio de urgencias, puede ser benigno y autolimitado o bien el síntoma de presentación de una enfermedad grave, de potencial riesgo vital. El dolor abdominal crónico, presente durante meses o años, en ausencia de otras dolencias orgánicas, es casi siempre de origen funcional y no requiere evaluación urgente. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con dolor abdominal agudo intenso requieren una evaluación, completa pero de urgencia, que detecte con rapidez una afección aguda de tratamiento quirúrgico (cap. 142).

BIOPATOLOGÍA

La estimulación de las vísceras abdominales huecas es mediada por fibras aferentes esplácnicas, en la pared muscular, el peritoneo visceral y el mesenterio, que son sensibles a la distensión y la contracción. Los nervios aferentes viscerales están organizados de forma laxa, inervan diversos órganos y penetran en la médula espinal a diferentes niveles. En consecuencia, el dolor visceral es indefinido o sordo y difuso. Cuando refieren la localización del dolor, los pacientes a menudo mueven la mano sobre el abdomen superior, medio o inferior. En la mayoría de los casos el dolor visceral es uniforme, aunque también puede haber dolor espasmódico intermitente o «cólico», como consecuencia de las contracciones peristálticas producidas por obstrucción parcial o completa del intestino delgado, el uréter o las trompas de Falopio. A diferencia de lo que sucede en la inervación visceral, el peritoneo parietal está inervado por una densa red de fibras nerviosas que sigue una distribución vertebral de T6 a L1. Las fibras del dolor del peritoneo parietal son estimuladas por el estiramiento o la distensión de la cavidad abdominal o el retroperitoneo, por irritación directa debida a infección, pus o secreciones (p. ej., por rotura de una víscera), o por inflamación causada por contacto entre el peritoneo parietal y un órgano adyacente inflamado (como en la apendicitis). El dolor parietal es agudo, bien tipificado e indicado por el paciente en una localización precisa, a menudo señalándola con un dedo.

Los órganos digestivos (hígado, sistema biliar, páncreas y tracto GI) se forman en el desarrollo embriológico a partir de estructuras de la línea media que presentan inervación bilateral. En consecuencia, es característico que el dolor visceral GI se localice a lo largo de la línea media abdominal.

Dolor abdominal agudo

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

La anamnesis debe determinar la evolución temporal, el carácter y la localización y el patrón de radiación del dolor (tabla 132-2). El dolor abdominal intenso que comienza repentinamente, en segundos o minutos, indica un episodio de consecuencias potencialmente muy graves, como rotura esofágica, úlcera péptica o víscera perforada, rotura de embarazo ectópico, rotura de aneurisma aórtico, isquemia mesentérica aguda o infarto de miocardio. El dolor que evoluciona a lo largo de 1 o 2 h es compatible con un trastorno inflamatorio de progresión rápida, (p. ej., colecistitis, apendicitis, pancreatitis), obstrucción aguda de una víscera (obstrucción del intestino delgado, cólico ureteral) o isquemia de un órgano producida por irrigación sanguínea estrangulada (vólvulo, hernia estrangulada, torsión ovárica). Un dolor menos intenso desarrollado a lo largo de varias horas suele corresponder a una alteración médica más que quirúrgica, por ejemplo debida a trastornos del tracto GI superior (dispepsia), trastornos intestinales (gastroenteritis, enfermedad intestinal inflamatoria), procesos hepáticos (hepatitis, absceso), trastornos urinarios (cistitis, pielonefritis) e infecciones ginecológicas. No obstante, no se deben pasar por alto posibles alteraciones susceptibles de tratamiento quirúrgico que en ocasiones son de evolución lenta, como la colecistitis (cap. 155), la apendicitis o la diverticulitis (cap. 142) y los abscesos intraabdominales.

El carácter del dolor proporciona información importante sobre si los síntomas son debidos a estimulación visceral o a estimulación parietal (peritonitis). En ocasiones los pacientes con peritonitis refieren dolor localizado intenso o irritación con actividades o maniobras que producen estiramiento o desplazamiento del peritoneo parietal, tales como caminar, moverse en la cama o toser. Por ello, tienden a mantenerse inmóviles a fin de evitar la estimulación dolorosa. Por el contrario, para obtener alivio de sus síntomas, los pacientes con dolor visceral pueden moverse o caminar agitados o intentar defecar.

La localización del dolor en el abdomen superior, medio o inferior es un indicador poco específico pero importante de cara al diagnóstico (fig. 132-1). El dolor visceral que afecta al abdomen superior (esófago, estómago, duodeno proximal, conducto biliar, vesícula biliar, páncreas) se suele manifestar en el epigastrio. El dolor originado en el abdomen medio (intestino delgado, apéndice, colon ascendente, colon transverso proximal) se presenta en una localización periumbilical. Por su parte, el derivado del abdomen inferior (colon transverso distal, colon izquierdo, recto) se localiza en la línea media, entre el ombligo y la sínfisis del pubis. Los órganos intraabdominales pares, como los riñones, los uréteres, los ovarios y las trompas de Falopio, presentan inervación unilateral, lo que hace que el dolor se localice en el lado del órgano afectado. A medida que determinadas alteraciones quirúrgicas evolucionan, el carácter y la localización del dolor pasan de tener un patrón visceral a presentar uno parietal. Así, la colecistitis (cap. 155) en fase inicial puede presentarse con dolor epigástrico difuso en la línea media, que se transforma en dolor penetrante en el cuadrante superior derecho cuando se desarrolla la irritación del peritoneo. Análogamente, la apendicitis (cap. 142) suele comenzar con un dolor periumbilical indefinido y difuso que evoluciona a dolor agudo bien localizado en el cuadrante inferior derecho cuando sobreviene la peritonitis.

La anorexia, los vómitos, la diarrea, la distensión y el estreñimiento son cuadros frecuentes en los trastornos tanto médicos como quirúrgicos. Aunque son inespecíficos, la *ausencia* de cualquiera de ellos es un indicador contrario a un posible trastorno quirúrgico o médico de urgencia, ya que las dolencias graves suelen dar lugar a estimulación refleja o a inhibición del peristaltismo gástrico e intestinal. Los vómitos son, asimismo, frecuentes en los trastornos médicos y quirúrgicos que afectan al tracto GI superior, como la gastroenteritis aguda, la pancreatitis, la obstrucción gástrica o del intestino delgado o la afección de las vías biliares. El dolor previo al inicio de los vómitos es característico de los trastornos quirúrgicos, mientras que lo inverso es propio de las alteraciones médicas (p. ej., intoxicaciones alimentarias, gastroenteritis). El dolor abdominal con diarrea significativa suele corresponder a enfermedades médicas (p. ej., gastroenteritis, enfermedad intestinal inflamatoria). Aunque el estreñimiento por sí solo es un síntoma inespecífico, la ausencia de deposiciones y gases es compatible con obstrucción intestinal completa o con íleo paralítico.

Cuando el dolor abdominal agudo va acompañado de ictericia, ello constituye prácticamente siempre una indicación de trastorno hepatobiliar (cap. 147), como obstrucción de los conductos biliares (coledocolitiasis, carcinoma pancreático,

booksmedicos.org

TABLA 132-2 MANIFESTACIONES TÍPICAS DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE DOLOR ABDOMINAL AGUDO Y CRÓNICO

TRASTORNO	LOCALIZACIÓN	CALIDAD	INICIO	FACTORES AGRAVANTES O DE ALIVIO	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
Enfermedad ulcerosa péptica (cap. 139)	Epigástrica, ocasionalmente CSD, en ocasiones poco frecuentes CSI	Dispepsia: molestia dolorosa leve o moderada, dolor urente espasmódico; plenitud posprandial	Días	Alivio variable con antiácidos; mejora, empeoramiento o ausencia de relación con las comidas	Recurrentes; factores asociados (p. ej., *Helicobacter pylori*, ácido acetilsalicílico, AINE)	Anemia, endoscopia superior, prueba de *H. pylori*
Pancreatitis aguda (cap. 144)	Epigástrica, irradia al centro de la espalda (ocasionalmente CSD o CSI)	Difusa, constante, punzante, penetrante	1-2 h	Dolor agravado por los alimentos; mejora al tumbarse y con opiáceos	Náuseas y vómitos intensos; ruidos intestinales reducidos o ausentes; factores asociados (p. ej., alcohol, cálculos biliares)	Amilasa y lipasa elevadas, TC
Colecistitis aguda (cap. 155)	Epigástrica, con posterior desplazamiento a CSD; puede irradiar a la derecha	Gradual, constante, en aumento, moderada o grave	Horas	Puede presentarse tras una comida grasa; mejora con opiáceos y cirugía	Náuseas, algunos vómitos, fiebre	Recuento leucocítico elevado, ecografía o TC
Apendicitis aguda (cap. 142)	Periumbilical, con posterior desplazamiento a CID	Inicialmente indefinida; gradual, incremento continuo hasta dolor intenso y localizado	Horas	Dolor no provocado; mejora con opiáceos y cirugía	Anorexia, náuseas, estreñimiento resistente, vómitos ocasionales, fiebre en fase avanzada	Recuento leucocítico elevado, ecografía o TC
Diverticulitis (cap. 142)	CII o suprapúbica	De moderada a grave, constante o espasmódico, penetrante o sordo, localizado	De horas a días	Dolor no provocado; mejora con opiáceos y antibióticos o cirugía	Anorexia, náuseas, distensión, estreñimiento, heces sueltas; alivio parcial con expulsión de flatulencias o deposición; fiebre en fase avanzada	Recuento leucocítico elevado, TC
Rotura de víscera y peritonitis (cap. 142)	Difusa	Dolor intenso	De minutos a horas	Empeora con tos o movimiento; mejora al tumbarse o con opiáceos o cirugía	Fiebre, anorexia, náuseas, vómitos; ausencia de ruidos intestinales; sensibilidad dolorosa a la percusión y a la palpación ligera, rebote, defensa y rigidez (en fase avanzada); paciente reacio al movimiento	Recuento leucocítico elevado, TC
Isquemia intestinal (cap. 143)	Intestino delgado: periumbilical; colon proximal (derecho): periumbilical o en el CID; colon distal: CII	Dolor punzante intenso desproporcionado para los hallazgos físicos	Minutos	Isquemia crónica: el dolor aparece después de comer; isquemia aguda: generalmente dolor no provocado; mejora con opiáceos, disolución de trombo, colocación de endoprótesis, resección quirúrgica	Náuseas, diarrea sanguinolenta; factores asociados (p. ej. hipotensión, arritmias cardíacas)	Recuento leucocítico elevado; TC o RM con angiografía o colonoscopia (isquemia de colon)
Hernia estrangulada (cap. 142)	Localizada	Dolor penetrante, localizado e intenso; espasmódico o constante	De minutos a horas	Antecedentes de hernia anterior; dolor no provocado; mejora con opiáceos y descompresión, por ejemplo mediante cirugía	Anorexia, náuseas, vómitos, ausencia de deposiciones o flatulencias en caso de obstrucción; ruidos intestinales variables, hiperactivos en fase inicial en caso de obstrucción, pero ausentes en la fase avanzada, en especial con peritonitis	Recuento leucocítico elevado, TC, ecografía
Obstrucción de los intestinos delgado o grueso (cap. 142)	Intestino delgado: periumbilical; colon proximal (derecho): periumbilical o en abdomen derecho; colon distal (izquierdo): CII	Fase inicial: dolor difuso, cólico, espasmódico; fase avanzada: constante y mejor localizado	De horas a días	Dolor agravado por el alimento; mejora con opiáceos, descompresión con SNG o cirugía	Distensión, anorexia, náuseas, vómitos; ausencia de deposiciones o flatulencias; intestino delgado: aumento de los ruidos intestinales hiperperistálticos (fase inicial) o abdomen silencioso (fase avanzada); intestino grueso: ruidos intestinales variables; factores asociados (p. ej., hernia, cirugía previa)	TC
Absceso abdominal (cap. 142)	Dolor localizado sobre el absceso, generalmente en CII o CID	Gradual, intenso, constante	Días	El dolor puede agravarse con el movimiento; mejora con drenaje del absceso	Fiebre, anorexia, náuseas, masa abdominal	Recuento leucocítico elevado, TC
Hepatitis aguda (cap. 148)	CSD	Sordo o intenso; localizado	Días	Empeora con la inspiración profunda	Ictericia, anorexia, náuseas; hígado aumentado de tamaño y sensible a la palpación; factores asociados (p. ej., alcohol, infección)	Resultados anómalos de las pruebas hepáticas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 132-2 MANIFESTACIONES TÍPICAS DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE DOLOR ABDOMINAL AGUDO Y CRÓNICO *(cont.)*

TRASTORNO	LOCALIZACIÓN	CALIDAD	INICIO	FACTORES AGRAVANTES O DE ALIVIO	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
ERGE (cap. 138)	Subesternal o epigástrica	Urente, corrosivo	De días a años	Dolor provocado por comidas abundantes o grasas y posición de decúbito supino; alivio con antiácidos	Dolor recurrente; puede haber regurgitación, disfagia o manifestaciones extraesofágicas (p. ej., asma, tos crónica, laringitis)	Endoscopia superior (generalmente normal), registro ambulatorio de pH/impedancia
Dispepsia no ulcerosa (funcional) (cap. 137)	Epigástrica	Molestia de leve a moderada, dolor urente, corrosivo, plenitud posprandial	Años	El dolor puede empeorar con las comidas; no se diferencia de forma fiable de la enfermedad ulcerosa a partir de la anamnesis solamente	Otros síntomas de trastornos funcionales (SII, fibromialgia, dolor pélvico)	EGD normal
SII (cap. 137)	Variable; generalmente en abdomen inferior	Indefinido, espasmódico; sensación de urgencia fecal	Años	El dolor puede ser precipitado por factores dietéticos o estrés; asociado a cambios en las características intestinales (p. ej., frecuencia, forma, dificultad para defecar); alivio con deposiciones	Plenitud y distensión abdominal	Sigmoidoscopia, colonoscopia y TC normales, aunque no suelen ser necesarias para el diagnóstico
Pancreatitis crónica (cap. 144)	Epigástrica o periumbilical, irradia al centro de la espalda	Dolor intenso, localizado	De días a años	Dolor agravado por el alimento; mejora con opiáceos	Anorexia, náuseas, vómitos; factores asociados(p. ej., alcohol); DM (en enfermedad avanzada)	La amilasa y la lipasa pueden ser normales; la TC puede mostrar calcificaciones, conducto pancreático dilatado o seudoquiste; aumento de la grasa fecal y disminución de la elastasa fecal en caso de insuficiencia pancreática
Enterocolitis inflamatoria o infecciosa (caps. 142 y 283)	Intestino delgado: periumbilical; intestino grueso: lados izquierdo o derecho del abdomen sobre el colon; recto: tenesmo	Espasmódica	De horas a días	Mejora con las deposiciones y el tratamiento de la causa subyacente	Náuseas, vómitos, diarrea sanguinolenta; factores asociados (p. ej., infecciosos: transmisión alimentaria, EII: duración prolongada, antecedentes familiares)	Estudios fecales para cultivo, colonoscopia con biopsias
Neoplasia maligna (cap. 193)	Variable, dependiendo de la localización del cáncer	Variable; intenso y espasmódico si hay obstrucción intestinal; constante y difuso si hay invasión local	Días	Mejora con opiáceos y tratamiento oncológico	Primario o con enfermedad metastásica	TC y biopsias, PET
Neumonía/pleuresía (caps. 97 y 99)	Abdomen superior: epigástrica, CSD o CSI	Localizada; empeora con respiración profunda	De horas a días	Respiración dolorosa; mejora con antibióticos	Tos, fiebre, disnea	RxT
Angina e infarto de miocardio (caps. 71 a 73)	Retroesternal o epigástrica	Presión, dolor opresivo, pesadez o dolor intenso	Minutos	Empeora al realizar esfuerzos; alivio con nitroglicerina	Disnea, diaforesis	ECG, enzimas cardíacas, prueba de esfuerzo
Trastornos genitourinarios (caps. 126, 284 y 285)	Vejiga: suprapúbica; cólico renal: dolor brusco lancinante en CII o CID que irradia a la ingle; próstata: dolor sordo suprapúbico; riñón: ACV	Constante o cólico; expulsión de cálculos; agitación, no se puede hallar una postura cómoda	De minutos a días	Mejoran con antibióticos y analgésicos (pielonefritis o nefrolitiasis)	Hematuria, disuria, sensibilidad de la próstata a la palpación, fiebre	Análisis de orina, urocultivo, TC en litiasis
Quistes o torsión ováricos (caps. 199 y 235)	CII o CID	Dolor constante, intenso	Minutos	Mejoran con AINE o cirugía (torsión)	Náuseas, vómitos; pueden ser recurrentes	Ecografía
Rotura de embarazo ectópico (cap. 239)	CII o CID	Constante, intenso, punzante	Minutos	Mejora con cirugía	Rebote y defensa; menstruación anómala o amenorrea	Anemia aguda, β-HCG elevada, ecografía
Trastornos musculoesqueléticos	Grupos de músculos específicos	Dolor sordo continuo	Días	Dolor que mejora con calor o AINE; agravado por el movimiento	Antecedentes de lesión o esfuerzo muscular	Resultados analíticos normales
Herpes zóster (cap. 375)	Distribución según dermatomas	Dolor urente, pruriginoso, neuropático, constante	Días	Dolor agravado al tocar el dermatoma; mejora con fármacos analgésicos o antivirales	Recurrente; puede haber o no exantema	Cultivo o biopsia cutáneos

booksmedicos.org

TABLA 132-2 MANIFESTACIONES TÍPICAS DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE DOLOR ABDOMINAL AGUDO Y CRÓNICO *(cont.)*

TRASTORNO	LOCALIZACIÓN	CALIDAD	INICIO	FACTORES AGRAVANTES O DE ALIVIO	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
Trastornos metabólicos (p. ej., DM; cap. 229)	Epigástrica o generalizada	Dolor intenso, constante	De horas a días	Empeora con mal control metabólico (p. ej., de la glucosa)	Recurrente; náuseas, vómitos, neuropatía diabética	Parámetros metabólicos específicos anómalos (p. ej., elevación de la glucosa en la DM)
Epilepsia abdominal (cap. 403)	Epigástrica o umbilical	Constante	De horas a días	Dolor no provocado; mejora con tratamiento anticonvulsivo	Recurrente; puede haber trastorno convulsivo asociado	EEG
Aneurisma aórtico abdominal disecante o con escape (cap. 78)	Dolor sobre el aneurisma, irradia a la espalda o la ingle	Dolor intenso, urente, constante	De minutos a horas o días	Antecedentes de hipertensión o EAC	Shock, masa pulsante; *no* suele haber soplo	Anemia aguda, TC, angiografía

ACV = ángulo costovertebral; AINE = antiinflamatorios no esteroideos; CID = cuadrante inferior derecho; CII = cuadrante inferior izquierdo; CSD = cuadrante superior derecho; CSI = cuadrante superior izquierdo; DM = diabetes mellitus; EAC = enfermedad arterial coronaria; ECG = electrocardiograma; EEG = electroencefalograma; EGD = esofagogastroduodenoscopia; EII = enfermedad del intestino irritable; ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico; HCG = gonadotropina coriónica humana; PET = tomografía de emisión de positrones; RM = resonancia magnética; RxT = radiografía de tórax; SII = síndrome del intestino irritable; SNG = sonda nasogástrica; TC = tomografía computarizada.
Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

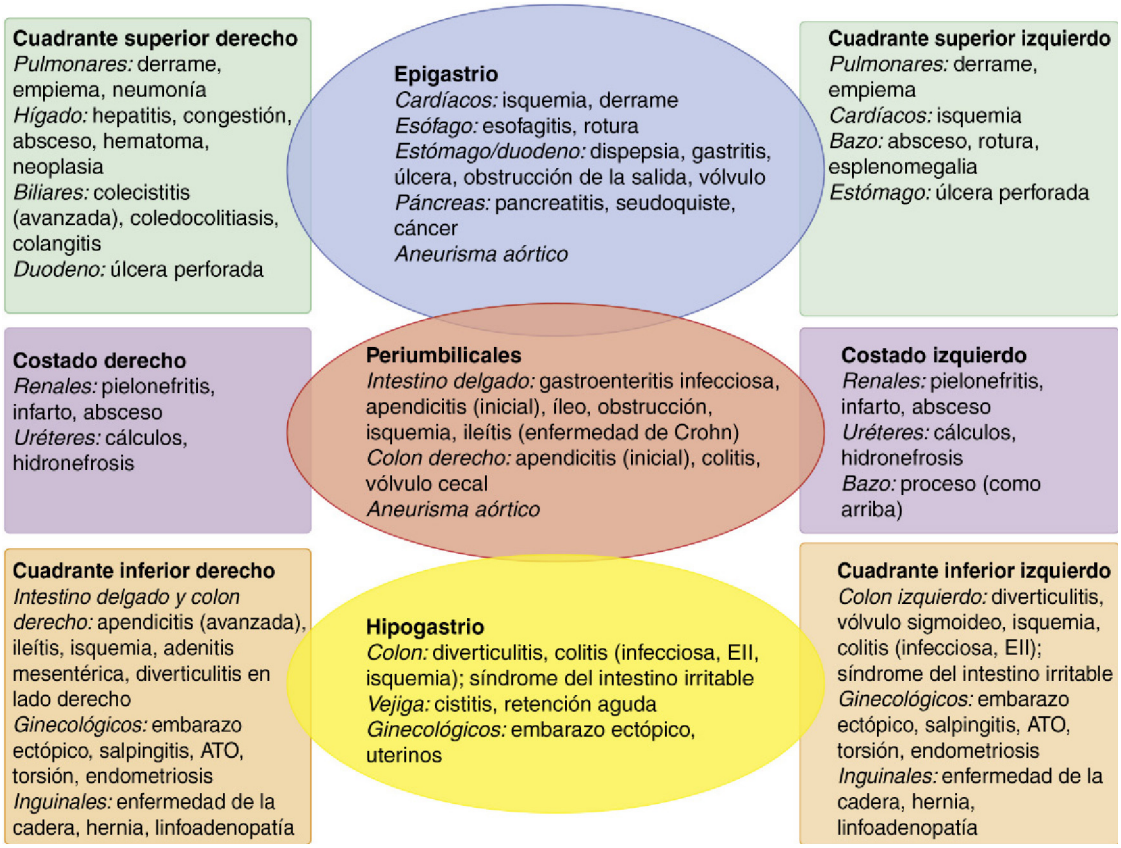

FIGURA 132-1. Diagnóstico diferencial del dolor abdominal por su localización inicial. ATO = absceso tuboovárico; EII = enfermedad intestinal inflamatoria.

colangiocarcinoma), complicaciones de la colecistitis aguda, hepatitis aguda (viral, isquémica) y neoplasia maligna hepática. La posibilidad de colangitis ha de ser considerada y descartada en todos los pacientes que presentan dolor abdominal e ictericia, en especial si el paciente padece fiebre, escalofríos, hipotensión, estado mental alterado o leucocitosis. La hematemesis con dolor en el abdomen superior puede ser indicio de desgarro de Mallory-Weiss, gastritis alcohólica o enfermedad ulcerosa péptica. La hematoquecia con dolor abdominal suele ser consecuencia de trastornos médicos como la gastroenteritis infecciosa o la enfermedad intestinal inflamatoria, aunque también se debe en ocasiones a colitis isquémica o isquemia mesentérica. La hematuria macroscópica puede asociarse a cistitis (cap. 284) o a cálculos ureterales (cap. 126). El dolor abdominal con pérdida de peso se relaciona con enfermedad intestinal inflamatoria, isquemia mesentérica crónica o neoplasias malignas GI avanzadas. En mujeres, la falta de un período menstrual, el dolor en los anejos, el manchado o los calambres pueden ser indicativos de embarazo, embarazo ectópico o aborto espontáneo. El dolor agudo entre ciclos menstruales suele ser producido por folículos ováricos o por rotura de quistes en el cuerpo lúteo. El dolor pélvico con fiebre, escalofríos o secreción cervical es indicio de enfermedad inflamatoria pélvica.

Los antecedentes médicos y la revisión de sistemas aportan pistas sobre posibles afecciones sistémicas y extraabdominales que se presenten con dolor abdominal. Los síndromes coronarios agudos (cap. 72), la insuficiencia cardíaca (cap. 58), la neumonía (cap. 97) o el empiema pleural producen dispepsia, dolor epigástrico o en los cuadrantes superiores derecho e izquierdo, náuseas y vómitos. Los trastornos metabólicos tales como uremia (cap. 130), diabetes con hiperglucemia o cetoacidosis (cap. 229), hipercalcemia (cap. 245) o insuficiencia corticosuprarrenal aguda (cap. 227) producen dolor, náuseas, vómitos y diarreas. La porfiria intermitente aguda (cap. 210) y la fiebre mediterránea familiar (cap. 275) pueden causar episodios recurrentes de dolor intenso y peritonitis, a veces diagnosticada de forma errónea y que da lugar a intervenciones quirúrgicas innecesarias. Otras causas de dolor abdominal agudo son el síndrome de abstinencia de drogas (cap. 34), las picaduras de insectos o reptiles (cap. 112) y las intoxicaciones por plomo o arsénico (cap. 22).

Exploración física

La exploración física debe identificar las enfermedades de riesgo vital que requieren evaluación quirúrgica urgente. No obstante, debe ser ordenada, cuidadosa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y completa. Si el encargado de realizarla palpa de inmediato la localización de máximo dolor, es poco probable que el paciente se relaje y coopere en el resto de la exploración.

En primer lugar, es necesario observar al paciente e inspeccionar el abdomen. La mayoría de los pacientes se mantienen calmados, cooperadores y con capacidad de movimiento durante la exploración. Si el paciente se retuerce de dolor o está agitado es posible que el dolor se deba a distensión visceral (p. ej., por cólico renal u obstrucción intestinal), mientras que es probable que los que se mantienen inmóviles padezcan una peritonitis. El leve movimiento de la cama o la tos pueden inducir dolor intenso y localizado en pacientes con dolor parietal, no en los casos de dolor visceral. La auscultación ha de realizarse antes de la palpación o la percusión, de modo que la actividad intestinal no se vea alterada. Un abdomen silencioso, con la excepción de crujidos o tintineos poco frecuentes, es indicativo de peritonitis o íleo. Los ruidos peristálticos fuertes que se producen en sincronía con dolor abdominal apuntan a la posibilidad de una obstrucción intestinal. La leve percusión sobre el abdomen superior, medio o inferior permite determinar cualquier localización de sensibilidad focal a la palpación indicativa de peritonitis. La palpación ligera ha de realizarse con uno o dos dedos (no con toda la mano), comenzando en una posición alejada de la localización en la que el paciente sitúa el dolor y aproximándose de manera gradual a ella. A continuación se procede a una ligera palpación profunda de todo el abdomen, también gradual. En la palpación es conveniente intentar localizar un posible aneurisma aórtico abdominal (cap. 78). La exploración también debe incluir los conductos inguinal y femoral, el ombligo y las cicatrices quirúrgicas, a fin de detectar posibles signos de hernias incarceradas. La presencia de sensibilidad focal a la palpación indica irritación del peritoneo parietal. Durante la palpación puede registrarse tensión voluntaria o involuntaria de la pared muscular («defensa»). Comprimiendo suave pero firmemente el abdomen con una mano, la defensa voluntaria suele ceder, permitiendo que la exploración continúe. La defensa involuntaria persistente apunta a una posible peritonitis con contracción refleja de la pared muscular. En pacientes con sospecha de peritonitis no se recomiendan pruebas de «sensibilidad de rebote», ya que causan un dolor significativo y no suelen ser necesarias para el diagnóstico. Cuando en la presentación hay indicios patentes de que se trata de un trastorno GI no grave pero el paciente muestra una significativa sensibilidad a la palpación, resulta útil emplear el estetoscopio para aparentar que se están escuchando los ruidos intestinales pero en realidad se reproduce la presión de la palpación. En pacientes con ansiedad, con dolencias funcionales o que buscan una ganancia secundaria, se suele apreciar una significativa diferencia entre la reacción a la palpación y la mostrada a la presión ejercida con el estetoscopio. En la mayoría de los pacientes con dolor abdominal agudo, es aconsejable proceder a un tacto rectal, a fin de evaluar la sensibilidad o la fluctuación indicativas de absceso perirrectal y valorar las heces para detectar en ellas signos de sangre macroscópica u oculta. Las mujeres con dolor en el abdomen inferior han de someterse a exploración a cargo de un médico experimentado que evalúe una posible enfermedad ginecológica. Ciertos hallazgos específicos o muy manifiestos apuntan a diagnósticos concretos (tabla 132-3).

TABLA 132-3 SIGNOS FÍSICOS EN PACIENTES CON DOLOR ABDOMINAL AGUDO

SIGNO	DESCRIPCIÓN	DIAGNÓSTICO
Signo de Murphy	Cese de la inspiración durante la exploración del cuadrante superior derecho	Colecistitis aguda
Signo de McBurney	Sensibilidad dolorosa entre la espina ilíaca superior anterior y el ombligo	Apendicitis aguda
Signo de Cullen	Coloración azulada periumbilical	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia pancreática Rotura de aneurisma aórtico abdominal
Signo de Grey Turner	Coloración azulada en los costados	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia pancreática Rotura de aneurisma aórtico abdominal
Signo de Kehr	Dolor intenso en el hombro izquierdo	Rotura esplénica Rotura de embarazo ectópico
Signo obturador	Dolor con rotación de la cadera derecha flexionada	Apendicitis
Signo del psoas	Dolor con elevación de la pierna recta contra resistencia (lado derecho)	Apendicitis

Grupos de población especiales

Una mayor pericia es necesaria para la evaluación de pacientes en los que los signos y síntomas pueden ser mínimos hasta que la enfermedad está muy avanzada. Entre ellos se cuentan los ancianos (cap. 25) y quienes padecen demencia (cap. 402), trastornos psiquiátricos (cap. 397) o lesiones de la médula espinal. Un diagnóstico al ingreso de «estado mental alterado», «retraso del desarrollo», «estreñimiento resistente» o «fiebre de origen desconocido» puede estar fundamentado en alteraciones intraabdominales graves. Los trastornos que pueden ser pasados por alto en ancianos son la perforación intestinal, la obstrucción intestinal, la colecistitis, la diverticulitis, el vólvulo, la isquemia mesentérica y el aneurisma aórtico abdominal. En pacientes con hepatopatía crónica, la presencia de ascitis enmascara en ocasiones los signos y síntomas de trastornos quirúrgicos graves como colecistitis, apendicitis y diverticulitis. Incluso en presencia de perforación, los signos de peritonitis en ocasiones están ausentes, debido a que el líquido de ascitis separa el peritoneo visceral del parietal. Análogamente, las poblaciones inmunodeprimidas, expuestas a riesgo de complicaciones infecciosas, relacionadas con fármacos y yatrógenas, pueden manifestar escasos hallazgos físicos o anomalías analíticas. Debido a las limitaciones de la evaluación clínica en estas poblaciones más vulnerables, existe en ellas un umbral bajo para el uso de las técnicas de imagen abdominal.

Desarrollo de dolor abdominal en el hospital

Cuando se registra dolor de nuevo desarrollo en un paciente hospitalizado, este suele ser causado por un número limitado de alteraciones. Las complicaciones posteriores a intervenciones y técnicas pueden causar perforación, infección o hemorragia (intraperitoneal, retroperitoneal o en órganos sólidos). La derivación de flujo de sangre esplácnica en pacientes con dolencias médicas o quirúrgicas graves es, en ocasiones, motivo de gastritis por tensión, isquemia mesentérica no oclusiva o colecistitis alitiásica. El íleo adinámico o la seudoobstrucción aguda de colon son habituales en pacientes en estado crítico o postoperatorios y se manifiestan con dolor abdominal difuso y distensión. La colitis por *Clostridium difficile* (cap. 296) es causa frecuente de dolor, diarrea y distensión, en especial en pacientes bajo tratamiento antibiótico. El estreñimiento (cap. 136) es un problema frecuente en pacientes hospitalizados, que puede pasar desapercibido hasta que se desarrollan dolor y distensión. Finalmente, cabe puntualizar que numerosos fármacos inducen dispepsia y dolor abdominal.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con dolor abdominal agudo es necesario obtener un hemograma completo con recuento diferencial. La leucocitosis está presente en la mayor parte de las enfermedades de tratamiento quirúrgico (fig. 132-2). En mujeres en edad de procrear se requiere una prueba de embarazo. Los valores séricos de electrólitos y las concentraciones de glucosa, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina valoran la hidratación, el equilibrio acidobásico y la función renal. La química hepática y las enzimas pancreáticas suelen obtenerse en la mayoría de los pacientes y en especial en los que presentan dolor abdominal superior, ictericia o vómitos. Una elevación de la concentración de aspartato o alanina aminotransferasa puede ser indicativa de coledocolitiasis con obstrucción biliar aguda (cap. 155), pancreatitis aguda por cálculos biliares (cap. 144) o un proceso hepatocelular (cap. 148). La ictericia dolorosa con elevación significativa de la concentración de fosfatasa alcalina suele ser reflejo de colestasis producida por obstrucción biliar extrahepática (cap. 155). Los niveles de amilasa y lipasa están elevados en la mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda, aunque también se registran elevaciones menores en casos de víscera perforada o isquemia mesentérica (cap. 143). En el análisis de orina pueden identificarse piuria, hematuria o bacteriuria por cálculos ureterales (cap. 126) o infección de las vías urinarias (cap. 284).

Técnicas de imagen

La ecografía es la técnica preferida en caso de sospecha de embarazo y para evaluar otros trastornos ginecológicos agudos, como el absceso tuboovárico, un quiste del cuerpo lúteo roto o una torsión ovárica. También se prefiere para la evaluación de la sospecha de colecistitis aguda (cap. 155) y cálculos ureterales con hidronefrosis (cap. 123) y para la evaluación a la cabecera de la cama de pacientes inestables. En la mayor parte de los demás contextos, la tomografía axial computarizada (TC) abdominal con contraste oral e intravenoso (cuando es posible) es la opción preferida, que puede proporcionar un diagnóstico definitivo hasta en el 90% de los pacientes con dolor abdominal intenso agudo[A1] (cap. 133). La TC abdominal puede resultar falsamente negativa en las fases iniciales de la pancreatitis aguda, isquemia mesentérica, colecistitis, apendicitis y diverticulitis, sobre todo si se realiza sin contraste.

booksmedicos.org

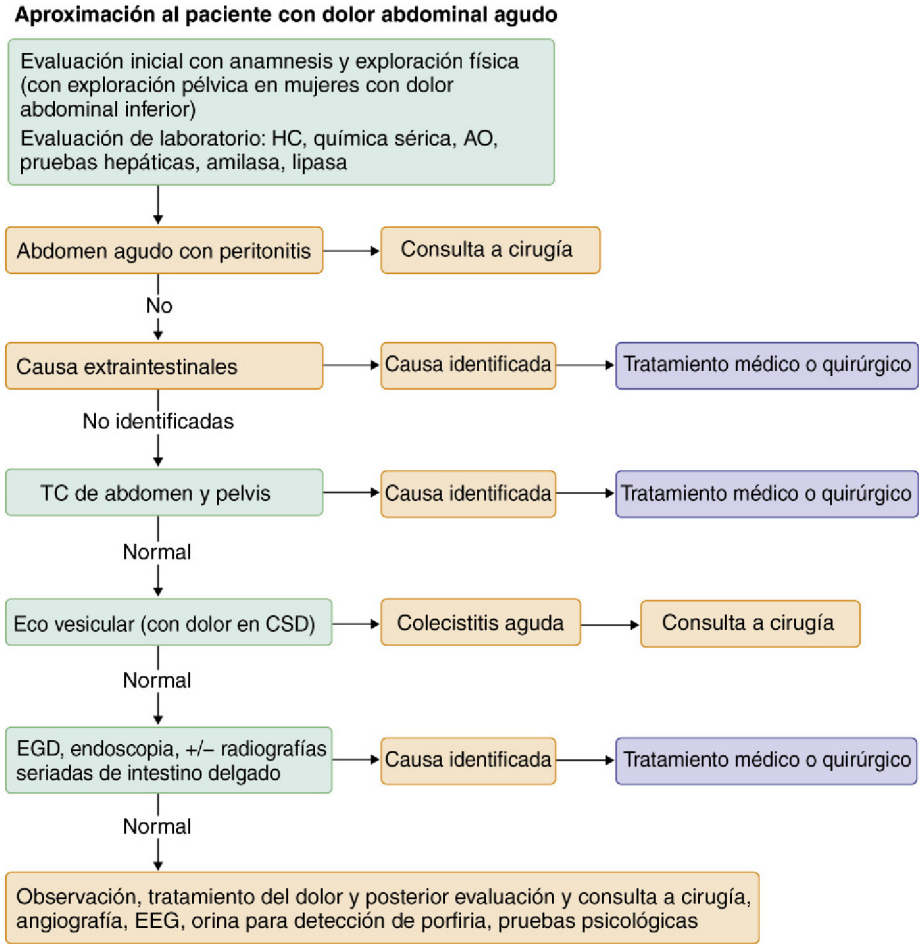

FIGURA 132-2. Aproximación al paciente con dolor abdominal agudo. AO = análisis de orina; CSD = cuadrante superior derecho; Eco = ecografía; EEG = electroencefalografía; EGD = esofagogastroduodenoscopia; HC = hemograma completo; TC = tomografía computarizada.

TRATAMIENTO Tto

Una vez que el diagnóstico está claramente establecido, se inicia el tratamiento del trastorno subyacente. En pacientes con dolor abdominal inespecífico y un diagnóstico no definido, la laparoscopia temprana es útil a efectos diagnósticos, si bien sus resultados en lo que respecta a tasas de complicaciones, rehospitalización y duración del ingreso no son mejores que cuando se mantiene una estrategia de observación.

Dolor abdominal crónico

El dolor abdominal crónico o recurrente presente durante meses o años puede ser debido a una causa estructural (orgánica), aunque la mayoría de los pacientes presentan un trastorno funcional, por ejemplo síndrome del intestino irritable (cap. 137). Entre las causas orgánicas frecuentes de dolor abdominal crónico se cuentan fármacos con efectos secundarios GI, enfermedad ulcerosa péptica (cap. 139), enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141), pancreatitis crónica (cap. 144), enfermedad de las vías biliares (cap. 155), cánceres GI (caps. 192 y 193) y endometriosis (cap. 236). El médico debe diferenciar a los pacientes con síntomas o signos de enfermedad orgánica, en los que está justificada una ulterior investigación diagnóstica, de aquellos con probable afectación funcional (fig. 132-3). Aunque los trastornos funcionales se producen en todos los grupos de edad, los síntomas suelen comenzar antes de los 40 años. Los signos de «alarma», que sugieren un posible trastorno intestinal y que son incompatibles con los trastornos funcionales son fiebre, dolor intenso, pérdida de peso significativa, ictericia, disfagia progresiva, vómitos recurrentes, dolor nocturno o diarrea y heces sanguinolentas o prueba de sangre oculta en heces positiva. En los trastornos funcionales, los valores de laboratorio deben ser normales. En consecuencia, una evaluación en la que no se detectan anemia, leucocitosis o concentraciones alteradas de hierro, albúmina, proteína C reactiva o vitaminas A, D o B_{12} parece ser contraria a la detección de una enfermedad estructural u orgánica.

En pacientes de menos de 50 años con sospecha de trastorno funcional y sin signos de alarma (p. ej., antecedentes familiares de cáncer de colon o enfermedad intestinal inflamatoria o anomalías en pruebas de detección selectiva sanguíneas) se han de reducir al mínimo las pruebas ulteriores y se ha de prestar atención sobre todo a los síntomas, el afrontamiento y los cambios en el estilo de vida (cap. 137).[A2] En pacientes con enfermedad orgánica, las pruebas a menudo incluyen una combinación de endoscopia GI superior, colonoscopia y ecografía o TC.

GASES Y DISTENSIÓN ABDOMINAL

Eructos

Los eructos, debido a la liberación voluntaria o involuntaria de gas desde el esófago o el estómago, suelen producirse durante una comida o después de la misma. Casi en todos los casos se deben a deglución de aire, que se ve favorecida por comer rápido, beber bebidas gaseosas, masticar chicle o fumar. En el estómago, el gas también puede ser producido por fármacos antiácidos, en especial el bicarbonato sódico, que neutraliza rápidamente los ácidos gástricos y libera dióxido de carbono. Los eructos rara vez son reflejo de una disfunción GI grave, aunque en ocasiones son más frecuentes en pacientes con reflujo gastroesofágico (cap. 138), dispepsia funcional (cap. 137) o gastroparesia (cap. 136). Los eructos crónicos, excesivos y repetidos constituyen un trastorno funcional causado por la ingestión pasajera de aire en el esófago (debido a la contracción subconsciente del diafragma y a la relajación del esfínter esofágico superior) con su expulsión consiguiente; se tratan mediante modificación conductual.[4]

Flatulencias

Las flatulencias o «gases» son productos normales de la digestión. Los adultos sanos emiten flatulencias de 10 a 20 veces diarias y excretan hasta 1.500 ml a través de ellas. En consecuencia, es difícil distinguir a los pacientes con una producción de gas anómala o excesiva de los que simplemente se alarman ante una producción normal. El aumento de las flatulencias con diarrea es en ocasiones indicio de trastornos de malabsorción, en afecciones como la enfermedad celíaca (cap. 140), la insuficiencia pancreática (cap. 144) y la proliferación bacteriana en el intestino delgado (cap. 140).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

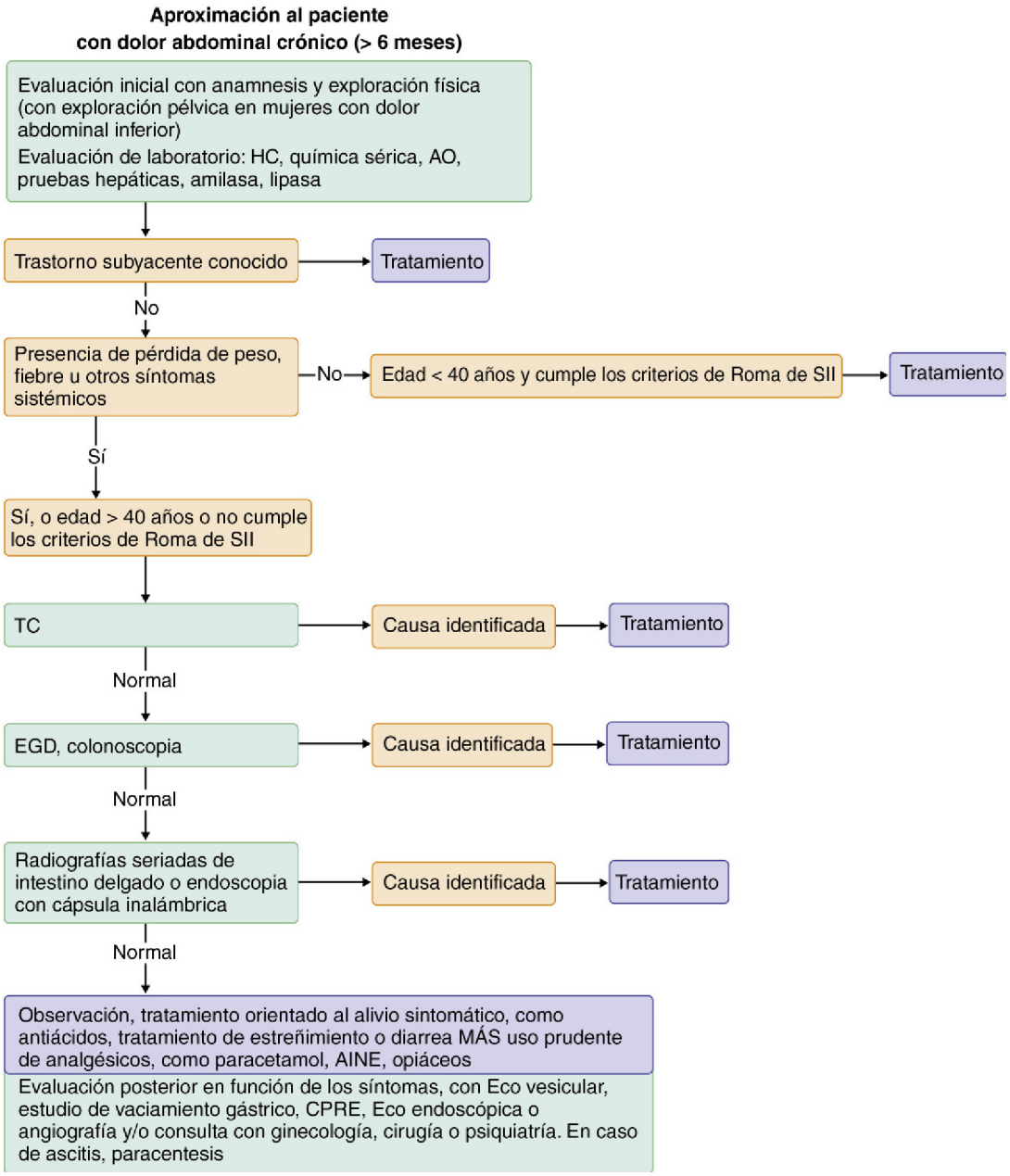

FIGURA 132-3. Aproximación al paciente con dolor abdominal crónico. AINE = antiinflamatorios no esteroideos; AO = análisis de orina; CPRE = colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; Eco = ecografía; EGD = esofagogastroduodenoscopia; HC = hemograma completo; SII = síndrome del intestino irritable; TC = tomografía computarizada.

Las flatulencias de los adultos sanos provienen de dos fuentes: el aire deglutido y la fermentación bacteriana en el colon de oligosacáridos fermentables, disacáridos y monosacáridos y polioles, es decir, hidratos de carbono de cadena corta que se absorben de manera incompleta en el intestino delgado y dan lugar a la producción de dióxido de carbono o metano en el colon. Las sustancias citadas anteriormente comprenden la lactosa (productos lácteos), la fructosa, los fructanos, los polioles y los galactooligosacáridos. La fructosa está presente en la fruta, sobre todo en las manzanas y peras, y es uno de los componentes principales de los jarabes de maíz tan extendidos como edulcorantes. Entre los polioles se encuentran el sorbitol, un azúcar natural de las frutas con hueso (melocotones, albaricoques, ciruelas) y un edulcorante habitual que se añade a los caramelos sin azúcar, así como la trehalosa, presente en las setas. Los fructanos y los oligosacáridos están contenidos en muchas crucíferas (repollo, brócoli, coliflor, coles de Bruselas, nabos, colinabos), ajo, cebollas, legumbres (judías, soja, lentejas, guisantes), pasta y cereales integrales.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con antecedentes de flatulencias de duración prolongada en ausencia de otros síntomas o signos de enfermedad GI pueden ser sometidos a un tratamiento conservador. En la mayoría de los casos los síntomas mejoran evitando las bebidas gaseosas, el chicle, los edulcorantes con sorbitol y fructosa y las verduras y hortalizas productoras de gases.[A3,A4] La deficiencia de lactasa puede confirmarse mediante una prueba de aliento para lactosa. La enfermedad GI subyacente es indicada por el comienzo reciente de las flatulencias junto con otros síntomas de afección orgánica, como pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, distensión y resultados anómalos de la analítica (cap. 140). Un análisis de grasas fecales positivo confirma la malabsorción y justifica nuevas investigaciones (v. tabla 140-6). La sospecha de proliferación bacteriana en el intestino delgado puede confirmarse por prueba del aliento para carbohidratos o bien puede tratarse con antibióticos.

booksmedicos.org

Hinchazón y distensión

La hinchazón y la distensión son síntomas habituales en los pacientes que presentan trastornos GI funcionales (cap. 137). Como síntomas crónicos aislados casi nunca son causados por una enfermedad estructural grave. La hinchazón funcional puede ser causada por aumento de la sensibilidad a los incrementos menores de gases intestinales o por deterioro del tránsito de los gases, siempre que el volumen total de gases intestinales se mantenga dentro de límites normales. La aparición aguda de distensión junto con síntomas de alarma, como calambres abdominales, pérdida de peso, vómitos, estreñimiento o diarrea, justifica una evaluación más en profundidad para detectar posibles trastornos relacionados con obstrucción intestinal (cap. 142) o malabsorción (cap. 140). La rifaximina (550 mg tres veces al día durante 2 semanas) se emplea para tratar la hinchazón funcional, el dolor y las heces sueltas o acuosas;[6] aunque los cambios dietéticos y conductuales y tranquilizar al paciente también son recursos eficaces.

PÉRDIDA DE PESO INVOLUNTARIA

La pérdida de peso no intencionada de más de un 5% con respecto al peso basal en un período de 12 meses se relaciona a menudo con una dolencia médica o psiquiátrica grave subyacente. Rara vez es el único signo de presentación en los trastornos médicos, aunque a menudo se detecta durante la evaluación clínica de otros motivos de consulta. La pérdida de peso crónica en ancianos suele ser producida por depresión, demencia, dificultad de masticación o deglución, neoplasia maligna, medicamentos, alcoholismo o limitaciones físicas y sociales para obtener, preparar y tomar los alimentos (tabla 132-4) (cap. 24). En ciertos pacientes ancianos se registra una pérdida de peso gradual debida a la disminución de la masa corporal magra. En pacientes jóvenes, la causa más habitual de la pérdida de peso son los trastornos alimentarios (cap. 219) y endocrinológicos (caps. 226 y 227), o alteraciones GI crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141) o la enfermedad celíaca (cap. 140). En patologías médicas crónicas, la pérdida de peso involuntaria suele deberse a una combinación de disminución del apetito (anorexia) y niveles variables de caquexia. Como ejemplo pueden citarse la neoplasia maligna avanzada, las infecciones crónicas (VIH, tuberculosis), la insuficiencia cardíaca, las enfermedades crónicas de riñón e hígado, la enfermedad pulmonar terminal y la insuficiencia suprarrenal. La pérdida de peso que tiene lugar con apetito normal o mayor de lo habitual es indicativa de aumento del metabolismo y del gasto energético, como consecuencia de trastornos endocrinos como la diabetes mal controlada (cap. 229), el hipertiroidismo (cap. 226) o los trastornos GI inducidos por malabsorción de los alimentos (cap. 140). Las alteraciones GI crónicas que producen estrechamiento progresivo u obstrucción del esófago (cáncer, acalasia), el estómago (cáncer, úlcera péptica con obstrucción de la salida gástrica), el intestino delgado (enfermedad de Crohn) o la circulación arterial (isquemia mesentérica crónica) son potenciales causas de pérdida de peso por disfagia, vómitos o dolor posprandial, que limitan la capacidad de ingerir suficientes calorías.

DIAGNÓSTICO

La causa de la pérdida de peso (v. tabla 132-4) suele resultar evidente en función de la anamnesis, la exploración física y las pruebas analíticas de rutina, entre las que se cuentan el hemograma completo, los electrólitos, los valores químicos hepáticos, la tirotropina, el análisis de orina y, si procede, la serología del VIH (fig. 132-4). En pacientes fumadores, que tienen síntomas respiratorios o que tienen más de 40 años es necesario obtener una radiografía de tórax. Los signos de deshidratación o malnutrición grave requieren evaluación de las carencias nutricionales (cap. 214) y soporte nutricional (caps. 216 y 217).

Los demás síntomas y signos obligan a barajar otras pruebas diagnósticas. La pérdida de peso con aumento del apetito justifica la valoración de la función tiroidea (cap. 226), la intolerancia a la glucosa (cap. 229) y la malabsorción (cap. 140). La sospecha de malabsorción debe confirmarse mediante análisis positivo de grasa fecal. Los síntomas GI indicativos de obstrucción o neoplasia maligna GI oculta se evalúan mediante endoscopia GI superior, serie radiográfica GI superior, colonoscopia o TC abdominal. El estudio psiquiátrico está justificado en pacientes con signos de depresión, demencia inicial o trastornos alimentarios. Hasta en el 25% de los casos no se encuentra causa alguna para explicar la pérdida de peso.

NÁUSEAS Y VÓMITOS

La *náusea* es una sensación desagradable de necesidad inminente de vomitar. Por su parte, el *vómito* es la expulsión forzada por la boca del contenido gástrico, como consecuencia de una contracción retrógrada del duodeno y el antro, con compresión de la musculatura toracoabdominal. Las náuseas y los vómitos pueden ser causados por numerosos trastornos GI y no GI, pero se clasifican en función de su cronicidad y de la presencia de dolor abdominal. Los vómitos agudos *con* dolor abdominal intenso son indicativos de enfermedad grave, que puede requerir intervención quirúrgica. Entre las posibles enfermedades se cuentan la obstrucción GI (cap. 142), la isquemia mesentérica (cap. 143), la pancreatitis (cap. 144), el cólico biliar (cap. 155) o los trastornos que inducen peritonitis (cap. 142), como apendicitis o víscera perforada. Los vómitos agudos *sin* dolor abdominal son mayoritariamente producidos por fármacos (incluidos los quimioterápicos), mareo (cap. 428), intoxicación alimentaria (cap. 283), gastroenteritis infecciosa (cap. 283), hepatitis (caps. 148 y 149), hemorragia GI superior, íleo postoperatorio o enfermedad aguda del sistema nervioso central. Las náuseas y los vómitos crónicos recurrentes *con* dolor abdominal son habitualmente debidos a trastornos GI que dan lugar a obstrucción parcial o intermitente del estómago o el intestino delgado, en tanto que las náuseas y los vómitos crónicos *sin* dolor abdominal se asocian a deterioro del vaciamiento gástrico o de la motilidad intestinal, o bien a causas no GI, entre las que se cuentan los fármacos, el embarazo, los trastornos intracraneales, la cardiopatía, la enfermedad endocrinológica, los trastornos del laberinto, las enfermedades psiquiátricas (comprendida la bulimia) y las alteraciones funcionales. Los vómitos de alimento no digerido tomado horas antes apuntan a una posible obstrucción gástrica o gastroparesia. Por último, la distensión abdominal o la emesis feculenta indican posible obstrucción del intestino delgado.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos de vómitos agudos sin dolor abdominal son autolimitados y no requieren evaluación (fig. 132-5). Es necesario descartar los síntomas relacionados con la medicación y el embarazo. Cuando los vómitos son intensos es necesario valorar los electrólitos séricos. La hiperglucemia puede causar gastroparesia. La elevación de los valores químicos hepáticos y las enzimas pancreáticas se asocia a enfermedad hepatobiliar o pancreática. En pacientes con dolor abdominal agudo y vómitos, se obtiene una radiografía simple o una TC abdominal para detectar indicios de obstrucción intestinal, víscera perforada o enfermedad pancreatobiliar. Ante casos de vómitos crónicos de origen incierto, el objetivo debe ser diferenciar los trastornos GI estructurales, los de la motilidad GI y los no GI. Pueden estar indicados la esofagogastroduodenoscopia, la enterografía, los estudios radiológicos con cortes transversales de abdomen, los estudios de motilidad y la TC o la resonancia magnética craneales.

TRATAMIENTO

Tto

El abordaje del tratamiento médico de las náuseas y los vómitos depende de su causa (tabla 132-5). Los pacientes tratados con quimioterapia moderadamente emetógena reciben con frecuencia un antagonista de los receptores de 5-HT_3 y dexametasona; en los regímenes altamente emetógenos se añade aprepitant.[A5] Para pacientes con regímenes levemente emetógenos o que presentan vómitos por otras causas, el alivio sintomático suele conseguirse con monoterapia o tratamiento combinado con anticolinérgicos, antagonistas de los receptores de dopamina o antagonistas de los receptores de 5-HT_3.[7]

OTROS PROCESOS GASTROINTESTINALES

La pirosis, la regurgitación esofágica, la disfagia, la odinofagia y el dolor torácico no cardíaco son signos de afectación del esófago (cap. 138). La *dispepsia,* caracterizada por síntomas abdominales superiores o epigástricos (ardor, dolor, saciedad precoz, plenitud posprandial), molestos, intermitentes y moderados o leves, puede deberse a úlcera péptica (cap. 139) o enfermedad esofágica (cap. 138) o puede ser de origen funcional (cap. 137). Un abordaje diagnóstico ordenado (fig. 132-6) ayuda a diferenciar las distintas causas, a evitar pruebas innecesarias y a minimizar los síntomas.[8,A6]

La diarrea, que fisiopatológicamente se define como un aumento del peso de las heces de más de 200 g/día, se asocia a malabsorción de sustancias osmóticamente activas o a aumento de la secreción intestinal de electrólitos y agua. No obstante, en la práctica clínica, las heces se pesan pocas veces y el término *diarrea* se refiere más al aumento de la fluidez o la frecuencia de las deposiciones (más de tres al día). Es importante distinguir la diarrea aguda y la crónica, ya que sus tratamientos son diferentes[9] (cap. 140).

El estreñimiento (cap. 136), el síntoma digestivo más frecuente, afecta al 15% de la población. El término puede hacer referencia a menos de 3 deposiciones por semana, a heces duras o apelmazadas o a dificultad para defecar, caracterizada por esfuerzo, sensación de obstrucción o evacuación incompleta o necesidad de realizar manipulaciones manuales para favorecer la evacuación. El estreñimiento se relaciona con alteraciones sistémicas que ralentizan el tránsito a través del colon, tales como enfermedad neuromuscular, trastornos endocrinos o anomalías electrolíticas. También se asocia a lesiones que obstruyen el paso de las heces a través del colon distal y o el anorrecto, como neoplasias, estenosis, prolapso y aganglionosis (enfermedad de Hirschsprung). Sin embargo, en la mayoría de los casos no hay causa aparente, por lo que en ellos se califica de estreñimiento funcional.[10]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 132-4 CAUSAS DE PÉRDIDA INVOLUNTARIA DE PESO

ALTERACIÓN	CALIDAD	DURACIÓN	SÍNTOMAS AGRAVANTES O ATENUANTES	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
PÉRDIDA DE PESO DEBIDA A CAUSAS GASTROINTESTINALES					
Neoplasia maligna GI y neoplasia hepatobiliar (caps. 192 a 196)	Progresión rápida	Meses	Mejora con tratamiento oncológico (p. ej., cirugía, RT, quimioterapia)	Disfagia (esofágica); anorexia, náuseas, vómitos (obstrucción gástrica o del intestino delgado o grueso); sangre visible u oculta en heces; hábitos intestinales alterados, ictericia o hepatomegalia (obstrucción biliar, tumor hepático, enfermedad metastásica); anemia ferropénica	HC, PSOH, ferritina, CEA, CA19-9, AFP, EGD, colonoscopia, TC abdominal, PET
Malabsorción (cap. 140) (absorción inadecuada de nutrientes por insuficiencia pancreática, trastornos de la mucosa del intestino delgado o proliferación bacteriana)	Progresiva, lenta	De meses a años	Diarrea o esteatorrea, flatulencia excesiva; empeora al comer y remite con régimen de NPO	Generalmente asociada a aumento del apetito; puede haber anemia (hierro, B_{12}, folato), osteoporosis u osteomalacia (vitamina D, calcio, fósforo); equimosis fáciles (vitamina K), ceguera nocturna (vitamina A)	Heces de 72 h para evaluar la presencia de grasa fecal; elastasa fecal; vitaminas A y D e INR; calcio, ferritina, B_{12}, albúmina; anticuerpos de enfermedad celíaca (p. ej., anticuerpos anti-tTG, o antiendomisiales); EGD con biopsia de intestino delgado; prueba del aliento para detectar proliferación bacteriana
Enfermedad inflamatoria intestinal (en especial enfermedad de Crohn) (cap. 141)	Progresiva, lenta	Meses	Comer produce dolor, calambres, aumento de la diarrea y urgencia fecal; mejora con dieta baja en residuos o régimen de NPO	Heces sanguinolentas, calambres y dolor abdominales, enfermedad perianal, manifestaciones extraintestinales (p. ej., úlceras orales, uveítis, eritema nudoso, artralgias)	HC, albúmina, VSG, CRP, colonoscopia con biopsias, enterografía por TC o RM, estudio con cápsula inalámbrica
Trastornos de la motilidad GI (cap. 136)	Intermitente, lenta	Años	Empeoran al comer	Puede haber náuseas, vómitos, distensión, diarrea o estreñimiento	EGD y colonoscopia, estudio de vaciamiento gástrico, enterografía por TC o RM, biopsias intestinales quirúrgicas de grosor completo
Cirrosis (cap. 153)	Consunción muscular con edema, por lo que el peso puede aumentar	De meses a años	Empeora con ingesta de sal o líquidos	Ascitis, edema periférico	Biopsia hepática
Isquemia intestinal crónica (cap. 143)	Progresiva	De meses a años	Empeoran al comer	Temor a comer; dolor abdominal posprandial, náuseas; enfermedad ateroesclerótica asociada	Angiografía por TC o RM
PÉRDIDA DE PESO SECUNDARIA A CAUSAS NO GASTROINTESTINALES					
Ingesta calórica mala o inadecuada debida a factores sociales (cap. 215)	Intermitente o progresiva, aguda (en hospitalizados) o crónica	De días a meses o años	Frecuente en ancianos y adolescentes; acentuada por mala dentición o dentadura postiza mal ajustada	El paciente tomará comida si dispone de ella	Revisión del historial dietético y de cómo se adquiere y se prepara la comida
Medicamentos	Intermitente o progresiva	Meses	El cuadro empeora con los medicamentos; remite al suspender el uso del fármaco causante	Anorexia, náuseas, vómitos	Revisión del perfil farmacológico
Neoplasia maligna no GI	Progresiva	Meses	Mejora con tratamiento oncológico (p. ej., RT, quimioterapia)	Anorexia, náuseas, vómitos; dolor; enfermedad metastásica	Calcio, cortisol; TC para evaluar la enfermedad subyacente, PET
Trastornos endocrinos: DM, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal (caps. 226, 227 y 229)	DM: aumento o disminución del apetito, saciedad precoz; hipertiroidismo: aumento del apetito	De meses a años	Empeora en caso de enfermedad crónica	DM: gastroparesia, neuropatía, retinopatía, nefropatía Insuficiencia suprarrenal: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Glucosa sérica, PFT, cortisol
Infecciones crónicas, como VIH y TB (caps. 324 y 390)	Progresiva, rápida	Meses	Mejoran con tratamiento dirigido y acetato de megestrol	Náuseas, anorexia, otras infecciones	Prueba del VIH, DPP, cultivos, biopsias si son necesarias
Trastornos inflamatorios sistémicos	Progresiva, lenta	De meses a años	Mejora con tratamiento dirigido o acetato de megestrol	Artritis, exantema, vasculitis	ANA, RF, VSG, CRP
Insuficiencia renal crónica (cap. 130)	Progresiva, lenta; el edema puede producir aumento de peso	De meses a años	Mejora con diálisis o acetato de megestrol	Náuseas, anorexia, ganancia de peso	BUN, Cr, aclaramiento de creatinina de 24 h
EPOC o insuficiencia cardíaca avanzadas (caps. 58 y 88)	Progresiva, lenta	De meses a años	Mejora con oxígeno y tratamiento específico	Fatiga, disnea, edema, consunción	Pruebas de función pulmonar o ecocardiografía bidimensional
Enfermedad psiquiátrica: depresión, enfermedad maníaco-depresiva (cap. 397)	Progresiva, lenta	De meses a años		Depresión frecuente en ancianos; apatía; fase maníaca asociada a hiperactividad y reducción de la ingesta	Pruebas psicológicas

booksmedicos.org

TABLA 132-4 CAUSAS DE PÉRDIDA INVOLUNTARIA DE PESO *(cont.)*

ALTERACIÓN	CALIDAD	DURACIÓN	SÍNTOMAS AGRAVANTES O ATENUANTES	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
Trastornos alimentarios psicogénicos: anorexia nerviosa, bulimia (cap. 219)	Intermitente o progresiva	De meses a años	Empeoran ante factores estresantes	Rechazo de alimentos, pérdida del esmalte dental, callos y úlceras en proceso de cicatrización en las manos	Pruebas psiquiátricas
Consumo de drogas (alcohol, opiáceos, estimulantes del SNC)	Intermitente o progresiva	Meses	Remite con la suspensión del consumo	Anorexia, náuseas, vómitos	Entrevista minuciosa, los pacientes suelen tender a negar o minimizar el consumo

AFP = α-fetoproteína; ANA = anticuerpo antinuclear; BUN = nitrógeno ureico sanguíneo; CEA = antígeno carcinoembrionario; Cr = creatinina; CRP = proteína C reactiva; DM = diabetes mellitus; DPP = derivado de proteína purificada; EGD = esofagogastroduodenoscopia; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GI = gastrointestinal; HC = hemograma completo; INR = índice normalizado internacional; NPO = nada por boca; PET = tomografía de emisión de positrones; PFT = pruebas de función tiroidea; PSOH = prueba de sangre oculta en heces; RF = factor reumatoide; RM = resonancia magnética; RT = radioterapia; SNC = sistema nervioso central; TB = tuberculosis; TC = tomografía computarizada; tTG = transglutaminasa tisular; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; VSG = velocidad de sedimentación globular.

Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

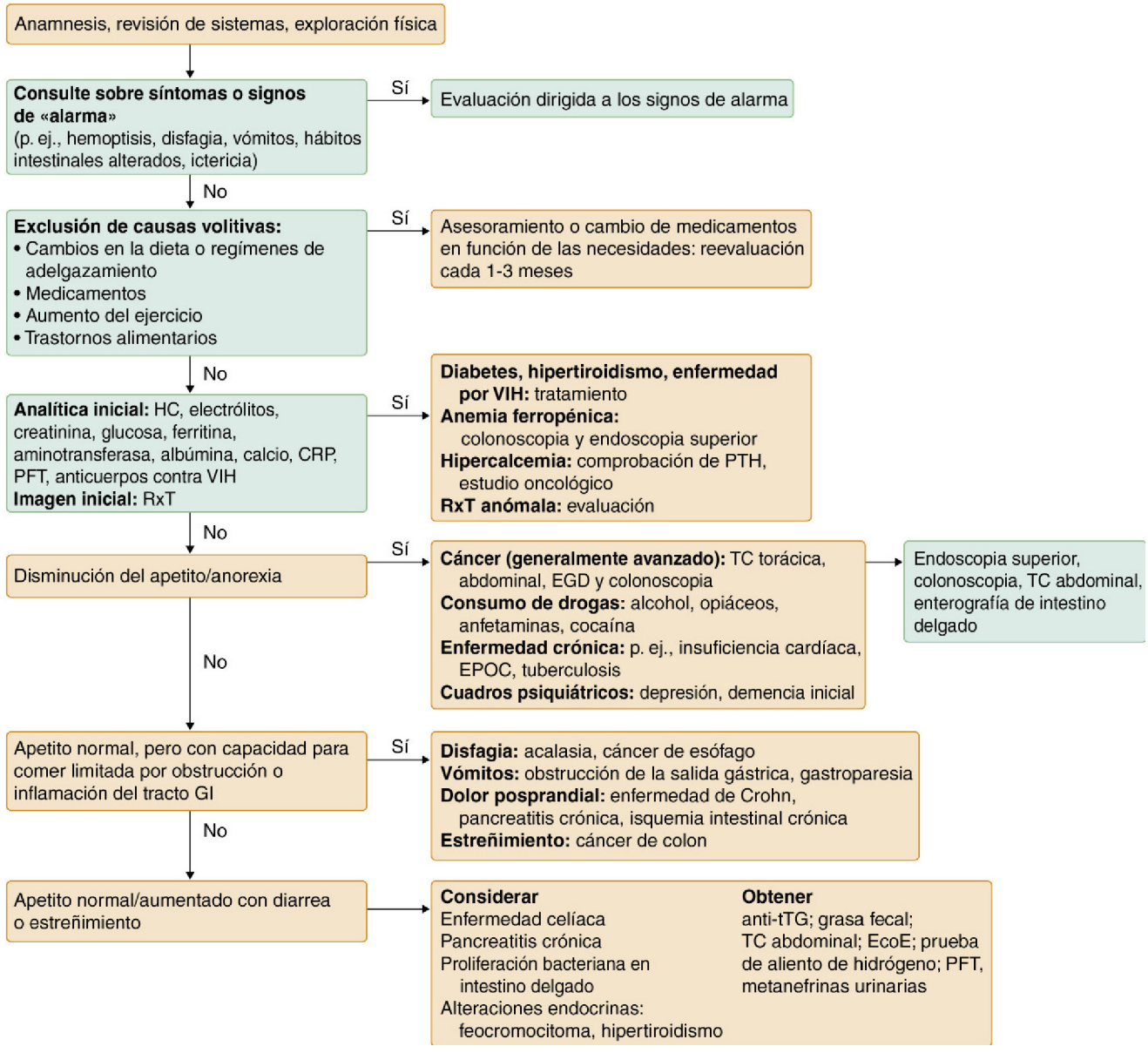

FIGURA 132-4. Aproximación al paciente con pérdida de peso involuntaria superior al 5%. AO = análisis de orina; CRP = proteína C reactiva; EcoE = ecografía endoscópica; EGD = esofagogastroduodenoscopia; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GI = gastrointestinal; HC = hemograma completo; PFT = pruebas de función tiroidea; PTH = hormona paratiroidea; RxT = radiografía de tórax; TC = tomografía computarizada; tTG = transglutaminasa tisular; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

La hemorragia GI (cap. 135) puede ser aguda y clínicamente aparente (manifiesta) o crónica, lenta y clínicamente inaparente (oculta). La localización de la hemorragia oculta se describe como superior o inferior, según su fuente sea proximal o distal al ligamento de Treitz (duodeno distal). La hemorragia GI superior, tres veces más frecuente que la inferior, se manifiesta con emesis sanguinolenta (hematemesis), vómitos en posos de café y, en la mayoría de los casos, heces negras (melenas). Entre las causas habituales de hemorragia significativa se cuentan la úlcera péptica, las varices esofágicas, los desgarros de Mallory-Weiss, la gastritis erosiva o la esofagitis y las ectasias vasculares.[11] La hemorragia GI inferior importante se manifiesta por volumen significativo de heces sanguinolentas de color marrón o rojo intenso (hematoquecia).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

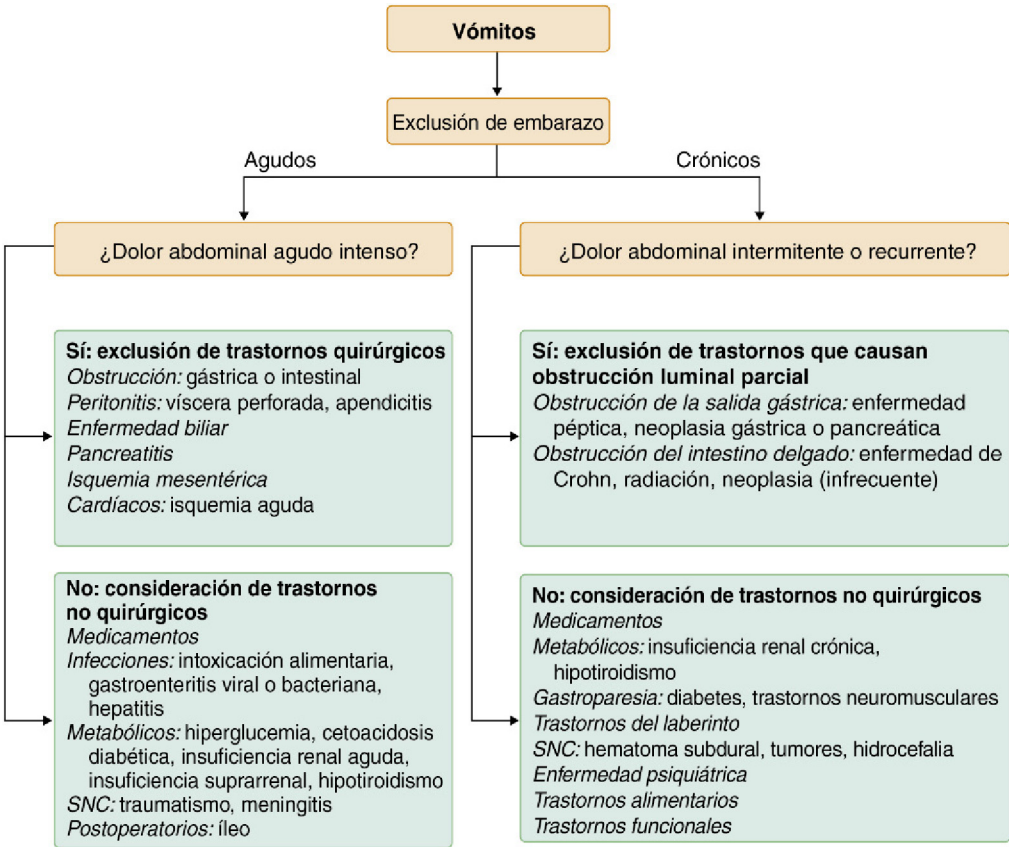

FIGURA 132-5. Aproximación al paciente con vómitos. SNC = sistema nervioso central.

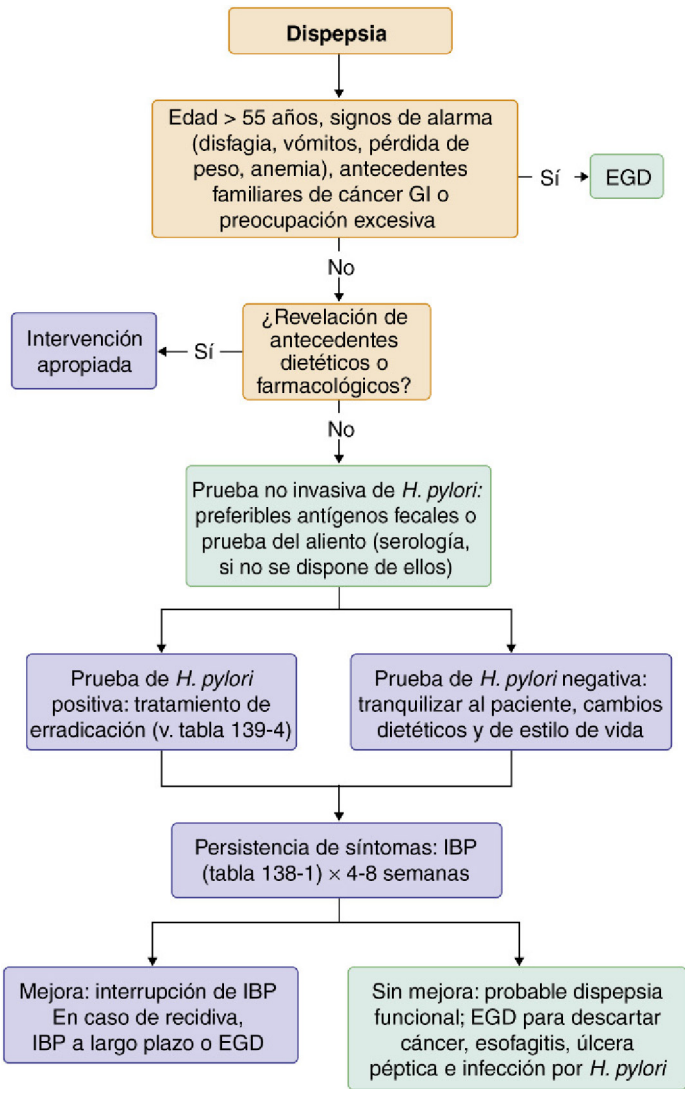

FIGURA 132-6. Aproximación al paciente con dispepsia. EGD = esofagogastroduodenoscopia; GI = gastrointestinal; IBP = inhibidor de la bomba de protones.

booksmedicos.org

TABLA 132-5 TRATAMIENTO MÉDICO DE NÁUSEAS Y VÓMITOS

FÁRMACO	INDICACIONES HABITUALES	DOSIS HABITUAL (INTERVALO)	VÍA	COMENTARIOS
ANTICOLINÉRGICOS-ANTIHISTAMÍNICOS				Efectos secundarios: sedación, mareo, delirio, visión borrosa, glaucoma, broncoespasmo, taquicardia, retención de orina Evite el consumo simultáneo de alcohol o depresores del SNC; utilícelos con precaución en ancianos
Parche de escopolamina	Cin.	1,5 mg/72 h	Parche	
Dimenhidrinato	Cin.	50 mg (50-100 mg) cada 4-6 h	v.o., i.m., i.v.	Máximo 400 mg/24 h
Ciclicina	Cin., TGINV	50 mg cada 8 h	v.o., i.m.	Máximo 200 mg/24 h
Meclocina	Cin., V	25-50 mg cada 24 h	v.o.	
Difenhidramina	TGINV	25-50 mg cada 6 h 50-100 mg cada 6 h	v.o., i.v. i.m.	
Prometacina	TGINV, NVPO, Cin.	25 mg (12,5-25 mg) cada 6-12 h 25 mg (12,5-50 mg) cada 4-6 h	v.o., p.r., i.v., i.m.	Derivado de la fenotiacina que carece de efectos antidopaminérgicos significativos Evite la extravasación perivascular o la inyección subcutánea (necrosis tisular grave)
Trimetobenzamida	TGINV, NVPO	200 mg cada 6-8 h	i.m.	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA				Efectos secundarios: síntomas neuromusculares (extrapiramidales): agitación, inquietud, movimientos involuntarios, distonía, tortícolis, laringoespasmo, rasgos parkinsonianos
Proclorperacina	TGINV, NVPO, QT	5-10 mg cada 6-8 h 25 mg cada 12 h	v.o., i.v., i.m., p.r.	Dosis máxima de 20-40 mg/24 h; evite la inyección subcutánea (irritación)
Metoclopramida	TGINV QT	10 mg (10-20 mg) cada 6-8 h 1-2 mg/kg antes y 2 h después de la QT	v.o., i.v., i.m. i.v.	Escasa eficacia a estas dosis Las dosis elevadas no son frecuentes por la disponibilidad de regímenes de QT más seguros y eficaces; uso con difenhidramina para reducir los efectos adversos
Droperidol	NVPO	2,5 mg (1,25-5 mg) en preinducción y cada 4-6 h cuando sea necesario	i.v., i.m.	Puede inducir prolongación de la QT y *torsades de pointes;* su uso se limita a pacientes que no responden a otros fármacos
CORTICOIDES				
Dexametasona	NVPO QT	4-8 mg una vez en preinducción 8-20 mg el día 1; 8 mg los días 2-4	v.o., i.v. v.o., i.v.	Más beneficiosa cuando se usa con otros fármacos (p. ej., AR de la 5-HT_3, AR de la neurocinina 1)
BENZODIACEPINAS				Utilizados para reducir la ansiedad y los vómitos anticipatorios
Loracepam	QT	1-2 mg cada 4-6 h	v.o., i.v.	
CANNABINOIDES				Pueden estimular el apetito; los efectos secundarios adversos (sedación, mareo, disforia, boca seca) limitan su uso
Dronabinol	TGINV, QT	5-10 mg cada 6-8 h	v.o.	
Nabilona	TGINV, QT	1-2 mg cada 12 h	v.o.	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE 5-HT_3	NVPO, QT			Prevención de NVPO: administración i.v. inmediatamente antes de la inducción de la anestesia Prevención de vómitos inducidos por QT: administración de 30 min (i.v.) a 1 h (v.o.) antes de la quimioterapia
Ondansetrón	NVPO QT, NVRad	4 mg una vez, 4-8 mg 8 mg una vez, 8 mg dos veces al día	i.v. v.o.	
Granisetrón	QT, NVRad	1 mg dos veces al día 1 mg una vez	v.o. i.v.	
Dolasetrón	QT, NVPO	100 mg una vez al día	Solo v.o.	
Palonosetrón	QT NVPO	0,25 mg dosis única 0,5 mg 0,075 mg	i.v. v.o., 1-3 días i.v.	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA NEUROCININA 1	QT altamente emetógena			Uso exclusivo en combinación con un AR de la 5-HT_3 o dexametasona
Aprepitant		125 mg el día 1 80 mg los días 2-3	v.o.	
Fosaprepitant		150 mg el día 1	i.v.	80 mg de aprepitant v.o. los días 2-3
REGÍMENES ANTIEMÉTICOS PARA QUIMIOTERAPIA				
QT levemente emetógena	Opción 1 Opción 2	8 mg de dexametasona Antagonista de los receptores de dopamina	i.v. o v.o.	Solo una dosis Solo una dosis
QT moderadamente emetógena		Día 1: AR de la 5-HT_3 u 8 mg de dexametasona	i.v. o v.o.	Días 2-3: continuación con el AR de 5-HT_3 y los 8 mg de dexametasona para reducir la emesis retardada
QT altamente emetógena		Día 1: AR de 5-HT_3 más 12 mg de dexametasona más AR de neurocinina 1	i.v. o v.o.	Administración de 80 mg de aprepitant 80 mg v.o. los días 2-3 y 8 mg de dexametasona v.o. los días 2-4 para reducir la emesis retardada

AR = antagonista de receptor; Cin. = cinetosis; 5-HT_3 = serotonina o 5-hidroxitriptamina$_3$; NVPO = náuseas y vómitos postoperatorios; NVRad = náuseas y vómitos inducidos por radiación; p.r. = vía rectal; QT = quimioterapia; SNC = sistema nervioso central; TGINV = trastornos gastrointestinales asociados a náuseas y vómitos; V = vértigo.
Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Aunque el 80-90% de los pacientes con hematoquecia presentan origen inferior de la hemorragia, la hemorragia GI superior masiva también es causa de este síntoma. Aproximadamente el 95% de las hemorragias GI inferiores significativas se originan en el colon, mientras el 5% lo hace en el intestino delgado. La hemorragia GI inferior es más frecuente en personas de más de 50 años, y la diverticulosis es la responsable del 60% de los casos; el resto se deben a isquemia, neoplasias, úlceras, ectasias vasculares o hemorroides. En pacientes de menos de 50 años, la hemorragia suele atribuirse a enfermedad intestinal inflamatoria, hemorroides o colitis infecciosa.

El término sangre oculta en heces hace referencia a la pérdida de sangre GI de pequeño volumen, no aparente para el paciente pero detectable mediante pruebas específicas. La hemorragia oculta crónica puede dar lugar a una anemia ferropénica. Para localizar la fuente de la hemorragia oculta se utilizan la endoscopia superior y la colonoscopia. Las causas más comunes son neoplasia gastroesofágica o de colon, esofagitis o gastritis erosiva, enfermedad ulcerosa o ectasias vasculares. En pacientes con carencia de hierro recurrente y pérdida de sangre oculta en los que el origen no se detecta por endoscopia superior o inferior, se procede a endoscopia con videocápsula o enteroscopia, a fin de localizar una posible pequeña fuente intestinal (ectasia vascular, úlcera o neoplasia).

La incontinencia fecal (cap. 145) depende de diversos factores, tales como heces sólidas o semisólidas, reservorio rectal elástico y distensible, capacidad de percepción de la plenitud rectal, esfínter anal interno (músculo involuntario inervado por el sistema nervioso entérico) intacto, esfínter anal externo y músculo puborrectal (músculos voluntarios inervados por el nervio pudendo) intactos y capacidad mental y física para ir al servicio cuando es necesario.[12] La incontinencia menor, que afecta al 10% de la población de más de 70 años, se caracteriza por la incapacidad de controlar las ventosidades o por la filtración de materia fecal, que ensucia la zona perianal y la ropa interior. Tiende a ser intermitente y a producirse después de las deposiciones, al toser, levantar peso o expeler gases, o cuando las heces son sueltas. La incontinencia mayor se caracteriza, por su parte, por incapacidad parcial o completa de controlar de manera fiable las deposiciones, con la consiguiente expulsión involuntaria de las heces; requiere uso de pañales. Afecta a menos del 1% de la población y casi siempre se asocia a trastornos del sistema nervioso central, que dan lugar a disminución de la conciencia de las necesidades intestinales, neuropatía o lesión de los esfínteres anales.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Kim K, Kim YH, Kim SY, et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med.* 2012;366:1596-1605.

A2. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:956-962.

A3. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology.* 2013;145:320-328.

A4. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146:67-75.

A5. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1280-1292.

A6. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med.* 2011;171:1929-1936.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

133

TÉCNICAS DE IMAGEN DIAGNÓSTICA EN GASTROENTEROLOGÍA

DAVID H. KIM Y PERRY J. PICKHARDT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Para evaluar las enfermedades del tubo digestivo y del sistema hepatopancreatobiliar, se dispone de multitud de pruebas diagnósticas de imagen. La radiología convencional y la radioscopia, otrora motores de la radiología digestiva, siguen revistiendo importancia, pero han dado, en gran medida, paso a estudios transversales de imagen más avanzados, como la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). Muchas de las evaluaciones vasculares viscerales, realizadas con la angiografía convencional, han sido reemplazadas también por estas modalidades no invasivas. Estas técnicas transversales se han erigido en el método preferido de estudio, pues facilitan un diagnóstico más preciso y exacto. Además, las técnicas transversales sirven como guía para multitud de técnicas intervencionistas. El interés por la medicina nuclear se ha reavivado con la aparición de pruebas de imagen moleculares, en particular con la tomografía por emisión de positrones (PET) y las modalidades combinadas PET-TC y PET-RM.

RADIOGRAFÍA CONVENCIONAL

Las radiografías convencionales, denominadas a menudo proyección simple, siguen resultando útiles para una serie de indicaciones abdominales, pero su sensibilidad y su especificidad suelen ser mucho menores que las de otras técnicas, como la TC. Entre las ventajas de la radiografía se cuentan su accesibilidad, bajo coste y portabilidad, lo que permite la adquisición de imágenes en situaciones clínicas agudas. Las radiografías de abdomen en decúbito supino y frontal en bipedestación sirven para evaluar rápidamente una obstrucción intestinal o una perforación en el seno de un abdomen agudo (fig. 133-1). Las radiografías seriadas del abdomen continúan siendo

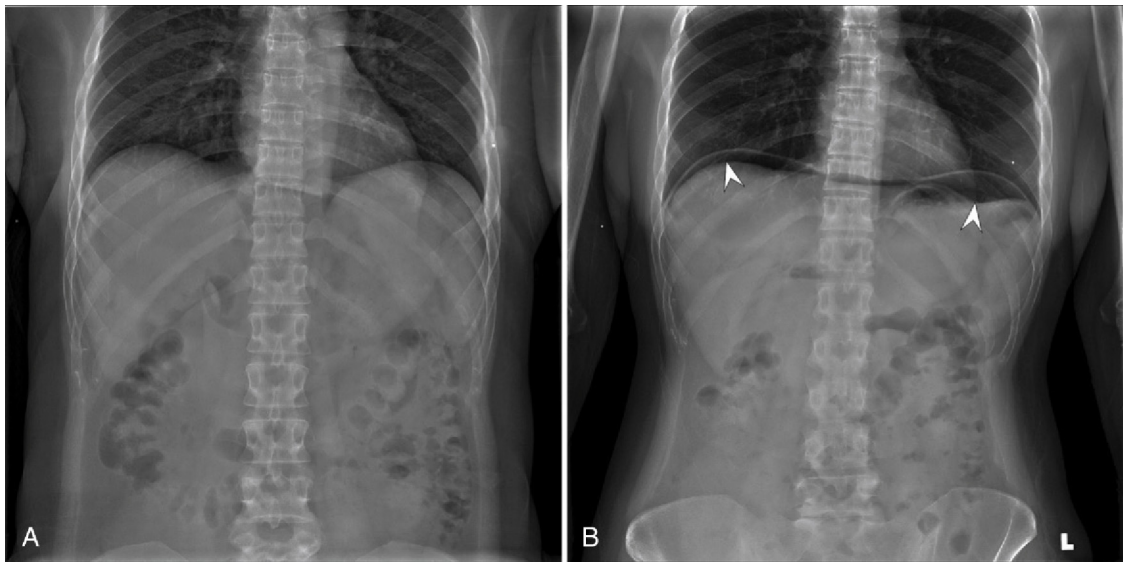

FIGURA 133-1. Neumoperitoneo secundario a perforación intestinal en una radiografía convencional. Este paciente de 36 años, sometido a trasplante de riñón, acudió por dolor abdominal tras la colonoscopia. **A.** La radiografía de abdomen en decúbito supino parece normal, con las asas intestinales distribuidas uniformemente y no distendidas. **B.** La radiografía en bipedestación, centrada sobre el diafragma, revela una zona translúcida por debajo del diafragma *(puntas de flecha),* compatible con aire libre intraperitoneal. Esta proyección es necesaria para detectar el neumoperitoneo porque la exploración en decúbito no revela el aire libre, salvo que exista mucha cantidad.

booksmedicos.org

Aunque el 80-90% de los pacientes con hematoquecia presentan origen inferior de la hemorragia, la hemorragia GI superior masiva también es causa de este síntoma. Aproximadamente el 95% de las hemorragias GI inferiores significativas se originan en el colon, mientras el 5% lo hace en el intestino delgado. La hemorragia GI inferior es más frecuente en personas de más de 50 años, y la diverticulosis es la responsable del 60% de los casos; el resto se deben a isquemia, neoplasias, úlceras, ectasias vasculares o hemorroides. En pacientes de menos de 50 años, la hemorragia suele atribuirse a enfermedad intestinal inflamatoria, hemorroides o colitis infecciosa.

El término sangre oculta en heces hace referencia a la pérdida de sangre GI de pequeño volumen, no aparente para el paciente pero detectable mediante pruebas específicas. La hemorragia oculta crónica puede dar lugar a una anemia ferropénica. Para localizar la fuente de la hemorragia oculta se utilizan la endoscopia superior y la colonoscopia. Las causas más comunes son neoplasia gastroesofágica o de colon, esofagitis o gastritis erosiva, enfermedad ulcerosa o ectasias vasculares. En pacientes con carencia de hierro recurrente y pérdida de sangre oculta en los que el origen no se detecta por endoscopia superior o inferior, se procede a endoscopia con videocápsula o enteroscopia, a fin de localizar una posible pequeña fuente intestinal (ectasia vascular, úlcera o neoplasia).

La incontinencia fecal (cap. 145) depende de diversos factores, tales como heces sólidas o semisólidas, reservorio rectal elástico y distensible, capacidad de percepción de la plenitud rectal, esfínter anal interno (músculo involuntario inervado por el sistema nervioso entérico) intacto, esfínter anal externo y músculo puborrectal (músculos voluntarios inervados por el nervio pudendo) intactos y capacidad mental y física para ir al servicio cuando es necesario.[12] La incontinencia menor, que afecta al 10% de la población de más de 70 años, se caracteriza por la incapacidad de controlar las ventosidades o por la filtración de materia fecal, que ensucia la zona perianal y la ropa interior. Tiende a ser intermitente y a producirse después de las deposiciones, al toser, levantar peso o expeler gases, o cuando las heces son sueltas. La incontinencia mayor se caracteriza, por su parte, por incapacidad parcial o completa de controlar de manera fiable las deposiciones, con la consiguiente expulsión involuntaria de las heces; requiere uso de pañales. Afecta a menos del 1% de la población y casi siempre se asocia a trastornos del sistema nervioso central, que dan lugar a disminución de la conciencia de las necesidades intestinales, neuropatía o lesión de los esfínteres anales.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Kim K, Kim YH, Kim SY, et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med.* 2012;366:1596-1605.

A2. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:956-962.

A3. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology.* 2013;145:320-328.

A4. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146:67-75.

A5. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1280-1292.

A6. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med.* 2011;171:1929-1936.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

133

TÉCNICAS DE IMAGEN DIAGNÓSTICA EN GASTROENTEROLOGÍA

DAVID H. KIM Y PERRY J. PICKHARDT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Para evaluar las enfermedades del tubo digestivo y del sistema hepatopancreatobiliar, se dispone de multitud de pruebas diagnósticas de imagen. La radiología convencional y la radioscopia, otrora motores de la radiología digestiva, siguen revistiendo importancia, pero han dado, en gran medida, paso a estudios transversales de imagen más avanzados, como la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). Muchas de las evaluaciones vasculares viscerales, realizadas con la angiografía convencional, han sido reemplazadas también por estas modalidades no invasivas. Estas técnicas transversales se han erigido en el método preferido de estudio, pues facilitan un diagnóstico más preciso y exacto. Además, las técnicas transversales sirven como guía para multitud de técnicas intervencionistas. El interés por la medicina nuclear se ha reavivado con la aparición de pruebas de imagen moleculares, en particular con la tomografía por emisión de positrones (PET) y las modalidades combinadas PET-TC y PET-RM.

RADIOGRAFÍA CONVENCIONAL

Las radiografías convencionales, denominadas a menudo proyección simple, siguen resultando útiles para una serie de indicaciones abdominales, pero su sensibilidad y su especificidad suelen ser mucho menores que las de otras técnicas, como la TC. Entre las ventajas de la radiografía se cuentan su accesibilidad, bajo coste y portabilidad, lo que permite la adquisición de imágenes en situaciones clínicas agudas. Las radiografías de abdomen en decúbito supino y frontal en bipedestación sirven para evaluar rápidamente una obstrucción intestinal o una perforación en el seno de un abdomen agudo (fig. 133-1). Las radiografías seriadas del abdomen continúan siendo

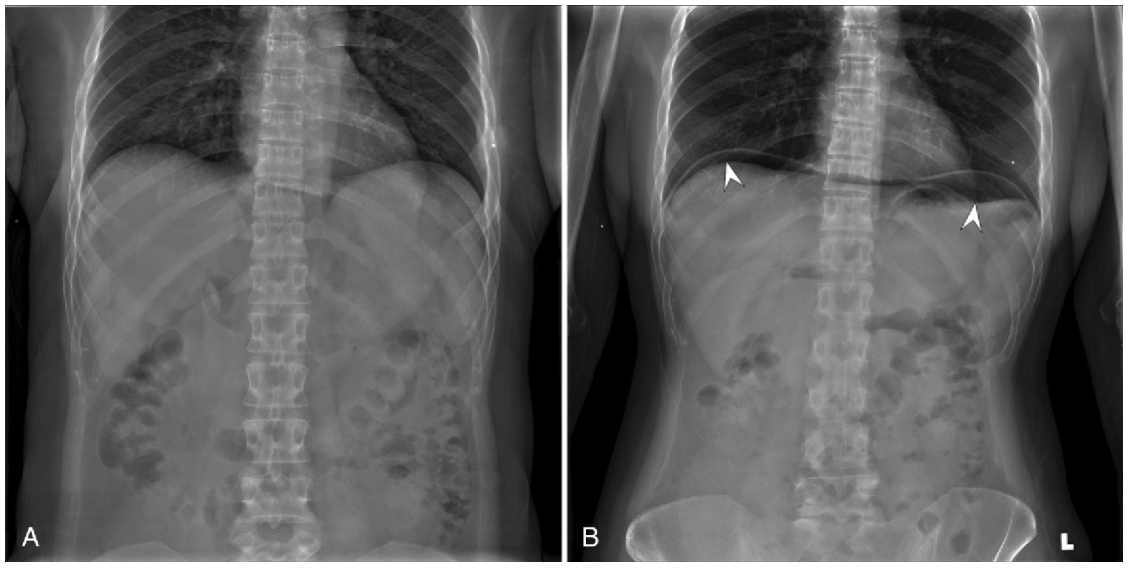

FIGURA 133-1. Neumoperitoneo secundario a perforación intestinal en una radiografía convencional. Este paciente de 36 años, sometido a trasplante de riñón, acudió por dolor abdominal tras la colonoscopia. **A.** La radiografía de abdomen en decúbito supino parece normal, con las asas intestinales distribuidas uniformemente y no distendidas. **B.** La radiografía en bipedestación, centrada sobre el diafragma, revela una zona translúcida por debajo del diafragma *(puntas de flecha),* compatible con aire libre intraperitoneal. Esta proyección es necesaria para detectar el neumoperitoneo porque la exploración en decúbito no revela el aire libre, salvo que exista mucha cantidad.

booksmedicos.org

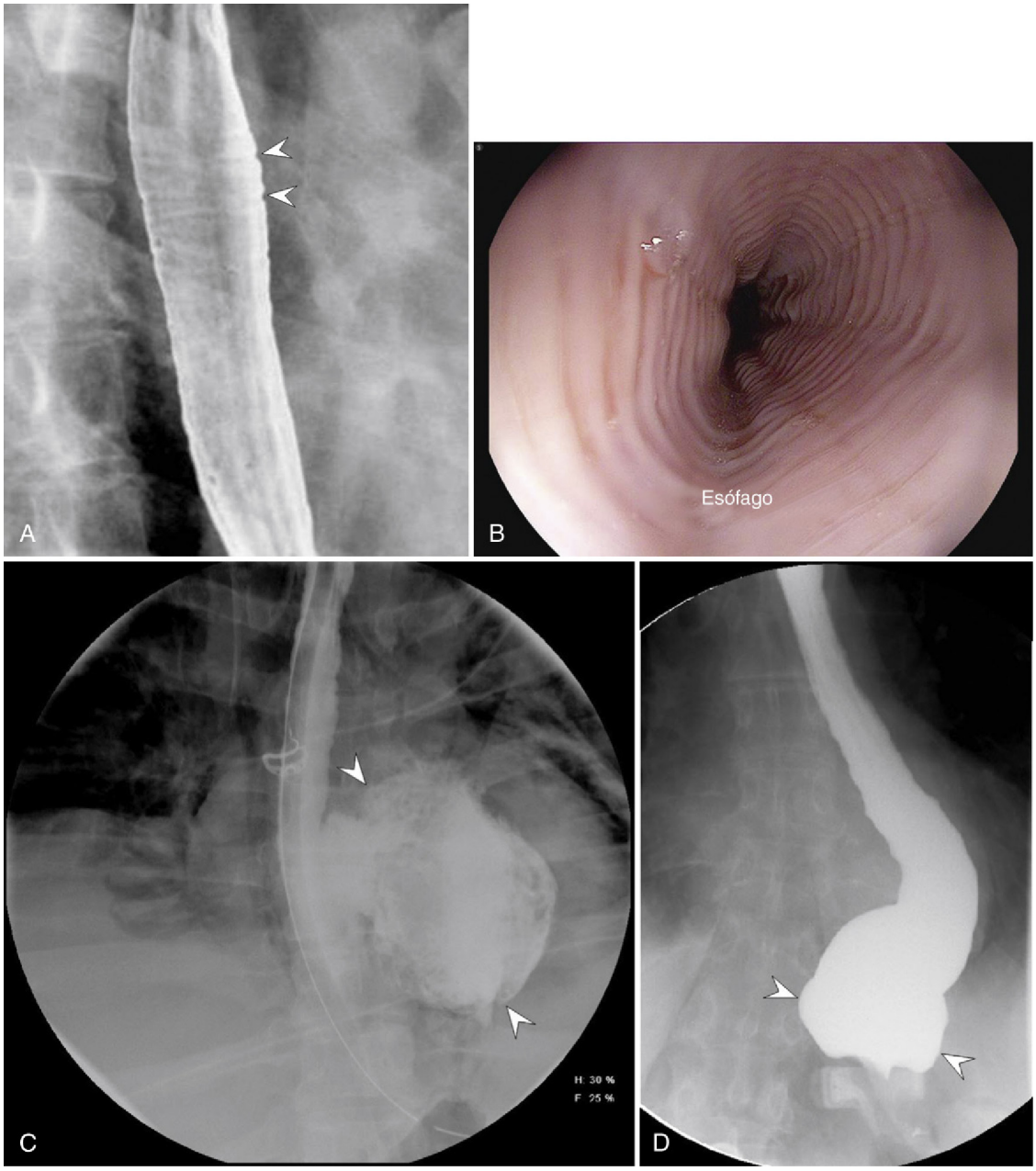

FIGURA 133-2. Naturaleza evolutiva de la radioscopia con contraste. A. Esta imagen del esófago con doble contraste revela constricciones finas o anillos de la mucosa *(puntas de flecha)* de un hombre adulto joven con disfagia y hace pensar en una esofagitis eosinófila. En la actualidad se usa cada vez menos esta modalidad. **B.** La fotografía digital de la esofagogastroduodenoscopia confirma el diagnóstico (numerosos eosinófilos en la biopsia). **C.** La esofagografía en una sola columna es una técnica radiológica más moderna que confirma la fuga *(puntas de flecha)* de contraste hidrosoluble del esófago tras un traumatismo o revela la obstrucción y dilatación (**D,** *puntas de flecha*) del esófago y de la porción proximal del estómago situada por encima de una banda gástrica demasiado apretada, colocada para controlar el peso.

una modalidad práctica para observar a los pacientes con un patrón anómalo de gas intestinal, compatible con una obstrucción progresiva del intestino delgado o con un íleo adinámico.[1] Las radiografías convencionales muestran a veces calcificaciones anómalas del abdomen y cuerpos extraños radiopacos. Sin embargo, en cada uno de estos casos, las modalidades transversales, como la TC, poseen más sensibilidad y delimitan mejor los procesos morbosos. La TC se suele realizar cuando los signos de la radiografía simple inicial son normales o para obtener más información si los datos de la radiografía convencional parecen anómalos.

TÉCNICAS RADIOSCÓPICAS

La utilidad de la radioscopia con contraste ha cambiado de forma llamativa en los dos últimos decenios.[2] Las imágenes radiológicas de doble contraste (fig. 133-2) que dibujan los detalles de la mucosa del esófago, estómago, intestino delgado y colon se han visto reemplazadas, en gran medida, por la endoscopia (cap. 134) y las técnicas radiológicas avanzadas. Los diagnósticos de erosión, úlcera, pólipo o masa corresponden, hoy, sobre todo, al ámbito de la endoscopia, suplementado por las nuevas modalidades transversales, como la enterografía por TC o RM del intestino delgado (reemplaza a la enteroclisis con doble contraste del intestino delgado) y la colonografía por TC (sustituye al enema con doble contraste).

Las imágenes del contraste en una sola columna dibujan la estructura anatómica global y solucionan ciertos problemas; la mayoría de los estudios radioscópicos actuales se basa en esta técnica. La estructura luminal correspondiente se distiende solo por el material de contraste, sea un contraste fino de bario o un medio de contraste yodado hidrosoluble, que delimita la estructura macroscópica sin exponer el detalle mucoso. Los estudios luminales con una sola columna del esófago y estómago se aplican a menudo para evaluar dehiscencias anastomóticas postoperatorias tras la esofagectomía, gastrectomía o cirugía bariátrica (v. fig. 133-2). Los estudios de contraste simple del intestino delgado (es decir, tránsito/serie del intestino delgado) se pueden efectuar en el preoperatorio como «mapas de ruta» anatómicos para delimitar las fístulas o guiar la resección intestinal en caso de enfermedad de Crohn. El enema opaco (con contraste de bario) sigue constituyendo una herramienta diagnóstica importante de las enfermedades del colon y recto en estados tales como una posible obstrucción de colon, una fuga o fístula postoperatorias y la invaginación ileocólica de los niños (cap. 142). En muchas instituciones sanitarias se sigue realizando la defecografía radioscópica para examinar las alteraciones funcionales de pacientes con trastornos de la defecación (cap. 145), si bien en algunos de ellos se ha visto sustituida por las secuencias de la cine-RM dinámica.

Aparte de estos estudios con una sola columna, la videorradioscopia representa todavía un pilar para la evaluación de los trastornos deglutorios. El paciente deglute

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

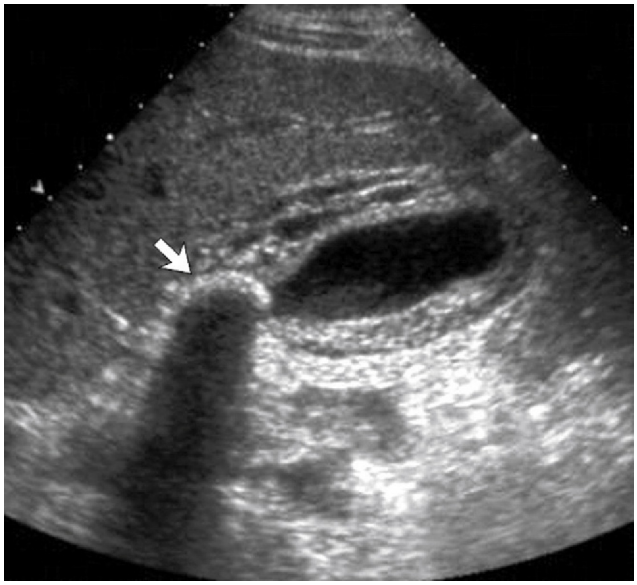

FIGURA 133-3. Ecografía de la colecistitis aguda. La imagen del hipocondrio derecho revela un engrosamiento difuso de la vesícula biliar y un cálculo biliar impactado que produce sombra *(flecha)*. Existía un signo de Murphy ecográfico. Estos signos resultan diagnósticos de colecistitis litiásica aguda.

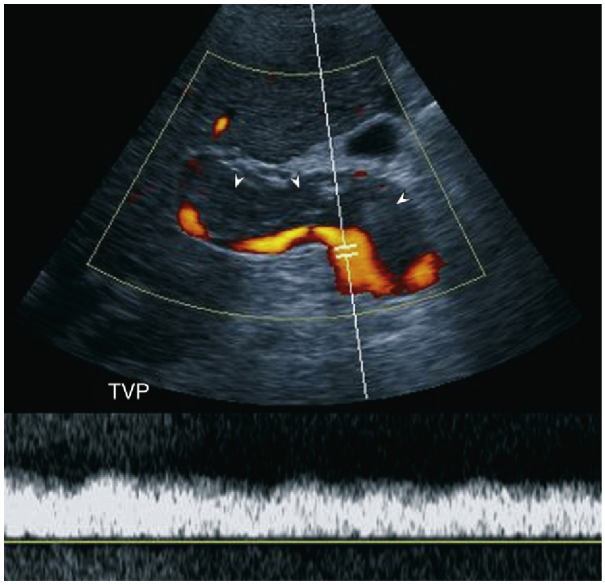

FIGURA 133-4. Ecografía de la trombosis de la vena porta. Esta imagen, con escala de grises de la ecografía Doppler en color y de potencia y el Doppler espectral, revela una estructura hipoecoica tubular *(puntas de flecha)* compatible con un trombo no oclusivo que ocupa la mayor parte del tronco venoso portal (TVP). Se aprecia permeabilidad del flujo en el margen periférico profundo del vaso.

bario con una consistencia diversa, desde un líquido fluido hasta una pasta sólida, generalmente en forma de galleta. Esta prueba constituye una modalidad excelente para explorar el mecanismo dinámico de la deglución y descartar una aspiración.

ECOGRAFÍA

La introducción de las imágenes armónicas y compuestas, los avances en los transductores de alta resolución y las mejoras del estudio con ecografía Doppler en color han permitido potenciar, en su conjunto, la capacidad diagnóstica de la ecografía portátil. En general, la ecografía permite examinar órganos sólidos y estructuras llenas de líquido, pero no penetra dentro de las estructuras llenas de gas. Así, el gas intestinal superpuesto suele impedir una evaluación ecográfica completa del páncreas. La ecografía es una técnica de imagen bastante versátil, ya que se puede efectuar por muchas vías diferentes, por ejemplo, transabdominal, endoscópica (como parte de la esofagogastroduodenoscopia), transrectal, intravascular e intravaginal. Además, resulta excelente como guía de intervenciones de imagen por su aplicación en tiempo real.

La ecografía es la modalidad inicial más utilizada para examinar el hígado y la vía biliar. La sospecha de colecistitis aguda (cap. 155) en un paciente con dolor en el hipocondrio derecho constituye una indicación habitual de la ecografía de este cuadrante abdominal; los signos clásicos son colelitiasis, engrosamiento de la pared vesicular y un signo ecográfico de Murphy (dolor reproducible al comprimir la vesícula con el transductor) (fig. 133-3). La sensibilidad de la ecografía en la detección de los cálculos biliares sobrepasa el 95%. La colelitiasis alitiásica representa un diagnóstico más difícil, puesto que los signos se solapan con un engrosamiento inespecífico de la pared de la vesícula biliar de un paciente en estado crítico. La ecografía suele ser la primera prueba de imagen solicitada ante un enfermo con ictericia de reciente comienzo o con pruebas analíticas de colestasis, ya que proporciona una evaluación rápida y no invasiva del árbol biliar y separa la obstrucción de otras causas.[3] Si hay dilatación de la vía biliar, a veces se puede precisar el nivel de la obstrucción y su causa; las causas habituales son la coledocolitiasis y masas en la cabeza pancreática. En la mayoría de las obstrucciones biliares se precisan pruebas complementarias de imagen del tipo de TC, colangiopancreatografía por RM (CPRM), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o colangiografía transhepática percutánea, en función de las circunstancias concretas.

La ecografía, de ordinario, es menos sensible y específica que la TC o la RM a la hora de detectar o caracterizar lesiones hepáticas localizadas (caps. 151 y 196), pero distingue las lesiones quísticas de las sólidas. Los medios de contraste intravenoso para la ecografía se han investigado con bastante extensión en otros países, aunque su uso no esté aprobado en EE. UU. y, al parecer, brindan ventajas parecidas a los medios de contraste para la TC y la RM.

La ecografía supone una alternativa a la TC o a la RM en casos de hepatopatía difusa, por ejemplo para el cribado de una posible cirrosis o hepatocarcinoma entre pacientes con hepatitis viral (caps. 153 y 196). Pese a su menor sensibilidad frente al hepatocarcinoma, la ecografía proporciona las ventajas de un coste relativamente bajo, comodidad y ausencia de radiación ionizante. Los signos ecográficos de la cirrosis son una textura parenquimatosa con engrosamiento heterogéneo, un contorno nodular de la superficie, la pérdida de volumen, sobre todo en el lado derecho, y los signos de hipertensión portal, es decir, ascitis, esplenomegalia y circulación portosistémica colateral. La elastografía por ultrasonido se sirve de impulsos acústicos o vibraciones mecánicas para crear una onda de cizallamiento que mide la rigidez del hígado, un índice inespecífico del grado de fibrosis hepática.[4] Los estudios han revelado buena concordancia entre esta técnica y el análisis histológico, sobre todo para los valores extremos (ninguna fibrosis o fibrosis intensa). Desde hace poco, el FibroScan o elastografía transitoria se utiliza para el seguimiento evolutivo de la fibrosis hepática.

La ecografía se puede emplear para detectar la esteatosis hepática (hígado graso; cap. 152) si el parénquima muestra mayor ecogenicidad y una baja penetración del haz ultrasónico. Los signos de esteatosis son focales, multifocales o difusos; en última instancia, la RM resulta más específica y confirma el diagnóstico.

La ecografía Doppler en color y de potencia facilita un estudio ecográfico no invasivo de la permeabilidad vascular. El estudio hepático con ecografía Doppler suele realizarse entre pacientes con hepatopatía terminal (cap. 154) para examinar el sistema portal y las colaterales portosistémicas. Los signos anómalos en la vena porta son el flujo hepatófugo y la trombosis (fig. 133-4). La ecografía Doppler también sirve para examinar las derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares (DPIT), tanto antes de su colocación como después. La ecografía Doppler se utiliza a menudo para evaluar el árbol vascular hepático de los receptores de trasplante hepático ortotópico, en particular, la irrigación (arterial) hepática.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La TC ha revolucionado el estudio por imagen de las enfermedades abdominales, al ofrecer una evaluación rápida, reproducible y extensa. La introducción de la TC helicoidal o espiral con un solo detector, seguida de los escáneres multidetector, ha mejorado la resolución y la velocidad de adquisición de datos volumétricos reales. Los barridos de alta de resolución de todo el abdomen y la pelvis se ejecutan ahora fácilmente con una breve pausa respiratoria. La inyección automática de medios de contraste intravenoso a alta velocidad y los avances en el procesamiento de las imágenes explican que la TC especializada esté reemplazando a muchas modalidades tradicionales.

Sin embargo, uno de los mayores problemas de la TC reside en minimizar la dosis de radiación conforme se extiende esta técnica, sobre todo ante la posibilidad de que los pacientes se sometan a varias exploraciones por indicaciones no malignas a lo largo de su vida.[5] Las técnicas modernas de reconstrucción de imágenes podrían reducir considerablemente la dosis de radiación, al tiempo que mantienen la fidelidad de la imagen.

Las indicaciones clínicas para la TC de abdomen son amplias. El estudio diagnóstico del abdomen agudo no traumático (cap. 142) es una de las más frecuentes. Ciertos trastornos inflamatorios habituales, como la apendicitis[A1] y la diverticulitis, se diagnostican mediante la TC. Otras indicaciones habituales son la evaluación de un absceso intraabdominal, la pancreatitis y la obstrucción del intestino delgado.

booksmedicos.org

Ante una obstrucción intestinal avanzada o completa, la TC localiza a menudo el punto de transición, aclara la causa subyacente y examina el daño vascular. La TC es muy valiosa en la detección inmediata de un daño abdominal importante en el seno de un abdomen agudo producido por contusión (cap. 111).

En una situación no aguda, la TC multifásica con administración intravenosa de contraste permite caracterizar lesiones y, a menudo, facilita un diagnóstico no invasivo, sobre todo si se combina con la historia clínica (fig. 133-5). Las neoplasias malignas primarias del abdomen, como el hepatocarcinoma o el cáncer de páncreas, suelen detectarse inicialmente en la TC. Esta técnica se ha convertido en la modalidad preferida para la estadificación abdominal de las metástasis, sean de carácter hematógeno, linfático, peritoneal o local, y para examinar la respuesta a diferentes tratamientos.

La TC está reemplazando, cada vez más, a la radioscopia tradicional en el estudio diagnóstico de los síntomas intestinales, debido a su mayor sensibilidad y especificidad. Los protocolos de enterografía por TC combinan el uso de medios de contraste neutros por vía oral (es decir, con densidad agua) con imágenes dinámicas de alta resolución que proporcionan una detallada evaluación multiplanar del intestino delgado. Las indicaciones abarcan el estudio del sangrado oculto, debido a masas del intestino delgado, y el de la obstrucción crónica de bajo grado. La enterografía exclusiva por TC y la endoscopia capsular facilitan un estudio complementario y extenso del intestino delgado. A pesar de su utilidad y exactitud en el diagnóstico de la enfermedad de Crohn,[6] la enterografía por TC ha sido prácticamente sustituida por la RM, en lo que al seguimiento se refiere, con objeto de limitar la exposición a la radiación. La colonografía por TC, también denominada colonoscopia virtual, combina el estudio bi- y tridimensional del colon, preparado y distendido para la detección de pólipos y masas colorrectales (fig. 133-6; vídeo 133-1). La colonografía por TC, que ha reemplazado al enema opaco de doble contraste en muchas instituciones sanitarias, facilita el cribado del cáncer colorrectal de los sujetos con un riesgo normal y posee una sensibilidad del 90% en la detección de pólipos de 10 mm o más. Para la polipectomía se sigue precisando la colonoscopia óptica.

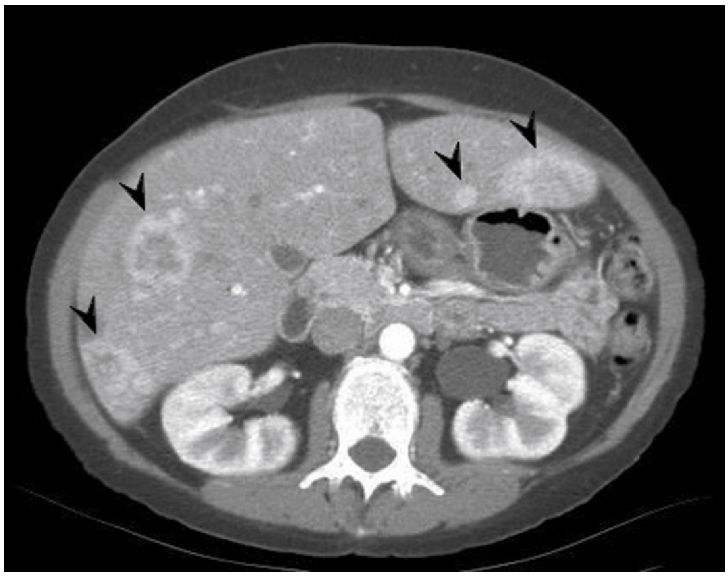

FIGURA 133-5. Lesiones hepáticas hipervasculares múltiples en la TC. La TC dinámica con contraste obtenida en la fase arterial revela lesiones hepáticas hipervasculares múltiples *(puntas de flecha)*, que resultaron adenomas hepáticos, en un paciente con enfermedad de von Gierke.

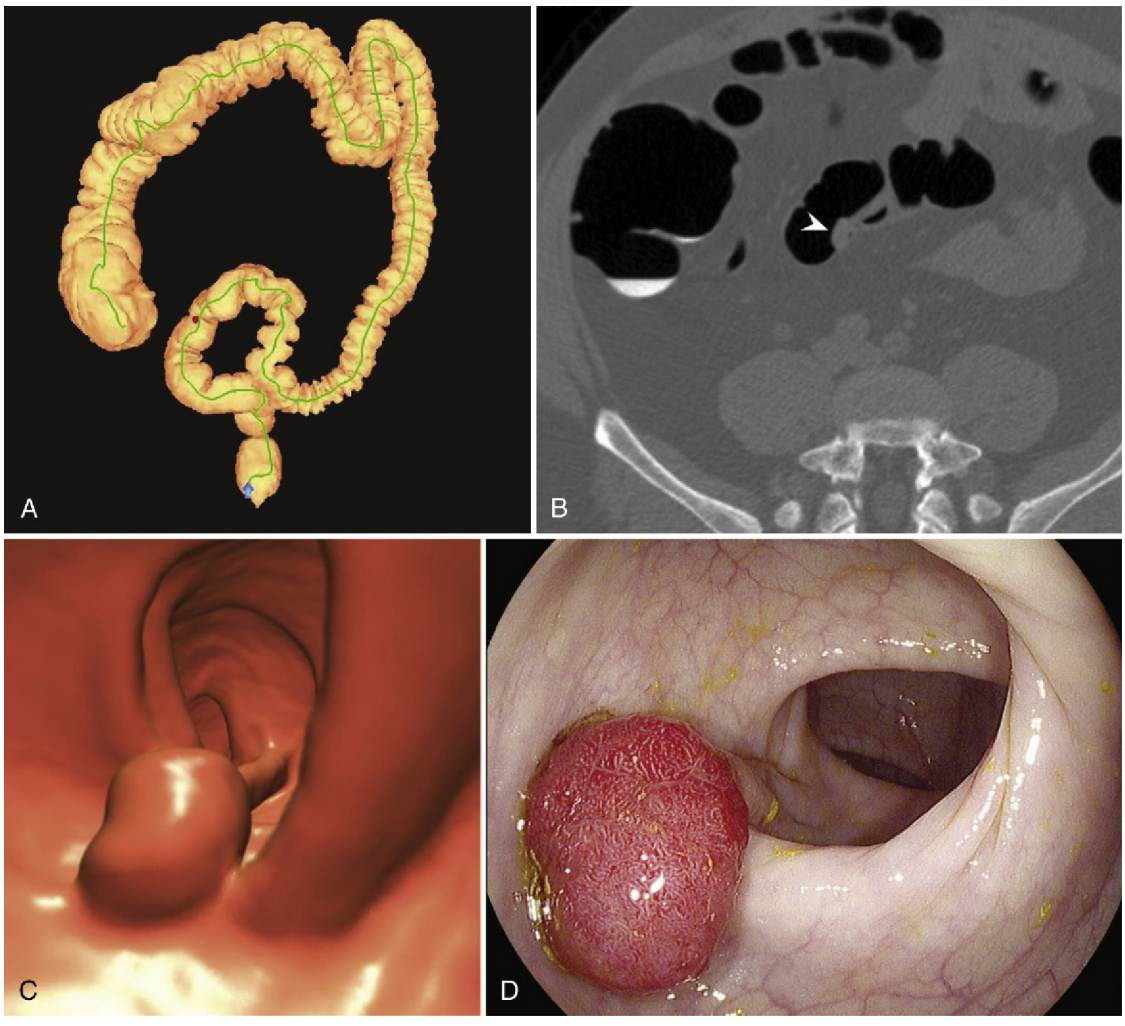

FIGURA 133-6. Adenoma tubulovelloso pedunculado en una colonoscopia virtual de cribado (colonografía por TC). A. El mapa en color del colon facilita una identificación precisa de la localización de este pólipo sigmoideo *(punto rojo)*. **B.** La imagen transversa bidimensional confirma que la lesión está compuesta por tejido blando *(punta de flecha)*. **C.** La visión intraluminal tridimensional se corresponde de forma muy precisa con el aspecto pedunculado en la colonoscopia **(D)**.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

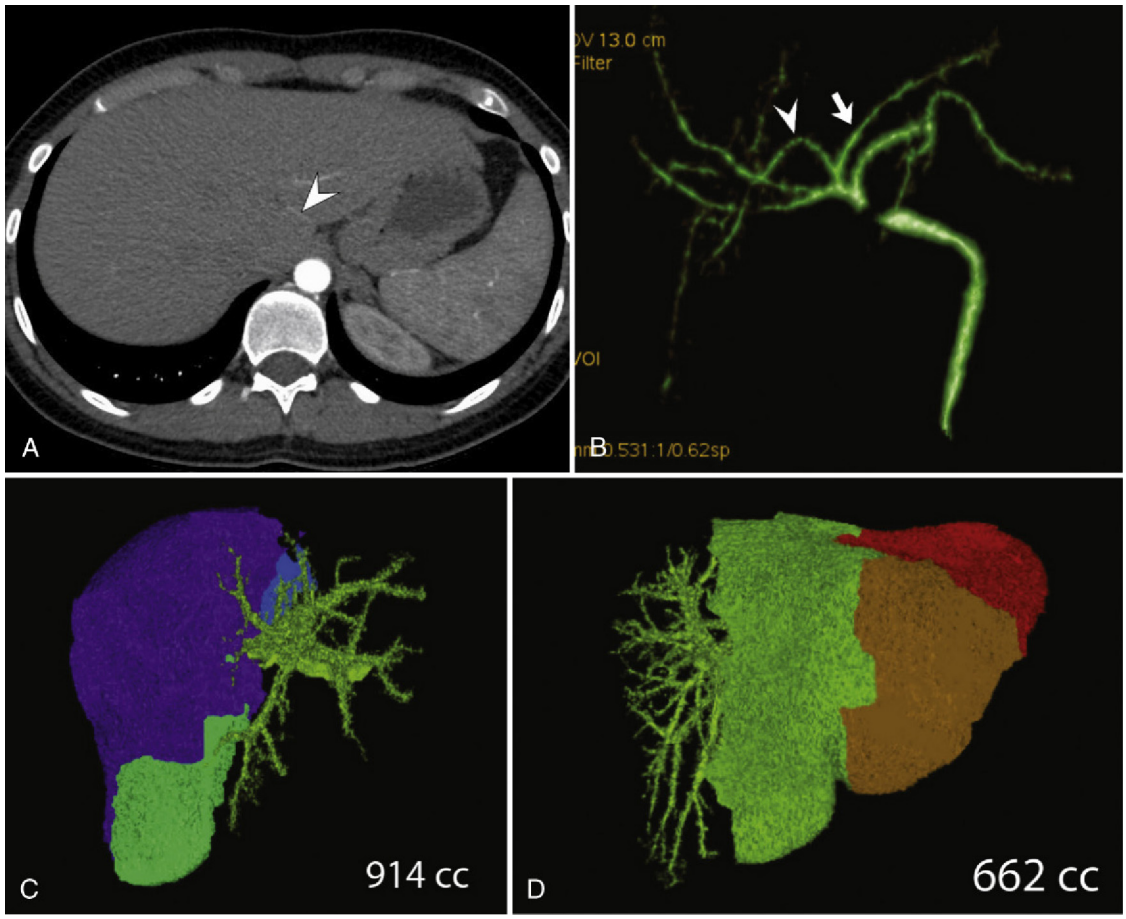

FIGURA 133-7. Estudio anatómico preoperatorio de un familiar del paciente, posible candidato a donante vivo de hígado. Los protocolos especializados de TC con contraste vascular y colangiográfico facilitan una evaluación completa. **A.** TC transversal de una arteria hepática izquierda accesoria de pequeño calibre *(punta de flecha)*. En los demás planos (no mostrados) se aprecia una ramificación normal de las arterias intrahepáticas derecha e izquierda en el hilio hepático. **B.** La reconstrucción colangiográfica tridimensional revela una variante anatómica, en la que un conducto hepático del segmento posterior *(punta de flecha)* no se une al segmento anterior, sino que desemboca de manera anómala en el conducto hepático izquierdo *(flecha)*, lo que podría influir en la elección del donante para el trasplante. **C y D.** Los volúmenes segmentados del hígado permiten predecir la idoneidad hepática tanto del donante como del receptor.

Los avances tecnológicos en la TC impulsan una serie cada vez más extensa de aplicaciones. La angiografía visceral por TC está sustituyendo, en gran parte, a la angiografía diagnóstica convencional. Así, en muchas clínicas, se utiliza hoy la TC para el estudio de la anatomía vascular antes del trasplante hepático (cap. 154) en lugar de la angiografía con catéter. De manera análoga, la colangiografía por TC permite cartografiar con exactitud la vía biliar de un familiar donante vivo de trasplante hepático: el análisis volumétrico por TC ayuda a determinar si, después de dicha donación, quedará suficiente hígado (fig. 133-7).[7]

RESONANCIA MAGNÉTICA

Las ventajas de la RM sobre la TC para la evaluación abdominal comprenden una mayor resolución del contraste de los tejidos blandos y la ausencia de radiación ionizante. Los inconvenientes son una menor resolución espacial, una duración más larga de la prueba, un coste más elevado, una menor disponibilidad y la imposibilidad de estudiar a ciertos pacientes con claustrofobia o dispositivos implantados, del tipo de marcapasos. Los artefactos también dificultan más la interpretación de la RM y aumentan las discrepancias entre los especialistas. La RM se utiliza en muchas clínicas, sobre todo, para el estudio de un trastorno concreto conocido. Así, a menudo se emplea para caracterizar una lesión hepática detectada con otra modalidad o para establecer el estadio local de un cáncer de recto, en lugar de evaluar un dolor abdominal inespecífico o detectar un posible absceso de abdomen de un paciente con fiebre de origen desconocido.

La RM realzada con contraste proporciona un estudio dinámico, comparable al de la TC, de los órganos abdominales sólidos. Su sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones focales son mayores que las de la TC si la calidad de la imagen es buena. Por eso, en muchas clínicas, el hepatocarcinoma de la población cirrótica se criba mediante RM y no mediante TC, debido a la elevada exactitud y ausencia de radiación ionizante de la primera. La RM constituye, asimismo, una técnica adecuada para evaluar la respuesta a la terapia ablativa local (fig. 133-8). Por desgracia, los factores relacionados con el paciente (p. ej., incapacidad de contener la respiración de forma adecuada o gran cantidad de líquido ascítico de un paciente cirrótico) limitan con frecuencia la calidad de la imagen y reducen su exactitud.

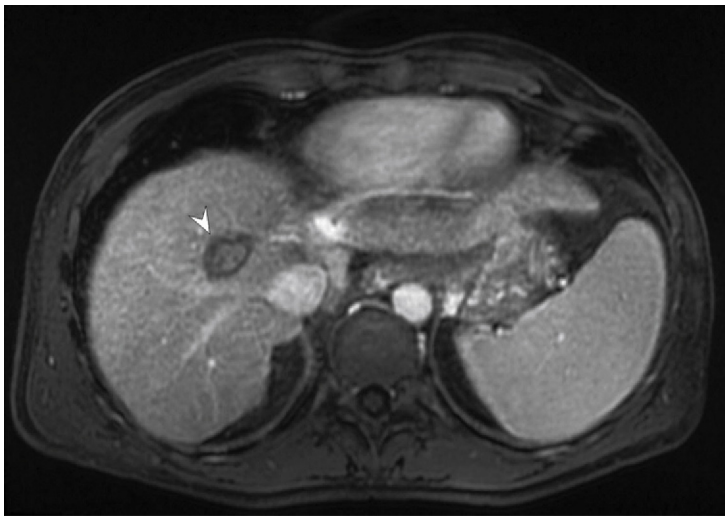

FIGURA 133-8. Vigilancia tras la ablación del hepatocarcinoma con microondas. La RM con eco de gradiente y supresión de la grasa, realzada con contraste, revela una zona de aspecto inocuo después de la ablación *(punta de flecha)*, con un centro «carbonizado» y sin signos de recidiva con realce periférico.

Los medios de administración intravenosa basados en gadolinio, con una captación específica por los hepatocitos, incrementan la capacidad diagnóstica de la RM para el estudio de las lesiones hepáticas focales. Por ejemplo, las lesiones hipervasculares, que retienen estos compuestos, se pueden diagnosticar como hiperplasia nodular focal benigna sin necesidad de biopsia. Estos compuestos se eliminan por la vía biliar, lo que también mejora el estudio de los trastornos pertinentes. La gran exactitud diagnóstica de la esteatosis hepática (cap. 152) por parte de la RM evita, en ocasiones, una biopsia

booksmedicos.org

innecesaria, sobre todo en casos de infiltración grasa focal, que simula una metástasis. La RM posee también sensibilidad para detectar la sobrecarga de hierro dentro del hígado y de otros órganos, asociada a la hemocromatosis primaria (cap. 212) y a la hemosiderosis secundaria (casi siempre, por transfusiones múltiples). Como ocurre con la TC, la RM ofrece imágenes angiográficas arteriales y venosas de calidad, de tal forma que la angiografía convencional se reserva, en general, para las intervenciones terapéuticas.

No debe administrarse gadolinio a pacientes con una función renal disminuida, dado el riesgo de fibrosis sistémica nefrógena (cap. 267), entidad rara caracterizada por la afectación de la piel, ojos, articulaciones y órganos internos. Se investiga en estos momentos si las nuevas fórmulas de contraste para RM basadas en gadolinio disminuyen este riesgo.

En los últimos años hay tres estudios especializados con RM que han modificado de forma llamativa la práctica clínica. La CPRM, una técnica de imágenes muy potenciadas en T2 para el estudio diagnóstico no invasivo de la vía biliar y los conductos pancreáticos, no se basa en la administración de contraste, sino en la presencia de líquido estático.[8] La CPRM puede constituir una herramienta útil para el cribado de los aspirantes más idóneos a técnicas terapéuticas más invasivas, como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o la colangiografía transhepática percutánea (fig. 133-9). La CPRM facilita el diagnóstico de la obstrucción ductal biliar y pancreática, la coledocolitiasis, la colangitis esclerosante primaria y trastornos quísticos como la enfermedad de Caroli. La colangiografía por RM potenciada en T1, con administración intravenosa de medios de contraste de excreción biliar, facilita el estudio de fugas biliares, de forma análoga a la gammagrafía hepatobiliar.

La enterografía por RM se ha erigido en la modalidad preferida para examinar la actividad en los pacientes con enfermedad de Crohn (cap. 141). Al no emitir radiaciones ionizantes, resulta muy adecuada para pacientes jóvenes que precisan exploraciones múltiples a lo largo de la vida. Se administran medios de contraste por vía oral, como polietilenglicol o preparaciones de bario no absorbibles con una concentración baja, para distender el intestino delgado. De ordinario, se dan espasmolíticos para reducir el peristaltismo intestinal. Al igual que en la TC, las imágenes obtenidas con la administración intravenosa de contraste y una breve pausa respiratoria permiten evaluar el realce o engrosamiento de la mucosa y de la pared que denota enfermedad activa. A diferencia de la TC, la RM muestra las características intrínsecas de la señal en las imágenes potenciadas en T2, lo que mejora la especificidad y distingue la inflamación activa de la enfermedad fibroestenótica crónica (fig. 133-10).

El empleo de quimiorradioterapia neoadyuvante, en lugar de adyuvante, frente al cáncer rectal en estadios II a IV, ha hecho que la estadificación por RM resulte una prueba preoperatoria esencial[9] antes de la resección quirúrgica. Se prefiere la RM a la ecoendoscopia rectal para establecer la relación entre el cáncer y la fascia mesorrectal y para detectar los ganglios linfáticos pélvicos laterales que no se ven en la ecografía debido al limitado campo de visión (fig. 133-11).

TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS

La ecografía, la TC, la radioscopia e incluso las técnicas de RM se han utilizado para guiar una amplia gama de intervenciones abdominales. La biopsia percutánea guiada por imagen, sea con aguja fina o gruesa, es una técnica bastante segura que suele efectuarse para el diagnóstico microscópico anatomopatológico[10] y que ha reducido de forma notable la necesidad de la biopsia abierta. Otras técnicas no vasculares frecuentes con guía de imagen son el drenaje de abscesos, las intervenciones biliares, la gastrostomía y la ablación tumoral. En los abscesos peridiverticulares y periapendiculares, el drenaje guiado por TC simplifica, a menudo, el abordaje quirúrgico definitivo y convierte una operación urgente de alto riesgo en una modalidad programada más segura. Las intervenciones biliares comprenden el acceso transhepático a un sistema obstruido para la colocación de endoprótesis o el drenaje externo y la colocación de un tubo de colecistostomía. La ablación tumoral percutánea guiada por TC o ecografía es una técnica en rápida evolución, que resulta muy útil cuando el paciente es mal candidato quirúrgico o como complemento de la resección quirúrgica de otras lesiones.[11] Se han empleado diversos métodos de ablación, por ejemplo con ondas de radiofrecuencia, alcohol, microondas o frío (crioablación).

La angiografía diagnóstica convencional se ha visto reemplazada, en gran medida, por las técnicas no invasivas de TC y RM, si bien la angiografía directa con catéter constituye todavía una técnica esencial para la aplicación de diversos tratamientos. Las intervenciones vasculares comprenden la angioplastia, la colocación de endoprótesis, la embolización y la trombólisis. La colocación de DPIT (cap. 153) es una modalidad angiográfica frecuente para pacientes con hipertensión portal complicada con varices sangrantes o ascitis refractaria. La colocación de una DPIT establece

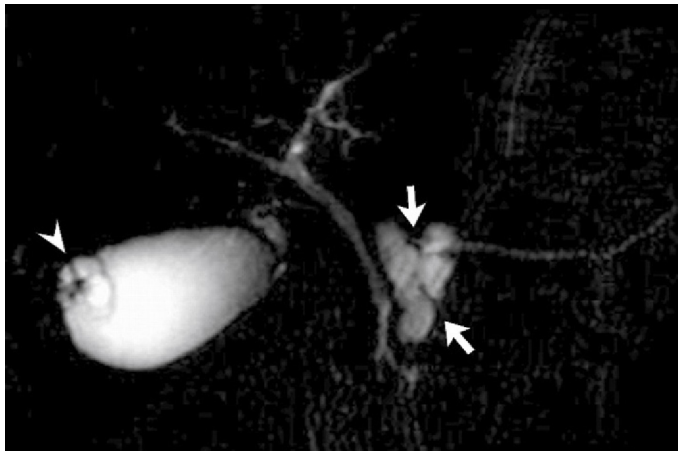

FIGURA 133-9. Neoplasia mucinosa papilar intraductal del páncreas en la CPRM. La imagen de la RM muy potenciada en T2 muestra una lesión quística lobulada en la cabeza del páncreas *(flechas)* que representa una neoplasia mucinosa papilar intraductal en un conducto secundario. Se aprecia la irregularidad focal leve de la vesícula *(punta de flecha)*, compatible con una formación de adenomiomatosis fúndica. Los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos son normales.

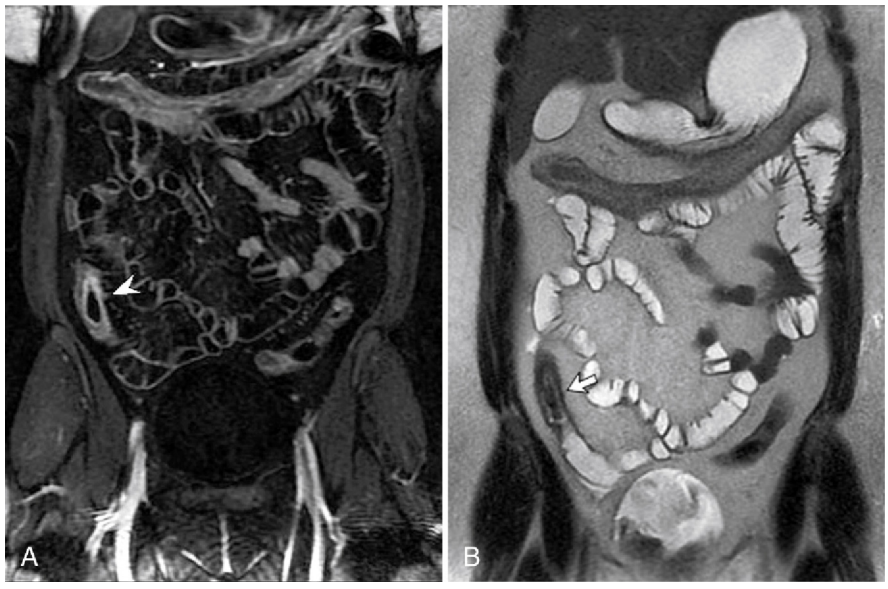

FIGURA 133-10. Enfermedad de Crohn activa en la enterografía por RM. A. La imagen volumétrica frontal tridimensional de eco de gradiente, potenciada en T1, obtenida con pausa respiratoria, administración dinámica de gadolinio y saturación de la grasa, muestra un engrosamiento y realce de la pared *(punta de flecha)* de un segmento anómalo del íleon terminal. **B.** En la imagen frontal bidimensional de disparo único, con eco de espín rápido potenciada en T2, se aprecia un aumento de la señal en esta zona *(flecha)* que denota edema y enfermedad activa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 133-11. Estadificación preoperatoria del cáncer rectal mediante RM. La imagen T2 con eco de espín rápido indica el margen claro entre la fascia mesorrectal *(punta de flecha)* y el cáncer primario *(flecha)*, así como una metástasis ganglionar *(triángulo)*.

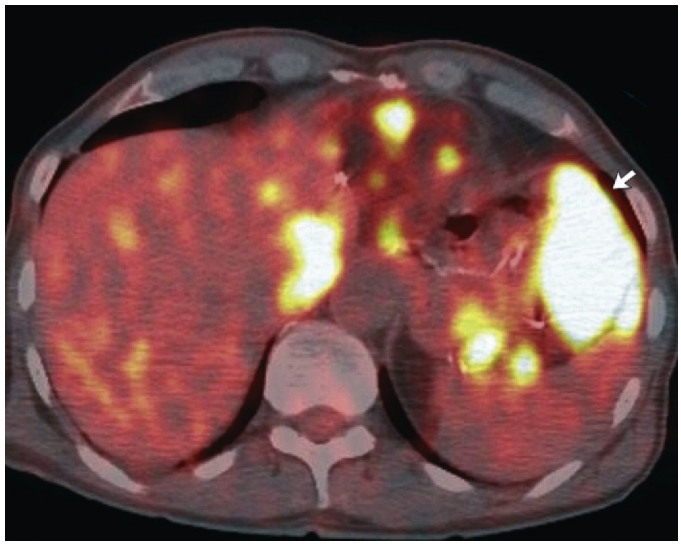

FIGURA 133-12. Tumor metastásico del estroma gastrointestinal (GIST) en una PET/TC. La imagen transversal fusionada de PET-TC revela una masa hipermetabólica dominante *(flecha)* que representa un GIST gástrico. Los focos hipermetabólicos peritoneales y hepáticos múltiples, más pequeños, son compatibles con metástasis. Se aprovecha aquí la información funcional de la PET combinada con la capacidad de localización anatómica de la TC.

una comunicación de baja presión entre los sistemas venosos portal y hepático. La quimioembolización es una medida paliativa para casos de enfermedad hepática maligna avanzada, tanto primaria como metastásica.

MEDICINA NUCLEAR (GAMMAGRAFÍA)

Con la aparición de la PET-TC para la evaluación oncológica, hoy la medicina nuclear adquiere más relevancia que nunca en el estudio por imagen del abdomen. La PET-TC es una herramienta diagnóstica poderosa que combina las imágenes funcionales y anatómicas. La PET ayuda a la estadificación inicial y a la evaluación de la respuesta al tratamiento de una gran variedad de tumores primarios malignos, sobre todo si se combina con la TC (fig. 133-12). En la actualidad, las imágenes clínicas de la PET se suelen obtener con la ^{18}F-fluorodesoxiglucosa, pero también se utilizan otros compuestos emisores de positrones con fines concretos. La PET-RM también es otra modalidad combinada más reciente.[12]

Para el estudio de las enfermedades del tubo digestivo y hepatobiliares se emplean otras técnicas de medicina nuclear. La inyección de eritrocitos marcados con tecnecio 99m constituye una prueba valiosa en las hemorragias digestivas. Entre las ventajas que tiene la aplicación en primer lugar de esta prueba diagnóstica se encuentran su naturaleza no invasiva, su gran sensibilidad frente al sangrado activo y la capacidad de repetir la prueba horas después sin necesidad de administrar otra inyección. Los inconvenientes son la localización anatómica relativamente mala y la falta de utilidad terapéutica. El uso de la gammagrafía con eritrocitos marcados para el diagnóstico del hemangioma cavernoso hepático ha disminuido mucho gracias a los avances de la TC y de la RM. La gammagrafía hepatobiliar sigue siendo útil en casos dudosos de colecistitis, sobre todo alitiásica, y puede confirmar una posible fuga biliar. La gammagrafía con ^{111}In-octreótido ayuda al diagnóstico, estadificación y seguimiento de los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo, como el carcinoide o los tumores de las células de los islotes pancreáticos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Kim K, Kim YH, Kim SY, et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med.* 2012;366:1596-1605.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

134 ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL

PANKAJ JAY PASRICHA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

IMPORTANCIA Y USO DE LA ENDOSCOPIA

Los avances tecnológicos en radiología y endoscopia han transformado radicalmente la medicina en las últimas décadas. Por su notable accesibilidad, el tracto gastrointestinal, tal vez más que ningún otro sistema orgánico, se ha beneficiado especialmente de los progresos en el ámbito de la endoscopia. Las principales ventajas de las técnicas endoscópicas en relación con la radiografía de contraste para evaluar las enfermedades del tracto alimentario son la visualización directa, que permite una valoración más precisa y sensible de las lesiones mucosas; la posibilidad de obtener muestras de biopsia de lesiones superficiales; y la capacidad de proceder a intervenciones terapéuticas. Tales ventajas hacen que la endoscopia sea el procedimiento de elección en la mayor parte de los casos en los que se sospechan lesiones mucosas o crecimientos celulares anómalos. Por su parte, la tomografía computarizada (TC) y, ocasionalmente, la radiografía con contraste pueden estar indicadas en la detección de distorsiones intrínsecas o extrínsecas de la anatomía, tales como vólvulos, invaginaciones, estenosis o cambios postoperatorios complicados (cap. 133).

En el frente terapéutico, la técnica endoscópica (transoral o transrectal) está reemplazando cada vez más a los métodos quirúrgicos tradicionales, más cruentos; se espera que esta tendencia crezca en los años venideros. En este contexto, el endoscopio flexible se está erigiendo con rapidez en una herramienta esencial tanto para gastroenterólogos como para cirujanos.

INSTRUMENTOS Y TÉCNICAS

Las técnicas endoscópicas y sus aplicaciones terapéuticas se describen en la tabla 134-1.

Endoscopia luminal convencional e inalámbrica

El endoscopio gastrointestinal moderno es un «videoscopio» con un dispositivo de acoplamiento de carga (CCD) en su punta. El propio endoscopio está unido a una fuente de luz y a un procesador de vídeo y la imagen se representa en uno o más monitores. El cable endoscópico no solo transporta los elementos ópticos para la visualización, sino que también dispone de conductos con diversas funciones, como la insuflación de aire, la irrigación de agua, la aspiración o el paso de dispositivos diagnósticos y terapéuticos.

La endoscopia ya no requiere un cable luminoso. La cápsula endoscópica, una cápsula de plástico desechable del mismo tamaño que una pastilla vitamínica grande, contiene un chip de videoimagen, baterías y un transmisor de radio que envía las imágenes de

booksmedicos.org



FIGURA 133-11. Estadificación preoperatoria del cáncer rectal mediante RM. La imagen T2 con eco de espín rápido indica el margen claro entre la fascia mesorrectal *(punta de flecha)* y el cáncer primario *(flecha)*, así como una metástasis ganglionar *(triángulo)*.

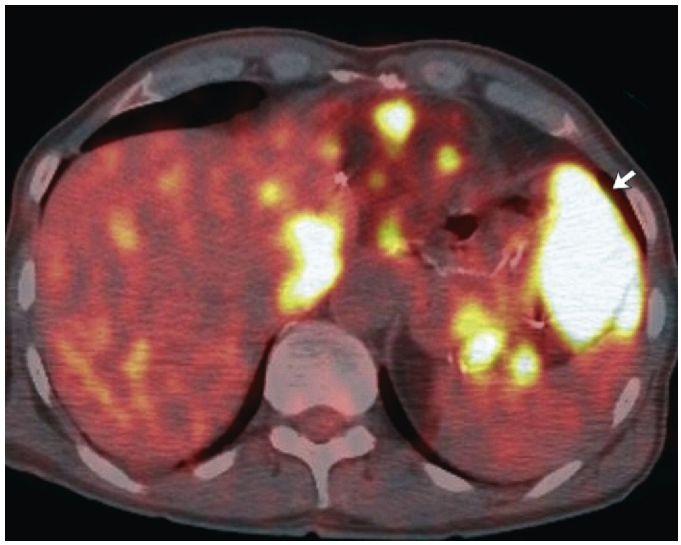

FIGURA 133-12. Tumor metastásico del estroma gastrointestinal (GIST) en una PET/TC. La imagen transversal fusionada de PET-TC revela una masa hipermetabólica dominante *(flecha)* que representa un GIST gástrico. Los focos hipermetabólicos peritoneales y hepáticos múltiples, más pequeños, son compatibles con metástasis. Se aprovecha aquí la información funcional de la PET combinada con la capacidad de localización anatómica de la TC.

una comunicación de baja presión entre los sistemas venosos portal y hepático. La quimioembolización es una medida paliativa para casos de enfermedad hepática maligna avanzada, tanto primaria como metastásica.

MEDICINA NUCLEAR (GAMMAGRAFÍA)

Con la aparición de la PET-TC para la evaluación oncológica, hoy la medicina nuclear adquiere más relevancia que nunca en el estudio por imagen del abdomen. La PET-TC es una herramienta diagnóstica poderosa que combina las imágenes funcionales y anatómicas. La PET ayuda a la estadificación inicial y a la evaluación de la respuesta al tratamiento de una gran variedad de tumores primarios malignos, sobre todo si se combina con la TC (fig. 133-12). En la actualidad, las imágenes clínicas de la PET se suelen obtener con la ^{18}F-fluorodesoxiglucosa, pero también se utilizan otros compuestos emisores de positrones con fines concretos. La PET-RM también es otra modalidad combinada más reciente.[12]

Para el estudio de las enfermedades del tubo digestivo y hepatobiliares se emplean otras técnicas de medicina nuclear. La inyección de eritrocitos marcados con tecnecio 99m constituye una prueba valiosa en las hemorragias digestivas. Entre las ventajas que tiene la aplicación en primer lugar de esta prueba diagnóstica se encuentran su naturaleza no invasiva, su gran sensibilidad frente al sangrado activo y la capacidad de repetir la prueba horas después sin necesidad de administrar otra inyección. Los inconvenientes son la localización anatómica relativamente mala y la falta de utilidad terapéutica. El uso de la gammagrafía con eritrocitos marcados para el diagnóstico del hemangioma cavernoso hepático ha disminuido mucho gracias a los avances de la TC y de la RM. La gammagrafía hepatobiliar sigue siendo útil en casos dudosos de colecistitis, sobre todo alitiásica, y puede confirmar una posible fuga biliar. La gammagrafía con ^{111}In-octreótido ayuda al diagnóstico, estadificación y seguimiento de los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo, como el carcinoide o los tumores de las células de los islotes pancreáticos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Kim K, Kim YH, Kim SY, et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med.* 2012;366:1596-1605.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

134 ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL

PANKAJ JAY PASRICHA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

IMPORTANCIA Y USO DE LA ENDOSCOPIA

Los avances tecnológicos en radiología y endoscopia han transformado radicalmente la medicina en las últimas décadas. Por su notable accesibilidad, el tracto gastrointestinal, tal vez más que ningún otro sistema orgánico, se ha beneficiado especialmente de los progresos en el ámbito de la endoscopia. Las principales ventajas de las técnicas endoscópicas en relación con la radiografía de contraste para evaluar las enfermedades del tracto alimentario son la visualización directa, que permite una valoración más precisa y sensible de las lesiones mucosas; la posibilidad de obtener muestras de biopsia de lesiones superficiales; y la capacidad de proceder a intervenciones terapéuticas. Tales ventajas hacen que la endoscopia sea el procedimiento de elección en la mayor parte de los casos en los que se sospechan lesiones mucosas o crecimientos celulares anómalos. Por su parte, la tomografía computarizada (TC) y, ocasionalmente, la radiografía con contraste pueden estar indicadas en la detección de distorsiones intrínsecas o extrínsecas de la anatomía, tales como vólvulos, invaginaciones, estenosis o cambios postoperatorios complicados (cap. 133).

En el frente terapéutico, la técnica endoscópica (transoral o transrectal) está reemplazando cada vez más a los métodos quirúrgicos tradicionales, más cruentos; se espera que esta tendencia crezca en los años venideros. En este contexto, el endoscopio flexible se está erigiendo con rapidez en una herramienta esencial tanto para gastroenterólogos como para cirujanos.

INSTRUMENTOS Y TÉCNICAS

Las técnicas endoscópicas y sus aplicaciones terapéuticas se describen en la tabla 134-1.

Endoscopia luminal convencional e inalámbrica

El endoscopio gastrointestinal moderno es un «videoscopio» con un dispositivo de acoplamiento de carga (CCD) en su punta. El propio endoscopio está unido a una fuente de luz y a un procesador de vídeo y la imagen se representa en uno o más monitores. El cable endoscópico no solo transporta los elementos ópticos para la visualización, sino que también dispone de conductos con diversas funciones, como la insuflación de aire, la irrigación de agua, la aspiración o el paso de dispositivos diagnósticos y terapéuticos.

La endoscopia ya no requiere un cable luminoso. La cápsula endoscópica, una cápsula de plástico desechable del mismo tamaño que una pastilla vitamínica grande, contiene un chip de videoimagen, baterías y un transmisor de radio que envía las imágenes de

booksmedicos.org

TABLA 134-1 TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS Y APLICACIONES GENERALES

TÉCNICA ENDOSCÓPICA	APLICACIONES TERAPÉUTICAS
ENDOSCOPIA LUMINAL	
Técnicas frecuentes	Hemostasia
Esofagogastroduodenoscopia	Reparación luminal (dilatación, ablación, colocación de endoprótesis)
Colonoscopia	Extirpación de una lesión (p. ej., polipectomía, ablación de la mucosa)
Sigmoidoscopia flexible	Provisión de acceso (gastrostomía y yeyunostomía endoscópica percutánea)
Técnicas menos frecuentes	Fortalecimiento de barrera (técnicas antirreflujo)
Enteroscopia	
Endoscopia con cápsula	
IMAGEN PANCREATOBILIAR	
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	Extirpación de lesión (cálculo) Reparación luminal (dilatación, colocación de endoprótesis) Provisión de acceso (esfinterectomía) Drenaje (bilis, seudoquiste pancreático)
IMAGEN TRANSLUMINAL	
Ecografía endoscópica	Bloqueo analgésico Liberación de agentes terapéuticos (experimental)

manera inalámbrica a un dispositivo que porta el paciente a modo de cinturón. Al terminar el procedimiento, se descarga la información en una computadora y la cápsula es eliminada de manera inocua con las heces. La cápsula endoscópica ha facilitado el estudio sistemático del intestino delgado en toda su extensión, toda una proeza, que resultaba a veces imposible con la instrumentación convencional. Se han concebido variantes de la cápsula endoscópica para el estudio de imagen del esófago y el colon, pero no se ha establecido la utilidad de estas cápsulas en la práctica clínica habitual.

Imagen de órganos auxiliares: colangiografía y pancreatografía retrógrada endoscópica

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) utiliza un endoscopio de visión lateral que accede a la segunda parte del duodeno, donde se introduce un pequeño catéter en el conducto colédoco o en el pancreático con el fin de inyectar medio de contraste radiográfico bajo control radioscópico. La canulación y la consecución de imágenes satisfactorias se alcanzan en un 95% de los casos. En determinadas circunstancias, también puede introducirse un endoscopio de calibre fino en el conducto que se desea explorar (colangioscopia o pancreatoscopia) para visualizar directamente la enfermedad intraductal.

Imagen mural y transmural: ecografía endoscópica

Un transductor endoscópico colocado en la punta de un endoscopio flexible o una sonda ecográfica independiente insertados a través del conducto de un endoscopio normal permiten obtener imágenes de lesiones del espesor de la pared intestinal y de los ganglios linfáticos adyacentes, estructuras vasculares y órganos vecinos, como el páncreas. La ecografía endoscópica (EE) permite guiar la aspiración con aguja fina de lesiones sospechosas con una precisión mayor que la ecografía o la TC de abdomen.

COMPLICACIONES Y PREPARACIÓN PREENDOSCÓPICA

La endoscopia diagnóstica es una técnica esencialmente segura y bien tolerada.[1] Puede realizarse bajo sedación consciente, inducida con una combinación de benzodiacepinas y narcóticos o, como se observa cada vez más en EE. UU., con propofol. Pese a que el propofol induce una sedación más profunda en menos tiempo, así como una recuperación rápida (cap. 432), añade un costo significativo a la intervención, sobre todo porque se requiere monitorización anestésica. Es posible que algunos de estos problemas se solucionen mediante la reciente aprobación por la Food and Drug Administration de un sistema semiautomático, asistido por ordenador, para la administración y monitorización del propofol.

Aunque es poco frecuente, pueden presentarse complicaciones (tabla 134-2), que deben ser cuidadosamente explicadas al paciente durante el proceso de consentimiento informado.[2,3] En general, antes de la endoscopia no son necesarias pruebas hematológicas, radiografías ni electrocardiogramas, a no ser que la anamnesis y la exploración física detalladas indiquen posibles problemas hematológicos, cardiovasculares, pulmonares y de las vías respiratorias. Las mujeres en edad fértil han de ser consultadas sobre la posibilidad de embarazo y sometidas a las pruebas pertinentes si existen dudas al respecto.

El riesgo de las endoscopias diagnósticas, biopsias de mucosa incluidas, se considera lo suficientemente bajo como para no retirar los anticoagulantes.

TABLA 134-2 COMPLICACIONES DE LA ENDOSCOPIA

COMPLICACIÓN DE LA ENDOSCOPIA	INCIDENCIA (%)	PROFILAXIS ESPECÍFICAS
COMPLICACIONES GENERALES		
Complicaciones relacionadas principalmente con la sedación (depresión cardiovascular y respiratoria, aspiración)	0,6-0,7	Protección de las vías respiratorias en caso de hemorragia gastrointestinal alta masiva Evaluación médica previa a la técnica, control durante y después de la técnica Consulta a anestesiología en pacientes de alto riesgo
Perforación	0,1-0,3 (endoscopia alta) 0,14-0,25 (colonoscopia)	Ninguna (excepto desarrollo cuidadoso de la técnica)
Hemorragia	0,3 (endoscopia alta) 0,7-2,5 (polipectomía)	Cuidadosa valoración de riesgos y beneficios Suspensión o reducción del uso de anticoagulantes antes de realizar técnicas de alto riesgo
Bacteriemia y complicaciones infecciosas (endocarditis, ascitis bacteriana)	< 0,1	Antibióticos para pacientes con riesgo de endocarditis (con válvulas artificiales, derivaciones pulmonares-sistémicas o antecedentes de endocarditis), con injertos vasculares sintéticos y con ascitis bacteriana (cirróticos)
Muerte	0,6 (endoscopia alta) 0,2 (colonoscopia)	
COMPLICACIONES ASOCIADAS A TÉCNICAS ESPECIALIZADAS		
Pancreatitis (CPRE)	3-20	Indometacina rectal
Colangitis (CPRE)	0,1-2	Antibióticos previos a la técnica
Infecciones de heridas (GEP)	3-4	Antibióticos previos a la técnica

CPRE = colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; GEP = gastrostomía endoscópica percutánea.

Por razones análogas, el cribado colonoscópico se puede efectuar sin suspender el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos. La decisión de suspender los anticoagulantes y los antiagregantes ha de individualizarse ante una intervención programada de alto riesgo. En función del riesgo tromboembólico subyacente, algunos enfermos precisan un tratamiento «de transición» con algún tipo de heparina (caps. 38 y 431). Si el enfermo sufre una hemorragia aguda, se puede plantear el tratamiento con algún antídoto o la reposición de plaquetas (caps. 171 a 175).

La CPRE comporta el riesgo más alto de complicaciones graves, pues aparece pancreatitis en el 5% de los casos. La mayoría de los expertos coloca, como cautela razonable, una endoprótesis pancreática pasajera en los casos de alto riesgo. La profilaxis con indometacina por vía rectal (dos supositorios de 50 mg inmediatamente después de terminar la intervención) reduce la pancreatitis pos-CPRE casi en un 50%[A1] y se está convirtiendo en norma.

INDICACIONES ESPECÍFICAS

La mayoría de las indicaciones de endoscopia gastrointestinal se basan en los síntomas de presentación del paciente (p. ej., disfagia, hemorragia o diarrea). En ciertos casos, en cambio, la endoscopia es necesaria para evaluar lesiones específicas detectadas mediante otras técnicas de imagen diagnósticas, por ejemplo, úlceras gástricas o pólipos de colon hallados en un tránsito baritado. Por último, la endoscopia de valoración selectiva (detección selectiva endoscópica) se realiza con frecuencia en personas asintomáticas, en función de su posible riesgo de padecer alteraciones frecuentes y previsibles, tales como cáncer de colon (v. más adelante).

Implícita en la decisión de realizar una endoscopia está la premisa de que debe servir como orientación para la futura estrategia de tratamiento. En la evaluación de los síntomas gastrointestinales, varias son las preguntas que deben plantearse tanto el médico que remite al paciente para el procedimiento como el endoscopista. Cabe citar entre ellas qué pacientes necesitan ser sometidos a endoscopia, cuándo ha de realizarse, qué es lo que debe buscar el endoscopista o qué tratamiento endoscópico ha de plantearse, si es el caso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

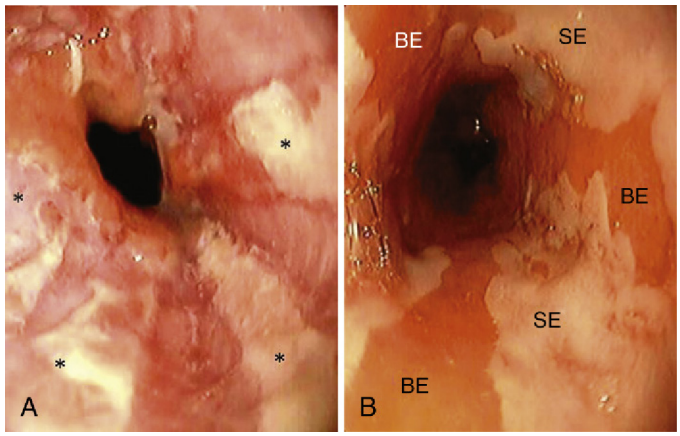

FIGURA 134-1. **Esofagitis por reflujo grave (A) con eritema mucoso y úlceras lineales con exudados amarillos *(asteriscos).* Se cree que estos cambios conducen con el tiempo a esófago de Barrett (B), en el que el epitelio escamoso (SE) blanco normal es reemplazado por epitelio cilíndrico rojo (BE). Las imágenes de ejemplo corresponden a pacientes diferentes.**

Reflujo gastroesofágico y pirosis (caps. 138 y 139)

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un trastorno muy frecuente en la población general. El hecho de que su síntoma cardinal, la pirosis, sea relativamente específico de esta alteración justifica un planteamiento empírico del tratamiento, que incluya una combinación de modificaciones en el estilo de vida y la administración de fármacos, sean estos prescritos con o sin receta. Así pues, la endoscopia no es necesaria para establecer el diagnóstico de ERGE. En realidad, los hallazgos normales de la endoscopia no descartan el diagnóstico de ERGE, ya que la sensibilidad global de la endoscopia en esta enfermedad es del orden del 70%. Si es necesario, puede estar indicada una valoración complementaria mediante manometría esofágica ambulatoria y monitorización ambulatoria del pH para establecer el diagnóstico. Sin embargo, hay diversas circunstancias en las que la realización de una endoscopia puede considerarse para casos de reflujo, incluidos los de los pacientes que presentan síntomas de alarma («banderas rojas»), tales como disfagia, odinofagia, regurgitación, pérdida de peso, hemorragia gastrointestinal o vómitos frecuentes (fig. 134-1). Estos síntomas son indicativos a veces del desarrollo de una complicación relacionada con ERGE (esofagitis erosiva, estenosis o adenocarcinoma) u otros trastornos que puedan enmascararse bajo la forma de esta enfermedad (cáncer esofágico, lesiones gastroduodenales de tipo canceroso o úlcera péptica). Otro grupo de pacientes candidatos a la endoscopia son aquellos que presentan síntomas graves, persistentes o frecuentes de esofagitis y que, en consecuencia, son propensos a posibles complicaciones, tales como la estenosis o el esófago de Barrett, que es la metaplasia intestinal del epitelio esofágico.

Si se detecta un fragmento de longitud significativa de esófago de Barrett (en especial > 3 cm) (v. fig. 134-1), la mayor parte de los expertos recomiendan alguna forma de endoscopia de vigilancia periódica, ya que estos pacientes presentan un riesgo elevado de desarrollo de adenocarcinoma. Una vez detectado, el esófago de Barrett (cap. 138) no suele remitir aunque se proceda a un adecuado control del reflujo, sea mediante fármacos o con procedimientos quirúrgicos. En los pacientes con displasia de alto grado relacionada con esófago de Barrett y que presentan alto riesgo de cáncer, la ablación o la resección endoscópicas pueden ser alternativas potencialmente eficaces a la esofagectomía quirúrgica.[A2] La ablación puede realizarse mediante diversas modalidades como radiofrecuencia, crioterapia, cauterización eléctrica, coagulación con plasma de argón, láser de alta energía, radiofrecuencia y tratamiento fotodinámico. Una alternativa a la ablación es la resección mucosa endoscópica, consistente en la resección en bloque de la mucosa, destinada a favorecer el análisis anatomopatológico completo y a minimizar el riesgo de recrecimiento del revestimiento mucoso anómalo.

Ciertas técnicas endoscópicas constituyen una posible alternativa a la fundoplicatura quirúrgica cuando el reflujo no responde satisfactoriamente al tratamiento conservador.[4] Se trata de métodos que, por ejemplo, proporcionan energía térmica al esfínter esofágico inferior o que estrechan el área «valvular» gastroesofágica. Otras técnicas con las que se efectúan ensayos clínicos se basan en la estimulación eléctrica mediante electrodos implantables.

La pirosis de los pacientes inmunodeprimidos suele denotar una infección esofágica por un microorganismo oportunista, como *Candida albicans,* citomegalovirus o herpesvirus. Dado que la mayoría de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y esofagitis padecen candidiasis, en ocasiones está justificada la administración de un ciclo de tratamiento antifúngico. No obstante, los pacientes que no respondan a este planteamiento deben, en la mayor parte de los casos, someterse a endoscopia y biopsia para establecer un tratamiento más específico.

Disfagia (cap. 138)

La disfagia puede considerarse con frecuencia orofaríngea, en función de los signos clínicos de regurgitación nasal, aspiración laríngea o dificultad para hacer que el bolo alimentario abandone la cavidad oral. Estos síntomas suelen asociarse a una lesión en el sistema nervioso central o periférico. Aunque es frecuente la práctica de la endoscopia en pacientes con disfagia, la videofluoroesofagografía (deglución de bario modificado o cinesofagografía) es la técnica de elección, ya que permite obtener una evaluación plano por plano de la rápida secuencia de acontecimientos que se registra en el paso del bolo alimentario de la boca al esófago. Entre las causas habituales de disfagia en el cuerpo esofágico se cuentan procesos tanto malignos como benignos (estenosis pépticas secundarias a reflujo, anillo de Schatzki) y alteraciones de la motilidad. La exploración endoscópica se considera obligatoria en todos los pacientes que presentan disfagia esofágica. No obstante, la esofagografía con contraste también puede resultar de utilidad. Esta técnica proporciona una orientación para las endoscopias que se prevé que resulten complicadas (p. ej., en un paciente con divertículo o estenosis compleja), detecta posibles trastornos de la motilidad y, en ocasiones, permite hallar estenosis que no se aprecian en la endoscopia (el diámetro de la sonda es del orden de los 10 mm o menos, mientras que ciertas estenosis sintomáticas suelen ser considerablemente más anchas).

Las opciones de tratamiento endoscópico son diversas para las numerosas causas de disfagia esofágica. Los tumores pueden ser extirpados por medios térmicos (cauterio o láser) o bien se les puede aplicar una endoprótesis. Las endoprótesis metálicas expandibles se han convertido en el procedimiento paliativo de elección para la mayor parte de los pacientes con cáncer esofágico sintomático. Las lesiones benignas del esófago, tales como estenosis o anillos, también pueden dilatarse endoscópicamente, en general con excelentes resultados. Por último, algunas alteraciones de la motilidad, como la acalasia, pueden ser tratados en endoscopia mediante el uso de dilatadores de balón grandes para el esfínter esofágico inferior, o, en el caso de pacientes de alto riesgo, mediante inyección local de toxina botulínica.

Dispepsia (cap. 137)

La dispepsia, que es una forma crónica o recidivante de dolor o molestia localizada en el abdomen superior, es una alteración frecuente, producida por diversos trastornos, entre los que se cuentan la úlcera péptica, la esofagitis por reflujo, los cálculos biliares, la dismotilidad gástrica y, menos frecuentemente, el cáncer gástrico o esofágico. No obstante, hasta un 60% de los pacientes con dispepsia crónica (> 3 meses) pertenecen a la denominada categoría de los trastornos funcionales, en la que no existe explicación estructural o bioquímica definida para los síntomas. Aunque la gastritis por *Helicobacter pylori* se observa con frecuencia en estos enfermos, no existe una evidencia definitiva que demuestre una relación causa-efecto entre estos dos hallazgos. En el caso de que sea necesario realizar una prueba diagnóstica, en ocasiones con obtención de biopsias para la detección de *H. pylori,* la endoscopia es claramente el procedimiento de elección (v. fig. 139-2), con una precisión del orden del 90% (muy superior al 65% de la radiografía de doble contraste). Dado que la dispepsia es un trastorno recidivante y que los pacientes que no responden al tratamiento empírico casi siempre acaban siendo sometidos a una endoscopia en última instancia, numerosos especialistas en gastroenterología optan por la endoscopia precoz, aunque solo sea para poder tranquilizar al paciente sobre la normalidad de su exploración.

Hemorragia gastrointestinal alta (cap. 135)

La enfermedad ácido-péptica (que incluye úlceras, erosiones y gastritis), la hemorragia varicosa y los desgarros de Mallory-Weiss son responsables de la mayoría de los casos de hemorragia gastrointestinal alta. Otras lesiones menos frecuentes, pero también significativas, son los angiomas, la ectasia vascular gástrica («estómago de sandía») y la más infrecuente lesión de Dieulafoy (producida por una arteria superficial que erosiona la mucosa intestinal). Por último, los cánceres gastrointestinales superiores se asocian de forma ocasional a hemorragias significativas. La endoscopia es obligatoria en todos los pacientes que presentan este tipo de hemorragia, con la excepción de los enfermos terminales en los que el resultado de la misma puede no tener la importancia suficiente para intervenir a posteriori. Mediante endoscopia es posible localizar la ubicación de la hemorragia en el 95% de los casos y su rendimiento es claramente superior al de la radiografía de contraste (que presenta un nivel de precisión de solo entre el 75 y el 80% de los casos). El aspecto endoscópico de las lesiones hemorrágicas además puede ayudar a predecir el riesgo de resangrado, facilitando la selección y el proceso de tratamiento. En la mayor parte de los casos, la hemorragia puede ser controlada de manera eficaz durante la fase inicial de la exploración endoscópica. Se reduce así el riesgo de resangrado, lo que redunda en una reducción de la duración de la hospitalización y de la necesidad de tener que optar por la cirugía.

En general, la endoscopia ha de llevarse a cabo solamente después de la correspondiente estabilización de los parámetros hemodinámicos y respiratorios. La función del lavado gástrico antes de la endoscopia es objeto de controversia. Algunos endoscopistas prefieren realizarlo ocasionalmente si utilizan una sonda de calibre ancho, mientras que otros prefieren evitar este método de preparación, por temor a generar algún tipo de artefacto. La mayor o menor inmediatez de la endoscopia subsiguiente al lavado depende de dos factores: la gravedad de la hemorragia y el nivel de riesgo del

booksmedicos.org

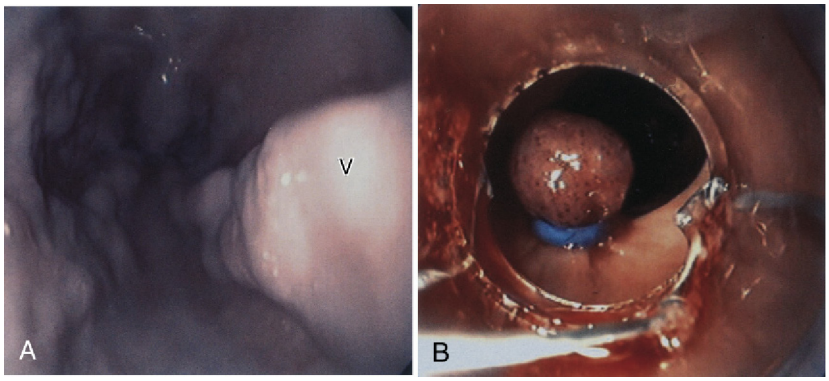

FIGURA 134-2. **Imagen endoscópica de varices esofágicas (A) en la pared del esófago (V). B. Imagen de una variz ligada endoscópicamente mediante una banda.**

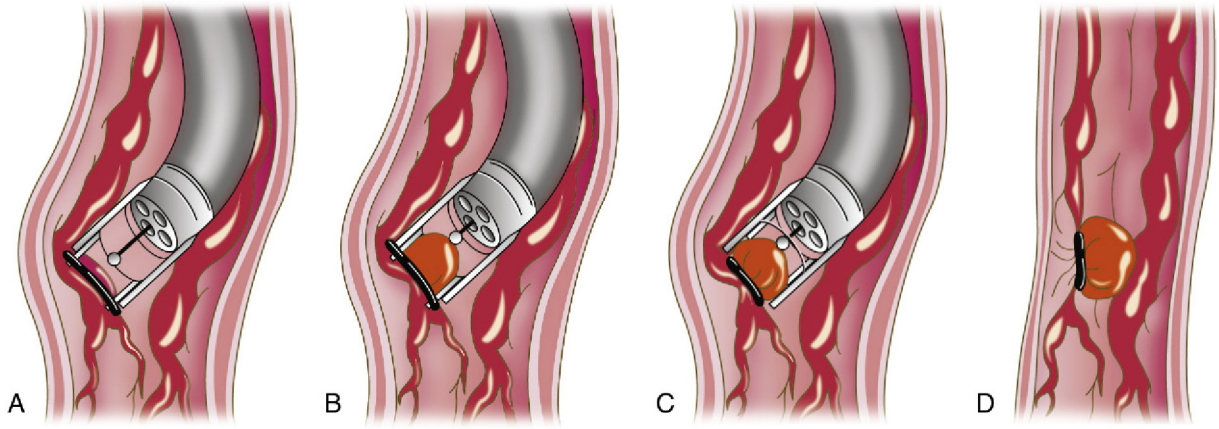

FIGURA 134-3. **Técnica de ligadura endoscópica de varices. A. El endoscopio, al que se fija un dispositivo de ligadura, es puesto en contacto con la variz justo por encima de la unión gastroesofágica. B. Se aplica succión, retrayendo la mucosa que contiene la variz hacia el espacio vacío creado al final del endoscopio por el dispositivo de ligadura. C. Se tira del cable de tracción colocando la banda alrededor del tejido aspirado. D. Ligadura completada.**

paciente. Los pacientes con hemorragia activa, persistente o grave (> 3 unidades de sangre) deben ser sometidos a endoscopia urgente. En este tipo de pacientes, la endoscopia se realiza preferentemente en la unidad de cuidados intensivos, debido a que presentan un especial riesgo de aspiración y pueden requerir intubación de emergencia para protección respiratoria y ventilación. Los pacientes con una hemorragia más lenta o inactiva pueden ser sometidos a endoscopia de forma «semiprogramada» (generalmente en un plazo de 12-20 h), aunque en ocasiones se puede proceder a la endoscopia antes incluso en este tipo de pacientes estables (eventualmente en el propio servicio de urgencias), con el fin de que la selección sea más fiable y la gestión de recursos eficaz.[5]

Los vasos sangrantes no varicosos pueden ser tratados por diferentes medios, que incluyen inyección de diferentes tipos de sustancias (adrenalina, solución salina, agentes esclerosantes), coagulación térmica (por láser o por electrocauterización) y procedimientos mecánicos (pinzado). En EE. UU. la opción más generalizada para tratar una úlcera péptica sangrante es una combinación de inyección de adrenalina diluida y electrocoagulación. La hemostasia inicial se alcanza en un 90% de los casos o más. El resangrado, que puede darse hasta en un 20% de las hemorragias, responde aproximadamente en la mitad de las ocasiones a un segundo abordaje endoscópico. Los pacientes que continúan sangrando (que suelen ser los que presentan úlceras de grandes dimensiones en la pared posterior del bulbo duodenal) son habitualmente tratados mediante angiografía (con embolización del vaso sangrante) o quirúrgicamente.

La hemorragia varicosa también es tratada de manera eficaz mediante endoscopia, con tasas de resultados satisfactorios similares a las del tratamiento de la úlcera sangrante (fig. 134-2). La hemostasia mediante ligadura con bandas (fig. 134-3) ha sustituido a los antiguos métodos de escleroterapia debido a un menor número de efectos secundarios. Incluso si la hemostasia endoscópica inicial resulta satisfactoria, la prevención del resangrado a largo plazo requiere un programa de sesiones endoscópicas sucesivas, hasta la confirmación de la completa obliteración de la variz o varices. Los pacientes que no responden al tratamiento endoscópico son considerados candidatos a derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPIT). En pacientes con grandes varices esofágicas que nunca han sangrado, los β-bloqueantes se consideran la primera opción de tratamiento, aunque la ligadura con bandas endoscópicas puede ser útil en determinados pacientes.

Hemorragia gastrointestinal baja aguda

La causa más frecuente de hemorragia gastrointestinal baja aguda es la angiodisplasia, seguida por la diverticulosis, las neoplasias y la colitis. En aproximadamente el 10% de los pacientes que presentan hematoquecia, una pequeña lesión intestinal es la

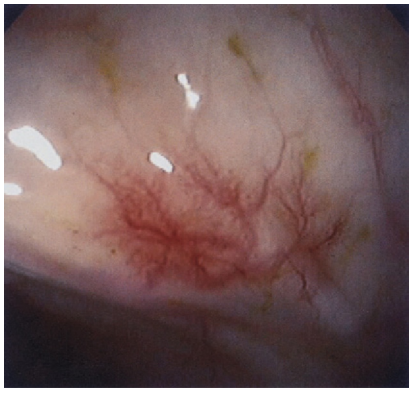

FIGURA 134-4. **Telangiectasia mucosa (malformación arteriovenosa) en el colon. El paciente se presentó con hematoquecia. La lesión fue posteriormente cauterizada por medios endoscópicos.**

responsable del proceso. A diferencia de lo que sucede en la hemorragia gastrointestinal alta, no hay una única prueba que detecte la hemorragia gastrointestinal baja aguda (fig. 134-4). En pacientes jóvenes (menores de 40 años) con hallazgos hemorrágicos menores, las evidencias significativas de un origen anorrectal (p. ej., sangre en la superficie de las heces o al limpiarse después de defecar) pueden justificar la sigmoidoscopia flexible. Por su parte, los pacientes que se presentan con compromiso hemodinámico pueden necesitar en primer lugar una endoscopia alta para descartar una lesión en el tracto gastrointestinal superior (generalmente pospilórica), con hemorragia activa que puede cursar como una hematoquecia. Tradicionalmente, la colonoscopia era la prueba que se recomendaba, una vez que la hemorragia ha aminorado o se ha detenido y que el paciente ha sido sometido a la pertinente purga intestinal. Sin embargo, un inconveniente de retrasar la endoscopia estriba en el hecho de que cuando se encuentra una lesión patológica como, por ejemplo, una malformación arteriovenosa (v. fig. 134-4) o un divertículo, puede ser imposible implicarla de manera fiable en la localización de la hemorragia (la información complementaria obtenida mediante radiografías o mediante gammagrafía resulta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

especialmente importante en esta situación). En consecuencia, algunos expertos recomiendan una endoscopia diagnóstica urgente con escasa o nula preparación en las hemorragias gastrointestinales inferiores agudas y han notificado tasas elevadas de resultados satisfactorios, tanto diagnósticos como terapéuticos. Sin embargo, tales recomendaciones no han sido aceptadas de forma general y su aplicación supone dificultades de orden logístico en numerosos entornos hospitalarios. Si no se puede identificar el foco hemorrágico agudo mediante la endoscopia gastrointestinal alta y baja, para localizar la fuente se prefiere la cápsula endoscópica a la angiografía.[A3]

Hemorragia gastrointestinal oculta o anemia ferropénica

La pérdida de sangre fecal normal suele ser de menos de 2 o 3 ml/día. La mayor parte de las pruebas estándar para sangre oculta en heces detectan pérdidas sanguíneas de solamente 10 ml/día o más. Así pues, aun en el caso de que el resultado de este tipo de pruebas sea negativo, los pacientes con anemia ferropénica y sin otras posibles fuentes de pérdida de sangre han de ser sometidos a una minuciosa evaluación gastrointestinal que, en la mayoría de los casos, descubre una lesión gastrointestinal. Aunque la mayor parte de las lesiones que producen una hemorragia gastrointestinal franca también pueden cursar con una pérdida de sangre oculta, la hemorragia oculta casi nunca debe atribuirse a diverticulosis o hemorroides. La endoscopia siempre es preferible a los estudios radiográficos para la evaluación de pérdidas de sangre ocultas o de anemia ferropénica, debido a su capacidad para detectar lesiones planas, particularmente malformaciones vasculares, que pueden estar presentes en el 6% de los pacientes o más. Si los hallazgos en la endoscopia, tanto alta como baja, son normales, la siguiente prueba es la endoscopia con cápsula, que puede resultar útil para detectar pequeñas lesiones intestinales, como erosiones, tumores o angiomas. Aunque es una contraindicación relativa en pacientes con sospecha de estrechamiento o estenosis del intestino delgado, la endoscopia con cápsula se ha convertido en el procedimiento de elección en pacientes con hemorragia gastrointestinal oculta (que presenten hallazgos normales en la endoscopia alta o baja) y cuando se sospechen posibles lesiones de la mucosa del intestino delgado. Los hallazgos de la endoscopia con cápsula pueden dar paso a la consideración de una posible enteroscopia (con endoscopios especiales asistidos por balón o de avance espiral), mediante la cual se puede, en teoría, acceder a todo el intestino delgado y se puede proceder a la obtención de biopsias o el tratamiento de las lesiones sospechadas.

Neoplasias colorrectales (cap. 193)

La colonoscopia es la prueba más sensible para la detección de masas en el intestino grueso que puedan sospecharse en función de datos clínicos o radiográficos. No obstante, el mayor impacto de la endoscopia en el ámbito de la neoplasia colorrectal se centra en el campo de la detección selectiva y la prevención. La secuencia de progresión de adenoma a carcinoma en el cáncer colorrectal constituye una opción única en lo que a profilaxis se refiere. Así pues, si los programas de detección selectiva pueden identificar a los pacientes con pólipos y estos pólipos son eliminados, el cáncer puede prevenirse en gran medida. Las técnicas seguras y eficaces para proceder a una polipectomía son varias y se diferencian en función del tamaño, la localización y la presencia de pedículo (fig. 134-5). La colonoscopia es una medida que se recomienda actualmente para la detección selectiva de pacientes con un nivel medio de riesgo, es decir, de cualquier persona mayor de 50 años. Se extirpan los pólipos adenomatosos y se inscribe al paciente en un programa de vigilancia con revisiones colonoscópicas periódicas, según la naturaleza y el número de las lesiones iniciales. En general, si no se encuentran pólipos, solo se requieren revisiones colonoscópicas una vez cada 10 años. Se necesitan estrategias de valoración selectiva más agresivas en los pacientes con alto riesgo de padecer cáncer colorrectal, entre los que se cuentan aquellos que manifiestan síntomas hereditarios bien definidos y los que presentan antecedentes de cáncer colorrectal en un familiar de primer grado. Por otra parte, los pacientes con colitis ulcerosa (cap. 141) de larga duración (> 8 años) que afecte al colon completo también presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon, con un incremento cuantificado de entre el 0,5 y el 3% en un plazo de 20 años.

La colonografía por TC (cap. 133), basada en la reconstrucción digital del aspecto endoluminal del colon a partir de los datos de la TC de abdomen, ha reemplazado, de ordinario, al enema opaco como método alternativo de cribado del cáncer de colon.[A4] Sin embargo, no ha sustituido de forma general a la colonoscopia en parte porque omite los pólipos de menor tamaño y en parte porque cualquier anomalía detectada en la colonoscopia por TC exige una revisión colonoscópica.[A5] Su utilidad mayor reside en el cribado de los casos con una colonoscopia incompleta. Actualmente, la visualización del colon con las cápsulas endoscópicas no es adecuada ni se aconseja.

Diarrea crónica (cap. 140)

La endoscopia puede servir de valiosa ayuda en la evaluación de pacientes con diarrea persistente. El momento adecuado para la realización de la endoscopia en estos pacientes depende con frecuencia de las características clínicas de la enfermedad. Los pacientes con diarrea sanguinolenta deben someterse a una endoscopia baja, para determinar si existe una enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141). En la mayoría de los pacientes con diarrea crónica, la endoscopia se realiza a menudo cuando las pruebas de rutina iniciales no permiten establecer un diagnóstico específico. En función de la presentación clínica, es posible recurrir a endoscopia tanto alta como baja. Es posible que un paciente con sospecha de un proceso de malabsorción requiera una endoscopia alta, con biopsias yeyunales o duodenales, con el fin de detectar un esprúe celíaco u otras enfermedades menos frecuentes, como linfoma o enfermedad de Whipple, debido a que la biopsia endoscópica ha reemplazado en gran medida a las biopsias intestinales ciegas en estas enfermedades. Por su parte, los pacientes que padecen una diarrea de etiología secretora deben ser sometidos a una endoscopia con biopsias para detectar una enfermedad inflamatoria intestinal manifiesta u otras variantes más sutiles, como la colitis microscópica o linfocítica, cuyo diagnóstico requiere un cuidadoso examen de las muestras de biopsia.

El abordaje endoscópico de la diarrea en pacientes inmunocomprometidos, como los que padecen infección por VIH, se ve condicionado por el nivel de inmunodepresión y por la necesidad de hallar infecciones tratables. Cuando los resultados de las pruebas de heces de rutina son negativos, los pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 100/mm^3, han de someterse a evaluación endoscópica para detectar patógenos tales como citomegalovirus, integrantes del complejo *Mycobacterium avium* o microsporidios. Las heces de volumen reducido con tenesmo son indicativas de proctocolitis, para la que suele resultar adecuada una sigmoidoscopia (en vez de una colonoscopia completa) con biopsias. En pacientes con síntomas gastrointestinales altos (diarrea de gran volumen, sensación de plenitud y dispepsia) se puede proceder en primer lugar a endoscopia alta con biopsia de intestino delgado.

Indicaciones diversas

La endoscopia alta es un método relativamente rápido y no invasivo de extracción de cuerpos extraños ingeridos accidental o deliberadamente. En este caso, el tiempo de la extracción resulta esencial, ya que los objetos suelen estar más allá del alcance de recuperación endoscópica cuando llegan al intestino delgado. Cualquier cuerpo extraño que produzca síntomas ha de ser extraído, al igual que los que en potencia puedan ser peligrosos, como las pilas o los objetos con bordes agudos. En general, es improbable que los objetos de más de 2,5 cm de anchura o 13 cm de longitud salgan del estómago, y por ello también han de ser extraídos. En ocasiones, los pacientes que presentan alimento impactado en el esófago deben ser sometidos igualmente a extracción endoscópica (fig. 134-6). Este tipo de trastorno se relaciona casi siempre con algún problema funcional o estructural subyacente (cap. 138), que ha de someterse a evaluación diagnóstica una vez que el problema agudo ha sido controlado.

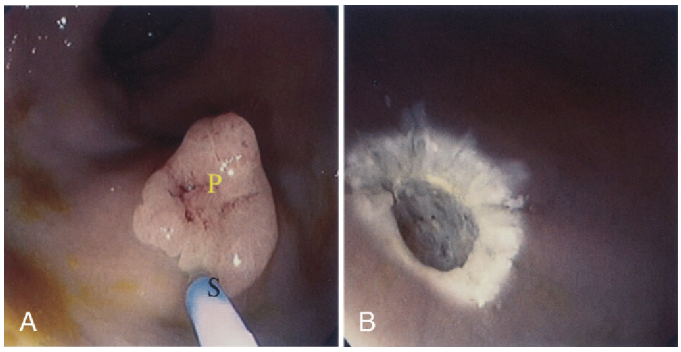

FIGURA 134-5. Polipectomía endoscópica. A. Un asa *(S)* se pasó a través del endoscopio y se colocó alrededor del pólipo *(P)*. **B.** A continuación se aplicó un cauterio y el pólipo fue guillotinado, dejando un defecto mucoso limpio.

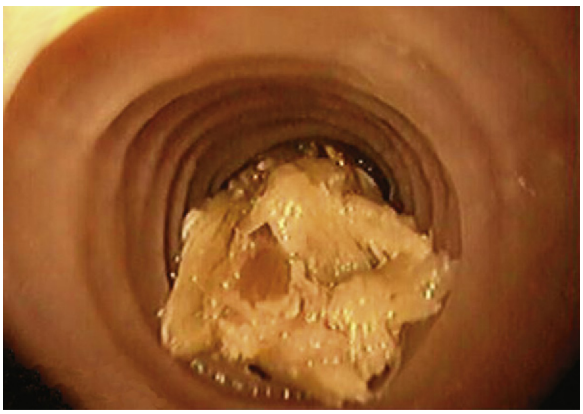

FIGURA 134-6. Bolo alimentario impactado en un paciente joven en el que se detectó un esófago anillado en la endoscopia. Se trata de una presentación característica, que puede ser congénita o adquirida, secundaria a esofagitis inducida por reflujo o eosinofílica.

booksmedicos.org

Debido a la relativamente escasa correlación entre las lesiones orofaríngeas y la lesión visceral más distal, la endoscopia alta urgente está recomendada en general en pacientes con ingesta de sustancias corrosivas (cap. 110). La endoscopia permite diferenciar a los pacientes en grupos de alto o bajo riesgo de complicación, con el consiguiente establecimiento de pautas de monitorización y tratamiento.

La obstrucción maligna de la luz gastrointestinal, incluida la de esófago (fig. 134-7), píloro, duodeno y colon, actualmente puede ser paliada de forma segura y eficaz endoscópicamente por medio de endoprótesis metálicas expandibles, lo que evita la cirugía. La colonoscopia resulta igualmente de utilidad en casos de dilatación colónica seudoobstructiva (o no obstructiva) o de síndrome de Ogilvie. Este tipo de pacientes presentan riesgo de rotura de colon cuando los diámetros superan los 9-12 cm, y es frecuente que sea necesaria una descompresión colonoscópica, a menudo con carácter de urgencia.

Un importante avance en el ámbito de la alimentación enteral lo constituye la introducción de la gastrostomía endoscópica percutánea (GEP), técnica relativamente rápida, sencilla y segura, que prácticamente ha hecho desaparecer la implantación quirúrgica de sondas gástricas. La indicación más habitual para estas técnicas es la necesidad de mantener la nutrición en pacientes con deterioro neurológico de la deglución o con cáncer de cabeza y cuello. Los pacientes con esperanza de vida corta no son buenos candidatos para la GEP y pueden ser tratados mediante sondas nasoenterales. Por otra parte, a pesar de que intuitivamente podría parecer lo contrario, las evidencias de que la GEP altere los resultados clínicos o nutricionales o mejore de forma significativa la calidad de vida son escasas, cuando no nulas. Una variante de la GEP es la yeyunostomía endoscópica percutánea (YEP), en la que se hace pasar un tubo largo por el tubo gástrico, atravesando el píloro, y orientado hacia el yeyuno. La YEP no evita la aspiración, aunque resulta eficaz en pacientes con un deterioro significativo del vaciado gástrico. Sin embargo, en la YEP es habitual la migración retrógrada del tubo, que es necesario sustituir con frecuencia.

La endoscopia terapéutica se está empleando como una opción cada vez más clara para los pacientes con dehiscencias, perforaciones o incluso fístulas.[6] Sin embargo, todavía no se ha aclarado bien su misión exacta en estas situaciones.

ENDOSCOPIA PANCREATOBILIAR (IMAGEN)

Sospecha de enfermedad biliar (cap. 155)

La valoración diagnóstica de pacientes con colestasis se inicia con el intento de diferenciar las etiologías obstructivas de las hepatocelulares. Las causas más habituales de ictericia obstructiva son los cálculos en el conducto colédoco y los tumores de los conductos pancreáticos y biliares. Las pruebas de imagen convencionales, con ecografía, TC o resonancia magnética, detectan los conductos biliares dilatados y las lesiones de tipo masa. No obstante, no son lo suficientemente sensibles ni específicas para detectar o perfilar los cambios patológicos en el conducto colédoco y el páncreas, donde se hallan la mayor parte de las lesiones obstructivas. Por otra parte, algunas enfermedades biliares, como la colangitis esclerosante, no dan lugar a dilatación de los conductos, aunque presentan un aspecto característico en la colangiografía. Por último, la capacidad de utilizar dispositivos tales como los cepillos para citología o pinzas para toma de biopsias durante la colangiografía ofrece una ayuda adicional para el diagnóstico de las lesiones biliares. Tanto las técnicas colangiográficas percutáneas como las endoscópicas se asocian a una tasa elevada de resultados satisfactorios si son realizadas por manos expertas, aunque la endoscopia permite la visualización de la región ampollar y la realización de esfinterotomía, y evita además el pequeño riesgo de extravasación biliar asociado a punción de la cápsula hepática.

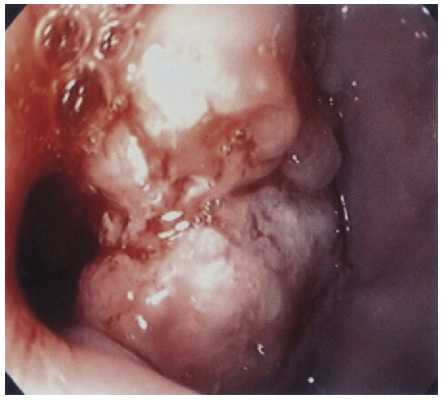

FIGURA 134-7. Masa maligna de grandes dimensiones en la unión gastroesofágica, tal como se aprecia en la endoscopia.

En los últimos años, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), una técnica de reconstrucción digital basada en el registro de una RM abdominal, se ha extendido como modalidad de prueba de imagen para el sistema pancreatobiliar, con sensibilidad y especificidad excelentes. Dada su relativa seguridad, esta técnica se debería aplicar sistemáticamente al cribado de los pacientes con escasa probabilidad de enfermedad, porque evita el riesgo de pancreatitis asociada a la CPRE. Si la probabilidad de una lesión clara es más alta, entonces la CPRE sigue constituyendo el método preferido debido a sus posibilidades terapéuticas.

De los aproximadamente 600.000 pacientes al año que se someten a colecistectomía en EE. UU., entre el 5 y el 10% se pueden presentar con cálculos en el conducto biliar, antes o después de cirugía. La eliminación endoscópica de cálculos es eficaz en el 90% de los casos o más y suele requerir una esfinterotomía (fig. 134-8). El esfínter de Oddi es una banda de músculo que rodea el conducto colédoco distal y el conducto pancreático en la región de la ampolla de Vater. El corte de este músculo, la esfinterotomía, es uno de los pilares del tratamiento endoscópico biliar, que se lleva a cabo con un dispositivo especial denominado papilótomo o esfinterótomo. Este procedimiento a menudo es suficiente para tratar cálculos pequeños en los conductos biliares, mientras que los de dimensiones mayores suelen requerir otras técnicas adicionales, como la litotricia mecánica, electrohidráulica o por láser, que puede llevarse a cabo mediante endoscopia. Además de la enfermedad litiásica, la esfinterotomía puede curar los casos de estenosis papilar. Si se sospecha un espasmo del esfínter biliar (denominado disfunción del esfínter de Oddi), es posible medir las presiones esfinterianas por manometría, aunque la utilidad de la esfinterotomía para tratar estos casos suscita mucha más controversia y se asocia a uno de los riesgos más elevados de pancreatitis. Por último, al ensanchar el acceso al colédoco, la esfinterotomía facilita el paso de endoprótesis y otros dispositivos hacia la vía biliar.

La colocación endoscópica de endoprótesis metálicas permanentes como tratamiento de las obstrucciones biliares malignas ofrece mejores resultados que las técnicas radiológicas y quirúrgicas.

Neoplasias pancreáticas

La EE es probablemente la mejor técnica no combinada para el diagnóstico de los tumores pancreáticos (cap. 195), en especial en lo que respecta a los tumores de tipo endocrino pequeños, con una sensibilidad próxima al 95% (fig. 134-9). También es la técnica de elección para la visualización de lesiones submucosas y otras lesiones murales del tracto gastrointestinal (precisión global del 65-70%), así como para la estadificación de diversos tumores gastrointestinales (precisión global del 90% o más), en especial en casos de cáncer esofágico y pancreático. La neurólisis del plexo celíaco dirigida mediante EE parece ser eficaz para el tratamiento del dolor en

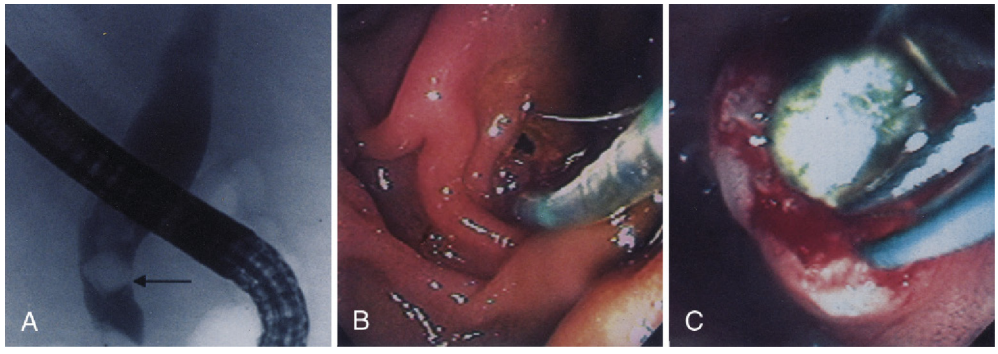

FIGURA 134-8. Esfinterotomía biliar y extracción de cálculo del conducto biliar. A. Imagen colangiográfica retrógrada endoscópica que muestra cálculos *(flecha)* en el conducto colédoco distal. **B.** Imagen endoscópica de un esfinterótomo en el conducto biliar, con el cable cortando el techo de la ampolla (esfínter). **C.** Un cálculo es extraído del conducto biliar mediante una cesta introducida por endoscopia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

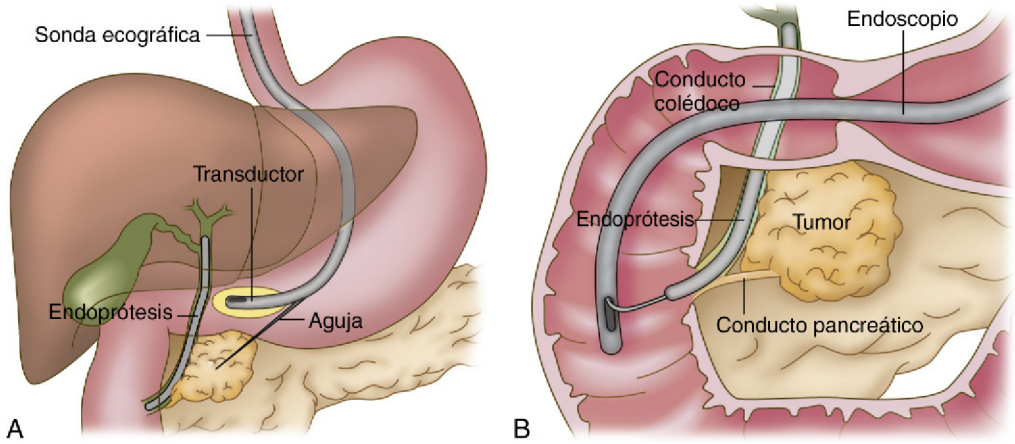

FIGURA 134-9. Biopsia de una masa pancreática guiada mediante ecografía endoscópica (A), y colocación de una endoprótesis en una estenosis del conducto colédoco de origen neoplásico mediante colangiografía retrógrada endoscópica (B). (Tomado de Brugge WR, Van Dam J: Pancreatic and biliary endoscopy. *N Engl J Med.* 1999;341:1808-1816. Copyright ©1999 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

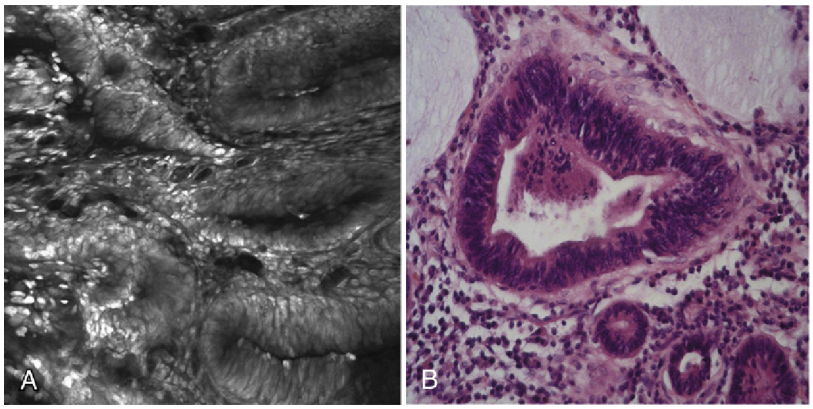

FIGURA 134-10. Microscopia confocal (A) que muestra una neoplasia intraepitelial de alto grado en un pólipo colorrectal localizado durante la endoscopia. Como medio de contraste se utilizó acriflavina (0,02%), que resaltó la arquitectura celular y nuclear. **B.** Imagen histológica del mismo pólipo. (Por cortesía del Dr. Ralph Kiesselich, University of Mainz.)

pacientes con cáncer pancreático, aunque no parece funcionar tan bien en pacientes con pancreatitis crónica.

Enfermedad pancreática no maligna (cap. 144)

La CPRE ha reemplazado a la CPRM como técnica de elección ante pancreatitis agudas o recidivantes sin un factor de riesgo evidente, de acuerdo con la anamnesis o el estudio sistemático de laboratorio. La visualización del conducto pancreático con cualquiera de estas técnicas delimita las alteraciones anatómicas que podrían causar la pancreatitis, sean variantes congénitas (páncreas *divisum,* páncreas anular) o tumores intraductales. La pancreatografía confirma el diagnóstico en los casos de pancreatitis crónica, casi siempre por consumo excesivo de alcohol, aporta información valiosa sobre la gravedad de la enfermedad y detecta lesiones ductales susceptibles de tratamiento endoscópico o quirúrgico. Las medidas diagnósticas complementarias comprenden la recogida y análisis de bilis o jugo pancreático en el duodeno. Los cristales en la vía biliar (la denominada microlitiasis) ocasionan pancreatitis en algunos casos, incluso sin necesidad de cálculos macroscópicos. Si el caso es más larvado, para establecer la alteración exocrina y confirmar, en consecuencia, el daño pancreático crónico, vale la pena recoger y analizar el contenido de electrólitos del jugo pancreático tras la estimulación con secretina.

La CPRE se aplica asimismo a pacientes con pancreatitis aguda (cap. 144) causada por obstrucción debida a cálculos biliares. Los enfermos que se presentan con pancreatitis biliar grave pueden beneficiarse de la aplicación de la CPRE urgente en la fase temprana de la enfermedad, orientada a la detección y eliminación de los cálculos del conducto colédoco. Análogamente los pacientes que presentan una pancreatitis aguda latente que no parece mejorar de forma satisfactoria con tratamiento conservador pueden requerir el uso de CPRE, para la identificación y el tratamiento de cualquier posible lesión obstructiva en el conducto pancreático o en el conducto biliar distal.

La endoscopia terapéutica en la enfermedad pancreática crónica se halla aún en fase de evolución. En determinados pacientes con pancreatitis crónica, la mejora de la obstrucción ductal (p. ej., mediante extracción endoscópica de cálculos o dilatación de estenosis) puede dar lugar a un alivio del dolor a corto o medio plazo, aunque no sea tan eficaz como la cirugía a largo plazo.[A6] El drenaje endoscópico de seudoquistes mediante diferentes tipos de técnicas actualmente resulta viable, con resultados que parecen equiparables a los obtenidos mediante técnicas quirúrgicas o radiológicas. Los pacientes que presentan disrupciones ductales (p. ej., los afectados por ascitis pancreática) en ocasiones son tratados de manera satisfactoria mediante implantación endoscópica de una endoprótesis. La papilotomía pancreática resulta igualmente de utilidad para determinados pacientes afectados de pancreatitis recurrente, como la debida a casos en los que se considera que el páncreas *divisum* pueda estar implicado en el proceso.

TÉCNICAS EN DESARROLLO Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Se están explorando innovaciones técnicas y procedimentales relevantes en la endoscopia tanto diagnóstica como terapéutica. Muchas de estas son las denominadas técnicas de biopsia óptica que comprenden la microscopia confocal (fig. 134-10), la tomografía de coherencia óptica y diversas variantes de espectroscopia. Estas técnicas permiten obtener imágenes microscópicas de las células de la superficie y de las capas más profundas, lo que proporciona una visión histológica virtual en tiempo real.[7] Además, con el uso de sondas selectivas se puede visualizar la función y la forma (e-fig. 134-1), lo cual añade una dimensión nueva al diagnóstico. Las innovaciones en la terapia endoscópica abarcan la cirugía endoscópica transluminal a través de los orificios naturales, en la que el endoscopista o el cirujano introducen un endoscopio a través de un orificio natural (boca, vagina o conducto anal), atraviesan la pared de la víscera y acceden a la cavidad peritoneal para ejecutar las intervenciones diagnósticas y terapéuticas. A pesar de su controversia, esta modalidad ha allanado el camino hacia formas mucho más radicales de terapia endoscópica intraluminal. Por eso resulta posible extirpar y resecar tumores grandes mediante endoscopia, lo que, en ocasiones, obliga a cerrar fugas reales o potenciales por medio de clips o suturas. Otro ejemplo es la técnica denominada POEM (miotomía endoscópica peroral) para la acalasia:[8] se ejecuta una miotomía esofágica con una técnica de tunelización submucosa desde dentro del esófago. Otro ejemplo más son las muestras de biopsia de todas las capas intestinales que permiten un análisis sistemático de las alteraciones

booksmedicos.org

de los nervios y músculos en los trastornos de motilidad. Es probable que los métodos endoscópicos constituyan alternativas viables y menos cruentas a las intervenciones más tradicionales de cirugía bariátrica para la obesidad y la diabetes.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med.* 2012;366:1414-1422.
A2. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1209-1217.
A3. Leung WK, Ho SS, Suen BY, et al. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1370-1376.
A4. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2013;381:1194-1202.
A5. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2013;381:1185-1193.
A6. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 2007;356:676-684.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).



FIGURA 135-1. Variz esofágica sangrante en la unión gastroesofágica. (Por cortesía de Pankaj Jay Pasricha, MD.)



FIGURA 135-2. Imagen endoscópica en retroflexión de un desgarro de Mallory-Weiss de la unión gastroesofágica.

135 HEMORRAGIA DIGESTIVA

THOMAS O. KOVACS Y DENNIS M. JENSEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANTECEDENTES

La hemorragia digestiva (HD) se puede manifestar en clínica por un sangrado franco de los tramos altos (esófago, estómago y duodeno) o bajos (colon) o de lugares poco accesibles (en general, intestino delgado) del tubo digestivo. Otra posibilidad es que el sangrado oculto se detecte por una anemia ferropénica (cap. 159) o por el resultado positivo de la sangre oculta en heces (cap. 193).

La HD es un problema clínico frecuente en todo el mundo y se sigue asociando a una morbimortalidad importante. La tasa anual de hospitalización por HD alta (HDA) varía entre 30 y 100 pacientes por 100.000, es decir, en EE. UU. se producen cada año unos 400.000 ingresos hospitalarios por una HDA aguda no debida a varices esofágicas. De acuerdo con un informe sustentado en una base de datos estadounidense de pacientes ingresados, en los años 2001-2009, los ingresos por HDA descendieron en más del 20%. La HD baja (HDB) es más rara, tiene una incidencia de 6 a 20 por 100.000 y también ha disminuido en el último decenio. La incidencia de HDB se eleva sustancialmente con la edad (200 por 100.000 a los 80 años) y su frecuencia es mayor que la de la HDA en la tercera edad. En conjunto, entre los pacientes ingresados por HD, el 40% se localiza en los tramos altos, el 25% en los bajos y el 35% en un lugar no definido.[1] Las tasas de mortalidad de la HDA son altas (del 3,5 al 7%) en EE. UU.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HDA se produce en un lugar proximal al ligamento de Treitz. Estos pacientes suelen presentar hematemesis (vómitos de sangre o de material en «posos de café») o melena (heces negras como el alquitrán). Alrededor de la mitad de los pacientes de una serie amplia manifestaron hematemesis y melena; un 30%, solo hematemesis; y un 20%, solo melena. No obstante, en ocasiones la única manifestación de una úlcera sangrante es la hematoquecia (emisión de sangre roja o coágulos por el recto) y en el 15% de todos los pacientes que acuden por hematoquecia el origen del sangrado es alto.[2] La causa más habitual de la HDA aguda es la enfermedad ulcerosa péptica, que da cuenta del 40% de los casos.[3] Otras causas frecuentes son las varices esofágicas y gástricas (fig. 135-1) y la esofagitis erosiva (v. fig. 134-1). El sangrado por varices, que ocurre en el seno de la hipertensión portal, se expone en el capítulo 153. Otras lesiones, como los desgarros de Mallory-Weiss (fig. 135-2; cap. 138), la angiodisplasia, el estómago en sandía, los tumores y la lesión de Dieulafoy, se dan con menos frecuencia que la úlcera péptica (tabla 135-1). La mortalidad del sangrado no ulceroso es similar a la del ulceroso entre los enfermos de alto riesgo,[4] por lo que todas las causas de HDA contribuyen a su morbilidad y al coste de su atención.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial comprende una anamnesis, el registro de las constantes vitales, la exploración física (incluido el tacto rectal) y el lavado nasogástrico para tratar de esclarecer si el origen de la melena y de la hematoquecia está en los tramos altos. Hay que interrogar al paciente para diagnosticar el posible foco hemorrágico. Así, se sospechará un sangrado por úlcera péptica (cap. 139) si el enfermo toma ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a diario. Si sufre o se sospecha una hepatopatía, se pensará fundamentalmente en un sangrado asociado a hipertensión portal (como varices o gastropatía hipertensiva portal; cap. 153). El consumo intensivo de alcohol o los vómitos apuntan hacia un desgarro de Mallory-Weiss (cap. 138). La presencia de un tubo de alimentación o de una sonda nasogástrica crónica y la historia de enfermedad por reflujo gastroesofágico obligan a sospechar una esofagitis erosiva grave (cap. 138).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de los nervios y músculos en los trastornos de motilidad. Es probable que los métodos endoscópicos constituyan alternativas viables y menos cruentas a las intervenciones más tradicionales de cirugía bariátrica para la obesidad y la diabetes.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med.* 2012;366:1414-1422.
A2. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1209-1217.
A3. Leung WK, Ho SS, Suen BY, et al. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1370-1376.
A4. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2013;381:1194-1202.
A5. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2013;381:1185-1193.
A6. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 2007;356:676-684.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).



FIGURA 135-1. Variz esofágica sangrante en la unión gastroesofágica. (Por cortesía de Pankaj Jay Pasricha, MD.)



FIGURA 135-2. Imagen endoscópica en retroflexión de un desgarro de Mallory-Weiss de la unión gastroesofágica.

135 HEMORRAGIA DIGESTIVA

THOMAS O. KOVACS Y DENNIS M. JENSEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANTECEDENTES

La hemorragia digestiva (HD) se puede manifestar en clínica por un sangrado franco de los tramos altos (esófago, estómago y duodeno) o bajos (colon) o de lugares poco accesibles (en general, intestino delgado) del tubo digestivo. Otra posibilidad es que el sangrado oculto se detecte por una anemia ferropénica (cap. 159) o por el resultado positivo de la sangre oculta en heces (cap. 193).

La HD es un problema clínico frecuente en todo el mundo y se sigue asociando a una morbimortalidad importante. La tasa anual de hospitalización por HD alta (HDA) varía entre 30 y 100 pacientes por 100.000, es decir, en EE. UU. se producen cada año unos 400.000 ingresos hospitalarios por una HDA aguda no debida a varices esofágicas. De acuerdo con un informe sustentado en una base de datos estadounidense de pacientes ingresados, en los años 2001-2009, los ingresos por HDA descendieron en más del 20%. La HD baja (HDB) es más rara, tiene una incidencia de 6 a 20 por 100.000 y también ha disminuido en el último decenio. La incidencia de HDB se eleva sustancialmente con la edad (200 por 100.000 a los 80 años) y su frecuencia es mayor que la de la HDA en la tercera edad. En conjunto, entre los pacientes ingresados por HD, el 40% se localiza en los tramos altos, el 25% en los bajos y el 35% en un lugar no definido.[1] Las tasas de mortalidad de la HDA son altas (del 3,5 al 7%) en EE. UU.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HDA se produce en un lugar proximal al ligamento de Treitz. Estos pacientes suelen presentar hematemesis (vómitos de sangre o de material en «posos de café») o melena (heces negras como el alquitrán). Alrededor de la mitad de los pacientes de una serie amplia manifestaron hematemesis y melena; un 30%, solo hematemesis; y un 20%, solo melena. No obstante, en ocasiones la única manifestación de una úlcera sangrante es la hematoquecia (emisión de sangre roja o coágulos por el recto) y en el 15% de todos los pacientes que acuden por hematoquecia el origen del sangrado es alto.[2] La causa más habitual de la HDA aguda es la enfermedad ulcerosa péptica, que da cuenta del 40% de los casos.[3] Otras causas frecuentes son las varices esofágicas y gástricas (fig. 135-1) y la esofagitis erosiva (v. fig. 134-1). El sangrado por varices, que ocurre en el seno de la hipertensión portal, se expone en el capítulo 153. Otras lesiones, como los desgarros de Mallory-Weiss (fig. 135-2; cap. 138), la angiodisplasia, el estómago en sandía, los tumores y la lesión de Dieulafoy, se dan con menos frecuencia que la úlcera péptica (tabla 135-1). La mortalidad del sangrado no ulceroso es similar a la del ulceroso entre los enfermos de alto riesgo,[4] por lo que todas las causas de HDA contribuyen a su morbilidad y al coste de su atención.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial comprende una anamnesis, el registro de las constantes vitales, la exploración física (incluido el tacto rectal) y el lavado nasogástrico para tratar de esclarecer si el origen de la melena y de la hematoquecia está en los tramos altos. Hay que interrogar al paciente para diagnosticar el posible foco hemorrágico. Así, se sospechará un sangrado por úlcera péptica (cap. 139) si el enfermo toma ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a diario. Si sufre o se sospecha una hepatopatía, se pensará fundamentalmente en un sangrado asociado a hipertensión portal (como varices o gastropatía hipertensiva portal; cap. 153). El consumo intensivo de alcohol o los vómitos apuntan hacia un desgarro de Mallory-Weiss (cap. 138). La presencia de un tubo de alimentación o de una sonda nasogástrica crónica y la historia de enfermedad por reflujo gastroesofágico obligan a sospechar una esofagitis erosiva grave (cap. 138).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 135-1 CAUSAS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA GRAVE EN UN CENTRO HOSPITALARIO

DIAGNÓSTICO	%
Úlcera péptica (gástrica o duodenal)	38
Varices gástricas o esofágicas	16
Esofagitis erosiva	13
Tumores de los tramos altos del tubo digestivo	7
Angiomas de los tramos altos del tubo digestivo*	6
Desgarro de Mallory-Weiss	4
Erosiones gástricas o duodenales	4
Lesión de Dieulafoy	2
Otro†	2
No se detecta ninguna causa en los tramos altos del tubo digestivo‡	8

*Los angiomas de esta región comprenden la angiectasia simple o múltiple, el estómago en sandía y la telangiectasia de Osler-Weber-Rendu.
†Otras lesiones consistieron en anastomosis quirúrgicas, úlceras de Cameron, fístulas aortoentéricas y hemofilia.
‡No se detectó ninguna causa en el esófago, el estómago o el duodeno, si bien el 2% presentaba focos de sangrado bucal, nasal o faríngeo.
Tomado de Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic therapy for severe ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21:681-696.

TABLA 135-2 ESTIGMAS ENDOSCÓPICOS DE LA HEMORRAGIA ULCEROSA RECIENTE

ASPECTO ENDOSCÓPICO	FRECUENCIA (%)	RIESGO DE RESANGRADO (%)	RIESGO DE RESANGRADO TRAS LA HEMOSTASIA ENDOSCÓPICA (%)*
Sangrado arterial activo	12	80-90	15-30
Vaso visible no sangrante	22	40-50	15-30
Coágulo adherido	10	30-35	0-5
Rezumado de la sangre sin ningún otro estigma	14	10-20	0-5
Mancha plana	10	5-10	—†
Base ulcerosa limpia	32	3	—†

*El riesgo de sangrado disminuye con la administración de un inhibidor de la bomba de protones una vez obtenida la hemostasia endoscópica.
†No se recomienda la hemostasia endoscópica ante estos estigmas.
Tomado de Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic therapy for severe ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21:681-696.

El médico debe comprobar las constantes vitales y prestar atención a los signos de hipovolemia, como hipotensión, taquicardia y cambios ortostáticos. En la piel se analizará la presencia de petequias (v. fig. 436-5), púrpura (v. fig. 436-11), angiomas en araña y eritema palmar (v. fig. 146-2) y se explorará el abdomen en busca de ascitis (v. fig. 146-4), hepatomegalia o esplenomegalia, indicativos de una posible hipertensión portal. El dolor durante la palpación o la detección de una masa denotan, en ocasiones, un tumor intraabdominal.

La colocación de una sonda nasogástrica u orogástrica para aspirar el contenido gástrico ayuda a veces a localizar el sangrado en los tramos altos y a determinar la cantidad de sangre roja, material en posos de café o líquido no sanguinolento presentes. Las pruebas de aspiración de sangre por la sonda nasogástrica resultan poco útiles, porque el traumatismo de la colocación de la sonda causa a veces sangrado y un resultado positivo falso. Si un paciente ha observado los vómitos en posos de café o con sangre fresca, no se necesita ninguna sonda nasogástrica para el diagnóstico, sino para limpiar la sangre gástrica, a fin de obtener una mejor visualización endoscópica y minimizar el riesgo de aspiración.

Se extraerá una muestra de sangre periférica para las pruebas habituales de hematología, química, función hepática y coagulación y para la tipificación y pruebas de compatibilidad cruzada (cap. 177). La concentración de hemoglobina y el hematocrito no siempre reflejan las pérdidas hemáticas, porque el equilibrio con los líquidos extravasculares tarda de 24 a 72 h en alcanzarse. Un recuento plaquetario bajo denota hepatopatía crónica, reacción medicamentosa o un trastorno hematológico. En una HDA, el nitrógeno ureico en sangre suele aumentar más que la creatinina, debido a la mayor absorción intestinal de urea tras la descomposición de las proteínas de la sangre. Sin embargo, se trata de un fenómeno equívoco en caso de insuficiencia renal o de tránsito rápido de la sangre. En las hepatopatías crónicas y entre los enfermos que toman warfarina o acenocumarol, el índice normalizado internacional se eleva.

TRATAMIENTO

Fase aguda

Las medidas de reposición de líquidos deben iniciarse al mismo tiempo que la exploración en el servicio de urgencias y se mantendrán durante el ingreso. Se recomienda colocar un catéter intravenoso de gran calibre (14 o 16 G) e infundir suero salino fisiológico a la velocidad necesaria para mantener la estabilidad hemodinámica.[5,6] La estrategia restrictiva de transfusión (limitar las transfusiones de eritrocitos solo si la hemoglobina es < 7 g/dl, con un objetivo postransfusional de 7 a 9 g/dl) se prefiere a la estrategia liberal porque reduce la mortalidad a los 45 días y el resangrado entre los enfermos con una HDA aguda.[A1] Sin embargo, no cabe generalizar estos resultados a los enfermos con una HDA e hipotensión motivada por una hemorragia intensa o con una enfermedad cardiovascular concomitante, para quienes se recomienda una hemoglobina de 9 a 10 g/dl. Las pautas generales aconsejan, asimismo, usar tantos hemoderivados como se necesiten para mantener un recuento plaquetario por encima de 50.000/μl y un índice normalizado internacional inferior a 2. Para evitar la aspiración, causante de morbimortalidad considerable, se planteará la intubación endotraqueal de los pacientes con una hematemesis activa o alteraciones de conciencia.

Evaluación y tratamiento endoscópicos

La endoscopia permite identificar el foco de sangrado y realizar hemostasia terapéutica en la mayoría de las ocasiones.[7,8] Si un enfermo tiene signos de hemorragia activa (sangre roja en el lavado nasogástrico o hipotensión), se le someterá cuanto antes a una endoscopia urgente tras la reposición de líquidos.[A2] La administración intravenosa de un procinético (bien 250 mg de eritromicina o 10 mg de metoclopramida) de 30 a 60 min antes de la endoscopia ayuda a movilizar la sangre fuera del estómago, en dirección al intestino delgado, mejorando la visualización endoscópica.[A3]

Aparte de localizar el foco hemorrágico, el estudio endoscópico aporta información pronóstica y estratifica el riesgo de resangrado sobre la base de la presencia, o ausencia, de estigmas de sangrado reciente (tabla 135-2). Además de los estigmas endoscópicos, otros factores clínicos y analíticos que auguran un mal pronóstico son una edad avanzada, el comienzo de la hemorragia dentro del hospital, la comorbilidad médica, el shock, las coagulopatías, la presencia de sangre reciente en el lavado nasogástrico y la necesidad de varias transfusiones de sangre. Los sistemas de puntuación clínica, como la escala de Rockall (tabla 135-3), se basan en la información clínica y en los signos endoscópicos para predecir la evolución. La ecoendoscopia Doppler también ayuda a estratificar el riesgo de los pacientes con hemorragia ulcerosa. La persistencia de una señal Doppler positiva después del tratamiento endoscópico se correlaciona con el resangrado.

El objetivo del tratamiento endoscópico es detener el sangrado agudo y reducir el riesgo de recidiva. Casi todos los tratamientos endoscópicos se diseñaron para la hemorragia por úlcera péptica, pero pueden aplicarse a otras causas no ulcerosas, en las que la fuente del sangrado proviene de las arterias subyacentes. Las modalidades de tratamiento pasan por la inyección (epinefrina o esclerosantes), la termocoagulación (con una sonda multipolar/bipolar o calor) y la compresión mecánica (clips hemostáticos). La terapia con inyección resulta eficaz, segura y barata, pero a veces no basta para la hemostasia definitiva si se usa sola. Si se combina la inyección de epinefrina con la termocoagulación o los hemoclips, más del 95% de los pacientes con un sangrado activo logra la hemostasia, y las tasas de resangrado descienden en más del 50%.[A4] El tratamiento endoscópico se reserva para las lesiones con estigmas de resangrado de alto riesgo (p. ej., sangrado arterial activo, vaso visible sin sangrado o un coágulo adherido) o con un riesgo moderado, como el rezumado de sangre sin coágulo o vaso visible no sangrante asociados. No está indicado para estigmas de bajo riesgo (úlcera con una base limpia o mancha pigmentada plana), que comportan el riesgo más bajo de resangrado (fig. 135-3). Ciertas causas de HDA, como las erosiones y neoplasias gástricas o duodenales, no suelen ser susceptibles de tratamiento endoscópico y requieren el tratamiento médico o quirúrgico pertinentes.

Tratamiento médico

La causa más habitual de HDA es la enfermedad ulcerosa péptica, y la causa más frecuente de esta última es el consumo de AINE. Hay que interrumpir el ácido acetilsalicílico y los AINE de los pacientes con úlceras pépticas sangrantes, salvo que exista alguna contraindicación (p. ej., profilaxis secundaria de accidentes cerebrovasculares). Los pacientes con una infección documentada por *Helicobacter pylori* recibirán tratamiento combinado con antibióticos e inhibidores de la bomba de protones (cap. 139).[9] Una vez documentada la erradicación de *H. pylori,* no es necesario mantener el tratamiento antisecretor salvo que el paciente también precise AINE o anticoagulantes.

Los inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 138-1) constituyen la base del tratamiento médico para la hemostasia y curación de las lesiones pépticas. La supresión del ácido fomenta la agregación plaquetaria y la formación de coágulos y reduce el riesgo de nuevo sangrado. Los inhibidores de la bomba de protones, administrados en altas dosis por vía intravenosa (en bolo seguido de infusión continua [p. ej., pantoprazol, 80 mg, seguidos de 8 mg/h durante 72 h]), reducen las tasas de resangrado y la mortalidad de los pacientes con estigmas de hemorragia reciente de alto riesgo, una vez lograda la hemostasia

booksmedicos.org

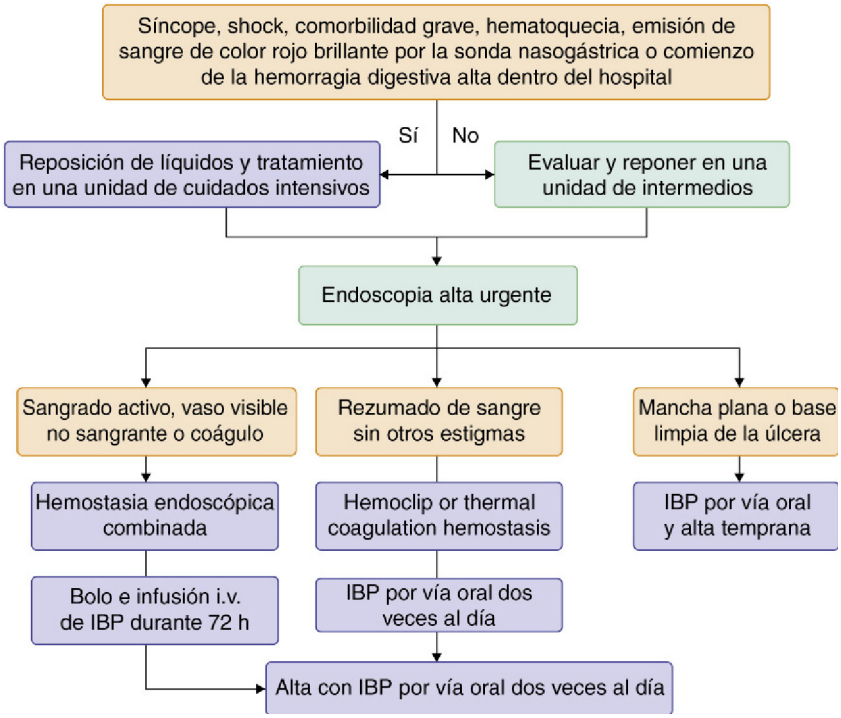

FIGURA 135-3. Algoritmo para el tratamiento de la hemorragia digestiva alta de causa no varicosa. IBP = inhibidor de la bomba de protones; i.v. = vía intravenosa.

TABLA 135-3 SISTEMA COMPLETO DE CALIFICACIÓN DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA DE ROCKALL

VARIABLE	0 PUNTOS	1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS
Edad (años)	< 60	60-79	> 80	—
Shock				
Frecuencia del pulso (latidos/min)	< 100	> 100	—	—
Presión sistólica	> 100	> 100	< 100	—
Comorbilidades	Ninguna	—	Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, otra enfermedad importante	Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, cáncer metastásico
Estigmas endoscópicos de hemorragia reciente	Ningún estigma o mancha oscura en la base de la úlcera	—	Sangre en los tramos altos del tubo digestivo, coágulo adherido, vaso visible, sangrado activo	—
Diagnóstico	Desgarro de Mallory-Weiss o ninguna lesión	Todos los demás diagnósticos	Lesiones malignas	—

PUNTUACIÓN ANTES DE LA ENDOSCOPIA	MORTALIDAD (%)	PUNTUACIÓN DESPUÉS DE LA ENDOSCOPIA	TASA DE RESANGRADO (%)	MORTALIDAD (%)
0	0,2	0	4,9	0
1	2,4	1	3,4	0
2	5,6	2	5,3	0,2
3	11	3	11,2	2,9
4	24,6	4	14,1	5,3
5	39,6	5	24,1	10,8
6	48,9	6	32,9	17,3
7	50	7	43,8	27
—	—	8+	41,8	41,1

Tomado de Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996; 38:316-321.

endoscópica satisfactoria.[A5] Si el paciente muestra estigmas de alto riesgo, este mismo régimen o un tratamiento intermitente con inhibidores de la bomba de protones en dosis altas se muestran aparentemente igual de eficaces.[A6] Los pacientes con estigmas de riesgo bajo o nulo se tratan con un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., esomeprazol o pantoprazol, 40 mg dos veces al día) por vía oral; en estos casos puede plantearse el alta temprana. El tratamiento preendoscópico con inhibidor de la bomba de protones no modifica los resultados clínicos,[A7] pero puede disminuir la gravedad de la lesión y la necesidad de intervención endoscópica. Por eso, ante un paciente con una probable hemorragia ulcerosa se puede aplicar un bolo intravenoso de inhibidores de la bomba de protones mientras se aguarda la endoscopia, por más que este tratamiento no deba reemplazar ni postergar la endoscopia.

La modalidad de tratamiento óptimo para los pacientes con un sangrado asociado a úlcera péptica, que reciben antiagregantes o anticoagulantes, suscita controversia. Según un estudio aleatorizado de pacientes que sufrieron una úlcera péptica sangrante mientras recibían dosis bajas de ácido acetilsalicílico y se sometieron a una hemostasia endoscópica satisfactoria y a tratamiento intravenoso con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones, la incidencia de resangrado ulceroso a los 30 días (10 frente a 5%) entre los pacientes con las dosis bajas de ácido acetilsalicílico duplicó la de los que no las tomaron. Sin embargo, quienes siguieron con la dosis baja de ácido acetilsalicílico presentaron una tasa de mortalidad significativamente menor que la del grupo placebo, debido al número más bajo de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares.[A8] De acuerdo con las recomendaciones actuales, los pacientes con HDA que precisan profilaxis cardiovascular secundaria deben reanudar cuanto antes el tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, porque los riesgos cardiovasculares sobrepasan (en general, en un plazo de 7 días), los gastrointestinales y han de continuar con los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., esomeprazol o pantoprazol, 40 mg al día).[10] Los pacientes con úlceras pépticas idiopáticas (sin *H. pylori* ni AINE) precisan tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La hemorragia digestiva baja se refiere al sangrado por el colon y la región anorrectal. La HDB grave tiene una incidencia anual de 20 por 100.000 habitantes, mucho más baja que la HDA. Se trata de pacientes habitualmente mayores que acuden con hematoquecia y, de ordinario, sin alteraciones ortostáticas.[11] En caso de ortostatismo se sospechará un sangrado masivo desde los tramos altos, que se da en el 15-20% de las hematoquecias graves. La causa más habitual de hemorragia colorrectal grave es la diverticulosis (cap. 142). Otras causas frecuentes son las hemorroides internas (cap. 145), la colitis isquémica (cap. 143), las úlceras rectales (cap. 145) y el sangrado diferido por úlceras pospolipectomía (mediana de 8 días, intervalo de 5 h a los 17 días) (tabla 135-4; cap. 134). La hemorragia se detiene y no recidiva en la mayoría de los casos. La tasa global de mortalidad de la HDB oscila entre el 2 y el 4%.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con hematoquecia requieren una obtención cuidadosa de la anamnesis, una exploración física y un estudio de laboratorio análogo al de la HDA. La anamnesis facilita el diagnóstico diferencial. La historia de diverticulosis (v. figs. 142-5 y 142-6) despierta la sospecha de sangrado diverticular (cap. 142).[12] Los retortijones seguidos de diarrea sanguinolenta hacen pensar en una colitis isquémica (v. fig. 143-2). La polipectomía reciente aumenta la probabilidad de sangrado pospolipectomía.

Tras la reposición de líquidos, la mayoría de los casos requiere una colonoscopia, aunque la sigmoidoscopia o anoscopia flexible supone una alternativa si la probabilidad de sangrado anorrectal o distal del colon es alta (fig. 135-4). La colonoscopia resulta determinante para detectar el foco luminal de sangrado y para la potencial hemostasia de las lesiones susceptibles de tratamiento. Una colonoscopia urgente en las primeras 12 h del ingreso mejora el rendimiento diagnóstico pero no reduce, según se ha comprobado, la tasa de resangrado.[A9] Para preparar bien el colon y visualizar su mucosa se necesita un purgado intestinal con 6 l o más de una solución de polietilenglicol antes de la intervención. El tratamiento colonoscópico (v. fig. 135-4) de los focos hemorrágicos con estigmas de sangrado se basa en los mismos métodos (epinefrina y bien termocoagulación o hemoclips) que la HDA.[13,14] Además, durante la colonoscopia es posible coagular las angiectasias y tomar biopsias de los focos hemorrágicos.

Si no se detecta el origen de la hemorragia en la colonoscopia, está indicada una endoscopia alta. Si el resultado de ambas es negativo, la vía preferida para examinar un foco de hemorragia en el intestino delgado es la endoscopia capsular (cap. 134), si se dispone de ella en el centro.[A10] Otra posibilidad, si persiste el sangrado o si es demasiado rápido para efectuar la colonoscopia, consiste en una gammagrafía con eritrocitos marcados o una angiografía.[15] La gammagrafía con eritrocitos facilita la localización si la velocidad de sangrado es de 0,1 ml/min como mínimo. La angiografía ofrece la ventaja de tratar el foco hemorrágico mediante embolización del vaso sangrante. Sin embargo, se requiere una velocidad mayor de sangrado (como mínimo, 0,5 ml/min). Ni las gammagrafías con eritrocitos ni la angiografía permiten detectar estigmas no hemorrágicos y habitualmente ninguna de ellas ofrece el diagnóstico etiológico.

Rara vez se precisa la cirugía para la hemostasia de una HDB, porque en la mayoría de las ocasiones, el sangrado es autolimitado o se controla fácilmente con el tratamiento médico o endoscópico. Las indicaciones fundamentales de la cirugía son las lesiones malignas (caps. 145 y 193), las lesiones con sangrado difuso que no responden al tratamiento médico (como la isquemia) y una hemorragia diverticular recurrente (cap. 142). Si el foco de sangrado se puede localizar en el preoperatorio en una zona concreta del colon, es posible proceder a una resección segmentaria más que a la colectomía subtotal.

TABLA 135-4 FUENTES COLÓNICAS MÁS FRECUENTES DE HEMATOQUECIA GRAVE EN UNA SERIE DE 486 CASOS (EXPRESADOS COMO PORCENTAJE DEL ORIGEN COLÓNICO)*

Diverticulosis	32%
Hemorroides internas	13%
Colitis isquémica	12%
Úlceras rectales	8%
Angioplastia, angiectasia, angiomas o telangiectasias por radiación del colon	7%
Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, otra colitis	6%
Úlcera pospolipectomía	5%
Otro origen de tramos bajos del tubo digestivo	6%

*Son causas menos frecuentes las úlceras o suturas anastomóticas quirúrgicas, la colopatía por antiinflamatorios no esteroideos, las metástasis, la colopatía por hipertensión portal, el linfoma y la endometriosis.
Modificado de Jensen DM. Management of patients with severe hematochezia—with all current evidence available. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2403-2406.

HEMORRAGIA DIGESTIVA OCULTA Y DE ORIGEN DESCONOCIDO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La hemorragia digestiva de origen desconocido es un sangrado persistente o recidivante, a pesar de la evaluación inicial negativa basada en endoscopia alta, colonoscopia y estudio radiológico del intestino delgado, por ejemplo mediante tránsito. Estas hemorragias de origen desconocido se pueden clasificar como francas (melenas, deposiciones de color rojo oscuro o hematoquecia) u ocultas (resultado positivo de la prueba de sangre oculta en heces, casi siempre en el seno de una anemia ferropénica).

En la mayoría de las series amplias de pacientes hospitalizados se ha considerado de origen desconocido el 5% de las hemorragias digestivas francas; el 75% de estos casos sangraba por un lugar del intestino delgado situado fuera del alcance del endoscopio (exploración de tramos altos) o del colonoscopio. Las angiectasias (v. fig. 134-4) son la fuente más habitual de hemorragia por el intestino delgado,

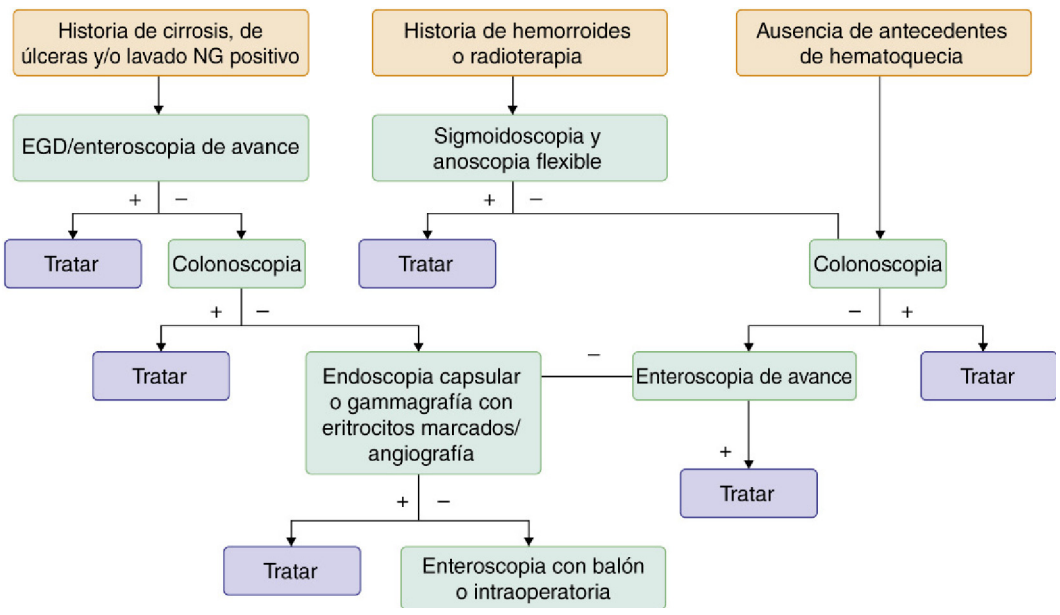

FIGURA 135-4. Algoritmo para el tratamiento de la hematoquecia grave. EGD = esofagogastroduodenoscopia; NG = nasogástrico.

booksmedicos.org

seguidas de las úlceras y los tumores (tabla 135-5). Otras causas de hemorragia digestiva de origen desconocido son las lesiones situadas dentro del alcance de los endoscopios tradicionales que no se reconocen, sin embargo, como foco hemorrágico (p. ej., una gran hernia de hiato con las lesiones denominadas úlceras de Cameron en la endoscopia, o hemorroides internas en la colonoscopia) y lesiones con sangrado intermitente como la de Dieulafoy (fig. 135-5), que es un vaso submucoso aberrante sin úlcera.

La ferropenia (cap. 159) tiene una prevalencia del 2 al 5% entre los hombres adultos y las mujeres posmenopáusicas. Puede deberse a pérdidas hemáticas francas u ocultas (p. ej., lesiones del tubo digestivo, menorragia), malabsorción de hierro (celiaquía, gastritis atrófica) y destrucción eritrocítica (hemólisis). Debe sospecharse ante un paciente con un volumen corpuscular medio disminuido, una ferritina baja o una saturación de transferrina reducida.

TABLA 135-5 LESIONES DETECTADAS EN EL INTESTINO DELGADO DE 488 PACIENTES DURANTE UNA ENDOSCOPIA CON DOBLE BALÓN POR HEMORRAGIA DIGESTIVA DE ORIGEN DESCONOCIDO

LESIÓN	FRECUENCIA (INTERVALO)
Ninguna	40% (0-57)
Angiectasias	31% (6-55)
Ulceraciones	13% (2-35)
Neoplasias malignas	8% (3-26)
Otras	6% (2-22)

Tomado de Rajir GS, Gerson L, Das A, et al. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology.* 2007;133:1697-1717.

DIAGNÓSTICO

Los enfoques para detectar la hemorragia digestiva franca y oculta de origen no conocido se asemejan (fig. 135-6). En el caso de la hemorragia franca recidivante se repetirá la endoscopia alta y la colonoscopia; el tipo de hemorragia dictará qué técnica endoscópica ha de aplicarse en primer lugar. Si existe hematoquecia, se procederá primero a la colonoscopia más anoscopia. Si hay melena, se realizará una enteroscopia de avance del intestino delgado. Si la primera técnica no da resultado, el examen proseguirá por el extremo opuesto. Si el resultado de la segunda prueba es negativo,

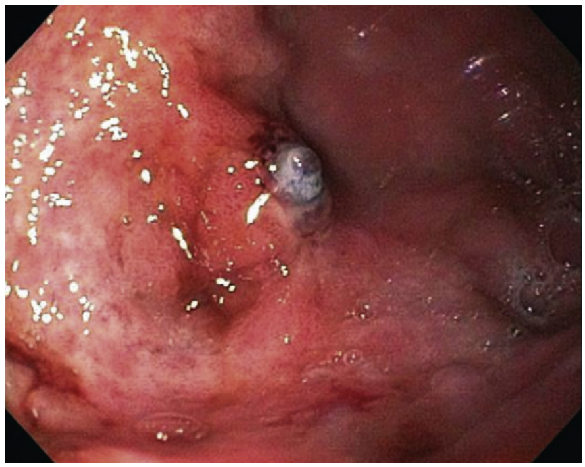

FIGURA 135-5. Lesión de Dieulafoy.

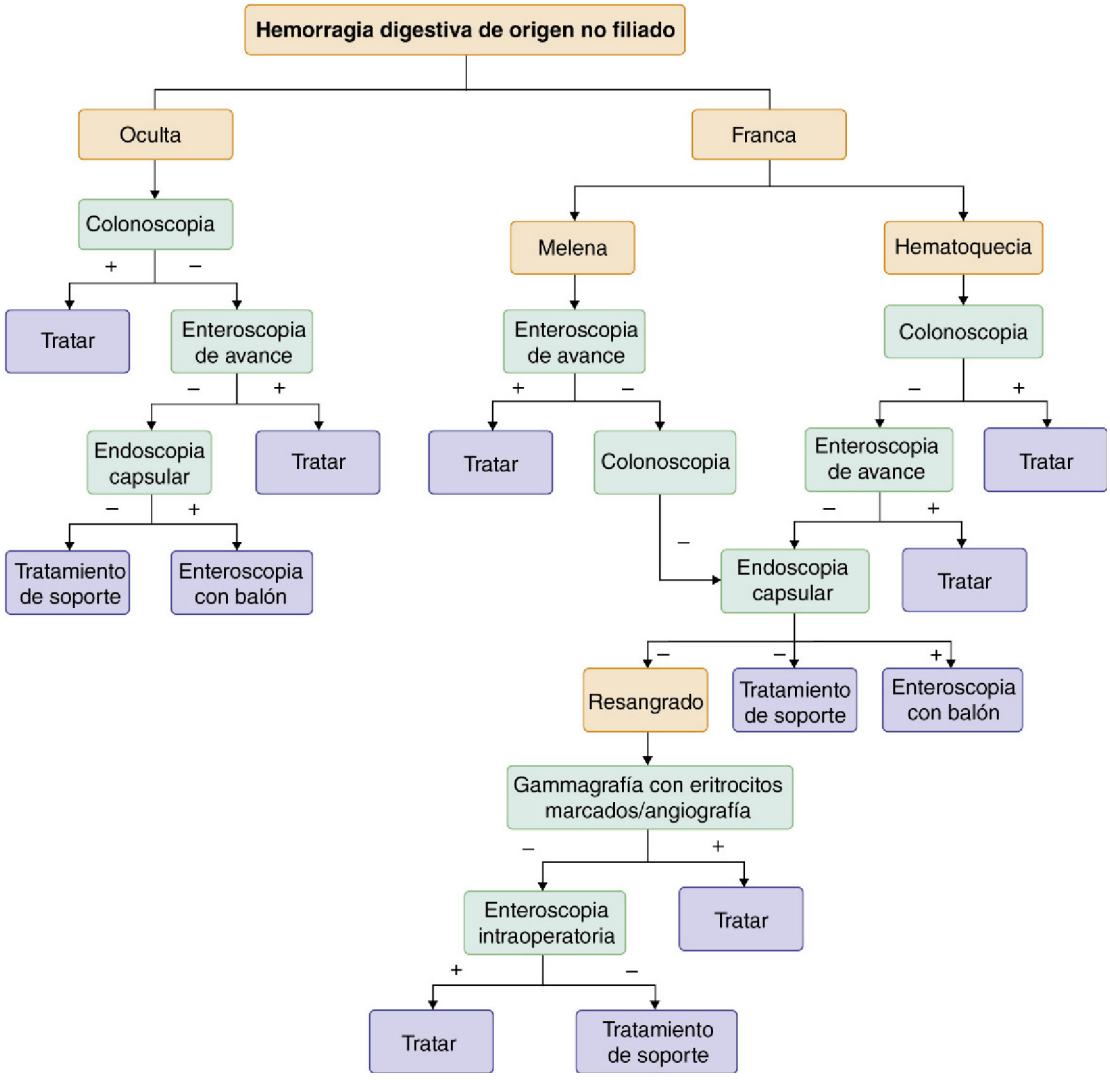

FIGURA 135-6. Algoritmo para el tratamiento de la hemorragia digestiva de origen no filiado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se realizará una endoscopia capsular (cap. 134).[16] Si se detecta una hemorragia del intestino delgado con la endoscopia capsular, se continuarán las tentativas para el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia mediante una enteroscopia profunda (utilizando un tubo de recubrimiento con balón que se deslice todavía más dentro del intestino delgado) o la enteroscopia intraoperatoria. Todos estos enteroscopios largos facilitan el diagnóstico y la hemostasia. Si la endoscopia capsular no es diagnóstica y el sangrado recidiva con rapidez, se recurrirá a la gammagrafía con eritrocitos marcados o a la angiografía para localizar el foco y facilitar la enteroscopia intraoperatoria posterior.

Ante una hemorragia digestiva oculta, se realizará primero una colonoscopia porque la prueba de sangre oculta en heces se diseñó para cribar el cáncer colorrectal (cap. 193). Luego se continuará con una endoscopia alta y enteroscopia de avance si la colonoscopia es normal. Por último, el algoritmo resulta igual que para el sangrado franco; no obstante, si el resultado de la endoscopia capsular fuera negativo, los esfuerzos se centrarán en las medidas de soporte más que en estudios complementarios.

Anemia ferropénica

La evaluación de la anemia ferropénica (cap. 159) desde la perspectiva gastrointestinal está indicada ante un hombre adulto, cualquiera que sea su edad, o una mujer posmenopáusica. Las mujeres que aún no han atravesado la menopausia requieren un estudio gastrointestinal si se han descartado causas evidentes o potenciales de ferropenia o pérdidas hemáticas, como menorragia crónica. La colonoscopia es la primera técnica y se sigue de la endoscopia superior y de la enteroscopia de avance si el resultado de la primera es negativo. Se tomarán muestras de biopsia del duodeno para descartar una celiaquía (cap. 140). Si ninguna de las tres técnicas endoscópicas ofrece resultados, se aplicará una endoscopia capsular y, si este estudio resultara negativo, se investigarán causas no digestivas de la ferropenia (cap. 159).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:11-21.
A2. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152:101-113.
A3. Barkun AN, Bardou M, Martel M, et al. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:1138-1145.
A4. Vergara M, Bennett C, Calvet X, et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10. CD005584.
A5. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:455-464.
A6. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1755-1762.
A7. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7. CD005415.
A8. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152:1-9.
A9. Laine L, Shah A. Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2636-2641.
A10. Leung WK, Ho SS, Suen BY, et al. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1370-1376.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

136 TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

MICHAEL CAMILLERI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los trastornos de la motilidad son consecuencia de un deterioro del control neuromuscular del tracto gastrointestinal. Entre los síntomas asociados a ellos se cuentan las náuseas recurrentes o crónicas, los vómitos, la distensión y las molestias abdominales y el estreñimiento o la diarrea en ausencia de obstrucción intestinal.

BIOPATOLOGÍA

Fisiología normal

Control neuroentérico

La función motora del tracto gastrointestinal depende de la contracción de las células de músculo liso y de su integración y modulación por parte de los nervios entéricos y extrínsecos y por las células intersticiales de Cajal. El control neural extrínseco de la función motora gastrointestinal se centra en el flujo parasimpático eferente craneal y sacro (excitador de los músculos no esfinterianos) y la inervación simpática toracolumbar (que excita los esfínteres e inhibe los músculos no esfinterianos). El flujo eferente craneal se produce predominantemente por medio del nervio vago, que inerva el tracto gastrointestinal desde el estómago hasta el colon derecho. La inervación parasimpática del colon es aportada por las fibras vagales que cursan a lo largo de las ramas ileocólicas de la arteria mesentérica superior y la inervación parasimpática de S2 a S4 al colon distal. Las fibras simpáticas dirigidas al estómago y al intestino delgado parten de las vértebras comprendidas entre T5 y T10 de la columna mediolateral de la médula espinal. La inervación simpática del colon surge de los niveles de T11 a L3 de la médula espinal. Los ganglios prevertebrales desempeñan un importante papel en la integración de los impulsos aferentes entre el intestino y el sistema nervioso central y en el control reflejo de las vísceras abdominales.

El sistema nervioso entérico es un sistema nervioso independiente constituido por aproximadamente 100 millones de neuronas organizadas en plexos ganglionados. El plexo mientérico o plexo de Auerbach, de mayor tamaño, está situado entre las capas de músculo longitudinal y circular de la muscular externa, y contiene neuronas responsables de la motilidad intestinal. Por su parte, el plexo submucoso, o de Meissner, controla la absorción, la secreción y el flujo sanguíneo mucoso. El sistema nervioso entérico desempeña asimismo una función destacada en la función aferente visceral.

Las células intersticiales de Cajal son células marcapasos activas espontáneas que coordinan la contracción muscular y perciben las distorsiones. Forman un sistema marcapasos no neural, sobre todo en la interfase entre las capas musculares circular y longitudinal del intestino y también dentro de las propias capas musculares y actúan como intermediarias entre el sistema nervioso entérico neurogénico y el sistema de control miogénico. La actividad de control eléctrico se propaga por interneuronas de los segmentos intestinales contiguos mediante la activación neuroquímica por transmisores de carácter excitador (p. ej., acetilcolina, sustancia P) o inhibidor (p. ej., óxido nítrico, somatostatina).

Motilidad gástrica y del intestino delgado

Las funciones motoras del estómago y el intestino delgado se tipifican en función de diferentes patrones de actividad motora en el período de ayuno y en el posprandial (fig. 136-1). El período de ayuno, o interdigestivo, se caracteriza por un fenómeno motor cíclico, el llamado complejo motor migratorio interdigestivo. En individuos sanos, se completa un ciclo de dicho complejo cada 60-90 min. El complejo presenta tres fases: un período de inactividad (fase I), otro de actividad de presión intermitente (fase II) y un frente de actividad (fase III), durante el cual el estómago y el intestino delgado se contraen con frecuencias más altas (3 por minuto en el estómago, 12 por minuto en el duodeno y 8 por minuto en el íleon). Otra pauta motora característica en el intestino distal es el complejo migratorio mayor, o contracción energética, que activa el vaciado del residuo del íleon al colon en bolos.

Al ingerir alimento, el estómago proximal le da paso por medio de una reducción del tono mediada vagalmente, facilitando así la ingestión de alimento, sin aumento de la presión. Los líquidos son evacuados del estómago según un patrón exponencial, y la velocidad de vaciamiento varía con el contenido calórico y la viscosidad. El tiempo medio de vaciado para líquidos no nutrientes en individuos sanos suele ser de menos de 20 min. Por su parte, los sólidos son retenidos de manera selectiva en el estómago, donde son sometidos a digestión ácida y péptica, así como a un proceso de «batido» o triturado por la acción de intensas fuerzas de cizallamiento de líquidos en el antro. Las partículas de alimento digeribles son vaciadas cuando su tamaño se reduce por trituración hasta menos de 2 mm. El vaciamiento gástrico de sólidos se caracteriza por un período inicial de latencia, seguido de una fase de vaciado lineal posterior a dicha latencia. La secreción de las hormonas que intervienen en el proceso motor y digestivo se ve integrada con la llegada del alimento o quimo a diferentes niveles del intestino, con el fin de garantizar su digestión óptima. Entre dichas hormonas cabe citar la gastrina, para la secreción ácida; la colecistocinina, para la contracción de la vesícula biliar y la secreción pancreática; y la insulina, el glucagón y las incretinas, como el péptido similar al glucagón 1, para la regulación de la glucosa.

El intestino delgado transporta los sólidos y los líquidos aproximadamente a la misma velocidad. Como consecuencia de la fase de latencia en el transporte de sólidos desde el estómago, los líquidos suelen llegar al colon antes que los sólidos. El quimo pasa del íleon al colon en bolos intermitentes impulsados por contracciones.

booksmedicos.org

se realizará una endoscopia capsular (cap. 134).[16] Si se detecta una hemorragia del intestino delgado con la endoscopia capsular, se continuarán las tentativas para el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia mediante una enteroscopia profunda (utilizando un tubo de recubrimiento con balón que se deslice todavía más dentro del intestino delgado) o la enteroscopia intraoperatoria. Todos estos enteroscopios largos facilitan el diagnóstico y la hemostasia. Si la endoscopia capsular no es diagnóstica y el sangrado recidiva con rapidez, se recurrirá a la gammagrafía con eritrocitos marcados o a la angiografía para localizar el foco y facilitar la enteroscopia intraoperatoria posterior.

Ante una hemorragia digestiva oculta, se realizará primero una colonoscopia porque la prueba de sangre oculta en heces se diseñó para cribar el cáncer colorrectal (cap. 193). Luego se continuará con una endoscopia alta y enteroscopia de avance si la colonoscopia es normal. Por último, el algoritmo resulta igual que para el sangrado franco; no obstante, si el resultado de la endoscopia capsular fuera negativo, los esfuerzos se centrarán en las medidas de soporte más que en estudios complementarios.

Anemia ferropénica

La evaluación de la anemia ferropénica (cap. 159) desde la perspectiva gastrointestinal está indicada ante un hombre adulto, cualquiera que sea su edad, o una mujer posmenopáusica. Las mujeres que aún no han atravesado la menopausia requieren un estudio gastrointestinal si se han descartado causas evidentes o potenciales de ferropenia o pérdidas hemáticas, como menorragia crónica. La colonoscopia es la primera técnica y se sigue de la endoscopia superior y de la enteroscopia de avance si el resultado de la primera es negativo. Se tomarán muestras de biopsia del duodeno para descartar una celiaquía (cap. 140). Si ninguna de las tres técnicas endoscópicas ofrece resultados, se aplicará una endoscopia capsular y, si este estudio resultara negativo, se investigarán causas no digestivas de la ferropenia (cap. 159).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:11-21.
A2. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152:101-113.
A3. Barkun AN, Bardou M, Martel M, et al. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:1138-1145.
A4. Vergara M, Bennett C, Calvet X, et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10. CD005584.
A5. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:455-464.
A6. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1755-1762.
A7. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7. CD005415.
A8. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152:1-9.
A9. Laine L, Shah A. Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2636-2641.
A10. Leung WK, Ho SS, Suen BY, et al. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1370-1376.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

136 TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

MICHAEL CAMILLERI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los trastornos de la motilidad son consecuencia de un deterioro del control neuromuscular del tracto gastrointestinal. Entre los síntomas asociados a ellos se cuentan las náuseas recurrentes o crónicas, los vómitos, la distensión y las molestias abdominales y el estreñimiento o la diarrea en ausencia de obstrucción intestinal.

BIOPATOLOGÍA

Fisiología normal

Control neuroentérico

La función motora del tracto gastrointestinal depende de la contracción de las células de músculo liso y de su integración y modulación por parte de los nervios entéricos y extrínsecos y por las células intersticiales de Cajal. El control neural extrínseco de la función motora gastrointestinal se centra en el flujo parasimpático eferente craneal y sacro (excitador de los músculos no esfinterianos) y la inervación simpática toracolumbar (que excita los esfínteres e inhibe los músculos no esfinterianos). El flujo eferente craneal se produce predominantemente por medio del nervio vago, que inerva el tracto gastrointestinal desde el estómago hasta el colon derecho. La inervación parasimpática del colon es aportada por las fibras vagales que cursan a lo largo de las ramas ileocólicas de la arteria mesentérica superior y la inervación parasimpática de S2 a S4 al colon distal. Las fibras simpáticas dirigidas al estómago y al intestino delgado parten de las vértebras comprendidas entre T5 y T10 de la columna mediolateral de la médula espinal. La inervación simpática del colon surge de los niveles de T11 a L3 de la médula espinal. Los ganglios prevertebrales desempeñan un importante papel en la integración de los impulsos aferentes entre el intestino y el sistema nervioso central y en el control reflejo de las vísceras abdominales.

El sistema nervioso entérico es un sistema nervioso independiente constituido por aproximadamente 100 millones de neuronas organizadas en plexos ganglionados. El plexo mientérico o plexo de Auerbach, de mayor tamaño, está situado entre las capas de músculo longitudinal y circular de la muscular externa, y contiene neuronas responsables de la motilidad intestinal. Por su parte, el plexo submucoso, o de Meissner, controla la absorción, la secreción y el flujo sanguíneo mucoso. El sistema nervioso entérico desempeña asimismo una función destacada en la función aferente visceral.

Las células intersticiales de Cajal son células marcapasos activas espontáneas que coordinan la contracción muscular y perciben las distorsiones. Forman un sistema marcapasos no neural, sobre todo en la interfase entre las capas musculares circular y longitudinal del intestino y también dentro de las propias capas musculares y actúan como intermediarias entre el sistema nervioso entérico neurogénico y el sistema de control miogénico. La actividad de control eléctrico se propaga por interneuronas de los segmentos intestinales contiguos mediante la activación neuroquímica por transmisores de carácter excitador (p. ej., acetilcolina, sustancia P) o inhibidor (p. ej., óxido nítrico, somatostatina).

Motilidad gástrica y del intestino delgado

Las funciones motoras del estómago y el intestino delgado se tipifican en función de diferentes patrones de actividad motora en el período de ayuno y en el posprandial (fig. 136-1). El período de ayuno, o interdigestivo, se caracteriza por un fenómeno motor cíclico, el llamado complejo motor migratorio interdigestivo. En individuos sanos, se completa un ciclo de dicho complejo cada 60-90 min. El complejo presenta tres fases: un período de inactividad (fase I), otro de actividad de presión intermitente (fase II) y un frente de actividad (fase III), durante el cual el estómago y el intestino delgado se contraen con frecuencias más altas (3 por minuto en el estómago, 12 por minuto en el duodeno y 8 por minuto en el íleon). Otra pauta motora característica en el intestino distal es el complejo migratorio mayor, o contracción energética, que activa el vaciado del residuo del íleon al colon en bolos.

Al ingerir alimento, el estómago proximal le da paso por medio de una reducción del tono mediada vagalmente, facilitando así la ingestión de alimento, sin aumento de la presión. Los líquidos son evacuados del estómago según un patrón exponencial, y la velocidad de vaciamiento varía con el contenido calórico y la viscosidad. El tiempo medio de vaciado para líquidos no nutrientes en individuos sanos suele ser de menos de 20 min. Por su parte, los sólidos son retenidos de manera selectiva en el estómago, donde son sometidos a digestión ácida y péptica, así como a un proceso de «batido» o triturado por la acción de intensas fuerzas de cizallamiento de líquidos en el antro. Las partículas de alimento digeribles son vaciadas cuando su tamaño se reduce por trituración hasta menos de 2 mm. El vaciamiento gástrico de sólidos se caracteriza por un período inicial de latencia, seguido de una fase de vaciado lineal posterior a dicha latencia. La secreción de las hormonas que intervienen en el proceso motor y digestivo se ve integrada con la llegada del alimento o quimo a diferentes niveles del intestino, con el fin de garantizar su digestión óptima. Entre dichas hormonas cabe citar la gastrina, para la secreción ácida; la colecistocinina, para la contracción de la vesícula biliar y la secreción pancreática; y la insulina, el glucagón y las incretinas, como el péptido similar al glucagón 1, para la regulación de la glucosa.

El intestino delgado transporta los sólidos y los líquidos aproximadamente a la misma velocidad. Como consecuencia de la fase de latencia en el transporte de sólidos desde el estómago, los líquidos suelen llegar al colon antes que los sólidos. El quimo pasa del íleon al colon en bolos intermitentes impulsados por contracciones.

booksmedicos.org

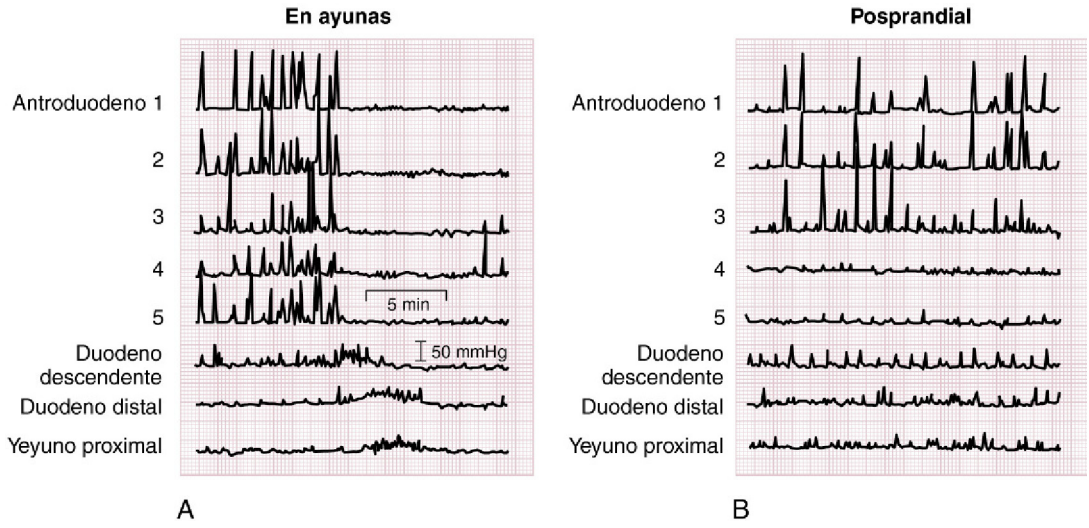

FIGURA 136-1. Registros manométricos gastroduodenales en ayunas y posprandial en un voluntario sano. Durante el estudio un voluntario ingirió una comida de 535 kcal. Obsérvense el complejo motor migratorio interdigestivo cíclico (A) y la actividad presora de notable amplitud, pero irregular tras la ingestión del alimento (B). (Tomado de Coulie B, Camilleri M. I ntestinal pseudo-obstruction. *Annu Rev Med.* 1999;50:37-55.)

En el período posprandial, el complejo motor migratorio interdigestivo es reemplazado por un patrón irregular de amplitud y frecuencia variables. Dicho patrón, que favorece la mezcla, la digestión y la absorción, se observa en las áreas gastrointestinales que están en contacto con el alimento. La frecuencia máxima de las contracciones en esta fase es inferior a la de la fase III del complejo motor interdigestivo, y la duración de esta actividad contráctil posprandial es proporcional al número de calorías consumidas durante la comida (aproximadamente 1 h por cada 200 kcal ingeridas). Los segmentos del intestino delgado que no están en contacto con el alimento mantienen las pautas motoras interdigestivas.

El vómito se caracteriza por una secuencia típica de episodios motores, que incluyen contracciones del estómago, los músculos abdominales y el diafragma. Esta secuencia va seguida de inmediato en el intestino delgado proximal por una respuesta contráctil propagada y rítmica similar al complejo motor migratorio.

Motilidad colónica

El colon normal se caracteriza por presentar una serie de contracciones de corta duración (fásicas) y una contractilidad o tono «de fondo». Las contracciones fásicas no propagadas desempeñan una función destacada en la segmentación del colon en haustras, saculaciones que compartimentan el colon y facilitan la mezcla, la retención de residuos y la formación de heces sólidas. Las contracciones propagadas de mayor amplitud, caracterizadas por un valor de dicha amplitud superior a 75 mmHg, una propagación a lo largo de una distancia de unos 15 cm y una velocidad de movimiento de entre 0,15 y 2,2 cm/s, contribuyen a los movimientos de la masa contenida en el colon. En personas sanas, estas contracciones se producen como media cinco o seis veces al día, en su mayor parte después de tomar alimento, y entre las 6 de la mañana y las 2 del mediodía.

El tránsito colónico es un proceso discontinuo, lento la mayor parte del tiempo y rápido de forma ocasional. El residuo puede quedar retenido durante períodos prolongados en el colon derecho, mientras que un movimiento de masa puede evacuar el contenido al colon sigmoide en segundos. El movimiento del contenido del colon se ve estimulado por la alimentación (respuesta gastrocólica). En personas sanas el tiempo de tránsito boca-ciego es de unas 6 h, mientras que el tiempo de tránsito a través del colon derecho, el colon izquierdo y el sigmoide es de unas 12 h para cada uno. Al aumentar la ingestión de fibra dietética el tiempo medio de tránsito colónico disminuye, la frecuencia de las deposiciones aumenta y la consistencia de las heces es más blanda. La disminución de la ingesta calórica hace que el tránsito colónico sea más lento, mientras que una comida (generalmente > 500 kcal, especialmente una comida rica en grasas) estimula la función motora colónica y la propulsión del contenido del colon. La obstrucción del orificio de salida en personas con disfunción del suelo pélvico, o con supresión voluntaria de la defecación, se asocia con frecuencia a un tránsito colónico lento y disminución de la respuesta motora a la alimentación.

La reabsorción de líquido también influye en el tránsito gastrointestinal.[1] Aproximadamente 9 l de líquido entran en el intestino por la ingesta oral y las secreciones endógenas. El intestino delgado libera en torno a 1,5 l de líquido al colon, donde la mayor parte de él es reabsorbido, quedando un máximo de unos 200 ml de agua en las heces normales. En un período de 24 h, en el colon pueden llegar a reabsorberse a hasta 3 l de líquido, aunque la velocidad de flujo ileocolónico o de motilidad colónica supera con creces la capacidad del colon o la función de reabsorción.

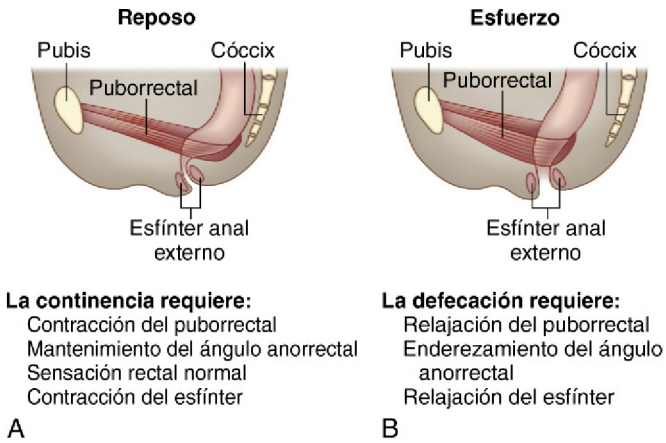

FIGURA 136-2. Funciones del suelo pélvico y anorrectal durante la continencia y la defecación. Vista sagital de la pelvis en posiciones de reposo (A) y esfuerzo (B). Las funciones coordinadas del suelo pélvico (puborrectal) y del esfínter anal son esenciales para la continencia y la defecación.

Defecación y continencia

La defecación normal requiere una serie de acciones coordinadas del colon, el recto, el suelo pélvico y los músculos del esfínter anal (fig. 136-2). El llenado del recto con un volumen de apenas 10 ml ya llega a percibirse, aunque el recto puede acoger hasta 300 ml antes de experimentar una sensación de plenitud y de que se desarrolle la urgencia de defecación. La distensión del recto da lugar a la relajación del esfínter anal interno (reflejo inhibitorio rectoanal) y a la contracción simultánea del esfínter anal externo para mantener la continencia. En la zona de transición anal puede percibirse la diferencia entre heces líquidas, sólidas y gases.

ENFERMEDADES POR TRÁNSITO LENTO A TRAVÉS DEL ESTÓMAGO Y EL INTESTINO DELGADO

BIOPATOLOGÍA

Las alteraciones de la motilidad gastrointestinal (tabla 136-1) son consecuencia de trastornos del sistema nervioso extrínseco, de las células intersticiales de Cajal (marcapasos intestinales) o del músculo liso. Los patrones neuropáticos se caracterizan por una amplitud normal, aunque con contracciones descoordinadas, mientras que las miopatías se caracterizan por contracciones de baja amplitud (con una media de 40 mmHg en el antro y menos de 10 mmHg en el intestino delgado). Por otra parte, los trastornos de tipo combinado se dan en la esclerosis sistémica (cap. 267), la amiloidosis (cap. 188) y la citopatía mitocondrial (cap. 421), que inicialmente pueden manifestarse con pautas neuropáticas y, más tarde, con rasgos miopáticos al progresar la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 136-1 CLASIFICACIÓN DE LA GASTROPARESIA Y LA SEUDOOBSTRUCCIÓN

TIPO	NEUROPÁTICO	MIOPÁTICO
Infiltrante	Esclerosis sistémica progresiva Amiloidosis	Esclerosis sistémica progresiva Amiloidosis Lupus eritematoso sistémico Síndrome de Ehlers-Danlos Dermatomiositis
Familiar	Neuropatías viscerales familiares	Miopatías viscerales familiares Miopatías metabólicas
Idiopático	Miopatía de víscera hueca esporádica	Seudoobstrucción intestinal idiopática
Neurológico	Porfiria Intoxicación por metales pesados Tumor del tronco del encéfalo Enfermedad de Parkinson Esclerosis múltiple Sección medular completa	Miotonía Otras distrofias
Infeccioso	Enfermedad de Chagas Citomegalovirus Virus de Norwalk Virus de Epstein-Barr	
Inducido por fármacos	Antidepresivos tricíclicos Opiáceos Anticolinérgicos Antihipertensores Dopaminérgicos Vincristina Laxantes	
Paraneoplásico	Cáncer pulmonar de células pequeñas Síndrome carcinoide	
Postoperatorios	Posvagotomía con o sin piloroplastia o resección gástrica	
Endocrino	Diabetes mellitus Hipotiroidismo o hipertiroidismo Hipoparatiroidismo	

Entre los defectos genéticos que dan lugar a dismotilidades congénitas cabe citar las anomalías del *RET,* el gen que codifica el receptor de la tirosina cinasa, y las alteraciones del sistema de la endotelina B. Las células de la cresta neural migran desde la cresta vagal y sacra hasta el intestino en desarrollo y, con el tiempo, colonizan todo el conducto alimentario en desarrollo y sus anejos. La endotelina B causa el retraso en la maduración de las células de la cresta neural migratorias, lo que facilita la colonización de todo el intestino por células nerviosas. Otras anomalías que dan lugar a dismotilidad congénita afectan a factores implicados en la transcripción, como el Sox10, que potencia la maduración de los precursores neurales, y el Kit, marcador de las células intersticiales de Cajal. Las alteraciones del *RET,* de la endotelina B y del Sox10 se asocian con el cuadro fenotípico conocido como enfermedad de Hirschsprung, mientras que las del *KIT* se relacionan con la estenosis hipertrófica idiopática del píloro y el megacolon congénito. Las mutaciones C-*KIT* se asocian a los tumores del estroma gastrointestinal (cap. 192).

Trastornos neuropáticos extrínsecos

Entre los procesos neuropáticos extrínsecos se cuentan la vagotomía, los traumatismos, la enfermedad de Parkinson (cap. 409), la diabetes (cap. 229), la amiloidosis (cap. 188) y el síndrome paraneoplásico habitualmente asociado a carcinoma pulmonar de células pequeñas (cap. 191). Otro problema «neuropático» frecuente en la práctica clínica es el derivado de los efectos sobre el control neural de medicamentos tales como los agonistas α_2-adrenérgicos, los análogos del péptido similar al glucagón 1, los opiáceos y los anticolinérgicos.

El daño a los nervios del sistema autónomo por traumatismos, infección, neuropatía y neurodegeneración puede dar lugar a trastornos motores, secretores y sensoriales, que la mayoría de las veces son causa de estreñimiento. Los pacientes que presentan lesiones de la médula espinal (cap. 399) por encima del nivel de los segmentos sacros padecen retraso del tránsito colónico proximal y distal, atribuible a denervación parasimpática. En tales pacientes, la motilidad y el tono colónicos en ayunas son normales, aunque la respuesta a la ingestión de alimentos se encuentra generalmente reducida o ausente. Las lesiones de la médula espinal que afectan a los segmentos sacros y el daño de los nervios eferentes que parten de estos segmentos perturban la integración neural de la expulsión rectosigmoidea y el control del esfínter anal. En pacientes con este tipo de lesiones, se registra pérdida de la actividad contráctil en el colon izquierdo y disminución del tono y la sensibilidad rectales, que puede dar lugar a dilatación colorrectal e impactación fecal. La enfermedad de Parkinson (cap. 409) y la esclerosis múltiple (cap. 411) se asocian a menudo a estreñimiento.

Trastornos neuropáticos entéricos e intrínsecos

Los trastornos del sistema nervioso entérico o de las células intersticiales de Cajal suelen ser consecuencia de algún proceso infeccioso, degenerativo, inmunitario o inflamatorio. La gastroparesia inducida por virus (p. ej., rotavirus, virus Norwalk [cap. 380], citomegalovirus [cap. 376] o virus de Epstein-Barr [cap. 377]) se asocia a infiltración del plexo mientérico con células inflamatorias. En la seudoobstrucción intestinal crónica idiopática, en la que no se registra alteración del control neural extrínseco, la degeneración de las células intersticiales de Cajal, la inflamación o la infección por herpesvirus pueden verse implicadas.

Trastornos del músculo liso

Las alteraciones del músculo liso dan lugar a significativos trastornos del vaciamiento gástrico y del tránsito a través del intestino delgado y el colon. En orden decreciente de prevalencia, estos trastornos incluyen esclerosis sistémica (cap. 267), amiloidosis (cap. 188), dermatomiositis (cap. 269), distrofia miotónica (cap. 421) y trastornos musculares metabólicos (cap. 421). Las alteraciones de la motilidad pueden ser consecuencia de procesos metabólicos como el hipotiroidismo (cap. 226) y el hiperparatiroidismo (cap. 245), aunque los pacientes que las presentan suelen padecer con más frecuencia estreñimiento. La esclerodermia puede dar lugar a dilatación general o focal, divertículos de boca ancha y retraso del tránsito en el intestino delgado y el colon. La amplitud de las contracciones se reduce y el sobrecrecimiento bacteriano puede causar esteatorrea o neumatosis intestinal. La encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial, o miopatía visceral familiar de tipo II, es una alteración autosómica recesiva que en ocasiones se presenta con insuficiencia hepática en recién nacidos, con convulsiones o diarrea en lactantes y con insuficiencia hepática o seudoobstrucción gastrointestinal en adultos.

Gastroparesia y seudoobstrucción

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de la gastroparesia[2] y la seudoobstrucción[3] intestinal crónica son similares e incluyen náuseas, vómitos, saciedad precoz, molestias abdominales, distensión, sensación de plenitud y anorexia. Los casos graves, que afectan sobre todo a pacientes con trastornos del músculo liso, pueden acompañarse de una considerable dilatación y de adelgazamiento con pérdida de las reservas minerales y vitamínicas. La diarrea y el estreñimiento indican que el trastorno de la motilidad se extiende más allá del estómago. Los vómitos pueden provocar neumonía por aspiración (cap. 94) o desgarros esofágicos de Mallory-Weiss (caps. 135 y 138), y los pacientes con trastornos generalizados de la motilidad presentan a veces función de deglución anómala o tránsito colónico retardado.

En estos casos resulta esencial la obtención de una historia familiar y farmacológica detallada. La revisión de los sistemas puede poner de manifiesto una enfermedad del colágeno vascular (p. ej., esclerodermia) o alteraciones del control neural autónomo extrínseco, tales como mareo ortostático, dificultades de erección o eyaculación, infecciones recurrentes de las vías urinarias, sequedad en boca, ojos o vagina, dificultades de acomodación visual con luz intensa y ausencia de sudoración.

En la exploración física, el chapoteo de sucusión es indicativo de estasis, generalmente en el estómago. Las manos y la boca pueden mostrar signos del fenómeno de Raynaud o esclerodermia (cap. 267). Las pruebas de respuesta pupilar (a la luz y de acomodación), los movimientos oculares externos, la tensión arterial en posición tendida y en pie, y las características generales de neuropatía periférica, sirven para identificar a los pacientes que presenten un trastorno neurológico asociado (p. ej., neuropatía diabética) o con distrofia oculogastrointestinal, típica de las citopatías mitocondriales (v. «Trastornos del músculo liso», en este capítulo).

El diagnóstico diferencial incluye obstrucción mecánica, trastornos gastrointestinales funcionales, anorexia nerviosa y síndrome de rumiación. Este último es una enfermedad relativamente frecuente, que suele estar infradiagnosticada y que se presenta con esfuerzos de regurgitación tempranos posprandiales (de 0 a 30 min) o con comida sin digerir después de prácticamente todas las comidas.

DIAGNÓSTICO

Un trastorno de la motilidad del estómago o del intestino delgado debe sospecharse siempre que se aspiren volúmenes importantes en el estómago, especialmente después del ayuno nocturno, o cuando se aprecien restos de alimento sólido sin digerir o grandes volúmenes de líquido en la esofagogastroduodenoscopia. El médico debe evaluar la agudeza de los síntomas y el estado de hidratación y nutrición del paciente. Los objetivos de la evaluación se centran en determinar qué regiones del tracto digestivo son las que presentan un funcionamiento inadecuado y si los síntomas son debidos a neuropatía o a miopatía (fig. 136-3). Los pasos esenciales a este respecto son los que se enumeran a continuación:

booksmedicos.org

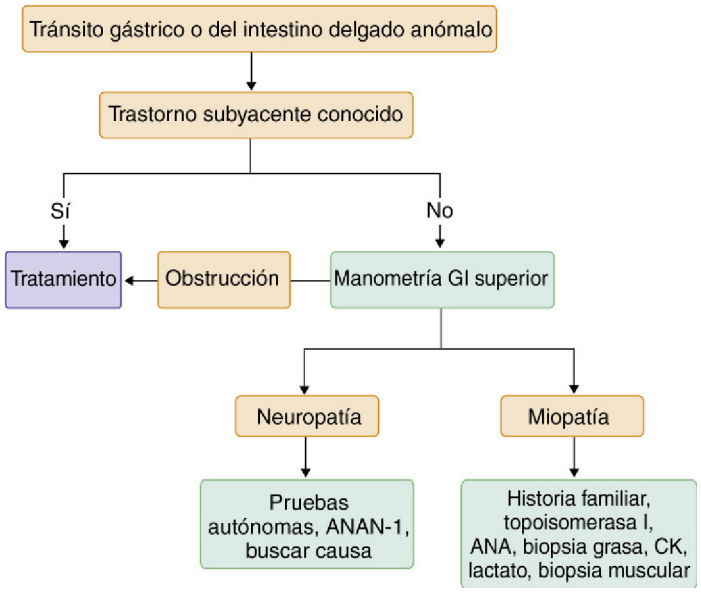

FIGURA 136-3. Diagrama de flujo que esquematiza los pasos del diagnóstico de la gastroparesia idiopática y de la seudoobstrucción intestinal. ANA = anticuerpo antinuclear; ANAN-1 = anticuerpo antinuclear neuronal de tipo 1; CK = creatina cinasa; GI = gastrointestinal.

1. *Sospechar y descartar la obstrucción mecánica.* En pacientes sintomáticos con seudoobstrucción, las radiografías simples del abdomen suelen mostrar asas dilatadas en el intestino delgado con niveles asociados de aire-líquido. La obstrucción mecánica debe descartarse mediante endoscopia gastrointestinal superior y estudios de imagen del intestino delgado, incluido un tránsito del intestino delgado, una enterografía por tomografía computarizada y la enteroclisis por resonancia magnética. Debe evitarse la cápsula endoscópica por el posible riesgo de retención de esta. El tránsito baritado indica en ocasiones la presencia de un trastorno motor, en especial si se observan dilatación importante, dilución de bario o alimento sólido retenido en el estómago. No obstante, estos estudios rara vez sirven para determinar la causa, excepto en el caso de la esclerosis sistémica y la citopatía mitocondrial, que se caracterizan por megaduodeno, múltiples divertículos en el intestino delgado y neumatosis intestinal.
2. *Valorar la motilidad gástrica e intestinal.*[4] Una vez descartados los diagnósticos de obstrucción mecánica y otras patologías como la enfermedad de Crohn (cap. 141), ha de obtenerse un perfil del tránsito del estómago o el intestino delgado. La prueba preferida es el estudio del vaciamiento gástrico, en el que la ingestión de una comida radiomarcada se sigue de una gammagrafía a las 0, 1, 2, 3, 4 y 6 h. Otra alternativa es medir el vaciamiento gástrico a través de una prueba del aliento de isótopos estables. Si la causa del trastorno de la motilidad es obvia, como en el caso de la gastroparesia en un paciente con diabetes mellitus de larga duración, no suele ser necesario proceder a nuevas pruebas diagnósticas. Si, en cambio, la etiología no está clara, la manometría gastroduodenal, mediante tubo con múltiples luces con sensores en el estómago distal y el intestino delgado proximal, permite diferenciar un proceso neuropático (con contracciones de amplitud normal pero patrones de contractilidad anómalos) de un proceso miopático (con contracciones de baja amplitud en los segmentos afectados). La cápsula inalámbrica de motilidad constituye una alternativa para medir la amplitud de la contracción.
3. *Identificar la patogenia* (v. tabla 136-1). En pacientes con causas neuropáticas de origen incierto, las pruebas deben servir para evaluar una posible disfunción autónoma (cap. 421), medir los autoanticuerpos antinucleares neuronales de tipo I y otros autoanticuerpos asociados a síndromes paraneoplásicos, y considerar la posibilidad de una lesión del tronco del encéfalo. En pacientes con trastornos miopáticos de causa incierta, la evaluación ha de centrarse en la amiloidosis (electroforesis de inmunoglobulinas, aspirado de grasa o biopsia rectal; cap. 188), la esclerosis sistémica (topoisomerasa I; cap. 267) y la enfermedad tiroidea (cap. 226). En contextos apropiados, se han de descartar asimismo la porfiria (cap. 210) y la enfermedad de Chagas (cap. 347). En casos refractarios puede procederse a la derivación a un centro especializado en el que se realicen pruebas genéticas o se obtenga una biopsia de espesor completo del intestino delgado (fig. 136-4) con el fin de identificar trastornos metabólicos musculares y citopatías mitocondriales.

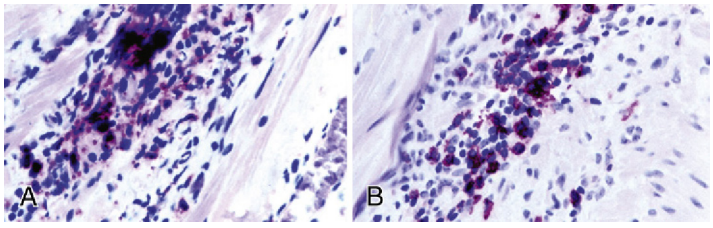

FIGURA 136-4. Microfotografías que muestran los dos tipos de linfocitos T, CD4 (A) y CD 8 (B), detectables en el plexo mientérico del intestino delgado (íleon proximal) de un paciente de 20 años con seudoobstrucción intestinal crónica. Obsérvense las intensas inmunorreactividades de CD4 y CD8 que representan el componente predominante del infiltrado inmunitario observado en casos de ganglionitis linfocítica. Técnica inmunohistoquímica de fosfatasa alcalina y antifosfatasa alcalina (×120) en **A** y **B.** (Tomado de De Giorgio R, Camilleri M. Human enteric neuropathies: morphology and molecular pathology. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16:515-531.)

La diabetes mellitus (cap. 229) se asocia a gastroparesia, piloroespasmo, seudoobstrucción gastrointestinal, diarrea, estreñimiento e incontinencia fecal.[5] Todas estas manifestaciones pueden ser debidas a control glucémico deficiente, disfunciones autónomas o cambios en la estructura y función de las células intersticiales de Cajal y el sistema nervioso entérico. Algunos enfermos se encuentran malnutridos con carencias vitamínicas. La prevalencia del estreñimiento es del 22% en pacientes diabéticos con neuropatías y, en cambio, es solo del 9,2% en los diabéticos que no presentan esta enfermedad, un porcentaje que no resulta significativamente distinto del registrado en controles no diabéticos.

4. *Identificar las complicaciones de los trastornos de la motilidad, incluido el sobrecrecimiento bacteriano, la deshidratación y la malnutrición.* En pacientes con diarrea, es importante valorar el estado nutricional y descartar el sobrecrecimiento bacteriano por cultivo de aspirados del intestino delgado o prueba del aliento de glucosa marcada con hidrógeno (cap. 140). El sobrecrecimiento bacteriano es relativamente infrecuente en los trastornos neuropáticos, mientras que se detecta más a menudo en los miopáticos, tales como la esclerodermia, que se asocia con frecuencia a dilatación o contracciones de baja amplitud. A veces se utiliza un ensayo empírico de antibióticos (v. más adelante) en vez de recurrir a las pruebas habituales.

TRATAMIENTO

Tto

La rehidratación, la repleción de electrólitos y la administración de suplementos nutricionales resultan especialmente importantes durante las exacerbaciones agudas de la gastroparesia y la seudoobstrucción intestinal crónica. Las medidas nutricionales iniciales comprenden suplementos bajos en fibra con adición de hierro, folato, calcio y vitaminas D, K y B_{12}, a los niveles habitualmente recomendados. En pacientes con síntomas más graves puede ser necesaria la suplementación enteral o parenteral. Si se prevé que la suplementación enteral vaya a ser necesaria durante más de 3 meses, se recomienda el uso de una sonda de yeyunostomía. Estos tubos se pueden colocar con la ayuda de un endoscopio. Las sondas de gastrostomía deben evitarse en pacientes con gastroparesia, excepto para proceder a purgado. El síndrome de rumiación se trata mediante abordajes conductuales, como respiración diafragmática en el período posprandial inicial.

Tratamiento médico

En el tratamiento de los trastornos neuromusculares de la motilidad es creciente el uso de medios farmacológicos para los que, no obstante, no se dispone de evidencias de alcance que demuestren su eficacia en el caso de las alteraciones miopáticas, excepto en el caso, poco frecuente, de la distrofia miotónica que afecte al estómago o en el de la esclerosis sistémica del intestino delgado. Pequeños ensayos aleatorizados han identificado beneficios sintomáticos de metoclopramida y domperidona en comparación con placebo en pacientes con gastroparesia. La metoclopramida en un antagonista de la dopamina, con propiedades procinéticas y antieméticas. Los efectos antieméticos se deben en parte a la acción antagonista de la anti-5-hidroxitriptamina de tipo 3 (HT_3). La duración recomendada del tratamiento con metoclopramida es de 3 meses; si se prolonga el tratamiento, pueden aparecer temblor y síntomas de tipo parkinsoniano. Está disponible en forma de comprimidos o de jarabe o como preparación parenteral y suele tomarse por vía oral 30 min antes de las comidas y al acostarse. Las dosis usuales están comprendidas entre 5 y 10 mg cuatro veces al día, aunque hay pacientes que experimentan efectos colaterales (cambios de humor, ansiedad) con dosis relativamente bajas (de 30 a 40 mg/día). La Food and Drug Administration recomienda su uso solo en pacientes que no responden a otros tratamientos y durante períodos de menos de 3 meses.

La domperidona (10 a 20 mg, tres veces al día, antes de las comidas) es otro antagonista de la dopamina aprobado en algunos países, pero no en EE. UU.,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

donde se puede administrar a través de una solicitud de medicamento en investigación a la Food and Drug Administration de este país y al comité de revisión institucional local. Su eficacia se parece a la de la metoclopramida, pero la incidencia de somnolencia es menor y la de movimientos involuntarios, mucho menor. Los pacientes con polimorfismos genéticos específicos del gen del citocromo P-450 3A4, que codifica la enzima que metaboliza la domperidona, pueden sufrir arritmias cardíacas inducidas por este fármaco. En clínica, conviene modificar la dosis si el paciente sufre insuficiencia renal o hepática o ingiere medicación que inhibe la enzima citocromo P-450 3A4 (cap. 29). Ninguna guía recomienda el cribado genético.

La eritromicina, antibiótico macrólido que estimula los receptores de la motilina en dosis elevadas (de 250 a 500 mg) y los mecanismos colinérgicos en dosis bajas (de 40 a 80 mg), da lugar a un vaciamiento rápido de los sólidos del estómago. Acelera el vaciamiento gástrico en la gastroparesia, aumenta la amplitud de las contracciones antrales y mejora la coordinación antroduodenal. La eritromicina es más eficaz si se administra por vía intravenosa (3 mg/kg cada 8 h en infusión lenta) durante las exacerbaciones agudas de gastroparesia. En el caso de la eritromicina oral, los fenómenos de tolerancia y los efectos secundarios gastrointestinales desaconsejan a menudo su uso durante períodos de más de 1 mes, si bien a veces la eritromicina líquida es bien tolerada en dosis de 40 a 80 mg tres veces al día antes de las comidas. Dada la disponibilidad limitada de medicación para el tratamiento a largo plazo, a veces se utilizan medicamentos antiguos como la piridostigmina (30 a 60 mg cada 6 h).

El octreótido (50 μg s.c. al acostarse), análogo cíclico de la somatostatina, induce una pequeña actividad intestinal que se asemeja a la fase III del complejo motor migratorio interdigestivo. Retrasa el vaciamiento gástrico, reduce la motilidad gástrica posprandial e inhibe el tránsito en el intestino delgado. El fármaco parece resultar útil en el tratamiento de los síndromes de vaciamiento rápido asociados a un tránsito acelerado. Puede administrarse por la noche antes de dormir para inducir la actividad del complejo motor migratorio, para impulsar los residuos hacia el colon y para evitar el sobrecrecimiento bacteriano. Si su administración se hace necesaria durante el día, el octreótido se combina a menudo con un procinético oral para «normalizar» la velocidad de vaciamiento gástrico.

Los antieméticos, entre los que se cuentan la difenhidramina (25 mg v.o. hasta dos veces al día durante un período de hasta 3 meses), la prometacina (dosis oral o en supositorio de 25 mg hasta dos veces al día) y la metoclopramida (de 5 a 10 mg v.o. hasta tres veces al día durante un período de hasta 3 meses), pueden emplearse en el tratamiento de las náuseas y los vómitos en pacientes con gastroparesia y seudoobstrucción intestinal. Los antagonistas de la serotonina 5-HT_3 (p. ej., ondansetrón) o antagonistas de NK_1 (p. ej., aprepitant) más costosos, no han demostrado ser más eficaces que las opciones económicamente más asequibles en estos pacientes. La nortriptilina no resulta eficaz frente a la gastroparesia idiopática.

El tratamiento antibiótico está indicado en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano sintomático documentado. Aunque no se han realizado ensayos clínicos formales al respecto, es práctica habitual utilizar diferentes antibióticos durante ciclos de entre 7 y 10 días al mes, en un intento de evitar las resistencias bacterianas. Entre los antibióticos habituales se cuentan la doxiciclina, en dosis de 100 mg dos veces al día; el metronidazol, 500 mg tres veces al día; el ciprofloxacino, 500 mg dos veces al día; y el trimetoprim-sulfametoxazol de doble potencia, 2 comprimidos dos veces al día, y la rifaximina, en dosis de 275 mg dos veces al día. El uso de antibióticos en pacientes con diarrea y malabsorción de grasas secundaria a sobrecrecimiento bacteriano da lugar a una sensible mejora de los síntomas.

Tratamiento quirúrgico

La descompresión quirúrgica rara vez es necesaria en pacientes con seudoobstrucción crónica. No obstante, la enterostomía de lavado (yeyunostomía) es eficaz para aliviar la distensión abdominal y la sensación de plenitud, así como en la reducción de la frecuencia con la cual es necesario recurrir a intubación nasogástrica y a hospitalización para tratar las exacerbaciones, si se compara con la situación previa a la colocación de la sonda. El acceso al intestino delgado mediante enterostomía también aporta un medio para suministrar nutrientes y ha de ser tomada en consideración en pacientes con síntomas intermitentes. El tratamiento quirúrgico también ha de ser valorado en los casos en los que el trastorno de la motilidad se localice en una porción resecable del intestino: se considerarán la gastrectomía completa, en pacientes con síndrome de estasis quirúrgica posgástrica, y la colectomía con ileorrectostomía, en casos de estreñimiento no tratable asociado a seudoobstrucción colónica crónica.

La estimulación eléctrica gástrica, tratamiento que ha sido debidamente aprobado para uso compasivo, puede mejorar los síntomas en algunos pacientes con gastroparesia grave, aunque los datos sobre su eficacia no son concluyentes y su uso está limitado a unos pocos centros en EE. UU. En la actualidad, el trasplante de intestino delgado queda limitado a pacientes con insuficiencia intestinal que presentan hepatopatía reversible inducida por nutrición parenteral total, o con sepsis que constituya una amenaza para la vida o en su forma recurrente relacionada con el uso de catéteres. El trasplante aislado de intestino delgado se asocia a mayores tasas de injerto satisfactorio y supervivencia del paciente y a menos complicaciones por rechazo o infección.

ENFERMEDADES POR TRÁNSITO RÁPIDO A TRAVÉS DEL ESTÓMAGO Y EL INTESTINO DELGADO

Síndrome de vaciamiento rápido y vaciamiento gástrico acelerado

El síndrome de vaciamiento rápido *(dumping)* y el vaciamiento gástrico acelerado son secundarios de forma característica a la vagotomía troncal y a los procedimientos de drenaje gástrico (cap. 139) o fundoplicatura para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (cap. 138). Con la generalización del uso de la vagotomía supraselectiva y la llegada de los tratamientos eficaces para inhibir la secreción de ácido, este tipo de problemas se ha hecho cada vez menos frecuente. Un contenido elevado (generalmente en carbohidratos) en la fase líquida del alimento evoca una respuesta insulínica rápida con hipoglucemia secundaria. Este tipo de pacientes también pueden presentar un empeoramiento de la contractilidad antral y estasis gástrica de sólidos, lo que, paradójicamente, puede dar lugar a un cuadro clínico de gastroparesia para sólidos y de vaciamiento rápido para líquidos.

El tratamiento del síndrome de vaciamiento rápido y del vaciamiento gástrico acelerado se centra en la importancia de recursos de tipo dietético, como el hecho de evitar las bebidas líquidas con alto contenido en nutrientes y, posiblemente, en la adición de goma guar o pectina para retardar el vaciado gástrico de los líquidos. En ocasiones poco frecuentes, el tratamiento farmacológico con octreótido, en dosis de 25 a 100 μg por vía subcutánea, es necesario para retrasar el tránsito intestinal e inhibir la respuesta hormonal que da lugar a la hipoglucemia.

Dismotilidad asociada a tránsito rápido del intestino delgado

El tránsito rápido del material a través del intestino delgado puede darse en el marco de un síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea (cap. 137), de diarrea posvagotomía (cap. 140), de síndrome de intestino corto (cap. 140), de diarrea diabética (cap. 140) o de diarrea carcinoide (cap. 232). Con la excepción del síndrome del intestino irritable, estas enfermedades pueden producir diarrea grave y dar lugar a pérdidas importantes de líquidos y electrólitos. La resección ileal o la enfermedad y la malabsorción de ácidos biliares idiopática pueden deberse a la incapacidad del íleon distal para absorber los ácidos biliares como consecuencia de la rapidez del tránsito y del escaso tiempo de contacto con la mucosa ileal. Esta afección puede dar lugar a secreción colónica y diarrea secundaria. El tránsito acelerado se puede confirmar mediante estudios gammagráficos.

Los objetivos del tratamiento se centran en restaurar la hidratación y la nutrición y en disminuir la velocidad del tránsito del intestino delgado. Entre las intervenciones dietéticas se cuenta evitar el consumo de bebidas hiperosmolares, sustituyéndolas por soluciones de rehidratación isoosmolares o hipoosmolares. El contenido de grasas en la dieta debe reducirse aproximadamente a 50 g/día para evitar la liberación al colon de la grasa no absorbida. Asimismo, deben corregirse todas las posibles deficiencias electrolíticas y nutricionales de calcio, magnesio, potasio y vitaminas hidrosolubles y liposolubles. En pacientes con menos de un 1 m de intestino delgado residual, puede no ser posible mantener la homeostasis de líquidos y electrólitos sin recurrir al soporte parenteral. En pacientes con segmentos residuales de mayor longitud, la nutrición oral, la farmacoterapia y los suplementos son casi siempre eficaces.

El opioide loperamida (en dosis de 4 mg 30 min antes de las comidas y al acostarse hasta alcanzar una dosis total de 16 mg/día) anula la respuesta motora a la ingesta de alimento y mejora los síntomas, aunque en ocasiones es ineficaz y también puede dar lugar a efectos secundarios (p. ej., hipotensión). La fijación de ácidos biliares (p. ej., con colestiramina [4 g tres veces al día] o colesevelam [1,875 g dos veces al día]) está indicada en pacientes con malabsorción, sospechada o confirmada. El verapamilo (40 mg dos veces al día), la clonidina (0,1 mg dos veces al día) o antagonistas de 5-HT_3 (p. ej., ondansetrón, 4-8 mg tres veces al día) se añaden raramente al tratamiento con loperamida. Por su parte, el octreótido (50 μg s.c. tres veces al día antes de las comidas) puede usarse en pacientes en los que los agentes orales resultan ineficaces o son mal tolerados. Los antagonistas de 5-HT_3 (p. ej., alosetrón, en dosis orales de 0,5 a 1 mg hasta dos veces al día) resultan eficaces en el tratamiento de la diarrea carcinoide y del síndrome del intestino irritable con diarrea predominante, aunque debe reservarse para pacientes con diarrea grave resistente y la dosis debe ajustarse para evitar el estreñimiento.

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD COLÓNICA

Estreñimiento

EPIDEMIOLOGÍA

El estreñimiento es un problema clínico frecuente, presente en aproximadamente el 20% de la población. En EE. UU. el porcentaje de personas que refieren la necesidad de realizar esfuerzos excesivos para el desarrollo de los movimientos intestinales alcanza el 40%.[7]

BIOPATOLOGÍA

En el estreñimiento funcional, el tránsito es normal y no hay trastornos de la evacuación. Los pacientes que lo padecen pueden experimentar dolor asociado al propio estreñimiento y pueden darse casos de solapamiento con un síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento (cap. 137). En pacientes con estreñimiento por tránsito lento adquirido, no asociado a dilatación colónica, el número de células

booksmedicos.org

TABLA 136-2 SIGNOS CLÍNICOS INDICADORES DE UN TRASTORNO DE LA EVACUACIÓN

HISTORIA
Esfuerzo prolongado para expulsar las heces
Asunción de posturas inhabituales en el retrete para facilitar la expulsión de las heces
Apoyo en el perineo o digitación del recto o la vagina para facilitar el vaciamiento rectal
Incapacidad para expulsar el líquido de un enema
Estreñimiento tras colectomía subtotal para tratarlo
TACTO RECTAL (CON EL PACIENTE EN DECÚBITO LATERAL IZQUIERDO)
Inspección
Ano «prolapsado» hacia fuera en los intentos de simular el esfuerzo durante la defecación
El conducto anal desciende < 1 cm o > 4 cm durante los intentos de simular el esfuerzo durante la defecación
El perineo se abomba hacia abajo durante el esfuerzo y la mucosa rectal se prolapsa a través del ano
Palpación
El elevado tono del esfínter anal impide la penetración suave del dedo de exploración (en ausencia de afectación perianal que produzca dolor, p. ej., fisura anal)
La presión del esfínter anal durante la contracción voluntaria es mínimamente superior a la presión en reposo
El perineo desciende < 1 cm o > 4 cm durante los intentos de simular el esfuerzo durante la defecación
El músculo puborrectal palpable a través de la pared rectal posterior es sensible a la palpación
Prolapso de la mucosa palpable durante el esfuerzo
«Defecto» en la pared anterior del recto, indicativo de rectocele
MANOMETRÍA ANORRECTAL Y EXPULSIÓN DEL BALÓN (CON EL PACIENTE EN DECÚBITO LATERAL IZQUIERDO)
Tono en reposo medio del esfínter anal > 80 cmH_2O o presión de contracción > 240 cmH_2O
Fracaso en la expulsión del balón a pesar de la adición de 200 g de peso

intersticiales de Cajal en las diferentes capas del colon sigmoide se ve reducido en relación con el registrado en los controles.

El megarrecto y el megacolon idiopáticos pueden ser tanto congénitos como adquiridos y en ellos se sospecha un posible defecto en el sistema nervioso entérico. En el megacolon, el segmento dilatado muestra una contractilidad fásica normal pero un tono colónico disminuido, con hipertrofia del músculo liso y fibrosis de la muscular de la mucosa, el músculo circular y las capas musculares longitudinales.

Los defectos adquiridos del sistema nervioso entérico pueden dar lugar a estreñimiento en la enfermedad de Chagas (cap. 347), producida por infección del *Trypanosoma cruzi* y que da lugar a la destrucción de neuronas mientéricas. También se han notificado casos de aganglionosis adquirida con anticuerpos antineuronales circulantes, con o sin neoplasia asociada.

DIAGNÓSTICO

Es esencial distinguir un trastorno de la evacuación, también llamado obstrucción funcional del orificio de salida (tabla 136-2), del estreñimiento causado por tránsito lento o por otras causas. En un centro hospitalario de nivel avanzado, cerca del 25% de los 1.411 pacientes con estreñimiento presentaba empeoramiento de la función de evacuación y el resto presentaba estreñimiento asociado a tránsito normal (en tal caso llamado estreñimiento funcional) o a tránsito colónico retardado (denominado entonces estreñimiento por tránsito lento). La tipificación de los pacientes con estreñimiento (fig. 136-5) se basa en la medición del tránsito con marcadores radiopacos o gammagrafía.

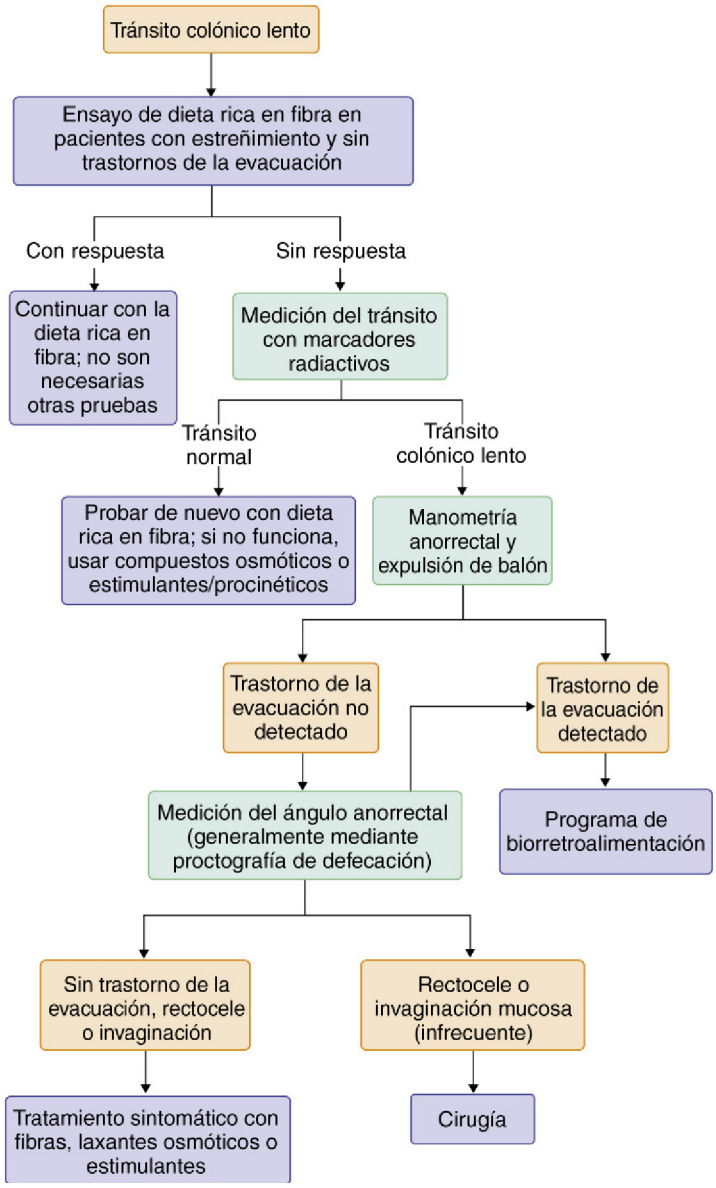

FIGURA 136-5. **Algoritmo de tratamiento del estreñimiento.**

TRATAMIENTO

La ingesta de fibra diaria media es del orden de 12 g/día. En pacientes con estreñimiento asociado a tránsito normal una ingesta de 12 a 30 g/día resulta eficaz para aliviar el estreñimiento. Sin embargo, en los que padecen estreñimiento por tránsito lento, estreñimiento inducido por fármacos o trastornos de la evacuación, un suplemento de 30 g de fibra al día no produce mejora alguna. Un segundo paso consiste en añadir un laxante osmótico, como una sal de magnesio o una solución de polietilenglicol, para potenciar la retención luminal de líquidos por la acción de fuerzas osmóticas, para aumentar la fluidez y para facilitar el transporte aboral del contenido del colon. Las soluciones de polietilenglicol se emplean con frecuencia como tratamiento de primera línea.[A1] Si estas medidas no son suficientes, puede añadirse un agente procinético o estimulante, como el bisacodilo (de 5 a 10 mg cada 1 o 2 días).

Entre los nuevos medicamentos que aceleran el tránsito intestinal cabe citar la prucaloprida (2 mg diarios), beneficiosa para el estreñimiento crónico,[A2,A3] la lubiprostona (24 μg dos veces al día), un activador del canal del cloro; y la linaclotida (145 μg o 290 μg al día), un agonista de la guanilato ciclasa C que induce la secreción de cloruro y líquidos.[A4] Estos fármacos,[A5] al igual que el naloxegol (un antagonista periférico de los opioides μ en dosis de 12,5 o 25 mg al día)[A6] y la metilnaltrexona (0,15 mg/kg por vía subcutánea cada 2 días durante 2 semanas), resultan eficaces frente al estreñimiento inducido por los opiáceos como complicación de la enfermedad avanzada.[A7]

Cuando estos planteamientos no funcionan, el paciente ha de ser evaluado de nuevo para descartar un posible trastorno de la evacuación. Si este se detecta, los programas de tratamiento de biorretroalimentación con relajación muscular de los esfínteres anales y el suelo de la pelvis da lugar a una tasa de curación del estreñimiento del 70% o más. La respuesta a este programa de tratamiento se ve influida por las enfermedades comórbidas, tales como la posible coexistencia de trastornos de la alimentación o de diagnósticos de tipo psicológico o psiquiátrico.

Tratamiento quirúrgico

En pacientes cuyo estreñimiento no está asociado a un trastorno de la evacuación y que no responden a los tratamientos médicos más agresivos (incluidas las combinaciones aquí citadas), la colectomía subtotal con ileorrectostomía resulta eficaz para hacer que el estreñimiento remita. La colectomía laparoscópica con ileorrectostomía puede dar lugar a una tasa de resultados satisfactorios similar, con una menor morbilidad que la registrada en el caso de la colectomía abierta con ileorrectostomía.

Enfermedad de Hirschsprung

DEFINICIÓN

La enfermedad de Hirschsprung se da en 1 de cada 5.000 nacidos vivos. Se caracteriza por la existencia de un segmento localizado de estrechamiento en el colon distal, debido a un fallo en el desarrollo a nivel local de los nervios intrínsecos del plexo mientérico.[8]

BIOPATOLOGÍA

En la enfermedad de Hirschsprung y en la seudoobstrucción intestinal crónica, se ha detectado un déficit relativo de células intersticiales de Cajal *KIT* positivas. La mayoría de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los casos familiares y esporádicos de enfermedad de Hirschsprung se asocian a mutaciones del oncogén *RET*, pero también se han descrito mutaciones de *EDNRB*, *GDNF* y *EDN3*. La enfermedad de Hirschsprung está bien caracterizada desde el punto de vista histológico, por la ausencia de células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso y por la presencia de troncos nerviosos hipertrofiados en el espacio que normalmente ocupan las células ganglionares. La deficiencia de los receptores del factor de crecimiento nervioso también contribuye a la disfunción de las capas musculares del colon en la enfermedad de Hirschsprung. Se cree que el estrechamiento y el defecto de relajación en el segmento aganglionar se deben a la carencia de neuronas que contienen óxido nítrico sintasa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Hirschsprung suele diagnosticarse al nacer debido a la incapacidad para eliminar el meconio o a la presencia de megacolon, aunque también puede identificarse durante la niñez por la presencia de retención fecal, estreñimiento o distensión abdominal. La aparición de síntomas o el diagnóstico después de los 10 años son infrecuentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el característico estrechamiento focal del colon, en la ausencia de reflejo inhibidor rectoanal (la relajación de la presión del esfínter anal en reposo durante la distensión de un balón en el recto depende de la preservación natural y la maduración de los nervios intrínsecos en el intestino distal) y de la existencia de una muestra de biopsia rectal profunda que presente ausencia de neuronas submucosas con troncos nerviosos hipertrofiados.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento se centra en la escisión del segmento intestinal afectado o en un procedimiento de invaginación mediante el cual el intestino normal se anastomosa al recto, justo por encima de los esfínteres anales.

Bibliografía de grado A

A1. Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, et al. A randomized multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1436-1441.

A2. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med.* 2008;358:2344-2354.

A3. Shin A, Camilleri M, Kolar G, et al. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT_4 agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:239-253.

A4. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med.* 2011;365:527-536.

A5. Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1566-1574.

A6. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med.* 2014;370:2387-2396.

A7. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med.* 2008;358:2332-2343.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

137

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES FUNCIONALES: SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE, DISPEPSIA, DOLOR TORÁCICO DE PROBABLE ORIGEN ESOFÁGICO Y PIROSIS

EMERAN A. MAYER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

El síndrome del intestino irritable (SII), la dispepsia funcional, el dolor torácico funcional de probable origen esofágico y la pirosis funcional se caracterizan por síntomas y molestias crónicos y recidivantes referidos a la parte baja del abdomen, epigastrio y parte alta del abdomen y región retroesternal, respectivamente. Pertenecen a la familia de trastornos gastrointestinales (GI) funcionales, que abarca un amplio espectro de alteraciones crónicas comunes a la población tanto adulta como pediátrica. Al no existir ningún biomarcador específico de estas enfermedades, cada uno de los síndromes se clasifica según los síntomas y la ausencia de otros trastornos que los expliquen. A pesar de su pronóstico benigno, estas enfermedades funcionales merman la calidad de vida relacionada con la salud igual que las enfermedades orgánicas, como mínimo. La eficacia de los tratamientos farmacológicos es limitada y, por este motivo, su tratamiento incluye terapias cognitivo-conductuales y la medicina alternativa (cap. 39).

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de las enfermedades gastrointestinales funcionales se sigue sin entender del todo, por más que existan alteraciones características en las interacciones bidireccionales entre el cerebro y el tubo digestivo (eje cerebrointestinal; e-fig. 137-1), con contribuciones variables de los factores periféricos (microbiota intestinal, activación inmunitaria de la mucosa, motilidad, ácidos biliares) y centrales (mayor percepción de las señales viscerales por el sistema nervioso central). Además, la señalización anómala desde el sistema nervioso hasta el tubo digestivo por el sistema nervioso autónomo modula la función esofagogastrointestinal. Cada categoría diagnóstica de estas enfermedades funcionales se define por criterios sintomáticos que abarcan diferentes subgrupos de pacientes con distintos patrones de desregulación del eje cerebrointestinal determinantes de anomalías variables en la motilidad, secreción, función inmunitaria o sensibilidad de las vísceras gastrointestinales. Pese a esta heterogeneidad, estas enfermedades comparten ciertos rasgos, como una mayor prevalencia femenina, una mayor sensibilidad al estrés, una mayor percepción de las señales viscerales, la coexistencia frecuente de trastornos psiquiátricos y de dolor crónico y la respuesta a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos de carácter central.

Mayor percepción del dolor visceral

Del 30 al 70% de los pacientes con enfermedades gastrointestinales funcionales presentan una percepción anómala de los estímulos viscerales aferentes («hipersensibilidad visceral»), de modo que estímulos habitualmente inocuos, como las contracciones fisiológicas, las distensiones por el alimento o el gas, la estimulación química del intestino (sales biliares, moléculas señalizadoras microbianas), estómago o esófago (ácido clorhídrico, ácidos biliares), determinan una sensación de dolor o molestia. El estímulo puede consistir en la actividad peristáltica espontánea u obedecer a la distensión por el contenido luminal, sean alimento ingerido, líquidos, gas o heces. La hipersensibilidad visceral se acompaña, en ocasiones, de una sensación visceral que se refiere de forma anómala a una región corporal concreta, a menudo atípica y de mayor extensión, si se compara con la del resto de las personas. Muchos pacientes indican también una mayor percepción del dolor somático motivada por alteraciones en los sistemas de procesamiento sensorial y modulación.

Alteración de la capacidad de respuesta al estrés

Un rasgo esencial de toda enfermedad gastrointestinal funcional, que puede contribuir de manera decisiva a su génesis y a su exacerbación, es la respuesta autónoma y neuroendocrina anómala a los estresores psicosociales. Así, los episodios estresantes ocasionan, con más facilidad, dolor abdominal y alteran los hábitos intestinales de los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII), en comparación con los controles sanos; el estrés se ha correlacionado con los síntomas intestinales y las visitas al médico. Los pacientes con enfermedades gastrointestinales funcionales describen un mayor número de episodios vitales estresantes que los controles sanos, incluida una mayor frecuencia e intensidad de acontecimientos adversos en las primeras etapas de la vida.

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

DEFINICIÓN

Este síndrome se caracteriza por dolor o molestias abdominales crónicas y recidivantes, asociadas con la defecación o cambios del ritmo intestinal; el diagnóstico exige, además, la ausencia de enfermedad orgánica detectable que pueda explicar la sintomatología[1] (tabla 137-1). Ante la elevada prevalencia del SII en la población general, este síndrome puede coexistir con síndromes gastrointestinales orgánicos, por ejemplo colitis ulcerosa (cap. 141), colitis microscópica y colágena (cap. 140) y celiaquía (cap. 140). Como consecuencia de esta comorbilidad, ciertos enfermos con colitis refieren una intensidad sintomática desproporcionada al grado de inflamación de la mucosa y continúan con síntomas digestivos una vez que se ha tratado satisfactoriamente la enfermedad inflamatoria intestinal u otro tipo de colitis. Por ejemplo, un subgrupo reducido de pacientes con colitis ulcerosa manifiesta síntomas parecidos a los del SII con alteraciones de la motilidad del colon cuando se encuentran en remisión clínica.

booksmedicos.org

los casos familiares y esporádicos de enfermedad de Hirschsprung se asocian a mutaciones del oncogén *RET*, pero también se han descrito mutaciones de *EDNRB*, *GDNF* y *EDN3*. La enfermedad de Hirschsprung está bien caracterizada desde el punto de vista histológico, por la ausencia de células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso y por la presencia de troncos nerviosos hipertrofiados en el espacio que normalmente ocupan las células ganglionares. La deficiencia de los receptores del factor de crecimiento nervioso también contribuye a la disfunción de las capas musculares del colon en la enfermedad de Hirschsprung. Se cree que el estrechamiento y el defecto de relajación en el segmento aganglionar se deben a la carencia de neuronas que contienen óxido nítrico sintasa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Hirschsprung suele diagnosticarse al nacer debido a la incapacidad para eliminar el meconio o a la presencia de megacolon, aunque también puede identificarse durante la niñez por la presencia de retención fecal, estreñimiento o distensión abdominal. La aparición de síntomas o el diagnóstico después de los 10 años son infrecuentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el característico estrechamiento focal del colon, en la ausencia de reflejo inhibidor rectoanal (la relajación de la presión del esfínter anal en reposo durante la distensión de un balón en el recto depende de la preservación natural y la maduración de los nervios intrínsecos en el intestino distal) y de la existencia de una muestra de biopsia rectal profunda que presente ausencia de neuronas submucosas con troncos nerviosos hipertrofiados.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento se centra en la escisión del segmento intestinal afectado o en un procedimiento de invaginación mediante el cual el intestino normal se anastomosa al recto, justo por encima de los esfínteres anales.

Bibliografía de grado A

A1. Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, et al. A randomized multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1436-1441.

A2. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med.* 2008;358:2344-2354.

A3. Shin A, Camilleri M, Kolar G, et al. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT_4 agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:239-253.

A4. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med.* 2011;365:527-536.

A5. Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1566-1574.

A6. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med.* 2014;370:2387-2396.

A7. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med.* 2008;358:2332-2343.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

137

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES FUNCIONALES: SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE, DISPEPSIA, DOLOR TORÁCICO DE PROBABLE ORIGEN ESOFÁGICO Y PIROSIS

EMERAN A. MAYER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

El síndrome del intestino irritable (SII), la dispepsia funcional, el dolor torácico funcional de probable origen esofágico y la pirosis funcional se caracterizan por síntomas y molestias crónicos y recidivantes referidos a la parte baja del abdomen, epigastrio y parte alta del abdomen y región retroesternal, respectivamente. Pertenecen a la familia de trastornos gastrointestinales (GI) funcionales, que abarca un amplio espectro de alteraciones crónicas comunes a la población tanto adulta como pediátrica. Al no existir ningún biomarcador específico de estas enfermedades, cada uno de los síndromes se clasifica según los síntomas y la ausencia de otros trastornos que los expliquen. A pesar de su pronóstico benigno, estas enfermedades funcionales merman la calidad de vida relacionada con la salud igual que las enfermedades orgánicas, como mínimo. La eficacia de los tratamientos farmacológicos es limitada y, por este motivo, su tratamiento incluye terapias cognitivo-conductuales y la medicina alternativa (cap. 39).

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de las enfermedades gastrointestinales funcionales se sigue sin entender del todo, por más que existan alteraciones características en las interacciones bidireccionales entre el cerebro y el tubo digestivo (eje cerebrointestinal; e-fig. 137-1), con contribuciones variables de los factores periféricos (microbiota intestinal, activación inmunitaria de la mucosa, motilidad, ácidos biliares) y centrales (mayor percepción de las señales viscerales por el sistema nervioso central). Además, la señalización anómala desde el sistema nervioso hasta el tubo digestivo por el sistema nervioso autónomo modula la función esofagogastrointestinal. Cada categoría diagnóstica de estas enfermedades funcionales se define por criterios sintomáticos que abarcan diferentes subgrupos de pacientes con distintos patrones de desregulación del eje cerebrointestinal determinantes de anomalías variables en la motilidad, secreción, función inmunitaria o sensibilidad de las vísceras gastrointestinales. Pese a esta heterogeneidad, estas enfermedades comparten ciertos rasgos, como una mayor prevalencia femenina, una mayor sensibilidad al estrés, una mayor percepción de las señales viscerales, la coexistencia frecuente de trastornos psiquiátricos y de dolor crónico y la respuesta a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos de carácter central.

Mayor percepción del dolor visceral

Del 30 al 70% de los pacientes con enfermedades gastrointestinales funcionales presentan una percepción anómala de los estímulos viscerales aferentes («hipersensibilidad visceral»), de modo que estímulos habitualmente inocuos, como las contracciones fisiológicas, las distensiones por el alimento o el gas, la estimulación química del intestino (sales biliares, moléculas señalizadoras microbianas), estómago o esófago (ácido clorhídrico, ácidos biliares), determinan una sensación de dolor o molestia. El estímulo puede consistir en la actividad peristáltica espontánea u obedecer a la distensión por el contenido luminal, sean alimento ingerido, líquidos, gas o heces. La hipersensibilidad visceral se acompaña, en ocasiones, de una sensación visceral que se refiere de forma anómala a una región corporal concreta, a menudo atípica y de mayor extensión, si se compara con la del resto de las personas. Muchos pacientes indican también una mayor percepción del dolor somático motivada por alteraciones en los sistemas de procesamiento sensorial y modulación.

Alteración de la capacidad de respuesta al estrés

Un rasgo esencial de toda enfermedad gastrointestinal funcional, que puede contribuir de manera decisiva a su génesis y a su exacerbación, es la respuesta autónoma y neuroendocrina anómala a los estresores psicosociales. Así, los episodios estresantes ocasionan, con más facilidad, dolor abdominal y alteran los hábitos intestinales de los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII), en comparación con los controles sanos; el estrés se ha correlacionado con los síntomas intestinales y las visitas al médico. Los pacientes con enfermedades gastrointestinales funcionales describen un mayor número de episodios vitales estresantes que los controles sanos, incluida una mayor frecuencia e intensidad de acontecimientos adversos en las primeras etapas de la vida.

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

DEFINICIÓN

Este síndrome se caracteriza por dolor o molestias abdominales crónicas y recidivantes, asociadas con la defecación o cambios del ritmo intestinal; el diagnóstico exige, además, la ausencia de enfermedad orgánica detectable que pueda explicar la sintomatología[1] (tabla 137-1). Ante la elevada prevalencia del SII en la población general, este síndrome puede coexistir con síndromes gastrointestinales orgánicos, por ejemplo colitis ulcerosa (cap. 141), colitis microscópica y colágena (cap. 140) y celiaquía (cap. 140). Como consecuencia de esta comorbilidad, ciertos enfermos con colitis refieren una intensidad sintomática desproporcionada al grado de inflamación de la mucosa y continúan con síntomas digestivos una vez que se ha tratado satisfactoriamente la enfermedad inflamatoria intestinal u otro tipo de colitis. Por ejemplo, un subgrupo reducido de pacientes con colitis ulcerosa manifiesta síntomas parecidos a los del SII con alteraciones de la motilidad del colon cuando se encuentran en remisión clínica.

booksmedicos.org

TABLA 137-1 CRITERIOS DE ROMA III PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

1. Dolor o molestia abdominal recidivante durante, por lo menos, 3 días al mes en los 3 últimos meses (pero con inicio de los síntomas desde, al menos, 6 meses antes) asociado a dos o más de los siguientes criterios:
   - Mejoría con la defecación
   - Comienzo asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones
   - Comienzo asociado con un cambio en la forma (aspecto) de la deposición

   Síntomas que respaldan, de manera acumulativa, el diagnóstico de síndrome del intestino irritable
   - Frecuencia anormal de deposiciones: ≤ 3 deposiciones por semana o > 3 deposiciones al día
   - Forma anormal de las heces: heces voluminosas/duras o sueltas/acuosas
   - Esfuerzo para defecar
   - Urgencia defecatoria
   - Sensación de defecación incompleta
   - Emisión de moco
   - Meteorismo o sensación de distensión abdominal
2. Ausencia de síntomas de alarma:
   - Pérdida de peso
   - Deposición sanguinolenta
   - Anemia
   - Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal
   - Cáncer de colon
   - Celiaquía

Este síndrome se subdivide en SII con diarrea, SII con estreñimiento o SII mixto, dependiendo del hábito intestinal predominante. Otro subgrupo es el SII postinfeccioso, en el que se integran pacientes que presentan síntomas persistentes de tipo SII a pesar de que el o los episodios de gastroenteritis bacteriana ya han desaparecido. Si el paciente no cumple los criterios de estos subtipos, la enfermedad se clasifica como SII sin otra especificación.

EPIDEMIOLOGÍA

El SII es un trastorno frecuente y su prevalencia oscila entre el 5 y el 15% en todo el mundo. Como sucede con muchos trastornos relacionados de dolor funcional, se da más en las mujeres, con una razón de predominio femenino de 2:1 a 2,5:1. En general, se admite que este síndrome aparece entre los 30 y los 50 años, pero también se observa a menudo entre los niños, si bien los síntomas se han atribuido tradicionalmente a un dolor abdominal recidivante.

La carga socioeconómica del síndrome es considerable; estos pacientes se toman el triple de bajas laborales que los sujetos sin el síndrome; cerca del 8% se jubila prematuramente a causa de los síntomas. Se cree que el SII da cuenta del 12% de las consultas en atención primaria y del 19% de las consultas a los gastroenterólogos. En EE. UU., el SII genera 1.600 millones de dólares en costos directos y 19.200 millones de dólares en costos indirectos cada año.

BIOPATOLOGÍA

El SII es la enfermedad gastrointestinal funcional más frecuente y mejor estudiada, pero no existe un acuerdo unánime acerca de su fisiopatología. Las manifestaciones clínicas del SII se explican fundamentalmente por las alteraciones periféricas y centrales del eje cerebrointestinal.[2]

Alteraciones de la motilidad y de las secreciones gastrointestinales

La motilidad gastrointestinal del 25 al 75% de los pacientes con SII se diferencia de manera cuantitativa, pero no cualitativa, de la de los controles sanos, aunque las diferencias halladas no resultan suficientemente fiables para tomarlas como marcadores diagnósticos. El 45% de los enfermos con SII diarreico muestra un tránsito acelerado por el colon, así como contracciones propulsivas de gran amplitud con más frecuencia. Estas ondas propulsivas de gran amplitud se correlacionan con los retortijones abdominales y podrían representar el mecanismo de la urgencia, diarrea e incontinencia fecal de este subgrupo de pacientes. En cambio, el 25% de los enfermos con SII con estreñimiento presenta un tránsito lento por el colon. El 30% de los enfermos, cuyo dolor abdominal se exacerba después de las comidas, muestra respuestas exageradas o prolongadas de la motilidad del colon a la ingesta (respuesta gastrocólica). Entre los posibles factores que contribuyen a las variaciones del ritmo intestinal cabe citar las anomalías en la secreción y absorción intestinales de agua y electrólitos y en la síntesis y secreción de los ácidos biliares.

La activación de las contracciones y secreciones del intestino posterior inducida por el estrés agudo está mediada por vías parasimpáticas sacras; los pacientes con SII tienen una activación mayor de estas vías en respuesta a los estresores intensos del laboratorio. La suprarregulación tónica de la actividad simpática y parasimpática sacra puede determinar cambios neuroplásticos en los mecanismos de las dianas periféricas intestinales, incluido el sistema nervioso entérico.

La evidencia respalda una hiperpermeabilidad intestinal, sobre todo entre los pacientes con SII diarreico. Los metabolitos de la microbiota intestinal, las infecciones gastrointestinales y el estrés psíquico crónico debilitan la barrera epitelial de las personas vulnerables.

Las células enterocromafines de la cara basolateral del epitelio intestinal liberan serotonina en respuesta a señales luminales, como ácidos biliares, tránsito del contenido intestinal y productos microbianos. La serotonina estimula los nervios aferentes vagales y las neuronas entéricas que intervienen en la secreción y motilidad. La mayor liberación de serotonina por estas células después de las comidas contribuye a la mayor motilidad y secreción de los pacientes con SII diarreico.

Según los datos, la microbiota del intestino delgado de los pacientes con SII es menos variada y en ella sobreabundan los microorganismos gramnegativos, disminuye el número de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y aumenta la relación entre *Firmicutes* y *Bacteroidetes*.[3,4] Los metabolitos producidos por la microbiota, entre ellos los ácidos grasos de cadena corta y los neurotransmisores, se han visto implicados como mediadores de la disbiosis intestinal. El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado quizás contribuya a la sintomatología de algunos pacientes, sobre todo de aquellos con predominio de meteorismo, en cuyo caso el tratamiento con antibióticos no reabsorbibles disminuye los síntomas.

Las alteraciones en la síntesis y secreción de los ácidos biliares pueden incrementar la secreción de líquidos y los patrones de motilidad. Ciertos alimentos pueden desencadenar los síntomas, a saber, la leche, los productos derivados del trigo y los oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP).

Genética

De acuerdo con ciertos estudios sobre pacientes con SII existe una agregación familiar, y del 22 al 57% de las enfermedades gastrointestinales funcionales muestra posibilidad de herencia genética. Los estudios de asociación de los genes candidatos señalan la posible asociación entre el SII y los polimorfismos de los genes relacionados con los sistemas señalizadores del eje cerebrointestinal, como los ácidos biliares, la serotonina, la noradrenalina, el factor liberador de corticotropina y los canales de sodio regulados por el voltaje.[5] Los factores epigenéticos, incluida la influencia de determinados tipos de estrés, están identificados como un modulador importante del riesgo de SII.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas

La localización de los síntomas abdominales del SII varía mucho, aunque el dolor suela referirse a la parte baja del abdomen. El dolor y la molestia, que ocurre sobre todo cuando el paciente está despierto, suelen agravarse con las emociones o el estrés, la falta de sueño o la toma de alimentos, pero estos factores agravantes no se dan en todos los casos. Los síntomas abdominales se alivian, por definición, con la defecación, si bien el alivio puede ser pasajero. La intensidad de los síntomas oscila mucho, desde leve hasta muy grave. La mayoría de los enfermos atendidos por médicos de primaria presenta síntomas leves, y la mayor parte de los atendidos por gastroenterólogos, síntomas moderados o graves.

Los pacientes con SII, incluso aquellos con una sintomatología leve, sufren más síntomas psicológicos y trastornos psiquiátricos (cap. 397), como trastornos de ansiedad (p. ej., trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de angustia y síndrome de estrés postraumático), depresión, somatización, hipocondría y fobias. La prevalencia de los trastornos psiquiátricos asociados puede elevarse hasta el 40% o incluso hasta más del 90% entre los enfermos que acuden a centros de atención terciaria y es más baja en las consultas de atención primaria. Pese a la ausencia de comorbilidad psiquiátrica patente, los estresores psicosociales contribuyen, sin duda, a exacerbar los síntomas del SII en todos los casos.

Los enfermos con SII exhiben una prevalencia de fibromialgia (cap. 274) y migraña (cap. 398) tres o más veces mayor que la de los pacientes sin este síndrome. Además, el SII coexiste a menudo con el síndrome de fatiga crónica y el 60% o más de estos últimos enfermos manifiestan síntomas de SII. La cistitis intersticial, la prostatitis crónica (cap. 129), el dolor pélvico crónico y los trastornos temporomandibulares también se asocian a menudo al SII.

Estas asociaciones entre el SII y otros trastornos y síntomas se producen más entre las mujeres; no obstante, todos los pacientes con SII acuden a los médicos de atención primaria con problemas gastrointestinales tres veces más que las personas sanas. Además, a menudo refieren este tipo de síntomas, como dispareunia, fatiga, pérdida de energía, impotencia, polaquiuria, dolor de espalda y dismenorrea.

DIAGNÓSTICO

Los criterios de Roma III (v. tabla 137-1) permiten establecer el diagnóstico de SII sin necesidad de pruebas complementarias extensas. Se barajarán otros diagnósticos si los síntomas despiertan al paciente del sueño, no guardan relación con la defecación ni con la ingesta, son constantes o no se alivian con ninguna intervención fisiológica. El adelgazamiento es raro en el SII, salvo entre los pacientes con depresión (cap. 397) o trastornos de la alimentación (cap. 219), y su presencia obliga a investigar una causa orgánica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

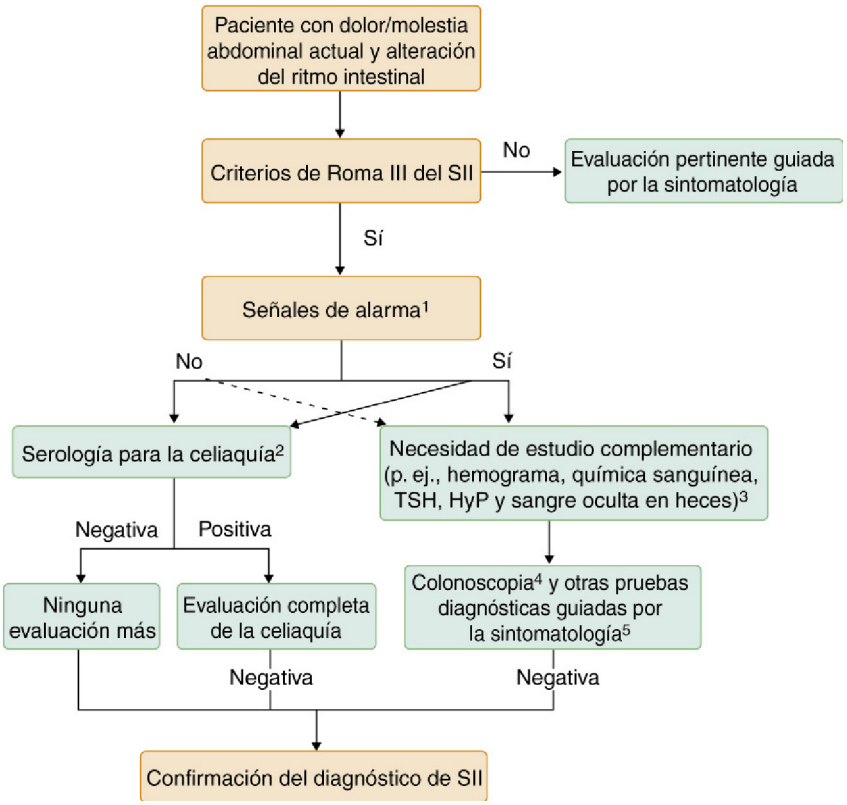

FIGURA 137-1. Algoritmo para el diagnóstico del síndrome del intestino irritable (SII). [1]Las señales de alarma son el sangrado rectal, la anemia, la pérdida de peso, la fiebre, los antecedentes familiares de cáncer de colon, la aparición del primer síntoma después de los 50 años o una variación sintomática importante. [2]La prueba de la celiaquía está indicada entre los pacientes que cumplen los criterios de Roma, sobre todo si existe síndrome del intestino irritable con diarrea, si aparecen señales de alarma o si se trata de una población con una prevalencia de fondo alta de la celiaquía. [3]Si no hay ninguna señal de alarma, solo están indicados un hemograma completo, la bioquímica sérica, la prueba de sangre oculta en heces y el análisis de huevos y parásitos (HyP) en heces, así como la determinación de la tirotropina (TSH), para respaldar los datos de la historia clínica. [4]La colonoscopia solo se aconseja para los pacientes con señales de alarma. No obstante, según las normas para el cribado del cáncer de colon, debe efectuarse una colonoscopia sistemática a los pacientes con SII de 50 o más años, independientemente de la sintomatología del SII. [5]Si se ha producido un cambio cualitativo importante en el patrón de los síntomas crónicos, se sospechará un nuevo trastorno asociado causante de los citados síntomas y se ampliará el estudio diagnóstico. (Tomado de Mayer EA. Clinical perspectives: irritable bowel syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358:1692-1699.)

de base. Otros rasgos que suscitan preocupación y alarma, por la posible existencia de un diagnóstico diferente y grave, son las deposiciones sanguinolentas, la anemia y los antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de colon o celiaquía.

La revisión cuidadosa de la medicación y de los suplementos dietéticos revela, a veces, el agente etiológico, ya que muchos medicamentos bajo receta producen estreñimiento y ciertos suplementos dietéticos dan lugar a la ingestión inadvertida de laxantes. Algunos elementos de la dieta rara vez causan síntomas de SII, pero la malabsorción de lactosa se puede evaluar a través de la anamnesis o de un breve ensayo de una dieta sin lactosa (cap. 140), y debe descartarse el diagnóstico de celiaquía (cap. 140). La evaluación psicosocial breve ayuda a detectar factores de riesgo para el dolor crónico, como episodios traumáticos en las primeras etapas de la vida o somatización, así como factores que pueden desencadenar o exacerbar los síntomas, del tipo de ansiedad, depresión y estrés vital importante.

La exploración física suele ser normal en el SII si bien, en ocasiones, se provoca dolor con la palpación del abdomen, sobre todo de la fosa ilíaca izquierda, o bien un sigma palpable y doloroso. El tacto rectal de los pacientes con SII con predominio de estreñimiento y disfunción defecatoria asociada a veces denota una contracción paradójica del músculo puborrectal o un descenso menor del suelo pélvico cuando se estimula la deposición.

Pruebas diagnósticas

El estudio diagnóstico de una persona menor de 50 años que cumple los criterios de Roma III y que, por lo demás, se encuentra sana debe ser mínimo y estar guiado por la presentación concreta (fig. 137-1). Sigue existiendo controversia en torno a la solicitud de un hemograma con velocidad de sedimentación o de estudios de la función tiroidea; la mayoría opina que no resulta rentable obtener estos análisis en todos los casos de sospecha de SII. El cribado serológico de la celiaquía (cap. 140) se solicitará a los pacientes con un síndrome con predominio diarreico o mixto, a aquellos con antecedentes familiares de celiaquía y a los que presenten síntomas desencadenados por alimentos que contengan gluten. La biopsia de colon en busca de una colitis colágena o microscópica (cap. 140) se planteará en caso de diarrea grave y persistente. El inicio de los síntomas después de los 50 años y la presencia de sangrado rectal o adelgazamiento inesperado constituyen indicaciones de la colonoscopia para descartar un cáncer colorrectal (cap. 193). Las molestias abdominales bajas que ocurren con la menstruación o que se asocian al adelgazamiento exigen una exploración ginecológica. Si los síntomas de diarrea tienen una evolución corta, vale la pena descartar una giardiasis (cap. 351) o una infección por especies de *Campylobacter* (cap. 303), pero no está indicado el análisis fecal de todos los pacientes con diarrea.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del SII con predominio diarreico o del SII mixto abarca las enfermedades inflamatorias intestinales (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena o microscópica) (caps. 140 y 141), la celiaquía (cap. 140), las infecciones y el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (cap. 140), los síndromes de malabsorción (incluida la intolerancia a la lactosa) (cap. 140), la malabsorción de sales biliares (cap. 140) y la insuficiencia pancreática (cap. 144) o los tumores malignos (incluidos los tumores neuroendocrinos [cap. 195] y el adenocarcinoma colorrectal [cap. 193]). El diagnóstico diferencial del SII con predominio de estreñimiento comprende la inercia cólica, las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad de Parkinson, la seudoobstrucción, la contracción paradójica del suelo de la pelvis o la obstrucción de la salida pélvica por causas estructurales, el prolapso rectal, el rectocele o una enfermedad de Hirschsprung de segmento corto (cap. 136).

TRATAMIENTO

Principios generales

El objetivo del tratamiento sintomático es normalizar el hábito intestinal y reducir el dolor abdominal, en parte ofreciendo al paciente una explicación biológica plausible de sus síntomas y tranquilizándolo, puesto que los síntomas son reales y el pronóstico favorable. La intervención dietética puede ayudar y la medicación específica se dirige a los síntomas particulares, como estreñimiento, diarrea y dolor abdominal (tabla 137-2).

Relación médico-paciente y educación del paciente

Las relaciones médico-paciente revisten la máxima importancia para el tratamiento del SII y de otras enfermedades gastrointestinales funcionales. A muchos pacientes les han dicho con anterioridad que todos sus síntomas eran «inventados» y han despreciado sus molestias. El médico debe escuchar y entender el trastorno y las preocupaciones del paciente, porque este pide al médico que valide su

booksmedicos.org

TABLA 137-2 MEDICACIÓN EMPLEADA PARA TRATAR EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE*

SÍNTOMAS Y MEDICACIÓN	DOSIS INICIAL (mg/día)†	DOSIS RECOMENDADA (mg/día)†	EFECTOS SECUNDARIOS FRECUENTES O GRAVES	GRADO DE EVIDENCIA		APROBADO POR LA FDA	
				Para el síntoma	*Para el SII*	*Para el síntoma*	*Para el SII*
ESTREÑIMIENTO							
Laxantes‡ y estimulantes de la secreción							
Polietilenglicol 3350	17.000	70.000	Diarrea, meteorismo, retortijones	+++	–		
Lactulosa	10.000-20.000	20.000-40.000	Diarrea, meteorismo, retortijones	+++	–		
Lubiprostona		24 dos veces al día	Náuseas, diarrea, cefalea, dolor y molestias abdominales	+++	–	Sí§	No
Linaclotida		145.000 (SII-C) 290.000 (estreñimiento)	Diarrea, dolor abdominal, meteorismo	+++	+++	Sí	Sí
DIARREA							
Loperamida	2	2-8	Estreñimiento	+++	–	Sí	No
Alosetrón			Estreñimiento, colitis isquémica (rara)	–	+++	No	Sí¶
METEORISMO							
Antibióticos							
Rifaximina		400 tres veces al día	Dolor abdominal, diarrea, alteración del gusto	–	+	No	No
Probióticos**							
Bifidobacterium infantis 35624		1 cápsula al día	Ninguno	+	+	No	No
Bifidobacterium animalis		1 envase dos veces al día	Ninguno	+		N/A	N/A
DOLOR							
Antidepresivos tricíclicos††			Sequedad de boca, mareos, aumento de peso				
Amitriptilina	10 al acostarse	10-75 al acostarse		++	+	No	No
Desipramina	10, al acostarse	10-75 al acostarse		++	+	No	No
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina‡‡			Disfunción sexual, cefalea, náuseas, sedación, insomnio, sudoración, síntomas de abstinencia				
Paroxetina		10-60		–	+	No	No
Citalopram		5-20		+	+	No	No
Fluoxetina		20-40	Somnolencia, mareos, cefalea, insomnio	+	–	No	No
Inhibidores no selectivos de la recaptación							
Duloxetina	30	60	Náuseas, sequedad de boca, cefalea, mareos	++	–	Sí	No

*Esta no es una lista exhaustiva, pero contiene la medicación fundamental, de la que existe evidencia extraída de estudios clínicos bien diseñados acerca de su eficacia frente a los síntomas globales del síndrome del intestino irritable (SII) o frente a síntomas aislados (p. ej., estreñimiento, diarrea o dolor y molestias abdominales). En la columna sobre evidencia, + denota cierta evidencia proveniente de, al menos, un estudio controlado; ++, una evidencia moderada de varios estudios controlados o de metaanálisis de estos estudios; +++, una evidencia sólida de estudios clínicos bien diseñados y controlados; y –, ninguna evidencia. FDA = Food and Drug Administration de EE. UU.
†Salvo anotación contraria, se indican las dosis en miligramos por día.
‡Existen multitud de laxantes osmóticos e irritativos, incluidas fibras, de carácter publicitario.
§La lubiprostona está aprobada por la FDA para tratar el estreñimiento crónico.
La linaclotida está aprobada por la FDA para tratar el estreñimiento crónico (145 µg/día) y el SII con estreñimiento (290 µg/día).
¶El uso de alosetrón está restringido, debido a sus efectos secundarios, a mujeres con SII grave con predominio de diarrea que no responda a otra medicación.
**Existen muchos probióticos de venta sin receta, que no se enumeran. Align es un probiótico con efecto beneficioso sobre los síntomas del SII de acuerdo con un estudio aleatorizado y controlado de alta calidad.
††Se dispone de multitud de antidepresivos tricíclicos con efectos secundarios y perfiles de efectos secundarios distintos. En la lista aparecen los dos antidepresivos tricíclicos prescritos con más frecuencia.
‡‡Existen muchos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Solo se enumeran aquellos que han sido evaluados en estudios sobre el SII.

sintomatología como real. El enfermo con un trastorno gastrointestinal funcional suele visitar al médico cuando experimenta un nuevo brote de los síntomas habituales; conviene identificar los factores desencadenantes, sobre todo los estresores psicosociales y, en menos ocasiones, las infecciones gastrointestinales.

Hay que ofrecer al paciente una explicación minuciosa de sus síntomas y de su relación con la enfermedad gastrointestinal funcional, que incluya la evolución natural del trastorno y su pronóstico favorable. Los enfermos a los que no se informa debidamente realizan más visitas a los centros de atención sanitaria, mientras que, cuando se explica la información diagnóstica y pronóstica, suelen disminuir los síntomas. Luego, el médico fijará objetivos realistas a corto y largo plazo, como métodos que se adapten a los síntomas no susceptibles de tratamiento. A menudo, el paciente se beneficia si participa en su tratamiento; por ejemplo, puede llevar un diario sintomático. Aparte de que otorga al enfermo una sensación de control, este diario sintomático ayuda a detectar creencias erróneas, así como hábitos de vida o factores dietéticos que exacerban los síntomas; los cambios de los hábitos, basados en esta información, pueden aliviar la sintomatología.

Modificación dietética

Algunos pacientes con este tipo de enfermedades funcionales, sobre todo aquellos con SII y dispepsia funcional, suelen quejarse de que ciertos alimentos exacerban sus síntomas. Otros refieren que los síntomas se desencadenan por cualquier tipo de alimento, incluso un sorbo de agua. La sensibilidad percibida hacia los alimentos guarda relación con una serie de factores, como las respuestas condicionadas de miedo por la ansiedad anticipatoria, la ingesta de alimentos en general, el volumen de la comida o la sensibilidad a ciertos nutrientes. Una dieta pobre en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) puede reducir con eficacia, por ejemplo, los síntomas de algunos pacientes.[A1] Ciertos pacientes con SII refieren que los síntomas se exacerban con los alimentos muy grasos, los productos lácteos, los alimentos que producen gas, los alimentos que contienen gluten, el alcohol y la cafeína. Es importante que el paciente sepa que no existe ninguna dieta universal satisfactoria para todos los pacientes con SII. De cualquier forma, el ensayo terapéutico de una dieta sin lactosa o sin gluten[6] ayuda en algunas ocasiones, incluso si no existe una intolerancia a la lactosa evidente o una celiaquía documentable. No obstante, si estas modificaciones de la dieta no surten efecto (reducción sistemática de los síntomas), el paciente debería volver a tomar los alimentos excluidos.

Tratamiento farmacológico

Medicación frente a las alteraciones del ritmo intestinal y el meteorismo

Hay pocos medicamentos con eficacia probada frente al SII.[7] Si el SII se acompaña de estreñimiento, los laxantes osmóticos, como el polietilenglicol o la lactulosa,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

o secretores, como la lubiprostona o linaclotida,[A2] pueden tener cierta eficacia. Los suplementos dietéticos de fibra suelen incrementar los síntomas de gas, flatulencia y meteorismo y no deben emplearse como tratamiento de primera línea.

Para el SII con diarrea suele administrarse loperamida, que reduce la urgencia y las deposiciones incontrolables. El antagonista de los receptores 5-HT3 alosetrón (0,5 a 1 mg por vía oral dos veces al día) es eficaz en clínica, pero solo se administrará a los pacientes con diarrea grave que no respondan a los demás tratamientos, ya que rara vez puede causar efectos secundarios graves.

La manipulación de la flora intestinal con antibióticos (rifaximina, 550 mg tres veces al día durante 2 semanas)[A3] ayuda en algunos casos, sobre todo si hay síntomas de meteorismo. No debe administrarse como primera medida, ya que se desconocen sus efectos a largo plazo sobre el microbioma intestinal. La evidencia clínica respalda el uso de probióticos[A4] frente a los síntomas no dolorosos, pero la tasa de respuesta es baja. Algunos pacientes utilizan laxantes de origen vegetal, como el aloe, los productos de la raíz de ruibarbo y la esencia de menta.

Antidepresivos y psicoterapia

Las dosis bajas de antidepresivos tricíclicos (p. ej., nortriptilina, amitriptilina o imipramina, 10 a 50 mg al acostarse) se usan con frecuencia para tratar el SII basándose en datos según los cuales uno de cada cuatro enfermos se beneficia. Hay que empezar con dosis tan bajas como 5 mg una vez al día y aumentar de forma gradual hasta 50 mg, una vez al día, si se toleran. El efecto terapéutico tarda desde unos días hasta 2 semanas; si no se obtiene ningún efecto beneficioso con 50 mg una vez al día o si aparecen efectos secundarios importantes, se suspenderá el tratamiento. La amitriptilina ayuda sobre todo a los pacientes en los que predominan el dolor abdominal y la diarrea y a aquellos con problemas del sueño, pero, si aparecen efectos secundarios, se ensayarán otros tricíclicos.

Para mejorar el cumplimiento terapéutico al máximo y disminuir los efectos secundarios, se informará al paciente sobre la justificación del tratamiento elegido (es decir, el objetivo es tratar el dolor y no los síntomas psiquiátricos) y se le informará del riesgo mucho más bajo de efectos secundarios con las dosis bajas, en comparación con las dosis psiquiátricas plenas.

Si el tratamiento se dirige contra la depresión o los trastornos de ansiedad asociados, se ensayará un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). En estos casos, se planteará una combinación de un antidepresivo tricíclico en dosis bajas con un ISRS en dosis terapéuticas plenas (v. tabla 137-2) o bien el uso de un inhibidor no selectivo de la captación (IRSN) como la duloxetina, el milnaciprán o la venlafaxina.

La terapia cognitivo-conductual basada en la relajación, el cambio de las creencias y el autocontrol puede reducir los síntomas gastrointestinales de la mitad de los enfermos como mínimo.[A5] Las formas nuevas de terapia cognitivo-conductual, la terapia de contacto mínimo o la terapia asistida por Internet son rentables si se encuentran accesibles. La eficacia de la hipnoterapia se ha documentado en varios estudios controlados.

PRONÓSTICO

La evolución natural del SII se caracteriza por períodos de exacerbación seguidos de la correspondiente remisión, pero casi la mitad de los enfermos acaba asintomática. Los pacientes con trastornos psiquiátricos asociados tienen menos probabilidad de experimentar una remisión en los síntomas del SII.

DISPEPSIA FUNCIONAL

El diagnóstico de la dispepsia funcional, al igual que el de otras enfermedades gastrointestinales de esta naturaleza, se basa en síntomas concretos (tablas 137-3 y 137-4). La dispepsia funcional se origina, en principio, en la parte alta del tubo digestivo, pero no hay una enfermedad orgánica que explique los síntomas. Estos consisten en dolor epigástrico, ardor epigástrico, plenitud posprandial y saciedad precoz. También puede aparecer meteorismo abdominal y náuseas, aunque son menos específicos y no se consideran síntomas cardinales. Los síntomas se solapan con las manifestaciones atípicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERG; cap. 138), y en los estudios previos sobre la dispepsia funcional es posible que se haya incluido, por error, a enfermos con síntomas atípicos de ERG.

Según los criterios actuales de Roma III, los síntomas se dividen en el síndrome de dificultad posprandial relacionado con las comidas y el síndrome del dolor epigástrico no relacionado con las comidas (v. tabla 137-4). La utilidad clínica de estos subgrupos suscita polémica, puesto que ambas entidades se superponen a menudo en un mismo caso. Más aún, no se ha confirmado el concepto de distintos mecanismos fisiopatológicos correlacionados con patrones sintomáticos diferentes.[8]

EPIDEMIOLOGÍA

La dispepsia funcional es un trastorno común, con una prevalencia del 3 al 10% según los criterios de Roma III y hasta del 40% si se aplican otros menos rigurosos. La carga socioeconómica de la dispepsia funcional es considerable; estos enfermos sufren el triple de bajas laborales que los pacientes con úlcera duodenal. En el Reino Unido, del 2 al 5% de las visitas de atención primaria y más del 10% de los gastos en medicación de atención primaria están ligados a la dispepsia funcional. Casi la mitad de las personas con dispepsia funcional solicita asistencia sanitaria para estos síntomas en algún momento de su vida. En EE. UU., el diagnóstico, el tratamiento y el absentismo laboral asociados a la dispepsia funcional cuestan 18.400 millones de dólares al año, según los cálculos.

TABLA 137-3 CRITERIOS DE ROMA III PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL*

1. Uno o más de los siguientes:
   Plenitud posprandial molesta
   Saciedad precoz
   Dolor epigástrico
   Ardor epigástrico
   y
2. Ausencia de pruebas de enfermedad estructural (contrastada por endoscopia alta) que puedan explicar los síntomas

*Estos criterios deben satisfacerse durante los 3 últimos meses, y el inicio de los síntomas ha de remontarse hasta 6 meses antes del diagnóstico por lo menos.

TABLA 137-4 CRITERIOS DE ROMA III PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS SUBGRUPOS DE PACIENTES CON DISPEPSIA FUNCIONAL*

SÍNDROME DE DIFICULTAD POSPRANDIAL

Uno o los dos siguientes:
1. Plenitud posprandial molesta que se produce tras una comida con un volumen normal, al menos varias veces por semana
2. Saciedad precoz que impide acabar una comida normal, al menos varias veces por semana

Criterios complementarios

1. Meteorismo abdominal alto o náuseas posprandiales o eructación excesiva
2. Posible coexistencia del síndrome de dolor epigástrico

SÍNDROME DE DOLOR EPIGÁSTRICO

Uno o más de los siguientes:
1. Dolor o ardor localizado en el epigastrio con una intensidad, como mínimo, moderada al menos una vez por semana
2. Dolor intermitente
3. Dolor no generalizado o localizado en otras regiones abdominales o torácicas
4. Dolor no aliviado con la defecación ni la emisión de ventosidades
5. Dolor que no cumple plenamente los criterios de un trastorno de la vesícula biliar o del esfínter de Oddi

Criterios complementarios

1. El dolor puede consistir en ardor sin un componente retroesternal
2. El dolor suele inducirse o aliviarse con la ingestión de una comida, pero puede aparecer durante el ayuno
3. Posible coexistencia del síndrome de dificultad posprandial

*Estos criterios deben satisfacerse durante los 3 últimos meses, y el inicio de los síntomas ha de remontarse hasta 6 meses antes del diagnóstico por lo menos.

Se supone que el dolor o la molestia en la parte alta del abdomen se relacionan con la parte alta del tubo digestivo pero, tras una anamnesis detallada, la «dispepsia» quizás se relacione con una alteración intestinal. Un tercio de los enfermos con dispepsia funcional presentan síntomas simultáneos de SI y cerca del 40% de los pacientes con SII también notifican síntomas de dispepsia funcional. Es más, no es rara una transición a lo largo del tiempo entre estos dos síndromes en un mismo enfermo. Después de seguir durante 1 año a pacientes con SII o dispepsia, el 22% de los primeros describieron una modificación del perfil sintomático hacia el de la dispepsia funcional y el 16% de los últimos, un cambio hacia la sintomatología del SII. Esta transición de pacientes entre categorías diagnósticas diferentes hace dudar de la noción según la cual estas entidades sintomáticas constituyen, en realidad, síndromes fisiopatológicos diferentes. Comparados con los pacientes con una enfermedad gastrointestinal orgánica que no pone en riesgo la vida, aquellos con dispepsia funcional presentan puntuaciones más altas de ansiedad, pero no de depresión o neuroticismo.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la dispepsia funcional no se conoce bien y se han propuesto mecanismos tanto centrales como periféricos. Es verdad que la mayor percepción de los estímulos gástricos puede resultar un mecanismo esencial, pero aún se desconoce la importancia del ácido gástrico, las infecciones agudas y crónicas de la mucosa gástrica y la dismotilidad gastroduodenal. Hasta la fecha, las tentativas para clasificar los subtipos de dispepsia funcional sobre la base de alteraciones fisiopatológicas o sobre los síntomas predominantes han resultado vanas.

La hipersensibilidad visceral es frecuente en la dispepsia funcional, al igual que en el SII; del 34 al 65% de los pacientes con dispepsia funcional refiere dolor y molestias con un volumen de distensión gástrica menor que los controles sanos o los pacientes con dispepsia de causa orgánica. Se ha descrito también una sensibilidad química a la capsaicina. Es probable que el aumento

booksmedicos.org

sensorial central de los estímulos dolorosos y no dolorosos contribuya a la hipersensibilidad gástrica hallada. Así, la presencia de lípidos en el duodeno acrecienta la sensibilidad de los pacientes con dispepsia funcional a la distensión con un balón gástrico, en comparación con los controles. Esta modulación anómala de los umbrales de percepción gástrica a la distensión por los lípidos presentes en una zona distante respalda la noción de un mecanismo central y se corresponde con la observación clínica de que los alimentos grasos empeoran los síntomas de estos enfermos. Además, casi la mitad de los pacientes con dispepsia funcional presenta patrones alterados de referencia viscerosomática del dolor en respuesta a la distensión con un balón gástrico. Ciertos pacientes son hipersensibles al ácido intraduodenal o intraantral o sufren manifestaciones atípicas de ERGE.

En un pequeño subgrupo de pacientes, la infección crónica por *Helicobacter pylori* (cap. 139) quizá se relacione con la dispepsia funcional. Aproximadamente el 20% de los enfermos con dispepsia funcional experimenta los síntomas después de un episodio agudo de una gastroenteritis presuntamente viral o bacteriana o de una infección por *Giardia* (cap. 351).

Las alteraciones de la motilidad gastroduodenal, como el retraso del vaciamiento gástrico, se dan en algunos casos de dispepsia funcional, si bien la escasa concordancia entre los síntomas y la dismotilidad se opone a un vínculo fisiopatológico. La ansiedad, la depresión, la somatización y el estrés contribuyen a la intensidad de los síntomas y a su impacto en la calidad de vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Se sospecha que la dispepsia es funcional a partir de una historia clínica compatible con los criterios de Roma III (v. tablas 137-3 y 137-4) y de la ausencia de signos de alarma (v. tabla 137-1). La presencia de ansiedad, en particular de ansiedad asociada a los síntomas y el SII concomitante, aumentan la probabilidad de una dispepsia funcional. Los antiinflamatorios no esteroideos, el alcohol y ciertos alimentos pueden inducir síntomas dispépticos. Los antecedentes psicosociales desvelan, a veces, estresores subyacentes que contribuyen a los síntomas.

La exploración física suele ser normal, salvo por dolor durante la palpación del epigastrio. Contrariamente a la gastroparesia, no es característico el bazuqueo indicativo de un retraso del vaciamiento gástrico. Para confirmar el diagnóstico de dispepsia funcional se requiere una endoscopia alta normal, pero, si no hay ningún signo de alarma, las pruebas invasivas solo están indicadas para una minoría de los pacientes con síntomas, por ejemplo, los mayores de 50 años con síntomas de reciente comienzo o cambiantes o los casos con mala respuesta al tratamiento inicial. La detección de *H. pylori* (cap. 139) se puede realizar a través del antígeno fecal, la prueba de aliento con urea marcada o una biopsia gástrica.

Diagnóstico diferencial

Las causas orgánicas frecuentes de dispepsia son la enfermedad por reflujo gastroesofágico (cap. 138) y la enfermedad ulcerosa péptica (cap. 139). Cerca del 30% de los enfermos con dispepsia funcional muestra un retraso leve o moderado del vaciamiento gástrico, que, sin embargo, resulta característico y más acusado en caso de gastroparesia diabética o idiopática (cap. 136). Los vómitos diferidos de alimentos sin digerir son típicos de estas formas de gastroparesia, pero no de la dispepsia. Los cánceres de estómago y esófago (cap. 192) también pueden manifestarse por síntomas de dispepsia, aunque muchas menos veces. Los trastornos pancreatobiliares (caps. 144 y 155) (incluida la disfunción del esfínter de Oddi, la pancreatitis crónica o el cáncer de páncreas) también remedan la dispepsia en alguna ocasión.

TRATAMIENTO

Tto

La infección por *H. pylori,* si está presente, debe erradicarse[9] (cap. 139) y a continuación se revisa la sintomatología. Del 10 al 15% de los enfermos con dispepsia funcional responde al tratamiento supresor de ácido,[A6] cuyas modalidades comprenden los antagonistas de los receptores de histamina (H_2) (p. ej., famotidina, 20 mg dos veces al día) y los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, 20 mg al día).[10] Los pacientes jóvenes que responden bien a un ensayo con inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 138-1) o la erradicación de *H. pylori* (v. tabla 139-4) no precisan más estudios, salvo que se detecten signos de alarma. Si persisten los síntomas, algunos enfermos responderán al tratamiento con dosis bajas de un antidepresivo tricíclico (p. ej., amitriptilina, desipramina o imipramina, 10 a 50 mg al acostarse). Si el enfermo sufre una depresión o ansiedad concomitantes, se barajará la combinación de dosis bajas de un tricíclico con dosis plenas de un ISRS o el uso de un IRSN (v. tabla 137-2).

No se han investigado los beneficios de la terapia cognitivo-conductual y de la hipnosis frente a la dispepsia funcional en estudios de alta calidad, pero estas terapias parecen razonables si el enfermo no responde a la farmacoterapia. Los procinéticos, como la domperidona o la acotiamida, poseen un beneficio incierto y no están aprobados en esta indicación por la Food and Drug Administration de EE. UU.

PRONÓSTICO

Como ocurre con todos los trastornos funcionales, el pronóstico de la dispepsia funcional es benigno: la tasa de remisiones espontáneas es alta, aunque los síntomas pueden persistir.

DOLOR TORÁCICO FUNCIONAL DE PROBABLE ORIGEN ESOFÁGICO Y PIROSIS FUNCIONAL

DEFINICIÓN

El dolor torácico funcional de probable origen esofágico (tabla 137-5) es un dolor crónico e inexplicable en la línea torácica media de supuesto origen esofágico. Para efectuar el diagnóstico, hay que descartar las causas cardíacas, el reflujo gastroesofágico y trastornos de motilidad conocidos (acalasia, esclerodermia). La pirosis funcional se define como un ardor retroesternal que persiste durante al menos 3 meses, sin que exista ERGE ni un trastorno de la motilidad esofágica.[11]

EPIDEMIOLOGÍA

El *dolor torácico funcional* es bastante frecuente y las tasas de prevalencia se elevan hasta el 25%, distribuyéndose por igual entre ambos sexos. Parece que la prevalencia disminuye con el envejecimiento. La mayoría de los pacientes que acuden al médico por un dolor torácico agudo (v. tabla 51-2) presenta un dolor de origen extracardíaco y, en muchas ocasiones, funcional. Los factores de riesgo para el dolor torácico funcional no están bien definidos, pero comprenden una edad relativamente joven, adversidades durante la infancia y antecedentes de otros trastornos gastrointestinales funcionales. Una vez que aparecen los síntomas, persisten durante más de 6 meses en más de la mitad de las ocasiones. No obstante, incluso después del diagnóstico inicial, muchos pacientes con dolor crónico son sometidos a pruebas diagnósticas cardíacas reiteradas y prescindibles. Algunos enfermos con un dolor torácico funcional exhiben crisis asociadas de ansiedad o angustia, pero es rara la derivación formal para el tratamiento psicológico. Comparados con los enfermos con un dolor torácico conocido de causa cardíaca, aquellos con dolor funcional experimentan una merma mayor de la calidad de vida relacionada con la salud en los dominios de salud mental y vitalidad. Estos datos hacen pensar en un vínculo entre la alteración psíquica y el dolor torácico funcional, al menos en un subgrupo de pacientes.

La *pirosis funcional* está descrita en el 20% de los enfermos estudiados en un centro de referencia terciario por pirosis refractaria a los inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, se ignora su prevalencia en la población general.

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del dolor torácico funcional y de la pirosis funcional no se conoce bien, aunque la hipersensibilidad visceral, la alteración de la motilidad esofágica y los factores psicológicos podrían contribuir. Un elevado número de casos muestra una sensibilidad mayor a la distensión esofágica con un balón. A menudo, estos mismos enfermos perciben más la infusión intraesofágica de ácido. El origen de estos hallazgos no está claro y se ha atribuido a alteraciones en el procesamiento central de las señales sensoriales del esófago (incremento sensorial central). Además, un subgrupo de los pacientes con dolor torácico funcional muestra alteraciones de la motilidad esofágica, más hipersensibilidad visceral o no. La mayor contracción de la musculatura esofágica se ha considerado largo tiempo el origen del dolor torácico, aunque esta hipótesis no se haya demostrado de manera reproducible en ningún estudio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con dolor torácico funcional refieren un dolor característico de la isquemia miocárdica o un dolor con características atípicas para la isquemia (caps. 51 y 71). El dolor suele localizarse en la zona retroesternal, pero está descrita su irradiación al brazo y al cuello. No se desencadena por el esfuerzo y persiste en ocasiones durante horas. Algunas veces, la nitroglicerina administrada en la fase aguda alivia a los pacientes con un espasmo esofágico concomitante. El enfermo describe la molestia con adjetivos variados y estas descripciones no se diferencian de las de una angina de pecho.

TABLA 137-5 CRITERIOS DE ROMA III PARA EL DIAGNÓSTICO DEL DOLOR TORÁCICO FUNCIONAL DE PROBABLE ORIGEN ESOFÁGICO*

Presencia de todo lo siguiente:
- Dolor o molestia torácicos en la línea media diferente del ardor
- Ausencia de pruebas que permitan atribuir los síntomas a reflujo gastroesofágico
- Ausencia de trastornos de la motilidad esofágica explicables por anomalías en el examen histopatológico

*Estos criterios deben satisfacerse durante los 3 últimos meses, y los síntomas se habrán iniciado como mínimo 6 meses antes del diagnóstico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 137-6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DOLOR TORÁCICO FUNCIONAL

CAUSAS ESOFÁGICAS ORGÁNICAS
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Acalasia
Esofagitis inducida por virus o por medicamentos administrados como comprimidos orales
CAUSAS NO GASTROINTESTINALES
Dolor torácico de origen cardíaco
Dolor en la pared torácica
Enfermedad pulmonar
Crisis de angustia

Los pacientes con pirosis funcional se quejan de ardor característico casi siempre desencadenado por la toma de alimentos y el estrés psicosocial y refractario al tratamiento supresor del ácido con inhibidores de la bomba de protones. Por definición, el estudio endoscópico y la monitorización del pH esofágico resultan negativos.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes que acuden con un dolor torácico sospechoso de angina requieren una evaluación cardíaca inmediata (caps. 51 y 71). Si el estudio cardíaco inicial es negativo, las causas del dolor torácico funcional se clasifican en función de los datos de la historia clínica (tabla 137-6); la repetición de las pruebas cardíacas ante un dolor recidivante posee un rendimiento escaso. Las manifestaciones clínicas, como la asociación con ciertos alimentos o la localización del dolor, permiten diferenciar las causas inducidas por el ácido de las no asociadas a este. Los pacientes con un dolor llamativo en la pared torácica que se acentúa con la palpación o cuyo dolor varía con el movimiento suelen experimentar un dolor osteomuscular más que esofágico. El resto puede tener un dolor de origen esofágico (cap. 138) y se divide en los casos con síntomas de alarma, del tipo de adelgazamiento, disfagia progresiva o anemia, y los casos sin síntomas de alarma. La endoscopia alta está indicada si existen signos de alarma, pero su rendimiento es menor en caso contrario.

Muchos pacientes con un dolor torácico o pirosis funcionales presentan una ERGE atípica y se les debe administrar inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, 20 mg al día) de prueba.[12] Si el enfermo responde a un ciclo de inhibidores de la bomba de protones administrados diariamente durante 1-2 semanas, es probable que sus síntomas guarden relación con el ácido y precise tratamiento de ERGE. Si la respuesta es equívoca, se puede prolongar la prueba con los inhibidores de la bomba de protones durante 4-8 semanas y plantear una endoscopia o una monitorización del pH durante 24 h.

Si el paciente no responde a un inhibidor de la bomba de protones, puede existir un trastorno de la motilidad esofágica o hipersensibilidad visceral. Los trastornos de la motilidad esofágica, como las contracciones de gran amplitud («esófago en cascanueces») o el espasmo esofágico difuso, se detectan mediante manometría esofágica por más que la concordancia entre los síntomas y los datos de la manometría resulte baja y obligue a efectuar esta prueba solo en casos seleccionados tras el consejo del gastroenterólogo.

TRATAMIENTO

Tto

Los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas (p. ej., amitriptilina, imipramina o desipramina, 10 a 50 mg al día) pueden aliviar el dolor torácico y la pirosis funcionales, sobre todo de los pacientes con posible hipersensibilidad visceral.[13] Hay que abordar los síntomas psíquicos asociados por vía farmacológica (adición de un ISRS al antidepresivo tricíclico o ensayo con un IRSN [v. tabla 137-2]) o mediante un enfoque cognitivo-conductual. La relajación y la terapia cognitivo-conductual ayudan incluso si no hay un diagnóstico psiquiátrico específico.

El miedo a una cardiopatía del paciente con dolor torácico funcional debe afrontarse de manera explícita y hay que subrayar la importancia del estudio cardíaco negativo. Si el dolor torácico funcional responde a un ensayo con inhibidores de la bomba de protones, el paciente deberá mantener este tratamiento o recibir medicación alternativa supresora del ácido. La duración óptima del tratamiento se desconoce, si bien parece razonable retirar la medicación a modo de prueba y observar si el paciente permanece asintomático durante unos meses.

PRONÓSTICO

La evolución natural del dolor torácico funcional no se conoce bien, probablemente porque la mayoría de los pacientes se someten a estudio cardíaco y luego dejan de evaluarse sus síntomas. No obstante, tanto el dolor torácico funcional como la pirosis funcional poseen un pronóstico favorable, por más que los síntomas persistan y sigan mermando la calidad de vida en algunos casos.

Bibliografía de grado A

A1. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146:67-75.

A2. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, et al. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:499-509.

A3. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:28-35.

A4. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010;59:325-332.

A5. Pajak R, Lackner J, Kamboj SK. A systematic review of minimal-contact psychological treatments for symptom management in irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res.* 2013;75:103-112.

A6. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:178-185.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

138 ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO

GARY W. FALK Y DAVID A. KATZKA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA NORMALES

El esófago, que presenta una longitud media de 27 cm, es un tubo muscular hueco, formado por las capas mucosa, submucosa y muscular y que carece de capa serosa. La mucosa es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado que experimenta una transición a epitelio cilíndrico en la unión gastroesofágica. La capa muscular del esófago está compuesta por músculo estriado en el tercio superior y por músculo liso en los dos tercios inferiores. Entre las capas musculares circular y longitudinal se sitúa el plexo de Auerbach (mientérico), mientras que el plexo de Meissner se localiza en la submucosa e inerva la capa muscular de la mucosa. El esófago presenta un esfínter esofágico superior proximal y un esfínter esofágico inferior distal. El esfínter esofágico superior contiene contribuciones funcionales procedentes del músculo constrictor inferior de la faringe proximalmente y del cricofaríngeo distalmente. Por su parte, el esfínter esofágico inferior es anatómica e histológicamente indiferenciable del esófago inferior. La irrigación de la porción cervical procede de ramas de la arteria tiroidea inferior. El segmento intratorácico del esófago recibe su irrigación de las arterias bronquiales y de ramas directas de la aorta, mientras que su porción abdominal es irrigada por las arterias gástrica izquierda y frénica inferior. El drenaje venoso sigue la irrigación arterial en las porciones cervical y abdominal, mientras que el esófago torácico drena al sistema ácigos y hemiácigos. De forma análoga, el drenaje linfático del esófago es segmentario, de modo que la porción cervical drena a los ganglios linfáticos cervicales profundos, la porción torácica lo hace a los ganglios mediastínicos superiores y posteriores y la porción abdominal drena a los ganglios linfáticos gástricos y celíacos.

Las funciones motoras del esófago se centran en el transporte del bolo alimentario desde la orofaringe hasta el estómago y en evitar que el alimento retroceda al propio esófago una vez que ha pasado al estómago. El esfínter esofágico superior y el tercio esofágico proximal componen la primera porción del órgano. El esfínter superior tiene una longitud aproximada de entre 2 y 4 cm. El esfínter esofágico superior, que mide aproximadamente de 2 a 4 cm de longitud, está inervado por abajo por el nervio laríngeo recurrente y por arriba por el plexo faríngeo. Las capas musculares cierran la luz esofágica y acortan el esófago a fin de facilitar el transporte hacia delante a través del esófago proximal. Una vez que el alimento atraviesa dicho esófago proximal pasa a sus dos tercios distales, donde el peristaltismo se consigue mediante contracción muscular secuencial mediada por la interacción de neurotransmisores inhibidores y excitadores. El peristaltismo puede ser primario, es decir, iniciado por una deglución, o secundario, si es estimulado por reflujo del contenido gástrico. Aunque los mecanismos locales se encargan del control de la mayor parte de la función motora esofágica, la aferencia vagal es importante en el esófago distal, en el que las miopatías y neuropatías autónomas pueden inducir disfunción. El esófago distal está separado del estómago por el esfínter esofágico inferior, de unos 4 o 5 cm de longitud y funcionalmente diferenciado, ya que mantiene una zona de alta presión

booksmedicos.org

TABLA 137-6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DOLOR TORÁCICO FUNCIONAL

CAUSAS ESOFÁGICAS ORGÁNICAS
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Acalasia
Esofagitis inducida por virus o por medicamentos administrados como comprimidos orales
CAUSAS NO GASTROINTESTINALES
Dolor torácico de origen cardíaco
Dolor en la pared torácica
Enfermedad pulmonar
Crisis de angustia

Los pacientes con pirosis funcional se quejan de ardor característico casi siempre desencadenado por la toma de alimentos y el estrés psicosocial y refractario al tratamiento supresor del ácido con inhibidores de la bomba de protones. Por definición, el estudio endoscópico y la monitorización del pH esofágico resultan negativos.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes que acuden con un dolor torácico sospechoso de angina requieren una evaluación cardíaca inmediata (caps. 51 y 71). Si el estudio cardíaco inicial es negativo, las causas del dolor torácico funcional se clasifican en función de los datos de la historia clínica (tabla 137-6); la repetición de las pruebas cardíacas ante un dolor recidivante posee un rendimiento escaso. Las manifestaciones clínicas, como la asociación con ciertos alimentos o la localización del dolor, permiten diferenciar las causas inducidas por el ácido de las no asociadas a este. Los pacientes con un dolor llamativo en la pared torácica que se acentúa con la palpación o cuyo dolor varía con el movimiento suelen experimentar un dolor osteomuscular más que esofágico. El resto puede tener un dolor de origen esofágico (cap. 138) y se divide en los casos con síntomas de alarma, del tipo de adelgazamiento, disfagia progresiva o anemia, y los casos sin síntomas de alarma. La endoscopia alta está indicada si existen signos de alarma, pero su rendimiento es menor en caso contrario.

Muchos pacientes con un dolor torácico o pirosis funcionales presentan una ERGE atípica y se les debe administrar inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, 20 mg al día) de prueba.[12] Si el enfermo responde a un ciclo de inhibidores de la bomba de protones administrados diariamente durante 1-2 semanas, es probable que sus síntomas guarden relación con el ácido y precise tratamiento de ERGE. Si la respuesta es equívoca, se puede prolongar la prueba con los inhibidores de la bomba de protones durante 4-8 semanas y plantear una endoscopia o una monitorización del pH durante 24 h.

Si el paciente no responde a un inhibidor de la bomba de protones, puede existir un trastorno de la motilidad esofágica o hipersensibilidad visceral. Los trastornos de la motilidad esofágica, como las contracciones de gran amplitud («esófago en cascanueces») o el espasmo esofágico difuso, se detectan mediante manometría esofágica por más que la concordancia entre los síntomas y los datos de la manometría resulte baja y obligue a efectuar esta prueba solo en casos seleccionados tras el consejo del gastroenterólogo.

TRATAMIENTO

Tto

Los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas (p. ej., amitriptilina, imipramina o desipramina, 10 a 50 mg al día) pueden aliviar el dolor torácico y la pirosis funcionales, sobre todo de los pacientes con posible hipersensibilidad visceral.[13] Hay que abordar los síntomas psíquicos asociados por vía farmacológica (adición de un ISRS al antidepresivo tricíclico o ensayo con un IRSN [v. tabla 137-2]) o mediante un enfoque cognitivo-conductual. La relajación y la terapia cognitivo-conductual ayudan incluso si no hay un diagnóstico psiquiátrico específico.

El miedo a una cardiopatía del paciente con dolor torácico funcional debe afrontarse de manera explícita y hay que subrayar la importancia del estudio cardíaco negativo. Si el dolor torácico funcional responde a un ensayo con inhibidores de la bomba de protones, el paciente deberá mantener este tratamiento o recibir medicación alternativa supresora del ácido. La duración óptima del tratamiento se desconoce, si bien parece razonable retirar la medicación a modo de prueba y observar si el paciente permanece asintomático durante unos meses.

PRONÓSTICO

La evolución natural del dolor torácico funcional no se conoce bien, probablemente porque la mayoría de los pacientes se someten a estudio cardíaco y luego dejan de evaluarse sus síntomas. No obstante, tanto el dolor torácico funcional como la pirosis funcional poseen un pronóstico favorable, por más que los síntomas persistan y sigan mermando la calidad de vida en algunos casos.

Bibliografía de grado A

A1. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146:67-75.

A2. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, et al. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:499-509.

A3. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:28-35.

A4. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010;59:325-332.

A5. Pajak R, Lackner J, Kamboj SK. A systematic review of minimal-contact psychological treatments for symptom management in irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res.* 2013;75:103-112.

A6. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:178-185.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

138 ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO

GARY W. FALK Y DAVID A. KATZKA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA NORMALES

El esófago, que presenta una longitud media de 27 cm, es un tubo muscular hueco, formado por las capas mucosa, submucosa y muscular y que carece de capa serosa. La mucosa es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado que experimenta una transición a epitelio cilíndrico en la unión gastroesofágica. La capa muscular del esófago está compuesta por músculo estriado en el tercio superior y por músculo liso en los dos tercios inferiores. Entre las capas musculares circular y longitudinal se sitúa el plexo de Auerbach (mientérico), mientras que el plexo de Meissner se localiza en la submucosa e inerva la capa muscular de la mucosa. El esófago presenta un esfínter esofágico superior proximal y un esfínter esofágico inferior distal. El esfínter esofágico superior contiene contribuciones funcionales procedentes del músculo constrictor inferior de la faringe proximalmente y del cricofaríngeo distalmente. Por su parte, el esfínter esofágico inferior es anatómica e histológicamente indiferenciable del esófago inferior. La irrigación de la porción cervical procede de ramas de la arteria tiroidea inferior. El segmento intratorácico del esófago recibe su irrigación de las arterias bronquiales y de ramas directas de la aorta, mientras que su porción abdominal es irrigada por las arterias gástrica izquierda y frénica inferior. El drenaje venoso sigue la irrigación arterial en las porciones cervical y abdominal, mientras que el esófago torácico drena al sistema ácigos y hemiácigos. De forma análoga, el drenaje linfático del esófago es segmentario, de modo que la porción cervical drena a los ganglios linfáticos cervicales profundos, la porción torácica lo hace a los ganglios mediastínicos superiores y posteriores y la porción abdominal drena a los ganglios linfáticos gástricos y celíacos.

Las funciones motoras del esófago se centran en el transporte del bolo alimentario desde la orofaringe hasta el estómago y en evitar que el alimento retroceda al propio esófago una vez que ha pasado al estómago. El esfínter esofágico superior y el tercio esofágico proximal componen la primera porción del órgano. El esfínter superior tiene una longitud aproximada de entre 2 y 4 cm. El esfínter esofágico superior, que mide aproximadamente de 2 a 4 cm de longitud, está inervado por abajo por el nervio laríngeo recurrente y por arriba por el plexo faríngeo. Las capas musculares cierran la luz esofágica y acortan el esófago a fin de facilitar el transporte hacia delante a través del esófago proximal. Una vez que el alimento atraviesa dicho esófago proximal pasa a sus dos tercios distales, donde el peristaltismo se consigue mediante contracción muscular secuencial mediada por la interacción de neurotransmisores inhibidores y excitadores. El peristaltismo puede ser primario, es decir, iniciado por una deglución, o secundario, si es estimulado por reflujo del contenido gástrico. Aunque los mecanismos locales se encargan del control de la mayor parte de la función motora esofágica, la aferencia vagal es importante en el esófago distal, en el que las miopatías y neuropatías autónomas pueden inducir disfunción. El esófago distal está separado del estómago por el esfínter esofágico inferior, de unos 4 o 5 cm de longitud y funcionalmente diferenciado, ya que mantiene una zona de alta presión

booksmedicos.org

tónica. Este esfínter se relaja casi por completo tras la deglución a fin de permitir el paso de alimento y, a continuación, recupera su tono para actuar como barrera contra el reflujo. Asimismo se relaja transitoriamente con fenómenos normales, como los eructos o el vómito. El nervio vago, la acetilcolina y el óxido nítrico influyen en el tono, aunque el tono del esfínter esofágico inferior se ve afectado por el diafragma crural cuando el esófago atraviesa el hiato diafragmático.

Pruebas de función esofágica

Entre las pruebas de función esofágica se cuentan la esofagografía con bario, la manometría esofágica de alta resolución y la prueba de impedancia esofágica. La esofagografía con bario (cap. 133) aporta información tanto anatómica como fisiológica sobre lesiones luminales, tales como neoplasias malignas, úlceras, divertículos, hernia de hiato y estenosis; sobre lesiones intramurales, como leiomiomas, y sobre lesiones extrínsecas, como las producidas por compresión vascular (aorta, aurícula derecha, arteria subclavia) o lesiones sólidas (neoplasia pulmonar, adenopatía), que ejercen presión sobre el esófago. La radiología es también una excelente herramienta para el estudio de los patrones de motilidad como el peristaltismo, con material de contraste líquido o sólido, y para la visualización precisa del modo en el que el bolo alimentario pasa a través del esófago, en vez de considerar la afectación de la función ante los cambios de presión o impedancia.

La manometría esofágica de alta resolución mide los cambios de presión generados por la contracción de la pared esofágica y los cambios de tono a través de varios sensores que registran de manera simultánea la presión desde la faringe hasta el esfínter esofágico inferior. La impedancia esofágica detecta el movimiento del bolo intraluminal a través de la conductancia registrada entre electrodos introducidos a través de un catéter; la conductancia depende de la sustancia que está en contacto con cada electrodo. El aire, que es un mal conductor de la corriente eléctrica, dará valores de impedancia elevados, mientras que los líquidos deglutidos o refluidos, que son excelentes conductores de la electricidad, generarán señales de baja impedancia. A partir de tales mediciones, la dirección y velocidad del transporte del aire y el bolo alimentario ayudan a evaluar la función peristáltica y el reflujo de contenido gástrico ácido y no ácido.

Síntomas de enfermedad esofágica

El síntoma más frecuente de enfermedad esofágica es la pirosis, definida como sensación de ardor subesternal. El dolor torácico sin pirosis característica se registra en numerosas alteraciones esofágicas, como el reflujo gastroesofágico, y en trastornos del movimiento, como la acalasia. Sin embargo, el dolor esofágico e incluso la pirosis pueden resultar indiferenciables de una angina cardíaca (cap. 51), por lo que se ha de prestar atención cuando un paciente expuesto a riesgo de enfermedad arterial coronaria refiere pirosis por primera vez.

La disfagia, o dificultad para deglutir, es otro síntoma destacado de la enfermedad esofágica. La disfagia solo con alimentos sólidos tiende a presentarse en el caso de lesiones estructurales, que causan constricción esofágica, mientras que la disfagia tanto con sólidos como con líquidos es más habitual en los trastornos de la motilidad. En general, los pacientes con disfagia orofaríngea refieren una sensación de «adherencia» del alimento en la garganta o incapacidad para hacer avanzar el bolo alimentario de la boca a la faringe. Asimismo, refieren la necesidad de efectuar varios movimientos de deglución hasta que consiguen hacer pasar el bolo. Dado que los pares craneales que suelen controlar la fase inicial de la deglución también son responsables de otras funciones, entre los síntomas asociados a la disfagia orofaríngea cabe mencionar la salivación, la disartria (por disfunción lingual), la regurgitación nasal (por ausencia de sellado de las fosas nasales) o la tos con aspiración (por ausencia de elevación y cobertura del vestíbulo laríngeo). La disfagia inducida por anomalías en el cuerpo del esófago es referida en ocasiones al tórax o el cuello, por lo que la localización del dolor no se correlaciona con la de la enfermedad. La disfagia da lugar asimismo a una amplia diversidad de adaptaciones conductuales, tales como alimentación lenta, aversión a ciertas comidas, evitación de alimentos sólidos duros o ingesta de gran cantidad de líquido con las comidas sólidas.

La regurgitación, otro síntoma esofágico característico, puede describirse como sensación de que el alimento retrocede hacia el tórax o, de manera más evidente, hasta la boca. Cuando la regurgitación se produce al principio de la comida, puede ser indicio de lesión proximal. Si tiene lugar al final de la comida, se correlaciona con alguna anomalía de la motilidad, como la acalasia.

La impactación de alimento es un síntoma esofágico extremo. Cuando sobreviene en la orofaringe, los pacientes pueden desarrollar el denominado síndrome «del asador», en el que el bolo alimentario compactado obstruye o comprime la tráquea. En lesiones esofágicas más distales, la impactación puede producirse en cualquier momento de la comida, generalmente por causas mecánicas. Los pacientes experimentan dolor torácico súbito y sensación de adherencia del alimento, generalmente sólido, como carne, verduras y hortalizas crudas o bolas de arroz pegajosas. Si la impactación es completa, los pacientes que no pueden tragar las secreciones están expuestos a riesgo de aspiración, ruptura y perforación esofágicas.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

DEFINICIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico al esófago produce síntomas o complicaciones problemáticos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se cree que la ERGE, definida como al menos un episodio semanal de pirosis o regurgitación, presenta una prevalencia que oscila entre el 10 y el 20% en los países occidentales y se sitúa en torno al 5% en los asiáticos. La prevalencia también tiende a ser mayor en Norteamérica que en Europa, y, en este continente, es más alta en los países septentrionales que en los meridionales. Entre los factores de riesgo de ERGE se cuentan la obesidad, sobre todo la obesidad central, y, posiblemente, la edad avanzada. También se ha detectado un componente genético, ya que la ERGE es más frecuente en pacientes con antecedentes familiares, y también es más común en gemelos monocigotos que en dicigotos.

BIOPATOLOGÍA

El esófago está protegido de los efectos perjudiciales del contenido gástrico refluido por una barrera antirreflujo en la unión gastroesofágica, por los mecanismos de aclaramiento esofágico y por los factores de defensa epitelial. La barrera antirreflujo está constituida por el esfínter esofágico inferior, el diafragma crural, el ligamento frenoesofágico y el ángulo de His, como consecuencia del cual la entrada del esófago en el estómago es oblicua. La unión del esfínter esofágico inferior al diafragma crural determina un aumento de la presión durante la inspiración y cuando se eleva la presión intraabdominal. La perturbación de los mecanismos normales de defensa induce cantidades patológicas de reflujo.[1]

El reflujo del contenido gástrico del estómago al esófago tiene lugar en personas sanas, si bien en ellas el contenido gástrico refluido es eliminado a través de un proceso desarrollado en dos etapas: la eliminación del volumen refluido por medio del peristaltismo y la neutralización de pequeñas cantidades de ácido residual por la débil alcalinidad de la saliva. En personas sanas normales, el reflujo fisiológico se registra sobre todo cuando el esfínter esofágico inferior se relaja de manera transitoria en ausencia de deglución, debido a un reflejo de mediación vagal que es estimulado por la distensión gástrica. En pacientes con ERGE, la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior o una presión en reposo baja del mismo puede generar regurgitación, en especial cuando aumenta la presión intraabdominal.

Una hernia de hiato, que determina la separación espacial axial y vertical entre los efectos mutuamente potenciadores de la *crura* diafragmática y el esfínter esofágico inferior, predispone a episodios de reflujo incrementando la amplitud de la abertura de la unión gastroesofágica y disminuyendo la presión del esfínter esofágico inferior. El resultado de ello es una mayor exposición del esófago a los ácidos y contenidos gástricos, con más episodios de reflujo durante la relajación fisiológica de dicho esfínter y/o el incremento de la presión gástrica. Las hernias también actúan como depósito del contenido gástrico cuando los mecanismos normales de aclaramiento esofágico producen atrapamiento de líquidos en el saco herniario. Este contenido puede refluir al esófago cuando el esfínter esofágico inferior se relaja durante la deglución subsiguiente.

Las personas normales también disponen de una bolsa de ácido no tamponada en el cardias gástrico que escapa a los efectos de tamponamiento de las comidas en el período posprandial. Esta región es una fuente de reflujo posprandial y puede explicar la inflamación crónica detectada en el cardias y la porción distal del esófago. Esta bolsa de ácido es más común y larga en los enfermos con reflujo, si se compara con las personas sanas. El desplazamiento de la bolsa de ácido hacia la hernia de hiato parece aumentar, además, el reflujo ácido de los pacientes con ERGE.

El aumento de la grasa intraabdominal, que acompaña a la obesidad, eleva la presión intragástrica, que aumenta el gradiente de presión gastroesofágico y la frecuencia de relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, predisponiendo así a la migración del contenido gástrico hacia el esófago. Además, la obesidad favorece la separación espacial del diafragma crural y del esfínter esofágico inferior, predisponiendo a las personas obesas a la hernia de hiato. El síndrome metabólico (cap. 229), que se asocia con obesidad, también fomenta el daño esofágico en la ERGE de forma independiente.

Los mecanismos de defensa normales basados en el peristaltismo y la saliva también pueden verse deteriorados. La disfunción peristáltica se asocia a una mayor gravedad de la esofagitis y el aclaramiento peristáltico ineficaz puede registrarse cuando la amplitud de las contracciones es inferior a los 20 mmHg. La producción de saliva se deteriora por numerosos mecanismos, tales como el consumo de tabaco y el síndrome de Sjögren (cap. 268).

La mucosa esofágica presenta diversos revestimientos protectores. Una primera barrera preepitelial está constituida por una pequeña capa de agua inerte combinada con bicarbonato procedente de la saliva deglutida y de las secreciones de las glándulas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

submucosas. Una segunda defensa epitelial está constituida por las membranas celulares y las uniones intercelulares estrechas, tampones celulares e intercelulares y los transportadores iónicos de membrana. El revestimiento postepitelial de defensa está formado por la irrigación sanguínea del esófago. La pepsina ácida y acidificada en el líquido de reflujo son los factores esenciales que dañan las uniones intercelulares, incrementan la permeabilidad intracelular y dilatan los espacios intercelulares. Si una cantidad suficiente de líquido de reflujo difunde a los espacios intercelulares, es posible que se produzca daño celular. Los síntomas y signos de ERGE se desarrollan cuando el epitelio defectuoso entra en contacto con el ácido de reflujo, la pepsina u otros contenidos gástricos nocivos. Además del efecto perjudicial directo del ácido, la pepsina y la bilis refluidos, los jugos gástricos de reflujo estimulan la secreción por parte de las células epiteliales de quimiocinas que atraen células inflamatorias al esófago, con el consiguiente deterioro de la mucosa esofágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas clásicos de la ERGE son pirosis y regurgitación de ácido. Entre los atípicos se cuentan el dolor torácico, la disfagia y la odinofagia. Entre las manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo se cuentan la tos (cap. 83), la laringitis (cap. 429), el asma (cap. 87) y las erosiones dentales, pero estos síntomas son más fácilmente atribuibles a la ERGE si van acompañados de signos y síntomas clásicos de enfermedad por reflujo. Otras asociaciones que se han propuesto, pero que no están claramente constatadas, son faringitis, sinusitis, otitis media y fibrosis pulmonar idiopática (fig. 138-1).

Cuando el excesivo contenido gástrico supera a los factores protectores de la mucosa en el esófago, es posible que la esofagitis se manifieste en forma de erosiones o ulceraciones en el conducto esofágico, y puede aparecer asimismo fibrosis con estenosis, metaplasia cilíndrica (esófago de Barrett) o adenocarcinoma esofágico (cap. 192). Sin embargo, en torno a dos tercios de las personas afectadas por síntomas de reflujo no presentan evidencia de lesión esofágica en la endoscopia.

DIAGNÓSTICO

Cuando la ERGE se asocia con signos y síntomas clásicos, como pirosis o regurgitación ácida, que responden al tratamiento antisecretor, no está justificada ninguna otra evaluación diagnóstica.[2,3] La endoscopia diagnóstica sí procede, en cambio, en personas que no responden a las 4-8 semanas de tratamiento o registran síntomas de alarma o signos tales como disfagia, pérdida de peso (v. fig. 132-4), anemia, hemorragia gastrointestinal o pirosis persistente (fig. 138-2).[4] La endoscopia permite la detección de una posible esofagitis erosiva y de complicaciones tales como estenosis péptica (fig. 138-3) y esófago de Barrett (fig. 138-4). La biopsia mucosa, fundamental en este tipo de pruebas, descarta trastornos potencialmente similares a la ERGE, como la esofagitis eosinofílica. No obstante, son muchos los pacientes que no presentan daño en la mucosa en la endoscopia, con independencia de que estén o no bajo tratamiento antisecretor.

La manometría esofágica permite descartar la acalasia en los pacientes con síntomas compatibles. Las pruebas de reflujo esofágico se pueden efectuar mediante monitorización transnasal del pH durante 24 h, dispositivos acoplados a la luz esofágica durante 48 h o con una monitorización combinada de la impedancia y pH durante 24 h. Las pruebas de pacientes que no reciben tratamiento antisecretor documentan la exposición anómala del esófago al ácido y establecen la relación entre los síntomas y los episodios de reflujo. Si el paciente sigue en tratamiento, es preferible una monitorización combinada de la impedancia y del pH que puede establecer la relación, si existe, entre los síntomas y los episodios de reflujo y descartar, en consecuencia, la ERGE como causa de los síntomas persistentes. El tránsito baritado carece de utilidad para el estudio diagnóstico de los pacientes con enfermedad por reflujo.

TRATAMIENTO

Tto

Aunque la evitación de los alimentos y las bebidas que generan síntomas, como el alcohol, el café y las comidas muy condimentadas, o también de las cenas a horas tardías, puede tener un efecto fisiológico, no se dispone de datos recabados de ensayos clínicos que corroboren este planteamiento. Por otra parte, la elevación de la cabecera de la cama en pacientes que experimentan regurgitación o pirosis nocturnas parece una medida lógica. Dada la asociación entre obesidad y síntomas de ERGE, la pérdida de peso debe contemplarse en cualquier posible programa terapéutico en los pacientes obesos.

La inhibición de la secreción gástrica (tabla 138-1) es la base del tratamiento agudo de la ERGE, en el que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) resultan más eficaces que los antagonistas de los receptores de histamina (H_2), tanto en lo que respecta a la curación de la esofagitis como en lo referido al control de los síntomas.[A1] Sin embargo, la curación de la esofagitis es más previsible que la mejora de los síntomas de pirosis, incluso con empleo de IBP. No existen diferencias sustanciales en la eficacia del tratamiento entre los diferentes IBP, para los que una dosis al día es, en general, adecuada en la mayoría de los pacientes.

Dada la cronicidad de los síntomas de reflujo, el tratamiento de mantenimiento con inhibidores de la bomba de protones se precisa de ordinario a largo plazo y resulta obligado en los casos de esofagitis erosiva. Las dosis deben ser ajustadas al nivel mínimo necesario para el control de los síntomas. Los datos que apoyan la utilización de los IBP en el tratamiento de los síndromes de ERGE extraesofágicos son poco concluyentes, aunque en algunos pacientes ejerce un efecto beneficioso. El perfil de seguridad de los IBP es excelente, si bien pueden presentar efectos adversos a corto plazo, como cefaleas y diarrea. El uso a largo plazo de IBP se asocia a carencia de vitamina B_{12}[5] y puede estar asociado a un incremento del riesgo de infección por *Clostridium difficile,* neumonía adquirida en la comunidad y fractura de cadera.

Aunque los IBP son superiores a los antagonistas de los receptores de H_2 para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo y también para el alivio a corto plazo, estos últimos son superiores al placebo y resultan de utilidad en pacientes que no toleran los IBP. No existen datos de alta calidad que corroboren la habitual práctica de utilizar metoclopramida, bien en monoterapia o como complemento del tratamiento de supresión ácida. Además, sus significativos efectos adversos contravienen la utilización de este fármaco en pacientes con ERGE.

La cirugía antirreflujo constituye una opción ante una esofagitis documentada si el paciente no tolera los inhibidores de la bomba de protones o no responde a ellos o regurgita grandes volúmenes. La operación laparoscópica antirreflujo ofrece el mismo resultado que el tratamiento mantenido con inhibidores de la bomba de protones para curar la esofagitis y tratar la ERGE crónica de los pacientes que responden inicialmente a esta medicación.[A2,A3] Sin embargo, la cirugía se sigue de una serie de complicaciones graves que pueden mermar la calidad de vida, como disfagia, lesión del nervio vago, síndrome de flatulencia y diarrea. Se están investigando las intervenciones endoscópicas frente a la ERGE, pero, por el momento, no se han incorporado a la práctica sistemática.

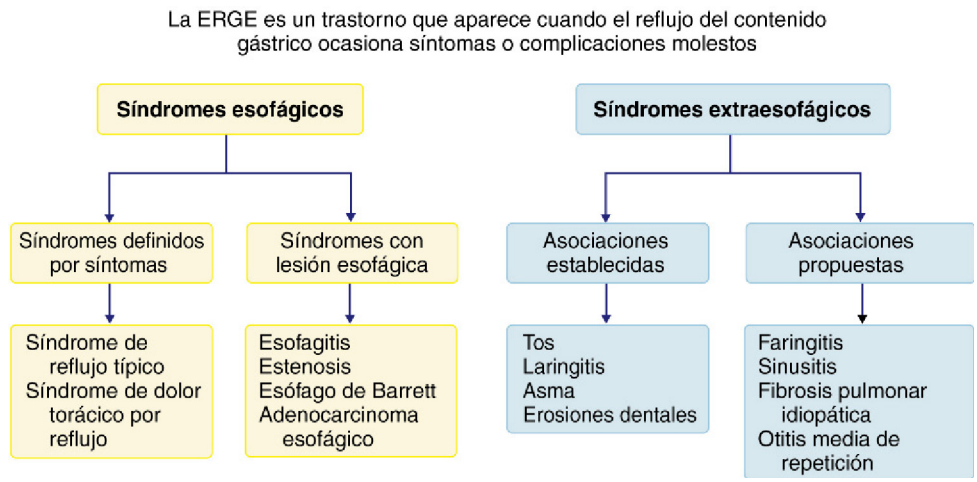

FIGURA 138-1. Clasificación de Montreal de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). (Tomado de Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-1920.)

booksmedicos.org

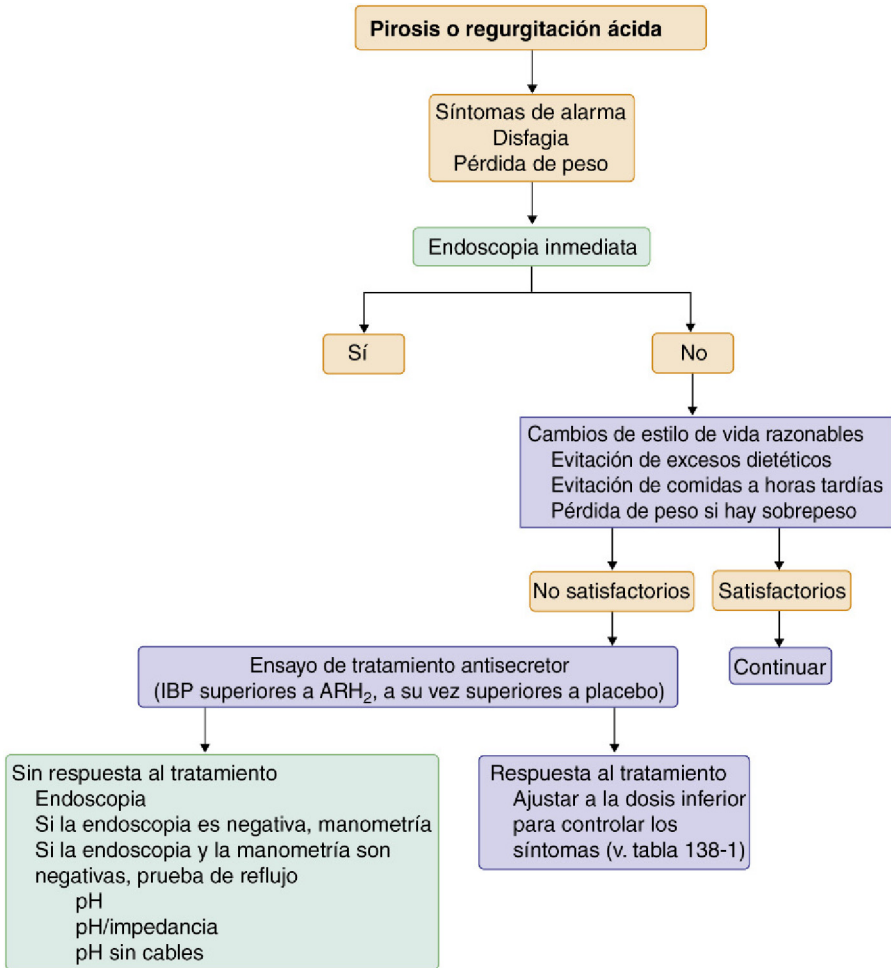

FIGURA 138-2. Algoritmo para el tratamiento de los síntomas de pirosis o regurgitación. La cirugía está indicada solo para pacientes que no toleran el tratamiento antisecretor o que presentan síntomas en curso, sobre todo regurgitación si se ha documentado reflujo. ARH_2 = antagonista de los receptores de histamina 2; IBP = inhibidor de la bomba de protones. (Basado en Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1392-1413.)

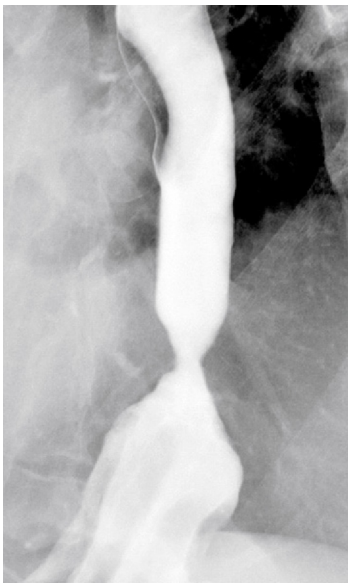

FIGURA 138-3. Tránsito baritado de una estenosis péptica. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

PRONÓSTICO

Los pacientes con ERGE en general responden bien a las medidas antirreflujo conservadoras y al tratamiento con IBP. Cuando es necesaria cirugía, el pronóstico suele ser excelente.

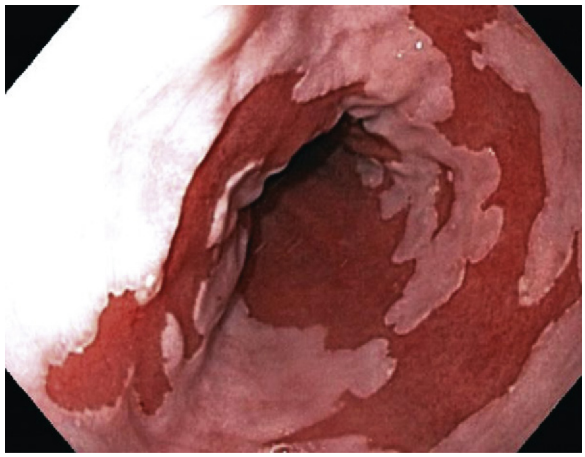

FIGURA 138-4. Aspecto endoscópico del esófago de Barrett. Obsérvese el aspecto blanquecino de la mucosa escamosa normal, desplazada por encima del final verdadero del esófago. La mucosa intermedia aparece de color rosa-salmón.

Estenosis pépticas

Las estenosis esofágicas son complicaciones reconocidas de la ERGE, en especial en pacientes de edad avanzada con síntomas de reflujo de larga duración, si bien los estudios basados en la población indican que la incidencia de las estenosis de nuevo desarrollo o recurrentes está disminuyendo. Se cree que las estenosis pépticas son consecuencia de una inflamación grave, que da lugar a fibrosis, formación de cicatrices, acortamiento esofágico y pérdida de la distensibilidad de la luz.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 138-1 FARMACOTERAPIA DE LOS TRASTORNOS ESOFÁGICOS

FÁRMACO	DOSIS
ANTIÁCIDOS: LÍQUIDOS (PARA TAMPONAR EL ÁCIDO Y AUMENTAR LA PEEI)	
Por ejemplo, antiácidos de magnesio-aluminio (capacidad de neutralización ácida, 25 mEq/5 ml)*	15 ml cuatro veces al día, 1 h después de las comidas y al acostarse, o según sea necesario
ALGINATO SÓDICO, BICARBONATO SÓDICO Y CARBONATO CÁLCICO (PARA REDUCIR EL REFLUJO MEDIANTE UNA BARRERA MECÁNICA Y TAMPONAR EL ÁCIDO)	
$Al(OH)_3$, $NaHCO_3$, trisilicato de Mg, ácido algínico	2-4 comprimidos cuatro veces al día y al acostarse o cuando sea necesario
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE H_2 (PARA REDUCIR LA SECRECIÓN DE ÁCIDO)	
Cimetidina	400 mg dos veces al día o 200 mg cuatro veces al día
Ranitidina	150 mg dos a cuatro veces al día o 10 ml cuatro veces al día; dosis de mantenimiento, 150 mg dos veces al día, 10 ml dos veces al día
Famotidina	20-40 mg dos veces al día o 2,5-5 ml dos veces al día
Nizatidina	150 mg dos veces al día
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (PARA REDUCIR LA SECRECIÓN DE ÁCIDO Y EL VOLUMEN GÁSTRICO)†	
Omeprazol	20 mg/día; dosis de mantenimiento, 20 mg/día
Lansoprazol	15-30 mg/día; dosis de mantenimiento, 15 mg/día
Pantoprazol	40 mg/día; dosis de mantenimiento, 40 mg/día
Rabeprazol	20 mg/día; dosis de mantenimiento, 10-20 mg/día
Esomeprazol	20-40 mg/día; dosis de mantenimiento, 20 mg/día
Dexlansoprazol	30-60 mg/día; dosis de mantenimiento, 30 mg/día

*Los pacientes con reflujo no suelen ser hipersecretores de ácido gástrico, por lo que las dosis terapéuticas de antiácidos se basan en su capacidad (normal) para tamponar una tasa de secreción ácida basal aproximada de entre 1 y 7 mEq/h (media, 2 mEq/h) y unas tasas de secreción ácida máxima estimulada por las comidas de entre 10 y 60 mEq/h (media, 30 mEq/h).
†El tratamiento con dosis elevadas consiste en la administración dos veces al día de la dosis diaria habitual.
PEEI = presión del esfínter esofágico inferior.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas característicos son disfagia para sólidos, con o sin antecedentes de síntomas de pirosis o regurgitación de ácido. Las estenosis pueden diagnosticarse mediante tránsito baritado o endoscopia alta, si bien las esofagografías con bario (v. fig. 138-3) presentan una mayor sensibilidad en la detección de lesiones sutiles, en especial si se realizan con un medio de provocación sólido, como una píldora impregnada de bario. Sin embargo, las estenosis pépticas deben ser diferenciadas de otras muchas causas de estrechamiento luminal, como pastillas, intubación con sonda nasogástrica previa, neoplasia, infección, radiación, anastomosis quirúrgica, algunas enfermedades sistémicas, sustancias cáusticas y compresión extrínseca. Como consecuencia de ello, la biopsia endoscópica y la citología son fundamentales en la diferenciación de las causas benignas y malignas de estenosis.

TRATAMIENTO

Tto

La dilatación endoscópica, que continúa siendo la base del tratamiento, ha de realizarse de manera gradual hasta conseguir un diámetro luminal que sea lo suficientemente amplio para aliviar los síntomas, en general de 13 mm o superior. Una vez efectuada la dilatación, se debe administrar tratamiento crónico con IBP (v. tabla 138-1). Para estenosis pépticas recalcitrantes, la inyección de triamcinolona en la estenosis ofrece mejores resultados que la inyección de placebo en pacientes tratados mediante dilatación con balón y posterior administración de IBP.[A4]

PRONÓSTICO

La dilatación endoscópica suele aliviar los síntomas, aunque en una minoría significativa de pacientes es necesario realizarla de forma repetida.

Esófago de Barrett

El esófago de Barrett, trastorno adquirido que es consecuencia de una lesión grave de la mucosa esofágica, consiste en un cambio metaplásico en el revestimiento del esófago distal, donde el epitelio escamoso es reemplazado por epitelio cilíndrico.[6] La alteración tendría escasa importancia de no ser por su reconocida asociación con el adenocarcinoma de esófago (cap. 192). No obstante, el riesgo de cáncer en pacientes con esófago de Barrett es bajo.[7]

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que el esófago de Barrett está presente en el 5-15% de los pacientes que se someten a endoscopia para evaluar los síntomas de ERGE. Los estudios de población sugieren que la prevalencia del esófago de Barrett es del 1,3-1,6%, si bien el 45% de los pacientes afectados no presentan síntomas de reflujo. Se trata de una enfermedad que afecta predominantemente a hombres de raza blanca de mediana edad, si bien el 25% de los casos se dan en mujeres o en personas de menos de 50 años. La prevalencia del esófago de Barrett aumenta hasta alcanzar una meseta entre la séptima y la novena décadas de vida. Entre los factores de riesgo se cuentan los episodios frecuentes y prolongados de reflujo, el tabaquismo, el sexo masculino, la edad avanzada y la obesidad masculina de patrón central.

BIOPATOLOGÍA

El esófago de Barrett se produce como consecuencia de una lesión grave de la mucosa esofágica. De manera característica, el esófago se expone a una mayor cantidad de ácido, de acuerdo con la monitorización del pH durante 24 h, y de bilis; y estos pacientes casi siempre tienen hernia de hiato, típicamente más larga y asociada a mayores defectos que los observados en pacientes con esófago de Barrett sin hernia. No obstante, no está clara la razón por la que algunos pacientes con ERGE desarrollan esófago de Barrett y otros no, ni tampoco cuál es la célula de origen de la metaplasia cilíndrica. Los posibles motivos son la desdiferenciación de epitelio escamoso en epitelio cilíndrico o la estimulación de células madre, de la capa basal del epitelio esofágico, de glándulas submucosas esofágicas, células madre embrionarias residuales o de médula ósea. El factor de transcripción CDX2, que puede inducirse por el ácido y las sales biliares, parece desempeñar una misión en la aparición del epitelio cilíndrico en la porción distal del esófago y la unión gastroesofágica. Un pequeño grupo de pacientes muestra una predisposición hereditaria hacia el esófago de Barrett, aunque se desconoce la genética de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo de síntomas de reflujo a edad temprana, el incremento de la duración de los síntomas de reflujo, la mayor gravedad de los síntomas de reflujo nocturno y los antecedentes de complicaciones de la ERGE, como esofagitis, ulceración, estenosis y hemorragia, aumentan la probabilidad de padecer esófago de Barrett. Sin embargo, los pacientes que lo padecen son difíciles de distinguir clínicamente de los que presentan ERGE no complicada por esófago con revestimiento cilíndrico. Paradójicamente, los pacientes con esófago de Barrett pueden experimentar deterioro de la sensibilidad a la perfusión de ácido esofágico en comparación con los afectados por ERGE no complicada.

DIAGNÓSTICO

Endoscópicamente, el esófago de Barrett se caracteriza por el desplazamiento de la unión escamocilíndrica, que pasa a ser proximal a la unión gastroesofágica, definida como borde proximal de los pliegues gástricos (v. fig. 138-4). El diagnóstico se establece cuando una biopsia determina que la unión escamocilíndrica está desplazada en sentido proximal a la unión gastroesofágica y si se detecta metaplasia intestinal, caracterizada en parte por la presencia de células caliciformes que contienen mucina.

La unión precisa entre el estómago y el esófago puede resultar difícil de determinar en la endoscopia, por presencia de hernia de hiato o inflamación o por la naturaleza dinámica de la propia unión gastroesofágica. Si la unión escamocilíndrica está por encima del nivel de la unión gastroesofágica según se define por el borde proximal de los pliegues gástricos, es necesario obtener muestras de biopsia para confirmar la presencia de metaplasia cilíndrica.

La metaplasia intestinal o de epitelio cilíndrico puede observarse en el cardias de personas sanas y también en las afectadas por enfermedad por reflujo crónica, y la prevalencia de la misma en una unión gastroesofágica de aspecto normal varía entre el 5 y el 36%. Se han referido displasia y riesgo aumentado de carcinoma en pacientes con metaplasia intestinal de la unión gastroesofágica o del cardias, aunque la magnitud de dicho riesgo parece ser menor que la registrada en el esófago de Barrett.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes diagnosticados de esófago de Barrett requieren endoscopias de control a intervalos regulares (fig. 138-5). Es habitual que estos pacientes estén preocupados por el riesgo de cáncer, que suelen sobreestimar; además, deben hacer frente a elevadas primas para contratar seguros de vida y pueden recibir información contradictoria sobre el mejor modo de tratar el trastorno que padecen.

booksmedicos.org

Los IBP (v. tabla 138-1), que son la base del tratamiento médico del esófago de Barrett, alivian notablemente los síntomas y curan la esofagitis. No obstante, estos fármacos no producen más que una ligera regresión de la histología de Barrett, posiblemente porque el alivio de los síntomas de reflujo no es necesariamente equivalente a la normalización de la exposición al ácido esofágico. De hecho, la exposición a ácido anómala persiste en aproximadamente el 25% de los casos de esófago de Barrett, aunque tomen IBP dos veces al día. La importancia del control completo de la exposición a ácido en pacientes con esófago de Barrett no se conoce, si bien los datos indican que un tratamiento eficaz protege frente a la aparición del cáncer.[8] La cirugía antirreflujo alivia los síntomas de ERGE y las indicaciones quirúrgicas son las mismas que las de los enfermos de ERGE sin esófago de Barrett. Sin embargo, la cirugía no debe contemplarse como el medio mejor de prevención del cáncer.

Las actuales directrices prácticas, basadas en datos observacionales, recomiendan la vigilancia endoscópica de los pacientes con esófago de Barrett documentado, con la finalidad de detectar la displasia y el cáncer en un estadio precoz y potencialmente curable.[9] Antes de incorporarse a un programa de vigilancia, los pacientes han de ser asesorados sobre los posibles riesgos y beneficios, entre los que se cuentan las limitaciones de la endoscopia de vigilancia y la importancia de cumplir con los intervalos de control adecuados. Otras consideraciones son la edad, la probabilidad de supervivencia a 5 años y la capacidad de tolerar las intervenciones endoscópicas y quirúrgicas para el tratamiento precoz del adenocarcinoma esofágico.

Una vez que se ha controlado la inflamación inducida por la ERGE mediante tratamiento antisecretor, deben obtenerse biopsias sistemáticas de cuatro cuadrantes a intervalos de 2 cm a lo largo de toda la longitud del segmento de Barrett. Las zonas de la mucosa con anomalías histológicas, en especial en un contexto de displasia de grado alto, deben ser resecadas endoscópicamente. Los intervalos de vigilancia, que dependen de la presencia y el grado de displasia, se basan en un conocimiento limitado de la biología del adenocarcinoma esofágico. Los pacientes sin displasia precisan vigilancia cada 3-5 años después de un estudio inicial negativo. Si se detecta una displasia de bajo grado, el diagnóstico deberá confirmarlo, en primer lugar, un anatomopatólogo experto en este campo, dada la enorme variabilidad en la interpretación de estas biopsias por unos observadores y otros. Una vez confirmada, se aconseja tratamiento intensivo con inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 138-1) para reducir la inflamación y la regeneración, que podría dificultar la interpretación anatomopatológica. Luego, se planifica una nueva endoscopia a los 6 meses del diagnóstico inicial. Si se confirma la displasia de bajo grado, las opciones pasan por una vigilancia cada 6 a 12 meses o la ablación con radiofrecuencia, si bien esta última reduce significativamente el riesgo de evolución hacia una displasia de alto grado o adenocarcinoma durante los 3 años siguientes.[A5]

Si se encuentra una displasia de alto grado, el diagnóstico deberá confirmarlo un anatomopatólogo gastrointestinal experto independiente. Si se confirma la displasia de alto grado, en lugar de la cirugía o de la vigilancia continuada, hoy se recomienda la terapia de ablación endoscópica con ablación por radiofrecuencia, la resección endoscópica de la mucosa o una combinación de ambas.[A6,A7] Ante una displasia de alto grado con anomalías visibles se aconseja la resección endoscópica de la mucosa para el diagnóstico y la estadificación óptimos.[10] La cirugía (esofagectomía) se reserva solo para los pacientes que no responden a la ablación endoscópica.

PRONÓSTICO

El riesgo de que un paciente con esófago de Barrett desarrolle un adenocarcinoma de esófago se estima, en la actualidad, en un 0,1 a un 0,3% al año;[11] por eso, la mayoría de estos casos jamás llega a sufrir un adenocarcinoma de esófago, sino que fallece por otras causas. Los datos observacionales indican que el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos y las estatinas se asocian a un riesgo reducido de progresión neoplásica, pero no hay ningún dato de estudios clínicos que respalde su uso sistemático.

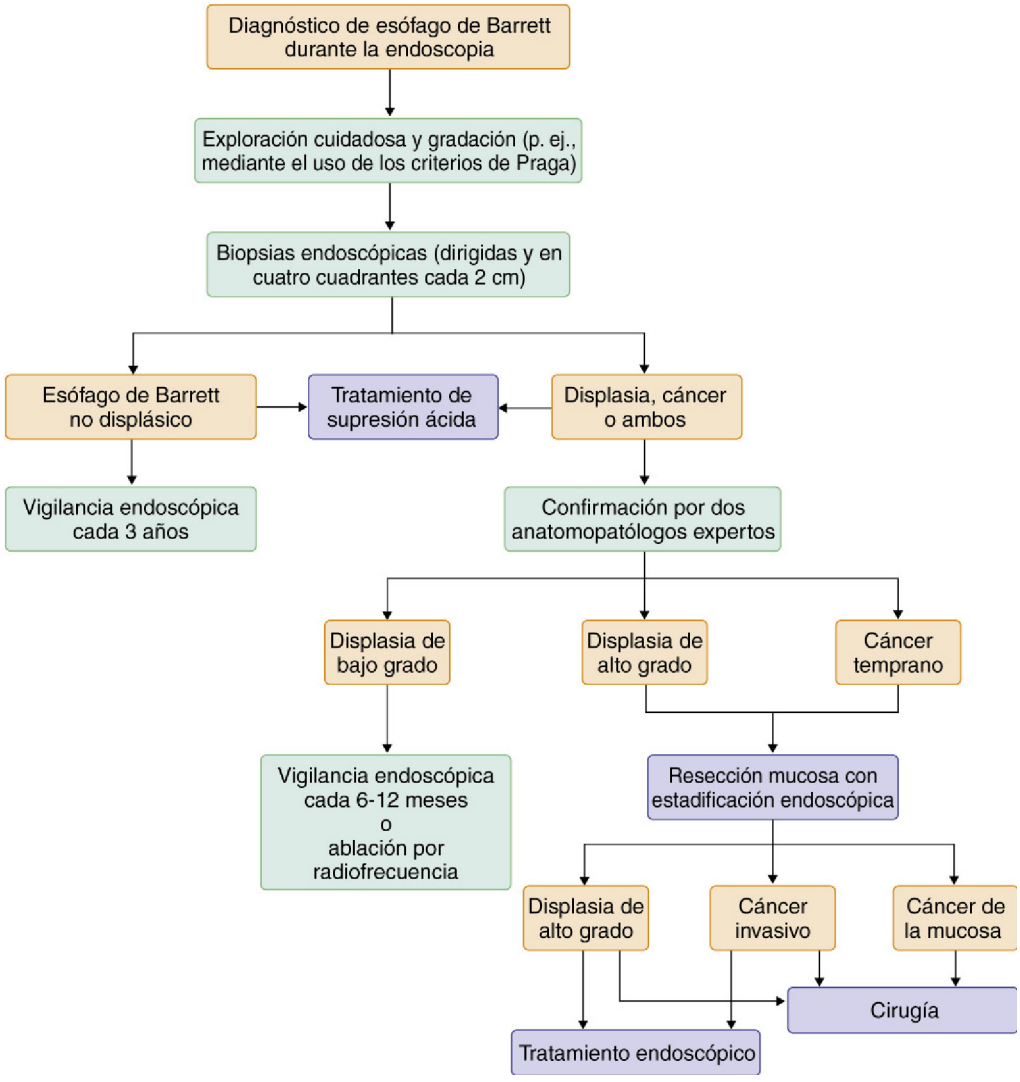

FIGURA 138-5. Algoritmo de tratamiento propuesto para pacientes con esófago de Barrett. (Tomado de Sharma P. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2009;361:2548-2556, Fig. 3).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ESOFAGITIS

Esofagitis eosinofílica

La esofagitis eosinofílica probablemente es causada por una respuesta inmunitaria o antigénica aberrante a alimentos y aeroalérgenos que inducen inflamación crónica de la mucosa esofágica.[12] La enfermedad es más frecuente en niños y adolescentes, aunque los adultos también resultan afectados. En ocasiones los pacientes tienen antecedentes personales y familiares de otros trastornos alérgicos. La existencia de perfiles genéticos anómalos en casi el 50% de los niños afectados por este trastorno sugiere una posible predisposición genética.[13]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los niños se presentan con síntomas de dispepsia, mientras que los adultos exhiben una presentación con disfagia para alimentos sólidos, impactación de alimento o dolor torácico. El síndrome de Boerhaave (v. más adelante) también puede ocurrir en esta enfermedad. El diagnóstico se establece por los signos clásicos en la endoscopia, como los surcos lineales, los exudados blancos y la presencia de varios anillos (fig. 138-6), junto con biopsias que demuestren un infiltrado eosinofílico (tabla 138-2) en ausencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Las modalidades de tratamiento de la esofagitis eosinofílica alérgica consisten en las dietas de eliminación,[A8] 2 meses de corticoides tópicos, como fluticasona deglutida (440-880 μg dos veces al día) o suspensión de budesonida (p. ej., 1 mg dos veces al día durante 15 días, seguido de 0,25 mg dos veces al día)[A9] u, ocasionalmente, en un ciclo de 1 mes con corticoides sistémicos (p. ej., prednisona, comenzando con 40 mg y reduciéndola de forma gradual a continuación). Los pacientes también pueden someterse a una evaluación formal de alergias (cap. 249) para identificar posibles alérgenos alimentarios y evitar su consumo. Otra opción consiste en proceder a instaurar una dieta con eliminación empírica de 6 alimentos, a saber, proteína de leche de vaca, soja, trigo, huevo, cacahuetes y otros frutos secos y marisco. Se puede administrar una dieta elemental si la enfermedad es grave, sobre todo en la infancia. Casi todos los pacientes evolucionan bien después del tratamiento, pero se sigue desconociendo la modalidad óptima de tratamiento crónico.

Esofagitis inducida por pastillas

Las pastillas (tabla 138-3) pueden causar lesiones esofágicas al producir una solución ácida cáustica (p. ej., ácido ascórbico y sulfato ferroso) o una solución alcalina cáustica (p. ej., alendronato, pilas de botón ingeridas accidentalmente), al poner una solución hiperosmolar en contacto con la mucosa esofágica (p. ej., cloruro potásico) o al inducir toxicidad farmacológica directa sobre la mucosa esofágica (p. ej., tetraciclina). Dado que el contacto prolongado es una parte esencial del desarrollo de lesión, entre los factores que predisponen a la esofagitis inducida por pastillas se cuentan barreras anatómicas tales como las estenosis, un cayado aórtico prominente que comprima el esófago o una ingestión inadecuada de la pastilla por falta de ingestión de líquido o por postura inapropiada (p. ej., por tumbarse inmediatamente después de tomarla). Los fármacos que producen este trastorno con mayor frecuencia son las tetraciclinas y sus derivados, aunque también están implicados otros como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los bisfosfonatos, el sulfato ferroso, la quinidina y el cloruro potásico.

Los pacientes suelen referir odinofagia grave de inicio agudo. Los hallazgos radiográficos o endoscópicos pueden ser una úlcera definida o una esofagitis difusa. En general el tratamiento es de soporte, con suspensión de la medicación hasta que la lesión remita. Aunque habitualmente se recomienda tratamiento de supresión ácida, no existen pruebas concluyentes de su efecto beneficioso. Los pacientes han de recibir instrucciones detalladas para que eviten tumbarse inmediatamente después de tomar los medicamentos y para que los tomen con una cantidad idónea de líquido, a fin de evitar este tipo de lesión. En ocasiones poco frecuentes, la lesión inducida por pastillas produce estenosis e incluso fístulas.

Lesión cáustica

Las lesiones esofágicas cáusticas, de efectos potencialmente devastadores, pueden ser producidas por soluciones alcalinas, como la de hidróxido sódico, o por soluciones fuertemente ácidas, como la de ácido sulfúrico. Los productos más comunes que contienen este tipo de sustancias son los limpiadores, domésticos o industriales, aunque las sustancias corrosivas también están presentes en suavizantes de pelo, limpiadores de hornos e inodoros y pilas de botón. Los pacientes han de ser sometidos a endoscopia de urgencia para determinar el grado de la lesión, lo que ayuda a establecer el pronóstico a largo plazo. No existen evidencias concluyentes que apoyen el uso de esteroides o antibióticos. Numerosos pacientes en los que se producen este tipo de lesiones padecen enfermedad a lo largo del resto de su vida, con estenosis crónicas que requieren dilataciones frecuentes e incluso reconstrucción esofágica. En pacientes con lesión inicial grave aumenta de modo considerable el riesgo de cáncer esofágico.



FIGURA 138-6. Aspecto endoscópico ondulado (anillado) del esófago en la esofagitis eosinofílica.

TABLA 138-2 DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

- Síntomas clínicos de disfunción esofágica
- Al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento
- Ausencia de respuesta en dosis elevadas de inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 138-1) o monitorización de pH normal del esófago distal

TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS

Disfunción orofaríngea

Los músculos cricofaríngeo o constrictor faríngeo inferior están formados por músculo estriado e inervados por neuronas motoras superiores, el tronco del encéfalo y la corteza cerebral. Los trastornos primarios tanto miopáticos como neuropáticos pueden dar lugar a disfunción. La causa neurológica de disfagia orofaríngea es el accidente cerebrovascular (cap. 407). Otros trastornos neuropáticos que también afectan a la función son la miastenia grave (cap. 422), los tumores del tronco del encéfalo (cap. 189), la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 419), la enfermedad de Parkinson (cap. 409), la enfermedad de Alzheimer (cap. 402), el síndrome pospolio (cap. 379), el síndrome de Guillain-Barré (cap. 420) y el botulismo (cap. 296). Los trastornos miogénicos que causan disfunción comprenden síndromes paraneoplásicos mediados por anticuerpos (cap. 179), enfermedad tiroidea (cap. 226), miopatías primarias (cap. 421), como la dermatomiositis y la miositis con cuerpos de inclusión, y fármacos que producen miopatías, como las estatinas y la amiodarona.

Los pacientes con anomalías orofaríngeas experimentan disfagia, a menudo acompañada de tos, ronquera y neumonía por aspiración. El tratamiento se centra en la causa miopática o neurológica subyacente y terapia para la deglución, si bien el pronóstico a menudo es malo, debido a las limitadas opciones terapéuticas.

Acalasia

La acalasia, que es el prototipo de enfermedad de la motilidad esofágica, se caracteriza por la relajación insuficiente del esfínter esofágico inferior acompañada de la pérdida del peristaltismo esofágico.[14]

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La acalasia se puede registrar en pacientes de prácticamente cualquier edad, de lactantes a nonagenarios, aunque en general es más habitual que se presente entre los 30 y los 60 años. La prevalencia en EE. UU. es de 10 por 100.000, y es igual la distribución por razas y sexos. La fisiología de la acalasia revela muy probablemente una plexopatía mientérica de mediación autoinmunitaria en el esfínter esofágico inferior y una neuropatía generalizada en el cuerpo esofágico. El episodio desencadenante no se conoce con precisión, aunque se piensa en una posible causa viral. La lesión del esfínter esofágico inferior da lugar a un déficit selectivo relativo del óxido nítrico. Ante esta pérdida del principal neurotransmisor inhibidor funcional, el esfínter pierde su capacidad de relajación. El proceso neuroquímico que conduce al aperistaltismo no se conoce con precisión.

booksmedicos.org

TABLA 138-3 MEDICAMENTOS HABITUALMENTE ASOCIADOS A ESOFAGITIS O LESIÓN ESOFÁGICA

ANTIBIÓTICOS
Tetraciclina
Doxiciclina
Clindamicina
Penicilina
Rifampicina
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS
Ácido acetilsalicílico
Naproxeno
Ibuprofeno
ANTIVIRALES
Zalcitabina
Zidovudina
Nelfinavir
BISFOSFONATOS
Alendronato
Etidronato
Pamidronato
QUIMIOTERÁPICOS
Dactinomicina
Bleomicina
Citarabina
Daunorubicina
5-fluorouracilo
Metotrexato
Vincristina
OTROS FÁRMACOS
Quinidina
Cloruro potásico
Sulfato ferroso
Ácido ascórbico
Complejos multivitamínicos
Teofilina

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas característicos de la acalasia son disfagia con sólidos y líquidos, regurgitación y dolor torácico. Algunos pacientes presentan síntomas más sutiles, como pirosis, probablemente causada por estasis esofágica del contenido alimentario ácido, pérdida de peso y neumonía por aspiración. En tal contexto, el diagnóstico suele retrasarse.

El diagnóstico de acalasia se basa en la manometría esofágica y el tránsito baritado. La apariencia radiográfica clásica es la dilatación esofágica, con estasis de material de contraste y aspecto de «pico de loro» del esfínter esofágico inferior (fig. 138-7).[15] La manometría identifica presiones residuales elevadas en el esfínter esofágico inferior y contracciones simultáneas o ausencia completa de contracciones peristálticas. Se está estudiando si los sistemas de clasificación basados en los hallazgos manométricos predicen la respuesta. Se recomienda la realización de endoscopia para descartar causas secundarias de acalasia, como cáncer en la unión gastroesofágica. En ocasiones los pacientes se presentan con esófago masivamente dilatado y con una significativa retención de alimento. Radiográficamente, estos pacientes desarrollan un esófago «sigmoideo», similar en la placa a la imagen del colon sigmoide.

La acalasia puede ser una presentación paraneoplásica de ciertas neoplasias malignas, y, en particular, del carcinoma pulmonar de células pequeñas (cap. 191). En estos pacientes, el tumor produce anticuerpos antineuronales (anti-Hu) que median la plexopatía del esfínter esofágico inferior y que dan lugar a un síndrome idéntico a la acalasia primaria. Algunos tumores, como el cáncer gástrico proximal, pueden metastatizar o extenderse directamente al esfínter esofágico inferior, produciendo un cuadro similar al de la acalasia, posiblemente debido a compresión extrínseca o infiltración tumoral.

TRATAMIENTO

Tto

Las opciones terapéuticas para reducir la obstrucción funcional al nivel del esfínter esofágico inferior incluyen inyección intraesfinteriana de toxina botulínica, dilatación neumática y miotomía quirúrgica. La inyección de toxina botulínica durante la endoscopia reduce los síntomas y mejora el vaciamiento en hasta el 90% de los pacientes. Dado que es característico que los síntomas recidiven pasados entre 6 y 24 meses, este tratamiento es más adecuado para pacientes que no son candidatos a otros abordajes más definitivos o para confirmar el diagnóstico de acalasia cuando los criterios clínicos, radiográficos o manométricos no son concluyentes.

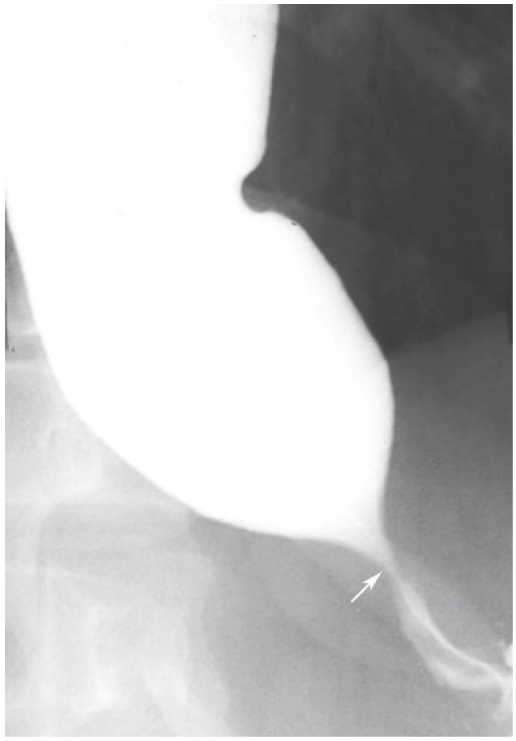

FIGURA 138-7. Esofagografía de un paciente con acalasia idiopática. Obsérvese el esófago dilatado con nivel hidroaéreo y ahusamiento gradual que da lugar a una deformidad «en pico de loro» en el área del esfínter esofágico inferior. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

En la dilatación neumática, un balón neumático de 30-40 mm se inserta radioscópicamente en la luz del esfínter esofágico inferior. A continuación el balón se infla para desgarrar las fibras musculares de dicho esfínter. En general, una dilatación neumática consigue una remisión de los síntomas de 5 años de duración en el 70% de los pacientes, mientras que 3 dilataciones resultan satisfactorias en el 90% de los pacientes. El inconveniente de esta intervención es el riesgo de perforación, que se produce en el 2% de los pacientes, incluso si es realizada por personal experimentado.

Un tercer abordaje es la miotomía de Heller, que actualmente se suele realizar por laparoscopia. Esta miotomía larga comienza al menos 2 cm por debajo del esfínter esofágico inferior y se extiende hasta unos 6 cm por encima del esfínter. Se procede a realizar una fundoplicatura laxa para prevenir el reflujo gastroesofágico. La tasa de éxito a 5 años se sitúa en torno al 90%. Los estudios controlados y aleatorizados indican que la dilatación neumática o la miotomía de Heller ofrecen resultados clínicos comparables a lo largo de 2 años.[A10]

La nueva técnica endoscópica conocida como miotomía endoscópica por vía oral (denominada POEM) es una alternativa a la miotomía laparoscópica.[16] Los resultados preliminares son alentadores, pero esta técnica aún no se ha incorporado a la práctica clínica.

En pacientes con dilatación masiva, la disfunción esofágica puede justificar una esofagectomía total, ante el riesgo de presentación de síntomas de potencial riesgo vital como pérdida de peso continuada, neumonía por aspiración continuada o compresión traqueal. En pacientes con un síndrome paraneoplásico subyacente, el tratamiento del tumor puede contribuir a mejorar el cuadro. En estos casos se ha empleado toxina botulínica, con resultados positivos en casos aislados.

PRONÓSTICO

Ninguno de los abordajes es curativo y todos los disponibles son paliativos. Los síntomas recurrentes pueden relacionarse con miotomía incompleta, hernia o fallo de la fundoplicatura, estenosis esofágicas, esófago de Barrett o con la simple evolución natural de la enfermedad. Los pacientes con acalasia también presentan predisposición a padecer carcinoma epidermoide de esófago, aunque la evidencia actual no respalda el cribado del cáncer.

Espasmo esofágico difuso

El espasmo esofágico difuso se registra en menos del 5% de los pacientes sometidos a manometría para tratamiento de síntomas de dolor torácico, disfagia o ambos. La fisiopatología del espasmo esofágico difuso no se conoce con precisión, aunque se sabe que una carencia de óxido nítrico en el cuerpo esofágico puede dar lugar a pérdida del control del peristaltismo esofágico, a presiones elevadas y a contracciones de velocidad rápida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

De forma característica, los pacientes presentan síntomas de dolor torácico intermitente (cap. 137), disfagia o ambos. En la ecografía endoscópica, es posible que los pacientes muestren engrosamiento de las capas musculares circular y longitudinal. Desde el punto de vista manométrico, el espasmo esofágico difuso se define como contracciones rápidas y prematuras en al menos el 20% del total de degluciones, acompañadas de un peristaltismo normal. Radiográficamente, este espasmo se caracteriza por la presencia de un esófago «en sacacorchos» con múltiples contracciones simultáneas que obstruyen la luz (fig. 138-8).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de los pacientes afectados por esta enfermedad supone un desafío, ya que en los ensayos clínicos realizados no se ha constatado la existencia de ningún tratamiento eficaz. Se puede probar un tratamiento empírico con fármacos que relajen el músculo liso o aumenten el contenido de óxido nítrico, como la hiosciamina (0,125 mg por vía sublingual), los antagonistas de los canales del calcio (nifedipino, 10 mg por vía sublingual), la nitroglicerina (0,3 mg por vía sublingual) y el sildenafilo (50 mg por vía oral). La inyección de toxina botulínica en el cuerpo esofágico ha arrojado resultados contradictorios. Los antidepresivos, en especial los tricíclicos en dosis bajas (p. ej., imipramina, 10-50 mg antes de acostarse), han obtenido algunos resultados satisfactorios. Para pacientes con disfagia, las opciones en lo que respecta al esfínter incluyen inyección de toxina botulínica y dilatación neumática, mientras que la cirugía no está indicada, a no ser que haya evidencia de acalasia. En general, estos trastornos son complejos de tratar, pero no suponen un riesgo vital para el paciente.

Otros trastornos de la motilidad

El esófago en martillo neumático y el peristaltismo hipertensivo son diagnósticos manométricos recién descritos que corresponden al antiguo esófago en cascanueces. Ambos se caracterizan por contracciones peristálticas de gran amplitud y poseen un significado clínico incierto. A menudo merece la pena el tratamiento antisecretor con inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 138-1).

El esfínter esofágico inferior hipertensivo posee un significado desconocido y su relajación aislada e incompleta podría representar una variante de acalasia, que debería tratarse como tal si el enfermo presenta disfagia. Todo paciente con datos manométricos de contracciones de baja amplitud, ausencia de contracciones o contracciones con pausas importantes muestra un peristaltismo débil, como es habitual en los casos de ERGE grave.

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES

Barras del cricofaríngeo

Una barra del cricofaríngeo, que es causada por una impresión prominente del músculo cricofaríngeo, es reflejo de la incapacidad para relajar al máximo el esfínter esofágico superior durante el flujo de bario, con descenso sostenido de la distensibilidad. La disminución de la superficie transversal de dicho esfínter probablemente es causada por fibrosis. Este trastorno puede ser asintomático o ir acompañado de síntomas de disfagia orofaríngea con alimentos sólidos. El tratamiento de los pacientes sintomáticos suele ser quirúrgico y la respuesta es, en general, excelente.

Divertículos esofágicos

Los divertículos esofágicos se encuentran en menos del 1% de los estudios radiográficos gastrointestinales y son responsables de menos del 5% de los casos de disfagia. Pueden presentarse en tres localizaciones: por encima del esfínter esofágico superior, en el esófago medio y por encima del esfínter esofágico inferior.

El *divertículo de Zenker* es una bolsa que protruye en sentido posterior sobre el esfínter esofágico superior (fig. 138-9). Esta protrusión se produce a través de una región triangular conocida como triángulo de Killian, limitada por encima por fibras del músculo constrictor inferior y, por debajo, por el músculo cricofaríngeo. Se cree que es causado por aumento de la presión hipofaríngea resultante de una reducción de la distensibilidad y del deterioro del mecanismo de apertura del esfínter esofágico superior. Los divertículos pequeños pueden ser asintomáticos, aunque el aumento de su tamaño se asocia a sensación de globo faríngeo, disfagia para sólidos y líquidos, regurgitación de alimento no digerido, halitosis y aspiración. Aunque los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento, cuando hay síntomas está indicada la cirugía abierta o endoscópica. Tras la cirugía, el pronóstico es excelente.

Los *divertículos medioesofágicos,* que son evaginaciones focales en la mitad del esófago, se cree que están relacionados con alguna anomalía subyacente de la motilidad esofágica. Una tuberculosis previa podría explicar estos divertículos. Entre sus síntomas característicos cabe mencionar la disfagia, con o sin regurgitación, y el diagnóstico se suele establecer mediante radiografía con contraste de bario. La diverticulectomía con miotomía se reserva para pacientes sintomáticos.



FIGURA 138-8. Esofagografía con contraste de bario que muestra un esófago «en sacacorchos» en un paciente con espasmo esofágico difuso. El paciente presentaba disfagia, dolor torácico y hallazgos endoscópicos normales. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

Los *divertículos epifrénicos* son hernias en la mucosa y la submucosa que se forman a través de las capas musculares en los 10 cm distales del esófago. Normalmente son causados por obstrucción funcional del esfínter esofágico inferior inducida por anomalías subyacentes de la motilidad esofágica, como acalasia o espasmo esofágico difuso, pero también puede estar asociada a obstrucción mecánica, producida por un leiomioma, cirugía previa, estenosis, tumor estenosante o membranas. Los divertículos epifrénicos pueden ser asintomáticos o producir disfagia, regurgitación, odinofagia, dolor torácico, pirosis o aspiración. El diagnóstico se establece tradicionalmente mediante radiografía con contraste de bario (fig. 138-10), aunque se recomienda la endoscopia para descartar una posible causa estructural de obstrucción, y la manometría para evaluar las anomalías de la motilidad subyacentes. Los pacientes asintomáticos no necesitan tratamiento; en cambio, los sintomáticos responden bien a diverticulectomía quirúrgica, reparación del defecto de la pared esofágica y alivio de la obstrucción subyacente, generalmente mediante miotomía y fundoplicatura parcial.

Anillos y membranas

Los anillos esofágicos son áreas concéntricas de estrechamiento, generalmente en el esófago distal. El *anillo de Schatzki* (fig. 138-11) es un estrechamiento fino, fijo, circular y de tipo membranoso que se forma en la unión gastroesofágica, generalmente en el borde proximal de una hernia de hiato. Su causa puede ser congénita, secundaria a un pliegue de mucosa redundante o bien estar relacionada con reflujo gastroesofágico. Es característico que se desarrollen síntomas cuando el anillo da lugar a una luz de 13 mm de diámetro o menos. Los síntomas clásicos son la disfagia y la impactación de alimentos sólidos. La mejor técnica diagnóstica es la radiografía con contraste de bario, en especial para anillos de más de 13 mm de diámetro que pueden haber pasado desapercibidos en la endoscopia. El tratamiento se basa en el uso de dilatadores de calibre grande, de al menos 18 mm de diámetro. La administración a largo plazo de IBP (v. tabla 138-1) puede prevenir las recidivas. La mayoría de los pacientes sufren recidivas si se procede solo a dilatación.

Los *anillos musculares* que se localizan varios centímetros por encima de la unión escamocilíndrica están compuestos de mucosa, submucosa y músculo. El tránsito baritado y la endoscopia ponen de manifiesto una constricción focal de diámetro variable. El tratamiento óptimo es objeto de controversia. La dilatación solamente produce un alivio temporal y otros posibles abordajes son la inyección de toxina botulínica y la administración de anticolinérgicos.

Las *membranas esofágicas* son áreas membranosas excéntricas finas de estrechamiento, que pueden aparecer en cualquier parte del esófago, aunque son más frecuentes en la región proximal del mismo (fig. 138-12). La patogenia de las membranas no se conoce, si bien se asocian a diversas enfermedades sistémicas, tales como trastornos cutáneos ampollosos, enfermedad del injerto contra el huésped crónica y anemia ferropénica.

Hernia de hiato

La hernia de hiato se produce por herniación de elementos de la cavidad abdominal a través del hiato diafragmático. La hernia deslizante, o de tipo I, en la que la unión gastroesofágica se desplaza por encima del hiato, es la más común. Las hernias de hiato de tipo I no suelen asociarse a síntomas o producen pirosis o regurgitación ácida. El tratamiento es el mismo que el de la ERGE.

booksmedicos.org

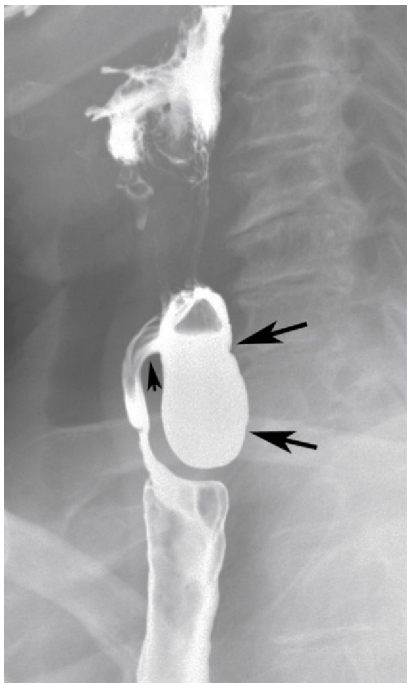

FIGURA 138-9. Radiografía baritada del divertículo de Zenker *(flecha)* y el cricofaríngeo *(punta de flecha)*. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

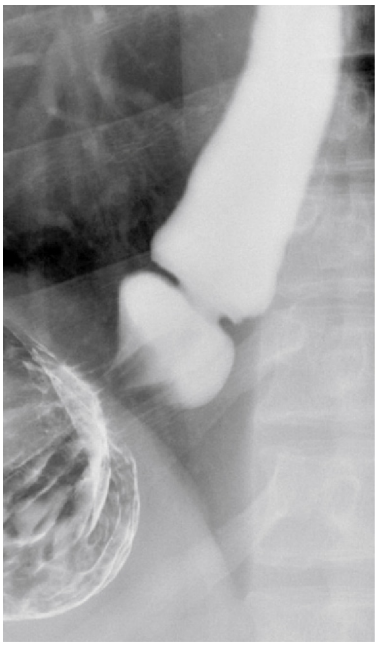

FIGURA 138-11. Tránsito baritado de un anillo de Schatzki. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

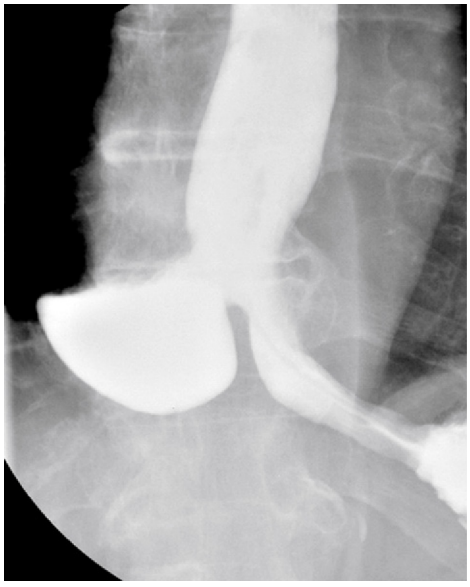

FIGURA 138-10. Tránsito baritado de un divertículo epifrénico esofágico. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)



FIGURA 138-12. Tránsito baritado de una membrana esofágica. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

En la hernia de tipo II, o paraesofágica verdadera, que es infrecuente, la unión gastroesofágica está en su localización normal, pero el fondo y partes de la curvatura mayor del estómago se hernian hacia el mediastino a lo largo del esófago. En la hernia de tipo III o paraesofágica mixta, la unión gastroesofágica y una parte significativa del estómago se hernian hacia el mediastino. Los dos tipos de hernias paraesofágicas se presentan con síntomas de molestias posprandiales, tales como dolor epigástrico, dolor torácico, plenitud subesternal, disnea, náuseas o vómitos. En hernias de hiato grandes en las que al menos un tercio del estómago está en el tórax puede haber anemia ferropénica. Las erosiones gástricas lineales sobre los pliegues gástricos se han mencionado como causa de pérdida de sangre crónica. Las hernias paraesofágicas asintomáticas no requieren cirugía, mientras que en las sintomáticas la intervención quirúrgica sí está justificada, dado el riesgo de estrangulación, hemorragia, perforación u obstrucción.

EL ESÓFAGO EN LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Esclerodermia

Hasta el 90% de los pacientes con esclerodermia (cap. 267) presentan afectación esofágica, lo que hace que sea la anomalía gastrointestinal más común en la enfermedad. Los signos manométricos y radiológicos clásicos son la ausencia de peristaltismo de los dos tercios distales del esófago y la hipotensión o dilatación del esfínter esofágico inferior en la manometría o radiografía, respectivamente. Estos signos se deben inicialmente a una neuropatía y posteriormente a una miopatía. La manifestación clínica cardinal es el reflujo gastroesofágico grave. También puede retrasarse el vaciamiento gástrico. La retención esofágica intensa determina, a veces, una esofagitis por cándida. La dilatación (en la radiografía) o hipotensión (en la manometría) del esfínter esofágico inferior apunta sin duda a este diagnóstico. El tratamiento con IBP es la base del abordaje terapéutico (v. tabla 138-1). Los cambios del estilo de vida, como la ingesta de comidas frecuentes y la evitación de las comidas durante la noche, reducen los síntomas gástricos. La cirugía antirreflujo puede exacerbar la disfagia al crear una zona de alta presión funcional en el esófago distal, por lo que está contraindicada. Desafortunadamente, numerosos pacientes padecen ERGE crónica y están expuestos a riesgo de desarrollo de esófago de Barrett, estenosis de repetición y adenocarcinoma.

Amiloidosis

La amiloidosis (cap. 188) puede producir disfunción del músculo liso y el sistema nervioso autónomo, con afectación esofágica similar a la de la esclerodermia. Los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pacientes experimentan disfagia y reflujo gastroesofágico grave, como consecuencia del aperistaltismo esofágico y de la presencia de un esfínter esofágico inferior hipotenso. La disfagia no solo puede ser consecuencia de los cambios en la motilidad, sino también de rigidez esofágica difusa y de pérdida de distensibilidad debida a la infiltración amiloide de la pared del esófago. En ocasiones poco frecuentes se desarrolla un patrón similar al de la acalasia. Las manifestaciones esofágicas de la amiloidosis no mejoran con ningún tratamiento salvo el de la enfermedad subyacente, con administración de IBP dos veces al día.

Otras enfermedades sistémicas

La dermatomiositis (cap. 269) afecta principalmente al músculo estriado de la orofaringe y al esófago proximal, aunque en ocasiones el esófago distal pierde la función peristáltica. Los síntomas pueden ser orofaríngeos o esofágicos dependiendo de la localización de mayor afectación muscular. A veces la disfagia es un síntoma de presentación inicial de la dermatomiositis, y el esófago se ve afectado en un porcentaje de casos comprendido entre el 10 y el 50%. El tratamiento se dirige contra la miositis generalizada, ya que no hay abordaje terapéutico específico para el esófago. En ocasiones el tratamiento de la deglución atípica resulta de utilidad. El retorno de la deglución suele retrasarse después de la recuperación de otros síntomas relacionados con el músculo estriado.

La afectación esofágica en el *lupus eritematoso sistémico* (cap. 266) no es tan importante como en la esclerodermia, la dermatomiositis o la enfermedad mixta del tejido conjuntivo. La disfagia se registra en menos del 15% de los pacientes y presenta una posible correlación con disminución de la salivación por síndrome de Sjögren secundario o reducción del peristaltismo esofágico. Otras causas de síntomas esofágicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico son ERGE, úlceras esofágicas, infección esofágica y esofagitis inducida por medicamentos. La *enfermedad de Behçet* (cap. 270) produce úlceras esofágicas en menos del 15% de los pacientes afectados. Es característico que las úlceras se localicen en el tercio medio del esófago y a menudo se asocian a otras úlceras en el estómago, el íleon o el colon. Entre las lesiones esofágicas infrecuentes se cuentan las estenosis, las varices y las fístulas que conectan con la tráquea. Tales complicaciones pueden ser gravemente debilitantes.

La afectación esofágica en la *enfermedad de Crohn* (cap. 141) es poco habitual, aunque se ha descrito en un 1-2% de los pacientes. Ocasionalmente se registra enfermedad esofágica asilada. Las úlceras son las manifestaciones más comunes, aunque también se han descrito estenosis, fisuras, fístulas esofagobronquiales, abscesos mediastínicos y lesiones aftoides. Es característico que los pacientes refieran disfagia y odinofagia. El tratamiento y el pronóstico son los de la enfermedad de Crohn subyacente.

En el *síndrome de Ehlers-Danlos* (cap. 260) las hernias de hiato son comunes y es posible que se registren también defectos esofágicos estructurales, tales como divertículos epifrénicos gigantes, megaesófago y rotura esofágica espontánea.

Trastornos cutáneos que afectan al esófago

El *liquen plano* (cap. 438) afecta en ocasiones al esófago. La enfermedad suele desarrollarse entre la cuarta y la séptima década de vida. Histológicamente, las lesiones presentes en un porcentaje de pacientes comprendido entre el 25 y el 50% muestran un infiltrado inflamatorio linfohistiocítico característico y queratinocitos basales apoptósicos conocidos como cuerpos de Civatte. Lo habitual es que las lesiones aparezcan en la mucosa oral y en la lengua, si bien la enfermedad también puede manifestarse en otras áreas de la boca, el esófago, la conjuntiva, la nariz, la laringe, el estómago, la vejiga y el ano. La mayoría de los pacientes son asintomáticos o experimentan síntomas menores, aunque los pacientes con liquen plano esofágico grave a menudo desarrollan estenosis y pueden presentarse con disfagia, odinofagia y pérdida de peso. Las estenosis son típicamente proximales, aunque pueden ser de longitud y localización variables, y en ocasiones afectan a la mayor parte del cuerpo del esófago. Los pacientes pueden presentarse con liquen plano esofágico en ausencia de enfermedad extraesofágica. Los hallazgos endoscópicos, que pueden ser sutiles e inespecíficos, incluyen mucosa erosionada, anomalías focales hiperémicas y placa o pápulas submucosas. Los corticoides sistémicos en dosis elevadas, comenzando con al menos 40 mg de prednisona con reducción gradual durante 1 o 2 meses, a veces resultan adecuados, aunque al disminuir la dosis son habituales las recidivas. Se han ensayado también los esteroides por vía tópica. La dilatación y la administración intralesional de corticoides pueden aliviar los síntomas asociados a estenosis, aunque los síntomas reaparecen a menudo en menos de 1 año, por lo que se hace necesaria la repetición de la dilatación. Raramente las lesiones esofágicas del liquen plano pueden ser malignas.

Los pacientes de *pénfigo vulgar* (cap. 439) que experimentan exacerbaciones agudas pueden presentar síntomas gastrointestinales superiores (disfagia, odinofagia o ardor retroesternal) en el 80% de los casos y lesiones de pénfigo esofágico constatadas mediante biopsia en el 50% de los casos. Es poco frecuente que el pénfigo vulgar quede limitado al esófago. El pénfigo paraneoplásico (cap. 439), descrito en la mayoría de los casos en relación con una enfermedad linforreticular, también afecta al esófago. Como las lesiones cutáneas, las lesiones esofágicas pueden ser ampollas flácidas o erosiones, aunque también pueden aparecer como líneas longitudinales rojas a lo largo de todo el esófago. Al igual que el pénfigo cutáneo y el oral, el pénfigo esofágico suele tratarse con corticoides.

En el *penfigoide membranoso mucoso* (penfigoide cicatricial, cap. 439), el esófago es la localización más habitual de la afectación gastrointestinal, si bien la enfermedad esofágica se registra en menos del 15% de los pacientes. La enfermedad esofágica puede presentarse hasta 10 años después del inicio de la enfermedad y a veces es la única presentación de la misma. Los pacientes refieren disfagia y odinofagia. Es característica la presencia de erosiones, estenosis, bullas o membranas. El tratamiento suele ser el mismo que el de la enfermedad cutánea.

En la *epidermólisis bullosa distrófica* (cap. 439), entre el 70 y el 95% de los pacientes desarrollan estenosis o estrechamientos esofágicos. Los estrechamientos son especialmente frecuentes en niños con epidermólisis bullosa distrófica recesiva, mientras que menos del 10% de los pacientes afectados por el patrón dominante de la enfermedad ha desarrollado estrechamientos a los 50 años de edad.

INFECCIONES ESOFÁGICAS

Virus del herpes simple

La esofagitis por virus del herpes simple (VHS; cap. 374), generalmente producida por el VHS-1, es una enfermedad bien conocida en pacientes con inmunodepresión, que, no obstante, también puede afectar a personas inmunocompetentes. Es prototípica la presentación con odinofagia. La endoscopia y la radiología suelen mostrar numerosas úlceras y mucosa friable, predominantemente en el esófago distal. En las biopsias de mucosa se observan cuerpos de inclusión intranucleares característicos. Dependiendo de la gravedad de la afectación esofágica y del estado de salud subyacente del paciente, el tratamiento puede consistir en aciclovir intravenoso en dosis de 5 mg/kg cada 8 h durante 7 días, o aciclovir oral en dosis de 800 mg cinco veces al día durante 7 días, combinado con tratamiento sintomático.

Candidiasis

La candidiasis esofágica es frecuente en pacientes con infección por VIH o con deterioro de la inmunidad celular debido a neoplasias hematológicas, tratamiento de inmunodepresión o diabetes mellitus. La candidiasis esofágica también se registra ocasionalmente en pacientes inmunocompetentes con estasis esofágica significativa, como los que padecen acalasia o esclerodermia avanzadas. La presentación característica de este tipo de candidiasis consta de síntomas de odinofagia, disfagia y dolor torácico. En la endoscopia se detectan placas mucosas amarillo-blanquecinas, dispersas o coalescentes (fig. 138-13). Dada la alta prevalencia de candidiasis esofágica en pacientes con VIH, algunos médicos recomiendan el tratamiento de los pacientes con VIH sintomáticos de forma empírica, reservando la endoscopia para los síntomas refractarios. La candidiasis orofaríngea leve se trata con clotrimazol tópico (1 comprimido de 10 mg cinco veces al día durante un ciclo de entre 7 y 14 días) o nistatina (600.000 unidades cuatro veces al día durante entre 7 y 10 días), en tanto que el fluconazol oral (100 mg diarios durante 7-14 días) se emplea en la candidiasis orofaríngea y esofágica moderada o grave. El fluconazol o el desoxicolato de anfotericina B por vía intravenosa (cap. 331) son opciones apropiadas para la candidiasis esofágica grave o para pacientes que no toleran el tratamiento oral.

Citomegalovirus

La infección por citomegalovirus (CMV; cap. 370) del esófago se registra casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes infectados por VIH con recuentos bajos de CD4 son los afectados más habitualmente, aunque la infección también afecta a receptores de trasplantes bajo inmunodepresión o pacientes de cáncer inmunodeprimidos. Es característica la presencia de odinofagia grave con signos radiográficos o endoscópicos de úlceras esofágicas. El tratamiento suele consistir en ganciclovir intravenoso (5 mg/kg una o dos veces al día durante 10-14 días) o foscarnet (90 mg/kg cada 8-12 h hasta que se produzca la curación).

Esofagitis bacteriana

La infección bacteriana del esófago es poco frecuente, aunque se puede producir en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los que presentan neutropenia y neoplasia maligna. Los pacientes se presentan con dolor torácico u odinofagia, o ambos, y la endoscopia pone de manifiesto lesiones extensas, generalmente en el esófago distal. La biopsia y la tinción de Gram detectan inflamación aguda y crónica y bacterias, habitualmente grampositivas, sobre todo estreptococos del grupo *viridans, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* y organismos del género *Bacillus*. El tratamiento consiste en los antibióticos adecuados administrados por vía parenteral.

Virus del papiloma humano

Las infecciones esofágicas por el virus del papiloma humano (VPH; cap. 373) suelen ser asintomáticas. Las lesiones por VPH se encuentran con mayor frecuencia en el esófago medio o distal, donde aparecen como máculas eritematosas, placa blanca, nódulos o lesiones vegetativas polilobuladas. El diagnóstico se establece por detección histológica de coilocitosis (núcleo atípico rodeado por un anillo), presencia de células gigantes o tinciones inmunohistoquímicas. No suele ser necesario tratamiento,

booksmedicos.org

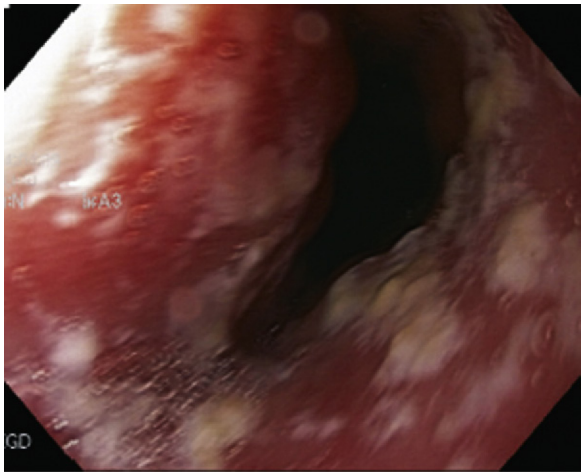

FIGURA 138-13. Esofagitis candidiásica.

aunque las lesiones más grandes en ocasiones han de ser extirpadas por endoscopia. Otros tratamientos, como el uso de interferón, bleomicina y etopósido, han dado resultados variables. La infección por VPH aumenta el riesgo de padecer carcinoma epidermoide (cap. 192), aunque el valor de la vigilancia en este contexto no se conoce.

TRASTORNOS ESOFÁGICOS MIXTOS

Urgencias esofágicas

SÍNDROME DE BOERHAAVE

El síndrome de Boerhaave, o rotura espontánea del esófago, es un desgarro completo transmural de la pared esofágica. Una súbita elevación de la presión esofágica durante un vómito forzado suele ser la causa en la mayor parte de los casos. Es más habitual el desgarro en el tercio inferior del esófago, de 2 a 3 cm en sentido proximal a la unión gastroesofágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clásica consiste en vómito, dolor torácico inferior y enfisema subcutáneo. Otros posibles hallazgos son derrames pleurales, en especial en el lado izquierdo, taquipnea, rigidez abdominal, fiebre e hipotensión. Dado que se trata de un cuadro infrecuente y que no siempre se refieren antecedentes de vómito, la rotura solo se reconoce a veces tras el desarrollo de mediastinitis.

En la radiografía de tórax se pueden observar ensanchamiento del mediastino, derrame pleural unilateral, hidroneumotórax y neumomediastino. La esofagografía, en general con un agente hidrosoluble, revela extravasación, aunque a veces se dan falsos negativos. La tomografía computarizada (TC), tal vez la mejor opción diagnóstica, pone de manifiesto típicamente la presencia de aire en el mediastino.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El resultado del tratamiento depende de la precocidad de la detección del trastorno y de la enfermedad subyacente. El abordaje clásico se centra en la reparación quirúrgica, junto con la administración de antibióticos de amplio espectro y soporte nutricional, en especial si el diagnóstico se establece en las primeras 24 h. El tratamiento conservador agresivo, con drenaje percutáneo, antibióticos de amplio espectro y nutrición también ha arrojado resultados satisfactorios. En casos seleccionados, la inserción endoscópica de endoprótesis metálicas autoexpandibles constituye una opción a estos abordajes. Sin tratamiento, la tasa de mortalidad puede llegar al 100%.

DESGARRO DE MALLORY-WEISS

El desgarro de Mallory-Weiss (v. fig. 135-2) se produce en la mucosa, a menudo en la unión gastroesofágica, y generalmente es causado por vómitos o náuseas intensos. El síndrome es más habitual en alcohólicos. Aproximadamente en el 85% de los casos se asocia a hemorragia gastrointestinal superior aguda, que hace necesaria la transfusión en el 70% de los pacientes y requiere intervención de urgencia en el 10%. La mortalidad es del 5% y se parece a la de la úlcera sangrante grave.[17] La mayor parte de los desgarros remiten espontáneamente en un plazo de 48 h.

PERFORACIÓN YATRÓGENA

La perforación esofágica puede producirse como consecuencia de diversas causas iatrogénicas, tales como endoscopia, dilatación, ecoendoscopia, cirugía o ingestión de un cuerpo extraño. Entre los síntomas típicos cabe citar el dolor torácico, con o sin dolor abdominal, el enfisema subcutáneo, el hidrotórax o el hidroneumotórax. El tránsito con gastrografina puede poner de manifiesto una fuga, en tanto que la TC torácica detecta la presencia de aire mediastínico. Las perforaciones agudas son urgencias de riesgo vital que justifican el cierre inmediato antes de la contaminación del mediastino. En la perforación aguda producida durante una endoscopia, las grapas o endoprótesis endoscópicas son una posible opción. Otra posibilidad es el tratamiento conservador para perforaciones contenidas con mínima contaminación mediastínica, pleural o peritoneal, y sin signos obvios de sepsis. En general, el pronóstico es bueno si la perforación se reconoce y se trata pronto, preferiblemente en un plazo de 12 a 24 h.

CUERPOS EXTRAÑOS

La impactación de alimentos o cuerpos extraños es una causa de urgencia gastrointestinal frecuente. La impactación de carne suele ser habitual en adultos, aunque son muchos los objetos que pueden ser ingeridos de forma accidental, por ejemplo, pilas, monedas y fragmentos de hueso. Numerosos pacientes presentan una anomalía esofágica subyacente, como anillo de Schatzki, estenosis, esofagitis eosinofílica, tumor o acalasia. La presentación clínica comprende disfagia, odinofagia, sensación de cuerpo extraño, dolor torácico, salivación excesiva y dificultad para manejar las secreciones. Se recomienda la extracción endoscópica inmediata con protección simultánea de las vías respiratorias, ya que una impactación prolongada puede dar lugar a la penetración en la pared esofágica, seguida de perforación y mediastinitis.[18]

VARICES ESOFÁGICAS

Las varices esofágicas se describen en los capítulos 135 y 153.

FÍSTULAS ESOFÁGICAS

Las fístulas traqueoesofágicas son debidas a muy diferentes causas, tales como traumatismos, esofagitis infecciosa, necrosis tras intubación endotraqueal prolongada, cáncer de esófago y radioterapia. Es común que los pacientes se encuentren en estado crítico, por lo que no suelen tolerar la cirugía. Una posible opción terapéutica son las endoprótesis metálicas.

Las fístulas auriculoesofágicas son una inusual complicación de la ablación por radiofrecuencia (cap. 66) para tratar la fibrilación auricular. Su presentación clínica es inespecífica e incluye disfagia, fiebre, leucocitosis, bacteriemia, hemorragia intestinal masiva y shock séptico. El diagnóstico precisa de un elevado índice de sospecha y se ve facilitado por la TC torácica. Es necesario el abordaje quirúrgico. Si el reconocimiento y el tratamiento se concretan de manera precoz el pronóstico es excelente; en caso contrario es muy negativo.

Anomalías congénitas

ATRESIA ESOFÁGICA Y FÍSTULA TRAQUEOESOFÁGICA

Los niños con anomalías esofágicas congénitas sobreviven y alcanzan la edad adulta en caso de que sean operados de forma satisfactoria. De adultos, estos pacientes suelen padecer reflujo gastroesofágico, que hace necesario el tratamiento con IBP. Las estenosis en anastomosis quirúrgicas previas son habituales, y también es frecuente que sea necesario proceder a dilatación endoscópica periódica.

MUCOSA GÁSTRICA HETEROTÓPICA (PARCHE DE ENTRADA)

La mucosa gástrica heterotópica, constituida por áreas de epitelio cilíndrico gástrico, está presente en el 4,5% de los adultos y suele detectarse accidentalmente en endoscopias de rutina. Es característica la presencia de un parche de epitelio cilíndrico rojo de un tamaño variable de entre pocos milímetros y pocos centímetros, inmediatamente por debajo del cricofaríngeo. Los parches de entrada suelen asociarse a ronquera, dolor de garganta y sensación de globo faríngeo. También se han dado casos poco frecuentes de estenosis, úlceras y transformaciones malignas. Las opciones terapéuticas comprenden el uso de IBP (v. tabla 138-1) y la ablación endoscópica.

OTROS TRASTORNOS ESOFÁGICOS CONGÉNITOS

Los quistes de duplicación, que pueden localizarse en cualquier punto del esófago, se forman en continuidad con la luz esofágica o separados de ella. Entre los síntomas, que se presentan inicialmente en la edad adulta, se cuentan la disfagia por compresión luminal, el dolor torácico y la regurgitación. El tratamiento es quirúrgico.

La disfagia lusoria es causada por una arteria subclavia derecha aberrante, que se origina a partir del cayado aórtico derecho y produce compresión parcial del esófago al pasar al lado izquierdo. Los pacientes suelen referir disfagia. En general, esta alteración se detecta de manera accidental en las radiografías con contraste de bario, en las que se visualiza como impresión diagonal transversal en la unión de los tercios proximal y medio del esófago. La cirugía rara vez está indicada, debido a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

complejidad de la intervención y a la dificultad para establecer una relación clara entre hallazgos radiográficos y síntomas.

Bibliografía de grado A

A1. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5. CD002095.

A2. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, for the Nordic GEORD Study Group. et al. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg.* 2007;94:198-203.

A3. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:1969-1977.

A4. Ramage Jr JI, Rumalla A, Baron TH, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2419-2425.

A5. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1209-1217.

A6. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med.* 2009;360:2353-2355.

A7. van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut.* 2011;60:765-773.

A8. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146:1639-1648.

A9. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2010;139:1526-1537.

A10. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med.* 2011;364:1807-1816.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

139

ENFERMEDAD PÉPTICA ÁCIDA

ERNST J. KUIPERS Y MARTIN J. BLASER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades pépticas ácidas pueden afectar al esófago (cap. 138), el estómago y el duodeno. Los síntomas dispépticos también se producen en pacientes que no presentan anomalías endoscópicas y conforman la denominada *dispepsia no ulcerosa* (cap. 137).

DEFINICIONES

Las úlceras gástrica y duodenal suelen desarrollarse en áreas de mucosa inflamada. Esta inflamación, denominada *gastritis, duodenitis* o *bulbitis,* en ocasiones puede reconocerse en la endoscopia por signos de edema y eritema de la mucosa, aunque es necesaria una evaluación microscópica de la biopsia endoscópica para establecer un diagnóstico definitivo de inflamación de la mucosa.

La gastritis suele clasificarse en virtud de criterios endoscópicos e histológicos, con predominio de granulocitos en la gastritis activa y de células mononucleares en la gastritis crónica. La gastritis también se clasifica en función del segmento de estómago afectado: predominante en antro, predominante en cuerpo o pangastritis. Por último, la ausencia o presencia de estadios premalignos de lesión de la mucosa, como consecuencia de la inflamación prolongada, define la distinción entre gastritis no atrófica y atrófica, respectivamente. Los aspectos endoscópicos suelen ser inespecíficos, a no ser que la mucosa gástrica presente un aspecto típico en empedrado, propio de la *gastritis nodular* (frecuente en niños colonizados por *Helicobacter pylori*), o pliegues muy agrandados sin evidencia de cáncer, que definen la llamada *gastritis hipertrófica*.

Una *úlcera péptica* es un defecto mucoso que presenta un diámetro de al menos 0,5 cm y que penetra en la capa muscular de la mucosa. Los defectos mucosos de menores dimensiones se denominan *erosiones* (fig. 139-1). Las úlceras gástricas se subdividen en proximales, localizadas en el cuerpo del estómago, y distales, situadas en el antro y el ángulo del estómago. Aparecen sobre todo a lo largo de la curvatura menor, en particular en la mucosa del área de transición entre el cuerpo y la zona antral. Las úlceras duodenales se suelen desarrollar en la pared anterior o posterior del bulbo duodenal (fig. 139-2) u, ocasionalmente, en ambas (úlceras «enfrentadas» o «que se besan»). Las lesiones distales al bulbo duodenal se denominan *úlceras posbulbares*. Los pacientes que previamente se han sometido a resección gástrica (técnicas de Billroth I o II) pueden desarrollar ulceración en la anastomosis gastroduodenal (úlcera anastomótica). Sin embargo, las úlceras posteriores a la técnica de Billroth II se localizan predominantemente en la mucosa yeyunal, en la unión entre las asas aferente y eferente. Las úlceras anastomóticas también ocurren tras la cirugía de derivación gástrica (cap. 220), por ejemplo, la cirugía bariátrica en Y de Roux. Otras úlceras pépticas pueden aparecer en localizaciones de mucosa gástrica metaplásica o heterotópica, por ejemplo, en un divertículo de Meckel, en el recto o en un esófago de Barrett. Los pacientes con hernia de hiato grande pueden desarrollar ulceraciones gástricas llamadas *úlceras de Cameron,* a nivel de la hernia. Las *úlceras de Dieulafoy,* que son pequeños defectos mucosos sobre una arteriola intramural, pueden causar hemorragia grave. Aunque estas lesiones aparecen en todo el tracto gastrointestinal, dos tercios de ellas se producen en el estómago.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de la gastritis es reflejo de la prevalencia del *H. pylori*. La colonización con esta bacteria está casi siempre asociada a gastritis crónica activa, que persiste tanto tiempo como el individuo permanezca colonizado, y solo desaparece lentamente en un plazo de 6-24 meses después de la erradicación de *H. pylori*. La colonización por *H. pylori* ocurre, de ordinario, en la primera década de la vida y se mantiene después de forma indefinida. Las elevadas tasas de colonización de los países en vías de desarrollo determinan una alta prevalencia de gastritis por *H. pylori* (a menudo ≥ 80%) en todos los grupos etarios, incluidos los niños. La presión colonizadora en la infancia de los países occidentales ha descendido de manera llamativa en los últimos decenios, creando un fenómeno de cohorte natal en la prevalencia de la gastritis por *H. pylori* que, en la actualidad, afecta a menos del 20% de los adultos jóvenes y a una cifra del 40 al 60% de las personas mayores. Según estudios recientes, este descenso en la prevalencia de *H. pylori* en la infancia se ha enlentecido o frenado[1] debido a factores tales como el uso cada vez mayor de guarderías.[2] Con todo, el descenso de *H. pylori* en las poblaciones de los países desarrollados ha sido inexorable.

Aunque la úlcera péptica está estrechamente relacionada con la gastritis y la duodenitis por *H. pylori,* la epidemiología de la enfermedad ulcerosa ha venido mostrando notables variaciones cronológicas, incluso en los tiempos en los que la distribución de *H. pylori* era ubicua. La incidencia de la úlcera péptica aumentó considerablemente en los países occidentales a finales del siglo XIX y principios del XX y ha ido disminuyendo a lo largo de los últimos 40 años, aunque aún es un trastorno frecuente. Se cree que la reducción de esa incidencia, asociada a la reducción del número de ingresos hospitalarios y de cirugía por úlcera péptica, es reflejo de la disminución en la prevalencia de la colonización gástrica por *H. pylori*. Tal tendencia también es resultado de la aplicación generalizada de tratamientos de erradicación, que disminuyen la incidencia de las úlceras recurrentes en pacientes con *H. pylori* positivo. Entre otros factores implicados cabe citar el uso generalizado de fármacos de supresión ácida. No obstante, la incidencia de los ingresos hospitalarios por complicaciones ulcerosas y la mortalidad por úlcera han mostrado un descenso mucho menos marcado tanto en EE. UU. como en otros países debido a que la reducción de las úlceras asociadas a *H. pylori* en personas jóvenes tiene como contrapartida el aumento de las úlceras asociadas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en personas de edad avanzada.

En el mundo occidental, las úlceras duodenales son más frecuentes que las gástricas. Se trata de una enfermedad que se presenta predominantemente entre los 20 y los 50 años, mientras que la úlcera gástrica suele registrarse en pacientes de más de 40 años. La incidencia de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal oscila entre 1 y 2 de cada 1.000 personas al año. Aunque la prevalencia de la colonización por *H. pylori* es prácticamente idéntica en las personas de ambos sexos, dos tercios de los pacientes son hombres. El riesgo de recaída tras la curación inicial es alto. Más del 50% de los pacientes presentan úlceras de repetición en los 12 meses siguientes a la curación si no son tratados. El tratamiento de mantenimiento con supresores de ácido reduce esta tasa, pero solo las medidas terapéuticas que eliminan la causa subyacente de la úlcera permiten prevenir las recaídas.

BIOPATOLOGÍA

Helicobacter pylori

La mayor parte de las úlceras pépticas se asocian a *H. pylori* (fig. 139-3). Los estudios clínicos iniciales sobre la correlación entre la bacteria y la úlcera pusieron de

booksmedicos.org

complejidad de la intervención y a la dificultad para establecer una relación clara entre hallazgos radiográficos y síntomas.

Bibliografía de grado A

A1. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5. CD002095.

A2. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, for the Nordic GEORD Study Group. et al. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg.* 2007;94:198-203.

A3. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:1969-1977.

A4. Ramage Jr JI, Rumalla A, Baron TH, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2419-2425.

A5. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1209-1217.

A6. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med.* 2009;360:2353-2355.

A7. van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut.* 2011;60:765-773.

A8. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146:1639-1648.

A9. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2010;139:1526-1537.

A10. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med.* 2011;364:1807-1816.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

139

ENFERMEDAD PÉPTICA ÁCIDA

ERNST J. KUIPERS Y MARTIN J. BLASER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades pépticas ácidas pueden afectar al esófago (cap. 138), el estómago y el duodeno. Los síntomas dispépticos también se producen en pacientes que no presentan anomalías endoscópicas y conforman la denominada *dispepsia no ulcerosa* (cap. 137).

DEFINICIONES

Las úlceras gástrica y duodenal suelen desarrollarse en áreas de mucosa inflamada. Esta inflamación, denominada *gastritis, duodenitis* o *bulbitis,* en ocasiones puede reconocerse en la endoscopia por signos de edema y eritema de la mucosa, aunque es necesaria una evaluación microscópica de la biopsia endoscópica para establecer un diagnóstico definitivo de inflamación de la mucosa.

La gastritis suele clasificarse en virtud de criterios endoscópicos e histológicos, con predominio de granulocitos en la gastritis activa y de células mononucleares en la gastritis crónica. La gastritis también se clasifica en función del segmento de estómago afectado: predominante en antro, predominante en cuerpo o pangastritis. Por último, la ausencia o presencia de estadios premalignos de lesión de la mucosa, como consecuencia de la inflamación prolongada, define la distinción entre gastritis no atrófica y atrófica, respectivamente. Los aspectos endoscópicos suelen ser inespecíficos, a no ser que la mucosa gástrica presente un aspecto típico en empedrado, propio de la *gastritis nodular* (frecuente en niños colonizados por *Helicobacter pylori*), o pliegues muy agrandados sin evidencia de cáncer, que definen la llamada *gastritis hipertrófica*.

Una *úlcera péptica* es un defecto mucoso que presenta un diámetro de al menos 0,5 cm y que penetra en la capa muscular de la mucosa. Los defectos mucosos de menores dimensiones se denominan *erosiones* (fig. 139-1). Las úlceras gástricas se subdividen en proximales, localizadas en el cuerpo del estómago, y distales, situadas en el antro y el ángulo del estómago. Aparecen sobre todo a lo largo de la curvatura menor, en particular en la mucosa del área de transición entre el cuerpo y la zona antral. Las úlceras duodenales se suelen desarrollar en la pared anterior o posterior del bulbo duodenal (fig. 139-2) u, ocasionalmente, en ambas (úlceras «enfrentadas» o «que se besan»). Las lesiones distales al bulbo duodenal se denominan *úlceras posbulbares*. Los pacientes que previamente se han sometido a resección gástrica (técnicas de Billroth I o II) pueden desarrollar ulceración en la anastomosis gastroduodenal (úlcera anastomótica). Sin embargo, las úlceras posteriores a la técnica de Billroth II se localizan predominantemente en la mucosa yeyunal, en la unión entre las asas aferente y eferente. Las úlceras anastomóticas también ocurren tras la cirugía de derivación gástrica (cap. 220), por ejemplo, la cirugía bariátrica en Y de Roux. Otras úlceras pépticas pueden aparecer en localizaciones de mucosa gástrica metaplásica o heterotópica, por ejemplo, en un divertículo de Meckel, en el recto o en un esófago de Barrett. Los pacientes con hernia de hiato grande pueden desarrollar ulceraciones gástricas llamadas *úlceras de Cameron,* a nivel de la hernia. Las *úlceras de Dieulafoy,* que son pequeños defectos mucosos sobre una arteriola intramural, pueden causar hemorragia grave. Aunque estas lesiones aparecen en todo el tracto gastrointestinal, dos tercios de ellas se producen en el estómago.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de la gastritis es reflejo de la prevalencia del *H. pylori*. La colonización con esta bacteria está casi siempre asociada a gastritis crónica activa, que persiste tanto tiempo como el individuo permanezca colonizado, y solo desaparece lentamente en un plazo de 6-24 meses después de la erradicación de *H. pylori*. La colonización por *H. pylori* ocurre, de ordinario, en la primera década de la vida y se mantiene después de forma indefinida. Las elevadas tasas de colonización de los países en vías de desarrollo determinan una alta prevalencia de gastritis por *H. pylori* (a menudo ≥ 80%) en todos los grupos etarios, incluidos los niños. La presión colonizadora en la infancia de los países occidentales ha descendido de manera llamativa en los últimos decenios, creando un fenómeno de cohorte natal en la prevalencia de la gastritis por *H. pylori* que, en la actualidad, afecta a menos del 20% de los adultos jóvenes y a una cifra del 40 al 60% de las personas mayores. Según estudios recientes, este descenso en la prevalencia de *H. pylori* en la infancia se ha enlentecido o frenado[1] debido a factores tales como el uso cada vez mayor de guarderías.[2] Con todo, el descenso de *H. pylori* en las poblaciones de los países desarrollados ha sido inexorable.

Aunque la úlcera péptica está estrechamente relacionada con la gastritis y la duodenitis por *H. pylori,* la epidemiología de la enfermedad ulcerosa ha venido mostrando notables variaciones cronológicas, incluso en los tiempos en los que la distribución de *H. pylori* era ubicua. La incidencia de la úlcera péptica aumentó considerablemente en los países occidentales a finales del siglo XIX y principios del XX y ha ido disminuyendo a lo largo de los últimos 40 años, aunque aún es un trastorno frecuente. Se cree que la reducción de esa incidencia, asociada a la reducción del número de ingresos hospitalarios y de cirugía por úlcera péptica, es reflejo de la disminución en la prevalencia de la colonización gástrica por *H. pylori*. Tal tendencia también es resultado de la aplicación generalizada de tratamientos de erradicación, que disminuyen la incidencia de las úlceras recurrentes en pacientes con *H. pylori* positivo. Entre otros factores implicados cabe citar el uso generalizado de fármacos de supresión ácida. No obstante, la incidencia de los ingresos hospitalarios por complicaciones ulcerosas y la mortalidad por úlcera han mostrado un descenso mucho menos marcado tanto en EE. UU. como en otros países debido a que la reducción de las úlceras asociadas a *H. pylori* en personas jóvenes tiene como contrapartida el aumento de las úlceras asociadas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en personas de edad avanzada.

En el mundo occidental, las úlceras duodenales son más frecuentes que las gástricas. Se trata de una enfermedad que se presenta predominantemente entre los 20 y los 50 años, mientras que la úlcera gástrica suele registrarse en pacientes de más de 40 años. La incidencia de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal oscila entre 1 y 2 de cada 1.000 personas al año. Aunque la prevalencia de la colonización por *H. pylori* es prácticamente idéntica en las personas de ambos sexos, dos tercios de los pacientes son hombres. El riesgo de recaída tras la curación inicial es alto. Más del 50% de los pacientes presentan úlceras de repetición en los 12 meses siguientes a la curación si no son tratados. El tratamiento de mantenimiento con supresores de ácido reduce esta tasa, pero solo las medidas terapéuticas que eliminan la causa subyacente de la úlcera permiten prevenir las recaídas.

BIOPATOLOGÍA

Helicobacter pylori

La mayor parte de las úlceras pépticas se asocian a *H. pylori* (fig. 139-3). Los estudios clínicos iniciales sobre la correlación entre la bacteria y la úlcera pusieron de

booksmedicos.org

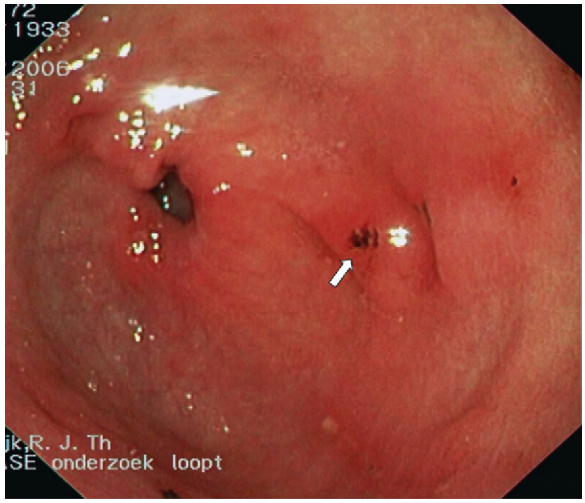

FIGURA 139-1. **Imagen endoscópica de una gastritis erosiva no complicada.** La erosión aparece como una pequeña discontinuidad superficial de la mucosa con una base de color negro *(flecha)*.

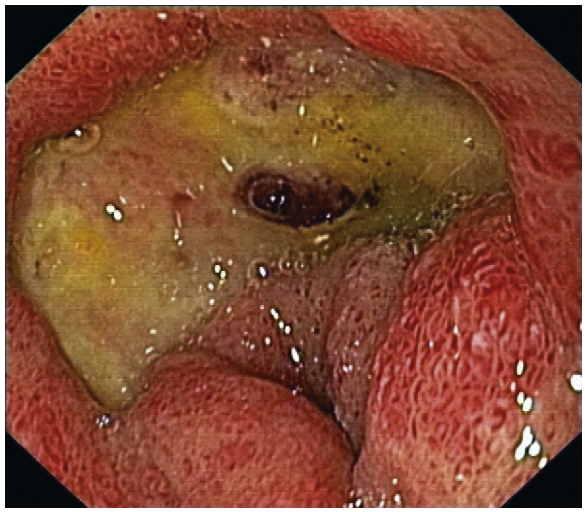

FIGURA 139-2. **Imagen endoscópica de una úlcera en la pared anterior del bulbo duodenal.** La úlcera presenta una base limpia, con un vaso visible que aparece como una mancha protruida de color rojo oscuro próxima al borde de la úlcera. La mucosa circundante está inflamada e hinchada.

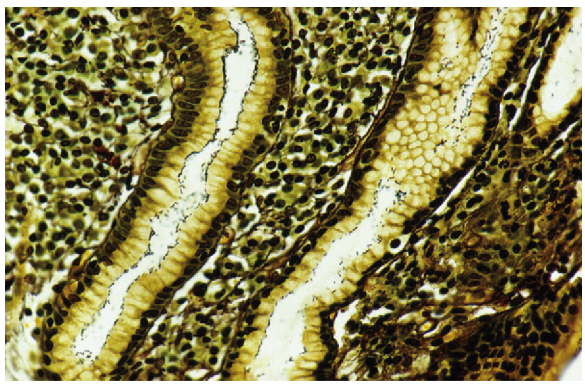

FIGURA 139-3. **Mucosa gástrica colonizada con *Helicobacter pylori,* que aparece en forma de bacilos curvados en la superficie de la mucosa.**

manifiesto que en torno al 85% de los pacientes con enfermedad ulcerosa gástrica y el 95% de los afectados por úlcera de duodeno estaban colonizados por *H. pylori*. La mayoría de las personas positivas para *H. pylori* no presentan síntomas específicos ni padecen úlcera. El riesgo estimado de desarrollo de la enfermedad en los pacientes con una colonización persistente por *H. pylori* oscila entre el 5 y el 15%, es decir, de tres a ocho veces superior que en las personas negativas para *H. pylori*.

El riesgo de aparición de úlcera en presencia de *H. pylori* viene determinado por la combinación de varios factores relacionados con el huésped y la bacteria. Entre los factores relacionados con el huésped cabe citar la respuesta inmunitaria, el consumo de tabaco y el estrés. En un reciente estudio pangenómico de asociación, efectuado en dos cohortes europeas independientes, así como en un metaanálisis posterior, se halló una relación entre variaciones genéticas concretas del gen del receptor de tipo *toll* (TLR) 1 y la prevalencia de *H. pylori*.[3] Esta relación podría explicar, en parte, la variación en el riesgo de colonización por *H. pylori* y, en consecuencia, el riesgo de la enfermedad asociada, incluida la úlcera péptica. Los factores bacterianos que aumentan el riesgo de úlcera son la producción elevada del producto *VacA*, que refleja la presencia del genotipo s1m1; una gran inducción de citocinas debido a la presencia de genes del islote de patogenicidad *cag;* y una mayor adherencia como consecuencia de la expresión bacteriana de *babA*.

Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico

Otra causa frecuente de úlcera gastroduodenal es el uso de AINE. Al menos entre el 2 y el 4% de la población utiliza a diario ácido acetilsalicílico, derivados del ácido acético (diclofenaco, indometacina, sulindaco) o derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno). El riesgo de la enfermedad ulcerosa depende de la dosis y de la duración. A los 14 días de ese tipo de tratamiento, aproximadamente el 5% de los pacientes desarrollan discontinuidades de la mucosa, es decir, erosiones y úlceras. En pacientes que prolongan el tratamiento durante 4 semanas o más, esta proporción aumenta hasta el 10%, pero muchos son clínicamente asintomáticos. La presencia concomitante de infección por *H. pylori* incrementa la incidencia de las úlceras relacionadas con AINE.

El riesgo de contraer una úlcera durante la toma de AINE es mayor para los pacientes de más de 60 años, aquellos con antecedentes de úlcera, los que toman corticoides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antagonistas de la aldosterona,[4] y los que sufren enfermedades asociadas importantes. Entre los pacientes que toman anticoagulantes, del tipo de la warfarina o los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores de la trombina y del factor Xa) o que sufren enfermedades asociadas graves, es más fácil que la úlcera inducida por AINE produzca una hemorragia gastroduodenal con peligro para la vida.

En función de sus tipos de actividad, los AINE se dividen en inhibidores de las ciclooxigenasas 1 (COX-1) y 2 (COX-2) (cap. 37). La enzima COX-1 está implicada en la producción de prostaglandinas, que intervienen en la regulación celular normal. La enzima COX-2, también participante en la producción de prostaglandinas, es inducida por las respuestas inflamatorias. La mayoría de los AINE presenta un efecto inhibidor de la COX no selectivo, en tanto que los inhibidores selectivos de la COX-2 se asocian a menos úlceras gastroduodenales, si bien su uso es limitado, debido a los efectos adversos coronarios que producen (cap. 37). Dados la importante correlación entre AINE y úlcera y el riesgo de úlceras de repetición con su uso continuado, los pacientes con úlcera deben ser minuciosamente evaluados en lo que respecta a la utilización de AINE.

Enfermedad ulcerosa en pacientes negativos para *H. pylori* o no relacionada con AINE

La presencia de *H. pylori* y AINE es responsable en la mayoría de las series de entre el 80 y el 95% de los casos de enfermedad ulcerosa. El resto se suelen definir como casos de enfermedad péptica ácida *idiopáticos, H. pylori negativos* o *no relacionados con AINE*. La proporción de enfermedad ulcerosa idiopática está aumentando a nivel mundial a medida que la prevalencia de *H. pylori* disminuye. Además, es probable que algunas úlceras en pacientes positivos para *H. pylori* no fueran causadas por la bacteria. Este principio es compatible con el hecho de que algunos pacientes positivos para *H. pylori* con enfermedad ulcerosa desarrollen úlceras de repetición tras la erradicación del microorganismo y, en consecuencia, presenten presumiblemente una enfermedad de tipo idiopático. No se sabe si el aumento del diagnóstico es simplemente proporcional a la reducción del número de úlceras asociadas a *H. pylori* o si refleja un verdadero incremento de la incidencia de úlceras idiopáticas.

En pacientes con enfermedad ulcerosa idiopática, los indicios específicos de la causa subyacente son aportados por la historia médica, que incluye enfermedades comórbidas y uso de fármacos; el aspecto endoscópico de la úlcera, y los signos histológicos de los márgenes de la úlcera y su entorno. En la mayoría de los casos, estos datos iniciales pueden servir de orientación para ulteriores estudios diagnósticos (tabla 139-1).

Enfermedad ulcerosa maligna

Las úlceras gastroduodenales pueden ser consecuencia de una enfermedad maligna subyacente. En el estómago, estos tumores se relacionan con adenocarcinoma gástrico y, ocasionalmente, con linfomas de tejido linfoide asociados a mucosa (MALT, por sus siglas en inglés) (cap. 192). Las úlceras malignas en el duodeno pueden ser debidas a carcinomas duodenales primarios o a cánceres pancreáticos penetrantes. Los cánceres de duodeno mantienen cierta asociación con síndromes de poliposis,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 139-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

ORIGEN	ALTERACIÓN	FRECUENCIA*	PRUEBA DIAGNÓSTICA	HALLAZGOS
Microorganismos	*Helicobacter pylori*	Muy común	Pruebas de *H. pylori* Histología	Bacterias, enzimas, antígenos, anticuerpos Gastritis
	Helicobacter heilmannii	Poco frecuente	Histología	Bacterias espirales, gastritis
	Treponema pallidum	Muy poco frecuente	Serología	Anticuerpos
	Infección micobacteriana	Muy poco frecuente	Histología, pruebas de respuesta inmunitaria, radiografía de tórax	Bacterias ácido-alcohol resistentes, granulomas, respuesta inmunitaria, infiltrado pulmonar
	Citomegalovirus, virus del herpes simple de tipo 1; virus de Epstein-Barr	Poco frecuente	Histología, serología	Inclusiones virales, anticuerpos
Uso de fármacos/drogas	AINE, ácido acetilsalicílico	Muy común	Historia, pruebas de orina	Uso de AINE
	Bisfosfonatos	Poco frecuente	Historia	Uso de bisfosfonatos
	Corticoides	Poco frecuente	Historia	Uso de corticoides, enfermedad comórbida
	Anfetaminas, cocaína	Poco frecuente	Historia, prueba de drogas	Consumo de drogas
	Anticoagulantes, coagulopatía	Poco frecuente	Endoscopia	Úlcera tras hemorragia intramural
Neoplasia maligna	Cáncer gástrico	Común	Histología	Neoplasia maligna
	Cáncer duodenal	Poco frecuente	Histología, TC	Neoplasia maligna
	Cáncer pancreático	Común	Histología, TC	Neoplasia maligna
	Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa	Poco frecuente	Histología	Neoplasia maligna
	Cáncer metastásico	Poco frecuente	Histología	Neoplasia maligna
Síndromes de gastritis	Gastritis eosinofílica	Poco frecuente	Histología	Infiltración eosinofílica
	Gastritis linfocítica	Poco frecuente	Histología, valoración selectiva de enfermedad celíaca	Infiltración linfocítica, atrofia vellosa
Síndromes por hipersecreción de ácido	Síndrome de Zollinger-Ellison	Poco frecuente	Gastrina sérica, prueba de secretina	Hipergastrinemia extrema, prueba de secretina positiva
	Hiperfunción de células G antrales	Muy poco frecuente	Gastrina sérica, prueba de secretina	Hipergastrinemia moderada, prueba de secretina negativa
	Antro gástrico retenido	Muy poco frecuente	Antecedentes médicos, gastrina	Resección Billroth II, hipergastrinemia
	Mastocitosis sistémica	Muy poco frecuente	Histología de áreas afectadas	Infiltración de mastocitos
	Leucemia mielógena crónica	Muy poco frecuente	Evaluación de la leucemia	Leucemia
Isquemia	Oclusión vascular mesentérica	Común	Angiografía	Enfermedad vascular
	Policitemia vera	Poco frecuente	Hemograma	Policitemia
Tipos de úlcera específicos	Úlcera de Cameron	Común	Endoscopia	Úlcera en hernia de hiato grande
	Úlcera marginal	Común	Endoscopia	Úlcera en anastomosis
	Úlcera de Dieulafoy	Común	Endoscopia	Foco hemorrágico aislado con mínima discontinuidad de la mucosa
Inflamación sistémica	Enfermedad de Crohn	Común	Histología, ileocolonoscopia	Inflamación, granulomas
	Vasculitis	Poco frecuente	Histología, evaluación sistémica	Vasculitis, signos de enfermedad sistémica
	Amiloidosis gástrica	Muy poco frecuente	Histología	Depósito de amiloide
Otras alteraciones	Úlcera por estrés	Bastante frecuente en pacientes de unidades de cuidados intensivos	Endoscopia	—
	Radioterapia/quimioterapia	Poco frecuente	Endoscopia, historia	—

AINE = antiinflamatorios no esteroideos; TC = tomografía computarizada.
*Frecuencia como causa de enfermedad ulcerosa péptica.

en particular con la poliposis adenomatosa familiar y, en menor medida, con la poliposis asociada a MYH y el síndrome de Peutz-Jeghers (cap. 193). Tanto en el estómago como en el duodeno, la enfermedad ulcerosa también puede ser causada por tumores metastásicos, incluidos cánceres de mama, colon, tiroides o riñón, o por melanoma, linfoma diseminado o sarcoma de Kaposi. Las úlceras malignas son típicamente irregulares en su forma y con bordes sobreelevados, aunque también pueden aparecer como lesiones planas o deprimidas. Los actuales endoscopios de alta resolución y gran aumento permiten la visualización de la estructura mucosa alterada que rodea a la úlcera, incluidos los cambios en el patrón microvascular. Para establecer un diagnóstico definido de neoplasia maligna son necesarias numerosas muestras de biopsia, generalmente de los bordes de la úlcera.

Trastornos inflamatorios sistémicos

Un escaso número de úlceras gastroduodenales se deben a enfermedades inflamatorias sistémicas y, en particular, a la enfermedad de Crohn (cap. 141). Con frecuencia, los pacientes con enfermedad de Crohn que afecta al tracto gastrointestinal proximal presentan úlceras múltiples, que se caracterizan por su forma longitudinal irregular. Las úlceras en el duodeno se desarrollan sobre los pliegues de Kerckring. Los pacientes con úlceras duodenales causadas por enfermedad de Crohn no presentan de forma invariable evidencias de enfermedad en otras partes del tracto digestivo y, por otra parte, las pruebas hematológicas no indican en ellos la presencia de un trastorno intestinal inflamatorio activo. La detección de inflamación ulcerosa en otras localizaciones del tracto digestivo, en particular en el íleon terminal y el colon, prestan un consistente apoyo al diagnóstico de enfermedad de Crohn, al igual que los granulomas no caseosos en las muestras de biopsia. Sin embargo, la ausencia de granulomas no descarta el diagnóstico de enfermedad de Crohn, ni su presencia tampoco es específica, dado que se asocian también a gastritis por *H. pylori* y a otras afecciones, en particular a sarcoidosis (cap. 95). La sarcoidosis también produce enfermedad ulcerosa gastroduodenal.

Entre otros trastornos inflamatorios que pueden producir gastritis o úlceras gastroduodenales cabe citar varias formas de vasculitis que afectan al sistema mesentérico, en particular la enfermedad de Behçet (cap. 270), la púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 270), la arteritis de Takayasu (caps. 78 y 270), la panarteritis nudosa (cap. 270), el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), el síndrome de Churg-Strauss (cap. 270) y la polivasculitis granulomatosa o síndrome de Wegener (cap. 270). La gastroduodenitis linfocítica, en estrecha correlación con la enfermedad celíaca (cap. 140), puede dar lugar a úlcera duodenal y a la posterior formación de una red estenótica. La enfermedad ulcerosa puede darse también en pacientes con policitemia vera (cap. 166), posiblemente en correlación con la disminución del flujo sanguíneo mucoso. La vasculitis subyacente a la enfermedad ulcerosa debe tenerse en cuenta en pacientes con úlcera crónica o recurrente en los que se hayan descartado otras causas. La flebitis linfocítica, un trastorno inflamatorio vasculítico poco frecuente que afecta

booksmedicos.org

a las venas mesentéricas, puede ser causa de úlcera gástrica. La amiloidosis sistémica (cap. 188), que afecta a la pared del estómago, en ocasiones desencadena una úlcera gástrica. Se han descrito casos poco frecuentes de úlcera duodenal en presencia de páncreas anular o bandas congénitas que obstruyan el duodeno descendente.

Síndromes hipergastrinémicos

Las úlceras pépticas a veces son consecuencia de la hiperacidez gástrica crónica relacionada con la hipergastrinemia. El trastorno hipergastrinémico más importante es el síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 195), afección caracterizada por una significativa hiperacidez, que da lugar a enfermedad ulcerosa péptica grave debida a un tumor endocrino productor de gastrina. Los pacientes afectados suelen presentar úlceras duodenales bulbares y posbulbares, refractarias al tratamiento convencional de supresión del ácido. El diagnóstico puede confirmarse por la presencia de unas concentraciones elevadas de gastrina sérica en ayunas (generalmente con un aumento $\geq$ 10 veces y $>$ 1.000 pg/ml). En ocasiones se observan concentraciones de gastrina similares en pacientes tratados de úlcera crónica con dosis elevadas de inhibidores de la bomba de protones. Para diferenciar los casos pueden realizarse pruebas de secretina: en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, una inyección de secretina (1 U/kg) da lugar a un incremento de la concentración de gastrina sérica de más de un 50%, o concentraciones de 120 pg/ml o superiores en pacientes con una concentración de gastrina en ayunas inferior a 10 veces lo normal. Se pueden realizar algunas pruebas de imagen, como tomografía computarizada (TC), resonancia magnética, gammagrafía con isótopos, ecografía endoscópica, endoscopia con videocápsula o enteroscopia asistida con balón, para detectar el tumor primario, que a menudo está localizado en el páncreas o en el intestino delgado. En ciertos pacientes, el síndrome de Zollinger-Ellison se desarrolla como parte de una neoplasia endocrina múltiple (cap. 231), particularmente en asociación con hiperparatiroidismo. Otros síndromes de hiperacidez son el síndrome de antro gástrico retenido (v. más adelante) y la hiperfunción de las células G antrales. En esta última, las concentraciones de gastrina sérica en ayunas están solo moderadamente elevadas y no aumentan tras la inyección de secretina, aunque responden en cambio de forma exagerada a las comidas, dando lugar a hiperacidez. Cuando el trastorno se da en un paciente positivo para *H. pylori,* el tratamiento de erradicación puede resultar curativo. Sin embargo, algunos pacientes con hiperfunción de células G son negativos para *H. pylori*.

Isquemia

La estenosis u oclusión del tronco celíaco o la arteria mesentérica superior (cap. 143) también puede producir ulceraciones de la mucosa del tracto digestivo proximal (fig. 139-4). Estas úlceras suelen darse entre pacientes mayores con una ateroesclerosis grave o factores de riesgo para ello, aunque también pueden darse en personas más jóvenes con obstrucción mesentérica debida a otras causas. Las úlceras isquémicas tienden a remitir lentamente y a recidivar. En la endoscopia puede apreciarse palidez de la mucosa, acorde con la disminución del flujo sanguíneo que llega a ella. La isquemia mesentérica superior se asocia a menudo a dolor abdominal superior, que puede ser desencadenado por una comida o por la actividad física. Estos síntomas hacen que, en ocasiones, los pacientes reduzcan su ingesta alimentaria y, consecuentemente, pierdan peso antes de su presentación clínica. La prevalencia de la isquemia mesentérica superior con enfermedad ulcerosa secundaria no se conoce, en parte debido a su presentación variable, que incluye historia gradual de síntomas, falta de pruebas diagnósticas estandarizadas y fiables y escasa familiaridad de los médicos con el trastorno. La evaluación diagnóstica incluye una ecografía dúplex para valoración del flujo vascular y una angiografía convencional o por TC de las arterias afectadas. Las pruebas convenientemente validadas para valorar la perfusión de la mucosa gastrointestinal no están muy extendidas, pero se encuentra en fase de investigación una técnica de medición directa de la saturación de oxígeno en la mucosa durante la endoscopia.

Úlceras por estrés

Los pacientes que padecen una alteración médica grave, como traumatismo importante, sepsis, quemaduras extensas, traumatismo craneoencefálico o fallo multiorgánico, pueden desarrollar úlceras por estrés en el estómago o el duodeno. Entre los principales factores de riesgo de este tipo de úlcera en pacientes con enfermedad grave se cuentan la ventilación mecánica, la coagulopatía y la hipotensión, aunque factores tales como la insuficiencia hepática o renal y el uso de fármacos ulcerógenos pueden contribuir también al desarrollo de úlceras. Este tipo de úlceras aparecen con independencia de la colonización por *H. pylori*. Las asociadas a lesión craneal se conocen como úlceras de Cushing, mientras que las vinculadas a quemaduras extensas se denominan úlceras de Curling. En el pasado las úlceras de estrés eran frecuentes en los pacientes de unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, las mejoras en la asistencia general en estas unidades, que incluyen medidas como asistencia respiratoria y hemodinámica, inhibición de ácidos y atención más adecuada a la nutrición, han reducido la incidencia de este tipo de úlceras, que en la actualidad solo afectan al 1-2% de este tipo de pacientes. Las úlceras de estrés pueden ser asintomáticas, aunque también pueden dar lugar a complicaciones, en especial a hemorragia.

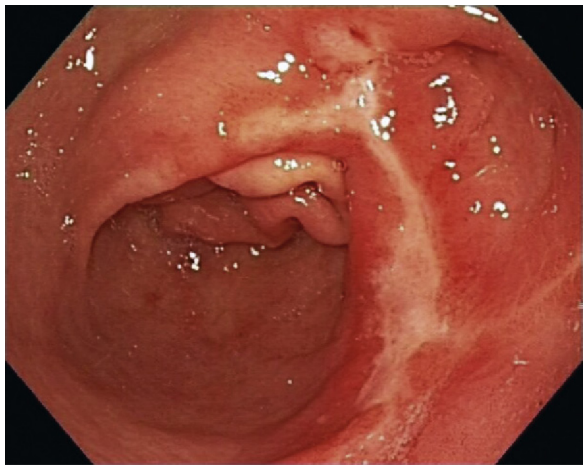

FIGURA 139-4. Imagen endoscópica de una úlcera gástrica irregular en la pared posterior y la curvatura menor en un paciente con isquemia mesentérica crónica producida por estenosis subtotal del tronco celíaco.

Otros factores

Úlcera de Cameron

Los pacientes con hernia de hiato (cap. 138) de dimensiones considerables pueden presentarse con úlceras gástricas proximales, a las que se denomina *úlceras de Cameron,* que aparecen a nivel del hiato, donde el estómago es comprimido. Estas úlceras suelen ser asintomáticas, aunque en ocasiones dan lugar a hemorragia, oculta o manifiesta. Durante la endoscopia gastrointestinal alta, los pacientes con hernia de hiato grande y anemia ferropénica han de ser sometidos a una minuciosa inspección en posición normal y en retroversión, para detectar la posible presencia de úlceras de Cameron.

Úlcera anastomótica o marginal

En ocasiones, los pacientes que han sido sometidos a gastrectomía parcial desarrollan úlceras recidivantes, a menudo localizadas en la anastomosis o en el interior del yeyuno, en posición inmediatamente opuesta a la anastomosis. En concreto, la isquemia y la inflamación crónica motivadas por el reflujo biliar pueden producir este tipo de úlceras. Si se descarta un cáncer en la biopsia, el tratamiento consiste en la supresión del ácido y la erradicación de *H. pylori,* si procede. Las úlceras anastomóticas tras la cirugía gástrica bariátrica se relacionan, al parecer, con isquemia local. No guardan una clara correlación con *H. pylori,* y la erradicación preoperatoria de *H. pylori* no parece disminuir su incidencia. La enfermedad ulcerosa péptica puede también asociarse al síndrome del antro gástrico retenido; el antro no se extirpa completamente del duodeno desconectado durante la gastrectomía parcial. Como luego tampoco se expone al ácido y, por lo tanto, no experimenta una infrarregulación fisiológica, el antro sigue segregando gastrina a pesar de unos valores de ácido normales o incluso elevados. También pueden producirse úlceras marginales tras la cirugía bariática de derivación gástrica en Y de Roux.

Otros microorganismos

La colonización por *Helicobacter heilmannii,* antes conocido como *Gastrospirillum hominis,* probablemente es de origen zoonótico y con frecuencia se asocia a gastritis leve y, a veces, a enfermedad ulcerosa transitoria. La úlcera también puede ser consecuencia de una sífilis secundaria (cap. 319), infección por micobacterias (cap. 324), infección por virus herpes simple de tipo 1 (cap. 374), virus de la varicela-zóster (cap. 375), infección por citomegalovirus (cap. 376) o virus de Epstein-Barr (cap. 377).

Alcohol

El consumo de alcohol, importante a corto plazo o moderado-importante a largo plazo, da lugar en ocasiones a signos de gastritis, aguda o crónica. No existe evidencia de que este tipo de gastritis implique riesgo significativo de úlcera péptica, aunque el alcohol aumenta el riesgo de hemorragia en los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica.

Síndromes hiperhistamínicos

De forma similar a lo que sucede en los síndromes hipergastrinémicos, la elevación persistente de la histamina también da lugar a hiperacidez, debida a la estimulación crónica de las células parietales. Se observan concentraciones altas de histamina en dos síndromes poco frecuentes. La *mastocitosis sistémica* (cap. 255) se caracteriza por proliferación de mastocitos en la médula ósea, la piel, el hígado, el bazo y el tracto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

gastrointestinal, a menudo asociada a liberación de histamina y de otras sustancias vasoactivas, espontánea o activada por algún desencadenante (p. ej., alcohol). Con frecuencia, los pacientes con mastocitosis sistémica presentan síntomas gastrointestinales, como dolor, diarrea y pérdida de sangre. La úlcera se debe a hipersecreción crónica de ácido gástrico. Entre los posibles indicios diagnósticos se cuentan síntomas de prurito, urticaria o exantema. La médula ósea y los infiltrados de mastocitos del órgano afectado llevan una mutación *C-kit* específica y expresan CD2 y CD25. La hipersecreción de histamina que da lugar a úlcera péptica también se observa en la *leucemia mieloide crónica* (cap. 184) con basofilia.

Otros fármacos y drogas

Los bisfosfonatos por vía oral, muy utilizados en el tratamiento de la osteoporosis (cap. 243), pueden inducir erosiones y ulceraciones gástricas en el 3-10% de los pacientes tratados. El riesgo de enfermedad ulcerosa aumenta de forma sinérgica si se toman AINE, si bien ello es probablemente independiente de la colonización por *H. pylori*. Aunque el tratamiento con corticoides también puede verse complicado por una úlcera péptica, el riesgo relativo está solo ligeramente elevado, excepto en pacientes que presenten enfermedades comórbidas graves, sean sometidos a tratamientos prolongados o con dosis elevadas, o bien hayan padecido úlceras con anterioridad. Los demás pacientes que sean tratados con corticoides no presentan riesgo importante de úlcera, por lo que no requieren medidas de prevención. De manera análoga, el uso de antagonistas de la aldosterona también conlleva un mayor riesgo de úlcera péptica y sangrado ulceroso, posiblemente relacionado con una alteración en la cicatrización de la mucosa.

Los consumidores de anfetaminas y cocaína en forma de crack (cap. 34) con frecuencia padecen enfermedad ulcerosa, a menudo con perforación, probablemente debido a insuficiencia vascular. La quimioterapia, sobre todo si se aplica mediante infusión intraarterial en dosis elevadas en el sistema celíaco, puede verse complicada por enfermedad ulcerosa. Los pacientes tratados con anticoagulantes y los tratados de otras coagulopatías en ocasiones poco frecuentes desarrollan un hematoma intramural del tracto gastrointestinal. Dependiendo de su localización, estos hematomas pueden causar obstrucción, aunque en ocasiones también dejan grandes úlceras cuando se rompen y se abren a la luz. La radioterapia de la parte superior del abdomen también se complica a veces por una úlcera isquémica crónica, en especial como una complicación tardía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad péptica ácida (tabla 139-2) no siempre permiten predecir las distintas presentaciones morfológicas que se encuentran en la endoscopia. En realidad, una úlcera silente solo se reconoce cuando se presenta de forma brusca con alguna complicación, las más de las veces perforación o hemorragia, o, de manera accidental, cuando se realizan pruebas diagnósticas por otras razones. Sin embargo, la presentación típica de la enfermedad péptica ácida se produce con episodios recurrentes de dolor. El dolor se localiza de forma casi invariable en el epigastrio, aunque puede irradiar hacia la espalda o, con menos frecuencia, hacia el tórax u otras regiones del abdomen (v. tabla 139-2). Algunos pacientes describen el dolor como urente o punzante, mientras que otros refieren una sensación de vacío en el estómago, calificada como *hambre dolorosa.* Realmente el dolor puede remitir con la ingestión de alimento, y reaparecer en el período posprandial. No obstante, el momento en el que el dolor se manifiesta, correlacionado con los efectos de alivio producidos por el alimento, es más bien inespecífico, y puede registrarse también en pacientes con dispepsia funcional y sin úlcera. El dolor epigástrico nocturno que despierta al paciente varias horas después de una cena tardía es un rasgo más significativo como manifestación de dolor ulceroso.

Además de dolor durante los episodios sintomáticos, los pacientes pueden referir sensación de ardor retroesternal (pirosis) o regurgitación ácida a la garganta, ambos síntomas asociados a reflujo gastroesofágico (cap. 138), que es agravado por hiperacidez o por vaciamiento gástrico retardado. También se presentan náuseas y vómitos, aunque estos son síntomas poco específicos. La presencia de diarrea significativa puede ser indicativa de un posible síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 195), si bien la diarrea también se asocia al consumo de cantidades importantes de antiácidos que contengan magnesio. En pacientes no tratados, los síntomas tienden a ser intermitentes, con exacerbaciones diarias de dolor, que se pueden prolongar de 2 a 8 semanas, separadas por prolongados intervalos asintomáticos. Durante los períodos de remisión, los pacientes suelen encontrarse bien y pueden incluso tomar comidas abundantes o picantes sin aparentes molestias.

Exploración física

La exploración física no suele revelar datos de importancia. Si se ha registrado una hemorragia significativa (cap. 135), el paciente puede presentarse con palidez o estar incluso hipovolémico (cap. 106). Siempre es útil consultar sobre las características de las heces, ya que la hemorragia relacionada con úlcera se manifiesta a veces no solo con hematemesis evidente, sino con formas menos patentes de melena (heces negras). Si ocurre un sangrado masivo por la úlcera, con un tránsito intestinal rápido de la sangre, el paciente podría también evacuar sangre roja por el recto. Cuando un paciente presenta perforación aguda, normalmente se desarrolla un dolor epigástrico y abdominal intenso y en el afectado se aprecia un sufrimiento evidente. Es característica la contracción intensa de los músculos abdominales, aparente a la palpación, además de la presencia de rebote y otros signos de irritación peritoneal. En presencia de grandes cantidades de aire intraabdominal, la percusión pone en ocasiones de manifiesto hipertimpanismo sobre el hígado.

TABLA 139-2 SÍNTOMAS Y SIGNOS CLAVE DE LA ÚLCERA PÉPTICA

ÚLCERA NO COMPLICADA
Sin síntomas (úlcera «silente» hasta en un 40% de los casos)
Dolor epigástrico
El dolor puede irradiarse a la espalda, el tórax, el resto del abdomen (más probable hacia arriba, menos hacia abajo)
Dolor nocturno, «hambre dolorosa», aliviado con las comidas, continuo (superior más específico, inferior menos específico)
Náuseas
Vómitos
Pirosis (se asemeja o se asocia a reflujo gastroesofágico)
ÚLCERA COMPLICADA
Dolor abdominal intenso
Shock
Rigidez de abdomen en tabla (con rebote y otros signos de irritación peritoneal)
Aire intraperitoneal libre
Hemorragia
Hematemesis y/o melena
Cambios hemodinámicos, anemia
Historia previa de síntomas de úlcera (80%)
Obstrucción del tracto de salida gástrico
Saciedad, incapacidad de ingerir alimento, eructos
Náuseas, vómitos (y trastornos relacionados)
Pérdida de peso

DIAGNÓSTICO

Cuando un paciente se presenta con síntomas compatibles con enfermedad ulcerosa, el diagnóstico debe plantearse a través de dos vías diferenciadas pero complementarias: la confirmación de la alteración anatómica y la investigación de su causa (tabla 139-3). En la mayoría de los casos es aconsejable seguir ambas vías de manera simultánea, aunque en ocasiones puede omitirse la verificación anatómica, con la consiguiente reducción de costes, y proceder a un tratamiento basado en la causa probable.

Diagnóstico anatómico

La endoscopia digestiva alta (cap. 134) es la herramienta fundamental para el estudio de los pacientes con sospecha de enfermedad péptica ácida. La técnica permite detectar una gastritis erosiva (v. fig. 139-1) o una úlcera en la pared gástrica o bien en el bulbo duodenal (v. fig. 139-2). Debido a la alta prevalencia y a la mejoría de los síntomas de dispepsia, la endoscopia no suele llevarse a cabo de inmediato, sino que

TABLA 139-3 VÍAS Y HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA

VÍA 1: DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO
Gastroduodenoscopia
Contraste de bario (alternativa inferior)
Ecografía endoscópica (solo en determinados casos)
Tomografía computarizada (útil en casos seleccionados)
VÍA 2: DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO
Pruebas para la detección de *Helicobacter pylori*
Estudio histológico de la mucosa gástrica con las tinciones adecuadas
Prueba de antígeno en heces
Prueba de aliento con urea-carbono 13
Anticuerpos séricos
Úlcera asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos
Antecedentes de ingestión de medicamentos
Agregación plaquetaria reducida
Identificación molecular de fármacos, profármacos, metabolitos (prueba compleja, costosa)
Síndromes hipersecretores ácidos
Elevación de la gastrina sérica
Pruebas de provocación de gastrina (secretina intravenosa, comida)
Análisis de jugo gástrico (titulación del ácido)

booksmedicos.org

se limita a aquellos pacientes que presentan síntomas persistentes o recurrentes. Sin embargo, la endoscopia inmediata está indicada en pacientes con síntomas de alarma, en particular pérdida de peso, disfagia, anorexia, vómitos significativos, anemia o signos de hemorragia oculta o franca.

La exploración endoscópica, que es la prueba diagnóstica de referencia, presenta sensibilidad y especificidad elevadas para la detección de la enfermedad ulcerosa. Las localizaciones más comunes de una úlcera péptica son el estómago y el bulbo duodenal, aunque también pueden darse casos en el esófago, el intestino delgado y el divertículo de Meckel revestido de mucosa gástrica heterotópica. La ecografía endoscópica permite asimismo detectar un componente submucoso no sospechado o el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, que se da en casos de neoplasia gástrica, de linfoma y de linitis plástica (cap. 192). Las úlceras en la pared dorsal del bulbo duodenal, en particular en la transición del bulbo a la porción descendente posbulbar del duodeno, son más difíciles de visualizar, y en ocasiones requieren la utilización de un endoscopio de visión lateral, particularmente cuando es necesario un tratamiento endoscópico. Otras regiones en las que las úlceras gastroduodenales pueden pasar desapercibidas son el cardias y el ángulo gástrico. Las lesiones de Dieulafoy pueden ser difíciles de diagnosticar al caracterizarse por defectos mucosos pequeños y hemorragia intermitente. Algunos pacientes requieren más de una endoscopia, preferiblemente durante la hemorragia aguda, para localizar la lesión. La endoscopia también resulta útil para determinar la presencia de trastornos concomitantes, incluidas esofagitis y duodenitis, o para la detección de complicaciones como hemorragia o vaso visible (v. fig. 139-2); para la obtención de muestras de biopsia, para evaluación histológica o detección de *Helicobacter pylori* (v. fig. 139-3), o para las potenciales intervenciones terapéuticas.

En casos poco habituales, como una posible estenosis que bloquee el avance del endoscopio, está indicado el tránsito baritado convencional (cap. 133). Si se sospecha una enfermedad neoplásica subyacente, son necesarios estudios adicionales mediante ecoendoscopia o tomografía computarizada. El endoscopista debe obtener muestras de biopsia de todas las úlceras y en especial de aquellas que presenten aspecto sospechoso, a fin de descartar posibles enfermedades neoplásicas subyacentes. Dado que la probabilidad de carácter maligno en las úlceras duodenales es menor, no se suelen solicitar biopsias salvo en caso de sospecha específica de neoplasia maligna.

Diagnóstico etiológico

El diagnóstico puede orientarse hacia el establecimiento de la causa de la úlcera. El primer paso es determinar si *H. pylori* está presente, ya que este es el principal factor de riesgo de enfermedad ulcerosa y puede contribuir al desarrollo de úlceras producidas por AINE y otras causas desencadenantes.

Pruebas de detección de Helicobacter pylori

En poblaciones con alta prevalencia de *H. pylori,* casi todos los pacientes con úlcera péptica son positivos para *H. pylori,* por lo que las pruebas diagnósticas suponen un escaso valor añadido, excepto en el caso de que sean necesarias pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. La prevalencia de la bacteria se mantiene elevada entre los inmigrantes de los países en vías de desarrollo, donde la mayor parte de la población se convierte en positiva para *H. pylori* en su juventud. En los países occidentales, aproximadamente el 50% de las personas de más de 65 años están colonizadas por *H. pylori,* si bien esta prevalencia disminuye hasta el 20% en menores de 30 años. En personas jóvenes la proporción de pacientes con úlcera negativos para *H. pylori* es mayor que la registrada en pacientes mayores, lo que hace que la prueba de detección de *H. pylori,* seguida del correspondiente tratamiento en pacientes positivos, resulte más atractiva que el tratamiento empírico.

La presencia de *H. pylori* puede constatarse mediante cuatro procedimientos diferentes. El *examen histológico* de las biopsias de mucosa gástrica (bien la tinción sistemática con hematoxilina y eosina o una tinción específica, como la de Warthin-Starry), que es el procedimiento estándar cuando la endoscopia se realiza inicialmente para establecer el diagnóstico, es sensible y específico para la detección de *H. pylori.* No obstante, la precisión de la técnica puede verse afectada por errores en la toma de muestras, la inadecuada orientación de la muestra o el tratamiento reciente con inhibidores de la bomba de protones o antibióticos.

Una segunda opción es la *serología,* que es una prueba relativamente sencilla y poco costosa, pero que tiene escaso valor predictivo en áreas en las que la prevalencia de *H. pylori* es baja. La serología no es útil para confirmar si la bacteria ha sido erradicada con antibióticos, ya que pueden pasar 6 meses, o incluso 1 o 2 años, hasta que los anticuerpos frente a *H. pylori* disminuyan hasta niveles indetectables. Ninguna de las pruebas diagnósticas que no implican realización de endoscopia pueden determinar si está presente una úlcera.

Una tercera opción es la *prueba de los antígenos de H. pylori en heces,* cuya exactitud se parece a la de la prueba serológica normalizada. Por último, la *prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 o carbono 14,* que se basa en la actividad de ureasa de *H. pylori,* es una prueba no invasiva y relativamente sencilla, que, no obstante, resulta más costosa que las de heces o sanguíneas. Aunque la prueba normalmente se negativiza desde el momento en el que se inicia el tratamiento, se recomienda realizarla en un plazo mínimo de 6 a 8 semanas después de finalizar el tratamiento antibiótico para reducir los falsos negativos.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE se suelen considerar como supuesta causa de úlcera, en función de la información obtenida del paciente. La valoración del uso de AINE en un paciente que se presenta con úlcera resulta en ocasiones compleja, tanto porque son medicamentos que se toman con frecuencia y de manera intermitente como por la amplia variedad de fármacos de este grupo que pueden obtenerse sin receta en la mayoría de los países. La utilización de AINE se suele evaluar mediante una anamnesis detallada, centrándose no solo en los fármacos actuales o recientes ni sobre todo en los tratamientos con medicamentos de acceso no controlado y sin receta, sino también en síntomas de dolor, por ejemplo, musculoesquelético. En ocasiones es útil recabar información de otras personas, como familiares, médicos de familia o farmacéuticos. Si se sospecha un uso oculto de AINE, pueden determinarse directamente las concentraciones séricas o urinarias de ácido acetilsalicílico y derivados de AINE o, en el caso del ácido acetilsalicílico, es posible proceder a la valoración indirecta, mediante un examen de agregación plaquetaria, aunque no se trata de pruebas comunes en la práctica clínica.

Síndromes hipersecretores

Los síndromes hipersecretores no relacionados con *H. pylori* ni AINE son causas poco frecuentes de enfermedad ulcerosa que se diagnostican mediante pruebas especiales (v. tabla 139-3). El síndrome de Zollinger-Ellison debe considerarse como causa probable en pacientes con úlceras múltiples, particularmente en localizaciones poco habituales, como las distales al bulbo duodenal, y cuando haya diarrea, infrecuente en la enfermedad ulcerosa péptica relacionada con *H. pylori*. Los síndromes hipergastrinémicos (síndrome de Zollinger-Ellison, hiperplasia de células G antrales) se diagnostican mejor mediante determinación de las concentraciones séricas de gastrina, tanto basales como tras estimulación con secretina intravenosa (detección de gastrinoma) o con una comida de prueba (detección de hiperplasia de células G antrales). Cuando se detectan precozmente, los gastrinomas pueden ser resecables (cap. 195).

El análisis del jugo gástrico, que se realiza mediante la colocación de una sonda nasogástrica para aspirar los jugos gástricos y cuantificar la producción de ácido gástrico, tanto basal como tras estimulación con pentagastrina subcutánea, está indicado solo en dos circunstancias poco habituales: en pacientes que presentan concentraciones séricas de gastrina elevadas indicativas de síndrome de Zollinger-Ellison o hiperplasia de células G antrales, pero que presentan respuestas equívocas a las pruebas de provocación gástrica estándar; y en pacientes que presentan signos indirectos de hipersecreción gástrica, como pliegues hipertrofiados, abundante líquido claro en la endoscopia, con concentraciones de gastrina normales y pruebas de provocación negativas, pero que aún se mantienen hipersecretores, como en el caso de los pacientes con úlcera recurrente, a pesar de haberse sometido a vagotomía, con o sin antrectomía. Se considera que la prueba es positiva cuando la producción de ácido basal es mayor de 15 mEq/h, o mayor de 5 mEq/h en pacientes postoperatorios.

El diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison se confirma mejor con un análisis del jugo gástrico que muestre una producción de ácido basal superior a 15 mEq/h, asociado a una concentración de gastrina sérica en ayunas superior a 1.000 pg/ml en presencia de un pH gástrico inferior a 2. Para evitar el engorroso análisis gástrico, puede resultar adecuada una determinación de pH que ponga de manifiesto un pH en ayunas de 2 o menos. Cuando las concentraciones de gastrina oscilan entre 100 y 1.000 pg/ml y el pH intragástrico es superior a 2, un incremento de la gastrina sérica de más de 200 pg/ml después de una prueba de estimulación con secretina es indicativo del diagnóstico. La elevación de la concentración de gastrina sérica por sí sola no es suficiente para establecer el diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison, debido a que la gastrina sérica tiende a aumentar en el tiempo en caso de gastritis atrófica y también puede estar muy incrementada en pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

Otras causas

En enfermos en los que la úlcera gastroduodenal no pueda atribuirse a colonización con *H. pylori,* uso de AINE o síndrome hipersecretor, el establecimiento de un diagnóstico etiológico definido puede requerir una evaluación más completa, comenzando por una historia médica que se oriente hacia la intervención de otros agentes ulcerógenos y la presencia de síntomas que sugieran una posible enfermedad sistémica subyacente. El paso siguiente ha de ser la evaluación de las muestras de biopsia de los bordes de la úlcera y del antro, el cuerpo y el duodeno. Es posible que las muestras de biopsia pongan de manifiesto signos patentes o de sospecha de neoplasia maligna, en particular de adenocarcinoma (cap. 192) o linfoma. En tales casos, la evaluación diagnóstica ulterior ha de incluir la estadificación de la neoplasia maligna. Estos datos pueden combinarse con indicios proporcionados por la evaluación endoscópica, incluido el carácter y la localización de la úlcera, los signos de isquemia y los signos de inflamación en otras localizaciones. Una evaluación más detallada debe dirigirse hacia la posible presencia de trastornos sistémicos y puede incluir radiografía de tórax, angiografía, ileocolonoscopia y TC abdominal.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los síntomas similares a los de la úlcera comprende numerosos trastornos de los órganos abdominales superiores, incluidas las enfermedades

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

malignas del estómago (cap. 192), el duodeno (cap. 193), el páncreas (cap. 194) o las vías biliares (cap. 196). El diagnóstico diferencial de los síntomas abdominales altos incluye también enfermedades hepáticas y cálculos biliares (cap. 155), pancreatitis (cap. 144) y trastornos de la motilidad (cap. 136). En numerosos pacientes con síntomas dispépticos abdominales altos no es posible identificar causas subyacentes. Dentro de este grupo de etiologías «no ulcerosas» y de dispepsia funcional, en ocasiones son característicos los síntomas de reflujo gastroesofágico, ulcerosos o de dismotilidad. Algunos pacientes (en general el 5%) se benefician de la erradicación de *H. pylori,* con una leve disminución de los síntomas de dispepsia a lo largo de un período de entre 12 y 24 meses. Sin embargo, la dispepsia funcional no es una causa confirmada ni ampliamente aceptada para el tratamiento de *H. pylori*. Si el tratamiento se considera en un caso determinado, tanto el médico como el paciente deben estar preparados para afrontar la posible persistencia de los síntomas a pesar de la erradicación de la bacteria, así como a la posible aparición de *H. pylori* resistente a los antimicrobianos, lo que a veces da lugar a una espiral de varios ciclos terapéuticos con la intención de erradicar los microorganismos resistentes.

Entorno diagnóstico: presentación clínica aguda o inicial

Los pacientes jóvenes (≤ 45 años) sin síntomas de alarma, o con signos tales como anemia, pérdida rápida de peso u otras evidencias de enfermedad grave, no requieren necesariamente endoscopia, ya que es posible que los indicios sugieran que la enfermedad maligna es improbable. Cuando un paciente que vive en una parte del mundo con prevalencia relativamente alta de infección por *H. pylori* (> 10% de la población positiva) es atendido por un médico, puede iniciarse un planteamiento de prueba y tratamiento con una determinación del antígeno en heces de la bacteria, una prueba de aliento de urea o una prueba serológica para *H. pylori.* Pese a su práctica habitual, jamás se ha documentado, sin embargo, que el planteamiento de prueba y tratamiento mejore la evolución, salvo que exista una enfermedad ulcerosa péptica confirmada en la endoscopia. Si la prueba *H. pylori* es positiva, se puede tratar al paciente con la medicación correspondiente para erradicar *H. pylori* (v. más adelante) y observarlo durante 4 a 6 semanas. Si un paciente con síntomas dispépticos está tomando un AINE, por vía oral o parenteral, la primera modalidad terapéutica consiste en suspender esta medicación y prescribir un inhibidor de la bomba de protones durante 4-6 semanas. Si el resultado de *H. pylori* es negativo y el enfermo no toma ningún AINE o no mejora tras la retirada de esta medicación, está indicada una endoscopia para averiguar si existe una úlcera.

Sin embargo, lo habitual es que los gastroenterólogos suelan proceder directamente a la endoscopia. Si no se aprecian anomalías aparentes o si el estudio endoscópico pone de manifiesto una «gastritis» sin úlcera evidente, puede obtenerse una biopsia para confirmar la presencia de *H. pylori* mediante examen histológico o prueba de ureasa. Si se detecta *H. pylori* en la biopsia endoscópica, se puede aplicar tratamiento de erradicación. No obstante, la eficacia en la erradicación de *H. pylori,* como alivio de los síntomas dispépticos funcionales, solo se alcanza en un número de casos de un 5 a un 13% mayor que con el placebo;[A1,A2] el tratamiento de erradicación aumenta el riesgo de los síntomas de reflujo (cap. 138), sobre todo entre los pacientes asiáticos.[5]

Si en el examen endoscópico se detecta una úlcera, su localización condicionará el enfoque subsiguiente. Una úlcera en el bulbo duodenal supone solo una remota posibilidad de lesión maligna y no requiere ser examinada mediante biopsia. En cambio, la biopsia es obligada en caso de que la endoscopia localice una lesión ulcerosa gástrica, dado que la enfermedad gástrica maligna puede dar lugar en primera instancia a manifestaciones clínicas similares y, morfológicamente, se asemeja en ocasiones a la enfermedad ulcerosa benigna. Incluso en el caso de que la valoración histológica no identifique un proceso maligno, se recomienda repetir la endoscopia aproximadamente 1 mes después del tratamiento para verificar la cicatrización y tomar una biopsia de la cicatriz.

TRATAMIENTO Tto

Úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*

A menudo las úlceras asociadas a *H. pylori* remiten de forma espontánea, aunque el tratamiento de supresión ácida acelera la curación y mejora los síntomas. Un ciclo de 4 semanas de tratamiento de supresión ácida cura el 70-80% de las úlceras, porcentaje que llega a aumentar hasta el 90% tras 8 semanas. Si la infección por *H. pylori* persiste, las úlceras remiten en un porcentaje de pacientes comprendido entre el 50 y el 90% en un plazo de 12 a 24 meses. Dicho porcentaje se reduce al 20-30% con mantenimiento de la supresión ácida y llega a menos del 5% con erradicación de *H. pylori*.[A3] El tratamiento de erradicación es, pues, obligado (tabla 139-4). El éxito del tratamiento de erradicación depende mucho de la observancia terapéutica y de la resistencia a los antimicrobianos. La resistencia de *H. pylori* al metronidazol varía entre el 10 y el 80% en el mundo. La resistencia a la claritromicina está aumentando y oscila entre el 10 y el 30% en muchas regiones, debido a la difusión de los macrólidos para tratar las infecciones respiratorias altas. La resistencia a la amoxicilina y la tetraciclina ocurre pocas veces y no se suele destacar en la práctica clínica. Ante este aumento mundial de la prevalencia de resistencia a los antimicrobianos se siguen modificando los regímenes para erradicar *H. pylori*.

El régimen convencional es el tratamiento «triple» durante 7 a 14 días.[6] Se combina un inhibidor de la bomba de protones con dos antibióticos, en general combinaciones de amoxicilina, un nitroimidazol, y claritromicina, que se sustituye a veces por levofloxacino.[A4] El tratamiento triple durante 10-14 días ofrece una ventaja del 4 al 8% sobre el tratamiento de 7 días,[A5] que explica por qué este último se ha quedado obsoleto. Además, el tratamiento con la dosis doble del inhibidor de la bomba de protones (dosis equivalente a 40 mg de omeprazol dos veces al día) aumenta también las tasas de erradicación en un 10%. Si fracasa este tratamiento, se aconseja un ciclo de tratamiento cuádruple durante 10 días. Este régimen de segunda línea erradica *H. pylori* en un 80% más de los casos.[7]

Dada la prevalencia creciente de resistencia a los antimicrobianos, se están sustituyendo cada vez más los tratamientos triples por tratamientos cuádruples iniciales.[8,9] El tratamiento cuádruple basado en bismuto consiste en un inhibidor de la bomba de protones, un compuesto de bismuto y dos antibióticos, en general tetraciclina y nitroimidazol (v. tabla 139-4). Este régimen erradica el *H. pylori* entre el 80 y el 95% de los casos. Los tratamientos cuádruples sin bismuto se basan en un inhibidor de la bomba de protones más tres antibióticos, que suelen administrarse durante 10 días y a veces hasta 14 días (v. tabla 139-4). Las tres formas de tratamiento cuádruple sin bismuto (secuencial, híbrida y concomitante) se diferencian en la pauta de dosificación de los antibióticos. El tratamiento secuencial consiste en un inhibidor de la bomba de protones más amoxicilina, que suele administrarse durante 5 días, seguido de un inhibidor de la bomba de protones más claritromicina y nitroimidazol durante 5 días más. El tratamiento secuencial de 10 días mejora los resultados del tratamiento triple durante 7-10 días y posee la misma eficacia que el tratamiento triple de 14 días.[A6] El tratamiento híbrido comienza con la misma combinación de inhibidor de la bomba de protones más amoxicilina durante 5 días y prosigue con amoxicilina durante los 5 días siguientes junto con claritromicina y metronidazol. Para el tratamiento concomitante se administran estos mismos fármacos de forma simultánea durante 10 a 14 días. Se han utilizado, a veces, otras combinaciones de antibióticos (v. tabla 139-4). El tratamiento concomitante es el más eficaz, sobre todo si se ha administrado durante 14 días con un inhibidor de la bomba de protones en dosis de 40 mg, dos veces al día.[A7]

La continuación del tratamiento de supresión ácida después de la administración de antibióticos es necesaria solo en casos en los que los síntomas persistan o en casos de enfermedad ulcerosa complicada hasta que se haya confirmado la erradicación de *H. pylori*. La constatación de la eficacia terapéutica debe retrasarse al menos 1 mes tras el final del tratamiento a fin de evitar falsos negativos relacionados con la supresión temporal del microorganismo sin que se haya producido la erradicación. Cuando es necesario realizar una nueva endoscopia, por ejemplo en una úlcera que requiere repetición del examen histológico para descartar una posible neoplasia maligna, la nueva valoración selectiva de *H. pylori* puede realizarse en muestras de biopsia gástrica para examen histológico, cultivo o prueba de ureasa. Si no hay indicaciones clínicas para repetir la endoscopia, el estado de la bacteria se determina mediante una prueba de aliento con urea-^{13}C, antígeno de *H. pylori* en heces o serología repetida. La determinación serológica se basa en una disminución de más del 40% o 50% en los niveles de inmunoglobulina G en los primeros 6 meses siguientes al tratamiento, en comparación con los valores anteriores al mismo; en condiciones ideales, la muestra previa al tratamiento (congelada) y la posterior al tratamiento deberían examinarse de manera simultánea en el mismo laboratorio con la misma técnica.

Tras la erradicación satisfactoria de *H. pylori* el riesgo de infección recurrente en la mayoría de la población es reducido. En una parte minoritaria de los pacientes, las úlceras recidivan, bien por reinfección, bien por presencia de otro factor ulcerógeno, en especial el uso de AINE.

Enfermedad relacionada con uso de antiinflamatorios no esteroideos

En pacientes diagnosticados de enfermedad péptica ácida mientras están tomando AINE o ácido acetilsalicílico, el primer paso es interrumpir esta medicación. La supresión ácida con un IBP (en dosis similares a las empleadas para *H. pylori*) da lugar a la remisión del 85% de las úlceras gástricas y a más del 90% de las duodenales inducidas por AINE en 8 semanas de tratamiento; mientras que la supresión de ácido con un antagonista de los receptores de histamina 2 (H_2), equivalente a 300 mg de ranitidina, dos veces al día (v. tabla 138-1), determina la curación de aproximadamente el 70% de las úlceras en un plazo de 7 semanas. El misoprostol, un agente protector de la mucosa (200 mg cuatro veces al día) tiene un efecto similar a los bloqueantes de la H_2. El tratamiento debe prolongarse al menos durante 8 semanas, y es necesario un tratamiento de mantenimiento en pacientes que continúan tomando AINE. Las úlceras gástricas, las lesiones de mayores dimensiones y las recidivantes se curan más despacio.

La aparición de una úlcera durante el tratamiento con AINE indica una posible relación causal, aunque los pacientes también pueden someterse a pruebas de *H. pylori*. En sujetos positivos para *H. pylori* cabe la posibilidad de tomar en consideración el tratamiento de erradicación, si bien no hay parámetros

booksmedicos.org

TABLA 139-4 PERSPECTIVA GENERAL DE LOS ANTIBIÓTICOS USADOS PARA LA ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

TIPO DE FÁRMACO	FÁRMACO	TRATAMIENTO TRIPLE*	DOSIS DEL TRATAMIENTO CUÁDRUPLE† BASADO EN BISMUTO	DOSIS DEL TRATAMIENTO CUÁDRUPLE‡ SIN BISMUTO
De supresión ácida	Inhibidor de la bomba de protones	20-40 mg dos veces al día§	20-40 mg dos veces al día§	20-40 mg dos veces al día§
Antimicrobianos estándar	Compuesto de bismuto‖		2 comprimidos dos veces al día	
	Amoxicilina	1 g dos veces al día	1 g dos veces al día	1 g dos veces al día
	Metronidazol¶	500 mg dos veces al día	500 mg tres veces al día	500 mg dos veces al día
	Claritromicina	500 mg dos veces al día		500 mg dos veces al día
	Tetraciclina		500 mg cuatro veces al día	
Antimicrobianos de rescate	Levofloxacino	500 mg dos veces al día	500 mg dos veces al día	500 mg dos veces al día
	Rifabutina	150 mg dos veces al día		
	Furazolidona	100 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día	
	Doxiciclina		100 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día
	Nitazoxanida		500 mg dos veces al día	500 mg dos veces al día

*El tratamiento triple consta de un inhibidor de la bomba de protones o compuesto de bismuto, con dos de los antibióticos citados, administrados de 7 a 14 días.
†El tratamiento cuádruple basado en bismuto consiste en un inhibidor de la bomba de protones más una combinación de un compuesto de bismuto y dos antibióticos, y se administra de 7 a 10 días.
‡El tratamiento cuádruple sin bismuto consiste en un inhibidor de la bomba de protones más tres antibióticos y suele administrarse durante 10 días, prolongándose a veces hasta 14. Las tres formas de tratamiento cuádruple sin bismuto difieren en las pautas de dosificación de los antibióticos: 1) el *tratamiento secuencial* se basa en amoxicilina durante la primera mitad del ciclo y en metronidazol y claritromicina durante la segunda; 2) el *tratamiento híbrido* comienza con amoxicilina en la primera mitad y prosigue con amoxicilina, claritromicina y metronidazol en la segunda; 3) el *tratamiento concomitante* combina estos tres antibióticos a lo largo de 10 a 14 días. A veces se utilizan otras combinaciones de antibióticos.
§Dosis del inhibidor de la bomba de protones equivalente a 20-40 mg de omeprazol dos veces al día. (Véase la tabla 138-1 para las dosis de otros inhibidores de la bomba de protones.)
‖Subsalicilato o subcitrato de bismuto.
¶Una alternativa es tinidazol en dosis de 500 mg dos veces al día.

clínicos evidentes que distingan entre estos factores etiológicos. En pacientes que continúan tomando AINE, el tratamiento de mantenimiento con un inhibidor de la bomba de protones (v. tabla 138-1) es superior a la erradicación de *H. pylori* en la prevención de la recidiva de la úlcera,[A8] excepto en pacientes que tomen ácido acetilsalicílico, en los que la erradicación de la bacteria por sí sola es en ocasiones curativa.

Enfermedad ulcerosa idiopática

Los pacientes con enfermedad ulcerosa idiopática, en la que las causas subyacentes no se conocen a pesar de proceder a una minuciosa evaluación de las mismas, se tratan principalmente mediante supresión ácida, generalmente con un inhibidor de la bomba de protones, ya que están expuestos a riesgo importante de recidiva. Una vez que la causa se ha identificado y se ha tratado adecuadamente, se puede suspender la supresión ácida si no existen factores de riesgo adicionales de enfermedad ulcerosa, como tratamiento con AINE o infección por *H. pylori*. Si no se aclara la causa de la úlcera idiopática y hay dudas sobre la idoneidad de las pruebas diagnósticas de *H. pylori,* se puede plantear un tratamiento empírico de erradicación, sobre todo si hay signos histológicos de gastritis crónica activa sin ninguna otra explicación. Si guarda relación con una infección no detectada por *H. pylori,* la gastritis debería desaparecer lentamente después de un tratamiento de erradicación satisfactorio.

PREVENCIÓN

Prevención primaria

En pacientes con síntomas de dispepsia se plantea a veces una estrategia de prueba y tratamiento para la colonización por *H. pylori,* aunque no hay un modo específico de prevenir la enfermedad ulcerosa asociada *a H. pylori*. En cambio, la prevención primaria de la úlcera asociada a AINE es profusamente recomendada para pacientes de alto riesgo, por úlcera previa, enfermedad concomitante grave, uso de warfarina o corticoides en dosis elevadas o edad avanzada (> 65 años).[10] Los bloqueantes de H_2 (a una dosis equivalente a 300 mg de ranitidina dos veces al día; v. tabla 138-1) previenen parcialmente la enfermedad ulcerosa duodenal durante el tratamiento con AINE, pero no tienen efecto en la prevención de las úlceras gástricas más que en dosis elevadas (equivalentes a 40 mg de famotidina dos veces al día). Los inhibidores de la bomba de protones (a una dosis equivalente a 20 mg de omeprazol una vez al día; v. tabla 138-1) y el misoprostol (en dosis variables de 400 a 800 mg/día) protegen parcialmente contra las úlceras tanto gástricas como duodenales durante el uso de AINE. El misoprostol y los inhibidores de la bomba de protones son igualmente eficaces,[A9] aunque el cumplimiento del tratamiento es menor en el caso del misoprostol como consecuencia de sus efectos adversos. Los pacientes deben ser advertidos de la importancia del cumplimiento, ya que menos de un 80% del cumplimiento en gastroprotección se asocia a un riesgo de desarrollo de enfermedad ulcerosa superior al doble que el de los pacientes en los que el cumplimiento es correcto. Durante el tratamiento con ácido acetilsalicílico en dosis bajas está indicada la prevención primaria para esos mismos grupos de riesgo, por medio de un inhibidor de la bomba de protones[A8] o un antagonista de los receptores de H_2.[A10]

Prevención secundaria

La prevención secundaria de la úlcera asociada a *H. pylori* es obligada y se centra en la erradicación bacteriana satisfactoria. Las pruebas destinadas a verificar el estado de colonización de *H. pylori* tras el tratamiento de erradicación están indicadas en pacientes con enfermedad ulcerosa complicada previa o con síntomas persistentes o recurrentes después de dicho tratamiento, así como en pacientes que no hayan completado el ciclo terapéutico.

La prevención secundaria de la enfermedad ulcerosa relacionada con AINE se consigue de manera preferente mediante suspensión de la administración de los fármacos. En pacientes que han de continuar tomándolos, se recomienda cambiar a un inhibidor selectivo de la COX-2 en combinación con un inhibidor de la bomba de protones, a una dosis equivalente a 20 mg de esomeprazol una vez al día, en especial en el caso de pacientes con enfermedad ulcerosa complicada.[11] Esta combinación se asocia a menor riesgo de complicaciones de úlcera péptica secundaria que el tratamiento con el inhibidor de la COX-2 solo.

La prevención secundaria de las úlceras recurrentes en pacientes que toman ácido acetilsalicílico depende del estado de colonización de *H. pylori*. En pacientes positivos para *H. pylori,* la erradicación de la bacteria es tan eficaz como los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de las úlceras recurrentes. En pacientes negativos para *H. pylori,* debe prescribirse un tratamiento de supresión ácida, a una dosis equivalente a 20 mg de esomeprazol dos veces al día.[A11] La prevención secundaria de la enfermedad ulcerosa idiopática consiste fundamentalmente en tratamiento de mantenimiento con inhibidores de la bomba de protones y abordaje terapéutico de la enfermedad subyacente. Si se duda de la exactitud en la evaluación diagnóstica de *H. pylori,* se puede plantear un ciclo empírico de tratamiento de erradicación.

Complicaciones

Hemorragia

La hemorragia (cap. 135), que es la complicación más frecuente de la enfermedad ulcerosa péptica, se registra aproximadamente en 1 de cada 6 pacientes con úlcera en el curso de su enfermedad ulcerosa activa. Las úlceras producidas por AINE son responsables de una gran parte de estas hemorragias. Así, la úlcera péptica es la principal causa de hemorragia gastrointestinal alta no varicosa, y es responsable del 40-60% de los casos en la mayoría de las poblaciones. La hemorragia se asocia a un riesgo del 5-15% de reaparición del sangrado y de hasta el 10% de mortalidad. La hemorragia puede producirse en forma de secuencia continua a partir de un episodio agudo grave asociado a shock hemodinámico y a elevada mortalidad o en forma de pérdida de sangre lenta e intermitente, que da lugar a una anemia crónica. Aproximadamente el 80% de los pacientes con úlceras sangrantes refieren antecedentes de enfermedad sintomática previa y del 20-30% han sufrido una hemorragia previa. La valoración de la magnitud de la hemorragia es de una importancia capital para determinar la necesidad de transfusión y el tratamiento subsiguiente (tabla 139-5). Los niveles iniciales de hematocrito pueden inducir a error y es probable que estén reducidos debido a la hemodilución. La hemorragia rápida suele hacerse aparente en función de los signos clínicos (palidez, presión sistólica ≤ 100 mmHg, pulso ≥ 100 latidos/min). En estos casos están indicadas la reanimación y la transfusión destinadas a evitar el colapso circulatorio. La mortalidad está particularmente relacionada con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 139-5 PARÁMETROS DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA DE ROCKALL, BLATCHFORD Y AIMS65*

CATEGORÍAS EVALUADAS	PARÁMETROS PARA LA PUNTUACIÓN	*SISTEMA DE ROCKALL*†		*SISTEMA DE BLATCHFORD*‡		*AIMS65*§	
		Parámetro	*Puntuación*	*Parámetro*	*Puntuación*	*Parámetro*	*Puntuación*
Edad	Edad (años)	60-79 ≥ 80	1 2	N/P	—	> 65	1
Estado clínico	Presión arterial sistólica	< 100	2	100-109 90-99 < 90	1 2 3	≥ 90	1
	Frecuencia cardíaca	> 100	1	> 100	1	N/P	—
	Melena	N/P	—	Presente	1	N/P	—
	Síncope	N/P	—	Presente	1	N/P	—
	Alteración del estado de conciencia	N/P	—	N/P	—	Presente	1
	Comorbilidad	Cualquier comorbilidad importante	2	Hepatopatía	2	N/P	—
		Insuficiencia renal o hepática, neoplasia maligna diseminada	3	Insuficiencia cardíaca	2		
Parámetros de laboratorio	Urea en sangre, mmol/l	N/P	—	6,5-7,9 8-9,9 10-24,9 > 25	2 3 4 6	N/P	—
	Hemoglobina, g/l	N/P	—	Hombres: 120-130 Mujeres: 100-120 Hombres: 100-120 Hombres y mujeres: < 100	1 1 3 6	N/P	—
	INR	N/P	—	N/P	—	> 1,5	1
	Albúmina	N/P	—	N/P	—	< 3 g/dl	1
Endoscopia	Diagnóstico endoscópico	Ningún foco o desgarro de Mallory-Weiss	0	N/P	—	N/P	—
		Neoplasia maligna de los tramos altos del tubo digestivo	2				
		Cualquier otro diagnóstico	1				
	Estigmas endoscópicos de hemorragia reciente	Ninguno/solo puntos oscuros	0	N/P	—	N/P	—
		Sangre/coágulo/vaso	2				

*Los sistemas de Blatchford (Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet.* 2009;373:42-47) y AIMS65 (Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, et al. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:1215-1224) son sistemas de puntuación previos a la endoscopia; el sistema de Rockall (Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996;38:316-321) tiene un componente previo y otro posterior a la endoscopia. El sistema de Blatchford es una herramienta que facilita la decisión sobre el alta temprana de los pacientes con realización posterior de una endoscopia en régimen ambulatorio. La puntuación de Rockall ayuda a evaluar el riesgo de resangrado y mortalidad. El sistema AIMS65 predice la mortalidad.
†Puntuaciones anteriores y posteriores a la endoscopia. El riesgo bajo se define como una puntuación ≤ 2, el riesgo alto se define como una puntuación ≥ 6.
‡El riesgo bajo se define como una puntuación de 0.
§El riesgo bajo se define como una puntuación ≤ 1, y el alto, como una puntuación ≥ 2.
INR = índice normalizado internacional; N/P = no procede.

complicaciones de la hemorragia, como aspiración y exacerbación de enfermedades subyacentes, tales como enfermedades pulmonares, cardiovasculares, renales y hepáticas. En ocasiones poco frecuentes, los pacientes pueden realmente perder sangre hasta morir, en especial cuando se ve afectada una gran arteria, por ejemplo, cuando una úlcera en la parte posterior del bulbo duodenal perfora la arteria gastroduodenal. Por eso, la detención de este tipo de hemorragia constituye una urgencia médica.[12]

El tratamiento inicial está orientado hacia la estabilización hemodinámica. La endoscopia es la base del mismo y ha de realizarse de forma urgente o en las primeras 24 h desde la presentación en casos de alto riesgo, sobre todo en pacientes hemodinámicamente inestables, que requieren transfusión o que presentan enfermedades concurrentes graves. La endoscopia puede llevarse a cabo para confirmar el origen de la hemorragia y, si es necesario, aportar el tratamiento adecuado para detener el sangrado y prevenir la recurrencia del mismo.

El aspecto de la úlcera determina la necesidad de tratamiento endoscópico y el riesgo de reaparición del sangrado (tabla 139-6) y mortalidad. Las úlceras con «base limpia» y las que presentan manchas planas pigmentadas tienen bajo riesgo de nueva hemorragia y no requieren tratamiento endoscópico. Por el contrario, las úlceras con hemorragia activa o estigmas de sangrado reciente, en particular en un vaso visible o un coágulo adherente, requieren tratamiento para detener la hemorragia y reducir el alto riesgo de recurrencia.

El tratamiento endoscópico puede dar lugar a una reducción a un tercio de los episodios de recurrencia hemorrágica y de la necesidad de intervención y a una disminución del 40% en la mortalidad.[A12] Las modalidades de tratamiento incluyen inyección de adrenalina o de un esclerosante, termocoagulación y presión mecánica con clips.

TABLA 139-6 RESULTADOS DE LA ENDOSCOPIA EN PACIENTES CON ÚLCERA SANGRANTE

RESULTADO ENDOSCÓPICO	CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA*	RIESGO DE HEMORRAGIA RECURRENTE (%)
Hemorragia activa	Hemorragia arterial	80-90
	Hemorragia babeante	10-30
Estigmas de hemorragia reciente	Vaso visible no sangrante	50-60
	Coágulo adherente	25-35
	Mancha pigmentada plana	0-8
Ausencia de signos de hemorragia	Base de la úlcera limpia	0-12

*Las características de la úlcera determinan el riesgo de recurrencia de la hemorragia durante el seguimiento.

La termocoagulación puede llevarse a cabo por contacto directo, por ejemplo con una sonda térmica, o por un método sin contacto, por ejemplo mediante coagulación con plasma de argón. La eficacia de estos métodos es, en general, equiparable, excepto por el hecho de que la inyección de adrenalina por sí sola resulta inferior a otras modalidades, aunque en cambio puede ser de utilidad en combinación con cualquiera de ellas.[A13] Si se halla un coágulo adherente, es necesario intentar eliminarlo con flujo de agua o con un asa a fin de valorar la base ulcerosa subyacente y proceder al tratamiento de los posibles vasos visibles subyacentes a fin de reducir el riesgo de reaparición del sangrado.[A14]

booksmedicos.org

La administración preendoscópica de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (a una dosis equivalente a 80 mg de esomeprazol, seguida por infusión continua de 8 mg/h hasta la endoscopia) reduce la hemorragia y la necesidad de transfusión, la reaparición de la hemorragia o la muerte.[A15] En los pacientes con hemorragia activa o signos de sangrado reciente, el tratamiento endoscópico debe ir seguido de administración intravenosa de un bolo de un inhibidor de la bomba de protones a una dosis equivalente a 80 mg de esomeprazol durante 30 min, seguida por infusión continua de 8 mg/h durante 72 h, con el fin de disminuir la reaparición de la hemorragia y la necesidad de ulteriores intervenciones.[A16] Otros abordajes como el uso de ácido tranexámico, vasopresina, somatostatina y octreótido deben considerarse experimentales (cap. 135). Una segunda endoscopia no está indicada como procedimiento de rutina, aunque puede considerarse en casos de muy alto riesgo, en especial cuando existen dudas sobre la idoneidad de la visualización o el tratamiento iniciales.[13]

En torno al 70-80% de las recurrencias hemorrágicas se producen en los 3 primeros días y en general se tratan con repetición de la endoscopia. Si esta no consigue detener la hemorragia o evitar la recurrencia, la cirugía y la radiología intervencionista son opciones equivalentes. La cirugía incluye el suturado de la úlcera y la oclusión de la arteria de alimentación, que suele ser la gastroduodenal. La radiología intervencionista emplea la angiografía para insertar una espiral en el vaso responsable en el lugar de la hemorragia. La experiencia observacional registrada en los diversos centros indica que cada uno de estos métodos es de eficacia equiparable cuando es realizada por profesionales experimentados, por lo que la elección depende de la disponibilidad y la capacidad a nivel local.

El riesgo de muerte por hemorragia gastrointestinal alta puede estimarse mediante cinco parámetros clínicos y endoscópicos (v. tabla 139-5). En numerosos estudios, la mortalidad de pacientes con úlcera péptica sangrante fue inferior al 2% en los pacientes con una puntuación de 2 o menos, del 10% en los que tenían puntuaciones de entre 3 y 5, y de más del 46% en los que presentaban 6 puntos o más. El tratamiento de los pacientes que se recuperan tras una hemorragia por úlcera péptica es similar al de los pacientes con úlceras normales. La erradicación de *H. pylori* proporciona una excelente protección contra la recurrencia y el resangrado. Las úlceras por AINE se tratan preferentemente mediante la suspensión de su uso o, si ello no es viable, mediante la combinación de un inhibidor de COX-2 y un inhibidor de la bomba de protones, a una dosis equivalente a 20 mg de esomeprazol dos veces al día. En pacientes con antecedentes de hemorragia ulcerosa y enfermedad cardiovascular concomitante que precisa tratamiento antiagregante, la combinación de ácido acetilsalicílico en dosis bajas y un inhibidor de la bomba de protones en dosis equivalentes a 20 mg de esomeprazol dos veces al día se asocia a menor riesgo de úlcera complicada que el que presenta el clopidogrel en monoterapia.[A17] Cuando un paciente que requiere tratamiento antiagregante se presenta con una úlcera sangrante, dicho tratamiento ha de mantenerse o reanudarse lo antes posible si el riesgo de que se produzca un episodio cardiovascular es superior al planteado por la hemorragia recurrente.[A18]

Perforación

La perforación puede manifestarse como un episodio agudo en el que el contenido gástrico se vierte a la cavidad peritoneal o, de forma más gradual, por penetración lenta de la úlcera en los tejidos adyacentes. Una perforación libre aguda da lugar a dolor abdominal súbito e intenso asociado a espasmo muscular, que produce rigidez en tabla del abdomen y otras manifestaciones de irritación peritoneal. Es frecuente el shock hemodinámico secundario. El diagnóstico clínico puede confirmarse en aproximadamente el 80% de los casos mediante radiografía abdominal simple con el paciente en pie, sentado o tumbado sobre el lado izquierdo (fig. 139-5). Si persisten las dudas, es posible realizar una TC. La leucocitosis y la elevación de la proteína C reactiva se desarrollan con rapidez, y puede registrarse una hiperamilasemia leve. El tratamiento se inicia con la corrección de los desequilibrios hemodinámicos y de líquidos y electrólitos. La aspiración nasogástrica resulta útil y se suelen administrar también antibióticos como profilaxis (p. ej., 1 g de amoxicilina-clavulánico cada 8 h por vía intravenosa). A no ser que exista contraindicación expresa, la cirugía de urgencia suele estar indicada, aunque a veces son preferibles planteamientos más conservadores. Dado el éxito en la consecución de la curación a largo plazo de las úlceras mediante erradicación de *H. pylori* e interrupción del uso de AINE, la sutura de la úlcera perforada puede resultar adecuada y permite evitar una vagotomía más radical, con o sin resección gástrica.

Intratabilidad

Intratabilidad es un término aplicado exclusivamente al paciente con úlcera persistente incluso después de un tratamiento intensivo y prolongado con inhibidores de la bomba de protones. Los síntomas pueden estar o no presentes. Estos casos, poco frecuentes, pueden ser consecuencia de seguimiento inadecuado del tratamiento recomendado, uso oculto de medicamentos ulcerógenos u otras enfermedades (p. ej., enfermedad de Crohn, isquemia, infección bacteriana por agentes distintos de *H. pylori* o infecciones virales). La vagotomía quirúrgica y la piloroplastia casi siempre pueden evitarse mediante la identificación de alguno de los factores mencionados y el establecimiento del correspondiente diagnóstico.

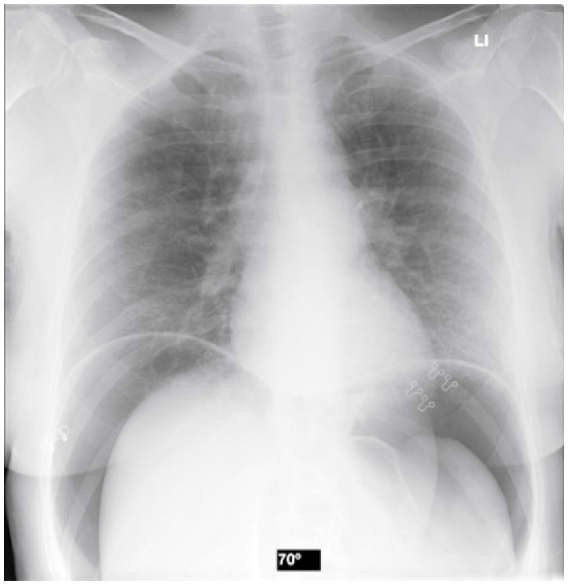

FIGURA 139-5. Radiografía abdominal simple de un paciente en decúbito supino con úlcera péptica perforada. La imagen muestra aire libre bajo el diafragma.

La enfermedad péptica ácida relacionada con consumo de alcohol o bisfosfonatos ha de tratarse mediante la interrupción de la ingestión del agente desencadenante. El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison requiere dosis elevadas de inhibidores de la bomba de protones y/o cirugía (cap. 195). Por su parte, la enfermedad de Crohn (cap. 141), la vasculitis (cap. 270), la sarcoidosis (cap. 95), la policitemia vera (cap. 166), la amiloidosis (cap. 188) y otras causas poco frecuentes de úlcera han de tratarse sobre la base del abordaje terapéutico de la enfermedad subyacente. Las úlceras de estrés y las de Cameron se tratan mediante supresión ácida intensa (p. ej., 20 mg de omeprazol dos veces al día).

Estenosis

La obstrucción del tracto de salida gástrico en la actualidad es una complicación poco habitual de la enfermedad ulcerosa, dada la generalización de la detección y el tratamiento precoces de esta enfermedad. La mayoría de los pacientes que desarrollan una obstrucción clínicamente significativa han padecido una úlcera en el bulbo duodenal y/o el canal pilórico. El edema y la inflamación pueden desempeñar una función importante y, ocasionalmente, algún paciente con enfermedad activa se presenta con síntomas de obstrucción del tracto de salida gástrico, tales como náuseas, vómitos y estasis gástrica, sin estenosis cerrada crónica. El tratamiento debe basarse en tres elementos clave. El primero es la aspiración mediante sonda nasogástrica y lavado gástrico para eliminar los residuos retenidos en el estómago, seguida de inmediato por endoscopia. Este paso facilita el diagnóstico. Si cuando el tubo se pinza se reanudan los vómitos, en ocasiones es necesario mantener durante varios días la succión nasogástrica. El segundo paso es un tratamiento antisecretor intenso mediante inhibidores de la bomba de protones por vía intravenosa, en dosis equivalentes a un bolo de 80 mg de esomeprazol a lo largo de 30 min, seguido de infusión continua a 8 mg/h. Por último es necesario proceder al tratamiento de la enfermedad ulcerosa subyacente, generalmente mediante erradicación de *H. pylori* e interrupción del uso de AINE. Si el tratamiento inicial resuelve la situación clínica y el paciente puede volver a comer, con frecuencia no es necesario instaurar un nuevo tratamiento específico de la estenosis del tracto de salida. No obstante, si la cicatriz aparece fibrosa y tirante, en ocasiones es necesario recurrir a la dilatación endoscópica con balón o la cirugía.

PRONÓSTICO

La mayoría de las úlceras pépticas cura de manera espontánea en cuestión de semanas o meses. Sin embargo, si no se trata adecuadamente el trastorno de base, un porcentaje elevado de ellas recidivará. Las úlceras iniciales y recidivantes pueden ocasionar complicaciones. Las cuatro complicaciones fundamentales son la refractariedad terapéutica, la perforación, la hemorragia y la estenosis. Cada una de estas situaciones exige una modalidad específica de tratamiento. Los pacientes con una enfermedad ulcerosa complicada corren particular riesgo de complicaciones recurrentes y precisan una evaluación cuidadosa para la prevención secundaria. Los pacientes que toman tratamiento supresor del ácido con antagonistas H_2 o inhibidores de la bomba de protones durante largo tiempo corren un riesgo doble de sufrir una carencia de vitamina B_{12} (caps. 164 y 218).[14]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2. CD002096.
A2. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med.* 2011;171:1929-1936.
A3. Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2:CD003840.
A4. Peedikayil MC, Alsohaibani FI, Alkhenizan AH. Levofloxacin-based first-line therapy versus standard first-line therapy for Helicobacter pylori eradication: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2014;9:e85620.
A5. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12. CD008337.
A6. Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ.* 2013;347:f4587.
A7. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology.* 2013;145:121-128.
A8. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med.* 2001;344:967-973.
A9. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med.* 2002;162:169-175.
A10. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374:119-125.
A11. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007;369:1621-1626.
A12. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:786-799.
A13. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:33-47.
A14. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2005;129:855-862.
A15. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD005415.
A16. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:455-464.
A17. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med.* 2005;352:238-244.
A18. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152:1-9.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

140 APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON DIARREA Y MALABSORCIÓN

CAROL E. SEMRAD

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

La frecuencia normal de defecación oscila entre tres deposiciones a la semana y tres al día. Como síntoma, la diarrea puede describirse como una disminución de la consistencia de las heces (aumento de su fluidez), deposiciones efectuadas con sensación de urgencia y molestias abdominales o aumento en la frecuencia de las deposiciones. La consistencia se define como la correlación entre el agua fecal y la capacidad de captación de agua de los sólidos insolubles de las heces, que están compuestos de masa bacteriana y fibra ingerida en la dieta. Dada la dificultad que implica medir la consistencia de las heces, y debido a que su contenido es predominantemente agua (del 60 al 85%), el peso de las heces puede ser un sustituto válido de la consistencia.

Como signo, la diarrea se define como el peso o volumen de heces medido en un período de 24-72 h. El peso de las heces diarias de niños y adultos es de menos de 200 g, y un peso superior se convierte en una definición realmente objetiva de la diarrea. No obstante, esta definición no concuerda con un 20% de los síntomas diarreicos en pacientes que eliminan heces sueltas que no alcanzan ese peso al día.

Las diarreas agudas son las que persisten durante menos de 2 o 3 semanas o, más ocasionalmente, entre 6 y 8 semanas. La causa más común de diarrea aguda es la infección. Por su parte, las diarreas crónicas persisten como mínimo 4 semanas, y, más habitualmente, de 6 a 8 semanas o más. Existen cuatro mecanismos de diarrea: la osmótica (por malabsorción), la secretora, la exudativa y la de motilidad alterada. Dado que numerosas enfermedades diarreicas se deben a más de uno de dichos mecanismos, resulta de utilidad clínica clasificar la diarrea como malabsortiva (grasa), acuosa e inflamatoria.

EPIDEMIOLOGÍA

La diarrea es la segunda causa de mortalidad en el mundo y resulta particularmente problemática para ancianos y para niños menores de 5 años en los países en vías de desarrollo. Los trastornos diarreicos infecciosos producen aproximadamente 750.000 defunciones infantiles al año en todo el mundo, a pesar de la mejora en el uso de las soluciones de rehidratación oral y los suplementos de cinc y de vitamina A. La infección por rotavirus (cap. 380) es la causa más frecuente de diarrea mortal en la infancia, si bien la introducción de la vacuna frente a rotavirus monovalente oral ha reducido la tasa de mortalidad en los países desarrollados y en vías de desarrollo de un modo significativo.

Los norovirus han superado a los rotavirus como primera causa de gastroenteritis con necesidad de atención médica en EE. UU.[1] Cada año, cerca de 48 millones de norteamericanos sufren esta enfermedad transmitida por los alimentos que causa unos 130.000 ingresos y 3.000 muertes al año, sobre todo en la tercera edad. Los patógenos principales causantes de diarrea generan cada año un coste estimado, entre atención sanitaria y bajas laborales, de 14.000 a 16.000 millones de dólares.

BIOPATOLOGÍA

Transporte de líquidos y electrólitos

Con independencia de que una persona ingiera un alimento hipotónico, como pueda ser un bistec y agua, o hipertónico, como un vaso de leche y un bollo, el volumen de la ingesta se ve aumentado por las secreciones gástricas, pancreáticas, biliares y duodenales. El duodeno permeable convierte este alimento en prácticamente isotónico, con un contenido en electrólitos similar al del plasma cuando alcanza el yeyuno proximal. Cuando la papilla intestinal avanza hacia el colon, la concentración de Na^+ en el líquido luminal permanece constante, pero la de Cl^- se reduce hasta 60 o 70 mmol/l, en tanto que el bicarbonato (HCO_3^-) aumenta hasta una concentración similar, como consecuencia de los mecanismos de transporte de Cl^- y HCO_3^- en el enterocito y de la secreción de HCO_3^- en el íleon (e-fig. 140-1A y B). En el colon, el K^+ es secretado y los mecanismos de transporte de Na^+ del colonocito, junto con la baja permeabilidad epitelial, extraen el Na^+ y el líquido de las heces. Como resultado de ello, el contenido de Na^+ de las heces disminuye hasta entre 30 y 40 mmol/l; el K^+ aumenta de 5 o 10 mmol/l en el intestino delgado hasta 75-90 mmol/l; y los cationes divalentes poco absorbibles, como el Mg^{2+} y el Ca^{2+}, se concentran en las heces, en valores de 5 a 100 mmol/l. La concentración de aniones en el colon cambia de manera drástica, debido a que la degradación bacteriana de los hidratos de carbono (es decir, almidones no absorbidos, azúcares y fibra) da lugar a la formación de ácidos grasos de cadena corta que alcanzan concentraciones de 80 a 180 mmol/l. Con el pH del colon, estos están presentes en forma de aniones orgánicos, como acetato, propionato y butirato. En un contexto de malabsorción de hidratos de carbono, la generación de concentraciones elevadas de estos ácidos grasos de cadena corta puede hacer que el pH de las heces disminuya hasta valores del orden de 4 o menos. La osmolaridad de las heces es aproximadamente la misma que la del plasma (de 280 a 300 mOsm/kg H_2O) cuando son evacuadas.

A nivel celular, el transporte de Na^+ por el epitelio de la luz a la sangre (por azúcares acoplados a Na^+ y transporte de aminoácidos en el intestino delgado, por proteínas de intercambio Na^+/H^+ en el intestino delgado y el colon proximal y por canales de Na^+ regulados por aldosterona en el colon distal) crea un gradiente osmótico favorable a la absorción (v. e-fig. 140-1A y C). El transporte de cloruro por el epitelio de la sangre a la luz (por el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística [RCFQ] y por el canal de cloruro activado por calcio en el intestino delgado y el colon) crea un gradiente osmótico para la secreción (v. e-fig. 140-1B). Normalmente, en el intestino hay un estado de absorción neta, regulado por nervios adrenérgicos extrínsecos y neuropéptidos y hormonas proabsortivos (v. e-fig. 140-1D). La estimulación de la secreción por parte de neurotransmisores, hormonas y mediadores inflamatorios (tabla 140-1) puede contrarrestar este equilibrio. La heterocigosis para la mutación con cambio de sentido (c.2519G→T) de GUCY2C en el cromosoma 12 produce diarrea familiar al incrementar la señalización GC-C.

La diarrea se debe fundamentalmente a alteraciones en el transporte de líquidos y electrólitos intestinales y, en menor medida, a la función del músculo liso. Cada 24 h entran en el duodeno de 8 a 10 l de líquido. La dieta aporta 2 l de dicho líquido, mientras que el resto procede de las secreciones salivales, gástricas, hepáticas, pancreáticas e intestinales. El intestino delgado absorbe normalmente de 8 a 9 l (80%) de estos líquidos y deja 1,5 l para su absorción en el colon. Del líquido restante, el colon absorbe todo excepto 100 ml. La diarrea puede ser debida a un aumento de la secreción por parte del intestino delgado o el colon si se supera la capacidad de absorción

booksmedicos.org

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2. CD002096.
A2. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med.* 2011;171:1929-1936.
A3. Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2:CD003840.
A4. Peedikayil MC, Alsohaibani FI, Alkhenizan AH. Levofloxacin-based first-line therapy versus standard first-line therapy for Helicobacter pylori eradication: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2014;9:e85620.
A5. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12. CD008337.
A6. Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ.* 2013;347:f4587.
A7. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology.* 2013;145:121-128.
A8. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med.* 2001;344:967-973.
A9. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med.* 2002;162:169-175.
A10. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374:119-125.
A11. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007;369:1621-1626.
A12. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:786-799.
A13. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:33-47.
A14. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2005;129:855-862.
A15. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD005415.
A16. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:455-464.
A17. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med.* 2005;352:238-244.
A18. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152:1-9.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

140 APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON DIARREA Y MALABSORCIÓN

CAROL E. SEMRAD

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

La frecuencia normal de defecación oscila entre tres deposiciones a la semana y tres al día. Como síntoma, la diarrea puede describirse como una disminución de la consistencia de las heces (aumento de su fluidez), deposiciones efectuadas con sensación de urgencia y molestias abdominales o aumento en la frecuencia de las deposiciones. La consistencia se define como la correlación entre el agua fecal y la capacidad de captación de agua de los sólidos insolubles de las heces, que están compuestos de masa bacteriana y fibra ingerida en la dieta. Dada la dificultad que implica medir la consistencia de las heces, y debido a que su contenido es predominantemente agua (del 60 al 85%), el peso de las heces puede ser un sustituto válido de la consistencia.

Como signo, la diarrea se define como el peso o volumen de heces medido en un período de 24-72 h. El peso de las heces diarias de niños y adultos es de menos de 200 g, y un peso superior se convierte en una definición realmente objetiva de la diarrea. No obstante, esta definición no concuerda con un 20% de los síntomas diarreicos en pacientes que eliminan heces sueltas que no alcanzan ese peso al día.

Las diarreas agudas son las que persisten durante menos de 2 o 3 semanas o, más ocasionalmente, entre 6 y 8 semanas. La causa más común de diarrea aguda es la infección. Por su parte, las diarreas crónicas persisten como mínimo 4 semanas, y, más habitualmente, de 6 a 8 semanas o más. Existen cuatro mecanismos de diarrea: la osmótica (por malabsorción), la secretora, la exudativa y la de motilidad alterada. Dado que numerosas enfermedades diarreicas se deben a más de uno de dichos mecanismos, resulta de utilidad clínica clasificar la diarrea como malabsortiva (grasa), acuosa e inflamatoria.

EPIDEMIOLOGÍA

La diarrea es la segunda causa de mortalidad en el mundo y resulta particularmente problemática para ancianos y para niños menores de 5 años en los países en vías de desarrollo. Los trastornos diarreicos infecciosos producen aproximadamente 750.000 defunciones infantiles al año en todo el mundo, a pesar de la mejora en el uso de las soluciones de rehidratación oral y los suplementos de cinc y de vitamina A. La infección por rotavirus (cap. 380) es la causa más frecuente de diarrea mortal en la infancia, si bien la introducción de la vacuna frente a rotavirus monovalente oral ha reducido la tasa de mortalidad en los países desarrollados y en vías de desarrollo de un modo significativo.

Los norovirus han superado a los rotavirus como primera causa de gastroenteritis con necesidad de atención médica en EE. UU.[1] Cada año, cerca de 48 millones de norteamericanos sufren esta enfermedad transmitida por los alimentos que causa unos 130.000 ingresos y 3.000 muertes al año, sobre todo en la tercera edad. Los patógenos principales causantes de diarrea generan cada año un coste estimado, entre atención sanitaria y bajas laborales, de 14.000 a 16.000 millones de dólares.

BIOPATOLOGÍA

Transporte de líquidos y electrólitos

Con independencia de que una persona ingiera un alimento hipotónico, como pueda ser un bistec y agua, o hipertónico, como un vaso de leche y un bollo, el volumen de la ingesta se ve aumentado por las secreciones gástricas, pancreáticas, biliares y duodenales. El duodeno permeable convierte este alimento en prácticamente isotónico, con un contenido en electrólitos similar al del plasma cuando alcanza el yeyuno proximal. Cuando la papilla intestinal avanza hacia el colon, la concentración de Na^+ en el líquido luminal permanece constante, pero la de Cl^- se reduce hasta 60 o 70 mmol/l, en tanto que el bicarbonato (HCO_3^-) aumenta hasta una concentración similar, como consecuencia de los mecanismos de transporte de Cl^- y HCO_3^- en el enterocito y de la secreción de HCO_3^- en el íleon (e-fig. 140-1A y B). En el colon, el K^+ es secretado y los mecanismos de transporte de Na^+ del colonocito, junto con la baja permeabilidad epitelial, extraen el Na^+ y el líquido de las heces. Como resultado de ello, el contenido de Na^+ de las heces disminuye hasta entre 30 y 40 mmol/l; el K^+ aumenta de 5 o 10 mmol/l en el intestino delgado hasta 75-90 mmol/l; y los cationes divalentes poco absorbibles, como el Mg^{2+} y el Ca^{2+}, se concentran en las heces, en valores de 5 a 100 mmol/l. La concentración de aniones en el colon cambia de manera drástica, debido a que la degradación bacteriana de los hidratos de carbono (es decir, almidones no absorbidos, azúcares y fibra) da lugar a la formación de ácidos grasos de cadena corta que alcanzan concentraciones de 80 a 180 mmol/l. Con el pH del colon, estos están presentes en forma de aniones orgánicos, como acetato, propionato y butirato. En un contexto de malabsorción de hidratos de carbono, la generación de concentraciones elevadas de estos ácidos grasos de cadena corta puede hacer que el pH de las heces disminuya hasta valores del orden de 4 o menos. La osmolaridad de las heces es aproximadamente la misma que la del plasma (de 280 a 300 mOsm/kg H_2O) cuando son evacuadas.

A nivel celular, el transporte de Na^+ por el epitelio de la luz a la sangre (por azúcares acoplados a Na^+ y transporte de aminoácidos en el intestino delgado, por proteínas de intercambio Na^+/H^+ en el intestino delgado y el colon proximal y por canales de Na^+ regulados por aldosterona en el colon distal) crea un gradiente osmótico favorable a la absorción (v. e-fig. 140-1A y C). El transporte de cloruro por el epitelio de la sangre a la luz (por el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística [RCFQ] y por el canal de cloruro activado por calcio en el intestino delgado y el colon) crea un gradiente osmótico para la secreción (v. e-fig. 140-1B). Normalmente, en el intestino hay un estado de absorción neta, regulado por nervios adrenérgicos extrínsecos y neuropéptidos y hormonas proabsortivos (v. e-fig. 140-1D). La estimulación de la secreción por parte de neurotransmisores, hormonas y mediadores inflamatorios (tabla 140-1) puede contrarrestar este equilibrio. La heterocigosis para la mutación con cambio de sentido (c.2519G→T) de GUCY2C en el cromosoma 12 produce diarrea familiar al incrementar la señalización GC-C.

La diarrea se debe fundamentalmente a alteraciones en el transporte de líquidos y electrólitos intestinales y, en menor medida, a la función del músculo liso. Cada 24 h entran en el duodeno de 8 a 10 l de líquido. La dieta aporta 2 l de dicho líquido, mientras que el resto procede de las secreciones salivales, gástricas, hepáticas, pancreáticas e intestinales. El intestino delgado absorbe normalmente de 8 a 9 l (80%) de estos líquidos y deja 1,5 l para su absorción en el colon. Del líquido restante, el colon absorbe todo excepto 100 ml. La diarrea puede ser debida a un aumento de la secreción por parte del intestino delgado o el colon si se supera la capacidad de absorción

booksmedicos.org

diaria máxima (4 l) de este último. Alternativamente, si el colon está afectado por una enfermedad y no puede absorber ni tan siquiera los 1,5 l que normalmente presenta el intestino delgado, también se produce diarrea.

Las diarreas acusas pueden ser consecuencia de mecanismos osmóticos, secretores o inflamatorios. Con la ingestión de solutos mal absorbidos (p. ej., Mg^{2+}) o no absorbibles (polietilenglicol, lactulosa o, en casos de deficiencia de lactasa, lactosa), la fuerza osmótica de los solutos da impulso al agua y, en segunda instancia, a los iones sodio y cloruro, a la luz intestinal. Una considerable proporción de la osmolaridad de las heces deriva del soluto no absorbido. Esta diferencia entre la osmolaridad de las heces y la suma de los electrólitos presentes en ellas es la causa de la diarrea osmótica.

La secreción activa de cloruro o la absorción inhibida de sodio, que también crean un gradiente osmótico favorable al desplazamiento de líquido de la sangre a la luz, explica la fisiopatología de las diarreas secretoras. Los agentes que incrementan en los enterocitos la adenosina monofosfato cíclico (AMPc) (p. ej., las toxinas del cólera o las prostaglandinas), la guanosina monofosfato cíclico (GMPc) (p ej., la toxina estable de *Escherichia coli*) o el calcio ionizado intracelular (Ca^{2+}) (p. ej., la acetilcolina) (v. tabla 140-1), inhiben la absorción de Na^+ no nutriente y estimulan la secreción de Cl^- (v. tabla 140-1 y e-fig. 140-1B y D).

Las diarreas inflamatorias, que pueden ser acuosas o sanguinolentas, se caracterizan por lesión de los enterocitos, atrofia vellosa e hiperplasia de las criptas. Las membranas de los enterocitos dañados presentan disminución de la actividad de disacaridasa y péptido-hidrolasa, mecanismos de transporte de azúcares o aminoácidos asociados a Na^+ reducidos o ausentes, y transportadores de absorción de cloruro sódico también reducidos o ausentes. Por su parte, las células de las criptas hiperplásicas mantienen su capacidad de secreción de Cl^- (y tal vez de HCO_3^-). Cuando la inflamación es grave, la lesión o ulceración inmunomediada permite que sangre, pus y proteínas se filtren desde los capilares y los vasos linfáticos (por exudado), contribuyendo así a la diarrea. La activación de linfocitos, fagocitos y fibroblastos libera varios mediadores inflamatorios que dan lugar a secreción intestinal de cloruro (v. e-fig. 140-1D). También se liberan a la sangre interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral, que causan fiebre, anorexia y malestar general.

TABLA 140-1 ESTÍMULOS DE LA SECRECIÓN INTESTINAL

AGENTE	MEDIADOR INTRACELULAR	ENFERMEDAD DIARREICA RELACIONADA
Cólera, toxina termolábil de *E. coli*, *Salmonella, Yersinia*	AMPc	Diarrea del viajero, regiones endémicas
Toxina termoestable de *E. coli*	GMPc	
Rotatoxina (NSP4)	¿?	Gastroenteritis viral
Serotonina, PAF	Ca	Inflamatoria, alérgica
PG, leucotrienos	AMPc, Ca	Bacterias entéricas invasoras* enfermedades inflamatorias intestinales
PG	AMPc	Adenoma velloso
Histamina	Ca	Alergias intestinales, mastocitosis, intoxicación por escombroides
VIP	AMPc	VIPoma, ganglioneuromas
5-HT, sustancia P, bradicinina	Ca	Carcinoide maligno
Calcitonina	¿?	Carcinoma medular tiroideo
Acetilcolina	Ca	Insecticidas, intoxicación por gases nerviosos, fármacos colinérgicos
Ácido ricinoleico	AMPc, Ca	Abuso de laxantes†
Cafeína	AMPc	Café, sodas, té

AMPc = monofosfato de adenosina cíclico; Ca = calcio; GMPc = monofosfato de guanosina cíclico; 5-HT = 5-hidroxitriptamina; PAF = factor activador de plaquetas; PG = prostaglandina; VIP = péptido intestinal vasoactivo.
*Especies de *Shigella, Clostridium difficile, E. coli* enteroinvasiva, *Vibrio parahaemolyticus, Clostridium perfringens.*
†También fenolftaleína, antraquinonas, bisacodilo, dioctilsulfosuccinato sódico y sen.

DIARREA AGUDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente el 80% de las diarreas agudas son debidas a infecciones por virus, bacterias y parásitos. Las restantes son debidas a ingestión de medicamentos con capacidad osmótica, que estimulan la secreción de líquidos intestinales, dañan el epitelio intestinal o contienen azúcares no absorbibles (p. ej., sorbitol) o, con menor frecuencia, a impactación fecal, inflamación pélvica (p. ej., por apendicitis aguda [cap. 142]) o isquemia intestinal (cap. 143).

Diarrea infecciosa originada por alimentos o agua

La mayoría de las diarreas infecciosas se adquieren por transmisión fecal-oral a partir de agua, alimentos o contacto de persona a persona (tabla 140-2). A menudo, los pacientes con diarrea infecciosa refieren náuseas, vómitos y calambres abdominales asociados a diarrea acuosa, malabsortiva o con sangre, y fiebre (disentería) (caps. 302 a 312, 336, 337, 350 a 352, 356, 357, 379 y 380). Como se ha podido documentar utilizando métodos de reacción en cadena de la polimerasa, la mayor parte de los brotes de gastroenteritis aguda no bacteriana, en EE. UU. y en otros países, son causados por norovirus (agente Norwalk; cap. 380). Los rotavirus (cap. 380) causan diarrea predominantemente en lactantes, en general en los meses de invierno, aunque también pueden dar lugar a diarrea aguda no estacional en adultos, sobre todo ancianos. Los mecanismos de estas diarreas incluyen disminución de la absorción de líquidos, por destrucción de los enterocitos vellosos y estimulación de la secreción de líquidos por la rotatoxina NSP4, y activación viral del sistema nervioso entérico. El virus del Ébola *(Filoviridae)* infecta las células endoteliales, los macrófagos y las células dendríticas. Se desconoce el mecanismo de la diarrea acuosa masiva (cap. 381).

TABLA 140-2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIARREA INFECCIOSA AGUDA Y DE LA ENFERMEDAD INFECCIOSA TRANSMITIDA POR ALIMENTOS

VEHÍCULO	PATÓGENOS CLÁSICOS
Agua (y alimentos lavados con ella)	*Vibrio cholerae,* norovirus (Norwalk), *Giardia, Cryptosporidium*
Alimentos	
Aves	*Salmonella, Campylobacter,* especies de *Shigella*
Carne de vacuno, zumos de fruta no pasteurizados	*Escherichia coli* enterohemorrágica
Carne de cerdo	Tenias
Pescado y marisco (incluidos *sushi* y pez gefilte)	*V. cholerae, Vibrio parahaemolyticus* y *Vibrio vulnificus;* especies de *Salmonella* y *Shigella*; virus de la hepatitis A y B; tenias; *Anisakis*
Queso, leche	Especies de *Listeria*
Huevos	Especies de *Salmonella*
Alimentos con mayonesa y dulces con crema	Intoxicaciones alimentarias por estafilococos y clostridios
Arroz frito	*Bacillus cereus*
Bayas frescas	Especies de *Cyclospora*
Verduras o frutas en conserva	Especies de *Clostridium*
Coles	*E. coli* enterohemorrágica, especies de *Salmonella*
Contagio de animales a personas (contacto con mascotas y ganado)	*Salmonella, Campylobacter, Cryptosporidium, E. coli* enterohemorrágica y especies de *Giardia*
Contacto de persona a persona (incluidas las relaciones sexuales)	Todas las bacterias y todos los virus y parásitos entéricos
Guarderías	*Shigella, Campylobacter, Cryptosporidium* y especies de *Giardia;* virus; *Clostridium difficile*
Hospitalización, antibióticos o quimioterapia	*C. difficile*
Piscinas	Especies de *Giardia* y *Cryptosporidium*
Viajes al extranjero	*E. coli* de diversos tipos: especies de *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Giardia* y *Cryptosporidium; Entamoeba histolytica*

Modificado de Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al, eds. *Textbook of Gastroenterology,* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En EE. UU., las enfermedades bacterianas transmitidas por alimentos son debidas sobre todo a *Salmonella* (cap. 308), *Campylobacter jejuni* (cap. 303), *E. coli* O157:H7 (cap. 304) y, con menor frecuencia, *Shigella* (cap. 309). La incidencia de la infección por *Vibrio* está aumentando por el consumo de marisco crudo. Los brotes de *E. coli* O157:H7 se han producido en granjas-escuela para niños o por consumo de carne picada poco hecha o verduras de hoja verde. Estas bacterias suelen invadir el intestino delgado y el colon, donde se multiplican intracelularmente y lesionan el epitelio. La diarrea es inducida por estimulación de la secreción intestinal por parte de mediadores inflamatorios, por disminución de la absorción a través del epitelio dañado y por exudado de proteínas a la luz intestinal. Las especies del género *Shigella* y *E. coli* enterohemorrágica producen una toxina similar, la «toxina Shiga», que es citotóxica para las células epiteliales intestinales y causa inflamación, daño celular y diarrea con sangre y pus.

En parques acuáticos se han registrado brotes de infección por *Cryptosporidium* (cap. 350). Este parásito produce diarrea al adherirse y fundirse con las membranas celulares epiteliales en el intestino delgado, con el consiguiente daño a las células. Entre los organismos específicos del marisco se cuentan *Vibrio parahaemolyticus* (cap. 302), causante de diarrea acuosa o con sangre, y *Vibrio vulnificus,* que produce también diarrea acuosa y, en especial en pacientes con enfermedades hepáticas, puede dar lugar a una septicemia de pronóstico letal. La ingestión de carne contaminada por carbunco (cap. 294) produce fiebre, dolor abdominal difuso y heces sanguinolentas y vómitos. El agente causante del carbunco invade la mucosa intestinal; y el microorganismo, o la toxina del carbunco, producen inflamación, ulceración y necrosis.

Además de las infecciones entéricas, ciertas infecciones sistémicas (p. ej., la hepatitis viral [cap. 148], la listeriosis [cap. 293], la legionelosis [cap. 314]), micoplasma e infecciones emergentes (p. ej., por hantavirus [cap. 381], el síndrome respiratorio agudo grave [SRAG, cap. 366] o la gripe aviar [cap. 364]) pueden ser casa de diarrea importante o manifestarse a través de ella.

Intoxicaciones alimentarias y ambientales

Las intoxicaciones alimentarias se producen por acumulación de toxinas en los alimentos como consecuencia del crecimiento de microorganismos productores de toxinas, entre los más habituales de los cuales se cuentan *Staphylococcus aureus* (cap. 288), *Bacillus cereus, Clostridium perfringens* (cap. 296) y *Clostridium botulinum* (cap. 296). La diarrea suele ser de inicio rápido, en general antes de 4 h desde la ingestión, y a menudo se asocia a vómitos. Las toxinas naturales también son responsables de la intoxicación por consumo de hongos *(Amanita)* (cap. 110), que puede producir insuficiencia hepática y renal.

Las intoxicaciones ambientales pueden deberse a metales pesados (arsénico de los raticidas, oro, plomo, mercurio) que interfieren con la producción de energía por parte de las células. El arsénico (cap. 22) en dosis elevadas produce, además, colapso cardiovascular. Las intoxicaciones por insecticidas (organofosforados y carbamatos) suelen afectar a personas que trabajan en el campo o son debidas al consumo de plantas o infusiones contaminadas (cap. 110); la diarrea, el exceso de salivación y las secreciones pulmonares son debidas a secreción de cloruro estimulada por acetilcolina en el intestino y otros epitelios. Los pacientes a menudo presentan vómitos y calambres abdominales asociados.

El pescado y el marisco son fuentes frecuentes de intoxicaciones alimentarias, en especial ciertos peces y moluscos bivalvos. La mayor parte de estas toxinas producen combinaciones variables de síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y neurológicos (hormigueo y quemazón peribucales, rubor facial, sudoración, cefalea, palpitaciones y mareo) en un plazo de pocas horas después de la ingestión del pescado (cap. 112). Síntomas similares son referidos por los pacientes afectados por la llamada intoxicación escombroide, causada por la ingestión de carne en mal estado de pescados como el atún, la dorada, el pez espada o la caballa, que produce importantes cantidades de histamina (cap. 112).

Los dinoflagelados marinos (algas) producen toxinas que causan una intoxicación paralizante o diarreica por ingestión de marisco y ciguatera (cap. 112). Los brotes esporádicos de intoxicaciones diarreicas, conocidas como «mareas rojas», tienen lugar cuando los moluscos bivalvos ingieren dinoflagelados productores de saxitoxinas (bloqueantes de los canales del calcio sensibles al voltaje) y ácido ocadaico (toxina liposoluble que inhibe la serina y la treonina proteína fosfatasas 1 y 2A). La ingestión de moluscos contaminados por los humanos produce diarrea y síntomas neurológicos. Las saxitoxinas producen síntomas predominantemente neurológicos (intoxicación paralítica, neurotóxica o amnésica), mientras que el ácido ocadaico causa manifestaciones sobre todo gastrointestinales (intoxicación diarreica).

El paso a la cadena alimentaria de otra especie de dinoflagelado *(Gambierdiscus toxicus)* a pescados como la caballa, la serviola, el pargo, el mero o la barracuda, da lugar a la acumulación de ciguatoxina (cap. 112), causante de una intoxicación por pescado llamada ciguatera. La ciguatoxina activa los canales del sodio sensibles al voltaje, generando síntomas neurológicos y gastrointestinales. En EE. UU., los pescados del área del estuario del Albemarle-Pamlico, en la costa este, pueden ingerir dinoflagelados tóxicos causantes de la intoxicación por *Pfiesteria piscicida*. Las toxinas de estos dinoflagelados producen náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y síntomas neurológicos, tales como debilidad, prurito, parestesias peribucales e inversión de la percepción de la temperatura, y alteraciones psiquiátricas y pérdidas de memoria. Los síntomas neurológicos pueden persistir durante meses o años. La intoxicación que produce el *fugu* o pez globo se debe a la tetrodotoxina, bloqueante de los canales del calcio sensibles a voltaje, que induce síntomas neurológicos, parálisis respiratoria y, en ocasiones, la muerte.

Diarrea del viajero

Los habitantes de Norteamérica que viajan a países en desarrollo o que realizan viajes en avión o se embarcan en cruceros están expuestos a alto riesgo de diarrea infecciosa aguda. Las causas habituales de diarrea del viajero (cap. 286) son *E. coli* enterotóxica o enteroagregativa, *Shigella,* giardia y norovirus.[2,3] La toxina de *E. coli* termoestable se une a la guanilato ciclasa en el borde en cepillo de la membrana del enterocito, en el que causa un aumento del GMPc intracelular. La toxina de *E. coli* termolábil, similar a la del cólera, se une al monosialogangliósido GM_1 en la membrana con borde en cepillo, dando lugar a la activación de la adenilato ciclasa y a la elevación del AMPc. El AMPc y el GMPc estimulan la secreción de cloruro intestinal e inhiben la absorción de sodio y cloruro independiente de los nutrientes. La absorción de sodio-glucosa no se ve afectada, lo que constituye la base del tratamiento de rehidratación. La toxina del cólera se une de manera permanente a la adenilato ciclasa, hasta que se produce el intercambio natural del epitelio intestinal, en un plazo de 5-7 días, lo que determina una secreción persistente y una diarrea intensa. La secuenciación del ADN para detectar secuencias genómicas de aislados de *Vibrio cholera* hace pensar en su introducción humana como causa de brotes recientes. La mayoría de los seis casos anuales de cólera notificados, por término medio, en EE. UU. se asocian a viajes.

Diarreas asociadas a antibióticos

Los antibióticos son causa frecuente de diarreas contraídas en el ámbito hospitalario que aparecen en aproximadamente el 20% de los pacientes que son tratados con antibióticos de amplio espectro, y aproximadamente el 30% de dichas diarreas son causadas por *Clostridium difficile* (cap. 296). Recientemente se han desarrollado cepas de esta bacteria que inducen elevación de las concentraciones de las toxinas A y B y de una toxina binaria. Estas cepas se asocian a incremento de la incidencia y la gravedad de las infecciones por *C. difficile,* incluyendo un tipo de colitis fulminante que puede ser causa de colectomía o incluso de la muerte de la persona infectada. Las toxinas A y B producidas por esta bacteria causan diarrea. En modelos animales se ha observado que la IL-8, la sustancia P y el leucotrieno B_4 median la secreción de fluido intestinal estimulada por toxina A. *C. difficile* puede, pues, dar lugar a diarrea grave, colitis seudomembranosa o megacolon tóxico.

Diarreas hospitalarias (nosocomiales)

La diarrea es la enfermedad nosocomial más frecuente en pacientes hospitalizados o ingresados en residencias de asistencia continuada. Entre las causas frecuentes se cuentan la diarrea asociada a antibióticos, la infección por *C. difficile,* los fármacos, la impactación fecal, la alimentación por sonda y las enfermedades subyacentes. Los laxantes y antiácidos que contienen magnesio, los laxantes de sulfato y fosfato y la lactulosa son posibles desencadenantes de diarreas osmóticas. Los laxantes con bisacodilo producen diarrea secretora. Las formulaciones líquidas de ciertos medicamentos también son posibles desencadenantes (diarrea por elixir), debido a las elevadas cantidades de sorbitol u otros azúcares no absorbibles (p. ej., manitol) utilizadas para endulzar los elixires. Los pacientes a los que les son administrados estos fármacos líquidos por sonda pueden llegar a recibir hasta 20 g de sorbitol al día. Una causa de diarrea importante aunque poco conocida es la alimentación (por sonda) enteral (cap. 216), particularmente en pacientes en estado crítico, que a menudo desarrollan diarrea. Los factores implicados pueden ser, en este caso, la dismotilidad, el aumento de la permeabilidad intestinal y el bajo contenido en sodio de las fórmulas enterales.

Entre los pacientes ingresados en centros de salud mental y residencias de ancianos se registran tasas elevadas de diarrea infecciosa nosocomial (p. ej., por *C. difficile* y, menos frecuentemente, por *Shigella, Salmonella, E. coli* hemorrágica*, Giardia y Entamoeba histolytica*). La diarrea infecciosa, el 50% o más de cuyos casos se debe a *C. difficile,* también es frecuente en centros de asistencia a enfermos agudos. Las infecciones graves por *C. difficile* también se han notificado en mujeres durante el periparto. Si no se lleva a los enfermos hospitalizados comida procedente del exterior, la probabilidad de infección nosocomial producida por *Salmonella, Shigella* o parásitos es actualmente muy escasa. Los pacientes inmunodeprimidos son igualmente susceptibles de diarrea nosocomial, en especial en lo que se refiere a infecciones virales (rotavirus, norovirus, adenovirus y virus de Coxsackie).

Diarrea relacionada con el tratamiento del cáncer y otros medicamentos

La radioterapia abdominal o de todo el cuerpo casi siempre determina un aumento de la frecuencia de las deposiciones, a menudo líquidas. La quimioterapia con amsacrina, azacitidina, citarabina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, floxuridina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, metotrexato, plicamicina, IL-2 y resveratrol puede causar diarrea leve o moderada. El irinotecán (CPT-11) o el oxaliplatino y la combinación de 5-fluorouracilo y leucovorina son causas frecuentes de diarrea acuosa grave.

booksmedicos.org

El olmesartán, un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA), produce una diarrea intensa debido a una enteropatía parecida al esprúe. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden producir dolor abdominal y diarrea por angioedema visceral. La colchicina, la neomicina, el metotrexato y el ácido paraaminosalicílico dañan la membrana enterocítica. La colestiramina, el colestipol y el colesevelam se unen a las sales biliares y, a veces, causan una diarrea malabsortiva, sobre todo entre pacientes con resección ileal. El tratamiento con sales de oro ocasiona inflamación intestinal y diarrea.

Diarrea de guardería

En EE. UU., más de 7 millones de niños acuden a guarderías, en las que es muy elevada la prevalencia de diarrea, y las infecciones secundarias de miembros de la familia se producen en un 10-20% de los casos. La mayoría de los brotes se debe a rotavirus o norovirus. Menos frecuentes son *Shigella* (cap. 309), *Giardia* (cap. 351) y *Cryptosporidium* (cap. 350).

Diarrea del corredor

La diarrea afecta al 10-25% de las personas que realizan ejercicio intenso, sobre todo si son mujeres, corredores de maratón o triatletas. Algunos deportistas padecen asociación con dolores cólicos, tenesmo fecal, náuseas o vómitos. La fisiopatología de la diarrea del corredor es desconocida. La producción de secretagogos intestinales, en especial prostaglandinas, la de hormonas o la isquemia pueden verse implicadas.

Diagnóstico

La diarrea acuosa aguda puede deberse a infecciones, toxinas alimentarias o medicamentos, o bien puede ser indicio del comienzo de una enfermedad crónica (fig. 140-1; v. tablas 140-1 y 140-2) (caps. 302 a 312, 336, 337, 351, 352, 356, 357, 379 y 380). El abordaje diagnóstico en pacientes con fiebre y diarrea acuosa o sanguinolenta debe enfocarse mediante coprocultivos para detectar *Campylobacter, Salmonella y Shigella*. El coprocultivo de rutina no está indicado cuando la diarrea se produce después de 3-5 días de hospitalización, excepto en pacientes con neutropenia, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o signos de infección enteral. En pacientes con antecedentes de uso reciente de antibióticos, hospitalización o periparto, han de obtenerse muestras de heces para detección de toxina de *C. difficile*. Entre los organismos que causan diarrea pero que no son sometidos a pruebas de rutina por los laboratorios microbiológicos se cuentan *Yersinia, Plesiomonas, E. coli* enterohemorrágica serotipo O157:H7, *Aeromonas, Cyclospora,* microsporidios y *Vibrio* no cólera. Parásitos como *Giardia, Cryptosporidium* y *Strongyloides* pueden resultar difíciles de detectar en heces, aunque pueden diagnosticarse mediante pruebas antigénicas en heces o biopsia intestinal. A pesar de las numerosas pruebas diagnósticas disponibles, entre el 20 y el 40% de las diarreas infecciosas agudas permanece sin diagnosticar.

TRATAMIENTO Tto

Entre los objetivos del tratamiento de la diarrea cabe citar, cuando proceda, la reposición de líquidos, el uso de fármacos antidiarreicos, el soporte nutricional y el tratamiento antimicrobiano.[4] Dado que la muerte en pacientes con diarrea aguda se produce por deshidratación, la primera tarea ha de ser la valoración del grado de deshidratación y la reposición de las carencias de líquidos y electrólitos.

Reposición de líquidos

Los pacientes con deshidratación grave deben tratarse con lactato de Ringer o solución de salino intravenosos, con potasio y bicarbonato adicional, según las necesidades. Las soluciones de rehidratación oral, empleadas con profusión en la reposición de pérdidas de líquidos y electrólitos causadas por diarrea, resultan eficaces porque contienen sodio, azúcares y, con frecuencia, aminoácidos que utilizan transportadores de la captación de sodio dependientes de los nutrientes. En pacientes conscientes con deshidratación de leve a moderada, la solución de rehidratación oral es tan eficaz como la intravenosa en la reposición de las pérdidas de líquidos y electrólitos. En lactantes y niños, las soluciones de rehidratación oral pueden administrarse en volúmenes de 50 a 100 ml/kg durante 4 o 6 h; en general, los adultos necesitan beber 1.000 ml/h. Las soluciones de osmolaridad reducida (75 mmol/l de Na^+, osmolaridad de 245 mmol/l frente a 90 mmol/l de Na^+, osmolaridad de 311 mmol/l en soluciones estándar) son mejor toleradas y resultan más eficaces en la diarrea no colérica, si bien pueden producir hiponatremia en pacientes con diarrea de gran volumen, particularmente en niños.[5] Aunque son eficaces en la rehidratación del paciente, las soluciones con base de glucosa empeoran en ocasiones la diarrea. A diferencia de las soluciones con base de glucosa, las soluciones con base de polímeros de arroz disminuyen la diarrea en las víctimas de cólera. El arroz es digerido para formar numerosos monómeros de glucosa que ayudan a la absorción de las secreciones intestinales. Estas soluciones pueden no reducir el volumen de heces en la diarrea aguda, pero rehidratan de manera eficaz al paciente aunque esta continúe. Una vez conseguida la rehidratación, se administran soluciones de rehidratación oral a tasas iguales que la pérdida de heces y las pérdidas insensibles hasta que la diarrea cesa.

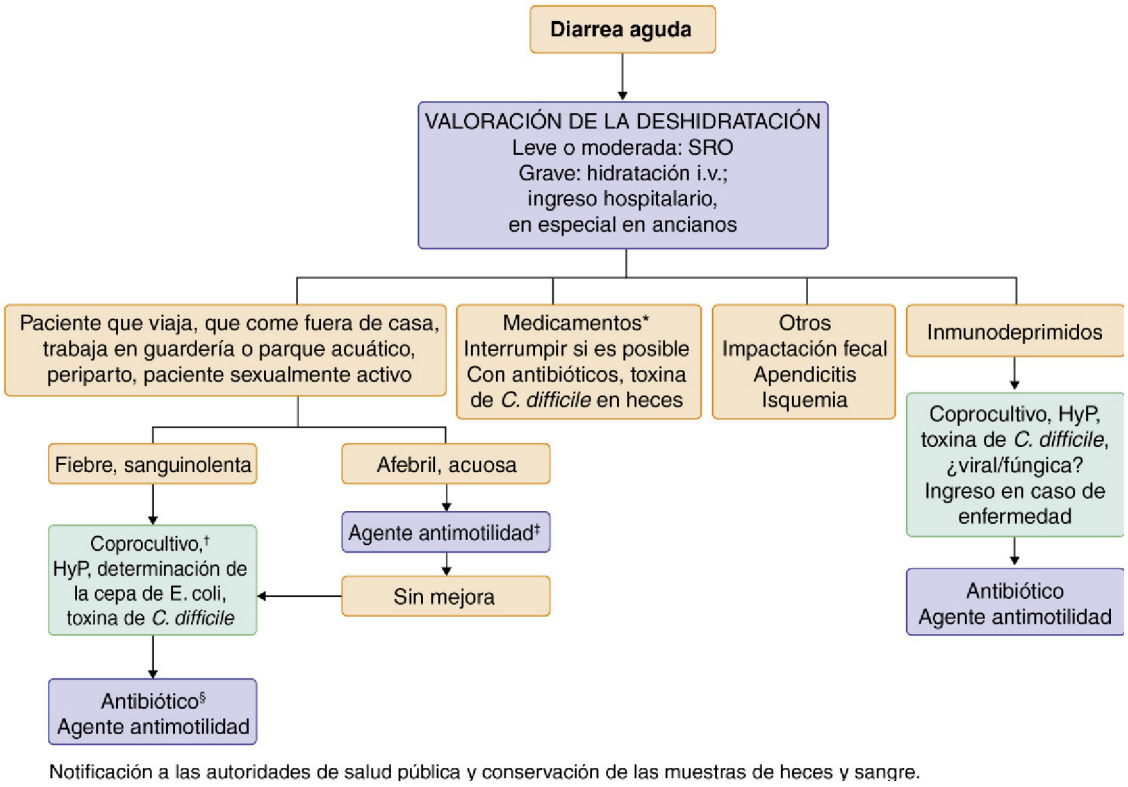

FIGURA 140-1. Abordaje del diagnóstico de la diarrea aguda. *Más de 700 medicamentos producen diarrea, pudiendo citarse entre ellos la furosemida, la cafeína, los inhibidores de la proteasa, las preparaciones tiroideas, la metformina, el micofenolato de mofetilo, el sirolimús, los fármacos colinérgicos, la colchicina, la teofilina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la bomba de protones, bloqueantes de la histamina 2, los derivados de 5-ASA, e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, el bisacodilo, el sen, el aloe, las antraquinonas y los fármacos que contengan magnesio o fósforo. †En caso de sospecha de infección se requieren cultivos específicos para *Yersinia, Plesiomonas, Escherichia coli* enterohemorrágica de serotipo O157:H7 y *Aeromonas*.‡En caso de alto grado de sospecha de infección por *Clostridium difficile* o infección bacteriana, se debe esperar al coprocultivo y a las pruebas de toxinas antes de comenzar. El racecadotrilo tiene efectos antisecretores, sin paralización de la motilidad intestinal y puede utilizarse si se halla disponible. §No recomendado para pacientes con diarrea sanguinolenta por *E. coli* O157:H7. CX = cultivo; HyP = huevos y parásitos; SRO = solución de rehidratación oral; tratamiento i.v. = rehidratación intravenosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Reducción de la diarrea

El salicilato de bismuto (525 mg por vía oral [v.o.] cada 30 min o 1 h para 5 dosis, que pueden repetirse el día 2) resulta seguro y eficaz en las diarreas infecciosas bacterianas. Los opiáceos y los anticolinérgicos no se recomiendan para las diarreas infecciosas bacterianas, ya que paralizan la motilidad intestinal y predisponen al incremento de la colonización, la invasión y la excreción prolongada de organismos infecciosos. El opiáceo loperamida es seguro en la diarrea aguda o la diarrea del viajero, siempre que no se administre a pacientes con disentería (fiebre alta con pus en las heces) y, sobre todo, cuando se administra con antibióticos eficaces concomitantes. Una combinación de loperamida (2 mg v.o. cuatro veces al día) y simeticona (125 mg v.o. cuatro veces al día) puede reducir los calambres abdominales y la duración de la diarrea del viajero. El racecadotrilo (100 mg v.o. tres veces al día en adultos; 1,5 mg/kg de peso corporal v.o. tres veces al día en niños), un inhibidor de la encefalinasa intestinal que es antisecretor pero no paraliza la motilidad intestinal, resulta eficaz en el tratamiento de la diarrea aguda en niños y adultos. La diarrea asociada a nutrición enteral (cap. 216) con frecuencia puede tratarse con pectina (4 g/kg de peso corporal al día) o, si no hay contraindicaciones, con loperamida (2 mg v.o. cuatro veces al día durante entre 3 y 7 días, hasta una dosis máxima de 16 mg/día). La diarrea no es motivo para la retirada de la alimentación por sonda a no ser que el volumen de heces sea mayor de 1 l/día.

Los ansiolíticos (p. ej., 2 mg de diacepam v.o. de dos a cuatro veces al día) y antieméticos (p. ej., de 12,5 a 25 mg v.o. una o dos veces al día) que reducen la percepción sensorial suelen hacer que los síntomas sean más tolerables y su uso resulta seguro. Ciertos alimentos o sustancias derivadas de los mismos (plátanos verdes, pectinas [almidones resistentes a la amilasa], cinc) aminoran la cantidad o la duración de la diarrea en niños. Los almidones resistentes a la amilasa no absorbidos son metabolizados en el colon formando ácidos grasos de cadena corta que favorecen la absorción de líquidos. La suplementación con cinc (20 mg de cinc elemental v.o. una vez al día) resulta eficaz en la prevención de recidivas de diarrea en niños malnutridos. La carencia de cobre es una potencial complicación del tratamiento prolongado con cinc.

Los probióticos pueden resultar beneficiosos en niños con diarrea aguda, en especial producida por infección por rotavirus. *Lactobacillus* GG (10^{10} unidades formadoras de colonias [UFC]/250 ml al día hasta que la diarrea cesa) añadido a una solución de rehidratación oral reduce la duración de la diarrea.

Antibióticos

Mientras el médico espera los resultados del coprocultivo para orientar el tratamiento específico (cap. 287), las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino en dosis de 500 mg v.o. dos veces al día durante 1-3 días, o levofloxacino en dosis de 500 mg v.o. durante 1-3 días) son el tratamiento de elección cuando los antibióticos están indicados (v. fig. 140-1). El trimetoprim-sulfametoxazol (1 comprimido de doble potencia v.o. dos veces al día durante 5 días o dos comprimidos de potencia simple v.o. durante 5 días) es el tratamiento de segunda línea. Si el complejo de síntomas indica una posible infección por *Campylobacter,* debe añadirse azitromicina (500 mg/día v.o. durante 3 días). Con independencia de la causa de la diarrea infecciosa, los pacientes inmunodeprimidos, los que presentan prótesis valvulares, vasculares u ortopédicas, los que padecen anemias hemolíticas congénitas y los de muy corta edad o los ancianos deben ser tratados con antibióticos.

Determinadas diarreas infecciosas pueden tratarse con antibióticos, entre ellas las asociadas a shigelosis (cap. 309), cólera (302), enterocolitis seudomembranosa (cap. 296), infecciones parasitarias (caps. 350 a 352 y 357) y enfermedades de transmisión sexual (cap. 285). El tratamiento de la infección por el serotipo O157:H7 de *E. coli* no se recomienda en la actualidad, ya que los antibióticos utilizados en el momento presente no parecen resultar de utilidad y la incidencia de complicaciones (síndrome hemolítico urémico) puede ser mayor después de la antibioterapia. Los antibióticos no son eficaces para la diarrea viral o la criptosporidiosis.

Para la diarrea del viajero, ciprofloxacino (500 mg v.o. dos veces al día durante 3 días) es una opción terapéutica eficaz. El antibiótico no absorbible rifaximina (200 mg v.o. tres veces al día o 400 mg dos veces al día durante 3 días) es seguro y eficaz para la diarrea del viajero contraída en México, aunque en ocasiones no es eficaz contra las infecciones por *Campylobacter* y *Shigella*.

Se han generado cepas resistentes a fluoroquinolonas y a trimetoprim-sulfametoxazol de *Shigella, E. coli, Salmonella, Campylobacter* y *C. difficile*. La azitromicina (500 mg v.o. el día 1 y 250 mg/día v.o. durante 4 días) puede ser una opción eficaz contra las cepas resistentes de *Shigella* y *Campylobacter* y para la diarrea del viajero contraída en México.

Si existe base epidemiológica para sospechar una infección por *C. difficile*, deben prescribirse metronidazol (250 mg v.o. cuatro veces al día o 500 mg v.o. tres veces al día durante 10 días) o vancomicina oral (de 125 a 250 mg v.o. cuatro veces al día durante 10 días).[6] En pacientes con infección de repetición por *C. difficile* asociada a títulos séricos bajos de anticuerpos contra la toxina A, la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales contra las toxinas A y B[A1] puede reducir las tasas de recidiva. La bacterioterapia fecal surte más efecto que la vancomicina frente a las recidivas.[A2] La diarrea inducida por antibióticos no asociada a *C. difficile* suele ser leve y autolimitante y en general remite espontáneamente o en respuesta a tratamiento con colestiramina (4 g v.o. cuatro veces al día durante 2 semanas).

El tratamiento de la diarrea leve o moderada inducida por quimioterapia o radiación incluye loperamida (2 mg v.o. cuatro veces al día) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (p. ej., naproxeno en dosis de 250 a 500 mg v.o. dos veces al día). El octreótido constituye una opción eficaz en pacientes con diarrea grave, en dosis de hasta 700 μg/día por vía subcutánea (s.c.).

PREVENCIÓN

La vacunación contra los rotavirus (cap. 380) reduce el riesgo de infección y muerte y generalmente da lugar a síntomas más leves en los infectados.[A3] Las personas que viajan a países de alto riesgo (Centroamérica y determinadas áreas de Latinoamérica, África, Asia, Oriente Medio) deben evitar el consumo de agua corriente, hielo o carne, pescado y verduras crudos. La vacuna del cólera contra la toxina B recombinante y células enteras muertas (rBS-WC) resulta eficaz en la prevención de la cepa O1 El Tor y parcialmente eficaz contra las cepas de *E. coli* enterotoxinogénica.[A4] La vacuna del cólera se recomienda para los trabajadores que prestan ayuda humanitaria a los enfermos y para el personal sanitario que trabaja en países en los que la enfermedad es endémica, así como para las personas con inmunodepresión, enfermedad crónica o hipoclorhidria. La rifaximina (200-600 mg/día v.o. durante 2 semanas) y las fluoroquinolonas (p. ej., norfloxacino 400/día v.o. durante 2 semanas) son eficaces para reducir el riesgo de diarrea del viajero en México,[A5,A6] y la combinación de rifaximina y loperamida mejora los resultados que se obtienen con ambos fármacos solos.[A7] El salicilato de bismuto (525 mg v.o. cuatro veces al día durante 3 semanas) es igualmente eficaz. Muchos deportistas que pueden ser candidatos a padecer diarrea del corredor emplean loperamida y AINE como profilaxis, aunque no se ha confirmado su eficacia en este contexto. Los probióticos (p. ej., lactobacilos y bifidobacterias) por vía oral no previenen con eficacia la diarrea aguda asociada a los antibióticos.[A8]

DIARREA CRÓNICA

Se estima que en torno al 5% de la población estadounidense padece diarrea crónica y que aproximadamente el 40% de las personas que la padecen son mayores de 60 años.[7] Las causas de diarrea crónica son las diarreas infecciosas o inflamatorias persistentes, los síndromes de malabsorción y las diarreas acuosas (tabla 140-3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con malabsorción (tabla 140-4) pueden acudir con diversas manifestaciones gastrointestinales o extraintestinales (tabla 140-5). La malabsorción importante de grasas e hidratos de carbono suele inducir una diarrea crónica, retortijones abdominales, gas, flatulencia y pérdida de peso. La esteatorrea (grasa en las heces) se manifiesta por deposiciones oleosas, malolientes, difíciles de limpiar del inodoro. Las deposiciones pueden ser grandes y voluminosas (p. ej., insuficiencia pancreática) o acuosas (p. ej., sobrecrecimiento bacteriano, enfermedades de la mucosa). Las personas con malabsorción también sufren manifestaciones por las carencias de

TABLA 140-3 CAUSAS DE LA DIARREA CRÓNICA

Diarrea infecciosa persistente (v. tabla 140-2)
Diarrea de Brainerd
Síndromes malabsortivos (v. tablas 140-4 y 140-6)
Causas frecuentes
Cirugía de derivación gástrica
Síndrome de vaciamiento rápido *(dumping)*
Pancreatitis crónica
Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
Carencia de lactasa
Enfermedad celíaca
Esprúe tropical
Infección por *Giardia lamblia*
Relacionadas con infección por VIH/sida
Enfermedad de Crohn (cap. 141)
Enteritis por radiación (caps. 20 y 142)
Diarrea acuosa
Diarrea osmótica
Fosfato/sulfato de magnesio y de sodio
Sorbitol, fructosa
Malabsorción de glucosa y galactosa
Carencia de disacaridasas
Tránsito intestinal rápido
Diarrea acuosa funcional (síndrome del intestino irritable; cap. 137)
Tumores secretores de hormonas (VIPoma, carcinoide, gastrinoma, cáncer medular de tiroides)
Mastocitosis sistémica
Adenoma velloso
Diabetes
Alcohol
Facticia
Idiopática
Diarrea inflamatoria
Enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141)
Gastroenteritis eosinofílica
Colitis microscópica (colágena o linfocítica)
Alergia a alimentos

sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; VIP = péptido intestinal vasoactivo.

booksmedicos.org

TABLA 140-4 CAUSAS DE MALABSORCIÓN

MECANISMO DE MALABSORCIÓN	ALTERACIONES
Deterioro de la mezcla	Gastrectomía total/parcial Cirugía de derivación gástrica
Deterioro de la lipólisis	Pancreatitis crónica Cáncer pancreático Insuficiencia pancreática congénita Deficiencia congénita de colipasa Gastrinoma
Deterioro de la formación de micelas	Hepatopatía crónica grave Hepatopatía colestásica Sobrecrecimiento bacteriano Enfermedad de Crohn Resección ileal Gastrinoma
Deterioro de la absorción por las mucosas	Deficiencia de lactasa Deficiencia congénita de enterocinasa Abetalipoproteinemia Giardiasis Enfermedad celíaca Esprúe tropical Agammaglobulinemia Amiloidosis Relacionadas con sida (infecciones, enteropatía) Enteritis por radiación Enfermedad del injerto contra el huésped Enfermedad de Whipple Gastroenteritis eosinofílica Intestino megaloblástico Esprúe colágeno Enfermedad celíaca refractaria Linfoma Sobrecrecimiento bacteriano Enteritis autoinmunitaria Síndrome del intestino corto
Deterioro de la aportación de nutrientes	Linfangiectasias congénitas Linfoma Tuberculosis Pericarditis congestiva Insuficiencia cardíaca congestiva grave
Desconocido	Hipoparatiroidismo Insuficiencia suprarrenal Hipertiroidismo Síndrome carcinoide

sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

TABLA 140-5 SECUELAS CLÍNICAS DE LA MALABSORCIÓN DE NUTRIENTES, AGUA Y ELECTRÓLITOS

NUTRIENTE MAL ABSORBIDO	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
Proteínas	Caquexia, edema
Hidratos de carbono y grasas	Diarrea, retortijones abdominales y flatulencia, pérdida de peso y retraso del crecimiento
Líquidos y electrólitos	Diarrea, deshidratación
Hierro	Anemia, queilosis, estomatitis angular
Calcio y vitamina D	Dolor óseo, fracturas, tetania
Magnesio	Parestesias, tetania
Vitamina B_{12} y ácido fólico	Anemia, glositis, queilosis, parestesias, ataxia (solo vitamina B_{12})
Vitamina E	Parestesias, ataxia, retinopatía
Vitamina A	Ceguera nocturna, xeroftalmía, hiperqueratosis, diarrea
Vitamina K	Equimosis
Riboflavina	Estomatitis angular, queilosis
Cinc	Dermatitis, hipogeusia, diarrea
Selenio	Miocardiopatía
Ácidos grasos esenciales	Dermatitis
Cobre	Anemia, deterioro mental, neuropatía

vitaminas y minerales. La disnea puede deberse a la anemia por carencia de hierro, cobre, ácido fólico o vitamina B_{12}. Las manifestaciones de malabsorción de calcio, magnesio o vitamina D comprenden parestesias y tetania secundaria a hipocalcemia o hipomagnesemia, así como dolor óseo por fracturas relacionadas con osteomalacia u osteoporosis. Las parestesias y la ataxia son manifestaciones de la carencia de cobalamina y vitamina E. De forma alternativa, la neuropatía se podría explicar por malnutrición o carencia de cobre. La dermatitis herpetiforme es una erupción ampollosa, urente y pruriginosa en las superficies de extensión y en las nalgas asociada a la enfermedad celíaca.

Las diarreas inflamatorias se manifiestan por fiebre y dolor abdominal o edema que denota una pérdida crónica de proteínas. El paciente tiene varias deposiciones sanguinolentas, de escaso volumen, junto con tenesmo, lo que denota una proctitis, o bien sufre una diarrea grave como consecuencia de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) o de una enfermedad celíaca. Las manifestaciones generales de la enfermedad inflamatoria intestinal abarcan poliartritis migratoria, sacroilitis, eritema nudoso, piodermia gangrenosa, vasculitis leucocitoclástica, uveítis y úlceras aftosas bucales.

DIAGNÓSTICO DE LA DIARREA CRÓNICA

La anamnesis y la exploración física detalladas facilitan el diagnóstico del 25 al 50% de los casos de diarrea crónica (fig. 140-2; v. tabla 140-1). La tasa diagnóstica se eleva hasta el 75% si se añade un coprocultivo y el examen de huevos y parásitos, la determinación de la grasa fecal y la sigmoidoscopia o colonoscopia flexible con biopsia. El 25% restante de las diarreas crónicas precisan un estudio exhaustivo y, en ocasiones, el ingreso para llegar al diagnóstico.

La emisión de 10 a 20 deposiciones diarias, sin respuesta al ayuno, denota diarrea secretora (fig. 140-3). Los antecedentes de úlcera péptica hacen pensar en gastrinoma (cap. 195) o mastocitosis sistémica (cap. 255). La exploración física ayuda solo si se aprecia la tiromegalia del carcinoma medular (cap. 246), la rubefacción cutánea de los tumores neuroendocrinos y la mastocitosis sistémica, el dermografismo de la mastocitosis sistémica o el eritema necrolítico migratorio del glucagonoma (cap. 195). La disfunción neurovegetativa (p. ej., hipotensión postural, impotencia, sudoración gustativa) se da casi siempre en la diarrea diabética.

El estudio de la malabsorción comienza por una investigación cuidadosa del ritmo intestinal y una descripción de las heces, adelgazamiento, viajes, tolerancia a los alimentos o leche, enfermedades digestivas, pancreáticas o hepáticas, cirugía abdominal, radioterapia o quimioterapia, antecedentes familiares y consumo de medicamentos y alcohol.

Análisis de sangre

Las determinaciones (v. fig. 140-2) de hierro, ácido fólico, vitamina B_{12}, vitamina D o tiempo de protrombina (vitamina K) en la sangre facilitan el estudio de la malabsorción. Se solicitarán pruebas específicas de anticuerpos si se sospecha una enfermedad celíaca (v. más adelante). Los hallazgos de leucocitosis, eosinofilia, velocidad de sedimentación globular elevada, hipoalbuminemia o disminución de las proteínas totales en suero o en sangre periférica denotan una diarrea inflamatoria, cuyo rasgo patognomónico es la presencia de sangre, macroscópica u oculta, y leucocitos en la deposición. No existe ninguna prueba de cribado, a la cabecera de la cama, que establezca el diagnóstico de diarrea acuosa.

Pruebas de imagen

La malabsorción se sospecha si se aprecia calcificación pancreática en una radiografía simple de abdomen (cap. 133). Ciertas enfermedades (p. ej., cirugía gástrica previa, fístulas gastrocólicas, asas ciegas de anastomosis intestinales anteriores, estenosis de intestino delgado, divertículos múltiples en el yeyuno, alteraciones de la motilidad intestinal causantes de sobrecrecimiento bacteriano) se detectan con la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) del abdomen tras administrar contraste por vía oral o en el estudio esofagogastroduodenal tradicional seguido de un tránsito por el intestino delgado. El estudio baritado del intestino delgado revela, a veces, engrosamiento de los pliegues intestinales (p. ej., amiloidosis, linfoma o enfermedad de Whipple), alteraciones difusas o segmentarias (p. ej., linfoma o linfangiectasia) o floculación del bario e ilealización del yeyuno indicativos de enfermedad celíaca. Las radiografías sistemáticas con contraste del tubo digestivo no suelen facilitar el diagnóstico de la diarrea acuosa, salvo que se aprecie una resección extensa del intestino delgado, la presencia de un tumor (carcinoide o adenoma velloso) o un intestino lleno de líquido (tumor endocrino). Las pruebas abdominales de imagen con contraste, en concreto la enterografía por TC o RM, basadas en el uso de un contraste neutro por vía oral para realzar la pared intestinal, muestran en ocasiones signos diagnósticos de una enfermedad inflamatoria intestinal avanzada o alteraciones que indican gastroenteritis eosinófila o enterocolitis por radiación. La gammagrafía de los receptores de somatostatina con octreótido marcada con indio 111 ayuda a localizar los gastrinomas, los tumores endocrinos pancreáticos y los tumores carcinoides.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

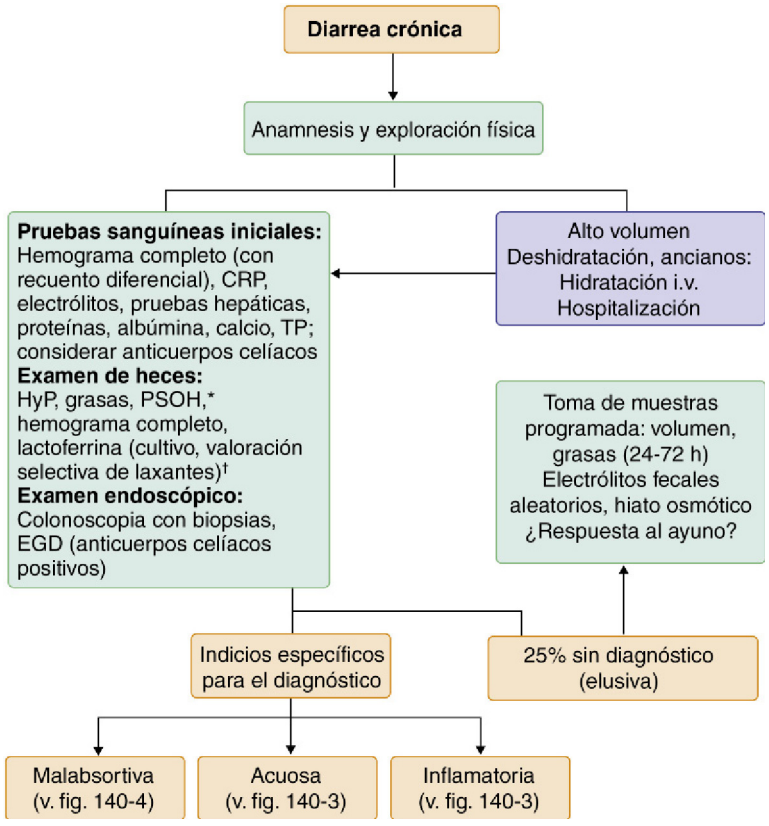

FIGURA 140-2. Abordaje inicial de la diarrea crónica. *La prueba de sangre oculta en heces (PSOH) es sensible para la inflamación intestinal subyacente. †Proceda a coprocultivo en pacientes inmunodeprimidos; realice una valoración selectiva de laxantes en caso de sospecha de uso abusivo de los mismos. CRP = proteína C reactiva; EGD = esofagogastroduodenoscopia; HC = hemograma completo; HyP = huevos y parásitos; i.v. = intravenoso; TP = tiempo de protrombina.

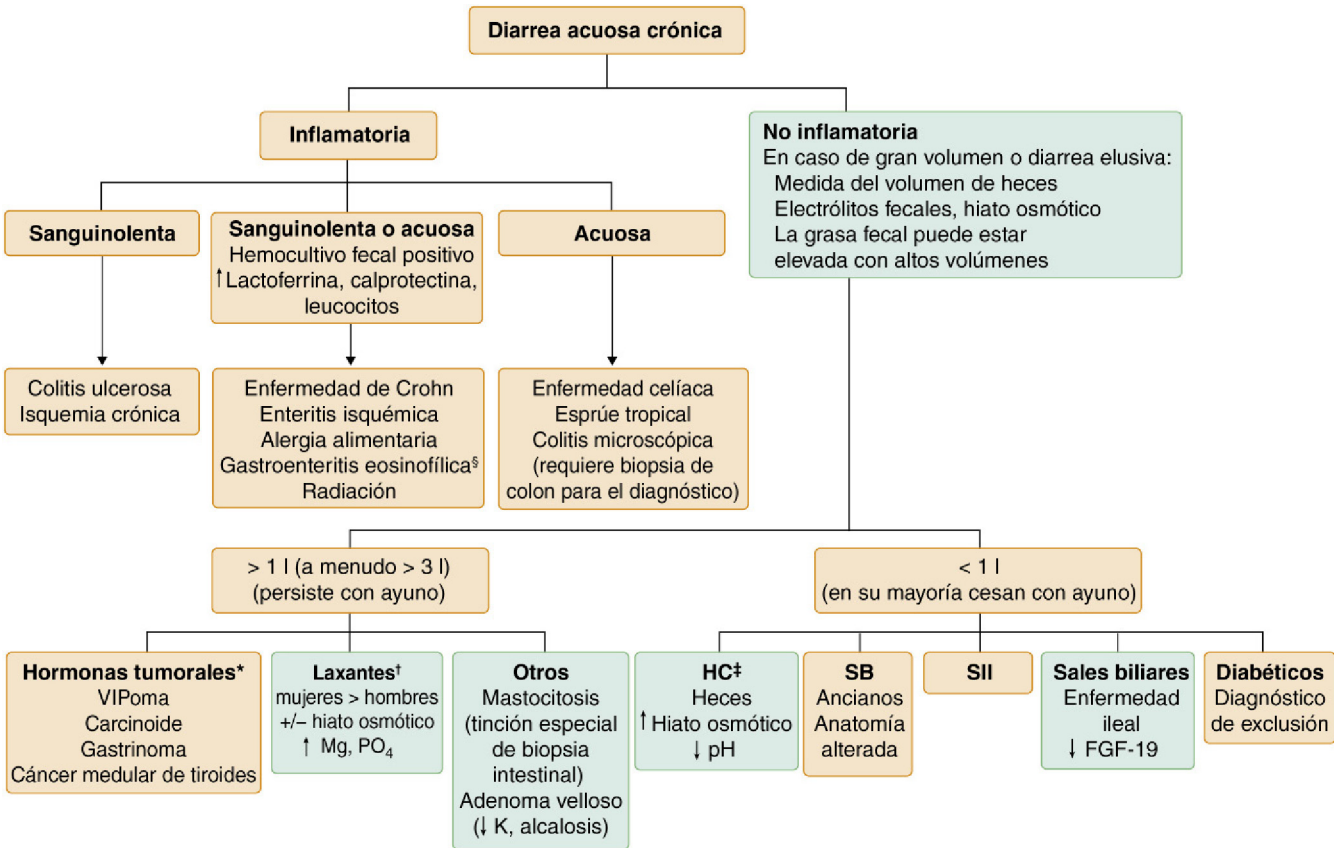

FIGURA 140-3. Enfoque de la evaluación de las diarreas acuosas. Numerosas diarreas obedecen a más de un mecanismo (p. ej., osmótica, secretora o inflamatoria). Otras posibles causas son fármacos, postoperatorio (vagotomía, fundoplicatura de Nissen, colecistectomía), hipertiroidismo y consumo de alcohol. *VIPoma: cólera pancreático con > 3 l diarios de eliminación de heces, nivel elevado de VIP. Carcinoide: nivel elevado de ácido 5-hidroxiindolacético, OctreoScan positivo. Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison): nivel de gastrina elevado, prueba de estimulación de secretina positiva, diarrea por alto volumen de secreción ácida. Cáncer medular tiroideo: concentración elevada de calcitonina. †Puede ser de alto o de bajo volumen dependiendo de la dosis ingerida, puede responder al ayuno. ‡La malabsorción de hidratos de carbono (HC) puede deberse a deficiencia de lactasa, fructosa en la dieta, sorbitol en dulces para diabéticos o medicamentos líquidos. §Para el diagnóstico puede ser necesaria una biopsia de grosor completo. FGF = factor de crecimiento de fibroblastos; SB = sobrecrecimiento bacteriano; SII = síndrome del intestino irritable.

booksmedicos.org

Endoscopia y biopsia

La endoscopia alta con biopsia duodenal distal está indicada si las pruebas serológicas de enfermedad celíaca resultan positivas o hay indicios diagnósticos de malabsorción en la mucosa del intestino delgado (cap. 134). La biopsia del intestino delgado casi siempre resulta anómala si se detectan títulos muy altos de anticuerpos IgA (inmunoglobulina A) contra transglutaminasa tisular (TGt) (más de cinco veces el intervalo normal) y hay anticuerpos antiendomisio (EMA). La biopsia podrá obviarse en estas circunstancias si se aprecian síntomas gastrointestinales y están presentes los alelos HLA de riesgo para la enfermedad celíaca. Algunos enfermos sufren una enfermedad segmentaria de la mucosa y precisan enteroscopia con biopsia yeyunal para el diagnóstico. Cada vez se usan más la endoscopia inalámbrica con videocápsulas (cap. 134) y la enteroscopia asistida por balón para diagnosticar enfermedades de los tramos más distales del intestino delgado. La colonoscopia está indicada para detectar adenomas vellosos, colitis microscópicas, mastocitosis o una enfermedad inflamatoria intestinal temprana en pacientes con una diarrea acuosa intensa o poco clara. La colonoscopia también puede revelar una pigmentación parda, indicativa de melanosis del colon por el consumo crónico de laxantes antracénicos. La biopsia del íleon terminal revela a veces una enfermedad intestinal infecciosa o inflamatoria.

Otras pruebas de laboratorio

Malabsorción

Si la diarrea crónica es el síntoma de presentación, se solicitará un examen de huevos y parásitos en heces y un análisis de identificación antigénica mediante de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) de *Giardia* en heces. La determinación de la grasa fecal con una dieta rica en grasas (70 a 100 g/día) es la mejor prueba para cribar la malabsorción (tabla 140-6). Si el resultado de la grasa fecal es negativo, se planteará una malabsorción de hidratos de carbono u otras causas de la diarrea acuosa. Si el resultado es positivo, se ampliará el estudio según la sospecha clínica concreta. Si se baraja una insuficiencia pancreática, se solicitará un estudio de imagen del páncreas; si se sospecha un sobrecrecimiento bacteriano, se cultivará un aspirado intestinal o se solicitará una prueba del aliento. Las pruebas con contraste del intestino delgado ayudan a detectar anomalías estructurales que predisponen al sobrecrecimiento bacteriano (tabla 140-7). Si se piensa en una lesión proximal de la mucosa, se obtendrán varias muestras de biopsia del intestino delgado. Si no hay ningún indicio, la enterografía por TC o RM facilita la detección de enfermedades en los tramos intermedios y distales del intestino delgado. Algunas personas con

TABLA 140-6 PRUEBAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA MALABSORCIÓN*

PRUEBA	COMENTARIOS
PRUEBAS GENERALES DE ABSORCIÓN	
Prueba de grasa en heces cuantitativa	Prueba de referencia para la malabsorción de grasas, con la que se comparan las demás pruebas. Requiere ingestión de una dieta rica en grasas (100 g) durante 2 días antes y durante la toma de muestras. Las muestras se toman durante 3 días. Normalmente, se excretan < 7 g/24 h con una dieta alta en grasas. Pueden registrarse anomalías límite de 8-14 g/24 h en diarreas secretoras u osmótica. Si la ingesta de grasas es inadecuada, se obtienen resultados falsos negativos. Pueden obtenerse resultados falsos positivos si se ingiere la grasa no absorbible olestra o se administran laxantes de aceites minerales o supositorios rectales (p. ej., manteca de cacao) al paciente antes de recoger las deposiciones
Prueba de grasa en heces cualitativa	Tinción de Sudán de una muestra de heces. Numerosas gotas de grasa por campo de aumento medio (×40) constituyen un resultado de prueba positiva. El método de resonancia magnética determina el porcentaje de grasa en heces (lo normal es un valor < 20%). La prueba depende de una adecuada ingesta de grasa (100 g/día). Hay niveles elevados de sensibilidad (90%) y especificidad (90%) con malabsorción grasa > 10 g/24 h. La sensibilidad disminuye cuando la excreción fecal de grasa oscila entre 6 y 10 g/24 h
Prueba del aliento de hidrógeno	La de mayor utilidad en el diagnóstico de la deficiencia de lactasa. Se administra una dosis oral de lactosa (1 g/kg de peso corporal) tras medir los niveles basales de H_2 en aliento. La única fuente de H_2 en los mamíferos es la fermentación bacteriana. La lactosa no absorbida es metabolizada por las bacterias colónicas, dando lugar a un exceso de H_2 en el aliento. Un *pico tardío* (a las 3-6 h) > 20 ppm de H_2 exhalado tras la ingestión de lactosa es indicativo de malabsorción de lactosa. También puede realizarse la prueba para medir la absorción de otros hidratos de carbono (p. ej., sacarosa, glucosa, fructosa)
PRUEBAS ESPECÍFICAS DE MALABSORCIÓN	
Pruebas de función pancreática	
Prueba de estimulación de secretina	Es la prueba de referencia de la función pancreática. Requiere intubación duodenal con un tubo de doble luz y obtención de jugo pancreático en respuesta a la secretina i.v. Permite la medición de bicarbonato (HCO_3^-) y enzimas pancreáticas. Es sensible en lo que respecta a la función pancreática, pero resulta laboriosa e invasiva
Prueba de elastasa 1 fecal	Prueba de heces para evaluar la función pancreática. Igual sensibilidad que la de estimulación de secretina para el diagnóstico de insuficiencia pancreática moderada o grave. Más específica que la prueba de quimotripsina fecal. No es fiable en caso de insuficiencia leve. Se dan falsos positivos con volumen aumentado de heces y enfermedades de la mucosa intestinal
Pruebas de sobrecrecimiento bacteriano	
Cultivo cuantitativo de aspirado del intestino delgado	Prueba de referencia para el sobrecrecimiento bacteriano. Un valor de unidades formadoras de colonia (UFC)/ml superior a 10^5 en el yeyuno es indicativo de sobrecrecimiento bacteriano. Requiere una toma de muestras especial de anaerobios, rápido cultivo en placas de anaerobios y aerobios, y precauciones para evitar la contaminación orofaríngea. Se dan falsos negativos en caso de divertículos yeyunales focales y cuando el sobrecrecimiento es distal al punto aspirado
Prueba del aliento de hidrógeno	La prueba de aliento de 50 g de glucosa tiene una sensibilidad del 90% para el crecimiento de bacterias de tipo colónico en el intestino delgado. Si hay sobrecrecimiento bacteriano, el exceso de H_2 se excreta con el aliento. Un nivel de hidrógeno (en el plazo de 2 h) > 20 ppm de H_2 exhalado indica crecimiento bacteriano. Se dan falsos negativos en presencia de organismos no productores de hidrógeno. La determinación concomitante de metano en el aliento mejora la sensibilidad de la prueba
Pruebas de enfermedad de la mucosa	
Biopsia de intestino delgado	Se obtiene para establecer un diagnóstico específico cuando hay sospecha elevada de enfermedad intestinal. Se obtienen varias muestras de biopsia (4-5) para optimizar el rendimiento diagnóstico. Las muestras de biopsia duodenal distales suelen ser adecuadas para el diagnóstico, aunque en ocasiones es necesaria una enteroscopia con muestras de biopsia yeyunal. La biopsia de intestino delgado proporciona un diagnóstico específico para algunas enfermedades (p. ej., infección intestinal, enfermedad de Whipple, abetalipoproteinemia, agammaglobulinemia, linfangiectasias, linfoma, amiloidosis). En otras afecciones, como la enfermedad celíaca y el esprúe tropical, las muestras de biopsia presentan hallazgos característicos, pero el diagnóstico se establece en función de la mejora tras el tratamiento
Pruebas de función ileal	
Prueba de Schilling	Prueba de absorción de la vitamina B_{12} (v. tabla 164-4).
Prueba de ^{75}SeHCAT	Se trata de una prueba de la absorción de ácidos biliares. Siete días después de la ingestión de ácido homocólico conjugado con taurina radiomarcado con selenio sintético (^{75}SeHCAT), la retención corporal total es medida con un dispositivo de recuento gammagráfico. El resultado se expresa como fracción de la ingestión basal. Los valores de retención inferiores al 10% son anómalos e indican malabsorción de ácidos biliares, con una sensibilidad del 80-90% y una especificidad del 70-100%. La dosis de radiación es equivalente a la de una radiografía simple de tórax. Las enfermedades hepáticas y el sobrecrecimiento bacteriano pueden dar resultados falsos. Su uso no está aprobado en EE. UU.

*No todas esas pruebas son fácilmente accesibles. Una sospecha significativa de cualquier enfermedad justifica un estudio completo y prolongado y la realización de la prueba de mejor rendimiento diagnóstico. En algunos casos, un tratamiento empírico, como la eliminación de la dieta de la lactosa en un paciente con intolerancia a la lactosa pero por lo demás sano, es pertinente sin la realización de ninguna otra prueba.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 140-7 ANOMALÍAS FAVORECEDORAS DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

ESTRUCTURALES
Síndrome del asa aferente después de la gastroyeyunostomía
Resección de la válvula ileocecal
Anastomosis terminolateral intestinal
Divertículos de duodeno y yeyuno
Estenosis (enfermedad de Crohn, enteritis por radiación)
Bridas (postoperatorias)
Fístulas gastroyeyunocólicas
MOTORAS
Esclerodermia
Diabetes mellitus
Seudoobstrucción idiopática
HIPOCLORHIDRIA
Gastritis atrófica
Inhibidores de la bomba de protones
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Cirugía reductora del ácido para la enfermedad ulcerosa péptica
MISCELÁNEA
Estados de inmunodeficiencia
Pancreatitis
Cirrosis
Insuficiencia renal crónica

enfermedad celíaca acuden por una deficiencia selectiva de nutrientes sin diarrea. En estos casos están indicadas las pruebas de los anticuerpos anti-TGt y la biopsia intestinal. Si el paciente con diarrea grave o malnutrición está ingresado, se suele efectuar un estudio más directo con coprocultivo, análisis de huevos y parásitos y determinación de la grasa fecal; un estudio de imagen abdominal, y una biopsia del intestino delgado y colon.

Diarrea acuosa

Las pruebas del aliento que analizan la excreción respiratoria de H_2 y metano tras la administración de hidratos de carbono evalúan la malabsorción de hidratos de carbono o el sobrecrecimiento bacteriano (v. tabla 140-6).

El diagnóstico de tumores endocrinos, como carcinoides, gastrinoma, VIPoma, carcinoma medular del tiroides, glucagonoma, somatostatinoma y mastocitosis sistémica se establece por la elevación de las cifras de serotonina, cromogranina A o ácido 5-hidroxiindolacético en orina, así como de la concentración sérica de gastrina, péptido intestinal vasoactivo, calcitonina, glucagón, somatostatina, histamina o prostaglandinas (cap. 195). La gammagrafía de los receptores de somatostatina ha resultado una prueba sensible y útil para el diagnóstico y evaluación del síndrome Zollinger-Ellison (cap. 195).

Diarrea inflamatoria

La sangre oculta en heces, los leucocitos o la lactoferrina y calprotectina (componentes de los leucocitos) constituyen pruebas útiles de la inflamación intestinal. La videoendoscopia capsular (cap. 134) del intestino delgado revela, en ocasiones, úlceras en tramos distales del intestino delgado que no se aprecian con la endoscopia alta o baja convencional ni se detectan en el estudio radiográfico habitual con contraste de bario. Sin embargo, los pacientes con enfermedad de Crohn o que reciben tratamiento con AINE corren mucho riesgo de retener la cápsula, sobre todo si hay antecedentes de síntomas obstructivos. La prueba más sensible de la enteropatía perdedora de proteínas es la determinación de las pérdidas intestinales de proteínas en las heces de 24 h o el aclaramiento de α_1-antitripsina.

Estudio de las heces en la diarrea de origen desconocido

El estudio de las heces representa un complemento valioso para el diagnóstico etiológico de la diarrea. Las deposiciones voluminosas y grasientas de la esteatorrea y las sanguinolentas de la inflamación intestinal resultan características. En las heces recogidas (v. tabla 140-6) se analizan el peso, el volumen, la grasa, los electrólitos (Na^+, K^+, Cl^-), la osmolalidad y el pH y se analiza la posible presencia de laxantes (SO_4^{2-}, PO_4^{2-}, Mg^{2+}). Se puede analizar la emetina (componente de la ipecacuana), el bisacodilo, el aceite de ricino y la antraquinona en las heces y en la orina.

La malabsorción de hidratos de carbono reduce el pH fecal debido a la fermentación de los hidratos de carbono hacia ácidos grasos de cadena corta en el colon. Un pH fecal inferior a 5,3 suele denotar una malabsorción por hidratos de carbono, mientras que en los síndromes malabsortivos generales el pH de las heces suele exceder de 5,6 y, habitualmente, es mayor de 6.

El hiato osmótico fecal normal, que es la diferencia entre la osmolalidad fecal (o 290 mOsm) y el doble de la concentración fecal de Na^+ y K^+, varía entre 50 y 125. En las diarreas secretoras, la capacidad del colon para regular las concentraciones electrolíticas se ve desbordada y el hiato osmótico fecal desciende por debajo de 50; la concentración de electrólitos fecales prácticamente se asemeja a la plasmática (las concentraciones de Na^+ suelen ser $>$ 90 mmol/l, y las de K^+ $<$ 10 mmol/l), salvo por la mayor concentración de HCO_3^- (en general $>$ 50 mmol/l). En la diarrea osmótica, la presencia de solutos sin carga o de cationes no determinados en la luz del colon atrae el agua, reduce las concentraciones fecales de Na^+ (habitualmente $<$ 60 mmol/l) y K^+ y determina un hiato osmótico fecal mayor de 125. Las heces con concentraciones de Na^+ de entre 60 y 90 mmol/l y un hiato osmótico calculado de entre 50 y 100 se dan en las anomalías secretoras y malabsortivas. Los pacientes con diarrea inducida por Mg^{2+} son diagnosticados por los valores fecales de Mg^{2+} superiores a 50 mmol/l. Las diarreas inducidas por el anión sodio (Na_2SO_4, Na_2PO_4) remedan la diarrea secretora por el alto contenido fecal de Na^+ ($>$ 90 mmol/l), pero no hay hiato osmótico; esta diarrea se diagnostica determinando la concentración fecal de Cl^- porque estos aniones desplazan el Cl^- fecal disminuyendo el valor fecal de Cl^- (habitualmente $<$ 20 mmol/l). Una osmolalidad fecal baja indica una contaminación de las heces por orina o agua en el caso de la diarrea facticia.

CAUSAS ESPECÍFICAS DE DIARREA CRÓNICA

Diarreas infecciosas prolongadas y persistentes

Las diarreas infecciosas prolongadas ($>$ 2 semanas) pueden deberse a infecciones recurrentes o persistentes. Estas diarreas suelen afectar a niños expuestos a agua potable en condiciones poco seguras en países en desarrollo, a pacientes con síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) o que padecen inmunodepresión por otras razones o a personas que han realizado viajes recientemente. Las causas más frecuentes en niños de países en desarrollo son las infecciones por *E. coli* enteropatógena y enteroadherente (cap. 304). Otros organismos frecuentes son *Giardia* (cap. 351), *Cryptosporidium* (cap. 350), *Entamoeba* (cap. 352), *Isospora* (cap. 390) y microsporidios (cap. 350). La diarrea infecciosa de repetición o prolongada puede dar lugar a malnutrición grave y muerte (tasa de mortalidad del 50%). El tratamiento incluye soporte nutricional con suplementos de vitamina A (200.000 UI dos veces al año) y cinc (20 mg de cinc elemental al día durante 14 días). La afectación grave puede requerir nutrición parenteral total.

En pacientes con sida, la diarrea prolongada puede ser causada por agentes tratables, como *E. histolytica, Giardia* o *Strongyloides,* o por organismos difíciles de tratar o no tratables, como *Cryptosporidium, Isospora belli* o microsporidios. En estos casos, el tratamiento más eficaz es el antirretroviral, destinado a mejorar el sistema inmunitario (cap. 388).

Hasta el 10% de las personas que regresan de viajes a países en desarrollo padecen diarrea infecciosa que persiste durante más de 3 o 4 semanas. Las heces deben someterse a cultivo y a examen de huevos y parásitos. En pacientes con antecedentes recientes de uso de antibióticos, se han de realizar también pruebas de detección de toxina de *C. difficile*. Cualquier microorganismo específico que sea identificado debe ser convenientemente tratado. Cuando el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol o con una fluoroquinolona no es satisfactorio, puede probarse con tetraciclina (en dosis de 250 mg v.o. cuatro veces al día durante entre 7 y 10 días) o metronidazol (250 mg v.o. tres veces al día durante entre 7 y 10 días). Después de documentar una diarrea infecciosa, el 25% de los pacientes experimentan dolor, distensión abdominal, tenesmo rectal, sensación de evacuación incompleta y heces sueltas durante 6 meses o más. Algunos de estos pacientes padecen enfermedad celíaca, por lo que, en este contexto, está justificada la detección selectiva (v. más adelante). Cuando no se halla ninguna otra causa, se considera que estos pacientes presentan un síndrome del intestino irritable postinfeccioso (cap. 137).

Se han referido brotes esporádicos de diarrea intensa y prolongada, a menudo de más de 1 año de duración. Esta forma de diarrea prolongada se denomina *diarrea de Brainerd* y el organismo que la causa aún no ha sido identificado. Su tratamiento es complejo; la colestiramina (4 g v.o. tres veces al día) puede resultar de utilidad.

Síndromes malabsortivos

La malabsorción se debe a múltiples enfermedades, fármacos (p. ej., el inhibidor de la lipasa orlistat, cap. 220) y productos nutricionales (la grasa no absorbible olestra) que afectan a la digestión intraluminal, la absorción mucosa o la liberación de nutrientes a la circulación sistémica (e-fig. 140-2; v. tabla 140-4). La grasa de la dieta es el nutriente más difícil de absorber. Las heces grasas (esteatorrea) son el signo característico de la malabsorción, cuya mejor forma de diagnóstico es la realización de una prueba de grasa en heces. La malabsorción no siempre produce diarrea. Pueden aparecer signos de deficiencia mineral o vitamínica en pacientes sin diarrea. Una minuciosa historia clínica resulta básica para orientar las pruebas posteriores y establecer un diagnóstico específico (fig. 140-4). Los objetivos del tratamiento se centran en corregir o tratar la enfermedad subyacente y reponer las pérdidas de agua, electrólitos y nutrientes.

booksmedicos.org

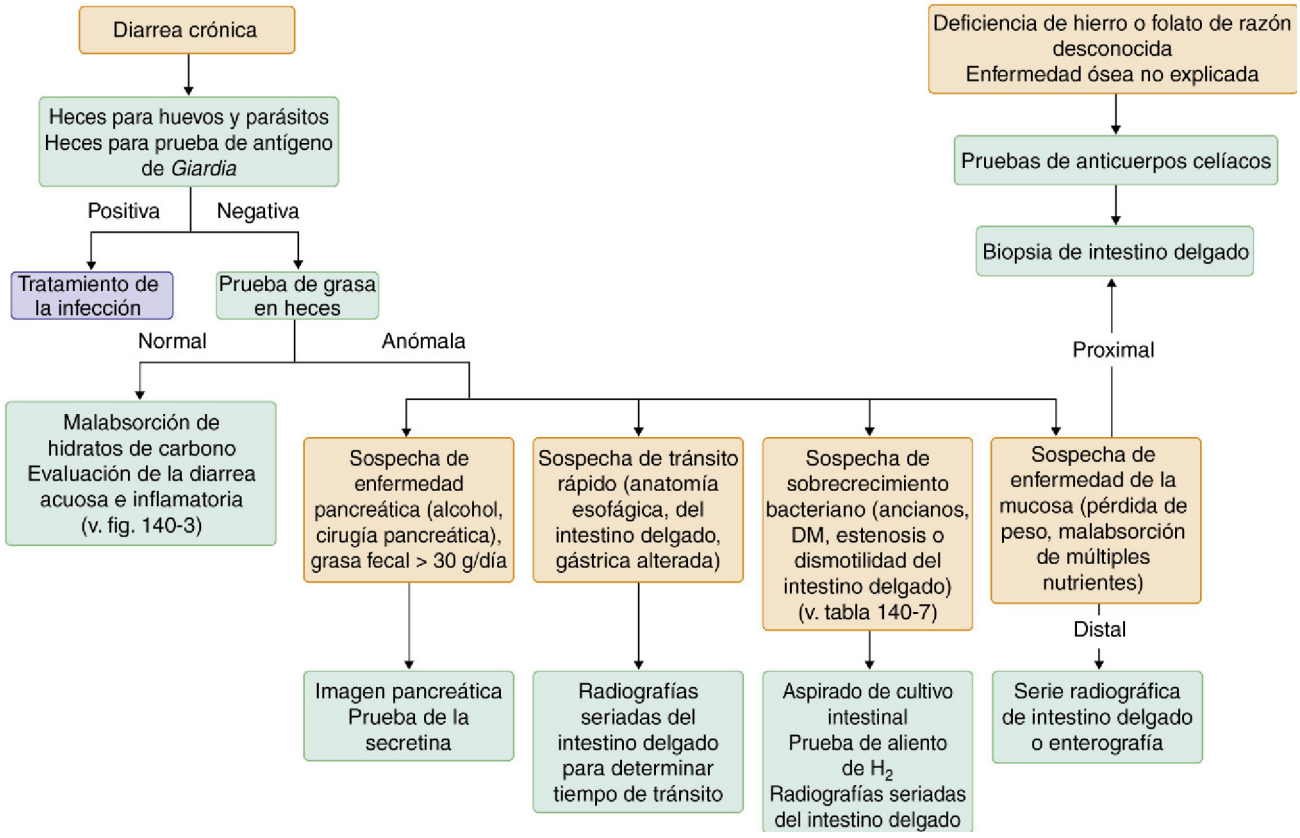

FIGURA 140-4. Enfoque del diagnóstico de malabsorción. DM = diabetes mellitus.

Trastornos que afectan a la digestión intraluminal

La mayor parte de la digestión y la absorción de nutrientes tiene lugar en el intestino delgado (v. e-fig. 140-2). Los hidratos de carbono y la mayor parte de las proteínas de la dieta son hidrosolubles y fácilmente digeribles por las enzimas pancreáticas. Las proteasas pancreáticas (tripsinógeno, quimotripsinógeno, procarboxipeptidasas) son secretadas por las células acinares en formas inactivas. La separación del tripsinógeno de la tripsina por acción de la peptidasa enteropeptidasa (enterocinasa) del borde de cepillo duodenal permite a la tripsina escindir el tripsinógeno restante y otras proteasas, para que asuman sus formas activas.

La mayoría de las grasas de la dieta (triglicéridos de cadena larga, colesterol, y vitaminas liposolubles) son insolubles en agua; antes de ser absorbidas por la mucosa intestinal, han de experimentar lipólisis e incorporación a las micelas mixtas. La lipasa pancreática, en presencia de su cofactor, la colipasa, separa los triglicéridos de cadena larga para formar ácidos grasos y monoglicéridos. Los productos de la lipólisis interactúan con las sales biliares y los fosfolípidos para formar micelas mixtas, que también incorporan colesterol y vitaminas liposolubles (D, A, K y E) en sus centros hidrófobos. El bicarbonato secretado por las células de los conductos pancreáticos es fisiológicamente importante para neutralizar el ácido gástrico, debido a que la actividad enzimática pancreática y la formación de micela de sales biliares son óptimas a un pH luminal comprendido entre 6 y 8.

ALTERACIONES DE LA MEZCLA

Las alteraciones quirúrgicas, como la gastrectomía parcial con gastroyeyunostomía (anastomosis Billroth II) o la cirugía de derivación gastrointestinal para la obesidad mórbida, dan lugar a la liberación de secreciones biliares y pancreáticas al intestino en puntos alejados de la entrada del contenido gástrico en el yeyuno. Este desequilibrio puede dar lugar a deterioro de la lipólisis y de la formación de micelas, con la consiguiente malabsorción. La derivación del duodeno también afecta a la absorción de hierro, folato y calcio. El tránsito rápido a través del yeyuno contribuye a aumentar la malabsorción de nutrientes. Los individuos que presentan este tipo de trastornos presentan, además, anastomosis quirúrgicas que predisponen al sobrecrecimiento bacteriano.

SÍNDROME DE VACIAMIENTO GÁSTRICO RÁPIDO

Después de las intervenciones quirúrgicas esofágicas (esofagectomía distal, miomectomía para tratar la acalasia), gástricas (fundoplicatura de Nissen, reparación de hernia de hiato) y bariátricas (Y de Roux, derivación gástrica con cruce duodenal), la liberación no regulada de azúcares concentrados y alimento al duodeno y el yeyuno se traduce en alteración del control de la insulina, mala digestión, movimientos osmóticos de líquidos a la luz intestinal y tránsito rápido, que hace que el tiempo de contacto intestinal sea insuficiente para la absorción de nutrientes.

El tratamiento se realiza con una dieta pobre en alimentos azucarados repartida en seis tomas diarias de pequeño volumen. La administración de pectina (15 g con cada comida) retrasa a veces el vaciamiento gástrico. Si el paciente no responde a las medidas dietéticas, los síntomas de vaciamiento rápido mejoran con un análogo de la somatostatina de corta acción (p. ej., octreótido, 25 a 200 μg s.c., tres veces al día) o con la preparación intramuscular (10 a 20 mg al mes), que se tolera mejor. Si se observa una hipoglucemia reactiva que aparece de 1 a 3 h después de las comidas (*dumping* tardío), los inhibidores de la hidrolasa α-glucosidasa (p. ej., acarbosa, en dosis de 50 a 100 mg v.o. tres veces al día) ayudan al bloquear la absorción de hidratos de carbono en el intestino delgado. La alimentación continua con sonda también resulta eficaz.

DETERIORO DE LA LIPÓLISIS

Una deficiencia de lipasa pancreática puede ser causada por ausencia congénita de la misma o por destrucción de la glándula pancreática debida a pancreatitis relacionada con consumo de alcohol, fibrosis quística o cáncer de páncreas. La lipasa pancreática puede, asimismo, ser desnaturalizada por exceso de secreción de ácido gástrico (p. ej., por síndrome de Zollinger-Ellison; cap. 195). En estos casos, la desnaturalización de la lipasa se puede evitar mediante el tratamiento con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (p. ej., 60 mg/día de omeprazol v.o.) para bloquear la secreción de ácido.

PANCREATITIS CRÓNICA

La pancreatitis crónica (cap. 144) es la causa más común de insuficiencia pancreática y deterioro de la lipólisis. En EE. UU., la principal causa de pancreatitis crónica es el consumo excesivo de alcohol. Por el contrario, la pancreatitis tropical (nutricional) es más común a nivel mundial. La malabsorción de grasas no se produce hasta que más del 90% del páncreas se ha destruido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los afectados de malabsorción por causas pancreáticas presentan de forma característica heces voluminosas, con mucha grasa (generalmente > 30 g de grasa al día), dolor abdominal y diabetes, aunque algunos se presentan con diabetes en ausencia de síntomas gastrointestinales. Las heces no suelen ser acuosas, porque los triglicéridos no digeridos forman grandes gotas de emulsión con escasa fuerza osmótica y, a diferencia de los ácidos grasos, no estimulan la secreción de agua y electrólitos en el colon. El déficit de vitaminas liposolubles se observa solo de forma ocasional, presumiblemente debido a que la lipasa gástrica y pancreática residual genera los suficientes ácidos grasos como para que se produzca cierta formación de micelas. En la insuficiencia pancreática tampoco son frecuentes las manifestaciones clínicas de malabsorción de hidratos de carbono y proteínas. En casos graves puede haber malabsorción de proteínas subclínica, manifestada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por la presencia de fibras de carne no digerida en las heces, y malabsorción de hidratos de carbono también subclínica, que determina la deposición de heces flotantes por la presencia de gas en ellas. Cuando se produce, la pérdida de peso se debe en la mayor parte de los casos a una disminución de la ingesta oral para evitar el dolor abdominal y la diarrea o, más ocasionalmente, a malabsorción. La reposición de enzimas pancreáticas y los analgésicos constituyen el pilar del tratamiento de la pancreatitis crónica (v. tabla 144-5).

En el síndrome de vaciamiento gástrico, los pacientes pueden presentarse con diarrea intensa, malabsorción, dolores cólicos abdominales, gases y pérdida de peso. Algunos experimentan sudoración, mareo y estado cognitivo alterado, debido a la hipoglucemia posprandial.

DIAGNÓSTICO

Entre el 30 y el 40% de los individuos con pancreatitis crónica relacionada con consumo de alcohol presentan calcificaciones en las radiografías abdominales. La prueba de grasas fecales, cualitativa o cuantitativa, es positiva en los pacientes que presentan una destrucción pancreática de más del 90%. Las pruebas no invasivas de función pancreática no son lo suficientemente sensibles para detectar una insuficiencia leve o moderada, por lo que es preferible la prueba de estimulación de secretina (v. tabla 140-6), si puede llevarse a cabo. Una prueba de tolerancia a la glucosa oral que muestre hipoglucemia tardía (a los 120-180 min) y elevación temprana (30 min) del hematocrito con elevación del pulso es indicativa de síndrome de vaciamiento gástrico rápido en pacientes con síntomas compatibles. El tránsito baritado del intestino delgado para valorar el tiempo de tránsito resulta de utilidad diagnóstica.

DETERIORO DE LA FORMACIÓN DE MICELAS

La concentración de sales biliares en la luz intestinal puede disminuir hasta niveles inferiores a los de la concentración crítica (2 o 3 mmol/l) necesaria para la formación de micelas, como consecuencia de la reducción de la síntesis de sales biliares (enfermedad hepática grave), la disminución de la liberación de sales biliares (colestasis) o la eliminación de las sales biliares luminales (sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad del íleon terminal o resección ileal, tratamiento con colestiramina o hipersecreción ácida). La malabsorción de grasas debida a deterioro de la formación de micelas no suele ser tan grave como la asociada a deficiencia de lipasa pancreática, presumiblemente debido al hecho de que los ácidos grasos y los monoglicéridos forman estructuras laminares, que pueden, en cierta medida, ser absorbidas. No obstante, la malabsorción de vitaminas liposolubles (D, A, K y E) en ocasiones es significativa, ya que la formación de micelas es necesaria para su absorción.

Disminución de la síntesis y el aporte de sales biliares

La malabsorción se presenta a veces en individuos con enfermedad hepática colestásica u obstrucción de los conductos biliares. Las consecuencias clínicas de la malabsorción se observan con mayor frecuencia en mujeres aquejadas de cirrosis biliar primaria, debido a la naturaleza prolongada de la enfermedad. Aunque estas personas pueden desarrollar esteatorrea, la osteoporosis o, con menor frecuencia, la osteomalacia es la presentación más frecuente. La causa de la enfermedad ósea en este tipo de pacientes no se conoce bien y en ocasiones no se relaciona con carencia de vitamina D. La enfermedad ósea se trata con suplementos de calcio (y vitamina D, si está documentada la carencia de la misma), ejercicios de carga y bisfosfonatos (p. ej., alendronato, 10 mg/día v.o. o 70 mg v.o. una vez a la semana).

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

En la luz del intestino delgado superior de sujetos sanos, solo se pueden obtener cultivos de un pequeño número de lactobacilos, enterococos, aerobios grampositivos o anaerobios facultativos. La motilidad y el ácido son los dos factores más importantes para el mantenimiento del número de bacterias en esta parte del intestino delgado. Cualquier alteración que produzca estasis local o recirculación del contenido luminal del colon favorece el desarrollo de una flora predominantemente «colónica» (coliformes y anaerobios, como *Bacteroides* y *Clostridium*) en el intestino delgado (v. tabla 140-7). Las bacterias anaerobias afectan a la formación de micelas debido a la liberación de colilamidasas, que dan lugar a la desconjugación de las sales biliares. Es más probable que estas sales biliares desconjugadas, de pK_a alto, se presenten en su forma protonada en el intervalo normal de pH del intestino delgado superior, comprendido entre 6 y 7, y pueden ser absorbidas pasivamente. Como consecuencia de ello, la concentración de sales biliares disminuye en la luz intestinal y puede llegar a reducirse hasta por debajo del nivel crítico de concentración micelar, lo que determina malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles. En caso de sobrecrecimiento bacteriano generalizado también puede haber carencia de vitamina B_{12} y malabsorción de hidratos de carbono. Las bacterias anaerobias ingieren esta vitamina y liberan proteasas, que degradan las disacaridasas de la membrana en borde de cepillo. Aunque las bacterias anaerobias usan la vitamina B_{12}, también sintetizan folato. Los afectados por sobrecrecimiento bacteriano suelen presentar unas concentraciones séricas de vitamina B_{12} bajas, mientras que las de folato serán normales o elevadas. Ello ayuda a diferenciar el sobrecrecimiento bacteriano del esprúe tropical, en el que la vitamina B_{12} y el folato presentan concentraciones bajas por la disminución de la captación de la mucosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las personas con sobrecrecimiento bacteriano pueden presentarse con diarrea, dolores cólicos abdominales, gas y distensión abdominal, pérdida de peso y signos y síntomas de carencias de vitamina B_{12} y vitaminas liposolubles. La diarrea acuosa se produce debido a la carga osmótica de hidratos de carbono no absorbidos y a la estimulación de la secreción colónica por los ácidos grasos no absorbidos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano ha de considerarse en ancianos y en pacientes con predisposición a los trastornos subyacentes (v. tabla 140-7).[8] El sobrecrecimiento puede asociarse a síndrome del intestino irritable (cap. 137). La identificación de valores superiores a 10^5 UFC/ml en un cultivo de aspirado del intestino delgado es la pauta de referencia para el diagnóstico, aunque no es una prueba fácilmente accesible. Las pruebas no invasivas de sensibilidad y especificidad comparables al cultivo intestinal son la prueba de aliento de hidrógeno (glucosa) y la prueba de aliento de metano. En personas con concentraciones bajas de vitamina B_{12}, la prueba de Schilling, si está disponible, antes y después de la antibioterapia en ocasiones resulta diagnóstica (cap. 164).

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos del tratamiento se centran en corregir la alteración estructural o de la motilidad, erradicar la bacteria causante y proporcionar soporte nutricional. La administración de agentes reductores de la acidez ha de interrumpirse, si es posible. En caso contrario, se recurre al tratamiento empírico. La rifaximina (400 mg v.o. tres veces al día) es eficaz,[A9] aunque lo es menos en personas con un asa intestinal excluida (ciega). La tetraciclina (250 a 500 mg v.o. cuatro veces al día) o un antibiótico de amplio espectro eficaz contra aerobios y anaerobios entéricos (ciprofloxacino, 500 mg v.o. dos veces al día; amoxicilina/clavulánico, 250 a 500 mg v.o. tres veces al día; cefalexina, 250 mg v.o. cuatro veces al día con metronidazol, 250 mg v.o. tres veces al día) deben administrarse en ciclos de 14 días. Los agentes procinéticos, como metoclopramida (10 mg v.o. cuatro veces al día) o eritromicina (de 250 a 500 mg v.o. cuatro veces al día) pueden probarse en el tratamiento de los trastornos de la motilidad del intestino delgado. El octreótido (50 µg s.c. cada día) mejora la motilidad y reduce el sobrecrecimiento bacteriano en personas con esclerodermia. Si la anomalía estructural o la alteración de la motilidad no pueden corregirse, el paciente queda expuesto a riesgo de malnutrición y deficiencias de vitamina B_{12} y vitaminas liposolubles. En estos pacientes a veces es necesario recurrir a tratamiento cíclico (de 1 a 3 semanas de cada 4 o 6) con antibióticos rotatorios, para prevenir episodios de recurrencia de sobrecrecimiento bacteriano. Si son necesarios suplementos calóricos, pueden administrarse triglicéridos de cadena media, ya que no dependen de la formación de micelas para su absorción. También pueden evaluarse los tratamientos mensuales con vitamina B_{12} y suplementos de vitaminas D, A, K, E y calcio.

ENFERMEDAD ILEAL

La enfermedad del íleon terminal suele ser debida a enfermedad de Crohn (cap. 141), que puede dar lugar también a resección ileal, aunque también se relaciona en ocasiones con enteritis por radiación, esprúe tropical, tuberculosis, infección por *Yersinia* o malabsorción idiopática de sales biliares. Estas enfermedades dan lugar a pérdida de sales biliares en el colon.

Las consecuencias clínicas de la malabsorción de sales biliares se relacionan directamente con la longitud del íleon terminal afectado por enfermedad o resección. En un adulto, si está afectado un segmento de menos de 100 cm, se produce diarrea debido a la estimulación de la secreción de líquido en el colon por parte de las sales biliares no absorbidas. La diarrea por sales biliares responde al tratamiento con colestiramina (de 2 a 4 g con las comidas).[9] Si más de 100 cm de íleon están afectados o son resecados, la pérdida de sales biliares en el colon (> 3 g/día) excede la capacidad de aumento de la síntesis de sales en el hígado, las reservas de las mismas disminuyen y la formación de micelas se ve alterada. Como consecuencia de ello se produce esteatorrea, y la secreción intestinal inducida por los ácidos grasos actúa de forma sinérgica con la secreción inducida por ácidos biliares, dando lugar a diarrea. El tratamiento se centra en una dieta baja en grasas, vitamina B_{12} (de 300 a 1.000 µg s.c. una vez al mes o 2 mg/día v.o.), suplementos dietéticos de calcio (500 mg v.o. 2 o tres veces al día, procediendo al control del calcio en orina de 24 h para comprobar la idoneidad de la dosis) y un suplemento múltiple de vitaminas y minerales. Para la diarrea se administra un agente que reduzca la motilidad. Los fijadores de sales biliares hacen que la diarrea empeore. Puede procederse a la valoración selectiva de las deficiencias de vitaminas liposolubles (vitaminas A y E, 25-OH vitamina D y tiempo de protrombina) y de la enfermedad ósea (densitometría ósea, calcio sérico, hormona paratiroidea intacta, calcio en orina de 24 h).

Tres complicaciones a largo plazo de la pérdida crónica de sales biliares y la malabsorción de grasas son los cálculos renales, la enfermedad ósea (osteoporosis y osteomalacia) y los cálculos biliares. Los cálculos renales de oxalato se forman como

booksmedicos.org

consecuencia del exceso en la absorción de oxalato libre en el colon. El oxalato libre se genera cuando los ácidos grasos no absorbidos se fijan al calcio luminal, que no está así disponible para fijarse al oxalato. En ocasiones, estos cálculos pueden evitarse con una dieta baja en grasa y en oxalatos y con suplementos de calcio. La enfermedad ósea es causada por el deterioro de la formación de micelas, con la consiguiente disminución de la absorción de vitamina D. La exposición al sol durante todo el año reduce la incidencia de esta complicación. A las personas susceptibles se les deben administrar suplementos de vitamina D (50.000 U v.o. de una a tres veces por semana) y de calcio (500 mg v.o. dos o tres veces al día). No obstante, los niveles de vitamina D y calcio sérico deben controlarse para establecer la respuesta al tratamiento, ya que un exceso de vitamina puede resultar tóxico. Los mecanismos de formación de cálculos biliares en este tipo de personas no están claros. Los cálculos pigmentarios son los más frecuentes.

Trastornos que alteran la absorción de la mucosa

BIOPATOLOGÍA

Los nutrientes son absorbidos en toda la longitud del intestino delgado, con excepción del hierro y el folato, que son absorbidos en el duodeno y el yeyuno proximal, y de las sales biliares y la cobalamina, que se absorben en el íleon distal. La eficacia de la captación de nutrientes en la mucosa se ve condicionada por la cantidad de células vellosas absortivas, por la presencia de hidrolasas funcionales y de proteínas específicas de transporte de nutrientes en la membrana de borde en cepillo, y por el tiempo de tránsito. Este último determina el tiempo de contacto del contenido luminal con la membrana de borde en cepillo e influye en la eficacia de la captación de nutrientes a través de la mucosa.

La malabsorción de la mucosa puede deberse a carencias específicas (por lo general, congénitas), de enzimas de borde en cepillo o transportadores de nutrientes, o a enfermedades generalizadas que afectan a la mucosa del intestino delgado o dan lugar a su selección o su derivación quirúrgicas. En estas afecciones generales, los nutrientes mal absorbidos dependen de la localización de la lesión intestinal (proximal, distal o difusa) y de la gravedad de la lesión. En ellas, el principal mecanismo de malabsorción es la disminución de la superficie de absorción disponible. Algunas afecciones (infección, enfermedad celíaca, esprúe tropical, alergias alimentarias y EICH) se caracterizan por inflamación intestinal y aplanamiento de las vellosidades. Otras, en cambio, quedan tipificadas por ulceración (yeyunitis ulcerativa, diarrea por AINE), infiltración (amiloidosis) o isquemia (enteritis por radiación, isquemia mesentérica).

Los ácidos grasos de cadena larga son transportados a través de la membrana microvellosa de las células epiteliales vellosas por la proteína de transporte de ácidos grasos FATP4. Las sales biliares de las micelas mezcladas permanecen en la luz intestinal y son absorbidas en el íleon distal por cotransporte dependiente de sodio. Los oligosacáridos y los oligopéptidos más grandes (productos de la digestión de enzimas pancreáticas), la sacarosa y la lactosa, son hidrolizados a continuación por la acción de enzimas presentes en la membrana de borde en cepillo de las células epiteliales vellosas, antes de ser absorbidos. Aunque solo los azúcares monómeros (glucosa, galactosa, fructosa) pueden ser captados en la membrana celular epitelial apical, los dipéptidos y tripéptidos también son captados por la célula con facilidad.

Las vitaminas hidrosolubles son fácilmente absorbidas en el intestino delgado. En cambio, las liposolubles, los minerales y la cobalamina se absorben con mayor dificultad, ya que requieren formación de micelas (vitaminas D, A, K y E), una carga divalente (magnesio, calcio, hierro) o sitios determinados para su captación en el intestino (hierro, cobalamina). El calcio se absorbe mejor en el intestino delgado proximal, por un canal del calcio dependiente de la vitamina D (TRPV6). El magnesio es absorbido en el intestino delgado por miembros de la familia de receptores de potencial transitorio (TRPM6 y TRPM7). Se han detectado mutaciones de TRPM6 en la hipomagnesemia hereditaria, un trastorno raro. El hierro ferroso es transportado a las células del epitelio intestinal por un transportador de iones metálicos acoplados a protón (Nramp2), que presenta especificidad por el Fe^{2+} y por otros cationes divalentes (Zn^{2+}, Mn^{2+}, Co^{2+}, Cd^{2+}, Cu^{2+}, Ni^{2+} y Pb^{2+}). La absorción de calcio y hierro no hemo se ve reforzada por la solubilización con ácido clorhídrico. Los compuestos intraluminales como los oxalatos, los fitatos y los ácidos grasos de cadena larga se fijan al calcio y el magnesio, disminuyendo su absorción. Las personas con enfermedad mucosa grave o con síndrome del intestino corto que presentan una alta excreción fecal pierden magnesio y cinc a través de las secreciones endógenas.

Los folatos (caps. 164 y 218) son tanto ingeridos con la dieta como producidos por bacterias en el colon. Los folatos aportados por la dieta son absorbidos en el intestino delgado proximal por medio de un transportador de folato reducido (RFC1). Su carencia puede ser causada por una ingesta deficitaria o por malabsorción secundaria a enfermedad o fármacos. Las cobalaminas (caps. 164 y 218) abundan en los alimentos que contienen proteínas animales (carnes, mariscos, huevos, leche). La deficiencia de cobalamina (vitamina B_{12}) en los países desarrollados es poco habitual por causas dietéticas, y más bien es debida a la incapacidad para absorberla. Esta incapacidad se relaciona con falta de factor intrínseco, consumo de cobalamina por sobrecrecimiento de bacterias anaerobias en la luz del intestino delgado, enfermedad del íleon o resección del mismo, o deficiencia de transcobalamina II. La cobalamina se encuentra en grandes cantidades en el hígado (de 2 a 5 mg) y es reabsorbida de la bilis a través de la circulación enterohepática, por lo que las dosis diarias se limitan a menos de 1 μg. Para que se desarrolle una carencia de cobalamina tras eliminarla de la dieta suelen pasar hasta 10 o 12 años, si bien, en caso de síndrome de malabsorción, puede presentarse más rápidamente (en un período de entre 2 y 5 años). Si la falta de ácido gástrico da lugar a malabsorción de la cobalamina alimentaria, el tratamiento con suplementación de cianocobalamina oral (cap. 164) resulta eficaz.

DEFICIENCIA DE LACTASA

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia adquirida de lactasa es la causa más frecuente de malabsorción selectiva de hidratos de carbono. La mayor parte de las personas, excepto las de origen noreuropeo, comienzan a ver disminuida la actividad de lactasa en torno a los 2 años de edad. La prevalencia de la deficiencia de lactasa es mayor (del 85 al 100%) en personas de origen asiático, africanos o indios nativos norteamericanos.

BIOPATOLOGÍA

La persistencia o no de la actividad de la lactasa se asocia con un polimorfismo de un solo nucleótido C/T_{-13910}, que se encuentra en el gen de la lactasa en el locus cromosómico 2q21-22. La hipolactasia se asocia al genotipo C/C_{-13910} en diversos grupos étnicos. El mecanismo a través del cual esta variante regula a la baja el gen de la lactasa no se conoce, aunque los estudios funcionales al respecto parecen indicar que se ven implicadas alteraciones dependientes del genotipo en los niveles de ARN mensajero.

Manifestaciones clínicas

Los adultos con deficiencia de lactasa presentan como síntomas característicos gases, distensión abdominal y diarrea tras la ingestión de leche o derivados lácteos, aunque sin pérdida de peso. La lactosa no absorbida es osmóticamente activa, lo que da lugar a la liberación de agua e iones a la luz intestinal. Al alcanzar el colon, las bacterias metabolizan la lactosa a ácidos grasos de cadena corta, dióxido de carbono e hidrógeno gaseoso. Los ácidos grasos de cadena corta son transportados con el sodio a las células epiteliales del colon, facilitando la reabsorción de líquidos en él. Si la capacidad de reabsorción de ácidos de cadena corta en el colon se ve superada, se produce diarrea osmótica (véase más adelante el análisis de la malabsorción de hidratos de carbono en diarreas acuosas).

Diagnóstico

El diagnóstico de la deficiencia de lactasa adquirida puede establecerse mediante tratamiento empírico con una dieta libre de lactosa, que da lugar a la remisión de los síntomas; por prueba de aliento de hidrógeno tras administración oral de lactosa; o mediante pruebas genéticas.[10] Numerosas enfermedades intestinales dan lugar a deficiencia de lactasa. Se cuentan entre ellas la gastroenteritis viral, la enfermedad celíaca, la giardiasis y el sobrecrecimiento bacteriano.

DEFICIENCIA DE ENTEROPEPTIDASA CONGÉNITA (ENTEROCINASA)

La enteropeptidasa es una proteasa del borde en cepillo que convierte el tripsinógeno en tripsina, desencadenando la cascada de activación de la proteasa pancreática en la luz intestinal. Esta deficiencia, poco frecuente, de enteropeptidasa determina la incapacidad para activar todas las proteasas pancreáticas y produce una malabsorción de proteínas grave. En la lactancia se manifiesta con diarrea, retraso del crecimiento y edema hipoproteinémico.

ABETALIPOPROTEINEMIA

La formación y la exocitosis de quilomicrones en la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales son necesarias para la liberación de lípidos a la circulación sistémica. Una de las proteínas requeridas para el ensamblaje y la secreción de quilomicrones es la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos, que muta en personas afectadas de abetalipoproteinemia. Los niños que presentan este trastorno presentan malabsorción y consecuencias de la carencia de vitamina E (retinopatía y degeneración espinocerebelosa). Las pruebas bioquímicas muestran concentraciones plasmáticas bajas de apoproteína B, triglicéridos y colesterol. Las anomalías de los lípidos de membrana dan lugar a acantosis de los glóbulos rojos (glóbulos espinosos). La biopsia intestinal es diagnóstica. El tejido se caracteriza por la repleción de las células epiteliales con gotas de lípido. Las calorías son aportadas mediante tratamiento con dieta baja en grasas que contenga triglicéridos de cadena media. La inadecuada absorción de los ácidos grasos de cadena larga en ocasiones da lugar a deficiencia de ácidos grasos esenciales. A veces son necesarias dosis elevadas de vitaminas liposolubles, en especial de vitamina E. Las mutaciones en el gen de la apolipoproteína B (hipobetalipoproteinemia) y la retención intracelular de quilomicrones (enfermedad de Anderson) producen un síndrome clínico similar, aunque menos grave, siendo rara la malabsorción de grasas.

ENFERMEDAD CELÍACA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad celíaca, también llamada esprúe celíaco, esprúe no tropical o enteropatía sensible al gluten, es un trastorno inflamatorio del intestino delgado precipitado por la ingestión de trigo, centeno y cebada en individuos genéticamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

predispuestos.[11] Los estudios de valoración selectiva para detección de los anticuerpos antiendomisio (EMA) y antitransglutaminasa tisular (anti-TGt), asociados a la enfermedad celíaca, indican una prevalencia en la población de raza blanca de aproximadamente el 1%. Entre los grupos de alto riesgo de enfermedad celíaca se cuentan los parientes de primer grado y las personas con diabetes mellitus de tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Turner y síndrome de Down. En torno al 20% de los pacientes diagnosticados de síndrome del intestino irritable o de colitis microscópica (linfocítica) padecen enfermedad celíaca.

BIOPATOLOGÍA

Los factores ambientales y genéticos son importantes para el desarrollo de la enfermedad celíaca. Cerca del 15% de los familiares en primer grado de los sujetos afectados sufren enfermedad celíaca. La predisposición se ha cartografiado en la región del antígeno leucocítico humano (HLA)-D del cromosoma 6. Más del 90% de los europeos septentrionales con enfermedad celíaca presentan el heterodímero DQ2 codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201, en comparación con la cifra del 20 al 30% de los controles. Un grupo menor de celíacos porta el HLA DQ8. Muchos alelos no HLA identificados en los estudios de asociación en todo el genoma justifican una pequeña fracción del riesgo genético. Casi todos estos genes participan en las respuestas inmunitarias adaptativa e innata. Se han detectado variantes solapadas en la diabetes, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn.

La fracción proteica del gluten del trigo, soluble en alcohol, las gliadinas y las prolaminas similares del centeno y la cebada, causan inflamación intestinal en personas susceptibles. La avena, que contiene vitaminas ricas en glutamina, pero no así en prolina, rara vez es tóxica. Las gliadinas y las prolaminas similares con alto contenido en prolina son relativamente resistentes a la digestión por parte de las proteasas humanas. Entre los sujetos con enfermedad celíaca se han identificado muchos péptidos de gliadinas y prolamina que estimulan los clones de linfocitos T intestinales restringidos por HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Mediante extensos cribados de los linfocitos de la sangre se han identificado tres péptidos inmunodominantes de prolaminas del trigo, cebada y centeno entre los celíacos con el alelo DQ2; los péptidos dominantes difieren entre los celíacos con DQ8. La proteína DQ2 expresada en células que presentan el antígeno carga positivamente los receptáculos de unión. La TGt (autoantígeno reconocido por el EMA) puede favorecer la inflamación intestinal por desamidación de determinados residuos de glutamina en la gliadina y prolaminas similares, para dar lugar a ácido glutámico con carga negativa. En la forma desamidada, la mayor parte de los péptidos de la gliadina presentan una mayor afinidad de unión por DQ2 y son estimuladores más potentes de las células T sensibilizadas al gluten. La atrofia de las vellosidades puede ser consecuencia de la inflamación desencadenada por el γ-interferón liberado por las células T CD4 restringidas por DQ2 o DQ8 en la lámina propia. Como posible alternativa, los linfocitos intraepiteliales pueden producir directamente la muerte de las células epiteliales bajo la influencia de la IL-15 liberada por los enterocitos sometidos a estrés.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad celíaca suele manifestarse en etapas tempranas de la vida, en torno a los 2 años de edad (después de que el trigo se incorpore a la dieta), o, más tarde, entre la segunda y la cuarta décadas de vida, aunque puede aparecer a cualquier edad.[12] Su primera manifestación puede producirse tras cirugía abdominal o tras un episodio de diarrea infecciosa.

La lactancia materna y el momento de la introducción del trigo en la dieta (a los 4 o 6 meses de edad) reducen el riesgo o retrasan el desarrollo de la enfermedad celíaca en bebés de riesgo. Los adultos celíacos en EE. UU. a menudo presentan anemia u osteoporosis sin diarrea, junto con otros síntomas gastrointestinales. Lo más probable es que estas personas presenten una enfermedad proximal, que dificulta la absorción de hierro, folato y calcio, pero que deja una superficie adecuada en el resto del intestino para la absorción de los demás nutrientes. Otras manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca son exantema (dermatitis herpetiforme), trastornos neurológicos (depresión, paranoia), trastornos reproductivos (infertilidad, aborto espontáneo), baja talla, hipoplasia del esmalte dental, pancreatitis, hepatitis crónica o miocardiopatía.

Las personas con afectación mucosa significativa se presentan con diarrea acuosa, pérdida de peso o retraso del crecimiento y manifestaciones clínicas asociadas a deficiencias de vitaminas y minerales. La carencia de cobalamina es más frecuente de lo que antes se creía (se da en el 10% de los pacientes) y se suele corregir por sí misma con una dieta sin gluten. Los individuos sintomáticos requieren suplementos de vitamina B_{12}. La diarrea se desarrolla por diversos mecanismos, incluidos la disminución de la superficie de absorción de agua y electrólitos, el efecto osmótico de los nutrientes luminales no absorbidos, el aumento de la superficie para la secreción de cloruro (hiperplasia de las criptas) y la estimulación de la secreción de líquidos intestinales por los mediadores inflamatorios y los ácidos grasos no absorbidos. Algunos pacientes presentan alteración de la secreción de enzimas pancreáticas, debida a reducción en la liberación de colecistocinina mucosa o a sobrecrecimiento bacteriano, que pueden contribuir al desarrollo de diarrea. Las personas no celíacas con hipersensibilidad al gluten manifiestan síntomas intestinales y extraintestinales relacionados con el trigo que se parecen a los de la enfermedad celíaca, pero sin inflamación intestinal y marcadores serológicos de la enfermedad celíaca. La causa puede residir en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) o en el gluten.

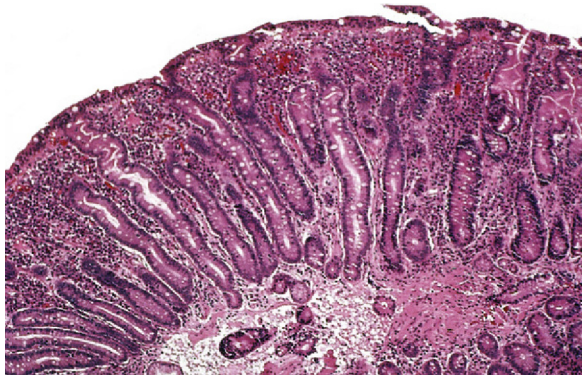

FIGURA 140-5. Aspecto de biopsia intestinal con vellosidades aplanadas, criptas hiperplásicas y linfocitos intraepiteliales aumentados. (Por cortesía de John Hart, MD.)

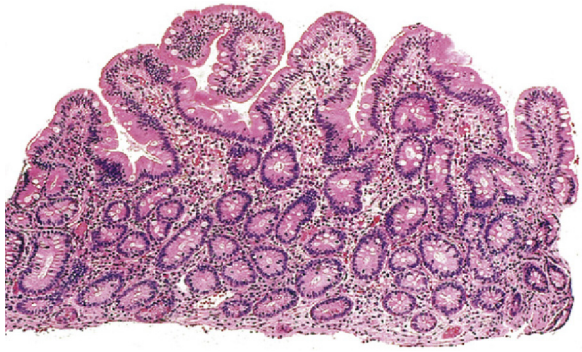

FIGURA 140-6. Regeneración de las vellosidades tras el comienzo de una dieta sin gluten. (Por cortesía de John Hart, MD.)

DIAGNÓSTICO

La prueba de los anticuerpos IgA anti-TGt, si se solicita con una determinación de la IgA en el suero, constituye una estrategia coste-efectiva para el cribado de los grupos de alto riesgo. Los títulos muy altos de anticuerpos IgA anti-TGt y EMA resultan prácticamente diagnósticos de la enfermedad celíaca. Los anticuerpos IgA (inmunoglobulina A) frente a EMA, detectados por inmunofluorescencia indirecta, resultan muy sensibles (90%) y específicos (95 a 99%) para la enfermedad celíaca activa en los laboratorios experimentados. La prueba de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) que detecta los anticuerpos contra TGt posee la misma sensibilidad que la prueba EMA, pero es menos específica. La prueba inmunofluorométrica de anticuerpos IgA e IgG contra gliadina desamidada (un péptido γ-gliadina sintético biotinilado en el que la glutamina es reemplazada por ácido glutámico) posee una sensibilidad y especificidad cercanas a la de los anticuerpos IgA anti-TGt.[13]

Los pacientes con una enfermedad leve pueden presentar un estudio negativo de anticuerpos. Los sujetos con deficiencia selectiva de IgA (presente hasta en el 2,6% de los celíacos) tienen un resultado negativo en las pruebas de anticuerpos IgA anti-TGt, péptido gliadínico y EMA. En estos casos, los anticuerpos IgG anti-TGt o contra el péptido gliadínico facilitan el diagnóstico y la vigilancia. Si el resultado es equívoco (pruebas serológicas negativas y resultado equívoco de la biopsia o pruebas serológicas positivas y resultado normal de la biopsia), la genotipificación HLA permite descartar el diagnóstico de enfermedad celíaca entre personas que carecen del gen *DQ2* o *DQ8*.

El diagnóstico de enfermedad celíaca se confirma por las alteraciones características de la biopsia del intestino delgado y su mejora cuando se instituye una dieta sin gluten (figs. 140-5 y 140-6). Se sigue precisando la biopsia para el diagnóstico de la mayoría de los adultos que acuden, de ordinario, con síntomas atípicos o de los familiares asintomáticos en primer grado identificados a través del cribado. Los niños no requieren biopsia si muestran un incremento quíntuple en los anticuerpos anti-TGt, una prueba serológica EMA positiva, un genotipo *DQ2* o *DQ8* y síntomas gastrointestinales característicos.[14] El aplanamiento de la mucosa se observa en la endoscopia en forma de pliegues duodenales festoneados o reducidos. Los rasgos característicos de la biopsia son vellosidades ausentes o romas, hiperplasia de criptas, aumento de linfocitos intraepiteliales e infiltración de la lámina propia por células plasmáticas y linfocitos. En algunos casos, el único hallazgo anómalo en la biopsia es el aumento de linfocitos intraepiteliales. La presencia de mucosa hipoplásica es indicativa de enfermedad intestinal irreversible (terminal).

booksmedicos.org

TABLA 140-8 DOSIS DE VITAMINAS Y MINERALES UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA MALABSORCIÓN

VITAMINA	DOSIS ORAL	DOSIS PARENTERAL
Vitamina A*	A hidrosoluble, 25.000 U/día†	
Vitamina E	E hidrosoluble, 400-800 U/día†	
Vitamina D‡	25.000-50.000 U/día	
Vitamina K	5 mg/día	
Ácido fólico	1 mg/día	
Calcio§	1.500-2.000 mg de calcio elemental/día Citrato cálcico, 500 mg de calcio/comprimido† Carbonato cálcico, 500 mg de calcio/comprimido†	
Magnesio	Solución de gluconato de magnesio† 1-3 cucharaditas (12-36 mEq de magnesio) en 1-2 l de SRO o de bebida isotónica tomados a lo largo del día Cloruro de magnesio hexahidrato†, 100-600 mg de magnesio elemental/día	2 ml de solución al 50% (8 mEq) i.m. en ambas nalgas
Cinc	Gluconato de cinc† 20-50 mg de cinc elemental/día‖	
Hierro	150-300 mg de hierro elemental/día Complejo hierro-polisacáridos† Sulfato o gluconato de hierro	Sacarosa férrica¶ Complejo de gluconato férrico de sodio¶ Hierro dextrano (como el calculado para la anemia) (i.v. o i.m.¶; cap. 159)
Vitaminas del complejo B	1 comprimido de megadosis/día	
Vitamina B_{12}	2 mg/día	1 mg i.m. o s.c. al mes**
Cobre	Sulfato de cobre 2-3 mg/día	1-2 mg i.v./día

i.m. = intramuscular; i.v. = intravenoso; s.c. = subcutáneo; SRO = solución de rehidratación oral.
*Controle el nivel de vitamina A para evitar la toxicidad, en especial en pacientes con hipertrigliceridemia.
†Forma mejor absorbida o con menos efectos secundarios.
‡Controle los niveles de calcio sérico y vitamina 25-OH D para evitar la toxicidad.
§Controle el calcio en orina de 24 h para valorar la idoneidad de la dosis.
‖Si la excreción intestinal es alta ha de administrarse cinc adicional. Controle la carencia de cobre con dosis elevadas.
¶El tratamiento parenteral ha de administrarse en un entorno ambulatorio supervisado ante el riesgo de reacciones potencialmente mortales. Menor riesgo de reacciones mortales que con hierro dextrano.
**Para la deficiencia de vitamina B_{12}, 1 mg i.m. o s.c. dos veces por semana durante 4 semanas; a continuación, una vez al mes.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento consiste en una dieta libre de gluten,[15] que se ha de mantener durante toda la vida, de la que se benefician incluso los pacientes asintomáticos con una prueba EMA positiva.[A10] Los cereales de trigo, centeno y cebada deben quedar excluidos de la dieta, mientras que el arroz y el maíz son tolerados. La avena, si no tiene restos de trigo, también es tolerada en la mayoría de los casos. La remisión lo más rápida posible a un grupo de apoyo para celíacos o una página web de reputación reconocida suele ser una medida adecuada, destinada a fomentar el seguimiento de la dieta. Debido a la posible deficiencia secundaria de lactasa, también es recomendable una dieta libre de lactosa hasta que los síntomas remitan. En todas las personas con enfermedad celíaca ha de realizarse una densitometría ósea, ya que el 70% de ellas padecen osteopenia u osteoporosis. Los pacientes con diarrea y pérdida de peso deben someterse a valoración selectiva de posibles carencias de vitaminas y minerales. El 70% de los celíacos padecen osteopenia. Las deficiencias de vitaminas y minerales deben ser corregidas (tabla 140-8) y las mujeres en edad gestante han de recibir suplementos de ácido fólico. A menudo la masa ósea mejora solamente con una dieta sin gluten. Los pacientes con carencia de vitamina D o calcio han de ser tratados con suplementos (cap. 218), controlando la dosis en función de los niveles de vitamina 25-OH D y con un análisis de orina de 24 h para la determinación del calcio.

PRONÓSTICO

El 90% de los pacientes con enfermedad celíaca tratados mediante dieta sin gluten experimentan mejora de los síntomas en un plazo de 2 semanas. La principal causa de mala respuesta a la dieta es el mantenimiento de la ingesta de gluten. Otras posibilidades son una infección intestinal no diagnosticada (v. más adelante), un diagnóstico alternativo (p. ej., consumo de ARA sobre todo por pacientes mayores con enteropatía de tipo esprúe, pero serología negativa para la enfermedad celíaca, agammaglobulinemia [diagnosticada por hipogammaglobulinemia], enteritis autoinmunitaria [diagnosticada mediante anticuerpos antienterocitos positivos y apoptosis de las criptas o pérdida de células caliciformes en la biopsia de intestino delgado]), sobrecrecimiento bacteriano, insuficiencia pancreática, colitis microscópica u otras alergias alimentarias (leche de vaca, proteína de soja). Hasta el 40% de los pacientes con enfermedad celíaca que experimentan una mejoría sintomática presentan una recuperación histológica incompleta con la dieta libre de gluten; en estos pacientes, los síntomas y la histología mejoran con una dieta más rigurosa. En un pequeño porcentaje de pacientes, los síntomas y la enteropatía no mejoran a pesar de la dieta sin gluten estricta. En tales pacientes está indicada la repetición de la biopsia intestinal. En algunos casos se observa deposición de colágeno bajo la superficie epitelial (esprúe colágeno) o una población policlonal de linfocitos intraepiteliales (enfermedad celíaca refractaria de tipo I). Otros padecen yeyunitis ulcerativa o una población monoclonal de células T intraepiteliales con fenotipo aberrante, o bien reordenamientos del gen receptor-γ de células T clonales, lo que constituye un factor predictivo de linfoma de células T asociado a enteropatía (cap. 185), indicativo de mal pronóstico. La endoscopia con videocápsula y la enteroscopia asistida con balón ayudan a establecer el diagnóstico. Los pacientes con esprúe colágeno, enteritis autoinmunitaria o enfermedad celíaca refractaria de tipo I responden a menudo al tratamiento con prednisona (de 20 a 40 mg/día v.o.) o budesonida (9 mg v.o. al día).

Los pacientes con enfermedad celíaca tienen más posibilidades de sufrir otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes de tipo 1, tiroiditis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, vitíligo y pancreatitis. Curiosamente un tercio de los pacientes con ataxia esporádica idiopática tienen anticuerpos antitransglutaminasa 6, compatibles con enfermedad inducida por el gluten.

Los enfermos celíacos presentan un riesgo aumentado de padecer linfoma de células T (cap. 185),[16] carcinomas del tracto gastrointestinal (adenocarcinomas esofágico, de intestino delgado y colónico) y también aumento de la mortalidad. La dieta libre de gluten estricta mantenida durante toda la vida reduce estos riesgos. El linfoma de células T intestinal es infrecuente, aunque debe sospecharse en personas que experimenten dolor abdominal, recaída de los síntomas tras la respuesta inicial a la dieta libre de gluten o enfermedad celíaca refractaria.

ESPRÚE TROPICAL

El esprúe tropical es una enfermedad inflamatoria del intestino delgado asociada a sobrecrecimiento de bacterias, predominantemente coliformes. Afecta a personas que viven en áreas tropicales o que viajan a ellas, en especial las de la India, sudeste asiático, Puerto Rico y otras zonas del Caribe. Con la expansión del turismo y la economía global, esta podría representar una causa poco conocida de enteropatía o confundirse con la enfermedad celíaca.[17] Los afectados presentan de forma característica diarrea y anemia megaloblástica secundaria a carencias de vitamina B_{12} o folato, aunque algunos pacientes solo padecen anemia. La biopsia intestinal muestra atrofia vellosa subtotal y parcheada en el intestino delgado proximal y distal, que puede deberse al efecto de las toxinas bacterianas sobre la estructura intestinal o a los efectos secundarios de la carencia de vitamina B_{12} en el intestino (intestino megaloblástico). El diagnóstico se fundamenta en la historia, la documentación de deficiencia de vitamina B_{12} y/o folato y la presencia de anomalías en el informe de biopsia. El tratamiento consiste en un ciclo prolongado de tetraciclina (250 mg v.o. cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día), ácido fólico (5 mg/día v.o.) y, si hay una carencia asociada, inyecciones de vitamina B_{12} (1.000 µg por semana) hasta que remitan los síntomas. El 20% recidiva o se reinfecta, sobre todo las personas nativas de los trópicos.

GIARDIA LAMBLIA

La infección por *Giardia lamblia* (cap. 351), la más común entre las protozoarias en EE. UU., produce malabsorción en personas infectadas con numerosos trofozoítos, sobre todo en huéspedes inmunocomprometidos o con déficit de IgA. La malabsorción se registra cuando numerosos organismos cubren el epitelio y dan lugar a inflamación de la mucosa, lo que determina el aplanamiento de las vellosidades y la disminución de la superficie de absorción. La prueba de heces para detección de huevos y parásitos en esta fase con frecuencia es negativa por la fijación de los organismos al intestino delgado proximal. El diagnóstico puede establecerse por ELISA de captura de antígeno en heces, aunque en ocasiones requiere aspiración duodenal y biopsias.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La diarrea, la malabsorción y la consunción son frecuentes en enfermos de sida, aunque se registran cada vez con menor frecuencia a medida que mejoran los tratamientos antirretrovirales (cap. 390). En pacientes que reciben antirretrovirales de gran actividad, es más probable que la diarrea se deba a los inhibidores de la proteasa que a infección entérica.

La malabsorción suele deberse a infección por criptosporidios, complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Isospora belli* o microsporidios. Un organismo puede identificarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mediante examen de heces o biopsia intestinal aproximadamente durante el 50% del tiempo. La *enteropatía por sida* (término usado cuando no se identifica ningún organismo) también da lugar a malabsorción. Entre los mecanismos de la malabsorción y la diarrea se cuentan la atrofia vellosa, el aumento de la permeabilidad intestinal, el tránsito rápido del intestino delgado (en pacientes con infección protozoaria) y la lesión ultraestructural de los enterocitos (en la enteropatía por sida). En los pacientes con sida y diarrea, los resultados de las pruebas de determinación de grasa fecal a menudo son anómalos. Los niveles de albúmina sérica, vitamina B_{12} y cinc con frecuencia son bajos. La carencia de vitamina B_{12} es producida sobre todo por enfermedad del íleon, aunque la reducción del factor intrínseco y de la transcobalamina puede contribuir a su desarrollo. El tratamiento de la malabsorción debe centrarse en la restauración de la función inmunitaria, actuando sobre la infección por VIH subyacente con antirretrovirales. Si es posible, se debe proceder al tratamiento antibiótico del organismo agresor. Cuando este no puede ser erradicado, se registran diarrea crónica y malabsorción. El tratamiento en estos casos se basa en la administración de agentes antimotilidad y en una dieta libre de lactosa y baja en grasas. El tratamiento de reposición de las enzimas pancreáticas puede probarse en pacientes con infección por VIH que toman antirretrovirales de elevada actividad o análogos nucleosídicos y que padecen malabsorción de grasas de origen oculto. Cuando son necesarios suplementos calóricos, se toleran mejor los suplementos orales líquidos predigeridos ricos en triglicéridos de cadena media (semielementales). Se ha de proceder a la valoración selectiva de las deficiencias de vitaminas y minerales y a su correspondiente tratamiento.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple (caps. 142 y 275), causa poco frecuente de malabsorción, se manifiesta por síntomas gastrointestinales asociados a otros síntomas sistémicos, como fiebre, dolor articular o alteraciones neurológicas.[18] En torno a un tercio de los pacientes presenta afectación cardíaca, y la más habitual es la endocarditis con cultivo negativo. Ocasionalmente los afectados por la enfermedad presentan enfermedad ocular o neurológica sin síntomas gastrointestinales. Los hombres, en particular los de raza blanca, suelen verse afectados más a menudo que las mujeres. El organismo responsable de la enfermedad de Whipple es un actinomiceto grampositivo, *Tropheryma whippelii*. La epidemiología y la patogenia de la enfermedad no se conocen con precisión. La prevalencia de la enfermedad es mayor en personas que trabajan en granjas que en otras áreas profesionales, lo que sugiere la posibilidad de que el organismo causante viva en los suelos terrosos. Utilizando la reacción en cadena de la polimerasa, se ha detectado *T. whippelii* en aguas residuales y en muestras de biopsia duodenal, jugos gástricos, saliva y heces de personas sin enfermedad clínica. No se sabe si esto último se debe a la existencia de un estado portador o de formas no patógenas del organismo. Los posibles factores implicados en la enfermedad son los defectos inmunológicos, IL-16, y la asociación con el gen *HLA-B27*. La biopsia de intestino delgado muestra vellosidades aplanadas e infiltración de la lámina propia con grandes macrófagos, que presentan tinción positiva con ácido peryódico de Schiff y están llenos de microorganismos. Es importante diferenciar estos macrófagos de los macrófagos infectados por complejo *M. avium-intracellulare,* que presentan tinción ácido-alcohol resistente positiva y se hallan en enfermos de sida. El tratamiento se basa en un ciclo prolongado con antibióticos de amplio espectro (p. ej., ceftriaxona 2 g/día intravenoso [i.v.] o meropenem 1 g i.v. tres veces al día; a continuación 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol v.o. dos veces al día durante 1 año[A11] o 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol v.o. dos veces al día durante 1 año). Se producen recidivas, aunque el tratamiento inicial con ceftriaxona o meropenem parenteral parece que baja su incidencia.

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED

La diarrea se registra con frecuencia después de un trasplante alogénico de células madre de médula ósea (cap. 178). Inmediatamente después del trasplante, la diarrea es producida por los efectos tóxicos del tratamiento citorreductor en el epitelio intestinal. Entre los 20 y los 100 días siguientes al trasplante, en cambio, la diarrea suele deberse a EICH o a infección. Clínicamente, los pacientes de EICH se presentan con exantema cutáneo, colestasis hepática, mucositis bucal, anorexia, náuseas, vómitos, calambres abdominales y diarrea. El diagnóstico de EICH en el tracto gastrointestinal puede establecerse por biopsia del estómago, el intestino delgado o el colon. En casos leves, la mucosa aparece normal en la endoscopia, aunque en la biopsia se puede detectar apoptosis de las glándulas gástricas o de las células de las criptas. En casos graves, la denudación del epitelio intestinal da lugar a diarrea y malabsorción y con frecuencia requiere soporte nutricional parenteral. El octreótido (en dosis s.c. de 50 a 250 μg tres veces al día) resulta útil para limitar el volumen de heces. El tratamiento de la EICH se realiza con corticoides y globulina antitimocítica, combinada con soporte nutricional hasta recuperar la función intestinal.

SÍNDROME DEL INTESTINO CORTO

La malabsorción producida por la resección o derivación quirúrgica del intestino delgado se denomina síndrome del intestino corto. Las causas más habituales en EE. UU. son la resección masiva del yeyuno como consecuencia de estrangulación intestinal, el vólvulo o isquemia (mesentérica o tras cirugía intraabdominal) y la exclusión del yeyuno durante la cirugía de derivación gástrica. El síndrome del intestino corto por la enfermedad de Crohn y la enteritis por radiación es ahora menos habitual gracias a la mejora de los tratamientos farmacológicos y de la radioterapia. La gravedad de la malabsorción depende de la localización y la extensión de la resección, la capacidad de hiperplasia,[19] dilatación y elongación y la función del intestino residual. Los mecanismos de malabsorción tras resección del intestino delgado incluyen reducción de la superficie de absorción, disminución de la concentración de las sales biliares luminales, tránsito rápido y sobrecrecimiento bacteriano. La resección yeyunal limitada suele ser mejor tolerada, ya que la absorción de sales biliares y vitamina B_{12} se mantiene normal. La resección ileal se tolera peor, dadas las consecuencias de la pérdida de sales biliares y la limitada capacidad del yeyuno para la hiperplasia adaptativa. La hiperplasia adaptativa del intestino delgado residual después de la resección depende de los nutrientes, las secreciones endógenas (jugo pancreático y biliar), los factores locales (péptidos trébol, prostaglandinas, poliaminas), hormona de crecimiento y factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico [EGF], factor de crecimiento insulinoide 1 [IGF-1], factor de crecimiento transformante α [TGF-α], interleucina 11 [IL-11]). El péptido glucagonoide 2 (GLP-2) producido por las células L del íleon terminal y del colon es un fuerte estimulador de la hiperplasia adaptativa del yeyuno en respuesta a las comidas. En sistemas de cultivo se han desarrollado satisfactoriamente organoides epiteliales con la tecnología de las células madre intestinales.

Cuando se preservan menos de 100 cm de yeyuno, el colon desempeña un importante papel en la recuperación calórica y la reabsorción de líquidos. Los hidratos de carbono mal absorbidos son digeridos por las bacterias del colon para formar ácidos grasos de cadena corta, que también son absorbidos en el colon.

TRATAMIENTO

Tto

La nutrición parenteral puede evitarse por medio de una dieta rica en hidratos de carbono complejos, soluciones de rehidratación oral y agentes reductores del ácido y antimotilidad. En comparación, los individuos con menos de 100 cm de yeyuno y sin colon tienen elevadas excreciones yeyunales y con frecuencia necesitan líquidos intravenosos o nutrición parenteral para sobrevivir. Estos individuos pierden sodio, cloruro, bicarbonato, magnesio, cinc y agua a través del flujo de la ostomía. Las modificaciones de la dieta deben incluir componentes dietéticos ricos en sales y nutrientes administrados en comidas pequeñas. Una solución de rehidratación oral con una concentración de sodio superior a 90 mmol/l se absorbe mejor. Son necesarias dosis de vitaminas y minerales superiores a las habitualmente recomendadas en EE. UU. (v. tabla 140-8). La vitamina B_{12} debe administrarse por vía parenteral (de 500 a 1.000 μg s.c. mensualmente). Las carencias de magnesio a menudo son difíciles de reponer con magnesio oral, debido a su efecto osmótico en la luz del intestino. Una preparación de magnesio líquido añadida a una solución de rehidratación oral e ingerida a lo largo del día puede minimizar las pérdidas de líquido inducidas por magnesio. Los agentes antimotilidad potentes, como la tintura de opio (de 0,5 a 1 ml v.o. cuatro veces al día) o morfina en solución con 20 mg/ml (1 ml v.o. cuatro veces al día), con frecuencia son necesarios para hacer más lento el tránsito y conseguir que el tiempo de contacto para la absorción de nutrientes sea el mayor posible. El volumen de la eliminación en la yeyunostomía puede reducirse inhibiendo las secreciones endógenas con un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, 40 mg v.o. 1 o dos veces al día, o lansoprazol, 30 mg v.o. una o dos veces al día), y en casos graves, con octreótido (de 100 a 250 μg s.c. tres veces al día; si ello resulta eficaz, se debe pasar a una dosis mensual equivalente de acción prolongada). El efecto positivo de este fármaco puede, no obstante, verse reducido con dosis superiores a 300 μg/día, por su potencial para inhibir la adaptación intestinal y para afectar a la secreción de enzimas pancreáticas.

En los casos más graves deben administrarse suplementos calóricos mediante alimentación por sonda o nutrición parenteral nocturnas. El tratamiento con hormona del crecimiento (0,1 mg/kg/día s.c.) con o sin glutamina (30 g/día v.o.) durante 4 semanas, reduce las necesidades de nutrición parenteral en pacientes sometidos a resecciones intestinales masivas. La teduglutida (0,05 mg/kg/día s.c.), un análogo del péptido 2 similar al glucagón, que estimula la hiperplasia adaptativa en el intestino remanente tras resección, reduce la necesidad de nutrición parenteral.[20] El trasplante de intestino delgado se planteará si un sujeto precisa nutrición parenteral para sobrevivir y experimenta después una hepatopatía progresiva o problemas para el acceso venoso.[21]

PRONÓSTICO

Entre las complicaciones a largo plazo se cuentan la enfermedad ósea, los cálculos renales (cálculos de oxalato si está presente el colon, y de urato en caso de yeyunostomía), los cálculos biliares, el sobrecrecimiento bacteriano, las carencias de vitaminas liposolubles, la carencia de ácidos grasos esenciales y la acidosis D-láctica.

Alteraciones que afectan a la liberación de nutrientes a la circulación sistémica

Los lípidos insolubles (presentes en los quilomicrones) son exocitados a través de la membrana basolateral de las células epiteliales a los vasos linfáticos intestinales. Desde allí pasan a los vasos linfáticos mesentéricos y a la circulación general a través del conducto

booksmedicos.org

torácico. Los azúcares monómeros, los aminoácidos y los ácidos grasos de cadena media son transportados a través de la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales a los capilares y a la circulación portal. Los azúcares monómeros son transportados a través de dicha membrana por la isoforma del transportador de glucosa facilitador (GLUT2) y los aminoácidos por transportadores facilitadores para los mismos (v. e-fig. 140-1C).

AFECTACIÓN DEL DRENAJE LINFÁTICO

Las enfermedades que producen obstrucción linfática intestinal, como la linfangiectasia congénita primaria (fallo en la conexión de los vasos linfáticos intestinales), y las enfermedades que pueden dar lugar a linfangiectasia secundaria (linfoma, tuberculosis, sarcoma de Kaposi, fibrosis retroperitoneal, pericarditis constrictiva o insuficiencia cardíaca grave) dan lugar a malabsorción de grasas. El aumento de la presión en los vasos linfáticos intestinales produce extravasación y, a veces, rotura de los mismos, con salida de la linfa a la luz intestinal y pérdida de lípidos, gammaglobulinas, albúmina y linfocitos. El diagnóstico de linfangiectasia se establece mediante biopsia intestinal, aunque su causa específica en ocasiones es difícil de determinar. Los afectados por linfangiectasias presentan malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, así como pérdida de proteínas que pasan a la luz intestinal. La presentación más habitual es el edema hipoproteinémico. El tratamiento nutricional incluye dieta baja en grasas y suplementos de triglicéridos de cadena media, que son absorbidos directamente a la circulación portal. Si se registran carencias de ellas, también pueden administrarse vitaminas liposolubles.

DIARREA ACUOSA

La diarrea acuosa puede deberse a mecanismos osmóticos, secretores, inflamatorios o, a menudo, combinados (v. fig. 140-3).

Ingestión de solutos no absorbibles o poco absorbibles

DIARREAS POR FOSFATO/SULFATO DE MAGNESIO Y SODIO

El fosfato y el sulfato de magnesio son sales minerales mal absorbidas. Las personas que toman cantidades significativas de antiácidos a base de magnesio o suplementos multiminerales/multivitamínicos de elevada potencia, o las que toman a escondidas laxantes que contienen magnesio o laxantes aniónicos no absorbibles, como Na_2PO_4 (fosfato neutro) o Na_2SO_4 (sal de Glauber o de Carlsbad), pueden desarrollar importantes diarreas acuosas inducidas osmóticamente, en ocasiones de gran volumen.

DIARREA POR SORBITOL Y FRUCTOSA

Los alimentos dietéticos, la goma de mascar, los caramelos y los fármacos en forma de elixir endulzados con sorbitol, un hidrato de carbono no absorbible, en ocasiones producen diarrea. El excesivo consumo de peras, ciruelas pasas, melocotones y zumo de manzana, que también contienen sorbitol y fructosa, un azúcar poco absorbible, también pueden determinar la aparición de diarrea.[22] La mayor parte de los refrescos se endulzan actualmente con jarabe de maíz, que contiene fructosa, y pueden ser causantes de diarrea cuando se toman en concentraciones elevadas.

Malabsorción de glucosa galactosa y carencias de disacaridasa

La carencia primaria y secundaria de lactasa es la causa más frecuente de déficit de disacaridasa (v. malabsorción). La carencia congénita de lactasa produce diarrea neonatal tras la primera toma de leche materna. Por su parte, la carencia de sacarosa-isomaltosa se presenta en la infancia cuando el azúcar de mesa se introduce en la dieta. La malabsorción de glucosa galactosa es debida a dos mutaciones en el gen *SGLT1* e induce diarrea neonatal. El mecanismo de la diarrea en este tipo de trastornos es osmótico. Las heces son ácidas, como consecuencia de la conversión en el colon de los azúcares no absorbidos en ácidos grasos de cadena corta. El tratamiento se basa en la sustitución de la fructosa por otros azúcares. Los pacientes que desarrollan gases, distensión abdominal o diarrea tras la ingestión de setas pueden presentar una carencia de disacaridasa trehalasa.

Tránsito intestinal rápido

Una pequeña cantidad de los hidratos de carbono ingeridos con la dieta no son absorbidos en el intestino delgado normal. Las dietas de alto contenido en hidratos de carbono y bajas en grasas pueden dar lugar a un vaciamiento gástrico rápido y a una aceleración de la motilidad del intestino delgado, con la malabsorción de hidratos de carbono y la diarrea osmótica consiguientes. El tiempo rápido de tránsito orocecal también se da en la tirotoxicosis (cap. 226). Debido a la producción de gases H_2 y dióxido de carbono por las bacterias del colon, los síntomas de exceso de gas abdominal y dolores cólicos abdominales pueden ser síntomas predominantes.

Malabsorción de ácidos biliares

La malabsorción ileal de ácidos biliares da lugar a estimulación de la secreción de líquidos colónicos y a diarrea acuosa. Existen tres tipos de diarreas inducidas por malabsorción de ácidos biliares. Las de tipo 1 son consecuencia de enfermedades graves (p. ej., enfermedad de Crohn), resección o derivación del íleon distal, que hacen que las sales biliares dihidroxi escapen a la absorción (v. anteriormente). La diarrea de tipo 2 es congénita en ocasiones poco frecuentes, como consecuencia de un defecto en el transportador de ácido biliar con sodio apical o, más habitualmente, son idiopáticas. La de tipo idiopático se ha asociado a disminución de los niveles de FGF19, un factor de crecimiento fibroblástico intestinal, que normalmente regula a la baja la síntesis de sales biliares en el hígado y aumento de la concentración en sangre de 7-α-hidroxi-4-colesteno-3-ona (C4) (marcador de la síntesis de ácidos biliares en la sangre). El resultado de ello es el aumento de la producción de sales biliares, que llega a superar la reabsorción de las mismas en el íleon. La de tipo 3 es causada por diferentes trastornos, entre los que se cuentan la colecistectomía previa, la enfermedad celíaca, la insuficiencia pancreática, la colitis microscópica, el sobrecrecimiento bacteriano, la cirugía gástrica o la vagotomía. Entre los mecanismos propuestos cabe citar los problemas en la reserva de sales biliares, el aumento de su producción, la disminución de su reciclado o la saturación de la absorción.

TRATAMIENTO Tto

Las diarreas de los tipos 1 y 2 a menudo responden a la colestiramina (2 a 4 g v.o. de dos a cuatro veces al día) o a colesevelam, un fijador de sales biliares más potente y mejor tolerado (en comprimidos orales de 625 mg de dos a seis veces al día). El uso crónico de fijadores de sales biliares lleva implícito un potencial riesgo de carencia de vitaminas liposolubles. Aunque muchos pacientes con diarrea de tipo 3 responden a la colestiramina o al colesevelam, otros no lo hacen. En estos pacientes, el uso de fármacos que alteran la motilidad intestinal, como los opiáceos (p. ej., loperamida 2 a 4 mg v.o. de dos a cuatro veces al día) o los anticolinérgicos (p. ej., sulfato de hiosciamina 0,125 a 0,250 mg v.o. de dos a cuatro veces al día) puede resultar positivo.

Diarrea acuosa funcional (síndrome del intestino irritable)

Véase el capítulo 137.

DIARREAS SECRETORAS VERDADERAS

Las enfermedades endocrinas que producen diarreas secretoras (v. fig. 140-3) comprenden los tumores carcinoides (cap. 232), los gastrinomas (cap. 195), los vipomas pancreáticos (cap. 195) y el carcinoma medular de tiroides (cap. 246). La diarrea también se da en el 60-80% de los pacientes afectados de mastocitosis sistémica (cap. 255). La diarrea por gastrinoma se distingue por el hecho de que es causada por grandes volúmenes de secreción de ácido clorhídrico, que superan la capacidad de reabsorción del colon, y por la mala digestión de las grasas, como consecuencia de la inactivación del pH de la lipasa pancreática y la precipitación de las sales biliares.

Adenomas vellosos

Los adenomas vellosos grandes (de 4 a 18 cm) (cap. 193), particularmente en el recto y, de manera ocasional, en el colon sigmoide, producen una diarrea secretora de 500 a 3.000 ml/24 h caracterizada por hipopotasemia, heces ricas en cloruro y alcalosis metabólica. El incremento del número de células caliciformes y de las prostaglandinas E_2 es responsable de la diarrea. La pérdida de cloruro en las heces y la alcalosis metabólica también se registran en la clorurorrea congénita, causada por un defecto en el transportador de Cl^-/HCO_3^- intestinal. La alcalosis metabólica diferencia estas dos diarreas de la mayoría de las restantes, que suelen inducir acidosis metabólica. El adenoma velloso se diagnostica en general mediante colonoscopia. La indometacina (25-100 mg/día v.o.), un antagonista de las prostaglandinas, reduce la diarrea en algunos casos. La resección es curativa.

Diarrea relacionada con diabetes mellitus

En pacientes diabéticos es más frecuente el estreñimiento que la diarrea. La diarrea acuosa de gran volumen, a menudo con incontinencia nocturna, se registra en el 20% de los pacientes con diabetes de tipo 1 mal controlada. Estos pacientes suelen presentar neuropatía, nefropatía y retinopatía concomitantes. La diarrea se debe en estos casos a diferentes causas, como enfermedad celíaca, incontinencia anal, sobrecrecimiento bacteriano relacionado con dismotilidad, fármacos (metformina, acarbosa) y neuropatía autónoma. Si no se halla una causa específica, suele resultar de utilidad la clonidina (dosis inicial de 0,1 mg v.o. dos veces al día con ajuste gradual lento hasta un máximo de 0,5 a 0,6 mg v.o. dos veces al día). Los pacientes con neuropatía a menudo presentan deterioro de la función del esfínter anal. La loperamida en dosis altas (4 mg v.o. cuatro veces al día) puede mejorar la incontinencia.

Diarrea alcohólica

La diarrea relacionada con el consumo de alcohol (cap. 33) puede relacionarse con tránsito intestinal rápido, disminución de la secreción biliar y pancreática, carencias nutricionales como las de folato o vitamina B_{12}, o nefropatía entérica asociada a consumo de alcohol. El consumo masivo a veces da lugar a diarrea aguda, aunque también puede ser crónica y acuosa y persistir durante días o semanas. El proceso suele remitir con abstinencia de consumo de alcohol, nutrición adecuada y reposición de las carencias vitamínicas.

Diarrea autoinducida (facticia)

En aproximadamente el 30% de los pacientes atendidos en los centros de tercer nivel se registra diarrea crónica por abuso de laxantes. La diarrea suele ser intensa y acuosa, a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

menudo con síntomas nocturnos. Algunos pacientes presentan dolor abdominal, pérdida de peso, náuseas, vómitos, miopatía hipopotasémica y acidosis. El volumen de las heces oscila entre los 300 y los 3.000 ml diarios, dependiendo de la dosis de laxante ingerida. En EE. UU., el agente causal más frecuente es el bisacodilo. Otros posibles desencadenantes son las antraquinonas (sen, cáscara sagrada, áloe, ruibarbo) o los laxantes osmóticos (fosfato neutro, sales de Epsom o citrato de magnesio). Ciertos pacientes toman grandes cantidades de diuréticos causantes de diarrea, como furosemida y ácido etacrínico.

Más del 90% de los pacientes que abusan de los laxantes son mujeres con trastornos alimentarios subyacentes, como la anorexia o la bulimia nerviosa (cap. 219), o mujeres de mediana edad que presentan historias médicas complejas y que en buena parte de los casos trabajan o han trabajado en el ámbito de la asistencia sanitaria. En pacientes con diarrea de origen desconocido ha de procederse a la valoración selectiva de heces y orina (v. más adelante) con el fin de descartar este síndrome, antes de proceder a una evaluación médica más amplia de otras posibles causas de diarrea crónica.

Diarrea secretora idiopática crónica

En un pequeño subconjunto de pacientes con diarrea secretora no se encuentra causa alguna que la produzca aunque se proceda a una evaluación minuciosa. Estos casos se designan como diarrea secretora idiopática crónica. En la mayoría de los pacientes, la diarrea remite en un plazo de 6 a 24 meses, lo que indica una posible diarrea postinfecciosa o de Brainerd. Si no se alcanza ningún diagnóstico después de proceder a pruebas completas y de investigar un posible consumo abusivo oculto de laxantes, está justificado un ensayo terapéutico con fármacos fijadores de sales biliares (p. ej., colestiramina 4 g v.o. antes de las comidas tres veces al día o colesevelam, más potente, en comprimidos de 625 mg de dos a seis veces al día) u opiáceos (p. ej., loperamida 2 mg v.o. cuatro veces al día, o hasta una dosis máxima diaria de 16 mg).

DIARREAS INFLAMATORIAS

La diarrea debida a inflamación se caracteriza por heces acuosas o sanguinolentas, leucocitos fecales y pérdida de proteínas en las heces (v. fig. 140-3).

Enfermedad inflamatoria intestinal

Véase el capítulo 141.

Gastroenteritis eosinofílica

La gastroenteritis eosinofílica es un trastorno de etiología desconocida cada vez más reconocido, que se caracteriza por infiltración de eosinófilos en las capas mucosas, musculares o serosas del tracto gastrointestinal.[23] Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan antecedentes atópicos. La infestación por nematodos (cap. 357) ha de descartarse antes de establecer este diagnóstico. La diarrea se produce en un 30-60% de los casos de enfermedad de la mucosa. Los pacientes con afectación de la capa muscular a menudo presentan dolor abdominal, náuseas y vómitos, indicativos de obstrucción de la salida gástrica o intestinal. En la mayoría de los pacientes hay eosinofilia periférica. La enfermedad puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta el ano, o puede limitarse a un segmento del mismo. Cuando la afectación es difusa, los pacientes pueden presentar esteatorrea, enteropatía perdedora de proteínas y pérdida de sangre.

Colitis microscópica (colágena y linfocítica)

Estas dos alteraciones, conjuntamente conocidas como *colitis microscópicas,* pueden corresponder o no a una única enfermedad o a variantes de la misma.[24] La colitis linfocítica presenta igual prevalencia en hombres y mujeres, mientras que la colitis colágena es 10 veces más frecuente en mujeres de mediana edad o ancianas. Este tipo de trastornos se relacionan con enfermedad autoinmunitaria o con uso de AINE. En personas con enfermedad celíaca se registra un aumento de la prevalencia (15%) de la colitis microscópica. Estas colitis pueden clasificarse como diarreas inflamatorias o secretoras. Se ha establecido una relación epidemiológica con medicamentos como AINE, bloqueantes de los receptores H_2, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina y el tabaquismo. Los niveles aumentados de prostaglandinas luminales pueden ser los desencadenantes de la diarrea. Las infecciones entéricas, la hipersensibilidad alimentaria y la bilis intraluminal se han propuesto como posibles activadores de la liberación de prostaglandinas a partir de linfocitos.

Los antidiarreicos, como la loperamida (2 mg v.o. cuatro veces al día), constituyen el pilar del tratamiento; y la enfermedad suele seguir una evolución benigna y autolimitada.[25] La budesonida (9 mg v.o. al día) es el tratamiento más eficaz.[A12] Si el paciente no tolera o no responde, otras alternativas son el subsalicilato de bismuto (8 comprimidos masticables de 260 mg v.o. al día) y los 5-aminosalicilatos (p. ej., mesalacina, en dosis de 400 a 800 mg v.o. tres veces al día). Los pacientes con enfermedad refractaria precisan corticoides (p. ej., prednisona, 40 mg/día v.o.), un ensayo de azatioprina o anticuerpos anti-TNF-α o, como último recurso, la cirugía de derivación fecal.

Alergia alimentaria

Las alergias o sensibilidades a los alimentos, en especial a la leche de vaca y a la proteína de soja, son una causa contrastada de enterocolitis en niños, y se registra una frecuencia estimada en torno al 5%. Se producen dolores cólicos abdominales, diarrea y, en ocasiones, vómitos poco después de la ingestión del alérgeno (cap. 253). El papel desempeñado por las alergias alimentarias que producen diarrea en el adulto es menos conocido, debido a la falta de una prueba diagnóstica fiable. Las pruebas de alergia presentan una mala correlación con la alergia intestinal. Entre los alérgenos alimentarios más comunes se cuentan la leche, la soja, los huevos, el marisco, los frutos secos y el trigo. Las dietas con eliminación secuencial pueden ser diagnósticas y terapéuticas.

ENTERITIS POR RADIACIÓN

Los pacientes sometidos a radiación pélvica por neoplasias malignas del tracto urogenital femenino o de la próstata en el hombre pueden desarrollar enterocolitis crónica por radiación, de 6 a 24 meses después de someterse a una dosis de radiación total de más de 40 o 60 Gy (caps. 20 y 142). No obstante, los síntomas llegan a manifestarse hasta 20 años después del tratamiento. Las anomalías de desarrollo precoz incluyen el aumento de los mediadores inflamatorios, el incremento de la estimulación colinérgica del tejido intestinal y la apoptosis de células endoteliales que precede a la de células epiteliales. Los últimos hallazgos indican que la lesión vascular es el episodio principal. La diarrea puede ser producida por malabsorción de ácidos biliares si el íleon está dañado, por sobrecrecimiento bacteriano si la radiación causa pequeñas estenosis o derivación en el intestino, o por inflamación crónica del intestino delgado y del colon inducida por radiación. El tránsito rápido también contribuye a la malabsorción y la diarrea.

TRATAMIENTO

Tto

Con frecuencia el tratamiento no es satisfactorio. Los antiinflamatorios (sulfasalacina, corticoides) y los antibióticos se han probado con escaso éxito. La colestiramina (4 g v.o. tres veces al día) y los AINE (p. ej., naproxeno en dosis de 250 a 500 mg v.o. dos veces al día) pueden resultar de utilidad, al igual que los opiáceos (2 mg v.o. de loperamida cuatro veces al día o 3 mg v.o. de loperamida-*N*-óxido dos veces al día).

GASTROENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

La pérdida grave de proteínas en el tracto gastrointestinal puede ser causada por enfermedades mucosas como linfangiectasias, obstrucción linfática, infección parasitaria o bacteriana, gastritis (cap. 139), cáncer gástrico, colitis colágena, enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141), enfermedad celíaca, sarcoidosis (cap. 95), linfoma (cap. 185), tuberculosis (cap. 324), enfermedad de Ménétrier (cap. 192), gastroenteritis eosinofílica y alergias alimentarias. Diversas enfermedades extraintestinales, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), la insuficiencia cardíaca (cap. 58) y la pericarditis constrictiva (cap. 77) también pueden ser posibles agentes causales. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (cap. 266) se presentan en ocasiones con enteropatía perdedora de proteínas como única manifestación de la enfermedad. El tratamiento se centra en la enfermedad subyacente.

OTRAS ENFERMEDADES

La trombosis mesentérica aguda arterial o venosa se manifiesta con diarrea aguda con sangre. En cambio, la isquemia vascular mesentérica crónica (cap. 143) lo hace con diarrea acuosa. La tuberculosis (cap. 324) y la histoplasmosis (cap. 332) gastrointestinales también dan lugar a diarrea, que puede ser con sangre o acuosa, al igual que sucede en ciertas enfermedades inmunológicas, como el síndrome de Behçet o el de Churg-Strauss. Todas estas enfermedades pueden ser erróneamente diagnosticadas como enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141). En ocasiones, la enterocolitis neutropénica, una ileocolitis que se da en pacientes con neutropenia y leucemia, es producida por *C. difficile*.

TRATAMIENTO DE LA DIARREA CRÓNICA

Tto

Tratamiento antidiarreico

Los agentes antidiarreicos son de dos tipos: los que se utilizan en las diarreas leves o moderadas y los empleados en las diarreas secretoras graves. Un importante inconveniente de los opiáceos, los antidiarreicos más habitualmente prescritos, es que carecen de efecto antisecretor. En cambio, actúan disminuyendo la motilidad intestinal, permitiendo un mayor tiempo de contacto con la mucosa para mejorar la absorción de líquidos. La excepción es el racecadotrilo, un inhibidor de las encefalinasas, que bloquea la secreción de líquido intestinal sin afectar a la motilidad.

Los agentes formadores de masa (*psyllium,* 7 g en 250 ml de agua v.o. hasta cinco veces al día] y metilcelulosa [de 3 a 6 comprimidos dos veces al día con 300 ml de agua]) actúan uniéndose al agua y aumentando la consistencia de las heces. Se ha demostrado que la pectina se caracteriza por su actividad proabsortiva. Esos agentes son de utilidad en pacientes con incontinencia fecal. Los subsalicilatos

booksmedicos.org

de bismuto (524 mg v.o. cada hora, hasta 8 dosis diarias) presentan leves efectos antisecretores y antimotilidad y son eficaces y seguros en las diarreas leves.

Los opiáceos resultan adecuados para los síntomas de las diarreas leves o moderadas. El paregórico, la tintura de opio desodorizada, la codeína y el difenoxilato con atropina han sido reemplazados en buena medida por la loperamida. Esta no atraviesa la barrera hematoencefálica y mantiene un elevado metabolismo de primer paso en el hígado, presenta una buena relación terapéutico-tóxica y carece esencialmente de potencial adictivo. Su uso resulta seguro en adultos, incluso en dosis totales de hasta 24 mg/día. La dosis habitual es de 2 a 4 mg, de dos a cuatro veces al día. En ocasiones, los opiáceos son perjudiciales en caso de diarrea grave, ya que pueden acumularse grandes volúmenes de líquido en la luz intestinal (tercer espacio) y la excreción fecal ya no resulta una referencia fiable para la reposición de pérdidas de líquido. Estos efectos antimotilidad constituyen un problema en las diarreas infecciosas, ya que la estasis puede favorecer la invasión bacteriana y retardar el aclaramiento de microorganismos del intestino, aumentando el tiempo de transporte. Los opiáceos y los anticolinérgicos también son peligrosos en la enfermedad intestinal inflamatoria o en la infección por *C. difficile* grave, en las que pueden hacer que se desarrolle un megacolon.

Los antidiarreicos que se emplean en el tratamiento de diarreas secretoras e inflamatorias graves suelen presentar perfiles de efectos secundarios importantes. La octreótido, un análogo de la somatostatina (dosis inicial de 100 a 600 μg s.c. en 2-4 dosis divididas al día; dosis máxima de 1.500 μg diarios) atenúa la diarrea en el síndrome carcinoide y los tumores neuroendocrinos, debido a que inhibe la secreción hormonal del tumor. También es eficaz en el síndrome de vaciamiento gástrico rápido y en las diarreas relacionadas con quimioterapia. Las preparaciones de octreótido de acción prolongada (de 20 a 30 mg por vía intramuscular intraglútea profunda cada mes) se encuentran actualmente disponibles para ser administradas una vez al mes. El octreótido puede suprimir la secreción enzimática pancreática agravando la diarrea; asimismo es de utilidad limitada en la diarrea por síndrome del intestino corto o por sida. Los agentes como la fenotiacina y los bloqueantes de los canales del calcio tienen efectos antisecretores leves, aunque sus efectos secundarios limitan su uso. La clonidina (dosis inicial de 0,1 mg v.o. dos veces al día, con ajuste lento hasta una dosis máxima de 0,5-0,6 mg dos veces al día) es el agente más útil para tratar la diarrea por abstinencia de opiáceos y, a veces, en pacientes con diarrea diabética. La hipotensión postural limita su utilidad, en especial en diabéticos. El alosetrón (0,5 mg v.o. dos veces al día durante 4 semanas; dosis máxima de 1 mg v.o. dos veces al día) también puede estar justificado en casos de síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea grave. Las asociaciones a colitis isquémica y estreñimiento grave condicionan su uso. La indometacina (de 250 a 500 mg v.o. dos veces al día), bloqueante de la ciclooxigenasa que inhibe la producción de prostaglandinas, es útil en el tratamiento de las diarreas producidas por radiación aguda, sida o adenoma velloso del recto o el colon. Ocasionalmente resulta de utilidad en tumores neuroendocrinos y alergias alimentarias. Para la gastroenteritis eosinofílica, los corticoides (20-40 mg/día v.o. de prednisona durante 7-10 días) son la base del tratamiento, aunque el cromoglicato disódico (200 mg v.o. cuatro veces al día) también es útil en ocasiones. Las dietas de eliminación de alimentos no suelen ser eficaces. El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal se expone en el capítulo 141.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med.* 2010;362:197-205.
A2. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368:407-415.
A3. Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med.* 2010;362:299-305.
A4. Sur D, Lopez AL, Kanungo S, et al. Efficacy and safety of a modified killed-whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1694-1702.
A5. Hu Y, Ren J, Zhan M, et al. Efficacy of rifaximin in prevention of travelers' diarrhea: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Travel Med.* 2012;19:352-356.
A6. Alajbegovic S, Sanders JW, Atherly DE, et al. Effectiveness of rifaximin and fluoroquinolones in preventing travelers' diarrhea (TD): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2012;1:39.
A7. DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med.* 2005;142:805-812.
A8. Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2013;382:1249-1257.
A9. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13:111-116.
A10. Kurppa K, Paavola A, Collin P, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology.* 2014;147:610-617.
A11. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology.* 2010;138:478-486.
A12. Miehlke S, Madisch A, Kupcinskas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:1222-1230.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

141

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

GARY R. LICHTENSTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal engloba dos trastornos inflamatorios idiopáticos crónicos: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Las características clínicas, endoscópicas e histológicas son clave para el diagnóstico de estas enfermedades, aunque no existe un hallazgo particular absolutamente diagnóstico de una enfermedad u otra. La ulceración de la enfermedad de Crohn puede ser transmural y aparecer en cualquier localización del tracto gastrointestinal, aunque lo hace sobre todo en el íleon distal y en el colon proximal. El signo característico de la colitis ulcerosa es la ulceración continua que comienza en el recto y se limita al colon. Aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan colitis indeterminada, término que se utiliza cuando no se puede diferenciar la colitis de Crohn de la colitis ulcerosa.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad inflamatoria intestinal ocurre en todo el mundo y la incidencia máxima se da en Norteamérica, Reino Unido y norte de Europa. Los datos apuntan un alza en la incidencia y prevalencia a lo largo del tiempo en las distintas regiones del mundo, aunque la prevalencia de la colitis ulcerosa sigue siendo algo mayor que la de la enfermedad de Crohn.[1] En Norteamérica, la colitis ulcerosa tiene una incidencia estimada de 19,3 por 100.000 personas/año y en Europa de 24,3 por 100.000; la prevalencia en Norteamérica se aproxima a 250 por 100.000 personas y en Europa a 500 por 100.000. La incidencia de la enfermedad de Crohn en Norteamérica llega a 20,2 por 100.000 personas/año y en Europa a 12,7 por 100.000, mientras que la prevalencia se aproxima a 320 por 100.000 en Norteamérica y en Europa.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se dan a cualquier edad, si bien la incidencia máxima se registra entre la segunda y la cuarta décadas de la vida; en el séptimo decenio aparece un segundo pico. La razón entre sexos de estas dos enfermedades no revela ninguna preferencia particular.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son trastornos poligénicos, de modo que los antecedentes familiares constituyen un factor de riesgo. Ambos trastornos se registran en todos los grupos étnicos y socioeconómicos, aunque su incidencia es mayor en la población caucásica y en la de origen judío del este europeo (askenazíes). En Norteamérica y en el Reino Unido, sin embargo, la incidencia de la enfermedad de Crohn en afroamericanos y afrocaribeños parece acercarse a la registrada en la población de raza blanca. Los estudios realizados en migrantes que residen en el Reino Unido procedentes de países subdesarrollados del sur de Asia sugieren un aumento de la prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal en las generaciones siguientes, presumiblemente como resultado de influencias ambientales.

El consumo de tabaco se asocia a un peor pronóstico en pacientes con enfermedad de Crohn, pero a un mejor curso de la enfermedad en la colitis ulcerosa. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) parecen asociarse con enfermedad inflamatoria intestinal de nueva aparición y a exacerbaciones de la enfermedad. Se ha sugerido que la apendicectomía podría tener un papel protector frente al desarrollo de colitis ulcerosa. La dieta no afecta de forma clara al curso de la enfermedad inflamatoria intestinal.

BIOPATOLOGÍA

Aunque no se conoce el desencadenante de la enfermedad inflamatoria intestinal, las tres principales vías que probablemente la activan son la predisposición genética, la desregulación inmunológica y un antígeno ambiental. Una posible explicación sería que la incapacidad innata del sistema inmunitario para eliminar los antígenos microbianos, combinada con un aumento de la permeabilidad epitelial intestinal a los antígenos, conduce a una respuesta inmunitaria de adaptación más activa de lo normal.

Genética

Entre un 5 y un 20% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un miembro de su familia con la misma enfermedad. Los parientes de primer grado presentan un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal entre 10 y 15 veces mayor. La tasa de concordancia de desarrollo de enfermedad de Crohn en gemelos idénticos, hermanos y parientes de primer grado es del 50%, del 0-3% y del 5-10% respectivamente. La colitis ulcerosa sigue patrones genéticos similares, pero con tasas de riesgo ligeramente más bajas. El 20% de los pacientes con

booksmedicos.org

de bismuto (524 mg v.o. cada hora, hasta 8 dosis diarias) presentan leves efectos antisecretores y antimotilidad y son eficaces y seguros en las diarreas leves.

Los opiáceos resultan adecuados para los síntomas de las diarreas leves o moderadas. El paregórico, la tintura de opio desodorizada, la codeína y el difenoxilato con atropina han sido reemplazados en buena medida por la loperamida. Esta no atraviesa la barrera hematoencefálica y mantiene un elevado metabolismo de primer paso en el hígado, presenta una buena relación terapéutico-tóxica y carece esencialmente de potencial adictivo. Su uso resulta seguro en adultos, incluso en dosis totales de hasta 24 mg/día. La dosis habitual es de 2 a 4 mg, de dos a cuatro veces al día. En ocasiones, los opiáceos son perjudiciales en caso de diarrea grave, ya que pueden acumularse grandes volúmenes de líquido en la luz intestinal (tercer espacio) y la excreción fecal ya no resulta una referencia fiable para la reposición de pérdidas de líquido. Estos efectos antimotilidad constituyen un problema en las diarreas infecciosas, ya que la estasis puede favorecer la invasión bacteriana y retardar el aclaramiento de microorganismos del intestino, aumentando el tiempo de transporte. Los opiáceos y los anticolinérgicos también son peligrosos en la enfermedad intestinal inflamatoria o en la infección por *C. difficile* grave, en las que pueden hacer que se desarrolle un megacolon.

Los antidiarreicos que se emplean en el tratamiento de diarreas secretoras e inflamatorias graves suelen presentar perfiles de efectos secundarios importantes. La octreótido, un análogo de la somatostatina (dosis inicial de 100 a 600 μg s.c. en 2-4 dosis divididas al día; dosis máxima de 1.500 μg diarios) atenúa la diarrea en el síndrome carcinoide y los tumores neuroendocrinos, debido a que inhibe la secreción hormonal del tumor. También es eficaz en el síndrome de vaciamiento gástrico rápido y en las diarreas relacionadas con quimioterapia. Las preparaciones de octreótido de acción prolongada (de 20 a 30 mg por vía intramuscular intraglútea profunda cada mes) se encuentran actualmente disponibles para ser administradas una vez al mes. El octreótido puede suprimir la secreción enzimática pancreática agravando la diarrea; asimismo es de utilidad limitada en la diarrea por síndrome del intestino corto o por sida. Los agentes como la fenotiacina y los bloqueantes de los canales del calcio tienen efectos antisecretores leves, aunque sus efectos secundarios limitan su uso. La clonidina (dosis inicial de 0,1 mg v.o. dos veces al día, con ajuste lento hasta una dosis máxima de 0,5-0,6 mg dos veces al día) es el agente más útil para tratar la diarrea por abstinencia de opiáceos y, a veces, en pacientes con diarrea diabética. La hipotensión postural limita su utilidad, en especial en diabéticos. El alosetrón (0,5 mg v.o. dos veces al día durante 4 semanas; dosis máxima de 1 mg v.o. dos veces al día) también puede estar justificado en casos de síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea grave. Las asociaciones a colitis isquémica y estreñimiento grave condicionan su uso. La indometacina (de 250 a 500 mg v.o. dos veces al día), bloqueante de la ciclooxigenasa que inhibe la producción de prostaglandinas, es útil en el tratamiento de las diarreas producidas por radiación aguda, sida o adenoma velloso del recto o el colon. Ocasionalmente resulta de utilidad en tumores neuroendocrinos y alergias alimentarias. Para la gastroenteritis eosinofílica, los corticoides (20-40 mg/día v.o. de prednisona durante 7-10 días) son la base del tratamiento, aunque el cromoglicato disódico (200 mg v.o. cuatro veces al día) también es útil en ocasiones. Las dietas de eliminación de alimentos no suelen ser eficaces. El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal se expone en el capítulo 141.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med.* 2010;362:197-205.
A2. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368:407-415.
A3. Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med.* 2010;362:299-305.
A4. Sur D, Lopez AL, Kanungo S, et al. Efficacy and safety of a modified killed-whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1694-1702.
A5. Hu Y, Ren J, Zhan M, et al. Efficacy of rifaximin in prevention of travelers' diarrhea: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Travel Med.* 2012;19:352-356.
A6. Alajbegovic S, Sanders JW, Atherly DE, et al. Effectiveness of rifaximin and fluoroquinolones in preventing travelers' diarrhea (TD): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2012;1:39.
A7. DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med.* 2005;142:805-812.
A8. Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2013;382:1249-1257.
A9. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13:111-116.
A10. Kurppa K, Paavola A, Collin P, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology.* 2014;147:610-617.
A11. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology.* 2010;138:478-486.
A12. Miehlke S, Madisch A, Kupcinskas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:1222-1230.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

141

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

GARY R. LICHTENSTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal engloba dos trastornos inflamatorios idiopáticos crónicos: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Las características clínicas, endoscópicas e histológicas son clave para el diagnóstico de estas enfermedades, aunque no existe un hallazgo particular absolutamente diagnóstico de una enfermedad u otra. La ulceración de la enfermedad de Crohn puede ser transmural y aparecer en cualquier localización del tracto gastrointestinal, aunque lo hace sobre todo en el íleon distal y en el colon proximal. El signo característico de la colitis ulcerosa es la ulceración continua que comienza en el recto y se limita al colon. Aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan colitis indeterminada, término que se utiliza cuando no se puede diferenciar la colitis de Crohn de la colitis ulcerosa.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad inflamatoria intestinal ocurre en todo el mundo y la incidencia máxima se da en Norteamérica, Reino Unido y norte de Europa. Los datos apuntan un alza en la incidencia y prevalencia a lo largo del tiempo en las distintas regiones del mundo, aunque la prevalencia de la colitis ulcerosa sigue siendo algo mayor que la de la enfermedad de Crohn.[1] En Norteamérica, la colitis ulcerosa tiene una incidencia estimada de 19,3 por 100.000 personas/año y en Europa de 24,3 por 100.000; la prevalencia en Norteamérica se aproxima a 250 por 100.000 personas y en Europa a 500 por 100.000. La incidencia de la enfermedad de Crohn en Norteamérica llega a 20,2 por 100.000 personas/año y en Europa a 12,7 por 100.000, mientras que la prevalencia se aproxima a 320 por 100.000 en Norteamérica y en Europa.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se dan a cualquier edad, si bien la incidencia máxima se registra entre la segunda y la cuarta décadas de la vida; en el séptimo decenio aparece un segundo pico. La razón entre sexos de estas dos enfermedades no revela ninguna preferencia particular.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son trastornos poligénicos, de modo que los antecedentes familiares constituyen un factor de riesgo. Ambos trastornos se registran en todos los grupos étnicos y socioeconómicos, aunque su incidencia es mayor en la población caucásica y en la de origen judío del este europeo (askenazíes). En Norteamérica y en el Reino Unido, sin embargo, la incidencia de la enfermedad de Crohn en afroamericanos y afrocaribeños parece acercarse a la registrada en la población de raza blanca. Los estudios realizados en migrantes que residen en el Reino Unido procedentes de países subdesarrollados del sur de Asia sugieren un aumento de la prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal en las generaciones siguientes, presumiblemente como resultado de influencias ambientales.

El consumo de tabaco se asocia a un peor pronóstico en pacientes con enfermedad de Crohn, pero a un mejor curso de la enfermedad en la colitis ulcerosa. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) parecen asociarse con enfermedad inflamatoria intestinal de nueva aparición y a exacerbaciones de la enfermedad. Se ha sugerido que la apendicectomía podría tener un papel protector frente al desarrollo de colitis ulcerosa. La dieta no afecta de forma clara al curso de la enfermedad inflamatoria intestinal.

BIOPATOLOGÍA

Aunque no se conoce el desencadenante de la enfermedad inflamatoria intestinal, las tres principales vías que probablemente la activan son la predisposición genética, la desregulación inmunológica y un antígeno ambiental. Una posible explicación sería que la incapacidad innata del sistema inmunitario para eliminar los antígenos microbianos, combinada con un aumento de la permeabilidad epitelial intestinal a los antígenos, conduce a una respuesta inmunitaria de adaptación más activa de lo normal.

Genética

Entre un 5 y un 20% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un miembro de su familia con la misma enfermedad. Los parientes de primer grado presentan un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal entre 10 y 15 veces mayor. La tasa de concordancia de desarrollo de enfermedad de Crohn en gemelos idénticos, hermanos y parientes de primer grado es del 50%, del 0-3% y del 5-10% respectivamente. La colitis ulcerosa sigue patrones genéticos similares, pero con tasas de riesgo ligeramente más bajas. El 20% de los pacientes con

booksmedicos.org

antecedentes familiares positivos de enfermedad inflamatoria intestinal presentarán un tipo de enfermedad discordante: un miembro de la familia con enfermedad de Crohn y otro con colitis ulcerosa.

Se han asociado a la enfermedad inflamatoria intestinal más de 163 locus de susceptibilidad génica: al menos, 30 específicos de la enfermedad de Crohn y más de 20 específicos de la colitis ulcerosa. Es posible que algunos de estos genes se correlacionen con la gravedad de la enfermedad. El primer gen que se descubrió que estaba asociado a la enfermedad de Crohn fue *NOD2/CARD15,* que se localiza en el cromosoma 16 (16q12) y se expresa en células de Paneth del epitelio intestinal, macrófagos y células dendríticas. Este gen está implicado en la expresión de un receptor intracelular sensible al muramil-dipéptido, un componente del peptidoglucano de las bacterias grampositivas. La activación de *NOD2* conduce a la activación del factor nuclear κB (NF-κB), que media en la transcripción de numerosas citocinas proinflamatorias. Una mutación en el dominio rico en leucina de la proteína NOD2, que interactúa con el lipopolisacárido bacteriano, conduce a un fallo en la activación de NF-κB y está asociado al desarrollo de enfermedad de Crohn.

El gen *ATG16L1* del cromosoma 2 y el gen *IRGM* del cromosoma 5 se han asociado también a una mayor susceptibilidad frente a la enfermedad de Crohn. Ambos son miembros de una familia de genes que intervienen en la autofagia, un proceso autónomo por el que se mantiene la homeostasis celular y el recambio de los orgánulos, así como en el procesamiento de los patógenos intracelulares, la presentación subsiguiente de los antígenos y la regulación de la señalización celular. Los polimorfismos genéticos del receptor 4 de tipo *toll* se asocian tanto a enfermedad de Crohn como a colitis ulcerosa. Los polimorfismos genéticos del receptor de la interleucina 23 (IL-23) están asociados a colitis ulcerosa y a un riesgo variable de enfermedad de Crohn. Los polimorfismos de clase II del antígeno leucocítico humano (HLA), especialmente en moléculas HLA-DR, pueden suponer un riesgo aumentado de colitis ulcerosa, y posiblemente también de enfermedad de Crohn. El gen *OCTN1,* que se localiza en el cromosoma 5q31, y el gen *DLG5,* localizado en el cromosoma 10, han sido asociados también con la enfermedad de Crohn. El *DLG5,* que codifica una proteína estructural importante para el mantenimiento de la integridad epitelial en distintos órganos, puede interactuar con el gen *NOD2/CARD15* e incrementar la susceptibilidad en relación con la enfermedad de Crohn. El gen *OCTN1* codifica para un canal iónico y también aumenta el riesgo de enfermedad de Crohn; las mutaciones en este gen pueden interrumpir los canales iónicos a través de la alteración funcional de los transportadores catiónicos y de la señalización célula-célula en el epitelio intestinal.

La enfermedad inflamatoria intestinal se ha asociado, asimismo, al síndrome de Turner (cap. 233), la glucogenosis de tipo Ib (cap. 207) y el síndrome de Hermansky-Pudlak (triada de albinismo, defectos de la agregación plaquetaria y acumulación de un pigmento ceroide en los tejidos; cap. 173). La enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a diversas enfermedades con una predisposición genética conocida, como la espondilitis anquilosante (cap. 265), la psoriasis (cap. 438), la atopía (cap. 249), el eccema (cap. 438), el esprúe celíaco (cap. 140), la fibrosis quística (cap. 89), la colangitis esclerosante primaria (cap. 155), la esclerosis múltiple (cap. 411), las enfermedades tiroideas autoinmunitarias (cap. 226), la anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 160), la cirrosis biliar primaria (cap. 155), la miastenia grave (cap. 422) y el síndrome de Cogan (cap. 270).

FISIOPATOLOGÍA

Es probable que distintos microorganismos intervengan también en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal. En diversos modelos animales de colitis, esta no se desarrolla en un medio estéril, pero puede aparecer inducida después de la introducción de bacterias comensales. El desvío del tránsito fecal fuera de la inflamación mucosa activa, como en una ileostomía, ayuda a aliviar la inflamación en la enfermedad de Crohn. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa afectan preferentemente al íleon terminal y el colon, que contiene la concentración más alta de bacterias, cerca de 10^{12} microorganismos por gramo de contenido luminal. Los antibióticos, especialmente los de cobertura anaeróbica de amplio espectro, son de gran ayuda en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Más recientemente, diversos polimorfismos genéticos asociados a sensibilidad del medio microbiano intestinal y desencadenamiento de una respuesta inmunitaria han sido relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal.

Tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa son el resultado de una desregulación innata del sistema inmunitario, que activa las células T y desencadena una respuesta humoral. Las células T_H17, que se encuentran activadas en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa, son estimuladas por la IL-23, producida por células presentadoras de antígenos.

Patología

Enfermedad de Crohn

Como resultado de una alteración en la regulación del sistema inmunitario, los pacientes con enfermedad de Crohn desarrollan úlceras aftosas, que son úlceras mucosas superficiales. Al avanzar la enfermedad, la ulceración se torna más profunda, transmural y menos evidente; puede dar lugar a un patrón serpiginoso y aparecer en cualquier punto desde el esófago hasta el ano, según una distribución no continua. La localización más frecuente de la ulceración es la región ileocecal. En algunos pacientes, la enfermedad crónica conduce a la formación de estructuras fibróticas y aproximadamente el 30% de los pacientes desarrollan fístulas.

En la enfermedad de Crohn temprana, los hallazgos histopatológicos se caracterizan por un infiltrado inflamatorio agudo en la lámina propia, con criptitis y abscesos crípticos. Más adelante en el proceso de la enfermedad, la arquitectura de las criptas se altera, con aparición de infiltrado linfocítico y acortamiento y ramificación de las criptas. Los granulomas no caseificantes, que están presentes hasta en un 15% de las muestras de biopsia endoscópica y en un 70% de las muestras quirúrgicas, no son específicos de la enfermedad de Crohn, pero ayudan a confirmar el diagnóstico cuando existen otras características típicas.

Las muestras quirúrgicas también pueden mostrar inflamación transmural de la pared intestinal y proliferación grasa sobre la superficie serosa.

Colitis ulcerosa

En la colitis ulcerosa leve, la mucosa tiene un aspecto granular, hiperémico y edematoso. Al agravarse la enfermedad, la mucosa se ulcera y las úlceras pueden extenderse a la lámina propia. La colitis ulcerosa comienza en el recto y se extiende en sentido proximal según un patrón continuo, pero afecta solo al colon. Pueden formarse seudopólipos debido a la regeneración epitelial tras ataques agudos recurrentes. En la enfermedad crónica, la mucosa colónica en ocasiones pierde el patrón normal de pliegues, el colon se acorta y es posible que muestre cierto estrechamiento.

En la colitis ulcerosa temprana, los hallazgos histopatológicos se caracterizan por necrosis epitelial, un infiltrado inflamatorio agudo en la lámina propia y abscesos crípticos. En la enfermedad crónica, se observan un infiltrado linfocítico predominante y una alteración de la arquitectura de las criptas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal son diversos y pueden ser consecuencia de la localización de la enfermedad, de la duración de la misma y de alguna complicación anatómica de la enfermedad, como estenosis y fístulas en la enfermedad de Crohn (tabla 141-1).

Síntomas

Enfermedad de Crohn

El íleon terminal resulta afectado en alrededor del 70% de los pacientes con enfermedad de Crohn. La enfermedad ileal primaria se registra en el 30% de los pacientes, mientras que la enfermedad ileocolónica se presenta en el 40%. Los síntomas pueden incluir dolor abdominal, de forma típica en el cuadrante inferior derecho, diarrea, hematoquecia y fatiga. Si la enfermedad es más grave, pueden existir fiebre y pérdida de peso. Algunos pacientes se presentan con síntomas obstructivos, como dolor abdominal, distensión abdominal y náuseas.

Solo alrededor del 5% de los pacientes desarrollan enfermedad de Crohn en el tracto gastrointestinal superior y menos del 2% de los pacientes registran enfermedad de Crohn esofágica. Los individuos con enfermedad de Crohn del tracto gastrointestinal superior pueden presentar disfagia, odinofagia, dolor torácico o ardor epigástrico. La enfermedad gastroduodenal se registra en el 0,5-4% de los pacientes y suele presentarse junto con enfermedad distal. Los síntomas pueden

TABLA 141-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y DE LA COLITIS ULCEROSA

CARACTERÍSTICAS	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Pico de edad de inicio (años de edad)	15-30, segundo pico en la séptima década	20-40, segundo pico menor después de la séptima década
Distribución por géneros (M/H)	1,2/1	1/1
Sitios potenciales de afectación gastrointestinal	Esófago a ano	Colon
Áreas alternas de afectación	+	–
Inflamación transmural	+	–
Tipo de ulceración	Generalmente discreta	Continua
Fístula	+	–
Estenosis	–	–
Enfermedad perianal (fisura, colgajos cutáneos)	+	–

booksmedicos.org

incluir dolor abdominal superior. La enfermedad yeyunal aislada es infrecuente; si está afectado el yeyuno, existe también afectación del intestino delgado distal. Hasta un 30% de los pacientes presenta enfermedad perianal (cap. 145), que puede incluir el desarrollo de fístulas, abscesos, fisuras y colgajos cutáneos. Los síntomas de enfermedad perianal incluyen dolor y secreción. Si existe un absceso puede presentarse fiebre.

Las fístulas, que son trayectos internos que pueden aparecer en cualquier punto del tracto gastrointestinal y conectar varios puntos, se forman en el 20-40% de los pacientes con enfermedad de Crohn. La enfermedad de Crohn penetrante también puede causar abscesos intraabdominales y perianales debido a una fístula con un extremo ciego o a perforación intestinal. Las fístulas externas, que se presentan con síntomas de salida de líquido por una abertura cutánea, pueden ser enterocutáneas o perianales. Las fístulas internas pueden ser enteroentéricas, rectovaginales o enterocolónicas. Los pacientes se presentan con dolor abdominal persistente, fiebre y un absceso en dicha localización.

Colitis ulcerosa

Como ocurre en la enfermedad de Crohn, los síntomas y signos de la colitis ulcerosa dependen de la extensión y de la gravedad de la enfermedad. En el momento del diagnóstico, entre un 14 y un 37% de los pacientes presentan pancolitis, entre un 36 y un 41% muestran enfermedad de extensión más allá del recto y entre un 44 y un 49% presentan proctosigmoiditis. Los síntomas son hematoquecia, diarrea, tenesmo, producción excesiva de moco, urgencia defecatoria y dolor abdominal. En el marco de la proctitis o de la proctosigmoiditis, los pacientes pueden presentar estreñimiento con dificultad para la defecación. En los casos de afectación colónica más extensa y grave, los pacientes muestran también pérdida de peso y fiebre. También es posible que los pacientes presenten náuseas y vómitos debidos al dolor abdominal, fatiga por anemia y edema periférico por hipoalbuminemia.

Exploración física

Los signos de la exploración física son representativos del tipo de enfermedad, así como de su localización y gravedad. En la enfermedad de Crohn pueden aparecer úlceras orales. La localización de la sensibilidad dolorosa abdominal suele reflejar la localización de la afectación intestinal. En la enfermedad de Crohn, el dolor a la palpación abdominal suele localizarse de forma característica en el cuadrante inferior derecho y puede incluir plenitud o una masa, dependiendo de la gravedad de la inflamación. Los signos peritoneales aparecen cuando la enfermedad de Crohn penetrante causa perforación intestinal. La exploración rectal en ocasiones revela colgajos cutáneos, hemorroides, fisuras y fístulas.

Manifestaciones extraintestinales

La artropatía, que es la manifestación extraintestinal más frecuente (tabla 141-2), afecta a entre un 10 y un 20% de los individuos.[2] Las artralgias periféricas, la artritis, la espondilitis anquilosante (cap. 265) y la sacroilitis pueden exacerbarse con síntomas gastrointestinales. Los trastornos dermatológicos, como el eritema nudoso (entre un 10 y un 15%; v. fig. 440-24) y el piodermia gangrenosa (1-2%; cap. 261) se desarrollan hasta en un 15% de los pacientes. Los trastornos oculares, especialmente la uveítis y la epiescleritis (cap. 423) se presentan en un 5-15% de los casos. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal también presentan un riesgo del 10% de cálculos renales, especialmente de oxalato cálcico (cap. 126), en el marco de la malabsorción grasa de la enfermedad de Crohn en el intestino delgado. Los cálculos de ácido úrico pueden aparecer en caso de depleción grave de volumen. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente los que tienen colitis ulcerosa, presentan un riesgo aumentado de colangitis esclerosante primaria, del 2 al 7,5% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sufren colangitis esclerosante y del 70 al 80% de los afectados por colangitis esclerosante experimentan una enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 155).

TABLA 141-2 COMPLICACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

COMPLICACIONES	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Trastornos oculares (uveítis, epiescleritis)	+	+
Artropatía	+	+
Úlceras orales	+	–
Trastornos de la piel (piodermia gangrenosa, eritema nudoso)	+	+
Nefrolitiasis	+	+
Colangitis esclerosante primaria	+	+
Trastornos óseos (osteoporosis, osteomalacia)	+	–
Enfermedad tromboembólica	+	+
Deficiencia de B_{12}	+	–

Complicaciones extraintestinales

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal son susceptibles de sufrir complicaciones extraintestinales por la propia enfermedad o por los medicamentos utilizados para su tratamiento. Entre las complicaciones se incluyen la osteoporosis, la osteomalacia, las complicaciones artríticas, los episodios tromboembólicos, la enfermedad pulmonar y las complicaciones renales y dermatológicas. La osteoporosis se registra en alrededor del 15% de los pacientes y el tratamiento con corticoides (cap. 35) representa el principal factor de riesgo; la necrosis avascular de la cadera y la artritis séptica son complicaciones inusuales de los corticoides o los inmunodepresores. La queilitis puede ser consecuencia de la anemia ferropénica (cap. 159). Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan un riesgo incrementado de enfermedad tromboembólica, especialmente en el marco de la enfermedad intestinal activa, incluso en comparación con otras enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide y la enfermedad celíaca. La amiloidosis secundaria con afectación renal es una de las secuelas de la inflamación crónica. El asma es la enfermedad pulmonar más frecuente asociada a la enfermedad de Crohn. Los pacientes también tienen riesgo de esclerosis múltiple (cap. 411) y de neuropatía periférica (cap. 420) por deficiencia de vitamina B_{12}, que puede registrarse como resultado de una absorción deficiente por enfermedad activa del intestino delgado o resección quirúrgica.

DIAGNÓSTICO

Cuando la diarrea (cap. 140) es el síntoma predominante, la evaluación inicial debe incluir antecedentes médicos completos, pruebas de colitis infecciosa (cap. 140) y pruebas de cribado para trastornos endocrino-metabólicos como el hipertiroidismo (cap. 226) y la hipocalcemia (cap. 245). Las infecciones por microorganismos como *Shigella* (cap. 309), *Amoeba* (cap. 352), *Giardia* (cap. 351), *Escherichia coli* O157:H7 (cap. 304) y *Campylobacter* (cap. 303) pueden cursar acompañadas de diarrea sanguinolenta, dolores cólicos abdominales y un aspecto de la mucosa en la endoscopia idéntico al de la colitis ulcerosa. Son necesarios estudios de heces para diagnosticar o excluir estas infecciones. Si la hematoquecia y el dolor abdominal son los síntomas predominantes, el diagnóstico diferencial es amplio (tabla 141-3).

TABLA 141-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ILEÍTIS Y COLITIS

INFECCIONES
BACTERIANAS
Aeromonas
Campylobacter jejuni
Chlamydia (proctitis)
Clostridium difficile
Mycobacterium tuberculosis
Salmonella
Shigella
Escherichia coli enterohemorrágica
Yersinia
VIRALES
Citomegalovirus
Virus del herpes simple (proctitis)
Virus de la inmunodeficiencia humana
FÚNGICAS
Histoplasma capsulatum
PARASITARIAS
Entamoeba histolytica
Helmintos
ALTERACIONES VASCULARES
VASCULITIS Y COLAGENOSIS
Enfermedad de Behçet
Síndrome de Churg-Strauss
Púrpura de Henoch-Schönlein
Lupus eritematoso sistémico
Panarteritis nudosa
ISQUEMIA
MEDICACIÓN/TOXINAS
Antiinflamatorios no esteroideos
Suplementos de enzimas pancreáticas: colopatía fibrosante
Preparados intestinales de fosfato de sodio
Radiación
INFLAMATORIAS
Apendicitis
Enfermedad diverticular
Gastroenteritis eosinófila
Yeyunoileítis ulcerosa no granulomatosa (enfermedad celíaca)
NEOPLASIA
Carcinoide
Carcinoma primario o metastásico
Linfoma
Micosis fungoide
Histiocitosis maligna
MISCELÁNEA
Amiloidosis
Sarcoidosis
Endometriosis
Abscesos tuboováricos

Modificado de Aberra FN, Lichtenstein GR. Crohn disease. In Talley NJ, Kane SV, Wallace MD, eds. *Practical Gastroenterology and Hepatology: Small and Large Intestine.* Wiley-Blackwell, 2010:225-235.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Evaluación diagnóstica

Evaluación endoscópica

En pacientes con síntomas que sugieren enfermedad inflamatoria intestinal y sin evidencia de infección que explique sus síntomas, la evaluación endoscópica es esencial. La colonoscopia es la prueba endoscópica inicial para pacientes que se presentan con síntomas del tracto gastrointestinal bajo, como diarrea y hematoquecia, excepto en presencia de síntomas peritoneales agudos graves. La colonoscopia hasta el íleon terminal es importante si existe un diagnóstico potencial de enfermedad inflamatoria intestinal. Las pruebas por imagen del intestino delgado (como una enterografía por tomografía computarizada [TC] o un tránsito de intestino delgado) también pueden ser necesarias para determinar si existe enfermedad del intestino delgado o para conocer la distribución de la enfermedad. La endoscopia mediante cápsula resulta de utilidad si todas las demás pruebas radiológicas y endoscópicas no han sido diagnósticas, aunque persista la sospecha de enfermedad de Crohn del intestino delgado. Los hallazgos realizados mediante endoscopia con cápsula deben ir seguidos de una endoscopia para la obtención de biopsias. La endoscopia con cápsula ha de llevarse a cabo si la enfermedad de Crohn se ha complicado por una estenosis conocida del intestino delgado.

Enfermedad de Crohn

Los hallazgos endoscópicos tempranos de la enfermedad de Crohn son pequeñas úlceras mucosas superficiales, también llamadas úlceras aftosas. Al avanzar la gravedad de la enfermedad, la ulceración se torna más profunda y puede ser redonda, lineal o serpiginosa. El aspecto «en empedrado» de la mucosa se debe a la intersección de úlceras transversales y longitudinales, con áreas de mucosa normal (fig. 141-1). Las áreas de ulceración, que aparecen intercaladas de manera característica con áreas normales, pueden observarse en cualquier punto desde el esófago hasta el ano, pero son más frecuentes en la región ileocecal. La enfermedad colónica aislada se registra en el 25% de los pacientes y el 60% presentará afectación rectal, lo que da lugar a que, en ocasiones, resulte difícil la diferenciación respecto de la colitis ulcerosa.

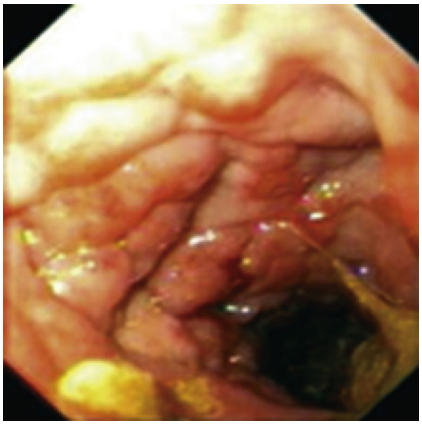

FIGURA 141-1. Imagen endoscópica «en empedrado» de la enfermedad de Crohn.

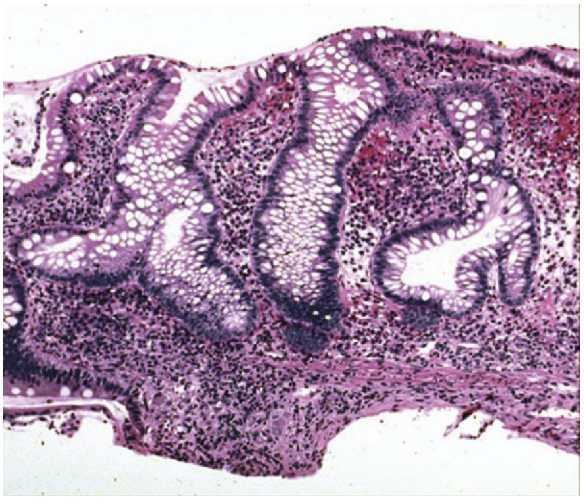

FIGURA 141-2. En la colitis ulcerosa, la histopatología de biopsia colónica muestra características de distorsión de criptas e infiltración linfocítica en la mucosa. (Modificado de AGA Institute GastroSlides 2010.)

El diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal depende de un examen histopatológico preciso, de ahí la importancia de la biopsia de las zonas dañadas. Los hallazgos de infiltrado inflamatorio en la lámina propia y distorsión de la arquitectura críptica apoyan el diagnóstico (fig. 141-2). El diagnóstico de enfermedad de Crohn se realiza únicamente en función del examen histopatológico si se observan granulomas no caseificantes, aunque pocas veces se encuentran granulomas en las biopsias endoscópicas. El diagnóstico de enfermedad de Crohn suele basarse en una combinación de información recabada de los hallazgos histopatológicos, la colonoscopia y las técnicas de imagen del intestino delgado. Un patrón discontinuo de ulceración, úlceras en el intestino delgado o tracto gastrointestinal superior o presencia de fístulas apoyan el diagnóstico de enfermedad de Crohn. La ulceración de colon y de intestino delgado se registra en otros trastornos, como infecciones que pueden no detectarse en estudios sistemáticos de heces (como *E. coli* enterohemorrágica), trastornos vasculares, enterocolitis inmunorrelacionada, neoplasias, diverticulitis, radiación y medicamentos como los AINE (v. tabla 141-3).

Colitis ulcerosa

El diagnóstico de colitis ulcerosa se basa en los hallazgos endoscópicos e histopatológicos. De forma temprana en el proceso patológico, los pacientes desarrollan eritema mucoso difuso, con pérdida del patrón vascular mucoso normal. En la enfermedad leve, la mucosa puede tener un aspecto granular y edematoso. Al agravarse la enfermedad, la mucosa se torna más friable, sangra fácilmente por contacto y puede ulcerarse (fig. 141-3). Los hallazgos endoscópicos, que comienzan en el recto y se extienden en sentido proximal según un patrón continuo, afectan solo al colon. El término «ileítis retrógrada» describe el efecto de «salpicadura» de la colitis ulcerosa y no debe tomarse como un daño real del íleon terminal por la colitis ulcerosa. En ocasiones se forman pólipos debido a la regeneración epitelial después de ataques recurrentes en pacientes con enfermedad de larga duración. En la enfermedad crónica, la mucosa colónica puede perder su patrón normal de pliegues y el colon puede acortarse y mostrarse más estrecho. Para graduar la intensidad de la colitis ulcerosa y vigilar su respuesta al tratamiento, existe un nuevo y prometedor índice endoscópico que se basa en el patrón vascular observado, el sangrado y la ulceración.[3]

Aspectos como la distorsión de las criptas, la inflamación mucosa continua de inicio en el recto, la ausencia de granulomas y la ausencia de enfermedad del intestino delgado son compatibles con la colitis ulcerosa. Es posible que, de forma temprana en el proceso patológico, no se realicen los hallazgos inflamatorios crónicos, como la distorsión de las criptas, y en tal caso es más difícil confirmar el diagnóstico.

Radiología

Las imágenes radiológicas son esenciales y deben obtenerse siempre que se sospeche enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente la enfermedad de Crohn. Los estudios con bario, como las series del tracto gastrointestinal superior, el tránsito de intestino delgado y el enema de bario, suelen ser necesarios para diagnosticar fístulas y estenosis en la enfermedad de Crohn. Si como consecuencia del examen colonoscópico se sospecha enfermedad de Crohn, en general se realiza un tránsito de intestino delgado para valorar la extensión, la gravedad y el tipo de enfermedad (estenosis y fístulas) del intestino delgado. La enterografía por TC y la enterografía por resonancia magnética (RM) son alternativas al tránsito de intestino delgado. La enterografía por TC puede ser preferible para la detección de abscesos abdominales, mientras que la RM suele ser la prueba de elección para la detección de estenosis y abscesos perineales.

Hallazgos de laboratorio

La anemia puede ser consecuencia de enfermedad crónica, pérdida de sangre o deficiencias nutricionales de hierro, folato o vitamina B_{12}. Un recuento leucocítico con una ligera elevación es indicativo de enfermedad activa, mientras que una elevación marcada sugiere un absceso o alguna otra complicación supurativa. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva son marcadores séricos inflamatorios

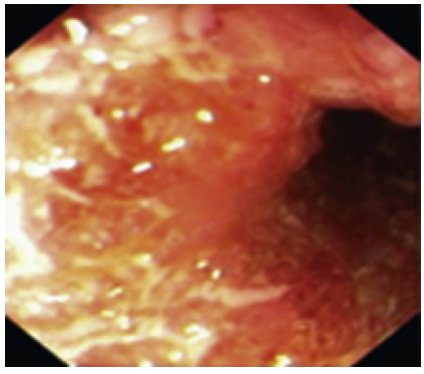

FIGURA 141-3. Imagen endoscópica de la colitis ulcerosa.

booksmedicos.org

inespecíficos que se utilizan normalmente para monitorizar la actividad de la enfermedad. La hipoalbuminemia es indicativa de malnutrición y es frecuente en la enfermedad activa. La enfermedad ileal o la resección de más de 100 cm de íleon distal dan lugar a una disminución de la concentración sérica de vitamina B_{12} debida a malabsorción.

Marcadores serológicos

Los marcadores serológicos resultan de ayuda, pero no pueden utilizarse de manera independiente para diagnosticar la enfermedad inflamatoria intestinal. Los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), que son anticuerpos frente a una levadura, están presentes en el 40-70% de los pacientes con enfermedad de Crohn y en menos del 15% de los pacientes con colitis ulcerosa. La combinación de títulos elevados de IgG e inmunoglobulina A (IgA) ASCA es altamente específica de enfermedad de Crohn, oscilando entre un 89 y un 100%. Existen anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares (pANCA) en el 20% de los pacientes con enfermedad de Crohn, sobre todo con enfermedad predominante de colon, y en el 55% de los pacientes con colitis ulcerosa. La enfermedad pANCA-negativa y ASCA-positiva se asocia a una sensibilidad del 55% y a una especificidad del 93% para la enfermedad de Crohn. Los anticuerpos antimicrobianos anti-I2 (proteína procedente de *Pseudomonas fluorescens* relacionada con la enfermedad de Crohn), anti-Cbir1 (antígeno similar a la flagelina) y anti-OmpC (porina C de membrana externa de *E. coli*) también se asocian a la enfermedad de Crohn.

TRATAMIENTO Tto

El objetivo del tratamiento médico es reducir la inflamación y, en consecuencia, inducir y mantener la remisión clínica. Los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal incluyen las categorías de 5-aminosalicilatos (5-ASA), antibióticos, corticoides, inmunomoduladores y biológicos (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, vedolizumab y natalizumab) (tabla 141-4).[4] El tratamiento médico específico elegido se basa en la localización, la extensión (enfermedad no penetrante y no estenosante, enfermedad estenosante y enfermedad penetrante y fistulizante) y la gravedad de la enfermedad (fig. 141-4; v. fig. 141-3). También puede utilizarse tratamiento médico de soporte, como medicamentos antidiarreicos y antiespasmódicos.

Categorías de tratamiento médico

5-aminosalicilato

El 5-ASA, que actúa como antiinflamatorio tópico en la luz intestinal, se utiliza para tratar la colitis entre leve y moderada y como terapia de mantenimiento en pacientes en remisión.[A1] La sulfasalacina es la combinación de una sulfapiridina con 5-ASA; el 5-ASA es responsable de la propiedad antiinflamatoria de este fármaco, mientras que la sulfapiridina es el portador que permite que el 5-ASA sea liberado en el colon. Otras fórmulas orales de 5-ASA permiten que este sea liberado en el intestino en virtud de diferentes mecanismos. La mesalacina se libera en el intestino según un modelo de liberación por pH, mientras que la sulfasalacina, la olsalacina y la balsalacida se liberan en el intestino por clivaje bacteriano de un enlace covalente entre el 5-ASA y un profármaco. Los supositorios y enemas de 5-ASA resultan también eficaces para inducir y mantener la remisión de la colitis ulcerosa que afecta al recto y al sigma.[A2,A3] Los efectos adversos asociados al 5-ASA son poco frecuentes, incluyéndose entre ellos náuseas, dispepsia, pérdida de pelo, cefalea, empeoramiento de la diarrea y reacciones de hipersensibilidad.

Corticoides

Los corticoides se emplean fundamentalmente para tratar los brotes de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn. Las fórmulas orales pueden utilizarse para la enfermedad leve o moderada, mientras que los corticoides sistémicos se utilizan para la enfermedad moderada o grave.

La budesonida con cubierta entérica, una fórmula de liberación ileal dependiente del pH, es un corticoide oral con elevada actividad tópica y baja biodisponibilidad sistémica (10%). La budesonida con cubierta entérica está indicada

TABLA 141-4 TRATAMIENTOS MÉDICOS PARA LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

FÁRMACO	DOSIS	SITIO DE LIBERACIÓN
5-AMINOSALICILATOS		
Sulfasalacina	2-6 g/día	Colon
Mesalacina	2,4-4,8 g/día	Íleon distal, colon
Olsalacina	1-3 g/día	Colon
Balsalacida	6,25 g/día	Colon
Mesalacina	2-4 g/día	Duodeno, yeyuno, íleon, colon
Mesalacina, enema, supositorio	4 g/día (enema) 1 g/día (supositorio)	Recto/sigmoide Recto
Mesalacina, supositorio	1 g/día (supositorio)	Recto
CORTICOIDES		
Budesonida	Inducción: 9 mg v.o. al día Mantenimiento: 6 mg v.o. al día	Intestino delgado
Budesonida (MMX)	Inducción: 9 mg v.o. cada día	Colon
Prednisona	0,25-0,75 mg/kg v.o. cada día	Sistémico
Metilprednisolona	40-60 mg i.v. al día	Sistémico
INMUNOMODULADORES		
6-mercaptopurina	1,5 mg/kg/día	Sistémico
Azatioprina	2,5 mg/kg/día	Sistémico
Metotrexato	Inducción: 25 mg s.c. cada semana × 4 meses Mantenimiento: 15-25 mg s.c. cada semana	Sistémico
Ciclosporina	2-4 mg/kg/día i.v.	Sistémico
BIOLÓGICOS		
Infliximab	Inducción: 5 mg/kg i.v. semanas 0, 2, 6 Mantenimiento: 5-10 mg/kg i.v. cada 8 semanas	Sistémico
Adalimumab	Inducción: 160 mg s.c. semana 0, 80 mg semana 2 Mantenimiento: 40 mg s.c. semanas alternas	Sistémico
Golimumab	Inducción: 200 mg s.c. semana 0 y 100 mg semana 2 Mantenimiento: 100 mg s.c. cada 4 semanas	Sistémico
Certolizumab pegol	Inducción: 400 mg s.c. semanas 0, 2, 4 Mantenimiento: 400 mg s.c. cada 4 semanas	Sistémico
Natalizumab	300 mg i.v. cada 4 semanas	Sistémico
Vedolizumab	Inducción: 300 mg i.v. semanas 0, 2 y 6 Mantenimiento: 300 mg i.v. cada 8 semanas	Sistémico

i.v. = intravenoso; s.c. = subcutáneo; v.o. = oral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

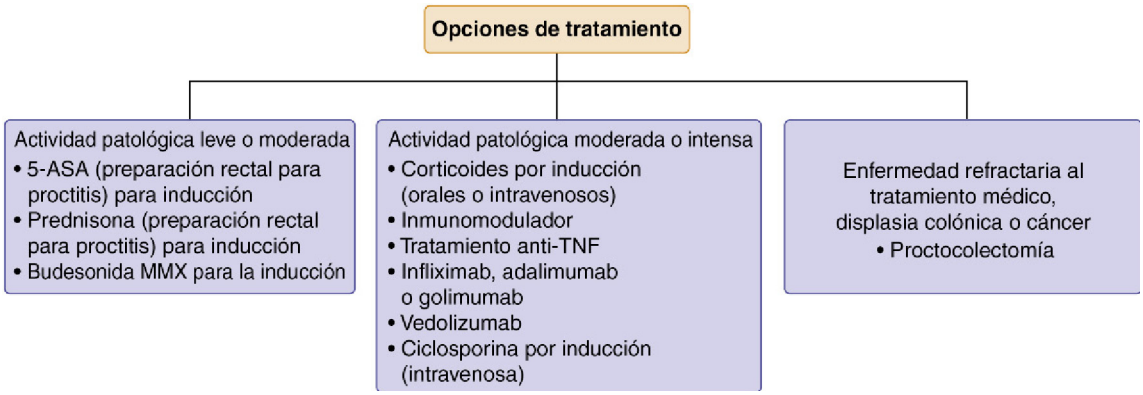

FIGURA 141-4. Algoritmo de tratamiento de la colitis ulcerosa.

para el tratamiento de la enfermedad de Crohn ileocecal leve o moderada. La budesonida MMX es una formulación que se libera en el colon y se comercializa para tratar la colitis ulcerosa con actividad leve o moderada. Los corticoides orales como la prednisona y la metilprednisolona se utilizan para la enfermedad moderada o grave, comenzando por dosis comprendidas entre 40 y 60 mg/día. La metilprednisolona intravenosa se utiliza para la enfermedad grave, con dosis comprendidas también entre 40 y 60 mg/día. No se recomienda el mantenimiento con corticoides sistémicos debido a sus importantes efectos secundarios (cap. 35).

Inmunomoduladores

En pacientes que siguen presentando sintomatología a pesar del tratamiento con 5-ASA o que presentan colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn grave, pueden utilizarse análogos de la tiopurina (6-mercaptopurina y azatioprina);[A4] para la enfermedad de Crohn moderada o grave también puede utilizarse el metotrexato.[A5] La azatioprina, el profármaco de la 6-mercaptopurina, se prescribe de forma característica a la dosis de 2 a 3 mg/kg/día; la dosis equivalente de 6-mercaptopurina es de 1,5 mg/kg/día. Un inconveniente de los análogos de la tiopurina es la lenta respuesta clínica, que puede no ser manifiesta hasta pasadas 12 semanas. Sus efectos secundarios son reacciones alérgicas, pancreatitis, mielosupresión, náuseas, infecciones, hepatotoxicidad y neoplasias malignas, especialmente linfoma.[5] El recuento leucocítico y la química hepática deben controlarse de manera regular. El metotrexato, que es un antagonista del ácido fólico, se administra en dosis de 25 mg por vía intramuscular (i.m.) o subcutánea (s.c.) una vez a la semana durante 16 semanas para la enfermedad de Crohn y de 15 a 25 mg i.m. o s.c. una vez a la semana para mantener la remisión.

Antibióticos

No se conoce el mecanismo exacto del efecto beneficioso de los antibióticos de amplio espectro en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Entre los posibles mecanismos responsables se incluyen la eliminación de sobrecrecimiento bacteriano, la erradicación de un desencadenante antigénico mediado por bacterias y potenciales propiedades inmunodepresoras (p. ej., metronidazol). El papel fundamental de los antibióticos se da en la enfermedad de Crohn, en la que el metronidazol (10-20 mg/kg/día durante 4-8 semanas), el ciprofloxacino (500 mg por vía oral [v.o.] dos veces al día durante 4-8 semanas) o ambos representan terapias de inducción fundamentales para las fisuras y las fístulas perianales.[A6] El metronidazol puede constituir también un útil tratamiento coadyuvante en la enfermedad de Crohn colónica y para prevenir las recidivas postoperatorias de la enfermedad de Crohn. Además, la nueva formulación de rifaximina con recubrimiento entérico puede ser útil frente a la enfermedad de Crohn leve o moderada.

Fármacos biológicos

Fármacos antifactor de necrosis tumoral α

El tratamiento con anticuerpos monoclonales, dirigido contra el factor de necrosis tumoral α (anti-TNF-α), incluye el infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano IgG1 aprobado para tratar la enfermedad de Crohn moderada o grave, la enfermedad de Crohn fistulizante y la colitis ulcerosa moderada o grave que no responda al tratamiento convencional. El adalimumab y el certolizumab pegol han recibido la autorización para tratar la enfermedad de Crohn moderada o grave sin respuesta al tratamiento convencional, y el adalimumab y el golimumab cuentan con la autorización para tratar la colitis ulcerosa moderada o grave refractaria al tratamiento convencional. El adalimumab y el golimumab son anticuerpos IgG1 completamente humanos que se autoinyectan por vía subcutánea. El certolizumab pegol, un fragmento Fab quimérico pegilado contra TNF-α, también se administra por vía subcutánea. Antes de plantear el tratamiento anti-TNF se sopesará la relación entre riesgo y beneficio en cada caso particular, habida cuenta del riesgo potencial de infección y neoplasia maligna.[6]

Moléculas antiadhesión

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 de origen humano que se une a la subunidad α_4 de las integrinas $\alpha_4\beta_1$ y $\alpha_4\beta_7$ que se expresan sobre todos los leucocitos, excepto los neutrófilos. El natalizumab inhibe las interacciones entre las integrinas α_4 de la superficie de los leucocitos y las moléculas de adhesión de las células endoteliales vasculares en el tracto gastrointestinal, impidiendo en consecuencia la adhesión y el reclutamiento de leucocitos. El natalizumab está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada o grave que es resistente a otros tratamientos, pero existen estrictas directrices para la prescripción de natalizumab debido a su riesgo asociado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (cap. 370).

Otra pequeña molécula de adhesión, el vedolizumab, ha recibido la aprobación para tratar a los pacientes con colitis ulcerosa moderada o grave y a los pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada o grave si no se obtiene una respuesta adecuada a uno o más tratamientos convencionales (corticoides, inmunomoduladores o bloqueadores de TNF). Esta molécula posee selectividad intestinal y no se asocia a ninguna alteración de la inmunovigilancia del sistema nervioso central, por lo que el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva parece muy bajo.

Tratamiento médico de la enfermedad de Crohn

Enfermedad de Crohn leve o moderada

La sulfasalacina, en dosis de 3 a 6 g/día, es superior al placebo en el tratamiento de la enfermedad de Crohn colónica e ileocolónica activa, con índices de respuesta que oscilan entre un 45 y un 55% para la enfermedad leve o moderada, aunque su eficacia no está clara para la enfermedad aislada de intestino delgado (fig. 141-5).[7] La mesalacina tiene también un efecto beneficioso moderado en comparación con el placebo para la enfermedad leve o moderada. Sin embargo, los 5-ASA no son eficaces para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn. En un estudio aleatorizado de fase 2 sobre pacientes con enfermedad de Crohn moderadamente activa, el tratamiento con 800 mg de rifaximina de liberación intestinal diferida, dos veces al día, durante 12 semanas indujo la remisión del 63% de los pacientes, en comparación con el 43% de los controles y ocurrieron pocos acontecimientos adversos. Para la enfermedad de Crohn leve o moderada que afecta al intestino delgado distal o al colon proximal, la budesonida (9 mg/día) proporciona una tasa de respuesta de cerca del 70% después de 8 semanas y es considerablemente más eficaz que la mesalacina (4 g/día) para la enfermedad colónica derecha e ileal distal.[A7] Como agente de mantenimiento en dosis de 3 a 6 mg, los efectos de la budesonida disminuyen y desaparecen en 1 año.

La enfermedad de Crohn del tracto gastrointestinal superior (yeyunal, duodenal, gástrica y esofágica) es infrecuente, de modo que se dispone de escasos ensayos clínicos de valoración de tratamientos para dicha localización. Debido a que los medicamentos de acción local, como los 5-ASA y la budesonida, no son liberados en dichas localizaciones, los inmunodepresores sistémicos (azatioprina, mercaptopurina, infliximab, adalimumab y certolizumab pegol) son los pilares del tratamiento.

Enfermedad de Crohn moderada o grave

Los pacientes con enfermedad moderada o grave son tratados inicialmente con corticoides sistémicos, pero estos no deben utilizarse como terapia de mantenimiento. Las opciones para inducir una remisión o mantener una remisión inducida por esteroides son la administración de 6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato, infliximab, adalimumab y certolizumab. El infliximab (5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas y luego cada 8 semanas), solo o combinado con azatioprina (2,5 mg/kg/día), surte más efecto que la azatioprina sola[A8] y se prefiere un tratamiento combinado de partida (corticoides, azatioprina diaria e infliximab) a la reserva de esta modalidad para los pacientes sin respuesta a los corticoides más la azatioprina o con una enfermedad agresiva.[8] Además, el tratamiento con infliximab puede reducir la necesidad de ingresos y de cirugía.[A9]

Cerca de la mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn tratada durante, al menos, 1 año con infliximab y un antimetabolito experimenta una recidiva en el primer año después de retirar el infliximab. Los enfermos que no responden al tratamiento convencional, ni siquiera a un preparado anti-TNF, pueden optar al tratamiento con natalizumab.

En los casos de enfermedad de Crohn grave, los pacientes han de ser hospitalizados, no se les debe dar nada por boca, deben ser rehidratados con líquidos intravenosos y debe administrárseles corticoides por vía parenteral. Los pacientes que responden a los corticoides parenterales deben pasar a ser tratados con dosis altas de corticoides orales (prednisona, de 40 a 60 mg/día), reduciendo gradualmente la dosis de prednisona. Los pacientes con enfermedad de Crohn grave y que no responden a corticoides parenterales en 1 semana deben ser considerados para su tratamiento con infliximab o bien para cirugía.[9] Un tratamiento de nutrición parenteral total (cap. 217) puede ser de ayuda como terapia coadyuvante.

booksmedicos.org

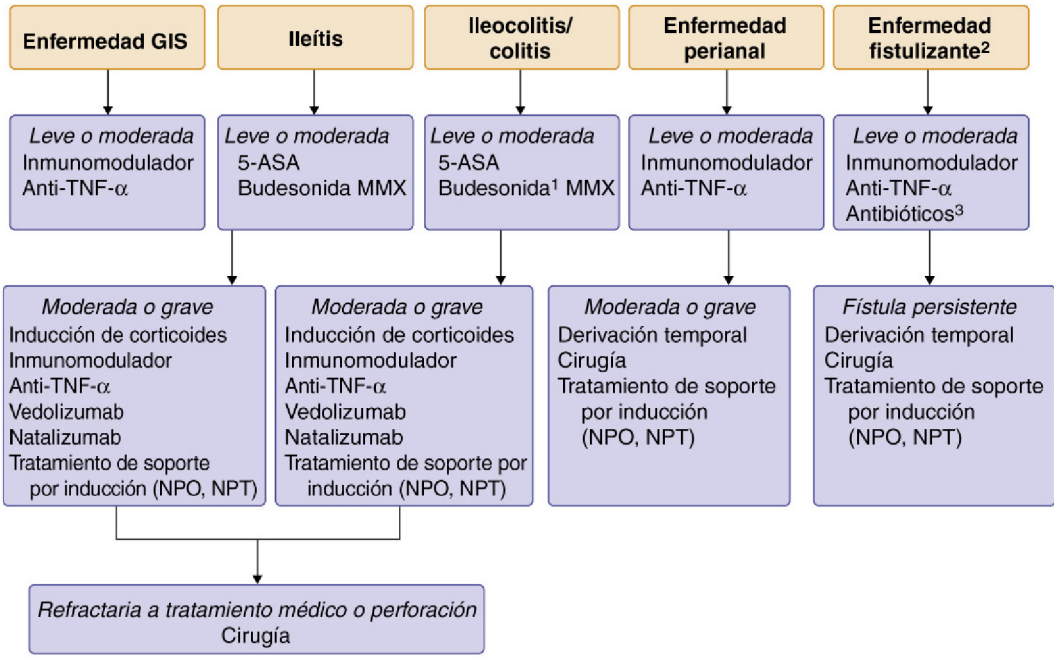

[1]Afectación del colon proximal.
[2]Debe descartarse el absceso antes de iniciar el tratamiento médico.
[3]Localización perianal.

FIGURA 141-5. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad de Crohn. GIS = gastrointestinal superior; NPO = nada por boca; NPT = nutrición parenteral total; TNF-α = factor de necrosis tumoral α.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Un tercio de los pacientes con enfermedad de Crohn presentan fístulas (cap. 145), y las perianales son las más frecuentes. Las fístulas internas asintomáticas rara vez requieren tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor debe excluirse un absceso concomitante, que puede registrarse en caso de fístula. Puede ser necesaria la cirugía. El tratamiento médico depende de la localización y de las complicaciones asociadas.

Las fístulas enterocutáneas de alto gasto en el marco de la afectación del intestino delgado proximal pueden dar lugar a la salida de más de 500 ml/día, y pueden ser causa de una grave depleción de volumen. El tratamiento inicial requiere reposición de volumen. En el postoperatorio, suele quedar una abertura fistulosa en el área de la herida y es obligado proteger la piel en fase de curación frente a una posible infección causada por el drenaje bien de la bolsa de ostomía, bien del catéter utilizado para una fístula de alto gasto. Las fístulas de alto gasto pocas veces se cierran de manera espontánea y suelen requerir cierre quirúrgico. Las fístulas de bajo gasto pueden tratarse inicialmente con azatioprina (o 6-mercaptopurina), metotrexato o agentes anti-TNF-α (infliximab, adalimumab o certolizumab).

Las fístulas perianales se clasifican en fístulas simples y complejas (cap. 145). Una fístula simple se localiza por debajo de la línea dentada (es decir, de la mayor parte del esfínter anal) y tiene un solo trayecto. Una fístula compleja atraviesa la región interesfinteriana (localización alta), transesfinteriana o supraesfinteriana y puede tener múltiples trayectos. Las fístulas simples responden bien al tratamiento médico, inicialmente con metronidazol (10 a 20 mg/kg/día v.o. durante 4-8 semanas) y ciprofloxacino (500 mg v.o. dos veces al día durante 4-8 semanas) para la fístula y tratamiento de la enfermedad mucosa concurrente. El tratamiento con inmunomoduladores o agentes anti-TNF-α también resulta beneficioso. Los pacientes con fístulas, pero sin enfermedad de Crohn de mucosa rectal, suelen responder bien a una fistulotomía, mientras que los pacientes con afectación mucosa se benefician en mayor medida de empleo de sedal o seton en lugar de la fistulotomía. Las fístulas complejas suelen requerir una combinación de tratamiento quirúrgico y médico. En caso de enfermedad intratable, la derivación colónica o ileal permite la curación rectal y perianal; en los casos graves, puede ser necesaria una proctocolectomía.

En las fístulas rectovaginales relacionadas con la enfermedad de Crohn, antes de la cirugía suele considerarse el tratamiento médico mediante antimetabolitos o fármacos anti-TNF-α. Pueden plantearse abordajes quirúrgicos como la fistulotomía y el colgajo mucoso.

Las fístulas enterovesicales o colovesicales pueden tratarse con agentes antimetabolitos o anti-TNF-α, o con ambos, aunque la infección recurrente del tracto urinario es una indicación para la cirugía. La cirugía suele suponer la resección del segmento intestinal afectado y el cierre del defecto vesical.

Las fístulas internas asintomáticas, como las fístulas enteroentéricas, no requieren intervención quirúrgica, pero puede considerarse el tratamiento con un inmunomodulador. Las fístulas internas, como las cologástricas y las coloduodenales, pueden causar síntomas importantes, debido a la derivación de parte del intestino. Si el tratamiento médico fracasa o se forma un absceso, se recomienda la cirugía.

Tratamiento médico de la colitis ulcerosa

La distribución anatómica de la colitis ulcerosa orienta el tratamiento. Entre las opciones se incluyen supositorios, enemas de retención, espuma tópica, terapia oral y terapia parenteral. Los supositorios son eficaces para tratar la proctitis en los 20 cm distales del colon. La espuma tópica y los enemas son eficaces para la colitis distal y del lado izquierdo. La terapia oral y la terapia parenteral son eficaces para todas las localizaciones de la enfermedad.

Proctitis

Para la proctitis ulcerosa activa, el 5-ASA (enema y supositorio) en combinación con tratamiento oral ofrece mejores resultados que el tratamiento oral por sí solo.[10] El 5-ASA tópico es superior a los corticoides tópicos para el tratamiento de la proctitis ulcerosa activa; el tratamiento con 5-ASA rectal produce una respuesta más rápida cuando se administra junto con 5-ASA oral. Si el 5-ASA falla, pueden utilizarse también espumas, supositorios o enemas de corticoides. Los enemas de retención con corticoides o 5-ASA se utilizan para la enfermedad activa por encima de la flexura esplénica (es decir, el recto, el colon sigmoide y el colon descendente). Otro abordaje de la proctitis o de la colitis distal consiste en un aminosalicilato oral, aunque puede no producirse respuesta evidente hasta pasadas 3 o 4 semanas. Además, la budesonida de liberación diferida (budesonida MMX), aplicada una vez al día, resulta útil frente a la proctosigmoiditis ulcerosa leve o moderadamente activa y tiene menos efectos secundarios de naturaleza esteroidea que los corticoides convencionales.[A10]

Colitis extensa

En pacientes con colitis ulcerosa de actividad leve o moderada y extensión de la enfermedad proximal a la flexura esplénica, el fármaco inicial de elección es un 5-ASA oral; la eficacia crece al aumentar las dosis. Incluso con una enfermedad más extensa, los suplementos de 5-ASA oral con enemas o supositorios de 5-ASA pueden ayudar a reducir los síntomas de tenesmo resultantes de la afectación rectal, y la budesonida MMX proporciona un beneficio suplementario. En pacientes con más de cinco o seis deposiciones al día, en pacientes en los que se busca una respuesta más rápida o en pacientes que no han respondido a 3 o 4 semanas de 5-ASA, el tratamiento de elección es la prednisona oral. Los pacientes con diarrea grave, síntomas sistémicos o cantidades importantes de sangre en heces deben comenzar por 40 mg/día; la mayoría de los pacientes responden a los corticoides orales en pocos días. Una vez controlados los síntomas, puede reducirse gradualmente la prednisona en 5 mg cada 1 o 2 semanas. Los pacientes que respondan a la prednisona oral y a los que se les puede retirar el fármaco por completo deben mantenerse con 5-ASA.

Si los pacientes con colitis ulcerosa grave no empiezan a responder a los corticoides en dosis equivalentes a 60 mg de metilprednisolona i.v. en 5 días o no responden completamente en 7 o 10 días, las opciones son colectomía, infliximab o ciclosporina. En un estudio de fase 2, el tofacitinib (un inhibidor de las cinasas Janus de administración oral en dosis de 0,5 mg a 15 mg, dos veces al día, durante 8 semanas) mejoró los síntomas de pacientes con una colitis ulcerosa con una actividad moderada o intensa. Para los pacientes cuya enfermedad se exacerba al retirar los corticoides o al bajar su dosis, la continuación de la corticoterapia a altas dosis es el error terapéutico más frecuente. Si un paciente experimenta brotes de la enfermedad al reducir la dosis del esteroide, se debe ensayar un inmunomodulador (azatioprina o 6-mercaptopurina), el infliximab, el adalimumab, el golimumab o el vedolizumab. Si el paciente precisa una dosis considerable (> 15 mg/día de prednisona) durante más de 6 meses, se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

planteará un ensayo con un inmunomodulador, el infliximab, el adalimumab, el golimumab o el vedolizumab para mantener la remisión[A11] y se efectuarán tentativas para reducir la dosis del corticoide.

La indicación más frecuente para la hospitalización en pacientes con colitis ulcerosa es la diarrea intratable, aunque la pérdida de sangre también es frecuente. Los pacientes con colitis ulcerosa activa grave han de ser evaluados por posible megacolon tóxico mediante TC o radiografía abdominal. Los medicamentos antidiarreicos y anticolinérgicos están contraindicados en pacientes con colitis ulcerosa grave debido al riesgo de megacolon tóxico. Los pilares del tratamiento de la colitis ulcerosa grave son la rehidratación con líquidos intravenosos y los corticoides intravenosos (hidrocortisona, 300 mg/día; prednisolona, 60-80 mg/día; o metilprednisolona, 40-60 mg/día). La nutrición parenteral total (cap. 217) puede ser necesaria en pacientes con malnutrición. Los pacientes con signos peritoneales o signos de infección sistémica deben ser tratados con antibióticos parenterales (cap. 142). Los pacientes que no mejoran en 7-10 días han de ser considerados para una posible colectomía, un ensayo de ciclosporina intravenosa o un ensayo de infliximab.

Terapia de mantenimiento

Los aminosalicilatos reducen la enfermedad recurrente en pacientes con colitis ulcerosa y esencialmente todos los pacientes deben recibir terapia de mantenimiento con preparados 5-ASA originales o más recientes. Los corticoides no son eficaces como terapia de mantenimiento y no deben utilizarse. La azatioprina,[A12] la 6-mercaptopurina, el infliximab,[A13] el adalimumab (160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y luego 40 mg cada 2 semanas) y el golimumab[A14] son eficaces para la terapia de mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa que no ha respondido a 5-ASA.

Tratamiento quirúrgico

Enfermedad de Crohn

La resección quirúrgica no cura la enfermedad de Crohn y es probable que se registren recidivas después de la resección, de modo que el abordaje debe ser conservador en términos de extensión de resección intestinal. Con todo, cerca del 50% de los pacientes con enfermedad de Crohn son sometidos a cirugía en un plazo de 10 años desde el diagnóstico.[11] El fracaso del tratamiento médico es una causa frecuente de resección en pacientes con enfermedad de Crohn, pero las complicaciones (p. ej., obstrucción, fístula y absceso) a menudo son indicaciones para la resección. En el caso de enfermedad de Crohn del intestino delgado, el procedimiento quirúrgico más frecuente es la resección segmentaria por obstrucción o fístula; la incidencia de una recidiva lo suficientemente grave como para requerir cirugía repetidamente después de la resección ileal o ileocólica es de alrededor del 25% al cabo de 10 años y del 35% al cabo de 15 años. En pacientes con enfermedad colónica extensa que incluye el recto, el procedimiento de elección es la proctocolectomía total con ileostomía de Brooke (terminal). La colectomía total con anastomosis anal de bolsa ileal no es apropiada en la colitis de Crohn, debido a que la recidiva de la enfermedad de Crohn en el segmento ileal de la nueva bolsa requeriría repetir la operación, con la consiguiente pérdida de un segmento largo del íleon.

Colitis ulcerosa

En la colitis ulcerosa, la colectomía es un procedimiento curativo. Alrededor del 40% de los pacientes con colitis ulcerosa extensa son sometidos en algún momento a una colectomía, generalmente porque su enfermedad no ha respondido debidamente al tratamiento médico. La colectomía de urgencia puede ser necesaria en pacientes con megacolon tóxico o un ataque fulminante grave sin megacolon tóxico. La operación estándar para la colitis ulcerosa es una proctocolectomía y una ileostomía de Brooke. La alternativa quirúrgica más popular es la proctocolectomía con anastomosis anal de bolsa ileal; en este procedimiento, se forma una bolsa con los 30 cm terminales del íleon y el extremo final de la misma se saca a través del canal anal. La anastomosis ileoanal se complica en ocasiones por inflamación de la bolsa ileal, que puede ser tratada con antibióticos (habitualmente metronidazol, 500 mg tres veces al día o 20 mg/kg/día, o ciprofloxacino, 500 mg dos veces al día durante 2 semanas). La decisión a favor o en contra de la colectomía y entre los distintos tipos de cirugía depende de la edad del paciente, de las circunstancias sociales y de la duración de la enfermedad, y esta decisión requiere la consulta a un experto. Cuando otras indicaciones sean equívocas, el riesgo de neoplasia maligna (v. más adelante) puede ser una indicación para la colectomía.

Complicaciones

Enfermedad de Crohn

Abscesos

Los abscesos, que son complicaciones frecuentes en la enfermedad de Crohn, son el resultado de la extensión de una úlcera o fisura mucosa a través de la pared intestinal y hasta el tejido extraintestinal. La salida del contenido intestinal a través de una fisura hasta la cavidad peritoneal da lugar a un absceso. Se registran abscesos en el 15-20% de los pacientes con enfermedad de Crohn, especialmente en el íleon terminal. Las manifestaciones características de un absceso intraabdominal son fiebre, dolor abdominal, sensibilidad abdominal y leucocitosis. La TC es la modalidad preferida para el diagnóstico del absceso intraabdominal. Está indicada la antibioterapia de amplio espectro, incluyendo cobertura anaerobia. En pacientes con enfermedad de Crohn el drenaje percutáneo de los abscesos puede mejorar el cuadro clínico, pero no proporciona una terapia adecuada, debido a la comunicación persistente entre la cavidad del absceso y la luz intestinal. Para el tratamiento definitivo suele ser necesaria la resección del intestino afectado.

Obstrucción

La obstrucción es una complicación frecuente de la enfermedad de Crohn, especialmente en el intestino delgado, y es una indicación principal para la cirugía. La obstrucción del intestino delgado en la enfermedad de Crohn puede estar causada por engrosamiento mucoso debido a inflamación aguda, por hiperplasia muscular y formación de cicatriz como resultado de inflamación previa, o por adherencias. La obstrucción también puede producirse por impactación de un bolo de alimento fibroso en una estenosis estable y de larga duración. La obstrucción se pone de manifiesto por dolor abdominal de tipo espasmo y diarrea que empeora después de las comidas y se resuelve con el ayuno. Las estenosis pueden evaluarse mediante enterografía por TC, enterografía por RM, estudios con contraste oral, enema de bario o colonoscopia, dependiendo de la localización anatómica.[12] Los corticoides (p. ej., metilprednisolona, de 40 a 60 mg/día i.v., o hidrocortisona, de 200 a 300 mg/día i.v., durante 5-14 días) son de utilidad si la inflamación aguda es un componente importante del proceso obstructivo, pero no si la obstrucción se debe a fibrosis. Un error frecuente en el tratamiento de la enfermedad de Crohn es el tratamiento inadecuado con ciclos largos de corticoides en pacientes con síntomas obstructivos por lesiones anatómicas. Si la obstrucción no se resuelve mediante aspiración con sonda nasogástrica y corticoides, se hace necesaria la cirugía.

Enfermedad perianal

La enfermedad perianal es una complicación potencialmente discapacitante de la enfermedad de Crohn. Las ulceraciones en el canal anal pueden confluir y dar lugar a la formación de una fístula (cap. 145). Los orificios fistulosos se registran con mayor frecuencia en la piel perianal, pero pueden aparecer en la ingle, la vulva o el escroto. Las fístulas se producen acompañadas de drenaje de material seroso o purulento. Si la fístula no drena libremente, se produce acumulación local de pus (absceso perianal), con enrojecimiento, dolor e induración. El dolor de un absceso perianal se exacerba por presión local al defecar, sentarse o caminar el paciente. La manifestación física característica de un absceso es el enrojecimiento con dolor en el examen digital; también puede existir fluctuación. Una adecuada evaluación de la enfermedad perianal requiere en general exploración proctoscópica bajo anestesia. La RM o la TC pueden definir la presencia y la extensión de los abscesos perianales. Los objetivos del tratamiento en caso de enfermedad perianal son el alivio de los síntomas locales y la preservación del esfínter. La enfermedad limitada puede abordarse con baños de asiento y metronidazol, pero la mayor parte de los casos requieren también un adecuado drenaje externo. La azatioprina, el infliximab, el adalimumab o el certolizumab pegol pueden ser útiles para la curación de la enfermedad perianal, aunque la enfermedad puede reactivarse al interrumpir la administración del fármaco. La enfermedad de Crohn perianal grave puede dar lugar a destrucción del esfínter anal y a la consiguiente incontinencia fecal.

Colitis ulcerosa

Una de las complicaciones más importantes de la colitis ulcerosa es el megacolon tóxico, que es la dilatación del colon hasta un diámetro superior a los 6 cm y que se asocia a empeoramiento del estado clínico del paciente y al desarrollo de fiebre, taquicardia y leucocitosis. La exploración física puede revelar hipotensión postural, sensibilidad dolorosa abdominal sobre el área de distribución del colon y ausencia o hipoactividad de ruidos intestinales. Es probable que los agentes que reducen la motilidad gastrointestinal, como los antiespasmódicos y los agentes antidiarreicos, desencadenen o exacerben el megacolon tóxico. El tratamiento médico está diseñado para reducir la probabilidad de perforación y para devolver al colon su actividad motora normal lo antes posible. No se administrará al paciente nada por boca y se iniciará la succión nasogástrica. Deben administrarse líquidos intravenosos para reponer agua y corregir las anomalías electrolíticas. Antes de que se produzca una peritonitis como resultado de una perforación, se administran antibióticos de amplio espectro, como por ejemplo: ampicilina-sulbactam, en dosis de 1 g de ampicilina más 0,5 g de sulbactam, de 1,5 a 3 g cada 6 h durante 5-14 días; 500 mg/día i.v. de levofloxacino más 500 mg de metronidazol i.v. u oral dos veces al día; 500 mg de cefazolina i.v. tres veces al día más 500 mg de metronidazol i.v. o v.o. dos veces al día; o trimetoprim-sulfametoxazol, de 8 a 10 mg/kg/día por vía intravenosa u oral en dos o cuatro dosis divididas, más 500 mg de metronidazol i.v. o v.o. dos veces al día durante aproximadamente 7 días o hasta la mejora de los síntomas. Los corticoides parenterales se administran en una dosis equivalente a más de 40-60 mg de prednisona al día. Entre los signos de mejoría se encuentran la disminución del perímetro abdominal y la reanudación de los ruidos intestinales. Indican deterioro el desarrollo de dolor a la palpación en el rebote, el aumento del perímetro abdominal y el colapso cardiovascular. Si el paciente no empieza a mostrar signos de mejoría clínica en las primeras 24-48 h de tratamiento médico, el riesgo de perforación aumenta de manera importante, y está indicada la intervención quirúrgica de colectomía.

Seguimiento

Cáncer de colon, displasia y vigilancia colonoscópica

El riesgo de cáncer colorrectal comienza a aumentar después de 8 años de enfermedad y sigue creciendo en los años siguientes.[13] La incidencia de adenocarcinoma rectal es un 60% más alta entre las personas con enfermedad inflamatoria intestinal que en la población general y se ha mantenido estable a lo largo del tiempo. Los pacientes con colitis ulcerosa extensa presentan un marcado aumento del riesgo de cáncer de colon, los pacientes con enfermedad del lado izquierdo muestran un riesgo intermedio y los pacientes con colitis ulcerosa de larga duración corren riesgo de cáncer colorrectal incluso si sus síntomas han sido relativamente leves o la enfermedad ha estado inactiva durante 10-15 años.

booksmedicos.org

Los cánceres de colon suelen ser submucosos y pueden pasar desapercibidos en una colonoscopia. El cáncer de colon en pacientes con colitis ulcerosa se asocia sobre todo a cambios displásicos en la mucosa, a menudo en múltiples localizaciones dentro del colon. Si bien los datos más recientes indican que casi todas las displasias son visibles, no todas se detectan mediante inspección visual, por lo que se precisa un examen microscópico de las biopsias.

Las actuales directrices prácticas recomiendan la colonoscopia con biopsias aleatorias en pacientes con colitis ulcerosa de evolución larga, de inicio 8 años después de la presentación de la enfermedad y que se repite cada 1 o 2 años. Si la muestra presenta displasia, se recomienda la colectomía.

El riesgo de cáncer de colon en pacientes con colitis de Crohn es similar al riesgo en pacientes con colitis ulcerosa de extensión similar. En pacientes con colitis de Crohn se recomienda también la colonoscopia de vigilancia.

Embarazo

La fertilidad en mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal suele mantenerse normal o hallarse solo mínimamente reducida y la incidencia de partos prematuros, nacidos muertos y defectos del desarrollo en la descendencia de mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal, salvo complicaciones fetales, arroja una probabilidad algo mayor cuando la enfermedad de la mujer está clínicamente activa, a pesar del tratamiento médico. Una proctocolectomía previa o la presencia de una ileostomía no es un impedimento para que se complete con éxito el embarazo, pero las mujeres sometidas a cirugía de anastomosis anal de bolsa ileal con proctocolectomía total muestran una fertilidad marcadamente reducida.

Si la enfermedad de una mujer es inactiva en el momento de la concepción, es probable que se mantenga inactiva durante el embarazo. La colitis ulcerosa que es activa en el momento de la concepción tiende a empeorar. En pacientes con enfermedad de Crohn activa en el momento de la concepción, el grado de actividad sigue siendo el mismo en dos tercios de las mujeres; en el tercio restante, algunas pacientes mejoran clínicamente y el resto sufren deterioro.

La sulfasalacina no daña al feto, pero las mujeres embarazadas tienen mayores requerimientos de ácido fólico y la sulfasalacina interfiere en la absorción de folato por inhibición competitiva de la enzima yeyunal conjugasa de ácido fólico. Por consiguiente, las mujeres que están tomando sulfasalacina y que están embarazadas o están considerando un embarazo deben tomar suplementos de folato (1 mg dos veces al día) como garantía de que el feto recibe cantidades adecuadas para su normal desarrollo. El uso de corticoides por parte de las mujeres embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a una tasa aumentada de rotura prematura de las membranas y a una tasa más alta de labio leporino. En general, parece ser que el riesgo para la gestación del tratamiento con sulfasalacina o corticoides es menor que el riesgo de permitir que la actividad de la enfermedad quede sin tratamiento.

La mayor parte de los datos sobre la teratogenicidad de la azatioprina y de la 6-mercaptopurina en el embarazo derivan de la literatura médica sobre trasplantes y contemplan dosis más altas de las utilizadas habitualmente para la enfermedad inflamatoria intestinal. Entre los efectos fetales referidos en la población sometida a trasplante se encuentran las malformaciones congénitas, la inmunodepresión, la prematuridad y el retraso en el crecimiento. No se conocen completamente los riesgos de dichos medicamentos en la enfermedad inflamatoria intestinal, dado que solo un reducido número de estos pacientes ha sido estudiado formalmente.

Aunque el componente Fc del anticuerpo IgGI de infliximab, adalimumab y golimumab atraviesa la placenta, estos fármacos se consideran seguros durante el embarazo. El componente Fc de certolizumab es IgG4 y no atraviesa la placenta en la misma cuantía. Sin embargo, no se conocen totalmente los riesgos de los distintos fármacos, ya que hasta ahora se ha estudiado tan solo a un número relativamente bajo de pacientes.

PRONÓSTICO

Colitis ulcerosa

Los brotes y las remisiones recurrentes caracterizan la colitis ulcerosa. Un ataque inicial rápidamente progresivo da lugar a graves complicaciones en alrededor del 10% de los pacientes. La recuperación completa después de un ataque aislado puede registrarse en otro 10% de pacientes, algunos de los cuales pueden haber tenido una infección aguda no detectada, en lugar de una verdadera colitis ulcerosa. La probabilidad de que un paciente con enfermedad clínicamente inactiva se mantenga en situación de remisión durante el año siguiente es del 80 al 90%. En comparación, los pacientes con enfermedad clínicamente activa tienen una probabilidad de recaída del 70% durante el año siguiente.

Los pacientes que se presentan con proctitis ulcerosa tienen el mejor pronóstico general y solo alrededor de un 5% de los pacientes con proctitis requerirán colectomía en su vida. Las complicaciones graves son muy infrecuentes, pero la enfermedad se extenderá por el colon en sentido proximal hasta en el 50% de los pacientes. La mortalidad relacionada con la colitis ulcerosa ha disminuido de manera importante desde la introducción de los corticoides, y los estudios recientes sugieren que las tasas de supervivencia a largo plazo para pacientes con colitis ulcerosa son similares a las de la población general.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn presenta de forma característica remisiones y recaídas. Un paciente con enfermedad de Crohn clínicamente activa tiene una probabilidad del 70 al 80% de padecer la enfermedad activa durante el año siguiente, mientras que el 80% de los pacientes en remisión mantendrán tal estado durante el año siguiente. Durante un período de 4 años, en torno al 25% de los pacientes presentará enfermedad activa de forma persistente después del diagnóstico, el 25% se mantendrá en remisión y un 50% presentará un curso fluctuante, con años de remisión y años de enfermedad clínicamente activa. Aproximadamente un 75-80% de todos los pacientes con enfermedad de Crohn luminal y fistulizante requerirá intervención quirúrgica para su enfermedad y un 50% de ellos requerirá cirugía a los 6 meses del diagnóstico. La tasa de una segunda intervención quirúrgica por enfermedad de Crohn luminal oscila entre un 25 y un 38% en 5 años, y un 40-70% requerirá una nueva intervención en 15 años.

En pacientes con enfermedad de Crohn la tasa de mortalidad es más alta, entre 1,3 y 1,5 veces mayor que la de la población general, independientemente de si presentan afectación de intestino grueso o delgado o de ambos. Esta mortalidad elevada, que es más notable en el primer año después del diagnóstico, suele estar relacionada con complicaciones de la enfermedad de Crohn (p. ej., cáncer colorrectal, shock, depleción de volumen, malnutrición proteico-calórica y anemia). Se desconoce si el uso agresivo de inmunomoduladores y la terapia biológica alteran el curso natural de la enfermedad.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10. CD000544.
A2. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11. CD004118.
A3. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1. CD004115.
A4. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4. CD000545.
A5. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8. CD003459.
A6. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:661-673.
A7. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:590-599.
A8. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383-1395.
A9. Costa J, Magro F, Caldeira D, et al. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2098-2110.
A10. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut.* 2014;63:433-441.
A11. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160:704-711.
A12. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9. CD000478.
A13. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:201-211.
A14. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:96-109.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

142

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y ANATÓMICAS DEL INTESTINO, EL PERITONEO, EL MESENTERIO Y EL EPIPLÓN

JOHN F. KUEMMERLE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES CONGÉNITAS

Divertículo de Meckel

El divertículo de Meckel, la anomalía congénita más frecuente del tubo digestivo, está presente en una cifra del 2 al 3% de las personas y es más habitual entre los hombres.[1] El divertículo de Meckel se produce cuando no se cierra el conducto onfalomesentérico vitelino durante el desarrollo; este conducto comunica el saco vitelino fetal con el primordio intestinal. El divertículo, situado en el borde antimesentérico,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los cánceres de colon suelen ser submucosos y pueden pasar desapercibidos en una colonoscopia. El cáncer de colon en pacientes con colitis ulcerosa se asocia sobre todo a cambios displásicos en la mucosa, a menudo en múltiples localizaciones dentro del colon. Si bien los datos más recientes indican que casi todas las displasias son visibles, no todas se detectan mediante inspección visual, por lo que se precisa un examen microscópico de las biopsias.

Las actuales directrices prácticas recomiendan la colonoscopia con biopsias aleatorias en pacientes con colitis ulcerosa de evolución larga, de inicio 8 años después de la presentación de la enfermedad y que se repite cada 1 o 2 años. Si la muestra presenta displasia, se recomienda la colectomía.

El riesgo de cáncer de colon en pacientes con colitis de Crohn es similar al riesgo en pacientes con colitis ulcerosa de extensión similar. En pacientes con colitis de Crohn se recomienda también la colonoscopia de vigilancia.

Embarazo

La fertilidad en mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal suele mantenerse normal o hallarse solo mínimamente reducida y la incidencia de partos prematuros, nacidos muertos y defectos del desarrollo en la descendencia de mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal, salvo complicaciones fetales, arroja una probabilidad algo mayor cuando la enfermedad de la mujer está clínicamente activa, a pesar del tratamiento médico. Una proctocolectomía previa o la presencia de una ileostomía no es un impedimento para que se complete con éxito el embarazo, pero las mujeres sometidas a cirugía de anastomosis anal de bolsa ileal con proctocolectomía total muestran una fertilidad marcadamente reducida.

Si la enfermedad de una mujer es inactiva en el momento de la concepción, es probable que se mantenga inactiva durante el embarazo. La colitis ulcerosa que es activa en el momento de la concepción tiende a empeorar. En pacientes con enfermedad de Crohn activa en el momento de la concepción, el grado de actividad sigue siendo el mismo en dos tercios de las mujeres; en el tercio restante, algunas pacientes mejoran clínicamente y el resto sufren deterioro.

La sulfasalacina no daña al feto, pero las mujeres embarazadas tienen mayores requerimientos de ácido fólico y la sulfasalacina interfiere en la absorción de folato por inhibición competitiva de la enzima yeyunal conjugasa de ácido fólico. Por consiguiente, las mujeres que están tomando sulfasalacina y que están embarazadas o están considerando un embarazo deben tomar suplementos de folato (1 mg dos veces al día) como garantía de que el feto recibe cantidades adecuadas para su normal desarrollo. El uso de corticoides por parte de las mujeres embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a una tasa aumentada de rotura prematura de las membranas y a una tasa más alta de labio leporino. En general, parece ser que el riesgo para la gestación del tratamiento con sulfasalacina o corticoides es menor que el riesgo de permitir que la actividad de la enfermedad quede sin tratamiento.

La mayor parte de los datos sobre la teratogenicidad de la azatioprina y de la 6-mercaptopurina en el embarazo derivan de la literatura médica sobre trasplantes y contemplan dosis más altas de las utilizadas habitualmente para la enfermedad inflamatoria intestinal. Entre los efectos fetales referidos en la población sometida a trasplante se encuentran las malformaciones congénitas, la inmunodepresión, la prematuridad y el retraso en el crecimiento. No se conocen completamente los riesgos de dichos medicamentos en la enfermedad inflamatoria intestinal, dado que solo un reducido número de estos pacientes ha sido estudiado formalmente.

Aunque el componente Fc del anticuerpo IgGI de infliximab, adalimumab y golimumab atraviesa la placenta, estos fármacos se consideran seguros durante el embarazo. El componente Fc de certolizumab es IgG4 y no atraviesa la placenta en la misma cuantía. Sin embargo, no se conocen totalmente los riesgos de los distintos fármacos, ya que hasta ahora se ha estudiado tan solo a un número relativamente bajo de pacientes.

PRONÓSTICO

Colitis ulcerosa

Los brotes y las remisiones recurrentes caracterizan la colitis ulcerosa. Un ataque inicial rápidamente progresivo da lugar a graves complicaciones en alrededor del 10% de los pacientes. La recuperación completa después de un ataque aislado puede registrarse en otro 10% de pacientes, algunos de los cuales pueden haber tenido una infección aguda no detectada, en lugar de una verdadera colitis ulcerosa. La probabilidad de que un paciente con enfermedad clínicamente inactiva se mantenga en situación de remisión durante el año siguiente es del 80 al 90%. En comparación, los pacientes con enfermedad clínicamente activa tienen una probabilidad de recaída del 70% durante el año siguiente.

Los pacientes que se presentan con proctitis ulcerosa tienen el mejor pronóstico general y solo alrededor de un 5% de los pacientes con proctitis requerirán colectomía en su vida. Las complicaciones graves son muy infrecuentes, pero la enfermedad se extenderá por el colon en sentido proximal hasta en el 50% de los pacientes. La mortalidad relacionada con la colitis ulcerosa ha disminuido de manera importante desde la introducción de los corticoides, y los estudios recientes sugieren que las tasas de supervivencia a largo plazo para pacientes con colitis ulcerosa son similares a las de la población general.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn presenta de forma característica remisiones y recaídas. Un paciente con enfermedad de Crohn clínicamente activa tiene una probabilidad del 70 al 80% de padecer la enfermedad activa durante el año siguiente, mientras que el 80% de los pacientes en remisión mantendrán tal estado durante el año siguiente. Durante un período de 4 años, en torno al 25% de los pacientes presentará enfermedad activa de forma persistente después del diagnóstico, el 25% se mantendrá en remisión y un 50% presentará un curso fluctuante, con años de remisión y años de enfermedad clínicamente activa. Aproximadamente un 75-80% de todos los pacientes con enfermedad de Crohn luminal y fistulizante requerirá intervención quirúrgica para su enfermedad y un 50% de ellos requerirá cirugía a los 6 meses del diagnóstico. La tasa de una segunda intervención quirúrgica por enfermedad de Crohn luminal oscila entre un 25 y un 38% en 5 años, y un 40-70% requerirá una nueva intervención en 15 años.

En pacientes con enfermedad de Crohn la tasa de mortalidad es más alta, entre 1,3 y 1,5 veces mayor que la de la población general, independientemente de si presentan afectación de intestino grueso o delgado o de ambos. Esta mortalidad elevada, que es más notable en el primer año después del diagnóstico, suele estar relacionada con complicaciones de la enfermedad de Crohn (p. ej., cáncer colorrectal, shock, depleción de volumen, malnutrición proteico-calórica y anemia). Se desconoce si el uso agresivo de inmunomoduladores y la terapia biológica alteran el curso natural de la enfermedad.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10. CD000544.
A2. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11. CD004118.
A3. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1. CD004115.
A4. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4. CD000545.
A5. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8. CD003459.
A6. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:661-673.
A7. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:590-599.
A8. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383-1395.
A9. Costa J, Magro F, Caldeira D, et al. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2098-2110.
A10. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut.* 2014;63:433-441.
A11. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160:704-711.
A12. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9. CD000478.
A13. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:201-211.
A14. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:96-109.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

142

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y ANATÓMICAS DEL INTESTINO, EL PERITONEO, EL MESENTERIO Y EL EPIPLÓN

JOHN F. KUEMMERLE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES CONGÉNITAS

Divertículo de Meckel

El divertículo de Meckel, la anomalía congénita más frecuente del tubo digestivo, está presente en una cifra del 2 al 3% de las personas y es más habitual entre los hombres.[1] El divertículo de Meckel se produce cuando no se cierra el conducto onfalomesentérico vitelino durante el desarrollo; este conducto comunica el saco vitelino fetal con el primordio intestinal. El divertículo, situado en el borde antimesentérico,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

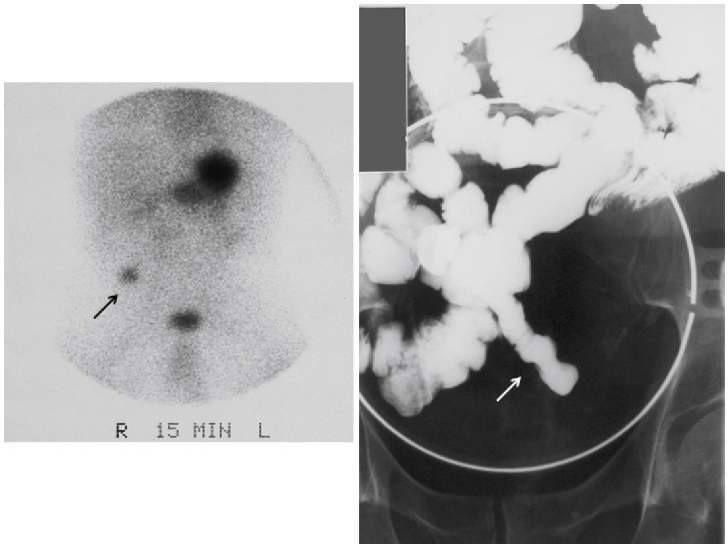

FIGURA 142-1. Divertículo de Meckel. Esta gammagrafía con ^{99m}Tc pertecnetato muestra la captación del radioisótopo por un divertículo de Meckel (*flecha* del panel izquierdo) y por el estómago y la vejiga. El tránsito baritado del mismo paciente también revela el divertículo de Meckel (*flecha* del panel derecho).

suele localizarse en los 100 cm proximales a la válvula ileocecal y, de ordinario, tiene un tamaño de 1 a 10 cm. Casi la mitad de los divertículos de Meckel contienen tejido heterotópico, por lo común gástrico o pancreático.[2] La presencia de tejido heterotópico se correlaciona con la aparición de complicaciones sintomáticas, y el riesgo a lo largo de la vida se aproxima al 6%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las complicaciones del divertículo de Meckel abarcan el sangrado, la obstrucción, la diverticulitis y la perforación. El sangrado puede darse si la mucosa gástrica heterotópica produce ácido, causante de ulceración ileal. La obstrucción se debe a la formación de un vólvulo alrededor del divertículo, a la invaginación del divertículo en el intestino o a la herniación del divertículo y del intestino adyacente. Pueden producirse hernias inguinales, crurales y umbilicales. La inflamación repetida y crónica del cuello diverticular y del íleon circundante también determina una fibrosis y una obstrucción intestinales. Las complicaciones más habituales son el sangrado intestinal en la infancia y la obstrucción en la vida adulta.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del divertículo de Meckel no resulta sencillo. En casos de sangrado se efectúan estudios radioisotópicos con pertecnetato de sodio (^{99m}Tc) porque la mucosa gástrica normal y la heterotópica captan dicho radioisótopo (fig. 142-1). Esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad altas en la infancia, pero los falsos positivos y negativos aumentan en la vida adulta. La enfermedad de Crohn (cap. 141) y otras enfermedades inflamatorias del íleon pueden dar un resultado positivo falso. El tránsito baritado del intestino delgado no ayuda, por regla general, porque el divertículo no se llena del contraste. Con la angiografía se visualiza la arteria vitelina residual proveniente de la arteria mesentérica superior o de una de sus ramas; este vestigio nutre directamente el divertículo o el íleon adyacente. La endoscopia capsular (cap. 134) y la enteroscopia con doble balón del intestino delgado permiten detectar el divertículo de Meckel durante el estudio de un sangrado de origen desconocido.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento del sangrado, la obstrucción o la perforación asociados a un divertículo de Meckel consiste en la resección quirúrgica abierta o laparoscópica del divertículo y, quizá, del íleon adyacente ulcerado y sangrante.[3] La resección quirúrgica de un divertículo de Meckel descubierto de manera casual en el quirófano por otro motivo suscita controversia, dado el riesgo bajo de complicaciones a lo largo de la vida, si bien puede plantearse ante hombres jóvenes, pacientes con grandes divertículos o pacientes con sospecha de tejido heterotópico. El pronóstico, después de la identificación y tratamiento, resulta excelente porque, una vez extraído el divertículo, desaparece el riesgo de complicaciones.

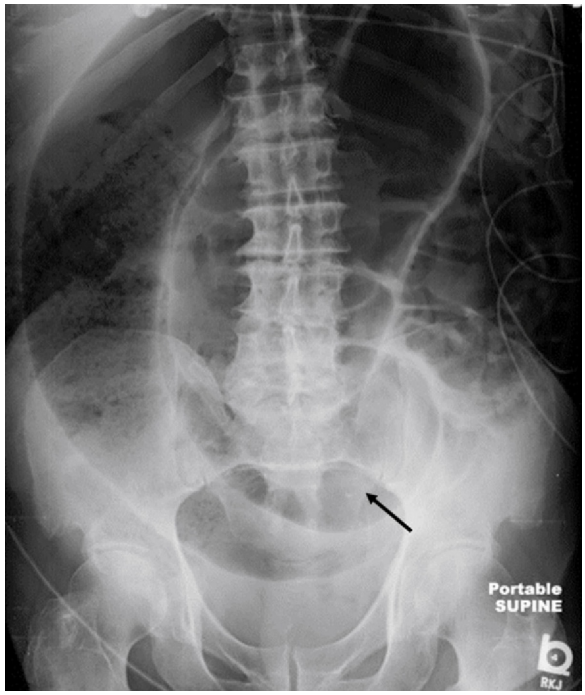

FIGURA 142-2. Vólvulo sigmoideo. El vólvulo se aprecia en la radiografía simple de abdomen *(flecha)*.

Atresia y estenosis intestinales, malrotación, gastrosquisis y onfalocele

Los trastornos congénitos de atresia y estenosis intestinales, malrotación, gastrosquisis y onfalocele suelen manifestarse en las fases iniciales de la vida: lactancia e infancia; en ocasiones, se establece el diagnóstico de estenosis o malrotación de un adulto. Si se exceptúa la estenosis pilórica, estas anomalías comportan una morbimortalidad importante a largo plazo, incluso después de la corrección quirúrgica. Los enfermos con malrotación o gastrosquisis suelen presentar complicaciones de la operación, del tipo de bridas, obstrucción intestinal o hernias de la pared abdominal. Los pacientes con atresia intestinal y el consiguiente síndrome de intestino corto muestran, además, una morbimortalidad significativa relacionada con la insuficiencia intestinal.

TRASTORNOS ESTRUCTURALES ADQUIRIDOS

Vólvulo

El vólvulo intestinal, torsión patológica del intestino alrededor del mesenterio, puede obstruir el intestino proximal. La afectación mesentérica puede ocasionar daño vascular, necrosis intestinal con la consiguiente perforación, y peritonitis. Las regiones más vulnerables al vólvulo son el colon sigmoideo, el ciego y, a veces, el colon transverso; la incidencia anual es de 2 a 6 casos por 100.000 según los cálculos.[4] Las personas mayores, sobre todo si viven en residencias de ancianos, corren más riesgo. El vólvulo del intestino delgado es raro entre los adultos estadounidenses, pero puede obedecer a anomalías previas, como malrotación o bandas congénitas de Ladd.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El vólvulo se presenta con los síntomas y signos de la obstrucción intestinal aguda (cap. 132), incluido un dolor desproporcionado frente a los signos de la exploración física. Suele haber náuseas y vómitos. Otras veces la presentación es más insidiosa o intermitente, con estreñimiento, uso de laxantes y una dilatación ya conocida del colon. Los signos comprenden distensión abdominal, timpanismo durante la percusión, rebote, defensa y rigidez. El dolor progresivo, espontáneo y con la palpación, denota a veces isquemia y perforación del colon.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del vólvulo del colon se realiza mediante una radiografía de abdomen, que revela un colon distendido, desaparición de las haustras y el signo característico del «tubo doblado», con el vértice en el hipocondrio derecho (fig. 142-2). Si hay un vólvulo cecal, se aprecia dilatación del ciego en el hipogastrio o el hipocondrio izquierdo. La radiografía con contraste hidrosoluble permite identificar el punto de obstrucción causado por el vólvulo.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los pacientes con vólvulo del colon precisan dieta absoluta, así como descompresión mediante sonda nasogástrica (NG) y una reposición de volumen con los líquidos necesarios. Si no hay una obstrucción completa ni signos de isquemia o perforación, se puede proceder a una colonoscopia urgente para intentar reducir el vólvulo; en el 75% de los casos se consigue el éxito.[5] La intervención quirúrgica está indicada si el vólvulo afecta al ciego, el colon transverso, el intestino delgado o tras la reducción colonoscópica de un vólvulo sigmoideo, debido al riesgo de recidiva. La tasa de mortalidad del vólvulo sigmoideo alcanza el 9%; la del cecal, el 7%; y la del sigmoideo y cecal combinado o la del colon transverso, el 17%.[6]

Invaginación

La invaginación intestinal se produce cuando se introduce un segmento del intestino dentro del intestino distal adyacente, causando obstrucción e isquemia. La invaginación suele afectar solo al intestino delgado, pero hay casos de invaginación del intestino delgado dentro del colon. Aunque constituye una causa frecuente de obstrucción del intestino delgado en la infancia, sobre todo tras la vacunación frente al rotavirus (cap. 380), se da poco en los adultos y justifica tan solo el 5% de las obstrucciones del intestino delgado. Así como pocas veces se descubre la causa de la invaginación pediátrica, esta se detecta en un 90% de las invaginaciones del adulto.[7] Las causas precipitantes características en los adultos son la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141), las bridas postoperatorias, los divertículos de Meckel, las sondas o tubos de alimentación y los pólipos y tumores del intestino delgado (como leiomiomas, neurofibromas y linfomas).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes acuden con síntomas de obstrucción intestinal parcial, es decir, dolor, náuseas y vómitos, y algunos sufren diarrea con sangrado oculto o franco. El cuadro clínico resulta confuso si el enfermo describe síntomas intermitentes después de un episodio con resolución espontánea. En la exploración se palpa, en ocasiones, una masa. La evacuación de heces en «jalea de grosella» es característica de la invaginación, sobre todo de la infantil.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele establecerse mediante tomografía computarizada (TC), que muestra una lesión característica en forma de diana o salchicha con atenuación alternante, alta y baja, representativa de los segmentos intestinales invaginados. No obstante, dada la presentación confusa de la invaginación del adulto, para un estudio adecuado hay que combinar las radiografías simples con el tránsito y el enema opaco.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las invaginaciones del colon adulto se tratan por vía quirúrgica, dada la alta probabilidad de que la causa sea una neoplasia maligna.[8] La reducción neumática de la invaginación del intestino delgado surte efecto en la infancia y se ha ensayado en los adultos si no existe una lesión causal importante. No obstante, muchos adultos con invaginación del intestino delgado presentan una causa conocida, de modo que el tratamiento consiste, sobre todo, en la intervención quirúrgica con resección intestinal, que no solo resuelve la obstrucción, sino que facilita el diagnóstico de la lesión causal. Si se puede diagnosticar y corregir la causa predisponente, el pronóstico es favorable y las tasas de recidiva resultan bajas. Si no se puede corregir la causa subyacente, por ejemplo ante una neurofibromatosis (cap. 417) o bridas, la invaginación puede recidivar.

Hernias

Desde el punto de vista anatómico, las hernias contienen la víscera herniada, el saco herniario (pared interna de la hernia revestida por peritoneo) y el anillo. La hernia externa se produce cuando la víscera se sale del abdomen y la interna cuando se encuentra en un lugar anómalo dentro de la cavidad abdominal. Las hernias secundarias se producen en lugares previos de incisión o lesión. El 90% de todas las hernias son incisionales, inguinales o umbilicales.[9] Las hernias son frecuentes y afligen al 5% de la población a lo largo de la vida. La incidencia acumulativa de las hernias inguinales alcanza el 43% en los hombres y el 6% en las mujeres a lo largo de la vida.[10] En cambio, las hernias crurales, umbilicales e incisionales son dos veces más comunes en el sexo femenino.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS HERNIAS ESPECÍFICAS

Tto

Las *hernias epigástricas* ocurren en zonas de debilidad congénita de la línea media, entre la apófisis xifoides y el ombligo, a lo largo de la línea alba. Las pequeñas hernias epigástricas pueden resultar asintomáticas o difíciles de reconocer, mientras que las más voluminosas se presentan en forma de nódulos, a veces dolorosos. Puede haber varias hernias. Si la hernia produce síntomas o complicaciones, se repara en el quirófano.

Las *hernias umbilicales* se asocian a obesidad, multiparidad y ascitis. Se presentan como una masa voluminosa palpable en el ombligo. Es frecuente la incarceración del intestino delgado o del epiplón, y en un tercio de las ocasiones se produce una estrangulación. Las hernias umbilicales se reparan en el quirófano cuando producen síntomas o se asocian a complicaciones, pero hay que controlar la ascitis para reparar satisfactoriamente la hernia.

Las *hernias inguinales* producen un bulto en esta región, sobre todo durante las maniobras de Valsalva. Las hernias inguinales directas aparecen en una zona de debilidad de la base del triángulo de Hesselbach, mientras que las indirectas se sitúan lateralmente a este triángulo. Tanto unas como otras se sitúan encima del ligamento inguinal. Las hernias crurales se producen debajo del ligamento inguinal, en el conducto femoral. El dolor suele ser leve; no obstante, un dolor más intenso o cólico hace pensar en una incarceración o estrangulación. Durante la palpación puede detectarse una hernia inguinal que aumenta de tamaño con la bipedestación o tras el aumento de la presión intraabdominal, con una maniobra de Valsalva por ejemplo, si bien la palpación resulta complicada en los pacientes obesos. Si el caso no está claro, se solicita una TC. El diagnóstico diferencial de un bulto inguinal abarca, además, las adenopatías, lipomas u otros tumores, la torsión de un testículo no descendido y los abscesos. Las hernias crurales se reparan después de su diagnóstico inicial, debido al riesgo de estrangulación; por el contrario, si se trata de un hombre con una hernia inguinal mínimamente sintomática, se acepta la actitud expectante.[A1] El tratamiento de la hernia inguinal sintomática es quirúrgico; en la actualidad suelen utilizarse técnicas abiertas con malla o la reparación laparoscópica, que, al parecer, proporciona resultados equivalentes.[A2] La estrangulación solo se puede detectar de manera fiable en el quirófano, por lo que si hay síntomas más graves se precisa una intervención quirúrgica precoz.

Las *hernias pélvicas* se producen a través de un suelo pélvico debilitado y se dan seis veces más en las mujeres, sobre todo con el envejecimiento. La forma más habitual es la hernia a través del agujero obturador; otras variantes, menos habituales, son la hernia a través del agujero ciático o las hernias perineales a través de la musculatura del suelo de la pelvis. La hernia del obturador suele originar una obstrucción intestinal aguda. Puede palparse una masa dolorosa cerca del conducto obturador durante el tacto rectal o vaginal. La mitad de los pacientes refiere dolor en la cara interna del muslo durante la rotación interna de la cadera. El diagnóstico se facilita mediante la TC. El tratamiento es quirúrgico.

Las *hernias incisionales* aparecen después del 1 al 4% de las incisiones de laparotomía. Estas hernias causan molestias abdominales crónicas, sobre todo durante las maniobras que elevan la presión intraabdominal. La reparación se efectúa, de ordinario, con una malla protésica.

Son menos frecuentes las hernias lumbares (que afectan más al sexo masculino, tras operaciones por traumatismos), las hernias de Spigel a través de la línea semilunar de los ancianos y las hernias internas que se producen cuando un órgano intraperitoneal protruye dentro de otro compartimento del abdomen. Algunas hernias aparecen por defectos creados en el quirófano o tras un defecto congénito (p. ej., paraduodenal, pericecal o a través del agujero de Winslow). Hasta el 15% de las hernias internas tiene lugar a través de defectos mesentéricos o epiploicos. La mayoría de los enfermos acude con síntomas intermitentes de dolor y obstrucción o estrangulación intestinales. Los estudios radiológicos proporcionan una ayuda variable. El diagnóstico diferencial ha de incluir el vólvulo, las bridas y los tumores. La cirugía está indicada para reducir la víscera herniada y cerrar cualquier defecto.

INFLAMACIÓN DEL INTESTINO Y DEL COLON

Apendicitis

La apendicitis es la enfermedad intraabdominal más frecuente que requiere cirugía urgente. Su prevalencia a lo largo de la vida llega al 8,7% entre los hombres y al 6,9% entre las mujeres. Las tasas de apendicectomía a lo largo de la vida son más altas: 12% en el sexo masculino y 23% en el femenino, porque a veces cuesta confirmar el diagnóstico por una vía no invasiva y porque, cuando existe una sospecha elevada, se suele operar al enfermo.

Aproximadamente uno de cada tres pacientes sufre una obstrucción luminal del apéndice vermiforme, generalmente por un apendicolito y otras veces por hiperplasia linfática o tumores, incluido el carcinoide (cap. 232). La apendicitis gangrenosa casi siempre se asocia a obstrucción luminal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 142-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA APENDICITIS AGUDA

CAUSAS QUIRÚRGICAS
Obstrucción intestinal
Invaginación
Colecistitis aguda
Adenitis mesentérica (en especial, tras infección por adenovirus; cap. 365)
Diverticulitis de Meckel
Diverticulitis del colon derecho
CAUSAS UROLÓGICAS
Nefrolitiasis derecha
Pielonefritis derecha
CAUSAS GINECOLÓGICAS
Embarazo ectópico o tubárico
Quiste ovárico roto o torsionado
Salpingitis o absceso tuboovárico derechos
CAUSAS MÉDICAS
Enterocolitis por *Yersinia* (cap. 312) o *Campylobacter* (cap. 303)
Ileítis de Crohn
Neumonía
Cetoacidosis diabética
Neuralgia herpética (sobre todo del 10.° y 11.° nervios dorsales)
Porfiria
Colitis tuberculosa

TABLA 142-2 SISTEMA DE PUNTUACIÓN DE LA APENDICITIS AGUDA*

	VARIABLE	VALOR
Síntomas	Migración del dolor a la fosa ilíaca derecha	1
	Anorexia	1
	Náuseas o vómitos	1
Signos	Dolor con la palpación de la fosa ilíaca derecha	2
	Dolor de rebote	1
	Elevación de la temperatura (≥ 37,3 °C)	1
Laboratorio	Leucocitosis (> 10.000 leucocitos/μl)	2
	Desviación a la izquierda (> 75% de neutrófilos)	1
Puntuación total		10

*Una puntuación total de 5 o 6 es compatible con el diagnóstico de una apendicitis aguda. La puntuación de 7 o de 8 indica una probable apendicitis y la puntuación de 9 o 10 indica una muy probable apendicitis aguda.
Adaptado de Alvarado, A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*. 1986;15:557-564.

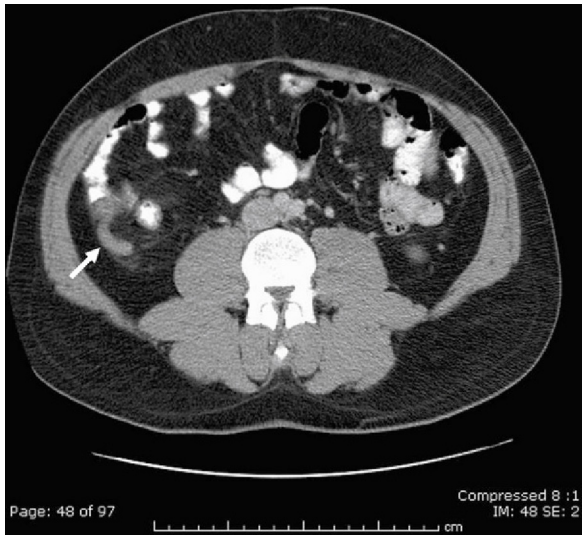

FIGURA 142-3. Apendicitis. La tomografía computarizada muestra un apéndice inflamado, con un diámetro mayor de 1 cm *(flecha)*, compatible con una apendicitis aguda no complicada. (Por cortesía de Charlene Prather, MD.)

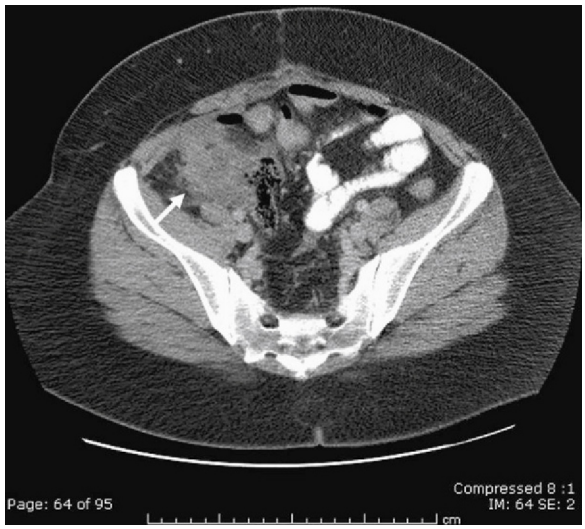

FIGURA 142-4. Apendicitis. La tomografía computarizada revela una apendicitis complicada con perforación y absceso *(flecha)*. (Por cortesía de Charlene Prather, MD.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial de la apendicitis es extenso (tabla 142-1).[11] Las pautas actuales de diagnóstico comprenden una anamnesis característica y signos de dolor abdominal, dolor localizado durante la palpación u otros signos de apendicitis aguda, como incremento del dolor en la fosa ilíaca derecha con la tos, dolor con la flexión y rotación interna de la cadera, dolor con la extensión pasiva de la cadera derecha y acentuación del dolor en la fosa ilíaca derecha durante la palpación de la fosa ilíaca izquierda. Los signos analíticos de inflamación son leucocitosis (más de 10.000 leucocitos/μl y habitualmente menos de 18.000), salvo que haya ocurrido perforación, desviación a la izquierda y marcadores elevados (tabla 142-2) como proteína C reactiva o procalcitonina. No obstante, ninguna de estas pruebas posee la exactitud suficiente para establecer o descartar el diagnóstico de apendicitis.[12] La prueba diagnóstica preferida es la TC multidetector (fig. 142-3), cuya sensibilidad y especificidad alcanzan, como mínimo, el 94%[A3] o incluso más; además, detecta la perforación (fig. 142-4). La ecografía es menos sensible y específica (83 y 93%, respectivamente), pero ayuda si está contraindicada la TC, por ejemplo ante una mujer con embarazo o sospecha de embarazo ectópico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Si se sospecha una apendicitis aguda, debe realizarse una consulta urgente con el cirujano y la apendicectomía. Cada vez se emplea más la apendicectomía laparoscópica, en lugar de la abierta, por sus tasas menores de complicación postoperatoria y la reinstauración más rápida de la alimentación y la actividad habituales.[A4] La administración preoperatoria de antibióticos (p. ej., cefotetán, 2 por vía intravenosa, o cefoxitina, 2 g por vía intravenosa seguida de tres dosis postoperatorias, o de ticarcilina-clavulánico) reduce las complicaciones infecciosas de una apendicitis por otra parte no complicada. La perforación apendicular acrecienta el riesgo de mortalidad desde el 0,0002 hasta el 3% y aumenta la tasa de morbilidad desde el 3 hasta el 47%, por lo que tradicionalmente se admite que una laparotomía negativa constituye un compromiso aceptable si no existe una verdadera apendicitis. La modalidad no quirúrgica, basada en antibióticos para tratar la apendicitis no complicada, reduce la morbilidad quirúrgica de base, a expensas de un riesgo de rotura del 2% y de apendicitis gangrenosa del 1%.[A5] La apendicectomía inmediata ante un apéndice perforado y abscesificado determina resultados parecidos a la estrategia de drenaje percutáneo guiado por ecografía TC, administración intravenosa (i.v.) de antibióticos y apendicectomía laparoscópica unas 10 semanas más tarde.[A6] Ante una perforación, la administración de una dosis diaria de ceftriaxona y metronidazol durante 7-10 días surte el mismo efecto que el tratamiento con tres dosis.[A7]

Más del 15% de los enfermos experimentan complicaciones y el 3% de los pacientes de apendicitis perforada fallecen. La apendicitis no perforada tratada en el quirófano rara vez se complica. El pronóstico de los pacientes apendicectomizados por una posible apendicitis no confirmada depende de la existencia de una enfermedad de base, como la de Crohn (cap. 141) o un carcinoide (cap. 232).

Diverticulitis del colon

Los divertículos del colon son seudodivertículos, desde el punto de vista técnico. Se forman al herniarse la mucosa y submucosa del colon a través de la túnica muscular propia. La diverticulosis origina un espectro de problemas, entre otros, diverticulitis, que consiste en la infección del divertículo, o sangrado diverticular, que se manifiesta

booksmedicos.org

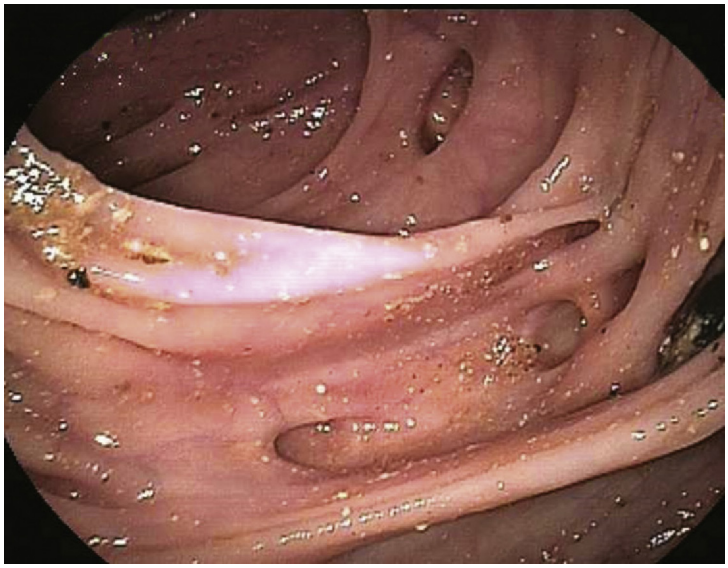

FIGURA 142-5. Diverticulitis sigmoidea. Aspecto colonoscópico de la diverticulosis del sigma.

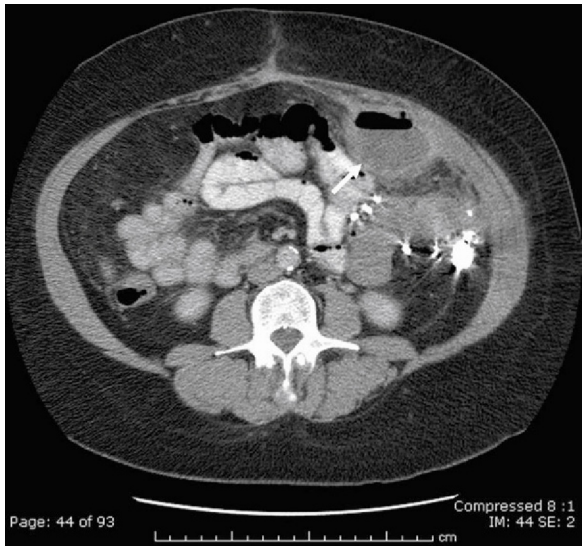

FIGURA 142-6. Diverticulitis. La tomografía computarizada revela una diverticulitis aguda con perforación. Se aprecia un absceso *(flecha)* que se manifiesta por una colección llena de aire. (Por cortesía de Charlene Prather, MD.)

por una hemorragia digestiva baja aguda (cap. 135). La enfermedad diverticular (fig. 142-5 y e-fig. 142-1) aflige al 10% de los adultos de mediana edad y su prevalencia aumenta hasta un 80% en la tercera edad.

Los divertículos del colon se forman en el lugar donde la arteria nutricia, los vasos rectos, penetra la túnica muscular propia. La diverticulosis de la población occidental suele afectar al colon izquierdo y se ha atribuido al bajo contenido de fibra de las dietas occidentales típicas, si bien algunos estudios epidemiológicos recientes cuestionan esta hipótesis. La diverticulosis puede ocurrir en cualquier lugar del colon y, en las poblaciones asiáticas, se da más en el lado derecho.

El riesgo de diverticulitis a lo largo de la vida llega hasta el 25%.[13] Al parecer, la diverticulitis se produce cuando el material impactado en el divertículo comprime la perfusión sanguínea y ocasiona una microperforación. La diverticulitis se puede complicar con una perforación libre, absceso o fístula.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las diverticulosis del colon cursa de forma asintomática. El enfermo con diverticulitis suele acudir con dolor localizado, fiebre y anorexia. El dolor se irradia a la espalda, el flanco o la región suprapúbica. Las náuseas y los vómitos, el estreñimiento o la diarrea y los síntomas urinarios están presentes en grado variable. En la exploración generalmente se aprecia dolor con la palpación de la fosa ilíaca izquierda, a veces con defensa localizada o una masa palpable. Los signos de rebote o peritoneales obligan a sospechar una perforación libre. El sangrado diverticular visible se produce pocas veces en el seno de una diverticulitis aguda. Hay leucocitosis. Si el divertículo con inflamación aguda se encuentra adyacente a la vejiga, puede aparecer piuria estéril.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la diverticulitis aguda se confirma, en el contexto pertinente, por la leucocitosis y la presencia de divertículos en el colon en la ecografía o TC con inflamación localizada de la pared del colon y de la grasa pericólica en el lugar de la diverticulitis aguda. La TC también permite detectar la perforación libre, un absceso o la fístula (fig. 142-6). Dado el mayor riesgo de perforación, están contraindicadas las pruebas invasivas, como el enema opaco o la colonoscopia, si se baraja el diagnóstico de una diverticulitis aguda. El diagnóstico diferencial de la diverticulitis aguda comprende la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141), la gastroenteritis, la apendicitis y el cáncer de colon (cap. 193) con perforación.

TRATAMIENTO

Tto

La diverticulitis aguda no complicada se puede tratar con antibióticos. Un ciclo de antibioterapia oral de 7 a 10 días de duración (p. ej., ciprofloxacino, 750 mg dos veces al día, y metronidazol, 500 mg cuatro veces al día), posiblemente después de la administración de una dosis i.v. única de antibióticos, surte el mismo efecto y resulta tan seguro como el ingreso hospitalario para la antibioterapia i.v.[A8] Los pacientes que toleran una dieta líquida pueden recibir tratamiento ambulatorio, incrementando gradualmente la dieta. Aquellos que no toleran ningún alimento han de ingresar en el hospital para la administración i.v. de líquidos y antibióticos (p. ej., levofloxacino, 750 mg al día, y metronidazol, 500 mg cada 6 h, o piperacilina-tazobactam, 3,375 g cada 6 h).

Los riesgos asociados a un episodio de diverticulitis no complicada son bajos y la tasa de mortalidad es inferior al 1%, pero la diverticulitis complicada, definida como la asociada a abscesos, fístulas, perforación libre u obstrucción, comporta una morbilidad mayor del paciente ingresado (hasta el 25%) y una mortalidad de hasta el 5%. Es más, estos riesgos aumentan con el segundo episodio de diverticulitis complicada. Lo habitual, si un paciente sufre de dos a tres episodios de diverticulitis complicada, o incluso solo uno si es joven, es recomendar la colectomía segmentaria programada. No obstante, la evidencia reciente revela que el riesgo de diverticulitis complicada tras la convalecencia de una diverticulitis no complicada solo llega al 5% y es menor, no mayor, tras los episodios sucesivos de diverticulitis no complicada. En consecuencia, la cirugía profiláctica no está indicada ante una diverticulitis no complicada que pueda tratarse de forma conservadora.[14] Los enfermos con diverticulitis y absceso requieren un drenaje percutáneo guiado por TC y la posterior cirugía, habitualmente laparoscópica, diferida a las 6 semanas. La diverticulitis aguda se puede complicar por colitis o estenosis tardías. Cerca del 40% de los casos de diverticulitis complicada experimenta una morbilidad importante; la tasa de mortalidad roza el 6%, pero solo llega al 2% si no hay perforación. No hay pruebas convincentes de que una dieta rica en fibra prevenga la enfermedad diverticular recidivante[15] ni de que deban recomendarse o evitarse los frutos secos u otros alimentos.

Otros trastornos inflamatorios intestinales

ÚLCERAS DEL INTESTINO DELGADO

La mayoría de las úlceras idiopáticas primarias se localizan en la porción central o distal del íleon y son de carácter solitario o múltiple. Se precisa una anamnesis cuidadosa para descartar otras causas precipitantes de úlceras en el intestino delgado, que incluye la exposición a medicamentos y otras enfermedades generales (tabla 142-3). Estas úlceras se diferencian, mediante examen anatomopatológico, de la enfermedad de Crohn o de la yeyunoileítis ulcerosa crónica, por la ausencia de granulomas. Los estudios con contraste baritado, incluida la enteroclisis, permiten diagnosticar el trastorno, y la enterografía por TC o resonancia magnética también ayudan. Si no hay obstrucción intestinal, la prueba de elección suele ser una endoscopia capsular. El tratamiento con antiinflamatorios o inmunodepresores no ha surtido efecto. El tratamiento suele dirigirse a las complicaciones, como la perforación y obstrucción, y se basa en la resección quirúrgica segmentaria. Sin embargo, el riesgo de recidiva ulcerosa es alto.

Las ulceraciones yatrógenas son frecuentes y se producen por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), preparaciones de cloruro potásico, medicación vasoactiva, antimetabolitos y cocaína. La endoscopia capsular inalámbrica facilita el diagnóstico (fig. 142-7). La lesión por los AINE se parece a la enfermedad de Crohn: daño transmural y riesgo de aparición de estenosis. El tratamiento persigue evitar el agente nocivo, en la medida de lo posible. A diferencia de la ulceración gástrica, los datos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

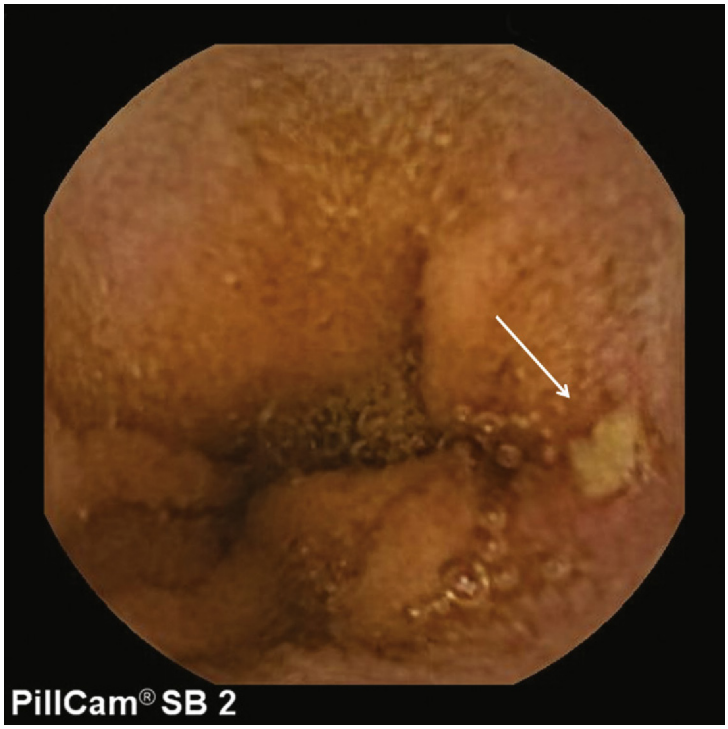

FIGURA 142-7. Enteropatía inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Aspecto de una úlcera yeyunal *(flecha)* causada por la toma de AINE en la endoscopia capsular inalámbrica.

TABLA 142-3 CAUSAS DE ÚLCERAS EN EL INTESTINO DELGADO

CATEGORÍA	CAUSAS
Ácido	Divertículo de Meckel, síndrome de Zollinger-Ellison
Inducida por medicamentos	Cloruro de potasio, AINE, antimetabolitos
Idiopática	Úlcera primaria, enfermedad de Behçet
Infecciosa	Tuberculosis, fiebre tifoidea, infección por *Yersinia,* sobreinfección por *Strongyloides*
Inflamatoria	Enfermedad de Crohn, LES, yeyunoileítis crónica
Metabólica	Uremia
Neoplásica	Histiocitosis maligna, linfoma, adenocarcinoma
Radiación	Enteritis por radiación
Vascular	Insuficiencia vascular mesentérica, vasculitis, arteritis

AINE = antiinflamatorio no esteroideo; LES = lupus eritematoso sistémico.

sobre si el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones mitiga o exacerba el trastorno son contradictorios.[16]

Diversos trastornos generales también se manifiestan por ulceraciones del intestino delgado. Los pacientes con enfermedad de Crohn (cap. 141) pueden sufrir úlceras en cualquier tramo del tubo digestivo. El lupus eritematoso sistémico (cap. 266), la artritis reumatoide (cap. 264), la esclerodermia (cap. 267), la panarteritis nudosa (cap. 270) y la púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 270) también producen úlceras en el intestino delgado que se atribuyen a la microtrombosis o vasculitis. La vasculitis mesentérica se manifiesta por náuseas, vómitos, fiebre y hemorragia digestiva.

La enfermedad de Behçet (cap. 270) es un proceso generalizado que ocasiona úlceras intestinales, habitualmente en la región ileocecal, en menos del 1% de los casos. Los síntomas se parecen a los de la enfermedad de Crohn, pero, en el análisis anatomopatológico, las úlceras de la enfermedad de Behçet son profundas y no presentan inflamación circundante ni granulomas. El tratamiento óptimo de esta enfermedad aún se desconoce. Los pacientes suelen recibir tratamiento inmunomodulador (cap. 270), mientras que la cirugía se reserva para las complicaciones relacionadas con la úlcera.

La *sarcoidosis* (cap. 95) pocas veces afecta al intestino. Su presentación se asemeja a la de la enfermedad de Crohn, con úlceras en el intestino delgado y grueso y granulomas no caseosos. Los enfermos acuden, por lo común, con náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y enteropatía con pérdida de proteínas. El tratamiento se dirige al control de la enfermedad generalizada.

Mycobacterium tuberculosis (cap. 324) suele afectar al íleon distal y al ciego. La evolución oscilante remeda los síntomas y la localización de una enfermedad de Crohn. El diagnóstico se sospecha por los antecedentes de exposición, sobre todo en las regiones endémicas, y se confirma mediante colonoscopia más biopsia, tinciones y cultivo. El tratamiento es el mismo que el de la tuberculosis diseminada (cap. 324).

La infección por *Histoplasma capsulatum* (cap. 332) se manifiesta por ulceraciones y masas polipoideas, que simulan tumores, en general en casos de inmunodepresión. Los pacientes acuden con diarrea, sangrado y obstrucción. En la biopsia se aprecian granulomas que deben diferenciarse de los de la enfermedad de Crohn, la tuberculosis y la sarcoidosis. El tratamiento se basa en el control de la infección generalizada.

La *enterocolitis* o tiflitis *neutropénica* (e-fig. 142-2) es una inflamación del intestino (o del colon), habitualmente en la fase de neutropenia, que ocurre de 10 a 14 días después de una quimioterapia de inducción con dosis altas.[17] Se caracteriza por dolor en la fosa ilíaca derecha, distensión y diarrea, a veces hemorrágica. Se trata de signos inespecíficos, parecidos a los de la colitis asociada a *Clostridium difficile* (cap. 296), la colitis isquémica (cap. 143) o la seudoobstrucción (cap. 136). El diagnóstico se basa en los signos característicos de la TC: engrosamiento de la pared intestinal; distensión del intestino, sobre todo del ciego; y alteraciones inflamatorias asociadas. El tratamiento es conservador, mediante reposo intestinal y descompresión, si hay dilatación, así como antibióticos de amplio espectro. Muchas veces se emplean factores estimulantes de los leucocitos para revertir la neutropenia (cap. 167). El tratamiento de la hemorragia es de soporte, con transfusiones y corrección de cualquier coagulopatía. La cirugía está indicada si hay una hemorragia incoercible o perforación. Los síntomas remiten enseguida cuando desaparece la neutropenia.

ANGIOEDEMA VISCERAL

El angioedema visceral puede ser idiopático o bien una complicación de la carencia hereditaria o adquirida del inhibidor de la C1 esterasa (cap. 252), la hipocomplementemia, ciertos medicamentos (en particular, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) o alimentos. Los enfermos con angioedema gastrointestinal suelen presentar dolor y distensión del abdomen, náuseas, vómitos y diarrea. Algunos también muestran signos de edema en las mucosas, habones, sibilancias o disnea. Asimismo, en algunos casos, se aprecian en la TC asas de intestino delgado engrosadas y llenas de líquido, así como ascitis. Los síntomas se producen, de ordinario, de forma intermitente y persisten durante 1 a 3 días para recidivar, a veces, con periodicidad. El diagnóstico se establece por la retirada del medicamento o alimento responsables, los valores reducidos de C4 en el suero, la cantidad baja de C1 esterasa o la disminución de su actividad funcional. La carencia del inhibidor de la C1 esterasa se trata satisfactoriamente con inhibidores de C1 (cap. 252).

ENTERITIS POR RADIACIÓN

El intestino delgado o grueso puede sufrir lesión por radiación (caps. 20 y 140) tras el tratamiento de tumores ginecológicos, urológicos, rectales o retroperitoneales. La lesión aguda, que ocurre en el transcurso del tratamiento, se acompaña de náuseas, diarrea y molestia abdominal o rectal. El riesgo depende de la dosis de radiación. La lesión crónica suele aparecer entre 6 meses y 2 años después del tratamiento y se manifiesta por obstrucción intestinal progresiva secundaria a la inflamación y fibrosis continuadas.[18] Los enfermos con proctitis por radiación acuden por dolor y sangrado rectales y, en ocasiones, diarrea.

La lesión por radiación aguda suele limitarse espontáneamente a la fase de tratamiento, si bien evoluciona hacia la lesión crónica del intestino delgado en un 5% de los casos y hasta un 15% de los enfermos experimentan proctitis por radiación crónica. En los estudios baritados o TC se aprecia la enteritis por radiación y las estenosis. En la endoscopia se ve el patrón característico de neovascularización telangiectásica en la proctitis por radiación.

De la tercera parte a la mitad de los casos sufre sangrado, que puede ser leve e intermitente o más cuantioso. Las probabilidades de remisión del paciente que no precisa transfusión llegan al 70%, pero se reducen hasta el 20% entre aquellos con enteritis por radiación crónica que requieren alguna transfusión; estos últimos presentan una tasa elevada de morbilidad e incluso de mortalidad. Entre las opciones menos cruentas de tratamiento se encuentran los enemas de sucralfato. La coagulación endoscópica con plasma de argón proporciona beneficio, según sugieren varios estudios con pequeños tamaños muestrales.

El enfoque algorítmico, que resalta, como ya se señaló con anterioridad, ciertas medidas específicas frente a cada síntoma concreto, mejora la evolución si se compara con la asistencia clínica habitual.[A9] La cirugía, necesaria hasta en un tercio de los casos de estenosis o sangrado, comporta una tasa elevada de complicaciones y debe evitarse en la medida de lo posible.[19]

booksmedicos.org

ENFERMEDADES PERITONEALES

Peritonitis

La peritonitis, una inflamación local o generalizada del peritoneo visceral y parietal, puede ser primaria o secundaria. La peritonitis primaria del adulto es la infección espontánea del líquido ascítico de un enfermo con cirrosis (cap. 153), sin que exista un foco intraabdominal claro. El empleo de tratamiento supresor de la secreción ácida gástrica triplica, al parecer, el riesgo de la peritonitis bacteriana espontánea entre los cirróticos ingresados.

La peritonitis secundaria surge cuando la enfermedad o la lesión del intestino determina una contaminación bacteriana tras una perforación visceral (p. ej., enfermedad ulcerosa péptica, apendicitis, diverticulitis, traumatismo penetrante o causada por un procedimiento diagnóstico), daño yatrógeno (p. ej., diálisis peritoneal [cap. 131] o contaminación quirúrgica), enfermedades granulomatosas (p. ej., tuberculosis o infecciones fúngicas) o exposiciones no sépticas a sustancias químicamente irritantes (p. ej., bilis u orina no infectadas o bario usado como contraste).[20]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El dolor abdominal es el signo patognomónico de la peritonitis; su inicio puede ser repentino si ocurre una perforación visceral o más insidioso si la causa es granulomatosa o química. Los enfermos con peritonitis suelen permanecer en decúbito supino con las rodillas flexionadas y una respiración superficial. En la exploración del abdomen se observa distensión y dolor con la palpación, defensa localizada o generalizada y rigidez. Los síntomas asociados comprenden fiebre, náuseas, vómitos y leucocitosis con desviación a la izquierda. En algunos casos de peritonitis bacteriana aparece un shock séptico rápido (cap. 108).

La peritonitis granulomatosa tiene una presentación más larvada, y el 70% de los enfermos presentan síntomas durante 4 meses antes del diagnóstico. Los síntomas generales consisten en fiebre, malestar, anorexia y pérdida de peso. Hay dolor difuso durante la palpación del abdomen. No siempre existe leucocitosis.

Los pacientes con peritonitis tuberculosa suelen tener un resultado positivo de la prueba cutánea de tuberculina o infiltrados en la radiografía de tórax. El líquido peritoneal contiene, de ordinario, muchas proteínas (> 3 g/dl), poca glucosa (< 30 mg/dl) y más leucocitos de lo habitual (> 250 células/μl); las tinciones y cultivos del líquido no ayudan, pero las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa pueden proporcionar el diagnóstico. El aspecto laparoscópico de la peritonitis tuberculosa es característico: masas fibrosas en el peritoneo parietal y granulomas.

La radiografía simple de abdomen revela signos de íleo paralítico, y el aire libre debajo del diafragma en las proyecciones en bipedestación confirma la perforación visceral. La TC posee más sensibilidad, entre el 70 y el 100%, que la radiografía simple a la hora de detectar el aire libre y, además, indica a veces la causa (fig. 142-8).

La apendicitis y la perforación de la úlcera duodenal (cap. 139) son causas frecuentes entre los pacientes jóvenes, mientras que, entre los de mayor edad, los divertículos y el cáncer (cap. 193) resultan más habituales. El embarazo tubárico y un absceso tuboovárico roto son consideraciones obligadas ante una mujer joven (caps. 285 y 299). La peritonitis secundaria suele obedecer a una flora bacteriana mixta: *Escherichia coli, Streptococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella mirabilis, Bacteroides fragilis, Clostridium* spp. y estreptococos anaerobios.

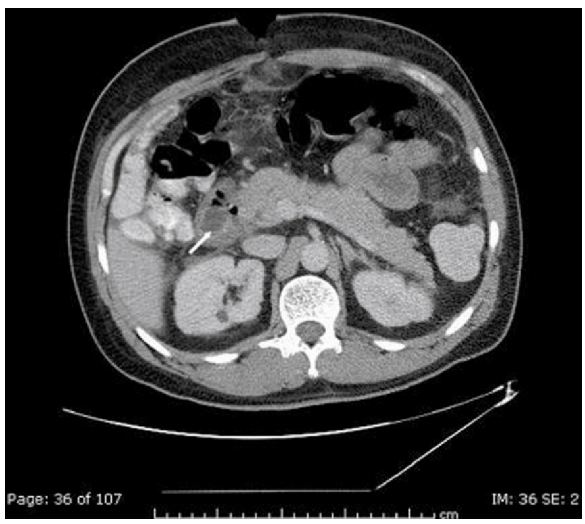

FIGURA 142-8. Peritonitis. Esta tomografía computarizada de un paciente con peritonitis revela engrosamiento de la pared duodenal o perforación de una úlcera duodenal detectada en la exploración quirúrgica. (Por cortesía de Charlene Prather, MD.)

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de la peritonitis supurativa aguda se basa en la reposición inmediata y adecuada de líquidos por vía i.v. y la administración i.v. de antibióticos de amplio espectro. Entre estos se encuentran: piperacilina-tazobactam, 3,375 g cada 6 h; ampicilina-sulbactam, 3 g cada 6 h; ciprofloxacino, 400 mg cada 12 h, con metronidazol, 1 g cada 12 h; levofloxacino, 750 mg cada 24 h; cefepima, 2 g cada 12 h, con metronidazol, 1 g cada 12 h; o imipenem-cilastatina sódica, 500 mg cada 6 h. El diagnóstico precoz y la intervención quirúrgica resultan esenciales ante una peritonitis aguda por perforación visceral. El pilar del tratamiento de la peritonitis tuberculosa es un régimen con varios medicamentos durante 6 meses como mínimo (cap. 324).

La peritonitis química aséptica se puede complicar con una infección bacteriana secundaria. Su tratamiento se parece al de la peritonitis supurativa aguda y hay que intervenir para controlar el foco de contaminación peritoneal.

El pronóstico de la peritonitis depende de su causa y de la rapidez del tratamiento. La tasa de mortalidad es baja, hasta del 15%, si el paciente presenta una causa susceptible de corrección, como un apéndice perforado y no ha experimentado fracaso multiorgánico antes del tratamiento, pero se eleva hasta el 50% en la peritonitis infecciosa postoperatoria.

PERITONITIS COMO COMPLICACIÓN DE LA DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA CRÓNICA

La complicación más frecuente de la diálisis peritoneal ambulatoria crónica es la peritonitis infecciosa por contaminación bacteriana (cap. 131), que suele deberse a una mala técnica.[21] A diferencia de la peritonitis supurativa aguda polimicrobiana, la que complica este tipo de diálisis suele ser monomicrobiana, por cocos grampositivos en la mayoría de los casos y por especies gramnegativas en el resto. Es rara la peritonitis fúngica. Sus síntomas parecen más leves que los de otros tipos de peritonitis y muchos pacientes acuden con un dolor abdominal difuso, febrícula y leucocitosis. El líquido de intercambio suele estar turbio y a veces constituye el único signo de la infección. El diagnóstico se basa en estos signos físicos, una solución de diálisis turbia con menos de 100 leucocitos/μl y el cultivo positivo de la solución que revela el microorganismo en cuestión. El tratamiento se realiza con antibióticos por vía intraperitoneal. Hay que retirar el catéter de diálisis si no se observa una respuesta adecuada al tratamiento, existe una peritonitis fúngica o tuberculosa o se produce una infección concomitante de la piel.

BRIDAS

Las bridas peritoneales, la causa más habitual de obstrucción intestinal,[22] pueden producirse en cualquier momento después de una laparotomía. Los pacientes con infección intraabdominal, isquemia y peritonitis corren más riesgo. Se caracteriza por una obstrucción intestinal completa o incompleta, que suele manifestarse por cólico abdominal, náuseas y vómitos (incluidos vómitos fecaloides), distensión abdominal y ausencia de emisión de ventosidades o heces. La obstrucción se diagnostica en la radiografía simple o en la TC por la presencia de dilatación intestinal y niveles hidroaéreos con el intestino distal a la obstrucción descomprimido (fig. 142-9). El tratamiento de las obstrucciones intestinales pasa por la descomprensión con una sonda nasogástrica y la reposición de líquidos. El tratamiento conservador se puede intentar ante una obstrucción intestinal parcial o si el paciente ha sufrido numerosas laparotomías previas, lo cual complica la exploración quirúrgica. No obstante, se precisa una laparotomía urgente para liberar las bridas antes de que ocurra una isquemia intestinal. Ante un paciente con dolor abdominal crónico se evitará la exploración quirúrgica para liberar bridas si no existen signos claros de obstrucción por esta causa. Un enfermo con bridas postoperatorias puede acabar con una obstrucción intestinal y sufrir bridas recurrentes a pesar de la liberación quirúrgica. Según indican los datos, las barreras adhesivas de celulosa oxidada y regenerada y de hialuronato- carboximetilcelulosa reducen de manera segura las secuelas clínicas de las bridas.[A10]

CARCINOMATOSIS PERITONEAL Y ASCITIS MALIGNA

La carcinomatosis peritoneal surge cuando una neoplasia maligna se extiende por la cavidad peritoneal y acaba envolviendo las vísceras. La causa puede ser un tumor primario de la cavidad peritoneal (p. ej., mesotelioma y sarcoma), la diseminación de una neoplasia maligna intraabdominal (p. ej., tumores del estómago, colon, páncreas, ovario o sistema neuroendocrino), linfomas, propagación metastásica de enferme-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

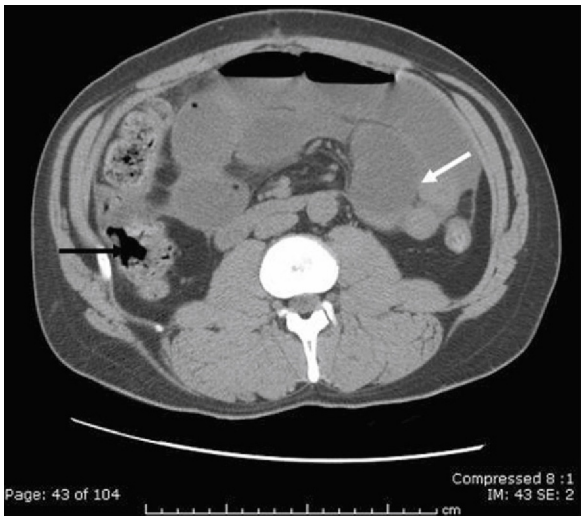

FIGURA 142-9. Obstrucción del intestino delgado. En esta tomografía computarizada se aprecia la dilatación del intestino delgado lleno de líquido *(flecha blanca)* y un colon no dilatado *(flecha negra)* de un enfermo con obstrucciones del intestino delgado por bridas en la parte central del íleon, descubiertas durante la exploración quirúrgica. (Por cortesía de Charlene Prather, MD.)



FIGURA 142-10. Ascitis maligna. Esta tomografía computarizada revela ascitis *(flecha grande)* en un paciente con cáncer gástrico *(flecha pequeña)*. (Por cortesía de Charlene Prather, MD.)

dades malignas extraabdominales (p. ej., tumores de mama, pulmón o melanoma) y seudomixoma peritoneal (un trastorno raro con implantes peritoneales gelatinosos provenientes de neoplasias mucinosas del apéndice o del ovario).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación de la carcinomatosis peritoneal es inespecífica: dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, malestar general y pérdida de peso. La ascitis es el signo más frecuente. La ascitis maligna ocurre poco y da cuenta de menos del 10% de las ascitis.

La ecografía permite documentar la ascitis, pero para identificar la carcinomatosis y el origen de la causa se prefiere la TC (fig. 142-10). Puede efectuarse una paracentesis diagnóstica para el recuento de células (con fórmula), cultivo y estudio citológico. Un gradiente entre la albúmina sérica en el líquido ascítico inferior a 1,1 mg/dl denota una ascitis maligna, aunque el diagnóstico diferencial incluya además la ascitis pancreática (cap. 144), el síndrome nefrótico (cap. 121) y la tuberculosis peritoneal. La laparoscopia permite visualizar el implante tumoral característico adosado al peritoneo. La biopsia y las tinciones pertinentes revelan la presencia de mesotelioma (caps. 99 y 191): se detecta ácido hialurónico en la tinción con azul alcián de una muestra con una tinción negativa del antígeno carcinoembrionario y sin mucina en la tinción con ácido peryódico de Schiff. En cambio, los carcinomas no contienen ácido hialurónico, sino mucina, y muestran una tinción positiva para el antígeno carcinoembrionario.

TABLA 142-4 ENFERMEDADES MESENTÉRICAS

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PRIMARIA
Paniculitis
Mesenteritis retráctil
QUISTES
Congénitos
Traumáticos
Neoplásicos
Infecciosos
TUMORES
Tumores benignos
Lipoma
Leiomioma
Hemangioma
Tumores malignos
Liposarcoma
Leiomiosarcoma
Rabdomiosarcoma
Metástasis
Fibromatosis mesentérica

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento suele ser paliativo debido a la presentación tardía de la enfermedad. La ascitis maligna responde mal a los tratamientos diuréticos y a veces se requiere una paracentesis terapéutica repetida. Según indican los datos recientes, la cirugía citorreductora y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica aportan cierto beneficio.[23]

ENFERMEDADES DEL MESENTERIO Y EPIPLÓN

El diagnóstico diferencial de las enfermedades mesentéricas y epiploicas abarca una serie de enfermedades raras, entre otras, inflamaciones, quistes y tumores benignos o malignos (tabla 142-4).

La *paniculitis mesentérica* se produce a edades medianas o avanzadas y posee una ligera predilección masculina. Los síntomas suelen consistir en dolor abdominal inespecífico, pérdida de peso, náuseas, vómitos y febrícula, aunque algunos pacientes acuden con abdomen agudo. En la mayoría de los casos se advierte una masa palpable. El diagnóstico se puede confirmar en la TC. Hay que biopsiar la lesión para descartar una causa maligna, pero, en general, no es posible la resección completa. Se ha descrito una mejoría significativa de los síntomas de este proceso, de ordinario autolimitado, con la progesterona, los corticoides, la azatioprina o la ciclofosfamida, pero no hay evidencia para recomendar su uso generalizado.

Los *quistes y tumores sólidos mesentéricos y epiploicos* son trastornos raros. La presentación se caracteriza por una constelación sintomática inespecífica. Se diagnostican por TC. La resección quirúrgica proporciona el diagnóstico definitivo e indica si existe un trastorno benigno o maligno.

La *fibromatosis mesentérica* (tumores desmoides) es un trastorno no inflamatorio raro que puede asociarse a adenomatosis familiar del colon (cap. 193) y síndrome de Gardner (cap. 193). Los tumores fibromatosos tienen alta agresividad local y se manifiestan como masas intraabdominales estables o de crecimiento rápido. Se advierte una tasa alta de recidiva tras la resección quirúrgica incompleta, en caso de enfermedad multicéntrica o cuando las precipita el propio traumatismo quirúrgico.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Fitzgibbons Jr RJ, Giobbie-Hurder A, Gibbs JO, et al. Watchful waiting vs repair of inguinal hernia in minimally symptomatic men: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;295:285-292.

A2. Karthikesalingam A, Markar SR, Holt PJ, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic with open mesh repair of recurrent inguinal hernia. *Br J Surg*. 2010;97:4-11.

A3. Kim K, Kim YH, Kim SY, et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med*. 2012;366:1596-1605.

A4. Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, et al. Meta-analysis of the results of randomized controlled trials that compared laparoscopic and open surgery for acute appendicitis. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:1929-1939.

A5. Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendicectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:e2156.

A6. St Peter SD, Aguayo P, Fraser JD, et al. Initial laparoscopic appendectomy versus initial nonoperative management and interval appendectomy for perforated appendicitis with abscess: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2010;45:236-240.

booksmedicos.org

A7. St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, et al. Single daily dosing ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2008;43:981-985.
A8. Biondo S, Golda T, Kreisler E, et al. Outpatient versus hospitalization management for uncomplicated diverticulitis: a prospective, multicenter randomized clinical trial (DIVER Trial). *Ann Surg.* 2014;259:38-44.
A9. Andreyev HJ, Benton BE, Lalji A, et al. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:2084-2092.
A10. ten Broek RP, Stommel MW, Strik C, et al. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014;383:48-59.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

TABLA 143-1 FACTORES PREDISPONENTES A ISQUEMIA MESENTÉRICA SECUNDARIA

Adherencias
Herniación
Vólvulo
Invaginación
Fibrosis mesentérica
Fibrosis retroperitoneal
Síndrome carcinoide
Neoplasia maligna (peritoneal, mesentérica, colónica)
Neurofibromatosis
Amiloidosis
Traumatismos

143

ENFERMEDADES VASCULARES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

STEPHEN CRANE HAUSER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ISQUEMIA INTESTINAL

La isquemia intestinal puede ser consecuencia de diversas afecciones que reducen el flujo sanguíneo en el intestino. Tanto la reducción del aporte arterial que afluye al intestino como el compromiso de la circulación venosa desde el mismo dan lugar a isquemia intestinal o mesentérica. Varias alteraciones, tales como adherencias o neoplasias malignas (cap. 193), pueden predisponer a la isquemia mesentérica, reduciendo de forma secundaria el flujo sanguíneo mediante la compresión extrínseca de unas arterias o venas intestinales por lo demás normales (tabla 143-1). Estos trastornos y las varices esofágicas se analizan en otras partes de esta obra (caps. 135 y 153).

EPIDEMIOLOGÍA

La isquemia intestinal es responsable de aproximadamente 1 de cada 1.000 ingresos hospitalarios. Al considerar su diagnóstico, es importante distinguir la isquemia mesentérica *primaria* (oclusiva o no oclusiva) de la *secundaria* (extrínseca al vaso sanguíneo), las manifestaciones *agudas* de las *crónicas,* la isquemia *arterial* de la *venosa* y la del *intestino delgado* de la de *colon*. Entre los factores de riesgo de isquemia intestinal se cuentan la edad avanzada (para todas las alteraciones analizadas), las afecciones que predisponen a la embolia arterial (p. ej., arritmias cardíacas, cardioversión, insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, discinesia, cardiopatía valvular, infarto de miocardio reciente, cateterismo cardíaco, trombo intracardíaco o embolia por colesterol), la oclusión de las arterias (p. ej., ateroesclerosis, displasia fibromuscular, aneurisma aórtico abdominal, traumatismo, vasculitis), los estados de flujo bajo (sepsis, gasto cardíaco reducido, fármacos vasoconstrictores) y las trombosis patológicas (sobre todo venosas, estados hipercoagulables o de hiperviscosidad, hipertensión portal, traumatismos, neoplasias malignas, inflamación).

BIOPATOLOGÍA

Las enfermedades arteriales o venosas del esófago, el estómago, el duodeno y el recto son muy poco habituales, debido a razones de tipo anatómico. El esófago recibe su aporte sanguíneo principal a través de numerosos vasos procedentes de la aorta, la arteria intercostal derecha, las arterias bronquiales, la arteria tiroidea inferior, la arteria gástrica izquierda, la arteria gástrica corta y la arteria frénica izquierda. De forma similar, el estómago, el duodeno y el recto presentan numerosas aferencias arteriales, con un alto grado de colateralización. Los pacientes que han sido sometidos a resección quirúrgica amplia del esófago, el estómago o el duodeno presentan un riesgo aumentado de isquemia. Los trastornos vasculíticos, que pueden afectar a arterias o venas grandes y pequeñas, afectan al esófago, el estómago, el duodeno y el recto.

El riego sanguíneo arterial de los intestinos delgado y grueso procede de la *arteria celíaca,* de la *arteria mesentérica superior* (AMS) y de la *arteria mesentérica inferior* (AMI). Los vasos colaterales, que varían de persona a persona, pueden incluir los meandros de la arteria mesentérica o arco de Riolano, en la base del mesenterio (que conecta la AMS y la AMI), la arteria marginal de Drummond a lo largo del borde mesentérico (que conecta la AMS y la AMI), la arcada pancreatoduodenal (que conecta la arteria celíaca y la AMS), el arco de Barkow (que conecta la arteria celíaca y la AMS) y el arco de Buhler (que conecta la arteria celíaca y la AMS). Estas ramas colaterales pueden agrandarse rápidamente en respuesta a una isquemia mesentérica localizada. Durante los estados de flujo arterial bajo, como los que se dan en pacientes con presión arterial sistémica baja, es más probable que se vean afectadas zonas «de penumbra», como el ángulo esplénico, alejadas del flujo arterial. Por el contrario, cuando un vaso principal, como la AMI, queda súbitamente ocluido, es menos probable que se afecte el ángulo esplénico, debido a las ramas colaterales que proceden de la circulación de la AMS.

El flujo sanguíneo intestinal, responsable de aproximadamente un 10% del gasto cardíaco, aumenta hasta alcanzar un 25% de dicho gasto tras la ingestión de una comida. Ese flujo es regulado por el sistema nervioso simpático y por diversos factores humorales sistémicos (angiotensina II, vasopresina) y locales (prostaglandinas, leucotrienos).

La isquemia mesentérica a menudo es consecuencia de una disminución del flujo sanguíneo *arterial,* que puede ser *oclusiva* (embolia y trombo arteriales o vasculitis) o *no oclusiva* (estados de bajo gasto). La obstrucción *venosa* también da lugar a isquemia mesentérica.

Cualquiera que sea la causa de dicha isquemia, el intestino es capaz de adaptarse a una reducción del 75% del flujo sanguíneo normal durante un período de hasta 12 h. El aumento del flujo a través de los vasos colaterales disponibles y otros nuevos y el aumento de la extracción de oxígeno ayudan a compensar la situación. No obstante, con una reducción más prolongada y grave del flujo de sangre, con frecuencia se desarrolla vasoconstricción arterial mesentérica generalizada, que puede ser irreversible, incluso si se corrige la enfermedad subyacente original (p. ej., atenuación de la obstrucción arterial focal o resolución de un estado de flujo bajo). La hipoxia y la lesión de reperfusión por acción de radicales oxígeno, la reducción de la síntesis endotelial de ácido nítrico y la potenciación de la respuesta inflamatoria celular pueden dar lugar a lesiones microvasculares y de órgano terminal. La lesión de órgano terminal es principalmente mucosa, aunque a veces evoluciona rápidamente a necrosis transmural (gangrena). Algunos segmentos isquémicos del intestino pueden sanar con fibrosis (estenosis).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En una evaluación inicial, los síntomas de la isquemia del intestino delgado pueden ser agudos (repentinos y prolongados durante horas),[1] subagudos (días) o crónicos (intermitentes y prolongados durante semanas o meses).[2] En las manifestaciones agudas y en muchas de las subagudas, el dolor abdominal es con frecuencia el síntoma principal. Generalmente, ese dolor es intenso, persistente y periumbilical o mal localizado. Inicialmente, suele ser más intenso de lo que correspondería a los hallazgos apreciados a la palpación (desproporcionado en relación con la sensibilidad abdominal). Aparezca o no dolor, otros signos iniciales son fiebre, estado mental alterado, distensión abdominal, dificultad para comer, náuseas, vómitos y diarrea. En la isquemia del intestino delgado la hemorragia gastrointestinal (GI) manifiesta (cap. 135) es un hallazgo tardío y nefasto, que a menudo es indicación de infarto del intestino delgado.

Entre los hallazgos de la exploración física se cuentan hipotensión, taquicardia, distensión abdominal, ruidos intestinales inicialmente aumentados y más tarde reducidos, y sensibilidad abdominal difusa e inespecífica, con frecuencia leve al principio. Con el tiempo, suelen hacerse patentes signos peritoneales, con sensibilidad abdominal generalizada, rebote y rigidez. La hemorragia GI oculta puede ser un hallazgo inicial.

DIAGNÓSTICO

Aunque se haya iniciado la evaluación diagnóstica, se ha de prestar la adecuada atención al tratamiento de urgencia, que incluye reanimación con líquidos, antibióticos y tratamiento invasivo (fig. 143-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A7. St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, et al. Single daily dosing ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2008;43:981-985.
A8. Biondo S, Golda T, Kreisler E, et al. Outpatient versus hospitalization management for uncomplicated diverticulitis: a prospective, multicenter randomized clinical trial (DIVER Trial). *Ann Surg.* 2014;259:38-44.
A9. Andreyev HJ, Benton BE, Lalji A, et al. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:2084-2092.
A10. ten Broek RP, Stommel MW, Strik C, et al. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014;383:48-59.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

TABLA 143-1 FACTORES PREDISPONENTES A ISQUEMIA MESENTÉRICA SECUNDARIA

Adherencias
Herniación
Vólvulo
Invaginación
Fibrosis mesentérica
Fibrosis retroperitoneal
Síndrome carcinoide
Neoplasia maligna (peritoneal, mesentérica, colónica)
Neurofibromatosis
Amiloidosis
Traumatismos

143

ENFERMEDADES VASCULARES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

STEPHEN CRANE HAUSER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ISQUEMIA INTESTINAL

La isquemia intestinal puede ser consecuencia de diversas afecciones que reducen el flujo sanguíneo en el intestino. Tanto la reducción del aporte arterial que afluye al intestino como el compromiso de la circulación venosa desde el mismo dan lugar a isquemia intestinal o mesentérica. Varias alteraciones, tales como adherencias o neoplasias malignas (cap. 193), pueden predisponer a la isquemia mesentérica, reduciendo de forma secundaria el flujo sanguíneo mediante la compresión extrínseca de unas arterias o venas intestinales por lo demás normales (tabla 143-1). Estos trastornos y las varices esofágicas se analizan en otras partes de esta obra (caps. 135 y 153).

EPIDEMIOLOGÍA

La isquemia intestinal es responsable de aproximadamente 1 de cada 1.000 ingresos hospitalarios. Al considerar su diagnóstico, es importante distinguir la isquemia mesentérica *primaria* (oclusiva o no oclusiva) de la *secundaria* (extrínseca al vaso sanguíneo), las manifestaciones *agudas* de las *crónicas,* la isquemia *arterial* de la *venosa* y la del *intestino delgado* de la de *colon*. Entre los factores de riesgo de isquemia intestinal se cuentan la edad avanzada (para todas las alteraciones analizadas), las afecciones que predisponen a la embolia arterial (p. ej., arritmias cardíacas, cardioversión, insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, discinesia, cardiopatía valvular, infarto de miocardio reciente, cateterismo cardíaco, trombo intracardíaco o embolia por colesterol), la oclusión de las arterias (p. ej., ateroesclerosis, displasia fibromuscular, aneurisma aórtico abdominal, traumatismo, vasculitis), los estados de flujo bajo (sepsis, gasto cardíaco reducido, fármacos vasoconstrictores) y las trombosis patológicas (sobre todo venosas, estados hipercoagulables o de hiperviscosidad, hipertensión portal, traumatismos, neoplasias malignas, inflamación).

BIOPATOLOGÍA

Las enfermedades arteriales o venosas del esófago, el estómago, el duodeno y el recto son muy poco habituales, debido a razones de tipo anatómico. El esófago recibe su aporte sanguíneo principal a través de numerosos vasos procedentes de la aorta, la arteria intercostal derecha, las arterias bronquiales, la arteria tiroidea inferior, la arteria gástrica izquierda, la arteria gástrica corta y la arteria frénica izquierda. De forma similar, el estómago, el duodeno y el recto presentan numerosas aferencias arteriales, con un alto grado de colateralización. Los pacientes que han sido sometidos a resección quirúrgica amplia del esófago, el estómago o el duodeno presentan un riesgo aumentado de isquemia. Los trastornos vasculíticos, que pueden afectar a arterias o venas grandes y pequeñas, afectan al esófago, el estómago, el duodeno y el recto.

El riego sanguíneo arterial de los intestinos delgado y grueso procede de la *arteria celíaca,* de la *arteria mesentérica superior* (AMS) y de la *arteria mesentérica inferior* (AMI). Los vasos colaterales, que varían de persona a persona, pueden incluir los meandros de la arteria mesentérica o arco de Riolano, en la base del mesenterio (que conecta la AMS y la AMI), la arteria marginal de Drummond a lo largo del borde mesentérico (que conecta la AMS y la AMI), la arcada pancreatoduodenal (que conecta la arteria celíaca y la AMS), el arco de Barkow (que conecta la arteria celíaca y la AMS) y el arco de Buhler (que conecta la arteria celíaca y la AMS). Estas ramas colaterales pueden agrandarse rápidamente en respuesta a una isquemia mesentérica localizada. Durante los estados de flujo arterial bajo, como los que se dan en pacientes con presión arterial sistémica baja, es más probable que se vean afectadas zonas «de penumbra», como el ángulo esplénico, alejadas del flujo arterial. Por el contrario, cuando un vaso principal, como la AMI, queda súbitamente ocluido, es menos probable que se afecte el ángulo esplénico, debido a las ramas colaterales que proceden de la circulación de la AMS.

El flujo sanguíneo intestinal, responsable de aproximadamente un 10% del gasto cardíaco, aumenta hasta alcanzar un 25% de dicho gasto tras la ingestión de una comida. Ese flujo es regulado por el sistema nervioso simpático y por diversos factores humorales sistémicos (angiotensina II, vasopresina) y locales (prostaglandinas, leucotrienos).

La isquemia mesentérica a menudo es consecuencia de una disminución del flujo sanguíneo *arterial,* que puede ser *oclusiva* (embolia y trombo arteriales o vasculitis) o *no oclusiva* (estados de bajo gasto). La obstrucción *venosa* también da lugar a isquemia mesentérica.

Cualquiera que sea la causa de dicha isquemia, el intestino es capaz de adaptarse a una reducción del 75% del flujo sanguíneo normal durante un período de hasta 12 h. El aumento del flujo a través de los vasos colaterales disponibles y otros nuevos y el aumento de la extracción de oxígeno ayudan a compensar la situación. No obstante, con una reducción más prolongada y grave del flujo de sangre, con frecuencia se desarrolla vasoconstricción arterial mesentérica generalizada, que puede ser irreversible, incluso si se corrige la enfermedad subyacente original (p. ej., atenuación de la obstrucción arterial focal o resolución de un estado de flujo bajo). La hipoxia y la lesión de reperfusión por acción de radicales oxígeno, la reducción de la síntesis endotelial de ácido nítrico y la potenciación de la respuesta inflamatoria celular pueden dar lugar a lesiones microvasculares y de órgano terminal. La lesión de órgano terminal es principalmente mucosa, aunque a veces evoluciona rápidamente a necrosis transmural (gangrena). Algunos segmentos isquémicos del intestino pueden sanar con fibrosis (estenosis).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En una evaluación inicial, los síntomas de la isquemia del intestino delgado pueden ser agudos (repentinos y prolongados durante horas),[1] subagudos (días) o crónicos (intermitentes y prolongados durante semanas o meses).[2] En las manifestaciones agudas y en muchas de las subagudas, el dolor abdominal es con frecuencia el síntoma principal. Generalmente, ese dolor es intenso, persistente y periumbilical o mal localizado. Inicialmente, suele ser más intenso de lo que correspondería a los hallazgos apreciados a la palpación (desproporcionado en relación con la sensibilidad abdominal). Aparezca o no dolor, otros signos iniciales son fiebre, estado mental alterado, distensión abdominal, dificultad para comer, náuseas, vómitos y diarrea. En la isquemia del intestino delgado la hemorragia gastrointestinal (GI) manifiesta (cap. 135) es un hallazgo tardío y nefasto, que a menudo es indicación de infarto del intestino delgado.

Entre los hallazgos de la exploración física se cuentan hipotensión, taquicardia, distensión abdominal, ruidos intestinales inicialmente aumentados y más tarde reducidos, y sensibilidad abdominal difusa e inespecífica, con frecuencia leve al principio. Con el tiempo, suelen hacerse patentes signos peritoneales, con sensibilidad abdominal generalizada, rebote y rigidez. La hemorragia GI oculta puede ser un hallazgo inicial.

DIAGNÓSTICO

Aunque se haya iniciado la evaluación diagnóstica, se ha de prestar la adecuada atención al tratamiento de urgencia, que incluye reanimación con líquidos, antibióticos y tratamiento invasivo (fig. 143-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

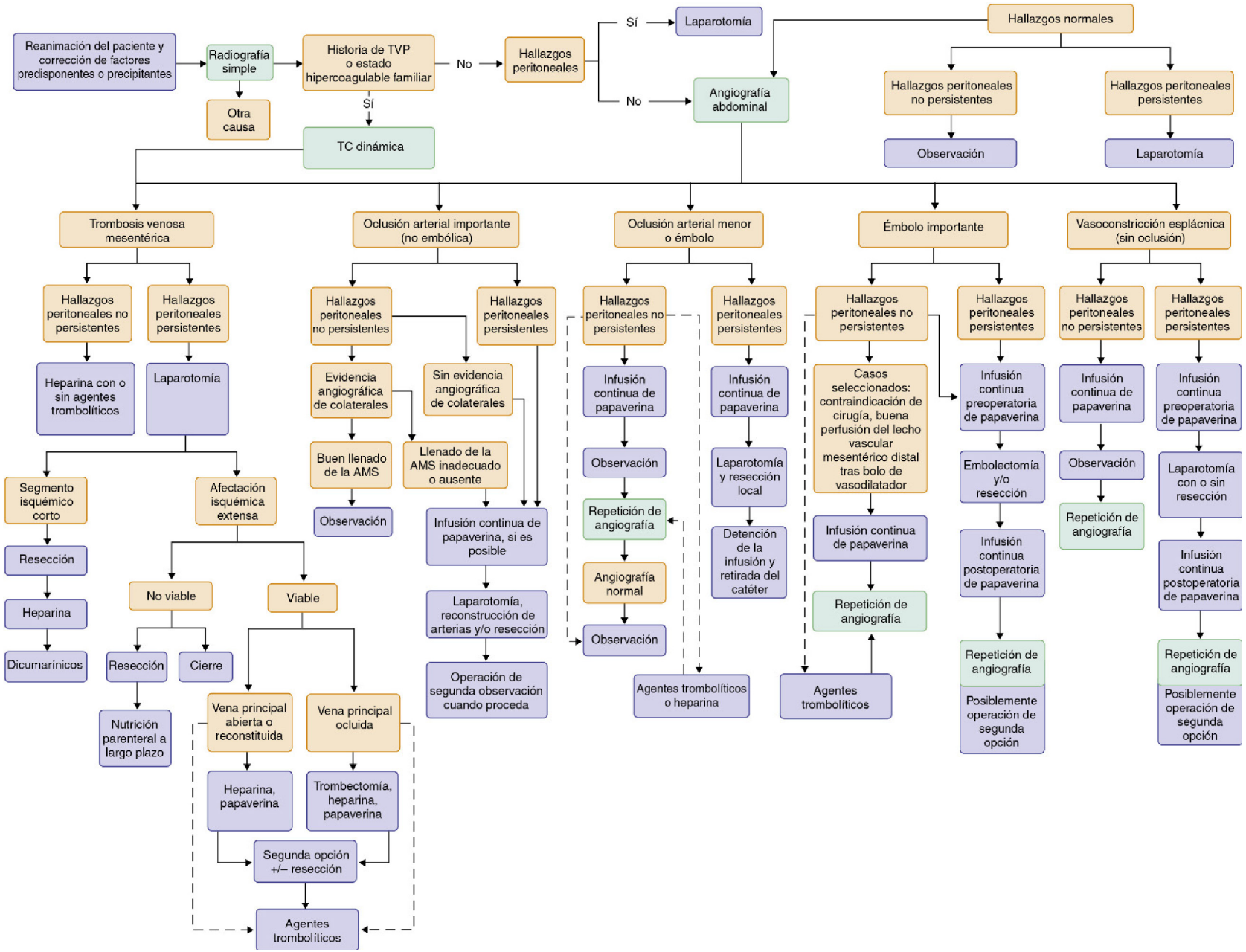

FIGURA 143-1. Algoritmo para el abordaje de pacientes con sospec **isquemia mesentérica aguda: diagnóstico y tratamiento.** Las *líneas continuas* son indicativas de un plan de tratamiento aceptado; las *punteadas* indican un plan de tratamiento alternativo. AMS = arteri sentérica superior; TC = tomografía computarizada; TVP = trombosis venosa profunda. (Tomado de American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on intestinal ischer *astroenterology*. 2000;118:951-953 [corrected algorithm in Gastroenterology. 2000;119:281].)

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Evaluación diagnóstica inicial

Los hallazgos de laboratorio iniciales en pacientes con comienzo agudo de la isquemia del intestino delgado pueden ser completamente normales. A veces se observan alteraciones inespecíficas, tales como leucocitosis con predominio de neutrófilos y hemoconcentración. Las concentraciones séricas elevadas de amilasa, lactato, aminotransferasas, lactato deshidrogenasa, creatina cinasa y fosfato a menudo son indicio de una isquemia del intestino delgado más avanzada (necrótica), si bien se trata de hallazgos que carecen de sensibilidad y especificidad.

Pruebas de imagen no invasivas

La presencia o ausencia de rasgos radiográficos indicativos de isquemia en pacientes con isquemia mesentérica de inicio agudo varía y depende de la duración y la extensión de la misma. Las radiografías abdominales simples sirven para descartar etiologías secundarias de isquemia mesentérica, así como otras causas de dolor abdominal agudo, náuseas, vómitos o distensión, como obstrucción y perforación. Ocasionalmente se observan hallazgos radiográficos como el signo de huella digital, causado por hemorragia submucosa, un patrón de íleo, asas intestinales carentes de forma o, en casos de enfermedad más avanzada, neumatosis intestinal o gas venoso portal, que a veces es signo de necrosis transmural o gangrena. La TC abdominal/pélvica con contraste también resulta útil para descartar diagnósticos alternativos. La TC puede mostrar hallazgos completamente normales en la isquemia mesentérica aguda, o bien otros como engrosamiento segmentario de la pared intestinal, hemorragia submucosa, trabeculación mesentérica, trombosis venosa mesentérica, neumatosis y gas venoso portal (fig. 143-2). La angiografía por TC multidetector (ATC) presenta una sensibilidad y una especificidad superiores (del orden del 95% cada una) que la TC tradicional (para la que son de en torno al 65%) y es el estudio preferido de imagen para diagnosticar la isquemia mesentérica aguda del intestino delgado. La angiografía por resonancia magnética (ARM) presenta una sensibilidad menor para un mayor número de émbolos periféricos. Las manifestaciones subagudas de la isquemia intestinal pueden obedecer a diferentes causas, entre las que se cuenta la trombosis venosa mesentérica, que se diagnostica mejor por TC. Sin embargo, en pacientes con enfermedad grave y sospecha de isquemia de inicio agudo, el tiempo necesario para la obtención de una TC no debe implicar retraso en la reanimación o la arteriografía.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con enfermedad aguda requieren un diagnóstico y tratamiento rápidos y definitivos,[3] lo que a menudo hace necesaria una angiografía mesentérica selectiva (fig. 143-3). Las modalidades para la reconstrucción arterial de casos correctamente seleccionados comprenden la cirugía abierta o el tratamiento endovascular.[4] Si los signos peritoneales, la neumatosis o el gas venoso portal hacen sospechar una necrosis intestinal transmural (gangrena), está indicada la laparotomía de urgencia. La presencia de alteraciones predisponentes (p. ej., arritmias o hipotensión sistémica) y de sus correspondientes manifestaciones extraintestinales (p. ej., insuficiencia cardíaca, sepsis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal aguda o anemia) señalan cuál ha de ser el tratamiento inicial. Cabe citar entre las posibles opciones la reposición de volumen, la optimización del gasto cardíaco, el tratamiento de la función respiratoria, evitar el uso de constrictores esplácnicos como la digoxina, y la administración de antibióticos de amplio espectro (p. ej., meropenem, imipenem/cilastatina, metronidazol, una cefalosporina de tercera generación, ciprofloxacino y metronidazol, o piperacilina/tazobactam) hasta que se resuelvan los síntomas y que cubran los organismos gramnegativos aerobios y anaerobios y que prevengan la sepsis secundaria a translocación de bacterias a través de la mucosa intestinal isquémica.

PRONÓSTICO

La isquemia mesentérica arterial primaria aguda que afecta al intestino delgado es una afección de tratamiento urgente que, si no se identifica y se trata, puede producir la muerte en un plazo de pocas horas. Las tasas de mortalidad pueden alcanzar el 70%, si bien son bajas cuando se establece un diagnóstico precoz y se instaura el correspondiente tratamiento. En conjunto, la isquemia de colon presenta mucho mejor pronóstico que la de intestino delgado. La trombosis venosa mesentérica también presenta mejor pronóstico que la isquemia mesentérica arterial primaria aguda del intestino delgado.

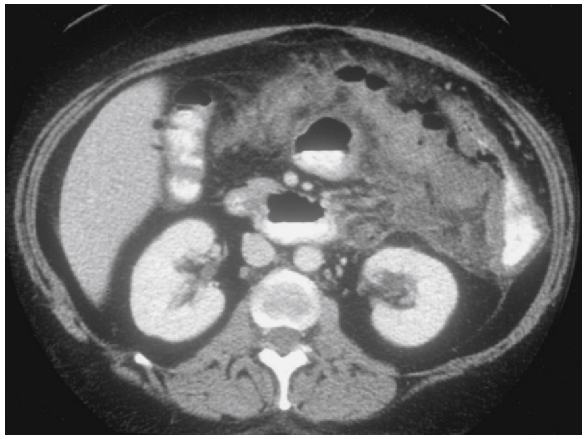

FIGURA 143-2. Tomografía computarizada de abdomen en un paciente con colitis isquémica debida a trombosis venosa mesentérica superior. Un área segmentaria del colon transverso pone de manifiesto una pared engrosada con trabeculación de los tejidos blandos en el mesenterio adyacente. (Tomado de Johnson CL, Schmit GD, eds. *Mayo Clinic Gastrointestinal Imaging Review.* Boca Raton, FL: Mayo Clinic Scientific Press, Taylor and Francis Group; 2005. Con autorización de Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos los derechos reservados).

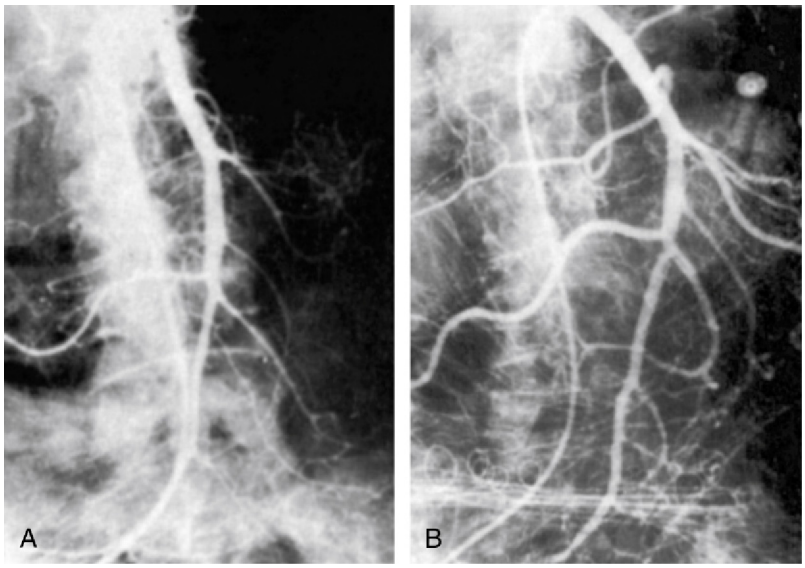

FIGURA 143-3. Imágenes radiográficas seleccionadas de angiografía mesentérica superior. A. Vasoconstricción difusa, característica de la isquemia mesentérica no oclusiva. **B.** Infusión arterial de papaverina (de 30 a 60 mg/h), que da lugar a vasodilatación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 143-2 TRASTORNOS ASOCIADOS A EMBOLIZACIÓN DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Arritmias cardíacas
Cardiopatía valvular
Insuficiencia cardíaca
Infarto de miocardio
Trombo intracardíaco
Cateterismo cardíaco
Cardioversión
Ateroesclerosis de la aorta

Síndromes intestinales isquémicos específicos

EMBOLIA MESENTÉRICA SUPERIOR

La embolización del intestino a través de la AMS *(émbolo de AMS)* es responsable del 5% de los émbolos periféricos y de en torno al 50% de los casos de isquemia mesentérica no colónica primaria. Los émbolos suelen tener su origen en el corazón, siendo menos habitual el origen aórtico (tabla 143-2), y tienden a producir obstrucción distal al origen de la AMS.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En ocasiones, los pacientes que son evaluados precozmente presentan en el curso de su enfermedad TC completamente normales, o bien sus hallazgos de TC resultan compatibles con isquemia mesentérica, sin signos que sugieran diagnósticos alternativos (p. ej., perforación u obstrucción). La ATC multidetector presenta mayores probabilidades que la TC estándar de establecer el diagnóstico fiable de la enfermedad embólica en la vasculatura arterial mesentérica. La angiografía mesentérica selectiva ofrece posibilidades tanto terapéuticas como diagnósticas.

TRATAMIENTO Tto

Ciertos pacientes con inicio agudo de una oclusión parcial o menor de la rama de la AMS pueden ser candidatos a tratamiento trombolítico (p. ej., con estreptocinasa, urocinasa o activador del plasminógeno tisular) infundido directamente por medio de un catéter arterial en las proximidades del émbolo. Este tipo de abordaje puede producir la lisis del émbolo, haciendo que remitan síntomas como el dolor abdominal. La oclusión embólica arterial segmentaria de una pequeña porción del lecho vascular de la AMS da lugar a una vasoconstricción arterial visceral esplácnica generalizada, que en ocasiones persiste incluso después de la rectificación del episodio desencadenante (un émbolo). Por ello, la infusión de un vasodilatador como la papaverina (administrada a menudo en bolo de 60 mg, seguido de infusión continua de 30 a 60 mg/h durante entre 12-48 h), a través de un catéter arterial, hace que se invierta esta vasoconstricción refleja, dando lugar a una mejora, que afecta también a las tasas de mortalidad. La misma situación se produce en otras lesiones oclusivas arteriales (trombos de la AMS), enfermedades no oclusivas (isquemia mesentérica no oclusiva) y trastornos asociados a oclusión venosa mesentérica.

Los pacientes evaluados en el curso de la evolución de su enfermedad embólica aguda y que presentan signos peritoneales requieren laparotomía, con o sin resección y con o sin embolectomía, que suele realizarse durante la exploración quirúrgica. En ocasiones es necesaria una operación de segunda observación 24 h después de la embolectomía, para confirmar que todo el tejido necrótico ha sido resecado.

Todos los pacientes a los que se les diagnostica una embolia de la AMS requieren anticoagulación sistémica preoperatoria (p. ej., con heparina intravenosa) para prevenir la propagación de coágulos en torno al émbolo y para evitar posibles embolias subsiguientes en el intestino o en otros órganos (cerebro, arterias coronarias, riñones o extremidades). La anticoagulación suele interrumpirse antes de la cirugía y se restablece de 24 a 48 h después de la intervención, según cuáles sean los hallazgos operatorios. La mortalidad puede llegar al 70%.

TROMBOSIS MESENTÉRICA SUPERIOR

La trombosis de la AMS *(trombo de la AMS)* es responsable de aproximadamente el 15% de los casos de isquemia mesentérica no colónica primaria. Entre los factores de riesgo de este cuadro se cuentan la edad avanzada, la ateroesclerosis (p. ej., con hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia o antecedentes de consumo de tabaco), los estados de flujo bajo, los estados hipercoagulables y, con menor frecuencia, la vasculitis y los aneurismas aórticos o mesentéricos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Aproximadamente un tercio de estos pacientes presentan antecedentes de isquemia mesentérica crónica sintomática (v. más adelante), que anticipa las manifestaciones agudas de trombosis de la AMS. Las oclusiones en la arteria mesentérica proximal se reconocen bien mediante ATC multidetector, ARM y ecografía Doppler, aunque también se dan manifestaciones semejantes en personas ancianas asintomáticas. Por ser similar a la embolia aguda de la AMS, el diagnóstico debe confirmarse mediante angiografía mesentérica selectiva, con infusión intraarterial de un vasodilatador, para revertir la vasoconstricción generalizada por reflejo.

TRATAMIENTO Tto

Aunque, según se especifica en un número limitado de informes, el tratamiento trombolítico ha resultado útil, la trombectomía quirúrgica o el injerto de derivación, con o sin resección intestinal, es el abordaje terapéutico más frecuente. Debido a que muchos de estos trombos se producen cerca del origen de la AMS, la angioplastia también se aplica en algunos casos muy concretos, aunque el riesgo de reoclusión es elevado. Al igual que en la embolia de la AMS aguda, es importante la anticoagulación (con heparina intravenosa), en el preoperatorio y en algún momento del postoperatorio en estados agudos, al igual que la administración de antibióticos de amplio espectro.

ISQUEMIA ARTERIAL PRIMARIA AGUDA NO COLÓNICA Y NO OCLUSIVA

La isquemia mesentérica no oclusiva, responsable de en torno al 20% de los casos de isquemia mesentérica no colónica primaria, es causada por una baja presión arterial en el intestino. Los factores de riesgo son la edad avanzada, la presión arterial sistólica reducida (p. ej., en arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, shock, sepsis, quemaduras, pancreatitis, hemorragia, fallo multiorgánico, diálisis o estados perioperatorios), el vasoespasmo (p. ej., por digoxina, vasopresina, anfetaminas o cocaína) y la enfermedad ateroesclerótica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los hallazgos clínicos suelen ser indiferenciables de los de la enfermedad vascular embólica o trombótica, excepto por el hecho de que los síntomas son, en general, menos agudos. Como consecuencia de ello, los pacientes pueden presentarse inicialmente sin dolor abdominal agudo, pero sí con síntomas más inespecíficos, como distensión, náuseas, emesis, diarrea, fiebre, estado mental alterado y presión arterial sistólica límite o baja. La angiografía mesentérica permite establecer el diagnóstico (ausencia de émbolo o de trombo, áreas alternadas de vasoespasmo y dilatación, muecas y espasmos vasculares).

TRATAMIENTO Tto

El mejor tratamiento específico es la perfusión intraarterial prolongada de un vasodilatador (p. ej., papaverina, que suele administrarse en bolo de 60 mg, seguido de infusión de 30 a 60 mg/h) para revertir el vasoespasmo. Es esencial evitar los fármacos vasoespásticos y optimizar el gasto cardíaco, el volumen sanguíneo y la presión arterial. La anticoagulación no suele ser necesaria, mientras que los antibióticos de amplio espectro (similares a los recomendados anteriormente) deben administrarse para cubrir los organismos aerobios gramnegativos y anaerobios. Aunque muchos de los pacientes presentan afecciones graves que predisponen a estados de flujo bajo y su pronóstico definitivo depende de las consecuencias de dichas afecciones, el diagnóstico y el tratamiento de la isquemia mesentérica no oclusiva aguda mediante angiografía terapéutica puede proteger la vida del paciente.

TROMBOSIS VENOSA MESENTÉRICA

La enfermedad oclusiva de la circulación venosa mesentérica *(trombosis venosa mesentérica)* suele afectar a la vena mesentérica superior (VMS) y puede ir acompañada de síntomas que en su presentación son agudos (horas o días) o subagudos (semanas o meses).[5]

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La trombosis de la VMS es responsable de cerca del 10% de los casos de isquemia mesentérica no colónica primaria. La afectación del colon con colitis isquémica es mucho menos frecuente. A diferencia de lo que sucede en la enfermedad oclusiva arterial, los factores de riesgo y las causas de la trombosis de la VMS son múltiples y de diversos tipos. Los sujetos con antecedentes personales o familiares de estado hipercoagulable o trombosis venosa profunda presentan un riesgo aumentado de padecer trombosis de la VMS. Los estados hipercoagulables, los síndromes de hiperviscosidad, la hipertensión portal, las infecciones (p. ej., pieloflebitis, diverticulitis o apendicitis) o inflamaciones (p. ej., enfermedad de Crohn o pancreatitis)

booksmedicos.org

TABLA 143-3 FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA MESENTÉRICA

ESTADOS HIPERCOAGULABLES Y DE HIPERVISCOSIDAD
Carencia de proteína S
Carencia de proteína C
Carencia de antitrombina III
Mutación del factor V Leiden
Hiperfibrinogenemia
Síndrome antifosfolipídico
Neoplasia mieloproliferativa primaria
Drepanocitosis
Estrógenos o progesterona
INFECCIONES E INFLAMACIÓN INTRAABDOMINALES
Apendicitis
Diverticulitis
Enfermedad de Crohn
Absceso
Pancreatitis
Colecistitis
Flebitis
Onfalitis neonatal
HIPERTENSIÓN PORTAL
Escleroterapia de varices
NEOPLASIA MALIGNA
TRAUMATISMO
VASCULITIS

intraabdominales, las neoplasias malignas, las vasculitis y los traumatismos pueden, todos ellos, ser causa de trombosis de la VMS (tabla 143-3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas en casos de presentación aguda son similares a los observados en la isquemia mesentérica arterial oclusiva y no oclusiva aguda (dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, sensación de plenitud abdominal, diarrea y estreñimiento), aunque tienden a persistir durante períodos más largos. Algunos pacientes presentan bacteriemia, en especial por infección por *Bacteroides*. Cuando aparece, la hemorragia GI, suele ser indicativa de infarto. No obstante, numerosos pacientes con trombosis de la VMS experimentan dolor abdominal sintomático más vago, náuseas, distensión o diarrea durante un período de meses o semanas (cuadro subagudo).

DIAGNÓSTICO

La TC con contraste abdominal/pélvica, que es la prueba diagnóstica preferida, suele detectar la trombosis de la VMS (con una sensibilidad > 90%), con o sin trombosis de las venas porta o esplénica. Por definición, la trombosis venosa mesentérica crónica es asintomática y suele detectarse como hallazgo incidental en la TC en pacientes con hipertensión portal, pancreatitis (aguda o crónica) y neoplasias malignas. La presencia de abundantes vasos colaterales es indicativa de obstrucción venosa mesentérica crónica o, a veces, subaguda.

En la radiografía del intestino delgado puede apreciarse engrosamiento segmentario de la pared intestinal y separación de las asas intestinales. La angiografía mesentérica selectiva no suele ser necesaria.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento para los casos de presentación aguda incluye laparotomía, con o sin resección intestinal, si se sospecha un posible infarto, reanimación con líquidos, antibióticos de amplio espectro (similares a los indicados anteriormente y que cubran organismos aerobios gramnegativos y anaerobios), no utilización de vasoconstrictores, y anticoagulación (p. ej., con heparina intravenosa) en ausencia de hemorragia GI. Ciertos pacientes pueden ser candidatos a tratamiento trombolítico (p. ej., con estreptocinasa, urocinasa o activador del plasminógeno tisular), seguido de anticoagulación. Las alteraciones subyacentes, tales como estados hipercoagulables, hipertensión portal, infecciones o inflamación intraabdominales y neoplasias malignas, requieren un diagnóstico y un tratamiento concomitante. Las indicaciones de la anticoagulación en cuadros crónicos no se han establecido con precisión, por lo que debe evitarse en pacientes que padecen hipertensión portal pero que no presentan síntomas relacionados con la trombosis venosa mesentérica.

ISQUEMIA MESENTÉRICA CRÓNICA

La estenosis ateroesclerótica crónica de las arterias viscerales es la causa de la mayoría de los casos de isquemia mesentérica crónica, a veces llamada *angina intestinal*.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los principales factores de riesgo de la isquemia mesentérica crónica son la edad avanzada y los mismos factores de riesgo de la ateroesclerosis. Algunos pacientes experimentan una isquemia mesentérica crónica después de tratar su neoplasia maligna con radioterapia, quimioterapia o ambas. Ocasionalmente, es posible que una vasculitis o un aneurisma aórtico se manifiesten como isquemia mesentérica crónica. La estenosis ateroesclerótica suele afectar a los orígenes de las tres arterias viscerales principales que irrigan el intestino. Sin embargo, numerosos pacientes emparejados por edad también presentan lesiones ateroescleróticas y carecen de síntomas de isquemia mesentérica crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen referir dolor abdominal isquémico episódico. Generalmente, este dolor aparece en el abdomen superior o medio y se inicia de 15 a 30 min después de las comidas, prolongándose de 1 a 3 h y aumentando su intensidad con el tiempo. Lo mismo sucede aunque las comidas sean pequeñas y frecuentes. Los pacientes pueden perder peso como consecuencia del temor a comer (sitofobia), y se dan asimismo síntomas como náuseas, vómitos, distensión, diarrea y estreñimiento. En algunos casos se observan malabsorción con esteatorrea, úlceras gastroduodenales de origen desconocido, hallazgos de atrofia vellosa en la biopsia de intestino delgado, aplanamiento inespecífico de la superficie celular e inflamación crónica. Más de la mitad de los pacientes presentan soplo en la auscultación intestinal. En algunos pacientes con síntomas episódicos, se desarrolla de manera repentina una isquemia mesentérica trombótica aguda.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO Tto

Las lesiones ateroescleróticas suelen identificarse por ecografía Doppler, al localizarse el sentido proximal en los vasos y presentar aumento de la velocidad de flujo en las áreas estenosadas. La ATC multidetector y la ARM también son útiles para la valoración de las estenosis arteriales compatibles con isquemia mesentérica crónica en pacientes sintomáticos. Sin embargo, ninguna de las dos técnicas tiene suficiente sensibilidad para descartar el diagnóstico de isquemia mesentérica crónica cuando la probabilidad previa a la prueba es elevada. Así pues, la angiografía mesentérica selectiva es importante para garantizar que los hallazgos anatómicos se ajustan al diagnóstico. Los pacientes han de someterse a una minuciosa evaluación, a fin de descartar otras causas de dolor abdominal (p. ej., cáncer gástrico, gastroparesia, vólvulo gástrico, obstrucción parcial de intestino delgado, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, cáncer pancreático, enfermedad biliar o hernias paraesofágicas). Para pacientes sintomáticos que presenten hallazgos apropiados en la angiografía y ninguna otra causa de los síntomas, la reconstrucción quirúrgica ofrece mejores perspectivas a largo plazo que la angioplastia o la implantación de endoprótesis si el riesgo quirúrgico no es excesivo.[6]

COLITIS ISQUÉMICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La *colitis isquémica*, que es la causa única más frecuente de isquemia mesentérica, es responsable de aproximadamente el 50% de los casos y de 1 de cada 2.000 ingresos hospitalarios. Muchos de estos procesos son agudos y autolimitados y se dan en personas de más de 60 años, sin causa aparente. Dichos casos se deben probablemente a hiperfunción no oclusiva transitoria de un segmento del colon. Es objeto de controversia la posibilidad de que los estados hipercoagulables leves contribuyan a la patogenia de los casos idiopáticos. La oclusión ateroesclerótica o trombótica de la AMI y sus ramas y los estados de flujo bajo son causas reconocidas de colitis isquémica. Las etiologías menos habituales son los estados hipercoagulables (en especial en jóvenes), la ligadura iatrogénica de la AMI (p. ej., en cirugía de la aorta), la embolia, la vasculitis y cualquier causa de obstrucción del colon, incluidas la neoplasia maligna, la estenosis y el fecalito, que pueden dar lugar a compresión localizada de la vasculatura con un segmento de isquemia proximal. Otros fenómenos asociados son las carreras de larga distancia (por deshidratación y traumatismo mecánico de la vasculatura, que generalmente afecta al ciego), las mordeduras de serpientes de la familia de los crotálidos, el buceo y las infecciones intraabdominales o las enfermedades inflamatorias. Diversos fármacos, sustancias estupefacientes y agentes químicos también pueden determinar un cuadro clínico idéntico o similar al de la colitis isquémica (tabla 143-4). Ello es secundario, a veces, a una vasoconstricción que puede afectar a otras partes del tracto GI, el hígado y otros órganos (p. ej., inducida por cocaína, anfetaminas o seudoefedrina), en ocasiones se relaciona con estreñimiento (p. ej., por alosetrón), a veces se debe a un efecto hipercoagulable (p. ej., por estrógenos) o bien se debe a un efecto químico (p. ej., poliestireno sódico en enemas de sorbitol).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 143-4 MEDICAMENTOS Y DROGAS ASOCIADOS A COLITIS ISQUÉMICA

Digitálicos
Vasopresina
Seudoefedrina
Anfetaminas
Cocaína
Alcaloides del cornezuelo de centeno
Sumatriptán
Oro
Danazol
Estrógenos
Progestágenos
Alosetrón
Psicotrópicos
Antiinflamatorios no esteroideos
Diversos enemas
Tegaserod
Interferón/ribavirina

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la colitis isquémica es aguda y en la mayor parte de los pacientes incluye dolor abdominal (predominante en el cuadrante inferior izquierdo), a menudo con urgencia, diarrea y deposiciones con sangre roja.[7] También aparece anorexia, náuseas, vómitos, distensión abdominal y expulsión por el recto de material de color granate. Aunque la pérdida de sangre no suele requerir transfusión, algunos pacientes presentan cambios ortostáticos por la disminución de sangre y líquidos en la porción afectada del colon; la exploración física revela con frecuencia distensión.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos de laboratorio son normales o inespecíficos; entre ellos se cuentan la leucocitosis y la hemoconcentración, como las que se observan en personas con necrosis intestinal (v. anteriormente). La evaluación de pacientes de menos de 50 años debe incluir pruebas de trastornos trombofílicos (cap. 176).

Las radiografías simples de abdomen pueden poner de manifiesto un patrón de huella digital o ser normales. De forma similar a lo que sucede en la isquemia intestinal, la TC puede servir para descartar otros trastornos, en especial en los pacientes más enfermos y sintomáticos. Los hallazgos pueden ser compatibles con edema e inflamación segmentarios del colon, con o sin inflamación pericolónica adyacente. Estas características radiográficas se corresponden con las de la colitis isquémica en un entorno clínico adecuado, pero son inespecíficas y pueden darse en pacientes con otros trastornos, como diverticulitis aguda (cap. 142), colitis infecciosa (cap. 140) y enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141). El diagnóstico se establece preferentemente mediante colonoscopia, que aporta hallazgos endoscópicos e histológicos compatibles con la colitis isquémica aguda: úlcera parcheada segmentaria, edema, eritema, signo de banda única y nódulos hemorrágicos submucosos violáceo-azulados (fig. 143-4).

Típicamente, la angiografía visceral no es necesaria, dado que la mayor parte de los pacientes con colitis isquémica presentan un cuadro autolimitado del colon izquierdo o del colon transverso distal/ángulo esplénico, sin afectación del recto, y dado también que los hallazgos en la angiografía de urgencia son prácticamente normales. No obstante, aproximadamente un 10% de los pacientes con colitis isquémica aguda presentan afectación predominante del lado derecho en el ciego, el colon ascendente, el ángulo hepático y el colon transverso proximal. Debido a que el aporte arterial al colon derecho se produce a través de la rama ileocólica de la AMS, puede haber isquemia ileal distal concomitante, a menudo debido a estados de flujo bajo (en especial en pacientes en hemodiálisis) o embolia. Estos pacientes sufren más dolor, experimentan menos hemorragia, presentan un pronóstico mucho peor y están expuestos a riesgo de necrosis del intestino delgado.

Diagnóstico diferencial

Las infecciones gastrointestinales, como las causadas por *Escherichia coli* O157:H7, *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca* y citomegalovirus (CMV), a veces son similares a la colitis isquémica, tanto clínica como histológicamente. La enfermedad inflamatoria intestinal de inicio agudo que afecta al colon también puede ser difícil de distinguir de la colitis isquémica. Sin embargo, en pacientes con dolor crónico o subagudo, diarrea, síntomas obstructivos, pérdida de peso o hemorragia, puede pensarse que su afección corresponde a enfermedad diverticular complicada, enfermedad de Crohn o neoplasia maligna con estenosis, en tanto que la estenosis isquémica crónica puede no ser diagnosticada de forma correcta hasta que no se procede a la cirugía.

El coprocultivo permite descartar la infección, en especial por *Escherichia coli* O157:H7, *C. difficile* y parásitos. En pacientes inmunocomprometidos es posible obtener una biopsia de colon para diagnosticar la infección por CMV.

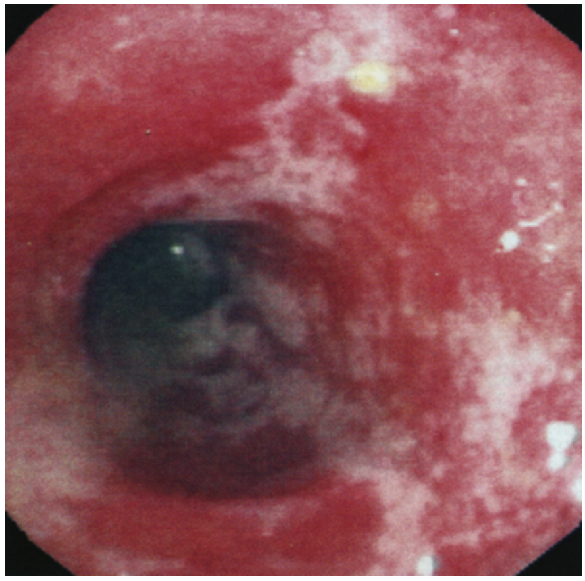

FIGURA 143-4. Endoscopia del ángulo esplénico del colon en un paciente con colitis isquémica. Obsérvese la ulceración exudativa, irregular y superficial con eritema intercalado. (Tomado de Emory TS, Carpenter HA, Gostout CJ, et al, eds. *Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Endoscopic Biopsies.* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology; 2000.)

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con colitis isquémica del colon derecho requieren ATC multidetector o angiografía visceral, no solo para el diagnóstico, sino también para la administración intraarterial de vasodilatadores (p. ej., papaverina en bolo intravenoso de 60 mg, seguido de infusión de 30 a 60 mg/h). Algunos pacientes requieren cirugía de urgencia. La evolución clínica en pacientes con colitis isquémica del colon derecho puede ser subaguda, con una tasa de mortalidad del 50% o más.

En cambio, la colitis isquémica aguda del colon izquierdo, responsable de la mayor parte de los casos, tiende a remitir en el plazo de algunas horas o pocos días con tratamiento de apoyo, que incluye reposición de volumen, corrección de cualquier posible estado de flujo bajo, antibióticos de amplio espectro (similares a los recomendados para la isquemia del intestino delgado), no utilización de medicamentos vasoconstrictores y, en contadas ocasiones, transfusión sanguínea. La cirugía es necesaria solo en pacientes con signos y síntomas de necrosis transmural, perforación o hemorragia masiva. Algunos pacientes con colitis isquémica del colon izquierdo de inicio agudo presentan síntomas persistentes o recurrentes de dolor, diarrea, hemorragia, sepsis o formación de estenosis, que se desarrollan a lo largo de un período de semanas o meses y que pueden requerir resección quirúrgica segmentaria.

PRONÓSTICO

Hasta un 10-20% de los pacientes precisa cirugía urgente. La colitis isquémica no obstructiva, la insuficiencia renal aguda, la magnitud de la isquemia intestinal, el lactato sérico y la duración del tratamiento con catecolaminas predicen la supervivencia.

VASCULITIS

Son numerosos los síndromes vasculíticos que afectan al tracto GI. En general, aunque no siempre, suelen verse implicados también otros sistemas orgánicos.

Vasculitis de vasos grandes y medianos

La *arteritis de Takayasu* (caps. 78 y 270) y la *arteritis de células gigantes* (cap. 271), que afectan a arterias musculares de tamaño grande y mediano, rara vez tienen implicaciones GI. La primera se ha asociado en casos poco frecuentes a enfermedad inflamatoria intestinal.

Vasculitis de vasos medianos y pequeños

La *panarteritis nudosa* (cap. 270) se caracteriza por microaneurismas segmentarios, que suelen afectar a arterias de tamaño mediano o pequeño. En esta enfermedad, el intestino delgado se ve afectado más a menudo que el grueso. Numerosos pacientes presentan dolor abdominal, fiebre, hipertensión y afectación multiorgánica. En algunos casos hay hemorragia o perforación GI. También pueden verse implicados la vejiga, el bazo, el páncreas o el hígado. Aproximadamente un tercio de los afectados de panarteritis nudosa están infectados por el virus de la hepatitis B.

Tanto la *polivasculitis granulomatosa de Wegener* (cap. 270) como el *síndrome de Churg-Strauss* (cap. 270) afectan a arterias de tamaño pequeño o mediano. La afectación

booksmedicos.org

GI no es frecuente en la granulomatosis de Wegener con inflamación granulomatosa. En cambio, hasta en un tercio de los pacientes que padecen síndrome de Churg-Strauss puede registrarse dolor abdominal o hemorragia GI, debido a la isquemia. En este síndrome también hay, en ocasiones, implicación de las venas mesentéricas.

La *tromboangitis obliterante* (enfermedad de Buerger; cap. 80) afecta a arterias de dimensiones pequeñas y medianas y da lugar a múltiples oclusiones en la circulación arterial mesentérica. Los pacientes con *enfermedad de Behçet* (cap. 270) presentan en ocasiones inflamación linfocítica de las arterias y venas pequeñas o medianas. Como en la enfermedad de Crohn, la región ileocecal se ve afectada con frecuencia por ulceraciones. También aparecen dolor abdominal, diarrea, hemorragia GI y perforación.

La *enfermedad de Degos*, también conocida como papulosis atrófica maligna, es un trastorno raro que se caracteriza por vasculitis de las arterias de tamaño pequeño y mediano. Afecta a varios sistemas y la causa principal de mortalidad es la perforación gastrointestinal secundaria a isquemia mesentérica.

Vasculitis de vasos pequeños

La afectación de vasos pequeños con depósitos de complejo inmune de inmunoglobulina A en las paredes de los vasos sanguíneos es típica de la *púrpura de Henoch-Schönlein* (cap. 270). Estos pacientes suelen presentar púrpura palpable, artritis, nefritis y dolor abdominal, así como hemorragia GI. La *vasculitis por hipersensibilidad* (cap. 270), que afecta a arteriolas, vénulas y capilares, se relaciona con diversos fármacos, infecciones y agentes químicos; ocasionalmente, puede dar lugar a afectación GI. La *crioglobulinemia* (cap. 187) con afectación por los complejos inmunes de vasos pequeños afecta también a veces al tracto GI. En quienes la padecen es habitual la infección por virus de la hepatitis C.

TRASTORNOS VASCULARES HEMORRÁGICOS

Angiodisplasia

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La angiodisplasia o ectasia vascular se define por la presencia de una estructura vascular puntiforme rojiza, con vasos dilatados y de paredes finas, que afecta a la mucosa y la submucosa intestinales. Suele afectar a las vénulas, los capilares y las arteriolas adyacentes.[8] La angiodisplasia se observa en el colon, en especial en su lado derecho, hasta en el 1% de las personas, y también se puede detectar en el estómago y en el intestino delgado, pero raramente en el esófago. Las lesiones angiodisplásicas pueden ser únicas o múltiples y su frecuencia aumenta con la edad. Hay datos que indican posibles asociaciones con la insuficiencia renal crónica (cap. 130), la enfermedad de von Willebrand (cap. 173) y la estenosis aórtica (cap. 75). No se sabe con certeza si la corrección de los trastornos asociados reduce la incidencia futura de hemorragia GI (cap. 135) por angiodisplasia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, estas lesiones pueden causar hemorragia indolora, que en ocasiones es oculta, en cuyo caso solo se manifiesta por sangre oculta en las heces o anemia ferropénica, y que también puede ser manifiesta, con hematoquecia, heces de color rojo vinoso, melenas y hematemesis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hemorragia secundaria a angiodisplasia se suele establecer por endoscopia (fig. 143-5). En algunos pacientes, las técnicas endoscópicas deben repetirse, en especial cuando hay depleción de volumen y tras la administración de narcóticos. La angiodisplasia del intestino delgado, más allá del alcance tanto del colonoscopio, por la parte inferior, como del endoscopio de longitud extendida, por la superior, puede dar lugar a hemorragias importantes (cap. 135) y requiere endoscopia con videocápsula (cap. 134) o enteroscopia del intestino delgado asistida por balón para establecer el diagnóstico y el tratamiento.

TRATAMIENTO

Tto

Durante la endoscopia puede aplicarse tratamiento con láser de electrocoagulación o de coagulación con plasma de argón. Cuando una hemorragia muy activa hace que la colonoscopia de urgencia resulte técnicamente complicada, la angiografía visceral puede ser diagnóstica y permite la embolización de las lesiones hemorrágicas o la infusión intraarterial de un vasoconstrictor. En ocasiones poco frecuentes es necesaria la resección del intestino.

PRONÓSTICO

Más del 90% de las angiodisplasias gastrointestinales jamás sangran. Si se descubre casualmente una angiodisplasia en un paciente sin antecedentes de sangrado ni hemorragia actual, en principio no debería tratarse.



FIGURA 143-5. Endoscopia del colon sigmoide en un paciente con angiectasia. La lesión es definida y contiene una densa acumulación irradiante de vasos mucosos ectásicos. (Tomado de Emory TS, Carpenter HA, Gostout CJ, et al, eds. *Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Endoscopic Biopsies.* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology; 2000.)

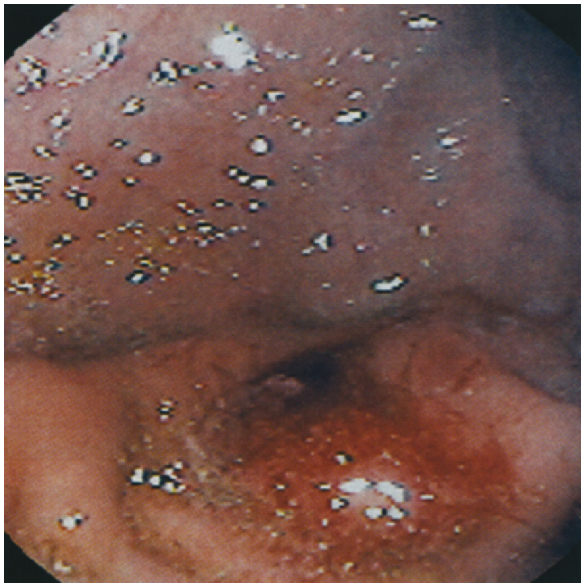

FIGURA 143-6. Endoscopia del estómago de un paciente con lesión de Dieulafoy. Obsérvese el vaso visible, manifestado como una protuberancia más pálida rodeada por un coágulo y con mucosa adyacente de aspecto normal. (Tomado de Emory TS, Carpenter HA, Gostout CJ, et al, eds. Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Endoscopic Biopsies. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology; 2000.)

Lesión de Dieulafoy

La lesión de Dieulafoy consiste en la existencia de una arteria submucosa inusualmente grande que suele encontrarse en la porción proximal del estómago, a menos de 6 cm de la unión gastroesofágica. Lesiones similares pueden aparecer en el recto, el colon, el intestino delgado y, con frecuencia bastante menor, el esófago. Esta lesión se manifiesta clínicamente en forma de hemorragia súbita y masiva, que puede ser recurrente.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Tto

La endoscopia de urgencia es necesaria para identificar lo que suele aparecer como una pequeña protuberancia vascular (fig. 143-6) que, no obstante, puede hacerse rápidamente inaparente una vez que la hemorragia aguda se detiene. No se observa ulceración, y, en ocasiones, pueden ser necesarias endoscopias repetidas durante la hemorragia activa para el establecimiento del diagnóstico. A veces se ha de recurrir a la angiografía durante el episodio hemorrágico. Los tratamientos de inyección endoscópica y electrocoagulación suelen resultar eficaces, aunque también se aplican tratamientos endoscópico con bandas y hemoclips; en ciertos casos hay que recurrir a la cirugía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

El tratamiento endoscópico tiene éxito a largo plazo en el 90% de los pacientes.

Otras ectasias

Las *telangiectasias* son similares a las angiodisplasias, aunque se producen en todas las capas de la pared intestinal, suelen ser congénitas y con frecuencia aparecen en otros sistemas. La *telangiectasia hemorrágica hereditaria* (enfermedad de Osler-Weber-Rendu; cap. 173) es un trastorno autosómico dominante, con telangiectasias que afectan a los labios; las membranas mucosas, en especial en la boca y la nariz; el tracto GI, sobre todo en el estómago y el intestino delgado; el hígado; el pulmón; la retina, y el sistema nervioso central. Los pacientes con *síndrome de Turner* (cap. 235) o *esclerodermia* (cap. 267) y *síndrome CREST* (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) (cap. 267) también presentan telangiectasias en el tracto GI.

Las ectasias vasculares que afectan a las vénulas y los capilares se pueden observar asimismo en el intestino delgado *(enteropatía congestiva)*, en el colon *(colopatía congestiva)* y, con mayor frecuencia, en el estómago *(gastropatía congestiva)*, en pacientes con hipertensión portal (cap. 153). A diferencia de lo que sucede en las angiodisplasias, estas lesiones tienden a ser más difusas, aparecen como manchas rojas múltiples y finamente punteadas, o con un patrón de mosaico similar al de la gastritis por *Helicobacter pylori*, y se encuentran más a menudo en la parte proximal del estómago que en la distal. Los tratamientos que hacen disminuir la hipertensión portal pueden reducir o eliminar estas lesiones y la hemorragia derivada de ellas.

La *ectasia vascular antral gástrica* (EVAG), o estómago en sandía, también afecta a vénulas y capilares, con trombosis y ectasia. Los surcos eritematosos, semejantes a las estrías de una sandía son característicos en el antro e irradian hacia el píloro. El cardias gástrico también se puede afectar. Los pacientes suelen presentar hemorragia oculta y, con menos frecuencia, melena. La EVAG se asocia a enfermedades del tejido conjuntivo (p. ej., lupus eritematoso sistémico [cap. 266], enfermedad mixta del tejido conjuntivo [cap. 267], esclerodermia [cap. 267]), anemia perniciosa (cap. 164) e hipertensión portal (cap. 153). No obstante, a diferencia de lo que sucede en la gastropatía congestiva, el tratamiento de la hipertensión portal no elimina la EVAG ni la hemorragia consiguiente. Si la reposición de hierro no es eficaz por sí sola, la coagulación con plasma de argón es el tratamiento habitual. La antrectomía no suele ser necesaria.

Lesiones vasculares neoplásicas

Los *hemangiomas* son tumores vasculares, poco habituales y en general benignos, que aparecen a lo largo del tracto GI, a menudo en el recto o el colon. Pueden ser únicos o múltiples, de color morado-azulado, sésiles o polipoideos. En algunas personas estas alteraciones son múltiples y se asocian a lesiones cutáneas, como en el *síndrome del nevo azul en tetina de goma*, con hemangiomas cutáneos violáceo-azulados, o en el *síndrome de Klippel-Trénaunay*, con hemangiomas de color vino de Oporto, hemihipertrofia y venas varicosas. Los *angiosarcomas* y los *hemangioendoteliomas* son neoplasias malignas poco habituales del tracto GI.

Otros trastornos vasculares

Las *fístulas aortoentéricas*, que en su mayoría se producen tras la cirugía de un aneurisma aórtico (cap. 78), se relacionan con infección de un injerto y pueden dar lugar a hemorragia GI torrencial. Muchas de estas fístulas comunican con el duodeno. La evaluación de la hemorragia en personas que previamente se han sometido a cirugía aórtica abdominal debe incluir endoscopia superior de longitud extendida de urgencia, a fin de documentar una fístula o diagnosticar otra posible fuente de la hemorragia. Las pruebas angiográficas y radiográficas (TC y RM) resultan útiles solo si los hallazgos son anómalos (es decir, si existe evidencia de fístula), debido a su escasa sensibilidad para la presencia de fístulas aortoentéricas. Si no se observa otra posible fuente de hemorragia, está indicada la cirugía exploradora. Las *fístulas atrioesofágicas* se producen como consecuencia del daño térmico intracardíaco o esofágico, por ejemplo tras las técnicas de ablación con radiofrecuencia de la fibrilación auricular o del esófago de Barrett.

El *síndrome de compresión de la arteria celíaca* (síndrome del ligamento arqueado medio) es un cuadro seudoisquémico muy poco frecuente. Quienes lo padecen a menudo son sujetos jóvenes y sanos que presentan dolor abdominal superior posprandial, muy probablemente causado por compresión extrínseca del eje celíaco por el ligamento arqueado medio del diafragma. La sitofobia puede dar lugar a una considerable pérdida de peso y, en la exploración física, a veces se identifica un soplo sistólico fuerte en la región epigástrica. La angiografía visceral sirve para corroborar el diagnóstico, aunque los soplos y la compresión del eje celíaco en ocasiones cursan sin síntomas. El tratamiento quirúrgico está indicado, una vez descartadas otras posibles causas de los síntomas.

Los pacientes con el *síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV* (cap. 260) pueden sufrir isquemia y perforación del intestino delgado, así como rotura arterial. Pueden darse catástrofes vasculares similares con hemorragia GI o intraperitoneal en pacientes con *seudoxantoma elástico* de *tipo I* (cap. 260) o con *aneurismas arteriales viscerales* (secundarios a ateroesclerosis, fibrodisplasia, hipertensión portal, embarazo, pancreatitis, vasculitis o traumatismos).

ENFERMEDAD VASCULAR HEPÁTICA Y ESPLÉNICA

Síndrome de Budd-Chiari

El síndrome de Budd-Chiari puede producirse como consecuencia de cualquier proceso que interfiera con el flujo sanguíneo de salida del hígado, incluida la pericarditis constrictiva (cap. 77) y la enfermedad venooclusiva (cap. 150). La trombosis venosa hepática, la principal causa del síndrome, afecta a una, a dos o a las tres venas hepáticas principales, con oclusión, parcial o completa, de la vena cava inferior. A menudo, el síndrome de Budd-Chiari es causado por un estado hipercoagulable (cap. 176), como el inducido por un síndrome mieloproliferativo crónico (p. ej., policitemia vera [cap. 166], trombocitemia esencial [cap. 166], metaplasia mieloide [cap. 166]), hemoglobinuria paroxística nocturna u otros trastornos hipercoagulables (cap. 176) como la mutación genética del factor V (Leiden), síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S o deficiencia de antitrombina III. Un alto porcentaje de estos pacientes presentan mutaciones *JAK2* V617F. Casi el 50% de los pacientes con síndrome de Budd-Chiari tienen más de un factor de riesgo. Las neoplasias malignas (compresión directa o invasión de las venas hepáticas, estados hipercoagulables), las infecciones (absceso hepático), el embarazo, los trastornos inflamatorios (p. ej., síndrome de Behçet, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad del tejido conjuntivo, sarcoidosis) y la obstrucción membranosa (membranas) de la vena cava inferior también se asocian al síndrome de Budd-Chiari.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome suele ser subagudo o crónico, prolongándose de semanas a meses, y se caracteriza por inicio insidioso, con dolor abdominal, hepatomegalia y ascitis. Las manifestaciones fulminantes y agudas, que comprenden encefalopatía, ictericia, ascitis e insuficiencia hepática, son poco habituales.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de función hepática suelen poner de manifiesto resultados normales o elevaciones inespecíficas ligeras o moderadas de las concentraciones séricas de aspartato y alanina aminotransferasa. El análisis de la mutación *JAK2* debe incluirse en el estudio inicial. La ecografía Doppler hepática es la prueba inicial de elección, aunque la ausencia de flujo venoso hepático o la trombosis venosa (o ambas) también pueden apreciarse fácilmente mediante TC con contraste o ARM. La venografía hepática puede confirmar el diagnóstico (fig. 143-7) y, junto con las pruebas de imagen de la vena cava inferior y las mediciones selectivas de la presión venosa, resulta útil para ayudar a guiar el tratamiento.

TRATAMIENTO

Tto

El enfoque terapéutico incluye el diagnóstico y el tratamiento de la alteración subyacente, la anticoagulación (heparina intravenosa; v. tabla 81-4) para prevenir la propagación de trombos, y el tratamiento de la ascitis (p. ej., con diuréticos; cap. 153). Para descomprimir el hígado congestionado, la mayoría de los pacientes requieren técnicas radiológicas intervencionistas, tales como angioplastia, implantación de endoprótesis o derivación portosistémica intrahepática transyugular, con el fin de restablecer el flujo hepático.[9,10] Las técnicas quirúrgicas, como las derivaciones, aplicadas para drenar el sistema venoso portal o mesentérico a la vena cava inferior, también inducen descompresión hepática. El trasplante de hígado (cap. 154) puede considerarse en pacientes con insuficiencia hepática fulminante, cirrosis o ambas. La mayor parte de los pacientes con síndrome de Budd-Chiari, aunque no todos, requieren anticoagulación con warfarina de por vida (cap. 38), incluso después de ser trasplantados. Los inhibidores selectivos de JAK2 (cap. 166) están siendo sometidos a pruebas en estudios preclínicos y clínicos.

PRONÓSTICO

Globalmente, la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con síndrome de Budd-Chiari supera un 80%. Los índices como las concentraciones de albúmina y bilirrubina, el índice normalizado internacional y los de ascitis y encefalopatía, así como la clasificación de Child-Pugh (v. tabla 153-2), pueden resultar de utilidad para la determinación del pronóstico. Alrededor de la mitad de los pacientes experimenta, al menos, un episodio de sangrado importante, que se relaciona con el tratamiento invasivo en uno de cada dos casos.

booksmedicos.org

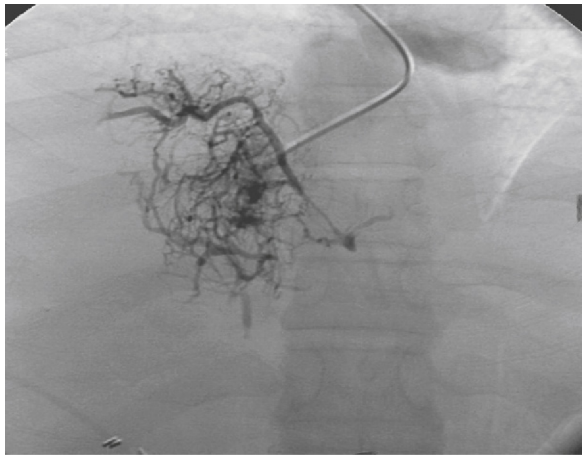

FIGURA 143-7. Síndrome de Budd-Chiari. El estudio de contraste de una vena hepática define un patrón en «tela de araña» de colaterales venovenosas que intenta derivar una vena hepática trombosada. (Por cortesía de Patrick Kamath.)

Trombosis de la vena porta

En adultos, la cirrosis, los estados hipercoagulables, las neoplasias malignas intraabdominales, los trastornos inflamatorios (p. ej., pancreatitis o enfermedad de Crohn) y las técnicas médicas (p. ej., esplenectomía, colecistectomía, gastrectomía, trasplante hepático o derivación portosistémica intrahepática transyugular) son las causas más habituales de trombosis aguda de la vena porta. Al igual que sucede en el síndrome de Budd-Chiari, un número sustancial de estos pacientes presentan mutaciones JAK2 V617F.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas son hipertensión portal con hemorragias varicosas y ascitis. El dolor abdominal y la diarrea pueden ser indicativos de extensión del trombo a la VMS, con isquemia intestinal. El diagnóstico de trombosis aguda de la vena porta se confirma por ecografía Doppler, ATC multidetector o ARM. En ocasiones, la TC detecta múltiples abscesos hepáticos.

TRATAMIENTO

Tto

En los pacientes con trombosis aguda de la vena porta, se recomienda tratamiento de anticoagulación (v. tabla 81-4) durante al menos 3 meses, con mantenimiento a largo plazo en personas con factores de riesgo de trombosis permanentes no corregibles por otros métodos, así como en pacientes con extensión de los trombos a las venas mesentéricas.[11]

La fiebre alta, los escalofríos, el hígado sensible a la palpación y la sepsis son indicativos de pileflebitis, que suele requerir tratamiento con antibióticos parenterales, como piperacilina/tazobactam, ticarcilina-clavulanato, carbapenem o una cefalosporina de tercera generación más metronidazol durante al menos 6 semanas. Los hemocultivos pueden contribuir a orientar la elección y el ciclo de administración de los antibióticos, que deben administrarse por vía intravenosa durante al menos 2 semanas.

El tratamiento es más dudoso en pacientes cirróticos con trombosis de la vena porta aguda o crónica. La endoscopia para el diagnóstico y el tratamiento de las varices (cap. 134), con o sin abordaje terapéutico farmacológico de la hipertensión portal (p. ej., β-bloqueo con propranolol; cap. 153) a menudo es beneficioso y las derivaciones quirúrgicas rara vez son necesarias. En pacientes con cualquier posible signo de infección, deben administrarse antibióticos como los previamente mencionados para la pileflebitis.

La trombosis de la vena porta *crónica* se define como la presencia de una vena porta obstruida reemplazada por venas colaterales. La ecografía Doppler, la ATC multidetector o la AMR se emplean para confirmar el diagnóstico. Los pacientes pueden mantenerse asintomáticos, aunque con frecuencia padecen hiperesplenismo e hipertensión portal (p. ej., con encefalopatía subclínica y, en casos poco frecuentes, ascitis). En ciertos casos se desarrolla ictericia por colangiopatía biliar, que requiere implantación endoscópica de endoprótesis biliares. Se recomienda la detección selectiva y el tratamiento endoscópicos de las varices (cap. 134), con o sin tratamiento farmacológico de la hipertensión portal (cap. 153). Después del tratamiento de las varices, ha de considerarse la aplicación de tratamiento de anticoagulación (cap. 81) en pacientes no cirróticos cuyos factores de riesgo trombótico permanentes no sean corregibles de otro modo, siempre que no existan contraindicaciones.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad tras el tratamiento de la trombosis aguda de la vena porta son inferiores al 10%, en tanto que el pronóstico a 5 años de los pacientes con trombosis crónica de la vena porta es similar.

Trombosis de la vena esplénica

La trombosis venosa esplénica suele ser secundaria a una neoplasia maligna (p. ej., cáncer pancreático), pancreatitis o traumatismo. En muchos casos se desarrollan varices gástricas aisladas, que son difíciles de tratar mediante endoscopia. La función hepática y la presión portal son normales. La mayor parte de los pacientes con trombosis venosa esplénica presentan esplenomegalia (cap. 168). La ecografía Doppler, la RM y la TC ayudan a determinar su diagnóstico. Los pacientes con trombosis venosa esplénica aislada sintomática (p. ej., con hemorragia varicosa gástrica o hiperesplenismo) se tratan preferiblemente mediante esplenectomía.

Enfermedad arterial hepática y esplénica

La enfermedad arterial hepática puede ser no oclusiva u oclusiva. La primera, denominada *hepatitis isquémica,* se produce cuando el flujo arterial al hígado es insuficiente, generalmente por hipotensión cardiogénica, depleción de volumen o sepsis. Es característico que la aminotransferasa sérica alcance concentraciones superiores a 1.000 U/l. Cuando se recupera un flujo arterial hepático adecuado, las concentraciones de aminotransferasa caen a sus valores de partida en un 40-60% por día. La trombosis de la arteria hepática es extremadamente infrecuente, excepto en pacientes sometidos a trasplante de hígado (cap. 154), en los que puede manifestarse con alteraciones leves en las pruebas de función hepática, lesión de los conductos biliares (p. ej., estenosis biliar, colangitis o absceso hepático) o insuficiencia hepática. La ecografía Doppler y la angiografía sirven para confirmar el diagnóstico. Los pacientes que presentan esta enfermedad a menudo requieren endoprótesis biliares, drenaje de los abscesos, reconstrucción quirúrgica de la arteria hepática o retrasplante del hígado.

Las arterias esplénica o hepática pueden estar predispuestas al desarrollo de una dilatación aneurismática, en general secundaria a ateroesclerosis, traumatismo, hipertensión portal, pancreatitis, embarazo, infección o vasculitis. Entre las manifestaciones clínicas habituales se cuentan el dolor abdominal y la hemorragia intraabdominal. En caso de aneurisma en la arteria hepática es posible que se registre hemobilia. Para establecer el diagnóstico suele ser necesaria la angiografía. Los aneurismas sintomáticos y de dimensiones considerables (definidas en términos variables, generalmente de 1 cm o más para el aneurisma hepático y de 2 cm o más para el de la arteria esplénica) requieren cirugía. Los aneurismas de la arteria esplénica descubiertos durante el embarazo presentan una mayor probabilidad de hemorragia y deben ser tratados, generalmente mediante radiología intervencionista.

Las fístulas de la arteria hepática a la vena porta pueden producirse como consecuencia de traumatismo, neoplasia maligna o telangiectasia hemorrágica hereditaria. La hipertensión portal resultante da lugar a dolor abdominal y ascitis, en tanto que la hemorragia GI y la afectación de la arteria hepática pueden dar lugar a estenosis biliares e infección hepatobiliar. En estas fístulas a veces es necesaria la embolización radiográfica, la cirugía o el trasplante de hígado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

144

PANCREATITIS

CHRIS E. FORSMARK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PANCREATITIS AGUDA

DEFINICIÓN

La pancreatitis aguda, que es un episodio concreto de lesión e inflamación de las células pancreáticas, se desencadena por la liberación de enzimas digestivas activadas en el páncreas y los tejidos peripancreáticos. La presentación habitual se caracteriza por síntomas de dolor abdominal, náuseas y vómitos, acompañados de una elevación de la amilasa, lipasa o ambas en el suero, y de signos radiológicos de inflamación, edema o necrosis pancreáticos. La morfología y la función del páncreas se recuperan después de estos episodios, pero, si el daño inicial es considerable, sobre todo si

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

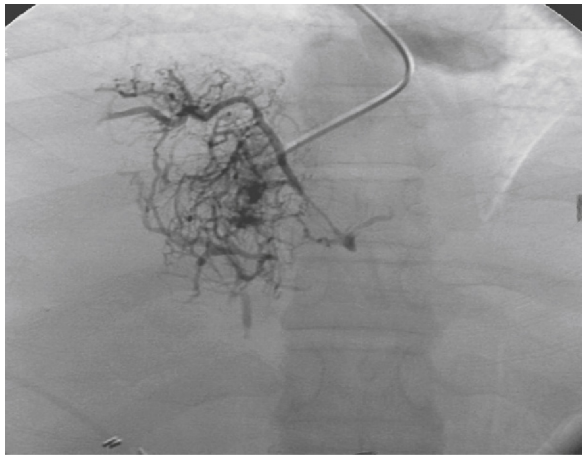

FIGURA 143-7. Síndrome de Budd-Chiari. El estudio de contraste de una vena hepática define un patrón en «tela de araña» de colaterales venovenosas que intenta derivar una vena hepática trombosada. (Por cortesía de Patrick Kamath.)

Trombosis de la vena porta

En adultos, la cirrosis, los estados hipercoagulables, las neoplasias malignas intraabdominales, los trastornos inflamatorios (p. ej., pancreatitis o enfermedad de Crohn) y las técnicas médicas (p. ej., esplenectomía, colecistectomía, gastrectomía, trasplante hepático o derivación portosistémica intrahepática transyugular) son las causas más habituales de trombosis aguda de la vena porta. Al igual que sucede en el síndrome de Budd-Chiari, un número sustancial de estos pacientes presentan mutaciones JAK2 V617F.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas son hipertensión portal con hemorragias varicosas y ascitis. El dolor abdominal y la diarrea pueden ser indicativos de extensión del trombo a la VMS, con isquemia intestinal. El diagnóstico de trombosis aguda de la vena porta se confirma por ecografía Doppler, ATC multidetector o ARM. En ocasiones, la TC detecta múltiples abscesos hepáticos.

TRATAMIENTO

Tto

En los pacientes con trombosis aguda de la vena porta, se recomienda tratamiento de anticoagulación (v. tabla 81-4) durante al menos 3 meses, con mantenimiento a largo plazo en personas con factores de riesgo de trombosis permanentes no corregibles por otros métodos, así como en pacientes con extensión de los trombos a las venas mesentéricas.[11]

La fiebre alta, los escalofríos, el hígado sensible a la palpación y la sepsis son indicativos de pileflebitis, que suele requerir tratamiento con antibióticos parenterales, como piperacilina/tazobactam, ticarcilina-clavulanato, carbapenem o una cefalosporina de tercera generación más metronidazol durante al menos 6 semanas. Los hemocultivos pueden contribuir a orientar la elección y el ciclo de administración de los antibióticos, que deben administrarse por vía intravenosa durante al menos 2 semanas.

El tratamiento es más dudoso en pacientes cirróticos con trombosis de la vena porta aguda o crónica. La endoscopia para el diagnóstico y el tratamiento de las varices (cap. 134), con o sin abordaje terapéutico farmacológico de la hipertensión portal (p. ej., β-bloqueo con propranolol; cap. 153) a menudo es beneficioso y las derivaciones quirúrgicas rara vez son necesarias. En pacientes con cualquier posible signo de infección, deben administrarse antibióticos como los previamente mencionados para la pileflebitis.

La trombosis de la vena porta *crónica* se define como la presencia de una vena porta obstruida reemplazada por venas colaterales. La ecografía Doppler, la ATC multidetector o la AMR se emplean para confirmar el diagnóstico. Los pacientes pueden mantenerse asintomáticos, aunque con frecuencia padecen hiperesplenismo e hipertensión portal (p. ej., con encefalopatía subclínica y, en casos poco frecuentes, ascitis). En ciertos casos se desarrolla ictericia por colangiopatía biliar, que requiere implantación endoscópica de endoprótesis biliares. Se recomienda la detección selectiva y el tratamiento endoscópicos de las varices (cap. 134), con o sin tratamiento farmacológico de la hipertensión portal (cap. 153). Después del tratamiento de las varices, ha de considerarse la aplicación de tratamiento de anticoagulación (cap. 81) en pacientes no cirróticos cuyos factores de riesgo trombótico permanentes no sean corregibles de otro modo, siempre que no existan contraindicaciones.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad tras el tratamiento de la trombosis aguda de la vena porta son inferiores al 10%, en tanto que el pronóstico a 5 años de los pacientes con trombosis crónica de la vena porta es similar.

Trombosis de la vena esplénica

La trombosis venosa esplénica suele ser secundaria a una neoplasia maligna (p. ej., cáncer pancreático), pancreatitis o traumatismo. En muchos casos se desarrollan varices gástricas aisladas, que son difíciles de tratar mediante endoscopia. La función hepática y la presión portal son normales. La mayor parte de los pacientes con trombosis venosa esplénica presentan esplenomegalia (cap. 168). La ecografía Doppler, la RM y la TC ayudan a determinar su diagnóstico. Los pacientes con trombosis venosa esplénica aislada sintomática (p. ej., con hemorragia varicosa gástrica o hiperesplenismo) se tratan preferiblemente mediante esplenectomía.

Enfermedad arterial hepática y esplénica

La enfermedad arterial hepática puede ser no oclusiva u oclusiva. La primera, denominada *hepatitis isquémica,* se produce cuando el flujo arterial al hígado es insuficiente, generalmente por hipotensión cardiogénica, depleción de volumen o sepsis. Es característico que la aminotransferasa sérica alcance concentraciones superiores a 1.000 U/l. Cuando se recupera un flujo arterial hepático adecuado, las concentraciones de aminotransferasa caen a sus valores de partida en un 40-60% por día. La trombosis de la arteria hepática es extremadamente infrecuente, excepto en pacientes sometidos a trasplante de hígado (cap. 154), en los que puede manifestarse con alteraciones leves en las pruebas de función hepática, lesión de los conductos biliares (p. ej., estenosis biliar, colangitis o absceso hepático) o insuficiencia hepática. La ecografía Doppler y la angiografía sirven para confirmar el diagnóstico. Los pacientes que presentan esta enfermedad a menudo requieren endoprótesis biliares, drenaje de los abscesos, reconstrucción quirúrgica de la arteria hepática o retrasplante del hígado.

Las arterias esplénica o hepática pueden estar predispuestas al desarrollo de una dilatación aneurismática, en general secundaria a ateroesclerosis, traumatismo, hipertensión portal, pancreatitis, embarazo, infección o vasculitis. Entre las manifestaciones clínicas habituales se cuentan el dolor abdominal y la hemorragia intraabdominal. En caso de aneurisma en la arteria hepática es posible que se registre hemobilia. Para establecer el diagnóstico suele ser necesaria la angiografía. Los aneurismas sintomáticos y de dimensiones considerables (definidas en términos variables, generalmente de 1 cm o más para el aneurisma hepático y de 2 cm o más para el de la arteria esplénica) requieren cirugía. Los aneurismas de la arteria esplénica descubiertos durante el embarazo presentan una mayor probabilidad de hemorragia y deben ser tratados, generalmente mediante radiología intervencionista.

Las fístulas de la arteria hepática a la vena porta pueden producirse como consecuencia de traumatismo, neoplasia maligna o telangiectasia hemorrágica hereditaria. La hipertensión portal resultante da lugar a dolor abdominal y ascitis, en tanto que la hemorragia GI y la afectación de la arteria hepática pueden dar lugar a estenosis biliares e infección hepatobiliar. En estas fístulas a veces es necesaria la embolización radiográfica, la cirugía o el trasplante de hígado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

144

PANCREATITIS

CHRIS E. FORSMARK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PANCREATITIS AGUDA

DEFINICIÓN

La pancreatitis aguda, que es un episodio concreto de lesión e inflamación de las células pancreáticas, se desencadena por la liberación de enzimas digestivas activadas en el páncreas y los tejidos peripancreáticos. La presentación habitual se caracteriza por síntomas de dolor abdominal, náuseas y vómitos, acompañados de una elevación de la amilasa, lipasa o ambas en el suero, y de signos radiológicos de inflamación, edema o necrosis pancreáticos. La morfología y la función del páncreas se recuperan después de estos episodios, pero, si el daño inicial es considerable, sobre todo si

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el episodio original se acompaña de una necrosis importante, la recuperación no es completa. A medida que se repiten los episodios se observa un cambio de la inflamación aguda, necrosis y apoptosis hacia un entorno de inflamación crónica con activación de las células estrelladas del páncreas, destrucción continuada de tejido y, en última instancia, la fibrosis característica de la pancreatitis crónica. Cerca del 25% de los enfermos con pancreatitis aguda sufren recidivas y un 10% acaba con una pancreatitis crónica.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

La pancreatitis aguda, la causa más habitual de ingreso hospitalario por enfermedad gastrointestinal en EE. UU.,[2] da cuenta de unos 275.000 ingresos anuales. En los últimos dos decenios se ha duplicado el número de ingresos. La incidencia oscila entre 13 y 45 por 100.000 habitantes. El costo total de la asistencia es considerable, ronda los 6.000 millones de dólares cada año. La incidencia de la pancreatitis aguda está aumentando en EE. UU. y en muchos otros países, probablemente por la mayor sospecha clínica del diagnóstico, la mayor difusión de las pruebas séricas y radiológicas y la incidencia creciente de la colelitiasis en medio de la epidemia de obesidad.

El riesgo de pancreatitis aguda se cuadruplica entre los 25 y los 75 años y se duplica o triplica en la población negra de EE. UU., en comparación con la blanca. El aumento de la adiposidad abdominal, no del índice de masa corporal, prácticamente duplica el riesgo.

BIOPATOLOGÍA

Los mecanismos de la pancreatitis aguda comprenden la exposición a posibles desencadenantes y polimorfismos genéticos predisponentes. La pancreatitis aguda se caracteriza por la activación prematura de enzimas pancreáticas digestivas dentro del páncreas. La señalización anómala del calcio y la activación de proteína cinasas específicas genera mediadores inflamatorios, activa las enzimas del interior de las células acinares, altera la exocitosis y causa, en última instancia, la lesión y la muerte celulares características de esta enfermedad en muchos modelos de pancreatitis aguda.[3] El paso inicial crítico podría ser la activación del tripsinógeno hacia tripsina, pues esta última posee la capacidad de activar otras proteasas glandulares. Estas enzimas activadas ocasionan lesión y muerte celulares. La necrosis no solo afecta al páncreas, sino que daña, en ocasiones, el tejido adiposo y las estructuras circundantes, motivando una extravasación de líquidos hacia el espacio retroperitoneal (pérdida en «terceros espacios»). En la mayoría de las pancreatitis agudas se advierte cierto grado de necrosis microscópica, pero, cuando es mayor (y se detecta en la tomografía computarizada [TC] realzada con contraste), se habla de *pancreatitis aguda necrosante,* que debe separarse de la *pancreatitis intersticial aguda,* más leve, en la que no se aprecia necrosis en la TC.

Además del daño local dentro y alrededor del páncreas, este trastorno puede acompañarse del fracaso de órganos y sistemas remotos. La liberación de citocinas inflamatorias y de enzimas digestivas activadas hacia la circulación general produce un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS; caps. 106 y 108), con el correspondiente fracaso orgánico. Las manifestaciones más habituales de este proceso en la pancreatitis aguda grave son hipotensión, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La colelitiasis y el consumo de alcohol explican del 70 al 80% de todas las pancreatitis agudas; en un 10% de las ocasiones se desconoce la causa (tabla 144-1).

TABLA 144-1 CAUSAS DE PANCREATITIS AGUDA

ETIOLOGÍA	EJEMPLOS	COMENTARIOS
Colelitiasis	Colelitiasis	Se detecta mejor en la ecoendoscopia
	Microlitiasis	
Fármacos y toxinas	Etanol y metanol	
	Tabaco	
	Azatioprina, 6-mercaptopurina, pentamidina, didanosina, sulfonamidas, tiacidas, aminosalicilatos, ácido valproico y otros	Habitualmente idiosincrásica
	Veneno de escorpión	Causada por hiperestimulación de la secreción pancreática
	Insecticidas	
Metabólica	Hipertrigliceridemia	En general se precisan cifras de triglicéridos > 1.000 mg/dl
	Hipercalcemia	
Traumatismo	Post-CPRE	El riesgo varía con la indicación y se puede reducir con los AINE por vía rectal y endoprótesis en el conducto pancreático
	Traumatismo contuso o penetrante	
	Postoperatorio	
Obstrucción del conducto pancreático	Estenosis benigna del conducto pancreático	
	Estenosis benigna de la ampolla (p. ej., celiaquía, divertículo)	
	Adenoma o adenocarcinoma ampollar	
	Adenocarcinoma ductal pancreático	
	Neoplasia mucinosa papilar intraductal	
	Páncreas *divisum*	Controversia
	Disfunción del esfínter de Oddi	
Infecciones	Citomegalovirus, parotiditis, rubéola, Coxsackie B	
	Candida, histoplasmosis	
	Ascaris	
Genética	Mutaciones de *PRSS1*	Mutación suficientemente intensa para causar enfermedad
	Mutación de *CFTR*	Mutaciones o polimorfismos que predisponen a la pancreatitis
	Mutación de *SPINK1*	
	Otros (quimotripsina C, receptor sensible al calcio, claudina 2, otros)	
Pancreatitis autoinmunitaria	Tipo 1	En el tipo 1 puede observarse una elevación de la IgG4 sérica
	Tipo 2	
Pancreatitis idiopática		

AINE = antiinflamatorio no esteroideo; CPRE = colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Colelitiasis y obstrucción

El paso de un cálculo biliar a través de la ampolla de Vater, con la obstrucción pasajera del conducto pancreático, es el episodio que inicia la pancreatitis litiásica. Solo el 5% de todos los enfermos con colelitiasis sufre una pancreatitis, y el riesgo mayor se da entre aquellos con los cálculos más pequeños (≤ 5 mm), que pueden atravesar el conducto cístico y alcanzar la ampolla. La microlitiasis describe la presencia de cálculos biliares diminutos, que resultan difíciles de visualizar en la ecografía transabdominal convencional y que pueden ocasionar una pancreatitis litiásica.

Aparte de la colelitiasis y de la microlitiasis, el conducto pancreático se obstruye a veces por un adenocarcinoma ductal del páncreas (cap. 194), un adenoma o carcinoma de la ampolla o una neoplasia mucinosa papilar intraductal, que ocasionan una pancreatitis aguda. Las estenosis benignas de la ampolla también producen el trastorno y obedecen a enfermedades duodenales, como celiaquía o divertículos periampulares. La disfunción del esfínter de Oddi, definida como una elevación de la presión en el esfínter pancreático, y el páncreas *divisum,* en el que la porción dorsal, más voluminosa, drena a través de la papila menor, constituyen causas controvertidas de pancreatitis aguda, puesto que muchos de estos pacientes presentan mutaciones genéticas subyacentes que contribuyen a la enfermedad.

Alcohol

Para que ocurra la pancreatitis se precisa un consumo prolongado e intenso de alcohol (cap. 33), de ordinario más de 5 a 8 unidades diarias de bebida a lo largo de más de 5 años. Aun así, el riesgo absoluto de pancreatitis solo oscila entre el 2 y el 5%, es decir, hay otros cofactores fundamentales como una dieta rica en grasas, la variabilidad genética y el tabaco. Curiosamente, la conducta compulsiva con la bebida no parece constituir un factor de riesgo para la pancreatitis, y muchos enfermos experimentan el primer episodio tras varios días de abstinencia. El mecanismo por el que el alcohol daña el páncreas no está claro, pero probablemente obedece a una mezcla de toxicidad directa, estrés oxidativo y alteraciones de la secreción pancreática de enzimas.

Fármacos, tóxicos y factores metabólicos

Una concentración sérica de triglicéridos superior a 500 mg/dl y, de ordinario, a 1.000 mg/dl puede causar una pancreatitis aguda (cap. 206). Se desconoce el mecanismo. La administración de estrógenos, que exacerban la hipertrigliceridemia, también puede precipitar una pancreatitis. La hipercalcemia es una causa extraordinariamente rara de pancreatitis aguda. La pancreatitis inducida por fármacos

booksmedicos.org

ocurre poco, en general de forma idiosincrásica. Los fármacos implicados son la 6-mercaptopurina y la azatioprina (hasta en el 4% de los tratados), la didanosina, la pentamidina, el ácido valproico, la furosemida, las sulfonamidas y los aminosalicilatos. Entre los tóxicos causantes de pancreatitis aguda se encuentran el metanol (cap. 110), los insecticidas organofosforados y el veneno de algunos escorpiones (cap. 359).

Traumatismos

Los traumatismos yatrógenos del páncreas y del conducto pancreático durante la ejecución de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE; cap. 134) constituyen una causa frecuente de pancreatitis. El riesgo oscila desde menos del 5% para un paciente con cálculos simples en el colédoco o con una neoplasia maligna hasta un 20% entre aquellos con posible disfunción del esfínter de Oddi.[4] Los traumatismos penetrantes y contusos, por ejemplo la contusión de la glándula, una lesión por aplastamiento grave o incluso la sección transversal del páncreas, también causan pancreatitis aguda. La lesión isquémica de esta glándula se da tras operaciones quirúrgicas, sobre todo de pacientes sometidos a circulación extracorpórea.

Infecciones

Ascaris lumbricoides (cap. 357) es causa de pancreatitis por obstrucción del conducto pancreático, pues los gusanos migran a través de la ampolla. Algunos virus infectan directamente las células de los ácinos pancreáticos, como citomegalovirus (cap. 376), virus de Coxsackie B (cap. 379), ecovirus (cap. 379) y virus de la parotiditis (cap. 369). Las infecciones pancreáticas por hongos son extraordinariamente raras, pero se observan en el seno de la inmunodepresión.

Causas genéticas y autoinmunitarias

Las mutaciones de ciertos genes predisponen a la aparición de pancreatitis aguda y crónica.[5] La mayoría de ellas no evoluciona hacia pancreatitis, pero, cuando lo hacen, es frecuente la recaída de la pancreatitis y, en última estancia, la cronificación.

Las mutaciones que inducen incremento de la función del gen del tripsinógeno catiónico *(PRSS1)* predisponen a la pancreatitis hereditaria con una penetración tan alta que prácticamente todas las personas afectadas acaban experimentando una pancreatitis crónica (v. más adelante) y corren un riesgo 35 veces mayor de adenocarcinoma ductal pancreático (cap. 194) antes de los 70 años. Las mutaciones de los genes del regulador de la conductancia en la fibrosis quística (*CFTR;* cap. 89), el inhibidor de la serina proteasa tipo 1 de Kazal *(SPINK1),* la quimotripsina C *(CTC),* el receptor sensor de calcio o la claudina 2 predisponen tanto a la pancreatitis aguda recidivante como a la crónica. Si se exceptúa *PRSS1,* estas mutaciones parecen cofactores que interaccionan con otros factores de riesgo y modificadores de la enfermedad, dando lugar a la pancreatitis.

Se conocen dos formas de pancreatitis autoinmunitaria que habitualmente se presentan como pancreatitis crónica (v. más adelante).[6] El tipo 1 es una enfermedad generalizada que afecta a las glándulas salivales, el retroperitoneo, los conductos biliares, los riñones y otros órganos y que rara vez se manifiesta como pancreatitis aguda. El tipo 2 solo afecta al páncreas y, en ocasiones, se presenta como una pancreatitis aguda de origen no filiado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas característicos de la pancreatitis aguda son el dolor abdominal, las náuseas y los vómitos. El dolor abdominal se localiza, de ordinario, en el epigastrio e irradia a menudo a la espalda. Es un dolor constante, cuya intensidad máxima se produce al cabo de 30-60 min, y que persiste durante días. Estos síntomas tan típicos se ven enmascarados si el paciente sufre delirio, fracaso multiorgánico o coma.

En la exploración física suele advertirse taquicardia y, si la inflamación es más grave, el enfermo presenta o acaba presentando hipotensión, taquipnea y fiebre. Puede haber confusión, delirio e incluso coma. El abdomen suele estar distendido, con disminución de los ruidos intestinales. Es característico el dolor con la palpación del abdomen, sea en el epigastrio o con un carácter más difuso, y en los casos más graves se aprecian rebote y defensa. La matidez de los campos pulmonares inferiores, advertida con la percusión, puede obedecer a un derrame pleural. Constituyen signos raros las equimosis en el flanco (signo de Grey Turner) o el ombligo (signo de Cullen), que se producen cuando los líquidos y la sangre retornan a estos espacios desde el retroperitoneo. Si el cálculo obstruye la vía biliar, puede haber ictericia.

La presencia de disnea, taquipnea, desaturación de oxígeno, hipotensión o taquicardia augura un pronóstico desfavorable. La pancreatitis aguda grave se define por la presencia de fracaso orgánico (en general, cardiovascular, renal o pulmonar) o por la presencia de complicaciones pancreáticas, como necrosis pancreática y peripancreática (tabla 144-2).[7]

TABLA 144-2 COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS AGUDA

COMPLICACIÓN	EJEMPLOS
Complicaciones generales	Hipotensión y shock Síndrome de dificultad respiratoria del adulto Insuficiencia renal aguda Coagulación intravascular diseminada Hipocalcemia Hipertrigliceridemia Hiperglucemia Encefalopatía y coma
Hemorragia digestiva	Úlcera de estrés Seudoaneurisma
Complicaciones locales	Colección aguda de líquido peripancreático Seudoquiste Necrosis pancreática (infectado o estéril) Colección necrótica aguda Necrosis pancreática compartimentada Obstrucción duodenal o biliar

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la pancreatitis aguda exige la presencia de dos de tres características principales: dolor abdominal, elevaciones de la amilasa o lipasa en el suero y signos compatibles con pancreatitis aguda en el estudio de imagen. El diagnóstico exacto requiere también la exclusión de otros trastornos que remedan la pancreatitis aguda, como un infarto intestinal o una obstrucción del intestino delgado. Asimismo, es fundamental definir la causa más probable y la gravedad de la pancreatitis, puesto que ambas influyen notablemente en el tratamiento.

Pruebas de laboratorio

Amilasa y lipasa

Casi todos los pacientes con pancreatitis aguda muestran una elevación de la amilasa o lipasa en el suero a las pocas horas del comienzo de los síntomas. El valor de corte recomendado para diagnosticar la pancreatitis aguda es una elevación superior al triple del límite alto de la normalidad. La lipasa permanece más tiempo elevada que la amilasa. La amilasa y la lipasa pueden ser normales en casos raros de pancreatitis aguda, sobre todo si la determinación se retrasa unos días después del inicio de los síntomas. Además, la hipertrigliceridemia marcada interfiere en la determinación precisa de la amilasa y la lipasa. El riñón depura estas dos enzimas, por lo que la insuficiencia renal eleva, en ocasiones, su concentración hasta cinco veces por encima del límite alto de la normalidad sin que exista pancreatitis. La amilasa y la lipasa se elevan en otros trastornos, algunos de los cuales simulan una pancreatitis aguda: isquemia e infarto intestinales (cap. 143), obstrucción intestinal (cap. 142), colecistitis (cap. 155) y coledocolitiasis (cap. 155). Por otro lado, la amilasa puede elevarse en el embarazo ectópico, la salpingitis aguda y una serie de trastornos extraabdominales como la parotiditis (cap. 369), el cáncer pulmonar (cap. 191), los traumatismos craneoencefálicos (cap. 399) y otros. Algunas veces solo se eleva la amilasa o la lipasa. Como prueba diagnóstica aislada se prefiere la lipasa, por su mayor especificidad y por su coste y sensibilidad equivalentes.[8] La medición seriada de la amilasa o la lipasa de un paciente con pancreatitis aguda no ayuda a la toma de decisiones clínicas.

Otras pruebas de laboratorio

Aparte de la amilasa y la lipasa hay que solicitar pruebas de función renal, una química hepática y la concentración de electrólitos y de calcio y triglicéridos en todos los casos. En la pancreatitis grave puede verse leucocitosis, hemoconcentración y azoemia. En la más grave hay hiperglucemia, hipocalcemia e hipertrigliceridemia leve. Los analitos hepáticos pueden elevarse en la pancreatitis litiásica. Si la alanina aminotransferasa se eleva más del triple del límite alto de la normalidad, es probable que la causa de la pancreatitis sea una colelitiasis, por más que cualquier elevación significativa de los analitos hepáticos obligue a sospecharla (cap. 155).

Estudios de imagen

Los estudios de imagen no solo establecen el diagnóstico, sino que indican su causa y el pronóstico. La ecografía, la TC o la resonancia magnética (RM) se usan de forma complementaria en la mayoría de las ocasiones.[9]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

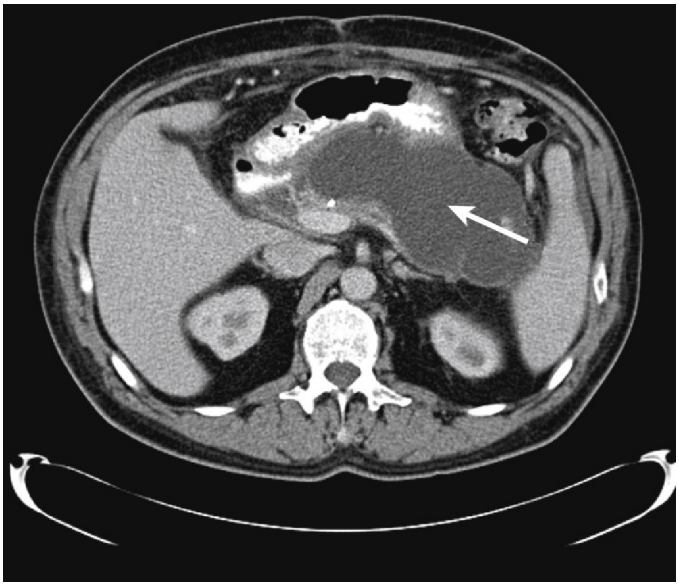

FIGURA 144-1. En la tomografía computarizada se aprecia una zona grande de páncreas que no se realza con el contraste *(flecha)* administrado por vía intravenosa y que es compatible con una necrosis pancreática.

La *ecografía abdominal* permite confirmar la pancreatitis aguda por el aumento de tamaño de la glándula, el edema o las colecciones asociadas de líquido peripancreático. No siempre se ve bien el páncreas por la constitución corporal o la superposición de gas intestinal. La ecografía detecta con precisión si un cálculo ductal es la causa definitiva de la pancreatitis aguda. En otras ocasiones, los cálculos biliares presentes en la vesícula o la dilatación del colédoco hacen pensar en la colelitiasis como causa de la pancreatitis aguda.

La *tomografía computarizada* posee más exactitud que la ecografía para confirmar el diagnóstico de pancreatitis aguda y documentar la presencia de necrosis pancreática y colecciones peripancreáticas de líquidos. Además, la TC reviste gran utilidad a la hora de descartar ciertos trastornos intraabdominales que remedan la pancreatitis aguda. Sin embargo, tiene menos precisión que la ecografía frente a la colelitiasis. En una TC con contraste, el parénquima pancreático que se opacifica con el contraste administrado por vía intravenosa se sigue considerando viable, y el que no lo hace se considera necrótico (fig. 144-1). El grado de necrosis del páncreas reviste cierta importancia pronóstica, pero no se puede identificar con exactitud en la TC hasta 3 días o más después del inicio de la enfermedad. La TC no se solicita por sistema a los pacientes con pancreatitis aguda, pero está indicada en el primer ataque, ante una enfermedad grave, si la enfermedad tarda en mejorar o si el diagnóstico no está claro.[10]

La *resonancia magnética* tiene la misma capacidad que la TC para documentar la presencia de pancreatitis aguda, identificar la necrosis y documentar enfermedades extrapancreáticas que remedan una pancreatitis aguda. Además, la *colangiopancreatografía por resonancia magnética* (CPRM) detecta, bastante mejor que la TC, la presencia de cálculos biliares y las anomalías del conducto pancreático, como páncreas *divisum* o rotura del conducto pancreático. La RM es más difícil de realizar que la TC ante un enfermo en estado crítico.

Las *técnicas endoscópicas,* como la CPRE y la ecoendoscopia, resultan fundamentales para el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda. La ecoendoscopia que se utiliza sobre todo para establecer la causa, si el estudio inicial parece poco revelador, posee especial precisión frente a neoplasias malignas, lesiones premalignas como el adenoma ampollar y pequeños cálculos biliares o microlitiasis. La CPRE jamás se emplea como prueba diagnóstica, pero permite evaluar causas raras de pancreatitis, como el páncreas *divisum* o la disfunción del esfínter de Oddi, en pacientes con una pancreatitis recidivante poco clara.

Determinación de la causa

Para identificar la causa de la pancreatitis aguda, hay que centrar la anamnesis en el consumo de alcohol y tabaco, los antecedentes de cólicos biliares, la historia medicamentosa, los antecedentes familiares y traumatismos recientes. Hay que corroborar el consumo de alcohol con la familia. Todos los pacientes requieren una ecografía transabdominal, y se barajará la TC o la RM si se trata del primer ataque o de un episodio grave, si no hay una mejora rápida o si el diagnóstico no está claro. Se sospechará una colelitiasis si se ven cálculos en la ecografía, TC o RM o si la química hepática es anómala, sobre todo si mejora o se normaliza al cabo de unos días. Si los estudios iniciales aportan poca información, suele efectuarse una ecoendoscopia para evaluar la presencia de pequeños cálculos biliares, una microlitiasis o una neoplasia maligna, en especial si el paciente tiene más de 40 años. Las pruebas más especializadas, del tipo de CPRE, manometría del esfínter de Oddi o pruebas genéticas suelen reservarse para los casos atendidos en centros de referencia después de varios episodios de pancreatitis.

La causa no se detecta con el estudio inicial en un 25% de los casos, pero en estos casos el origen más probable es el consumo subrepticio de alcohol y la microlitiasis. Tras un estudio detallado se acaba diagnosticando pancreatitis idiopática a un 10% de los enfermos.

Determinación y pronóstico de la gravedad

La pancreatitis grave se define como el fracaso de este órgano si persiste durante más de 48 h o se asocia a complicaciones pancreáticas y peripancreáticas locales, tales como necrosis, colecciones agudas de líquidos o seudoquistes. La pancreatitis moderadamente grave se caracteriza por un fracaso glandular pasajero, de menos de 48 h de evolución, por una complicación local o por una complicación general debida al empeoramiento de una enfermedad asociada. La pancreatitis aguda leve presupone la ausencia de las características citadas.

El fracaso orgánico puede afectar a uno o a varios órganos, de inicio precoz o tardío y progresivo y persistente o pasajero. El enfermo muestra, a veces, alteraciones de conciencia, hipoxia, taquipnea, pérdidas masivas de líquidos en terceros espacios y disminución del volumen intravascular. En la pancreatitis aguda grave, la insuficiencia renal, la insuficiencia respiratoria y la insuficiencia circulatoria suelen ocurrir como parte de la respuesta del SRIS. El fracaso multiorgánico, en particular si persiste más de 48 h después del ingreso, se asocia con una estancia hospitalaria prolongada, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), la necesidad de cirugía y la muerte.

Las complicaciones pancreáticas y peripancreáticas locales ayudan a definir la gravedad de la pancreatitis aguda. El grado de necrosis pancreática, delimitado en una TC con contraste por las zonas del páncreas que no se realzan tras la infusión intravenosa del contraste, se correlaciona con un pronóstico menos favorable, sobre todo si el tejido necrótico desvitalizado se infecta. Las colecciones de líquido también se acumulan alrededor del páncreas en los diversos espacios retroperitoneales y peritoneales. Gran parte de este líquido inflamatorio remite de forma habitual, pero, en ocasiones, persiste formando un *seudoquiste* más circunscrito durante unas semanas. De cualquier manera, algunas colecciones de líquido detectadas en la TC con contraste se denominan al principio *seudoquistes* cuando, en realidad, contienen material necrótico sólido, además de líquido, y representan, en verdad, una *necrosis pancreática compartimentada,* que requiere un abordaje terapéutico distinto al del seudoquiste simple.

TRATAMIENTO Tto

Medidas generales de soporte

La mayoría de los pacientes se recupera en pocos días, aunque no resulta posible, de ordinario, detectar con exactitud estos casos en el momento del ingreso. Inicialmente se recomienda una dieta absoluta. Si el paciente sufre una pancreatitis más grave, está indicado su ingreso en una UCI.[11] Para controlar el dolor, se necesitan casi siempre opiáceos por vía parenteral (p. ej., hidromorfona, 1-2 mg cada 4-6 h al principio o mediante analgesia controlada por el paciente). A menudo, se precisan antieméticos (v. tabla 132-5). La hidratación temprana e intensiva (p. ej., ≥ 250 ml/h o incluso más) durante las primeras 12-24 h es necesaria en algunos casos para normalizar el nitrógeno ureico en sangre (BUN), el hematocrito y las constantes vitales, y obtener una diuresis adecuada.[12] A veces, se prefiere la solución de Ringer con lactato al suero fisiológico.[A1] Hay que procurar aportar un volumen suficiente al enfermo, pero no excesivo, que podría inducir una sobrecarga de líquidos o la aparición de un síndrome del compartimento abdominal.

En cuanto retorne el peristaltismo y desaparezcan las náuseas, el paciente puede reanudar la alimentación, al principio con una dieta sólida pobre en grasa; no es preciso esperar a que haya desaparecido todo el dolor abdominal.[A2] La nutrición nasoentérica temprana no proporciona mejores resultados que la alimentación por vía oral iniciada a las 72 h del ingreso; la nutrición enteral se reserva para quienes no toleran la ingesta oral.[A3] La nutrición enteral con una fórmula elemental o semielemental se asocia a menos complicaciones y costos que la nutrición parenteral total.

Tratamiento de las complicaciones

En la mayoría de los pacientes con una pancreatitis aguda de tipo litiásico, el cálculo biliar responsable ha pasado ya al duodeno, pero aquellos con cálculos persistentes o múltiples corren mayor riesgo de colangitis y posiblemente de pancreatitis grave. Se recomienda la CPRE precoz en los casos de pancreatitis litiásica y colangitis asociada (fiebre, ictericia, dolor en el hipocondrio derecho) y cuando existen indicios sólidos de la persistencia del cálculo en la vía biliar a las 48 h del ingreso, a juzgar por la visualización continua del cálculo en el

booksmedicos.org

estudio de imagen, la ictericia, la dilatación persistente de la vía biliar o el deterioro de la química hepática. En cambio, no se aconseja la CPRE temprana a los enfermos con una pancreatitis grave, manifestada por un fracaso orgánico temprano y progresivo, que no presentan colangitis ni sospecha de un cálculo persistente en la vía biliar.[A4] Si no se dispone de certeza, la ecoendoscopia o la CPRM permiten detectar cálculos persistentes en la vía biliar antes de plantear una CPRE.

Las complicaciones generales de la pancreatitis aguda grave se parecen a las observadas entre otros enfermos de la UCI, al igual que los problemas metabólicos específicos que aparecen en este contexto. La hiperglucemia, que se observa sobre todo con la nutrición parenteral, contribuye a las tasas más elevadas de infección. En una pancreatitis grave es frecuente la hipocalcemia, si bien las cifras de calcio iónico suelen estar normales y no se requiere tratamiento si no se detecta ningún signo de hipocalcemia (signos de Chvostek o de Trousseau; cap. 245). La hipertrigliceridemia, de ordinario, resulta leve y hasta las cifras superiores a 1.000 mg/dl descienden, en general, de inmediato si el paciente se somete a una dieta absoluta. De todas maneras, algunos enfermos con una hipertrigliceridemia grave y sostenida precisan plasmaféresis.

En la pancreatitis aguda se aprecian a menudo colecciones agudas de líquido peripancreático, que, en su mayoría, remiten de manera espontánea. No obstante, otras se encapsulan dentro de un seudoquiste, lleno de líquido, fuera de los confines glandulares. El seudoquiste tampoco requiere tratamiento, salvo que produzca dolor abdominal, obstrucción de la víscera hueca o se acompañe de infección o sangrado; en estas situaciones se prefiere el tratamiento endoscópico.[A5] El sangrado arterial por un seudoaneurisma provocado por un seudoquiste puede ser masivo y exigir una TC urgente para el diagnóstico, que se sigue de embolización.

Por otro lado, ciertos enfermos con pancreatitis necrosante sufren infección del tejido glandular necrosado. La infección de una necrosis previa ocurre, en general, de 2 a 3 semanas después y va precedida de fiebre, leucocitosis y dolor abdominal progresivo. Los microorganismos responsables suelen ser bacilos gramnegativos y otros miembros de la flora intestinal, pero *Staphylococcus aureus* también reviste importancia. Si se sospecha una necrosis infectada, se solicitará una TC con contraste para valorar la extensión de la necrosis y los signos indirectos de necrosis infectada (es decir, gas en la colección necrótica). La aspiración con aguja fina, dirigida por TC, del área necrótica para obtener una muestra de cultivo y tinción (Gram) permite ajustar el tratamiento antibiótico; en caso contrario, la administración empírica de antibióticos debería contrarrestar los posibles agentes causales (v. tabla 108-2). Se desaconseja la profilaxis antibiótica para prevenir la infección de los enfermos con una necrosis pancreática estéril, aunque muchos enfermos con una pancreatitis grave o necrosante acaban recibiendo antibióticos para tratar diversas infecciones nosocomiales. Lo ideal es mantener el tratamiento conservador durante al menos 4 semanas para demarcar el material necrótico infectado, iniciar su licuefacción y encapsulación, todo lo cual facilita su drenaje. Las técnicas percutáneas, endoscópicas o mínimamente invasivas de drenaje resultan tan eficaces y más seguras que el desbridamiento quirúrgico abierto temprano,[A6] que se reserva para los casos extraordinarios de deterioro clínico progresivo.

Cualquier infección nosocomial (cap. 282) empeora drásticamente el pronóstico. Las infecciones habituales son las urinarias (cap. 284), las respiratorias (cap. 97), las del catéter y la infección por *Clostridium difficile* (cap. 296).

Prevención

El uso de antiinflamatorios no esteroideos en supositorios para administración rectal (p. ej., indometacina, 100 mg, o diclofenaco, 100 mg), aplicados inmediatamente antes o después de la CPRE, reduce el riesgo de pancreatitis post-CPRE en un 50%.[A7] La colocación de una endoprótesis temporal en el conducto pancreático confiere una protección equivalente. En cambio, parece más complicado prevenir la pancreatitis aguda recidivante. La abstinencia del alcohol (cap. 33) y del tabaco (cap. 32), que muchos pacientes logran, disminuye los episodios recidivantes[A8] y debe fomentarse de manera activa. La colecistectomía (cap. 155) evita nuevos episodios de pancreatitis litiásica y está indicada a las pocas semanas del alta, como muy tarde. Si el paciente no es un buen aspirante para la cirugía, la esfinterotomía endoscópica confiere una protección razonable frente a futuros ataques. El control de los lípidos séricos (cap. 206) evita futuros episodios de pancreatitis hiperlipidémica. El tratamiento de las lesiones que obstruyen el conducto pancreático, por ejemplo estenosis o adenomas de la ampolla, y posiblemente disfunción del esfínter de Oddi y páncreas *divisum* también previene las recidivas.

PRONÓSTICO

La tasa de letalidad de la pancreatitis aguda ha descendido con el paso del tiempo y se aproxima al 1-2%, por término medio. Más del 80% de todos los casos de pancreatitis aguda se recupera enseguida y recibe el alta a los pocos días. Sin embargo, la tasa de mortalidad de la pancreatitis aguda grave oscila entre el 10 y el 20% e incluso llega al 30% entre los pacientes con enfermedades asociadas más graves y numerosas o entre aquellos con una necrosis pancreática, en particular si está infectada, o un fracaso orgánico.

Para orientar a los clínicos en el pronóstico, se han propuesto una serie de sistemas de puntuación y otros métodos, si bien ninguno ha resultado mejor que los demás de acuerdo con el juicio clínico de los expertos. Los criterios de Ranson, que tan solo revisten interés histórico, se han visto sustituidos por los de Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II y por sistemas más sencillos que califican varios factores. Las guías prácticas establecen un corte de más de 8 puntos APACHE II para definir la enfermedad grave, pero este valor conlleva una elevada tasa de falsos positivos. Si la elevación de BUN o del hematocrito no se normaliza con la reposición de líquidos, este dato se asocia a una mayor tasa de mortalidad. Una concentración de la proteína C reactiva superior a 150 mg/l a las 48 h predice un pronóstico desfavorable con la misma exactitud que muchos sistemas de puntuación multifactoriales. El índice BISAP (BUN > 25 mg/dl, alteraciones de conciencia, SRIS, edad > 60 años y derrame pleural) se puntúa entre 0 y 5, dependiendo del número de criterios presentes. La mortalidad oscila desde menos del 1% para un índice BISAP de 0 o 1 hasta el 27% para un índice de 5. El riesgo de evolución hacia una pancreatitis crónica en caso de pancreatitis alcohólica se acerca al 14% si el paciente deja de beber y de fumar tras el primer episodio, pero sobrepasa el 40% en caso contrario.

PANCREATITIS CRÓNICA

DEFINICIÓN

La pancreatitis crónica, un síndrome con varios factores predisponentes de riesgo, culmina en una vía final común de daño pancreático irreversible permanente que se caracteriza por inflamación crónica, destrucción de las estructuras celulares (acinares) normales y fibrosis. La pancreatitis crónica evoluciona, de ordinario, después de varios episodios de pancreatitis aguda, algunos de ellos subclínicos, pero resulta difícil detectar la transición entre la pancreatitis aguda y la crónica.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la pancreatitis crónica sintomática en los países occidentales se acerca a 50 por 100.000 habitantes y la incidencia estimada es de 5 a 12 casos por 100.000. La pancreatitis crónica da cuenta de unas 125.000 consultas médicas y 25.000 ingresos hospitalarios al año en EE. UU. Curiosamente, la prevalencia de los signos histológicos de pancreatitis crónica en los estudios de autopsia roza el 5%. Al parecer, muchas personas experimentan un daño crónico en el páncreas como consecuencia del envejecimiento normal, otras enfermedades o la exposición a toxinas (p. ej., consumo social de alcohol) por más que, a lo largo de la vida, no manifiesten ningún síntoma o signo de la pancreatitis crónica.

BIOPATOLOGÍA

Los episodios repetidos de inflamación aguda, sean clínicos o subclínicos, acaban modificando el medio inflamatorio del páncreas y desplazándolo hacia la inflamación crónica, destrucción celular y activación de las células estrelladas del páncreas, con la fibrosis consiguiente. Este proceso se autoperpetúa y explica los rasgos histológicos característicos: la fibrosis crónica reemplaza de manera gradual la inflamación aguda.

La fisiopatología del dolor, el síntoma más habitual de la pancreatitis crónica, es compleja y en ella intervienen la nocicepción pancreática local y las respuestas centrales. El dolor asociado a la pancreatitis crónica origina una hiperalgesia visceral, medular y central y puede autoperpetuarse, incluso si se ofrece un tratamiento satisfactorio de la inflamación.

Alcohol y tabaco

El alcohol causa cerca del 40% de todas las pancreatitis crónicas en EE. UU. y otros países desarrollados.[13] Al igual que la pancreatitis aguda, que precede de forma clínica, y a veces subclínica, a la crónica, se precisa, de ordinario, una ingestión sustancial y prolongada de alcohol, de aproximadamente 5 a 8 unidades diarias de bebida durante más de 5 años. El riesgo de la pancreatitis crónica solo llega al 2-5% entre los enfermos que consumen esta cantidad de alcohol, es decir, existen otros cofactores importantes como rasgos genéticos específicos o el consumo de cigarrillos. Hay también pruebas de que el tabaco, por sí solo, puede causar una pancreatitis crónica y de que el tabaquismo responde hasta del 25% de los casos. La combinación de alcohol y tabaco opera de manera sinérgica en la génesis de la pancreatitis crónica.

Genética

La pancreatitis hereditaria es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por la aparición temprana de pancreatitis aguda y crónica, el desarrollo de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina y un riesgo elevadísimo de adenocarcinoma ductal del páncreas (cap. 194). Las mutaciones del gen del tripsinógeno *(PRSS1)* determinan, al parecer, un incremento de la función, de forma que el tripsinógeno mutante, una vez activado hacia tripsina, resulta difícil de inactivar. Esta tripsina, si por su cuantía desborda los mecanismos protectores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

habituales, activa otras enzimas pancreáticas produciendo daño glandular y, por último, pancreatitis crónica. Uno de los mecanismos protectores es el inhibidor de la tripsina llamado *SPINK1*. Las mutaciones con pérdida de la función de *SPINK1* predisponen a la pancreatitis crónica pero, a diferencia de las mutaciones de *PRSS1,* no bastan para inducirla. Las mutaciones funcionalmente relevantes del regulador de la conductancia en la fibrosis quística *(CFTR)* dan lugar a fibrosis quística (cap. 89), que puede asociarse a pancreatitis crónica y atrofia del páncreas. Ciertas mutaciones de *CFTR* predisponen a la pancreatitis crónica sin ocasionar las manifestaciones sinopulmonares de la fibrosis quística. Las mutaciones combinadas de *SPINK1* y *CFTR* aumentan de manera particular el riesgo de pancreatitis crónica. Otras mutaciones y polimorfismos asociados a esta enfermedad son las de los genes de la quimotripsina C y del receptor detector de calcio. Los polimorfismos de la claudina 2, un gen ligado al cromosoma X, actúan de manera sinérgica con el alcohol y explican, en parte, el riesgo elevado de pancreatitis crónica alcohólica de los varones.

Otras causas

La *pancreatitis autoinmunitaria* suele presentarse como una masa, con ictericia obstructiva, que simula un cáncer. También se manifiesta por pancreatitis crónica y, rara vez, aguda. La pancreatitis autoinmunitaria de tipo 1, que suele producirse en la quinta y sexta décadas de la vida, se caracteriza por edema focal o difuso del páncreas, elevación de la IgG4 en el suero y afectación de otros órganos. Son frecuentes las estenosis biliares, la inflamación de las glándulas salivales, la fibrosis retroperitoneal y las lesiones renales. El examen histológico revela una infiltración de estos órganos por células inflamatorias crónicas, en especial por células plasmáticas portadoras de IgG4 en su superficie. La diana de este proceso autoinmunitario se ignora. La pancreatitis autoinmunitaria de tipo 2 se limita al páncreas y afecta a un grupo etario más extenso, incluida la infancia.

La *pancreatitis tropical* se da sobre todo en el sur de la India. Sus manifestaciones características abarcan el inicio en la infancia, la insuficiencia exocrina, las calcificaciones pancreáticas difusas y la inevitable diabetes. Existe un marcado componente genético (*SPINK1* y otros), aunque se han propuesto otros cofactores como desnutrición y toxinas alimentarias. Esta enfermedad es cada vez más rara en el sur de la India, y las pancreatitis crónicas en esta zona son producidas cada vez con más frecuencia por el alcohol y el tabaco.

La *pancreatitis aguda recidivante* o *grave,* sobre todo el episodio agudo grave que provoca una necrosis sustancial de la glándula, destruye suficiente tejido para causar una insuficiencia exocrina y endocrina. Además, las enfermedades que ocasionan ataques repetidos de pancreatitis llevan a una pancreatitis crónica. La *hipertrigliceridemia,* que produce pancreatitis aguda y habitualmente crónica, constituye un ejemplo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más habitual de la pancreatitis crónica es el dolor, episódico o constante, que suele localizarse en el epigastrio y se irradia a la espalda. El dolor, si es intermitente, se puede calificar como una pancreatitis aguda o un brote agudo de pancreatitis crónica. Si el dolor es intenso, aparecen náuseas y vómitos. El dolor empeora, mejora o se estabiliza a lo largo del tiempo. El dolor es el síntoma principal que motiva la consulta con el médico y el síntoma que más merma la calidad de vida. Un número reducido de pacientes no presenta dolor, sino insuficiencia exocrina (esteatorrea, pérdida de peso) o endocrina (diabetes).

Muchos pacientes acuden, al principio, con un episodio de pancreatitis aguda y luego experimentan pancreatitis crónica; otros manifiestan una pancreatitis crónica evidente desde el principio. La enfermedad tiende a progresar con el tiempo, aun cuando se erradique la causa original (p. ej., alcohol).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se sospecha por la clínica y se confirma mediante pruebas del daño estructural del páncreas o de la alteración de su función (tabla 144-3). La pancreatitis crónica es una enfermedad lentamente progresiva y pueden pasar años sin que se aprecie un daño glandular (p. ej., en la TC) o una insuficiencia funcional (p. ej., esteatorrea o diabetes). La exactitud de todas las pruebas diagnósticas es mayor si la enfermedad está muy avanzada y menor en las etapas iniciales. El diagnóstico precoz, en el momento de dolor intenso, pero con un resultado normal o equívoco del estudio de imagen, resulta difícil.

Un número relevante de enfermos con pancreatitis crónica no muestra ninguna causa clara. Según los modernos estudios, en hospitales de referencia, casi la mitad de las mujeres y la cuarta parte de los hombres presentan una *pancreatitis crónica idiopática.* Algunas de las mutaciones genéticas podrían incrementar el riesgo concreto de un enfermo, pero las pruebas genéticas pueden no estar disponibles o simplemente no existir. Incluso si se solicita una prueba genética, muchos de los análisis de cribado comercializados (p. ej., de *CFTR*) solo examinan un porcentaje reducido de todas las mutaciones conocidas y el resultado no siempre influye en el tratamiento. Se aconsejan pruebas genéticas de *PRSS1* si los antecedentes familiares apuntan a un trastorno autosómico dominante. En otros casos, el enfermo consume alcohol de manera oculta o es fumador.

Pruebas de la estructura pancreática

Las radiografías simples de abdomen revelan, a veces, calcificaciones pancreáticas difusas o locales de pacientes con una pancreatitis crónica avanzada. Estos signos son bastante poco sensibles, pese a su especificidad para la pancreatitis crónica.

La ecografía de abdomen tiene una precisión limitada porque no se ve todo el páncreas. La dilatación del conducto pancreático, las calcificaciones pancreáticas, la atrofia glandular o las alteraciones de la textura ecógena solo aparecen en un 60% de las ocasiones.

La TC es la prueba diagnóstica más usada frente a la pancreatitis crónica. Permite obtener imágenes de gran calidad del páncreas y del conducto pancreático. Los signos característicos comprenden dilatación de la vía pancreática, calcificaciones ductales o parenquimatosas y atrofia (fig. 144-2). Estas alteraciones estructurales tardan años en aparecer, de modo que la TC resulta poco precisa en las etapas iniciales o en las pancreatitis crónicas menos avanzadas. Al igual que la TC, la RM proporciona imágenes detalladas del páncreas y la adición de la CPRM facilita una evaluación aún mejor de la forma del conducto pancreático. En algunos centros se administra secretina durante la CPRM, porque facilita la visualización del conducto pancreático.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica ofrece las imágenes más detalladas del conducto pancreático. Las alteraciones del conducto abarcan dilatación, irregularidad, cálculos ductales y estenosis (fig. 144-3). Estos signos no son completamente específicos de la pancreatitis crónica y pueden observarse en otras situaciones, como el cáncer de páncreas, después de colocar una endoprótesis en el conducto pancreático o en personas muy mayores. La CPRE solo debe efectuarse cuando esté indicado realizar tratamiento en el conducto pancreático, debido a su riesgo. La ecoendoscopia ofrece imágenes muy detalladas del parénquima y del conducto pancreático (fig. 144-4) sin el riesgo de la CPRE. Un resultado normal de la ecoendoscopia descarta una pancreatitis crónica, pero una anomalía importante hace

TABLA 144-3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LA PANCREATITIS CRÓNICA

ESTRUCTURALES	FUNCIONALES
Biopsia	Prueba hormonal (secretina)
Ecoendoscopia	Con un tubo oroduodenal
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	Con un endoscopio
Colangiopancreatografía por resonancia magnética	Elastasa fecal
Tomografía computarizada	Tripsina sérica
Ecografía	Grasa fecal
Radiografía simple	Glucemia

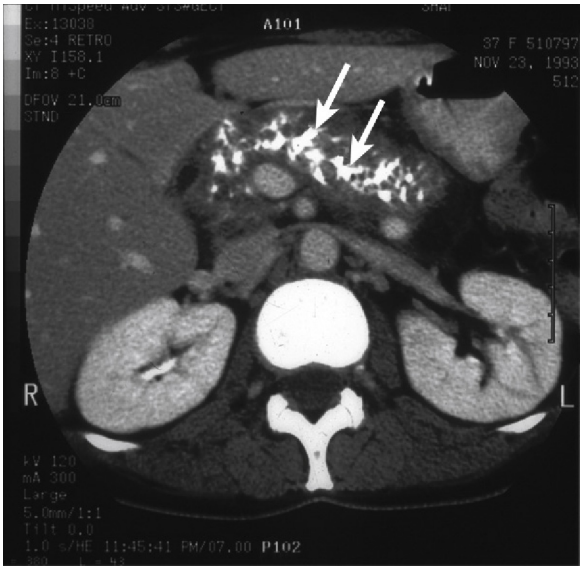

FIGURA 144-2. Tomografía computarizada de un paciente con calcificaciones pancreáticas difusas tras una pancreatitis crónica de larga evolución *(flechas).*

booksmedicos.org

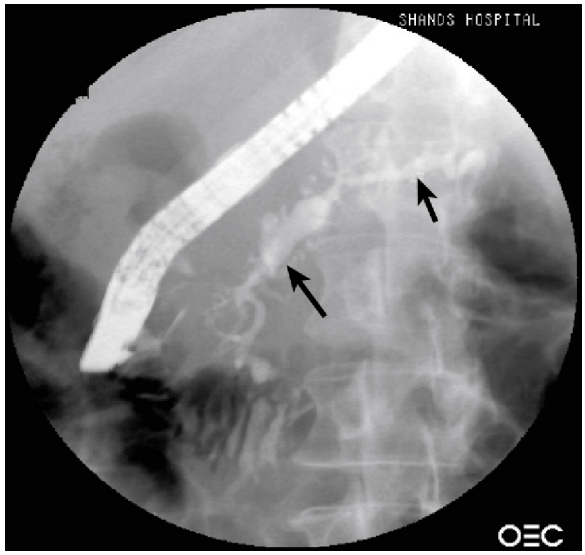

FIGURA 144-3. En la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica aparece un conducto pancreático muy irregular con zonas de dilatación y estrechamiento en un caso de pancreatitis crónica *(flechas)*.

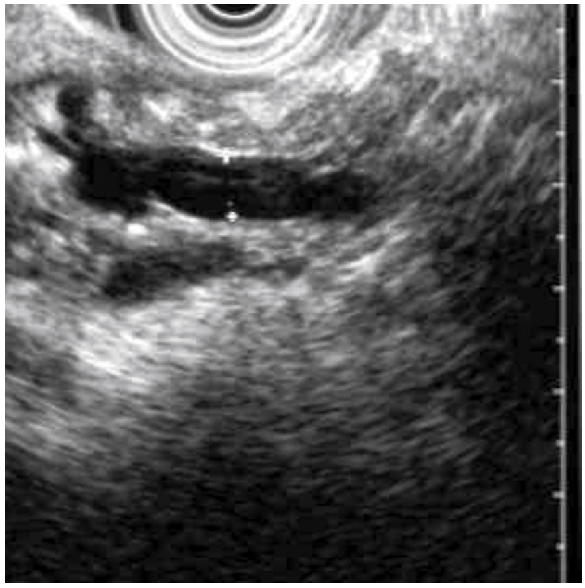

FIGURA 144-4. Ecoendoscopia de un paciente con pancreatitis crónica en la que se aprecia un conducto pancreático dilatado (*marcas* en los bordes del conducto pancreático).

pensar, desde luego, en una pancreatitis crónica. No obstante, en muchos estudios de ecoendoscopia se obtienen resultados intermedios que no son específicos de la pancreatitis crónica.

Pruebas de función pancreática

El tripsinógeno sérico disminuye de forma anómala en la pancreatitis crónica muy avanzada. Los pacientes con pancreatitis crónica suficientemente intensa para producir una insuficiencia funcional (p. ej., esteatorrea) presentan valores inferiores a 20 ng/ml. La concentración sérica de amilasa y lipasa tiene poca utilidad para el diagnóstico de la pancreatitis crónica. La glucosa sérica se eleva si hay insuficiencia endocrina.

La cuantificación de la grasa en las heces recogidas durante 72 h, durante la toma de una dieta rica en grasa, permite documentar la esteatorrea, pero apenas se efectúa. El análisis cualitativo de la grasa con la tinción de Sudan de una muestra fecal ofrece una escasa sensibilidad y especificidad. La concentración fecal de elastasa pancreática disminuye en la pancreatitis crónica avanzada con esteatorrea. Una elastasa fecal inferior a 100 μg/g de heces hace pensar en una pancreatitis crónica avanzada. Esta prueba se puede efectuar si el paciente recibe tratamiento con enzimas pancreáticas.

Una de las pruebas de la función pancreática consiste en introducir un tubo oroduodenal y administrar una dosis suprafisiológica de secretina. Se recogen las secreciones pancreáticas durante 1 h y se analiza en ellas la concentración de bicarbonato. Un estudio normal se define por una concentración máxima de bicarbonato superior a 80 mEq/l. Esta prueba se torna anómala en la pancreatitis antes que cualquier otra, pero no está muy difundida. La alternativa basada en la endoscopia, en lugar de la inserción de la sonda, posee una sensibilidad algo menor.

Enfoque diagnóstico

Conforme avanza la enfermedad, casi siempre a lo largo de años, el daño estructural y funcional se acumula hasta el punto de que prácticamente todas las pruebas diagnósticas dan un resultado positivo. El diagnóstico se puede establecer o se habrá establecido ya, en la mayoría de los casos, mediante pruebas de uso habitual como la TC o la RM. La ecoendoscopia y la CPRE casi nunca se precisan para el diagnóstico de una pancreatitis crónica de larga evolución. El problema diagnóstico reside en los casos que acuden con un síndrome doloroso intenso, compatible con una pancreatitis aguda, pero con un resultado normal en la TC o RM. La técnica preferida en estas ocasiones es la ecoendoscopia, salvo que se tenga acceso a una prueba funcional basada en secretina. No se debe efectuar la CPRE con fines exclusivamente diagnósticos, dado el riesgo de complicaciones, sobre todo pancreatitis post-CPRE.

TRATAMIENTO Tto

Dolor abdominal

Los seudoquistes, la obstrucción de un órgano hueco circundante (p. ej., duodeno o colédoco) y el carcinoma superpuesto pueden causar un dolor crónico. En general, basta con una TC o RM de buena calidad para descartar estas posibilidades y elegir el tratamiento adecuado. Si un paciente presenta un conducto pancreático dilatado (por lo común > 5 mm), se puede someter a tratamiento endoscópico y descompresión quirúrgica para aliviar el dolor. Si no hay dilatación ductal, en general no se recomienda el tratamiento endoscópico y quirúrgico, sino que se pasa al tratamiento conservador (tabla 144-4).

El tratamiento conservador comienza con una tentativa enérgica y estructurada que facilite al paciente la abstinencia del alcohol y del tabaco. La mayoría de los enfermos requiere analgésicos. Se puede empezar por los menos potentes (p. ej., tramadol, 50 mg cuatro veces al día), aunque muchos enfermos requieren una medicación más fuerte (v. tabla 30-4) o se benefician de un preparado complementario (p. ej., gabapentina, pregabalina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antidepresivos tricíclicos; v. tabla 30-3) para potenciar el efecto opiáceo.[A9] Los antioxidantes (mezclas de selenio, vitaminas E y C, β-caroteno y metionina) se han ensayado en dos estudios aleatorizados con tamaño muestral grande, con un resultado contradictorio. El tratamiento con enzimas pancreáticas (v. más adelante) puede surtir cierto efecto beneficioso sobre el dolor.[14]

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica se puede usar para dilatar las estenosis ductales y colocar endoprótesis. Los cálculos ductales, si no son demasiado grandes ni están impactados, también se pueden extraer. La litotricia de los cálculos de mayor tamaño es necesaria, casi siempre, para disgregar el cálculo hasta fragmentos manejables. Desde el punto de vista técnico, esta modalidad surte efecto en más del 80% de los pacientes seleccionados de forma cuidadosa; el dolor desaparece en el 70-80% de las ocasiones. Por desgracia, solo un subgrupo de los enfermos con pancreatitis crónica presenta una anatomía ductal susceptible de este tratamiento.

El bloqueo del plexo celíaco guiado mediante ecoendoscopia y basado en el uso de un anestésico local y un esteroide, o la neurólisis, en la que se emplea alcohol absoluto, reducen el dolor de la pancreatitis crónica durante semanas o meses. Sin embargo, no se ha probado la durabilidad de estas medidas que, en el mejor de los casos, poseen un efecto temporal.

La cirugía para descomprimir el conducto pancreático ofrece resultados más eficaces y duraderos que el tratamiento endoscópico de la pancreatitis crónica.[A10,A11] La técnica más habitual pasa por la incisión longitudinal del conducto pancreático desde el cuerpo del páncreas hasta un punto lo más cercano posible al duodeno; este conducto «fileteado» se superpone con un asa de Roux desfuncionalizada. En el quirófano se inciden las estenosis ductales y se pueden extraer los cálculos del conducto. Es un procedimiento relativamente sencillo si el conducto pancreático está dilatado (> 5 mm), y preserva el parénquima pancreático al máximo. La analgesia a corto plazo es buena (> 80%) y la mitad obtiene un alivio prolongado del dolor. Otras intervenciones quirúrgicas frente al dolor son la resección pancreática parcial, casi siempre de la cabeza glandular. Las técnicas más ambiciosas, como la pancreatoduodenectomía y la pancreatectomía total, asociada en general con el autotrasplante de cultivo de células de los islotes, se aplican como último recurso en un número muy reducido de centros especializados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 144-4 TRATAMIENTO DEL DOLOR ASOCIADO A LA PANCREATITIS CRÓNICA

TRATAMIENTO	EJEMPLOS
Tratamiento conservador	Abstinencia del alcohol y del tabaco Analgésicos y medicamentos adyuvantes Antioxidantes Enzimas sin recubrimiento entérico
Neurólisis	Bloqueo del plexo celíaco o neurólisis Guiada por ecoendoscopia Guiada por TC
Tratamiento endoscópico	Endoprótesis Extracción del cálculo, litotricia
Tratamiento quirúrgico	Pancreatoyeyunostomía (operación de Puestow modificada) Resección parcial del páncreas (operación de Whipple, resección de la cabeza del páncreas con preservación duodenal, otras) Pancreatectomía total con autotrasplante de células de los islotes

TC = tomografía computarizada.

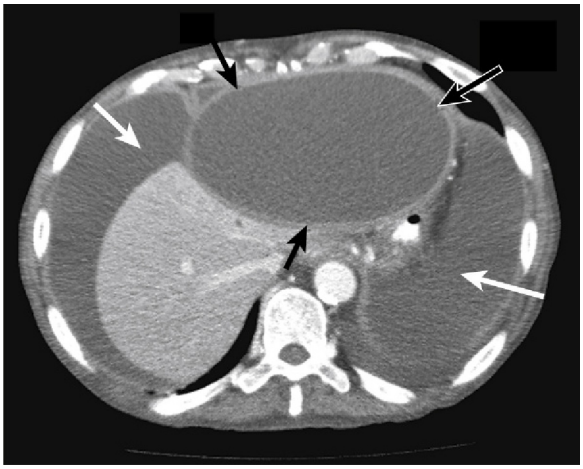

FIGURA 144-5. En la tomografía computarizada se aprecia un gran seudoquiste *(flechas negras)*. Además, se observa ascitis alrededor del hígado *(flechas blancas)* causada por la fuga desde el seudoquiste (ascitis pancreática).

TABLA 144-5 TRATAMIENTO ENZIMÁTICO DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA*

PRODUCTO	PRESENTACIONES	COMENTARIOS
	Unidades de lipasa USP/cápsulas o comprimidos	
Zenpep	3.000; 5.000; 10.000; 15.000; 20.000; 25.000	Cápsula con recubrimiento entérico
Creon	3.000; 6.000; 12.000; 24.000; 36.000	Cápsula con recubrimiento entérico
Pancreaze	4.200; 10.500; 16.800; 21.000	Cápsula con recubrimiento entérico
Ultresa	13.800; 20.700; 23.000	Cápsula con recubrimiento entérico
Pertzye	8.000; 16.000	Cápsula con recubrimiento entérico con bicarbonato
Viokace	10.440; 20.880	Comprimidos sin recubrimiento entérico

*Para tratar el dolor se usan preparaciones sin recubrimiento entérico. Para la insuficiencia exocrina se precisa cotratamiento con medicación reductora del ácido si se emplean preparaciones sin recubrimiento entérico.

Insuficiencia exocrina

La esteatorrea y la maldigestión solo aparecen en el momento en que se pierde el 90% de la secreción enzimática del páncreas, pasados 5-10 años de la pancreatitis crónica, como mínimo. El paciente advierte adelgazamiento y deposiciones oleosas y no siempre presenta diarrea. Los enfermos con pancreatitis crónica e insuficiencia exocrina digieren mal las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono, pero la maldigestión de grasas es la más intensa. Aparte del adelgazamiento es frecuente una malabsorción de vitaminas liposolubles, en particular vitamina D. El análisis de las heces recogidas durante 72 h es el método más preciso para documentar la esteatorrea y calibrar la eficacia del tratamiento, pero apenas se realiza. La alternativa óptima al análisis de la grasa en heces de 72 h son las manifestaciones clínicas y una elastasa fecal inferior a 100 µg/g, unidas a una respuesta adecuada al tratamiento de reposición enzimática.

Las enzimas pancreáticas (tabla 144-5) comprenden preparaciones con recubrimiento entérico (cápsulas) y sin él (comprimidos). Las preparaciones sin recubrimiento entérico son los preparados preferidos cuando el objetivo es aliviar el dolor. También se utilizan para tratar la insuficiencia exocrina, aunque las preparaciones con recubrimiento entérico se emplean más en esta indicación. En estos momentos no hay ningún preparado genérico. El objetivo del tratamiento enzimático es administrar, como mínimo, el 10% de la producción pancreática normal con cada comida, y se traduce en unas 90.000 unidades USP de lipasa cada vez. La mayoría de los pacientes continúa produciendo algunas enzimas digestivas y presenta un incremento compensatorio de la lipasa gástrica, por lo que no es necesario prescribir la dosis completa de 90.000 unidades USP con cada comida. Parece razonable empezar con una dosis de 50.000 a 70.000 unidades de lipasa por comida y evaluar después la respuesta clínica.

Si se emplean preparaciones sin recubrimiento entérico, se necesita asociar un antagonista H_2 o un inhibidor de la bomba de protones (v. tabla 138-1) para evitar la desnaturalización de las enzimas por el ácido, un aspecto crítico. Las enzimas deben administrarse durante e inmediatamente después de las comidas. Los suplementos de vitamina D y calcio están indicados, ya que la osteoporosis y la osteopenia suceden con gran frecuencia. A veces se necesitan, además, suplementos de otras vitaminas liposolubles e hidrosolubles.

En general, el tratamiento satisfactorio de reposición enzimática se define como un incremento de peso, la ausencia de sustancias oleosas visibles en la deposición y la normalización de las vitaminas liposolubles. El fracaso del tratamiento enzimático suele obedecer a la administración de una dosis insuficiente. La primera medida consiste en incrementar la dosis hasta la plena de 90.000 unidades USP con las comidas y favorecer el cumplimiento. Entre los enfermos que toman preparaciones sin recubrimiento entérico se incrementará la dosis del antagonista H_2 o del inhibidor de la bomba de protones para reducir la destrucción de las enzimas por el ácido. Es posible que algunos enfermos no respondan por la presencia de una segunda enfermedad, por ejemplo sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (cap. 140), que contribuye a la malabsorción.

Insuficiencia endocrina

La diabetes mellitus (cap. 229) es una complicación tardía de la pancreatitis crónica. Algunos enfermos sufren una diabetes de tipo 2 y otros de tipo 3C, en la que disminuye la secreción tanto de insulina como de glucagón.[15] En este último caso, un tratamiento muy radical puede ocasionar hipoglucemia que no revierte con el pico natural y habitual de glucagón. La hipoglucemia inducida por el tratamiento resulta, a veces, mortal en esos casos, sobre todo si se suma una malnutrición. Así pues, durante el tratamiento hay que evitar un control excesivamente riguroso de la glucosa.

Complicaciones

Los seudoquistes, si se detectan en casos de pancreatitis crónica, suelen estar maduros y disponer de una cápsula visible que los rodea. Al igual que en la pancreatitis aguda, los seudoquistes de la pancreatitis crónica no requieren tratamiento si no producen síntomas ni crecen con rapidez. En cambio, los seudoquistes sintomáticos precisan drenaje mediante técnicas endoscópicas, percutáneas o quirúrgicas.

El contenido del seudoquiste puede escapar hacia el compartimento peritoneal (ascitis pancreática) o hacia el tórax (derrame pleural de origen pancreático). Los enfermos suelen acudir con distensión abdominal o disnea, respectivamente, y no con dolor abdominal. La concentración de amilasa en el líquido, excede, por lo general, de 4.000 U/l. El tratamiento endoscópico, mediante la colocación de una endoprótesis a través de la conexión entre el seudoquiste y el conducto pancreático, es muy eficaz en esta situación (fig. 144-5).

Las neoplasias quísticas precisan resección. Los rasgos que denotan una neoplasia quística comprenden un quiste de pared gruesa o nódulos en la pared, un quiste con varias tabicaciones internas o un quiste de un paciente que no refiere una historia de pancreatitis.

La pancreatitis crónica también representa un importante factor de riesgo para el adenocarcinoma ductal pancreático (cap. 194); el riesgo a lo largo de la vida roza el 4-5% y es mucho más alto entre los enfermos con pancreatitis hereditaria o fumadores. Igualmente, a veces cuesta mucho distinguir el cáncer de una enfermedad benigna, sobre todo en los casos de pancreatitis autoinmunitaria.

PREVENCIÓN

En estos momentos no existe ningún método fiable para prevenir la pancreatitis crónica, por más que algunos enfermos, con menos episodios de pancreatitis aguda, tengan menos posibilidades de sufrir una pancreatitis crónica. Los pacientes con riesgo de sufrir una pancreatitis crónica y aquellos con episodios recidivantes de pancreatitis aguda deberían evitar el alcohol y el tabaco. Las personas con una pancreatitis autoinmunitaria precisan tratamiento con esteroides (v. anteriormente) para reducir el riesgo de progresión.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

El pronóstico de la pancreatitis aguda depende mucho de la causa, así como del consumo asociado de tabaco y del consumo continuado de alcohol. Si se realiza un seguimiento prolongado, la mayoría de los pacientes acaba con insuficiencia exocrina o endocrina pasados 10-20 años. La supervivencia de los enfermos con pancreatitis crónica es menor que la de los controles coetáneos. La muerte no suele atribuirse a la pancreatitis propiamente dicha, sino a una neoplasia maligna, complicaciones postoperatorias o complicaciones por el consumo de tabaco y alcohol.[16] En conjunto, la tasa de supervivencia a los 10 años se aproxima al 70% y a los 20 años al 45%. El riesgo más alto de mortalidad lo corren los pacientes de mayor edad, los fumadores y los que consumen alcohol.

Bibliografía de grado A

A1. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:710-717.
A2. Larino-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-Garcia J, et al. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. *Pancreatology.* 2014;14:167-173.
A3. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1983-1993.
A4. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.* 2008;247:250-257.
A5. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, et al. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology.* 2013;145:583-590.
A6. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307:1053-1061.
A7. Sethi S, Sethi N, Wadhwa V, et al. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas.* 2014;43:190-197.
A8. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2009;136:848-855.
A9. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, et al. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology.* 2011;141:536-543.
A10. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2003;35:553-558.
A11. Cahen DL, Gouma DJ, Laramee P, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2011;141:1690-1695.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

145 ENFERMEDADES DEL RECTO Y EL ANO

ROBERT D. MADOFF

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANATOMÍA

Recto

El recto y el conducto anal conforman la porción final del intestino posterior. Existen varias definiciones que delimitan los confines de cada uno. En general, el recto comienza a la altura del promontorio sacro, donde las tenias del colon se desdoblan para formar una capa muscular longitudinal continua y extenderse de 12 a 18 cm en sentido distal. El peritoneo reviste los dos tercios superiores del recto por delante y algo menos a los lados. El recto y el mesenterio están rodeados de una fascia endopélvica, y este paquete anatómico contiene las estructuras linfovasculares pertinentes que deben extirparse de forma íntegra en la cirugía del cáncer rectal. El recto posee dos o tres curvaturas dentro de su luz, creadas por pliegues de la submucosa denominados válvulas de Houston. La segunda válvula suele tomarse como guía aproximada de la cavidad intraperitoneal en el plano anterior.

La irrigación del recto proviene de la arteria mesentérica inferior y de las arterias ilíacas internas. La mesentérica inferior termina como arteria rectal (hemorroidal) superior y perfunde el recto y el tercio superior del conducto anal. Además, las arterias ilíacas internas emiten las arterias rectales (hemorroidales) medias y las arterias rectales (hemorroidales) inferiores (la inferior a través de la arteria pudenda interna) que nutren la porción distal del recto y el conducto anal. Casi todo el recto drena hacia el plexo venoso hemorroidal superior y después hacia la vena mesentérica inferior y el sistema portal y hepático. En cambio, la porción caudal del recto y el conducto anal drenan en la circulación venosa general por vía de las venas rectales inferior y media que llegan a las venas ilíacas internas y la vena cava inferior. Como norma, el drenaje linfático del recto sigue la irrigación arterial a través de los ganglios mesentéricos inferiores y linfáticos ilíacos internos. La inervación del recto depende del plexo simpático y del parasimpático. Los nervios simpáticos se originan en los tres primeros segmentos lumbares de la médula, y el parasimpático, en las tres raíces caudales de los nervios sacros.

Conducto anal

El conducto anal, que comienza a la altura del músculo *elevador del ano* y se extiende hasta la abertura de los márgenes anales, tiene una longitud aproximada de 2,5 a 5 cm y está rodeado de los músculos esfinterianos interno y externo del ano. La unión anorrectal, fácil de apreciar durante el tacto rectal, es el punto en el que el recto se angula posteriormente a partir del eje del conducto anal. El esfínter interno, que da cuenta de casi el 70% del tono anal en reposo, es una prolongación de la capa de músculo circular liso interno del recto. El músculo esfínter externo contiene músculo esquelético y está sujeto al control voluntario.

La línea dentada (pectínea) se sitúa proximalmente a unos 2 cm de los márgenes anales (abertura). Las hemorroides se clasifican como proximales o distales a la línea dentada.

La túnica mucosa sufre cambios histológicos a lo largo del conducto anal. En el plano superior, el conducto anal se compone de epitelio cilíndrico que remeda el del recto. Entre 1 y 2 cm por encima del plano de la línea dentada existe una zona de transición donde se encuentran células epiteliales cilíndricas, cuboidales, transicionales y escamosas. De esta mezcla de células deriva el término «basaloide», que se relaciona con los cánceres del conducto anal y marca el límite proximal para la vigilancia del cáncer anal. El epitelio escamoso distal a esta línea se extiende hasta los márgenes del ano y la piel perianal, añadiendo, en última instancia, folículos glandulares y pilosos que remedan la piel de otros lugares del cuerpo. Las glándulas anales infectadas representan una causa frecuente de absceso anal y fístula. El drenaje linfático inferior a la línea dentada desemboca en los ganglios inguinales. El esfínter anal externo está inervado por fibras de S4 y por el nervio rectal inferior a través del nervio pudendo. Esta sensibilidad somática desaparece de 1 a 2 cm por encima de la línea dentada, lo que explica por qué se puede realizar la ligadura de las hemorroides sin anestesia.

ENFERMEDADES ANORRECTALES ESPECÍFICAS

Hemorroides

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Se estima que, cada año, 10 millones o más de estadounidenses experimentan síntomas asociados a las hemorroides; estas personas generan más de 1 millón de consultas anuales. La prevalencia global de las hemorroides sintomáticas alcanza el 5%, pero muchas molestias anorrectales atribuidas a «hemorroides» obedecen a otros trastornos, así que se ignoran la incidencia y prevalencia verdaderas de las hemorroides.[1]

A pesar de la noción extendida de que las hemorroides suponen siempre una anomalía, en realidad son estructuras normales que se reconocen incluso entre los fetos. Las hemorroides son cojinetes vasculares formados por tejido conjuntivo, músculo liso y arteriolas y venas. Desde el punto de vista funcional, pueden contribuir a la continencia global al actuar como tapón maleable que optimiza el sellado del conducto anal.

Las hemorroides *no* son varices rectales, una entidad diferente causada por hipertensión portal. La *enfermedad hemorroidal* es un término más adecuado que describe el estado patológico generador de los síntomas. El componente arteriolar explica por qué el sangrado hemorroidal suele adoptar un color rojo brillante y puede resultar copioso. Los factores causales de los síntomas hemorroidales abarcan el estreñimiento, la diarrea, una edad avanzada, el embarazo y los esfuerzos prolongados de defecación. El estiramiento repetido del conducto anal también daña el tejido de soporte y determina un desplazamiento interior de los cojinetes vasculares. Aunque no se haya establecido de forma rigurosa ninguno de estos factores precipitantes, cada uno de ellos puede incrementar la presión abdominal u obstruir el retorno venoso, ocasionando ingurgitación y aumento de tamaño de los cojinetes vasculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El síntoma más frecuente de las hemorroides internas es la emisión de sangre de color rojo brillante. Este sangrado suele ser indoloro y, de ordinario, se aprecia en el papel o la toallita higiénicos. La cantidad de sangre varía, pero algunos enfermos se quejan del goteo o chorreo de la sangre en la taza del retrete. La emisión de sangre oscura o mezclada con la deposición hace pensar en un foco más proximal. Las hemorroides internas se clasifican según los síntomas que ocasionan. A medida que aumentan de tamaño las hemorroides internas, se asocian con una redundancia de la mucosa rectal que protruye desde el ano con la defecación. Las hemorroides de grado 1 sangran sin prolapsar. La protrusión temprana se reduce de forma espontánea (grado 2), pero la más avanzada exige la reducción digital (grado 3) y, en la etapa final,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

El pronóstico de la pancreatitis aguda depende mucho de la causa, así como del consumo asociado de tabaco y del consumo continuado de alcohol. Si se realiza un seguimiento prolongado, la mayoría de los pacientes acaba con insuficiencia exocrina o endocrina pasados 10-20 años. La supervivencia de los enfermos con pancreatitis crónica es menor que la de los controles coetáneos. La muerte no suele atribuirse a la pancreatitis propiamente dicha, sino a una neoplasia maligna, complicaciones postoperatorias o complicaciones por el consumo de tabaco y alcohol.[16] En conjunto, la tasa de supervivencia a los 10 años se aproxima al 70% y a los 20 años al 45%. El riesgo más alto de mortalidad lo corren los pacientes de mayor edad, los fumadores y los que consumen alcohol.

Bibliografía de grado A

A1. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:710-717.
A2. Larino-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-Garcia J, et al. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. *Pancreatology.* 2014;14:167-173.
A3. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1983-1993.
A4. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.* 2008;247:250-257.
A5. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, et al. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology.* 2013;145:583-590.
A6. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307:1053-1061.
A7. Sethi S, Sethi N, Wadhwa V, et al. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas.* 2014;43:190-197.
A8. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2009;136:848-855.
A9. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, et al. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology.* 2011;141:536-543.
A10. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2003;35:553-558.
A11. Cahen DL, Gouma DJ, Laramee P, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2011;141:1690-1695.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

145 ENFERMEDADES DEL RECTO Y EL ANO

ROBERT D. MADOFF

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANATOMÍA

Recto

El recto y el conducto anal conforman la porción final del intestino posterior. Existen varias definiciones que delimitan los confines de cada uno. En general, el recto comienza a la altura del promontorio sacro, donde las tenias del colon se desdoblan para formar una capa muscular longitudinal continua y extenderse de 12 a 18 cm en sentido distal. El peritoneo reviste los dos tercios superiores del recto por delante y algo menos a los lados. El recto y el mesenterio están rodeados de una fascia endopélvica, y este paquete anatómico contiene las estructuras linfovasculares pertinentes que deben extirparse de forma íntegra en la cirugía del cáncer rectal. El recto posee dos o tres curvaturas dentro de su luz, creadas por pliegues de la submucosa denominados válvulas de Houston. La segunda válvula suele tomarse como guía aproximada de la cavidad intraperitoneal en el plano anterior.

La irrigación del recto proviene de la arteria mesentérica inferior y de las arterias ilíacas internas. La mesentérica inferior termina como arteria rectal (hemorroidal) superior y perfunde el recto y el tercio superior del conducto anal. Además, las arterias ilíacas internas emiten las arterias rectales (hemorroidales) medias y las arterias rectales (hemorroidales) inferiores (la inferior a través de la arteria pudenda interna) que nutren la porción distal del recto y el conducto anal. Casi todo el recto drena hacia el plexo venoso hemorroidal superior y después hacia la vena mesentérica inferior y el sistema portal y hepático. En cambio, la porción caudal del recto y el conducto anal drenan en la circulación venosa general por vía de las venas rectales inferior y media que llegan a las venas ilíacas internas y la vena cava inferior. Como norma, el drenaje linfático del recto sigue la irrigación arterial a través de los ganglios mesentéricos inferiores y linfáticos ilíacos internos. La inervación del recto depende del plexo simpático y del parasimpático. Los nervios simpáticos se originan en los tres primeros segmentos lumbares de la médula, y el parasimpático, en las tres raíces caudales de los nervios sacros.

Conducto anal

El conducto anal, que comienza a la altura del músculo *elevador del ano* y se extiende hasta la abertura de los márgenes anales, tiene una longitud aproximada de 2,5 a 5 cm y está rodeado de los músculos esfinterianos interno y externo del ano. La unión anorrectal, fácil de apreciar durante el tacto rectal, es el punto en el que el recto se angula posteriormente a partir del eje del conducto anal. El esfínter interno, que da cuenta de casi el 70% del tono anal en reposo, es una prolongación de la capa de músculo circular liso interno del recto. El músculo esfínter externo contiene músculo esquelético y está sujeto al control voluntario.

La línea dentada (pectínea) se sitúa proximalmente a unos 2 cm de los márgenes anales (abertura). Las hemorroides se clasifican como proximales o distales a la línea dentada.

La túnica mucosa sufre cambios histológicos a lo largo del conducto anal. En el plano superior, el conducto anal se compone de epitelio cilíndrico que remeda el del recto. Entre 1 y 2 cm por encima del plano de la línea dentada existe una zona de transición donde se encuentran células epiteliales cilíndricas, cuboidales, transicionales y escamosas. De esta mezcla de células deriva el término «basaloide», que se relaciona con los cánceres del conducto anal y marca el límite proximal para la vigilancia del cáncer anal. El epitelio escamoso distal a esta línea se extiende hasta los márgenes del ano y la piel perianal, añadiendo, en última instancia, folículos glandulares y pilosos que remedan la piel de otros lugares del cuerpo. Las glándulas anales infectadas representan una causa frecuente de absceso anal y fístula. El drenaje linfático inferior a la línea dentada desemboca en los ganglios inguinales. El esfínter anal externo está inervado por fibras de S4 y por el nervio rectal inferior a través del nervio pudendo. Esta sensibilidad somática desaparece de 1 a 2 cm por encima de la línea dentada, lo que explica por qué se puede realizar la ligadura de las hemorroides sin anestesia.

ENFERMEDADES ANORRECTALES ESPECÍFICAS

Hemorroides

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Se estima que, cada año, 10 millones o más de estadounidenses experimentan síntomas asociados a las hemorroides; estas personas generan más de 1 millón de consultas anuales. La prevalencia global de las hemorroides sintomáticas alcanza el 5%, pero muchas molestias anorrectales atribuidas a «hemorroides» obedecen a otros trastornos, así que se ignoran la incidencia y prevalencia verdaderas de las hemorroides.[1]

A pesar de la noción extendida de que las hemorroides suponen siempre una anomalía, en realidad son estructuras normales que se reconocen incluso entre los fetos. Las hemorroides son cojinetes vasculares formados por tejido conjuntivo, músculo liso y arteriolas y venas. Desde el punto de vista funcional, pueden contribuir a la continencia global al actuar como tapón maleable que optimiza el sellado del conducto anal.

Las hemorroides *no* son varices rectales, una entidad diferente causada por hipertensión portal. La *enfermedad hemorroidal* es un término más adecuado que describe el estado patológico generador de los síntomas. El componente arteriolar explica por qué el sangrado hemorroidal suele adoptar un color rojo brillante y puede resultar copioso. Los factores causales de los síntomas hemorroidales abarcan el estreñimiento, la diarrea, una edad avanzada, el embarazo y los esfuerzos prolongados de defecación. El estiramiento repetido del conducto anal también daña el tejido de soporte y determina un desplazamiento interior de los cojinetes vasculares. Aunque no se haya establecido de forma rigurosa ninguno de estos factores precipitantes, cada uno de ellos puede incrementar la presión abdominal u obstruir el retorno venoso, ocasionando ingurgitación y aumento de tamaño de los cojinetes vasculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El síntoma más frecuente de las hemorroides internas es la emisión de sangre de color rojo brillante. Este sangrado suele ser indoloro y, de ordinario, se aprecia en el papel o la toallita higiénicos. La cantidad de sangre varía, pero algunos enfermos se quejan del goteo o chorreo de la sangre en la taza del retrete. La emisión de sangre oscura o mezclada con la deposición hace pensar en un foco más proximal. Las hemorroides internas se clasifican según los síntomas que ocasionan. A medida que aumentan de tamaño las hemorroides internas, se asocian con una redundancia de la mucosa rectal que protruye desde el ano con la defecación. Las hemorroides de grado 1 sangran sin prolapsar. La protrusión temprana se reduce de forma espontánea (grado 2), pero la más avanzada exige la reducción digital (grado 3) y, en la etapa final,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 145-1. Hemorroides internas y externas irreductibles de grado 4.



FIGURA 145-2. Hemorroide externa trombosada.

se torna irreductible (grado 4) (fig. 145-1). Las hemorroides internas carecen de sensibilidad y no producen prurito, pero pueden ocasionar picor por el manchado perianal asociado o el depósito de moco motivado por el prolapso de la mucosa. Además, algunos enfermos refieren una secreción de moco, la presencia de tejido adicional en los márgenes del ano (es decir, prolapso de la mucosa) o una sensación de evacuación incompleta.

Los sujetos con síntomas anorrectales acuden, en general, quejándose de «hemorroides» o son derivados con este diagnóstico por otros médicos. Es verdad que puede haber hemorroides, pero no suelen ser el origen de la molestia. Por eso, resulta siempre incorrecto —y a veces peligroso— que el médico efectúe este diagnóstico sin una evaluación adecuada. Por suerte, la exploración inicial es sencilla y el diagnóstico correcto suele sospecharse simplemente por la historia y se confirma con una exploración visual y endoscópica limitada. Las hemorroides internas se ven de forma óptima con un anoscopio ranurado. El sangrado rectal no debe nunca atribuirse exclusivamente a las hemorroides, incluso cuando estas son visibles; se precisa, como mínimo, una sigmoidoscopia flexible para descartar enfermedades de carácter proximal. Si los síntomas resultan más preocupantes o existe un alto riesgo (p. ej., antecedentes personales o familiares de cáncer colorrectal, sangrado persistente a pesar del tratamiento, personas mayores de 50 años no cribadas), se realizará una exploración completa del intestino grueso mediante colonoscopia.

Las hemorroides externas suelen ser asintomáticas y deben diferenciarse de los acrocordones perianales que, a veces, dificultan la higiene. Las hemorroides externas se tornan sintomáticas cuando se trombosan, produciendo dolor y edema agudos (fig. 145-2). Las hemorroides externas trombosadas se diagnostican mediante simple inspección. Algunos pacientes acuden con una trombosis circunferencial extensa que requiere una consulta urgente con el cirujano.

TABLA 145-1 HEMORROIDES INTERNAS: GRADUACIÓN Y TRATAMIENTO

GRADO	SÍNTOMAS Y SIGNOS	TRATAMIENTO
1	Hemorragia Ningún prolapso	Modificaciones dietéticas* Ligadura con banda Coagulación con infrarrojos Escleroterapia (inyección)
2	Prolapso con reducción espontánea Sangrado, escape	Ligadura con banda Coagulación con infrarrojos Modificaciones dietéticas Escleroterapia (inyección) Ligadura de la arteria hemorroidal con Doppler
3	Prolapso con necesidad de reducción digital Sangrado, escape	Hemorroidectomía quirúrgica Hemorroidopexia quirúrgica Ligadura con banda Modificaciones dietéticas Ligadura de la arteria hemorroidal con Doppler
4	Prolapso irreductible Estrangulación	Hemorroidectomía quirúrgica Hemorroidectomía urgente

*Las modificaciones dietéticas consisten en el consumo de fibra, salvado o *psyllium* y agua. Estos cambios de la alimentación resultan siempre adecuados para combatir las hemorroides y prevenir las recidivas después de la colocación de una banda o de la cirugía (o de ambas).

TRATAMIENTO

Tto

Las hemorroides de grado 1 responden, de ordinario, a la manipulación dietética aislada, basada en un incremento de la fibra, adición de suplementos y aumento de la ingestión de agua (tabla 145-1). El objetivo, que no siempre se logra alcanzar, es de 25 a 30 g de fibra y ocho vasos diarios de agua. Las hemorroides más avanzadas precisan tratamiento específico, casi siempre ambulatorio. La técnica más popular y sencilla es la ligadura con banda: se coloca una diminuta banda de goma (diámetro interno ≈1 mm) alrededor de una determinada cantidad de mucosa ductal redundante y de la hemorroide que prolapsa, bastante por encima de la línea dentada.[A1] El tejido estrechado por la banda se esfacela a los 7-14 días, episodio que puede ir precedido de sangrado rectal. Las bandas se pueden volver a colocar a las 3-4 semanas hasta que se controlen el sangrado y la protrusión. Las bandas que se colocan demasiado cerca de la línea dentada pueden producir un dolor intenso y deben extraerse de inmediato. No se debe efectuar la ligadura con bandas de enfermos con alto riesgo de hemorragia como consecuencia de coagulopatías intrínsecas o del tratamiento anticoagulante, pues el riesgo de hemorragia aumenta tras la intervención. Las alternativas frente a las hemorroides internas moderadas son la escleroterapia con inyecciones y la coagulación con infrarrojos, técnicas ambas que se pueden efectuar ambulatoriamente.

La hemorroidectomía quirúrgica se precisa solo en una minoría de casos con enfermedad avanzada. Las indicaciones para la hemorroidectomía son el prolapso irreductible, un componente externo sustancial y el fracaso de los tratamientos más conservadores. La modalidad más habitual es la hemorroidectomía escisional, que suele efectuarse de forma ambulatoria. La hemorroidopexia con grapas es un método más moderno consistente en resecar un anillo de mucosa rectal, proximal a las hemorroides internas, empleando una grapadora circular. Esta técnica comporta menos dolor postoperatorio y un período de discapacidad más corto, pero a expensas de una tasa más alta de recidivas que la cirugía convencional y de un riesgo pequeño, aunque inquietante, de complicaciones importantes, del tipo de dolor crónico, fístula rectovaginal y sangrado por la línea de las grapas. Otro método alternativo es la ligadura de la arteria hemorroidal guiada por Doppler, cuya tasa de recaídas asciende al 5-15%.[A2]

Las hemorroides externas trombosadas se suelen tratar mediante escisión en la consulta bajo anestesia local. Sin embargo, como el dolor asociado a la trombosis desaparece, por lo común, a los 7-10 días, los pacientes que acuden con síntomas en fase de remisión deben recibir tratamiento conservador con dosis convencionales de analgésicos menores, baños de asiento y suplementos diarios de 25 g de fibra.

booksmedicos.org

Absceso perianal

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Diversos espacios superficiales y profundos, alrededor del recto y del conducto anal, contienen normalmente tejido areolar laxo que puede constituir un foco potencial de infección perianal. El absceso perianal es una enfermedad frecuente, pero no se ha documentado bien su incidencia. Cerca del 80% de los abscesos perianales son producidos por infecciones de las glándulas anales que llegan hasta la piel; no obstante, otras causas son las infecciones simples de la piel, los traumatismos, la enfermedad inflamatoria intestinal, la cirugía anorrectal, las neoplasias malignas y la inmunodepresión.[2]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los enfermos acude refiriendo dolor y edema perianales. En la mayor parte de las ocasiones se aprecia eritema localizado, dolor con la palpación y fluctuación en la exploración física. Sin embargo, estos signos suelen faltar en el absceso interesfinteriano, un pequeño absceso en el plano situado entre los músculos esfinterianos interno y externo, así como abscesos del supraelevador e isquiorrectal profundo. Estos abscesos se sospecharán por los antecedentes de dolor progresivo y fiebre y por el hallazgo de dolor perianal durante la palpación.

Como ocurre con cualquier trastorno anal que provoca dolor agudo, se debe evitar, en principio, el tacto rectal. De la misma manera, está contraindicada la instrumentación en la consulta con un anoscopio o proctoscopio, porque estas exploraciones ocasionan un intenso dolor y aportan poca o ninguna información diagnóstica. Si no se establece la causa del dolor agudo en la consulta, está indicada una exploración inmediata bajo anestesia. La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) o la ecografía endorrectal pueden proporcionar una información valiosa sobre la enfermedad oculta, recurrente o compleja.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento del absceso perianal consiste en la incisión y drenaje inmediatos,[A3] generalmente en régimen ambulatorio. Los abscesos grandes o profundos (p. ej., postanal o en herradura) se exploran mejor en el quirófano bajo sedación. Los antibióticos no penetran suficientemente en la cavidad abscesificada, y la extensión de la infección local puede acabar con sepsis y problemas complejos a largo plazo. Por eso, el tratamiento antibiótico resulta inadecuado y jamás debe ofrecerse con la intención de prevenir o aplazar la incisión y el drenaje. En principio, los antibióticos no están indicados después de la incisión y drenaje, pero hay excepciones: pacientes inmunodeprimidos (aquellos con una infección por VIH mal controlada, receptores de trasplantes, pacientes sometidos a quimioterapia, pacientes diabéticos), pacientes con celulitis extensa o síntomas generales graves y pacientes con alto riesgo de infección endovascular (p. ej., con cortocircuitos cardíacos o prótesis valvulares). Si el paciente no mejora tras la incisión y el drenaje, está casi siempre indicada la revisión quirúrgica inmediata, ya que puede existir un absceso residual que siga requiriendo drenaje.[3]

Fístula anal

EPIDEMIOLOGÍA

La fístula anal, que representa la forma crónica de un absceso perianal, suele manifestarse por uno o más trayectos crónicos desde el conducto anal hasta la piel perianal. La incidencia de las fístulas anales se aproxima a 8,6 por 100.000. Las fístulas son dos o tres veces más comunes en el sexo masculino.

BIOPATOLOGÍA

Después de drenar un absceso perianal hay una probabilidad del 30 al 50% de que el orificio interno —lugar de la línea dentada donde se originó la glándula infectada— siga permeable y quede un foco de infección recurrente. Las fístulas anales múltiples atípicas obligan a sospechar el diagnóstico de enfermedad de Crohn, que se confina a la región perianal en un 10% de las ocasiones.

Las fístulas anales se caracterizan por su relación con el complejo esfinteriano. La fístula más sencilla y frecuente (aproximadamente 70%) es la interesfinteriana, situada en el plano entre los músculos esfínteres interno y externo. Las fístulas transesfinterianas (aproximadamente 20-25%), que atraviesan los esfínteres interno y externo, se clasifican como bajas, si solo atraviesan la parte distal del esfínter externo, o altas, si atraviesan las porciones más proximales del esfínter externo. Las fístulas supraesfinterianas se originan en la línea dentada y saltan sobre todo el complejo esfinteriano. Las fístulas extraesfinterianas poseen orificios internos alejados de la línea dentada; la mayoría se origina a partir de un absceso pélvico causado por una rotura apendicular (cap. 142), diverticulitis (cap. 142) o enfermedad de Crohn (cap. 141). La fístula en herradura es aquella cuyos orificios externos se sitúan a ambos lados del plano sagital medio; en general, dispone de una abertura interna única en la parte posterior de la línea media.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las fístulas anales se presentan a veces como abscesos recurrentes en el mismo lugar que el original o como un drenaje purulento persistente de una zona abscesificada que no termina de curar. Algunos pacientes creen que la zona lleva varias semanas o más curada antes de experimentar la misma sensación de «forúnculo» *(boil)* en la zona, con rotura espontánea y alivio de los síntomas.

El diagnóstico de la fístula anal se establece por la historia clínica y por la visualización de un orificio externo en la piel perianal. A veces se palpa el trayecto fibroso de la fístula desde la piel hasta el conducto anal. En otras ocasiones se ve un orificio interno en la anoscopia, pero no es necesario identificarlo para efectuar el diagnóstico de sospecha.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de las fístulas anales es quirúrgico. La mayoría de las fístulas se curan dejándolas abiertas para que desaparezca el foco original de infección del orificio interno. El trayecto fistuloso cura de forma secundaria. No obstante, esta técnica separa el músculo esfinteriano y aumenta el riesgo de incontinencia fecal en función de la cantidad de músculo dañado. En general, las fístulas interesfinterianas y transesfinterianas bajas se pueden dejar abiertas de un modo seguro si el paciente tiene una continencia basal normal y no existen factores predisponentes a la diarrea (p. ej., colitis) o recidiva de las fístulas (p. ej., enfermedad de Crohn). El mecanismo anterior del esfínter es relativamente corto y está expuesto a lesión después del parto vaginal; por eso, la fistulotomía de fístulas anteriores debe barajarse con cuidado en las mujeres.

Si se reconoce una fístula alta, el primer paso suele consistir en la colocación de un sedal, sutura u otro material (en la actualidad, un bucle vascular de Silastic) que se pasa a través del trayecto fistuloso fuera del ano y se fija sobre sí mismo. El sedal garantiza que el orificio externo de la fístula no cicatrizará sobre él, con lo que las probabilidades de recidiva del absceso disminuyen mucho. Al cabo de unas semanas, el trayecto suele haber cicatrizado alrededor del sedal y se torna fibrótico; las modalidades de tratamiento para eliminar el orificio interno comprenden la reparación endorrectal con colgajo de avance y la ligadura del trayecto fistuloso interesfinteriano. Como las fístulas asociadas a la enfermedad de Crohn tienden a ser múltiples y recidivantes, se evita la fistulotomía, salvo en las fístulas más superficiales. En general, los pacientes con enfermedad de Crohn son los que más se benefician de los sedales de drenaje a largo plazo y del tratamiento conservador de la enfermedad de base (fig. 145-3).

Fisura anal

EPIDEMIOLOGÍA

Las fisuras anales pueden producirse a cualquier edad, pero suelen afectar a adultos jóvenes. La distribución por sexos es equivalente.



FIGURA 145-3. Fístulas de la enfermedad de Crohn. Hay varios sedales de Silastic con diversos trayectos adicionales de drenaje y signos de la cirugía previa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 145-4. Fisura anal. Este desgarro longitudinal se produce justo dentro del margen anal.

BIOPATOLOGÍA

La fisura anal es un desgarro longitudinal del anodermo que se produce justo dentro de los márgenes anales (fig. 145-4). La fisiopatología de las fisuras anales se basa en la hipertonía del esfínter anal interno. Las fisuras anales se dan de forma característica en la línea media, casi siempre en el plano posterior, si bien el 15% se sitúas delante o delante y detrás. Las fisuras que se salen de la línea media pueden representar una fisura habitual, pero suelen exigir exploración bajo anestesia con la toma de muestras para cultivo, biopsia y examen anatomopatológico para descartar causas como un cáncer anal, enfermedad de Crohn, sífilis, infección por VIH, leucemia o tuberculosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con fisuras anales suelen acudir con dolor después de un brote de estreñimiento o un período de diarrea excesiva. El enfermo refiere un dolor anal intenso con la deposición que persiste durante horas o incluso hasta que se exacerba con la siguiente defecación. En ocasiones se produce un sangrado leve rojo brillante, casi siempre en forma de estrías sobre la deposición o el papel higiénico. Así como la fisura anal aguda es una hendidura superficial de la piel perianal y el anodermo, la fisura anal crónica, que debe persistir, por definición, entre 6 y 8 semanas, como mínimo, se asocia a una hemorroide «centinela» (así llamada porque su presencia debe señalar la existencia de una fisura) y una papila anal hipertrofiada justo proximal a la fisura de la línea dentada. Las fisuras consolidadas pueden tener márgenes fibróticos y fibras visibles del esfínter anal interno en su base.

La mayoría de las fisuras se detectas con facilidad en la exploración física aplicando una tracción antagónica en las nalgas. En general, cuando se detecta una fisura anal clásica, no se precisa ninguna exploración adicional. En principio, el tacto rectal y la endoscopia deben diferirse hasta que el paciente se haya curado para no causarle dolor. De todas maneras, hay que aconsejar al paciente una sigmoidoscopia flexible posterior para descartar lesiones proximales.

TRATAMIENTO Tto

Todos los tratamientos se dirigen contra la hipertonía del esfínter anal interno. Cerca del 40% de las fisuras cura con la suplementación de fibras y el aumento del aporte de líquidos, incluida la gran mayoría de fisuras agudas. Se recomienda, asimismo, la toma de baños de asiento para el alivio sintomático, sobre todo después de la deposición.

Existen dos modalidades farmacológicas que potencian el efecto de la dieta y los baños de asiento: los relajantes esfinterianos por vía tópica y la inyección de toxina botulínica. La pomada de nitroglicerina (0,2-0,8%) o el gel de diltiacem (2%), aplicado sobre el orificio anal de dos a cuatro veces al día reducen el tono del esfínter y suelen facilitar la curación. Estos dos fármacos poseen una eficacia parecida, pero la nitroglicerina tiene un inconveniente importante porque produce cefalea, aturdimiento o síncope por vasodilatación generalizada en un 25% de los casos. Por desgracia, estas medidas no quirúrgicas apenas mejoran los resultados del placebo a la hora de curar las heridas crónicas y la mitad de los enfermos experimenta recidivas.[A4]

Si fracasa el tratamiento conservador o si el enfermo no es capaz de cumplirlo, una medida adecuada y generalmente segura, fácil de ejecutar bajo anestesia local por vía ambulatoria, es la esfinterotomía interna lateral.[A5] La recuperación es rápida y en más del 90% de los casos se produce la curación de la fisura. La esfinterotomía, como tratamiento de primera línea, proporciona tasas más altas de curación, menos recaídas y menos efectos secundarios que la nitroglicerina por vía tópica, así como menos síntomas, mayor satisfacción y ninguna diferencia en la continencia a largo plazo.[A6] No obstante, un porcentaje pequeño de pacientes sometidos a esfinterotomía sufre escapes leves o incontinencia franca, por lo que la esfinterotomía debe evitarse en casos de alteración conocida de la continencia, daño conocido del esfínter o trastornos diarreicos. Si alguno de estos enfermos sufre fístulas refractarias, una buena alternativa suele ser la inyección de toxina botulínica.

Prurito anal

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia notificada del prurito anal varía desde el 1 hasta el 5% en la población general y probablemente sea mucho mayor. Los hombres suelen afectarse más que las mujeres (4:1), y el trastorno es más habitual entre la cuarta y sexta décadas de la vida. El prurito primario o idiopático da cuenta del 50 al 90% de todos los casos de prurito anal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El prurito anal o picor perianal es un síntoma muy frecuente, pero no constituye ninguna enfermedad. La causa más habitual probablemente sea la falta de higiene perianal, exacerbada muchas veces por el rascado que produce excoriación de la piel y más inflamación. Entre las causas secundarias cabe citar las enfermedades dermatológicas, infecciosas, generalizadas y de la parte baja del tubo digestivo, así como los irritantes locales. Algunas de estas fuentes son las hemorroides con prolapso, las fístulas anales, la incontinencia anal y enfermedades específicas de la piel como la dermatitis de contacto, la psoriasis, el liquen escleroso, las neoplasias intraepiteliales escamosas (enfermedad de Bowen) y la enfermedad de Paget perianal (adenocarcinoma intraepidérmico).

El diagnóstico suele basarse en la anamnesis —picor refractario a pesar del ensayo de varios medicamentos que no precisan receta— y en la exploración física, con la que se descartan otros focos evidentes de prurito.[4] La intensidad de este trastorno se clasifica como estadio 0, piel normal; estadio 1, piel eritematosa e inflamada; estadio 2, piel liquenificada; y estadio 3, piel liquenificada, así como arrugas toscas y, a menudo, ulceraciones.

TRATAMIENTO Tto

El ensayo terapéutico de tratamiento sintomático empírico surte efecto en más del 90% de los casos. Las modalidades pasan por una mejora de la higiene, la evitación de los alérgenos de contacto potenciales (p. ej., jabones y tratamientos tópicos accesibles sin receta) y el uso de talco para absorber la humedad excesiva o una crema de barrera como el óxido de cinc. El rascado mecánico perpetúa el ciclo de inflamación y debe evitarse en todos los casos. Algunos enfermos mejoran absteniéndose de ciertos alimentos, incluidas las bebidas con cafeína, alcohol, leche, chocolate y tomates. Los esteroides tópicos de acción débil, como la hidrocortisona al 1%, resultan en ocasiones valiosos, y los preparados más potentes de esteroides suelen ser contraproducentes y deben evitarse si no existe una indicación dermatológica específica. La colocación de un trocito de algodón absorbente en el margen anal ayuda a eliminar la humedad y recoger el material drenado antes de que establezca contacto prolongado con la piel. Otras medidas complementarias son el secado de la piel perianal con un secador de pelo después del baño y la sustitución del papel higiénico por toallitas hipoalergénicas sin detergentes, desodorantes o alcohol. Hay que obtener biopsias de la piel y consultar al dermatólogo si se sospecha un trastorno dermatológico primario o si la irritación perianal no cura con el tratamiento conservador.

Incontinencia fecal

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La emisión involuntaria de heces o ventosidades es un problema relativamente frecuente que, cuando es intenso, lleva a la marginación y la debilitación social. Cerca del 2% de los estadounidenses refiere síntomas de incontinencia, y la prevalencia es considerablemente mayor entre los enfermos que acuden a atención primaria o al especialista en gastroenterología.[5] Casi la mitad de los pacientes estadounidenses que viven en residencias de ancianos sufre incontinencia fecal. Ciertos factores, como la

booksmedicos.org

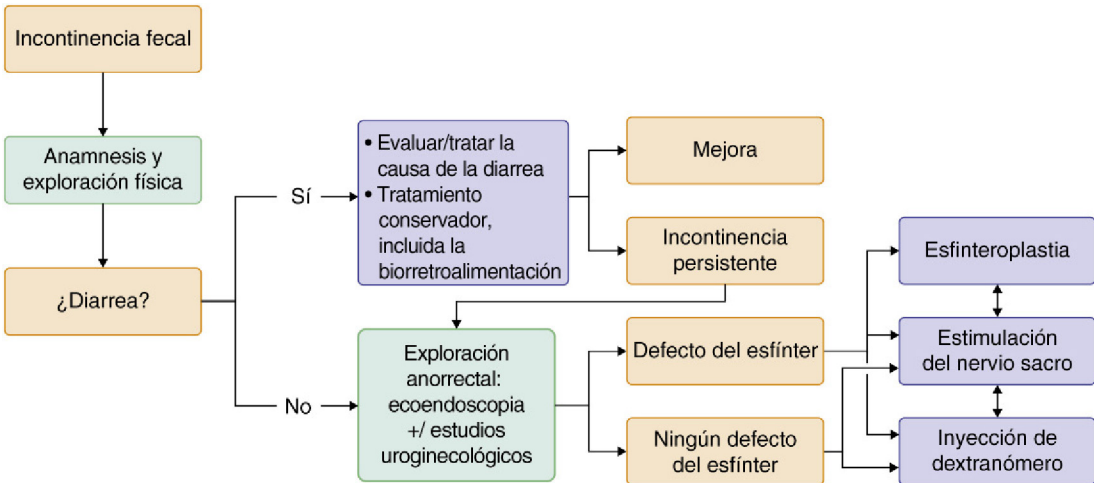

FIGURA 145-5. Algoritmo para la incontinencia fecal. (Adaptado de Madoff RD, Parker SC, Varma MG, Lowry AC. Fecal incontinence in adults. Lancet. 2004;364:621-632.)

vergüenza, la negación y el grado de los síntomas, impiden determinar la prevalencia verdadera. Los pacientes que presentan incontinencia fecal suelen padecer también incontinencia urinaria (cap. 26), y hasta el 25% de las mujeres con incontinencia fecal presenta, al menos, un trastorno asociado del suelo de la pelvis.

La continencia normal depende de la interacción coordinada entre varias vías neurales diferentes y las estructuras pélvicas y perineales. Además, algunos factores, como la motilidad intestinal, la consistencia de las heces, la eficacia en la deposición, el estado cognitivo y la integridad del esfínter intervienen en la regulación normal. La alteración esfinteriana asociada al parto vaginal es una causa frecuente que afecta, de ordinario, a las mujeres jóvenes; muchas mujeres incontinentes que acuden en etapas posteriores de la vida sufren una lesión del esfínter que ya no pueden compensar. Otras causas de incontinencia son el fecaloma, la lesión quirúrgica o traumática del esfínter, el prolapso rectal, los trastornos neurológicos (p. ej., neuropatía diabética, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, lesión cerebral o medular), diarrea crónica, demencia, alteración de la movilidad y acceso dificultado a los aseos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La incontinencia es un síntoma y no una enfermedad, por lo que el diagnóstico se basa exclusivamente en la anamnesis. La evaluación concreta del enfermo con incontinencia puede abarcar una manometría anal, la ecografía anal, pruebas del nervio pudendo y la defecografía. La ecoendoscopia anal, generalmente la prueba más útil, delimita con exactitud la anatomía del esfínter y detecta sus defectos de manera fiable. Algunos enfermos con incontinencia fecal pueden sufrir trastornos asociados, como una evacuación alterada, el prolapso de estructuras pélvicas o la incontinencia urinaria, por lo que se procederá al estudio uroginecológico cuando proceda.

TRATAMIENTO Tto

La incontinencia leve suele responder al tratamiento dietético con adición de un suplemento de fibra y al uso de un preparado antiperistáltico como la loperamida (2 a 4 mg hasta cuatro veces al día). A veces, la biorretroalimentación surte efecto.[A7]

Si el sujeto presenta alteración esfinteriana, se suele observar una mejoría considerable tras la reparación quirúrgica (fig. 145-5). Otra alternativa es la estimulación del nervio sacro, sumamente eficaz frente a la incontinencia fecal:[A8] el 40% de los pacientes recupera la continencia y otro 45% obtiene una mejoría al cabo de 36 meses. Otra modalidad menos cruenta, que estimula el nervio tibial posterior, ha ofrecido resultados iniciales prometedores.

Si el paciente sufre un defecto del esfínter, una opción es la estimulación del nervio sacro y otra la inyección transanal de dextranómero de ácido hialurónico esterilizado bajo la mucosa.[6] Estas inyecciones aportan volumen al tejido perianal y facilitan su coaptación. Después de dos sesiones terapéuticas, con cuatro inyecciones cada una, la incontinencia fecal disminuye en un 50%, pero muchos pacientes precisan una repetición de las inyecciones.[7] Este tratamiento no se aplicará a pacientes inmunodeprimidos o que hayan recibido radioterapia con anterioridad, ni a aquellos con prolapso rectal o con enfermedad inflamatoria intestinal.

Se barajará la creación de un orificio de colostomía si el paciente sufre una incontinencia refractaria grave. A pesar del rechazo inicial, casi todos los pacientes recuperan el control de la función intestinal y refieren una mejoría considerable de la calidad de vida.

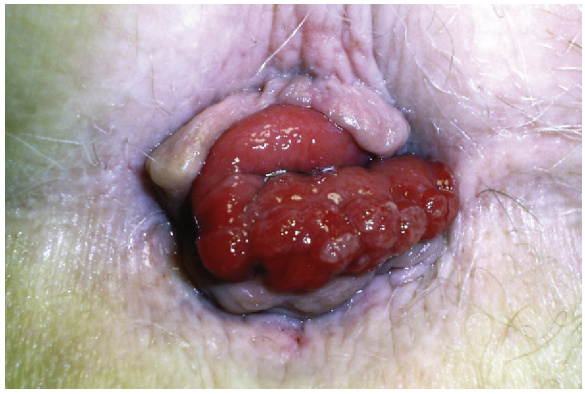

FIGURA 145-6. Prolapso de la mucosa rectal. La manifestación clínica fundamental del prolapso rectal es una masa que protruye desde el recto.

Prolapso rectal

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El prolapso rectal es la protrusión de todo el espesor del recto más allá del esfínter anal. Se da en el 1% de los adultos mayores de 65 años, y las mujeres representan cerca del 90% de los casos. El prolapso está producido por una invaginación rectal interna que acaba acentuándose y protruyendo al exterior. Los factores de riesgo son la multiparidad, los antecedentes de cirugía pélvica, un índice de masa corporal más alto, la diarrea o el estreñimiento crónicos, los trastornos del tejido conjuntivo y las enfermedades neurológicas. Los prolapsos no corregidos se siguen, con frecuencia, de incontinencia fecal por el estiramiento mecánico del complejo esfinteriano que ocasiona una lesión de los nervios pudendos por distensión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La manifestación clínica principal del prolapso rectal es la masa que protruye a través del recto (fig. 145-6).[8] La protrusión se produce en general con la deposición, pero, a medida que pasa el tiempo, también puede aparecer con la tos o el estornudo y, al final, de manera espontánea. Cerca del 75% de los pacientes refiere molestias leves de incontinencia fecal y del 15 al 65% síntomas de «estreñimiento», a menudo provocados por tentativas vanas para evacuar el recto invaginado. Otros síntomas asociados son la secreción crónica de mucosidad, las molestias pélvicas y el sangrado leve. Rara vez el enfermo acude por un prolapso incarcerado o estrangulado que exige una intervención urgente.

El diagnóstico del prolapso rectal se confirma en la exploración física. El prolapso de todo el espesor, caracterizado por pliegues concéntricos de mucosa, debe separarse del prolapso circunferencial de la mucosa, que se distingue por los pliegues radiales. El prolapso se detecta, a menudo, de manera óptima pidiendo al paciente que realice un esfuerzo de defecación en la taza del retrete. Los estudios complementarios no modifican, en principio, el tratamiento, pero la colonoscopia ayuda a descartar otras lesiones. La defecografía se utiliza principalmente para el diagnóstico de la invaginación rectal interna y las alteraciones asociadas del suelo de la pelvis, como el rectocele y el enterocele.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Las medidas conservadoras no corrigen el prolapso rectal, por lo que solo se plantearán para los pacientes con prolapsos levísimos y mínimamente sintomáticos o que no pueden someterse a la cirugía. Las técnicas quirúrgicas siguen uno o ambos principios básicos de reparación del prolapso: fijación del recto al sacro y resección o plicatura del intestino redundante. Los abordajes transabdominal (laparoscópico o abierto, con malla o sin ella) y transperitoneal ofrecen resultados favorables, si bien la vía abdominal quizá comporte tasas de recidiva más bajas a largo plazo.

Virus del papiloma humano

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El virus del papiloma humano (VPH), que produce la infección más frecuente transmitida por vía sexual, es una causa de displasia y cáncer del ano. Cerca de 40 subtipos de VPH causantes de infecciones anogenitales se dividen en tipos de bajo riesgo (p. ej., 6 y 11), causantes de verrugas anales (condiloma acuminado), y tipos de alto riesgo (p. ej., tipos 16, 18 y 33), causantes de displasia y cáncer del ano. La infección por VPH se asocia a cánceres del cuello uterino, vulva, vagina y pene y algunos enfermos presentan displasia o cáncer asociados al VPH en varios lugares. Aproximadamente el 90% de los cánceres anales obedece a la infección por VPH.

La incidencia del cáncer anal está aumentando sin cesar desde 0,6 por 100.000 habitantes en 1973 hasta 1 por 100.000 en 2001. En ese mismo período de tiempo, el predominio femenino descendió desde 1,6 a 1 hasta 1,2 a 1. Solo en EE. UU. se calcula que cada año 5.000 o más personas sufren un cáncer de ano y que más de 700 mueren por esta causa. Estas tendencias epidemiológicas se han atribuido a un incremento especialmente rápido de los cánceres anales entre hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, sobre todos los infectados por VIH. La prevalencia de la infección anal por VPH, incluidos los serotipos de alto riesgo, es alta en las poblaciones de riesgo (trabajadores del sexo, adictos a drogas por vía intravenosa, receptores de trasplantes, hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, y hombres y mujeres infectados por VIH). Además, la displasia anal es habitual en las poblaciones de riesgo, como lo refleja la tasa de prevalencia de displasia anal de alto grado, del 40 al 60%, entre los hombres seropositivos (VIH) que mantienen relaciones sexuales con otros hombres y recibieron atención en las consultas especializadas de Nueva York y San Francisco. Otros factores de riesgo asociados a displasia y cáncer de ano son los antecedentes de displasia o neoplasia maligna genital (cuello uterino, vagina y vulva) relacionada con VPH, las enfermedades previas contagiadas por vía sexual, el coito con recepción anal, la presencia de varias parejas sexuales y el consumo de cigarrillos.

VERRUGAS ANALES

MANIFESTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Las verrugas anales pueden manifestarse en la piel perianal y dentro del conducto anal. Son lesiones elevadas, epitelizadas (cuando salen al exterior) y de base estrecha. Pueden aparecer de forma individual y dispersa o en forma de masa confluyente (fig. 145-7).

TRATAMIENTO Tto

Las verrugas externas se tratan con podofilina o imiquimod por vía tópica, pero las extensas suelen precisar escisión quirúrgica o fulguración. Las verrugas no tratadas rara vez evolucionan hacia tumores de Bushke-Löwenstein, es decir, condiloma acuminado gigante, localmente invasivo, que contiene a menudo cáncer *in situ* o invasivo. Las verrugas anales, sobre todo las de los pacientes de alto riesgo, auguran un alto riesgo de recidiva y suelen precisar varios tratamientos para su erradicación.

CÁNCER ANAL

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas más frecuentes del cáncer anal son el sangrado, el dolor y la masa palpable. El cáncer puede verse externamente como una masa ulcerada o palparse dentro del conducto anal. Las lesiones de displasia anal se manifiestan como verrugas anales o lesiones pigmentadas y planas o resultan invisibles a simple vista. Se visualizan de manera óptima con el microscopio anal tras la aplicación tópica de ácido acético al 3-5% (v. más adelante). Para el diagnóstico se precisa la biopsia.



FIGURA 145-7. Condiloma anal. Puede darse en forma de verrugas aisladas o como una masa confluyente.

La palpación minuciosa de los ganglios linfáticos inguinales es fundamental para detectar la presencia de adenopatías con repercusión clínica, pero la estadificación correcta de las neoplasias malignas del conducto anal exige una TC de tórax, abdomen y pelvis. El tamaño de la lesión primaria ha de medirse; como complemento, en algunos casos, se efectúa una ecoendoscopia baja o RM para explorar el tamaño y la profundidad de la lesión, así como la posible participación del esfínter.[9]

La terminología del cáncer anal es compleja, pero la inmensa mayoría de los tumores (incluidos los carcinomas epidermoides, cloacógenos y basaloides) constituye variantes del carcinoma epidermoide. La terminología de las lesiones anales escamosas preinvasivas resulta aún más equívoca, pues existen diversos términos para hablar de la misma lesión histológica. Los términos *displasias anal, neoplasia intraepitelial anal* (NIA) y *lesión intraepitelial escamosa* (LIE) se usan de manera indistinta. La LIE se divide en los grupos de bajo grado y alto grado; la NIA se clasifica de manera análoga como NIA 1, 2 y 3; las NIA 2 y 3 corresponden a lesiones de alto grado. El carcinoma epidermoide *in situ* se corresponde con la LIE de alto grado y la NIA 3; se prefieren estos términos al de enfermedad de Bowen, que se ha aplicado tradicionalmente a esta lesión. Otros cánceres importantes pero menos frecuentes del ano son los adenocarcinomas, los melanomas y la enfermedad de Paget.

El carcinoma epidermoide del ano se clasifica en dos grupos según su localización: cánceres de los márgenes anales (se extienden desde el orificio anal en una distancia de hasta 5 cm) y cánceres del conducto anal. Los tumores que se ven externamente pero se extienden hasta el conducto anal se consideran lesiones del conducto anal.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de los pacientes con displasia anal suscita controversia. Muchos expertos recomiendan el cribado y el tratamiento basándose en el aplicado al cáncer del cuello uterino, otra enfermedad asociada a VPH. El cribado de las personas de alto riesgo con tinción de Papanicolaou del ano y el estudio del ano con un microscopio de alta definición (análogo a la colposcopia del cuello uterino) se aplican cuando se observa una citología anómala. Con esta técnica se pueden identificar las lesiones displásicas y proceder a su ablación focal o tratamiento tópico con imiquimod o 5-fluorouracilo. Las tasas notificadas de respuesta completa varían de manera significativa (~30-80%), y los efectos secundarios (dolor, irritación y ulceración) obligan a veces a retirar el tratamiento.[10] La displasia más extensa exige la ablación en el quirófano dirigida por microscopio.

Hoy, la quimiorradioterapia es el tratamiento convencional de primera línea de cáncer epidermoide del conducto anal. Los protocolos actuales de radioterapia se basan en una radioterapia con haz externo de 45 Gy en 25 sesiones, con un refuerzo sobre el tumor primario y los ganglios inguinales afectados hasta completar una dosis total de 54 a 59 Gy. La quimioterapia convencional consiste en 5-fluorouracilo (1.000 mg/m^2 en 24 h, en infusión continua durante 96 h, comenzando los días 1 y 29), combinado con mitomicina C (en general, 10 mg/m^2 en

booksmedicos.org

bolo intravenoso los días 1 y 29). La resección abdominoperineal con colostomía permanente se reserva para los tumores que no responden a la quimiorradioterapia y los que recidivan. De manera análoga, la disección ganglionar inguinal solo está indicada si las adenopatías inguinales no responden a la quimiorradioterapia.

Los cánceres epidermoides tempranos del margen anal se pueden tratar mediante extirpación local si es posible obtener un margen satisfactorio sin dañar el esfínter anal y si no hay signos de propagación ganglionar. Los tumores más avanzados de los márgenes anales se tratan mediante quimiorradioterapia, según se ha descrito para los del conducto anal. La quimiorradioterapia combinada representa el tratamiento primario de la mayoría de los carcinomas epidermoides del conducto anal.

PREVENCIÓN

En un estudio aleatorizado, el empleo de una vacuna frente al VPH redujo las neoplasias intraepiteliales del ano de los hombres que mantenían relaciones sexuales con otros hombres en un 50%.[A9] La vacunación está indicada para todas estas personas.

Otras enfermedades anorrectales de transmisión sexual

Algunas enfermedades de transmisión sexual (cap. 285) de la región anorrectal se dan más entre las personas que practican el coito con recepción anal. Los agentes causales habituales son *Treponema pallidum* (cap. 319), *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 299), *Chlamydia trachomatis* (cap. 318), virus del herpes simple (cap. 374) y VIH (cap. 384). Otros patógenos de transmisión sexual son *Shigella* (cap. 309), *Campylobacter jejuni* (cap. 303), *Haemophilus ducreyi* (cap. 301), *Calymmatobacterium granulomatis* (cap. 316), *Entamoeba histolytica* (cap. 352), *Giardia lamblia* (cap. 351) o *Isospora belli* (cap. 353).

La presentación es muy variable, desde un curso asintomático hasta dolor anal, prurito, secreción, fiebre, retortijones y diarrea sanguinolenta. Se requiere la sospecha clínica seguida de las pruebas específicas pertinentes para establecer el diagnóstico correcto, y el clínico debe plantearse la posibilidad de una infección simultánea. El tratamiento se dirige a la infección específica.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Shanmugam V, Thaha MA, Rabindranath KS, et al. Rubber band ligation versus excisional haemorrhoidectomy for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;3. CD005034.

A2. Elmer SE, Nygren JO, Lenander CE. A randomized trial of transanal hemorrhoidal dearterialization with anopexy compared with open hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:484-490.

A3. Malik AI, Nelson RL, Tou S. Incision and drainage of perianal abscess with or without treatment of anal fistula. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7. CD006827.

A4. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, et al. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2. CD003431.

A5. Nelson RL, Chattopadhyay A, Brooks W, et al. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;11. CD002199.

A6. Brown CJ, Dubreuil D, Santoro L, et al. Lateral internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin for healing chronic anal fissure and does not compromise long-term fecal continence: six-year follow-up of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:442-448.

A7. Norton C, Cody JD. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7. CD002111.

A8. Ratto C, Litta F, Parello A, et al. Sacral nerve stimulation in faecal incontinence associated with an anal sphincter lesion: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2012;14:e297-e304.

A9. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011;365:1576-1585.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

146

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPÁTICA

PAUL MARTIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El hígado posee diversas funciones fundamentales, como el metabolismo de los productos de los alimentos ingeridos, la producción de aminoácidos para formar proteínas, la detoxificación de los fármacos ingeridos, la conversión de las sustancias nitrogenadas presentes en el intestino en urea, la formación de factores de coagulación, el metabolismo de la bilirrubina, el procesamiento de los lípidos absorbidos por el intestino y la excreción de sus productos como bilis. El hígado también almacena glucógeno, que es una fuente de glucosa, y ayuda a controlar las infecciones bacterianas al eliminar bacterias del torrente sanguíneo. Estas diversas funciones reflejan las actividades de los hepatocitos, las células de las vías biliares denominadas colangiocitos, las células de Kupffer y los fibroblastos portales.

El hígado posee un aporte sanguíneo doble: el 70% proviene de la vena porta, encargada del drenaje del intestino, y el resto depende de la arteria hepática. Tras la llegada al hígado, la sangre portal rica en nutrientes pasa a través de los sinusoides hepáticos en contacto estrecho con los hepatocitos que los tapizan antes de drenar en la vena hepática. Los hepatocitos detoxifican, metabolizan y sintetizan los productos de la digestión. La bilirrubina, que es producida por la degradación de los eritrocitos y de otras hemoproteínas por las células reticuloendoteliales principalmente en el hígado y el bazo, es transportada a los hepatocitos unida a la albúmina, y es solubilizada por los hepatocitos para la excreción biliar.

Las hepatopatías pueden causar pérdida de la actividad hepatocelular, con disminución de las funciones de síntesis, excreción y detoxificación. La disfunción hepatocítica resulta en la alteración de la producción de factores de coagulación, albúmina y otras proteínas, así como en la disminución de la producción endógena de lípidos. La lesión hepatocítica de diferentes etiologías, como virus, alcohol, enfermedades autoinmunitarias o toxicidad farmacológica, se acompaña de la salida de enzimas celulares a la circulación sistémica (cap. 147). La coagulopatía, la disminución de la albúmina sérica y la hiperbilirrubinemia se observan en las lesiones hepatocelulares más graves. La hipertensión portal se debe a la alteración del flujo sanguíneo intrahepático de baja presión desde la circulación portal a la circulación venosa sistémica, debida a la fibrosis hepática. La hipertensión portal da lugar a la acumulación de ascitis abdominal y al desarrollo de colaterales venosas portosistémicas con derivación portosistémica, lo que resulta en la formación de varices y encefalopatía hepática. Las patologías vasculares, como la trombosis de la vena porta, pueden producir hipertensión portal sin enfermedad hepática parenquimatosa.

La diversidad de las funciones hepáticas, su complicada vasculatura y su íntima relación con el árbol biliar contribuyen a las manifestaciones divergentes de las enfermedades hepáticas. A menudo, el motivo de consulta indica si la causa es difusa, como una hepatitis viral aguda con daño extenso de los hepatocitos manifestada por malestar general o fatiga, o localizada, por ejemplo, una obstrucción biliar por un cálculo en el colédoco manifestada por un dolor abdominal intenso. Los pacientes pueden presentar numerosos síntomas, como náuseas y anorexia, debido a enfermedades hepatocelulares, acompañados de molestias en el hipocondrio derecho debido al estiramiento de la cápsula hepática por la inflamación y el edema de las células parenquimatosas. Los pacientes con hepatopatías más avanzadas, como la cirrosis descompensada (cap. 153), pueden presentar disfunción hepatocítica importante con ictericia y coagulopatía, además de hipertensión portal con ascitis y varices hemorrágicas sangrantes. Muchos de los pacientes que presentan síntomas o signos hepáticos pueden presentar enfermedades extrahepáticas; por ejemplo, un hígado agrandado y doloroso a la palpación puede deberse a enfermedades sistémicas, como insuficiencia cardíaca con congestión hepática, en vez de a una enfermedad hepática primaria. En los pacientes cirróticos, la presentación inicial de una hepatopatía no diagnosticada previamente puede ser una complicación importante, como una hemorragia varicosa, que a su vez puede precipitar una encefalopatía hepática y otras características de la descompensación hepática franca.

HISTORIA

Los pacientes con hepatopatías solicitan asistencia médica por diversos motivos, desde el descubrimiento accidental de alteraciones de las pruebas bioquímicas hepáticas hasta la cirrosis descompensada. Muchos de los síntomas relacionados con las enfermedades hepáticas, como el cansancio, son inespecíficos, por lo que a no ser que la enfermedad hepática se considere en el diagnóstico diferencial, el reconocimiento del origen hepático de estos síntomas puede verse retrasado.

En la práctica clínica, las enfermedades hepáticas asintomáticas se manifiestan con frecuencia como alteraciones en las pruebas bioquímicas hepáticas durante el estudio para contratar un seguro de vida, una exploración física anual o un intento de donación de sangre.[1] Es importante preguntar cuándo se han hecho análisis bioquímicos hepáticos para determinar si la disfunción hepática es de larga evolución o más reciente. En un paciente con disfunción hepática se debe preguntar acerca de la presencia de malestar general, anorexia, cansancio y cambios en el peso corporal. La ictericia (cap. 147) es la manifestación evidente de una posible hepatopatía. Antes que la ictericia escleral, los pacientes pueden notar que sus deposiciones son más claras o su orina más oscura. La ausencia de estos cambios sugiere que la hiperbilirrubinemia no conjugada se debe a hemólisis en vez de una hepatopatía intrínseca. No es infrecuente que un paciente no se dé cuenta de su ictericia hasta que esta es percibida por otras personas.

El dolor abdominal (cap. 132) relacionado con las hepatopatías puede tener diversas causas. Los cálculos biliares sintomáticos (cap. 155) pueden manifestarse con un cuadro agudo de molestias importantes en el epigastrio o en el hipocondrio derecho, a menudo tras una comida copiosa y asociado frecuentemente con náuseas y vómitos. El dolor a menudo es continuo en vez de tipo cólico y puede irradiarse extensamente, incluso al tórax o a la espalda. Un paciente puede no ser capaz de lograr una postura que alivie el dolor, que puede durar varias horas. El dolor más persistente, especialmente si se asocia con pérdida de peso e ictericia, debe suscitar la sospecha de que la obstrucción del conducto biliar se debe a una neoplasia maligna. El dolor también es frecuente en las hepatopatías parenquimatosas en ausencia de enfermedad de las vías biliares. Muchos pacientes con enfermedades hepatocelulares crónicas, como la hepatitis C crónica (cap. 149) o las hepatopatías grasas no alcohólicas (cap. 152), presentan molestias vagas en el hipocondrio derecho que no se asocian con factores agravantes o mitigantes particulares. El dolor abdominal, que puede ser grave, también es frecuente en las hepatitis virales agudas (cap. 148), así como en la congestión hepática que se debe a la hipertensión retrógrada en la insuficiencia cardíaca o en la oclusión de la vena hepática, como en el síndrome de Budd-Chiari (cap. 143).

El cansancio, la anorexia y el malestar general pueden estar presentes tanto en las hepatopatías agudas como en las crónicas. En las agudas, como en la hepatitis viral aguda (cap. 148), las hepatopatías inducidas por fármacos (cap. 150) o la presentación aguda de una hepatitis autoinmunitaria (cap. 149), los pacientes pueden presentar cansancio importante, náuseas y malestar general con pérdida de apetito y una gran pérdida de peso asociada. El asco a los cigarrillos se considera una característica de la hepatitis viral aguda. El cansancio también es importante en las hepatopatías crónicas, como en la hepatitis C crónica (cap. 149). El prurito es una característica destacada de las enfermedades colestásicas, como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante o las reacciones farmacológicas colestásicas, en especial cuando los pacientes presentan una ictericia franca; sin embargo, el prurito también se presenta en las hepatopatías parenquimatosas crónicas, principalmente en la hepatitis C crónica y en la hepatitis viral aguda. La facilidad para las equimosis en los pacientes con hepatopatías refleja la coagulopatía y la trombocitopenia.

En un paciente con disfunción hepática, la fiebre se observa en los pródromos de la hepatitis A aguda, así como en la hepatitis alcohólica y en las hepatopatías de origen farmacológico. En un paciente en el que se sospeche una obstrucción biliar, la fiebre sugiere una colangitis bacteriana o una colecistitis aguda. En un paciente con hepatopatía, lo más frecuente es que la ascitis sea un signo de cirrosis e hipertensión portal. Los pacientes refieren un aumento de perímetro abdominal, que puede verse precedido por edema en los tobillos. La ganancia de peso debida a la retención de líquidos puede verse enmascarada por la pérdida concomitante de masa muscular. La aparición de ascitis en ausencia de antecedentes de hepatopatía sugiere una patología vascular, como la oclusión de la vena hepática (cap. 143), o una causa no hepática de ascitis, como el síndrome nefrótico o la insuficiencia cardíaca. La acumulación de ascitis en un paciente con una hepatopatía puede ser sutil, con un aumento lentamente progresivo de la circunferencia de la cintura, o puede ser más rápida, como en los pacientes cirróticos que reciben líquidos de reanimación tras sufrir una hemorragia gastrointestinal. Aunque la ascitis en un paciente con una enfermedad hepática implica la presencia de cirrosis, la ascitis también puede complicar las hepatopatías agudas graves, como la hepatitis alcohólica y la hepatitis viral, en las que sugiere un mal pronóstico.

La encefalopatía hepática (cap. 153), un trastorno neuropsiquiátrico de los pacientes con enfermedades hepáticas, puede presentarse con manifestaciones que oscilan desde las alteraciones cognitivas leves al coma profundo. Entre los síntomas precoces se encuentran las alteraciones de los patrones del sueño, con insomnio nocturno y somnolencia durante el día. La encefalopatía más avanzada puede dar lugar a alteraciones de la memoria, confusión y dificultad para acometer las tareas cotidianas. Sin embargo, la aparición reciente de confusión o coma en un paciente con hepatopatía no siempre debe atribuirse a un cuadro de encefalopatía hepática hasta que no se hayan descartado otras causas, como la sobredosis de sedantes o un hematoma subdural. Los factores precipitantes importantes de la encefalopatía hepática en un paciente cirrótico son la hemorragia gastrointestinal, la infección bacteriana (p. ej., peritonitis bacteriana espontánea), los desequilibrios electrolíticos y

booksmedicos.org

la insuficiencia renal, que deben ser excluidos durante la evaluación clínica inicial. En un paciente con insuficiencia hepática aguda, el coma debido a edema cerebral puede ser indistinguible de la encefalopatía hepática avanzada, a no ser que la elevación de la presión intracraneal produzca un edema de papila.

La hemorragia gastrointestinal debida a varices suele ser abundante y a menudo es de comienzo repentino. Clásicamente cursa con hematemesis o melenas (cap. 135) y la hipotensión postural coexistente y el presíncope pueden reflejar la importante pérdida de sangre. El aumento de la concentración de proteínas en el intestino puede causar un cuadro de encefalopatía hepática. Aparte de las varices, se debe considerar la gastropatía portal como otra causa de hemorragia gastrointestinal en los pacientes con hepatopatías (cap. 135).

FACTORES DE RIESGO DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Un aspecto importante de la historia clínica es la identificación de los posibles factores de riesgo de las enfermedades hepáticas. La historia debe incluir una serie de preguntas dirigidas acerca del consumo de alcohol, incluyendo la frecuencia y el patrón del consumo (cap. 33). Se debe indagar acerca de la edad de inicio del consumo de alcohol y si dicho consumo ha aumentado con el tiempo. También debe preguntarse a los familiares acerca de su percepción de la ingesta alcohólica del paciente y si esta ha causado dificultades en las relaciones personales o en el rendimiento laboral. Otros datos indicativos del consumo abusivo de alcohol son las condenas por conducir bajo sus efectos, los accidentes con vehículos de motor y los síntomas físicos de dependencia del alcohol (cap. 33). Puede ser preciso realizar preguntas con más cautela para conocer si el paciente utiliza drogas ilegales, debido especialmente al rechazo social de estas actividades. No es infrecuente que un paciente en el que se sospeche una hepatitis viral admita fumar marihuana o esnifar cocaína, pero no utilizar drogas por vía intravenosa. Con la mayor frecuencia diagnóstica de hepatopatías grasas no alcohólicas como causa de disfunción hepática (cap. 152), se debe valorar la presencia de enfermedades coexistentes, como la diabetes mellitus, la hiperlipidemia o la ganancia de peso.[2]

Se debe valorar la ingesta de fármacos, con receta médica o sin ella, ya que la hepatopatía inducida por estos es una causa importante de disfunción hepática aparentemente criptogénica y no se limita a los fármacos con finalidad terapéutica (cap. 150). Cada vez aumenta más el consumo de productos de herbolario y «naturales» (cap. 39) para remediar diversas enfermedades, y los pacientes pueden olvidar mencionar su uso porque no consideran que estos productos presenten efectos secundarios o pueden percibir que el médico no aprueba su utilización.[3] Al igual que ocurre con el alcohol, es importante cuantificar la cantidad de medicación ingerida y a lo largo de cuánto tiempo. Los antecedentes sociales deben incluir detalles acerca de viajes recientes y contacto con pacientes con hepatitis viral, ya sea en el ámbito laboral, familiar o mediante relaciones sexuales. También es importante preguntar acerca de la práctica de actividad física intensa que pueda resultar en la elevación de la concentración de aminotransferasa de origen no hepático.

VALORACIÓN DE LA DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

El diagnóstico diferencial de un paciente con enfermedad hepática depende en gran parte de los síntomas de presentación, como la ictericia o la ascitis. Sin embargo, en muchos pacientes, la valoración temporal de hallazgos más sutiles, como la elevación de las aminotransferasas, es difícil de determinar. Se deben revisar los resultados de análisis sanguíneos previos para determinar si la disfunción hepática es antigua o más reciente. La disfunción hepática de menos de 6 meses de duración se considera aguda, y las alteraciones que persisten más de 6 meses es poco probable que se resuelvan espontáneamente. Si el paciente ha sido sometido a una colecistectomía, es importante determinar la indicación. Los cálculos biliares silentes detectados de forma casual se consideran, a veces, la causa de las anomalías bioquímicas de un paciente con hepatopatía parenquimatosa y pueden motivar una operación innecesaria. La trombocitopenia debida a hipertensión portal en un paciente con cirrosis desconocida puede haber sido estudiada en el pasado sin haber llegado a un diagnóstico firme.

REVISIÓN DE OTROS SISTEMAS

A pesar de prestar atención a los síntomas relacionados con el hígado, es importante no pasar por alto otras pistas, enfermedades asociadas y complicaciones. Los síntomas de sequedad ocular y bucal son frecuentes en la cirrosis biliar primaria (cap. 155); esta enfermedad hepática también se asocia con cuadros de esclerodermia florida y síndrome CREST (cap. 267). La disnea en un paciente con disfunción hepática puede reflejar una insuficiencia cardíaca con congestión hepática (cap. 58). Otra posibilidad es el síndrome hepatopulmonar (cap. 153), con el síntoma característico de platipnea-disnea (a menudo con opresión torácica) que empeora en la posición vertical debido al agravamiento de la descoordinación entre la ventilación y la perfusión, secundaria a la derivación intrapulmonar. Un hidrotórax en una cirrosis descompensada puede producir disnea, al igual que un enfisema en los pacientes con hepatopatía debida al déficit de α_1-antitripsina. El antecedente de una menopausia prematura es frecuente en las mujeres de mediana edad con cirrosis, al igual que la disminución de la libido y de la potencia sexual en los hombres cirróticos. En las hepatitis virales son frecuentes las artralgias, y la hemocromatosis (cap. 212) puede presentarse con afectación de las articulaciones interfalángicas proximales o condrocalcinosis de las rodillas; la hiperpigmentación cutánea y la diabetes mellitus son otras características de esta enfermedad. La osteopenia acelerada se produce en muchas enfermedades hepáticas, como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis alcohólica; la osteopenia puede verse agravada por el uso de corticoides en la hepatitis crónica autoinmunitaria activa. La neuropatía periférica alcohólica (cap. 416) puede presentarse con dolor, así como con parestesias. El temblor y la falta de atención en un paciente más joven con disfunción hepática sugieren una enfermedad de Wilson (cap. 211). La diarrea y la hemorragia rectal en un paciente con hepatopatía colestásica indican la asociación con una enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 141).

ANTECEDENTES FAMILIARES

En los antecedentes familiares se debe indagar no solo acerca de los familiares con enfermedades hepáticas, sino acerca de las enfermedades extrahepáticas. Las enfermedades hepáticas hereditarias (v. más adelante), como la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis, pueden presentarse en varios hermanos. En el déficit de α_1-antitripsina, algunos miembros de la familia pueden sufrir principalmente un enfisema en lugar de cirrosis. Asimismo, la insuficiencia renal en un familiar de un paciente con quistes hepáticos sugiere una enfermedad poliquística del adulto (cap. 127). Los antecedentes familiares de enfermedad intestinal inflamatoria pueden ser una pista sugestiva de colangitis esclerosante primaria en un paciente con alteraciones bioquímicas hepáticas de tipo colestásico. Los antecedentes en los pacientes en los que se sospeche una hepatopatía alcohólica pueden revelar la presencia de alcoholismo en otros miembros de la familia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Estado general

Ante un paciente con sospecha de enfermedad hepática hay que resistirse, por todos los medios, a la tentación de palpar de inmediato el abdomen y despreciar, en consecuencia, otros posibles indicios diagnósticos de interés. Además de buscar la ictericia, la observación inicial debe determinar si existe atrofia muscular, estigmas cutáneos de enfermedades hepáticas, distensión abdominal y edema periférico. Los signos vitales pueden reflejar la circulación hiperdinámica característica de la cirrosis, con taquicardia de reposo, presión de pulso amplia y presión arterial baja debido a la vasodilatación periférica. El fetor hepático, descrito como un olor dulzón, debe detectarse durante la espiración de un paciente cirrótico y debe diferenciarse de la halitosis, más frecuente y debida a la mala higiene dental.

Hallazgos mucocutáneos

La ictericia (fig. 146-1) se confirma mejor explorando la esclerótica o, si es necesario, bajo la lengua, donde la elastina retiene bilirrubina. La coloración grisácea de la piel en la hemocromatosis puede ser más evidente en los pliegues cutáneos inguinales o axilares. La acantosis *nigricans* se observa en la esteatosis hepática no alcohólica (cap. 152). El anillo de Kayser-Fleischer (v. fig. 211-2), debido al depósito de cobre en la membrana de Descemet, es un círculo pardo alrededor de la periferia del iris y puede precisar una exploración con lámpara de hendidura para ser detectado; siempre debe ser buscado en un paciente en el que se sospeche la enfermedad de Wilson (cap. 211). Los problemas dentales son característicos en los alcohólicos o en los usuarios de drogas, y las caries dentales excesivas pueden deberse a la disminución de la producción de saliva que se ve en los pacientes con síndrome seco. En ocasiones

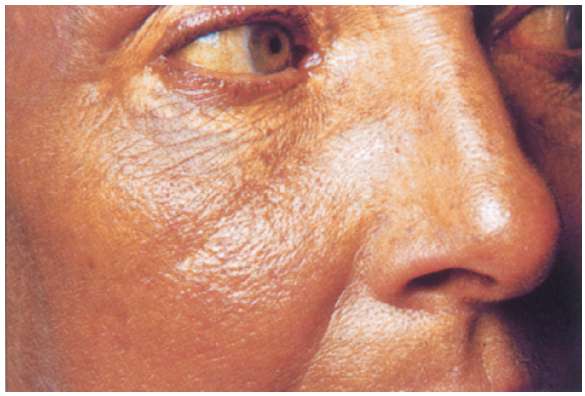

FIGURA 146-1. Ictericia escleral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 146-2. Eritema palmar.

es posible observar tumefacción de la glándula parótida en los pacientes alcohólicos. En el síndrome hepatopulmonar pueden observarse cianosis y dedos en palillo de tambor. La atrofia del músculo temporal y la piel facial en «papel moneda», debido a la atrofia con telangiectasias, son signos de hepatopatía avanzada. Los xantelasmas, por el depósito de lípidos, pueden observarse en la piel de los párpados y la región periorbitaria de los pacientes con hepatopatías colestásicas. Los nevos en araña faciales o torácicos no son patognomónicos de las enfermedades hepáticas, en especial en las mujeres, pero son sugestivos si se encuentran presentes en cantidades abundantes. El eritema palmar (fig. 146-2) puede ser normal en las mujeres, pero en los hombres es indicativo de una enfermedad hepática. La contractura de Dupuytren (v. fig. 152-1), la retracción de la fascia palmar con la contractura posterior de las palmas y los dedos, puede ser un signo de hepatopatía alcohólica, aunque también puede observarse en pacientes con epilepsia o diabetes mellitus, así como en individuos que tienen contracturas relacionadas con el trabajo. Las petequias y la equimosis reflejan la alteración de la producción de factores de coagulación y el hiperesplenismo en las hepatopatías avanzadas. En las enfermedades hepáticas avanzadas también pueden observarse puntos blancos en las uñas. En el tórax y las extremidades de los pacientes con enfermedades hepáticas colestásicas pueden observarse marcas de rascado por prurito; el respeto del centro de la espalda puede dar lugar a un área menos pigmentada con forma de mariposa, debido a que los pacientes no pueden alcanzar dicha zona con sus uñas.

Exploración abdominal

La distensión abdominal con ascitis y la dilatación de las venas colaterales debido a la hipertensión portal son los signos floridos de las hepatopatías avanzadas. La cabeza de medusa *(caput medusae)* (fig. 146-3) en la región periumbilical indica la recanalización de la vena umbilical debida a hipertensión portal.

La percusión del abdomen confirma la presencia de la ascitis (fig. 146-4). La matidez móvil se debe al desplazamiento de la ascitis a la porción más dependiente del abdomen. El sujeto es examinado en posición de decúbito supino y el abdomen es percutido desde la línea media, hacia los lados izquierdo o derecho. La variación de sonido timpánico a sonido mate indica un cambio de aire a líquido, y la localización del cambio determina la superficie de esa acumulación líquida. A continuación, el explorador debe percutir más allá del punto en el que la matidez se percibe y se ha de pedir al paciente que se gire hacia el examinador. Con el sujeto de costado, el examinador percute de nuevo en el mismo punto donde el sonido timpánico cambió a matidez. Si dicho punto presenta ahora un carácter timpánico, se ha detectado una matidez móvil como resultado del movimiento de los límites entre aire y líquido; este hallazgo corrobora la presencia de ascitis. A efectos confirmatorios, esta maniobra ha de realizarse secuencialmente sobre cada costado. Una onda líquida puede percibirse colocando el borde medial de la mano sobre el abdomen y percutiendo las paredes abdominales izquierda o derecha. La onda resultante será percibida por la primera mano. En los pacientes con ascitis crónica es frecuente encontrar edema escrotal y hernias en la pared abdominal. El dolor a la palpación abdominal en un paciente con ascitis es indicativo de peritonitis (p. ej., peritonitis bacteriana espontánea o tras perforación de una víscera hueca). Sin embargo, se debe destacar que el dolor a la palpación abdominal con frecuencia está ausente, incluso ante una peritonitis bacteriana espontánea.

El hígado es mate a la percusión. La percusión del hipocondrio derecho puede determinar el tamaño del hígado, que normalmente es de 6 a 12 cm en la línea clavicular media. El tamaño del hígado puede disminuir en los pacientes con cirrosis, mientras que en la congestión hepática secundaria a insuficiencia cardíaca, en las hepatopatías grasas no alcohólicas y en las cirrosis colestásicas se detecta hepatomegalia (fig. 146-5). La mejor forma de explorar el hígado es con el paciente en posición de decúbito supino, los brazos en paralelo a los costados y las rodillas flexionadas,

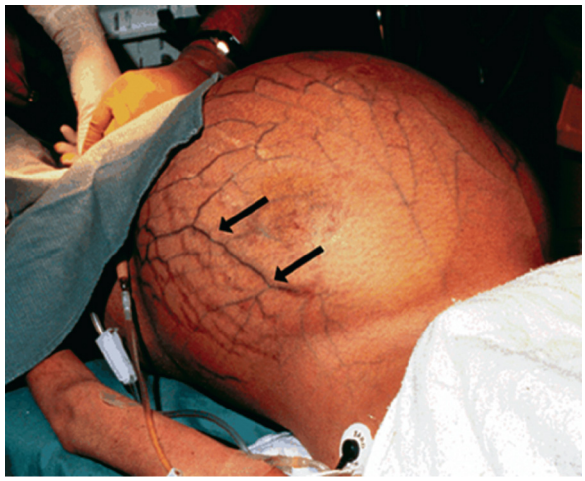

FIGURA 146-3. Cabeza de medusa. En la fotografía se observa una cabeza de medusa acentuada por una gran cantidad de ascitis en un paciente que está siendo preparado para un trasplante hepático. Se observa un extenso plexo venoso que emana de la región umbilical e irradia a través de la pared abdominal anterior. Obsérvese la gran vena que atraviesa inferiormente a lo largo del costado derecho *(flechas)*. Se trata de la vena epigástrica superficial, que drena en la vena ilíaca externa. (Tomado de Henseler KP, Pozniak MA, Le FT, et al. Three-dimensional CT angiography of spontaneous portosystemic shunts. *Radiographics.* 2001;21:691-704.)



FIGURA 146-4. Ascitis.

para relajar los músculos abdominales. La palpación debe comenzar en el cuadrante inferior derecho y dirigirse hacia arriba en dirección a la caja torácica, hasta localizar la posición del borde hepático. En condiciones normales dicho borde es liso y, en ocasiones, ligeramente sensible a la palpación. En general, cuando el hígado se percibe hasta 2 cm por debajo del borde costal derecho, es considerado normal, pero un hígado de tamaño normal puede ser desplazado hacia abajo por otras patologías, como el enfisema. En personas delgadas, el borde hepático puede percibirse en la inspiración profunda, incluso cuando su tamaño es normal.

El hígado puede palparse duro e irregular, como en la cirrosis, o ligeramente doloroso a la palpación, aumentado de tamaño y liso, como en la hepatitis viral aguda, en la hepatitis alcohólica o en la congestión hepática debida a insuficiencia cardíaca congestiva. El hígado puede extenderse más allá de la línea media, y el lóbulo izquierdo se percibe en ocasiones en el epigastrio. Cuando la localización del borde hepático es dudosa, la prueba de rascado puede resultar útil. Dicha prueba se realiza colocando la campana del estetoscopio en el cuadrante superior derecho sobre la caja torácica y rascando la superficie de la pared abdominal desde el centro del abdomen hacia el hígado; el ruido del rascado se ve amplificado en el área en la que se asienta el hígado.[4] En presencia de ascitis, el borde del hígado puede ser detectado ejerciendo una presión súbita con las puntas de los dedos bajo la caja torácica.

La palpación de la vesícula biliar sugiere la existencia de una obstrucción del sistema biliar, mientras que el dolor a la palpación durante la inspiración (signo de Murphy) sugiere una colecistitis aguda. El dolor importante a la palpación hepática acompañado de hepatomegalia se observa en los pacientes con un absceso hepático (cap. 151).

La esplenomegalia (cap. 168) se sospecha por la matidez a la percusión entre las costillas 9.ª y 11.ª en la línea medioaxilar izquierda. La palpación de la punta del bazo implica hipertensión portal en un paciente con hepatopatía crónica, aunque un bazo aumentado de tamaño también puede detectarse en una hepatitis viral aguda y en

booksmedicos.org

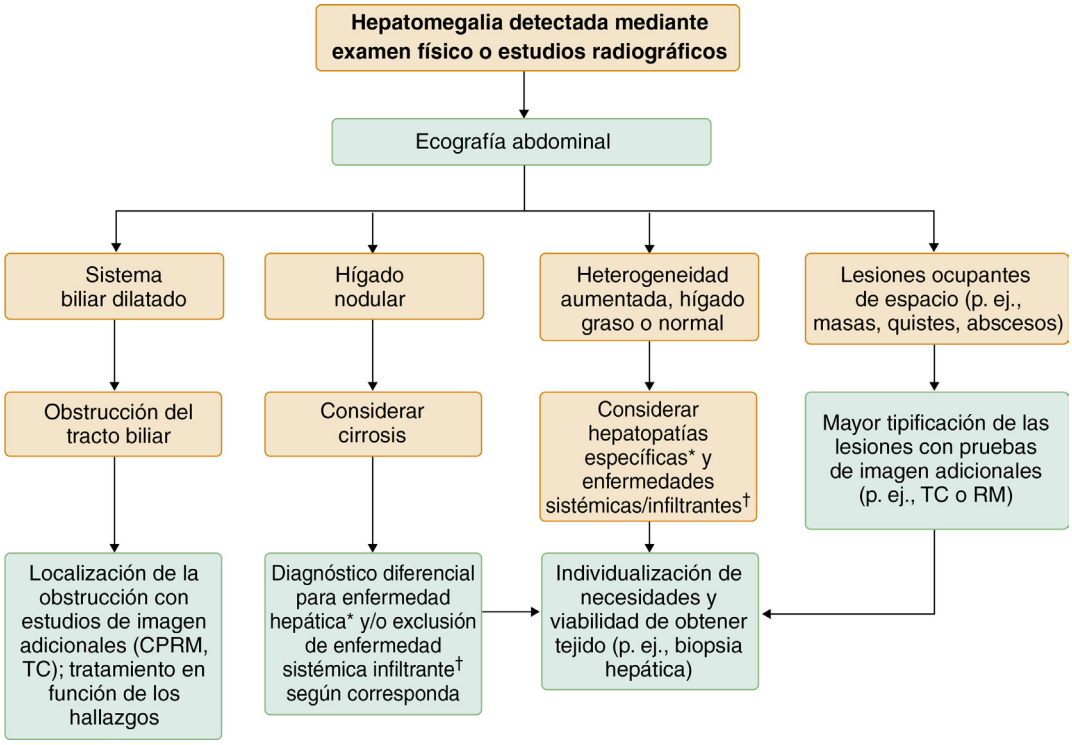

FIGURA 146-5. Enfoque diagnóstico de la hepatomegalia. *Entre las enfermedades a descartar se encuentran la hepatitis viral, las hepatopatías inducidas por alcohol o drogas, la esteatohepatitis, la enfermedad hepática autoinmunitaria y los trastornos metabólicos como la hematocromatosis, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de α_1-antitripsina. †Entre las enfermedades sistémicas e infiltrantes se encuentran la amiloidosis, el linfoma, la sarcoidosis y los procesos infecciosos como la tuberculosis diseminada y la fungemia. CPRM = colangiopancreatografía por resonancia magnética; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada.

TABLA 146-1 APROXIMACIÓN A LOS TRASTORNOS HEPÁTICOS FRECUENTES

PRESENTACIÓN	SÍNTOMAS FRECUENTES	SIGNOS FÍSICOS FRECUENTES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	DIAGNÓSTICOS FRECUENTES
Ascitis	Distensión y dolor abdominal, edema de tobillos	Matidez en el costado Matidez móvil Oleada de líquido	Ecografía Doppler Paracentesis diagnóstica Análisis de orina	Cirrosis Síndrome de Budd-Chiari Insuficiencia cardíaca Síndrome nefrótico
Encefalopatía hepática	Trastornos del sueño, desorientación, confusión, coma	Asterixis Deterioro de la actividad mental Fetor hepático	Amoníaco sérico Hemocultivos Sangre oculta en heces Creatinina y electrólitos séricos	Cirrosis descompensada Insuficiencia hepática aguda Otras encefalopatías metabólicas (renal, respiratoria)
Masa hepática	Ninguno o dolor abdominal	Soplo o roce hepático	α-fetoproteína Ecografía TC RM Biopsia	Lesiones benignas: hemangioma, adenoma, hiperplasia nodular focal Lesiones malignas: carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, metástasis
Dolor abdominal	Náusea, vómitos, fiebre	Dolor a la palpación del hipocondrio derecho Vesícula biliar palpable Signo de Murphy	Ecografía Gammagrafía con HIDA Paracentesis en caso de existir ascitis	Cólico biliar Colecistitis aguda Congestión hepática Metástasis hepáticas

HIDA = ácido iminodiacético hepatobiliar; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada.

enfermedades infiltrantes que afecten tanto al hígado como al bazo (v. tabla 168-7). Es obligatorio realizar una exploración rectal si se sospecha una hemorragia gastrointestinal por la presencia de melenas, anemia o encefalopatía hepática sin explicación.

Exploración física completa

La presencia de estertores y elevación de la presión venosa yugular sugieren que la congestión hepática es secundaria a una insuficiencia cardíaca o a una enfermedad pericárdica. La pérdida de los caracteres sexuales secundarios en las enfermedades hepáticas se caracteriza por la pérdida del vello axilar y púbico, así como por la feminización de la complexión corporal en los hombres. También puede producirse atrofia testicular. El edema periférico es frecuente en la cirrosis descompensada y puede presentarse antes de que la ascitis sea evidente.

Entre las alteraciones neuropsiquiátricas pueden encontrarse cambios sutiles en la personalidad o una encefalopatía hepática más manifiesta. La apraxia constructiva (p. ej., la incapacidad para dibujar una estrella de cinco puntas o escribir de forma legible) en un paciente plenamente consciente es un hallazgo característico de la encefalopatía hepática. La asterixis, que se caracteriza por una serie de movimientos de flexión y extensión de las muñecas,[5] se aprecia colocando al paciente con los brazos extendidos, las manos en dorsiflexión máxima y los dedos separados durante al menos 15 s. El temblor es inespecífico (cap. 410), pero también es frecuente en la cirrosis avanzada.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (TABLA 146-1)

Pruebas de laboratorio

En la evaluación inicial de enfermedad hepática se deben realizar una serie de análisis de sangre que pongan de manifiesto la necroinflamación hepática (aminotransferasas séricas), la disfunción colestásica de la vía biliar (fosfatasa alcalina, γ-glutamiltranspeptidasa), la función excretora (bilirrubina) y la función de síntesis (factores de coagulación, albúmina) (cap. 147). En la disfunción hepatocelular causada por la hepatitis viral (cap. 148), la concentración de aminotransferasas se encuentra aumentada, siendo la elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) mayor que la de la aspartato aminotransferasa (AST). En la hepatitis alcohólica (cap. 152), la elevación de la AST es mayor que la de la ALT. En los pacientes con obstrucción biliar o enfermedades hepáticas colestásicas (cap. 155), como en la cirrosis biliar primaria o en las reacciones medicamentosas colestásicas, la bilirrubina, y generalmente la concentración de fosfatasa alcalina, se encuentran elevadas. La alteración de la función

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de síntesis da lugar a la disminución de la concentración de albúmina sérica a lo largo de días o semanas. El tiempo de protrombina, expresado como el índice normalizado internacional (INR), es una prueba más sensible de la función de síntesis hepática y aparece prolongado al cabo de algunas horas después de producirse una lesión hepática. La hipertensión portal debida a cirrosis o fibrosis hepática avanzada resulta en la disminución del recuento plaquetario secundaria a hiperesplenismo. Aunque estos patrones generales de disfunción hepática resultan útiles en la evaluación inicial de una enfermedad hepática, son inespecíficos. Por ejemplo, un paciente con una alteración principalmente hepatocelular con frecuencia presenta una elevación de la concentración de bilirrubina y de la fosfatasa alcalina y una disminución de la concentración sérica de albúmina en caso de que la lesión sea grave. De cualquier modo, estos análisis deberían revelar un patrón predominante de la anomalía y orientar el estudio diagnóstico ulterior a través de pruebas serológicas y de imagen del abdomen. Se han intentado diversos enfoques para incorporar pruebas sencillas, como la relación entre AST y el recuento de plaquetas, o los marcadores séricos de fibrosis, como el colágeno de tipo IV, para evaluar la fibrosis hepática, pero ninguna de estas alternativas posee la exactitud de una biopsia hepática.

Pruebas de imagen abdominales

Las radiografías abdominales simples por lo general no desempeñan un papel importante en la evaluación del paciente con sospecha de enfermedad hepática. Una excepción es el paciente con dolor abdominal intenso en el que es importante descartar la perforación de una víscera hueca con presencia de aire libre infradiafragmático.

La ecografía debe ser la exploración inicial en los pacientes con ictericia obstructiva. Puede confirmar la presencia de dilatación de los conductos biliares en los pacientes con obstrucción biliar y a menudo puede identificar la causa, como una masa pancreática o un cálculo biliar alojado en el conducto biliar común. La ecografía también puede determinar si el parénquima hepático presenta alteraciones difusas, como en los pacientes con hepatitis viral aguda; puede identificar zonas hiperecógenas en el hígado de pacientes con hepatopatías grasas no alcohólicas, o puede demostrar ecos más irregulares en la cirrosis. Además de confirmar la presencia de ascitis, la ecografía puede identificar otros signos de hipertensión portal, como la esplenomegalia o las varices intraabdominales. La ecografía Doppler puede valorar el flujo sanguíneo a través de los vasos hepáticos y portales. El estudio ecográfico puede identificar masas hepáticas y diferenciar una masa quística de una lesión sólida (v. más adelante). Con la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) se observan más detalles de los vasos, las masas y las estructuras vasculares hepáticos. La RM puede proporcionar un colangiograma detallado, lo que ayuda a evitar la práctica de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, más invasiva, en muchos pacientes en los que se sospecha una obstrucción o una enfermedad del conducto biliar (caps. 133 y 134). La elastografía hepática mide la fibrosis del hígado, es decir, su rigidez a través de la propagación de las ondas por el tejido hepático. En general, la rigidez se correlaciona con la fibrosis hepática. El FibroScan, basado en ondas de cizalla de alta frecuencia, predice el grado de fibrosis de la mayoría de los pacientes, pero su exactitud disminuye entre aquellos con un elevado índice de masa corporal o una esteatosis extensa.[6]

Biopsia hepática

La biopsia hepática sigue siendo la prueba definitiva para valorar la gravedad de la inflamación hepática y la extensión de la fibrosis en las enfermedades hepatocelulares difusas. Además, puede confirmar ciertos diagnósticos sospechados por medio de pruebas no invasivas, como la hepatitis autoinmunitaria, o puede sugerir diagnósticos, como la hepatotoxicidad medicamentosa. Sin embargo, debido a sus posibles complicaciones, como la hemorragia intraabdominal, la biopsia solo se recomienda cuando las pruebas menos invasivas no han logrado un pronóstico o un diagnóstico definitivo, o cuando se necesita información adicional para lograr el diagnóstico definitivo, como la determinación cuantitativa del cobre hepático en la enfermedad de Wilson o el hierro hepático en la hemocromatosis (v. más adelante).

Las mediciones de presión por vía transyugular están indicadas en los pacientes con hipertensión portal con presentaciones atípicas (p. ej., cuando no está claro si la causa es la enfermedad hepática) o para ajustar medicaciones para reducir la presión portal. La presión venosa hepática libre se mide tras introducir un catéter bajo radioscopia en la vena hepática. El catéter se introduce más hasta que se «enclava» en una pequeña vénula hepática. La vénula se ocluye con un pequeño balón y se mide la presión de la vena hepática ocluida, que refleja la presión sinusoidal hepática. El gradiente de presión portal, obtenido sustrayendo la medición de la presión libre de la medición de la presión ocluida, es normalmente inferior a 5 mmHg. Las varices se forman cuando el gradiente es superior a 10 mmHg, mientras que la ascitis y la hemorragia varicosa se presentan solo cuando el gradiente supera los 12 mmHg. El abordaje transyugular también aumenta la seguridad de la biopsia hepática en presencia de ascitis, coagulopatía o trombocitopenia cuando la biopsia cutánea percutánea estándar es peligrosa. La endoscopia está indicada para la detección selectiva de varices en cualquier paciente en el que se sospeche una cirrosis para determinar la necesidad de profilaxis frente a la hemorragia.

MASA HEPÁTICA

Una masa hepática se puede descubrir en diversas circunstancias y suele constituir un hallazgo casual en un estudio de imagen del abdomen con otra indicación.[7,8] Inicialmente hay que averiguar si la masa es quística o sólida (fig. 146-6).

Quistes hepáticos

Casi todos los quistes hepáticos son benignos y de detección casual. Los quistes hepáticos simples suelen ser solitarios y asintomáticos, pero los de mayor tamaño provocan molestias abdominales. La ecografía, habitualmente diagnóstica, revela un espacio anecoico lleno de líquido, una pared imperceptible y un realce acústico posterior (fig. 146-7A y B). Algunos signos preocupantes, como la presencia de síntomas o el tamaño creciente, obligan a descartar un cistoadenoma. El cistoadenoma se muestra como una masa hipoecoica de paredes irregulares y con tabiques. Está indicada la resección hepática, puesto que pueden malignizarse.

Los quistes hepáticos múltiples denotan, a veces, una enfermedad poliquística del adulto de carácter autosómico dominante.[9] La poliquistosis hepática puede asociarse a la renal (cap. 127) o no. La poliquistosis hepática aislada se relaciona con mutaciones del gen *PRCKSCH,* que codifica la subunidad β de la enzima glucosidasa 2, y de Sec63, parte de un gran complejo proteico que interviene en el transporte de las proteínas en el retículo endoplásmico. La enfermedad poliquística hepática de los adultos es de carácter asintomático, por más que algunos pacientes perciban un dolor sordo en el hipocondrio derecho, plenitud, una sensación de masa y un aumento del perímetro abdominal. La rotura de un quiste, el sangrado en el interior de un quiste, la infección o la torsión de un quiste ocasionan un dolor intenso. En la exploración física se detecta hepatomegalia, caquexia por adelgazamiento y ascitis. Conforme aumentan el número y el tamaño con la edad, los quistes pueden tornarse palpables. En la ecografía se ven varios quistes llenos de líquido, sin ecos internos, salvo que sangren o se infecten. Las intervenciones indicadas frente a los síntomas comprenden la aspiración o la resección. De ordinario, la poliquistosis hepática no produce ninguna alteración clínica del hígado y su pronóstico depende de la gravedad de la poliquistosis renal concomitante. No obstante, en ocasiones, los quistes grandes, sintomáticos o sangrantes obligan a sopesar el trasplante de hígado, generalmente combinado con el de riñón (cap. 131) para combatir los quistes y la insuficiencia renales asociados.

La enfermedad de Caroli, una rara anomalía congénita con dilatación quística del árbol biliar intrahepático, se acompaña de colangitis y cálculos biliares. Muchos pacientes acaban desarrollando un colangiocarcinoma (cap. 155). La colangiopancreatografía por resonancia magnética revela dilataciones intrahepáticas, con conductos normales en el intervalo, y un colédoco normal. La colangitis se trata por vía endoscópica, aunque, al final, algunos precisen resección o trasplante de hígado.

Masa hepática sólida

La mayoría de las masas hepáticas sólidas cursan de forma asintomática; algunos enfermos refieren molestias vagas en el hipocondrio derecho. El comienzo brusco de un dolor más intenso denota una complicación, del tipo de hemorragia o rotura. La aproximación a una masa hepática sólida (fig. 146-8) depende de la presencia o ausencia de una hepatopatía crónica de base, por ejemplo una hepatitis viral crónica, y de la posibilidad de una neoplasia maligna extrahepática con metástasis en el hígado. Si existe una hepatopatía crónica, se considerará que la masa sólida constituye un hepatocarcinoma primario (cap. 196) mientras no se demuestre lo contrario. En cambio, una lesión sólida sin ninguna hepatopatía de base tiene más posibilidades de resultar benigna y ser un hallazgo casual. Los adenomas hepáticos benignos están descritos con frecuencia entre mujeres jóvenes y de mediana edad y no se acompañan de disfunción hepática. Con los estudios modernos de contraste se suele establecer un diagnóstico radiológico fiable de la naturaleza de la masa hepática sólida. Algunos ejemplos relevantes son el llenado periférico inicial y la retención del contraste por el hemangioma (v. fig. 146-8A, B y C), el llenado arterial rápido del hepatocarcinoma con posterior «lavado» del contraste durante la fase venosa portal (v. fig. 196-5) o la cicatriz central característica de la hiperplasia nodular focal (v. fig. 146-8D), aunque la biopsia está indicada si no puede descartarse una neoplasia maligna.

Los hemangiomas hepáticos representan la masa sólida benigna más frecuente. Se trata de una lesión hiperecoica. En la TC de contraste o en la RM se observa un aspecto hipervascular característico. Por lo común, no se requiere intervención a menos que se asocie claramente a síntomas abdominales, experimente un aumento de tamaño o se complique, por ejemplo, con una rotura.

Los adenomas hepáticos (cap. 196) son tumores epiteliales benignos del hígado asociados con el uso de anticonceptivos orales con un mayor contenido de estrógenos. En la ecografía, estos adenomas son hiperecoicos, como consecuencia de su contenido de grasa; algunos, no obstante, resultan anecoicos después del sangrado. La TC de contraste y la RM revelan un realce arterial y una intensidad variable de la señal como reflejo de la posible esteatosis y hemorragia. Para el diagnóstico se precisa una biopsia. Las complicaciones potenciales de los adenomas, sobre todo

booksmedicos.org

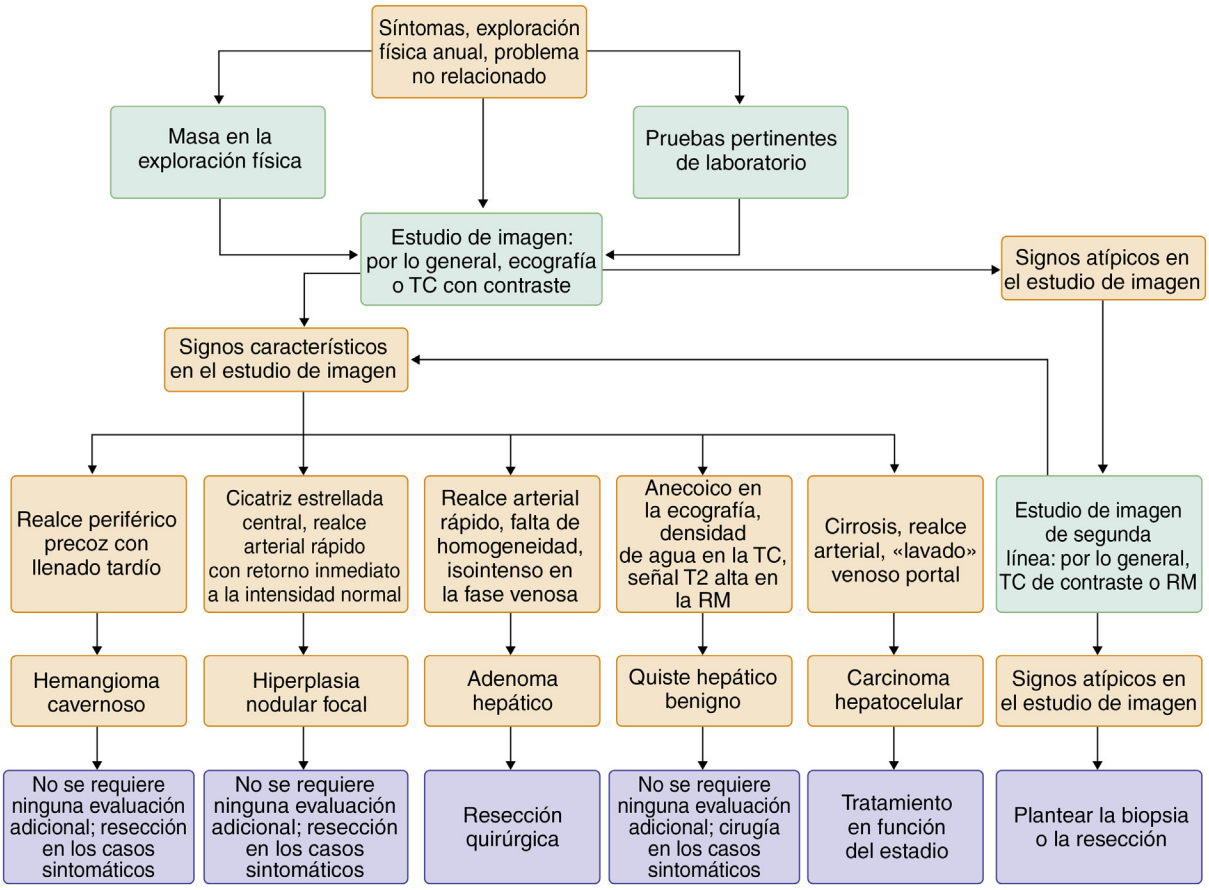

FIGURA 146-6. Método para evaluar al paciente con una masa en el hígado. Este diagrama de flujo ofrece un algoritmo para el estudio y tratamiento de las masas hepáticas frecuentes. RM = resonancia magnética. TC = tomografía computarizada. (Tomado de Roberts LR. Liver and biliary tract tumors. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

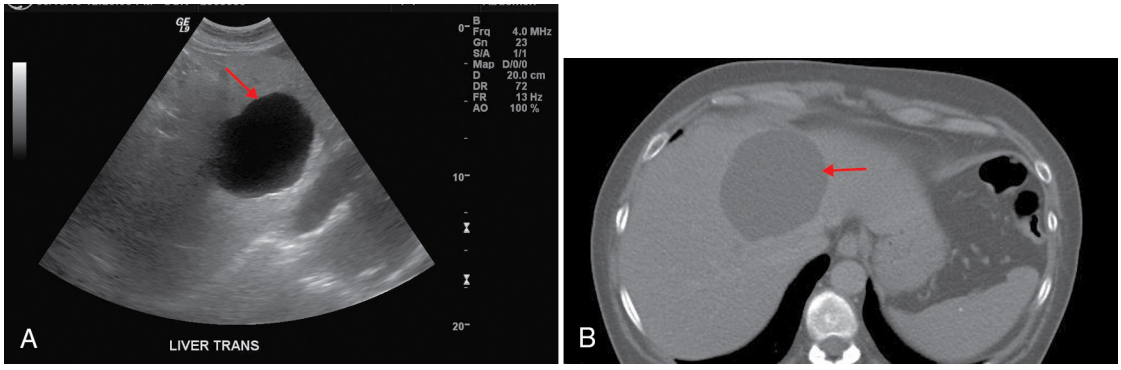

FIGURA 146-7. Quiste hepático simple. A. En la ecografía se aprecian un contenido claro y una pared imperceptible *(flecha)*. **B.** En la tomografía computarizada, el quiste hepático simple se caracteriza por la ausencia de tabicación y una pared imperceptible *(flecha)*. (Por cortesía del Dr. B. Madrazo.)

si miden más de 5 cm, comprenden la hemorragia y rotura espontáneas, así como la transformación maligna, rara. La retirada de los anticonceptivos orales puede reducir su tamaño. Si el adenoma hepático mide más de 5 cm, está indicada su resección profiláctica.

La hiperplasia nodular focal, una lesión benigna caracterizada por una cicatriz central, supuestamente constituye una respuesta hiperplásica a una malformación vascular. La identificación de la cicatriz por ecografía, TC o RM resulta diagnóstica (v. fig. 146-8D). Se aconseja observación si no hay síntomas.

La hiperplasia regenerativa nodular se caracteriza por múltiples nódulos regenerativos de 1 a 3 mm, agrupados en torno a tríadas portales. Acompañan a diversos trastornos generales, en particular autoinmunitarios, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso diseminado y la polimialgia reumática, enfermedades neoplásicas como los síndromes mieloproliferativos, y medicamentos, incluidas las tiopurinas. Los síntomas, cuando aparecen, reflejan la hipertensión portal asociada. Se diagnostica mediante biopsia, que revela hepatocitos hipertrofiados, aglomerados alrededor del centro de los nódulos, con una atrofia periférica. El tratamiento se dirige a la hipertensión portal asociada (cap. 153).

El hepatocarcinoma (cap. 196) es una complicación frecuente de la cirrosis de cualquier causa y de la hepatitis B crónica, incluso sin cirrosis. En general, los pacientes presentan signos de cirrosis con disfunción hepática. Hoy se aconseja la vigilancia preventiva de cribado del hepatocarcinoma a las personas de riesgo, de manera que el tumor se detecta cada vez más en una fase asintomática y potencialmente curable.[10] El hepatocarcinoma aparece como una masa sólida en la ecografía. Dado que predomina la vascularización arterial, en comparación con la del parénquima hepático sano, el hepatocarcinoma capta enseguida el contraste administrado por vía intravenosa y luego lo «lava» en las imágenes de TC o RM (v. fig. 196-5). La α-fetoproteína en el suero se eleva en un 60% de las ocasiones. Las modalidades terapéuticas dependen del tamaño del tumor y de la gravedad de la hepatopatía asociada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

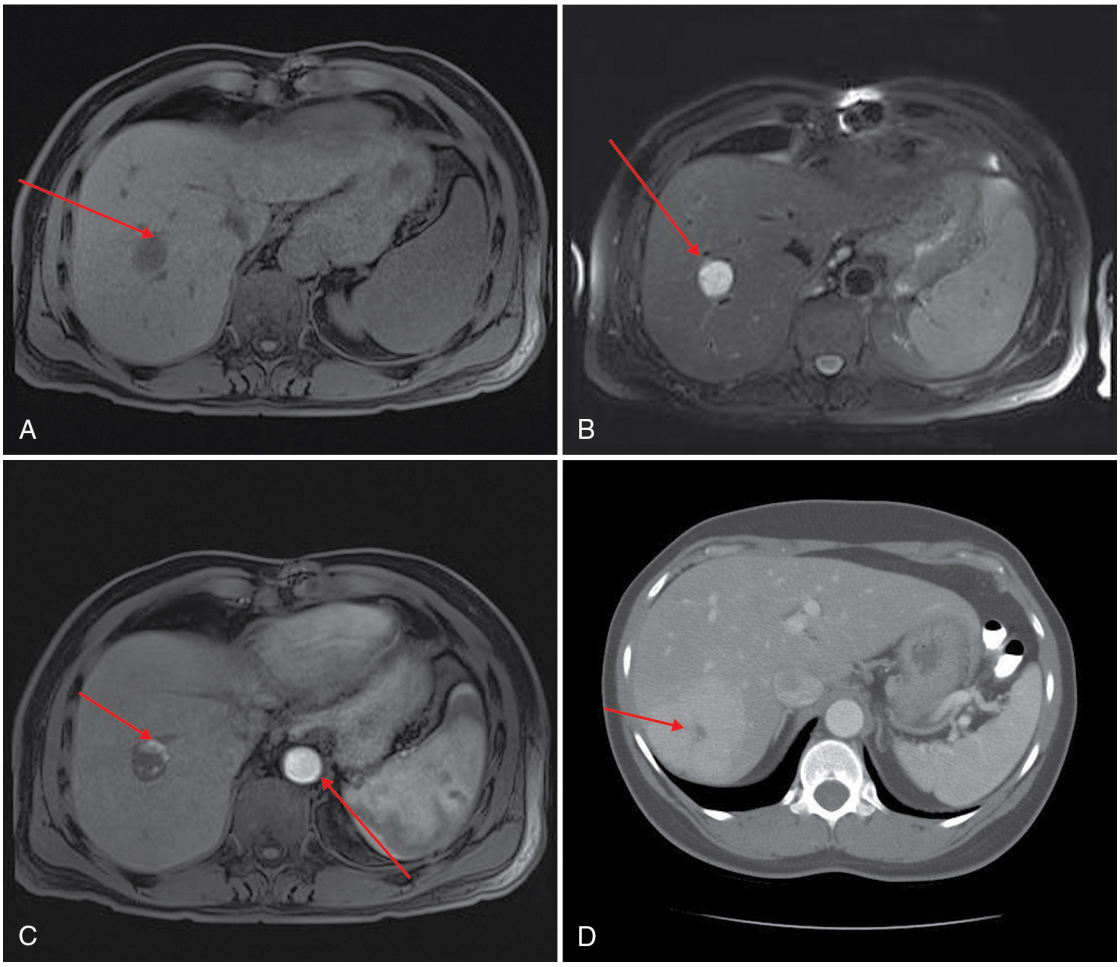

FIGURA 146-8. Masa hepática sólida. A. Este hemangioma se visualiza como una masa sólida *(flecha)* en la fase T1 de la resonancia magnética (RM). **B.** El hemangioma de la imagen T2 se caracteriza por una alta densidad de la señal *(flecha)*. **C.** Este hemangioma se rellena lentamente *(flecha corta)* desde la periferia tras la administración intravenosa del contraste *(flecha larga)*. **D.** La hiperplasia nodular focal se caracteriza por una cicatriz central *(flecha)* en la fase venosa tardía de la TC con contraste. (Por cortesía del Dr. B. Madrazo.)

PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPÁTICA HEREDITARIA

La hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, la fibrosis quística y la deficiencia de α_1-antitripsina son las principales enfermedades hereditarias del hígado adulto. Estos trastornos deberán sospecharse por sus manifestaciones extrahepáticas o bien detectarse durante el estudio de una disfunción hepática no filiada.

La hemocromatosis hereditaria (cap. 212), la enfermedad hepática hereditaria más frecuente, suele obedecer a mutaciones del gen *HFE* (ubicado en el cromosoma 6p22.2), casi siempre en C282Y y H63D. Cerca de 1 de cada 250 personas con ascendencia en Europa del Norte muestra homocigosis para C282Y, la principal mutación *HFE,* pero solo una minoría experimenta las manifestaciones fenotípicas.[11] Las anomalías bioquímicas hepáticas, cuando aparecen, son inespecíficas. El diagnóstico definitivo se confirma por la detección del estado homocigoto o heterocigoto compuesto (C282Y/H63D) para C282Y. La RM o la TC confirman el exceso de hierro hepático. No se requiere una biopsia de hígado para el diagnóstico, pero se aconseja si la ferritina sérica sobrepasa 1.000 µg/l, porque es probable que el paciente sufra cirrosis. El hierro se acumula en los hepatocitos, pero no en las células de Kupffer, siguiendo un gradiente periportal-pericentral (fig. 146-9). En cambio, la sobrecarga secundaria de hierro se acumula en las células de Kupffer en estados tales como la eritropoyesis ineficaz. La determinación cuantitativa del hierro en el tejido hepático, calculada como micromoles de hierro/gramo de peso hepático seco/edad, confirma el diagnóstico. La hemocromatosis se trata mediante flebotomía (cap. 212).

La deficiencia de α_1-antitripsina, producida por mutaciones hereditarias de este inhibidor de la serina proteasa, impide su salida de los hepatocitos, donde su acumulación ocasiona inflamación, fibrosis y cirrosis. La deficiencia de la α_1-antitripsina circulante da lugar a un enfisema panlobulillar (cap. 88), incluso entre los no fumadores. Esta enfermedad es más común en personas de ascendencia europea. Sigue una herencia autosómica recesiva, de tipo codominante, porque cada alelo aporta la mitad de la α_1-antitripsina circulante. Se han detectado multitud de alelos del gen del inhibidor de la proteinasa (Pi): MM se asocia con valores normales circulantes de α_1-antitripsina, mientras que los alelos anómalos más frecuentes S y Z comportan valores reducidos. Los homocigotos PiZZ, con

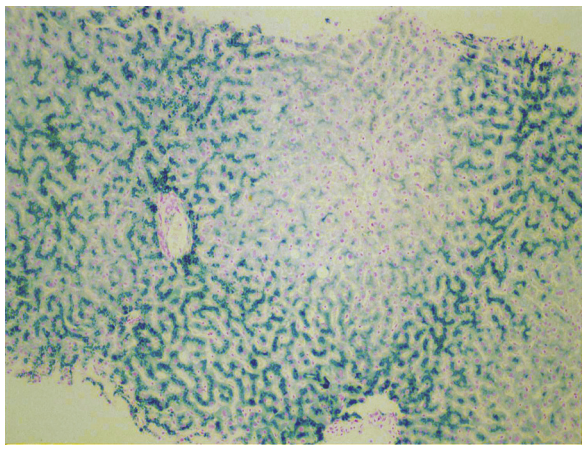

FIGURA 146-9. Biopsia hepática de hemocromatosis (tinción con azul de Prusia de Perls para el hierro). Se observa una distribución periportal del hierro depositado, sobre todo en las células parenquimatosas (hepatocitos). (Tomado de Bacon BR. Inherited and metabolic disorders of the liver. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine,* 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

booksmedicos.org

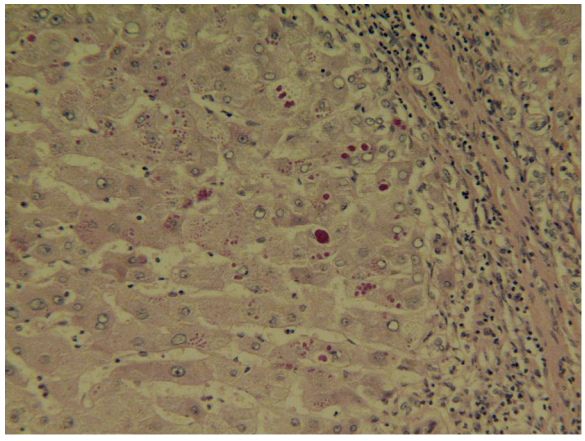

FIGURA 146-10. Biopsia hepática en la deficiencia de α_1-antitripsina. En la tinción con ácido peryódico de Schiff se observan glóbulos de α_1-antitripsina resistentes a la diastasa, con un característico color magenta en la periferia del lobulillo. (Tomado de Bacon BR. Inherited and metabolic disorders of the liver. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

la deficiencia más intensa de α_1-antitripsina, solo presentan un 15% de los valores normales circulantes y propenden a las enfermedades del hígado y de los pulmones. La enfermedad hepática ofrece una distribución bimodal: la hepatitis y la ictericia colestásica neonatales se manifiestan en las épocas iniciales de la vida, mientras que la cirrosis lo hace en la vida adulta. Solo un tercio de los adultos con el fenotipo PiZZ experimentan cirrosis, es decir, otros cofactores intervienen en la progresión de la enfermedad.[12] Algunos fenotipos de la deficiencia de α_1-antitripsina (p. ej., PiMZ o PiSZ) aumentan el riesgo de hepatopatía, mientras que las variantes nulas se caracterizan por enfermedades pulmonares, pero no hepáticas. Esta enfermedad se sospechará ante valores bajos de la α_1-1 globulina en una electroforesis sistemática de las proteínas; el diagnóstico se confirma por la presencia de una baja concentración de α_1-antitripsina en el suero, seguida del análisis Pi para determinar el fenotipo. En general, las pruebas de función hepática son inespecíficas, si bien la cifra de albúmina puede estar disminuida y el INR prolongado si existe cirrosis. La biopsia hepática, que revela la magnitud de la fibrosis, se caracteriza por glóbulos resistentes a la diastasa, que se tiñen con el ácido peryódico de Schiff (PAS), en la periferia del lobulillo (fig. 146-10). No se conoce ningún tratamiento específico de la enfermedad hepática, por más que la infusión intravenosa semanal de concentrados de la proteína α_1-antitripsina, aprobada por la Food and Drug Administration de EE. UU., podría evitar la progresión de la enfermedad pulmonar al restablecer la concentración sérica y alveolar de α_1-antitripsina.

La enfermedad de Wilson (cap. 211) es la acumulación excesiva de cobre en los tejidos hepáticos y extrahepáticos debido a un trastorno hereditario en el transporte del cobre desde los hepatocitos hacia la bilis.[13] Las manifestaciones hepáticas abarcan hepatitis crónica y cirrosis, casi siempre en la cuarta década de la vida, aunque pueden manifestarse después. Un hallazgo característico de la manifestación fulminante de la enfermedad de Wilson es la hemólisis, con valores anormalmente bajos de la fosfatasa alcalina, ictericia y coagulopatía. En general, los pacientes presentan elevación de las aminotransferasas sin hemólisis en el momento inicial. El diagnóstico suele establecerse por la elevación de los niveles de cobre en orina de 24 h y el descenso de la ceruloplasmina en el suero; no obstante, si el caso no está claro, la cuantificación del contenido hepático elevado de cobre mediante biopsia resulta definitiva. La quelación del cobre evita la progresión de la enfermedad.

La fibrosis quística (cap. 89) suele estar dominada por complicaciones pulmonares, por más que la enfermedad hepática represente una causa esencial de morbilidad y mortalidad para los adultos.[14] La cirrosis biliar (cap. 155) puede deberse a una viscosidad anómala de la bilis entre los pacientes con elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina. El ácido ursodesoxicólico mejora los resultados de las pruebas bioquímicas, pero no influye en la evolución. La cirrosis descompensada puede requerir un trasplante de hígado (cap. 154).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

147

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ICTERICIA O ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

PAUL D. BERK Y KEVIN M. KORENBLAT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ICTERICIA E HIPERBILIRRUBINEMIA

DEFINICIÓN

La ictericia, del griego *ikteros,* es la coloración amarillo-anaranjada de la piel, la esclerótica y las membranas mucosas como consecuencia de la elevación de la concentración plasmática de bilirrubina. La hiperbilirrubinemia leve puede ser clínicamente indetectable, pero la ictericia se hace patente cuando la concentración plasmática de bilirrubina excede de 3-4 mg/dl, según cuáles sean la pigmentación normal del paciente, las condiciones de observación y la fracción de bilirrubina que se encuentre elevada. La hiperbilirrubinemia puede obedecer a una disfunción hepatocelular (hiperbilirrubinemia pura) o a la mayor producción de bilirrubina o a defectos hereditarios o adquiridos de aspectos concretos del procesamiento hepático de la bilirrubina.

BIOPATOLOGÍA

Metabolismo de la bilirrubina

Producción de bilirrubina

La bilirrubina es el producto de degradación del grupo hemo de las hemoproteínas, un tipo de proteínas implicadas en el transporte o el metabolismo del oxígeno (fig. 147-1). Los adultos sanos producen unos 4 mg de bilirrubina por kilogramo de peso corporal al día. Entre el 70 y el 90% de la bilirrubina procede de la hemoglobina de los eritrocitos, que a su vez son secuestrados y destruidos por las células fagocíticas mononucleares en el sistema reticuloendotelial, sobre todo en el bazo, el hígado y la médula ósea. El resto deriva fundamentalmente del ciclo metabólico de hemoproteínas no hemoglobínicas, como la mioglobina, el citocromo P-450, la catalasa y la peroxidasa, principalmente en el hígado; una fracción menor es reflejo de la eritropoyesis ineficaz, que consiste en la destrucción prematura de eritrocitos de nueva formación en la médula ósea. Aunque estos procesos se producen principalmente en el hígado, se ha demostrado que la bilirrubina posee propiedades antioxidantes, y estudios recientes sugieren que en muchos tipos celulares tiene lugar una producción limitada, regulada de bilirrubina a partir del hemo, lo que contribuye a regular el ambiente intracelular antioxidante.[1]

La conversión en dos fases del hemo en bilirrubina comienza con la apertura de la molécula de hemo en el carbono del puente α por acción de la enzima microsómica *hemooxigenasa,* proceso que da lugar a la formación de cantidades equimolares de monóxido de carbono y tetrapirrol verde biliverdina. Esta sustancia atóxica e hidrosoluble es el principal metabolito del hemo excretado en aves, reptiles y anfibios. Como la biliverdina no atraviesa la placenta, su reducción a bilirrubina en los mamíferos por acción de una segunda enzima, la *biliverdina reductasa,* permite su eliminación transplacentaria del feto a la circulación materna. La bilirrubina no conjugada producida en la periferia es transportada al hígado en el plasma. Debido a su insolubilidad en medios acuosos, se mantiene en solución por medio de una unión estrecha, aunque reversible, a la albúmina. Diversos compuestos, entre los que se cuentan sulfamidas, furosemida y agentes de contraste radiográfico, desplazan competitivamente a la bilirrubina de sus sitios de fijación en la molécula de albúmina, fenómeno que tiene escasa significación clínica, excepto en el caso de los recién nacidos, en los que el aumento de la concentración de bilirrubina no fijada eleva el riesgo de querníctero.

Disposición de la bilirrubina en el hígado

Una de las principales funciones del hígado es la excreción de la bilirrubina producida en el organismo (v. fig. 147-1), ya que su microanatomía especializada potencia la extracción de compuestos fuertemente fijados a proteínas de la circulación. El traslado hepático de bilirrubina de la sangre a la bilis se produce a través de cuatro pasos diferenciados: 1) captación de bilirrubina no conjugada, mediante un proceso de transporte facilitado, no del todo tipificado, y por difusión; 2) fijación intracelular, sobre todo a determinadas proteínas citosólicas de la familia de la glutatión-*S*-transferasa; 3) conversión de bilirrubina no conjugada en monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina por una isoforma de la uridina 5'-difosfato (UDP)-glucuronosiltransferasa, designada como UGT1A1, codificada por el complejo del gen *UGT1,* y 4) transferencia de los monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina a la bilis, por acción de un transportador dependiente del trifosfato de adenosina (ATP) de

booksmedicos.org

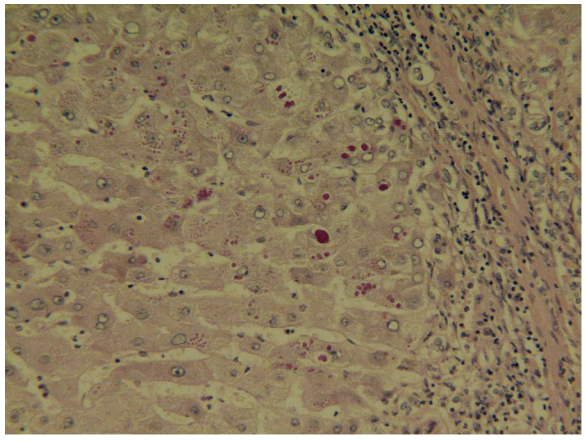

FIGURA 146-10. Biopsia hepática en la deficiencia de α_1-antitripsina. En la tinción con ácido peryódico de Schiff se observan glóbulos de α_1-antitripsina resistentes a la diastasa, con un característico color magenta en la periferia del lobulillo. (Tomado de Bacon BR. Inherited and metabolic disorders of the liver. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

la deficiencia más intensa de α_1-antitripsina, solo presentan un 15% de los valores normales circulantes y propenden a las enfermedades del hígado y de los pulmones. La enfermedad hepática ofrece una distribución bimodal: la hepatitis y la ictericia colestásica neonatales se manifiestan en las épocas iniciales de la vida, mientras que la cirrosis lo hace en la vida adulta. Solo un tercio de los adultos con el fenotipo PiZZ experimentan cirrosis, es decir, otros cofactores intervienen en la progresión de la enfermedad.[12] Algunos fenotipos de la deficiencia de α_1-antitripsina (p. ej., PiMZ o PiSZ) aumentan el riesgo de hepatopatía, mientras que las variantes nulas se caracterizan por enfermedades pulmonares, pero no hepáticas. Esta enfermedad se sospechará ante valores bajos de la α_1-1 globulina en una electroforesis sistemática de las proteínas; el diagnóstico se confirma por la presencia de una baja concentración de α_1-antitripsina en el suero, seguida del análisis Pi para determinar el fenotipo. En general, las pruebas de función hepática son inespecíficas, si bien la cifra de albúmina puede estar disminuida y el INR prolongado si existe cirrosis. La biopsia hepática, que revela la magnitud de la fibrosis, se caracteriza por glóbulos resistentes a la diastasa, que se tiñen con el ácido peryódico de Schiff (PAS), en la periferia del lobulillo (fig. 146-10). No se conoce ningún tratamiento específico de la enfermedad hepática, por más que la infusión intravenosa semanal de concentrados de la proteína α_1-antitripsina, aprobada por la Food and Drug Administration de EE. UU., podría evitar la progresión de la enfermedad pulmonar al restablecer la concentración sérica y alveolar de α_1-antitripsina.

La enfermedad de Wilson (cap. 211) es la acumulación excesiva de cobre en los tejidos hepáticos y extrahepáticos debido a un trastorno hereditario en el transporte del cobre desde los hepatocitos hacia la bilis.[13] Las manifestaciones hepáticas abarcan hepatitis crónica y cirrosis, casi siempre en la cuarta década de la vida, aunque pueden manifestarse después. Un hallazgo característico de la manifestación fulminante de la enfermedad de Wilson es la hemólisis, con valores anormalmente bajos de la fosfatasa alcalina, ictericia y coagulopatía. En general, los pacientes presentan elevación de las aminotransferasas sin hemólisis en el momento inicial. El diagnóstico suele establecerse por la elevación de los niveles de cobre en orina de 24 h y el descenso de la ceruloplasmina en el suero; no obstante, si el caso no está claro, la cuantificación del contenido hepático elevado de cobre mediante biopsia resulta definitiva. La quelación del cobre evita la progresión de la enfermedad.

La fibrosis quística (cap. 89) suele estar dominada por complicaciones pulmonares, por más que la enfermedad hepática represente una causa esencial de morbilidad y mortalidad para los adultos.[14] La cirrosis biliar (cap. 155) puede deberse a una viscosidad anómala de la bilis entre los pacientes con elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina. El ácido ursodesoxicólico mejora los resultados de las pruebas bioquímicas, pero no influye en la evolución. La cirrosis descompensada puede requerir un trasplante de hígado (cap. 154).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

147

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ICTERICIA O ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

PAUL D. BERK Y KEVIN M. KORENBLAT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ICTERICIA E HIPERBILIRRUBINEMIA

DEFINICIÓN

La ictericia, del griego *ikteros,* es la coloración amarillo-anaranjada de la piel, la esclerótica y las membranas mucosas como consecuencia de la elevación de la concentración plasmática de bilirrubina. La hiperbilirrubinemia leve puede ser clínicamente indetectable, pero la ictericia se hace patente cuando la concentración plasmática de bilirrubina excede de 3-4 mg/dl, según cuáles sean la pigmentación normal del paciente, las condiciones de observación y la fracción de bilirrubina que se encuentre elevada. La hiperbilirrubinemia puede obedecer a una disfunción hepatocelular (hiperbilirrubinemia pura) o a la mayor producción de bilirrubina o a defectos hereditarios o adquiridos de aspectos concretos del procesamiento hepático de la bilirrubina.

BIOPATOLOGÍA

Metabolismo de la bilirrubina

Producción de bilirrubina

La bilirrubina es el producto de degradación del grupo hemo de las hemoproteínas, un tipo de proteínas implicadas en el transporte o el metabolismo del oxígeno (fig. 147-1). Los adultos sanos producen unos 4 mg de bilirrubina por kilogramo de peso corporal al día. Entre el 70 y el 90% de la bilirrubina procede de la hemoglobina de los eritrocitos, que a su vez son secuestrados y destruidos por las células fagocíticas mononucleares en el sistema reticuloendotelial, sobre todo en el bazo, el hígado y la médula ósea. El resto deriva fundamentalmente del ciclo metabólico de hemoproteínas no hemoglobínicas, como la mioglobina, el citocromo P-450, la catalasa y la peroxidasa, principalmente en el hígado; una fracción menor es reflejo de la eritropoyesis ineficaz, que consiste en la destrucción prematura de eritrocitos de nueva formación en la médula ósea. Aunque estos procesos se producen principalmente en el hígado, se ha demostrado que la bilirrubina posee propiedades antioxidantes, y estudios recientes sugieren que en muchos tipos celulares tiene lugar una producción limitada, regulada de bilirrubina a partir del hemo, lo que contribuye a regular el ambiente intracelular antioxidante.[1]

La conversión en dos fases del hemo en bilirrubina comienza con la apertura de la molécula de hemo en el carbono del puente α por acción de la enzima microsómica *hemooxigenasa,* proceso que da lugar a la formación de cantidades equimolares de monóxido de carbono y tetrapirrol verde biliverdina. Esta sustancia atóxica e hidrosoluble es el principal metabolito del hemo excretado en aves, reptiles y anfibios. Como la biliverdina no atraviesa la placenta, su reducción a bilirrubina en los mamíferos por acción de una segunda enzima, la *biliverdina reductasa,* permite su eliminación transplacentaria del feto a la circulación materna. La bilirrubina no conjugada producida en la periferia es transportada al hígado en el plasma. Debido a su insolubilidad en medios acuosos, se mantiene en solución por medio de una unión estrecha, aunque reversible, a la albúmina. Diversos compuestos, entre los que se cuentan sulfamidas, furosemida y agentes de contraste radiográfico, desplazan competitivamente a la bilirrubina de sus sitios de fijación en la molécula de albúmina, fenómeno que tiene escasa significación clínica, excepto en el caso de los recién nacidos, en los que el aumento de la concentración de bilirrubina no fijada eleva el riesgo de querníctero.

Disposición de la bilirrubina en el hígado

Una de las principales funciones del hígado es la excreción de la bilirrubina producida en el organismo (v. fig. 147-1), ya que su microanatomía especializada potencia la extracción de compuestos fuertemente fijados a proteínas de la circulación. El traslado hepático de bilirrubina de la sangre a la bilis se produce a través de cuatro pasos diferenciados: 1) captación de bilirrubina no conjugada, mediante un proceso de transporte facilitado, no del todo tipificado, y por difusión; 2) fijación intracelular, sobre todo a determinadas proteínas citosólicas de la familia de la glutatión-*S*-transferasa; 3) conversión de bilirrubina no conjugada en monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina por una isoforma de la uridina 5'-difosfato (UDP)-glucuronosiltransferasa, designada como UGT1A1, codificada por el complejo del gen *UGT1,* y 4) transferencia de los monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina a la bilis, por acción de un transportador dependiente del trifosfato de adenosina (ATP) de

booksmedicos.org

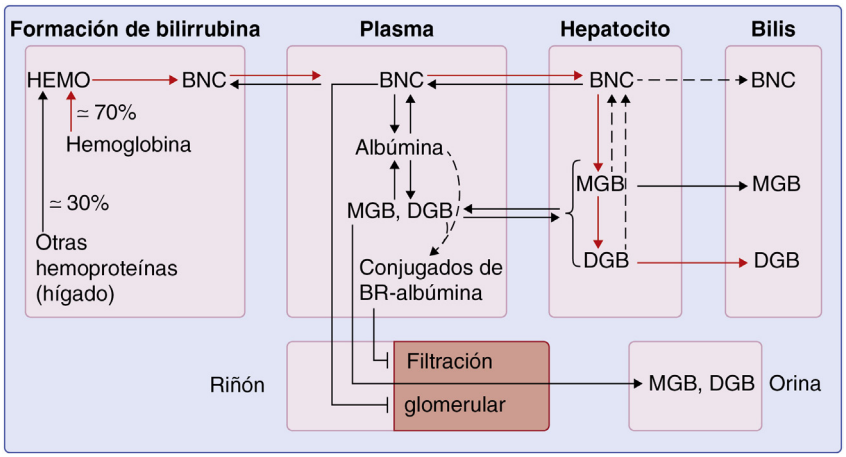

FIGURA 147-1. Visión general del metabolismo de la bilirrubina. La bilirrubina no conjugada (BNC) formada por la ruptura del grupo hemo de la hemoglobina y de otras hemoproteínas es transportada en el plasma, fijada reversiblemente a la albúmina y convertida en el hígado en monoglucurónido de bilirrubina (MGB) y diglucurónido de bilirrubina (DGB), siendo este último la forma predominante secretada en la bilis. El MGB y el DGB juntos son responsables de menos del 5% de la bilirrubina sérica normal. En los pacientes con enfermedad hepatobiliar, el MGB y el DGB se acumulan en el plasma y aparecen en la orina. Los glucurónidos de bilirrubina en plasma también reaccionan, no enzimáticamente, con la albúmina y tal vez con otras proteínas séricas para formar conjugados de proteínas, no presentes en la orina y con una vida media similar a la de la albúmina. BR = bilirrubina.

la membrana canalicular, designado como proteína 2 asociada a multirresistencia a fármacos (MPR2), o transportador de anión orgánico multiespecífico canalicular (MOATc). MRP2/MOATc está codificado por el gen *ABCC2*, un gen de la superfamilia de genes transportadores de la casete de unión al ATP (ABC). Los genes ABC transportan moléculas a través de las membranas intracelulares y extracelulares. Esta superfamilia está dividida en siete subfamilias. El MPR2/MOATc es miembro de la familia génica *MRP*, de la cual otros integrantes bombean fuera de las células fármacos conjugados, así como medicamentos anticancerosos no modificados.

La conjugación de la bilirrubina no conjugada a monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina es un proceso esencial que aumenta en gran medida la solubilidad en agua de la bilirrubina, favoreciendo su eliminación del cuerpo y, al mismo tiempo, reduciendo su capacidad para difundirse a través de las membranas biológicas, incluida la hematoencefálica. En lactantes, la reducción de la capacidad de conjugación de la bilirrubina da lugar a una hiperbilirrubinemia no conjugada (ictericia fisiológica del recién nacido). Cuando es grave, esta hiperbilirrubinemia induce toxicidad irreversible del sistema nervioso central. La fototerapia mediante exposición a luz azul convierte la bilirrubina en fotoisómeros hidrosolubles que son fácilmente excretados en la bilis, protegiendo así al sistema nervioso central de la toxicidad. Los síndromes de Gilbert y de Crigler-Najjar de tipos 1 y 2 se caracterizan por hiperbilirrubinemia no conjugada. En cambio, el síndrome de Dubin-Johnson, que es causado por defectos hereditarios del MPR2/MOATc (v. más adelante), queda tipificado por una hiperbilirrubinemia conjugada o mixta. El descubrimiento reciente de las mutaciones causales del síndrome de Rotor, que también se caracteriza por hiperbilirrubinemia conjugada o mixta, ha llevado al hallazgo de otro paso en el transporte de la bilirrubina, que se caracteriza por la exportación de conjugados intracelulares de bilirrubina a través de la membrana sinusoidal y su recaptación posterior por transportadores situados en los hepatocitos. Este proceso, que también contribuye al procesamiento de los metabolitos farmacológicos, previene, al parecer, la saturación local de los hepatocitos situados al inicio de la reacción por bilirrubina y fármacos conjugados.[2]

Circulación enterohepática y excreción de la bilirrubina

La bilis normal contiene una media de menos del 5% de bilirrubina no conjugada, el 7% de monoconjugados y el 90% de diconjugados de bilirrubina. Tras su secreción canalicular, la bilirrubina conjugada pasa por el aparato gastrointestinal sin ser reabsorbida ni por la vesícula biliar ni por la mucosa intestinal. Aunque parte de la bilirrubina llega a las heces, la mayor parte de ella es convertida en urobilinógeno y compuestos relacionados por bacterias del íleon y el colon, donde el urobilinógeno es reabsorbido, regresa al hígado a través de la circulación portal y es reexcretado a la bilis en un proceso de recirculación enterohepática. Cualquier parte de este urobilinógeno que no sea captada por el hígado alcanza la circulación sistémica, desde la cual es aclarada por los riñones. La excreción urinaria normal de urobilinógeno es de 4 mg/día o menos. Con la hemólisis, que aumenta la carga de bilirrubina que entra en el intestino y, en consecuencia, la cantidad de urobilinógeno formado y reabsorbido, o en caso de enfermedad hepática, que reduce la extracción hepática de urobilinógeno, los niveles plasmáticos de urobilinógeno aumentan y se incrementa su cantidad excretada en la orina. La colestasis grave, la obstrucción del conducto biliar o los antibióticos de amplio espectro, que reducen o eliminan la conversión bacteriana de bilirrubina en urobilinógeno, disminuyen significativamente la formación y la excreción urinaria de urobilinógeno.

La bilirrubina no conjugada no suele alcanzar el intestino, excepto en recién nacidos o a través de vías alternativas poco definidas, en presencia de hiperbilirrubinemia no conjugada grave (p. ej., en el síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1). En tales circunstancias, la bilirrubina no conjugada es reabsorbida en el intestino, con el consiguiente incremento de la hiperbilirrubinemia.

Medición de la bilirrubina en plasma

La concentración de bilirrubina plasmática total en adultos normales es de menos de 1-1,5 mg/dl, en función del método de medición utilizado. Las técnicas analíticas modernas muestran que el plasma normal contiene principalmente bilirrubina no conjugada, habiendo solo trazas de formas conjugadas. Los laboratorios clínicos suelen cuantificar la bilirrubina plasmática mediante una reacción en la que el pigmento es desacoplado por un reactivo diazo, como el ácido sulfanílico diazotado, para dar lugar a la formación de azodipirroles, cuantificables por espectrofotometría. Los conjugados de bilirrubina reaccionan con facilidad (bilirrubina de reacción «rápida» o «directa»). En cambio, la bilirrubina no conjugada reacciona lentamente, debido a que el punto de ataque por parte del reactivo diazo está protegido por un enlace de hidrógeno interno. En consecuencia, la medición cuidadosa de la bilirrubina plasmática total requiere la adición de un acelerador, como etanol o urea, para romper este enlace interno y garantizar la reacción completa de toda la bilirrubina no conjugada.

La bilirrubina de reacción «indirecta» se calcula sustrayendo la de reacción directa de la total. Aunque los médicos suelen equiparar la fracción de reacción directa de la bilirrubina en plasma con la conjugada y la fracción indirecta con la no conjugada, ello no deja de ser una mera aproximación, y la interpretación incorrecta de las fracciones directa e indirecta como reflejos de la bilirrubina conjugada y no conjugada, respectivamente, puede dar lugar a errores, en especial en el diagnóstico de las hiperbilirrubinemias hereditarias. En la práctica, entre el 10 y el 20% de la bilirrubina del plasma normal da lugar a una reacción diazo rápida (directa), incluso aunque más del 95% de la bilirrubina total en el plasma normal sea no conjugada. Así, para casi cualquier concentración de bilirrubina total, una fracción de reacción directa de menos del 15% de la bilirrubina total puede considerarse como no conjugada en su totalidad. Cuando la fracción de reacción directa es mayor del 15%, una simple prueba de orina con tira reactiva para bilirrubinuria puede aclarar la situación. La bilirrubina no conjugada no se excreta por la orina con independencia de la magnitud de su concentración, ya que su fijación a la albúmina es demasiado firme para una filtración glomerular adecuada y no es secretada por los túbulos. El mecanismo de transporte canalicular para la excreción de conjugados de bilirrubina es especialmente sensible a las lesiones. En consecuencia, en la enfermedad hepática parenquimatosa o en la obstrucción mecánica de los conductos biliares, los conjugados de bilirrubina del interior del hepatocito o del tracto biliar pueden refluir a la circulación sanguínea y dar lugar a hiperbilirrubinemia conjugada, mixta o, con menor frecuencia, pura. La bilirrubina conjugada, que normalmente está escasamente ligada a la albúmina, es filtrada con facilidad en el glomérulo. Incluso pequeños niveles de hiperbilirrubinemia conjugada inducen bilirrubinuria, que *siempre* resulta ser un hallazgo patológico. En la hiperbilirrubinemia conjugada prolongada, parte de la bilirrubina conjugada está enlazada *covalentemente* con la albúmina, y produce lo que se conoce como fracción de bilirrubina delta (δ). Aunque la bilirrubina δ da lugar a una reacción diazo directa, no es filtrable por el glomérulo y no aparece en la orina, sino que desaparece lentamente del plasma, con una vida media de entre 14 y 21 días, que es la de la albúmina a la que está unida. La bilirrubina δ es responsable de la velocidad, en ocasiones lenta, a la

booksmedicos.org

que la bilirrubinemia conjugada (directa) se va reduciendo a medida que la hepatitis mejora o que la obstrucción biliar se va atenuando. Aunque la bilirrubina δ no es fácil de medir, su presencia puede deducirse cuando persiste un nivel elevado de bilirrubina directa tras la remisión de la bilirrubinuria.

La bilirrubinometría transcutánea es otro método para determinar la bilirrubina de los lactantes con ictericia neonatal. Se basa en la determinación de la luz reflejada a partir de la transmisión percutánea de la luz visible y, desde el punto de vista conceptual, se asemeja a la pulsioximetría.[3]

Cinética de la bilirrubina

La concentración plasmática de bilirrubina no conjugada ([BNC]) refleja el equilibrio entre la tasa de producción de bilirrubina (TPB) y el aclaramiento hepático de bilirrubina (A_{BR}) según la relación:

$$[BNC] \approx TPB/A_{BR}$$

El A_{BR} es análogo al aclaramiento de creatinina en las pruebas de función renal; se trata de una medida de la velocidad a la que la bilirrubina es aclarada del plasma, y constituye una prueba cuantitativa de valoración de la función hepática. Aunque la TPB y el A_{BR} no son fáciles de cuantificar en el ámbito clínico, las mediciones con finalidad investigadora han proporcionado datos fisiopatológicos útiles. Esta ecuación indica que la [BNC] aumenta en relación lineal con los incrementos de la TPB y según una relación hiperbólica con la disminución del A_{BR}, proporcionando una base para la clasificación de las hiperbilirrubinemias no conjugadas en función de su patogenia.

Aumento de la producción de bilirrubina

El aumento en la producción de bilirrubina y la consiguiente hiperbilirrubinemia no conjugada pueden deberse a hemólisis, destrucción acelerada de eritrocitos transfundidos, reabsorción de hematomas o eritropoyesis ineficaz (p. ej., por intoxicación por plomo, anemias megaloblásticas relacionadas con carencias de ácido fólico o vitamina B_{12}, anemia sideroblástica, porfiria eritropoyética congénita o enfermedades mieloproliferativas o mielodisplásicas). En tales contextos, los resultados de otras pruebas hepáticas suelen ser normales y la hiperbilirrubinemia es ligera, excediendo rara vez los 4 mg/dl; los valores más altos suponen disfunción hepática concomitante. No obstante, tras una transfusión de sangre o después de la reabsorción de hematomas masivos causados por traumatismos, el aumento de la carga de bilirrubina puede ser transitoriamente suficiente para dar lugar a una ictericia manifiesta. Las causas de la hemólisis son múltiples (caps. 160 a 163). Además de en trastornos sanguíneos específicos, la hemólisis leve se da en numerosas enfermedades adquiridas. En el marco de la enfermedad sistémica, que puede dar lugar a cierto grado de disfunción hepática, la hemólisis genera un componente de hiperbilirrubinemia conjugada, además de una concentración elevada de bilirrubina no conjugada. Una hemólisis prolongada determina la formación de cálculos biliares, que pueden ser causa de enfermedad del tracto biliar (cap. 155).

Disminución del aclaramiento hepático de bilirrubina

Disminución de la captación de bilirrubina

Los estudios cinéticos indican que la captación hepatocelular de bilirrubina depende tanto de la facilitación como de la difusión. Varios fármacos (p. ej., rifampicina, novobiocina y diversos medios de contraste colecistográficos) inhiben de forma competitiva la captación hepatocelular de bilirrubina, lo que indica la existencia de un componente de captación facilitada. La disminución de la captación de bilirrubina hepática contribuye también, según se cree, a la hiperbilirrubinemia no conjugada del síndrome de Gilbert, aunque la principal base molecular de este es la reducción en la conjugación de bilirrubina. La identidad del transportador de la bilirrubina sigue suscitando controversia.

Deterioro de la conjugación de bilirrubina

La causa más frecuente de disminución del aclaramiento de bilirrubina es la reducción en la actividad de conjugación de la bilirrubina. La conjugación de bilirrubina con ácido glucurónico es catalizada por una UDP-glucuronosiltransferasa específica, designada como UGT1A1 y codificada por el complejo génico *UGT1*. El gen *UGT1A1* se origina por un ensamblado alternativo de una variante del exón 1, específica de la bilirrubina, a la que se designa como exón A_1, con cuatro exones comunes (del exón 2 al 5) que codifican el extremo carboxilo-terminal compartido de todas las proteínas codificadas por *UGT1*. La región promotora suele contener un constructo génico de tipo secuencia $A(TA)_6TAA$ TATA.

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON HIPERBILIRRUBINEMIA

La hiperbilirrubinemia y la ictericia (v. fig. 146-1) pueden deberse a trastornos aislados del metabolismo de la bilirrubina, enfermedad hepática u obstrucción del tracto biliar. La ictericia es el signo más visible de las enfermedades hepatobiliares de diferentes causas (tabla 147-1).

Trastornos genéticos de la conjugación de bilirrubina

Las hiperbilirrubinemias hereditarias (tabla 147-2) constituyen un grupo de cinco síndromes en los que la hiperbilirrubinemia se produce como anomalía bioquímica aislada, sin evidencia de necrosis hepatocelular ni colestasis.[4]

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR Y SÍNDROME DE GILBERT

Los síndromes de Crigler-Najjar de tipos 1 y 2 y el síndrome de Gilbert son formas hereditarias de hiperbilirrubinemia no conjugada que obedecen, sobre todo, a mutaciones de *UGT1A1* conocidas desde hace más de dos decenios. En el síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1 no hay prácticamente actividad enzimática, mientras que los pacientes con Crigler-Najjar de tipo 2 presentan una actividad enzimática del 10% de la normal, porcentaje que en el síndrome de Gilbert oscila entre el 10 y el 33%. Ello determina concentraciones de bilirrubina de 18 a 45, de 6 a 25 y de 1,5 a 4 mg/dl, respectivamente (v. tabla 147-2). Dado que la actividad enzimática de *UGT1A1* debe estar reducida a menos del 50% de lo normal para dar lugar a hiperbilirrubinemia no conjugada, la expresión fenotípica de las mutaciones en esta enzima requiere homocigosidad o heterocigosidad doble. Cada uno de estos trastornos es heredado como rasgo autosómico recesivo. Los pacientes con síndromes de Crigler-Najjar de tipos 1 y 2 pueden ser homocigotos o heterocigotos dobles para las mutaciones estructurales producidas en la región codificante. En los países occidentales, los pacientes con síndrome de Gilbert son típicamente homocigotos para la mutación del promotor $A(TA)_7TAA$; este polimorfismo se denomina *UGT1A1*28*. En algunos pacientes japoneses afectados por el síndrome de Gilbert se han observado mutaciones estructurales en el exón 1 de *UGT1A1* que inducen leves reducciones en la actividad enzimática de *UGT1A1*. Hasta la fecha se han detectado 130 mutaciones diferentes de *UGT1A1* asociadas a hiperbilirrubinemia hereditaria, 59 de ellas ligadas al síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1 y 48 al de tipo 2.[5] En estudios recientes se han identificado mutaciones de varias regiones adicionales de *UGT1A* y también de la proteína del transportador de solutos SCLO1B1; ambas contribuyen, hasta cierto punto, a la deficiente capacidad de glucuronidación en estos tres síndromes.[6] Los genotipos complejos resultantes comportan no solo riesgo de hiperbilirrubinemia, sino también de susceptibilidad a la toxicidad farmacológica asociada a la glucuronidación y quizá a algunos otros beneficios sutiles.[7]

Síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1

El síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1 se caracteriza por una marcada hiperbilirrubinemia no conjugada que aparece en el período neonatal, persiste a lo largo de la vida y no responde al fenobarbital. La mayoría de los pacientes (tipo 1A) presentan defectos en la conjugación con glucurónido en una serie de sustratos, además de la bilirrubina, como consecuencia de mutaciones en uno de los exones comunes (del 2 al 5) del complejo *UGT1*. En un subconjunto menor de pacientes (tipo 1B), una mutación en el exón A1 específico de la bilirrubina limita el defecto de conjugación de esta. Existen 59 mutaciones del gen *UGT1A1* estructuralmente distintas que pueden ser causa del síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1. Su rasgo común es que todas ellas codifican proteínas con actividad enzimática nula o presente solo en trazas. Antes de que se dispusiera de la fototerapia, la mayoría de los pacientes con Crigler-Najjar de tipo 1 morían por encefalopatía bilirrubínica (querníctero) durante la lactancia o la primera infancia.[8] El tratamiento óptimo para pacientes neurológicamente intactos incluye: 1) en torno a 12 h al día de fototerapia desde el nacimiento y durante la infancia, en ocasiones complementadas con transfusión de intercambio en el período neonatal; 2) uso de estaño-protoporfirina para atenuar los episodios transitorios de hiperbilirrubinemia, y 3) trasplante de hígado precoz, antes de que se inicie el daño cerebral.[9] Se ha utilizado la plasmaféresis para el control pasajero de los incrementos bruscos de la bilirrubina[10] en tanto que el trasplante de hepatocitos alogénicos aislados constituye un enfoque terapéutico experimental.

Síndrome de Crigler-Najjar de tipo 2

En el síndrome de Crigler-Najjar de tipo 2, las concentraciones de bilirrubina plasmática son más bajas que en el tipo 1 y pueden reducirse hasta 3-5 mg/dl con fenobarbital. Se han identificado 48 mutaciones distintas del gen *UGT1A1* asociadas a este tipo de síndrome. Todas ellas codifican una bilirrubina-UDP-glucuronosiltransferasa, con reducción significativa de la actividad transferasa, no obstante detectable. Aunque es poco frecuente en casos de Crigler-Najjar de tipo 2, el querníctero se ha registrado en todos los grupos de edad y está típicamente asociado a factores que elevan temporalmente la concentración plasmática de bilirrubina por encima del valor de referencia (p. ej., ayuno o enfermedad intercurrente). Por ello, a menudo se recomienda el tratamiento con fenobarbital; una dosis única a la hora de acostarse suele mantener concentraciones plasmáticas de bilirrubina seguras.

Síndrome de Gilbert

El síndrome de Gilbert es la hiperbilirrubinemia hereditaria más común, con una prevalencia genotípica del 12% y una prevalencia fenotípica del 7% o inferior. Esta elevada prevalencia puede ser la explicación de la frecuente aparición de hiperbilirrubinemia no conjugada leve en receptores de trasplante de hígado. En la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 147-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA Y LA ICTERICIA

TRASTORNOS AISLADOS DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA
Hiperbilirrubinemia conjugada
Aumento de la producción de bilirrubina
Ejemplos: hemólisis, eritropoyesis ineficaz, transfusión sanguínea, reabsorción de hematomas
Reducción de la captación hepatocelular
Ejemplos: fármacos (p. ej., rifampicina)
Reducción de la conjugación
Ejemplos: síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar, ictericia fisiológica del recién nacido, ictericia por leche materna, inhibidores de la proteasa del VIH
Hiperbilirrubinemia conjugada o mixta
Reducción del transporte canalicular: síndrome de Dubin-Johnson
Disminución de la recaptación de conjugados de bilirrubina: síndrome de Rotor
ENFERMEDAD HEPÁTICA
Disfunción hepatocelular aguda o crónica
Lesión hepatocelular aguda o subaguda
Ejemplos: hepatitis viral A, B, C, E; hepatotoxinas (p. ej., etanol, paracetamol, envenenamiento por hongos *[Amanita phalloides]*), fármacos (p. ej., isoniacida o α-metildopa), enfermedades metabólicas (p. ej., enfermedad de Wilson, síndrome de Reye), relacionadas con el embarazo (p. ej., hígado graso agudo del embarazo, preeclampsia), isquemia hepática (p. ej., por hipotensión postoperatoria, trombosis de la arteria hepática)
Enfermedad hepatocelular crónica
Ejemplos: hepatitis B, B + D, C y E, hepatotoxinas (p. ej., cloruro de vinilo, vitamina A), esteatosis hepática alcohólica y no alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad metabólica (enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de α_1-antitripsina)
Trastornos hepáticos con colestasis pronunciada
Trastornos colestásicos familiares
Trastornos monogenéticos
Ejemplos: colestasis intrahepática recurrente benigna de tipos 1-3, colestasis intrahepática familiar progresiva de tipos 1-3
Trastornos colestásicos familiares de patogenia desconocida
Ejemplos: síndrome de Aagenaes, neurohepatopatía de los indios navajos, colestasis de los indios de Norteamérica
Trastornos infiltrantes difusos
Ejemplos: enfermedades granulomatosas (p. ej., infecciones fúngicas y micobacterianas, sarcoidosis, linfoma, por fármacos), amiloidosis, neoplasias malignas infiltrantes
Inflamación de los conductillos biliares intrahepáticos y/o los conductos portales
Ejemplos: cirrosis biliar primaria, rechazo de aloinjerto hepático, enfermedad del injerto contra el huésped, por fármacos (p. ej., clorpromacina, eritromicina)
Otros trastornos:
Ejemplos: presentación atípica de hepatitis viral o alcohólica, colestasis intrahepática del embarazo, ictericia por anticonceptivos, estrógenos, esteroides anabólicos, colestasis postoperatoria, colestasis por sepsis, nutrición parenteral total, infecciones bacterianas o por fármacos
OBSTRUCCIÓN DE LOS CONDUCTOS BILIARES
Coledocolitiasis
Ejemplos: cálculos de colesterol, cálculos pigmentarios
Enfermedades de los conductos biliares
Inflamación, infección
Ejemplos: colangitis esclerosante primaria, sida, colangiopatía, por quimioterapia arterial hepática, estenosis postoperatorias
Neoplasias (p. ej., colangiocarcinoma)
Compresión extrínseca del árbol biliar
Neoplasias
Ejemplos: carcinoma pancreático, linfoadenopatía metastásica, hepatoma
Pancreatitis con o sin formación de seudoquistes
Hipertrofia vascular (p. ej., aneurisma, transformación cavernosa de la vena porta)

HELLP = hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y recuento plaquetario bajo; sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

mayoría de los casos, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina son inferiores a 3 mg/dl, aunque se dan también valores tanto inferiores como superiores, con aumentos de hasta dos o tres veces en casos de ayuno o enfermedad intercurrente. La distinción fenotípica entre el síndrome de Gilbert y un estado normal es a veces imprecisa. El fenobarbital tiene capacidad para inducir la actividad de las enzimas hepáticas, normalizando así tanto la concentración de bilirrubina como el A_{BR}. En el síndrome de Gilbert parecen ser normales el metabolismo farmacológico oxidativo y la absorción, transporte y eliminación de la mayor parte de los xenobióticos que son metabolizados por glucuronidación. Una significativa excepción al respecto es el agente antitumoral irinotecán (CPT-11), cuyo metabolito activo (SN-38) es glucuronizado específicamente por *UGT1A1*. En pacientes con síndrome de Gilbert, el CPT-11 puede dar lugar a diarrea intratable, mielosupresión u otros graves efectos tóxicos. No se han descrito acontecimientos adversos significativos después de prescribir muchos otros fármacos, metabolizados mediante glucuronidación, a sujetos con síndrome de Gilbert. El síndrome de Gilbert no se asocia a ninguna enfermedad, pero se conocen publicaciones aisladas en las que se describe una asociación del alelo *UGT1A1*28* con un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares y de determinadas neoplasias, asociación atribuida a los efectos vasodilatadores y antioxidantes de la bilirrubina y de la hemooxigenasa.

HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA EN EL PERÍODO NEONATAL

La mayor parte de los recién nacidos presentan una hiperbilirrubinemia no conjugada leve entre 2 y 5 días después del parto, debido a la inmadurez hepática y a los bajos niveles de *UGT1A1*. Los valores máximos de bilirrubina suelen ser de menos de 5-10 mg/dl, y los niveles recuperan los valores normales en un plazo de 2 semanas, una vez que los mecanismos de procesamiento de bilirrubina maduran. La prematuridad, con hemólisis, se asocia a niveles elevados de bilirrubina, que pueden requerir fototerapia. El esteroide progestágeno 30α, 20β-pregnandiol, así como ciertos ácidos grasos presentes en la leche materna (no en suero) de algunas madres, inhibe la conjugación de bilirrubina y da lugar a una excesiva hiperbilirrubinemia *(ictericia por leche materna)*. En cambio, la *hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitoria* (síndrome de Lucey-Driscoll) es causada por un inhibidor de *UGT1A1* presente en el suero materno.

HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA O MIXTA

Dos trastornos hereditarios fenotípicamente similares, pero diferentes desde el punto de vista de su mecanismo, son los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor, que se caracterizan por hiperbilirrubinemia conjugada o mixta, con valores normales de otras pruebas hepáticas estándar (v. tabla 147-2). El síndrome de Dubin-Johnson es consecuencia de cualquiera de las distintas mutaciones que afectan al gen que codifica el transportador de anión orgánico canalicular ATP-dependiente MRP2/MOATc (v. fig. 147-1). Las personas con síndrome de Rotor exhiben una alteración simultánea de los dos genes que codifican los polipéptidos OATP1B1 y OATP1B3, transportadores de aniones orgánicos, que median en la recaptación, por los hepatocitos situados al final del canalículo biliar de la bilirrubina conjugada o secretada a los sinusoides a través del transportador de excreción sinusoidal ABCC3 localizado en los hepatocitos situados al principio.[11] A pesar de la hiperbilirrubinemia conjugada, los pacientes con síndrome de Rotor no sufren colestasis y se diferencian, mediante pruebas no invasivas, de las personas sanas y de aquellas con un síndrome de Dubin-Johnson por el incremento, entre doble y quíntuple, de la excreción total de coproporfirina en la orina (v. tabla 147-2). Estos dos síndromes comportan un pronóstico benigno sin ningún tratamiento específico.

booksmedicos.org

TABLA 147-2 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

CARACTERÍSTICA	SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR		SÍNDROME DE GILBERT	SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON	SÍNDROME DE ROTOR
	Tipo I	*Tipo II*			
Incidencia	Muy infrecuente	Infrecuente	Hasta el 12% de la población	Infrecuente	Muy poco frecuente
Bilirrubina sérica total (mg/dl)	18-45 (en general > 20), no conjugada	6-25 (en general ≤ 20), no conjugada	Típicamente ≤ 4 en ausencia de ayuno o hemólisis; en su mayoría no conjugada	Típicamente 2-5, menos frecuente ≤ 25; alrededor del 60% de reacción directa	Generalmente 3-7, en ocasiones ≤ 20; alrededor del 60% de reacción directa
Defecto(s) en el metabolismo de la bilirrubina*	Actividad conjugante de la UGT1A1 de bilirrubina significativamente reducida: trazas o ausente	Actividad conjugante de la UGT1A1 de bilirrubina reducida: ≤ 10% de la normal	Actividad conjugante de la UGT1A1 de bilirrubina típicamente reducida al 10-33% de la normal; disminución de la captación de la bilirrubina en algunos casos; hemólisis leve hasta en el 50% de los pacientes	Deterioro de la secreción canalicular de bilirrubina conjugada por mutación de MRP2/MOATc	Deterioro de la secreción hepática o el almacenamiento de bilirrubina conjugada por alteración en la recaptación de conjugados de bilirrubina debida a mutaciones simultáneas de OATP1B1 y OATP1B3
Pruebas hepáticas de rutina	Normales	Normales	Normales	Normales	Normales
Ácidos biliares séricos	Normales	Normales	Normales	Generalmente normales	Normales
Eliminación de sulfobromoftaleína plasmática (% de retención de una dosis de 5 mg/kg a los 45 min)†	Normal	Normal	En general normal (< 5%); en algunos pacientes retención leve (< 15%) a los 45 min	Disminución inicial lenta de la concentración plasmática (retención ≤ 20% a los 45 min) con elevación secundaria a los 90-120 min	Disminución inicial muy lenta de la concentración plasmática (retención a los 45 min = 30-45%) sin elevación secundaria
Colecistografía oral	Normal	Normal	Normal	Imagen difusa o falta de visualización de la vesícula biliar	En general normal
Respuestas farmacológicas/características especiales	Sin respuesta al fenobarbital	El fenobarbital reduce la bilirrubina a ≤ 75%	El fenobarbital reduce la bilirrubina, a veces a su valor normal	Aumento de la concentración de bilirrubina con estrógenos; patrón diagnóstico de isómeros de coproporfirina en orina (el valor total es normal, con el isómero I incrementado a ≥ 80% del total)	Patrón característico de excreción de coproporfirina en orina (total aumentado ≤ 2,5 veces en ~65% de los casos, aunque el isómero I es siempre < 80% del total)
Características clínicas principales	Querníctero durante la lactancia si no se trata; puede aparecer más tarde, a pesar del tratamiento	Infrecuente desarrollo tardío de querníctero con el ayuno	Ninguna	Hepatoesplenomegalia ocasional	Ninguna
Morfología/histología hepática	Normal	Normal	Normal; en ocasiones, aumento del pigmento lipofuscina	Hígado macroscópicamente negro; pigmento centrolobular irregular oscuro	Normal
Fracciones de bilirrubina biliar‡	> 90% no conjugada	La fracción mayor es monoconjugada (media del 57%)	Predominantemente diconjugada, aunque con aumento de la monoconjugada (media del 23%)	Conjugados mixtos; se han notificado aumentos de diconjugados	Conjugados aumentados
Herencia (todas autosómicas)	Recesiva	Recesiva	Mutación promotora recesiva; mutación de sentido erróneo a menudo dominante	Recesiva; en raras ocasiones en algunas familias es dominante	Recesiva
Diagnóstico	Hallazgos clínicos y de laboratorio; ausencia de respuesta al fenobarbital	Hallazgos clínicos y de laboratorio; respuesta al fenobarbital	Hallazgos clínicos y de laboratorio; genotipo promotor; biopsia hepática raramente necesaria	Hallazgos clínicos y de laboratorio; biopsia hepática innecesaria si se dispone de estudios de coproporfirina; desaparición de BSP	Hallazgos clínicos y de laboratorio; análisis de coproporfirina en orina; desaparición de BSP
Tratamiento	Fototerapia o estaño-protoporfirina a corto plazo; trasplante de hígado como tratamiento definitivo	Considere el fenobarbital si el valor de partida de la bilirrubina es ≥ 8 mg/dl	Innecesario	Evite estrógenos; no es necesario otro tratamiento	No es necesario el tratamiento

*UGT1A1 es la isoforma específica de bilirrubina de la familia UGT1 de uridina difosfato glucuronosiltransferasas.
†Estudios de sulfobromoftaleína (BSP): se empleaban previamente para ayudar a distinguir los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor si no se disponía de estudios de isómeros de coproporfirina. Sin embargo, en EE. UU. la BSP ya no está aprobada para uso clínico.
‡Bilirrubina en bilis normal: < 5% es bilirrubina no conjugada, con una media del 7% de monoconjugados de bilirrubina y el 90% de diconjugados.

AFECTACIÓN DEL HÍGADO Y EL TRACTO BILIAR

La ictericia es un signo frecuente de disfunción hepatobiliar generalizada, tanto aguda como crónica. La enfermedad hepatobiliar ictérica es fácilmente distinguible de los trastornos aislados del metabolismo de la bilirrubina, ya que el aumento en la concentración plasmática de esta se produce en asociación con otros marcadores de lesión hepatobiliar (fig. 147-2). Entre las hepatopatías, pueden diferenciarse aquellas en las que la lesión primaria es consecuencia de la inflamación y la necrosis hepatocelular, de la inhibición del flujo biliar (colestasis) o de una combinación de las dos. Los trastornos colestásicos pueden subdividirse en aquellos debidos a la obstrucción mecánica del flujo de la vía biliar y los debidos a colestasis intrahepática, que pueden ser secundarios a una multitud de enfermedades entre las que se encuentran síndromes colestásicos familiares y enfermedades infiltrantes (caps. 149 a 153), especialmente las que afectan al árbol biliar intrahepático, otras enfermedades neoplásicas e inflamatorias y reacciones medicamentosas (v. tabla 147-1 y caps. 149 a 153).

Síndromes de colestasis familiar

La secreción biliar, esencial para la eliminación de los desechos metabólicos y la solubilización y absorción posterior de determinados nutrientes, es un proceso complejo, que genera gasto energético y en el que tres transportadores ABC (ATP8B1, ABCB11 y ABCB4) desempeñan una función esencial. El ATP8B1,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

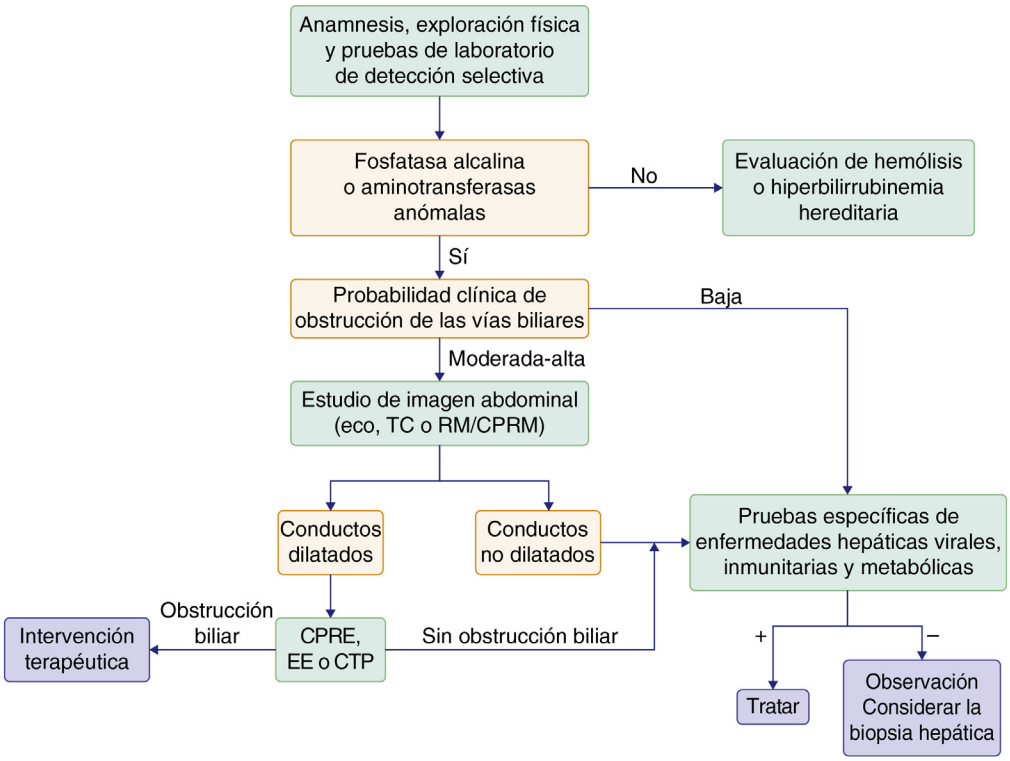

FIGURA 147-2. Algoritmo diagnóstico para la evaluación de la hiperbilirrubinemia y otras alteraciones de las pruebas hepáticas y de los signos y/o síntomas indicativos de hepatopatía. CPRE = colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CPRM = colangiopancreatografía por resonancia magnética; CTP = colangiografía transhepática percutánea; eco = ecografía; EE = ecografía endoscópica; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada. (Modificado de Lidofsky SD, Scharschmidt BF. Jaundice. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:227.)

también conocido como transportador en la colestasis intrahepática familiar 1 (FIC1), es una flipasa de fosfatidilserina que transporta la fosfatidilserina desde la capa externa (canalicular) a la interna (citoplásmica) de la membrana citoplásmica canalicular; el ABCB11, también conocido como bomba exportadora de sales biliares (BSEP) o hermana de la glucoproteína P (SPGP), transporta sales biliares del interior de los hepatocitos hacia la bilis a través de la membrana canalicular. La ABCB4 (proteína 3 asociada a multirresistencia farmacológica [MDR3]) es una flopasa de fosfatidilcolina (lecitina) que transporta la fosfatidilcolina desde la capa citoplásmica a la canalicular de la membrana canalicular.[12] Una función esencial de ATP8B1 y ABCB4 es mantener un estado fisicoquímico adecuado de la membrana canalicular, regulando el equilibrio entre los fosfolípidos constituyentes de la membrana. Tres variantes diferentes de enfermedad hepática colestásica pediátrica grave (colestasis intrahepáticas familiares progresivas de tipo 1, 2 y 3) se deben a mutaciones homocigotas graves de estos transportadores. Las enfermedades hepáticas colestásicas no progresivas, menos graves (colestasis intrahepáticas recurrentes benignas [BRIC] de tipos 1, 2 y 3) se deben a mutaciones menos graves de estos mismos genes.

La colestasis intrahepática familiar progresiva describe tres síndromes de colestasis de la lactancia y de hepatopatía terminal de la infancia con un fenotipo relacionado. Estos tres trastornos se heredan con un patrón autosómico recesivo. En los tipos 1 y 2, los niveles de γ-glutamiltranspeptidasa (GGT) están reducidos a pesar de la elevación de la fosfatasa alcalina; en cambio, en el tipo 3 se produce una elevación de la GGT y de la fosfatasa alcalina. A diferencia del defecto selectivo de transporte de la bilirrubina del síndrome de Dubin-Johnson, la hiperbilirrubinemia conjugada de estos síndromes se debe a un fallo generalizado en la secreción biliar. El tipo 1 es consecuencia de mutaciones del gen *FIC1,* que también es causa del BRIC de tipo 1. Los tipos 2 y 3 obedecen a mutaciones de los genes *ABCB11* y *ABCB4,* respectivamente. *ABCB11* codifica una bomba exportadora de sales biliares, y *ABCB4,* la proteína 3 de multirresistencia farmacológica (MDR3), una proteína responsable del transporte de fosfatidilcolina.

La colestasis intrahepática recurrente benigna es una enfermedad autosómica recesiva rara que se caracteriza por episodios recidivantes de malestar general, prurito e ictericia, de inicio en la infancia o en la vida adulta y con una duración variable de semanas a meses. Los intervalos entre los episodios pueden extenderse meses o años. Este trastorno benigno no progresa hacia hepatopatía crónica ni cirrosis y se produce una remisión completa entre un episodio y otro. El tratamiento de los episodios colestásicos es sintomático. El tipo 1 se debe a una mutación del gen de la *colestasis intrahepática familiar 1 (FIC1),* que muta de manera más grave en la FIC1 progresiva. Codifica la proteína translocasa ATP8B1, que transporta los aminofosfolípidos de la capa externa a la interna de diversas membranas celulares. Las variantes fenotípicamente similares de la colestasis intrahepática recurrente benigna de tipo 2 y 3 se deben a mutaciones de *ABCB11* y *ABCB4,* respectivamente.

Defectos de conjugación adquiridos

En la hepatitis avanzada o en la cirrosis (caps. 149 y 153) se produce una pequeña reducción de la capacidad de conjugación de la bilirrubina. No obstante, en este contexto, la conjugación queda más preservada que otros aspectos del metabolismo de la bilirrubina, como la excreción canalicular. Ciertas perturbaciones farmacológicas y metabólicas también determinan reducciones adquiridas de la conjugación de bilirrubina. La hiperbilirrubinemia no conjugada relacionada con la inhibición selectiva de *UGT1A1* se da con varios inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (p. ej., indinavir, atazanavir). Diversos fármacos (p. ej., pregnandiol y los antibióticos novobiocina, cloranfenicol y gentamicina) pueden ser causa de hiperbilirrubinemia no conjugada por inhibición de *UGT1A1.* En los casos en los que se da esta circunstancia, la hiperbilirrubinemia es mayor en pacientes con síndrome de Gilbert subyacente.

Ictericia en el embarazo

La ictericia del embarazo (cap. 239) abarca cualquier hepatopatía sucedida durante la gestación. Las alteraciones propias de la gestación consisten en una elevación, generalmente discreta y autolimitada, de las aminotransferasas y de la bilirrubina durante el primer trimestre, de ordinario entre pacientes con hiperémesis gravídica. La colestasis intrahepática del embarazo, que se produce durante los trimestres segundo y tercero, se asocia a muerte intrauterina y remite de forma espontánea tras el parto. Las mutaciones de los genes que codifican los transportadores biliares, en particular *ABCB4,* están descritas en algunos de estos casos, no en todos. El hígado graso agudo del síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetas bajas) se asocia a preeclampsia en el tercer trimestre (caps. 172 y 239). El hígado graso agudo puede simular una insuficiencia hepática fulminante, y para que la madre se recupere es imprescindible adelantar el parto.

Ictericia postoperatoria

Este síndrome multifactorial puede ser causado por un aumento en la producción de bilirrubina (p. ej., por lisis de eritrocitos transfundidos o reabsorción de hematomas), por disminución del aclaramiento hepático (p. ej., por bacteriemia, endotoxemia, nutrición parenteral o hipoxia perioperatoria) o por ambos. La hiperbilirrubinemia, que es el rasgo bioquímico más significativo, va acompañada a menudo de un aumento de varias veces el valor normal de la fosfatasa alcalina, la GGT o ambas. Como máximo, las aminotransferasas presentan elevaciones de escasa magnitud, y la función sintética suele ser normal. El diagnóstico diferencial incluye la obstrucción biliar (cap. 155) o la lesión hepatocelular relacionada con el shock, la lesión por anestesia (cap. 150) o la hepatitis viral (cap. 148). La ictericia postoperatoria por sí misma no constituye una amenaza para el paciente y suele remitir en paralelo a su mejoría general.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico preciso y la distinción entre patologías agudas y crónicas dependen muchas veces de la adecuada selección e interpretación de las pruebas de laboratorio y los estudios de imagen pertinentes. Las pruebas empleadas en la evaluación inicial de la enfermedad hepática se encuadran en dos áreas: 1) pruebas indicativas de lesión, como las de liberación de enzimas intracelulares, y 2) pruebas que miden, o al menos reflejan, el estado funcional real. Las pruebas orientadas a la detección de una lesión por lo general no valoran la funcionalidad del hígado, por lo que no deben ser denominadas pruebas de función hepática. Las pruebas hepáticas deben seleccionarse con atención y han de ser interpretadas dentro de un contexto clínico global. En algunas situaciones específicas, las determinaciones seriadas resultan útiles para la evaluación del curso de la enfermedad y los efectos del tratamiento.

Pruebas de enzimas séricas

Los niveles de enzimas hepáticas hallados en plasma ofrecen una medición del ciclo metabólico o la lesión del hepatocito. Las enzimas liberadas durante el metabolismo normal del hepatocito se consideran la base principal de los niveles circulantes normales. La lesión y la muerte celulares activan las fosfolipasas, que crean agujeros en la membrana citoplásmica incrementando la liberación del contenido intracelular.

Aminotransferasas

Las aminotransferasas (antes llamadas transaminasas) catalizan la transferencia del grupo α-amino del aspartato (aspartato aminotransferasa [AST]) o la alanina (alanina aminotransferasa [ALT]) al grupo α-ceto del α-cetoglutarato, con fosfato de piridoxal (vitamina B_6) como cofactor. Los métodos de laboratorio que valoran la actividad aminotransferasa requieren suplementos con vitamina B_6 para evitar la actividad falsamente disminuida en los pacientes con déficit de esta vitamina.

Los niveles séricos normales, que se establecen localmente a partir de muestras obtenidas de poblaciones sanas, varían mucho entre las distintas poblaciones, pero suelen establecerse en 40 UI/l o menos (v. apéndice). Los valores pueden superar las 1.000 UI/l en caso de lesión aguda del hepatocito, como en el caso de infección viral (cap. 148) o exposición a toxinas (cap. 150). La ALT es una enzima puramente citosólica. Distintas formas de AST están presentes en el citosol y la mitocondria, y AST se localiza también en la membrana citoplásmica. La expresión de la isoforma mitocondrial y su exportación fisiológica desde el hepatocito son reguladas al alza por etanol. Los niveles circulantes de AST y/o ALT están elevados en la mayor parte de las enfermedades hepáticas, y el grado de actividad de aminotransferasas observado en plasma refleja de modo aproximado la actividad del proceso de la enfermedad en curso. Hay, no obstante, algunas excepciones importantes. Son raras las concentraciones de aminotransferasas que superen las 200-300 UI/l, incluso en los casos más graves de hepatitis alcohólica (cap. 152). En la esteatosis hepática no alcohólica pueden observarse valores normales de ALT en un número considerable de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica activa, fibrosis o incluso cirrosis. En cambio, una concentración de aminotransferasas de 1.000 UI/l o más está presente a menudo en la hepatitis viral aguda, incluso en sus formas leves (cap. 148), o bien se registra poco después de una obstrucción biliar aguda, como en el caso, por ejemplo, de la expulsión de un cálculo biliar (cap. 155). A la inversa, los niveles de aminotransferasas pueden disminuir en el curso de una necrosis hepática masiva, dado que, en este caso, la extensión de la lesión hepática es tal que apenas se mantiene una pequeña actividad enzimática (cap. 154). En raras ocasiones, los autoanticuerpos frente a la AST producen complejos enzima-autoanticuerpos, denominados macroenzimas, que experimentan un aclaramiento retrasado de la circulación.

Los niveles de aminotransferasas resultan útiles de varias formas. En primer lugar, ofrecen una valoración selectiva relativamente específica de la enfermedad hepatobiliar. Aunque los niveles de AST pueden estar elevados en enfermedades de otros órganos (sobre todo de los músculos miocárdico y esquelético), los valores iguales o superiores a 10 veces el límite superior del intervalo normal son casi siempre indicativos de patología hepatobiliar. Además, en un contexto clínico global, el origen del aumento de la actividad de las aminotransferasas suele resultar obvio. Sus niveles también se emplean para monitorizar la actividad de la enfermedad hepática parenquimatosa aguda o crónica, así como su respuesta al tratamiento. Sin embargo, en ciertos pacientes, los niveles pueden guardar una mala correlación con la gravedad de la enfermedad, evaluada mediante biopsia, particularmente en el caso de la hepatitis C crónica (cap. 149) y el hígado graso no alcohólico (cap. 152).[13] Con frecuencia, los niveles de aminotransferasas también son normales en casos de cirrosis avanzada (cap. 153), en la que tienen un valor pronóstico limitado. Por último, en ocasiones proporcionan indicios diagnósticos. Así, los niveles de AST equivalentes a 15 veces o más los valores normales no son frecuentes en la obstrucción crónica del conducto biliar a no ser que exista una colangitis concomitante, en tanto que los niveles de AST que superen seis veces o más el límite máximo de la normalidad son inusuales en casos de enfermedad hepática alcohólica, en ausencia de otras causas. En la mayoría de las enfermedades del hígado, la relación entre AST y ALT es de 1 o menos. Sin embargo, dicha relación es superior a 2 o más en el hígado graso alcohólico y la hepatitis alcohólica (cap. 152), lo que refleja el aumento de la síntesis y la secreción de AST mitocondrial en el plasma, y la pérdida selectiva de actividad de ALT, causada a su vez por la deficiencia de piridoxina, habitual en el alcoholismo. Una relación AST/ALT elevada también se da en la hepatitis fulminante relacionada con enfermedad de Wilson (caps. 146 y 211).

Fosfatasa alcalina

Las fosfatasas alcalinas son enzimas de amplia distribución (p. ej., en hígado, conductos biliares, intestino, huesos, riñones, placenta y leucocitos), que catalizan la liberación de ortofosfato a partir de sustratos éster con pH alcalino. El nivel de actividad sérica normal en adultos depende en buena medida del método de medición, la edad y el sexo. Dos métodos actualizados actualmente presentan límites normales superiores de 85 y 110 UI/ml (v. apéndice). Valores superiores son normales en niños y durante el embarazo. Los resultados deben compararse siempre con el intervalo de referencia de valores normales. En el hueso, la fosfatasa alcalina participa en el depósito de hidroxiapatita en el osteoide. En otras localizaciones, incluido el hígado, la actividad de la fosfatasa alcalina puede facilitar el movimiento de las moléculas a través de las membranas celulares. La actividad sérica de la fosfatasa alcalina suele reflejar principalmente las isoenzimas hepáticas y óseas, aunque la forma intestinal puede ser responsable de entre el 20 y el 60% del total después de ingerir una comida grasa. En la última fase del embarazo se registra una sustancial contribución placentaria al nivel de fosfatasa alcalina. La isoenzima Regan, una variante que parece idéntica a la forma placentaria, se asocia con hepatocarcinomas (cap. 196), cáncer de pulmón (cap. 191) y otros tumores.

Las elevaciones de la fosfatasa alcalina sérica en la enfermedad hepatobiliar colestásica son el resultado de dos mecanismos diferentes: el incremento de la síntesis y secreción de la enzima y la solubilización, a partir de la superficie apical canalicular de los hepatocitos y de la superficie luminal de las células epiteliales biliares, debida al aumento de las concentraciones de ácidos biliares que se produce en la colestasis. La actividad de la fosfatasa alcalina sérica puede también verse intensificada en los trastornos óseos (p. ej., en la enfermedad de Paget [cap. 247], la osteomalacia [cap. 244] o las metástasis óseas [cap. 202]) o durante el desarrollo óseo acelerado de los niños, las fases finales del embarazo o la insuficiencia renal avanzada (cap. 130) y, de forma ocasional, en presencia de neoplasias malignas que no afecten a los huesos o el hígado. El origen de la elevación es a menudo evidente, aunque, cuando no es así, métodos tales como la estabilidad térmica o la separación electroforética permiten diferenciar la fosfatasa alcalina hepatobiliar de sus otras formas. Una alternativa más simple es la medición de los niveles séricos de GGT o 5'-nucleotidasa (5'-NT), que tienden a equipararse a los niveles de fosfatasa alcalina en la enfermedad hepatobiliar, pero que no suelen estar aumentados en la enfermedad ósea. Con una semivida sérica de aproximadamente 1 semana, los niveles séricos de fosfatasa alcalina pueden permanecer elevados durante días o semanas después de la remisión de una obstrucción biliar. Este retraso resulta especialmente engañoso cuando va acompañado de hiperbilirrubinemia prolongada de reacción directa, como consecuencia del retardo en el aclaramiento de la bilirrubina δ.

En muchos trastornos del parénquima hepático, entre los que se cuentan la hepatitis y la cirrosis, se producen ligeros aumentos de la actividad de la fosfatasa alcalina (< 3 veces los valores normales). En ausencia de enfermedad ósea, incrementos de mayor alcance (3-10 veces los valores normales) suelen ser indicativos de obstrucción del flujo biliar. Aunque los niveles más elevados son reflejo en general de obstrucción del conducto biliar común, también pueden observarse elevaciones por la obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos por enfermedades infiltrantes debidas a trastornos granulomatosos (sarcoidosis [cap. 95], infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* [cap. 325], *Mycobacterium tuberculosis* [cap. 324]), neoplasias malignas (linfoma, colangiocarcinoma o tumores metastásicos) o amiloidosis (cap. 188).

Otras enzimas hepáticas

La 5'-NT es una enzima de la membrana plasmática que separa el ortofosfato de la posición 5' en la molécula de pentosa o la de fosfato de adenosina o inosina. La leucina aminopeptidasa (LAP) es una peptidasa celular ubicua. Los niveles séricos de ambas enzimas suelen estar aumentados en la colestasis. En consecuencia, su principal utilidad es la de confirmar si un nivel elevado de fosfatasa alcalina es de origen hepatobiliar. Las dos pueden estar elevadas en las últimas fases del embarazo normal.

La GGT está presente en numerosos tejidos. Su actividad sérica aumenta en la enfermedad hepatobiliar, aunque también después de sufrir un infarto de miocardio, en las enfermedades neuromusculares, pancreáticas (incluso en ausencia de obstrucción biliar) o pulmonares, en la diabetes y durante la ingestión de etanol y otros inductores de enzimas microsómicas. No obstante, debido a que los niveles séricos de GGT suelen ser normales en la enfermedad ósea, la enzima puede ser útil para confirmar el origen hepático de la elevación de la fosfatasa alcalina. Se han propuesto mediciones de GGT como pruebas de valoración sensibles para la enfermedad biliar y como medio de control de la abstinencia en el consumo de alcohol. Dada su baja especificidad, muchas personas que presentan resultados positivos en esta prueba no presentan hepatopatía identificable en estudios posteriores. La GGT no parece tener ventajas evidentes sobre la LAP o la 5'-NT en lo que respecta a la identificación del origen de la elevación de la fosfatasa alcalina, excepto en caso de embarazo. En determinados trastornos poco frecuentes, los niveles séricos de GGT pueden ser normales aunque los de fosfatasa alcalina hepatobiliar estén elevados. Entre dichos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

trastornos se cuentan la colestasis intrahepática recurrente benigna y las colestasis intrahepáticas familiares progresivas de tipos 1 y 2 (v. anteriormente y cap. 155).

Los niveles de lactato deshidrogenasa a menudo están elevados en la isquemia hepática y en otros trastornos que determinan una necrosis hepática; por lo demás, esta es una enzima demasiado ubicua en otros tejidos corporales como para revestir utilidad diagnóstica.

Pruebas basadas en el aclaramiento de metabolitos y fármacos

Una función destacada del hígado es la eliminación de diferentes metabolitos y toxinas de la sangre (cap. 150). En la enfermedad hepática, el aclaramiento de dichas moléculas puede verse deteriorado por pérdida de células del parénquima, disminución de la secreción de bilis, obstrucción biliar, reducción de la captación o el metabolismo celulares, o flujo sanguíneo hepático disminuido o heterogéneo. Cuando un metabolito es producido a una velocidad más o menos constante (p. ej., bilirrubina), su nivel sérico puede ser un indicador sensible de la función hepática. La tasa de eliminación del plasma de determinados fármacos y colorantes es interpretada en ocasiones de manera similar. Sin embargo, las tasas de eliminación plasmática de la sulfobromoftaleína (BSP) y del verde de indocianina, empleados en otros tiempos como prueba de función hepática, han quedado prácticamente obsoletas.

Bilirrubina

El diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia (v. anteriormente) incluye la enfermedad hepática generalizada, los trastornos hereditarios del metabolismo de la bilirrubina (p. ej., síndromes de Gilbert, de Crigler-Najjar, de Dubin-Johnson y de Rotor) y las alteraciones no hepáticas (p. ej., hemólisis). Los niveles más elevados de bilirrubina se correlacionan con un peor pronóstico en la mayoría de las hepatopatías crónicas.

Amoníaco

El amoníaco, un subproducto del metabolismo de los aminoácidos, es eliminado de la sangre por el hígado y convertido en urea a través del ciclo de Krebs-Henseleit, para ser excretado a continuación por los riñones (cap. 115). En un marco de derivación portosistémica, de disfunción hepática grave (p. ej., de insuficiencia hepática fulminante), los niveles de amoníaco aumentan. Las mediciones de amoníaco en sangre se utilizan en ocasiones para confirmar el diagnóstico de encefalopatía hepática y para monitorizar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, los niveles séricos de amoníaco no se correlacionan bien con la gravedad de la encefalopatía hepática (cap. 153). La correlación puede ser algo mayor si la medición se realiza rápidamente sobre una muestra de sangre arterial congelada. Los niveles elevados también se registran cuando la producción de amonio es incrementada por acción de la flora intestinal (p. ej., tras una comida de alto contenido proteico o por una hemorragia gastrointestinal), por el riñón (como respuesta a alcalosis metabólica o hipopotasemia) o en ciertos trastornos genéticos poco frecuentes que afectan a la vía de la síntesis de urea (cap. 205).

Aclaramiento de fármacos

La tasa de aclaramiento de la circulación de compuestos como lidocaína o aminopirina puede medirse mediante procedimientos químicos o con trazadores radiomarcados. Aunque estas pruebas pueden cuantificar la función hepática, no son frecuentes en la práctica clínica.

Pruebas que reflejan la función de síntesis hepática

Pruebas de coagulación

Véanse también los capítulos 38 y 171.

Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina (TP) refleja las concentraciones plasmáticas de factores de las vías extrínseca y común, es decir, de los factores VII, X y V, y de la protrombina y el fibrinógeno. En la mayoría de los casos, un TP prolongado es debido a carencia de vitamina K, enfermedad hepática o ambas. La vitamina K, liposoluble, se halla en numerosos alimentos y es también sintetizada por las bacterias intestinales (cap. 174). La carencia de esta vitamina puede ser consecuencia de ingesta insuficiente en la dieta o de estados de malabsorción, incluida la malabsorción causada por la colestasis, y también se da en casos de supresión antibiótica de la flora intestinal, sobre todo en pacientes que reciben una reposición inadecuada de vitamina K.

De forma característica, las semividas de los factores de coagulación son inferiores a 1 día. El factor VII, que presenta la semivida más corta, suele ser el que primero y de forma más significativa ve reducido su nivel durante períodos de síntesis hepática defectuosa. Dado que el TP depende del nivel de factor VII, responde rápidamente cuando se producen cambios en la función sintética hepática. Por tanto, es útil para la monitorización de la evolución de las hepatopatías agudas, ya que una prolongación significativa o creciente del TP puede indicar un mal pronóstico (cap. 148). Cuando un TP anómalo se debe solamente a carencia de vitamina K, suele normalizarse en un plazo de entre 24 y 48 h después de la correspondiente repleción parenteral. Sin embargo, cuando la disminución de la síntesis de factores de coagulación es reflejo de una disfunción del hepatocito, la respuesta a la vitamina K puede ser escasa o nula.

Aunque la prolongación del TP con la hepatopatía suele aceptarse como un indicio de un defecto en la síntesis de los factores de la coagulación, la síntesis de proteínas procoagulantes y anticoagulantes se altera en las enfermedades hepáticas.[14] Las consecuencias fisiológicas de este reequilibrio de la coagulación pueden preservar la respuesta coagulante. La prolongación del TP obedece también en ocasiones a coagulación intravascular diseminada (cap. 175), que siempre ha de ser tenida en cuenta en un contexto de insuficiencia hepática aguda o de hepatopatía crónica terminal.

Tiempo de tromboplastina parcial

Esta prueba refleja el estado de los factores de las vías intrínseca y común, es decir, todos los factores de coagulación clásicos excepto el VII, y en consecuencia es complementaria del TP. Resulta de especial utilidad en la detección de anticoagulantes circulantes (cap. 175), aunque, no obstante, no añade información significativa a la evaluación de la función de síntesis hepática.

Albúmina

La albúmina se produce solamente en el hígado. Su concentración plasmática es reflejo del equilibrio entre su tasa de síntesis (100-200 mg/kg/día) y su semivida plasmática de unos 21 días. La tasa de síntesis se ve afectada por el estado nutricional del paciente, los niveles de hormonas tiroideas y glucocorticoides, la presión osmótica coloidal del plasma, la exposición a hepatotoxinas (p. ej., alcohol) y la presencia de trastornos sistémicos o enfermedad hepática. Numerosas afecciones incrementan las pérdidas de albúmina y reducen su vida media plasmática. Se cuentan entre ellas el síndrome nefrótico (cap. 121), la enteropatía con pérdida de proteínas (cap. 140), las quemaduras graves (cap. 111), la dermatitis exfoliativa y la hemorragia gastrointestinal grave (cap. 135). En la cirrosis con ascitis (caps. 153 y 154), la hipoalbuminemia es indicativa de reducción de la síntesis o redistribución en el líquido ascítico. Así pues, una disminución de la concentración de albúmina sérica puede considerarse con seguridad como indicio de disfunción de la síntesis hepática solo en los casos en los que estos otros factores no están presentes.

Pruebas hematológicas para enfermedad hepática

En hepatopatías agudas de moderadas a graves pueden observarse grados variables de citopenia en las tres líneas celulares. El hallazgo más frecuente es la trombocitopenia debida a hiperesplenismo, que puede ser un marcador indirecto de hipertensión portal. La anemia puede deberse a hemólisis leve o depresión medular. La supresión de la médula ósea puede ser producida por etanol o fármacos, mientras que la anemia aplásica es en ocasiones una complicación de la hepatitis viral aguda (caps. 148 y 165). El síndrome de Zieve (anemia hemolítica con hipertrigliceridemia) es una complicación poco habitual pero bien caracterizada de la hepatopatía alcohólica grave (caps. 152 y 153). También puede existir leucopenia leve, a menudo con linfocitos atípicos. La hepatopatía crónica, en especial cuando es colestásica, va acompañada a veces de células en diana en el frotis de sangre periférica. Estas células en diana son eritrocitos con una membrana celular expandida, que es reflejo de anomalías en los lípidos séricos. Las células en espuela (acantocitos), observadas sobre todo en la cirrosis alcohólica avanzada, reflejan un incremento aún mayor del colesterol de membrana.

Pruebas para enfermedades hepáticas específicas

Los pacientes con hallazgos relacionados con enfermedades hepáticas parenquimatosas, agudas o crónicas presentan una probabilidad aumentada de quedar incluidos dentro de una de las tres categorías siguientes: hepatitis viral o tóxica, incluyendo hepatopatía grasa alcohólica; enfermedad hepática autoinmunitaria; o trastorno metabólico hereditario o adquirido (cap. 146). Se dispone de pruebas específicas de antígenos virales, ácidos nucleicos y anticuerpos para los virus convencionales de la hepatitis como A, B, C, D (delta) y E, cuyas formas crónicas se observan cada vez más en los pacientes inmunodeprimidos (caps. 148 y 149), así como para los virus de Epstein-Barr (cap. 377), citomegalovirus (cap. 376) y herpesvirus (caps. 374 y 375), que son causas confirmadas, aunque poco usuales, de hepatopatía. Entre las principales enfermedades autoinmunitarias del hígado se cuentan la cirrosis biliar primaria (cap. 155), la hepatitis autoinmunitaria (cap. 149), la colangitis esclerosante primaria (cap. 155) y diversos síndromes de solapamiento. El punto de partida para el establecimiento de un diagnóstico dentro de esta categoría es la búsqueda de autoanticuerpos específicos en suero, incluyendo los anticuerpos contra los epítopos del complejo piruvato deshidrogenasa, que son prácticamente diagnósticos de cirrosis biliar primaria (cap. 155) y la de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimicrosomas de hígado y riñón, que sugieren uno de los subtipos de hepatitis autoinmunitaria (cap. 149). Los trastornos metabólicos hereditarios de mayor prevalencia que afectan al hígado son la hemocromatosis, la deficiencia de α_1-antitripsina y la enfermedad de Wilson (cap. 211). La esteatosis hepática no alcohólica es la enfermedad hepática metabólica adquirida más frecuente. Este trastorno no se asocia a ningún marcador serológico conocido, pero puede haber elevaciones inespecíficas de los anticuerpos antinucleares (cap. 152).

booksmedicos.org

Biopsia hepática

La biopsia hepática puede resultar de gran ayuda para el diagnóstico de enfermedades parenquimatosas difusas o localizadas, incluidas hepatitis crónica, cirrosis y neoplasia maligna primaria o metastásica del hígado. El valor de la biopsia de hígado en la hepatitis aguda o en la ictericia colestásica aguda es fundamentalmente pronóstico, ya que los cambios histológicos en este ámbito a menudo son inespecíficos. Sin embargo, la hepatitis tóxica (cap. 150), relacionada con determinados fármacos, presenta en ocasiones rasgos diagnósticos. La biopsia hepática para valoración de enfermedad difusa puede realizarse por vía percutánea, tras localización del hígado en el examen físico o mediante visualización ecográfica. Cuando han de tomarse muestras de lesiones específicas, como tumores, la biopsia puede ser guiada con ecografía o estudio radiológico, o bien efectuarse bajo visualización directa durante la laparoscopia. Entre las contraindicaciones, relativas o absolutas se cuentan coagulopatía, obstrucción biliar de grado elevado, sepsis biliar, ascitis y enfermedad pleural derecha. Aunque la biopsia hepática continúa siendo la referencia estándar para la valoración de la histología hepática en enfermedades difusas (cap. 146), la invasividad de la técnica y la posibilidad de errores en la toma de muestras han hecho que aumente el interés por las mediciones no invasivas de la fibrosis hepática. Estas pruebas no invasivas se desdoblan en dos categorías. La primera se basa en la resonancia magnética o en la ecografía y mide la rigidez hepática como criterio sucedáneo de la fibrosis. La segunda comprende paneles de biomarcadores accesibles mediante análisis de la sangre para predecir la gravedad de la necroinflamación y de la fibrosis. Estos paneles suelen incluir elementos estándar de laboratorio destinados a la valoración de la lesión hepática (GGT, bilirrubina total) y otros marcadores séricos (p. ej., haptoglobina, ácido hialurónico y apolipoproteína A1). Sin embargo, la capacidad de ciertos marcadores no invasivos actuales para evaluar de manera fiable el grado de fibrosis hepática dentro del espectro histológico de interés clínico, sobre todo en un caso concreto, todavía no se ha establecido.[15]

TABLA 147-3 ICTERICIA OBSTRUCTIVA FRENTE A ENFERMEDAD HEPÁTICA COLESTÁSICA

CARACTERÍSTICA	INDICATIVO DE ICTERICIA OBSTRUCTIVA	INDICATIVO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA PARENQUIMATOSA
Anamnesis	Dolor abdominal Fiebre, escalofríos Cirugía biliar previa Heces acólicas	Anorexia, malestar, mialgias, indicadoras de pródromo viral Exposición conocida de infección Inyección de drogas o uso intranasal de cocaína Exposición a hepatotoxinas conocidas Antecedentes familiares de ictericia
Exploración física	Fiebre alta Sensibilidad abdominal Masa abdominal palpable Cicatriz abdominal	Ascitis Otros signos de hepatopatía (p. ej., venas abdominales prominentes, ginecomastia, angiomas en araña, asterixis, encefalopatía, anillos de Kayser-Fleischer)
Estudios de laboratorio	Elevación predominante de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina séricas Tiempo de protrombina normal o que se normaliza con administración de vitamina K Elevación de la amilasa sérica	Elevación predominante de aminotransferasas séricas Tiempo de protrombina prolongado que no se corrige con administración de vitamina K Pruebas sanguíneas indicativas de enfermedad hepática específica

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ICTERICIA O ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

Anamnesis, exploración física y pruebas de laboratorio iniciales

Los pacientes con enfermedad hepática pueden presentar ictericia u otros signos o síntomas, aunque en ocasiones la patología se detecta en pacientes asintomáticos en los que se observan resultados anómalos de las pruebas hepáticas realizadas durante evaluaciones de rutina. Con independencia de la modalidad con la que el paciente acceda a la atención médica, la aproximación diagnóstica (v. fig. 147-2) se inicia con la obtención de una detallada historia y un minucioso examen físico (cap. 146), así como con la realización de estudios de laboratorio de detección selectiva (con hemograma completo, medida de la concentración de bilirrubina en plasma y determinaciones de los niveles de AST, ALT y fosfatasa alcalina, y del TP), con el fin de formular un primer diagnóstico diferencial.[16] El principal objetivo de la evaluación inicial se centra en distinguir de forma expeditiva una hepatopatía de una obstrucción biliar extrahepática, en parte debido al hecho de que esta puede requerir una rápida intervención quirúrgica. Una selección adecuada de pruebas de laboratorio de segundo nivel y de pruebas de imagen da lugar a un diagnóstico definitivo en la mayor parte de los pacientes. La cuidadosa selección de las pruebas, en especial en lo que respecta a las de imagen, optimiza la probabilidad de establecer un diagnóstico correcto y protege al paciente de molestias, riesgos y gastos innecesarios.

Si el paciente se encuentra asintomático y las pruebas hepáticas son normales excepto en lo que se refiere a la bilirrubina, debe considerarse la posibilidad de hemólisis o de un trastorno aislado del metabolismo de la bilirrubina. Si los signos, síntomas y resultados de las pruebas de laboratorio son indicativos de enfermedad hepatobiliar, ciertos patrones de hallazgos ayudan a distinguir la hepatopatía intrínseca de la obstrucción biliar (tabla 147-3). El dolor en el cuadrante superior derecho acompañado de aumento predominante de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica sugiere una posible obstrucción biliar (cap. 155), como también lo hacen los antecedentes de cirugía biliar previa, las cicatrices en el cuadrante superior derecho o la presencia de una masa abdominal. La fiebre y los escalofríos, indicios de colangitis, refuerzan esta conclusión. La incidencia de los cálculos biliares y las neoplasias malignas aumenta con la edad, aunque factores de riesgo tales como la obesidad o la pérdida de peso reciente e importante inducida por dieta aumentan el riesgo de litiasis biliar. Otros factores de riesgo (p. ej., exposición a hepatitis, transfusiones, consumo de drogas por vía intravenosa, consumo del alcohol, determinados medicamentos o antecedentes familiares de enfermedades genéticas) y una elevación predominante de las aminotransferasas séricas favorecen el diagnóstico de enfermedad hepática parenquimatosa. Los signos físicos de cirrosis (p. ej., angiomas en araña, ginecomastia, ascitis o esplenomegalia) apuntan hacia un diagnóstico de enfermedad parenquimatosa crónica.

A pesar de que estos patrones son en general válidos, son muchas las excepciones a ellos que pueden presentarse. En particular, los trastornos parenquimatosos con colestasis importante pueden asemejarse a una obstrucción biliar. Tanto la fosfatasa alcalina como la GGT suelen estar elevadas en pacientes con colestasis. La combinación de fosfatasa alcalina elevada y GGT normal indica que la primera procede del hueso. A la inversa, una elevación aislada de la GGT puede darse como consecuencia del consumo de determinados fármacos (p. ej., difenilhidantoína) o de alcohol, aun en ausencia de enfermedad hepática. Dada la amenaza para la vida del paciente que supone una infección en el ámbito de una obstrucción del tracto biliar no tratada, esta posibilidad ha de ser tenida en cuenta y descartada si no se ha establecido un diagnóstico alternativo definitivo.

Estudios de imagen

Si se sospecha obstrucción extrahepática, es posible determinar su localización y su naturaleza en casi todos los pacientes (v. fig. 147-2). Un planteamiento inicial razonable es el basado en la realización de un estudio no invasivo (cap. 133), con ecografía o colangiopancreatografía por RM (CPRM), para determinar si está dilatado el sistema biliar intrahepático o extrahepático, o ambos, lo que implica la presencia de una obstrucción mecánica. Por su menor costo, la ausencia de exposición a radiaciones, la portabilidad y la comodidad de su uso, la ecografía suele considerarse la técnica de elección, sobre todo si se sospechan cálculos. La CPRM ofrece una resolución más precisa, incluso de la estenosis de los conductos intrahepáticos característica de la colangitis esclerosante primaria. No obstante, todas estas técnicas pueden fracasar en la detección de conductos dilatados, sobre todo en pacientes con cirrosis. Por otro lado, un nivel escaso de dilatación ductal es común en pacientes con colecistectomía previa, sin que ello implique la presencia de una obstrucción. Si se observan conductos dilatados, el árbol biliar debe ser examinado mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o colangiografía transhepática percutánea (CTP) (cap. 134). La CPRE consiste en colocar un endoscopio en el duodeno, insertar un catéter a través de la ampolla de Vater e inyectar un medio de contraste en el colédoco distal o el conducto pancreático o en ambos. La CTP se basa, en cambio, en el paso percutáneo de una aguja a través del parénquima hepático hasta un conducto biliar periférico, seguido de inyección de un medio de contraste en el árbol biliar a través de dicho conducto. La elección de la técnica más adecuada debe basarse en la localización sospechada de la obstrucción (proximal o distal); en la presencia de coagulopatía o los antecedentes de cirugía gastroduodenal previa, que pueden descartar la CTP o la CPRE, respectivamente; en la probable necesidad de abordajes terapéuticos (p. ej., implantación de una endoprótesis o esfinterectomía endoscópica), y en la pericia del personal disponible. La ecografía endoscópica (EE) es una técnica complementaria que permite proceder a un análisis ecográfico interno del páncreas, los conductos biliares extrahepáticos y los ganglios linfáticos y vasos sanguíneos regionales. La EE combinada con aspiración con aguja fina permite obtener muestras de alteraciones en áreas tales como los conductos biliares y el páncreas, en los que la consecución de muestras por medios percutáneos es generalmente complicada.

Selección de pruebas de imagen

La ecografía hepática es la prueba de detección selectiva ideal para evaluar la arquitectura hepática y valorar la modularidad de la superficie del hígado y las lesiones parenquimatosas de tipo masa, así como para descartar la obstrucción biliar. La ecografía es relativamente barata en comparación con otras pruebas de imagen, está

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

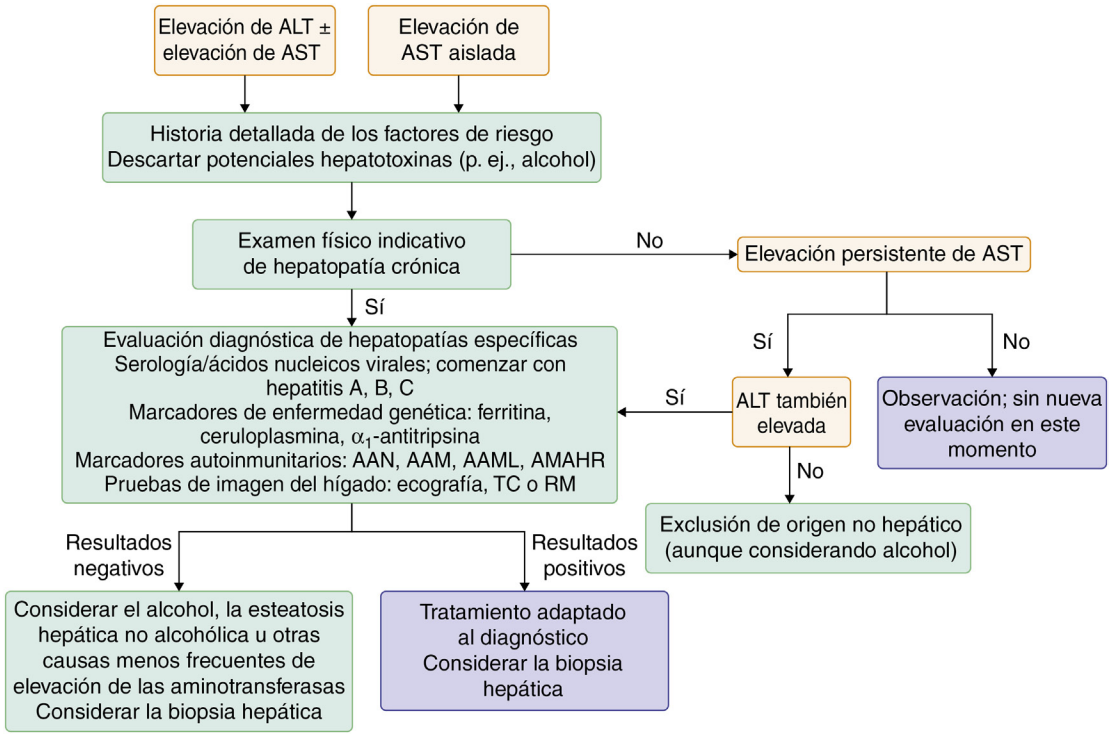

FIGURA 147-3. Método para la evaluación de los niveles séricos elevados aislados de alanina aminotransferasa (ALT), de aspartato aminotransferasa (AST) o de ambos en pacientes asintomáticos. AAM = anticuerpos antimitocondriales; AAML = anticuerpos antimúsculo liso; AAN = anticuerpos antinucleares; AMAHR = anticuerpos antimicrosomas de hígado y riñón; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada.

disponible fácilmente y evita la radiación ionizante. La identificación de masas en el estudio ecográfico motiva con frecuencia la realización de estudios de imagen transversales con TC o resonancia magnética. Si en las pruebas de imagen se observan signos de obstrucción biliar o si a pesar de los hallazgos en las pruebas de imagen se sigue considerando su existencia, la colangiografía directa mediante CPRE o CTP, que ofrece posibilidades tanto terapéuticas como diagnósticas, puede ser una opción apropiada. Si la obstrucción se considera posible pero no muy probable, se debe realizar una prueba de imagen no invasiva, como la CPRM. Las instalaciones radiológicas pueden presentar diferentes niveles de capacidad y su personal puede servir de ayuda a la hora de seleccionar el mejor método para cada paciente.

Un paciente aparentemente sano con una única anomalía aislada en los niveles de aminotransferasas o fosfatasa alcalina requiere una cuidadosa evaluación, destinada a identificar cualquier enfermedad subyacente, evitando al mismo tiempo la realización de pruebas innecesarias. Con frecuencia, a pesar de proceder a una evaluación exhaustiva, no se encuentran patologías significativas. Entre las causas de las alteraciones de las pruebas enzimáticas se cuentan el consumo de alcohol, la hepatitis C crónica, la enfermedad hepática no alcohólica por depósito de grasa, la enfermedad ósea y la lesión muscular.

Elevación asintomática de aminotransferasas

Los datos epidemiológicos indican que hasta el 25% de los adultos estadounidenses asintomáticos presentan una alteración leve o moderada de los niveles de aminotransferasas. El descubrimiento accidental de tales anomalías es la forma actualmente más habitual de detección de enfermedades hepáticas. Aunque hasta un tercio de estos pacientes no presentan elevaciones en pruebas posteriores, en muchos otros se confirma la presencia de esteatohepatitis (cap. 152) o hepatitis C crónica (cap. 149). Las evaluaciones subsiguientes solo están indicadas en pacientes en los que las anomalías persisten (fig. 147-3). La valoración selectiva inicial debe incluir la consecución de una historia detallada de exposición a hepatotoxinas (alcohol, fármacos con o sin receta, productos de herbolario, agentes químicos o exposición ocupacional). Si el resultado anómalo corresponde a una prueba de AST, su origen hepático debe ser confirmado mediante determinación de la ALT. Si el nivel de ALT es normal, es probable que el origen sea muscular o la elevación pueda reflejar la presencia de una macroenzima. Si la concentración de ALT es anormal, el paciente ha de someterse a evaluación serológica para detectar una posible hepatitis B, C y (al menos, entre los pacientes inmunodeprimidos) E, así como marcadores de la enfermedad hepática autoinmunitaria y marcadores serológicos de enfermedades metabólicas hereditarias (cap. 146). Las alteraciones de la AST causadas por esteatosis inducida por alcohol pueden normalizarse tras algunas semanas de abstinencia. Si los resultados anómalos persisten durante entre 6 y 12 meses sin causa aparente, es conveniente obtener una biopsia.

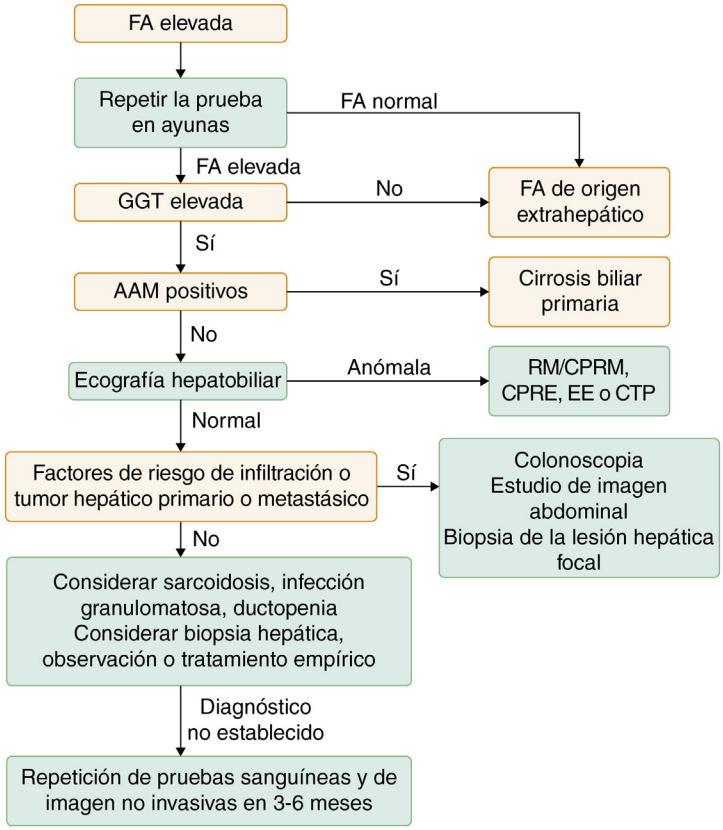

FIGURA 147-4. Método para la evaluación del paciente asintomático con niveles séricos elevados aislados de fosfatasa alcalina (FA). En casos con un alto índice de sospecha de enfermedad de las vías biliares (p. ej., colangitis esclerosante), puede estar indicada incluso aunque el estudio ecográfico sea normal. AAM = anticuerpos antimitocondriales; CPRE = colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CPRM = colangiopancreatografía por resonancia magnética; CTP = colangiografía transhepática percutánea; EE = ecografía endoscópica; GGT = γ-glutamiltranspeptidasa; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada.

booksmedicos.org

Elevación asintomática de la fosfatasa alcalina

En muchos pacientes, la elevación aislada del nivel de fosfatasa alcalina no se relaciona con causas hepáticas; así sucede en casos de embarazo o enfermedad ósea. El origen de la elevación de la fosfatasa alcalina debe confirmarse con una muestra en ayunas, ya que la fosfatasa alcalina intestinal puede estar elevada después de una comida (fig. 147-4). Es altamente probable un origen hepático si la GGT muestra también un valor anómalo. Los estudios serológicos deberían incluir una prueba de anticuerpos antimitocondriales; un resultado positivo hace pensar en una cirrosis biliar primaria (cap. 155). Una detallada historia permite identificar a los pacientes que presentan riesgo de colestasis relacionado con fármacos o toxinas. Los restantes pacientes con niveles anómalos persistentes de fosfatasa alcalina han de someterse a ecografía hepatobiliar o a otra prueba de imagen no invasiva. La observación de conductos biliares intra- o extrahepáticos dilatados debe dar paso a una visualización directa del tracto biliar mediante CPRE o CPT (caps. 134 y 155). La detección de una masa intrahepática debe dar lugar a una completa valoración para descartar una posible neoplasia maligna (caps. 155 y 196). Dado que el cáncer de colon metastatiza al hígado con frecuencia, la colonoscopia resulta útil en algunos casos (cap. 193). Las enfermedades infiltrantes, incluidas la esquistosomiasis y la hepatitis granulomatosa (cap. 151), han de ser también tenidas en cuenta. En ausencia de signos de obstrucción biliar o de una causa identificable por métodos no invasivos, se debe considerar la práctica de una biopsia hepática para completar la evaluación del paciente con alteraciones colestásicas de las pruebas hepáticas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

148

HEPATITIS VIRAL AGUDA

JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La infección por virus hepatótropos produce un episodio agudo de inflamación hepática, conocido como *hepatitis aguda*, que puede evolucionar a la eliminación espontánea del agente infeccioso o a su persistencia, lo que a su vez da lugar a una infección crónica por un subgrupo de estos virus. Cinco virus de la hepatitis son responsables de la gran mayoría de casos de hepatitis aguda (tabla 148-1): el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis D o virus delta (VHD), que es un viroide defectivo que utiliza el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) como envoltorio, y el virus de la hepatitis E (VHE).[1] Otros virus pueden producir una enfermedad hepática inflamatoria, entre los que se encuentran miembros de la familia de los herpesvirus, como el citomegalovirus humano, el virus de Epstein-Barr o el virus del herpes simple. Se desconoce hasta qué punto otros virus, como el parvovirus B19 o el herpesvirus humano 6, también pueden producir hepatitis aguda. El cuadro de los pacientes que presentan un síndrome de hepatitis viral aguda pero con pruebas virológicas negativas se denomina hepatitis no A-E, que quizás pueda ser debido a virus hepatótropos que aún no han sido identificados. La incidencia mundial de la hepatitis viral aguda está disminuyendo debido a la mejora global de la higiene y al desarrollo y uso de vacunas eficaces frente al VHA y el VHB, y quizás en un futuro, frente al VHE.

TABLA 148-1 VIRUS RESPONSABLES DE LA HEPATITIS VIRAL AGUDA Y PROBABILIDAD DE EVOLUCIÓN CRÓNICA

VIRUS	EVOLUCIÓN A HEPATITIS VIRAL CRÓNICA
Hepatitis A	Nunca
Hepatitis B	De > 90% (adquisición perinatal) a < 1% (infección en adultos)
Hepatitis C	50-80%
Hepatitis D o delta	Del 2% (coinfección) al 90% (sobreinfección)
Hepatitis E	En ocasiones en pacientes inmunodeprimidos
Otros virus Citomegalovirus humano Epstein-Barr Herpes simple Herpesvirus humano 6 Parvovirus B_{19}	Pueden evolucionar a infección crónica, no asociada con hepatitis crónica

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA HEPATITIS VIRAL AGUDA

BIOPATOLOGÍA

La hepatitis viral aguda se caracteriza por la necroinflamación hepática. Como ninguno de los virus hepatótropos es citopático, la lesión hepática se debe a una intensa reacción citotóxica mediada por células T frente a los hepatocitos infectados que expresan antígenos virales en su superficie. Las citocinas proinflamatorias, los linfocitos citolíticos espontáneos y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos también parecen desempeñar un papel en la necroinflamación hepática. La eliminación inmunitaria exitosa puede conseguir la eliminación viral, que puede asociarse o no con inmunidad de por vida en función del agente infeccioso. La reacción inmunitaria en ocasiones es tan potente que el paciente sufre una hepatitis fulminante o subfulminante que precisa un trasplante hepático (cap. 154). En algunos pacientes (la proporción varía en función del virus responsable de la hepatitis aguda), la respuesta inmunitaria fracasa y evoluciona a la infección crónica (cap. 149).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras la infección tiene lugar un período de incubación de días a semanas, dependiendo del agente causal (fig. 148-1). Este período de incubación se caracteriza generalmente por síntomas inespecíficos, como fatiga, náusea, pérdida de apetito, síntomas seudogripales y/o dolor en el hipocondrio derecho (tabla 148-2). El período de incubación a menudo se caracteriza por leucopenia y linfocitosis relativa. Los síntomas mediados por mecanismos inmunitarios son el exantema, la urticaria, las artralgias, el edema angioneurótico y la fiebre, que están presentes en el 10-20% de los pacientes durante la fase preictérica.

Durante la fase aguda de la enfermedad, los síntomas son muy variables, desde formas asintomáticas a subictéricas, ictéricas o graves y fulminantes. La forma ictérica, que no es infrecuente, se caracteriza por fatiga, anorexia, náuseas, disgeusia, ictericia, coluria, acolia y pérdida de peso. En la exploración física se observa ictericia y dolor a la palpación hepática. Puede existir hepatoesplenomegalia. En las pruebas de laboratorio, la hepatitis viral aguda se caracteriza por la elevación de la concentración de bilirrubina sérica total y directa, y de aminotransferasas, que a menudo se encuentran en valores 10 veces superiores al límite máximo considerado normal. La hepatitis aguda colestásica con frecuencia se asocia con prurito e ictericia prolongada y fluctuante. Después de 1-3 semanas de media, tanto los signos clínicos como las alteraciones de las pruebas de laboratorio mejoran progresivamente y vuelven a la normalidad. Sin embargo, algunos pacientes pueden sufrir una recidiva antes de la curación definitiva.

Las formas fulminantes de hepatitis viral aguda se caracterizan por signos de insuficiencia hepática (cap. 154), como cambios de personalidad, conducta agresiva, trastornos del sueño y encefalopatía hepática. El coma puede aparecer con rapidez, y pueden producirse hemorragias extensas.

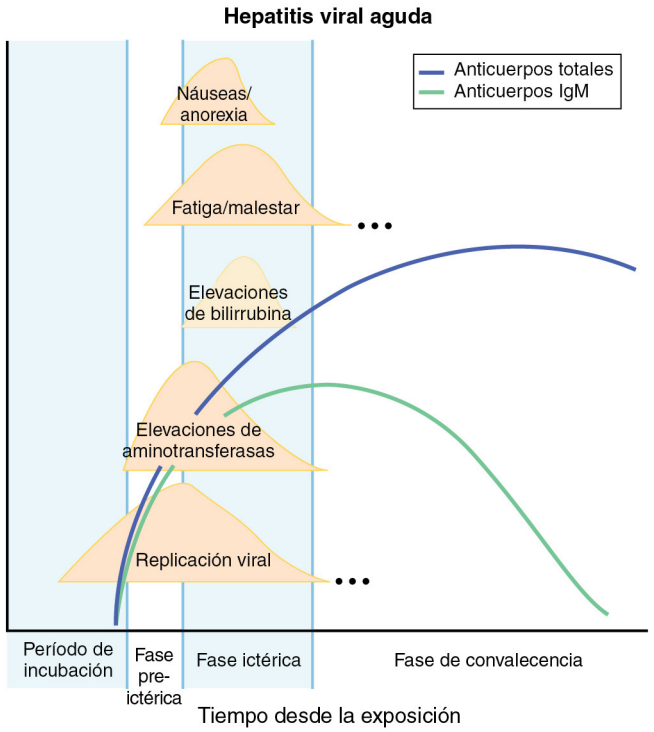

FIGURA 148-1. Evolución típica de la hepatitis viral aguda. IgM = inmunoglobulina M.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Elevación asintomática de la fosfatasa alcalina

En muchos pacientes, la elevación aislada del nivel de fosfatasa alcalina no se relaciona con causas hepáticas; así sucede en casos de embarazo o enfermedad ósea. El origen de la elevación de la fosfatasa alcalina debe confirmarse con una muestra en ayunas, ya que la fosfatasa alcalina intestinal puede estar elevada después de una comida (fig. 147-4). Es altamente probable un origen hepático si la GGT muestra también un valor anómalo. Los estudios serológicos deberían incluir una prueba de anticuerpos antimitocondriales; un resultado positivo hace pensar en una cirrosis biliar primaria (cap. 155). Una detallada historia permite identificar a los pacientes que presentan riesgo de colestasis relacionado con fármacos o toxinas. Los restantes pacientes con niveles anómalos persistentes de fosfatasa alcalina han de someterse a ecografía hepatobiliar o a otra prueba de imagen no invasiva. La observación de conductos biliares intra- o extrahepáticos dilatados debe dar paso a una visualización directa del tracto biliar mediante CPRE o CPT (caps. 134 y 155). La detección de una masa intrahepática debe dar lugar a una completa valoración para descartar una posible neoplasia maligna (caps. 155 y 196). Dado que el cáncer de colon metastatiza al hígado con frecuencia, la colonoscopia resulta útil en algunos casos (cap. 193). Las enfermedades infiltrantes, incluidas la esquistosomiasis y la hepatitis granulomatosa (cap. 151), han de ser también tenidas en cuenta. En ausencia de signos de obstrucción biliar o de una causa identificable por métodos no invasivos, se debe considerar la práctica de una biopsia hepática para completar la evaluación del paciente con alteraciones colestásicas de las pruebas hepáticas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

148

HEPATITIS VIRAL AGUDA

JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La infección por virus hepatótropos produce un episodio agudo de inflamación hepática, conocido como *hepatitis aguda*, que puede evolucionar a la eliminación espontánea del agente infeccioso o a su persistencia, lo que a su vez da lugar a una infección crónica por un subgrupo de estos virus. Cinco virus de la hepatitis son responsables de la gran mayoría de casos de hepatitis aguda (tabla 148-1): el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis D o virus delta (VHD), que es un viroide defectivo que utiliza el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) como envoltorio, y el virus de la hepatitis E (VHE).[1] Otros virus pueden producir una enfermedad hepática inflamatoria, entre los que se encuentran miembros de la familia de los herpesvirus, como el citomegalovirus humano, el virus de Epstein-Barr o el virus del herpes simple. Se desconoce hasta qué punto otros virus, como el parvovirus B19 o el herpesvirus humano 6, también pueden producir hepatitis aguda. El cuadro de los pacientes que presentan un síndrome de hepatitis viral aguda pero con pruebas virológicas negativas se denomina hepatitis no A-E, que quizás pueda ser debido a virus hepatótropos que aún no han sido identificados. La incidencia mundial de la hepatitis viral aguda está disminuyendo debido a la mejora global de la higiene y al desarrollo y uso de vacunas eficaces frente al VHA y el VHB, y quizás en un futuro, frente al VHE.

TABLA 148-1 VIRUS RESPONSABLES DE LA HEPATITIS VIRAL AGUDA Y PROBABILIDAD DE EVOLUCIÓN CRÓNICA

VIRUS	EVOLUCIÓN A HEPATITIS VIRAL CRÓNICA
Hepatitis A	Nunca
Hepatitis B	De > 90% (adquisición perinatal) a < 1% (infección en adultos)
Hepatitis C	50-80%
Hepatitis D o delta	Del 2% (coinfección) al 90% (sobreinfección)
Hepatitis E	En ocasiones en pacientes inmunodeprimidos
Otros virus Citomegalovirus humano Epstein-Barr Herpes simple Herpesvirus humano 6 Parvovirus B_{19}	Pueden evolucionar a infección crónica, no asociada con hepatitis crónica

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA HEPATITIS VIRAL AGUDA

BIOPATOLOGÍA

La hepatitis viral aguda se caracteriza por la necroinflamación hepática. Como ninguno de los virus hepatótropos es citopático, la lesión hepática se debe a una intensa reacción citotóxica mediada por células T frente a los hepatocitos infectados que expresan antígenos virales en su superficie. Las citocinas proinflamatorias, los linfocitos citolíticos espontáneos y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos también parecen desempeñar un papel en la necroinflamación hepática. La eliminación inmunitaria exitosa puede conseguir la eliminación viral, que puede asociarse o no con inmunidad de por vida en función del agente infeccioso. La reacción inmunitaria en ocasiones es tan potente que el paciente sufre una hepatitis fulminante o subfulminante que precisa un trasplante hepático (cap. 154). En algunos pacientes (la proporción varía en función del virus responsable de la hepatitis aguda), la respuesta inmunitaria fracasa y evoluciona a la infección crónica (cap. 149).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras la infección tiene lugar un período de incubación de días a semanas, dependiendo del agente causal (fig. 148-1). Este período de incubación se caracteriza generalmente por síntomas inespecíficos, como fatiga, náusea, pérdida de apetito, síntomas seudogripales y/o dolor en el hipocondrio derecho (tabla 148-2). El período de incubación a menudo se caracteriza por leucopenia y linfocitosis relativa. Los síntomas mediados por mecanismos inmunitarios son el exantema, la urticaria, las artralgias, el edema angioneurótico y la fiebre, que están presentes en el 10-20% de los pacientes durante la fase preictérica.

Durante la fase aguda de la enfermedad, los síntomas son muy variables, desde formas asintomáticas a subictéricas, ictéricas o graves y fulminantes. La forma ictérica, que no es infrecuente, se caracteriza por fatiga, anorexia, náuseas, disgeusia, ictericia, coluria, acolia y pérdida de peso. En la exploración física se observa ictericia y dolor a la palpación hepática. Puede existir hepatoesplenomegalia. En las pruebas de laboratorio, la hepatitis viral aguda se caracteriza por la elevación de la concentración de bilirrubina sérica total y directa, y de aminotransferasas, que a menudo se encuentran en valores 10 veces superiores al límite máximo considerado normal. La hepatitis aguda colestásica con frecuencia se asocia con prurito e ictericia prolongada y fluctuante. Después de 1-3 semanas de media, tanto los signos clínicos como las alteraciones de las pruebas de laboratorio mejoran progresivamente y vuelven a la normalidad. Sin embargo, algunos pacientes pueden sufrir una recidiva antes de la curación definitiva.

Las formas fulminantes de hepatitis viral aguda se caracterizan por signos de insuficiencia hepática (cap. 154), como cambios de personalidad, conducta agresiva, trastornos del sueño y encefalopatía hepática. El coma puede aparecer con rapidez, y pueden producirse hemorragias extensas.

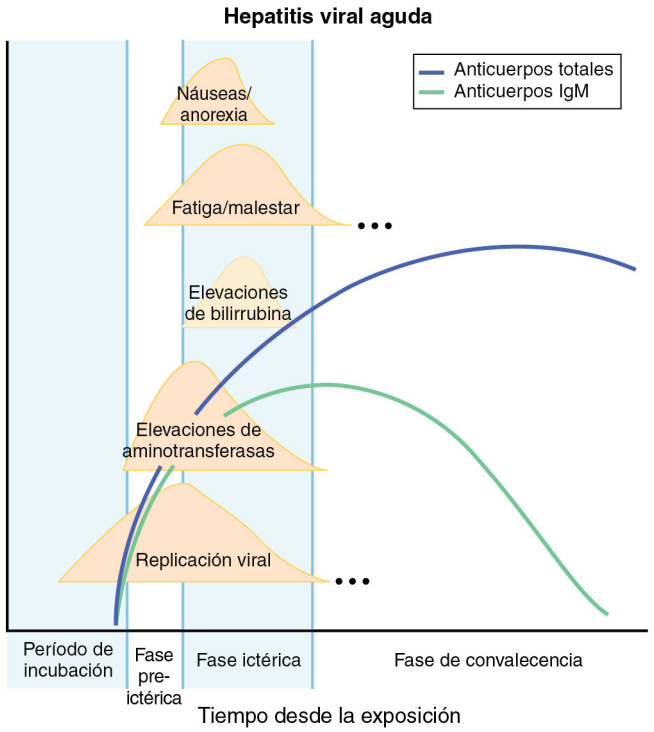

FIGURA 148-1. Evolución típica de la hepatitis viral aguda. IgM = inmunoglobulina M.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 148-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HEPATITIS VIRAL

FASES DE LA INFECCIÓN	DURACIÓN*	MANIFESTACIONES*
Inoculación	2-20 semanas	Virus detectable en sangre Concentraciones de aminotransferasas y bilirrubina normales Anticuerpos no detectables
Preictérica	3-10 días	Síntomas inespecíficos: fatiga, anorexia, náuseas, dolor vago en el hipocondrio derecho Pico de títulos virales Las concentraciones de aminotransferasas comienzan a elevarse Reacción parecida a la enfermedad del suero (~10-20% de los casos) con exantema, urticaria, artralgias, fiebre
Ictérica	1-3 semanas	Aparece la ictericia; se observa coluria y acolia Los síntomas inespecíficos empeoran Puede existir pérdida de peso, disgeusia y prurito Puede aparecer hepatoesplenomegalia Las concentraciones de aminotransferasas son típicamente > 10 veces los valores normales Aparecen los anticuerpos Los títulos virales disminuyen Manifestaciones extrahepáticas raras (meningitis aséptica, encefalitis, convulsiones, parálisis flácida ascendente, síndrome nefrótico, artritis seronegativa)
Recuperación	Hasta 6 meses	Los síntomas desaparecen gradualmente Aumenta la concentración de anticuerpos Las concentraciones de aminotransferasas y bilirrubina se normalizan
Crónica	Tras 6 meses	Véase el capítulo 149

*Varía según los virus.

TABLA 148-3 PRUEBAS DE LABORATORIO ANTE UNA SOSPECHA DE HEPATITIS VIRAL AGUDA

EVALUACIÓN GENERAL
Alanina aminotransferasa Aspartato aminotransferasa Fosfatasa alcalina Índice normalizado internacional (INR)
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PRIMERA LÍNEA
IgM anti-VHA HBsAg, IgM anti-HBc Anticuerpos anti-VHC ARN del VHC
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE SEGUNDA LÍNEA
IgM anti-VHA presente: ninguna HBsAg presente: HBeAg, anticuerpos anti-HBe, ADN del VHB, antígeno del VHD, anticuerpos anti-VHD ARN del VHC presente con o sin anticuerpos anti-VHC: ninguna Ausencia de marcadores virológicos: véase la figura 147-3

HBc = núcleo *(core)* de la hepatitis B; HBeAg = antígeno e de la hepatitis B; HBsAg = antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM = inmunoglobulina M; VHA = virus de la hepatitis A; VHB = virus de la hepatitis B; VHC = virus de la hepatitis C; VHD = virus de la hepatitis D.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hepatitis aguda debe sospecharse ante una elevación de la concentración sérica de aminotransferasas, que generalmente se encuentran a unos niveles 10 veces superiores al límite superior de la normalidad (tabla 148-3). Las concentraciones de bilirrubina total y directa se encuentran elevadas si la hepatitis es ictérica o subictérica. La concentración de fosfatasa alcalina puede encontrarse elevada en caso de hepatitis colestásica.

Las pruebas serológicas y posteriormente las moleculares identifican el agente causal. En general no se precisa practicar una biopsia hepática ni técnicas incruentas para evaluar la inflamación y la fibrosis del hígado. Todos los casos de hepatitis aguda deben ser notificados a las autoridades sanitarias nacionales, autonómicas o locales tan pronto como sea posible tras su diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tto

Además del tratamiento antiviral específico de la hepatitis C y, si fuera posible en el futuro, de la hepatitis B, los pacientes con hepatitis viral aguda deberían evitar el consumo de alcohol y de paracetamol. Las relaciones sexuales deben evitarse si la pareja carece de protección. En los pacientes con hepatitis fulminante o subfulminante se debe valorar el trasplante hepático y proporcionar medidas de soporte en una unidad de cuidados intensivos (cap. 154).

PRONÓSTICO

El pronóstico depende del grado de prolongación del tiempo de protrombina, así como del grado de elevación de la concentración de bilirrubina y lactato. La concentración de factor V inferior al 40% o la presencia de cualquier signo de encefalopatía son indicaciones para hospitalizar al paciente. La muerte es sumamente rara y solo se produce en los casos fulminantes. Otros signos de mal pronóstico son el empeoramiento persistente de la ictericia, la ascitis y la disminución aguda del tamaño del hígado. La concentración sérica de aminotransferasas y del genoma viral carecen de valor pronóstico.

HEPATITIS A

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHA es un miembro de la familia *Picornaviridae*, género *Hepatovirus*. La partícula viral de la hepatitis A consiste en una nucleocápside icosaédrica no recubierta de 27 nm, que expresa el antígeno de la hepatitis A y contiene su genoma en una cadena de ARN con una longitud de aproximadamente 7,5 kb. En el ser humano se han descrito al menos cuatro genotipos diferentes de VHA (genotipos I, II, III y IV). El genotipo I es el más frecuente a nivel mundial. En primates no humanos se han identificado otros genotipos. En la actualidad se desconoce hasta qué punto los diferentes genotipos se asocian con distintos tipos clínicos de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VHA posee una distribución mundial, y las infecciones pueden ser esporádicas o presentarse en brotes epidémicos. La incidencia de casos agudos y la seroprevalencia varían en función de la higiene, las condiciones de salubridad, las viviendas y los estándares socioeconómicos de la región, observándose seroprevalencias tan bajas como aproximadamente el 13% en Suecia y hasta del 100% en muchos países en vías de desarrollo. En los países en vías de desarrollo, la infección se produce generalmente a edades más tempranas, y la mayoría de la población ha sufrido exposición y está protegida después de los 10 años de edad. Sin embargo, en los países desarrollados, la infección puede producirse a cualquier edad, y la prevalencia de pacientes inmunes expuestos aumenta lentamente con la edad. En EE. UU., según los Centers for Disease Control and Prevention, la incidencia de hepatitis aguda ha disminuido desde 12 casos/100.000 habitantes en 1995 a 0,5 casos/100.000 habitantes en 2012.

El VHA suele transmitirse por vía oral-fecal, más frecuentemente de forma directa de persona a persona o a través de la ingesta de alimentos o bebidas contaminadas con heces. Se han descrito casos de transmisión por transfusiones sanguíneas y casos aislados de aparente transmisión perinatal. En el grupo de alto riesgo de contraer una hepatitis A aguda se encuentran los viajeros que se desplazan a países en vías de desarrollo, los niños que acuden a guarderías o sus padres, los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, los usuarios de drogas por vía parenteral, los hemofílicos que reciben productos del plasma y los residentes en asilos.

BIOPATOLOGÍA

El genoma sirve como ARN mensajero y contiene un único marco de lectura abierto que codifica proteínas virales estructurales y no estructurales. Tras la unión a un receptor específico de la superficie de los hepatocitos, el virus penetra en las células y es desprovisto de su envoltura. Los acontecimientos posteriores que tienen lugar exclusivamente en el citoplasma incluyen la translación de un único marco de lectura abierto en una poliproteína que es posteriormente procesada para generar las proteínas virales maduras; la replicación en un complejo de replicación unido a la membrana que genera nuevos genomas virales, que posteriormente son utilizados para la producción de proteínas virales y el ensamblaje de partículas virales, y el empaquetado de los nuevos genomas formados en partículas nuevas que son exportadas fuera de las células. El virus es secretado en la bilis y, en menor medida, al suero.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Típicamente, el período de incubación es de 15-45 días (v. tabla 148-2). En la mayoría de los casos, la infección aguda sigue un curso leve y a menudo pasa desapercibido. La incidencia de casos sintomáticos ictéricos aumenta con la edad a la que se produce la infección. La hepatitis A aguda puede precisar hospitalización en los adultos hasta en el 13% de los casos,[2] y en el 10% de los pacientes evoluciona de modo prolongado a lo largo de 6-9 meses. La hepatitis A es la causa más frecuente de hepatitis colestásica recidivante.

booksmedicos.org

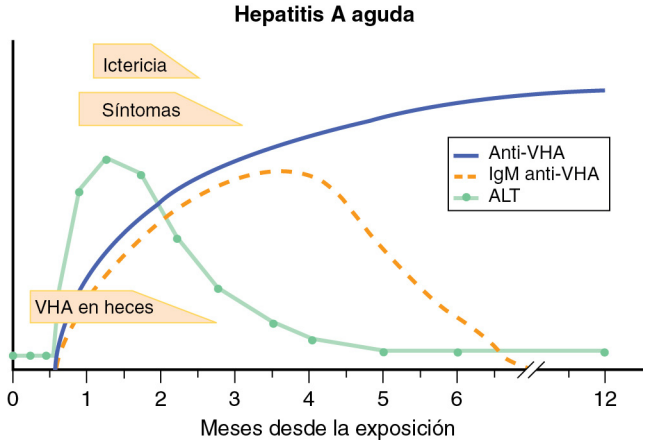

FIGURA 148-2. Evolución serológica de la hepatitis A aguda. ALT = alanina aminotransferasa; IgM = inmunoglobulina M; VHA = virus de la hepatitis A.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hepatitis A aguda se basa en la detección de inmunoglobulinas M (IgM) anti-VHA en el suero mediante inmunoanálisis. Los niveles séricos de IgM alcanzan sus valores máximos durante el segundo mes de la infección (fig. 148-2). El ARN del VHA puede detectarse transitoriamente en las heces y en otros líquidos corporales mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) 3-10 días antes del comienzo de la enfermedad y durante 1-2 semanas después; sin embargo, las pruebas para la detección del ARN del VHA no suelen ser necesarias. Cuando la infección se resuelve, la IgM anti-VHA desaparece tras 4-12 meses, pero la IgG anti-VHA persiste de por vida y confiere protección completa y duradera frente a la infección.

TRATAMIENTO

Tto

Como la infección por el VHA es autolimitada, no es preciso administrar ningún tratamiento antiviral específico. En los casos graves, los pacientes pueden precisar hospitalización. Si la función hepática se deteriora, puede ser preciso valorar el trasplante hepático, que es la única opción terapéutica para la insuficiencia hepática aguda (cap. 154).

PREVENCIÓN

Las vacunas frente al VHA (cap. 18) se componen de antígenos purificados del virus de la hepatitis A inactivado, obtenido de células en cultivo. Se recomienda administrar dos dosis de la vacuna con intervalos de 6-18 meses. Todas las vacunas son muy inmunógenas y prácticamente todas las personas sanas vacunadas desarrollan anticuerpos protectores frente al VHA. Los pacientes con hepatopatías crónicas también responden a la vacunación, pero pueden producir títulos más bajos de anticuerpos anti-VHA. La pauta de vacunación acelerada, administrando la vacuna los días 0, 7 y 21, también resulta efectiva y se recomienda cuando se planea un viaje a zonas endémicas. Las vacunas frente al VHA son bien toleradas y tras su administración no se han descrito efectos adversos graves; se pueden administrar con seguridad con otras vacunas o inmunoglobulinas sin comprometer la aparición de anticuerpos protectores. También se dispone de vacunas combinadas frente al VHA y el VHB. Las tasas de seroconversión son más bajas en los pacientes que sufren infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en otros pacientes inmunodeprimidos.

La vacunación frente al VHA está recomendada en los pacientes no inmunizados que planean viajar a países endémicos, profesionales sanitarios, hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, personas que estén en contacto con pacientes con hepatitis A y pacientes con hepatopatías crónicas. Los programas de vacunación infantil consiguen una disminución significativa de la infección por el VHA, lo que justifica su uso como parte de los esfuerzos por controlar la enfermedad en los países endémicos. Antes de la vacunación pueden realizarse pruebas serológicas para detectar IgG anti-VHA en los adultos nacidos en países endémicos y en personas mayores de 50 años nacidas en áreas industrializadas, ya que las personas en las que se detectan IgG están protegidas y no deben ser vacunadas. La vacuna y la inmunoglobulina contra la hepatitis A resultan eficaces para la profilaxis postexposición. La inmunoglobulina confiere una tasa de protección ligeramente menor que la vacuna[A1] y, en este contexto, la vacuna y la inmunoglobulina deben combinarse.

Los estudios de seguimiento a largo plazo tras la vacunación completa frente al VHA demuestran que los títulos anti-VHA disminuyen bruscamente durante el primer año tras la vacunación pero permanecen detectables en casi todos los pacientes durante al menos 10 años. Los títulos protectores anti-VHA persisten durante al menos 27 años tras la vacunación exitosa de niños y adultos jóvenes.

PRONÓSTICO

La hepatitis A aguda suele resolverse sin complicaciones en 3-4 semanas y nunca se cronifica. Se han descrito elevaciones prolongadas de las concentraciones séricas de aminotransferasas. También se han observado recidivas semanas después de la infección aguda. Los cuadros prolongados pueden presentarse en los niños y en los pacientes inmunodeprimidos.

La hepatitis A colestásica es rara y tiene buen pronóstico, con recuperación completa en pocas semanas. La hepatitis A fulminante es rara, presentándose en menos del 0,1% de los casos, pero su incidencia y mortalidad aumentan cuanto mayor sea la edad del paciente en el momento de contraer la infección. En EE. UU., el 4% de todos los casos de hepatitis fulminante se debe a la infección por el VHA. En términos globales, la mortalidad de la hepatitis A aguda es del 1,8% en los pacientes de más de 50 años. En los pacientes con hepatitis B crónica, la sobreinfección por el VHA se asocia con una morbimortalidad 6-23 veces mayor.

HEPATITIS B AGUDA

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHB es un miembro de la familia *Hepadnaviridae*, género *Hepadnavirus*. El virión infeccioso, la partícula Dane, tiene un diámetro de 42-47 nm. Posee una envoltura y una cápside o núcleo *(core)* que contiene el genoma de ADN circular parcialmente bicatenario. El genoma del VHB es el más pequeño de los virus humanos conocidos, con aproximadamente 3.000 nucleótidos.

EPIDEMIOLOGÍA

Dos mil millones de personas en todo el mundo han estado en contacto con el VHB y más de 350 millones de personas sufren la infección crónica. En EE. UU., aproximadamente el 0,5% de la población presenta una infección crónica. Los viriones del VHB se producen y circulan en cantidades muy abundantes en los pacientes infectados, que son muy contagiosos. La transmisión de las infecciones agudas por el VHB tiene lugar por medio de cuatro rutas principales: 1) transmisión sexual, que es la forma principal en las áreas industrializadas; 2) transmisión perinatal de madre a hijo, que se asocia con una tasa muy elevada (> 90%) de infección crónica y es la vía principal de transmisión del VHB en Asia; 3) transmisión horizontal a través de contacto interpersonal no sexual, frecuente en jóvenes en África y asociada con evolución a cronicidad en el 15% de los casos, y 4) transmisión percutánea por sangre y hemoderivados, materiales médicos o quirúrgicos contaminados o inyección de drogas por vía parenteral.

En los países industrializados, entre los grupos de alto riesgo de sufrir infección por el VHB se encuentran las personas nacidas en áreas en las que el VHB es endémico, incluyendo inmigrantes y niños adoptados; la población no vacunada en la infancia y cuyos padres nacieron en regiones en las que el VHB es endémico; los contactos domésticos y sexuales de pacientes HBsAg positivos; las personas que en algún momento han consumido drogas por vía parenteral; las personas con múltiples contactos sexuales o antecedentes de enfermedades de transmisión sexual; los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres; los reclusos en prisiones; los pacientes infectados con el VHC o el VIH; los pacientes sometidos a diálisis renal; los receptores de sangre o hemoderivados antes de 1987, y los profesionales sanitarios.

BIOPATOLOGÍA

El genoma del VHB contiene al menos cuatro marcos de lectura abiertos solapados que codifican diversas proteínas virales estructurales y no estructurales. El gen pre-S/S codifica las tres proteínas de superficie —pequeña (S, del inglés *small*), mediana (M) y grande (L, del inglés *large*)— que expresan el HBsAg. El gen pre-C/C codifica la proteína del núcleo (del inglés *core*) que expresa el antígeno del núcleo de la hepatitis B (HBc) y la proteína e de la hepatitis B (HBe), una proteína no estructural que desempeña un papel en la tolerancia inmunitaria a la replicación del VHB. El gen *P* codifica la polimerasa del VHB, cuyas dos unidades —una transcriptasa inversa y una ARNasa H— codifican dos enzimas que participan en la replicación del VHB. Por último, el gen *X* codifica la proteína X, un transactivador que participa en la replicación del VHB y que posee propiedades oncogénicas. La sangre de los pacientes infectados no solo contiene virus infecciosos, sino también una gran cantidad de envolturas vacías, no infecciosas, del VHB.

El complejo ciclo vital del VHB consta de múltiples etapas: la fijación a un complejo receptor todavía no identificado en la superficie de los hepatocitos; la internalización; la fusión y la liberación en el citoplasma celular de la nucleocápside que contiene el genoma ADN del VHB y la molécula polimerasa asociada; el transporte al núcleo, donde tiene lugar la pérdida de la cápside y se libera el genoma ADN; la transformación del genoma viral por la polimerasa viral en un ADN circular

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cerrado covalentemente, que es la forma episómica responsable de la persistencia del genoma del VHB en el núcleo de los hepatocitos infectados; la generación de ARN pregenómico, que sirve de molde para la transcripción inversa que genera la cadena larga de ADN; la degradación del ARN pregenómico por la actividad de la ARNasa H de la polimerasa viral; la actividad de la ADN polimerasa dependiente de ADN de la unidad de la transcriptasa inversa, que sintetiza la cadena corta complementaria de ADN en nucleocápsides de nueva formación, y, por último, la gemación en el retículo endoplásmico, la maduración y la exportación de los nuevos viriones formados.

Los nueve genotipos del VHB (A a I), que se diferencian en aproximadamente el 8% de su secuencia de nucleótidos genómicos, poseen distribuciones geográficas diferentes y pueden asociarse con diferentes cursos clínicos. El genotipo A predomina en Europa Occidental y del Norte, mientras que el genotipo D es el más frecuente en los países mediterráneos y de Europa del Este. En la población no asiática de EE. UU., el genotipo A predomina en los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, mientras que el genotipo D es el más frecuente en los usuarios de drogas por vía parenteral. En Asia y en los inmigrantes asiáticos que viven en países industrializados predominan los genotipos B y C. En Asia, el genotipo C se asocia con una mayor incidencia de hepatopatía grave y carcinoma hepatocelular en comparación con el genotipo B, debido quizás a que este genotipo se propaga antes que los otros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Típicamente, el período de incubación es de 30-150 días. La ictericia aparece en hasta un tercio de los adultos con hepatitis B aguda, pero en la mayoría de los casos es indetectable.[3] Entre los pacientes sintomáticos (v. tabla 148-2), las manifestaciones son parecidas a las de las hepatitis virales agudas de otras etiologías.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la hepatitis B aguda deben identificarse cuatro marcadores: el HBsAg, los anticuerpos totales anti-HBc, la IgM anti-HBc y los anticuerpos anti-HBs (tabla 148-4). La hepatitis B aguda se caracteriza por la presencia simultánea de HBsAg e IgM anti-HBc (fig. 148-3). Los anticuerpos totales anti-HBc también se encuentran presentes, no así los anticuerpos anti-HBs. Durante la fase de convalecencia, los pacientes pierden el HBsAg antes de que aparezcan anticuerpos anti-HBs; presentan anticuerpos aislados anti-HBc, y el diagnóstico se basa en la presencia de IgM anti-HBc. La recuperación se caracteriza por la aparición de anticuerpos anti-HBs. La presencia de anticuerpos totales anti-HBc y anti-HBs caracteriza la recuperación de la hepatitis B aguda. La concentración de IgG anti-HBc permanece elevada durante el resto de la vida del paciente, mientras que la concentración de anticuerpos anti-HBs puede fluctuar y, a veces, volverse indetectable después de varios años. La valoración cuantitativa del HBsAg puede resultar útil durante la evolución de la hepatitis B aguda porque si su concentración no disminuye con rapidez, es probable que la enfermedad evolucione a la forma crónica. Los pacientes que 6 semanas después del inicio de la infección siguen presentando ADN del VHB o del HBeAg pueden evolucionar a la forma crónica de la enfermedad.

TABLA 148-4 PERFILES SEROLÓGICOS OBSERVADOS EN LAS DIFERENTES FASES DE LA HEPATITIS B AGUDA AUTOLIMITADA

FASE DE LA INFECCIÓN	HBsAg	IgM ANTI-HBc	ANTICUERPOS TOTALES ANTI-HBc	ANTICUERPOS ANTI-HBs
Incubación	+	+/−	+/−	−
Hepatitis aguda	+	+	+	−
Convalecencia	−	+	+	−
Recuperación	−	−	+	+

HBc = núcleo *(core)* de la hepatitis B; HBs = superficie de la hepatitis B; HBsAg = antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM = inmunoglobulina M.

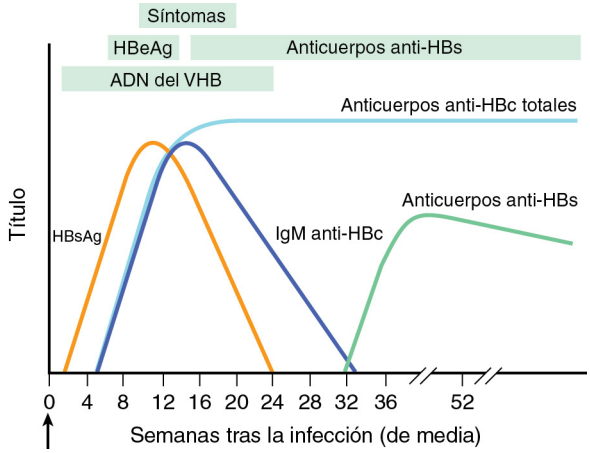

FIGURA 148-3. Cinética de los marcadores del virus de la hepatitis B (VHB) durante la hepatitis B aguda autolimitada. La *flecha* indica la infección. HBc = núcleo *(core)* de la hepatitis B; HBeAg = antígeno e de la hepatitis B; HBs = superficie del virus de la hepatitis B; HBsAg = antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM = inmunoglobulina M.

TRATAMIENTO Tto

La infección aguda por el VHB generalmente no precisa tratamiento antiviral y el cuadro se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes. El tratamiento antiviral con lamivudina puede disminuir la concentración de ADN del VHB más rápidamente, pero no resulta en una mejoría clínica ni bioquímica y puede asociarse con niveles menores de anti-HBs protectores al año.[A2] En un pequeño estudio aleatorizado sobre pacientes con hepatitis B grave, pero no fulminante, la lamivudina (100 mg al día) eliminó los virus con más velocidad, pero no se detectaron diferencias en los resultados clínicos.[A3] Sin embargo, los datos no aleatorizados indican que el tratamiento antiviral precoz resulta seguro y puede disminuir la necesidad de trasplante hepático de los pacientes con hepatitis B fulminante. Si bien casi toda la experiencia se ha adquirido con lamivudina (100 mg al día), en este contexto se recomiendan fármacos más potentes sin riesgo de selección de resistencia de los virus de la hepatitis B, por ejemplo, tenofovir (300 mg al día) o entecavir (0,5 mg al día).[4]

PREVENCIÓN

Como no toda la población ha sido vacunada, los pacientes conocedores de que están infectados por el VHB deberían tomar medidas para evitar la transmisión de la infección a otras personas. Para ello, sus contactos sexuales y domésticos deberían vacunarse, deben utilizar métodos de barrera durante las relaciones sexuales, no deben compartir instrumentos como cepillos de dientes, maquinillas de afeitar y peines, deben limpiar las manchas de sangre con detergente o lejía y no deben donar sangre, órganos o semen.

La prevención de la infección por el VHB se basa en la vacunación. Muchos países han implementado programas de vacunación universales de los lactantes. La población de alto riesgo (p. ej., profesionales sanitarios, pacientes sometidos a diálisis, familiares y contactos sexuales de portadores del VHB, mujeres embarazadas y hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres) deben ser estudiados para descartar la infección por el VHB mediante valoración del HBsAg y los anticuerpos anti-HBs. La población seronegativa debería vacunarse.[5]

La vacunación consiste en la administración de HBsAg recombinante en tres inyecciones administradas a los 0, 1 y 6 meses en los adultos. En los recién nacidos, los niños y los adolescentes se administran dosis más bajas con los mismos intervalos. Los adultos sometidos a diálisis requieren cuatros inyecciones administradas a los 0, 1, 2 y 6 meses. La vacunación frente al VHB produce una respuesta neutralizante intensa, caracterizada por la presencia de anticuerpos anti-HBs con títulos elevados. Un título mayor que 10 U/l se considera protector. La tasa de seroconversión es superior al 90% en los individuos sanos. La vacuna frente al VHB es bien tolerada. Las reacciones en el punto de inyección entre el primer y el tercer día, así como las reacciones generales leves, son frecuentes y transitorias. Las pruebas posvacunación para valorar los anticuerpos anti-HBs y documentar la seroconversión no se recomiendan de modo rutinario. Sin embargo, las personas que siguen teniendo riesgo de infección por el VHB, como los lactantes de madres con positividad del HBsAg, los profesionales sanitarios, los pacientes sometidos a diálisis y los contactos sexuales de portadores del VHB, deben ser estudiados para determinar la respuesta a la vacunación.

El 3-10% de los vacunados responde mal o no responde, especialmente los fumadores, los pacientes obesos y los pacientes de edad avanzada. Los que no responden deben recibir otro ciclo entero de vacunación, a menudo con una dosis mayor. Otras opciones son la aplicación intradérmica y la coadministración de adyuvantes y citocinas. De uno a dos tercios de los vacunados pierden los anticuerpos anti-HBs a los 10-15 años. Se desconoce si estos pacientes siguen manteniendo la protección. Por tanto, los pacientes que sigan siendo población de riesgo deben recibir una dosis de refuerzo en caso de haber desaparecido los anticuerpos anti-HBs.

Cuando una persona no inmunizada o un paciente vacunado con títulos de anti-HBs inferiores a 10 UI/l entre en contacto con materiales contaminados con el VHB (p. ej., agujas) o tenga relaciones sexuales con una persona infectada por el VHB, se recomienda la inmunización activo-pasiva (es decir, infusión de inmunoglobulina antihepatitis B) más inmunización activa (vacunación) en las 48 h siguientes a la exposición. En los pacientes con títulos de anticuerpos anti-HBs entre 10 y 100 UI/l, la vacunación sola es suficiente y si los títulos son superiores a 100 UI/l, no es necesario ningún tratamiento.

Los lactantes nacidos de madres con positividad para el HBsAg deben recibir inmunoglobulina antihepatitis B y ser vacunados dentro de las 12 h siguientes tras

booksmedicos.org

el parto; esta pauta reduce la tasa de transmisión vertical del VHB del 95% a menos del 5%. Las madres con concentraciones de ADN del VHB superiores a 5×10^7 UI/ml también deben tratarse durante el embarazo con un nucleósido/nucleótido análogo sin riesgo teratógeno; el fármaco más seguro y potente en esta circunstancia es el tenofovir. La cesárea no es necesaria si se realiza inmunización activo-pasiva. Las madres de lactantes vacunados pueden dar el pecho a no ser que en la leche materna se encuentren fármacos antivirales que hayan sido administrados por vía oral.

PRONÓSTICO

La hepatitis fulminante es más frecuente en la infección aguda por el VHB que en otros tipos de hepatitis viral aguda, con una incidencia de aproximadamente del 0,1%. Los factores asociados con una evolución desfavorable de la hepatitis B aguda son la edad avanzada, el sexo femenino y quizás algunas cepas de virus. Todavía se debate si la infección por una cepa mutante *precore* se asocia con cuadros más graves o fulminantes.

Entre los pacientes infectados al nacer, la tasa de recuperación espontánea tras una infección aguda por el VHB es menor del 5%, mientras que las infecciones en los adultos se resuelven espontáneamente en el 95-99% de los casos. La resolución espontánea confiere inmunidad de por vida, que suele caracterizarse por la presencia de anticuerpos anti-HBs. Estos pueden volverse indetectables varios años tras la resolución, pero los pacientes producen anticuerpos protectores con rapidez si vuelven a exponerse al VHB.

HEPATITIS C AGUDA

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHC es un miembro de la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*. El genoma consiste en una molécula de ARN monocatenaria, lineal, positiva, cuyo extremo 5' contiene un punto de entrada ribosómico interno que participa en la traslación de poliproteínas; el genoma también incluye un único marco de lectura abierto y una región corta 3' no codificadora que participa en la replicación. El genoma se localiza en el interior de una cápside *(core)* proteica, que a su vez se encuentra recubierta por una envoltura compuesta por una bicapa lipídica en la que se encuentran dos glucoproteínas virales que participan en el anclaje de la partícula viral a moléculas receptoras de la superficie de las células objetivo.

EPIDEMIOLOGÍA

El VHC se encuentra presente en todos los continentes y se estima que 170 millones de personas sufren infección crónica por este virus. En los países industrializados, la incidencia de infección por el VHC ha disminuido considerablemente por su detección selectiva en sangre y a las medidas para evitar las infecciones virales en los usuarios de drogas por vía parenteral. Sin embargo, de acuerdo con los Centers for Disease Control and Prevention, en EE. UU. siguen registrándose aproximadamente 17.000 nuevos casos anuales de hepatitis C aguda. En Francia, cada año se producen aproximadamente 2.500 nuevas infecciones. La incidencia y prevalencia del VHC son más elevadas en los países en vías de desarrollo, donde la principal ruta de infección son las intervenciones médicas o quirúrgicas inseguras; en estos países tan solo el 50% de los hemoderivados son estudiados para la detección selectiva de anticuerpos anti-VHC, y aproximadamente el 40% de todas las inyecciones se administran utilizando material reutilizable. La prevalencia estimada en Egipto, del 9%, es la más elevada del mundo, debido a las campañas inseguras de inyecciones para el tratamiento de la esquistosomiasis. Aunque la incidencia de hepatitis C aguda ha disminuido en ese país durante los últimos 15 años, hasta el 10% de los casos de hepatitis aguda siguen debiéndose al VHC.

El VHC se transmite casi exclusivamente por medio de la sangre infectada. La detección selectiva con fines preventivos con inmunoanálisis enzimáticos muy sensibles, y más recientemente mediante pruebas de ácidos nucleicos, ha eliminado prácticamente por completo el riesgo de infección por el VHC postransfusional (riesgo teórico: 1 por cada 2 millones de donaciones en EE. UU., y 1 por cada 8 millones de donaciones en Francia). Como resultado, la ruta principal de transmisión del VHC en los países industrializados es en la actualidad el uso de drogas por vía intravenosa, que es responsable del 60-80% de los casos nuevos. La incidencia de la infección por el VHC en este grupo de riesgo es de 39 casos por cada 100 personas/año. En este contexto, en los países industrializados el encarcelamiento es un factor de riesgo importante de contraer la infección por el VHC.

La transmisión nosocomial a través del uso de materiales descontaminados incorrectamente o por medio de las manos o guantes contaminados de trabajadores sanitarios es responsable de una cantidad considerable de nuevas infecciones en todo el mundo. El VHC puede transmitirse también a través de tatuajes, *piercings* o acupuntura si no se tienen en cuenta las precauciones estándar. Aunque la infección por el VHC puede contraerse tras una exposición accidental por el pinchazo de una aguja, el riesgo de infección es bajo (< 1%), y la prevalencia en los trabajadores sanitarios es solo ligeramente superior a la de la población general. El VHC puede transmitirse en el ámbito doméstico por compartir instrumentos como tijeras, maquinillas de afeitar y peines. La transmisión sexual es rara, pero se han descrito brotes de hepatitis aguda en comunidades VIH-positivas de hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres. El riesgo de transmisión del VHC de madre a hijo es menor del 5% y suele relacionarse con la exposición a la sangre materna en el período perinatal. Las cesáreas no están recomendadas y la lactancia materna no está contraindicada. El riesgo de transmisión perinatal es más elevado cuando la madre sufre coinfección con el VIH. Otros posibles factores asociados con una tasa de transmisión más elevada son el nivel de viremia del VHC y el uso de drogas por vía intravenosa por parte de la madre. En el 10-30% de los casos no se observa un factor de riesgo aparente para la infección por el VHC, lo que sugiere la existencia de otras fuentes posibles de hepatitis C adquirida en la comunidad.

BIOPATOLOGÍA

A la entrada del VHC en las células la sigue un proceso de fusión. La decapsidación de las nucleocápsides virales libera ARN genómico libre en el citoplasma celular, donde junto con el ARN nuevamente sintetizado sirve de ARN mensajero para la síntesis de la poliproteína del VHC. El procesamiento postranslacional de la poliproteína del VHC resulta en la generación de al menos 10 proteínas, entre las que se encuentran 3 proteínas estructurales (la proteína del núcleo, o *core,* y las dos glucoproteínas de la envoltura) y 7 proteínas no estructurales. La replicación del virus de la hepatitis C tiene lugar en el complejo que asocia proteínas del virus, componentes celulares y hebras nacientes de ARN. Es catalizada por el ARN polimerasa dependiente del ARN. La formación de las partículas virales comienza por la interacción de la proteína del *core* con el ARN genómico. Las partículas virales recién formadas abandonan la célula huésped a través de vías secretoras preexistentes.

Los análisis filogenéticos de las cepas del VHC aisladas en varias regiones del mundo han identificado siete genotipos principales del VHC, designados del 1 al 7. Estos tipos del VHC engloban a una gran cantidad de subtipos, identificados por letras minúsculas (1a, 1b, etc.). Las secuencias de nucleótidos de los genotipos se diferencian un 31-34% y sus secuencias de aminoácidos, aproximadamente un 30%; por el contrario, las secuencias de nucleótidos de los subtipos se diferencian un 20-23%, observándose diferencias importantes en regiones genómicas específicas. La elevada prevalencia y la diversidad de genotipos de las cepas 3 y 6 del VHC en Asia y de las cepas de genotipos 1, 2, 4 y 5 en África indican que estos tipos y subtipos se originaron y diversificaron en estas regiones. En los países industrializados se ha introducido una pequeña cantidad de genotipos del VHC, entre los que se encuentran los tipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a y 4a, y se transmiten con rapidez entre la población expuesta. Los subtipos 1a y 1b son los predominantes en todo el mundo. Los genotipos más comunes en EE. UU. son el 1a y el 1b (~75%), el 2a y el 2b (~15%), y el 3a (~7%). El genotipo 3a es el más prevalente en Europa Occidental, donde representa hasta el 35% de los casos, especialmente entre los usuarios de drogas por vía intravenosa. El genotipo 4 es muy prevalente en Oriente Medio y África. Su incidencia y prevalencia están aumentando en los usuarios de drogas intravenosas en los países industrializados. El genotipo 5 es raro fuera de Sudáfrica, y el genotipo 6 lo es fuera del Sudeste Asiático. Las infecciones por diferentes genotipos no difieren en sus manifestaciones clínicas, progresión o gravedad de la enfermedad (aunque este aspecto es motivo de controversia), pero el genotipo del VHC es un determinante importante de la respuesta a los tratamientos basados en interferón α.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El ARN del VHC es detectable en el suero 3-7 días después de la exposición. La concentración de ARN del VHC aumenta rápidamente durante las primeras semanas, seguida del aumento de los niveles de aminotransferasas séricas 2-8 semanas después de la exposición. Los anticuerpos anti-VHC aumentan en etapas posteriores de la evolución de la hepatitis C aguda y pueden no estar presentes al inicio de los síntomas o cuando aumenta la concentración de aminotransferasas séricas.

Tras el período de incubación, que varía de 15 a 120 días, la hepatitis C aguda suele permanecer asintomática y no es diagnosticada.[6] Pueden existir síntomas inespecíficos como fatiga, fiebre baja, mialgias, náuseas, vómitos o prurito. La ictericia se presenta en tan solo el 20-30% de los pacientes, generalmente 2-12 semanas tras la infección. La concentración de aminotransferasas séricas suele superar en 10 veces el límite superior de la normalidad en la fase aguda, incluso cuando no existen síntomas. Se han descrito casos de hepatitis C fulminante, pero parecen ser excepcionales en ausencia de otra hepatopatía crónica subyacente.

DIAGNÓSTICO

Cuando se sospeche una hepatitis C aguda, se deben estudiar los anticuerpos anti-VHC mediante inmunoanálisis enzimático y el ARN del VHC mediante una técnica de biología molecular sensible (es decir, un análisis de ARN del VHC con un límite inferior de detección ≤ 50 UI/ml). Pueden observarse cuatro perfiles de marcadores, en función de la presencia o ausencia de algún marcador (tabla 148-5). La presencia de ARN del VHC en ausencia de anticuerpos anti-VHC es muy indicativa de infección aguda por el VHC, que será confirmada por la seroconversión (es decir, la aparición de anticuerpos anti-VHC) unos días o semanas después. Los pacientes con infección aguda pueden

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 148-5 PATRONES DE LOS MARCADORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) Y SU SIGNIFICADO DURANTE LA HEPATITIS C AGUDA

ANTICUERPOS ANTI-VHC	ARN DEL VHC	DIAGNÓSTICO
–	–	Ausencia de hepatitis C aguda
–	+	Hepatitis C aguda
+	–	Probablemente no se trate de una hepatitis C aguda (repita las pruebas en unas pocas semanas)
+	+	Distinción difícil entre hepatitis C aguda y crónica

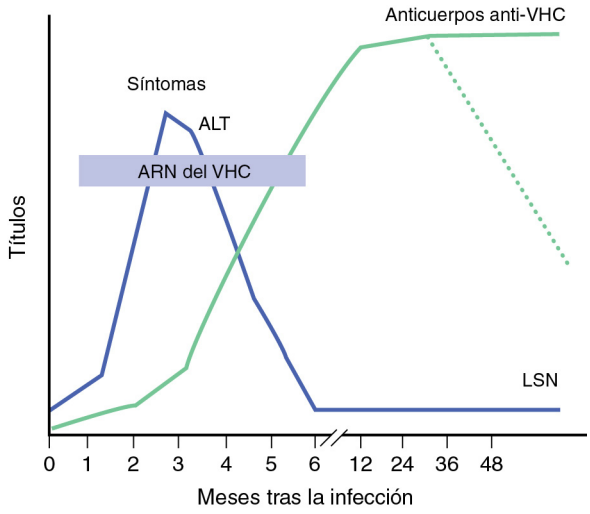

FIGURA 148-4. Cinética de los marcadores del virus de la hepatitis C (VHC) durante la hepatitis C aguda autolimitada. ALT = alanina aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad.

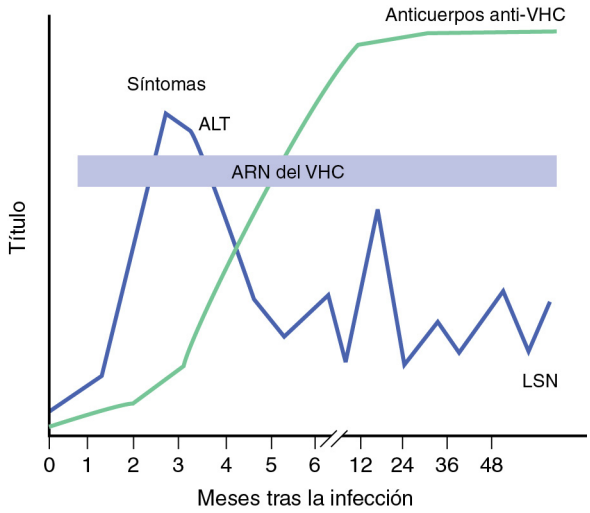

FIGURA 148-5. Cinética de los marcadores del virus de la hepatitis C (VHC) durante la hepatitis C aguda que evoluciona a la infección crónica. ALT = alanina aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad.

presentar ARN del VHC y anticuerpos anti-VHC en el momento del diagnóstico; en este caso, es difícil distinguir la hepatitis C aguda de la exacerbación aguda de la hepatitis C crónica o la hepatitis aguda de otra causa en un paciente con hepatitis C crónica.

La hepatitis C aguda es muy poco probable si no existen anticuerpos anti-VHC y ARN del VHC o si existen anticuerpos anti-VHC sin ARN del VHC (fig. 148-4). Sin embargo, los pacientes del segundo grupo deben ser estudiados de nuevo en unas pocas semanas porque el ARN del VHC puede ser indetectable temporalmente debido al control parcial, transitorio de la replicación viral antes de que la infección se cronifique (fig. 148-5). Aparte de estos casos, la presencia de anticuerpos anti-VHC en ausencia de ARN del VHC suele observarse en los pacientes que se han recuperado de una infección pasada por el VHC. Sin embargo, este patrón no puede diferenciarse de un resultado falso positivo en un inmunoanálisis enzimático y su prevalencia exacta es desconocida.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de la hepatitis C aguda debe considerarse no solo porque evita la infección crónica por el VHC, que puede dar lugar a secuelas clínicas graves, sino también porque la viremia por el VHC, que se asocia con riesgo de transmitir el VHC a otras personas, puede tener consecuencias sociales, legales y económicas, en especial para los trabajadores sanitarios infectados. Clásicamente, el tratamiento de la hepatitis C aguda se basaba en el uso de interferón α2a o interferón α2b pegilados en dosis de 180 μg/semana o de 1,5 μg/kg/semana, respectivamente.[A4] El tratamiento suele administrarse durante 24 semanas, pero probablemente bastan 12 semanas en la mayoría de los casos, sobre todo si los parámetros basales predicen una eliminación rápida del virus, como una enfermedad sintomática, altos valores de alanina aminotransferasa y cifras reducidas de ARN del virus de la hepatitis C.[A5] Se añadirá ribavirina a los pacientes con un descenso diferido o lento del ARN del virus durante el tratamiento, una infección por el genotipo 1, valores basales bajos o normales de alanina aminotransferasa o una combinación de ellos. Con este tratamiento, del 70 a más del 90% de los pacientes han obtenido una erradicación sostenida del virus. Aunque el retraso en el tratamiento puede evitar los efectos secundarios de la medicación para el 20-50% de los pacientes que acaban eliminando espontáneamente el virus, el tratamiento inmediato proporciona tasas más altas de erradicación del virus, sobre todo porque los enfermos asintomáticos suelen cumplir peor el estrecho seguimiento que se requiere para instituir un tratamiento diferido en el momento adecuado.[A6]

Si no se logra erradicar el virus con el tratamiento, se puede tratar de nuevo al paciente con una combinación de interferón α2a (180 μg/semana) o interferón α2b (1,5 μg/kg/semana) pegilados y ribavirina (0,8 g/día) durante 48 semanas. No existe ningún dato aleatorizado sobre los nuevos fármacos contra el virus de la hepatitis C. Sin embargo, dada su eficacia para los pacientes con hepatitis C crónica, se puede usar la combinación oral de sofosbuvir (400 mg al día) y ribavirina (1 o 1,2 g/día en función de un peso corporal menor o igual a 75 kg) durante 24 semanas para tratar la hepatitis C aguda. Pronto se dispondrá de más datos con otras combinaciones de preparados antivirales sin ribavirina.

Tras la exposición accidental por medio de un pinchazo, no se recomienda ni la administración de inmunoglobulina ni el tratamiento preventivo. Los pacientes deben ser controlados mediante pruebas de detección del ARN del VHC y la valoración de la concentración de aminotransferasas justo tras la exposición, en la segunda semana y 4 y 6 meses después. Los pacientes en los que se diagnostique la infección deben tratarse como ha sido expuesto anteriormente.

PREVENCIÓN

La prevención de la transmisión del VHC se basa en precauciones estándar como la detección selectiva en la sangre y los hemoderivados, la aplicación de medidas de higiene estándar en las intervenciones médicas y quirúrgicas, y el uso seguro de jeringuillas y materiales para la preparación de drogas por parte de los usuarios de dichas sustancias. Los programas de intercambio de agujas y los programas educativos respecto al riesgo del consumo de drogas (incluido el consumo de cocaína intranasal) y de transmisión por compartir el material de inyección son importantes.

No se dispone de vacuna profiláctica frente al VHC ni estará disponible próximamente.

PRONÓSTICO

Aproximadamente el 50-80% de los pacientes son incapaces de eliminar el VHC espontáneamente y evolucionan a la infección crónica.[7] La recuperación espontánea es más frecuente si la infección se adquiere al nacer (~50%) y si la hepatitis aguda es sintomática. Se desconoce si el genotipo influye en la tasa de recuperación. Otros factores asociados con mejores tasas de recuperación espontánea son el sexo femenino, la disminución precoz de los niveles de ARN del VHC y las concentraciones elevadas de aminotransferasas o bilirrubina. Los pacientes que se recuperan espontáneamente pueden conservar anticuerpos anti-VHC detectables durante años o décadas, pero no están protegidos frente a la reinfección por el VHC.

HEPATITIS D O DELTA AGUDA

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHD, un satélite del VHB, puede transmitirse únicamente a los pacientes que sufren infección aguda o crónica por el VHB. Su genoma único, circular, de cadena negativa de ARN, de aproximadamente 1.700 nucleótidos, se pliega en condiciones nativas en una estructura con forma de bastón casi complementaria que contiene una ribozima. El genoma del VHD codifica una única proteína estructural, la proteína de la hepatitis D (HD), que expresa el AgHD. El virión infeccioso del VHD de 36 nm contiene la proteína HD y el genoma, ambos recubiertos por la envoltura de HBsAg derivada de cubiertas vacías del VHB.

booksmedicos.org

EPIDEMIOLOGÍA

El 5% de los portadores crónicos del VHB, 15-20 millones de personas en todo el mundo, también están infectados con el VHD. La prevalencia de la infección por el VHD en los pacientes infectados por el VHB varía según la región geográfica, ya que se transmite principalmente a través de la exposición parenteral. Como resultado, su prevalencia es relativamente más elevada en los usuarios de drogas intravenosas con positividad del HBsAg en los países occidentales, donde aproximadamente el 8-12% de los pacientes con positividad del HBsAg están infectados con el VHD. En términos comparativos, la prevalencia del VHD ha disminuido sustancialmente en el sur de Europa, debido probablemente a la universalidad de los programas de vacunación frente al VHB, la mejora en las condiciones sanitarias y domésticas, y la implementación de precauciones estándar para evitar la infección por el VIH. La incidencia del VHD está aumentando en Rusia, Europa del Este, Japón e India.

BIOPATOLOGÍA

El VHD utiliza la ARN polimerasa del huésped para su replicación, siguiendo el modelo circular ondulante. En el interior de las células, el ARN del VHD se asocia con múltiples copias de la proteína HD para formar un complejo de ribonucleoproteína. Este complejo es exportado por la envoltura del VHB, que contiene las tres proteínas de la cubierta del VHB, en el aparato de Golgi antes de ser secretado.

El VHD posee al menos ocho genotipos, que se diferencian entre sí en al menos el 15% de la secuencia de nucleótidos. El genotipo I del VHD es el más prevalente a nivel mundial. Recientemente se han identificado genotipos adicionales en África.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El VHD puede adquirirse a la vez que el VHB (coinfección) o en un portador crónico del HBsAg (sobreinfección).[8] La coinfección se caracteriza por uno o dos episodios de hepatitis aguda, dependiendo de las cantidades respectivas de VHB y VHD presentes en el inóculo; la hepatitis aguda puede variar de leve a fulminante. Por el contrario, cuando los portadores crónicos del VHB sufren una sobreinfección por el VHD, la hepatitis D aguda suele ser grave, a menudo fulminante y generalmente se vuelve crónica.

DIAGNÓSTICO

Los tres marcadores de la infección por el VHD son los anticuerpos totales anti-HD, la IgM anti-HD y el ARN del VHD. Este último puede detectarse y cuantificarse mediante PCR en tiempo real. Se deben realizar pruebas en todos los pacientes positivos para el HBsAg.

En los pacientes con coinfección por el VHB y el VHD, el ARN del VHD se encuentra presente tan solo de modo transitorio y a menudo es pasado por alto. La IgM anti-HBc indica la infección aguda concomitante por el VHB.

En la sobreinfección por el VHD de un portador crónico del HBsAg no se encuentran IgM anti-HBc. El ARN del VHD se encuentra en el suero o el plasma antes y durante el episodio agudo, mientras que los anticuerpos totales anti-HD y la IgM anti-HD se encuentran presentes durante la fase aguda. Ambos marcadores serológicos continúan en niveles elevados si la enfermedad se vuelve crónica.

TRATAMIENTO Tto

No se conoce ningún tratamiento con un efecto probado frente a la hepatitis D aguda.[9]

PREVENCIÓN

La forma más eficaz de prevenir la infección por el VHD es la vacunación frente al VHB, porque las personas protegidas frente al VHB no pueden infectarse con el VHD. Los portadores crónicos del HBsAg deben mantener medidas conductuales y sanitarias estándar para evitar la sobreinfección por el VHD.

PRONÓSTICO

De los pacientes que sufren coinfección aguda por el VHB y el VHD, solo alrededor del 2% se vuelven portadores crónicos del VHD. Por el contrario, cuando la infección por el VHD es adquirida por un portador crónico del VHB, alrededor del 90% también se vuelven portadores crónicos del VHD.

HEPATITIS E AGUDA

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHE es un miembro del género *Hepevirus* de la familia *Hepeviridae*. El VHE es un virus pequeño, no encapsulado. Su genoma consiste en una molécula de ARN monocatenaria, de sentido positivo. Se han descrito cinco genotipos de VHE; los genotipos 1 y 2 parecen afectar exclusivamente al ser humano, mientras que los genotipos 3 y 4 parecen ser de origen porcino, aunque también pueden infectar a los humanos.

BIOPATOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión del VHE tiene lugar principalmente por la ruta oral-fecal. El VHE es endémico en la mayoría de los países en vías de desarrollo del mundo, donde las infecciones agudas son esporádicas o tienen lugar durante epidemias extensas relacionadas con la contaminación del agua potable. El genotipo 1 se ha aislado principalmente en Asia y el Norte de África, mientras que el genotipo 2 se ha aislado en casos de América Central y los países del África Occidental. No se conoce ningún reservorio animal para estos genotipos y la transmisión parece relacionarse con la contaminación de la comida o el agua potable. En los países industrializados no se han aislado los genotipos 1 y 2 del VHE. Los genotipos 3 y 4 del VHE son endémicos en los cerdos y la transmisión zoonótica parece ser la principal ruta de transmisión en Europa, EE. UU. y Asia. Los casos diagnosticados de hepatitis E aguda han aumentado continuamente en Europa Occidental y en América del Norte en los últimos años, y se han descrito seroprevalencias elevadas del VHE en poblaciones de riesgo especiales, como en carniceros o granjeros. La transmisión puede verse favorecida por el consumo de carne cruda y el contacto directo con animales infectados. Se cree que actualmente es la causa más frecuente de hepatitis viral aguda en todo el mundo.[10]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación es de 3-8 semanas. La infección por el VHE solo produce síntomas leves, inespecíficos en la mayoría de los casos, especialmente si la infección se adquiere a edades tempranas. Los individuos inmunocompetentes eliminan el virus de manera espontánea.[11] El pico de la viremia tiene lugar al principio de la infección, mientras que el pico de actividad de las aminotransferasas se alcanza aproximadamente 6 semanas después de la infección. La enfermedad grave es más frecuente en las mujeres embarazadas y en los pacientes con hepatopatías crónicas subyacentes, que en raras ocasiones puede progresar a la insuficiencia hepática fulminante. Según un informe europeo, el 5% de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré (cap. 420) habían sufrido una hepatitis E aguda previa.[12]

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con una hepatitis aguda que no se pueda justificar requieren un análisis de la hepatitis E. El diagnóstico de la hepatitis E aguda se basa en la detección de los anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis E, que aparecen en un plazo de 6 semanas y persisten durante 3 a 12 meses. Por desgracia, los análisis actuales carecen de sensibilidad y especificidad, y la Food and Drug Administration de EE. UU. no ha aprobado todavía ninguno de ellos. También se puede detectar el ARN del virus de la hepatitis E en las heces, el suero o el plasma, donde su presencia es pasajera. Los IgG contra el virus de la hepatitis E suelen persistir de forma indefinida tras la infección aguda.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de la hepatitis E aguda no se recomienda porque la gran mayoría de los pacientes se recupera espontáneamente.[13] Los casos graves y fulminantes deben remitirse a unidades especializadas, en las que la monoterapia con ribavirina puede resultar satisfactoria.

PREVENCIÓN

La mejora de las condiciones sanitarias públicas es la mejor defensa frente a la hepatitis E en los países en vías de desarrollo. Los viajeros a regiones del mundo en las que el VHE es endémico, especialmente las mujeres embarazadas, deben tener cuidado con el agua potable y evitar consumir alimentos crudos. Una vacuna profiláctica efectiva basada en las proteínas del VHE recombinante fue efectiva en el 100% de los casos en un ensayo clínico en fase 3[A7] y en China se ha aprobado una vacuna contra la hepatitis E. Sin embargo, la duración de la protección es desconocida, por lo que todavía no se ha determinado la eficacia de la vacuna para prevenir la propagación del VHE.

PRONÓSTICO

Los casos agudos pueden ser graves en los pacientes de edad avanzada, y los casos fulminantes son frecuentes entre las mujeres embarazadas infectadas durante las epidemias a gran escala de origen hídrico. Las tasas globales de letalidad oscilan desde el 0 hasta el 10% y menos del 1% de los casos de hepatitis aguda mortal en EE. UU. se atribuyen a la hepatitis E. Los genotipos 3 y 4 del VHE son menos virulentos que los genotipos 1 y 2. Los casos esporádicos en los países industrializados suelen ser benignos. El VHE por lo general no da lugar a cuadros crónicos, pero los pacientes inmunodeprimidos y los pacientes VIH-positivos pueden transformarse en portadores crónicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

OTROS TIPOS DE HEPATITIS VIRAL AGUDA

La infección por miembros de la familia *Herpesviridae*, como el citomegalovirus (cap. 376), el virus de Epstein-Barr (cap. 377) y el virus del herpes simple (cap. 374), debe ser tenida en consideración en el diagnóstico diferencial de los episodios poco claros de elevación de las enzimas hepáticas en ausencia de marcadores de hepatitis aguda de origen viral, especialmente en los pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo, la infección por citomegalovirus puede asociarse con la pérdida del injerto tras el trasplante hepático (cap. 154). El parvovirus B19 (cap. 371) puede persistir en el hígado y empeorar la hepatopatía en los pacientes con hepatitis B crónica y quizás en los pacientes con infección crónica por el VHC. La variante A del herpesvirus humano 6 se ha relacionado con la hepatitis sincitial de células gigantes.

Hepatitis no A-E

Algunos raros pacientes desarrollan una hepatitis aguda de supuesta etiología viral pero en ellos no se observan marcadores de virus conocidos causantes de hepatitis. Algunos de estos casos pueden deberse a variantes de virus conocidos causantes de hepatitis, en especial del VHB, que no son detectados por los métodos serológicos y moleculares habituales. Sin embargo, no puede excluirse la existencia de otros virus hepatótropos desconocidos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med.* 2007;357:1685-1694.

A2. Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45:97-101.

A3. Wiegand J, Wedemeyer H, Franke A, et al. Treatment of severe, nonfulminant acute hepatitis B with lamivudine vs placebo: a prospective randomized double-blinded multicentre trial. *J Viral Hepat.* 2014;21:744-750.

A4. Jeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med.* 2001;345:1452-1457.

A5. Santantonio T, Fasano M, Sagnelli E, et al. Acute hepatitis C: a 24 week-course of peg-interferon alpha-2b versus a 12 week-course of peg-interferon alpha-2b alone or with ribavirin. *Hepatology.* 2014;59:2101-2109.

A6. Deterding K, Gruner N, Buggisch P, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:497-506.

A7. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376:895-902.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

149 HEPATITIS VIRAL CRÓNICA Y AUTOINMUNITARIA

JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La hepatitis crónica se caracteriza por la existencia de lesión necroinflamatoria crónica del hígado y puede deberse a varias causas, como virus hepatótropos, autoinmunidad, alcohol (cap. 152) y enfermedades metabólicas (cap. 146). La infección crónica por los virus de las hepatitis es con mucho la causa principal de hepatitis crónica en todo el mundo, con más de 500 millones de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC). Las hepatitis virales B o C crónicas son la principal causa de cirrosis (cap. 153) y carcinoma hepatocelular (cap. 196) en todo el mundo y producen más de un millón de muertes al año. La infección crónica por el VHB también puede asociarse con la infección por el virus de la hepatitis D (VHD). El virus de la hepatitis A no produce hepatitis crónica. El virus de la hepatitis E (VHE) normalmente tampoco causa hepatitis crónica, excepto a pacientes inmunodeprimidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas clínicos de la hepatitis viral crónica y autoinmunitaria suelen ser inespecíficos y muchos pacientes se encuentran asintomáticos. Puede existir fatiga, trastornos del sueño y dolor en el hipocondrio derecho. A menudo el diagnóstico se establece cuando se identifican alteraciones en las pruebas hepáticas en un análisis de sangre obtenido en un estudio rutinario de salud, durante la valoración de un problema de salud no relacionado o en una donación de sangre voluntaria. Los síntomas más avanzados consisten en pérdida de apetito, náuseas, pérdida de peso, debilidad muscular, prurito, coluria e ictericia. El cuadro puede evolucionar a la cirrosis florida (cap. 153), con sus manifestaciones clínicas típicas. Cuando existe cirrosis, esta puede cursar con debilidad, pérdida de peso, tumefacción abdominal, edema, facilidad para la aparición de hematomas, hemorragia gastrointestinal y encefalopatía hepática con confusión mental. Otros hallazgos posibles son los angiomas en araña, el eritema palmar (v. fig. 146-2), la ascitis (v. fig. 146-4), el edema y las excoriaciones cutáneas.

TABLA 149-1 DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS CRÓNICA

DIAGNÓSTICO	PRUEBAS DE DETECCIÓN SELECTIVA	PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN
Hepatitis B crónica	HBsAg	ADN del VHB, HBeAg
Hepatitis C crónica	Anticuerpos anti-VHC	ARN del VHC
Hepatitis D crónica	Anticuerpos anti-VHD	ARN del VHD
Hepatitis autoinmunitaria	ANA (anti-LKM1)	Exclusión de otras causas y patrones de enfermedad clínica
Hepatopatía inducida por fármacos	Antecedentes	Reexposición, en caso necesario, si se considera segura
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina	Concentración de cobre urinario
Hepatitis criptogénica	Exclusión de otras etiologías	

ANA = anticuerpo antinuclear; anti-LKM1 = anticuerpo antimicrosómico 1 hepático-renal; HBeAg = antígeno e de la hepatitis B; HBsAg = antígeno de superficie de la hepatitis B; VHB = virus de la hepatitis B; VHC = virus de la hepatitis C; VHD = virus de la hepatitis D.

DIAGNÓSTICO

Las concentraciones de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) suelen encontrarse en valores que exceden en dos a cinco veces el límite superior de la normalidad. La concentración de la ALT suele ser superior a la de la AST, pero ambos valores pueden ser normales en la enfermedad leve o inactiva, o exceder en 10-25 veces los límites superiores de la normalidad durante las exacerbaciones agudas. Las pruebas biológicas pueden establecer el diagnóstico específico (tabla 149-1).

Las concentraciones de fosfatasa alcalina y γ-glutamiltranspeptidasa suelen encontrarse mínimamente elevadas, a no ser que exista cirrosis. Las concentraciones séricas de bilirrubina y albúmina, así como el tiempo de protrombina, suelen ser normales excepto cuando la enfermedad es grave o está avanzada. En la hepatitis viral crónica, las concentraciones de inmunoglobulinas séricas se encuentran levemente elevadas o son normales, pero pueden encontrarse muy elevadas en las hepatitis autoinmunitarias. Entre los resultados indicativos de la presencia de fibrosis avanzada se encuentran el recuento plaquetario inferior a 160.000, las concentraciones de AST superiores a las de ALT, la elevación de la bilirrubina sérica, la disminución de la albúmina sérica, la prolongación del tiempo de protrombina, la elevación de la concentración de α-fetoproteína y la presencia de factor reumatoide o la elevación de la concentración de globulinas.

La ecografía hepática puede determinar la textura y el tamaño del hígado y el bazo, excluir masas hepáticas y valorar la vesícula biliar, los conductos biliares intrahepáticos y el flujo venoso portal. La tomografía computarizada y la resonancia magnética hepática resultan útiles si en la ecografía se detecta una masa u otra alteración. La elastografía transitoria del hígado o la visualización de impulso de fuerza de radiación acústica examinan la rigidez hepática como marcador indirecto de la fibrosis.

La biopsia hepática suele ser crítica para el diagnóstico y para determinar la gravedad de la enfermedad. La necrosis hepatocelular consiste típicamente en una degeneración eosinofílica o en una baloniforme parenquimatosa, mayor en la región periportal, parcheada o parcelar. La fibrosis también comienza típicamente en las regiones periportales y puede afectar a regiones portales contiguas o portales y centrales (fibrosis en puente), distorsionar la arquitectura hepática y dar lugar a cirrosis e hipertensión portal. El grado histológico de hepatitis crónica puede determinarse combinando puntuaciones asignadas a la presencia de necrosis e inflamación periportal, necrosis e inflamación lobular e inflamación portal. Recientemente se ha demostrado que los métodos basados en la ecografía o los marcadores serológicos son precisos para la valoración de la enfermedad y la cirrosis leves, pero son menos precisos para identificar la inflamación moderada o grave, excepto en los pacientes con hepatitis C crónica. Los pacientes en los que se sospeche una hepatitis viral crónica o autoinmunitaria deben ser estudiados detenidamente para excluir un hígado graso, una hepatopatía inducida por alcohol (cap. 152) o por fármacos (cap. 150) o una hepatopatía metabólica (cap. 146), que pueden coexistir con la hepatitis. La biopsia hepática puede excluir otros diagnósticos que pueden simular una hepatitis crónica, como el hígado graso, la hepatopatía alcohólica, la esteatohepatitis (cap. 152), la hepatopatía inducida por fármacos (cap. 150), la colangitis esclerosante (cap. 155), la sobrecarga de hierro (cap. 212) y la enfermedad venooclusiva (cap. 143).

booksmedicos.org

OTROS TIPOS DE HEPATITIS VIRAL AGUDA

La infección por miembros de la familia *Herpesviridae*, como el citomegalovirus (cap. 376), el virus de Epstein-Barr (cap. 377) y el virus del herpes simple (cap. 374), debe ser tenida en consideración en el diagnóstico diferencial de los episodios poco claros de elevación de las enzimas hepáticas en ausencia de marcadores de hepatitis aguda de origen viral, especialmente en los pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo, la infección por citomegalovirus puede asociarse con la pérdida del injerto tras el trasplante hepático (cap. 154). El parvovirus B19 (cap. 371) puede persistir en el hígado y empeorar la hepatopatía en los pacientes con hepatitis B crónica y quizás en los pacientes con infección crónica por el VHC. La variante A del herpesvirus humano 6 se ha relacionado con la hepatitis sincitial de células gigantes.

Hepatitis no A-E

Algunos raros pacientes desarrollan una hepatitis aguda de supuesta etiología viral pero en ellos no se observan marcadores de virus conocidos causantes de hepatitis. Algunos de estos casos pueden deberse a variantes de virus conocidos causantes de hepatitis, en especial del VHB, que no son detectados por los métodos serológicos y moleculares habituales. Sin embargo, no puede excluirse la existencia de otros virus hepatótropos desconocidos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med.* 2007;357:1685-1694.

A2. Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45:97-101.

A3. Wiegand J, Wedemeyer H, Franke A, et al. Treatment of severe, nonfulminant acute hepatitis B with lamivudine vs placebo: a prospective randomized double-blinded multicentre trial. *J Viral Hepat.* 2014;21:744-750.

A4. Jeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med.* 2001;345:1452-1457.

A5. Santantonio T, Fasano M, Sagnelli E, et al. Acute hepatitis C: a 24 week-course of peg-interferon alpha-2b versus a 12 week-course of peg-interferon alpha-2b alone or with ribavirin. *Hepatology.* 2014;59:2101-2109.

A6. Deterding K, Gruner N, Buggisch P, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:497-506.

A7. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376:895-902.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

149 HEPATITIS VIRAL CRÓNICA Y AUTOINMUNITARIA

JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La hepatitis crónica se caracteriza por la existencia de lesión necroinflamatoria crónica del hígado y puede deberse a varias causas, como virus hepatótropos, autoinmunidad, alcohol (cap. 152) y enfermedades metabólicas (cap. 146). La infección crónica por los virus de las hepatitis es con mucho la causa principal de hepatitis crónica en todo el mundo, con más de 500 millones de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC). Las hepatitis virales B o C crónicas son la principal causa de cirrosis (cap. 153) y carcinoma hepatocelular (cap. 196) en todo el mundo y producen más de un millón de muertes al año. La infección crónica por el VHB también puede asociarse con la infección por el virus de la hepatitis D (VHD). El virus de la hepatitis A no produce hepatitis crónica. El virus de la hepatitis E (VHE) normalmente tampoco causa hepatitis crónica, excepto a pacientes inmunodeprimidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas clínicos de la hepatitis viral crónica y autoinmunitaria suelen ser inespecíficos y muchos pacientes se encuentran asintomáticos. Puede existir fatiga, trastornos del sueño y dolor en el hipocondrio derecho. A menudo el diagnóstico se establece cuando se identifican alteraciones en las pruebas hepáticas en un análisis de sangre obtenido en un estudio rutinario de salud, durante la valoración de un problema de salud no relacionado o en una donación de sangre voluntaria. Los síntomas más avanzados consisten en pérdida de apetito, náuseas, pérdida de peso, debilidad muscular, prurito, coluria e ictericia. El cuadro puede evolucionar a la cirrosis florida (cap. 153), con sus manifestaciones clínicas típicas. Cuando existe cirrosis, esta puede cursar con debilidad, pérdida de peso, tumefacción abdominal, edema, facilidad para la aparición de hematomas, hemorragia gastrointestinal y encefalopatía hepática con confusión mental. Otros hallazgos posibles son los angiomas en araña, el eritema palmar (v. fig. 146-2), la ascitis (v. fig. 146-4), el edema y las excoriaciones cutáneas.

TABLA 149-1 DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS CRÓNICA

DIAGNÓSTICO	PRUEBAS DE DETECCIÓN SELECTIVA	PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN
Hepatitis B crónica	HBsAg	ADN del VHB, HBeAg
Hepatitis C crónica	Anticuerpos anti-VHC	ARN del VHC
Hepatitis D crónica	Anticuerpos anti-VHD	ARN del VHD
Hepatitis autoinmunitaria	ANA (anti-LKM1)	Exclusión de otras causas y patrones de enfermedad clínica
Hepatopatía inducida por fármacos	Antecedentes	Reexposición, en caso necesario, si se considera segura
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina	Concentración de cobre urinario
Hepatitis criptogénica	Exclusión de otras etiologías	

ANA = anticuerpo antinuclear; anti-LKM1 = anticuerpo antimicrosómico 1 hepático-renal; HBeAg = antígeno e de la hepatitis B; HBsAg = antígeno de superficie de la hepatitis B; VHB = virus de la hepatitis B; VHC = virus de la hepatitis C; VHD = virus de la hepatitis D.

DIAGNÓSTICO

Las concentraciones de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) suelen encontrarse en valores que exceden en dos a cinco veces el límite superior de la normalidad. La concentración de la ALT suele ser superior a la de la AST, pero ambos valores pueden ser normales en la enfermedad leve o inactiva, o exceder en 10-25 veces los límites superiores de la normalidad durante las exacerbaciones agudas. Las pruebas biológicas pueden establecer el diagnóstico específico (tabla 149-1).

Las concentraciones de fosfatasa alcalina y γ-glutamiltranspeptidasa suelen encontrarse mínimamente elevadas, a no ser que exista cirrosis. Las concentraciones séricas de bilirrubina y albúmina, así como el tiempo de protrombina, suelen ser normales excepto cuando la enfermedad es grave o está avanzada. En la hepatitis viral crónica, las concentraciones de inmunoglobulinas séricas se encuentran levemente elevadas o son normales, pero pueden encontrarse muy elevadas en las hepatitis autoinmunitarias. Entre los resultados indicativos de la presencia de fibrosis avanzada se encuentran el recuento plaquetario inferior a 160.000, las concentraciones de AST superiores a las de ALT, la elevación de la bilirrubina sérica, la disminución de la albúmina sérica, la prolongación del tiempo de protrombina, la elevación de la concentración de α-fetoproteína y la presencia de factor reumatoide o la elevación de la concentración de globulinas.

La ecografía hepática puede determinar la textura y el tamaño del hígado y el bazo, excluir masas hepáticas y valorar la vesícula biliar, los conductos biliares intrahepáticos y el flujo venoso portal. La tomografía computarizada y la resonancia magnética hepática resultan útiles si en la ecografía se detecta una masa u otra alteración. La elastografía transitoria del hígado o la visualización de impulso de fuerza de radiación acústica examinan la rigidez hepática como marcador indirecto de la fibrosis.

La biopsia hepática suele ser crítica para el diagnóstico y para determinar la gravedad de la enfermedad. La necrosis hepatocelular consiste típicamente en una degeneración eosinofílica o en una baloniforme parenquimatosa, mayor en la región periportal, parcheada o parcelar. La fibrosis también comienza típicamente en las regiones periportales y puede afectar a regiones portales contiguas o portales y centrales (fibrosis en puente), distorsionar la arquitectura hepática y dar lugar a cirrosis e hipertensión portal. El grado histológico de hepatitis crónica puede determinarse combinando puntuaciones asignadas a la presencia de necrosis e inflamación periportal, necrosis e inflamación lobular e inflamación portal. Recientemente se ha demostrado que los métodos basados en la ecografía o los marcadores serológicos son precisos para la valoración de la enfermedad y la cirrosis leves, pero son menos precisos para identificar la inflamación moderada o grave, excepto en los pacientes con hepatitis C crónica. Los pacientes en los que se sospeche una hepatitis viral crónica o autoinmunitaria deben ser estudiados detenidamente para excluir un hígado graso, una hepatopatía inducida por alcohol (cap. 152) o por fármacos (cap. 150) o una hepatopatía metabólica (cap. 146), que pueden coexistir con la hepatitis. La biopsia hepática puede excluir otros diagnósticos que pueden simular una hepatitis crónica, como el hígado graso, la hepatopatía alcohólica, la esteatohepatitis (cap. 152), la hepatopatía inducida por fármacos (cap. 150), la colangitis esclerosante (cap. 155), la sobrecarga de hierro (cap. 212) y la enfermedad venooclusiva (cap. 143).

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO Tto

La infección crónica por el VHB no es curable, pero por lo general puede controlarse con los fármacos antivirales apropiados. La infección por el VHC es curable, y más del 80% de los pacientes con acceso a los nuevos tratamientos se curan. La hepatitis autoinmunitaria responde a la inmunodepresión con corticoides y azatioprina.

HEPATITIS B CRÓNICA

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 240 millones de pacientes (aproximadamente el 4% de la población mundial) son portadores crónicos del VHB. Dos mil millones de personas, una de cada tres, han estado en contacto con el virus. En América del Norte, en los países de Europa Occidental y del Norte y en Australia, menos del 2% de la población es portadora crónica del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). En EE. UU., la prevalencia es de aproximadamente el 0,4%, es decir, existen 1,25 millones de estadounidenses infectados. En Europa del Este, América del Sur, la cuenca del Mediterráneo y el subcontinente indio, la prevalencia de portadores crónicos del HBsAg es del 2-8%. Entre las áreas en las que la endemia es elevada, con una prevalencia de portadores crónicos del HBsAg superior al 8%, se encuentran China, el Sudeste Asiático, el África Subsahariana y las poblaciones nativas del extremo norte de América.

El VHB es la causa principal de cáncer hepático primario (carcinoma hepatocelular, cap. 196) a nivel mundial, con aproximadamente 350.000 nuevos casos atribuibles al VHB anualmente. El carcinoma hepatocelular es más probable en presencia de cirrosis subyacente, pero el VHB tiene propiedades oncogénicas por sí mismo, y el carcinoma hepatocelular puede presentarse en pacientes no cirróticos con infección por el VHB.

BIOPATOLOGÍA

El VHB no es un virus citopático. La lesión hepática en la hepatitis B crónica es consecuencia de la respuesta inmunitaria local en la fase de eliminación inmunitaria. En particular, la lesión hepática se relaciona con las células T citotóxicas que reconocen y eliminan los hepatocitos infectados que expresan antígenos del VHB en su superficie y la producción local de citocinas. La inflamación crónica desencadena fibrogénesis por medio de la activación de células hepáticas estrelladas. La proteína X de la hepatitis B también puede activar directamente la fibrogénesis. Como resultado, muchos pacientes con hepatitis B crónica presentan fibrosis progresiva, que puede evolucionar a cirrosis.

La tasa de cronicidad tras la infección aguda por el VHB es mayor del 95% entre los pacientes infectados al nacer. Este riesgo disminuye a medida que aumenta la edad de adquisición de la infección y es menor del 5% en los infectados en la edad adulta. La infección crónica por el VHB se define por la persistencia del HBsAg durante más de 6 meses tras el episodio agudo. El estado de portador crónico del HBsAg evoluciona típicamente en tres fases: tolerancia inmunitaria, eliminación inmunitaria e inactividad.

La fase de tolerancia inmunitaria es generalmente corta si la infección tuvo lugar durante la vida adulta, pero persiste durante años a décadas en los pacientes infectados al nacer o durante las etapas iniciales de la infancia. En la etapa de tolerancia inmunitaria, la respuesta inmunitaria del huésped «tolera» la infección por el VHB y no causa inflamación hepática o destrucción de hepatocitos. La fase de tolerancia inmunitaria se caracteriza por la presencia de antígeno e de la hepatitis B (HBeAg), concentraciones muy elevadas de ADN del VHB en sangre, concentraciones normales de aminotransferasas en suero o plasma y actividad inflamatoria mínima o ausente en la biopsia hepática.

La fase de eliminación inmunitaria se caracteriza por la respuesta inmunitaria activa que produce lesiones necroinflamatorias y desencadena fibrogénesis hepática y fibrosis progresiva. Las concentraciones de ALT y AST se encuentran elevadas, pero la concentración de ADN del VHB se encuentra más baja que durante la fase de tolerancia inmunitaria y con frecuencia fluctúa. La fase de eliminación inmunitaria posee una duración variable, que oscila entre unas pocas semanas y varias décadas. El HBeAg, en caso de estar presente, define la hepatitis B crónica HBeAg-positiva; el HBeAg puede eliminarse y verse sustituido por anticuerpos anti-HBe, lo que se conoce como seroconversión HBe, o puede estar ausente mientras están presentes los anticuerpos anti-HBe, lo que se define como hepatitis B crónica HBeAg negativa. Los pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positiva están infectados por un virus de tipo salvaje y pueden secretar proteína HBe. Los pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-negativa están infectados por virus mutantes *precore,* que no pueden producir la proteína HBe porque poseen un codón de parada en el gen pre-C, y/o por virus mutantes promotores del *core,* que producen cantidades considerablemente inferiores de proteína HBe. Dada la prevalencia del genotipo D del virus de la hepatitis B en los países de la cuenca mediterránea europea y en los africanos, la hepatitis B crónica sin HBeAg y con anticuerpos anti-HBe es de siete a nueve veces más frecuente que la enfermedad con HBeAg en estos lugares.

La fase de portador inactivo del HBsAg es el resultado de la eliminación inmunitaria exitosa que da lugar a la seroconversión HBe. Las concentraciones de ALT y AST son normales, el ADN del VHB es indetectable o su concentración es muy baja, y los pacientes sin cirrosis preexistente presentan una histología hepática normal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hepatitis B crónica suele ser asintomática. El síntoma más frecuente es la fatiga, pero a menudo existen trastornos del sueño, dificultad de concentración y dolor en el hipocondrio derecho. La hepatitis B crónica se caracteriza biológicamente por la elevación de la concentración de aminotransferasas, y la concentración de ALT puede fluctuar de manera importante durante la fase de eliminación inmunitaria. También puede existir colestasis moderada, con elevación leve de la fosfatasa alcalina y la γ-glutamiltranspeptidasa, en especial en los pacientes con cirrosis.

La hepatitis B crónica HBeAg negativa es por lo general más grave que la variedad HBeAg positiva. La incidencia de seroconversión espontánea HBe entre los pacientes HBeAg-positivos es de 8-12% por año cuando se encuentran en la fase de eliminación inmunitaria; la seroconversión HBe a menudo sigue a un brote transitorio de elevación de la ALT. Algunos de estos pacientes evolucionan a una fase de portador de HBsAg inactivo, mientras que otros pasan a una forma de hepatitis B crónica HBeAg negativa con elevación de las concentraciones de ALT y una concentración de ADN del VHB superior a 2.000 UI/ml.

La incidencia anual de cirrosis varía del 2 al 10% en los pacientes con infección crónica por el VHB, con una incidencia acumulada de aproximadamente el 20% a los 5 años. El riesgo de cirrosis es de dos a cuatro veces superior en los pacientes HBeAg negativos en comparación con los pacientes HBeAg positivos, debido probablemente a que son de mayor edad y poseen una enfermedad más grave en el momento del diagnóstico. La incidencia anual de carcinoma hepatocelular en los pacientes con hepatitis B crónica varía del 1% en aquellos sin cirrosis al 2-8% en los pacientes cirróticos, observándose la tasa más elevada en los de mayor edad. Los pacientes con cirrosis (cap. 153), con carcinoma hepatocelular (cap. 196) o con ambos presentan los signos típicos asociados con estas enfermedades. En raras ocasiones, la infección crónica por el VHB se asocia con manifestaciones extrahepáticas, como glomerulonefritis (cap. 121), más a menudo en los niños, y panarteritis nudosa (cap. 270), principalmente en los adultos.

DIAGNÓSTICO

Los marcadores serológicos utilizados para diagnosticar la hepatitis B crónica (tabla 149-2) son el HBsAg, los anticuerpos anti-HBs, los anticuerpos totales frente al núcleo *(core)* de la hepatitis B (HBc), la inmunoglobulina M (IgM) anti-HBc, el HBeAg y los anticuerpos anti-HBe. Los marcadores moleculares son el ADN del VHB y las sustituciones de resistencia al VHB; los análisis basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real son el mejor método para detectar y cuantificar el ADN del VHB.

La infección crónica por el VHB se define por la persistencia del HBsAg en el suero durante más de 6 meses tras el episodio agudo. La mayoría de los pacientes con anticuerpos aislados anti-HBc no son virémicos. Sin embargo, algunos pacientes con anticuerpos anti-HBc positivos, pero negativos para el HBsAg o los anticuerpos anti-HBs, pueden ser virémicos; en estos casos, las sustituciones de aminoácidos del virus en la secuencia del HBsAg hacen que dicho antígeno sea indetectable con los inmunoanálisis enzimáticos actuales. Otros pacientes pueden presentar niveles tan bajos de replicación del VHB en sus hígados que el ADN del VHB no es detectable en sangre (hepatitis B «oculta»). El cribado solo se recomienda a los sujetos de alto riesgo.[1]

Las concentraciones séricas o plasmáticas de ALT y de ADN del VHB son marcadores importantes de la gravedad y el pronóstico. Tanto para el VHB como para el VHC, la valoración de la gravedad, teniendo en cuenta el grado de necroinflamación y la etapa de fibrosis, se basa en la biopsia hepática (fig. 149-1). La valoración no invasiva empleando marcadores serológicos, la elastografía transitoria o la técnica de impulso de fuerza de radiación acústica pueden diferenciar la cirrosis de la hepatitis leve y la fibrosis; aunque no son lo suficientemente precisas para las fases intermedias, es probable que en el futuro estos métodos sustituyan en muchos pacientes a la biopsia hepática en la valoración previa al tratamiento de la gravedad de la hepatitis B crónica.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO Tto

Los pacientes con hepatitis B crónica deben vacunarse frente al virus de la hepatitis A y evitar el consumo de alcohol y tratamientos inmunodepresores que no sean absolutamente necesarios. Los pacientes infectados por el virus B que precisan corticoides, rituximab o cualquier otra quimioterapia para tratar otras enfermedades deben recibir entecavir (0,5 mg/día) o tenofovir (300 mg/día) durante el tratamiento y hasta 12 meses después de su retirada como profilaxis frente a la reactivación de la hepatitis B.[A1]

Los objetivos del tratamiento son eliminar la replicación del VHB, reducir la actividad histológica de la hepatitis crónica y disminuir el riesgo de cirrosis y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 149-2 PERFILES DE MARCADORES VIROLÓGICOS EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

					AC ANTI-HBC		
	HBsAg	Ac ANTI-HBs	HBeAg	Ac ANTI-HBe	IgM	TOTAL	ADN DEL VHB
Hepatitis crónica							
HBeAg positiva	+	–	+	–	–*	+	$> 2 \times 10^4$ UI/ml
HBeAg negativa	+	–	–	+	–*	+	$> 2 \times 10^3$ UI/ml
Portador inactivo	+	–	–	+	–	+	$< 2 \times 10^3$ UI/ml
Reactivación	+	–	+/–	+/–	+/–	+	$> 2 \times 10^3$ UI/ml

*Pueden detectarse IgM anti-HBc a títulos bajos.
Ac = anticuerpos; Ag = antígeno; HBc = núcleo *(core)* de la hepatitis B; HBe = e de la hepatitis B; HBs = superficie de la hepatitis B; IgM = inmunoglobulina M, VHB = virus de la hepatitis B.

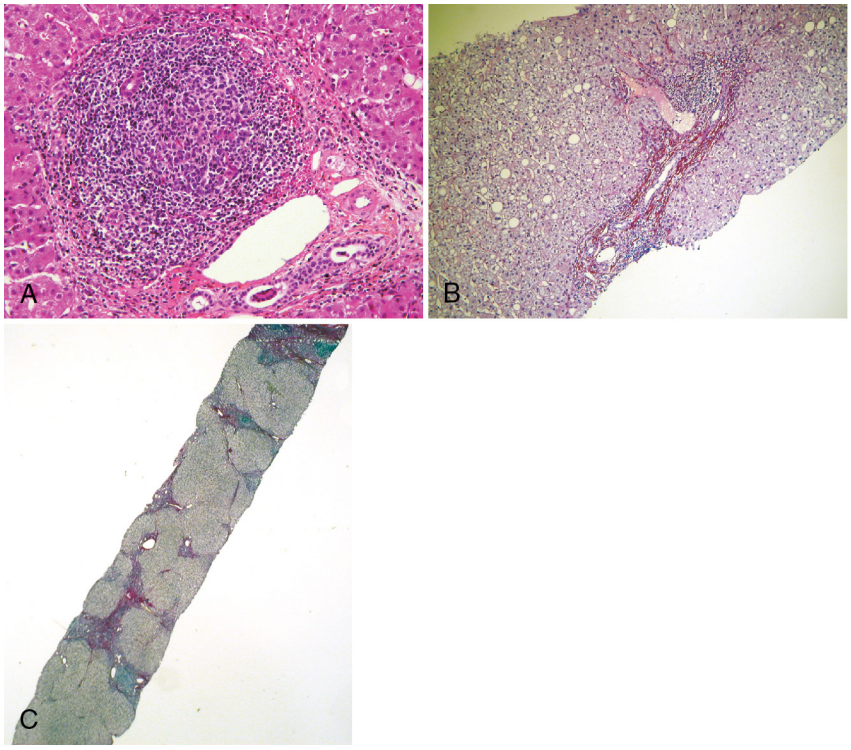

FIGURA 149-1. Biopsias hepáticas en pacientes con hepatitis C crónica. A. Nódulo linfoide con centro germinal; mínima hepatitis de interfase (hematoxilina-eosina, ×200). **B.** Fibrosis leve, grado F1 en la escala Metavir (picrosirius-hemalum, ×100). **C.** Fibrosis extensa, grado F3 en la escala Metavir (picrosirius-hemalum, ×20). (Por cortesía del Prof. Elie-Serge Zafrani, Department of Pathology, Henri Mondor Hospital, Créteil, France.)

carcinoma hepatocelular. La infección por el VHB no puede erradicarse por completo debido a la persistencia del ADN circular cerrado unido covalentemente en el núcleo de los hepatocitos infectados. Como resultado, el tratamiento trata de reducir la concentración de ADN del VHB tanto como sea posible –lo ideal es que sea por debajo del límite de detección de los análisis de PCR en tiempo real (10-15 UI/ml)– para lograr un grado de supresión viral que se acompañe de la remisión bioquímica, la mejoría histológica y la prevención de las complicaciones.

Existen dos tipos de fármacos diferentes para el tratamiento de la hepatitis B crónica, el interferón α (IFN-α) pegilado y los análogos de nucleósidos/nucleótidos. El IFN-α2a, administrado subcutáneamente en dosis de 180 μg/semana durante 48 semanas, mejora varios marcadores de la infección por el VHB en los pacientes HBeAg positivos (tabla 149-3) y HBeAg negativos (tabla 149-4).[A2] El IFN-α2b pegilado (1,5 μg/kg) es muy similar al IFN-α2a y es utilizado por muchos hepatólogos expertos, aunque en la actualidad no está aprobado su uso para el VHB. Los efectos adversos más frecuentes del IFN-α son síntomas seudogripales tras las inyecciones, fatiga, anorexia, pérdida de peso y alopecia. Los efectos secundarios más preocupantes son neutropenia, trombocitopenia, ansiedad, irritabilidad, depresión e ideas suicidas.

Los análogos de nucleósidos (lamivudina, telbivudina y entecavir) precisan una triple fosforilación para ser activos, mientras que los análogos de nucleótidos (adefovir y tenofovir) solo necesitan dos fosforilaciones para ser activos. Estos fármacos se administran por vía oral (v.o.) una vez al día a las dosis siguientes: 100 mg de lamivudina, 600 mg de telbivudina, 0,5 mg de entecavir, 10 mg de adefovir (administrado en forma de profármaco adefovir dipivoxil) y 300 mg de tenofovir (administrado como el profármaco tenofovir disoproxil fumarato). Todos presentan beneficios a corto plazo sobre varios marcadores de la infección por el VHB en los pacientes HBeAg positivos (v. tabla 149-3) y en los HBeAg negativos (v. tabla 149-4). El entecavir y el tenofovir son dos de los inhibidores más potentes de la replicación del VHB[A3,A4] y es menos frecuente que seleccionen variantes resistentes del VHB. Estos fármacos generalmente son bien tolerados. Sin embargo, el adefovir es nefrotóxico en dosis superiores a las utilizadas para el tratamiento del VHB. La alteración renal y la disminución en la densidad mineral ósea se observan raramente con el uso de tenofovir, la miopatía es una complicación rara de la telbivudina y se han observado casos de neuropatía periférica cuando la telbivudina se combina con el IFN-α pegilado.

Se debe considerar el tratamiento de los pacientes cuando la concentración de ADN del VHB es superior a 2.000 UI/ml y/o las concentraciones séricas de ALT son anormales si la biopsia hepática muestra signos de necroinflamación activa moderada o grave y/o fibrosis. Las indicaciones para el tratamiento también deben tener en cuenta la edad del paciente, su estado de salud y la disponibilidad de los agentes antivirales en cada país concreto. Los pacientes en la fase de tolerancia inmunitaria y aquellos que presentan una hepatitis leve en la biopsia hepática (o marcadores no invasivos) no deben ser tratados, pero es obligatorio realizar un seguimiento de la concentración de ALT y análisis del ADN del VHB. Los pacientes con cirrosis compensada y ADN del VHB detectable pueden ser considerados para iniciar tratamiento incluso si sus concentraciones de ALT son normales y/o su concentración de ADN es inferior a 2.000 UI/ml. Los pacientes con cirrosis descompensada precisan tratamiento antiviral urgente.

Se pueden considerar dos estrategias terapéuticas: una pauta de administración durante 48 semanas de IFN-α pegilado o tratamiento oral a largo plazo con análogos de nucleósidos/nucleótidos. En la actualidad se está estudiando si su uso combinado mejora la tasa de respuesta virológica sostenida tras el tratamiento. El IFN-α pegilado puede proporcionar una respuesta virológica sostenida, definida por la seroconversión anti-HBe sostenida (eliminación del HBeAg, que es sustituido por anticuerpos anti-HBe) y una concentración de

booksmedicos.org

TABLA 149-3 RESPUESTAS A CORTO PLAZO (1 AÑO) A TRATAMIENTOS ANTIVIRALES APROBADOS EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA HBeAg POSITIVA NO TRATADOS PREVIAMENTE

	GRUPOS PLACEBO/ CONTROL	IFN-α2a PEGILADO (48 SEM)	LAMIVUDINA (48-52 SEM)	TELBIVUDINA (52 SEM)	ENTECAVIR (48 SEM)	ADEFOVIR (48 SEM)	TENOFOVIR (48 SEM)
Pérdida de ADN del VHB en suero (%)*	0-17	25	40-44	60	67	21	76
Pérdida del HBeAg (%)	6-12	30/34†	17-32	26	22	24	ND
Seroconversión HBe (%)	4-6	27/32‡	16-21	22	21	12	21
Pérdida del HBsAg (%)	0-1	3	1	0	2	0	3
Normalización de la ALT (%)	7-24	39	41-75	77	68	48	68
Mejoría histológica (%)	ND	38‡	49-56	65	72	53	74
Duración de la respuesta (%)§	ND	ND	50-80	≈80	69	≈90	ND

Ag = antígeno; ALT = alanina aminotransferasa; HBe = e de la hepatitis B; HBs = superficie de la hepatitis B; IFN = interferón; ND = no disponible; VHB = virus de la hepatitis B.
*Las concentraciones de ADN del VHB fueron valoradas mediante diversos análisis moleculares, con diferentes límites inferiores de detección.
†Respuestas en las semanas 48/72 (24 semanas tras suspender el tratamiento).
‡Biopsias postratamiento en la semana 72 (24 semanas tras suspender el tratamiento).
§Tratamiento de consolidación con lamivudina y entecavir ausente o de corta duración; la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento de consolidación con adefovir y telbivudina.
Modificado de Lok AS, McMahon BJ. American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines: chronic hepatitis B—update 2009, http://www.aasld.org.

TABLA 149-4 RESPUESTAS A CORTO PLAZO (1 AÑO) A TRATAMIENTOS ANTIVIRALES APROBADOS EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA HBeAg NEGATIVA NO TRATADOS PREVIAMENTE

	GRUPOS PLACEBO/ CONTROL	IFN-α2a PEGILADO (48 SEM)	LAMIVUDINA (48-52 SEM)	TELBIVUDINA (52 SEM)	ENTECAVIR (48 SEM)	ADEFOVIR (48 SEM)	TENOFOVIR (48 SEM)
Pérdida del ADN del VHB en suero (%)*	0-20	63	60-73	88	90	51	93
Normalización de la ALT (%)	10-29	38	60-79	74	78	72	76
Mejoría histológica (%)	33	48	60-66	67	70	64	72
Duración de la respuesta (%)	ND	≈20	≈10	ND	3	≈5	ND

ALT = alanina aminotransferasa; HBeAg = antígeno e de la hepatitis B; IFN = interferón; ND = no disponible; VHB = virus de la hepatitis B.
*Las concentraciones de ADN del VHB fueron valoradas mediante diversos análisis moleculares, con diferentes límites inferiores de detección.
Modificado de Lok AS, McMahon BJ. American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines: chronic hepatitis B—update 2009, http://www.aasld.org.

ADN del VHB por debajo de 2.000 UI/l tras una pauta terapéutica de 48 semanas; puede observarse una elevación de la ALT en el momento de perder el HBeAg en los pacientes en los que el tratamiento es exitoso. El tratamiento con IFN-α pegilado debe reservarse para los pacientes que tengan las mayores oportunidades de lograr una respuesta virológica sostenida por el tratamiento –es decir, los pacientes HBeAg positivos con niveles basales de ALT elevados (superiores tres veces el límite superior de la normalidad) y concentración de ADN del VHB inferior a 2×10^6 UI/ml–. El tratamiento con IFN-α pegilado está contraindicado en los pacientes con cirrosis avanzada y en los inmunodeprimidos. Los infectados con los genotipos A y B del VHB generalmente responden mejor al tratamiento con IFN-α que los infectados con los genotipos C y D, pero el valor predictivo del genotipo del VHB para un paciente individual es débil. Los pacientes que no logran una respuesta virológica sostenida tras un único ciclo de tratamiento con IFN-α pegilado son candidatos a seguir tratamiento con análogos de nucleósidos/nucleótidos.

El tratamiento a largo plazo con análogos de nucleósidos/nucleótidos está indicado en la mayoría de los pacientes con hepatitis B crónica. El tenofovir o el entecavir, que son los fármacos más potentes, con un perfil de resistencia óptimo, están recomendados como monoterapias de primera línea. El ADN del VHB debe reducirse a concentraciones indetectables (< 10-15 UI/ml) con un análisis sensible basado en la PCR en tiempo real. Si la concentración de ADN del VHB disminuye pero sigue siendo detectable en un paciente cumplidor, se puede asociar el otro fármaco; sin embargo, se desconoce la seguridad a largo plazo del tratamiento combinado con tenofovir y entecavir. Cuando los pacientes HBeAg positivos sufren un proceso de seroconversión y se vuelven seronegativos o los pacientes HBeAg negativos pierden el HBsAg, se debe continuar el tratamiento durante al menos 6-12 meses adicionales. En todos los otros casos, el tratamiento debe mantenerse de por vida, y es sumamente importante el cumplimiento del mismo.

Las recaídas virológicas –definidas como la elevación posterior de la concentración del ADN del VHB de 1 log o más sobre el valor más bajo– en los pacientes cumplidores son debidas a la resistencia del VHB al fármaco (o los fármacos) administrado(s). Las concentraciones de ADN del VHB a menudo aumentan volviendo a los niveles basales, y la recaída virológica generalmente es seguida unas pocas semanas después de una recaída bioquímica en la que las concentraciones previamente normales de ALT aumentan por encima de los valores normales. La tasa de resistencia acumulada en los pacientes tratados nuevamente es del 70% a los 5 años en el caso de la lamivudina, del 17% a los 2 años para la telbivudina, del 1,2% a los 6 años para el entecavir, del 29% a los 5 años para el adefovir y del 0% a los 6 años para el tenofovir. Estas cifras ilustran la importante barrera genética frente a la resistencia del entecavir y del tenofovir. Si un paciente manifiesta resistencia a cualquiera de los análogos actuales de los nucleósidos/nucleótidos, la adición de un segundo fármaco sin resistencia cruzada o el cambio a tenofovir constituyen las únicas estrategias eficaces, aunque se desconoce la seguridad a largo plazo de algunas de estas combinaciones. Si el paciente tiene resistencia a la lamivudina, telbivudina o entecavir, se cambiará el tratamiento a tenofovir o se agregará tenofovir. Los pacientes resistentes a adefovir deben cambiar a tenofovir y, finalmente, también pueden recibir lamivudina, telbivudina o entecavir. En los pacientes con resistencia a tenofovir (ningún caso hasta ahora) se debería añadir cualquiera de estos tres fármacos. La asociación de tenofovir y emtricitabina, un análogo de nucleósido similar a lamivudina, en un único comprimido (aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH pero no para el VHB) también es una opción válida en los casos de resistencia a cualquiera de estos fármacos.

En los pacientes con cirrosis, el tratamiento con análogos de nucleósidos/nucleótidos es la única opción porque el IFN-α pegilado está contraindicado si la cirrosis está descompensada. Como la resistencia en esta población puede poner en peligro la vida del paciente, algunos expertos recomiendan el tratamiento *de novo* con dos fármacos potentes sin resistencia cruzada. En los pacientes con cirrosis descompensada, el tratamiento antiviral efectivo a menudo estabiliza el cuadro del paciente y también puede retrasar o eliminar la necesidad de realizar un trasplante hepático. Cuando el trasplante es necesario, la administración posterior al trasplante de inmunoglobulinas anti-VHB en combinación con un análogo de nucleósido/nucleótido potente evita las recurrencias en la gran mayoría de los casos. La utilidad de las inmunoglobulinas se debate desde la introducción de fármacos potentes con una elevada barrera frente a las resistencias, como tenofovir o entecavir.

PRONÓSTICO

Cada año, aproximadamente el 0,5% de los portadores inactivos del HBsAg lo pierden espontáneamente y la mayoría adquieren anticuerpos anti-HBs. Las reactivaciones son posibles en los portadores inactivos del VHB, en especial si sufren inmunodepresión, como cuando están siendo tratados por otras enfermedades con corticoides, rituximab u otros agentes quimioterapéuticos. Las reactivaciones del VHB a menudo evolucionan a una forma fulminante o subfulminante.

El riesgo de cirrosis (cap. 153) en la hepatitis B crónica es del 2-10% por año, y se asocia de manera importante con una concentración más elevada de ADN del VHB, edad más elevada, consumo de alcohol, coinfección con otros virus hepatótropos y coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La incidencia acumulada de descompensación hepática en los pacientes con cirrosis compensada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

es de alrededor del 15-20% a los 5 años. Las complicaciones de la cirrosis, incluyendo el carcinoma hepatocelular, se encuentran entre las causas principales de mortalidad en los pacientes infectados por el VHB, y la mortalidad anual es del 3-4%.

La probabilidad de desarrollar un carcinoma hepatocelular (cap. 196) es de alrededor del 1% por año en los pacientes sin cirrosis y del 2-8% por año en los pacientes con cirrosis, y se asocia estrechamente con una concentración más elevada de ADN del VHB, el sexo masculino, la edad avanzada, la reversión desde el estado de anti-HBe positivo a HBeAg positivo, y la coinfección con otros virus hepatótropos. Los portadores del VHB con riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular deben ser revisados cada 6-12 meses, mediante estudio ecográfico y determinación de la concentración de α-fetoproteína.

HEPATITIS C CRÓNICA

EPIDEMIOLOGÍA

El VHC, un virus presente en todos los continentes, se estima que causa infección crónica en aproximadamente 185 millones de pacientes, aproximadamente el 3% de la población mundial. La prevalencia de la infección crónica por el VHC, que varía geográficamente, se estima en alrededor del 1,3% en EE. UU. (donde afecta a 2,7 millones de pacientes),[2] 3,5% en Asia, 1,9% en el continente americano en general, 5,2% en África, 1,7% en Europa y 1,8% en Oceanía. La mayor prevalencia corresponde a Egipto (9% en general, pero hasta el 40% en algunas áreas rurales), donde la infección fue pro-pagada inicialmente por medio de inyecciones intramusculares para la esquistosomiasis durante campañas de tratamiento llevadas a cabo hace varias décadas. En 2007, el virus de la hepatitis C había superado al VIH como causa de muerte en EE. UU.

BIOPATOLOGÍA

La infección aguda por el VHC evoluciona a la infección crónica en el 50-80% de los casos. Incluso los pacientes que se recuperan espontáneamente y mantienen anticuerpos anti-VHC detectables no están protegidos frente a la reinfección. La persistencia de la infección se relaciona con la alteración cualitativa y cuantitativa de la respuesta de las células T colaboradoras $CD4^+$ y de los linfocitos T citotóxicos, que es incapaz de erradicar la infección. La plasticidad de los genomas virales es la responsable de la coexistencia de poblaciones virales estrechamente relacionadas pero genéticamente diferentes en equilibrio en el entorno replicativo del paciente. Esta diversidad genética permite que las diversas poblaciones virales generadas continuamente sean seleccionadas por cambios oportunos en el medio replicativo.

La infección crónica por el VHC es responsable de lesiones necroinflamatorias de diversa gravedad, en ocasiones asociadas con esteatosis, que consiste en la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. El VHC no es un virus citopático. La lesión hepática de la hepatitis C crónica se relaciona con la acción de los efectores inmunitarios que reconocen y eliminan los hepatocitos infectados que expresan los antígenos del VHC en su superficie. La inflamación crónica desencadena fibrogénesis por medio de la activación de células estrelladas hepáticas. La fibrosis progresa a una velocidad no lineal que generalmente es más rápida en los pacientes de edad avanzada, los hombres y en presencia de ingesta crónica de alcohol, coinfecciones virales o inmunodepresión. La gravedad de la hepatitis crónica es independiente de la concentración de ARN del VHC y del genotipo del VHC. Esta inflamación crónica y la progresión de la fibrosis predisponen a los pacientes a la cirrosis (cap. 153) y al carcinoma hepatocelular (cap. 196).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Lo más frecuente es que la hepatitis C aguda (cap. 148) curse de modo asintomático y por tanto no sea diagnosticada. El síntoma asociado con mayor frecuencia con la infección crónica por el VHC es la fatiga, pero puede permanecer silente durante años. Las concentraciones de ALT suelen encontrarse moderadamente elevadas y fluctúan, pero pueden ser normales durante semanas o meses a pesar de observar hepatitis activa en la biopsia hepática. En los pacientes con cirrosis puede existir una colestasis moderada. Los pacientes con cirrosis (cap. 153) y/o carcinoma hepatocelular (cap. 196) presentan los signos típicos asociados con estas patologías.

El VHC es la causa principal de crioglobulinemia mixta de los tipos II y III (cap. 187). En hasta el 50-70% de los casos pueden encontrarse concentraciones bajas de crioglobulinas circulantes, que contienen ARN del VHC, anticuerpos anti-VHC, factor reumatoide y concentraciones bajas de complemento, mientras que en el 70% de los casos se encuentran concentraciones elevadas de factor reumatoide (cap. 246). Menos del 1% de los pacientes infectados por el VHC presentan síntomas de vasculitis crioglobulinémica (cap. 270), como fatiga, mialgias, artralgias, exantema (púrpura, urticaria y vasculitis leucocitoclástica), neuropatía y glomerulonefritis membranoproliferativa. La crioglobulinemia puede ser grave y dar lugar a una nefropatía terminal o neuropatías graves, y se ha relacionado a largo plazo con linfomas no hodgkiniano de células B (cap. 185).

En los pacientes infectados por el VHC pueden encontrarse títulos bajos de anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, pero carecen de relevancia clínica. Se ha notificado que el VHC desencadena los síntomas de la porfiria cutánea tarda (cap. 210) y se ha sugerido una asociación con el liquen plano (cap. 438).

DIAGNÓSTICO

La infección crónica por el VHC se define por la persistencia de ARN del VHC durante más de 6 meses. En los pacientes con signos clínicos y/o biológicos de hepatopatía crónica, la hepatitis C crónica se diagnostica por la presencia simultánea de anticuerpos anti-VHC y ARN del VHC. La detección de replicación del VHC en ausencia de anticuerpos anti-VHC se observa casi exclusivamente en paciente con inmunodepresión profunda, sometidos a hemodiálisis o con agammaglobulinemia. En EE. UU. se aconseja el cribado de la hepatitis C a los sujetos de alto riesgo y se recomienda un cribado único a todas las personas nacidas entre 1945 y 1965 (cap. 15).[3] El nivel de replicación del VHC no se relaciona con la gravedad de la enfermedad hepática o con el riesgo de progresión a la cirrosis o al carcinoma hepatocelular.

Se debe determinar el genotipo del VHC, ya que posee implicaciones terapéuticas importantes. La IgM anti-VHC, presente en alrededor del 50% de los pacientes con hepatitis crónica, carece de relevancia. Las pruebas de laboratorio a menudo ponen de manifiesto concentraciones elevadas de factor reumatoide monoclonal y crioglobulinas.

TRATAMIENTO

Tto

La infección crónica por el VHC es curable. El objetivo del tratamiento es lograr una respuesta virológica sostenida, definida por los niveles indetectables de ARN del VHC 12-24 semanas después de finalizar el tratamiento, empleando análisis sensibles para la detección del ARN del VHC con un límite inferior de detección de 10-20 UI/ml.[4]

La decisión de tratar la hepatitis C crónica depende de la valoración precisa de la gravedad de la enfermedad hepática, la presencia de contraindicaciones absolutas o relativas al tratamiento y el deseo del paciente de recibir tratamiento. Antes del tratamiento es preciso realizar una biopsia hepática, aunque en series extensas de pacientes con hepatitis C crónica se han validado los marcadores serológicos de fibrogénesis y/o fibrosis hepática y la elastografía transitoria o la técnica de impulso de fuerza de radiación acústica. En los pacientes en los que no esté indicado el tratamiento o si existen contraindicaciones, se recomienda valorar la concentración de aminotransferasas con una periodicidad anual. La valoración de la inflamación y la fibrosis hepática mediante biopsia hepática o métodos no invasivos serológicos o ecográficos está indicada en los pacientes con elevaciones persistentes o intermitentes de la concentración de aminotransferasas.

Las estrategias para el tratamiento de la hepatitis C crónica están cambiando a gran velocidad. Las opciones varían en los diferentes países según la disponibilidad de los nuevos medicamentos.[5,6]

Tratamiento histórico convencional

Durante más de 15 años, el tratamiento convencional de la hepatitis C crónica se basó en la combinación de ribavirina (0,8 a 1,4 g/día v.o.) con IFN-α2a pegilado (180 μg por vía subcutánea [s.c.] una vez por semana) o IFN-α2b pegilado (1,5 μg/kg s.c. una vez por semana). Este tratamiento inducía unas tasas de respuesta virológica sostenida próximas al 50% entre los pacientes infectados con el genotipo 1 del virus C y del 75 al 80% entre los infectados por los genotipos 2 o 3. Se ha probado el uso de dos inhibidores de la proteasa del virus C, telaprevir (750 mg cada 8 h o 1.250 mg cada 12 h v.o.) y boceprevir (800 mg cada 8 h v.o.), en combinación con el IFN-α pegilado y la ribavirina solo en pacientes infectados con el genotipo 1 del virus C; este régimen induce tasas de respuesta virológica sostenida del 65 al 75%. Estos regímenes siguen siendo los únicos tratamientos existentes en muchas regiones del mundo donde todavía no se dispone de nuevos medicamentos.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con IFN-α son síntomas seudogripales (que pueden evitarse con la administración de paracetamol), neutropenia, trombocitopenia, irritabilidad, dificultad de concentración, alteraciones de la memoria, tiroiditis, pérdida de pelo, alteraciones del sueño y pérdida de peso. El efecto adverso más importante de la ribavirina es la anemia hemolítica. Como resultado de estos efectos secundarios, con frecuencia es preciso realizar modificaciones de la dosis durante el tratamiento. La ribavirina debe reducirse con decrementos de 200 mg en los pacientes con anemia grave. Ante la aparición de efectos adversos con la administración de IFN se debe reducir la dosis del IFN-α pegilado de forma escalonada, de 180 a 135 y a 90 μg/semana para el IFN-α2a pegilado y de 1,5 a 1 y a 0,5 μg/kg/semana para el IFN-α2b pegilado. La administración de telaprevir se asocia en más de la mitad de los casos a una erupción que resulta grave en un 5% y que rara vez se manifiesta como una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas generales (síndrome DRESS) o un síndrome de Stevens-Johnson. El boceprevir induce disgeusia. Tanto el telaprevir como el boceprevir agravan la anemia inducida por la ribavirina.

Las principales contraindicaciones del tratamiento con IFN-α pegilado y ribavirina son la enfermedad hepática descompensada, insuficiencia renal, inmunodepresión grave, trasplante de órgano sólido, citopenias, enfermedad psiquiátrica grave y drogodependencia activa. La ribavirina también está contraindicada en los pacientes con anemia, enfermedad coronaria o cerebrovascular importantes, o insuficiencia renal. Como la ribavirina es teratogénica resulta fundamental adoptar medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después del mismo, tanto por parte de los hombres como de las mujeres.

booksmedicos.org

Nuevos regímenes disponibles

Los nuevos regímenes (cap. 360), que inducen una respuesta virológica sostenida del 80 al 95% de las ocasiones, han modificado el tratamiento de la hepatitis C en los países donde se comercializan.[7] El simeprevir (150 mg/día v.o.), un inhibidor de la proteasa del virus C, posee actividad antiviral frente a los genotipos 1 y 4 y una barrera escasa a las resistencias. El sofosbuvir (400 mg/día v.o.), un análogo de los nucleótidos inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN del virus C, muestra actividad frente a todos los genotipos del virus C y una barrera alta frente a la resistencia. Estos dos fármacos se toleran bien. Las reacciones adversas al simeprevir consisten en erupción (incluso fotosensibilidad), prurito y náuseas y en una hiperbilirrubinemia pasajera leve que no se acompaña de alteraciones de otros parámetros hepáticos. Los únicos efectos secundarios notificados con el sofosbuvir comprenden cefalea y fatiga.

El tratamiento de los pacientes considerados idóneos depende del genotipo del virus C del paciente y de la idoneidad para la administración de IFN-α pegilado. Los pacientes infectados por el genotipo 1 del virus C precisan tratamiento con uno de cinco regímenes: sofosbuvir diario más ribavirina (dosis ajustada al peso) más IFN-α pegilado durante 12 semanas; sofosbuvir diario más simeprevir diario, con o sin ribavirina (dosis ajustada al peso), durante 12 semanas; simeprevir diario más ribavirina (dosis ajustada al peso) más IFN-α pegilado semanal durante 12 semanas seguido de 12 semanas de IFN-α pegilado más ribavirina si el paciente no ha recibido jamás tratamiento previo y de 36 semanas en caso contrario;[A5,A6] combinación de sofosbuvir con el inhibidor de NS5A ledipasvir en un único comprimido, con o sin ribavirina (dosis ajustada al peso), durante 12 semanas; o combinación de paritaprevir reforzado por ritonavir, ombitasvir y dasabuvir, con o sin ribavirina (dosis ajustada al peso), o no, durante 12 o 24 semanas.[A7] No se debe administrar la combinación de simeprevir, IFN-α pegilado y ribavirina a pacientes infectados por el subtipo 1a del virus C con sustitución detectable Q80K en la secuencia de la proteasa del virus C antes del tratamiento. Estos pacientes se pueden beneficiar más de otras opciones de tratamiento.

Los pacientes con el genotipo 2 del virus C precisan tratamiento con sofosbuvir diario más ribavirina durante 12 semanas (combinados incluso con IFN-α pegilado si el paciente no ha respondido al tratamiento previo).[A5,A6,A8] Los pacientes infectados por el genotipo 3 del virus C requieren tratamiento con cualquiera de estos dos regímenes: sofosbuvir diario más ribavirina (ajustada al peso) durante 24 semanas o sofosbuvir diario más ribavirina (ajustada al peso) más IFN-α pegilado durante 12 semanas.

Los pacientes infectados por el genotipo 4 del virus C requieren tratamiento con uno de tres regímenes: sofosbuvir diario más ribavirina (ajustada al peso) más IFN-α pegilado semanal durante 12 semanas; sofosbuvir diario más simeprevir diario, con ribavirina (ajustada al peso) o no, durante 12 semanas; o simeprevir diario más ribavirina (ajustada al peso) más IFN-α pegilado semanal durante 12 semanas seguido de 12 semanas de IFN-α pegilado y ribavirina si el paciente no ha recibido tratamiento con anterioridad y de 36 semanas en caso contrario. Los pacientes infectados por los genotipos 5 o 6 del virus C precisan tratamiento con sofosbuvir diario más ribavirina (ajustada al peso) más IFN-α pegilado semanas durante 12 semanas.[6]

Regímenes emergentes

Se están desarrollando muchos fármacos nuevos contra el virus C, entre los que se encuentran inhibidores de la proteasa, análogos de los nucleósidos/nucleótidos e inhibidores no nucleósidos de la ARN polimerasa dependiente del ARN del virus C, inhibidores de la proteína 5A no estructural del virus e inhibidores de la ciclofilina A. Los regímenes orales con tasas de respuesta virológica sostenida superiores al 90% están sustituyendo a gran velocidad a los tratamientos basados en IFN.[6-8] Los regímenes terapéuticos que probablemente surgirán en el futuro son la combinación de sofosbuvir con el inhibidor de NS5A daclatasvir; y la combinación triple del inhibidor de la proteasa paritaprevir reforzada por ritonavir, el inhibidor de NS5A ombitasvir y el inhibidor no nucleósido de la polimerasa del virus C dasabuvir, con ribavirina o sin ella.[A9-A16]

Enfermedad terminal

El trasplante de hígado (cap. 154) es la única alternativa para los pacientes con hepatopatía terminal. No obstante, sin tratamiento, el injerto se infecta en la totalidad de los pacientes con viremia en el momento del trasplante. El tratamiento con sofosbuvir diario y ribavirina hasta el momento del trasplante hepático (o hasta 48 semanas si el trasplante no se produce en este período) previene de manera eficaz la infección del injerto si el ARN del virus C ha permanecido indetectable durante por lo menos 30 días antes del trasplante.

PRONÓSTICO

La eliminación espontánea del VHC en los pacientes con hepatitis C crónica es excepcional. La concentración de ARN del VHC carece de valor pronóstico en la hepatitis C crónica. Se estima que el 20% de los pacientes con hepatitis C crónica evolucionan a la cirrosis (cap. 153), tras una media de 20 años de progresión sin tratamiento. La cirrosis se mantiene compensada durante muchos años en la gran mayoría de los pacientes, pero la descompensación tiene lugar en los pacientes cirróticos a una tasa anual del 2-5%. Tras una primera descompensación, la tasa de mortalidad relacionada con la hipertensión portal, la insuficiencia hepatocelular y el carcinoma hepatocelular es del 10% por año, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 50%. El riesgo de muerte aumenta con la edad avanzada, en los hombres y cuanto más grave sea la cirrosis.

El carcinoma hepatocelular (cap. 196) es raro en los pacientes con hepatitis C crónica sin cirrosis. Su incidencia en los pacientes con cirrosis es del 2-4% por año, y es más frecuente en los pacientes con cirrosis compensada. El VHC se ha convertido en la causa más frecuente de carcinoma hepatocelular en la mayoría de los países industrializados. Sin embargo, la probabilidad de hepatocarcinoma se reduce entre los pacientes con una respuesta virológica sostenida al tratamiento,[9] por lo que se espera que el riesgo disminuya ahora que se dispone de mejores tratamientos.

El seguimiento a largo plazo ha demostrado que el VHC no recurre en más del 99% de los pacientes que logran una respuesta virológica sostenida, incluso en los pacientes inmunodeprimidos o en los que reciben quimioterapia. Sin embargo, la enfermedad hepática puede seguir evolucionando incluso después de haber erradicado la infección. Además, los pacientes con hepatitis C crónica deben evitar el consumo de alcohol, y en caso de no existir otras contraindicaciones, deben ser vacunados frente a los virus de la hepatitis A y B (cap. 18).

HEPATITIS D CRÓNICA

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VHD solo tiene lugar en los portadores del HBsAg. Aproximadamente tan solo el 2% de los pacientes con coinfección aguda por el VHD y el VHB desarrollan una hepatitis D crónica. Sin embargo, el 90% de los portadores crónicos del VHB que sufren una sobreinfección por el VHD se transforman en portadores crónicos del VHD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hepatitis D crónica suele ser grave, y más del 80% de los pacientes evolucionan a cirrosis. En comparación con los pacientes que solo presentan una hepatitis B crónica, aquellos con infección crónica por el VHB y el VHD presentan una probabilidad tres veces superior de sufrir un carcinoma hepatocelular y dos veces más de morir.

DIAGNÓSTICO

En todos los portadores crónicos del HBsAg se deben estudiar al menos en una ocasión los marcadores de la infección por el VHD. Tanto los anticuerpos totales anti-HD como la IgM anti-HD permanecen en concentraciones elevadas en la infección crónica por el VHD, y puede detectarse ARN del VHD. Aunque todos los portadores crónicos del VHD también son portadores crónicos del HBsAg, generalmente presentan concentraciones bajas o indetectables de ADN del VHB, ya que el VHD inhibe la replicación del VHB.

TRATAMIENTO

Tto

La administración de dosis elevadas (9 millones de unidades, tres veces a la semana durante 1 año) de IFN-α no pegilado estándar resulta en la normalización sostenida de las concentraciones de ALT 24 semanas después de finalizar el tratamiento en aproximadamente el 50% de los casos, en ocasiones hasta durante 20 años. Algunos pacientes eliminan el ARN del VHD y finalmente el HBsAg.

El IFN-α2b pegilado en dosis de 1,5 μg/kg, administrado una vez a la semana durante 12 meses, proporciona una respuesta virológica sostenida en el 20-40% de los casos.[A17] Aunque no existe un consenso claro, la mayoría de los expertos recomiendan en la actualidad administrar IFN-α durante 1 año como tratamiento de primera línea para la infección crónica por el VHD.

PREVENCIÓN

La mejor forma de prevenir la infección crónica por el VHD es evitando la infección primaria por el VHB, ya que la población protegida frente al VHB no puede infectarse con el VHD. Los portadores crónicos del HBsAg deben seguir las medidas de higiene estándar y adoptar precauciones conductuales para evitar la sobreinfección por el VHD. Una vez producida la infección aguda por el VHD, ninguna medida de prevención secundaria resulta eficaz.

HEPATITIS E CRÓNICA

La infección por el virus de la hepatitis E suele ser una enfermedad aguda autolimitada, pero en los países desarrollados ocasiona una hepatitis crónica con cirrosis rápidamente progresiva en los receptores de trasplantes de órganos, pacientes con neoplasias hematológicas malignas que requieren quimioterapia y sujetos inmunodeprimidos infectados por el VIH, bien por la reactivación del virus latente debido a la inmunodepresión o por la transmisión del virus en el momento del trasplante. Casi todos los casos de infección crónica se han dado entre enfermos inmunodeprimidos.[10,11]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hepatitis E crónica se produce tras un trasplante. El diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos IgM anti-VHE. El ARN del VHE también puede detectarse en la sangre o las heces, donde su presencia es transitoria. Los receptores de trasplantes de órganos sólidos con hepatitis E crónica presentan de modo repetido anticuerpos anti-VHE positivos y ARN del VHE en la sangre.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

No se ha validado ningún tratamiento para la infección crónica por el VHE. La ribavirina (600 mg/día),[12] el IFN pegilado o una combinación de ambos se han utilizado en pequeñas series de casos. Si se reduce el grado de inmunodepresión, se puede erradicar el virus de un tercio de los pacientes. Todavía no se ha determinado si los pacientes que van a ser sometidos a trasplantes o a tratamientos inmunodepresores deben ser vacunados para evitar la infección crónica por el VHE.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

La hepatitis autoinmunitaria es un trastorno hepático inflamatorio crónico caracterizado por la presencia de autoanticuerpos en el suero, concentraciones elevadas de inmunoglobulinas séricas y una asociación frecuente con otras enfermedades autoinmunitarias.[13]

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La hepatitis autoinmunitaria se presenta típicamente entre los 15-25 años o entre los 45-60 años de edad y es más frecuente en las mujeres. La tasa de incidencia es de aproximadamente 1,7 por 100.000 personas al año.[14] Junto con la cirrosis biliar primaria (cap. 155) y la colangitis esclerosante primaria (cap. 155), la hepatitis autoinmunitaria es una de las tres enfermedades hepáticas autoinmunitarias más importantes.

Se cree que la hepatitis autoinmunitaria es causada por reacciones autoinmunitarias contra los hepatocitos normales en las personas predispuestas genéticamente o las expuestas a factores no identificados que desencadenan un proceso autoinmunitario contra los antígenos hepáticos. Se observan asociaciones con los locus del antígeno leucocítico humano (HLA) de clase I B8 y de clase II DR3 y DR52a. En los asiáticos, la hepatitis autoinmunitaria se asocia con el HLA-DR4.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hepatitis autoinmunitaria suele ser más grave en su comienzo que las hepatitis B o C crónicas y progresa a la enfermedad hepática terminal si no es tratada mediante inmunodepresión. Aunque en ocasiones es detectada en una revisión rutinaria por la presencia de un aumento de la concentración de aminotransferasas, la mayoría de los pacientes cursan con fatiga e ictericia. Los pacientes típicamente presentan elevaciones importantes de las γ-globulinas séricas, específicamente la inmunoglobulina G, así como autoanticuerpos dirigidos frente a componentes celulares no órgano-específicos.

La hepatitis autoinmunitaria de tipo 1 (clásica) se caracteriza por la presencia de títulos de 1:80 o superiores (> 1:20 en los niños) de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, antiactina o anti-receptor de asialoglucoproteína. La hepatitis autoinmunitaria de tipo 2 se caracteriza por elevaciones similares de los anticuerpos antimicrosómicos 1 hepáticos-renales y anticuerpos anticitosólicos 1 hepáticos, con ausencia de anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso. En la biopsia hepática se observan características típicas de todos los tipos de hepatitis crónicas, excepto infiltrados de células plasmáticas.

TRATAMIENTO

Tto

Los síntomas clínicos y las alteraciones de las pruebas hepáticas de la hepatitis autoinmunitaria responden generalmente con rapidez al tratamiento con prednisona, habitualmente en dosis de 20-30 mg/día con disminución de la concentración de aminotransferasas séricas a los valores normales o casi normales en 1-3 meses; la dosis debe ser superior en los pacientes con cuadros más graves. Ante la falta de respuesta clínica o bioquímica se debe replantear el diagnóstico. La azatioprina (50-100 mg) puede asociarse a la prednisona o añadirse más adelante para disminuir los efectos adversos a largo plazo de los corticoides. Las dosis de mantenimiento, que típicamente son necesarias de modo indefinido, suelen ser de 5-10 mg/día de prednisona combinados con 50-150 mg/día de azatioprina. En ocasiones se puede realizar el mantenimiento solo con azatioprina (2 mg/kg/día). Tras mantener la remisión durante 3 o más años, el tratamiento puede retirarse cuidadosamente, pero semanas o meses después pueden producirse exacerbaciones graves e incluso mortales.

PRONÓSTICO

El pronóstico se relaciona generalmente con la fase histológica de la enfermedad. Los pacientes que responden inicialmente al tratamiento pueden evolucionar favorablemente durante muchos años. Aquellos que progresan a la enfermedad hepática terminal precisan un trasplante hepático (cap. 154).[15]

ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA CRIPTOGÉNICA

La enfermedad hepática crónica criptogénica hace referencia a la hepatitis crónica o la cirrosis de etiología desconocida tras excluir las hepatitis B, C, D y E; la hepatitis autoinmunitaria; la esteatohepatitis (cap. 152); la hepatopatía alcohólica (cap. 152); la hepatitis inducida por fármacos (cap. 150), y las hepatopatías hereditarias y metabólicas (cap. 146). Entre las pruebas que deben realizarse para excluir estas entidades se encuentran la determinación de la concentración sérica de α_1-antitripsina, hierro y ceruloplasmina, y en los casos necesarios se debe determinar la concentración urinaria y hepática de cobre. En las etapas avanzadas, la esteatohepatitis no alcohólica puede asociarse con grasa escasa o ausente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med.* 2008;148:519-528.
A2. Lau GK, Piravisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-2695.
A3. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006;354:1001-1010.
A4. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381:468-475.
A5. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013;368:1878-1887.
A6. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013;368:1867-1877.
A7. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1879-1888.
A8. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014;370:1993-2001.
A9. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211-221.
A10. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med.* 2014;370:222-232.
A11. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1889-1898.
A12. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1483-1493.
A13. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370:1594-1603.
A14. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370:1604-1614.
A15. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1973-1982.
A16. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014;370:1983-1992.
A17. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011;364:322-331.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

150 ENFERMEDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR TOXINAS Y FÁRMACOS

WILLIAM M. LEE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La hepatotoxicidad inducida por toxinas y fármacos, definida como cualquier grado de lesión hepática producida por un fármaco o una sustancia tóxica, es una causa frecuente de lesión aguda del hígado y responsable de más del 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda con encefalopatía hepática en EE. UU. Se han comunicado casos de hepatotoxicidad relacionados con múltiples fármacos, aunque su número puede considerarse bajo si se tiene en cuenta el volumen de medicamentos prescritos.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

Se dispone de pocos datos sobre la epidemiología de la enfermedad hepática inducida por toxinas y fármacos. El número exacto de lesiones hepáticas debidas a consumo de fármacos en EE. UU. no se conoce, aunque los registros europeos sobre reacciones adver-

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

No se ha validado ningún tratamiento para la infección crónica por el VHE. La ribavirina (600 mg/día),[12] el IFN pegilado o una combinación de ambos se han utilizado en pequeñas series de casos. Si se reduce el grado de inmunodepresión, se puede erradicar el virus de un tercio de los pacientes. Todavía no se ha determinado si los pacientes que van a ser sometidos a trasplantes o a tratamientos inmunodepresores deben ser vacunados para evitar la infección crónica por el VHE.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

La hepatitis autoinmunitaria es un trastorno hepático inflamatorio crónico caracterizado por la presencia de autoanticuerpos en el suero, concentraciones elevadas de inmunoglobulinas séricas y una asociación frecuente con otras enfermedades autoinmunitarias.[13]

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La hepatitis autoinmunitaria se presenta típicamente entre los 15-25 años o entre los 45-60 años de edad y es más frecuente en las mujeres. La tasa de incidencia es de aproximadamente 1,7 por 100.000 personas al año.[14] Junto con la cirrosis biliar primaria (cap. 155) y la colangitis esclerosante primaria (cap. 155), la hepatitis autoinmunitaria es una de las tres enfermedades hepáticas autoinmunitarias más importantes.

Se cree que la hepatitis autoinmunitaria es causada por reacciones autoinmunitarias contra los hepatocitos normales en las personas predispuestas genéticamente o las expuestas a factores no identificados que desencadenan un proceso autoinmunitario contra los antígenos hepáticos. Se observan asociaciones con los locus del antígeno leucocítico humano (HLA) de clase I B8 y de clase II DR3 y DR52a. En los asiáticos, la hepatitis autoinmunitaria se asocia con el HLA-DR4.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hepatitis autoinmunitaria suele ser más grave en su comienzo que las hepatitis B o C crónicas y progresa a la enfermedad hepática terminal si no es tratada mediante inmunodepresión. Aunque en ocasiones es detectada en una revisión rutinaria por la presencia de un aumento de la concentración de aminotransferasas, la mayoría de los pacientes cursan con fatiga e ictericia. Los pacientes típicamente presentan elevaciones importantes de las γ-globulinas séricas, específicamente la inmunoglobulina G, así como autoanticuerpos dirigidos frente a componentes celulares no órgano-específicos.

La hepatitis autoinmunitaria de tipo 1 (clásica) se caracteriza por la presencia de títulos de 1:80 o superiores (> 1:20 en los niños) de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, antiactina o anti-receptor de asialoglucoproteína. La hepatitis autoinmunitaria de tipo 2 se caracteriza por elevaciones similares de los anticuerpos antimicrosómicos 1 hepáticos-renales y anticuerpos anticitosólicos 1 hepáticos, con ausencia de anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso. En la biopsia hepática se observan características típicas de todos los tipos de hepatitis crónicas, excepto infiltrados de células plasmáticas.

TRATAMIENTO

Tto

Los síntomas clínicos y las alteraciones de las pruebas hepáticas de la hepatitis autoinmunitaria responden generalmente con rapidez al tratamiento con prednisona, habitualmente en dosis de 20-30 mg/día con disminución de la concentración de aminotransferasas séricas a los valores normales o casi normales en 1-3 meses; la dosis debe ser superior en los pacientes con cuadros más graves. Ante la falta de respuesta clínica o bioquímica se debe replantear el diagnóstico. La azatioprina (50-100 mg) puede asociarse a la prednisona o añadirse más adelante para disminuir los efectos adversos a largo plazo de los corticoides. Las dosis de mantenimiento, que típicamente son necesarias de modo indefinido, suelen ser de 5-10 mg/día de prednisona combinados con 50-150 mg/día de azatioprina. En ocasiones se puede realizar el mantenimiento solo con azatioprina (2 mg/kg/día). Tras mantener la remisión durante 3 o más años, el tratamiento puede retirarse cuidadosamente, pero semanas o meses después pueden producirse exacerbaciones graves e incluso mortales.

PRONÓSTICO

El pronóstico se relaciona generalmente con la fase histológica de la enfermedad. Los pacientes que responden inicialmente al tratamiento pueden evolucionar favorablemente durante muchos años. Aquellos que progresan a la enfermedad hepática terminal precisan un trasplante hepático (cap. 154).[15]

ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA CRIPTOGÉNICA

La enfermedad hepática crónica criptogénica hace referencia a la hepatitis crónica o la cirrosis de etiología desconocida tras excluir las hepatitis B, C, D y E; la hepatitis autoinmunitaria; la esteatohepatitis (cap. 152); la hepatopatía alcohólica (cap. 152); la hepatitis inducida por fármacos (cap. 150), y las hepatopatías hereditarias y metabólicas (cap. 146). Entre las pruebas que deben realizarse para excluir estas entidades se encuentran la determinación de la concentración sérica de α_1-antitripsina, hierro y ceruloplasmina, y en los casos necesarios se debe determinar la concentración urinaria y hepática de cobre. En las etapas avanzadas, la esteatohepatitis no alcohólica puede asociarse con grasa escasa o ausente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med.* 2008;148:519-528.
A2. Lau GK, Piravisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-2695.
A3. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006;354:1001-1010.
A4. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381:468-475.
A5. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013;368:1878-1887.
A6. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013;368:1867-1877.
A7. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1879-1888.
A8. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014;370:1993-2001.
A9. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211-221.
A10. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med.* 2014;370:222-232.
A11. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1889-1898.
A12. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1483-1493.
A13. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370:1594-1603.
A14. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370:1604-1614.
A15. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1973-1982.
A16. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014;370:1983-1992.
A17. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011;364:322-331.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

150 ENFERMEDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR TOXINAS Y FÁRMACOS

WILLIAM M. LEE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La hepatotoxicidad inducida por toxinas y fármacos, definida como cualquier grado de lesión hepática producida por un fármaco o una sustancia tóxica, es una causa frecuente de lesión aguda del hígado y responsable de más del 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda con encefalopatía hepática en EE. UU. Se han comunicado casos de hepatotoxicidad relacionados con múltiples fármacos, aunque su número puede considerarse bajo si se tiene en cuenta el volumen de medicamentos prescritos.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

Se dispone de pocos datos sobre la epidemiología de la enfermedad hepática inducida por toxinas y fármacos. El número exacto de lesiones hepáticas debidas a consumo de fármacos en EE. UU. no se conoce, aunque los registros europeos sobre reacciones adver-

booksmedicos.org

sas de los medicamentos dan cifras del orden de 20 casos de hepatopatía inducida por fármacos por cada millón de personas al año.[2] En las regiones en vías de desarrollo, este tipo de hepatopatías son mucho menos frecuentes y se relacionan con un menor número de fármacos. Se estima que solo se notifican menos del 10% de los casos reales, por lo que parece que la incidencia real de las enfermedades hepáticas inducidas por toxinas y fármacos puede ser difícil de determinar, excepto en poblaciones relativamente cerradas.

BIOPATOLOGÍA

El hígado es esencial para el metabolismo de las sustancias exógenas. La mayoría de los fármacos y los xenobióticos atraviesan el borde en cepillo intestinal, debido a que son lipófilos. La *biotransformación* es el proceso a través del cual los agentes terapéuticos lipófilos se convierten en más hidrófilos por la acción del hígado, dando así lugar a la excreción de dichos fármacos en la orina o la bilis. En la mayoría de los casos, la biotransformación convierte un compuesto no polar en polar a través de diversos pasos. En primer lugar, actúan las vías oxidativas (p. ej., la hidroxilación) mediadas por los citocromos (conocidos por su acrónimo inglés, CYP) P-450 (cap. 29). La siguiente fase es, de forma característica, la esterificación, mediante la cual se forman sulfatos y glucurónidos, en un proceso que da lugar a la adición de compuestos altamente polares a los grupos hidroxilo. Estos dos pasos enzimáticos se conocen como *fase I* (oxidación de CYP) y *fase II* (esterificación). Otras importantes vías afectan a la glutatión-*S*-transferasa, las enzimas acetilantes y la alcohol deshidrogenasa, aunque las principales vías metabólicas para la mayor parte de los agentes farmacológicos implican a los CYP y su subsiguiente esterificación.

Patogenia

Los detalles exactos de la patogenia de la lesión hepática no están claros en la mayoría de los fármacos.[3] Un mismo fármaco puede producir efectos tóxicos a través de diversas vías. Un enfoque general establecería que los metabolitos inestables de alta energía del fármaco primario, resultado de la activación del CYP, se fijan a las proteínas o al ADN celulares, interrumpiendo la función de la célula. Tal vez, el mejor ejemplo lo constituye el paracetamol. Aunque se trata de un medicamento de uso generalizado como analgésico no narcótico, el paracetamol tomado en grandes cantidades causa una profunda necrosis centrilobulillar. La vía metabólica del paracetamol comprende reacciones de fase I y II, desintoxicación de glutatión y formación de intermedios reactivos (e-fig. 150-1). La presencia de alcohol, que compite por el CYP P-450 2E1, no solo inhibe la formación de *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI), sino que también induce a la enzima, de modo que su semivida es enlentecida y existe más enzima presente. Tras interrumpir la ingesta de alcohol, la formación de NAPQI aumenta por la presencia de la enzima inducida y la falta de competición del alcohol. La toxicidad es un proceso dinámico y puede ser más pronunciada en las 24 h posteriores a la interrupción del consumo de alcohol. La glucuronidación y la sulfatación se producen en el paso desintoxicante inicial, debido a que el compuesto primario contiene un grupo hidroxilo. La capacidad de glucuronidación y sulfatación supera con creces las necesidades diarias, por lo que incluso los pacientes con patología hepática muy avanzada mantienen una capacidad de glucuronidación adecuada, lo que explica el motivo por el cual no se observa un aumento de la toxicidad en pacientes cirróticos que toman paracetamol.

Genética

Polimorfismo enzimático

Aunque el paracetamol ejerce un efecto de toxina relacionado con la dosis, la escasa frecuencia de la toxicidad farmacológica del mismo (1 caso por cada 10.000 pacientes) es indicativa de la importancia de los factores ambientales y de los relacionados con el huésped (tabla 150-1). Desde el punto de vista genético, las variables isoenzimáticas del CYP pueden explicar en parte la variación individual observada en la respuesta a los fármacos. Un ejemplo de ello es la debrisoquina, antihipertensor comercializado en Europa, que es hidroxilado por el CYP2D6, isoforma ausente por completo en el 5% de las personas normales. La falta de CYP2D6 prolonga en gran medida la semivida del compuesto primario en los individuos afectados. Otro ejemplo es el fenómeno de la acetilación rápida, comparada con la lenta, que afecta a diferentes grupos étnicos y que se ha correlacionado con la variación en el metabolismo de la isoniacida. No obstante, la mayor parte de las variantes genéticas conocidas que se producen con más frecuencia no pueden explicar la formación de un intermediario tóxico solo en un individuo inusual.

La mayoría de los fármacos son compuestos orgánicos de pequeño tamaño, que no es probable que generen una respuesta inmunitaria. Aunque algunas reacciones farmacológicas tóxicas se asocian a una respuesta alérgica evidente, en la mayor parte de los casos ello no sucede. Sin embargo, en ocasiones se ven implicados mecanismos inmunitarios no asociados con reacciones alérgicas sistémicas de la inmunoglobulina E (IgE) o con hipersensibilidad cutánea. Algunos estudios indican que los productos del metabolismo del CYP P-450 intermediarios, muy reactivos, que se forman en el interior de los microsomas, se enlazan covalentemente a la propia enzima, para formar un aducto fármaco-hapteno que inhabilita a la enzima y da lugar a lesión celular. A continuación, la haptenización genera una respuesta inmunitaria dirigida contra el antígeno o neoantígeno de nueva formación. Se ha demostrado que los P-450 se transfieren a la membrana plasmática, favoreciendo que el aducto fármaco-P-450 se convierta en objetivo de un subsiguiente ataque citolítico. No se ha aclarado si los objetivos de ese ataque son estos aductos o bien péptidos menores procesados y presentados por los esquemas de clase I y II del complejo de histocompatibilidad principal. La asociación entre neoantígenos, autoanticuerpos y fármacos hepatotóxicos presupone la intervención de un mecanismo inmunológico, al igual que la latencia, que es el retraso entre la primera ingestión y la aparición de toxicidad.[4]

Independientemente de si un determinado fármaco produce o no necrosis significativa, los aductos P-450-fármaco pueden originar una respuesta inmunitaria. Cualquier subsiguiente aducto P-450-fármaco presente en la superficie del hepatocito evoca una ulterior respuesta. Las respuestas pueden ser mediadas por anticuerpos o desarrollarse como consecuencia del ataque citolítico directo por parte de células T cebadas. Los componentes específicos genéticamente determinados de la respuesta inmunitaria son en ocasiones importantes. Un haplotipo específico de los antígenos leucocíticos humanos (HLA) se ha asociado a la hepatitis inducida por la asociación amoxicilina-clavulánico y se han identificado otros polimorfismos que codifican una mayor susceptibilidad. No obstante, es poco probable que se detecte un único polimorfismo en la mayoría de las reacciones hepatocelulares, incluso si se caracteriza el fenotipo de la lesión, por ejemplo, como ocurre con la isoniacida. Por cada paciente con lesión grave causada por fármacos hay con frecuencia una población más extensa que presenta elevación asintomática de las aminotransferasas, que remite a pesar de que el medicamento siga utilizándose, y a los que en ocasiones se alude como casos de *respuesta adaptativa.*

TABLA 150-1 FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN EL DESTINO METABÓLICO DE LOS FÁRMACOS

EDAD
Los ancianos parecen verse afectados más a menudo. Para determinados medicamentos (paracetamol, halotano, isoniacida), los adultos son más susceptibles que los niños, mientras que para otros (ácido acetilsalicílico, ácido valproico) lo son menos
ALCOHOL: INGESTA AGUDA Y CRÓNICA
La inducción de CYP2E1 afecta a los fármacos que se metabolizan por esta vía, entre los que se cuentan el paracetamol y la isoniacida
SEXO
Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia, aunque se desconoce la razón
EMBARAZO
Los efectos de los fármacos durante el embarazo han sido poco estudiados
HEPATOPATÍA PREEXISTENTE
La hepatopatía puede *proteger* contra las reacciones idiosincrásicas y puede *reforzar* la toxicidad de las hepatotoxinas dependientes de la dosis (p. ej., en el paracetamol)
ENFERMEDAD RENAL
La desaparición más lenta del compuesto primario da lugar a concentraciones más elevadas del mismo y afecta al P-450 (p. ej., en el caso del refuerzo de la toxicidad de la tetraciclina en la enfermedad renal)
CIERTOS ALIMENTOS
El pomelo contiene una sustancia desconocida que interfiere con el metabolismo de ciertos fármacos
MEDICAMENTOS CONCOMITANTES
Las interacciones entre fármacos son causas habituales de efectos adversos (p. ej., el valproato y la clorpromacina juntos pueden agravar la colestasis)
FACTORES GENÉTICOS
Polimorfismos enzimáticos (p. ej., agravamiento de la hepatopatía por fenitoína en pacientes con actividad defectiva de la epoxi-hidrolasa) o fenotipos de HLA (p. ej., susceptibilidad a la nitrofurantoína)

Otros mecanismos

En la colestasis inducida por medicamentos, el episodio fundamental puede ser la alteración en los canales específicos de transporte de los hepatocitos o de los colangiocitos. Los esteroides estrógenos o andrógenos producen diversas alteraciones en el transporte por la membrana canalicular que afectan, entre otros, a la bomba canalicular de sales biliares. El desacoplamiento específico de la respiración mitocondrial inducido por algunos fármacos puede determinar esteatosis microvesicular y acidosis láctica.

Fármacos hepatotóxicos

Aunque son pocos los efectos tóxicos relacionados con la dosis, la mayoría de los fármacos implicados en la hepatopatía producen una toxicidad idiosincrásica e impredecible.[5] El uso de suplementos de herbolario y dietéticos y la toxicidad causada por ellos parecen estar aumentando en EE. UU. Los más habituales son los suplementos de los culturistas que contienen esteroides andrógenos y producen una colestasis grave; los productos adelgazantes pueden ocasionar una lesión hepatocelular de gravedad variable y, en ocasiones, incluso la muerte.[6]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 150-2 FÁRMACOS Y TOXINAS EN LOS QUE SE OBSERVA UN EFECTO DE DOSIS-RESPUESTA

FÁRMACO O TOXINA	RESPUESTA
Amiodarona	Dosis total en el tiempo
Anticonceptivos orales	El uso prolongado causa adenomas hepáticos
Bromfenaco	La toxicidad se produce solo tras un uso extensivo
Ciclofosfamida	Relacionada con la dosis, empeora con elevaciones previas de la ALT
Ciclosporina	Colestasis con niveles sanguíneos tóxicos, fenotipo CYP3A
Cocaína	Colapso vascular relacionado con la dosis
Metotrexato	Aminotransferasa/fibrosis; dosis única/dosis total
Niacina	Dosis elevadas producen colapso vascular
Paracetamol	Dosis total, única frente a puntos de tiempo múltiples
Tetraciclina	Dosis total, disfunción renal
Toxinas (fósforo amarillo, tetracloruro de carbono, toxina de *Amanita*)	Dosis total

ALT = alanina aminotransferasa.

TABLA 150-3 TIPOS DE REACCIONES A TOXINAS Y FÁRMACOS

TIPO DE REACCIÓN	TOXINAS O FÁRMACOS IMPLICADOS
Autoinmunitarias (ataque a los marcadores de la superficie celular)	Lovastatina, metildopa, nitrofurantoína
Colapso vascular (lesión isquémica)	Cocaína, éxtasis, ácido nicotínico
Colestásicas (ataque a los conductos biliares)	Esteroides anabólicos, carbamacepina, clorpromacina, estrógenos, eritromicina
Enfermedad venooclusiva (endotelitis de las células endoteliales sinusoidales)	Ciclofosfamida, busulfano
Esteatohepatitis (disfunción mitocondrial: β-oxidación y cadena respiratoria)	Amiodarona, maleato de perhexilina, tamoxifeno
Fibrosis (la activación de las células estrelladas induce fibrosis)	Metotrexato, exceso de vitamina A
Granulomatosas (estimulación de macrófagos)	Alopurinol, diltiacem, nitrofurantoína, quinidina, sulfamidas
Hepatocelulares (daño del retículo endoplásmico liso y de la superficie celular inmunitaria)	Paracetamol, intoxicación por *Amanita,* diclofenaco, isoniacida, lovastatina, nefazodona, trazodona, venlafaxina
Inmunoalérgicas (ataque de células citotóxicas a determinantes de superficie)	Halotano, fenitoína, sulfametoxazol
Mixtas (v. anteriormente)	Amoxicilina-clavulánico, carbamacepina, ciclosporina, productos de herbolario, metimazol
Oncogénicas (formación de adenomas hepáticos)	Anticonceptivos orales, agentes androgénicos

Fármacos intrínsecos (dependientes de la dosis)

El paracetamol (v. más adelante) y otros pocos agentes parecen tener un claro efecto dosis-respuesta, aunque la idiosincrasia también suele desempeñar un papel destacado (tabla 150-2). Algunas toxinas, como la α-amanitina producida por hongos del género *Amanita,* causan lesiones relacionadas con la dosis. La intoxicación por *Amanita* se produce tras la ingestión de *Amanita phalloydes* (capuchón mortal) o *Amanita virosa* (agárico mortal). El efecto tóxico dependiente de la dosis sobre el hígado se atribuye a la anatoxina, un componente de los hongos que ve reforzado su efecto tóxico por sufrir recirculación hepática; el efecto tóxico es ejercido en cada uno de los ciclos de recirculación a través del hígado.

Reacciones idiosincrásicas

Las reacciones farmacológicas se registran entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 200.000 pacientes. Las características de estas reacciones idiosincrásicas incluyen la de presentarse de modo infrecuente, con intervalos de tiempo variables entre la exposición inicial y la reacción, y con grados variables de gravedad en los individuos afectados. Se dan también semejanzas como los llamados «efectos de clase» (fármacos similares presentan rasgos similares) (tabla 150-3), un patrón coherente para cada fármaco, y el hecho de que la reexposición a un agente suele dar lugar a una reacción más grave, con menor tiempo de latencia que el observado en el caso de la exposición inicial.

Los antibióticos, los anticonvulsivantes y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se asocian con mayor frecuencia a hepatopatía inducida por fármacos, en tanto que las hormonas, los antihipertensores, la digoxina y los antiarrítmicos rara vez se ven implicados en estos procesos. Las reacciones idiosincrásicas son tan poco usuales que algunos fármacos continúan siendo empleados, si su eficacia o su exclusividad hacen que el riesgo pueda ser asumible. Un ejemplo de ello es la isoniacida, que se cuenta entre los pocos agentes implicados en lesión hepática inducida por fármacos en los países en vías de desarrollo. De los individuos que son tratados con isoniacida como agente único para la profilaxis de la tuberculosis, entre el 15 y el 20% pueden presentar niveles elevados de aminotransferasas, pero solo entre el 0,1 y el 1% desarrollan necrosis hepática grave (cap. 324). Esta tasa se considera elevada en comparación con la incidencia de las reacciones idiosincrásicas, pero resulta aún baja teniendo en cuenta que la isoniacida, dado su nivel de eficacia, es un medicamento esencial. Los fármacos que precisan dosis relativamente altas, superiores a 100 mg/día, y los que poseen una gran lipofilia se asocian a más daño hepático, no aquellos que se emplean en dosis más bajas.[7]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A pesar de los niveles muy elevados de aminotransferasas, los pacientes pueden presentar síntomas escasos o inespecíficos. Entre los rasgos clínicos se cuentan náuseas, fatiga, dolor ocasional en el cuadrante superior derecho y síntomas inespecíficos semejantes a los de otras formas de hepatitis (cap. 148). A veces se registran fiebre o faringitis (propias sobre todo de las reacciones a fenitoína). No se perciben hallazgos físicos específicos que puedan despertar sospechas de posible toxicidad farmacológica, excepto ocasionales exantemas. Los pacientes que desarrollan ictericia están expuestos a riesgo de un desenlace grave o fatal y, si continúan tomando el medicamento a pesar de la ictericia, quedan expuestos a un elevado nivel de riesgo.

DIAGNÓSTICO

Los niveles anómalos de aminotransferasas al usar un fármaco nuevo deben levantar sospechas en relación con una posible reacción inducida por dicho fármaco, por lo que su administración debe interrumpirse de inmediato, sin esperar a realizar otras pruebas destinadas a confirmar o descartar el diagnóstico. La interrupción rápida del uso del medicamento ante el primer indicio de hepatopatía previene la mayor parte de las lesiones hepáticas mortales.

La evaluación del paciente con sospecha de reacción farmacológica debe orientarse a la consecución de un cronograma que resuma todos los fármacos y productos curativos de origen vegetal que el paciente haya tomado. Los agentes responsables suelen haberse comenzado a usar entre 5 y 90 días antes de la aparición de los síntomas. Los signos de hepatitis viral (cap. 148), cálculos biliares (cap. 155), hepatopatía alcohólica (cap. 152), embarazo (cap. 239), insuficiencia cardíaca derecha grave (cap. 58) o un período de hipotensión (cap. 106) deben dirigir el enfoque terapéutico hacia cada uno de estos cuadros. Con menos frecuencia, la lesión hepática es causada por citomegalovirus (cap. 376), virus de Epstein-Barr (cap. 377) o herpesvirus (caps. 374 y 375), sobre todo en personas sometidas a inmunodepresión. El diagnóstico es más seguro si todas estas causas pueden ser descartadas, si se cumple la relación temporal y si el paciente mejora tras la interrupción de la administración del fármaco. La biopsia hepática solo es de valor relativo, ya que el cuadro histológico de la mayor parte de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos no es diferente del de la hepatitis viral (cap. 148). No obstante, las muestras de biopsias tomadas de forma ocasional en los casos confusos pueden poner de manifiesto eosinófilos o granulomas, lo que es compatible con una reacción a fármacos.

Tipos de reacciones a medicamentos

Aunque la mayor parte de las lesiones hepáticas implican necrosis/apoptosis directa del hepatocito (lesión hepatocelular), algunos fármacos lesionan principalmente los conductos o canalículos biliares y dan lugar a colestasis, sin deterioro significativo de los hepatocitos. Otros medicamentos afectan a las células sinusoidales o presentan un patrón particular de lesión hepática que afecta a múltiples tipos de células (tipo mixto). Otro posible enfoque de las reacciones a fármacos se centra en los cambios histológicos y en los tipos de células afectados (e-fig. 150-2; v. tabla 150-3).

Reacciones hepatocelulares

Las lesiones hepatocelulares son el tipo más común de hepatopatía inducida por fármacos, siendo responsables del 90% de los casos (tabla 150-4). Se caracterizan por un patrón de resultados de las pruebas séricas hepáticas que refleja lesión hepatocelular. La mejoría suele ser rápida tras la interrupción del uso del medicamento (en un plazo de entre 1 y 2 meses), y la hepatopatía aguda y fulminante con encefalopatía hepática se da solamente en unos pocos casos aislados.

Entre los hallazgos histológicos se cuentan necrosis e infiltración celular. La primera puede ser zonal (p. ej., inducida por paracetamol o tetracloruro de carbono) o difusa (p. ej., inducida por halotano), y la respuesta inflamatoria está constituida por linfocitos o eosinófilos. La necrosis masiva da lugar a insuficiencia hepática aguda y muerte.

La toxicidad por paracetamol es la forma más frecuente de insuficiencia hepática aguda en EE. UU. y es, además, el ejemplo mejor estudiado de toxicidad directa sobre el hepatocito. La incidencia de la intoxicación por paracetamol varía dentro de amplios márgenes en las distintas áreas del mundo, pero en conjunto está cada vez más

booksmedicos.org

TABLA 150-4 SISTEMA DE PUNTUACIÓN PARA LA VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD DE LAS REACCIONES HEPATOCELULARES

FACTOR	PUNTUACIÓN*
RELACIÓN TEMPORAL ENTRE EL INICIO DEL USO DEL FÁRMACO Y EL INICIO DE LA ENFERMEDAD	
Tratamiento inicial: 5-90 días; ciclo de tratamiento posterior: 1-15 días	+2
Tratamiento inicial: < 5 o > 90 días; ciclo de tratamiento posterior: > 15 días	+1
Desde la interrupción del uso del fármaco: ≤ 15 días†	+1
EVOLUCIÓN	
Disminución de la ALT ≥ 50% con respecto al máximo en 8 días	+3
Disminución de la ALT ≥ 50% con respecto al máximo en 30 días	+2
Si se continúa con el fármaco, resultados no concluyentes	0
FACTORES DE RIESGO	
Consumo de alcohol‡	+1
Ausencia de consumo de alcohol‡	0
Edad ≥ 55 años	+1
Edad < 55 años	0
FÁRMACO CONCOMITANTE	
Fármaco concomitante con tiempo de inicio indicativo	−1
Fármaco concomitante del que se sabe que es hepatotóxico con tiempo de inicio indicativo	−2
Fármaco concomitante con otros signos de afectación (reexposición)	−3
NÚMERO DE CAUSAS NO FARMACOLÓGICAS	
Hepatitis A, B o C; obstrucción biliar; alcoholismo (AST ≥ 2 × ALT); hipotensión reciente; infección por CMV, VEB o VHS descartada	+2
4 o 5 causas descartadas	+1
< 4 causas descartadas	−2
Causa no farmacológica altamente probable	−3
INFORMACIÓN PREVIA SOBRE LA HEPATOTOXICIDAD DEL FÁRMACO EN CUESTIÓN	
Mención en el prospecto	+2
Publicación de casos sin indicación en el prospecto	+1
Reacción desconocida	0
REEXPOSICIÓN	
Positiva (la ALT se duplica con el fármaco solo)§	+2
Compatible (la ALT se duplica; rasgos combinados)§	+1
Negativa (aumento de la ALT pero ≤ 2 × LSN)§	−2
No efectuada	0

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CMV = citomegalovirus; LSN = límite superior de la normalidad; VEB = virus de Epstein-Barr; VHS = virus herpes simple.
*Causalidad altamente probable (puntuación > 8), probable (puntuación 6-8), posible (puntuación 3-5), improbable (puntuación 1-2) o descartada (puntuación 0).
†Para reacciones colestásicas, ≤ 30 días.
‡Para reacciones colestásicas, consumo de alcohol o embarazo.
§Para reacciones colestásicas, sustituir la fosfatasa alcalina (o bilirrubina total) por ALT.
Modificado de Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1323-1330; y Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1331-1336.

extendida y es cada vez más frecuente. La lesión hepática puede producirse tras una sobredosis por intento de suicidio (cap. 110). También se da cuando se usan dosis muy altas del medicamento, o incluso con dosis terapéuticas para el alivio del dolor. La toxicidad se ve reforzada cuando los pacientes están en ayunas o cuando son consumidores crónicos de alcohol, debido a la inducción de enzimas y a la depleción de glutatión por efecto del alcohol y el ayuno. En comparación, la ingesta aguda de alcohol puede tener un efecto protector contra la toxicidad del paracetamol durante el período de ingestión de alcohol. A continuación, un aumento de rebote del CYP2E1 disponible da lugar a un incremento de la toxicidad en las 12 h siguientes a la ingestión, debido a la inducción de enzimas (v. e-fig. 150-1). Los pacientes que toman una sobredosis de paracetamol de forma no intencionada pueden en ocasiones evolucionar incluso peor que los que intentan suicidarse, ya que pueden tardar en requerir tratamiento, aunque los suicidas suelen ingerir dosis mayores. La mejor opción ante una sobredosis aguda es el acceso a atención médica lo antes posible y el uso de *N*-acetilcisteína, un antídoto eficaz. En cualquier caso, una quinta parte de los intentos de suicidio con paracetamol se asocian a lesión hepática grave y el consiguiente riesgo de muerte.

Los valores extremadamente elevados de aminotransferasas (a menudo > 6.000 UI/l y que a veces llegan a 30.000 UI/l) que se observan en pacientes que han intentado suicidarse y en los que han recibido una sobredosis de paracetamol de forma no intencionada ayudan a diferenciar estos casos de los de hepatitis viral y de otras lesiones debidas a fármacos. Esta impronta de la lesión hiperaguda (valores altos de aminotransferasas y bajos de bilirrubina) es casi patognomónica del daño por el paracetamol, que puede pasar inadvertido si no se realiza una anamnesis cuidadosa.[8] La disponibilidad de antídoto otorga especial relevancia a este diagnóstico. El antídoto *N*-acetilcisteína (cap. 110) puede administrarse mediante sonda nasogástrica al ingreso y durante las 72 h siguientes para proporcionar un sustrato al glutatión. El tratamiento estándar consiste en *N*-acetilcisteína intravenosa, con una dosis inicial de 140 mg/kg en 300 ml de dextrosa al 5% administrada durante 1 h, seguida de una dosis de 70 mg/kg de dextrosa al 5% cada 4 h durante un total de 48 h. También puede administrarse una de carga de 140 mg/kg v.o., seguida de 70 mg/kg cada 4 h hasta un total de 17 dosis (72 h). Las tasas de supervivencia esperadas son superiores al 80%, aunque en ocasiones se requiere trasplante de hígado.

Reacciones colestásicas

Se han descrito reacciones colestásicas para numerosos fármacos. La colestasis se define como la incapacidad de la bilis para alcanzar el duodeno y sus síntomas habituales son ictericia y prurito. La *colestasis pura* sin signos de necrosis hepatocelular se observa casi exclusivamente en pacientes que toman anticonceptivos orales, esteroides anabólicos o antagonistas de las hormonas sexuales, como el tamoxifeno. La *hepatitis colestásica aguda* se caracteriza histológicamente por colestasis (canalículos dilatados y gránulos pardos en el citoplasma de los hepatocitos), cierto grado de necrosis de las células hepáticas y lesión del conducto biliar, e infiltración inflamatoria con leucocitos polimorfonucleares. Entre los fármacos que dan lugar a este tipo de reacciones se cuentan la carbamacepina, el trimetoprim-sulfametoxazol, el captopril y los suplementos dietéticos para culturistas que contienen compuestos andrógenos.

En general, la colestasis inducida por medicamentos tarda más tiempo en desaparecer que la hepatotoxicidad inducida por fármacos. En algunos casos, ciertos segmentos del árbol biliar intrahepático pueden ser destruidos de forma progresiva, en lo que constituye el llamado síndrome del conducto biliar evanescente, que se presenta tras un ciclo prolongado (> 6 meses) de colestasis inducida por fármacos. El resultado es un estado de colestasis crónica similar a la cirrosis biliar primaria (cap. 155). Unos 30 fármacos se han relacionado con el síndrome de conducto biliar evanescente, incluidos el levofloxacino y, en ocasiones, otros antibióticos. En pacientes tratados con quimioterapia de floxuridina intraarterial, para metástasis hepática de cáncer colorrectal, se ha observado en ocasiones un síndrome similar a la colangitis esclerosante, con ictericia producida por estenosis intrahepáticas y extrahepáticas en los conductos biliares.

Reacciones inmunoalérgicas

Los medicamentos pueden asociarse también a determinadas reacciones alérgicas. Un mecanismo combinado tóxico/inmunológico se ve implicado en la lesión hepática producida por halotano, un hidrocarburo anestésico fluorado que, tras exposiciones múltiples, da lugar a lesiones hepáticas graves, potencialmente mortales (cap. 432). Otros hidrocarburos fluorados, entre los que se cuentan el isoflurano y el desflurano, en ocasiones inducen la misma respuesta. Aunque el uso del halotano nunca ha llegado a abandonarse, ha quedado limitado por la introducción de otros agentes más seguros. Son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad, con fiebre, eosinofilia y exantema. El halotano puede dar lugar a fiebre, eosinofilia y anticuerpos antimitocondriales. Se han observado casos de citotoxicidad directa y toxicidad inmunomediada, en coherencia con la apreciación de que la toxicidad grave por halotano se registra cuando hay exposiciones repetidas a él. Aunque los signos de lesión suelen identificarse en el plazo de 1 semana desde la primera exposición, el intervalo de toxicidad se ha reducido y la lesión es cada vez más grave con cada nueva exposición, en un proceso que da lugar al establecimiento de una reacción inmunitaria.

La fenitoína (cap. 403) induce desarrollo simultáneo de fiebre, exantema, linfoadenopatía y eosinofilia. Los mecanismos responsables de esta reacción alérgica y hepatotóxica combinada no se conocen, pero la lenta remisión de la enfermedad parece indicar que el alérgeno permanece en la superficie del hepatocito durante semanas o meses. Un cuadro concomitante similar a la mononucleosis es con frecuencia confundido con una enfermedad viral o una faringitis estreptocócica. Si el uso de fenitoína no se interrumpe de inmediato a pesar de los signos de hepatitis, pueden presentarse una erupción de Stevens-Johnson grave inducida por el medicamento (caps. 439 y 440) y fiebre prolongada. Como para cualquier otro agente terapéutico, el rápido reconocimiento de la presencia de una reacción tóxica y la inmediata interrupción de la administración son esenciales para limitar el daño hepático. Los signos sistémicos de reacción alérgica no son en ocasiones evidentes, incluso aunque haya eosinofilia o granulomas en la biopsia hepática.

Esteatohepatitis

El hígado graso (cap. 152) relacionado con el síndrome metabólico se observa cada vez más en EE. UU. y en otros países. La diferenciación entre este trastorno y una esteatosis reciente causada por una reacción medicamentosa resulta a veces difícil. Además, ciertos fármacos, como las estatinas, se asocian con elevaciones de las aminotransferasas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

independientes de la esteatosis hepática. Como norma general, las estatinas causan daño hepático importante en muy pocas ocasiones y no deben suspenderse si el paciente sufre hipercolesterolemia, ni siquiera en presencia de hígado graso (cap. 206). La esteatosis hepática (cap. 152) puede presentarse según un patrón macrovesicular o microvesicular. La esteatosis macrovesicular, la forma más frecuente, se caracteriza por una única vacuola de grasa que llena el hepatocito y desplaza el núcleo a la periferia celular. Esta modalidad suele ser causada por consumo de alcohol, diabetes u obesidad. Algunos fármacos, como los corticoides o el metotrexato, inducen también estos cambios hepáticos. La amiodarona (caps. 64 y 65) se ha asociado a un cuadro similar a la hepatitis alcohólica, con ocasional progresión a cirrosis. La fisiopatología del proceso implica acumulación de fosfolípidos en el hígado, los ojos, el tiroides y la piel. El tratamiento primario se centra en la interrupción del uso del fármaco con posterior observación, aunque la semivida de la amiodarona es larga. El tamoxifeno, que se ha empleado en regímenes a largo plazo para la prevención del cáncer de mama recurrente (cap. 198), también se ha relacionado con cuadros de esteatohepatitis con evolución a cirrosis.

En la esteatosis microvascular, los hepatocitos contienen numerosas vesículas pequeñas de grasa que no desplazan al núcleo. El ácido valproico, un anticonvulsivante (cap. 403), produce hepatotoxicidad, bien como resultado del depósito de grasa microvesicular en un cuadro similar al síndrome de Reye, bien en una manifestación crónica más indolente, asociada con acumulación de grasa macrovesicular. La toxicidad es más grave y frecuente en niños. Estas lesiones se asocian con disrupción en el ADN mitocondrial, con el consiguiente metabolismo anaeróbico que da lugar a acidosis láctica en los casos más graves. En algunos pacientes existen lesiones concomitantes macro y microvesiculares, estando estas últimas asociadas a un peor pronóstico. También puede haber necrosis hepatocelular. El hígado graso agudo del embarazo (caps. 147 y 239) y el síndrome de Reye son dos ejemplos de hepatopatía grave debida a esteatosis microvesicular.

Entre los fármacos implicados en la esteatosis microvesicular se cuentan el valproato, la tetraciclina y la fialuridina. El ácido acetilsalicílico en niños se ha relacionado con casos de síndrome de Reye, aunque la incidencia de esta patología se ha visto disminuida de forma radical desde que se generalizaron las campañas de prevención del uso infantil del medicamento.

Efectos de los esteroides sexuales

Los esteroides anabólicos, como la metiltestosterona, son a veces causa de colestasis. Los andrógenos o estrógenos dan lugar en cambio a peliosis hepática y a tumores, benignos o malignos. Los anticonceptivos orales (cap. 238) pueden inducir colestasis, adenomas hepáticos o síndrome de Budd-Chiari (trombosis venosa hepática). Los antiandrógenos que se emplean en el tratamiento del cáncer de próstata (cap. 201), tales como la flutamida y la nilutamida, y medicamentos antihipofisarios, como el acetato de ciproterona, también se han relacionado con lesiones hepáticas.

Otras reacciones a fármacos

Otras reacciones a fármacos menos graves y que afectan al hígado son las reacciones granulomatosas, la fibrosis, la lesión isquémica y la lesión hepática autoinmunitaria crónica (v. tabla 150-3). La observación del tipo de reacción puede ser de utilidad para determinar el posible agente etiológico, ya que numerosos medicamentos presentan un perfil de lesión específico.

Un patrón de enfermedad venooclusiva con obstrucción de las vénulas intrahepáticas, congestión sinusoidal y necrosis se observa a menudo en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (cap. 178) que reciben quimioterapia con ciclofosfamida o busulfano. Los síntomas, entre los que se cuentan ascitis de acumulación rápida, hepatomegalia dolorosa e ictericia, se desarrollan poco después del comienzo del tratamiento de quimioterapia. El oxaliplatino puede producir una lesión de las vénulas portales que origina hiperplasia nodular regenerativa e hipertensión portal irreversible. En casos muy poco frecuentes, ciertos preparados a base de plantas (cap. 39), como los alcaloides de la pirrolicidina (presentes en los géneros *Crotalaria* y *Senecio,* que forman parte del té de Jamaica conocido como «infusión de matorral») pueden dar lugar a enfermedad venooclusiva.

Las toxinas se asocian a lesión directa de los hepatocitos, según una pauta dependiente de la dosis. Disolventes orgánicos como el tetracloruro de carbono y el tricloroetileno (cap. 110) dan lugar a lesión centrilobulillar. Por su parte, el fósforo amarillo presente en petardos y raticidas es una causa poco habitual de lesión hepática, bien por contacto accidental o bien por exposición intencionada. Los síntomas de la intoxicación son en estos casos similares a los de otras formas de hepatitis.

La intoxicación por setas (cap. 110), debida a la ingestión de *A. phalloides* y otras especies afines, suele darse en aficionados inexpertos a la recogida de setas y presenta una pauta de correlación con la dosis. Los efectos muscarínicos asociados, que incluyen diarrea grave, vómitos y sudoración profusa, son predominantes en los momentos subsiguientes a la ingestión. Si no se administran antídotos (v. más adelante), el cuadro da lugar a una insuficiencia hepática. El pronóstico de recuperación espontánea es malo. En ocasiones, un trasplante de hígado puede salvar la vida del paciente.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las lesiones hepáticas inducidas por toxinas y fármacos incluye prácticamente todo el espectro de las patologías del hígado. Algunos casos atribuidos con anterioridad a medicamentos se han relacionado ahora con una hepatitis E no sospechada con anterioridad (caps. 148 y 149).[9] Dado que el cuadro clínico de la lesión hepática inducida por fármacos comprende variantes tanto hepatocelulares como colestásicas, debe mantenerse un elevado índice de sospecha, aun en el caso de que los indicios de lesión inducida por fármacos no sean en principio evidentes.

Para las hepatotoxinas dosis-dependientes, el diagnóstico es más fácil de establecer que en el caso de las reacciones idiosincrásicas. Los niveles séricos de paracetamol, una detallada anamnesis y el registro de las alteraciones bioquímicas (niveles elevados de aminotransferasas) sirven para detectar una posible sobredosis de paracetamol, mientras que el diagnóstico de intoxicación por *Amanita* depende de la historia, de los síntomas de gastroenteritis (reacciones muscarínicas) y de la identificación positiva de las setas consumidas.

En el caso de las reacciones idiosincrásicas a fármacos, el diagnóstico resulta a menudo más complejo. Un formulario de informe estandarizado conocido como RUCAM (acrónimo de *R*oussel-*U*claf *c*ausality *a*ssessment *m*ethod; v. tabla 150-4), desarrollado por un panel internacional, ofrece un sistema fiable de evaluación. Las pautas en él contenidas resumen los pasos que un clínico experimentado debe seguir para evaluar la probabilidad de que las reacciones a fármacos tengan lugar. Los métodos de valoración de causas suelen incluir la relación temporal, la evolución después de la cesación del fármaco, los factores de riesgo, los fármacos concomitantes, la investigación de causas no farmacológicas (hepatitis viral), la información previa referida al fármaco y la respuesta a la reexposición, que típicamente no es necesaria. Recientemente, la Drug-Induced Liver Injury Network se ha servido de un sistema de opinión de expertos para definir los fenotipos, que, sin embargo, no se puede aplicar de manera cotidiana.

TRATAMIENTO

Tto

La rápida interrupción del fármaco sospechoso es obligatoria. También han de emplearse, cuando proceda, los antídotos contra el paracetamol (*N*-acetilcisteína) y la intoxicación por *Amanita* (se recomiendan penicilina administrada en dosis por vía intravenosa [i.v.] de 300.000 a 1 millón de U/kg/día, y ácido tióctico, en dosis de 5 a 100 mg cada 6 h i.v., aunque no se dispone de ensayos controlados al respecto). El tratamiento de soporte general oscila entre medidas tales como monitorización intensa y tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática secundaria a insuficiencia hepática aguda (cap. 153). La *N*-acetilcisteína constituye el antídoto habitual frente a la intoxicación por paracetamol, pero puede mejorar la evolución de algunos casos de insuficiencia hepática aguda no asociados al paracetamol, como la hepatitis alcohólica grave.[10] Casi el 10% de los enfermos mueren o requieren trasplante de hígado en un plazo de 6 meses después de haber sufrido una lesión hepática gravísima inducida por los medicamentos y otro 20% presenta signos persistentes de daño hepático.[11] El trasplante de hígado (cap. 154) se realiza en más del 50% de los pacientes con insuficiencia hepática aguda inducida por fármacos, dado que la tasa de supervivencia en esta situación sin proceder a trasplante es inferior al 20%.

ORIENTACIONES FUTURAS

La investigación farmacogenómica puede permitir que la propia información genética del paciente oriente o controle las reacciones idiosincrásicas a fármacos. Inicialmente, la información genética se concentrará con toda probabilidad en las enzimas con alelos variables asociados a bajo metabolismo, tales como el CYP1A2 o el CYP2C19 para isoniacida, CYP2C9 para piroxicam o CYP2D6 para nortriptilina. Una importante prioridad es el seguimiento de todos los fármacos para identificar aquellos cuya hepatotoxicidad no se ha apreciado con anterioridad.

PREVENCIÓN

Es razonable considerar una reacción medicamentosa ante un episodio de hepatitis aparentemente inexplicable, en especial si se ha iniciado un tratamiento con un nuevo fármaco en los 3 meses anteriores. Lo prudente es no iniciar tratamientos con fármacos nuevos que hayan sido comercializados hace menos de 1 año, en especial si no presentan ventajas específicas con respecto a otras formulaciones ya existentes. Los médicos han de intentar inculcar a sus pacientes una actitud de prevención en lo que respecta a las posibles lesiones hepáticas inducidas por fármacos, en especial en el caso de los compuestos de hepatotoxicidad conocida. El control de los niveles de aminotransferasas con periodicidad mensual está indicado para hepatotoxinas conocidas como las de isoniacida o diclofenaco, aunque es poco probable que sean prácticas cuando las reacciones adversas son muy poco frecuentes, por ejemplo, de 1 de cada 50.000 pacientes. Debido a que muchas reacciones a fármacos se desarrollan en un plazo de días, la monitorización no ofrece garantías adecuadas. La mayor parte de las reacciones mortales a fármacos pueden prevenirse si el agente que las causa deja de administrarse de inmediato, en cuanto se detectan los primeros signos de enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

151

ENFERMEDADES HEPÁTICAS BACTERIANAS, PARASITARIAS, FÚNGICAS Y GRANULOMATOSAS

K. RAJENDER REDDY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES DEL HÍGADO

Las infecciones del hígado pueden deberse a diversos patógenos, como bacterias, hongos, amebas, protozoos, helmintos, espiroquetas y rickettsias. Las manifestaciones de estas infecciones son muy variables; algunas son genéricas a todas las infecciones mientras que otras son específicas de algunas de ellas. La epidemiología puede variar y depende de la región geográfica del mundo. En las áreas endémicas, resulta fundamental considerar la infección por *Entamoeba histolytica* en el diagnóstico diferencial de un absceso hepático (tabla 151-1).

Infecciones bacterianas

ABSCESO HEPÁTICO PIÓGENO

DEFINICIÓN

El absceso hepático piógeno es la acumulación focal de material bacteriano purulento y residuos necroinflamatorios. Puede ser único o múltiple y estar causado por uno o varios tipos de bacterias aerobias y anaerobias (fig. 151-1).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global del absceso hepático piógeno se estima en aproximadamente 1,1-2,3 por cada 100.000 personas-años, mientras que en EE. UU. la incidencia es de 3,6 por cada 100.000 habitantes y ha ido aumentando.[1] La obstrucción biliar, por una enfermedad benigna o maligna, es la responsable del 50-60% de los abscesos hepáticos piógenos, mientras que la piemia portal, debida a apendicitis u otras infecciones intraabdominales, es la causa de cerca del 20% de los casos. Hace poco, en algunos estudios realizados en Asia, donde la causa principal de los abscesos hepáticos piógenos es *Klebsiella pneumoniae*, se ha sugerido la existencia de una correlación con las neoplasias colorrectales subyacentes,[2] algunas de ellas presentes en el momento del diagnóstico; no obstante, se señaló también el riesgo, entre cinco y ocho veces mayor, de nuevos cánceres colorrectales en los 3 años siguientes al diagnóstico.[3] Con todo, no está claro que estos hallazgos puedan extrapolarse a otras regiones del mundo.

BIOPATOLOGÍA

Las bacterias pueden acceder al hígado a través del sistema portal a partir de infecciones en áreas drenadas por el sistema mesentérico en el sistema portal, como apendicitis (cap. 142). Otros mecanismos causantes de abscesos hepáticos piógenos son la colangitis bacteriana secundaria a la obstrucción de causa benigna o maligna y las infecciones hepáticas debidas a bacteriemia sistémica, causadas por ejemplo por una infección de la cavidad bucal. El absceso hepático piógeno también puede deberse a traumatismos penetrantes o contusos, como los casos raros producidos por la ingesta de un palillo de dientes o una espina de pescado, que pueden causar una perforación intestinal, fístulas hepáticas y la formación posterior de un absceso. Los abscesos hepáticos pueden producirse en un hígado trasplantado debido al compromiso vascular causado por la trombosis de la arteria hepática y las estenosis isquémicas del conducto biliar.

Los abscesos hepáticos piógenos pueden ser producidos por múltiples microorganismos. El más frecuente, *Klebsiella pneumoniae*,[4] a menudo se asocia con enfermedades de

TABLA 151-1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ABSCESOS BACTERIANOS Y AMEBIANOS

	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	FACTORES DE RIESGO	SÍNTOMAS	HALLAZGOS DE LABORATORIO	CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Absceso hepático bacteriano	50-70 años Hombres = mujeres	Infección bacteriana reciente, obstrucción biliar, diabetes mellitus	Fiebre, escalofríos, malestar, anorexia, diarrea, tos, dolor torácico pleurítico, dolor en HCD	Leucocitosis, anemia, elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina, hipoalbuminemia, hemocultivos positivos (50%)	Multifocal (50%), generalmente en el lóbulo derecho, bordes irregulares	Aspirado (70-80% positivo)	Drenaje percutáneo y antibióticos
Absceso hepático amebiano	18-50 años Hombres > mujeres	Ingesta de alcohol, HLA-DR3, sexo oral y anal, aparatos de enema contaminados, viaje o residencia en áreas endémicas	Fiebre, dolor en HCD espontáneo o a la palpación, anorexia, pérdida de peso, colitis raramente	Leucocitosis, no eosinofilia, anemia leve, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la VSG, serología positiva	Absceso único (80%), generalmente en el lóbulo derecho, realce de la pared en la TC con contraste i.v.	El aspirado (en el que raramente se observan trofozoítos) puede descartar una infección bacteriana secundaria, serología positiva y factores de riesgo	Metronidazol y yodoquinol

HCD = hipocondrio derecho; i.v. = intravenoso; TC = tomografía computarizada; VSG = velocidad de sedimentación globular.

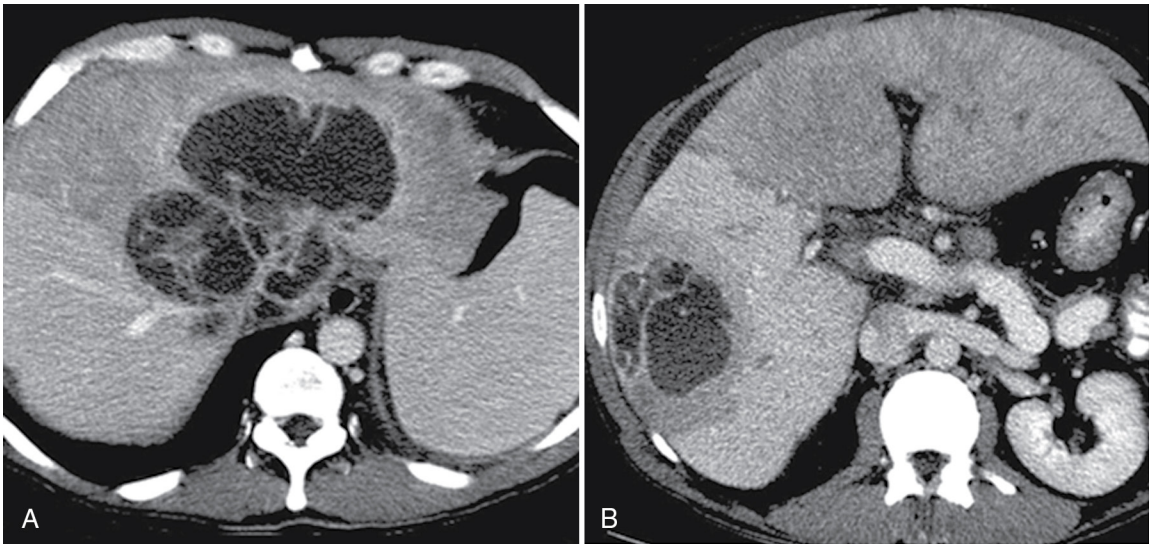

FIGURA 151-1. A y B. Tomografía computarizada de un absceso hepático piógeno. (Por cortesía del Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Thailand.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

las vías biliares. Otros aerobios causantes pueden ser *Escherichia coli,* estreptococos del grupo D, estreptococos β-hemolíticos y *Staphylococcus aureus*. La infección anaerobia a menudo se observa en las infecciones del colon. Otras causas menos frecuentes de abscesos hepáticos son los actinomices, *Nocardia asteroides, Yersinia pseudotuberculosis* y *Yersinia enterocolitica, Listeria monocytogenes, Campylobacter jejuni, Legionella pneumophila, Mycobacterium tuberculosis, Salmonella typhi* o *Salmonella paratyphi, Candida albicans* y *Bartonella henselae*. Lo más frecuente es que de un absceso hepático se aísle un único microorganismo, pero hasta en un tercio de los pacientes pueden aislarse múltiples microorganismos. La falta de identificación de microorganismos en un absceso puede deberse al tratamiento antibiótico previo o al cultivo inadecuado para anaerobios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas asociados con un absceso hepático consisten típicamente en fiebre, dolor en hipocondrio derecho, escalofríos, náuseas, vómitos, pérdida de peso e ictericia. La presentación puede ser aguda o indolente. En aproximadamente el 50% de los pacientes existe bacteriemia asociada, pero la sepsis franca es rara. Cerca del 10% de los pacientes sufren una infección metastásica en otros lugares.[5]

DIAGNÓSTICO

Para alcanzar el diagnóstico correcto es preciso un alto grado de sospecha clínica, por lo que en ocasiones se ve retrasado. Sin embargo, con la gran disponibilidad de pruebas radiológicas, el diagnóstico se alcanza pronto por lo general. Los dos tipos frecuentes de abscesos hepáticos son los abscesos piógenos y los amebianos, y su distinción es importante porque su pronóstico y tratamiento son diferentes. Los abscesos amebianos pueden sufrir infecciones bacterianas sobre añadidas.

El diagnóstico de un absceso se basa en un conjunto de datos clínicos, bacteriológicos y radiológicos. La ecografía y la tomografía computarizada (TC) son las pruebas radiológicas más utilizadas para diagnosticar la cavidad de un absceso de modo fiable, ya sea en caso de una lesión única o múltiples (v. fig. 151-1). La TC es la técnica diagnóstica preferida para el absceso y su sensibilidad excede del 90%. Si existe una obstrucción concurrente de las vías biliares, también puede ser diagnosticada mediante estas pruebas de imagen. Los abscesos son múltiples en aproximadamente el 50% de los pacientes. En la TC, la lesión se observa como una acumulación de fluidos con bordes irregulares y edema en la pared. Un inconveniente de esta prueba de imagen es la ausencia de rasgos específicos que ayuden a diferenciar un absceso piógeno de otras etiologías infecciosas (es decir, amebas u hongos). Otro inconveniente es que el absceso en las fases muy tempranas puede no estar bien formado y presentar características más indicativas de una masa sólida. Es imprescindible distinguir el absceso de un tumor (cap. 196) o de un quiste simple, algo que resulta a veces complicado, con una técnica incruenta si ocurren episodios como el sangrado dentro del quiste, una calcificación, una necrosis o el sangrado dentro del tumor. El hallazgo de lesiones periféricas más pequeñas (< 2 cm) en torno a un absceso central (signo del racimo) ayuda a descartar una neoplasia hepática. La calcificación indica la presencia de hemorragia en un tumor, pero también puede observarse en la pared de un quiste equinocócico. Entre las características radiológicas inespecíficas se encuentran la elevación del hemidiafragma derecho, la atelectasia del lóbulo pulmonar inferior derecho y la efusión pleural derecha, que se observan en hasta el 30% de los pacientes con abscesos hepáticos piógenos. La resonancia magnética (RM) y las gammagrafías con leucocitos marcados no son de mucha utilidad para el diagnóstico de un absceso hepático.

Los cultivos microbianos resultan fundamentales. Además de hemocultivos, se debe obtener material mediante aspiración percutánea de la cavidad del absceso, guiada por ecografía o TC, y dicho material debe cultivarse en medios para microorganismos aerobios y anaerobios, así como para amebas en caso de sospechar un absceso amebiano. Los hemocultivos solo son positivos en aproximadamente el 50% de los casos. En cerca del 15-20% de los casos se identifican múltiples microorganismos en la cavidad del absceso, pero en el 20-50% de los casos los cultivos son negativos a pesar de emplear técnicas de cultivo apropiadas.[6]

TRATAMIENTO

Tto

Para un resultado exitoso deben administrarse de inmediato antibióticos de amplio espectro, así como identificar y tratar la fuente de la infección. Hay que combatir cualquier foco biliar y resolver posibles obstrucciones de la vía biliar.

Una vez identificada la bacteria causal, el régimen antibiótico se adaptará de la manera conveniente. La recomendación dependerá del cultivo y de los patrones prevalentes de resistencia bacteriana. Se puede administrar monoterapia con un β-lactámico o un inhibidor de β-lactamasas como ampicilina-sulbactam (3 g i.v. cada 6 h) o piperacilina-tazobactam (4,5 g i.v. cada 6 h) o ticarcilina-clavulanato (3,1 g i.v. cada 4 h), o una cefalosporina de tercera generación, como la ceftriaxona (1 g i.v. diarios) *más* metronidazol (500 mg i.v. cada 8 h). Otras pautas posibles consisten en la administración de una fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 12 h, o levofloxacino, 500-750 mg i.v. diarios) *más* metronidazol (500 mg i.v. cada 8 h), y monoterapia con un carbapenémico, como imipenem-cilastatina (500 mg i.v. cada 6 h), meropenem (1 g i.v. cada 8 h) o ertapenem (1 g i.v. diario).

La duración del tratamiento depende en parte de la respuesta al mismo. Como media, parece razonable mantener el tratamiento 4-6 semanas, y las 2-4 últimas semanas puede administrarse por vía oral. Los abscesos difíciles de drenar o los que tardan en mostrar signos radiológicos de resolución precisan ciclos más largos de tratamiento. Se debe destacar que las alteraciones radiológicas se resuelven más lentamente que las alteraciones clínicas y bioquímicas, por lo que se debe prestar atención a estas últimas como indicadores para modificar el tratamiento.

En ocasiones es posible resolver con éxito los abscesos piógenos pequeños, múltiples, solo con antibióticos, pero la mayoría de los pacientes necesitarán el drenaje de los abscesos. El abordaje estándar es la colocación de un drenaje durante aproximadamente 7 días. Por otro lado, la aspiración con aguja, repetida según sea necesaria, cuando el absceso sea lo suficientemente grande o el drenaje percutáneo, proporciona resultados equivalentes.[A1,A2] El drenaje quirúrgico raramente es la primera opción, excepto en los pacientes que también presenten una lesión precipitante corregible quirúrgicamente, como una apendicitis o una obstrucción biliar.[7] Lo más frecuente es que la obstrucción biliar se trate mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o colangiografía transhepática con drenaje biliar. El tratamiento y el drenaje biliar apropiado de los abscesos que se presentan en hígados trasplantados pueden ser difíciles debido al carácter difuso de las estenosis biliares.

PRONÓSTICO

Los abscesos de menos de 10 cm pueden tardar hasta 16 semanas en resolverse, mientras que los mayores de 10 cm pueden tardar de media otras 6 semanas más en resolverse. La mortalidad asociada con un absceso hepático piógeno se relaciona con la edad avanzada y con comorbilidades como la cirrosis, la diabetes, la insuficiencia renal crónica y las neoplasias malignas. La ictericia es un signo de muy mal pronóstico. En los países desarrollados, la tasa de mortalidad es del 2-12%.[8]

INFECCIONES BACTERIANAS HEPÁTICAS SIN FORMACIÓN DE ABSCESO

Las infecciones bacterianas hepáticas también pueden causar infecciones más difusas sin que se forme un absceso definido. Entre los microorganismos implicados se encuentran *Listeria monocytogenes* (cap. 293), *Yersinia enterocolitica* (cap. 312), *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi* (cap. 308), *Legionella* (cap. 314), *Ehrlichia* (cap. 327) y gonococos (cap. 299). No existen rasgos característicos asociados con estas infecciones, y estos microorganismos no producen abscesos necesariamente. Los pacientes con hepatopatías crónicas presentan un riesgo superior de sufrir infecciones por *Listeria*. Los pacientes con infección activa por *Yersinia* pueden presentar afectación hepática secundaria con o sin abscesos hepáticos. Las infecciones gonocócicas diseminadas (cap. 299) pueden causar perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), que puede presentarse con dolor espontáneo y a la palpación en el hipocondrio derecho.

La bacteriemia sistémica puede causar diversos trastornos hepatobiliares, que pueden variar desde la elevación de las concentraciones séricas de las aminotransferasas y la fosfatasa alcalina (cap. 147) a colestasis asociada a la sepsis con aparición de ictericia. Ciertos microorganismos alteran la función normal del hígado después de entrar en la circulación, en particular *E. coli,* las especies de *Klebsiella, Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. De ordinario, si el paciente sufre ictericia, los focos de bacteriemia comprenden neumonía, infección urinaria e infección del tejido blando, pero los microorganismos pueden provenir de muchos otros lugares. Las alteraciones bioquímicas hepáticas asociadas con la bacteriemia pueden relacionarse con factores como la inestabilidad hemodinámica y la hipoperfusión hepática, así como a la infección. La insuficiencia renal asociada, la carga de bilirrubina derivada de una transfusión de sangre y los fármacos pueden complicar esta situación. La evolución de la colestasis puede prolongarse desde varios días hasta algunas semanas, pero típicamente se resuelve con la curación de la infección sistémica. La colestasis relacionada con las infecciones sistémicas carece de tratamiento, pero es importante descartar la colestasis inducida por fármacos, que puede presentarse como consecuencia de uno o más de los antibióticos administrados.

Enfermedades fúngicas del hígado

Si se exceptúa la candidiasis hepatoesplénica, es raro detectar micosis con repercusión clínica en el hígado. Habitualmente, las demás infecciones fúngicas se manifiestan también por granulomas hepáticos, pero sin la fiebre alta y oscilante característica de la candidiasis hepatoesplénica. Para confirmar el diagnóstico, se precisan cultivos del tejido.

CANDIDIASIS HEPATOESPLÉNICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La candidiasis hepatoesplénica está causada típicamente por *Candida albicans,* pero en ocasiones se han notificado casos producidos por otras especies como *C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata* y *C. krusei*. Se produce como parte de una candidiasis diseminada (cap. 338), casi exclusivamente en pacientes con leucemia aguda, y raramente en pacientes con linfoma, anemia aplásica y sarcoma. Gracias a la difusión de la profilaxis antimicótica en las fases tempranas de la enfermedad, la candidiasis

booksmedicos.org

hepatoesplénica solo aparece en el 1-2% de los pacientes con leucemia aguda, en particular con leucemia linfoblástica aguda, más que con leucemia mieloide aguda. La candidiasis hepatoesplénica se debe supuestamente al traslado de especies de *Candida* desde el aparato gastrointestinal hacia el torrente sanguíneo como resultado de la neutropenia prolongada y alteraciones en la integridad de la mucosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La candidiasis hepatoesplénica se presenta con picos de fiebre elevada y persistente en un paciente previamente neutropénico que ya ha recuperado la normalidad en el recuento de neutrófilos. La fiebre puede acompañarse de dolor en el hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y anorexia.

Los pacientes típicamente presentan elevación de la concentración de fosfatasa alcalina y con menor frecuencia de las aminotransferasas, la bilirrubina y los leucocitos. En la TC, la prueba de imagen de elección, se observan clásicamente múltiples áreas de radiotransparencia que representan microabscesos en el hígado, el bazo y los riñones. Si la TC no es diagnóstica pero la sospecha clínica sigue siendo elevada, se debe realizar una RM. El diagnóstico definitivo suele establecerse con la biopsia hepática: se aprecian múltiples granulomas y a veces levaduras e hifas con tinciones especiales. No obstante, a menudo la biopsia no revela ningún indicio de la infección, sobre todo si se han empleado antimicóticos. Si bien la biopsia es la única manera de establecer el diagnóstico definitivo, en muchos casos no se precisa, puesto que las manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas de la enfermedad casi siempre resultan suficientes para establecer el diagnóstico específico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El pilar principal del tratamiento consiste en la administración de antifúngicos. En los pacientes clínicamente estables puede emplearse el fluconazol (400 mg/día v.o.). En los pacientes con enfermedad grave se recomienda administrar una formulación lipídica de anfotericina B (3-5 mg/kg/día i.v.). Si no se emplea la formulación lipídica de anfotericina B, otras opciones son la caspofungina (una dosis de carga de 70 mg seguida de 50 mg/día i.v.), la anidulafungina (una dosis de carga de 200 mg seguida de 100 mg/día i.v.) y la micafungina (100 mg/día i.v.). Después de 1-2 semanas se debe iniciar el tratamiento con fluconazol por vía oral (400 mg/día). El tratamiento debe mantenerse hasta que las lesiones desaparezcan en las TC de seguimiento, lo que ocurre típicamente a los 6 meses de iniciar el tratamiento. Los pacientes que reciben quimioterapia o trasplantes de células precursoras hematopoyéticas corren más riesgo de sufrir una candidiasis hepatoesplénica; cuando estén indicados estos tratamientos y existan antecedentes de candidiasis hepatoesplénica, se administrará profilaxis con fluconazol (400 mg v.o. cada día) para prevenir la recaída.

PRONÓSTICO

Se han logrado buenos resultados en la candidiasis hepatoesplénica cuando se administra un tratamiento prolongado con antifúngicos.

OTRAS ENFERMEDADES FÚNGICAS

Existen otras infecciones fúngicas que dañan el hígado, aunque ocurre en pocas ocasiones. La infección por *Coccidioides immitis* (cap. 333) a menudo es asintomática, pero puede producir una hepatitis fúngica caracterizada por la elevación de la fosfatasa alcalina y el desarrollo de granulomas hepáticos. Las infecciones hepáticas por *Cryptococcus neoformans* (cap. 336) son raras, pero tienen una prevalencia alta en pacientes con sida, en los que normalmente causan hepatomegalia. En el caso de los pacientes no infectados por el VIH, la criptococosis diseminada puede resultar de forma menos frecuente en una hepatitis granulomatosa focal que clínicamente puede simular una hepatitis viral o presentarse como una ictericia obstructiva secundaria a una colangitis esclerosante. *Histoplasma capsulatum* (cap. 332) infecta a pacientes que inhalan el hongo, pero la mayoría de los casos son subclínicos. En la histoplasmosis hepática sintomática, dos tercios de los pacientes presentan hepatomegalia, y en algunos también existe esplenomegalia. Histológicamente, la histoplasmosis puede producir granulomas múltiples distribuidos difusamente por todo el hígado, aunque un hallazgo más frecuente es el infiltrado linfohistiocítico portal. *Paracoccidioides brasiliensis* (cap. 335) infecta con mayor frecuencia a hombres adultos, y en los estudios autópsicos se observa afectación hepática en hasta el 50% de los pacientes que fallecen como consecuencia de esta infección. Algunos pacientes pueden presentar hepatomegalia o ictericia, aunque esta última se observa en menos del 6% de los pacientes. Las concentraciones de aminotransferasas a menudo se encuentran elevadas en las fases tempranas de la enfermedad, mientras que los cambios en las concentraciones de fosfatasa alcalina o bilirrubina suelen ocurrir en etapas más avanzadas. La biopsia puede poner de manifiesto lesiones que varían de granulomas pequeños a infiltración difusa por levaduras y fibrosis, a menudo con afectación del conducto biliar. En todos estos casos se precisan cultivos de hongos para establecer el diagnóstico definitivo.

Infecciones hepáticas por parásitos, protozoos y helmintos

ABSCESO HEPÁTICO AMEBIANO

EPIDEMIOLOGÍA

Entamoeba histolytica (cap. 352) presenta una distribución mundial en aquellas zonas donde las barreras entre las heces humanas, los alimentos y el agua no son las adecuadas. Después del paludismo es la segunda causa más importante de muertes por enfermedades parasitarias en todo el mundo, estimándose el número de fallecimientos anuales en 40.000-100.000. En EE. UU., la mayor parte de los casos de amebiasis se producen en inmigrantes de áreas endémicas y en pacientes que viven en estados que lindan con México. Los viajeros a zonas endémicas también son población de riesgo; la ingestión de quistes amebianos y la colonización del aparato gastrointestinal puede producirse años antes del desarrollo de un absceso hepático. Los abscesos hepáticos amebianos afectan principalmente a hombres de 18-50 años de edad, pero también son más frecuentes en mujeres posmenopáusicas, lo que indica que existe un efecto protector hormonal. Otros factores de riesgo son el consumo de alcohol, el HLA-DR3, el sexo oral y anal, y los aparatos para administrar enemas contaminados.[9]

BIOPATOLOGÍA

E. histolytica posee un ciclo vital simple que consiste en formas quísticas (forma infecciosa) y trofozoítos (forma móvil asociada con la enfermedad); solo infecta a humanos y a algunos primates no humanos. Una vez ingeridos, los quistes maduran en la luz intestinal a trofozoítos. El desarrollo de colitis amebiana no es esencial para la formación de un absceso hepático. Los trofozoítos de *E. histolytica* penetran a través de la mucosa y la submucosa y acceden a la circulación portal. *E. histolytica* bloquea las vénulas portales intrahepáticas. Cuando los trofozoítos alcanzan el hígado, crean un único absceso, que consiste en regiones bien delimitadas de hepatocitos muertos, células licuadas y residuos celulares que se rodean de un anillo de tejido conectivo, pocas células inflamatorias y trofozoítos amebianos. El parénquima hepático adyacente no se encuentra afectado. Dado el pequeño número de amebas en relación con el tamaño del absceso, se cree que *E. histolytica* puede producir la muerte de los hepatocitos sin que medie contacto directo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden presentar abscesos hepáticos amebianos meses o años después de haber viajado a una región endémica, por lo que para establecer el diagnóstico resulta fundamental obtener una historia detallada de los viajes.[10] La enfermedad debe sospecharse en los pacientes con antecedentes apropiados de viajes, fiebre y dolor importante en el hipocondrio derecho, ya sea espontáneo o a la palpación.[11] La ictericia es muy rara. Los síntomas suelen ser agudos (duración < 10 días) pero pueden ser crónicos, con anorexia y pérdida de peso. Los pacientes con cuadros agudos suelen presentar una enfermedad multifocal, mientras que los pacientes con una evolución más indolente suelen presentar una lesión solitaria. Las pruebas de laboratorio suelen poner de manifiesto leucocitosis sin eosinofilia, anemia leve, elevación de la concentración de fosfatasa alcalina y aumento de la velocidad de sedimentación globular.

DIAGNÓSTICO

Aunque algunos pacientes con abscesos hepáticos amebianos sufren colitis amebiana concurrente, la mayoría no presentan síntomas intestinales, por lo que el estudio microscópico de las heces en búsqueda de trofozoítos y quistes de *E. histolytica* suele ser negativo. El diagnóstico se basa en la identificación de una lesión ocupante de espacio en el hígado y una serología amebiana positiva. Tanto la TC como la ecografía son sensibles (fig. 151-2), pero ninguna técnica proporciona una especificidad absoluta para el diagnóstico de los abscesos hepáticos amebianos. Las pruebas serológicas sanguíneas son muy sensibles (> 94%) y específicas (> 95%). En los primeros 7-10 días tras la infección pueden obtenerse resultados falsos negativos, pero si se repiten las pruebas, generalmente serán positivas. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa del aspirado del absceso ha resultado útil para establecer el diagnóstico en los viajeros que retornan de áreas endémicas. La aspiración de la lesión puede ser necesaria para excluir infecciones bacterianas primarias o secundarias.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El metronidazol (500-750 mg por vía oral/8 h o una dosis de carga de 15 mg/kg seguida de 7,5 mg/6 h i.v.) generalmente logra mejoría clínica en 72-96 h, pero debe mantenerse 5-10 días. El nitroimidazol tinidazol también resulta eficaz en dosis de 2 g/día durante 5 días. El drenaje no es necesario, salvo en pacientes con abscesos mayores de 10 cm o que no responden en 5 días.[12] El absceso suele disminuir un 50% en 1 semana, pero el tiempo medio para lograr la resolución radiológica es de 3-9 meses. La repetición de las pruebas de imagen en un paciente que está logrando una mejoría clínica puede dar lugar a preocupaciones y tratamientos innecesarios.[A3]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El tratamiento también debe dirigirse a la eliminación de todos los quistes de la luz intestinal en los pacientes con signos de infección intraluminal (cap. 352). La diyodohidroxiquinolina es el tratamiento recomendado (650 mg/8 h v.o. durante 20 días) para evitar la colonización continuada y la posible recurrencia del absceso hepático. Si el diagnóstico es precoz y se instaura un tratamiento médico adecuado, la tasa de mortalidad de los abscesos amebianos es del 1-3%.

OTRAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS PROTOZOARIAS

Además de por *Entamoeba histolytica,* el hígado también puede verse afectado por otros protozoos, como especies de *Cryptosporidium, Toxoplasma gondii, Leishmania, Plasmodium* y *Babesis microti* (tabla 151-2).

INFECCIONES POR HELMINTOS

Equinococosis y enfermedad por quistes hidatídicos

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La equinococosis quística humana es una zoonosis causada por el cestodo larvario *Echinococcus granulosus.* A menudo se denomina enfermedad por quiste hidatídico por los quistes acuosos que caracterizan a la infección.

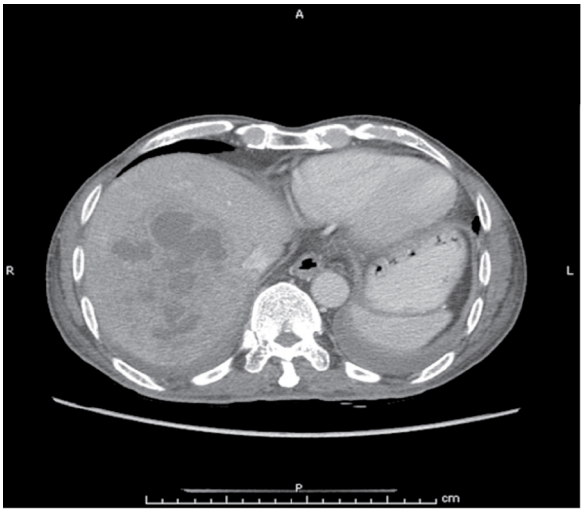

FIGURA 151-2. Tomografía computarizada de un absceso hepático amebiano. (Por cortesía del Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Thailand.)

La enfermedad sigue siendo endémica en las áreas del mundo donde se explota el ganado ovino, como África, los países europeos de la cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio, Asia, Sudamérica, Australia y Nueva Zelanda. Los perros son los huéspedes definitivos de *E. granulosus* y las ovejas son los principales huéspedes intermediarios, aunque los yaks, las cabras y los camellos son otros huéspedes intermediarios importantes. Los humanos son únicamente huéspedes accidentales cuando ingieren alimentos o agua contaminados fecalmente con huevos. El contacto humano con perros pastores ovejeros que están en contacto frecuente con el ganado es un factor de riesgo importante de contraer la infección.

El ciclo de la enfermedad comienza cuando una tenia adulta infecta el intestino del huésped definitivo (generalmente los perros). La tenia adulta a continuación produce huevos, que son eliminados con las heces del huésped. Los huéspedes intermediarios se infectan tras ingerir los huevos del parásito en los alimentos contaminados con las heces. En el interior del huésped intermediario los huevos eclosionan y liberan pequeños embriones en forma de gancho (denominados oncosferas), que viajan por el torrente sanguíneo y finalmente terminan alojándose en el hígado, los pulmones o los riñones, donde evolucionan a quistes hidatídicos. En el interior de los quistes crecen miles de larvas de tenias, la fase siguiente en el ciclo vital del parásito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección inicial es asintomática, pero un quiste hidatídico hepático que aumenta de tamaño puede causar dolor abdominal, náuseas, hepatomegalia o una masa palpable.[13] Los pacientes pueden presentar síntomas tales como dolor leve en el hipocondrio derecho, exantemas urticariformes y episodios de prurito. Si el quiste se rompe, pueden surgir complicaciones graves. Los quistes que se perforan en el peritoneo pueden dar lugar a la aparición de quistes extrahepáticos e inducir una reacción alérgica que produce un aumento de eosinófilos en la sangre, urticaria pruriginosa y anafilaxia sistémica. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los quistes se rompen en los conductos biliares, donde pueden causar ictericia colestásica, colangitis o dolor biliar.

DIAGNÓSTICO

En la TC o la ecografía (fig. 151-3), los quistes hidatídicos a menudo son grandes con un aspecto escamoso, que se denomina arena hidatídica. En la TC también pueden observarse múltiples formaciones quísticas hijas o un quiste de densidad líquida con áreas focales periféricas de calcificación. El líquido es de densidad variable dependiendo de la cantidad de residuos proteináceos que contenga.

Los quistes hepáticos hidatídicos pueden diagnosticarse mediante análisis serológicos, la reacción de Weinberg, pero esta prueba puede proporcionar resultados falsos negativos hasta en el 38% de los casos. La técnica de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) puede ser más sensible. La eosinofilia no es una característica, a no ser que el quiste se rompa; de hecho no suelen encontrarse alteraciones en las pruebas bioquímicas en sangre.

TABLA 151-2 INFECCIONES PARASITARIAS QUE AFECTAN AL HÍGADO

	CARACTERÍSTICAS	ÁREAS ENDÉMICAS	FACTORES DE RIESGO	PRINCIPALES MANIFESTACIONES HEPÁTICAS
PRINCIPALES PROTOZOOS				
Entamoeba histolytica	Los quistes ingeridos evolucionan a trofozoítos invasivos que colonizan el colon y, ocasionalmente, se difunden al hígado a través de la circulación portal	México, regiones de Centroamérica y Sudamérica, India y ciertas áreas de África	Sexo masculino, ingesta de alcohol, HLA-DR3, sexo oral y anal, y aparatos de enemas contaminados	Los abscesos hepáticos amebianos se desarrollan como respuesta tisular a la invasión de trofozoítos con manifestaciones agudas y crónicas (v. texto)
OTROS PROTOZOOS				
Cryptosporidium spp. y microsporidios	Los quistes ingeridos evolucionan a trofozoítos en la mucosa intestinal	Distribución mundial	Sida	Infección del tracto biliar con obstrucción y colangitis
Toxoplasma gondii	Ingestión de ovoquistes en suelos o aguas contaminadas, o en carne infectada; difusión sistémica de taquizoítos a través de la circulación	Distribución mundial	Consumo de carne poco cocinada, contacto con el suelo y viajes fuera de EE. UU., Europa o Canadá	Inmunocompetentes: asintomáticos o hepatomegalia y elevaciones leves de las PFH Inmunocomprometidos: ocasional hepatitis manifiesta
Leishmania spp.	La picadura de flebótomos transmite los promastigotos; proliferación en el sistema reticuloendotelial	Distribución mundial	Niños < 10 años y adultos inmunocomprometidos Contacto con flebótomos	Hepatoesplenomegalia, de meses a años después de la infección
Plasmodium spp.	La picadura de mosquito *(Anopheles)* transmite esporozoítos	Múltiples regiones por todo el mundo	Exposición a las picaduras del mosquito *Anopheles*	La proliferación en los hepatocitos produce hepatomegalia, elevación de las enzimas e ictericia
Babesia microti	La picadura de garrapata transmite el agente, que parasita a los eritrocitos	Europa	La asplenia es un riesgo de insuficiencia hepática fatal, en especial en la babesiosis bovina	Leves elevaciones de las enzimas hepáticas

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento farmacológico consiste en la administración de albendazol, 400 mg/12 h, durante 3-6 meses; pero el tratamiento únicamente con albendazol no resulta efectivo, por lo que el drenaje resulta fundamental para el tratamiento eficaz de los quistes hidatídicos. En un ensayo aleatorizado, el drenaje percutáneo mediante punción, aspiración, inyección y reaspiración de soluciones escolicidas resultó en una tasa similar de desaparición de los quistes en comparación con el drenaje quirúrgico abierto, pero con menos efectos secundarios, siempre que los pacientes reciban tratamiento con albendazol antes y después de la intervención.[A4] La clorhexidina, el peróxido de hidrógeno, el etanol al 80% y la cetrimida al 0,5% constituyen los preparados escolicidas preferidos más que la solución salina hipertónica o el formol. Sin embargo, si el quiste se comunica con el árbol biliar, la inyección de agentes escolicidas conlleva un riesgo casi universal de producir una colangitis esclerosante secundaria, por lo que en esta situación está contraindicado su uso. En estos casos, el quiste debe tratarse quirúrgicamente, bien sea mediante quistectomía o mediante resección hepática.

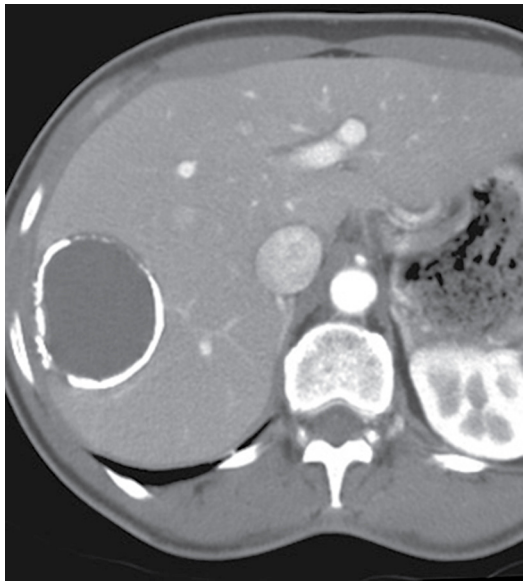

FIGURA 151-3. Tomografía computarizada de un quiste equinocócico hepático.

El pronóstico suele ser bueno, siendo de esperar la curación completa tras el tratamiento quirúrgico o percutáneo exitoso. Sin embargo, en el 2-25% de los casos puede producirse diseminación, dependiendo de la localización de los quistes y de la experiencia del cirujano, y la tasa de mortalidad de la intervención es del 0,5-4% por los mismos motivos.

Esquistosomiasis

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La esquistosomiasis es una infección producida por trematodos. Los individuos *Schistosoma* (cap. 355) producen fibrosis periportal y cirrosis hepática debido al depósito de huevos en las pequeñas vénulas portales. *S. mansoni* y *S. japonicum* producen hepatopatías. La infección por *S. mansoni* se observa principalmente en regiones de Sudamérica, África y Oriente Medio. La infección por *S. japonicum* se observa en Extremo Oriente, principalmente en China y Filipinas. Aunque la infección primaria no se observa en EE. UU., unos 200 millones de personas puede estar infectadas en todo el mundo, por lo que se trata de un problema sanitario internacional importante y muy prevalente en los inmigrantes.

Los humanos se infectan al entrar en contacto con agua que contiene los esquistosomas en fase infecciosa (cercarias). Tras penetrar por la piel, las larvas migran a los pulmones y de aquí a las vénulas mesentéricas, la vejiga urinaria o los uréteres. Las larvas liberan huevos en las vénulas mesentéricas y los huevos acceden al hígado a través de la vena porta, donde terminan alojándose en las ramas terminales de las vénulas portales. Los huevos depositados producen una inflamación granulomatosa y las lesiones curan por medio de fibrosis periportal. *S. japonicum* es más virulento que *S. mansoni* porque sus infecciones producen 10 veces más huevos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección inicial se presenta con prurito debido a la penetración cutánea de las larvas.[14] Varias semanas después, los pacientes sufren un cuadro de fiebre, diarrea, escalofríos, cefalea o urticaria. En esta etapa, los pacientes presentan eosinofilia. Durante los siguientes 5-15 años se desarrolla una fibrosis hepática periportal que da lugar a un cuadro de hipertensión portal presinusoidal, esplenomegalia (cap. 168) y varices gastroesofágicas (cap. 138). Sin embargo, con *S. japonicum* la progresión puede ser mucho más rápida, existiendo un intervalo corto entre las fases aguda y crónica de la enfermedad. La función hepática suele estar bien conservada, y los pacientes generalmente presentan hematemesis debido a la rotura de varices gastroesofágicas.

DIAGNÓSTICO

Los huevos de esquistosomas típicamente presentan espinas laterales o terminales y son fáciles de detectar en la exploración microscópica de las heces o en una biopsia

SÍNTOMAS Y SIGNOS	HALLAZGOS DE LABORATORIO	CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Fiebre, dolor en HCD, dolor importante a la palpación hepática	Leucocitosis sin eosinofilia, anemia leve, elevación de la FA sérica y de la VSG	La ecografía, la TC y la RM pueden detectar el absceso pero no siempre pueden diferenciar los amebianos de los piógenos En la TC o en la RM, el absceso amebiano en ocasiones aparece «frío» con un borde brillante	Pruebas de imagen, serología, prueba de antígenos en heces (la evaluación microscópica de heces no ofrece buenos resultados)	Metronidazol, 500-750 mg orales tres veces al día × 5-10 días, o tinidazol, 2 g diarios × 3 días Yodoquinol, 650 mg tres veces al día × 20 días, también necesarios para erradicar la colonización intestinal
Véase el capítulo 350	Véase el capítulo 350	Véase el capítulo 350	Véase el capítulo 350	Véase el capítulo 350
Véase el capítulo 349	Véase el capítulo 349	Véase el capítulo 349	Véase el capítulo 349	Véase el capítulo 349
Véase el capítulo 348	Véase el capítulo 348	Véase el capítulo 348	Véase el capítulo 348	Véase el capítulo 348
Véase el capítulo 345	Véase el capítulo 345	Véase el capítulo 345	Véase el capítulo 345	Véase el capítulo 345
Véase el capítulo 353	Véase el capítulo 353	Véase el capítulo 353	Véase el capítulo 353	Véase el capítulo 353

booksmedicos.org

TABLA 151-2 NFECCIONES PARASITARIAS QUE AFECTAN AL HÍGADO *(cont.)*

	CARACTERÍSTICAS	ÁREAS ENDÉMICAS	FACTORES DE RIESGO	PRINCIPALES MANIFESTACIONES HEPÁTICAS
PRINCIPALES HELMINTOS				
Schistosoma spp.	Las cercarias de agua dulce penetran en la piel y, a través de la circulación, llegan a la vena porta	*S. mansoni* se encuentra en Sudamérica, África y Oriente Medio *S. japonicum* se encuentra en Extremo Oriente (principalmente China y Filipinas)	Contacto con agua dulce que contiene cercarias de esquistosomas	Obstrucción progresiva del flujo sanguíneo presinusoidal, fibrosis periportal, hipertensión portal, varices, ascitis, esplenomegalia
Echinococcus granulosus	Huevos de pequeñas tenias (3-7 mm) en heces de huéspedes cánidos; los huevos ingeridos producen oncosferas larvarias que migran al hígado y forman quistes en ovejas, humanos y otros huéspedes intermediarios	Distribución mundial, se halla especialmente en áreas de explotación de ganado ovino (África, los países europeos de la cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio, Asia, Sudamérica, Australia y Nueva Zelanda)	Ingestión de alimentos o aguas contaminadas fecalmente con huevos y contacto entre el hombre y perros pastores ovejeros	Infección inicial asintomática Los quistes hepáticos aumentan de diámetro de 1 a 5 cm al año y producen dolor abdominal variable, hepatomegalia y eosinofilia variable Ocasional rotura de quistes, infección bacteriana secundaria
Echinococcus multilocularis	Huevos de pequeñas tenias en heces de zorros; la ingestión de huevos produce oncosferas en el hígado de roedores, humanos y otros huéspedes intermediarios	Endémico en el hemisferio norte	La exposición humana crece con el aumento de la población de zorros	Metacestodos que colonizan el hígado como una masa similar a un tumor constituida por pequeñas vesículas
Fasciola spp.	Duelas con forma de hoja de hasta 13 × 30 mm procedentes de la ingesta de quistes; las duelas se desenquistan en el duodeno, migran directamente a través de la pared intestinal a la cavidad peritoneal y pasan directamente al hígado (u ocasionalmente atraviesan la piel)	Distribución mundial	Consumo de agua dulce o plantas acuáticas contaminadas por ganado colonizado	Las duelas adultas viven en el conducto biliar común y en el hepático, causando obstrucción y produciendo engrosamiento de los conductos, dilatación y fibrosis del árbol biliar proximal
Opisthorchis spp. y *Clonorchis sinensis*	Duelas de 8-25 mm derivadas de quistes ingeridos; el parásito sale del quiste en el duodeno y migra hacia las vías biliares	*Opisthorchis* spp.: Sudeste Asiático, Europa Central y del Este (especialmente Siberia) *C. sinensis:* China, Japón, Vietnam, Corea	Consumo de pescado de agua dulce o cangrejos de río crudos, en escabeche, desecados, ahumados o en salazón, procedentes de Extremo Oriente o, en el caso de *Opisthorchis felineus,* de Rusia y Europa Oriental	Agudas: típicamente asintomáticas Crónicas: dolor abdominal, fiebre, anorexia, hepatomegalia sensible, en ocasiones eosinofilia Secuelas tardías: obstrucción biliar intermitente, colelitiasis, colecistitis, colangitis, abscesos bacterianos secundarios, colangiocarcinoma
Toxocara spp.	Infección por nematodos que se disemina para producir una larva migratoria visceral tras la ingestión de materia contaminada por heces de perro o gato	Mayor prevalencia en el sudeste de EE. UU.	Consumo de alimento contaminado que contenga huevos; distribuido sobre todo en EE. UU.	Con frecuencia, causa asintomática de eosinofilia (descartando *Trichinella* spp., *Strongyloides,* filarias, uncinarias y esquistosomas); la hepatomegalia es frecuente, aunque en el cuadro predominan las manifestaciones no hepáticas
OTROS HELMINTOS				
Ascaris lumbricoides	Los huevos ingeridos se desarrollan para formar larvas que migran a los pulmones; son expectoradas con la tos y deglutidas; se desarrollan para formar nematodos de 15 a 30 mm de longitud en el intestino delgado	Distribución global con prevalencia más elevada en África, Sudamérica, India y Extremo Oriente; el 20% de la población mundial está colonizada	Consumo de alimentos o agua contaminados fecalmente, especialmente en niños pequeños	La colonización suele ser asintomática con eosinofilia La migración biliar de los gusanos puede causar obstrucción biliar sintomática, colangitis, colecistitis y absceso hepático bacteriano secundario
Capillaria hepatica	Los huevos ingeridos se desarrollan para formar larvas en la mucosa intestinal; las larvas migran al hígado a través del flujo sanguíneo portal y dan lugar a nematodos de vida efímera	La infección humana es poco frecuente	Consumo de alimentos contaminados con heces de roedores	Fiebre, eosinofilia y hepatomegalia; focos subsiguientes de fibrosis hepática, granulomas y calcificación en las áreas afectadas
Strongyloides stercoralis	Los huevos ingeridos se desarrollan para formar nematodos de 1,5 a 2,5 mm que invaden la vasculatura hepática, los vasos linfáticos y el tracto biliar	Áreas tropicales y subtropicales, incluyendo el sudeste de EE. UU. y en regiones del sur y el este de Europa	Consumo de alimentos contaminados con material que contenga huevos, infección por el HTLV-1 y en pacientes inmunodeprimidos	Enfermedad hepática en un contexto de inmunodepresión: ictericia y dolor abdominal; la eosinofilia es infrecuente

CPRE = colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; ELISA = técnica de inmunoadsorción ligada a enzimas; FA = fosfatasa alcalina; HCD = hipocondrio derecho; HTLV = virus linfótropo de células T humano; PFH = prueba de función hepática; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada; VSG = velocidad de sedimentación globular.
Modificado de Neuschwander-Tetri BA. Bacterial, parasitic, fungal, and granulomatous liver disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007.

booksmedicos.org

SÍNTOMAS Y SIGNOS	HALLAZGOS DE LABORATORIO	CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
La infección inicial se presenta con prurito. Las presentaciones tardías consisten en fiebre, diarrea, escalofríos, cefaleas o urticaria. Hematemesis por la rotura de varices gastroesofágicas	Eosinofilia y esplenomegalia; la seroconversión se produce en 4-6 semanas	Calcificación extensa con el aspecto típico en caparazón de tortuga a lo largo de los tractos portales	Biopsia rectal, biopsia hepática, exploración microscópica de las heces	Pracicuantel (dosis única, 40 mg/kg) con una segunda dosis 6-12 semanas después en caso de ser necesario
El aumento de tamaño del quiste hidatídico puede causar dolor abdominal, náuseas, hepatomegalia o una masa palpable. Dolor leve en el HCD, urticaria y episodios de prurito	Reacción de Weinberg positiva (falsos negativos en el 38% de los casos) o ELISA; cuando los quistes se rompen, se observa eosinofilia	En la ecografía o la TC, los quistes aparecen escamosos, en ocasiones hay formaciones quísticas hijas o calcificación focal periférica. El líquido es de densidad variable	Pruebas de imagen, reacción de Weinberg o ELISA	Albendazol, 400 mg 2 × día en ciclos de 3-6 meses con intervalos de 10-14 días. El drenaje del quiste es fundamental. Resección quirúrgica si el quiste se comunica con el árbol biliar
Véase el capítulo 354	Véase el capítulo 354	Véase el capítulo 354	Véase el capítulo 354	Véase el capítulo 354
Agudas: fiebre, dolor abdominal, eosinofilia *Crónicas*: obstrucción biliar sintomática, eosinofilia variable	Pruebas serológicas: hemaglutinación, fijación del complemento, ELISA y contrainmunoelectroforesis Con frecuencia existe anemia, leucocitosis, eosinofilia, elevación de la FA e hipergammaglobulinemia	La TC es la técnica más útil: en el hígado se observan nódulos hipodensos o tractos tortuosos; también puede existir engrosamiento de la cápsula hepática, hematoma subcapsular y calcificación parenquimatosa	Serología, estudio de heces	Triclabendazol, 10 mg/kg una o dos veces
La infección crónica cursa con dispepsia, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, fiebre, hepatomegalia y urticaria La presentación aguda cursa con enfermedad del suero, cálculos pigmentarios intrahepáticos y edema facial. Otras complicaciones raras son colangitis, pancreatitis e ictericia obstructiva	Anemia, leucocitosis, eosinofilia, elevación de la FA e hipergammaglobulinemia	La ecografía puede detectar duelas en el árbol biliar En la TC se observan pequeños nódulos hipodensos	Serología, examen de heces	Pracicuantel, 25 mg/kg/ 8 h × 3 dosis
Véase el capítulo 358	Véase el capítulo 358	Véase el capítulo 358	Véase el capítulo 358	Véase el capítulo 358
Los pacientes sensibilizados durante la fase pulmonar presentan síntomas seudoasmáticos, hemoptisis, dolor torácico y cianosis. En ocasiones cursa con urticaria y otras reacciones alérgicas Los pacientes en la fase intestinal presentan alteraciones cognitivas y nutricionales con dolor abdominal, hepatomegalia, colangitis e ictericia obstructiva	Leucocitosis con eosinofilia; en ocasiones existe hiperbilirrubinemia	A veces puede observarse el movimiento de los gusanos en el árbol biliar En las pruebas de imagen transversales puede observarse un patrón en ojo de buey	Examen de heces, pruebas de imagen y CPRE	Albendazol, 400 mg una vez
Lo más frecuente es observar fiebre persistente, eosinofilia y hepatomegalia También puede cursar con esplenomegalia, anorexia, náuseas, vómitos, sudoración nocturna y alteraciones en el ritmo intestinal	Anemia, eosinofilia, elevación moderada de las enzimas hepáticas, aumento de la VSG e hipergammaglobulinemia	En la ecografía se observan áreas hipercógenas inespecíficas en los espacios portales	Heces y biopsia hepática	Mebendazol, 200 mg/12 h × 20 días
Urticaria recurrente, dolor abdominal, diarrea y tos; ictericia leve y hepatomegalia en ausencia de esplenomegalia	Eosinofilia e hipoalbuminemia Los pacientes pueden presentar elevación de las enzimas hepáticas.	Para el diagnóstico no se utilizan pruebas de imagen	Serología y examen de heces	Ivermectina, 200 µg/kg/día × 2 días, o albendazol, 400 mg/día × 7 días

booksmedicos.org

rectal. La seroconversión tiene lugar a las 4-8 semanas tras la infección, pero no se puede diferenciar una infección activa de una exposición antigua. Las técnicas moleculares e inmunodiagnósticas modernas, más sensibles y específicas (entre otras, los sistemas de inmunoadsorción ligados a enzima sumados a la reacción en cadena de la polimerasa) que detectan el ADN de los esquistosomas en las heces o en el suero y el plasma permiten diagnosticar la esquistosomiasis en todos los estadios de la enfermedad clínica, no solo cuando los gusanos adultos están produciendo huevos.[15] Las técnicas de imagen revelan una calcificación extensa con el aspecto característico en «caparazón de tortuga» a lo largo de las tríadas portales, que refleja el agrupamiento y calcificación de los huevos en estos lugares. La biopsia hepática puede revelar un huevo de *S. mansoni* junto con alteraciones granulomatosas intensas del tracto portal (fig. 151-4).

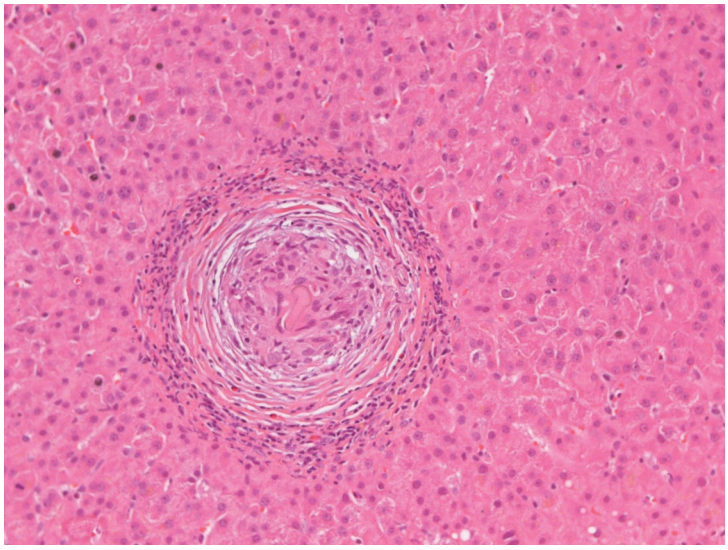

FIGURA 151-4. Biopsia hepática con un huevo de *Schistosoma mansoni* y alteraciones granulomatosas intensas del tracto portal. (Por cortesía de Alberto Q. Farias, MD, São Paulo, Brazil.)

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El pracicuantel (en toma única o dividida en dos de 40 mg/kg si la infección se debe a *S. mansoni* y en dos tomas divididas de 60 mg/kg si la produce *S. japonicum*) es el tratamiento preferido[A5] y surte efecto en el 70-100% de los casos; no obstante, se puede administrar una segunda dosis de 6 a 12 semanas después, sobre todo a los pacientes con eosinofilia, títulos elevados de anticuerpos o síntomas persistentes. El tratamiento de la hipertensión portal (cap. 153) puede ser necesario. La tasa de mortalidad es del 0,05% para la infección grave por *S. mansoni* y del 1,8% para la infección grave por *S. japonicum*. La hemorragia por varices esofágicas es la complicación más grave. La infección crónica puede evolucionar a un carcinoma hepatocelular.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS GRANULOMATOSAS

Los granulomas, que se encuentran en hasta el 15% de las biopsias hepáticas, pueden ser un hallazgo casual o deberse a una gran variedad de enfermedades hepáticas (tabla 151-3). Un granuloma consiste en la acumulación de células epitelioides, incluyendo macrófagos transformados, células mononucleares y otras células inflamatorias. Los granulomas pueden presentar necrosis (caseificante) asociada, como en la tuberculosis (cap. 324), o puede ser no necrotizante (no caseificante), como en la sarcoidosis (cap. 95). Además, los granulomas con anillo de fibrina se caracterizan por una vacuola rodeada por un anillo de necrosis fibrinoide rodeada a su vez por linfocitos e histiocitos, como sucede en la fiebre Q (cap. 327).

Un granuloma diagnosticado casualmente requiere una evaluación mínima. Se debe descartar la tuberculosis (cap. 324). La sarcoidosis también debe ser considerada porque es la causa más frecuente de granulomas en EE. UU. Se deben estudiar los anticuerpos antimitocondriales para descartar la cirrosis biliar primaria e interrumpir el uso de fármacos potencialmente causales (v. tabla 151-3).

Sarcoidosis

La sarcoidosis (cap. 95), la causa más frecuente de hepatitis granulomatosa en EE. UU., afecta a todos los grupos raciales y étnicos y se presenta en todas las edades. En los pacientes con sarcoidosis, el hígado es el tercer órgano más frecuentemente afectado, después de los ganglios linfáticos y los pulmones. Alrededor del 50-80% de los pacientes con sarcoidosis presentan granulomas hepáticos. El granuloma clásico se encuentra principalmente en las tríadas portales, con un grupo de células epitelioides grandes y a menudo con células gigantes multinucleadas.

TABLA 151-3 CAUSAS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRANULOMATOSA

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES Y PROPIAS
Sarcoidosis	Signos de sarcoidosis pulmonar, granulomas en biopsias de otros órganos, elevación de la concentración de ECA
Infecciones bacterianas	
Mycobacterium tuberculosis	Granulomas caseosos en la biopsia, respuesta PPD o prueba de liberación de interferón γ positivas, tuberculosis pulmonar activa
Otras micobacterias *(M. avium-intracellulare, M. leprae, M. mucogenicum, M. bovis)*	VIH, antecedentes de exposición
Otras bacterias (brucelosis, listeriosis, melioidosis, tularemia, yersiniosis, bartonelosis, fiebre Q, sífilis, psitacosis)	Fiebre, antecedentes de exposición
Infecciones virales (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, hepatitis C, hepatitis B, hepatitis A)	Serología para exposición aguda o reciente
Infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, nocardiosis, candidiasis)	Fiebre, inmunodepresión
Infecciones parasitarias (esquistosomiasis, *Ascaris lumbricoides,* toxoplasmosis, leishmaniasis visceral)	Viajes a regiones endémicas, pruebas serológicas positivas
Cirrosis biliar primaria	Mujer, AAM positivos, IgM elevada
Neoplasias malignas (enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, carcinoma de células renales)	Signos de neoplasia maligna en los riñones o la médula ósea
Reacciones a fármacos (alopurinol, clorpropamida, fenilbutazona, sulfonamidas, carbamacepina, gliburida, quinidina, quinina, diltiacem, hidralacina, rosiglitazona, fenitoína, metildopa, procainamida, amoxicilina-ácido clavulánico, mebendazol, mesalacina, paracetamol, piracinamida, halotano, isoniacida, norfloxacino)	Antecedentes de exposición
Toxinas (berilio, sulfato de cobre, dióxido de torio)	Antecedentes de exposición previa
Miscelánea (talco, enfermedad de Crohn, angeítis granulomatosa de Wegener, tras derivación yeyunoileal, lipogranulomas por aceite mineral, rechazo de un aloinjerto hepático, enfermedad granulomatosa crónica)	Antecedentes de consumo de drogas por vía i.v., antecedentes de trasplante hepático, diarrea

AAM = anticuerpo antimitocondrial; ECA = enzima convertidora de la angiotensina; i.v. = intravenosa; PPD = derivado de proteína purificada; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La afectación hepática de la sarcoidosis a menudo es subclínica y solo una minoría de los pacientes presentan prurito, fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia, ictericia colestásica o hipertensión portal. En algunos pacientes, la lesión granulomatosa y la destrucción de los conductos biliares interlobulares producen ductopenia y un cuadro histológico similar al de la cirrosis biliar primaria (cap. 155). En otros pacientes, la lesión de los conductos biliares de mayor tamaño puede dar lugar a un síndrome que simula una colangitis esclerosante primaria (cap. 155). Otros pacientes pueden presentar lesiones hepáticas focales indicativas de una neoplasia maligna.

Los pacientes típicamente presentan elevación de la concentración sérica de fosfatasa alcalina. Las concentraciones de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) también se encuentran característicamente elevadas, pero este dato no resulta útil para diferenciar la sarcoidosis de otras hepatopatías crónicas, como la cirrosis biliar primaria, en la que también puede estar elevada. La presencia de granulomas no caseificantes en un paciente con sospecha clínica de sarcoidosis generalmente establece el diagnóstico. Sin embargo, los granulomas no se correlacionan con las pruebas de función hepática o la duración de la enfermedad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

En general, la sarcoidosis hepática no precisa ser tratada, excepto en los pacientes con otras indicaciones para instaurar tratamiento (cap. 95). Los corticoides mejoran los resultados de las pruebas de función hepática pero no alivian la hipertensión portal, y en las biopsias seriadas a menudo se observa poca mejoría. La sarcoidosis que produce hipertensión portal y fibrosis puede terminar precisando un trasplante hepático (cap. 154), aunque la sarcoidosis puede recurrir en el nuevo órgano.

Otras hepatopatías granulomatosas

Además de la sarcoidosis, otra causa importante de hepatopatía granulomatosa es la tuberculosis (cap. 324). La tuberculosis miliar, causada por *Mycobacterium tuberculosis,* es una causa frecuente de granulomas hepáticos, y los pacientes presentan hepatomegalia y/o alteraciones de las pruebas de función hepática. La presencia de granulomas caseificantes en la biopsia junto con una prueba positiva al derivado de proteína purificado (PPD) y la presencia de tuberculosis pulmonar activa ayudan a establecer el diagnóstico. Otras micobacterias que pueden producir hepatopatía granulomatosa son *M. avium-intracellulare, M. genavense* y *M. scrofulaceum* (cap. 325).

Otras causas de hepatopatías granulomatosas son las infecciones zoonóticas, como la enfermedad por arañazo de gato (cap. 315), la fiebre Q (cap. 327) y la brucelosis (cap. 310). La enfermedad por arañazo de gato, que afecta principalmente a los niños, se debe a la infección por *Bartonella henselae,* y los gatos son el principal reservorio del microorganismo. Los pacientes típicamente presentan linfoadenopatías asociadas con fiebre persistente de origen desconocido, dolor abdominal y pérdida de peso. *B. henselae* puede identificarse mediante la tinción de Warthin-Starry, o con una prueba de imagen, en la que se observan defectos dispersos en el hígado. La fiebre Q está causada por *Coxiella burnetii,* una rickettsia intracelular gramnegativa. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero los pacientes pueden presentar síntomas autolimitados seudogripales, neumonía y hepatitis. En la biopsia hepática pueden observarse granulomas con anillo de fibrina (en forma de *donut*) sobre el fondo de una hepatitis reactiva inespecífica y esteatosis. La brucelosis, que no es frecuente en EE. UU., está producida por al menos cuatro especies de brucelas: *B. abortus, B. suis, B. melitensis* y *B. canis.* La enfermedad cursa con fiebre elevada, sudoración profusa, malestar, artralgias, fatiga, dolor abdominal, anorexia y cefaleas. Los pacientes a menudo presentan hepatomegalia y elevación de la concentración sérica de aminotransferasas y fosfatasa alcalina. Los granulomas producidos por esta infección son típicamente menores que los debidos a la sarcoidosis o la tuberculosis, y el diagnóstico definitivo puede alcanzarse mediante pruebas serológicas.

Es importante tener en cuenta que los granulomas hepáticos se forman naturalmente como consecuencia de la respuesta inmunitaria, por lo que pueden observarse en infecciones en las que existe afectación hepática. Muchas de las enfermedades indicadas se pueden manifestar como enfermedad hepática granulomatosa (v. tabla 151-3): listeriosis, yersiniosis, candidiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y esquistosomiasis. Las infecciones por virus (p. ej., citomegalovirus, virus de las hepatitis A, B y C), la cirrosis biliar primaria, las enfermedades malignas y algunas reacciones a medicamentos se han relacionado causalmente con la enfermedad granulomatosa hepática. En la tabla 151-3 se enumeran por categorías las principales causas de los granulomas hepáticos y los métodos para establecer el diagnóstico diferencial.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Singh O, Gupta S, Moses S, et al. Comparative study of catheter drainage and needle aspiration in management of large liver abscesses. *Indian J Gastroenterol.* 2009;28:88-92.

A2. Yu SC, Ho SS, Lau WY, et al. Treatment of pyogenic liver abscess: prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration. *Hepatology.* 2004;39:932-938.

A3. Chavez-Tapia NC, Hernandez-Calleros J, Tellez-Avila FI, et al. Image-guided percutaneous procedure plus metronidazole versus metronidazole alone for uncomplicated amoebic liver abscess. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD004886.

A4. Nasseri-Moghaddam S, Abrishami A, Taefi A, et al. Percutaneous needle aspiration, injection, and re-aspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1. CD003623.

A5. Danso-Appiah A, Olliaro PL, Donegan S, et al. Drugs for treating Schistosoma mansoni infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2. CD000528.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

152

ESTEATOHEPATITIS ALCOHÓLICA Y NO ALCOHÓLICA

NAGA P. CHALASANI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La enfermedad hepática alcohólica y la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA), que representan claramente dos de las formas más frecuentes de enfermedad hepática, pueden evolucionar a la cirrosis, la insuficiencia hepática y la muerte. Aunque estas dos enfermedades presentan diferentes factores de riesgo y evoluciones naturales, en ambos casos (tabla 152-1) los hepatocitos se caracterizan por la esteatosis macrovesicular, que consiste en la acumulación de triglicéridos en forma de un glóbulo citoplásmico de gran tamaño, que desplaza al núcleo. En la esteatosis microvesicular, la acumulación de grasa citoplásmica tiene lugar en forma de múltiples glóbulos pequeños con un núcleo central.

ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA

DEFINICIÓN

El consumo excesivo de alcohol (cap. 33) produce la hepatopatía alcohólica y puede empeorar significativamente otras enfermedades hepáticas, como la hepatitis viral (cap. 149) y la hemocromatosis (cap. 212). Aunque la mayoría de los consumidores de alcohol no lo hacen en cantidades excesivas ni sufren consecuencias físicas ni sociales, algunos alcohólicos consumen una cantidad de alcohol suficiente, y debido posiblemente a otros factores predisponentes, desarrollan una hepatopatía alcohólica. Esta engloba a una variedad de hepatopatías crónicas que varían del hígado graso alcohólico a la hepatitis alcohólica y la cirrosis.

La hepatopatía grasa alcohólica se produce en casi el 90% de los que consumen cantidades excesivas de alcohol (una media de más de 6 bebidas al día), pero solo algunos pacientes sufren los cuadros más graves de hepatitis y cirrosis alcohólicas. La predisposición genética probablemente contribuye a la patogenia de la hepatitis alcohólica aguda y de la cirrosis alcohólica, pero no se han definido claramente estos

TABLA 152-1 CAUSAS FRECUENTES DE ESTEATOSIS MACROVESICULAR Y MICROVESICULAR

ESTEATOSIS MACROVESICULAR	ESTEATOSIS MICROVESICULAR
Obesidad, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico y dislipidemia (hepatopatía grasa no alcohólica)	Síndrome de Reye
Consumo excesivo de alcohol	Medicaciones (valproato, fármacos antirretrovirales, tetraciclina intravenosa)
Hepatitis C (genotipo 3)	Golpe de calor
Enfermedad de Wilson	Hígado graso agudo del embarazo
Lipodistrofia del adelgazamiento extremo	Síndrome HELLP
Derivación yeyunoileal	Errores congénitos del metabolismo (déficit de lecitina-colesterol aciltransferasa, enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, enfermedad de Wolman)
Nutrición parenteral	
Medicaciones (amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticoides, antipsicóticos)	

HELLP = siglas en inglés de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y recuento plaquetario bajo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La afectación hepática de la sarcoidosis a menudo es subclínica y solo una minoría de los pacientes presentan prurito, fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia, ictericia colestásica o hipertensión portal. En algunos pacientes, la lesión granulomatosa y la destrucción de los conductos biliares interlobulares producen ductopenia y un cuadro histológico similar al de la cirrosis biliar primaria (cap. 155). En otros pacientes, la lesión de los conductos biliares de mayor tamaño puede dar lugar a un síndrome que simula una colangitis esclerosante primaria (cap. 155). Otros pacientes pueden presentar lesiones hepáticas focales indicativas de una neoplasia maligna.

Los pacientes típicamente presentan elevación de la concentración sérica de fosfatasa alcalina. Las concentraciones de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) también se encuentran característicamente elevadas, pero este dato no resulta útil para diferenciar la sarcoidosis de otras hepatopatías crónicas, como la cirrosis biliar primaria, en la que también puede estar elevada. La presencia de granulomas no caseificantes en un paciente con sospecha clínica de sarcoidosis generalmente establece el diagnóstico. Sin embargo, los granulomas no se correlacionan con las pruebas de función hepática o la duración de la enfermedad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

En general, la sarcoidosis hepática no precisa ser tratada, excepto en los pacientes con otras indicaciones para instaurar tratamiento (cap. 95). Los corticoides mejoran los resultados de las pruebas de función hepática pero no alivian la hipertensión portal, y en las biopsias seriadas a menudo se observa poca mejoría. La sarcoidosis que produce hipertensión portal y fibrosis puede terminar precisando un trasplante hepático (cap. 154), aunque la sarcoidosis puede recurrir en el nuevo órgano.

Otras hepatopatías granulomatosas

Además de la sarcoidosis, otra causa importante de hepatopatía granulomatosa es la tuberculosis (cap. 324). La tuberculosis miliar, causada por *Mycobacterium tuberculosis,* es una causa frecuente de granulomas hepáticos, y los pacientes presentan hepatomegalia y/o alteraciones de las pruebas de función hepática. La presencia de granulomas caseificantes en la biopsia junto con una prueba positiva al derivado de proteína purificado (PPD) y la presencia de tuberculosis pulmonar activa ayudan a establecer el diagnóstico. Otras micobacterias que pueden producir hepatopatía granulomatosa son *M. avium-intracellulare, M. genavense* y *M. scrofulaceum* (cap. 325).

Otras causas de hepatopatías granulomatosas son las infecciones zoonóticas, como la enfermedad por arañazo de gato (cap. 315), la fiebre Q (cap. 327) y la brucelosis (cap. 310). La enfermedad por arañazo de gato, que afecta principalmente a los niños, se debe a la infección por *Bartonella henselae,* y los gatos son el principal reservorio del microorganismo. Los pacientes típicamente presentan linfoadenopatías asociadas con fiebre persistente de origen desconocido, dolor abdominal y pérdida de peso. *B. henselae* puede identificarse mediante la tinción de Warthin-Starry, o con una prueba de imagen, en la que se observan defectos dispersos en el hígado. La fiebre Q está causada por *Coxiella burnetii,* una rickettsia intracelular gramnegativa. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero los pacientes pueden presentar síntomas autolimitados seudogripales, neumonía y hepatitis. En la biopsia hepática pueden observarse granulomas con anillo de fibrina (en forma de *donut*) sobre el fondo de una hepatitis reactiva inespecífica y esteatosis. La brucelosis, que no es frecuente en EE. UU., está producida por al menos cuatro especies de brucelas: *B. abortus, B. suis, B. melitensis* y *B. canis.* La enfermedad cursa con fiebre elevada, sudoración profusa, malestar, artralgias, fatiga, dolor abdominal, anorexia y cefaleas. Los pacientes a menudo presentan hepatomegalia y elevación de la concentración sérica de aminotransferasas y fosfatasa alcalina. Los granulomas producidos por esta infección son típicamente menores que los debidos a la sarcoidosis o la tuberculosis, y el diagnóstico definitivo puede alcanzarse mediante pruebas serológicas.

Es importante tener en cuenta que los granulomas hepáticos se forman naturalmente como consecuencia de la respuesta inmunitaria, por lo que pueden observarse en infecciones en las que existe afectación hepática. Muchas de las enfermedades indicadas se pueden manifestar como enfermedad hepática granulomatosa (v. tabla 151-3): listeriosis, yersiniosis, candidiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y esquistosomiasis. Las infecciones por virus (p. ej., citomegalovirus, virus de las hepatitis A, B y C), la cirrosis biliar primaria, las enfermedades malignas y algunas reacciones a medicamentos se han relacionado causalmente con la enfermedad granulomatosa hepática. En la tabla 151-3 se enumeran por categorías las principales causas de los granulomas hepáticos y los métodos para establecer el diagnóstico diferencial.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Singh O, Gupta S, Moses S, et al. Comparative study of catheter drainage and needle aspiration in management of large liver abscesses. *Indian J Gastroenterol.* 2009;28:88-92.

A2. Yu SC, Ho SS, Lau WY, et al. Treatment of pyogenic liver abscess: prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration. *Hepatology.* 2004;39:932-938.

A3. Chavez-Tapia NC, Hernandez-Calleros J, Tellez-Avila FI, et al. Image-guided percutaneous procedure plus metronidazole versus metronidazole alone for uncomplicated amoebic liver abscess. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD004886.

A4. Nasseri-Moghaddam S, Abrishami A, Taefi A, et al. Percutaneous needle aspiration, injection, and re-aspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1. CD003623.

A5. Danso-Appiah A, Olliaro PL, Donegan S, et al. Drugs for treating Schistosoma mansoni infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2. CD000528.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

152

ESTEATOHEPATITIS ALCOHÓLICA Y NO ALCOHÓLICA

NAGA P. CHALASANI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La enfermedad hepática alcohólica y la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA), que representan claramente dos de las formas más frecuentes de enfermedad hepática, pueden evolucionar a la cirrosis, la insuficiencia hepática y la muerte. Aunque estas dos enfermedades presentan diferentes factores de riesgo y evoluciones naturales, en ambos casos (tabla 152-1) los hepatocitos se caracterizan por la esteatosis macrovesicular, que consiste en la acumulación de triglicéridos en forma de un glóbulo citoplásmico de gran tamaño, que desplaza al núcleo. En la esteatosis microvesicular, la acumulación de grasa citoplásmica tiene lugar en forma de múltiples glóbulos pequeños con un núcleo central.

ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA

DEFINICIÓN

El consumo excesivo de alcohol (cap. 33) produce la hepatopatía alcohólica y puede empeorar significativamente otras enfermedades hepáticas, como la hepatitis viral (cap. 149) y la hemocromatosis (cap. 212). Aunque la mayoría de los consumidores de alcohol no lo hacen en cantidades excesivas ni sufren consecuencias físicas ni sociales, algunos alcohólicos consumen una cantidad de alcohol suficiente, y debido posiblemente a otros factores predisponentes, desarrollan una hepatopatía alcohólica. Esta engloba a una variedad de hepatopatías crónicas que varían del hígado graso alcohólico a la hepatitis alcohólica y la cirrosis.

La hepatopatía grasa alcohólica se produce en casi el 90% de los que consumen cantidades excesivas de alcohol (una media de más de 6 bebidas al día), pero solo algunos pacientes sufren los cuadros más graves de hepatitis y cirrosis alcohólicas. La predisposición genética probablemente contribuye a la patogenia de la hepatitis alcohólica aguda y de la cirrosis alcohólica, pero no se han definido claramente estos

TABLA 152-1 CAUSAS FRECUENTES DE ESTEATOSIS MACROVESICULAR Y MICROVESICULAR

ESTEATOSIS MACROVESICULAR	ESTEATOSIS MICROVESICULAR
Obesidad, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico y dislipidemia (hepatopatía grasa no alcohólica)	Síndrome de Reye
Consumo excesivo de alcohol	Medicaciones (valproato, fármacos antirretrovirales, tetraciclina intravenosa)
Hepatitis C (genotipo 3)	Golpe de calor
Enfermedad de Wilson	Hígado graso agudo del embarazo
Lipodistrofia del adelgazamiento extremo	Síndrome HELLP
Derivación yeyunoileal	Errores congénitos del metabolismo (déficit de lecitina-colesterol aciltransferasa, enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, enfermedad de Wolman)
Nutrición parenteral	
Medicaciones (amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticoides, antipsicóticos)	

HELLP = siglas en inglés de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y recuento plaquetario bajo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

factores genéticos.[1] Casi el 50% de los pacientes con hepatitis alcohólica sufren una cirrosis preexistente (cap. 153), y los que todavía no presentan una cirrosis poseen un riesgo elevado de desarrollarla, especialmente si siguen consumiendo alcohol.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia real de la hepatopatía alcohólica es desconocida, pero se cree que casi el 1% de los norteamericanos adultos sufren una hepatopatía alcohólica. Se piensa que incluso esta cifra infravalora el problema porque las formas más leves de hepatopatía alcohólica son asintomáticas y a menudo pasan desapercibidas. Se ha estimado que la hepatopatía alcohólica es la responsable del 40% de las muertes por cirrosis y del 28% de todas las muertes relacionadas con enfermedades hepáticas. Es la segunda indicación más frecuente de trasplante hepático en EE. UU. una vez que se logra la abstinencia del alcohol.

BIOPATOLOGÍA

Los mecanismos responsables de la lesión hepática por alcohol pueden clasificarse en los debidos a los efectos del alcohol directamente sobre los hepatocitos y los secundarios a efectos mediados por las células de Kupffer.[2] Entre los mecanismos hepatocíticos se encuentran la alteración del estado redox inducida por reacciones de la alcohol y la aldehído deshidrogenasa, el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica causada por la inducción de las enzimas CYP2E1 y el sistema de transferencia de electrones mitocondrial, y los efectos del alcohol sobre los factores de transcripción nucleares AMP cinasa y SREBP-1c, la formación de aductos de proteínas y la alteración del metabolismo de la metionina y el folato con el estrés resultante del retículo endoplásmico. El consumo crónico de alcohol aumenta la permeabilidad del intestino y la endotoxemia portal resultante activa las células de Kupffer. Las células de Kupffer activadas liberan diversos mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el factor de crecimiento transformante β1 (TGF-β1), las interleucinas 1, 6, 8 y 10, y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El TNF-α ejerce múltiples efectos biológicos y produce apoptosis de los hepatocitos, mientras que el TGF-β1 y el PDGF desempeñan papeles importantes en la activación de las células estrelladas, la producción de colágeno y la fibrosis hepática.

Entre los factores de riesgo conocidos del desarrollo de hepatopatía alcohólica (tabla 152-2), el factor aislado más importante es la cantidad de alcohol consumido. Por motivos desconocidos, solo el 30-35% de los pacientes con consumos importantes y prolongados de alcohol desarrollan una hepatitis alcohólica, y menos del 20% evolucionan a la cirrosis. El riesgo es más elevado en las mujeres; por ejemplo, el riesgo de cirrosis alcohólica aumenta tras 10 años de consumo de alcohol en cantidades superiores a 60-80 g/día en los hombres, mientras que en las mujeres puede aparecer con cantidades ligeramente superiores a 20 g/día. Además, la incidencia máxima de hepatopatía alcohólica en las mujeres se presenta aproximadamente una década antes que en los hombres. El tipo de bebida alcohólica consumida puede no ser tan importante, pero los licores y la cerveza pueden ser más hepatotóxicos que el vino. Los grupos étnicos afroamericanos e hispanos pueden ser más propensos a sufrir enfermedades hepáticas alcohólicas más graves. La obesidad y la malnutrición calórico-proteica, en la que los micronutrientes y la capacidad antioxidante se encuentran reducidos, también son factores predisponentes importantes.

Los polimorfismos en los genes asociados con el metabolismo del alcohol (alcohol y aldehído deshidrogenasa y enzimas citocromo P-450) y la alteración en la regulación de la producción de citocinas (p. ej., TNF-α) también pueden influir sobre la susceptibilidad genética. En los pacientes con otras formas de hepatopatía crónica (p. ej., hepatitis viral B o C), el consumo de alcohol concomitante agrava de manera importante la lesión hepática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con hepatopatía alcohólica pueden presentar signos y síntomas del alcoholismo subyacentes, así como relacionados con la enfermedad hepática. Entre los estigmas del alcoholismo crónico se encuentran el eritema palmar (v. fig. 146-2), los nevos en araña, la ginecomastia bilateral, la atrofia testicular, el aumento de tamaño parotídeo bilateral y las contracturas de Dupuytren (fig. 152-1). Las características clínicas de la enfermedad hepática dependen de la etapa en la que se encuentre la hepatopatía alcohólica, es decir, si se trata de un hígado graso alcohólico o de una hepatopatía más avanzada, como una hepatitis alcohólica o una cirrosis.

Los pacientes con hepatopatía grasa alcohólica suelen encontrarse asintomáticos, pero algunos pacientes pueden presentar anorexia, fatiga, molestias en el hipocondrio derecho y hepatomegalia dolorosa a la palpación. Estos pacientes también pueden presentar signos bioquímicos de alcoholismo y enfermedad hepática alcohólica con macrocitosis, así como elevación de las concentraciones de aspartato aminotransferasa (AST) y γ-glutamiltranspeptidasa (GGT). Los pacientes con hepatopatía grasa alcohólica típicamente no presentan ictericia, ascitis o esplenomegalia.

Los pacientes con hepatitis alcohólica pueden presentar un cuadro más florido con malestar importante, fatiga, anorexia, fiebre, signos de malnutrición calórico-proteica y de hepatopatía descompensada, como ictericia, coagulopatía, ascitis y encefalopatía. No obstante, estas manifestaciones clásicas de la hepatitis alcohólica aguda no están presentes de forma universal. En la exploración física típicamente se observan al menos algunos signos del alcoholismo crónico, y la ictericia (v. fig. 146-1), la ascitis (v. fig. 146-4) y la esplenomegalia son frecuentes. Las pruebas de laboratorio típicamente presentan alteraciones. Entre las anomalías hematológicas frecuentes se encuentran la leucocitosis con predominancia de neutrófilos, la anemia macrocítica (cap. 164), la trombocitopenia (cap. 172) y la prolongación del tiempo de protrombina. Las pruebas bioquímicas hepáticas (cap. 147) se encuentran alteradas, con elevación de la AST y de la proporción entre la AST y la alanina aminotransferasa (ALT), la fosfatasa alcalina, la GGT y la bilirrubina total, pero la concentración sérica de albúmina se encuentra disminuida. La AST raramente supera las 300 UI/l. Las alteraciones electrolíticas séricas, como la hipopotasemia (cap. 117), la hipomagnesemia (cap. 119), la hipocalcemia (cap. 245) y la hipofosfatemia (cap. 119), son frecuentes. Los pacientes con cirrosis alcohólica presentan el mismo cuadro clínico observado en otros tipos de cirrosis (cap. 153), pero también presentan las características típicas del alcoholismo crónico subyacente.

TABLA 152-2 FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA Y DE LA HEPATOPATÍA GRASA NO ALCOHÓLICA (HGNA)

ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA	HGNA
MAYORES	**MAYORES**
Cantidad y duración del consumo de alcohol	Obesidad
Sexo femenino	Diabetes de tipo 2
Factores genéticos	Dislipidemia
Malnutrición calórico-proteica	Síndrome metabólico
MENORES	**MENORES**
Tipo de bebida	Síndrome del ovario poliquístico
Ingesta excesiva de alcohol ocasional	Hipotiroidismo
Obesidad	Apnea obstructiva del sueño
Etnicidad: afroamericanos e hispanos	Hipopituitarismo
	Hipogonadismo

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hepatopatía alcohólica depende en gran parte de los antecedentes de consumo excesivo de alcohol y la presencia de hepatopatía. Aunque las alteraciones de las pruebas de laboratorio no son específicas de la hepatopatía alcohólica, pueden ser indicativas en el contexto de un consumo de alcohol excesivo. Una proporción AST/ALT superior a 2 es típica de las hepatopatías alcohólicas y los valores de ALT superiores a 150-200 UI/l son muy raros en las enfermedades hepáticas alcohólicas. Resulta fundamental realizar pruebas serológicas para descartar hepatitis virales crónicas coexistentes (cap. 149). Los dilemas diagnósticos surgen cuando el paciente niega el consumo excesivo de alcohol ante un cuadro clínico indicativo de enfermedad hepática alcohólica. Las entrevistas con familiares preguntando específicamente acerca del consumo de alcohol pueden resultar útiles para determinar con certeza dicho consumo. La elevación de la concentración sérica de transferrina deficitaria en hidratos de carbono, que es un tipo de transferrina con menos de las cuatro cadenas de ácido siálico presentes en la transferrina normal, puede identificar el consumo excesivo de alcohol reciente. En las pruebas de imagen hepática, mediante ecografía, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), se observan cambios consistentes con esteatosis hepática o formas más avanzadas de enfermedad hepática, como cirrosis e hipertensión portal. Las pruebas de imagen también son importantes para excluir otras formas de hepatopatía, como neoplasias malignas y obstrucción biliar. Entre los hallazgos específicos de la hepatopatía alcohólica en las pruebas de imagen se encuentran el aumento de tamaño del lóbulo caudado, la mayor visualización de la escotadura hepática posterior derecha y el respeto focal de la grasa o la distribución geográfica de la grasa.

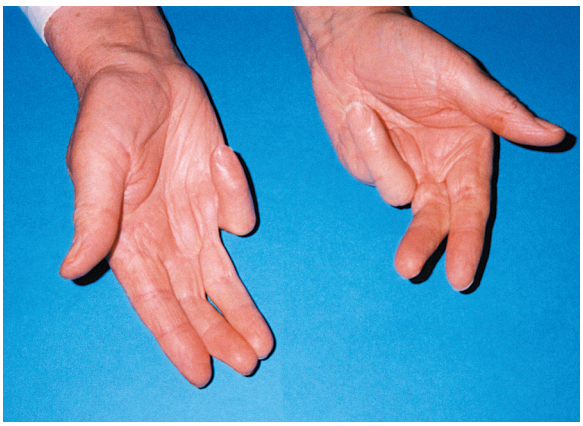

FIGURA 152-1. Contractura de Dupuytren. (Tomado de Gudmundsson KG, Jonsson T, Arngrimsson R. Guillaume Dupuytren and finger contractures. *Lancet.* 2003;362:165-168.)

booksmedicos.org

Como el tratamiento de la hepatitis alcohólica puede ser nocivo para los pacientes que sufren otras enfermedades hepáticas, es importante excluir otras enfermedades hepáticas predominantes o coexistentes, como la hepatitis viral crónica (cap. 149) y la hepatopatía inducida por fármacos, especialmente el paracetamol (cap. 150), mediante la historia clínica, análisis de sangre o biopsia, en caso necesario. La hiperferritinemia generalmente es un reactante de fase aguda, más que un signo de enfermedad por sobrecarga de hierro, de modo que su concentración suele volver a los valores normales cuando la lesión hepática aguda se resuelve.

La biopsia hepática es fundamental para caracterizar el tipo de enfermedad hepática alcohólica y determinar si el paciente presenta un hígado graso o una hepatitis alcohólica más avanzada. Las características histológicas del hígado graso alcohólico consisten en la presencia de esteatosis macrovesicular, que predominantemente afecta a la zona centrolobulillar (zona 3). En la hepatitis alcohólica, la biopsia hepática es más florida y presenta esteatosis macrovesicular, infiltración neutrofílica lobular, hialina de Mallory, degeneración baloniforme de los hepatocitos y fibrosis perivenular. En general, los pacientes con hepatitis alcohólica también presentan signos histológicos de enfermedad hepática crónica en forma de fibrosis más avanzada (fibrosis periportal o en puente o cirrosis).

TRATAMIENTO

La abstinencia total, la medida terapéutica más importante, es obligatoria para la mejoría de los signos clínicos e histológicos de la enfermedad hepática alcohólica. Sus beneficios son inequívocos, incluso en los pacientes con descompensación grave. Sin embargo, la abstinencia a largo plazo es difícil de lograr, por lo que se debe considerar la actuación de un equipo multidisciplinar que proporcione asesoramiento y tratamiento farmacológico. El disulfiram no se utiliza con frecuencia debido a su baja tolerancia y a su hepatotoxicidad. Los antagonistas de opioides, como la naltrexona (50 mg/día, durante al menos 6 meses o más tiempo), el nalmefeno (20 mg/día como mantenimiento) y el acamprosato (2 comprimidos de 333 mg/8 h durante 1 año), pueden ayudar a mantener la abstinencia cuando se utilizan como parte de un abordaje multidisciplinar (cap. 33).

La hepatopatía grasa alcohólica no requiere tratamiento específico aparte de la abstinencia. Los pacientes con hepatitis alcohólica, sin embargo, presentan aumento de la mortalidad a corto y largo plazo y deben recibir tratamiento aparte de la abstinencia obligatoria.[3] Si los resultados de la biopsia hepática del paciente son consistentes con una hepatitis alcohólica y no existen signos de otras enfermedades hepáticas inflamatorias, como hepatitis C (cap. 149), debe administrarse prednisolona (40 mg/día durante 4 semanas) a pacientes con hepatitis alcohólica grave seleccionados cuidadosamente que presenten una puntuación mayor de 32 en el índice de función discriminante de Maddrey (4,6 × [tiempo del protrombina del paciente – tiempo de protrombina control] + concentración de bilirrubina total) y encefalopatía, y que no presenten hemorragia gastrointestinal o infección sistémica.[A1] Los estudios sugieren que una puntuación superior a 21 en el sistema MELD (siglas en inglés de modelo para enfermedades hepáticas en fase terminal) (v. tabla 153-2) puede sustituir al sistema de puntuación de Maddrey para guiar la utilización de prednisolona. La adición de *N*-acetilcisteína intravenosa (en dosis de 150, 50 y 100 mg por kilogramo de peso en 250, 500 y 1.000 ml de una solución de glucosa al 5% durante un período de 30 min, 4 y 16 h, respectivamente, en el día 1; y en dosis de 100 mg por kilogramo y día en 1.000 ml de una solución de glucosa al 5% entre los días 2 y 5) al tratamiento con prednisolona parece ofrecer mejores resultados que la prednisolona sola porque reduce significativamente la mortalidad al cabo de 1 mes (8 frente a 24%) y también, aunque no de manera significativa, tras 6 meses (22 frente a 34%; $P = 0{,}06$).[A2] A pesar del beneficio de la pentoxifilina (400 mg, tres veces al día durante 28 días) en la hepatitis alcohólica grave,[A3] demostrado en estudios aleatorizados, la prednisolona surte más efecto que la pentoxifilina[A4] y la asociación de pentoxifilina más prednisolona no mejora los resultados de esta última sola.[A5]

Los anti-TNF-α, el infliximab y el etanercept, no son eficaces y poseen efectos adversos importantes. Todos los pacientes con hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica deben ser estudiados para descartar la malnutrición calórico-proteica y se deben tratar el déficit de micronutrientes. Se debe valorar la nutrición parenteral en los pacientes hospitalizados con descompensación grave (cap. 216).

Las complicaciones, como la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, la encefalopatía, la hemorragia por varices, el síndrome hepatorrenal, la osteoporosis y el síndrome hepatopulmonar, pueden presentarse en los pacientes con cirrosis alcohólica descompensada y deben tratarse cuidadosamente (cap. 153). El trasplante hepático es una opción razonable en los pacientes con cirrosis alcohólica descompensada y datos observacionales revelan que el trasplante precoz de hígado puede mejorar la supervivencia de los pacientes con hepatitis alcohólica grave, refractaria al tratamiento conservador.[4] Sin embargo, para cumplir los requisitos de inclusión generalmente se necesitan 6 meses de abstinencia y un gran apoyo social (cap. 154). Los pacientes con cirrosis alcohólica presentan riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular (cap. 196) y deben ser evaluados mediante pruebas de imagen cada 6 meses y determinación de la concentración sérica de α-fetoproteína. También presentan riesgo de sufrir neoplasias malignas extrahepáticas, principalmente cánceres de cabeza y cuello, pulmón y esófago. La inyección de colagenasa de *Clostridium histolyticum* puede reducir la gravedad de la contractura de Dupuytren y mejorar de manera importante el rango de movimiento.[A6]

PRONÓSTICO

La hepatopatía grasa alcohólica suele ser reversible tras una abstinencia total de varios meses. La mortalidad asociada con la hepatitis alcohólica es elevada: casi el 40% de los pacientes mueren 6 meses después de su aparición. Los elementos que predicen una evolución desfavorable son la gravedad de la enfermedad cuantificada a través de sistemas como el índice MELD[5] (caps. 153 y 154) y la gravedad de la fibrosis, así como la infiltración por neutrófilos en la biopsia hepática.[6]

HEPATOPATÍA GRASA NO ALCOHÓLICA

DEFINICIONES

Histológicamente, la HGNA se parece a la hepatopatía alcohólica, pero se presenta en pacientes sin consumo importante de alcohol. El consumo medio de alcohol de más de dos bebidas al día en los hombres y más de una bebida al día en las mujeres generalmente no es consistente con el diagnóstico de HGNA. Además, la definición de HGNA excluye a los pacientes con antecedentes de exposición a fármacos esteatógenos, como la amiodarona, el metotrexato y el tamoxifeno.

La HGNA engloba a un conjunto de características histológicas hepáticas que varían desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la cirrosis. En la esteatosis simple, el estudio histológico pone de manifiesto la presencia de esteatosis macrovesicular sin degeneración baloniforme de los hepatocitos o fibrosis hepática. La EHNA, que es una forma más avanzada de HGNA, se caracteriza histológicamente por la esteatosis macrovesicular, la degeneración baloniforme de los hepatocitos y la fibrosis sinusoidal.

EPIDEMIOLOGÍA

La HGNA es una de las causas más frecuentes de elevación de las enzimas hepáticas y de hepatopatía crónica en el mundo occidental. Su incidencia en los adultos y los niños está aumentando rápidamente debido a la frecuencia cada vez mayor de la obesidad (cap. 220), la diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 229) y el síndrome metabólico. Su prevalencia es alta en ciertos grupos de pacientes; por ejemplo, casi el 80% de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y el 90% de los pacientes con obesidad mórbida presentan signos de HGNA en las pruebas de imagen. Se estima que casi un tercio de los adultos en los países occidentales presentan HGNA y aproximadamente el 5% de los adultos pueden sufrir una EHNA.[7] Estos datos se comparan razonablemente bien con otros datos que indican que la prevalencia de la cirrosis relacionada con la HGNA es de aproximadamente el 2%. El riesgo de sufrir HGNA es superior en los hispanos y los caucásicos, mientras que su prevalencia es sorprendentemente baja en los afroamericanos.

BIOPATOLOGÍA

Los principales factores de riesgo de sufrir una HGNA son la obesidad, la diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 229), el síndrome metabólico y la dislipidemia (v. tabla 152-2). Otras comorbilidades asociadas con la HGNA son el síndrome del ovario poliquístico (cap. 235), el hipotiroidismo (cap. 226), el hipopituitarismo (cap. 224), hipogonadismo (cap. 234) y la apnea del sueño (cap. 100).

La resistencia a la insulina/hiperinsulinemia y las concentraciones excesivas de ácidos grasos no esterificados en el interior de los hepatocitos son dos defectos importantes que se observan en los pacientes con HGNA. La entrada excesiva de ácidos grasos no esterificados en los hepatocitos resulta en esteatosis macrovesicular, que es principalmente de localización centrilobulillar.

Además, los pacientes con HGNA presentan aumento de la lipogenia intrahepática *de novo*. Aunque los pacientes con HGNA esterifican enérgicamente los ácidos grasos libres en triglicéridos neutros, los ácidos grasos libres intrahepatocíticos son considerados los mediadores primarios de la lesión celular (lipotoxicidad). En el contexto de la esteatosis hepática, los factores que favorecen la lesión y la inflamación celular y la fibrosis son el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico, la apoptosis, las adipocitocinas y la activación de las células estrelladas. Las fuentes del estrés oxidativo son las mitocondrias y los microsomas. Las adipocitocinas que desempeñan un papel importante en la patogenia de la HGNA son la adiponectina y el TNF-α. Se desconoce por qué algunos pacientes con HGNA presentan EHNA mientras que otros pacientes con un perfil de factores de riesgo comparable presentan únicamente una esteatosis simple. Existe una relación consistente e importante entre los polimorfismos genéticos *PNPLA3* y la gravedad de la esteatosis y otras características histológicas de la HGNA. Sin embargo, todavía no se conocen bien los factores genéticos que desempeñan un papel en la EHNA y en la HGNA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HGNA a menudo es asintomática, pero en raras ocasiones puede cursar con fatiga y dolor en el hipocondrio derecho. En la exploración física puede existir hepatomegalia, eritema palmar (v. fig. 146-2) y nevos en araña. Si la enfermedad hepática se encuentra avanzada, será posible observar características de la insuficiencia hepática, como la ascitis, la encefalopatía y los vasos abdominales colaterales. La esteatosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

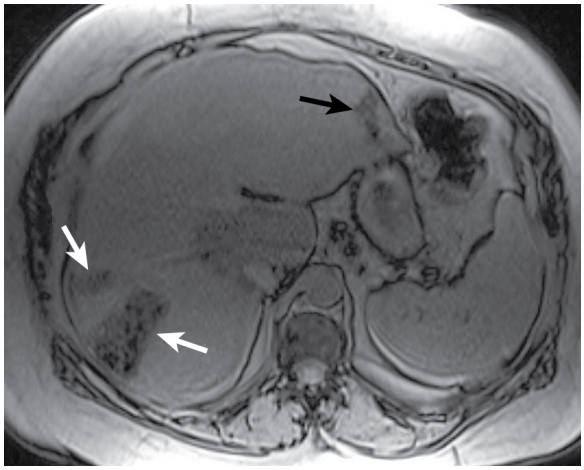

FIGURA 152-2. Resonancia magnética de una hepatopatía crónica correspondiente a una hepatopatía grasa no alcohólica. Las imágenes fuera de fase potenciadas en T1 muestran infiltración grasa de diferentes morfologías en el lóbulo derecho *(flechas blancas)* y en el lóbulo izquierdo *(flecha negra)*. (Por cortesía del profesor Kumar Sandrasegaran, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Ind.)

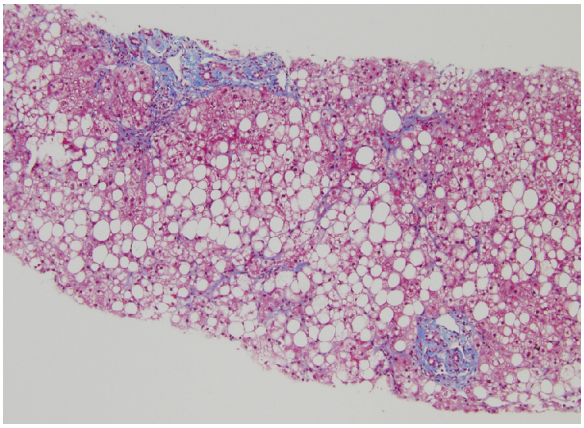

FIGURA 152-3. Biopsia hepática de un caso de esteatohepatitis no alcohólica en la que se observa aumento de la grasa y cirrosis incipiente. (Por cortesía de la NASH Clinical Research Network.)

hepática es benigna, con un riesgo mínimo de evolucionar a la cirrosis, mientras que la EHNA es progresiva y puede dar lugar a cirrosis (cap. 153) e insuficiencia hepática (cap. 154). La histología hepática empeorará hasta en el 20% de los pacientes con EHNA y evolucionará a la cirrosis en 10-15 años. Se cree que la obesidad grave, la edad avanzada y la diabetes son factores de riesgo de progresión de la enfermedad. La progresión de esta durante las fases iniciales puede identificarse únicamente mediante biopsias hepáticas repetidas, pero en las etapas avanzadas, los signos y síntomas de hipertensión portal (p. ej., vasos colaterales abdominales y recuento plaquetario bajo) indican el desarrollo de cirrosis. Los pacientes con cirrosis secundaria a la EHNA presentan riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular (cap. 196). Los pacientes con HGNA presentan riesgos metabólicos graves que les hacen más propensos a sufrir ateroesclerosis, y la enfermedad de las arterias coronarias es la causa aislada más frecuente de muerte en los pacientes con HGNA.

DIAGNÓSTICO

La HGNA suele sospecharse cuando las concentraciones de aminotransferasas se encuentran elevadas en un paciente asintomático que presenta factores de riesgo metabólicos (obesidad, diabetes y síndrome metabólico) o cuando en las pruebas de imagen hepáticas (ecografía, TC o RM) obtenidas por otro motivo se observa infiltración grasa (fig. 152-2). El diagnóstico de HGNA precisa que no existan antecedentes de consumo excesivo de alcohol, pasado o presente, ni exposición a fármacos esteatógenos ni signos de otras causas de enfermedad hepática, como hepatitis viral B o C.[8] La elevación de las concentraciones de aminotransferasas, aunque frecuente, no es necesaria para el diagnóstico de HGNA. A diferencia de la enfermedad hepática alcohólica, las concentraciones de ALT son más elevadas que las de AST, pero raramente superan las 250 UI/l. Por lo general, las concentraciones de AST y ALT carecen de importancia diagnóstica o pronóstica. La hiperferritinemia leve es frecuente y no debe confundirse con la hemocromatosis hereditaria (cap. 212). De modo similar, la positividad baja de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso) no es infrecuente y no debe confundirse con una enfermedad hepática autoinmunitaria (cap. 149). Como la esteatosis es frecuente en los pacientes con la enfermedad de Wilson (cap. 211), la concentración de ceruloplasmina se debe determinar como parte del estudio diagnóstico.

La presencia de un hígado graso en el estudio ecográfico posee un valor predictivo positivo de solo el 77% y un valor predictivo negativo de solo el 67% cuando se compara con la biopsia hepática. La resonancia magnética del abdomen es más exacta, pero su alto coste limita su utilidad en la práctica habitual. Como ninguna de estas pruebas de imagen distingue la esteatosis simple de la EHNA ni detecta la cirrosis hasta que la fibrosis hepática ha causado nódulos hepáticos o hipertensión portal manifiesta, se precisa la biopsia hepática para establecer la presencia de EHNA o de cirrosis. Las indicaciones más frecuentes de la biopsia hepática percutánea entre pacientes con HGNA son la elevación persistente de las aminotransferasas, la imposibilidad de descartar una causa concurrente o alternativa (p. ej., sobrecarga de hierro o hepatopatía autoinmunitaria) y la sospecha clínica de EHNA y fibrosis avanzada. En la EHNA, el análisis histológico del hígado revela esteatosis, inflamación, degeneración abalonada y fibrosis (fig. 152-3). Sin embargo, los datos histológicos aislados no permiten separar de manera fiable la EHNA de la hepatitis alcohólica, puesto que estas dos entidades muestran rasgos microscópicos llamativamente similares.

TRATAMIENTO

Tto

La modificación del estilo de vida con restricciones dietéticas y ejercicio regular es el método terapéutico de primera elección para la HGNA.[A7] El adelgazamiento y el aumento del ejercicio físico reducen sistemáticamente la grasa hepática, mejoran el control de la glucosa y la sensibilidad a la insulina y pueden mejorar los rasgos histopatológicos.[9] Por lo general se recomienda que los pacientes con HGNA pierdan un 10% de su peso corporal de modo gradual, aunque este objetivo sea difícil de lograr. Si se dispone de los recursos necesarios, el abordaje multidisciplinar con tratamiento conductual, consejos dietéticos y control por un nutricionista profesional y un experto en ejercicio es más exitoso que el abordaje farmacológico.[10]

Las estatinas (p. ej., atorvastatina, 20 mg al día) con o sin suplementos de vitaminas C y E pueden mejorar los resultados de las pruebas hepáticas y mejorar significativamente la HGNA.[A8,A9] En un amplio estudio, la administración diaria de 800 UI de vitamina E durante 2 años mejoró significativamente los signos histológicos hepáticos de los adultos,[A10] pero en otros estudios no se han obtenido resultados tan convincentes en la infancia.[A11] Las tiazolidinedionas sensibilizadoras de la insulina (pioglitazona y rosiglitazona) mejoran la esteatosis, la inflamación y la degeneración abalonada y quizá la fibrosis, pero con el efecto secundario de un incremento del peso corporal de casi 5 kg en promedio.[A12] Por desgracia, este aumento de peso, frecuente con las tiazolidinedionas, puede anular los beneficios histológicos que aportan. El tratamiento con pentoxifilina (400 mg tres veces al día) también mejora las enzimas hepáticas y los signos histológicos hepáticos de las personas con EHNA.[A13]

Los pacientes con HGNA suelen presentar una dislipidemia que aumenta en exceso el riesgo de enfermedad arterial coronaria; esta dislipidemia (cap. 206) debe combatirse de forma radical con estatinas y otros hipolipidemiantes que se pueden administrar de manera segura a los pacientes con HGNA y EHNA. La cirugía bariátrica del intestino anterior mejora de manera significativa los signos histológicos y hepáticos de los sujetos con obesidad mórbida y EHNA u otras enfermedades metabólicas importantes asociadas, pero el médico debe descartar la presencia de hipertensión portal antes de ofrecer este tipo de cirugía.[11] El trasplante hepático puede realizarse en pacientes con cirrosis descompensada debido a EHNA seleccionados cuidadosamente (cap. 154), pero la recurrencia durante el período postrasplante es frecuente.

PREVENCIÓN

Las medidas para evitar la HGNA consisten en mantener un peso corporal óptimo, realizar ejercicio de modo regular y tratar las comorbilidades metabólicas asociadas, como la diabetes y la dislipidemia. Evitar el consumo de grasas saturadas, la ingesta de cantidades elevadas de fructosa y el consumo de alcohol puede reducir el desarrollo de una HGNA.

PRONÓSTICO

La esteatosis aislada suele ser benigna, mientras que la esteatohepatitis a menudo es progresiva. Un tercio de los pacientes con HGNA pueden presentar remisión en un plazo de 7 años, casi siempre como consecuencia de un adelgazamiento moderado. Sin embargo, los datos acerca del riesgo y los factores de riesgo de progresión de la HGNA y la HGNA a la cirrosis y la insuficiencia hepática son escasos.

Como la HGNA a menudo coexiste con uno o más componentes del síndrome metabólico, su presencia se acompaña de un pronóstico general a largo plazo reservado. Las complicaciones a largo plazo en los pacientes con esteatosis simple se

booksmedicos.org

deben generalmente a las enfermedades cardiovasculares y la ateroesclerosis, y no a la insuficiencia hepática.

Los pacientes con EHNA también presentan riesgo de evolucionar a la insuficiencia hepática y desarrollar un cáncer hepático (cap. 196), además del riesgo significativamente superior de sufrir enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, de los pacientes con EHNA en la biopsia inicial, un tercio o más desarrollan fibrosis progresiva a lo largo de un intervalo medio de seguimiento de alrededor de 5 años. Los factores predictivos de progresión son la edad avanzada, la diabetes y la presencia de balonización y fibrosis en la biopsia hepática.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut.* 2011;60:255-260.
A2. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus *N*-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011;365:1781-1789.
A3. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, et al. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:845-854.
A4. Park SH, Kim DJ, Kim YS, et al. Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. *J Hepatol.* 2014;61:792-798.
A5. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1033-1041.
A6. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med.* 2009;361:968-979.
A7. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatology.* 2010;51:121-129.
A8. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010;376:1916-1922.
A9. Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:71-77.
A10. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675-1685.
A11. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:1659-1668.
A12. Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:66-75.
A13. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2011;54:1610-1619.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

153 LA CIRROSIS Y SUS SECUELAS

GUADALUPE GARCIA-TSAO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La cirrosis, que puede ser el estadio final de cualquier tipo de enfermedad crónica del hígado, es un proceso difuso, caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura normal en un conjunto de nódulos estructuralmente anómalos (fig. 153-1). Estos nódulos «regenerativos» carecen de una organización lobular normal y están rodeados de tejido fibroso. El proceso afecta a todo el hígado y normalmente se considera irreversible. Aunque desde el punto de vista histológico la cirrosis es un diagnóstico de «todo o nada», clínicamente puede clasificarse en función de su estado como compensada o descompensada. Esta última se define en función de la presencia de ascitis, hemorragia varicosa, encefalopatía o ictericia, que son complicaciones debidas a las dos principales consecuencias de la cirrosis: la hipertensión portal y la insuficiencia hepática.

EPIDEMIOLOGÍA

Debido a que muchos pacientes con cirrosis son asintomáticos hasta que se produce la descompensación, la prevalencia y la incidencia reales de la cirrosis en la población son difíciles de valorar. La prevalencia de la hepatopatía crónica o de la cirrosis a nivel mundial se calcula que puede ser de 100 casos (con un rango comprendido entre 25 y 400) por cada 100.000 personas, aunque varía dentro de amplios márgenes en función del país o la región geográfica.

La cirrosis es una importante causa de morbilidad y mortalidad, tanto a nivel mundial como en EE. UU. Según la Organización Mundial de la Salud, unas 800.000 personas mueren anualmente de cirrosis. En EE. UU., la cirrosis es responsable de unas 32.000 muertes al año, con una tasa de mortalidad de 10,3 por cada 100.000 personas, lo que la convierte en la 12.ª causa de muerte a nivel global. Es importante destacar a este respecto que, en EE. UU., la hepatopatía crónica y la cirrosis constituyen la sexta causa de muerte en personas de 25 a 44 años y la quinta entre las de 45 a 64 años. Dado que la enfermedad hepática crónica afecta a la población en sus años de vida más productivos, el cuadro tiene un efecto significativo en la economía, como consecuencia de las muertes prematuras, la enfermedad y la discapacidad que origina.

Cualquier hepatopatía crónica puede evolucionar a cirrosis (tabla 153-1). La hepatitis C viral crónica y la hepatopatía alcohólica son las causas más frecuentes de cirrosis, seguidas de la enfermedad de hígado graso no alcohólica (en particular, la esteatohepatitis no alcohólica) y la hepatitis B crónica (caps. 149 y 152). No obstante, hay otras causas de cirrosis, entre las que se cuentan hepatopatías colestásicas y autoinmunitarias, como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria (cap. 155) y la hepatitis autoinmunitaria (cap. 149), o enfermedades metabólicas, como la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de α_1-antitripsina (cap. 146). Una vez que todas las causas potenciales se han investigado y descartado, la cirrosis se considera «criptogénica». Actualmente se considera que numerosos casos de cirrosis criptogénica se asocian a enfermedad de hígado graso no alcohólico (cap. 152).

Aunque el término cirrosis biliar primaria presupone la existencia de cirrosis, resulta en realidad engañoso. La cirrosis biliar primaria (cap. 155) es una enfermedad hepática crónica, inmunomediada y colestásica, que se caracteriza por destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos y que va evolucionando a partir de un estadio inicial, en el que la fibrosis es mínima (fase 1), hasta un estadio final en el que existe una cirrosis firmemente establecida (fase 4).

BIOPATOLOGÍA

Fibrosis hepática y cirrosis

La característica patógena que subyace a la fibrosis y la cirrosis hepática es la activación de las células estrelladas del hígado. Dichas células, conocidas como *células de Ito* o *perisinusoidales,* se localizan en el espacio de Disse, entre los hepatocitos y las vénulas endoteliales sinusoidales. Normalmente, las células estrelladas hepáticas son quiescentes y actúan como la principal localización de reserva de retinoides (vitamina A). Como respuesta a la lesión, las células estrelladas pierden sus depósitos de vitamina A, proliferan, desarrollan un retículo endoplásmico rugoso prominente y secretan matriz extracelular (colágenos de tipo I y III, proteoglucanos sulfatados y glucoproteínas). Además, se convierten en miofibroblastos hepáticos contráctiles.[1]

A diferencia de otros capilares, los sinusoides hepáticos carecen de membrana basal. Las células endoteliales sinusoidales presentan ellas mismas grandes fenestraciones (100-200 nm de diámetro) que permiten el paso de moléculas de gran tamaño, con pesos moleculares de hasta 250.000 Da. Como sucede en la cirrosis, el depósito de colágeno en el espacio de Disse da lugar a la defenestración de las células endoteliales sinusoidales («capilarización» de los sinusoides), alterando el intercambio entre el plasma y los hepatocitos, y dando lugar a una disminución del diámetro sinusoidal, posteriormente exacerbada por la contracción de las células estrelladas.

Complicaciones de la cirrosis

Las dos principales consecuencias de la cirrosis son la hipertensión portal, con el consiguiente estado circulatorio hiperdinámico, y la insuficiencia hepática (fig. 153-2). El desarrollo de varices y ascitis es una consecuencia directa de la hipertensión portal y el estado circulatorio hiperdinámico, mientras que la ictericia se desarrolla debido a la incapacidad del hígado para excretar bilirrubina (por la insuficiencia hepática). La encefalopatía deriva en cambio tanto de la hipertensión como de la insuficiencia. Por su parte, la ascitis puede verse complicada por infección, que en este caso de denomina *peritonitis bacteriana espontánea,* y por insuficiencia renal funcional, a la que se designa como *síndrome hepatorrenal.*

Hipertensión portal y estado circulatorio hiperdinámico

En la cirrosis, la hipertensión portal es consecuencia tanto de un aumento de la resistencia al flujo portal como de un incremento del flujo de entrada venoso portal. El mecanismo inicial es el aumento de la resistencia vascular sinusoidal (fig. 153-3) secundario a: 1) depósito de tejido fibroso y subsiguiente compresión por parte de los nódulos regenerativos (componente fijo), que, en teoría, podría responder a los antifibróticos y mejorar si remitiera el proceso etiológico de base, y 2) vasoconstricción activa (componente funcional), que es sensible a la acción de vasodilatadores como el nitroprusiato y que es causado por una deficiencia en el óxido nítrico (NO) intrahepático, así como por la actividad intensificada de los vasoconstrictores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

deben generalmente a las enfermedades cardiovasculares y la ateroesclerosis, y no a la insuficiencia hepática.

Los pacientes con EHNA también presentan riesgo de evolucionar a la insuficiencia hepática y desarrollar un cáncer hepático (cap. 196), además del riesgo significativamente superior de sufrir enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, de los pacientes con EHNA en la biopsia inicial, un tercio o más desarrollan fibrosis progresiva a lo largo de un intervalo medio de seguimiento de alrededor de 5 años. Los factores predictivos de progresión son la edad avanzada, la diabetes y la presencia de balonización y fibrosis en la biopsia hepática.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut.* 2011;60:255-260.
A2. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus *N*-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011;365:1781-1789.
A3. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, et al. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:845-854.
A4. Park SH, Kim DJ, Kim YS, et al. Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. *J Hepatol.* 2014;61:792-798.
A5. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1033-1041.
A6. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med.* 2009;361:968-979.
A7. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatology.* 2010;51:121-129.
A8. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010;376:1916-1922.
A9. Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:71-77.
A10. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675-1685.
A11. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:1659-1668.
A12. Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:66-75.
A13. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2011;54:1610-1619.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

153 LA CIRROSIS Y SUS SECUELAS

GUADALUPE GARCIA-TSAO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La cirrosis, que puede ser el estadio final de cualquier tipo de enfermedad crónica del hígado, es un proceso difuso, caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura normal en un conjunto de nódulos estructuralmente anómalos (fig. 153-1). Estos nódulos «regenerativos» carecen de una organización lobular normal y están rodeados de tejido fibroso. El proceso afecta a todo el hígado y normalmente se considera irreversible. Aunque desde el punto de vista histológico la cirrosis es un diagnóstico de «todo o nada», clínicamente puede clasificarse en función de su estado como compensada o descompensada. Esta última se define en función de la presencia de ascitis, hemorragia varicosa, encefalopatía o ictericia, que son complicaciones debidas a las dos principales consecuencias de la cirrosis: la hipertensión portal y la insuficiencia hepática.

EPIDEMIOLOGÍA

Debido a que muchos pacientes con cirrosis son asintomáticos hasta que se produce la descompensación, la prevalencia y la incidencia reales de la cirrosis en la población son difíciles de valorar. La prevalencia de la hepatopatía crónica o de la cirrosis a nivel mundial se calcula que puede ser de 100 casos (con un rango comprendido entre 25 y 400) por cada 100.000 personas, aunque varía dentro de amplios márgenes en función del país o la región geográfica.

La cirrosis es una importante causa de morbilidad y mortalidad, tanto a nivel mundial como en EE. UU. Según la Organización Mundial de la Salud, unas 800.000 personas mueren anualmente de cirrosis. En EE. UU., la cirrosis es responsable de unas 32.000 muertes al año, con una tasa de mortalidad de 10,3 por cada 100.000 personas, lo que la convierte en la 12.ª causa de muerte a nivel global. Es importante destacar a este respecto que, en EE. UU., la hepatopatía crónica y la cirrosis constituyen la sexta causa de muerte en personas de 25 a 44 años y la quinta entre las de 45 a 64 años. Dado que la enfermedad hepática crónica afecta a la población en sus años de vida más productivos, el cuadro tiene un efecto significativo en la economía, como consecuencia de las muertes prematuras, la enfermedad y la discapacidad que origina.

Cualquier hepatopatía crónica puede evolucionar a cirrosis (tabla 153-1). La hepatitis C viral crónica y la hepatopatía alcohólica son las causas más frecuentes de cirrosis, seguidas de la enfermedad de hígado graso no alcohólica (en particular, la esteatohepatitis no alcohólica) y la hepatitis B crónica (caps. 149 y 152). No obstante, hay otras causas de cirrosis, entre las que se cuentan hepatopatías colestásicas y autoinmunitarias, como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria (cap. 155) y la hepatitis autoinmunitaria (cap. 149), o enfermedades metabólicas, como la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de α_1-antitripsina (cap. 146). Una vez que todas las causas potenciales se han investigado y descartado, la cirrosis se considera «criptogénica». Actualmente se considera que numerosos casos de cirrosis criptogénica se asocian a enfermedad de hígado graso no alcohólico (cap. 152).

Aunque el término cirrosis biliar primaria presupone la existencia de cirrosis, resulta en realidad engañoso. La cirrosis biliar primaria (cap. 155) es una enfermedad hepática crónica, inmunomediada y colestásica, que se caracteriza por destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos y que va evolucionando a partir de un estadio inicial, en el que la fibrosis es mínima (fase 1), hasta un estadio final en el que existe una cirrosis firmemente establecida (fase 4).

BIOPATOLOGÍA

Fibrosis hepática y cirrosis

La característica patógena que subyace a la fibrosis y la cirrosis hepática es la activación de las células estrelladas del hígado. Dichas células, conocidas como *células de Ito* o *perisinusoidales,* se localizan en el espacio de Disse, entre los hepatocitos y las vénulas endoteliales sinusoidales. Normalmente, las células estrelladas hepáticas son quiescentes y actúan como la principal localización de reserva de retinoides (vitamina A). Como respuesta a la lesión, las células estrelladas pierden sus depósitos de vitamina A, proliferan, desarrollan un retículo endoplásmico rugoso prominente y secretan matriz extracelular (colágenos de tipo I y III, proteoglucanos sulfatados y glucoproteínas). Además, se convierten en miofibroblastos hepáticos contráctiles.[1]

A diferencia de otros capilares, los sinusoides hepáticos carecen de membrana basal. Las células endoteliales sinusoidales presentan ellas mismas grandes fenestraciones (100-200 nm de diámetro) que permiten el paso de moléculas de gran tamaño, con pesos moleculares de hasta 250.000 Da. Como sucede en la cirrosis, el depósito de colágeno en el espacio de Disse da lugar a la defenestración de las células endoteliales sinusoidales («capilarización» de los sinusoides), alterando el intercambio entre el plasma y los hepatocitos, y dando lugar a una disminución del diámetro sinusoidal, posteriormente exacerbada por la contracción de las células estrelladas.

Complicaciones de la cirrosis

Las dos principales consecuencias de la cirrosis son la hipertensión portal, con el consiguiente estado circulatorio hiperdinámico, y la insuficiencia hepática (fig. 153-2). El desarrollo de varices y ascitis es una consecuencia directa de la hipertensión portal y el estado circulatorio hiperdinámico, mientras que la ictericia se desarrolla debido a la incapacidad del hígado para excretar bilirrubina (por la insuficiencia hepática). La encefalopatía deriva en cambio tanto de la hipertensión como de la insuficiencia. Por su parte, la ascitis puede verse complicada por infección, que en este caso de denomina *peritonitis bacteriana espontánea,* y por insuficiencia renal funcional, a la que se designa como *síndrome hepatorrenal.*

Hipertensión portal y estado circulatorio hiperdinámico

En la cirrosis, la hipertensión portal es consecuencia tanto de un aumento de la resistencia al flujo portal como de un incremento del flujo de entrada venoso portal. El mecanismo inicial es el aumento de la resistencia vascular sinusoidal (fig. 153-3) secundario a: 1) depósito de tejido fibroso y subsiguiente compresión por parte de los nódulos regenerativos (componente fijo), que, en teoría, podría responder a los antifibróticos y mejorar si remitiera el proceso etiológico de base, y 2) vasoconstricción activa (componente funcional), que es sensible a la acción de vasodilatadores como el nitroprusiato y que es causado por una deficiencia en el óxido nítrico (NO) intrahepático, así como por la actividad intensificada de los vasoconstrictores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

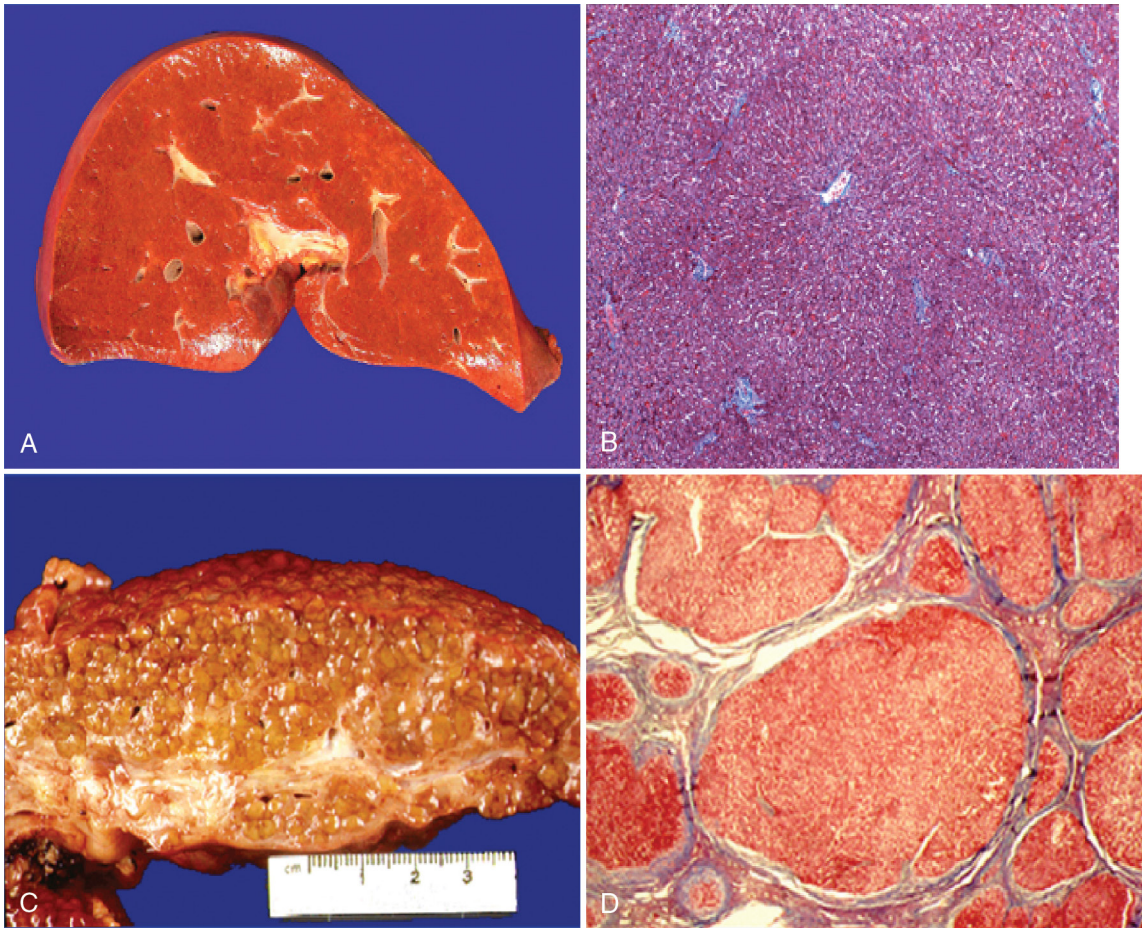

FIGURA 153-1. Imágenes macroscópica y microscópica de un hígado normal y uno cirrótico. A. Imagen macroscópica de un hígado normal con superficie lisa y textura homogénea. **B.** Microscópicamente, los sinusoides hepáticos están organizados y las estructuras vasculares presentan una distribución normal. **C.** Imagen microscópica de un hígado cirrótico. El hígado presenta una coloración pardo-anaranjada con superficie irregular y textura nodular. **D.** Microscópicamente, la arquitectura está desorganizada y hay nódulos regenerativos rodeados de tejido fibroso.

TABLA 153-1 CAUSAS DE CIRROSIS

PRINCIPALES FACTORES CAUSANTES DE CIRROSIS
Hepatitis C crónica
Hepatopatía alcohólica
Enfermedad de hígado graso no alcohólica
Hepatitis B crónica
OTRAS CAUSAS DE CIRROSIS (< 2% DE TODOS LOS CASOS)
Enfermedades hepáticas colestásicas y autoinmunitarias
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Hepatitis autoinmunitaria
Obstrucción biliar intrahepática o extrahepática
Obstrucción mecánica
Atresia biliar
Fibrosis quística
Trastornos metabólicos
Hemocromatosis
Enfermedad de Wilson
Deficiencia de α_1-antitripsina
Enfermedades de almacenamiento de glucógeno
Abetalipoproteinemia
Porfiria
Obstrucción del flujo de salida venoso hepático
Síndrome de Budd-Chiari
Enfermedad venooclusiva
Insuficiencia cardíaca derecha
Fármacos y toxinas
Derivación intestinal
Cirrosis infantil de India

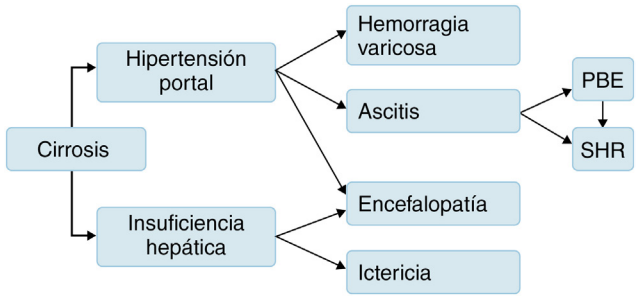

FIGURA 153-2. Complicaciones de la cirrosis derivadas de la hipertensión portal o de la insuficiencia hepática. Las varices y la hemorragia varicosa son consecuencia directa de la hipertensión portal. La ascitis es consecuencia de la hipertensión portal sinusoidal y puede complicarse por infección (peritonitis bacteriana espontánea [PBE]) o por disfunción renal (síndrome hepatorrenal [SHR]). La encefalopatía hepática es debida a derivación portosistémica (es decir, a hipertensión portal) e insuficiencia hepática. La ictericia solo es consecuencia de insuficiencia hepática.

Al inicio del desarrollo de la hipertensión portal, el bazo aumenta de tamaño y secuestra plaquetas y otras células sanguíneas, dando lugar al consiguiente hiperesplenismo. Por otra parte, los vasos que normalmente drenan al sistema portal, como la vena coronaria, invierten el sentido del flujo y derivan la sangre del sistema portal a la circulación sistémica. Estas colaterales portosistémicas son insuficientes para descomprimir el sistema venoso portal y ofrecen una resistencia adicional al flujo portal. A medida que se desarrollan las ramas colaterales, un aumento del flujo de entrada portal, que produce vasodilatación esplácnica, mantiene el estado de hipertensión portal. La vasodilatación arteriolar esplácnica es, a su vez, secundaria a un aumento de la producción de NO. Así pues, la paradoja de la hipertensión portal consiste en que una deficiencia de NO en la vasculatura intrahepática da lugar a vasoconstricción y aumento de la resistencia, en tanto que la sobreproducción de NO en la circulación extrahepática induce vasodilatación e incremento del flujo portal.

Además de la vasodilatación esplácnica, hay también vasodilatación sistémica que, al causar una reducción *efectiva* del volumen sanguíneo arterial, desencadena la activación de sistemas neurohumorales (sistema renina-angiotensina-aldosterona), retención de sodio, expansión del volumen plasmático y desarrollo de estado circulatorio hiperdinámico. Dicho estado hiperdinámico mantiene la hipertensión portal, dando lugar a la formación y crecimiento de varices, y desempeña, además, una función destacada en el desarrollo de otras complicaciones de la cirrosis.

booksmedicos.org

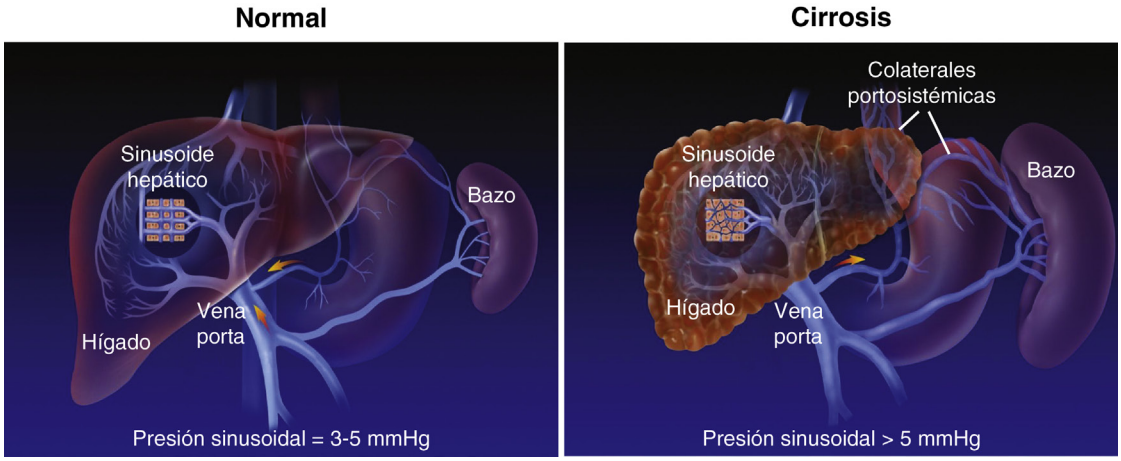

FIGURA 153-3. La presión sinusoidal hepática aumenta en la cirrosis. La vasculatura intrahepática del hígado sano *(izquierda)* es distensible y el gradiente de presión en las venas hepáticas, una medida de la presión sinusoidal, alcanza 5 mmHg o menos. La arquitectura sinusoidal se distorsiona en el hígado cirrótico *(derecha)* por los nódulos regenerativos y la fibrosis que aumentan la resistencia intrahepática y generan hipertensión portal, esplenomegalia y colaterales portosistémicas; el gradiente de presión en las venas hepáticas excede de 5 mmHg. Las complicaciones de la cirrosis aparecen cuando este gradiente aumenta por encima de 10 a 12 mmHg.

Varices y hemorragia varicosa

La complicación de la cirrosis que es consecuencia más directa de la hipertensión portal es el desarrollo de colaterales portosistémicas, las más importantes de las cuales son aquellas que se establecen por dilatación de las venas coronarias y gástricas, y que forman varices gastroesofágicas. La formación inicial de las colaterales esofágicas depende de una presión portal umbral, establecida clínicamente por un gradiente de presión venosa hepática de 10-12 mmHg, por debajo del cual las varices no se originan.

El desarrollo del estado circulatorio hiperdinámico da lugar a posterior dilatación y crecimiento de varices y, en última instancia, a su ruptura, con la correspondiente hemorragia varicosa, una de las más temidas complicaciones de la hipertensión portal. La tensión en una variz determina la posible ruptura de la misma y es directamente proporcional a su diámetro y a la presión intravaricosa, e inversamente proporcional al espesor de la pared de la variz.

Ascitis y síndrome hepatorrenal

En la cirrosis, la ascitis (acumulación de líquido intraperitoneal) es secundaria a hipertensión sinusoidal y retención de sodio. La cirrosis produce hipertensión sinusoidal por bloqueo del flujo venoso hepático de salida, tanto anatómicamente, por fibrosis y desarrollo de nódulos regenerativos, como funcionalmente, por aumento del tono vascular postsinusoidal. De forma similar a lo que sucede en la formación de las varices gastroesofágicas, es necesario un umbral de gradiente de presión venosa hepática de 12 mmHg para la formación de la ascitis. Además, la retención de sodio da lugar a repleción del volumen intravascular y permite la generación continuada de ascitis. La retención de sodio es consecuencia de la vasodilatación que es en su mayor parte debida al aumento de la producción de NO, ya que la inhibición de dicho NO en animales de experimentación incrementa la excreción urinaria de sodio, reduce los niveles plasmáticos de aldosterona y reduce la ascitis. Con la progresión de la cirrosis y la hipertensión portal, la vasodilatación se hace más pronunciada, con la consiguiente activación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático, lo que da, a su vez, lugar a una mayor retención de sodio (ascitis refractaria), a retención de agua (hiponatremia) y a vasoconstricción renal (síndrome hepatorrenal).

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea, que es una infección del líquido ascítico, se da en ausencia de perforación de una víscera hueca o en un foco inflamatorio abdominal, como sucede en caso de absceso, pancreatitis aguda o colecistitis. La translocación bacteriana, o migración de las bacterias de la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos y otras localizaciones extraintestinales, es el principal mecanismo implicado en la peritonitis bacteriana espontánea. El deterioro de las defensas inmunitarias locales y sistémicas es un elemento destacado en el favorecimiento de la translocación bacteriana y, junto con la derivación de la sangre de las células de Kupffer hepáticas a través de las colaterales portosistémicas, hace que la bacteriemia transitoria sea más prolongada, con la consiguiente colonización del líquido ascítico. La peritonitis bacteriana espontánea se registra en pacientes con mecanismos de defensa contra la ascitis deteriorados, como sucede en el caso de un bajo nivel de complemento en el líquido ascítico. Otro factor que promueve la translocación bacteriana en la cirrosis es el sobrecrecimiento bacteriano atribuido a una reducción de la motilidad intestinal y del tiempo de tránsito intestinal. Las infecciones, en especial por bacterias gramnegativas, pueden precipitar una disfunción renal por empeoramiento del estado circulatorio hiperdinámico.

Encefalopatía

La encefalopatía hepática es una disfunción encefálica causada por insuficiencia hepática, derivación portosistémica o ambas.[2,3] El amoníaco, una toxina que es normalmente eliminada por el hígado, desempeña un papel clave en su patogenia. En la cirrosis, el amoníaco se acumula en la circulación sistémica por la derivación de sangre a través de las colaterales portosistémicas y por la disminución del metabolismo hepático (es decir, por la insuficiencia hepática). La presencia de grandes cantidades de amoníaco en el cerebro daña las células cerebrales de soporte, o astrocitos, y origina los cambios estructurales característicos de la encefalopatía (astrocitosis tipo II del Alzheimer). El amoníaco induce una regulación al alza de los receptores benzodiacepínicos de tipo periférico de los astrocitos, los estimuladores más potentes de la producción de neuroesteroides. Estos son, por su parte, los principales moduladores del ácido γ-aminobutírico, que induce depresión cortical y encefalopatía hepática. Otras toxinas, como el manganeso, también se acumulan en el cerebro, particularmente en el globo pálido, donde causan deterioro de la función motora. En la patogenia de la encefalopatía también pueden estar implicadas otras toxinas, aún no descubiertas.

Ictericia

La ictericia (cap. 147) en la cirrosis es reflejo de la incapacidad del hígado para excretar bilirrubina y es por tanto una de las consecuencias de la insuficiencia hepática. No obstante, en enfermedades colestásicas que dan lugar a cirrosis (como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante o el síndrome del conducto biliar evanescente), la ictericia se relaciona más probablemente con una lesión de tipo biliar que con insuficiencia hepática. Otros indicadores de insuficiencia hepática, como la presencia de encefalopatía o la prolongación del índice normalizado internacional, ayudan a establecer el desencadenante más probable de la hiperbilirrubinemia (cap. 147).

Complicaciones cardiopulmonares

El estado circulatorio hiperdinámico determina en última instancia una insuficiencia cardíaca por baja resistencia periférica, con disminución de la utilización periférica de oxígeno, una complicación que se ha denominado *miocardiopatía cirrótica*. La vasodilatación a nivel de la circulación pulmonar produce hipoxemia arterial, el signo patognomónico del síndrome hepatopulmonar. Los capilares pulmonares normales presentan un diámetro de 8 μm y los eritrocitos (de algo menos de 8 μm) pasan a través de ellos célula a célula, facilitando así la oxigenación. En el *síndrome hepatopulmonar,* los capilares pulmonares se dilatan hasta un diámetro de 500 μm, por lo que el paso de los eritrocitos por los capilares pulmonares puede producirse con múltiples células a la vez. Como consecuencia de ello, numerosos eritrocitos no se oxigenan, lo que es causa del equivalente a una derivación de izquierda a derecha.

Por su parte, la *hipertensión portopulmonar* se registra cuando el lecho pulmonar queda expuesto a sustancias vasoconstrictoras que pueden ser producidas en la circulación esplácnica y derivar al metabolismo en el hígado. El resultado de ello es la hipertensión pulmonar reversible. Sin embargo, dado que estos factores dan lugar a proliferación endotelial, vasoconstricción, trombosis *in situ* y obstrucción de los vasos, es posible que el proceso determine una hipertensión pulmonar irreversible.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

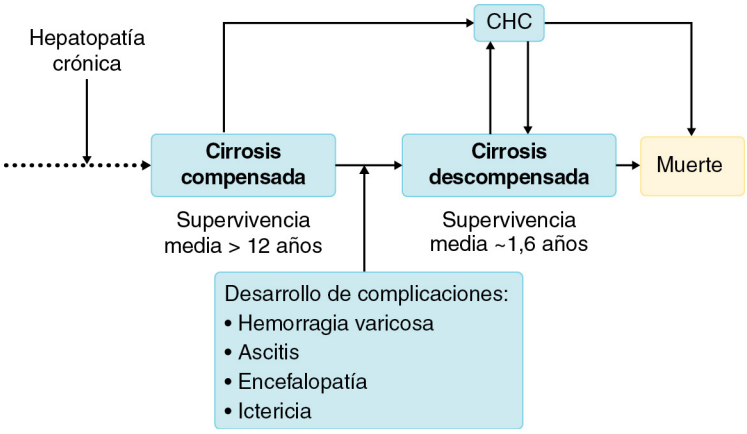

FIGURA 153-4. Evolución natural de la cirrosis. Cualquier enfermedad hepática crónica puede derivar en cirrosis. Inicialmente, esta será compensada (supervivencia media > 12 años), pero una vez que se desarrollan complicaciones (ascitis, hemorragia varicosa, encefalopatía, ictericia), el proceso se hace descompensado (supervivencia media de 1,6 años). El carcinoma hepatocelular (CHC) puede aparecer en cualquier fase y precipitar la descompensación y la muerte.

TABLA 153-2 LOS DOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE LA CIRROSIS MÁS UTILIZADOS

1. ESCALA DE CHILD-TURCOTTE-PUGH (CTP) (RANGO, 5-15)

	PUNTOS ASIGNADOS		
Parámetros	**1**	**2**	**3**
Ascitis	Ausente	Grado 1-2 (o fácil de tratar)	Grado 3-4 (o refractaria)
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado 1-2 (o inducida por un factor precipitante)	Grado 3-4 (o espontánea)
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Tiempo de protrombina (segundos > control) o INR	< 4 < 1,7	4-6 1,7-2,3	> 6 > 2,3

Clasificación CTP: Child A: puntuación de 5-6; Child B: puntuación de 7-9; Child C: puntuación de 10-15

2. ESCALA DE MODELO PARA HEPATOPATÍAS TERMINALES (MELD) (RANGO, 6-40)

[0,957 × LN (creatinina en mg/dl) + 0,378 × LN (bilirrubina en mg/dl) + 1,12 × LN (INR) + 0,643] × 10

INR = índice normalizado internacional; LN = logaritmo natural.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis varían dentro de amplios márgenes, dependiendo del estadio de la enfermedad, y pueden ir desde cuadros asintomáticos sin signos de hepatopatía crónica a casos de pacientes con confusión, ictericia, atrofia muscular y ascitis. La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una fase inicial, llamada de cirrosis *compensada,* seguida de una fase de progresión rápida en la que se desarrollan complicaciones de la hipertensión portal o la disfunción hepática (o ambas), denominada de cirrosis *descompensada* (fig. 153-4).[4] En la fase compensada, la función de síntesis del hígado suele preservarse y la presión portal, aunque elevada, no llega al umbral necesario para la aparición de varices o ascitis. A medida que la enfermedad progresa, la presión portal aumenta y la función hepática se deteriora, con el consiguiente desarrollo de ascitis, hemorragia gastrointestinal (GI) hipertensiva portal, encefalopatía e ictericia. La presentación de cualquiera de estas complicaciones clínicamente detectables caracteriza la transición de la fase compensada a la descompensada. La progresión a la muerte del paciente puede verse acelerada por el desarrollo de otras complicaciones, tales como hemorragia GI recurrente, deterioro renal (ascitis refractaria, síndrome hepatorrenal), síndrome hepatopulmonar y sepsis (peritonitis bacteriana espontánea). El desarrollo de carcinoma hepatocelular (cap. 196) puede acelerar la evolución de la enfermedad en cualquiera de sus fases (v. fig. 153-4). La transición de un estadio compensado a uno descompensado se da a una velocidad del 5-7% al año. El tiempo medio de descompensación, o aquel en el que la mitad de los pacientes con cirrosis compensada pasan a padecer un cuadro descompensado, es de unos 6 años.

Cirrosis compensada

En esta fase, la cirrosis es en la mayoría de los casos asintomática y se diagnostica durante la valoración de una hepatopatía crónica, o accidentalmente, durante la realización de rutina de un examen físico, un análisis bioquímico o pruebas de imagen debidas a otros motivos, o bien durante una endoscopia en la que se observan varices gastroesofágicas o durante una cirugía abdominal en la que se detecta un hígado nodular. Los únicos síntomas son muchas veces fatiga, disminución del deseo sexual o trastornos del sueño. En torno al 40% de los pacientes con cirrosis compensada presentan varices esofágicas. Las varices gastroesofágicas no sangrantes son asintomáticas y su presencia (sin hemorragia) no denota descompensación.

Cirrosis descompensada

En esta fase hay ya signos de descompensación, tales como ascitis, hemorragia varicosa, ictericia, encefalopatía hepática o cualquier combinación de ellas. La ascitis, que es el signo más habitual de descompensación, está presente en el 80% de los casos de cirrosis descompensada.

Hemorragia varicosa

Las varices gastroesofágicas aparecen en aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis de diagnóstico reciente. La prevalencia de las varices se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y oscila entre el 40% de los pacientes cirróticos del grupo A de Child (tabla 153-2) y el 85% registrado en los del grupo C de Child.

Tanto el desarrollo de varices como el crecimiento de varices pequeñas se producen a una velocidad del 7-8% al año. La incidencia de una pequeña hemorragia varicosa en pacientes con varices pequeñas es de cerca del 5% anual, mientras que en las medianas y grandes la incidencia se aproxima al 15% al año. Las varices grandes, la hepatopatía grave y la presencia de marcas rojas en las varices son factores predictivos independientes de la hemorragia varicosa. La hemorragia por varices gastroesofágicas puede manifestarse con hematemesis patente, melena o ambas (cap. 135).

Ascitis e hiponatremia

La ascitis es la causa más frecuente de descompensación de la cirrosis y evoluciona a una velocidad del 7-10% al año. Los síntomas más frecuentes asociados a la ascitis son aumento del perímetro abdominal, referido a menudo por el paciente como presión del cinturón o las prendas de vestir en la cintura, y ganancia de peso reciente. Cuando está presente en cantidades escasas o moderadas, la ascitis puede identificarse en la exploración por la presencia de abombamiento y matidez de los costados y matidez móvil (cap. 146).

La hiponatremia, que se define como una concentración sérica de sodio inferior a 130 mEq/l (cap. 116), está presente en una cuarta parte de los enfermos con cirrosis y ascitis. Sin embargo, los enfermos cirróticos no suelen manifestar síntomas neurológicos importantes de hiponatremia, probablemente porque esta suele establecerse de forma gradual. De cualquier modo, la hiponatremia es un marcador de la gravedad de la cirrosis y se asocia a una peor calidad de vida y a la aparición de encefalopatía hepática.[5]

El síndrome hepatorrenal es un tipo de alteración prerrenal del riñón de los pacientes con cirrosis y ascitis.[6] Representa el extremo del espectro de las anomalías causantes de la ascitis cirrótica y es el resultado de la vasodilatación periférica máxima, así como de la activación máxima de las hormonas causantes de la retención hidrosalina y de la intensa vasoconstricción de las arterias renales. Pueden diferenciarse dos tipos de síndrome hepatorrenal, en función de sus características clínicas y su pronóstico. El síndrome hepatorrenal de tipo 1 consiste en una nefropatía *aguda* en la que se registra una elevación del nivel sérico de creatinina en un período de 2 semanas. El síndrome hepatorrenal de tipo 2 presenta una progresión más lenta y se asocia a ascitis refractaria a los diuréticos. Los pacientes con síndrome hepatorrenal suelen presentar una ascitis tensa, que responde mal a los diuréticos, aunque no hay signos ni síntomas específicos que tipifiquen esta patología.

Peritonitis bacteriana espontánea

En torno a un tercio de los pacientes cirróticos son ingresados por infecciones bacterianas, o bien las contraen durante la hospitalización, siendo la más frecuente de ellas la peritonitis bacteriana espontánea. Los dos factores predictivos más importantes del desarrollo de una infección bacteriana son la gravedad de la hepatopatía y el ingreso por hemorragia GI. Las manifestaciones clínicas más usuales de la peritonitis bacteriana espontánea son fiebre, ictericia y dolor abdominal. En la exploración física son característicos la sensibilidad abdominal, con o sin rebote, el íleo o ambos. Con todo, hasta un tercio de los enfermos con peritonitis bacteriana espontánea no manifiestan, al principio, ningún síntoma abdominal ni infeccioso,[7] sino, más bien, encefalopatía, lesión renal aguda o signos de shock.

booksmedicos.org

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática, que es la manifestación neuropsiquiátrica de la cirrosis, evoluciona a una velocidad del 2-3% al año. La encefalopatía hepática asociada a cirrosis presenta un desarrollo gradual y rara vez es mortal. Se manifiesta por un amplio espectro de anomalías neurológicas y psiquiátricas que oscilan desde alteraciones subclínicas hasta el coma. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por alteraciones de la conciencia y el comportamiento, que pueden ir desde inversión del patrón sueño/vigilia y olvidos frecuentes (grado 1) a confusión, comportamiento agresivo y desorientación (grado 2); a letargo y desorientación profunda (grado 3), o a coma (grado 4). En el examen físico, las primeras fases solo pueden percibirse temblores distales, aunque el signo característico de la encefalopatía hepática es la presencia de asterixis (cap. 154). Además, los pacientes aquejados de encefalopatía hepática presentan un olor dulzón característico en el aliento, al que se denomina *fetor hepático*.

Complicaciones pulmonares

El síndrome hepatopulmonar se asocia a disnea del ejercicio, que da lugar en ocasiones a una extrema debilidad. En el examen físico pueden apreciarse dedos en palillo de tambor, cianosis y arañas vasculares. El síndrome hepatopulmonar está presente en un porcentaje del 5-10% de los pacientes que están a la espera de un trasplante de hígado.

La hipertensión portopulmonar se manifiesta también con disnea por ejercicio, síncope y dolor torácico. En la exploración destacan un segundo ruido acentuado y un soplo ventricular izquierdo (cap. 68).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cirrosis ha de considerarse en cualquier paciente con hepatopatía crónica.[8] Los pacientes asintomáticos con *cirrosis compensada* no siempre presentan los signos característicos de cirrosis, y la exploración física así como las pruebas de laboratorio pueden resultar completamente normales. Para el diagnóstico suele precisarse la confirmación histológica mediante una biopsia hepática, que constituye la «referencia». Sin embargo, la biopsia es una técnica invasiva sujeta a error de muestreo y la presencia de cirrosis se confirma, a menudo, de forma incruenta a través de una combinación de los biomarcadores séricos, las técnicas de imagen y la medición de la rigidez hepática.

Examen físico

En el examen físico, los signos más importantes de cirrosis son atrofia muscular que afecta sobre todo a las regiones musculares bitemporales y a las eminencias tenar e hipotenar; angiomas en araña, en especial en el tronco, la cara y las extremidades superiores, y eritema palmar, que afecta también a las eminencias tenar e hipotenar y a las puntas de los dedos. Aunque la atrofia muscular es un marcador de insuficiencia hepática, los angiomas y el eritema palmar son marcadores de vasodilatación y circulación hiperdinámica. Los hombres pueden presentar pérdida de vello en el tórax y el abdomen, ginecomastia y atrofia testicular. Las petequias y equimosis están presentes como consecuencia de una posible trombocitopenia o de un tiempo de protrombina prolongado. En la mayoría de los casos de cirrosis alcohólica se produce contractura de Dupuytren, que es un engrosamiento de la fascia palmar. Un signo patognomónico de cirrosis es el hallazgo en la exploración abdominal de un lóbulo hepático derecho pequeño, con un alcance de unos 7 cm a la percusión, y un lóbulo izquierdo palpable, nodular y de consistencia aumentada. En ocasiones también hay esplenomegalia, indicativa de hipertensión portal. La circulación colateral en la pared abdominal *(caput medusae)* también puede desarrollarse, como consecuencia de la mencionada hipertensión portal. La ausencia de cualquiera de estos hallazgos físicos no descarta la posible cirrosis.

Pruebas de laboratorio

Los resultados de pruebas de laboratorio indicativos de cirrosis incluyen alteraciones de los niveles séricos, a veces mínimas, de albúmina o bilirrubina, o elevación de la proporción normalizada internacional. Los hallazgos de laboratorio más sensibles y específicos en lo que respecta a la indicación de cirrosis en el marco de una hepatopatía crónica es el recuento plaquetario bajo (< 150.000/μl), debido a la hipertensión portal y el hiperesplenismo. Otros marcadores séricos que con frecuencia están alterados son los niveles séricos de aspartato aminotransferasa, γ-glutamiltranspeptidasa, ácido hialurónico, α_2-macroglobulina, haptoglobina, inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 y apolipoproteína A. Las combinaciones de estas pruebas han servido para predecir la presencia de cirrosis, pero no resultan tan precisas como los estudios de imagen.[9]

Estudios de imagen

Las pruebas confirmatorias de imagen incluyen TC, ecografía y RM. Entre los hallazgos compatibles con cirrosis se cuentan perfil nodular del hígado, hígado pequeño, con o sin hipertrofia del lóbulo izquierdo o caudado, esplenomegalia y, sobre todo, identificación de vasos colaterales intraabdominales, indicativos de hipertensión portal (fig. 153-5). Conforme aumenta la fibrosis, el hígado se torna rígido y esta rigidez se puede determinar mediante ultrasonido (elastografía transitoria, visualización de la fuerza de radiación acústica de los impulsos) o resonancia magnética. La medición de la rigidez hepática, una técnica incruenta nueva, parece útil para el diagnóstico de la cirrosis y para la exclusión de su presencia.[10] Estas pruebas se están difundiendo cada vez más, y los hallazgos característicos en estas pruebas de imagen, junto con un cuadro clínico compatible, son indicativos de la presencia de cirrosis. En tales casos, la biopsia hepática no es necesaria, a no ser que el grado de inflamación u otros rasgos requieran de ulterior investigación.

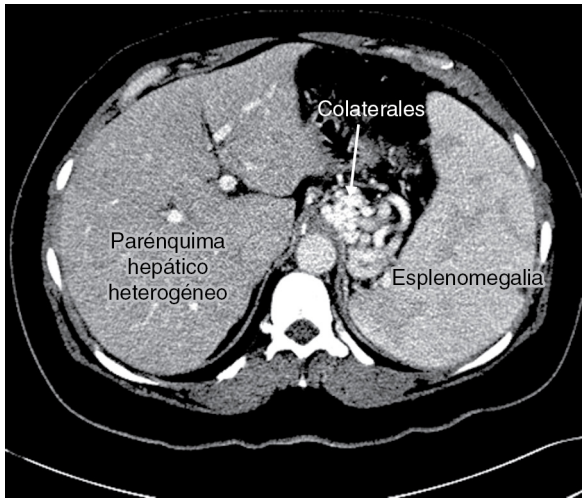

FIGURA 153-5. Tomografía computarizada de un paciente con cirrosis compensada. El parénquima hepático es heterogéneo, existe esplenomegalia y se debe destacar la presencia de colaterales portosistémicas.

En la *cirrosis descompensada,* la detección de ascitis, hemorragia varicosa o encefalopatía en el marco de una hepatopatía crónica determina con seguridad el diagnóstico de cirrosis. En este caso tampoco es necesaria la biopsia hepática. Los pacientes con cirrosis descompensada a menudo presentan malnutrición, atrofia muscular más grave que en otras fases, arañas vasculares más numerosas e hipotensión y taquicardia, como consecuencia del estado circulatorio hiperdinámico.

Medición de la presión portal

Las mediciones directas de la presión portal requieren la realización de un cateterismo de la vena porta, resultan complejas y pueden dar lugar a complicaciones. El cateterismo de la vena hepática, con medición de la presión de enclavamiento y la presión libre, es el método más sencillo, seguro y reproducible y el más empleado para la medición indirecta de la presión portal. Las mediciones de presión portal se expresan en función del gradiente de presión de la vena hepática: se trata del gradiente entre la presión venosa hepática de enclavamiento, que es una medida de la presión sinusoidal, y la presión libre de la vena hepática o la vena cava inferior, que se emplea como punto de referencia cero interno. En un paciente con signos clínicos de hipertensión portal (p. ej., varices), el gradiente de presión venosa hepática es útil para el diagnóstico diferencial de la causa de la hipertensión portal: será normal (3-5 mmHg) en causas prehepáticas, como la trombosis venosa portal (cap. 143) y en las intrahepáticas, excepto en las presinusoidales, como en la esquistosomiasis (cap. 355), pero será en cambio anómala (≥ 6 mmHg) en las causas sinusoidales de hipertensión portal, tales como la cirrosis, y en las causas postsinusoidales, como la enfermedad venooclusiva. En pacientes con cirrosis viral o alcohólica, un gradiente de presión venosa hepática ≥ 10 mmHg (hipertensión portal «clínicamente significativa») permite predecir el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal. Su reducción mediante tratamiento farmacológico es un factor pronóstico positivo en pacientes de cirrosis. El gradiente de presión en las venas hepáticas superior a 20 mmHg predice, en casos de hemorragia por varices, la recidiva del sangrado y preludia, a veces, la muerte.

Complicaciones de la cirrosis

Varices y hemorragia varicosa

La endoscopia GI superior (cap. 134) continúa siendo el principal método para diagnosticar varices y hemorragia varicosa. Las varices pueden ser pequeñas (venas rectas, mínimamente elevadas por encima de la superficie mucosa del esófago), medias (venas tortuosas que ocupan menos de un tercio de la luz del esófago) o grandes (que ocupan más de un tercio de la luz esofágica). El diagnóstico de hemorragia varicosa se establece cuando la esofagogastroduodenoscopia diagnóstica pone

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de manifiesto alguno de los elementos siguientes: hemorragia activa en una variz, signo de «pezón blanco» sobre una variz, coágulos sobre una de ellas o varices que no pueden presentar otra posible fuente de hemorragia.

Ascitis

La causa más común de ascitis es la cirrosis, que es responsable del 80% de los casos. La neoplasia maligna peritoneal (p. ej., metástasis peritoneal de un tumor GI o un cáncer de ovario), la insuficiencia cardíaca (cap. 58) y la tuberculosis peritoneal (caps. 324) son responsables en conjunto del 15% restante. El método inicial menos costoso e invasivo para confirmar la presencia de ascitis es la ecografía abdominal.

La paracentesis diagnóstica es un procedimiento seguro que ha de aplicarse a todos los pacientes con ascitis de desarrollo reciente, incluso a aquellos que padecen coagulopatías. La guía mediante ecografía debe emplearse en pacientes en los que la percusión no permite localizar la ascitis y en aquellos en los que un primer intento de paracentesis no permitió obtener líquido. En el líquido de los pacientes con ascitis de desarrollo reciente se han de evaluar la albúmina (con estimación simultánea de la albúmina sérica), las proteínas totales y el recuento de polimorfonucleares (PMN), y deben realizarse cultivos bacterianos y citología. El recuento de PMN y el cultivo bacteriano resultan útiles para descartar una posible infección (ya sea una peritonitis bacteriana espontánea o secundaria), mientras que la evaluación citológica es necesaria cuando se sospecha de carcinomatosis peritoneal. Dependiendo del entorno clínico, pueden realizarse otras pruebas adicionales con el líquido. Cabe citar entre ellas la determinación de los niveles de glucosa y lactato deshidrogenasa (cuando se sospeche de peritonitis bacteriana secundaria), frotis y cultivo de bacilos acidorresistentes (cuando se sospecha de tuberculosis peritoneal) y determinación del nivel de amilasa (si se sospecha de ascitis pancreática).

El gradiente de albúmina sérica-ascítica y los niveles de proteínas en el líquido de ascitis resultan también de utilidad para el diagnóstico de la ascitis (tabla 153-3). El mencionado gradiente se correlaciona con la presión sinusoidal y estará por consiguiente elevado (> 1,1 g/dl) en pacientes en los que la fuente de ascitis es el sinusoide hepático (p. ej., con ascitis por cirrosis o cardíaca). Los niveles de proteínas en el líquido ascítico son marcadores indirectos de la integridad de los sinusoides hepáticos: los sinusoides normales son permeables y «rezuman» proteínas, mientras que los sinusoides cirróticos están «capilarizados» y no pierden tantas proteínas. Las tres causas principales de ascitis:, cirrosis, neoplasia maligna peritoneal o tuberculosis e insuficiencia cardíaca, pueden diferenciarse con facilidad combinando los resultados del gradiente de albúmina sérica-ascítica y del contenido de proteínas totales en la ascitis. La ascitis cirrótica presenta de forma característica niveles elevados del gradiente y bajos de proteínas, la ascitis cardíaca da lugar a niveles altos tanto de gradiente como de proteínas y la ascitis secundaria a neoplasia maligna peritoneal suele presentar niveles bajos de gradiente y altos de proteínas. Los valores altos del péptido natriurético de tipo B en el suero poseen mucha precisión para el diagnóstico de la ascitis secundaria a insuficiencia hepática.

Síndrome hepatorrenal

El síndrome hepatorrenal, un diagnóstico de exclusión, debe establecerse solo después de retirar los diuréticos, descartar o tratar cualquier trastorno que empeore el estado hemodinámico del enfermo cirrótico y expandir el volumen intravascular con albúmina. La ascitis que no responde a diuréticos está siempre presente en el síndrome, y la hiponatremia dilucional lo está casi siempre. El diagnóstico diferencial incluye factores que empeoran la vasodilatación, tales como sepsis, uso de vasodilatadores o paracentesis de gran volumen no acompañada de infusión de albúmina; factores que hacen disminuir el volumen arterial efectivo, como la hemorragia gastrointestinal, las pérdidas de líquido por sobrediuresis o diarrea (a menudo inducidas por sobredosis de lactulosa); factores que inducen vasoconstricción renal, como los antiinflamatorios no esteroideos, y agentes nefrotóxicos, como los aminoglucósidos.

TABLA 153-3 USO DEL GRADIENTE DE ALBÚMINA SÉRICA-ASCÍTICA Y LOS NIVELES DE PROTEÍNAS TOTALES EN EL LÍQUIDO DE ASCITIS PARA DIAGNOSTICAR LA CAUSA DE LA ASCITIS

ENFERMEDAD	GRADIENTE DE ALBÚMINA SÉRICA-ASCÍTICA*	NIVEL DE PROTEÍNAS TOTALES EN ASCITIS†
Cirrosis	Alto	Bajo
Ascitis maligna	Bajo	Alto
Ascitis cardíaca	Alto	Alto

*Alto es más de 1,1 g/dl; bajo es menos de 1,1 g/dl.
†Alto es más de 2,5 g/dl; bajo es menos de 2,5 g/dl.

Peritonitis bacteriana espontánea

Un elevado índice de sospecha y un diagnóstico precoz son los elementos clave del tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea. La paracentesis diagnóstica debe realizarse en todos los pacientes que presenten síntomas o signos de peritonitis bacteriana espontánea, incluyendo encefalopatía de causa desconocida y disfunción renal. Dado que la peritonitis bacteriana espontánea es a menudo asintomática y adquirida con frecuencia en la comunidad, la paracentesis diagnóstica ha de efectuarse siempre que un paciente cirrótico sea hospitalizado, con independencia de la causa de su ingreso.

El diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea se establece a partir de un recuento de PMN en líquido ascítico > 250/μl. Las bacterias pueden aislarse en el líquido ascítico solo en un 40-50% de los casos, incluso cuando se utilizan métodos sensibles, tales como la inoculación directa en una botella de hemocultivo. La peritonitis bacteriana espontánea suele ser una infección monobacteriana, generalmente con microorganismos entéricos gramnegativos. Sin embargo, la difusión de la profilaxis antibiótica en la cirrosis ha incrementado la prevalencia de infecciones por microorganismos multirresistentes. En ocasiones muy poco habituales, anaerobios u hongos son los causantes del proceso. Su presencia, así como las infecciones polimicrobianas, deben suscitar sospechas de posible peritonitis bacteriana secundaria.

Encefalopatía hepática

El diagnóstico de encefalopatía hepática manifiesta es fundamentalmente clínico y se basa en una anamnesis y exploración física que revelen alteraciones de la conciencia y de la conducta, así como la presencia de asterixis. Los valores de amoníaco en sangre resultan poco fiables y el grado de encefalopatía hepática se correlaciona mal con ellos. No obstante, las concentraciones elevadas (> 150 μmol/l) indican encefalopatía hepática y ayudan a evaluar a los pacientes con trastornos neurocognitivos de origen desconocido. Los test psicométricos y el electroencefalograma, donde suelen apreciarse ondas lentas generalizadas, así como ondas trifásicas, se utilizan con frecuencia en investigación, pero no tanto para el diagnóstico clínico. La encefalopatía hepática mínima o subclínica, presente hasta en el 80% de los cirróticos, se diagnostica solo por los resultados anómalos de los test psicométricos y neuropsicológicos de atención (p. ej., test de conexión de números, test de dígitos y símbolos) y la función psicomotora (p. ej., prueba de inserción de clavijas en un tablero ranurado). El cribado de la encefalopatía hepática mínima entre los enfermos cirróticos apenas se recomienda porque las pruebas diagnósticas no están estandarizadas y se desconocen los beneficios del tratamiento.

Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar

Los criterios para el establecimiento de un diagnóstico de síndrome hepatopulmonar son la presencia de hipoxemia arterial, con una Pa_{O_2} inferior a 80 mmHg o un gradiente de oxígeno arterial alveolar superior a 15 mmHg, junto con signos de derivación vascular pulmonar en la ecocardiografía de contraste (cap. 55), o una gammagrafía con macroagregados de albúmina marcados con tecnecio 99m (^{99m}Tc) que muestre una derivación anómala de radiactividad al cerebro.[11] La hipertensión pulmonar se diagnostica por la existencia de una presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg en el cateterismo del corazón derecho, en el supuesto de que la presión de enclavamiento capilar pulmonar sea inferior a 15 mmHg.

TRATAMIENTO

Tto

En un planteamiento ideal, el tratamiento de la cirrosis debería enfocarse hacia la interrupción o reversión de la fibrosis. Aunque, los fármacos antifibróticos no han demostrado que puedan revertir la fibrosis de una forma eficaz ni mejorar el pronóstico de los pacientes cirróticos, la erradicación de los virus de las hepatitis C o B se ha asociado a la reducción de la fibrosis.[A1] Actualmente, el tratamiento de la cirrosis compensada se orienta hacia la prevención del desarrollo de descompensación por medio de: 1) tratamiento de la hepatopatía subyacente (p. ej., con tratamiento antiviral para la hepatitis C o B) para reducir la fibrosis y prevenir la descompensación; 2) medidas que eviten los factores que empeoran la enfermedad hepática, como el alcohol, los fármacos hepatotóxicos y las infecciones virales superpuestas, y 3) valoración selectiva de las varices (para prevenir la hemorragia varicosa) y el carcinoma hepatocelular (para tratarlo en la fase precoz de su desarrollo) (fig. 153-6). El tratamiento de la cirrosis descompensada se centra en los episodios descompensantes específicos y en la opción de realizar un trasplante hepático. Hay cada vez más datos de que se pueden aplicar diversos tratamientos a la misma complicación de pacientes con perfiles de riesgo diferentes, basándose sobre todo en la gravedad de la enfermedad (v. tabla 153-2).

Varices y hemorragia varicosa

La reducción de la presión portal disminuye el riesgo de desarrollo de varices y hemorragia varicosa, así como el de ascitis y muerte. Los bloqueantes

booksmedicos.org

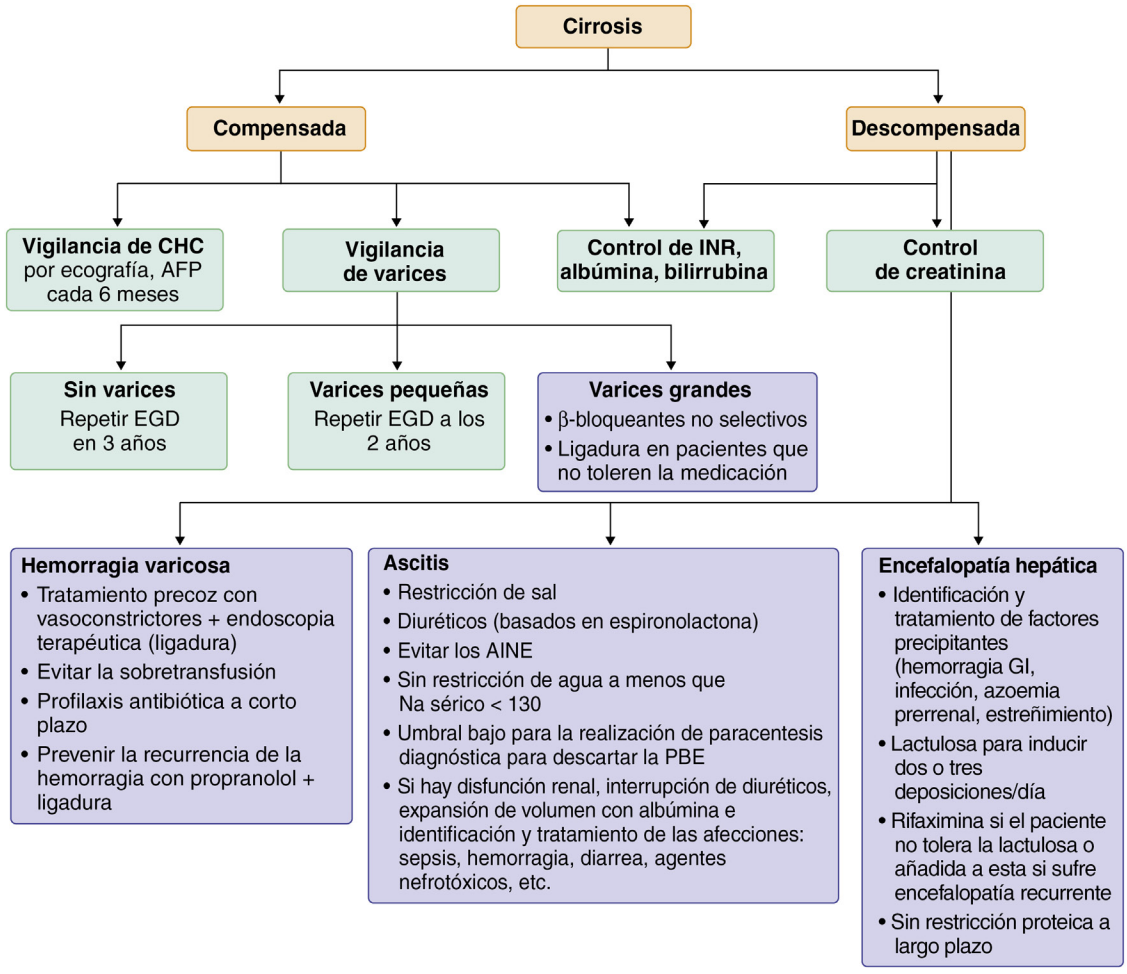

FIGURA 153-6. Resumen del tratamiento de la cirrosis compensada y descompensada. AFP = α-fetoproteína; AINE = antiinflamatorios no esteroideos; CHC = carcinoma hepatocelular; EGD = esofagogastroduodenoscopia; GI = gastrointestinal; INR = índice normalizado internacional; Na = sodio; PBE = peritonitis bacteriana espontánea.

β-adrenérgicos no selectivos (propranolol, nadolol) reducen la presión portal induciendo vasoconstricción esplácnica y disminuyendo el flujo de entrada venoso portal. En pacientes con cirrosis y varices medias o grandes que no hayan sangrado previamente, los β-bloqueantes reducen de forma significativa el riesgo de una primera hemorragia varicosa. Las modalidades de tratamiento han abarcado el propranolol (en dosis iniciales de 20 mg por vía oral dos veces al día) y el nadolol (en dosis iniciales de 20 mg por vía oral cada día); la dosis se ajusta para obtener una frecuencia cardíaca en reposo de 50 a 55 latidos/min.[12] Los β-bloqueantes también disminuyen la presión portal y el riesgo de aparición de ascitis. La ligadura endoscópica de varices (v. fig. 134-3), tratamiento cuyo objetivo es obliterar las varices colocando anillos de goma sobre las columnas varicosas, posee, como mínimo, la misma utilidad que los β-bloqueantes no selectivos tradicionales para prevenir el primer sangrado por varices.[A2] La ligadura carece de efecto sobre la presión portal y puede motivar una hemorragia secundaria a úlceras inducidas por la ligadura. El carvedilol (un β-bloqueante no selectivo de propiedades vasodilatadoras en dosis de 12,5 mg/día) se ha mostrado superior a la ligadura[A3] y ha reducido la presión portal de pacientes que no respondían al propranolol;[A4] no obstante, se desaconseja su uso en pacientes con ascitis debido a su efecto vasodilatador. Parece razonable empezar el tratamiento con propranolol o nadolol y recurrir a la ligadura si el paciente no lo tolera o tiene alguna contraindicación para el uso de β-bloqueantes. Si el enfermo se encuentra compensado, se podría administra carvedilol siempre que no tolere el propranolol o el nadolol.

En pacientes sin varices, los β-bloqueantes no selectivos no previenen su desarrollo y se asocian a mayores efectos secundarios. En enfermos con varices pequeñas, los datos disponibles son insuficientes para recomendar el tratamiento con β-bloqueantes no selectivos. La endoscopia debe repetirse cada 2 o 3 años en pacientes que no presenten varices, cada 1 o 2 años en los que las tengan de pequeño tamaño y con menor frecuencia en los que padezcan enfermedad descompensada, de manera que pueda instaurarse un tratamiento eficaz antes de que las varices aumenten de tamaño y se constituyan en potencial causa de hemorragia.[13]

Los pacientes con cirrosis y hemorragia varicosa requieren reanimación en una unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, ha de evitarse la sobretransfusión, ya que podría dar lugar a recurrencia de la hemorragia.[A5] La concentración de hemoglobina debe mantenerse en valores de 8 g/dl. En tal contexto deben emplearse antibióticos como profilaxis, no solo para prevenir la infección, sino para evitar el sangrado recurrente y la muerte.[A6] El antibiótico recomendado es el norfloxacino en dosis orales de 400 mg dos veces al día durante entre 5 y 7 días, aunque la administración intravenosa de ceftriaxona en una dosis de 1 g/día durante 5-7 días es preferible en los pacientes con hepatopatía avanzada (malnutrición, ascitis, encefalopatía e ictericia) o en los que ya se ha utilizado profilaxis con norfloxacino.[A7]

El enfoque terapéutico específico más eficaz en el control de la hemorragia varicosa activa es la combinación de un vasoconstrictor y tratamiento endoscópico. Entre los vasoconstrictores de uso seguro se cuentan la terlipresina, la somatostatina o dos análogos de esta, el octreótido y el vapreótido.[A8] Estos medicamentos pueden comenzar a administrarse en el momento del ingreso y prolongarse durante un período de entre 2 y 5 días. El vasoconstrictor actualmente más utilizado en EE. UU. es el octreótido, aplicado en dosis de un bolo intravenoso de 50 μg, seguido de infusión a 50 μg/h. La derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPIT) suele aconsejarse a los pacientes que no responden al tratamiento estándar (fig. 153-7). La colocación presintomática de DPIT (24 a 48 h después del ingreso) se asocia a una menor tasa de fracasos y a una mejora significativa de la supervivencia de los enfermos con alto riesgo de fracaso, que son aquellos con un estadio C de Child (puntuación de 10-13) y aquellos con un estadio B de Child que presentan varices con sangrado activo en la endoscopia.[A9] Así pues, debe plantearse la DPIT presintomática «precoz» en esta subpoblación de alto riesgo con hemorragia varicosa. Es verdad que los enfermos con cirrosis y coagulopatía (prolongación del índice normalizado internacional o disminución del recuento plaquetario) tienen más probabilidades de no responder a la hemostasia del sangrado varicoso o de sangrar con las intervenciones (ligadura, paracentesis, DPIT, cirugía), pero ni el factor VII recombinante ni el eltrombopag se han mostrado útiles en los estudios aleatorizados y, en consecuencia, ninguno de ellos se recomienda.

Tras el control de la hemorragia, la tasa de recurrencia a 1 año sin tratamiento es muy elevada, del orden del 60%. Por tanto, el tratamiento para prevenir esta recurrencia ha de instaurarse antes de que el paciente sea dado de alta. El tratamiento recomendado es una combinación de β-bloqueantes no selectivos (propranolol o nadolol) con o sin mononitrato de isosorbida y ligadura endoscópica de las varices.[A10] La dosis de los β-bloqueantes ha de ser la máxima que se tolere, y la ligadura endoscópica debe repetirse cada 2-4 semanas hasta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

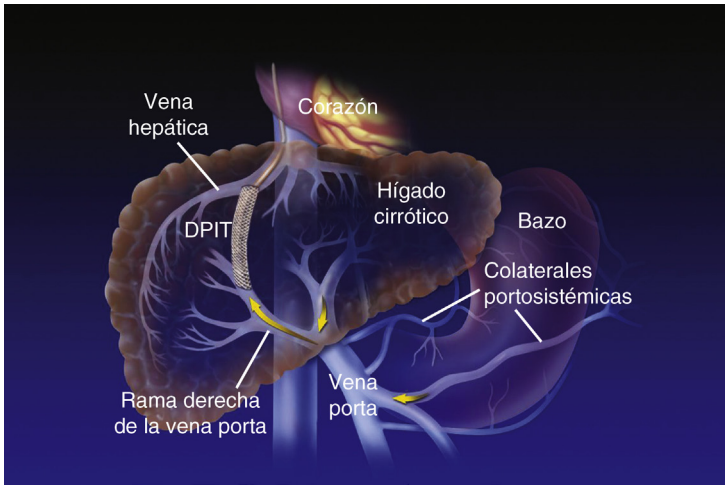

FIGURA 153-7. Derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPIT). Esta derivación la insertan los radiólogos intervencionistas y consiste en una endoprótesis metálica expandible (casi siempre recubierta de politetrafluoroetileno) que comunica una rama de la vena porta (vena a alta presión) con otra de la vena hepática (vena a baja presión). Esta derivación descomprime el sistema portal y las colaterales portosistémicas, por lo que se aplica para tratar a pacientes seleccionados con cirrosis y hemorragia varicosa. La derivación también descomprime los sinusoides hepáticos y, por esta razón, también se usa para tratar la ascitis refractaria.

que las varices queden eliminadas. Si se coloca la DPIT durante el episodio de hemorragia aguda por varices no se precisan β-bloqueantes ni ligadura, pero sí un estudio Doppler periódico de la derivación para evaluar su permeabilidad.

El tratamiento de derivación, ya sea quirúrgico o mediante la colocación radiológica de una DPIT, debe aplicarse en pacientes en los que la hemorragia varicosa persista o se reproduzca, a pesar del tratamiento combinado con fármacos y endoscopia. Ambos tipos de derivaciones son igualmente efectivas,[A11] y la elección depende de la experiencia local. Aunque las endoprótesis sin revestimiento de la DPIT se obstruyen con frecuencia, las nuevas endoprótesis con revestimiento de politetrafluoroetileno se asocian a menores tasas de oclusión y de encefalopatía hepática.

Ascitis

La restricción de sal y la administración de diuréticos conforman la base del tratamiento de la ascitis. La ingesta de sodio en la dieta debe limitarse a 2 g/día. No se recomienda una dieta más restrictiva, dado que podría comprometer el estado nutricional.

La administración de espironolactona, más eficaz que los diuréticos de asa, debe iniciarse en dosis de 100 mg/día (una vez al día por la mañana). La dosis ha de ajustarse cada 3 o 4 días hasta alcanzar una dosis eficaz máxima de 400 mg/día. La furosemida, en dosis crecientes desde 40 hasta 160 mg/día, se puede iniciar al mismo tiempo que la espironolactona si existe ascitis a tensión o bien añadir después si la pérdida de peso es insuficiente o si surge hiperpotasemia con la espironolactona sola. El objetivo es alcanzar una pérdida de peso de 1 kg en la primera semana y de 2 kg/semana a continuación. No obstante, la dosis de los diuréticos debe reducirse si la pérdida de peso es superior a 0,5 kg/día en los pacientes que no presentan edema periférico, o a 1 kg/día en pacientes con edema periférico. Entre los efectos secundarios del tratamiento con diuréticos se cuentan hiponatremia hipovolémica, hiperpotasemia, disfunción renal, encefalopatía y, con espironolactona, ginecomastia dolorosa.

En un porcentaje del 10-20% de los pacientes con ascitis refractaria a los diuréticos, un planteamiento terapéutico razonable es la paracentesis de gran volumen, destinada a la eliminación de todo o casi todo el líquido ascítico, más albúmina en dosis de 6-8 g intravenosos por litro de líquido ascítico extraído, en especial cuando se extraen de una sola vez más de 5 l. La frecuencia de la paracentesis de gran volumen está condicionada por la rapidez con la que la ascitis vuelva a acumularse. La DPIT con endoprótesis sin revestimiento ha resultado más eficaz que la paracentesis en la prevención de la ascitis recurrente, aunque se asocia a una tasa más elevada de encefalopatía.[A12] En pacientes que requieren paracentesis de gran volumen frecuentes (más de 2 al mes), puede considerarse la posibilidad de recurrir a la DPIT con endoprótesis revestidas con politetrafluoroetileno. La derivación peritoneovenosa, utilizando un tubo de silicona implantado subcutáneamente que transfiera la ascitis de la cavidad peritoneal a la circulación sistémica, puede emplearse en pacientes que no sean candidatos adecuados para la DPIT o el trasplante de hígado. Las bombas automáticas de flujo, que desplazan el líquido ascítico hacia la vejiga, se encuentran en fase de investigación.

Hiponatremia

Se aconseja restringir los líquidos a 1,5 l al día en caso de hiponatremia grave (concentración sérica de sodio < 130 mEq/l), pero el seguimiento de esta recomendación es escaso. Los antagonistas de los receptores V2, como el tolvaptán, aumentan eficazmente la excreción de agua libre y los niveles séricos de sodio de los pacientes cirróticos con hiponatremia,[A13] pero no han surtido ningún efecto global sobre la supervivencia ni se encuentran aprobados en esta indicación debido a su hepatotoxicidad. La hiponatremia es un marcador de la disfunción neurológica y de una mayor mortalidad, de modo que el uso breve de tolvaptán (15 mg/día, aumentando hasta 30-60 mg/día en caso de necesidad) podría estar indicado solo como puente hasta el trasplante hepático, si este parece inminente (cap. 154).

Síndrome hepatorrenal

El síndrome hepatorrenal es una alteración funcional del riñón motivada por alteraciones hemodinámicas secundarias a la hepatopatía terminal y a la hipertensión portal grave y comporta una alta mortalidad, a pesar del tratamiento específico; por esta razón, la documentación de un síndrome hepatorrenal, en ausencia de azoemia prerrenal o de necrosis tubular aguda, constituye una indicación para el trasplante (cap. 154). Las terapias específicas para el síndrome hepatorrenal que se han utilizado en la fase de transición al trasplante incluyen vasoconstrictores (terlipresina, noradrenalina, octreótido más midodrina) más albúmina, DPIT y diálisis extracorpórea de albúmina, método experimental de diálisis por hemofiltración que utiliza un dializado de albúmina. La pauta con la que se ha acumulado una mayor experiencia es con la administración de terlipresina, que utilizada en dosis de 0,5 a 2 mg por vía intravenosa cada 4-6 h consigue una mayor tasa de mejoría del síndrome hepatorrenal en comparación con la administración de placebo.[A14] Dado que la terlipresina aún no está disponible en EE. UU., la combinación que más se utiliza en ese país es la de octreótido (de 100 a 200 μg subcutáneos tres veces al día) más midodrina (de 7,5 a 12,5 mg orales tres veces al día), con dosis ajustadas para obtener un aumento de al menos 15 mmHg en la presión arterial media. La mejora puede ser clínicamente perceptible en el día 7 del tratamiento.

Peritonitis bacteriana espontánea

El tratamiento antibiótico empírico con una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima en dosis de 2 g por vía intravenosa cada 12 h, o ceftriaxona, en dosis de 2 g por vía intravenosa cada 24 h), ha de instaurarse tan pronto como se establezca el diagnóstico y antes de disponer de los resultados del cultivo. La duración mínima del tratamiento debe ser de 5 días. La respuesta a la antibioterapia empírica recomendada es significativamente menor entre los pacientes con infecciones de carácter yatrógeno (es decir, sucedidas entre pacientes que han acudido a una institución sanitaria en los últimos 3 meses) y particularmente reducida en las infecciones nosocomiales (es decir, las que aparecen transcurridas más de 48 h después del ingreso)[14] porque obedecen, en mayor cuantía, a microorganismos multirresistentes. En este caso, se deben administrar al principio antibióticos de espectro más amplio (p. ej., vancomicina-tazobactam, imipenem, ertapenem [cap. 108]) que luego se modifican según los resultados del cultivo y del antibiograma. Es conveniente evitar los aminoglucósidos, por su elevada incidencia de toxicidad renal en pacientes cirróticos.

La paracentesis diagnóstica repetida debe efectuarse 2 días después del inicio del tratamiento antibiótico, ya que para entonces el número de neutrófilos PMN en el líquido ascítico debería haberse reducido en más del 25% con respecto a los niveles iniciales. La falta de respuesta debe llevar de inmediato a nuevas investigaciones que permitan descartar una peritonitis secundaria. La disfunción renal asociada a la peritonitis bacteriana espontánea puede prevenirse mediante administración intravenosa de albúmina, en especial en pacientes que presentan signos de disfunción renal (nitrógeno ureico en sangre > 30 mg/dl y/o creatinina > 1 mg/dl), o niveles séricos de bilirrubina superiores a 4 mg/dl en el momento del diagnóstico. La albúmina se ha empleado en dosis de 1,5 g/kg de peso corporal en el momento del diagnóstico, repitiéndose la administración intravenosa el tercer día en dosis de 1 g/kg de peso corporal. No obstante, la dosificación es empírica y no conviene que supere los 100 g/dosis.

La administración de antibióticos no absorbibles (o poco absorbibles) puede prevenir el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea u otras infecciones en casos de cirrosis, al eliminar los organismos gramnegativos intestinales. Sin embargo, el uso generalizado de norfloxacino profiláctico se asocia a una mayor tasa de infecciones por organismos resistentes a antibióticos. La profilaxis antibiótica a largo plazo con norfloxacino por vía oral en dosis de 400 mg/día puede estar justificada solo en dos grupos: los pacientes que se han recuperado de un episodio previo de peritonitis bacteriana espontánea y los pacientes con ascitis con una concentración de proteínas menor de 1 g/l con alteración grave de la función hepática y circulatoria, evidenciada por la presencia de ictericia, hiponatremia o alteración de la función renal.

Encefalopatía hepática

El tratamiento de la encefalopatía hepática manifiesta empieza por la exclusión de otras causas de alteración cognitiva. Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento se dirige a identificar y tratar el factor precipitante y reducir la concentración de amoníaco.[15] Entre los factores precipitantes se encuentran infecciones, diuresis exagerada, hemorragia digestiva, aporte elevado de proteínas por vía oral y estreñimiento. Los opiáceos y los sedantes contribuyen a la encefalopatía hepática al deprimir directamente la función cerebral. La DPIT es un precipitante habitual de encefalopatía hepática y a veces hay que reducir la derivación u ocluirla. Entre los preparados que disminuyen la producción intestinal de amoníaco, la opción preferida para tratar la encefalopatía manifiesta episódica es la lactulosa (15 a 30 ml por vía oral dos veces al día, ajustando la dosis para obtener dos a tres deposiciones blandas al día). No obstante, la solución de polietilenglicol 3350 y electrólitos (4 l por vía oral o con sonda nasogástrica durante 4 h) puede inducir una respuesta clínica más rápida.[A15]

booksmedicos.org

Otros preparados son los antibióticos no absorbibles por vía oral, como la rifaximina (550 mg dos veces al día), la neomicina (500 mg a 1 g tres veces al día) y el metronidazol (250 mg de dos a cuatro veces al día). Los fármacos que aumentan la fijación del amoníaco en el hígado, como L-ornitina-L-aspartato, benzoato y glicerol fenilbutirato, se encuentran en fase de investigación.

Una vez que ha remitido el episodio de encefalopatía manifiesta se aconseja profilaxis secundaria con lactulosa. Si se ha detectado el factor precipitante y se controla bien o si mejoran la función del hígado o el estado nutricional, se puede suspender la profilaxis. La rifaximina, junto con la lactulosa, ayuda a prevenir nuevas recidivas de los pacientes con una encefalopatía recurrente.[A16] El cambio de las proteínas dietéticas animales por proteínas vegetales ayuda en casos de encefalopatía recidivante o persistente, pero no es necesario restringir las proteínas ni debe fomentarse como medida duradera.[16]

Complicaciones pulmonares

El síndrome hepatopulmonar rara vez remite de forma espontánea, y su tratamiento médico no ofrece buenas perspectivas. No suele recomendarse la DPIT. El único tratamiento viable es el trasplante hepático (cap. 154).

Por comparación, el trasplante hepático está indicado solo en un subgrupo de pacientes con hipertensión portopulmonar. De hecho, una presión arterial pulmonar media superior a 45 mmHg es contraindicación absoluta de trasplante hepático. Se debe sopesar el uso de vasodilatadores en estos casos (cap. 68).

Tratamiento quirúrgico

Trasplante hepático

El trasplante hepático ortotópico (cap. 154), que constituye el tratamiento definitivo de la cirrosis, está indicado cuando el riesgo de muerte por hepatopatía es superior al de muerte por el propio trasplante, lo que queda determinado por una puntuación en la escala de Child-Pugh de 7 o más (v. tabla 153-2) o de 15 o más en el modelo para enfermedades terminales del hígado (MELD, por sus siglas en inglés) (v. tabla 153-2), que es un modelo matemático en el que se evalúa el riesgo de mortalidad a 3 meses y que se emplea para estimar la prioridad del trasplante hepático (v. e-tabla 154-1). El número de donantes fallecidos es menor que el de pacientes que están a la espera de un trasplante hepático. Como resultado, en EE. UU., del 15 al 20% de los pacientes que esperan una donación fallecen antes de que puedan ser trasplantados.

PREVENCIÓN PRIMARIA

El tratamiento de la enfermedad hepática subyacente, antes del desarrollo de la cirrosis, es una de las principales estrategias de prevención primaria. Debido a que las causas más habituales de cirrosis se relacionan con pautas de comportamiento de riesgo, tales como consumo de drogas por vía parenteral (cap. 34), consumo de alcohol (cap. 33), obesidad y relaciones sexuales sin protección, los programas de prevención primaria orientados al abandono del consumo de alcohol, la reducción del riesgo de infección por virus de hepatitis, la reducción de peso o las campañas de vacunación contra la hepatitis B también son importantes estrategias preventivas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la cirrosis depende de su grado de evolución. Los pacientes con cirrosis compensada solo mueren por cirrosis cuando la enfermedad cursa a sus formas descompensadas. La tasa de supervivencia a 10 años de pacientes que se mantienen en fase compensada es de en torno al 90%, mientras que la probabilidad de descompensación a 10 años es del 50%. Estudios iniciales de cohorte en pacientes con cirrosis compensada muestran una supervivencia media para el total de los pacientes, incluidos aquellos en los que se desarrolla descompensación con el tiempo, de unos 10 años, mientras que la supervivencia media tras la descompensación es de unos 2 años. La supervivencia resulta aún más baja entre los enfermos con ascitis refractaria, hiponatremia o hemorragia varicosa recurrente, sobre todo entre aquellos ingresados con una descompensación aguda, cuya mortalidad a los 28 días ronda el 30% y se correlaciona con el número de órganos que entran en fallo.[17] El carcinoma hepatocelular se desarrolla a una tasa bastante constante, del 3% al año, y se asocia a un peor pronóstico, cualquiera que sea la fase en la que se manifiesta.

Los factores de predicción de supervivencia son distintos en los pacientes compensados y en los descompensados. Los parámetros de hipertensión portal (varices, esplenomegalia, recuento plaquetario, γ-globulinas) adquieren una mayor importancia en los casos compensados, mientras que la disfunción renal, la hemorragia y el carcinoma hepatocelular son factores predictivos más importantes en casos descompensados. En la práctica clínica, la escala de Child-Pugh es aplicable a todos los pacientes cirróticos, en tanto que la MELD se emplea en pacientes descompensados para determinar la prioridad de trasplante hepático.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381:468-475.

A2. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8. CD004544.

A3. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology.* 2009;50:825-833.

A4. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, et al. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:557-568.

A5. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:11-21.

A6. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding—an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:509-518.

A7. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology.* 2006;131:1049-1056.

A8. Wells M, Chande N, Adams P, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1267-1278.

A9. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2010;362:2370-2379.

A10. Thiele M, Krag A, Rohde U, et al. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1155-1165.

A11. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology.* 2006;130:1643-1651.

A12. Chen RP, Zhu Ge XJ, Huang ZM, et al. Prophylactic use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt aids in the treatment of refractory ascites: metaregression and trial sequential meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48:290-299.

A13. Dahl E, Gluud LL, Kimer N, et al. Meta-analysis: the safety and efficacy of vaptans (tolvaptan, satavaptan and lixivaptan) in cirrhosis with ascites or hyponatraemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:619-626.

A14. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2010;51:576-584.

A15. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, et al. Lactulose vs polyethylene glycol 3350-electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1727-1733.

A16. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010;362:1071-1081.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

154

INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y TRASPLANTE DE HÍGADO

GREGORY T. EVERSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En EE. UU. se realizan cerca de 6.000 trasplantes al año a través de 130 programas, y en las listas de espera hay 17.000 pacientes porque el número de receptores necesitados de un trasplante de hígado supera al de donantes. La tasa de mortalidad de los que esperan en la lista es de 116 por 1.000 pacientes-años.

Desde 1982, la supervivencia de los pacientes al trasplante de hígado ha aumentado sin cesar en un margen del 20-30%, tanto si se mide a los 3 meses como al cabo de 1, 5 o 10 años, sobre todo por las mejoras durante el primer año (fig. 154-1). Esta deriva positiva de la supervivencia durante el primer trimestre del trasplante obedece a los avances técnicos quirúrgicos y a los cuidados postoperatorios inmediatos. En cambio, la ausencia de mejoría ulterior, pasados los 3 primeros meses, obedece a las complicaciones tardías, como la hepatitis C recidivante (cap. 149), la enfermedad autoinmunitaria recidivante (caps. 149 y 155), el rechazo crónico del aloinjerto, la disfunción renal (cap. 130), la hipertensión (cap. 67) y la diabetes mellitus (cap. 229). Para mejorar más la supervivencia a largo plazo después del trasplante de hígado, se precisa un mejor control de estas complicaciones crónicas.

CRITERIOS GENERALES DE SELECCIÓN

La indicación más frecuente, con mucho, del trasplante de hígado es la cirrosis no colestásica (tabla 154-1). El hígado puede ser donado por personas fallecidas (94%) o vivas (6%). Al margen del tipo de trasplante, en el momento de la evaluación hay que abordar tres cuestiones capitales.[1]

1. ¿Está indicado el trasplante de hígado? Es necesario que el enfermo presente una insuficiencia hepática, complicaciones de la hepatopatía o un trastorno metabólico que se traten de manera óptima con el trasplante de hígado y frente a los que no exista ningún tratamiento alternativo.
2. ¿Se conoce alguna contraindicación para el trasplante (tabla 154-2)? Hay que identificar las enfermedades asociadas que pueden mermar seriamente el resultado del injerto o la evolución del paciente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Otros preparados son los antibióticos no absorbibles por vía oral, como la rifaximina (550 mg dos veces al día), la neomicina (500 mg a 1 g tres veces al día) y el metronidazol (250 mg de dos a cuatro veces al día). Los fármacos que aumentan la fijación del amoníaco en el hígado, como L-ornitina-L-aspartato, benzoato y glicerol fenilbutirato, se encuentran en fase de investigación.

Una vez que ha remitido el episodio de encefalopatía manifiesta se aconseja profilaxis secundaria con lactulosa. Si se ha detectado el factor precipitante y se controla bien o si mejoran la función del hígado o el estado nutricional, se puede suspender la profilaxis. La rifaximina, junto con la lactulosa, ayuda a prevenir nuevas recidivas de los pacientes con una encefalopatía recurrente.[A16] El cambio de las proteínas dietéticas animales por proteínas vegetales ayuda en casos de encefalopatía recidivante o persistente, pero no es necesario restringir las proteínas ni debe fomentarse como medida duradera.[16]

Complicaciones pulmonares

El síndrome hepatopulmonar rara vez remite de forma espontánea, y su tratamiento médico no ofrece buenas perspectivas. No suele recomendarse la DPIT. El único tratamiento viable es el trasplante hepático (cap. 154).

Por comparación, el trasplante hepático está indicado solo en un subgrupo de pacientes con hipertensión portopulmonar. De hecho, una presión arterial pulmonar media superior a 45 mmHg es contraindicación absoluta de trasplante hepático. Se debe sopesar el uso de vasodilatadores en estos casos (cap. 68).

Tratamiento quirúrgico

Trasplante hepático

El trasplante hepático ortotópico (cap. 154), que constituye el tratamiento definitivo de la cirrosis, está indicado cuando el riesgo de muerte por hepatopatía es superior al de muerte por el propio trasplante, lo que queda determinado por una puntuación en la escala de Child-Pugh de 7 o más (v. tabla 153-2) o de 15 o más en el modelo para enfermedades terminales del hígado (MELD, por sus siglas en inglés) (v. tabla 153-2), que es un modelo matemático en el que se evalúa el riesgo de mortalidad a 3 meses y que se emplea para estimar la prioridad del trasplante hepático (v. e-tabla 154-1). El número de donantes fallecidos es menor que el de pacientes que están a la espera de un trasplante hepático. Como resultado, en EE. UU., del 15 al 20% de los pacientes que esperan una donación fallecen antes de que puedan ser trasplantados.

PREVENCIÓN PRIMARIA

El tratamiento de la enfermedad hepática subyacente, antes del desarrollo de la cirrosis, es una de las principales estrategias de prevención primaria. Debido a que las causas más habituales de cirrosis se relacionan con pautas de comportamiento de riesgo, tales como consumo de drogas por vía parenteral (cap. 34), consumo de alcohol (cap. 33), obesidad y relaciones sexuales sin protección, los programas de prevención primaria orientados al abandono del consumo de alcohol, la reducción del riesgo de infección por virus de hepatitis, la reducción de peso o las campañas de vacunación contra la hepatitis B también son importantes estrategias preventivas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la cirrosis depende de su grado de evolución. Los pacientes con cirrosis compensada solo mueren por cirrosis cuando la enfermedad cursa a sus formas descompensadas. La tasa de supervivencia a 10 años de pacientes que se mantienen en fase compensada es de en torno al 90%, mientras que la probabilidad de descompensación a 10 años es del 50%. Estudios iniciales de cohorte en pacientes con cirrosis compensada muestran una supervivencia media para el total de los pacientes, incluidos aquellos en los que se desarrolla descompensación con el tiempo, de unos 10 años, mientras que la supervivencia media tras la descompensación es de unos 2 años. La supervivencia resulta aún más baja entre los enfermos con ascitis refractaria, hiponatremia o hemorragia varicosa recurrente, sobre todo entre aquellos ingresados con una descompensación aguda, cuya mortalidad a los 28 días ronda el 30% y se correlaciona con el número de órganos que entran en fallo.[17] El carcinoma hepatocelular se desarrolla a una tasa bastante constante, del 3% al año, y se asocia a un peor pronóstico, cualquiera que sea la fase en la que se manifiesta.

Los factores de predicción de supervivencia son distintos en los pacientes compensados y en los descompensados. Los parámetros de hipertensión portal (varices, esplenomegalia, recuento plaquetario, γ-globulinas) adquieren una mayor importancia en los casos compensados, mientras que la disfunción renal, la hemorragia y el carcinoma hepatocelular son factores predictivos más importantes en casos descompensados. En la práctica clínica, la escala de Child-Pugh es aplicable a todos los pacientes cirróticos, en tanto que la MELD se emplea en pacientes descompensados para determinar la prioridad de trasplante hepático.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381:468-475.

A2. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8. CD004544.

A3. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology.* 2009;50:825-833.

A4. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, et al. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:557-568.

A5. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:11-21.

A6. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding—an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:509-518.

A7. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology.* 2006;131:1049-1056.

A8. Wells M, Chande N, Adams P, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1267-1278.

A9. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2010;362:2370-2379.

A10. Thiele M, Krag A, Rohde U, et al. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1155-1165.

A11. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology.* 2006;130:1643-1651.

A12. Chen RP, Zhu Ge XJ, Huang ZM, et al. Prophylactic use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt aids in the treatment of refractory ascites: metaregression and trial sequential meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48:290-299.

A13. Dahl E, Gluud LL, Kimer N, et al. Meta-analysis: the safety and efficacy of vaptans (tolvaptan, satavaptan and lixivaptan) in cirrhosis with ascites or hyponatraemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:619-626.

A14. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2010;51:576-584.

A15. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, et al. Lactulose vs polyethylene glycol 3350-electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1727-1733.

A16. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010;362:1071-1081.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

154

INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y TRASPLANTE DE HÍGADO

GREGORY T. EVERSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En EE. UU. se realizan cerca de 6.000 trasplantes al año a través de 130 programas, y en las listas de espera hay 17.000 pacientes porque el número de receptores necesitados de un trasplante de hígado supera al de donantes. La tasa de mortalidad de los que esperan en la lista es de 116 por 1.000 pacientes-años.

Desde 1982, la supervivencia de los pacientes al trasplante de hígado ha aumentado sin cesar en un margen del 20-30%, tanto si se mide a los 3 meses como al cabo de 1, 5 o 10 años, sobre todo por las mejoras durante el primer año (fig. 154-1). Esta deriva positiva de la supervivencia durante el primer trimestre del trasplante obedece a los avances técnicos quirúrgicos y a los cuidados postoperatorios inmediatos. En cambio, la ausencia de mejoría ulterior, pasados los 3 primeros meses, obedece a las complicaciones tardías, como la hepatitis C recidivante (cap. 149), la enfermedad autoinmunitaria recidivante (caps. 149 y 155), el rechazo crónico del aloinjerto, la disfunción renal (cap. 130), la hipertensión (cap. 67) y la diabetes mellitus (cap. 229). Para mejorar más la supervivencia a largo plazo después del trasplante de hígado, se precisa un mejor control de estas complicaciones crónicas.

CRITERIOS GENERALES DE SELECCIÓN

La indicación más frecuente, con mucho, del trasplante de hígado es la cirrosis no colestásica (tabla 154-1). El hígado puede ser donado por personas fallecidas (94%) o vivas (6%). Al margen del tipo de trasplante, en el momento de la evaluación hay que abordar tres cuestiones capitales.[1]

1. ¿Está indicado el trasplante de hígado? Es necesario que el enfermo presente una insuficiencia hepática, complicaciones de la hepatopatía o un trastorno metabólico que se traten de manera óptima con el trasplante de hígado y frente a los que no exista ningún tratamiento alternativo.
2. ¿Se conoce alguna contraindicación para el trasplante (tabla 154-2)? Hay que identificar las enfermedades asociadas que pueden mermar seriamente el resultado del injerto o la evolución del paciente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

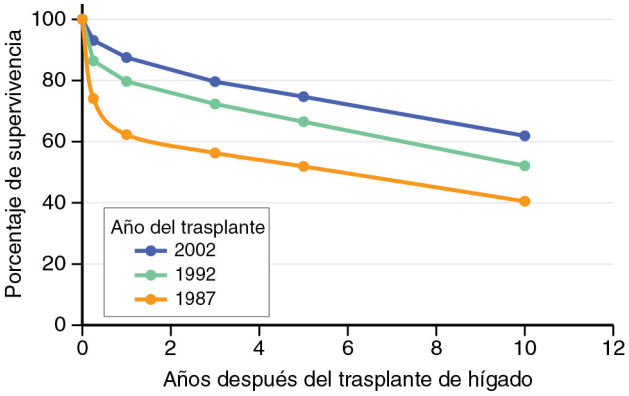

FIGURA 154-1. Supervivencia de los pacientes trasplantados en 3 años diferentes, 1987, 1992 y 2002, a lo largo de los años posteriores. Las curvas divergen pronto, ya durante el primer año, y luego siguen paralelas, lo que hace pensar que casi todos los avances en la supervivencia se deben a mejoras de las técnicas quirúrgicas, el tratamiento en las unidades de cuidados intensivos y los cuidados inmediatos después del trasplante. Las tasas anuales de mortalidad entre los años 1 y 10 representarán el 2,4% para la cohorte de 1987, el 3,1% para la de 1992 y el 2,8% para la de 2002. (Tomado de Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients. *OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report*. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation; 2012).

TABLA 154-1 INDICACIONES DEL TRASPLANTE DE HÍGADO

CATEGORÍA	PORCENTAJE DE PACIENTES DE LA LISTA (N TOTAL = 15.748)	
Cirrosis no colestásica		72%
Hepatitis C	(27%)	
Alcohólica	(18%)	
Hepatitis C más alcohol	(5%)	
Hígado graso no alcohólico	(9%)	
Criptogénica	(5%)	
Autoinmunitaria	(4%)	
Hepatitis B	(3%)	
Otra	(1%)	
Enfermedad hepática colestásica		9%
Colangitis esclerosante primaria	(5%)	
Cirrosis biliar primaria	(3%)	
Otra	(1%)	
Neoplasias malignas (sobre todo, hepatocarcinoma)		7%
Insuficiencia hepática aguda		2%
Enfermedades metabólicas		2%
Atresia biliar		1%
Otra (p. ej., síndrome de Budd-Chiari) o desconocida		8%

Basado en los datos del Organ Procurement and Transplantation Network a 30 de mayo de 2014. http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp.

TABLA 154-2 CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE DE HÍGADO

Abuso activo de sustancias e incapacidad para cumplir la rehabilitación
Apoyo social insuficiente, disfunción psicosocial extrema, psicosis activa u otra enfermedad psicosocial que imposibilite al paciente el cumplimiento de los cuidados peritrasplante y postoperatorios
Enfermedad cardiorrespiratoria activa inestable
- Enfermedad coronaria isquémica sintomática no susceptible de revascularización
- Hipertensión pulmonar grave (PAP media > 45 mmHg a pesar de las intervenciones farmacológicas)

Neoplasia maligna extrahepática incurable activa
- Neoplasia maligna extrahepática metastásica
- Hepatoma con invasión macrovascular, metástasis extrahepáticas o sobrepasar los criterios de Milán o de la UCSF sin que se pueda rebajar el estadio
- Colangiocarcinoma con biopsia transperitoneal percutánea (posible siembra desde la biopsia), diámetro tumoral > 3 cm o diseminación extrahepática

Sepsis activa, no controlada ni tratable u otra enfermedad infecciosa grave
Infección por el VIH activa con enfermedad definitoria de sida, títulos elevados del ARN del VIH, recuento muy bajo de CD4 o ausencia de respuesta a TARGA
Anomalía anatómica o trombosis vasculares extensas que impidan el trasplante de hígado

PAP = presión en la arteria pulmonar; sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TARGA = terapia antirretroviral de gran actividad; UCSF = Universidad de California, San Francisco; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

3. ¿Podrá el paciente tolerar y cumplir el régimen inmunodepresor, así como el tratamiento postrasplante? La incapacidad para afrontar los rigores del cuidado posterior al trasplante podría determinar la pérdida del injerto y la muerte del receptor.

Evaluación médica

Ciertos componentes de la evaluación médica se aplican a todos los receptores potenciales. La serología viral establece si existe infección activa o si ha habido exposición previa o vacunación frente a los virus de la hepatitis (caps. 148 y 149), el virus de Epstein-Barr (cap. 377), el citomegalovirus (cap. 376) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 388). La colonoscopia se recomienda a todos los pacientes mayores de 50 años para descartar cáncer o pólipos en el colon (cap. 193) y a todos aquellos con colangitis esclerosante primaria (cap. 155) para detectar una enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141). La exploración cardiorrespiratoria (caps. 51, 71 y 85) se aplica a los pacientes mayores de 50 años y a cualquiera con factores de riesgo para la enfermedad arterial coronaria, por ejemplo, hipertensión, hipercolesterolemia, antecedentes familiares relevantes, consumo de cigarrillos o diabetes. El cateterismo cardíaco (cap. 57) está indicado ante una prueba de esfuerzo positiva para confirmar y delimitar la extensión de la enfermedad coronaria. La ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son útiles para examinar el árbol biliar (cap. 146), descartar un hepatocarcinoma (cap. 196) o un colangiocarcinoma (cap. 196) y determinar la permeabilidad de las principales estructuras vasculares, como la arteria hepática, el tronco celíaco, la arteria esplénica, la vena porta y la vena mesentérica superior (cap. 143).

El principio fundamental para plantear el trasplante de hígado es que la supervivencia teórica del paciente con el trasplante ha de exceder la supervivencia previsible sin él. Este principio, para un trasplante de hígado de un donante fallecido, se cumple con una puntuación MELD (modelo de hepatopatía terminal) de 12 a 15 aproximadamente (v. tabla 153-2). Además, ciertas complicaciones de la cirrosis (cap. 153), como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía, hemorragia varicosa descontrolada, caquexia nutricional, retraso del crecimiento y aparición de hepatocarcinoma (cap. 196), acortan la supervivencia. La evaluación inmediata y la inclusión en la lista para el trasplante están indicadas ante todo paciente con un índice MELD de 15 o más o cualquiera de las complicaciones citadas.

Otras complicaciones que no se consideran potencialmente mortales pueden requerir un trasplante de hígado. Algunos ejemplos son la alteración del metabolismo óseo causante de osteopenia y fractura (caps. 243 y 244), la nutrición inadecuada, la atrofia muscular, la fatiga extrema, la escasa capacidad de concentración y el prurito intratable.

Como la disponibilidad de hígados donantes es limitada, los centros de trasplante deben seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de éxito. Las personas mayores, los enfermos obesos y los que no presentan buena forma física, así como los que sufren enfermedades vasculares o una diabetes mellitus de larga evolución, son malos aspirantes al trasplante de hígado.

Evaluación quirúrgica

Las tres fases de la cirugía son la disección del hígado nativo, la fase anhepática y la revascularización del injerto. La disección del hígado nativo, que se caracteriza por una disección meticulosa y el control inmediato de los vasos sangrantes, se complica si existe obesidad mórbida, hipertensión portal importante, trombosis portal, cirugía previa de derivación portosistémica o cirugía previa del abdomen. La fase suele durar de 1 a 2 h y las pérdidas hemáticas oscilan entre 0 y 5 unidades de sangre.

Durante la fase anhepática, que suele extenderse de 1,5 a 3 h y comporta unas pérdidas hemáticas de 0 a 5 unidades de sangre, se interrumpe por completo la vascularización hepática y se extirpa el hígado nativo. Hacia el final de la fase anhepática se anastomosan los vasos; las venas hepáticas del donante suelen injertarse en la vena cava del receptor con una única anastomosis cava. Los receptores con una coagulopatía grave, caquexia y carencias nutricionales propenden al sangrado excesivo y a las complicaciones metabólicas.

Una vez retiradas las pinzas venosas, los enfermos afrontan el riesgo de fibrinólisis primaria o coagulopatía de consumo. La anastomosis arterial se suele efectuar tras el despinzamiento para acortar el período de isquemia caliente.

Evaluación psicosocial

El enfermo remitido para trasplante de hígado puede referir antecedentes de abuso de alcohol, medicamentos o sustancias. La evaluación psicosocial es importante porque ayuda a establecer el riesgo de recidiva después de la operación. Hoy, casi todos los centros de trasplante exigen un período mínimo documentado de

booksmedicos.org

abstinencia de 6 meses y la inscripción en programas de educación o rehabilitación. Los asistentes sociales y los psiquiatras pueden pedir al paciente que se someta a tratamiento de desintoxicación del alcohol o de las drogas, asesoramiento y a controles aleatorios de alcohol y drogas. Otros aspectos fundamentales de la evaluación psicosocial son: 1) evaluar cualquier enfermedad psiquiátrica de base (cap. 397), su gravedad y su tratamiento; 2) definir y establecer el apoyo social y psicológico del posible receptor, incluyendo a la familia, los amigos y otras personas cercanas, y 3) en caso de trasplante de hígado de un donante vivo, evaluar al posible donante vivo.

Asignación de prioridades: modelo para la hepatopatía terminal (MELD)

La priorización de los aspirantes estadounidenses al trasplante de hígado y la asignación de los hígados de donantes fallecidos se basa en el índice MELD (v. tabla 153-2), que varía desde 6 (pronóstico óptimo) hasta 40 (pronóstico desfavorable). La tasa de mortalidad a los 3 meses se eleva desde el 10% para un índice MELD de 20 hasta el 60% para un índice MELD de 35 y llega al 100% si el índice MELD excede de 40. La supervivencia del paciente no mejora con el trasplante de hígado de un donante fallecido si el índice MELD es inferior a 15. En consecuencia, habría que ampliar la oferta de hígados donados por personas fallecidas si ningún paciente local presenta un índice MELD de 15 o más y facilitar el trasplante de los enfermos de los ámbitos local o regional con un índice de 35 o más. Los pacientes con una insuficiencia hepática aguda o los trasplantados con fracaso del injerto por trombosis de la arteria hepática tienen un índice MELD de 40 y la categoría de máxima prioridad. Este sistema de asignación (e-tabla 154-1) ha mejorado las tasas de trasplante y no ha alterado la mortalidad en las listas de espera ni después del trasplante.

Entre los pacientes con cirrosis (cap. 153), la hiponatremia (cap. 116) se asocia a síndrome hepatorrenal, ascitis y muerte por hepatopatía. La hiponatremia es un indicador predictivo independiente de la mortalidad hasta una puntuación MELD de 30. Por eso, el índice MELD se ajusta hoy a la concentración sérica de sodio para asignar el hígado de los donantes fallecidos.

La excepción más habitual a la asignación del hígado según el sistema MELD es el hepatocarcinoma (cap. 196) con un diámetro tumoral superior a 2 cm. Otras excepciones son los pacientes con síndrome hepatorrenal (cap. 153), síndrome portopulmonar (cap. 153), colangiocarcinoma (cap. 155), fibrosis quística (caps. 89 y 146), polineuropatía amiloidea familiar (cap. 188) e hiperoxaluria primaria (cap. 205) (e-tabla 154-2).

INDICACIONES DEL TRASPLANTE ESPECÍFICAS POR ENFERMEDAD

Insuficiencia hepática aguda

La insuficiencia hepática aguda se define como una lesión hepática de menos de 26 semanas de duración, un índice normalizado internacional de 1,5 o más y un estado de conciencia alterado en ausencia de enfermedad hepática crónica, excepto si existe una enfermedad de Wilson (cap. 211), una hepatitis B adquirida de forma vertical o una hepatitis autoinmunitaria (cap. 149).[2] Las causas principales de insuficiencia hepática aguda en EE. UU. son la toxicidad por paracetamol (cap. 110), la toxicidad hepática inducida por otros medicamentos (cap. 150), la hepatitis viral (caps. 148 y 149), la hepatitis autoinmunitaria (cap. 149), la enfermedad de Wilson, la intoxicación por setas (caps. 110 y 150), la isquemia hepática aguda (cap. 143), el síndrome de Budd-Chiari, el hígado graso agudo del embarazo (asociado a veces con el síndrome HELLP: hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, recuento plaquetario bajo; caps. 160 y 239) y la infiltración maligna del hígado (cap. 196).

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con criterios de insuficiencia hepática aguda deben ser trasladados a una unidad de cuidados intensivos para incrementar la vigilancia; luego hay que contactar con un centro de trasplante hepático por si hubiera que llevar allí al paciente. Los tratamientos específicos comprenden la *N*-acetilcisteína para combatir la toxicidad hepática del paracetamol (caps. 110 y 150), la *N*-acetilcisteína más silibinina o penicilina G para tratar la intoxicación por setas (caps. 110 y 150), la *N*-acetilcisteína y la eliminación del medicamento nocivo si hay toxicidad inducida por medicamentos (cap. 150), los análogos de los nucleósidos/nucleótidos para tratar la hepatitis B (caps. 148 y 149), el aciclovir frente a la hepatitis por virus del herpes o de la varicela-zóster (caps. 374 y 375), la diálisis y la quelación del cobre en la enfermedad de Wilson (cap. 211), los corticoides para la hepatitis autoinmunitaria (cap. 149), la inducción del parto ante un hígado graso agudo del embarazo y el cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular para el síndrome de Budd-Chiari (cap. 143). Además, todas las causas de insuficiencia hepática aguda pueden determinar una serie de complicaciones generales.

Un aspecto clave del tratamiento general de los enfermos con insuficiencia hepática aguda es la vigilancia y tratamiento de la encefalopatía. La encefalopatía progresiva de la insuficiencia hepática aguda se asocia, de forma característica, a edema cerebral y elevación de la presión intracraneal (PIC). Esta elevación es rara entre pacientes con una encefalopatía de grado I (confusión leve) o II (estado agitado), pero se da del 25 al 35% de los casos con encefalopatía de grado III (estupor) y del 65 al 75% con un grado IV (coma, pero con respuesta al dolor profundo). La lesión cerebral irreversible es más probable si la PIC excede de 50 mmHg y la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos PIC) es inferior a 40 mmHg durante más de 2 h. El trasplante de hígado puede estar contraindicado en estas circunstancias.

Como el amoníaco puede contribuir a la patogenia del edema cerebral, se aconseja lactulosa (20 g entre cada 4 y 6 h), rifaximina (550 mg dos veces al día) o ambas, en particular para los grados más bajos de encefalopatía. Ante una encefalopatía de grado III/IV se requieren intubación, ventilación mecánica, elevación de la cabecera de la cama, sedación (p. ej., propofol en dosis inicial de 0,005 mg/kg/min i.v., con una dosis de mantenimiento de 0,005 a 0,05 mg/kg/min i.v., que se puede aumentar en incrementos de 0,005 mg/kg/min cada 5 min) y parálisis (cisatracurio, en dosis inicial de 0,1 a 0,2 mg/kg i.v., con una dosis de mantenimiento de 1 a 3 μg/kg/min i.v.). Las crisis convulsivas (cap. 403) se tratan con fenitoína (dosis inicial de 15 mg/kg i.v., con dosis de mantenimiento de 3 mg/kg cada 12 h i.v.), propofol (dosis de carga de 1 mg/kg i.v., de 3 a 7 mg/kg/h i.v. como mantenimiento), pentobarbital (dosis de carga de 13 mg/kg i.v., de 2 a 3 mg/kg/h i.v. como mantenimiento) o midazolam (dosis de carga de 0,2 mg/kg i.v., de 0,1 a 0,25 mg/kg/h i.v. como mantenimiento). Se puede administrar levetiracetam (500 [hasta 1.500] mg cada 12 h i.v.) si la función renal está preservada. Es aconsejable colocar un transductor intracraneal para monitorizar la PIC, pero está contraindicado si existe una coagulopatía de base grave. La PIC elevada precisa en ocasiones tratamiento con manitol (de 0,5 a 1 mg/kg entre cada 4 y 6 h i.v.), suero salino hipertónico (en bolos de 30 ml de suero salino al 23,4% o 2 ml/kg de suero salino al 7,5% entre cada 2 y 4 h), hiperventilación (hasta un pH de 7,45), pentobarbital (dosis descrita anteriormente) e hipotermia (de 32 a 34 °C). El objetivo de estas intervenciones es mantener la PIC por debajo de 20 mmHg. Los corticoides no mejoran el edema cerebral ni reducen la PIC en la insuficiencia hepática aguda,[3] y no se aconseja su uso.

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda corren más riesgo de padecer infecciones bacterianas y fúngicas. Las más habituales son la infección del acceso o el catéter vascular, la neumonía (cap. 97) y las infecciones urinarias (cap. 284). La ventilación mecánica prolongada, la diálisis, las técnicas invasivas y el uso de varios antibióticos aumentan el riesgo de una micosis (cap. 282). Se precisan cultivos seriados de sangre, orina y esputo y una radiografía de tórax periódica cada 2 días. En estos momentos no se aconseja profilaxis antibiótica ni tratamiento antifúngico.

Además de la elevación del índice normalizado internacional, muchos enfermos sufren trombocitopenia por una coagulopatía de consumo (cap. 175). Sin embargo, la transfusión profiláctica de factores de la coagulación o de plaquetas ha de restringirse para el control de la hemorragia o la preparación de técnicas cruentas.

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda presentan una resistencia vascular sistémica reducida y una presión arterial media baja. El descenso de la presión arterial media en estos casos puede mermar la presión de perfusión y el flujo sanguíneo cerebrales. El objetivo del tratamiento vasopresor es mantener una presión de perfusión cerebral entre 60 y 80 mmHg. El tratamiento de la hipotensión para mantener una presión arterial media superior a 75 mmHg puede incluir cristaloides que contengan dextrosa, albúmina, noradrenalina y vasopresina (cap. 106). Es crítica la vigilancia cuidadosa de la volemia y hay que evitar la sobrecarga de volumen que podría empeorar el edema cerebral.

La insuficiencia renal aguda (cap. 120) es frecuente en los casos de insuficiencia hepática aguda, sobre todo causados por el paracetamol, una intoxicación por setas o una enfermedad de Wilson. El tratamiento de sustitución renal se aplicará, cuando se precise, en forma de diálisis venovenosa continua (cap. 131). Hay que evitar la hemodiálisis intermitente debido a sus efectos hemodinámicos negativos.

La hipoglucemia es una complicación habitual de la insuficiencia hepática aguda que debe evitarse y combatirse mediante infusiones continuas de glucosa. A veces se precisan suplementos de fosfato, magnesio y potasio (cap. 117). La nutrición enteral (cap. 216) se iniciará pronto, y la nutrición parenteral (cap. 217) se emprenderá si está contraindicada la nutrición enteral.

Selección para el trasplante de hígado

Las variables clínicas asociadas a una probabilidad baja de recuperación espontánea son: encefalopatía grave, edad avanzada, ciertas causas (hepatitis B, hepatitis inducida por medicamentos, hepatitis no A/no B/no C esporádica, enfermedad de Wilson), ictericia de larga evolución, necrosis masiva en la biopsia hepática y disminución llamativa del volumen hepático en el estudio radiológico. La supervivencia sin trasplante de los pacientes con insuficiencia hepática aguda se aproxima al 50% en la intoxicación por paracetamol, hepatitis A, hígado de shock e hígado graso agudo del embarazo/HELLP, pero es inferior al 25% en todos los demás casos.[4] Las indicaciones para la inclusión en la lista de trasplante dependen de la gravedad de la enfermedad, pero varían según los países (tabla 154-3).[5]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 154-3 CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS AL TRASPLANTE DE HÍGADO POR INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

KING'S COLLEGE, LONDRES, REINO UNIDO
Intoxicación por paracetamol
Acidosis (pH < 7,3), o
INR > 6,5 más creatinina > 3,4 mg/dl
Otras causas de insuficiencia hepática aguda
INR > 6,5, o
Cualquiera de los tres siguientes:
Edad < 10 años o > 40 años
Hepatitis no A, no B o enfermedad inducida por medicamentos
Duración de la ictericia antes de la encefalopatía > 7 días
INR > 3,5
Bilirrubina > 17,5 mg/dl
HÔPITAL PAUL-BROUSSE, VILLEJUIF, FRANCIA
Para todas las causas de insuficiencia hepática aguda:
Encefalopatía hepática, y
Factor V < 20% del intervalo normal si el paciente es menor de 30 años, o
Factor V < 30% del intervalo normal si el paciente tiene 30 años o más

INR = índice normalizado internacional.

El trasplante por insuficiencia hepática aguda da cuenta de menos del 5% de todos los trasplantes. Cerca del 45% de los pacientes con insuficiencia hepática aguda se encuentran en lista de espera, el 10% fallece mientras aguarda el trasplante, un 5% mejora sin trasplante y el 30% acaba recibiendo un trasplante. Las tasas de supervivencia globales 1 y 5 años después del trasplante alcanzan el 79 y el 71%, respectivamente, pero se elevan más entre los pacientes con intoxicación aguda por paracetamol y disminuyen entre aquellos con encefalopatía grave antes del injerto. Se puede plantear el trasplante de hígado de donante vivo y el trasplante auxiliar, pero su uso suscita controversia.

Insuficiencia hepática crónica

La cirrosis (cap. 153) debida al virus de la hepatitis C (cap. 149) es la indicación más frecuente para el trasplante de hígado en EE. UU. La hepatitis C recidiva siempre en el aloinjerto de hígado de los receptores con viremia en el momento del trasplante y comporta una pérdida temprana de injerto y la muerte del enfermo. El tratamiento antes del trasplante (cap. 149) con un régimen pangenotípico, sin interferón, de sofosbuvir (400 mg al día) más ribavirina ajustada al peso (de 1 a 1,2 g/día) durante 48 semanas elimina el ARN detectable del virus de la hepatitis C de casi todos los pacientes en 4 semanas, y los enfermos con un ARN indetectable del virus C durante 30 días o más antes del trasplante presentan tan solo un riesgo del 4% de presentar viremia después del trasplante.[6] Si se aplica un régimen similar durante 24 semanas después del trasplante, el 70% de los receptores infectados por el genotipo I del virus C de la hepatitis obtienen una respuesta virológica sostenida.[7] La combinación de ledipasvir, sofosbuvir y ribavirina induce tasas de respuesta virológica sostenida del 90% en los pacientes con cirrosis descompensada y de los receptores de trasplante con hepatitis C recidivante y fibrosis o cirrosis avanzada.

La cirrosis alcohólica (cap. 152) es una indicación importante pero controvertida para el trasplante de hígado porque muchos pacientes que se abstienen completamente del alcohol pueden recuperarse hasta el punto de que dejan de necesitar el trasplante.[8] A los aspirantes al trasplante se les exige, de ordinario, una rehabilitación de 6 meses como mínimo y la documentación de la abstinencia del alcohol mediante análisis de orina o de sangre. Los factores de riesgo para el incumplimiento y la vuelta al consumo de alcohol son el abuso de varias sustancias, el apoyo social escaso, el desempleo y los trastornos psiquiátricos. Sin embargo, los pacientes correctamente seleccionados y cumplidores alcanzan resultados excelentes después del trasplante, pese a que entre el 8 y el 33% vuelvan a beber algo. Las tasas de supervivencia 1, 3 y 5 años después del trasplante oscilan entre el 81 y el 92%, el 78 y el 86% y el 73 y el 86%, respectivamente.

El trasplante por hepatitis alcohólica genera aún más controversia. En un estudio no aleatorizado de siete unidades de trasplante de hígado francesas se indicaba que, si se selecciona cuidadosamente a los pacientes con hepatitis alcohólica grave, el trasplante puede ofrecer beneficios sustanciales: supervivencia del 77% a los 2 años frente al 23% sin el trasplante.[9] Se desconoce si esta experiencia podrá reproducirse en otros centros o países y, en este momento, la mayoría de los centros estadounidenses consideran la hepatitis alcohólica una contraindicación relativa para el trasplante de hígado.

Los enfermos con hepatocarcinoma (cap. 196) son candidatos al trasplante de hígado, salvo que presenten tumores voluminosos, tumores multicéntricos, invasión macrovascular o propagación extrahepática. De acuerdo con los criterios de Milán, se recomienda el trasplante para un hepatocarcinoma solitario con un diámetro menor de 5 cm o para una cifra de hasta 3 hepatocarcinomas si ninguna lesión alcanza un diámetro superior a 3 cm. La supervivencia de los pacientes que satisfacen estos criterios de Milán después del trasplante se parece a la de aquellos que reciben el injerto por otras indicaciones. Según los criterios de la Universidad de California, San Francisco (UCSF), se aconseja el trasplante ante un tumor solitario de menos de 6,5 cm de diámetro o ante una cifra de hasta cinco tumores con un diámetro acumulativo total inferior a 8,5 cm. La quimioembolización transarterial y otros tratamientos locorregionales que «rebajan» el estadio de los criterios de la UCSF hasta los de Milán proporcionan un resultado del trasplante similar al de los pacientes que cumplen los criterios de Milán desde el principio.

La rara variante fibrolaminar del hepatocarcinoma solo da cuenta del 0,85% de todos estos tumores. Si se compara con los casos de hepatocarcinoma típico, la edad de los enfermos con carcinoma fibrolaminar es menor (edad media de 39 frente a 65 años), el sexo es más veces femenino (52 frente a 26%) y se aprecia una predilección por la raza blanca (85 frente a 57%). El carcinoma fibrolaminar se caracteriza por bandas anchas de fibrosis, por no guardar ninguna relación con la cirrosis, por un crecimiento lento y por una resección más sencilla. Las tasas de recidivas del carcinoma fibrolaminar después del trasplante se parecen a las del hepatocarcinoma habitual, pero los enfermos con carcinoma fibrolaminar tienen una supervivencia mayor a los 5 años.

El colangiocarcinoma (cap. 196), en ausencia de enfermedad hepática o biliar, suele afectar a pacientes mayores con enfermedades asociadas importantes y no constituye una indicación para el trasplante de hígado. Sin embargo, el colangiocarcinoma de pacientes más jóvenes con una enfermedad biliar de base, por ejemplo colangitis esclerosante primaria (cap. 155), se puede considerar una indicación del trasplante si no se aprecia invasión vascular, linfática ni neural durante la estadificación. La supervivencia a los 2 y 5 años del trasplante de los enfermos con colangiocarcinoma limitado a la región perihiliar del hígado y tratado mediante quimiorradioterapia adyuvante es del 78 y del 65%, respectivamente.[10] Los factores asociados a la recidiva temprana y a una menor supervivencia son un diámetro tumoral superior a 3 cm, la práctica de una biopsia transperitoneal percutánea del tumor, la presencia de metástasis en el momento de la cirugía y los antecedentes de una neoplasia maligna previa.

Neoplasias malignas primarias raras del hígado

Menos del 10% de los casos de tumor que se tratan mediante trasplante corresponden a otras neoplasias malignas primarias del hígado –hemangioendoteliomas epitelioides, hemangiosarcomas y hepatoblastomas–. El hemangioendotelioma epitelioide suele considerarse un tumor de curso lento y la supervivencia notificada después del trasplante es favorable. En cambio, el hemangiosarcoma recidiva siempre, de modo que está contraindicado el trasplante.

El trasplante de hígado debería limitarse, en el caso de los enfermos con metástasis hepáticas por tumores endocrinos primarios, como un tumor carcinoide (cap. 232), un gastrinoma, un insulinoma, un glucagonoma o un VIPoma (caps. 195 y 230), a las metástasis confinadas al hígado que no respondan a la quimioterapia, el tratamiento ablativo local, la resección quirúrgica o la hormonoterapia.[11] La norma es la recidiva tumoral, incluso si se selecciona cuidadosamente al paciente; la supervivencia a los 5 años del trasplante es del 52%, pero la supervivencia sin enfermedad a los 5 años solo llega al 30%.

La introducción de regímenes antivirales eficaces[A1] ha permitido que los resultados del trasplante para los enfermos con hepatitis B (cap. 149) sean los mejores de todas las indicaciones:[12] supervivencia del 87% a los 3 años. En EE. UU., los receptores potenciales reciben tratamiento antes del trasplante con tenofovir o entecavir en monoterapia, que se continúa de manera indefinida después del trasplante.

El hígado graso no alcohólico (cap. 152) se ha convertido en una indicación cada vez más común para el trasplante de hígado.[13] La supervivencia al cabo de 1, 3 y 5 años se parece a la de otros receptores, porque el mayor riesgo de muerte de origen cardiovascular después del trasplante se compensa por la probabilidad más baja de fracaso del injerto.

La supervivencia media de los pacientes con cirrosis biliar primaria (cap. 153) y una bilirrubina sérica superior a 10 mg/dl es de tan solo 1,4 años. En cambio, la supervivencia actuarial de estos mismos pacientes con el trasplante de hígado alcanza el 83, 78 y 67%, 1, 5 y 10 años después del injerto, respectivamente.[14] Es cierto que la cirrosis biliar primaria puede recidivar en el aloinjerto, pero rara vez determina un fracaso del injerto, un nuevo trasplante o la muerte.

Las tasas actuariales de supervivencia al cabo de 1, 2, 5 y 10 años del trasplante de hígado entre los enfermos con colangitis esclerosante primaria (cap. 155) son del 94, 92, 86 y 70%, respectivamente. La colangitis esclerosante primaria recidiva a un ritmo aproximado del 4% al año después del trasplante, y la colangitis esclerosante primaria recidivante progresa en ocasiones y exige un nuevo trasplante.

Hasta un 30% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria acaban con un colangiocarcinoma que infiltra de modo difuso los conductos biliares, el parénquima

booksmedicos.org

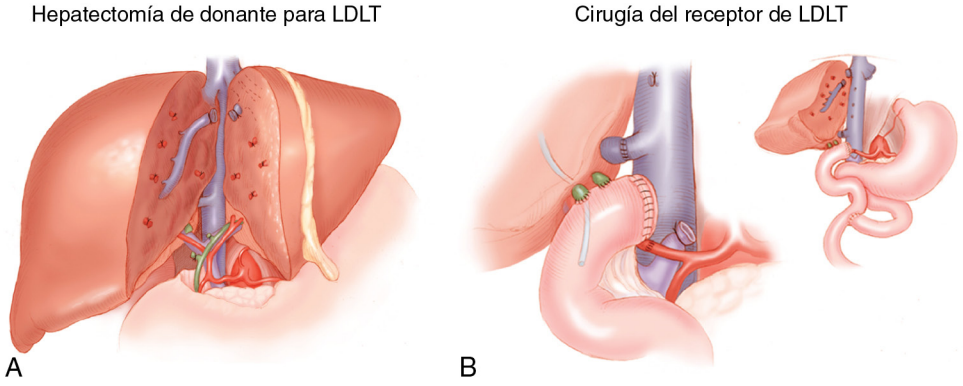

FIGURA 154-2. Hepatectomía de donante vivo emparentado (A) e implantación ortotópica del injerto del lóbulo derecho (B). LDLT = trasplante de hígado de donante vivo.

hepático, los elementos neurales, los vasos linfáticos y los tejidos circundantes. El colangiocarcinoma que complica la colangitis esclerosante primaria, tanto antes como después del trasplante, disminuye la supervivencia,[15] pero el pronóstico resulta excelente si el tumor se detecta durante el estudio de vigilancia por imagen, se trata mediante quimiorradioterapia adyuvante y luego se extirpa junto con el hígado explantado durante el trasplante.

La supervivencia 1 año después del trasplante de los pacientes con hepatitis autoinmunitaria (cap. 149) oscila entre el 83 y el 92%, y la supervivencia a los 10 años es del 75%. El 17% de los pacientes recidivan al cabo de 4,6 ± 1 años y algunos casos con hepatitis autoinmunitaria recidivante requerirán un nuevo trasplante.

El trasplante de hígado en la hemocromatosis (cap. 212) proporciona tasas de supervivencia al cabo de 1, 3 y 5 años parecidas a las de todas las demás indicaciones. Todo enfermo de hemocromatosis que aspire al trasplante de hígado requiere cribado de hepatocarcinoma y también una evaluación cardiológica completa. Se desconoce si la flebotomía previa al trasplante mejora la supervivencia.

Los pacientes con deficiencia de α_1-antitripsina (cap. 146) ZZ (n = 50) o SZ (n = 23) muestran resultados excelentes con el trasplante.[16] La evaluación pulmonar es imprescindible, ya que un tercio de los adultos con deficiencia de α_1-antitripsina sometidos a trasplante acaban sufriendo una enfermedad respiratoria obstructiva importante que suele estabilizarse o mejorar después del trasplante, pero que, en ocasiones, progresa a pesar de este.

El trasplante de hígado rara vez está indicado en la poliquistosis hepática, si bien alivia notablemente los síntomas de distensión abdominal, saciedad precoz y molestias afines. El resultado del trasplante es mejor entre aquellos con poliquistosis hepática aislada que con una poliquistosis hepática en el seno de una poliquistosis renal (cap. 127),[17] lo que subraya la morbimortalidad mayor que comporta la enfermedad quística de los riñones.

La hiperoxaluria primaria[18] se hereda de manera autosómica dominante y el trasplante se precisa para eliminar la fuente de hiperproducción de oxalato y detener la progresión de la enfermedad renal. En caso de polineuropatía amiloidea familiar, una amiloidosis sistémica hereditaria y mortal causada por una mutación localizada del gen de la transtiretina, el trasplante de hígado detiene la producción de la variante amiloidógena de la transtiretina, frena la progresión de la enfermedad y mejora significativamente la supervivencia.[19]

El trasplante de hígado se plantea para un número cada vez mayor de enfermos infectados por el VIH, debido a la coinfección con el virus de la hepatitis C.[20] Los criterios de selección comprenden la ausencia de sida o enfermedad definitoria de sida, un recuento CD4 adecuado, cifras bajas de VIH y ausencia de resistencia a la terapia antirretroviral de gran actividad. La supervivencia global de los pacientes con coinfección por VIH/virus de la hepatitis C a los 3 años del trasplante es del 60%, en comparación con el 79% de los monoinfectados por el virus C.

FACTORES DE RIESGO PARA UNA EVOLUCIÓN DESFAVORABLE DEL TRASPLANTE DE HÍGADO

La supervivencia tras el trasplante de los enfermos mayores de 60 años se reduce en un 10% por infecciones, complicaciones cardíacas, enfermedades neurológicas y enfermedades malignas. La supervivencia también es menor entre aquellos con cardiopatía isquémica, diabetes, tabaquismo persistente o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por más que los enfermos con carencia de α_1-antitripsina sometidos a trasplante de hígado mejoren de la función respiratoria.

TRASPLANTE DE HÍGADO DE DONANTE VIVO EN ADULTOS

El trasplante de hígado de un donante vivo constituye una opción de actuación inmediata ante un paciente adulto con hepatopatía terminal (vídeo 154-1). En Asia, el trasplante de hígado de donante vivo constituye ya la forma más habitual; allí, las barreras culturales han limitado la donación de hígados de cadáver; sin embargo, en EE. UU., este tipo de trasplantes solo representa el 5% de la totalidad de injertos de hígado para adultos. Se puede utilizar el lóbulo izquierdo o el lóbulo derecho para los adultos, aunque la mayoría de los expertos estadounidenses prefieren el derecho. Con esta técnica se extrae el hígado nativo entero del receptor y se reemplaza por el lóbulo derecho del hígado del donante vivo (fig. 154-2).

La mayor ventaja clínica del trasplante de hígado de un donante vivo es el descenso en la mortalidad del receptor, sobre todo porque se reduce la mortalidad previa al trasplante de pacientes que, de otra manera, languidecerían en la lista de espera. En cambio, la supervivencia a corto y largo plazo después del trasplante es prácticamente la misma cuando el donante es una persona viva que cuando se obtiene el hígado de una persona fallecida.[21]

El mayor inconveniente del trasplante de hígado de un donante vivo es la seguridad del donante. Casi todos los donantes toleran sin problemas la hepatectomía derecha, pero de un 10 a un 20% experimenta complicaciones importantes, como fuga biliar e infección, y la tasa de mortalidad entre los donantes vivos es del 0,2%.[22] La calidad de vida de la mayoría de los donantes retorna al valor basal antes de 6 meses, pero son frecuentes ciertas molestias y dolores abdominales leves. Más del 90% de los miembros de los pares donante-receptor señalan que han retomado sus actividades previas a la donación al cabo de 1 año.

EVOLUCIÓN DEL RECEPTOR DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE HÍGADO

Los receptores de un trasplante de hígado de un donante fallecido o vivo afrontan una serie de complicaciones en distintos momentos después del trasplante (fig. 154-3).[23] La lesión del injerto en los 3 primeros días suele obedecer al fracaso primario de funcionamiento o a una trombosis de la arteria hepática. Son causas menos corrientes de disfunción del injerto en este período el rechazo hiperagudo, la trombosis de la vena porta y la obstrucción de la vena cava inferior. La disfunción del injerto entre los 3 y los 14 días obedece casi siempre a un rechazo celular agudo, hepatitis C recidivante, trombosis de la arteria hepática, fuga biliar o colangitis. En esta fase, la trombosis de la vena porta, la hepatotoxicidad medicamentosa y la colestasis funcional constituyen causas poco habituales. Entre los 14 días y los 3 meses, la disfunción del injerto está provocada, de ordinario, por el rechazo del aloinjerto, una hepatitis C recidivante, complicaciones biliares, hepatitis por citomegalovirus y hepatotoxicidad medicamentosa. Las trombosis vasculares rara vez se manifiestan a partir de los 3 primeros meses y la recidiva de la hepatitis B (entre los pacientes no tratados) suele demorarse más allá del primer mes.

La forma más grave de disfunción temprana del injerto es el fallo primario de funcionamiento, que se caracteriza por una insuficiencia hepática aguda (encefalopatía, ascitis, coagulopatía, inestabilidad hemodinámica), elevación de las enzimas hepáticas y aparición de fallo multiorgánico (fracaso renal y complicaciones pulmonares). El fallo funcional primario se da solo en el 1% de los receptores de un hígado de donante vivo porque el injerto se implanta rápidamente después de su extracción del donante; la cifra en los receptores de un hígado de un donante fallecido representa el 7-8,5%. Del 20 al 45% de los receptores experimentan una hemorragia postoperatoria, incluidos el 5-15% que requieren una reintervención por hemorragia. La hemorragia ocupa el segundo lugar como causa de muerte, después de las infecciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

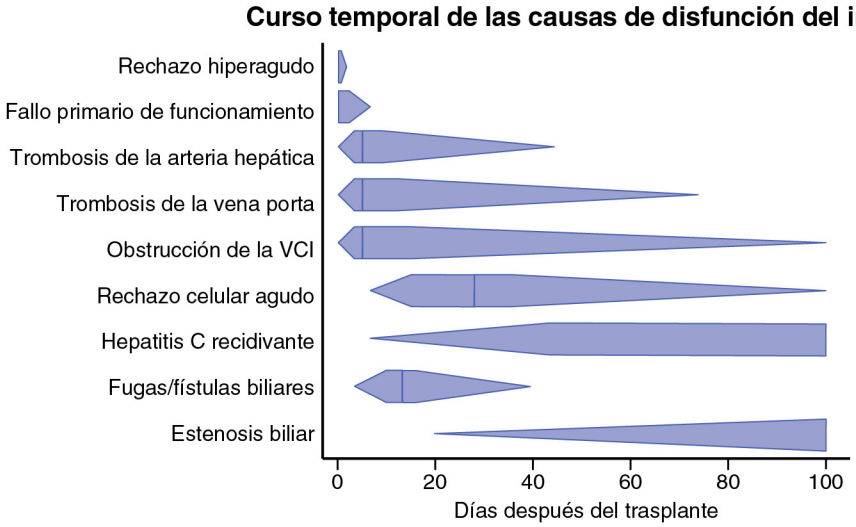

FIGURA 154-3. El curso temporal de la disfunción del injerto varía según la causa. El rechazo hiperagudo se produce pocas veces (incompatibilidad ABO), pero se da en las primeras horas o días. El fallo primario de funcionamiento, la trombosis vascular y las fugas biliares constituyen acontecimientos tempranos, y los episodios de rechazo agudo comienzan a partir de los 7 primeros días. La hepatitis C recidivante puede empezar pronto, pero, en general, se manifiesta después de las 2 o 3 primeras semanas. Las estenosis biliares evolucionan más despacio y suelen ocurrir tardíamente. VCI = vena cava inferior.

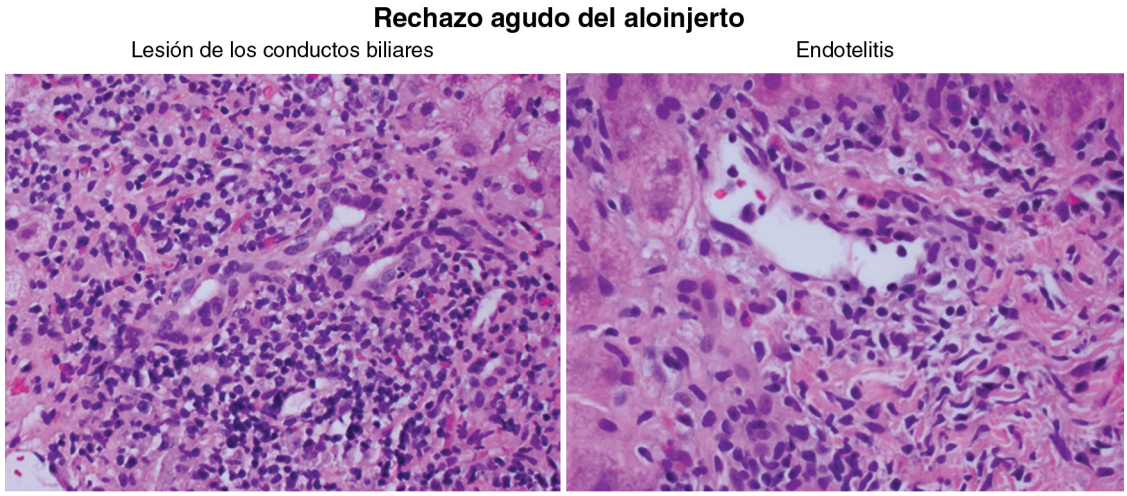

FIGURA 154-4. Aspecto histológico del rechazo agudo del aloinjerto hepático (tinción con hematoxilina-eosina). La respuesta inflamatoria inmunitaria se centra alrededor de la tríada portal y los rasgos característicos son un infiltrado celular mixto (eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas, linfocitos), la colangitis linfocítica y la endotelitis.

La trombosis de la arteria hepática, que complica del 3 al 10% de los trasplantes de hígado de los adultos, es una de las primeras causas de insuficiencia del injerto en el período postoperatorio inmediato y se manifiesta por fiebre, bacteriemia de origen biliar y elevación súbita de las enzimas hepáticas. El estudio inicial idóneo de la arteria hepática se realiza con una ecografía Doppler seguida de angiografía si el resultado es positivo. En general, se precisa una revascularización urgente para que sobreviva el injerto.

Trombosis de la vena porta

La trombosis de la vena porta, menos habitual que la de la arteria hepática, se manifiesta por insuficiencia hepática e hipertensión portal. La hipertensión portal se puede tratar mediante trombectomía radiológica, trombólisis, colocación de endoprótesis en caso de estenosis subyacente de la vena porta o cirugía descompresiva con derivación; no obstante, hay que plantear la revascularización o un nuevo trasplante si hay una disfunción hepática importante.

La obstrucción del flujo de salida por las venas hepáticas se manifiesta en clínica por disfunción hepática, coagulopatía e ictericia o incluso por hepatomegalia y ascitis. La obstrucción crónica con preservación de la función de un injerto se trata, a veces, de manera conservadora con diuréticos, estudio radiológico de las anastomosis venosas y angioplastia o colocación de endoprótesis en las estenosis, pero la obstrucción aguda del flujo de salida constituye un trastorno que pone en peligro el injerto y la vida y precisa una revisión urgente de las anastomosis.

Las complicaciones, fugas y estenosis de la vía biliar ocurren en el 5-30% de todos los trasplantes de hígado, casi siempre en el primer trimestre. La gammagrafía biliar diagnostica las grandes fugas biliares, pero si la fuga es pequeña y contenida se precisa una colangiografía. Las estenosis biliares anastomóticas están localizadas en la coledocostomía o coledocoenterostomía, mientras que las estenosis isquémicas son múltiples y difusas. El paciente puede presentar ictericia, colangitis o elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas. La coledocolitiasis complica a veces las estenosis. La prueba de referencia para diagnosticar las estenosis biliares, así como para el tratamiento mediante dilatación y colocación de endoprótesis, es la colangiografía. La revisión quirúrgica se reserva para los enfermos en quienes estas intervenciones fracasan; no obstante, las estenosis por isquemia difusa pueden exigir un nuevo trasplante.

El rechazo, que tiene lugar en el 15-30% de los trasplantes de hígado, suele manifestarse al principio de manera aguda en los 30 primeros días. Todo rechazo agudo que se produzca a partir de ese momento obliga a sospechar niveles subterapéuticos de la medicación inmunodepresora, interacciones medicamentosas que afectan a la inmunodepresión o incumplimiento del régimen terapéutico por el enfermo. Casi todos los enfermos se encuentran asintomáticos, aunque algunos experimentan fiebre, malestar general, dolor abdominal y empeoramiento de la hipertensión portal, con las manifestaciones clínicas correspondientes. Para el diagnóstico es imprescindible una biopsia hepática. Los signos clásicos corresponden a una infiltración inflamatoria mixta por linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos, así como una colangitis destructiva no supurativa y endotelialitis (fig. 154-4). El tratamiento se basa en dosis pulsátiles de metilprednisolona (1 g i.v. al día durante entre 1 y 3 días) seguidas de un ciclo oral de prednisolona con reducción gradual. Si el enfermo no responde a los corticoides, se puede utilizar rescate con preparados antilinfocitos T como la timoglobulina. En ciertas ocasiones, si el rechazo agudo está mediado por los linfocitos B, se necesitan una plasmaféresis y preparados antilinfocitos B (p. ej., rituximab, de 100 a 375 mg/m^2 por semana hasta completar dos o tres dosis). Es rara la pérdida del injerto por un rechazo agudo.

booksmedicos.org

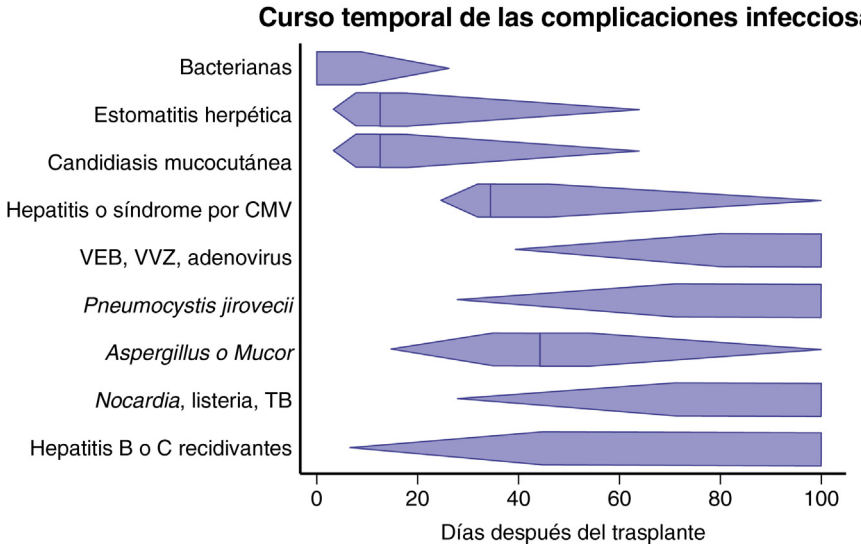

FIGURA 154-5. El curso temporal de las complicaciones infecciosas varía según el tipo de infección. Las infecciones bacterianas y virales o candidiásicas mucocutáneas se producen pronto y la mayoría de las demás aparecen después de las 2 o 3 primeras semanas. CMV = citomegalovirus; TB = tuberculosis; VEB = virus de Epstein-Barr; VVZ = virus de la varicela-zóster.

El rechazo crónico del aloinjerto ocurre en el 2-3% de los trasplantes de hígado. El paciente puede encontrarse asintomático en las primeras etapas o presentar ictericia o prurito más tarde. Las pruebas de laboratorio revelan elevación colestásica de las enzimas hepáticas, por ejemplo de la fosfatasa alcalina o de la γ-glutamiltransferasa, y de la bilirrubina. La biopsia hepática revela escasa inflamación, fibrosis portal y destrucción de los conductos biliares intralobulillares e interlobulillares. El rechazo crónico responde mal al tratamiento inmunodepresor y suele progresar hacia la pérdida del injerto, con necesidad de un nuevo trasplante, y, en última instancia, hacia la muerte.

Infecciones

La mayoría de las complicaciones infecciosas del trasplante de hígado se producen en los 3 primeros meses del trasplante (fig. 154-5).[24] Las infecciones bacterianas y mucocutáneas herpéticas (cap. 374) o candidiásicas (cap. 338) dominan el período inmediato después del trasplante. Otras infecciones virales (como las causadas por citomegalovirus [cap. 376], virus de Epstein-Barr [cap. 377], virus de la varicela-zóster [cap. 375] y adenovirus [cap. 365]), la infección por *Pneumocystis jirovecii* (cap. 341) o las infecciones por hongos tienden a producirse o activarse tras los primeros 30 días. El virus C de la hepatitis comienza a replicarse inmediatamente después del trasplante si el paciente muestra viremia en ese momento y la hepatitis recidivante puede aparecer ya a los 7 días, aunque suele hacerlo pasados 30. Las estrategias actuales con los análogos de los nucleósidos/nucleótidos y la inmunoglobulina de la hepatitis B (caps. 148 y 149) han erradicado prácticamente la hepatitis B recidivante.

Del 80 al 90% de los adultos que reciben un trasplante de hígado muestran pruebas serológicas de exposición previa al citomegalovirus. Los receptores con una serología positiva para el citomegalovirus o que reciben hígado de un donante con positividad para el citomegalovirus corren riesgo de presentar un síndrome por citomegalovirus (enfermedad seudogripal) o una hepatitis por citomegalovirus. Esta última requiere una biopsia de hígado para su diagnóstico (e-fig. 154-1). El riesgo mayor se da entre receptores sin citomegalovirus que reciben el hígado de un donante con citomegalovirus (riesgo de enfermedad por citomegalovirus del 60% aproximadamente). La profilaxis con valganciclovir (900 mg por vía oral al día) durante los primeros 90 días del trasplante reduce eficazmente el riesgo de esta enfermedad.

Medicación inmunodepresora

La medicación inmunodepresora es regulada por los expertos del centro de trasplante de hígado del paciente. Sin embargo, el médico de atención primaria debe conocer la medicación inmunodepresora de mantenimiento habitual, su vigilancia y algunos de los efectos tóxicos más frecuentes (tabla 154-4). El eje de la mayoría de los regímenes inmunodepresores de mantenimiento es un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimús) o mTOR (sirolimús y everolimús). Estos inmunodepresores se metabolizan por la enzima hepática CYP3A4, vía para la metabolización de casi el 60% de la medicación de prescripción habitual. La coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, eritromicina, telaprevir y boceprevir) con ciclosporina, tacrolimús, sirolimús o everolimús aumenta la concentración plasmática de estos últimos y el riesgo de toxicidad. Los inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan [hipérico] y ketoconazol) reducen las concentraciones plasmáticas y aumentan el riesgo de rechazo.

TABLA 154-4 MEDICACIÓN INMUNODEPRESORA: VIGILANCIA Y EFECTOS SECUNDARIOS ADVERSOS

TIPO	DOSIS	VIGILANCIA	EFECTOS ADVERSOS
Ciclosporina[a]	100-200 mg dos veces al día	Niveles sanguíneos[b]	Nefrotoxicidad[c] Neurotoxicidad[d] Hipertensión
Tacrolimús[e]	1-2 mg dos veces al día	Niveles sanguíneos[b]	Nefrotoxicidad Neurotoxicidad Diabetes mellitus[f]
Prednisona	5-20 mg cada día	Clínica	Hipertensión Diabetes mellitus[f] Neurotoxicidad Retención hídrica
Azatioprina	50-200 mg cada día	Hemograma completo	Neutropenia Trombocitopenia Anemia
Micofenolato[g]	500-1.500 mg dos veces al día	Hemograma completo	Neutropenia Aumento del riesgo de VHS, CMV en relación con la dosis[h] Síntomas gastrointestinales
Sirolimús[i]	1-3 mg cada día	Niveles sanguíneos	Neutropenia Trombocitopenia Hiperlipidemia Trombosis vascular
Everolimús[i]	1-2 mg dos veces al día	Niveles sanguíneos	Neutropenia Trombocitopenia Hiperlipidemia

[a]Existen distintas formas de ciclosporina. Los efectos adversos adicionales del uso prolongado de la ciclosporina comprenden hirsutismo, hiperplasia gingival y dislipidemia.
[b]Las dosis de ciclosporina y tacrolimús se ajustan sobre todo según la concentración plasmática mínima (valle). Existen diferentes métodos para medir los niveles de ciclosporina y tacrolimús. El intervalo terapéutico difiere según el método empleado y el análisis de sangre total o plasma.
[c]La nefrotoxicidad depende de la dosis y de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina o tacrolimús.
[d]La neurotoxicidad incluye parestesias, neuropatía y crisis convulsivas. La neurotoxicidad parece más común con el tacrolimús que con la ciclosporina.
[e]Existen diversas formas de tacrolimús. Otros efectos adversos del uso prolongado de tacrolimús son hirsutismo, hiperplasia conjuntival y dislipidemia.
[f]La incidencia de diabetes mellitus disminuye con la retirada de esteroides. La monoterapia con tacrolimús se acompaña más veces de diabetes que la monoterapia con ciclosporina.
[g]El micofenolato de mofetilo y el ácido micofenólico son inhibidores de la inosina 5′-monofosfato deshidrogenasa y se utilizan como ahorradores de esteroides o ahorradores de inhibidores de la calcineurina.
[h]El riesgo de infección por CMV bajo la inmunodepresión con micofenolato depende de la dosis y alcanza el máximo con dosis de 3 g/día o más.
[i]El sirolimús y el everolimús son inhibidores de mTOR, la diana de rapamicina de los mamíferos.
CMV = citomegalovirus; VHS = virus del herpes simple.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Aspectos generales del tratamiento

El receptor de un injerto de hígado precisa vigilancia y tratamiento continuados para mantener su salud y bienestar generales. Hay que prestar especial atención a los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, obesidad, dislipidemia, consumo de cigarrillos), vigilar la función renal, ajustar la medicación inmunodepresora, supervisar las interacciones entre medicamentos, vigilar la salud ósea mediante densitometrías cada 2 años y cribar o vigilar el cáncer. Los enfermos que reciben medicación inmunodepresora corren un riesgo tardío de infección y, si hay fiebre, hay que evaluar siempre cualquier infección viral, bacteriana, bacteriana atípica (p. ej., tuberculosis) y micótica.

La enfermedad linfoproliferativa asociada al virus de Epstein-Barr después del trasplante es una complicación poco habitual pero grave, con una incidencia del 0,9 al 2,9% (caps. 185 y 377). Las manifestaciones habituales de presentación comprenden fiebre y adenopatías. El tratamiento inicial consiste en reducir el régimen inmunodepresor, pero a veces se precisan otros tratamientos, como rituximab o quimioterapia (cap. 185).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, et al. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:594-601.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

155

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA Y LOS CONDUCTOS BILIARES

EVAN L. FOGEL Y STUART SHERMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

VESÍCULA BILIAR

Cálculos biliares

EPIDEMIOLOGÍA

La colelitiasis es una de las enfermedades más frecuentes del aparato digestivo y una de las más costosas para el sistema sanitario estadounidense, donde el costo directo anual se estima en 15.000 millones de dólares. Cada año, en EE. UU., se diagnostica colelitiasis a más de 1 millón de personas y actualmente se realizan más de 750.000 colecistectomías al año. La prevalencia entre los adultos norteamericanos y europeos representa del 10 al 15% y las mujeres se afectan dos veces más. Los cálculos de colesterol se producen pocas veces entre personas menores de 20 años, pero se observa un incremento brusco, con cada decenio, hasta los 70 años, sobre todo entre las mujeres. Aproximadamente el 20% de las mujeres y el 10% de los hombres presentan cálculos biliares antes de los 60 años. En conjunto, alrededor del 12% de los norteamericanos, es decir, 36 millones de hombres y mujeres, tienen cálculos biliares.

La prevalencia máxima de los cálculos en EE. UU. se da entre las mujeres de origen mexicano (26%), seguidas de las mujeres blancas (17%) y afroamericanas (14%). La prevalencia es extraordinariamente alta entre los norteamericanos nativos, sobre todo entre las mujeres. También las personas chilenas y bolivianas de ascendencia india sufren muchos cálculos biliares, y el cáncer asociado a la colelitiasis es el cáncer gastrointestinal más frecuente en estos países.

Es probable que los factores ambientales y la predisposición genética interactúen favoreciendo la formación de cálculos biliares. El embarazo podría contribuir al predominio de los cálculos de colesterol de las mujeres más jóvenes, ya que se asocia a un vaciamiento anómalo de la vesícula, inducido por la progesterona, y a un aumento de la saturación biliar de colesterol mediado por los estrógenos. La prevalencia de los cálculos biliares de las mujeres nulíparas es aproximadamente una décima parte de las multíparas (1,3 frente a 13%). La administración exógena de estrógenos en forma del tratamiento de sustitución hormonal y los anticonceptivos orales también fomentan los cálculos. Otros fármacos, como los análogos de la somatostatina, la ceftriaxona y el clofibrato, se han asociado igualmente a una mayor incidencia de colelitiasis.

El principal factor de riesgo para los cálculos de colesterol es la obesidad. Las personas obesas presentan una secreción elevada de colesterol biliar, en relación con la secreción de ácidos biliares y lecitina, lo que explica la sobresaturación biliar. Sin embargo, el adelgazamiento rápido comporta, asimismo, un mayor riesgo de colelitiasis. Por su parte, la menor absorción ileal de ácidos biliares secundaria a la resección quirúrgica o a la derivación o a una inflamación activa (p. ej., enfermedad de Crohn) incrementa la probabilidad de colelitiasis.

BIOPATOLOGÍA

Formación de cálculos biliares

Los cálculos biliares representan la incapacidad para mantener ciertos solutos biliares, en particular el colesterol y las sales de calcio, en un estado solubilizado. Los cálculos se clasifican según su contenido de colesterol como cálculos de colesterol o de pigmento. Los cálculos de pigmento se subclasifican como negros o pardos. Casi todos los cálculos de colesterol contienen sales de calcio en el centro, y los cálculos puros de colesterol son raros (10%). Del 70 al 80% de los cálculos biliares de casi todas las poblaciones norteamericanas contienen colesterol, y los cálculos de pigmento negro dan cuenta prácticamente del 20-30% restante.

El colesterol de la bilis normal es soluble y forma micelas mixtas con una concentración óptima de sales biliares y fosfolípidos. Si la concentración es desproporcionada, se sobresatura la bilis y el exceso de colesterol se precipita en forma de cristales monohidratados que, junto con el bilirrubinato, se introducen en un gel mucinoso de la vesícula para crear una arenilla o barro biliares que se agrega y forma el cálculo.

Los cálculos pigmentarios negros representan un porcentaje menor, se componen de bilirrubinato cálcico polimerizado que se precipita porque excede la solubilidad del calcio y de la bilirrubina no conjugada. Aparte del envejecimiento, los cálculos de pigmento negro se dan más entre personas con trastornos generadores de un exceso de bilirrubina no conjugada (p. ej., hemólisis crónica de las hemoglobinopatías, cirrosis, eritropoyesis ineficaz), sometidas a nutrición parenteral total (cap. 217) o con una enfermedad ileal. Los cálculos de pigmento negro se parecen al alquitrán, no se acompañan, de ordinario, de una bilis infectada y se localizan casi exclusivamente en la vesícula biliar.

En cambio, los cálculos pigmentarios pardos tienen una textura tosca y se forman fundamentalmente en los conductos biliares como consecuencia de una infección por bacterias que liberan β-glucuronidasa, hidrolizando el ácido glucurónico de la bilirrubina. La hidrólisis de los fosfolípidos también aumenta, precipitándose así el calcio, la bilirrubina y los ácidos grasos libres y dando lugar, además, a la formación de cálculos de pigmento pardo. Los cálculos pigmentarios pardos representan del 30 al 90% de los cálculos biliares de las poblaciones asiáticas, pueden producirse en todo el árbol biliar y se acompañan, a menudo, de colangiohepatitis piógena.

Ciertos enfermos con colelitiasis experimentan alteraciones de la contractilidad vesicular. La disfunción de la vesícula puede obedecer a la propia colelitiasis o a una infiltración excesiva de colesterol en el músculo liso de la vesícula, pero la evidencia revela que la propia estasis de la vesícula fomenta igualmente la aparición de cálculos. En respuesta a la estimulación nerviosa entérica, la vesícula normal expulsa del 10 al 20% de su contenido al duodeno. La presencia posprandial de grasa en el intestino estimula aún más la contractilidad de la vesícula, que está mediada por el sistema nervioso entérico y la colecistocinina. La estasis vesicular suele evidenciarse entre los enfermos con factores de riesgo para la colelitiasis, como obesidad, embarazo, adelgazamiento rápido y ayuno prolongado (tabla 155-1). Más aún, la dismotilidad de la vesícula constituye un factor independiente de riesgo para la recidiva de la colelitiasis entre los pacientes que han recibido tratamiento mediante litotricia con ondas de choque extracorpóreas.

Colecistitis litiásica aguda

La complicación más habitual de la colelitiasis es la colecistitis aguda, que afecta al 15-20% de los enfermos sintomáticos. La colecistitis aguda se produce cuando un cálculo se enclava en la unión entre la vesícula y el conducto cístico, alterando el flujo de salida y el vaciamiento de la vesícula. El grado de inflamación y la progresión de la colecistitis aguda dependen de la duración y de la magnitud de la obstrucción. En los casos más graves, este proceso causa isquemia y necrosis de la pared vesicular. En la mayoría de las ocasiones, el cálculo se desenclava de forma espontánea y la inflamación va remitiendo de manera gradual. La colecistitis aguda es un proceso fundamentalmente inflamatorio, más que infeccioso, pero la mitad de los enfermos sufren bacterobilia secundaria, casi siempre por *Escherichia coli*.

booksmedicos.org

Aspectos generales del tratamiento

El receptor de un injerto de hígado precisa vigilancia y tratamiento continuados para mantener su salud y bienestar generales. Hay que prestar especial atención a los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, obesidad, dislipidemia, consumo de cigarrillos), vigilar la función renal, ajustar la medicación inmunodepresora, supervisar las interacciones entre medicamentos, vigilar la salud ósea mediante densitometrías cada 2 años y cribar o vigilar el cáncer. Los enfermos que reciben medicación inmunodepresora corren un riesgo tardío de infección y, si hay fiebre, hay que evaluar siempre cualquier infección viral, bacteriana, bacteriana atípica (p. ej., tuberculosis) y micótica.

La enfermedad linfoproliferativa asociada al virus de Epstein-Barr después del trasplante es una complicación poco habitual pero grave, con una incidencia del 0,9 al 2,9% (caps. 185 y 377). Las manifestaciones habituales de presentación comprenden fiebre y adenopatías. El tratamiento inicial consiste en reducir el régimen inmunodepresor, pero a veces se precisan otros tratamientos, como rituximab o quimioterapia (cap. 185).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, et al. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:594-601.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

155

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA Y LOS CONDUCTOS BILIARES

EVAN L. FOGEL Y STUART SHERMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

VESÍCULA BILIAR

Cálculos biliares

EPIDEMIOLOGÍA

La colelitiasis es una de las enfermedades más frecuentes del aparato digestivo y una de las más costosas para el sistema sanitario estadounidense, donde el costo directo anual se estima en 15.000 millones de dólares. Cada año, en EE. UU., se diagnostica colelitiasis a más de 1 millón de personas y actualmente se realizan más de 750.000 colecistectomías al año. La prevalencia entre los adultos norteamericanos y europeos representa del 10 al 15% y las mujeres se afectan dos veces más. Los cálculos de colesterol se producen pocas veces entre personas menores de 20 años, pero se observa un incremento brusco, con cada decenio, hasta los 70 años, sobre todo entre las mujeres. Aproximadamente el 20% de las mujeres y el 10% de los hombres presentan cálculos biliares antes de los 60 años. En conjunto, alrededor del 12% de los norteamericanos, es decir, 36 millones de hombres y mujeres, tienen cálculos biliares.

La prevalencia máxima de los cálculos en EE. UU. se da entre las mujeres de origen mexicano (26%), seguidas de las mujeres blancas (17%) y afroamericanas (14%). La prevalencia es extraordinariamente alta entre los norteamericanos nativos, sobre todo entre las mujeres. También las personas chilenas y bolivianas de ascendencia india sufren muchos cálculos biliares, y el cáncer asociado a la colelitiasis es el cáncer gastrointestinal más frecuente en estos países.

Es probable que los factores ambientales y la predisposición genética interactúen favoreciendo la formación de cálculos biliares. El embarazo podría contribuir al predominio de los cálculos de colesterol de las mujeres más jóvenes, ya que se asocia a un vaciamiento anómalo de la vesícula, inducido por la progesterona, y a un aumento de la saturación biliar de colesterol mediado por los estrógenos. La prevalencia de los cálculos biliares de las mujeres nulíparas es aproximadamente una décima parte de las multíparas (1,3 frente a 13%). La administración exógena de estrógenos en forma del tratamiento de sustitución hormonal y los anticonceptivos orales también fomentan los cálculos. Otros fármacos, como los análogos de la somatostatina, la ceftriaxona y el clofibrato, se han asociado igualmente a una mayor incidencia de colelitiasis.

El principal factor de riesgo para los cálculos de colesterol es la obesidad. Las personas obesas presentan una secreción elevada de colesterol biliar, en relación con la secreción de ácidos biliares y lecitina, lo que explica la sobresaturación biliar. Sin embargo, el adelgazamiento rápido comporta, asimismo, un mayor riesgo de colelitiasis. Por su parte, la menor absorción ileal de ácidos biliares secundaria a la resección quirúrgica o a la derivación o a una inflamación activa (p. ej., enfermedad de Crohn) incrementa la probabilidad de colelitiasis.

BIOPATOLOGÍA

Formación de cálculos biliares

Los cálculos biliares representan la incapacidad para mantener ciertos solutos biliares, en particular el colesterol y las sales de calcio, en un estado solubilizado. Los cálculos se clasifican según su contenido de colesterol como cálculos de colesterol o de pigmento. Los cálculos de pigmento se subclasifican como negros o pardos. Casi todos los cálculos de colesterol contienen sales de calcio en el centro, y los cálculos puros de colesterol son raros (10%). Del 70 al 80% de los cálculos biliares de casi todas las poblaciones norteamericanas contienen colesterol, y los cálculos de pigmento negro dan cuenta prácticamente del 20-30% restante.

El colesterol de la bilis normal es soluble y forma micelas mixtas con una concentración óptima de sales biliares y fosfolípidos. Si la concentración es desproporcionada, se sobresatura la bilis y el exceso de colesterol se precipita en forma de cristales monohidratados que, junto con el bilirrubinato, se introducen en un gel mucinoso de la vesícula para crear una arenilla o barro biliares que se agrega y forma el cálculo.

Los cálculos pigmentarios negros representan un porcentaje menor, se componen de bilirrubinato cálcico polimerizado que se precipita porque excede la solubilidad del calcio y de la bilirrubina no conjugada. Aparte del envejecimiento, los cálculos de pigmento negro se dan más entre personas con trastornos generadores de un exceso de bilirrubina no conjugada (p. ej., hemólisis crónica de las hemoglobinopatías, cirrosis, eritropoyesis ineficaz), sometidas a nutrición parenteral total (cap. 217) o con una enfermedad ileal. Los cálculos de pigmento negro se parecen al alquitrán, no se acompañan, de ordinario, de una bilis infectada y se localizan casi exclusivamente en la vesícula biliar.

En cambio, los cálculos pigmentarios pardos tienen una textura tosca y se forman fundamentalmente en los conductos biliares como consecuencia de una infección por bacterias que liberan β-glucuronidasa, hidrolizando el ácido glucurónico de la bilirrubina. La hidrólisis de los fosfolípidos también aumenta, precipitándose así el calcio, la bilirrubina y los ácidos grasos libres y dando lugar, además, a la formación de cálculos de pigmento pardo. Los cálculos pigmentarios pardos representan del 30 al 90% de los cálculos biliares de las poblaciones asiáticas, pueden producirse en todo el árbol biliar y se acompañan, a menudo, de colangiohepatitis piógena.

Ciertos enfermos con colelitiasis experimentan alteraciones de la contractilidad vesicular. La disfunción de la vesícula puede obedecer a la propia colelitiasis o a una infiltración excesiva de colesterol en el músculo liso de la vesícula, pero la evidencia revela que la propia estasis de la vesícula fomenta igualmente la aparición de cálculos. En respuesta a la estimulación nerviosa entérica, la vesícula normal expulsa del 10 al 20% de su contenido al duodeno. La presencia posprandial de grasa en el intestino estimula aún más la contractilidad de la vesícula, que está mediada por el sistema nervioso entérico y la colecistocinina. La estasis vesicular suele evidenciarse entre los enfermos con factores de riesgo para la colelitiasis, como obesidad, embarazo, adelgazamiento rápido y ayuno prolongado (tabla 155-1). Más aún, la dismotilidad de la vesícula constituye un factor independiente de riesgo para la recidiva de la colelitiasis entre los pacientes que han recibido tratamiento mediante litotricia con ondas de choque extracorpóreas.

Colecistitis litiásica aguda

La complicación más habitual de la colelitiasis es la colecistitis aguda, que afecta al 15-20% de los enfermos sintomáticos. La colecistitis aguda se produce cuando un cálculo se enclava en la unión entre la vesícula y el conducto cístico, alterando el flujo de salida y el vaciamiento de la vesícula. El grado de inflamación y la progresión de la colecistitis aguda dependen de la duración y de la magnitud de la obstrucción. En los casos más graves, este proceso causa isquemia y necrosis de la pared vesicular. En la mayoría de las ocasiones, el cálculo se desenclava de forma espontánea y la inflamación va remitiendo de manera gradual. La colecistitis aguda es un proceso fundamentalmente inflamatorio, más que infeccioso, pero la mitad de los enfermos sufren bacterobilia secundaria, casi siempre por *Escherichia coli*.

booksmedicos.org

TABLA 155-1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA FORMACIÓN DE CÁLCULOS BILIARES

FACTORES NO MODIFICABLES	FACTORES MODIFICABLES
Envejecimiento	Embarazo y paridad
Sexo femenino	Obesidad
Etnia	Dieta hipercalórica pobre en fibra
Genética, antecedentes familiares	Ayuno prolongado
	Medicación: clofibrato, estrógenos, octreótido
	Escasa actividad física
	Adelgazamiento rápido
	Hipertrigliceridemia, lipoproteínas de alta densidad disminuidas
	Síndrome metabólico
	Estasis de la vesícula
	Enfermedad o resección del íleon terminal
	Nutrición parenteral total, estado de ayuno

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la colelitiasis varía desde un estado asintomático hasta complicaciones mortales. Entre los sujetos con colelitiasis asintomática, los riesgos anuales aproximados son estos: dolor biliar en el 1%, colecistitis aguda en el 0,3%, coledocolitiasis sintomática en el 0,2% y pancreatitis por colelitiasis en el 0,04-1,5%. Sin embargo, estos porcentajes individuales bajos corresponden a un número verdaderamente elevado de pacientes sintomáticos, habida cuenta de la frecuencia de los cálculos biliares. En conjunto, del 1 al 2% de los sujetos con colelitiasis asintomática experimentan síntomas o complicaciones graves cada año con este motivo.

La mayoría de los cálculos cursan de manera asintomática y se detectan en un estudio de imagen realizado por otra razón. La vesícula se llena y vacía con normalidad, y los cálculos permanecen dentro de la vesícula sin obstruir el conducto cístico. Sin embargo, con el tiempo, los cálculos asintomáticos pueden tornarse sintomáticos y manifestarse como cólico biliar por la impactación del cálculo en el cuello de la vesícula o en el conducto cístico. Este tipo de dolor se suele denominar cólico biliar, aunque la mayoría de los enfermos refieren, en realidad, un dolor constante, por la obstrucción del conducto cístico y el incremento progresivo de la tensión en la pared de la vesícula, más que el dolor paroxístico del cólico típico. El dolor se localiza, de ordinario, en el hipocondrio derecho o en el epigastrio y suele irradiar al dorso y a la escápula derecha. Es verdad que el cólico biliar ocurre, de manera clásica, tras ingerir una comida grasa, pero su relación con las comidas solo se da en la mitad de las ocasiones y, con frecuencia, el dolor aparece más de 1 h después de la toma de alimentos. El dolor dura casi siempre entre 1 y 5 h y, a veces, persiste hasta 24. Todo dolor de más de 24 h obliga a sospechar una inflamación aguda o una colecistitis. Los episodios de cólico biliar generalmente ocurren menos de una vez por semana. Los demás síntomas, como náuseas y vómitos, acompañan a cada episodio en un 60 a 70% de las ocasiones. La flatulencia y los eructos también se producen en la mitad de los casos. La fiebre y la ictericia se dan mucho menos en el cólico biliar simple. Algunos enfermos con colelitiasis experimentan dolor continuo, sobre todo en la espalda o en el hipocondrio izquierdo, más que un dolor episódico, y en estos casos hay que plantear otras causas.

Colecistitis litiásica aguda

Los pacientes con colecistitis aguda suelen presentar dolor en hipocondrio derecho, parecido al del cólico biliar, aunque no suele remitir, sino que dura varios días y se acompaña, a menudo, de náuseas, vómitos, anorexia y fiebre. En la exploración física suele apreciarse fiebre baja, con dolor y defensa localizados durante la palpación del hipocondrio derecho. El signo de Murphy, el cese de la inspiración durante la palpación profunda del hipocondrio derecho, es un dato clásico de la colecistitis aguda. Un tercio de los enfermos presentan en el hipocondrio derecho una masa palpable, que suele corresponder al epiplón migrado hacia la zona que rodea la vesícula, en respuesta a la inflamación. Puede haber ictericia leve (cifra de bilirrubina < 6 mg/dl). La ictericia importante es rara en la colecistitis aguda y, si aparece, obliga a sospechar cálculos en el colédoco, colangitis u obstrucción del conducto hepático común por una inflamación pericolecística intensa debida a la impactación, en la bolsa de Hartmann, de un gran cálculo que obstruye mecánicamente la vía biliar. La fiebre alta denota una colangitis ascendente, casi siempre con infección bacteriana (fig. 155-1). La colecistitis aguda puede coexistir con una coledocolitiasis o sus complicaciones de colangitis aguda y pancreatitis por colelitiasis.

DIAGNÓSTICO

La *ecografía abdominal* es la técnica de imagen apropiada para reconocer los cálculos biliares (fig. 155-2).[1] Las ondas ultrasónicas no penetran en los cálculos y se aprecia una sombra acústica detrás de ellos, lo que facilita su diagnóstico. Los cálculos que flotan de manera libre en la vesícula se desplazan hacia una posición declive cuando el paciente cambia de posición durante la ecografía. Si se dan estas dos características, el valor predictivo positivo de la ecografía roza el 100%. No obstante, la presencia de ecos sin sombra acústica podría obedecer a pólipos de la vesícula. En ocasiones no se detectan los cálculos biliares por la falta de contraste de la bilis alrededor de ellos, como puede suceder cuando un cálculo se impacta en el conducto cístico o cuando la vesícula se llena de cálculos. Los pequeños cálculos no proyectan una sombra acústica. El íleo con aumento del gas abdominal, como ocurre en la colecistitis o pancreatitis agudas (cap. 144), limita a veces la visualización de la vesícula. En conjunto, la tasa de falsos negativos de la ecografía, en lo que a la detección de



FIGURA 155-1. **Imagen endoscópica de pus saliendo por el orificio biliar de un paciente que sufría colangitis ascendente secundaria a coledocolitiasis (obsérvense varios cálculos pequeños en el duodeno).**

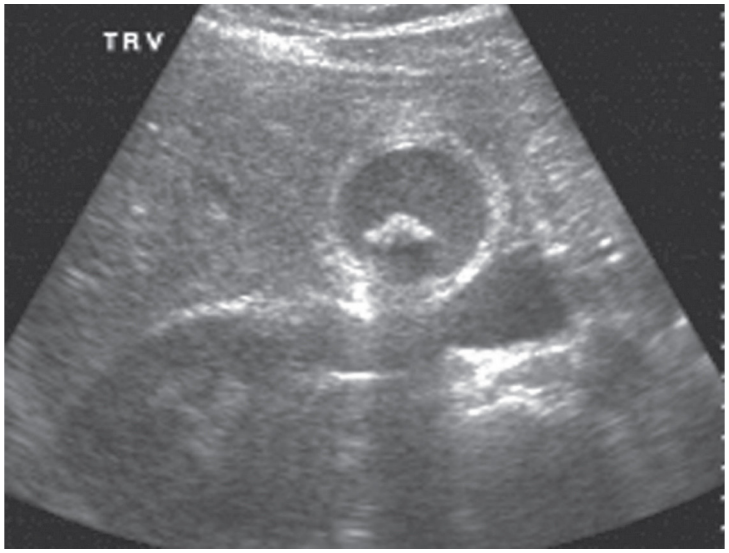

FIGURA 155-2. **Ecografía en la que se aprecia un cálculo biliar.** (Tomado de Afdhal N. Diseases of the gallbladder and bile ducts. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman's Cecil Medicine.* 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:1017.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cálculos se refiere, es inferior al 5%, pero se eleva hasta el 15% en la colecistitis aguda. La ecografía también revela una dilatación de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. La dilatación ductal puede indicar una obstrucción del colédoco por los cálculos, estenosis distales o una obstrucción maligna (caps. 194 y 196).

La ecografía posee una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de la colecistitis aguda. Aparte de la presencia de los cálculos, los datos reveladores de colecistitis aguda comprenden el engrosamiento de la pared vesicular (> 4 mm) y la presencia de líquido pericolecístico. El dolor localizado directamente encima de la vesícula (signo ecográfico de Murphy) también hace pensar en una colecistitis aguda.

La *gammagrafía biliar* es un estudio incruento, anatómico y funcional del hígado, la vesícula biliar, los conductos biliares y el duodeno, aunque ha sido sustituido en general por la ecografía, salvo en circunstancias especiales, como la detección de una posible fuga biliar tras la colecistectomía o un trastorno funcional de la vesícula (v. más adelante). Para esta técnica se inyectan por vía intravenosa derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio Tc 99m, que son captados por el hígado y excretados con la bilis. Estas gammagrafías hepatobiliares con ácido iminodiacético (HIDA) proporcionan información funcional sobre la capacidad del hígado para excretar sustancias radiactivas hacia un árbol biliar no obstruido. El isótopo ha de ser captado por el hígado, la vesícula, el colédoco y el duodeno en el plazo de 1 h. Si no se visualiza la vesícula biliar 1 h después de inyectar el radioisótopo y se rellenan el colédoco y el duodeno, quiere decir que hay una obstrucción del conducto cístico, lo que, en una situación clínica aguda, posee una alta sensibilidad (95%) y especificidad (95%) para la colecistitis aguda, aunque son frecuentes los falsos positivos en caso de estasis vesicular (p. ej., pacientes críticos, nutrición parenteral total). La captación lenta del isótopo por el hígado denota una enfermedad parenquimatosa. El llenado de la vesícula y de los conductos biliares, asociado a un llenado tardío o nulo del intestino, hace pensar en una obstrucción de la papila mayor.

La *tomografía computarizada* (TC) *del abdomen* resulta menos sensible para el diagnóstico de la colelitiasis que la ecografía y está indicada sobre todo para detectar las complicaciones de la colelitiasis, por ejemplo, la colecistitis aguda, la coledocolitiasis, la pancreatitis y el cáncer de la vesícula. En cambio, la *radiografía simple de abdomen* aporta poco al estudio de los cálculos biliares, puesto que solo el 15% contiene suficiente calcio para mostrarse radiopaco. Sin embargo, la radiografía simple ayuda al diagnóstico de otras causas de dolor abdominal agudo (p. ej., perforación visceral, obstrucción intestinal). En raras ocasiones, la radiografía revela una calcificación de la pared de la vesícula (fig. 155-3) en la colecistitis crónica o signos como neumobilia o íleo (asociado a la colelitiasis en la colecistitis aguda).

La TC también suele realizarse para evaluar a cualquier enfermo agudo con dolor abdominal. Permite detectar la colelitiasis, el engrosamiento de la pared de la vesícula, el líquido y el edema pericolecísticos y la presencia de aire en la vesícula o en su pared (colecistitis enfisematosa), aunque su sensibilidad para estos trastornos suele ser menor que la de la ecografía.

La resonancia magnética posee mucha sensibilidad para el diagnóstico de la colelitiasis y los cálculos del colédoco, pero omite los que miden menos de 3 mm. La ecoendoscopia ofrece una visualización excelente de la vesícula biliar y de los cálculos vesiculares. La recogida endoscópica de bilis para el análisis de los cristales ayuda a detectar la microlitiasis que no se observa en la ecografía transabdominal.

El estudio de laboratorio en la colecistitis muestra leucocitosis leve, con 12.000 a 15.000 leucocitos/μl. Sin embargo, muchos pacientes presentan un recuento leucocítico normal. Toda leucocitosis mayor de 20.000 leucocitos/μl obliga a sospechar una complicación de la colecistitis, del tipo de gangrena, perforación o colangitis. También se han observado elevaciones leves de la bilirrubina, fosfatasa alcalina, aminotransferasas y amilasa en el suero en la colecistitis aguda.

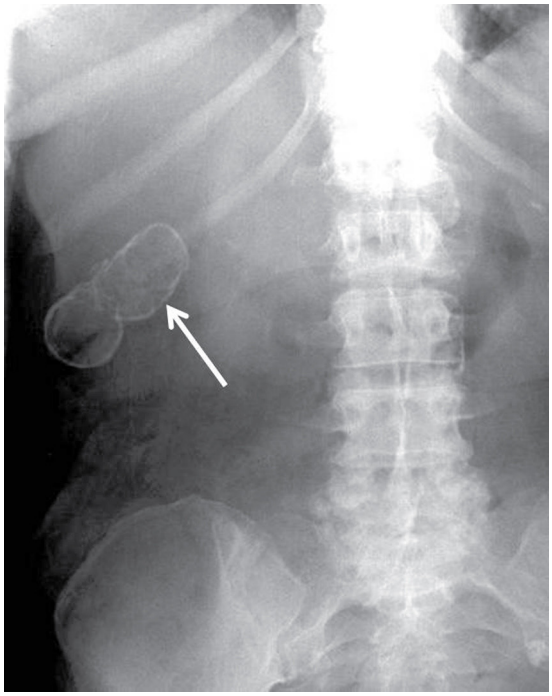

FIGURA 155-3. Radiografía simple de abdomen con una vesícula en porcelana. Obsérvese la calcificación de la pared vesicular.

TRATAMIENTO

Tto

Cálculos biliares silentes

Cuanto más tiempo permanezcan silentes los cálculos, menos probabilidad hay de que produzcan síntomas. Además, casi todos los enfermos mostrarán síntomas de la enfermedad antes de sufrir alguna complicación grave. Así pues, la colecistectomía profiláctica no suele estar indicada en caso de colelitiasis asintomática.

De cualquier modo, la colecistectomía profiláctica debe plantearse en determinados grupos de enfermos, incluso si no hay cálculos en la vesícula. La vesícula en porcelana, con calcificación de la pared vesicular, comporta un riesgo de malignización del 5% o mayor, valor suficientemente alto como para justificar la colecistectomía. Los pacientes con un conducto común largo entre los conductos biliar y pancreático (es decir, anomalías en la unión de los conductos pancreatobiliares; v. más adelante) corren, asimismo, un riesgo importante de sufrir cáncer de la vesícula y precisan una colecistectomía profiláctica. La colecistitis aguda es un trastorno potencialmente mortal de los enfermos inmunodeprimidos, razón por la cual suele recomendarse una colecistectomía profiláctica antes del trasplante de algún órgano importante o en ese mismo momento. Los datos también respaldan la colecistectomía de todo paciente sometido a cirugía bariátrica para adelgazar, aun cuando no exista colelitiasis, puesto que el riesgo de aparición de cálculos con necesidad de colecistectomía durante la fase de adelgazamiento rápido, en el primer año que sigue a la operación, roza el 30%. La colecistectomía profiláctica añade un riesgo de morbimortalidad mínimo a casi todas las operaciones bariátricas y está claramente indicada entre los pacientes con colelitiasis. Algunos enfermos con cálculos silentes en la vesícula también se benefician de la colecistectomía profiláctica. Entre los enfermos con drepanocitosis (cap. 163), por ejemplo, la colecistitis puede precipitar una crisis con un elevado riesgo operatorio. Los cálculos biliares grandes (> 3 cm) se asocian más veces a colecistitis aguda y carcinoma de la vesícula, por lo que la colecistectomía profiláctica también puede aconsejarse en estas circunstancias.

Colelitiasis sintomática

El tratamiento quirúrgico de los cálculos biliares ha representado la norma durante más de un siglo. En general, se prefiere la cirugía temprana, en las primeras 24 h, para los pacientes con cólico biliar;[A1] la cirugía mayor ambulatoria es tan eficaz y segura como la cirugía del paciente ingresado.[A2] Más del 90% de estas colecistectomías se efectúan por vía laparoscópica y el 3% de estas intervenciones programadas se convierten en una técnica abierta en el quirófano. Las contraindicaciones para la cirugía laparoscópica son el sangrado importante y una cirrosis en clase C de Child (cap. 153). Algunos enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardíaca graves no toleran el neumoperitoneo necesario para la cirugía laparoscópica, y las operaciones previas sobre el epigastrio aumentan la dificultad o incluso impiden la laparoscopia. Son raras las complicaciones graves de la colecistectomía laparoscópica, la incidencia de fugas por los conductos biliares es del 0,6-1,5% y la de lesiones importantes de los conductos biliares, del 0,3-0,6%. Estos riesgos exceden los de la cirugía abierta, pero la tasa global de mortalidad (< 0,3%) es menor con la cirugía laparoscópica y la recuperación postoperatoria resulta mucho más cómoda.

Las modalidades no quirúrgicas de tratamiento de la colelitiasis se usan muy poco en la actualidad por su escasa eficacia y por la extensa difusión de la colecistectomía laparoscópica. Se puede plantear el tratamiento de disolución de los cálculos por vía oral (p. ej., ácido ursodesoxicólico, 15 mg/kg/día) ante pacientes sintomáticos, no asintomáticos o con cálculos biliares de colesterol dentro de una vesícula funcionante, pero los cálculos solo se disuelven por completo en un 40% de las ocasiones y recidivan hasta en la mitad de los pacientes en los 5 años siguientes a la retirada del tratamiento. Por eso se precisa, de ordinario, un tratamiento indefinido. La infusión directa de disolventes orgánicos (éter metil-terbutílico en infusión continua con aspiración manual cuatro a seis veces por minuto durante una media de 5 h/día durante 1-3 días) en la vesícula también resulta eficaz solo para los cálculos de colesterol; la tasa de recidiva se parece a la del tratamiento de disolución por vía oral. Se puede plantear la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para un cálculo único de cualquier tipo (es decir, colesterol o bilirrubina total) con un diámetro de 0,5 a 2 cm, pero solo un pequeño porcentaje de los enfermos asintomáticos satisfacen estos criterios. En consecuencia, este tratamiento se limita a un grupo muy selecto de pacientes.

booksmedicos.org

Colecistitis litiásica aguda

Después de la estabilización médica del paciente con reposición intravenosa de líquidos según las necesidades, la administración de antibióticos de amplio espectro (p. ej., piperacilina-tazobactam, 3,375 g cada 6 h, o ceftriaxona, 1 a 2 g una vez al día, más metronidazol, 500 mg cada 6 h, o levofloxacino, 500 mg una vez al día, más metronidazol) y la analgesia parenteral necesaria (v. tabla 30-5), el tratamiento ideal de la colecistitis aguda es la colecistectomía. Una vez iniciado el tratamiento antibiótico, su duración se ajustará a la mejoría clínica. La colecistectomía laparoscópica reduce de manera significativa la morbilidad, la estancia hospitalaria y el tiempo hasta el retorno laboral, en comparación con la cirugía abierta. Sin embargo, hasta en un 25% de los casos se produce una conversión a la cirugía abierta, frente al 3% de la cirugía laparoscópica programada.

Los estudios prospectivos y aleatorizados han revelado que la colecistectomía laparoscópica precoz (en los 3 días siguientes al inicio de los síntomas) se asocia a una morbimortalidad similar a la de la colecistectomía diferida,[A3] sin que la tasa de conversión a la colecistectomía abierta cambie. La estancia hospitalaria y, en consecuencia, los costes disminuyen de manera significativa con la cirugía temprana. Alrededor del 20% de los enfermos no se estabilizan con las medidas conservadoras iniciales, sino que precisan operación durante el ingreso inicial o antes de que acabe el período previsto de enfriamiento; por eso, en la actualidad se aconseja la colecistectomía laparoscópica precoz en la colecistitis aguda, salvo que existan contraindicaciones. Si la cifra de bilirrubina es < 4 mg/dl y no hay signos de colangitis, probablemente no se requiera una exploración del colédoco.[A4]

Cuando se atienda a un enfermo de alto riesgo con un trastorno que impida la colecistectomía, la colecistostomía percutánea permite el drenaje inmediato de la vesícula. Si el drenaje y la administración pertinente de antibióticos no inducen una clara mejora en 24 h, está indicada la laparotomía, puesto que la ausencia de mejora tras el drenaje percutáneo suele deberse a una gangrena de la vesícula o a una perforación. Si la colecistectomía da resultado y remite el episodio agudo, el enfermo puede someterse, de manera programada, a colecistectomía o extracción percutánea del cálculo con retirada del tubo de colecistostomía. Otra posibilidad es la colocación de una endoprótesis, guiada por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), para drenar la vesícula biliar si el conducto cístico se encuentra permeable.

PREVENCIÓN

La actividad física moderada y la dieta (rica en fibras, con evitación de los ácidos grasos saturados) reducen el riesgo de colelitiasis. La administración diaria de colecistocinina (3,5 μg) a pacientes que reciben nutrición parenteral total prolongada evita, en ocasiones, la formación de arenilla biliar. El ácido ursodesoxicólico por vía oral (15 mg/kg/día) previene de manera beneficiosa la colelitiasis durante el adelgazamiento rápido[A5] y en casos de tratamiento prolongado con somatostatina. No hay datos suficientes sobre la prevención secundaria (es decir, pacientes que ya tienen cálculos biliares) que respalden el uso de ninguna medida conservadora.

Complicaciones de la colecistitis litiásica aguda

Entre las complicaciones de la colecistitis aguda se encuentran el empiema de la vesícula, la colecistitis enfisematosa y la gangrena causante de perforación de la vesícula. Cada una de estas complicaciones comporta una morbimortalidad importante y exige, en consecuencia, una intervención quirúrgica inmediata. Del 1 al 2% de los enfermos con colecistitis aguda sufren la perforación de la vesícula hacia una víscera hueca adyacente, creándose una fístula colecistoentérica; los lugares más habituales son el duodeno (79%) y la flexura hepática del colon (17%). El episodio de colecistitis aguda suele remitir después de la descompresión espontánea de la vesícula una vez formada la fístula. Si un cálculo biliar de gran tamaño llega desde la vesícula hasta el intestino delgado, puede ocasionar una obstrucción mecánica de este último denominada íleo litiásico. El íleo litiásico se da en un 10-15% de las fístulas colecistoentéricas. Los enfermos con íleo por un cálculo biliar presentan signos y síntomas de obstrucción intestinal: náuseas, vómitos y dolor abdominal. En la radiografía de abdomen se aprecian una pequeña distensión intestinal y niveles hidroaéreos y, en ocasiones, indicios del origen de la obstrucción (neumobilia o un cálculo biliar calcificado a distancia de la vesícula). El tratamiento inicial del íleo litiásico consiste en aliviar la obstrucción. Este objetivo se logra, casi siempre, extrayendo el cálculo mediante enterotomía, si bien el cálculo también se puede extraer por endoscopia, dependiendo de su ubicación.

Colecistitis alitiásica aguda

La colecistitis alitiásica aguda, que da cuenta del 5 al 10% de todas las colecistitis agudas, suele afectar a pacientes en estado crítico después de traumatismos, quemaduras, nutrición parenteral prolongada o cirugía mayor extrabiliar (p. ej., reparación de aneurisma abdominal, cirugía extracorpórea). Se ignora todavía la causa de la colecistitis alitiásica aguda, pero se ha atribuido a la estasis de la vesícula con un aumento de la colonización bacteriana e isquemia.

Los síntomas y signos de la colecistitis alitiásica aguda se parecen a los de la colecistitis litiásica aguda, es decir, dolor espontáneo y con la palpación del hipocondrio derecho, fiebre y leucocitosis. A menudo, la enfermedad tiene una evolución más fulminante que la de la colecistitis litiásica aguda y progresa más veces hacia la gangrena, el empiema o la perforación. Si se exceptúa la ausencia de cálculos, los signos ecográficos y de la TC se parecen a los de la colecistitis litiásica, es decir, engrosamiento de la pared de la vesícula y líquido pericolecístico. En la gammagrafía biliar no se rellena la vesícula, pero los falsos positivos (ausencia de llenado de la vesícula sin una colecistitis alitiásica aguda) llegan hasta el 40%.

Se aconseja la colecistectomía urgente una vez establecido el diagnóstico o si la sospecha clínica es elevada, dado que el riesgo de gangrena, perforación o empiema excede del 50%. De ordinario se requiere una colecistectomía, más que una colecistostomía, por más que la colecistostomía percutánea o la colocación endoscópica de una endoprótesis en la vesícula se aconseje a los pacientes que no pueden operarse. La tasa de mortalidad de la colecistitis alitiásica aguda alcanza hasta el 40%, sobre todo por las enfermedades asociadas de estos pacientes.

Trastorno funcional de la vesícula biliar

Algunos pacientes presentan síntomas característicos de cólico biliar sin ningún signo de colelitiasis en la ecografía. Si el resto del estudio –por ejemplo, la bioquímica hepática, las cifras de amilasa y lipasa, la TC e incluso una endoscopia digestiva alta– es normal, se barajará el diagnóstico de un trastorno funcional de la vesícula.[2] La biopatología no se conoce bien, pero es posible que la epidemia de obesidad haya aumentado la acumulación de grasa –colecistoesteatosis– en las paredes vesiculares de la población, reduciendo la capacidad de la vesícula para vaciarse. Ciertos pacientes sufren una obstrucción intermitente a la salida de la vesícula, por espasmo del conducto cístico, mala coordinación entre la contracción de la vesícula y el esfínter de Oddi o dismotilidad de la vesícula. En la gammagrafía con ^{99m}Tc-HIDA estimulada con colecistocinina se infunde colecistocinina por vía intravenosa, una vez llenada la vesícula del radioisótopo marcado con ^{99m}Tc, y se calcula la fracción de eyección de la vesícula 20 min más tarde. Toda fracción de eyección inferior al 35% a los 20 min se considera patológica; la mayoría de estos enfermos muestran signos histopatológicos de colecistitis crónica, pero una fracción de eyección baja de la vesícula no resulta específica de un trastorno funcional (tabla 155-2). La eficacia de la colecistectomía laparoscópica suscita controversia en estos casos; sin embargo, la Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons la aconseja. El porcentaje de pacientes colecistectomizados por un trastorno funcional de la vesícula en EE. UU. ha aumentado en los últimos 15 años desde menos del 5% hasta más del 20%.

Tumores de la vesícula biliar

Benignos

Los pólipos de colesterol no son verdaderas neoplasias, sino más bien proyecciones de la mucosa de la vesícula biliar, llenas de colesterol, que sobresalen a la luz. Estos pólipos representan la mitad de todas las lesiones polipoideas de la vesícula, suelen medir menos de 1 cm, se detectan de ordinario de manera casual en los estudios de imagen como defectos inmóviles de llenado, no producen habitualmente síntomas, salvo que se asocien a cálculos, y no se malignizan.

La adenomiosis consiste en una capa muscular hipertrofiada de la vesícula con divertículos de la mucosa denominados senos de Rokitansky-Aschoff. Este estado puede afectar de manera local a la vesícula, sobre todo al fondo, donde se manifiesta como una lesión hemisférica con una depresión central; de manera segmentaria, en forma de estenosis anular; o de manera difusa por toda la pared de la vesícula. No está totalmente clara su causa, pero quizá se deba a un trastorno de la motilidad de la

TABLA 155-2 ESTADOS EN LOS QUE PUEDE DETECTARSE UNA FRACCIÓN DE EYECCIÓN BAJA DE LA VESÍCULA

Trastorno funcional de la vesícula (colecistitis alitiásica crónica)
Obstrucción del conducto cístico
Disfunción del esfínter de Oddi
Personas asintomáticas sanas
Diabetes
Embarazo
Cirrosis
Obesidad
Enfermedad celíaca
Medicación (opiáceos, antagonistas del calcio, anticonceptivos orales, benzodiacepinas, antagonistas de los receptores H_2 de histamina)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vesícula. La adenomiosis aislada causa síntomas biliares y puede progresar hacia un cáncer de la vesícula, por lo que se aconseja la colecistectomía profiláctica.

Los adenomas de la vesícula son tumores epiteliales benignos con potencial maligno y suelen manifestarse como defectos de llenado solitarios, inmóviles, en la ecografía. Los pólipos menores de 0,5 cm deben someterse a un seguimiento con pruebas de imagen cada 3-6 meses, con independencia de su número total. No obstante, los pólipos de mayor tamaño albergan a veces un carcinoma *in situ,* de modo que cuando el pólipo es mayor de 1 cm o el paciente manifiesta síntomas biliares se aconseja la colecistectomía.

Malignos

El cáncer de vesícula es la neoplasia maligna más frecuente del árbol biliar y el quinto cáncer más común del aparato digestivo: cada año se diagnostican en EE. UU. 7.000 casos nuevos (2,5 casos/100.000 habitantes). La edad habitual de comienzo es la sexta o séptima décadas de la vida y con un predominio femenino de 3:1. El cáncer de vesícula es más común entre los norteamericanos nativos, mexicanos, nativos de Alaska e hispanos, así como en los residentes de Israel, Chile y norte del Japón.

El cáncer de vesícula, probablemente por la inflamación crónica, se asocia estrechamente a los cálculos biliares, que se detectan en más del 90% de los enfermos. Por otro lado, solo el 1% de los pacientes con cálculos biliares sufren un carcinoma de la vesícula. Los quistes del colédoco comportan un mayor riesgo de neoplasias malignas en todo el árbol biliar, incluida la vesícula, probablemente por el incremento de la estasis, la inflamación crónica y la infección. Entre los pacientes con quistes del colédoco se recomienda la escisión de los extrahepáticos para evitar un cáncer de la vía biliar. En cambio, la esfinterotomía biliar aislada puede resultar suficiente para un quiste extrahepático de tipo III.

Cerca del 90% de los cánceres de vesícula son adenocarcinomas (90%, escirros; 5%, papilares; y 5%, coloideos). Los demás son cánceres anaplásicos o de células escamosas. Estos tumores se propagan mediante extensión local e invasión directa de las estructuras vecinas, incluidos el conducto hepático común, el hígado, el duodeno y el colon. La linfa drena los ganglios linfáticos adyacentes y la enfermedad se disemina al hígado y a la superficie peritoneal.

La mayoría de los pacientes (80%) acuden con dolor abdominal de menos de 1 mes de evolución y difícil de distinguir de los síntomas del cólico biliar o de la colecistitis aguda. Muchas veces se acompaña de náuseas y vómitos (50%) y adelgazamiento (40%); la ictericia (30%) es un signo pronóstico desfavorable, que suele denotar una afectación del hilio hepático por el tumor. Hasta el 20% de los cánceres de la vesícula se detectan en la colecistectomía practicada por colelitiasis, mientras que en el 1% de las colecistectomías se observan cánceres incidentales.

El diagnóstico preoperatorio resulta complicado porque los resultados analíticos pueden ser normales o inespecíficos, incluso si la enfermedad avanzada se manifiesta por hipoalbuminemia y anemia. No existe ningún marcador tumoral fidedigno. Los resultados de las pruebas hepáticas se alteran cuando el tumor o las adenopatías periportales se acompañan de obstrucción biliar. La ecografía posee una sensibilidad del 75 al 80% para la detección del cáncer de vesícula, y los signos varían desde una masa luminal compleja hasta el engrosamiento de la pared de la vesícula, una masa polipoidea o cálculos biliares. Las imágenes transversales de la TC o de la resonancia magnética detectan la extensión de la enfermedad, incluso las metástasis regionales y remotas. La ecoendoscopia ayuda a establecer el grado de invasión local y afectación ganglionar, pero rara vez se precisa para el estudio preoperatorio. La CPRE está indicada solo en los pacientes con signos clínicos de obstrucción biliar si se plantea la colocación de una endoprótesis para paliar la ictericia.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con cálculos biliares mayores de 3 cm corren un riesgo 10 veces mayor de cáncer de la vesícula, por lo que se planteará la colecistectomía profiláctica, incluso ante casos asintomáticos. La vesícula en porcelana, con calcificación difusa de la pared, es otra indicación de la colecistectomía del enfermo asintomático, debido al mayor riesgo de cáncer. La colecistectomía también está indicada ante un pólipo de la vesícula mayor de 1 cm, quistes del colédoco diferentes al tipo III, anomalías de la unión pancreatobiliar y adenomiosis vesicular.

Las tasas de resecabilidad del cáncer vesicular varían entre el 15 y el 30%. Si el tumor no se extiende hasta la capa muscular de la pared de la vesícula (T_1), la colecistectomía simple puede resultar curativa, con una tasa de supervivencia a los 5 años cercana al 100%. Los tumores que penetran en el espesor de la pared de la vesícula (estadio II/III) precisan una resección más extensa (colecistectomía, hepatectomía parcial, disección ganglionar). Los tumores en estadio II (sin invasión más allá de la serosa de la vesícula) se asocian a una tasa de supervivencia a los 5 años hasta del 60-80%, mientras que los del estadio III alcanzan una supervivencia a los 5 años del 25%. La supervivencia mediana de la enfermedad irresecable (estadio IV) tan solo llega a 2-3 meses. No se ha demostrado que la radioterapia surta efecto, mientras que los regímenes de quimioterapia conllevan tasas de respuesta aproximadas del 20% en la enfermedad irresecable (muy parecidas a las de los regímenes para el cáncer de páncreas [cap. 194]). Debido a la presentación tardía de la enfermedad y a la propagación tumoral en el momento del diagnóstico, la tasa de supervivencia a los 5 años es inferior al 10%.

CONDUCTOS BILIARES

Cálculos del colédoco

BIOPATOLOGÍA

Los cálculos del colédoco, o coledocolitiasis, se clasifican como primarios o secundarios. Los cálculos primarios aparecen de nuevo en el interior del conducto biliar, mientras que los secundarios se producen en la vesícula y pasan después al colédoco. Más del 85% de todos los cálculos del colédoco son secundarios en el mundo occidental. Los cálculos primarios ocurren, habitualmente, en trastornos asociados a la estasis biliar (p. ej., estenosis biliares benignas, colangitis esclerosante, quistes del colédoco, divertículos periampulares), que fomentan el sobrecrecimiento bacteriano con la desconjugación subsiguiente de la bilirrubina y la descomposición de los lípidos biliares, todo lo cual determina la aparición de cálculos pigmentarios pardos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cálculos del colédoco se descubren de manera casual en el 5-12% de los casos al realizar el estudio de una colelitiasis o de una probable colecistitis. Resulta difícil saber si los cálculos presentes en el colédoco son asintomáticos cuando el paciente acude solo con dolor biliar, puesto que el dolor puede originarse por cálculos provenientes de la vesícula o del colédoco. Más de la mitad de los pacientes con cálculos retenidos en el colédoco experimentan síntomas recidivantes a lo largo de un período de seguimiento de 6 meses a 13 años y el 25% de ellos sufren complicaciones graves.

Los síntomas y signos clínicos habituales de los cálculos del colédoco consisten en dolor en epigastrio o hipocondrio derecho, fiebre e ictericia (la denominada tríada de Charcot). El dolor puede ser leve o intenso y los episodios graves deben separarse de otros trastornos potencialmente mortales. Ciertos pacientes acuden con una ictericia indolora y adelgazamiento, que remeda una enfermedad pancreatobiliar maligna (cap. 194).

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con colangitis, acompañada o no de pancreatitis (cap. 144), suelen tener una elevación de las aminotransferasas en el suero. La bilirrubina sérica casi siempre es inferior a 15 mg/dl en la coledocolitiasis, porque la mayoría de los cálculos del colédoco producen una obstrucción biliar incompleta e intermitente. En casos inusitados, las aminotransferasas séricas se elevan muchísimo (hasta 2.000 UI/l), simulando una hepatitis viral aguda.

Pese a que la ecografía constituye la prueba inicial más habitual ante la sospecha de cálculos en la vesícula biliar, su sensibilidad para la detección de los cálculos del colédoco es baja (25-60%), en parte porque el colédoco no siempre se dilata con una obstrucción aguda. La TC revela cálculos calcificados en el colédoco (fig. 155-4) y su sensibilidad solo es un poco mayor en este caso. De todas maneras, la TC ayuda a detectar otras posibles causas de obstrucción biliar (p. ej., masa) y complicaciones locales, como un absceso hepático (cap. 151). La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) y la ecoendoscopia detectan los cálculos del colédoco con una precisión parecida a la de la CPRE (fig. 155-5). Dados los riesgos potenciales relacionados con la intervención, hoy la CPRE se reserva a los pacientes con una enfermedad biliar confirmada o altamente probable que pueda requerir una intervención terapéutica.

TRATAMIENTO

Tto

Habida cuenta de las graves complicaciones potenciales de la coledocolitiasis (es decir, colangitis, pancreatitis), en general se precisa un tratamiento específico, con independencia de los síntomas. Del 85 al 90% de los cálculos del colédoco se pueden extraer mediante CPRE –dilatación habitual con balón y extracción con cesta tras la esfinterotomía endoscópica biliar–; la tasa de complicaciones, entre otras, pancreatitis, sangrado, colangitis, colecistitis y perforaciones, es menor del 10%. La dilatación endoscópica de la desembocadura biliar en el duodeno sin esfinterotomía reduce algunas complicaciones agudas, pero aumenta el riesgo de pancreatitis y puede motivar nuevas intervenciones posteriores.

booksmedicos.org

De ordinario, un 10-15% de los cálculos del colédoco que no se logran extraer con la CPRE convencional miden más de 1,5 cm, están impactados o se ubican encima de una estenosis. Entre los tratamientos alternativos se encuentran el uso de balones de dilatación de gran diámetro (de 12 a 18 mm) y la fragmentación mediante litotricia mecánica o electrohidráulica. Cuando no se logren extraer por completo los cálculos mediante endoscopia, hay que colocar endoprótesis para asegurar un drenaje biliar adecuado e impedir la recidiva sintomática mientras se aguarda el tratamiento ulterior. La colocación de endoprótesis biliares de larga duración está también indicada si el paciente sufre enfermedades asociadas graves que impidan la cirugía o la endoscopia repetida.

En condiciones ideales, los enfermos con cálculos concomitantes en la vesícula y el colédoco han de tratarse mediante una colecistectomía laparoscópica y exploración del colédoco en la misma sesión, antes que con una CPRE seguida de colecistectomía.[A6] Sin embargo, solo una minoría de los cirujanos son capaces de proceder a la exploración laparoscópica satisfactoria del colédoco, por lo que casi siempre se recomienda la exploración abierta del colédoco si no surte efecto el abordaje endoscópico y laparoscópico.

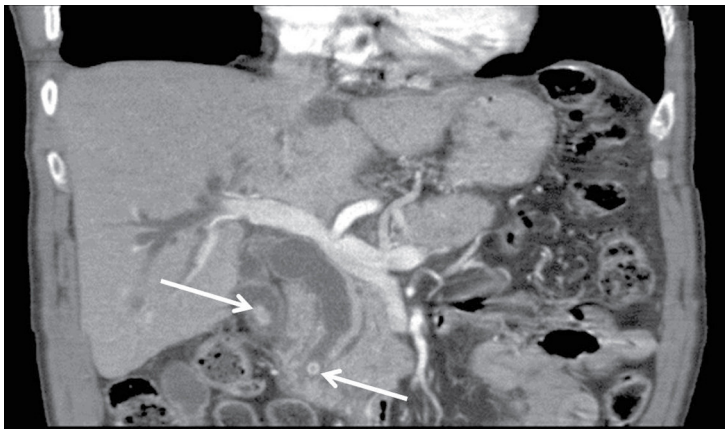

FIGURA 155-4. **Tomografía computarizada de cálculos biliares calcificados y un cálculo distal en el colédoco.**

Complicaciones de los cálculos en el colédoco

La *colangitis* es una enfermedad potencialmente mortal causada por la infección bacteriana de la bilis obstruida. Si la presión intraductal se eleva lo suficiente como para que refluyan las bacterias o las endotoxinas a la sangre, se produce toxicidad sistémica. Del 80 al 90% de las colangitis agudas obedecen a coledocolitiasis y el resto, a estenosis biliares benignas (p. ej., colangitis esclerosante primaria, pancreatitis crónica, lesión postoperatoria del colédoco o estrechamiento en una anastomosis) o una obstrucción biliar maligna, casi siempre tras la instrumentación endoscópica y colocación de endoprótesis. En algunas regiones del mundo, la obstrucción biliar por parásitos (p. ej., *Ascaris;* cap. 357) se manifiesta como colangitis. Las bacterias más habituales son bacilos gramnegativos y estreptococos, pero los enterococos son frecuentes en caso de oclusión de endoprótesis biliares. El tratamiento antibiótico inmediato (p. ej., ceftriaxona por vía intravenosa, de 1 a 2 g una vez al día; ampicilina-sulbactam, de 1,5 a 3 g cada 6 h; piperacilina-tazobactam, 3,375 g cada 6 h; ciprofloxacino, 400 mg dos veces al día, o levofloxacino, 500 mg por vía oral una vez al día) es esencial y, en general, permite el tratamiento conservador con descompresión biliar endoscópica en un plazo de 24 a 48 h.[A7] De cualquier modo, si no se aprecia mejoría en unas horas, está indicada la descompresión urgente. Las ventajas de la CPRE comprenden la posibilidad de delimitar la causa de la obstrucción, la obtención de bilis para cultivo y la descompresión rápida y definitiva del árbol biliar mediante la extracción del cálculo o la colocación temporal de una endoprótesis si no se extrae el cálculo. No está indicada la colocación sistemática de endoprótesis si se logra extraer el cálculo,[A8] a menos que se dude de la idoneidad del drenaje biliar.

La pancreatitis biliar aguda da cuenta de hasta la mitad de los casos de pancreatitis aguda en los países occidentales (cap. 144). La mayoría de los enfermos responden de inmediato a las medidas conservadoras, pero algunos experimentan una pancreatitis grave. La CPRE temprana con esfinterotomía biliar y extracción del cálculo (fig. 155-6) parecería una opción terapéutica atractiva, pero la CPRE temprana no reduce la mortalidad ni las complicaciones, salvo que exista una obstrucción biliar o colangitis.[3] Tras la recuperación del episodio de pancreatitis biliar se aconseja la colecistectomía laparoscópica con colangiografía intraoperatoria, a ser posible durante el mismo ingreso hospitalario

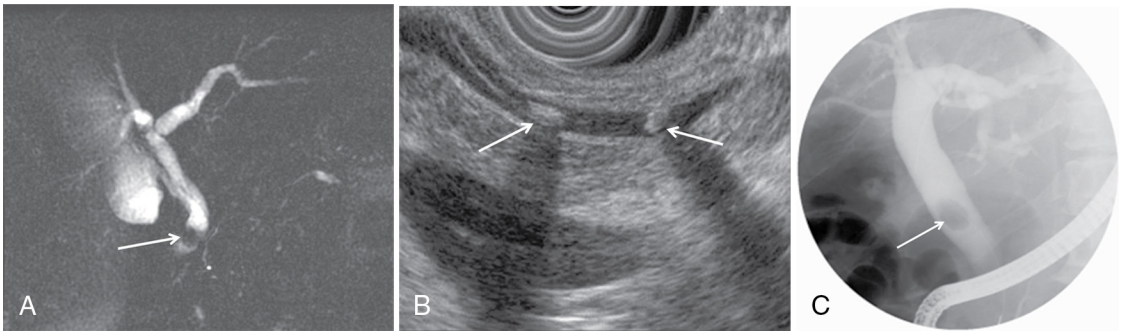

FIGURA 155-5. **Cálculos en el colédoco observados mediante colangiopancreatografía por resonancia magnética (A), ecografía endoscópica (B) y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (C).**

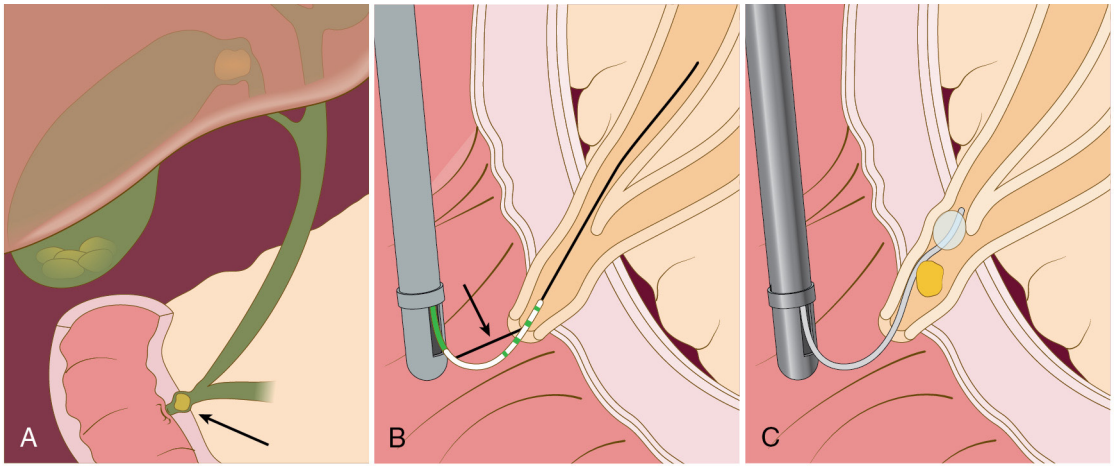

FIGURA 155-6. **A. Un cálculo, impactado en la porción distal del colédoco, está produciendo una pancreatitis biliar; se observan también cálculos en la vesícula. B. Esfinterotomía biliar. C. Extracción posterior del cálculo mediante arrastre con balón.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

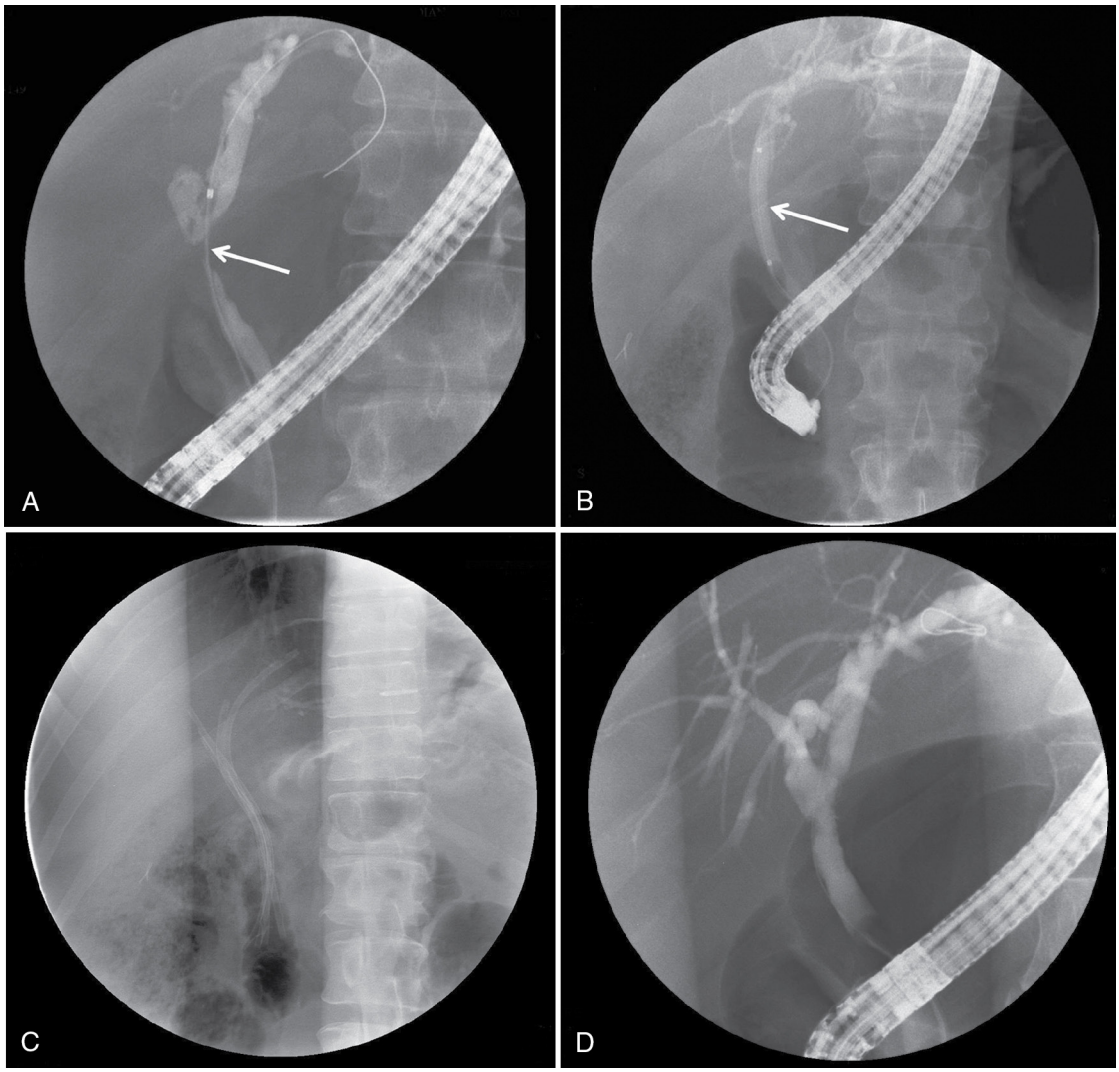

FIGURA 155-7. **Imágenes de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de un paciente que acudió con ictericia indolora 8 meses después de la colecistectomía. A. Estenosis benigna del colédoco. B. Dilatación con balón de la estenosis. C. Colocación de varias endoprótesis. D. Desaparición de la estenosis al cabo de 1 año.**

para evitar nuevos episodios.[A9] Si se detecta un cálculo en el colédoco en la colangiografía intraoperatoria, se puede proceder a la exploración laparoscópica o abierta del colédoco, con extracción del cálculo, que proporciona un resultado muy satisfactorio en manos experimentadas, o bien a una CPRE postoperatoria para extraer cualquier cálculo retenido.

PREVENCIÓN

Hasta el 25% de los enfermos experimentan una coledocolitiasis recidivante, conserven o no la vesícula, pero todavía se ignora qué porcentaje de estos cálculos recidivantes representan, en verdad, cálculos residuales no detectados de un episodio anterior. Los factores de riesgo para la recidiva de la coledocolitiasis comprenden un conducto biliar extrahepático dilatado (≥ 13 mm) y divertículos periampulares, probablemente porque se incrementa la estasis biliar. La detección y el tratamiento de las estenosis biliares, la estenosis papilar y los cálculos biliares de pacientes con la vesícula *in situ* resultan fundamentales para prevenir las recidivas. Por desgracia, ninguno de los tratamientos profilácticos ha surtido efecto, aunque el ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/día) parece disminuir el riesgo de cálculos biliares durante el adelgazamiento.[A4]

Estenosis biliares benignas

Las estenosis postoperatorias de los conductos biliares extrahepáticos se producen después del 0,25 al 1% de las colecistectomías. La mayoría de estas lesiones se manifiestan por anomalías de las pruebas de función hepática, ictericia obstructiva y colangitis de 2 a 3 meses después de la cirugía, aunque a veces la presentación se retrase. La colangiografía revela, de ordinario, un estrechamiento corto y liso cerca del muñón del conducto cístico con dilatación ductal proximal (fig. 155-7). Las estenosis hay que redilatarlas por norma y las endoprótesis se deben cambiar en intervalos de 3 a 4 meses durante 8 a 12 meses hasta que la luz estenosada quede prácticamente tan abierta como el conducto biliar que la sigue. Cerca del 80% de los enfermos obtienen buenos resultados,[4] por más que algunos acaben precisando una derivación bilioentérica. Las estenosis con una longitud superior a 2 cm, aquellas con clips firmemente insertados a través del conducto o las asociadas con segmentos ductales resecados exigen una intervención quirúrgica. Las estenosis biliares que complican el trasplante de hígado (cap. 154) también suelen tratarse de manera análoga con buenos resultados.

Las estenosis intrapancreáticas del colédoco, que se dan del 3 al 46% de los enfermos con pancreatitis crónica, pueden determinar una cirrosis biliar secundaria o colangitis recidivantes. La intervención está claramente indicada ante las complicaciones de colangitis e ictericia, casi siempre mediante CPRE y colocación de endoprótesis. Si no hay colangitis ni ictericia, suele aconsejarse la reparación quirúrgica o la descompresión biliar endoscópica con colocación de varias endoprótesis de plástico (fig. 155-8), siempre que la fosfatasa alcalina alcance sistemáticamente más del doble del límite alto de la normalidad durante un período de observación de 6 meses.

COLANGIOHEPATITIS ORIENTAL

La colangitis recidivante con hepatolitiasis tiene una prevalencia mayor del 10% en algunas regiones de Asia oriental, sobre todo en Taiwán, debido a la infección por *Ascaris lumbricoides* (cap. 357) y *Clonorchis sinensis* (cap. 356). Este trastorno da lugar a estenosis locales y dilatación del árbol biliar intrahepático. La estasis biliar y la infección bacteriana subsiguiente explican la formación de cálculos pardos. Casi todos los pacientes sufren colangitis recidivantes, pero también puede aparecer un colangiocarcinoma. El diagnóstico se establece por ecografía o TC. El tratamiento se basa en la administración intravenosa de líquidos y antibióticos. Habitualmente, el tratamiento preferido suele ser la extracción endoscópica de los cálculos, pero en ocasiones se precisan la resección quirúrgica localizada y antibióticos adaptados a los microorganismos cultivados.

booksmedicos.org

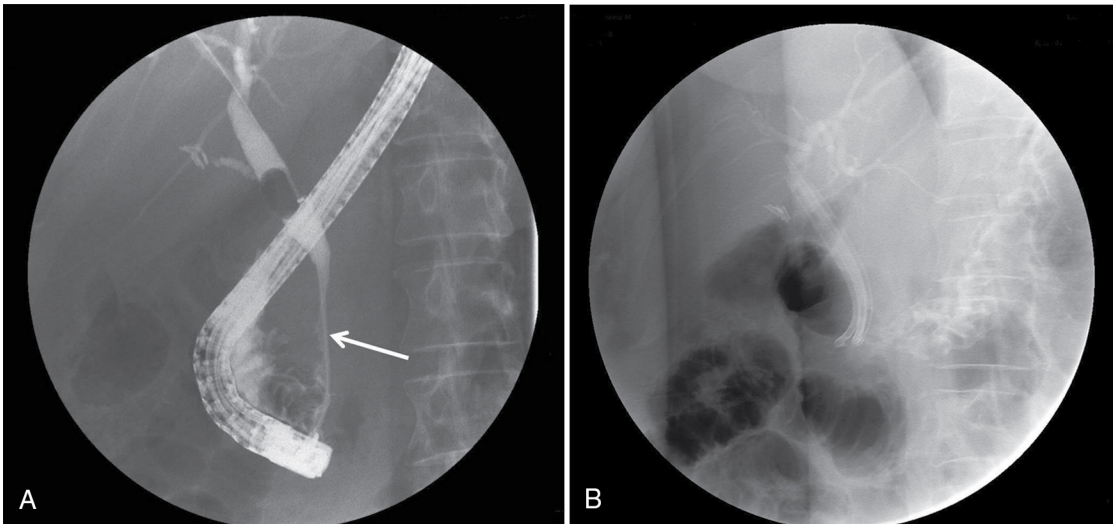

FIGURA 155-8. Imágenes de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de un paciente con antecedentes de abuso de alcohol que acudió por prurito y presentaba una elevación llamativa de la fosfatasa alcalina. A. Se detecta una estenosis lineal de la porción distal del colédoco *(flecha)*. **B.** Se han colocado cuatro endoprótesis a través de la estenosis.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

DEFINICIÓN

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad colestásica crónica que se caracteriza por inflamación fibrótica de los segmentos de los conductos biliares intra- y extrahepáticos.[5] Da lugar a un estrechamiento progresivo de la luz ductal y, en última instancia, se manifiesta por episodios recidivantes de colangitis ascendentes o, por el contrario, progresa hacia una cirrosis biliar secundaria con las complicaciones consiguientes. El colangiocarcinoma (cap. 196) es una complicación temible, con una incidencia del 25 al 40% en la autopsia o el trasplante de hígado.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia real de la colangitis esclerosante primaria se ignora, pero, de acuerdo con los cálculos actuales, se da en entre 0,2 y 8,5 por 100.000 habitantes en EE. UU. La prevalencia en poblaciones con enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141) es mucho más alta. Existe un predominio masculino de 2:1, y la edad al diagnóstico es de 32 a 40 años por término medio. Sin embargo, se ha descrito colangitis esclerosante en lactantes, niños y ancianos.

BIOPATOLOGÍA

La causa de la colangitis esclerosante primaria y los mecanismos responsables de su progresión se desconocen.[6] Sin embargo, se sospechan causas autoinmunitarias y genéticas por su frecuente asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal y la mayor prevalencia del haplotipo HLA B8, DR3. Casi dos tercios de los enfermos con colangitis esclerosante primaria sufren colitis ulcerosa o colitis de Crohn y rara vez se asocia a enfermedad de Crohn limitada al intestino delgado. No obstante, tan solo del 1 al 13% de los enfermos con colitis son diagnosticados de colangitis esclerosante primaria en algún momento de su vida. Los familiares en primer grado de los enfermos con colangitis esclerosante primaria corren un riesgo de 9 a 39 veces mayor de sufrir la enfermedad.

El examen anatomopatológico de las zonas estenosadas de los segmentos de los conductos biliares revela un engrosamiento difuso con un infiltrado por células inflamatorias. Los rasgos más característicos de la biopsia consisten en proliferación de los conductos biliares, fibrosis periductal, inflamación periductal y destrucción de los conductos biliares. La colangitis obliterante con un infiltrado por células inflamatorias crónicas y fibrosis periductular en «capas de cebolla» se asocia estrechamente a la colangitis esclerosante primaria, pero pocas veces se observa en las muestras de biopsia. Dada la naturaleza segmentaria de la enfermedad y la posible ausencia de afectación intrahepática importante, el aspecto histológico de la colangitis esclerosante primaria varía y puede remedar una obstrucción biliar extrahepática, una hepatitis crónica activa o, en pocas ocasiones, una cirrosis biliar primaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi todos los pacientes con colangitis esclerosante primaria se encuentran asintomáticos en el momento de la presentación y son identificados tras el estudio de una fosfatasa alcalina elevada (cap. 147). En conjunto, el 90% tiene una fosfatasa alcalina elevada, con elevación leve e inconstante de las aminotransferasas séricas. La fatiga, la anorexia, el malestar general y el adelgazamiento se ven con frecuencia, pero se atribuyen a veces de manera errónea a la enfermedad inflamatoria intestinal. El enfermo presenta signos o síntomas de hepatopatía colestásica, como prurito, dolor epigástrico y fiebre. La bilirrubina sérica solo se eleva en el 40% de los pacientes en el momento de la presentación. Algunos enfermos muestran anemia, hipoalbuminemia o hipergammaglobulinemia; la prolongación del índice normalizado internacional hace pensar en una obstrucción biliar o en una disfunción de la síntesis. Cerca del 90% de los casos tienen anticuerpos perinucleares contra el citoplasma de los neutrófilos que, no obstante, resultan inespecíficos y también se observan en la colitis ulcerosa (cap. 141) y en la hepatitis autoinmunitaria (cap. 149). Los anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso se dan en el 25% de los casos, pero no son específicos; la positividad de los anticuerpos antimitocondriales apunta al diagnóstico de cirrosis biliar primaria.

DIAGNÓSTICO

Se precisa la colangiografía para diagnosticar la colangitis esclerosante primaria (fig. 155-9).[7] En general, se prefiere la CPRM, aunque puede estar indicada la CPRE[8] si la primera no resulta concluyente, sobre todo si la enfermedad se confina a los pequeños conductos intrahepáticos. La utilidad de la biopsia es imprecisa, dada la naturaleza segmentaria de la enfermedad y la superposición de los rasgos histológicos con otros trastornos. Las estenosis multifocales difusas suelen resultar cortas y los segmentos normales o dilatados interpuestos otorgan un aspecto arrosariado. Otros datos habituales de la colangiografía son seudodivertículos, irregularidades murales y cálculos y arenilla biliares. Las causas secundarias de colangitis esclerosante abarcan obstrucción (postoperatoria, colangiopatía autoinmunitaria, coledocolitiasis y colangitis piógena recidivante), isquemia (infusión del quimioterápico 5-fluorouracilo en la arteria hepática, radioterapia y hemoglobinuria paroxística nocturna) y neoplasias (colangiocarcinoma, hepatocarcinoma, linfoma y metástasis).

TRATAMIENTO

Tto

La colestasis crónica de la colangitis esclerosante primaria se puede tratar con colestiramina (de 4 a 8 g/día), ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/día), rifampicina (de 300 a 600 mg/día) o fenobarbital (de 30 a 120 mg/día) con un éxito moderado. Las carencias de vitaminas liposolubles (cap. 218) han de corregirse. La prevalencia de la osteoporosis (cap. 243) en la colangitis esclerosante primaria oscila entre el 4 y el 10%, de modo que se precisa una densitometría ósea en el momento del diagnóstico y después cada 2 o 3 años. La suplementación con vitamina D y calcio por vía oral parece razonable incluso si no existe una carencia sintomática. El tratamiento con bisfosfonatos (cap. 243) se reserva para los pacientes con osteoporosis confirmada. Lamentablemente, ningún tratamiento conservador detiene la progresión de la enfermedad;[A10] el ácido ursodesoxicólico, la D-penicilamina, los corticoides, la ciclosporina, el metotrexato y la colchicina se han mostrado ineficaces y no mejoran la supervivencia ni retrasan el tiempo hasta el trasplante de hígado. Se ignora si el tratamiento endoscópico repetido, para mantener la permeabilidad de la vía biliar, mejora los resultados.

El trasplante de hígado (cap. 154) es el único tratamiento potencialmente curativo. Las tasas de supervivencia al cabo de 1 y de 5 años rondan el 90 y el 80%, respectivamente. La colangitis esclerosante primaria puede recidivar en el 15-20% de los enfermos que reciben un trasplante de hígado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 155-9. Colangiopancreatografía por resonancia magnética, en la que se aprecian los rasgos colangiográficos característicos de la colangitis esclerosante primaria. Obsérvense el segmento estenosado del colédoco *(flecha),* las estenosis difusas y los segmentos dilatados de varios conductos biliares intrahepáticos con el clásico aspecto «arrosariado».

PRONÓSTICO

La historia natural de la colangitis esclerosante primaria varía y no se conoce bien. Los enfermos asintomáticos presentan un pronóstico mucho más favorable que los sintomáticos y las tasas actuariales de supervivencia a los 10 años llegan al 80 y 50%, respectivamente. La mediana de la supervivencia hasta la muerte o el trasplante de hígado de los enfermos sintomáticos es de 9 años, frente a 12-18 años para todos los pacientes con colangitis esclerosante primaria, al margen de los síntomas. Al parecer, la elevación de la bilirrubina sérica y la hepatomegalia se correlacionan con un pronóstico desfavorable, mientras que el aspecto colangiográfico, la presencia o ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal y la edad del paciente no lo hacen. El colangiocarcinoma (cap. 196) es una complicación temible de la colangitis esclerosante primaria y el riesgo resulta mayor, en principio, para aquellos con colitis ulcerosa de larga evolución y cirrosis.

Quistes del colédoco y anomalía en la unión de los conductos pancreatobiliares

Los quistes del colédoco son anomalías poco frecuentes del árbol biliar que se manifiestan por la dilatación quística de los conductos intrahepáticos o extrahepáticos (o ambos). Su incidencia es de 1 por 100.000 a 150.000 nacimientos en las poblaciones occidentales y 1 por 1.000 en las asiáticas. Existe un predominio femenino de 3:1 a 4:1. Estos quistes (e-fig. 155-1) suelen afectar solo al árbol biliar extrahepático, pero pueden presentarse como divertículos de la vía biliar extrapancreática, afectar únicamente a la porción intraduodenal del colédoco o manifestarse como múltiples quistes intrahepáticos y extrahepáticos (tabla 155-3). La anomalía de la unión de los conductos pancreatobiliares (e-fig. 155-2) se asocia con frecuencia a los quistes del colédoco, pero puede darse de manera aislada, sobre todo en las poblaciones asiáticas.

Los enfermos con coledococeles suelen experimentar cólico biliar, colangitis, ictericia o pancreatitis no filiada. El reflujo biliar también determina pancreatitis aguda o predispone a los cánceres de la vía biliar.

La colangiografía, a ser posible mediante CPRE, es la referencia diagnóstica, pero la CPRM también delimita la anatomía de manera incruenta. Ante el mayor riesgo de aparición de cánceres de la vía biliar, suele aconsejarse como tratamiento la resección de los quistes (incluida la colecistectomía), que no elimina completamente el riesgo.[9]

TABLA 155-3 CLASIFICACIÓN DE LOS QUISTES DEL COLÉDOCO

TIPOS	DESCRIPCIÓN	PORCENTAJE DE QUISTES DEL COLÉDOCO
I	Dilatación fusiforme, segmentaria y difusa, del colédoco	50-80%
II	Divertículo del colédoco	2%
III	Dilatación de la porción intraduodenal del colédoco	1,4-5%
IVa	Múltiples quistes intrahepáticos y extrahepáticos	15-35%
IVb	Múltiples quistes extrahepáticos	
V (enfermedad de Caroli)	Dilataciones solitarias o múltiples de los conductos intrahepáticos	20%

Fístula biliar

La fístula biliar representa una lesión de un conducto biliar y suele constituir una complicación de la colecistectomía, la exploración del colédoco, una lesión quirúrgica inadvertida de la vía biliar o una infección local. En raras ocasiones, las fístulas biliares se deben a una enfermedad biliar no tratada de larga duración. Tras la difusión de la colecistectomía laparoscópica ha aumentado la incidencia de lesiones de los conductos biliares, incluida la fístula biliar.

Las fugas postoperatorias por los conductos biliares suelen manifestarse en la semana siguiente a la operación, y los enfermos acuden con dolor abdominal (90%), hipersensibilidad (80%), fiebre (75%), náuseas y vómitos (50%) e ictericia (40%). Pocas veces se detecta clínicamente ascitis. Las pruebas bioquímicas casi siempre resultan inespecíficas: elevación variable de los analitos hepáticos en el suero y del recuento leucocítico.

Si se sospecha una fístula biliar, suele solicitarse una ecografía o una TC de abdomen en busca de biloma o una gammagrafía hepatobiliar para diagnosticar la fuga. Sin embargo, la CPRE es la prueba más sensible para detectar las fístulas biliares. Las modalidades de tratamiento de las fugas biliares abarcan los drenajes o endoprótesis biliares colocados por vía percutánea o endoscópica y el drenaje y reparación quirúrgicos de la fuga.

Síndromes de los conductos biliares evanescentes

El síndrome de los conductos biliares evanescentes se caracteriza por la escasez de conductos biliares intrahepáticos, una fosfatasa alcalina elevada y colestasis. Las causas son la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, la hepatitis autoinmunitaria (cap. 149), la enfermedad del injerto contra el huésped, el rechazo crónico del trasplante de hígado (cap. 154), la isquemia, la quimioterapia intrahepática, la toxicidad farmacológica (p. ej., ampicilina, amoxicilina, flucloxacilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, cotrimoxazol), la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 390), la sarcoidosis (cap. 95) y la histiocitosis. El ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg) puede incrementar el flujo biliar, pero el trastorno progresa de manera inexorable hacia la cirrosis biliar, que en última instancia requiere un trasplante de hígado.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La cirrosis biliar primaria es una colangiopatía autoinmunitaria obliterante que afecta a los conductos biliares de pequeño y mediano tamaño y que evoluciona lentamente a lo largo de un decenio aproximadamente. Al obliterarse los conductos, el enfermo presenta colestasis, fibrosis y, al final, insuficiencia hepática.[10]

EPIDEMIOLOGÍA

Cerca del 95% de las cirrosis biliares primarias afectan a mujeres y la edad de inicio varía entre los 20 y los 60 años. La incidencia de la enfermedad parece estar aumentando. La incidencia anual estimada en EE. UU. es de 4,5 por 100.000 habitantes y año para las mujeres y de 0,7 para los hombres. Dada la limitada esperanza de vida de los enfermos afectados, la prevalencia de la cirrosis biliar primaria ajustada por edades y sexos se aproxima a 65 por 100.000 en las mujeres y a unos 12 por 100.000 en los hombres.

BIOPATOLOGÍA

Aunque el mecanismo de destrucción progresiva de los pequeños conductos interlobulillares se desconozca, la cirrosis biliar primaria se considera una enfermedad autoinmunitaria. Los estudios pangenómicos revelan una asociación con HLA,

booksmedicos.org

la interleucina 12A y variantes de la interleucina 12RB2, lo que hace pensar que la señalización a través de la interleucina 12 reviste importancia. La enfermedad progresa despacio y acaba produciendo una cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Los signos histológicos clásicos son granulomas no caseosos y escasez de conductos biliares en los tractos portales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más habituales son fatiga (50%), que puede resultar debilitante y no se relaciona con el grado de la hepatopatía de base, y prurito (30%), si bien la mitad de los enfermos se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico. Muchos enfermos acuden inicialmente al dermatólogo por prurito, que se puede advertir por primera vez durante el embarazo y persiste tras el parto.

Los síndromes autoinmunitarios asociados con la cirrosis biliar primaria son la disfunción autoinmunitaria del tiroides (cap. 226), el síndrome de Sjögren (cap. 268), el fenómeno de Raynaud (cap. 267) y la enfermedad celíaca (cap. 140). La malabsorción de vitamina D también puede determinar una enfermedad ósea metabólica (caps. 243 y 244).

DIAGNÓSTICO

El primer indicio de la cirrosis biliar primaria es la elevación de la fosfatasa alcalina en el suero, que debe confirmarse por la elevación de la γ-glutamiltranspeptidasa (cap. 147). Los anticuerpos antimitocondriales poseen una sensibilidad y especificidad superior al 95% si el título excede de 1:40 y se positivizan incluso antes de que aparezca ninguna manifestación clínica o bioquímica de la enfermedad. En cambio, la bilirrubina no suele elevarse hasta una fase tardía de la enfermedad y casi toda la elevación es a base de la bilirrubina conjugada. El total de inmunoglobulinas suele ser normal, aunque a veces se eleva la IgM.

La ecografía del árbol biliar resulta determinante para confirmar la ausencia de enfermedad extrahepática. A veces, se precisa una biopsia de hígado para confirmar el diagnóstico, sobre todo en los casos sin anticuerpos mitocondriales, y también para estadificar la enfermedad.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (de 12 a 15 mg/kg) mejora la bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina y el colesterol y surte un efecto variable sobre el prurito. Por desgracia, no alivia la fatiga, no reduce la mortalidad ni retrasa la necesidad del trasplante de hígado.[A11] El tratamiento con bezafibrato también suele mejorar los resultados de las pruebas bioquímicas del hígado, pero no el prurito, la mortalidad relacionada con el hígado o la mortalidad global.[A12]

No está demostrado que los esteroides, la colchicina, la azatioprina o el metotrexato proporcionen un beneficio claro. Los bisfosfonatos (cap. 243) suelen prescribirse para la enfermedad ósea metabólica acompañante, pero su utilidad se desconoce.[A13] El trasplante de hígado (cap. 154) está indicado en la enfermedad refractaria. El pronóstico después del trasplante es excelente y las tasas de supervivencia a los 2 y 5 años alcanzan el 80 y el 70%, respectivamente. No obstante, los estudios indican una recidiva del 8 al 40% en el hígado trasplantado.

PRONÓSTICO

Hasta dos tercios de los enfermos asintomáticos acaban sufriendo síntomas en 2-4 años. La presencia de numerosos puentes de fibrosis o cirrosis en la biopsia comporta un pronóstico desfavorable. El pronóstico también depende de la bilirrubina y la albúmina séricas, el índice normalizado internacional, una edad avanzada y la presencia de edema periférico. El 25% de los enfermos presentan insuficiencia hepática en los 10 años siguientes al diagnóstico y la mediana de supervivencia después del diagnóstico es de 12 a 15 años.

Tumores de los conductos biliares

BENIGNOS

Los tumores benignos de los conductos biliares son extraordinariamente raros si se comparan con los malignos y mucho menos habituales que los tumores benignos de la vesícula. Se pueden dividir en tres tipos histológicos (papilomas, adenomas, cistoadenomas), son solitarios o múltiples y suelen detectarse casualmente durante la evaluación de una dilatación de los conductos biliares o de efectos de llenado intraductal. El enfermo puede encontrarse asintomático o mostrar síntomas de obstrucción biliar. El tratamiento suele consistir en la resección quirúrgica de los conductos biliares y una reconstrucción mediante hepatoyeyunostomía. Aunque benignos, estos tumores tienden a recidivar después de su extirpación y algunos se malignizan.

COLANGIOCARCINOMA

El colangiocarcinoma se expone en el capítulo 196.

Tumores ampollares

Las lesiones ampollares benignas detectadas en los estudios endoscópicos o radiológicos son la mucosa gástrica heterotópica, el lipoma o un cálculo impactado en el colédoco. Los tumores primarios de la ampolla de Vater pueden ser premalignos o malignos, pero la inmensa mayoría (> 95%) son adenomas o adenocarcinomas. La prevalencia de los adenomas ampollares en una serie de autopsias resultó del 0,04 al 0,12%, pero aumenta entre los enfermos con síndromes hereditarios de poliposis (cap. 193), en los que los adenomas ampollares afectan hasta el 80% de los sujetos y se malignizan en un 4%.

Las lesiones ampollares malignas consisten, de ordinario, en adenocarcinomas, si bien se han detectado, asimismo, metástasis de cáncer de mama, cánceres de células renales y melanoma. Los tumores carcinoides (cap. 232) y otros tumores neuroendocrinos se producen pocas veces. Los adenomas ampollares probablemente siguen una secuencia de adenoma a carcinoma parecida a la del adenocarcinoma colorrectal (cap. 193) y el riesgo de transformación hacia carcinoma varía entre el 25 y el 85%.

Los pacientes con lesiones ampollares pueden experimentar cólico biliar, ictericia obstructiva, pancreatitis o dolor inespecífico en el epigastrio, con fluctuación de los analitos hepáticos en el suero o sin ella, malestar general y anorexia. Sin embargo, las lesiones ampollares se descubren a menudo en las imágenes transversales o durante una endoscopia alta realizada por otro motivo.[11]

Las modalidades de actuación frente al adenoma ampollar comprenden la observación con biopsias de seguimiento y las tentativas de resección completa de la lesión por vía endoscópica o quirúrgica. La vigilancia del adenoma ampollar en el contexto de la poliposis adenomatosa familiar parece razonable si la lesión es pequeña (< 1 cm) y asintomática, pero se prefiere la resección si se detectan rasgos histológicos avanzados (p. ej., naturaleza vellosa, displasia). La resección quirúrgica ha constituido el tratamiento de referencia de los tumores ampollares. Las modalidades terapéuticas abarcan la pancreatoduodenectomía, con una elevada tasa de morbilidad y complicaciones incluso mortales, y la escisión transduodenal, que comporta altas tasas de recidiva. La supervivencia a los 5 años tras la pancreatoduodenectomía oscila entre el 64 y el 80% para los casos sin enfermedad ganglionar y entre el 17 al 50% para aquellos con afectación ganglionar. Existen datos limitados respecto del tratamiento adyuvante, de beneficio incierto. Suele tratarse a estos pacientes de forma similar a aquellos con un adenocarcinoma de páncreas resecado (cap. 194). Los enfermos que presentan enfermedad resecable suelen recibir una quimioterapia combinada de gemcitabina (1.000 mg/m^2) más cisplatino (25 mg/m^2), administrada cada una en los días 1 y 8, cada 3 semanas hasta completar ocho ciclos.[A14] Se pueden insertar endoprótesis biliares paliativas si la esperanza de vida es reducida.

Ante un adenoma ampollar pequeño, localizado y claramente benigno, la resección endoscópica supone una alternativa al tratamiento quirúrgico si el paciente está bien seleccionado (e-fig. 155-3). Se ignora si la resección endoscópica es eficaz frente a adenomas mayores o con mayor riesgo. Por último, las tasas de recidiva tras la papilectomía endoscópica rozan el 20%, lo que subraya la necesidad de un cuidadoso seguimiento endoscópico.

Disfunción del esfínter de Oddi

La disfunción del esfínter de Oddi es una obstrucción benigna, no litiásica, al flujo de la bilis o de las secreciones pancreáticas a través de la unión pancreatobiliar. Se puede manifestar en clínica por dolor, pancreatitis (cap. 144), anomalías de la bioquímica hepática o alteraciones de las enzimas pancreáticas. El dolor poscolecistectomía se asemeja al cólico biliar preoperatorio del paciente en el 10-20% de los casos, como mínimo.

El estudio de los pacientes con una posible disfunción del esfínter de Oddi comprende una bioquímica hepática sérica convencional, amilasa y lipasa en suero y ecografía o TC del abdomen. Las muestras para determinar las enzimas séricas se deben extraer, en la medida de lo posible, durante los brotes de dolor. Es frecuente la elevación discreta (menos del doble del límite superior de la normalidad) en la disfunción del esfínter de Oddi, mientras que se observan anomalías más intensas en caso de cálculos biliares, tumores y enfermedad hepática parenquimatosa. La TC y la ecografía de abdomen resultan casi siempre normales, aunque a veces se observen alteraciones en las enzimas hepáticas o pancreáticas o dilataciones del colédoco o del conducto pancreático. Se puede plantear la CPRE y la manometría del esfínter de Oddi si el enfermo muestra signos objetivos de enfermedad pancreática o biliar (alteración de las enzimas hepáticas o pancreáticas o dilatación del colédoco o del conducto pancreático) o síntomas clínicos relevantes o incapacitantes y en los casos en los que se planifique la ablación definitiva del esfínter si se detecta que su función es anómala. Cuando se objetivan signos de enfermedad pancreática o biliar, ya no se recomienda la CPRE ni la manometría.[A15]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El tratamiento conservador con espasmolíticos inespecíficos (p. ej., diciclomina, de 10 a 20 mg cada 6 h; hiosciamina, 0,375 mg cada 12 h) o miorrelajantes (p. ej., nifedipino, 60 mg al día) durante 1 mes se puede plantear a los pacientes con dolor pancreatobiliar (acompañado o no de alteraciones de las enzimas hepáticas, amilasa o lipasa) o con dilatación del colédoco o del conducto pancreático. Si la respuesta del paciente no es satisfactoria, la CPRE y la esfinterotomía endoscópica mejoran el dolor del 55 al 95% de los enfermos con alteraciones analíticas o en el estudio de imagen del abdomen. Por otro lado, solo el 25% de los pacientes sin signos objetivos de enfermedad pancreática o biliar mejoran con la esfinterotomía.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD007196.

A2. Vaughan J, Gurusamy KS, Davidson BR. Day-surgery versus overnight stay surgery for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD006798.

A3. Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD005440.

A4. Iranmanesh P, Frossard JL, Mugnier-Konrad B, et al. Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:137-144.

A5. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, et al. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1090-1100.

A6. Ding G, Cai W, Qin M. Single-stage vs. two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:947-951.

A7. Teoh AY, Cheung FK, Hu B, et al. Randomized trial of endoscopic sphincterotomy with balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy alone for removal of bile duct stones. *Gastroenterology.* 2013;144:341-345.

A8. Zhang RL, Zhao H, Dai YM, et al. Endoscopic nasobiliary drainage with sphincterotomy in acute obstructive cholangitis: a prospective randomized controlled trial. *J Dig Dis.* 2014;15:78-84.

A9. Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9. CD010326.

A10. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2009;50:808-814.

A11. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12. CD000551.

A12. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, et al. Bezafibrate for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1. CD009145.

A13. Rudic JS, Giljaca V, Krstic MN, et al. Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;12. CD009144.

A14. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Eng J Med.* 2010;362:1273-1281.

A15. Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2101-2109.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

156

HEMATOPOYESIS Y FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICOS

KENNETH KAUSHANSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La hematopoyesis es el proceso por el que las células madre de la médula ósea se desarrollan en todos los tipos celulares presentes en la sangre (eritrocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, plaquetas, linfocitos T y B, así como células NK [*natural killer,* citolíticas naturales]) (fig. 156-1). La regulación del número de cada tipo celular está sometida a un estrecho control por factores de crecimiento hematopoyéticos, que ejercen efectos antiapoptósicos, proliferativos y diferenciadores sobre las células madre hematopoyéticas, progenitoras y madurativas de la sangre. Muchas de estas glucoproteínas se sintetizan mediante tecnología de ADN recombinante y se encuentran entre los tratamientos de más éxito en la medicina moderna.

CÉLULAS MADRE Y PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Las células madre hematopoyéticas representan una de cada 10^5-10^6 células de la médula, no se distinguen por su morfología de otros progenitores o linfocitos pequeños, pero pueden purificarse hasta lograr una población homogénea usando sus características físicas y las combinaciones de anticuerpos monoclonales (incluidos los $CD34^+$) contra las proteínas de la superficie celular.[1] Las dos características fundamentales de una célula madre hematopoyética son su capacidad para diferenciarse en todos los tipos de células sanguíneas y su capacidad de autorrenovación. La decisión de autorrenovarse o diferenciarse es un proceso estocástico, en el estadio de células madre y en los estadios posteriores de diferenciación de progenitores multipotentes o unipotentes, que puede estar influenciada por varias moléculas celulares extrínsecas (factores de crecimiento y proteínas del estroma) e intrínsecas (factores de transcripción). Las células madre hematopoyéticas residen en microambientes especializados (nichos) dentro de la médula ósea. Las distintas y complejas poblaciones de células estromales que conforman el nicho de células madre generan señales que mantienen las propiedades fundamentales de las células madre, como el mantenimiento, la capacidad de autorrenovación y la posibilidad de repoblación de múltiples líneas a largo plazo.[2]

EXPANSIÓN DE LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS: FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

Muchos factores de transcripción regulan el número de células madre y su estado de diferenciación. Se han identificado varios interruptores moleculares que determinan el destino de las células hematopoyéticas.

Igual de relevante para la hematopoyesis es un grupo de factores de crecimiento hematopoyéticos, que comparten homología estructural y se unen a proteínas transmembrana no redundantes de tipo I pertenecientes a la familia del receptor de citocinas. Muchas de estas proteínas son reguladores fisiológicos de una estirpe específica de células sanguíneas (p. ej., la eritropoyetina, el factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF] y la trombopoyetina); otras parecen representar actividades redundantes promotoras del crecimiento hematopoyético de moléculas esenciales para otras funciones biológicas (p. ej., la interleucina 3 [IL-3], la interleucina 11 [IL-11], y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]).

La eritropoyetina se produce principalmente en los riñones, y en menor medida en el hígado, y actúa sobre los progenitores eritroides de la médula para potenciar su supervivencia, proliferación y diferenciación. Los niveles de eritropoyetina son inversamente proporcionales a las concentraciones sanguíneas de hemoglobina, como se refleja en la presión de oxígeno renal. En presencia de hipoxia tisular (renal), el factor de transcripción inducido por hipoxia (HIF) 1α se estabiliza frente a la destrucción mediada por proteosoma y dirige la transcripción de eritropoyetina mediante la unión a un elemento crítico sensible a la hipoxia localizado en la región 3′ no traducida del gen. La eliminación genética de la eritropoyetina o de su receptor da lugar a muerte embrionaria, lo que determina que, aunque otras citocinas puedan influir en la eritropoyesis, la producción de eritrocitos es absolutamente dependiente de la hormona.

El G-CSF estimula la producción de neutrófilos a partir de sus progenitores de la médula ósea (fig. 156-2). Los niveles de la hormona también se relacionan inversamente con el número de neutrófilos, pero están regulados sobre todo por estímulos inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la IL-1α, que actúan sobre las células endoteliales, los fibroblastos y los macrófagos. De manera similar a la acción de la eritropoyetina sobre los progenitores eritroides, el G-CSF actúa para aumentar la supervivencia, proliferación y diferenciación de los progenitores de neutrófilos. Además, la citocina activa funcionalmente las células maduras que ayuda a producir. La eliminación genética del G-CSF o de su receptor en ratones reduce los niveles de neutrófilos al 25% de lo normal. Esta es la única hormona conocida que ejerce este gran impacto en la granulocitopoyesis.

La trombopoyetina es el principal regulador de la producción de plaquetas y se sintetiza en el hígado y el riñón, así como por las células estromales de la médula. Está regulada tanto por la captación y destrucción de plaquetas mediada por receptor como por la retroalimentación inhibitoria transcripcional del gen de la trombopoyetina en las células estromales de la médula ósea por proteínas de los gránulos plaquetarios.[3] Las concentraciones plasmáticas de trombopoyetina libre suelen estar inversamente relacionadas con la masa de megacariocitos (MC) y plaquetas en la médula ósea. Por tanto, en una trombocitopenia hipoproliferativa, el consiguiente aumento de la trombopoyetina plasmática libre no ligada a sus receptores en MC y plaquetas condicionará un incremento compensador de la trombopoyesis. Al igual que el G-CSF, la trombopoyetina estimula la supervivencia, proliferación y diferenciación de su estirpe correspondiente y de los megacariocitos y sus precursores y sensibiliza a las plaquetas maduras para responder a los agonistas de la activación plaquetaria. La eliminación genética de la trombopoyetina o de su receptor en ratones o las mutaciones congénitas de aminoácido o de interrupción en el gen para el receptor de la trombopoyetina en el ser humano reducen los niveles de plaquetas a alrededor del 10% de lo normal. La eliminación del receptor de la trombopoyetina en los niños provoca anemia aplásica a los 1-2 años de edad.

Otros sistemas de receptores de citocinas relacionados con la eritropoyetina, el G-CSF y la trombopoyetina esenciales para uno o más aspectos de la hematopoyesis son la IL-7 (esencial para todos los tipos de producción de linfocitos), la IL-5 (regulador principal de la producción de eosinófilos), la IL-4 (responsable de la conmutación de clase de inmunoglobulina en los linfocitos B), la IL-15 (esencial para la diferenciación normal de las células NK) y la IL-2 (una citocina de activación linfocítica). Estas moléculas ejercen efectos moderados sobre el crecimiento de las células sanguíneas, pero su eliminación genética no afecta a la producción basal o estimulada de esas células.

Una segunda clase de citocinas y receptores que influye en la hematopoyesis se ejemplifica por el receptor c-kit, un miembro de la familia de receptores tirosina cinasa de proteínas de superficie, y su ligando específico, el factor de células madre (también denominado factor *steel* o ligando de kit). Aunque el receptor c-kit es distinto desde el punto de vista estructural de los miembros de la familia de receptores de citocinas hematopoyéticas, al poseer un motivo intrínseco de tirosina cinasa en su dominio citoplásmico, el factor de células madre tiene una relación estructural con las citocinas que se unen a los miembros de la familia del factor de crecimiento hematopoyético. La eliminación genética del factor de células madre o del receptor c-kit produce una eliminación casi completa de las células madre hematopoyéticas, los precursores eritroides y los basófilos y mastocitos. Otros dos miembros hematopoyéticos de esta familia de citocinas y receptores son el ligando de Flt3 y su receptor Flt-3, así como el factor estimulante de colonias de monocitos y su receptor, c-Fms. Al igual que el factor de células madre, tanto el ligando de Flt3 como el factor estimulante de colonias de monocitos desempeñan papeles no redundantes en la hematopoyesis, induciendo la formación de células dendríticas y monocitos, respectivamente.

Los mecanismos moleculares por los cuales los factores de crecimiento hematopoyéticos afectan a la supervivencia, proliferación y diferenciación de las células sanguíneas se comprenden cada vez mejor. La unión del ligando específico a cada uno de los receptores de citocinas hematopoyéticas activa una o más tirosina cinasas, ya sean cinasas citoplásmicas ancladas de la familia Janus (JAK) para la familia de receptores de citocinas hematopoyéticas, o la cinasa intrínseca de las citocinas que emplean el receptor de la clase de receptores tirosina cinasa (factor de células madre, ligando Flt3 y factor estimulante de colonias de monocitos). Después de la activación, estas cinasas fosforilan residuos de tirosina en los dominios citoplásmicos de cada receptor, proporcionando sitios de unión para las moléculas de señalización intermedia citoplásmica que poseen dominios de homología Src (SH)2. Entre las proteínas mejor caracterizadas que contienen dominios SH2 que se unen a receptores hematopoyéticos se encuentran los factores de transcripción naciente, como los transductores de señal y las proteínas activadoras de la transcripción (STAT), las proteínas adaptadoras, como Grb2, Gab1, tensina 2 y SHC, las fosfatasas, por ejemplo, SHP1 y SHP2; y la subunidad reguladora (p85) de la fosfoinositol-3-cinasa (PI3K). Cuando se unen a uno o más de los residuos fosfotirosina recién inducidos del receptor de citocina o de la tirosina cinasa receptora, estas moléculas secundarias son fosforiladas, ya sea por la JAK o por otras cinasas, lo que las convierte en competentes para unirse a moléculas adicionales (p. ej., los adaptadores que en última instancia activan a Ras y PI3K p85 que se une a su subunidad cinasa [p110]) o se activan como factores de transcripción (p. ej., STAT). Entre las moléculas efectoras subsiguientes que se activan a continuación se encuentran diversas cinasas, moléculas transportadoras y factores de transcripción, que al final permiten la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células hematopoyéticas.

booksmedicos.org

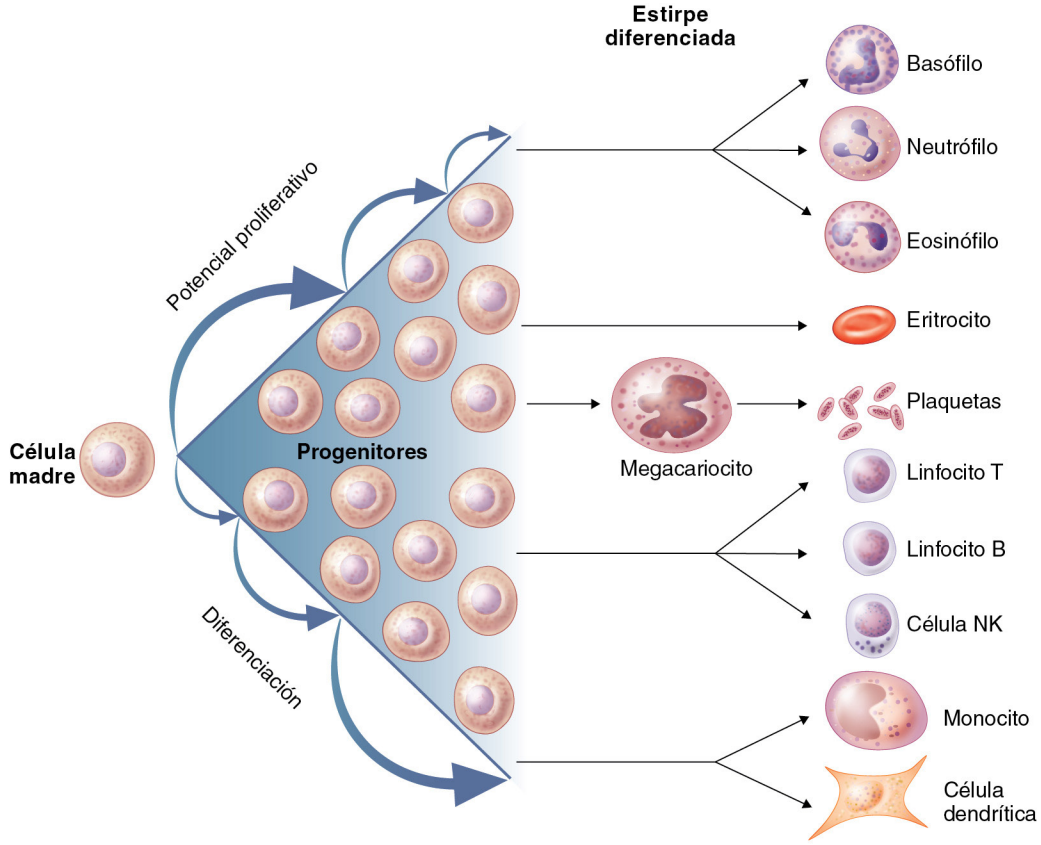

FIGURA 156-1. Modelo jerárquico de la linfohematopoyesis. NK = citolítica natural.

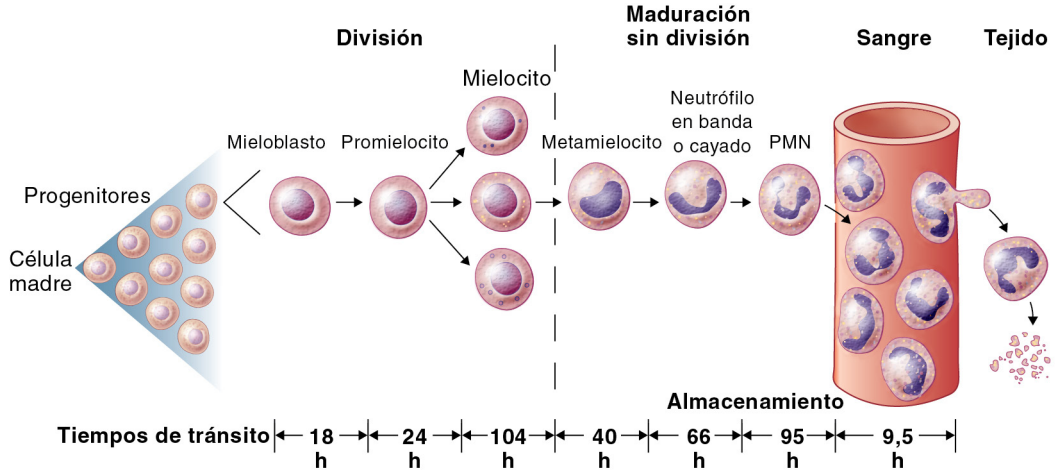

FIGURA 156-2. Sistema de producción de neutrófilos. PMN = leucocito polimorfonuclear.

USOS CLÍNICOS DE LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS Y DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

El desarrollo clínico de la eritropoyetina, el G-CSF y los miméticos de trombopoyetina representa uno de los mejores ejemplos del aprovechamiento de la tecnología del ADN recombinante para lograr beneficios terapéuticos. Los pacientes con insuficiencia renal, inflamación generalizada o trasplante de médula ósea, así como los que reciben quimioterapia antioncológica sufren diversos grados de anemia, a menudo muy debilitante. La administración de fármacos estimuladores de la eritropoyesis condiciona de forma casi invariable una rápida respuesta de reticulocitos con corrección de la anemia. Muchos pacientes se sienten mejor cuando la concentración de hemoglobina alcanza 10 g/dl. Los ensayos clínicos han demostrado la eficacia de estos fármacos en pacientes con insuficiencia renal y con cáncer, aunque algunos análisis recientes han planteado dudas sobre su seguridad en algunas situaciones.[A1,A2] Por ejemplo, los pacientes que recibieron dosis más altas de estos fármacos para la anemia secundaria a insuficiencia renal acabaron necesitando diálisis con mayor frecuencia y sufrieron más complicaciones cardiovasculares, como infarto de miocardio e ictus, que los pacientes con bajos niveles de la hormona suficientes para mantener su hemoglobina sanguínea en cifras de 10 g/dl o inferiores.[A3] Los pacientes tratados con eritropoyetina para el cáncer también presentaron mayores recidivas de sus tumores que quienes no recibieron la hormona. Los únicos pacientes que demostraron en general una mala respuesta fueron los que tenían inflamación grave (cap. 158). En general, la eritropoyetina es un fármaco seguro y eficaz para la anemia secundaria a una amplia gama de afecciones, pero su uso y la dosis deben planificarse cuidadosamente.

Muchos pacientes sometidos a terapia citotóxica antioncológica desarrollan una neutropenia intensa, por lo que tienen un riesgo considerable de sufrir infecciones potencialmente mortales. Los ensayos clínicos de G-CSF recombinante en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva para la leucemia y los tumores sólidos dieron lugar a la aprobación del fármaco por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en pacientes sometidos a quimioterapia de intensidad suficiente para producir una neutropenia grave (cap. 167). El uso del medicamento se asocia con un retorno más rápido de los neutrófilos a niveles seguros si se administra poco después de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

completar la quimioterapia responsable, pero no en el nadir de la producción de neutrófilos, y da lugar a un menor riesgo de infecciones graves. Sin embargo, el uso de G-CSF no ha mejorado la supervivencia en pacientes con cualquier tipo de tumor.[A4] Al igual que el uso de la eritropoyetina en pacientes con cáncer, la administración de G-CSF en algunos pacientes que reciben quimioterapia citotóxica antioncológica (p. ej., para el cáncer de mama) se ha asociado con un aumento estadísticamente significativo de la recidiva del cáncer, aunque este hallazgo es controvertido.

La trombopoyetina se clonó y se caracterizó en 1994 y pasó enseguida a la fase de ensayos clínicos siguiendo el modelo del uso del G-CSF en pacientes sometidos a quimioterapia antioncológica. Los resultados iniciales con la hormona intacta y con una versión truncada que incluía solo el dominio de unión al receptor fueron desiguales, y el uso de la forma truncada del fármaco, administrada a donantes voluntarios sanos para mejorar los rendimientos de aféresis de plaquetas, dio lugar a que un número significativo de personas desarrollasen anticuerpos contra el fármaco, que presentaban reacción cruzada con su trombopoyetina nativa, dando lugar a trombocitopenia grave. Esta experiencia hizo que ambos fabricantes de trombopoyetina interrumpiesen los ensayos clínicos. En su lugar, se han desarrollado varias moléculas pequeñas similares que se unen al receptor de la trombopoyetina y estimulan la trombopoyesis. Dos de estos fármacos han sido aprobados por la FDA para su uso en pacientes con trombocitopenia autoinmunitaria grave: uno es un pepticuerpo que contiene cuatro péptidos de unión al receptor de trombopoyetina insertados en un soporte de inmunoglobulina y el otro es una pequeña molécula orgánica que está biodisponible por vía oral y se une a un sitio con especificidad espacial en el receptor de la trombopoyetina. El uso de cada fármaco se traduce en una alta tasa de respuesta de las plaquetas hasta llegar al rango normal en pacientes con trombocitopenia autoinmunitaria grave (cap. 172) que eran refractarios a las terapias convencionales. Sin embargo, debido a que los fármacos similares a la trombopoyetina no afectan a la destrucción inmunitaria subyacente de las plaquetas y los megacariocitos en los pacientes con esta enfermedad, la interrupción de cada uno de dichos medicamentos da lugar a una recidiva rápida de la trombocitopenia. Los ensayos clínicos actuales en otros cuadros con mielosupresión transitoria han permitido mejorar la recuperación plaquetaria, pero estas indicaciones todavía no han sido aprobadas por la FDA.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, et al. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD009297.

A2. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003407.

A3. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019-2032.

A4. Gurion R, Belnik-Plitman Y, Gafter-Gvili A, et al. Colony-stimulating factors for prevention and treatment of infectious complications in patients with acute myelogenous leukemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD008238.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

157 FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

BARBARA J. BAIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Gracias al desarrollo de instrumentos automatizados sofisticados para contar y caracterizar las células sanguíneas, los frotis de sangre periférica teñidos con la técnica de Romanowsky (Wright-Giemsa o May-Grünwald-Giemsa) se realizan ahora solo en una minoría de las muestras de sangre recibidas en un laboratorio de hematología. No obstante, el frotis de sangre sigue siendo esencial por varias razones: 1) permite verificar el resultado de un instrumento automatizado; 2) proporciona un diagnóstico específico inmediato, o 3) indica una estrecha gama de posibilidades diagnósticas, lo que permite llevar a cabo una investigación dirigida en lugar de indiscriminada.[1-3] Un frotis de sangre puede proporcionar un diagnóstico rápido en casos en los que la rapidez es crucial, como en la leucemia promielocítica aguda, la púrpura trombocitopénica trombótica o el linfoma de Burkitt y ciertas infecciones.[4,5] A veces un frotis proporciona información inesperada que es útil en el tratamiento del paciente.

Por lo general, los frotis de sangre los interpreta inicialmente un técnico de laboratorio. En algunos países es habitual que los médicos estudien las muestras de sangre de sus propios pacientes debido a que el médico tiene la responsabilidad final de integrar toda la información y hacer un diagnóstico. Sin embargo, la interpretación de un frotis de sangre puede ser difícil, y un hematólogo o hematopatólogo de laboratorio experimentado tiene un papel esencial en la interpretación de los frotis que pueden haber sido examinados inicialmente por un técnico de laboratorio. Es fundamental que, cuando se solicite un hemograma, el médico proporcione toda la información esencial necesaria para interpretar el hemograma y cualquier frotis asociado. Con independencia de si el médico examina el frotis de sangre, este debe ser capaz de interpretar el informe escrito emitido por el laboratorio. Para ello, el médico debe estar familiarizado con los términos generalmente utilizados por el personal de laboratorio y la posible relevancia de las anomalías descritas. Los aspectos fundamentales de estos términos se ilustran en las figuras 157-1 a 157-20.

RAZONES PARA REALIZAR UN FROTIS DE SANGRE

El frotis de sangre puede solicitarlo un médico o bien realizarlo un hematólogo o un técnico de laboratorio. Los hallazgos clínicos que deben motivar la solicitud de un frotis de sangre se resumen en la tabla 157-1.

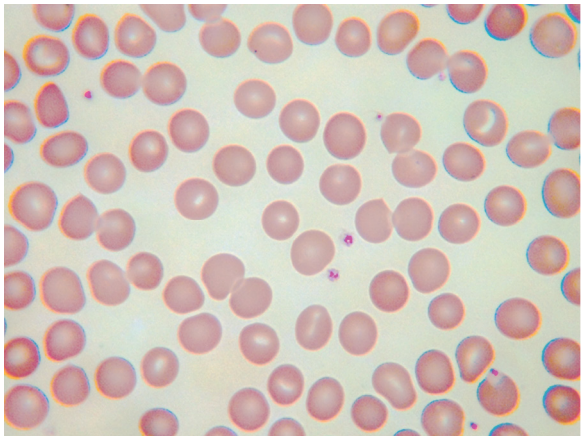

FIGURA 157-1. Frotis de sangre periférica normal. Estos eritrocitos normales se describen como *normocíticos* (es decir, de tamaño normal) y *normocrómicos* (es decir, sus características tincionales son normales). Los eritrocitos normales son discos bicóncavos, por lo que tienen un área central pálida que no supera un tercio del diámetro celular. También se observan plaquetas normales dispersas (×1.000).

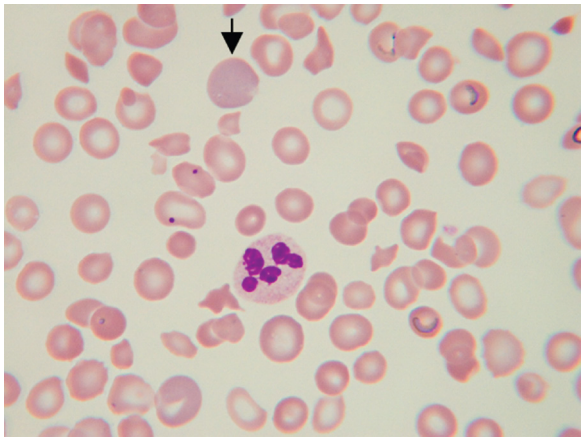

FIGURA 157-2. Frotis que muestra anomalías múltiples. Se observan *anisocitosis,* definida como un aumento de la variación del tamaño celular; *poiquilocitosis,* definida como un aumento de la variación de la forma celular; y *policromasia,* definida como la presencia de eritrocitos con un tono azulado en su citoplasma, lo que indica que se trata de células jóvenes recientemente liberadas de la médula ósea, en las que la policromasia se debe a la presencia de ARN. Las *células policromáticas* son eritrocitos con un tono azulado; debido a que las células policromáticas son más grandes que los eritrocitos maduros normales, se denominan *macrocitos policromáticos (flecha).* El frotis también muestra dos células que contienen *cuerpos de Howell-Jolly* de color púrpura azulado; estas inclusiones son restos nucleares (×1.000).

booksmedicos.org

completar la quimioterapia responsable, pero no en el nadir de la producción de neutrófilos, y da lugar a un menor riesgo de infecciones graves. Sin embargo, el uso de G-CSF no ha mejorado la supervivencia en pacientes con cualquier tipo de tumor.[A4] Al igual que el uso de la eritropoyetina en pacientes con cáncer, la administración de G-CSF en algunos pacientes que reciben quimioterapia citotóxica antioncológica (p. ej., para el cáncer de mama) se ha asociado con un aumento estadísticamente significativo de la recidiva del cáncer, aunque este hallazgo es controvertido.

La trombopoyetina se clonó y se caracterizó en 1994 y pasó enseguida a la fase de ensayos clínicos siguiendo el modelo del uso del G-CSF en pacientes sometidos a quimioterapia antioncológica. Los resultados iniciales con la hormona intacta y con una versión truncada que incluía solo el dominio de unión al receptor fueron desiguales, y el uso de la forma truncada del fármaco, administrada a donantes voluntarios sanos para mejorar los rendimientos de aféresis de plaquetas, dio lugar a que un número significativo de personas desarrollasen anticuerpos contra el fármaco, que presentaban reacción cruzada con su trombopoyetina nativa, dando lugar a trombocitopenia grave. Esta experiencia hizo que ambos fabricantes de trombopoyetina interrumpiesen los ensayos clínicos. En su lugar, se han desarrollado varias moléculas pequeñas similares que se unen al receptor de la trombopoyetina y estimulan la trombopoyesis. Dos de estos fármacos han sido aprobados por la FDA para su uso en pacientes con trombocitopenia autoinmunitaria grave: uno es un pepticuerpo que contiene cuatro péptidos de unión al receptor de trombopoyetina insertados en un soporte de inmunoglobulina y el otro es una pequeña molécula orgánica que está biodisponible por vía oral y se une a un sitio con especificidad espacial en el receptor de la trombopoyetina. El uso de cada fármaco se traduce en una alta tasa de respuesta de las plaquetas hasta llegar al rango normal en pacientes con trombocitopenia autoinmunitaria grave (cap. 172) que eran refractarios a las terapias convencionales. Sin embargo, debido a que los fármacos similares a la trombopoyetina no afectan a la destrucción inmunitaria subyacente de las plaquetas y los megacariocitos en los pacientes con esta enfermedad, la interrupción de cada uno de dichos medicamentos da lugar a una recidiva rápida de la trombocitopenia. Los ensayos clínicos actuales en otros cuadros con mielosupresión transitoria han permitido mejorar la recuperación plaquetaria, pero estas indicaciones todavía no han sido aprobadas por la FDA.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, et al. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD009297.

A2. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003407.

A3. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019-2032.

A4. Gurion R, Belnik-Plitman Y, Gafter-Gvili A, et al. Colony-stimulating factors for prevention and treatment of infectious complications in patients with acute myelogenous leukemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD008238.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

157 FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

BARBARA J. BAIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Gracias al desarrollo de instrumentos automatizados sofisticados para contar y caracterizar las células sanguíneas, los frotis de sangre periférica teñidos con la técnica de Romanowsky (Wright-Giemsa o May-Grünwald-Giemsa) se realizan ahora solo en una minoría de las muestras de sangre recibidas en un laboratorio de hematología. No obstante, el frotis de sangre sigue siendo esencial por varias razones: 1) permite verificar el resultado de un instrumento automatizado; 2) proporciona un diagnóstico específico inmediato, o 3) indica una estrecha gama de posibilidades diagnósticas, lo que permite llevar a cabo una investigación dirigida en lugar de indiscriminada.[1-3] Un frotis de sangre puede proporcionar un diagnóstico rápido en casos en los que la rapidez es crucial, como en la leucemia promielocítica aguda, la púrpura trombocitopénica trombótica o el linfoma de Burkitt y ciertas infecciones.[4,5] A veces un frotis proporciona información inesperada que es útil en el tratamiento del paciente.

Por lo general, los frotis de sangre los interpreta inicialmente un técnico de laboratorio. En algunos países es habitual que los médicos estudien las muestras de sangre de sus propios pacientes debido a que el médico tiene la responsabilidad final de integrar toda la información y hacer un diagnóstico. Sin embargo, la interpretación de un frotis de sangre puede ser difícil, y un hematólogo o hematopatólogo de laboratorio experimentado tiene un papel esencial en la interpretación de los frotis que pueden haber sido examinados inicialmente por un técnico de laboratorio. Es fundamental que, cuando se solicite un hemograma, el médico proporcione toda la información esencial necesaria para interpretar el hemograma y cualquier frotis asociado. Con independencia de si el médico examina el frotis de sangre, este debe ser capaz de interpretar el informe escrito emitido por el laboratorio. Para ello, el médico debe estar familiarizado con los términos generalmente utilizados por el personal de laboratorio y la posible relevancia de las anomalías descritas. Los aspectos fundamentales de estos términos se ilustran en las figuras 157-1 a 157-20.

RAZONES PARA REALIZAR UN FROTIS DE SANGRE

El frotis de sangre puede solicitarlo un médico o bien realizarlo un hematólogo o un técnico de laboratorio. Los hallazgos clínicos que deben motivar la solicitud de un frotis de sangre se resumen en la tabla 157-1.

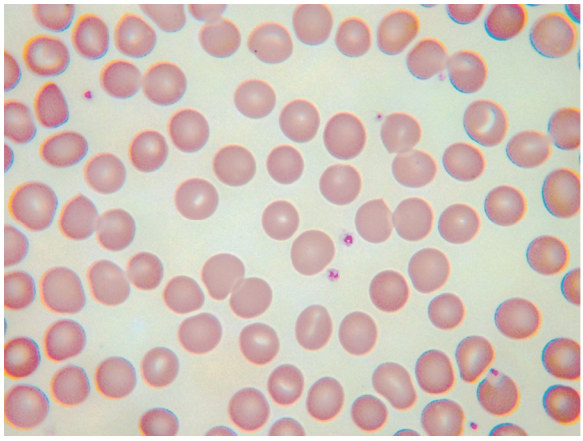

FIGURA 157-1. Frotis de sangre periférica normal. Estos eritrocitos normales se describen como *normocíticos* (es decir, de tamaño normal) y *normocrómicos* (es decir, sus características tincionales son normales). Los eritrocitos normales son discos bicóncavos, por lo que tienen un área central pálida que no supera un tercio del diámetro celular. También se observan plaquetas normales dispersas (×1.000).

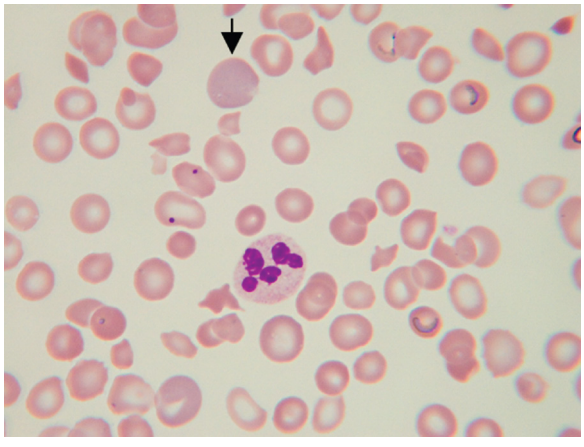

FIGURA 157-2. Frotis que muestra anomalías múltiples. Se observan *anisocitosis,* definida como un aumento de la variación del tamaño celular; *poiquilocitosis,* definida como un aumento de la variación de la forma celular; y *policromasia,* definida como la presencia de eritrocitos con un tono azulado en su citoplasma, lo que indica que se trata de células jóvenes recientemente liberadas de la médula ósea, en las que la policromasia se debe a la presencia de ARN. Las *células policromáticas* son eritrocitos con un tono azulado; debido a que las células policromáticas son más grandes que los eritrocitos maduros normales, se denominan *macrocitos policromáticos (flecha).* El frotis también muestra dos células que contienen *cuerpos de Howell-Jolly* de color púrpura azulado; estas inclusiones son restos nucleares (×1.000).

booksmedicos.org

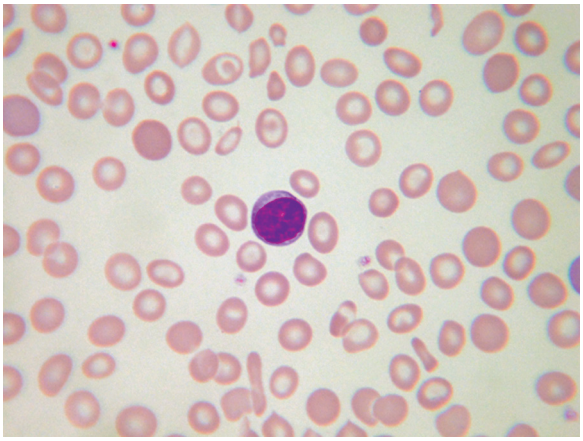

FIGURA 157-3. Eritrocitos microcíticos de un paciente con talasemia menor. En un frotis de sangre, un *microcito* se puede definir como una célula con un diámetro menor que el del núcleo de un linfocito pequeño normal. También se observan células que presentan *hipocromía,* un área de palidez central que es más grande que un tercio del diámetro del eritrocito. Además, hay dos *células en diana,* con un área hemoglobinizada en el centro del área de palidez (×1.000).

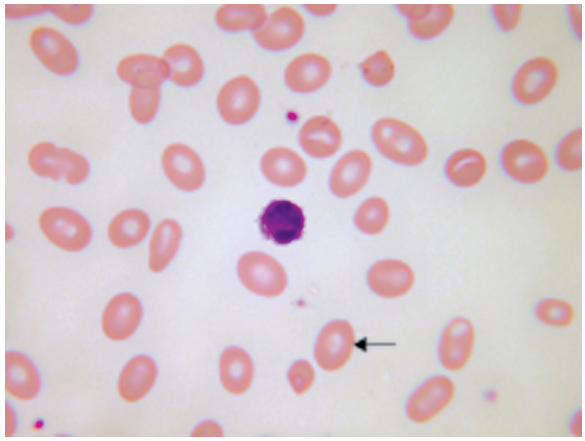

FIGURA 157-4. Anemia macrocítica. Un *macrocito* se identifica en un frotis de sangre como una célula cuyo diámetro es considerablemente mayor que el del núcleo de un linfocito pequeño. Además, en este frotis se observan *macrocitos ovales* (denominados también *macroovalocitos*), definidos como células más grandes de lo normal y de forma oval *(flecha)*. Tienen una relevancia diagnóstica considerable, pues son característicos de la anemia megaloblástica; también pueden observarse en la diseritropoyesis (×1.000).

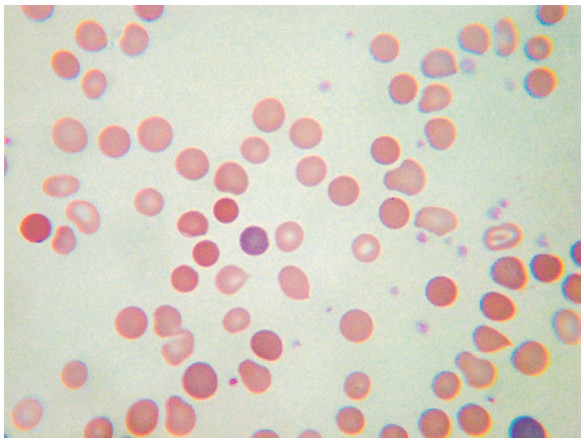

FIGURA 157-5. Esferocitosis hereditaria. Un *esferocito* es un eritrocito que carece de la palidez central debido a su forma esférica. En la esferocitosis hereditaria, suele haber células en las que la palidez central está reducida en lugar de ausente, y pueden tener una forma intermedia entre un esferocito y un *discocito,* que es un eritrocito con la forma normal de disco bicóncavo (×1.000).

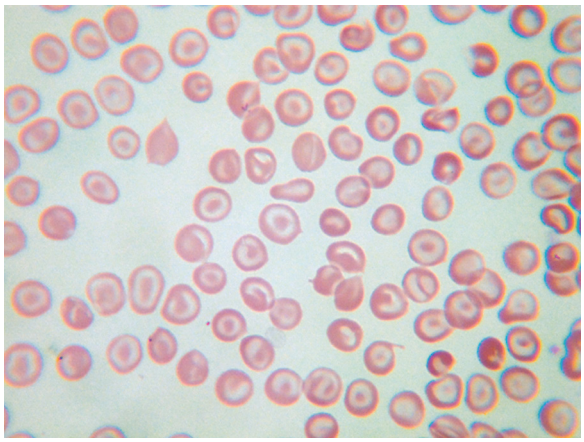

FIGURA 157-6. Células en diana. Una *célula en diana* es un eritrocito con un área hemoglobinizada en el medio del área normal de palidez central (×1.000).

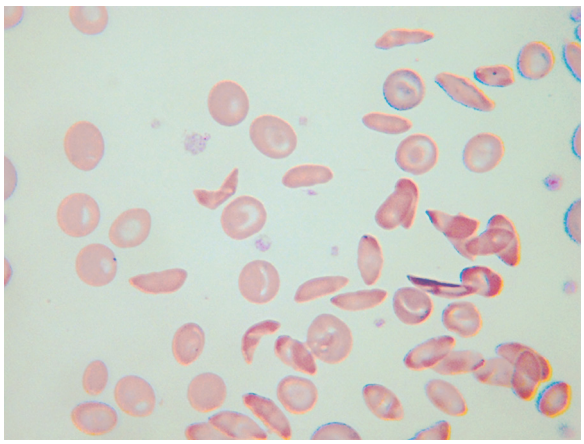

FIGURA 157-7. Células drepanocíticas. Una *célula drepanocítica* tiene forma de hoz o de media luna debido a la polimerización de la hemoglobina S. Estas células no solo se ven en la anemia drepanocítica (homocigosidad para la hemoglobina S), sino también en los estados heterocigotos compuestos, como la drepanocitosis/enfermedad por hemoglobina C y la drepanocitosis/β-talasemia, que también provoca drepanocitosis. Este frotis también muestra células en diana y células en forma de barco con un menor grado de polimerización de la hemoglobina S que en una célula drepanocítica clásica (×1.000).

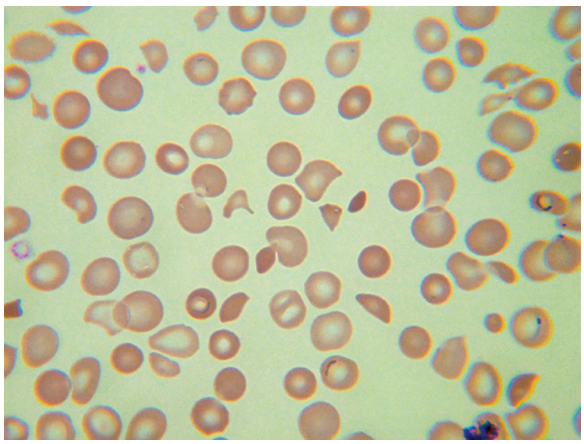

FIGURA 157-8. Fragmentación de los eritrocitos. Los *fragmentos de eritrocitos* o *esquistocitos* son fragmentos de dichas células. Además de pequeños fragmentos angulares, puede haber *microesferocitos*, células de menor tamaño y de forma esférica (denominados también *esferoesquistocitos*), y *queratocitos*, células con dos proyecciones similares a cuernos. Los queratocitos pueden producirse por la eliminación de un cuerpo de Heinz y también por fragmentación de los eritrocitos. Algunos esquistocitos se llaman *células en casco* por su morfología típica. Los esquistocitos se observan en las anemias hemolíticas microangiopáticas y en la hemólisis mecánica (×1.000).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

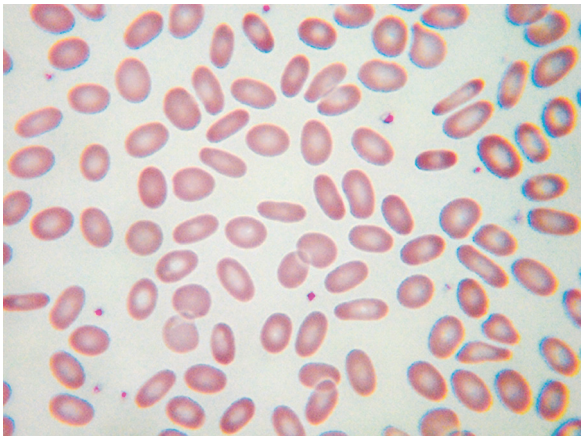

FIGURA 157-9. Eliptocitosis hereditaria. Un *eliptocito* es un eritrocito elíptico. Cuando se observan en la cantidad presente en este frotis, indican la existencia de una eliptocitosis hereditaria; una cantidad menor se observa en otras afecciones, como la anemia ferropénica, en la que suelen denominarse *células en lápiz* (×1.000).

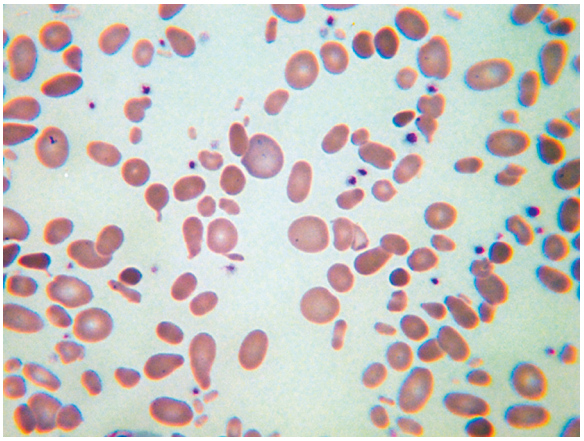

FIGURA 157-10. Piropoiquilocitosis hereditaria. Este frotis muestra una poiquilocitosis llamativa, con eliptocitos, microesferocitos y otros fragmentos, así como células en lágrima. Esta enfermedad congénita, que se relaciona con la eliptocitosis hereditaria, suele deberse a la herencia de dos genes mutados distintos procedentes de ambos progenitores y se caracteriza por la presencia de una anemia hemolítica grave (×1.000).

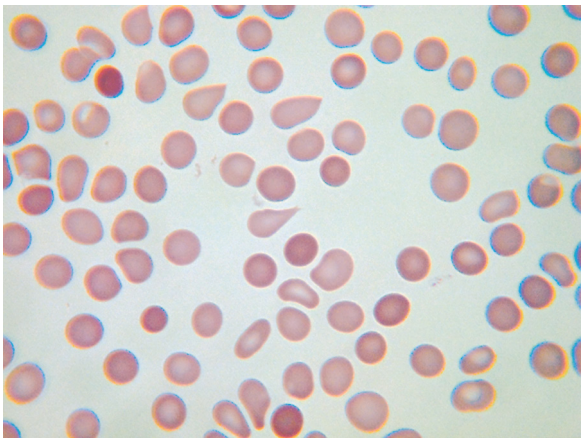

FIGURA 157-11. Poiquilocitos en lágrima. Los *poiquilocitos en lágrima,* o *dacriocitos,* son eritrocitos en forma de lágrima; son característicos de la mielofibrosis primaria, pero también aparecen en la anemia megaloblástica (×1.000).

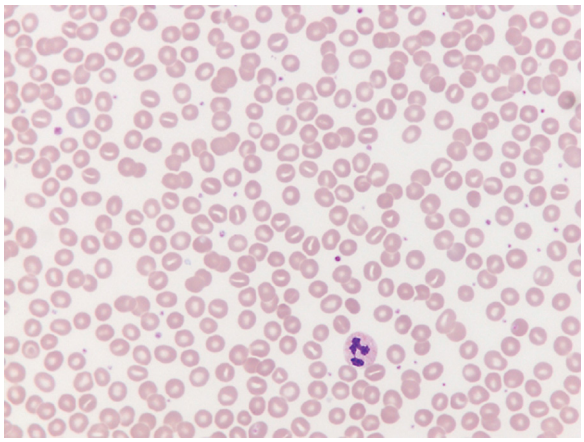

FIGURA 157-12. Estomatocitosis. Un *estomatocito* es una célula que parece tener un estoma central en forma de boca o de hendidura. Entre las causas menos frecuentes se encuentra la estomatocitosis hereditaria. El alcohol y el tratamiento con hidroxicarbamida son etiologías más habituales (×400).

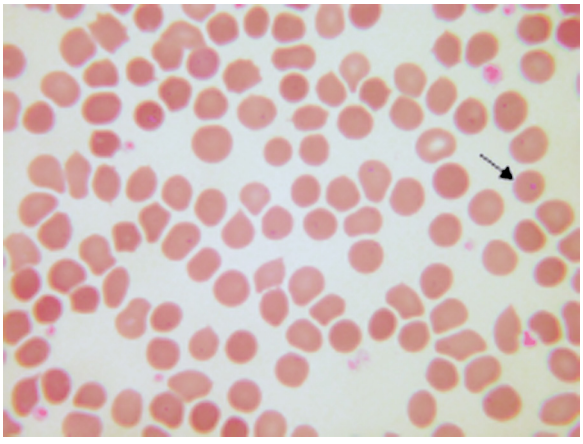

FIGURA 157-13. Numerosos cuerpos de Pappenheimer. Un *cuerpo de Pappenheimer* es una inclusión eritrocítica que contiene hierro *(flecha)*. Es más pequeño y más angular que un cuerpo de Howell-Jolly y se tiñe de azul marino y no de púrpura. Los cuerpos de Pappenheimer se observan después de la esplenectomía y en las anemias sideroblásticas (×1.000).

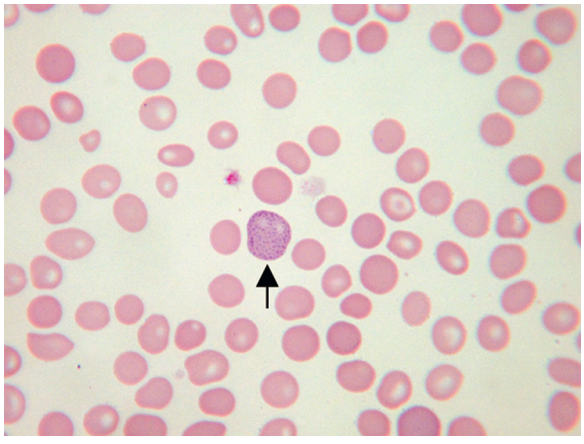

FIGURA 157-14. Punteado basófilo. En el *punteado basófilo* se observan puntos finos (como en este caso) o gruesos de color púrpura dispersos por todo el eritrocito *(flecha)*. Son una característica muy inespecífica que aparece en el rasgo talasémico, el saturnismo, la deficiencia de pirimidina 5′ nucleotidasa y la diseritropoyesis en general (×1.000).

booksmedicos.org

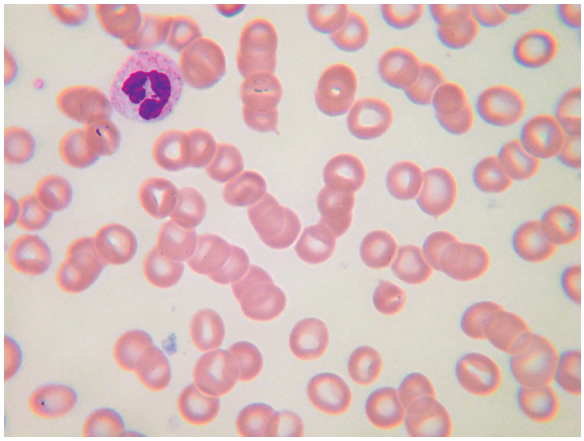

FIGURA 157-15. Formación de pilas de monedas o *rouleaux*. Las *pilas de monedas* son acumulaciones de eritrocitos que suelen compararse con columnas de monedas. Se deben a un aumento de las globulinas de alto peso molecular en el plasma, bien debido a un cambio reactivo, o bien a la secreción de una paraproteína en una neoplasia de células plasmáticas (×1.000).

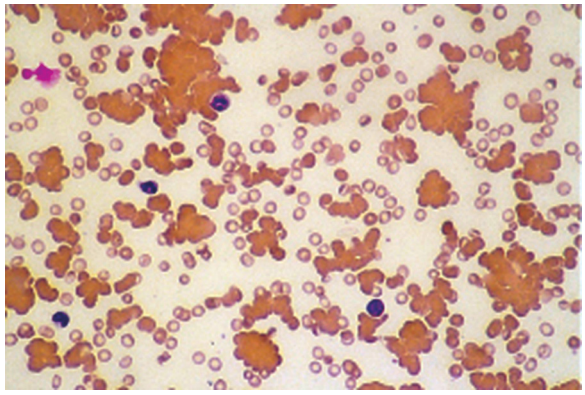

FIGURA 157-16. Aglutinación de eritrocitos. Los *aglutinados de eritrocitos* son agregados irregulares de estas células, como se observa en la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. También aparecen en otras infecciones, como la mononucleosis infecciosa y en la enfermedad por hemaglutininas frías crónica (×100). (Por cortesía de Jean Schafer.)

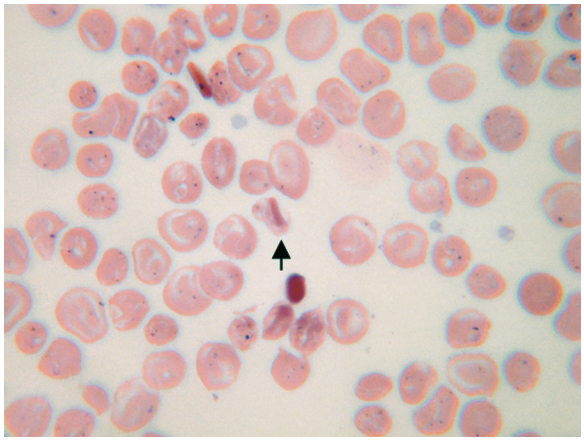

FIGURA 157-17. Hemoglobina C homocigota. Se observan tres *cristales de hemoglobina C,* uno marcado con una *flecha*. Los cristales de hemoglobina C suelen tener seis lados, con un eje mayor que tiene bordes paralelos (×1.000).

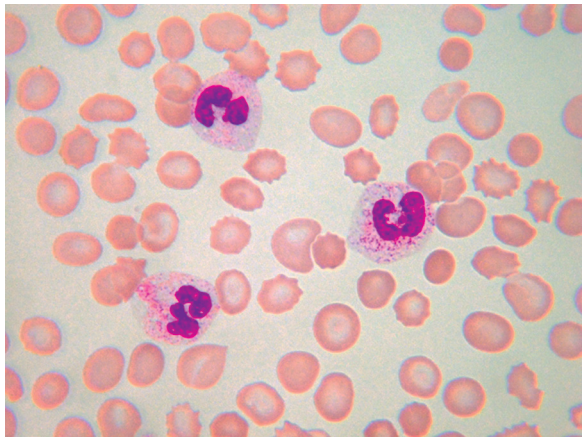

FIGURA 157-18. Granulación tóxica. La *granulación tóxica* hace referencia a una tinción densa de gránulos azurófilos de los neutrófilos. Cuando se acompaña de vacuolización de los neutrófilos, suele ser indicativa de infección, pero también puede deberse a inflamación, lesión tisular y al embarazo normal (×1.000).

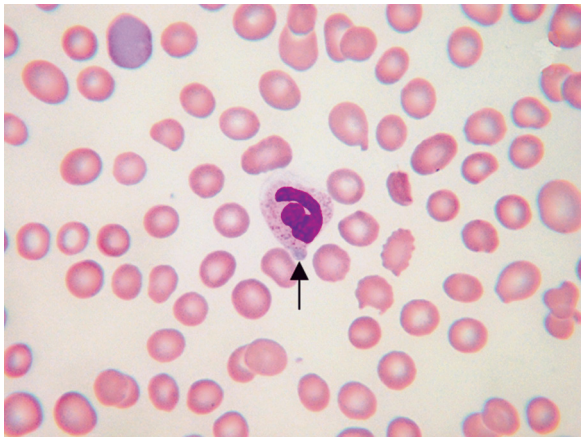

FIGURA 157-19. Cuerpo de Döhle. Un *cuerpo de Döhle (flecha)* es una inclusión amorfa de color azul-grisáceo pálido situada cerca de la membrana celular de un neutrófilo. Estos cuerpos pueden deberse a infección e inflamación. Se observan inclusiones similares, pero distintas (más grandes y más angulares) en la anomalía de May-Hegglin (×1.000).

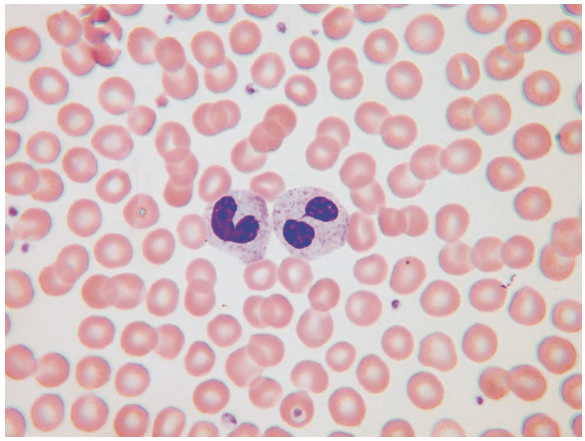

FIGURA 157-20. Anomalía de Pelger-Huët. Una *anomalía de Pelger-Huët* es una anomalía citológica de los neutrófilos en los que existe una hipolobulación de los núcleos y un aumento de la compactación de la cromatina. Los núcleos pueden tener una forma similar a un cacahuete o a unos quevedos, como en este ejemplo. La anomalía de Pelger-Huët es hereditaria, pero se observan neutrófilos similares a los de Pelger en los síndromes mielodisplásicos, en los que los neutrófilos también pueden ser hipogranulares (×1.000). También puede tratarse de un fenómeno adquirido reversible en respuesta a fármacos específicos, incluidos el tacrolimús y el micofenolato de mofetilo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 157-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SUGESTIVAS DE LA NECESIDAD DE UN FROTIS DE SANGRE

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	RAZÓN PARA REALIZAR UN FROTIS DE SANGRE
Linfoadenopatía o esplenomegalia	Puede ser indicativa de mononucleosis infecciosa o de otra afección reactiva, o bien de leucemia o linfoma
Anemia clínicamente evidente	Ayuda en el diagnóstico diferencial
Equimosis o tendencia a las hemorragias, incluidas las hemorragias retinianas inexplicadas	Puede confirmar una trombocitopenia o mostrar plaquetas de morfología anómala (que pueden tener una función defectiva); en ocasiones muestra leucemia aguda u otra afección que provoca insuficiencia de la médula ósea
Insuficiencia renal aguda	Deberían confirmarse o descartarse el síndrome hemolítico-urémico y la púrpura trombocitopénica trombótica
Ictericia e hipertensión en una mujer embarazada	Puede mostrar esquistocitos, lo que respalda el diagnóstico de síndrome HELLP
Dolor óseo	Puede indicar un mieloma múltiple, infiltración de la médula ósea o drepanocitosis
Dolor torácico o abdominal inexplicado o esplenomegalia aguda infantil	Posible drepanocitosis
Hiperbilirrubinemia inexplicada	Evaluación de una posible hemólisis

HELLP = hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, recuento de plaquetas bajo.

Los técnicos de laboratorio y los hematólogos pueden realizar un frotis de sangre que no haya sido solicitado por el médico si los datos clínicos indican la posibilidad de una anomalía hematológica significativa. Sin embargo, también es probable que evalúen un frotis de sangre en respuesta a las anomalías reveladas por un instrumento automatizado. Estas anomalías pueden ser cuantitativas o cualitativas. Entre las anomalías cuantitativas que requieren evaluación hay que citar la anemia, la policitemia, la macrocitosis, la microcitosis, la neutrofilia, la linfocitosis, la eosinofilia, la trombocitopenia y la trombocitosis.

Los instrumentos automatizados modernos son capaces de «marcar» la presencia de anomalías cualitativas que requieren estudiar un frotis de sangre para su confirmación o para mayor aclaración. Las «marcas» se generan en respuesta a la impedancia eléctrica o las características de dispersión de luz de las células individuales. Algunos instrumentos dependen de las reacciones citoquímicas de las células o de la capacidad de las células para polarizar la luz. La mayoría de los instrumentos pueden indicar la posibilidad de la presencia de células blásticas, linfocitos reactivos o atípicos de otro tipo, precursores de granulocitos o eritrocitos nucleados. Algunos instrumentos permiten contar los eritrocitos nucleados. Los instrumentos que utilizan una reacción citoquímica frente a la peroxidasa para ayudar a identificar los neutrófilos, los eosinófilos y los monocitos pueden marcar la aparición de células grandes sin teñir (es decir, peroxidasa-negativas); estas células pueden indicar una deficiencia hereditaria inocua de peroxidasa, pero a veces son células linfomatosas, linfocitos reactivos o células blásticas leucémicas. Los instrumentos suelen marcar la posibilidad de un recuento plaquetario erróneo, como cuando hay una superposición de tamaño entre las plaquetas y los eritrocitos, o cuando las características de dispersión de la luz sugieren la presencia de agregados de plaquetas (una causa posible de seudotrombocitopenia). En general se debería considerar que el aumento del recuento de basófilos es un signo de alerta porque a menudo representa una seudobasofilia, que se relaciona con células de una leucemia o un linfoma. Algunos instrumentos alertan al operador del instrumento sobre la presencia de posibles parásitos del paludismo.

Las directrices internacionales de consenso indican qué resultados de los instrumentos automatizados requieren una revisión del frotis de sangre. La necesidad de dicha revisión viene determinada en parte por el hecho de que la muestra sea la primera que se obtiene de ese paciente y de si ha habido un cambio significativo de un resultado previamente validado (lo que se denomina *comprobación delta*). Los ordenadores de laboratorio pueden programarse para indicar cuándo un resultado cumple los criterios para la revisión del frotis.

Las mediciones automatizadas de los eritrocitos pueden, en cierta medida, reemplazar al estudio del frotis de sangre.[6] Un aumento de la dispersión del tamaño de los eritrocitos indica la presencia de anisocitosis. Una disminución del volumen corpuscular medio suele ser un indicador fiable de microcitosis. Una reducción de la concentración de hemoglobina corpuscular media indica hipocromía (para la mayoría de los instrumentos, sin embargo, esta medida es menos sensible que el ojo humano en la detección de hipocromía). Un aumento del volumen corpuscular medio suele indicar macrocitosis, pero se debe estudiar un frotis tanto para confirmar que el resultado no es un artefacto como para dilucidar la causa. Algunos instrumentos pueden medir la concentración de hemoglobina en las células individuales y, por tanto, marcar la presencia de células hiperdensas; sin embargo, aún es preciso realizar un frotis de sangre para distinguir los esferocitos de las células irregularmente contraídas, drepanocitos y otras células con un aumento de la concentración de hemoglobina. La mayoría de los instrumentos producen un histograma de la distribución del tamaño de los eritrocitos, y algunos hacen lo mismo para la distribución de la concentración de hemoglobina; cualquiera de estas representaciones gráficas puede mostrar eritrocitos dismórficos (es decir, dos poblaciones celulares).

TABLA 157-2 CARACTERÍSTICAS ÚTILES PARA DETERMINAR LA CAUSA DE LA ANEMIA MACROCÍTICA

CAUSA	CARACTERÍSTICAS DEL FROTIS
Anemia megaloblástica (deficiencia de vitamina B_{12} o de ácido fólico)	Macrocitos ovales, poiquilocitos en lágrima, neutrófilos hipersegmentados; cuando son graves, anisocitosis y poiquilocitosis marcadas, que pueden incluir fragmentos de eritrocitos
Exceso de etanol	Células en diana y estomatocitos; anisocitosis y poiquilocitosis menos que en la anemia megaloblástica
Hepatopatía	Células en diana y estomatocitos
Síndromes mielodisplásicos, incluidas las anemias sideroblásticas	Otras características displásicas, como neutrófilos hipogranulares e hipolobulados; si la eritropoyesis es sideroblástica, aparece una población de células microcíticas hipocrómicas y de cuerpos de Pappenheimer
Anemia hemolítica crónica	Policromasia; en ocasiones existen poiquilocitos característicos (p. ej., células contraídas de forma irregular si existe una hemoglobina inestable)

FROTIS DE SANGRE EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ANEMIA

Anemias microcíticas

En las anemias microcíticas (cap. 159), el recuento automatizado es fundamental y permite distinguir entre deficiencia de hierro y heterocigosidad talasémica. En la deficiencia de hierro, al principio hay una anemia normocítica normocrómica, y solo cuando la deficiencia se hace más grave aparece la microcitosis. Por el contrario, en la heterocigosidad para la β-talasemia, por lo general hay una concentración de hemoglobina normal o casi normal, pero el recuento de eritrocitos está aumentado y hay una marcada microcitosis (volumen corpuscular medio bajo), junto con una reducción paralela de la hemoglobina corpuscular media. El frotis de sangre proporciona información adicional que puede apuntar a un diagnóstico o al otro. Es más probable que la deficiencia de hierro se asocie con hipocromía y eliptocitos («células en lápiz»), mientras que en la heterocigosidad para la β-talasemia hay microcitosis, la hipocromía es menos marcada y es más probable que haya células diana y punteado basófilo. Los pacientes con α-talasemia que implica la eliminación de dos genes alfa (-α/-α) o (- -/αα) tienen índices eritrocíticos similares a los que presentan heterocigosidad para β-talasemia; en este caso, el frotis de sangre no suele proporcionar ninguna información adicional útil para el diagnóstico, aunque las personas con α-talasemia no causada por deleción, debida a la presencia de hemoglobina Constant Spring, tienen un punteado basófilo prominente. Cuando existe una deleción de un único gen α, el hemograma es o menos anómalo o normal, y el frotis de sangre no proporciona ninguna información adicional útil para el diagnóstico. Sin embargo, el frotis de sangre es un suplemento útil del hemograma a la hora de sugerir un diagnóstico de enfermedad de la hemoglobina H (cap. 162). El hemograma muestra anemia, microcitosis marcada (volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media bajos) y normalmente una reducción de la concentración de hemoglobina corpuscular media. El frotis suele mostrar una poiquilocitosis marcada, además de la microcitosis, y puede haber policromasia, que se correlaciona con un recuento de reticulocitos elevado. La anemia ferropénica también debe distinguirse de la anemia de las enfermedades crónicas. Los recuentos sanguíneos pueden ser muy similares, pero en la anemia de las enfermedades crónicas, el frotis suele mostrar características de inflamación, tales como una mayor formación de pilas de monedas *(rouleaux)*, tinción de fondo (como resultado de un aumento de las proteínas plasmáticas) y a veces neutrofilia. Otras anemias microcíticas infrecuentes que deben distinguirse de la deficiencia de hierro son la anemia sideroblástica congénita (cap. 159) y el saturnismo. En la anemia sideroblástica congénita, el frotis es dismórfico, con una población de microcitos hipocrómicos y otra de células normocíticas normocrómicas. En el saturnismo, la presencia de punteado basófilo y de policromasia en un paciente con microcitosis puede sugerir el diagnóstico.

Anemias macrocíticas

El frotis de sangre puede ser esencial para distinguir una macrocitosis verdadera de una macrocitosis facticia debida a la presencia de aglutinación de eritrocitos (v. fig. 157-16). Las características diagnósticas que pueden sugerir la causa de la macrocitosis se muestran en la tabla 157-2.

booksmedicos.org

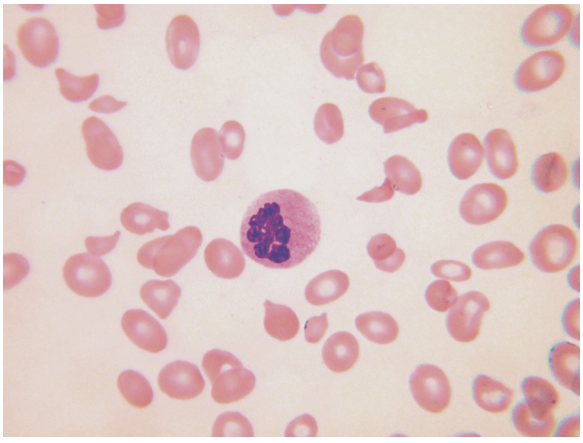

FIGURA 157-21. Neutrófilos hipersegmentados. Un *neutrófilo hipersegmentado* es aquel que tiene más de cinco segmentos nucleares o lóbulos, como en este ejemplo de un paciente con anemia megaloblástica. También se considera que existe hipersegmentación de los neutrófilos si hay un mayor número de neutrófilos con cinco lóbulos o si el recuento medio de lóbulos está aumentado (×1.000).

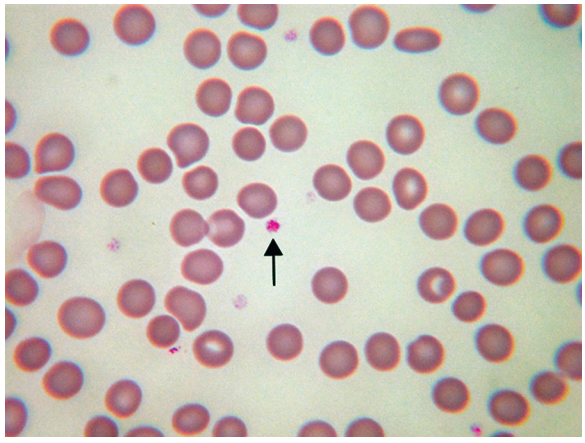

FIGURA 157-22. Plaqueta de tamaño normal *(flecha)*. Las plaquetas tienen gránulos normales, aunque no se observa en esta microfotografía (×1.000).

TABLA 157-3 CARACTERÍSTICAS DEL FROTIS DE SANGRE QUE SUGIEREN UNA CAUSA ESPECÍFICA DE ANEMIA HEMOLÍTICA HEREDITARIA O ADQUIRIDA

CARACTERÍSTICAS DEL FROTIS DE SANGRE	AFECCIONES SUGERIDAS
Esferocitos	Esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia hemolítica aloinmunitaria (p. ej., reacción transfusional hemolítica diferida, enfermedad hemolítica del recién nacido), anemia hemolítica inmunitaria inducida por fármacos, sepsis por *Clostridium perfringens*
Eliptocitos	Eliptocitosis hereditaria
Macrocitos ovales más estomatocitos	Ovalocitosis del Sudeste Asiático
Células contraídas de forma irregular	Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, lesión oxidativa por sustancias químicas o fármacos en personas con las enzimas de los eritrocitos normales (p. ej., administración de dapsona), insuficiencia hepática por enfermedad de Wilson (liberación de cobre del hígado), hemoglobina inestable, homocigosidad para hemoglobina C
Células drepanocíticas y en forma de barco	Drepanocitosis (p. ej., anemia drepanocítica o estados heterocigotos compuestos como drepanocitosis/C, drepanocitosis/D-Punjab, drepanocitosis/O-Árabe, drepanocitosis/β-talasemia)
Células en diana	Homocigosidad para hemoglobina C, otras hemoglobinopatías, xerocitosis hereditaria
Estomatocitos	Estomatocitosis hereditarias
Acantocitos	Insuficiencia hepática (anemia hemolítica con acantocitos)
Punteado basófilo	Saturnismo, deficiencia de pirimidina 5′-nucleotidasa
Fragmentos de eritrocitos (esquistocitos)	Anemia hemolítica microangiopática (incluido el síndrome hemolítico-urémico, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome HELLP y algunas veces la hemólisis asociada con la coagulación intravascular diseminada), anemia hemolítica mecánica (p. ej., válvula protésica cardíaca defectuosa, hemoglobinuria de la marcha)

HELLP = hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, recuento de plaquetas bajo.

El frotis es fundamental a la hora de evaluar la posibilidad de una anemia megaloblástica (cap. 164) (fig. 157-21; v. fig. 157-4). A veces los análisis de vitamina B_{12} y del folato son normales a pesar de una deficiencia, y solo las características del frotis de sangre sugieren el diagnóstico verdadero e indican la necesidad de más estudios.

Anemia normocítica normocrómica

El frotis de sangre solo es útil en ocasiones para determinar la causa de una anemia normocítica normocrómica. Los signos de inflamación pueden estar presentes en la anemia de las enfermedades crónicas. El aumento de la formación de pilas de monedas y la tinción de fondo también puede indicar un mieloma múltiple. La policromasia sugiere la posibilidad de que existan eritrocitos jóvenes como consecuencia de una pérdida de sangre o hemólisis reciente. Un pequeño número de acantocitos puede indicar hipotiroidismo o anorexia nerviosa. La presencia de rasgos displásicos, como neutrófilos hipogranulares y seudo-Pelger, sugiere un síndrome mielodisplásico.

Anemias hemolíticas

La presencia de policromasia y macrocitosis sugiere la posibilidad de hemólisis, cuyas causas específicas se indican por la presencia de varios poiquilocitos, como se muestra en la tabla 157-3.

La distinción entre esferocitos y células irregularmente contraídas es relevante; ambos son células densas con ausencia de palidez central, pero el diagnóstico diferencial es muy diferente. El reconocimiento de las características de lesión oxidativa es esencial en el diagnóstico de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), porque a veces un análisis para G6PD realizado durante un episodio hemolítico agudo es normal (cap. 161). Además de las células irregularmente contraídas, puede haber células fantasma, células semifantasma («células blíster») e incluso cuerpos de Heinz que protruyen de los eritrocitos y que se confirman en una preparación de cuerpos de Heinz. La observación de estas características es una indicación para repetir el análisis cuando el episodio hemolítico agudo ha cedido.

EVALUACIÓN DE LA TROMBOCITOPENIA, LA TROMBOCITOSIS Y LA MORFOLOGÍA PLAQUETARIA

El frotis de sangre es esencial para validar el hemograma siempre que un recuento automatizado muestre una trombocitopenia (p. ej., un recuento $< 60 \times 10^9$/l) (cap. 172). Debe hacerse rápidamente antes de modificar el tratamiento del paciente, como por retrasar la cirugía o iniciar estudios diagnósticos adicionales. Nunca se debe administrar una transfusión de plaquetas por una trombocitopenia inesperada sin confirmación microscópica del recuento. Un recuento de plaquetas bajo de causa facticia suele deberse a la agregación plaquetaria *in vitro* (cap. 171) y en ocasiones deriva del satelitismo plaquetario, posiblemente también con la fagocitosis de plaquetas. Para detectar de forma fiable los agregados, deben evaluarse los bordes y la cola del frotis. La presencia de bandas de fibrina también sugiere la activación de la coagulación y un recuento erróneo de plaquetas.

Si se confirma un recuento bajo de plaquetas, el frotis puede aportar pistas sobre la causa (cap. 172). Las plaquetas gigantes (figs. 157-22 y 157-23) aparecen en diversas trombocitopenias hereditarias, como el síndrome de Bernard-Soulier y los trastornos relacionados con MYH9 (la anomalía de May-Hegglin y trastornos relacionados). Las plaquetas pequeñas son menos frecuentes, pero son un rasgo del síndrome de Wiskott-Aldrich y de un trastorno familiar de las plaquetas con tendencia al desarrollo de tumores malignos mieloides. Las plaquetas agranulares aparecen en el síndrome de las plaquetas grises,[7] y las plaquetas con un número menor de gránulos más grandes de lo normal se observan en el síndrome de Jacobsen/Paris-Trousseau. La presencia de inclusiones de May-Hegglin (inclusiones parecidas a los cuerpos de Döhle; v. fig. 157-19) en los neutrófilos indica que la causa de la trombocitopenia es una mutación en *MYH9*. En las trombocitopenias adquiridas, el aumento del recambio de las plaquetas se suele acompañar por la presencia de plaquetas grandes, mientras que la insuficiencia de la médula ósea se asocia con plaquetas de tamaño normal. Se debe buscar la presencia de fragmentos de eritrocitos para confirmar o descartar un diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica y de síndrome urémico hemolítico atípico en cualquier paciente que parezca tener una trombocitopenia de comienzo reciente; debido a que las transfusiones de plaquetas suelen estar contraindicadas en estas afecciones, el frotis debe estudiarse antes de plantear

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

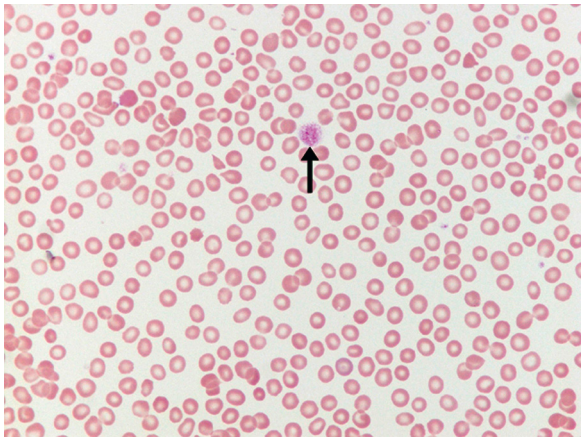

FIGURA 157-23. Plaqueta gigante *(flecha)*. Las plaquetas gigantes son tan grandes o más que los eritrocitos normales. Las plaquetas gigantes pueden indicar un aumento del recambio plaquetario o un defecto hereditario o adquirido de la trombopoyesis (×1.000).

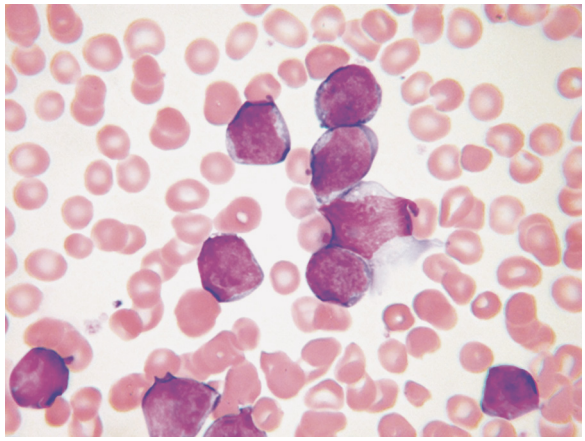

FIGURA 157-24. Leucemia linfoblástica aguda. Se observan muchas células blásticas agranulares con una proporción elevada núcleo-citoplasma. Las plaquetas aparecen en menor número (×1.000).

la transfusión de plaquetas. El frotis de cualquier paciente que parezca tener una trombocitopenia grave de comienzo reciente debe evaluarse cuidadosamente en busca de signos de leucemia promielocítica aguda; las células leucémicas pueden ser poco frecuentes en la sangre circulante. Las manifestaciones hemorrágicas y un bajo recuento de plaquetas también pueden ser indicativos de la septicemia meningocócica; en algunos pacientes, se ven microorganismos en el frotis de sangre, lo que confirma el diagnóstico; en otros pacientes, solo se detectan cambios tóxicos llamativos en los neutrófilos.

La trombocitosis también debe confirmarse mediante frotis. Un recuento elevado de forma facticia puede deberse a la presencia de fragmentos de eritrocitos (anemia hemolítica microangiopática o mecánica, quemaduras o calentamiento accidental *in vitro* de la muestra de sangre), fragmentos de leucocitos (en la leucemia aguda y, con menor frecuencia, en el linfoma), precipitados de crioglobulinas, o microorganismos (sobre todo, especies de *Candida*). Si el recuento se confirma, el frotis de sangre puede ser útil para indicar una causa probable (p. ej., características de hipoesplenismo o presencia de basofilia en un trastorno mieloproliferativo).

A veces es necesario examinar un frotis para confirmar que un recuento de plaquetas aparentemente normal es válido. Esto siempre debe realizarse en pacientes con leucemia aguda y leucocitosis; la presencia de fragmentos de leucocitos de un tamaño similar a las plaquetas puede sugerir que el recuento de plaquetas está a un nivel seguro, cuando en realidad es peligrosamente bajo. Si se tiene en cuenta el cociente de las plaquetas frente a otras partículas de tamaño similar, es posible corregir el recuento. Cualquier recuento inesperadamente normal debe confirmarse; por ejemplo, el aumento repentino del número de plaquetas automatizado en un paciente que recibe tratamiento por una neoplasia hematológica puede deberse a la colonización fúngica de una vía intravenosa permanente con diseminación al torrente sanguíneo.

LEUCOCITOSIS Y LEUCOPENIA

El hallazgo de leucocitosis no es necesariamente una indicación para realizar un frotis de sangre (cap. 170). Por ejemplo, este hallazgo sería de esperar en un paciente con infección o después de una intervención quirúrgica o de un traumatismo, en cuyo caso no es necesario un frotis. Sin embargo, una leucocitosis inesperada requiere un frotis. Es raro que la elevación se deba a artefactos, pero puede ocurrir como resultado de la crioglobulinemia, la hiperlipidemia o la presencia de especies de *Candida*. En general resulta fácil diferenciar los cambios reactivos de la leucemia en función de la morfología en el caso de la mielocitosis, pero puede resultar más difícil en la linfocitosis.[8] En la leucocitosis reactiva, suele haber granulación tóxica y cuerpos de Döhle (v. figs. 157-18 y 157-19). La vacuolización es especialmente característica de la infección bacteriana, y puede haber algo de desgranulación de neutrófilos. Se debe advertir al hematólogo de los cambios inducidos por el factor estimulante de colonias de granulocitos para que no se confundan con una respuesta a la infección; esta citocina puede causar granulación tóxica, cuerpos de Döhle, vacuolización y presencia de macropolicitos (neutrófilos gigantes) y precursores circulantes de los neutrófilos. Los cambios típicos de la leucemia se analizan más adelante.

La leucopenia (cap. 167) suele requerir un frotis para confirmar y aclarar la causa. La excepción es cuando se trata de un hallazgo esperado en un determinado contexto clínico, por ejemplo, cuando un paciente ha recibido quimioterapia reciente. En raras ocasiones, una leucopenia aparente se debe a un artefacto, por la agregación de neutrófilos mediada por un autoanticuerpo o por cambios inducidos por una infección en las moléculas de adhesión de la membrana de superficie de los leucocitos.

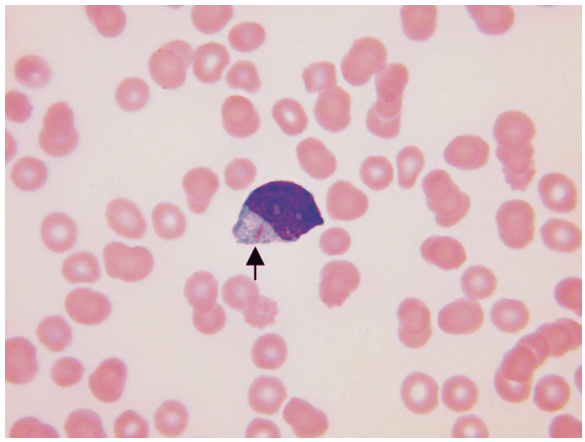

FIGURA 157-25. Bastón de Auer. Un bastón de Auer *(flecha)* es una inclusión en forma de bastón en el citoplasma de las células de estirpe mieloide formada por la cristalización de los constituyentes de los gránulos azurófilos. Estos bastones solo se observan en la leucemia mieloide aguda y en los síndromes mielodisplásicos de alto grado. Suelen observarse en las células blásticas, pero en ocasiones aparecen en las células en maduración (×1.000).

Con algunos de los instrumentos automatizados, es necesario confirmar que la neutropenia es real. Si el recuento automatizado se basa en la citoquímica de la peroxidasa, la presencia de una deficiencia hereditaria dará lugar a una neutropenia aparente asociada con un aumento de células grandes, no teñidas (es decir, peroxidasa-negativas). El gráfico de dispersión es característico, pero debido a que las mismas características podrían deberse a una leucemia aguda con neutropenia y células blásticas circulantes, se necesita un frotis para su confirmación.

LEUCEMIAS Y LINFOMAS

El frotis de sangre es fundamental en el diagnóstico de leucemias y linfomas. Los linfoblastos de la leucemia linfoblástica aguda suelen ser células agranulares de tamaño medio con un citoplasma relativamente escaso (fig. 157-24), mientras que en la leucemia mieloide aguda, las células blásticas suelen ser más grandes y con un citoplasma más abundante que puede contener gránulos o bastones de Auer (fig. 157-25). Las células blásticas mieloides varían de aspecto en función de si son mieloblastos o monoblastos. Los mieloblastos suelen ser de tamaño mediano y pueden tener abundantes gránulos, gránulos escasos o ningún gránulo visible; pueden contener bastones de Auer. Los monoblastos son células mucho más grandes con citoplasma abundante que contienen pocos gránulos y, muy raramente, bastones de Auer. Los megacarioblastos están presentes en algunos pacientes y en ocasiones presentan características citológicas distintivas debido a su tendencia a formar ampollas citoplásmicas o a desarrollar gránulos similares a los de las plaquetas.

El frotis de la leucemia mielógena crónica es muy característico (fig. 157-26), en el que las células más numerosas son los mielocitos y los neutrófilos maduros. También se observan eosinófilos y basófilos. Las características displásicas suelen estar ausentes. En la leucemia mieloide crónica atípica negativa para el cromosoma Filadelfia, la monocitosis es más frecuente y se observan características displásicas.

booksmedicos.org

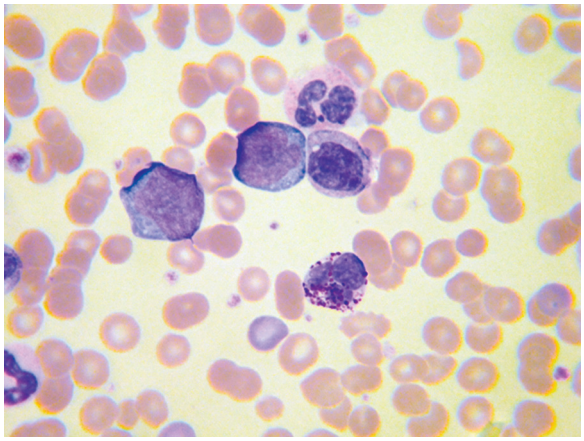

FIGURA 157-26. Leucemia mielógena crónica. En esta imagen se observan mieloblastos, un mielocito, un basófilo y un neutrófilo segmentado (×1.000).

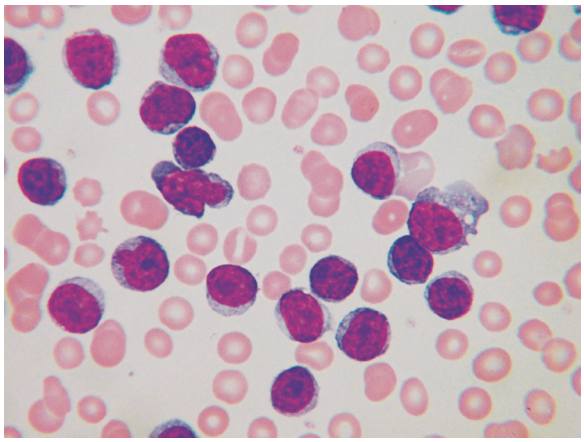

FIGURA 157-27. Leucemia linfocítica crónica. Se observa una gran cantidad de linfocitos pequeños maduros bastante monótonos con agrupamiento de la cromatina. Las manchas o sombras de Gümprecht, que reflejan la fragilidad mecánica de las células, son características, pero no se observan en esta microfotografía (×1.000).

La leucemia mielomonocítica crónica se caracteriza por un aumento de los monocitos, algunos de ellos inmaduros, con discretas características displásicas y escasos precursores de granulocitos.

La leucemia linfocítica crónica también tiene un frotis de sangre muy característico, con un aumento de linfocitos pequeños y maduros de aspecto más bien uniforme. La cromatina suele estar irregularmente compactada, creando un efecto de mosaico (fig. 157-27). Las manchas o sombras de Gümprecht casi siempre aparecen en mayor número, pero no son patognomónicas.

El linfoma en fase leucémica a menudo tiene características citológicas que ayudan al diagnóstico. El linfoma folicular, el linfoma de Burkitt y el linfoma esplénico de la zona marginal pueden tener características distintivas.

DETECCIÓN CASUAL DE ANOMALÍAS SIGNIFICATIVAS DESDE EL PUNTO DE VISTA CLÍNICO

A veces, el estudio de un frotis de sangre revela información inesperada, pero con relevancia clínica. Se muestran algunos ejemplos en la tabla 157-4. La detección de microorganismos es especialmente probable en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), los casos de hipoesplenismo[9] y los pacientes con sepsis, pero a veces se detectan en pacientes sin anomalías inmunológicas que solo tienen síntomas triviales. Se debería señalar que los microorganismos en los frotis de sangre a veces representan contaminantes, sobre todo si las muestras se han obtenido por punción de la piel o del cordón umbilical y si ha habido un retraso en la realización del frotis.

CONCLUSIÓN

A pesar de los avances significativos en otros métodos de diagnóstico, el frotis de sangre sigue siendo muy útil en el diagnóstico hematológico. A veces es fundamental, ya sea porque ofrece un diagnóstico muy rápidamente o porque proporciona información que no está disponible de otra forma.

TABLA 157-4 OBSERVACIONES DEL FROTIS DE SANGRE ACCIDENTALES PERO CON RELEVANCIA CLÍNICA

OBSERVACIÓN	POSIBLE RELEVANCIA
Acantocitos	Abetalipoproteinemia, neuroacantocitosis (incluye la coreoacantocitosis, el fenotipo de McLeod, la enfermedad parecida a la de Huntington 2 y la neurodegeneración asociada a la pantotenato cinasa)
Cuerpos de Howell-Jolly, células en diana y acantocitos	Hipoesplenismo (congénito, esplenectomía previa, enfermedad celíaca, amiloidosis)
Crioglobulina	Hepatitis C, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström
Linfocitos vacuolados	Enfermedades metabólicas hereditarias
Parásitos (p. ej., parásitos del paludismo, *Babesia*, microfilaria, tripanosomas, *Leishmania*)	Infección parasitaria
Hongos (*Candida* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*)	Infección fúngica diseminada o, en el caso de *Candida*, colonización de una vía intravenosa permanente
Bacterias (p. ej., neumococos, meningococos, *Capnocytophaga canimorsus*, *Borrelia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Yersinia pestis*)	Infección bacteriana
Frotis de sangre leucoeritroblástico	Infiltración de la médula ósea (p. ej., neoplasia maligna metastásica)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

158 APROXIMACIÓN A LAS ANEMIAS

H. FRANKLIN BUNN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La anemia se define como una reducción significativa en la masa de eritrocitos circulantes. Como resultado, la capacidad de unión del oxígeno de la sangre disminuye. Debido a que el volumen de sangre se mantiene normalmente a un nivel casi constante, los pacientes anémicos tienen una disminución de la concentración de eritrocitos o de la hemoglobina en la sangre periférica. Como se muestra en la tabla 158-1, los niveles de hemoglobina y de hematocrito varían con la edad y, en los adultos, con el sexo. Los valores de las mujeres en edad fértil son un 10% inferiores a los de los hombres. En zonas de altitud se observan los valores más elevados, con un incremento aproximadamente proporcional respecto a la elevación sobre el nivel del mar. Los valores de los pacientes con anemia están más de una desviación estándar por debajo de los valores medios para su sexo. Sin embargo, debido a la amplia gama de niveles normales de hemoglobina y de hematocrito, a menudo es difícil documentar la existencia de una anemia leve. La anemia afecta a una cuarta parte de la población mundial con una prevalencia más elevada en los grupos de bajo nivel socioeconómico.[1]

En ocasiones, el diagnóstico de la anemia se confunde por un cambio simultáneo del volumen plasmático. Por ejemplo, si un paciente con una masa baja de eritrocitos sufre una pérdida de volumen plasmático por deshidratación, diarrea, vómitos o quemaduras graves, la hemoglobina sanguínea y el hematocrito se incrementarán y pueden estar incluso en el rango normal. Otro ejemplo destacado, que se describe en detalle más adelante en este capítulo, es la hemorragia aguda, en la que la pérdida tanto de eritrocitos como de plasma produce una elevación falsa de la hemoglobina y el hematocrito. Por el contrario, los valores de hemoglobina y de hematocrito pueden ser falsamente bajos en los pacientes con una expansión del volumen plasmático, como en el embarazo o en la insuficiencia cardíaca congestiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

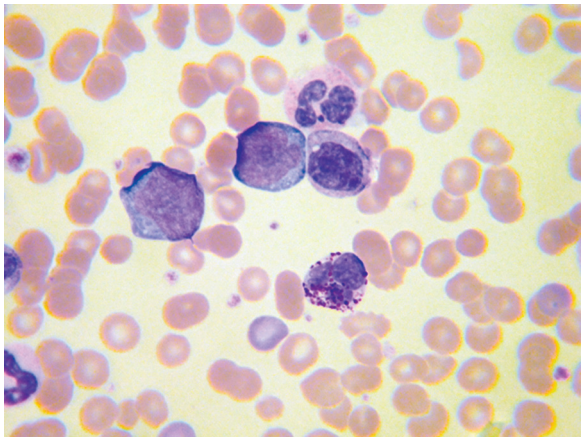

FIGURA 157-26. Leucemia mielógena crónica. En esta imagen se observan mieloblastos, un mielocito, un basófilo y un neutrófilo segmentado (×1.000).

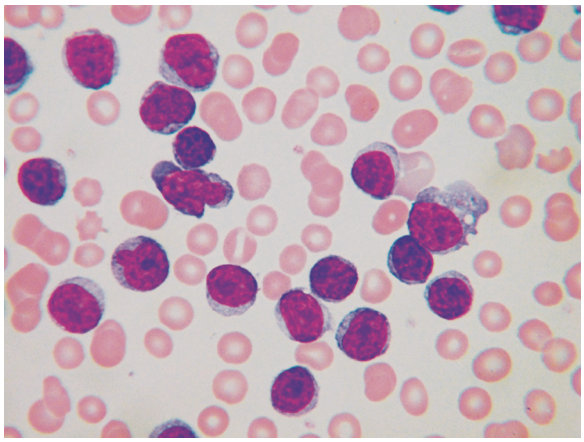

FIGURA 157-27. Leucemia linfocítica crónica. Se observa una gran cantidad de linfocitos pequeños maduros bastante monótonos con agrupamiento de la cromatina. Las manchas o sombras de Gümprecht, que reflejan la fragilidad mecánica de las células, son características, pero no se observan en esta microfotografía (×1.000).

La leucemia mielomonocítica crónica se caracteriza por un aumento de los monocitos, algunos de ellos inmaduros, con discretas características displásicas y escasos precursores de granulocitos.

La leucemia linfocítica crónica también tiene un frotis de sangre muy característico, con un aumento de linfocitos pequeños y maduros de aspecto más bien uniforme. La cromatina suele estar irregularmente compactada, creando un efecto de mosaico (fig. 157-27). Las manchas o sombras de Gümprecht casi siempre aparecen en mayor número, pero no son patognomónicas.

El linfoma en fase leucémica a menudo tiene características citológicas que ayudan al diagnóstico. El linfoma folicular, el linfoma de Burkitt y el linfoma esplénico de la zona marginal pueden tener características distintivas.

DETECCIÓN CASUAL DE ANOMALÍAS SIGNIFICATIVAS DESDE EL PUNTO DE VISTA CLÍNICO

A veces, el estudio de un frotis de sangre revela información inesperada, pero con relevancia clínica. Se muestran algunos ejemplos en la tabla 157-4. La detección de microorganismos es especialmente probable en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), los casos de hipoesplenismo[9] y los pacientes con sepsis, pero a veces se detectan en pacientes sin anomalías inmunológicas que solo tienen síntomas triviales. Se debería señalar que los microorganismos en los frotis de sangre a veces representan contaminantes, sobre todo si las muestras se han obtenido por punción de la piel o del cordón umbilical y si ha habido un retraso en la realización del frotis.

CONCLUSIÓN

A pesar de los avances significativos en otros métodos de diagnóstico, el frotis de sangre sigue siendo muy útil en el diagnóstico hematológico. A veces es fundamental, ya sea porque ofrece un diagnóstico muy rápidamente o porque proporciona información que no está disponible de otra forma.

TABLA 157-4 OBSERVACIONES DEL FROTIS DE SANGRE ACCIDENTALES PERO CON RELEVANCIA CLÍNICA

OBSERVACIÓN	POSIBLE RELEVANCIA
Acantocitos	Abetalipoproteinemia, neuroacantocitosis (incluye la coreoacantocitosis, el fenotipo de McLeod, la enfermedad parecida a la de Huntington 2 y la neurodegeneración asociada a la pantotenato cinasa)
Cuerpos de Howell-Jolly, células en diana y acantocitos	Hipoesplenismo (congénito, esplenectomía previa, enfermedad celíaca, amiloidosis)
Crioglobulina	Hepatitis C, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström
Linfocitos vacuolados	Enfermedades metabólicas hereditarias
Parásitos (p. ej., parásitos del paludismo, *Babesia*, microfilaria, tripanosomas, *Leishmania*)	Infección parasitaria
Hongos (*Candida* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*)	Infección fúngica diseminada o, en el caso de *Candida*, colonización de una vía intravenosa permanente
Bacterias (p. ej., neumococos, meningococos, *Capnocytophaga canimorsus*, *Borrelia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Yersinia pestis*)	Infección bacteriana
Frotis de sangre leucoeritroblástico	Infiltración de la médula ósea (p. ej., neoplasia maligna metastásica)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

158 APROXIMACIÓN A LAS ANEMIAS

H. FRANKLIN BUNN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La anemia se define como una reducción significativa en la masa de eritrocitos circulantes. Como resultado, la capacidad de unión del oxígeno de la sangre disminuye. Debido a que el volumen de sangre se mantiene normalmente a un nivel casi constante, los pacientes anémicos tienen una disminución de la concentración de eritrocitos o de la hemoglobina en la sangre periférica. Como se muestra en la tabla 158-1, los niveles de hemoglobina y de hematocrito varían con la edad y, en los adultos, con el sexo. Los valores de las mujeres en edad fértil son un 10% inferiores a los de los hombres. En zonas de altitud se observan los valores más elevados, con un incremento aproximadamente proporcional respecto a la elevación sobre el nivel del mar. Los valores de los pacientes con anemia están más de una desviación estándar por debajo de los valores medios para su sexo. Sin embargo, debido a la amplia gama de niveles normales de hemoglobina y de hematocrito, a menudo es difícil documentar la existencia de una anemia leve. La anemia afecta a una cuarta parte de la población mundial con una prevalencia más elevada en los grupos de bajo nivel socioeconómico.[1]

En ocasiones, el diagnóstico de la anemia se confunde por un cambio simultáneo del volumen plasmático. Por ejemplo, si un paciente con una masa baja de eritrocitos sufre una pérdida de volumen plasmático por deshidratación, diarrea, vómitos o quemaduras graves, la hemoglobina sanguínea y el hematocrito se incrementarán y pueden estar incluso en el rango normal. Otro ejemplo destacado, que se describe en detalle más adelante en este capítulo, es la hemorragia aguda, en la que la pérdida tanto de eritrocitos como de plasma produce una elevación falsa de la hemoglobina y el hematocrito. Por el contrario, los valores de hemoglobina y de hematocrito pueden ser falsamente bajos en los pacientes con una expansión del volumen plasmático, como en el embarazo o en la insuficiencia cardíaca congestiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

Impacto de la anemia sobre el transporte de oxígeno

En cualquier órgano o región del organismo, el transporte de oxígeno es un producto de tres variables independientes expresadas en la ecuación de Fick (fig. 158-1). La variable intermedia (capacidad de transporte de oxígeno de la sangre) es, por definición, baja en los pacientes anémicos. Las otras dos variables de la ecuación de Fick sufren cambios compensatorios que, como se explica más adelante, mejoran en gran medida el transporte de oxígeno.[2]

TABLA 158-1 VALORES NORMALES DE LOS PARÁMETROS ERITROCÍTICOS

PARÁMETRO	UNIDADES	RANGO DE REFERENCIA (APROXIMADO)*
Hemoglobina	g/dl	Hombres: 13,5-17,5 Mujeres: 12-16
Hematocrito	%	Hombres: 40-52 Mujeres: 36-48
Recuento de eritrocitos	$\times 10^6$/µl de sangre	Hombres: 4,5-6 Mujeres: 4-5,4
Volumen corpuscular medio (VCM)	fl	81-99
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	pg	30-34
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	g/dl	30-36
Anchura de distribución eritrocítica		
CV-RDW†	%	12-15
DE-RDW†	fl	37-47
Recuento de reticulocitos (número absoluto)	N.°/µl de sangre	20.000-100.000
Porcentaje de reticulocitos	% de eritrocitos	0,5-1,5

*Los rangos de referencia reales de muchos de estos valores puede variar ligeramente, dependiendo de factores como la localización y el tipo de instrumentos de laboratorio utilizados, la altitud sobre el nivel del mar y la edad del paciente.
†Según el sistema de análisis empleado, es posible informar de la RDW (anchura de distribución eritrocítica) como coeficiente de variación (CV) y/o desviación estándar (DE), CV-RDW y/o DE-RDW, respectivamente.

$$\text{Transporte de } O_2 = \text{Flujo sanguíneo} \times \text{Concentración Hb} \times (\text{Asat} - \text{Vsat})$$

En la anemia:
- ↑Gasto cardíaco
Alteración de la distribución del flujo
- ↑↑Plasma
Eritropoyetina
- ↑ 2,3-DPG en eritrocitos
↓ Afinidad de eritrocitos por O_2

FIGURA 158-1. La ecuación de Fick expresa las tres variables independientes que determinan el transporte del oxígeno a un órgano o tejido concreto. El impacto de la anemia sobre cada una de estas variables se muestra bajo la ecuación. Asat = saturación de oxígeno de la sangre arterial (oxihemoglobina/oxihemoglobina + desoxihemoglobina); 2,3-DPG = 2,3-difosfoglicerato (2,3-bisfosfoglicerato); Hb = hemoglobina; Vsat = saturación de oxígeno de la sangre venosa.

Flujo sanguíneo

La anemia tiene un marcado impacto sobre el flujo sanguíneo (variable de la izquierda en la ecuación de Fick). En todos los pacientes anémicos, aumenta el flujo a los órganos vitales, incluidos el corazón, el cerebro, el hígado y los riñones, a expensas de los órganos no vitales. Los pacientes anémicos presentan palidez, porque la sangre se desvía de la piel y las mucosas para conservar el suministro de oxígeno a los órganos fundamentales. El gasto cardíaco en reposo es normal en pacientes con anemia leve o moderada, pero con el ejercicio, se incrementa más que el de una persona sana. En la anemia grave, el gasto cardíaco en reposo es mayor, lo que conlleva un riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca de alto gasto para los pacientes, sobre todo para aquellos con insuficiencia coronaria u otros tipos de cardiopatía preexistente.

Unión del oxígeno a la hemoglobina

La variable de la derecha de la ecuación de Fick es la diferencia en la oxigenación fraccionada entre la sangre arterial y venosa. Esta diferencia en la saturación de oxígeno se determina por la curva de unión del oxígeno a la hemoglobina. En la figura 158-2 se muestra una comparación entre una persona sana y un paciente anémico. Como se observa en la parte A, la curva se desplaza a la derecha en un paciente anémico. Para cualquier presión de oxígeno (Po_2) dada, la saturación de oxígeno de la hemoglobina es menor. De este modo, los eritrocitos de los pacientes anémicos tienen una menor afinidad por el oxígeno. Esta modificación se debe por completo a los elevados niveles de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) en los eritrocitos. Este metabolito intermedio glucolítico es el principal determinante de la afinidad por el oxígeno en los eritrocitos humanos. La Po_2 en la sangre arterial es normalmente de alrededor de 95 mmHg, lo que hace que la saturación de oxígeno sea de casi el 100%. Durante el tránsito de los eritrocitos desde una arteria a través de su lecho capilar hasta la vena, el oxígeno se libera a las células para su respiración. En las personas sanas, a una Po_2 venosa normal de alrededor de 40 mmHg, la saturación de oxígeno es de alrededor del 80%. Por tanto, como se muestra en la figura 158-2A, se libera el 20% del oxígeno sanguíneo. Por el contrario, en pacientes con anemia y unos niveles elevados de 2,3-DPG, la menor afinidad de sus eritrocitos por el oxígeno permite que se libere una fracción mucho mayor del oxígeno (hasta del 35%). En la figura 158-2B, se muestran las curvas de unión del oxígeno con la fracción de volumen de oxígeno representada en el eje *y*. Un gramo de hemoglobina se une hasta con 1,34 ml de oxígeno en condiciones estándar de temperatura y presión. Por tanto, en una persona sana que tenga una concentración de hemoglobina de 15 g/dl, la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre es de 15 × 1,34, o 20 ml O_2/dl. Como se mencionó anteriormente, el 20% de este oxígeno se libera, es decir, 4 ml O_2/100 ml de sangre durante el tránsito arteriovenoso. Por el contrario, un paciente anémico con una hemoglobina de 7,5 g/dl tiene una capacidad de unión de oxígeno que es la mitad de lo normal, es decir, 10 ml O_2/dl. Si los eritrocitos de este paciente tuviesen una afinidad normal por el oxígeno, se liberaría el 20% (solo 2 ml de oxígeno) por cada 100 ml de sangre. Sin embargo, debido a que los eritrocitos del paciente tienen una afinidad menor por el oxígeno, se liberan 3,5 ml, una cifra casi igual a la normal. Por tanto, la disminución de la afinidad por el oxígeno es un mecanismo esencial por el que los pacientes anémicos compensan el déficit de la masa de eritrocitos.

Metahemoglobinemia

Para que la hemoglobina se una reversiblemente al oxígeno, el átomo de hierro del hemo debe estar en estado de valencia reducida (Fe^{2+}). A medida que los eritrocitos circulan, el hierro hemo poco a poco se autooxida a Fe^{3+}, formando metahemoglobina, que es incapaz de unirse al oxígeno. Los eritrocitos normales están dotados de una vía

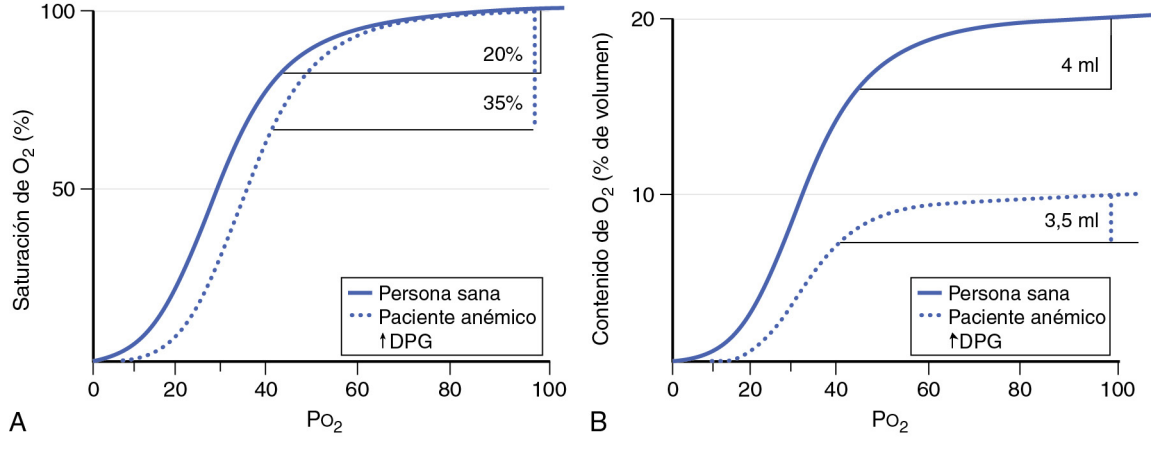

FIGURA 158-2. Curvas de unión del oxígeno a la hemoglobina de una persona sana y de un paciente con anemia. A. Gráfica convencional del porcentaje de saturación de oxígeno (O_2) frente a la presión de oxígeno (Po_2). **B.** El eje Y muestra el volumen de oxígeno en mililitros por 100 ml de sangre. DPG = difosfoglicerato.

booksmedicos.org

enzimática muy eficaz, compuesta por citocromo b_5, citocromo b_5 reductasa y NADH que reduce rápidamente el hierro de la metahemoglobina de nuevo a su forma funcional Fe^{2+}. Gracias a ello, los eritrocitos normales contienen menos del 0,5% de metahemoglobina. Sin embargo, una deficiencia hereditaria de citocromo b_5 reductasa o la exposición a un fármaco o una toxina oxidante puede causar metahemoglobinemia.[3] Las muestras de laboratorio de sangre que contiene metahemoglobina son de color marrón oscuro, mientras que los pacientes con una metahemoglobinemia superior al 10% tienen cianosis, una coloración azulada de la piel indistinguible de la que se suele observar en pacientes con hemoglobina normal, pero con una saturación de oxígeno baja debida a una enfermedad pulmonar o cardíaca. En muchos hospitales y laboratorios clínicos grandes, el instrumento que mide la saturación de oxígeno en muestras de sangre también proporciona una determinación precisa de la metahemoglobina.

Los pacientes con metahemoglobinemia congénita heredan una deficiencia autosómica recesiva de citocromo b_5 reductasa. Los familiares heterocigotos tienen niveles de metahemoglobina bajos o indetectables, mientras que las personas afectadas (homocigotos y heterocigotos compuestos) suelen tener cifras de metahemoglobina del 10-35%. Estas personas generalmente están asintomáticas, debido a que la metahemoglobina se distribuye sobre todo en la población de eritrocitos más envejecidos. Sin embargo, muchas personas afectadas tienen problemas estéticos. El tratamiento oral con ácido ascórbico o riboflavina es eficaz para reducir el nivel de metahemoglobina por debajo del umbral de cianosis detectable.

Varios fármacos pueden causar metahemoglobinemia, como el paracetamol, la dapsona, el nitroprusiato, el nitrato de amilo, las sustancias de la familia de la procaína utilizadas para la anestesia local[4] y drogas de abuso (nitritos volátiles llamados «*poppers*» y cocaína). No está claro por qué solo una fracción muy pequeña de los pacientes que utilizan estos fármacos desarrolla esta complicación, pero algunas personas afectadas han demostrado ser heterocigotas para la deficiencia de citocromo b_5 reductasa. Cuando estos fármacos se toman en las dosis prescritas, la metahemoglobinemia pocas veces alcanza niveles lo bastante altos como para causar problemas clínicos.

Por el contrario, las personas expuestas a las toxinas industriales, tales como nitrito, nitrato o anilina, pueden desarrollar unos niveles de metahemoglobina potencialmente mortales. El umbral al que ocurren los síntomas es muy variable. La inducción aguda de una metahemoglobina del 20% puede causar fatiga; una cifra del 30% suele producir taquicardia. Cuando la metahemoglobina supera el 50%, los pacientes presentan debilidad, disnea y confusión. Con valores del 70-80%, se puede producir coma y el fallecimiento. La toxicidad de la metahemoglobinemia no se debe solo a la incapacidad de los grupos hemo oxidados de unirse al oxígeno; los restantes grupos hemo funcionales (Fe^{2+}) del tetrámero de hemoglobina tienen una afinidad mayor por el oxígeno y, por tanto, como se sugiere en la figura 158-2, son mucho menos eficaces para liberar oxígeno a los tejidos. Los pacientes con metahemoglobinemia tóxica se pueden tratar eficazmente con una infusión intravenosa de azul de metileno (1-2 mg/kg).

Regulación de la eritropoyesis por la eritropoyetina

La anemia también afecta al componente medio de la ecuación de Fick (v. fig. 158-1). Como se mencionó anteriormente, los niveles de hemoglobina son, por definición, bajos en los pacientes anémicos. El descenso resultante de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre provoca hipoxia celular. En todas las células del cuerpo, un sensor molecular detecta grados incluso modestos de baja presión de oxígeno e induce un factor de transcripción inducible por hipoxia denominado HIF. El HIF incrementa la expresión de la hormona eritropoyetina en el riñón y, en menor medida, en el hígado. La eritropoyetina (cap. 156) se une a un receptor específico que se expresa abundantemente en las células progenitoras eritroides en la médula ósea y las rescata de la apoptosis, lo que incrementa la producción de eritrocitos. Las personas sanas mantienen unos niveles casi constantes de eritrocitos circulantes por una regulación estrechamente ajustada de la producción de eritropoyetina. En los pacientes con anemia, la señal hipóxica en los riñones y, en menor medida, en el hígado produce una inducción intensa de la expresión de la eritropoyetina. A medida que el hematocrito disminuye, el nivel plasmático de eritropoyetina aumenta notablemente; en pacientes con anemia grave, puede ser 1.000 veces mayor de lo normal (fig. 158-3). En los pacientes con anemia por alteración de la producción de eritrocitos, los progenitores eritroides no responden a los altos niveles plasmáticos de eritropoyetina. Por el contrario, en pacientes con anemia por hemólisis o pérdida de sangre, los niveles elevados de eritropoyetina maximizan la producción de eritrocitos.

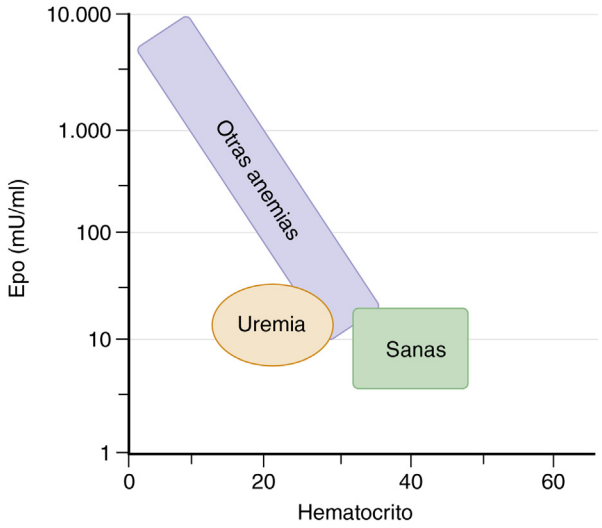

FIGURA 158-3. Niveles de eritropoyetina (Epo) plasmática en pacientes con distintos grados de anemia. El subgrupo de pacientes anémicos con enfermedad renal crónica (indicado como «Uremia») tiene unos niveles mucho menores de eritropoyetina que los que presentan otros tipos de anemia. También se muestran los niveles de las personas sanas.



FIGURA 158-4. «The sick lady» (La mujer enferma), cuadro del siglo XVII atribuido a Caspar Netscher, de la Royal Collection, Buckingham Palace.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La figura 158-4 es una pintura del siglo XVII de una mujer joven y pálida que se lleva la mano al tórax, al parecer, debido a palpitaciones. Su médico le palpa el pulso y observa unos latidos cardíacos rápidos y vigorosos. Estos signos y síntomas, que son comunes en los pacientes con niveles de hemoglobina muy bajos, pueden explicarse con facilidad por los ajustes cardiovasculares descritos en la sección previa. Estos hallazgos clínicos se deben a la anemia *per se,* con independencia de la causa, y dependen de su gravedad y cronicidad. La anamnesis y la exploración física pueden mostrar signos adicionales propios de las causas específicas de la anemia o de otras enfermedades concurrentes. El grado de la sintomatología en un paciente anémico depende de varios factores contribuyentes. Si la anemia se ha desarrollado rápidamente, puede que no haya habido el tiempo suficiente para que se lleven a cabo los ajustes compensatorios, y el paciente puede tener síntomas más marcados que si una anemia de gravedad equivalente se hubiese desarrollado de forma lenta. Además, los síntomas del paciente pueden depender de la presencia de la enfermedad vascular local. Por ejemplo, los síntomas debidos a la isquemia en pacientes con angina de pecho, claudicación intermitente o accidentes cerebrales transitorios pueden ser desencadenados por el desarrollo de la anemia.

Síntomas

Muchos pacientes con anemia leve no tienen ningún síntoma y no son conscientes de lo que les pasa. Otros refieren astenia o cansancio, así como disnea y palpitaciones, sobre todo después del ejercicio. Los pacientes con anemia grave suelen tener síntomas en reposo y son incapaces de tolerar un esfuerzo significativo. Si la concentración de hemoglobina disminuye por debajo de 7,5 g/dl, es probable que aumente el gasto cardíaco en reposo, con un incremento tanto del volumen sistólico como del ritmo cardíaco. El paciente puede advertir este estado hiperdinámico y refiere una sensación de latidos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

rápidos y vigorosos en la región precordial. Los pacientes con compromiso de la reserva miocárdica pueden presentar síntomas debido a la insuficiencia cardíaca.

Los síntomas de la anemia grave a menudo se extienden más allá del sistema cardíaco o circulatorio. Los pacientes en ocasiones experimentan mareos y cefalea y, con menos frecuencia, síncope, acúfenos o vértigo. Muchos están irritables y tienen dificultad para dormir o concentrarse. Debido a que el flujo de sangre se deriva de la piel, los pacientes pueden referir una mayor sensibilidad al frío. De la misma manera, los síntomas gastrointestinales tales como indigestión, anorexia o incluso náuseas se pueden atribuir a la derivación de la sangre desde el lecho esplácnico. Las mujeres suelen desarrollar dismenorrea, ya sea con amenorrea o menorragias. Los hombres pueden tener impotencia o pérdida de la libido.

Signos físicos

La palidez es el signo físico más frecuente en pacientes con anemia. Como se mencionó anteriormente, este signo se debe a la derivación de la sangre de la piel y otros tejidos periféricos, permitiendo que aumente el flujo sanguíneo a los órganos vitales. La utilidad de la palidez como signo físico está limitada por otros factores que afectan al aspecto cutáneo. El flujo de sangre a la piel puede sufrir grandes fluctuaciones. Además, el grosor y la textura de la piel varían ampliamente entre las personas. Aquellas con una tez clara pueden tener un aspecto pálido sin ser anémicas, mientras que la palidez es difícil de detectar en las personas muy pigmentadas. La cantidad de melanina en la epidermis es un determinante significativo del color de la piel. La palidez puede ser difícil de detectar en los pacientes que tienen una mayor pigmentación de melanina, debido a enfermedad de Addison o a hemocromatosis. Sin embargo, incluso en personas de raza negra, la presencia de anemia se puede sospechar por el color de las palmas de las manos o de los tejidos no cutáneos, tales como las mucosas orales, los lechos ungueales y las conjuntivas palpebrales. Cuando los pliegues de la palma están tan pálidos como la piel circundante, el paciente suele tener un nivel de hemoglobina inferior a 7 g/dl.

Además de la taquicardia, el aumento de la presión diferencial y la hiperdinamia precordial, se suele auscultar un soplo sistólico de eyección en la región precordial, sobre todo en el área pulmonar. Además, se puede detectar un murmullo venoso sobre los vasos del cuello. Estos signos desaparecen cuando se corrige la anemia.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio en pacientes con anemia

En la evaluación clínica del paciente anémico, se debe proceder de manera sistemática para que el diagnóstico se pueda establecer con un mínimo de pruebas y procedimientos de laboratorio. Una anamnesis detallada y una exploración física cuidadosa son esenciales en la evaluación inicial de estos pacientes. Por ejemplo, los antecedentes familiares que revelen un patrón de herencia dominante reforzarían el diagnóstico provisional de esferocitosis hereditaria. La presencia de fiebre, un soplo cardíaco de origen reciente y la esplenomegalia en un paciente anémico sugieren una endocarditis bacteriana subaguda.

Al evaluar a los pacientes anémicos, el clínico debe preguntarse primero si la anemia se debe a una menor producción de eritrocitos o a la pérdida de células sanguíneas debido a hemorragia o hemólisis (tabla 158-2). La pérdida de sangre puede ser la única causa de la anemia o un factor contribuyente significativo. Por tanto, el estudio de sangre oculta en heces es una parte indispensable de la evaluación de todos los pacientes anémicos.

Las pruebas de laboratorio para el seguimiento de la anemia consisten en un hemograma completo, índices eritrocíticos, recuento de reticulocitos y examen microscópico del frotis de sangre. Además, en muchos casos, un examen de la médula ósea es un componente esencial de la evaluación inicial de laboratorio.

TABLA 158-2 EVALUACIÓN INICIAL DE LA ANEMIA

Disminución de la producción de eritrocitos
Por lo general adquirida
Inicio insidioso
Recuento de reticulocitos inapropiadamente bajo
Índices eritrocíticos (VCM, CHCM) informativos
Suele requerirse un examen de la médula ósea para el diagnóstico
Aumento de la destrucción de eritrocitos (hemólisis)
Suele ser hereditaria
El inicio puede ser abrupto o insidioso
Recuento de reticulocitos aumentado
La morfología de los eritrocitos en el frotis de sangre periférica suele ser informativa
El examen de la médula ósea no suele estar indicado
Pérdida de sangre (debe descartarse en todos los pacientes con anemia)

CHCM = concentración de hemoglobina corpuscular media; VCM = volumen corpuscular medio.

Hemograma completo

La mayoría de los hospitales y laboratorios clínicos utilizan equipos que ofrecen análisis de alto rendimiento de los eritrocitos, las plaquetas y los leucocitos, así como la fórmula leucocítica, junto con las mediciones del tamaño celular. El volumen corpuscular medio (VCM) es normalmente de 81-99 fl. Estos instrumentos también proporcionan determinaciones precisas de la concentración de hemoglobina. El hematocrito, o fracción de los eritrocitos respecto al volumen de sangre total, se determina indirectamente a partir del recuento de eritrocitos y el VCM. La concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) en la población de eritrocitos es el cociente de la hemoglobina dividida entre el hematocrito. El VCM es especialmente útil en la clasificación de las anemias causadas por disminución de la producción de eritrocitos. Las anemias microcíticas tienen valores bajos de VCM y a menudo una CHCM baja. El examen microscópico muestra con frecuencia unos eritrocitos pequeños y pálidos. El VCM en las anemias macrocíticas está incrementado, y se observan células grandes de forma ovalada (macroovalocitos). A diferencia de las anemias por infraproducción, las anemias hemolíticas son normocíticas o ligeramente macrocíticas debido al predominio de eritrocitos jóvenes que son relativamente grandes. Las formas graves de talasemia (cap. 162) son una excepción; en estas, los eritrocitos microcíticos pueden acompañarse de hemólisis intensa.

Recuento de reticulocitos

Esta prueba sencilla y rentable es muy útil para distinguir las anemias secundarias a la disminución de la producción de eritrocitos de las causadas por hemólisis. Con la aplicación de una tinción supravital apropiada, los eritrocitos de 1-2 días de vida de la sangre periférica muestran una red de filamentos de color púrpura, que son agregados de ribosomas. El recuento de reticulocitos en personas sanas es de alrededor del 1%, lo que concuerda con un vida media de los eritrocitos de unos 120 días. Un recuento de reticulocitos elevado refleja la liberación de un mayor número de células jóvenes de la médula ósea. La tasa de producción de eritrocitos puede evaluarse de forma más cuantitativa mediante la determinación del recuento absoluto de reticulocitos, que es el producto del porcentaje de reticulocitos por el recuento de eritrocitos. Por tanto, la sangre normal contiene unos 50.000 reticulocitos/mm^3. Al interpretar esta prueba, se debe considerar la distribución de los reticulocitos entre la médula ósea y la sangre periférica. Cuando la eritropoyesis es intensa, los reticulocitos medulares entran en la circulación antes de tiempo. En esta «desviación reticulocítica», los reticulocitos son más grandes que la media en un frotis de sangre rutinario (teñido con Wright) y tienen una tonalidad lavanda, denominada policromatofilia. Debido a que la circulación de los reticulocitos en caso de desviación reticulocítica en la sangre periférica es más prolongada, el recuento de reticulocitos se debe dividir entre dos. Esta corrección debe hacerse siempre si se encuentran normoblastos en la sangre periférica, debido a que este hallazgo indica una liberación prematura de eritrocitos recién producidos a la circulación.

La falta de producción de eritrocitos se refleja en un recuento de reticulocitos inapropiadamente bajo. Por el contrario, una elevación significativa de reticulocitos es sugerente de hemólisis. Las excepciones incluyen lo siguiente:

- La intensa respuesta de reticulocitos que se observa en pacientes con hemorragia.
- La reticulocitosis observada en pacientes que se recuperan de una alteración de la eritropoyesis (p. ej., una persona con anemia perniciosa que haya recibido una inyección de cobalamina hace 1 semana).
- Las elevaciones leves o moderadas de los reticulocitos (3-7%) observadas en la anemia mieloptísica (cap. 157), en la que la liberación ordenada de células se ve afectada por alteraciones del estroma de la médula ósea debidas a tumores, fibrosis o granulomas.

Estas excepciones suelen detectarse en la evaluación inicial del paciente.

Varios de los análisis de laboratorio complementarios que se describen más adelante en el apartado de Anemias hemolíticas son útiles para determinar la causa y la magnitud de la hemólisis.

Estudio del frotis de sangre

En la evaluación de cualquier paciente con anemia inexplicada, el médico debe dedicar tiempo para examinar un frotis de sangre periférica con una tinción adecuada (cap. 157). Muchos aspectos sutiles escapan a la atención del técnico de laboratorio, cuyo principal objetivo es confirmar o perfeccionar la fórmula diferencial de leucocitos proporcionada por los contadores celulares automatizados. El médico debe estudiar la muestra después de haber pensado en los posibles diagnósticos y puede evaluarla para detectar anomalías específicas. El estudio del frotis de sangre puede confirmar el tamaño y el color de los eritrocitos estimados por los índices eritrocíticos. A diferencia de los valores medios estadísticos proporcionados por los contadores celulares automáticos, el examen microscópico puede revelar variaciones del tamaño (anisocitosis) o la forma (poiquilocitosis) de los eritrocitos, anomalías que son útiles en el diagnóstico de las anemias específicas. El estudio del frotis de sangre es fundamental en los pacientes con hemólisis. Muchos tipos de anemia hemolítica tienen anomalías características de la morfología eritrocítica.

booksmedicos.org

La presencia de leucocitos anómalos puede ser el primer indicio de un trastorno linfoproliferativo o primario de la médula ósea.

Examen de la médula ósea

El examen microscópico de la médula ósea (aspiración con o sin biopsia con aguja gruesa) suele ser útil y puede ser fundamental en el estudio de cualquier anemia *inexplicada*. El estudio de la médula ósea aporta información para el diagnóstico de las anemias por baja producción, en especial las que se acompañan de alteraciones de los leucocitos y/o las plaquetas, lo que sugiere una alteración de la hematopoyesis. Cuanto más grave es la anemia, más probable es que el procedimiento proporcione información. Una evaluación de la cantidad y calidad de los precursores de los eritrocitos puede identificar un defecto de la producción de células, bien por hipoplasia o bien por eritropoyesis ineficaz. Una biopsia de médula es necesaria para la estimación de la celularidad global. La proporción entre precursores mieloides (M) y eritroides (E) suele ser de alrededor de 2:1, pero puede estar aumentada debido a artefactos por la inclusión de leucocitos circulantes. La proporción es mayor en pacientes con infección, reacción leucemoide o proliferación neoplásica de las células mieloides. En raras ocasiones, una proporción M/E elevada se debe a la aplasia selectiva de los precursores eritrocíticos. Una disminución de la proporción M/E indica una hiperplasia eritroide. La maduración eritroide es normal en la hemólisis y la hemorragia, pero está alterada cuando la eritropoyesis es ineficaz, como en las anemias megaloblástica y sideroblástica, así como en la β-talasemia mayor o intermedia. El examen de la médula ósea también es esencial para demostrar la presencia de infiltrados celulares, como los que se observan en la leucemia, el linfoma o el mieloma múltiple. La demostración de un tumor, fibrosis o granuloma por lo general requiere una biopsia de médula ósea, que aporta información que no se obtiene con la aspiración de médula ósea. Una porción de la muestra de médula debe teñirse con azul de Prusia. Además de proporcionar una evaluación de los depósitos de hierro, esta tinción férrica es necesaria para la identificación de sideroblastos eritroides.

ANEMIA POR PÉRDIDA DE SANGRE

La presentación clínica de la anemia debida a pérdida de sangre varía considerablemente, dependiendo del sitio, la gravedad y la rapidez de la hemorragia. En los extremos opuestos se encuentran la hemorragia fulminante aguda que produce un shock hipovolémico y la pérdida crónica de sangre oculta que causa una anemia ferropénica.

Pérdida aguda de sangre

Los pacientes que han tenido una hemorragia repentina presentan signos clínicos secundarios a la hipovolemia y la hipoxia. Los signos y síntomas dependen de la gravedad del proceso. El paciente puede experimentar debilidad, fatiga, sensación de mareo o estupor y puede tener un aspecto pálido, diaforético e irritable. Los signos vitales reflejan la compensación cardiovascular por la pérdida aguda de sangre. El grado de hipotensión y taquicardia depende de la cuantía de la hemorragia. La provocación de los signos posturales es útil en la evaluación inicial de un paciente con pérdida aguda de sangre. Cuando un paciente se levanta del decúbito supino a la sedestación, un aumento del pulso del 25% o más o una reducción de la presión arterial sistólica de 20 mmHg o más indica una hipovolemia significativa (pérdida de sangre > 1.000 ml). La pérdida aguda de sangre superior a 1.500 ml suele causar un colapso cardiovascular.

Después de una hemorragia aguda, la masa de eritrocitos y el volumen plasmático se contraen en paralelo, por lo que no suele haber una disminución significativa del nivel de hemoglobina o del hematocrito inicialmente. Este estrés induce una leucocitosis moderada y una «desviación izquierda» en la fórmula diferencial leucocítica. En la pérdida de sangre aguda y crónica, el recuento de plaquetas suele estar aumentado, sobre todo si el paciente ya tenía deficiencia de hierro. Durante los primeros días después de la pérdida aguda de sangre, por lo general hay un aumento de reticulocitos. La hipoxia intensa puede desencadenar la liberación de eritrocitos nucleados desde la médula ósea hacia la sangre periférica. Debido a que los eritrocitos jóvenes son más grandes que los antiguos, el VCM se suele elevar ligeramente. Si continúa una pérdida de sangre significativa, la reticulocitosis persistirá hasta que las reservas de hierro se hayan agotado. La hemorragia interna suele acompañarse de un aumento de la bilirrubina no conjugada, lo que refleja un incremento del catabolismo del hemo procedente de los eritrocitos extravasados. Los pacientes con pérdida aguda de sangre en el aparato digestivo a veces tienen una elevación del nitrógeno ureico sanguíneo, debido a la alteración del flujo sanguíneo renal y tal vez a la absorción de las proteínas de la sangre digerida.

Estos pacientes deben ser evaluados con prontitud, y el tratamiento debe iniciarse sin demora. Los pacientes con una pérdida aguda intensa de sangre requieren transfusión de concentrados de eritrocitos, con monitorización central de que la reposición de volumen es adecuada. El sitio o los sitios de hemorragia se deben identificar y controlar de forma urgente. Además, se debe realizar un perfil de hemostasia urgente. El estudio de los pacientes en estado de shock se describe en detalle en el capítulo 106.

Pérdida crónica de sangre

La pérdida crónica de sangre suele deberse a lesiones en el aparato digestivo o el útero. El análisis de muestras de heces para detectar sangre oculta es una parte esencial de la evaluación de la anemia, pero con frecuencia se pasa por alto. A veces es necesario examinar muestras seriadas durante un período prolongado, porque la hemorragia digestiva puede ser intermitente. Las manifestaciones hematológicas de la pérdida crónica de sangre corresponden a una anemia ferropénica, que se describe en detalle en el capítulo 159.

ANEMIAS DEBIDAS A UNA REDUCCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS

En la tabla 158-3 se muestra una clasificación de las anemias debidas a la reducción de la producción de eritrocitos según el tamaño celular: microcíticas, macrocíticas y normocíticas.

Anemias microcíticas

La presencia de eritrocitos pequeños (VCM < 77 fl) indica un defecto de la producción de hemoglobina.[5] Como se muestra en la figura 158-5, la hemoglobina se compone de subunidades de globina en las que se acopla el grupo hemo. El hemo se produce por la inserción de un átomo de hierro en la porfirina (protoporfirina IX). Un defecto en cualquiera de estos tres componentes clave puede causar anemia microcítica. La mayoría de las personas con microcitosis tienen anemia ferropénica (cap. 159) o talasemia (cap. 162). Una alteración congénita o, más frecuentemente, adquirida de la síntesis de la porfirina puede causar una acumulación de hierro en exceso en las células eritroides, lo que da lugar a la entidad morfológica de sideroblastos en anillo, que se identifican en los precursores eritroides en la médula ósea (cap. 159). La mayoría de los pacientes con anemia sideroblástica adquirida en realidad tienen un VCM normal o algo elevado pero con una distribución amplia del tamaño de los eritrocitos, incluida una población de microcitos (debido a esta ambigüedad, la anemia sideroblástica aparece entre paréntesis en la tabla 158-3). La anemia ferropénica, las talasemias y la anemia sideroblástica implican algún grado de eritropoyesis ineficaz.

Las anemias de la inflamación crónica y de las neoplasias malignas, que se describen en detalle más adelante, pueden ser ligeramente microcíticas debido a un defecto de la disponibilidad de hierro. Sin embargo, estos trastornos son normocíticos en la mayoría de los casos. La medición del hierro sérico y de la capacidad de unión al

TABLA 158-3 ANEMIAS DEBIDAS A LA REDUCCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS

Microcítica	Maduración eritroide anómala
Ferropenia	
Talasemias	
(Anemia sideroblástica)	
Macrocítica	
Megaloblástica	
Deficiencia de cobalamina	
Deficiencia de ácido fólico	
Otras: hemólisis, pérdida aguda de sangre, aplasia, etanol	
Normocítica	Reducción de los progenitores eritroides
Insuficiencia primaria de la médula ósea	
Aplasia	
Mieloptisis	
Secundaria a una enfermedad crónica	

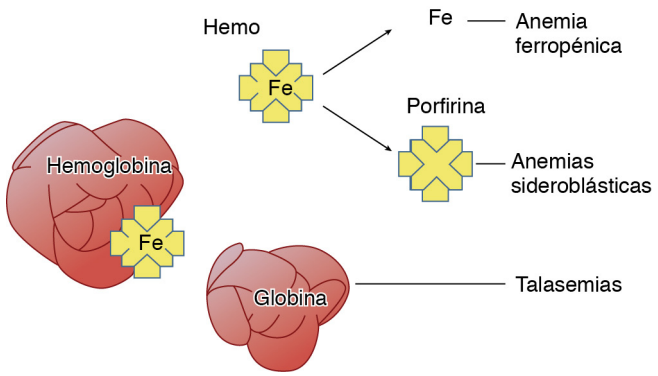

FIGURA 158-5. **Componentes de la hemoglobina que son deficitarios en las anemias microcíticas.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

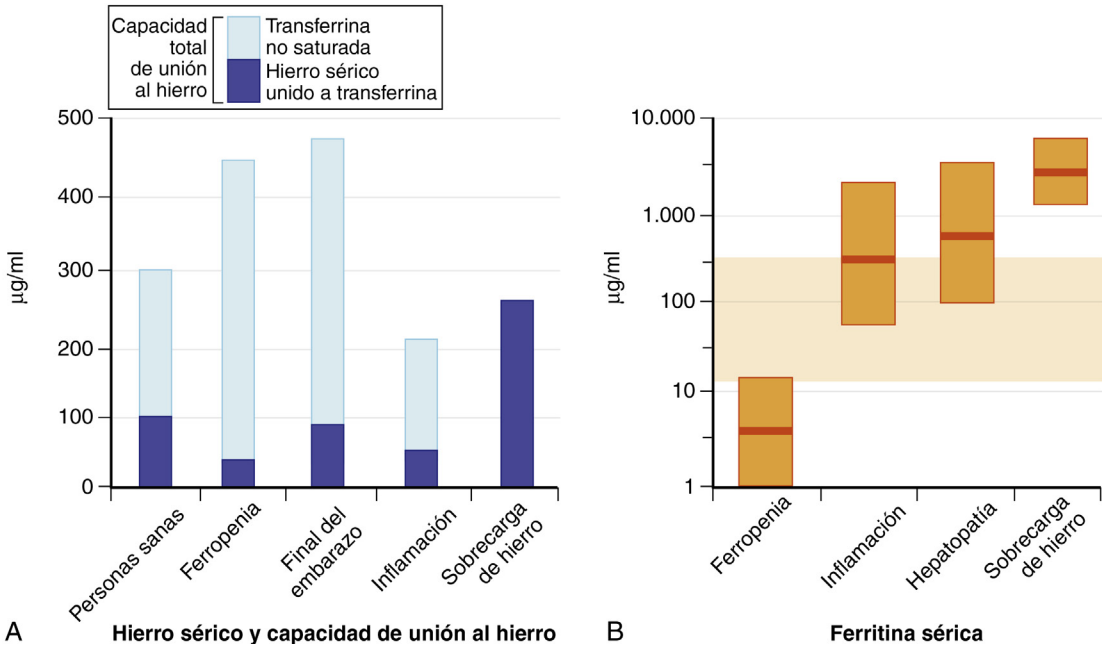

FIGURA 158-6. A. Hierro sérico y saturación de transferrina en distintas afecciones. B. Ferritina sérica en distintas afecciones. Obsérvese que el eje *y* en la parte B está en escala logarítmica. El rango normal (10-200 ng/ml) se muestra en el área sombreada en naranja.

hierro (fig. 158-6A), así como la ferritina sérica (fig. 158-6B) son especialmente útiles para distinguir entre la deficiencia de hierro y la anemia de la inflamación crónica.

Anemias macrocíticas

Hay diversas afecciones en las que se observa un modesto incremento del tamaño de los eritrocitos, como las hepatopatías, el hipotiroidismo, la pérdida aguda de sangre, la anemia hemolítica, la anemia aplásica y el alcoholismo. La macrocitosis es tan frecuente en el alcoholismo que se puede utilizar el VCM como herramienta clínica para valorar la abstinencia alcohólica. Incluso en los pacientes no alcohólicos, el consumo de alcohol puede elevar el VCM. Los macrocitos en la hepatopatía y el hipotiroidismo pueden estar relacionados con un aumento del depósito de lípidos en la membrana de los eritrocitos. Si el VCM es superior a unos 105 fl, el paciente es propenso a tener deficiencia de cobalamina (vitamina B_{12}) o de ácido fólico. La médula ósea muestra una morfología megaloblástica, lo que refleja una alteración de la replicación del ADN. Debido a que la maduración nuclear es posterior al desarrollo del citoplasma, se tienden a producir eritrocitos de gran tamaño en la médula ósea. Las anemias megaloblásticas se describen en detalle en el capítulo 164. Al igual que las anemias microcíticas, estos trastornos son defectos de maduración asociados con una eritropoyesis ineficaz.

Anemias normocíticas

Las anemias normocíticas por hipoproducción son un grupo heterogéneo. Pueden dividirse en dos categorías: las debidas a enfermedades intrínsecas de la médula ósea y las secundarias a otra enfermedad subyacente.

TRASTORNOS PRIMARIOS DE LA MÉDULA ÓSEA

Los trastornos primarios de la médula ósea, como las leucemias (caps. 183 y 184), la mielodisplasia (cap. 182), la anemia aplásica (cap. 165) y la mieloptisis se evalúan mejor mediante el examen microscópico de un aspirado y una biopsia de médula. Este grupo de anemias suele asociarse a leucopenia y trombocitopenia. Un grado menor de pancitopenia también puede observarse en el hiperesplenismo y en las anemias megaloblásticas.

ANEMIAS DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

Entre las anemias más comunes y las más prevalentes en los pacientes hospitalizados en un servicio médico se encuentran las secundarias a una enfermedad crónica subyacente. El diagnóstico suele ser bastante sencillo. Sin embargo, en algunos pacientes la enfermedad predisponente puede no ser tan obvia. Por tanto, la presencia de una anemia normocítica inexplicada debe motivar la búsqueda de los trastornos enumerados en la tabla 158-4. Aunque se haya establecido la presencia de una enfermedad subyacente, el médico debe investigar si otros factores tales como la pérdida de sangre o una deficiencia nutricional también contribuyen a la anemia del paciente. Por lo general, las anemias debidas a inflamación crónica, endocrinopatías o hepatopatías solo tienen una intensidad moderada. Por el contrario, la anemia de la uremia suele ser grave.

TABLA 158-4 ANEMIAS SECUNDARIAS A ENFERMEDADES CRÓNICAS

Inflamación
Infecciones crónicas
Cáncer
Enfermedades del tejido conectivo
Insuficiencia renal
Enfermedades endocrinas
Hipotiroidismo
Hiposuprarrenalismo
Hipopituitarismo
Hipogonadismo masculino
Hepatopatía
Envejecimiento

ANEMIA DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

Si una enfermedad inflamatoria sistémica persiste durante más de unas semanas, casi siempre se acompaña de anemia. Como se muestra en la tabla 158-4, las causas más comunes de inflamación crónica son la infección, un tumor o un trastorno del tejido conectivo. Muchas infecciones crónicas pueden causar esta anemia, como la tuberculosis, el absceso pulmonar, la endocarditis bacteriana subaguda, la pielonefritis y la osteomielitis. La patogenia es más compleja en algunos tipos de infecciones crónicas. Por ejemplo, en el sida (cap. 393), el virus de la inmunodeficiencia humana puede atacar directamente las células hematopoyéticas y suprimir la eritropoyesis. En el paludismo y la babesiosis, el parásito entra en los eritrocitos circulantes y provoca su destrucción.

La capacidad de los tumores para evocar una respuesta inflamatoria es muy variable. Muchas neoplasias expresan citocinas inflamatorias como parte de su perfil de expresión génica anómala. En algunos casos, la alteración del suministro de oxígeno o nutrientes al interior de la masa tumoral puede causar necrosis y una respuesta inflamatoria. La producción de eritrocitos puede verse aún más comprometida por la invasión de la médula ósea por una leucemia, un linfoma o un tumor metastásico.

La anemia también se observa en una amplia gama de afecciones inflamatorias que no se asocian con infección ni cáncer. En algunos de estos trastornos, el ataque autoinmunitario contra las células y los tejidos del paciente se acompaña de una respuesta inflamatoria intensa. La artritis reumatoide (cap. 264) es el trastorno más frecuente del tejido conectivo y da lugar a la anemia prototípica de la inflamación crónica. En la polimialgia reumática y la arteritis de la temporal (cap. 271), la inflamación es aún más intensa y, por tanto, se observa una anemia más grave. En los pacientes con lupus eritematoso sistémico (cap. 266), la anemia de la inflamación crónica se complica a menudo con hemólisis autoinmunitaria (cap. 160) o insuficiencia renal (v. más adelante).

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

Recientemente, se ha aclarado el mecanismo que subyace a la anemia de la inflamación crónica por el descubrimiento de que los niveles plasmáticos de hepcidina aumentan notablemente como resultado de la inducción por citocinas inflamatorias. Como se muestra en la figura 158-7, la hepcidina bloquea tanto la absorción de hierro por el intestino como la salida del hierro de los macrófagos, lo que explica tanto la reducción de los niveles séricos de hierro como el aumento de sus depósitos.

DIAGNÓSTICO

La anemia de la inflamación crónica se asocia con trastornos de la homeostasis del hierro. El aumento del almacenamiento de hierro en los macrófagos de la médula ósea, el hígado y el bazo aumenta los niveles de ferritina sérica (v. fig. 158-6B). Sin embargo, debido a un bloqueo en la transferencia de este exceso de hierro en el plasma, el hierro sérico es bajo (v. fig. 158-6A). El nivel de transferrina total en el suero también está bajo por razones poco claras. Con el reciente desarrollo de una prueba fiable para la hepcidina, los niveles séricos elevados de este «regulador maestro» de la homeostasis del hierro deben ser útiles en el diagnóstico de la anemia de la inflamación crónica. Debido a la alteración de la disponibilidad de hierro, la eritropoyesis tiene una cierta «deficiencia de hierro». La cantidad de hierro citoplásmico se encuentra disminuida en los precursores eritroides en la médula ósea y los eritrocitos que entran en la circulación son ligeramente microcíticos. Esta supresión de la producción de eritrocitos se detecta por un índice bajo de reticulocitos. Debido a que este bloqueo de la utilización del hierro es sutil, el grado de anemia pocas veces es grave en pacientes con enfermedades inflamatorias. Si la hemoglobina es inferior a 8 g/dl, es necesario buscar factores contribuyentes adicionales tales como hemólisis o hemorragia.

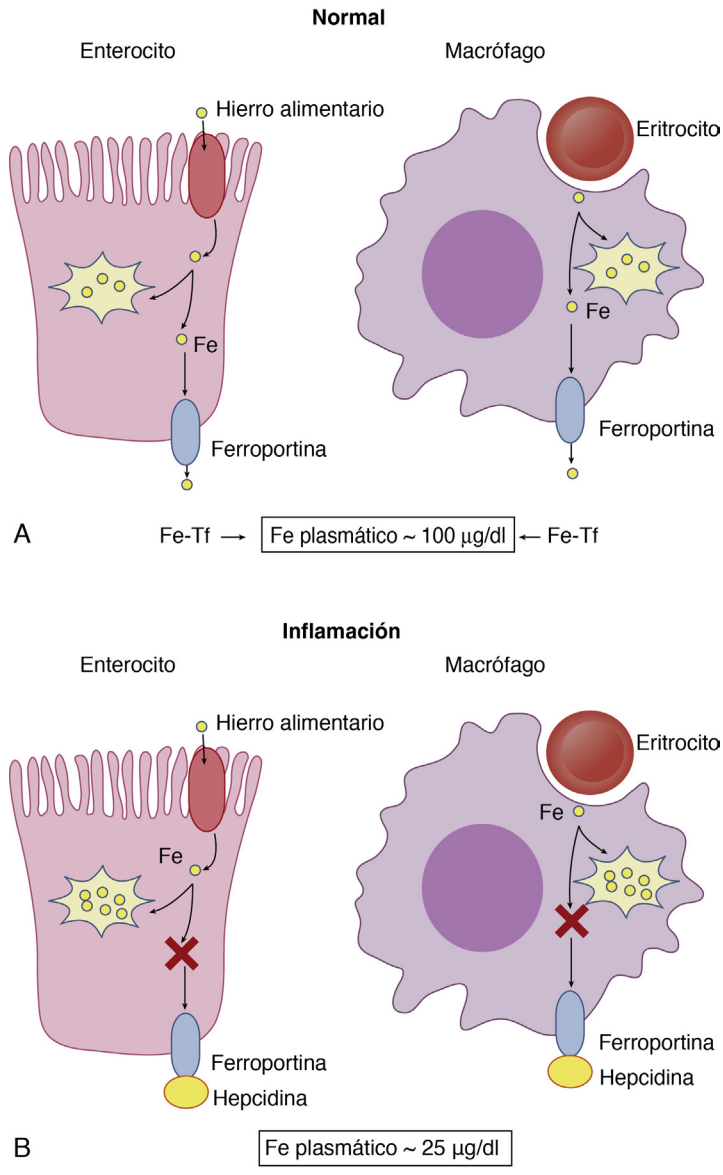

FIGURA 158-7. Patogenia del bloqueo de la disponibilidad del hierro en la anemia de la inflamación crónica. Las fuentes principales de hierro en el plasma proceden de la degradación de los eritrocitos envejecidos en los macrófagos y de la absorción duodenal. **A.** En presencia de niveles plasmáticos fisiológicamente bajos de hepcidina, existe una liberación eficaz de hierro a partir del enterocito duodenal y de los macrófagos a través de la ferroportina. **B.** En los pacientes con inflamación, la inducción de la hepcidina plasmática por la interleucina 6 y otras citocinas inactiva la ferroportina y anula la salida de hierro desde el enterocito duodenal y desde el macrófago.

TRATAMIENTO

Tto

Debido a que la anemia de la inflamación crónica no es muy intensa, los pacientes pocas veces requieren transfusiones de eritrocitos. En algunos pacientes, el tratamiento con eritropoyetina recombinante puede ser beneficioso. Sin embargo, la anemia no se corrige por completo a menos que la enfermedad subyacente se trate eficazmente.

ANEMIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL

La uremia casi siempre se asocia a una anemia normocítica (cap. 130). Aunque el nivel de hemoglobina es muy variable, la gravedad de la anemia es aproximadamente proporcional al grado de insuficiencia renal. La causa de la insuficiencia renal suele influir poco en el grado de la anemia. Sin embargo, para cualquier nivel sérico de creatinina, los pacientes con enfermedad poliquística tienden a tener menos anemia que aquellos con otros tipos de enfermedad renal. A diferencia de las anemias asociadas a otros trastornos crónicos, la anemia de la uremia puede ser muy grave, con niveles de hemoglobina de tan solo 4 g/dl.

El examen de la médula ósea pocas veces muestra anomalías. La morfología de los eritrocitos suele ser normal. En una minoría de pacientes, el frotis de sangre periférica pone de manifiesto las denominadas células espinosas (acantocitos) que se caracterizan por un borde con un festoneado uniforme. Ni el grado de anemia ni la vida media de los eritrocitos se ven influidos por la presencia de acantocitos. En la mayoría de los pacientes, el recuento de reticulocitos corregido es bajo, y la supervivencia de los eritrocitos se reduce solo ligeramente. Así, la presencia de una masa reducida de eritrocitos se debe a la disminución de su producción.

BIOPATOLOGÍA

La causa principal de la anemia es la incapacidad de los riñones enfermos de secretar las cantidades adecuadas de eritropoyetina. Los niveles plasmáticos de eritropoyetina son menores que los de los pacientes no urémicos con un grado comparable de anemia (v. fig. 158-3). La eritropoyesis disminuye aún más, pero no se anula en los pacientes que han sido sometidos a nefrectomía bilateral. Además, la producción de eritrocitos puede suprimirse por la acumulación de sustancias que normalmente se eliminan por los riñones.

Otros factores pueden agravar la anemia de la enfermedad renal. Los pacientes urémicos tienen una propensión a la hemorragia, debido a un defecto cualitativo de la función de las plaquetas. Al igual que en otros pacientes, la pérdida digestiva crónica de sangre causa una deficiencia de hierro. También puede producirse una deficiencia de ácido fólico, debido a la mala nutrición de muchos pacientes o a la pérdida de esta vitamina durante la diálisis. Los pacientes cuya insuficiencia renal se debe a una púrpura trombocitopénica trombótica o al síndrome urémico hemolítico (cap. 172) tienen una forma grave de anemia hemolítica microangiopática, con alteraciones características de la morfología de los eritrocitos (cap. 157).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la anemia de la uremia se centra en primer lugar en revertir la insuficiencia renal. Después de un trasplante renal, se produce una corrección rápida y drástica de la anemia. En ocasiones, se puede observar una policitemia tras el prendimiento del injerto renal y puede presagiar un rechazo inminente.

En los pacientes que no son candidatos a trasplante renal, el tratamiento de la anemia de la uremia se ha visto revolucionado por la administración de eritropoyetina humana recombinante (EPOHur). Las respuestas rápidas y completas que se producen ponen de relieve la relevancia de la eritropoyetina en la patogenia de la anemia. La figura 158-8 muestra la respuesta hematológica de uno de los primeros pacientes tratados con EPOHur. A los pocos días de iniciar el tratamiento con EPOHur, el hematocrito se acercó a la normalidad, lo que requirió una reducción de la dosis. Antes del tratamiento con EPOHur, este paciente tenía una sobrecarga de hierro, según se documentó por la elevación de la ferritina sérica y la saturación casi completa de transferrina sérica. A medida que la masa de eritrocitos aumentó rápidamente después del tratamiento,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

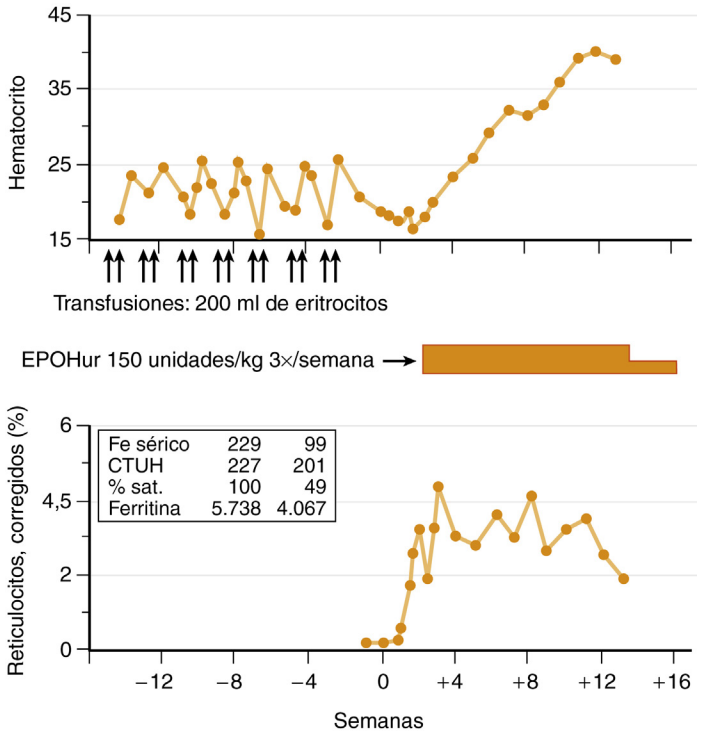

FIGURA 158-8. Respuesta de un paciente urémico a la eritropoyetina humana recombinante (EPOHur). Antes del tratamiento, el paciente tenía una anemia grave y dependía de las transfusiones. El tratamiento con EPOHur produjo una reticulocitosis, seguida de un aumento progresivo de la hemoglobina. La dosis de EPOHur tuvo que reducirse para evitar un incremento excesivo de la hemoglobina. Antes del tratamiento con EPOHur, el paciente tenía una sobrecarga intensa de hierro. El aumento marcado de la masa eritrocítica después del tratamiento se acompañó de una reducción significativa de los depósitos de hierro. CTUH = capacidad total de unión al hierro. (Tomado de Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med.* 1987;316:73-78.)

la intensa utilización de los depósitos de hierro redujo la ferritina sérica y la saturación de la transferrina. A diferencia de este paciente con sobrecarga de hierro, muchos pacientes urémicos en tratamiento con diálisis tienen reservas normales o bajas de hierro antes de la terapia con EPOHur y requieren la administración concomitante de hierro para maximizar la respuesta eritropoyética. (Véase «Tratamiento con eritropoyetina» en el apartado «Aproximación al tratamiento de la anemia».)

ANEMIA DE LA HIPOFUNCIÓN ENDOCRINA

Diversas hormonas estimulan la proliferación *in vitro* de las células eritroides, como la tiroxina, los glucocorticoides, la testosterona y la hormona del crecimiento. Por tanto, no es de extrañar que una anemia normocítica leve o moderada suela acompañar a los estados de deficiencia endocrina, como el hipotiroidismo, la enfermedad de Addison, el hipogonadismo y el panhipopituitarismo.

En la anemia del hipotiroidismo, la eritropoyesis se suprime y la vida media de los eritrocitos es normal. Una minoría de pacientes tiene eritrocitos macrocíticos, a veces debido a la deficiencia de cobalamina. Los pacientes con hipotiroidismo tienen una mayor incidencia de anemia perniciosa. Algunos pacientes, sobre todo las mujeres con menorragia, desarrollan deficiencia de hierro y anemia microcítica. La anemia del hipotiroidismo puede quedar enmascarada por una reducción del volumen plasmático. Debido a que los signos y síntomas del hipotiroidismo a veces son difíciles de detectar (cap. 226), este diagnóstico debe considerarse en cualquier paciente con anemia inexplicada.

La anemia de la insuficiencia suprarrenal, incluida la enfermedad de Addison, también puede estar enmascarada por una disminución del volumen plasmático. Los pacientes no tratados tienen un nivel promedio de hemoglobina de alrededor de 13 g/dl. Con la sustitución hormonal, el volumen plasmático se reconstituye enseguida y el nivel de hemoglobina se reduce al 80% de su valor previo al tratamiento. Con el tratamiento continuado, la masa de eritrocitos se normaliza.

La testosterona influye en la eritropoyesis de una manera fisiológica. En los hombres, la cifra media de hemoglobina se incrementa de 13 a 15 g/dl durante la transición desde la pubertad hasta la edad adulta. Los hombres eunucoides suelen tener una anemia leve (hemoglobina ≈ 13 g/dl). La disfunción o la ablación de la hipófisis también se asocian con una anemia leve.

Las anemias secundarias a la insuficiencia endocrina son fáciles de corregir cuando se administra un tratamiento hormonal sustitutivo adecuado.

ANEMIA DE LA HEPATOPATÍA CRÓNICA

La hepatopatía crónica, con independencia de la causa (cap. 146), suele acompañarse de anemia leve o moderada que es normocítica o ligeramente macrocítica. Un aumento del volumen plasmático puede reducir artificialmente el hematocrito, por lo que la anemia parece peor de lo que es. La morfología eritrocítica es normal, excepto por la presencia de las células en diana (v. fig. 157-6) y los estomatocitos ocasionales que tienen un área en forma de hendidura en lugar de circular de palidez central. Estas características morfológicas reflejan un aumento de la superficie de la membrana eritrocítica debido al incremento de los depósitos de colesterol y fosfolípidos. La médula ósea suele ser normal. La eritropoyesis no logra compensar un acortamiento modesto de la vida media del eritrocito. El mecanismo que subyace a la anemia de la hepatopatía crónica no se comprende. La anemia suele corregirse si la función hepática del paciente se normaliza.

En los pacientes con hepatopatía alcohólica (caps. 152 y 153), la situación es mucho más compleja. Muchos factores pueden contribuir al desarrollo de la anemia. El alcohol en dosis altas no solo suprime la eritropoyesis, sino también la producción de neutrófilos y plaquetas. En los alcohólicos que continúan bebiendo hasta el momento de la evaluación clínica, se observan a menudo vacuolas en el citoplasma de los precursores de los eritrocitos y leucocitos en la médula ósea. Además, se pueden observar sideroblastos en anillo, especialmente si hay una malnutrición asociada. La deficiencia de ácido fólico es común en los alcohólicos, debido a una dieta subóptima y a una utilización inadecuada del ácido fólico. Asimismo, la anemia en los alcohólicos a menudo se agrava por una hemorragia digestiva debida a erosiones gástricas, úlceras duodenales o várices esofágicas. El riesgo de pérdida de sangre se incrementa aún más por la presencia de trombocitopenia y/o deficiencias de los factores de coagulación solubles. Aunque los alcohólicos suelen tener unas reservas de hierro aumentadas, pueden presentar una deficiencia de hierro después de una hemorragia digestiva prolongada. En pocas ocasiones, los pacientes con cirrosis alcohólica desarrollan una anemia hemolítica grave asociada a la aparición de eritrocitos rígidos con bordes irregulares denominados acantocitos o células con «espinas».

ANEMIA DEL ANCIANO

El envejecimiento se asocia a un descenso ligero y gradual de los niveles de hemoglobina y de hematocrito. Los ancianos cuyos valores se encuentran por debajo de dos desviaciones estándar de lo normal tienen una morbimortalidad significativamente mayor. A medida que se envejece, también hay una mayor incidencia de cáncer, mielodisplasia, insuficiencia renal y enfermedades inflamatorias crónicas, todo lo cual puede suprimir la producción de eritrocitos. Debido a la alta probabilidad de enfermedades concurrentes entre los ancianos,[6] no es posible afirmar con certeza si el envejecimiento *per se* es una de las causas de la anemia. Sin embargo, un descenso de la hemoglobina en cualquier paciente, viejo o joven, debe motivar que se estudie la posible presencia de uno de estos trastornos subyacentes. Se necesitan más estudios para determinar la patogenia molecular de la anemia en ancianos y también las concentraciones de hemoglobina adecuadas en los ancianos en función de la edad, el sexo, la raza y las comorbilidades.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Con la excepción de la drepanocitosis (cap. 163), las anemias hemolíticas son mucho menos frecuentes que las causadas por una disminución de la producción de eritrocitos. A pesar de ser un grupo diverso, las anemias hemolíticas comparten varias características clínicas y de laboratorio. Los pacientes con hemólisis moderada o grave pueden presentar ictericia debido a una elevación de la bilirrubina no conjugada (indirecta). Además, las personas con algunos tipos de anemia hemolítica a menudo tienen esplenomegalia, que se corresponde con el sitio principal de mayor destrucción de los eritrocitos.

BIOPATOLOGÍA

La presencia de hemólisis se establece por las pruebas de laboratorio enumeradas en la tabla 158-5. Se precisa una evaluación adicional para establecer el diagnóstico específico. El médico ahorra tiempo y dinero si emplea las pruebas disponibles de una manera racional y ordenada. El diagnóstico de las anemias hemolíticas se facilita en gran medida mediante el uso de un esquema de clasificación lógico y basado en la fisiopatología. En la tabla 158-6 se agrupan estos trastornos yendo desde el exterior del eritrocito hacia el interior del citoplasma, así como en función de si el defecto es heredado o adquirido. Las anemias hemolíticas debidas a factores extrínsecos al eritrocito como la destrucción inmunitaria o la rotura traumática (cap. 160) son adquiridas. Las anomalías de las proteínas de membrana de los eritrocitos también pueden causar hemólisis. Las mutaciones de las proteínas del citoesqueleto eritrocítico pueden causar hemólisis de diversa gravedad. La más frecuente es la esferocitosis

booksmedicos.org

TABLA 158-5 CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO COMUNES A LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Sangre periférica	
Aumento del recuento de reticulocitos	
Policromasia	
Médula ósea: hiperplasia eritroide	
Suero	
Aumento de la bilirrubina no conjugada (indirecta)	
Elevación de la lactato deshidrogenasa (isoenzimas 1, 2 y 3)	
Disminución o ausencia de haptoglobina	
Hemoglobina plasmática	
Hemólisis extravascular: moderadamente aumentada	
Hemólisis intravascular: muy aumentada	
Orina	
Hemoglobinuria	En la hemólisis intravascular
Hemosiderina en el sedimento de orina	En la hemólisis intravascular

TABLA 158-6 CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS*

Factores ambientales	Adquiridas
Anticuerpos: anemias inmunohemolíticas	Adquiridas
Traumatismo mecánico: PTT, SUH, válvula cardíaca	Adquiridas
Toxinas, agentes infecciosos: paludismo, etc.	Adquiridas
Defectos de la membrana	Adquiridas
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Adquiridas
Anemia con acantocitos	Adquiridas
Esferocitosis hereditaria, etc.	Congénitas
Defectos del interior celular	Congénitas
Hemoglobinopatías: drepanocitosis, talasemia	Congénitas
Enzimopatías: deficiencia de G6PD, etc.	Congénitas

*En la tabla 160-1 se muestra un diagnóstico diferencial más detallado de las anemias hemolíticas.
G6PD = glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; PTT = púrpura trombocitopénica trombótica; SUH = síndrome urémico hemolítico.

hereditaria (cap. 161). Los defectos adquiridos de la membrana eritrocítica son infrecuentes. La hemoglobinuria paroxística nocturna se describe en el capítulo 160, y la anemia con acantocitos se ha mencionado anteriormente en la sección de las anemias secundarias a hepatopatías crónicas. Las proteínas del citosol de los eritrocitos son, entre otras, la hemoglobina y diversas enzimas. Las mutaciones de estas proteínas pueden causar anemias hemolíticas hereditarias. La drepanocitosis (cap. 163) y las talasemias (cap. 162) son las hemoglobinopatías más frecuentes. La enfermedad de hemoglobina SS homocigota y los estados heterocigotos SC compuestos y S/β-talasemia son anemias hemolíticas puras. Por el contrario, la anemia en las formas clínicamente significativas de β-talasemia se debe principalmente a eritropoyesis ineficaz. El defecto enzimático de los eritrocitos más frecuente con gran diferencia es la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (cap. 161).

DIAGNÓSTICO

Se utilizan varias pruebas de laboratorio para establecer la presencia de una destrucción acelerada de los eritrocitos (v. tabla 158-5). Como se ha mencionado en la sección de Pruebas de laboratorio en pacientes con anemia, el recuento de reticulocitos es la forma más simple y más rentable para distinguir entre las anemias hemolíticas y las debidas a una menor producción de eritrocitos. En esta prueba, una tinción supravital o una sonda de ARN muestra hebras de polirribosomas que están presentes solo durante 24-48 h después de que los eritrocitos salgan de la médula ósea. En la tinción rutinaria de Wright o de Romanowsky, estas células a menudo tienen un aspecto relativamente grande, con una tonalidad azul-grisácea (denominada policromasia). El recuento de reticulocitos casi siempre está elevado en los pacientes con hemólisis (a menos que haya una supresión asociada de la médula ósea, como la debida a una deficiencia de ácido fólico o de hierro). Esta prueba es un índice fiable de la producción de eritrocitos. Por tanto, en los pacientes con anemia hemolítica, la médula ósea casi siempre muestra hiperplasia eritroide. Debido a que este resultado es predecible, un examen de médula ósea pocas veces es útil en pacientes con anemia hemolítica, a menos que exista una sospecha de que la hemólisis se debe a un linfoma subyacente.

Se dispone de varias pruebas séricas y urinarias para confirmar la presencia de hemólisis y evaluar su magnitud. Como se ha mencionado anteriormente, la bilirrubina sérica no conjugada se eleva en proporción a la gravedad de la hemólisis. Las isoformas 1 a 3 de la lactato deshidrogenasa (LDH) se liberan de los eritrocitos durante la hemólisis, lo que aumenta la LDH sérica. La mayoría de los tipos de anemia hemolítica son extravasculares, con una destrucción de eritrocitos mediada por los macrófagos en el bazo, el hígado y la médula ósea. En estos pacientes, una cantidad relativamente pequeña de hemoglobina se libera al plasma a partir de los eritrocitos fagocitados. Allí se une específicamente a la haptoglobina. El complejo hemoglobina-haptoglobina se elimina rápidamente de la circulación. La medición de haptoglobina sérica es una prueba útil de la hemólisis. La mayoría de los pacientes con hemólisis significativa desde el punto de vista clínico tienen niveles muy bajos o inexistentes. Con menos frecuencia, los pacientes tienen hemólisis intravascular con niveles mucho más altos de hemoglobina libre en el plasma, suficientes para atravesar los glomérulos renales y superar la capacidad de reabsorción tubular. Estos pacientes tienen una orina de color rojo o pardo que, después de la centrifugación, da un resultado positivo con una tira reactiva que detecta la proteína del hemo. La hemoglobinuria se puede distinguir fácilmente de la mioglobinuria. En la primera, tanto el plasma como la orina están pigmentados. En la segunda, el plasma permanece incoloro porque la molécula de mioglobina, más pequeña, atraviesa rápidamente los glomérulos. La hemoglobinuria a menudo es transitoria. Durante 1 semana aproximadamente después de que el episodio haya cedido, el sedimento urinario contendrá hemosiderina, que puede detectarse con facilidad mediante una tinción para el hierro con azul de Prusia.

Una vez que estas pruebas de laboratorio generales confirman la presencia de hemólisis, se dispone de varias pruebas específicas para establecer la causa concreta (caps. 160 a 163).

APROXIMACIÓN AL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

Al igual que en otros trastornos, el tratamiento eficaz de la anemia se basa en una evaluación diagnóstica exhaustiva. No se deben administrar hematínicos tales como hierro, cobalamina o ácido fólico a menos que se haya demostrado o se prevea una deficiencia específica. Aunque el tratamiento indiscriminado con cobalamina no es perjudicial en sí mismo, confiere tanto al paciente como al médico una falsa sensación de seguridad en ausencia de un diagnóstico firme. Por el contrario, el uso inadecuado de los preparados de hierro durante un período prolongado puede ser directamente perjudicial, al causar un estado de sobrecarga de hierro.

Muchos tipos de anemias se pueden corregir si se descubre y se revierte la causa desencadenante. Si la etiología es un fármaco o una toxina, su suspensión puede permitir una recuperación completa. La corrección de la anemia secundaria a una enfermedad crónica por lo general depende de si la afección subyacente se puede revertir. Una de las ventajas más espectaculares de un trasplante renal satisfactorio es la rápida corrección de la anemia urémica.

Tratamiento con eritropoyetina

La administración de fármacos estimuladores de la eritropoyesis (FEE) (epoetina α y darbepoetina α) resulta notablemente eficaz en algunas circunstancias. Además de los casos de anemia por insuficiencia renal crónica, determinados pacientes con otros tipos de anemia pueden beneficiarse de los FEE. El tratamiento puede reducir las necesidades de transfusión en pacientes con cáncer o con infección por el VIH en quienes la anemia se ha agravado por la quimioterapia. En comparación con los pacientes con insuficiencia renal, se requieren dosis más altas en los casos de cáncer o sida para lograr el mismo aumento de la masa de eritrocitos. El tratamiento con FEE también ha sido eficaz en algunos pacientes con trastornos de la médula ósea, en especial la mielodisplasia (cap. 182). Las necesidades de transfusión en pacientes quirúrgicos, tanto en el período perioperatorio como en el postoperatorio, se pueden reducir con una administración previa de corta duración de FEE. El tratamiento también puede beneficiar a los pocos pacientes que no pueden recibir transfusiones de sangre debido a la incompatibilidad antigénica o a convicciones religiosas.

Se ha publicado una advertencia a partir de varios estudios a gran escala que sugiere que las dosis altas de FEE que llevan el nivel de hemoglobina por encima de 12 g/dl se asocian con un incremento ligero pero significativo del riesgo de trombosis y mortalidad cardiovascular. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis del tratamiento con FEE de pacientes con una nefropatía crónica para conseguir un aumento de las concentraciones de hemoglobina indican que incrementa el riesgo de trombosis en el lugar de acceso vascular y las complicaciones cardiovasculares (caps. 130 y 131)[A1,A2] y también los episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer.[A3]

Los trastornos primarios de la médula ósea plantean un desafío terapéutico considerable. La anemia aplásica (cap. 165) puede curarse tanto con terapia inmunodepresora como con un trasplante de células madre. Se pueden lograr remisiones prolongadas en una fracción cada vez mayor de pacientes con leucemias agudas mediante quimioterapia, a menudo asociada al trasplante de células madre (cap. 178). Otros trastornos primarios de la médula ósea que no responden a estas intervenciones se tratan con medidas de apoyo, como transfusiones de eritrocitos y plaquetas.

Transfusión de eritrocitos

La decisión de transfundir a un paciente anémico suele ser difícil. Los riesgos y las complicaciones de la administración de hemoderivados se analizan en el capítulo 177. Los pacientes con anemia crónica o de larga duración disponen de varios mecanismos compensatorios, que ya se han analizado en este capítulo. Una reducción considerable de la masa de eritrocitos puede tolerarse sorprendentemente bien, sobre todo en pacientes jóvenes o sedentarios. La transfusión pocas veces está indicada en un paciente con anemia crónica cuya hemoglobina no baje de 9 g/dl. En quienes se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

espera que respondan a la administración de un agente específico, como hierro, ácido fólico o vitamina B_{12}, suele ser posible evitar las transfusiones.

Las evidencias actuales no apoyan la utilización de transfusiones de forma liberal en los pacientes con una anemia asintomática y una cardiopatía. De hecho, las recomendaciones del American College of Physicians para el tratamiento de la anemia en pacientes con cardiopatía aportan argumentos en contra de la transfusión de eritrocitos y de la administración de FEE en los pacientes con enfermedad cardiovascular que presentan una anemia de leve a moderada.[7] Sin embargo, si la anemia es grave y se acompaña de isquemia miocárdica o cerebral, o de insuficiencia cardíaca congestiva, está indicada la administración precoz pero lenta de concentrados de eritrocitos. La sangre total solo debe emplearse en pacientes hipovolémicos.

Esplenectomía

La esplenectomía está indicada en el tratamiento de ciertas anemias hemolíticas. La eficacia de la esplenectomía se correlaciona con el grado de destrucción o secuestro de los eritrocitos anómalos o defectuosos en el bazo. La esplenectomía es curativa en casi todos los pacientes con esferocitosis hereditaria (cap. 161). La operación también puede ser beneficiosa en pacientes seleccionados con anemia inmunohemolítica, esplenomegalia congestiva, anemia con acantocitos y ciertas hemoglobinopatías y enzimopatías. La morbimortalidad quirúrgica de la esplenectomía programada es muy baja. El procedimiento suele poder hacerse a través de laparoscopia. Algunos pacientes desarrollan un absceso subfrénico izquierdo postoperatorio. Después de la esplenectomía, los niños pequeños tienen riesgo de desarrollar septicemia masiva. Esta complicación puede prevenirse en parte mediante la vacunación contra el neumococo y el meningococo. La sepsis postesplenectomía es infrecuente en los adultos. El riesgo de sepsis puede evitarse con una esplenectomía parcial. Después de una esplenectomía, suele aparecer una trombocitosis con rapidez. Sin embargo, en la mayoría de los casos es transitoria. En pacientes con hemólisis continua o con mieloproliferativo (cap. 166), la trombocitosis suele persistir y en ocasiones puede asociarse con complicaciones tromboembólicas.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Vinhas J, Barreto C, Assuncao J, et al. Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis. *Nephron Clin Pract*. 2012;121:c95-c101.

A2. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2010;153:23-33.

A3. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003407.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

159 ANEMIAS MICROCÍTICAS E HIPOCRÓMICAS

GORDON D. GINDER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La hemoglobina, molécula transportadora de oxígeno, desempeña la función fundamental del eritrocito maduro. El contenido de hemoglobina de los eritrocitos depende de la producción coordinada de la proteína globina, el anillo porfirina del hemo y la disponibilidad de hierro. Una deficiencia de cualquiera de estos tres componentes críticos de la hemoglobina determina una anemia hipocrómica, microcítica o ambas cosas (v. fig. 158-5).[1] La anemia microcítica se suele diagnosticar inicialmente mediante los índices automatizados de los eritrocitos, y es posible confirmar la anemia hipocrómica microcítica en un frotis de sangre periférica (fig. 159-1). Los trastornos de la producción de la proteína globina suelen causar microcitosis, pero no hipocromía, y se comentan en otro lugar (cap. 162).

ANEMIA FERROPÉNICA

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia de hierro es la causa más frecuente con gran diferencia de anemia en todo el mundo y se encuentra entre los problemas médicos más comunes que valoran los médicos de atención primaria en EE. UU. Más de 1.600 millones de personas, que representan casi una cuarta parte de la población mundial, sufren anemia; y la deficiencia de hierro es responsable aproximadamente de la mitad de la carga de anemia en el mundo.[2] Se estima que el 2-5% de las mujeres adolescentes estadounidenses sufren una deficiencia de hierro suficiente para desarrollar una anemia. En otros lugares la prevalencia de anemia ferropénica es muy superior y se estima que hasta el 10% de la población mundial, que equivale a más de 500 millones de personas, está afectada por este trastorno. La prevalencia es especialmente alta en los países en vías de desarrollo, en los que destaca la insuficiencia en la dieta y los parásitos intestinales.

BIOPATOLOGÍA

La mayor parte de los 4 g de hierro que, aproximadamente, tiene el cuerpo humano adulto se incorporan a la hemoglobina (unos 2.100 mg) en los eritrocitos o la mioglobina (unos 300 mg) en el músculo. El resto se encuentra principalmente en forma de hierro de depósito en el hígado (1.000 mg) y en los macrófagos reticuloendoteliales de la médula y el bazo (600 mg) (fig. 159-2). Solo una pequeña cantidad de hierro (3-7 mg) circula libremente en el plasma unida a la transferrina, pero este depósito es muy activo a nivel cinético y se recambia cada 3-4 h. Dados los potentes mecanismos de conservación durante el reciclado del hierro por el sistema reticuloendotelial macrofágico, solo se pierden cada día 1-2 mg de hierro en condiciones normales, sobre todo por desprendimiento de la mucosa, descamación y, en las mujeres en edad fértil, por la menstruación.

La capacidad del hierro de donar o aceptar electrones con facilidad mediante la conversión del estado ferroso (Fe^{2+}) a férrico (Fe^{3+}) lo convierte en un componente crítico de los anillos de porfirina de la hemoglobina y la mioglobina que transportan el oxígeno, así como de los citocromos y otras enzimas de vital importancia. El hierro libre resulta extremadamente tóxico por su capacidad de catalizar la formación de

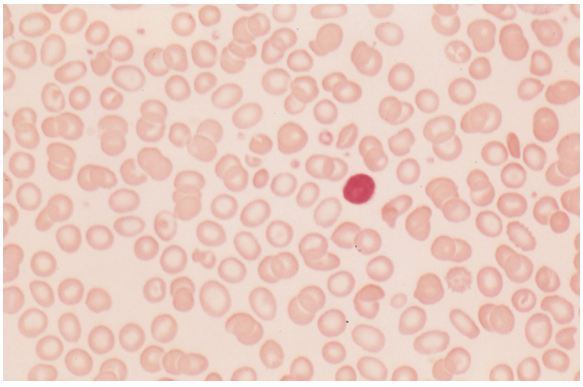

FIGURA 159-1. Anemia ferropénica. Muchos de estos eritrocitos son microcíticos (más pequeños que el núcleo de un linfocito normal, presente en el centro del campo) e hipocrómicos (con áreas de palidez central, que superan la mitad del diámetro de la célula).

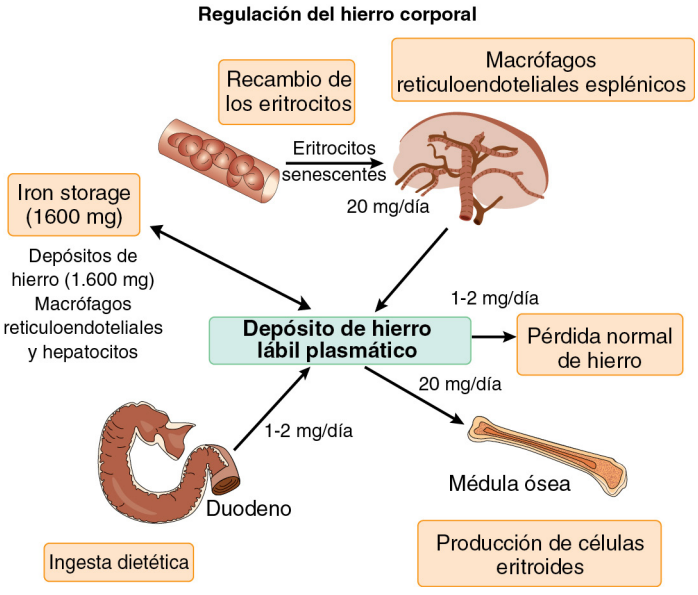

FIGURA 159-2. Homeostasis del hierro en las personas sanas.

booksmedicos.org

espera que respondan a la administración de un agente específico, como hierro, ácido fólico o vitamina B_{12}, suele ser posible evitar las transfusiones.

Las evidencias actuales no apoyan la utilización de transfusiones de forma liberal en los pacientes con una anemia asintomática y una cardiopatía. De hecho, las recomendaciones del American College of Physicians para el tratamiento de la anemia en pacientes con cardiopatía aportan argumentos en contra de la transfusión de eritrocitos y de la administración de FEE en los pacientes con enfermedad cardiovascular que presentan una anemia de leve a moderada.[7] Sin embargo, si la anemia es grave y se acompaña de isquemia miocárdica o cerebral, o de insuficiencia cardíaca congestiva, está indicada la administración precoz pero lenta de concentrados de eritrocitos. La sangre total solo debe emplearse en pacientes hipovolémicos.

Esplenectomía

La esplenectomía está indicada en el tratamiento de ciertas anemias hemolíticas. La eficacia de la esplenectomía se correlaciona con el grado de destrucción o secuestro de los eritrocitos anómalos o defectuosos en el bazo. La esplenectomía es curativa en casi todos los pacientes con esferocitosis hereditaria (cap. 161). La operación también puede ser beneficiosa en pacientes seleccionados con anemia inmunohemolítica, esplenomegalia congestiva, anemia con acantocitos y ciertas hemoglobinopatías y enzimopatías. La morbimortalidad quirúrgica de la esplenectomía programada es muy baja. El procedimiento suele poder hacerse a través de laparoscopia. Algunos pacientes desarrollan un absceso subfrénico izquierdo postoperatorio. Después de la esplenectomía, los niños pequeños tienen riesgo de desarrollar septicemia masiva. Esta complicación puede prevenirse en parte mediante la vacunación contra el neumococo y el meningococo. La sepsis postesplenectomía es infrecuente en los adultos. El riesgo de sepsis puede evitarse con una esplenectomía parcial. Después de una esplenectomía, suele aparecer una trombocitosis con rapidez. Sin embargo, en la mayoría de los casos es transitoria. En pacientes con hemólisis continua o con mieloproliferativo (cap. 166), la trombocitosis suele persistir y en ocasiones puede asociarse con complicaciones tromboembólicas.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Vinhas J, Barreto C, Assuncao J, et al. Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis. *Nephron Clin Pract*. 2012;121:c95-c101.

A2. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2010;153:23-33.

A3. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003407.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

159 ANEMIAS MICROCÍTICAS E HIPOCRÓMICAS

GORDON D. GINDER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La hemoglobina, molécula transportadora de oxígeno, desempeña la función fundamental del eritrocito maduro. El contenido de hemoglobina de los eritrocitos depende de la producción coordinada de la proteína globina, el anillo porfirina del hemo y la disponibilidad de hierro. Una deficiencia de cualquiera de estos tres componentes críticos de la hemoglobina determina una anemia hipocrómica, microcítica o ambas cosas (v. fig. 158-5).[1] La anemia microcítica se suele diagnosticar inicialmente mediante los índices automatizados de los eritrocitos, y es posible confirmar la anemia hipocrómica microcítica en un frotis de sangre periférica (fig. 159-1). Los trastornos de la producción de la proteína globina suelen causar microcitosis, pero no hipocromía, y se comentan en otro lugar (cap. 162).

ANEMIA FERROPÉNICA

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia de hierro es la causa más frecuente con gran diferencia de anemia en todo el mundo y se encuentra entre los problemas médicos más comunes que valoran los médicos de atención primaria en EE. UU. Más de 1.600 millones de personas, que representan casi una cuarta parte de la población mundial, sufren anemia; y la deficiencia de hierro es responsable aproximadamente de la mitad de la carga de anemia en el mundo.[2] Se estima que el 2-5% de las mujeres adolescentes estadounidenses sufren una deficiencia de hierro suficiente para desarrollar una anemia. En otros lugares la prevalencia de anemia ferropénica es muy superior y se estima que hasta el 10% de la población mundial, que equivale a más de 500 millones de personas, está afectada por este trastorno. La prevalencia es especialmente alta en los países en vías de desarrollo, en los que destaca la insuficiencia en la dieta y los parásitos intestinales.

BIOPATOLOGÍA

La mayor parte de los 4 g de hierro que, aproximadamente, tiene el cuerpo humano adulto se incorporan a la hemoglobina (unos 2.100 mg) en los eritrocitos o la mioglobina (unos 300 mg) en el músculo. El resto se encuentra principalmente en forma de hierro de depósito en el hígado (1.000 mg) y en los macrófagos reticuloendoteliales de la médula y el bazo (600 mg) (fig. 159-2). Solo una pequeña cantidad de hierro (3-7 mg) circula libremente en el plasma unida a la transferrina, pero este depósito es muy activo a nivel cinético y se recambia cada 3-4 h. Dados los potentes mecanismos de conservación durante el reciclado del hierro por el sistema reticuloendotelial macrofágico, solo se pierden cada día 1-2 mg de hierro en condiciones normales, sobre todo por desprendimiento de la mucosa, descamación y, en las mujeres en edad fértil, por la menstruación.

La capacidad del hierro de donar o aceptar electrones con facilidad mediante la conversión del estado ferroso (Fe^{2+}) a férrico (Fe^{3+}) lo convierte en un componente crítico de los anillos de porfirina de la hemoglobina y la mioglobina que transportan el oxígeno, así como de los citocromos y otras enzimas de vital importancia. El hierro libre resulta extremadamente tóxico por su capacidad de catalizar la formación de

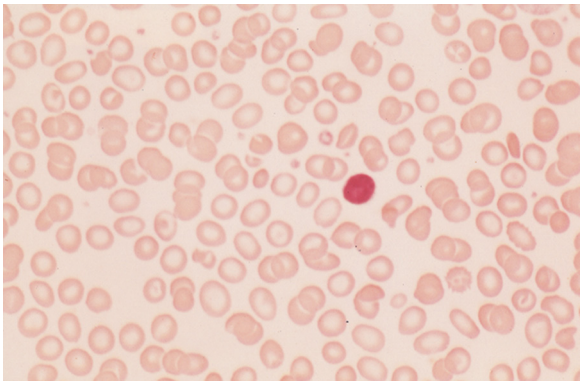

FIGURA 159-1. Anemia ferropénica. Muchos de estos eritrocitos son microcíticos (más pequeños que el núcleo de un linfocito normal, presente en el centro del campo) e hipocrómicos (con áreas de palidez central, que superan la mitad del diámetro de la célula).

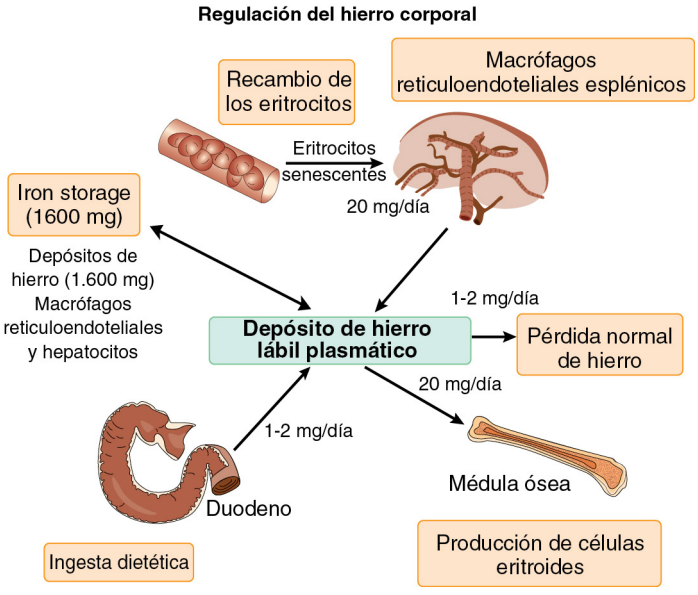

FIGURA 159-2. Homeostasis del hierro en las personas sanas.

booksmedicos.org

radicales libres, con el consiguiente daño celular. Por tanto, la mayor parte del hierro corporal que no se incorpora de forma estable a los anillos de porfirina se asocia a proteínas. La transferrina es la principal proteína asociada al hierro plasmático circulante y la ferritina es la principal proteína asociada al hierro de depósito intracelular, tanto en el citoplasma como en las mitocondrias. Como la velocidad normal de pérdida de hierro es baja, solo se necesitan 1-2 mg/día de hierro en la dieta para mantener la homeostasis. La dieta occidental diaria promedio contiene unos 20 mg de hierro y la eficacia de la absorción de hierro en el duodeno suele ser suficiente para mantener la cantidad de hierro necesario para el equilibrio homeostático.

El control de la absorción de hierro en las células de las criptas duodenales resulta fundamental porque no existe ningún mecanismo fisiológico regulado para la excreción del hierro. En consecuencia, una ingesta excesiva puede determinar una sobrecarga perjudicial de hierro con las consiguientes lesiones orgánicas (cap. 212). El no hemo de la dieta se disuelve en parte por el bajo pH del líquido gástrico. Tras ser reducido a estado ferroso por la ferrorreductasa, el hierro es transportado a través de la membrana apical de las células de las criptas por el transportador 1 de metales divalentes (DMT-1). Existen varios niveles de regulación en la absorción intestinal de hierro. Uno de estos se modula por la ingesta en la dieta, de forma que se reduce la capacidad de absorción duodenal cuando se aporta mucho hierro a la dieta. Un segundo mecanismo de regulación modula la capacidad de absorción de hierro por el enterocito en función de los depósitos corporales totales. Por último, el denominado regulador eritropoyético modula la capacidad de absorción de los enterocitos según las demandas de hierro para la eritropoyesis. Se produce un incremento paradójico en la absorción de hierro por este mecanismo en determinados tipos de anemia caracterizados por una destrucción principalmente intramedular de células eritroides (que producen una eritropoyesis ineficaz): como la anemia sideroblástica, las talasemias (cap. 162) y las anemias diseritropoyéticas congénitas.

Cuando el hierro está dentro de la célula absortiva intestinal, se almacena en forma de complejo con la ferritina. El hierro plasmático circulante se une formando un complejo con la proteína transportadora transferrina. El complejo hierro-transferrina es captado a continuación por los precursores eritroides a través del receptor de la transferrina. La elevada densidad de receptores de transferrina en los precursores eritroides asegura que sean estas células las que capten el hierro de forma preferente y explica por qué se puede mantener la eritropoyesis con normalidad hasta que se produce una deficiencia crítica del hierro ligado a la transferrina, como reflejo de una depleción del hierro corporal total. Las concentraciones de transferrina, receptor de transferrina, ferritina y otras proteínas relevantes para el metabolismo del hierro, se regulan por las proteínas reguladoras del hierro, IRP-1 e IRP-2.

La hepcidina es un péptido de 25 aminoácidos que es el regulador central de la homeostasis del hierro gracias a sus efectos sobre la absorción intestinal, el reciclado por parte de los macrófagos del hierro en los eritrocitos envejecidos y la movilización del hierro de los depósitos hepáticos.[3] Por tanto, la hepcidina influye sobre todos los principales sitios de captación y depósito de hierro. Se produce en el hígado y se comporta como un regulador negativo de la absorción de hierro por el intestino y su liberación desde los depósitos en macrófagos y hepatocitos (v. fig. 158-7). Se cree que la hepcidina se une a la ferroportina, el principal transportador de hierro en las membranas de los enterocitos, macrófagos y hepatocitos, lo que causa la internalización y degradación de la ferroportina. Este proceso bloquea el transporte de hierro a través de la membrana basolateral de la célula de la cripta, impidiendo que se incorpore a la transferrina. Asimismo, la pérdida de la función de la ferroportina bloquea la principal vía de exportación de los depósitos de hierro de macrófagos y hepatocitos. La producción de hepcidina se incrementa por el hierro y disminuye por la hipoxia, lo cual es compatible con su papel homeostático. Como la hepcidina también se incrementa por las citocinas inflamatorias, se considera que desempeña un papel relevante en la falta paradójica de hierro unido a transferrina disponible para la eritropoyesis en presencia de unos depósitos de hierro adecuados o incluso excesivos, como sucede en la anemia de la inflamación crónica (v. más adelante y cap. 158).

Pérdida de sangre

La anemia ferropénica se produce por un desequilibrio entre el hierro corporal disponible para la producción de hemoglobina y las necesidades mínimas para mantener una producción normal de hemoglobina durante la eritropoyesis (v. fig. 159-2). Dada la eficacia combinada de la absorción del hierro de la dieta y su retención en condiciones normales, este desajuste se deberá en general a una pérdida de sangre y las hemorragias digestivas son la causa más frecuente (cap. 135) en los hombres y las mujeres sin menstruación. En los países desarrollados esta pérdida de sangre suele ser secundaria a lesiones neoplásicas o benignas del tubo digestivo (caps. 192 y 193) o a la ingesta crónica de fármacos que producen lesiones en la mucosa digestiva (cap. 139). Los agentes responsables más frecuentes son el alcohol y los salicilatos, así como otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En los países en vías de desarrollo, destacan las infecciones por helmintos, incluidas las teniasis (cap. 357) y las esquistosomiasis (cap. 355), como unas de las causas más frecuentes de hemorragias digestivas.

Las hemorragias genitourinarias determinan una deficiencia de hierro más frecuente en mujeres en edad fértil. Son menos comunes los tumores malignos de la vía urinaria (cap. 197) y la hemoglobinuria por hemólisis intravascular (cap. 160). Las pérdidas por vía respiratoria son una causa mucho más rara de deficiencia de hierro.

Reproducción y crecimiento

Aunque en la mayor parte de los casos el aumento de las demandas de hierro se debe a una pérdida de sangre, existen otras causas, como el crecimiento rápido durante la lactancia y la adolescencia y, en adultos, tanto la gestación como la lactancia. Se estima que el aumento de las demandas de hierro durante el embarazo podría generar una deficiencia equivalente a una pérdida acumulada de sangre de hasta 1.500 ml si no se aporta hierro suplementario.

Ingesta inadecuada de hierro

La otra causa fundamental de deficiencia de hierro es una ingesta inadecuada. Solo las dietas que no aporten 1-2 mg de hierro diarios no logran aportar una cantidad adecuada de este compuesto. La dieta occidental media contiene unos 6 mg de hierro, de forma que la insuficiencia de hierro en la dieta no es una causa frecuente de deficiencia de esta sustancia. Determinadas dietas que carecen de hierro o que aportan grandes cantidades de fitatos por los cereales o tanatos por el té, sustancias que inhiben la absorción intestinal de hierro, pueden determinar una absorción inadecuada del hierro. Aunque el hierro se suele absorber con facilidad, sobre todo en el duodeno, existen algunas situaciones patológicas que pueden alterar este proceso, como la malabsorción intestinal generalizada (cap. 140), la gastritis atrófica (cap. 139) con aclorhidria y una cirugía gástrica extensa. Por el contrario, el uso crónico de bloqueantes de los receptores de la histamina 2 (H_2) o de inhibidores de la bomba de protones no parece causar una deficiencia de hierro. En EE. UU. la enfermedad celíaca (cap. 140) es una causa cada vez más frecuente de deficiencia de hierro, con la consiguiente anemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dados los mecanismos de compensación fisiológicos, los pacientes con una anemia ferropénica leve pueden estar asintomáticos. La deficiencia de hierro en estos pacientes se diagnostica cuando se valora un proceso patológico de base o como parte de un estudio de laboratorio de rutina. La presencia de microcitosis e hipocromía solo se detecta cuando el hematocrito ha disminuido a alrededor del 30%, de forma que no se encuentra ninguno de estos rasgos en los estadios iniciales.

La anemia ferropénica, igual que otras anemias, se manifiesta con síntomas inespecíficos, como debilidad, palidez, mareo, menor tolerancia al ejercicio o irritabilidad. Dado que el hierro es un componente esencial del complejo porfirina en el músculo y de muchas enzimas esenciales para el metabolismo, su deficiencia afecta a otros sistemas orgánicos, además de la eritrona, lo que suele causar un grado de fatiga, intolerancia al ejercicio y debilidad desproporcionados para la concentración de hemoglobina. La repleción de hierro en las personas con deficiencia de esta sustancia puede mejorar el rendimiento cognitivo y físico. Además, el tratamiento con hierro intravenoso en pacientes con insuficiencia cardíaca y deficiencia de hierro asociada (a la que los pacientes con insuficiencia cardíaca son propensos) puede mejorar sus síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida, con independencia de la presencia o ausencia de anemia.[A1]

Pocos pacientes, sobre todo mujeres mayores, pueden desarrollar una disfagia por una estenosis o membrana esofágica (síndrome de Plummer-Vinson). Una manifestación clínica propia de la deficiencia de hierro es la pica, que es un ansia inusual de consumir sustancias no nutritivas. La pica se puede manifestar mediante la necesidad de ingerir hielo (pagofagia) o con menos frecuencia tierra (geofagia) o almidón (amilofagia); la pagofagia se considera el rasgo más específico de la deficiencia de hierro.

La exploración física en los estados de deficiencia de hierro puede mostrar glositis y estomatitis angular. Otros rasgos menos frecuentes, aunque muy específicos, son la presencia de uñas en forma de cuchara (coiloniquia) y las escleróticas de tinción azulada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la anemia ferropénica se basa en las pruebas de laboratorio. Dado que la presencia de eritrocitos microcíticos e hipocrómicos es un rasgo sine qua non en este tipo de anemia, el cribado inicial consiste en medir la concentración de hemoglobina, el volumen corpuscular medio, el contenido de hemoglobina en los eritrocitos y el recuento de reticulocitos. En manos expertas el frotis de sangre periférica (cap. 157) es un indicador excelente de la anemia ferropénica, dado que en este proceso la mayor parte de los eritrocitos tienen un diámetro menor que el núcleo de un linfocito típico y una zona de palidez central que supera el 50% del diámetro total del eritrocito (v. fig. 159-1). La variabilidad del tamaño de los eritrocitos diferencia la anemia ferropénica de otros trastornos responsables de microcitosis; la variabilidad calculada del volumen de los eritrocitos (el denominado ancho de distribución eritrocítica o RDW, por sus siglas en inglés) está elevada en las fases iniciales de la anemia ferropénica.

El diagnóstico definitivo de la anemia ferropénica se establece con pruebas que miden los depósitos corporales totales de este compuesto en el cuerpo, porque la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 159-1 HALLAZGOS DE LABORATORIO DE LOS ESTUDIOS DEL HIERRO EN LAS ANEMIAS MICROCÍTICAS E HIPOCRÓMICAS

ANEMIA	HIERRO SÉRICO	CTUH	SATURACIÓN DE TRANSFERRINA (%)	FERRITINA SÉRICA	RECEPTOR DE TRANSFERRINA SÉRICA	HIERRO RE DE LA MÉDULA ÓSEA	SIDEROBLASTOS EN ANILLO DE LA MÉDULA ÓSEA
Anemia ferropénica	Bajo	Alta	0-15	Baja (< 30 µg/l)	Alto	Ausente	Ausentes
Anemia de las enfermedades crónicas	Bajo	Normal o baja	5-15	Normal o alta	Normal	Normal o alto	Ausentes
Anemia sideroblástica	Alto	Normal	60-90	Alta	Normal o alto	Alto	Presentes

CTUH = capacidad total de unión al hierro; RE = reticuloendotelial.

ausencia de depósitos de hierro movilizables es propia de esta anemia microcítica e hipocrómica. Las concentraciones de transferrina y el hierro unido a la transferrina no son indicadores fiables de la deficiencia de hierro, dado que estas pruebas se alteran también en la anemia de los trastornos crónicos, aunque los depósitos totales de hierro corporal sean adecuados (v. fig. 158-6).

La concentración de ferritina sérica es el indicador más fiable, no invasivo y rentable, disponible de forma habitual en la mayor parte de los laboratorios clínicos (tabla 159-1). En un estudio extenso sobre 259 pacientes con anemia, una ferritina sérica inferior a 18 µg/l se consideró diagnóstica de deficiencia de hierro con una especificidad superior al 95% y una sensibilidad del 55%. Cuando la concentración elegida era de 45 µg/l, la sensibilidad aumentaba hasta un 70%, y cuando se optaba por un nivel superior a 100 µg/l en poblaciones con una prevalencia de deficiencia de hierro inferior al 40% se podía descartar un diagnóstico de ferropenia con una sensibilidad superior al 90%. Aunque algunos estudios recientes han puesto en duda la precisión de la determinación rutinaria del hierro tingible en la médula, esta prueba se sigue considerando como el «patrón oro» para las demás pruebas de deficiencia de hierro. Sin embargo, ya no suele ser necesario determinar el depósito de hierro total en la médula ósea para establecer el diagnóstico de anemia ferropénica, salvo cuando exista otro proceso que complique el cuadro.

Las enfermedades y la inflamación crónicas son situaciones en las que las concentraciones de ferritina sérica pueden estar falsamente aumentadas. Un metaanálisis con 8.796 pacientes sugirió que la determinación de la proteína C reactiva (CRP) y de la glucoproteína α_1-ácida (ACP) para valorar el nivel de inflamación puede mejorar la precisión de la concentración de ferritina como indicador de una deficiencia de hierro.[4] La concentración sérica del receptor soluble de la transferrina (sTfR) es una excelente medida de la masa total de precursores eritroides. El sTfR se eleva de forma aberrante en presencia de una deficiencia de hierro, por lo que se considera una prueba útil para esta situación. Algunos estudios han demostrado la utilidad del cociente sTfR/ferritina para distinguir la deficiencia de hierro de la anemia de los trastornos crónicos. Sin embargo, la ausencia de referencias fiables y los resultados de un metaanálisis sobre la eficacia de la prueba que indicaban que eran precisos datos adicionales para determinar la precisión diagnóstica del sTfR[5] han impedido que esta prueba se use de forma habitual en la práctica clínica.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la anemia ferropénica consiste en reponer los depósitos corporales de hierro. Sin embargo, siempre se debe valorar la causa de base antes de iniciar el tratamiento, porque en muchos casos se trata de una lesión digestiva corregible y con frecuencia potencialmente mortal (cap. 135).

Administración oral

La forma preferida de administración de hierro es la oral. El hierro oral se absorbe con más facilidad en ausencia de alimentos, sobre todo cuando se encuentra una reducción de la producción gástrica de ácido por una gastritis atrófica, una cirugía gástrica o la supresión crónica de ácido gástrico con un antagonista H_2 o un inhibidor de la bomba de protones. El principal obstáculo para la reposición de hierro por vía oral son los efectos secundarios inaceptables, principalmente molestias epigástricas o náuseas, aunque en algunos enfermos se produce diarrea o estreñimiento. Al reducir la dosis, con frecuencia se consiguen eliminar las náuseas y las molestias epigástricas. A pesar de que se han desarrollado algunos compuestos de asociaciones que incluyen hierro eficaces por vía oral, la sal original, el sulfato ferroso (325 mg tres veces al día), sigue siendo el más útil. Aunque algunos compuestos orales de hierro nuevos, como el gluconato ferroso (300 mg dos o tres veces al día) o el fumarato ferroso (325 mg dos o tres veces al día), pueden ocasionar menos efectos secundarios gastrointestinales por miligramo de hierro, se absorben peor y por eso no aportan ventajas netas al tratarse además de compuestos más caros, salvo en los pacientes que no toleran el sulfato ferroso. Dada la baja toxicidad y el coste reducido del tratamiento con hierro oral, una prueba terapéutica es una forma complementaria de confirmar el diagnóstico de anemia ferropénica.

Administración parenteral

En situaciones en las que se produce una pérdida de sangre incontrolable, si no se absorbe hierro por una malabsorción grave o si no se tolera el hierro oral a pesar de los esfuerzos para reducir los efectos secundarios, una opción alternativa eficaz es el tratamiento con hierro parenteral. La dosis intramuscular se limita a 100 mg por inyección, de forma que se suele recomendar la administración intravenosa. El gluconato férrico sódico (administrado en una dosis de 125 mg i.v. en 10 min) es la opción preferida para la administración parenteral de hierro, porque tiene una baja incidencia de reacciones adversas. Un ensayo multicéntrico, con doble enmascaramiento, aleatorizado y controlado con placebo con más de 2.500 pacientes demostró una frecuencia parecida de efectos adversos en pacientes tratados con gluconato férrico sódico en comparación con placebo y solo se produjo 1 complicación potencialmente mortal, frente a 23 en 3.768 pacientes tratados con hierro dextrano en el grupo control histórico. Una limitación del gluconato férrico sérico es que la dosis máxima que se puede administrar en una sola inyección es de unos 125 mg, mientras que la dosis total necesaria para conseguir una reposición adecuada es de 500-2.000 mg. Aunque se puede emplear hierro dextrano en una sola inyección i.v., se suele reservar para situaciones en las que sea necesaria una reposición rápida del hierro porque se pueden producir reacciones adversas potencialmente mortales de tipo anafiláctico en el 0,6% y tardías en el 2,5% de los casos. Si se va a administrar hierro dextrano por vía intravenosa, se deberá premedicar con difenhidramina y realizar una prueba de inyección lenta con una dosis de 30-40 mg diluida en suero salino fisiológico.

Entre los compuestos con hierro para uso intravenoso se incluyen la carboximaltosa férrica, el hierro isomaltósido 1.000 y el ferumoxitol. Estos compuestos permiten la administración de dosis mucho más elevadas de hierro intravenoso en menos tiempo y se usan para reponer los depósitos de hierro, a veces incluso en una sola sesión de tratamiento.

La respuesta al tratamiento de reposición del hierro suele ser bastante rápida y los síntomas desaparecen en pocos días. Se suele producir un aumento de los reticulocitos en 4-5 días; la concentración de hemoglobina suele aumentar en 1 semana y se normaliza a las 6 semanas de tratamiento si se consigue una reposición adecuada. El objetivo del tratamiento, que es alcanzar una ferritina sérica superior a 50 mg/l, suele tardar 4-6 meses. Se debe mantener el tratamiento tras conseguir una reposición adecuada si la causa de base de la deficiencia de hierro no fuera reversible. Dada la avidez de los precursores eritroides ricos en receptores de transferrina por el hierro unido a esta molécula, la ferritina sérica no suele aumentar hasta que la hemoglobina se normaliza.

Ausencia de respuesta al tratamiento con hierro

Una respuesta incompleta o nula al tratamiento con hierro por vía oral, que se comprueba por la imposibilidad de normalizar el nivel de hemoglobina, suele significar que, o bien los suplementos de hierro no han sido adecuados (por lo general por el incumplimiento del tratamiento con hierro por vía oral debido a sus efectos secundarios) o que la deficiencia de hierro no es la causa principal de la anemia (p. ej., coexistencia de una anemia de enfermedad crónica). Las causas menos comunes de la falta de respuesta al hierro oral son una malabsorción del hierro (p. ej., enfermedad celíaca, gastritis atrófica) o una pérdida de sangre que supera a la reposición de hierro. La falta de respuesta al hierro oral por una enfermedad celíaca puede determinarse mediante la realización de anticuerpos frente a la transglutaminasa tisular (TTG); la asociada a una gastritis atrófica autoinmunitaria por los anticuerpos frente a la gastrina, las células parietales o el factor intrínseco en el suero; y la asociada a una infección por *Helicobacter pylori* con gastritis por la determinación de anticuerpos o antígenos fecales y la prueba de ureasa en el aliento.

El TMPRSS6, también denominado matriptasa 2, es una serina proteasa transmembrana de tipo II que suprime la producción de hepcidina. Existen varios tipos de mutaciones del gen *TMPRSS6* que son esporádicas o familiares (por lo general, autosómicas recesivas) que se han descrito recientemente como causas de anemia ferropénica refractaria al hierro (IRIDA, por sus siglas en inglés). Este defecto se asocia a niveles inadecuadamente elevados de hepcidina urinaria y provoca anomalías de la absorción y el reciclaje del hierro, lo que causa IRIDA. De forma característica, estos pacientes no presentan ninguna mejora hematológica en respuesta a la ingesta de hierro por vía oral y solo son parcialmente sensibles a su administración parenteral debido a la utilización anómala del hierro.[6,7]

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

En la mayoría de los casos, la anemia ferropénica se puede corregir con rapidez mediante reposición oral o parenteral, pero el pronóstico a largo plazo depende en última instancia de la evolución clínica de la causa de base. Es fundamental realizar una valoración completa del paciente para determinar la causa subyacente de la deficiencia de hierro, sobre todo porque a menudo se trata de una lesión digestiva oculta, que con frecuencia será maligna, especialmente en los enfermos de más de 50 años (caps. 192 y 193).

ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES Y LA INFLAMACIÓN CRÓNICAS

DEFINICIÓN

La *anemia de los trastornos crónicos* (o *anemia de la inflamación crónica*) es la que aparece en el contexto de una enfermedad crónica, en general asociada a un aumento de las citocinas inflamatorias. Aunque la anemia de la inflamación crónica se suele manifestar como un proceso normocítico y normocrómico (cap. 158), en el 20-50% de los casos se asocia a índices eritrocíticos de microcitosis. La anemia suele ser leve o moderada y puede ser asintomática.

EPIDEMIOLOGÍA

Se cree que la anemia de la inflamación crónica es la segunda causa más frecuente de anemia, tras la ferropenia. Es la forma más común de anemia en pacientes hospitalizados. Entre las múltiples enfermedades de base destacan las infecciones agudas y crónicas, las enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, los cánceres y las nefropatías crónicas.

BIOPATOLOGÍA

Existen tres mecanismos fundamentales de la anemia de la inflamación crónica y se cree que todos se deben a los efectos de una concentración anómala de citocinas inflamatorias. El primero es una alteración de la regulación de la homeostasis del hierro, que se traduce en una disminución del hierro sérico (hipoferremia) en presencia de una concentración de ferritina normal o elevada y de abundantes depósitos de hierro en los macrófagos reticuloendoteliales. La consecuencia funcional es una limitación de la cantidad de hierro disponible para las células progenitoras eritroides con la consiguiente restricción de la eritropoyesis. Los estímulos proinflamatorios, como los lipopolisacáridos, el interferón γ y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), incrementan el DMT-1, que aumenta la captación de hierro por las células reticuloendoteliales. Al mismo tiempo, estos estímulos disminuyen la expresión de ferroportina, que es la proteína necesaria para liberar el hierro ferroso de las células de depósito y para el transporte del hierro de la dieta desde los enterocitos duodenales hacia la circulación.

Dado que la hepcidina es un péptido regulado por el hierro que se comporta como un reactante de fase aguda que bloquea tanto la captación de hierro en el intestino como su liberación por los hepatocitos y macrófagos, su incremento por los lipopolisacáridos, la interleucina 6 (IL-6) y posiblemente la IL-1 (de forma indirecta mediante la inducción de la IL-6) ocasiona una anemia. Además, los pacientes con adenomas hepáticos que secretan una gran cantidad de hepcidina desarrollan una anemia refractaria al hierro en presencia de una ferritina y de depósitos de hierro en macrófagos normales o altos, a pesar de no existir concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias. Las concentraciones elevadas de hepcidina urinaria se correlacionan con las concentraciones de ferritina en pacientes con anemia de la inflamación, sobrecarga de hierro y deficiencia de hierro.[8] Estas relaciones se representan en la figura 158-7.

Una tercera característica fisiopatológica de la anemia de la inflamación crónica es la inhibición de la expansión de los progenitores eritroides. El interferón γ es el factor inhibidor más potente de la eritropoyesis, pero se cree que es posible conseguir una inhibición parecida por IL-1, TNF-α e interferón β. Estos mediadores inflamatorios aumentan la apoptosis de los progenitores eritroides, disminuyen los receptores de eritropoyetina y antagonizan los factores prohematopoyéticos. Parece que la acción de la eritropoyetina es directamente antagonizada por estas citocinas proinflamatorias, lo que explicaría por qué parece que la respuesta a la eritropoyetina se relaciona de forma inversa con la gravedad de la inflamación crónica subyacente y las concentraciones de interferón γ y TNF-α. Por último, el aumento de la eritrofagocitosis en presencia de inflamación determina un acortamiento modesto de la semivida de los eritrocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con anemia de la inflamación crónica suelen estar dominadas por el proceso patológico de base. La anemia de estos pacientes suele ser leve, con concentraciones de hemoglobina del orden de 8-10 g/dl. Sin embargo, una hemorragia sobreañadida, una deficiencia absoluta de hierro u otros factores agravantes pueden ocasionar una anemia potencialmente mortal. Incluso una anemia leve o moderada contribuye a los efectos debilitantes de la enfermedad subyacente, lo que tiene una influencia negativa sobre el estado funcional y la calidad de vida. Además, la presencia de una anemia se asocia a un mal pronóstico global de muchos de los trastornos crónicos de base, aunque todavía no se ha demostrado de forma directa que corregir la anemia mejore la supervivencia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la anemia de los trastornos crónicos que debuta con índices eritrocíticos microcíticos e hipocrómicos se realiza por exclusión, en presencia de una concentración de hierro sérico baja cuando los depósitos corporales totales de hierro son normales o están elevados (v. tabla 159-1). La ferritina sérica es el mejor marcador individual de laboratorio para valorar el depósito de hierro, y está normal o elevada casi siempre en la anemia de los trastornos crónicos. Si se encuentra una disminución del hierro sérico y de la saturación de transferrina, como reflejo de una mala regulación de la homeostasis del hierro, se podrá establecer el diagnóstico de anemia de los trastornos crónicos en la situación clínica adecuada tras descartar otras causas de anemia, como una hemorragia asociada, una talasemia (cap. 162) y la supresión inducida por fármacos de la eritropoyesis. Sin embargo, cuando existe inflamación, hasta un 30% de los pacientes con una deficiencia verdadera de hierro tienen concentraciones de ferritina sérica superiores a 100 µg/l, lo que puede dificultar el diagnóstico de deficiencia de hierro. La determinación de sTfR es útil para diagnosticar una deficiencia de hierro en presencia de inflamación asociada a la anemia de trastornos crónicos, pero los problemas de estandarización han limitado la disponibilidad de esta prueba en la práctica clínica. El estudio de la médula ósea para determinar los depósitos de hierro en macrófagos reticuloendoteliales (hemosiderina) y los gránulos con hierro en los eritroblastos (sideroblastos) puede aportar pruebas definitivas de la falta de depósitos de hierro en la anemia de la inflamación crónica. Una concentración sérica baja de eritropoyetina también resulta útil para confirmar el diagnóstico de la anemia de la inflamación crónica, aunque solo cuando la hemoglobina es inferior a 10 g/dl.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento de la enfermedad de base

El tratamiento más eficaz de la anemia de los trastornos crónicos es tratar con éxito el proceso inflamatorio de base, que puede ser una infección aguda o crónica, un cáncer tratable, una insuficiencia renal o una artritis reumatoide. Incluso si no se puede realizar el tratamiento definitivo, es posible mejorar la calidad de vida y puede que también el pronóstico si se trata de forma directa la anemia sintomática. Por desgracia, la anemia de la inflamación crónica sigue estando infratratada, incluso en los países desarrollados.

Transfusión de sangre

La transfusión de sangre (cap. 177) permite la resolución inmediata de la anemia, pero está indicada sobre todo en situaciones en las que la anemia ponga en riesgo la vida o cause limitaciones graves de la función del paciente. Estas situaciones casi siempre implican una pérdida añadida de sangre o algún otro proceso agudo que complica la anemia de los trastornos crónicos. La transfusión no se recomienda como tratamiento a largo plazo de una anemia leve o moderada de la inflamación crónica porque se asocia a riesgos secundarios, como sobrecarga de hierro transfusional, sensibilización a los antígenos leucocíticos humanos (HLA) en una persona susceptible de trasplante renal y otros efectos secundarios de la transfusión.

Tratamiento con hierro intravenoso y eritropoyetina

Si se requiere un aporte de hierro para una anemia de la inflamación crónica, en general será necesaria su administración parenteral para reponer los depósitos, porque la absorción intestinal estará bloqueada (v. «Administración parenteral» en el apartado «Anemia ferropénica»). En los pacientes hemodializados que reciben tratamiento con eritropoyetina, el tratamiento con hierro i.v. mejora la anemia y aumenta tanto la ferritina como la saturación de ferritina en mayor medida que el hierro oral; sin embargo, cuando la reposición de hierro i.v. aumenta la saturación de transferrina por encima del 20%, parece que se incrementa el riesgo de sufrir una bacteriemia, lo que pone de relieve la compleja relación que existe entre la homeostasis del hierro y la inmunidad.

El tratamiento con eritropoyetina está aprobado en este momento para su uso en pacientes con una nefropatía crónica[9] e infección por el VIH y en enfermos con cáncer que se someten a tratamiento mielosupresor. En los pacientes con una nefropatía crónica, el objetivo debería ser conseguir una concentración de hemoglobina de 10-12 g/dl en las nefropatías crónicas[A2] (cap. 130) y > 9 g/dl, pero no superior a 11 g/dl en los pacientes con una nefropatía terminal sometidos a diálisis[A3,A4] (cap. 131).

Los enfermos con una deficiencia confirmada de hierro deberían tomar suplementos de hierro con gluconato férrico i.v. (v. comentario previo), mientras reciben eritropoyetina. Cada vez se dispone de más evidencias de que la adición de hierro en estos casos reduce la necesidad de administrar dosis más altas de eritropoyetina con los consiguientes riesgos.

En los pacientes que reciben quimioterapia por cáncer y cuya hemoglobina es menor de 10 g/dl, el tratamiento con eritropoyetina mejora la calidad de vida y el nivel funcional,[A5] pero aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas y muerte.[A6] Las recomendaciones actuales abogan por un uso cauteloso durante la quimioterapia y contra el uso rutinario en pacientes ingresados que no reciben quimioterapia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

El pronóstico global de la anemia de la inflamación crónica está determinado de forma casi exclusiva por la evolución de la enfermedad de base. Está bien establecido que el grado de anemia guarda una buena correlación con la gravedad del proceso patológico de base y, por tanto, con las concentraciones de citocinas inflamatorias. Cuando no se superpone ningún otro proceso, la anemia de la inflamación crónica no pone en riesgo la vida y no se ha demostrado que el tratamiento de la anemia por sí mismo afecte a la supervivencia global.

ANEMIAS SIDEROBLÁSTICAS

DEFINICIÓN

Este grupo heterogéneo de anemias se distingue por la presencia característica de un exceso de hierro mitocondrial en los eritroblastos, lo que se traduce en la presencia en la médula ósea de sideroblastos en anillo cargados de hierro en un paciente con anemia moderada o intensa. Estos trastornos se deben a defectos mitocondriales de la síntesis del anillo de porfirinas del hemo o del metabolismo del hierro. Se ha descrito una anemia sideroblástica de tipo hereditario y otra adquirida. Aunque se suelen caracterizar por una anemia microcítica y en ocasiones hipocrómica, estos trastornos pueden asociarse a eritrocitos normocíticos y normocrómicos; si la anemia se asocia a una mielodisplasia (cap. 182), los índices eritrocíticos macrocíticos pueden estar presentes.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque las anemias sideroblásticas adquiridas son relativamente infrecuentes, son mucho más prevalentes que las hereditarias. La verdadera incidencia de las anemias sideroblásticas adquiridas no está bien establecida, en parte por la heterogeneidad de las causas y presentaciones clínicas. Las anemias sideroblásticas ligadas al cromosoma X suelen aparecer en la infancia o al principio de la edad adulta.

BIOPATOLOGÍA

Genética

Los mecanismos fisiopatológicos de las anemias sideroblásticas hereditarias se comprenden mucho mejor que los de la forma idiopática adquirida más frecuente que se asocia a mielodisplasia.[10,11] Se han descrito dos formas principales de anemia sideroblástica hereditaria ligada al X, ambas derivadas de defectos en la vía de síntesis del hemo (fig. 159-3). El primer tipo se debe a mutaciones del gen que codifica la ácido δ-aminolevulínico sintasa específica eritroide, denominada *ALAS-2*, en el cromosoma X. Estas mutaciones pueden afectar a la afinidad de la enzima por el piridoxal fosfato o a su estabilidad estructural, al sitio catalítico o a la susceptibilidad a las proteasas mitocondriales. En los casos en los que se altera la afinidad de ALAS-2 por piridoxal fosfato, los suplementos de piridoxina pueden mejorar la anemia asociada. El segundo grupo principal de anemias sideroblásticas ligadas al X se debe a defectos en la proteína ABC (casete de unión al trifosfato de adenosina [ATP]), denominada hABC7. Se piensa que la proteína hABC7 está implicada en la formación de agregados de hierro-azufre (FeS). Como las proteínas asociadas a los agregados (FeS) incluyen la ferroquelatasa y la IRP-1 citosólica, se cree que los defectos de hABC7 se traducen en una alteración del metabolismo del hierro o en una incorporación inadecuada de hierro al anillo de porfirina del hemo por la ferroquelatasa. Este tipo de anemia sideroblástica ligada al X se asocia a ataxia.

Además de las dos causas ligadas al X, se han descrito formas autosómicas dominantes y recesivas de anemia sideroblástica hereditaria. Sin embargo, no se conocen los mecanismos exactos implicados en estos trastornos.

Otros tipos de anemias sideroblásticas hereditarias se consideran secundarios a mutaciones en el genoma mitocondrial, más que en los genes nucleares. La herencia de estos trastornos es compleja, dado el patrón de herencia exclusivamente materno de las mitocondrias, porque el óvulo es la única fuente de mitocondrias embrionarias.

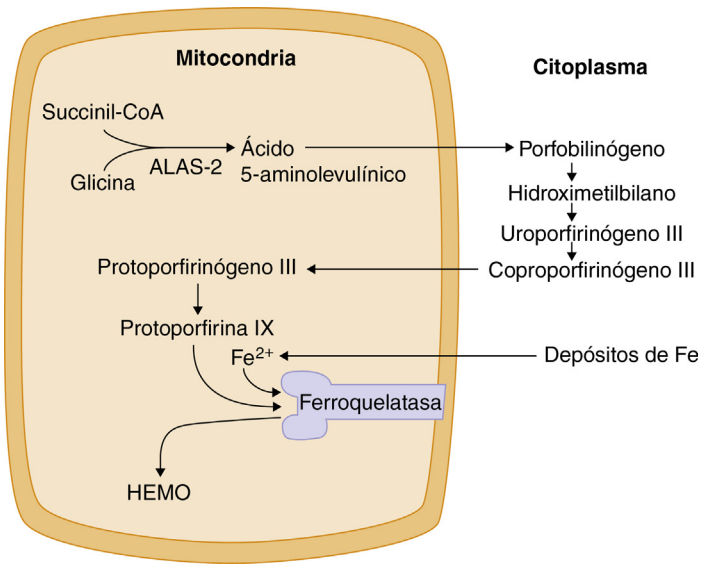

FIGURA 159-3. La vía sintética del hemo. ALAS-2 = ácido δ-aminolevulínico sintasa; CoA = coenzima A.

Exposición a fármacos o toxinas

La forma más frecuente de anemia sideroblástica adquirida se debe a una deficiencia nutricional o a la exposición a fármacos o toxinas exógenos, sobre todo a alcohol. Aunque la anemia sideroblástica no es una alteración frecuente en el alcoholismo, la elevada incidencia de alcoholismo en las culturas occidentales hace que sea una causa frecuente. El alcohol inhibe de forma directa la eritropoyesis, pero la anemia sideroblástica se suele producir solo cuando el alcoholismo coexiste con deficiencias nutricionales. Otras exposiciones a fármacos que se asocian de forma demostrada a la anemia sideroblástica son la isoniacida, el cloranfenicol y la cicloserina. La anemia sideroblástica se ha vinculado también con la exposición al plomo (cap. 22), pero existen datos limitados sobre esta asociación. La deficiencia de piridoxina provoca anemia sideroblástica en animales, pero también puede observarse en personas alcohólicas, aunque se considera que el etanol es un antagonista de la interacción de piridoxal fosfato con el ácido 5-aminolevulínico como cofactor en el primer paso de la biosíntesis del hemo. La deficiencia de cobre, aunque es poco frecuente, se ha asociado también a la anemia sideroblástica, en general en el contexto de una sobredosis de quelantes de cationes bivalentes, como penicilamina o trientina, que se utilizan como tratamiento de la sobrecarga de cobre en la enfermedad de Wilson (cap. 211).

Formas idiopáticas

La principal causa de anemia sideroblástica adquirida es la idiopática asociada a los síndromes mielodisplásicos (cap. 182). La anemia refractaria con sideroblastos en anillo se caracteriza por alteraciones de las tres series hematopoyéticas además de la presencia de sideroblastos en anillo.[12]

Una segunda forma, denominada anemia sideroblástica pura, se asocia con menos frecuencia a alteraciones citogenéticas y se caracteriza por displasia exclusivamente en los progenitores eritroides, sin citopenias de otras series, salvo la anemia. El pronóstico de este tipo de anemia sideroblástica idiopática adquirida es mucho mejor que el de la anemia refractaria con sideroblastos en anillo, en parte porque tiene una incidencia muy baja (aproximadamente 10%) de evolución a leucemia aguda.

Dadas las diferencias significativas en el pronóstico, es obligatorio valorar la citogenética y la morfología de la médula ósea en el momento del diagnóstico. Las pruebas recientes indican que las mutaciones del ADN mitocondrial y las citopatías mitocondriales asociadas son responsables de muchos casos, cuando no de todos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dada la naturaleza heterogénea de las anemias sideroblásticas, muchas de las manifestaciones clínicas varían en función de la causa fisiopatológica de base. La anemia suele ser moderada o grave, con concentraciones de hemoglobina del orden de 4-10 g/dl. El frotis de sangre periférica suele mostrar hipocromía, con frecuente punteado basófilo. Suele observarse microcitosis en las formas hereditarias, pero pueden aparecer eritrocitos normocíticos, normocrómicos e incluso macrocíticos, sobre todo en el contexto de la mielodisplasia o en las infrecuentes formas hereditarias ligadas al X que constituyen el síndrome de Pearson.

DIAGNÓSTICO

La prueba de laboratorio más útil para el diagnóstico de la anemia sideroblástica es la morfología de la médula ósea con tinción de azul de Prusia para el hierro, que pone de manifiesto siderosomas anormalmente grandes y abundantes de color azul-verdoso dentro de al menos el 15% de los eritroblastos, lo que explica el aspecto característico de los sideroblastos en anillo (fig. 159-4). Estos sideroblastos en anillo permiten diferenciar este cuadro de la anemia ferropénica y de la debida a la inflamación crónica. Los hallazgos en la médula ósea de las anemias sideroblásticas idiopáticas adquiridas incluyen rasgos dispoyéticos en las series eritroide y/o mieloide y megacariocítica.

Los estudios para medir el hierro suelen mostrar unos depósitos de hierro normales o evidencias de sobrecarga de hierro debida a una eritropoyesis ineficaz presente en la anemia sideroblástica, además de por el tratamiento transfusional que suele ser necesario en estos casos. La deficiencia de hierro puede coincidir con la anemia sideroblástica, lo cual complica el diagnóstico por la falta de sideroblastos en anillo característicos, sobre todo en los síndromes mielodisplásicos en los que la trombocitopenia provoca hemorragias digestivas. En los casos en que se sospecha una deficiencia coexistente de hierro, se podrán poner de manifiesto los sideroblastos en

booksmedicos.org

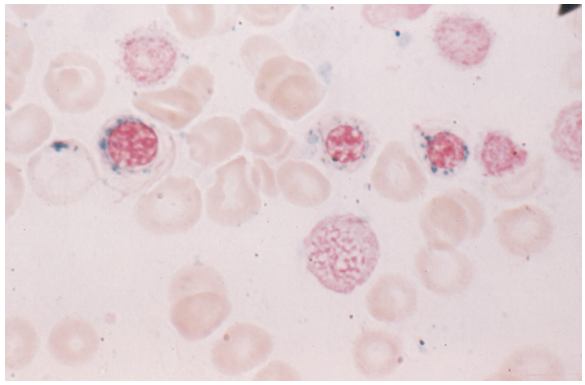

FIGURA 159-4. Anemia sideroblástica. Tinción con azul de Prusia para el hierro de la médula que muestra sideroblastos en anillo, que son precursores nucleados de los eritrocitos con anillos perinucleares de mitocondrias cargadas de hierro.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento de la enfermedad de base

La mayoría de las formas de anemia sideroblástica carecen de un tratamiento específico para el mecanismo de base. Las excepciones son las formas causadas por el alcohol u otras drogas, en las que la eliminación del agente responsable suele conseguir la resolución de la anemia o, al menos, su mejoría. La abstinencia del alcohol suele revertir las alteraciones de la síntesis del hemo en 1-2 semanas, lo que se manifiesta por la desaparición de los sideroblastos en anillo de la médula.

La piridoxina mejora de forma notable los casos de deficiencia nutricional, relativamente poco frecuentes, que suelen asociarse al alcoholismo, y algunas formas de anemia sideroblástica hereditaria ligada al X en las que existe un defecto en la unión de la piridoxina a la ALAS-2. Dada su baja toxicidad en dosis moderadas, se puede administrar un tratamiento de prueba con 100-200 mg/día de piridoxina oral durante hasta 3 meses en todos los pacientes. En los casos que responden se produce una reticulocitosis en 2-3 semanas y las concentraciones de hemoglobina mejoran en unos pocos meses. Las dosis altas de piridoxina evitan el defecto de la actividad de ALAS-2 en algunos casos de anemia sideroblástica ligada al X, pero el tratamiento a largo plazo con dosis altas puede asociarse a una neuropatía periférica.

Transfusiones

La base del tratamiento de las formas más graves de anemia sideroblástica sigue siendo la transfusión de eritrocitos. Dados los riesgos de las transfusiones a largo plazo, este tratamiento debería tratar de conseguir un nivel funcional normal más que un valor de hemoglobina determinado. Se deben controlar de forma regular los depósitos de hierro y realizar la quelación del hierro cuando exista sobrecarga del mismo.

Eritropoyetina

El tratamiento con eritropoyetina, asociada o no a factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF), beneficia a un pequeño porcentaje de los pacientes con anemia sideroblástica adquirida por una mielodisplasia. Un metaanálisis de 17 estudios con 205 pacientes tratados con eritropoyetina demostró una tasa global de respuestas de solo el 16%. Sin embargo, en pacientes con un diagnóstico distinto de anemia refractaria con sideroblastos en anillo y que no dependían de las transfusiones, la tasa de respuestas fue superior al 50%, mientras que ninguno de los enfermos con anemia refractaria con sideroblastos en anillo y concentraciones de eritropoyetina sérica por encima de 200 U/l respondieron. Los estudios que han combinado eritropoyetina con G-CSF han conseguido tasas de respuestas algo más elevadas, aunque ninguno de estos estudios fue a gran escala ni aleatorizado. Los trasplantes de médula ósea alogénicos (cap. 178) benefician a los pacientes cuyas mielodisplasias (cap. 182) tienen un riesgo elevado de evolucionar a una leucemia aguda.

anillo diagnósticos en un nuevo estudio de médula ósea después de que el tratamiento con hierro haya fracasado en corregir la anemia.

PRONÓSTICO

Igual que sucede con la fisiopatología de base, el pronóstico de la anemia sideroblástica es muy variable. Las formas secundarias adquiridas de enfermedad por alcohol o toxinas responden bien a la retirada de la sustancia responsable, con una normalización rápida y con frecuencia completa de la eritropoyesis. La anemia sideroblástica pura del tipo asociado a la mielodisplasia se puede tratar durante muchos años con transfusiones y, en caso necesario, con quelantes del hierro asociados. Otras variantes de anemias sideroblásticas asociadas a mielodisplasias suelen tener un pronóstico malo por la coexistencia frecuente de pancitopenia y la incidencia relativamente alta de progresión a leucemia aguda.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-2448.
A2. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019-2032.
A3. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2071-2084.
A4. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355:2085-2098.
A5. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2009;27:2838-2847.
A6. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003407.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

160

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNITARIAS E INTRAVASCULARES

MARC MICHEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La anemia hemolítica (AH) se define como aquella causada por un acortamiento de la duración de los eritrocitos maduros en la circulación periférica. La hemólisis y la destrucción acelerada de eritrocitos pueden producirse dentro de la vasculatura (hemólisis intravascular) o principalmente en el hígado y el bazo (hemólisis extravascular). La AH puede ser consecuencia de un defecto intrínseco, con frecuencia de origen genético, en la membrana de los eritrocitos (como se comenta en el capítulo 161) o en alguno de sus constituyentes (estructura de la hemoglobina [Hb] [caps. 162 y 163] o en la maquinaria enzimática [cap. 161]) o también puede tener un origen extrínseco y relacionarse con un trastorno en general adquirido de la membrana de los eritrocitos (inmunitario, infeccioso, tóxico) (tabla 160-1).

La *anemia hemolítica autoinmunitaria* (AHAI) es una enfermedad autoinmunitaria adquirida en la que la presencia de anticuerpos frente a los antígenos de la membrana de los eritrocitos autólogos determina su destrucción acelerada. El diagnóstico de AHAI se basa en el resultado positivo de la prueba de antiglobulina directa (PAD), que se denomina también prueba de Coombs directa, en ausencia de cualquier otra causa hereditaria o adquirida de hemólisis. En la AHAI, la hemólisis se produce principalmente a nivel extravascular, pero al inicio pueden existir algunos rasgos de hemólisis intravascular concomitante. Además de la AHAI, pueden existir otras causas de AH de mecanismo inmunitario en las que no participan autoanticuerpos, como sucede en algunas AH inducidas por fármacos o en la reacción hemolítica postransfusional por presencia de aloanticuerpos u otros mecanismos más complejos (cap. 177). La *hemoglobinuria paroxística nocturna* (HPN) es un trastorno clonal adquirido de la sangre, infrecuente, pero con riesgo de muerte, que cursa con manifestaciones variopintas, en el que las membranas de los eritrocitos se vuelven muy vulnerables a las lesiones por el complemento activado. La hemólisis intravascular crónica asociada es la característica de la variante hemolítica clásica de esta enfermedad, y la liberación de Hb libre contribuye a la mayor parte de las manifestaciones clínicas.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA

EPIDEMIOLOGÍA

La anemia hemolítica autoinmunitaria puede afectar tanto a niños (sobre todo antes de los 5 años) como a adultos y se estima una incidencia anual global (no ajustada según la edad) aproximada de 1-3 por cada 100.000 habitantes. Aunque los chicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

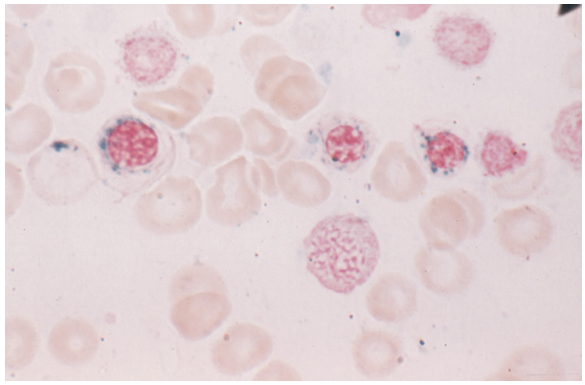

FIGURA 159-4. Anemia sideroblástica. Tinción con azul de Prusia para el hierro de la médula que muestra sideroblastos en anillo, que son precursores nucleados de los eritrocitos con anillos perinucleares de mitocondrias cargadas de hierro.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento de la enfermedad de base

La mayoría de las formas de anemia sideroblástica carecen de un tratamiento específico para el mecanismo de base. Las excepciones son las formas causadas por el alcohol u otras drogas, en las que la eliminación del agente responsable suele conseguir la resolución de la anemia o, al menos, su mejoría. La abstinencia del alcohol suele revertir las alteraciones de la síntesis del hemo en 1-2 semanas, lo que se manifiesta por la desaparición de los sideroblastos en anillo de la médula.

La piridoxina mejora de forma notable los casos de deficiencia nutricional, relativamente poco frecuentes, que suelen asociarse al alcoholismo, y algunas formas de anemia sideroblástica hereditaria ligada al X en las que existe un defecto en la unión de la piridoxina a la ALAS-2. Dada su baja toxicidad en dosis moderadas, se puede administrar un tratamiento de prueba con 100-200 mg/día de piridoxina oral durante hasta 3 meses en todos los pacientes. En los casos que responden se produce una reticulocitosis en 2-3 semanas y las concentraciones de hemoglobina mejoran en unos pocos meses. Las dosis altas de piridoxina evitan el defecto de la actividad de ALAS-2 en algunos casos de anemia sideroblástica ligada al X, pero el tratamiento a largo plazo con dosis altas puede asociarse a una neuropatía periférica.

Transfusiones

La base del tratamiento de las formas más graves de anemia sideroblástica sigue siendo la transfusión de eritrocitos. Dados los riesgos de las transfusiones a largo plazo, este tratamiento debería tratar de conseguir un nivel funcional normal más que un valor de hemoglobina determinado. Se deben controlar de forma regular los depósitos de hierro y realizar la quelación del hierro cuando exista sobrecarga del mismo.

Eritropoyetina

El tratamiento con eritropoyetina, asociada o no a factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF), beneficia a un pequeño porcentaje de los pacientes con anemia sideroblástica adquirida por una mielodisplasia. Un metaanálisis de 17 estudios con 205 pacientes tratados con eritropoyetina demostró una tasa global de respuestas de solo el 16%. Sin embargo, en pacientes con un diagnóstico distinto de anemia refractaria con sideroblastos en anillo y que no dependían de las transfusiones, la tasa de respuestas fue superior al 50%, mientras que ninguno de los enfermos con anemia refractaria con sideroblastos en anillo y concentraciones de eritropoyetina sérica por encima de 200 U/l respondieron. Los estudios que han combinado eritropoyetina con G-CSF han conseguido tasas de respuestas algo más elevadas, aunque ninguno de estos estudios fue a gran escala ni aleatorizado. Los trasplantes de médula ósea alogénicos (cap. 178) benefician a los pacientes cuyas mielodisplasias (cap. 182) tienen un riesgo elevado de evolucionar a una leucemia aguda.

anillo diagnósticos en un nuevo estudio de médula ósea después de que el tratamiento con hierro haya fracasado en corregir la anemia.

PRONÓSTICO

Igual que sucede con la fisiopatología de base, el pronóstico de la anemia sideroblástica es muy variable. Las formas secundarias adquiridas de enfermedad por alcohol o toxinas responden bien a la retirada de la sustancia responsable, con una normalización rápida y con frecuencia completa de la eritropoyesis. La anemia sideroblástica pura del tipo asociado a la mielodisplasia se puede tratar durante muchos años con transfusiones y, en caso necesario, con quelantes del hierro asociados. Otras variantes de anemias sideroblásticas asociadas a mielodisplasias suelen tener un pronóstico malo por la coexistencia frecuente de pancitopenia y la incidencia relativamente alta de progresión a leucemia aguda.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-2448.
A2. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019-2032.
A3. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2071-2084.
A4. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355:2085-2098.
A5. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2009;27:2838-2847.
A6. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003407.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

160

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNITARIAS E INTRAVASCULARES

MARC MICHEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La anemia hemolítica (AH) se define como aquella causada por un acortamiento de la duración de los eritrocitos maduros en la circulación periférica. La hemólisis y la destrucción acelerada de eritrocitos pueden producirse dentro de la vasculatura (hemólisis intravascular) o principalmente en el hígado y el bazo (hemólisis extravascular). La AH puede ser consecuencia de un defecto intrínseco, con frecuencia de origen genético, en la membrana de los eritrocitos (como se comenta en el capítulo 161) o en alguno de sus constituyentes (estructura de la hemoglobina [Hb] [caps. 162 y 163] o en la maquinaria enzimática [cap. 161]) o también puede tener un origen extrínseco y relacionarse con un trastorno en general adquirido de la membrana de los eritrocitos (inmunitario, infeccioso, tóxico) (tabla 160-1).

La *anemia hemolítica autoinmunitaria* (AHAI) es una enfermedad autoinmunitaria adquirida en la que la presencia de anticuerpos frente a los antígenos de la membrana de los eritrocitos autólogos determina su destrucción acelerada. El diagnóstico de AHAI se basa en el resultado positivo de la prueba de antiglobulina directa (PAD), que se denomina también prueba de Coombs directa, en ausencia de cualquier otra causa hereditaria o adquirida de hemólisis. En la AHAI, la hemólisis se produce principalmente a nivel extravascular, pero al inicio pueden existir algunos rasgos de hemólisis intravascular concomitante. Además de la AHAI, pueden existir otras causas de AH de mecanismo inmunitario en las que no participan autoanticuerpos, como sucede en algunas AH inducidas por fármacos o en la reacción hemolítica postransfusional por presencia de aloanticuerpos u otros mecanismos más complejos (cap. 177). La *hemoglobinuria paroxística nocturna* (HPN) es un trastorno clonal adquirido de la sangre, infrecuente, pero con riesgo de muerte, que cursa con manifestaciones variopintas, en el que las membranas de los eritrocitos se vuelven muy vulnerables a las lesiones por el complemento activado. La hemólisis intravascular crónica asociada es la característica de la variante hemolítica clásica de esta enfermedad, y la liberación de Hb libre contribuye a la mayor parte de las manifestaciones clínicas.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA

EPIDEMIOLOGÍA

La anemia hemolítica autoinmunitaria puede afectar tanto a niños (sobre todo antes de los 5 años) como a adultos y se estima una incidencia anual global (no ajustada según la edad) aproximada de 1-3 por cada 100.000 habitantes. Aunque los chicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 160-1 PRINCIPALES CAUSAS DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS

INTRACORPUSCULARES	EXTRACORPUSCULARES
TRASTORNOS DE LA MEMBRANA DE LOS ERITROCITOS	**INMUNOLÓGICAS**
Hereditarios	• AH autoinmunitaria
• Esferocitosis hereditaria	• Aloinmunización
• Eliptocitosis	• AH inducida por fármacos
• Estomatocitosis hereditaria	**MECÁNICAS**
Adquiridos	• Púrpura trombocitopénica trombótica
• Hemoglobinuria paroxística nocturna	• Síndrome urémico hemolítico
HEMOGLOBINOPATÍAS	• Otras microangiopatías
Defecto cualitativo de la hemoglobina	• Síndrome HELLP
• Drepanocitosis	• Disfunción de válvula cardíaca protésica
• Hemoglobinas inestables	• Acantocitosis
Defecto cuantitativo en la hemoglobina	**INFECCIOSAS**
• β-talasemia	• Paludismo
• α-talasemia	• Babesiosis; *Clostridium perfringens;* bacterias grampositivas
ALTERACIONES ENZIMÁTICAS DE LOS ERITROCITOS	**TÓXICAS**
• Deficiencia de G6PD	• **Exógenas:** quemaduras térmicas, cobre industrial, intoxicación por plomo, picadura de araña, mordedura de serpiente, ingesta de setas
• Deficiencia de piruvato cinasa	• **Endógenas:** enfermedad de Wilson
• Otros: deficiencia de pirimidina 5′-nucleotidasa	• **Relacionada con fármacos**

AH = anemia hemolítica; HELLP = hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y recuento de plaquetas bajo.

tienden a afectarse con más frecuencia que las chicas, la relación mujer-hombre es 1,5-2 en adultos. En los adultos, la mayor parte de los pacientes tienen más de 40 años y la incidencia es máxima alrededor de la séptima década de la vida. Esta distribución etaria puede relacionarse con el aumento de la frecuencia de síndromes linfoproliferativos malignos de base en los ancianos, lo que se traduce en un aumento relacionado con la edad de la AHAI secundaria causada por el linfoma. La mayor parte de los casos de AHAI aparecen de forma esporádica y los casos familiares son muy poco frecuentes. La AHAI suele producirse como una «citopenia» inmunitaria aislada, aunque en ocasiones se puede asociar de forma simultánea o secuencial a una trombocitopenia inmunitaria (PTI), situación que se denomina *síndrome de Evans* o neutropenia autoinmunitaria. Entre las AHAI, la denominada AHAI caliente (AHAIc; v. clasificación en «Diagnóstico») representa un 70-80% de todos los casos en adultos y casi el 90% de los casos infantiles. Aunque la *hemoglobinuria paroxística por frío* (HPF) es un subtipo de AHAI muy poco frecuente que aparece casi de forma exclusiva en niños, la *enfermedad por crioaglutininas* (ECA) afecta de forma casi exclusiva a adultos mayores de 50 años. La AHAI puede ser primaria (o idiopática) o asociarse a una enfermedad de base, que a veces se pone de manifiesto a través de ella (AHAI secundaria).

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la AHAI es un proceso complejo en múltiples pasos, en el que participan no solo los autoanticuerpos, sino también diversos efectores del sistema inmunitario, entre los que se incluyen el sistema del complemento, los macrófagos y los linfocitos T y B. Aunque los mecanismos responsables de la hemólisis se han aclarado parcialmente (dependientes de anticuerpos, citotoxicidad mediada por células y citotoxicidad dependiente de complemento), los mecanismos que condicionan la pérdida de la autotolerancia distan mucho de ser comprendidos por completo.

Anticuerpos de los eritrocitos

Los autoanticuerpos IgG frente a los eritrocitos intervienen en su destrucción, principalmente por un proceso de hemólisis extravascular. Por el contrario, cuando los componentes líticos del sistema del complemento intervienen en el proceso, la destrucción de los eritrocitos suele producirse de forma directa en la circulación (hemólisis intravascular). La participación de los componentes líticos del complemento en la AHAI mediada por IgG es infrecuente.

En la AHAI caliente (o caliente-reactiva), el autoanticuerpo frente a los eritrocitos es fundamentalmente del isotipo IgG1. Puede ligarse a los macrófagos a través de sus receptores Fc-γ, lo que se traduce en una hemólisis extravascular que sucede fundamentalmente en el bazo. Los autoantígenos de la membrana de los eritrocitos frente a los que existen autoanticuerpos son, por orden de frecuencia decreciente: 1) los péptidos del sistema Rhesus (alrededor de un tercio de los casos); 2) la proteína de la banda 3, y 3) la glucoforina A, una glucoproteína de la membrana de los eritrocitos. En otros casos, los anticuerpos son específicos frente a los antígenos de los grupos sanguíneos Kell o Duffy (es muy infrecuente que antagonicen los antígenos ABO) y en menos del 10% de los casos de AHAIc no se consigue encontrar especificidad. Las crioaglutininas son anticuerpos IgM que reaccionan con los polisacáridos en la superficie de los eritrocitos, principalmente con los antígenos I/i o con menos frecuencia con la glucoproteína Pr y los polisacáridos sialilados. Aunque las crioaglutininas asociadas a la infección por *Mycoplasma pneumoniae* son específicas frente a I, las vinculadas a la mononucleosis infecciosa tienen especificidad frente a i. En la ECA los autoanticuerpos fríos son casi siempre de tipo IgM anti-I monoclonales con una cadena pesada VH4-34, una conformación de la cadena pesada de la superficie de unión al antígeno, que facilita la unión a los polisacáridos.

Mecanismo de la destrucción de los eritrocitos mediada por anticuerpos

Los autoanticuerpos IgG frente a los eritrocitos son opsoninas; cuando se unen a autoantígenos en la membrana de los eritrocitos, estimulan la fagocitosis de las células por los macrófagos. Usando sus receptores Fcγ, los macrófagos pueden ingerir todo un eritrocito recubierto de IgG o transformarlo en un esferocito (microesferocito) al recubrir su superficie. Los esferocitos recubiertos por anticuerpos son más vulnerables a las fuerzas osmóticas que los eritrocitos normales no sensibilizados y acaban rindiéndose a los macrófagos, sobre todo en los sinusoides esplénicos, donde la sangre fluye de forma lenta. La velocidad de hemólisis en la AHAI depende de la cantidad de autoanticuerpos en la superficie de los eritrocitos, de la afinidad y avidez de los autoanticuerpos por el autoantígeno del eritrocito y del número de macrófagos en el entorno del eritrocito revestido de anticuerpos. Las poblaciones de autoanticuerpos con una elevada avidez producen una destrucción de eritrocitos más rápida comparada con las poblaciones de baja avidez. La IgG libre (monomérica) compite con los eritrocitos revestidos por anticuerpos para interactuar con los receptores Fc de los macrófagos, pero la IgG que está presente en condiciones normales en el plasma solo influye de forma menor sobre la velocidad de hemólisis. La importancia de las subclases de IgG no está clara, pero los anticuerpos IgG3 parecen más potentes que los IgG1 para inducir la fagocitosis.

La base de la destrucción de eritrocitos en la ECA es la capacidad de los anticuerpos IgM de fijar complemento, dado que cada molécula de IgM dispone de dos sitios de unión para C1q. Cuando la sangre se enfría lo suficiente en las extremidades, permite la unión de las crioaglutininas a los eritrocitos. La IgM adherente atrae a C1q, lo que inicia la generación de C3b y C4b sobre la superficie de los eritrocitos. Al entrar en la circulación visceral de mayor temperatura, los eritrocitos liberan la crioaglutinina, pero los fragmentos de C3 siguen unidos a CR1 de los macrófagos, lo que permite la fagocitosis de los eritrocitos.

La eficiencia de este proceso depende de la cantidad de crioaglutininas sobre la superficie del eritrocito y de su amplitud térmica. Estos factores explican la gran variabilidad en la gravedad de la ECA. La producción anormal de autoanticuerpos frente a los antígenos de los eritrocitos podría ser consecuencia de mecanismos distintos y no mutuamente excluyentes: una respuesta inmunitaria hacia algunos antígenos crípticos o el mimetismo molecular con reactividad cruzada entre antígenos externos y autoantígenos. Parece probable que la activación policlonal de los linfocitos B y T desempeñe un papel en la AHAIc. Se encuentra un resultado positivo de la PAD con más frecuencia en los pacientes con infecciones crónicas con hipergammaglobulinemia, como el VIH (cap. 393) o la leishmaniasis (cap. 348). En otras situaciones no infecciosas que cursan con hipergammaglobulinemia y desregulación inmunitaria, como el *síndrome linfoproliferativo autoinmunitario* (SLPA) o el *linfoma T angioinmunoblástico,* un porcentaje significativo de pacientes presentan un resultado positivo para la PAD asociada o no a una hemólisis activa. En relación con la activación de los linfocitos T, los pacientes con una AHAI activa presentan un desequilibrio entre los linfocitos T colaboradores CD4+ 1(Th1)/Th2 en comparación con los controles sanos, con aumento del subgrupo de linfocitos Th2 y aumento de la expresión de interleucina 4 (IL-4) e IL-10 y menor expresión de interferón γ e IL-12. Este «patrón Th2» favorece la inducción y proliferación de clones de linfocitos B autorreactivos. De forma más reciente se ha demostrado que la producción de la citocina efectora IL-17 se asocia de forma estrecha a la AHAI en comparación con los donantes sanos y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Esta observación sugiere posibles tratamientos futuros con anticuerpos monoclonales frente a IL-17 en la AHAI.

La participación del defecto de los linfocitos T reguladores (Treg) en la pérdida de tolerancia en la AHAIc ha sido sugerida sobre todo mediante el estudio de modelos animales (ratones New Zealand Black). En las personas se dispone de pocos datos sobre la posible participación de los Treg en la AHAI. Algunos Treg específicos frente a los autoantígenos del sistema Rhesus pueden inhibir la respuesta inmunitaria efectora de Th1 *in vitro* mediante un mecanismo dependiente de IL-10. Se dispone de evidencias indirectas que sugieren que la reducción del número o la función de los Treg influye sobre la AHAI en humanos procedentes del síndrome de *poliendocrinopatía enteropatía por desregulación inmunitaria asociada a X* (IPEX) (cap. 250). El síndrome IPEX es un trastorno hereditario infrecuente relacionado con una disfunción del factor de transcripción FOXP3, que se considera el regulador fundamental de la estirpe de linfocitos T reguladores. Los pacientes diagnosticados

booksmedicos.org

de síndrome IPEX tienen un alto riesgo de desarrollar una serie de manifestaciones autoinmunitarias (enteropatía; endocrinopatías, incluida la diabetes), entre las que se incluye en menor medida la AHAI.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas clínicos de la AHAI incluyen los asociados a la anemia (cansancio desproporcionado, disnea de esfuerzo, taquicardia) y los secundarios a una hemólisis activa (ictericia asociada o no a orina oscura). Además, concretamente en los pacientes con crioaglutininas de alta afinidad, la exposición al frío puede precipitar episodios de acrocianosis mediante la inducción de una aglutinación masiva de los eritrocitos en la circulación capilar de manos, pies o ambos. Puede existir una esplenomegalia leve, sobre todo en la AHAIc; la esplenomegalia es infrecuente en la ECA, salvo que exista un linfoma B de base. La AHAI se asocia a un aumento del riesgo de tromboembolia venosa.[3]

La tabla 160-2 muestra las características clínicas y biológicas habituales de la AHAI. Los signos habituales, aunque inespecíficos, de la AH incluyen el incremento de las concentraciones séricas de bilirrubina indirecta y lactato deshidrogenasa (LDH) y la disminución de la concentración de haptoglobina sérica. Los datos analíticos de destrucción intravascular de eritrocitos (hemoglobinemia, hemoglobinuria y hemosiderinuria) son infrecuentes en la AHAI. Tras reconocer la AH, el diagnóstico de AHAI resulta bastante sencillo y se basa en primer lugar en la identificación de los autoanticuerpos frente a los eritrocitos mediante la PAD, llamada también prueba de Coombs, y posteriormente en la exclusión de las demás causas de AH. A la hora de descartar otras causas de hemólisis hereditaria o adquirida, se debe tener en consideración la etnia, y la anamnesis debería centrarse en los episodios previos de anemia no explicada asociada o no a ictericia y posibles antecedentes familiares de AH o esplenectomía. Además, es esencial el análisis detenido de un frotis de sangre periférica, recordando que se puede observar un aumento del número de esferocitos en aproximadamente un 30-40% de las AHAI.

DIAGNÓSTICO

Prueba de la antiglobulina directa (Coombs)

La PAD, que pone de manifiesto los eritrocitos revestidos por anticuerpos, es clave para el diagnóstico de la AH autoinmunitaria. La prueba de antiglobulina indirecta (de Coombs) fue desarrollada para valorar la presencia de anticuerpos incompletos en el suero del paciente, pero no en la superficie de los eritrocitos. Conforme se emplean en la actualidad, los reactivos de antiglobulina convencionales contienen anticuerpos frente a las cuatro clases de IgG y los componentes del complemento (en general, C3 y C4).

La interpretación de un resultado positivo de la PAD debe realizarse con cuidado cuando no existan otras características de AH. No es raro que existan falsos resultados positivos. La incidencia publicada de PAD positivos en donantes de sangre normales y en poblaciones generales de pacientes hospitalizados varía mucho, entre 1 de cada 100 y 1 de cada 15.000. Las diferencias en la técnica empleada para la realización de esta prueba explican esta variación. La reacción que suele justificar un resultado falso positivo de la PAD es la adherencia inespecífica de baja afinidad de IgG a los eritrocitos. Sin embargo, en casos infrecuentes el resultado no es un falso positivo, sino que anticipa el desarrollo de la AHAI. Los resultados falsos negativos en la PAD en una AHAI real son muy infrecuentes y en general se deben a autoanticuerpos de baja afinidad que se diluyen de forma espontánea a partir de los eritrocitos *in vitro* o por la existencia de una cantidad de anticuerpos que revisten los eritrocitos por debajo del límite de la detección de la prueba de antiglobulinas. Antes de plantearse el posible diagnóstico de AHAI negativa para la PAD[4] se deberían descartar todas las demás causas de AH. Es posible diferenciar un resultado verdadero y falso positivo de la PAD diluyendo el anticuerpo de los eritrocitos y analizando su capacidad de unirse a los eritrocitos normales. En la reacción falso-positiva, el anticuerpo diluido no se une a los eritrocitos normales, mientras que en el resultado verdadero positivo se produce la unión.

Clasificación de la AHAI: anemia hemolítica caliente frente a fría (v. tabla 160-2)

Tras establecer el diagnóstico de AHAI, es clave clasificar el tipo de AHAI.

Según el patrón de la PAD y la temperatura óptima en la que los autoanticuerpos reaccionan con los eritrocitos humanos, la AHAI se subdivide típicamente en cuatro subtipos principales: 1) AHAIc; 2) AHAI fría (incluida la ECA crónica); 3) AHAI de tipo mixto, y 4) la excepcional HPF. La inmensa mayoría de los autoanticuerpos fríos reactivos se denominan «crioaglutininas», dado que las criohemolisinas son mucho menos frecuentes. Un pequeño porcentaje (~5%) de los pacientes pueden presentar autoanticuerpos reactivos en frío y en caliente, que definen la AHAI mixta. La diferenciación entre la AHAI fría y caliente es muy importante porque los mecanismos de lesión de los eritrocitos, la localización principal de la hemólisis y sobre todo los abordajes terapéuticos son significativamente distintos. En la tabla 160-2 se resumen las principales características de los distintos tipos de AHAI.

En la AHAIc, que representa un 70-80% de todas las AHAI en adultos, el patrón de la PAD puede ser exclusivamente positivo para IgG o serlo para IgG y C3; los autoanticuerpos son del isotipo IgG (sobre todo IgG_1) y se ligan y reaccionan óptimamente con eritrocitos a 37 °C de temperatura (rango, 35-40 °C). En la AHAIc, la hemólisis es fundamentalmente extravascular y se produce sobre todo en el bazo. Por otro lado, en la AHAI causada por autoanticuerpos fríos, que representa un 15-20% de las AHAI, el patrón habitual de la PAD es negativo para IgG y positivo para C3 y se detectan crioaglutininas circulantes en el suero en título significativo (p. ej., > 1/64). Los autoanticuerpos fríos que son también crioaglutininas son casi exclusivamente del isotipo IgM. Sin embargo, las propias inmunoglobulinas IgM que reaccionan frente a los antígenos de los eritrocitos y que pueden activar la vía clásica del complemento sobre la membrana de los eritrocitos *in vivo* no suelen encontrarse fijas sobre ella en las pruebas analíticas porque se diluyen con rapidez *ex vivo*. Los anticuerpos fríos reaccionan típicamente con los eritrocitos a temperaturas inferiores a 30 °C (óptimo,

TABLA 160-2 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE AHAI

TIPO DE AHAI	EPIDEMIOLOGÍA/TIPO DE HEMÓLISIS	FORMAS SECUNDARIAS	ISOTIPO DE AUTOANTICUERPOS	TEMPERATURA ÓPTIMA	PATRÓN DE PAD	DILUCIÓN	ESPECIFICIDAD DE AUTOANTICUERPO (ANTÍGENOS DE ERITROCITOS)
AHAI caliente	~70-80% de todas las AHAI; adultos > niños (edad media: 3 años); hemólisis EV; inicio subagudo (es raro que sea abrupto con hemólisis IV asociada)	~50% de los casos (v. tabla 160-3)	IgG ≫ IgA, IgM	37 °C	IgG ± C3d	IgG	Antígenos del sistema Rh, banda 3, glucoforina A
Síndrome por crioaglutininas	~20-30% de todos los casos de AHAI en adultos; edad > 50 años; hemólisis EV	ECA asociada a gammapatía monoclonal IgM κ en un 90% de los casos ± rasgos de síndrome linfoproliferativo B clonal claro	IgM ⋙ IgA o IgG; título de crioaglutininas >1/500	4 °C	C3	Negativa	Antígeno I > i ≫ Pr
AHAI fría transitoria	Niños, adultos jóvenes; hemólisis IV	Infecciones (*Mycoplasma pneumoniae*, VEB, otros virus)	IgM policlonal; título de crioaglutininas ≥ 1/64	4 °C	C3	Negativa	Antígenos I > i
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Niños (infrecuente); excepcional en adultos; hemólisis IV aguda	Infecciones (*M. pneumoniae*, virus)	IgG (hemolisina de Donath-Landsteiner)	> 30 °C	C3	Negativa	Antígenos P + c (hemolisinas bifásicas)
AHAI de tipo mixto	Adultos; principalmente hemólisis EV	Principalmente linfoma B	IgG, IgM	Amplia gama (4-37 °C)	IgG ± C3	IgG	Polirreactividad

AHAI = anemia hemolítica autoinmunitaria; ECA = enfermedad por crioaglutininas; EV = extravascular, Ig = inmunoglobulina; IV = intravascular; PAD = prueba de antiglobulina directa; VEB = virus de Epstein-Barr.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

4 °C) y determinan grados de hemólisis extravascular variables, principalmente en el hígado. En casos poco frecuentes de AHAI (~10%), que se denominan AHAI de tipo mixto, los autoanticuerpos (sobre todo de isotipo IgM) pueden reaccionar con los eritrocitos en un amplio espectro de temperaturas (amplitud térmica entre 4 y 37 °C). Por último, la HPF es un subtipo muy infrecuente de AHAI que aparece de forma casi exclusiva en niños. Se produce por una hemolisina IgG, que reacciona con los eritrocitos autólogos solo a temperaturas muy bajas (2-10 °C) y solo se puede detectar con la prueba de Donath Landsteiner, que solo está disponible en escasos laboratorios de referencia. Además de estos cuatro subtipos definidos de AHAI, se debe considerar la AH inducida por fármacos una entidad concreta.

Además de distinguir entre la AHAI fría y caliente, que es un paso esencial en el diagnóstico porque condiciona la estrategia terapéutica, las AHAI se clasifican también como: 1) primarias (o idiopáticas), o 2) secundarias, en función de la presencia o ausencia de una enfermedad o trastorno de base que fomente una desregulación inmunitaria. Como media, un 50-60% de las AHAIc son secundarias (v. trastornos asociados en la tabla 160-3); por tanto, es preciso realizar una batería de pruebas mínimas en todos los pacientes en el momento del diagnóstico para descartar una enfermedad o trastorno de base (tabla 160-4). Es importante recordar que una AHAIc en teoría primaria puede preceder en muchos años a la aparición de un linfoma no hodgkiniano, de forma que es preciso seguir a los pacientes con una AHAIc incluso después de que haya remitido la AHAI.

En lo que respecta a la AHAI secundaria a los autoanticuerpos fríos, en los niños y adultos jóvenes se debe principalmente a una infección bacteriana (infección por *M. pneumoniae*) o viral (virus de Epstein-Barr [VEB] o citomegalovirus). En los adultos mayores de 50 años, la ECA es con diferencia, y a pesar de su poca frecuencia, la causa más frecuente de AHAI causada por autoanticuerpos fríos.[5] Aunque durante mucho tiempo la ECA crónica en un anciano se ha considerado una variante primaria (idiopática) de AHAI, actualmente se reconoce que en aproximadamente un 90% de los casos se asocia a una IgM κ monoclonal y en un 75% a otros rasgos de un síndrome linfoproliferativo B clonal. Por eso, se debería considerar que la ECA crónica es más un síndrome linfoproliferativo real caracterizado por la expansión clonal de linfocitos B con características frecuentes de linfoma linfoplasmocítico en la médula ósea. La AH asociada a una ECA crónica no suele ser muy grave y se exacerba típicamente por la exposición al frío o las infecciones.

TABLA 160-3 PRINCIPALES TRASTORNOS O PROCESOS ASOCIADOS A ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNITARIAS REACTIVAS AL CALOR SECUNDARIAS

Trastornos hematológicos y síndromes linfoproliferativos
- Leucemia linfática crónica,* leucemia linfoblástica aguda,† leucemia LGL
- Linfoma B,* linfoma de Hodgkin
- Linfoma T angioinmunoblástico
- Enfermedad de Castleman
- Mielodisplasias, mielofibrosis

Tumores sólidos
- Timoma
- Quiste dermoide ovárico
- Carcinomas

Enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias
- Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico
- Artritis reumatoide
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Anemia perniciosa, tiroiditis
- Miastenia grave
- Hepatitis autoinmunitaria, hepatitis de células gigantes*
- Sarcoidosis
- Fascitis eosinofílica

Infecciones
- Virus: VEB,* hepatitis C, CMV
- Bacterias: tuberculosis, brucelosis, sífilis

Fármacos

Inmunodeficiencias primarias
- Inmunodeficiencia variable común
- Síndrome hiper-IgM,† SLPA†
- Síndrome IPEX,† síndrome APECED†

Otros
- Embarazo
- Tras el trasplante alogénico de médula ósea o el trasplante hepático o de intestino delgado*
- Enfermedad de Rosai-Dorfman

*Enfermedades que se pueden asociar también a una anemia hemolítica autoinmunitaria fría y a crioaglutininas.
†Aparece de forma casi exclusiva en la infancia.
APECED = poliendocrinopatía autoinmunitaria con candidiasis y distrofia ectodérmica; CMV = citomegalovirus; VEB = virus de Epstein-Barr; IPEX = desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía ligada a X; LGL = linfocitos grandes granulares; SLPA = síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de la AHAI es principalmente empírico o basado en estudios retrospectivos no controlados, independientemente del subtipo. Se han publicado muy pocos estudios prospectivos (sobre todo en la ECA) y hasta el momento solo se han realizado dos estudios controlados aleatorizados sobre la AHAIc.

Cuidados de soporte y transfusión

Independientemente del tipo de AHAI, está indicado administrar suplementos de ácido fólico (5-10 mg/día) a los pacientes con una AHAI activa para prevenir la depleción de los depósitos de folato (causada por el aumento de la eritropoyesis), algo que puede ser mal interpretado como un fracaso terapéutico. También están indicadas las transfusiones de eritrocitos en los pacientes con síntomas discapacitantes secundarios a la anemia o un cuadro cardiovascular de base mal controlado (enfermedad arterial coronaria o insuficiencia cardíaca). Aunque los pacientes más jóvenes pueden tolerar una concentración de Hb estable de solo 6 μg/dl, en los pacientes con comorbilidades se recomienda en general mantener una concentración de Hb al menos de 8 μg/dl. Es importante que el médico responsable comprenda que no se deben negar las transfusiones de sangre a ningún paciente con una AHAI sintomática por una «prueba cruzada incompatible». Se debería informar al banco de sangre del estado del paciente. De hecho, el resultado positivo de la PAD en el paciente casi siempre se interfiere con las pruebas de compatibilidad, de forma que la función del banco de sangre es aportar concentrados de eritrocitos que sean lo «menos incompatibles» posible en relación con la especificidad del autoanticuerpo del paciente. Es posible que en el futuro los métodos basados en el ADN puedan sustituir a las determinaciones de hemaglutinación en estas situaciones en la práctica clínica.[6] Por tanto, es fundamental una comunicación y colaboración estrecha entre el clínico y el especialista en medicina transfusional para reducir los riesgos asociados a la transfusión en pacientes con una AHAI. Dado que los eritrocitos transfundidos pueden ser destruidos por los autoanticuerpos del paciente, se debería evitar la transfusión rápida de grandes volúmenes de eritrocitos porque pueden tener graves consecuencias. Este riesgo está aumentado si el paciente tiene aloanticuerpos inducidos por transfusiones o embarazos previos. Por tanto, no se deberían administrar los concentrados de eritrocitos a velocidades superiores a 1 ml/kg/h. No existen evidencias sólidas que apoyen la eficacia del intercambio de plasma para mejorar la respuesta a las transfusiones de sangre.

Aunque esta alternativa no se apoya por datos basados en evidencia sólidos, en la AHAI fría se suele recomendar transfundir concentrados de eritrocitos precalentados (a una temperatura próxima a 37 °C) mediante un dispositivo de calentamiento específico para reducir el riesgo de hemólisis.

Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunitarias frías agudas

En los casos de AHAI fría transitoria inducida por una infección, la enfermedad suele debutar de forma abrupta; y el grado de anemia puede ser profundo y puede poner en riesgo la vida en algunos casos, obligando a realizar transfusiones de concentrados de eritrocitos precalentados, que no se deben posponer. Además de un cuidado de soporte, está justificado administrar antibióticos en pacientes con neumonía causada por la infección por *M. pneumoniae*. En algunos casos de AHAI fría graves secundarias a una infección viral (VEB) se puede plantear un ciclo corto de corticoesteroides para reducir la duración de la anemia, aunque este abordaje no se soporta en la evidencia y no se recomienda de forma uniforme.

Tratamiento de la enfermedad por crioaglutininas crónica

El tratamiento de la ECA ha sido durante mucho tiempo exclusivamente de soporte y sintomático. La clave sigue siendo evitar el frío, sobre todo para evitar los síntomas circulatorios inducidos por este, pero esta medida no suele resultar suficiente para evitar los episodios de hemólisis. Cuando se exponen al frío, en los casos de infecciones y reacciones de fase aguda, las concentraciones de C_3 y C_4 aumentan porque su producción es mayor, lo que se traduce en una exacerbación de la citotoxicidad dependiente de complemento causada por autoanticuerpos frente a los eritrocitos autólogos, lo que se traduce en un aumento de la hemólisis y la aglutinación. En consecuencia, en los pacientes con una ECA se recomienda un tratamiento inmediato de las infecciones o enfermedades febriles y la prevención de la infección mediante la vacuna

TABLA 160-4 ESTUDIOS RECOMENDADOS EN LA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA CALIENTE

1. Anticuerpos antinucleares (± Ac anti-ADN si ANA positivo)
2. Anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico*
3. Electroforesis de proteínas séricas e inmunoelectroforesis
4. Inmunofenotipo de linfocitos periféricos
5. TC torácica, abdominal y pélvica (sin LES o SAF evidente)
6. Biopsia de médula ósea: solo se recomienda en paciente con hipogammaglobulinemia, gammapatía monoclonal o adenopatías anormales en la TC

*Especialmente en pacientes con un episodio previo de trombosis venosa y/o arterial o en mujeres con abortos de repetición, y de forma sistemática antes de la esplenectomía.
Ac = anticuerpos; ANA = anticuerpos antinucleares; LES = lupus eritematoso sistémico; SAF = síndrome antifosfolipídico; TC = tomografía computarizada.

booksmedicos.org

de la gripe asociada o no a la vacuna frente al neumococo. En los casos de exacerbación de la hemólisis con anemia grave, se debe plantear la transfusión de concentrados de eritrocitos precalentados porque los pacientes con una ECA suelen ser ancianos con comorbilidades. Aunque la ECA se suele considerar un síndrome linfoproliferativo bastante indolente y de lenta progresión con un pronóstico relativamente bueno, en algunos pacientes se puede producir una dependencia de la transfusión por episodios repetidos de hemólisis activa.

En los pacientes con una ECA que presentan una hemólisis activa y necesitan tratamiento, una serie de tratamientos en monoterapia han demostrado poca eficacia o nula y por eso se debería evitar usarlos, porque todos tienen una toxicidad significativa. Entre ellos destacan los corticoesteroides, los alquilantes, el interferón α, los inmunodepresores y la cladribina. Se han publicado respuestas favorables con ciclofosfamida y clorambucilo oral en una minoría de los pacientes con una ECA. Dado que la hemólisis se produce principalmente en el hígado en la ECA, se debería evitar la esplenectomía en estos pacientes porque resulta notablemente ineficaz. En los enfermos que dependen de las transfusiones con recuentos de reticulocitos normales o ligeramente elevados, puede plantearse el uso transitorio de un fármaco estimulador de la eritropoyesis fuera de indicación como estrategia de ahorro de transfusiones. Los intercambios de plasma pueden resultar útiles de forma temporal en casos de hemólisis grave o como preparación para la cirugía que exija exposición al frío, como la cirugía a corazón abierto. En pacientes con episodios de AH sintomática activos o recidivantes, se puede plantear la administración de rituximab solo o combinado con fludarabina, sobre todo en pacientes con un linfoma B de base. La figura 160-1 propone un algoritmo para tratar la AHAI fría. Por último, dado que la actividad hemolítica de las crioaglutininas depende del complemento, la eficacia de eculizumab, un anticuerpo monoclonal frente a C5 humanizado comercializado para la HPN (v. más adelante «Hemoglobinuria paroxística nocturna»), parece prometedora en teoría. Dado que solo se han publicado unos pocos casos de eficacia de este compuesto, este abordaje solo se debería plantear como último recurso en caso de exacerbación con riesgo vital de la AH, que no se controle mediante la transfusión de eritrocitos.

Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunitarias calientes primarias

Tratamiento de primera línea: corticoesteroides

Las AHAIc suelen tener una evolución crónica y, salvo en los muy escasos pacientes con el infrecuente rasgo de hemólisis leve compensada con una concentración de Hb normal o casi normal, la gran mayoría de los casos necesitan tratamiento para mejorar la supervivencia de los eritrocitos e incrementar de forma duradera y significativa la concentración de Hb (fig. 160-2). Los corticoesteroides son la clave del tratamiento de la AHAIc y se deben emplear como tratamiento de primera línea. Como se comenta más adelante en el comentario sobre rituximab, un ensayo clínico recién publicado demostró que la administración de rituximab y prednisolona combinada aumentó la frecuencia y duración de la respuesta comparado con prednisolona solo cuando se empleó como tratamiento de primera línea en la AHAI reactiva con anticuerpos calientes.[A1] La eficacia de la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) es escasa en la AHAIc y, dado su coste, su administración (en una dosis total de 2 g/kg en 2 días) solo se debería plantear en casos de AHAI grave dependiente de transfusiones y que no responde a corticoesteroides. El régimen de corticoesteroides se suele basar en prednisona o prednisolona oral con una dosis diaria inicial de 1-2 mg/kg. Siguiendo una analogía con otras enfermedades autoinmunitarias, se puede plantear el uso de metilprednisolona intravenosa en una dosis de 250-1.000 mg/día durante 1-3 días en pacientes con una anemia importante, aunque no se han realizado ensayos clínicos que demuestren una mayor eficacia. La dosis inicial de prednisona oral se mantiene en general durante 3-4 semanas y luego se reduce de forma progresiva en los casos que tengan al menos una respuesta inicial parcial. No existe acuerdo sobre cuánto debería durar en total el tratamiento, pero como el riesgo de recaída precoz es elevado si se interrumpe el tratamiento de forma prematura, es preciso mantener el tratamiento con corticoesteroides durante al menos 3 meses después de obtener una respuesta completa (lo que se define como una normalización de la concentración de Hb sin datos de hemólisis activa). No se recomienda el uso de prednisona en días alternos antes de suspender el tratamiento, salvo en los niños. Los efectos de los corticoesteroides tardan en obtenerse entre unos pocos días y 2 semanas y pueden ser necesarias una o varias transfusiones de sangre al inicio de la AHAI, sobre todo en casos de anemia importante en niños pequeños o ancianos para mantener una concentración de Hb «segura». Tras 2-3 semanas de tratamiento con corticoesteroides, se observa una respuesta clínicamente significativa en un 80-85% de los casos. Salvo en los escasos pacientes que son auténticamente refractarios a los corticoesteroides, el principal problema que tienen que abordar los clínicos que tratan a pacientes con una AHAIc es que un 50-60% de los tratados acaban siendo dependientes de estos fármacos. Por eso, pueden producirse recaídas o brotes de AHAIc a las pocas semanas de suspender los corticoesteroides o incluso mientras se sigue administrando el tratamiento cuando la dosis de prednisona diaria disminuye por debajo de un umbral, que suele ser 10-15 mg, una dosis que se asocia a varios efectos adversos a largo plazo. En conjunto, solo un tercio de los pacientes pueden considerarse en remisión completa sin tratamiento 1 año después de iniciarse la enfermedad.

Tratamiento de segunda línea

Danazol

En los pacientes que dependen de los corticoesteroides, es posible administrar danazol, un análogo de andrógenos atenuado, en una dosis de 400-800 mg/día para tratar de ahorrar corticoesteroides en adultos que necesitan una dosis diaria de prednisona superior a 15 mg para mantener la remisión. Sin embargo, dado sus frecuentes efectos secundarios virilizantes, su uso está bastante limitado en las mujeres, y el riesgo de toxicidad hepática dificulta su administración a largo plazo en hombres.

Rituximab

La eficacia de rituximab, un reconocido anticuerpo monoclonal quimérico frente al antígeno CD20 de los linfocitos B, se demostró por vez primera en casos de AHAIc refractaria en niños con una tasa de respuestas que alcanzó el 100% en algunos estudios. En los adultos también se ha demostrado que el rituximab es muy eficaz en la AHAIc primaria, con tasas de respuesta entre un 80 y casi el

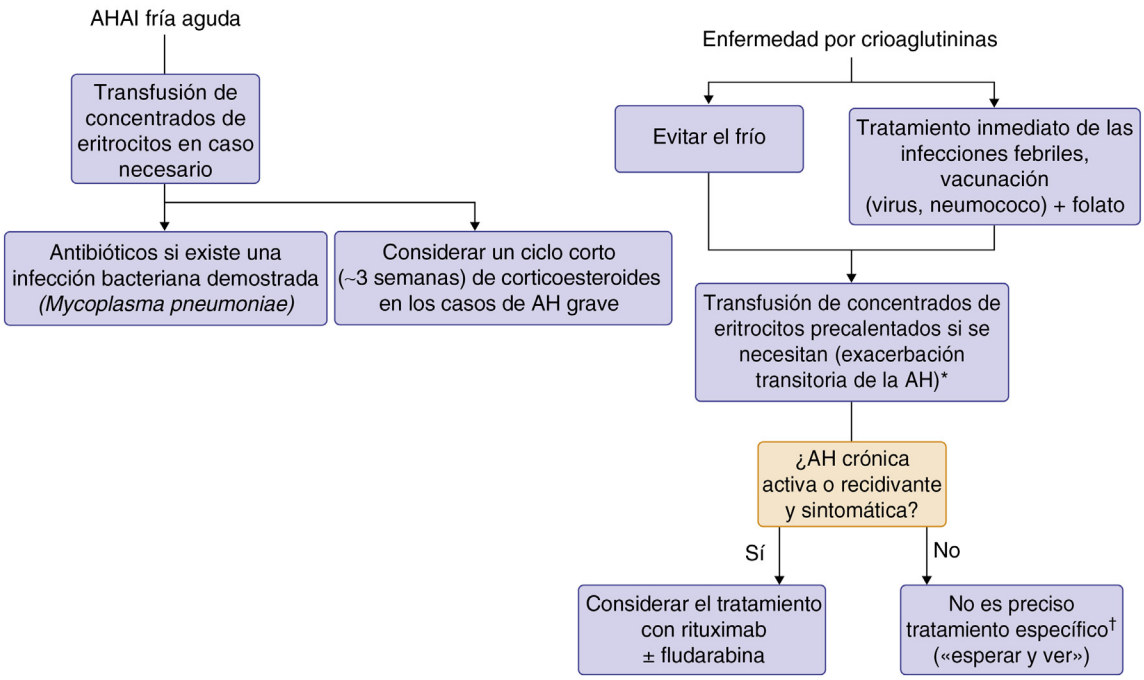

FIGURA 160-1. Algoritmo propuesto para el tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunitarias (AHAI) reactivas al frío. AH = anemia hemolítica. *Se puede plantear el uso a corto plazo de un fármaco estimulador de la eritropoyesis fuera de indicación. †Salvo que el síndrome linfoproliferativo clonal B de base exija un tratamiento específico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

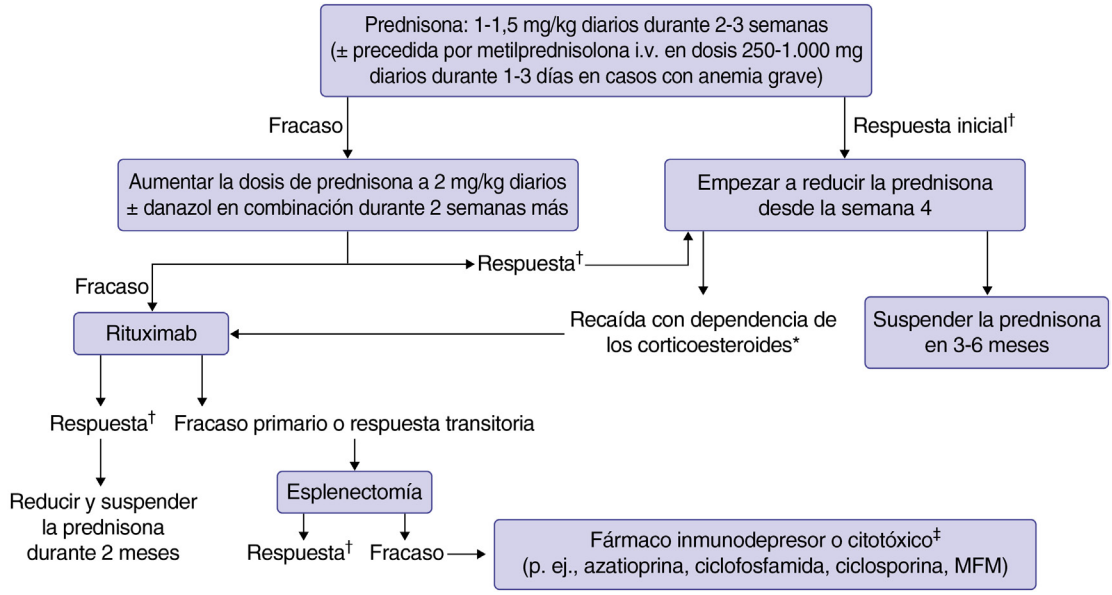

FIGURA 160-2. Algoritmo propuesto para el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) reactiva al calor primaria en adultos. i.v. = intravenoso; MFM = micofenolato de mofetilo. *Pueden ser precisas dosis de prednisona ≥ 10 mg/día para mantener al menos una respuesta parcial (es decir, concentración de Hb > 10 g/dl con un incremento de al menos 2 g desde la basal sin una transfusión reciente). †La respuesta parcial se define como una concentración de hemoglobina > 10 g/dl con un incremento de al menos 2 g respecto de la basal y respuesta completa se define como una concentración de hemoglobina normal sin hemólisis. ‡En orden alfabético (sin evidencia para preferir ninguno de estos fármacos).

100% al año (mediante estudios retrospectivos y también unos pocos estudios prospectivos, entre los que se incluye un ensayo aleatorizado controlado). Rituximab puede ser eficaz en pacientes que no han respondido a la esplenectomía (v. comentario, más adelante)[7] y, por el contrario, los pacientes que no responden a rituximab pueden conseguir respuesta tras la esplenectomía. La dosis habitual de rituximab es 375 mg/m^2 mediante infusión intravenosa una vez a la semana durante 4 semanas, pero se pueden emplear otros regímenes. El perfil de seguridad resulta aceptable en general, aunque en raras ocasiones puede desarrollarse una neutropenia de inicio tardío e infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Por eso, se debería valorar la indicación sistemática de profilaxis antibiótica primaria en los pacientes con una AHAI tratados con rituximab. Si se consideran en conjunto, los datos publicados apoyan con claridad el uso de rituximab (fuera de indicación) en los pacientes con una AHAIc activa o recidivante crónica que necesitan una dosis diaria de prednisona (o prednisolona) de 15 mg o más para mantener una remisión parcial. Si se administra rituximab antes de la esplenectomía, se debería realizar de forma sistemática la vacunación frente a *Streptococcus pneumoniae* asociada o no a *Haemophilus influenzae* de tipo B o *Neisseria meningitidis* siempre que sea posible 2 semanas antes de iniciar dicho tratamiento, dado que puede que al final sea precisa una esplenectomía.

Esplenectomía

Durante mucho tiempo, la esplenectomía ha sido la principal opción de segunda línea preferida para el tratamiento de la AHAIc primaria. La tasa de respuestas mantenidas tras esta es aproximadamente de un 60-70% según los datos publicados más recientes, aunque todavía no se conocen los factores que predicen la respuesta. El riesgo perioperatorio de una esplenectomía laparoscópica es bajo y aceptable, con una mortalidad inferior al 1%. La complicación más temida sigue siendo el riesgo poco frecuente, aunque impredecible, de sepsis masiva. La laparoscopia no reduce el riesgo de complicaciones tromboembólicas postoperatorias, sobre todo en la vena porta. Por eso, se recomienda la administración perioperatoria sistemática de heparina de bajo peso molecular en pacientes con una AHAIc que se someten a una esplenectomía, especialmente cuando tienen anticuerpos antifosfolipídicos positivos. Se discute cuál es el mejor momento para realizar una esplenectomía, ahora que se dispone de alternativas, como el rituximab, al menos en algunos países. En los niños menores de 5-7 años se debería evitar esta intervención y retrasarla en la medida de lo posible. En los adultos se debe plantear su realización en las fases precoces de la enfermedad en pacientes que no responden a los corticoesteroides (o necesitan dosis altas inaceptables para mantener una remisión parcial) y rituximab.

Otras líneas terapéuticas

Fármacos inmunodepresores y citotóxicos

En los pacientes con una AHAIc que no responden a esplenectomía y rituximab, el tratamiento se basará en la experiencia del hematólogo responsable y en los pocos datos retrospectivos disponibles en la bibliografía al no contar con estudios prospectivos. La eficacia de la azatioprina, de la ciclofosfamida y, en menor medida, de la ciclosporina y el micofenolato de mofetilo se ha descrito en series cortas de casos. La elección depende de la relación eficacia-seguridad en cada caso y estos fármacos se deberían reservar para los pacientes que no han respondido a rituximab, esplenectomía o ambos y también para aquellos que no se consideran candidatos adecuados a la esplenectomía por la comorbilidad.

ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNITARIA INDUCIDA POR FÁRMACOS

Los fármacos pueden inducir AH por diversos mecanismos y la verdadera AHAI inducida por fármacos es infrecuente.[8] Muchos fármacos o sus metabolitos pueden inducir anticuerpos frente a ellos. Los fármacos que forman enlaces covalentes con las proteínas de la membrana del eritrocito pueden unirse a anticuerpos frente al fármaco en la superficie de los eritrocitos y determinar un resultado positivo en la PAD y, en algunos casos, iniciar la destrucción mediada por anticuerpos de los eritrocitos. Otros fármacos, como las cefalosporinas, pueden unirse a las membranas de los eritrocitos y captar IgG del plasma de forma inespecífica. En estos casos no existen anticuerpos frente al fármaco. El diagnóstico de AH de mecanismo inmunitario inducida por fármacos se debería plantear si el paciente tiene antecedentes de haber empleado el fármaco sospechoso; se produce una hemólisis aguda mediada por el complemento; solo se detectan componentes del complemento en la superficie de los eritrocitos; o el suero del paciente reacciona con los eritrocitos en presencia del fármaco sospechoso. Algunos fármacos pueden inducir la formación de auténticos autoanticuerpos frente a los eritrocitos. La fludarabina, un análogo de los nucleósidos purina empleado en el tratamiento de la leucemia linfática crónica, y los anticuerpos monoclonales frente al factor de necrosis tumoral α (infliximab y adalimumab), los linfocitos T (alemtuzumab), la integrina α4 (natalizumab) y el receptor de IL-2 (daclizumab) también presentan esta propiedad, cuya causa se desconoce. Es importante destacar que no existe una forma definitiva de diferenciar entre la AHAI inducida por fármacos y la primaria.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

DEFINICIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna es un trastorno hematológico clonal infrecuente y con riesgo para la vida, que tiene manifestaciones variadas; se debe a una mutación somática adquirida en el gen del fosfatidilinositol glucano (*PIG*)-*A*. En las células madre hematopoyéticas pluripotenciales, la mutación de *PIG-A* provoca una deficiencia de los anclajes de glucosilfosfatidilinositol (GPI) y las proteínas de membrana ancladas en GPI, incluidas las proteínas reguladoras del complemento CD55 y CD59, que se expresan normalmente en la superficie de los eritrocitos (y otras células hematológicas). Los eritrocitos de la HPN resultan por eso muy vulnerables a la activación del complemento (especialmente cuando existe fiebre, acidosis o hipoxia) y a la formación no regulada del complejo de ataque de membrana (MAC). La hemólisis intravascular crónica que aparece es la característica de la variante hemolítica clásica de la enfermedad, y la liberación de Hb libre contribuye a la mayor parte de las manifestaciones clínicas (fatiga, disfagia, dolor abdominal de repetición, disfunción eréctil).

EPIDEMIOLOGÍA

La hemoglobinuria paroxística nocturna puede debutar a cualquier edad, pero lo hace sobre todo entre los 10 y los 50 años. La edad media en el momento del diagnóstico son unos 34 años (mediana de edad: 40 años aproximadamente) y la relación

booksmedicos.org

mujer:hombre se aproxima a 1. El tiempo de supervivencia mediano tras el diagnóstico es de unos 20 años. Se trata de una enfermedad infrecuente, con una prevalencia estimada en la población de 1 de cada 10^5-10^6. Es raro que existan antecedentes familiares de HPN.

BIOPATOLOGÍA

Genética

La hemoglobinuria paroxística nocturna se produce por una mutación somática, que determina un defecto en la membrana de los eritrocitos.[9] La enfermedad se inicia en una sola célula madre hematopoyética en la que el gen *PIGA* en el brazo corto del cromosoma X activo debe sufrir una mutación somática. El gen *PIGA* codifica PIG-A, una enzima esencial para la síntesis de glucosilfosfatidilinositol (GPI). El lípido GPI forma un enlace peptídico con el extremo C terminal de los aminoácidos de numerosas proteínas, que normalmente lo anclan a la membrana de los eritrocitos. La mutación somática de la célula madre hematopoyética afecta a PIG-A en las células sanguíneas de todas las estirpes. Se han identificado casi 150 mutaciones distintas de PIG-A, de las cuales la mayor parte la inactivan produciendo una pérdida completa del anclaje de GPI en los descendientes de la célula madre hematopoyética afectada. Los eritrocitos con una deficiencia completa de GPI se denominan *eritrocitos III de la HPN,* mientras que los que sufren una deficiencia parcial se llaman *eritrocitos II de la HPN.* La coexistencia de eritrocitos de tipo II y III de la HPN en el mismo paciente indica la presencia de dos clones mutantes. Un pequeño número de células madre hematopoyéticas en las personas normales tienen una mutación de PIG-A y no tienen ventaja proliferativa, y persiste un pequeño número de ellas. En la sangre normal, la frecuencia de células con deficiencia de PIG-A es aproximadamente 1 de cada 50.000 eritrocitos. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en los pacientes con HPN, en los sujetos normales las células deficientes se originan en células hematopoyéticas comprometidas. La existencia de células con deficiencia de PIG-A en sujetos normales sugiere que la HPN no solo involucra una mutación de PIG-A, sino que debe existir un segundo paso, posiblemente otra mutación, que permite la expansión competitiva del clon mutado.

Consecuencias funcionales de la deficiencia de GPI

El inhibidor de membrana de la hemólisis reactiva (CD59 o protectina) y CD55, un inhibidor de la C3 convertasa, son dos de las muchas proteínas que se anclan mediante GPI a los eritrocitos en circunstancias normales. Impiden la polimerización de C9, el paso final del ensamblaje del MAC que empieza con la rotura de C5 en C5b. Por tanto, las deficiencias de CD59 y CD55 en las membranas de los eritrocitos con HPN permiten un ensamblaje no contrarrestado del MAC en la superficie de los eritrocitos (y también de otras células sanguíneas derivadas del clon de células madre hematopoyéticas mutado), lo que activa una hemólisis intravascular. Diversos factores inespecíficos, como la reducción del pH de la sangre, pueden activar el complemento. Posiblemente la hemoglobinuria matutina de la HPN es consecuencia de una sutil acidificación de la sangre durante el sueño.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clásicamente un paciente con HPN elimina una orina oscura cuando se levanta por la mañana. Los paroxismos de hemoglobinuria típicos, aunque sean infrecuentes en realidad, aparecen sobre una base de hemólisis intravascular crónica de baja intensidad, que produce una hemosiderinuria constante en la HPN. Aproximadamente un tercio de los pacientes evolucionan a una anemia aplásica (cap. 165). Es infrecuente que estos pacientes evolucionen a una leucemia mieloide aguda. Otros rasgos clínicos incluyen dolor abdominal, disfagia y disfunción eréctil. Posiblemente la base de estos síntomas sea el barrido por parte de la Hb plasmática libre del óxido nítrico, un regulador vasodilatador del tono vasomotor y del músculo liso. Aproximadamente un tercio de los pacientes desarrollan trombosis venosa en localizaciones infrecuentes y puede aparecer un síndrome de Budd-Chiari por obstrucción de las venas hepáticas, trombosis de la vena portal o, con menos frecuencia, trombosis de la vena cerebral (cap. 143). La esplenomegalia es infrecuente; la aparición de hepatomegalia y ascitis sugiere una trombosis de la vena hepática, con la consiguiente hipertensión portal. La hemosiderinuria es consecuencia de la hemólisis intravascular crónica. Son frecuentes los signos sutiles o francos de lesión medular (coexistencia de leucopenia y trombocitopenia). La magnitud de la destrucción de los eritrocitos en la HPN depende del número de eritrocitos afectados por HPN (frente a los normales), la concentración de GPI en la membrana de los eritrocitos (las células de tipo III de la HPN no tienen nada de GPI) y el grado de activación del complemento en las superficies celulares. La anemia se suele agravar por una deficiencia de hierro causada por la pérdida crónica de hierro en la orina en forma de hemosiderinuria. Los episodios repetidos a largo plazo de hemoglobinuria pueden producir una deficiencia de hierro. Por tanto, una AH negativa en la PAD asociada a una deficiencia de hierro debería hacer sospechar una HPN. No está claro por qué existe tendencia a desarrollar una trombosis venosa.[10] Se ha vinculado con la hipercoagulabilidad causada por la liberación de materiales protrombóticos procedentes de las membranas de los eritrocitos y las plaquetas (que también son anormales en la HPN) y el trastorno de la fibrinólisis. El barrido del óxido nítrico por la Hb libre en plasma puede producir también vasoconstricción y disfunción endotelial, lo que se traduce en la activación y agregación de las plaquetas.

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico suele ser diagnóstico con frecuencia. Se puede establecer el diagnóstico mediante la demostración en citometría de flujo de una deficiencia de CD59 en los eritrocitos. Otro reactivo empleado en citometría de flujo es la aerolisina, una proteína bacteriana, que se une al anclaje de GPI. La variante de aerolisina con fluoresceína (FLAER) es también un reactivo muy bueno y fiable para estudiar los antígenos unidos a GPI en los leucocitos, lo que ayuda al diagnóstico de HPN. La citometría de flujo permite medir también el porcentaje de eritrocitos de la HPN de tipos III y II en la sangre, lo que aporta información sobre la gravedad del cuadro. El punto de corte que se suele emplear es la existencia de más de un 5% de polimorfonucleares con deficiencia de GPI-AP en la sangre periférica, y el tamaño del clon se suele correlacionar con el grado de hemólisis intravascular.

TRATAMIENTO Tto

Eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente a C5 (esencial para la formación del MAC), puede reducir los signos de hemólisis intravascular, la necesidad de transfusiones y la tendencia a la trombosis. En un ensayo aleatorizado,[A2,A3] la dosis del anticuerpo fue 600 mg a la semana durante 4 semanas, seguidos 1 semana más tarde de una dosis de 900 mg y posteriormente de una dosis de 900 mg cada 15 días durante un período de tratamiento total de 52 semanas. Un episodio trombótico es una indicación importante para el tratamiento con eculizumab. Recientemente se ha demostrado una base molecular para la mala respuesta a eculizumab en una pequeña población de pacientes japoneses que resultaron portadores de una mutación de sentido erróneo del gen que codifica la C5, lo que se traduce en una incapacidad de unión entre el factor del complemento y eculizumab, lo cual impide su bloqueo.[11] Se ha demostrado que los inhibidores peptídicos de activación de C3 previenen la hemólisis y la opsonización por C3 de los eritrocitos de la HPN y se consideran posibles candidatos terapéuticos.[12]

Es posible emplear warfarina en pacientes con antecedentes de trombosis. El hierro oral puede corregir la deficiencia de hierro; este tratamiento no agrava la hemólisis. Las transfusiones son útiles como cuidado de soporte. La anemia aplásica (cap. 165) se ha tratado con éxito con inmunodepresores (globulina antitimocítica, en general en una dosis de 1,5 mg/kg/día durante 7-14 días) asociada o no a ciclosporina (3-5 mg/kg durante al menos 3 meses). El trasplante de médula ósea alogénico (cap. 178) es arriesgado, pero puede resultar curativo.

OTRAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS EXTRACORPUSCULARES

Reacciones hemolíticas transfusionales

La causa de las reacciones hemolíticas transfusionales (cap. 177) es la lisis intravascular de los eritrocitos del donante por anticuerpos (aloanticuerpos o isoanticuerpos) presentes en el receptor, que se unen a uno o más antígenos de los grupos sanguíneos de las células transfundidas. Los isoanticuerpos del receptor pueden ser anticuerpos frente a A o B naturales o pueden ser inducidos por una transfusión o gestación previa. Independientemente de que sean IgM o IgG, los isoanticuerpos activan el ensamblaje de los componentes líticos del complemento sobre la superficie de los eritrocitos del donante. La rápida formación de gran cantidad de fragmentos de C3a y C5a produce hipotensión y espasmo bronquial y del músculo liso. La insuficiencia renal es consecuencia de una hipotensión grave prolongada; la lesión renal principal es la isquemia cortical renal secundaria al alejamiento de la sangre de los riñones. La Hb en sí misma no resulta nefrotóxica. Los signos y síntomas de una reacción hemolítica transfusional son inespecíficos e incluyen fiebre, lumbalgia, urticaria, disnea, hipotensión y evidencias de coagulación intravascular diseminada. Estos signos inespecíficos aparecen y empeoran durante la administración de la transfusión. Se deben adoptar de inmediato medidas para detener la transfusión, enviar la sangre transfundida y una muestra de la sangre del paciente al banco de sangre y solicitar la determinación de Hb libre en plasma y orina. El tratamiento se comenta en detalle en el capítulo 177.

Otras causas de hemólisis intravascular

En el diagnóstico diferencial de la hemólisis intravascular se deben incluir trastornos en los que un daño vascular, una toxina, una infección o un fármaco lesiona los eritrocitos y condiciona que pierdan fragmentos de su membrana y se acaben fragmentando en trozos que contienen Hb (v. tabla 160-3). La mayor parte de estos trastornos son fáciles de diagnosticar a partir de la anamnesis y la exploración física. El tratamiento se centra en la causa de base para la hemólisis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;163:393-399.

A2. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355:1233-1243.

A3. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111:1840-1847.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

161

ANEMIAS HEMOLÍTICAS: DEFECTOS DE LA MEMBRANA Y METABÓLICOS DEL ERITROCITO

PATRICK G. GALLAGHER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El eritrocito maduro difiere de todas las demás células del organismo. Al carecer de núcleo, ADN, ARN y ribosomas, no puede sintetizar ARN, ADN ni proteínas. No se divide, no tiene mitocondrias, no puede realizar el ciclo de Krebs y carece de un sistema de transporte de electrones para la fosforilación oxidativa. Después de la enucleación, el reticulocito (precursor de los eritrocitos maduros) sale de la médula ósea y entra en la circulación equipado con una dotación completa de enzimas, transportadores, moléculas de señalización y todas las demás proteínas necesarias para desempeñar las funciones esenciales de los eritrocitos a lo largo de su vida.

La membrana de los eritrocitos solo representa alrededor del 1% de su peso total, aunque desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis normal de estas células a través de una serie de mecanismos, como la retención de los compuestos vitales y la eliminación de desechos metabólicos, la regulación del metabolismo de los eritrocitos y el pH, así como la captación de hierro necesaria para la síntesis de hemoglobina (Hb) durante la eritropoyesis. La membrana mantiene un exterior resbaladizo para que los eritrocitos no se agreguen ni se adhieran a las células endoteliales. El esqueleto de la membrana, una red de proteínas situadas en la superficie interna del eritrocito, proporciona la resistencia y la flexibilidad necesarias para mantener la forma normal y la deformabilidad del eritrocito.

Las principales funciones del metabolismo de los eritrocitos maduros son el mantenimiento de un suministro adecuado de trifosfato de adenosina (ATP), la producción de sustancias reductoras que actúan como antioxidantes y el control de la afinidad por el oxígeno de la Hb mediante la producción de cantidades adecuadas de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Debido a que el eritrocito maduro ha perdido su capacidad para llevar a cabo la fosforilación oxidativa, su energía procede de la glucólisis anaeróbica mediante la vía de Embden-Meyerhof, por glucólisis oxidativa a través del cortocircuito de la hexosa monofosfato (HMP), y por medio de mecanismos de reciclado de nucleótidos.

MEMBRANA DEL ERITROCITO

La membrana de los eritrocitos está compuesta de una bicapa lipídica y un esqueleto situado bajo su membrana cortical (fig. 161-1), y proporciona la deformabilidad y la estabilidad necesarias para soportar sus viajes a través de la circulación. En un ciclo circulatorio a través del cuerpo, un eritrocito se somete a fuerzas de cizallamiento elevadas en el sistema arterial, a unos cambios considerables de tamaño y de forma en la microcirculación con diámetros capilares de tan solo 7,5 μm y a fluctuaciones marcadas de tonicidad, pH y Po_2.

Lípidos de membrana

Los lípidos de la membrana eritrocítica se distribuyen de manera asimétrica a través de la membrana bicapa, lo que refleja un estado de equilibrio estacionario que implica un constante intercambio de fosfolípidos entre las dos hemicaras de la bicapa. Los glucolípidos y el colesterol se intercalan entre los fosfolípidos en la bicapa con sus ejes longitudinales perpendiculares al plano de la misma. Los glucolípidos, situados en la mitad externa de la bicapa con sus residuos de hidratos de carbono extendidos en la fase acuosa, presentan varios antígenos relevantes de los eritrocitos y desempeñan otras funciones significativas. Los fosfolípidos están organizados de forma asimétrica, con los fosfolípidos de colina, fosfatidilcolina y esfingomielina situados sobre todo en la mitad exterior de la bicapa, y los aminofosfolípidos (fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina [PS]) en la mitad interior de la misma. En estados patológicos, como la talasemia, la drepanocitosis y la diabetes, la pérdida de la asimetría de fosfolípidos con la externalización de la PS activa la coagulación de la sangre mediante la conversión de protrombina en trombina y facilita la unión de los macrófagos a los eritrocitos, marcándolos para su destrucción. Los eritrocitos maduros son incapaces de sintetizar ácidos grasos, fosfolípidos o colesterol *de novo* y dependen del intercambio de lípidos y la acilación de ácidos grasos como mecanismos de reparación y renovación de los fosfolípidos.

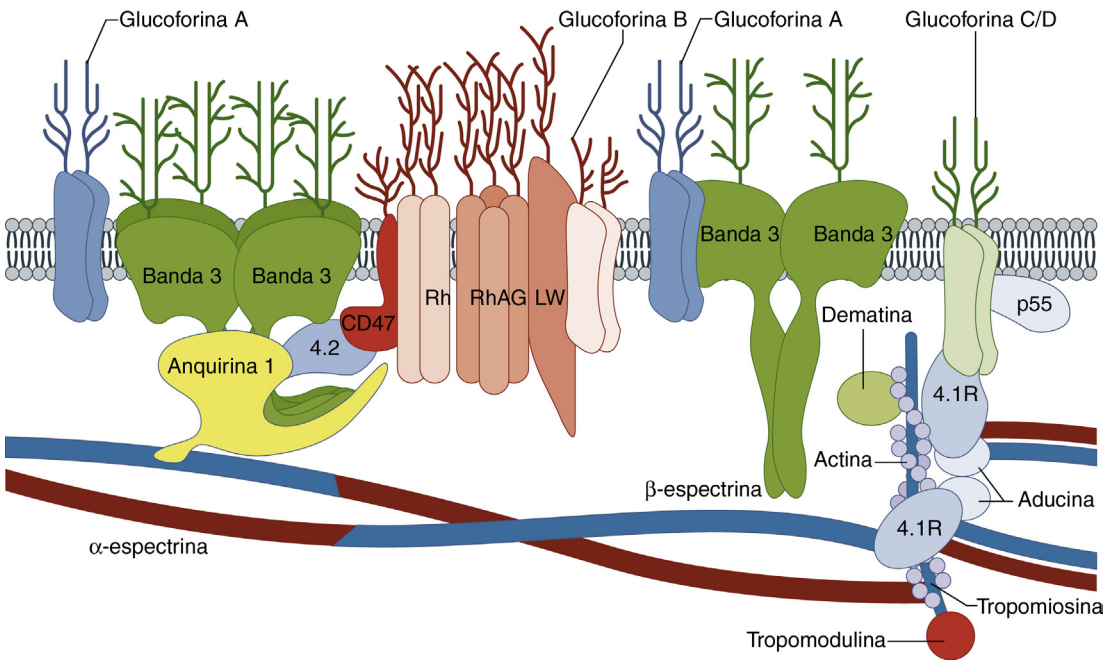

FIGURA 161-1. Membrana del eritrocito. Se muestra un modelo de las principales proteínas de la membrana del eritrocito: α- y β-espectrina, anquirina, banda 3 (intercambiador aniónico), 4.1 (proteína 4.1) y 4.2 (proteína 4.2), actina y glucoforina. (Tomado de Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008;372:1411-1426.)

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;163:393-399.

A2. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355:1233-1243.

A3. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111:1840-1847.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

161

ANEMIAS HEMOLÍTICAS: DEFECTOS DE LA MEMBRANA Y METABÓLICOS DEL ERITROCITO

PATRICK G. GALLAGHER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El eritrocito maduro difiere de todas las demás células del organismo. Al carecer de núcleo, ADN, ARN y ribosomas, no puede sintetizar ARN, ADN ni proteínas. No se divide, no tiene mitocondrias, no puede realizar el ciclo de Krebs y carece de un sistema de transporte de electrones para la fosforilación oxidativa. Después de la enucleación, el reticulocito (precursor de los eritrocitos maduros) sale de la médula ósea y entra en la circulación equipado con una dotación completa de enzimas, transportadores, moléculas de señalización y todas las demás proteínas necesarias para desempeñar las funciones esenciales de los eritrocitos a lo largo de su vida.

La membrana de los eritrocitos solo representa alrededor del 1% de su peso total, aunque desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis normal de estas células a través de una serie de mecanismos, como la retención de los compuestos vitales y la eliminación de desechos metabólicos, la regulación del metabolismo de los eritrocitos y el pH, así como la captación de hierro necesaria para la síntesis de hemoglobina (Hb) durante la eritropoyesis. La membrana mantiene un exterior resbaladizo para que los eritrocitos no se agreguen ni se adhieran a las células endoteliales. El esqueleto de la membrana, una red de proteínas situadas en la superficie interna del eritrocito, proporciona la resistencia y la flexibilidad necesarias para mantener la forma normal y la deformabilidad del eritrocito.

Las principales funciones del metabolismo de los eritrocitos maduros son el mantenimiento de un suministro adecuado de trifosfato de adenosina (ATP), la producción de sustancias reductoras que actúan como antioxidantes y el control de la afinidad por el oxígeno de la Hb mediante la producción de cantidades adecuadas de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Debido a que el eritrocito maduro ha perdido su capacidad para llevar a cabo la fosforilación oxidativa, su energía procede de la glucólisis anaeróbica mediante la vía de Embden-Meyerhof, por glucólisis oxidativa a través del cortocircuito de la hexosa monofosfato (HMP), y por medio de mecanismos de reciclado de nucleótidos.

MEMBRANA DEL ERITROCITO

La membrana de los eritrocitos está compuesta de una bicapa lipídica y un esqueleto situado bajo su membrana cortical (fig. 161-1), y proporciona la deformabilidad y la estabilidad necesarias para soportar sus viajes a través de la circulación. En un ciclo circulatorio a través del cuerpo, un eritrocito se somete a fuerzas de cizallamiento elevadas en el sistema arterial, a unos cambios considerables de tamaño y de forma en la microcirculación con diámetros capilares de tan solo 7,5 μm y a fluctuaciones marcadas de tonicidad, pH y Po_2.

Lípidos de membrana

Los lípidos de la membrana eritrocítica se distribuyen de manera asimétrica a través de la membrana bicapa, lo que refleja un estado de equilibrio estacionario que implica un constante intercambio de fosfolípidos entre las dos hemicaras de la bicapa. Los glucolípidos y el colesterol se intercalan entre los fosfolípidos en la bicapa con sus ejes longitudinales perpendiculares al plano de la misma. Los glucolípidos, situados en la mitad externa de la bicapa con sus residuos de hidratos de carbono extendidos en la fase acuosa, presentan varios antígenos relevantes de los eritrocitos y desempeñan otras funciones significativas. Los fosfolípidos están organizados de forma asimétrica, con los fosfolípidos de colina, fosfatidilcolina y esfingomielina situados sobre todo en la mitad exterior de la bicapa, y los aminofosfolípidos (fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina [PS]) en la mitad interior de la misma. En estados patológicos, como la talasemia, la drepanocitosis y la diabetes, la pérdida de la asimetría de fosfolípidos con la externalización de la PS activa la coagulación de la sangre mediante la conversión de protrombina en trombina y facilita la unión de los macrófagos a los eritrocitos, marcándolos para su destrucción. Los eritrocitos maduros son incapaces de sintetizar ácidos grasos, fosfolípidos o colesterol *de novo* y dependen del intercambio de lípidos y la acilación de ácidos grasos como mecanismos de reparación y renovación de los fosfolípidos.

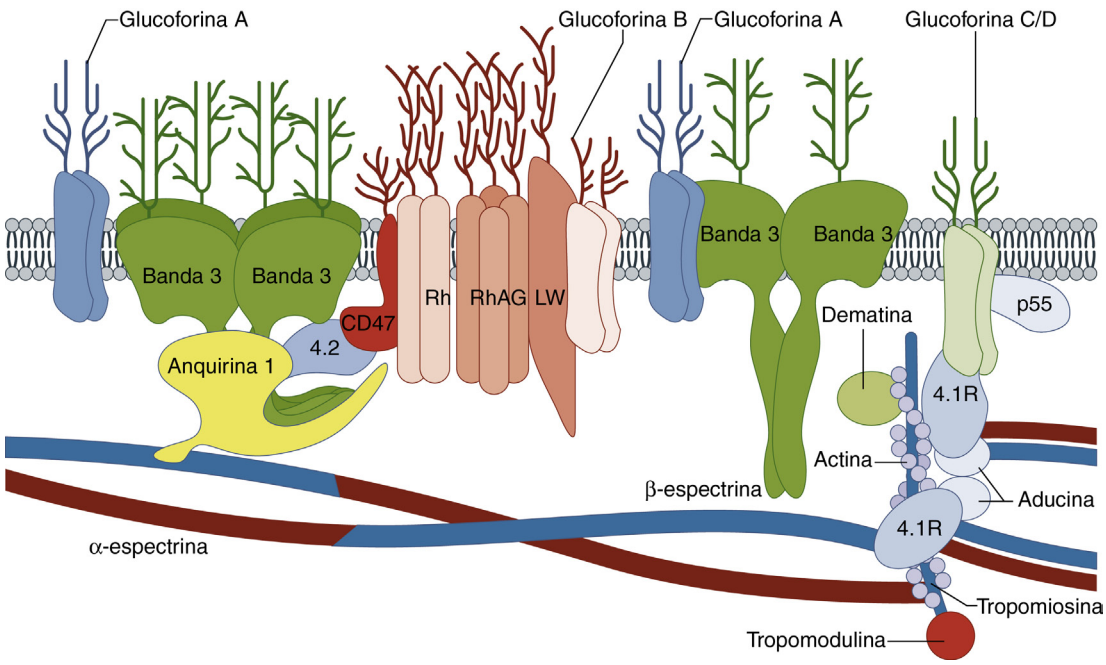

FIGURA 161-1. Membrana del eritrocito. Se muestra un modelo de las principales proteínas de la membrana del eritrocito: α- y β-espectrina, anquirina, banda 3 (intercambiador aniónico), 4.1 (proteína 4.1) y 4.2 (proteína 4.2), actina y glucoforina. (Tomado de Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008;372:1411-1426.)

booksmedicos.org

Proteínas de membrana

Las proteínas de membrana se clasifican como *integrales* (que penetran o cruzan la bicapa lipídica e interactúan con el núcleo lipídico hidrófobo) o *periféricas* (que interactúan con las proteínas integrales o con los lípidos en la superficie de la membrana, pero no penetran en el núcleo de la bicapa). Las proteínas integrales de membrana son las glucoforinas, las proteínas Rh, los antígenos Kell y Duffy y las proteínas de transporte, como la banda 3 (AE1, intercambiador de aniones 1, SLC4A1), Na^+,K^+-ATPasa, Ca^{2+}-ATPasa y Mg^{2+}-ATPasa. Numerosos receptores y antígenos de membrana están presentes en las proteínas integrales de membrana. Las proteínas periféricas de membrana están en la cara citoplásmica e incluyen enzimas tales como la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa y las proteínas estructurales del esqueleto de la membrana basadas en espectrina-actina.

Proteínas integrales de membrana

La banda 3 es la principal proteína integral de los eritrocitos y tiene dos funciones principales: el transporte de iones y el mantenimiento de las interacciones proteína-proteína. La banda 3 media el intercambio cloro-bicarbonato y proporciona un sitio de unión para las enzimas glucolíticas, la Hb y las proteínas del esqueleto anquirina, proteína 4.1 y proteína 4.2. Una única cadena de *N*-glucano unida a un Asn en el dominio que atraviesa la membrana de la banda 3 está compuesta de unidades *N*-acetil-D-lactosamina dispuestas en una forma lineal no ramificada en los eritrocitos fetales (antígeno i) y de un modo ramificado en las células adultas (antígeno I).

Las glucoforinas son la siguiente familia más abundante de las proteínas integrales de membrana. Proporcionan la mayor parte de la carga superficial negativa requerida por los eritrocitos para evitar que se adhieran entre sí y a la pared vascular. Participan en la señalización transmembrana y tienen receptores para *Plasmodium falciparum*, varios virus y bacterias, así como diversos antígenos de grupo sanguíneo.

Proteínas periféricas de membrana

La espectrina es el principal componente del esqueleto de la membrana. Consta de dos subunidades, α- y β-espectrina, que tienen relación estructural pero son distintas desde el punto de vista funcional. La espectrina es muy flexible y adopta diversas conformaciones, una propiedad inusual que puede ser fundamental para la flexibilidad normal de la membrana. El esqueleto de la membrana basado en espectrina está unido a la membrana citoplásmica a través del complejo de unión actina-proteína 4.1, mediante interacciones espectrina-anquirina, y a través de la unión de un complejo multiproteico que contiene proteínas Rh, glucoproteínas asociadas a Rh, CD47, LW, glucoforina B y proteína 4.2 a la anquirina. La proteína 4.1 (una proteína necesaria para la estabilidad normal de la membrana) interactúa con la espectrina, la actina y otras proteínas de la membrana del eritrocito. La anquirina sirve como proteína de unión principal para la adhesión de alta afinidad de la espectrina a la membrana interna a través de interacciones con el dominio citoplásmico de la banda 3. La proteína 4.2 es una proteína periférica de membrana que ayuda a unir el esqueleto a la bicapa lipídica a través de interacciones con la anquirina y la banda 3.

Los trastornos de la membrana de los eritrocitos se deben a alteraciones de la cantidad o calidad (o ambas) de las proteínas individuales y de sus interacciones dinámicas. La alteración de las interacciones verticales entre proteínas de la membrana, es decir, la unión espectrina-anquirina-banda 3 o la interacción banda 3-proteína 4.2, causa un desacoplamiento entre el esqueleto y la membrana de la bicapa lipídica. Esto provoca inestabilidad de la membrana, con pérdida de lípidos y de algunas proteínas integrales de membrana, lo que causa una pérdida de superficie de la membrana y un fenotipo de esferocitosis. La alteración de las interacciones horizontales de las proteínas del esqueleto de la membrana, incluida la alteración de la autoasociación de la espectrina o las interacciones entre proteínas del complejo de unión, causa una inestabilidad de la membrana, altera su deformabilidad y sus propiedades mecánicas y origina un fenotipo de eliptocitosis.

TRASTORNOS DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO

Las anemias hemolíticas debidas a defectos en la membrana de los eritrocitos constituyen un grupo destacado de anemias hereditarias. La esferocitosis hereditaria (ESH), la eliptocitosis hereditaria (ELH) y la piropoiquilocitosis hereditaria (PPH) son los trastornos más comunes de este grupo.[1] Varios estudios clínicos detallados llevados a cabo hace años se han completado en la actualidad con estudios bioquímicos y genéticos, lo que ha proporcionado una mejor comprensión de la patogénesis de estas enfermedades y de la biología normal de la membrana de los eritrocitos.

Esferocitosis hereditaria

DEFINICIÓN

La ESH es un grupo de trastornos caracterizados por la presencia de eritrocitos esféricos en el frotis de sangre periférica. Este grupo de enfermedades se caracteriza por una heterogeneidad clínica, de laboratorio y genética.

EPIDEMIOLOGÍA

La ESH afecta a alrededor de 1/2.000-3.000 personas con antepasados del norte de Europa. Es una enfermedad que aparece en todo el mundo, pero es mucho más frecuente en personas de raza blanca que en aquellas con ascendencia africana.

BIOPATOLOGÍA

El defecto fundamental en la ESH es la pérdida de superficie de la membrana eritrocítica debido a defectos en las proteínas de dicha membrana, incluidas la α-espectrina, la β-espectrina, la anquirina, la banda 3 y la proteína 4.2. Los defectos cualitativos o cuantitativos de una o más de estas proteínas de membrana causan inestabilidad de la membrana, la cual, a su vez, ocasiona una pérdida de dicha membrana. En alrededor del 66% de los pacientes con ESH, la herencia es autosómica dominante. En el resto de los pacientes, la herencia es no dominante por una mutación *de novo* o autosómica recesiva. Los casos con herencia autosómica recesiva se deben a defectos en la α-espectrina o en la proteína 4.2. Se han descrito casos raros de ESH homocigota, que han culminado en la muerte fetal o en una anemia hemolítica grave. En la mayoría de las ocasiones, las mutaciones de la ESH son «privadas», es decir, cada persona tiene una mutación única, lo que implica que la ESH carece de ventaja selectiva.

El bazo desempeña un papel fundamental, aunque secundario, en la fisiopatología de la ESH. La destrucción esplénica de esferocitos poco deformables es la causa principal de la hemólisis que sufren los pacientes con ESH. Los eritrocitos anómalos quedan atrapados en la microcirculación del bazo y son ingeridos por los fagocitos. Además, el ambiente del bazo es hostil a los eritrocitos, con niveles bajos de pH, de glucosa y de concentración de ATP, así como con altas concentraciones de radicales libres tóxicos producidos por los fagocitos adyacentes, todo lo cual contribuye al daño de la membrana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de los síndromes de esferocitosis son muy variables.[2] La tríada clásica de la ESH consiste en anemia, ictericia y esplenomegalia. En raras ocasiones, los pacientes pueden tener una anemia hemolítica grave que debuta en la vida intrauterina o poco después del nacimiento, y continúa hasta el primer año de vida. Estos pacientes pueden requerir múltiples transfusiones de sangre y, en algunos casos, una esplenectomía durante el primer año de vida. Muchos pacientes con ESH no se detectan durante la infancia. En estos pacientes, puede que el diagnóstico de ESH no se establezca hasta que se evalúan con posterioridad por trastornos no relacionados o cuando se producen complicaciones relacionadas con la anemia o hemólisis crónica. Aunque la vida de un eritrocito en estos pacientes puede reducirse a tan solo 20-30 días, compensan de forma adecuada la hemólisis con un aumento de la eritropoyesis medular.

La hemólisis crónica da lugar a la formación de cálculos biliares de bilirrubinato, que es la complicación más frecuente en pacientes con ESH. Aunque los cálculos biliares se han observado en fases precoces de la infancia, la mayoría aparecen en adolescentes y adultos jóvenes. Se debería realizar una ecografía de rutina periódica para detectar los cálculos biliares, incluso en pacientes asintomáticos.

Otras complicaciones de la ESH son las crisis aplásicas, hemolíticas y megaloblásticas. Las crisis aplásicas se producen después de la supresión viral de la médula ósea y se presentan con anemia, ictericia, fiebre y vómitos. El agente etiológico más común en estos casos es el parvovirus B19 (cap. 371). Las crisis hemolíticas, por lo general asociadas con las enfermedades virales y que se producen antes de los 6 años de edad, suelen ser leves y cursan con ictericia, esplenomegalia y una disminución del hematocrito. Las crisis megaloblásticas se producen en pacientes con ESH que tienen mayores demandas de folato, como las pacientes embarazadas, los niños en edad de crecimiento o los pacientes que se recuperan de una crisis aplásica.

Entre las manifestaciones infrecuentes de la ESH hay que citar la ulceración cutánea, la gota, la dermatitis crónica de las piernas, la miocardiopatía, la disfunción de la médula espinal, los trastornos del movimiento y la eritropoyesis extramedular. En los pacientes con ESH grave no tratada puede observarse un retraso del crecimiento y signos atribuibles a la hematopoyesis extramedular, como deformidades de las manos y del cráneo.

DIAGNÓSTICO

La ESH puede debutar a cualquier edad, por lo general con anemia, hiperbilirrubinemia o anomalías en el frotis de sangre. Al evaluar a un paciente con sospecha de ESH, se debe prestar especial atención a los antecedentes familiares, con preguntas sobre la anemia, la ictericia, la colelitiasis y la esplenectomía. Las pruebas de laboratorio iniciales deben incluir un hemograma completo con un frotis de sangre periférica, recuento de reticulocitos, prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs) y bilirrubina sérica. Cuando el frotis de sangre periférica o los antecedentes familiares sugieren una ESH, se debe realizar una prueba de fragilidad osmótica incubada o el análisis mediante citometría de flujo de eritrocitos marcados con eosina-5-maleimida (unión a EMA) (v. más adelante). En raras ocasiones, se requieren pruebas adicionales especializadas para confirmar el diagnóstico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

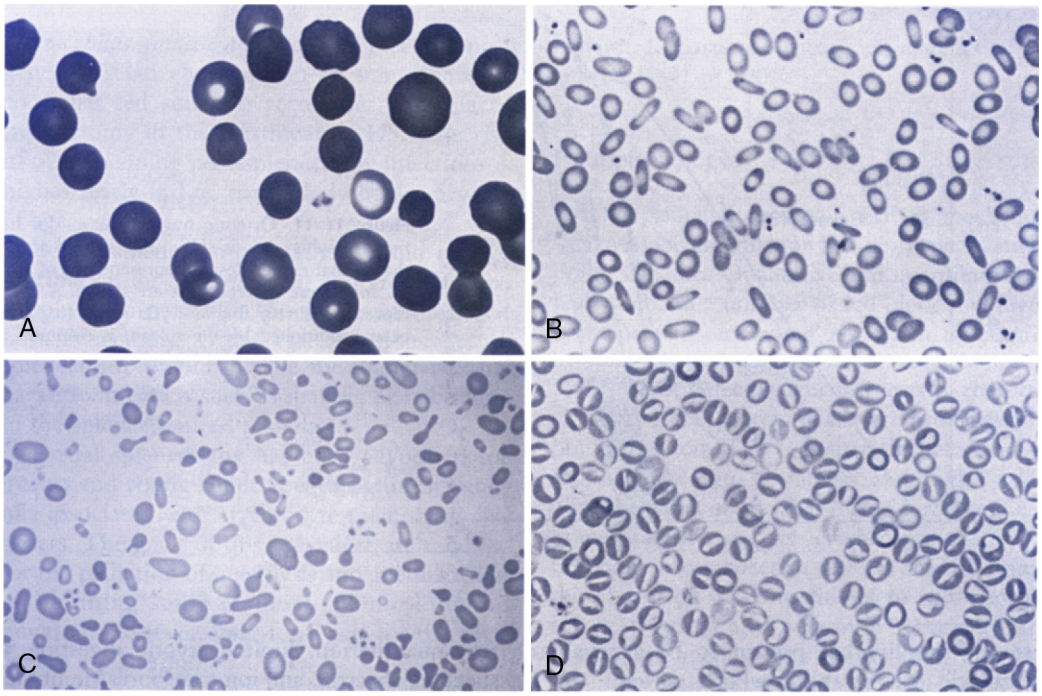

FIGURA 161-2. Frotis de sangre periférica en trastornos de la forma del eritrocito. A. Esferocitosis hereditaria. Se observan esferocitos característicos carentes de palidez central. **B.** Eliptocitosis hereditaria. Se observan eliptocitos lisos en forma de puro. **C.** Piropoiquilocitosis hereditaria. Se observa una microcitosis pronunciada, fragmentación de los eritrocitos y eliptocitos. **D.** Estomatocitosis hereditaria.

En general, las pruebas de laboratorio en la ESH ofrecen resultados heterogéneos. La morfología eritrocítica es característica, pero no diagnóstica (fig. 161-2A). En los pacientes típicos de ESH, el frotis de sangre muestra esferocitos fácilmente identificables carentes de palidez central. Algunos pacientes presentan solo unos pocos esferocitos en el frotis de sangre periférica, mientras que otros tienen numerosos esferocitos pequeños y densos, con una morfología eritrocítica aberrante. Se han identificado hallazgos morfológicos específicos en pacientes con ciertos defectos de proteínas de membrana, tales como eritrocitos pinzados (banda 3) o acantocitos esferocíticos (β-espectrina). Al examinar un frotis en un caso de sospecha de esferocitosis, se debe realizar un frotis de alta calidad con los eritrocitos bien separados y algunas células con palidez central en el campo de exploración, porque los esferocitos son un artefacto común en los frotis de sangre periférica. La presencia de esferocitosis en el frotis de sangre periférica no es diagnóstica de ESH. Otros trastornos con esferocitos en el frotis de sangre periférica se muestran en la tabla 161-1.

TABLA 161-1 TRASTORNOS CON ESFEROCITOS EN EL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

Esferocitosis hereditaria
Anemia hemolítica autoinmunitaria
Lesiones térmicas
Anemias hemolíticas microangiopáticas y macroangiopáticas
Hepatopatía
Septicemia por clostridios
Reacciones transfusionales con hemólisis
Intoxicación con ciertos venenos de serpientes, arañas e himenópteros
Hipofosfatemia grave
Anemias con cuerpos de Heinz
Incompatibilidad ABO (en recién nacidos)

La concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) está aumentada (entre 34,5 y 38) debido a la deshidratación celular relativa.[3] El volumen corpuscular medio (VCM) suele ser normal o ligeramente reducido.[4] Muchos contadores de células proporcionan un histograma de CHCM que se considera lo suficientemente preciso para identificar a casi todos los pacientes con ESH.

En un eritrocito normal, un exceso de membrana en relación con el volumen celular confiere a la célula su forma discoide característica y le proporciona una superficie abundante. En los esferocitos, hay una disminución de su superficie en relación con el volumen celular, lo que motiva su forma anómala. Este cambio se refleja en la mayor fragilidad osmótica de estas células. La fragilidad osmótica se analiza mediante la adición de concentraciones cada vez más hipotónicas de suero salino a los eritrocitos. Los eritrocitos normales son capaces de aumentar su volumen hinchándose, pero los esferocitos, que ya tienen un volumen máximo para su superficie, estallan a concentraciones salinas mayores de lo normal. Alrededor del 25% de las personas con ESH tendrán una fragilidad osmótica normal en sus eritrocitos recién extraídos, con la curva de fragilidad osmótica próxima al número de esferocitos que se ven en el frotis de sangre periférica. Sin embargo, después de la incubación a 37 °C durante 24 h, los eritrocitos de la ESH pierden superficie de la membrana más fácilmente de lo normal debido a que sus membranas se han convertido en permeables e inestables. Por tanto, la incubación acentúa el defecto en los eritrocitos de la ESH y pone de manifiesto el defecto de fragilidad osmótica, por lo que la prueba de fragilidad osmótica incubada es la técnica estándar para el diagnóstico de ESH (fig. 161-3, *panel inferior*). Cuando el bazo está presente, una subpoblación de eritrocitos muy frágiles que han sido acondicionados por el bazo forma la cola de la curva de fragilidad osmótica. Esta cola desaparece después de la esplenectomía. La prueba de fragilidad osmótica tiene una baja sensibilidad, de modo que hasta un 20% de los casos leves de ESH no se detectan después de la incubación. Es poco fiable en los pacientes que tienen un pequeño número de esferocitos y en los que han sido transfundidos recientemente. Es anómala en otras afecciones en las que existen esferocitos.

La unión a eosina-5-maleimida es una prueba basada en la citometría de flujo que se emplea en el diagnóstico de la ESH.[5] La EMA es un colorante fluorescente que se liga a las proteínas de la banda 3 y las relacionadas con el Rh de la membrana del eritrocito. En la ESH, la fluorescencia media de los eritrocitos teñidos con EMA es menor comparada a la del control porque se reducen las proteínas de la banda 3 y otras relacionadas, que típicamente están reducidas a aproximadamente un 65% de las normales (fig. 161-3, *panel superior*). Aunque los defectos primarios de la proteína de la banda 3 solo aparecen aproximadamente en un 25% de los pacientes con ESH, también se observa una menor intensidad de la fluorescencia en las membranas de los eritrocitos de los pacientes con EH con defectos de otras proteínas de membrana, como la anquirina y la espectrina. Se cree que este efecto es atribuible a la transmisión de los efectos a largo plazo de los defectos de las proteínas mutantes a través de la red de la membrana, y esto condiciona en último término la intensidad de unión de EMA a la banda 3. La unión a EMA muestra una buena sensibilidad y especificidad y es una técnica rápida y sencilla.

Se dispone de pruebas especializadas para el estudio de los casos difíciles o de aquellos en los que se desea obtener información adicional. Entre las pruebas útiles para estos fines se incluyen los estudios estructurales y funcionales de las proteínas de membrana de los eritrocitos, como la cuantificación de proteínas, la digestión tríptica limitada de espectrina y el transporte de iones. La rigidez y la fragilidad de la membrana pueden evaluarse mediante un ectacitómetro. Se dispone de análisis de ADN complementario y de ADN genómico para establecer el diagnóstico molecular.

Otros hallazgos de laboratorio en la ESH son manifestaciones de la hemólisis activa. El aumento de la bilirrubina sérica, de la lactato deshidrogenasa y del urobilinógeno

booksmedicos.org

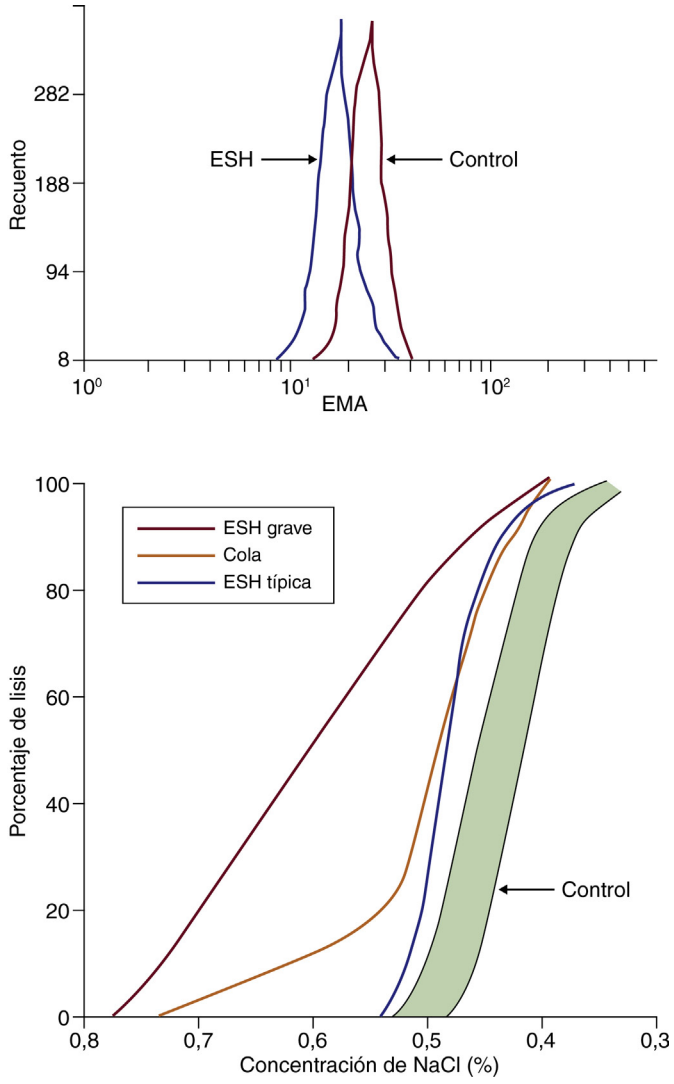

FIGURA 161-3. Pruebas para la esferocitosis hereditaria. *Panel superior.* **Unión a eosina-5-maleimida (EMA). Histograma de la fluorescencia de los eritrocitos marcados con EMA de un control normal y de un paciente con esferocitosis hereditaria (ESH) típica. Se observa una menor fluorescencia en los eritrocitos de la ESH.** *Panel inferior.* **Curvas de fragilidad osmótica en la ESH. La** *región sombreada* **corresponde a valores normales. Se muestran los resultados representativos de la esferocitosis típica y grave. Es frecuente encontrar una cola, que representa los eritrocitos frágiles acondicionados por el bazo, en los pacientes con esferocitosis antes de la esplenectomía. (Tomado de Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane.** ***Pediatr Clin North Am*** **2013;60:1349-1352.)**

urinario y fecal, así como la disminución de haptoglobina sérica reflejan una mayor destrucción de eritrocitos.

Después de diagnosticar una ESH en un paciente, se debe evaluar a los familiares para detectar la presencia de la enfermedad. Esto puede tener gran relevancia epidemiológica, sobre todo en pacientes de edades extremas. El diagnóstico prenatal de ESH se ha establecido en algunos casos, pero pocas veces es necesario.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El secuestro y la destrucción en el bazo son los principales determinantes de la supervivencia de los eritrocitos en los pacientes con ESH. La esplenectomía cura o alivia la anemia en la mayoría de los pacientes, lo que reduce o elimina la necesidad de transfusiones. El riesgo de colelitiasis también se reduce casi a los niveles de la población general. Después de la esplenectomía, los esferocitos permanecen en la sangre periférica, pero su vida media casi se normaliza.

En el pasado, la esplenectomía se realizaba de forma rutinaria en todos los pacientes con ESH. Sin embargo, el riesgo de infección grave tras la esplenectomía, la aparición de neumococos resistentes a penicilina y el creciente reconocimiento del mayor riesgo de la enfermedad cardiovascular (sobre todo trombosis e hipertensión pulmonar) tras la esplenectomía, han motivado una reevaluación del papel de la esplenectomía en el tratamiento de la ESH. Además, con la creciente globalización, el bazo ha recobrado un papel significativo en la protección de las personas que viven o viajan a regiones geográficas con enfermedades parasitarias como el paludismo o la babesiosis. Si se plantea la esplenectomía, los profesionales sanitarios, el paciente y los familiares deben revisar y sopesar los beneficios de la esplenectomía frente a los riesgos inmediatos y a largo plazo del procedimiento. Teniendo en cuenta los riesgos y beneficios, un enfoque razonable consiste en esplenectomizar a todos los pacientes con esferocitosis grave y a todos los que presenten signos o síntomas significativos de anemia, como retraso del crecimiento, alteraciones esqueléticas, úlceras en las piernas y tumoraciones de hematopoyesis extramedular. Otros candidatos para la esplenectomía son los pacientes de edad avanzada con ESH que presentan un compromiso vascular de los órganos vitales. Aún existe controversia sobre si los pacientes con ESH moderada y compensada deben ser sometidos a esplenectomía por una anemia asintomática.[6]

Cuando la esplenectomía está indicada, la intervención laparoscópica se ha convertido en el método de elección. Esta técnica causa menos molestias postoperatorias, una reanudación más rápida de la dieta y las actividades preoperatorias, una hospitalización más corta, menos costes y cicatrices más pequeñas. Incluso los bazos masivos se pueden extirpar por vía laparoscópica debido a que el bazo se coloca en una bolsa grande, se fragmenta durante la operación y se elimina a través de catéteres de aspiración. La esplenectomía parcial, que se recomendó en un principio para lactantes y niños pequeños con anemia grave asociada a los trastornos de la membrana eritrocítica como procedimiento paliativo de la hemólisis y la anemia, manteniendo una función inmunológica residual del bazo, se está sugiriendo en la actualidad por parte de algunos autores para la mayoría de los pacientes con ESH. Las recomendaciones británicas actualizadas,[7] que reflejan los cambios en las opiniones actuales sobre el tratamiento quirúrgico, incluyen: 1) preferencia por el abordaje laparoscópico; 2) realización de la esplenectomía después de los 6 años de edad en condiciones ideales; 3) ausencia de indicación de profilaxis ampliada de la trombosis tras la esplenectomía por una ESH, y 4) evitar la esplenectomía en los pacientes con algunas variantes de estomatocitosis hereditaria por el aumento del riesgo de tromboembolia venosa.

Antes de la esplenectomía, los pacientes deben vacunarse contra el neumococo, *Haemophilus influenzae* de tipo B y el meningococo. Los cuidados tras la esplenectomía consisten en aconsejar a los pacientes o los padres para que soliciten atención médica inmediata en caso de enfermedad febril. El uso de antibióticos de rutina después de la esplenectomía para la prevención de la sepsis neumocócica es controvertido. Se carece de datos para indicar o contraindicar su prescripción. Antes de la esplenectomía y, en casos graves, después de ella, los pacientes con ESH deben tomar ácido fólico (1 mg/día por vía oral) para evitar la deficiencia de folato.

Eliptocitosis hereditaria y trastornos relacionados

DEFINICIÓN

La ELH se caracteriza por la presencia de eritrocitos elípticos u ovales en forma de puro en los frotis de sangre periférica de las personas afectadas (v. fig. 161-2B).

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha estimado que la ELH afecta a alrededor de 1 de cada 2.000-4.000 personas. La verdadera incidencia de la ELH se desconoce, debido a que su gravedad clínica es heterogénea y muchos pacientes están asintomáticos. Es común en los afroamericanos y las personas de ascendencia mediterránea, probablemente porque los eliptocitos confieren cierta resistencia al paludismo. En algunas partes de África, la incidencia de la ELH se aproxima a 1/100.

BIOPATOLOGÍA

El principal defecto en la ELH es la debilidad mecánica o la fragilidad del esqueleto de la membrana eritrocítica. En la ELH se han descrito defectos cualitativos y cuantitativos en varias proteínas de la membrana eritrocítica, entre otras, la α-espectrina, la β-espectrina, la proteína 4.1 y la glucoforina C. La mayoría de los defectos se producen en la espectrina, la principal proteína estructural del esqueleto de la membrana de los eritrocitos. Los heterodímeros de αβ-espectrina se autoasocian en tetrámeros y oligómeros de orden superior que son esenciales para la estabilidad de la membrana de los eritrocitos, así como para la forma y la función eritrocíticas. La mayoría de los defectos que se producen en la espectrina alteran la capacidad de los dímeros de espectrina para autoasociarse en tetrámeros y oligómeros, lo que altera el esqueleto de la membrana. Los defectos estructurales y funcionales de la proteína 4.1 parecen interrumpir el contacto espectrina-actina en el esqueleto de la membrana. Las variantes C de la glucoforina también son deficientes en la proteína 4.1. La biopatología precisa de cómo se forman los eliptocitos en estos síndromes no está clara.

Desde el punto de vista genético, la ELH es heterogénea, con múltiples locus génicos. Se ha descrito una amplia variedad de mutaciones en los genes de la α-espectrina, la β-espectrina, la proteína 4.1 y la glucoforina C, incluidas mutaciones puntuales, deleciones e inserciones génicas y defectos de procesamiento del ARN mensajero. Se han identificado varias mutaciones en una serie de personas con un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mismo trasfondo genético, lo que sugiere un «efecto fundador» para estos mutantes, que apoya la hipótesis de que ha habido una selección genética para la eliptocitosis, porque estos eritrocitos confieren cierta resistencia al paludismo. La mayoría de los casos de ELH se heredan con un patrón autosómico dominante, con pocos casos de mutaciones *de novo*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la ELH es heterogénea y oscila desde portadores asintomáticos hasta pacientes con una anemia intensa y potencialmente mortal. La mayoría de los pacientes con ELH están asintomáticos y se diagnostican por casualidad al realizar pruebas para enfermedades no relacionadas. Se han identificado portadores asintomáticos que poseen el mismo defecto molecular que un familiar suyo afectado por ELH, pero con frotis de sangre periférica normal. La vida media de los eritrocitos, que es normal en la mayoría de los pacientes, solo está reducida en alrededor del 10% de los pacientes. Este subconjunto de pacientes con ELH que tienen una menor vida media de los eritrocitos presenta hemólisis, anemia, esplenomegalia e ictericia intermitente. Muchos de estos pacientes tienen padres con ELH típica y, por tanto, son homocigotos o heterocigotos compuestos para los defectos heredados de cada uno de los padres. Los síntomas pueden variar entre los miembros de una misma familia y, de hecho, pueden variar en un mismo paciente en diferentes momentos.

Piropoiquilocitosis hereditaria

La PPH es una causa poco frecuente de la anemia con una morfología característica de los eritrocitos en el frotis de sangre periférica (v. fig. 161-2C) y produce un cuadro morfológico similar al observado en pacientes con quemaduras graves. Los pacientes suelen debutar en la infancia con anemia intensa y hallazgos de eliptocitosis, poiquilocitosis, picnocitosis y fragmentación de eritrocitos en el frotis de sangre periférica. La microesferocitosis es común, y el VCM suele ser muy bajo (50-70 fl). La mayoría de los pacientes son de ascendencia africana, y al menos un tercio de los pacientes con PPH tiene un progenitor o hermano con ELH típica. Los pacientes con PPH tienden a presentar hemólisis grave y anemia en la lactancia que mejoran gradualmente, con evolución hacia ELH típica en una etapa posterior.

DIAGNÓSTICO

La presencia de eliptocitos en forma de puro en el frotis de sangre periférica es el sello de la ELH (v. fig. 161-2B). El número de estos eliptocitos normocrómicos y normocíticos varía de unos pocos al 100%, y la probabilidad de hemólisis no se correlaciona con el número de eliptocitos presentes. También se pueden observar ovalocitos, esferocitos, estomatocitos y células fragmentadas. En algunos casos, los picnocitos pueden ser prominentes. Los eliptocitos pueden aparecer asociados con otros trastornos, como anemias megaloblásticas, anemias microcíticas hipocrómicas (anemia ferropénica y talasemia), síndromes mielodisplásicos y mielofibrosis; sin embargo, los eliptocitos suelen representar menos de un 33% de los eritrocitos en estas afecciones. La anamnesis y las pruebas de laboratorio adicionales suelen aclarar el diagnóstico de estos trastornos. En los casos típicos, la fragilidad osmótica incubada es normal, pero en la ELH y la PPH graves se produce un aumento de la fragilidad osmótica incubada y se reduce la unión a EMA.

Otros hallazgos de laboratorio en la ELH son similares a los observados en otras anemias hemolíticas y son marcadores inespecíficos del aumento de producción y destrucción de eritrocitos. El recuento de reticulocitos suele ser inferior al 5%, pero puede ser mayor cuando la hemólisis es grave.

Al igual que en la ESH, se dispone de pruebas de laboratorio especializadas para estudiar las membranas de los eritrocitos de los pacientes con ELH y PPH. Estos estudios no suelen ser necesarios para establecer el diagnóstico de la ELH y la PPH, pero pueden ser útiles en el estudio de casos problemáticos y para esclarecer los defectos moleculares subyacentes.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con ELH pocas veces requieren tratamiento. En pocos casos, se pueden requerir transfusiones de eritrocitos. En los casos graves de ELH y PPH, la esplenectomía se ha usado como método paliativo, debido a que el bazo es el sitio del secuestro y la destrucción de eritrocitos. Muchos médicos creen que las mismas indicaciones de la esplenectomía en la ESH deben aplicarse a pacientes con ELH o PPH sintomáticas. Después de una esplenectomía, los pacientes con ELH o PPH experimentan un aumento del hematocrito, una reducción del recuento de reticulocitos y una mejora de los síntomas clínicos.

Los pacientes deben ser vigilados en busca de signos de descompensación durante las enfermedades agudas. Se deberían realizar ecografías periódicas para detectar una colelitiasis. En pacientes con una hemólisis significativa se debe administrar folato diariamente.

Síndromes de estomatocitosis hereditaria

La hidratación de los eritrocitos depende sobre todo de la concentración intracelular de los cationes monovalentes. Un aumento neto de iones sodio y potasio provoca una entrada de agua, formando *estomatocitos* (v. fig. 161-2D) o *hidrocitos*, mientras que una pérdida neta de sodio y potasio produce eritrocitos deshidratados, o *xerocitos*. Se han publicado muchas descripciones de anemias hemolíticas congénitas o familiares asociadas con anomalías de la permeabilidad a cationes y, en algunos casos, se ha descrito una alteración de la hidratación de los eritrocitos.[8] Estas alteraciones van de la hidrocitosis grave a la xerocitosis grave. En muchos casos, las bases moleculares de este grupo de trastornos no se conocen. Una característica inusual de los síndromes de estomatocitosis es una predisposición a la trombosis después de la esplenectomía. La estomatocitosis adquirida se ha asociado con el alcoholismo agudo y la enfermedad hepatobiliar, la administración de alcaloides de la vinca, las neoplasias y las enfermedades cardiovasculares. La estomatocitosis también se observa a veces como un artefacto de procesamiento.

ESTOMATOCITOSIS HEREDITARIA SOBREHIDRATADA (HIDROCITOSIS)

Este grupo de trastornos se caracteriza por la presencia de estomatocitos, eritrocitos con un área de palidez central en forma boca (estoma) en el frotis de sangre periférica (v. fig. 161-2D), hemólisis grave, macrocitosis (110-150 fl), concentración elevada de sodio en los eritrocitos, concentración reducida de potasio y aumento total del contenido de Na^+ y K^+. El exceso de cationes incrementa el contenido celular de agua, lo que da lugar a unas células grandes con fragilidad osmótica y con una CHCM baja (24-30%). La gravedad clínica de la estomatocitosis hereditaria sobrehidratada es variable; algunos pacientes presentan hemólisis y anemia, mientras que otros están asintomáticos. Se han descrito mutaciones sin sentido de la glucoproteína asociada al Rh (RhAG) en un subgrupo de pacientes con hidrocitosis.

ESTOMATOCITOSIS HEREDITARIA DESHIDRATADA (XEROCITOSIS)

Los frotis de sangre de pacientes con estomatocitosis hereditaria deshidratada presentan unos eritrocitos contraídos y espiculados, un número variable de estomatocitos y células diana. La mayoría de los pacientes tienen una morfología eritrocítica casi normal, con solo unas pocas células diana y algún equinocito o estomatocito ocasional. El VCM (95-115 fl) y la CHCM están aumentados y la fragilidad osmótica está reducida (es decir, hay resistencia a la lisis osmótica). La anomalía bioquímica característica es una reducción de la concentración de potasio y del contenido total de cationes monovalentes. Se han identificado mutaciones que se heredan de forma dominante de PIEZO1, codificada por el gen *FAM38A*, en los pacientes con xerocitosis. Las proteínas PIEZO son subunidades formadoras de poros de los canales recientemente identificadas, que intervienen en la transducción mecánica en las células de los mamíferos. La asociación de las variantes PIEZO con cambios en la hidratación de los eritrocitos sugiere que estas proteínas desempeñan un papel importante en la homeostasis de volumen de estas células.

SÍNDROMES INTERMEDIOS Y VARIANTES DE LA ESTOMATOCITOSIS HEREDITARIA

La hidrocitosis y la xerocitosis son los extremos de un espectro de defectos de permeabilidad de los eritrocitos. Se han descrito varias familias con características de ambas afecciones. Algunos pacientes con defectos graves de permeabilidad tienen un grado escaso o nulo de hemólisis. La proporción de estomatocitos y el grado de entrada de sodio no se correlacionan entre sí, ni se correlacionan con la magnitud de la hemólisis o la anemia.

METABOLISMO DEL ERITROCITO

Las principales funciones del eritrocito (transporte e intercambio de gases) se mantienen sin cambios netos de estado de energía. Sin embargo, varias funciones críticas de los eritrocitos dependen de la producción y el gasto de energía. A medida que los eritrocitos envejecen, la utilización de la glucosa y los niveles de ATP disminuyen, lo que reduce la deformabilidad de la membrana y, en última instancia, acorta su vida media. Los niveles más bajos de potasio, más altos de sodio y la disminución de los lípidos de membrana también se observan en los eritrocitos envejecidos con deficiencia de ATP.

Los eritrocitos no realizan fosforilación oxidativa y no almacenan glucógeno, por lo que deben catabolizar constantemente la glucosa de la sangre a través de la vía de Embden-Meyerhof y de la vía alternativa de la hexosa monofosfato como fuente de energía (fig. 161-4). Los eritrocitos incorporan la glucosa del plasma mediante transporte facilitado, de modo que los niveles de glucosa en el eritrocito se equilibran con rapidez con las variaciones de sus niveles sanguíneos. La glucosa es el hidrato de carbono preferido del eritrocito, pero la fructosa y la manosa se metabolizan casi con la misma facilidad. En el interior del eritrocito, la glucosa es convertida en glucosa-6-fosfato o en fructosa por el sorbitol. La glucosa-6-fosfato sigue una de tres vías: 1) la mayoría (~90%) entra en la vía de Embden-Meyerhof, donde se convierte en lactato, piruvato y ATP; 2) una cierta cantidad (~5-10%) entra en el cortocircuito de la

booksmedicos.org

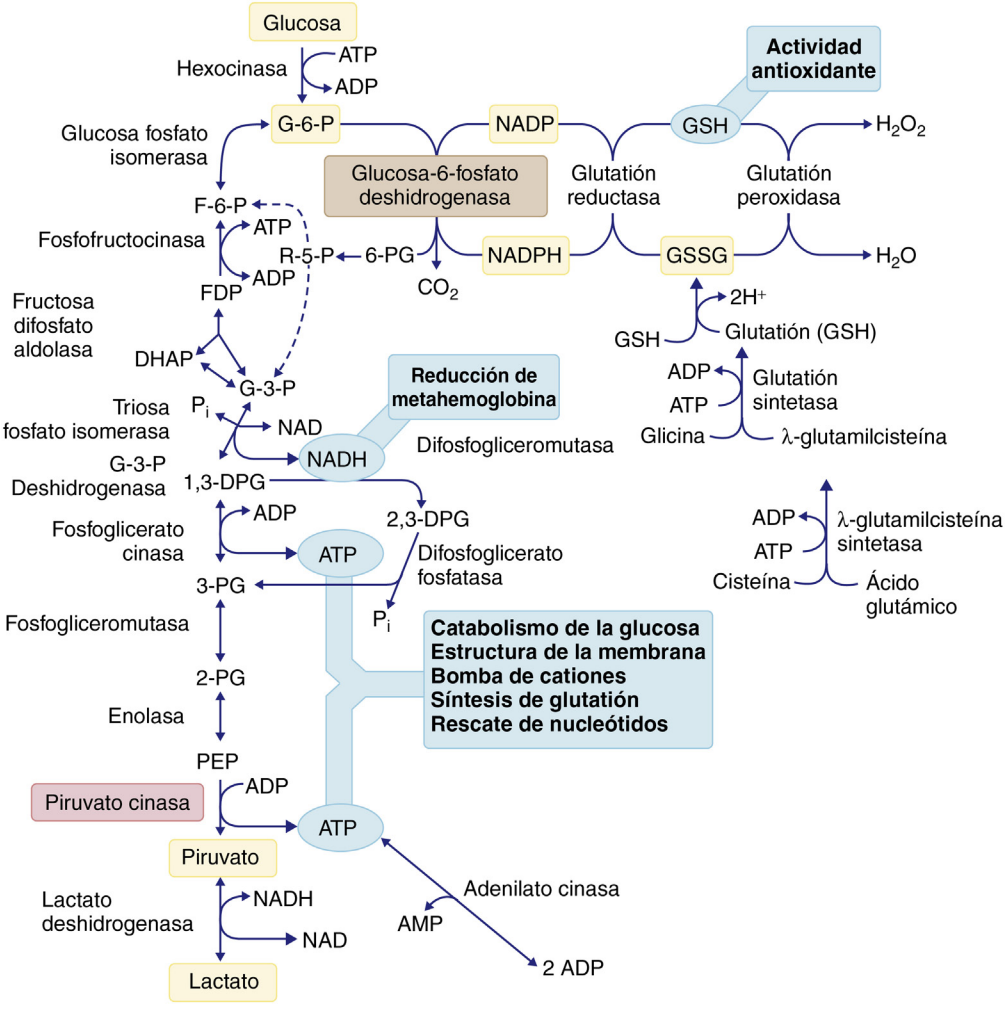

FIGURA 161-4. Vías del metabolismo energético del eritrocito. La glucosa-6-fosfato puede degradarse de forma anaerobia a lactato por la vía de Embden-Meyerhof, o de forma oxidativa a través del cortocircuito de la hexosa monofosfato. La pentosa fosfato (R-5-P) puede volver a entrar en la glucólisis anaerobia en forma de fructosa-6-fosfato (F-6-P) y gliceraldehído 3-fosfato (G-3-P) después de su conversión por enzimas de la vía terminal de la pentosa fosfato, o como producto de la degradación de la adenosina o la inosina. El 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) puede sintetizarse en lugar de trifosfato de adenosina (ATP) por derivación de la triosa a través del cortocircuito de Rapoport-Luebering. El glutatión se puede sintetizar directamente a partir de los aminoácidos que lo constituyen; su ciclado a partir de las formas oxidadas (GSSG) a las reducidas (GSH) depende de la producción del cofactor de piridina reducido (NADPH). ADP = difosfato de adenosina; DHAP = dihidroxiacetona fosfato; FDP = fructosa-1,6-difosfato; NAD = dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADP = dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato; NADPH = dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato reducido; PEP = fosfoenolpiruvato.

hexosa monofosfato para producir productos intermedios reducidos y ribulosa 5-fosfato (esta última entra en la vía de Embden-Meyerhof), y 3) una pequeña fracción (< 1%) se convierte en glucosa-1-fosfato y luego en glucógeno.

Vía de Embden-Meyerhof

La vía de Embden-Meyerhof de la glucólisis es la principal fuente de ATP, 2,3-DPG y dinucleótido de nicotinamida y adenina, en su forma reducida (NADH) en los eritrocitos (v. fig. 161-4). Los eritrocitos generan la mayor parte de la energía a través de la vía de Embden-Meyerhof, seguida por el almacenamiento como fosfatos de alta energía tales como ATP o como energía reductora en forma de nucleótidos de glutatión o piridina (NADH y dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato, en su forma reducida [NADPH]). Esta vía metaboliza alrededor del 90% de la glucosa de los eritrocitos, de modo que el catabolismo de 1 mol de glucosa produce 2 moles de ATP y 2 moles de lactato. Dos moles de ATP por mol de glucosa metabolizada parece una cantidad insignificante en comparación con el ciclo de Krebs del metabolismo intermediario, en el que un mol de glucosa metabolizada produce 38 moles de ATP. Sin embargo, esta producción de ATP es adecuada para renovar el 150-200% del total del ATP eritrocítico cada hora.

La vía de Embden-Meyerhof también es la fuente principal de NADH, un cofactor necesario para la NADH metahemoglobina reductasa, que mantiene el hierro del hemo en estado reducido. Sin esta reacción, el hierro del hemo se oxida a metahemoglobina, que no es un transportador de oxígeno funcional.

Por último, el cortocircuito de Rapoport-Luebering de la vía de Embden-Meyerhof (v. fig. 161-4) produce 2,3-DPG, un compuesto que se encuentra en altas concentraciones en los eritrocitos, pero en bajos niveles en otras células. Una vez formado, en condiciones fisiológicas de pH y de concentraciones de solutos, el 2,3-DPG se une reversiblemente a tetrámeros de desoxihemoglobina con mayor afinidad que a la oxihemoglobina. Al unirse a desoxihemoglobina, aumenta alostéricamente la liberación del oxígeno restante unido a la Hb, lo que incrementa la capacidad de los eritrocitos para liberar oxígeno cerca de los tejidos que más lo necesitan.

Cortocircuito de la hexosa monofosfato (vía de la pentosa fosfato)

En el cortocircuito de HMP (v. fig. 161-4), la glucosa-6-fosfato se oxida, tras lo que se producen varias reacciones para producir fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato, compuestos intermedios en la ruta glucolítica. El cortocircuito de HMP es la fuente principal de NADPH del eritrocito, de modo que se producen 2 moles de NADPH por cada mol de glucosa metabolizada. El NADPH es necesario para la reducción del glutatión oxidado y de algunos grupos sulfhidrilo de proteínas.

Los eritrocitos maduros sintetizan grandes cantidades de glutatión reducido (GSH). El GSH protege a los eritrocitos de oxidantes, incluido el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), aniones superóxido (O_2^-) y radicales hidroxilo (OH), que son subproductos de la oxidación del hemo por el oxígeno. Los oxidantes también son producidos por los fagocitos activados (p. ej., durante la infección) y por los eritrocitos después de la exposición a determinados agentes. Cuando se acumulan oxidantes, lesionan las proteínas y los lípidos celulares. La desintoxicación del H_2O_2 se mejora de forma significativa por la glutatión peroxidasa. El GSH se convierte en glutatión oxidado (GSSG) y disulfuros mixtos con los tioles de las proteínas. Los niveles de GSH se restauran por la glutatión reductasa. En este proceso, el NADPH se oxida a dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (NADP), que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

estimula el cortocircuito de HMP para regenerar el NADPH.[9] Después del estrés oxidativo, la hipoxia o la acidosis, los eritrocitos pueden aumentar la cantidad de glucosa metabolizada a través del cortocircuito de HMP hasta 10-20 veces para generar una mayor cantidad de glutatión reducido. El estrecho acoplamiento entre el metabolismo del glutatión con el cortocircuito de HMP protege a los eritrocitos maduros del estrés oxidativo.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ERITROCITOS

La *anemia hemolítica no esferocítica congénita (AHNEC)* suele incluir los trastornos eritrocíticos que no se deben a defectos de la membrana del eritrocito o de la Hb, las enfermedades de mecanismo inmunitario u otras enfermedades tales como la hemoglobinuria paroxística nocturna. La AHNEC es un grupo heterogéneo de trastornos asociados con diversas anomalías metabólicas de los eritrocitos, como enzimopatías del metabolismo de la glucosa, el glutatión y los nucleótidos. Al igual que los trastornos de la membrana, la heterogeneidad clínica, bioquímica y genética es típica de las enzimopatías. La hemólisis puede desarrollarse como resultado de deficiencias o disfunciones enzimáticas o de antioxidantes (p. ej., anomalías de sustrato o de unión a cofactor), alteración de las características de activación o de inhibición, o disminución de la estabilidad o de la actividad específica.

El frotis de sangre periférica en la AHNEC, con la excepción de la deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa (P5N), no muestra alteraciones destacadas. La fragilidad osmótica de los eritrocitos frescos es normal. La respuesta a la esplenectomía es variable. La herencia es heterogénea. Una meticulosa historia familiar es importante y puede ser de ayuda para determinar el diagnóstico. Las manifestaciones del defecto metabólico suelen limitarse a los eritrocitos, pero a veces pueden afectar a células no eritroides.

El diagnóstico definitivo de las alteraciones metabólicas de los eritrocitos depende de los análisis cualitativos o cuantitativos de la actividad enzimática concreta o de la identificación de la mutación genética específica mediante análisis de ADN. Los resultados de los análisis enzimáticos deben interpretarse con precaución porque 1) solo se estudian los eritrocitos que sobreviven en la sangre periférica, y el medio metabólico de estas células no es necesariamente comparable con el de las ya hemolizadas; 2) las condiciones de análisis enzimático *in vitro* no reflejan con precisión el entorno *in vivo;* 3) las transfusiones antes del análisis pueden ocultar el defecto metabólico subyacente, y 4) la contaminación por leucocitos puede producir resultados erróneos. Por último, puede que la actividad enzimática promedio no refleje con precisión la actividad en las subpoblaciones de los eritrocitos. Esto es especialmente cierto cuando hay reticulocitosis, que puede producir una elevación artificial de la actividad enzimática media debido a los mayores niveles de enzimas presentes en los reticulocitos.

Trastornos de la vía de Embden-Meyerhof

Los defectos de la vía de Embden-Meyerhof se heredan de forma autosómica recesiva y la hemólisis suele verse solo en homocigotos o heterocigotos compuestos.[10] Los heterocigotos, cuyos eritrocitos contienen cantidades inferiores a las normales de la enzima mutante, son normales desde el punto de vista clínico.

Una excepción es la deficiencia de fosfoglicerato cinasa, un trastorno ligado al cromosoma X con hemólisis, que solo afecta a hombres. En este grupo de trastornos, la hemólisis es crónica, no suele verse influenciada por fármacos u otros agentes causales y se atribuye a los bajos niveles eritrocíticos de ATP. La esplenomegalia debida al atrapamiento de los eritrocitos mutantes es común. El ambiente hostil del bazo contribuye a la menor vida media de los eritrocitos. Cuando se realizan análisis enzimáticos diagnósticos específicos, la determinación de los intermediarios glucolíticos puede ayudar en el diagnóstico, porque las concentraciones de compuestos intermedios se incrementan en los pasos metabólicos previos a un defecto y disminuyen en los posteriores al mismo.

DEFICIENCIA DE PIRUVATO CINASA

La deficiencia de piruvato cinasa (PK) supone alrededor del 90% de los defectos hereditarios de la vía de Embden-Meyerhof y es la segunda enzimopatía hereditaria más común de los eritrocitos asociada con anemia después de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (v. más adelante). La deficiencia de PK se observa en todo el mundo, pero es más común en personas de ascendencia del norte de Europa.

BIOPATOLOGÍA

La PK cataliza la conversión de fosfoenolpiruvato (PEP) a piruvato, lo que produce ATP. Una PK deficiente o defectiva reduce los niveles eritrocíticos de ATP, lo que altera muchos procesos celulares, como la señalización y el mantenimiento del contenido de agua e iones. Esto motiva una falta de energía y deshidratación. Los catabolitos de los pasos metabólicos previos se acumulan en los eritrocitos, como el 2,3-DPG, que desplaza la curva de disociación del oxígeno a la derecha, lo que aumenta la oxigenación tisular y mejora algunos de los efectos fisiológicos de la anemia. Al principio, los reticulocitos con deficiencia de PK mantienen la capacidad de utilizar la fosforilación oxidativa para producir ATP, soslayando su defecto. Esta capacidad se pierde a medida que los reticulocitos maduran y está muy reducida en el ambiente hipóxico del bazo.

La deficiencia de PK se hereda de forma autosómica recesiva. Los pacientes afectados son homocigotos o heterocigotos compuestos para los defectos de PK. Los heterocigotos no muestran anomalías clínicas o presentan una hemólisis insignificante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de PK son heterogéneas y oscilan desde una anemia asintomática hasta una forma hemolítica dependiente de transfusiones.[11] Los pacientes con una afectación más grave debutan en la lactancia o la primera infancia con anemia, ictericia y esplenomegalia. En ocasiones, los pacientes pueden pasar inadvertidos hasta etapas posteriores de la vida, cuando aparecen las complicaciones relacionadas con la anemia y la hemólisis crónica, como colelitiasis o crisis aplásica, o cuando el diagnóstico se realiza durante la evaluación del paciente por otra enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El frotis de sangre periférica muestra eritrocitos normocíticos y normocrómicos, a veces con espículas (fig. 161-5A). También pueden observarse poiquilocitos y acantocitos. La reticulocitosis es frecuente. La fragilidad osmótica de los eritrocitos frescos suele ser normal. Algunos pacientes presentan una población de células con fragilidad osmótica después de la incubación.

La fluorescencia del NADH bajo luz ultravioleta es una prueba de cribado usada a menudo para la deficiencia de PK. La sangre del paciente se mezcla con PEP y NADH, se incuba y se deposita en papel de filtro, tras lo que se mide la fluorescencia. El análisis enzimático directo, que usa PEP como sustrato para la PK, se puede realizar en un hemolizado sin leucocitos para confirmar las pruebas de fluorescencia anómalas. Los leucocitos deben eliminarse exhaustivamente de las muestras, ya que contienen una actividad de PK más de 300 veces superior a la de los eritrocitos.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de los pacientes solo requieren un tratamiento expectante, con transfusiones muy ocasionales, como en los episodios aplásicos. En los casos graves, los pacientes pueden depender de las transfusiones. En estos casos, la esplenectomía suele reducir la hemólisis y mejora la anemia. Después de la esplenectomía, algunos pacientes desarrollan una reticulocitosis intensa, de hasta el 50-70%. Esta reticulocitosis paradójica se atribuye a una mayor supervivencia de los reticulocitos después de la eliminación del ambiente esplénico hostil.

OTROS TRASTORNOS DE LA VÍA DE EMBDEN-MEYERHOF

Se han descrito otras anomalías de la vía de Embden-Meyerhof. La deficiencia de hexocinasa es muy poco frecuente, con una gran variabilidad fenotípica de los casos notificados. Los pacientes con formas graves presentan una anemia desde la lactancia y pueden requerir transfusiones de sangre. La deficiencia de glucosa fosfato isomerasa (GPI) es la tercera enzimopatía hemolítica más común. Esta deficiencia suele debutar en la lactancia o la primera infancia con una anemia hemolítica moderada o grave. Algunos casos poco frecuentes de deficiencia de GPI se pueden complicar también con síntomas neurológicos. La deficiencia de fosfofructocinasa puede afectar a los eritrocitos, al músculo o a ambos. Suele debutar en la adolescencia con miopatía de esfuerzo. Se ha descrito una anemia hemolítica en casos aislados de deficiencia de 2,3-difosfoglicerato mutasa y de deficiencia de fosfoglicerato cinasa.

Trastornos del metabolismo de los nucleótidos

Los eritrocitos maduros carecen de la capacidad de sintetizar nucleótidos de purina y pirimidina *de novo.* Sin embargo, pueden elaborar algunos nucleótidos a través de vías alternativas.

DEFICIENCIA DE PIRIMIDINA 5'-NUCLEOTIDASA

La pirimidina 5'-nucleotidasa degrada los nucleótidos de pirimidina del ARN a citidina y uridina, que pueden difundirse fuera de la célula. En la deficiencia de P5N, se acumulan ARN no difusibles parcialmente degradados, lo que ocasiona el llamativo punteado basófilo característico de los eritrocitos con deficiencia de P5N (fig. 161-5B). Esta acumulación de nucleótidos de pirimidina inhibe el transporte de GSSG (glutatión oxidado) fuera de los eritrocitos, lo que eleva los niveles de glutatión eritrocítico. Desde el punto de vista clínico, el paciente tiene una anemia hemolítica y esplenomegalia leves o moderadas. La causa de la hemólisis sigue sin conocerse. Por lo general, la esplenectomía no mejora la hemólisis ni la anemia.

booksmedicos.org

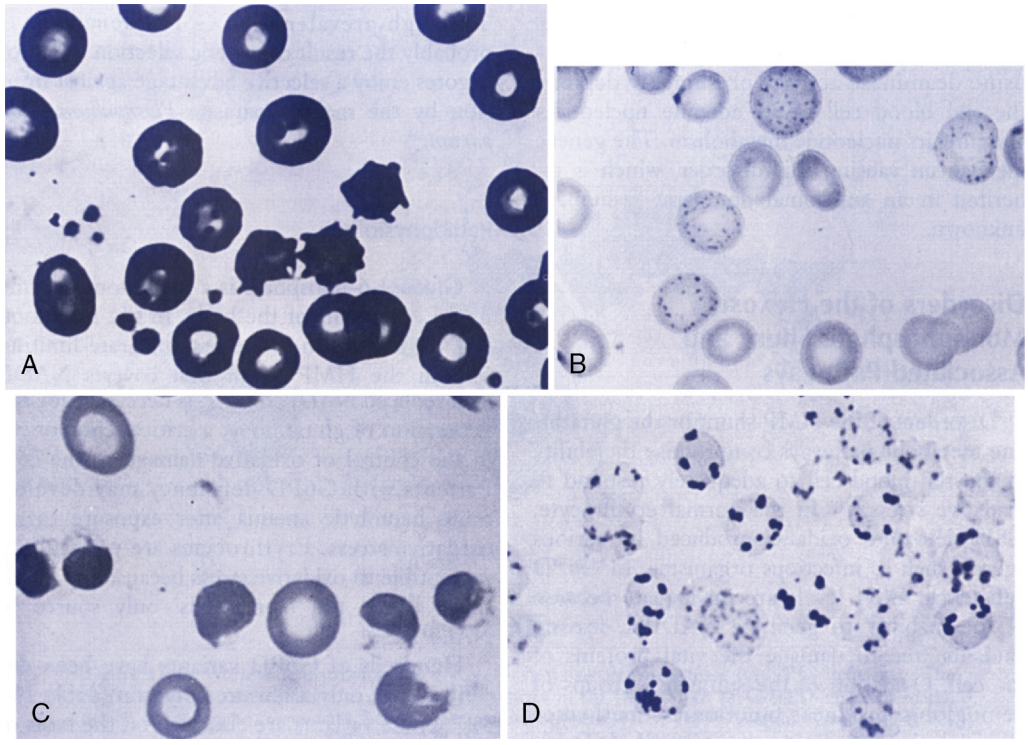

FIGURA 161-5. Frotis de sangre periférica en las enzimopatías eritrocíticas. A. Deficiencia de piruvato cinasa. **B.** Deficiencia de pirimidina 5′-nucleotidasa. **C.** Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). **D.** Cuerpos de Heinz en la deficiencia de G6PD. (**B,** tomado de Paglia DE. Disorders of erythrocyte glycolysis and nucleotide metabolism. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, eds. *Blood: Principles and Practice of Hematology.* Philadelphia: JB Lippincott; 1995:1877-1896.)

Trastornos del cortocircuito de la hexosa monofosfato (vía de la pentosa fosfato) y de las vías asociadas

Los trastornos del cortocircuito de la HMP o de las vías metabólicas del glutatión (v. fig. 161-4) comprometen la capacidad de los eritrocitos para responder adecuadamente al estrés oxidativo. En el eritrocito normal, el GSH desintoxica los oxidantes producidos por diversos agentes e infecciones. En los eritrocitos con deficiencia de G6PD, debido a la incapacidad para generar NADPH, los niveles de GSH son insuficientes, por lo que la célula es susceptible al estrés oxidativo. La oxidación de grupos sulfhidrilo de la Hb da lugar a la producción de metahemoglobina y de precipitados intracelulares de Hb, denominados cuerpos de Heinz. Los cuerpos de Heinz (fig. 161-5D), que suelen visualizarse en el frotis de sangre periférica con tinciones supravitales como el violeta de metilo, se adhieren a la membrana de los eritrocitos y la lesionan. Inducen la agregación de las inmunoglobulinas y la proteína banda 3, lo que marca el eritrocito para la opsonización por los fagocitos y la eliminación definitiva de la circulación. Los cuerpos de Heinz son eliminados de los eritrocitos circulantes por el bazo y suelen visualizarse en los frotis de los pacientes después de la esplenectomía. Los «eritrocitos mordidos» son eritrocitos con invaginaciones localizadas, posiblemente en el sitio de lesión o eliminación de los cuerpos de Heinz, y se observan durante los episodios hemolíticos agudos. Además de las lesiones causadas por la formación de cuerpos de Heinz, los eritrocitos con deficiencia de GSH se someten a la peroxidación de los fosfolípidos de membrana y al entrecruzamiento oxidativo de la espectrina, lo que reduce la deformabilidad de la membrana y favorece aún más su atrapamiento por el bazo.

DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA

La deficiencia de G6PD es la enfermedad hereditaria más común del metabolismo de los eritrocitos y afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo.[12] La alta prevalencia de este trastorno se atribuye a la selección genética, porque los eritrocitos con deficiencia de G6PD tienen una ventaja selectiva frente a la invasión por el parásito del paludismo, *Plasmodium falciparum*.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La G6PD es el paso inicial y el limitante de la velocidad en el cortocircuito de la HMP (v. fig. 161-4), que convierte el NADP en NADPH. El NADPH es necesario para la síntesis de glutatión, un constituyente esencial en la prevención de la lesión celular oxidativa. Los pacientes con deficiencia de G6PD pueden desarrollar anemia hemolítica aguda después de la exposición al estrés oxidativo. Pese a que la G6PD es una enzima ubicua, las células eritroides son especialmente susceptibles al estrés oxidativo debido a que el cortocircuito de la HMP es su única fuente de NADPH.

Se han descrito cientos de variantes de G6PD, pero solo unas pocas son frecuentes. Las variantes se clasifican en función de las características bioquímicas, la movilidad electroforética, la capacidad de utilizar análogos del sustrato, la Km del NADP y de la G6PD, su perfil de actividad según el pH y su estabilidad térmica. La enzima normal, Gd^{B}, está presente en el 99% de los estadounidenses de raza blanca y en el 70% de los afroamericanos. Una variante de la normalidad, Gd^{A+}, que aparece en el 20% de los afroamericanos, tiene una movilidad electroforética más rápida que Gd^{B}. Gd^{A-}, la variante más común asociada a hemólisis, se encuentra en alrededor del 10% de los afroamericanos y en muchos africanos. Gd^{A-} tiene una capacidad catalítica menor comparada con Gd^{A+}. Gd^{Med} es la segunda variante más común asociada con hemólisis y es frecuente en la zona del Mediterráneo, India, y el Sudeste Asiático, con una prevalencia de hasta un 5-50%. Gd^{Med} presenta una actividad catalítica muy reducida. $Gd^{Cantón}$, una variante común en las poblaciones asiáticas, produce un síndrome clínico similar a Gd^{A-}.[13,14]

La actividad de Gd^{B} disminuye a medida que los eritrocitos normales envejecen, con una semivida de unos 60 días. A pesar de tener unos niveles muy bajos o nulos de G6PD, los eritrocitos más envejecidos mantienen la capacidad de producir NADPH y conservan una respuesta de GSH al estrés oxidativo. La variante Gd^{A-} tiene una semivida de solo 13 días, por lo que los eritrocitos jóvenes tienen una cantidad normal de actividad enzimática, mientras que los más viejos son muy deficitarios. Debido a esta heterogeneidad de los niveles de G6PD, las personas con la variante Gd^{A-} tienen una hemólisis solo limitada después de la exposición oxidante.

Se han descrito más de 100 mutaciones del gen *G6PD*, localizado en Xq28. La mayoría de las mutaciones son sustituciones de aminoácidos que influyen en la cinética y/o la estabilidad enzimática. También se han descrito casos excepcionales de deleciones y de mutaciones de corte y empalme. Debido a que la deficiencia de G6PD está ligada al cromosoma X, afecta sobre todo a hombres. Los hombres solo tienen un alelo de G6PD y expresan un único tipo de G6PD. Las mujeres pueden expresar uno o dos tipos de G6PD. La hipótesis de Lyon especifica que solo un cromosoma X está activo en una célula concreta, por lo que cada célula en una mujer heterocigota puede ser normal o deficiente. En las mujeres que son heterocigotas para la deficiencia de G6PD, la actividad media de G6PD puede ser normal o presentar una reducción leve, moderada o grave, dependiendo del grado de lionización. Los eritrocitos con deficiencia de G6PD en las mujeres heterocigotas son susceptibles al mismo estrés oxidativo que los eritrocitos deficientes de G6PD en los hombres, pero el grado global de hemólisis suele ser menor, porque hay una población más pequeña de células vulnerables.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La deficiencia de G6PD se divide en cinco clases según la gravedad clínica y el grado de deficiencia enzimática. La clase I se caracteriza por una AHNEC sin causa precipitante y una deficiencia grave de G6PD. En la clase II se produce una hemólisis intermitente y una deficiencia grave de G6PD. La clase III se caracteriza por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

hemólisis después del estrés oxidativo y una deficiencia leve de G6PD. Las clases II y III representan en conjunto más del 90% de las variantes de G6PD. Las clases IV y V no producen sintomatología clínica. Los síndromes clínicos más relevantes de la deficiencia de G6PD son la anemia hemolítica aguda (AHA), la ictericia neonatal (INN) y, pocas veces, la AHNEC.

La AHA es la presentación clínica más llamativa de la deficiencia de G6PD, con hemólisis intravascular aguda después de la exposición a un estrés oxidativo.[15] Entre los tipos de estrés oxidativo hay que citar la ingestión de ciertos fármacos como los compuestos que contienen primaquina o sulfa, la exposición al naftaleno (bolitas de naftalina), la ingestión de habas o una infección, siendo esta última la causa más común de la hemólisis. En la tabla 161-2 se enumeran los fármacos que deben evitarse en pacientes con deficiencia de G6PD. Los síntomas de presentación consisten en irritabilidad, fiebre, náuseas, dolor abdominal y diarrea en las 48 h tras la exposición al oxidante. Después, aparece hemoglobinuria, ictericia y anemia. El bazo y el hígado pueden estar aumentados de tamaño y con sensibilidad dolorosa. Los casos con anemia grave pueden precipitar una insuficiencia cardíaca congestiva. Los hallazgos de laboratorio consisten en anemia normocítica normocrómica, con anisocitosis y reticulocitosis. Se pueden observar poiquilocitos y eritrocitos mordidos. Sin embargo, los cuerpos de Heinz, un hallazgo clásico en la deficiencia de G6PD, son un hallazgo inconstante, porque estas células lesionadas se eliminan rápidamente de la circulación en el bazo. Otros signos de laboratorio pueden ser la hemoglobinuria y la presencia de Hb libre en la sangre.

TABLA 161-2 FÁRMACOS QUE DEBEN EVITAR LOS PACIENTES CON DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA*

ANTIPALÚDICOS
Primaquina (las personas con la variante africana A^- pueden tomar una dosis reducida, bajo vigilancia)
Pamaquina
Cloroquina (puede usarse bajo vigilancia cuando sea precisa para profilaxis o tratamiento del paludismo)
SULFAMIDAS Y SULFONAS
Sulfanilamida
Sulfapiridina
Sulfadimidina
Sulfacetamida
Acetil sulfisoxazol
Salicilazosulfapiridina
Dapsona
Sulfoxona
Glucosulfona sódica
Trimetoprim-sulfametoxazol
OTROS ANTIBIÓTICOS
Nitrofuranos (nitrofurantoína, furazolidona, nitrofurazona)
[Ácido nalidíxico]
Cloranfenicol
Ácido *p*-aminosalicílico
ANALGÉSICOS
Ácido acetilsalicílico: se pueden usar dosis moderadas
Acetofenetidina
Alternativa segura: paracetamol
ANTIHELMÍNTICOS
β-naftol
Estibofeno
Niridazol
VARIOS
Análogos de la vitamina K (se puede administrar 1 mg de menaftona a los bebés)
Naftaleno (bolitas de naftalina)
Probenecida
Dimercaprol (BAL)
Azul de metileno
Arsina†
Fenilhidracina†
Acetilfenilhidracina†
Azul de toluidina
Mepacrina

*Las personas con cualquier forma de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) deben evitar los fármacos en negrita. Además, deberían evitar los fármacos en redonda las personas con deficiencia de G6PD y de origen mediterráneo, asiático y de Oriente Medio. Las sustancias en redonda y entre corchetes solo se aplican a personas con la variante africana A^-.
†Estos fármacos o sustancias químicas pueden causar hemólisis en personas sanas si se administran en dosis altas. Otros muchos fármacos pueden producir hemólisis en determinadas personas.

Otro síndrome de deficiencia de G6PD con relevancia clínica es la INN. La ictericia pocas veces está presente al nacer, y la máxima incidencia de aparición se produce en el segundo o el tercer día de vida. La gravedad de la hiperbilirrubinemia es variable. Puede ser grave y dar lugar a querníctero o incluso al fallecimiento. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la hiperbilirrubinemia se puede tratar bien con fototerapia. En la INN, se debe señalar que la anemia muy pocas veces es grave. La etiología de la INN sigue siendo controvertida. La INN es mayor en los lactantes con deficiencia de G6PD que también tienen un polimorfismo del gen de la uridina difosfoglucuroniltransferasa *(UDPGT1)* asociado con el síndrome de Gilbert.

La anemia hemolítica no esferocítica crónica se asocia con las variantes poco frecuentes de deficiencia de G6PD, por lo general las enzimas mutantes incapaces de mantener la producción basal de NADPH. El cuadro puede debutar en el período neonatal, cuando la INN se acompaña de anemia en los hombres. El grado de anemia crónica en la AHNEC debida a deficiencia de G6PD es variable. Algunos pacientes compensan la hemólisis, mientras que otros requieren transfusiones intermitentes. En los casos más graves hay una dependencia de las transfusiones.

DIAGNÓSTICO

La reacción de la G6PD (glucosa-6-fosfato + $NADP^+ \rightarrow$ 6-fosfogluconolactona + NADPH + H^+) reduce el $NADP^+$ a NADPH. La formación de NADPH y NADH puede observarse directamente debido a que emiten luz en el espectro visible cuando se iluminan con luz ultravioleta de onda larga. Basándose en esta observación, se han ideado varias pruebas de cribado sencillas que se realizan con la luz ultravioleta de onda larga barata. Estas pruebas son semicuantitativas y clasifican una muestra como normal o deficiente. No son fiables después de un episodio hemolítico agudo y no suelen detectar a las mujeres heterocigotas. Las pruebas de cribado con resultado positivo deben confirmarse mediante un análisis espectrofotométrico o con estudios de ADN.

El análisis definitivo de la enzima depende de la medición espectrofotométrica directa de la producción de NADPH. Aunque esta prueba es más sensible que las técnicas de cribado, aún requiere que haya un 20-30% de células con deficiencia de G6PD para obtener un resultado anómalo. La sensibilidad se puede aumentar mediante la comparación del nivel de deficiencia de G6PD con los niveles de otras enzimas eritrocíticas dependientes de la edad, sobre todo cuando la prueba se realiza cerca de un episodio hemolítico agudo. La prueba de cianuro-ascorbato mide la capacidad de los eritrocitos para evitar la oxidación de la Hb por el ascorbato. Cuando se usan eritrocitos intactos, puede detectarse un 10-15% de células deficitarias, por lo que esta prueba es útil para el diagnóstico de mujeres heterocigotas y de hombres tras un episodio hemolítico. Esta prueba también detecta otras alteraciones del cortocircuito de HMP o del metabolismo del glutatión.

TRATAMIENTO

Tto

El mejor tratamiento para las personas con AHA es una prescripción cuidadosa de medicamentos y evitar los agentes causales (v. tabla 161-2). Fuera de los episodios hemolíticos agudos, estos pacientes no requieren ningún tratamiento especial. Los episodios de AHA se tratan prestando atención especial a las complicaciones hematológicas, cardiopulmonares y renales de la hemólisis. El tratamiento de la INN no difiere del que se recomienda para otras causas de hiperbilirrubinemia neonatal. En la AHNEC, el tratamiento es expectante. Se debe evitar la exposición a estrés oxidativo. Las transfusiones de sangre pueden ser necesarias durante los episodios hemolíticos agudos. En los casos graves de AHNEC, la esplenectomía puede mejorar la anemia.

Trastornos del metabolismo del glutatión

Los defectos del metabolismo del glutatión pueden asociarse con hemólisis. Los eritrocitos de los pacientes que carecen de glutatión sintetasa o de γ-glutamilcisteína sintetasa, enzimas que intervienen en la síntesis de glutatión, tienen niveles muy bajos de GSH. Desde el punto de vista clínico, estos trastornos se asemejan a la deficiencia de G6PD. Existe una anemia hemolítica crónica leve o moderada con una mayor susceptibilidad al estrés oxidativo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

162 TALASEMIAS

MARIA DOMENICA CAPPELLINI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las talasemias, o, de forma más general, los síndromes talasémicos, son un grupo heterogéneo de anemias hemolíticas hereditarias caracterizadas por una producción deficiente o nula de una de las cadenas de globina de la hemoglobina. Esto provoca una síntesis desequilibrada de la cadena de globina, que es el sello distintivo de todos los síndromes talasémicos.

EPIDEMIOLOGÍA

En conjunto, las talasemias constituyen el trastorno monogénico más frecuente en la población mundial. El número estimado de portadores supera los 270 millones, y más de 300.000 niños nacen cada año con uno de los síndromes talasémicos o una de las variantes estructurales de la hemoglobina. La frecuencia extremadamente alta de trastornos de la hemoglobina en comparación con otras enfermedades monogénicas refleja la selección natural mediada por la resistencia relativa de los portadores frente al paludismo por *Plasmodium falciparum*. Otros factores que pueden estar involucrados son la práctica generalizada de matrimonios consanguíneos, el aumento de la edad materna en los países más pobres, así como la deriva genética y el efecto fundador. Por estas razones, las talasemias son más frecuentes en el sureste y el sur de Asia, en Oriente Medio, en los países del Mediterráneo y en el norte y el centro de África. Sin embargo, como resultado de la migración masiva de las poblaciones africanas desde zonas de alta prevalencia, las talasemias ahora se encuentran en todo el mundo.

BIOPATOLOGÍA

Los eritrocitos adultos normales contienen un 97% de hemoglobina adulta (HbA: $\alpha_2\beta_2$), con alrededor de un 2,5% del componente menor HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) y una pequeña cantidad de hemoglobina fetal (HbF: $\alpha_2\gamma_2$). Debido a que el tetrámero estable $\alpha_2\beta_2$ es el componente fundamental de la hemoglobina después del nacimiento, hay dos formas principales de talasemia: α-talasemia y β-talasemia. Como la síntesis de la cadena β solo se activa por completo después del nacimiento, se deduce que las β-talasemias no se expresan como una enfermedad en la vida intrauterina, sino que se manifiestan a medida que disminuye la síntesis de cadena γ durante el primer año de vida. Por el contrario, debido a que las cadenas α son compartidas tanto por la hemoglobina fetal como por la adulta, las α-talasemias se manifiestan en ambos períodos.

Dado que el conocimiento sobre su base genética y los mecanismos fisiopatológicos han evolucionado, los síndromes talasémicos se pueden clasificar ahora a nivel genético y a nivel clínico (tabla 162-1).[1]

TABLA 162-1 CLASIFICACIONES GENÉTICA Y CLÍNICA DE LAS TALASEMIAS

	GENÉTICA	CLÍNICA
α-talasemias	α^0 α^+ Deleción (–α) No deleción (α^T)	α-menor Enfermedad HbH Hidropesía fetal
β-talasemias	β^0 β^+ Variante con HbA_2 elevada HbA_2 normal Silente Dominante No asociada al grupo del gen β	β-menor Talasemia intermedia Talasemia mayor
δβ-talasemia	$(\delta\beta)^0$ $(\delta\beta)^+$ $(^A\gamma\delta\beta)^0$	δβ-menor Talasemia intermedia
PHHF	Deleción No deleción No asociada al grupo del gen β	Aumento silente de HbF

HbA = hemoglobina adulta; HbF = hemoglobina fetal; HbH = hemoglobina H; PHHF = persistencia hereditaria de hemoglobina fetal.

Genética

En la hemoglobina humana normal se observan seis tipos diferentes de cadenas de globina (α, β, γ, δ, ε, ζ) en las diferentes etapas del desarrollo. En el embrión muy precoz, la síntesis de hemoglobina se limita al saco vitelino y a la producción de hemoglobina Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) y Portland ($\zeta_2\gamma_2$). Posteriormente, alrededor de las 8 semanas de gestación, el hígado fetal se encarga de su producción y sintetiza sobre todo HbF ($\alpha_2\gamma_2$) y una pequeña cantidad (< 10%) de HbA. Entre las 18 semanas y el nacimiento, el hígado se sustituye progresivamente por la médula ósea como principal sitio de producción de eritrocitos. Esto se acompaña en las etapas posteriores de la gestación de un cambio recíproco en la producción de HbF y HbA; esto continúa hasta que, al final del primer año, la producción de HbF se ha reducido a menos del 2%. Los genes de globina están codificados en grupos génicos diferentes. El grupo α (ζ, α_2, α_1) se encuentra en el telómero del cromosoma 16, y el grupo β (ε, $^G\gamma$ y $^A\gamma$, δ, β) se sitúa en el cromosoma 11p15.5. En ambos grupos, los genes están alineados en dirección 5′ a 3′ en el orden en que se expresan durante el desarrollo. Ambos conjuntos de genes están regulados por elementos similares a un potenciador (sitio hipersensible [HS]-40 para el grupo α, y región de control de locus para el grupo β) que se encuentran a cierta distancia en el extremo 5′ del grupo. La deleción de estos elementos potenciadores inactiva cualquier gen de globina relacionado. Hay dos genes o alelos α (α_2 y α_1) que difieren en unos pocos nucleótidos en el intrón 2 y la región 3′ no traducida, pero producen productos proteicos idénticos. La producción del gen α_2 es dos o tres veces superior a la del gen α_1. El grupo α también contiene genes seudo-ζ y seudo-α que no se traducen en sus productos proteicos. La región situada alrededor de un sitio hipersensible de la ADNasa I a 40 kilobases (kb) en sentido 5′ del gen de la ζ-globina (HS-40) es el principal regulador de la expresión génica de la α-globina. El grupo β contiene un único gen seudo-β; el potenciador del grupo β consta de cinco elementos marcados por el sitio hipersensible de ADNasa I específico de la serie eritroide dispuesto a 6-20 kb en sentido 5′ del gen de la ε-globina, cada uno de los cuales contiene varios sitios de unión a factores de transcripción específicos de la serie eritroide y de otro tipo. En conjunto, estos elementos se denominan región de control de locus, y cada elemento contribuye a la actividad de la región de control de locus global. Además, hay un sitio hipersensible específico de la serie eritroide a unas 20 kb en sentido 3′ del gen de la β-globina; cuando el grupo está activado, los sitios hipersensibles en sentido 5′ y en sentido 3′ se disponen en estrecha proximidad con los promotores génicos para activar su transcripción.

Los genes de globina individuales comparten muchas características generales: consisten en tres exones codificantes de secuencias separados por dos intrones en posiciones idénticas, pero de longitud variable, con una longitud total de unos 1.500 nucleótidos. Esta estructura se ha conservado en gran medida a lo largo de la evolución. Las regiones 5′ que flanquean el primer exón contienen un número de determinadas secuencias que son necesarias para especificar la iniciación correcta de la transcripción. Una secuencia TATA se encuentra a 30 pares de bases en dirección 5′ del sitio de iniciación, junto con uno o más sitios CCAAT a 70 pares en sentido 5′. Los promotores génicos también contienen una secuencia CACCC o CCGCCC que se une al factor de tipo Krüppel de la serie eritroide (EKLF)-1, y algunos tienen sitios de unión para el factor de transcripción eritroide GATA-1. En modelos, las mutaciones introducidas en tales secuencias reducen el nivel de la transcripción.[2]

Todas las talasemias tienen un patrón similar de herencia: en la mayoría de los casos, los defectos génicos se transmiten de forma autosómica mendeliana. Por tanto, las variedades graves y sintomáticas suelen deberse a la interacción de más de un determinante genético. La herencia de la α-talasemia es más complicada, porque implica a los productos de los pares asociados de los genes α (αα) (v. «Manifestaciones clínicas»).

Bases moleculares de las talasemias

Las α y β talasemias se dividen en trastornos en los que no se producen las cadenas de los cromosomas afectados (α^0 y β^0) y aquellos en los que se reduce la producción de la cadena (α^+ y β^+). Para las α-talasemias, los defectos moleculares más comunes son las deleciones de uno o ambos genes α, que se designan –α y – –, respectivamente. Se cree que el gen α ha surgido por entrecruzamiento entre dos genes α desalineados en el cromosoma homólogo, lo que puede dar lugar a cromosomas con un gen α único (–α) o triplicado (ααα) de la α-globina. Dependiendo del punto de entrecruzamiento, las deleciones pueden eliminar entre 2,5 y 5,3 kb de la secuencia, y la pérdida de 3,7 ($-\alpha^{3,7}$) o 4,2 ($-\alpha^{4,2}$) kb es las más prevalente. La duplicación completa del locus génico de la α-globina, incluido el elemento de regulación 5′, se ha descrito también en personas de ascendencia diferente, lo que sugiere que este tipo de recombinación homóloga genética ocurre con relativa frecuencia en los locus de la globina. Hasta el momento, se han descrito más de 20 deleciones diferentes que afectan a ambos genes α, debido a la recombinación ilegítima o no homóloga. Las longitudes de deleción varían de 5,2 a más de 40 kb, y las más frecuentes son las del Sudeste Asiático, el Mediterráneo y Filipinas, designadas – $-^{SEA}$, – $-^{MED}$ y – $-^{FIL}$, respectivamente. Los tipos de α-talasemia (α^α) sin deleción son mucho menos comunes que las formas con deleción; en la mayoría de los casos se deben a mutaciones de un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

solo oligonucleótido en las regiones de la secuencia del gen α que son críticas para la expresión normal. Debido a que la expresión del gen α_2 es dos o tres veces mayor que la del gen α_1, no es sorprendente que la mayoría de los mutantes sin deleción afecten predominantemente a la expresión del gen α_2. Las mutaciones pueden afectar al codón de iniciación o a las señales de corte y empalme, causar desplazamientos del marco de lectura o introducir codones de terminación prematura. Existen al menos cinco variantes de nucleótido único que afectan al codón de terminación natural (TAA) del gen de la α_2-globina. Entre ellos, la hemoglobina Constant Spring ($\alpha^{CS}\alpha$) es la más común y la más estudiada. Por último, hay una serie de variantes de la α-globina que son tan inestables que sufren una degradación postsintética rápida. En tales situaciones, existe un exceso de cadenas β dentro del eritrocito, y los pacientes portadores de estas variantes de la cadena α, por definición, tienen α-talasemia. Hasta la fecha, se ha demostrado que 17 variantes α inestables producen el fenotipo de α-talasemia en mayor o menor medida.[3]

Al igual que las α-talasemias, las β-talasemias se clasifican como β^0 (en la que no se produce globina β) y β^+ (en la que se produce algo de globina β, pero menos de lo normal). En algunos casos, los defectos en la producción de cadena β son tan leves que se designan β^{++}. Hasta el momento, se han descrito más de 200 mutaciones talasémicas diferentes del gen de la globina β; la mayoría son mutaciones puntuales en el gen o en la secuencia adyacente inmediata. Se han descrito unas pocas mutaciones de la β-talasemia que se segregan independientemente del grupo génico de la β-globina, y se supone que implican a factores reguladores de la transcripción. La distribución de los alelos es muy variable de una población a otra, pero dentro de cada población, solo unos pocos alelos son comunes. Las formas sin deleción de β-talasemia suponen la mayoría de los alelos de β-talasemia. Se puede consultar una lista actualizada de estas mutaciones en la página de Internet de Globin Gene Server (*http://globin.cse.psu.edu*). Se incluyen las mutaciones de la transcripción, las mutaciones de procesamiento del ARN y las que afectan a la traducción.

Las deleciones simples del gen de la β-globina son poco frecuentes y varían en tamaño de 290 pares de bases a más de 60 kb. La deleción de 619 pares de bases en el extremo 3′ del gen β es relativamente común en las poblaciones de Sind y Punjab en India y Pakistán. Las deleciones restantes están restringidas a familias únicas y son necesariamente β^0 talasemias; hay que destacar que se asocian con niveles inusualmente altos de HbA_2 en los heterocigotos. Las grandes deleciones que afectan a todo el grupo génico de la β-globina $(\varepsilon\gamma\gamma\delta\beta)^0$ son infrecuentes y se limitan a familias individuales. Por último, algunas variantes muy inestables de la cadena β pueden manifestarse como una forma dominante de β-talasemia.[4]

Las δβ-talasemias y la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF) se deben a deleciones que afectan a diversas partes del locus de la β-globina. Estas deleciones se compensan parcialmente por un incremento de la expresión de los genes γ, lo que eleva el nivel de HbF. La longitud de la deleción explica las diferentes formas de δβ-talasemia, incluidos tanto los genes $^G\gamma$ y $^A\gamma$ o $^A\gamma$ solamente, y varía de 9 a 100 kb. La hemoglobina Lepore es un híbrido de las cadenas δ y β resultantes de un entrecruzamiento entre los dos genes desalineados; esta hemoglobina se sintetiza de forma ineficaz y da lugar a una forma de δβ-talasemia. Las deleciones de los genes δ y β también son la base molecular de muchas formas de PHHF que, sin embargo, suelen tener mayores niveles de producción compensatoria de HbF que las δβ-talasemias. Otras PHHF se deben a mutaciones puntuales en la región promotora 5′ desde el sitio de comienzo de la transcripción en los genes $^G\gamma$ o $^A\gamma$ que alteran la unión de uno o más factores de transcripción; se denominan PHHF sin deleción. Los estudios genéticos han identificado tres locus principales de rasgos cuantitativos que suponen el 20-50% de la variación habitual de los niveles de HbF en pacientes con β-talasemia y drepanocitosis, así como en los adultos sanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas (la expresión fenotípica) de los síndromes talasémicos son muy variables y dependen del grado de desequilibrio de la cadena de globina.

α-talasemias

Como ya se ha mencionado, existen dos clases principales de α-talasemias: α^0, en la que ambos genes α están inactivados (– –/), y α^+, en la que solo un gen del par es defectivo debido a una deleción α o a una mutación ($-\alpha$ o $\alpha\alpha^T$).[5] El espectro clínico de las α-talasemias se correlaciona bien con el número de genes α afectados, es decir, de la normalidad a la pérdida de los cuatro genes. La herencia de un alelo normal (αα) con uno de los alelos α^+ o α^0 produce, en la mayoría de los casos, una α-talasemia menor (– –/αα, $-\alpha$/αα, $-\alpha^T$/αα, $\alpha^T\alpha/-\alpha$, $-\alpha/-\alpha$). En general, los portadores de dichos genotipos tienen niveles más bajos de hemoglobina total, de volumen corpuscular medio y de hemoglobina corpuscular media, pero un recuento de eritrocitos mayor de lo normal. Las mayores diferencias se observan en la hemoglobina corpuscular media, que suele ser menor de 26 pg. El frotis de sangre periférica es variable y muestra diversos grados de hipocromía, con algunos dianocitos y poiquilocitos ocasionales (cap. 157). Es posible que los portadores de α^0-talasemia (– –/αα), generen algunas inclusiones de HbH en los eritrocitos (β_4). Los portadores de las formas sin deleción ($\alpha\alpha^T/\alpha\alpha$) muestran cambios hematológicos un poco más marcados que los portadores de las formas con deleción. La constitución de la hemoglobina de los portadores adultos de α^+ o α^0-talasemia es indistinguible de la normal, pero tiene niveles ligeramente menores de HbA_2. En el período neonatal pueden detectarse trazas de hemoglobina de Bart (γ_4) en una gran proporción de recién nacidos con α-talasemia, y los niveles disminuyen durante los primeros 6 meses después del nacimiento. Las α-talasemias son comunes en las zonas donde también existe una incidencia elevada de β-talasemias. Por tanto, puede haber una herencia conjunta de los rasgos de α y β-talasemia e incluso mejorar los parámetros hematológicos. En algunos casos, para proporcionar consejo genético en las familias en las que existen ambas talasemias (α y β), la determinación del genotipo es esencial. La Hb^{CT} mutante inestable provoca una reducción intensa de la expresión de α_2-globina en el cromosoma afectado; por tanto, los portadores y sobre todo los homocigotos tienen un fenotipo más grave que la α-talasemia menor, pero no tanto como la mayoría de los casos de la enfermedad por HbH.

La enfermedad por HbH se debe con mayor frecuencia a la interacción de la α^+ y α^0 talasemia. No resulta sorprendente que la mayoría de los pacientes procedan del sureste de Asia, el Mediterráneo y Oriente Medio. La enfermedad por HbH es un diagnóstico que se atribuye a pacientes mayores de 6 meses con un desequilibrio de globina suficiente para producir niveles detectables de HbH (> 1-2%) en la sangre periférica, junto con cuerpos de inclusión (tetrámeros β_4) en sus eritrocitos. Los fenotipos clínicos abarcan un amplio espectro, desde manifestaciones clínicas leves hasta talasemia intermedia y se incluyen en las denominadas talasemias no dependientes de transfusiones.[6] Las características predominantes de la enfermedad por HbH son una anemia microcítica hipocrómica, con ictericia y hepatoesplenomegalia. Debido a que el mecanismo principal de la anemia es la hemólisis en lugar de la diseritropoyesis, solo unos pocos pacientes tienen evidencia clínica de una expansión de la eritrona. La complicación más común de la enfermedad por HbH es el desarrollo de hiperesplenismo debido a esplenomegalia grave. Otras complicaciones son la colelitiasis, las úlceras en las piernas, un mayor riesgo de infección, la deficiencia de ácido fólico y un mayor riesgo de trombosis venosa, sobre todo después de la esplenectomía. Los niveles de hemoglobina varían de 3 a 12 g/dl en las diferentes series, y puede haber fluctuaciones después de la exposición a un fármaco oxidante, una infección o una aplasia transitoria, posiblemente debido a una infección viral intercurrente. En raras ocasiones, los pacientes con enfermedad por HbH requieren transfusiones de sangre periódicas. La anemia se asocia con reticulocitosis y cambios talasémicos típicos de los índices eritrocíticos. La cantidad relativa de HbH varía del 1 al 40%. Los valores de HbA_2 siempre están disminuidos. El frotis de sangre periférica muestra hipocromía con anisopoiquilocitosis variable, dianocitos y punteado basófilo. El rasgo característico de la enfermedad por HbH es que siempre es posible generar múltiples inclusiones en los eritrocitos después de la incubación con azul de cresilo brillante. La médula ósea muestra una hiperplasia eritroide marcada.[7]

La forma más grave de la α-talasemia es la hidropesía fetal, en la que existe una deleción de los cuatro genes de la α-globina (genotipo – –/– –). Es incompatible con la vida. De hecho, debido a que las cadenas de la α-globina están ausentes durante la gestación, la hemoglobina de Bart (γ_4) se convierte en la hemoglobina dominante. Debido a que la hemoglobina de Bart tiene una afinidad muy alta por el oxígeno, es incapaz de transportar oxígeno a los tejidos, y las consecuencias intrauterinas son una anemia progresiva grave, una eritropoyesis muy ineficaz con marcada eritropoyesis extramedular, organomegalia masiva, insuficiencia cardíaca, hipoalbuminemia intensa y edema. Los lactantes con síndrome de hidropesía fetal mueren en el período intrauterino (30-40 semanas de gestación) o poco después de nacer. Los niveles de hemoglobina oscilan de 3 a 20 g/dl; el frotis de sangre periférica se caracteriza por anisopoiquilocitosis marcada, grandes macrocitos hipocrómicos y abundantes eritrocitos nucleados. La hemoglobina se compone casi por completo de hemoglobina de Bart (80-90%), con algún resto de HbH y Portland. Las madres de estos lactantes suelen tener antecedentes de mortalidad neonatal. Sin atención médica, las mujeres portadoras de estos fetos pueden tener complicaciones en el parto y el posparto (p. ej., retención de placenta, eclampsia, sepsis) (cap. 239).

Se han descrito varios casos de α-talasemia asociada con retraso mental (el denominado síndrome ATR-16). Estas afecciones se deben sobre todo a deleciones amplias (1-2 megabases) del extremo del cromosoma 16 que engloban el grupo génico de la α-globina. Sin embargo, varios casos no tenían deleciones u otras anomalías aparentes del grupo génico de la α-globina. Se ha demostrado que estos pacientes, con un fenotipo peculiar caracterizado por retraso mental profundo, facies dismórfica, anomalías genitales y α-talasemia, tienen un trastorno situado en el cromosoma X (síndrome ATR-X).

β-talasemias

Las β-talasemias constituyen un considerable grupo heterogéneo de trastornos de la síntesis de la hemoglobina, que se caracterizan por la menor producción de las cadenas β de la hemoglobina adulta.[8] La clasificación clínica engloba la talasemia

booksmedicos.org

mayor (TM; dependiente de transfusión), la talasemia intermedia (TI, de gravedad intermedia, no dependiente de transfusión) y la talasemia menor (asintomática) (fig. 162-1; v. tabla 162-1). La gravedad de las manifestaciones clínicas se correlaciona bien con el grado de desequilibrio de las cadenas de globina: dependiendo de los defectos genéticos de la β-globina y su interacción, la producción de cadenas de β-globina se reduce cuantitativamente a grados diversos, mientras que la síntesis de α-globina continúa de forma normal, lo que da lugar a la acumulación de un exceso no concordante de cadenas de α-globina en los precursores eritroides. Las cadenas de α-globina libres son incapaces de formar tetrámeros estables, de modo que precipitan en los precursores eritroides, formando cuerpos de inclusión que lesionan la membrana de los eritrocitos y causan una destrucción prematura de los precursores eritroides en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz). La eritropoyesis ineficaz pone en marcha una secuencia de acontecimientos responsables de la expansión de la médula ósea, anemia, hemólisis, esplenomegalia y aumento de la absorción de hierro. Cualquier factor que reduzca el grado de desequilibrio entre las cadenas y la magnitud del exceso de cadenas α, como la herencia conjunta de la α-talasemia o una habilidad innata para incrementar la hemoglobina fetal, mejorará la expresión clínica de la enfermedad (fig. 162-2).

Las principales formas de β-talasemia (denominada aún en ocasiones anemia de Cooley) son trastornos en los que el paciente solo puede mantenerse con vida mediante transfusiones de sangre periódicas. Esta afección suele deberse al estado homocigoto o al estado heterocigoto compuesto para las mutaciones graves del gen β (β^0). Las formas típicas de TM se manifiestan durante el primer año de vida, durante el cual las cadenas γ se dejan de producir, pero no se sustituyen por la síntesis de cadenas β. Estos lactantes, si no se tratan, son incapaces de mantener un nivel de hemoglobina superior a 5 g/dl y muestran deformidades marcadas de los huesos y retraso del crecimiento. La facies adquiere un aspecto «talasémico» debido a la prominencia frontal del cráneo y la protrusión de la mandíbula y los pómulos. La magnitud del aumento de la eritropoyesis puede originar masas extramedulares, que suelen originarse en el esternón y las costillas. La hepatoesplenomegalia progresiva es un hallazgo constante, causante de pancitopenia. Durante la primera infancia de los pacientes con TM que reciben un tratamiento nulo o inadecuado se producen diversas complicaciones, como infecciones recidivantes, fracturas espontáneas, colelitiasis y úlceras en las piernas. En el pasado la mortalidad en estos pacientes era alta alrededor de la pubertad. Por fortuna, esto ya no sucede en los niños con TM bien tratada. Los niños con TM transfundidos para mantener un nivel de hemoglobina por encima de 9 g/dl tienen un crecimiento y desarrollo relativamente normales, y su evolución futura depende de si reciben o no quelantes del hierro adecuados (v. «Tratamiento»). Muchos niños que se transfunden de forma correcta y que cumplen a la perfección el tratamiento de quelación del hierro se desarrollan con normalidad, alcanzan la pubertad y logran la madurez sexual. En la actualidad, se está tratando a una población adulta de pacientes con TM, que pueden sufrir los efectos secundarios a largo plazo del tratamiento, consistentes en infecciones asociadas a transfusión (en especial, hepatitis B y C y, en algunas poblaciones, infección por el VIH) y la lesión de órganos (hígado, corazón, glándulas endocrinas), debido a una quelación de hierro insatisfactoria a largo plazo. Las principales causas de muerte en los adultos con TM siguen siendo las complicaciones cardíacas, aunque también está aumentando la cirrosis hepática porque la vida se prolonga.[9]

La insuficiencia cardíaca en estos pacientes es multifactorial, con participación de la anemia crónica, la sobrecarga de hierro residual, la miocarditis, la pericarditis y probablemente otros mecanismos. Además del grado de desequilibrio de las cadenas de globina, que depende de factores genéticos asociados a los genes de globinas (herencia conjunta de α-talasemia, síntesis innata aumentada de HbF), existen muchos otros modificadores genéticos que de manera secundaria pueden influir sobre el pronóstico de las complicaciones de diversas formas. Por ejemplo, la presencia de una variante polimórfica en el promotor UGT1A1 responsable del síndrome de

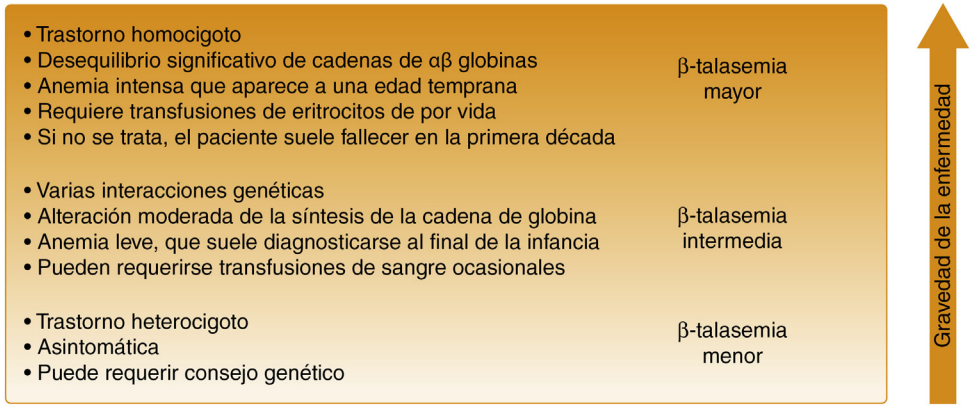

A

	Talasemia mayor más probable	Talasemia intermedia más probable
Clínica		
Edad de presentación (años)	< 2	> 2
Concentración de Hb (g/dl)	< 7	7-10
Hepato-/esplenomegalia	Grave	Moderada-grave
Hematología		
HbF (%)	> 50	10-50 (puede alcanzar el 100%)
HbA_2 (%)	> 3,5	< 4-4,5
Genética		
Padres	Ambos portadores de HbA_2 elevada β-talasemia	Uno o ambos portadores: β-talasemia con HbF elevada, HbA_2 límite
Molecular		
Tipo de mutación de la cadena β	Grave	Leve/silente
Herencia conjunta de α-talasemia	No/infrecuente	Sí
Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal	No	Sí
δβ-talasemia	No	Sí
Polimorfismo Gy XmnI	No	Sí

B

FIGURA 162-1. **A. Clasificación clínica de las β-talasemias, de la β-talasemia menor a la β-talasemia mayor, en función de la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con una β-talasemia menor son asintomáticos, mientras aquellos con la variante más grave, que es la β-talasemia mayor, dependen de transfusiones. Entre ambos extremos existe un amplio espectro de fenotipos clínicos, que se llaman talasemias intermedias porque muestran diferentes interacciones genéticas y se caracterizan por una anemia moderada o grave independiente de las transfusiones. B. Criterios propuestos para diferenciar la talasemia mayor de la talasemia intermedia en el momento de la presentación. HbA= hemoglobina adulta; HbF= hemoglobina fetal.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

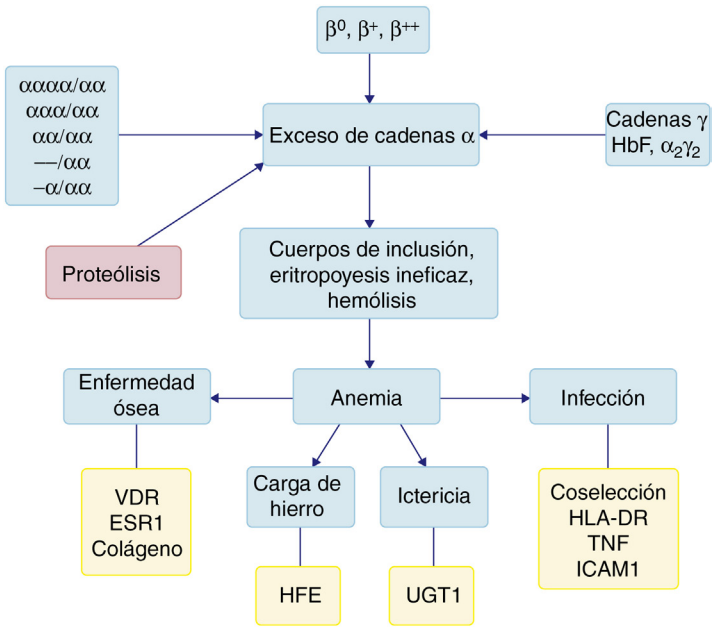

FIGURA 162-2. Fisiopatología de las β-talasemias y los modificadores del desequilibrio de cadenas de globina. La gravedad de la eritropoyesis ineficaz depende del grado de exceso de cadenas α libres, que se debe sobre todo a tres mecanismos diferentes: 1) herencia de mutaciones graves, leves o silentes de la cadena β; 2) herencia conjunta de determinantes asociados a una mayor producción de cadenas γ, y 3) herencia conjunta de α-talasemia. Un fenotipo de talasemia intermedia puede deberse a la mayor producción de cadenas de α-globina por un genotipo α triplicado (ααα) o cuadruplicado (αααα) asociado con heterocigosidad β. La herencia de polimorfismos o mutaciones de los genes implicados en el metabolismo óseo, del hierro y de la bilirrubina, así como en la infección, puede contribuir a modificar la evolución clínica de la enfermedad. ESR1 = receptor de estrógenos 1; HbF = hemoglobina fetal; HFE = gen de la hemocromatosis hereditaria; HLA = antígeno leucocítico humano; ICAM1 = molécula de adhesión intercelular 1; TNF = factor de necrosis tumoral; UGT1 = UDP glucosa: glucoproteína glucosiltransferasa 1; VDR = receptor de la vitamina D.

Gilbert (cap. 147) puede aumentar la predisposición a la colelitiasis, que ya es un problema frecuente en la talasemia. Del mismo modo, los polimorfismos de los genes implicados en la homeostasis del hierro o en el metabolismo óseo pueden influir de forma positiva o negativa en el grado de sobrecarga de hierro o la osteopenia y la osteoporosis, respectivamente (v. fig. 162-2). Los factores ambientales, incluidas las condiciones sociales, la nutrición y la disponibilidad de atención médica, también se han implicado en la gravedad variable de las manifestaciones clínicas de la TM.

La TI forma parte del grupo no dependiente de transfusiones de las talasemias; es un término clínico usado para describir a los pacientes con anemia y esplenomegalia, pero sin el espectro completo de gravedad clínica de la TM.[10] Los fenotipos clínicos de TI se encuentran entre los de las talasemias menor y mayor, abarcando un amplio espectro clínico. Los pacientes con una afectación leve están asintomáticos casi por completo hasta la vida adulta y tan solo presentan una leve anemia, con mantenimiento espontáneo de niveles de hemoglobina de 7-10 g/dl. Los pacientes con una TI más grave suelen debutar entre los 2 y los 6 años y, aunque son capaces de sobrevivir sin tratamiento transfusional periódico, pueden tener un retraso del crecimiento y el desarrollo. La mayoría de los pacientes con TI son homocigotos o heterocigotos compuestos para las mutaciones leves o moderadas del gen β (β^+/β^+, β^0/β^+); con menos frecuencia, solo se ve afectado un gen de la β-globina. Debido a que la gravedad clínica de la enfermedad depende del diferente grado de desequilibrio de las cadenas de globina, hay al menos tres mecanismos que pueden potenciar las características clínicas leves de TI comparadas con las de TM: la herencia de mutaciones génicas leves o silentes del gen β, la herencia conjunta de determinantes asociados con un aumento de producción de la cadena γ (lo que contribuye a neutralizar la gran proporción de cadenas α no unidas) y la herencia conjunta de α-talasemia, que reduce la síntesis de cadenas α, lo que disminuye así el desequilibrio de cadena α/no-α.

Hay tres factores principales que son los responsables de las secuelas clínicas en los pacientes con TI: la tasa de eritropoyesis ineficaz, la anemia crónica y la sobrecarga de hierro. La eritropoyesis ineficaz depende sobre todo de los defectos moleculares subyacentes (como ya se ha mencionado) y se debe a la precipitación de las cadenas α libres en los precursores eritroides en la médula ósea, lo que lesiona la membrana y ocasiona la muerte intramedular prematura de las células. El grado de eritropoyesis ineficaz es el principal determinante de la anemia de la TI; la hemólisis periférica de eritrocitos maduros circulantes y una reducción global de la síntesis de la hemoglobina son factores secundarios. La hemólisis y los eritrocitos lesionados que exponen residuos de fosfatidilserina de la membrana cargados negativamente se han relacionado con el desarrollo del estado de hipercoagulabilidad y el aumento del riesgo de hipertensión pulmonar en la población de pacientes con TI.[11]

La anemia y la eritropoyesis ineficaz crónicas provocan un aumento inadecuado de la absorción intestinal de hierro, lo que da lugar a una sobrecarga de hierro. En cambio, en la TM, la carga de hierro se debe principalmente a su infusión transfusional. Se ha demostrado que la anemia crónica y la eritropoyesis ineficaz, que son características de la TI, se asocian con la menor expresión de hepcidina, un péptido hepático que desempeña un papel central en la homeostasis del hierro (cap. 212). Además, el factor de crecimiento y diferenciación 15 (GDF15), secretado por los precursores eritroides y sobreexpresado en caso de eritropoyesis ineficaz, puede suprimir la síntesis de hepcidina. De forma más reciente se ha identificado una molécula llamada eritroferrona, secretada por los eritroblastos, que también puede intervenir en la regulación de la hepcidina en la TI. En conjunto, la eritropoyesis ineficaz (que aumenta la secreción de GDF15) unida a la anemia/hipoxia crónica pueden suprimir la síntesis de hepcidina, aumentar la absorción intestinal de hierro de la dieta e incrementar la liberación de hierro reciclado a partir del sistema reticuloendotelial, lo que lleva a una situación de sobrecarga de hierro similar a la observada en pacientes con síndromes hereditarios de hemocromatosis (que se caracterizan por una alteración de la síntesis de hepcidina)[12] (cap. 212).

Como consecuencia de estos procesos fisiopatológicos, se han ido identificando varias complicaciones específicas de pacientes con TI en comparación con los pacientes con TM, sobre todo en los esplenectomizados no tratados previamente. La colelitiasis es mucho más frecuente en la TI que en la TM, debido a la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis periférica. La hematopoyesis extramedular, como mecanismo compensador, conduce a la formación de masas de tejido eritropoyético que afectan sobre todo al bazo, el hígado, los ganglios linfáticos y las vértebras. Estas masas pueden causar problemas neurológicos, como compresión de la médula espinal (que a veces causa paraplejía), y masas intratorácicas. Las úlceras en las piernas que son poco frecuentes en los pacientes con TM bien transfundidos, son habituales en pacientes adultos con TI; sigue sin quedar claro por qué, con un mismo nivel de hemoglobina y de HbF, algunos pacientes desarrollan úlceras en las piernas y otros no. El riesgo trombótico está claramente aumentado en los pacientes con TI. Varios estudios han demostrado colectivamente que la incidencia de episodios tromboembólicos es mayor en los pacientes esplenectomizados con TI. Aunque los ictus son poco frecuentes en la TI, se han documentado lesiones cerebrales asintomáticas, incluida la isquemia, en pacientes con TI mediante resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada. La hipertensión pulmonar (cap. 68) es frecuente en los pacientes con TI (alrededor del 60%) y se cree que es la principal causa de insuficiencia cardíaca en esta población de pacientes.[13] La hepatopatía por infección viral es menos frecuente que en la TM; sin embargo, en los pacientes con TI se observan con frecuencia anomalías de las enzimas hepáticas, sobre todo debido a lesión hepatocítica por sobrecarga de hierro. En algunos de los pacientes de más edad con TI (> 40 años), se han detectado casos de carcinoma hepatocelular (cap. 196) debido a la acumulación de hierro a largo plazo no tratada, con la cirrosis resultante en el hígado, como se observa en la hemocromatosis hereditaria (cap. 212).[14]

El hipogonadismo, el hipotiroidismo y la diabetes mellitus son infrecuentes. Aunque los pacientes con TI suelen tener una pubertad tardía, presentan un desarrollo sexual normal y suelen ser fértiles. Las mujeres con TI pueden tener embarazos espontáneos con éxito, aunque pueden surgir complicaciones durante la gestación.[15]

La talasemia menor es el estado heterocigoto de la β-talasemia. Los pacientes con talasemia menor son «portadores» de un defecto en un único gen de la β-globina y suelen ser asintomáticos, a excepción de una anemia leve del embarazo. Los portadores suelen identificarse en un estudio familiar, de forma accidental durante una enfermedad intercurrente o en un estudio poblacional. La anemia es leve, microcítica e hipocrómica, y se asocia con un elevado nivel de HbA_2. El frotis de sangre muestra una microcitosis e hipocromía características, con cierta variación del tamaño y la forma de los eritrocitos. La presencia de dianocitos es muy variable. Las características hematológicas son muy similares entre los diferentes grupos étnicos. Se han observado portadores de β-talasemia con HbA_2 normal en contextos en los que un paciente con TI leve tenía uno de sus progenitores afectado por β-talasemia menor típica con HbA_2 elevada, mientras que el otro presentaba anomalías hematológicas mínimas o nulas y HbA_2 normal. Las personas con HbA_2 normal suelen ser portadores de mutaciones β^{++} silentes (β^{++}). La deficiencia simultánea de hierro puede reducir las concentraciones elevadas de HbA_2 hasta valores normales.

δβ-talasemia y persistencia hereditaria de hemoglobina fetal

Las manifestaciones clínicas de las $(\delta\beta)^0$-talasemias son similares a las de la TI, mientras que los heterocigotos se distinguen de los heterocigotos para la β-talasemia por los niveles normales de HbA_2 junto con un aumento del 5-20% de los niveles de HbF. Los homocigotos para la Hb_{Lepore} pueden tener fenotipos similares a los de la TM o la TI. Los pacientes con formas de PHHF con o sin deleción suelen ser asintomáticos.

booksmedicos.org

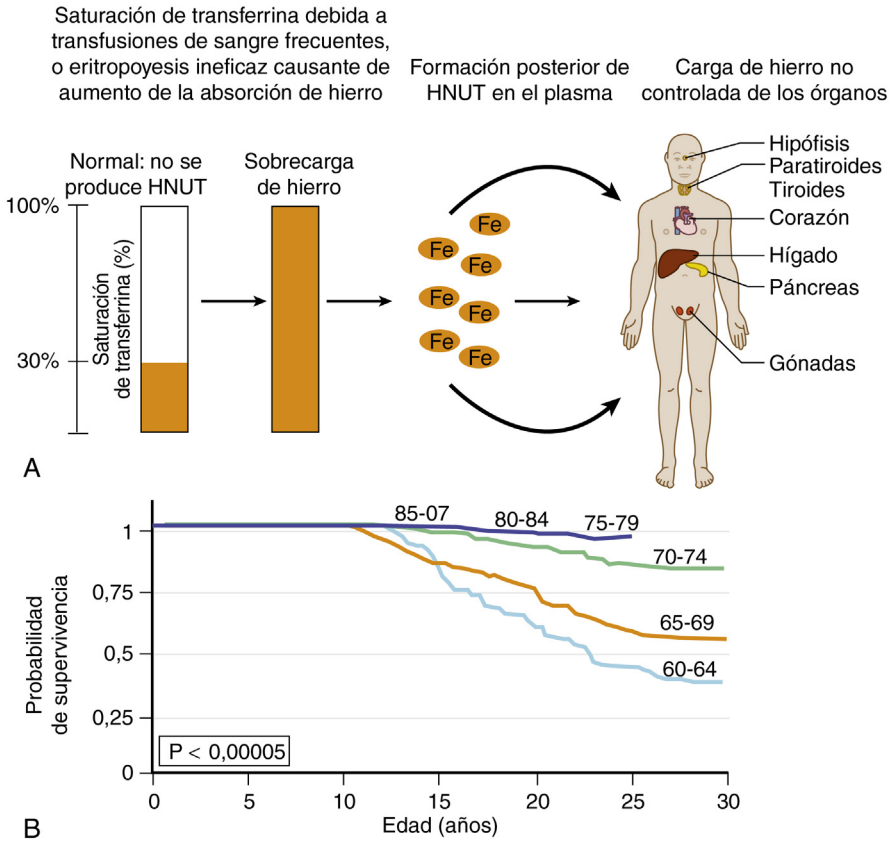

FIGURA 162-3. **A. Sobrecarga de hierro transfusional y carga específica de órgano. B. Supervivencia de pacientes italianos con talasemia mayor por cohorte de nacimiento. HNUT = hierro no unido a transferrina.**

Cualquiera de los defectos de la β-talasemia puede heredarse de forma conjunta con las variantes de la cadena β (HbS, HbC, HbE) y causar un fenotipo clínicamente relevante de β-talasemia de diversa gravedad. Estas variantes ilustran, además, que los síndromes de β-talasemia constituyen un amplio espectro clínico y que los enfoques terapéuticos específicos pueden cambiar por completo la evolución clínica y la historia natural de estos trastornos (fig. 162-3).

Hemoglobina E y talasemias por hemoglobina E

La hemoglobina E (HbE) se debe a una sustitución de ácido glutámico por lisina en el codón 26 del gen de la β-globina. Se trata de una mutación frecuente, sobre todo en el subcontinente indio y el Sudeste Asiático y en personas migrantes de estas regiones. La frecuencia de HbE se aproxima al 60% en muchas regiones de Tailandia, Laos y Camboya. La HbE determina una reducción de la síntesis de la cadena β-E y por eso el fenotipo recuerda a una forma leve de β-talasemia. El rasgo HbE tiene poca importancia clínica; puede asociarse a una ligera microcitosis sin anemia, pero podría confundirse con una deficiencia de hierro si no se realizaran las pruebas de laboratorio adecuadas. Los pacientes con una HbE homocigota tienen una anemia leve y microcitosis, ocasional esplenomegalia y en el frotis de sangre periférica se encuentran eritrocitos con cambios parecidos a los presentes en los rasgos talasémicos, incluidos dianocitos.

La HbE interacciona con distintas formas de α-talasemia para producir una amplia variedad de trastornos clínicos. Su coheredabilidad con la β-talasemia, en el proceso llamado HbE/β-talasemia, es la variante grave más frecuente de β-talasemia en Asia y a nivel global representa aproximadamente un 50% de las β-talasemias graves clínicamente.[16]

DIAGNÓSTICO

Puede ser necesario diagnosticar una talasemia en un paciente con un cuadro clínico sugestivo adecuado o también para identificar a un sujeto heterocigoto como parte de un estudio familiar o un programa de cribado poblacional. El enfoque general es común a cualquier forma de talasemia, con independencia de la presentación. La evaluación primaria se basa en las alteraciones hematológicas: los índices eritrocíticos determinados mediante un contador celular electrónico y la morfología de los eritrocitos estudiada en un frotis de sangre bien teñido son suficientes para orientar las investigaciones adicionales. Las personas con un volumen corpuscular medio menor de 80 fl y una hemoglobina corpuscular media menor de 27 pg que tengan parámetros normales de hierro requieren investigaciones adicionales. El número de eritrocitos suele ser mayor de lo normal. En presencia de anemia con cambios talasémicos en los eritrocitos, el siguiente paso es la evaluación de las fracciones de hemoglobina (HbA, HbA_2, HbF o variantes de hemoglobina) por electroforesis en acetato de celulosa a pH alcalino o, mejor aún, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, que permite la medición precisa de HbA_2, HbF y HbA, así como la identificación provisional de un gran número de variantes de hemoglobina, como HbE. Un nivel de HbA_2 superior al 3,5%, asociado con eritrocitos microcíticos hipocrómicos es diagnóstico de la β-talasemia menor. Unos valores de HbA_2 del 3,2-3,5% (límites) deben interpretarse con cautela, ya que podrían deberse a la interacción de más de un defecto talasémico (α y β), a una mutación β silente o a una deficiencia concomitante de hierro. Si existe una ferropenia, debe corregirse y repetir la estimación de HbA_2. La mayoría de las personas con índices eritrocíticos talasémicos, HbA_2 normal o baja con HbF normal serán portadores de α^0-talasemia u homocigotos de α^+-talasemia. Los portadores de α^0-talasemia pueden tener unos pocos eritrocitos con inclusiones de HbH. La microcitosis con niveles bajos o normales de HbA_2 y HbF elevada (2-20%) indica una heterocigosidad para δβ-talasemia. Los pacientes con PHHF suelen tener unos índices eritrocíticos normales, pero unos niveles mayores de HbF, con una distribución intercelular diferente (homogénea o pancelular, con la excepción de la PHHF heterocelular) en comparación con la δβ-talasemia (desigual o heterocelular).

En la segunda mitad de la década de los sesenta se introdujo un método radiactivo para medir la proporción de síntesis de α/β-globina y se dirigió en gran medida al diagnóstico prenatal en la era pre-ADN. A pesar de que ofrece una evaluación cuantitativa de la producción de globina, en la actualidad su uso está limitado a los casos difíciles causados por la interacción de los diferentes defectos de la cadena de globina. El diagnóstico definitivo de los síndromes talasémicos consiste en la identificación de las mutaciones subyacentes a través de análisis de ADN. Se dispone de varios métodos para el diagnóstico de cualquier mutación concreta, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el análisis enzimático de restricción, la PCR de oligonucleótidos específicos de alelo, el gap-PCR y la secuenciación directa, que en la actualidad es probablemente el método más fácil y fiable. Para las α-talasemias con deleción, la amplificación de sondas dependiente de ligamiento múltiple es un método útil, introducido recientemente.

Durante su evolución clínica, los pacientes afectados por diferentes formas de talasemia desarrollan varias complicaciones, debido sobre todo a la sobrecarga de hierro, que debe monitorizarse para dirigir el tratamiento de quelación del hierro. Los principales métodos para determinar los niveles corporales de hierro (cap. 212) son las determinaciones de la concentración de ferritina sérica y la evaluación de la concentración hepática de hierro en una biopsia tisular o, mediante un método no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

invasivo alternativo, el coeficiente R2 en RM. Una concentración elevada de ferritina sérica (> 2.500 μg/l) y una concentración hepática alta de hierro (> 15 g/peso seco) indican un alto riesgo de morbimortalidad significativa. El hierro cardíaco puede medirse con un procedimiento que mide el T2* en RM, lo que permite estimar la carga cardíaca de hierro. Un T2* en RM menor de 10 ms se asocia siempre con una carga de hierro intensa y un riesgo elevado de insuficiencia cardíaca en el plazo de 1 año. Un T2* en RM superior a 20 ms se considera normal, lo que significa que no hay hierro en el corazón. La ecocardiografía también puede ser útil para evaluar los cambios funcionales. Para otras complicaciones, como endocrinopatías, hepatopatías, enfermedad pulmonar, trombofilia y enfermedad ósea, los métodos de diagnóstico son similares a los utilizados en la práctica clínica, y se deben tener en cuenta los costes de la prueba, las características de rendimiento y las preferencias del paciente, como se detalla en los capítulos correspondientes.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento convencional

No se requiere un tratamiento específico para los heterocigotos de α o β-talasemia (portadores, talasemia menor), pero deben recibir un consejo genético apropiado. Durante el embarazo, las mujeres portadoras de talasemia pueden desarrollar una anemia más intensa, por lo que deben observarse cuidadosamente y recibir suplementos de ácido fólico, principalmente durante el segundo y el tercer trimestre. Cuando una verdadera deficiencia de hierro se asocia con rasgos talasémicos, debe proporcionarse un suplemento de hierro, a la vez que se monitoriza la saturación de transferrina y de ferritina. Se han descrito pocos casos de transfusiones sanguíneas intrauterinas con síndrome de hidropesía fetal por hemoglobina de Bart; la mayoría de estos bebés tuvieron un parto prematuro por cesárea, su desarrollo posterior fue anómalo y los supervivientes requirieron transfusiones periódicas de sangre después de nacer. Los pacientes con HbH suelen tener niveles de hemoglobina bastante altos (8-9 g/dl) y no necesitan transfusiones de sangre periódicas. Se recomienda el suplemento con ácido fólico (2-5 mg/día), sobre todo en pacientes pediátricos. Las principales complicaciones en la enfermedad por HbH son las crisis hemolíticas, que pueden ocurrir durante o después de infecciones agudas; en tales casos, se deben aplicar medidas terapéuticas inmediatas, incluidas las transfusiones de sangre y el tratamiento para la infección.

El tratamiento clínico de la TM y la TI sigue siendo el principal problema. La calidad y esperanza de vida de los pacientes con TM y TI se han transformado en este siglo, con un aumento de la esperanza hasta bien entrada la tercera y cuarta décadas. No obstante, la prolongación de la vida viene acompañada de varias complicaciones, debidas en parte a la enfermedad subyacente y en parte al tratamiento con transfusiones de sangre y la sobrecarga de hierro. Además, hay que hacer frente a las complicaciones relacionadas con el envejecimiento en el contexto de una enfermedad multiorgánica que requiere tratamiento por parte de un equipo de médicos con un conocimiento específico de las talasemias en adultos, en colaboración con diferentes especialistas y personal de enfermería experimentados. El tratamiento convencional para los pacientes con TM incluye transfusiones periódicas y quelantes del hierro. La definición del régimen óptimo de transfusión y de quelación del hierro ha sido el avance fundamental en el tratamiento de los pacientes con TM, en los que el objetivo principal es controlar la eritropoyesis ineficaz, sus consecuencias y la carga de hierro corporal. El régimen óptimo consiste en transfusiones de sangre periódicas, por lo general administradas cada 2-5 semanas, para mantener los niveles de hemoglobina pretransfusionales por encima de 9-10,5 g/dl. La decisión de iniciar un tratamiento transfusional de por vida debe basarse en un diagnóstico definitivo de talasemia grave, teniendo en cuenta los defectos moleculares, la intensidad de la anemia en mediciones repetidas, el nivel de eritropoyesis ineficaz y criterios clínicos (tales como retraso del crecimiento o anomalías óseas). Es aconsejable que los pacientes con TM reciban concentrados de eritrocitos leucorreducidos para disminuir las reacciones transfusionales y la transmisión de patógenos. Las reacciones adversas a las transfusiones de eritrocitos pueden producirse durante la transfusión o después de la misma, y pueden ser hemolíticas y no hemolíticas. La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión es infrecuente pero grave y debe tratarse de inmediato (cap. 177).

Muchos pacientes con una TM necesitan una esplenectomía por hiperesplenismo. Sin embargo, el manejo clínico óptimo puede retrasar e incluso evitar la necesidad de esplenectomía, que era frecuente antes. La esplenectomía debe plantearse en los pacientes cuyo consumo anual de sangre aumente de forma progresiva y ocasione un aumento significativo de las reservas de hierro, a pesar de un tratamiento de quelación adecuado, o en aquellos que experimenten síntomas de esplenomegalia. Los problemas clínicos relacionados con la leucopenia o la trombocitopenia por hiperesplenismo también pueden ser otras razones para considerar la esplenectomía.[17] La principal complicación de la esplenectomía es una infección grave y en ocasiones fulminante. Debido a que la esplenectomía puede reducir la respuesta inmunitaria primaria frente a los microorganismos encapsulados, es aconsejable diferir la esplenectomía hasta que los pacientes tengan al menos 5 años. La tasa de mortalidad de una infección fulminante postesplenectomía en los pacientes con talasemia es de alrededor del 50%, a pesar de aplicar medidas de soporte intensivas. Por tanto, las medidas preventivas son obligatorias, con inmunoprofilaxis (vacunación contra *Streptococcus pneumoniae,* neumococo y meningococo), quimioprofilaxis y educación de los padres y del paciente para identificar y comunicar los episodios febriles.

La sobrecarga de hierro es una complicación inevitable y grave del tratamiento transfusional a largo plazo y de la hiperabsorción de hierro en la dieta que requiere un tratamiento adecuado para evitar el fallecimiento precoz debido principalmente a una cardiopatía inducida por el hierro. La terapia de quelación óptima amplía la supervivencia sin complicaciones (v. fig. 162-3). Durante más de 40 años, la terapia de quelación estándar ha sido la deferoxamina (DFO), administrada durante 10-24 h al día como infusión subcutánea continua 5-7 días a la semana.[A1] La eficacia a largo plazo de la DFO se ha documentado ampliamente en grandes cohortes de pacientes en Italia y en otros lugares. Por desgracia, el cumplimiento de la pauta diaria rigurosa de infusiones subcutáneas es un factor limitante considerable, y en pacientes que no cumplen el tratamiento la esperanza de vida no difiere de la que había en la era previa a la DFO. Esto ha motivado los grandes esfuerzos llevados a cabo para identificar quelantes de hierro alternativos que fuesen eficaces por vía oral. En la actualidad se comercializan dos quelantes de hierro orales: la deferiprona (DFP) y el deferasirox (DFX). La DFP se ha registrado en Europa y más recientemente en EE. UU. Basándose en las directrices de los países de la zona EMEA (Europa, Oriente Medio y África), el tratamiento con DFP en dosis de 75-100 mg/kg/día se restringe a los pacientes que no pueden utilizar DFO o que tienen una respuesta insatisfactoria a la DFO, evaluada por los niveles de ferritina sérica y las concentraciones hepáticas de hierro. Diversos estudios indican que la DFP puede ser más eficaz que la DFO para proteger el corazón de la acumulación de hierro.[A2,A3] Se ha observado un beneficio potencial del tratamiento combinado con DFO y DFP, y según las directrices de la Thalassemia International Federation, el tratamiento combinado (DFO/DFP) debería considerarse en los pacientes con niveles cardíacos altos de hierro o con disfunción cardíaca.[A4] El DFX es un nuevo quelante de hierro eficaz por vía oral que ha demostrado ser eficaz y seguro para eliminar el exceso de hierro de varios órganos, incluido el corazón.[A5] El DFX ya está disponible en la mayoría de los países de todo el mundo como tratamiento de primera línea. Su uso ha demostrado claramente que el tratamiento quelante de hierro no es el convencional, pero que se debería individualizar en función de la edad, los antecedentes de cumplimiento del tratamiento quelante previo y otros factores. Es obligatorio monitorizar y ajustar la quelación del hierro basándose en mediciones repetidas de la ferritina, el cálculo de la incorporación de hierro por las transfusiones y, siempre que sea posible, la medición de hierro cardíaco y hepático mediante RM al menos una vez.

El tratamiento de los pacientes con TI es más complejo, debido a la amplia heterogeneidad de los fenotipos de TI. En la actualidad, se dispone de varias opciones para tratar a estos pacientes, como la terapia transfusional, la esplenectomía, la modulación de la producción de HbF y el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). Sin embargo, cada vez hay más evidencias indicativas de que el beneficio de la terapia transfusional consiste en reducir la incidencia de complicaciones. Por tanto, aunque la práctica común en el pasado era iniciar la transfusión cuando aparecían las complicaciones, puede ser útil empezar la terapia transfusional antes, como medida preventiva y para ayudar a reducir el mayor riesgo de aloinmunización cuando se retrasa el inicio de las transfusiones. El comienzo de la terapia de quelación del hierro en pacientes con TI no solo depende de la cantidad de exceso de hierro, sino también de la velocidad de su acumulación, la duración de la exposición a un exceso de hierro y otros factores individuales diversos.[18]

Trasplante de médula ósea y tratamientos experimentales

El TCMH alogénico (cap. 178) en los síndromes talasémicos ha tenido cada vez mayor éxito en las dos últimas décadas, sobre todo en la β-talasemia mayor.[19] Los factores predictivos de un mal resultado del trasplante son la hepatomegalia, los antecedentes de quelación irregular y la fibrosis hepática. Los pacientes se clasifican en tres clases de riesgo. Los pacientes de clase 1 no tienen ninguno de estos factores de riesgo adversos, los de clase 2 tienen uno o dos factores de riesgo adversos y los de clase 3 tienen los tres. En la actualización más reciente de la experiencia del grupo de Pesaro, la probabilidad de supervivencia libre de talasemia de los pacientes menores de 17 años en el momento del TCMH que recibieron un aloinjerto de un familiar con HLA idéntico fue del 87 y el 85%, respectivamente, en los de clase 1 y 2 y fue muy inferior en los pacientes más jóvenes de clase 3. El ajuste progresivo del régimen de acondicionamiento de los pacientes de clase 3 y de los adultos (> 17 años) ha reducido de forma significativa la mortalidad asociada al trasplante de los pacientes de clase 3. Solo un 25-30% de los pacientes con enfermedades que se podrían curar con un TCMH tienen un hermano compatible en HLA adecuado. El trasplante de médula ósea de donantes no emparentados aumenta de forma significativa la incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped aguda y crónica, sobre todo en la talasemia. Un estudio del grupo cooperativo Eurocord describió el pronóstico de 33 pacientes con talasemia de clase 1 y 2 (clasificación de Pesaro) que recibieron células madre hematopoyéticas de sangre de cordón de un hermano con HLA idéntico; ningún paciente falleció por complicaciones relacionadas con el trasplante, lo que sugiere que el TCMH de sangre de cordón emparentada es un procedimiento seguro en los pacientes con talasemia.[20]

booksmedicos.org

Un tratamiento alternativo de la β-talasemia consiste en la estimulación farmacológica de la síntesis de HbF. En los seres humanos, el cambio de HbF a HbA se produce en el período perinatal como resultado de la conmutación génica de la γ a la β-globina. Se han identificado varios agentes farmacológicos capaces de reactivar la síntesis de HbF, como los agentes hipometilantes, los inhibidores de la histona desacetilasa y la hidroxiurea. Aunque el efecto de estos tratamientos farmacológicos (sobre todo la hidroxiurea) en la drepanocitosis es claro (cap. 163), su beneficio en la evolución clínica de la β-talasemia es limitado en la actualidad. La discrepancia entre estas dos dolencias en la respuesta a los inductores de HbF puede estar relacionada principalmente con el mayor nivel de HbF necesario para lograr resultados clínicos en la β-talasemia en comparación con los observados en la drepanocitosis. La respuesta clínica limitada a los inductores de la γ-globina observada en la mayoría de los pacientes con β-talasemia también puede reflejar los efectos desfavorables de estos agentes sobre los otros genes de globina (es decir, un aumento de la síntesis de α-globina). Recientemente se ha demostrado que una nueva molécula, sotatercept (ACE-011), una proteína de fusión de activina-receptor tipo IIA, aumenta la liberación de eritrocitos maduros hacia la circulación actuando principalmente sobre la eritropoyesis en fases tardías. Los datos clínicos de voluntarios sanos han demostrado que el tratamiento con sotatercept condiciona un aumento de los parámetros de los eritrocitos. Se está realizando un estudio multicéntrico en fase IIa abierto para definir la dosis activa y segura de sotatercept en adultos con β-talasemia intermedia.

La terapia génica (cap. 44) es un abordaje atractivo para los síndromes talasémicos; sin embargo, esta estrategia plantea importantes problemas en términos de control de la expresión transgénica, que debe ser específica de la serie eritroide y sostenida en el tiempo. El tratamiento de la β-talasemia, la drepanocitosis y otras enfermedades mediante la transferencia génica mediada por lentivirus se ha descrito en modelos murinos y de primates, pero hasta ahora se han tratado unos pocos pacientes.

HEMOGLOBINOPATÍAS INESTABLES

Se han descrito más de 80 hemoglobinas mutantes raras que causan anemia hemolítica debido a sustituciones o deleciones de aminoácidos que reducen la solubilidad de forma significativa. Estas hemoglobinas mutantes forman precipitados intracelulares que pueden detectarse como los denominados cuerpos de Heinz cuando el frotis de sangre se tiñe con un colorante supravital. Las anomalías estructurales incluyen mutaciones que debilitan la unión entre el hemo y la globina, alteran las estructuras secundarias (α-helicoidal) o introducen un grupo lateral cargado o polarizado en el interior hidrófobo de la subunidad de globina.

Este trastorno, denominado en ocasiones anemia hemolítica congénita con cuerpos de Heinz, se hereda de forma autosómica dominante. Las personas gravemente afectadas tienen ictericia, esplenomegalia y, en ocasiones, orina de color marrón oscuro debido a la liberación del grupo hemo y a la conversión aberrante a dipirroles. La inestabilidad de algunas de estas globinas mutadas es tan extrema que no pueden detectarse con los métodos de laboratorio rutinarios. Esto produce un fenotipo de talasemia con microcitosis y eritropoyesis ineficaz. Al igual que las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (cap. 161), aquellas con mutaciones de hemoglobina inestables a menudo carecen de síntomas y signos clínicos de hemólisis hasta que desarrollen una infección o se expongan a un fármaco oxidante.

El diagnóstico se puede establecer por una combinación de una preparación para cuerpos de Heinz positiva y, o bien una electroforesis de hemoglobina anómala, o bien por la demostración de la aparición de un precipitado tras la exposición de un hemolizado al calor o al isopropanol. Algunos médicos tienen acceso a un laboratorio de referencia que puede identificar la mutación específica mediante la secuenciación del ADN de la α- y β-globina.

La mayoría de las personas que tienen este trastorno no requieren tratamiento; algunas tienen síntomas de anemia grave. La esplenectomía suele producir un aumento significativo de la masa eritrocítica. Sin embargo, la fracción de eritrocitos con cuerpos de Heinz positivos aumenta de forma marcada tras la esplenectomía y actualmente estos pacientes tienen un riesgo significativo de desarrollar hipertensión pulmonar y corazón pulmonar.

Bibliografía de grado A

A1. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD004450.

A2. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107:3738-3744.

A3. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD004839.

A4. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115:1876-1884.

A5. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120:970-977.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

163

DREPANOCITOSIS Y OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS

MARTIN H. STEINBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DREPANOCITOSIS

DEFINICIÓN

La drepanocitosis, causada por una mutación del gen de la β-globina *(HBB)* es un grupo de anemias hemolíticas crónicas, que se caracterizan todas por crisis vasooclusivas, anemia hemolítica, vasculopatía, lesiones orgánicas diseminadas agudas y crónicas y una mortalidad prematura.

EPIDEMIOLOGÍA

Las prevalencias de las diversas formas de drepanocitosis y del rasgo drepanocítico (HbAS), que no es realmente una forma de drepanocitosis,[1] varían en EE. UU. y el resto del mundo (tabla 163-1 y fig. 163-1). La mutación de la hemoglobina drepanocítica se hizo prominente en África Ecuatorial, Oriente Medio e India hace varios miles de años, cuando la deforestación, el auge de la agricultura y la aparición de aguas estancadas permitieron que la infección por *Plasmodium falciparum* se hiciera endémica. Los individuos con HbAS tenían más probabilidad de sobrevivir hasta la edad reproductiva y contaban con una ventaja selectiva cuando existía un paludismo por *falciparum*. El tráfico de esclavos y la guerra propagaron esta mutación desde África y otros lugares de origen a América, por toda la cuenca del Mediterráneo y en dirección este al subcontinente indio. En algunas regiones de África, la mitad de la población tiene HbAS. La protección parcial frente al paludismo grave que aportan la HbAS, HbC, HbE, α-talasemia y β-talasemia, entre otros rasgos de los eritrocitos, es la base de la presión selectiva que mantiene la alta prevalencia de estos estados de portador.

BIOPATOLOGÍA

La globina, que es la porción proteica de la hemoglobina, alberga el anillo hemo de la porfirina que contiene hierro y permite a la molécula funcionar de forma eficiente en el transporte de oxígeno y otras funciones fisiológicas (fig. 163-2). Las mutaciones pueden modificar la secuencia primaria de aminoácidos del polipéptido de la globina, lo cual a veces ocasiona unas enfermedades con relevancia clínica que se denominan hemoglobinopatías, de las que la drepanocitosis es un ejemplo. La hemoglobina drepanocítica (HbS: $\alpha_2\beta_2^S$) se debe a una sustitución de adenina (A) por timidina (T) (GAG → GTG) en el codón 6 del gen de la β-globina *(HBB)*, lo que determina la sustitución del residuo normal de ácido glutámico por una valina (Glu6Val) (fig. 163-3). La HbS se polimeriza cuando se desoxigena, una propiedad exclusiva de las variantes de hemoglobina que tienen la sustitución Glu6Val en el gen *HBB*. La presencia de cantidades críticas del polímero de HbS dentro de los drepanocitos (o eritrocitos falciformes) provoca lesión celular y es responsable del fenotipo de la drepanocitosis, que se reconoce por una anemia hemolítica con episodios vasooclusivos. Otras variantes de la hemoglobina también son frecuentes, como HbE y HbC. Se conocen más de 1.000 mutaciones de la hemoglobina, que pueden afectar a su estabilidad y función y ocasionar una anemia hemolítica (cap. 158), alteraciones del transporte de oxígeno (cap. 166) o metahemoglobinemia (cap. 158). Sin embargo, la mayoría de las mutaciones de la globina carecen de repercusión clínica. Las talasemias (cap. 162) se deben también a mutaciones de los genes de la globina, pero afectan a su expresión génica de tal forma que se reduce o se anula la síntesis de la globina, aunque la estructura de la globina producida generalmente es normal.

La heterogeneidad clínica de la drepanocitosis (homocigosidad para HbS) es llamativa. Cualquier paciente puede desarrollar casi todas las complicaciones conocidas de la enfermedad; algunos no tienen casi ninguna, pero fallecen de forma súbita; otros no pasan por una o más complicaciones de la enfermedad, pero padecen otras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Un tratamiento alternativo de la β-talasemia consiste en la estimulación farmacológica de la síntesis de HbF. En los seres humanos, el cambio de HbF a HbA se produce en el período perinatal como resultado de la conmutación génica de la γ a la β-globina. Se han identificado varios agentes farmacológicos capaces de reactivar la síntesis de HbF, como los agentes hipometilantes, los inhibidores de la histona desacetilasa y la hidroxiurea. Aunque el efecto de estos tratamientos farmacológicos (sobre todo la hidroxiurea) en la drepanocitosis es claro (cap. 163), su beneficio en la evolución clínica de la β-talasemia es limitado en la actualidad. La discrepancia entre estas dos dolencias en la respuesta a los inductores de HbF puede estar relacionada principalmente con el mayor nivel de HbF necesario para lograr resultados clínicos en la β-talasemia en comparación con los observados en la drepanocitosis. La respuesta clínica limitada a los inductores de la γ-globina observada en la mayoría de los pacientes con β-talasemia también puede reflejar los efectos desfavorables de estos agentes sobre los otros genes de globina (es decir, un aumento de la síntesis de α-globina). Recientemente se ha demostrado que una nueva molécula, sotatercept (ACE-011), una proteína de fusión de activina-receptor tipo IIA, aumenta la liberación de eritrocitos maduros hacia la circulación actuando principalmente sobre la eritropoyesis en fases tardías. Los datos clínicos de voluntarios sanos han demostrado que el tratamiento con sotatercept condiciona un aumento de los parámetros de los eritrocitos. Se está realizando un estudio multicéntrico en fase IIa abierto para definir la dosis activa y segura de sotatercept en adultos con β-talasemia intermedia.

La terapia génica (cap. 44) es un abordaje atractivo para los síndromes talasémicos; sin embargo, esta estrategia plantea importantes problemas en términos de control de la expresión transgénica, que debe ser específica de la serie eritroide y sostenida en el tiempo. El tratamiento de la β-talasemia, la drepanocitosis y otras enfermedades mediante la transferencia génica mediada por lentivirus se ha descrito en modelos murinos y de primates, pero hasta ahora se han tratado unos pocos pacientes.

HEMOGLOBINOPATÍAS INESTABLES

Se han descrito más de 80 hemoglobinas mutantes raras que causan anemia hemolítica debido a sustituciones o deleciones de aminoácidos que reducen la solubilidad de forma significativa. Estas hemoglobinas mutantes forman precipitados intracelulares que pueden detectarse como los denominados cuerpos de Heinz cuando el frotis de sangre se tiñe con un colorante supravital. Las anomalías estructurales incluyen mutaciones que debilitan la unión entre el hemo y la globina, alteran las estructuras secundarias (α-helicoidal) o introducen un grupo lateral cargado o polarizado en el interior hidrófobo de la subunidad de globina.

Este trastorno, denominado en ocasiones anemia hemolítica congénita con cuerpos de Heinz, se hereda de forma autosómica dominante. Las personas gravemente afectadas tienen ictericia, esplenomegalia y, en ocasiones, orina de color marrón oscuro debido a la liberación del grupo hemo y a la conversión aberrante a dipirroles. La inestabilidad de algunas de estas globinas mutadas es tan extrema que no pueden detectarse con los métodos de laboratorio rutinarios. Esto produce un fenotipo de talasemia con microcitosis y eritropoyesis ineficaz. Al igual que las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (cap. 161), aquellas con mutaciones de hemoglobina inestables a menudo carecen de síntomas y signos clínicos de hemólisis hasta que desarrollen una infección o se expongan a un fármaco oxidante.

El diagnóstico se puede establecer por una combinación de una preparación para cuerpos de Heinz positiva y, o bien una electroforesis de hemoglobina anómala, o bien por la demostración de la aparición de un precipitado tras la exposición de un hemolizado al calor o al isopropanol. Algunos médicos tienen acceso a un laboratorio de referencia que puede identificar la mutación específica mediante la secuenciación del ADN de la α- y β-globina.

La mayoría de las personas que tienen este trastorno no requieren tratamiento; algunas tienen síntomas de anemia grave. La esplenectomía suele producir un aumento significativo de la masa eritrocítica. Sin embargo, la fracción de eritrocitos con cuerpos de Heinz positivos aumenta de forma marcada tras la esplenectomía y actualmente estos pacientes tienen un riesgo significativo de desarrollar hipertensión pulmonar y corazón pulmonar.

Bibliografía de grado A

A1. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD004450.

A2. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107:3738-3744.

A3. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD004839.

A4. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115:1876-1884.

A5. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120:970-977.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

163

DREPANOCITOSIS Y OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS

MARTIN H. STEINBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DREPANOCITOSIS

DEFINICIÓN

La drepanocitosis, causada por una mutación del gen de la β-globina *(HBB)* es un grupo de anemias hemolíticas crónicas, que se caracterizan todas por crisis vasooclusivas, anemia hemolítica, vasculopatía, lesiones orgánicas diseminadas agudas y crónicas y una mortalidad prematura.

EPIDEMIOLOGÍA

Las prevalencias de las diversas formas de drepanocitosis y del rasgo drepanocítico (HbAS), que no es realmente una forma de drepanocitosis,[1] varían en EE. UU. y el resto del mundo (tabla 163-1 y fig. 163-1). La mutación de la hemoglobina drepanocítica se hizo prominente en África Ecuatorial, Oriente Medio e India hace varios miles de años, cuando la deforestación, el auge de la agricultura y la aparición de aguas estancadas permitieron que la infección por *Plasmodium falciparum* se hiciera endémica. Los individuos con HbAS tenían más probabilidad de sobrevivir hasta la edad reproductiva y contaban con una ventaja selectiva cuando existía un paludismo por *falciparum*. El tráfico de esclavos y la guerra propagaron esta mutación desde África y otros lugares de origen a América, por toda la cuenca del Mediterráneo y en dirección este al subcontinente indio. En algunas regiones de África, la mitad de la población tiene HbAS. La protección parcial frente al paludismo grave que aportan la HbAS, HbC, HbE, α-talasemia y β-talasemia, entre otros rasgos de los eritrocitos, es la base de la presión selectiva que mantiene la alta prevalencia de estos estados de portador.

BIOPATOLOGÍA

La globina, que es la porción proteica de la hemoglobina, alberga el anillo hemo de la porfirina que contiene hierro y permite a la molécula funcionar de forma eficiente en el transporte de oxígeno y otras funciones fisiológicas (fig. 163-2). Las mutaciones pueden modificar la secuencia primaria de aminoácidos del polipéptido de la globina, lo cual a veces ocasiona unas enfermedades con relevancia clínica que se denominan hemoglobinopatías, de las que la drepanocitosis es un ejemplo. La hemoglobina drepanocítica (HbS: $\alpha_2\beta_2^S$) se debe a una sustitución de adenina (A) por timidina (T) (GAG → GTG) en el codón 6 del gen de la β-globina *(HBB)*, lo que determina la sustitución del residuo normal de ácido glutámico por una valina (Glu6Val) (fig. 163-3). La HbS se polimeriza cuando se desoxigena, una propiedad exclusiva de las variantes de hemoglobina que tienen la sustitución Glu6Val en el gen *HBB*. La presencia de cantidades críticas del polímero de HbS dentro de los drepanocitos (o eritrocitos falciformes) provoca lesión celular y es responsable del fenotipo de la drepanocitosis, que se reconoce por una anemia hemolítica con episodios vasooclusivos. Otras variantes de la hemoglobina también son frecuentes, como HbE y HbC. Se conocen más de 1.000 mutaciones de la hemoglobina, que pueden afectar a su estabilidad y función y ocasionar una anemia hemolítica (cap. 158), alteraciones del transporte de oxígeno (cap. 166) o metahemoglobinemia (cap. 158). Sin embargo, la mayoría de las mutaciones de la globina carecen de repercusión clínica. Las talasemias (cap. 162) se deben también a mutaciones de los genes de la globina, pero afectan a su expresión génica de tal forma que se reduce o se anula la síntesis de la globina, aunque la estructura de la globina producida generalmente es normal.

La heterogeneidad clínica de la drepanocitosis (homocigosidad para HbS) es llamativa. Cualquier paciente puede desarrollar casi todas las complicaciones conocidas de la enfermedad; algunos no tienen casi ninguna, pero fallecen de forma súbita; otros no pasan por una o más complicaciones de la enfermedad, pero padecen otras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 163-1 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y DE LABORATORIO DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS DREPANOCÍTICAS FRECUENTES*

GENOTIPO	GENÉTICA	PREVALENCIA ENTRE LOS AFROAMERICANOS†	HEMATOCRITO (%)	VCM (fl)	HbS (%)	HbA_2 (%)	HbF (%)	GRAVEDAD‡
Anemia drepanocítica (HbSS)	Homocigoto HbS	1:600	18-28	85-95	> 85	2-3	2-15	4
α-talasemia HbSS	Homocigoto HbS, α^+-talasemia	30% de pacientes HbSS	25-33	70-85	> 85	4-6	2-15	4
Enfermedad por HbSC (HbSC)	Heterocigoto compuesto HbS, HbC	1:800	28-40	70-85	50	2-3	1-8	2
β^0-talasemia HbS (β^0-Tal HbS)	Heterocigoto compuesto HbS, β^0-talasemia	1:1.600	20-30	65-75	> 85	4-6	5-15	4
β^+-talasemia HbS (β^+-Tal HbS)	Heterocigoto compuesto HbS, β^+-talasemia	1:1.600	30-40	60-70	70-95	4-6	2-10	1-3
Enfermedad por HbSE (HbSE)	Heterocigoto compuesto HbS, HbE	Rara§	30-45	70-80	60	2-3	1	1-2
HbS-PHHF	Heterocigoto compuesto HbS y PHHF por deleción genética	Rara	38-45	70-80	70	2	20-30	0
Rasgo drepanocítico (HbAS)¶	Heterocigoto HbS	1:12	38-50	80-90	35-40	2-3	< 1	0
Normal (HbAA)	Homocigoto HbA	—	38-50	80-90	0	2-3	< 1	—

Hb = hemoglobina; PHHF = persistencia hereditaria de HbF; VCM = volumen corpuscular medio.
*Muchos otros genes anómalos de la globina pueden encontrarse como heterocigotos compuestos con el gen de HbS. Los más frecuentes son la α-talasemia, HbD, HbO (Arabia), HbG (Filadelfia), PHHF, Hb Hope y Hb Lepore. Se muestran los valores de laboratorio promedio, pero estos pueden variar según la edad del paciente.
†Estas cifras difieren en función de la prevalencia de los genes responsables en la población estudiada. En las regiones oeste y central de África, en donde la enfermedad tiene la máxima frecuencia, aproximadamente un 2% de los recién nacidos sufre drepanocitosis. La prevalencia del rasgo HbC en afroamericanos es del 3% y la del rasgo de la β-talasemia, del 1%. Alrededor del 30% de los afroamericanos es portador de un gen de la α-talasemia, que puede modificar el fenotipo de la drepanocitosis al originar microcitosis, reducción de la densidad celular y menos hemólisis.
‡Gravedad de la enfermedad comparada con la anemia drepanocítica, que es el genotipo más grave desde el punto de vista clínico. Se trata de una valoración cualitativa de la gravedad de la enfermedad clínica para cada genotipo; dentro de cada genotipo existe una gran heterogeneidad clínica.
§Aunque esta combinación sigue siendo un genotipo raro, el aumento de la población asiática en EE. UU. (el gen HbE es propio del Sudeste Asiático) determinará un aumento de la frecuencia con el tiempo. El fenotipo de enfermedad HbSE no está del todo definido, dado que se han descrito relativamente pocos casos en comparación con otros genotipos. Puede parecerse a la β-talasemia HbS con síntomas que afectan principalmente a los adultos.
¶El rasgo drepanocítico no se debería clasificar como una forma de enfermedad drepanocítica. Un 8% de los afroamericanos es portador de HbS. Los portadores son normales desde el punto de vista hematológico, con una esperanza de vida normal. Las pocas alteraciones que se pueden justificar por la existencia de HbS aparte de las lesiones renales (v. tabla 163-3) son una cuadruplicación del riesgo de embolia pulmonar, un incremento del riesgo de infarto esplénico a una elevada altitud y un mayor riesgo de fallecer por golpe de calor durante el ejercicio.

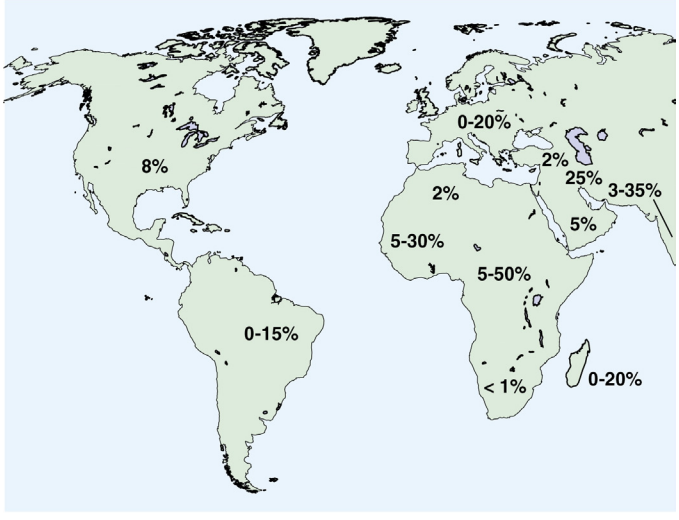

FIGURA 163-1. Prevalencia a escala mundial del rasgo drepanocítico. Se muestran los porcentajes de personas con el rasgo drepanocítico en regiones del mundo en las que es frecuente el gen de la hemoglobina S (HbS). En cada región geográfica, la prevalencia del rasgo drepanocítico puede variar mucho según el grupo racial o étnico, los patrones históricos de migración e incluso de un pueblo a otro. No se muestra la elevada concentración del gen HbS en determinadas regiones de Europa, como Londres, Manchester y París, donde se han establecido migrantes de origen africano o afrocaribeño.

de forma intensa. Por tanto, este prototipo de trastorno mendeliano monogénico muestra una excepcional variabilidad fenotípica. Comprender la biopatología de la enfermedad sugiere que existen muchos locus que pueden ser influidos por genes modificadores y cambiar el fenotipo de la enfermedad. Estos genes afectan a la patogenia de la anemia falciforme mediante la modulación de la concentración de la hemoglobina fetal (HbF) y la concentración corpuscular media de HbS y se han descrito también polimorfismos en algunos genes implicados en la inflamación, las lesiones oxidativas, la biología del óxido nítrico (NO), la vasorregulación, las interacciones intercelulares, la coagulación de la sangre y la hemostasia.[2]

Las concentraciones de HbF varían entre los pacientes con anemia falciforme y entre los eritrocitos de cada individuo.[3,4] Dado que la HbF reduce la concentración de HbS y también inhibe de forma directa la polimerización de HbS, la concentración dentro de cada célula y su distribución entre las células condiciona la heterogeneidad celular. La mutación falciforme aparece en varios haplotipos distintos del grupo del gen de la β-globina, como reflejo de los distintos orígenes de la mutación en África y en Oriente Medio; estos haplotipos se asocian a distintas concentraciones de HbF. El haplotipo Senegal se asocia a concentraciones más altas de HbF que otros haplotipos africanos. El haplotipo indoarábigo, que refleja la mutación HbS originada fuera de África, se asocia a unas concentraciones promedio de HbF más altas, entre dos y cinco veces mayores que las asociadas a los haplotipos africanos. En general, es más probable que los pacientes con una HbF más alta tengan una evolución clínica menos grave. Por el contrario, el haplotipo Bantu, que se asocia a concentraciones más bajas de HbF, puede asociarse a más complicaciones por la enfermedad. A pesar de todo, existe una gran heterogeneidad en el fenotipo dentro de un grupo de haplotipos concreto.

En la drepanocitosis, los eritrocitos son heterogéneos como consecuencia de una distribución celular y una concentración de HbF muy variables y por la variabilidad en el aumento de la lesión de la membrana. La homeostasis de los cationes se altera en algunos drepanocitos.[5] La menor capacidad de estos eritrocitos de mantener unos gradientes de potasio normales está mediada por la activación de los canales Gardos, K^+/Cl^- y otros canales de cotransporte. En consecuencia, la densidad y deformabilidad de los drepanocitos puede variar. Los eritrocitos que adoptan una morfología falciforme de manera irreversible (fig. 163-4) siempre aparecen deformados porque tienen lesiones permanentes en la membrana, aunque puede que no contengan el polímero HbS. En algunas células densas, la concentración de hemoglobina corpuscular media llega a 50 g/dl (lo normal es 27-38 g/dl) y la polimerización de la desoxiHbS es exquisitamente sensible a la concentración de hemoglobina corpuscular media. Los pacientes que tienen un número mayor de drepanocitos de forma irreversible y células densas presentan el mayor grado de hemólisis y anemia, pero no necesariamente sufren la máxima incidencia de episodios vasooclusivos, como episodios dolorosos.

La hemólisis se produce principalmente a nivel extravascular por la eritrofagocitosis mediada por macrófagos que reconocen los drepanocitos dañados. Un porcentaje

booksmedicos.org

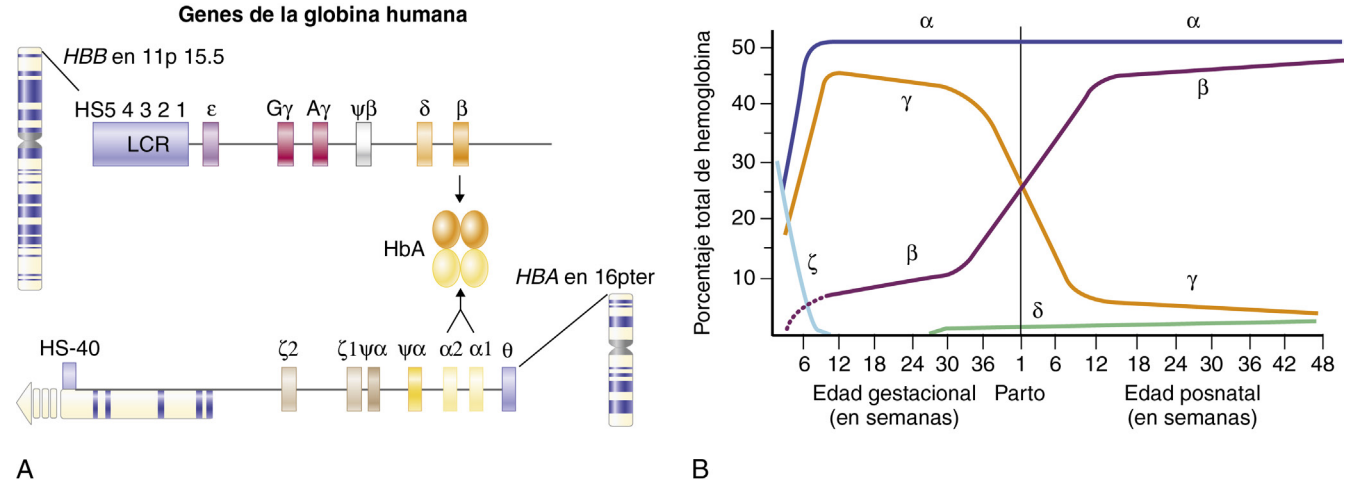

FIGURA 163-2. Genes de la globina humana. A. Se muestra el grupo génico de tipo globina β del cromosoma 11 *(arriba)* y el grupo génico de tipo globina α *(abajo)*. Dos cadenas de globina β y dos cadenas de globina α se combinan para formar un tetrámero de hemoglobina A normal (HbA), que se representa entre los genes de globina. Cada cadena de globina contiene un grupo hemo y el transporte del oxígeno tiene lugar de forma secuencial en los cuatro grupos hemo que contienen hierro. La hemoglobina fetal (HbF) está constituida por dos cadenas α y dos cadenas γ de globina; la hemoglobina menor en adultos, HbA_2, contiene dos cadenas α y dos cadenas δ de globina. La concentración normal de HbA_2 es del 2-3%, pero en la mayor parte de los portadores de una β-talasemia está aumentada hasta un 4-6%. Los genes ζ *(HBZ)* y ε *(HBE1)* solo se expresan en condiciones normales en el embrión. Se ha demostrado que el gen 5′ψα se expresa a un nivel bajo y ahora se denomina gen de la globina μ *(HBM)*. El gen de la globina θ *(HBQ1)* también se expresa a un nivel bajo. No se han encontrado genes θ ni μ en una hemoglobina funcional. Cualquiera de las cadenas de las globinas que participan en la formación de la hemoglobina puede tener una mutación que altere su secuencia de aminoácidos. Las mutaciones HbS, HbE y HbC afectan al gen de la globina β *(HBB)*. Otras mutaciones pueden afectar a los genes de las globinas α *(HBA1, HBA2)*, γ *(HBG1, HBG2)* y δ *(HBD)*. LCR = región de control del locus. **B.** Expresión de los genes de globina durante el desarrollo. Las cadenas α se expresan durante la gestación y la vida adulta, las cadenas de globina γ fetales lo hacen principalmente intraútero y los genes de las globinas β y δ se expresan sobre todo después de nacer. El cambio de los patrones de expresión génica explica las distintas hemoglobinas presentes en el embrión, el feto y el adulto, y también explica por qué los trastornos de la globina α pueden afectar a fetos y adultos, mientras que los de la cadena β de la globina no suelen debutar hasta los primeros meses de vida, cuando las concentraciones de HbF siguen siendo elevadas.

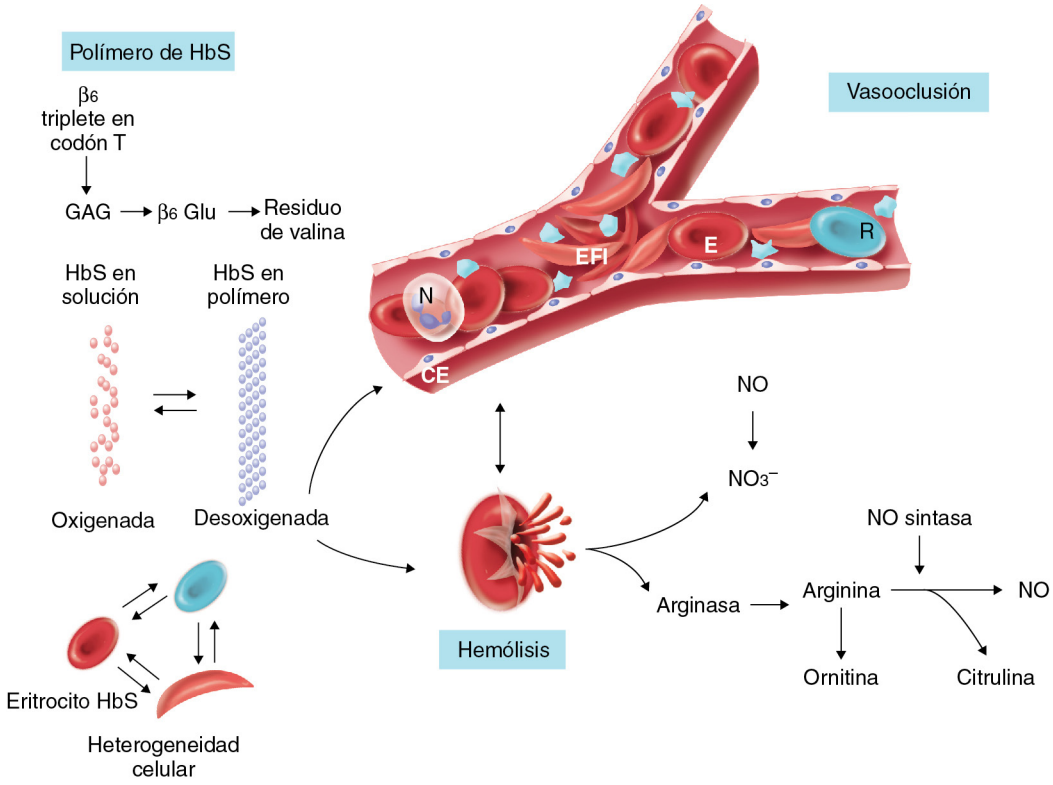

FIGURA 163-3. Fisiopatología de la drepanocitosis. Una transversión de adenina (A) por timidina (T) (A6T) en el codón 6 del gen de la hemoglobina β en el cromosoma 11 (*HBB*) determina la sustitución de un codón para el ácido glutámico por otro para valina. La valina $β^6$ permite la polimerización de la molécula de hemoglobina S (HbS) ($α_2β_2^5$) cuando se desoxigena. Los polímeros de desoxiHbS lesionan el eritrocito y condicionan que aparezca una población heterogénea de células falciformes con lesiones en el citoesqueleto de membrana, reducción del contenido de cationes y agua, y alteraciones en la distribución de los lípidos de membrana. En los vasos, los drepanocitos interaccionan con el endotelio y otras células de la sangre ocasionando la oclusión vascular. Algunos eritrocitos lesionados sufren hemólisis intravascular, liberando el hemo al plasma, lo que elimina el óxido nítrico (NO) y reduce la hemoglobina a metahemoglobina y nitrato. El NO, al unirse a la guanilato ciclasa soluble, convierte el trifosfato de guanosina cíclico en monofosfato de guanosina, de forma que se relaja el músculo liso vascular y se produce vasodilatación. La situación de menor disponibilidad de NO endotelial en la enfermedad drepanocítica altera las funciones homeostáticas vasculares del NO, como la inhibición de la activación y la agregación plaquetarias y la represión de la transcripción de los genes que transcriben las moléculas de adhesión celular. La hemoglobina, el hemo y el hierro unido al hemo catalizan la producción de radicales de oxígeno y la adición de nitrógeno a las proteínas, lo que limita todavía más la disponibilidad de NO y activa el endotelio. Los eritrocitos lisados liberan también arginasa, que destruye la L-arginina (el sustrato para la producción de NO); esto es otro mecanismo para la deficiencia de NO en el endotelio. Por tanto, el equilibrio normal entre vasoconstricción y vasodilatación se desplaza hacia la primera y también se produce activación con proliferación del endotelio. CE = células endoteliales; E = eritrocito; EFI = eritrocito falciforme irreversible; N = neutrófilo; R = reticulocito.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

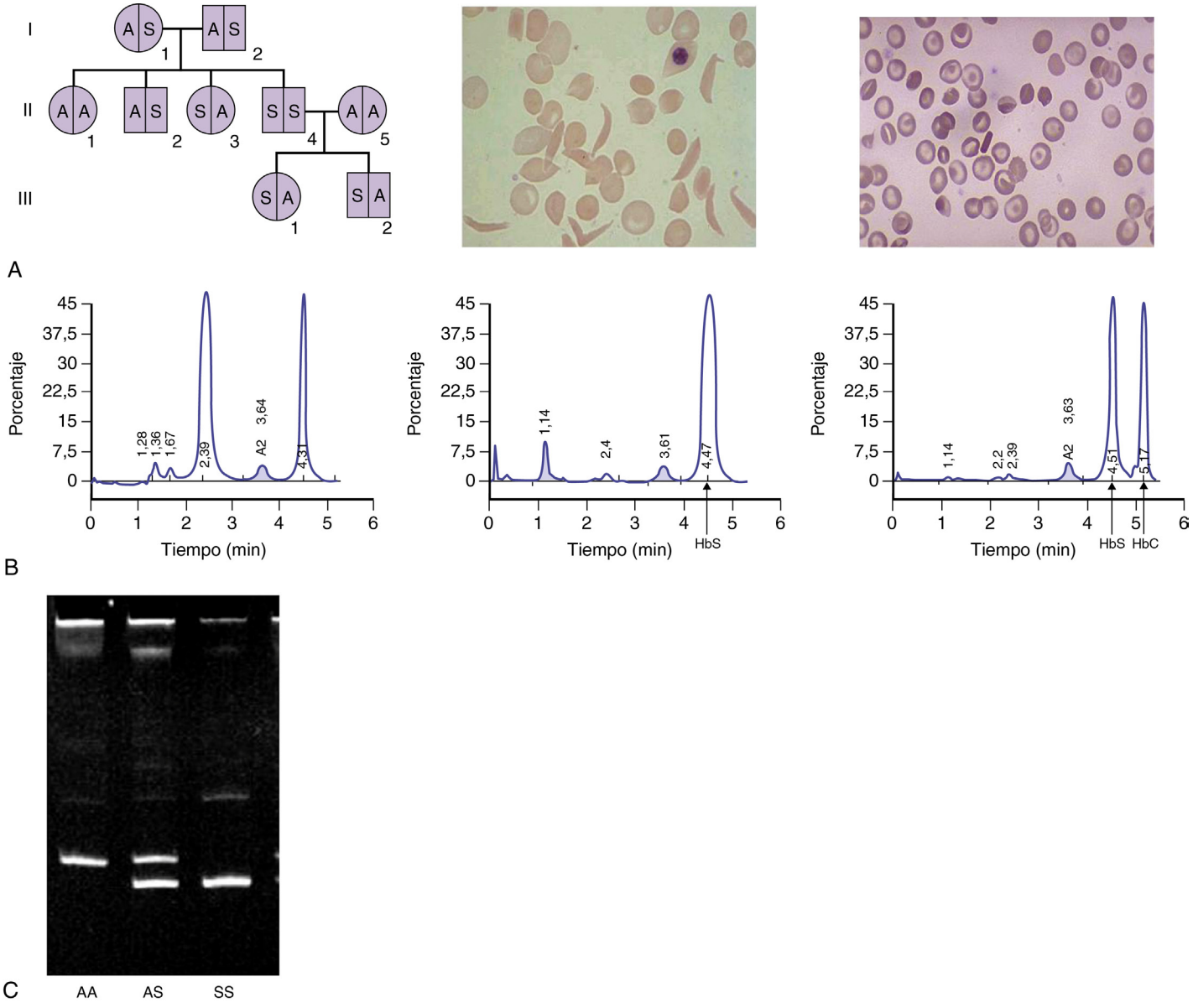

FIGURA 163-4. Diagnóstico de la drepanocitosis. A. Estructura familiar prototipo en la que ambos progenitores (I) tienen el rasgo drepanocítico y cada descendiente (II) tiene un riesgo del 25% de desarrollar una anemia drepanocítica (SS). Cada hijo de un progenitor afectado (III) tendrá el rasgo drepanocítico (SA) si el otro progenitor tiene un genotipo normal de la hemoglobina (AA). Los frotis de sangre (*centro* y *derecha*) corresponden, respectivamente, a pacientes con una anemia drepanocítica y enfermedad por HbSC. Obsérvense los drepanocitos irreversibles en el primero y los cristales de hemoglobina C (HbC) y los dianocitos en el segundo. **B.** Cromatografía líquida de alto rendimiento de los pacientes con rasgo drepanocítico *(izquierda),* anemia drepanocítica *(centro)* y enfermedad por HbSC *(derecha).* **C.** Separación de los genes de la globina β basada en el sistema de amplificación de la mutación refractaria en una persona sana (AA), un portador del rasgo drepanocítico (AS) y un enfermo con anemia drepanocítica (SS).

variable de la hemólisis tiene lugar a nivel intravascular, lo que libera una cantidad excesiva de hemoglobina hacia la circulación, agotando la haptoglobina y secuestrando NO. Este proceso potencia un fenotipo proinflamatorio, vasoconstrictor (v. fig. 163-3). Algunas complicaciones de la drepanocitosis, como la hipertensión pulmonar, el priapismo, las úlceras en las piernas, la nefropatía y los ictus (accidentes cerebrovasculares), tienen una relación epidemiológica con la intensidad de la hemólisis intravascular, mientras que otras, como los episodios dolorosos, el síndrome torácico agudo y la osteonecrosis, guardan relación con la elevada viscosidad de la sangre y las interacciones entre los drepanocitos, los leucocitos y el endotelio. La vasooclusión por los drepanocitos y la hemólisis están ligadas de una forma inevitable.

Es probable que los episodios vasooclusivos dependan de algunas características intrínsecas del eritrocito afectado, como el contenido en polímeros y el grado de lesión celular, que interaccionan con factores del medio ambiente celular, como las lesiones endoteliales, el tono vascular y otras células de la sangre. Durante las primeras horas de un episodio de dolor, el número de eritrocitos densos disminuye para aumentar de nuevo cuando se resuelve el dolor. Estas observaciones sugieren que es posible que las células más deformables y adherentes inicien la vasooclusión, mientras que las células densas son secuestradas o destruidas en la microvasculatura. Las células endoteliales responden a muchos modificadores biológicos que se pueden generar durante los episodios de vasooclusión drepanocítica y la inflamación. Su activación y lesión pueden ser provocadas por los drepanocitos adherentes y las fuerzas de cizallamiento que liberan radicales oxidativos y determinan la expresión de endotelina y la alteración del equilibrio del NO. La lesión celular induce la adhesión entre los drepanocitos, las células endoteliales y los leucocitos. Las lesiones por reperfusión pueden inducir también la activación endotelial y la inflamación. La asociación entre los drepanocitos y las células endoteliales mediante diversas moléculas de adhesión y sus ligandos puede retrasar el tránsito celular lo suficiente como para que se produzca la polimerización de HbS, la formación de más drepanocitos y la vasooclusión antes de que se culmine el paso por la microvasculatura. Los reticulocitos que se liberan de forma prematura a partir de la médula muestran ligandos adhesivos, que facilitan las interacciones celulares entre eritrocito y endotelio. Los pacientes con el máximo grado de hemólisis tienen los recuentos de reticulocitos más elevados; estas células adherentes son otra vinculación entre la hemólisis y la vasooclusión. Los neutrófilos, que son moduladores de la inflamación y la lesión tisular, están aumentados en los enfermos con síndrome torácico agudo, priapismo o ictus, y su recuento basal es un factor de riesgo para la supervivencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La drepanocitosis es un fenotipo derivado de distintos genotipos. La mayor parte de los pacientes tienen una anemia drepanocítica, una enfermedad HbSC o una β-talasemia HbS (v. tabla 163-1). Aunque aparecen complicaciones de la enfermedad en todos los genotipos, aquellos que se asocian a una mayor concentración celular de

booksmedicos.org

TABLA 163-2 CARACTERÍSTICAS DE LA ANEMIA DREPANOCÍTICA

Episodios dolorosos: asociados a una hemoglobina más elevada y afectados de forma beneficiosa por una HbF elevada
Síndrome torácico agudo: asociado a una hemoglobina más elevada y afectado de forma beneficiosa por una HbF elevada
Ictus: asociado a una hemoglobina más baja y poco afectado por la HbF
Osteonecrosis: asociada a una hemoglobina más elevada y afectada de forma beneficiosa por una HbF elevada
Priapismo: asociado a una hemoglobina más baja y poco afectado por la HbF
Retinopatía proliferativa: asociada a una hemoglobina más elevada y a la enfermedad HbSC
El infarto y el secuestro esplénico son más frecuentes en la enfermedad HbSC
Úlceras en las piernas: asociadas a una hemoglobina más baja y afectadas de forma beneficiosa por una HbF elevada
Colelitiasis
Crisis aplásicas
Osteopenia: hiperplasia de la médula ósea
Deficiencias nutricionales: ácido fólico, cinc, calorías
Enfermedad y sepsis por neumococos
Insuficiencia placentaria

HbS son más graves desde un punto de vista clínico. Unos milisegundos o segundos después de la desoxigenación de la HbS, según sea la concentración intracelular de HbS, aparecen polímeros de HbS dentro del eritrocito falciforme. En la HbAS, cada célula contiene solo un 30-40% de HbS, de forma que en la mayor parte de las situaciones no se encuentran polímeros (v. fig. 163-4). Por tanto, los portadores solo tienen anomalías sutiles y una esperanza de vida normal.

Las características de la anemia drepanocítica varían a lo largo de la vida (tabla 163-2). El cambio de HbF a HbS es la base de la modificación clínica durante la primera década de la vida. Este período se caracteriza por problemas agudos, con alto riesgo de infección grave con riesgo vital, síndrome torácico agudo, secuestro esplénico e ictus. Las lesiones orgánicas crónicas (insuficiencia renal, hipertensión pulmonar y efectos tardíos de una enfermedad cerebrovascular previa) son más relevantes en adultos.

La mayoría de los pacientes con drepanocitosis presentan una anemia moderada con un hematocrito del 25-30%. Parece que algunos sufren una hemólisis más intensa, con un hematocrito inferior al 20%, reticulocitosis marcada y una elevación extrema de la lactato deshidrogenasa sérica. Los pacientes con la hemólisis más intensa tienen un mayor riesgo de sufrir ictus, hipertensión pulmonar, priapismo y úlceras en las piernas (fig. 163-5). Muchos pacientes con enfermedad por HbSC, sobre todo hombres adultos, tienen un hematocrito casi normal y pueden mostrar una incidencia mayor de retinopatía drepanocítica, quizá por la mayor viscosidad de la sangre. Los síntomas de anemia, como debilidad o disnea, no son el sello característico de la drepanocitosis, pero la concentración de hemoglobina puede ser un indicador pronóstico de algunas complicaciones (v. tabla 163-2). Una consecuencia de la hemólisis es el aumento del recambio de los pigmentos biliares, que se regula en parte por los polimorfismos del promotor del gen de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A *(UGT1A)*, que se asocia también a la hiperbilirrubinemia no conjugada y al síndrome de Gilbert (cap. 147). En consecuencia, más del 50% de los adultos sufren colelitiasis (cap. 155). La anemia hemolítica conlleva un riesgo para los pacientes de desarrollar una anemia grave de forma aguda cuando se interrumpe la eritropoyesis de forma temporal debido a una infección por el parvovirus B19 (cap. 371), que es la causa principal de la crisis aplásica, la cual se caracteriza por una reducción del hematocrito, reticulocitopenia y ausencia de precursores eritroides en la médula ósea. Se trata de un proceso transitorio, más frecuente en niños, que suele necesitar transfusiones de sangre para mantener la competencia circulatoria hasta que se logra la recuperación espontánea. En algunos casos poco frecuentes, cuando la dieta del paciente es inadecuada, el recambio acelerado de eritrocitos inducido por la hemólisis determina una deficiencia de ácido fólico con anemia megaloblástica (cap. 164).

Gran parte de los datos epidemiológicos sobre la frecuencia de complicaciones en la drepanocitosis que se comentan aquí son previos al uso generalizado de la hidroxiurea en adultos y su creciente uso en niños muy pequeños, que todavía no han desarrollado complicaciones por esta enfermedad. Esto, junto con las transfusiones crónicas empleadas para la prevención del ictus en muchos niños, modificará el fenotipo de la enfermedad cuando estos individuos alcancen la edad adulta.

Pacientes de 20-40 años

Aunque puede aparecer cualquier complicación a cualquier edad, algunas predominan en determinados grupos de edad. Cuando no se emplea el tratamiento con hidroxiurea o no se realizan transfusiones crónicas, las primeras décadas de la vida se caracterizan por episodios de dolor agudo, síndrome torácico agudo e ictus. El retraso del crecimiento y del desarrollo sexual, que es más intenso en pacientes con drepanocitosis que en los que sufren enfermedad por HbSC, son preocupaciones relevantes en los adolescentes, aunque al final se acaba consiguiendo la maduración sexual.

Los adolescentes con drepanocitosis presentan con frecuencia problemas psicosociales. Las dificultades con los profesionales médicos suelen comenzar en la adolescencia y se centran con frecuencia en el control del dolor y los ingresos hospitalarios.

Episodios dolorosos

El dolor, que se atribuye a una oclusión vascular por los drepanocitos, suele iniciarse en niños pequeños como síndrome mano-pie o dactilitis: un edema doloroso de manos y pies por inflamación del periostio metacarpiano y metatarsiano. Los episodios agudos de dolor son las crisis vasooclusivas más frecuentes en los pacientes de todas las edades, pero, por lo general, no se conoce lo que desencadena el episodio de dolor. Estos episodios dolorosos suelen comenzar con pocos signos previos, aunque algunos enfermos perciben que se avecina uno; pueden durar desde horas hasta muchos días, pueden mostrar una intensidad que aumenta y disminuye y migrar de una localización a otra. No existe una prueba de laboratorio útil para definir la existencia de un episodio de dolor por vasooclusión; la mejor pista procede de la anamnesis. El dolor de la drepanocitosis se describe como peor que el dolor postoperatorio o traumático. Algunas mujeres describen que el dolor del parto es menor que el que sienten durante estos episodios. Estos ataques agónicos de dolor agudo se deben distinguir del dolor crónico, que puede deberse a una osteoporosis de la columna, a la osteonecrosis de la cadera y los hombros, a dolor neuropático, hiperalgesia inducida por opioides y a las molestias de menos intensidad con dolorimiento que suelen existir entre los episodios de mayor gravedad.

Casi todos los pacientes tienen episodios dolorosos agudos, pero varían mucho en el número, la intensidad y la frecuencia. Los episodios de dolor suelen ser estereotipados y afectan del mismo modo a cada persona en concreto. Los pacientes suelen saber si el dolor que perciben es distinto del episodio de dolor típico y un médico inteligente debería recomendar al paciente en este caso que ingrese en un hospital por si el dolor puede tener una explicación alternativa.

En los estudios previos al uso generalizado de la hidroxiurea (v. más adelante), aproximadamente un 40% de los pacientes no sufría un dolor que les obligará a acudir a un hospital durante todo 1 año, pero un 3% de los enfermos sufría más de seis episodios de dolor al año. Sufrir más de tres episodios de dolor anuales con necesidad de ingreso hospitalario se asocia a un aumento de la mortalidad en pacientes ≥ 20 años. Estudios basados en diarios del dolor sugieren que el dolor está presente en alrededor de la mitad de los días y que la mayoría de los episodios se tratan en casa y no en un contexto médico, por lo que las consultas hospitalarias subestiman la frecuencia del dolor.

La mayoría de los estudios muestran que las concentraciones de HbF se relacionan de forma inversa con la frecuencia de los episodios de dolor. La α-talasemia concurrente puede aumentar la frecuencia de dolor porque se asocia a un aumento del hematocrito. El tratamiento diario de la drepanocitosis suele equivaler al tratamiento del dolor agudo y crónico.

El dolor asociado al síndrome torácico agudo, la colecistitis aguda, la crisis por secuestro esplénico, el infarto esplénico o el síndrome del cuadrante superior derecho se pueden confundir en ocasiones con un episodio de dolor no complicado. Los episodios de dolor agudo suelen preceder al síndrome torácico agudo en 24-72 h y en ocasiones los episodios de dolor culminan en una insuficiencia multiorgánica. Cuando se produce una muerte no explicada durante un episodio de dolor agudo, puede ser consecuencia de una arritmia secundaria a una lesión miocárdica no diagnosticada o una secuela de una hipertensión pulmonar. En la actualidad, no es posible predecir si un episodio de dolor «habitual» culminará en un fallecimiento inesperado o será el anticipo de un síndrome torácico agudo, aunque la presencia de un dolor de gravedad atípica, un recuento inhabitualmente elevado de leucocitos, un hematocrito muy bajo y trombocitopenia obligan a tener especial precaución.

Enfermedad cerebrovascular

Una complicación grave de la anemia falciforme en los primeros años de vida es la enfermedad cerebrovascular que incluye el infarto cerebral silente y el ictus causado por la estenosis y oclusión de grandes vasos (cap. 407).[6] Los drepanocitos y la elevada velocidad de flujo de la sangre relacionada con la anemia provocan lesiones vasculares. El ictus hemorrágico en adultos es consecuencia de la rotura de aneurismas o de la enfermedad de *moyamoya*, una proliferación de pequeños vasos secundaria a lesiones estenóticas (cap. 407), y se asocia a una mortalidad superior al 20%. El ictus es más frecuente en los homocigotos para HbS y su frecuencia es muy inferior en los pacientes con enfermedad HbSC o β^+-talasemia HbS. En los tiempos anteriores al uso de hidroxiurea y del cribado mediante Doppler transcraneal, la incidencia de ictus en la anemia falciforme era aproximadamente de 0,5 episodios por 100 pacientes-años hasta los 40 años y el riesgo de sufrir un primer ictus era del 11% a los 20 años, del 15% a los 30 y del 24% a los 45. Estas estadísticas han sufrido cambios como consecuencia del uso de las transfusiones para reducir la aparición de accidentes cerebrovasculares en los niños de alto riesgo en el estudio de cribado con Doppler transcraneal. La anemia grave, el síndrome torácico agudo y el aumento de la presión sistólica se asocian a accidentes cerebrovasculares isquémicos, mientras que el aumento del recuento de leucocitos es un factor de riesgo de ictus hemorrágico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

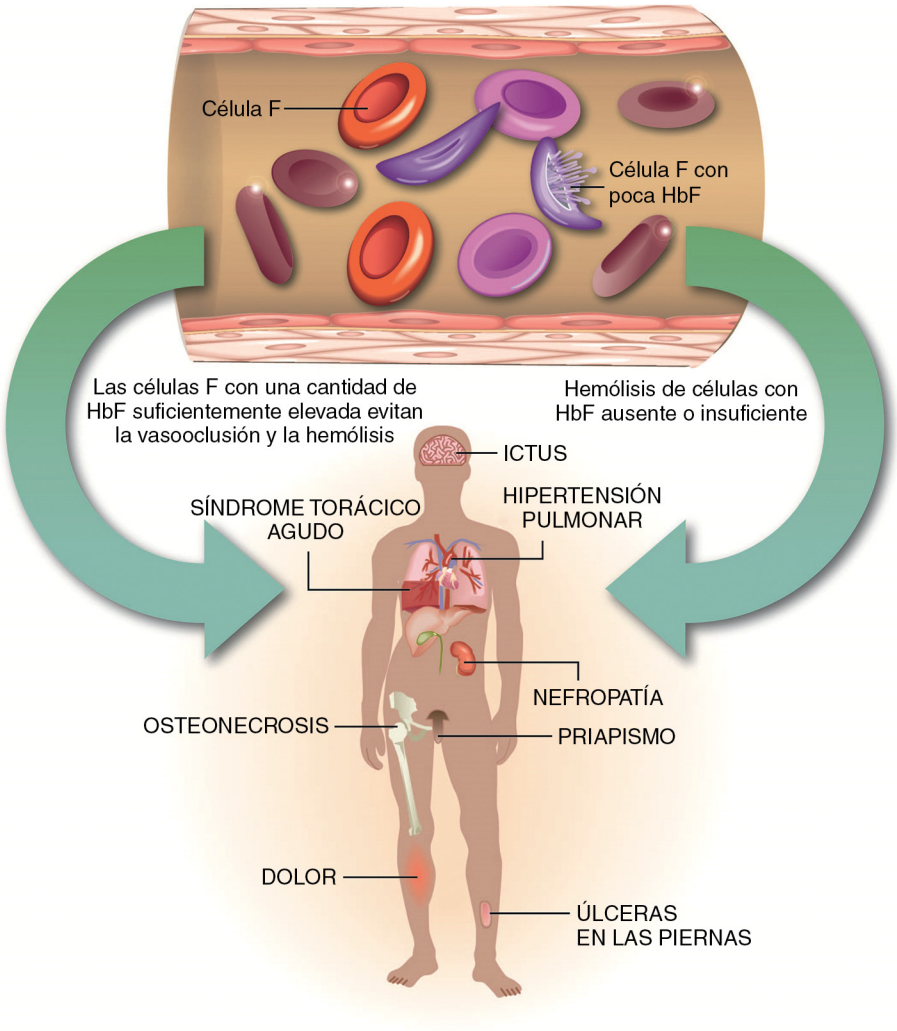

FIGURA 163-5. Células F y subfenotipos de la anemia falciforme. La cantidad de HbF/células F y la distribución de estas últimas son distintas entre los pacientes. En el ejemplo que se muestra, algunas células F contienen una concentración de HbF lo bastante elevada (células F rojo brillante y magenta) y su HbS no se polimerizará o contendrá pocos polímeros cuando la saturación de oxígeno sea fisiológicamente relevante. En algunas células F (pardo-rojizas y más oscuras), la polimerización de HbS se produce cuando existe una saturación de oxígeno venosa. Otras células con poca o nula HbF tendrán polímeros de HbS y se volverán falciformes con una saturación de oxígeno alta; algunas de estas células sufrirán hemólisis intravascular. Cuando estas células liberen la hemoglobina dentro de los vasos, podrán provocar determinados subfenotipos de la anemia falciforme. HbF = hemoglobina fetal.

La α-talasemia asociada puede proteger a los pacientes con anemia falciforme del ictus, quizá porque estos pacientes tienen menos hemólisis y un hematocrito más alto. Los episodios neurológicos subclínicos y el infarto cerebral silente son incluso más frecuentes que el ictus y se asocian a una reducción de la inteligencia y un aumento de la probabilidad de sufrir un ictus franco. Desde un punto de vista neurológico, los adultos sin antecedentes de ictus presentan un peor rendimiento cognitivo que los controles sanos.[7]

Síndrome torácico agudo

El síndrome torácico agudo, que se caracteriza por fiebre, dolor torácico, sibilancias, tos, hipoxia e infiltrados pulmonares de reciente aparición, es una complicación en ocasiones mortal, que afecta a más de la mitad de los pacientes con drepanocitosis.[8] Es la segunda causa más frecuente de ingreso hospitalario y es un motivo habitual de muerte en adultos. Este síndrome es más frecuente en niños, en los que evoluciona de forma leve, que en adultos, a los que afecta de forma más grave.

Es frecuente que el síndrome torácico agudo se desarrolle al cabo de varios días en pacientes ingresados en el hospital por un episodio de dolor agudo (v. anteriormente). El síndrome torácico agudo también se puede producir después de una cirugía, aunque los pacientes se preparen bien mediante transfusiones de sangre. Otras causas son el infarto costal con atelectasias e hipoxia regional; las embolias grasas de origen medular (cap. 98); las infecciones por clamidias, parvovirus B19 u otros virus; la trombosis de pequeños vasos o de grandes vasos *in situ;* la enfermedad tromboembólica,[9] y las lesiones e inflamación vasculares. La embolia grasa se diagnostica al identificar lípidos dentro de los macrófagos alveolares obtenidos mediante lavado broncopulmonar, pero no se recomienda realizar esta prueba no estandarizada.

No es posible identificar una causa de forma lo bastante precoz como para orientar el tratamiento en la mayor parte de los casos de síndrome torácico agudo.

Anemia aguda

Se puede producir una anemia aguda por el secuestro de sangre en el bazo o el hígado, por una crisis aplásica secundaria a la infección por el parvovirus B19 (cap. 371) o por un episodio vasooclusivo grave, como el síndrome torácico agudo o la insuficiencia multiorgánica. Puede ser necesaria la transfusión. La interrupción megaloblástica de la eritropoyesis es rara cuando la dieta contiene suficiente ácido fólico.

Infección

Como los pacientes con anemia drepanocítica presentan una asplenia funcional en los primeros años de vida y una hipoesplenia posteriormente, tienen una susceptibilidad mayor de sufrir infecciones por bacterias encapsuladas. La esplenomegalia persistente con función esplénica anormal es frecuente en pacientes con drepanocitosis de origen africano, lo que se relaciona con el paludismo endémico, y en Arabia Saudí, donde la mitad de la población con anemia falciforme tiene una α-talasemia. La esplenomegalia y la función esplénica persisten con frecuencia en pacientes con enfermedad por HbSC; por eso, en los adultos la incidencia de infección es menor, pero existe un riesgo mayor de secuestro e infarto esplénico. La prevención de la mortalidad por infecciones neumocócicas es el motivo del cribado neonatal de la drepanocitosis y del uso de penicilina oral profiláctica en los pacientes afectados. También se recomienda la vacuna antineumocócica (cap. 18).

Embarazo

No existe una contraindicación absoluta para el embarazo en la drepanocitosis y es probable que la fertilidad sea normal. Se pueden emplear de forma satisfactoria todos los métodos de anticoncepción aprobados.

Se trata de embarazos «de alto riesgo» y en general se consiguen buenos resultados mediante una estrecha colaboración entre el hematólogo y el obstetra, pero la tasa de

booksmedicos.org

pielonefritis, hipertensión inducida por el embarazo (cap. 239) y cesáreas es mayor y es más probable que los bebés tengan bajo peso al nacer. Algunos datos limitados indican que cuando la asistencia prenatal es buena, las transfusiones no mejoran el pronóstico.

Osteonecrosis y enfermedades óseas

Las osteonecrosis de la cadera y el hombro (cap. 248) afectan a alrededor del 50% de los pacientes con drepanocitosis o enfermedad por HbSC. Su aparición es insidiosa pero progresiva, y la mayoría de los pacientes con enfermedad en estadios precoces evolucionan hasta el colapso de la cabeza femoral en 2 años. La osteonecrosis de la cadera suele cursar con dolor en la articulación afectada o alrededor de la misma y en ocasiones con espasmos del músculo circundante. Los pacientes con hematocritos más altos y anemia drepanocítica asociada a α-talasemia presentan la mayor prevalencia de osteonecrosis. Es posible detectar la osteonecrosis en fases muy precoces mediante resonancia magnética, pero en las radiografías simples solo se puede ver la enfermedad avanzada.

La osteomielitis (cap. 272) suele ser difícil de distinguir de un infarto óseo. Se suele deber a estafilococos, pero la infección por *Salmonella* es una causa específica de osteomielitis en la drepanocitosis.

Úlceras de las piernas

Alrededor del 5-10% de los pacientes con drepanocitosis mayores de 10 años sufre úlceras en las piernas, que son raras en la enfermedad por HbSC, en la β^+-talasemia HbS, en personas de Arabia Saudí con anemia falciforme y en los menores de esta edad. Estas úlceras son más frecuentes en los trópicos. Las úlceras pequeñas y superficiales se curan de forma espontánea con reposo e higiene local cuidadosa. El control de la inflamación y la infección local siguen siendo la base del tratamiento. Vendar la úlcera con una bota de Unna protege la zona afectada y se considera una opción razonable de tratamiento conservador. Las úlceras profundas, extensas y dolorosas pueden necesitar dosis altas de analgésicos opiáceos, reposo prolongado en cama e incluso cirugía.

Priapismo

El priapismo es una erección dolorosa prolongada y no deseada, que puede aparecer en un 40% de los hombres con anemia drepanocítica. El priapismo de la anemia falciforme suele afectar a los dos cuerpos cavernosos, pero solo a ellos. Más que aumentar el flujo arterial está obstruido el flujo de sangre venosa. En el priapismo con afectación de ambos cuerpos, el glande está blando y la micción es normal. Los ataques repetidos y autolimitados de priapismo pueden durar varias horas, con una molestia tolerable. Estos episodios se han denominado priapismo silente y se suelen producir de noche. La función eréctil suele conservarse entre los ataques. Los episodios graves de priapismo se producen en general, aunque no siempre, tras una serie de ataques silentes, duran varios días y pueden ser extremadamente dolorosos; a menudo culminan en impotencia. Los pacientes afectados tienen una mayor frecuencia de ictus, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, úlceras en las piernas y muerte prematura que los que no lo presentan, lo que quizá refleje la gravedad de la vasculopatía.

Enfermedades digestivas

La hepatopatía drepanocítica, las crisis hepáticas y el síndrome del hipocondrio derecho son términos que definen la hepatopatía asociada a la drepanocitosis.[10] La hepatopatía puede relacionarse con colestasis intrahepática y extrahepática, hepatitis viral (cap. 148), cirrosis, hipoxia, infarto, secuestro de eritrocitos, sobrecarga de hierro (cap. 212) o reacciones farmacológicas (cap. 150). Las concentraciones de bilirrubina pueden alcanzar 60 mg/dl, y estas elevadas concentraciones son un signo de mal pronóstico que antecede a una insuficiencia hepática. Puede resultar difícil diferenciar entre estas posibles causas. El aumento de las concentraciones de bilirrubina (cap. 147) suele ser manifestación de una anemia hemolítica y guarda relación con polimorfismos del promotor de UGT1A1.

Colelitiasis

La colelitiasis (cap. 155) es una consecuencia de un recambio acelerado del pigmento biliar típico de la anemia hemolítica; puede aparecer en la primera década de la vida y más de la mitad de los adultos la sufren. Según el grado de calcificación, los cálculos biliares pigmentados pueden ser radiopacos o radiotransparentes. La ecografía es el método preferido para detectar estos cálculos y la colecistectomía laparoscópica es el tratamiento de elección de los cálculos sintomáticos. Los episodios demostrados de colecistitis aguda con ictericia obstructiva típica son mucho menos frecuentes que la existencia de cálculos. Si los cálculos son asintomáticos o los síntomas y los estudios de laboratorio que sugieren colecistitis son dudosos, la mejor opción será la observación cuidadosa del paciente.

Pacientes mayores de 40 años

Hipertensión pulmonar

Los estudios ecocardiográficos demuestran que un 30-43% de los adultos con anemia falciforme tienen una velocidad del chorro de regurgitación tricuspídeo superior a 2,5 m/s (cap. 55) y un 5-10% de los pacientes tendrán una hipertensión pulmonar demostrada en el cateterismo cardíaco (cap. 68). Tanto el aumento de la velocidad del chorro de regurgitación tricuspídeo como la hipertensión pulmonar verdadera se asocian a un aumento de 6-10 veces del riesgo de muerte.[11] El incremento de la velocidad del chorro y la coexistencia de una hipertensión sistémica relativa, nefropatía y cambios proliferativos en la íntima y en el músculo liso en los vasos de la derivación sugieren la presencia de una vasculopatía más generalizada, que puede explicar el mayor riesgo de mortalidad observado. Los pacientes con una anemia falciforme que tienen hipertensión arterial pulmonar tendrán unas alteraciones hemodinámicas y síntomas más leves que los pacientes con una hipertensión pulmonar idiopática, especialmente en las primeras fases de la enfermedad, aunque la supervivencia es parecida.

TABLA 163-3 ANOMALÍAS RENALES EN LA DREPANOCITOSIS*

Nefrona distal
Alteraciones de la capacidad de concentración de la orina (hipostenuria)
Alteraciones de la acidificación de la orina: acidosis tubular renal incompleta
Alteraciones de la excreción de K^+
Hematuria
Necrosis papilar
Túbulo proximal
Aumento de la reabsorción de fosfato
Aumento de la reabsorción de β_2-microglobulina
Aumento de la secreción de ácido úrico
Aumento de la secreción de creatinina
Cambios hemodinámicos
Aumento de la filtración glomerular
Aumento del flujo plasmático renal
Reducción de la fracción de filtración
Alteraciones glomerulares
Proteinuria
Síndrome nefrótico con esclerosis glomerular focal
Insuficiencia renal crónica

*En los portadores del rasgo drepanocítico, debido a su hipertonicidad y contenido de oxígeno, la HbS puede polimerizar en la médula renal y causar hipostenuria, un posible aumento del riesgo de infección del tracto urinario durante la gestación, necrosis papilar y hematuria. El carcinoma medular es un tumor infrecuente que se origina en las nefronas distales y se asocia con el rasgo drepanocítico.

Nefropatía

La hipostenuria aparece en casi todos los pacientes con anemia drepanocítica e incluso en la mayoría de las personas con HbAS (tabla 163-3). Desde el punto de vista clínico, la pérdida de la capacidad de concentrar la orina no es relevante, salvo que se limite el acceso al líquido. La isostenuria, la acidosis tubular renal distal y la alteración de la excreción de potasio son signos de disfunción medular.

La hiperfiltración glomerular, el aumento de la secreción de creatinina y una concentración de creatinina sérica muy baja son típicos de pacientes jóvenes con anemia drepanocítica, de forma que puede existir una disfunción renal incluso en presencia de una creatinina sérica normal. La glomerulopatía empieza en las primeras fases de la vida, pero la creciente prevalencia de insuficiencia renal es característica del envejecimiento en los pacientes con anemia drepanocítica. Un 4% de los enfermos con drepanocitosis y un 2% de los que presentan HbSC desarrollan una insuficiencia renal, a una mediana de edad de 23 y 50 años, respectivamente. De los enfermos con anemia drepanocítica, el 60% de los mayores de 40 años sufre proteinuria y un 30% desarrolla insuficiencia renal. Se encuentra un síndrome nefrótico en el 40% de los adultos, con concentraciones de creatinina superiores a 1,5 mg/dl. La supervivencia de los pacientes con drepanocitosis a los que se diagnostica una insuficiencia renal de este origen es de 4 años, incluso con diálisis.

Enfermedad ocular

La retinopatía drepanocítica proliferativa afecta a menos del 20% de los enfermos con anemia drepanocítica pero a más del 40% de los que tienen enfermedad por HbSC en la tercera década de la vida. La hemorragia vítrea y el desprendimiento de retina pueden causar una pérdida de visión, pero las lesiones proliferativas pueden experimentar una regresión espontánea. El cribado de la retinopatía proliferativa con angiografía fluorescente se recomienda en pacientes con enfermedad por HbSC para guiar una posible fotocoagulación con láser.

Complicaciones cardiovasculares

Las complicaciones cardíacas de la anemia falciforme son complejas y pueden corresponder a una disfunción sistólica y diastólica de los ventrículos derecho e izquierdo, aumento del gasto cardíaco, cardiomegalia e isquemia miocárdica. La cardiopatía progresiva se puede deber a la sobrecarga de hierro en los pacientes muy transfundidos y mal quelados, aunque esto parece mucho menos frecuente que en la β-talasemia.

Suele existir cardiomegalia, con un precordio hiperactivo y soplos de eyección sistólicos. El infarto de miocardio es raro e indica enfermedad de pequeño vaso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los pacientes con anemia drepanocítica suelen tener una presión arterial normal, aunque en valores inapropiadamente altos comparados con los controles que tienen el mismo grado de anemia. La hipertensión «relativa» de la anemia drepanocítica puede reflejar una lesión del endotelio y aumento del barrido de NO por la hemoglobina plasmática. La supervivencia está reducida y el riesgo de ictus aumenta al hacerlo la presión arterial. Los objetivos del tratamiento son conseguir una presión arterial de 120/80 mmHg o menos, igual que en otros pacientes (cap. 67).

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar una drepanocitosis ante una anemia hemolítica normocítica, microcítica o macrocítica con reticulocitosis, aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa y aspartato aminotransferasa y con una anamnesis compatible. En cualquier caso, dados los múltiples genotipos y la notable heterogeneidad clínica de cada uno de ellos, los casos más leves pueden no ser diagnosticados durante muchos años.

Sangre

En la drepanocitosis, los eritrocitos son normocíticos o macrocíticos según el recuento de reticulocitos. La microcitosis se puede encontrar en los casos sospechosos de anemia drepanocítica en las primeras fases de la vida, cuando se desarrolla una deficiencia de hierro o cuando existe una α o β-talasemia junto con una HbS. Suelen encontrarse drepanocitos en el frotis de sangre periférica en la anemia drepanocítica y en la β^0-talasemia HbS (v. fig. 163-4A), pero es menos frecuente en otras formas de drepanocitosis. En la enfermedad por HbSC predominan los dianocitos y la HbC se cristaliza en algunas células (v. fig. 163-4A). El número de células falciformes irreversibles permanece relativamente constante con el tiempo, y su presencia no tiene utilidad para determinar si el paciente está sufriendo un episodio vasooclusivo.

Composición de hemoglobina de la sangre

Después del año de edad, las distintas fracciones de hemoglobina se han estabilizado lo bastante como para poder fundamentar el diagnóstico en ellas, pero las concentraciones altas de HbF al principio de la lactancia suelen dificultar la interpretación de los análisis de hemoglobina en este momento. En los pacientes con anemia drepanocítica, salvo en la lactancia, la HbS constituye casi siempre más del 80% del hemolisado. La HbS se detecta mejor con una cromatografía líquida de alto rendimiento, que también es el método de elección para cuantificar las fracciones de hemoglobina en recién nacidos y adultos (v. fig. 163-4B). La cromatografía líquida de alto rendimiento proporciona una resolución excelente de las fracciones de hemoglobina, da resultados cuantitativos y está automatizada. Los niveles de HbF en adultos son de un promedio del 6%, pero pueden variar entre el 1 y el 20%. Los métodos basados en el ADN para la detección de la HbS son específicos, pero en general son innecesarios en casos no complicados. En cualquier caso, se necesitan para el diagnóstico prenatal y, en ocasiones, para el consejo genético (v. fig. 163-4C).

Estudios familiares

Las hemoglobinopatías se heredan como rasgos codominantes (v. fig. 163-2), lo que implica que se expresan tanto los alelos normales como los mutantes y que se pueden detectar con facilidad. Sin embargo, el fenotipo drepanocítico (v. tabla 163-1) solo existe en los homocigotos para HbS y en los heterocigotos compuestos, como la enfermedad HbSC. Los estudios familiares (v. fig. 163-4) pueden sugerir un genotipo de la hemoglobina del paciente.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Prevención primaria

En las poblaciones con alta prevalencia del gen HbS, la detección de los heterocigotos resulta sencilla, pero no se consiguen muchos beneficios de la realización de esfuerzos extensos para el cribado de portadores. La opción preferida es un programa formativo sobre la drepanocitosis y la HbAS, seguido del asesoramiento de las parejas que están planteándose tener hijos. Se debe ofrecer a estas parejas la opción de realizar estudios, tras los cuales se podrán comentar los riesgos de tener un feto afectado y las opciones de diagnóstico prenatal.

Medidas generales

La drepanocitosis es un trastorno crónico en el que resulta esencial una buena nutrición y una vacunación puntual. Se debe animar al paciente a trabajar.

Los niños mayores de 5 años no suelen necesitar profilaxis mantenida con antibióticos. El cribado neonatal de la anemia drepanocítica permite una administración precoz de penicilina profiláctica y vacunación antineumocócica, lo que reduce la incidencia y la mortalidad de la bacteriemia neumocócica en niños menores de 5 años con anemia drepanocítica.

Dada la mayor velocidad de producción de eritrocitos y una nutrición inadecuada, se suele recomendar el ácido fólico, en dosis de 1 mg diario, pero puede no ser necesario cuando la dieta sea adecuada. No existen datos de que las concentraciones altas de oxígeno inhalado tengan utilidad preventiva.

El tránsito de la asistencia pediátrica a la adulta es un momento de mayor vulnerabilidad, y este período debería ser manejado de forma conjunta por los profesionales expertos en pediatría y en asistencia de adultos en un programa estructurado.

Hidroxiurea

La hidroxiurea, que es el único fármaco aprobado por la Food and Drug Administration estadounidense como tratamiento de la anemia drepanocítica, aumenta la HbF en la mayoría de los enfermos. En un ensayo clínico multicéntrico con adultos afectados por anemia drepanocítica, la hidroxiurea redujo la incidencia de dolor y síndrome torácico agudo casi un 50%, con pocos riesgos durante más de 17,5 años de observación.[A1] En los estudios de seguimiento, la mortalidad acumulada se redujo casi un 40%, y este resultado favorable se relacionó con la capacidad del fármaco de aumentar la HbF y reducir los episodios de dolor y el síndrome torácico agudo.[A2] Los niños tienen una respuesta de HbF más robusta a la hidroxiurea que los adultos y un estudio en niños con una edad media de 13 meses demostró unos resultados clínicos parecidos a los observados en un ensayo multicéntrico con adultos, mientras que la concentración de hemoglobina y HbF era superior que en los controles tratados con placebo.[A3] Se han descrito casos de cáncer y leucemia en adultos con drepanocitosis tratados con hidroxiurea, pero se ignora si la incidencia es mayor que en la población general. Se debe utilizar hidroxiurea en casi todos los adultos y niños con drepanocitosis y β^0-talasemia HbS (tabla 163-4).[12] Sin embargo, solo un porcentaje de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento lo recibe. No se ha realizado ningún ensayo clínico controlado sobre hidroxiurea en la enfermedad por HbSC.

Tratamiento de las complicaciones frecuentes

Episodios dolorosos

La decisión de si es necesario un ingreso hospitalario se puede adoptar tras valorar la gravedad y la duración del dolor y la respuesta al tratamiento. Los factores asociados, como taquicardia excesiva, hipotensión, fiebre superior a 38,3 °C, leucocitosis marcada, reducción del hematocrito o del recuento de plaquetas, hipoxia o aparición de infiltrados nuevos en la radiografía de tórax, deberían justificar el ingreso inmediato. En la exploración física en ocasiones se observa edema con dolor localizado en un hueso afectado. La febrícula y un aumento leve en la leucocitosis por encima del valor basal pueden encontrarse en episodios de dolor no complicados, pero un aumento de la temperatura más intenso puede indicar una infección o lesiones tisulares extensas.

Los pilares del tratamiento del dolor (cap. 30) consisten en la reposición de líquidos y los analgésicos opioides. Como casi todos los pacientes muestran hipostenuria, la diuresis de los enfermos con anemia drepanocítica puede superar 2 l/día, lo que conlleva un peligro de que se produzca una deshidratación. El dolor se suele asociar a una menor ingesta de líquidos y una mayor pérdida de agua, por lo que resulta fundamental aumentar la ingesta de líquidos. La

TABLA 163-4 TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA EN LA ANEMIA DREPANOCÍTICA*

VALORACIÓN BASAL
Hemograma completo, índices eritrocíticos, concentración de HbF, bioquímica sérica, prueba de embarazo, voluntad de cumplir todas las recomendaciones terapéuticas, no recibir transfusiones de eritrocitos de forma crónica
INICIO DEL TRATAMIENTO
Hidroxiurea 10-15 mg/kg/día o en los adultos 500 mg cada mañana durante 6-8 semanas
CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO
Si los recuentos en el hemograma completo cada 2 semanas son aceptables (granulocitos $\geq 2.000/mm^3$; plaquetas $\geq 80.000/mm^3$), se aumenta la dosis en incrementos de 200-500 mg cada 6-8 semanas
Cuando se alcanza una dosis no tóxica estable de hidroxiurea, se puede repetir el hemograma completo en intervalos de 4-8 semanas
La mayor parte de las respuestas adecuadas se consiguen con 1.000-2.000 mg/día y la dosis final no debería ser superior a 30 mg/kg/día
OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO
Reducir el dolor, aumentar la HbF (en general medida cada 6-8 semanas) o el VCM, aumentar el hematocrito si hay anemia intensa, toxicidad aceptable
La falta de incremento de HbF se puede deber a la incapacidad biológica de responder al tratamiento o, con más frecuencia, a un mal cumplimiento del mismo. Si se demuestra que el paciente cumple el tratamiento, se debería aumentar la dosis con cuidado hasta 2.000-2.500 mg/día (dosis máxima 30 mg/kg)

HbF = hemoglobina fetal; VCM = volumen corpuscular medio.
*Se debería tener un cuidado especial en pacientes con afectación de la función renal o hepática y en los que estén habituados a opiáceos. La anticoncepción debe ser empleada por hombres y mujeres. Si no se realizan transfusiones crónicas de eritrocitos ni existe una enfermedad intercurrente que suprima la eritropoyesis, posiblemente sería adecuado un período de prueba de 6-12 meses.

booksmedicos.org

administración de suero glucosado al 5% o suero salino fisiológico diluido al 25-50% debería usarse para la reposición inicial. Aunque las necesidades pueden variar, se debe controlar la hidratación y los niveles séricos de electrólitos de forma estrecha para evitar una insuficiencia cardíaca yatrógena o alteraciones electrolíticas. La ingesta de líquidos diaria debería ser de unos 3-5 l en adultos y 100-150 ml/kg en niños. El oxígeno se debe reservar para pacientes con hipoxia o que tengan una dificultad respiratoria aguda. Siempre se debe valorar una posible infección y tratarla con rapidez si existe. El tratamiento con sulfato de magnesio intravenoso, además del tratamiento convencional de los episodios vasooclusivos en niños de 4 a 18 años, no ha conseguido ningún efecto sobre la duración del ingreso hospitalario, las escalas de dolor o la analgesia acumulada.[A4]

El tratamiento con analgésicos presupone que se pueden usar otras medidas terapéuticas, como hidratación, oxígeno y antibióticos, si es preciso. La clave para lograr una analgesia adecuada consiste en individualizar el tratamiento y la posología, teniendo en cuenta los tratamientos previos contra el dolor y el uso de opioides con anterioridad. La analgesia controlada por el paciente y una pauta programada de posología de los fármacos son preferibles, mientras que deberían evitarse los analgésicos a demanda. La reevaluación frecuente de los efectos del tratamiento es fundamental, de modo que se puedan ajustar las dosis de los opioides para el alivio del dolor y reducirlas cuando se logre su alivio. La morfina y la hidromorfona son los principales opioides empleados; la meperidina debería evitarse, porque sus metabolitos (p. ej. normeperidina) pueden causar una excitación del SNC. El tratamiento del dolor (cap. 30) se complica por la influencia de las conductas aprendidas ante el dolor, el recuerdo del dolor y el dolor inducido por el tratamiento analgésico. El tratamiento resulta extremadamente difícil en el 10% de los enfermos y a menudo se necesitan dosis enormes de opioides para aliviarlo. Las dosis altas de opioides se asocian a alodinia (dolor producido por un estímulo no lesivo sobre la piel), a hiperalgesia inducida por opioides y al dolor neuropático.

Ictus

La transfusión crónica de eritrocitos en los accidentes cerebrovasculares recientes por un infarto cerebral consigue, tras la estabilización y transfusión inicial, reducir el riesgo de recaída. No está claro el tratamiento a largo plazo de los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y se ignora si las transfusiones reducen las recaídas. El aumento de la velocidad de flujo intracraneal, que se mide con un estudio de flujo con Doppler intracraneal solo en niños, aumenta el riesgo de ictus, pero su sensibilidad solamente es del 10%, con una especificidad que dista de ser perfecta. Los niños con riesgo de ictus determinado mediante los estudios de velocidad de flujo con Doppler transcraneal deben comenzar a recibir transfusiones crónicas, aunque no está claro si estas deben interrumpirse en algún momento y cuándo.

Síndrome torácico agudo

El tratamiento habitual del síndrome torácico agudo suele incluir broncodilatadores (p. ej., nebulizador de salbutamol, 0,25 ml en 2,5 ml de suero salino fisiológico o un inhalador dosimétrico de salbutamol durante el episodio agudo), espirometría de incentivo, fármacos antimicrobianos empíricos en pacientes con fiebre, como los empleados para la neumonía adquirida en la comunidad (p. ej., ceftriaxona o azitromicina o levofloxacino durante 5-7 días [cap. 97]) y oxígeno adicional cuando se observa hipoxia durante una monitorización continua o frecuente de la saturación de oxígeno de la sangre. Los opioides son precisos en muchas ocasiones, pero se debe ajustar la dosis con cuidado para evitar la depresión respiratoria y el agravamiento de la hipoxia.

Las transfusiones de sangre son el pilar del tratamiento cuando el paciente desarrolla hipoxia, dificultad respiratoria, muestra una reducción clínica significativa del hematocrito y del recuento de plaquetas o un aumento de los leucocitos, o cuando presenta cualquier signo de insuficiencia multiorgánica, como alteraciones del estado mental, rabdomiólisis, insuficiencia renal o insuficiencia hepática. Las transfusiones simples y las exanguinotransfusiones parecen revertir muchos de los datos adversos en el síndrome torácico agudo, pero los estudios controlados nunca han evaluado la superioridad de ninguno de estos métodos. Aunque la mortalidad del síndrome torácico agudo es inferior al 10%, unos pocos pacientes siguen una evolución con deterioro rápido y aparición súbita de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 104), que se pone de manifiesto por un aumento de las necesidades de oxígeno, una extensa opacificación pulmonar y una insuficiencia multiorgánica. Entre las causas que contribuyen a ello destacan la hidratación excesiva y las embolias grasas. El tratamiento con éxito del síndrome torácico agudo grave y el síndrome de dificultad respiratoria aguda obliga a una coordinación estrecha entre el personal de enfermería y médico. Algunos pacientes presentan episodios repetidos de síndrome torácico agudo grave y las transfusiones crónicas pueden reducir su frecuencia. La hidroxiurea también disminuye la frecuencia del síndrome torácico agudo aproximadamente un 50%.

Osteonecrosis y enfermedad ósea

El tratamiento con reducción de la carga de peso, antiinflamatorios no esteroideos y fisioterapia constituye el pilar del tratamiento conservador, pero no retrasa la progresión de la osteonecrosis y la enfermedad ósea. La artroplastia total de cadera puede tener éxito, pero alrededor de un 33% de las prótesis fracasa en 4-5 años.

La osteoporosis difusa (cap. 243) es un hallazgo frecuente y la osteomalacia (cap. 244) por deficiencia de vitamina D es frecuente en niños y adultos. Si existe una deficiencia de vitamina D, el tratamiento con calcio (1.000 mg v.o. diarios) y vitamina D (50.000 UI v.o. semanales durante 2 meses y luego 50.000 UI v.o. en semanas alternas) será razonable.

Priapismo

El tratamiento conservador del priapismo incluye analgésicos e hidratación. No existen evidencias favorables al uso de las transfusiones. La aspiración y la irrigación de los cuerpos deberían realizarse cuando no hayan pasado más de 4 h desde que se inició la erección si el episodio es distinto de episodios previos de priapismo oscilante. El tratamiento quirúrgico, que se debería plantear tras 24-48 h de priapismo, incluye la creación de una derivación entre los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso. Se han empleado los agonistas α-adrenérgicos orales, como etilefrina y seudoefedrina, y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, como sildenafilo y tadalafilo, con buenos resultados para prevenir los ataques agudos graves, aunque no resultan útiles como tratamiento del priapismo agudo grave cuando ya se ha producido.[13]

Hipertensión pulmonar

La hipertensión de la arteria pulmonar solo se puede establecer de forma definitiva con un cateterismo del lado derecho del corazón, aunque la ecocardiografía o la determinación de las concentraciones del extremo N-terminal del propéptido natriurético cerebral en la sangre pueden sugerir su presencia. Como estos pacientes a menudo están asintomáticos en las fases precoces de la evolución de su enfermedad, un grupo de consenso patrocinado por la American Thoracic Society recomendó realizar una ecocardiografía para estratificación del riesgo en los adultos con anemia falciforme cada 1-3 años.[14]

El tratamiento de los pacientes con pocos síntomas y elevación mínima de la velocidad del chorro de regurgitación tricuspídeo no se ha descrito en ensayos clínicos. En los individuos sintomáticos se ha usado la optimización de la hidroxiurea, las transfusiones, la anticoagulación, el bosentán y el epoprostenol. Se tuvo que suspender de forma precoz un ensayo controlado sobre el efecto de sildenafilo sobre la velocidad del chorro de regurgitación tricuspídea y baja capacidad de ejercicio porque aumentaba el riesgo de ingreso hospitalario por dolor[A5] (tabla 163-5).

Nefropatía

En un pequeño ensayo aleatorizado, el tratamiento durante 6 meses con 25 mg/día de captopril produjo una reducción del 37% de la microalbuminuria frente al 17% de aumento en los pacientes tratados con placebo; este tratamiento sería razonable en los pacientes con una microalbuminuria conocida, pero no se sabe si el cribado o el tratamiento a largo plazo merecen la pena.[A6] Los antiinflamatorios no esteroideos reducen la filtración glomerular en la anemia drepanocítica y se deben evitar en ancianos con concentraciones de creatinina de 1,2 mg/dl o superiores. La diálisis y el trasplante renal se aplican en la nefropatía drepanocítica terminal, pero los resultados son menos favorables que en otros tipos de insuficiencia renal.

Cirugía y anestesia

Las transfusiones de sangre se deben emplear antes de todas las cirugías realizadas con anestesia general y en algunas otras seleccionadas. Las transfusiones simples para conseguir un hematocrito del 30% antes de la cirugía son igual de eficaces que las exanguinotransfusiones para la prevención de complicaciones postoperatorias y se asocian a menos complicaciones producidas por la transfusión.[A7] En algunas cirugías de bajo riesgo, las transfusiones preoperatorias pueden no ser necesarias.

TABLA 163-5 COMPLICACIONES PULMONARES DE LA DREPANOCITOSIS

SÍNDROME TORÁCICO AGUDO
Diagnóstico: dolor torácico, fiebre, tos, sibilancias, infiltrado de reciente aparición en la radiografía de tórax, hipoxemia
Tratamiento: transfusiones simples o exanguinotransfusiones, analgesia, oxígeno en pacientes hipoxémicos, broncodilatadores, espirometría de incentivo, antibióticos (amplio espectro)
HIPERTENSIÓN PULMONAR
Evaluación de cribado: ecocardiografía con velocidad del chorro regurgitante tricuspídeo ≥ 2,5 m/s; aumento del extremo N-terminal del propéptido natriurético cerebral (≥ 160 pg/ml); reducción de la distancia recorrida en 6 min (≤ 350 m)
Diagnóstico definitivo: cribado mediante ecocardiografía a partir de los 18 años; repetir la ecocardiografía de forma periódica en función de los síntomas o cada 1-3 años. Si la velocidad del chorro regurgitante tricuspídeo supera 3 m/s, derivar al paciente para un cateterismo cardíaco derecho que aporte el diagnóstico definitivo
Tratamiento: considerar la anticoagulación, tratamiento de la sobrecarga de hierro y de la hipoxemia nocturna. Optimizar la hidroxiurea, considerar las transfusiones crónicas y el tratamiento con vasodilatadores pulmonares
ASMA
ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN PULMONAR

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los reservorios de infusión y los catéteres implantables se acompañan de un riesgo mayor de complicaciones en la drepanocitosis, como trombosis de las venas de gran calibre y bacteriemia. La administración de dosis bajas de warfarina puede retrasar la trombosis de estos dispositivos.

Transfusión de eritrocitos y tratamiento quelante del hierro

Las transfusiones agudas de concentrados de eritrocitos pueden salvar la vida, y las transfusiones crónicas reducen la incidencia de ictus[A8] y la gravedad de la mayor parte de las complicaciones en la anemia falciforme. Sin embargo, las transfusiones repetidas producen una sobrecarga de hierro, aloinmunización, pérdida del acceso venoso e infecciones virales. Ningún ensayo clínico ha valorado si la transfusión de intercambio es preferible a la transfusión simple en el síndrome torácico agudo u otras complicaciones agudas. Las transfusiones simples se prefieren para la anemia sintomática grave y la profilaxis del ictus. La anemia crónica aisladamente no suele ser una indicación de transfusión. Con el envejecimiento y la aparición de una insuficiencia renal, la anemia empeora y puede hacerse sintomática. Las transfusiones pueden ser necesarias, aunque el uso juicioso de eritropoyetina (p. ej., darbepoetina, 0,45 μg/kg cada 2 semanas, aumentándolo a demanda) con frecuencia puede recuperar el hematocrito hasta los valores previos a la insuficiencia renal. No se deben superar esas cifras debido a los posibles efectos adversos de la hiperviscosidad.

Se recomienda determinar el fenotipo de los eritrocitos del paciente para determinar los antígenos eritrocíticos antes de iniciar un programa de transfusiones crónico. De lo contrario, se producirá una aloinmunización en alrededor del 25% de los pacientes que reciben transfusiones frecuentes. Cuando existen múltiples aloanticuerpos, puede resultar difícil encontrar sangre compatible.[15]

Cuando se repiten las transfusiones, se desarrolla de forma inevitable una sobrecarga de hierro que puede asociarse a una insuficiencia cardíaca y hepática y a muchas otras complicaciones (cap. 212). La ferritina sérica es un método impreciso para estimar la carga de hierro tisular. Para decidir cuándo iniciar el tratamiento quelante del hierro y vigilar los efectos de la quelación, actualmente se considera que la resonancia magnética es la prueba de referencia y son pocas las indicaciones de biopsia hepática para medir la concentración de hierro.

La quelación del exceso de hierro se consigue con deferasirox (20 mg/kg v.o. diarios).[A9] Se produce un aumento de la concentración de creatinina sérica con proteinuria en alrededor del 40% de los pacientes. La deferoxamina es un quelante parenteral que suele comenzarse con una dosis de 25-30 mg/kg subcutáneos cinco veces a la semana en infusiones continuas de 8-12 h (cap. 212). Los efectos secundarios consisten en reacciones gastrointestinales y cutáneas, ototoxicidad, toxicidad retiniana, alteraciones óseas y del crecimiento e infecciones por *Yersinia* secundarias a la movilización súbita del hierro. Otro quelante oral, la deferiprona, es menos potente que el deferasirox o la deferoxamina, pero resulta especialmente útil cuando la resonancia magnética revela unas concentraciones elevadas de hierro cardíaco. Los efectos secundarios que obligan a interrumpir su administración y que afectan al 5-10% de los pacientes consisten en agranulocitosis, neutropenia, artropatía y síntomas digestivos.[16]

Trasplante de células madre

El trasplante con éxito de células madre (cap. 178) permite curar la anemia drepanocítica, pero solo el 10% de los pacientes dispone de un donante adecuado. El trasplante de células madre mieloablativo se asocia a una mortalidad del 5-10% y se tolera mal en adultos. Un régimen no mieloablativo en el que se empleó irradiación corporal total y tratamiento con alemtuzumab y sirolimús produjo un quimerismo mixto estable en aproximadamente el 50% de los adultos trasplantados de un donante que era un familiar HLA idéntico, sin que se observasen casos de enfermedad del injerto contra el huésped.[17] En otro pequeño estudio se observaron resultados parecidos para los trasplantes de HLA haploidéntico, lo que ha ampliado el número de pacientes a los que es posible ofertar este tratamiento.[18]

Orientaciones futuras

Se están realizando ensayos clínicos sobre tratamientos experimentales orientados a conseguir un aumento de la concentración de HbF (con la consiguiente reducción de los polímeros de HbS), reducir la adherencia de los drepanocitos al endotelio y modular la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina en los drepanocitos. Cuando el paludismo es endémico, la profilaxis frente a él reduce los episodios de paludismo y aumenta las concentraciones medias de hemoglobina. Se ha probado el tratamiento génico en unos pocos pacientes con síndromes de β-talasemia con algunos éxitos iniciales, pero todavía no se ha utilizado en la anemia falciforme, aunque pronto deberían empezar ensayos en este campo.

PRONÓSTICO

La esperanza media de vida de los pacientes con anemia falciforme en EE. UU. oscila entre 50 y 60 años, aunque estas cifras no reflejan la mejora de los cuidados de soporte o el uso generalizado de la hidroxiurea; los pacientes con una enfermedad HbSC viven típicamente 60-70 años. Aquellos con β^0-talasemia HbS posiblemente tengan una esperanza de vida similar a los que sufren una anemia drepanocítica, y la supervivencia de los enfermos con la β^+-talasemia HbS puede parecerse a la de los pacientes con HbSC. La muerte se suele deber a una enfermedad e infección pulmonar y en un 20% de los casos se relaciona con insuficiencia orgánica. Sin embargo, la muerte de los adultos se produce con frecuencia de forma inesperada y sucede en mitad de un episodio agudo, como una crisis dolorosa aguda y en las primeras 24 h de ingreso hospitalario. En las zonas en vías de desarrollo que no tienen acceso a la asistencia médica moderna, aún es frecuente la muerte en la infancia.

OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS

Las hemoglobinopatías distintas de las asociadas a HbS, HbE (cap. 162) y HbC no suelen producir trastornos reconocibles desde el punto de vista clínico. La HbC (*HBB* Glu6Lys) y HbE (*HBB* Glu26Lys) son variantes frecuentes de la β-globina. La HbC afecta al 2% de los afroamericanos, y la HbE se encuentra en pacientes del Sudeste Asiático, región en la que la frecuencia del gen puede llegar al 50% en algunas áreas. La HbE es una variante de la β-hemoglobina que se produce a una velocidad ligeramente reducida y por eso determina un fenotipo de una variante leve de β-talasemia.[19] Los heterocigotos con HbC o HbE son asintomáticos, aunque la sangre de los portadores del rasgo HbC contiene dianocitos y los portadores de HbE pueden tener una anemia leve con microcitosis. Incluso los homocigotos de HbC y HbE casi no presentan enfermedad clínica y solo muestran leves alteraciones hematológicas, como microcitosis, dianocitos y una anemia leve. Es posible realizar pruebas de cribado con una cromatografía líquida de alto rendimiento.

Los heterocigotos compuestos para HbE y β-talasemia suelen tener un fenotipo de β-talasemia dependiente de transfusiones, aunque resulta difícil establecer correlaciones entre el fenotipo y el genotipo por la probabilidad de que otros genes condicionen la expresión de la enfermedad. Como la inmigración procedente del Sudeste Asiático es cada vez más frecuente en Norteamérica y Europa, la frecuencia de enfermedad HbSE está aumentando. Recuerda a la β^+-talasemia HbS.

Algunas hemoglobinopatías poco frecuentes pueden modificar la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, hacer que sea susceptible a la oxidación u ocasionar inestabilidad molecular. Las sustituciones de aminoácidos en los residuos de unión al hemo pueden causar una oxidación irreversible del hierro, metahemoglobinemia y cianosis (cap. 158). Los pacientes con estos trastornos sufren una seudocianosis congénita, pero en general son asintomáticos y no necesitan tratamiento.

Las sustituciones en los aminoácidos de contacto entre las subunidades de globina pueden alterar la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Cuando aumenta la afinidad hemoglobina-oxígeno, se reduce la cantidad de oxígeno disponible en los tejidos, se estimula la producción de eritropoyetina y se produce eritrocitosis (cap. 166). En general, no es necesario tratamiento porque la eritrocitosis es leve. La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno se puede reducir también en algunas mutaciones que ocasionan anemia o cianosis. La inestabilidad de la hemoglobina, que se debe a varios mecanismos moleculares (incluida la introducción de residuos de prolina en la hélice α, sustituciones cerca del anillo hemo y deleciones o adiciones de aminoácidos), suele provocar la pérdida del hemo de la molécula y anemia hemolítica. La hemoglobina Köln es el ejemplo más frecuente de esta clase de hemoglobinopatía, pero se han descrito más de 200 variantes de hemoglobina inestables. En ocasiones, los fármacos oxidantes producen un aumento de la hemólisis. En algunos casos la esplenectomía resulta eficaz como tratamiento de la anemia grave.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 1995;332:1317-1322.
A2. Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;289:1645-1651.
A3. Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011;377:1663-1672.
A4. Goldman RD, Mounstephen W, Kirby-Allen M, et al. Intravenous magnesium sulfate for vaso-occlusive episodes in sickle cell disease. *Pediatrics*. 2013;132:e1634-e1641.
A5. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, et al. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood*. 2011;118:855-864.
A6. Sasongko TH, Nagalla S, Ballas SK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for proteinuria and microalbuminuria in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD009191.
A7. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2013;381:930-938.
A8. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2014;371:699-710.
A9. Meerpohl JJ, Schell LK, Rucker G, et al. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD007477.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

164 ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

AŚOK C. ANTONY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las anemias megaloblásticas, un conjunto de trastornos caracterizado por un patrón morfológico característico en las células hematopoyéticas, se suelen deber a una deficiencia de vitamina B_{12} (cobalamina) o folato. Estas anemias son prevalentes a nivel global y determinan una carga de morbilidad importante. Se necesita folato y cobalamina para mantener el metabolismo de un carbono, que implica la transferencia de grupos de un solo carbono como metilo, formilo, metileno, metenilo y formimino en las reacciones enzimáticas esenciales para la biosíntesis de la pirimidina y la purina, incluida la síntesis de tres de los cuatro nucleótidos del ADN. Por eso, una deficiencia de cobalamina o folato determina una característica bioquímica común de defecto en la síntesis del ADN, además de alteraciones menores en la síntesis de proteínas y ARN, lo que condiciona una situación de desequilibrio en el crecimiento celular y alteración en la división celular. La mayor parte de las células megaloblásticas tienen valores de ADN entre 2 y 4 N por retraso en la división celular. Esta situación se traduce morfológicamente en núcleos «inmaduros» más grandes de lo normal con cromatina fina, mientras que la relativa conservación de la síntesis de ARN y proteína determina un citoplasma «maduro» y un volumen celular más grande. El aspecto microscópico de esta asincronía (o disociación) entre núcleo y citoplasma se describe morfológicamente como *megaloblástica*. La hematopoyesis megaloblástica se suele manifestar con una anemia, que es la manifestación clínica más fácil de reconocer del defecto global de la síntesis del ADN que afecta a todas las células que proliferan con rapidez. La identificación exacta de la vitamina deficiente y la causa de la deficiencia (tabla 164-1) determina la dosis y duración del tratamiento sustitutivo.

EPIDEMIOLOGÍA

Cobalamina

Nutrición

La cobalamina es una vitamina hidrosoluble roja con una estructura compleja, que generalmente se parece a la molécula del hemo, pero en la que el cobalto sustituye al hierro en el centro del anillo pirrol. La dosis diaria recomendada de cobalamina es 2,4 µg en hombres y mujeres no gestantes, 2,6 µg en las gestantes, 2,8 µg durante la lactancia y entre 1,5-2 µg en niños de 9 a 18 años. La cobalamina se produce en

TABLA 164-1 CLASIFICACIÓN ETIOFISIOPATOLÓGICA DE LAS DEFICIENCIAS DE COBALAMINA Y FOLATO

DEFICIENCIA DE COBALAMINA
Deficiencia nutricional de cobalamina (ingesta insuficiente de cobalamina): vegetarianos, cuasivegetarianos por pobreza, lactantes de madres con anemia perniciosa
Acontecimientos intragástricos anómalos (proteólisis inadecuada de la cobalamina alimentaria): gastritis atrófica, hipoclorhidria, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H_2
Pérdida/atrofia de la mucosa oxíntica gástrica (moléculas de factor intrínseco deficientes): gastrectomía total o parcial, anemia perniciosa adulta y juvenil, destrucción por cáusticos (lejía)
Acontecimientos anómalos en la luz del intestino delgado
Proteasa pancreática inadecuada (no se degrada la cobalamina ligada al factor R, la cobalamina no se transfiere al factor intrínseco)
Proteasa pancreática insuficiente: insuficiencia pancreática
Inactivación de la proteasa pancreática: síndrome de Zollinger-Ellison
Usurpación de la cobalamina luminal (unión inadecuada de la cobalamina al factor intrínseco)
Por las bacterias: síndromes de estasis (asas ciegas, fondos de saco de la diverticulosis, estenosis, fístulas, anastomosis), trastornos de la motilidad intestinal (esclerodermia), hipogammaglobulinemia
Por *Diphyllobothrium latum* (tenia del pescado)
Trastornos de la mucosa ileal/receptores para cobalamina-factor intrínseco (el factor intrínseco-cobalamina no se liga a los receptores para factor intrínseco-cobalamina [llamados también receptores cubam])
Ausencia o reducción de receptores cubam: derivación ileal, resección, fístulas
Arquitectura o función anómalas de la mucosa: esprúe tropical/no tropical, enfermedad de Crohn, ileítis tuberculosa, amiloidosis
Defectos del receptor cubam: síndrome de Imerslund-Gräsbeck, anemia megaloblástica hereditaria
Efectos de fármacos: metformina, colestiramina, colchicina, neomicina
Trastornos del transporte de cobalamina plasmática (la TCII-cobalamina no llega a los receptores para TCII): deficiencia congénita de TCII, unión defectuosa de TCII-cobalamina a los receptores de TCII (infrecuente)
Trastornos metabólicos (las células no utilizan la cobalamina)
Errores enzimáticos congénitos (infrecuente)
Trastornos adquiridos (la cobalamina sufre una inactivación funcional por oxidación irreversible): inhalación de óxido nitroso
DEFICIENCIA DE FOLATO
Causas nutricionales
Reducción de la ingesta dietética: pobreza y hambre, institucionalización (centros psiquiátricos, residencias), enfermedad crónica debilitante, alimentación prolongada de los lactantes con leche de cabra, dietas especiales de adelgazamiento (no se consumen alimentos ricos en folato), técnicas de cocinado culturales o étnicas (se destruye el folato de los alimentos)
Menor ingesta en la dieta y aumento de las necesidades
Fisiológica: embarazo y lactancia, prematuridad, hiperémesis gravídica, lactancia
Patológica
Enfermedades hematológicas intrínsecas que cursan con hemólisis y eritropoyesis compensadora, alteración de la hematopoyesis o infiltración medular por enfermedad maligna
Enfermedades dermatológicas: psoriasis
Malabsorción de los folatos
Con una mucosa intestinal normal
Fármacos: pirimetamina, inhibidores de la bomba de protones (por inhibición de los transportadores de folato acoplados a protones); antiepilépticos (menor absorción e inducción de las enzimas microsómicas hepáticas)
Malabsorción hereditaria de folato (mutaciones de los transportadores de folato acoplados a protones) (infrecuente)
Con alteraciones mucosas: esprúe tropical y no tropical, enteritis regional
Defectos del transporte de folato al LCR: deficiencia cerebral de folato (mutación o autoanticuerpos frente a los receptores de folato) (infrecuente)
Utilización celular inadecuada
Antagonistas del folato (metotrexato)
Deficiencias hereditarias en enzimas que están implicadas con el folato
Fármacos (múltiples efectos sobre el metabolismo del folato): alcohol, sulfasalacina, triamtereno, pirimetamina, trimetoprim-sulfametoxazol, fenitoína, barbitúricos
OTRAS ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS NO PRODUCIDAS POR DEFICIENCIA DE COBALAMINA O FOLATO
Trastornos congénitos de la síntesis de ADN
Aciduria orótica
Síndrome de Lesch-Nyhan
Anemia diseritropoyética congénita
Trastornos adquiridos de la síntesis del ADN
Deficiencia: anemia megaloblástica que responde a tiamina (mutación del transportador de tiamina 1)
Eritroleucemia: anemias sideroblásticas refractarias (¿respuesta a piridoxina?)

LCR = líquido cefalorraquídeo; TCII = transcobalamina II.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

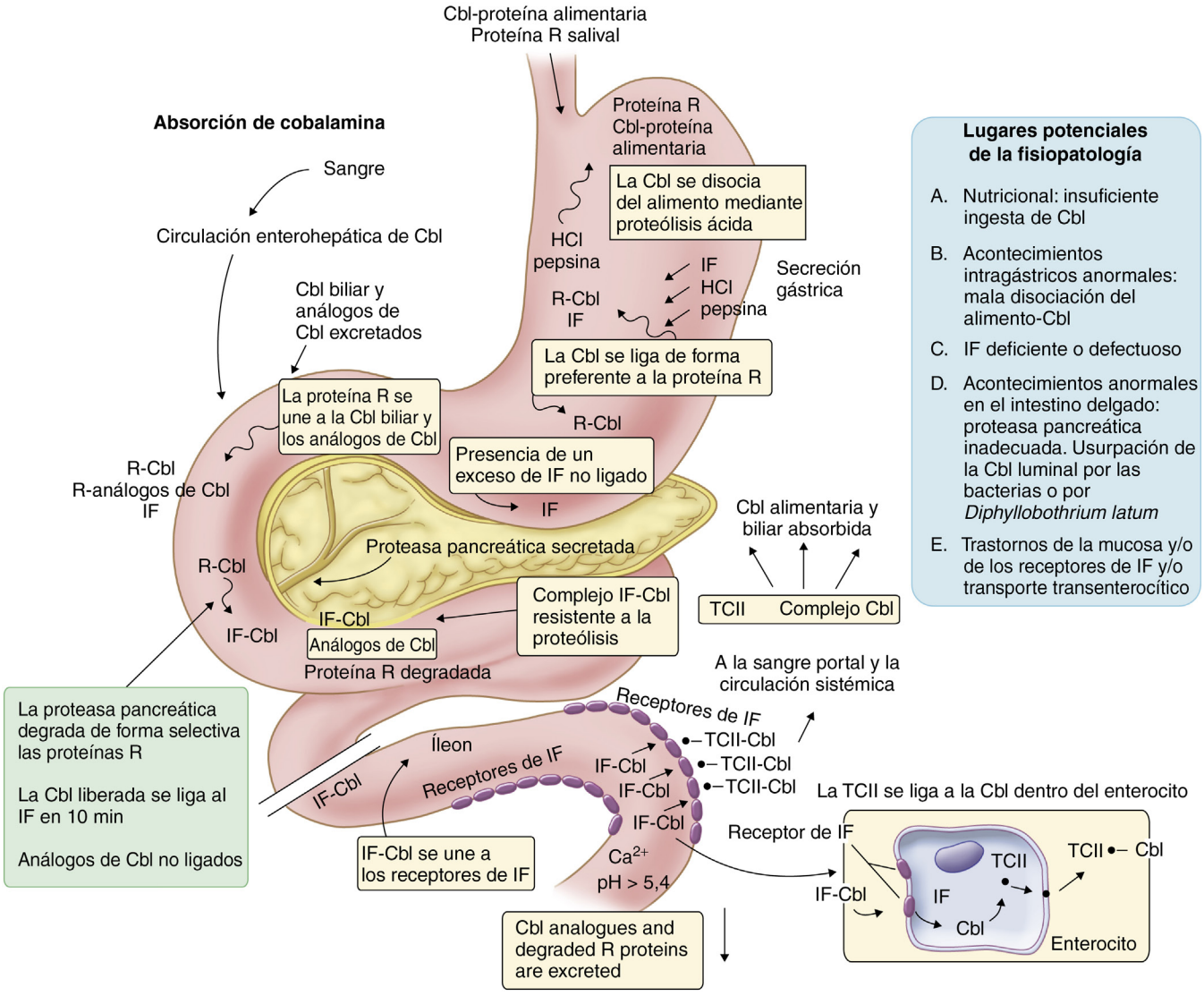

FIGURA 164-1. Componentes y mecanismo de la absorción de cobalamina, con indicación del lugar de malabsorción. Cbl = cobalamina; IF = factor intrínseco; TCII = transcobalamina II. (Tomado de Antony AC. Megaloblastic anemias. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, et al., eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:473-504.)

la naturaleza solo por los microorganismos, y las personas reciben la cobalamina exclusivamente a partir de la dieta. La carne de los órganos parenquimatosos es la más rica en cobalamina (> 10 μg/100 g de peso seco); el pescado y el músculo de los animales, los lácteos y la yema de huevo contienen entre 1-10 μg/100 g de peso seco. Una dieta media occidental no vegetariana con abundante carne, leche y otros productos lácteos y huevos contiene entre 5 y 7 μg/día de cobalamina, cantidad adecuada para conseguir mantener el equilibrio normal de cobalamina. Los herbívoros reciben cantidades minúsculas de cobalamina a partir de las bacterias fijadoras de nitrógeno de la tierra (género *Rhizobium*), presentes en las raíces y nódulos de las legumbres; de productos frescos contaminados por pequeños insectos o estiércol rico en cobalamina; de diversas algas secas (*nori, chlorella* y *spirulina*); y del *tempeh* (pastel de soja fermentada). Sin embargo, estas no son fuentes fiables de cobalamina. En los vegetarianos, el consumo de huevos, leche o lácteos suele aportar menos de 0,5 μg día de cobalamina y no permite mantener el equilibrio de este compuesto.[1] Las personas que son prácticamente vegetarianas porque consumen con poca frecuencia alimentos de origen animal (a menudo por pobreza) también presentan una situación de la cobalamina que solo es marginalmente mejor que la de los ovolactovegetarianos y también se encuentran en riesgo de deficiencia de cobalamina.

La cobalamina se almacena excepcionalmente bien en los tejidos. Del contenido corporal total de 2-5 mg en adultos, la mitad se encuentra en el hígado. Con una pérdida diaria de 1 μg, se pueden tardar entre 5-10 años en desarrollar una deficiencia de cobalamina. Sin embargo, se tardan unos 3-4 años en agotar los depósitos de cobalamina si se produce malabsorción abrupta de la cobalamina de la dieta (p. ej., resección ileal), lo que interfiere con una circulación enterohepática eficiente, responsable del recambio de 5-10 μg de cobalamina diarios y de la reabsorción de un 75% de la cobalamina secretada hacia la bilis. Aunque la cobalamina resiste la cocción a alta temperatura, es inestable en la luz y se puede convertir en análogos inactivos.

Folatos

Nutrición

Los folatos se sintetizan por los microorganismos y las plantas. Las fuentes alimentarias ricas incluyen las verduras de hoja verde (espinacas, lechuga, brécol), las legumbres, la fruta (plátanos, melones, limones), la levadura, las setas y las proteínas animales (músculo, hígado, riñón). La dosis diaria recomendada de folato es 400 μg para hombres adultos y mujeres no gestantes, 600 μg para mujeres gestantes, 500 μg durante la lactancia y 300-400 μg en niños de 9 a 18 años. Una dieta occidental equilibrada puede evitar la deficiencia de folato, pero la ingesta neta de folato en la dieta de muchos países en desarrollo suele resultar francamente insuficiente para mantener el equilibrio de folato. Los folatos se pueden degradar durante la cocción prolongada (durante más de 15 min en ebullición), lo que puede destruir un 50-95% del folato.

BIOPATOLOGÍA

Cobalamina

Fisiología normal

Existen unas proteínas chaperonas especializadas que se unen de forma secuencial a la cobalamina, la secuestran y de este modo la protegen durante su larga odisea, desde el momento en que se disocia del alimento en el estómago hasta su destino final dentro de las células como cofactor de algunas reacciones enzimáticas clave.

Absorción y transporte

La cobalamina se suele encontrar en el alimento en forma de coenzima (como desoxiadenosilcobalamina y metilcobalamina) y ligada a proteínas (fig. 164-1). En el estómago, la digestión péptica a pH bajo es un requisito previo para la liberación de la cobalamina de las proteínas alimentarias. Tras ser liberada, la cobalamina se liga de

booksmedicos.org

forma preferente a la proteína de alta afinidad transportadora de cobalamina denominada proteína R, que se secreta en la saliva y el jugo gástrico. Estos complejos proteína R-cobalamina, junto con el factor intrínseco no ligado, que se secreta por las células parietales gástricas, llegan al duodeno, donde las proteasas pancreáticas degradan las proteínas R y esto permite la transferencia de la cobalamina al factor intrínseco.

Posteriormente los complejos factor intrínseco-cobalamina estables pasan por el yeyuno hasta llegar al íleon, donde se ligan de forma específica a receptores para el factor intrínseco-cobalamina (llamados también receptores cubam: un complejo de dos proteínas, la cubilina y exento de amnios) en las microvellosidades de las células de la mucosa ileal. Dentro de los enterocitos, la cobalamina es transferida a la transcobalamina II y este complejo se libera a la circulación, desde la cual se une de forma eficiente a receptores de alta afinidad para la transcobalamina II en las superficies celulares. Cuando la cantidad de cobalamina está comprometida, esta es la fracción que se reduce principalmente. Sin embargo, existe otra proteína, la transcobalamina I, que se une a la mayor parte de la cobalamina sérica (aproximadamente un 75%), pero no la transporta hacia las células, de forma que se comporta más como una proteína de almacenamiento de la cobalamina en la sangre. El hecho de que la cobalamina de este compartimento unido a la transcobalamina I también se mida en las determinaciones de cobalamina sérica, aunque es relativamente constante en el suero, explica la relativa falta de sensibilidad de esta prueba, que trata de determinar si se reduce la cobalamina ligada a transcobalamina II, que tiene importancia funcional.[1,2] Una tercera proteína menor, la transcobalamina III, se liga a un amplio espectro de análogos de cobalamina que se eliminan con rapidez desde el hígado a través de la bilis para una eficiente excreción fecal.

Procesamiento celular

Más del 95% de la cobalamina intracelular se une a dos enzimas intracelulares: metilmalonil coenzima A (CoA) mutasa y metionina sintasa. En las mitocondrias, la desoxiadenosilcobalamina es una coenzima de la metilmalonil-CoA mutasa, que convierte el metilmalonil-CoA en succinil-CoA, de forma que se puede metabolizar con facilidad. En el citoplasma, la metilcobalamina es una coenzima para la metionina sintasa, que cataliza la transferencia de los grupos metilo de la metilcobalamina a la homocisteína para formar la metionina. El grupo metilo del 5-metiltetrahidrofolato (metil-THF) se dona para regenerar la metilcobalamina, lo que permite la formación de THF, que es esencial para mantener el metabolismo del carbono. La metionina que se forma de este modo puede adenilarse a *S*-adenosilmetionina, que dona su grupo metilo en una serie crítica de reacciones de metilación biológica en las que participan más de 80 proteínas, fosfolípidos, neurotransmisores, ARN y ADN. La estrecha relación funcional entre la cobalamina y el folato dentro de las células (que implica a la enzima común metionina sintasa, la única reacción enzimática que es un paso metabólico para el que son esenciales tanto la cobalamina como el folato) explica por qué una deficiencia de cobalamina condiciona una deficiencia funcional de folato y es también la base para las manifestaciones clínicas (hematológicas) parecidas con alteración del ADN.

Patogenia de la deficiencia de cobalamina

Deficiencia nutricional de cobalamina

Una deficiencia grave de cobalamina en el mundo occidental puede corresponder a una anemia perniciosa.[2] Sin embargo, el vegetarianismo y el cuasivegetarianismo impuesto por la pobreza son causas mucho más frecuentes a nivel mundial en todos los grupos de edad. Hasta tres cuartas partes de la población de los países con recursos limitados (sobre todo mujeres y niños), que sobreviven con una dieta monótona pobre en alimentos de origen animal, presentan una evidencia sutil de deficiencia de cobalamina; muchos de ellos presentan también deficiencias de hierro y folato.[3] Una mala situación de la cobalamina en la madre compromete la cantidad que esta aporta al feto; además, el bajo contenido en cobalamina de la leche materna predispone a un tercio de los lactantes a la deficiencia de cobalamina, lo que establece un círculo vicioso de deficiencia de cobalamina intergeneracional (y de otros múltiples nutrientes). Cuando un gran grupo de poblaciones están expuestas a la guerra o la hambruna, aquellos que están al límite de la deficiencia de cobalamina (y folato) acabarán desarrollando clínica.

Disociación inadecuada de la cobalamina respecto de las proteínas de la dieta

En los países ricos, la incapacidad de liberar por completo la cobalamina de los alimentos por atrofia gástrica crónica y aclorhidria es frecuente en un tercio a la mitad de los ancianos que tienen una mala cantidad de cobalamina. Se estima que este cuadro es 10 veces más frecuente que la anemia perniciosa.

Falta de secreción de ácido y factor intrínseco

La gastrectomía total produce de forma constante una deficiencia de cobalamina en 2-10 años, lo que obliga a administrar cobalamina profiláctica (además de hierro). Tras una gastrectomía parcial o una cirugía de derivación gástrica bariátrica (cap. 220), así como en los pacientes tratados a largo plazo con antagonistas H_2 o inhibidores de la bomba de protones, puede producirse una deficiencia de cobalamina de origen multifactorial en relación con una menor secreción de factor intrínseco, hipoclorhidria o sobrecrecimiento de las bacterias intestinales de gérmenes que consumen la cobalamina.

En la anemia perniciosa, una gastritis autoinmunitaria que determina la destrucción de la masa de células parietales gástricas produce la atrofia del fondo y cuerpo gástricos, con ausencia del factor intrínseco y del ácido clorhídrico, y culmina en una malabsorción grave de cobalamina con la consiguiente deficiencia. La anemia perniciosa afecta a personas de todas las edades, razas y grupos étnicos; sin embargo, se desconoce la incidencia global exacta porque en los estudios de base poblacional, que se basan en la identificación de los anticuerpos diagnósticos frente al factor intrínseco en el suero (presentes en el suero en un 60% de los casos y en el jugo gástrico en un 75%), pasan inadvertidos un número importante de casos. A pesar de ello, este abordaje permite estimar que casi un 2% de los individuos autónomos mayores de 60 años que residen en el sur de California tienen una anemia perniciosa no diagnosticada, con manifestaciones clínicas de deficiencia de cobalamina mínima; de forma significativa, en esta cohorte un 4% de las mujeres caucásicas y afroamericanas sufren una anemia perniciosa. Aproximadamente un 30% de los pacientes tienen antecedentes familiares, y este cuadro se asocia a otras enfermedades autoinmunitarias (síndromes autoinmunitario poliglandular, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, vitíligo, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo idiopático, miastenia grave o diabetes de tipo 1).

Acontecimientos anómalos que impiden la absorción de cobalamina

Aunque la insuficiencia pancreática (cap. 140) puede impedir la transferencia de la cobalamina ligada a la proteína R al factor intrínseco, el uso precoz de proteasas pancreáticas condiciona que la deficiencia de cobalamina sea infrecuente. Sin embargo, las proteasas pancreáticas endógenas pueden inactivarse por una hipersecreción gástrica masiva secundaria a un gastrinoma en el síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 195). Además, cuando el pH del contenido luminal ileal es inferior a 5,4, no será posible la unión del complejo factor intrínseco-cobalamina a los receptores cubam.

El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (secundario a estasis, trastorno de la motilidad e hipogammaglobulinemia; cap. 142) facilita la colonización por las bacterias, que pueden usurpar la cobalamina libre antes de que se pueda unir al factor intrínseco. Esto se puede revertir con un ciclo corto de antibióticos. Los individuos que tienen una infestación grave por la tenia del pescado *Diphyllobothrium latum* (que se adquiere mediante la ingesta de peces de agua dulce crudos o mal cocinados) pueden desarrollar una deficiencia de cobalamina cuando los gusanos adultos largos (10 m) localizados en el yeyuno la captan de forma ávida. Tras la expulsión de los gusanos (con una dosis oral de pracicuantel de 10-20 mg/kg), la reposición de cobalamina será curativa.

Trastornos de los receptores del factor intrínseco o la mucosa

Dado que el íleon distal presenta la máxima densidad de receptores cubam, la extirpación, derivación o disfunción de solo 30-60 cm de íleon terminal se traducirá en la malabsorción de la cobalamina. Entre los fármacos (v. tabla 164-1), la metformina, que se emplea en dosis completas para la diabetes de tipo 2, es conocida por inducir la malabsorción de la cobalamina y una reducción de sus concentraciones cuando se administra durante 5 años o más.[4] Aunque se puede prevenir mediante la administración de calcio (1,2 g/día), muchas de las disminuciones de la concentración de cobalamina inducida por metformina progresan a una deficiencia de esta sustancia, que obliga a administrar tratamiento sustitutivo y profilaxis.

Deficiencia adquirida de cobalamina

El óxido nitroso (N_2O) inactiva de forma irreversible la cobalamina y produce un estado de deficiencia funcional de cobalamina intracelular, que se puede evitar mediante la administración de 5-formil-THF (leucovorina). La exposición a N_2O puede producir megaloblastosis en los pacientes con depósitos marginales o bajos de cobalamina, pero una exposición crónica intermitente (accidental, profesional o intencional) más frecuente provoca manifestaciones neuromielopáticas. Las cápsulas que se emplean para hacer nata montada son una fuente barata y accesible de N_2O, lo que permite el abuso en la comunidad.

Folatos

Fisiología normal

Existen mecanismos especializados que garantizan la digestión, absorción y captación de los folatos al interior de las células y también a través de la placenta hacia el feto y el plexo coroideo hacia el sistema nervioso, para dar soporte a las enzimas intracelulares críticas para la síntesis del ADN.

Absorción y transporte

En general solo la mitad del folato de los alimentos, que suele estar en forma poliglutamilada, está disponible nutricionalmente (biodisponible), mientras que un 85% del ácido fólico que se añade al alimento o se ingiere como suplemento está biodisponible. El intestino delgado puede absorber el ácido fólico sin modificaciones, pero los poliglutamatos de folato de los alimentos deben ser hidrolizados a monoglutamato mediante la poliglutamato de folato hidrolasa en el borde en cepillo antes de ser transportado al interior de los enterocitos, de forma que la preparación de los alimentos (triturados, purés) puede facilitar la absorción. Un transportador de folato

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

acoplado a protones en la superficie luminal del yeyuno, que tiene un pH bajo óptimo, facilita el transporte eficiente de folato al interior de los enterocitos, en los que se reduce a THF y se metila antes de ser liberado por una proteína exportadora celular al plasma como metil-THF.[5] La concentración de folato sérico se mantiene mediante la ingesta de folato de la dieta y una circulación enterohepática eficiente. Desde el plasma se produce una rápida captación de folatos hacia los tejidos a través de unos receptores de folatos asociados a la membrana celular, que se unen al metil-THF con importancia fisiológica, al ácido fólico y a algunos antifolatos más recientes con alta afinidad en las concentraciones presentes en el suero. Tras la endocitosis mediada por receptor del folato, un transportador de folato acoplado a protones ayuda a exportar el folato de los endosomas acidificados hacia el citoplasma de las células. La función coordinada de forma secuencial de los receptores de folato y de los transportadores de folato acoplados a protones del plexo coroideo es precisa también para mantener el cociente entre el folato del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la sangre en un nivel de hasta 3:1. Tras la filtración glomerular, los receptores de folato de las membranas del borde en cepillo de las células del túbulo proximal renal se ligan al folato luminal y lo devuelven a la sangre. Las células disponen de un mecanismo molecular exquisito para percibir la deficiencia de folato y responder ante ella mediante la regulación al alza de los receptores de folato, que permite recuperar la homeostasis de folato. Los transportadores de folato reducido también son transportadores de folato que intervienen principalmente en la captación de los folatos farmacológicos (metotrexato y ácido folínico) por las células. La difusión pasiva también interviene en el transporte de folato a través de las membranas biológicas cuando existen concentraciones suprafisiológicas de folato.

Metabolismo intracelular e interacciones cobalamina-folato

Tras la captación celular, el metil-THF debe ser convertido en THF mediante la metionina sintasa. Solo en ese momento será posible que el THF sea poliglutamilado por la folato poliglutamato sintasa, que permite retenerla intracelularmente para participar en el metabolismo de un carbono. El THF se puede convertir en 10-formil-THF (para la síntesis *de novo* de las purinas) y en metileno-THF.

El papel fundamental de metileno-THF es que puede participar en el ciclo del timidilato a través de la timidilato sintasa para la síntesis de timidina y ADN o en el ciclo de la metilación a través de la metionina sintasa (pero solo después de su conversión a metil-THF por acción de la metileno-THF reductasa). La inactivación de la metionina sintasa durante la deficiencia de cobalamina se traduce en la acumulación del sustrato metil-THF, que no puede ser poliglutamilado y que posteriormente sale de la célula, con la consiguiente deficiencia intracelular de THF y compromiso del metabolismo de un carbono (e-tabla 164-1).

Patogenia de la deficiencia de folato

La deficiencia de folato puede producirse por una disminución del aporte (menor ingesta, absorción, transporte o utilización) o por un incremento de las necesidades (por consumo metabólico, destrucción o excreción). Un paciente puede presentar múltiples causas para la deficiencia de folato, pero no se dispone de pruebas clínicas para definir todos los mecanismos. La insuficiencia nutricional de folato es la causa más frecuente de deficiencia de folato en todo el mundo en todos los grupos de edad, y las personas de máximo riesgo son las mujeres y niños de países con recursos limitados (en vías de desarrollo). De hecho, más del 90% de las gestantes de los países de recursos limitados consumen menos de las necesidades estimadas medias de folato, cobalamina y hierro. Aunque el enriquecimiento de los alimentos con folato ha reducido de forma espectacular la prevalencia de la deficiencia de folato en EE. UU., todavía pueden encontrarse casos de alcohólicos crónicos y ancianos, enfermos o individuos en situación de aislamiento social que consumen dietas desequilibradas.

Causas nutricionales (menor ingesta o aumento de las necesidades)

Cuando se reduce de forma abrupta el consumo de folato, los depósitos corporales permiten mantenerlo durante unos 4 meses. Sin embargo, estos depósitos se agotan con más rapidez en los pacientes que tienen un equilibrio crónicamente negativo de folato, los cuales suelen presentar múltiples deficiencias nutricionales (y enfermedades), que se traducen en una franca deficiencia de folato. La reducción estacional de los alimentos ricos en folatos, la pobreza y las dietas culturales o étnicas intrínsecamente pobres en folatos, las técnicas culinarias que destruyen el folato y la anorexia encontrada en las enfermedades crónicas son algunas de las múltiples razones de la deficiencia de folato.

Los pacientes con enfermedades hematológicas intrínsecas que determinan un aumento de la proliferación celular o el aumento compensador de la eritropoyesis en respuesta a la destrucción crónica de eritrocitos en la sangre periférica tienen una mayor necesidad de folato. De hecho, la deficiencia de folato en pacientes con una hemólisis crónica puede producir una crisis reticulocitopénica aguda (aplásica), un incremento inesperado de las necesidades transfusionales o una reducción del recuento plaquetario. Las enfermedades cutáneas exfoliativas (cap. 436) también producen una deficiencia de folato por el incremento de las necesidades secundario a una pérdida excesiva de células cutáneas.

Embarazo y lactancia

Una ingesta pobre de folato durante el embarazo es una causa frecuente de anemia megaloblástica en los países en vías de desarrollo, dado que el embarazo y la lactancia necesitan folatos adicionales para el crecimiento del feto y de los tejidos maternos. El transporte transplacentario fisiológico de folato mediante los receptores de folato depende de una ingesta adecuada de folato en la dieta de forma mantenida por la madre; si esta ingesta se ve comprometida por una mala nutrición o un aumento de las necesidades (intervalos cortos entre los embarazos, embarazo gemelar), el resultado de la gestación será malo, lo que puede traducirse en partos prematuros, en lactantes de bajo peso al nacimiento y en alteraciones del desarrollo de la línea media en el feto, que van desde defectos en el tubo neural (como anencefalia, encefalocele, meningocele y espina bífida) a neurocrestopatías (como comunicación interventricular, paladar hendido y labio leporino). Los estudios sobre la administración de suplementos de folato en el momento de la concepción sugieren que las madres que no consumen cantidades suficientes de estos durante el embarazo tienen niños con cambios sutiles, que se manifiestan en los primeros años de la infancia y que incluyen trastornos de conducta (niños hiperactivos/con falta de atención y problemas con los compañeros, reactivos emocionalmente, agresivos, síntomas de ansiedad/depresión y síntomas somáticos o trastorno por retracción[6] o autismo[7]), disfunción cognitiva,[8] mal rendimiento académico y retraso en la adquisición del lenguaje.

La deficiencia cerebral de folato puede deberse a una mutación congénita de los receptores de folato o a autoanticuerpos frente a los receptores de folato, que altera el transporte de folato hacia el LCR y producen una grave regresión del desarrollo en la primera infancia asociada a trastornos del movimiento, epilepsia y leucodistrofia. Pueden encontrarse autoanticuerpos que bloquean los receptores de folato en dos trastornos del espectro autista: el síndrome de Rett y el autismo del lactante de baja función con alteraciones neurológicas. En ambos casos, los autoanticuerpos se desarrollan frente a proteínas de la leche bovina que se unen al folato y que comparten epítopos con los receptores del folato humano. Cuando se diagnostica de forma precoz, la deficiencia cerebral de folatos responde a dosis altas de ácido folínico, que normaliza la concentración de folatos del LCR e induce una recuperación parcial a completa en 12 meses. Cuando la enfermedad es inducida por autoanticuerpos, la dieta sin leche bovina ayudará a disminuir el título de autoanticuerpos.

La malabsorción hereditaria de folatos, que se debe a una mutación del transportador de folatos acoplado a protones, condiciona una alteración en la absorción intestinal de folatos y su transferencia al LCR. Los pacientes presentan una anemia por deficiencia de folato, hipogammaglobulinemia con infecciones de repetición, diarrea crónica, alteraciones neurológicas (convulsiones o retraso mental) y una concentración de folato en el LCR entre baja e indetectable. La administración de dosis parenterales altas de ácido folínico permite asegurar la difusión pasiva al LCR y produce una mejoría clínica significativa de estos niños.

Esprúe tropical y no tropical (celíaco)

Con el desarrollo de alteraciones en la mucosa intestinal, los pacientes muestran un riesgo aumentado de malabsorción de folatos. En el esprúe tropical (cap. 140), la espectacular respuesta a un ciclo de tratamiento con ácido fólico oral (5 mg/día) más tetraciclina (250 mg cuatro veces diarias) durante 4-6 meses puede conseguir la curación en un 60% o más de los pacientes. Cuando se prolonga (> 3 años), la malabsorción de cobalamina puede asociarse a una deficiencia de hierro (cap. 159), pelagra y beriberi (cap. 218).

Fármacos

El consumo excesivo de alcohol sin una dieta equilibrada es una causa frecuente de deficiencia de folato en EE. UU. La inhibición de dihidrofolato reductasa por trimetoprim y pirimetamina o metotrexato puede revertirse de forma aguda con ácido folínico. La pirimetamina y los inhibidores de la bomba de protones inhiben el transportador de folato acoplado a protones, mientras que los antiepilépticos pueden reducir la absorción de folato e inducir las enzimas microsómicas hepáticas. Los antinucleósidos antineoplásicos y antirretrovirales pueden inducir también megaloblastosis porque alteran la síntesis de ADN.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Identificar una macrocitosis (aumento del volumen corpuscular medio [VCM]) en un hemograma completo de rutina puede ser la primera manifestación clínica. En otros pacientes, la clínica puede venir dominada por el proceso que produce la deficiencia de cobalamina o folato, como la malabsorción, el alcoholismo o la malnutrición (v. tabla 164-1).

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de folatos pueden incluir alteraciones hematológicas (pancitopenia con médula ósea megaloblástica), cardiopulmonares (secundarias a la anemia), digestivas (megaloblastosis asociada o no a malabsorción), dermatológicas (hiperpigmentación de la piel, aparición prematura de canas), infertilidad (esterilidad) y psiquiátricas (afecto plano, principalmente). Si estos pacientes presentan hallazgos neurológicos adicionales, se deberían plantear una deficiencia asociada de cobalamina u otras enfermedades que predispongan a la

booksmedicos.org

deficiencia de folatos, como el alcoholismo con deficiencia de tiamina, lo que puede traducirse en una neuropatía periférica (beriberi seco) con síndrome de Wernicke-Korsakoff asociado o no a insuficiencia cardíaca por enfermedad cardiovascular (beriberi húmedo) (caps. 218 y 416). Dado que la megaloblastosis secundaria a una deficiencia de folatos o cobalamina provoca una deficiencia funcional de folato, las manifestaciones hematológicas de estas dos deficiencias, incluida la pancitopenia con médula megaloblástica, son indistinguibles. Sin embargo, solo la deficiencia de cobalamina produce un proceso desmielinizante parcheado pero extenso, que se traduce clínicamente en alteraciones cerebrales y en una degeneración combinada subaguda de la médula espinal (cap. 416). El cuadro clínico puede venir dominado por las manifestaciones neurológicas o hematológicas.

La hiperhomocisteinemia crónica (cap. 209) es un factor de riesgo de varias enfermedades (tabla 164-2), muchas de las cuales se benefician del aporte de suplementos de folato o del tratamiento para reducir la homocisteína combinado con ácido fólico, cobalamina y piridoxina. Por tanto, por interferencia, los pacientes pueden debutar con cualquiera de estos cuadros secundarios a una hiperhomocisteinemia o mala situación del folato de larga evolución.

DIAGNÓSTICO

Aproximación diagnóstica al paciente

La aproximación general al paciente con una anemia megaloblástica empieza por reconocer que sufre este trastorno; posteriormente hay que decidir si la anemia se ha producido por una deficiencia de cobalamina, folato o ambas sustancias combinadas; y por último hay que diagnosticar la enfermedad de base y el mecanismo responsable de la deficiencia[9] (v. tabla 164-1).

Aunque las deficiencias de folato y cobalamina son solo dos de las múltiples causas de macrocitosis (fig. 164-2), conforme aumenta el VCM la probabilidad de que existan aumenta. Dado que la alteración de la síntesis de ADN de cualquier causa (incluida la deficiencia de folato y cobalamina) provoca una megaloblastosis de las células precursoras medulares, los eritrocitos que entran en la circulación presentan un VCM que a menudo supera 110 fl; en el frotis de sangre periférica, estas células grandes aparecen ovaladas (macroovalocitos). En comparación con los eritrocitos maduros, que suelen tener una zona central de palidez que ocupa aproximadamente un tercio del diámetro celular, la zona de palidez central de los macroovalocitos está reducida de forma significativa. Por el contrario, los macrocitos delgados, que presentan una mayor superficie celular sin un incremento proporcionado del volumen, tienen una zona de palidez central mucho más extensa (más de un tercio del diámetro celular). Cuando los reticulocitos –que suelen ser un 20% más grandes que los eritrocitos maduros– se liberan de forma prematura de la médula durante el estrés que se asocia a una pérdida de sangre aguda o hemólisis, estos reticulocitos –que se denominan desviados– son incluso más grandes. Por tanto, la valoración del recuento de reticulocitos corregido es un buen punto de partida para diferenciar si la anemia macrocítica se debe a un aumento de la reticulocitosis (v. fig. 164-2); cuando existe una reticulocitopenia evidente, los datos de la anamnesis, los hallazgos físicos y el frotis de sangre periférica que identifique macrocitos delgados o macroovalocitos ayudarán a acotar el diagnóstico diferencial. La frecuencia con la que se encuentra un VCM elevado depende de la población analizada. En los hospitales de EE. UU., hasta dos tercios de los casos de macrocitosis (VCM ≥ 100) pueden deberse a quimioterapia o tratamiento antirretroviral, alcoholismo o hepatopatía. En las regiones de recursos limitados, una ingesta insuficiente de cobalamina, folato y

TABLA 164-2 EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS PARA REDUCIR LA HOMOCISTEÍNA SOBRE LOS SISTEMAS NO HEMATOPOYÉTICOS

SUPLEMENTOS DE ÁCIDO FÓLICO, COBALAMINA Y PIRIDOXINA
Reducción de las fracturas de cadera[A1]
Reducción en la progresión del grosor entre la íntima y la media de la carótida (un marcador indirecto de la arterioesclerosis precoz subclínica)[A2]
Reducción en la degeneración macular asociada al envejecimiento[A3]
Reducción en la velocidad de atrofia cerebral[A4]
Reducción en la velocidad de deterioro mental (folato más cobalamina solo)[A5]
SUPLEMENTOS DE ÁCIDO FÓLICO
Reducción del ictus[A6]
Reducción de la hipoacusia (neurosensorial) asociada a la edad[A7]
Reducción de la hiperplasia gingival asociada a la fenitoína[A8]
ENRIQUECIMIENTO DE LOS ALIMENTOS CON ÁCIDO FÓLICO (ESTUDIOS DE BASE POBLACIONAL)
Reducción de los defectos del tubo neural (anencefalia, espina bífida, encefalocele, meningocele, iniencefalia)
Reducción del labio leporino asociado o no a paladar hendido
Reducción de las cardiopatías congénitas graves (defectos del cojinete endocárdico o del troncocono)
Reducción de la estenosis congénita de píloro, de la estenosis de la unión pelviureteral, de los defectos de los miembros y del onfalocele
Reducción de la mortalidad por ictus
Menor riesgo de partos pretérmino y niños de bajo peso y pequeños para la edad gestacional
Sin evidencia de aumento de cáncer[A9]
EFECTOS NEGATIVOS DEL TRATAMIENTO PARA REDUCIR LA HOMOCISTEÍNA
Nefropatía diabética[A10]

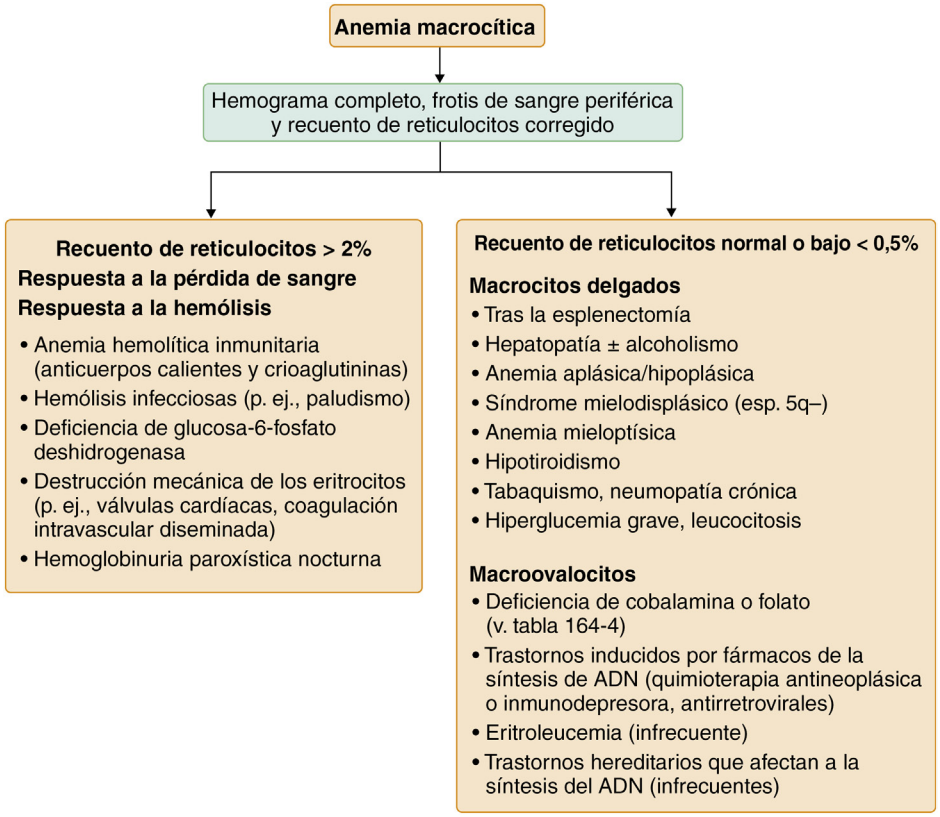

FIGURA 164-2. **Algoritmo para la evaluación de los pacientes con macrocitosis.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

hierro puede ser causa de una anemia dismórfica (con una anchura de distribución de los eritrocitos elevada por una mezcla de macroovalocitos y microcitos).

Anamnesis y exploración física

El trastorno de base que predispone a la deficiencia de folato suele haber empezado en los 6 meses previos y suele dominar el cuadro clínico global. Por el contrario, la deficiencia de cobalamina tarda varios años en tener manifestación clínica. Por tanto, el trastorno de base es más crónico y los síntomas aparecen de forma más insidiosa; definir la causa es un reto clínico que exige una anamnesis y una exploración física detalladas y un uso juicioso de las pruebas analíticas.

La historia dietética puede aportar datos (vegetarianismo, malas costumbres dietéticas), mientras que la historia familiar o médica puede identificar una sensibilidad al gluten, enfermedades autoinmunitarias, epilepsia tratada con anticonvulsivantes, uso de fármacos dañinos, anemia hemolítica, antecedentes de cirugías previas (p. ej., gastrectomía, fístula, resección intestinal), inhalación de N_2O o viajes previos que permitan sospechar un esprúe tropical.

Con la exploración física de los vegetarianos con deficiencia de cobalamina o de los pacientes con una anemia perniciosa puede encontrarse a individuos bien nutridos. Por el contrario, los que tienen una deficiencia de folato están mal nutridos y pueden presentar otros estigmas de deficiencias múltiples por su malabsorción (cap. 140). La deficiencia asociada de hierro y de vitaminas A, D y K o la malnutrición proteicocalórica o ambas puede producir una queilosis angular, hemorragia de las mucosas, dermatitis, osteomalacia e infecciones crónicas. Es frecuente encontrar grados variables de palidez con una ictericia de color limón (combinación de palidez e ictericia, que se observa mejor en las personas de piel clara) en la megaloblastosis. La piel puede presentar una coloración parda difusa o un bronceado anormal parcheado. Se produce una aparición prematura de canas en los individuos de piel clara y oscura. La exploración de la boca puede identificar una glositis con una lengua lisa (sin papilas) de color rojo oscuro y con úlceras ocasionales en la parte lateral. En la anemia perniciosa y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria asociada puede encontrarse una tiromegalia. La insuficiencia cardíaca por una anemia grave puede asociarse a una esplenomegalia leve por hematopoyesis extramedular.

En la deficiencia prolongada de cobalamina, la exploración neurológica muestra datos de afectación de las columnas posteriores y también de las vías piramidal, espinocerebelosa y espinotalámica. La disfunción de la columna posterior se traduce en una pérdida del sentido de la posición de los dedos índices (antes de que se afecte el pulgar) (cap. 416) y de la capacidad de distinguir la vibración con un diapasón de alta frecuencia (256 ciclos/s). Los signos objetivos precoces más frecuentes son una reducción de la sensibilidad vibratoria y de la propiocepción de las extremidades inferiores. La afectación neuropática de las piernas antecede a la de los brazos. Los signos de motoneurona superior pueden ser modulados por la afectación posterior de los nervios periféricos. Puede aparecer el signo de Romberg y también el de Lhermitte. La pérdida del control de los esfínteres e intestinal y la afectación de los pares craneales, como la neuritis óptica, pueden asociarse a otras disfunciones de la corteza cerebral, como demencia, psicosis y trastornos del estado de ánimo. La alteración cognitiva no es rara entre los vegetarianos con deficiencia de cobalamina. Un estudio describió que la mitad de ellos tenían alteraciones en la capacidad de recordar series y una cuarta parte cometían errores al denominar objetos. Los hallazgos objetivos incluyen una alteración de los potenciales evocados (con el paradigma auditivo *oddball* con latencia P300) en un 50% de los pacientes. La coexistencia de una deficiencia de folato y enfermedad neurológica hace recomendable realizar pruebas para descartar una deficiencia de cobalamina y otros nutrientes en relación con insuficiencia dietética o malabsorción.

La deficiencia de cobalamina en la dieta de los países con recursos limitados puede manifestarse con una pancitopenia florida, hepatoesplenomegalia leve, fiebre y trombocitopenia, con síndrome neuropsiquiátrico como manifestación tardía. Muchos de estos individuos van a presentar una deficiencia asociada de folato y hierro. Sin embargo, también se ha descrito una enfermedad neurológica relacionada con la cobalamina en pacientes con una anemia de leve a moderada secundaria en países desarrollados y en vías de desarrollo. De hecho, en EE. UU. entre un 25 y 50% de los pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas atribuibles a una deficiencia de cobalamina pueden tener un hematocrito y VCM normales. A menudo existe una correlación inversa entre el hematocrito y la enfermedad neurológica en la deficiencia de cobalamina; la mayor parte de los sujetos tienen deficiencias neurológicas leves y un 25% presentan deficiencias moderadas con aparición de parestesias o ataxia como síntomas iniciales.

Pruebas de laboratorio

Megaloblastosis

Para establecer el diagnóstico de megaloblastosis, la evaluación comienza con un hemograma completo, VCM (que suele mostrar un aumento mantenido durante un período de entre varios meses y años), estudio de un frotis de sangre periférica y recuento de reticulocitos; un recuento de reticulocitos bajo con macroovalocitos sugiere una anemia megaloblástica de base (v. fig. 164-2). La megaloblastosis clásica por deficiencia de cobalamina o folato puede asociarse a una concentración de hemoglobina inferior a 5 g/dl. La neutropenia y la trombocitopenia son menos frecuentes que la anemia y en general no son graves. A veces se encuentran menos de 1.000 neutrófilos/μl y menos de 50.000 plaquetas/μl. Otras alteraciones adicionales que indican una hemólisis intramedular son el aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa y bilirrubina sérica y una disminución de la concentración de haptoglobina sérica.

Frotis de sangre periférica

En la sangre periférica, la manifestación más temprana de la megaloblastosis es el aumento del VCM con macroovalocitos (hasta 14 μm). La hipersegmentación de los núcleos de los neutrófilos, que se diagnostica cuando más del 5% de los leucocitos polimorfonucleares presentan cinco lóbulos o si un 1% tiene seis lóbulos en el frotis (fig. 164-3), es muy sugestiva de megaloblastosis, sobre todo si se asocia a macroovalocitosis. Sin embargo, la hipersegmentación de los neutrófilos no es sensible para el diagnóstico de la deficiencia leve de cobalamina y no se encuentra macrocitosis casi en un 50% de los casos. Pueden encontrarse dacriocitos asociados y anisocitosis con leucopenia y trombocitopenia.

La anemia megaloblástica puede quedar enmascarada (tabla 164-3) cuando existen trastornos asociados que neutralicen la tendencia a la aparición de células grandes, como una deficiencia de hierro (cap. 159) o una talasemia (cap. 162). En estas situaciones, la presencia de mielocitos y metamielocitos gigantes en la médula ósea y de neutrófilos hipersegmentados en la médula ósea y la sangre periférica (v. fig. 164-3) son datos importantes sobre la existencia de una megaloblastosis oculta. Este problema es importante a nivel clínico porque la sustitución adecuada de cobalamina o folato consigue la máxima respuesta hematológica solo cuando se corrige cualquier posible deficiencia de hierro asociada. Por el contrario, cuando existe una deficiencia combinada de hierro y cobalamina (tras una gastrectomía) o de hierro y folato (durante el embarazo) y se trata solo con hierro, se pondrá de manifiesto la megaloblastosis.

Concentraciones de cobalamina y folato

La valoración analítica de una sospecha de deficiencia de cobalamina o folato comienza midiendo la concentración sérica de estas vitaminas. Cuando cualquiera de estos resultados esté en el límite, se pueden realizar pruebas de confirmación midiendo las concentraciones séricas de los metabolitos (homocisteína y ácido metilmalónico) (tabla 164-4). El uso de la información clínica mejorará la probabilidad previa a la prueba de las concentraciones bajas de cobalamina y folato sérico para el diagnóstico de la deficiencia. De hecho, sin una información clínica detallada, los resultados combinados de las pruebas para medir la cobalamina, el folato y sus metabolitos en

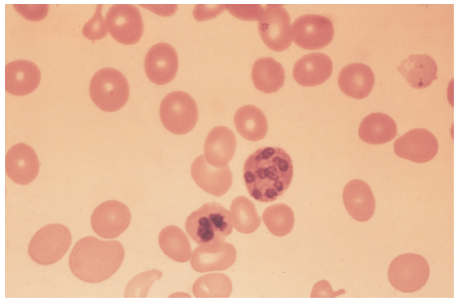

FIGURA 164-3. Anemia megaloblástica. La sangre periférica contiene macrocitos ovales (eritrocitos grandes) y una marcada hipersegmentación de los neutrófilos.

TABLA 164-3 TRASTORNOS FRECUENTES QUE PREDISPONEN A UNA MEGALOBLASTOSIS OCULTA

Ingesta inadecuada de cobalamina, folato y hierro en la dieta
Vegetarianismo
Cuasivegetarianismo (en situaciones con recursos limitados)
Deficiencia de cobalamina *más* hierro
Posgastrectomía
Anemia perniciosa
Enfermedad celíaca (manifestación tardía)
Deficiencia de folato *más* hierro
Enfermedad celíaca (manifestación precoz)
Embarazo en mujer que no recibe suplementos de hierro o folato
Alcoholismo con hepatopatía y hemorragia digestiva
Otras combinaciones clínicas frecuentes
Artritis reumatoide con AINE y hemorragia digestiva con metotrexato
Talasemia con deficiencia de folato o cobalamina
Cualquier paciente oncológico que esté recibiendo quimioterapia con hemorragia crónica o deficiencia de hierro
Tratamiento antirretroviral más deficiencia de hierro/talasemia

AINE = fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

booksmedicos.org

TABLA 164-4 ABORDAJE DIAGNÓSTICO ESCALONADO DE LA DEFICIENCIA DE COBALAMINA Y FOLATO

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA O MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS COMPATIBLES CON DEFICIENCIA DE COBALAMINA MÁS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE COBALAMINA Y FOLATO SÉRICO

Cobalamina* (pg/ml)	Folato† (ng/ml)	Diagnóstico provisional	¿Solicitar metabolitos?‡
> 300	> 4	Deficiencia de cobalamina o folato poco probable	No
< 200	> 4	Compatible con deficiencia de cobalamina	No
200-300	> 4	Descartar deficiencia de cobalamina	Sí
> 300	< 2	Compatible con deficiencia de folato	No
< 200	< 2	Compatible con deficiencia combinada de folato y cobalamina o con deficiencia aislada de folato	Sí
> 300	2-4	Compatible con deficiencia de folato o con anemia no relacionada con una deficiencia vitamínica	Sí

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE METABOLITOS: ÁCIDO METILMALÓNICO Y HOMOCISTEÍNA TOTAL EN SUERO

Ácido metilmalónico (normal = 70-270 nM)	Homocisteína total (normal = 5-14 μM)	Diagnóstico
Aumentado	Aumentado	Se confirma deficiencia de cobalamina; sigue siendo posible una deficiencia de folato (posible deficiencia combinada de cobalamina y folato)
Normal	Aumentado	Posible deficiencia de folato; < 5% pueden tener una deficiencia de cobalamina
Normal	Normal	Descartadas las deficiencias de cobalamina y folato

*Concentraciones de cobalamina sérica: anormalmente bajas, < 200 pg/ml; intervalo bajo dentro de la normalidad con importancia clínica, 200-300 pg/ml. El ácido metilmalónico suele superar los 1.000 nM en la deficiencia clínica de cobalamina.
†Concentraciones séricas de folato: anormalmente bajas, < 2 ng/ml; intervalo bajo dentro de la normalidad con importancia clínica, 2-4 ng/ml. La homocisteína suele superar los 25 μM en la deficiencia clínica de folato. Véanse en la e-tabla 164-1 las limitaciones adicionales en la interpretación clínica de las concentraciones de folato sérico.
‡Cualquier muestra congelada tras la determinación de folato o cobalamina sérica puede ser empleada para pruebas de metabolitos.

suero no serán lo bastante inequívocos y no permitirán diagnosticar la deficiencia de cobalamina o distinguirla de una deficiencia combinada de cobalamina y folato.

Concentraciones de cobalamina sérica

Una concentración baja de cobalamina sérica (< 200 pg/ml) es un indicador clínico útil de una auténtica deficiencia de cobalamina tisular aproximadamente en un 90% de los casos. Sin embargo, es relativamente menos sensible que las concentraciones de metabolitos. Incluso en 173 pacientes que tenían una deficiencia indudable de cobalamina, aproximadamente un 5% presentaba unas concentraciones normales de esta. La cobalamina sérica es inferior a 300 pg/ml en un 99% de los pacientes con manifestaciones hematológicas o neurológicas de deficiencia de cobalamina, mientras que una concentración superior a 300 pg/ml sugiere una deficiencia de folato u otra causa para la macrocitosis o la enfermedad neurológica. Se han publicado recientemente varios casos de pacientes con una clínica florida de deficiencia de cobalamina, pero que tenían concentraciones séricas de esta (mediante estudios de luminiscencia por unión competitiva) normales o en el rango alto de la normalidad;[10] parece que esto se debe a la interferencia con la prueba de los títulos altos de anticuerpos frente al factor intrínseco asociados a la anemia perniciosa, una situación importante para el resultado falso negativo de la prueba y que determinará manifestaciones clínicas si no se corrige. Por tanto, cuando la situación clínica es muy sugestiva de deficiencia de cobalamina, pero la prueba tenga resultados normales, se debería realizar un ensayo terapéutico con cobalamina. La confirmación de la deficiencia de cobalamina con metabolitos y la detección de anticuerpos frente al factor intrínseco permitirá el diagnóstico retrospectivo de anemia perniciosa. Puede que los pacientes con trastornos neuropsiquiátricos atribuidos a una deficiencia de cobalamina no presenten anemia y solo tengan unas concentraciones de cobalamina levemente reducidas. La concentración de cobalamina sérica puede estar falsamente disminuida en pacientes que no tienen una deficiencia verdadera de este compuesto, pero presentan una deficiencia de folato (un tercio de los casos), embarazo, mieloma múltiple, deficiencia de transcobalamina I y tratamiento con megadosis de vitamina C.

Puede encontrarse un aumento inesperado de las concentraciones de cobalamina en pacientes que se estudian por una sospecha de deficiencia de este compuesto, algo que sucede por ejemplo cuando las concentraciones de transcobalamina I y II son altas (en los síndromes mieloproliferativos, los tumores hepáticos o las hepatopatías activas) o cuando se activan los macrófagos productores de transcobalamina II (enfermedades autoinmunitarias, leucemias monoblásticas y linfomas). Aproximadamente un 10% de la población estadounidense, sobre todo ancianos, probablemente tengan evidencia metabólica de una deficiencia real de cobalamina.

Concentraciones de folato sérico

En presencia de un cuadro clínico de anemia megaloblástica y junto con la determinación de la cobalamina sérica, la determinación de la concentración de folato sérico es la prueba más barata y que se debería realizar inicialmente para diagnosticar la deficiencia de folato. Aunque las concentraciones de folato en los eritrocitos mediante los antiguos estudios microbiológicos se correlacionaban bien con los depósitos hepáticos de folato, las actuales técnicas para medir los folatos en los eritrocitos no resultan fiables para el uso clínico habitual.

La concentración sérica de folato es muy sensible a la ingesta de una sola comida rica en este compuesto. La deficiencia de folato en la dieta condiciona primero una disminución de la concentración de folato sérico por debajo de lo normal (< 2 ng/ml) en unas 3 semanas, de forma que es un indicador sensible del equilibrio negativo de folato. Se encuentra una reducción aislada de folato sérico en ausencia de megaloblastosis (resultado falso positivo) en un tercio de los pacientes hospitalizados con anorexia y consumo agudo de alcohol, en el embarazo normal y en pacientes tratados con antiepilépticos. Como estos grupos también presentan un alto riesgo de deficiencia de folatos, está indicada la realización de pruebas adicionales de metabolitos y de un ensayo terapéutico empírico. La deficiencia de cobalamina y el paludismo, que son frecuentes en los países de recursos limitados, pueden aumentar de forma falsa las concentraciones de folato sérico y enmascarar el diagnóstico de deficiencia de este compuesto. En esta situación, los antecedentes de ingesta de folato en la dieta son un mejor predictor de la deficiencia (v. más adelante).

Concentraciones de metabolitos: homocisteína y ácido metilmalónico

Las concentraciones de ácido metilmalónico (MMA) y homocisteína séricas son pruebas muy sensibles y ambas se incrementan de forma proporcional a la gravedad de la deficiencia de cobalamina; por el contrario, la concentración de homocisteína aumenta de forma aislada en la deficiencia de folato (v. tabla 164-4). Por tanto, si aumentan los dos metabolitos, no será posible diferenciar entre la deficiencia de cobalamina aislada o la combinada con una deficiencia de folato. Estas pruebas son demasiado caras para emplearlas como pruebas de cribado inicial. Las concentraciones de MMA sérico están elevadas en más del 95% de los pacientes con una deficiencia de cobalamina clínicamente confirmada (con valores medianos de 3.500 nM). Las concentraciones de homocisteína sérica están aumentadas tanto en la deficiencia de cobalamina (valores medianos de 70 μM) como de folato (valores medianos de 50 μM). Tanto la homocisteína como el MMA se incrementan en la deshidratación o la insuficiencia renal. El ácido propiónico, derivado del metabolismo de las bacterias anaerobias fecales, puede incrementar el MMA, que se puede reducir con un ciclo de metronidazol. Estos incrementos anormales de los metabolitos se normalizan en 1 semana con una sustitución adecuada de la vitamina (deficiente).

Los clínicos pueden emplear el MMA y la homocisteína sérica para facilitar el diagnóstico de pacientes con: concentraciones de folato y cobalamina en el límite (v. tabla 164-4); trastornos previos que alteren de forma conocida los resultados de folato y cobalamina, ocasionando dificultades para interpretar los resultados; bajas concentraciones de folato y cobalamina, en las que una concentración elevada de MMA resulta útil para confirmar la deficiencia de cobalamina (en lugar de atribuir esta situación a una deficiencia exclusiva de folato); y unas concentraciones bajas de cobalamina sérica cuando existe una explicación alternativa para el síndrome que llevó a hacer la prueba (paciente diabético o alcohólico con una neuropatía periférica o alcohólico con un aumento del VCM y una concentración de cobalamina baja sin anemia).

Análisis de la médula ósea

En una situación compatible clínicamente en un paciente con una enfermedad hematológica grave, la identificación de eritrocitos con núcleos y que tienen rasgos megaloblásticos en el frotis de sangre periférica y de los clásicos macroovalocitos y neutrófilos hipersegmentados, que reflejan la morfología en la médula, puede ayudar a diagnosticar la megaloblastosis. Si no se encuentran, el aspirado de médula ósea puede tener un valor incalculable para establecer el diagnóstico de megaloblastosis en un paciente con una anemia grave sin los hallazgos clásicos. En pacientes ambulatorios, en los que existe menos urgencia y la anemia solo es leve o moderada,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

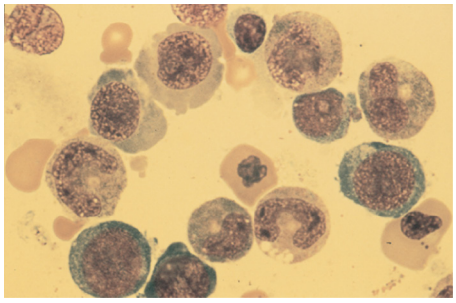

FIGURA 164-4. Anemia megaloblástica. El aspirado de médula ósea muestra precursores de serie roja, que son megaloblastos gigantes con disociación nuclear-citoplásmica (la maduración nuclear va retrasada en relación con la citoplásmica). Los cambios megaloblásticos de la serie leucocítica se corresponden con el «metamielocito gigante».

en un paciente que presenta un frotis de sangre periférica sugestivo o cuando la presentación clínica es principalmente neuropsiquiátrica, una buena opción es iniciar la secuencia de pruebas diagnósticas sin aspirado medular y luego determinar las concentraciones séricas de vitaminas o metabolitos (v. tabla 164-4 y fig. 164-2).

En el aspirado de médula ósea (fig. 164-4), que es mejor que la biopsia para observar la megaloblastosis, las células están proliferando muy lentamente a pesar de que parece existir una proliferación celular exuberante con numerosas figuras de mitosis. En las fases precoces de la deficiencia de cobalamina o folato, la médula está dominada por los normoblastos y solo se identifican unos pocos megaloblastos, pero en la deficiencia grave aparece todo el espectro de la hematopoyesis megaloblástica y se asocia a grados variables de pancitopenia. En contraste con la cromatina normalmente densa de los normoblastos comparables, los precursores eritroides megaloblásticos presentan un patrón abierto, finamente granular, reticular a modo de criba. El megaloblasto ortocromático, con su citoplasma hemoglobinizado, sigue conservando un núcleo inmaduro grande a modo de criba, en claro contraste con la cromatina grumosa de los normoblastos ortocromáticos. Hasta un 90% de las células megaloblásticas mueren en la médula ósea, y los restos de las células apoptósicas dan la impresión de un síndrome mielodisplásico. Estos son eliminados por los macrófagos en un proceso denominado eritropoyesis ineficaz o hemólisis intramedular. Se observa un aumento en la producción de leucocitos, y los leucocitos megaloblásticos tienen una cromatina a modo de criba. Los metamielocitos gigantes (20-30 μm) y los cayados son patognomónicos de la megaloblastosis. Se encuentran polimorfonucleares hipersegmentados en la médula y en sangre periférica. El número de megacariocitos puede ser normal o alto y pueden presentar una hipersegmentación compleja, con liberación de fragmentos de citoplasma y plaquetas gigantes hacia la circulación. En la megaloblastosis grave, la producción neta de plaquetas está reducida.

Determinación de la causa de deficiencia de vitaminas

Cuando existe una anemia megaloblástica establecida, la causa de la deficiencia de folato suele estar clara a partir de la anamnesis, la exploración física y la situación clínica. Con raras excepciones, los adultos con una deficiencia de cobalamina presentan una malabsorción de esta sustancia o una insuficiencia de esta en la dieta. Aunque la insuficiencia de cobalamina en la dieta se puede diagnosticar a partir de la historia dietética y se puede prevenir con facilidad mediante la administración profiláctica de dosis bajas de cobalamina oral todos los días, todas las demás causas de malabsorción de cobalamina responden a su administración parenteral (que exige dosis de carga múltiples seguidas de un mantenimiento mensual) o dosis altas diarias de cobalamina oral (1-2 mg/día). Esto plantea una duda fundamental: ¿por qué es preciso buscar la causa de la deficiencia de cobalamina? Un motivo práctico es determinar la necesidad de realizar pruebas diagnósticas adicionales (biopsia intestinal, estudio de las heces para valorar la malabsorción o la infestación por *D. latum*) que permitan iniciar un tratamiento específico (p. ej., dieta exenta de gluten, folato, antibióticos, antihelmínticos). A su vez, esta evaluación determinará si la reposición de cobalamina debe mantenerse toda la vida.

La prueba de Schilling, que se dejó de hacer en 2003, aportaba estos datos sobre la localización y el mecanismo de la malabsorción de cobalamina. En este momento y al no disponer de esta prueba, la baja sensibilidad de los anticuerpos frente al factor intrínseco en suero permite identificar de forma fiable solo a un 60% de los pacientes con anemia perniciosa con esta determinación. Los anticuerpos frente a las células parietales séricas tienen todavía un rendimiento peor y son inútiles a nivel diagnóstico. Aunque las concentraciones elevadas de gastrina en ayunas y las concentraciones bajas de pepsinógeno I (una combinación que sugiere una lesión de la mucosa gástrica oxíntica, como la atrofia y la hipoclorhidria) no son específicas, la sensibilidad para la detección de una anemia perniciosa es del 90-92%. Por tanto, algunos hematólogos combinan la determinación de los anticuerpos frente al factor intrínseco en suero, específica pero insensible, con la medición de alteraciones de gastrina o pepsinógeno I sérico sensible, aunque inespecífico, para descartar una anemia perniciosa en los pacientes con deficiencia de cobalamina tras la desaparición de la prueba de Schilling.[11]

TABLA 164-5 CAUSAS DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA QUE NO RESPONDE AL TRATAMIENTO CON COBALAMINA O FOLATO

Diagnóstico erróneo
Deficiencias combinadas de folato y cobalamina que se tratan con una sola vitamina
Deficiencia de hierro asociada
Hemoglobinopatía asociada (p. ej., drepanocitosis, talasemia)
Anemia de trastornos crónicos asociada
Hipotiroidismo asociado

Dado que la mayor parte de los trastornos que predisponen a la deficiencia de cobalamina (v. tabla 164-1) deberían ser evidentes cuando la deficiencia de cobalamina sea aparente, es posible identificar varios trastornos mediante una historia dietética detallada o con la anamnesis médica. Este ejercicio permite orientar sobre una enfermedad esofagogastroduodenal, una insuficiencia pancreática, un trastorno de la motilidad intestinal u otras enfermedades autoinmunitarias. La exploración física puede aportar también datos adicionales y sugerir la necesidad de realizar pruebas específicas para algunos procesos infrecuentes (heces para detectar huevos; anticuerpos frente a la transglutaminasa tisular sérica, la lipasa o la gastrina; biopsia intestinal; o pruebas radiológicas con contraste para identificar estasis, estenosis o fístulas). Por tanto, mediante este abordaje clásico en medicina, debería ser posible identificar la base de la malabsorción de la cobalamina y la duración del tratamiento en la mayor parte de los casos (incluso sin la prueba de Schilling). En pacientes jóvenes con una anemia megaloblástica, para diferenciar la anemia perniciosa juvenil de la deficiencia congénita de factor intrínseco es preciso determinar la concentración de factor intrínseco y aclorhidria en el jugo gástrico, y el síndrome de Imerslund-Gräsbeck se diagnostica analizando el ADN para identificar mutaciones en los genes del receptor cubam (exento de amnios, cubilina) (v. tabla 164-1).

La utilidad de la determinación de la concentración de holotranscobalamina (transcobalamina II unida a cobalamina) en la sangre para valorar la deficiencia de cobalamina debe ser validada clínicamente.

TRATAMIENTO Tto

Cuando un paciente con una anemia grave se descompensa o la descompensación es inminente, se debe extraer sangre para realizar pruebas diagnósticas y posteriormente iniciar una transfusión lenta con 1 U de concentrado de eritrocitos bajo cobertura diurética y se empieza de forma inmediata el tratamiento con cobalamina y folato en dosis máximas (cobalamina parenteral 1 mg/día más ácido fólico 1 mg/día), incluso antes de determinar el tipo de deficiencia vitamínica. Si el paciente solo tiene síntomas moderados, se deberían evitar las transfusiones, dado que se suele conseguir una mejoría espectacular del estado general a los 2-3 días de iniciar el tratamiento de sustitución vitamínica en dosis máximas, incluso antes de que se produzca una recuperación hematológica. Si el paciente está bien compensado o en pacientes ambulantes, las pruebas diagnósticas deberían seguir una secuencia ordenada (v. fig. 164-2 y tabla 164-4) antes de iniciar el tratamiento.

Dosis de fármaco

Deficiencia establecida de cobalamina

En los pacientes con una deficiencia grave de cobalamina por cualquier causa una opción agresiva es administrar la cobalamina con rapidez, en dosis de 1 mg/día de cianocobalamina intramuscular o subcutánea (semana 1), 1 mg dos veces a la semana (semana 2), 1 mg/semana durante otras 4 semanas y luego 1 mg/mes durante toda la vida. En los casos de deficiencia leve de cobalamina, se puede emplear la cobalamina oral en dosis de 2 mg/día durante 3 meses, lo que emplea la difusión pasiva intestinal, a través de la cual se absorbe un 1-2% de la dosis oral. Cuando se recuperan por completo las reservas, los pacientes que tienen una malabsorción de cobalamina pueden mantener una dosis mensual de mantenimiento o cambiar a una dosis oral diaria de 2 mg/día de cobalamina. En los casos de deficiencia nutricional de cobalamina, se debería administrar cobalamina oral diaria durante toda la vida (5-10 μg), en forma de comprimidos o con alimentos enriquecidos con cobalamina equivalentes, pero solo una vez que se han recuperado los depósitos de cobalamina. Merece la pena recordar a los pacientes que la ingesta de alimentos reduce la absorción de cobalamina oral en un 50%.

En la deficiencia de cobalamina asociada a una anemia perniciosa o una malabsorción de la cobalamina alimentaria, la malabsorción de hierro (por la aclorhidria) obliga a administrar hierro oral, ácidos orgánicos (p. ej., ácido ascórbico) y una dosis total de hierro parenteral (p. ej., hierro dextrano de bajo peso molecular) (cap. 159) para conseguir una respuesta hematológica completa. Si esta es incompleta, sería necesario buscar otros trastornos asociados (tabla 164-5).

Deficiencia subclínica de cobalamina

La deficiencia subclínica de cobalamina se encuentra cuando un paciente en apariencia asintomático presenta unas concentraciones de cobalamina

booksmedicos.org

sérica que oscila o fluctúa por encima o por debajo justo de los puntos de corte durante muchos meses y que en ocasiones se normaliza de forma inexplicable. Este cuadro puede deberse a veces a una deficiencia de transcobalamina I, que se une a la mayor parte de la cobalamina sérica, pero tiene poca importancia clínica. Algunos expertos realizan estudios de metabolitos y se olvidan de los datos de cobalamina cuando la concentración del MMA es normal, mientras que otros observan de forma periódica a estos pacientes y los tratan con cobalamina solo cuando muestran síntomas o signos de una deficiencia franca de esta. Incluso otros pecan de excesiva precaución y prefieren repletar de forma preventiva los depósitos de cobalamina, lo que evita cualquier riesgo de que el paciente sufra alteraciones de la función cognitiva, que solo pueden detectarse mediante pruebas neuropsicológicas especializadas, e incluso una atrofia cerebral franca, como se ha demostrado en resonancia magnética.[A4] En consecuencia, se debe administrar tratamiento empírico a pacientes con unas concentraciones de cobalamina en el límite durante 6 meses con cobalamina oral (1-2 mg/día) y volver a valorar las concentraciones de cobalamina sérica para asegurarse de que estos se han vuelto a situar en los límites medios o altos de la normalidad. Este abordaje obliga a realizar determinaciones repetidas de las concentraciones de cobalamina a los 6-12 meses para valorar si se ha producido una disminución intermedia de las concentraciones de cobalamina. En ese momento será posible discutir las opciones de iniciar tratamiento con cobalamina a largo plazo o alternante durante los primeros 6 meses con descanso sin tratamiento durante los 6 meses siguientes.

Deficiencia de folato establecida

El folato oral (ácido fólico) administrado en dosis de 1 mg/día consigue una absorción adecuada, a pesar de la malabsorción del folato fisiológico de los alimentos. El tratamiento se debería mantener hasta demostrar una recuperación hematológica completa. La duración posterior del tratamiento dependerá de la causa. El ácido folínico esquiva cualquier bloqueo inducido por metotrexato, trimetoprim-sulfametoxazol o N_2O en el metabolismo de un carbono.

Profilaxis con cobalamina o folato

Varios trastornos se pueden prevenir mediante un tratamiento específico diseñado para reducir la homocisteína o mejorar el folato (e-tabla 164-2; v. también tabla 164-2). Como ejemplo, en los ancianos con leve trastorno cognitivo, la reducción de la homocisteína mediante un cóctel que incluyó cobalamina y folato durante 2 años disminuyó la velocidad de atrofia cerebral casi un 30%.[A4] Los vegetarianos deberían tener suficiente con alimentos enriquecidos en cobalamina (bebidas de soja o arroz, cereales enriquecidos, levadura nutricional) o con comprimidos de cobalamina oral en dosis de 5-10 μg/día. En los pacientes con malabsorción de cobalamina por cualquier otro mecanismo (v. tabla 164-1), se puede reponer la cobalamina mediante la administración diaria de comprimidos de 1-2 mg por vía oral.

Los suplementos de folato periconcepcionales administrados a todas las mujeres normales (400 μg/día de ácido fólico) y a las mujeres que han dado a un hijo previo con un defecto del tubo neural (4 mg/día de ácido fólico) son ahora habituales y previenen casi tres cuartas partes de los defectos del tubo neural. Las mujeres en edad fértil tratadas con antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, carbamacepina) también tienen un mayor riesgo de tener hijos con defectos del tubo neural y deberían recibir de forma habitual 1 mg diario de ácido fólico. Además, la administración de ácido fólico antes de comenzar el tratamiento con fenitoína puede eliminar el riesgo de hiperplasia gingival.[A8] Los suplementos de folato durante el embarazo también ayudan a prevenir el parto prematuro de lactantes de bajo peso y se recomienda para los lactantes prematuros y las madres lactantes. Los pacientes con hemólisis o síndromes mieloproliferativos reciben suplementos de ácido fólico (1 mg/día oral) y también permiten reducir la toxicidad del metotrexato en pacientes con artritis reumatoide y psoriasis. Los pacientes que desarrollan una deficiencia de cobalamina durante el tratamiento a largo plazo con folato presentarán un síndrome neurológico puro, pero no siempre anemia.

El enriquecimiento obligatorio de los alimentos (harina, pasta enriquecida, cereales y derivados) con 140 y 150 μg de ácido fólico por cada 100 g en EE. UU. y Canadá, respectivamente, ha aportado varios efectos beneficiosos (v. tabla 164-2). De hecho, un 94% de los adultos americanos que no consumen suplementos o reciben menos de 400 μg/día de ácido fólico en forma de suplementos no alcanzan el límite de ácido fólico superior (> 1 mg/día), lo que puede enmascarar la deficiencia de cobalamina. Los estudios que han analizado los efectos adversos de este enriquecimiento sobre el desarrollo o la progresión del cáncer no han encontrado que esto represente un problema.[A9] Además, la anemia secundaria a la deficiencia de folato ha sido casi eliminada en los ancianos norteamericanos tras el enriquecimiento con folato.[12]

Profilaxis en entornos con recursos limitados

Los hijos de madres de países de recursos limitados con deficiencia de folato y cobalamina en la dieta tienen riesgo de disfunción cognitiva antes del año y durante la primera infancia;[13] por tanto, se debe administrar profilaxis precoz con folato y cobalamina. El problema grave y crónico que representa la deficiencia de folato, hierro y cobalamina, sobre todo en las mujeres del norte de la India y que se debe a una ingesta pobre en la dieta, y la elevada incidencia de defectos del tubo neural[14] obligan a mejorar la nutrición con suplementos de hierro, folato y vitamina B_{12}. Además, todas las gestantes que viven en áreas de paludismo con recursos limitados tienen riesgo de sufrir una deficiencia de hierro, folato y vitamina B_{12}[15] y paludismo, por lo que deberían recibir de forma habitual tratamiento preventivo intermitente según las recomendaciones más recientes; en este momento se administra sulfadoxina-pirimetamina (cap. 345) y se emplean mosquiteras tratadas con insecticida más 1 mg de ácido fólico, vitamina B_{12} profiláctica (~10-25 μg) y dosis sustitutivas de hierro oral. Del mismo modo, las mujeres que necesitan tratamiento antipalúdico deberían recibir hierro, folato y vitamina B_{12} para permitir una hematopoyesis óptima. Por último, aunque *Plasmodium falciparum* tiene dos proteínas transportadoras de folato, los estudios *in vitro* y clínicos que han empleado dosis bajas de ácido fólico (1 mg/día) en 467 gestantes con paludismo han demostrado beneficios; por el contrario, la administración de dosis altas de ácido fólico (5 mg/día) puede «alimentar al parásito» y está contraindicada. Por último, la optimización de los aproximadamente 500 millones de adolescentes que se quedan embarazadas es prioritaria porque la muerte materna es una de las causas de muerte más frecuentes entre las adolescentes de 15 a 19 años.

PRONÓSTICO

La respuesta general al aporte de cobalamina es una mejora espectacular del bienestar, con recuperación de la sensación de alerta, buen apetito y resolución de las úlceras linguales. La hematopoyesis megaloblástica se normaliza en 12 h y se resuelve en 48 h; los únicos hallazgos persistentes pueden ser metamielocitos gigantes en la médula ósea y neutrófilos hipersegmentados en la sangre durante hasta 14 días. El recuento máximo de reticulocitos se alcanza en los días 5-8, tras lo cual aumenta el número de eritrocitos, la concentración de hemoglobina y el hematocrito. Al final de la primera semana aumenta el recuento de leucocitos, en ocasiones con una desviación izquierda transitoria; también aumentan las plaquetas; estos tres tipos de células deberían normalizarse en 2 meses.

Cuando se aporta la cobalamina, el grado de recuperación de la lesión neurológica suele guardar una relación inversa con la extensión de la enfermedad y la duración de los signos y síntomas. La mayoría de las alteraciones neurológicas mejoran hasta en un 90% de los pacientes con una degeneración combinada subaguda demostrada, y la mayor parte de los signos y síntomas de menos de 3 meses de evolución son reversibles. Cuando existen signos y síntomas de más evolución, se produce de forma invariable cierto grado de disfunción neurológica residual. La respuesta máxima al tratamiento tarda hasta 6 meses, pero es rara la recuperación pasados 12 meses.

El tratamiento incorrecto de una deficiencia de cobalamina con folato no mejora los trastornos neuropsiquiátricos, que seguirán evolucionando; sin embargo, es frecuente conseguir mejora hematológica. También puede existir una deficiencia asociada de hierro o un hipotiroidismo, que deben ser tratados con la reposición específica, u otra hemoglobinopatía (p. ej., drepanocitosis, talasemia), que limita la normalización de las concentraciones de hemoglobina (v. tablas 164-3 y 164-5).

En los pacientes con una anemia perniciosa, se puede desarrollar posteriormente una anemia por deficiencia de hierro (cap. 159), osteoporosis (cap. 243) con fracturas en el extremo proximal del fémur y las vértebras, el gastrinoma y el cáncer gástrico (cap. 192) y de la cavidad oral y la faringe. Algunos expertos recomiendan una vigilancia periódica mediante endoscopia alta.

PRÁCTICA CLÍNICA EN SITUACIONES CON RECURSOS LIMITADOS

Enmascaramiento de la deficiencia de folato con una deficiencia asociada de cobalamina o paludismo

En situaciones con recursos limitados en las que es frecuente el vegetarianismo o el cuasivegetarianismo impuesto por la pobreza, es frecuente que coexista la deficiencia de cobalamina en la dieta y también la de folato y la hemólisis asociada al paludismo. En estas circunstancias, la concentración de folato sérico se eleva de forma artificial por la deficiencia de cobalamina y se normaliza solo cuando se aporta esta sustancia. La concentración de folato sérico también aumenta durante la hemólisis, que libera la concentración 30 veces superior de folato de los eritrocitos al plasma. En estas circunstancias, la determinación de la concentración de folato sérico dará valores normales o altos, lo que predeciblemente infravalorará la situación del folato tisular e impedirá el diagnóstico de una deficiencia de folato de leve a moderada (v. e-tabla 164-1). Por el contrario, la historia dietética y la valoración más formal con diversos métodos (como el recuerdo a las 24 h, el registro estimado/ponderado o los cuestionarios validados localmente sobre alimentos), que son métodos establecidos para valorar la cantidad y la calidad de los nutrientes consumidos, pueden predecir la ingesta de folato y cobalamina en la dieta de una población e identificar a las personas con riesgo de insuficiencia nutricional.[15] De hecho, conocer la ingesta de folato y cobalamina en la dieta tiene más importancia que los resultados de las pruebas analíticas convencionales para diagnosticar la deficiencia de folato, dado que estas tienen graves sesgos en estas circunstancias clínicas. En resumen, todos los individuos con riesgo de anemia nutricional secundaria a una deficiencia de hierro, folato y cobalamina (adultos y niños) deberían recibir cobalamina, folato y hierro

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

profilácticos por vía oral, y en zonas de paludismo se deberían administrar, además, fármacos antipalúdicos y usar mosquiteras tratadas con insecticida.

Bibliografía de grado A

A1. Yang J, Hu X, Zhang Q, et al. Homocysteine level and risk of hip fracture: a meta-analysis and systematic review. *Bone*. 2012;51:376-382.
A2. Qin X, Xu M, Zhang Y, et al. Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;222:307-313.
A3. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:335-341.
A4. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2010;5:e12244.
A5. Walker JG, Batterham PJ, Mackinnon AJ, et al. Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms—the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:194-203.
A6. Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:1876-1882.
A7. Durga J, Verhoef P, Anteunis LJ, et al. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:1-9.
A8. Arya R, Gulati S, Kabra M, et al. Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. *Neurology*. 2011;76:1338-1343.
A9. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet*. 2013;381:1029-1036.
A10. House AA, Eliasziw M, Cattran DC, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1603-1609.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

165

ANEMIA APLÁSICA Y ESTADOS RELACIONADOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA

GROVER C. BAGBY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La anemia aplásica es un síndrome potencialmente mortal caracterizado por la insuficiencia de la médula ósea para producir células de la sangre periférica y sus progenitores. Varias enfermedades y factores ambientales pueden causar este síndrome, pero su característica distintiva es la hipocelularidad de la médula ósea y la hipoplasia de las series eritroide, mieloide y megacariocítica (fig. 165-1).

EPIDEMIOLOGÍA

En Europa y Norteamérica, la incidencia anual es de 2 casos por millón de personas, y en Asia, de 4-7 por millón. Ningún grupo de edad está exento, y aunque el síndrome es más frecuente en adultos jóvenes, la distribución por edades de los pacientes recién diagnosticados es bimodal, con un pico a los 15-25 años y otro a los 60-65 años.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

La pancitopenia en la sangre periférica aparece en todos los pacientes con anemia aplásica, pero porque otros trastornos pueden producir pancitopenia, se necesita una biopsia de médula ósea para establecer el diagnóstico, que será claro si la muestra de biopsia es de tamaño suficiente y se ha obtenido de un sitio anatómico que nunca ha sido expuesto a un traumatismo grave o radiación. Como se muestra en la figura 165-1B, se pueden observar algunas poblaciones residuales de células linfoides en las muestras de médula ósea. Aunque estas células linfoides pueden tener relevancia fisiopatológica, el elemento relevante para establecer el diagnóstico de este síndrome es la ausencia de células hematopoyéticas *no linfoides*. Sin embargo, si la médula hematopoyética se ha suprimido (o «sustituido») por la infiltración de células neoplásicas o fibroblastos, el diagnóstico de la anemia aplásica no se puede establecer. Por tanto, el diagnóstico requiere no solo una escasez de células hematopoyéticas en la médula, sino también una médula ósea «vacía».

Algunos síndromes de insuficiencia de la médula ósea afectan a una única estirpe. En esos casos, solo faltan los precursores medulares de dicha estirpe. En pacientes con agranulocitosis, por ejemplo, hay pocos neutrófilos y precursores de neutrófilos, y la proporción entre células eritroides y mieloides es muy alta. Asimismo, en pacientes con la enfermedad denominada aplasia eritrocítica pura, se observan pocas células eritroides en la médula, pero las otras estirpes están bien representadas y son funcionales. Estos dos trastornos son ejemplos de los síndromes de insuficiencia de la médula ósea, pero no son ejemplos de anemia aplásica, que implica la supresión global de todas las estirpes hematopoyéticas.

Fisiopatología

La aplasia de la médula ósea en algunos pacientes (10-15%) puede atribuirse a un síndrome de insuficiencia hereditaria de la médula ósea,[1] pero la mayoría de los casos son adquiridos. En todos los casos, es evidente que los factores causales, genéticos o ambientales lesionan las células madre hematopoyéticas pluripotenciales. Esto contrasta con los trastornos restringidos a una determinada estirpe, en los que los agentes y factores causales suprimen el crecimiento y el desarrollo de células progenitoras unipotentes comprometidas con esa estirpe concreta. La radiación, las enfermedades virales, los fármacos citotóxicos y los productos químicos son causas conocidas de anemia aplásica, pero la forma más común de anemia aplásica adquirida está mediada por mecanismos inmunológicos, y están apareciendo pruebas de que algunos estados de insuficiencia de la médula ósea atribuidos a la infección viral o a reacciones farmacológicas idiosincrásicas también pueden deberse a la supresión inmunitaria de la hematopoyesis. La patogenia de las principales causas de la anemia aplásica y los estados relacionados con la insuficiencia de la médula ósea se resumen en la tabla 165-1.

Patogenia

Anemia aplásica autoinmunitaria

Anemia aplásica adquirida

En pacientes con la forma más común de la anemia aplásica adquirida, los linfocitos autólogos suprimen la actividad replicativa e inducen la muerte de las células madre

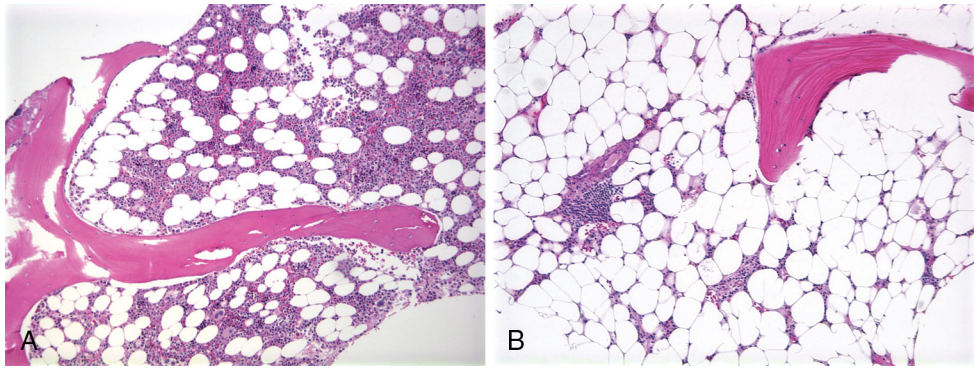

FIGURA 165-1. Dos muestras de biopsia de médula ósea de distintos pacientes. A. En esta muestra, de una persona sana, se observan abundantes células hematopoyéticas, con precursores mieloides y eritroides, así como megacariocitos de aspecto normal. **B.** En esta muestra, de un paciente con anemia aplásica grave, se observan pocas células hematopoyéticas y las que pueden verse (un pequeño nido) son sobre todo linfocitos. Las células linfoides suelen ser detectables y es probable que desempeñen un papel fisiopatológico destacado en muchos casos de anemia aplásica adquirida, un trastorno que en la mayoría de los casos está mediado por mecanismos inmunológicos. (Por cortesía del Dr. Ken Gatter, Oregon Health and Science University.)

booksmedicos.org

profilácticos por vía oral, y en zonas de paludismo se deberían administrar, además, fármacos antipalúdicos y usar mosquiteras tratadas con insecticida.

Bibliografía de grado A

A1. Yang J, Hu X, Zhang Q, et al. Homocysteine level and risk of hip fracture: a meta-analysis and systematic review. *Bone*. 2012;51:376-382.
A2. Qin X, Xu M, Zhang Y, et al. Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;222:307-313.
A3. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:335-341.
A4. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2010;5:e12244.
A5. Walker JG, Batterham PJ, Mackinnon AJ, et al. Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms—the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:194-203.
A6. Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:1876-1882.
A7. Durga J, Verhoef P, Anteunis LJ, et al. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:1-9.
A8. Arya R, Gulati S, Kabra M, et al. Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. *Neurology*. 2011;76:1338-1343.
A9. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet*. 2013;381:1029-1036.
A10. House AA, Eliasziw M, Cattran DC, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1603-1609.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

165

ANEMIA APLÁSICA Y ESTADOS RELACIONADOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA

GROVER C. BAGBY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La anemia aplásica es un síndrome potencialmente mortal caracterizado por la insuficiencia de la médula ósea para producir células de la sangre periférica y sus progenitores. Varias enfermedades y factores ambientales pueden causar este síndrome, pero su característica distintiva es la hipocelularidad de la médula ósea y la hipoplasia de las series eritroide, mieloide y megacariocítica (fig. 165-1).

EPIDEMIOLOGÍA

En Europa y Norteamérica, la incidencia anual es de 2 casos por millón de personas, y en Asia, de 4-7 por millón. Ningún grupo de edad está exento, y aunque el síndrome es más frecuente en adultos jóvenes, la distribución por edades de los pacientes recién diagnosticados es bimodal, con un pico a los 15-25 años y otro a los 60-65 años.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

La pancitopenia en la sangre periférica aparece en todos los pacientes con anemia aplásica, pero porque otros trastornos pueden producir pancitopenia, se necesita una biopsia de médula ósea para establecer el diagnóstico, que será claro si la muestra de biopsia es de tamaño suficiente y se ha obtenido de un sitio anatómico que nunca ha sido expuesto a un traumatismo grave o radiación. Como se muestra en la figura 165-1B, se pueden observar algunas poblaciones residuales de células linfoides en las muestras de médula ósea. Aunque estas células linfoides pueden tener relevancia fisiopatológica, el elemento relevante para establecer el diagnóstico de este síndrome es la ausencia de células hematopoyéticas *no linfoides*. Sin embargo, si la médula hematopoyética se ha suprimido (o «sustituido») por la infiltración de células neoplásicas o fibroblastos, el diagnóstico de la anemia aplásica no se puede establecer. Por tanto, el diagnóstico requiere no solo una escasez de células hematopoyéticas en la médula, sino también una médula ósea «vacía».

Algunos síndromes de insuficiencia de la médula ósea afectan a una única estirpe. En esos casos, solo faltan los precursores medulares de dicha estirpe. En pacientes con agranulocitosis, por ejemplo, hay pocos neutrófilos y precursores de neutrófilos, y la proporción entre células eritroides y mieloides es muy alta. Asimismo, en pacientes con la enfermedad denominada aplasia eritrocítica pura, se observan pocas células eritroides en la médula, pero las otras estirpes están bien representadas y son funcionales. Estos dos trastornos son ejemplos de los síndromes de insuficiencia de la médula ósea, pero no son ejemplos de anemia aplásica, que implica la supresión global de todas las estirpes hematopoyéticas.

Fisiopatología

La aplasia de la médula ósea en algunos pacientes (10-15%) puede atribuirse a un síndrome de insuficiencia hereditaria de la médula ósea,[1] pero la mayoría de los casos son adquiridos. En todos los casos, es evidente que los factores causales, genéticos o ambientales lesionan las células madre hematopoyéticas pluripotenciales. Esto contrasta con los trastornos restringidos a una determinada estirpe, en los que los agentes y factores causales suprimen el crecimiento y el desarrollo de células progenitoras unipotentes comprometidas con esa estirpe concreta. La radiación, las enfermedades virales, los fármacos citotóxicos y los productos químicos son causas conocidas de anemia aplásica, pero la forma más común de anemia aplásica adquirida está mediada por mecanismos inmunológicos, y están apareciendo pruebas de que algunos estados de insuficiencia de la médula ósea atribuidos a la infección viral o a reacciones farmacológicas idiosincrásicas también pueden deberse a la supresión inmunitaria de la hematopoyesis. La patogenia de las principales causas de la anemia aplásica y los estados relacionados con la insuficiencia de la médula ósea se resumen en la tabla 165-1.

Patogenia

Anemia aplásica autoinmunitaria

Anemia aplásica adquirida

En pacientes con la forma más común de la anemia aplásica adquirida, los linfocitos autólogos suprimen la actividad replicativa e inducen la muerte de las células madre

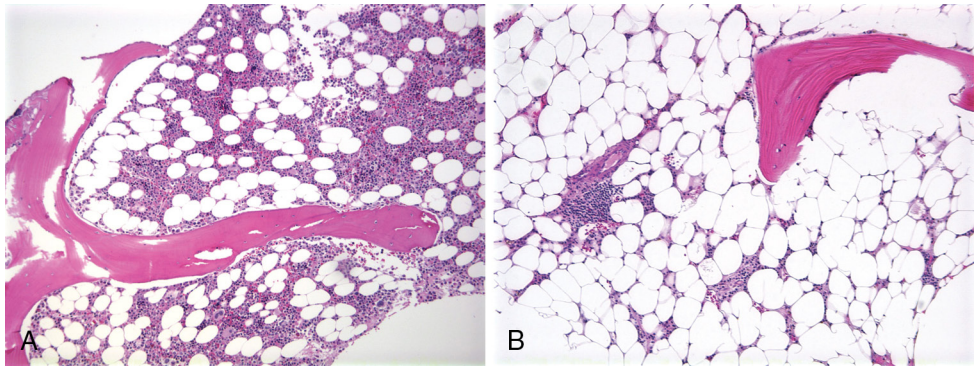

FIGURA 165-1. Dos muestras de biopsia de médula ósea de distintos pacientes. A. En esta muestra, de una persona sana, se observan abundantes células hematopoyéticas, con precursores mieloides y eritroides, así como megacariocitos de aspecto normal. **B.** En esta muestra, de un paciente con anemia aplásica grave, se observan pocas células hematopoyéticas y las que pueden verse (un pequeño nido) son sobre todo linfocitos. Las células linfoides suelen ser detectables y es probable que desempeñen un papel fisiopatológico destacado en muchos casos de anemia aplásica adquirida, un trastorno que en la mayoría de los casos está mediado por mecanismos inmunológicos. (Por cortesía del Dr. Ken Gatter, Oregon Health and Science University.)

booksmedicos.org

TABLA 165-1 CAUSAS PRINCIPALES DE LA ANEMIA APLÁSICA Y DE LOS ESTADOS RELACIONADOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA

- Anemia aplásica autoinmunitaria
  - Adquirida
  - Inducida por fármacos
  - Infecciones
    - Hepatitis
    - Virus de Epstein-Barr
- Insuficiencia de mecanismo autoinmunitario de estirpes hematopoyéticas aisladas
  - Agranulocitosis
  - Aplasia eritrocítica pura
- Toxicidad directa sobre las células madre
  - Radiación
  - Sustancias químicas
  - Fármacos
- Otros estados aplásicos
  - Embarazo
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna
  - Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea

TABLA 165-2 FÁRMACOS Y TOXINAS ASOCIADOS CON ANEMIA APLÁSICA

DEPENDIENTES DE LA DOSIS

Fármacos antineoplásicos

Antimetabolitos: fluorouracilo, mercaptopurina, 6-tioguanina, metotrexato, arabinósido de citosina, gemcitabina, fludarabina, cladribina, pentostatina, hidroxiurea

Fármacos alquilantes y entrecruzantes: busulfano, ciclofosfamida, clorambucilo, mostazas nitrogenadas, melfalán, cisplatino, carboplatino, ifosfamida, nitrosoureas (BCNU y CCNU), mitomicina C

Antibióticos citotóxicos: daunorubicina, doxorubicina, mitoxantrona

Alcaloides vegetales: vimblastina, paclitaxel

Inhibidores de la topoisomerasa: etopósido

Fármacos antimicrobianos

Cloranfenicol, dapsona, fluorocitosina

Fármacos antiinflamatorios y antirreumáticos

Colchicina

Insecticidas

Clordano, clorofenotano (DDT), lindano, paratión

Otras sustancias químicas

Benceno

Sustancias químicas que contienen benceno: queroseno, clorofenoles, tetracloruro de carbono

INDEPENDIENTES DE LA DOSIS

Reacciones idiosincrásicas, de probable mecanismo inmunitario

(*Nota:* La mayoría de los fármacos de esta lista se deberían considerar como posiblemente asociados a la anemia aplásica.)

Fármacos antimicrobianos

Cloranfenicol, dapsona, sulfamidas, tetraciclina, meticilina, anfotericina, quinacrina, cloroquina, pirimetamina

Anticomiciales

Hidantoínas, carbamacepina, fenacemida, primidona, etosuximida

Fármacos antiinflamatorios

Fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, oxifenbutazona, sulindaco, naproxeno

Fármacos antiarrítmicos

Quinidina, tocainida, procainamida

Metales

Oro, arsénico, mercurio, bismuto

Antihistamínicos

Cimetidina, ranitidina, clorfeniramina, pirilamina, tripelenamina

Diuréticos

Acetazolamida, furosemida, clorotiacida, metazolamida

Fármacos hipoglucemiantes

Clorpropamida, tolbutamida

Fármacos antitiroideos

Propiltiouracilo, perclorato potásico, metiltiouracilo, metimazol, carbimazol

Fármacos antihipertensor

Metildopa, enalapril, captopril

Sedantes

Clordiacepóxido, clorpromacina, meprobamato, proclorperacina

y progenitoras hematopoyéticas. La evidencia que apoya este modelo se encuentra en los estudios que demuestran lo siguiente: la eliminación de los linfocitos T de los cultivos de células de médula ósea mejora la hematopoyesis *in vitro;* los pacientes con anemia aplásica se pueden tratar eficazmente con terapia inmunodepresora sola;[2] los linfocitos T oligoclonales en la médula y la sangre de pacientes con anemia aplásica contienen altos niveles intracelulares de las citocinas mielosupresoras interferón γ y factor de necrosis tumoral α; las poblaciones de linfocitos T interferón γ/factor de necrosis tumoral α positivos se suprimen en los pacientes que responden a la terapia inmunodepresora, pero no en los pacientes que no responden, y se puede crear un modelo del síndrome en ratones mediante la infusión de linfocitos alorreactivos que inducen insuficiencia de la médula. No están claros los mecanismos mediante los cuales aparecen estos clones de linfocitos T autoinhibidores, pero la pérdida de función de la población de linfocitos T reguladores puede tener un papel.[3]

Inducida por fármacos

Aunque una amplia variedad de fármacos se ha asociado con la anemia aplásica, dicha asociación es débil. Gran parte de la evidencia es circunstancial y, salvo los fármacos con una toxicidad directa conocida para la médula ósea (p. ej., fármacos quimioterápicos; tabla 165-2), los casos no se relacionan con la dosis total del agente sospechoso. Es probable que estas reacciones «idiosincrásicas» sean autoinmunitarias. Algunos fármacos, entre los que el ejemplo clásico es cloranfenicol, pueden inducir ambos tipos de lesión. Las dosis altas pueden ocasionar mielosupresión en todos los pacientes tratados (que desaparecen tras suspender el fármaco), aunque incluso dosis bajas pueden producir respuestas aplásicas idiosincráticas poco frecuentes (que no remiten al suspender el fármaco). Los fármacos que se han relacionado reiteradamente con la anemia aplásica se enumeran en la tabla 165-2.

Infecciones

HEPATITIS. Alrededor del 2-5% de los pacientes con anemia aplásica grave ha tenido una hepatitis viral (caps. 148 y 149). Algunos casos se asociaron con hepatitis A o B, pero la mayoría de los pacientes con síndrome de hepatitis-aplasia han tenido una hepatitis de tipo incierto (no A, B, C, E ni G). La mayoría de los pacientes con este síndrome son menores de 20 años. La evolución natural es rápida, con una mortalidad al año de más del 90%. El sistema inmunitario probablemente participe en el mecanismo fisiopatológico de este síndrome porque los clonotipos de linfocitos T se comparten entre los pacientes con este tipo de aplasia[4] y se ha descrito que el tratamiento inmunodepresor induce remisiones significativas.

VIRUS DE EPSTEIN-BARR. En pocos pacientes con anemia aplásica se han descubierto evidencias de infección por virus de Epstein-Barr (VEB) (cap. 377). Dado que el virus no infecta a las células progenitoras ni a las células madre, lo más probable es que induzca una respuesta inmunitaria aberrante que genera una supresión hematopoyética mediada por inmunoglobulina o por linfocitos T. Debido a que solo una minoría de los pacientes aplásicos infectados por el VEB refieren antecedentes típicos de mononucleosis infecciosa, es igualmente probable que el estado aplásico fuese la primera alteración y que la infección o reactivación del VEB fuese el segundo acontecimiento.

Insuficiencia de estirpes hematopoyéticas aisladas de mecanismo autoinmunitario

Agranulocitosis

La agranulocitosis se caracteriza por neutropenia intensa y supresión de la granulocitopoyesis (cap. 167). Este trastorno puede ser una reacción idiosincrásica a ciertos fármacos y lo más probable es que implique la supresión inmunitaria de las células progenitoras granulocitopoyéticas. La enfermedad casi siempre se atenúa cuando el fármaco responsable se interrumpe. La agranulocitosis se produce también en pacientes con enfermedades autoinmunitarias establecidas, incluido el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide. En algunos casos, el trastorno se debe a anticuerpos mielosupresores, y en otros, a linfocitos T que suprimen la granulocitopoyesis. El tratamiento inmunodepresor a menudo es eficaz en estos pacientes y se debe utilizar en aquellos con agranulocitosis grave asociada a infecciones recidivantes.

Aplasia eritrocítica pura

En ocasiones, una anemia normocítica normocrómica intensa (cap. 158), con una marcada disminución del número de reticulocitos se asocia a una hipoplasia selectiva de la serie roja sin pérdida de megacariocitos y células precursoras mieloides. En pacientes inmunodeprimidos y con enfermedades hemolíticas crónicas, este trastorno, denominado aplasia eritrocítica pura, puede deberse a la infección por parvovirus B19 (cap. 371), un agente que infecta las células precursoras eritroides y probablemente genera una respuesta inmunitaria supresora eritroide. Esta enfermedad también puede estar mediada por los linfocitos T o los linfocitos citolíticos naturales que suprimen las células de la estirpe eritroide y en casos menos frecuentes por la supresión dependiente de anticuerpos de la eritropoyesis. La aplasia eritrocítica pura también puede desarrollarse como una complicación del timoma (cap. 99) y en estas circunstancias también está causada por la expansión oligoclonal de linfocitos T que suprimen específicamente las células progenitoras eritroides. Este trastorno también puede asociarse a la exposición a fármacos (p. ej., isoniacida, clorpropamida y fenitoína), neoplasias linfoides (leucemia linfocítica crónica; cap. 184) y mielodisplasia (cap. 182). En raras ocasiones, los adultos con anemia de Diamond-Blackfan presentan una supresión eritroide aislada, pero el grado de supresión de la médula eritroide en estos pacientes pocas veces coincide con la supresión profunda que se observa en los casos adquiridos de aplasia eritrocítica pura mediada por mecanismos inmunitarios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Toxicidad directa sobre las células madre

Radiación

La gravedad de la mielosupresión inducida por la radiación y el grado en el que la médula puede recuperarse de dicha lesión depende de la dosis de radiación, el momento de la exposición y la fracción de los tejidos hematopoyéticos expuestos. La radiación corporal total en dosis bajas causa una supresión medular transitoria. La radiación corporal total en dosis altas (700-1.000 cGy) induce una lesión grave de la reserva de células madre con insuficiencia medular persistente y potencialmente mortal. En épocas previas la lesión directa por radiación de las células madre hematopoyéticas era la explicación aceptada de la lesión de células madre, aunque evidencias recientes indican que la lesión de otros tejidos (sobre todo el intestino) condiciona la liberación de factores endógenos que suprimen por sí mismos la hematopoyesis.[5] Cuando se irradian localizaciones limitadas de la médula ósea con dosis muy altas (4.000 cGy o más), se eliminan las células del estroma de la médula, relativamente radiorresistentes, y después ese espacio de la médula ya nunca podrá sustentar completamente la actividad hematopoyética.

Sustancias químicas

El benceno suprime la médula ósea de una manera dependiente de la dosis y la exposición crónica a esta sustancia se ha relacionado con la anemia aplásica y la leucemogenia mieloide. El benceno y muchos de sus catabolitos tienen toxicidad directa contra las células madre, lesionan el ADN, suprimen la función de soporte del microambiente de la médula ósea y acentúan la capacidad de respuesta de las células progenitoras hematopoyéticas a las señales de apoptosis intramedular que se originan durante la respuesta inflamatoria. El queroseno, el tetracloruro de carbono y los clorofenoles contienen benceno, al igual que muchos otros productos similares utilizados como decapantes de pintura, para barnizado y como desengrasantes (v. tabla 165-2).

Fármacos

Muchos fármacos usados para el tratamiento de enfermedades malignas tienen un efecto mielosupresor predecible y pueden inducir anemia aplásica, ya que son directamente tóxicos para las células madre y progenitoras de la médula (v. tabla 165-2). Estas respuestas mielosupresoras son completamente predecibles y dependientes de la dosis. En términos prácticos, a menos que el paciente reciba una sobredosis de fármacos o tenga un trastorno genético no diagnosticado que le predisponga a responder al agente de una manera exagerada (p. ej., anemia de Fanconi [AF]), la mayoría de los pacientes tratados por enfermedades neoplásicas desarrollan una aplasia o hipoplasia medular reversible y recuperan la función de la médula ósea en cuestión de días.

Otros estados aplásicos

Embarazo

La anemia aplásica puede diagnosticarse durante el embarazo. Además, algunas pacientes con anemia aplásica han quedado embarazadas después del diagnóstico. El pronóstico en ambos casos es malo y la mayoría de los casos mortales se deben a complicaciones hemorrágicas. Algunas mujeres, que han tenido la suficiente suerte de recuperar la función de la médula ósea después del parto, desarrollan una anemia aplásica en un embarazo posterior. La patogenia y la relación causal entre el embarazo y la anemia aplásica se desconocen, pero pueden reflejar un nivel alto de activación inmunológica durante el embarazo.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad adquirida secundaria a la expansión de un clon de células madre hematopoyéticas, cuya descendencia es incapaz de anclar proteínas esenciales para sus membranas (cap. 160).[6] El defecto se debe a una mutación somática inactivadora del gen *PIGA*, un gen ligado al cromosoma X que codifica una proteína esencial para la síntesis de glucosilfosfatidilinositol (GPI), que actúa como anclaje de membrana. Algunas de las proteínas ancladas a GPI (p. ej., CD55 y CD59) son relevantes en los eritrocitos normales para protegerlos del complemento activado. En consecuencia, la pérdida de CD55 y CD59 produce una hemólisis intravascular crónica. Dos rasgos menos claramente definidos de la HPN son el elevado riesgo relativo de tromboembolia (cap. 176) y anemia aplásica. La aparición de «clones HPN» no es infrecuente en los pacientes con anemia aplásica adquirida, y la evidencia experimental apoya la idea de que la evolución de las células madre con deficiencia del gen *PIGA* es una respuesta adaptativa al ataque inmunitario. El mecanismo por el que las células con deficiencia del gen *PIGA* evitan los linfocitos T citotóxicos está menos claro, pero es probable que su reserva se expanda debido a que realizan esta tarea de alguna manera. El modelo más razonable es uno en el que, en el contexto de un ataque inmunitario, las células madre con deficiencia del gen *PIGA* se adaptan mejor que las células madre normales, pero los eritrocitos sensibles al complemento que aparecen como consecuencia de este intercambio presentan una vida inusualmente acortada.

Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea

Algunos síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea se pueden presentar en la adolescencia y la edad adulta. Entre ellos, hay que enumerar la disqueratosis congénita, la AF y la anemia de Diamond-Blackfan. La patogenia molecular de la insuficiencia medular presente en estos procesos está siendo objeto de investigación activa en la actualidad.[7] Aunque la base genética de estos trastornos ha sido bien definida en la última década, las funciones canónicas de las proteínas codificadas por estos genes es distinta (tabla 165-3) para cada enfermedad. Por ejemplo, en la disqueratosis, las mutaciones se producen en los genes que codifican proteínas y ARN implicados en el mantenimiento de los telómeros. En la AF, las mutaciones afectan a las proteínas implicadas en la respuesta a la lesión del ADN, y en la anemia de Diamond-Blackfan, las mutaciones inactivadoras afectan a proteínas ribosómicas con una participación conocida en la biogénesis de los ribosomas.[8] No está claro si la pérdida de estas funciones canónicas está relacionada con la patogenia de la insuficiencia de la médula ósea. De hecho, los estudios sobre células hematopoyéticas han revelado funciones no canónicas de algunas de estas proteínas. Algunas de las proteínas de la AF, por ejemplo, participan directa o indirectamente en las vías de señalización de la supervivencia para las células madre. Hay que destacar que algunas de las vías alteradas en las células mutantes producen una hiperactivación precisamente de las vías de las mismas citocinas de señalización implicadas en la patogenia de la anemia aplásica autoinmunitaria adquirida.[9]

Genética

La base genética de los síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea se está dilucidando con rapidez. Algunos de estos síndromes (p. ej., el síndrome de Shwachman-Diamond, la trombocitopenia amegacariocítica y la neutropenia congénita grave) casi siempre se diagnostican a una edad temprana. Sin embargo, algunos pueden diagnosticarse por primera vez en la edad adulta (p. ej., la disqueratosis congénita, la AF y la anemia de Diamond-Blackfan). Es fundamental tener en cuenta estos tres trastornos al principio de la evaluación de los adultos con anemia aplásica, porque el tratamiento de estos pacientes con las pautas convencionales de trasplante de células madre se asocia a una mortalidad elevada (sobre todo en la disqueratosis congénita y la AF). Además, el tratamiento inmunodepresor actual, una importante opción terapéutica en los pacientes con una anemia aplásica adquirida, no desempeña ningún papel en estas enfermedades. Las manifestaciones clínicas y analíticas de estas tres enfermedades y los hallazgos que obligan a realizar pruebas genéticas en estos pacientes se revisan en la tabla 165-3. Aunque los defectos en las células madre se pueden identificar durante el desarrollo fetal, los adultos que presentan estas enfermedades no nacieron con una anemia aplásica, sino que la aplasia se desarrolla a lo largo del tiempo y puede ocasionar síntomas en la edad adulta. Los estudios prospectivos de niños y adultos que presentan insuficiencia de la médula ósea han indicado que casi el 10% de los pacientes tendrán una AF previamente no sospechada. La sospecha diagnóstica de una forma hereditaria de anemia aplásica no debe limitarse a los niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución natural de la anemia aplásica se ve influida por su gravedad. Los pacientes con hipoplasia de la médula ósea tienen anemia aplásica grave si se cumplen dos de los criterios de laboratorio siguientes: recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0{,}5 \times 10^9$/l, recuento de plaquetas inferior a 20×10^9/l o recuento de reticulocitos por debajo de 20×10^9/l. Los pacientes que no tienen anemia aplásica intensa a menudo progresan a una aplasia grave, pero a ritmo lento (alrededor del 40% han progresado en 5 años). La anemia aplásica intensa es una enfermedad potencialmente mortal que, sin tratamiento, se asocia con una mortalidad del 80% en los 24 meses posteriores al diagnóstico. El tratamiento de cualquier cohorte de pacientes con anemia aplásica grave prolonga la vida, y muchos pacientes, sobre todo aquellos que han recibido trasplantes de células madre, se curarán.

Anamnesis

Los síntomas de este síndrome, con independencia de la causa, casi siempre son el reflejo de un recuento bajo de las células sanguíneas. Los síntomas de presentación más frecuentes se asocian con la trombocitopenia y la anemia. La trombocitopenia se asocia con hemorragia, a menudo epistaxis y gingivorragia, hematomas con traumatismos leves o nulos, y menorragia. La anemia explica los síntomas casi universales de astenia y disnea de mínimos esfuerzos. Algunos pacientes aplásicos pueden presentar infecciones intercurrentes por bacterias u hongos (debido a la neutropenia grave), pero estos casos son menos frecuentes. Los antecedentes familiares que incluyen cualquiera de las características enumeradas en la tabla 165-3 deben despertar la sospecha de un síndrome hereditario de insuficiencia de la médula ósea.

Exploración física

La palidez y la taquicardia en reposo son síntomas habituales de la anemia, pero pueden estar ausentes o ser imperceptibles en los pacientes más jóvenes y en aquellos con aplasia de aparición muy reciente. A menudo, se observan las manifestaciones hemorrágicas clásicas de la trombocitopenia: petequias (cutáneas o palatinas), equimosis y epistaxis. La forma más habitual de anemia aplásica es la autoinmunitaria, que rara vez se asocia a adenopatías o hepatoesplenomegalia, y cuando aparecen estos signos, deben sospecharse otros diagnósticos y descartarse tras una evaluación detallada. Asimismo, debe sospecharse una enfermedad hereditaria de insuficiencia de la médula ósea por lo siguiente: la talla baja, las endocrinopatías, la osteopenia, los

booksmedicos.org

TABLA 165-3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DISTINTIVAS DE LOS SÍNDROMES HEREDITARIOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA QUE PUEDEN DIAGNOSTICARSE INICIALMENTE EN LA EDAD ADULTA

CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS	*ENFERMEDADES*		
	ANEMIA DE FANCONI	**DISQUERATOSIS CONGÉNITA**	**ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN**
Anamnesis	Malformaciones esqueléticas y renales, bajo peso al nacer, pancitopenia, familiares con insuficiencia de la médula ósea, mielodisplasia, leucemia mielógena aguda o carcinoma epidermoide a una edad temprana Familiar con anemia de Fanconi	Crecimiento intrauterino retardado, retraso del desarrollo y talla baja Antecedentes familiares de mielodisplasia, leucemia mielógena aguda, insuficiencia de la médula ósea, displasia de las uñas de las manos o de los pies, leucoplasia, cáncer de cabeza y cuello o fibrosis pulmonar	Bajo peso al nacer, deformidades congénitas de los brazos y los pulgares
Exploración física	Malformaciones de los pulgares y radiales, lesiones cutáneas hiperpigmentadas (manchas de color café con leche), talla baja, mielodisplasia, leucemia mielógena aguda, carcinoma epidermoide a una edad temprana, malformaciones renales y cardíacas, microcefalia, hipogonadismo	Pigmentación cutánea reticular, distrofia de las uñas de las manos y los pies, encanecimiento prematuro del pelo, alopecia, talla baja, leucoplasia oral, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, fibrosis pulmonar, osteopenia, hipogonadismo	Pulgares trifalángicos, talla baja, anomalías de los brazos
Genes inactivados	*FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1* (también conocido como *BRCA2*), *FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG* (también conocido como *XRCC9*), *FANCI, FANCJ* (también conocido como *BACH1* y *BRIP1*), *FANCL* (también conocido como *PHF9* y *POG*), *FANCM* (también conocido como *Hef*), *FANCN* (también conocido como *PALB2*), *FANCO* (también conocido como *RAD51C*) y *FANCP* (también conocido como *SLX4*) Estos genes codifican proteínas con una función conocida de protección del genoma de una lesión excesiva inducida por sustancias químicas entrecruzantes. Estos genes causan la mayoría de los casos de anemia de Fanconi	*DKC1, TERC, TERT, TINF2, NOLA2* (también conocido como *NHP2*), *NOLA3* (también conocido como *NOP10*) y *WRAP53* Estos genes codifican proteínas con una función conocida de mantenimiento de los telómeros. Causan solo la mitad de los casos de disqueratosis, por lo que aún quedan otros genes por descubrir	*RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPL5, RPL11, RPL26* y *RPL35A* Estos genes codifican proteínas ribosómicas. Causan solo la mitad de los casos, por lo que aún quedan otros genes por descubrir
Pruebas de cribado y diagnóstico	1. Prueba de rotura cromosómica en fibroblastos cutáneos o linfocitos de la sangre periférica (en respuesta a la mitomicina C o el diepoxibutano) 2. Análisis de complementación (análisis de citometría de flujo o parada en G_2 en células expuestas a melfalán tras la transducción con vectores retrovirales que expresan los genes normales de la anemia de Fanconi) 3. Secuenciación génica	1. Análisis cuantitativo de la longitud telomérica («FISH de flujo») en los linfocitos 2. Secuenciación génica	*Nota:* La insuficiencia eritroide aislada es más frecuente que la anemia aplásica completa 1. No hay pruebas de cribado, aunque la ADA sérica suele estar elevada 2. Secuenciación génica

ADA = adenosina desaminasa; FISH = hibridación fluorescente *in situ*.

hallazgos de anomalías del desarrollo cutáneo, de las uñas, las manos o los brazos, o las malformaciones cardíacas, hepáticas o del tracto genitourinario (v. tabla 165-3).

Hallazgos de laboratorio iniciales

La pancitopenia (anemia, leucopenia y trombocitopenia) es un hallazgo universal de presentación. La morfología de los neutrófilos, las plaquetas y los eritrocitos en la sangre periférica suele ser normal a menos que exista una deficiencia de hierro concomitante por hemorragia.

DIAGNÓSTICO

La evaluación de los pacientes con pancitopenia requiere en primer lugar el examen de un frotis de sangre periférica. Si hay signos morfológicos o clínicos de deficiencia de vitamina B_{12} o de ácido fólico (p. ej., neutrófilos hipersegmentados y macrooovalocitos), se deben descartar dichos trastornos, porque el aspirado y la biopsia de médula ósea no serían necesarios en dichas afecciones. En la anemia aplásica grave, el frotis de sangre periférica no mostrará serie roja nucleada ni otros signos de que la médula pueda estar infiltrada por células anómalas. Todos los pacientes en quienes se haya descartado una deficiencia de vitamina B_{12} y de folato (cap. 164) requieren un aspirado y una biopsia de la médula ósea. Se deben obtener ambos tipos de muestras. La biopsia evalúa mejor la celularidad total de la médula ósea y proporciona la prueba más sensible de algunos procesos infiltrantes. La muestra del aspirado puede examinarse al microscopio para detectar la presencia de células patológicas, pero también proporciona células para el análisis citogenético (que puede proporcionar evidencias indicativas de mielodisplasia hipoplásica y leucemia aguda). Raramente en las primeras fases de la aplasia, los hallazgos en la biopsia pueden mostrar cierta celularidad. Podría requerirse repetir la biopsia en 1-2 semanas para establecer el diagnóstico con claridad. Como se resume en la figura 165-2, una vez que el diagnóstico de la anemia aplásica se ha determinado, deben realizarse diversas pruebas adicionales. Debido a que esta enfermedad es potencialmente mortal, las pruebas deben obtenerse de forma simultánea, aunque tienen tres propósitos distintos.

Descarte de las variantes de anemia aplásica que deben tratarse de forma diferente

La mejor opción terapéutica para muchos de los diferentes estados aplásicos suele ser un trasplante de células madre en el que el donante es un hermano compatible, pero algunos estados aplásicos se tratan de manera diferente. Por ejemplo, un niño con un síndrome hereditario de insuficiencia medular puede tener un hermano con un antígeno leucocítico humano (HLA) idéntico que también presente el mismo defecto genético. Si no se ha realizado este diagnóstico en el receptor ni en el donante, el receptor tendrá más riesgo de morir porque las células del donante no son aptas para el trasplante y el régimen de acondicionamiento será demasiado tóxico. Por ejemplo, los pacientes con AF son muy intolerantes a la radiación y a los fármacos de toxicidad cruzada utilizados en los regímenes de acondicionamiento convencionales, y los pacientes con disqueratosis sufren un exceso de morbimortalidad postrasplante. Los pacientes con disqueratosis congénita y los niños con el síndrome de Shwachman-Diamond también son intolerantes a los regímenes de trasplante convencionales y suelen sufrir una toxicidad pulmonar y hepática grave. Aunque los pacientes con anemia de Diamond-Blackfan son más tolerantes a los regímenes de acondicionamiento habituales, son más propensos a responder al tratamiento con glucocorticoides, y si se trasplantan con células madre de un hermano afectado no diagnosticado, también tendrán malos resultados. Por último, los pacientes con HPN deben identificarse mediante la cuantificación con citometría de flujo de las células hematopoyéticas deficitarias en CD55 y CD59, debido a que más de la mitad de los pacientes con anemia aplásica grave tendrá clones HPN, y cuando se tratan con terapia inmunodepresora, el clon HPN suele expandirse y causa hemólisis y trombosis.

Pruebas útiles para el tratamiento de soporte

Las transfusiones de eritrocitos y plaquetas serán necesarias en algún momento durante la evolución de la enfermedad. Los hemoderivados radiados y filtrados se utilizan para prevenir la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) asociada a la transfusión, reducir la aloinmunización y minimizar la complicación de la infección por citomegalovirus (CMV). La tipificación ABO y HLA es obligatoria. Las infecciones pueden ser de origen bacteriano, viral o fúngico y deben diagnosticarse y tratarse con rapidez, no solo porque los pacientes suelen estar neutropénicos, sino también porque, una vez que comienza el tratamiento definitivo, el paciente estará inmunodeprimido. En los pacientes con una neutropenia grave que tienen una infección aguda y tras obtener un cultivo y muestras de biopsia, se debería empezar el tratamiento antibiótico empírico sin esperar a los resultados del cultivo. El mejor modo de evitar la infección postrasplante por CMV en los receptores CMV-seronegativos consiste en usar hemoderivados CMV-negativos (cap. 177).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

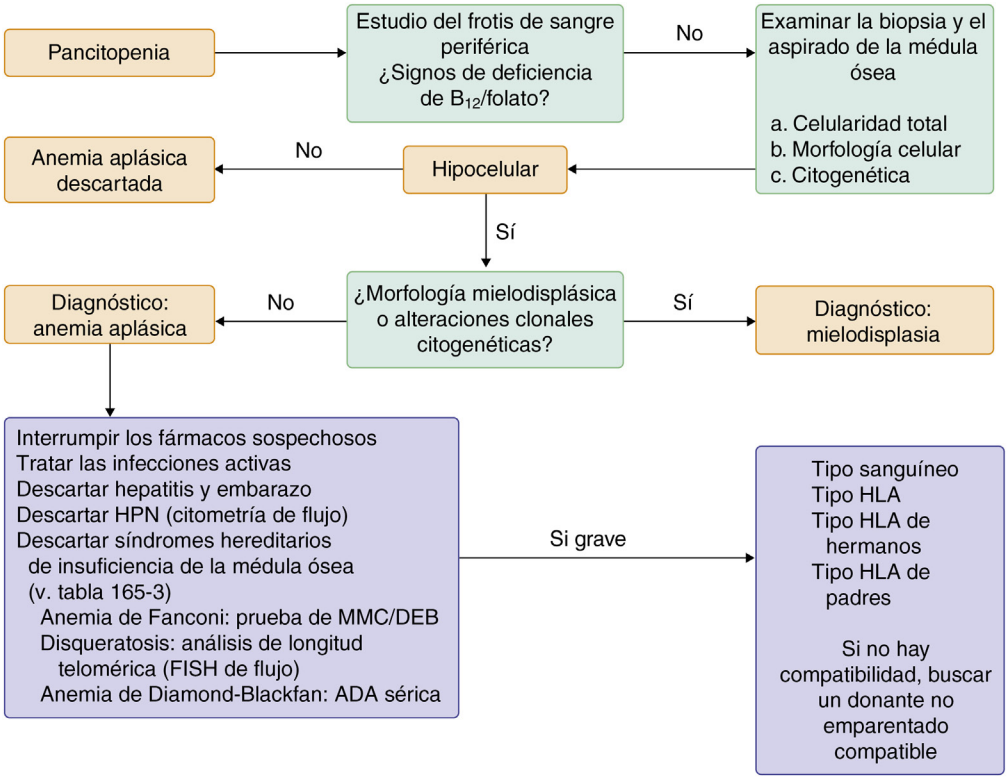

FIGURA 165-2. Diagnóstico de los pacientes con anemia aplásica. Los pacientes que presentan pancitopenia requerirán una biopsia y un aspirado de la médula ósea a menos que haya signos de deficiencia de vitamina B_{12} o de folato. Si la médula ósea es celular como la que se observa en la figura 165-1A, el diagnóstico de anemia aplásica se puede descartar, porque dicho diagnóstico requiere hipocelularidad medular (v. fig. 165-1B). En todos los pacientes, con independencia de la gravedad, se deben interrumpir los fármacos sospechosos, tratar las infecciones activas sin demora y descartar una hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), al igual que un embarazo o una hepatitis. La evidencia microscópica de cambios mielodisplásicos en las muestras de médula ósea y la existencia de una alteración cromosómica clonal indican que el paciente tiene una mielodisplasia «hipoplásica» y se debería tratar en consecuencia. En los pacientes con antecedentes familiares de cualquiera de los hallazgos enumerados en la tabla 165-3, así como en todos los pacientes menores de 40 años, deberían descartarse los síndromes hereditarios de insuficiencia medular con pruebas de cribado. Los pacientes con anemia aplásica grave son los que tienen al menos dos de los siguientes datos: recuento absoluto de neutrófilos menor de $0{,}5 \times 10^9$/l, recuento de plaquetas menor de 20×10^9/l o recuento de reticulocitos menor de 20×10^9/l. Estos pacientes deben recibir un tratamiento definitivo y se les debería evaluar con vistas a un trasplante de células madre mediante tipificación del antígeno leucocítico humano (HLA) (paciente y familiares) y, si es preciso, hay que buscar donantes compatibles no emparentados. ADA = adenosina desaminasa; DEB = diepoxibutano; FISH = hibridación fluorescente *in situ;* MMC = mitomicina C.

TABLA 165-4 RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS PARA PACIENTES CON ANEMIA APLÁSICA GRAVE IDIOPÁTICA ADQUIRIDA*

	EDAD < 20 AÑOS		EDAD 20-40 AÑOS		EDAD > 40 AÑOS	
¿Hermano HLA idéntico?	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Tratamiento de primera línea	TMOHC	TID	TMOHC	TID	TID	TID
Tratamiento de segunda línea	TID o segundo TMOHC	TID o TDNEC o TSC	TID	TID, eltrombopag o TDNEC	TMOHC	TID En los fracasos, considerar eltrombopag, ensayos clínicos TDNEC

*Esta serie general de recomendaciones no se puede aplicar a pacientes con síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea, porque no responden al tratamiento inmunodepresor.
HLA = antígeno leucocítico humano; TDNEC = trasplante de donante no emparentado compatible; TID = tratamiento inmunodepresor; TMOHC = trasplante de médula ósea de hermano compatible; TSC = trasplante de sangre del cordón umbilical.
Adaptado de Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23:159-170.

Evaluación del paciente como candidato para el trasplante de células madre

La cronología del tratamiento depende de la gravedad de la anemia aplásica y la edad del paciente (tabla 165-4). Los pacientes con una leve hipoplasia de la médula y una mielosupresión también leve pueden observarse de forma estrecha para determinar el ritmo de progresión de la hipoplasia. En los pacientes menores de 40 años con anemia aplásica adquirida grave o con dependencia transfusional, se deben tomar medidas para evaluarlos con prontitud con vistas a un tratamiento mediante trasplante de células madre, buscando hermanos HLA idénticos y, si procede, con la búsqueda de donantes compatibles no emparentados.

Diagnóstico diferencial

La mayoría de los pacientes con anemia aplásica clásica tienen una enfermedad mediada por mecanismos inmunológicos. A pesar de que varios laboratorios de investigación han proporcionado una evidencia sólida durante los últimos 30 años que apoya este mecanismo, no existe una herramienta de cribado validada o prueba certificada que pueda descartar o confirmar que se trata de una enfermedad de mecanismo inmunitario, lo que se complica por la evidencia de que algunos casos de enfermedad inducida por fármacos y virus también están mediados por mecanismos inmunológicos. Por tanto, la anemia aplásica idiopática autoinmunitaria sigue siendo un diagnóstico de exclusión. Por esta razón, el médico está obligado a tener en cuenta la enfermedad inducida por agentes químicos o virales, así como por la radiación y las enfermedades asociadas con el embarazo. Además, es fundamental descartar la HPN y los síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea (v. fig. 165-2).

Fármacos citotóxicos, sustancias químicas y radiación

La recopilación meticulosa de los fármacos que ha tomado el paciente es fundamental. Cualquier fármaco capaz de inducir anemia aplásica se debe interrumpir. Asimismo, hay que preguntar a los pacientes sobre las terapias alternativas que tal vez no consideren «fármacos». Se sabe que algunos remedios a base de hierbas contienen moléculas (p. ej., fenilbutazona) que no figuran en el prospecto, pero que se asocian con aplasia (v. tabla 165-2). Asimismo, hay que recopilar los antecedentes de exposición a la radiación o a productos químicos con capacidad mielosupresora (v. tabla 165-2). Las pruebas para detectar metabolitos del benceno solo identifican la exposición aguda y no son indicadores fiables de la exposición acumulada en cada paciente. Aunque es intuitivamente obvio y prudente interrumpir el uso de fármacos que pueden haber causado lesiones graves en las células madre, en el momento en que la lesión ha progresado hasta el punto de la anemia aplásica grave, la mayoría de estos pacientes necesitan los mismos tipos de terapia prescritos a los pacientes con anemia aplásica autoinmunitaria.

booksmedicos.org

Respuestas idiosincrásicas a fármacos

Si en los antecedentes farmacológicos se detecta una exposición a un agente conocido por su asociación a respuestas idiosincrásicas (no relacionadas con la dosis), dicho fármaco se debe suspender. Debido a que es probable que estas respuestas estén mediadas por mecanismos inmunológicos, el paciente debe ser tratado de igual manera que los que tienen una anemia aplásica idiopática grave, y se le debe evaluar como candidato a trasplante de células madre. Si, durante la evaluación diagnóstica del paciente y de los posibles donantes, hay indicios de que la médula se está recuperando por sí misma, se puede adoptar un enfoque más conservador.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La HPN se puede descartar mediante la detección de CD55 y CD59 en la superficie de los granulocitos, los monocitos y los eritrocitos usando citometría de flujo. El diagnóstico correcto de HPN requiere la ausencia de estas u otras proteínas ancladas a GPI en al menos dos tipos de células hematopoyéticas. Otras características de este síndrome pueden ser una elevación de la concentración de las lipoproteínas de baja densidad y de la bilirrubina indirecta, una disminución de la haptoglobina y una prueba de hemosiderina en orina positiva.

Anemia de Fanconi

La AF debe sospecharse en cualquier adulto, con independencia de su edad, que tenga antecedentes familiares de anemia aplásica, leucemia mielógena aguda o mielodisplasia, o un carcinoma epidermoide a una edad inusualmente temprana. Esta enfermedad también debe sospecharse en cualquier paciente que tenga alguno de los signos físicos enumerados en la tabla 165-3 o en pacientes con un familiar que tenga alguno de estos signos. Por desgracia, algunos pacientes con AF no cumplen ninguno de estos criterios, por lo que algunos hematólogos, incluido este autor, recomiendan realizar análisis para estudiarla en todos los pacientes con anemia aplásica menores de 40 años. Esta enfermedad se puede descartar con la realización de una prueba de rotura cromosómica (v. tabla 165-3). En ella, los linfocitos o los fibroblastos cutáneos se exponen a fármacos entrecruzantes (p. ej., mitomicina C o diepoxibutano) durante un período de 2-3 días, tras lo que los cromosomas metafásicos se examinan en busca de roturas cromosómicas y de formas cuadrirradiales (estructuras intercromosómicas con cuatro brazos). Si el contexto clínico es sugerente (v. tabla 165-3), pero los resultados de la prueba de rotura cromosómica de los linfocitos son negativos o dudosos, se requiere un análisis de los fibroblastos cutáneos para descartar el diagnóstico. Una vez establecido el diagnóstico, se debe realizar la anamnesis, la exploración física, el hemograma y las pruebas de rotura cromosómica en todos sus familiares inmediatos.

Hay por lo menos 15 genes diferentes de AF (v. tabla 165-3) y hoy en día no resulta práctico secuenciarlos en su totalidad usando células de todos los pacientes. Por fortuna, el gen implicado puede identificarse mediante varios análisis de complementación más asequibles. En este tipo de prueba, los genes normales de AF se introducen en las células primarias del paciente *in vitro*, y el gen que corrige el defecto (es decir, que reduce la hipersensibilidad a fármacos entrecruzantes [melfalán, mitomicina C o diepoxibutano]) será el gen de interés. A continuación, ese gen puede secuenciarse en su totalidad para identificar la mutación precisa, esta información será útil para los familiares. En raras ocasiones, también puede ayudar a establecer un diagnóstico genético preimplantación y a la fecundación *in vitro*, proceso que ha tenido éxito para lograr una descendencia no afectada y para localizar a donantes ideales de células madre de sangre de cordón con el fin de trasplantarlas a un hermano afectado.

Disqueratosis congénita

La disqueratosis congénita se debe sospechar en cualquier adulto aplásico, con independencia de su edad, que tenga un familiar que haya padecido anemia aplásica. También debe plantearse si el paciente o un familiar ha tenido leucemia mielógena aguda, mielodisplasia, distrofia ungueal, pigmentación reticulada cutánea, fibrosis pulmonar, leucoplasia oral, carcinoma de células escamosas a una edad inusualmente temprana o cualquier otro hallazgo físico de los que figuran en la tabla 165-3. Esta enfermedad puede descartarse con frecuencia mediante la cuantificación de la longitud de los telómeros en los leucocitos circulantes utilizando un método de citometría de flujo. Debido a que algunos de los signos físicos se solapan, la AF se debe descartar en todos los pacientes que están siendo evaluados por una disqueratosis congénita. La prueba de disqueratosis cuantifica la longitud de los telómeros utilizando la hibridación *in situ* fluorescente. Los linfocitos de pacientes con disqueratosis tienen unos telómeros muy cortos (longitud igual o menor que el primer percentil). Si dos o tres tipos de leucocitos de un determinado paciente están por encima del primer percentil, el diagnóstico de disqueratosis es poco probable. Si los telómeros están en el rango diagnóstico, las pruebas genéticas están justificadas. Todavía no se sabe si esta prueba se convertirá en un «patrón oro» tan fiable como la prueba de rotura cromosómica para la AF, ya que algunos investigadores han descrito que se pueden observar unos telómeros muy cortos en los pacientes que tienen otras causas de insuficiencia de la médula ósea. A diferencia de la estrategia genética empleada en la AF (por lo menos en la actualidad), los análisis de complementación no se realizan de forma sistemática en la disqueratosis. El diagnóstico molecular se basa en la secuenciación de genes. Una vez realizado el diagnóstico, e incluso antes de establecer un diagnóstico genético molecular (v. tabla 165-3), se debe ver a todos los familiares inmediatos del paciente de forma individual, realizar su anamnesis y exploración física, junto con el recuento de las células de la sangre periférica y un análisis de longitud de los telómeros.

Anemia de Diamond-Blackfan

La anemia de Diamond-Blackfan es un síndrome hereditario de insuficiencia de la médula ósea que en la mayoría de los casos presenta una insuficiencia selectiva de la estirpe eritroide y, por tanto, es una causa poco frecuente de anemia aplásica completa grave. Aunque algunos pacientes pueden debutar en la edad adulta, la mayoría se diagnostican en el primer año de vida y presentan anemia o, con menos frecuencia, neutropenia y trombocitopenia. Las alteraciones fenotípicas, como la talla baja y los defectos esqueléticos, aparecen de forma excepcional en esta enfermedad. Causadas por mutaciones en al menos 1 de 10 proteínas ribosómicas, no se dispone de pruebas de cribado sencillas tan fiables como las empleadas en la AF y la disqueratosis congénita. Sin embargo, en los pacientes con una insuficiencia eritroide no explicada, la identificación de un aumento de la concentración de adenosina desaminasa sérica, aunque no explicada, es muy sugestiva de esta enfermedad y se debería plantear el diagnóstico genético. Como no existen todavía pruebas de cribado validadas, no se dispone de pruebas de complementación fiables o estandarizadas y para el diagnóstico genético se necesitan métodos de secuenciación génica (v. tabla 165-3).

Otras consideraciones diagnósticas

Se han descrito casos de anemia aplásica en receptores de aloinjertos de órganos, en los que los linfocitos T no compatibles (ya sea del injerto donado o de hemoderivados que no habían sido irradiados) inducen aplasia grave, en pacientes con mielodisplasia (cap. 182), en pacientes con estados de inmunodeficiencia congénita y adquirida (cap. 250) y en pacientes con enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico (cap. 266) y la fascitis eosinofílica[10] (cap. 440), una enfermedad caracterizada por inflamación dolorosa de la piel y del tejido subcutáneo.

TRATAMIENTO

Tto

En los pacientes con formas más leves de anemia aplásica, puede que no esté indicado un tratamiento enérgico. Una estrategia pasiva es más problemática en los pacientes con AF y disqueratosis congénita, porque el trasplante se tolera mejor en una etapa precoz de la vida, la terapia inmunodepresora es ineficaz y el trasplante de células madre ofrece la única esperanza de curación de la insuficiencia de la médula ósea. Si hay evidencia de una enfermedad subyacente mediada por mecanismos autoinmunitarios (p. ej., insuficiencia granulocitopoyética o eritroide aislada en pacientes con enfermedades reumáticas o timoma), la terapia inmunodepresora por sí sola suele ser muy eficaz. De hecho, en la anemia aplásica grave se necesita tratamiento inmunodepresor, solo o asociado al trasplante de células madre. Los factores de crecimiento hematopoyético aislados han resultado ineficaces hasta estudios recientes en los que se ha empleado eltrombopag, un agonista de molécula pequeña del receptor de trombopoyetina (cap. 172). En un ensayo en fase II (que empezaba con una dosis diaria de 50 mg y la aumentaba a demanda hasta un máximo de 150 mg diarios durante 12 semanas en total), este fármaco indujo respuestas en al menos una línea celular en un 44% de los pacientes con anemia aplásica refractaria grave[11] y algunos respondedores han tenido una buena evolución durante 2 años o más.[12] Dada la posibilidad teórica de que este fármaco fomente la evolución clonal, todavía se tiene que determinar su utilidad en el tratamiento de los pacientes y se están realizando ensayos clínicos para conseguirlo. El fármaco eltrombopag puede recuperar también la hematopoyesis trilineal en un subgrupo de pacientes refractarios al tratamiento inmunodepresor.

Trasplante de células madre hematopoyéticas: hermano donante compatible

En los pacientes con anemia aplásica grave, el trasplante de células madre ofrece las ventajas de la inmunodepresión, una infusión de nuevas células madre «sanas» y la esperanza de que las células linfoides que suprimieron la médula originariamente se sustituyan por células más normales sin capacidad mielosupresora. Esta esperanza viene apoyada por amplios estudios retrospectivos que sugieren que el trasplante de células madre es mejor que el tratamiento inmunodepresor aislado para el tratamiento de la anemia aplásica grave, sobre todo en pacientes menores de 40 años. Antes este abordaje era importante en una minoría de los pacientes, porque solo un 25-30% cuentan con un hermano compatible HLA, pero las notables mejoras en el pronóstico de los receptores de trasplantes de células madre compatibles no emparentadas ha permitido que estas fuentes de células madre sean una alternativa razonable, sobre todo en pacientes que no han respondido al tratamiento inmunodepresor.[13] No se ha realizado ningún estudio perfectamente diseñado que compare el tratamiento inmunodepresor «puntero» con el trasplante de células madre, de forma que se debería informar a los pacientes de forma clara sobre los riesgos y beneficios de cada abordaje. En los pacientes que se planteen el trasplante como tratamiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

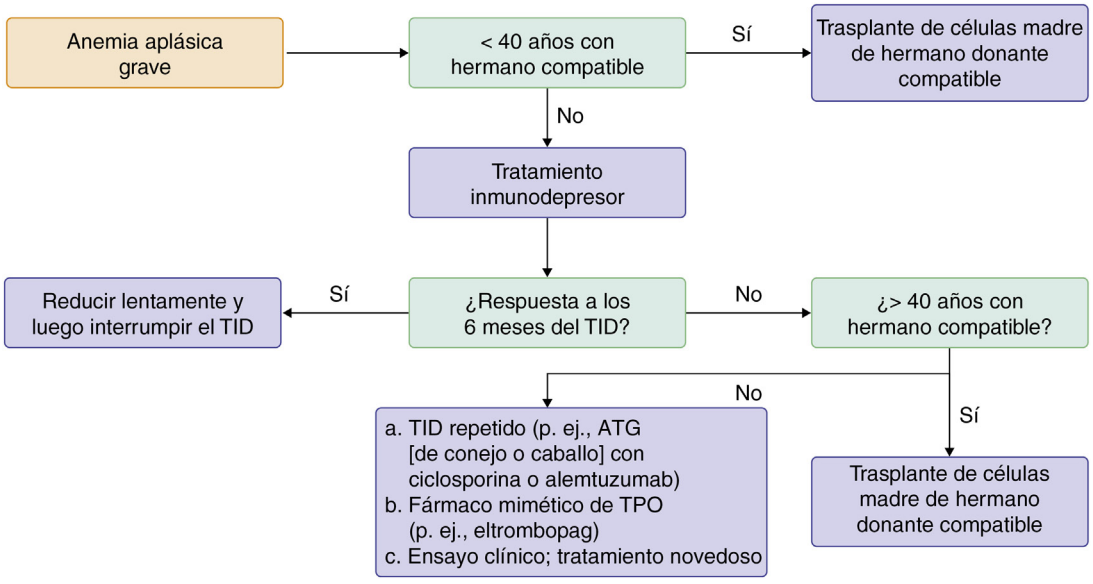

FIGURA 165-3. Abordaje terapéutico del tratamiento de la anemia aplásica grave. No se han publicado resultados que determinen si el tratamiento de primera línea con inmunodepresores (TID) solos es inferior al trasplante de células madre en los pacientes con una anemia aplásica. Un abordaje aceptado[18] considera la elevada incidencia de complicaciones en ancianos trasplantados y sugiere el trasplante de células madre de hermano donante compatible en todos los pacientes menores de 40 años. Los demás reciben TID. Dado que las remisiones pueden ser tardías, se necesitan 6 meses de tratamiento. Si no se obtiene respuesta en un paciente mayor de 40 años que tenga un hermano compatible, se podría plantear el trasplante de células madre en ese momento. En aquellos pacientes sin un donante compatible, las alternativas razonables serían la repetición del TID, la administración de eltrombopag y la participación en un ensayo clínico con un tratamiento novedoso. La tabla 165-4 recoge un abordaje parecido en el que la edad del paciente es clave en el árbol de toma de decisiones. ATG = globulina antitimocítica; TID = tratamiento inmunodepresor; TPO = trombopoyetina.

de primera línea, se deberían revisar los riesgos propios de mortalidad durante el tratamiento precoz y el riesgo de EICH tardía (cap. 178). Los pacientes en los que se plantee el tratamiento inmunodepresor sin trasplante deben ser conscientes del riesgo de recidiva y de la posible evolución clonal tardía a mielodisplasia o leucemia aguda, con el consiguiente riesgo vital.

Salvo que el donante sea un gemelo (en cuyo caso puede ser preferible usar células madre de sangre periférica[14]), las células madre medulares deberían ser la fuente de células donante, no las de sangre periférica.[15] Los estudios que han evaluado la eficacia comparada de la sangre periférica como origen de células madre demostraron que esta fuente se asoció con un exceso de mortalidad derivada de un aumento en la incidencia de EICH crónica. Al receptor (en quien se han descartado los síndromes congénitos de insuficiencia de la médula) se le administran inicialmente dosis altas de ciclofosfamida con globulina antitimocítica de caballo (ATG) o alemtuzumab[16,17] como régimen preparatorio. El tratamiento inmunodepresor se inicia 2-4 días antes de la infusión de células madre. La inmunodepresión habitual postrasplante combina ciclosporina y metotrexato. La complicación del fracaso del injerto con este método es poco frecuente (< 5%), los grados II a IV de EICH aguda se observan en el 30-50% de los receptores, el 25% tiene EICH crónica y la supervivencia a corto plazo (2 años) después del trasplante es casi del 90%. Las tasas de supervivencia a 10 años son muy dependientes de la edad: del 83, del 73 y del 68% para los receptores en la primera, la segunda y la tercera décadas de vida, respectivamente. En los pacientes a partir de 40 años, la supervivencia a los 10 años es solo del 51%. Las opciones terapéuticas ajustadas según la edad de los pacientes se presentan en la tabla 165-4.

Trasplante de células madre hematopoyéticas: donante compatible no emparentado

El uso de la médula ósea de un donante no emparentado con compatibilidad HLA debe considerarse en los pacientes que no tengan hermanos HLA idénticos, con fracaso de la terapia inmunodepresora y que sean refractarios a las plaquetas transfundidas. Igual que sucede con los donantes emparentados compatibles, el uso de células madre de sangre periférica se asocia a una mortalidad más elevada que la que se encuentra en las células madre de origen medular. Los resultados no han sido tan favorables como los asociados con el uso de la médula ósea de hermanos HLA idénticos, pero esta estrategia ha mejorado en la última década, debido en parte a una selección más precisa de donantes HLA compatibles y en parte gracias a los ajustes realizados con los regímenes de acondicionamiento pretrasplante. De hecho, en ciertas poblaciones pediátricas, algunos centros están describiendo resultados idénticos en los niños trasplantados con células de la médula de donantes HLA compatibles emparentados y de donantes compatibles no emparentados. Los regímenes de acondicionamiento sin ATG se asocian con peores resultados, y los regímenes de acondicionamiento menos tóxicos parecen haber mejorado la supervivencia (el 65% en los pacientes mayores de 16 años y el 75% en los de 16 años o menores). Las mejoras han sido lo bastante alentadoras como para recomendar encarecidamente que se inicie una búsqueda de donantes no emparentados en el momento del diagnóstico para cualquier paciente menor de 30 años. Los adultos mayores de 30 años deben ser considerados candidatos para el trasplante de células madre de donantes alternativos si han fracasado dos intentos de terapia inmunodepresora, porque los nuevos regímenes de acondicionamiento basados en fludarabina han mejorado sustancialmente los resultados de un trasplante de donante compatible no emparentado.

Tratamiento inmunodepresor

El tratamiento exclusivamente con ATG prolonga la supervivencia cuando se compara con el tratamiento de soporte solo y, en los pacientes con anemia aplásica moderada (no grave), bien ningún tratamiento, bien ATG sola, son suficientes. Sin embargo, en pacientes con anemia aplásica grave, la combinación de ATG y ciclosporina es superior al tratamiento solo con ATG.[A1] La combinación reduce la mortalidad e induce una respuesta global más rápida y más intensa que cuando se usa la ATG en monoterapia. Las dosis varían según los centros, pero la ATG se administra en dosis de 12-40 mg/kg/día durante 4-5 días y se prescribe ciclosporina en dosis de 5-10 mg/kg/día (con un objetivo de niveles sanguíneos de 150-250 ng/ml) durante 6 meses, tras lo que la ciclosporina se disminuye lentamente durante un período de 1 año o más. La mediana del tiempo hasta lograr la respuesta es de 120 días. Las respuestas completas se definen como la resolución de la pancitopenia y la aparición de recuentos sanguíneos normales. Las recidivas son poco frecuentes en pacientes con respuesta completa (10%). En la respuesta parcial, los recuentos no se normalizan, pero los pacientes ya no requieren soporte transfusional. El 40-60% de estos pacientes tendrá recidivas en 5 años, pero la mayoría responde a un ciclo repetido de terapia inmunodepresora. Algunos requerirán terapia inmunodepresora crónica con ciclosporina para mantener la independencia de las transfusiones. Los pacientes con recidivas refractarias tienen un mal pronóstico. El anticuerpo monoclonal humanizado frente a CD52 alemtuzumab también resulta eficaz en la anemia aplásica adquirida grave, aunque se obtienen mejores resultados en pacientes recaídos y refractarios. Su actividad se ha atribuido a sus propiedades linfocitotóxicas. En un régimen de acondicionamiento de ensayos de trasplante, ha reducido la incidencia de EICH crónica, de forma que su uso está aumentando en la práctica tanto como mero inmunodepresor como para el trasplante de células madre.

Todos los grupos de edad pueden beneficiarse de la terapia inmunodepresora. Las tasas de supervivencia a largo plazo varían con la edad de la población tratada. En los pacientes menores de 20 años, las tasas de supervivencia a 10 años son del 80%, pero disminuyen progresivamente al 25% en pacientes mayores de 70 años. Sin embargo, cuando se ajustan según la supervivencia de una población de edad comparable usando la tasa estandarizada de mortalidad, el riesgo corregido de mortalidad es mayor en pacientes jóvenes y disminuye a medida que aumenta la edad. La edad avanzada no es una contraindicación para la prescripción de la terapia inmunodepresora.

Hay que hacer algunas advertencias relevantes en lo que respecta al uso de la terapia inmunodepresora en pacientes con anemia aplásica. En primer lugar, los pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas durante las infusiones de ATG. Esto no tiene por qué hacer que se interrumpa este fármaco. Reducir la velocidad de infusión después de la premedicación con glucocorticoides y antihistamínicos a menudo resuelve este problema. La aparición de fiebre y escalofríos puede indicar la liberación de citocinas a partir de las células dañadas en el compartimento de linfocitos T contra los que se dirige el tratamiento, por lo que

booksmedicos.org

tampoco debe ser una razón para suspender el mismo. En segundo lugar, si un paciente que responde sufre una recidiva con posterioridad, un segundo ciclo de ATG suele ser eficaz y se puede utilizar, aunque alemtuzumab es eficaz también en los pacientes con recaída. En tercer lugar, parece claro que un intervalo largo entre el diagnóstico de anemia aplásica y el comienzo de la terapia inmunodepresora es un factor predictivo negativo de la respuesta. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, y desde luego en las 3 primeras semanas desde el diagnóstico inicial. En cuarto lugar, la adición de factores de crecimiento hematopoyéticos durante la terapia inmunodepresora no proporciona ningún beneficio.

La figura 165-3 muestra el abordaje del tratamiento de la anemia aplásica grave, como complemento a la tabla 165-4.

Anemia de Diamond-Blackfan

Aunque el mecanismo por el cual los glucocorticoides inducen la remisión en pacientes con anemia de Diamond-Blackfan se desconoce, casi el 80% de los pacientes responden en un principio. El tratamiento con prednisona se inicia a 2 mg/kg/día y se disminuye después de que la hemoglobina aumente a 10 g/dl. La mayoría de los pacientes requieren una dosis baja en días alternos, pero el 15% permanece en remisión sin tomar esteroides. En esos casos, casi todos los pacientes sobreviven hasta los 40 años. De los pacientes que requieren un soporte prolongado con esteroides, el 75% llegan a los 40 años. Solo la mitad de los pacientes con anemia grave refractaria a los esteroides sobreviven hasta los 40 años. La aplasia eritrocítica pura puede responder a un agonista sintético del receptor de la eritropoyetina.

Tratamiento de soporte

Transfusiones de plaquetas

Si no hay hemorragia o infección, las transfusiones de plaquetas suelen administrarse solo cuando el recuento de plaquetas baja a 10.000/ml o menos (caps. 172 y 177), pero en presencia de infección activa o hemorragia, los umbrales de transfusión suelen fijarse en 20.000/ml o más. Si coexisten la hemorragia y la infección, es prudente descartar una coagulación intravascular diseminada, porque puede que se precise plasma fresco congelado o crioprecipitado junto con las transfusiones de plaquetas. Los fármacos (p. ej., ácido acetilsalicílico) que inhiben la función plaquetaria deberían evitarse, al igual que las actividades que podrían causar traumatismos. La actividad menstrual se debe suprimir con anticonceptivos orales u otros fármacos.

Transfusiones de eritrocitos

Se deben administrar concentrados de eritrocitos filtrados para satisfacer las necesidades de las actividades diarias del paciente. Dado que existe una notable variabilidad entre los individuos y que la comorbilidad condiciona la tolerancia del ejercicio, no existe un valor de hemoglobina diana establecido de forma firme para todos los pacientes. Sin embargo, como regla general, la cifra es mayor en los pacientes ancianos que en los jóvenes. Los niños pueden compensar razonablemente niveles de hemoglobina tan bajos como 6 g/dl. Los adultos con enfermedad cardiopulmonar subyacente pueden tener una anemia sintomática con 8 g/dl. Si se requiere terapia transfusional crónica, la aparición de una sobrecarga de hierro puede requerir tratamiento de quelación.

Tratamiento de las infecciones

Los principales problemas infecciosos se deben a la inmunodepresión utilizada (ya sea como terapia primaria o como componente de un régimen de acondicionamiento para el trasplante de células madre) más que a la neutropenia. Por esa razón, se emplea una profilaxis sistemática antibacteriana, antiviral y antifúngica en los pacientes trasplantados. En muchos centros, los pacientes que reciben solo terapia inmunodepresora se tratan de manera similar durante un período de 2-3 meses después de la administración de ATG. Se debe destacar que la aparición de fiebre requiere una evaluación clínica y un tratamiento con antibióticos de forma precoz, como se describe en el capítulo 281.

PREVENCIÓN

Además de las medidas de salud pública para controlar la exposición al benceno, los hidrocarburos aromáticos y la radiación, poco se puede hacer para prevenir la anemia aplásica adquirida. En los síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea, la prevención es asequible. Una vez que se identifica el probando, se pueden identificar otros familiares afectados, los portadores y los hermanos sin alelo mutante, y los resultados genéticos se pueden aplicar en la planificación familiar, hasta el punto del diagnóstico genético preimplantación seguido de la fecundación *in vitro*. Debido a que todas las células somáticas de los niños y los adultos con AF son hipersensibles a los fármacos alquilantes y al estrés oxidativo, no deben recibir dosis estándar de radiación o fármacos alquilantes, ya sea para el acondicionamiento del trasplante o para el tratamiento de un carcinoma epidermoide.

La evolución clonal (p. ej., a mielodisplasia y leucemia aguda) ocurre en el 10-20% de los pacientes con anemia aplásica adquirida y hasta en el 40% de los niños y adultos con disqueratosis congénita y AF. Es probable que esta complicación evolucione a través de un proceso de selección clonal y de adaptación, por lo que se ve con menos frecuencia en los pacientes que responden por completo al tratamiento que en aquellos con respuestas incompletas (quienes, por tanto, tienen una supresión continua de la hematopoyesis). Esto sugiere que las estrategias más eficaces de la terapia inmunodepresora pueden controlar mejor la lesión activa de la médula y disminuir la incidencia de la evolución clonal.

PRONÓSTICO

Anemia aplásica idiopática adquirida

La gravedad de la anemia aplásica y la edad son factores determinantes clave de la supervivencia a largo plazo. Ambos factores influyen en la elección de la terapia (v. tabla 165-4). La intervención temprana se asocia con un mejor pronóstico, que debe guiar el ritmo de la evaluación diagnóstica. Los trasplantes de hermanos donantes compatibles se asocian con mayores tasas de respuesta, menores tasas de recidiva, supervivencias a largo plazo próximas al 80% y una menor incidencia de evolución clonal. El tratamiento inmunodepresor se asocia con tasas de supervivencia a largo plazo (10 años) del 70-75% en los pacientes que responden. La infección representa la causa más común de fallecimiento en pacientes de cualquier edad tratados con inmunodepresión aislada o con trasplante de células madre. Las mutaciones somáticas permiten identificar a los pacientes con un aumento muy importante del riesgo de progresión a síndrome mielodisplásico.[19]

Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea

Los pacientes con disqueratosis congénita y AF no responderán al tratamiento inmunodepresor. El trasplante de células madre con estrategias no mieloablativas puede curar el componente de insuficiencia medular de estas enfermedades, pero no contribuye a reducir las demás complicaciones frecuentes con riesgo vital del carcinoma epidermoide. Hay buenas razones teóricas para prever que el trasplante con éxito reducirá la probabilidad de evolución clonal a mielodisplasia y leucemia aguda. Por desgracia, la decisión de trasplantar está influida por otros factores clave, como se ha descrito antes. Debido a estas complejidades, no existe una regla clara de cuándo se debe trasplantar que pueda aplicarse a todos los pacientes con estas enfermedades, pero en general se acepta que el trasplante en la infancia se asocia a menos complicaciones a corto y largo plazo. Teniendo en cuenta estas dificultades, todos los pacientes deben ser evaluados precozmente en un centro de trasplante experimentado y los familiares deben ser evaluados por hematólogos, genetistas y consejeros genéticos utilizando laboratorios especializados.

En los pacientes con disqueratosis, se han publicado pequeñas series de casos que describen buenos resultados después de regímenes de acondicionamiento no mieloablativos que contienen fludarabina, pero no se dispone de estudios del tamaño suficiente que permitan extraer recomendaciones concretas, excepto que los pacientes deberían ser derivados a un centro experto según el riesgo de otros sistemas orgánicos (p. ej., pulmón). En los pacientes con AF, cuando se usan regímenes de acondicionamiento adecuados, los receptores de trasplantes de hermanos donantes compatibles tienen tasas de supervivencia a los 3 años de alrededor del 85% y los receptores de trasplantes compatibles no emparentados (cuando se utilizan métodos no mieloablativos que contienen fludarabina) tienen tasas de supervivencia a los 3 años del 50%. En los pacientes con anemia de Diamond-Blackfan, los receptores de trasplante de hermanos donantes tienen tasas de supervivencia a los 3 años de alrededor del 80%, pero las tasas de supervivencia sin enfermedad después del trasplante con donante no emparentado compatible han sido bajas (20-30%).

Tratamientos futuros

En los pacientes con anemia aplásica adquirida, los estudios diseñados para dirigirse selectivamente contra los clones de linfocitos T responsables de la supresión hematopoyética pueden proporcionar estrategias más eficaces y menos tóxicas para la terapia inmunodepresora. En todos los pacientes con anemia aplásica, las nuevas mejoras en el trasplante no emparentado compatible deberían aumentar la disponibilidad de esta modalidad para los pacientes que no se consideran candidatos óptimos. El control de la EICH seguirá mejorando. Para los niños con anemia aplásica no grave, la supervivencia a los 10 años sin progresión es solo del 25%, lo que indica la necesidad de ensayos clínicos prospectivos de intervención temprana. En los pacientes con síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea, cuyos genes se han identificado en gran parte, la posibilidad de la terapia génica de células madre ofrece promesas teóricas considerables y ha sido validado de una forma elegante en modelos murinos de enfermedad.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gafter-Gvili A, Ram R, Gurion R, et al. ATG plus cyclosporine reduces all-cause mortality in patients with severe aplastic anemia: systematic review and meta-analysis. *Acta Haematol*. 2008;120:237-243.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

166

POLICITEMIA VERA, TROMBOCITEMIA ESENCIAL Y MIELOFIBROSIS PRIMARIA

AYALEW TEFFERI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP) forman parte del grupo de neoplasias mieloproliferativas (NMP) en el sistema de clasificación de los tumores malignos hematológicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2008 (tabla 166-1). Estos trastornos se corresponden con una mieloproliferación clonal originada en las células madre con tendencia a evolucionar a una leucemia aguda mieloide (LAM), en el proceso denominado también NMP en fase blástica. La antigua denominación de la PV, la TE, la MFP y la leucemia mieloide crónica (LMC) era «síndromes mieloproliferativos». Dado que la LMC se vincula de forma constante a la translocación Filadelfia *(BCR-ABL1)*, los otros tres procesos se denominan de forma operativa «NMP *BCR-ABL1*-negativas».

EPIDEMIOLOGÍA

Según una reciente revisión sistemática, la incidencia anual oscila entre 0,01-2,61 por 100.000 para la PV; 0,21-2,27 por 100.000 para la TE; y 0,22-0,99 por 100.000 para la MFP.[1] La incidencia anual combinada de la PV, la TE y la MFP es 0,84, 1,03 y 0,47 por 100.000, respectivamente. Los estudios de base poblacional indican una mediana de edad en el momento del diagnóstico de unos 71 años cuando se consideran las tres variantes de la NMP en conjunto y la relación hombre:mujer es aproximadamente del 50%. Otros estudios indican una distribución de edad algo más baja para la TE y un ligero predominio en hombres de la MFP. Los estudios familiares indican un aumento del riesgo de NMP entre cinco y siete veces en familiares de primer grado con una NMP *BCR-ABL1*-negativa, y la posibilidad de un componente hereditario en la susceptibilidad a la enfermedad ha sido corroborada por los estudios de haplotipo de *JAK2*. La MFP se ha asociado a la exposición a radiación ionizante (p. ej., supervivientes de Hiroshima), exposición intensa a derivados del petróleo y al contraste dióxido de torio (Thorotrast), aunque la inmensa mayoría de los casos no refieren antecedentes de exposición.

TABLA 166-1 CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE LOS TUMORES MALIGNOS MIELOIDES

1. Leucemia mieloide aguda (LMA) y neoplasias de precursores relacionadas* (cap. 183)
2. Neoplasias mieloproliferativas (NMP)
   - 2.1. NMP clásica
     - 2.1.1. Leucemia mieloide crónica, *BCR-ABL1*-positiva (LMC)
     - 2.1.2. Policitemia vera (PV)
     - 2.1.3. Mielofibrosis primaria (MFP)
     - 2.1.4. Trombocitemia esencial (TE)
   - 2.2. NMP no clásica
     - 2.2.1. Leucemia neutrofílica crónica (LNC)
     - 2.2.2. Leucemia eosinofílica crónica, no especificada de otro modo (LEC-NEOM)
     - 2.2.3. Mastocitosis
     - 2.2.4. Neoplasia mieloproliferativa, no clasificable (NMP-U)
3. Síndromes mielodisplásicos (SMD) (cap. 182)
   - 3.1. Citopenia refractaria† con displasia de una estirpe (CRDUE)
     - 3.1.1. Anemia refractaria (sideroblastos en anillo < 15% de los precursores eritroides)
     - 3.1.2. Neutropenia refractaria
     - 3.1.3. Trombocitopenia refractaria
   - 3.2. Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA; displasia limitada a la estirpe eritroide y sideroblastos en anillos ≥ 15% de precursores eritroides medulares)
   - 3.3. Citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM; no importa el recuento de sideroblastos en anillo)
   - 3.4. Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)
     - 3.4.1. AREB-1 (2-4% blastos circulantes o 5-9% blastos medulares)
     - 3.4.2. AREB-2 (5-19% blastos circulantes o 10-19% blastos medulares o presencia de bastones de Auer)
   - 3.5. SMD asociado a del(5q) aislada
   - 3.6. SMD, inclasificable
4. SMD/NMP
   - 4.1. Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)
   - 4.2. Leucemia mieloide crónica atípica, *BCR-ABL1*-negativa
   - 4.3. Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)
   - 4.4. SMD/NMP, inclasificable
     - 4.4.1. Entidad provisional: anemia refractaria con sideroblastos en anillo asociada a trombocitosis marcada (ARSA-T).
5. Neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y alteraciones de *PDGFRA*,‡ *PDGFRB*,‡ o *FGFR1*† (cap. 170)
   - 5.1. Neoplasias mieloides y linfoides con reordenamiento de *PDGFRA*
   - 5.2. Neoplasias mieloides con reordenamiento de *PDGFRB*
   - 5.3. Neoplasias mieloides y linfoides con alteraciones de *FGFR1*

*Las neoplasias de células precursoras relacionadas con la leucemia mieloide aguda incluyen el «síndrome mielodisplásico relacionado con el tratamiento» y el «sarcoma mieloide».
†Mono- o bicitopenia: hemoglobina < 10 g/dl, recuento de neutrófilos absoluto < $1,8 \times 10^9$/l o recuento de plaquetas < 100×10^9/l. Sin embargo, un recuento sanguíneo más alto no descarta el diagnóstico cuando existen datos histológicos o citogenéticos indudables de síndrome mielodisplásico.
‡Reordenamientos genéticos que afectan al receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas α/β *(PDGFRA/PDGFRB)* o al receptor del factor de crecimiento fibroblástico 1 *(FGFR1)*.

BIOPATOLOGÍA

Estas enfermedades tienen una naturaleza clonal y derivan de una célula madre de la médula ósea hematopoyética con una transformación genética, que permite la mieloproliferación clonal. En 2005 se describió una mutación con ganancia de función en *JAK2* (*JAK2*V617F) en las NMP *BCR-ABL1*-negativas. Estudios posteriores con técnicas sensibles han demostrado la presencia de esta mutación aproximadamente en un 95% de los pacientes con una PV y un 60% de los que tienen una TE o MFP. La mayoría del 5% de los pacientes con una PV restantes son portadores de otra mutación en *JAK2* (exón 12 de *JAK2*). Dicho de otro modo, virtualmente todos los pacientes con una PV son portadores de una mutación en *JAK2*. Aproximadamente un 5-10% de los pacientes negativos para *JAK2*V617F con una TE o MFP tienen una mutación *MPL*W515, que también tiene importancia para JAK-STAT (tabla 166-2). En 2013 se descubrieron mutaciones de la calreticulina *(CALR)* en la mayor parte de los pacientes con una TE o MFP que no tienen mutaciones de *JAK2* o *MPL*.[2] Las mutaciones de *CALR* son relativamente específicas de la TE y la MFP, y sus frecuencias aproximadas son 20 y 25%, respectivamente. La tabla 166-2 recoge mutaciones adicionales en las NMP. La mayoría de estas últimas se originan a nivel de las células progenitoras, pero no representan necesariamente el acontecimiento clonógeno principal, no son mutualmente excluyentes ni siguen una jerarquía predecible.

Las alteraciones moleculares descritas antes en las NMP *BCR-ABL1*-negativas inducen cambios biológicos que se demuestran en los modelos animales o *ex vivo*. Por ejemplo, las mutaciones de *JAK2* o *MPL* inducen una enfermedad parecida a la PV, la TE o la MFP en los ratones mediante la manipulación experimental de la carga de alelo mutante. Se cree que estas mutaciones contribuyen a la independencia de los factores de crecimiento o la hipersensibilidad de las células progenitoras formadoras de colonias eritroides o megacariocíticas. En este momento se cree que la fibrosis de la médula ósea, la osteoesclerosis y la angiogenia en la MFP son reactivas y mediadas por citocinas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Trombocitemia esencial

En el momento de la presentación se encuentran síntomas microvasculares y vasomotores en un 25-50% de los pacientes con una TE. Aparece una trombosis mayor en un 11-25% de los pacientes al diagnóstico y un 10-22% durante el seguimiento, y las hemorragias graves se encuentran en un 2-5% de los casos al diagnóstico y un 1-7% durante el seguimiento. Los trastornos vasomotores (p. ej., cefaleas, mareos, síntomas visuales –como visión borrosa y escotomas–, palpitaciones, dolor torácico, eritromelalgia y parestesias distales) no son raros en la TE y pueden ser consecuencia de alteraciones en las interacciones entre las plaquetas y el endotelio. La eritromelalgia (fig. 166-1) es el síntoma vasomotor más llamativo, que se caracteriza por eritema,



FIGURA 166-1. Eritromelalgia: coloración rojiza dolorosa de las manos o, con menos frecuencia, de los dedos de los pies.

booksmedicos.org

TABLA 166-2 MUTACIONES SOMÁTICAS EN LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMP) *BCR-ABL1*-NEGATIVAS, INCLUIDAS LA POLICITEMIA VERA (PV), LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL (TE) Y LA MIELOFIBROSIS PRIMARIA (MFP). SE RECOGEN TAMBIÉN LAS FRECUENCIAS DE MUTACIONES EN LA FASE BLÁSTICA (FB) DE LA ENFERMEDAD*

MUTACIONES	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	FRECUENCIA DE MUTACIÓN	IMPORTANCIA EN LA PATOGENIA
JAK2 (Janus cinasa 2): *V617F*	9p24	PV: ~96% ET: ~55% PMF: ~65%	Contribuye a una proliferación mieloide anormal y a la hipersensibilidad de las células progenitoras a los factores de crecimiento
Mutación exón 12 de *JAK2*	9p24	PV: ~3%	Contribuye a una proliferación principalmente eritroide
CALR (calreticulina): deleciones e inserciones en el exón 9	19p13.2	MFP: ~25% TE: ~20% PV: 0%	*CALR* de tipo nativo es una proteína chaperona ligadora de Ca^{2+} multifuncional localizada principalmente en el retículo endoplásmico
MPL (oncogén del virus de la leucemia mieloproliferativa): las mutaciones de *MPL* asociadas a las NMP afectan al exón 10	1p34	TE: ~3% MFP: ~10%	Contribuye principalmente a la proliferación de megacariocitos
LNK o *SH2B3* (una proteína adaptadora asociada a la membrana): las mutaciones asociadas a las NMP son monoalélicas y afectan al exón 2	12q24.12	PV: infrecuente TE: infrecuente MFP: infrecuente NMP-FB: ~10%	*LNK* de tipo nativo es un regulador negativo de la transmisión de señales *JAK2*
TET2 (miembro 2 de la familia del oncogén TET): las mutaciones afectan a varios exones	4q24	PV: ~16% TE: ~5% MFP: ~17% NMP-FB: ~17%	Las proteínas TET catalizan la conversión de 5mC a 5hmC, que facilita la desmetilación del ADN. Tanto TET1 como TET2 muestran esta actividad catalítica. Las mutaciones de *IDH* y *TET2* podrían compartir un efecto patogénico común
ASXL1 (additional sex combs-like 1): mutaciones en el exón 12	20q11.1	TE: ~3% MFP: ~13% NMP-FB: ~18%	*ASXL1* de tipo nativo es necesario para la hematopoyesis normal y puede estar implicado en la coactivación de los factores de transcripción y la represión de la transcripción
IDH1/IDH2 (isocitrato deshidrogenasa): mutaciones en el exón 4	2q33.3/15q26.1	PV: ~2% TE: ~1% MFP: ~4% NMP-FB: ~20%	Las mutaciones de *IDH* inducen una pérdida de actividad para la conversión de isocitrato en 2-KG, y la ganancia de función en la conversión de 2-KG a 2-HG. 2-HG podría ser el mediador de la alteración de la función de TET2 en las células con una expresión mutante de *IDH*
EZH2 (fomentador del homólogo zeste 2): las mutaciones afectan a varios exones	7q36.1	PV: ~3% MFP: ~7% SMD: ~6%	*EZH2* de tipo nativo forma parte de una histona metiltransferasa (complejo 2 represivo de *policomb* asociado a la trimetilación Lys-27 de H3). Las mutaciones de *EZH2* asociadas a las NMP pueden tener una actividad supresora de tumores, que contrasta con la actividad de ganancia de función asociada a los linfomas de las mutaciones de *EZH2*
DNMT3A (ADN citosina metiltransferasa 3a): las mutaciones más frecuentes afectan al aminoácido R882	2p23	PV: ~7% MFP: ~7% NMP-FB: ~14%	Las ADN metiltransferasas son esenciales para establecer y mantener los patrones de metilación del ADN en los mamíferos
CBL (protooncogén del linfoma de estirpe Casitas B): mutaciones del exón 8/9	11q23.3	PV: infrecuente TE: infrecuente MF: ~6%	CBL es una ubicuitina ligasa E3 que marca las cinasas mutantes para su degradación. La actividad transformante exige la pérdida de esta función
IKZF1 (dedo de cinc de la familia IKAROS 1): sobre todo deleciones, incluidas intragénicas	7p12	NMP-FC: infrecuente NMP-FB: ~19%	IKZF1 es un regulador de la transcripción y posible supresor de tumores
TP53 (proteína tumoral p53): exones 4 a 9	17p13.1	MFP: ~4% NMP-FB: ~27%	Proteína supresora de tumores que se dirige frente a los genes que dirigen la parada del ciclo celular, la apoptosis y la reparación del ADN
SF3B1 (factor de *splicing* 3B subunidad 1): sobre todo exones 14 y 15	2q33.1	MFP: ~7%	SF3B1 es un componente del espliceosoma del ARN. Las mutaciones de *SF3B1* se asocian de forma estrecha a los sideroblastos en anillo
SRSF2 (factor de *splicing* 2 rico en serina/arginina): exón 2	17q25.1	MFP: ~17%	SRSF2 es un componente del espliceosoma del ARN, cuya disfunción fomenta defectos en el *splicing* alternativo
U2AF1 (factor auxiliar 1 del ARN nuclear pequeño U2)	21q22.3	MFP: ~16%	U2AF1 es una subunidad del factor auxiliar de pequeñas ribonucleoproteínas nucleares implicado en el procesamiento del pre-ARNm

*Véanse referencias en el texto.
2-HG = 2-hidroxiglutarato; 5hmC = 5-hidroximetilcitosina; 2-KG = 2-cetoglutarato; 5mC = 5-metilcitosina; MF = MFP y mielofibrosis tras TE/PV; MFP = mielofibrosis primaria; NMP = neoplasias mieloproliferativas; NMP-FB = NMP en fase blástica; NMP-FC = NMP en fase crónica; PV = policitemia vera; TE = trombocitemia esencial.

calor y dolor en las extremidades distales; este síntoma es poco frecuente, pero no es totalmente específico de la TE. Las complicaciones con riesgo vital más temidas de la TE incluyen la trombosis de vasos grandes (arterias y venas), la hemorragia y la transformación del proceso en una fase fibrótica que recuerde a una MFP o una LAM. La trombosis venosa en la TE ocurre en los mismos lugares que se afectan en otras diátesis trombóticas (p. ej., embolia pulmonar y trombosis venosa profunda de la extremidad inferior y embolia pulmonar), aunque también afectan a sitios menos habituales (p. ej., trombosis de los senos cerebrales, de la vena retiniana o de las venas hepáticas y porta).

La hemorragia mayor asociada a la TE es más frecuente en el tubo digestivo y puede precipitarse por el ácido acetilsalicílico (AAS) o los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La hemorragia también puede ocurrir en el sistema nervioso central (SNC) y la retina, aunque por suerte ambas localizaciones son infrecuentes. De forma paradójica, los pacientes con una trombocitosis extrema pueden presentar un especial riesgo de hemorragia, en parte por la aparición de un síndrome de von Willebrand adquirido, que se considera debido a la adsorción por parte de las plaquetas de grandes multímeros de proteína von Willebrand (cap. 173). Las transformaciones fibrótica y leucémica de la TE son acontecimientos infrecuentes (< 5% de los casos) durante los primeros 10 años posteriores al diagnóstico, pero el riesgo aumenta con el tiempo.

Policitemia vera

La tabla 166-3 enumera las características clínicas y analíticas de la PV. El incremento de la masa eritrocítica en la PV puede producir hiperviscosidad de la sangre, que es responsable de múltiples síntomas y signos. Son frecuentes las cefaleas, pero también aparecen visión borrosa, trastornos auditivos, hemorragia mucosa, disnea y malestar. Al menos dos tercios de los pacientes con una PV presentan esplenomegalia. Se producen trombosis, sobre todo arteriales, aproximadamente en un 40% de los pacientes. Igual que sucede en la TE, la trombosis venosa puede afectar a localizaciones infrecuentes, como las venas mesentéricas, portales o hepáticas (esta última se denomina también síndrome de Budd-Chiari). Pueden producirse hemorragias, sobre todo de origen digestivo, en la PV, aunque con menos frecuencia que las trombosis. El prurito

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 166-3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LA POLICITEMIA VERA

Leucocitosis persistente
Trombocitosis persistente
Microcitosis secundaria a una deficiencia de hierro
Aumento de la masa eritrocítica
Mutaciones de *JAK2*
Incremento de la fosfatasa alcalina leucocítica
Esplenomegalia
Prurito generalizado (en general después de bañarse)
Trombosis arterial y venosa, incluidas localizaciones infrecuentes (p. ej., síndrome de Budd-Chiari)
Eritromelalgia (disestesia y eritema acros; v. fig. 166-1)

es común en la PV y puede ser provocado por el agua templada («acuágeno»). La eritromelalgia (descrita antes en la TE) puede causar problemas también a algunos pacientes con PV, igual que otros síntomas vasomotores, como parestesias y cefaleas.

Mielofibrosis primaria

La mayor parte de los pacientes con una MFP debutan con anemia e importante esplenomegalia. La anemia de la MFP es multifactorial. Los factores que contribuyen son la hematopoyesis ineficaz y el hiperesplenismo. El aumento de tamaño del bazo y el hígado en la MFP son secundarios a una hematopoyesis extramedular (HEM) y pueden asociarse a síntomas hipercatabólicos, como fatiga prolongada, pérdida de peso, sudoración nocturna y febrícula. Los pacientes también sufren edema periférico, diarrea, saciedad precoz y, en ocasiones, complicaciones de hipertensión portal, como hemorragia por varices y ascitis.

La esplenomegalia de la MFP puede complicarse con un infarto esplénico, que cursa con dolor en el cuadrante superior izquierdo, referido al hombro izquierdo. La TC en estos casos puede no mostrar alteraciones o bien identificar lesiones con baja atenuación en forma de cuña o redondeadas a nivel esplénico. La HEM se describe en múltiples lugares del organismo, entre los que destaca además del bazo y el hígado, los ganglios, la piel, la pleura, el peritoneo, el pulmón y los espacios paravertebral y epidural. Este último puede ser causa de compresión medular o de raíces nerviosas, una emergencia médica que obliga a administrar corticoesteroides para reducir el edema y radioterapia de forma inmediata. Otros rasgos clínicos de la MFP incluyen dolor óseo y articular, unas veces difuso y otras regional.

DIAGNÓSTICO

Actualmente el diagnóstico de PV, TE y MFP se basa en los criterios de 2008 de la OMS (tabla 166-4). Estos criterios se basan en la morfología y en los estudios citogenéticos y moleculares (fig. 166-2). Casi todos los pacientes con PV presentan una mutación en *JAK2* (mutaciones *JAK2*V617F o en el exón 12 del gen). Sin embargo, *JAK2*V617F no es específica de la PV y se encuentra también en la TE (~60% de los casos), la MFP (~60% de los casos) y otras neoplasias mieloides (en general, < 5% de los casos). Las mutaciones del exón 12 de *JAK2* son relativamente específicas de la PV *JAK2*V617F-negativa y se describen en aproximadamente un 3% de todos los pacientes con PV. Los pacientes con una PV positiva para mutaciones del exón 12 de *JAK2* se caracterizan por una mielopoyesis de predominio eritroide, una concentración por debajo de la normal de eritropoyetina sérica (Epo) y una menor edad en el momento del diagnóstico. En conjunto, la presencia de una mutación de *JAK2* descarta una mieloproliferación secundaria (p. ej., policitemia secundaria o trombocitosis reactiva; v. comentario posterior) y su ausencia hace muy poco probable el diagnóstico de PV. Dentro del 30-40% de los pacientes con una TE o MFP que no presentan mutaciones de *JAK2*, la mayoría tienen mutaciones de *CALR* (60-70%) y un 5-10% las tienen en *MPL*. Dicho de otro modo, un 80-90% de los pacientes con una TE o MFP son portadores de una de las tres mutaciones específicas de las NMP: *JAK2, CALR* o *MPL*.

Como se muestra en la figura 166-2, las pruebas diagnósticas ante la sospecha de una NMP, incluida la PV, la TE y la MFP, deberían empezar con un cribado de mutaciones de *JAK2*V617F en sangre periférica.[3] La presencia de una mutación confirma que el paciente presenta una NMP, pero no es específica de ninguna de las tres variantes de NMP. En ausencia de *JAK2*V617F, el siguiente paso es buscar mutaciones en el exón 12 de *JAK2* para descartar la PV y de *CALR* para la TE y la MFP (v. fig. 166-2). Las mutaciones de *MPL* solo se estudian en casos con sospecha de TE o MFP en los que no existen mutaciones de *JAK2* ni de *CALR*. Se recomienda el análisis de médula ósea para confirmar el diagnóstico en casos triple negativos (*JAK2, CALR* y *MPL* nativos) y para diferenciar entre la TE y la MFP prefibrótica. A nivel clínico, los pacientes con TE y PV presentan trombocitosis y eritrocitosis, respectivamente. Los pacientes con una MFP suelen presentar una leucoeritroblastosis en sangre periférica (presencia de eritrocitos nucleados, metamielocitos o mielocitos [fig. 166-3] y fibrosis medular con megacariocitos atípicos a nivel morfológico [fig. 166-4]). La morfología de la médula también ayuda a diferenciar las proliferaciones mieloides clonales de las reactivas (fig. 166-5).

La tabla 166-5 incluye una lista exhaustiva de las causas de eritrocitosis,[4] entre las que se incluye la policitemia congénita y secundaria. El abordaje diagnóstico

TABLA 166-4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE 2008 DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD PARA LA POLICITEMIA VERA, LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL Y LA MIELOFIBROSIS PRIMARIA

CRITERIOS	POLICITEMIA VERA*	TROMBOCITEMIA ESENCIAL*	MIELOFIBROSIS PRIMARIA*
Criterios mayores	1. Hb > 18,5 g/dl (hombres); > 16,5 g/dl (mujeres) *o* Hb/Hct > 99 percentil del intervalo de referencia *o* Hb > 17 g/dl (hombres) o > 15 g/dl (mujeres) si asociado a un aumento mantenido ≥ 2 g/dl respecto al nivel basal, sin otra explicación *o* aumento de la masa eritrocítica > 25% por encima del valor medio predicho	1. Recuento plaquetario ≥ 450 × 10^9/l	1. Proliferación y atipia de megacariocitos† asociada a fibrosis reticulínica o colágena *o* En ausencia de fibrosis, cambios en los megacariocitos asociados a un aumento de la celularidad medular y proliferación de granulocitos
	2. Presencia de mutación *JAK2*V617F u otra parecida	2. Proliferación de megacariocitos con morfología grande y madura; poca o nula proliferación eritroide o granulocítica	2. Ausencia de criterios de la OMS para el diagnóstico de LMC, PV, SMD u otra neoplasia mieloide
		3. Ausencia de criterios de la OMS para el diagnóstico de LMC, PV, SMD u otra neoplasia mieloide	3. Demostración de *JAK2*V617F u otro marcador clonal *o* Ausencia de evidencia de fibrosis medular reactiva
		4. Demostración de *JAK2*V617F u otro marcador clonal *o* Ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva	
Criterios menores	1. Mieloproliferación de las tres líneas medulares 2. Concentración de EPO sérica por debajo de lo normal 3. Crecimiento de la CEE		1. Leucoeritroblastosis 2. Aumento de LDH sérica 3. Anemia 4. Esplenomegalia palpable

*El diagnóstico de policitemia vera (PV) exige el cumplimiento de los dos criterios mayores y uno menor o del primer criterio mayor y dos menores. El diagnóstico de trombocitemia esencial exige el cumplimiento de los cuatro criterios mayores. El diagnóstico de mielofibrosis primaria (MFP) pasa por cumplir los tres criterios mayores y dos menores.
†Megacariocitos de pequeños a grandes con una relación núcleo-citoplasma aberrante y núcleos hipercromáticos y con plegamiento irregular y densa agregación.
CEE = colonia eritroide endógena; EPO = eritropoyetina; Hb = hemoglobina; Hct = hematocrito; LDH = lactato deshidrogenasa; LMC = leucemia mieloide crónica; OMS = Organización Mundial de la Salud; SMD = síndrome mielodisplásico.
Con autorización de Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia*. 2009;23:834-844.

booksmedicos.org

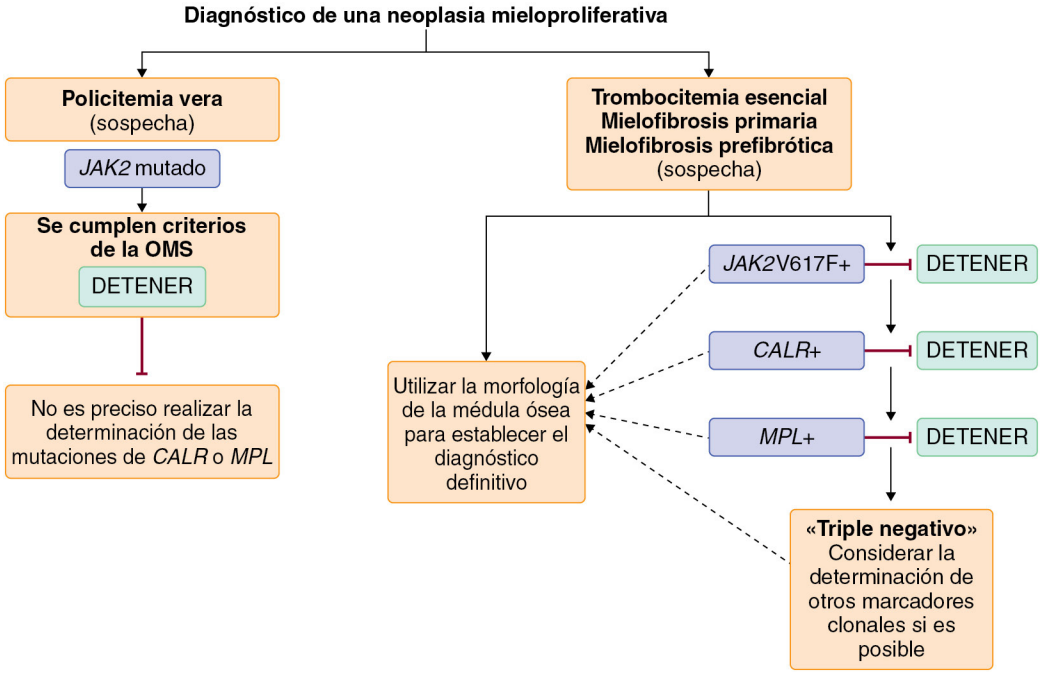

FIGURA 166-2. Algoritmo diagnóstico para la policitemia vera, la trombocitemia esencial, la mielofibrosis primaria y la leucemia mieloide crónica. (Con autorización de Tefferi A, Pardanani A. Genetics: CALR mutations and a new diagnostic algorithm for MPN. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:125-126.)

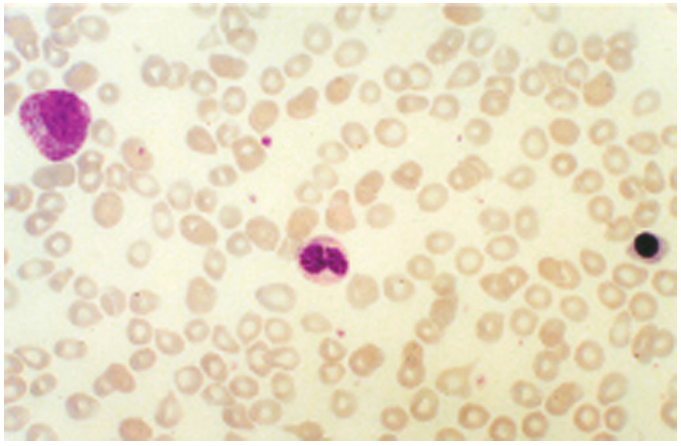

FIGURA 166-3. Neoplasia mieloproliferativa. Frotis de sangre periférica de un paciente con metaplasia mieloide agnógena que muestra un cuadro leucoeritroblástico. Las características típicas son eritrocitos con forma de lágrima (dacriocitos), eritrocitos nucleados (eritroblastos) y precursores inmaduros de los granulocitos.

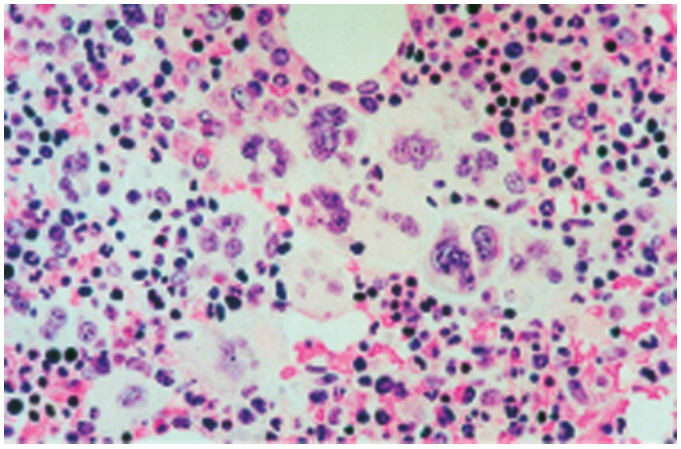

FIGURA 166-5. Neoplasia mieloproliferativa . En la médula ósea se reconocen cúmulos de megacariocitos presentes en la trombocitemia esencial y otros procesos asociados a una trombocitosis clonal. Estos no se encuentran típicamente en la médula ósea de los pacientes con otros tipos de trombocitosis (secundaria o reactiva).

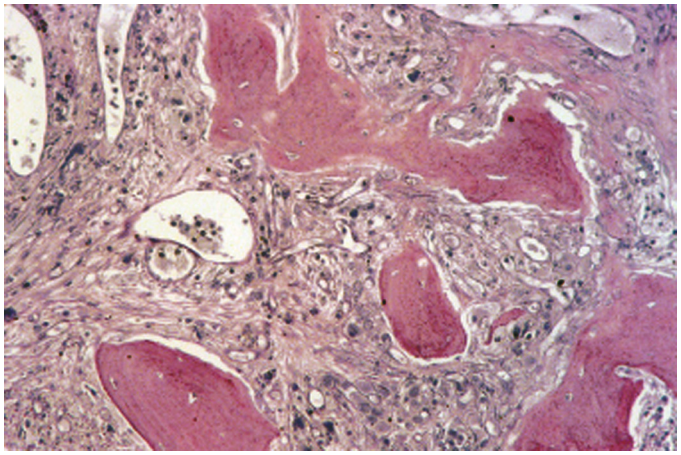

FIGURA 166-4. Biopsia de médula ósea de un paciente con mielofibrosis primaria que muestra fibrosis reticulínica, osteoesclerosis y hematopoyesis intrasinusoidal.

de la policitemia congénita debería comenzar midiendo la concentración de EPO sérica. La presencia de una concentración de EPO inferior a la normal en pacientes sin PV sugiere la existencia de una mutación en la línea germinal del receptor de la eritropoyetina. Si la concentración de EPO sérica es normal o alta, el paso siguiente será medir p50 (la tensión de oxígeno a la que la hemoglobina está saturada al 50%). Una disminución de p50 sugiere la presencia de una hemoglobinopatía con alta afinidad por el oxígeno o una deficiencia de 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG). Cuando la p50 es normal, se debería plantear en primer lugar una posible mutación de *VHL* (que se suele asociar a un incremento de la concentración de EPO sérica), dado que son las mutaciones más frecuentes en la policitemia congénita. Los estudios de expresión génica permiten identificar dos expresiones fenotípicas distintas de la PV que condicionan la duración de la enfermedad, la concentración de hemoglobina, la esplenomegalia y el riesgo de tromboembolia.[5]

La tabla 166-6 resume las distintas causas de trombocitosis y la figura 166-5 incorpora un algoritmo diagnóstico. La figura 166-6 ilustra la utilidad del estudio de un frotis de sangre periférica en el diagnóstico diferencial de las trombocitosis. La tabla 166-7 resume otras causas de fibrosis medular. El diagnóstico de mielofibrosis tras una PV o TE solo se puede establecer cuando se disponga una clara demostración de diagnóstico morfológico previo de PV o TE, respectivamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 166-5 CLASIFICACIÓN DE LA ERITROCITOSIS

1. Eritrocitosis congénita
   a. Asociada a reducción de P50 (presión parcial de oxígeno en la que un 50% de la hemoglobina está saturada de oxígeno)
      i. Hemoglobinopatía con alta afinidad por el oxígeno (en general autosómica dominante)
      ii. Deficiencia de 2,3-bisfosfoglicerato (en general autosómica recesiva)
      iii. Metahemoglobinemia
   b. Asociada a P50 normal
      i. Mutaciones de *VHL*, incluida la policitemia Chuvash (en general autosómica recesiva)
      ii. Mutaciones de *PHD2*
      iii. Mutaciones de *HIF2-α*
      iv. Mutaciones de *EPOR* (en general autosómica dominante)
2. Eritrocitosis adquirida
   a. Clonal (policitemia vera)
   b. Secundaria
      i. Asociada a hipoxia
         (1) Neumopatía crónica
         (2) Comunicación derecha-izquierda cardiopulmonar
         (3) Residencia a grandes altitudes
         (4) Tabaquismo o intoxicación por monóxido de carbono
         (5) Apnea del sueño y síndrome de hipoventilación
         (6) Estenosis de la arteria renal
      ii. Independiente de la hipoxia
         (1) Uso de preparados con andrógenos o inyección de eritropoyetina
         (2) Tras el trasplante renal
         (3) Hemangioblastoma o meningioma cerebelosos
         (4) Feocromocitoma, leiomioma uterino, quistes renales o adenomas de paratiroides
         (5) Carcinoma hepatocelular o carcinoma de células renales

Con permiso de Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia*. 2009;23:834-844.

TABLA 166-6 CAUSAS DE TROMBOCITOSIS EN COHORTES SELECCIONADAS DE PACIENTES CONSECUTIVOS

	Recuento plaquetario (% aproximado de pacientes)	
TRASTORNO	**ADULTOS, > 500.000/ml**	**> 1 MILLÓN/ml**
Infección	22	31
Trombocitosis de rebote	19	3
Lesión tisular (cirugía)	18	14
Inflamación crónica	13	9
Tumores malignos	6	14
Trastornos renales	5	< 1
Anemia hemolítica	4	< 1
Estado tras la esplenectomía	2	19
Hemorragia	NR	6
Trombocitemia esencial (primaria)	3	14

NR = no registrado.
Tomado de Tefferi A, Gilliland DG. Classification of chronic myeloid disorders: from Dameshek towards a semi-molecular system. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19:365-385.

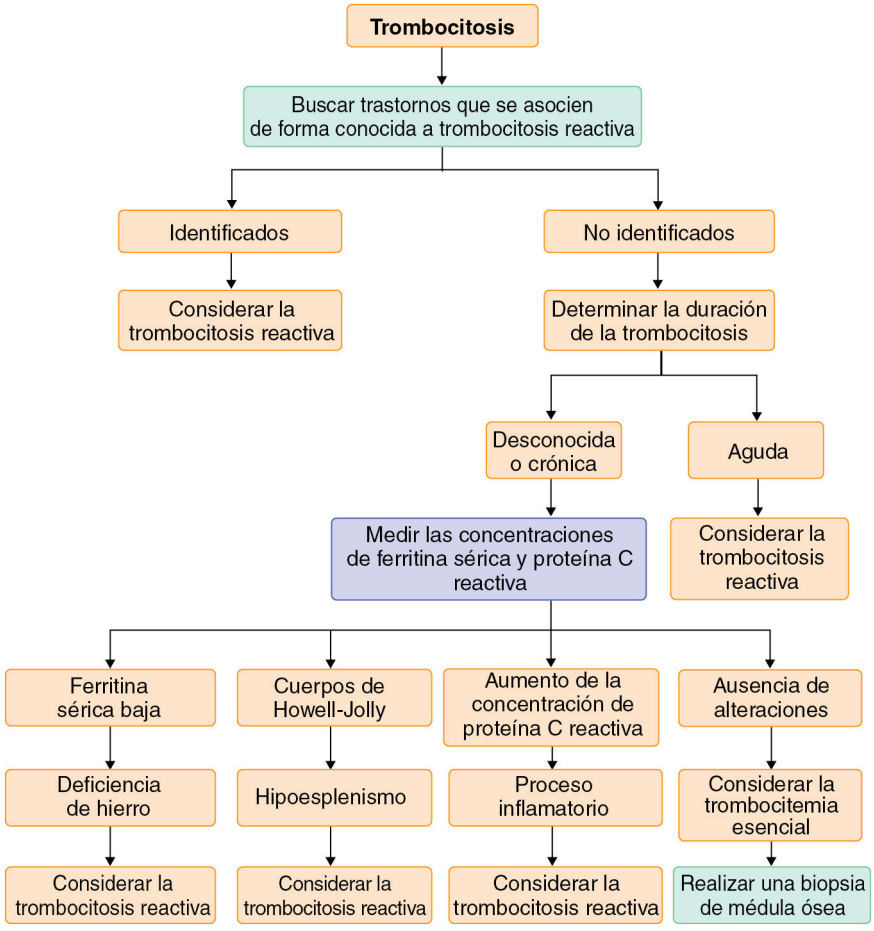

FIGURA 166-6. Evaluación diagnóstica de la trombocitosis en la práctica clínica habitual.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

Trombocitemia esencial y policitemia vera

No se ha demostrado que el tratamiento de la PV o la TE mejore la supervivencia ni prevenga la transformación de la enfermedad en una MF pos-TE o pos-PV o en una fase blástica de una NMP. Sin embargo, el principal objetivo del tratamiento específico de la PV o la TE es prevenir la trombosis en los pacientes de alto riesgo (60 años o más o antecedentes de trombosis) o aliviar los síntomas que no ponen en riesgo la vida, como los trastornos microvasculares (p. ej., cefaleas, parestesias acras, eritromelalgia), prurito o esplenomegalia sintomática. En general es posible tratar de forma eficaz los síntomas microvasculares con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg/día). No se comprende bien la causa del prurito asociado a las NMP, pero la espectacular respuesta ante el tratamiento con los inhibidores de JAK (v. comentario posterior) sugiere una relación causal con las citocinas que emplean la vía de transmisión de señales JAK-STAT. Otros tratamientos del prurito asociado a las NMP incluyen antihistamínicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, interferón α (IFN-α) y fototerapia. La esplenomegalia sintomática se suele tratar con hidroxiurea (dosis inicial, 500 mg orales cada 12 h).

Es aceptable la mera observación en pacientes jóvenes con una TE asintomática que no tienen antecedentes de trombosis;[6] la presencia de síntomas microvasculares, factores de riesgo cardiovascular o la mutación *JAK2*V617F justifica la administración de una dosis diaria de ácido acetilsalicílico. El tratamiento citorreductor para prevenir la trombosis solo está indicado en presencia de enfermedad de alto riesgo (tabla 166-8). Los estudios aleatorizados han demostrado la utilidad de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico (40-100 mg/día) en la PV[A1] y de la hidroxiurea (dosis inicial 500 mg orales cada 12 h)[A2] o anagrelida (dosis inicial 1 mg diario)[A3] en los pacientes con TE de alto riesgo. La evidencia no controlada, aunque prospectiva, ha llevado a la mayor parte de los expertos a considerar que se debe valorar el tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg/día) en los pacientes con TE y con hidroxiurea en la PV de alto riesgo (v. tabla 166-8). Además, se necesita el tratamiento mediante flebotomías en todos los pacientes con PV y el objetivo deseable de hematocrito en los pacientes tratados con ácido acetilsalicílico debería ser inferior al 45% según la información más reciente obtenida de un estudio controlado.[A4]

En los pacientes de alto riesgo con una TE en los que esté indicado el tratamiento citorreductor, es razonable buscar un objetivo de recuento plaquetario inferior a 400×10^9/l y se confirma por los datos obtenidos en estudios retrospectivos. La hidroxiurea sigue siendo el fármaco de elección para la TE y PV de alto riesgo. Los pacientes con PV o TE de alto riesgo que no toleran o resisten a la hidroxiurea se pueden tratar de forma eficaz con INF-α o busulfano.

El entusiasmo por el uso de IFN recombinante para las NMP se vio amenazado por la toxicidad del fármaco, que con frecuencia obliga a la suspensión del tratamiento. La adición de una molécula de polietilenglicol (PEG) al IFN-α consigue prolongar la semivida y esto permite una administración menos frecuente, una mayor estabilidad del fármaco, una menor inmunogenicidad y una menor toxicidad, lo que ha llevado a usar más el PEG-IFN-α en lugar del IFN recombinante.

Entre los fármacos de segunda línea, la preferencia del autor es usar el INF-α en pacientes menores de 65 años y busulfano en los mayores. Dado que se ignoran los efectos sobre la salud a largo plazo del INF-α y la repercusión sobre la supervivencia y las complicaciones de la enfermedad, sería preciso realizar un estudio controlado antes de poder recomendar el INF-α como tratamiento de primera línea en la PV o la TE. La dosis inicial de busulfano oral es 4 mg/día y se debe suspender

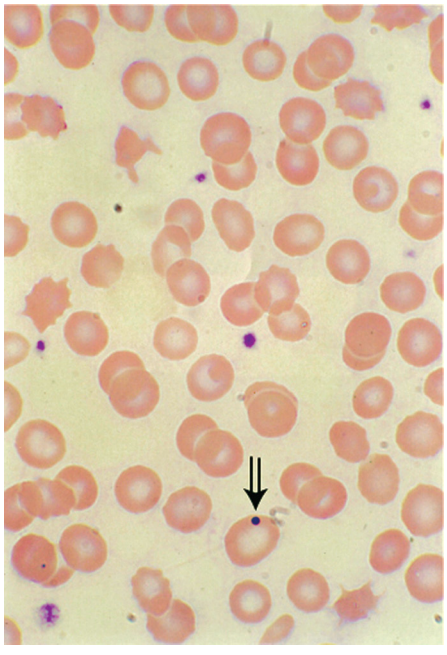

FIGURA 166-7. Frotis de sangre periférica que muestra cuerpos de Howell-Jolly *(flecha)* en los eritrocitos, un hallazgo típico del hipoesplenismo quirúrgico o funcional.

TABLA 166-7 CAUSAS DE FIBROSIS MEDULAR

TRASTORNOS MIELOIDES
Mielofibrosis primaria
Cáncer metastásico
Leucemia mieloide crónica
Síndrome mielodisplásico
Trastorno mieloide atípico
Leucemia megacariocítica aguda
Otras leucemias agudas mieloides
Síndrome de las plaquetas grises
TRASTORNOS LINFOIDES
Leucemia de células peludas
Mieloma múltiple
Linfoma
TRASTORNOS NO HEMATOLÓGICOS
Enfermedades del tejido conectivo
Infecciones (tuberculosis, leishmaniasis visceral)
Raquitismo por deficiencia de vitamina D
Osteodistrofia renal

TABLA 166-8 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y TRATAMIENTO ADAPTADO AL RIESGO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL, LA POLICITEMIA VERA Y LA MIELOFIBROSIS PRIMARIA

GRUPOS DE RIESGO: PV Y TE	TRATAMIENTO: TE	TRATAMIENTO: PV	TRATAMIENTO: MFP	GRUPOS DE RIESGO IPSS: MFP
Bajo riesgo (edad < 60 años *y* ausencia de antecedentes de trombosis)	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico + flebotomía[§]	Observación	Bajo riesgo (ausencia de factores de riesgo[¶])
Bajo riesgo con trombocitosis extrema[*]	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico[†]	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico[†] + flebotomía	Tratamiento convencional[‖]	Riesgo intermedio 1 (un factor de riesgo[¶])
Alto riesgo (edad ≥ 60 años *o* antecedentes de trombosis)	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico + hidroxiurea[‡]	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico + flebotomía + hidroxiurea[‡]	Alo-TCM si edad < 65 años o tratamiento experimental Alo-TCM si edad < 65 años o tratamiento experimental Alo-TCM si edad < 65 años o tratamiento experimental	Riesgo intermedio 1 con transfusiones o cariotipo desfavorable Riesgo intermedio 2 (2 factores de riesgo[¶]) Alto riesgo (≥ 3 factores de riesgo[¶])

*La trombocitosis extrema se define como recuento de plaquetas > 1.000×10^9/l.
[†]Se debería descartar un síndrome de von Willebrand adquirido con repercusión clínica (actividad del cofactor ristocetina < 30%) antes de administrar ácido acetilsalicílico en pacientes con trombocitosis extrema por el riesgo de hemorragia.
[‡]En pacientes que no toleran o no responden a la hidroxiurea, se puede emplear interferón α (edad < 60 años), busulfano o pipobromano (edad > 60 años).
[§]En pacientes tratados con ácido acetilsalicílico el hematocrito deseado oscila entre el 38 y el 50%, eligiendo el nivel que mejor mantenga el rendimiento.
[‖]Preparados de andrógenos o talidomida con prednisona para la anemia; hidroxiurea para la esplenomegalia sintomática.
[¶]El International Prognostic Scoring System (IPSS) utiliza cinco factores de riesgo de menor supervivencia: edad superior a 65 años, hemoglobina < 10 g/dl, recuento de leucocitos > 25×10^9/l, blastos circulantes ≥ 1% y presencia de síntomas constitucionales.
Alo-TCM = trasplante de células madre alogénico; MFP = mielofibrosis primaria; PV = policitemia vera; TE = trombocitemia esencial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cuando las plaquetas están por debajo de 100×10^9/l o el recuento leucocítico es inferior a 3×10^9/l y la dosis se reduce a 2 mg/día si las concentraciones correspondientes son inferiores a 150×10^9/l y 5×10^9/l, respectivamente.

Existe un temor no justificado en los cuidadores sobre la capacidad leucemógena de la hidroxiurea o el busulfano; no se dispone de estudios controlados que confirmen este temor en la PV o la TE. Un reciente estudio retrospectivo de gran tamaño sobre más de 1.500 pacientes con PV no ha demostrado ninguna prueba de leucemogenicidad con ninguno de estos dos fármacos. El embarazo se asocia a un aumento del riesgo de aborto espontáneo durante el primer trimestre en las mujeres con TE (~35 frente a 15% en la población control, aproximadamente). No existe asociación entre este aumento del riesgo de aborto espontáneo y la intensidad de la trombocitosis. Las gestantes con una TE o PV de bajo riesgo se tratan igual que las mujeres con las mismas características no gestantes, y la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico se ha asociado a una menor prevalencia de abortos del primer trimestre en los estudios retrospectivos. Las mujeres gestantes con TE de alto riesgo (trombosis previas) necesitan tratamiento citorreductor, como cualquier otro paciente de alto riesgo. En estos casos se han publicado casos anecdóticos sobre la seguridad del uso de IFN-α.

Se produce una hemorragia mayor en menos del 10% de los pacientes con una TE. La trombocitosis extrema (recuento de plaquetas > 1 millón/μl) parece un factor de riesgo para el sangrado, en parte por un síndrome de von Willebrand adquirido. Se ha recomendado medir la actividad del cofactor de ristocetina en los pacientes con una trombocitosis extrema y retrasar el uso de ácido acetilsalicílico cuando el valor sea inferior al 30%.

Mielofibrosis primaria

El tratamiento convencional de la MFP es principalmente paliativo y no se ha demostrado que mejore la supervivencia. Las principales indicaciones para realizar tratamiento en la MFP son la anemia y la esplenomegalia sintomática. Los fármacos habituales para tratar la anemia asociada a la MFP son los preparados con andrógenos (p. ej., fluoximesterona oral 10 mg cada 12 h), el danazol (400-600 mg/día orales), la prednisona (30-40 mg/día) y los fármacos estimuladores de la eritropoyesis (FEE).[7] El uso de FEE puede agravar la esplenomegalia asociada a la MFP y no es eficaz en los pacientes que dependen de las transfusiones. Es preciso realizar un cribado del cáncer de próstata cuando se plantea el tratamiento con andrógenos. La respuesta a prednisona, andrógenos o danazol se aproxima al 20% y su duración media es de 1-2 años.

Estudios recientes han demostrado la utilidad de la talidomida y fármacos parecidos a ella, como lenalidomida, en el tratamiento de la anemia en la MFP. La talidomida en monoterapia (50-200 mg/día por vía oral) no es tan eficaz como cuando se administra combinada con prednisona (30 mg/día), dado que esta combinación consigue unas frecuencias de respuesta que oscilan entre 20 y 62% para la anemia, 25-80% para la trombocitopenia y 7-30% para la esplenomegalia. La respuesta con lenalidomida es parecida, aunque este fármaco actúa mejor en pacientes con la alteración citogenética del(5q) (cap. 182). La aparición de neuropatía periférica con talidomida y de una pancitopenia grave con lenalidomida ha limitado su uso en la mayor parte de los enfermos.

El fármaco de elección para la esplenomegalia sintomática en la MFP es la hidroxiurea (dosis inicial 500 mg orales cada 12 h). Los casos refractarios a hidroxiurea se solían tratar con esplenectomía, dado que la utilidad de los demás fármacos convencionales en este contexto ha sido limitada (v. siguiente apartado). Las indicaciones de esplenectomía en los pacientes con una MFP han incluido molestias mecánicas, hipertensión portal sintomática (asociada a ascitis o hemorragia por varices) y transfusiones de eritrocitos frecuentes. La mortalidad perioperatoria de la esplenectomía en la MFP oscila entre un 5-10%. Se producen complicaciones tras la intervención aproximadamente en un 50% de los casos, entre las que se incluyen hemorragia, trombosis, hepatomegalia, trombocitosis extrema, leucocitosis y aumento de los blastos circulantes. Se ha recomendado tratamiento profiláctico con hidroxiurea para prevenir la trombocitosis tras la esplenectomía. Se podría plantear la derivación portosistémica transyugular intrahepática para aliviar los síntomas de hipertensión portal.

La hematopoyesis extramedular es la principal causa de hepatoesplenomegalia en la MFP y también en la MF pos-PV o pos-TE. Se produce HEM no hepatoesplénica en la MFP y puede localizarse en la columna vertebral (compresión medular), los ganglios linfáticos, los pulmones (hipertensión pulmonar), la pleura (derrame), el intestino delgado, el peritoneo (ascitis), el tracto urogenital, la piel o el corazón. El diagnóstico se suele realizar en el tejido, aunque a veces se emplean pruebas radiológicas. Es posible confirmar una hipertensión pulmonar asociada a MF con una gammagrafía con azufre coloide marcado con tecnecio 99m, que muestra una captación pulmonar difusa.

La radioterapia ha sido la opción terapéutica en la HEM hepatoesplénica y no hepatoesplénica. La radioterapia esplénica (100-500 cGy en 5-10 fracciones) induce una reducción transitoria del tamaño del bazo, pero puede asociarse a una pancitopenia con riesgo vital. Estudios más recientes sugieren la seguridad y utilidad relativa del tratamiento con dosis más bajas (dosis total 100 cGy en cuatro fracciones diarias de 25 cGy). La radioterapia funciona mejor en la HEM no hepatoesplénica. La radioterapia en fracción única (100-400 cGy) sobre el campo afectado beneficia de forma demostrada a los pacientes con una hipertensión pulmonar o dolor de las extremidades asociados a la MF.

Los síntomas de la MF que repercuten sobre la calidad de vida incluyen un profundo cansancio, sudoración nocturna, pérdida de peso, prurito, dolor óseo y tos sin expectoración. El tratamiento farmacológico convencional no es adecuado para tratar estos síntomas. Estudios recientes sobre el tratamiento con inhibidores de JAK en la MFP y en la MF pos-PV o pos-TE sugieren un beneficio mayor sobre los síntomas constitucionales y la caquexia.

Tratamiento farmacológico experimental de las neoplasias mieloproliferativas

Los análogos del ATP inhibidores de JAK representan en este momento el tratamiento farmacológico experimental más popular para la MF.[8] El ruxolitinib ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para la MF y en este momento un ensayo aleatorizado en fase 3 está comparando el momelotinib con el ruxolitinib. El ruxolitinib es un inhibidor de JAK1/JAK2. Actualmente se han publicado dos ensayos aleatorizados que comparaban el ruxolitinib con placebo y con el mejor cuidado de soporte. En el ensayo COMFORT-1 se comparó este fármaco con placebo[A5] y se vio que un 42% de los pacientes tratados con ruxolitinib presentaban una reducción del tamaño del bazo frente a menos del 1% de los tratados con placebo. Además, aproximadamente un 46% de los pacientes mejoraron de forma notable de los síntomas constitucionales, como sudoración nocturna, prurito y fatiga. Sin embargo, el uso de fármaco frente a placebo se asoció a anemia (31 frente a 13,9%) y trombocitopenia (34,2 frente a 9,3%). En el ensayo COMFORT-2 se comparó el ruxolitinib con «el mejor tratamiento disponible».[A6] El tamaño del bazo se redujo en un 28,5% de los pacientes tratados con ruxolitinib frente a 0% en el otro grupo, y el uso de este fármaco se asoció a trombocitopenia (44,5 frente a 9,6%), anemia (40,4 frente a 12,3%) y diarrea (24 frente a 11%). El pronóstico a largo plazo de ruxolitinib indica una elevada frecuencia de abandono del tratamiento y la aparición de síntomas de abstinencia grave cuando se interrumpe («síndrome de abstinencia de ruxolitinib»), que se caracteriza por una recaída aguda de los síntomas de la enfermedad, esplenomegalia acelerada, empeoramiento de las citopenias y en ocasiones descompensación hemodinámica. La información de seguimiento a 3 años del estudio COMFORT-2 sugiere una frecuencia de abandono del fármaco del 55% y una ligera mejoría de la supervivencia (aunque significativa) sin evidencia de efecto del fármaco sobre la carga de alelo *JAK2*V617F o la fibrosis medular.[A7] Además, se han descrito casos de asociación entre el tratamiento con ruxolitinib y algunas infecciones oportunistas graves.

El momelotinib (MMB, GS-0387, CYT387) es un inhibidor de JAK1 y JAK2. De los 60 primeros pacientes tratados en un ensayo en fase 1 y 2,[9] las toxicidades limitantes de dosis incluyeron cefaleas de grado 3 e hiperlipasemia (incremento de las lipasas). La respuesta esplénica y de la anemia fue del 48 y el 59%, respectivamente. La mayor parte de los pacientes mostraron mejoría de los síntomas constitucionales. En este momento se está realizando un ensayo en fase 3 sobre este fármaco, en el que se compara con el ruxolitinib. Es evidente que se deben evaluar más fármacos antes de poder extraer conclusiones sobre la utilidad del tratamiento anti-JAK2 en la MF o las NMP asociadas. También es evidente que algunos de los efectos beneficiosos de estos fármacos podrían ser consecuencia de su potente actividad anticitocina.

Trasplante de células madre alogénico

El trasplante de células madre alogénico es una opción terapéutica razonable en la MFP, sobre todo en la enfermedad de alto riesgo.[10] Sin embargo, existe un riesgo no despreciable de mortalidad y morbilidad secundaria al tratamiento. Por ejemplo, en un estudio la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años y la mortalidad relacionada con el tratamiento fue del 33 y el 35% cuando se hacía trasplante de familiar compatible y del 27 y el 50% cuando era un trasplante no emparentado, respectivamente. La frecuencia de enfermedad del injerto contra el huésped crónica y la tasa de recidivas en los trasplantes de familiar compatible fue del 40 y el 32%, respectivamente. No parece que el pronóstico se vea afectado de forma favorable por el acondicionamiento de intensidad reducida (AIR). En otro estudio sobre trasplante con AIR, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 51%; la enfermedad del injerto contra el huésped crónica, del 49%; y la frecuencia de recidivas, del 29%. La esplenectomía antes del trasplante no influye sobre el pronóstico. En este momento existe gran interés en el uso de estos inhibidores de JAK antes del trasplante y diversos investigadores han publicado experiencias favorables y desfavorables, de forma que se necesitan más estudios antes de poder recomendar esta estrategia.

PRONÓSTICO

Trombocitemia esencial y policitemia vera

En este momento no es posible curar la PV ni la TE y tampoco se ha demostrado que el tratamiento actual prolongue la supervivencia. En un estudio sobre 1.545 pacientes con PV la supervivencia se vio afectada de forma adversa por la edad avanzada, la leucocitosis, el cariotipo anormal y la trombosis venosa.[11] Los tres primeros factores también predijeron la transformación leucémica, que fue del 2,3% a los 10 años y del 5,5% a los 15. La transformación leucémica se asoció a la exposición terapéutica a pipobromano o P32/clorambucilo, pero no a la hidroxiurea o busulfano.

En la TE definida con criterios de la OMS un estudio internacional demostró que los pacientes de 60 años en adelante, los antecedentes de trombosis, los factores de riesgo cardiovascular (RCV), el recuento de leucocitos superior a 11×10^9/l y la

booksmedicos.org

presencia de *JAK2*V617F eran factores predictores independientes de la trombosis arterial y el sexo masculino de la trombosis venosa.[12] En un modelo pronóstico posterior,[13] el riesgo de trombosis era menor en ausencia de estos factores de riesgo e intermedio o alto en los demás casos. En la TE se ha correlacionado la presencia de mutaciones de *CALR* con el sexo masculino, la menor edad, un recuento leucocítico más bajo, una hemoglobina más baja, un recuento de plaquetas más elevado y una supervivencia libre de trombosis más prolongada.[14] La transformación fibrótica o leucémica es relativamente infrecuente en la PV y la TE (una frecuencia combinada inferior al 10% durante los 15 primeros años de enfermedad).

La actual estratificación del riesgo en la PV y la TE trata de estimar el riesgo de trombosis (v. tabla 166-8). La edad igual o superior a 60 años y los antecedentes de trombosis son dos factores de riesgo clave empleados para clasificar a los pacientes con PV o TE como de bajo riesgo (ausencia de factores de riesgo) o de alto riesgo (uno o dos factores). Además, dado el posible riesgo de hemorragia, los pacientes del grupo de bajo riesgo que tienen una trombocitosis extrema (recuento de plaquetas $> 1.000 \times 10^9$/l) se consideran por separado. El reciente descubrimiento de las mutaciones de *CALR* y su asociación a un menor riesgo de trombosis ha permitido darse cuenta del efecto trombógeno de *JAK2*V617F. En consecuencia, los estudios más recientes han incluido la presencia de *JAK2*V617F o de factores de riesgo cardiovascular como factores de riesgo de trombosis adicionales en la TE.

Mielofibrosis primaria

El modelo pronóstico más robusto para la MFP es el sistema de puntuación DIPSS-plus (Dymanic International Prognostic Scoring System), que se basa en ocho parámetros adversos: edad superior a 65 años, hemoglobina inferior a 10 g/dl, recuento de leucocitos superior a 25×10^9/l, blastos circulantes del 1% o más, síntomas constitucionales, cariotipo desfavorable, necesidad de transfusiones de eritrocitos y recuento plaquetario inferior a 100×10^9/l. Las cuatro categorías de riesgo definidas por estos criterios en el DIPSS-plus son bajo (ausencia de factores de riesgo), intermedio 1 (un factor), intermedio 2 (dos o tres factores) y elevado (cuatro o más), y a estos grupos corresponden unas supervivencias medianas de 15,4, 6,5, 2,9 y 1,3 años, respectivamente. De forma más reciente se ha demostrado que las mutaciones de *ASXL1* son un factor de riesgo independiente del DIPSS-plus. Además, las mutaciones de *CALR* en la MFP se asociaron a una menor edad; un recuento plaquetario más alto; y una menor incidencia de anemia, leucocitosis y mutaciones en los espliceosomas, con una supervivencia global más larga. La mejor supervivencia en la MFP se encontró en pacientes que tenían mutación de *CALR*, pero no de *ASXL1* (es decir, $CALR^+$ $ASXL1^-$), mientras que la peor supervivencia se encontró en los que eran $CALR^-ASXL1^+$.[15]

COMENTARIOS DE CONCLUSIÓN

A pesar del descubrimiento clave de las mutaciones de *JAK2, MPL* y *CALR*, la patogenia de las NMP *BCR-ABL1*-negativas sigue siendo compleja y poco conocida. Cada vez es más evidente que *JAK2* no es lo único importante en estas enfermedades, y por eso deberíamos limitar nuestras esperanzas en las estrategias terapéuticas frente a este compuesto y prestar atención a otras perspectivas patogénicas adicionales obtenidas en estudios analíticos correlativos. Al final se debe reconocer la naturaleza relativamente indolente de la TE y la PV y evitar el tratamiento innecesario, sobre todo en los pacientes de bajo riesgo. En la actualidad existe una necesidad no satisfecha de tratamiento de la MFP y este es el verdadero reto en el que se necesitan avances. Se espera que la secuenciación de nueva generación ayude a identificar más mutaciones y firmas moleculares con influencia pronóstica en las NMP.

Bibliografía de grado A

A1. Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, et al. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD006503.

A2. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353:33-45.

A3. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121:1720-1728.

A4. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22-33.

A5. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:799-807.

A6. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:787-798.

A7. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013;122:4047-4053.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

167

LEUCOCITOSIS Y LEUCOPENIA

NANCY BERLINER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El recuento normal de leucocitos en sangre periférica es de 4.500-10.000/µl, con una media de 7.500/µl y se compone de neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos. Debido a que los neutrófilos suelen representar alrededor del 60% de dichos leucocitos, las alteraciones leucocíticas suelen reflejar la elevación o reducción del recuento absoluto de neutrófilos. La leucocitosis (elevación de los leucocitos) y la leucopenia (disminución de los mismos) pueden ser secundarias a una enfermedad o exposición subyacente, o pueden ser manifestaciones de un trastorno hematológico primario. En este capítulo se describen las causas primarias y secundarias de leucocitosis y leucopenia, centrándose en especial en la neutrofilia y la neutropenia.

DINÁMICA NORMAL DE LOS NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos se derivan de las células progenitoras multipotentes de la médula ósea que dan lugar también a los eritrocitos, los megacariocitos, los eosinófilos, los basófilos y los monocitos. Los precursores de los neutrófilos en la médula ósea maduran en 6-10 días para formar un compartimento de reserva de neutrófilos maduros (fig. 167-1). En conjunto, las poblaciones de la médula ósea constituyen alrededor del 95% de la masa total de granulocitos del organismo (20% precursores de los neutrófilos, 75% cayados maduros y neutrófilos). Por tanto, el compartimento de neutrófilos circulantes representa solo el 5% restante de los neutrófilos totales del cuerpo, más de la mitad de los cuales en un momento dado están adheridos al endotelio vascular y al bazo, fenómeno denominado *marginación*. Estos neutrófilos marginados están preparados para su liberación inmediata a la circulación en momentos de estrés. Los neutrófilos restantes circulan libremente en la sangre. Se pensaba que los neutrófilos duraban muy poco en sangre periférica, solo 6-12 h; sin embargo, los estudios *in vivo* recientes sugieren que circulan hasta 3-4 días.[1] Posteriormente migran hacia los tejidos, donde pueden sobrevivir durante 1-4 días. Los cambios en el número de neutrófilos reflejan estas dinámicas. La neutrofilia puede ocurrir debido a una mayor producción por la médula ósea, un aumento de la liberación de neutrófilos desde el compartimento de almacenamiento o la movilización de neutrófilos desde el compartimento marginado. Por otra parte, la neutropenia puede deberse a la menor producción medular, el aumento de marginación con o sin secuestro esplénico o el incremento de la destrucción de las células periféricas.

NEUTROFILIA

La mayoría de los casos de neutrofilia son reactivos o secundarios a un proceso inflamatorio subyacente, como sucede en la neutrofilia debida a infección, inflamación crónica, estrés, fármacos, neoplasias malignas no hematológicas, estimulación de la médula ósea (como en la hemólisis o la púrpura trombocitopénica idiopática) o la esplenectomía. Las causas primarias de neutrofilia pueden ser congénitas, incluidas la neutrofilia hereditaria, el síndrome de Down y la deficiencia de adhesión leucocítica (DAL), o adquiridas, como en la leucemia mieloide crónica y otras neoplasias mieloproliferativas (tabla 167-1).

ETIOLOGÍA

Causas secundarias de neutrofilia

Infección

Muchas de las infecciones bacterianas agudas pueden presentar una leucocitosis moderada con una «desviación izquierda», refiriéndose a la circulación de células mieloides más inmaduras. Esta desviación izquierda se limita en la mayoría de los casos a la liberación de un mayor número de formas en cayado; sin embargo, en casos de estrés grave, se pueden observar metamielocitos circulantes e incluso células más inmaduras (v. fig. 167-1) en la sangre periférica. La leucocitosis se produce minutos u horas después de la infección, debido a la liberación de neutrófilos desde la médula ósea y del compartimento marginado. El estudio de estos neutrófilos en el frotis de sangre periférica puede revelar la existencia de granulación tóxica (v. fig. 157-18), cuerpos de Döhle (v. fig. 157-19) y vacuolas citoplásmicas. Se sabe que ciertas infecciones (p. ej., *Clostridium difficile* o la tuberculosis, en especial) causan elevaciones de los leucocitos superiores a 30.000/µl en alrededor del 25% de los pacientes infectados y pueden producir una *reacción leucemoide*, definida como una cifra de leucocitos superior a 50.000/µl con una desviación izquierda marcada (fig. 167-2).

Inflamación crónica

La leucocitosis debida a la inflamación crónica deriva de un aumento de la producción de leucocitos (sobre todo neutrófilos y monocitos) en comparación con una

booksmedicos.org

presencia de *JAK2*V617F eran factores predictores independientes de la trombosis arterial y el sexo masculino de la trombosis venosa.[12] En un modelo pronóstico posterior,[13] el riesgo de trombosis era menor en ausencia de estos factores de riesgo e intermedio o alto en los demás casos. En la TE se ha correlacionado la presencia de mutaciones de *CALR* con el sexo masculino, la menor edad, un recuento leucocítico más bajo, una hemoglobina más baja, un recuento de plaquetas más elevado y una supervivencia libre de trombosis más prolongada.[14] La transformación fibrótica o leucémica es relativamente infrecuente en la PV y la TE (una frecuencia combinada inferior al 10% durante los 15 primeros años de enfermedad).

La actual estratificación del riesgo en la PV y la TE trata de estimar el riesgo de trombosis (v. tabla 166-8). La edad igual o superior a 60 años y los antecedentes de trombosis son dos factores de riesgo clave empleados para clasificar a los pacientes con PV o TE como de bajo riesgo (ausencia de factores de riesgo) o de alto riesgo (uno o dos factores). Además, dado el posible riesgo de hemorragia, los pacientes del grupo de bajo riesgo que tienen una trombocitosis extrema (recuento de plaquetas $> 1.000 \times 10^9$/l) se consideran por separado. El reciente descubrimiento de las mutaciones de *CALR* y su asociación a un menor riesgo de trombosis ha permitido darse cuenta del efecto trombógeno de *JAK2*V617F. En consecuencia, los estudios más recientes han incluido la presencia de *JAK2*V617F o de factores de riesgo cardiovascular como factores de riesgo de trombosis adicionales en la TE.

Mielofibrosis primaria

El modelo pronóstico más robusto para la MFP es el sistema de puntuación DIPSS-plus (Dymanic International Prognostic Scoring System), que se basa en ocho parámetros adversos: edad superior a 65 años, hemoglobina inferior a 10 g/dl, recuento de leucocitos superior a 25×10^9/l, blastos circulantes del 1% o más, síntomas constitucionales, cariotipo desfavorable, necesidad de transfusiones de eritrocitos y recuento plaquetario inferior a 100×10^9/l. Las cuatro categorías de riesgo definidas por estos criterios en el DIPSS-plus son bajo (ausencia de factores de riesgo), intermedio 1 (un factor), intermedio 2 (dos o tres factores) y elevado (cuatro o más), y a estos grupos corresponden unas supervivencias medianas de 15,4, 6,5, 2,9 y 1,3 años, respectivamente. De forma más reciente se ha demostrado que las mutaciones de *ASXL1* son un factor de riesgo independiente del DIPSS-plus. Además, las mutaciones de *CALR* en la MFP se asociaron a una menor edad; un recuento plaquetario más alto; y una menor incidencia de anemia, leucocitosis y mutaciones en los espliceosomas, con una supervivencia global más larga. La mejor supervivencia en la MFP se encontró en pacientes que tenían mutación de *CALR*, pero no de *ASXL1* (es decir, $CALR^+$ $ASXL1^-$), mientras que la peor supervivencia se encontró en los que eran $CALR^-ASXL1^+$.[15]

COMENTARIOS DE CONCLUSIÓN

A pesar del descubrimiento clave de las mutaciones de *JAK2, MPL* y *CALR*, la patogenia de las NMP *BCR-ABL1*-negativas sigue siendo compleja y poco conocida. Cada vez es más evidente que *JAK2* no es lo único importante en estas enfermedades, y por eso deberíamos limitar nuestras esperanzas en las estrategias terapéuticas frente a este compuesto y prestar atención a otras perspectivas patogénicas adicionales obtenidas en estudios analíticos correlativos. Al final se debe reconocer la naturaleza relativamente indolente de la TE y la PV y evitar el tratamiento innecesario, sobre todo en los pacientes de bajo riesgo. En la actualidad existe una necesidad no satisfecha de tratamiento de la MFP y este es el verdadero reto en el que se necesitan avances. Se espera que la secuenciación de nueva generación ayude a identificar más mutaciones y firmas moleculares con influencia pronóstica en las NMP.

Bibliografía de grado A

A1. Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, et al. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD006503.

A2. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353:33-45.

A3. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121:1720-1728.

A4. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22-33.

A5. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:799-807.

A6. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:787-798.

A7. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013;122:4047-4053.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

167

LEUCOCITOSIS Y LEUCOPENIA

NANCY BERLINER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El recuento normal de leucocitos en sangre periférica es de 4.500-10.000/µl, con una media de 7.500/µl y se compone de neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos. Debido a que los neutrófilos suelen representar alrededor del 60% de dichos leucocitos, las alteraciones leucocíticas suelen reflejar la elevación o reducción del recuento absoluto de neutrófilos. La leucocitosis (elevación de los leucocitos) y la leucopenia (disminución de los mismos) pueden ser secundarias a una enfermedad o exposición subyacente, o pueden ser manifestaciones de un trastorno hematológico primario. En este capítulo se describen las causas primarias y secundarias de leucocitosis y leucopenia, centrándose en especial en la neutrofilia y la neutropenia.

DINÁMICA NORMAL DE LOS NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos se derivan de las células progenitoras multipotentes de la médula ósea que dan lugar también a los eritrocitos, los megacariocitos, los eosinófilos, los basófilos y los monocitos. Los precursores de los neutrófilos en la médula ósea maduran en 6-10 días para formar un compartimento de reserva de neutrófilos maduros (fig. 167-1). En conjunto, las poblaciones de la médula ósea constituyen alrededor del 95% de la masa total de granulocitos del organismo (20% precursores de los neutrófilos, 75% cayados maduros y neutrófilos). Por tanto, el compartimento de neutrófilos circulantes representa solo el 5% restante de los neutrófilos totales del cuerpo, más de la mitad de los cuales en un momento dado están adheridos al endotelio vascular y al bazo, fenómeno denominado *marginación*. Estos neutrófilos marginados están preparados para su liberación inmediata a la circulación en momentos de estrés. Los neutrófilos restantes circulan libremente en la sangre. Se pensaba que los neutrófilos duraban muy poco en sangre periférica, solo 6-12 h; sin embargo, los estudios *in vivo* recientes sugieren que circulan hasta 3-4 días.[1] Posteriormente migran hacia los tejidos, donde pueden sobrevivir durante 1-4 días. Los cambios en el número de neutrófilos reflejan estas dinámicas. La neutrofilia puede ocurrir debido a una mayor producción por la médula ósea, un aumento de la liberación de neutrófilos desde el compartimento de almacenamiento o la movilización de neutrófilos desde el compartimento marginado. Por otra parte, la neutropenia puede deberse a la menor producción medular, el aumento de marginación con o sin secuestro esplénico o el incremento de la destrucción de las células periféricas.

NEUTROFILIA

La mayoría de los casos de neutrofilia son reactivos o secundarios a un proceso inflamatorio subyacente, como sucede en la neutrofilia debida a infección, inflamación crónica, estrés, fármacos, neoplasias malignas no hematológicas, estimulación de la médula ósea (como en la hemólisis o la púrpura trombocitopénica idiopática) o la esplenectomía. Las causas primarias de neutrofilia pueden ser congénitas, incluidas la neutrofilia hereditaria, el síndrome de Down y la deficiencia de adhesión leucocítica (DAL), o adquiridas, como en la leucemia mieloide crónica y otras neoplasias mieloproliferativas (tabla 167-1).

ETIOLOGÍA

Causas secundarias de neutrofilia

Infección

Muchas de las infecciones bacterianas agudas pueden presentar una leucocitosis moderada con una «desviación izquierda», refiriéndose a la circulación de células mieloides más inmaduras. Esta desviación izquierda se limita en la mayoría de los casos a la liberación de un mayor número de formas en cayado; sin embargo, en casos de estrés grave, se pueden observar metamielocitos circulantes e incluso células más inmaduras (v. fig. 167-1) en la sangre periférica. La leucocitosis se produce minutos u horas después de la infección, debido a la liberación de neutrófilos desde la médula ósea y del compartimento marginado. El estudio de estos neutrófilos en el frotis de sangre periférica puede revelar la existencia de granulación tóxica (v. fig. 157-18), cuerpos de Döhle (v. fig. 157-19) y vacuolas citoplásmicas. Se sabe que ciertas infecciones (p. ej., *Clostridium difficile* o la tuberculosis, en especial) causan elevaciones de los leucocitos superiores a 30.000/µl en alrededor del 25% de los pacientes infectados y pueden producir una *reacción leucemoide*, definida como una cifra de leucocitos superior a 50.000/µl con una desviación izquierda marcada (fig. 167-2).

Inflamación crónica

La leucocitosis debida a la inflamación crónica deriva de un aumento de la producción de leucocitos (sobre todo neutrófilos y monocitos) en comparación con una

booksmedicos.org

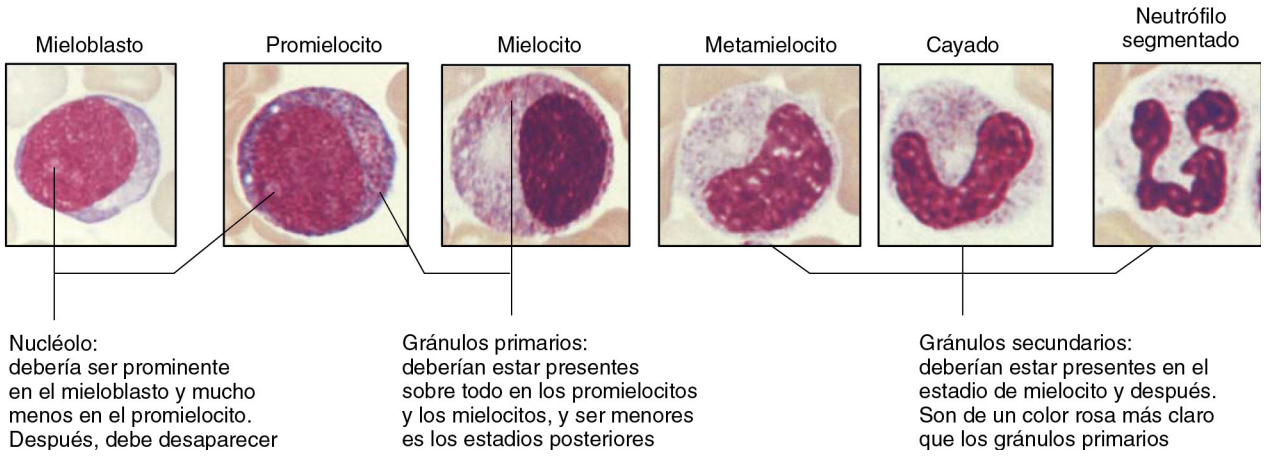

FIGURA 167-1. Maduración mieloide en la médula ósea. Los nucléolos son prominentes en los mieloblastos, mucho menos frecuentes en los promielocitos y ausentes en las formas más maduras. Los gránulos primarios están presentes en el citoplasma de los promielocitos y los mielocitos, mientras que los gránulos secundarios predominan más allá de la etapa de mielocito.

alteración de la distribución de los neutrófilos. Los compartimentos de neutrófilos maduros se agotan con la inflamación continua y el compartimento mieloide de la médula ósea se expande para aumentar la producción de neutrófilos. Una gran cantidad de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la proteína inflamatoria de macrófagos 1 (MIP-1), la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y la IL-8, se han implicado en esta estimulación de la médula (cap. 156). Las enfermedades inflamatorias crónicas que se asocian especialmente con leucocitosis y neutrofilia son la artritis reumatoide juvenil, la artritis reumatoide, la enfermedad de Still, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la infección granulomatosa y la hepatitis crónica. La elevación de leucocitos y neutrófilos en estos casos suele ser más modesta que la observada en la infección o inflamación aguda.

TABLA 167-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA NEUTROFILIA

- Etiologías hematológicas primarias
  - Neutrofilia congénita
    - Neutrofilia hereditaria
    - Neutrofilia idiopática crónica
    - Síndrome de Down
    - Deficiencia de adhesión leucocítica (DAL)
      - DAL 1
      - DAL 2
  - Neoplasias hematológicas adquiridas
    - Neoplasia mieloproliferativa
      - Leucemia mieloide crónica
      - Policitemia vera
- Secundaria a otras enfermedades
  - Infección
    - Aguda por liberación de los compartimentos marginados y de reserva
    - Crónica por aumento de la mielopoyesis (p. ej., tuberculosis, infección fúngica, absceso crónico u otras infecciones crónicas)
  - Inflamación crónica
    - Enfermedad reumática: artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide, enfermedad de Still y otras
    - Enfermedad intestinal inflamatoria
    - Enfermedad granulomatosa
    - Hepatitis crónica
  - Tabaquismo
  - Estrés
  - Inducida por fármacos
    - Corticoides
    - β-agonistas
    - Litio
    - Administración de citocinas recombinantes
  - Neoplasia maligna no hematológica
    - Tumores secretores de citocinas (pulmón, lengua, riñón, tumores uroteliales)
    - Metástasis en la médula ósea (mieloptisis)
  - Estimulación de la médula ósea
    - Anemia hemolítica, trombocitopenia inmunitaria
    - Recuperación de la mielosupresión
    - Administración de citocinas recombinantes
  - Postesplenectomía

Tabaquismo

El tabaquismo puede causar una leucocitosis con neutrofilia en alrededor del 25-50% de los fumadores crónicos que puede persistir incluso hasta 5 años después de dejar de fumar. El mecanismo de este fenómeno se desconoce, aunque existen evidencias recientes de que el humo del tabaco retrasa la apoptosis de los neutrófilos.[2]

Estrés

A los pocos minutos de hacer ejercicio, de la cirugía o del estrés, se puede observar una elevación de los neutrófilos circulantes, que se atribuye a los efectos de las catecolaminas sobre los neutrófilos marginados, con liberación de neutrófilos a la circulación. Algunos casos de neutrofilia inducida por estrés pueden prevenirse mediante el tratamiento previo con antagonistas β-adrenérgicos (p. ej., propranolol), lo que respalda el papel de las catecolaminas en el proceso. Sin embargo, la neutrofilia inducida por el ejercicio no se bloquea con propranolol, lo que sugiere que puede deberse, en cambio, a la alteración del flujo y la mecánica de los neutrófilos en los pulmones. También se ha observado una leucocitosis en el contexto del infarto de miocardio agudo, pero no está claro si esto es un factor de riesgo de isquemia cardíaca o un resultado de la inflamación.

Inducida por fármacos

Probablemente los fármacos mejor conocidos y más utilizados que se asocian con leucocitosis sean los corticoides. Otros fármacos que se asocian con neutrofilia son los β-agonistas y el litio. El litio provoca neutrofilia por el aumento de la producción endógena de factores estimulantes de colonias (CSF). Asimismo, el tratamiento con G-CSF o GM-CSF puede provocar neutrofilia y, aunque este es el efecto deseado, la neutrofilia puede ser muy pronunciada si no se controla adecuadamente.

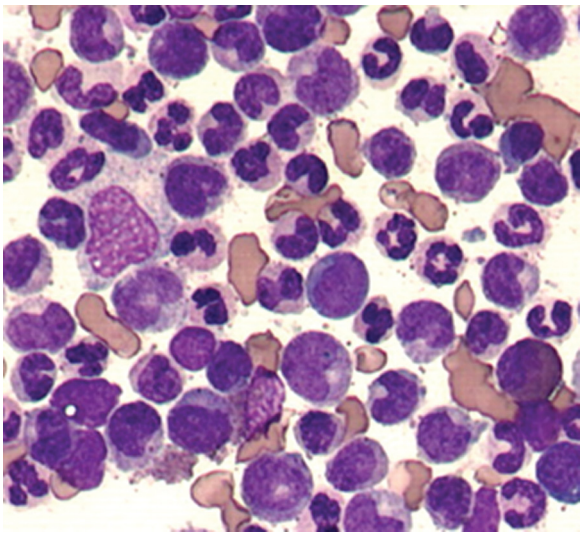

FIGURA 167-2. Sangre periférica de un paciente con reacción leucemoide. A partir de este frotis, sería imposible distinguir este cuadro de una fase crónica de la leucemia mieloide crónica (cap. 184). La distinción dependería de la determinación de la presencia o ausencia del cromosoma de fusión *BCR-ABL*.

booksmedicos.org

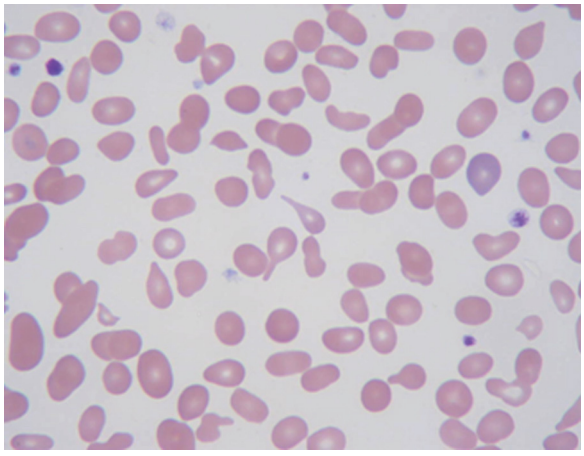

FIGURA 167-3. Cambios mieloptísicos en la morfología de los eritrocitos. Obsérvense los dacriocitos prominentes. (Tomado de Rose M, Berliner N. Disorders of red blood cells. In: Andreoli TE, Benjamin IJ, Griggs RC, et al, eds. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine,* 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2010:522, Fig. 49-2.)

Neoplasias malignas no hematológicas

Puede aparecer leucocitosis en varios tumores malignos no hematológicos. Se cree que algunos tumores (pulmón, lengua, riñón, vejiga) segregan G-CSF como un factor de crecimiento hematopoyético ectópico. Otros tumores (pulmón, estómago, mama), cuando metastatizan a los huesos y la médula ósea, pueden provocar una *reacción leucoeritroblástica,* que se caracteriza por leucocitosis con desviación izquierda, trombocitosis y anomalías eritrocíticas, como presencia de eritrocitos nucleados y dacriocitos (fig. 167-3). La presencia de entidades no hematopoyéticas que invaden la médula ósea (cáncer metastásico, fibrosis, enfermedad granulomatosa) se denomina *mieloptisis.*

Estimulación de la médula ósea

La destrucción periférica de los eritrocitos y las plaquetas, como se observa en la anemia hemolítica y la púrpura trombocitopénica idiopática, puede dar lugar a la estimulación de la médula ósea y a una leucocitosis por «rebosamiento». La recuperación de los recuentos celulares después de la mielosupresión, como en el caso de la quimioterapia, puede provocar una leucocitosis de rebote que puede durar varias semanas.

Causas primarias de neutrofilia

Neutrofilia hereditaria

La neutrofilia hereditaria es una enfermedad genética autosómica dominante que se caracteriza por una leucocitosis en el rango de 20.000-100.000/μl con esplenomegalia y ensanchamiento del díploe craneal. Los neutrófilos en este trastorno parecen funcionar con normalidad y los pacientes no tienen un mayor riesgo de infección bacteriana ni de otras secuelas. Se ha descrito una neutrofilia hereditaria causada por una mutación del gen *GCSF3* autosómica dominante, que determina una activación constitutiva del receptor de G-CSF.

Neutrofilia idiopática crónica

La neutrofilia idiopática crónica es una enfermedad que se caracteriza por una leucocitosis en el rango de 11.000-40.000/μl, con una biopsia de médula ósea normal. En una serie con un seguimiento de 20 años, los pacientes con esta afección no tenían secuelas médicas de esta leucocitosis.

Anomalía de Pelger-Huët

En los pacientes con la anomalía de Pelger-Huët (APH) a menudo se diagnostica de forma incorrecta una leucocitosis con desviación izquierda, debido a que muchos de sus neutrófilos maduros se malinterpretan como formas en cayado. Aunque estos pacientes en realidad no tienen leucocitosis, la anomalía suele hacer que se sospeche una infección o un proceso inflamatorio agudo, debido a esta aparente desviación izquierda. La APH se debe a una mutación del gen del receptor de lamina B y se manifiesta con neutrófilos maduros y cromatina condensada y agrupada dentro de un núcleo bilobulado (v. fig. 157-20). Sin embargo, la función de estos neutrófilos es normal. Varios fármacos pueden inducir de forma reversible una seudo-APH, como la colchicina, las sulfamidas, el ibuprofeno, los taxoides y el valproato. La seudo-APH también se observa en algunos pacientes con mielodisplasia (cap. 182). La deficiencia de vitamina B_{12} o de folato puede causar un aumento de la lobulación nuclear de los neutrófilos en los pacientes con APH, lo que puede dar lugar a un error diagnóstico. Sin embargo, la corrección de la deficiencia de la vitamina hace que reaparezcan las anomalías de la morfología nuclear de los neutrófilos.

Síndrome de Down

Hasta el 10% de los pacientes con síndrome de Down desarrollan un trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT) relacionado con leucocitosis en la sangre periférica con blastos asociado a una acumulación de megacarioblastos en la sangre, el hígado y la médula ósea. También se han descrito reacciones similares en pacientes con mosaicismo para la trisomía 21 que tienen un fenotipo normal. El TMT se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes, pero puede progresar a leucemia megacarioblástica aguda (LMCA) en el 23-30% de los pacientes afectados. Este trastorno puede atribuirse a la adquisición de mutaciones en el gen *GATA1,* que codifica un factor de transcripción clave para la regulación hematopoyética, lo que produce la pérdida de la expresión de GATA-1 normal y la expresión de una proteína GATA-1 truncada. La evidencia respalda que estas mutaciones se adquieren durante la vida fetal y los pacientes debutan en la primera infancia con un TMT. La patogenia de la progresión de la LMCA requiere probablemente otros fenómenos genéticos y cambios epigenéticos secuenciales, y numerosos estudios se centran en este aspecto.[3,4]

Deficiencia de adhesión leucocítica (DAL)

Los pacientes con deficiencia de adhesión leucocítica (DAL) (cap. 169) tienen leucocitosis persistente, defectos de la activación de los neutrófilos dependiente de estímulo, infecciones recidivantes y retraso de la separación del cordón umbilical. La DAL es una anomalía de adhesión leucocítica que refleja la pérdida de moléculas de adhesión superficial. La DAL 1 se debe a la ausencia o a una reducción marcada de la cadena β común de las β_2 integrinas, lo que produce la pérdida de expresión del antígeno 1 asociado a la función leucocítica (LFA-1), el receptor de C3bi y GP150;95. Esto se traduce en la incapacidad de fagocitar y destruir los microorganismos opsonizados por C3bi. En la DAL 2, los neutrófilos carecen de sialil Lewis X, el ligando de la L-selectina que se expresa en las células endoteliales. Los neutrófilos tienen un aspecto morfológico normal, pero son defectivos en la quimiotaxia, la adhesión y la fagocitosis.[5]

Urticaria por frío familiar

La urticaria por frío familiar se caracteriza por fiebre episódica, leucocitosis, urticaria, exantema, conjuntivitis y dolor a la palpación del músculo y la piel con la exposición al frío. El exantema está constituido por una infiltración de neutrófilos. El síndrome parece estar relacionado con la disminución de los niveles del inhibidor de la C1 esterasa y se asocia con mutaciones del gen *CIAS1* situado en el cromosoma 1q.

Leucemia mieloide crónica y otros trastornos mieloproliferativos

La leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC) y las otras neoplasias mieloproliferativas (policitemia vera [PV] y trombocitemia esencial [TE]) se describen en detalle en los capítulos 184 y 166, respectivamente. Son los principales trastornos hematológicos primarios adquiridos que se asocian con neutrofilia. Se caracterizan por la expansión clonal de precursores mieloides y un aumento de la liberación de células mieloides maduras e inmaduras a la sangre periférica. En el momento de su presentación, la LMC suele tener que diferenciarse de una reacción leucemoide. A diferencia de una reacción leucemoide, la LMC se caracteriza por la presencia de anomalías de otras estirpes de células sanguíneas («panmielosis») y por la presencia de anomalías específicas. Por tanto, el frotis de sangre periférica en pacientes con LMC (pero no con reacción leucemoide) muestra un mayor número de todas las células de la serie neutrofílica, por lo general con una mayor proporción de mielocitos frente a metamielocitos, y puede mostrar basofilia, eosinofilia, anemia y trombocitosis asociadas. La LNC, una neoplasia mieloproliferativa poco frecuente, se caracteriza por una hepato-/esplenomegalia y leucocitosis de al menos 25.000/μl de los que más del 80% son neutrófilos segmentados/cayados y menos del 10% son granulocitos inmaduros, a diferencia de lo que sucede en la LMC.[6] La LMC se caracteriza por la presencia diagnóstica del cromosoma Filadelfia [t(9;22)], que puede identificarse en la sangre periférica mediante la detección de la translocación *BCR-ABL* por hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa mediante transcripción inversa (RT-PCR). Al menos un 50% de los pacientes con una LNC, por el contrario, albergan mutaciones en el receptor de CSF-3 *(CSF3R; GCSFR).*[6] Por otra parte, la PV y la TE destacan por un marcado incremento de la masa eritrocítica y una trombocitosis significativa, respectivamente, que suele acompañarse de leucocitosis.

La puntuación basada en la fosfatasa alcalina leucocítica (FAL) se ha utilizado históricamente en la evaluación de laboratorio de la granulocitosis como marcador diagnóstico de la neoplasia mieloproliferativa. La puntuación de FAL es muy baja (normalmente 0) en el contexto de la LMC y elevada en la PV. La puntuación de FAL tiene un rango de normalidad muy amplio y en la práctica solo tuvo una utilidad definitiva en el contexto de la LMC, porque las puntuaciones «altas» de FAL también se pueden observar en los contextos infeccioso e inflamatorio. Con la disponibilidad del diagnóstico genético molecular directo de la LMC mediante un análisis para el gen de fusión *BCR-ABL,* ya no se puede recomendar como prueba diagnóstica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

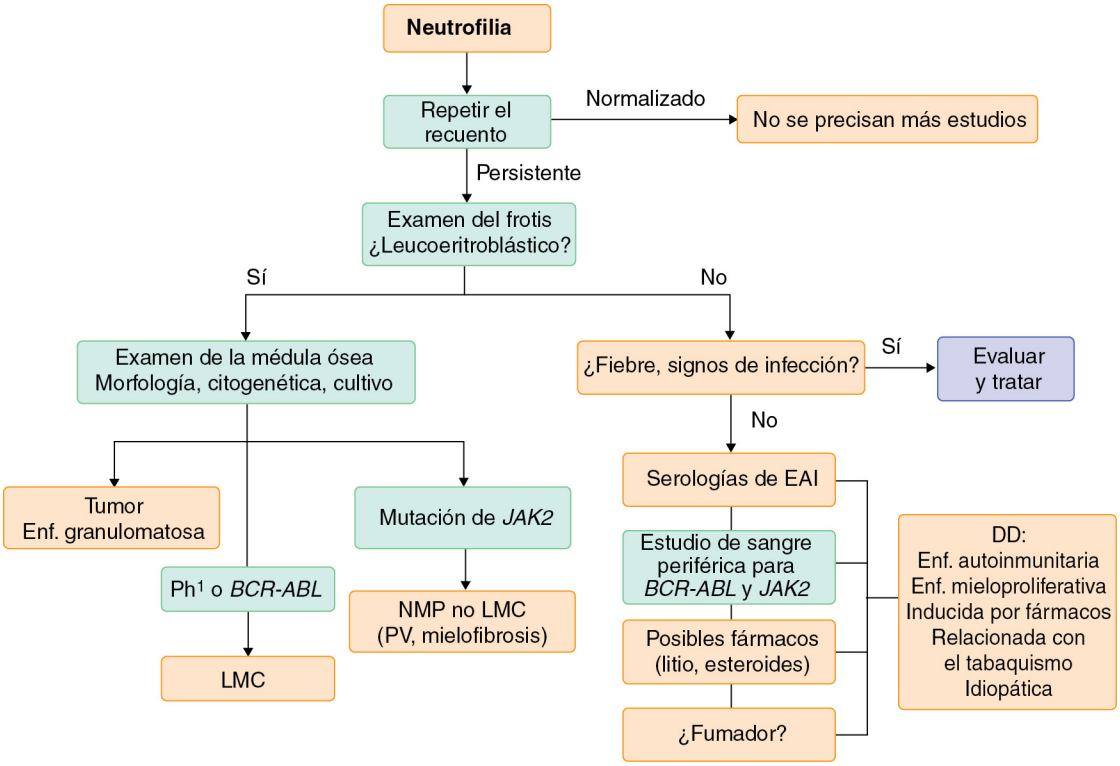

FIGURA 167-4. Enfoque diagnóstico de la neutrofilia. DD = diagnóstico diferencial; EAI = enfermedad autoinmunitaria; Enf. = enfermedad; LMC = leucemia mieloide crónica; NMP = neoplasia mieloproliferativa; PV = policitemia vera; Ph[1] = cromosoma Filadelfia; TE = trombocitopenia esencial.

Postesplenectomía

Después de la esplenectomía, los pacientes desarrollan leucocitosis, que puede ser prolongada, lo que refleja la pérdida de un sitio destacado de marginación de neutrófilos. Esto carece de relevancia clínica, salvo que motiva una evaluación innecesaria para descartar otra afección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Como se ha indicado con anterioridad, la leucocitosis adquirida se debe en la mayoría de los casos a una infección o inflamación aguda o crónica. Cuando no se asocia a fiebre, alteraciones de los reactantes de fase aguda, derrames y edema, u otros signos y síntomas de inflamación, aún puede ser secundaria a fármacos o a una neoplasia maligna no hematológica subyacente. Por tanto, debe considerarse como el signo de la respuesta de un sistema hematopoyético sano a un estrés externo. Esto explica que la evaluación de la médula ósea pocas veces esté indicada. Sin embargo, la persistencia de leucocitosis en ausencia de signos y síntomas de inflamación o infección, neoplasia maligna no hematológica o fármacos implicados obliga a descartar una enfermedad primaria mieloproliferativa o una neoplasia hematológica clonal, sobre todo cuando hay evidencia de una reacción leucoeritroblástica. La LMC y otras neoplasias mieloproliferativas se pueden descartar mediante diagnóstico molecular en la sangre periférica, como se ha descrito anteriormente y en el capítulo 166. En este contexto, el examen de la médula ósea está indicado para evaluar la infiltración de la misma por infección, tumor o fibrosis y deben realizarse cultivos para tuberculosis e infección fúngica, así como estudios de citogenética y citometría de flujo (fig. 167-4).

Leucocitosis por expansión de otras líneas celulares

La monocitosis y la linfocitosis también pueden causar leucocitosis. La monocitosis se define por un recuento absoluto de monocitos superior a 500/µl y se suele producir en el contexto de la inflamación crónica debido a infecciones como tuberculosis, sífilis o endocarditis bacteriana subaguda, enfermedad autoinmunitaria o granulomatosa y sarcoidosis. También puede observarse en tumores malignos, como los estados preleucémicos, la leucemia no linfocítica incluidas las leucemias mielomonocítica y monocítica agudas, la histiocitosis, la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no hodgkiniano y varios carcinomas. Por último, se puede encontrar en el contexto de la neutropenia crónica, después de la esplenectomía, y en pacientes que se recuperan de una mielosupresión (tabla 167-2).

La linfocitosis se define por un recuento absoluto de linfocitos mayor de 5.000/µl. Las causas más comunes de linfocitosis son las infecciones virales, como el virus de Epstein-Barr y los virus de la hepatitis. Aunque la mayoría de las infecciones bacterianas causan neutrofilia, la tos ferina y la enfermedad por arañazo de gato debida a *Bartonella henselae* pueden provocar una linfocitosis impresionante. Otras infecciones que pueden causar una linfocitosis secundaria son la toxoplasmosis y la babesiosis. Las reacciones de hipersensibilidad por fármacos o la enfermedad del suero también pueden asociarse a linfocitosis. Los trastornos primarios que causan linfocitosis son la leucemia linfocítica crónica (LLC) y la linfocitosis B monoclonal (tabla 167-3; v. tabla 184-2 y cap. 184).

TABLA 167-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA MONOCITOSIS

Infección
Enfermedad granulomatosa (tuberculosis, enfermedad fúngica)
Endocarditis
Sífilis
Enfermedades autoinmunitarias
Lupus, artritis reumatoide
Arteritis de células gigantes
Vasculitis
Enfermedad intestinal inflamatoria
Sarcoidosis
Neoplasia maligna
Neoplasia maligna hematológica primaria
Leucemia mielomonocítica crónica
Leucemia mielomonocítica aguda
Linfoma
Tumores sólidos
Neutropenia
Asociada con neutropenia crónica
Recuperación de la mielosupresión
Postesplenectomía

La eosinofilia se define por un recuento absoluto de eosinófilos mayor de 400/µl. Los eosinófilos proliferan bajo la influencia de la IL-5 e intervienen en la fagocitosis y en la modulación de la toxicidad debida a la desgranulación de los mastocitos en las reacciones de hipersensibilidad. Por tanto, la eosinofilia se observa con mayor frecuencia en el contexto de reacciones farmacológicas, alergia, atopia y asma. Varias infecciones, sobre todo de tipo parasitario y, en menor grado, de causa fúngica, pueden asociarse a un aumento del número de eosinófilos circulantes. La eosinofilia también puede deberse a enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, como en la vasculitis de Churg-Strauss. La enfermedad ateroembólica y la insuficiencia suprarrenal también pueden causar eosinofilia. Varios cánceres se han asociado con la expansión polipática de eosinófilos, como algunos linfomas y tumores sólidos. También existen diversos trastornos clonales de los eosinófilos que se producen en el contexto de algunas leucemias. Por último, hay un grupo heterogéneo de trastornos

booksmedicos.org

TABLA 167-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA LINFOCITOSIS

- Infección
  - Infección viral
    - Virus de Epstein-Barr
    - Citomegalovirus
    - Hepatitis
  - Infección bacteriana
    - Tos ferina
    - *Bartonella*
    - Tuberculosis
    - Sífilis
    - Rickettsiosis
    - Babesiosis
- Reacciones de hipersensibilidad
  - Enfermedad del suero
  - Hipersensibilidad a fármacos
- Enfermedad hematológica primaria
  - Leucemia linfocítica crónica
  - Linfocitosis B monoclonal
  - Linfoma no hodgkiniano

denominados *síndromes hipereosinofílicos*. Un gen de fusión *FIP1L1-PDGFRA* ha confirmado que algunos de estos cuadros son trastornos clonales primarios de los eosinófilos; la clonalidad de otros síndromes hipereosinofílicos puede ser difícil de establecer (v. tabla 170-1).

NEUTROPENIA

El riesgo de infección en el contexto de la neutropenia depende en gran medida del tamaño del compartimento de reserva de neutrófilos. Aunque la neutropenia se define por un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.500/μl, los pacientes con recuentos de neutrófilos menores de este número pueden tener riesgos y tasas de infección diferentes, dependiendo de la causa de la neutropenia. Por ejemplo, los pacientes cuya neutropenia se debe a quimioterapia, insuficiencia de la médula ósea o agotamiento de dicha médula tienen una tasa de infección mucho mayor que aquellos con síndromes neutropénicos crónicos y neutropenia mediada por mecanismos inmunitarios. La neutropenia puede ser congénita o adquirida. En las siguientes secciones se describen primero los trastornos neutropénicos congénitos, cuyo estudio ha proporcionado informaciones fundamentales sobre la mielopoyesis normal, y después, las causas secundarias de la neutropenia (tabla 167-4).

ETIOLOGÍA

Causas primarias de neutropenia

Neutropenia étnica y familiar benigna (constitucional)

El rango normal del recuento de neutrófilos está determinado genéticamente y puede ser variable. Se ha observado que varios grupos raciales y étnicos tienen una proporción relativamente grande de sus miembros con neutropenia en comparación con el rango normal publicado, basado por lo general en personas jóvenes, en su mayoría de raza blanca. Esto se denomina *neutropenia constitucional* y se observa en varios grupos étnicos, incluidos los afroamericanos, los judíos yemenitas, los judíos etíopes y los beduinos de África. Se ha demostrado que los polimorfismos de nucleótido único en el gen del receptor del antígeno Duffy para quimiocinas *(DARC)* se asocian con la raza y se han propuesto como candidatos para explicar las diferencias raciales y étnicas del recuento de neutrófilos.[7] También hay una enfermedad hereditaria autosómica dominante, denominada *neutropenia familiar benigna*, que se caracteriza por un recuento de neutrófilos en el rango de 800-1.400/μl. Se ha demostrado que la neutropenia tanto étnica como familiar benigna *no* se asocian con un mayor riesgo de infección.

Neutropenia congénita grave

La neutropenia congénita grave (NCG) fue descrita por primera vez por Rolf Kostmann en 1956. Consiste en una neutropenia grave con recuentos de neutrófilos menores de 500/μl, que debuta en el período neonatal con infecciones bacterianas recidivantes. Estas infecciones pueden ocurrir ya en los primeros meses de vida y con frecuencia aparecen onfalitis y abscesos perirrectales. Suele haber un aumento de otras estirpes de células mieloides, como monocitos y eosinófilos. La biopsia de médula ósea en pacientes con NCG muestra una «parada de la maduración», con ausencia de neutrófilos maduros. La NCG puede seguir los patrones de herencia autosómica dominante, recesiva y ligada al X, y se ha demostrado que se asocia con mutaciones de varios genes, como se resume en la tabla 167-5.

La *elastasa de neutrófilos* (ELA2, ahora denominada ELANE) es una serina proteasa que se sintetiza en niveles elevados en la etapa de maduración del promielocito de los neutrófilos y se empaqueta en gránulos primarios. En un principio, se planteó

TABLA 167-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA NEUTROPENIA

- Neutropenia congénita
  - Neutropenia étnica y familiar benigna (constitucional)
  - Neutropenia congénita grave
    - Autosómica dominante (mutación de *ELANE*)
    - Autosómica recesiva (síndrome de Kostmann; mutación de *HAX2*)
    - Ligada al X (mutación de *WASP*)
    - Otros defectos raros (mutación de *G-CSFR*, desconocida)
  - Neutropenia cíclica
  - Síndrome de Shwachman-Diamond
  - Anemia de Fanconi
  - Disqueratosis congénita
  - Glucogenosis de tipo Ib
  - Mielocatexis
  - Síndrome de Chédiak-Higashi
  - Síndrome de Griscelli de tipo II
  - Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II
  - Síndrome de Barth
- Neutropenia adquirida
  - Infección
  - Postinfecciosa
  - Inducida por fármacos
  - Neutropenia inmunitaria
    - Neutropenia inmunitaria primaria
    - Secundaria a enfermedad autoinmunitaria
      - Artritis reumatoide
        - Síndrome de Felty
        - Enfermedad de linfocitos granulares grandes
      - Lupus eritematoso sistémico
      - Granulomatosis de Wegener
      - Hipertiroidismo
    - Aplasia leucocítica pura asociada con timoma
    - Enfermedad de linfocitos granulares grandes
  - Insuficiencia primaria de la médula ósea
    - Anemia aplásica
    - Síndrome mielodisplásico
    - Leucemia aguda
  - Marginación e hiperesplenismo
  - Deficiencia de vitaminas y minerales (como B_{12}, folato, cobre)
  - Neutropenia crónica idiopática del adulto (NICA)

ELANE = elastasa de neutrófilos; G-CSFR: receptor del factor estimulante de colonias de neutrófilos; WASP = proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich.

TABLA 167-5 SÍNDROMES DE NEUTROPENIA CONGÉNITA

SÍNDROME	PATRÓN HEREDITARIO	GEN
NCG	Autosómico dominante	*ELANE* (~60%)
	Autosómico recesivo	*HAX1* (~5%)
	Ligado al X	*WASP* (~5%)
	Ligado al X	*TAZ* (infrecuente)
	Autosómico recesivo	*G6PC3* (~2%)
	Autosómico dominante	*Gfi1* (infrecuente)
	Autosómico dominante	*G-CSFR* (infrecuente)
NEUTROPENIA CÍCLICA	Autosómico dominante	*ELANE*
OTROS SÍNDROMES CONGÉNITOS		
Síndrome de Shwachman-Diamond	Ligado al X	*SSBD*
Anemia de Fanconi	Autosómico recesivo	FANCA-FANCO
Disqueratosis congénita	Variable	Telomerasa y genes relacionados
Glucogenosis de tipo 1b	Autosómico recesivo	*G-6-PT*
Mielocatexis	Autosómico dominante	*CXCR4*
Síndrome de Chédiak-Higashi	Autosómico recesivo	*LYST*
Síndrome de Griscelli de tipo II	Autosómico recesivo	*RAB27A*
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II	Autosómico recesivo	*AP3B1*

ELANE = elastasa del neutrófilo; G-CSFR = receptor del factor estimulante de colonias de neutrófilos; G6PC3 = subunidad catalítica 3 de la glucosa-6-fosfatasa; G-6-PT = glucosa-6-fosfato translocasa; *LYST* = gen regulador del transporte lisosómico; NCG = neutropenia congénita grave; SSBD = síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond; WASP = proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la hipótesis de que las mutaciones de ELANE causaban un defecto de su transporte celular y su acumulación citoplásmica, lo que después desencadenaba la apoptosis de los neutrófilos. Sin embargo, la evidencia más reciente respalda un mecanismo por el cual la acumulación de la elastasa de neutrófilos mutante en el retículo endoplásmico activa la respuesta de proteína no plegada, lo que causa la apoptosis. Debido a estas mutaciones, la NCG se hereda de forma autosómica dominante. Hax-1 es una proteína mitocondrial que tiene una débil homología con bcl-2 y su ausencia provoca una apoptosis dependiente de mitocondrias. Es la proteína mutada implicada en los casos originales autosómicos recesivos de NCG descritos por Kostmann. Aunque todos los casos de NCG se denominaron en un principio *síndrome de Kostmann,* este término se reserva en la actualidad a este subgrupo de NCG autosómica recesiva. La proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) regula la polimerización de la actina en las células hematopoyéticas y la deficiencia de esta proteína produce el síndrome de Wiskott-Aldrich, que se caracteriza por una trombocitopenia con plaquetas pequeñas, infecciones sinopulmonares y eczema. Sin embargo, otro fenotipo de WASP mutada es la trombocitopenia y la neutropenia ligadas al cromosoma X. Las mutaciones de la subunidad catalítica 3 de la glucosa-6-fosfatasa *(G6PC3)* son la causa descubierta más recientemente de un subgrupo de pacientes con NCG; la pérdida homocigota de esta enzima metabólica también parece activar la respuesta de proteína no plegada y aumentar la apoptosis de los precursores de los neutrófilos.[8]

En el pasado, la NCG era una enfermedad de la lactancia y la primera infancia, debido a que pocos o ningún paciente sobrevivía hasta la edad adulta. Sin embargo, la disponibilidad de G-CSF recombinante y la observación de que el G-CSF puede aumentar el recuento de neutrófilos y prevenir la infección en la mayoría de los pacientes han permitido que estos niños sobrevivan. Algunos pacientes requieren dosis muy altas de G-CSF, pero las respuestas se observan en el 80-90% de los casos. El aumento de la supervivencia ha puesto de manifiesto que la NCG predispone al desarrollo de mielodisplasia y leucemia aguda (SMD/LMA), con el desarrollo de SMD/LMA a un ritmo de alrededor del 2% anual y un riesgo acumulado de un 30% a lo largo de 10 años.[9] Los pacientes refractarios al G-CSF, o los que requieren altas dosis, parecen tener un mayor riesgo de transformación leucémica. Como se describirá más adelante, el desarrollo de SMD/LMA se asocia a menudo con la adquisición de una mutación del gen que codifica el receptor de G-CSF. Existe una controversia considerable sobre la contribución potencial del G-CSF al riesgo de transformación maligna en los niños con NCG que reciben tratamiento de por vida con G-CSF (v. «Tratamiento», más adelante).

Dos clases de mutaciones del receptor de G-CSF se han asociado con NCG y con la hipersensibilidad o hiposensibilidad del receptor. Los primeros estudios destinados a demostrar que la NCG se debía a la mutación del gen de G-CSF o de su receptor no implicaron a estas mutaciones en la patogenia de muchos pacientes con NCG. Sin embargo, se ha demostrado que un pequeño número de pacientes tienen mutaciones del gen del receptor de G-CSF que bloquean la unión con su ligando y producen una forma de NCG resistente a G-CSF. No obstante, un dato más relevante es que los estudios identificaron una mutación de aminoácido adquirida que introduce un codón de parada y provoca la supresión del dominio intracelular distal del receptor, del que se conoce su participación en la señalización de la diferenciación. Se ha planteado que esto provoca la proliferación de células progenitoras hematopoyéticas a expensas de la maduración y que se asocia con hipersensibilidad al G-CSF, lo que sugiere que esta mutación puede desempeñar un papel destacado en el desarrollo de SMD/LMA en el contexto de la NCG. Sin embargo, sigue existiendo una controversia considerable acerca de si esta mutación tiene en realidad relevancia patogénica para el desarrollo de SMD/LMA y si el G-CSF influye en el riesgo de desarrollar la mutación e influir en la transformación leucémica.

Neutropenia cíclica

La neutropenia cíclica se define como períodos de neutropenia ($\leq 200/\mu l$) de 3-5 días de duración que aparecen a intervalos de unos 21 días. Estos períodos de neutropenia pueden caracterizarse por fiebre recurrente, úlceras bucales e infecciones cutáneas, respiratorias y del oído. El trastorno puede heredarse de forma dominante o ser esporádico. Se ha demostrado que la neutropenia cíclica congénita también se asocia con mutaciones del gen de la elastasa de neutrófilos en prácticamente todos los casos analizados hasta la fecha.[10] El diagnóstico requería previamente la demostración de neutropenia transitoria en recuentos sanguíneos frecuentes durante un período de 6 semanas, pero ahora se puede establecer mediante la secuenciación del gen de la elastasa de neutrófilos. Esta afección se trata con éxito mediante G-CSF y no se asocia a un mayor riesgo de transformación leucémica. Algunos casos esporádicos de neutropenia cíclica adquirida en la edad adulta se han asociado con enfermedades sistémicas, como la linfocitosis de células grandes granulares o el linfoma T.

Otros síndromes congénitos con neutropenia asociada

Otros síndromes congénitos presentan neutropenia como una de las anomalías que componen su cuadro sindrómico. Entre ellos, hay que citar el síndrome de Shwachman-Diamond, la anemia de Fanconi, la disqueratosis congénita, la glucogenosis Ib, la mielocatexis, el síndrome de Chédiak-Higashi, el síndrome de Griscelli de tipo II y el síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II.[11]

El *síndrome de Shwachman-Diamond* suele comenzar como una neutropenia aislada, pero progresa a insuficiencia de la médula ósea y también se asocia con disfunción pancreática y anomalías esqueléticas. El gen responsable, denominado gen del síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond *(SSBD),* está implicado en la regulación del ARN ribosómico. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de transformación leucémica.

La *anemia de Fanconi* se debe a mutaciones de genes implicados en la reparación del ADN, por lo que se requiere más tiempo para que se desarrolle la insuficiencia de la médula en estos pacientes (mediana de edad, 7 años). Además de la insuficiencia de la médula ósea, los pacientes con anemia de Fanconi suelen tener talla baja con anomalías de las extremidades superiores y manchas hiperpigmentadas de color café con leche, aunque alrededor del 33% no tienen anomalías físicas. El cribado se hace por análisis de fragilidad cromosómica tras la exposición a diepoxibutano o mitomicina C, así como por la evaluación directa de las mutaciones conocidas del gen de la anemia de Fanconi. El trasplante de células madre es curativo, pero conlleva un riesgo elevado de morbimortalidad debido a la toxicidad de los regímenes preparatorios.[12]

La *disqueratosis congénita (DQC)* es un síndrome de distrofia ungueal, leucoplasia y anomalías de la pigmentación cutánea con neutropenia y/o anemia aplásica asociada. Puede heredarse de forma autosómica dominante o recesiva o ligada al cromosoma X, y se ha demostrado que se asocia con mutaciones en varios genes que intervienen en el mantenimiento de los telómeros. Por lo general, no debuta hasta la segunda década de la vida. Los estudios recientes han demostrado que la DQC es una de las distintas enfermedades asociadas a trastornos de los telómeros y determinan una amplia gama de manifestaciones, como la fibrosis pulmonar y la cirrosis hepática, además de una insuficiencia medular.

La *glucogenosis Ib* se hereda de forma autosómica recesiva y se caracteriza por neutropenia intermitente debida a defectos del estallido respiratorio de los neutrófilos, con la subsiguiente apoptosis de los neutrófilos circulantes. Esta enfermedad también se caracteriza por hepatomegalia y crisis metabólicas, que se deben a mutaciones del gen de la enzima glucosa-6-fosfato translocasa.

La neutropenia de la *mielocatexis* se debe a la retención de los neutrófilos maduros en la médula ósea a pesar de que su recuento en sangre periférica es bajo. Sin embargo, durante la infección, los pacientes con mielocatexis suelen tener un aumento repentino de su recuento de neutrófilos, por lo que su evolución clínica es relativamente más benigna. Esta enfermedad se asocia a hipogammaglobulinemia y verrugas en el síndrome WHIM (*w*arts [verrugas], *h*ipogammaglobulinemia, *i*nmunodeficiencia y *m*ielocatexis). Se ha demostrado que se debe a mutaciones heterocigotas del gen que codifica el receptor de quimiocinas CXCR4.

Los *síndromes de Chédiak-Higashi, de Griscelli de tipo II* y *de Hermansky-Pudlak de tipo II* presentan albinismo y neutropenia por defectos del transporte de vesículas. El síndrome de Chédiak-Higashi se debe a mutaciones de un gen regulador del transporte lisosómico *(LYST)* y se caracteriza por albinismo oculocutáneo, hemorragias, enfermedad neurológica progresiva y aumento de la susceptibilidad al síndrome hemofagocítico. Los pacientes con síndrome de Griscelli de tipo II también son más propensos a desarrollar un síndrome hemofagocítico, así como albinismo y neutropenia periódica; el síndrome de Griscelli de tipo II se debe a mutaciones del gen que codifica la pequeña enzima guanosina trifosfatasa RAB27A, que interviene en la liberación de mieloperoxidasa a partir de los gránulos primarios de los neutrófilos. El síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II se debe a mutaciones del gen *AP3B1,* que codifica una parte de un complejo de transporte proteico que participa en el transporte de vesículas en muchos tipos de células y que parece intervenir en el transporte de la elastasa de neutrófilos. También presenta albinismo, anomalías de las plaquetas y fibrosis pulmonar.

El *síndrome de Barth* es un trastorno recesivo ligado a X caracterizado por una neutropenia, miocardiopatía y retraso del crecimiento con una mortalidad elevada durante toda la infancia por cardiopatía. La mutación causante se localiza en el gen *TAZ,* que codifica la proteína tafacina fundamental para la remodelación de la cardiolipina en la membrana mitocondrial.

Causas secundarias de neutropenia

Neutropenia relacionada con infecciones

Se ha demostrado que varias infecciones virales causan una neutropenia transitoria que se suele resolver a medida que disminuye la viremia. Entre ellas, hay que citar la varicela, el sarampión, la rubéola, la hepatitis A y B, el virus de Epstein-Barr, la gripe, el parvovirus y el citomegalovirus. Los mecanismos son diversos y pueden implicar la redistribución, la disminución de la producción y la destrucción inmunitaria de los neutrófilos. El virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida también pueden causar leucopenia y neutropenia multifactorial (cap. 393). Los pacientes suelen tener esplenomegalia con aumento del secuestro, pero con más frecuencia la neutropenia refleja una destrucción de mecanismo inmunitario. Muchas infecciones atípicas, como *Mycobacterium tuberculosis,* erliquiosis,

booksmedicos.org

rickettsiosis, tularemia, brucelosis y algunas infecciones estafilocócicas pueden causar una neutropenia moderada. Cualquier infección que provoque sepsis puede causar neutropenia, pero esto suele deberse al consumo de la reserva medular de neutrófilos que suele producirse en los recién nacidos y pacientes ancianos, pero no en personas con una médula ósea por lo demás sana y madura. También existe un aumento de la marginación de los neutrófilos en la sepsis, debido a la activación sistémica del complemento, lo que agrava la neutropenia.

Neutropenia inducida por fármacos y neutropenia por lesión de la médula ósea

La neutropenia inducida por fármacos es la causa más común de neutropenia. Diversos fármacos se han implicado en la neutropenia y la agranulocitosis, con patrones tanto predecibles como idiosincrásicos. Las neutropenias inducidas por fármacos pueden reflejar una supresión de la granulocitopoyesis medular o un aumento de la destrucción o eliminación de los neutrófilos periféricos. Muchos fármacos producen una supresión medular directa dependiente de la dosis, que es predecible y a menudo leve. Otros inducen una destrucción idiosincrática de mecanismo inmunitario que puede debutar con una agranulocitosis profunda. El patrón típico de neutropenia inducida por fármacos es una reducción marcada del recuento de neutrófilos, que ocurre aproximadamente 1-2 semanas después de la exposición al fármaco y que se empieza a recuperar a los pocos días de suspenderlo. Sin embargo, los casos atípicos pueden presentarse mucho tiempo después de iniciar los fármacos y otros se pueden asociar con un intervalo más largo antes de la recuperación del recuento de neutrófilos (fig. 167-5). Los pacientes con agranulocitosis inducida por fármacos pueden presentar sepsis aguda, que se asocia a un riesgo significativo de mortalidad aguda. La recuperación se suele preceder de la aparición de monocitos y formas inmaduras de neutrófilos. Cuanto más hipercelular es la médula ósea en el momento del diagnóstico, más precoz puede ser su recuperación. Algunos fármacos comunes que son una causa conocida de neutropenia, además de los antineoplásicos, los antivirales y los inmunodepresores, son la clozapina, las tioamidas antitiroideas –que incluyen carbimazol, metimazol y propiltiouracilo–, la quinidina, la procainamida, la sulfasalacina y el levamisol –que se emplea de forma generalizada como adulterante de la cocaína, lo que se traduce en una neutropenia asociada a cocaína–. La recuperación de los neutrófilos se acelera por el G-CSF, aunque no hay datos definitivos de que mejore la supervivencia en esta situación.

La radiación también puede causar una lesión de la médula ósea que culmina en un estado de insuficiencia medular aguda o crónica; en dosis altas, también es un factor de riesgo para el desarrollo de mielodisplasia y leucemia. Estas enfermedades hematopoyéticas malignas pueden causar por sí mismas insuficiencia de la médula, debido a que las células malignas proliferan en el espacio ocupado por la médula y pueden causar fibrosis de esta. Ambos procesos provocan citopenias. Estas enfermedades se describen con mayor detalle en los capítulos 182 y 183, respectivamente. Asimismo, los carcinomas con metástasis óseas también pueden causar insuficiencia de la médula ósea, debido a que esta se ve reemplazada progresivamente por las células metastásicas.

Neutropenia inmunitaria

La infección y los fármacos provocan una destrucción inmunitaria de neutrófilos. Sin embargo, la neutropenia inmunitaria también puede ocurrir como un fenómeno aislado (neutropenia inmunitaria primaria) o como una manifestación de una enfermedad autoinmunitaria sistémica subyacente (neutropenia inmunitaria secundaria). La neutropenia autoinmunitaria primaria es fundamentalmente una enfermedad de niños menores de 4 años, con un promedio de edad de aparición de 6-12 meses. Aunque existe un mayor riesgo de infección, el tratamiento se limita a los antibióticos profilácticos y el G-CSF se reserva para los episodios infecciosos agudos. El 95% de los pacientes presentan remisiones espontáneas en un plazo de 2 años. Casi todos estos pacientes tienen anticuerpos antineutrófilos dirigidos contra los antígenos derivados del receptor FcγIIIb; estos anticuerpos median la destrucción de neutrófilos por secuestro en el bazo o por lisis mediada por complemento.

La *neutropenia autoinmunitaria secundaria* es una enfermedad de pacientes adultos y se asocia a hipertiroidismo, granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (LES). El papel de los anticuerpos antineutrófilos en estos pacientes está menos claro. Más del 50% de los pacientes con LES, por ejemplo, tienen anticuerpos antineutrófilos, pero muchos de ellos tienen recuentos normales de neutrófilos y hay una escasa correlación entre la presencia de los anticuerpos y el número de neutrófilos.[13]

El *síndrome de Felty* y el *síndrome de linfocitos granulares grandes* merecen una mención aparte. El síndrome de Felty se asocia a artritis reumatoide (AR) de larga evolución (cap. 264) y se caracteriza por esplenomegalia y neutropenia intensa. El síndrome de linfocitos granulares grandes suele producirse en el contexto de la AR, pero también puede ser un fenómeno aislado. Tanto el síndrome de Felty como el síndrome de linfocitos granulares grandes se asocian con una proliferación de linfocitos granulares grandes, con un fenotipo de superficie característico ($CD3^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ y $CD57^+$). En el contexto de la AR, se pensó en un principio que estos dos síndromes eran enfermedades diferentes, de modo que el síndrome de Felty sería policlonal y el síndrome de linfocitos granulares grandes representaría una proliferación monoclonal de linfocitos granulares grandes. Sin embargo, el aumento de la sensibilidad de la detección de poblaciones monoclonales de linfocitos ha difuminado esta distinción. Se ha observado que más del 90% de los pacientes con AR que tienen cualquiera de ambos síndromes son HLA-DR4 positivos, lo que ha suscitado la hipótesis de que las dos entidades son los extremos de un único espectro de enfermedad. Esta restricción HLA no se observa entre los pacientes sin AR que tienen linfocitos granulares grandes. Ambos síndromes provocan la destrucción inmunitaria de neutrófilos mediante una amplia gama de mecanismos, como los anticuerpos antineutrófilos y la destrucción mediada por mecanismos celulares. Algunos pacientes también pueden presentar resistencia al G-CSF mediada por anticuerpos inhibidores del G-CSF.[14]

Hay otras formas infrecuentes de neutropenia inmunitaria. La neutropenia neonatal isoinmunitaria es una neutropenia moderada o grave del recién nacido, que se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos de tipo inmunoglobulina G contra alelos heredados del padre, lo que provoca neutropenia de una manera similar al desarrollo de anemia en la enfermedad hemolítica por Rh. La aplasia leucocítica pura es una enfermedad infrecuente, que se asocia con infecciones piógenas graves y también con timoma en más del 66% de los casos. También se ha producido en pacientes que tomaban ibuprofeno. Hay una ausencia total de precursores mieloides en el examen de la médula ósea. Es una enfermedad de mecanismo inmunitario, pero la resección del timoma en los casos relacionados con esta neoplasia puede no ser

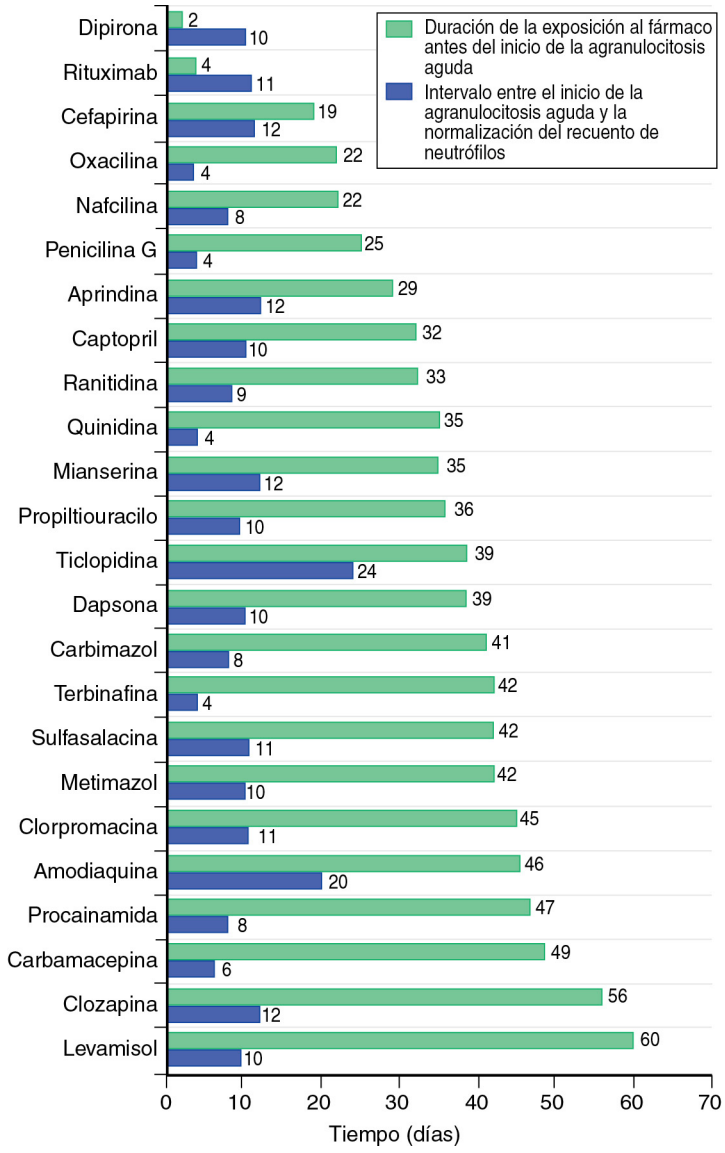

FIGURA 167-5. Mediana de duración del tratamiento y la neutropenia. Solo se tuvieron en cuenta los fármacos con más de tres notificaciones definitivas o probables del intervalo entre el inicio de la agranulocitosis aguda y la normalización del recuento de neutrófilos y de la duración del tratamiento antes de la aparición de agranulocitosis aguda. (Tomado de Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med*. 2007;146: 657-665.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

suficiente para la remisión. Puede ser necesario tratamiento adyuvante con ciclofosfamida, corticoides, ciclosporina e inmunoglobulina intravenosa.

Neutropenia por aumento de la marginación e hiperesplenismo

La activación del complemento puede causar neutropenia tanto aguda como crónica, debido al aumento de la marginación del compartimento de neutrófilos circulantes. Esto se atribuye al hecho de que el C5a aumenta la adhesividad de los neutrófilos, por lo que se vuelven propensos a la agregación dentro de la vasculatura pulmonar. Esto se ha observado en pacientes con quemaduras y reacciones transfusionales. La activación del complemento también puede causar la destrucción de neutrófilos, como en la hemoglobinuria paroxística nocturna. El compartimento de neutrófilos circulantes también puede reducirse en asociación con hiperesplenismo, aunque esto suele ser menos frecuente y menos pronunciado que la anemia y la trombocitopenia en pacientes con esplenomegalia.

Neutropenia por deficiencia nutricional

Varias deficiencias de vitaminas y minerales, en especial B_{12}, folato (cap. 164) y cobre, se asocian con neutropenia. La deficiencia de cobre es una causa de neutropenia especialmente infrarreconocida (en general asociada a anemia), que se describe principalmente en situaciones clínicas como la nutrición parenteral total sin suplementos de cobre, las enteropatías con pérdida de proteínas, la enfermedad celíaca, la cirugía de derivación gástrica y tras la gastrectomía, los síndromes malabsortivos y la toxicidad por cinc. Además de unas concentraciones de cobre y ceruloplasmina séricas bajas, los rasgos morfológicos definitorios incluyen la hipogranularidad y la hipolobulación (APH) en los frotis de sangre periférica y la vacuolización del citoplasma de los precursores mieloides y eritroides y los sideroblastos en anillo.

Las deficiencias de estas vitaminas y minerales causan una mielopoyesis ineficaz, detención de la maduración y cambios megaloblásticos con asincronía núcleo-citoplasma. El hallazgo característico en el contexto de la anemia megaloblástica es la hipersegmentación de los neutrófilos (fig. 167-6).

Neutropenia idiopática crónica

La neutropenia crónica idiopática de adultos (NCIA) se ha descrito como un trastorno adquirido de la granulocitopoyesis caracterizado por una neutropenia prolongada sin una etiología de base aparente.[15] Los pacientes debutan con una neutropenia crónica, que suele ser un hallazgo incidental en las pruebas hematológicas habituales, lo que impide saber cuánto tiempo lleva de evolución la neutropenia. No existen evidencias de enfermedad autoinmunitaria, deficiencia nutricional o mielodisplasia. Este síndrome es heterogéneo y el recuento de neutrófilos es muy variable. Un grupo de pacientes con una NCIA procedentes de Grecia resultaron tener un aumento de la producción del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) con la consiguiente supresión de la granulocitopoyesis en la médula ósea. Estos pacientes suelen tener una neutropenia muy leve con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que no suele ser inferior a 800. Estos pacientes pueden tener una predisposición étnica a la neutropenia y, de hecho, se ha demostrado que la neutropenia se asocia a un polimorfismo genético en el locus del TGF-β. Sin embargo, parece probable que estos pacientes deban distinguirse de los que tienen NICA, muchos de los cuales tienen un RAN menor de 200. La etiología de la neutropenia en estos pacientes se desconoce por completo. Sin embargo, la evolución natural de la NICA, incluso ante recuentos de neutrófilos muy bajos, suele ser benigna. La mayoría de los pacientes no necesitan tratamiento, aunque los que tienen recuentos muy bajos deben tratarse con G-CSF cuando desarrollan fiebre en un contexto infeccioso. Algunos pacientes con infecciones recidivantes o úlceras aftosas molestas requieren tratamiento crónico con G-CSF. Estos pacientes suelen responder a dosis relativamente bajas de G-CSF y no se ha descrito un aumento de la incidencia de SMD/LMA.

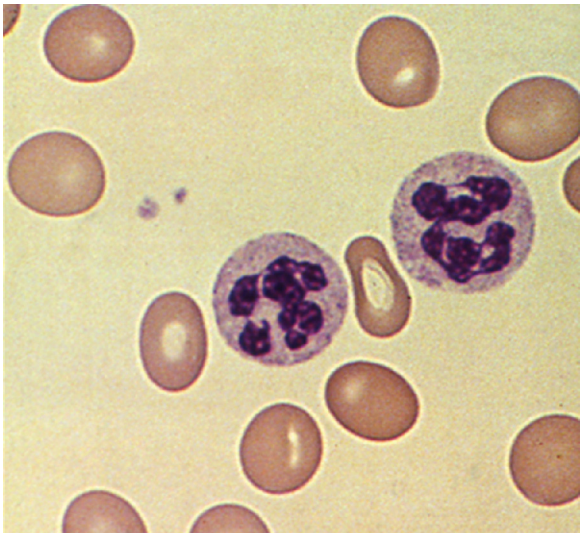

FIGURA 167-6. Sangre periférica con macrocitosis y neutrófilos hipersegmentados en la anemia megaloblástica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La neutropenia por sí misma no se asocia con muchos signos y síntomas clínicos distintos de los de la enfermedad que puede estar causándola. Sin embargo, se vuelve clínicamente evidente cuando deriva en una infección. Aunque los pacientes con un RAN menor de 1.000/μl sí tienen un riesgo ligeramente mayor de infección, dicho riesgo aumenta de forma considerable cuando el recuento de neutrófilos baja de 500/μl. Debido a la deficiencia de neutrófilos, los signos y síntomas de infección pueden estar atenuados, por lo que puede haber una neumonía con un mínimo infiltrado en la radiografía de tórax, o una infección urinaria puede causar solo una piuria muy leve. Por ello, la fiebre en un paciente neutropénico se debe considerar una urgencia y hay que realizar cultivos de inmediato y administrar un tratamiento antibiótico empírico.

La primera vez que aparece fiebre, infección o sepsis y neutropenia de forma asociada, puede ser difícil determinar si la neutropenia era anterior a la infección o si, por el contrario, es el resultado de ella. El estudio del frotis de sangre periférica puede ser útil en este sentido, porque una elevación de las formas en cayado y la presencia de granulación tóxica sugieren lo segundo.

Debido a que la neutropenia inducida por fármacos es la causa más común de neutropenia adquirida, se deben recopilar de forma exhaustiva todos los antecedentes de exposición a fármacos y toxinas.[16] Asimismo, debe efectuarse una evaluación cuidadosa de las enfermedades malignas e inflamatorias subyacentes como factor precipitante de la neutropenia. La evolución temporal de la neutropenia y las infecciones puede ofrecer pistas sobre su etiología (aguda o crónica, persistente o cíclica, así como de inicio neonatal, infantil o en la edad adulta). Se debe prestar atención a la piel, los huesos, los anejos cutáneos y las uñas, ya que las anomalías de estos elementos pueden apuntar hacia uno de los síndromes de neutropenia congénita. También se debe realizar una evaluación del hemograma completo, del frotis de sangre periférica y de las concentraciones de vitamina B_{12} y folato.

Cuando la neutropenia no es grave y se asocia con anemia y trombocitopenia, se debe considerar la posibilidad de hiperesplenismo. En muchos casos, el diagnóstico se puede establecer por la presencia de esplenomegalia palpable. Sin embargo, sobre todo en los pacientes obesos, se deben utilizar pruebas de imagen abdominales para evaluar el tamaño del bazo. La ecografía abdominal permite la evaluación del flujo venoso portal con estudios Doppler. Si se confirma la esplenomegalia, se debe determinar su etiología (cap. 168). Puede deberse a esplenomegalia congestiva secundaria a hipertensión portal (por cirrosis, esteatosis hepática o insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras causas) o a una esplenomegalia infiltrante secundaria a un proceso benigno o maligno; el síndrome de Felty se debe considerar en el contexto de la AR.

En los pacientes con neutropenia crónica que no tienen antecedentes de infección o de exposición a fármacos o toxinas, ni una deficiencia evidente de B_{12} o folato, se debe realizar un examen de la médula ósea para descartar una mielodisplasia, con evaluación de la morfología, citometría de flujo para el síndrome de linfocitos granulares grandes y estudios de citogenética. En los pacientes con NICA, una vez que se obtiene una médula ósea normal, ya no está indicado realizar más exámenes de la médula ósea (fig. 167-7).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la neutropenia depende de su etiología, así como de su gravedad y de la presencia o ausencia de fiebre o infección.[17] En el capítulo 281 se analiza de forma detallada el abordaje de los pacientes con fiebre y neutropenia. La neutropenia con fiebre es una urgencia clínica, debido a que estos pacientes presentan un riesgo de shock hemodinámico y séptico. Por tanto, estos pacientes se deben evaluar a fondo, hay que realizar cultivos sin demora y se deben administrar antibióticos en los primeros 30-60 min de la presentación, antes de obtener los resultados de los cultivos. La administración a tiempo de una combinación empírica de antibióticos antipseudomonas en pacientes con neutropenia al inicio de la fiebre dio lugar a un beneficio clínico significativo, tanto en lo referente a la respuesta como a la supervivencia. Tras la aparición de las cefalosporinas más recientes, los estudios han demostrado que la monoterapia con una cefalosporina de tercera o de cuarta generación al comienzo de la fiebre puede ser suficiente. Recientemente se ha actualizado una revisión sistemática para valorar las evidencias acerca del tratamiento combinado frente a la monoterapia en pacientes oncológicos con neutropenia febril en los ensayos clínicos.[A1] Este análisis concluyó que los ensayos aleatorizados controlados han demostrado una supervivencia superior con la monoterapia con

booksmedicos.org

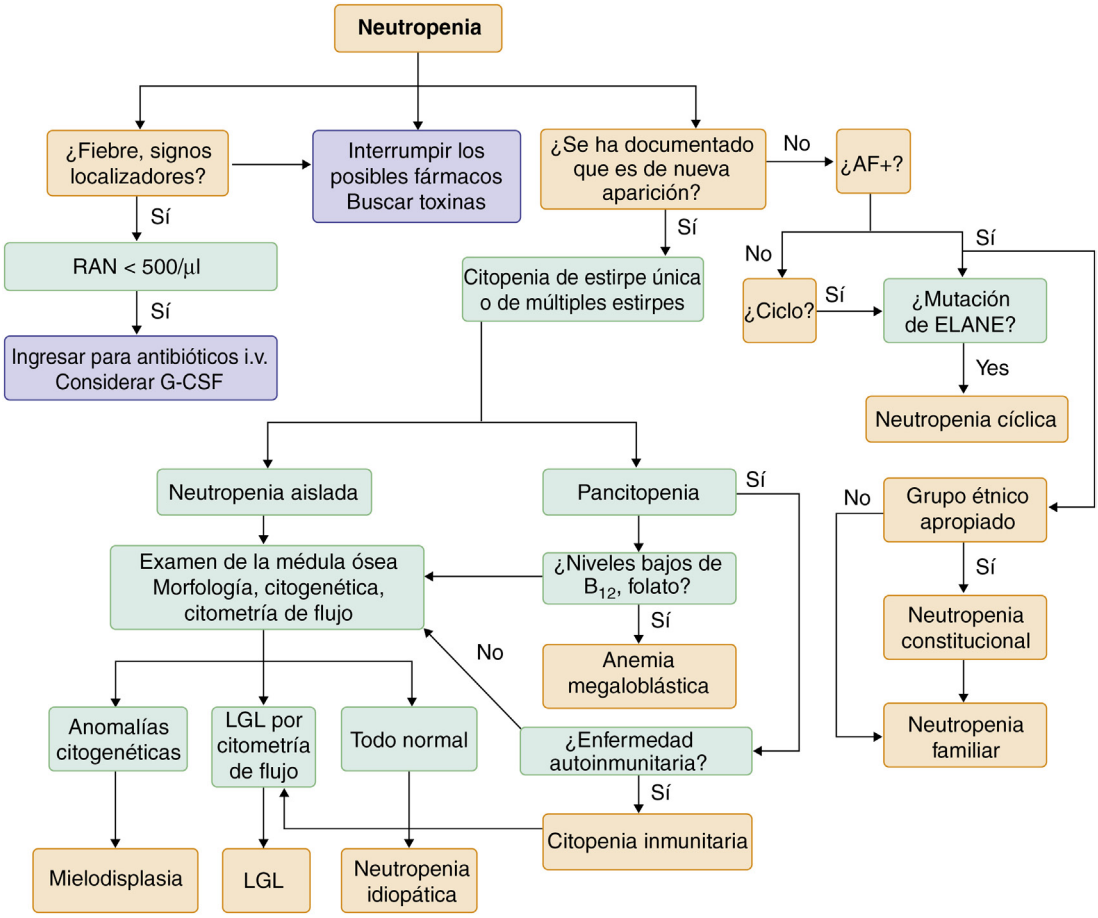

FIGURA 167-7. Enfoque diagnóstico de la neutropenia. AF = antecedentes familiares; ELANE = gen de la elastasa de neutrófilos; G-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos; i.v. = vía intravenosa; LGL = síndrome de linfocitos granulares grandes; RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

β-lactámicos en comparación con el tratamiento combinado con β-lactámicos y aminoglucósidos.

La adición de un segundo antibiótico antipseudomonas, vancomicina o antifúngico es necesaria en los pacientes considerados con riesgo de infección por *Pseudomonas* resistentes, infección por bacterias grampositivas resistentes o infecciones fúngicas, respectivamente, o ante la falta de defervescencia en 3-5 días tras la administración de antibióticos. Estas consideraciones se describen con más detalle en el capítulo 281.

El tratamiento de los pacientes neutropénicos sin infección ni fiebre es más complicado y depende de la etiología de la neutropenia. Los pacientes con neutropenia inmunitaria suelen tratarse con terapia inmunodepresora, que incluye esteroides, globulina antitimocítica o ciclosporina, o con una combinación de estos fármacos, dirigida sobre todo a tratar la enfermedad autoinmunitaria subyacente. Los pacientes suelen responder al G-CSF, aunque en el contexto de la AR, esto puede inducir un brote de síntomas articulares. Los pacientes con síndrome de linfocitos granulares grandes suelen responder a dosis bajas de metotrexato (10 mg/m^2 v.o. una vez a la semana), ciclosporina (100-600 mg o 2-10 mg/kg v.o. al día) o dosis bajas de ciclofosfamida (50-100 mg v.o. al día).[18]

Los pacientes con neutropenia congénita, incluidas la idiopática, la congénita grave o la cíclica, suelen tratarse con éxito mediante G-CSF durante años. Antes del uso de G-CSF, los pacientes con neutropenia congénica grave fallecían a los 2-3 años como promedio. Sin embargo, desde la aparición del G-CSF, la esperanza de vida se ha ampliado varias décadas, hasta la edad adulta. El tratamiento es diario y crónico, mediante inyección subcutánea, con dosis variables según el tipo de neutropenia y la respuesta individual al mismo. Se suele tolerar bien, aunque se ha observado una pérdida acelerada de masa ósea. El crecimiento y el desarrollo no parecen verse afectados. Los pacientes con NCG suelen requerir dosis más altas, mientras que aquellos con neutropenia idiopática requieren las más bajas y los pacientes con neutropenia cíclica están en un punto intermedio. Se ha descrito un aumento de la frecuencia de SMD/LMA con el uso de G-CSF en los pacientes con NCG, pero esto ha coincidido con una mayor supervivencia. Por tanto, el aumento de la incidencia de SMD/LMA puede deberse a que los pacientes viven más tiempo con una enfermedad cuya historia natural incluye el riesgo de desarrollar SMD o LMA. Sin duda, la observación de que las mutaciones adquiridas en el receptor de G-CSF están presentes en el 65-80% de los pacientes con NCG que desarrollan SMD o LMA sugiere una vía mutagénica potencial hacia la leucemogenia, pero aún no se ha determinado si dicha vía se ve potenciada o acelerada por la administración de G-CSF. Los pacientes con neutropenia idiopática y cíclica no desarrollan SMD o LMA, a pesar del tratamiento con G-CSF. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que el riesgo de SMD/LMA en los pacientes con NCG es mucho mayor en los que requieren dosis altas de G-CSF (> 10 µg/kg/día), y los pacientes con neutropenia idiopática y cíclica suelen responder a dosis mucho menores de G-CSF.

En los pacientes con NICA, el G-CSF debe reservarse para los episodios febriles agudos, a menos que haya infecciones recidivantes. Los pacientes con NICA tratados con G-CSF pueden presentar efectos secundarios significativos, como fiebre, síntomas digestivos y esplenomegalia. Por consiguiente, en los pacientes con NICA crónica que requiera la administración de G-CSF, la citocina debe administrarse en la dosis más baja necesaria para prevenir las infecciones; suele ser suficiente tratar de mantener un RAN en el intervalo de 300 a 500.

Para los pacientes con neutropenia inflamatoria, infecciosa o inducida por fármacos, se recomienda tratar la enfermedad subyacente o detener el fármaco implicado. Sin embargo, esto no siempre es posible de inmediato, como en los pacientes infectados por el VIH que tienen infecciones oportunistas o que reciben terapia antirretroviral, en los receptores de trasplantes de órgano sólido y médula ósea que reciben inmunodepresores más profilaxis y tratamiento antivirales, así como en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Se ha demostrado que el uso profiláctico de G-CSF en estos pacientes es eficaz para mejorar el RAN y para reducir las tasas de infección y neutropenia febril, pero no se ha asociado con una mejora demostrada y constante de la supervivencia.[A2] A la luz de estos hallazgos, muchas directrices de sociedades oncológicas recomiendan el uso de G-CSF profiláctico en los pacientes que reciben quimioterapia y que tienen un riesgo del 20% o mayor de desarrollar neutropenia febril en función de la edad, las enfermedades concurrentes, las características de la enfermedad y la mielotoxicidad de la quimioterapia. Además, se recomienda su uso durante el trasplante de células madre hematopoyéticas, en pacientes que reciben quimioterapia para el linfoma no hodgkiniano o quimioterapia con alta densidad de dosis, así como para los pacientes con antecedentes de neutropenia febril que van a recibir más quimioterapia.

El uso de antibióticos profilácticos también se ha investigado, sobre todo en pacientes neutropénicos que reciben quimioterapia. Los primeros estudios en los años ochenta y noventa demostraron una mejora de los resultados relacionados con la infección, pero no de la supervivencia relacionada con la infección o global. Más recientemente, varios ensayos clínicos aleatorizados de quinolonas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

profilácticas en pacientes que reciben quimioterapia han demostrado una mejora de las tasas de infección y neutropenia febril. Un metaanálisis de estudios que evaluaron el uso de las quinolonas profilácticas en pacientes que recibían quimioterapia fue el primero que documentó también un beneficio sobre la supervivencia global, aunque la mayoría de estos pacientes tenían neoplasias malignas hematológicas en lugar de tumores malignos sólidos.[A3] Las directrices actuales de la Infectious Diseases Society of America no recomiendan el uso de antibióticos profilácticos en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia mielosupresora, a excepción de trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes con riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. La profilaxis con antibióticos no suele usarse fuera del contexto del trasplante de células madre. El uso de antibióticos para prevenir infecciones en pacientes con neutropenia debida a otras causas no se ha estudiado ampliamente, pero no se suele recomendar y debe basarse en el contexto clínico.

El trasplante de células madre (cap. 178) puede ser curativo para varios de los síndromes de neutropenia congénita y de insuficiencia de la médula ósea. Sin embargo, no está desprovisto de riesgos, por lo que se debe reservar para los pacientes con neutropenia grave complicada por infección recidivante en los que se ha demostrado de forma definitiva que la causa es la insuficiencia de la médula ósea.

Leucopenia por deficiencia de otras estirpes celulares

La producción de linfocitos se lleva a cabo en varias localizaciones anatómicas y el tráfico de linfocitos de estos sitios es bidireccional, lo que dificulta comprender la dinámica de los linfocitos en la misma medida que se conoce la de los neutrófilos. A pesar de esto, el recuento de linfocitos periféricos parece mantenerse en un rango estrecho de 2.000-4.000/μl, el 20% de los cuales son linfocitos B y el 70% linfocitos T. La linfocitopenia es un recuento total de linfocitos menor de 1.500/μl. Puede deberse a la disminución de la producción, un tráfico defectuoso o un aumento de la pérdida o destrucción. La disminución de la producción puede deberse a desnutrición proteico-calórica, lesión del compartimento de progenitores de linfocitos secundaria a radiación, quimioterapia o agentes inmunodepresores y también a estados de inmunodeficiencia congénita. El exceso de glucocorticoides endógenos o exógenos puede causar linfocitopenia al alterar el tráfico de linfocitos. Esto también puede deberse a infecciones agudas bacterianas o fúngicas, ciertas infecciones virales y enfermedades granulomatosas. Por último, muchos virus pueden causar la destrucción directa de los linfocitos, al igual que los anticuerpos antilinfocitos observados en pacientes con enfermedades autoinmunitarias subyacentes. Los linfocitos también se pueden perder en los vasos linfáticos intestinales en los casos de enteropatía con pérdida de proteínas, en enfermedades primarias del intestino o de los vasos linfáticos intestinales, o en el edema intestinal secundario a insuficiencia cardíaca grave. Cuando se descubre una linfocitopenia, se debe realizar una evaluación exhaustiva del sistema inmunitario, incluidos los subtipos de linfocitos, inmunoglobulinas cuantitativas y pruebas cutáneas para detectar las deficiencias de la inmunidad celular. El tratamiento se suele dirigir a la enfermedad subyacente, pero puede administrarse inmunoglobulina intravenosa a los pacientes con hipogammaglobulinemia, y se puede efectuar un trasplante en pacientes con deficiencias graves de la inmunidad celular debido a la alteración de la producción y función de los linfocitos.

La monocitopenia, la eosinopenia y la basofilopenia se pueden observar en el contexto de los síndromes de insuficiencia de la médula ósea, o debido a una infección aguda, neoplasia maligna o heridas graves. Se cree que esto se debe a la elevación de los glucocorticoides, las prostaglandinas y la adrenalina. Un aumento de estos factores humorales tiene el máximo impacto en los eosinófilos, de modo que la falta de eosinopenia en cualquiera de estos contextos debe suscitar una sospecha inmediata de una insuficiencia suprarrenal, un síndrome mieloproliferativo primario, una infección parasitaria o un síndrome hipereosinofílico primario. La monocitopenia es menos frecuente, debido probablemente a los diversos papeles que desempeñan los monocitos en la fisiología humana normal; puede que la monocitopenia prolongada y extrema no sea compatible con la vida.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD003038.

A2. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011;11:404.

A3. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142:979-995.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

168

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ADENOPATÍAS Y ESPLENOMEGALIA

JAMES O. ARMITAGE Y PHILIP J. BIERMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ADENOPATÍAS

FISIOLOGÍA Y ANATOMÍA

Los ganglios linfáticos se encuentran por todo el cuerpo siguiendo el trayecto de los vasos linfáticos, colocados de forma estratégica para permitir el filtrado de la linfa y la eliminación de los microorganismos y las proteínas anómalas. El líquido linfático penetra en el ganglio por los vasos linfáticos aferentes, que drenan en el seno subcapsular. El líquido atraviesa el ganglio y sale del mismo por un único vaso linfático eferente. Al hacerlo, la linfa y su contenido se exponen a todas las células inmunológicamente activas del ganglio. Los ganglios linfáticos están poblados principalmente por macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y linfocitos T. Los linfocitos B se localizan sobre todo en los folículos y las regiones perifoliculares, mientras que los linfocitos T están en las regiones interfolicular o paracortical del ganglio. Estas células funcionan juntas para conseguir el procesamiento, la presentación y el reconocimiento de los antígenos y la proliferación de los linfocitos B y T efectores como parte de la respuesta inmunitaria normal frente a los microorganismos o las proteínas extrañas.

Como la respuesta inmunitaria normal determina la proliferación y expansión de uno o más de los componentes celulares de los ganglios linfáticos, también suele asociarse a un aumento significativo del tamaño ganglionar. En los niños pequeños, que están sometidos de forma continua a la exposición a antígenos nuevos, la norma es encontrar ganglios linfáticos palpables. De hecho, la ausencia de ganglios palpables se debería considerar patológica. En los adultos, en general se consideran anómalos los ganglios mayores de 1-2 cm. Sin embargo, encontrar ganglios de este calibre en la región inguinal es lo bastante frecuente para poder considerarlo normal.

La proliferación linfoide es una respuesta normal ante la exposición a un antígeno extraño. La localización de los ganglios aumentados de tamaño suele indicar el lugar de la invasión. Por ejemplo, los ganglios cervicales serían típicos de un paciente con faringitis. Una proliferación inmunitaria con ganglios generalizados sería típica de un trastorno sistémico del sistema inmunitario, una infección diseminada o una neoplasia diseminada. Los tumores malignos del sistema inmunitario pueden manifestarse como ganglios localizados o diseminados.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la adenopatía (linfoadenopatía; tabla 168-1) es amplio; las causas subyacentes son responsables de la proliferación de las células con actividad inmunológica o de la infiltración del ganglio por sustancias o células extrañas. En la práctica, la causa de la hipertrofia ganglionar no suele estar clara ni siquiera de forma retrospectiva. En estos casos, se suele responsabilizar a una infección no reconocida.

Las infecciones por bacterias, micobacterias, hongos, clamidias, parásitos y virus son las principales causas de la hipertrofia ganglionar. Los ganglios de la zona de drenaje de todas las infecciones piógenas pueden aumentar de tamaño. Algunas infecciones, como la peste bubónica por *Yersinia pestis,* determinan un aumento de tamaño drástico de los ganglios regionales, con ganglios fluctuantes (los denominados bubones) que pueden ser característicos de la enfermedad (cap. 312). Otras infecciones bacterianas se asocian a hipertrofia ganglionar como rasgo llamativo (enfermedad por arañazo de gato, cap. 315) y se pueden confundir con un síndrome linfoproliferativo. Las adenopatías mediastínicas se observan en el carbunco por inhalación (cap. 294). En algunas regiones del mundo, las adenopatías cervicales son una manifestación suficientemente frecuente de tuberculosis como para iniciar el tratamiento antituberculoso en lugar de realizar una biopsia. Se encuentran adenopatías diseminadas en una serie de infecciones por diversos microorganismos, como *Toxoplasma,* virus de Epstein-Barr (es decir, mononucleosis infecciosa), citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Diversos procesos no malignos del sistema inmunitario pueden ser causa de adenopatías localizadas o diseminadas. Las enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide (cap. 264) y el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), suelen asociarse a adenopatías, que pueden plantear dificultades diagnósticas por el aumento de incidencia de linfoma en estos trastornos. En las adenopatías que se producen

booksmedicos.org

profilácticas en pacientes que reciben quimioterapia han demostrado una mejora de las tasas de infección y neutropenia febril. Un metaanálisis de estudios que evaluaron el uso de las quinolonas profilácticas en pacientes que recibían quimioterapia fue el primero que documentó también un beneficio sobre la supervivencia global, aunque la mayoría de estos pacientes tenían neoplasias malignas hematológicas en lugar de tumores malignos sólidos.[A3] Las directrices actuales de la Infectious Diseases Society of America no recomiendan el uso de antibióticos profilácticos en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia mielosupresora, a excepción de trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes con riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. La profilaxis con antibióticos no suele usarse fuera del contexto del trasplante de células madre. El uso de antibióticos para prevenir infecciones en pacientes con neutropenia debida a otras causas no se ha estudiado ampliamente, pero no se suele recomendar y debe basarse en el contexto clínico.

El trasplante de células madre (cap. 178) puede ser curativo para varios de los síndromes de neutropenia congénita y de insuficiencia de la médula ósea. Sin embargo, no está desprovisto de riesgos, por lo que se debe reservar para los pacientes con neutropenia grave complicada por infección recidivante en los que se ha demostrado de forma definitiva que la causa es la insuficiencia de la médula ósea.

Leucopenia por deficiencia de otras estirpes celulares

La producción de linfocitos se lleva a cabo en varias localizaciones anatómicas y el tráfico de linfocitos de estos sitios es bidireccional, lo que dificulta comprender la dinámica de los linfocitos en la misma medida que se conoce la de los neutrófilos. A pesar de esto, el recuento de linfocitos periféricos parece mantenerse en un rango estrecho de 2.000-4.000/μl, el 20% de los cuales son linfocitos B y el 70% linfocitos T. La linfocitopenia es un recuento total de linfocitos menor de 1.500/μl. Puede deberse a la disminución de la producción, un tráfico defectuoso o un aumento de la pérdida o destrucción. La disminución de la producción puede deberse a desnutrición proteico-calórica, lesión del compartimento de progenitores de linfocitos secundaria a radiación, quimioterapia o agentes inmunodepresores y también a estados de inmunodeficiencia congénita. El exceso de glucocorticoides endógenos o exógenos puede causar linfocitopenia al alterar el tráfico de linfocitos. Esto también puede deberse a infecciones agudas bacterianas o fúngicas, ciertas infecciones virales y enfermedades granulomatosas. Por último, muchos virus pueden causar la destrucción directa de los linfocitos, al igual que los anticuerpos antilinfocitos observados en pacientes con enfermedades autoinmunitarias subyacentes. Los linfocitos también se pueden perder en los vasos linfáticos intestinales en los casos de enteropatía con pérdida de proteínas, en enfermedades primarias del intestino o de los vasos linfáticos intestinales, o en el edema intestinal secundario a insuficiencia cardíaca grave. Cuando se descubre una linfocitopenia, se debe realizar una evaluación exhaustiva del sistema inmunitario, incluidos los subtipos de linfocitos, inmunoglobulinas cuantitativas y pruebas cutáneas para detectar las deficiencias de la inmunidad celular. El tratamiento se suele dirigir a la enfermedad subyacente, pero puede administrarse inmunoglobulina intravenosa a los pacientes con hipogammaglobulinemia, y se puede efectuar un trasplante en pacientes con deficiencias graves de la inmunidad celular debido a la alteración de la producción y función de los linfocitos.

La monocitopenia, la eosinopenia y la basofilopenia se pueden observar en el contexto de los síndromes de insuficiencia de la médula ósea, o debido a una infección aguda, neoplasia maligna o heridas graves. Se cree que esto se debe a la elevación de los glucocorticoides, las prostaglandinas y la adrenalina. Un aumento de estos factores humorales tiene el máximo impacto en los eosinófilos, de modo que la falta de eosinopenia en cualquiera de estos contextos debe suscitar una sospecha inmediata de una insuficiencia suprarrenal, un síndrome mieloproliferativo primario, una infección parasitaria o un síndrome hipereosinofílico primario. La monocitopenia es menos frecuente, debido probablemente a los diversos papeles que desempeñan los monocitos en la fisiología humana normal; puede que la monocitopenia prolongada y extrema no sea compatible con la vida.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD003038.

A2. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011;11:404.

A3. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142:979-995.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

168

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ADENOPATÍAS Y ESPLENOMEGALIA

JAMES O. ARMITAGE Y PHILIP J. BIERMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ADENOPATÍAS

FISIOLOGÍA Y ANATOMÍA

Los ganglios linfáticos se encuentran por todo el cuerpo siguiendo el trayecto de los vasos linfáticos, colocados de forma estratégica para permitir el filtrado de la linfa y la eliminación de los microorganismos y las proteínas anómalas. El líquido linfático penetra en el ganglio por los vasos linfáticos aferentes, que drenan en el seno subcapsular. El líquido atraviesa el ganglio y sale del mismo por un único vaso linfático eferente. Al hacerlo, la linfa y su contenido se exponen a todas las células inmunológicamente activas del ganglio. Los ganglios linfáticos están poblados principalmente por macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y linfocitos T. Los linfocitos B se localizan sobre todo en los folículos y las regiones perifoliculares, mientras que los linfocitos T están en las regiones interfolicular o paracortical del ganglio. Estas células funcionan juntas para conseguir el procesamiento, la presentación y el reconocimiento de los antígenos y la proliferación de los linfocitos B y T efectores como parte de la respuesta inmunitaria normal frente a los microorganismos o las proteínas extrañas.

Como la respuesta inmunitaria normal determina la proliferación y expansión de uno o más de los componentes celulares de los ganglios linfáticos, también suele asociarse a un aumento significativo del tamaño ganglionar. En los niños pequeños, que están sometidos de forma continua a la exposición a antígenos nuevos, la norma es encontrar ganglios linfáticos palpables. De hecho, la ausencia de ganglios palpables se debería considerar patológica. En los adultos, en general se consideran anómalos los ganglios mayores de 1-2 cm. Sin embargo, encontrar ganglios de este calibre en la región inguinal es lo bastante frecuente para poder considerarlo normal.

La proliferación linfoide es una respuesta normal ante la exposición a un antígeno extraño. La localización de los ganglios aumentados de tamaño suele indicar el lugar de la invasión. Por ejemplo, los ganglios cervicales serían típicos de un paciente con faringitis. Una proliferación inmunitaria con ganglios generalizados sería típica de un trastorno sistémico del sistema inmunitario, una infección diseminada o una neoplasia diseminada. Los tumores malignos del sistema inmunitario pueden manifestarse como ganglios localizados o diseminados.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la adenopatía (linfoadenopatía; tabla 168-1) es amplio; las causas subyacentes son responsables de la proliferación de las células con actividad inmunológica o de la infiltración del ganglio por sustancias o células extrañas. En la práctica, la causa de la hipertrofia ganglionar no suele estar clara ni siquiera de forma retrospectiva. En estos casos, se suele responsabilizar a una infección no reconocida.

Las infecciones por bacterias, micobacterias, hongos, clamidias, parásitos y virus son las principales causas de la hipertrofia ganglionar. Los ganglios de la zona de drenaje de todas las infecciones piógenas pueden aumentar de tamaño. Algunas infecciones, como la peste bubónica por *Yersinia pestis,* determinan un aumento de tamaño drástico de los ganglios regionales, con ganglios fluctuantes (los denominados bubones) que pueden ser característicos de la enfermedad (cap. 312). Otras infecciones bacterianas se asocian a hipertrofia ganglionar como rasgo llamativo (enfermedad por arañazo de gato, cap. 315) y se pueden confundir con un síndrome linfoproliferativo. Las adenopatías mediastínicas se observan en el carbunco por inhalación (cap. 294). En algunas regiones del mundo, las adenopatías cervicales son una manifestación suficientemente frecuente de tuberculosis como para iniciar el tratamiento antituberculoso en lugar de realizar una biopsia. Se encuentran adenopatías diseminadas en una serie de infecciones por diversos microorganismos, como *Toxoplasma,* virus de Epstein-Barr (es decir, mononucleosis infecciosa), citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Diversos procesos no malignos del sistema inmunitario pueden ser causa de adenopatías localizadas o diseminadas. Las enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide (cap. 264) y el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), suelen asociarse a adenopatías, que pueden plantear dificultades diagnósticas por el aumento de incidencia de linfoma en estos trastornos. En las adenopatías que se producen

booksmedicos.org

TABLA 168-1 CAUSAS DE ADENOPATÍAS

- Infección
  - Bacteriana (p. ej., todas las bacterias piógenas, enfermedad por arañazo de gato, sífilis, tularemia)
  - Micobacteriana (p. ej., tuberculosis, lepra)
  - Micótica (p. ej., histoplasmosis, coccidioidomicosis)
  - Clamidias (p. ej., linfogranuloma venéreo)
  - Parasitaria (p. ej., toxoplasmosis, tripanosomiasis, filariasis)
  - Viral (p. ej., virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, rubéola, hepatitis, VIH)
- Trastornos benignos del sistema inmunitario (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del suero, reacciones frente a fármacos como la fenitoína, enfermedad de Castleman, histiocitosis sinusal con adenopatía masiva, histiocitosis de células de Langerhans, síndrome de Kawasaki, enfermedad de Kimura)
- Trastornos malignos del sistema inmunitario (p. ej., leucemia mieloide y linfoide aguda y crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, linfoma T de tipo angioinmunoblástico, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple con amiloidosis, histiocitosis maligna)
- Otros tumores malignos (p. ej., cáncer de mama, carcinoma pulmonar, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, tumores malignos digestivos, tumores de células germinales, sarcoma de Kaposi)
- Tesaurismosis (p. ej., enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick)
- Endocrinopatías (p. ej., hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, tiroiditis)
- Otros (p. ej., sarcoidosis, amiloidosis, linfoadenitis dermatopática; enfermedad relacionada con IgG4)

TABLA 168-2 CAUSAS MÁS FRECUENTES DE ADENOPATÍAS EN ADULTOS EN EE. UU.

- No explicada
- Infección
  - En zonas de drenaje de una infección (p. ej., adenopatías cervicales en la faringitis)
  - Diseminadas (p. ej., mononucleosis, infección por el VIH)
- Trastornos inmunitarios (p. ej., artritis reumatoide)
- Neoplasias
  - Tumores malignos del sistema inmunitario (p. ej., leucemias y linfomas)
  - Carcinomas o sarcomas metastásicos

TABLA 168-3 FACTORES QUE SE DEBEN CONSIDERAR EN EL DIAGNÓSTICO DE UNA ADENOPATÍA

- Síntomas sistémicos asociados
- Edad del paciente
- Antecedentes de infecciones, traumatismos, medicamentos, viajes previos, tumores malignos, etc.
- Localización: cervical, supraclavicular, epitroclear, axilar, intratorácica (hiliar o mediastínica), intraabdominal (retroperitoneal, mesentérica u otras), ilíaca, inguinal, femoral
- Localizada o diseminada
- Hipersensibilidad/inflamación
- Tamaño
- Consistencia

como reacción a fármacos, como la fenitoína, la biopsia del ganglio puede mostrar alteraciones parecidas a las del linfoma y confundirse con uno. Las enfermedades proliferativas benignas del sistema inmunitario que se pueden confundir también con un linfoma son la enfermedad de Castleman (caps. 185 y 393; hiperplasia angiofolicular linfoide), la histiocitosis sinusal con adenopatías masivas y otros procesos más frecuentes en Asia, como el síndrome de Kawasaki (cap. 439) y la enfermedad de Kimura.

Todas las células del sistema inmunitario se pueden malignizar. Varios de estos procesos malignos se suelen manifestar como adenopatías, y esta alteración se puede encontrar en todos ellos. Las adenopatías como manifestación inicial son características de los linfomas de Hodgkin y no hodgkiniano, y también son frecuentes en la macroglobulinemia de Waldenström y la leucemia linfocítica crónica B, mientras que solo se reconoce en algunos casos de leucemias mieloides (caps. 183 a 186). Los tumores malignos de todos los órganos pueden metastatizar en los ganglios, produciendo adenopatías que se suelen localizar en la zona de drenaje del tumor primario, como por ejemplo los ganglios axilares en el cáncer de mama, los ganglios hiliares y mediastínicos en los carcinomas de pulmón y los ganglios cervicales en el cáncer de cabeza y cuello. Sin embargo, también pueden aparecer adenopatías diseminadas. Otros trastornos que pueden debutar con adenopatías como manifestación inicial son las tesaurismosis como la enfermedad de Gaucher (cap. 208), las endocrinopatías como el hipertiroidismo (cap. 226), la sarcoidosis (cap. 95) y la linfoadenitis dermatopática. La amiloidosis (cap. 188) puede causar adenopatías en pacientes con mieloma múltiple, amiloidosis hereditaria o amiloidosis asociada a estados de inflamación crónica.

Entre los pacientes con adenopatías que se suelen ver en este momento en las consultas de EE. UU., no se consigue un diagnóstico en un elevado porcentaje de casos (tabla 168-2). En estos casos se suele responsabilizar del proceso a un cuadro infeccioso. Cuando las adenopatías se encuentran en la zona de drenaje de una infección conocida (p. ej., ganglios cervicales en un paciente con faringitis) o el enfermo sufre una infección conocida que se asocia a adenopatías (p. ej., mononucleosis infecciosa; cap. 377), suele resultar correcto asumir que se trata de una infección. Como alternativa, si el paciente sufre un trastorno inmunológico que se asocia de forma conocida a adenopatías, como la artritis reumatoide, este trastorno suele ser una explicación plausible; sin embargo, unas adenopatías progresivas en este tipo de enfermos obligan a realizar una biopsia porque también tienen un riesgo mayor de linfoma. Las adenopatías localizadas progresivas, sobre todo asociadas a fiebre, diaforesis o pérdida de peso, obligan a realizar una biopsia para descartar un linfoma.

Valoración de los ganglios linfáticos

La valoración de un paciente con adenopatías debe constar de una anamnesis meticulosa, una exploración física exhaustiva, pruebas de laboratorio y, en ocasiones, pruebas de imagen para determinar la extensión y el carácter de los ganglios. La edad del paciente y cualquier síntoma sistémico asociado pueden ser pistas relevantes (tabla 168-3). Los ganglios cervicales en un niño causan mucha menos preocupación que unos ganglios de tamaño similar en un paciente de 60 años. La aparición de fiebre, diaforesis o pérdida de peso hace sospechar un proceso maligno del sistema inmunitario. La explicación de los ganglios puede conseguirse identificando un foco de infección, un fármaco determinado, antecedentes de viajes o de tumores malignos previos.

La exploración física permite la identificación de las adenopatías localizadas frente a las diseminadas. Los lugares concretos de afectación pueden ser claves importantes para el diagnóstico, dado que las infecciones y los carcinomas suelen producir afectación ganglionar en el territorio de drenaje linfático correspondiente. En general, los ganglios dolorosos se suelen deber a un proceso infeccioso, mientras que los ganglios indoloros hacen sospechar más un proceso maligno. La consistencia de los ganglios también facilita el diagnóstico; los ganglios que contienen metástasis de un carcinoma tienen una consistencia pétrea, mientras que los que contienen un linfoma son firmes y elásticos, y los ganglios relacionados con una infección son blandos.

Cuanto mayor es el ganglio, más riesgo hay de que exista una causa de base grave. Los ganglios mayores de 3-4 cm de diámetro en adultos son muy preocupantes. La exploración física para valorar el tamaño de los ganglios solo es precisa y reproducible de forma marginal, aunque es el método más empleado con gran diferencia. Se dispone de métodos más precisos con diversas técnicas de imagen.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen, incluidas las radiografías convencionales, la tomografía computarizada (TC), la ecografía, la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET), se pueden utilizar para valorar la extensión de las adenopatías en el tórax y el abdomen (tabla 168-4). Las radiografías de tórax son el método más económico y sencillo de valorar los ganglios mediastínicos e hiliares, pero no resultan tan precisas como la TC torácica. La TC y la ecografía son las técnicas más útiles para valorar los ganglios abdominales y retroperitoneales. En la mayoría de los pacientes, es posible que la TC sea el método más preciso, pero la ecografía aporta las ventajas de su menor coste y ausencia de exposición a la radiación. La RM y la PET no son estudios de primera línea para valorar las adenopatías. Aunque se han publicado pocos ensayos clínicos controlados aleatorizados hasta la fecha sobre la precisión diagnóstica de la PET,[1] se aplica en la valoración de los pacientes con linfoma tanto cuando debutan como tras el tratamiento.[2] La PET suele ser positiva en pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfomas no hodgkiniano agresivos, y se puede emplear para valorar la presencia de un linfoma activo en pacientes con adenopatías y un diagnóstico confirmado; resulta especialmente útil para reevaluar a los pacientes tras el tratamiento, porque los ganglios no siempre recuperan el tamaño normal tras el mismo, sobre todo los mediastínicos y los retroperitoneales, incluso después de erradicar el proceso maligno.

Evaluación intervencionista

Para llegar a un diagnóstico exacto de la causa de la adenopatía suele ser necesaria la punción-aspiración o la biopsia de los ganglios linfáticos. Incluso entonces los hallazgos morfológicos no permiten por sí solos diferenciar claramente entre los cambios reactivos de las adenopatías benignas y las neoplasias, sobre todo de los linfomas; puede ser necesario realizar estudios especiales en las muestras para hacerlo.[3] La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 168-4 MÉTODOS PARA VALORAR LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

- Exploración física
- Pruebas de imagen
  - Radiografía de tórax
  - Ecografía
  - Tomografía computarizada
  - Resonancia magnética
  - Tomografía por emisión de positrones
- Obtención de muestras
  - Punción-aspiración con aguja fina
  - Biopsia con aguja gruesa
  - Biopsia escisional

TABLA 168-5 ABORDAJE DEL PACIENTE CON ADENOPATÍAS

- ¿Sufre el paciente alguna enfermedad conocida que cause adenopatías? Tratar y vigilar su resolución
- ¿Existe una infección evidente que explique las adenopatías (p. ej., mononucleosis infecciosa)? Tratar y vigilar su resolución
- ¿Se trata de ganglios muy grandes, firmes o ambas cosas, que sugieran malignidad? Realizar una biopsia
- ¿Está el paciente muy preocupado de que el origen sea neoplásico y es incapaz de tranquilizarse al respecto? Realizar una biopsia
- Si no se comprueba ninguna de las anteriores, realizar un hemograma completo y, cuando no aporte datos, controlar durante un período de tiempo predeterminado (en general, 2-8 semanas). Si los ganglios no experimentan regresión ni aumentan de tamaño, realizar una biopsia

TABLA 168-6 ALGUNAS CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS PARA LA ADENOPATÍA LOCALIZADA

LUGAR	INFECCIONES	NEOPLASIAS	OTRAS
Cervical	Faringitis, otras infecciones de cabeza y cuello, mononucleosis, toxoplasmosis, TB	Cánceres de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, linfoma	
Supraclavicular		Cáncer intraabdominal (sobre todo ganglios izquierdos), cáncer de pulmón, linfoma	
Axilar	Enfermedad por arañazo de gato, infecciones distales, peste	Cáncer de mama, melanoma, linfoma	Implantes de silicona
Mediastínica	TB, infección fúngica, carbunco	Linfoma, cáncer de pulmón, tumor de células germinales	Sarcoidosis
Retroperitoneal	TB	Linfoma, cáncer testicular, cáncer renal, cáncer GI alto	Sarcoidosis
Mesentérica	Apendicitis, colecistitis, diverticulitis, enfermedad de Whipple	Linfoma, cáncer GI	Enfermedad intestinal inflamatoria, paniculitis
Inguinal	Infección distal o genital, peste, ETS	Linfoma, melanoma, cáncer de vulva	

ETS = enfermedad de transmisión sexual; GI = gastrointestinal; TB = tuberculosis.

aspiración con aguja fina es un método popular en la actualidad y es un procedimiento preciso para diagnosticar la afectación ganglionar por una infección o un carcinoma. Aunque algunos linfomas también se pueden diagnosticar con esta técnica, es inadecuada como método diagnóstico inicial para los linfomas. La biopsia con aguja gruesa aporta a menudo suficiente material para establecer de forma inequívoca el diagnóstico y el subtipo de lesión. Sin embargo, la biopsia escisional, que es la que suele aportar al anatomopatólogo material suficiente para realizar estudios histológicos, inmunológicos y genéticos, es el procedimiento que con más probabilidad permite llegar al diagnóstico correcto.

Abordaje del paciente con adenopatías

Los pacientes con adenopatías (tabla 168-5) consultan al médico por diversos motivos. La causa más frecuente es que el paciente percibe un ganglio en el cuello, la axila o la ingle, y acude al médico para preguntar su opinión. Los ganglios pueden diagnosticarse de forma inesperada durante la exploración física de rutina o al valorar al paciente por otro síntoma. Se puede identificar un ganglio de forma inesperada en los estudios radiológicos torácicos o abdominales de un paciente. Cuando los ganglios son múltiples o miden más de 2-3 cm, se suele necesitar una biopsia mediante mediastinoscopia, incisión paramediastínica, laparoscopia o laparotomía para establecer el diagnóstico.

El abordaje de los pacientes con una adenopatía de reciente descubrimiento en el cuello, la axila o la ingle depende de la consistencia, el tamaño y el número de ganglios aumentados de tamaño, además del estado de salud global del enfermo. En la mayoría de los casos, unos ganglios muy grandes o muy duros en presencia de síntomas sistémicos, como fiebre no explicada, diaforesis o pérdida de peso, obligan a biopsiarlos. En pacientes con ganglios aumentados de tamaño en el territorio de drenaje de un tumor maligno tratado previamente (p. ej., ganglios cervicales en un paciente con antecedentes de cáncer de cabeza y cuello) el mejor abordaje puede ser una punción-aspiración ganglionar. Es frecuente diagnosticar de este modo carcinomas, aunque se trata de una mala opción para diagnosticar los procesos malignos linfoides. En el caso de los ganglios cervicales,[4] la biopsia escisional se debe retrasar cuando se plantea un posible diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello (cap. 190). En estos enfermos, se debe realizar en primer lugar una exploración otorrinolaringológica cuidadosa para evitar realizar una biopsia que pueda complicar el tratamiento posterior del paciente. En la tabla 168-6 se enumeran algunas posibilidades diagnósticas de las adenopatías localizadas.

En la situación más frecuente, en la que los ganglios son blandos y miden menos de 2-3 cm en un paciente sin una enfermedad sistémica evidente, la mejor opción suele ser la observación durante un período de tiempo breve. Realizar un hemograma completo y valorar un frotis de sangre periférica suele ser útil para identificar una enfermedad sistémica (p. ej., una mononucleosis infecciosa). Estos pacientes suelen recibir antibióticos. Si el ganglio no experimenta regresión en unas pocas semanas o si aumenta de tamaño, se debería realizar una biopsia.

Parte de la asistencia de estos pacientes implica el propio arte de la medicina y la capacidad de dar respuesta a las necesidades concretas del paciente. Por ejemplo, la biopsia se debe realizar antes si el paciente está muy ansioso ante un posible proceso maligno o si se necesita un diagnóstico definitivo con rapidez.

ESPLENOMEGALIA

DEFINICIÓN

El bazo es el mayor órgano linfático del cuerpo y en ocasiones se aborda desde el punto de vista clínico como si fuera un ganglio muy grande. Sin embargo, aunque también participa en la respuesta inmunitaria primaria frente a los microorganismos invasores y las proteínas extrañas, el bazo realiza muchas funciones más. Se comporta como un filtro para la sangre y es responsable de eliminar los eritrocitos envejecidos de la circulación y otras células sanguíneas o de otro tipo revestidas por inmunoglobulinas. La sangre entra en el bazo, se filtra por los cordones esplénicos y se expone a las células esplénicas con actividad inmunológica.

La pulpa roja esplénica ocupa más de la mitad del volumen del bazo y corresponde al lugar en el que se identifican y destruyen los eritrocitos envejecidos y se eliminan las inclusiones de los eritrocitos en un proceso que se denomina *punteado*. Cuando no existe función esplénica, aparecen inclusiones basófilas, denominadas *cuerpos de Howell-Jolly,* en los eritrocitos circulantes. La presencia de estos cuerpos (fig. 168-1) en la sangre periférica indica que el paciente ha sufrido una esplenectomía o sufre un proceso que determina la falta de funcionalidad del bazo (p. ej., drepanocitosis con infartos esplénicos repetidos y enfermedad del injerto contra el huésped crónica).

La pulpa blanca esplénica contiene macrófagos, linfocitos B y linfocitos T, participa en el reconocimiento de microorganismos y proteínas extrañas y está implicada en la respuesta inmunitaria primaria. La ausencia de esta función esplénica causa una sensibilidad especial a determinadas infecciones, como la sepsis por microorganismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae.* El riesgo de sepsis fulminante se relaciona con la edad en el momento de la esplenectomía o de la pérdida de la función esplénica. El máximo riesgo se produce en los niños y los adultos jóvenes. Si es posible, todos los enfermos deberían ser vacunados frente a *S. pneumoniae* y quizá

booksmedicos.org

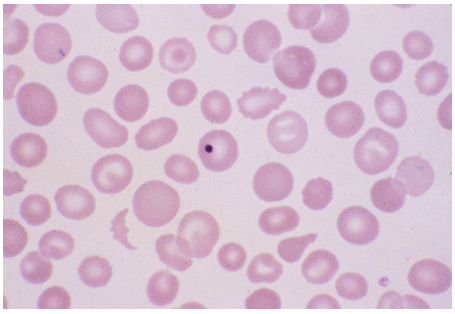

FIGURA 168-1. Cuerpo de Howell-Jolly en un eritrocito. Es una evidencia de esplenectomía o de un bazo no funcional.

frente a *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* antes de la esplenectomía. Algunos médicos prescriben a los enfermos penicilina oral (p. ej., fenoximetilpenicilina, 250 mg cada 12 h) de forma indefinida si se ha realizado una esplenectomía en la infancia o la adolescencia.

BIOPATOLOGÍA

Igual que sucede con las adenopatías, los trastornos asociados a la esplenomegalia son muy numerosos (tabla 168-7). Algunas infecciones bacterianas, como la endocarditis (cap. 76), la brucelosis (cap. 310) y la fiebre tifoidea (cap. 308), se asocian a esplenomegalia con frecuencia. La tuberculosis diseminada (cap. 324) se asocia a menudo a esplenomegalia; es posible encontrar esta alteración en los casos de histoplasmosis diseminada (cap. 332) y toxoplasmosis (cap. 349). La esplenomegalia aparece casi siempre en el paludismo (cap. 345). Las enfermedades por rickettsias, como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, se asocian con frecuencia a esplenomegalia. Múltiples infecciones virales suelen producir esplenomegalia, como la mononucleosis infecciosa asociada al virus de Epstein-Barr (cap. 377) y la hepatitis viral (caps. 148 y 149). La esplenomegalia se puede asociar a la infección por el VIH. Los abscesos esplénicos, que suelen ser consecuencia de la diseminación hematógena de microorganismos piógenos, son una causa de esplenomegalia poco frecuente y difícil de diagnosticar.

La esplenomegalia se encuentra también en una serie de trastornos benignos del sistema inmunitario, como la artritis reumatoide (cap. 264) en la que algunos enfermos sufren un síndrome de Felty con granulocitopenia asociada. Es frecuente encontrar esplenomegalia en ciertos pacientes con lupus eritematoso sistémico (cap. 266), en algunas reacciones farmacológicas y en la enfermedad del suero.

Los tumores malignos del sistema inmunitario y de órganos no inmunitarios también pueden causar esplenomegalia; esta se encuentra a menudo en los pacientes con leucemia mieloide crónica y también es frecuente en la leucemia linfoide crónica (cap. 184). Puede aparecer en los enfermos con leucemias mieloide o linfoide agudas, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin y macroglobulinemia de Waldenström, pero es infrecuente en el mieloma múltiple (cap. 187). La esplenomegalia aislada (sin aumento de tamaño de los ganglios) es típica de algunos procesos malignos del sistema inmunitario, como la tricoleucemia (cap. 184), la variante prolinfocítica de leucemia linfocítica crónica (cap. 184) y el linfoma de la zona marginal esplénica (cap. 185). Las metástasis esplénicas de carcinomas y sarcomas son muy raras, salvo en el caso del melanoma maligno; sin embargo, ni siquiera el melanoma suele causar una esplenomegalia palpable.

La esplenomegalia puede ser una consecuencia de un aumento de la presión en la circulación esplénica, sobre todo en pacientes con hipertensión portal por diversos trastornos hepáticos, como cirrosis alcohólica (cap. 152). Sin embargo, también se puede deber a una trombosis de la vena esplénica o porta. La primera manifestación de un bazo aumentado de tamaño por hipertensión portal puede ser una trombocitopenia.

Entre los trastornos hematológicos que pueden causar una esplenomegalia palpable se encuentran la anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 160), la esferocitosis hereditaria (cap. 161) y otras anemias. Las neoplasias mieloproliferativas, como la policitemia vera (con frecuencia), la trombocitemia esencial (en ocasiones) y la mielofibrosis idiopática (habitualmente), pueden todas debutar con esplenomegalia. En los casos de mielofibrosis idiopática, el bazo es asiento frecuente de hematopoyesis extramedular (cap. 166).

Otros trastornos menos frecuentes pueden ocasionar esplenomegalia. La enfermedad de depósito denominada enfermedad de Gaucher (cap. 208) se suele manifestar como esplenomegalia. Se encuentra también esplenomegalia en algunas endocrinopatías, como el hipertiroidismo (cap. 226). La sarcoidosis (cap. 95) y la amiloidosis (cap. 188) pueden manifestarse con esplenomegalia. El término *esplenomegalia tropical* se emplea para describir los bazos palpables que se encuentran en pacientes de las regiones tropicales, y puede asociarse a muchas causas.

TABLA 168-7 CAUSAS DE ESPLENOMEGALIA

- Infección
  - Bacteriana (p. ej., endocarditis, brucelosis, sífilis, fiebre tifoidea, absceso piógeno)
  - Micobacteriana (p. ej., tuberculosis)
  - Fúngica (p. ej., histoplasmosis, toxoplasmosis)
  - Parasitaria (p. ej., paludismo, leishmaniasis)
  - Por rickettsias (p. ej., fiebre maculosa de las Montañas Rocosas)
  - Viral (p. ej., virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH, hepatitis)
- Trastornos benignos del sistema inmunitario (p. ej., artritis reumatoide con síndrome de Felty, lupus eritematoso sistémico, reacciones a fármacos como fenitoína, histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad del suero)
- Trastornos malignos del sistema inmunitario (p. ej., leucemia aguda o crónica mieloide o linfoide, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström, histiocitosis maligna)
- Otros tumores malignos (p. ej., melanoma, sarcoma)
- Esplenomegalia congestiva (p. ej., hipertensión portal secundaria a hepatopatía o trombosis de la vena esplénica o porta)
- Trastornos hematológicos (p. ej., anemia hemolítica autoinmunitaria, esferocitosis hereditaria, talasemia mayor, hemoglobinopatías, eliptocitosis, hematopoyesis extramedular)
- Tesaurismosis (p. ej., enfermedad de Gaucher)
- Endocrinopatías (p. ej., hipertiroidismo)
- Otras (p. ej., sarcoidosis, amiloidosis, esplenomegalia tropical, quistes)

TABLA 168-8 MÉTODOS PARA VALORAR EL BAZO

- Exploración física
- Pruebas de imagen
  - Ecografía
  - Tomografía computarizada
  - Gammagrafía hepática y esplénica
  - Tomografía por emisión de positrones
- Biopsia
  - Punción-aspiración con aguja fina
  - Esplenectomía
    - Laparotomía (esplenectomía total o parcial)
    - Laparoscopia

DIAGNÓSTICO

Evaluación del tamaño y la función del bazo

Exploración física

La capacidad de realizar una exploración física precisa y determinar si el bazo está aumentado de tamaño (tabla 168-8) es una habilidad importante, pero no resulta fácil de aprender. La exploración del bazo se puede realizar con el paciente en decúbito supino o lateral derecho. La inspección, la percusión, la auscultación y la palpación son elementos esenciales para una valoración correcta. Es raro que el bazo sea lo bastante grande para ser visible y movilizarse con la respiración. Sin embargo, en los pacientes con esta situación, es frecuente no detectar la esplenomegalia porque la palpación no se empieza lo bastante abajo para encontrar el borde del órgano. En ocasiones, la percusión del hipocondrio izquierdo permitirá identificar una zona de matidez que se desplaza al respirar e identifica la esplenomegalia. El tamaño del bazo se suele registrar como el número de centímetros que el bazo desciende por debajo del reborde costal izquierdo en la línea media clavicular durante la inspiración. Aunque la auscultación no suele formar parte de la exploración esplénica, la presencia de un roce esplénico en inspiración permite diagnosticar un infarto esplénico. En ocasiones se confunde el riñón izquierdo con el bazo en la exploración, pero su falta de desplazamiento con la respiración típica del bazo permite distinguirlos en general.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio suelen ser útiles para valorar la función esplénica. En los pacientes con un bazo ausente o no funcionante,[5,6] se pueden observar cuerpos de Howell-Jolly en los eritrocitos circulantes (v. fig. 168-1). La hiperfunción del bazo (que se suele denominar *hiperesplenismo*) se asocia a citopenias; el bazo es el reservorio normal de un porcentaje significativo de plaquetas, y esta función como reservorio puede causar una trombocitopenia en pacientes con esplenomegalia. Los enfermos con anemia hemolítica autoinmunitaria suelen tener una esplenomegalia palpable, pero no así los enfermos con púrpura trombocitopénica idiopática (inmunitaria).

Es posible visualizar el bazo mediante ecografía, TC,[7] gammagrafía convencional y PET (fig. 168-2). La ecografía determina con precisión el tamaño del bazo y se puede repetir con facilidad. La TC a menudo permite visualizar mejor la consistencia del bazo e identifica tumores o abscesos esplénicos que no se podrían diagnosticar de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

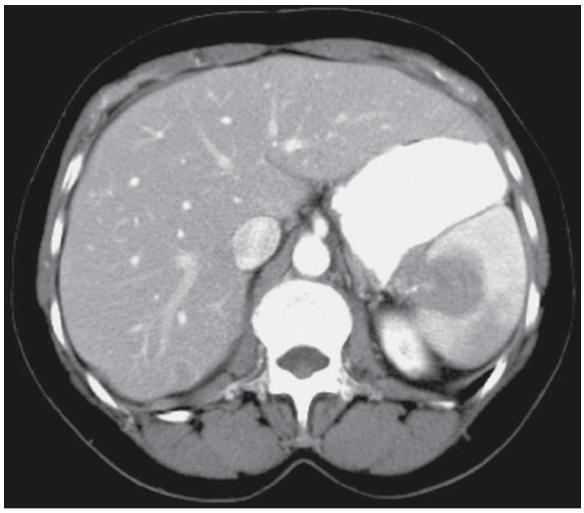

FIGURA 168-2. **Bazo aumentado de tamaño por un adenocarcinoma metastásico.**

otra forma. La PET puede ayudar a valorar las lesiones focales esplénicas. La gammagrafía hepatoesplénica marcada con tecnecio puede ser esencial para identificar una hepatopatía como causa de la esplenomegalia; en los pacientes con cirrosis criptogénica que tienen una trombocitopenia, la gammagrafía hepatoesplénica con tecnecio que muestra una actividad mayor en el bazo que en el hígado puede ser la primera pista de una hepatopatía.

Dada la localización del bazo y su tendencia hemorrágica, la punción-aspiración con aguja fina y la biopsia con aguja gruesa no se suelen realizar. Por lo general, la «biopsia» esplénica implica una esplenectomía, que se puede realizar mediante laparotomía o laparoscopia. Sin embargo, realizar la esplenectomía por vía laparoscópica suele condicionar la maceración del órgano y puede reducir la información diagnóstica. En los niños muy pequeños, en los que la esplenectomía se asocia a un alto riesgo de infecciones graves, como la septicemia por neumococo, se puede realizar una esplenectomía parcial en algunos casos. Los enfermos que se someten a una esplenectomía por un traumatismo esplénico con rotura del órgano pueden sufrir una diseminación de células esplénicas a otras zonas del abdomen (es decir, esplenosis). Algunos enfermos pueden tener bazos pequeños o accesorios. El tejido esplénico funcional persistente puede explicar una trombocitopenia inmunitaria recidivante tras la esplenectomía, y se puede identificar por la ausencia de cuerpos de Howell-Jolly en los eritrocitos circulantes. Los pacientes sometidos a una esplenectomía suelen tener trombocitosis.

Abordaje del paciente con esplenomegalia

Los pacientes con esplenomegalia (tabla 168-9) pueden consultar al médico por diversos motivos. Los enfermos pueden referir dolor en el hipocondrio izquierdo o sensación de plenitud o saciedad precoz. Un infarto esplénico, que suele manifestarse como dolor en el hipocondrio izquierdo y que en ocasiones se irradia al hombro izquierdo, puede ser la primera pista de la existencia de esplenomegalia. Es más raro que la esplenomegalia debute con síntomas catastróficos por rotura esplénica. En algunos pacientes, la esplenomegalia se diagnostica al valorar una citopenia no explicada. La esplenomegalia se puede descubrir de forma casual durante la exploración física. En estos últimos años ha sido frecuente encontrar la esplenomegalia en estudios radiológicos abdominales realizados por otros motivos.

La presencia de un bazo palpable en la exploración física casi siempre se considera anómala. La única excepción a esta regla es la punta del bazo palpable en las mujeres jóvenes y delgadas. En general, la identificación de un bazo palpable se debe considerar un hallazgo grave y se debe buscar la explicación. Está menos claro si se deben aplicar las mismas reglas para la esplenomegalia límite que se descubre de forma casual durante pruebas de imagen de rutina.

El abordaje de los pacientes con esplenomegalia se debe centrar inicialmente en descartar una enfermedad sistémica que pueda justificar la esplenomegalia. La mononucleosis infecciosa, la leucemia o el linfoma, la artritis reumatoide, la sarcoidosis, la cirrosis hepática, el paludismo y otra serie de enfermedades se deberían considerar como posible explicación de la esplenomegalia. El trastorno sistémico se debería tratar y después se volvería a valorar el bazo. Si es posible tratar con éxito la enfermedad sistémica, el tamaño del bazo debería normalizarse con el tiempo.

Los pacientes sin una explicación evidente para la esplenomegalia plantean un problema diagnóstico difícil. En ocasiones, el seguimiento cuidadoso de estos enfermos muestra una hepatopatía o un proceso autoinmunitario ocultos, que inicialmente no se lograron diagnosticar. En ocasiones, la preocupación ante un proceso maligno, sobre todo en presencia de síntomas sistémicos, como fiebre, diaforesis o pérdida de peso, o la presencia de lesiones focales en los estudios de imagen, se consideran indicaciones de esplenectomía. Sin embargo, en ausencia de estas alteraciones lo habitual es controlar a los pacientes de forma estrecha y repetir los intentos de establecer el diagnóstico con otras alternativas distintas de la esplenectomía. Es fundamental evitar la esplenectomía en un paciente con hepatopatía oculta e hipertensión portal.

TABLA 168-9 ABORDAJE DEL PACIENTE CON ESPLENOMEGALIA

¿Sufre el paciente alguna enfermedad conocida que se asocie a esplenomegalia (p. ej., mononucleosis infecciosa)? Tratar y controlar la resolución
Buscar una infección oculta (p. ej., endocarditis infecciosa), un trastorno hematológico (p. ej., esferocitosis hereditaria), una hepatopatía oculta (p. ej., cirrosis criptogénica), un trastorno autoinmunitario (p. ej., lupus eritematoso sistémico) o una tesaurismosis (p. ej., enfermedad de Gaucher). Si se identifica, tratar de forma adecuada
Si existen síntomas sistémicos sugestivos de tumor maligno, se observa una sustitución parcial del bazo en las pruebas de imagen y no se dispone de otro lugar para obtener una biopsia, estará indicada la esplenectomía
Si nada de lo anterior se cumple, vigilar de forma estrecha y repetir los estudios hasta que se resuelva la esplenomegalia o se llegue al diagnóstico

La esplenectomía se realizaba antes de forma sistemática como parte de la estadificación de la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. En la actualidad, este procedimiento no suele ser necesario para elegir el tratamiento correcto y se debería evitar. La esplenectomía[8,9] puede ser un tratamiento eficaz en la púrpura trombocitopénica inmunitaria (cap. 172) y la anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 160) y, en ocasiones, es útil para aliviar las citopenias en otros trastornos, como la mielofibrosis evolucionada (cap. 166). La ablación por radiofrecuencia es una alternativa a la extirpación quirúrgica.[A1] Los pacientes esplenectomizados tienen un aumento del riesgo de infecciones, sobre todo por gérmenes Gram positivos, y necesitan un seguimiento cuidadoso[10,11] (cap. 281).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Feng K, Ma K, Liu Q, et al. Randomized clinical trial of splenic radiofrequency ablation versus splenectomy for severe hypersplenism. *Br J Surg*. 2011;98:354-361.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

169 TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN FAGOCÍTICA

MICHAEL GLOGAUER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los neutrófilos y los monocitos-macrófagos son los fagocitos fundamentales del sistema inmunitario innato. Su principal papel en dicho sistema es reconocer y eliminar los microorganismos que atraviesan las barreras físicas primarias, como el epitelio y las secreciones corporales, responsables de la protección de la superficie externa y las cubiertas del cuerpo. La interacción neutrófilo-patógeno genera un ejército de mediadores antimicrobianos que consigue una destrucción eficiente de los patógenos.[1] Los fagocitos identifican a los invasores extraños mediante una serie de receptores de reconocimiento de patrones, la mayor parte de los cuales pertenecen a la familia del receptor de tipo *toll* (caps. 45 y 48). Mientras que los macrófagos realizan una función de vigilantes buscando los microorganismos en el tejido sano y se comportan como un enlace entre los sistemas inmunitarios adaptativo e innato, los neutrófilos aparecen de forma exclusiva en los tejidos infectados o lesionados tras ser reclutados por mediadores inflamatorios liberados por los macrófagos activados y las células endoteliales o por señales químicas liberadas por los propios microorganismos invasores (tabla 169-1). Tras la acumulación de estas

booksmedicos.org

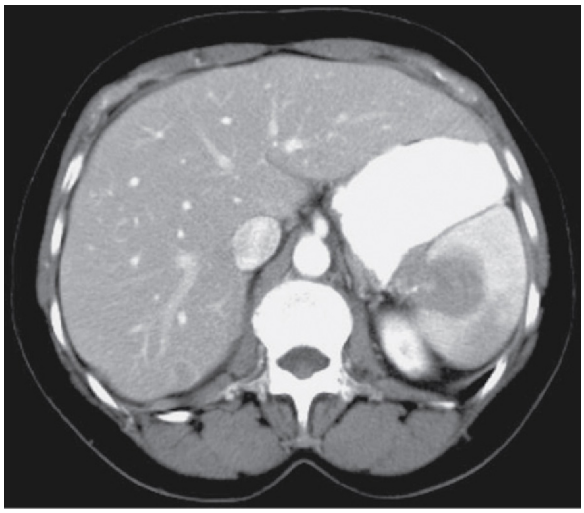

FIGURA 168-2. **Bazo aumentado de tamaño por un adenocarcinoma metastásico.**

otra forma. La PET puede ayudar a valorar las lesiones focales esplénicas. La gammagrafía hepatoesplénica marcada con tecnecio puede ser esencial para identificar una hepatopatía como causa de la esplenomegalia; en los pacientes con cirrosis criptogénica que tienen una trombocitopenia, la gammagrafía hepatoesplénica con tecnecio que muestra una actividad mayor en el bazo que en el hígado puede ser la primera pista de una hepatopatía.

Dada la localización del bazo y su tendencia hemorrágica, la punción-aspiración con aguja fina y la biopsia con aguja gruesa no se suelen realizar. Por lo general, la «biopsia» esplénica implica una esplenectomía, que se puede realizar mediante laparotomía o laparoscopia. Sin embargo, realizar la esplenectomía por vía laparoscópica suele condicionar la maceración del órgano y puede reducir la información diagnóstica. En los niños muy pequeños, en los que la esplenectomía se asocia a un alto riesgo de infecciones graves, como la septicemia por neumococo, se puede realizar una esplenectomía parcial en algunos casos. Los enfermos que se someten a una esplenectomía por un traumatismo esplénico con rotura del órgano pueden sufrir una diseminación de células esplénicas a otras zonas del abdomen (es decir, esplenosis). Algunos enfermos pueden tener bazos pequeños o accesorios. El tejido esplénico funcional persistente puede explicar una trombocitopenia inmunitaria recidivante tras la esplenectomía, y se puede identificar por la ausencia de cuerpos de Howell-Jolly en los eritrocitos circulantes. Los pacientes sometidos a una esplenectomía suelen tener trombocitosis.

Abordaje del paciente con esplenomegalia

Los pacientes con esplenomegalia (tabla 168-9) pueden consultar al médico por diversos motivos. Los enfermos pueden referir dolor en el hipocondrio izquierdo o sensación de plenitud o saciedad precoz. Un infarto esplénico, que suele manifestarse como dolor en el hipocondrio izquierdo y que en ocasiones se irradia al hombro izquierdo, puede ser la primera pista de la existencia de esplenomegalia. Es más raro que la esplenomegalia debute con síntomas catastróficos por rotura esplénica. En algunos pacientes, la esplenomegalia se diagnostica al valorar una citopenia no explicada. La esplenomegalia se puede descubrir de forma casual durante la exploración física. En estos últimos años ha sido frecuente encontrar la esplenomegalia en estudios radiológicos abdominales realizados por otros motivos.

La presencia de un bazo palpable en la exploración física casi siempre se considera anómala. La única excepción a esta regla es la punta del bazo palpable en las mujeres jóvenes y delgadas. En general, la identificación de un bazo palpable se debe considerar un hallazgo grave y se debe buscar la explicación. Está menos claro si se deben aplicar las mismas reglas para la esplenomegalia límite que se descubre de forma casual durante pruebas de imagen de rutina.

El abordaje de los pacientes con esplenomegalia se debe centrar inicialmente en descartar una enfermedad sistémica que pueda justificar la esplenomegalia. La mononucleosis infecciosa, la leucemia o el linfoma, la artritis reumatoide, la sarcoidosis, la cirrosis hepática, el paludismo y otra serie de enfermedades se deberían considerar como posible explicación de la esplenomegalia. El trastorno sistémico se debería tratar y después se volvería a valorar el bazo. Si es posible tratar con éxito la enfermedad sistémica, el tamaño del bazo debería normalizarse con el tiempo.

Los pacientes sin una explicación evidente para la esplenomegalia plantean un problema diagnóstico difícil. En ocasiones, el seguimiento cuidadoso de estos enfermos muestra una hepatopatía o un proceso autoinmunitario ocultos, que inicialmente no se lograron diagnosticar. En ocasiones, la preocupación ante un proceso maligno, sobre todo en presencia de síntomas sistémicos, como fiebre, diaforesis o pérdida de peso, o la presencia de lesiones focales en los estudios de imagen, se consideran indicaciones de esplenectomía. Sin embargo, en ausencia de estas alteraciones lo habitual es controlar a los pacientes de forma estrecha y repetir los intentos de establecer el diagnóstico con otras alternativas distintas de la esplenectomía. Es fundamental evitar la esplenectomía en un paciente con hepatopatía oculta e hipertensión portal.

TABLA 168-9 ABORDAJE DEL PACIENTE CON ESPLENOMEGALIA

¿Sufre el paciente alguna enfermedad conocida que se asocie a esplenomegalia (p. ej., mononucleosis infecciosa)? Tratar y controlar la resolución
Buscar una infección oculta (p. ej., endocarditis infecciosa), un trastorno hematológico (p. ej., esferocitosis hereditaria), una hepatopatía oculta (p. ej., cirrosis criptogénica), un trastorno autoinmunitario (p. ej., lupus eritematoso sistémico) o una tesaurismosis (p. ej., enfermedad de Gaucher). Si se identifica, tratar de forma adecuada
Si existen síntomas sistémicos sugestivos de tumor maligno, se observa una sustitución parcial del bazo en las pruebas de imagen y no se dispone de otro lugar para obtener una biopsia, estará indicada la esplenectomía
Si nada de lo anterior se cumple, vigilar de forma estrecha y repetir los estudios hasta que se resuelva la esplenomegalia o se llegue al diagnóstico

La esplenectomía se realizaba antes de forma sistemática como parte de la estadificación de la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. En la actualidad, este procedimiento no suele ser necesario para elegir el tratamiento correcto y se debería evitar. La esplenectomía[8,9] puede ser un tratamiento eficaz en la púrpura trombocitopénica inmunitaria (cap. 172) y la anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 160) y, en ocasiones, es útil para aliviar las citopenias en otros trastornos, como la mielofibrosis evolucionada (cap. 166). La ablación por radiofrecuencia es una alternativa a la extirpación quirúrgica.[A1] Los pacientes esplenectomizados tienen un aumento del riesgo de infecciones, sobre todo por gérmenes Gram positivos, y necesitan un seguimiento cuidadoso[10,11] (cap. 281).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Feng K, Ma K, Liu Q, et al. Randomized clinical trial of splenic radiofrequency ablation versus splenectomy for severe hypersplenism. *Br J Surg*. 2011;98:354-361.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

169 TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN FAGOCÍTICA

MICHAEL GLOGAUER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los neutrófilos y los monocitos-macrófagos son los fagocitos fundamentales del sistema inmunitario innato. Su principal papel en dicho sistema es reconocer y eliminar los microorganismos que atraviesan las barreras físicas primarias, como el epitelio y las secreciones corporales, responsables de la protección de la superficie externa y las cubiertas del cuerpo. La interacción neutrófilo-patógeno genera un ejército de mediadores antimicrobianos que consigue una destrucción eficiente de los patógenos.[1] Los fagocitos identifican a los invasores extraños mediante una serie de receptores de reconocimiento de patrones, la mayor parte de los cuales pertenecen a la familia del receptor de tipo *toll* (caps. 45 y 48). Mientras que los macrófagos realizan una función de vigilantes buscando los microorganismos en el tejido sano y se comportan como un enlace entre los sistemas inmunitarios adaptativo e innato, los neutrófilos aparecen de forma exclusiva en los tejidos infectados o lesionados tras ser reclutados por mediadores inflamatorios liberados por los macrófagos activados y las células endoteliales o por señales químicas liberadas por los propios microorganismos invasores (tabla 169-1). Tras la acumulación de estas

booksmedicos.org

células inmunitarias fundamentales en los lugares con infección, los microorganismos se eliminan mediante un proceso de fagocitosis, que se define por el englobamiento, la internalización y la degradación del material extracelular.

NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos se desarrollan en la médula ósea a partir de precursores mieloides, migran a la circulación y, si se necesitan, llegan a los tejidos infectados o lesionados (fig. 169-1). Sus desplazamientos son básicamente unidireccionales, porque cuando salen de un compartimento, no vuelven a él. Tras ser liberados de la médula ósea, los neutrófilos maduros tienen una semivida en la sangre de 10 h y pueden sobrevivir hasta 48 h más en los tejidos infectados o lesionados.

El compartimento medular: el lugar de la granulocitopoyesis

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes y representan hasta un 70% de los leucocitos circulantes. El número de neutrófilos puede aumentar con rapidez hasta 5-10 veces durante los períodos de infección aguda con una velocidad de aporte continuo por la médula de 5×10^{10} a 10×10^{10} neutrófilos/día. Dado que estas células tienen una semivida muy corta en la sangre, el compartimento medular realiza un aporte continuo de neutrófilos maduros con capacidad de incrementar la producción celular con rapidez en momentos de infección. Los neutrófilos se originan en la médula ósea a partir de una población común de células madre hematopoyéticas mediante un proceso de 10-14 días de duración que consta de proliferación, diferenciación y maduración (cap. 156).

TABLA 169-1 PRINCIPALES PAPELES INMUNITARIOS DE MONOCITOS-MACRÓFAGOS Y NEUTRÓFILOS

FUNCIONES DE LOS FAGOCITOS MONONUCLEARES
Eliminación de patógenos invasores
Eliminación de restos celulares en focos de lesión tisular y en la circulación
Curación de las heridas y remodelación de tejido normal
Amplificación de la respuesta inmunitaria innata; liberación de reguladores inmunitarios
Enlace con el sistema inmunitario adaptativo; presentación de antígenos a los linfocitos
FUNCIONES DE LOS NEUTRÓFILOS
Eliminación de los patógenos invasores

Pasos de la granulocitopoyesis

Los estadios de la granulocitopoyesis de neutrófilos en la médula ósea (fig. 169-2) se identifican por las principales transiciones desde una célula madre pluripotencial hasta un neutrófilo maduro. El *mieloblasto* es la primera célula progenitora reconocible comprometida con la granulocitopoyesis. Esta célula con capacidad proliferativa se caracteriza por su gran núcleo y su citoplasma agranular. Después aparece el *promielocito* y muestra el desarrollo inicial de los gránulos primarios. Los *mielocitos* ocupan la siguiente fase de la maduración de los neutrófilos y se caracterizan por el desarrollo de los primeros gránulos específicos o «secundarios» (negativos para la peroxidasa). Los *metamielocitos,* que aparecen después de los mielocitos, ya no pueden realizar mitosis y se identifican con facilidad por sus numerosos gránulos citoplásmicos. La maduración funcional de los metamielocitos conduce al desarrollo de los *cayados,* que suelen ser algo más grandes que los neutrófilos maduros, con un núcleo en forma de herradura y una cantidad moderada o abundante de gránulos específicos. Los cayados pueden encontrarse en la circulación durante una infección aguda. El *neutrófilo* maduro final, que se libera a la circulación, mide unos 10 µm de diámetro y tiene un núcleo característico segmentado y multilobulado que ocupa un 20% de todo el volumen celular; el resto del citoplasma está ocupado por los gránulos. Las características de los gránulos reflejan diferencias de contenido; en consecuencia, los gránulos formados en distintos estadios contienen tipos específicos de proteínas de la matriz y de la membrana.

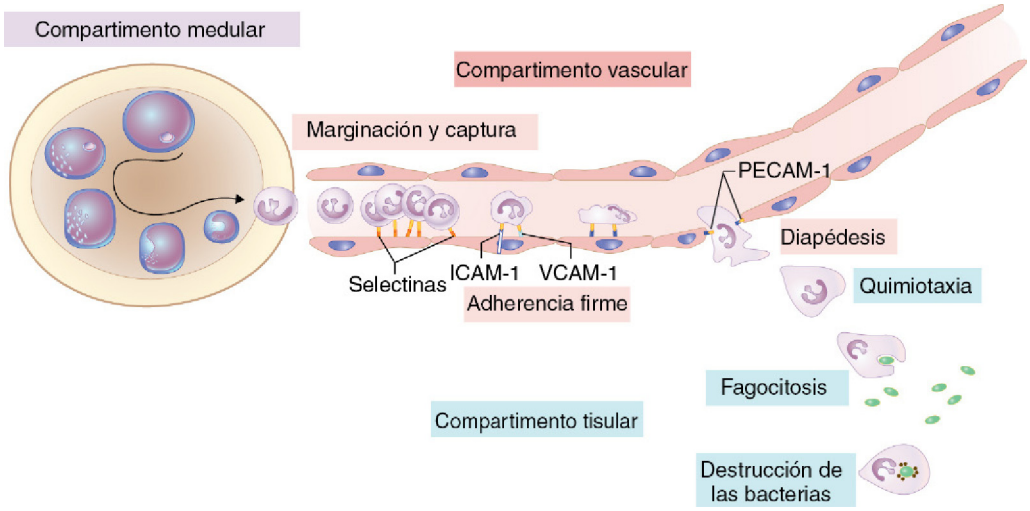

FIGURA 169-1. Ciclo vital del neutrófilo. Se muestran los tres compartimentos neutrofílicos principales (compartimentos medular, vascular y tisular) y los diversos pasos implicados en el reclutamiento de los neutrófilos hacia los focos de infección. ICAM = molécula de adherencia intercelular; PECAM = molécula de adherencia plaqueta-célula endotelial; VCAM = molécula de adherencia a la célula vascular.

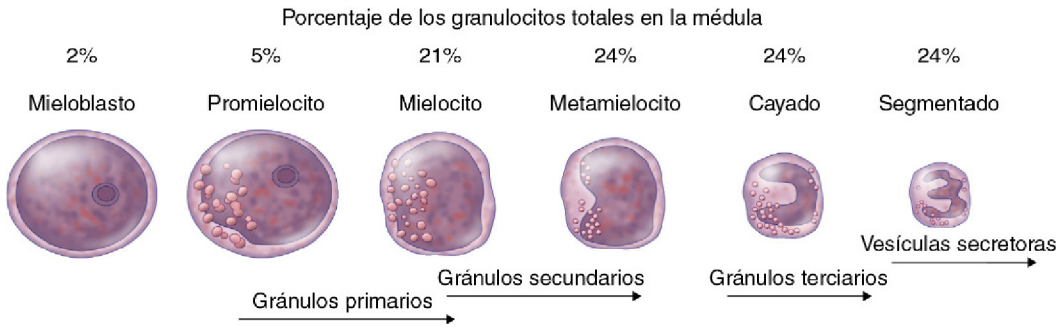

FIGURA 169-2. Estadios celulares de la granulocitopoyesis en la médula ósea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Desde el punto de vista clínico, los defectos de la granulocitopoyesis determinan una baja cantidad de neutrófilos circulantes (neutropenia; cap. 167). La comprobación del estadio en el que se produjo la detención del desarrollo de los neutrófilos se puede realizar mediante una biopsia medular para valorar la celularidad y las características de los precursores de neutrófilos presentes en el espacio medular.

Regulación de la granulocitopoyesis

La granulocitopoyesis se regula por factores de crecimiento hematopoyéticos (cap. 156). Estos factores, que se sintetizan en diversas células, incluidos los fibroblastos y las células endoteliales, actúan en conjunto con otras moléculas reguladoras, como las citocinas, para regular la hematopoyesis. Los factores de crecimiento hematopoyéticos, como la *interleucina* 3 (IL-3), el *factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos* (GM-CSF) y el *factor estimulador de las colonias de granulocitos* (G-CSF), se unen a sus células diana a través de receptores específicos y resultan esenciales para que el sistema hematopoyético pueda responder con rapidez ante una infección o inflamación aumentando drásticamente la producción de leucocitos.

El G-CSF es una potente citocina que influye en la proliferación, la supervivencia, la maduración y la activación funcional de las células de la estirpe de los granulocitos-neutrófilos. En las personas sanas, las concentraciones circulantes de G-CSF son muy bajas (< 100 pg/ml). Sin embargo, en condiciones de estrés, las concentraciones de G-CSF aumentan hasta 20 veces por encima de las basales, lo que determina un aumento rápido de los neutrófilos circulantes. El G-CSF regula este aumento de la granulocitopoyesis al incrementar la reserva mitótica en los estadios de promielocito y mielocito, así como al acortar el tiempo de tránsito de los neutrófilos en la médula ósea.

Gránulos de los neutrófilos

Uno de los principales mecanismos que utilizan los neutrófilos para eliminar las bacterias es un notable arsenal de proteínas antimicrobianas que están dentro de los gránulos citoplásmicos (tabla 169-2). Estas proteínas antimicrobianas están contenidas de forma segura dentro de los gránulos correspondientes y se liberan exclusivamente cuando los gránulos se fusionan con los fagosomas o directamente con la membrana plasmática. La granulogenia comienza entre los estadios de mieloblasto y promielocito del desarrollo de los neutrófilos y persiste durante toda la diferenciación y maduración de la célula. Los gránulos *azurófilos,* que representan hasta un 30% de los gránulos del neutrófilo maduro, son los primeros que aparecen en estadio promielocítico; contienen enzimas hidrolíticas, péptidos microbicidas y mieloperoxidasa. Durante la fagocitosis, la desgranulación de los gránulos azurófilos se limita a la internalización de las vacuolas de los fagocitos. Los gránulos *secundarios* o específicos aparecen más tarde, en la fase de metamielocito; en el citoplasma son el doble de abundantes que los gránulos azurófilos y contienen proteínas, como colagenasa y lactoferrina. Los gránulos *que contienen gelatinasa* o *terciarios* también aparecen en la fase de metamielocito. Un cuarto tipo de gránulos, las *vesículas secretoras,* aparece en los estadios más tardíos de la maduración de los neutrófilos, justo antes de que la célula se libere hacia la circulación. Todos los tipos de gránulos contienen proteínas de membrana, como los receptores CR1, CR3, CD45, CD11c y fMLP (*N*-formil-metionil-leucil-fenilalanina), que se transportan con rapidez hacia la membrana plasmática durante la activación para estimular la actividad microbicida de los neutrófilos.

Determinados defectos específicos del desarrollo y la formación de los gránulos ocasionan varios trastornos clínicos. El examen inicial de los defectos de los gránulos puede realizarse mediante el estudio microscópico de un frotis de sangre periférica (cap. 157). Entre los ejemplos de diagnósticos clínicos evidentes que se pueden establecer en el frotis de sangre periférica se incluyen las deficiencias de gránulos específicos, que se caracterizan por núcleos bilobulados en más del 80% de los neutrófilos y una reducción significativa de la granularidad citoplásmica. Se observan gránulos citoplásmicos anormalmente grandes en los pacientes con síndrome de Chédiak-Higashi.

Compartimento vascular

Los neutrófilos maduros se liberan del compartimento medular posmitótico hacia la circulación, donde viven una media de 8-12 h y pueden circular en el centro del vaso o adherirse a su revestimiento endotelial, en el proceso denominado *marginación*. Los neutrófilos marginados en las paredes vasculares pueden soltarse y volver a entrar en la circulación cuando sea necesario. Por ejemplo, los corticoides y la adrenalina inducen un aumento rápido de los neutrófilos circulantes al liberarlos de la reserva marginal. Los neutrófilos circulan hasta que son reclutados hacia el foco de infección. La fase inicial del reclutamiento implica cambios en los receptores de la superficie de las células endoteliales que revisten el lecho capilar más cercano de la zona de infección o daño tisular. Estos cambios críticos de las células endoteliales están mediados por reguladores inmunitarios liberados por los macrófagos tisulares, que inicialmente detectan las lesiones de los tejidos o la invasión de bacterias. La migración de los neutrófilos circulantes desde los vasos al lugar de la infección o lesión tisular necesita tres pasos (v. fig. 169-1): captura y marginación, adherencia firme a la pared endotelial y diapédesis.

Marginación y captura

La reserva marginal de neutrófilos son células que quedan retenidas de forma transitoria contra las paredes de los capilares pulmonares y las vénulas poscapilares. En una vénula poscapilar de 20 μm de diámetro, los eritrocitos más pequeños y que circulan más rápido desplazan a los neutrófilos más grandes y de movimientos más lentos, que se mueven hacia los márgenes del vaso, donde se produce una interacción molecular de baja afinidad entre las moléculas de adherencia de la superficie del neutrófilo y las células endoteliales. Esta interacción determina el rodamiento de los neutrófilos y su captura en las paredes vasculares, fenómeno para el que se necesitan receptores específicos del neutrófilo, como la *selectina del leucocito* (L-selectina) y el correspondiente ligando endotelial, sLe. La L-selectina se expresa de forma constitutiva en los neutrófilos; la expresión es máxima en los neutrófilos circulantes jóvenes y disminuye de forma gradual con la edad de la célula, posiblemente porque los episodios previos de marginación agotan el receptor. El ligando endotelial para la L-selectina, sialil Lewis (sLe), es un hidrato de carbono sialilado unido a una molécula parecida a la mucina, cuya cantidad puede aumentar por los lipopolisacáridos bacterianos u otros mediadores de la inflamación. Estas interacciones entre selectina y su ligando son reversibles y sirven para estimular y mantener la acumulación de los neutrófilos circulantes sobre el endotelio inflamado.

Adherencia a la pared endotelial

Las interacciones transitorias de baja afinidad mediadas por la selectina deben ser sustituidas por contactos adhesivos de alta afinidad entre los neutrófilos y las células

TABLA 169-2 COMPONENTES DE MEMBRANA Y DE LA MATRIZ DE LOS GRÁNULOS DE LOS NEUTRÓFILOS

COMPONENTE	GRÁNULOS AZURÓFILOS (PRIMARIOS; POSITIVOS PARA PEROXIDASA)	GRÁNULOS ESPECÍFICOS (SECUNDARIOS; NEGATIVOS PARA PEROXIDASA)	GRÁNULOS DE GELATINASA (TERCIARIOS; NEGATIVOS PARA PEROXIDASA)	VESÍCULAS SECRETORAS
Proteínas antimicrobianas	Defensinas Lisozima Elastasa Mieloperoxidasa Catepsina G	Lisozima Lactoferrina	Lisozima	
Proteínas y receptores de membrana	CD63 CD68 Fosfatasa alcalina	CD11b fMLP-R Citocromo b_{558} CR3	CD11b fMLP-R Citocromo b_{558} CR3 CD45	CD11b fMLP-R Citocromo b_{558} CR1 CD14 CD16
Proteínas de la matriz	β-glucuronidasa	Colagenasa Gelatinasa Laminina	Gelatinasa	Albúmina

Modificado de Edwards SW. *Biochemistry and Physiology of the Neutrophil.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005:55.

booksmedicos.org

endoteliales. Durante un episodio inflamatorio agudo, los mediadores de origen bacteriano, de las células del huésped dañadas, de la activación del complemento o de otras células inmunitarias son liberados desde el lugar de la infección y difunden hacia los lechos capilares, donde inducen una respuesta vascular inmediata y transitoria, que permite la fuga vascular, lo cual estimula aún más la marginación de los neutrófilos. Las células endoteliales adyacentes al lugar de inflamación, además de los neutrófilos activados unidos a las mismas, expresan receptores para la integrina, que permiten la formación de uniones de alta afinidad entre los neutrófilos y las células endoteliales. Estas conexiones de alta afinidad ocurren entre las *integrinas β2* de los neutrófilos y sus equivalentes endoteliales, las moléculas de adherencia intercelular (ICAM). Las integrinas, que son una familia de receptores de glucoproteínas heterodiméricas transmembrana constituidas por una subunidad α y otra β, son integrales para la adherencia celular. Las integrinas β2 de los neutrófilos constan de tres subunidades α distintas (CD11a, CD11b y CD11c), que se unen a una subunidad β común (CD18). Las colas citoplásmicas de estos receptores transmembrana aportan sitios de fosforilación para la unción de las proteínas transductoras de señal y del citoesqueleto. Las integrinas de los neutrófilos que intervienen en este paso de la adherencia son el *antígeno 1 de los macrófagos* (Mac-1; CD11b/CD18) y el *antígeno 1 asociado a la función del linfocito* (LFA-1; CD11a/CD18). Los receptores se almacenan en el compartimento de los gránulos de los neutrófilos para facilitar el transporte rápido a la membrana plasmática durante la estimulación celular. Las integrinas se unen a ICAM-1 e ICAM-2 de los endotelios y a la *molécula de adherencia vascular 1* (VCAM-1), cuya cantidad en las membranas de las células endoteliales aumenta cuando una célula se expone a las citocinas inflamatorias. Los receptores para L-selectina de los neutrófilos se concentran en las proyecciones microvellositarias de la membrana celular, mientras que las integrinas se limitan al cuerpo del neutrófilo. En consecuencia, al poco de producirse el contacto inicial durante las interacciones de rodamiento, las proyecciones se retraen, lo que permite que las integrinas interaccionen con sus ligandos.

Diapédesis

La adherencia firme a través de los receptores L-selectina e integrina facilita la migración transendotelial o diapédesis, que marca el «punto de no retorno» en el proceso de reclutamiento de los neutrófilos hacia el lugar de la lesión. A diferencia del rodamiento y la adherencia firme, que requiere interacciones heterófilas entre una clase de moléculas en el neutrófilo y otra en la célula endotelial, la diapédesis necesita interacciones homófilas entre las mismas clases de moléculas en ambas células: la *molécula de adherencia entre la plaqueta y la célula endotelial 1* (PECAM-1 o CD31). PECAM-1 se expresa de forma homogénea en la superficie de los neutrófilos y se concentra en las uniones de las células endoteliales. Cuando se une con firmeza a la superficie de la célula endotelial, el neutrófilo migra entre las uniones endoteliales de las tres células más cercanas mediante interacciones con los receptores PECAM-1. El neutrófilo entra así al compartimento tisular, donde se prepara para su papel fundamental de eliminación de microorganismos y restos celulares.

Valoración de laboratorio de la marginación y la adherencia firme

Un defecto de la marginación de los neutrófilos o de la adherencia al revestimiento endotelial del compartimento vascular produce neutrofilia (aumento de los neutrófilos circulantes). Este trastorno se suele asociar a una deficiencia de la adherencia leucocítica (DAL), que se debe a la ausencia de expresión del receptor de superficie CD11/CD18 en los neutrófilos de la sangre periférica. Cuando se sospecha una DAL, se puede medir la expresión en superficie de estos receptores mediante citometría de flujo con anticuerpos específicos frente a los receptores CD11, CD18 o CD15.

Compartimento tisular

Quimiotaxia

La quimiotaxia es el desplazamiento dirigido de las células a favor de un gradiente de concentración de sustancias químicas llamada *quimioatrayentes.* Estos quimioatrayentes son proteínas o péptidos solubles, como productos bacterianos, factores del complemento y quimiocinas producidas por células inflamatorias y no inflamatorias, que se liberan en los tejidos lesionados o infectados. Una diferencia de concentración del 1% en los extremos opuestos del neutrófilo resulta suficiente para activar su quimiotaxia. Cuando el quimioatrayente se une al correspondiente receptor en la membrana del neutrófilo, varias vías de transmisión de señales en el citoplasma activan el citoesqueleto del neutrófilo. Esta activación condiciona que el neutrófilo adquiera un estado polarizado, caracterizado por una lámina rica en actina o seudópodo que dirige la movilidad celular.

El desplazamiento direccional de la célula, que es la base intrínseca de la quimiotaxia, se puede dividir en procesos de menor calibre, como la extensión de la membrana celular, la adherencia a la matriz tisular y la contracción del cuerpo celular de una forma organizada y reversible. La protrusión dependiente de actina del margen de avance, que es una estructura laminar rica en filamentos de actina, resulta fundamental para la motilidad normal de los neutrófilos. Los filamentos de actina dentro de estas regiones laminares se ensamblan en estructuras muy organizadas, que empujan la membrana hacia delante. Estas estructuras se forman por distintas colecciones de proteínas de unión a la actina bajo la regulación de unas cascadas de transducción de señales específicas, que asocian los receptores quimiotácticos con el movimiento celular. Los defectos en el ensamblado de la actina también causan defectos en la quimiotaxia e infecciones de repetición.

Biología del ensamblado de la actina

Los filamentos de actina son estructuras polares, de forma que cada extremo se distingue por su constante de unión en equilibrio para los monómeros de actina (fig. 169-3). Los filamentos crecen en el extremo en forma de gancho o de alta afinidad, mientras que la despolimerización se produce en el extremo afilado o de baja afinidad. Esta diferencia, generada por la capacidad de la actina de unirse al trifosfato de adenosina e hidrolizarle, aporta la polaridad física que utilizan las proteínas reguladoras para dirigir la dinámica de los filamentos con un alto grado de precisión espacial y temporal. Tres clases de proteínas regulan la disponibilidad de extremos de alta afinidad en los filamentos de actina: las proteínas nucleadoras de filamentos (p. ej., ARP2/3 para la nucleación *de novo*), las proteínas de coberturas de filamentos (p. ej., gelsolina) y las proteínas que seccionan los filamentos (p. ej., cofilina). Los factores que nuclean la actina se unen a los monómeros de actina en condiciones desfavorables para el ensamblado generando un nuevo filamento con un extremo libre de alta afinidad para el ensamblado. Las proteínas de cobertura del filamento de actina se unen al extremo de alta afinidad de los filamentos y regulan la adición de monómeros con su presencia o ausencia en el extremo del filamento.

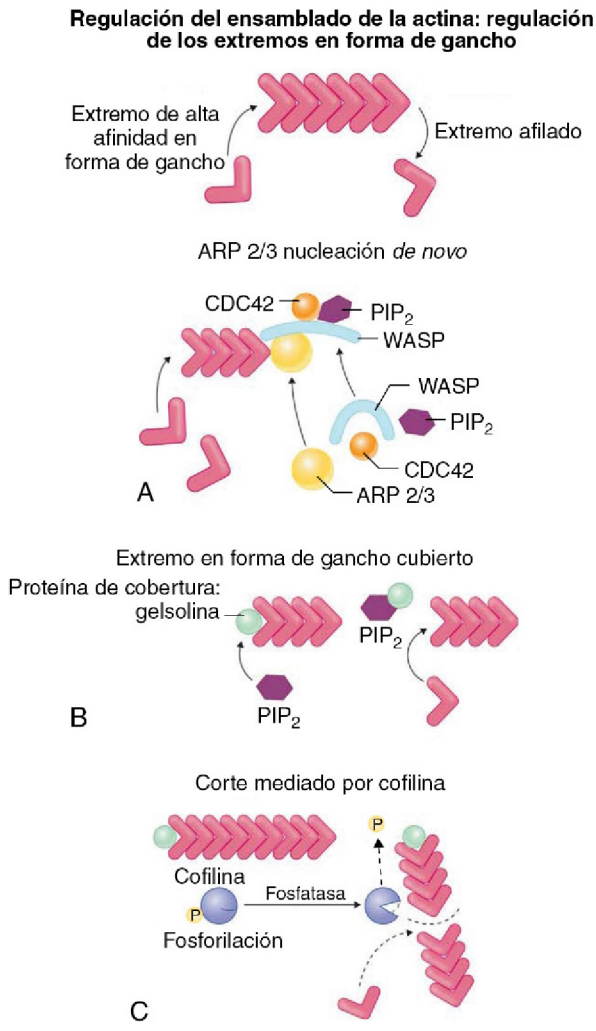

FIGURA 169-3. Regulación del ensamblado de la actina mediante la generación de extremos libres a modo de gancho por las proteínas ligadoras de actina. A. Los componentes de abajo se unen para formar un complejo de nucleación (arriba). **B.** PIP_2 se une a la proteína de cobertura, lo que permite su eliminación del extremo de alta afinidad y así se pueden añadir filamentos para que aumente de tamaño. **C.** Una fosfatasa elimina el P de la cofilina, de forma que se puede cortar el filamento de actina y dejar un extremo de alta afinidad libre. PIP_2 = fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; WASP = proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las proteínas que se unen a la actina se regulan por diversos segundos mensajeros, incluido el calcio. Cuando se produce su estimulación, los cambios localizados en la concentración de Ca^{2+} intracelular permiten el rápido comienzo del ensamblado y desensamblado de la actina. Los cambios de la longitud de los filamentos de actina y el grado de formación de enlaces cruzados entre los filamentos puede explicar la extensión direccional de las láminas ricas en actina y la contracción del urópodo a modo de cola en el extremo contrario de la célula. Por tanto, el movimiento de los neutrófilos es consecuencia de las protrusiones laminares derivadas del crecimiento de los filamentos de actina. Las láminas ricas en actina se siguen manteniendo siempre que el neutrófilo detecte un gradiente de quimioatrayentes.

Valoración de laboratorio de la quimiotaxia

Un defecto de la quimiotaxia de los neutrófilos se puede medir en el laboratorio mediante una cámara de Boyden, que emplea una membrana porosa para separar los neutrófilos aislados del quimioatrayente. Se desarrolla un gradiente químico a través de la membrana porosa y se activan los neutrófilos para que atraviesen la membrana hacia el compartimento que contiene la sustancia química atrayente. Los defectos de la quimiotaxia se determinan por la falta de migración de los neutrófilos a través de la membrana en comparación con los neutrófilos control de un donante sano.

Fagocitosis

La fagocitosis es el proceso mediante el cual los neutrófilos capturan e internalizan los patógenos invasores en compartimentos de la membrana llamados *fagosomas*. Las dianas bacterianas se «marcan» u opsonizan por anticuerpos (IgG) o productos derivados de la vía clásica del complemento, que revisten la diana y sirven para mediar la adherencia de los fagocitos. La fagocitosis de los neutrófilos implica a dos clases distintas de receptores: *receptores Fc*γ (CD32 y CD16) para las dianas revestidas de anticuerpos y los *receptores del complemento* (CR1 y CR3) para las dianas revestidas de complemento. CD32 y CR3 son receptores funcionales que participan de forma directa en la fagocitosis de los neutrófilos, mientras que CD16 y CR1 son correceptores que ayudan a su pareja a completar la unión y la internalización. La activación de los receptores Fcγ condiciona la fosforilación de sus *motivos de activación basados en la tirosina del inmunorreceptor* citoplásmico (ITAM) a través de la activación de las *cinasas de la familia Src*; la consecuencia será la transducción de señales que inducen la extensión de seudópodos, incluida la transmisión de señales a la pequeña familia Rho de guanosina trifosfatasas (GTPasas) pequeñas. Estas GTPasas son responsables del ensamblado de los filamentos de actina, de forma que permiten la remodelación de la membrana plasmática y la formación de seudópodos ricos en actina, que resultan fundamentales para la ingesta de partículas y la formación de fagosomas.

Valoración de laboratorio de la fagocitosis

Los neutrófilos se pueden incubar mediante bacterias marcadas con fluorescencia tras opsonización con el suero de un paciente o de un control. La fagocitosis se valora mediante citometría de flujo, que mide el aumento de la fluorescencia de los neutrófilos tras la captación de las bacterias marcadas con fluorescencia.

Destrucción bacteriana

Los fagocitos utilizan dos potentes mecanismos para destruir las bacterias dentro del fagosoma rodeado de membrana. El primero implica la fusión de los gránulos de almacenamiento antes descritos con el fagosoma para que las enzimas microbicidas y líticas lleguen al compartimento de membrana donde se encuentran los microorganismos ingeridos. El segundo mecanismo utiliza un complejo enzimático multiproteico para generar oxidantes microbicidas mediante la reducción parcial del oxígeno. Este complejo enzimático de múltiples proteínas, denominado dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (NADPH) reducido oxidasa, genera oxidantes mediante el consumo de oxígeno, por lo que se denomina *explosión respiratoria*.

El sistema enzimático NADPH está constituido por cuatro subunidades polipeptídicas esenciales que se denominan en función de su peso molecular (kDa) y con el subíndice phox, que indica que es una fagocito oxidasa. Dentro de la membrana citoplásmica, las subunidades $p22^{phox}$ y $gp91^{phox}$ se unen a los componentes transportadores de electrones de la oxidasa (NADPH, un dinucleótido de adenina y flavina y dos hemos no idénticos) y forman el centro redox citocromo b_{558} del complejo oxidasa. La activación celular por los mediadores inflamatorios se traduce en la adición de dos componentes citosólicos, $p47^{phox}$ y $p67^{phox}$, al complejo además de la GTPasa pequeña Rac.

La cadena de transporte de electrones ligada a la membrana NADPH oxidasa cataliza la reducción del oxígeno molecular a superóxido (O_2^-). El superóxido generado por este proceso se convierte a su vez mediante un mecanismo catalítico en peróxido de hidrógeno y sirve como cosustrato para que la mieloperoxidasa oxide los haluros y genere ácido hipocloroso (HOCl), un microbicida muy potente. Estos oxidantes pueden destruir las bacterias dentro de los fagosomas mediante la oxidación de sus constituyentes celulares.

Valoración de laboratorio de la explosión respiratoria y la destrucción bacteriana

La citometría de flujo es un método rápido y eficaz para valorar de forma cuantitativa la explosión respiratoria mediante la medición de la fluorescencia que se genera con sondas fluorescentes citoplásmicas, como dihidrorrodamina, que se convierte en rodamina por H_2O_2. La prueba de nitroazul de tetrazolio se sigue usando para valorar de forma rápida la explosión respiratoria cuando no se dispone de citometría de flujo.

Las pruebas para medir la destrucción de las bacterias usando los neutrófilos del paciente con su suero o el de un control y bacterias como *Staphylococcus aureus* o *Escherichia coli* son un método definitivo para determinar si los neutrófilos de un paciente determinado tienen un defecto de la destrucción intracelular. Los neutrófilos de un control sano fagocitan y destruyen alrededor del 95% de las bacterias en 2 h. En las pruebas en las que existe un defecto de la destrucción intracelular, los neutrófilos destruyen menos del 10% de las bacterias en un período de 2 h. Es necesario confirmar que no se produce un defecto de la fagocitosis antes de realizar las pruebas de destrucción bacteriana para asegurarse de que cualquier defecto de dicha destrucción no se debe a un defecto de internalización.

Trampas extracelulares de neutrófilos

Los neutrófilos emplean un proceso extracelular recién identificado para contener y destruir las bacterias. Las trampas extracelulares de neutrófilos (TEN) se forman por la liberación de cromatina y proteínas antimicrobianas del citoplasma y los gránulos del neutrófilo. La cromatina forma una malla similar a una red que atrapa las bacterias y las atrae hasta aproximarlas estrechamente a los elementos antimicrobianos adheridos a la cromatina. La activación de la formación de la TEN requiere la activación simultánea por al menos dos receptores distintos y especies de oxígeno reactivo esenciales para el proceso. Se ha demostrado que la IL-8 es un activador potente de la formación de TEN. La relevancia de las TEN se puso de manifiesto por los estudios que mostraban que las cepas de estreptococos del grupo A y *Streptococcus pneumoniae* que expresan ADNasa son más virulentas que sus contrapartidas que no expresan ADNasa, debido a su capacidad de escapar a las TEN.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de fiebre e infecciones de repetición, las alteraciones más frecuentes en los pacientes con defectos de la fagocitosis son infecciones orales con inflamación gingival, pérdida del hueso periodontal, dientes móviles/aflojados y caída prematura de los dientes (tabla 169-3). La exploración oral se debería realizar en la valoración inicial, tras la cual se procede a la exploración dental completa según las alteraciones. La anamnesis y las pruebas de laboratorio permiten distinguir las diversas causas clínicas de las alteraciones de la fagocitosis (tabla 169-4).

DEFECTOS DE LA ADHERENCIA LEUCOCÍTICA

Un defecto de la adherencia del neutrófilo al revestimiento endotelial ocasiona una neutrofilia, que es la acumulación de neutrófilos en la circulación con muy pocos neutrófilos en el lugar de la infección. Los defectos de la adherencia de los neutrófilos pueden ser inducidos por fármacos o deberse a un defecto genético. Los fármacos, como los corticoides y la adrenalina, determinan un defecto transitorio de la adherencia de los leucocitos, que se traduce en un aumento en apariencia muy importante de los neutrófilos circulantes por la liberación de la reserva marginal de estas células. La principal alteración genética que ocasiona una deficiencia de la adherencia es la *deficiencia de adherencia leucocítica.*

Deficiencia de adherencia leucocítica

DAL-1

BIOPATOLOGÍA

La DAL-1 es un trastorno hereditario autosómico recesivo en el que los pacientes presentan una mutación del gen que codifica CD18. La consecuencia es una deficiencia de los receptores para la integrina β2, que son necesarios para la migración de los

TABLA 169-3 SÍNTOMAS SUGESTIVOS DE UN TRASTORNO DE LA FAGOCITOSIS

Infecciones de repetición que no se resuelven con el tratamiento convencional
Infecciones de repetición de gravedad poco habitual
Infecciones pulmonares, hepáticas u óseas de repetición
Presencia de bacterias u hongos que normalmente no son patógenos en los cultivos de los focos de infección
Úlceras aftosas
Enfermedad periodontal grave, incluida gingivitis
Adenopatías o hepatoesplenomegalia
Infecciones de repetición cutáneas graves por *Staphylococcus aureus*
Infecciones repetidas por micobacterias

booksmedicos.org

neutrófilos desde los vasos hacia los tejidos, lo que altera la unión de los neutrófilos con C3bi y las moléculas ICAM-1 e ICAM-2 del endotelio. Las indicaciones de este trastorno son un elevado recuento de neutrófilos en reposo asociado a una frecuente diseminación, sepsis e infecciones de repetición.[2]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados de LAD-1 incluyen el retraso en la separación del cordón umbilical, infecciones bacterianas y fúngicas, retraso en la cicatrización de las heridas, trastornos en la formación de pus y una periodontitis destructiva grave con rápida caída de los dientes. Los pacientes suelen morir durante la infancia. La citometría de flujo se emplea para medir la cantidad de expresión de CD11/CD18 en la superficie de los neutrófilos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es principalmente de soporte con intervención precoz para la enfermedad periodontal, con antibioterapia profiláctica en pacientes con infecciones de repetición. En los casos graves, el trasplante medular es el tratamiento de elección.[3]

DAL-2 Y DAL-3

La DAL-2, una variante del DAL-1, se asocia a neutrofilia, al fenotipo de sangre Bombay (hh), enanismo y retraso mental. Este trastorno se asocia a una mutación del gen

TABLA 169-4 TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN FAGOCÍTICA

TRASTORNO	ETIOLOGÍA	FUNCIÓN ALTERADA	CONSECUENCIA CLÍNICA
ALTERACIONES DE LA DESGRANULACIÓN			
Síndrome de Chédiak-Higashi	Autosómica recesiva; alteraciones de la coalescencia de los gránulos lisosómicos. Gen responsable presente en 1q42-45. La proteína codificada (LYST) tiene rasgos estructurales homólogos a una proteína de selección vacuolar	Menor quimiotaxia de los neutrófilos, con reducción de la desgranulación y la actividad bactericida; defecto de almacenamiento de plaquetas; alteraciones de la función de NK; incapacidad de dispersar los melanosomas	Neutropenia, infecciones piógenas de repetición, tendencia al desarrollo de hepatoesplenomegalia marcada en la fase acelerada, albinismo parcial
Deficiencia de gránulos específicos	Autosómica recesiva; alteraciones de la regulación de varios genes de los gránulos mieloides por un factor de actuación en *trans*	Alteraciones de la quimiotaxia y la actividad bactericida; núcleos bilobulados en los neutrófilos; menor contenido en defensinas, gelatinasa, colagenasa, proteína transportadora de vitamina B_{12} y lactoferrina en los neutrófilos	Infecciones de repetición, sobre todo sinopulmonares y cutáneas
ALTERACIONES DE LA ADHERENCIA			
Deficiencia de adherencia leucocítica tipo 1	Autosómica recesiva; ausencia de la glucoproteína adhesiva de la superficie CD11/CD18 (integrinas β2) en las membranas de los leucocitos; se suele deber a un fallo en la expresión del ARNm de CD18	Menor unión de C3bi a los neutrófilos con alteraciones en la adherencia de ICAM-1 e ICAM-2	Neutrofilia, infecciones bacterianas de repetición sin formación de pus
Deficiencia de adherencia leucocítica tipo 2	Autosómica recesiva, ausencia de sialil Lewis X en los neutrófilos	Menor adherencia al endotelio activado que expresa ELAM	Neutrofilia, infecciones bacterianas de repetición sin formación de pus
Deficiencia de adherencia leucocítica tipo 3	Autosómica recesiva; defectos de la activación de las integrinas β1, β2, y β3	Disfunción grave de la adherencia leucocítica; anomalías de la agregación plaquetaria	Neutrofilia, infecciones bacterianas de repetición sin formación de pus, tendencia a las hemorragias graves
Disfunción de la actina de los neutrófilos	Alteraciones de la polimerización de la actina en el citoplasma de los neutrófilos, quizá debida a la presencia de un inhibidor de la formación de F-actina	Alteraciones de la adherencia neutrofílica, la quimiotaxia y la destrucción de las bacterias	Neutrofilia, infecciones bacterianas de repetición sin formación de pus
TRASTORNOS DE LA QUIMIOTAXIA CELULAR			
Quimiotaxia hiperactiva			
Fiebre mediterránea familiar (FMF)	Gen autosómico recesivo responsable de la FMF en el cromosoma 16, que codifica una proteína llamada pirina; la pirina puede modificar la activación de los neutrófilos	Acumulación excesiva de neutrófilos en los focos de inflamación	Fiebre repetida, peritonitis, pleuritis, artritis, amiloidosis
Depresión de la quimiotaxia			
Defectos intrínsecos del neutrófilo, como deficiencia de adherencia leucocítica, síndrome de Chédiak-Higashi, deficiencia de gránulos específicos, disfunción de actina neutrofílica, neutrófilos neonatales	En el neutrófilo neonatal se reduce la capacidad de expresar las integrinas β2 y una alteración cualitativa de la función de las mismas	Menor quimiotaxia	Tendencia al desarrollo de infecciones piógenas
Inhibición directa de la movilidad de los neutrófilos, p. ej., por fármacos	Etanol, glucocorticoides, AMP cíclico	Alteraciones de la locomoción y la ingestión, alteraciones de la adherencia	Posibles causas de infecciones frecuentes; se produce neutrofilia cuando se administra adrenalina como consecuencia de la liberación de AMP cíclico del endotelio
Inmunocomplejos	Se ligan a los receptores Fc de los neutrófilos en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otros procesos inflamatorios	Alteraciones de la quimiotaxia	Infecciones piógenas de repetición
Síndrome de hiperinmunoglobulina E	Trastornos de la señalización de citocinas, debidos en la mayoría de los casos a mutaciones autosómicas dominantes en el gen *STAT3*	Alteraciones de la quimiotaxia, alteraciones de la opsonización mediante IgG de *Staphylococcus aureus*	Infecciones cutáneas y sinopulmonares de repetición
DEFECTOS DE LA ACTIVIDAD MICROBICIDA			
Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)	Ligada al X y autosómica recesiva; incapacidad de expresar $gp91^{phox}$ funcional (en la membrana del fagocito) y $p22^{phox}$ (autosómica recesiva). Otras formas autosómicas recesivas de EGC se deben a la incapacidad de expresar la proteína $p47^{phox}$ o $p67^{phox}$	Incapacidad de activar la explosión respiratoria de los neutrófilos, que impide destruir los microorganismos positivos para catalasa	Infecciones piógenas de repetición por microorganismos positivos para catalasa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 169-4 TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN FAGOCÍTICA *(cont.)*

TRASTORNO	ETIOLOGÍA	FUNCIÓN ALTERADA	CONSECUENCIA CLÍNICA
Deficiencia de G6PD	Menos del 5% de la actividad normal de G6PD	Incapacidad de activar la oxidasa dependiente de NADPH	Infecciones por microorganismos positivos para la catalasa
Deficiencia de mieloperoxidasa	Autosómica recesiva, incapacidad de procesar el precursor modificado de la proteína por una mutación de aminoácido	La actividad antimicrobiana dependiente de H_2O_2 no se potencia por mieloperoxidasa	Ninguna
Deficiencias de glutatión reductasa y glutatión sintetasa	Incapacidad de desintoxicar H_2O_2	Formación excesiva de H_2O_2	Problemas mínimos por infecciones piógenas de repetición
ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN MACROFÁGICA			
Alteraciones del eje interferón γ-IL-12	Defectos en la cadena de unión al ligando del receptor para interferón γ, en la cadena de transmisión de señales del interferón γ, en la cadena β_1 del receptor para IL-12, deficiencia de p40 de IL-12; las alteraciones del receptor de interferón γ pueden ser autosómicas dominantes o recesivas; el receptor para IL-12 y las alteraciones de IL-12 son autosómicas recesivas	Alteraciones de la destrucción de los microorganismos. Infecciones mortales por BCG secundarias a la incapacidad de producción de IL-12 en las células dendríticas y los macrófagos o por una menor actividad bactericida de los macrófagos que no tienen un receptor de interferón que funcione con normalidad	Infecciones por micobacterias atípicas, *Salmonella* y *Listeria*
Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) y síndrome de activación macrofágica (SAM)	Forma hereditaria primaria con mutaciones del gen de la perforina y genes implicados en la exocitosis; formas adquiridas secundarias asociadas a infecciones, tumores malignos y (en el SAM) trastornos reumatológicos	Estado hiperinflamatorio e hipercitocinemia; trastornos de la función de las células NK y los linfocitos T citotóxicos	Fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, complicaciones neurológicas y pulmonares, aumento de la ferritina sérica y los triglicéridos

AMP = monofosfato de adenosina; BCG = bacilo de Calmette-Guérin; ELAM = molécula de adherencia leucocito-endotelio; G6PD = glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; ICAM = molécula de adherencia intercelular; IL-12 = interleucina 12; NADPH = dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato; NK = citolítica natural; phox = fagocito oxidasa.
Modificado de Boxer LA. Quantitative abnormalities of granulocytes. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, eds. *Williams Hematology,* 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:836.

transportador de difosfato de guanosina-fucosa, que determina una alteración de la expresión de CD15 y otros ligandos de la selectina. Los síntomas son similares a los de la DAL-1 y el diagnóstico se confirma mediante citometría de flujo para medir CD15.

En la DAL-3, descrita más recientemente,[4] existe un defecto de la activación primaria de las tres integrinas β (β1, β2 y β3). Además, se han encontrado mutaciones en la kindlina 3, que se une al extremo citoplásmico de la integrina. Las manifestaciones clínicas incluyen defectos en la activación plaquetaria y tendencia a la hemorragia grave. El tratamiento incluye transfusión de sangre durante los episodios de sangrado.

DEFECTOS DE LA QUIMIOTAXIA NEUTROFÍLICA

Después de penetrar en el compartimento tisular a partir de la reserva vascular, los fagocitos migran a favor de un gradiente de concentración de los diversos quimioatrayentes hacia el lugar de una infección focal. Una serie de defectos de la quimiotaxia determina infecciones de repetición graves.

Síndrome de hiperinmunoglobulina E

BIOPATOLOGÍA

El síndrome de hiperinmunoglobulina E, síndrome hiper-IgE o síndrome de Job, es un grupo de trastornos multisistémicos con diversidad genética de la señalización de las citocinas. La forma más frecuente del síndrome consiste en la presencia de mutaciones dominantes en el gen del transductor de señal y activador de la transcripción 3 *(STAT3).* El síndrome hiper-IgE es prevalente en los pacientes blancos, asiáticos y africanos con una frecuencia similar en ambos sexos.[5]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El trastorno neutrofílico se caracteriza por infecciones cutáneas de repetición, neumonía y enfermedades periodontales. Tras el nacimiento los pacientes suelen sufrir una dermatitis moderada o grave, erupciones cutáneas de tipo eccematoso, abscesos no eritematosos, neumatoceles y osteoporosis grave que puede ocasionar fracturas óseas. Los microorganismos que con más frecuencia se encuentran en los lugares de infección son *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Escherichia coli* y *Candida albicans.* Los enfermos tienen concentraciones elevadas de IgE (normalmente > 1.000 UI/ml) y eosinofilia. El defecto de la quimiotaxia de los neutrófilos es menos grave que en el síndrome de Chédiak-Higashi (v. más adelante). Las pruebas genéticas del gen *STAT3,* junto con las manifestaciones características, como las complicaciones inmunológicas e infecciosas y la afectación de los tejidos esqueléticos y conectivos, son clave para confirmar el diagnóstico.[6] Es posible tener buen pronóstico a largo plazo aplicando medidas profilácticas asociadas a la infusión de IgG.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento incluye antibióticos profilácticos, profilaxis antifúngica, infusiones de IgG y tratamiento agresivo de las infecciones.[7] En los casos graves se puede plantear el trasplante de células madre hematopoyéticas.

Fiebre mediterránea familiar

BIOPATOLOGÍA

La fiebre mediterránea familiar, analizada en el capítulo 261, denominada también poliserositis de repetición, es una enfermedad inflamatoria autosómica recesiva que afecta de forma generalizada a personas de origen mediterráneo, incluidos árabes, armenios y judíos sefardíes.[7] El defecto genético es una mutación de aminoácido en el gen *MEFV,* que codifica la proteína pirina. Se cree que la pirina es un factor de transcripción implicado en la disminución de la inflamación, posiblemente por un efecto sobre la quimiotaxia de los neutrófilos y los monocitos. La mutación del gen *MEFV* produce una respuesta hiperinflamatoria que se caracteriza por una infiltración de abundantes neutrófilos en los espacios peritoneal, pleural y articular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los hallazgos más frecuentes consisten en ataques agudos autolimitados de fiebre asociada a pleuritis, peritonitis, artritis, pericarditis y lesiones eritematosas de la piel. Aunque los primeros ataques se pueden producir en la lactancia, el inicio de la enfermedad clínica se da normalmente durante la adolescencia o la infancia, con un número relativamente pequeño de casos de aparición en la edad adulta.

Se ha descrito leucocitosis en los ataques, pero el recuento de leucocitos entre los episodios es normal. Se dispone de pruebas genéticas para las mutaciones más frecuentes. La enfermedad puede resultar mortal si se produce insuficiencia renal como consecuencia de una amiloidosis (cap. 188), que se encuentra hasta en un 25% de las personas afectadas.

TRATAMIENTO

Tto

Los ataques hiperinflamatorios se pueden reducir de forma significativa e incluso es posible prevenir las complicaciones de la amiloidosis[8] con colchicina profiláctica, 0,6 mg orales cada 8 o 12 h, hasta una dosis máxima de 2-2,4 mg si se necesita y tolera.[A1] El pronóstico suele ser bueno en la mayor parte de los casos mantenidos con colchicina. Rilonacept, un receptor de desintegración de IL-1, reduce la frecuencia de ataques y es una opción terapéutica en pacientes con enfermedad resistente a la colchicina o que no toleran este fármaco.[A2]

TRASTORNOS DE LA DESGRANULACIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS

Los gránulos aportan proteínas de membrana clave, incluidos los receptores necesarios para la fagocitosis. Los defectos relacionados con los gránulos determinan profundos defectos de la destrucción de las bacterias.

Síndrome de Chédiak-Higashi

BIOPATOLOGÍA

El síndrome de Chédiak-Higashi es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente del gen *LYST,* que codifica una proteína responsable de la circulación de

booksmedicos.org

los lisosomas. La localización errónea de los gránulos en la membrana determina la presencia de grandes gránulos citoplásmicos, que son incapaces de dirigirse hacia la membrana plasmática en los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas consisten en infecciones bacterianas de repetición en la piel, la boca y la vía respiratoria, albinismo parcial y hemorragias leves como consecuencia de una deficiencia de gránulos que contienen serotonina y fosfato de adenosina en las plaquetas. Los defectos de la mielopoyesis causan neutropenia. La muerte se suele producir a los 7 años de edad por infecciones. La enfermedad evolucionada se caracteriza por infiltrados linfocíticos tisulares y pancitopenia.

Se observan gránulos citoplásmicos gigantes en el frotis de sangre periférica. Las pruebas de función de los neutrófilos muestran defectos de la quimiotaxia y la destrucción de las bacterias.

TRATAMIENTO Tto

Se deben administrar antibióticos profilácticos para prevenir las infecciones. El trasplante medular de un donante con compatibilidad HLA puede tener éxito si se realiza antes de que la enfermedad esté evolucionada.

Deficiencia de gránulos específicos

BIOPATOLOGÍA

La deficiencia de gránulos específicos (DGE) es un trastorno autosómico recesivo que se manifiesta durante la lactancia como episodios repetidos de infecciones cutáneas superficiales y profundas, infecciones respiratorias y abscesos. Los gránulos azurófilos de los neutrófilos no contienen lactoferrina, defensinas, gelatinasa, colagenasa, citocromo *b* ni la proteína transportadora de vitamina B_{12}. Los neutrófilos alteran su morfología y muestran un núcleo bilobulado en lugar de trilobulado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Este trastorno se caracteriza por una alteración de la quimiotaxia de los neutrófilos, con reducción de la explosión respiratoria y defecto de la destrucción bacteriana. Las infecciones se suelen deber a *S. aureus, Pseudomonas aeruginosa* y *C. albicans.* La citometría de flujo permite determinar la deficiencia de lactoferrina y proteína transportadora de vitamina B_{12} para el diagnóstico.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento incluye la administración de antibióticos parenterales y el drenaje de las infecciones. Con tratamiento agresivo de las infecciones, es posible sobrevivir hasta la edad adulta.

TRASTORNOS DE LA DESTRUCCIÓN BACTERIANA DEPENDIENTE DEL OXÍGENO

Un defecto genético de cualquier componente de la explosión respiratoria se traduce en una destrucción bacteriana retrasada o ineficaz.

Enfermedad granulomatosa crónica

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una enfermedad genética que aparece en uno de cada 200.000 nacidos vivos. Los neutrófilos y los macrófagos no pueden generar superóxido, por lo que no pueden destruir los microorganismos positivos para catalasa. Este trastorno se debe a mutaciones en uno de los cuatro genes estructurales del complejo NADPH oxidasa. El defecto genético más frecuente se produce en el componente de 91 kDa del citocromo b_{558}, que está codificado en el cromosoma X. Las otras mutaciones son autosómicas recesivas y se han detectado en las proteínas estructurales de 22, 47 y 67 kDa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los niños son propensos a las infecciones o a las lesiones granulomatosas pulmonares, cutáneas y hepáticas. El microorganismo más frecuente es *S. aureus,* pero otros son *Serratia marcescens, Burkholderia cepacia* y especies de *Aspergillus* y *Nocardia.* Los abscesos hepáticos por estafilococos son patognomónicos de la EGC. Se utiliza la citometría de flujo para medir el aumento de la fluorescencia generado cuando la dihidrorrodamina se convierte en rodamina por H_2O_2.

TRATAMIENTO Tto

Los abscesos se pueden extirpar quirúrgicamente. La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (5 mg/kg/día divididos en dos dosis iguales) y antifúngicos como itraconazol (100 mg/día en pacientes < 50 kg, 200 mg/día para > 50 kg) reduce la frecuencia de las infecciones en estos pacientes. El interferón γ (50 μg/m^2 subcutáneo tres veces por semana) es el tratamiento profiláctico que se considera el «estándar de asistencia» actual en muchos centros. El trasplante de médula ósea se puede plantear en pacientes con infecciones refractarias.[9] La terapia génica para la EGC mediante trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas con modificación génica ha logrado una restauración inmunitaria transitoria, pero también inestabilidad genómica, monosomía 7 y progresión clonal a mielodisplasia. Se necesitan nuevos ensayos para determinar la utilidad de la terapia génica en la asistencia clínica.

Deficiencia de mieloperoxidasa

BIOPATOLOGÍA

La deficiencia de mieloperoxidasa (MPO) es un trastorno relativamente frecuente (1 de cada 4.000 personas) en el que falta la enzima implicada en la conversión del peróxido de hidrógeno de los neutrófilos en HOCl. Esta deficiencia no se asocia a un aumento del riesgo de infecciones, posiblemente por la acumulación de peróxido de hidrógeno, que también es bactericida. Se ha descrito que varios genes producen una deficiencia de MPO, incluidos *R569W, Y173C* y *M251T.* La mutación génica más frecuente en relación con la deficiencia de MPO es la del gen *R569W,* asociada a ausencia de MPO en los neutrófilos. Con menos frecuencia, los pacientes con una mutación del gen *Y173C* tienen una MPO que no consigue madurar por completo. En los pacientes con una mutación del gen *M251T,* la MPO es madura totalmente, pero no funcionante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La MPO suele ser asintomática, aunque los pacientes con diabetes mellitus pueden sufrir algunas infecciones por *Candida*. El diagnóstico se establece observando una tinción de peroxidasa negativa en el frotis de sangre periférica.

TRATAMIENTO Tto

Los pacientes sintomáticos pueden recibir tratamiento con antibióticos profilácticos con un control rutinario de la glucemia en los diabéticos.

Deficiencia de glutatión sintetasa

BIOPATOLOGÍA

La deficiencia de glutatión sintetasa (GSS) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del glutatión de la que se han publicado unos 70 casos en todo el mundo. Se necesita glutatión, que es un potente antioxidante presente en los granulocitos, para que el estallido respiratorio y la destrucción bacteriana sean normales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La deficiencia de GSS puede ser leve, moderada o grave. Los pacientes con una deficiencia de GSS típicamente presentan otitis de repetición y anemia hemolítica. Los pacientes leves normalmente debutan con anemia hemolítica, los que tienen un cuadro moderado presentan acidosis metabólica y los graves desarrollan, además, trastornos del sistema nervioso central, como convulsiones, retraso mental y ataxia. El diagnóstico se confirma comprobando la ausencia o disminución de la glutatión sintetasa en los eritrocitos, las elevadas concentraciones de 5-oxoprolina en la orina (hasta 1 g/kg/día) y las mutaciones del gen de la glutatión sintetasa *(GSS).* Los síntomas oscilan en un momento variable, desde el nacimiento y la lactancia hasta la edad infantil.

TRATAMIENTO Tto

Los objetivos del tratamiento incluyen suplementos de antioxidantes, la corrección de la acidosis con bicarbonato y las transfusiones de sangre.

Deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

BIOPATOLOGÍA

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es un trastorno ligado a X (> 400.000 personas) que se distribuye por África, Asia, el Mediterráneo y el Oriente Medio. La prevalencia de esta deficiencia de G6PD se asocia a la distribución

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

del paludismo y aporta una protección parcial frente a esta infección. Los pacientes blancos con una reducción importante de la actividad de G6PD sufren infecciones de repetición, mientras que los asiáticos o negros con niveles de reducción parecidos no las presentan. La G6PD es clave para regular la disponibilidad de NADPH para el estallido respiratorio. Las mutaciones génicas asociadas a la G6PD se localizan en el brazo distal del cromosoma X y a menudo se corresponden con mutaciones de sentido erróneo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La deficiencia de G6PD provoca infecciones bacterianas de repetición, anemia hemolítica (cap.161) e ictericia. El diagnóstico se puede establecer mediante citometría de flujo para valorar el estallido respiratorio y demostrar la ausencia de G6PD en todas las células sanguíneas. La producción de NADPH a partir de NADP se detecta con pruebas de fluorescencia rápida.

TRATAMIENTO Tto

Los objetivos del tratamiento incluyen evitar los factores de estrés oxidativo y el consumo de habas. En los casos de anemia grave, está indicada la transfusión de sangre.

ANOMALÍAS RELACIONADAS CON LOS MACRÓFAGOS

La acumulación de monocitos/macrófagos en los lugares de una infección se produce tras la llegada de neutrófilos. Los macrófagos tienen un papel fundamental en la presentación de antígenos a los linfocitos, de forma que activan el brazo adaptativo del sistema inmunitario. Un defecto crítico en la transmisión de señales de los macrófagos incrementa la susceptibilidad a las infecciones por micobacterias.

Defectos del receptor 1 para el interferón γ

BIOPATOLOGÍA

Cuando los macrófagos fagocitan las micobacterias, producen IL-12, que a su vez estimula a los linfocitos T para que produzcan interferón γ (IFN-γ), que resulta fundamental para la destrucción de las micobacterias y otras bacterias intracelulares. Los pacientes con infecciones repetidas graves por micobacterias que no están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana deben ser valorados para descartar alteraciones en las vías que culminan en la generación y utilización del IFN-γ.

Los pacientes con mutaciones autosómicas recesivas de los receptores de IFN-γ muestran típicamente una pérdida completa de la función de dichos receptores. Las mutaciones autosómicas dominantes de IFN-γ determinan que la unión del ligando sea normal, pero con una transducción de señales intracelulares defectuosa, porque existe una forma truncada del receptor en el lado citoplásmico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las mutaciones recesivas se manifiestan típicamente como infecciones diseminadas graves con escasa formación de granulomas. La osteomielitis multifocal por micobacterias es patognomónica de la mutación autosómica dominante del receptor de IFN-γ. La citometría de flujo confirma la ausencia de expresión en la membrana del receptor 1 del IFN-γ en la forma autosómica recesiva de la enfermedad y una expresión hasta 10 veces superior a nivel de la membrana de un receptor truncado en el citoplasma en la forma autosómica dominante.

TRATAMIENTO Tto

En los pacientes con mutaciones autosómicas dominantes, resulta eficaz la administración subcutánea de IFN-γ. En los enfermos con formas autosómicas recesivas de la enfermedad que carecen por completo de la función del receptor para IFN-γ, se debe plantear el trasplante de células madre hematopoyéticas. Se recomienda la profilaxis antibiótica a largo plazo frente a las infecciones por micobacterias con azitromicina o claritromicina.

Linfohistiocitosis hemofagocítica y síndrome de activación macrofágica

BIOPATOLOGÍA

La *linfohistiocitosis hemofagocítica* (LHH), también denominada *síndrome hemofagocítico*,[10] y el *síndrome de activación macrofágica* relacionado son síndromes poco frecuentes, a menudo con riesgo vital de distintas etiologías. Las manifestaciones clínicas reflejan un estado de inflamación sistémica extrema y activación inmunitaria no regulada. Estos trastornos se han clasificado tradicionalmente como: 1) LHH primaria de base hereditaria y que afecta a niños,[11] o 2) LHH secundaria que se encuentra en adultos y se activa por diversos trastornos adquiridos, como infecciones, tumores malignos y enfermedades reumatológicas. Se cree que el síndrome de activación macrofágica representa principalmente este último grupo, las formas reumatológicas de LHH secundaria. Sin embargo, la diferencia entre la LHH primaria y secundaria cada vez es menos neta porque se están descubriendo defectos genéticos también en adultos con una enfermedad aparentemente adquirida que tienen síndromes que debutan en fases más tardías de la vida. Los defectos genéticos subyacentes a la LHH (y el síndrome de activación macrofágica) suelen causar alteración de la función de las células citolíticas naturales (NK) y de los linfocitos T citotóxicos. Las mutaciones suelen afectar al gen de la perforina o en genes importantes para la exocitosis de los gránulos citotóxicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la LHH se deben a una situación hiperinflamatoria de base con hipercitocinemia. Incluyen fiebre (que a menudo debuta como una «fiebre de etiología desconocida»), hepatoesplenomegalia, diversas manifestaciones cutáneas, afectación pulmonar que incluye la insuficiencia respiratoria aguda con infiltrados alveolares o intersticiales, distintas manifestaciones neurológicas, citopenia de dos o tres líneas, alteraciones en las pruebas de función hepática, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia.

Los trastornos asociados a una LHH secundaria incluyen las infecciones virales (virus herpes simple, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, parvovirus, gripe y tras la vacunación), otras infecciones (micoplasma, bacterias, protozoos, hongos y micobacterias), tumores malignos (leucemia, linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano, tumores sólidos, como los tumores de células germinales) y cuadros de inmunodeficiencia (incluida la EGC y el trasplante de células madre). Actualmente se considera que el síndrome de activación macrofágica es una LHH asociada a las enfermedades reumáticas, que clásicamente se considera una complicación potencialmente mortal de la artritis reumatoide juvenil sistémica, pero también aparece en relación con el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, el síndrome de Sjögren, los trastornos mixtos del tejido conjuntivo y la enfermedad de Kawasaki.

Una característica diagnóstica de la LHH, aunque en ocasiones no se encuentra en las fases precoces de la enfermedad, es la demostración histopatológica de hemofagocitosis en la médula ósea.[12] Los hallazgos analíticos que reflejan un estado hiperinflamatorio incluyen unas concentraciones séricas extremadamente altas de ferritina y CD25 soluble (es decir, el receptor de IL-2 soluble, IL-2Rα).

TRATAMIENTO Tto

Se necesita un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico precoz de LHH o del síndrome de activación macrofágica de forma que se pueda empezar pronto el tratamiento para tratar de prevenir las lesiones tisulares irreversibles. El aspecto más importante es la identificación y tratamiento específico de la causa subyacente del síndrome en un paciente concreto. El trasplante de células madre hematopoyéticas con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida se plantea cada vez más cuando se identifica una causa genética. Se ha probado el tratamiento combinado con: 1) dexametasona, etopósido asociado o no a ciclosporina, o 2) corticoesteroides, ciclosporina y globulina antitimocítica, especialmente como puente para el trasplante de células madre. El alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal frente a los linfocitos que expresan CD52, parece eficaz como fármaco de rescate para la LHH refractaria, que consigue mejorar la supervivencia tras el trasplante en los pacientes adultos y pediátricos.[13]

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN FAGOCÍTICA: ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO

Si la causa de las infecciones de repetición en un paciente puede ser un trastorno funcional de los fagocitos, se debería realizar un hemograma completo (HC) y un frotis de sangre periférica para orientar las pruebas definitivas posteriores (fig. 169-4). Los cultivos de las regiones infectadas permiten orientar el tratamiento antimicrobiano y también aportan información crítica para el diagnóstico. Si el defecto es consecuencia de una alteración en el desarrollo y la maduración de los neutrófilos, en el HC se encontrará neutropenia y será necesaria la biopsia de médula ósea. Los HC repetidos (dos veces por semana durante 6 semanas) estarán indicados si se sospecha una neutropenia cíclica por la periodicidad de las infecciones (cap. 167).

Si el HC muestra neutrofilia, se deberá sospechar un defecto del reclutamiento de los neutrófilos hacia los tejidos. En estos casos estará indicada la valoración de los receptores necesarios para la transmigración mediante citometría de flujo y con anticuerpos específicos frente a los receptores de superficie.

Si las cifras de fagocitos circulantes son normales, pero el paciente sufre infecciones de repetición, es probable un defecto fagocítico en del tejido infectado. En este caso estarán indicadas pruebas de laboratorio para valorar la quimiotaxia, la fagocitosis y la destrucción bacteriana.

booksmedicos.org

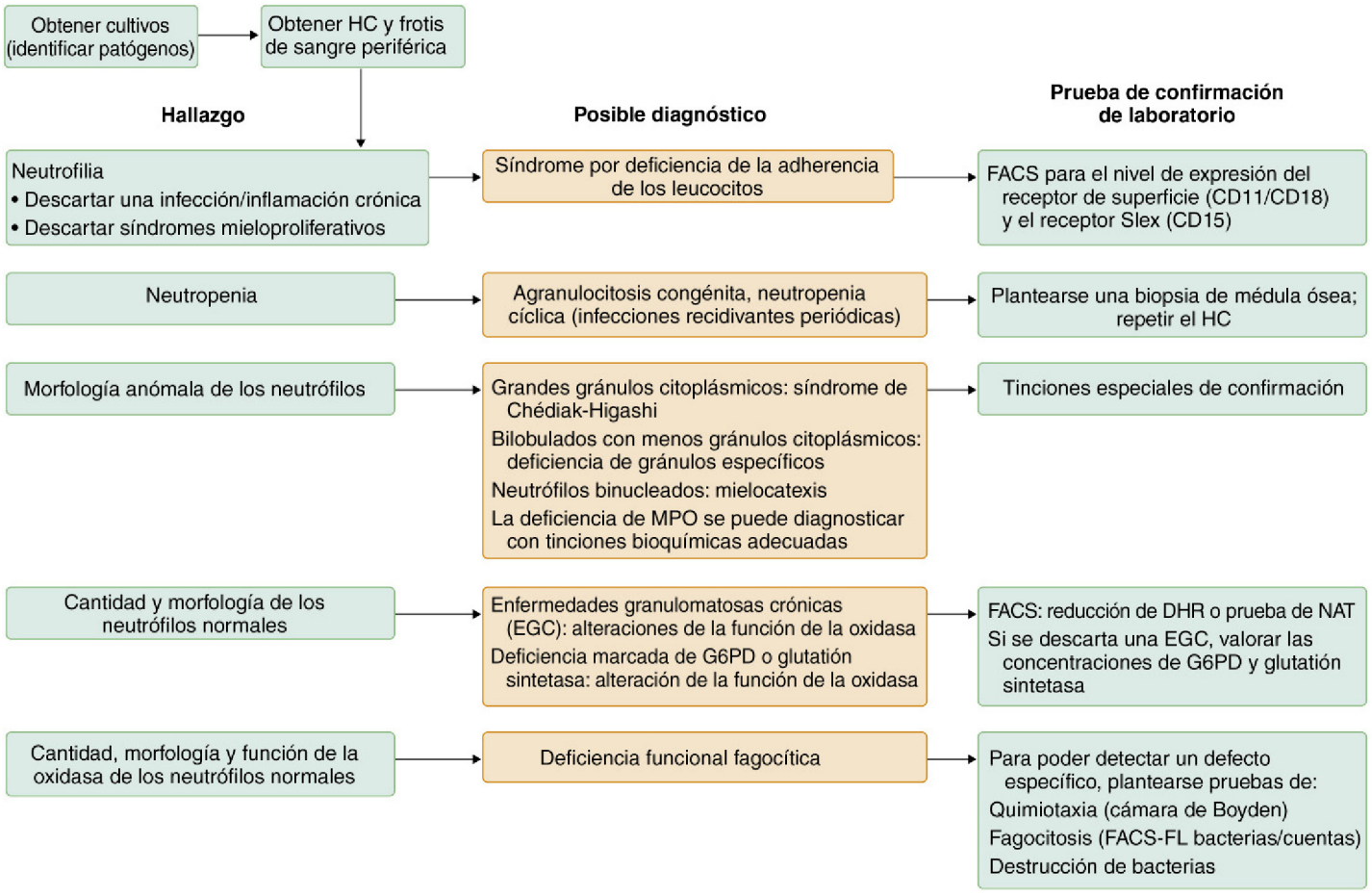

FIGURA 169-4. Aproximación al diagnóstico de una sospecha de defecto de la fagocitosis. DHR = dihidrorrodamina; FACS = citometría de flujo; FL = fluorescente; G6PD = glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HC = hemograma completo; MPO = mieloperoxidasa; NAT = nitroazul de tetrazolio.

Bibliografía de grado A

A1. Ozaltin F, Bilginer Y, Gulhan B, et al. Diagnostic validity of colchicine in patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2014;33:969-974.
A2. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:533-541.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

170 SÍNDROMES EOSINOFÍLICOS

MARC E. ROTHENBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los síndromes eosinofílicos son un grupo heterogéneo de trastornos que cursan con eosinofilia, que se define por la acumulación de eosinófilos en la sangre periférica, los tejidos o ambos sitios. En condiciones normales, los eosinófilos circulantes solo representan el 1-3% de los leucocitos en la sangre periférica, y el límite superior de la normalidad son 350 células/mm^3 de sangre. Se produce eosinofilia en diversos trastornos (tabla 170-1) y en general se clasifica de forma arbitraria en función del grado de eosinofilia sanguínea: leve (351-1.500 células/mm^3), moderada (> 1.500-5.000 células/mm^3) o grave (> 5.000 células/mm^3). Los trastornos eosinofílicos tisulares, como los trastornos digestivos por eosinófilos y la fascitis eosinofílica, no se asocian siempre a una eosinofilia sanguínea, por lo que el diagnóstico depende de la identificación de infiltrados inflamatorios ricos en eosinófilos asociados a lesiones tisulares.

Históricamente, los síndromes hipereosinofílicos solían clasificarse como idiopáticos y se definían por: 1) presencia de eosinofilia (> 1.500 células/mm^3 durante al menos 6 meses), que no se explica a pesar de una valoración exhaustiva de las causas conocidas de eosinofilia (como reacciones farmacológicas o infecciones), y 2) pruebas de disfunción orgánica que se pueda atribuir de forma directa a la eosinofilia. Sin embargo, actualmente se sabe que en algunos pacientes existe una etiología genética adquirida responsable. Estas incluyen a) el gen de fusión del receptor α del factor de crecimiento derivado de las plaquetas *FIP1L1 (PDGFRA)* asociada a una microdeleción en 4q24, y b) otras alteraciones en 4q12 (otras parejas de fusión en lugar de *FIP1L1* para *PDGFRA*), 5q31-33 *(PDGFRB)*, 8p11-13 *(FGFR1)*, 9p24 *(JAK2)* y 13q12 *(FLT3)*. Estas se detectan con un estudio citogenético convencional, hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR).[1] La identificación de estas enfermedades tiene importantes implicaciones terapéuticas porque pueden tratarse con fármacos dirigidos, como imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa.

EPIDEMIOLOGÍA

La causa más frecuente de eosinofilia en todo el mundo son las infecciones por helmintos, que afectan a cientos de millones de personac. La causa más frecuente en los países industrializados es la enfermedad atópica, que afecta al 10-30% de la población. Los trastornos hipereosinofílicos, como la enfermedad asociada a *FIP1L1-PDGFRA* y el síndrome de Churg-Strauss (cap. 270), son muy infrecuentes. Por ejemplo, el síndrome de Churg-Strauss afecta a 4-6 personas por millón de habitantes al año, mientras que los síndromes hipereosinofílicos idiopáticos verdaderos solo afectan a unas 4.000-5.000 personas en todo el mundo. Otros síndromes, como los trastornos digestivos asociados a los eosinófilos, son más frecuentes y su prevalencia aproximada es de 1 por cada 2.000 personas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

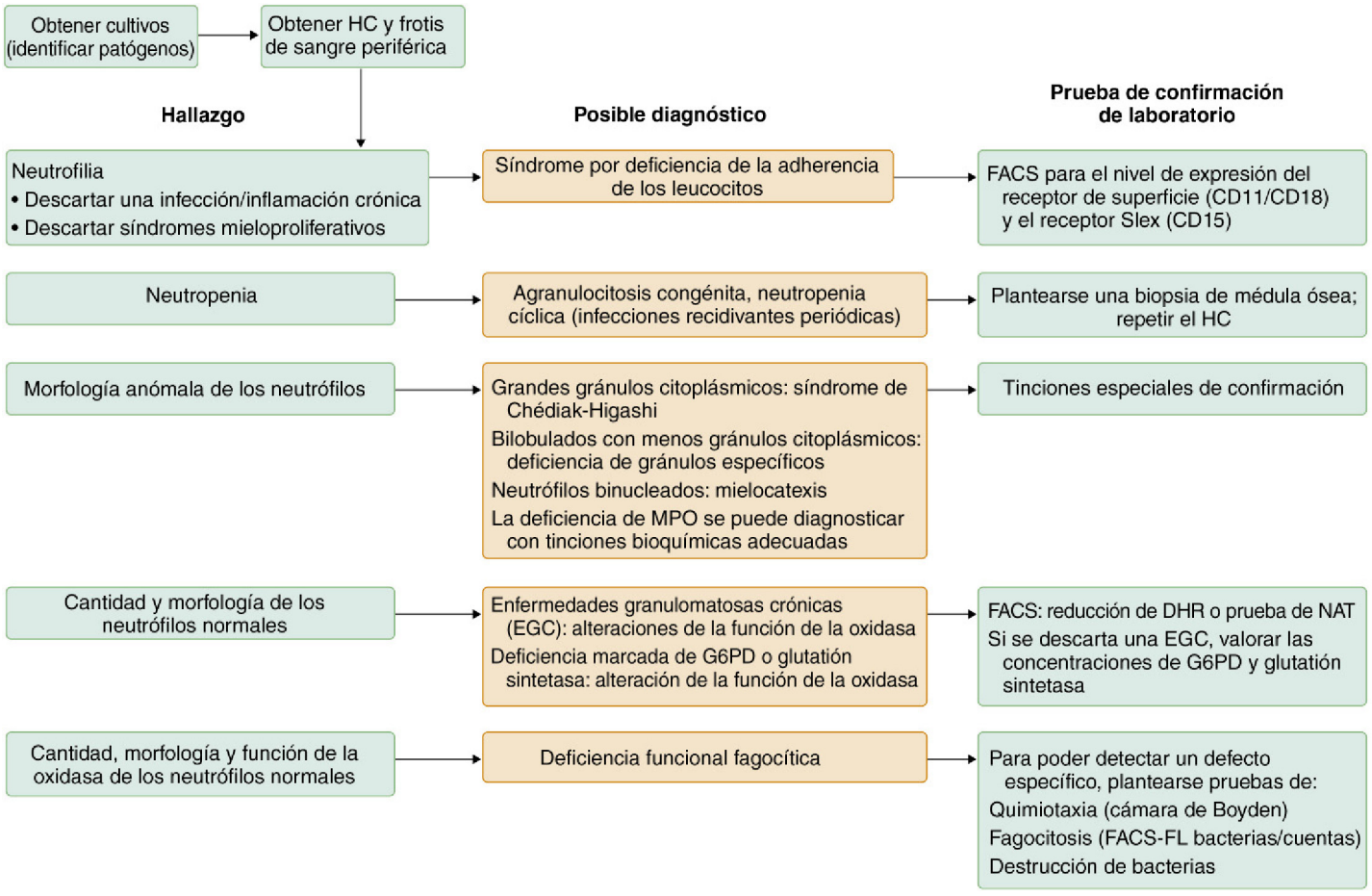

FIGURA 169-4. Aproximación al diagnóstico de una sospecha de defecto de la fagocitosis. DHR = dihidrorrodamina; FACS = citometría de flujo; FL = fluorescente; G6PD = glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HC = hemograma completo; MPO = mieloperoxidasa; NAT = nitroazul de tetrazolio.

Bibliografía de grado A

A1. Ozaltin F, Bilginer Y, Gulhan B, et al. Diagnostic validity of colchicine in patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2014;33:969-974.
A2. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:533-541.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

170 SÍNDROMES EOSINOFÍLICOS

MARC E. ROTHENBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los síndromes eosinofílicos son un grupo heterogéneo de trastornos que cursan con eosinofilia, que se define por la acumulación de eosinófilos en la sangre periférica, los tejidos o ambos sitios. En condiciones normales, los eosinófilos circulantes solo representan el 1-3% de los leucocitos en la sangre periférica, y el límite superior de la normalidad son 350 células/mm^3 de sangre. Se produce eosinofilia en diversos trastornos (tabla 170-1) y en general se clasifica de forma arbitraria en función del grado de eosinofilia sanguínea: leve (351-1.500 células/mm^3), moderada (> 1.500-5.000 células/mm^3) o grave (> 5.000 células/mm^3). Los trastornos eosinofílicos tisulares, como los trastornos digestivos por eosinófilos y la fascitis eosinofílica, no se asocian siempre a una eosinofilia sanguínea, por lo que el diagnóstico depende de la identificación de infiltrados inflamatorios ricos en eosinófilos asociados a lesiones tisulares.

Históricamente, los síndromes hipereosinofílicos solían clasificarse como idiopáticos y se definían por: 1) presencia de eosinofilia (> 1.500 células/mm^3 durante al menos 6 meses), que no se explica a pesar de una valoración exhaustiva de las causas conocidas de eosinofilia (como reacciones farmacológicas o infecciones), y 2) pruebas de disfunción orgánica que se pueda atribuir de forma directa a la eosinofilia. Sin embargo, actualmente se sabe que en algunos pacientes existe una etiología genética adquirida responsable. Estas incluyen a) el gen de fusión del receptor α del factor de crecimiento derivado de las plaquetas *FIP1L1 (PDGFRA)* asociada a una microdeleción en 4q24, y b) otras alteraciones en 4q12 (otras parejas de fusión en lugar de *FIP1L1* para *PDGFRA*), 5q31-33 *(PDGFRB)*, 8p11-13 *(FGFR1)*, 9p24 *(JAK2)* y 13q12 *(FLT3)*. Estas se detectan con un estudio citogenético convencional, hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR).[1] La identificación de estas enfermedades tiene importantes implicaciones terapéuticas porque pueden tratarse con fármacos dirigidos, como imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa.

EPIDEMIOLOGÍA

La causa más frecuente de eosinofilia en todo el mundo son las infecciones por helmintos, que afectan a cientos de millones de personac. La causa más frecuente en los países industrializados es la enfermedad atópica, que afecta al 10-30% de la población. Los trastornos hipereosinofílicos, como la enfermedad asociada a *FIP1L1-PDGFRA* y el síndrome de Churg-Strauss (cap. 270), son muy infrecuentes. Por ejemplo, el síndrome de Churg-Strauss afecta a 4-6 personas por millón de habitantes al año, mientras que los síndromes hipereosinofílicos idiopáticos verdaderos solo afectan a unas 4.000-5.000 personas en todo el mundo. Otros síndromes, como los trastornos digestivos asociados a los eosinófilos, son más frecuentes y su prevalencia aproximada es de 1 por cada 2.000 personas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 170-1 CAUSAS DE EOSINOFILIA

EOSINOFILIA REACTIVA
Enfermedades alérgicas: asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica
Reacciones a fármacos: incluida la administración de citocinas; reacción farmacológica (exantema) con eosinofilia y síndrome de síntomas sistémicos (DRESS)
Infecciones: virales (virus de la inmunodeficiencia humana) o fúngicas (aspergilosis broncopulmonar alérgica, coccidioidomicosis)
Infecciones parasitarias: sobre todo helmintos
EOSINOFILIA ASOCIADA A OTRAS ENFERMEDADES
Trastornos digestivos asociados a eosinófilos: esofagitis y gastroenteritis eosinofílica
Piel: penfigoide ampolloso, urticaria, celulitis eosinofílica, angioedema episódico
Pulmonar: neumonía eosinofílica, aspergilosis broncopulmonar alérgica
Neurológica: meningitis eosinofílica
Autoinmunitaria: síndrome de Churg-Strauss, fascitis eosinofílica
Inmunodeficiencia primaria: síndrome por hiper-IgE, síndrome de Omenn
Estado postrasplante: hígado (asociado a la inmunodepresión)
Rechazo del trasplante: pulmonar, renal, hepático
Tumores malignos: enfermedad de Hodgkin, tumores sólidos
Hiposuprarrenalismo: enfermedad de Addison, hemorragia suprarrenal
Renal: nefritis intersticial inducida por fármacos, cistitis eosinofílica, diálisis
EOSINOFILIAS CLONAL Y PRIMARIA*
Neoplasias mieloides y linfoides con reordenamiento de *PDGFRA*
Neoplasias mieloides con reordenamiento de *PDGFRB*
Neoplasias mieloides y linfoides con alteraciones de *FGFR1*
Leucemia eosinofílica crónica no especificada de otro modo (LEC-NEOM)
Síndrome hipereosinofílico idiopático (SHEI)
Hipereosinofilia idiopática

*Estas se corresponden con la clasificación revisada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Gottlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:677-688.)

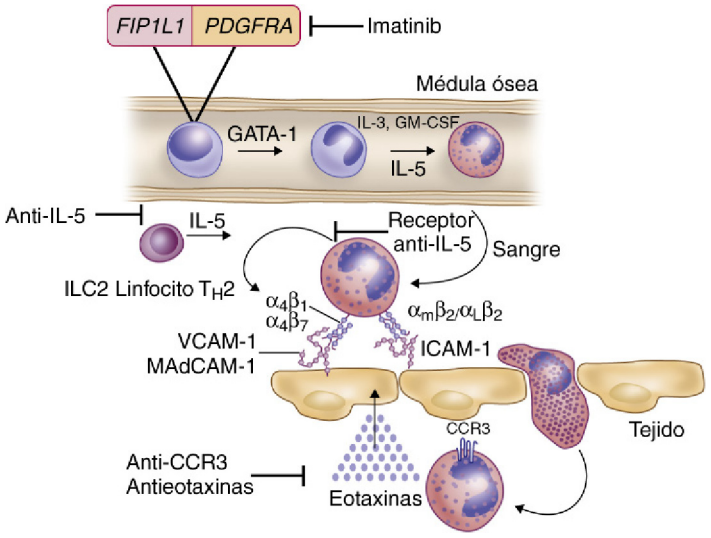

FIGURA 170-1. Representación esquemática del desarrollo de los eosinófilos, el reclutamiento tisular y las intervenciones terapéuticas. El desarrollo de la estirpe de los eosinófilos está especificado por el factor de transcripción GATA-1 y se estimula por las citocinas interleucina 3 (IL-3), IL-5 y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). La IL-5 es la más selectiva para la estirpe de los eosinófilos y regula el desplazamiento de los eosinófilos de la médula ósea a la sangre periférica. La adherencia de los eosinófilos está mediada por las integrinas β1, β2 y β7 y su interacción con las moléculas de adhesión endotelial, la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión celular de orientación hacia la mucosa 1 (MAdCAM-1). El reclutamiento de los eosinófilos hacia los tejidos se regula por las quimiocinas eotaxinas, que estimulan la quimiotaxia de los eosinófilos y su activación a través del receptor CCR3. Los síndromes hipereosinofílicos se pueden desarrollar tras una microdeleción de 800 kb en el cromosoma 4, que determina la fusión de los genes *FIP1L1* y *PDGFRA*, lo que activa una tirosina cinasa sensible a imatinib. La intervención terapéutica dirigida para los síndromes eosinofílicos incluye los anticuerpos anti-IL-5 y anti-CCR3/antieotaxinas, que están en desarrollo clínico en este momento.

BIOPATOLOGÍA

Los eosinófilos son leucocitos multifuncionales que se producen en la médula ósea a partir de las células madre hematopoyéticas pluripotenciales bajo la regulación del factor de transcripción GATA-1 y las citocinas, incluidas la interleucina 3 (IL-3), IL-5 y el factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (fig. 170-1). Pueden producir una amplia variedad de mediadores proinflamatorios y moléculas inmunomoduladoras.[2] Los eosinófilos están sometidos a la regulación de los linfocitos T colaboradores de tipo 2 (T_H2) y las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2), que secretan IL-4, IL-5 e IL-13. En particular, la IL-5 es una citocina que regula de forma específica la diferenciación selectiva de los eosinófilos, su liberación desde la médula ósea hacia la circulación periférica y su supervivencia. La actividad de la IL-5 se contrarresta con los receptores parecidos a la inmunoglobulina pareados (PIR) expresados en los eosinófilos, que contrarresta la activación e inhibición celular. Un fármaco frente a IL-5 humanizado reduce en gran medida la eosinofilia sanguínea y, en menor grado, la tisular. Los estudios preliminares recientes en pacientes con asma grave han demostrado que el tratamiento con anti-IL-5 mejora el control del asma, incluidas las exacerbaciones, y permite reducir los esteroides. De forma similar, el anti-IL-5 permite evitar los esteroides en los síndromes hipereosinofílicos. En la actualidad, se está analizando el uso de tratamiento con anti-IL-5 humanizado y con receptores anti-IL-5 citotóxicos para diversas indicaciones clínicas, como la esofagitis eosinofílica, el asma y los síndromes hipereosinofílicos. La IL-4 y la IL-13 inducen el reclutamiento de eosinófilos y su supervivencia, la expresión de moléculas de adhesión esenciales en el endotelio, que se unen a las integrinas β1 y β2 de los eosinófilos (como la molécula de adhesión intercelular 1 [ICAM-1] y la molécula de adhesión de las células vasculares 1 [VCAM-1]) y quimiocinas activas sobre los eosinófilos, como las eotaxinas. Las eotaxinas son tres proteínas quimiotácticas y activadoras para los eosinófilos relacionadas desde el punto de vista estructural, que transmiten señales de forma exclusiva a través del receptor CCR3 selectivo para los eosinófilos. Además de regular el acogimiento basal de los eosinófilos en los distintos tejidos en los que normalmente residen bajo la regulación de las ILC2, como el tubo digestivo, las eotaxinas se inducen por los estímulos inflamatorios asociados a T_H2 (p. ej., IL-13) y de este modo estimulan la acumulación tisular de eosinófilos. Los anticuerpos humanizados frente a las eotaxinas y los inhibidores de CCR3 de molécula pequeña son nuevas opciones prometedoras para el tratamiento de los trastornos eosinofílicos, que están en desarrollo clínico.

Los gránulos de los eosinófilos contienen un núcleo cristaloide constituido por las proteínas básicas principales (MBP-1 y MBP-2) y una matriz que contiene la proteína catiónica de los eosinófilos (ECP), la neurotoxina derivada de los eosinófilos (EDN) y la peroxidasa del eosinófilo (EPO). La MBP, la EPO y la ECP tienen efectos citotóxicos sobre diversos tejidos en las concentraciones similares a las que se encuentran en los líquidos biológicos de los pacientes con eosinofilia. Además, la ECP y la EDN pertenecen a la superfamilia de la ribonucleasa A y tienen actividad antiviral y ribonucleasa. La ECP puede introducir poros tóxicos insensibles a voltaje y no selectivos para iones en la membrana de las células diana, y estos poros pueden facilitar la entrada de otras moléculas tóxicas. La MBP aumenta de forma directa la reactividad del músculo liso al producir la disfunción de los receptores muscarínicos vagales de tipo M_2, y se ha planteado que este proceso contribuye a la hiperreactividad de la vía respiratoria en el asma. La MBP también desencadena la desgranulación de los mastocitos y los basófilos. La activación de los eosinófilos por la unión de receptores para las citocinas, las inmunoglobulinas y el complemento puede condicionar que se generen muchas citocinas inflamatorias, como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, factor de crecimiento transformante α/β, factor de necrosis tumoral α, RANTES, proteína inflamatoria 1α de los macrófagos (IMP-1α) y las eotaxinas, lo que indica que los eosinófilos pueden modular múltiples aspectos de la respuesta inmunitaria. Además, los eosinófilos pueden activar directamente los linfocitos T mediante la presentación antigénica y ayudar a polarizar las células dendríticas para favorecer un fenotipo T_H2.[3] Las lesiones tisulares adicionales mediadas por eosinófilos se deben al peróxido de hidrógeno tóxico y los ácidos haluros generados por EPO y al superóxido generado por la vía de la enzima oxidasa de la explosión respiratoria en los eosinófilos. Los eosinófilos generan también grandes cantidades de cisteinil leucotrieno C_4 (LTC_4), que se metaboliza a LTD_4 y LTE_4. Estos tres mediadores lipídicos aumentan la permeabilidad vascular y la secreción de moco, y son potentes estimuladores de la contracción del músculo liso. Por último, los cristales de Charcot-Leyden bipiramidales derivan de la lisofosfolipasa desgranulada de los eosinófilos y se encuentran con frecuencia en el esputo, las heces y los tejidos infiltrados por eosinófilos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La eosinofilia se suele detectar en un recuento celular de rutina de un paciente asintomático o con signos o síntomas inespecíficos. En otras ocasiones, se debe valorar de forma específica si existe una eosinofilia en un paciente con síntomas digestivos o respiratorios para descartar una enfermedad por helmintos o alérgica. Los signos y síntomas clínicos de los síndromes hipereosinofílicos son heterogéneos, dada la variedad de causas y la posible afectación orgánica. Los signos y síntomas frecuentes consisten en dermatitis, insuficiencia cardíaca, neuropatía y dolor abdominal. Una de las complicaciones más graves de la eosinofilia es la cardiopatía secundaria a la

booksmedicos.org

formación de trombos endomiocárdicos y la fibrosis restrictiva (cap. 60). Puede producirse una insuficiencia valvular mitral y tricúspide por las lesiones fibrosas progresivas de las cuerdas tendinosas, con la consiguiente insuficiencia cardíaca por la insuficiencia valvular y la fibrosis endomiocárdica. La afectación cardíaca se puede asociar a una eosinofilia crónica de etiología diversa, como infecciones parasitarias. Los síndromes hipereosinofílicos pueden asociarse también a émbolos cerebrales por cardiopatía, encefalopatía difusa y neuropatía periférica.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la eosinofilia engloba la eosinofilia reactiva, la asociada a otros trastornos primarios y la asociada a una hematopoyesis clonal (v. tabla 170-1). La valoración de los pacientes se basa en la anamnesis y las características clínicas (fig. 170-2). El objetivo inicial es determinar si la eosinofilia es secundaria a una causa reactiva (es decir, si se trata de una respuesta a otro estímulo desencadenante primario, como alergia, infección, tumor sólido, vasculitis). Si no se identifican causas reactivas, la valoración posterior debería determinar si la eosinofilia es secundaria a un trastorno hematológico clonal. Si no se encuentran pruebas de clonalidad, se deberá considerar que el paciente sufre un síndrome hipereosinofílico primario. El diagnóstico de *síndrome* hipereosinofílico idiopático exige un recuento absoluto de eosinófilos superior a 1.500 células/mm^3 *y* la evidencia de afectación y disfunción orgánica.[4] Estos criterios diagnósticos se han puesto en duda por motivos que se comentan en el apartado «Tratamiento». La eosinofilia de etiología desconocida que no cumple estos criterios se debería llamar *hipereosinofilia idiopática.*

El diagnóstico diferencial de la eosinofilia obliga a revisar la anamnesis del paciente, que puede mostrar sibilancias (cap. 87), rinitis (cap. 251) o eczema (lo que indicaría una causa atópica); los viajes a regiones donde las infecciones por helmintos (p. ej., la esquistosomiasis [cap. 355]) son endémicas; la presencia de un perro como mascota del paciente (posible infección por *Toxocara canis* [cap. 357]); los síntomas de cáncer, o los antecedentes de ingesta de fármacos (que sugieren una posible reacción de hipersensibilidad [cap. 254]). La eosinofilia asociada a fármacos (cap. 254) suele ser benigna, pero en ocasiones se asocia a lesiones tisulares, como en la neumonitis por hipersensibilidad (cap. 97) y en el *síndrome DRESS* (reacción farmacológica o exantema con eosinofilia y síntomas sistémicos) (cap. 440).[5] En la mayoría de los casos, la eosinofilia se resuelve cuando se interrumpe la administración del fármaco, pero en algunos casos, como el síndrome eosinofilia-mialgia secundario al consumo de L-triptófano contaminado, la enfermedad puede persistir aunque se interrumpa el fármaco.

La presencia de rasgos morfológicos anómalos en los eosinófilos, el aumento de las células inmaduras y displásicas en la médula ósea o la sangre, el incremento de las concentraciones de vitamina B_{12} y la esplenomegalia hacen sospechar un síndrome hipereosinofílico clonal. En estos casos, se deberían evaluar las evidencias de clonalidad (p. ej., análisis de los patrones de inactivación del cromosoma X en las mujeres), el aumento de la concentración de triptasa de los mastocitos (está aumentado en las variantes mielodisplásicas del síndrome hipereosinofílico), la existencia de fenotipos aberrantes en los linfocitos (que están aumentados en las variantes linfocíticas de síndrome hipereosinofílico), las alteraciones citogenéticas y la posible presencia de genes de fusión específicos, como *FIP1L1-PDGFRA*.

Otros síndromes eosinofílicos, como el síndrome de Churg-Strauss, que se refiere actualmente como granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (cap. 270), se pueden plantear en pacientes con antecedentes de asma progresivo, enfermedad sinusal, neuropatía y eosinofilia sanguínea y que tienen alteraciones analíticas asociadas a la inflamación y la autoinmunidad, como aumento de la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

La acumulación de eosinófilos limitada a órganos específicos es característica de algunas enfermedades concretas, como la celulitis eosinofílica (síndrome de Wells), la esofagitis eosinofílica (cap. 138), las neumonías eosinofílicas (p. ej., síndrome de Löffler [cap. 92]) y miositis eosinofílica (que actualmente incluye una etiología genética causada por mutaciones recesivas en la calpaína 3 *[CAPN3]*).

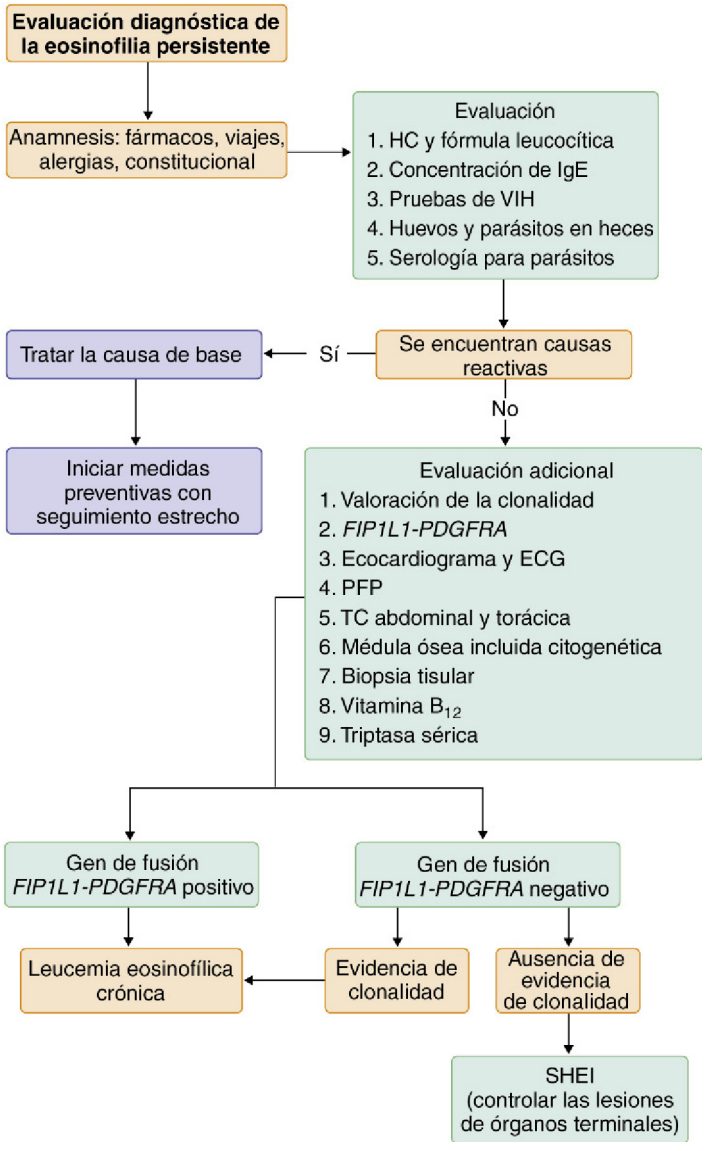

FIGURA 170-2. Evaluación diagnóstica de una eosinofilia persistente. ECG = electrocardiograma; HC = hemograma completo; IgE = inmunoglobulina E; PDGFRA = factor de crecimiento derivado de las plaquetas α; PFP = pruebas de función pulmonar; SHEI = síndrome hipereosinofílico idiopático; TC = tomografía computarizada; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

Evaluación diagnóstica

Entre los estudios diagnósticos que se deberían realizar en pacientes con eosinofilia moderada o grave y que hay que plantear en los enfermos con una eosinofilia mantenida leve se encuentran el estudio morfológico de un frotis de sangre periférica, las pruebas de cribado del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los estudios seriados de las heces para detectar huevos y parásitos, la serología para parásitos y las concentraciones de inmunoglobulina E plasmática (IgE).[6] Las infecciones parasitarias que producen eosinofilia se suelen limitar a los helmintos, salvo dos protozoos entéricos, *Isospora belli* (cap. 353) y *Dientamoeba fragilis* (cap. 353). Es importante diagnosticar la infección por *Strongyloides stercoralis* (cap. 358), porque puede ocasionar una enfermedad mortal diseminada en pacientes inmunodeprimidos. La detección de esta infección se suele realizar con estudios serológicos. Otras infecciones que se deben plantear son la triquinosis (cap. 358), la infección por *T. canis* (cap. 357) y la infección por el VIH (cap. 393).

Los pacientes con una eosinofilia mantenida deberían ser vigilados de forma estrecha por si desarrollan una cardiopatía posterior. Se ha descrito una enfermedad similar desde el punto de vista anatomopatológico, la endomiocarditis de Löffler (cap. 60), en regiones tropicales, en la que la eosinofilia inducida por parásitos previa podría ser responsable de las lesiones cardíacas. Debería ponerse un umbral bajo para el análisis de la médula ósea y la realización de pruebas para identificar el gen de fusión *FIP1L1-PDGFRA* en los pacientes con hipereosinofilia. Las pruebas para identificar otras tirosina cinasas activadas (p. ej., *PDGFRA* y *FGFR1*) se deberían reservar para los pacientes con alteraciones citogenéticas de la médula ósea.

TRATAMIENTO

Hipereosinofilia reactiva e hipereosinofilia asociada a otras enfermedades

El tratamiento de la hipereosinofilia reactiva y la hipereosinofilia asociada a otras enfermedades se centra en identificar la causa y tratar el proceso patológico de base.[7,8] Por ejemplo, la eosinofilia reactiva suele responder a la retirada de los estímulos desencadenantes (es decir, alérgenos, parásitos y fármacos). La eosinofilia asociada a otros procesos patológicos suele mejorar tras el tratamiento de la enfermedad de base, como la manipulación de la dieta en los casos de gastroenteritis alérgica eosinofílica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Enfermedad positiva para *FIP1L1/PDGFRA*

Como se comenta en la siguiente sección, Otros síndromes hipereosinofílicos, el tratamiento debería empezar lo antes posible para prevenir las posibles lesiones orgánicas graves mediadas por la eosinofilia. El imatinib se debería considerar el tratamiento de primera línea en pacientes con presencia demostrada del gen de fusión *FIP1L1-PDGFRA* y en algunos pacientes seleccionados en los que los datos clínicos, analíticos y moleculares son típicos de este subtipo mieloproliferativo de síndrome hipereosinofílico (p. ej., hombres, fibrosis tisular, aumento de la concentración de vitamina B_{12} y de triptasa). Las respuestas clínicas al imatinib en los pacientes positivos para *FIP1L1/PDGFRA* son rápidas, y por lo general se observa la normalización del recuento de eosinófilos a la semana de comenzar el tratamiento y una mejora de los signos y síntomas en 1 mes. Las dosis de imatinib de tan solo 100 mg diarios parecen controlar de forma eficaz los síntomas y la eosinofilia en la mayor parte de los pacientes, pero algunos recomiendan iniciar el tratamiento con 400 mg diarios para conseguir la remisión molecular y después reducir la dosis lentamente al tiempo que se vigila al paciente por si sufre una recidiva molecular. En los pacientes que no responden al imatinib puede resultar eficaz la administración de sorafenib. La utilidad del tratamiento con imatinib en pacientes hipereosinofílicos sin una mutación demostrada de *FIP1L1/PDGFRA* se sigue discutiendo, aunque algunos enfermos han respondido. El trasplante de médula ósea alogénico no mieloablativo (cap. 178) se ha empleado también con éxito en varios casos de hipereosinofilia.

Otros síndromes hipereosinofílicos

Los criterios diagnósticos actuales para los síndromes hipereosinofílicos que exigen al menos 6 meses de eosinofilia persistente con más de 1.500 células/mm^3 se han puesto en duda porque es preciso un diagnóstico y tratamiento rápido (antes de que pasen 6 meses) para prevenir las posibles lesiones graves en órganos terminales. Se han propuesto nuevos criterios diagnósticos para resolver esta limitación.[9]

Los corticoides, que se han utilizado durante décadas en el tratamiento de los síndromes hipereosinofílicos idiopáticos, siguen siendo el tratamiento de primera línea de la mayor parte de los casos, salvo en los pacientes con hipereosinofilia asociada a *PDGFRA*. La dosis inicial más adecuada y la duración del tratamiento con este tipo de compuestos no se han sometido a ensayos aleatorizados, pero en general se recomienda empezar con una dosis moderada o alta (≥ 40 mg de equivalente de prednisona) y ajustarla muy lentamente mientras se controla de forma estrecha el recuento de eosinófilos. Con esta estrategia, la mayoría de los pacientes responderán inicialmente y algunos conseguirán mantenerse con dosis bajas de corticoides durante períodos prolongados de tiempo.

El tratamiento con anticuerpos monoclonales frente a IL-5 (p. ej., mepolizumab o reslizumab) de la hipereosinofilia y el asma asociado a eosinofilia[A1-A3] tiene una serie de ventajas únicas relacionadas con la especificidad de la IL-5 por la estirpe eosinofílica. En pacientes tratados con este fármaco, los recuentos de eosinófilos tienen el doble de probabilidades de disminuir de 600/μl (95 frente a 45%, $P < 0{,}001$) con dosis significativamente menores de prednisona.[A4] De los tratamientos citotóxicos que se han empleado para la hipereosinofilia refractaria a esteroides, la hidroxiurea ha sido el más estudiado, en dosis de 1-3 g/día. La administración de dosis de 1-2 mg de vincristina intravenosa puede reducir con rapidez la eosinofilia en pacientes con recuentos muy elevados de eosinófilos (> 100.000/mm^3) y puede ser útil en el tratamiento de los niños con enfermedad agresiva que no responde a otros tratamientos. En los pacientes con síndromes hipereosinofílicos que no responden a corticoides o que no toleran los efectos secundarios de este tratamiento, se pueden emplear fármacos inmunomoduladores, como interferón α, ciclosporina y alemtuzumab. Se suelen conseguir respuestas con dosis relativamente bajas de interferón α (1-2 × 10^6 U/día), que pueden persistir durante períodos prolongados de tiempo. Como los efectos del interferón α sobre el recuento de eosinófilos en sangre periférica pueden tardar semanas en ser evidentes, se puede requerir un aumento de la dosis a lo largo de varios meses para alcanzar la dosis eficaz. Raramente, algunos pacientes consiguen mantener la remisión durante períodos prolongados tras interrumpir el tratamiento con interferón α, lo que sugiere que este fármaco puede ser curativo en un subgrupo pequeño de pacientes. La administración de dosis bajas de hidroxiurea (500 mg diarios) parece actuar de forma sinérgica con el interferón α reduciendo el recuento de eosinófilos sin aumentar los efectos secundarios.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los síndromes hipereosinofílicos depende de la causa primaria. Mientras que la enfermedad positiva para *FIP1L1-PDGFRA* y otras variantes clonales tienen mal pronóstico (mortalidad a los 5 años del 25-50% si no se consigue respuesta al tratamiento), el pronóstico de la hipereosinofilia reactiva o de otras causas suele ser mejor y sigue mejorando.

Una reciente revisión retrospectiva de 247 casos de síndrome hipereosinofílico seguidos en la Mayo Clinic en un período de 19 años demostró que solo 23 pacientes fallecieron durante este período y las causas más frecuentes fueron la disfunción cardíaca, las infecciones, los tumores malignos no relacionados y la enfermedad tromboembólica y vascular.[10] Se describió que la monitorización dirigida de los órganos terminales en riesgo, combinada con el tratamiento precoz, puede mejorar todavía más la supervivencia y reducir la morbilidad.

ORIENTACIONES FUTURAS

Los tratamientos en el horizonte de los trastornos hipereosinofílicos incluyen el tratamiento dirigido frente a las quimiocinas eotaxina y su receptor CCR3, además de los tratamientos basados en anticuerpos frente a IL-5 y su receptor.[11]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360:985-993.

A2. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:973-984.

A3. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1125-1132.

A4. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*. 2008;358:1215-1228.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

171

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON HEMORRAGIA Y TROMBOSIS

ANDREW I. SCHAFER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MECANISMOS DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Hemostasia normal

El sistema de la coagulación se mantiene normalmente en estado quiescente y la fluidez sanguínea se logra por las acciones de una monocapa continua de células endoteliales que revisten la superficie de la íntima de los vasos de todo el árbol circulatorio. En los lugares de lesión vascular, las propiedades antitrombóticas del endotelio se pierden y los elementos trombógenos de la pared subendotelial del vaso se exponen a la sangre circulante. La consecuencia es la rápida formación de un coágulo hemostático constituido por plaquetas y fibrina que se localiza en la zona de lesión vascular. La activación de las plaquetas y la formación de fibrina se producen de forma básicamente simultánea e interdependiente para conseguir la hemostasia. Con posterioridad, se consigue la reparación vascular mediante la trombólisis y recanalización del lugar ocluido.[1]

La activación de las plaquetas en el foco de lesión vascular se inicia por un proceso de adhesión a la superficie de la íntima que ha perdido su endotelio (interacción entre las plaquetas y la pared vascular). La adhesión de las plaquetas está mediada por el factor de von Willebrand, que ancla las plaquetas circulantes a la zona de la pared del vaso lesionado al unirse sus receptores localizados en la glucoproteína Ib de la membrana plaquetaria. Las plaquetas adherentes experimentan a continuación la «reacción de liberación» durante la cual descargan el contenido de sus gránulos de depósito, que incluyen difosfato de adenosina (ADP), y sintetizan simultáneamente tromboxano A_2 a partir del ácido araquidónico mediante la reacción de la ciclooxigenasa, que se puede inhibir con ácido acetilsalicílico. El ADP, el tromboxano A_2 y otros elementos de la reacción de liberación actúan en conjunto para reclutar y activar más plaquetas de la circulación hacia el foco de lesión vascular. Estas plaquetas activadas exponen los sitios de unión para el fibrinógeno al formar el complejo de glucoproteínas IIb/IIIa en la superficie de la membrana. Durante el proceso de agregación plaquetaria (interacciones entre las plaquetas), el fibrinógeno (o el factor de von Willebrand cuando existen condiciones de alta tensión de cizallamiento) interviene en la formación del tapón oclusivo plaquetario.

La fibrina, que ancla el tapón de plaquetas hemostático, se forma a partir del fibrinógeno plasmático soluble por la acción de una potente enzima proteasa, la trombina (fig. 171-1). La trama de fibrina se estabiliza por la formación de enlaces cruzados covalentes mediada por el factor XIII. La trombina se forma a partir del precursor

booksmedicos.org

Enfermedad positiva para *FIP1L1/PDGFRA*

Como se comenta en la siguiente sección, Otros síndromes hipereosinofílicos, el tratamiento debería empezar lo antes posible para prevenir las posibles lesiones orgánicas graves mediadas por la eosinofilia. El imatinib se debería considerar el tratamiento de primera línea en pacientes con presencia demostrada del gen de fusión *FIP1L1-PDGFRA* y en algunos pacientes seleccionados en los que los datos clínicos, analíticos y moleculares son típicos de este subtipo mieloproliferativo de síndrome hipereosinofílico (p. ej., hombres, fibrosis tisular, aumento de la concentración de vitamina B_{12} y de triptasa). Las respuestas clínicas al imatinib en los pacientes positivos para *FIP1L1/PDGFRA* son rápidas, y por lo general se observa la normalización del recuento de eosinófilos a la semana de comenzar el tratamiento y una mejora de los signos y síntomas en 1 mes. Las dosis de imatinib de tan solo 100 mg diarios parecen controlar de forma eficaz los síntomas y la eosinofilia en la mayor parte de los pacientes, pero algunos recomiendan iniciar el tratamiento con 400 mg diarios para conseguir la remisión molecular y después reducir la dosis lentamente al tiempo que se vigila al paciente por si sufre una recidiva molecular. En los pacientes que no responden al imatinib puede resultar eficaz la administración de sorafenib. La utilidad del tratamiento con imatinib en pacientes hipereosinofílicos sin una mutación demostrada de *FIP1L1/PDGFRA* se sigue discutiendo, aunque algunos enfermos han respondido. El trasplante de médula ósea alogénico no mieloablativo (cap. 178) se ha empleado también con éxito en varios casos de hipereosinofilia.

Otros síndromes hipereosinofílicos

Los criterios diagnósticos actuales para los síndromes hipereosinofílicos que exigen al menos 6 meses de eosinofilia persistente con más de 1.500 células/mm^3 se han puesto en duda porque es preciso un diagnóstico y tratamiento rápido (antes de que pasen 6 meses) para prevenir las posibles lesiones graves en órganos terminales. Se han propuesto nuevos criterios diagnósticos para resolver esta limitación.[9]

Los corticoides, que se han utilizado durante décadas en el tratamiento de los síndromes hipereosinofílicos idiopáticos, siguen siendo el tratamiento de primera línea de la mayor parte de los casos, salvo en los pacientes con hipereosinofilia asociada a *PDGFRA*. La dosis inicial más adecuada y la duración del tratamiento con este tipo de compuestos no se han sometido a ensayos aleatorizados, pero en general se recomienda empezar con una dosis moderada o alta (≥ 40 mg de equivalente de prednisona) y ajustarla muy lentamente mientras se controla de forma estrecha el recuento de eosinófilos. Con esta estrategia, la mayoría de los pacientes responderán inicialmente y algunos conseguirán mantenerse con dosis bajas de corticoides durante períodos prolongados de tiempo.

El tratamiento con anticuerpos monoclonales frente a IL-5 (p. ej., mepolizumab o reslizumab) de la hipereosinofilia y el asma asociado a eosinofilia[A1-A3] tiene una serie de ventajas únicas relacionadas con la especificidad de la IL-5 por la estirpe eosinofílica. En pacientes tratados con este fármaco, los recuentos de eosinófilos tienen el doble de probabilidades de disminuir de 600/μl (95 frente a 45%, $P < 0{,}001$) con dosis significativamente menores de prednisona.[A4] De los tratamientos citotóxicos que se han empleado para la hipereosinofilia refractaria a esteroides, la hidroxiurea ha sido el más estudiado, en dosis de 1-3 g/día. La administración de dosis de 1-2 mg de vincristina intravenosa puede reducir con rapidez la eosinofilia en pacientes con recuentos muy elevados de eosinófilos (> 100.000/mm^3) y puede ser útil en el tratamiento de los niños con enfermedad agresiva que no responde a otros tratamientos. En los pacientes con síndromes hipereosinofílicos que no responden a corticoides o que no toleran los efectos secundarios de este tratamiento, se pueden emplear fármacos inmunomoduladores, como interferón α, ciclosporina y alemtuzumab. Se suelen conseguir respuestas con dosis relativamente bajas de interferón α (1-2 × 10^6 U/día), que pueden persistir durante períodos prolongados de tiempo. Como los efectos del interferón α sobre el recuento de eosinófilos en sangre periférica pueden tardar semanas en ser evidentes, se puede requerir un aumento de la dosis a lo largo de varios meses para alcanzar la dosis eficaz. Raramente, algunos pacientes consiguen mantener la remisión durante períodos prolongados tras interrumpir el tratamiento con interferón α, lo que sugiere que este fármaco puede ser curativo en un subgrupo pequeño de pacientes. La administración de dosis bajas de hidroxiurea (500 mg diarios) parece actuar de forma sinérgica con el interferón α reduciendo el recuento de eosinófilos sin aumentar los efectos secundarios.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los síndromes hipereosinofílicos depende de la causa primaria. Mientras que la enfermedad positiva para *FIP1L1-PDGFRA* y otras variantes clonales tienen mal pronóstico (mortalidad a los 5 años del 25-50% si no se consigue respuesta al tratamiento), el pronóstico de la hipereosinofilia reactiva o de otras causas suele ser mejor y sigue mejorando.

Una reciente revisión retrospectiva de 247 casos de síndrome hipereosinofílico seguidos en la Mayo Clinic en un período de 19 años demostró que solo 23 pacientes fallecieron durante este período y las causas más frecuentes fueron la disfunción cardíaca, las infecciones, los tumores malignos no relacionados y la enfermedad tromboembólica y vascular.[10] Se describió que la monitorización dirigida de los órganos terminales en riesgo, combinada con el tratamiento precoz, puede mejorar todavía más la supervivencia y reducir la morbilidad.

ORIENTACIONES FUTURAS

Los tratamientos en el horizonte de los trastornos hipereosinofílicos incluyen el tratamiento dirigido frente a las quimiocinas eotaxina y su receptor CCR3, además de los tratamientos basados en anticuerpos frente a IL-5 y su receptor.[11]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360:985-993.

A2. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:973-984.

A3. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1125-1132.

A4. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*. 2008;358:1215-1228.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

171

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON HEMORRAGIA Y TROMBOSIS

ANDREW I. SCHAFER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MECANISMOS DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Hemostasia normal

El sistema de la coagulación se mantiene normalmente en estado quiescente y la fluidez sanguínea se logra por las acciones de una monocapa continua de células endoteliales que revisten la superficie de la íntima de los vasos de todo el árbol circulatorio. En los lugares de lesión vascular, las propiedades antitrombóticas del endotelio se pierden y los elementos trombógenos de la pared subendotelial del vaso se exponen a la sangre circulante. La consecuencia es la rápida formación de un coágulo hemostático constituido por plaquetas y fibrina que se localiza en la zona de lesión vascular. La activación de las plaquetas y la formación de fibrina se producen de forma básicamente simultánea e interdependiente para conseguir la hemostasia. Con posterioridad, se consigue la reparación vascular mediante la trombólisis y recanalización del lugar ocluido.[1]

La activación de las plaquetas en el foco de lesión vascular se inicia por un proceso de adhesión a la superficie de la íntima que ha perdido su endotelio (interacción entre las plaquetas y la pared vascular). La adhesión de las plaquetas está mediada por el factor de von Willebrand, que ancla las plaquetas circulantes a la zona de la pared del vaso lesionado al unirse sus receptores localizados en la glucoproteína Ib de la membrana plaquetaria. Las plaquetas adherentes experimentan a continuación la «reacción de liberación» durante la cual descargan el contenido de sus gránulos de depósito, que incluyen difosfato de adenosina (ADP), y sintetizan simultáneamente tromboxano A_2 a partir del ácido araquidónico mediante la reacción de la ciclooxigenasa, que se puede inhibir con ácido acetilsalicílico. El ADP, el tromboxano A_2 y otros elementos de la reacción de liberación actúan en conjunto para reclutar y activar más plaquetas de la circulación hacia el foco de lesión vascular. Estas plaquetas activadas exponen los sitios de unión para el fibrinógeno al formar el complejo de glucoproteínas IIb/IIIa en la superficie de la membrana. Durante el proceso de agregación plaquetaria (interacciones entre las plaquetas), el fibrinógeno (o el factor de von Willebrand cuando existen condiciones de alta tensión de cizallamiento) interviene en la formación del tapón oclusivo plaquetario.

La fibrina, que ancla el tapón de plaquetas hemostático, se forma a partir del fibrinógeno plasmático soluble por la acción de una potente enzima proteasa, la trombina (fig. 171-1). La trama de fibrina se estabiliza por la formación de enlaces cruzados covalentes mediada por el factor XIII. La trombina se forma a partir del precursor

booksmedicos.org

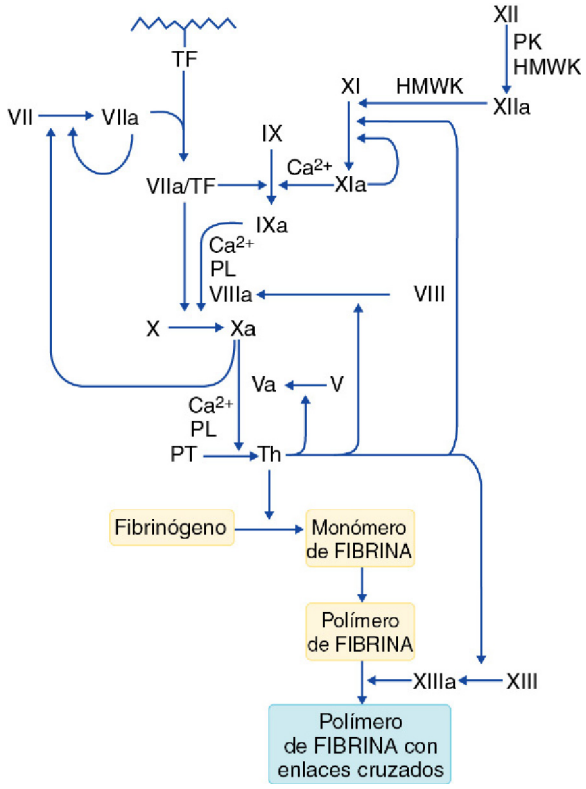

FIGURA 171-1. La cascada de la coagulación. Este esquema pone especial interés en mostrar: 1) la relevancia de la vía del factor tisular para comenzar la coagulación *in vivo;* 2) las interacciones entre las vías, y 3) el papel central de la trombina en el mantenimiento de la cascada por la activación mediante retroalimentación de los factores de la coagulación. HMWK = cininógeno de alto peso molecular; PK = precalicreína; PL = fosfolípidos; PT = protrombina; TF = factor tisular; Th = trombina. (Tomado de Schafer AI. Coagulation cascade: an overview. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage.* Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications; 1994:3-12.)

plasmático inactivo (cimógeno), la protrombina, por la acción del factor X activado (Xa) y su cofactor, el factor Va. Esta secuencia de reacciones se ha denominado de forma clásica *vía común* de la coagulación. El factor X se puede activar por la *vía del factor tisular (extrínseca)* o por la *vía de activación por contacto (intrínseca)* de la coagulación. La vía del factor tisular, que se considera en este momento la principal desde el punto de vista fisiológico para activar la coagulación, se inicia por la formación del complejo del factor tisular-factor VII activado (VIIa), que se expone en las superficies de las células vasculares y sanguíneas activadas. La vía de activación por contacto implica una serie (o cascada) de reacciones de tipo cimógeno-proteasa, que se inician por el factor XII, el cininógeno de alto peso molecular y la precalicreína. El factor XII activado (XIIa) convierte el factor XI en XIa, que a su vez activa el factor IX a IXa. El factor IXa es la enzima que convierte el factor X en Xa, una reacción que necesita del factor VIIIa como cofactor.

Mecanismos antitrombóticos fisiológicos

El endotelio intacto normal mantiene la fluidez de la sangre al inhibir la activación de las plaquetas y también desempeña un papel fundamental previniendo la acumulación de fibrina. Dentro de los sistemas antitrombóticos fisiológicos que consiguen este último efecto se encuentran: 1) la antitrombina III; 2) las proteínas C y S; 3) el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), y 4) el sistema fibrinolítico. La antitrombina es el principal inhibidor de las proteasas del sistema de la coagulación:[2] inactiva la trombina y otros factores de la coagulación activados. La heparina se comporta como un anticoagulante mediante la unión con la antitrombina y acelera en gran medida estas reacciones. La heparina y los proteoglucanos sulfato de heparano están presentes de forma natural en las células endoteliales, de forma que la inactivación de la trombina y de otras proteasas de la coagulación por parte de la antitrombina posiblemente se produzca a nivel fisiológico en las superficies vasculares más que en el plasma. La proteína C activada, con su cofactor, la proteína S, se comporta como un anticoagulante natural al destruir los factores Va y VIIIa, dos cofactores fundamentales de la cascada de la coagulación. La propia trombina es el activador de la proteína C, y esta reacción se produce con rapidez solo sobre las superficies de las células endoteliales vasculares intactas, donde la trombina se une al glucosaminoglucano trombomodulina. El TFPI es un inhibidor de las proteasas del plasma que bloquea de forma específica la coagulación inducida por el factor tisular. Por último, la poca fibrina que se puede producir, a pesar de estos potentes mecanismos fisiológicos antitrombóticos, se degrada con rapidez por el sistema de la fibrinólisis endógena. La fibrinólisis está mediada por la proteasa plasmina, que se genera a partir del plasminógeno en el plasma por la acción de los activadores del plasminógeno derivados del endotelio.

VALORACIÓN DE UN PACIENTE CON UN POSIBLE TRASTORNO HEMORRÁGICO

Anamnesis y exploración física

Una anamnesis exhaustiva es fundamental en la valoración de un paciente con un posible trastorno hemorrágico sistémico. Se debería preguntar al paciente sobre los episodios previos de hemorragia espontánea y también sobre la respuesta que tuvo ante situaciones concretas que pusiesen a prueba la hemostasia. La tendencia hemorrágica se puede sospechar en pacientes con hemorragias excesivas previas tras cirugías o traumatismos, incluidos algunos procesos frecuentes como circuncisión, amigdalectomía, parto o puerperio, menstruación, intervenciones odontológicas, así como vacunas o inyecciones. Por otro lado, la coagulación normal tras estas situaciones específicas en un pasado reciente también tiene igual relevancia, porque puede ser un mejor reflejo de la hemostasia sistémica que cualquier dato de laboratorio.

En los pacientes con antecedentes de hemorragias excesivas o no explicadas, el objetivo inicial es determinar si la causa es una coagulopatía sistémica o localizar un problema anatómico o mecánico en un vaso sanguíneo. Esta situación se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con una hemorragia postoperatoria exagerada. Los antecedentes de hemorragia previa sugieren una coagulopatía, igual que la hemorragia en múltiples localizaciones. Sin embargo, esto no siempre es así, e incluso una hemorragia difusa puede deberse a una alteración anatómica más que hemostática. Un ejemplo de ello son las hemorragias mucosas recidivantes en pacientes con una telangiectasia hemorrágica hereditaria (cap. 173). Por el contrario, un episodio único de hemorragia de un solo origen puede ser la manifestación inicial de una coagulopatía.

La anamnesis debe incluir una valoración de las enfermedades sistémicas coexistentes y del consumo de fármacos que pudieran afectar a la hemostasia. La insuficiencia renal y los trastornos mieloproliferativos se asocian a alteraciones de la interacción entre las plaquetas y la pared vascular y a alteraciones cualitativas de las plaquetas; las enfermedades del tejido conectivo y los linfomas se asocian a trombocitopenia; y la hepatopatía provoca una coagulopatía compleja (cap. 175). La ingesta de ácido acetilsalicílico y de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que producen una inhibición no selectiva de la ciclooxigenasa causan una disfunción plaquetaria; estos fármacos suelen estar presentes en medicamentos de venta sin receta que los pacientes no refieren tomar, salvo que se les pregunte de forma específica. Otros fármacos, como los antibióticos, también se pueden asociar a una tendencia hemorrágica porque provocan anomalías de la función plaquetaria o trombocitopenia. Por último, se deben valorar los antecedentes familiares de problemas hemorrágicos. Aunque unos antecedentes positivos orientan a una coagulopatía hereditaria, su ausencia no permite descartar una causa familiar; por ejemplo, un 20% de los pacientes con hemofilia clásica no tienen ningún antecedente familiar de hemorragia.

Es frecuente que se produzcan episodios de sangrado leve en pacientes que tienen o no trastornos hemorrágicos demostrados analíticamente, lo que en ocasiones hace que los hematólogos encuentren dificultades para definir lo que son «antecedentes de hemorragia significativos». Usando un cuestionario en línea, un 25% de los pacientes de una población sana habían presentado epistaxis, un 18% sufría hematomas con facilidad (sobre todo las mujeres), un 18% tuvo un sangrado prolongado tras una extracción dental y un 47% de las mujeres refirieron un sangrado menstrual intenso.[3] Se está tratando de cuantificar de un modo más preciso los síntomas de sangrado mediante el uso de instrumentos de tipo «escala de sangrado», como la escala de sangrado de Vicenza, que ayudan a discriminar, junto con las pruebas analíticas, los pacientes sanos de los que tienen un trastorno hemorrágico leve.[4]

Los patrones de la hemorragia clínica, que se valoran con la anamnesis y la exploración física, pueden ser característicos de algunos tipos de coagulopatía (tabla 171-1). En general, los pacientes con trombocitopenia o trastornos cualitativos de las plaquetas o de los vasos presentan hemorragias superficiales en la piel o las mucosas, que pueden corresponder a petequias, que son hemorragias cutáneas puntiformes que aparecen sobre todo en regiones declives de los miembros (típicas de una trombocitopenia grave), equimosis (los hematomas comunes), púrpura, hemorragia digestiva o genitourinaria, epistaxis y hemoptisis. En estos trastornos, las hemorragias se suelen producir de forma espontánea o nada más sufrir un traumatismo. Por el contrario, los pacientes con deficiencias adquiridas o hereditarias de los factores de la coagulación, como los que sufren hemofilia o reciben una anticoagulación terapéutica, suelen sangrar de tejidos más profundos (p. ej., hemartrosis, hematomas profundos, hemorragia retroperitoneal) y de forma tardía tras un traumatismo.

Pruebas de laboratorio

Tradicionalmente se han empleado unas pocas herramientas de cribado sencillas para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de coagulopatía: recuento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 171-1 PATRONES CARACTERÍSTICOS DE HEMORRAGIA EN TRASTORNOS SISTÉMICOS DE LA HEMOSTASIA

TIPO DE TRASTORNO	LOCALIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA				APARICIÓN DE LA HEMORRAGIA	EJEMPLOS CLÍNICOS
	General	*Cutánea*	*Mucosas*	*Otras*		
Trastornos plaquetarios-vasculares	Superficies superficiales	Petequias, equimosis	Frecuentes; oral, nasal, digestiva, genitourinaria	Raras	Espontánea o nada más producirse un traumatismo	Trombocitopenia, trastornos funcionales de las plaquetas, fragilidad vascular, coagulación intravascular diseminada, hepatopatía
Deficiencia de factores de la coagulación	Tejidos profundos	Hematomas	Raras	Frecuentes; articulares, musculares, retroperitoneales	De forma diferida tras el traumatismo	Deficiencia hereditaria de un factor de la coagulación; inhibidor adquirido, anticoagulación, coagulación intravascular diseminada, hepatopatía

plaquetario, tiempo de hemorragia, tiempo de protrombina (TP) (llamado también índice normalizado internacional o INR), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y tiempo de trombina (TT).[5] La North American Specialized Coagulation Laboratory Association (NASCOLA) ha publicado que la mayoría de los laboratorios de coagulación realizan en la actualidad estos estudios, salvo el tiempo de hemorragia, dentro de los «paneles para los trastornos hemorrágicos».

La trombocitopenia, informada por un contador electrónico de partículas, se debe confirmar valorando un frotis de sangre periférica. La seudotrombocitopenia, que es un artefacto de laboratorio por la formación de agregados de plaquetas *ex vivo,* se puede deber al anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) usado en los tubos que se emplean para el recuento celular, a la presencia de otros anticoagulantes o a las crioaglutininas no fisiológicas que actúan a temperatura ambiente. Se debe sospechar en un paciente que presente de forma inesperada recuentos muy bajos de plaquetas sin hemorragia clínica. La seudotrombocitopenia se sospecha por la presencia de agregados de plaquetas en el frotis de sangre periférica y el diagnóstico se confirma cuando al mismo tiempo se encuentra un recuento normal de plaquetas en las muestras de sangre obtenidas por punción digital, en tubos que contienen otros anticoagulantes o en un tubo mantenido a 37 °C antes de realizar el recuento plaquetario. La valoración de un frotis de sangre periférica en un paciente con verdadera trombocitopenia también puede orientar acerca de la causa, como por ejemplo cuando se observan eritrocitos fragmentados en la púrpura trombocitopénica trombótica.

El tiempo de hemorragia se ha usado mucho como prueba clínica de cribado de los trastornos de las interacciones entre las plaquetas y las paredes vasculares. Mide el tiempo que tarda en cesar la hemorragia tras realizar una incisión estandarizada en la superficie volar del antebrazo. Sin embargo, esta prueba puede sufrir problemas relacionados con el control de calidad, la reproducibilidad, la sensibilidad y la especificidad. Por tanto, dado que la enfermedad de von Willebrand es la causa genética más frecuente de alteraciones en la interacción entre las plaquetas y la pared del vaso, la mayor parte de los expertos recomiendan en este momento sustituir el tiempo de hemorragia por pruebas específicas para la enfermedad de von Willebrand (cribado de la EvW) dentro de la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de coagulopatía (cap. 173). Como sustituto adicional del tiempo de hemorragia, sobre todo cuando se sospeche una alteración funcional (cualitativa) de las plaquetas en función de la hemorragia o aparición de hematomas mucocutáneos típicas, se puede incorporar una prueba global de la función plaquetaria dentro del panel de cribado. La más empleada es el tiempo de cierre del analizador de función plaquetaria (AFP). El AFP y otras pruebas de función plaquetaria (v. más adelante) se deben realizar tras suspender los fármacos que interfieren con la función plaquetaria (p. ej., ácido acetilsalicílico y otros AINE).

El TP mide la integridad de las vías extrínseca y común de la coagulación (factores VII, X y V, protrombina y fibrinógeno) (fig. 171-2). El TTPa mide la integridad de las vías intrínseca y común de la coagulación (cininógeno de alto peso molecular; precalicreína; factores XII, XI, IX, VIII, X y V; protrombina y fibrinógeno). La sensibilidad del TP y del TTPa para detectar deficiencias de los factores de la coagulación puede variar en función de los reactivos que se utilicen para realizarlas y cada laboratorio debería determinar sus propios valores de referencia. El TT es una herramienta de cribado de las deficiencias cuantitativas y los defectos cualitativos del fibrinógeno plasmático.

Con unas pocas excepciones notables, los resultados normales de estas cuatro pruebas de cribado de la hemostasia permiten descartar cualquier coagulopatía sistémica con repercusión clínica. Sin embargo, los pacientes con deficiencia de factor XIII pueden sufrir una hemorragia grave aunque estas pruebas sean normales; si se sospecha dicha deficiencia, se deberían solicitar pruebas específicas para la misma (cap. 174). El TP y el TTPa detectan exclusivamente las deficiencias más graves de los factores de la coagulación que suelen presentar concentraciones inferiores al 30% de las normales; se deberían determinar las concentraciones de factores específicos cuando se sospecha una deficiencia leve de un factor de la coagulación. Algunos trastornos poco frecuentes de la fibrinólisis se pueden asociar también a unos resultados normales de las pruebas de cribado y sería preciso realizar pruebas más especializadas, cuando esté indicado (cap. 174). Las anomalías de las pruebas de cribado de la hemostasia pueden ir seguidas de otros estudios más especializados para establecer el diagnóstico específico (fig. 171-3); se han publicado otros algoritmos parecidos.[6]

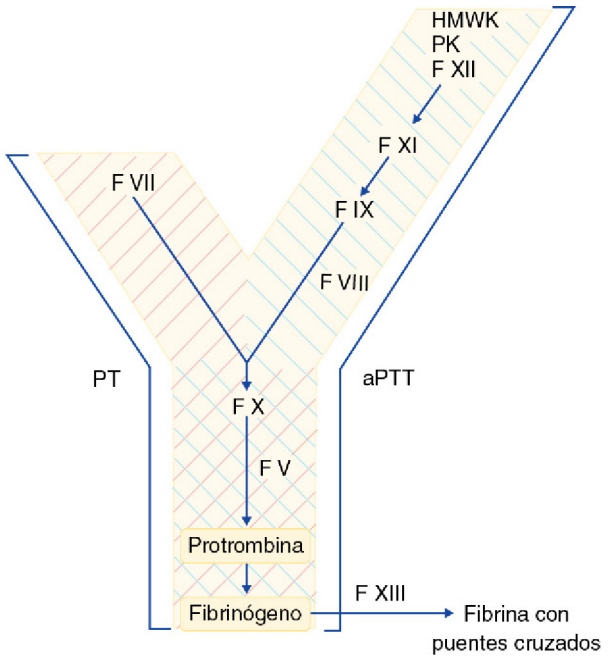

FIGURA 171-2. La cascada de la coagulación clásica. El tiempo de protrombina (TP) mide la integridad de las vías extrínseca y común, mientras que el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) mide la integridad de las vías intrínseca y común. La deficiencia del factor (F) XIII no se detecta con el TP ni con el TTPa. HMWK = cininógeno de alto peso molecular; PK = precalicreína.

Un resultado anormal en el cribado de la EvW debería seguirse de pruebas más especializadas, entre las cuales destaca el análisis de multímeros de factor de von Willebrand (FvW), para identificar el tipo de enfermedad de von Willebrand implicado. Las alteraciones en el tiempo de cierre de AFP deberían seguirse de una agregometría por transmisión de luz (ATL) de las plaquetas más especializada usando un panel de agonistas (ADP, adrenalina, colágeno, ácido araquidónico, ristocetina), que inducen los cambios característicos en la transmisión de la luz (o densidad óptica) en suspensiones agitadas de plaquetas aisladas recientemente en plasma (plasma rico en plaquetas [PRP]). La ATL se sigue considerando la prueba de referencia para analizar la función plaquetaria[7] (v. fig. 171-3C y cap. 173).

Identificar una prolongación del TP, del TTPa o de ambos indica una deficiencia de uno o más factores de la coagulación o la presencia de un inhibidor (fig. 171-4), en general un anticuerpo, frente a uno o más componentes del sistema de la coagulación (v. fig. 171-3). Estas dos posibilidades se pueden distinguir realizando un cribado simple de inhibidores, algo que se consigue mezclando plasma del paciente y plasma normal en proporción 1:1. La prueba asume que aunque el plasma del paciente tuviera una deficiencia completa (concentración 0%) de un determinado factor, al mezclarlo con plasma normal (concentración 100%) en proporción 1:1 se debería conseguir una concentración del factor del 50% en la mezcla; esto debería ser suficiente para corregir el

booksmedicos.org

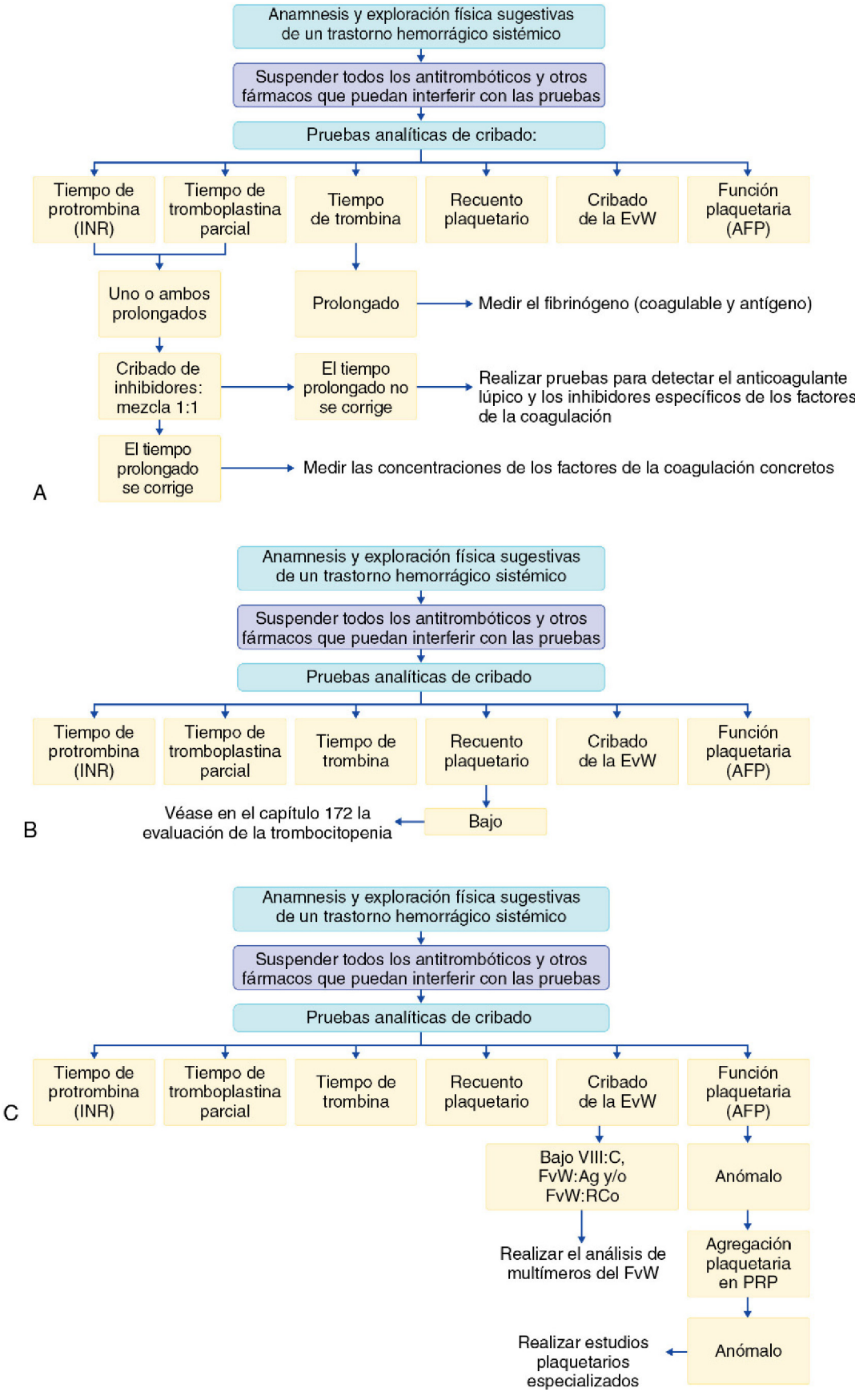

FIGURA 171-3. **A a C. Algoritmo para el abordaje clínico y analítico del diagnóstico de un paciente con sospecha de trastorno hemorrágico sistémico (coagulopatía). Se recuerda la importancia fundamental de una anamnesis personal y familiar exhaustiva y de la exploración física antes de iniciar las pruebas analíticas. INR = índice normalizado internacional; AFP = analizador de función plaquetaria; FvW = factor de von Willebrand; VIII:C = actividad coagulante del factor VIII; FvW:Ag = antígeno del factor de von Willebrand; FvW:RCo = actividad de factor de von Willebrand:cofactor de ristocetina; PRP = plasma rico en plaquetas.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

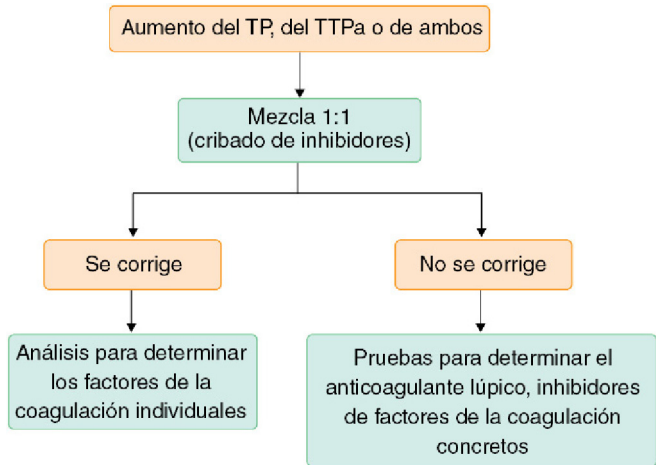

FIGURA 171-4. Aproximación a la valoración de los pacientes con una prolongación del tiempo de protrombina (TP) o el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa).

TP o el TTPa. Si esta prueba de cribado de inhibidores corrige los tiempos, se deberían valorar los factores de la coagulación específicos para determinar cuál es el deficitario. Si la prueba de mezcla 1:1 no consigue corregir el TP y/o el TTPa que están prolongados, es posible que exista un inhibidor que interfiera con la coagulación *in vitro* del plasma mezclado. Por eso, se deberían realizar pruebas específicas para determinar si existe un verdadero inhibidor frente a un determinado factor de la coagulación (p. ej., anticuerpos frente al factor VIII) o si se trata de un anticoagulante lúpico. Un TT prolongado, asociado o no a una prolongación del TP y/o del TTPa, sugiere la existencia de una deficiencia cuantitativa o un defecto cualitativo del fibrinógeno. Estas se pueden distinguir con seguimiento mediante la realización simultánea de pruebas coagulables (funcionales) y antigénicas de fibrinógeno: un fibrinógeno coagulable desproporcionadamente bajo indica una alteración del fibrinógeno funcional (disfibrinogenemia), mientras que una reducción proporcionada del fibrinógeno coagulable y antigénico sugiere una deficiencia cuantitativa (hipofibrinogenemia o afibrinogenemia) (v. fig. 171-3A y cap. 174).

Las pruebas de la coagulación más recientes, que se denominan pruebas globales, permiten una evaluación más completa de la capacidad global de formar coágulos del paciente. Estas pruebas globales, incluidas las pruebas de generación de trombina y las viscoelásticas, no han pasado todavía de la investigación experimental a la práctica clínica habitual.[8,9]

VALORACIÓN DE UN PACIENTE ASINTOMÁTICO CON ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN

En las personas asintomáticas en las que se descubren por casualidad alteraciones de las pruebas de laboratorio de cribado de la hemostasia, la primera cuestión fundamental es saber si estos hallazgos tienen repercusión clínica. Los pacientes con deficiencias hereditarias de uno de los factores de la coagulación de activación por contacto (factor XII, cininógeno de alto peso molecular, precalicreína) presentan de forma característica un TTPa muy prolongado, pero no son propensos a las hemorragias con clínica. Asimismo, los enfermos con anticoagulantes lúpicos suelen tener una prolongación del TTPa y en ocasiones del TP, pero muestran más tendencia a las complicaciones trombóticas que a las de tipo hemorrágico. En los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, se encuentra una reducción marcada del recuento de plaquetas asociada en ocasiones a trombosis venosa y arterial en vez de hemorragias. Es fundamental valorar la clínica, la anamnesis, la exploración física y los estudios de laboratorio de cribado como aspectos complementarios para decidir el enfoque de los pacientes con una posible coagulopatía.

VALORACIÓN DEL PACIENTE PREOPERATORIO

La realización sistemática de pruebas de cribado con recuento plaquetario, tiempo de hemorragia, TP y TTPa en todos los enfermos preoperatorios no solo no aporta información, sino que puede resultar contraproducente cuando los estudios de seguimiento ocasionan gastos y demoras innecesarios de la cirugía (cap. 431). El tiempo de hemorragia, el TP y el TTPa preoperatorios no predicen el riesgo de hemorragia quirúrgica en pacientes que no tienen más riesgo desde un punto de vista clínico, de forma que la necesidad de realizar estos estudios de cribado antes de la cirugía debería venir determinada por una valoración clínica exhaustiva. Las pruebas de laboratorio y posiblemente otros estudios especializados de la coagulación están indicados en pacientes con antecedentes de hemorragia sugestivos de una alteración de la hemostasia. Las pruebas de cribado preoperatorias para la coagulación posiblemente estén indicadas también en pacientes que no pueden colaborar con una valoración clínica adecuada y en los que se van a someter a intervenciones en las que incluso una hemorragia postoperatoria mínima puede suponer un riesgo. Las recomendaciones recientes para la evaluación previa a una intervención y preoperatoria de la hemostasia han llegado también a la conclusión de que el riesgo de hemorragia exige una anamnesis familiar y personal detallada de episodios hemorrágicos, además de una exploración física; los pacientes sin antecedentes y que no presenten trastornos que puedan interferir con la hemostasia sistémica no se deberían realizar pruebas de coagulación.[10]

TABLA 171-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD HEREDITARIOS (TROMBOFILIA)

Tromboembolia venosa (> 90% de los casos)
Trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar más frecuente
Trombosis de la vena mesentérica o cerebral infrecuente, pero característica
Frecuentes antecedentes familiares de trombosis
Por lo general autosómico dominante
Primera trombosis generalmente durante la edad adulta joven (< 40 años)
A menudo sin aparente provocación (pero con frecuencia se identifica un estímulo para la trombosis adquirida con una anamnesis detallada)
Las trombofilias más frecuentes (factor V Leiden, protrombina 20210G→A) se asocian con un menor riesgo de trombosis; las trombofilias menos comunes (deficiencia de antitrombina III, proteína C o proteína S) se asocian a un mayor riesgo de trombosis
Necrosis cutánea inducida por warfarina o púrpura fulminante neonatal con deficiencia de proteína C o proteína S (muy infrecuentes)

VALORACIÓN DE UN PACIENTE CON UN POSIBLE ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD

La mayoría de los pacientes con una tromboembolia venosa (TEV) tienen una base hereditaria de hipercoagulabilidad (cap. 176). Los pacientes con estados hereditarios de hipercoagulabilidad (o trombofilia) suelen presentar el primer episodio de TEV al principio de la edad adulta, pero las manifestaciones trombóticas pueden comenzar en cualquier momento desde la primera infancia hasta la ancianidad. Los enfermos suelen presentar una trombosis venosa profunda de los miembros inferiores o una embolia pulmonar, aunque también pueden afectarse otros lugares infrecuentes por una trombosis venosa. La trombosis arterial no se suele asociar con estados hereditarios de hipercoagulabilidad. La trombosis arterial que se produce de forma prematura o sin factores de riesgo aparentes debe hacer que se plantee otro tipo de estudios, posiblemente orientados a descartar una vasculitis, una neoplasia mieloproliferativa, una hiperhomocisteinemia, un síndrome antifosfolipídico o una posible fuente de embolización sistémica.

Los estados de hipercoagulabilidad primarios o hereditarios (v. tabla 176-1) se deben a mutaciones específicas o a polimorfismos que reducen las concentraciones de las proteínas antitrombóticas fisiológicas o aumentan las concentraciones de las proteínas procoagulantes. Por el contrario, los estados de hipercoagulabilidad secundarios o adquiridos (v. fig. 176-3) son un grupo heterogéneo de trastornos que predisponen a la trombosis por mecanismos complejos. La TEV se suele precipitar por una combinación de un genotipo hipercoagulable y un estado de hipercoagulabilidad protrombótica adquirido, como embarazo, inmovilización o postoperatorio. Determinadas características clínicas sugieren la existencia de un estado de hipercoagulabilidad hereditario (tabla 171-2). Los pacientes con trombosis de repetición deben ser valorados para descartar estos procesos y, en la mayoría de los casos, deberían recibir anticoagulación profiláctica de por vida. No está claro si es fundamental realizar estas pruebas tras un episodio único de TEV. En contra de lo que podría pensarse, se ha observado que la mayoría de los estados hereditarios de hipercoagulabilidad comunes (que aumentan claramente en grados variables el riesgo de un *primer* episodio de TEV) solo son factores predictivos débiles en el mejor de los casos de TEV *recidivante*. Por tanto, se ha alegado que establecer un diagnóstico específico de trombofilia tras un episodio inicial de TEV no influirá en la decisión sobre la duración de la anticoagulación profiláctica. Sin embargo, el mayor riesgo de TEV recidivante con las mutaciones más fuertemente protrombóticas (p. ej., deficiencias de antitrombina III, proteína C o S), trombofilias hereditarias combinadas o síndrome antifosfolipídico puede requerir anticoagulación a largo plazo y, por tanto, su diagnóstico después de un primer episodio de TEV alterará de hecho las decisiones sobre la duración de la anticoagulación. La figura 176-2 muestra un algoritmo para las pruebas de trombofilia tras un primer episodio de TEV. Aunque no se les mantenga con anticoagulación a largo plazo, los enfermos diagnosticados de un cuadro de hipercoagulabilidad primaria deberían recibir anticoagulación profiláctica en situaciones que se asocien a alto riesgo de trombosis, como el período periparto. No se dispone de una sola prueba de cribado sencilla para los estados de hipercoagulabilidad primaria y el momento de realización de estas pruebas resulta fundamental para evitar errores diagnósticos. La propia trombosis aguda puede ocasionar una reducción transitoria de la concentración de antitrombina, proteína C y proteína S. El tratamiento con heparina puede reducir la actividad de antitrombina plasmática y el tratamiento con warfarina reduce las concentraciones funcionales de

booksmedicos.org

proteínas C y S. Es posible diagnosticar una deficiencia hereditaria por error en estos casos. El uso de los anticoagulantes más recientes puede interferir también con las pruebas analíticas, sobre todo con el anticoagulante lúpico.

Los pacientes que sufren una TEV tienen un riesgo aumentado de padecer un tumor maligno oculto. Esta asociación está aumentada todavía más en pacientes con trombosis repetidas idiopáticas. Existen opiniones contrapuestas sobre si se debe realizar una evaluación para detectar una neoplasia maligna en estos pacientes. Algunos autores opinan que puede limitarse a una anamnesis meticulosa, exploración física, hemograma completo y análisis bioquímicos de rutina, prueba de sangre oculta en heces, análisis de orina, mamografía (en las mujeres) y radiografía de tórax, mientras que las pruebas adicionales se deberían decidir según las alteraciones presentes en esta valoración inicial. Otros aconsejan la realización rutinaria de una TC torácica, abdominal y pélvica[11,12] (v. fig. 176-3).

Además de la clásica trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, algunos tipos de trombosis aportan datos relevantes sobre la etiología y permiten decidir una valoración más específica. La tromboflebitis superficial migratoria (síndrome de Trousseau) o la endocarditis trombótica no bacteriana sugieren claramente un tumor maligno oculto (cap. 179). La trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari; cap. 143) o de la vena porta pueden indicar una neoplasia mieloproliferativa (cap. 166) o una hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 160). Puede encontrarse una trombosis extensa de la vena cava inferior en relación con el carcinoma de células renales (cap. 197). La necrosis cutánea inducida por warfarina sugiere con fuerza una deficiencia de las proteínas C o S. Los abortos espontáneos de repetición se asocian al síndrome antifosfolipídico (cap. 174), aunque también se asocian con otras trombofilias.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

172 TROMBOCITOPENIA

CHARLES S. ABRAMS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La trombocitopenia se define como un recuento de plaquetas menor del rango de referencia, por lo general por debajo de 140.000/μl. Cuando no existen defectos plaquetarios cualitativos (cap. 173), no se produce una hemorragia excesiva en pacientes con trombocitopenia después de un traumatismo o una intervención quirúrgica a menos que el recuento de plaquetas sea inferior a 75.000/μl. En los pacientes cuya hemostasia es por lo demás normal, no suele producirse una hemorragia espontánea con recuentos de plaquetas superiores a 30.000/μl. Los pacientes con recuentos de plaquetas menores de 5.000-10.000/μl tienen un riesgo elevado de hemorragia espontánea potencialmente mortal. Sin embargo, no existe un umbral absoluto para la hemorragia espontánea debido a la trombocitopenia. Puede ocurrir con cifras superiores en pacientes con fiebre, sepsis, anemia grave y otros defectos hemostáticos, o cuando la función plaquetaria se ve afectada por la medicación. En especial, la prolongación del tiempo de hemorragia en la prueba cutánea (cap. 171) no predice con exactitud el riesgo de hemorragia clínica. Por tanto, es fundamental que el médico considere la gama de posibilidades a la hora de diagnosticar y tratar a un paciente con un recuento bajo de plaquetas.

Por lo general, el primer paso en el diagnóstico de un paciente con un recuento de plaquetas bajo es determinar si la trombocitopenia es atribuible a uno de los tres mecanismos generales que causan dicha trombocitopenia: 1) mayor destrucción, como la observada en las causas mediadas por mecanismos inmunitarios; 2) disminución de la producción de plaquetas, cuya causa habitual es un trastorno subyacente de la médula ósea, o 3) secuestro de plaquetas en el bazo, como ocurre en las afecciones que causan esplenomegalia (hiperesplenismo).

Determinar la causa de la trombocitopenia del paciente es esencial para seleccionar el tratamiento más adecuado y evitar procedimientos innecesarios. Debido a que no existe una prueba sencilla para diferenciar entre las tres posibilidades, la evaluación clínica es fundamental. Por tanto, una anamnesis y exploración física exhaustivas, prestando atención a las posibles explicaciones alternativas de la trombocitopenia, son obligatorias. Se debe prestar especial atención a la duración de los síntomas, lo que ayuda a determinar si el paciente tiene una trombocitopenia aguda o crónica. El médico también debe centrarse en la exposición reciente del paciente a nuevos fármacos que puedan inducir trombocitopenia como efecto secundario.

Las pruebas de laboratorio preliminares son un hemograma completo (HC) con fórmula diferencial, junto con el estudio de un frotis de sangre periférica. Las anomalías del número o la morfología de los leucocitos o eritrocitos pueden indicar una enfermedad inflamatoria sistémica o una afección de la médula ósea. La aglutinación de las plaquetas en el frotis de sangre periférica puede indicar que el paciente tiene seudotrombocitopenia (cap. 171). Esta anomalía suele deberse a un anticuerpo que se une a las plaquetas en presencia de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y por tanto solo las aglutina en su presencia, o cuando la muestra de sangre se deja enfriar a temperatura ambiente. La repetición del recuento de plaquetas en una muestra de sangre que ha sido anticoagulada con heparina y se mantiene caliente hasta que se analiza puede ayudar a excluir este diagnóstico falso. Cualquier prueba adicional para determinar la causa de la trombocitopenia debe basarse exclusivamente en la información clínica disponible obtenida de la anamnesis y la exploración del paciente. Por ejemplo, sería prudente realizar una prueba del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes con factores de riesgo. No suele ser necesario efectuar un aspirado y una biopsia de médula ósea en pacientes con trombocitopenia que tienen un hemograma completo y un frotis de sangre periférica por lo demás normales. Sin embargo, el aspirado y la biopsia de médula ósea deben plantearse en pacientes de edad avanzada y en los que el tratamiento estándar no haya sido eficaz.

Con el uso generalizado del «HC rutinario», cada vez se están diagnosticando más individuos asintomáticos con una trombocitopenia leve descubierta de un modo incidental. Puede resultar difícil interpretar la importancia clínica de una trombocitopenia leve (recuentos de plaquetas entre 100.000/μl y 150.000/μl). Algunos individuos corresponden a valores externos de la distribución normal de los recuentos plaquetarios. Sin embargo, en otros casos la trombocitopenia representa la manifestación inicial de una enfermedad no reconocida. Si no existen otros signos, muchos de estos pacientes serán diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática (inmunitaria) (PTI), una enfermedad que se comenta más adelante en este capítulo. Los estudios sobre individuos en apariencia sanos en los que se descubrió de forma incidental una trombocitopenia límite han aportado alguna información sobre el pronóstico.[1] Tras una década, aproximadamente un 10% habrá desarrollado una PTI u otro trastorno autoinmunitario. Sin embargo, aproximadamente un 90% de estos sujetos seguirán manifestando una trombocitopenia en el límite sin que aparezca ningún otro trastorno durante este período de tiempo. Se puede concluir que la mayor parte de los individuos con una trombocitopenia leve crónica aislada y asintomática se corresponden sencillamente con el extremo inferior de la distribución normal del recuento plaquetario. En consecuencia, los grupos de consenso internacionales han determinado un umbral para diagnosticar la PTI en un recuento plaquetario inferior a 100.000/μl.

BIOPATOLOGÍA

Véase en la figura 172-1 el abordaje de la evaluación de los pacientes con una trombocitopenia crónica.

Aumento de la destrucción plaquetaria

En ausencia de esplenomegalia, la presencia de megacariocitos en una médula normal implica que la trombocitopenia se debe a un aumento de la destrucción plaquetaria. Un descenso agudo del recuento plaquetario de un paciente implica también que la causa más probable es un proceso de destrucción periférica. Por ejemplo, un paciente que desarrolla una trombocitopenia brusca durante la hospitalización, lo más probable es que tenga un recuento bajo de plaquetas causado por una infección o por la introducción de un nuevo fármaco. La reducción de la vida media de las plaquetas puede deberse a procesos tanto inmunitarios como no inmunitarios. Las causas no inmunitarias de destrucción acelerada de plaquetas son la sepsis, la coagulación intravascular diseminada (CID), la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), el síndrome urémico hemolítico (SUH), la preeclampsia o la eclampsia, la circulación extracorpórea y el hemangioma cavernoso gigante. La trombocitopenia que se produce en estas circunstancias se suele resolver con el tratamiento de la enfermedad subyacente y las transfusiones de plaquetas pocas veces son necesarias. La trombocitopenia por una PTT, SUH o trombocitopenia inducida por heparina (TIH) se asocia de forma más característica a oclusión o trombosis microvascular que a hemorragia (tabla 172-1), de forma que es raro que se necesiten transfusiones de plaquetas. Además, los trabajos publicados describen un deterioro clínico de los pacientes con una PTT o TIH tras la transfusión de plaquetas, lo que ha llevado a una recomendación discutida de no administrar plaquetas a la mayor parte de los pacientes con estos trastornos.

La destrucción de plaquetas mediada por mecanismos inmunitarios puede deberse a fármacos, sensibilización aloinmunitaria o autoinmunidad. Los fármacos siempre deben ser considerados una causa posible de trombocitopenia aguda. La lista de los posibles medicamentos responsables es extensa, pero aquellos con una fuerte evidencia de destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos son, entre otros, la quinina, la quinidina, las sulfamidas y las sales de oro. Además de suspender el fármaco causante, puede que se requieran transfusiones de plaquetas para la trombocitopenia grave.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

proteínas C y S. Es posible diagnosticar una deficiencia hereditaria por error en estos casos. El uso de los anticoagulantes más recientes puede interferir también con las pruebas analíticas, sobre todo con el anticoagulante lúpico.

Los pacientes que sufren una TEV tienen un riesgo aumentado de padecer un tumor maligno oculto. Esta asociación está aumentada todavía más en pacientes con trombosis repetidas idiopáticas. Existen opiniones contrapuestas sobre si se debe realizar una evaluación para detectar una neoplasia maligna en estos pacientes. Algunos autores opinan que puede limitarse a una anamnesis meticulosa, exploración física, hemograma completo y análisis bioquímicos de rutina, prueba de sangre oculta en heces, análisis de orina, mamografía (en las mujeres) y radiografía de tórax, mientras que las pruebas adicionales se deberían decidir según las alteraciones presentes en esta valoración inicial. Otros aconsejan la realización rutinaria de una TC torácica, abdominal y pélvica[11,12] (v. fig. 176-3).

Además de la clásica trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, algunos tipos de trombosis aportan datos relevantes sobre la etiología y permiten decidir una valoración más específica. La tromboflebitis superficial migratoria (síndrome de Trousseau) o la endocarditis trombótica no bacteriana sugieren claramente un tumor maligno oculto (cap. 179). La trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari; cap. 143) o de la vena porta pueden indicar una neoplasia mieloproliferativa (cap. 166) o una hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 160). Puede encontrarse una trombosis extensa de la vena cava inferior en relación con el carcinoma de células renales (cap. 197). La necrosis cutánea inducida por warfarina sugiere con fuerza una deficiencia de las proteínas C o S. Los abortos espontáneos de repetición se asocian al síndrome antifosfolipídico (cap. 174), aunque también se asocian con otras trombofilias.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

172 TROMBOCITOPENIA

CHARLES S. ABRAMS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La trombocitopenia se define como un recuento de plaquetas menor del rango de referencia, por lo general por debajo de 140.000/μl. Cuando no existen defectos plaquetarios cualitativos (cap. 173), no se produce una hemorragia excesiva en pacientes con trombocitopenia después de un traumatismo o una intervención quirúrgica a menos que el recuento de plaquetas sea inferior a 75.000/μl. En los pacientes cuya hemostasia es por lo demás normal, no suele producirse una hemorragia espontánea con recuentos de plaquetas superiores a 30.000/μl. Los pacientes con recuentos de plaquetas menores de 5.000-10.000/μl tienen un riesgo elevado de hemorragia espontánea potencialmente mortal. Sin embargo, no existe un umbral absoluto para la hemorragia espontánea debido a la trombocitopenia. Puede ocurrir con cifras superiores en pacientes con fiebre, sepsis, anemia grave y otros defectos hemostáticos, o cuando la función plaquetaria se ve afectada por la medicación. En especial, la prolongación del tiempo de hemorragia en la prueba cutánea (cap. 171) no predice con exactitud el riesgo de hemorragia clínica. Por tanto, es fundamental que el médico considere la gama de posibilidades a la hora de diagnosticar y tratar a un paciente con un recuento bajo de plaquetas.

Por lo general, el primer paso en el diagnóstico de un paciente con un recuento de plaquetas bajo es determinar si la trombocitopenia es atribuible a uno de los tres mecanismos generales que causan dicha trombocitopenia: 1) mayor destrucción, como la observada en las causas mediadas por mecanismos inmunitarios; 2) disminución de la producción de plaquetas, cuya causa habitual es un trastorno subyacente de la médula ósea, o 3) secuestro de plaquetas en el bazo, como ocurre en las afecciones que causan esplenomegalia (hiperesplenismo).

Determinar la causa de la trombocitopenia del paciente es esencial para seleccionar el tratamiento más adecuado y evitar procedimientos innecesarios. Debido a que no existe una prueba sencilla para diferenciar entre las tres posibilidades, la evaluación clínica es fundamental. Por tanto, una anamnesis y exploración física exhaustivas, prestando atención a las posibles explicaciones alternativas de la trombocitopenia, son obligatorias. Se debe prestar especial atención a la duración de los síntomas, lo que ayuda a determinar si el paciente tiene una trombocitopenia aguda o crónica. El médico también debe centrarse en la exposición reciente del paciente a nuevos fármacos que puedan inducir trombocitopenia como efecto secundario.

Las pruebas de laboratorio preliminares son un hemograma completo (HC) con fórmula diferencial, junto con el estudio de un frotis de sangre periférica. Las anomalías del número o la morfología de los leucocitos o eritrocitos pueden indicar una enfermedad inflamatoria sistémica o una afección de la médula ósea. La aglutinación de las plaquetas en el frotis de sangre periférica puede indicar que el paciente tiene seudotrombocitopenia (cap. 171). Esta anomalía suele deberse a un anticuerpo que se une a las plaquetas en presencia de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y por tanto solo las aglutina en su presencia, o cuando la muestra de sangre se deja enfriar a temperatura ambiente. La repetición del recuento de plaquetas en una muestra de sangre que ha sido anticoagulada con heparina y se mantiene caliente hasta que se analiza puede ayudar a excluir este diagnóstico falso. Cualquier prueba adicional para determinar la causa de la trombocitopenia debe basarse exclusivamente en la información clínica disponible obtenida de la anamnesis y la exploración del paciente. Por ejemplo, sería prudente realizar una prueba del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes con factores de riesgo. No suele ser necesario efectuar un aspirado y una biopsia de médula ósea en pacientes con trombocitopenia que tienen un hemograma completo y un frotis de sangre periférica por lo demás normales. Sin embargo, el aspirado y la biopsia de médula ósea deben plantearse en pacientes de edad avanzada y en los que el tratamiento estándar no haya sido eficaz.

Con el uso generalizado del «HC rutinario», cada vez se están diagnosticando más individuos asintomáticos con una trombocitopenia leve descubierta de un modo incidental. Puede resultar difícil interpretar la importancia clínica de una trombocitopenia leve (recuentos de plaquetas entre 100.000/μl y 150.000/μl). Algunos individuos corresponden a valores externos de la distribución normal de los recuentos plaquetarios. Sin embargo, en otros casos la trombocitopenia representa la manifestación inicial de una enfermedad no reconocida. Si no existen otros signos, muchos de estos pacientes serán diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática (inmunitaria) (PTI), una enfermedad que se comenta más adelante en este capítulo. Los estudios sobre individuos en apariencia sanos en los que se descubrió de forma incidental una trombocitopenia límite han aportado alguna información sobre el pronóstico.[1] Tras una década, aproximadamente un 10% habrá desarrollado una PTI u otro trastorno autoinmunitario. Sin embargo, aproximadamente un 90% de estos sujetos seguirán manifestando una trombocitopenia en el límite sin que aparezca ningún otro trastorno durante este período de tiempo. Se puede concluir que la mayor parte de los individuos con una trombocitopenia leve crónica aislada y asintomática se corresponden sencillamente con el extremo inferior de la distribución normal del recuento plaquetario. En consecuencia, los grupos de consenso internacionales han determinado un umbral para diagnosticar la PTI en un recuento plaquetario inferior a 100.000/μl.

BIOPATOLOGÍA

Véase en la figura 172-1 el abordaje de la evaluación de los pacientes con una trombocitopenia crónica.

Aumento de la destrucción plaquetaria

En ausencia de esplenomegalia, la presencia de megacariocitos en una médula normal implica que la trombocitopenia se debe a un aumento de la destrucción plaquetaria. Un descenso agudo del recuento plaquetario de un paciente implica también que la causa más probable es un proceso de destrucción periférica. Por ejemplo, un paciente que desarrolla una trombocitopenia brusca durante la hospitalización, lo más probable es que tenga un recuento bajo de plaquetas causado por una infección o por la introducción de un nuevo fármaco. La reducción de la vida media de las plaquetas puede deberse a procesos tanto inmunitarios como no inmunitarios. Las causas no inmunitarias de destrucción acelerada de plaquetas son la sepsis, la coagulación intravascular diseminada (CID), la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), el síndrome urémico hemolítico (SUH), la preeclampsia o la eclampsia, la circulación extracorpórea y el hemangioma cavernoso gigante. La trombocitopenia que se produce en estas circunstancias se suele resolver con el tratamiento de la enfermedad subyacente y las transfusiones de plaquetas pocas veces son necesarias. La trombocitopenia por una PTT, SUH o trombocitopenia inducida por heparina (TIH) se asocia de forma más característica a oclusión o trombosis microvascular que a hemorragia (tabla 172-1), de forma que es raro que se necesiten transfusiones de plaquetas. Además, los trabajos publicados describen un deterioro clínico de los pacientes con una PTT o TIH tras la transfusión de plaquetas, lo que ha llevado a una recomendación discutida de no administrar plaquetas a la mayor parte de los pacientes con estos trastornos.

La destrucción de plaquetas mediada por mecanismos inmunitarios puede deberse a fármacos, sensibilización aloinmunitaria o autoinmunidad. Los fármacos siempre deben ser considerados una causa posible de trombocitopenia aguda. La lista de los posibles medicamentos responsables es extensa, pero aquellos con una fuerte evidencia de destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos son, entre otros, la quinina, la quinidina, las sulfamidas y las sales de oro. Además de suspender el fármaco causante, puede que se requieran transfusiones de plaquetas para la trombocitopenia grave.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

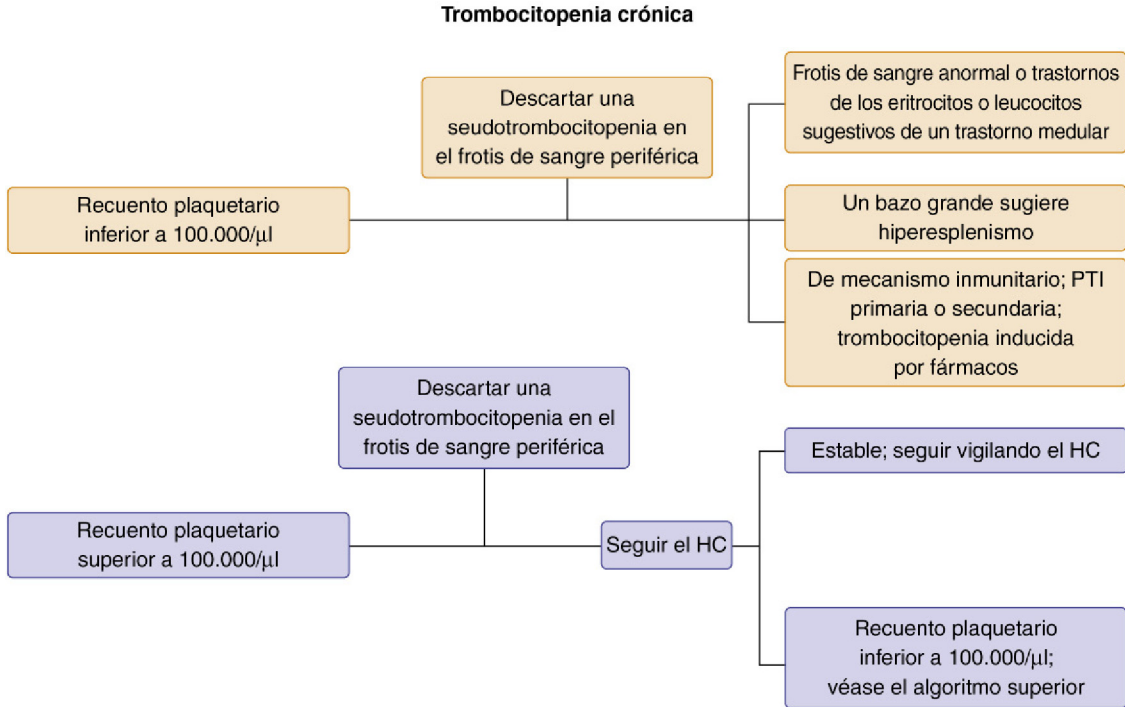

FIGURA 172-1. **Abordaje sistemático de la evaluación de la trombocitopenia crónica.**

TABLA 172-1 TRASTORNOS QUE CAUSAN TROMBOCITOPENIA Y TROMBOSIS

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)
Síndrome urémico hemolítico (SUH)
Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)
Coagulación intravascular diseminada (CID)
Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)
Vasculitis (como el lupus eritematoso sistémico)
Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (SAF)

Secuestro de plaquetas

Alrededor del 30% de la masa de plaquetas circulantes está secuestrada de forma fisiológica dentro del bazo. El aumento de tamaño del bazo por hipertensión portal o infiltración se asocia a una expansión de la reserva de plaquetas esplénica. Dado que el hiperesplenismo por sí solo rara vez se asocia a un recuento plaquetario inferior a 40.000-50.000/µl, la hemorragia secundaria a trombocitopenia es rara por un hiperesplenismo aislado. Esto puede condicionar, a su vez, una trombocitopenia moderada.

Disminución de la producción de plaquetas

La disminución de la producción de plaquetas se produce en enfermedades primarias de la médula ósea, como la leucemia aguda y la anemia aplásica, los procesos mieloptísicos en los que la médula se ve afectada por un carcinoma metastásico, la fibrosis u otros trastornos hematopoyéticos clonales, después de la quimioterapia y/o radioterapia, debido a la toxicidad del etanol y durante las infecciones con virus como el VIH, el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB) y la varicela. La trombocitopenia se produce también cuando la proliferación normal de megacariocitos se ve afectada por la mielodisplasia.

La trombocitopenia debida a una menor producción plaquetaria se suele asociar a alteraciones de los eritrocitos y los leucocitos. Esto debería ponerse claramente de manifiesto en la inspección del HC con revisión del frotis de sangre periférica. Cuando la trombocitopenia en este contexto se asocia a hemorragia, esta suele requerir transfusiones plaquetarias como tratamiento. Además, cuando no se consigue revertir con facilidad la disminución de la producción plaquetaria, con frecuencia se plantea la transfusión profiláctica de plaquetas para prevenir el sangrado. Sin embargo y como se comenta en la siguiente sección, esta transfusión profiláctica de plaquetas resulta problemática porque las plaquetas sobreviven poco tiempo y pueden desarrollarse aloanticuerpos, que limiten la eficacia de futuras transfusiones de plaquetas.

TRANSFUSIONES DE PLAQUETAS

Desde el punto de vista clínico, las hemorragias «húmedas» se suelen considerar de mucho peor pronóstico que las hemorragias «secas». Los signos de hemorragia húmeda son epistaxis, hemorragia gingival, digestiva o genitourinaria, y



FIGURA 172-2. **Petequias.** **Múltiples máculas eritematosas puntiformes, que no se blanquean, localizadas principalmente en la piel de la porción declive de las extremidades en los pacientes con una trombocitopenia grave.**

hemorragia alrededor de los sitios de acceso intravenoso. La hemorragia seca se define como equimosis o petequias (fig. 172-2). Una hemorragia húmeda franca que se debe claramente a trombocitopenia suele tratarse con una transfusión de plaquetas (cap. 177). La transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes que no sangran es controvertida. Al tomar la decisión de si se debe tratar a un paciente con trombocitopenia sin hemorragia, el médico debe tener en cuenta la corta vida media de las plaquetas (10 días), la caducidad de 5 días de las plaquetas almacenadas y la posibilidad de que el paciente desarrolle aloanticuerpos antiplaquetas inducidos por transfusión. En pacientes sometidos a tratamiento por una leucemia aguda, recientes ensayos clínicos han apoyado la práctica clínica de administrar transfusiones profilácticas de plaquetas cuando el recuento de estas sea inferior a 5.000 o 10.000/µl, en lugar de esperar a que se produzca un sangrado en un paciente con una trombocitopenia grave.[A1] Las indicaciones de las transfusiones profilácticas de plaquetas antes de cualquier intervención se basan principalmente en la experiencia clínica y las opiniones de expertos, más que en ensayos clínicos. La tabla 172-2 resume estas recomendaciones. Las transfusiones de plaquetas se deberían mantener varios días tras las intervenciones porque el riesgo de hemorragia o de complicaciones secundarias a la hemorragia es elevado. En las intervenciones de muy alto riesgo que afecten al sistema nervioso y ocular, se deberían mantener las transfusiones plaquetarias profilácticas durante al menos 7-10 días.

booksmedicos.org

TABLA 172-2 RECUENTOS PLAQUETARIOS MÍNIMOS SUGERIDOS ANTES DE LAS INTERVENCIONES INVASIVAS

INTERVENCIONES DE RIESGO MUY ALTO: 75.000-100.000/μL
Neurocirugía Cirugía ocular (salvo la extracción de cataratas) Cirugía tiroidea Prostatectomía
INTERVENCIONES DE RIESGO MODERADO: 50.000/μL
Biopsia hepática Extracción dental La mayoría de las intervenciones quirúrgicas
INTERVENCIONES DE RIESGO BAJO: 30.000/μL
Endoscopia Broncoscopia Punción lumbar (con una técnica meticulosa)
INTERVENCIONES DE RIESGO MUY BAJO: NO ES PRECISO TRANSFUNDIR PLAQUETAS
Biopsia de médula ósea Extracción de cataratas

Una unidad de sangre donada contiene alrededor de 50.000 millones de plaquetas. La infusión de este número de plaquetas en un paciente debería aumentar su recuento de plaquetas en 20.000/μl dividido entre la superficie corporal del paciente en metros cuadrados. Por tanto, la transfusión a un paciente de tamaño medio debería aumentar el recuento de plaquetas del receptor en 10.000-12.000/μl. Las bolsas de plaquetas utilizadas para transfusiones se obtienen generalmente por la agrupación de las plaquetas derivadas de 4-8 donantes de sangre. Por tanto, una «unidad» en un hospital puede proceder de más donantes que una obtenida en otro hospital.

Se pueden conseguir grandes cantidades de plaquetas de un solo donante utilizando la tecnología de aféresis (plaquetaféresis) (cap. 177). Debido a que esta técnica produce una pérdida mínima de eritrocitos, la plaquetaféresis permite que una persona done un gran número de plaquetas (equivalente al número de plaquetas obtenidas a partir de 6-10 unidades de sangre donada). Como se describe en la sección siguiente, el riesgo de aloinmunización frente a las plaquetas depende en parte del número de personas que donan plaquetas a un paciente. Por tanto, las plaquetas obtenidas por plaquetaféresis de un solo donante pueden prevenir o al menos minimizar la aloinmunización.

Varios ensayos clínicos han evaluado la cantidad de plaquetas que deben transfundirse a los pacientes trombocitopénicos para mantener la hemostasia y minimizar la exposición a los hemoderivados (cap. 177). El mayor de estos ensayos clínicos fue el estudio multicéntrico Platelet Dose (PLADO).[A2] En este estudio, los pacientes con trombocitopenia fueron aleatorizados para recibir transfusiones de dosis bajas (110.000 millones/m^2), medias (220.000 millones/m^2) o altas (440.000 millones/m^2) de plaquetas, mientras se recuperaban de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Los pacientes que recibieron el tratamiento de dosis bajas requirieron transfusiones de plaquetas más frecuentes. Sin embargo, en general, recibieron un menor número de plaquetas transfundidas durante el transcurso del estudio. Se debe destacar que las complicaciones hemorrágicas fueron idénticas en todas las estrategias de transfusión de plaquetas. Este estudio demuestra que las dosis bajas de plaquetas (110.000 millones/m^2 de superficie corporal) son tan seguras como las dosis mayores en pacientes con trombocitopenia hipoproliferativa que reciben tratamiento profiláctico de transfusión de plaquetas.

Hay varias complicaciones de la terapia transfusional de plaquetas que requieren atención (cap. 177). En primer lugar, algunos pacientes pueden aloinmunizarse contra antígenos plaquetarios y pueden volverse refractarios a esta terapia en el futuro (se describe con detalle más adelante). En segundo lugar, la contaminación bacteriana de las plaquetas almacenadas es una complicación mucho más frecuente que el riesgo de infección asociada a transfusiones de eritrocitos. A diferencia de estos, que se almacenan refrigerados después de obtenerlos a partir de la sangre donada, las plaquetas son sensibles a las temperaturas frías, por lo que deben almacenarse a temperatura ambiente. Este método de almacenamiento causa un mayor sobrecrecimiento bacteriano en las bolsas de transfusión. La sepsis bacteriana asociada a la transfusión es una de las causas más frecuentes de mortalidad inducida por la transfusión en EE. UU., y las transfusiones de plaquetas son los hemoderivados más comunes asociados con la sepsis. También se debe señalar que el almacenamiento a temperatura ambiente de las plaquetas contribuye a su corta vida media de unos 5-7 días. Por consiguiente, a diferencia de los hemoderivados que pueden congelarse (como los eritrocitos y el plasma), existe una necesidad constante de donaciones de plaquetas durante todo el año. Al contrario que el riesgo de infección bacteriana, el riesgo de infección viral de las transfusiones de plaquetas no es mayor que para las transfusiones de eritrocitos. A partir de una sola unidad de plaquetas, el riesgo de exposición al VIH es menor que 1/2,5 millones, el de exposición al virus de la hepatitis B es inferior a 1/750.000 y el de exposición al virus de la hepatitis C es menor que 1/1 millón.

Las transfusiones de plaquetas se han considerado contraindicadas para la trombocitopenia causada por PTT o TIH. Sin embargo, esta recomendación se basa totalmente en casos de episodios trombóticos acaecidos poco después de las transfusiones de plaquetas publicados en la literatura. Esta recomendación no se basa en ensayos aleatorizados diseñados para valorar este aspecto. Dado que los episodios trombóticos son una complicación conocida de la PTT y la TIH, es difícil determinar si los trombos que se producen en estos pacientes se debieron a las transfusiones de plaquetas o simplemente al riesgo protrombótico intrínseco de PTT y TIH. En cualquier caso, no suele haber ninguna indicación de transfusiones de plaquetas en pacientes con PTT y TIH, porque la trombosis es un riesgo mucho mayor que la hemorragia en estos trastornos.

Pacientes refractarios a transfusiones

En muchos pacientes no se logra un incremento óptimo del recuento de plaquetas tras la transfusión. Aunque existen diversas definiciones de la refractariedad a las transfusiones de plaquetas, lo más sencillo es basar esta definición en el ritmo de la pérdida de plaquetas después de la transfusión. En pacientes que no logran el aumento previsto en su recuento de plaquetas (entre 10.000 y 12.000/μl por cada unidad de plaquetas donadas) se debe repetir el recuento antes de la siguiente transfusión de plaquetas, 1 h después de la transfusión y de nuevo 24 h después. Si el recuento de plaquetas se eleva correctamente 1 h después de la transfusión, pero disminuye sustancialmente 24 h después, el paciente tiene un consumo continuo de plaquetas. Esto se observa a menudo en pacientes con sepsis, CID, hemorragia activa grave, o debido a la destrucción inmunitaria de las plaquetas mediada por fármacos. En estas situaciones, la mejor terapia es tratar la causa subyacente y continuar administrando al paciente transfusiones de plaquetas según las indicaciones clínicas. En otros casos algunos pacientes no logran un aumento significativo de las plaquetas ni siquiera 1 h después de una transfusión. Estos pacientes pueden tener: 1) hiperesplenismo; 2) un autoanticuerpo que elimina no solo las plaquetas endógenas, sino también las alogénicas (como en los pacientes con PTI), o 3) aloanticuerpos que reaccionan con los antígenos de las plaquetas transfundidas.

Alrededor del 20% de los pacientes que tienen una exposición continua a transfusiones de plaquetas desarrollan aloanticuerpos, y estos pacientes presentan algunos de los problemas terapéuticos más difíciles en medicina transfusional (cap. 177). Los aloanticuerpos pueden estar dirigidos contra el antígeno leucocítico humano (HLA) de clase I (HLA-A y HLA-B) o contra antígenos específicos de plaquetas presentes en la superficie de estas. Debido a que parece que los antígenos HLA de clase II presentes en la superficie de los leucocitos son esenciales para el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra antígenos HLA de clase I, los intentos de eliminar la contaminación de leucocitos en las preparaciones de transfusión de plaquetas pueden minimizar la formación de aloanticuerpos. Por tanto, los filtros que atrapan los leucocitos durante las transfusiones son útiles para evitar que los pacientes se conviertan en refractarios a las futuras transfusiones de plaquetas. Una vez que el paciente desarrolla aloanticuerpos contra las plaquetas transfundidas, el médico y el banco de sangre deben tratar de identificar si el aloanticuerpo se dirige contra el antígeno de clase I HLA o contra un antígeno específico de plaquetas. Si se puede identificar el aloanticuerpo, se pueden utilizar las plaquetas derivadas de donantes compatibles para el antígeno de clase I HLA o el antígeno específico de plaquetas. Es probable que los corticoides, las inmunoglobulinas intravenosas, la esplenectomía y el factor VIIa recombinante carezcan de utilidad para mantener la hemostasia en pacientes refractarios a las plaquetas. Los agentes antifibrinolíticos (p. ej., ácido ε-aminocaproico) podrían ser útiles para los pacientes en quienes predominen las hemorragias de la cavidad oral o del tracto genitourinario. Sin embargo, los agentes antifibrinolíticos están contraindicados en pacientes con CID (cap. 175), porque estos agentes pueden precipitar los episodios trombóticos.

CAUSAS ESPECÍFICAS DE TROMBOCITOPENIA

Trombocitopenia inducida por fármacos

BIOPATOLOGÍA

La trombocitopenia inducida por fármacos es una de las causas más frecuentes de citopenias evaluadas por los médicos. El cuadro típico de trombocitopenia inducida por fármacos se debe a una reacción inmunitaria provocada por el fármaco o por uno de sus metabolitos. A veces, el fármaco simplemente se deposita sobre la superficie de las plaquetas y los anticuerpos contra él provocan una eliminación acelerada de las plaquetas, sobre todo en el bazo. Más frecuentemente, el fármaco se une a una proteína en la superficie de las plaquetas e induce un neoantígeno que acaba siendo reconocido por el sistema inmunitario. Este neoantígeno plaquetario desaparece en ausencia del fármaco o de sus metabolitos y la trombocitopenia se resuelve poco a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

poco, a medida que se liberan nuevas plaquetas de la médula ósea. Este mecanismo explica la mayoría de trombocitopenias inducidas por fármacos, pero hay algunas excepciones. Por ejemplo, la quimioterapia y otras toxinas de la médula ósea pueden disminuir la producción de plaquetas y, por tanto, inducir trombocitopenia por un mecanismo independiente del sistema inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con trombocitopenia inducida por fármacos pueden tener formas leves, moderadas o incluso graves. Casi todos los tipos de trombocitopenia inducida por fármacos predisponen al paciente a complicaciones hemorrágicas, pero no trombóticas. La excepción notable a esta regla es la trombocitopenia inducida por heparina (que se comenta por separado en el siguiente apartado). En los casos de trombocitopenia aguda o subaguda, puede resultar especialmente difícil diferenciar una trombocitopenia inducida por fármacos de la secundaria a una infección (viral o bacteriana). En los pacientes muy enfermos, se deberían plantear estas dos posibilidades en el plan terapéutico (v. «Sepsis», más adelante). Otro dilema diagnóstico difícil es distinguir entre trombocitopenia inducida por fármacos y PTI. La anamnesis del paciente puede ser útil para establecer esta distinción. Una trombocitopenia gradualmente progresiva concuerda más con una PTI que con un caso inducido por un fármaco. Por el contrario, la aparición rápida de trombocitopenia tras el inicio de un nuevo fármaco indica que este es la causa más probable. El tiempo transcurrido entre el inicio del fármaco responsable y el desarrollo de la trombocitopenia no se ha documentado bien para la mayoría de los fármacos. Sin embargo, la trombocitopenia suele comenzar unos días o unas pocas semanas después de la administración de la mayoría de los medicamentos con este tipo de toxicidad. Se supone que este retraso representa el período necesario para que el paciente desarrolle una respuesta inmunitaria contra el complejo fármaco-plaquetas. Es poco probable que los medicamentos que se han tomado de forma segura durante años antes de la aparición de trombocitopenia sean los implicados. Además de una evaluación de los fármacos prescritos, se debe realizar una evaluación cuidadosa y exhaustiva de los medicamentos sin receta. Los agentes que contienen quinina encabezan la lista de medicamentos no prescritos que pueden inducir trombocitopenia potencialmente mortal. La quinina figura con frecuencia en los comprimidos sin receta usados para los calambres de las piernas. Incluso la quinina de la tónica puede inducir trombocitopenia grave («púrpura del *gin-tonic*») cuando la ingieren algunos pacientes.

DIAGNÓSTICO

Algunos medicamentos son mucho más propensos a inducir trombocitopenia que otros. La tabla 172-3 contiene una lista parcial de los fármacos que con frecuencia inducen este tipo de toxicidad. Una base de datos en línea especialmente útil (www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html) enumera y actualiza periódicamente el nivel de evidencia de determinados fármacos que pueden inducir trombocitopenia. Con la excepción de las pruebas para TIH, las pruebas de laboratorio para la trombocitopenia inducida por fármacos no tienen una aplicabilidad generalizada. Por lo general, la trombocitopenia inducida por fármacos se demuestra solo de forma retrospectiva, cuando el recuento de plaquetas mejora después de interrumpir el medicamento sospechoso. Aun así, el diagnóstico no es concluyente, a menos que la trombocitopenia reaparezca tras volver a exponer al paciente al fármaco causante (una práctica que casi nunca se recomienda).

TABLA 172-3 FÁRMACOS QUE PRESENTAN UNA FUERTE ASOCIACIÓN CON TROMBOCITOPENIA

ANTIBIÓTICOS Y ANTIVIRALES
Quinina, quinidina
Penicilinas
Cefalosporinas
Vancomicina
Trimetoprim-sulfametoxazol
Sulfamidas, sulfonilureas
Linezolid
Valaciclovir
Ganciclovir
Indinavir
FÁRMACOS CARDIOVASCULARES
Abciximab
Tirofibán
Eptifibatida
Salicilatos
Digoxina
Furosemida
VARIOS
Cimetidina
Ranitidina
Famotidina
Valproato
Interferón

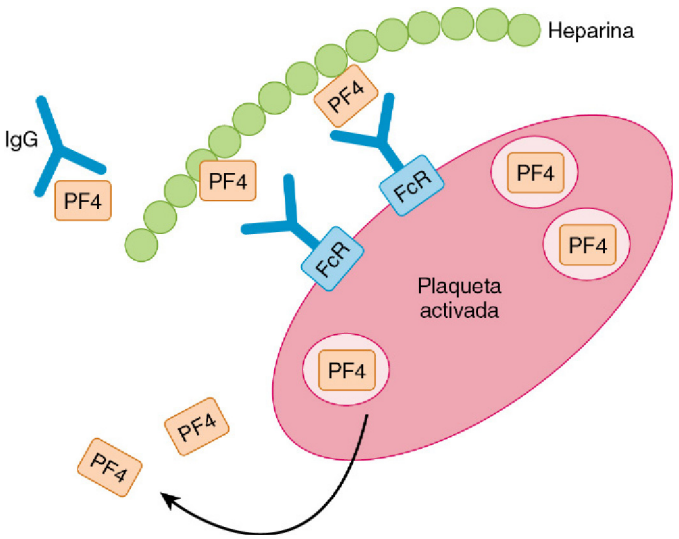

FIGURA 172-3. Fisiopatología de la trombocitopenia inducida por heparina. El factor plaquetario 4 (PF4) es una proteína almacenada en los gránulos de las plaquetas y secretada por estas tras su activación. La heparina puede unirse a PF4 e inducir un cambio conformacional en el PF4 que en algunos pacientes produce una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos. Grandes complejos de inmunoglobulina (Ig), heparina y PF4 pueden acumularse en la superficie de las plaquetas y estimularla cuando la porción Fc del anticuerpo interactúa con el receptor FcγRII de las plaquetas (FcR). Una vez activadas, las plaquetas contribuyen a la trombosis. Además, las plaquetas activadas secretan más PF4, lo que perpetúa el proceso.

TRATAMIENTO

Tto

El método más eficaz para tratar la trombocitopenia inducida por fármacos es suspender todos los medicamentos sospechosos. Por lo general, no está indicado ningún tratamiento adicional. La trombocitopenia suele comenzar a resolverse sin necesidad de intervención de unos días a 1 semana después de suspender el medicamento. Las excepciones notables implican los fármacos con una semivida especialmente larga. Las sulfamidas, la quinina y la quinidina son muy conocidas por inducir trombocitopenia grave o incluso potencialmente mortal. En los pacientes con trombocitopenia profunda (< 10.000-15.000/μl) o con alto riesgo de hemorragia, están indicadas las transfusiones de plaquetas. Si la PTI no se puede descartar con seguridad y la trombocitopenia es potencialmente mortal, también se puede comenzar un tratamiento específico para la PTI (v. más adelante en este capítulo).

Trombocitopenia inducida por heparina

EPIDEMIOLOGÍA

Un caso especial de trombocitopenia mediada por mecanismos inmunitarios inducidos por fármacos que se asocia con trombosis arterial y venosa, en lugar de con hemorragia, es la TIH.[2] Se observa en el 2-5% de los pacientes expuestos a heparina no fraccionada y en el 0,7% de los que reciben heparina de bajo peso molecular. La TIH casi nunca se produce en los pacientes expuestos solo a fondaparinux.

BIOPATOLOGÍA

Para entender esta enfermedad, hay que saber que las plaquetas pueden secretar una proteína, el factor plaquetario 4 (PF4), que puede unirse a la heparina. La TIH se debe a un anticuerpo que se une a este complejo PF4-heparina (fig. 172-3). Los macrocomplejos de anticuerpos dirigidos contra PF4 unido a heparina se acumulan en la superficie de las plaquetas. A veces, estas inmunoglobulinas anti-PF4 se unen al receptor Fc que también está presente en la superficie de las plaquetas y producen la activación de las plaquetas, la liberación de más PF4 y un ciclo de fenómenos que estimulan un número aún mayor de plaquetas. Por último, también activa la cascada de la coagulación. La activación de las plaquetas y la cascada de coagulación da lugar a la formación de trombos y a trombocitopenia.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Cuando se detecta trombocitopenia en un paciente hospitalizado, siempre hay que pensar en una TIH. Los pacientes con este síndrome frecuentemente tienen múltiples causas posibles de trombocitopenia (como pueden ser otros fármacos o infecciones). Por esta razón, se deben descartar estas otras causas. Varios estudios retrospectivos a gran escala sobre la TIH han sugerido que la aparición de una trombocitopenia relacionada con el inicio del tratamiento con heparina es útil para establecer o descartar este diagnóstico. La TIH suele producirse 4-14 días después de que los pacientes reciban heparina por cualquier vía (incluso sucede tras la inyección subcutánea de heparina en «minidosis» o tras unas dosis extremadamente bajas mediante lavado con heparina). Este intervalo de tiempo entre la exposición a la heparina y la aparición de TIH se debe al tiempo que se precisa para que la respuesta inmunitaria genere los anticuerpos necesarios contra el complejo heparina-PF4. Algunos pacientes que han estado expuestos a la heparina en los últimos meses ya pueden tener anticuerpos preexistentes contra el complejo heparina-PF4 en su circulación. Por tanto, cuando estos pacientes se vuelvan a exponer a la heparina, pueden desarrollar un episodio agudo de TIH incluso el primer día en el que se reinicie el fármaco.

La cronología específica del inicio agudo de TIH pocas horas después de la reexposición a la heparina y el desarrollo más típico de TIH en un plazo de 4-14 días de la exposición inicial a la heparina subrayan la relevancia de realizar una anamnesis cuidadosa y crítica para establecer el diagnóstico. Se debe sospechar una TIH en cualquier paciente que desarrolle trombocitopenia durante el tratamiento con heparina. Hay que señalar que el recuento normal de plaquetas varía ampliamente (140.000-450.000/μl), y algunos pacientes pueden tener una disminución sustancial del recuento de plaquetas, pero todavía permanecen dentro del rango normal. Por tanto, una disminución superior al 50% del recuento de plaquetas en un paciente que reciba heparina debe hacer que se sospeche este síndrome. La TIH también se debe sospechar en cualquier paciente que desarrolle un episodio trombótico durante el tratamiento con heparina.

Aunque los pacientes con TIH casi siempre tienen anticuerpos contra el complejo heparina-PF4, estos anticuerpos también están presentes con frecuencia en los pacientes tratados con heparina que no tienen este trastorno (es decir, aquellos sin trombocitopenia ni trombosis). Hay dos categorías generales de análisis de laboratorio para el diagnóstico de TIH: análisis funcionales y análisis inmunológicos (tabla 172-4).

Los análisis funcionales determinan si la combinación de heparina y plasma del paciente puede inducir a las plaquetas normales a agregarse o a secretar serotonina; estos análisis tienen una especificidad muy alta, pero una sensibilidad relativamente baja.

Los análisis inmunológicos evalúan la presencia en el plasma del paciente de anticuerpos que se unen al complejo heparina-PF4; tienen una sensibilidad muy alta, pero carecen de especificidad.

En consecuencia, una *prueba inmunológica negativa* resulta útil para descartar este diagnóstico y una *prueba funcional positiva* lo es para confirmar el diagnóstico de TIH. Pueden pasar varios días hasta disponer de los resultados de la prueba. Por eso, en la práctica, estas pruebas de laboratorio solo aportan información confirmatoria. Las decisiones clínicas urgentes *no* se deberían retrasar hasta disponer de estos resultados. La información más importante que necesita un médico para evaluar a un paciente con sospecha de TIH es conocer la relación temporal entre la trombocitopenia y la exposición a la heparina y el grado de disminución de las plaquetas.

Debido a que las plaquetas se van consumiendo a medida que se activan, la presentación clínica de la TIH es la trombocitopenia. Sin embargo, es infrecuente que la trombocitopenia cause en realidad una hemorragia en pacientes con TIH. En su lugar, la TIH es un trastorno muy protrombótico. Tanto la trombosis venosa como la arterial son habituales en la TIH. Los pacientes con TIH que no tienen trombosis en la presentación inicial todavía podrían tener una probabilidad del 20-30% de desarrollar un trombo en el mes siguiente. Sin embargo, la incidencia de complicaciones clínicas relacionadas con TIH es mayor justo después del diagnóstico. Aún más relevante es que los estudios clínicos indican que únicamente la interrupción de la heparina no suele evitar la trombosis ni el desarrollo de nuevos episodios trombóticos.

TRATAMIENTO Tto

Si un paciente tiene TIH, toda la heparina debe interrumpirse de inmediato, incluidas las inyecciones subcutáneas de «minidosis» de heparina, los lavados con heparina de las vías intravenosas y la heparina de bajo peso molecular; incluso se deben retirar los catéteres intravenosos recubiertos de heparina. Se debe administrar anticoagulación alternativa (por ejemplo, un inhibidor directo de la trombina como el argatrobán [cap. 38]), por lo menos hasta que el recuento de plaquetas se normalice. Aunque no está bien estudiado, parece que fondaparinux es una alternativa viable. Por el contrario, no se debería emplear la heparina de bajo peso molecular porque este fármaco puede reaccionar con los anticuerpos de la TIH patológica. La warfarina tampoco debería emplearse inicialmente en casos de TIH aguda porque su efecto terapéutico es tardío y se asocia a gangrena venosa de los miembros. Cuando el recuento plaquetario se ha normalizado tras un episodio de TIH agudo, es posible introducir lentamente la warfarina en una dosis de 5 mg o menos diarios y luego ir aumentándola de forma gradual para conseguir un índice normalizado internacional (INR) de 2-3 durante al menos 4-6 semanas porque la TIH es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de una tromboembolia venosa.[3] Dado que los pacientes pocas veces desarrollan una trombocitopenia profunda solo por una TIH, no suelen requerirse transfusiones de plaquetas. De hecho, algunas publicaciones sugieren que las transfusiones de plaquetas en realidad pueden precipitar complicaciones trombóticas, aunque esto sigue siendo controvertido.

Sepsis

Junto con la exposición a ciertos fármacos, las infecciones bacterianas y virales están entre las causas más frecuentes de trombocitopenia aguda en pacientes hospitalizados. La trombocitopenia aguda puede deberse al depósito de complejos antígeno-anticuerpo en la superficie de las plaquetas a través de un fenómeno de «espectador inocente». Estas plaquetas recubiertas de anticuerpos se eliminan a continuación del sistema circulatorio por macrófagos que expresan receptores de Fc en el bazo. La trombocitopenia asociada con infecciones también puede deberse a CID. El tratamiento de la trombocitopenia inducida por la sepsis se dirige a la causa subyacente, junto con transfusiones de plaquetas según esté indicado por la clínica.

Púrpura trombocitopénica idiopática (inmunitaria)

DEFINICIÓN

La PTI es un trastorno autoinmunitario causado por autoanticuerpos antiplaquetarios circulantes. Un cuadro similar a la PTI también se puede encontrar en pacientes con enfermedades autoinmunitarias como en el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), trastornos linfoproliferativos de bajo grado como la leucemia linfocítica crónica (cap. 184), y en la infección por el VIH (cap. 393).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al principio, se pensaba que la PTI era una enfermedad de mujeres jóvenes. Aunque esta descripción es apropiada para muchas personas con este trastorno, los datos más recientes indican que la PTI puede ocurrir en pacientes de ambos sexos y a cualquier edad. La PTI es un trastorno crónico y recidivante en la mayoría de los adultos con esta enfermedad. Esto contrasta de forma marcada con los pacientes pediátricos, quienes suelen presentar una PTI aguda y rara vez tienen la variante crónica de esta enfermedad.

A diferencia de los pacientes con deficiencias de factores de la coagulación que se presentan con hemorragias profundas en los tejidos, las personas con PTI (u otros trastornos de las plaquetas) suelen tener hemorragias mucocutáneas excesivas. Por tanto, el médico debe averiguar si el paciente ha tenido epistaxis, hemorragia gingival, aparición fácil de hematomas, hematuria, melena o hematoquecia. A las pacientes se les debe preguntar sobre una hemorragia vaginal anómala o excesiva. La exploración física debe prestar atención a los signos de hemorragia mucocutánea. Se debe realizar una exploración exhaustiva en busca de petequias (v. fig. 172-2) y equimosis, y signos de hemorragia en la conjuntiva, la retina y el sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO

En pacientes con PTI, el hemograma completo suele ser normal a excepción de la trombocitopenia y en el frotis de sangre periférica solo llama la atención un número

TABLA 172-4 ANÁLISIS DE LABORATORIO PARA LA TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

ANÁLISIS	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VALOR PREDICTIVO POSITIVO (%)	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (%)
Análisis funcional (p. ej., análisis de liberación de serotonina)	88	≈100	≈100	81
Inmunoanálisis enzimático para PF4/heparina (ELISA)	95-98	86	93	95

ELISA = análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; PF4 = factor plaquetario 4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

reducido de plaquetas, algunas de las cuales pueden ser más grandes de lo normal. No hay esplenomegalia a menos que la PTI se deba a un trastorno subyacente, como un linfoma, que se asocia por sí mismo a esplenomegalia. El examen de la médula ósea no suele ser necesario si no hay hallazgos que sugieran una enfermedad diferente, como mielodisplasia.[4] Si se realizan, el aspirado y la biopsia de la médula ósea de pacientes con PTI suelen mostrar cifras normales o elevadas de megacariocitos. Sin embargo, el resto de la médula ósea es normal. Los hallazgos medulares son parecidos a los encontrados en las médulas de pacientes con otros tipos de trombocitopenias destructivas. Las pruebas que miden los anticuerpos antiplaquetarios no son lo bastante sensibles o específicas para tener utilidad clínica.

TRATAMIENTO

Tto

Dado que se asume que la producción plaquetaria está aumentada en los pacientes con una PTI como consecuencia de una destrucción acelerada de las plaquetas de mecanismo inmunitario, el tratamiento tradicional se ha centrado en moderar esta respuesta inmunitaria. En la mayor parte de la segunda mitad del siglo XX, la esplenectomía y los corticoesteroides eran los únicos tratamientos de la PTI. Los corticoesteroides son eficaces en forma de prednisona (1 mg/kg orales diarios) o dexametasona en dosis altas (4 pulsos diarios de 40 mg intravenosos diarios cada 28 días durante cuatro a seis ciclos). Aunque los corticoesteroides siguen siendo una opción terapéutica de primera línea, se han introducido los fármacos inmunomoduladores, como la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y anti-D, además de otros inmunodepresores alternativos, como tratamiento de la PTI. Como alternativa, se pueden emplear otros inmunodepresores, como ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, dapsona, interferón y etanercept.

Durante años el mecanismo básico y el fundamento del tratamiento de la PTI se basaron en modificar el sistema inmunitario con inmunodepresores, esplenectomía o moduladores inmunitarios, como IgIV o anti-D. Un elemento de incorporación más reciente al tratamiento de la PTI es el rituximab, un anticuerpo monoclonal murino «humanizado» frente a CD20, que es un antígeno de los linfocitos B. Aunque rituximab no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense como tratamiento de la PTI, actualmente se emplea de forma generalizada fuera de prospecto en pacientes que no responden a la esplenectomía y los corticoesteroides. La tasa de respuestas varía de forma significativa según los estudios, pero oscila entre el 28 y el 44% en los más amplios. En un reciente estudio sobre 133 pacientes adultos con PTI de reciente diagnóstico seguidos durante un máximo de 4 años, la combinación de rituximab (375 mg/m^2 intravenosos semanales durante 4 semanas) más dexametasona (40 mg diarios orales durante 4 días) indujo una tasa de respuestas más alta y prolongó el tiempo hasta la recidiva, aunque también aumentó la incidencia de efectos adversos de grados 3 y 4, en comparación con la monoterapia con dexametasona en dosis similares.[A3]

Aunque la mayoría de los pacientes con PTI tienen un aumento compensatorio de la megacariocitopoyesis en respuesta a la rápida destrucción de las plaquetas, se ha observado de forma inesperada que el plasma obtenido de algunos pacientes con PTI inhibe la producción de plaquetas. Esto ha motivado una reevaluación de si la megacariocitopoyesis alterada contribuye al desarrollo de trombocitopenia en esta enfermedad. La trombopoyetina (TPO) es un potente factor estimulante de las colonias de megacariocitos y, junto con otras citocinas, aumenta el tamaño y el número de los megacariocitos (cap. 156). Los niveles de TPO no están muy elevados en la PTI, lo que sugiere que la suplementación con TPO podría ayudar a incrementar la producción de plaquetas y corregir la trombocitopenia.

Los primeros experimentos demostraron que tanto las formas recombinantes como truncadas de TPO aumentaban significativamente el recuento de plaquetas en algunos pacientes con PTI refractaria. Sin embargo, esto también indujo anticuerpos autoinmunitarios contra la TPO endógena, lo que dio lugar a una trombocitopenia profunda y persistente. Por consiguiente, tanto la TPO recombinante como su forma truncada, se retiraron de los ensayos clínicos. Con posterioridad, se desarrollaron péptidos que no tienen ninguna semejanza estructural con la TPO, pero que aún se unen al receptor de la TPO y lo activan; estos agentes se denominan *agonistas del receptor de TPO*. Debido a que estos fármacos recombinantes tienen poca semejanza estructural con la TPO nativa, no deberían desencadenar la producción de anticuerpos anti-TPO autoinmunitarios. La FDA ha aprobado dos de estos fármacos y varios más se están utilizando en ensayos clínicos. El primero de ellos, denominado romiplostim (lámina N), se compone de varias copias del péptido de unión al receptor de TPO unidas a un anticuerpo recombinante. Este péptido agonista compite con la TPO por la unión al receptor de TPO y activa el receptor de una forma idéntica a la de la TPO endógena.[A4,A5] El segundo agonista del receptor de la TPO aprobado por la FDA es el eltrombopag. Es un fármaco oral que activa el receptor de la TPO mediante la unión a la región transmembrana del receptor.[A4,A5]

Tanto el romiplostim subcutáneo como el eltrombopag oral son capaces de aumentar el recuento de plaquetas en alrededor del 70% de los pacientes con PTI. Hay que señalar que estos fármacos también pueden incrementar el recuento de plaquetas en pacientes con PTI refractaria a otras modalidades de tratamiento, incluida la esplenectomía.[A4-A7] Sin embargo, se han descrito efectos adversos, como fibrosis de la médula ósea y tromboembolia. Se debe subrayar que los efectos de los fármacos desaparecen poco después de su interrupción.

Principios terapéuticos generales de la PTI

El tratamiento inicial de la PTI se guía por los síntomas y el recuento de plaquetas.[4] Los pacientes asintomáticos con un recuento de plaquetas mayor de 30.000/μl pueden seguirse sin tratamiento. Si el paciente tiene una hemorragia y/o un recuento de plaquetas inferior a 30.000/μl, se recomienda el tratamiento con prednisona (tabla 172-5). Los pacientes refractarios pueden requerir esplenectomía, otros fármacos inmunodepresores o uno de los nuevos estimulantes de la trombopoyesis (tabla 172-6). La esplenectomía tiene un largo historial de éxito en este trastorno y las tasas de respuesta completa duradera son de alrededor del 66-70%. Cerca de la mitad de los pacientes restantes que no tienen recuentos normales de plaquetas después de la esplenectomía logran una respuesta parcial, que es significativa desde el punto de vista clínico. Por desgracia, en el 10-15% de los pacientes la esplenectomía no es beneficiosa y no hay pruebas capaces de predecir si un paciente concreto responderá a este tratamiento.

Los pacientes con PTI que tienen una trombocitopenia grave (< 5.000/μl) y/o aquellos con una hemorragia interna se deben tratar de inmediato con dosis altas de pulsos de corticoides e IgIV. Se puede administrar una transfusión de plaquetas junto con IgIV para las hemorragias críticas. En los pacientes Rh positivos que no hayan sido sometidos a esplenectomía, la IgIV puede sustituirse por globulina anti-D inmunitaria. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan hemólisis autoinmunitaria por este tratamiento.

TABLA 172-5 TRATAMIENTO INICIAL DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA

PREDNISONA ORAL
El efecto es dependiente de la dosis (alrededor del 80% de los pacientes responden a 1 mg/kg/día). La toxicidad también aumenta con la dosis y la duración del tratamiento, y los efectos secundarios incluyen intolerancia a la glucosa, inmunodepresión, osteoporosis y cataratas. La recidiva es habitual cuando se suspende el tratamiento.
INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA
El efecto es más rápido que la prednisona diaria. Se administra en dosis de 1 g/kg/día durante 2 días consecutivos o 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos. Las tasas de respuesta son de alrededor del 80% y los efectos suelen durar 2-4 semanas. La toxicidad consiste en cefalea, reacciones alérgicas y, en raras ocasiones, trombosis.
INMUNOGLOBULINA ANTI-D
Se administra en dosis de 50-75 μg/kg i.v. Las tasas de respuesta dependen de la dosis, pero pueden acercarse al 75-80%. La hemólisis es una toxicidad común, pero normalmente es leve. En raras ocasiones, la hemólisis puede ser potencialmente mortal y puede asociarse a coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal e infarto de órganos terminales.

TABLA 172-6 TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA REFRACTARIA

PREDNISONA ORAL
El efecto es dependiente de la dosis y se disipa rápidamente después de interrumpir la medicación. Algunos pacientes pueden mantenerse con una dosis diaria muy baja y tolerable (p. ej., 5 mg). El uso prolongado se asocia a infecciones, diabetes, osteoporosis, necrosis avascular, aumento de peso y cataratas.
DEXAMETASONA ORAL
Se administran dosis de 40 mg/día durante 4 días consecutivos, que se repiten cada 2-4 semanas durante varios meses. Se han publicado tasas de respuesta mantenidas del 29-42%, aunque en general se cree que estas tasas de respuesta son inferiores. La toxicidad es similar a la de la prednisona oral.
ESPLENECTOMÍA
Se observan respuestas significativas y duraderas (a veces de por vida) en el 65-70% de los pacientes que se someten a este procedimiento. Se observan beneficios más modestos en otro 10-15% de los pacientes. No hay un modo útil para predecir quién responderá. La esplenectomía se asocia con morbilidad quirúrgica y cierta mortalidad (≈1-2%). Produce inmunodepresión de por vida frente a los microorganismos encapsulados y grampositivos.
RITUXIMAB
Se administra en dosis de 375 mg/m^2/semana i.v. durante un total de 4 semanas. Se observan respuestas significativas en el 28-44% de los pacientes y por lo general duran meses. La toxicidad incluye la reactivación de la hepatitis B, inmunodepresión y, en raras ocasiones, leucoencefalopatía multifocal progresiva.
AGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBOPOYETINA
Se administra a diario (eltrombopag) o semanalmente (romiplostim). Su efecto suele observarse en 2-3 semanas y desaparece poco después de su interrupción. La toxicidad por el uso a largo plazo no se conoce con detalle, pero puede incluir trombosis y fibrosis de la médula ósea.

booksmedicos.org

Púrpura trombocitopénica trombótica

DEFINICIÓN

La PTT es una trombocitopenia de consumo asociada con una anemia hemolítica mecánica.[5] La péntada clásica de síntomas (trombocitopenia, anemia, fiebre, problemas neurológicos y anomalías renales) solo está presente al completo en una minoría de los pacientes. En la actualidad, muchos de ellos solo tienen anemia hemolítica y trombocitopenia. La escasa especificidad de las características clínicas de esta enfermedad y las anomalías inespecíficas de laboratorio hace que la PTT sea difícil de diagnosticar. En el pasado, los pacientes con PTT no tratada tenían una mortalidad del 90% en un plazo de 3 meses. Con el tratamiento moderno, los pacientes con PTT tienen una mortalidad de alrededor del 10-20%.

BIOPATOLOGÍA

Algunos pacientes con PTT recidivante tienen multímeros muy grandes de factor de von Willebrand (cap. 173). Debido a que los multímeros más grandes del factor de von Willebrand estimulan la unión y activación de las plaquetas con más eficacia que los más pequeños, se especuló que la PTT podría deberse a una deficiencia de una proteasa que normalmente escinde esos multímeros grandes en otros más pequeños y menos adherentes. Un análisis de ligamiento hologenómico de los pacientes con PTT recidivante y hereditaria (síndrome de Upshaw-Schulman) ha demostrado una deficiencia de una metaloproteinasa que ahora se ha identificado como ADAMTS13 (motivo de tipo 1 parecido a la desintegrina y metaloproteasa con trombospondina, miembro 13). Muchos pacientes con PTT de inicio en la edad adulta tienen un anticuerpo contra ADAMTS13 que causa una deficiencia adquirida de la enzima. La deficiencia hereditaria o adquirida de ADAMTS13 provoca la acumulación de multímeros ultragrandes del factor de von Willebrand en el plasma, lo que causa la activación de plaquetas y la trombosis microvascular característica de esta enfermedad (fig. 172-4). Debido a que muchos pacientes pueden tener una deficiencia parcial de ADAMTS13 sin presentar PTT, los análisis clínicos para determinar la actividad enzimática de ADAMTS13 no han sido útiles para el diagnóstico de PTT. Los niveles de ADAMTS13 por debajo del 5% de los valores de referencia se consideran muy sugestivos de PTT, pero unas cifras mayores de ese valor no son muy útiles. Esta hipótesis aún debe ser validada en ensayos clínicos a gran escala. Por consiguiente, el análisis de la actividad enzimática de ADAMTS13 no debe utilizarse para diagnosticar una PTT fuera del ámbito de la investigación en este momento.

Se han publicado casos de pacientes que desarrollaron PTT poco después de tomar un fármaco antiplaquetario de la clase tienopiridina. Alrededor de 1 de cada 2.000 pacientes tratados con ticlopidina desarrollarán una PTT. En varios pacientes con PTT inducida por ticlopidina se identificó un anticuerpo contra ADAMTS13. Algunos estudios también han sugerido que el clopidogrel puede inducir PTT con una incidencia de 1/250.000. Debido a que la incidencia de PTT en la población general es de alrededor de 1/100.000, es difícil determinar si existe un riesgo significativo de PTT en pacientes que toman clopidogrel. También se ha implicado el derivado tienopiridina prasugrel. Se debe señalar que algunos pacientes también pueden desarrollar PTT después de la exposición a los fármacos que causan una lesión directa del endotelio vascular (como la ciclosporina o el tacrolimús). La mayoría de estos pacientes no tienen PTT, sino un trastorno relacionado, el SUH (descrito más adelante en este capítulo).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En la PTT, en ocasiones los pacientes pueden tener síntomas de hemorragia mucocutánea excesiva, pero se podrían presentar con signos de un episodio trombótico (como flebitis, infarto de miocardio o ictus). Muchos pacientes refieren dolor abdominal, que se atribuye a isquemia intestinal. Los signos de la enfermedad del sistema nervioso central, como somnolencia e incluso coma, también pueden estar presentes cuando debuta la enfermedad.

Las dos características principales de este trastorno son la anemia hemolítica microangiopática y la trombocitopenia. La anemia hemolítica microangiopática es una anemia hemolítica no mediada por mecanismos inmunitarios y se debe a la fragmentación de los eritrocitos. Los pacientes con este trastorno tienen hallazgos de laboratorio típicos de la anemia hemolítica, con disminución de la concentración de hemoglobina, concentración elevada de lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina indirecta elevada y aumento del recuento de reticulocitos. El examen del frotis de sangre periférica (cap. 157) muestra eritrocitos fragmentados (esquistocitos) y, con frecuencia, precursores inmaduros de los eritrocitos (eritrocitos nucleados). La trombocitopenia puede ser leve si la enfermedad se diagnostica en una etapa temprana, pero los casos avanzados de PTT pueden tener un recuento de plaquetas menor de 10.000/μl. La PTT debe sospecharse en cualquier paciente que tenga signos de hemólisis acompañada de trombocitopenia.

A diferencia de la mayoría de los pacientes con trombocitopenia típica, que tienden a sangrar de manera excesiva, los pacientes con PTT tienen pocas complicaciones hemorrágicas. En su lugar, muestran una propensión marcada a la trombosis. De hecho, una complicación trombótica en un paciente trombocitopénico es otra pista que señala a la PTT como causa de la trombocitopenia (v. tabla 172-1). De forma característica, las oclusiones trombóticas están en las arteriolas terminales y capilares, y se componen sobre todo de plaquetas dentro de la luz vascular lesionada. A diferencia de la mayoría de los coágulos de sangre, estas oclusiones contienen muy poca fibrina y se denominan trombos hialinos. Antes de que se emplease la plasmaféresis para el tratamiento de esta enfermedad, la PTT solía progresar y causar enfermedad renal, síntomas neurológicos y fiebre. Estos síntomas se atribuyen a la isquemia y al infarto de los órganos afectados. En la actualidad, la PTT suele diagnosticarse en sus primeras etapas, por lo que los pacientes pueden tener solo anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.

TRATAMIENTO

Tto

El inicio precoz del recambio plasmático (plasmaféresis con reemplazo del plasma) reduce la tasa de mortalidad asociada a la PTT del 90% a alrededor del 15%. El mecanismo de este beneficio no se conoce del todo. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que la plasmaféresis es más beneficiosa que la infusión de plasma para el tratamiento de la PTT. Esto implica que parte del beneficio de la plasmaféresis es atribuible a la eliminación de una sustancia patológica del plasma del paciente. Suponiendo que la patogenia de la mayoría de las formas adquiridas de PTT sea la inhibición mediada por anticuerpos de ADAMTS13, la plasmaféresis podría proporcionar dos ventajas. En primer lugar, ayuda a eliminar el anticuerpo patógeno a partir del plasma. En segundo

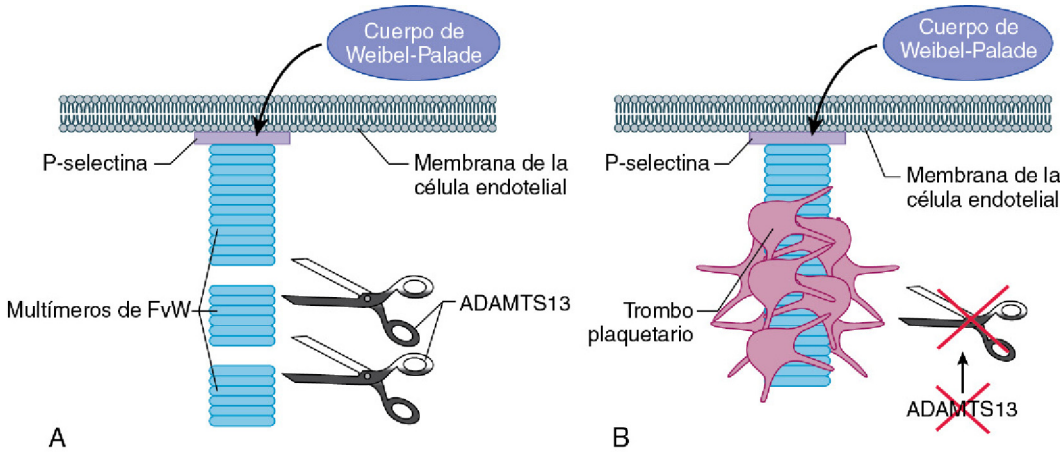

FIGURA 172-4. Fisiopatología de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). A. El factor de von Willebrand (FvW) se sintetiza en las células endoteliales y se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade. El FvW se ensambla en multímeros ultragrandes que se escinden una vez que se liberan al torrente sanguíneo por la proteasa ADAMTS13. Los multímeros de FvW resultantes, que tienen un menor tamaño, pueden unirse a las plaquetas para participar en la hemostasia normal. **B.** Algunos pacientes con PTT tienen una deficiencia de ADAMTS13. Esto hace que se acumulen multímeros ultragrandes de FvW en la circulación, lo que favorece la adhesión excesiva de las plaquetas. Esto produce grandes trombos hialinos de FvW y plaquetas que provocan oclusiones vasculares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

lugar, la infusión de plasma normal al paciente durante la plasmaféresis repone la deficiencia de ADAMTS13. Es probable que ambos beneficios intervengan en la eficacia de la plasmaféresis en el tratamiento de esta enfermedad.

Dado que los pacientes con PTT pueden desarrollar episodios trombóticos repentinos (como infarto de miocardio e ictus) y deteriorarse con rapidez, es prudente iniciar la plasmaféresis lo antes posible. Teniendo en cuenta la morbilidad y la mortalidad de la PTT no tratada y el riesgo relativamente bajo de la plasmaféresis, esta terapia debe iniciarse incluso cuando el diagnóstico no sea seguro. Como se describe en la sección del SUH (v. más adelante), la plasmaféresis no es beneficiosa en los niños con anemia hemolítica microangiopática inducida por la toxina Shiga, ni en pacientes que desarrollan SUH tras la exposición a medicamentos tóxicos para el endotelio, como la quimioterapia.

El recambio plasmático se realiza para reemplazar una volemia entera y se suele repetir una vez al día. Una persona de tamaño medio requiere 20-30 unidades de plasma fresco congelado para cada sesión de plasmaféresis. La terapia se lleva a cabo a diario y los pacientes se monitorizan para detectar signos de mejora de la trombocitopenia, la hemólisis, los síntomas neurológicos, la fiebre y la enfermedad renal. Las pruebas de laboratorio diarias adecuadas para el seguimiento del paciente son hemograma completo, LDH, recuento de reticulocitos y creatinina. Una vez que la trombocitopenia y la hemólisis se han corregido durante unos días, la plasmaféresis diaria puede interrumpirse o continuarse en días alternos varios días más. La duración típica del tratamiento es de 1-2 semanas, aunque algunos pacientes requieren un tratamiento mucho más prolongado de este período habitual.

Alrededor del 33% de los pacientes recidivan con rapidez después de interrumpir la plasmaféresis. Estos pacientes requieren que se reinicie el recambio plasmático y quizás la adición de un fármaco inmunodepresor, como un glucocorticoide. Algunas publicaciones indican que el rituximab muestra resultados prometedores en cuanto a la reducción de la incidencia de recidivas. Sin embargo, teniendo en cuenta que este fármaco no disminuye la producción de anticuerpos durante semanas o meses después de su administración, es probable que si el rituximab tiene algún beneficio en el tratamiento de la PTT, solo sea para minimizar la incidencia de recidivas tardías.

La plasmaféresis puede dar lugar a complicaciones graves, que suelen deberse al uso de un catéter venoso central. La hipotensión, la bacteriemia, la hemorragia y la trombosis son algunas de las complicaciones potencialmente mortales más frecuentes del tratamiento con plasmaféresis. Dos complicaciones específicas merecen atención. En primer lugar, los pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina son susceptibles de desarrollar una hipotensión inducida por plasmaféresis. Esto se debe a la interferencia de estos fármacos con el catabolismo de la bradicinina. En segundo lugar, un paciente que desarrolla trombocitopenia recidivante y fiebre tras llevar varios días o 1 semana de tratamiento, tal vez no presente una exacerbación de la PTT, sino una sepsis inducida por el catéter central. Por consiguiente, debe iniciarse una investigación exhaustiva de la infección en los pacientes que parezcan tener una recidiva precoz.

Síndrome urémico hemolítico

DEFINICIÓN

El SUH es otra de las causas de la anemia hemolítica microangiopática y puede ser difícil distinguirlo de la PTT. Cuando la insuficiencia renal aguda es predominante y no hay síntomas neurológicos, muchos médicos consideran que el síndrome es un SUH, en lugar de una PTT.[6] A diferencia de la PTT, el SUH no se debe a una deficiencia de ADAMTS13. Sin embargo, en la actualidad no está claro si los niveles de ADAMTS13 tendrán utilidad clínica para distinguir entre SUH y PTT. Debido al solapamiento entre los signos y síntomas de la PTT y los del SUH, la distinción y el diagnóstico pueden ser imposibles en algunos casos.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una toxina que lesione directamente las células endoteliales puede causar un SUH. Estas toxinas endoteliales directas son de tipo infeccioso o derivadas de un fármaco. Es posible que el agente infeccioso mejor caracterizado que lesiona las células endoteliales sea *Escherichia coli* enterohemorrágica productora de toxina Shiga (cap. 304). En el SUH inducido por toxina Shiga, la enfermedad renal y la anemia hemolítica microangiopática se producen después de un episodio de diarrea que suele ser sanguinolenta. *E. coli* O157:H7 es la causa de muchos casos en EE. UU. y *E. coli* O104:H4 causa algunos de los otros casos.[7] La toxina lesiona las células endoteliales dentro de los glomérulos y favorece la adhesión de las plaquetas y el atrapamiento de los eritrocitos en los riñones.

Varios fármacos pueden también inducir SUH al lesionar directamente las células endoteliales, como los inhibidores de la calcineurina (p. ej., tacrolimús y ciclosporina); en ocasiones, la reducción de la dosis de estos fármacos puede revertir la anemia hemolítica microangiopática. Los fármacos citotóxicos, como la mitomicina C, el cisplatino y la bleomicina, también pueden inducir SUH al lesionar directamente las células endoteliales.

Se han descrito formas hereditarias de SUH y suelen implicar una desregulación de la cascada del complemento (cap. 50). Las mutaciones genéticas mejor descritas provocan deficiencia del factor H, una proteasa reguladora del complemento. Entre las mutaciones de otros componentes de la regulación del complemento que inducen SUH, hay que citar las que se producen en C3, CD46 y el factor I.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

La reducción de la propagación de la *E. coli* productora de toxina Shiga es fundamental, porque los antibióticos y los antiespasmódicos no disminuyen el riesgo de desarrollar síntomas de SUH. A diferencia de la PTT, hay poca evidencia de que la plasmaféresis sea beneficiosa. La evolución clínica y el pronóstico del SUH inducido por *E. coli* O104:H4 son parecidos a los encontrados en el SUH inducido por O157:H7 más frecuente. Parece que el tratamiento antibiótico agresivo reduce las convulsiones y las muertes. Sin embargo, no parece que la plasmaféresis ni los glucocorticoides sean útiles. En un estudio piloto sobre 12 pacientes, parecía que el SUH asociado a *E. coli* O104:H4 respondía a la inmunoadsorción. La infusión de plasma o la plasmaféresis resultan beneficiosos como tratamiento de las formas atípicas del SUH causadas por desregulación del complemento. Evidencias recientes indican que algunos pacientes con formas atípicas del SUH responden a eculizumab, un anticuerpo que inhibe los pasos terminales de la cascada del complemento.[8]

Coagulación intravascular diseminada

La CID es una situación patológica que consume los componentes del sistema de coagulación, incluidas las plaquetas. Por tanto, a diferencia de la PTT y el SUH, la trombocitopenia de la CID se asocia con el consumo de factores de coagulación y el aumento de la fibrinólisis, lo que suele prolongar el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TPPa), además de elevar los niveles de dímero D. En su manifestación completa, la CID puede asociarse con trombos arteriales y venosos, hemorragia, hemólisis microangiopática, trombocitopenia, fibrinólisis excesiva y deficiencia de factores de coagulación, como el fibrinógeno. Se puede consultar una revisión más completa de la CID y los trastornos afines en el capítulo 175.

Trombocitopenia durante el embarazo

Se produce trombocitopenia en alrededor del 10% de las mujeres embarazadas. Puede deberse a una variante normal del embarazo (trombocitopenia gestacional), una afección específica del embarazo (preeclampsia y síndrome HELLP [hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas]) o una enfermedad agravada por el embarazo (PTI, vasculitis, PTT). En una reciente revisión se estimó que aparece trombocitopenia aproximadamente en un 7-10% de los embarazos y que un 75% de estos casos se deben a una trombocitopenia gestacional, un 15-20% son secundarios a trastornos hipertensivos, un 3-4% a un proceso inmunitario y el 1-2% restante se debe a trombocitopenias constitucionales poco frecuentes, infecciones o tumores malignos.[9] El pronóstico y el tratamiento varían en gran medida dependiendo de la causa subyacente.

La trombocitopenia gestacional (trombocitopenia benigna del embarazo) es una trombocitopenia leve y asintomática, que suele producirse al final del embarazo. No hay ninguna asociación con la trombocitopenia fetal y esta trombocitopenia materna se resuelve espontáneamente después del parto. Aparte de la trombocitopenia en embarazos anteriores, las mujeres con trombocitopenia gestacional no tienen antecedentes de un recuento bajo de plaquetas. Esta ausencia de trombocitopenia anterior ayuda a distinguir la trombocitopenia gestacional de la PTI. Además, a diferencia de otras causas de trombocitopenia materna, la trombocitopenia gestacional no produce un recuento de plaquetas inferior a 70.000/μl. Por consiguiente, no suele ser necesario modificar la atención obstétrica estándar en pacientes con trombocitopenia gestacional.

La preeclampsia es un síndrome que causa un desarrollo gradual de proteinuria e hipertensión durante las últimas etapas del embarazo (cap. 239). En una minoría de mujeres con preeclampsia, el cuadro progresa a la aparición de crisis comiciales, lo que se denomina *eclampsia*. Alrededor del 15% de las mujeres con preeclampsia tienen trombocitopenia y el 5% de las pacientes con preeclampsia tienen un recuento de plaquetas menor de 50.000/μl. Algunas pacientes tienen una forma más grave de preeclampsia asociada con el síndrome HELLP. Se piensa que la preeclampsia y el síndrome HELLP aparecen como consecuencia de un factor elaborado en la placenta porque estos síndromes se suelen resolver de forma rápida y espontánea tras el parto. Estos síndromes pueden aparecer también en el posparto, pero se resuelven también a los pocos días de este. Si estos síndromes no se resuelven de forma espontánea en 3 días, se deberían plantear diagnósticos alternativos, como PTI o PTT. Por consiguiente, se recomienda la extracción inmediata del niño, si es posible, porque el proceso microangiopático se detiene poco después.

La mayoría de las pacientes con PTI o vasculitis durante el embarazo tienen antecedentes de trombocitopenia antes del mismo. Los anticuerpos IgG antiplaquetarios que causan esta enfermedad en la madre pueden atravesar la placenta y

booksmedicos.org

provocar trombocitopenia en el feto. Sin embargo, el recuento de plaquetas en el niño aún no nacido no se correlaciona bien con el de la madre, y los intentos de extraer una muestra de sangre fetal para controlar el recuento de plaquetas tienen un riesgo significativo. Debido a que la mayoría de los niños nacidos de mujeres con PTI tienen un recuento de plaquetas lo suficientemente alto para que el parto se desarrolle con éxito, el tratamiento de la PTI se centra en mantener un recuento de plaquetas materno aceptable para la seguridad de la madre. En las primeras etapas del embarazo, un recuento de plaquetas de 30.000-50.000/μl se considera seguro. Como preparación para el parto, un recuento de plaquetas de 50.000-80.000/μl es más deseable. Esto puede lograrse mediante el uso de corticoides orales y, si es necesario, mediante la administración de IgIV. La seguridad del rituximab y de los agentes estimulantes de la trombopoyesis durante el embarazo no se conoce. La realización de una esplenectomía durante el primer trimestre tiene riesgo de aborto y esta operación es técnicamente difícil durante las últimas etapas del embarazo, debido al crecimiento uterino. No hay evidencia de que una cesárea sea más segura que el parto vaginal.

El diagnóstico de PTT durante el embarazo puede ser difícil debido a que muchos de los síntomas son idénticos a los de la preeclampsia. Si los síntomas aparecen durante las primeras etapas del embarazo, cuando la preeclampsia es poco probable, el diagnóstico de la PTT es más seguro. La presencia de hiperuricemia, hipoproteinemia, elevación de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina directa es más concordante con la preeclampsia. El desarrollo de la anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia en el período periparto se atribuye a la preeclampsia y se recomienda la extracción inmediata del niño, si es segura. Por lo general, la trombocitopenia empieza a resolverse con rapidez después del parto. Si no se observa una mejoría el tercer día después del parto, se recomienda instaurar un tratamiento estándar para la PTT, incluida la plasmaféresis.

Púrpura postransfusional y trombocitopenia aloinmunitaria neonatal

La trombocitopenia aloinmunitaria se debe a la sensibilización a aloantígenos como PI[A1] (HPA-1a). Estos anticuerpos aloinmunitarios pueden causar trombocitopenia alrededor de 1 semana después de una transfusión de sangre (púrpura postransfusional, o PPT).[10] Un anticuerpo aloinmunitario similar puede causar trombocitopenia en el feto si lo produce la madre (trombocitopenia aloinmunitaria neonatal [TAIN]). La PPT provoca una trombocitopenia intensa 7-10 días después de la exposición a una pequeña cantidad de plaquetas que contaminan la mayoría de las transfusiones de eritrocitos. Puede tratarse con IgIV o plasmaféresis. La TAIN puede producir trombocitopenia grave y hemorragia en los recién nacidos y se trata con la transfusión de plaquetas derivadas de un donante PI[A1]-negativo (lo más cómodo es la transfusión de la madre del recién nacido), corticoides e IgIV.

Vasculitis

Las enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y otras formas de vasculitis también pueden causar trombocitopenia. Esto puede deberse a un proceso de tipo PTI que se produce en pacientes con una propensión para el desarrollo de autoanticuerpos. El tratamiento de estos pacientes es la inmunodepresión, similar al tratamiento de otros pacientes con PTI. Algunos pacientes con una vasculitis activa e inflamación endotelial consumen plaquetas circulantes porque inducen su adhesión a la pared vascular lesionada. Esto origina un cuadro clínico que es difícil de distinguir del de la PTT sin un diagnóstico histológico que documente la vasculitis. Debido a la dificultad de discernir la PTT de un brote de vasculitis, estos pacientes suelen ser tratados tanto con plasmaféresis como con inmunodepresión.

Trombocitopenia dilucional

La trombocitopenia no suele ocurrir después de una pérdida de sangre, lo que puede deberse en parte a la liberación de las plaquetas del compartimento esplénico. En ocasiones, se produce una trombocitopenia después de una hemorragia masiva. Sin embargo, esto es así solo cuando es lo suficientemente grave para exigir el reemplazo de 1,5-2 veces el volumen total de sangre, lo que suele requerir la transfusión de al menos 15-20 unidades de concentrados de eritrocitos en un período corto de tiempo. Incluso en estas circunstancias, la trombocitopenia normalmente solo es leve o moderada. Por tanto, el médico debe permanecer alerta ante las otras causas de trombocitopenia (p. ej., CID debida a hipotensión y shock inducidos por la hemorragia). Cuando está indicado, la trombocitopenia dilucional puede corregirse con transfusiones de plaquetas.

Trombocitopenias congénitas

La trombocitopenia congénita puede deberse a un defecto hereditario que afecta a la producción de plaquetas o a su supervivencia. Estos trastornos pueden ser autosómicos dominantes (anomalía de May-Hegglin, síndrome de Sebastian), autosómicos recesivos (enfermedad de Bernard-Soulier, anemia de Fanconi, síndrome de plaqueta gris y trombocitopenia con síndrome de radio ausente) o ligados al X (síndrome de Wiskott-Aldrich). Muchos de estos trastornos se asocian a otras anomalías, además de a la trombocitopenia. Se debe sospechar una causa congénita de este trastorno en un paciente que tenga una trombocitopenia moderada de larga evolución que sea refractaria al tratamiento de la PTI.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A non-prophylaxis platelet transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013;368:1771-1780.
A2. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010;362:600-613.
A3. Gudbrandsdottir S, Biryens HS, Fredericksen H, et al. Rituximab dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121:1976-1981.
A4. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;37:395-403.
A5. George JN, Mathias SD, Go RS, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol*. 2009;144:409-415.
A6. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373:641-648.
A7. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377:393-402.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

173

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y ANOMALÍAS HEMORRÁGICAS DE LAS PLAQUETAS Y DE LA FUNCIÓN VASCULAR

WILLIAM L. NICHOLS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es un trastorno que suele heredarse de forma autosómica dominante y que afecta tanto a hombres como a mujeres de todas las etnias. Es el trastorno hemorrágico hereditario más común en todo el mundo, con una prevalencia estimada que depende de la definición de caso. También puede ocurrir con menos frecuencia como una enfermedad adquirida (síndrome de von Willebrand adquirido [SvWa]). La concentración plasmática de factor de von Willebrand (FvW) muestra una disminución variable (desde mínima hasta considerable) en al menos el 2,5% de los seres humanos, pero alrededor del 0,1% (1 de cada 1.000) tiene una EvW establecida, con síntomas hemorrágicos clínicamente significativos relacionados con un FvW bajo, y alrededor del 0,01% (1 de cada 10.000) tiene formas más graves de EvW que a menudo motivan su remisión a centros de atención terciaria, incluidos los centros especializados en hemofilia.[1-3]

BIOPATOLOGÍA

La EvW se debe a una deficiencia o disfunción del FvW, una glucoproteína plasmática multimérica que media la adhesión y agregación de las plaquetas en los sitios de lesión vascular (cap. 171) y que también transporta y estabiliza el factor VIII (FVIII) de la coagulación sanguínea en la circulación. El gen del FvW se encuentra en el cromosoma 12, con un seudogén parcial en el cromosoma 22 que puede complicar la detección de mutaciones basada en ADN (que sigue siendo principalmente una aplicación a nivel de investigación, con un potencial diagnóstico clínico futuro). La proteína se sintetiza en el endotelio en forma de subunidades de aproximadamente 270 kDa (protómeros) que se dimerizan y se procesan y se polimerizan en multímeros de FvW muy grandes (~20.000 kDa) con alta actividad hemostática, tras lo que se secreta a la sangre. Las células endoteliales vasculares proporcionan además un reservorio de almacenamiento de FvW multimerizado (en los cuerpos intracelulares de Weibel-Palade), a partir de los que puede liberarse por estrés o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

provocar trombocitopenia en el feto. Sin embargo, el recuento de plaquetas en el niño aún no nacido no se correlaciona bien con el de la madre, y los intentos de extraer una muestra de sangre fetal para controlar el recuento de plaquetas tienen un riesgo significativo. Debido a que la mayoría de los niños nacidos de mujeres con PTI tienen un recuento de plaquetas lo suficientemente alto para que el parto se desarrolle con éxito, el tratamiento de la PTI se centra en mantener un recuento de plaquetas materno aceptable para la seguridad de la madre. En las primeras etapas del embarazo, un recuento de plaquetas de 30.000-50.000/μl se considera seguro. Como preparación para el parto, un recuento de plaquetas de 50.000-80.000/μl es más deseable. Esto puede lograrse mediante el uso de corticoides orales y, si es necesario, mediante la administración de IgIV. La seguridad del rituximab y de los agentes estimulantes de la trombopoyesis durante el embarazo no se conoce. La realización de una esplenectomía durante el primer trimestre tiene riesgo de aborto y esta operación es técnicamente difícil durante las últimas etapas del embarazo, debido al crecimiento uterino. No hay evidencia de que una cesárea sea más segura que el parto vaginal.

El diagnóstico de PTT durante el embarazo puede ser difícil debido a que muchos de los síntomas son idénticos a los de la preeclampsia. Si los síntomas aparecen durante las primeras etapas del embarazo, cuando la preeclampsia es poco probable, el diagnóstico de la PTT es más seguro. La presencia de hiperuricemia, hipoproteinemia, elevación de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina directa es más concordante con la preeclampsia. El desarrollo de la anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia en el período periparto se atribuye a la preeclampsia y se recomienda la extracción inmediata del niño, si es segura. Por lo general, la trombocitopenia empieza a resolverse con rapidez después del parto. Si no se observa una mejoría el tercer día después del parto, se recomienda instaurar un tratamiento estándar para la PTT, incluida la plasmaféresis.

Púrpura postransfusional y trombocitopenia aloinmunitaria neonatal

La trombocitopenia aloinmunitaria se debe a la sensibilización a aloantígenos como PI[A1] (HPA-1a). Estos anticuerpos aloinmunitarios pueden causar trombocitopenia alrededor de 1 semana después de una transfusión de sangre (púrpura postransfusional, o PPT).[10] Un anticuerpo aloinmunitario similar puede causar trombocitopenia en el feto si lo produce la madre (trombocitopenia aloinmunitaria neonatal [TAIN]). La PPT provoca una trombocitopenia intensa 7-10 días después de la exposición a una pequeña cantidad de plaquetas que contaminan la mayoría de las transfusiones de eritrocitos. Puede tratarse con IgIV o plasmaféresis. La TAIN puede producir trombocitopenia grave y hemorragia en los recién nacidos y se trata con la transfusión de plaquetas derivadas de un donante PI[A1]-negativo (lo más cómodo es la transfusión de la madre del recién nacido), corticoides e IgIV.

Vasculitis

Las enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y otras formas de vasculitis también pueden causar trombocitopenia. Esto puede deberse a un proceso de tipo PTI que se produce en pacientes con una propensión para el desarrollo de autoanticuerpos. El tratamiento de estos pacientes es la inmunodepresión, similar al tratamiento de otros pacientes con PTI. Algunos pacientes con una vasculitis activa e inflamación endotelial consumen plaquetas circulantes porque inducen su adhesión a la pared vascular lesionada. Esto origina un cuadro clínico que es difícil de distinguir del de la PTT sin un diagnóstico histológico que documente la vasculitis. Debido a la dificultad de discernir la PTT de un brote de vasculitis, estos pacientes suelen ser tratados tanto con plasmaféresis como con inmunodepresión.

Trombocitopenia dilucional

La trombocitopenia no suele ocurrir después de una pérdida de sangre, lo que puede deberse en parte a la liberación de las plaquetas del compartimento esplénico. En ocasiones, se produce una trombocitopenia después de una hemorragia masiva. Sin embargo, esto es así solo cuando es lo suficientemente grave para exigir el reemplazo de 1,5-2 veces el volumen total de sangre, lo que suele requerir la transfusión de al menos 15-20 unidades de concentrados de eritrocitos en un período corto de tiempo. Incluso en estas circunstancias, la trombocitopenia normalmente solo es leve o moderada. Por tanto, el médico debe permanecer alerta ante las otras causas de trombocitopenia (p. ej., CID debida a hipotensión y shock inducidos por la hemorragia). Cuando está indicado, la trombocitopenia dilucional puede corregirse con transfusiones de plaquetas.

Trombocitopenias congénitas

La trombocitopenia congénita puede deberse a un defecto hereditario que afecta a la producción de plaquetas o a su supervivencia. Estos trastornos pueden ser autosómicos dominantes (anomalía de May-Hegglin, síndrome de Sebastian), autosómicos recesivos (enfermedad de Bernard-Soulier, anemia de Fanconi, síndrome de plaqueta gris y trombocitopenia con síndrome de radio ausente) o ligados al X (síndrome de Wiskott-Aldrich). Muchos de estos trastornos se asocian a otras anomalías, además de a la trombocitopenia. Se debe sospechar una causa congénita de este trastorno en un paciente que tenga una trombocitopenia moderada de larga evolución que sea refractaria al tratamiento de la PTI.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A non-prophylaxis platelet transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013;368:1771-1780.
A2. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010;362:600-613.
A3. Gudbrandsdottir S, Biryens HS, Fredericksen H, et al. Rituximab dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121:1976-1981.
A4. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;37:395-403.
A5. George JN, Mathias SD, Go RS, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol*. 2009;144:409-415.
A6. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373:641-648.
A7. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377:393-402.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

173

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y ANOMALÍAS HEMORRÁGICAS DE LAS PLAQUETAS Y DE LA FUNCIÓN VASCULAR

WILLIAM L. NICHOLS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es un trastorno que suele heredarse de forma autosómica dominante y que afecta tanto a hombres como a mujeres de todas las etnias. Es el trastorno hemorrágico hereditario más común en todo el mundo, con una prevalencia estimada que depende de la definición de caso. También puede ocurrir con menos frecuencia como una enfermedad adquirida (síndrome de von Willebrand adquirido [SvWa]). La concentración plasmática de factor de von Willebrand (FvW) muestra una disminución variable (desde mínima hasta considerable) en al menos el 2,5% de los seres humanos, pero alrededor del 0,1% (1 de cada 1.000) tiene una EvW establecida, con síntomas hemorrágicos clínicamente significativos relacionados con un FvW bajo, y alrededor del 0,01% (1 de cada 10.000) tiene formas más graves de EvW que a menudo motivan su remisión a centros de atención terciaria, incluidos los centros especializados en hemofilia.[1-3]

BIOPATOLOGÍA

La EvW se debe a una deficiencia o disfunción del FvW, una glucoproteína plasmática multimérica que media la adhesión y agregación de las plaquetas en los sitios de lesión vascular (cap. 171) y que también transporta y estabiliza el factor VIII (FVIII) de la coagulación sanguínea en la circulación. El gen del FvW se encuentra en el cromosoma 12, con un seudogén parcial en el cromosoma 22 que puede complicar la detección de mutaciones basada en ADN (que sigue siendo principalmente una aplicación a nivel de investigación, con un potencial diagnóstico clínico futuro). La proteína se sintetiza en el endotelio en forma de subunidades de aproximadamente 270 kDa (protómeros) que se dimerizan y se procesan y se polimerizan en multímeros de FvW muy grandes (~20.000 kDa) con alta actividad hemostática, tras lo que se secreta a la sangre. Las células endoteliales vasculares proporcionan además un reservorio de almacenamiento de FvW multimerizado (en los cuerpos intracelulares de Weibel-Palade), a partir de los que puede liberarse por estrés o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por fármacos como la desmopresina (DDAVP). El FvW también se sintetiza y se multimeriza en los megacariocitos de la médula ósea y se almacena en los gránulos α de las plaquetas circulantes en la sangre, desde donde se secreta cuando se activan las plaquetas. El FvW almacenado en las plaquetas constituye alrededor del 10% de todo el FvW sanguíneo.

La multimerización del FvW es esencial para su actividad hemostática, que está mediada principalmente por los multímeros de mayor peso molecular (más grandes). El FvW plasmático circulante normalmente no interacciona con las plaquetas. Sin embargo, cuando se une a las paredes de los vasos sanguíneos lesionados (desendotelizados), lo que refleja su actividad de unión de colágeno, los multímeros se pueden estirar y desplegar por las elevadas fuerzas de cizallamiento intravasculares, como las que existen en la microvasculatura, lo que expone y activa dominios de unión a plaquetas previamente ocultos para estimular la adhesión y agregación plaquetarias al FvW unido a los vasos. De forma simultánea, los multímeros de FvW activados (estirados) exponen sitios de escisión de protómero para su proteólisis por la enzima circulante ADAMTS13 (miembro 13 de la familia desintegrina y dominio metaloproteasa con motivos trombospondina de tipo 1), lo que culmina en la disminución del tamaño de los multímeros de FvW y reduce la función hemostática del FvW. Una deficiencia grave de ADAMTS13 se asocia con la microangiopatía patológica de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) (cap. 172), en la que la trombosis microvascular está mediada por multímeros ultragrandes de FvW circulantes.

La EvW se clasifica en tres tipos principales de gravedad distinta y que difieren en su manejo clínico, de modo que la definición del subtipo de EvW es esencial. La EvW de tipo 1 se debe a una deficiencia cuantitativa parcial de un FvW con una función normal y su gravedad es variable. Engloba al 75-80% de las personas con EvW sintomática. En la EvW de tipo 2 existe una deficiencia cualitativa de FvW, con cuatro subtipos (A, B, M, N), y comprende el 20-25% de las personas con EvW. En la EvW de tipo 3 existe una ausencia casi total de FvW, con una ausencia secundaria casi total de FVIII, y es poco frecuente (< 1% de EvW). La herencia de la EvW suele ser autosómica dominante, salvo la EvW de tipo 3, que suele ser autosómica recesiva. En la tabla 173-1 se resume la clasificación de los subtipos de la EvW y su fisiopatología básica.

La deficiencia de FVIII, que a menudo acompaña a los diferentes tipos de EvW (v. tabla 173-1), no tiene una relación genética con la enfermedad; el gen que codifica el FVIII se encuentra en el cromosoma X, y su deficiencia primaria causa la hemofilia clásica (cap. 174). La deficiencia de FVIII en la EvW se atribuye a una deficiencia o disfunción primaria de la molécula de FvW, que normalmente transporta y estabiliza el FVIII circulante. Por tanto, el FVIII se elimina más deprisa de la circulación, lo que provoca su deficiencia secundaria en la EvW.

TABLA 173-1 CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

TIPO	DESCRIPCIÓN
1	Deficiencia cuantitativa parcial de FvW (~75-80% de la EvW)
2	Defecto cualitativo de FvW (~20-25% de la EvW)
2A	Causada por mutaciones del FvW que reducen la proporción de multímeros funcionales grandes de FvW, lo que disminuye la adhesión y la agregación plaquetarias dependientes de FvW
2B	Causada por mutaciones del FvW que aumentan la unión entre plaquetas y FvW, lo que agota los multímeros funcionales grandes de FvW. Las plaquetas circulantes están recubiertas de FvW mutante, lo que puede alterar la adhesión y la agregación plaquetarias en los sitios de lesión. En la mayoría de los casos, se observa una trombocitopenia persistente o intermitente. La distinción de la EvW de tipo 2B requiere RIPA para detectar un aumento (anómalo) de la respuesta de agregación plaquetaria en dosis bajas de ristocetina; esto último también puede reflejar una (seudo)-EvW de tipo plaquetario secundaria a mutaciones infrecuentes del receptor de FvW plaquetario
2M	Causada por mutaciones del FvW que reducen la adhesión y la agregación plaquetarias dependientes de FvW, pero que no agotan los multímeros grandes de FvW. La distinción entre los tipos 2A y 2M de EvW requiere un análisis multimérico mediante electroforesis en gel de los multímeros de FvW
2N	Causada por mutaciones del FvW que alteran la unión al FVIII, lo que acorta la supervivencia del FVIII y reduce sus niveles, de modo que la EvW de tipo 2N puede simular una forma autosómica recesiva de hemofilia A. Para distinguirla de la hemofilia A pueden requerirse análisis de unión entre FvW y FVIII
3	Deficiencia casi completa de FvW, asociada con una reducción marcada del FVIII (< 1% de EvW)

EvW = enfermedad de von Willebrand; FVIII = actividad coagulante del factor VIII; FvW = factor de von Willebrand; RIPA = agregación plaquetaria inducida por ristocetina/agregometría.
Adaptado y modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease.* Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. December 2007 (released February 29, 2008); y Yawn BP, Nichols WL, Rick ME. Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. *Am Fam Physician.* 2009;80:1261-1268, 1269-1270.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las personas con EvW suelen presentar síntomas de hemorragia mucocutánea, como facilidad para la aparición de hematomas, hemorragia prolongada o excesiva de pequeños cortes y otras heridas, epistaxis o hemorragia de otras mucosas, como hemorragia gastrointestinal (GI), o menorragia (en las mujeres), y pueden tener un riesgo mayor de hemorragia después de la cirugía o de procedimientos invasivos, extracciones dentales, lesiones traumáticas o el parto. Los síntomas pueden variar desde una hemorragia relativamente leve o poco frecuente en la EvW de tipo 1 hasta una grave y potencialmente mortal en la EvW de tipo 3. En conjunto, las mujeres con EvW pueden verse más afectadas por los síntomas hemorrágicos que los hombres debido a que la menstruación y el parto suponen retos para la hemostasia.

DIAGNÓSTICO

Evaluación clínica

El diagnóstico de EvW (como en los otros trastornos hemorrágicos [cap. 171]) se inicia con la evaluación clínica para determinar la presencia de antecedentes personales y familiares de hemorragia patológica, acompañada de una exploración física dirigida a detectar signos o síntomas de hemorragia (p. ej., petequias, equimosis, hematomas, anemia), así como signos que puedan sugerir otras causas de hemorragia, como hepatopatías (p. ej., hepatoesplenomegalia, ictericia), laxitud articular o cutánea (p. ej., síndrome de Ehlers-Danlos), telangiectasia (p. ej., telangiectasia hemorrágica hereditaria [THH]) o lesiones anatómicas en la exploración ginecológica. Dado que los síntomas hemorrágicos son frecuentes en personas aparentemente sanas, con una prevalencia de ciertos síntomas de hasta un 25-50%, la evaluación clínica de la EvW o de otros posibles trastornos hemorrágicos puede ser difícil (cap. 171).

Las partes fundamentales de la anamnesis son: 1) antecedentes familiares de un trastorno hemorrágico conocido o sospechado; 2) revisión de la exposición personal a necesidades hemostáticas quirúrgicas o de otro tipo durante la vida y recientemente, incluidas las extracciones dentales y las lesiones traumáticas, y si se produjo una hemorragia patológica y su gravedad; 3) síntomas de hemorragia mucocutánea (p. ej., hematomas, epistaxis, equimosis, hemorragia GI, menorragia), incluida la frecuencia, la gravedad y la espontaneidad de los episodios, y 4) evaluación de las afecciones médicas que pueden aumentar el riesgo de hemorragia, como el uso de ciertos fármacos que pueden impedir la hemostasia normal, como el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el clopidogrel o la warfarina, o la heparina o los nuevos anticoagulantes orales de acción directa; la presencia de enfermedad hepática o renal (p. ej., cirrosis, uremia) y los antecedentes de un recuento bajo o alto de plaquetas y de trastornos hematológicos o de la médula ósea.[4]

Se han desarrollado escalas para evaluar los antecedentes hemorrágicos, que se han aplicado para el estudio de poblaciones con EvW o con trastornos de la coagulación de otro tipo, pero aún no se han validado para su uso clínico rutinario.[5] Sin embargo, en general, un número creciente de elementos clínicos positivos o patológicos en los antecedentes hemorrágicos aumenta la probabilidad de que una persona tenga un trastorno de la coagulación, incluida la EvW, y puede requerir una evaluación de laboratorio adecuada (cap. 171).

Evaluación de laboratorio

Debido a que no se dispone de una prueba sencilla y única de laboratorio para el cribado de la EvW, la evaluación analítica inicial requiere determinaciones plasmáticas de: 1) antígeno FvW (FvW:Ag); 2) actividad del cofactor de ristocetina (FvW:CoR), y 3) actividad coagulante del factor VIII (FVIII). Las tres pruebas se recomiendan para la evaluación inicial y los resultados, además de que pueden establecer el diagnóstico, también indican el tipo y la gravedad de la EvW, si está presente.[6] Estas tres pruebas se utilizan asimismo para monitorizar el tratamiento. Otras pruebas, como el tiempo de hemorragia (TH) o la determinación mediante analizador de la función plaquetaria (PFA-100) carecen de sensibilidad y especificidad suficientes y no se recomiendan para el cribado sistemático.

Si en una o más de las tres pruebas se obtienen resultados anormalmente bajos, o si la proporción de FvW:CoR/FvW:Ag es inferior a 0,5-0,7, la evaluación de laboratorio adicional puede incluir una o más de las siguientes pruebas, dependiendo del patrón de los resultados iniciales, junto con la evaluación clínica y la experiencia: 1) repetición de las tres pruebas iniciales de EvW optimizando la cronología y los procedimientos para las condiciones del paciente, la muestra de sangre y las pruebas de laboratorio (v. más adelante para obtener información adicional sobre estas condiciones); 2) análisis multimérico del FvW para ayudar a diferenciar o a descartar los tipos 2A, 2B o 2M de EvW; 3) agregometría plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA), incluidas las pruebas con dosis baja de ristocetina para evaluar la EvW de tipo 2B o la EvW de tipo plaquetario (seudo-EvW); 4) análisis de la unión FvW-FVIII (o pruebas moleculares de FvW basadas en el ADN) para evaluar la EvW de tipo 2N, y 5) otras pruebas, como FvW:CB (actividad de unión al colágeno) o inmunoensayo que reflejan la actividad de unión de FvW-plaquetas para complementar las pruebas de FvW:CoR. Estas últimas pruebas (los inmunoensayos FvW:CB y FvW-plaquetas) no sustituyen a la prueba FvW:CoR, pero pueden ser útiles como herramientas de

booksmedicos.org

TABLA 173-2 PATRONES DE RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO Y LA CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND*

TRASTORNO	FvW:CoR (UI/dl)	FvW:Ag (UI/dl)	FVIII (UI/dl)	PROPORCIÓN FvW:CoR/FvW:Ag¶	RIPA	MULTÍMEROS DE FvW
EvW de tipo 1	< 30†	< 30†‡	↓ o normal	> 0,5-0,7	A menudo normal	Normal
EvW de tipo 2A	< 30†	< 30-200†‡	↓ o normal	< 0,5-0,7	↓ o normal	↓ APM
EvW de tipo 2B	< 30†	< 30-200†‡	↓ o normal	Por lo general < 0,5-0,7	↑ (dosis baja)	↓ APM
EvW de tipo 2M	< 30†	< 30-200†‡	↓ o normal	< 0,5-0,7	↓ o normal	No ↓ APM
EvW de tipo 2N	30-200	30-200	↓↓	> 0,5-0,7	Normal	Normal
EvW de tipo 3	< 3	< 3	↓↓↓ (1-9)	NA	Ausente	NA
«FvW bajo» §	30-50§	30-50§	Normal	> 0,5-0,7	Normal	Normal
Normal	50-200	50-200	Normal	> 0,5-0,7	Normal	Normal

*Los valores de la tabla representan casos prototípicos sin anomalías adicionales del FvW (ni otras enfermedades). Existen excepciones, y puede ser necesario repetir las pruebas y basarse en la experiencia clínica para aclarar e interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio.
†Los valores de FvW < 30 UI/dl (o %) se consideran el nivel para el diagnóstico definitivo de EvW (sobre todo la EvW de tipo 1) porque: 1) existe una frecuencia elevada de persona con grupo sanguíneo O que se asocia con «niveles bajos de FvW», pero no necesariamente con EvW; 2) una proporción significativa de personas sin enfermedad refieren síntomas hemorrágicos, y 3) no se ha identificado ninguna anomalía en el gen del FvW en muchas personas que solo tienen una reducción leve o moderada de los niveles de FvW. Los niveles de FvW de 30-50 UI/dl engloban a personas tanto aparentemente sanas como a las que tienen una EvW leve.
‡El FvW:Ag es < 50 UI/dl en la mayoría de las personas con EvW de tipos 2A, 2B o 2M.
§El diagnóstico de EvW no se descarta en personas con FvW:CoR de 30-50 UI/dl si existe una evidencia clínica o familiar que respalde dicha enfermedad y el uso de fármacos que incrementen los niveles de FvW tampoco está contraindicado en las personas con FvW:CoR de 30-50 UI/dl y que pueden tener un riesgo hemorrágico.
¶Hasta que más laboratorios definan con claridad un rango de referencia, se recomienda emplear una proporción FvW:CoR/FvW:Ag < 0,5-0,7 para distinguir entre los tipos 1 y 2 (A, B o M) de la EvW.
APM = multímetros de FvW de alto peso molecular; EvW = enfermedad de von Willebrand; FVIII = actividad coagulante del factor VIII; FvW = factor de von Willebrand; FvW:Ag = antígeno del factor de von Willebrand; FvW:CoR = actividad de cofactor de ristocetina del factor de von Willebrand; NA = no aplicable; RIPA = agregación plaquetaria inducida por ristocetina/agregometría; UI/dl = unidades internacionales por decilitro (p. ej., 100 UI/dl = 100% del nivel medio normal); ↓, ↓↓, ↓↓↓, ↑, indican los grados variables de reducción o aumento de los resultados de las pruebas en comparación con el rango de referencia del laboratorio.
Adaptado y modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease.* Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. December 2007 (released February 29, 2008); y Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol.* 2009;84:366-370.

TABLA 173-3 CONDICIONES VARIABLES DEL PACIENTE, EXTRACCIÓN DE LA MUESTRA DE SANGRE Y PRUEBAS DE LABORATORIO QUE AFECTAN A LA EVALUACIÓN DE LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Condiciones de la venopunción: una extracción de sangre atraumática limita la exposición del factor tisular en el sitio de punción y la activación de los factores de la coagulación, lo que minimiza unos valores falsamente altos o bajos. Se debería evitar la lipidemia, porque puede interferir con los métodos de análisis fotoópticos, sobre todo los usados para el análisis de FvW:CoR

Nivel de estrés del paciente: un estrés excesivo, como los forcejeos o el llanto en los niños o la ansiedad en adultos, puede elevar falsamente los niveles de FvW y FVIII. El ejercicio muy reciente también puede elevar los niveles de FvW

Condiciones adicionales del paciente: la presencia de una enfermedad inflamatoria aguda o crónica puede elevar los niveles de FvW y FVIII, al igual que el embarazo o la administración de estrógenos o de anticonceptivos orales. Las personas con el grupo sanguíneo O tienen unos niveles de FvW alrededor de un 25% inferiores que los de las personas con otros grupos sanguíneos ABO. Los afroamericanos tienen niveles de FvW mayores que las personas de raza blanca

Procesamiento de la muestra: para evitar la crioprecipitación del FvW y de otras proteínas, las muestras de sangre para los análisis de FvW deberían transportarse al laboratorio a temperatura ambiente. El plasma debería separarse de las células sanguíneas rápidamente a temperatura ambiente y se debería centrifugar de forma exhaustiva para eliminar las plaquetas. Si las muestras de sangre se analizan en un plazo de 2 h, deberían mantenerse a temperatura ambiente. Las muestras de plasma fresco congelado deberían descongelarse de forma cuidadosa a 37 °C y mantenerse a temperatura ambiente durante menos de 2 h antes de su análisis

Almacenamiento de la muestra: las muestras de plasma que se vayan a almacenar o a transportar a un laboratorio de referencia deben congelarse con rapidez a −40 °C o menos y mantenerse congeladas hasta su análisis. Una muestra de control que se extrae, procesa, almacena y transporta en las mismas condiciones que la muestra del paciente puede ser útil para indicar posibles problemas en la manipulación de muestras de sangre relevantes. La actividad del FVIII suele ser un 10-20% menor en el plasma congelado-descongelado que en el plasma fresco (no congelado), y puede ser incluso menor si las condiciones de procesamiento o de almacenamiento son subóptimas

Pruebas de laboratorio: los calibradores para los análisis de FvW:Ag, FvW:CoR y FVIII deberían ajustarse a las referencias de los estándares plasmáticos de la OMS. Estas tres pruebas tienen unos coeficientes de variación relativamente elevados (CV de 10-30%), sobre todo el análisis de FvW:CoR. La calidad de las pruebas de laboratorio también presenta una variación considerable entre los laboratorios (CV interlaboratorio elevado). Los resultados de las pruebas pueden indicarse en unidades internacionales por decilitro (UI/dl), en lugar de en porcentaje (%) del valor medio normal, si se usan calibradores vinculados a la OMS. La referenciación de los resultados de las pruebas de FvW al rango de referencia de la población, en lugar de a los rangos de referencia estratificados por grupos ABO, puede ser de utilidad clínica

CV = coeficiente de variación; FVIII = factor VIII de la coagulación; FvW = factor de von Willebrand; FvW:Ag = antígeno del FvW; FvW:CoR = actividad de cofactor de ristocetina del FvW; OMS = Organización Mundial de la Salud.
Adaptado y modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease.* Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. December 2007 (released February 29, 2008); y Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol.* 2009;84:366-370.

cribado o complementarias.[7] Algunas de estas pruebas tienen una disponibilidad limitada y se llevan a cabo sobre todo en laboratorios de referencia. La consulta con un especialista en hemostasia puede ayudar a orientar la selección de las pruebas.

El análisis multimérico visualiza la distribución de los multímeros de FvW plasmáticos, es complejo desde el punto de vista técnico, se interpreta de forma cualitativa junto con los resultados de las primeras tres pruebas y de la información clínica disponible, y se utiliza para ayudar a determinar el subtipo de EvW. Por tanto, el análisis multimérico del FvW no se recomienda para el cribado inicial de EvW y solo debe realizarse si en las pruebas iniciales de EvW se identifica un resultado patológico (p. ej., valor anormalmente bajo de FvW:CoR o de la proporción FvW:CoR/FvW:Ag) o si la información clínica sugiere una probabilidad elevada de que el análisis multimérico de FvW vaya a ser anómalo.

La tabla 173-2 muestra los valores prototípicos de laboratorio para los subtipos de EvW. El diagnóstico, sobre todo para las personas con disminución leve del FvW (30-50% o UI/dl), requiere correlacionar la evaluación clínica (antecedentes personales y familiares de hemorragia) con los resultados de las pruebas de laboratorio. Estas últimas se deben realizar o repetir preferiblemente en ausencia de las condiciones asociadas con la elevación del nivel basal de FvW y prestando especial atención a la recogida, el procesamiento, el transporte y el almacenamiento de la muestra de sangre.

La evaluación de laboratorio de una persona con una posible EvW o SvWa es relativamente compleja, sobre todo porque los resultados de las pruebas de laboratorio pueden verse influenciados por ciertas condiciones del paciente y por variables de la muestra de sangre y la metodología del análisis de laboratorio (tabla 173-3). Por consiguiente, al interpretar los resultados de la prueba hay que estar al tanto de estas variabilidades y del estado del paciente en el momento de la evaluación.

TRATAMIENTO

Tto

El manejo de los pacientes con EvW se centra en tratar o prevenir los episodios hemorrágicos. Hay tres estrategias terapéuticas principales para la EvW que se utilizan de forma individual o combinadas: 1) aumento de la concentración

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 173-4 DURACIONES RECOMENDADAS DE LA REPOSICIÓN DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND PARA DISTINTOS TIPOS DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

CIRUGÍA MAYOR, 7-14 DÍAS*	CIRUGÍA MENOR, 1-5 DÍAS*	OTROS PROCEDIMIENTOS: EN LOS CASOS NO COMPLICADOS, UN ÚNICO TRATAMIENTO CON FvW
Cardiotorácica	Biopsia: mamaria, cervical	Cateterismo cardíaco
Cesárea	Extracciones dentales complicadas	Cirugía de cataratas
Colecistectomía abierta	Procedimientos laparoscópicos	Laceraciones
Craneotomía	Cirugía gingival	Endoscopia (sin biopsia)
Histerectomía	Colocación de vía central	Biopsia hepática
Prostatectomía		Extracciones dentales simples

*Algunos casos concretos pueden requerir una duración más larga o más corta, dependiendo de la gravedad de la enfermedad de von Willebrand y del tipo de procedimiento.
FvW = factor de von Willebrand.
Adaptado y modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease.* Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. December 2007 (released February 29, 2008).

plasmática de FvW y FVIII por la liberación endógena de las reservas de FvW mediante la estimulación de las células endoteliales con DDAVP (desmopresina: 1-desamino-8-D-arginina vasopresina); 2) sustitución o suplementación del FvW y FVIII utilizando concentrados derivados del plasma humano sometidos a desactivación viral, y 3) favorecer la hemostasia con agentes hemostáticos que actúen por mecanismos distintos al aumento de FvW y FVIII. La profilaxis continuada pocas veces es necesaria, y el tratamiento se administra sobre todo antes y después de los procedimientos invasivos programados o en respuesta a episodios hemorrágicos. En la tabla 173-4 se describen las duraciones habituales del tratamiento para diversos procedimientos quirúrgicos e invasivos de otro tipo.

Desmopresina (DDAVP)

La DDAVP es un derivado sintético de la hormona antidiurética y provoca la liberación de FvW preformado a partir de las células endoteliales. Se utiliza sobre todo en la EvW de tipo 1, está contraindicado para la EvW de tipo 2B (ya que puede causar trombocitopenia), tiene una eficacia limitada para la EvW de tipo 2A, 2M o 2N y carece de eficacia para la EvW de tipo 3. La desmopresina suele administrarse durante períodos cortos de tiempo (48-72 h) y por lo general con una frecuencia no superior a intervalos de 24-48 h, debido a la taquifilaxia y a los efectos secundarios. Si se requiere durante períodos más largos o con mayor frecuencia, se debe monitorizar al paciente para detectar problemas hidroelectrolíticos, porque la desmopresina puede causar hiponatremia sintomática. El tratamiento con DDAVP tiene un pequeño potencial trombógeno, sobre todo para las personas que tienen un mayor riesgo de trastornos cardiovasculares ateroescleróticos, como ictus o infarto de miocardio.

La dosis hemostática de DDAVP es de 0,3 μg/kg de peso corporal, infundida por vía intravenosa durante alrededor de 30 min o administrada por vía subcutánea; sin embargo, en algunos países como EE. UU. no se dispone de una formulación concentrada para esta última vía. Para los pacientes ambulatorios, la DDAVP también se puede administrar por vía nasal, con un aerosol concentrado (Stimate) que deposita 150 μg en cada fosa nasal (dosis total de 300 μg para personas ≥ 50 kg de peso corporal). Los incrementos plasmáticos máximos de FvW y FVIII se producen alrededor de 1-2 h después de la DDAVP y suelen alcanzar niveles de dos a cuatro veces superiores a los basales, con una reducción a los valores basales en las 24 h siguientes, lo que refleja las semividas del FvW y el FVIII, que son de unas 12 h como promedio. Sin embargo, las semividas plasmáticas dependen del subtipo específico de FvW y del fenotipo, y también varían considerablemente entre las personas. Debido a la variabilidad de la respuesta, antes de iniciar el tratamiento con DDAVP, se debe llevar a cabo un tratamiento de prueba con monitorización farmacocinética del FvW y el FVIII, la medición de los niveles basales (pre-DDAVP) y máximos (~1 h después de la DDAVP), lo que se complementa con un análisis alrededor de 4-6 h después de la DDAVP si la menor duración del FvW endógeno es un aspecto relevante. Un tratamiento de prueba con DDAVP asociado a una monitorización prolongada también puede ayudar a diagnosticar las variantes de EvW que tienen un aclaramiento intrínsecamente aumentado de FvW. Debido al problema de la aparición rápida de taquifilaxia, la prueba de DDAVP se debe realizar por lo menos 1-2 semanas antes de un procedimiento programado.

Terapia de reposición de factores

Los productos Alphanate SD/HT, Humate-P y Wilate son concentrados de FvW derivado del plasma que están aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense para el tratamiento de la EvW mediante infusiones intravenosas. También contienen FVIII pero difieren en la proporción FvW/FVIII y en el contenido de multímeros grandes de FvW (de alto peso molecular).

TABLA 173-5 RECOMENDACIONES POSOLÓGICAS INICIALES PARA LA REPOSICIÓN DE CONCENTRADO DE FACTOR DE VON WILLEBRAND EN LA PREVENCIÓN O EL TRATAMIENTO DE HEMORRAGIAS

CIRUGÍA MAYOR/HEMORRAGIA
Dosis de carga:* 40-60 U/kg
Dosis de mantenimiento:† 20-40 U/kg cada 8-24 h
Monitorización: niveles mínimos y máximos de FvW:CoR y FVIII, al menos a diario
Objetivo terapéutico: niveles mínimos de FvW:CoR y FVIII > 50 UI/dl durante 7-14 días
Parámetro de seguridad: no superar FvW:CoR > 200 UI/dl o FVIII > 250-300 UI/dl
Se puede alternar con desmopresina (DDAVP) durante la última parte del tratamiento
CIRUGÍA MENOR/HEMORRAGIA
Dosis de carga:* 30-60 U/kg
Dosis de mantenimiento:† 20-40 U/kg cada 12-48 h
Monitorización: niveles mínimos y máximos de FvW:CoR y FVIII, al menos una vez
Objetivo terapéutico: niveles mínimos de FvW:CoR y FVIII > 50 UI/dl durante 3-5 días
Parámetro de seguridad: no superar FvW:CoR > 200 UI/dl o FVIII > 250-300 UI/dl
Se puede alternar con DDAVP durante la última parte del tratamiento

*La dosis de carga es de FvW:CoR UI/dl.
†Los intervalos posológicos reflejan aproximadamente unas semividas promedio de 12 h del FvW y FVIII plasmáticos, sin situaciones que causen una menor supervivencia o una mayor eliminación, como una hemorragia o la cirugía.
DDAVP = desmopresina; FVIII = factor VIII; FvW = factor de von Willebrand; FvW:CoR = actividad de cofactor de ristocetina del FvW.
Adaptado y modificado de National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease.* Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication 08-5832. December 2007 (released February 29, 2008).

Otros concentrados que contienen FvW son Koate-DVI y Wilfactin, que carecen de FVIII (cuyos niveles endógenos deberían incrementarse de forma secundaria a las pocas horas de la infusión) y no están disponibles en EE. UU. El crioprecipitado ya no se recomienda para la reposición de FvW (o de FVIII) y su uso debe limitarse a las situaciones urgentes, cuando no se disponga de concentrados de FvW.

En la tabla 173-5 se describen las recomendaciones de posología y de monitorización analítica para el tratamiento o la prevención de hemorragias en pacientes con EvW. Siempre que sea posible, sobre todo para las personas con las formas más graves de EvW, las cirugías mayores o los episodios hemorrágicos deben tratarse en hospitales con capacidades de análisis de laboratorio y personal clínico adecuados, que incluya un hematólogo y un cirujano experto en el tratamiento de los trastornos hemorrágicos.

Otros fármacos hemostáticos

El tratamiento con anticonceptivos orales combinados puede mejorar la menorragia en mujeres con EvW, lo que está mediado en parte por los efectos hormonales sobre los tejidos uterinos, así como por la elevación de los niveles sanguíneos de FvW y FVIII. Los parches cutáneos de anticonceptivos hormonales tienen efectos similares y cualquiera de los dos tipos de tratamiento también puede aumentar el riesgo de episodios tromboembólicos. El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel es una alternativa a los fármacos hormonales orales o en parches cutáneos. Durante el embarazo y el parto en mujeres con EvW, hay que asegurarse de que los niveles de FvW y de FVIII se normalizan en el momento del parto, bien de forma espontánea (lo que ocurre a menudo) o mediante tratamiento, incluido antes de la administración de la anestesia epidural y en el posparto.

SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO

El síndrome de von Willebrand adquirido se debe a deficiencias o defectos de la concentración, la estructura o la función del FvW, que no son hereditarios, sino que están causados por otros trastornos médicos. El SvWa es menos frecuente que la EvW congénita (hereditaria) y suele tener una relación con diferentes mecanismos y trastornos médicos (tabla 173-6).

Los hallazgos de laboratorio en el SvWa son similares a los de la EvW congénita (tipos 1, 2A o 3). A pesar de que los valores de FvW:CoR están típicamente disminuidos en el SvWa (con una reducción variable de FvW:Ag o FVIII), a veces solo el análisis multimérico del FvW muestra anomalías, con una reducción leve o moderada o una pérdida de los multímeros del máximo peso molecular (más grandes). Esta última situación es más probable para el SvWa asociado con una mayor proteólisis de FvW, lo que refleja los cambios conformacionales del FvW inducidos por cizallamiento que originan una mayor proteólisis del FvW por ADAMTS13, como sucede en la estenosis valvular aórtica grave y otras afecciones que causan fuerzas de cizallamiento anormalmente altas en algún lugar de la circulación (v. tabla 173-6).[8] El síndrome de Heyde es un SvWa causado por estenosis aórtica grave y se acompaña de hemorragia GI por malformaciones arteriovenosas (MAV).

booksmedicos.org

TABLA 173-6 CAUSAS DEL SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO

CATEGORÍA FISIOPATOLÓGICA*	ENFERMEDAD O ASOCIACIÓN
Anticuerpos contra el FvW	Gammapatías monoclonales, trastornos linfoproliferativos o enfermedades autoinmunitarias como el LES
Cambios conformacionales del FvW inducidos por cizallamiento que causan un aumento de la proteólisis del FvW	Estenosis valvular aórtica, comunicación interventricular, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, dispositivo de asistencia ventricular izquierda o hipertensión pulmonar primaria
Elevación marcada del recuento de plaquetas sanguíneas	Trombocitemia esencial, policitemia vera, metaplasia mieloide con mielofibrosis u otras neoplasias mieloproliferativas
Eliminación del FvW de la circulación por su unión aberrante a células tumorales	Tumor de Wilms y algunos trastornos linfoproliferativos o proliferativos de células plasmáticas
Disminución de la síntesis de FvW	Hipotiroidismo
Fármacos asociados con SvWa	Ciprofloxacino, ácido valproico, hidroxietilalmidón o griseofulvina

*Las categorías fisiopatológicas se enumeran en orden descendente de prevalencia aproximada.
FvW = factor de von Willebrand; LES = lupus eritematoso sistémico; SvWa = síndrome de von Willebrand adquirido.
Adaptado y modificado de Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol.* 2009;84:366-370.

El síndrome de von Willebrand adquirido y los trastornos que lo causan deben sospecharse en personas que tienen resultados anómalos de los análisis de FvW y síntomas hemorrágicos, sin antecedentes personales o familiares concordantes con EvW hereditaria. De otro modo, cuando la hemorragia se asocia con una de las afecciones causantes conocidas enumeradas en la tabla 173-6, se debe sospechar un SvWa y hay que realizar pruebas iniciales de EvW si está indicado.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento del SvWa debe centrarse primero en la eliminación o la mejora de la enfermedad causal asociada, si es susceptible de tratamiento (p. ej., reemplazo o reparación de la válvula aórtica para el síndrome de Heyde). La supervivencia del FvW tanto endógeno como infundido suele estar acortada en el SvWa y la terapia de reposición debe monitorizarse mediante la medición de los niveles plasmáticos de FvW (FvW:CoR y FvW:Ag) y FVIII. En el SvWa debido a gammapatía monoclonal de significado incierto de tipo IgG, la infusión de inmunoglobulina intravenosa puede normalizar temporalmente los niveles plasmáticos de FvW y FVIII y detener las hemorragias anómalas al anular el mayor aclaramiento de FvW. Sin embargo, dicho tratamiento supone un uso del producto fuera de sus indicaciones.

HEMORRAGIA DEBIDA A TRASTORNOS CUALITATIVOS DE LAS PLAQUETAS

Trastornos hemorrágicos hereditarios de las plaquetas

Los efectos hereditarios de la función plaquetaria pueden ocurrir en todas las etapas de la secuencia de acontecimientos relacionados que intervienen en la activación plaquetaria hemostática en los sitios de lesión vascular, tal como se describe en el capítulo 171: 1) adhesión de las plaquetas (síndrome de Bernard-Soulier [SBS]); 2) reacción de liberación plaquetaria (trastornos del almacenamiento intraplaquetario), y 3) agregación plaquetaria (trombastenia de Glanzmann [TG]).[9,10] Estos cuadros provocan hemorragias de diferente gravedad.

SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER Y TROMBASTENIA DE GLANZMANN

Estos trastornos autosómicos recesivos infrecuentes que presentan una hipofunción plaquetaria se suelen manifestar por síntomas hemorrágicos mucocutáneos moderadamente graves (provocados por traumatismos mínimos o espontáneos) durante la infancia y después, así como por hemorragias patológicas con situaciones que comprometen la función hemostática, como la cirugía. El SBS se debe a la deficiencia o disfunción del complejo glucoproteico (GP) de la membrana de las plaquetas GPIb-IX-V, que es el principal receptor de unión al FvW, y que media la adhesión de las plaquetas a los vasos sanguíneos lesionados. (Por tanto, en algunos aspectos el SBS es la contrapartida plaquetaria de la EvW como defecto de adhesión, en el que la EvW se debe a una anomalía en el FvW plasmático en lugar de en las plaquetas.) La TG se debe a una deficiencia o disfunción del complejo GPIIb-IIIa plaquetario, que es el principal receptor de unión al fibrinógeno plasmático y media la agregación plaquetaria. El recuento de plaquetas y la morfología son normales en la TG, pero en el SBS existe una trombocitopenia moderada y unas plaquetas aumentadas de tamaño (gigantes). Los resultados de las pruebas de TH o PFA-100 suelen mostrar unas anomalías muy marcadas, pero inespecíficas, en ambos trastornos. Los hallazgos de la agregometría plaquetaria suelen ser diagnósticos. En el SBS existe una ausencia de respuesta de agregación a ristocetina, mientras que las respuestas a otros agonistas son relativamente normales. Por el contrario, en la TG se observa una respuesta relativamente normal a la ristocetina, que contrasta con la ausencia total de respuesta de agregación a otros agonistas, como el difosfato de adenosina, el colágeno, el ácido araquidónico y la adrenalina. El análisis cuantitativo de las GP de la membrana plaquetaria por citometría de flujo se está convirtiendo en una herramienta diagnóstica complementaria para el SBS y la TG. Las pruebas mutacionales basadas en ADN constituyen sobre todo herramientas de investigación.

TRASTORNOS DEL ALMACENAMIENTO INTRAPLAQUETARIO

La deficiencia del almacenamiento de gránulos densos (δ) (DA-GD) de las plaquetas es más común que el SBS y la TG. Su herencia suele ser autosómica recesiva, o dominante en ocasiones, y cada vez se conocen más causas mutacionales diferentes. Los síntomas hemorrágicos suelen ser leves, pero pueden tener relevancia clínica. El síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP) consiste en albinismo oculocutáneo asociado a DA-GD, con una propensión a desarrollar fibrosis pulmonar o colitis granulomatosa. La DA-GD puede asociarse a otros trastornos hereditarios, como el síndrome de Wiskott-Aldrich ligado al X, en el que se asocia a microtrombocitopenia, o el síndrome de Chédiak-Higashi con albinismo parcial e inclusiones leucocíticas. En la DA-GD aislada, incluido el SHP, el recuento de plaquetas y la morfología del frotis de sangre periférica son normales. Los resultados del TH, la PFA-100 o la agregometría plaquetaria pueden mostrar o no anomalías. El contenido de plaquetas y la secreción de trifosfato de adenosina están disminuidos en la DA-GD, y la microscopia electrónica de las plaquetas puede ser una prueba diagnóstica de confirmación de la ausencia o disminución marcada de los gránulos densos; sin embargo, estas pruebas tienen una disponibilidad limitada.

La deficiencia de gránulos α de las plaquetas se manifiesta como el síndrome de la plaqueta gris, que suele tener una herencia autosómica recesiva y puede causar síntomas hemorrágicos leves. Existe una trombocitopenia moderada y el estudio del frotis de sangre periférica suele ser diagnóstico, al mostrar plaquetas agrandadas de color gris (ausencia de tinción de granulómeros, que refleja la ausencia de gránulos α y sus contenidos, que incluyen el FvW). Las mutaciones ligadas al cromosoma X del gen *GATA1* (que codifica un factor de transcripción esencial para la eritropoyesis y la megacariocitopoyesis) pueden causar un trastorno similar al síndrome de la plaqueta gris que afecta a los hombres.

OTROS TRASTORNOS HEREDITARIOS DE HIPOFUNCIÓN PLAQUETARIA

Los trastornos hereditarios de secreción de las plaquetas (liberación defectuosa de los contenidos de los gránulos α y δ sin deficiencia de los gránulos) comprenden diversas anomalías que afectan a diferentes receptores de las plaquetas o a los mecanismos de transducción de señales y activación de las plaquetas, incluida una actividad procoagulante plaquetaria defectuosa, con o sin trombocitopenia u otras características sindrómicas, y con propensión variable a presentar hemorragia y otros síntomas. Algunos de estos trastornos se revisan en el capítulo 172.

TRATAMIENTO Tto

Para el tratamiento o la prevención de los episodios hemorrágicos graves (p. ej., ciertas intervenciones quirúrgicas), puede estar indicado un uso sensato de transfusiones de plaquetas en pacientes con trastornos hemorrágicos hereditarios de las plaquetas más graves como el SBS y la TG. Para reducir el riesgo de aloinmunización plaquetaria, los concentrados de plaquetas de donante único mediante aféresis son los preferidos cuando están disponibles, y en ocasiones pueden estar indicadas las transfusiones de donante HLA-compatible. Se ha descrito que la administración de DDAVP mejora la hemostasia en pacientes con DA-GD, el SBS y en otros trastornos plaquetarios hereditarios. El tratamiento con factor VII de la coagulación activado recombinante se ha descrito como un tratamiento alternativo o de rescate para las hemorragias en la TG y en otros trastornos hipofuncionales de las plaquetas. El tratamiento antifibrinolítico con ácido ε-aminocaproico o ácido tranexámico puede ser útil para las extracciones dentales o los procedimientos quirúrgicos que implican a otros tejidos con alta actividad fibrinolítica intrínseca (p. ej., nariz, boca y faringe, o tejidos extraoculares).[11]

Trastornos hemorrágicos adquiridos de las plaquetas

FÁRMACOS

Los fármacos son una causa relativamente frecuente de hipofunción de las plaquetas que pueden causar síntomas hemorrágicos leves, sobre todo si existen otras propensiones hemorrágicas, como trombocitopenia.[12] El ácido acetilsalicílico, las tienopiridinas (p. ej., clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), el dipiridamol y los inhibidores de la función GPIIb-IIIa plaquetaria se utilizan con fines terapéuticos o profilácticos en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los trastornos cardiovasculares ateroescleróticos como la arteriopatía coronaria o la enfermedad cerebrovascular. Además del ácido acetilsalicílico, otros AINE pueden inhibir el metabolismo del ácido araquidónico plaquetario (cap. 37) y contribuir a la hemorragia. Otros agentes que pueden alterar en ocasiones la función plaquetaria son ciertos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o los antibióticos y algunos suplementos de herbolario o nutricionales. Las pruebas de laboratorio para evaluar la hipofunción plaquetaria no suelen estar indicadas y puede que no proporcionen datos diagnósticos.

OTROS TRASTORNOS HEMORRÁGICOS ADQUIRIDOS DE LAS PLAQUETAS

Los trastornos mielodisplásicos y mieloproliferativos a veces pueden presentar una hipofunción plaquetaria intrínseca, desproporcionada respecto a la trombocitopenia o la trombocitosis cuando están presentes. La cirrosis o la insuficiencia hepática pueden causar una hipofunción plaquetaria y trombocitopenia. La uremia puede inducir una hipofunción plaquetaria que puede mejorarse mediante diálisis y tratamiento con eritropoyetina. Los anticuerpos que causan trombocitopenia autoinmunitaria (cap. 172) a veces pueden causar una hipofunción plaquetaria adquirida (p. ej., formas adquiridas de TG o SBS), además de un recuento bajo de plaquetas.

TRATAMIENTO Tto

A menudo, la revisión de los fármacos y los trastornos médicos de los pacientes, y las modificaciones de los mismos cuando sea posible y esté indicado, puede bastar para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos hipofuncionales adquiridos de las plaquetas.

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS VASCULARES

Trastornos hemorrágicos vasculares hereditarios

La telangiectasia hemorrágica hereditaria, también denominada síndrome de Rendu-Osler-Weber, es un trastorno vascular autosómico dominante que se caracteriza por el desarrollo de telangiectasias y MAV en la piel, las mucosas y algunas vísceras (en especial, el sistema nervioso central, los pulmones y el hígado), con una propensión a presentar epistaxis y hemorragias digestivas graves recidivantes que causan anemia crónica y deficiencia de hierro.[13] El diagnóstico se basa sobre todo en la exploración física (fig. 173-1). Se han descrito varias mutaciones en dos genes: endoglina en la THH de tipo 1 y cinasa 1 similar al receptor de la activina (ALK1) en la THH de tipo 2. Estos genes codifican proteínas que modulan la señalización del factor de crecimiento transformante β en las células endoteliales vasculares, y sus mutaciones en la THH dan lugar al desarrollo de vasos telangiectásicos frágiles y MAV. Las pruebas moleculares basadas en el ADN tienen una disponibilidad limitada. El tratamiento de soporte consiste en terapia de suplementación de hierro para la anemia ferropénica. De 24 pacientes con una THH, malformaciones vasculares hepáticas graves y alto gasto cardíaco, bevacizumab (5 mg/kg cada 14 días hasta un total de seis inyecciones) normalizó el índice cardíaco en 20 de los 24 casos (respuesta completa en 3 y parcial en 17), con la consiguiente reducción en la frecuencia de epistaxis y la mejora de la calidad de vida.[14] El ácido tranexámico (1 g cada 8 h diario) es eficaz para reducir las epistaxis de repetición[A1] y también se está valorando su administración intranasal. En un pequeño ensayo clínico aleatorizado, el tamoxifeno (20 mg/día durante 6 meses) redujo de forma significativa la hemorragia en los pacientes con epistaxis recidivantes.[A2]

El síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 260) se debe a mutaciones de los genes que codifican el colágeno fibrilar o genes relacionados, e incluye por lo menos seis subtipos que varían en sus manifestaciones clínicas, gravedad y pronóstico.[15] La herencia es sobre todo autosómica dominante. Las manifestaciones principales del síndrome de Ehlers-Danlos consisten en hiperlaxitud cutánea o articular, con una tendencia hemorrágica asociada que incluye propensión a los hematomas (púrpura), hemorragias quirúrgicas, mala cicatrización de heridas y menorragia en las mujeres. El diagnóstico depende sobre todo de la exploración física, complementada con pruebas moleculares basadas en el ADN, que en la actualidad tienen una disponibilidad limitada.

Trastornos hemorrágicos vasculares adquiridos

La amiloidosis sistémica, la macroglobulinemia de Waldenström y la crioglobulinemia son trastornos disproteinémicos en los que existen gammapatías monoclonales o hiperglobulinemias (caps. 187 y 188) que pueden mostrar síntomas purpúricos u otro tipo de hemorragias, causados por el depósito vascular de fragmentos de inmunoglobulinas (amiloidosis) o por la inhibición de las funciones hemostáticas de los vasos-plaquetas por inmunoglobulinas.[16] La púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 270) es sobre todo una enfermedad transitoria infantil que suele presentarse con un exantema purpúrico palpable de las extremidades inferiores, artralgias, dolor abdominal y síntomas renales (hematuria, proteinuria) en algunos casos, manifestaciones de una vasculitis sistémica caracterizada por el depósito de inmunocomplejos que contienen IgA en la piel, el aparato digestivo y los riñones. La púrpura palpable también puede deberse a sepsis sistémica o coagulación intravascular diseminada. El escorbuto (cap. 218) se debe a los efectos de la deficiencia de vitamina C en la estructura del colágeno y a menudo se presenta con hematomas o petequias, incluidas hemorragias perifoliculares diminutas. La púrpura senil o púrpura simple se considera un reflejo parcial de los cambios de la estructura vascular cutánea relacionados con la edad y se caracteriza por la propensión a desarrollar hematomas en el dorso de las manos, los antebrazos y las piernas. Las púrpuras psicógenas son entidades controvertidas, que incluyen el síndrome de Gardner-Diamond, caracterizado por dolor focal recidivante que precede al desarrollo de equimosis atribuidas a mecanismos psicosomáticos mal comprendidos. Puede ser difícil diferenciar este síndrome raro de la púrpura facticia o púrpura y hemorragia autoinducidas.

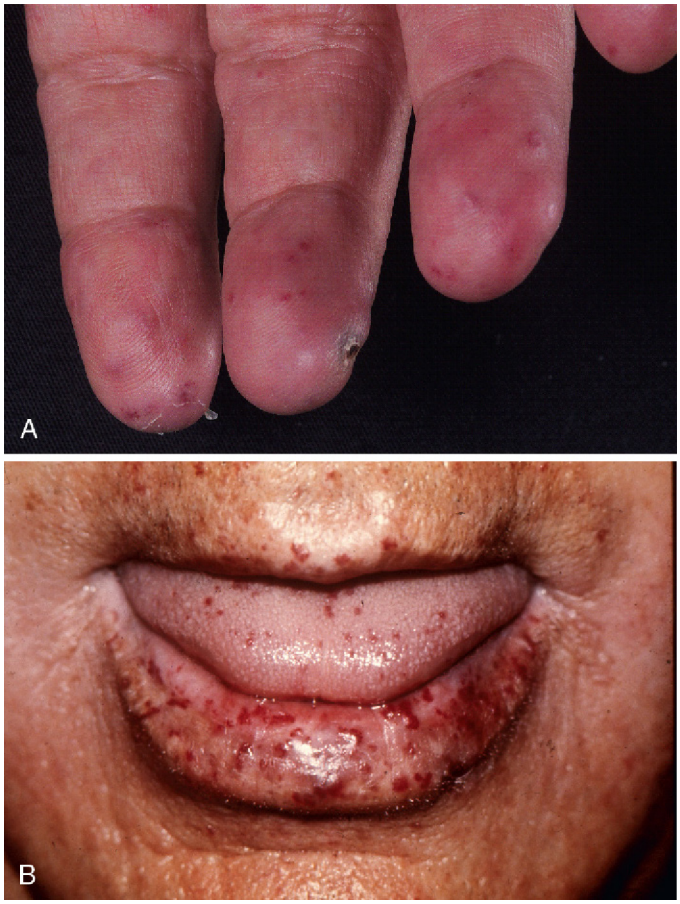

FIGURA 173-1. Telangiectasia hereditaria hemorrágica (THH). Las telangiectasias aparecen con frecuencia en los dedos (A); la cara, los labios y la lengua (B), y en otras áreas, incluidas las mucosas nasal y gastrointestinal, y pueden desarrollarse en algunos órganos internos más. Las lesiones cutáneas o de las mucosas suelen blanquearse con la presión, a diferencia de las petequias, que no lo hacen. (A, *copyright* y autorización de la Mayo Foundation for Medical Education and Research, todos los derechos reservados. B, por cortesía del Dr. Andrew Schafer.)

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1494-1502.
A2. Yaniv E, Preis M, Hadar T, et al. Antiestrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Laryngoscope*. 2009;119:284-288.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

174

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS: DEFICIENCIAS DE FACTORES DE LA COAGULACIÓN

MARGARET V. RAGNI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFICIENCIAS DE LA COAGULACIÓN

Las deficiencias graves del factor de la coagulación, o coagulopatías, suelen caracterizarse por el desarrollo de hemorragias espontáneas o traumáticas, causadas por intervenciones quirúrgicas o traumatismos, y pueden causar complicaciones con riesgo para la supervivencia o para un miembro. Por el contrario, las coagulopatías moderadas y leves pueden ser silentes desde el punto de vista clínico hasta que se detectan de forma casual durante un estudio de laboratorio de rutina (p. ej., tiempo de protrombina [TP], tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPa]) o cuando se solicitan este tipo de estudios para valorar las causas de una hemorragia anómala o de la facilidad para la formación de hematomas. Gran parte de la morbilidad de las coagulopatías se puede reducir o evitar por completo mediante la reposición profiláctica de los factores de la coagulación deficitarios. A diferencia de las manifestaciones clínicas durante toda la vida de las coagulopatías hereditarias o congénitas, las deficiencias de la coagulación adquiridas suelen aparecer de forma aguda en personas previamente asintomáticas, pueden no sospecharse de forma inmediata y a menudo remiten de forma espontánea o tras eliminar la alteración que las incitó o al retirar un fármaco responsable. Las deficiencias adquiridas de la coagulación se pueden asociar a una hemorragia más intensa que los derivados de las deficiencias congénitas, debido en parte al retraso del diagnóstico. Por lo general, las deficiencias del factor de coagulación se pueden deber a una síntesis inadecuada de los factores proteicos de la coagulación o a la inhibición de los factores proteicos activados de la coagulación por anticuerpos adquiridos o fármacos anticoagulantes. Por último, los defectos cualitativos de los factores de coagulación (congénitos o adquiridos) también pueden ser causa de hemorragia.

Hemofilias hereditarias

DEFINICIÓN

Las hemofilias incluyen la hemofilia A y la hemofilia B, causadas por deficiencias o defectos de los factores de la coagulación VIII (factor antihemofílico) y IX (factor antihemofílico B o factor Christmas), respectivamente. La deficiencia de cualquiera de estos dos componentes de la vía intrínseca de la coagulación causa una síntesis inadecuada de trombina en los sitios de lesión vascular.

EPIDEMIOLOGÍA

Las hemofilias A y B son trastornos recesivos ligados al cromosoma X que afectan, respectivamente, a 1 de cada 5.000 y 1 de cada 30.000 varones nacidos. La mayor incidencia de la hemofilia A se puede deber a que la cantidad de ADN «con riesgo» de sufrir mutaciones es mayor en el gen del factor VIII (186.000 pares de bases) que en el gen del factor IX (34.000 pares de bases). Las hemofilias A y B se encuentran en todas las razas y grupos étnicos, y en EE. UU. hay más de 20.000 personas afectadas. Aunque los estudios para determinar portadores, el consejo genético y el diagnóstico prenatal están disponibles en EE. UU. gracias a la red de los centros de tratamiento de la hemofilia (HTC) de financiación federal, las tasas de fecundidad siguen siendo elevadas, y pocos portadores confirmados optan por abortar aunque se detecte de forma intrauterina que el feto está afectado. Estas decisiones posiblemente están condicionadas por la amplia disponibilidad de concentrados para la reposición de los factores de la coagulación eficaces y seguros que se comercializan y por la perspectiva de que la transferencia génica acabe curando las hemofilias. Un porcentaje considerable de los casos de hemofilia (30%) se debe a mutaciones nuevas espontáneas. En general las hemofilias son mucho más frecuentes que las deficiencias de la coagulación autosómicas recesivas (v. más adelante), que suelen afectar a los descendientes de personas con relación consanguínea y que requieren la herencia de dos alelos defectuosos para que sean evidentes las manifestaciones hemorrágicas.

BIOPATOLOGÍA

Genética

Igual que sucede con otras enfermedades recesivas ligadas al X, los genes de los factores VIII y IX se localizan en el brazo largo del cromosoma X. Los varones con un alelo defectuoso en su único cromosoma X no transmiten el gen a sus hijos varones, pero todas las hijas serán portadoras obligadas. Debido a que la descendencia de las mujeres portadoras hereda un cromosoma X afectado, la mitad de sus hijos varones tendrán el trastorno de la coagulación y la mitad de sus hijas serán portadoras obligadas. Las mujeres portadoras pueden presentar síntomas hemorrágicos, sobre todo hemorragia posparto, si los alelos del cromosoma X están inactivados de forma desigual (lionización); el alelo defectuoso de la hemofilia se expresa con preferencia sobre el normal, los niveles plasmáticos de factor VIII son menores al 50% y el fenotipo resultante es hemofílico. La hemofilia femenina puede deberse a la unión de un varón hemofílico y una mujer portadora (homocigota para el gen del factor VIII o IX) o cuando una mujer portadora tiene un cariotipo 45,XO (síndrome de Turner) y es hemicigota para el gen defectuoso de la hemofilia.

Ninguna mutación aislada es responsable de las hemofilias y se han descrito muchas mutaciones puntuales de aminoácido o de terminación prematura, deleciones e inversiones. Hay varios defectos moleculares predominantes, de forma que el 40-50% de todos los casos de hemofilia A graves se deben a una inversión única del intrón 22 (el más grande de los intrones del factor VIII). Esta inversión se debe a la recombinación y translocación del ADN de este intrón 22 del gen del factor VIII con áreas de ADN extragénico y homólogo «no funcional» localizado a distancia de este intrón. Otros defectos moleculares graves menos frecuentes son deleciones génicas extensas (5-10% de los casos) y mutaciones de terminación prematura (10-15% de los casos). Las proteínas codificadas por estas mutaciones son defectuosas y no expresan ninguna actividad del factor VIII. La hemofilia A leve o moderada se suele asociar a mutaciones puntuales y deleciones. Las mutaciones del factor IX, por el contrario, son más variadas y la hemofilia B grave posiblemente se deba a deleciones extensas. Los genes de los factores de la coagulación mutados responsables de las hemofilias pueden codificar también proteínas no funcionales defectuosas, que circulan en el plasma y se pueden detectar en niveles cuantitativos normales mediante inmunoanálisis, pero no por análisis funcionales. Se puede consultar un listado de las mutaciones que causan hemofilias en la Human Gene Mutation Database (www.hgmd.org).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cuadros clínicos de las hemofilias A y B se consideran indistinguibles entre sí y la gravedad clínica muestra una correlación inversa con las concentraciones circulantes de los factores coagulantes VIII o IX en el plasma, respectivamente. Sin embargo, en varios estudios se ha observado una frecuencia mayor de hemorragia, un uso más elevado de factores y hospitalizaciones más frecuentes en la hemofilia A, lo que sugiere que su gravedad clínica es superior a la de la hemofilia B. Los pacientes con menos del 1% de la actividad del factor VIII o IX normal muestran un trastorno «grave» caracterizado por hemorragias espontáneas frecuentes en las articulaciones (hemartros) y los tejidos blandos, así como por hemorragias profusas durante los traumatismos o las cirugías. Aunque las hemorragias espontáneas son infrecuentes en las deficiencias leves (> 5% de la actividad normal), suelen producirse hemorragias excesivas con las cirugías o los traumatismos. Las concentraciones de factores VIII o IX de l-5% se asocian a una evolución clínica moderada. Un 60% de los casos de hemofilia A revisten gravedad clínica, algo que solo sucede en el 20-45% de los casos de hemofilia B.

La hemofilia grave se suele sospechar y diagnosticar durante la lactancia cuando no existen antecedentes familiares. Entre los recién nacidos, la hemorragia intracraneal es la causa principal de morbimortalidad, con una incidencia acumulada del 3,8%, según datos recogidos por los Centers for Disease Control and Prevention. La hemorragia intracraneal no parece estar relacionada con el tipo de parto, aunque la mitad de estas hemorragias ocurren en el período neonatal. Las recomendaciones actuales sugieren que se debe plantear el parto por cesárea en todos los niños varones con una hemofilia A grave conocida. La extracción con ventosa puede aumentar la formación de cefalohematoma y no se recomienda. La circuncisión a los pocos días del nacimiento se asocia a una hemorragia excesiva en menos de la mitad de los pacientes con afectación grave. El primer episodio de hemartros espontáneo en los hemofílicos graves suele ocurrir entre los 9 y los 18 meses, cuando se empieza la deambulación, mientras que en los pacientes con afectación moderada suele ocurrir hacia los 2-5 años. Las rodillas son los lugares de hemorragia más relevantes, seguidas de los codos, los tobillos, los hombros y las caderas; las muñecas se afectan menos.

El hemartros agudo (fig. 174-1) se origina en el plexo subsinovial subyacente a la cápsula articular y produce una sensación urente o de hormigueo, tras la cual aparece un dolor intenso con edema. En la exploración física, la articulación está hinchada, caliente y dolorosa a la palpación, con eritema de la piel que la cubre. La movilidad articular queda comprometida por el dolor y la rigidez y se suele mantener en posición flexionada. La reposición inmediata o precoz del factor de la coagulación que falta hasta llegar a concentraciones hemostáticas normales elimina con rapidez el dolor. El retraso del tratamiento produce un dolor excesivo, morbilidad y lesiones articulares. El tratamiento óptimo consiste en reposo, hielo, concentrado (factor) y elevación de la articulación. La inmovilidad y la hinchazón de las articulaciones mejoran a medida que se resuelve el hematoma intraarticular. No se recomienda la aspiración con aguja intraarticular de sangre reciente por el riesgo de introducir una infección. Los ciclos cortos de esteroides orales pueden reducir los síntomas articulares agudos en los niños, pero no se suelen emplear en adultos.

Las hemorragias repetidas o no tratadas determinan una hipertrofia crónica de la sinovial, con lesiones del cartílago subyacente, que culminan en la formación de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 174-1. Hemartros agudo de la rodilla, una complicación frecuente de la hemofilia. Se puede confundir con una infección aguda a menos que se sepa que el paciente sufre este trastorno de la coagulación, porque la rodilla está caliente, roja, edematosa y dolorosa. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)



FIGURA 174-2. Artritis crónica grave en la hemofilia. La rodilla es la articulación más afectada. Ambas rodillas están muy afectadas en este paciente. Obsérvese que no puede apoyarse con ambos pies por completo en el suelo. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

quistes óseos subcondrales, erosiones óseas y contracturas en flexión. Las fuerzas mecánicas anómalas por la carga de peso pueden provocar una subluxación, mala alineación, pérdida de movilidad y deformidades permanentes de las extremidades inferiores (fig. 174-2). Estos cambios se asocian a dolor crónico, tumefacción, artritis y discapacidad. Las radiografías simples y la exploración física de los hemartros crónicos suelen subestimar la extensión de las lesiones óseas y articulares; la resonancia magnética (RM) seriada es mejor que la radiografía simple o la tomografía computarizada y constituye la forma más sensible y específica de detectar y monitorizar los cambios precoces y progresivos de la enfermedad.

Los hematomas intramusculares ocasionan un 30% de los cuadros de hemorragia relacionados con la hemofilia y rara vez ponen en peligro la vida. En general, se precipitan por un traumatismo físico o yatrógeno (p. ej., una inyección intramuscular) y pueden afectar a la función motora y sensitiva y también a la circulación arterial si atrapan y comprimen estructuras vitales en compartimentos fasciales cerrados. Este último cuadro, denominado *síndrome compartimental,* se presenta con una aparición rápida de tumefacción y dolor intenso en una extremidad, que no se alivia con la infusión de factor y analgésicos habituales. Se considera una emergencia médica y puede requerir una fasciotomía para preservar el tejido y aliviar el dolor. Los hematomas retroperitoneales se pueden confundir en la clínica con una apendicitis o una hemorragia en la cadera, pero deberían sospecharse en los pacientes que estén encorvados y sean incapaces de caminar erguidos por el dolor de la extensión muscular en presencia del hematoma. Salvo que se realice un tratamiento inmediato y enérgico de los episodios hemorrágicos, se producirán deformidades anatómicas permanentes, como contracturas en flexión, lesiones nerviosas y seudotumores (hematomas en expansión que erosionan y destruyen las estructuras esqueléticas adyacentes). Las hemorragias de las mucosas son muy frecuentes y pueden agravarse por la degradación de los coágulos de fibrina por las enzimas proteolíticas que contienen las secreciones. Las hemorragias que afectan a la lengua o al espacio retrofaríngeo pueden causar una afectación rápida de la vía respiratoria potencialmente mortal. Las hemorragias digestivas suelen originarse en lesiones anatómicas proximales al ligamento de Treitz y se pueden exacerbar por las varices esofágicas secundarias a la cirrosis y la hipertensión portal o por el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para tratar los hemartros. Las hemorragias espontáneas de la vía genitourinaria en la hemofilia se diagnostican por exclusión tras descartar una nefrolitiasis o una infección renal. Los coágulos de sangre en el uréter producen cólicos renales, que se pueden confundir con una litiasis renal, pero que empeoran con los antifibrinolíticos. Un ciclo corto de esteroides puede ser útil para acelerar la resolución, sobre todo en los niños. El 90% de los hemofílicos desarrollan al menos un episodio de hematuria o hemospermia macroscópicas.

La hemorragia intracraneal afecta al 10% de los pacientes, en general por un traumatismo, y puede ser mortal en el 30% de los casos. El riesgo de desarrollo de una hemorragia intracraneal es de alrededor del 2% anual. Esto puede ocasionar defectos neuromusculares, trastornos comiciales y deficiencias intelectuales.

Las personas con hemofilia atendidas en los HTC tienen una menor mortalidad y unos costos asistenciales más bajos en comparación con quienes reciben tratamiento en otros centros. El modelo de asistencia a pacientes crónicos que se aplica en los HTC hace hincapié en la prevención para reducir las enfermedades y complicaciones articulares, en la optimización de la posología de los factores y en el asesoramiento sobre los deportes seguros y la evitación del ácido acetilsalicílico y otros fármacos que inhiben la función plaquetaria.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hemofilia[1] se sospecha a partir de los antecedentes familiares y personales de hemorragia y mediante la detección de laboratorio de la prolongación del TTPa (con TP normal). Se confirma al observar una reducción significativa de la actividad plasmática de los factores VIII o IX. Como se señaló en el capítulo 171, el TTPa no es una prueba de cribado lo bastante sensible como para aparecer prolongada en los hemofílicos leves, en quienes el nivel del factor VIII a veces es superior al 30% de lo normal. La hemofilia grave se suele reconocer en la lactancia, por una hemorragia durante la circuncisión; por el contrario, la enfermedad leve o moderada se detecta más tarde en la vida, después de un traumatismo o cirugía. La hemofilia se puede distinguir de la enfermedad de von Willebrand (EvW; cap. 173) por la presencia de niveles normales de cofactor de ristocetina y de antígeno del factor de von Willebrand (FvW). En la EvW de tipo 2N, la concentración de factor VIII es significativamente menor que la de cofactor de ristocetina y de antígeno del FvW, debido a la reducción de la unión del factor VIII; esta variante de EvW puede requerir genotipificación para distinguirla de la hemofilia A. Otras deficiencias congénitas de factores intrínsecos (p. ej., factores XI y XII) se pueden determinar por análisis específicos de factores de la coagulación. La deficiencia de vitamina K (v. más adelante y el cap. 175) puede detectarse por la prolongación asociada del TP, las deficiencias de los factores II, VII, IX y X y la resolución del defecto de coagulación con vitamina K. La presencia de heparina puede confirmarse por la corrección del TTPa después de pasar la muestra por una columna de absorción de heparina. Si el TTPa no se corrige en una mezcla 1:1 con plasma normal, hay que sospechar la presencia de un inhibidor; los inhibidores específicos se asocian con la reducción del nivel de un solo factor (por lo general, el factor VIII, v. Aloanticuerpos inhibidores contra los factores VIII y IX en el apartado de Tratamiento), mientras que los inhibidores bloqueantes provocan cambios inespecíficos del nivel de los factores, asociados con un análisis lipídico hexagonal positivo (v. «Síndrome antifosfolipídico y anticoagulante lúpico», más adelante).

Aunque las pruebas analíticas existentes miden la cantidad de un factor en el plasma, algo con utilidad diagnóstica y pronóstica, estas pruebas adolecen de limitaciones en la evaluación de la capacidad de formar coágulos de un paciente. Las novedosas pruebas denominadas globales pueden medir de forma más objetiva el fenotipo hemofílico y la respuesta al tratamiento, sobre todo en pacientes que desarrollan inhibidores y en los cuales las pruebas de la coagulación tradicionales no consiguen medir por completo la respuesta analítica a los agentes derivadores (v. más adelante); las pruebas globales, como las de generación de trombina y las viscoelásticas, todavía deben ser totalmente validadas en la práctica clínica.[2]

TRATAMIENTO

Tto

La corrección y prevención de las hemorragias agudas en las hemofilias A y B se basa en la reposición del factor de la coagulación que falta o no funciona para recuperar la hemostasia normal (tabla 174-1). La morbimortalidad y el coste global del tratamiento de los enfermos con hemofilia se reducen de forma notable si son atendidos en un HTC integral, en el que existen expertos de múltiples especialidades y un laboratorio de la coagulación especializado para coordinar y monitorizar las necesidades específicas de los enfermos.

El objetivo del tratamiento de reposición (v. tabla 174-1) es conseguir un nivel de actividad plasmática de los factores VIII y IX del 25-30% en las hemorragias espontáneas leves o traumáticas (p. ej., hemartros, hematuria persistente), al

booksmedicos.org

TABLA 174-1 PROTEÍNAS DE LA COAGULACIÓN Y TERAPIAS DE REPOSICIÓN APROBADAS POR LA FDA DISPONIBLES EN EE. UU.

DEFICIENCIA DE PROTEÍNA DE LA COAGULACIÓN	PATRÓN DE HERENCIA	PREVALENCIA	NIVEL HEMOSTÁTICO MÍNIMO	FUENTES DE REPOSICIÓN
Factor I (fibrinógeno) Afibrinogenemia Disfibrinogenemia	 Autosómica recesiva Autosómica dominante o recesiva	 Rara (< 300 familias) Rara (> 300 variantes)	50-100 mg/dl	Crioprecipitado, PFC, concentrado de fibrinógeno
Factor II (protrombina)	Autosómica dominante o recesiva	1 de cada 2 millones de nacimientos	30% de lo normal	PFC, concentrados de complejo de factor IX
Factor V (factor lábil)	Autosómica recesiva	1 de cada millón de nacimientos	25% de lo normal	PFC
Factor VII	Autosómica recesiva	1 de cada 500.000 nacimientos	25% de lo normal	Factor VIIa recombinante (15-20 μg/kg), PFC, concentrados de complejo de factor IX
Factor VIII (factor antihemofílico)	Recesiva ligada al X	1 de cada 5.000 varones nacidos	80-100% para la cirugía/hemorragia potencialmente mortal, 50% para hemorragias graves, 25-30% para hemorragias leves	Concentrados de factor VIII (se prefiere recombinante)
Enfermedad de von Willebrand (cap. 173) Variantes de tipo 1 y 2 Tipo 3	 Por lo general autosómica dominante Autosómica recesiva	 Prevalencia del 1% 1 de cada millón de nacimientos	> 50% de antígeno FvW y actividad de cofactor de ristocetina	DDAVP para las formas leves o moderadas de la enfermedad (excepto el tipo 2B; respuesta variable a 2A); crioprecipitado y PFC (no de elección, salvo en urgencias); concentrados de factor VIII/FvW, atenuados para virus y de pureza intermedia (de elección para la cirugía, para la enfermedad refractaria a la DDAVP y para el tipo 3)
Factor IX (factor de Christmas)	Recesiva ligada al X	1 de cada 30.000 varones nacidos	25-50% de lo normal, dependiendo de la cuantía de la hemorragia o la cirugía	Concentrados de factor IX (se prefiere recombinante); PFC no de elección salvo en urgencias
Factor X (factor de Stuart-Prower)	Autosómica recesiva	1 de cada 500.000 nacimientos	10-25% de lo normal	PFC o concentrado de complejo del factor IX
Factor XI (hemofilia C)	Autosómica dominante; el tipo grave es recesivo	4% de judíos askenazíes; 1 por millón en la población general	20-40% de lo normal	PFC o concentrado de factor XI
Factor XII (factor de Hageman), precalicreína, cininógeno de alto peso molecular	Autosómica recesiva	No disponible	No requiere tratamiento	—
Factor XIII (factor estabilizador de la fibrina)	Autosómica recesiva	1 de cada 3 millones de nacimientos	5% de lo normal	PFC, crioprecipitado o concentrado de factor XIII atenuado para virus

DDAVP = desmopresina; FDA = Food and Drug Administration estadounidense; FvW = factor de von Willebrand; PFC = plasma fresco congelado.

menos del 50% para tratar o prevenir las hemorragias graves (p. ej., cirugía dental mayor, tratamiento de mantenimiento tras una cirugía mayor o traumatismo) y del 80-100% para las complicaciones hemorrágicas que pueden comprometer la vida o un miembro (p. ej., cirugía mayor o traumatismo). Después de un traumatismo grave o si se sospecha una hemorragia visceral o intracraneal, se debería administrar un tratamiento de reposición adecuado para conseguir una actividad de los factores de la coagulación del 100% *antes* de iniciar las técnicas diagnósticas. Para calcular la dosis inicial, la actividad plasmática del factor VIII aumenta alrededor de un 2% (0,02 UI/ml) por cada unidad de factor VIII administrada por kilogramo de peso corporal, y la de factor IX aumenta un 1% (0,01 UI/ml) por cada unidad de factor IX administrada por kilogramo de peso corporal. Por tanto, un paciente de 70 kg con hemofilia A o B grave (actividad de los factores VIII o IX < 1% de la normal) que necesite una reposición del 100% de la actividad para una cirugía mayor debería recibir inicialmente 3.500 UI de concentrado de factor VIII o 7.000 UI de factor IX. Las semividas circulantes de los factores VIII y IX obligan a administrar dosis adicionales de la mitad de la cifra inicial cada 8-12 h y cada 18-24 h, respectivamente. Sin embargo, estas dosis empíricas (basadas en cálculos) se deberían individualizar en función del incremento máximo de recuperación a los 15-30 min de la infusión del bolo y también en función de la actividad valle. La frecuencia de repetición de la dosis está determinada también por la rapidez del alivio del dolor, la recuperación de la función articular y la resolución de la hemorragia activa. La reposición se suele mantener durante 10-14 días tras la cirugía mayor para que las heridas cicatricen bien. La administración de dosis en bolo determina amplias fluctuaciones de la actividad de los factores de la coagulación y obliga a realizar una monitorización de laboratorio frecuente para evitar los valles subóptimos. Los regímenes de infusión continuos, que consisten en 1-2 UI de concentrado de factor VIII o IX por kilogramo/hora tras la dosis en bolo, mantienen un nivel en meseta sin necesidad de realizar pruebas de laboratorio frecuentes y reducen el consumo total de concentrados en un 30-75% en las cirugías. Los ensayos clínicos en marcha y completados en fases I/II/III sobre los factores recombinantes largos VIII y IX, pegilados o fusionados con albúmina o con el dominio Fc de la inmunoglobulina G1 (IgG1) indican que estas proteínas son seguras, eficaces y prolongan la semivida 1,5-2 veces en el caso del factor VIII y 2-4 veces en el factor IX, lo que sugiere que pueden permitir protocolos de dosificación más sencillos y menos infusiones intravenosas del factor. Un ensayo clínico en fase III terminado sobre la proteína de fusión factor IX-Fc recombinante (rFIXFc) en adultos con hemofilia B grave ha demostrado seguridad y eficacia y una prolongación al triple de la semivida circulante en comparación con el factor IX recombinante, de forma que algunos pacientes pudieron recibir tratamiento cada 10-14 días.[3] De un modo similar, el factor VIII-Fc recombinante (rFVIII-Fc) es seguro y eficaz y consigue una semivida 1,5 veces más larga que el factor VIII recombinante, lo que permite administrar las dosis cada 3-5 días.[A1]

Dada la posible trombogenicidad asociada a la administración repetida de concentrados de complejo de protrombina para reponer la deficiencia de factor IX, los tratamientos preferidos en la hemofilia B son los concentrados de factor IX de alta pureza, derivados del plasma o sintetizados mediante ingeniería genética, en los que no existen factores de la coagulación dependientes de vitamina K activados.

Los crioprecipitados (que son los precipitados que quedan después de descongelar el plasma fresco congelado [PFC] a 4 °C) y el PFC contienen factor VIII, mientras que el factor IX solo aparece en el PFC. Sin embargo, ni el crioprecipitado ni el PFC son los mejores productos para realizar la reposición en la hemofilia A o B, porque pueden transmitir patógenos por vía hematógena y necesitan una infusión de gran volumen. Todos los concentrados de factores de la coagulación disponibles en EE. UU. (v. tabla 174-1), tanto si derivan del plasma como si se obtienen por ingeniería genética, son igual de eficaces y se consideran muy seguros; ninguno se ha implicado en la transmisión de patógenos virales o priones transmitidos por la sangre. Los concentrados de factores VIII y IX recombinantes de segunda y tercera generación se fabrican sin añadir proteínas humanas o animales en el medio de cultivo o en la formulación final, lo que elimina los riesgos teóricos de la transmisión de priones o de virus murinos.

Hemartros

El dolor moderado o intenso asociado al hemartros agudo responde de forma inmediata a los analgésicos, a la inmovilización temporal, a la evitación de la carga de pesos y al aporte de factores de la coagulación. Los analgésicos narcóticos, como la codeína o los derivados sintéticos de la codeína, se deberían

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

prescribir solos o combinados con dosis de paracetamol que sean lo bastante bajas para evitar la toxicidad hepática en los enfermos con hepatitis crónica. Aunque estos fármacos no tienen una actividad antiinflamatoria significativa, se prefieren antes que los AINE o el ácido acetilsalicílico, que pueden agravar las complicaciones hemorrágicas por sus acciones antiagregantes.

Las estrategias orientadas a prevenir la destrucción final de las articulaciones se deben comenzar en edades tempranas. Aunque el inicio de la profilaxis poco después de la primera hemorragia es el método recomendado (v. más adelante), en la mayoría de los adultos no se ha aplicado esta profilaxis temprana, por lo que tienen una artropatía avanzada con reducción de la movilidad, discapacidad y dolor, para lo que se puede recomendar la cirugía. La sinovectomía abierta o artroscópica elimina el tejido inflamado y debería traducirse en un alivio notable del dolor y en una reducción de las hemorragias recidivantes. La sinovectomía no quirúrgica (sinoviortesis), que consiste en la administración intraarticular de un isótopo radiactivo, resulta especialmente útil en pacientes de alto riesgo y en los que tienen inhibidores de tipo aloanticuerpo frente a los factores VIII o IX (v. más adelante). La aparición de leucemia en varios niños hemofílicos que se trataron con sinoviortesis radioisotópica ha suscitado preocupación por la leucemogenia potencial, sobre todo debido a la baja tasa basal de cánceres en personas con hemofilia. Ni la sinovectomía ni la sinoviortesis revierten las lesiones articulares, pero ambas pueden retrasar la progresión. Los ejercicios sin carga de peso, como la natación y las pruebas isométricas, son esenciales para el desarrollo del músculo periarticular y el mantenimiento de la estabilidad articular para la deambulación. El dolor refractario y la destrucción articular grave secundaria a una hemorragia repetida obligan a colocar una prótesis. El dolor crónico del tobillo responde mejor a la fijación y artrodesis quirúrgica abierta o artroscópica.

La estrategia definitiva para minimizar o eliminar la destrucción articular progresiva por los hemartros de repetición se basa en el concepto de la profilaxis: administración programada de concentrados de factores de la coagulación varias veces a la semana (dos veces en el caso del factor IX o tres veces en el caso del factor VIII) en dosis adecuadas para mantener unos niveles de actividad valle superiores al 1-2% de lo normal. En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado, el Joint Outcomes Trial, la profilaxis con factor VIII (25 UI/kg en días alternos) fue mejor que el tratamiento episódico (a demanda) en niños pequeños con hemofilia grave para reducir la hemorragia articular y la lesión articular demostradas con resonancia magnética y radiografía.[A2] Estos hallazgos se confirmaron en niños más mayores participantes en el ensayo ESPIRIT[A3] y que obtuvieron los mejores resultados cuando se iniciaba la profilaxis antes de los 3 años de edad. En varios estudios sobre adultos que emplearon profilaxis dos o tres veces a la semana con dosis de 20-80 UI/kg, se observó una frecuencia significativamente menor de hemorragia articular y dolor y una mejor calidad de vida comparada con los pacientes tratados a demanda.[A4] Aunque la profilaxis emplea más factores con un gasto superior, los beneficios de la profilaxis a largo plazo sobre la salud articular y la prevención de la discapacidad han llevado a recomendar que se inicie este tratamiento en niños pequeños con enfermedad grave en el primer sangrado. No es fácil seguir esta profilaxis porque se realiza con un factor intravenoso, es invasiva, molesta y en niños pequeños puede exigir un acceso venoso central, que puede complicarse con infecciones.

El desarrollo de los factores VIII y IX de acción prolongada,[4] que actualmente se encuentran en fase de ensayo clínico, puede reducir la frecuencia de infusión y los sangrados y evitar por completo los dispositivos de acceso. Algunas dudas no resueltas incluyen la dosis mínima eficaz para la profilaxis en niños y el papel de los estudios farmacocinéticos genéricos frente a los personales para optimizar las dosis. Se cree que el riesgo de hemorragia se relaciona con el tiempo durante el cual los niveles mínimos del factor son menores del 1% (0,01 UI/ml) entre cada dosis. En general, se acepta que la hemorragia espontánea puede evitarse si se mantienen niveles del factor en el 1% (0,01 U/ml) o superiores, lo que se ve respaldado por estudios de terapia génica con factor IX en animales.

Infecciones virales transmitidas por concentrado de factores

A diferencia de otros grupos de riesgo, las personas con hemofilia estuvieron expuestas a una edad temprana a agentes transmisibles a través de factores de la coagulación. Entre ellos se encontraban el virus de la hepatitis C (VHC), que provocó la infección del 90% de los transfundidos desde finales de los años setenta hasta mediados de los ochenta, y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el 80% de los transfundidos con productos de factor VIII y el 50% de los transfundidos con productos de factor IX desde 1978 hasta mediados de los años ochenta. En términos generales, de las personas con infección por el VHC (cap. 148), el 40% tiene coinfección con VIH y la hepatitis C sigue siendo la principal causa de muerte en pacientes con hemofilia. Con la aplicación de la inactivación viral y de las tecnologías recombinantes, la infección viral prácticamente se ha eliminado en los hemofílicos nacidos a partir de los años noventa. Sin embargo, entre las personas expuestas al VHC, el 25% de los pacientes tienen fibrosis hepática, y las personas con coinfección por el VIH tienen una tasa 1,4 veces mayor de fibrosis. El tratamiento antirretroviral combinado (TARC) ha reducido la velocidad de progresión del VHC en pacientes coinfectados hasta conseguir cifras parecidas a las observadas en hombres hemofílicos que solo tienen infección por el VHC.

El virus GB de tipo C (VGB-C), llamado antes virus de la hepatitis G y observado en un 15-25% de los hemofílicos, puede tratarse con las técnicas actuales de atenuación viral. La vacunación frente a las hepatitis A y B ha conseguido que estas infecciones sean infrecuentes en la hemofilia, aunque la seroprevalencia del parvovirus B19 (cap. 371) se aproxima a un 80% en los hemofílicos ancianos expuestos a productos derivados del plasma, aunque sus consecuencias clínicas a largo plazo no están claras. Los trasplantes de hígado de donante vivo o de cadáver (cap. 154) han mejorado la supervivencia de los hemofílicos con insuficiencia hepática inducida por hepatitis crónica y han conseguido la curación del fenotipo de la hemofilia, lo que confirma que el hígado es la fuente predominante de síntesis normal de los factores VIII y IX. El trasplante hepático también se puede realizar con éxito en pacientes coinfectados por el VIH/VHC que reciben TARC, aunque la recaída del VHC sigue siendo un problema universal.

Tratamientos complementarios y de otro tipo

Las estrategias de tratamiento complementario de las hemofilias consisten en la administración de compuestos antifibrinolíticos, como el ácido ε-aminocaproico (50 mg/kg tres o cuatro veces al día) o el ácido tranexámico (3 o 4 g/día v.o. en dosis divididas) para reducir las hemorragias mucosas y la aplicación de adhesivos de fibrina en los focos hemorrágicos. Se puede administrar DDAVP, también utilizada en la EvW (cap. 173), mediante insuflación nasal 2 h antes de una intervención quirúrgica programada (una inhalación por narina, para conseguir una dosis total de 300 μg o, en pacientes que pesen menos de 50 kg, 150 μg en una sola aplicación); como alternativa, la DDAVP se puede administrar por vía intravenosa (disuelta en 50 ml de suero salino fisiológico) durante 30 min en dosis de 0,3 μg/kg. Resulta útil en pacientes con hemofilia A leve, porque un aumento adecuado de la actividad del factor VIII permite evitar el uso de concentrados de factores de la coagulación. La administración repetida de DDAVP (intravenosa o intranasal) se puede complicar por rubefacción facial, taquifilaxia, convulsiones hiponatrémicas (sobre todo en niños) y, en raras ocasiones, angina de pecho.

Aloanticuerpos inhibidores contra los factores VIII y IX

Los aloanticuerpos son anticuerpos contra el factor VIII (o, con menos frecuencia, contra el factor IX) «ajeno» infundido que se suelen detectar en la infancia tras una mediana de 9-12 días de exposición al factor de la coagulación. Estos inhibidores se observan sobre todo en personas con antecedentes familiares de inhibidores, en pacientes con deleciones multidominio en el gen del factor VIII y IX; negros e hispanos. En los negros, los datos de secuenciación génica sugieren que las transfusiones de factor VIII no compatibles pueden explicar el elevado riesgo de inhibidores. Aunque los hemofílicos con deleciones mayores del gen del factor VIII presentan una prevalencia muy elevada de inhibidores (hasta del 90%), su prevalencia en los pacientes con mutaciones de sentido erróneo en el gen del factor VIII es baja (< 10%), igual que sucede en los que tienen una inversión del intrón 22 (20%), aunque estos últimos muestran una hemofilia grave. Se han desarrollado algoritmos para estratificar el riesgo de inhibidores en los individuos y subpoblaciones. La incidencia de aloanticuerpos frente al factor VIII en los pacientes con una hemofilia A es del 15-25%, mientras que la incidencia de aloanticuerpos frente al factor IX en pacientes con hemofilia B es del 1,5-3%. Esta última es más frecuente en escandinavos y también se asocia a anafilaxia y síndrome nefrótico. Las evidencias cada vez más importantes del estudio RODIN sugieren que, aunque parece que el riesgo de inhibidores no guarda relación con el tipo de factor (p. ej., recombinante frente a de origen plasmático), se asocia de forma significativa a una exposición precoz y de alta intensidad a factores (es decir, > 3-5 días), sobre todo en pacientes con antecedentes familiares o una mutación de riesgo (p. ej., mutación con deleción extensa).[5,6]

El desarrollo de un aloanticuerpo inhibidor se sospecha cuando la terapia de reemplazo no es eficaz en el control de los síntomas hemorrágicos. Estos anticuerpos, por lo general de la subclase IgG4, neutralizan completamente la actividad del factor de la coagulación e impiden o reducen cualquier incremento de las concentraciones de factor VIII o IX tras la infusión de bolos de concentrado. Estos inhibidores dependen de la temperatura y del tiempo y su potencia se mide en unidades Bethesda (UB); 1 UB se define como la cantidad de inhibidor que neutraliza un 50% de la actividad de un factor de la coagulación específico en el plasma normal. Los pacientes con títulos altos de inhibidores o «respondedores altos» tienen más de 5 UB y suelen mostrar una respuesta anamnésica de anticuerpos en 5-7 días tras la exposición posterior al factor de la coagulación antigénico, y dejan de responder a las infusiones de factor VIII. Por el contrario, los enfermos con títulos bajos del inhibidor (es decir, 5 UB o menos) son «respondedores bajos» y no presentan anamnesis. Los inhibidores presentes en títulos bajos pueden compensarse mediante la administración de dosis altas de concentrado de factor VIII o IX humano, y pueden ser tratados con éxito con el triple o el cuádruple de la dosis habitual.

El tratamiento de los pacientes con títulos altos de inhibidores frente al factor VIII o IX es difícil y ninguna estrategia aislada consigue un éxito uniforme.[7] Existen dos componentes: en primer lugar, asegurar la hemostasia usando un tratamiento *bypass* y, en segundo lugar, erradicar la formación del inhibidor. La hemostasia se puede lograr mediante fármacos *bypass* alternativos que se usan para tratar los episodios hemorrágicos (v. tabla 174-1); en concreto, el concentrado de complejos protrombínicos activados FEIBA VH (75-100 UI/kg al principio seguidos de 50-100 UI/kg después, cada 6-8 h) y el factor VIIa recombinante (90 μg/kg cada 2-3 h) se pueden administrar hasta que se controla la hemorragia. En estudios sobre pacientes con hemofilia A congénita que tienen aloanticuerpos inhibidores, una dosis de FEIBA VH o dos de factor VIIa recombinante controlaron los episodios de hemartros en el 81 y el 79% de los casos, respectivamente. Los concentrados de complejos protrombínicos activados y

booksmedicos.org

no activados contienen factores de la coagulación dependientes de vitamina K activados que «evitan» al inhibidor de la vía intrínseca (factor VIII o IX). En consecuencia, la administración repetida en un período de tiempo corto se complica por su posible capacidad trombógena, y la medición del TTPa y los factores de coagulación son inútiles para monitorizar la hemostasia en estos casos. En pacientes con títulos altos de inhibidores contra el factor VIII o IX, el factor VIIa recombinante puede lograr una hemostasia eficaz, pero su uso se ve limitado por la necesidad de una posología intravenosa frecuente, por lo general cada 2 h al principio. Aunque en algunos pacientes se ha usado una posología continua, la experiencia general determina que para la cirugía o los procedimientos en los que sea probable una hemorragia significativa, se requiere una posología en bolo para lograr una hemostasia óptima (denominado «bolo de trombina»). El producto también ha sido eficaz en los pacientes que presentan reacciones anafilácticas o síndrome nefrótico tras la exposición a productos de sustitución que contienen factor IX o plasma fresco congelado (PFC). Varios estudios han demostrado que el tratamiento profiláctico en adultos con inhibidores mediante rFVIIIa, 90 μg/kg diarios o 270 μg/kg diarios, o FEIBA 85 UI/kg a la semana, puede reducir de forma significativa la frecuencia de sangrado en comparación con el tratamiento a demanda.[A5]

La erradicación de los inhibidores suele intentarse con pautas de «inducción de tolerancia inmunitaria»,[8] que suelen ser eficaces si se inician antes de transcurridos 12 meses desde la detección del inhibidor. Las pautas de tolerancia consisten en dosis diarias de concentrados del factor para lograr la desensibilización al factor infundido, proceso que tiene una tasa de éxito del 68%. En un ensayo aleatorizado internacional sobre dosis altas de factor VIII (200 UI/kg diarias) frente a dosis bajas (50 UI/kg tres veces a la semana) para inducción de la tolerancia inmunitaria (ITI) en pacientes jóvenes con inhibidores, no se encontraron diferencias en la erradicación de inhibidores, pero se encontró una mayor frecuencia de hemorragia (sobre todo hematomas) en el brazo de dosis bajas.[A6] Estos hallazgos sugieren que puede mejorar la hemostasia en el brazo de dosis altas, a pesar de detectarse inhibidores. Los autores también comenzaron la ITI tras esperar a que el título de inhibidores se redujera por debajo de 10 UB porque la tolerancia tarda más en conseguirse cuanto mayor sea el título de inhibidores.[A6] Tras conseguir la tolerancia, parece necesaria la profilaxis con concentrados de factor VIII o IX dos o tres veces a la semana (en dosis 20-30 UI/kg) para mantenerla. Es poco probable que los pacientes que tienen inhibidores desde la infancia y en los que no se consiguió la tolerancia inmunitaria antes de la edad adulta respondan a la ITI. Es posible emplear inmunodepresores solos o combinados (p. ej., rituximab, micofenolato o ciclosporina) como tratamiento alternativo, pero su eficacia parece variable.[9]

PREVENCIÓN

Detección de portadores y diagnóstico prenatal

La detección de portadores y el diagnóstico prenatal son técnicamente posibles; son pruebas muy sensibles y de fácil acceso. El diagnóstico prenatal no invasivo con PCR digital microfluida del ADN del plasma materno es una técnica emergente que se basa en la dosis de mutaciones relativa presente en una muestra de sangre de una gestante portadora con o sin afectación del feto, que permite detectar la hemofilia ya en la semana 11 de gestación. Pero la aplicación de estas herramientas diagnósticas está condicionada por motivos éticos, culturales, religiosos, económicos, educativos y personales. Por ejemplo, la detección de portadores resulta especialmente útil para mujeres que pueden tener riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas durante el parto y permite identificar a los descendientes varones que tendrán un riesgo más alto de sufrir hemorragias intracerebrales durante el mismo. Como alternativa, estas técnicas pueden aportar información relevante para adoptar decisiones difíciles en temas de reproducción. Se deberían realizar pruebas genéticas solo tras realizar el asesoramiento genético y sin coaccionar al paciente para que acepte las pruebas de este tipo.

PRONÓSTICO

La esperanza de vida de los pacientes con hemofilia grave se está aproximando a la de la población normal. La mortalidad ajustada por edad de los hemofílicos es 2,7 veces mayor que la de la población general, aunque la mortalidad por cardiopatía isquémica es cerca de un 60% menor que la de la población general. La esperanza de vida se relaciona con la gravedad de la hemofilia, y la mortalidad de los pacientes con formas graves de la enfermedad es de cuatro a seis veces superior a la observada en pacientes con formas leves. En los pacientes que tienen aloanticuerpos inhibidores la mortalidad es significativamente superior que en los que no los tienen. Las tres principales causas de muerte son la hepatitis C, el VIH/sida y las hemorragias del sistema nervioso central. La hepatitis C, que es la principal causa de muerte, provoca más de la mitad de estas, mientras que las muertes por el VIH han disminuido por la introducción del tratamiento TARC (cap. 388). En los pacientes con una coinfección por el VIH/VHC, el TARC también reduce la progresión de las enfermedades hepáticas vinculadas al VHC. Los factores predictores de la progresión de la enfermedad por hepatitis C en la hemofilia incluyen el consumo de alcohol, el uso de paracetamol para alivio del dolor de la artropatía hemofílica, la antigenemia de superficie de la hepatitis B y la coinfección por el VIH. La hemorragia también explica las causas de muerte: el riesgo durante la vida de hemorragia intracraneal es del 2-8% y, aunque es la principal causa de morbimortalidad en el período neonatal, la monitorización prospectiva de la función del sistema nervioso central sigue siendo prioritaria al envejecer la población. Por último y tras la eliminación básicamente completa de la transmisión de la enfermedad a través de los hemoderivados en esta población, los problemas habitualmente vinculados al envejecimiento se están reconociendo cada vez más en los hemofílicos, como la ateroesclerosis, la hipertensión, la hiperlipidemia, la obesidad y la diabetes. Todavía se tiene que determinar la repercusión que estos trastornos pueden tener sobre la evolución natural de la hemofilia, dada su reconocida reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica. Se necesitan más datos para orientar el manejo clínico de estos pacientes.

ORIENTACIONES FUTURAS

Terapia génica para las hemofilias A y B

Las hemofilias hereditarias se consideran enfermedades modelo para la terapia génica, dado que se deben a unas mutaciones genéticas específicas y bien definidas; un pequeño aumento de la síntesis de factores de la coagulación permite mejorar de forma sustancial el tratamiento y la calidad de vida, y la sobreexpresión inadvertida de un gen transferido con éxito no sería perjudicial. Se han desarrollado técnicas de transferencia de genes que han tenido buenos resultados a largo plazo en modelos de ratones y perros, y se están empezando a publicar buenos resultados iniciales en personas. En un estudio sobre transferencia génica usando el vector asociado al adenovirus seudotipado serotipo 8 (AAV8) que es portador de un transgén del factor IX optimizado en codones, se consiguió que un 1-6% de los pacientes con una hemofilia B expresaran el factor IX y que este persistiera hasta el momento actual, hasta 2 años después.[10] La respuesta inmunitaria frente a la cápside del AAV, asociada a incrementos de la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST), encontrada en algunos pacientes se resolvió con un ciclo de corticoesteroides orales de 4 semanas, pero actualmente se están realizando abordajes para evitar esta respuesta inmunitaria, entre los que se incluyen la modificación para neutralizar el exceso de AAV. Otros abordajes incluyen el diseño de vectores menos inmunógenos y el uso de sistemas de administración novedosos, como las plaquetas. Entre los abordajes terapéuticos novedosos para mejorar el tratamiento de sustitución de factores de la coagulación se incluyen el silenciamiento del ARNi de la antitrombina III, un inhibidor de la trombina, para fomentar la hemostasia mediante la formación de trombina; sistemas de administración orales con proteínas bioencapsuladas; y modificaciones moleculares para mejorar al máximo las propiedades deseables del factor de coagulación.

Hemofilias adquiridas

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los autoanticuerpos inhibidores aparecen de forma espontánea en personas con una hemostasia previamente normal (no hemofílicos). A diferencia de los aloanticuerpos inhibidores en hombres hemofílicos, que están dirigidos contra un factor de la coagulación ajeno infundido, los autoanticuerpos inhibidores se dirigen contra un factor de la coagulación propio, en la mayoría de las ocasiones el factor VIII. Estos anticuerpos suelen aparecer en pacientes sin antecedentes de hemorragia, por lo que el diagnóstico puede pasarse por alto hasta que se obtienen unas pruebas de TTPa y mezcla de TTPa prolongadas (cap. 171). Aunque un 50% de pacientes con autoanticuerpos inhibidores no muestra una causa subyacente obvia, el resto de los casos se asocia a enfermedades autoinmunitarias, trastornos linfoproliferativos, reacciones idiosincrásicas a fármacos, embarazo y edad avanzada.[11]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con autoanticuerpos pueden tener episodios de hemorragia masiva, normalmente en los tejidos blandos, incluso más intensos que los observados en pacientes hemofílicos con aloanticuerpos, debido al retraso del diagnóstico y del tratamiento. La expresión de laboratorio de los autoanticuerpos es similar a la de aloanticuerpos, salvo porque la actividad del factor de la coagulación no se neutraliza por completo. En los enfermos con autoanticuerpos se encuentra con frecuencia una actividad residual del factor de la coagulación del 3-20% de la normal.

TRATAMIENTO

Tto

Los mismos principios del tratamiento de reposición descrito para los aloanticuerpos se aplican para estos autoanticuerpos inhibidores adquiridos.[12] El tratamiento tiene dos objetivos: 1) detener la hemorragia y asegurar la hemostasia, y 2) erradicar el inhibidor. En general para conseguir la hemostasia se emplean el factor VIIa recombinante, concentrados de complejo de protrombina activado (CCPa) o la actividad de derivación del factor VIII, en dosis parecidas a las empleadas para conseguir la hemostasia con aloanticuerpos. Los datos del registro European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) indican que el control óptimo del sangrado se consigue con tratamiento de derivación (rFVIIa o CCPa), que resultó eficaz en un 93% de los casos frente al FVIII o DDAVP, que solo lo fueron en un 68%. Se describieron episodios trombóticos solo en un 3,6% con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

todos estos agentes hemostáticos combinados. La erradicación del inhibidor resultó significativamente mejor en los pacientes tratados con corticoesteroides y ciclofosfamida (80%) que en los que solo recibieron corticoesteroides (58%), y la combinación es más eficaz en pacientes con autoanticuerpos que con aloanticuerpos; entre estos se incluyen corticoesteroides (1 mg/kg/día de prednisona oral), fármacos citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida, 150 mg/día orales o 500-750 mg/m^2 intravenosos en embolada cada 3-4 semanas) o una combinación con ajuste de las dosis en función de las concentraciones de inhibidor y de las citopenias que compliquen el cuadro. Los regímenes basados en rituximab (anticuerpo frente a CD20) (375 mg/m^2 intravenoso semanales durante 4 semanas) también son eficaces en un 61% de los casos. Los regímenes basados en gammaglobulina intravenosa (IgIV) en dosis altas pueden ser eficaces en un 45%. Estos fármacos se ajustan y suspenden cuando desaparece el autoanticuerpo. El tiempo que se tarda en obtener una remisión completa son unas 5 semanas en el caso de los corticoesteroides asociados o no a ciclofosfamida, mientras que los regímenes con rituximab pueden tardar hasta el doble en conseguirla.

PRONÓSTICO

Varias series grandes de pacientes con hemofilia adquirida han mostrado una mortalidad notable, que oscila entre el 15 y el 25%, cifra que es considerablemente superior a la observada en los enfermos con aloanticuerpos inhibidores del factor VIII. Un metaanálisis de gran tamaño indicó que la supervivencia global en la hemofilia adquirida dependía sobre todo de conseguir una remisión completa, de tener menos de 65 años en el momento del diagnóstico y de las enfermedades relacionadas (procesos malignos frente a posparto frente a otros trastornos). Hasta el 17% de la mortalidad se asoció a una sepsis y un 71% de estos pacientes desarrollaron una neutropenia inducida por ciclofosfamida. Las complicaciones hemorrágicas, que fueron la principal causa de muerte, se redujeron si se conseguía erradicar el inhibidor.

Enfermedad de von Willebrand

El trastorno hemorrágico congénito más frecuente es la enfermedad de von Willebrand (EvW), una enfermedad hemorrágica de herencia autosómica dominante, que afecta a ambos sexos, con una prevalencia del 1-3% de la población y sin predilección étnica. Los pacientes homocigotos son infrecuentes y son portadores de un gen mutante recesivo. El FvW es la proteína que aparece disminuida o defectiva en la EvW y es una glucoproteína multimérica de gran tamaño codificada por el gen *VWF*, localizado en el cromosoma 12. Los antecedentes personales de hemorragias mucocutáneas, los antecedentes familiares y la menor cantidad de FvW funcionante se consideran una tríada diagnóstica. El tratamiento se realiza con concentrados de FvW o DDAVP. En el capítulo 173 se ofrece una descripción detallada de esta enfermedad.

Deficiencia de factor XI

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia del factor XI tiene una prevalencia de uno por millón en la población general, pero llega a 1 por cada 500 nacidos en los judíos askenazíes.[13] El factor XI es el único componente de la fase de contacto (factor XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular) de la vía intrínseca de la coagulación que se asocia a una hemorragia excesiva cuando existe una deficiencia.

BIOPATOLOGÍA

La deficiencia de factor XI se hereda principalmente como un rasgo autosómico recesivo, aunque algunas mutaciones pueden tener un patrón de transmisión dominante. El gen del factor XI *(FXI)* se localiza en el cromosoma 4 y la proteína circula como un homodímero, con cada monómero de FXI compuesto por 4 dominios de tipo manzana codificados por los exones 3 a 10 y un dominio proteasa codificado por los exones 11 a 15. La mutación Glu117stop en *FXI* es la causa más frecuente de la deficiencia de factor XI debido a la mala secreción o a la estabilidad de la proteína truncada o a la reducción de las concentraciones del ARN mensajero. Hasta la fecha, se han descrito más de 170 mutaciones del *FXI* en los enfermos con esta deficiencia (v. www.factorxi.org), pero no existe una clara correlación entre el fenotipo hemorrágico y el genotipo. La mayoría son mutaciones de aminoácido o de terminación prematura y se localizan en los 4 dominios de tipo manzana y en la región de la serina proteasa. En los judíos askenazíes, la deficiencia de factor XI es frecuente, con una frecuencia de heterocigotos del 8-10%; predominan dos mutaciones génicas con una frecuencia igual y se designan como tipo II (codón de parada en el exón 5) y tipo III (defecto de una sola base en el exón 9). La enfermedad clínica más grave se observa en pacientes homocigotos para el tipo II, que suelen presentar menos del 1% de actividad del factor XI. Los pacientes homocigotos de tipo III también presentan síntomas graves, pero en general menos que los enfermos de tipo II, y tienen unas concentraciones de factor XI ligeramente más altas, del 10-20%. Los heterocigotos compuestos, tipos II/III, constituyen la mayor parte de los enfermos con deficiencia del factor XI y presentan un cuadro clínico leve con concentraciones del factor XI del 30-50%. En pacientes no judíos, las mutaciones son más variables, aunque se ha descrito la forma Cys128stop en varias familias, y Cys38Arg se ha observado en varias familias vascofrancesas. Un 33% de los pacientes que desarrollan inhibidores son homocigotos para la mutación Glu117stop, que produce la ausencia del gen *FXI*. La identificación genotípica de los enfermos afectados se realiza midiendo las concentraciones del factor XI en lugar de mediante la definición del defecto génico concreto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tendencia clínica a la hemorragia en la deficiencia del factor XI es menos grave que la observada en las hemofilias A o B y, a diferencia de las hemofilias, no se correlaciona con la gravedad de la deficiencia. La mayoría de las personas con una actividad del factor XI inferior al 20% de lo normal sufren una hemorragia excesiva tras un traumatismo o cirugía; sin embargo, unas pocas no sangran. Por el contrario, la hemorragia se ha descrito en el 35-50% de los enfermos con afectación leve cuyas concentraciones de factor XI oscilan entre el 20 y el 50% de las normales. Los episodios hemorrágicos espontáneos, los hemartros y las hemorragias intramusculares e intracerebrales son infrecuentes; las hemorragias traumáticas y quirúrgicas afectan de forma típica a las mucosas. Los enfermos que se someten a una amigdalectomía, una prostatectomía o una extracción dental tienen el máximo riesgo de hemorragia, salvo que se administre tratamiento de reposición. Las mujeres pueden sufrir una menorragia significativa y se ha recomendado que las mujeres con menorragias se sometan a un cribado para detectar una EvW y una deficiencia de factor XI. Los enfermos con deficiencia leve de factor XI y una EvW leve coincidente pueden tener mayor riesgo hemorrágico.

DIAGNÓSTICO

La deficiencia de factor XI se diagnostica en el laboratorio ante un TTPa prolongado con un TP normal y una actividad reducida del factor XI medida con un ensayo de coagulación cuantitativo específico (rango normal: 60-130%).

TRATAMIENTO

Tto

No todas las personas con deficiencia de factor XI tienen hemorragias, por lo que puede ser razonable monitorizarlas sin tratamiento, sobre todo si no hay antecedentes hemorrágicos familiares. Se puede utilizar PFC (15-20 ml/kg) para las hemorragias graves quirúrgicas o de otro tipo, aunque sus complicaciones potenciales consisten en la sobrecarga de líquidos y el riesgo de infección, que pueden reducirse con el uso de PFC con inactivación de patógenos, si está disponible. El uso de concentrado de factor XI, que está disponible en Europa pero no en EE. UU., puede complicarse con trombosis, lo que ocurre en alrededor del 10% de los pacientes, sobre todo en personas mayores con enfermedad cardiovascular preexistente o tumores malignos. La posología para la reposición no debe exceder el 70% de la actividad del factor XI. La repetición de las dosis con PFC o concentrado de factor XI debe tener en cuenta la larga semivida biológica (60-80 h) del factor XI *in vivo*.

La decisión de tratar a los heterocigotos cuyas concentraciones de factor XI superan el 20% es empírica y se debe basar en los antecedentes hemorrágicos de cada paciente tras un traumatismo o cirugía. No hay una evidencia clara de que el uso de DDAVP sea beneficioso. Debido a que las complicaciones hemorrágicas se suelen originar en las mucosas, los antifibrinolíticos, como el ácido ε-aminocaproico o ácido tranexámico, se utilizan con frecuencia como tratamiento complementario. En las mujeres con menorragia, se recomienda realizar pruebas para la EvW, porque pueden coexistir ambas enfermedades.

Los pacientes con deficiencia intensa de factor XI que han estado expuestos a plasma o concentrados de factor XI pueden desarrollar aloanticuerpos inhibidores, que neutralizan los efectos hemostáticos del factor XI administrado de forma exógena. El factor VIIa recombinante puede prevenir la hemorragia durante o después de una cirugía en estos pacientes.

Deficiencias de los factores de activación por contacto

Aunque el factor XI es relevante para la activación del factor IX en la vía intrínseca de generación de trombina, solo es uno de los cuatro componentes de la fase de contacto de la coagulación. Las deficiencias de cualquiera de los otros tres factores (factor XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular) ocasionan alteraciones de laboratorio *in vitro*. Ni siquiera entre los pacientes con deficiencia grave de factor XII (actividad < 1%) hay hemorragia clínica. Sin embargo, hasta el 8-10% de los que tienen una deficiencia grave de factor XII sí presentan complicaciones tromboembólicas venosas, que pueden ser mortales. Este dato ha llevado a plantear que la deficiencia de factor XII puede originar una situación de hipercoagulabilidad por un defecto de participación de las proteínas de la fase de contacto en la activación de la fibrinólisis.

DIAGNÓSTICO

Las deficiencias de cada uno de estos factores prolongan el TTPa, en ocasiones en gran medida, que se puede normalizar tras una incubación prolongada del plasma del paciente a 37 °C con un activador de carga negativa del ensayo para medir el TTPa (p. ej., caolín o celita). Se dispone también de análisis específicos para medir cuantitativamente cada uno de los factores de contacto.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Las deficiencias de los factores de activación por contacto, sin importar lo graves que sean ni lo que prolonguen el TTPa, no causan problemas hemorrágicos clínicos, ni siquiera en respuesta a una cirugía o un traumatismo. Por tanto, no está indicado ningún tratamiento para las deficiencias de factor XII, de precalicreína o de cininógeno de alto peso molecular. Las complicaciones trombógenas se tratan con las pautas de anticoagulación habituales.

Deficiencia de factor XIII (factor estabilizador de la fibrina)

El factor XIII es una transglutaminasa que se activa por la trombina y posteriormente crea enlaces cruzados en la fibrina para protegerla de la lisis por la plasmina. También participa en la cicatrización de las heridas y la reparación tisular, y parece ser crucial para que se mantenga un embarazo viable. Los cuadros de deficiencia homocigota grave son poco frecuentes y se heredan de forma autosómica recesiva con una prevalencia de 1 por cada 3 millones de nacimientos. Es frecuente la consanguinidad. La mayor parte de los pacientes tienen una deficiencia de la subunidad A (FXIII-A). La mitad de los defectos moleculares que explican la deficiencia de la subunidad A son mutaciones de sentido erróneo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los portadores heterocigotos suelen ser asintomáticos, pero los homocigotos tienen hemorragias durante toda la vida que suelen comenzar poco después del nacimiento con una hemorragia persistente alrededor del muñón umbilical. La aparición de hemorragias intracraneales, en general tras un traumatismo mínimo, es lo bastante frecuente en los lactantes (25%) como para justificar el inicio de la profilaxis primaria precoz con reposición del factor. La hemorragia tardía tras la cirugía o traumatismos es la característica de esta enfermedad; sin embargo, la formación de hematomas con facilidad, la mala cicatrización de las heridas con formación defectuosa de cicatrices y dehiscencia de las mismas y los hemartros son típicos. En las mujeres muy afectadas aumenta la frecuencia de abortos espontáneos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se suele sospechar por la clínica, puesto que la deficiencia de factor XIII no se detecta en las pruebas de coagulación convencionales de cribado (es decir, TTPa o TP). La mayoría de los laboratorios utilizan una técnica de cribado rápido que valora la capacidad de un coágulo de fibrina de seguir intacto durante la incubación con 5 mol/l de urea o ácido monocloroacético al 1%. Cuando las concentraciones de factor XIII son inferiores al 1% de las normales, el coágulo se disolverá en 2-3 h.

TRATAMIENTO Tto

La terapia de reposición para la profilaxis o el tratamiento de las hemorragias agudas en la deficiencia del factor XIII se realiza con crioprecipitado, PFC o, preferiblemente, concentrado de factor XIII derivado del plasma, que está pasteurizado para garantizar la seguridad viral. La hemostasia normal se consigue cuando las concentraciones de factor XIII son solo un 5% de las normales. La dosis es de 10-20 U/kg i.v., y debido a su larga semivida (10 días), se puede programar la reposición profiláctica cada 3-4 semanas. Las personas muy afectadas pueden desarrollar aloanticuerpos inhibidores adquiridos. También pueden aparecer autoanticuerpos, en general asociados al lupus eritematoso sistémico. Los datos preliminares de un ensayo clínico que se está realizando sobre el factor XIII recombinante indican que previene de forma segura y eficaz el sangrado en los pacientes con una deficiencia de factor XIII.[14]

Disfibrinogenemia y afibrinogenemia

Se han descrito unos 300 fibrinógenos anómalos, pero pocos producen síntomas hemostáticos. Los fibrinógenos anómalos son proteínas poco frecuentes que se heredan de forma autosómica. Las deficiencias cuantitativas del fibrinógeno (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia) pueden deberse a mutaciones que afecten a la síntesis o al procesamiento del fibrinógeno mientras que los defectos cualitativos (disfibrinogenemia) se deben a mutaciones que provocan una polimerización anómala, formación defectuosa de puentes cruzados o ensamblaje inadecuado del sistema fibrinolítico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más del 50% de las disfibrinogenemias son asintomáticas, un 25% se asocia a una tendencia hemorrágica leve (en general por una liberación defectuosa de fibrinopéptido A) y el 20% predispone a los pacientes a la trombofilia (habitualmente por alteraciones de la fibrinólisis) (cap. 176). La hemorragia y la trombosis pueden ser simultáneas. La prevalencia de disfibrinogenemia en los pacientes con antecedentes de episodios tromboembólicos se aproxima al 0,8%. Se ha descrito una prevalencia elevada de disfibrinogenemia en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, y se han señalado cambios de la estructura molecular de la fibrina en el desarrollo de este trastorno (cap. 68). Las mujeres sufren una alta incidencia de complicaciones del embarazo, como abortos espontáneos y cuadros de tromboembolia en el posparto. Los tiempos de trombina y reptilasa (tiempos de coagulación plasmáticos mediante la sustitución de la trombina por el veneno de serpiente reptilasa) no resultan útiles para predecir si el fibrinógeno anómalo será protrombótico, prohemorrágico o asintomático, pero la anamnesis y los estudios de liberación de fibrinopéptido y de polimerización de la fibrina pueden ser útiles. Las disfibrinogenemias sin repercusión clínica pueden adquirirse en los hepatocarcinomas (cap. 196).

A diferencia de la síntesis hepática de una proteína con alteraciones cualitativas que se produce en la disfibrinogenemia, en la afibrinogenemia congénita, un trastorno autosómico recesivo, existe una producción muy deficiente de proteína normal. Pueden aparecer complicaciones hemorrágicas graves con riesgo vital en cualquier localización, que se inician tras el parto con hemorragias umbilicales. La hemorragia intracraneal es una causa de muerte frecuente. La mala cicatrización de las heridas es característica. Todas las pruebas de la coagulación que dependen de la detección de un coágulo de fibrina como criterio de valoración están muy prolongadas. La afibrinogenemia se suele detectar mediante estudios funcionales o inmunológicos específicos. La disfunción de las plaquetas puede asociarse a la afibrinogenemia y agravar la hemorragia.

DIAGNÓSTICO

Las alteraciones se suelen detectar de forma casual cuando las pruebas de cribado de la coagulación muestran una reducción de las concentraciones de fibrinógeno y una prolongación del tiempo de trombina. Al realizar más estudios, se observa una discordancia entre la concentración de fibrinógeno funcional e inmunológica (> 50 mg/dl más abundante la antigénica que la funcional); los tiempos de coagulación con veneno de serpiente (reptilasa o ancrodo) muestran una prolongación variable.

TRATAMIENTO Tto

Las deficiencias de fibrinógeno se pueden corregir administrando PFC, crioprecipitado o concentrados de fibrinógeno derivados del plasma con atenuación viral (pasteurizados) (Riastap). El objetivo de reposición es un nivel plasmático de 100 mg/dl y dado que la semivida biológica circulante es de al menos 96 h, el tratamiento cada 3- 4 días resulta adecuado. La profilaxis primaria puede ser útil en la afibrinogenemia, con un aporte a demanda o profiláctico para los traumatismos o la cirugía. Las personas con síntomas trombofílicos deberían recibir anticoagulación de por vida, dependiendo de la evaluación riesgo-beneficio (cap. 176). No se recomienda Riastap como tratamiento de la disfibrinogenemia. El plasma con disolventes/detergentes, un concentrado de plasma humano que reduce las reacciones alérgicas y las lesiones pulmonares agudas secundarias a la transfusión (TRALI) o el PFC tratado con psoralenos (cuando lo autorice la Food and Drug Administration [FDA] estadounidense) puede ser un tratamiento alternativo.

Deficiencia de factor V

El factor V es un componente del complejo protrombinasa, que une los factores Va y Xa sobre los fosfolípidos de la membrana de la plaqueta para que la protrombina (factor II) se active a trombina (cap. 171).

DEFICIENCIA CONGÉNITA DE FACTOR V

La deficiencia de factor V es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente (1 por cada millón de nacimientos). La proteína factor V Leiden, que es responsable de la resistencia a la proteína C activada y de la trombofilia, no afecta a la actividad coagulante del factor V (cap. 176). La gravedad de la deficiencia del factor V plasmático se correlaciona peor con el riesgo de hemorragia clínica que el contenido de factor V plaquetario en los gránulos α (que no pueden ser medidos en el laboratorio clínico). Esta observación pone de relieve el papel crucial de la plaqueta para estimular la hemostasia adecuada en los focos de hemorragia y explica por qué pueden ser mejores las transfusiones de plaquetas que el PFC para el tratamiento de los episodios de hemorragia secundarios a deficiencias congénitas o adquiridas del factor V. La hemostasia se puede mantener sin corregir la actividad del factor V plasmático (> 25% del normal).

DEFICIENCIAS COMBINADAS DE LOS FACTORES V Y VIII

Los factores V y VIII son proteínas homólogas desde el punto de vista estructural, y la deficiencia combinada de estos factores es un trastorno autosómico recesivo con una prevalencia de 1 por cada 100.000 nacimientos entre los judíos sefardíes. La gravedad de la hemorragia depende de las concentraciones de estos factores, que suelen oscilar entre el 5 y el 30% de las normales. El tratamiento de reposición pretende normalizar la actividad de ambas proteínas de la coagulación.

DEFICIENCIA ADQUIRIDA DE FACTOR V

La deficiencia adquirida de factor V se ha descrito en personas expuestas al factor V bovino, que contamina las preparaciones de trombina utilizadas de forma tópica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para controlar la hemorragia durante la cirugía cardiovascular. Esta alteración posiblemente representa el desarrollo de anticuerpos frente al factor V bovino, que reaccionan de forma cruzada con la proteína del factor V humana. Esta complicación se acompaña de una hemorragia profusa.

Deficiencias de la coagulación dependiente de la vitamina K

DEFICIENCIAS DE LOS FACTORES II, VII Y X

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las coagulopatías asociadas a la deficiencia de vitamina K y la insuficiencia hepática se comentan en el capítulo 175. Las deficiencias congénitas de los factores II (protrombina), VII y X son trastornos hereditarios autosómicos poco frecuentes. Los heterocigotos (con concentraciones aproximadas del factor del 20% de las normales) suelen ser asintomáticos, salvo en el período neonatal inmediato, durante el cual la deficiencia fisiológica de vitamina K agrava la deficiencia del factor de la coagulación de base. Los homocigotos con concentraciones del factor de la coagulación inferiores al 10% manifiestan síntomas variables. Igual que sucede con otras coagulopatías, estas deficiencias se sospechan en general cuando aparece una hemorragia en el muñón del cordón umbilical. Posteriormente, salvo que se realice un tratamiento profiláctico o de reposición, los pacientes sufrirán hemorragias mucosas como epistaxis, menorragia y hemorragias durante las extracciones dentales, hemartros y hematomas intramusculares, así como hemorragias tras una cirugía o un traumatismo.

La deficiencia adquirida de factor VII se ha asociado con los síndromes de Dubin-Johnson y Gilbert (cap. 147). La deficiencia adquirida de factor IX se ha asociado a la enfermedad de Gaucher porque el factor IX se une al glucocerebrósido (cap. 208). La deficiencia adquirida de factor X y la amiloidosis se describen más adelante.

DIAGNÓSTICO

En el laboratorio de coagulación, la deficiencia de factor VII se asocia a un TP prolongado y un TTPa normal. Este patrón localiza la deficiencia en la vía extrínseca. Por el contrario, las deficiencias de los factores II (protrombina) y X prolongan tanto el TP como el TTPa porque los defectos se localizan en la vía común de la coagulación. La prueba de coagulación basada en el veneno de la víbora de Russell permite distinguir estas dos deficiencias, porque, como activador directo del factor X, esta prueba se prolonga en la deficiencia de factor X, pero no en la de factor II. Al mezclar plasma del paciente con plasma normal se corrige esta prueba, y el diagnóstico se puede confirmar con pruebas de la coagulación específicas que utilizan el plasma deficiente en la proteína de la coagulación que se desea valorar.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de reposición está indicado en las hemorragias agudas sintomáticas y para la profilaxis antes de la cirugía. Además de PFC, que puede transmitir virus hematógenos, se pueden administrar concentrados del complejo de factor IX para conseguir niveles hemostáticos de cualquiera de estos factores dependientes de la vitamina K (> 25-30% de lo normal).

Las complicaciones hemorrágicas producidas por autoanticuerpos IgG adquiridos frente a cualquiera de las proteínas de los factores de la coagulación se pueden revertir con rapidez, aunque temporalmente, mediante la inmunoadsorción extracorpórea con una columna de IgG humana policlonal unida a agarosa o de proteína estafilocócica A, con tratamiento de reposición simultáneo e inicio de la inmunodepresión. El factor VIIa recombinante se utiliza cada vez más para la cirugía en los pacientes con deficiencias congénitas raras de la coagulación, pero por lo general en dosis menores que con inhibidores hemofílicos (por lo general, 10-15 μg/kg/día o menos, durante varios días).

DEFICIENCIA DE FACTORES EN LA AMILOIDOSIS

La deficiencia grave adquirida de factor X, que se suele asociar a deficiencias de otros factores dependientes de la vitamina K, se produce en algunos pacientes con amiloidosis sistémica (cap. 188). Como las fibrillas de amiloide en el sistema reticuloendotelial se unen al factor X tanto de origen endógeno como exógeno, el tratamiento de reposición con PFC o concentrados del complejo de factor IX, incluso en grandes cantidades, puede no ser siempre suficiente. Los concentrados de factor VIIa recombinante se han empleado para revertir una hemorragia aguda. La esplenectomía puede reducir las complicaciones hemorrágicas de repetición.

Otras anomalías adquiridas de la coagulación

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO Y ANTICOAGULANTE LÚPICO

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (SAF) se asocia con trombosis recidivante o abortos de repetición con autoanticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos. Los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) pueden consistir en anticoagulante lúpico (AL), anticuerpo anticardiolipina (CL) o anti-β2-glucoproteína I (anti-β2-GPI). La trombocitopenia también es un hallazgo habitual en este trastorno protrombótico. En pocas ocasiones, puede producirse una insuficiencia multiorgánica a partir de una trombosis generalizada, lo que se denomina *SAF catastrófico.*

BIOPATOLOGÍA

Nuestros conocimientos sobre el papel de los anticuerpos individuales en el diagnóstico del SAF siguen creciendo con diversos estudios clínicos, que también pueden contribuir al desarrollo de mejores análisis diagnósticos.[15] Se ha sugerido que los efectos protrombóticos de los AAF pueden derivar de su capacidad de formar complejos con β2-GPI *in vivo* (lo que anula su función moduladora de unión a fosfolípidos) o por la inhibición por AAF de la activación de la proteína C, la interferencia con la actividad antitrombina III y/o la alteración del «escudo» de anexina V, lo que evita la degradación normal del coágulo (fibrinólisis). Aunque el complemento y la inflamación intervienen en los abortos en un modelo murino de SAF, el mecanismo patogénico del aborto asociado a SAF sigue sin aclararse. Aunque algunos anticuerpos no β2-GPI detectados mediante análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) pueden participar en el SAF obstétrico precoz y los anticuerpos anti-β2-GPI con actividad AL intervienen en los abortos tardíos, se necesitan más estudios para clasificar, comprender y tratar mejor este síndrome.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los AAF prolongan la coagulación en los análisis *in vitro,* pero no suelen asociarse con hemorragia clínica. En pocas ocasiones, se puede producir una hemorragia clínica cuando los AAF interactúan con el factor II (protrombina), que da lugar a una deficiencia adquirida de protrombina (factor II) asociada con una eliminación acelerada de complejos AL-protrombina de la circulación. La tendencia hemorrágica también puede surgir cuando el AL se dirige contra la membrana de las plaquetas y produce anomalías plaquetarias cuantitativas y/o cualitativas. Otros hallazgos clínicos en el SAF consisten en livedo reticular (cap. 80), lesiones valvulares del corazón y nefropatía. Desde el punto de vista clínico, aunque en el SAF puede producirse una trombosis tanto arterial como venosa (cap. 176), las más relevantes son la trombosis venosa y el ictus en los adultos jóvenes. El estudio diagnóstico en los pacientes con trombosis arterial debe constar de un ecocardiograma transesofágico para descartar un origen cardíaco de los coágulos arteriales. En las pacientes obstétricas se deben descartar otras causas de aborto espontáneo. Un estudio de casos-controles ha indicado que los antecedentes de abortos espontáneos de repetición asociados al síndrome antifosfolipídico es un factor de riesgo para la posterior aparición de tromboembolias venosas a largo plazo.[16] Las personas no embarazadas con manifestaciones trombóticas asociadas a SAF tienen un riesgo del 50% de sufrir episodios recidivantes durante un período de 5 años. Por lo general, los episodios trombóticos y vasculares recurrentes se producen con un patrón concordante con los hallazgos iniciales (p. ej., recidiva como trombosis venosa tras una trombosis venosa profunda inicial).

DIAGNÓSTICO

El consenso internacional establece que el diagnóstico de SAF se basa tanto en criterios clínicos como de laboratorio.[17] Los criterios clínicos incluyen 1) trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano, y 2) morbilidad gestacional. Este último engloba uno o más abortos antes de las 10 semanas de gestación, uno o más abortos espontáneos antes de las 34 semanas debido a eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria, o tres o más abortos espontáneos antes de las 10 semanas. El SAF se puede sospechar en el contexto de abortos espontáneos recidivantes o episodios tromboembólicos relacionados con el embarazo, por la detección de trombosis arteriales cerebrales en adultos jóvenes, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (20-40%; cap. 266) u otras enfermedades autoinmunitarias o tumores malignos linfoproliferativos, en pacientes que reciben medicamentos psicotrópicos (p. ej., clorpromacina) o cuando los análisis rutinarios de coagulación revelan una prolongación del TTPa.

Los criterios de laboratorio[18] son la presencia de uno o más AAF con título alto (AL, CL, anti-β2-GPI) por lo menos en dos ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia. Los AAF pueden detectarse con tres análisis: análisis de AL, ELISA para CL y ELISA para β2-GPI. El análisis de AL incluye una prueba de cribado, basada en una prolongación del tiempo de coagulación dependiente de fosfolípido, una prueba de mezclas que distingue el inhibidor (no se corrige en una mezcla 1:1) de un estado de deficiencia (se corrige en una mezcla 1:1) y una prueba de confirmación basada en la neutralización de las plaquetas para demostrar que el inhibidor es dependiente de fosfolípidos (el tiempo de coagulación se corrige) o un reactivo de TTPa modificado basado en la unión de fosfolípidos en fase hexagonal al AL. El análisis de ELISA para CL mide los anticuerpos en el suero diluido que se unen a placas revestidas de CL, incluidos los que se unen a CL sola o unida a β2-GPI bovina y tanto a IgG como a IgM, pero puede pasar por alto la CL unida a β2-GPI humana. El análisis de ELISA para β2-GPI detecta los anticuerpos que se unen a placas irradiadas revestidas con β2-GPI, pero tiene una especificidad reducida debido a la unión de anticuerpos no patogénicos. La positividad múltiple de estos análisis muestra una fuerte asociación

booksmedicos.org

con la trombosis y el aborto espontáneo: el riesgo de aparición de un primer episodio de trombosis en pacientes asintomáticos positivos para los anticuerpos LA, CL y β_2-GPI, que se llaman pacientes triple positivos, es de un 5,3% anual. De los tres análisis, la prueba de ELISA para β2-GPI muestra una asociación más sólida con la trombosis y el aborto recidivante precoz; el análisis para AL se asocia con trombosis venosa, ictus y aborto espontáneo tardío. Una prueba de AL positiva es la que tiene el mayor peso. Desde un punto de vista práctico, se recomienda realizar las pruebas para los tres anticuerpos en el momento del diagnóstico para orientar el seguimiento, ya que los anticoagulantes orales pueden interferir con la prueba de AL.

TRATAMIENTO

Tto

Debido al alto riesgo de tromboembolia recidivante, los pacientes con SAF deben recibir terapia antitrombótica. La estrategia se basa en lograr un equilibrio entre el riesgo de trombosis y las complicaciones hemorrágicas, sobre todo en los pacientes con trombocitopenia. Debido a la limitada información proporcionada por los ensayos clínicos aleatorizados, las recomendaciones para el SAF son similares a las de los pacientes sin SAF, es decir, usar heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (HBPM), con un solapamiento de 4-5 días con la warfarina, para la tromboembolia venosa (TEV) aguda, seguida de warfarina a largo plazo para lograr un índice normalizado internacional (INR) de 2-3. Esta recomendación se basa en un ensayo aleatorizado que no mostró diferencias en las tasas de hemorragia con la anticoagulación de alta intensidad (INR > 3) en comparación con la anticoagulación de baja intensidad (INR de 2-3). En los pacientes con trombocitopenia, puede requerirse un control más frecuente del INR para evitar las complicaciones hemorrágicas. La duración de la anticoagulación en pacientes con y sin SAF se basa en un equilibrio entre la recidiva de la TEV y la hemorragia.

Para las mujeres con SAF y aborto, pero sin antecedentes de trombosis, el objetivo es evitar los abortos recidivantes. Basándose en estudios prospectivos que indican una tasa de natalidad mayor con ácido acetilsalicílico más heparina, las recomendaciones incluyen dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg) en combinación con heparina o HBPM profiláctica en el período anterior al parto.

Entre las personas con trombocitopenia asociada a SAF y un recuento plaquetario menor de 20-30 × 10^9/l, en el contexto de una hemorragia o cuando la hemorragia potencial supere al riesgo de hemorragia por tratamiento de la TEV, el tratamiento es similar al de la púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 172). Consiste en esteroides, inmunoglobulina intravenosa y agentes inmunodepresores (p. ej., ciclofosfamida, azatioprina, rituximab fuera de sus indicaciones autorizadas). Las publicaciones de casos aislados indican que el danazol, la dapsona, el ácido acetilsalicílico y la cloroquina pueden ser complementos útiles. En las mujeres embarazadas con trombocitopenia asociada a SAF, se aconseja aplicar el tratamiento antes de la anestesia epidural o la cesárea. En este último caso, se recomienda una extracción precoz del feto bajo cobertura de inmunoglobulina intravenosa.

El tratamiento de la hemorragia asociada a SAF depende del sitio y la gravedad de la hemorragia. Para la hemorragia por anticoagulantes, estos deben suspenderse y hay que administrar un antídoto (p. ej., protamina), si está disponible. Para la hemorragia por trombocitopenia, se deben administrar transfusiones de plaquetas, junto con transfusiones de eritrocitos, si es necesario. Si se produce tanto trombosis como hemorragia, el tratamiento debe dirigirse hacia el componente que más comprometa la vida. En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, los anticoagulantes deben suspenderse o administrarse en una dosis menor; los que tienen un alto riesgo trombótico, a pesar de la trombocitopenia, deben ser anticoagulados y recibir simultáneamente agentes para aumentar el recuento de plaquetas. Para quienes reciben tratamiento prolongado con heparina, se deben administrar calcio y vitamina D para minimizar los riesgos de la osteoporosis.

En la complicación multisistémica con riesgo vital del síndrome antifosfolipídico catastrófico, que se caracteriza por evidencia histopatológica de trombosis de pequeños vasos y disfunción de múltiples órganos (p. ej., pulmones, encéfalo, corazón, riñones, piel y/o tubo digestivo) en un corto período de tiempo, se ha empleado la anticoagulación máxima, el intercambio de plasma y el tratamiento inmunodepresor. Una reciente publicación demostró que eculizumab, un inhibidor del complemento terminal, era eficaz en un paciente con síndrome antifosfolipídico catastrófico de repetición.[19]

Bibliografía de grado A

A1. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123:317-325.

A2. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357:535-544.

A3. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011;9:700-710.

A4. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost*. 2012;10:359-367.

A5. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2011;365:1684-1692.

A6. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119:1335-1344.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

175

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS: COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA, INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y DEFICIENCIA DE VITAMINA K

ANDREW I. SCHAFER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

DEFINICIÓN

La coagulación intravascular diseminada (CID), denominada también coagulopatía de consumo o desfibrinación, se debe a un amplio número de trastornos graves (tabla 175-1). En la mayoría de los pacientes el proceso de base domina el cuadro clínico, pero en algunos casos (p. ej., neoplasia maligna oculta, envenenamiento) la CID puede ser la manifestación inicial o predominante del trastorno. La CID nunca se produce de forma aislada, sin una causa desencadenante.

BIOPATOLOGÍA

La CID es un trastorno trombótico desde el punto de vista fisiopatológico. Sin embargo, su manifestación clínica puede ser una hemorragia generalizada en los casos agudos. Los mecanismos fisiopatológicos básicos (fig. 175-1), con independencia de la causa, es la entrada a la circulación de sustancias procoagulantes que provocan la activación sistémica del sistema de la coagulación y las plaquetas. Esto da lugar a un depósito diseminado de trombos de fibrina y plaquetas en la microvasculatura.[1] En la mayor parte de los casos el estímulo procoagulante es el factor tisular, una lipoproteína que normalmente no se expone a la sangre. En la CID el factor tisular accede a la sangre por una lesión tisular, por la producción en células malignas o por expresarse en la superficie de los monocitos y las células endoteliales por mediadores inflamatorios. Los componentes de la respuesta inflamatoria y del sistema de la coagulación se activan mutuamente en algunas formas de CID, como la sepsis. El factor tisular activa la generación de la trombina (una proteasa de la coagulación), que induce la formación de fibrina y la activación de las plaquetas. En algunos casos específicos de CID, otros procoagulantes distintos del factor tisular (p. ej., una proteasa de cisteína o mucina en determinadas neoplasias malignas) y proteasas distintas de la trombina (p. ej., tripsina en la pancreatitis, enzimas exógenas en los envenenamientos) representan el estímulo procoagulante.

En la CID aguda no compensada se consumen factores de la coagulación a una velocidad que supera la capacidad del hígado de sintetizarlos, y las plaquetas se consumen por encima de la capacidad de liberarlas de los megacariocitos de la médula ósea. Las manifestaciones de laboratorio resultantes en estas circunstancias son una prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), así como trombocitopenia. El aumento de la formación de fibrina en la CID estimula un proceso intensificado de fibrinólisis secundaria en el cual los activadores del plasminógeno generan plasmina para digerir la fibrina (y el fibrinógeno) hasta los productos de degradación de la fibrina (y el fibrinógeno) (PDF). Los PDF son potentes anticoagulantes circulantes, que contribuyen aún más a las manifestaciones hemorrágicas de la CID. El depósito intravascular de fibrina puede producir la fragmentación de los eritrocitos y ocasionar la presencia de esquistocitos en los frotis de sangre; sin embargo, la anemia hemolítica microangiopática franca es poco frecuente en la CID. La trombosis microvascular oclusiva en la CID puede comprometer la irrigación de algunos órganos y causar una insuficiencia multiorgánica, sobre todo cuando se asocia a alteraciones hemodinámicas y metabólicas sistémicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con la trombosis y el aborto espontáneo: el riesgo de aparición de un primer episodio de trombosis en pacientes asintomáticos positivos para los anticuerpos LA, CL y β_2-GPI, que se llaman pacientes triple positivos, es de un 5,3% anual. De los tres análisis, la prueba de ELISA para β2-GPI muestra una asociación más sólida con la trombosis y el aborto recidivante precoz; el análisis para AL se asocia con trombosis venosa, ictus y aborto espontáneo tardío. Una prueba de AL positiva es la que tiene el mayor peso. Desde un punto de vista práctico, se recomienda realizar las pruebas para los tres anticuerpos en el momento del diagnóstico para orientar el seguimiento, ya que los anticoagulantes orales pueden interferir con la prueba de AL.

TRATAMIENTO

Tto

Debido al alto riesgo de tromboembolia recidivante, los pacientes con SAF deben recibir terapia antitrombótica. La estrategia se basa en lograr un equilibrio entre el riesgo de trombosis y las complicaciones hemorrágicas, sobre todo en los pacientes con trombocitopenia. Debido a la limitada información proporcionada por los ensayos clínicos aleatorizados, las recomendaciones para el SAF son similares a las de los pacientes sin SAF, es decir, usar heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (HBPM), con un solapamiento de 4-5 días con la warfarina, para la tromboembolia venosa (TEV) aguda, seguida de warfarina a largo plazo para lograr un índice normalizado internacional (INR) de 2-3. Esta recomendación se basa en un ensayo aleatorizado que no mostró diferencias en las tasas de hemorragia con la anticoagulación de alta intensidad (INR > 3) en comparación con la anticoagulación de baja intensidad (INR de 2-3). En los pacientes con trombocitopenia, puede requerirse un control más frecuente del INR para evitar las complicaciones hemorrágicas. La duración de la anticoagulación en pacientes con y sin SAF se basa en un equilibrio entre la recidiva de la TEV y la hemorragia.

Para las mujeres con SAF y aborto, pero sin antecedentes de trombosis, el objetivo es evitar los abortos recidivantes. Basándose en estudios prospectivos que indican una tasa de natalidad mayor con ácido acetilsalicílico más heparina, las recomendaciones incluyen dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg) en combinación con heparina o HBPM profiláctica en el período anterior al parto.

Entre las personas con trombocitopenia asociada a SAF y un recuento plaquetario menor de 20-30 × 10^9/l, en el contexto de una hemorragia o cuando la hemorragia potencial supere al riesgo de hemorragia por tratamiento de la TEV, el tratamiento es similar al de la púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 172). Consiste en esteroides, inmunoglobulina intravenosa y agentes inmunodepresores (p. ej., ciclofosfamida, azatioprina, rituximab fuera de sus indicaciones autorizadas). Las publicaciones de casos aislados indican que el danazol, la dapsona, el ácido acetilsalicílico y la cloroquina pueden ser complementos útiles. En las mujeres embarazadas con trombocitopenia asociada a SAF, se aconseja aplicar el tratamiento antes de la anestesia epidural o la cesárea. En este último caso, se recomienda una extracción precoz del feto bajo cobertura de inmunoglobulina intravenosa.

El tratamiento de la hemorragia asociada a SAF depende del sitio y la gravedad de la hemorragia. Para la hemorragia por anticoagulantes, estos deben suspenderse y hay que administrar un antídoto (p. ej., protamina), si está disponible. Para la hemorragia por trombocitopenia, se deben administrar transfusiones de plaquetas, junto con transfusiones de eritrocitos, si es necesario. Si se produce tanto trombosis como hemorragia, el tratamiento debe dirigirse hacia el componente que más comprometa la vida. En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, los anticoagulantes deben suspenderse o administrarse en una dosis menor; los que tienen un alto riesgo trombótico, a pesar de la trombocitopenia, deben ser anticoagulados y recibir simultáneamente agentes para aumentar el recuento de plaquetas. Para quienes reciben tratamiento prolongado con heparina, se deben administrar calcio y vitamina D para minimizar los riesgos de la osteoporosis.

En la complicación multisistémica con riesgo vital del síndrome antifosfolipídico catastrófico, que se caracteriza por evidencia histopatológica de trombosis de pequeños vasos y disfunción de múltiples órganos (p. ej., pulmones, encéfalo, corazón, riñones, piel y/o tubo digestivo) en un corto período de tiempo, se ha empleado la anticoagulación máxima, el intercambio de plasma y el tratamiento inmunodepresor. Una reciente publicación demostró que eculizumab, un inhibidor del complemento terminal, era eficaz en un paciente con síndrome antifosfolipídico catastrófico de repetición.[19]

Bibliografía de grado A

A1. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123:317-325.

A2. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357:535-544.

A3. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011;9:700-710.

A4. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost*. 2012;10:359-367.

A5. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2011;365:1684-1692.

A6. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119:1335-1344.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

175

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS: COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA, INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y DEFICIENCIA DE VITAMINA K

ANDREW I. SCHAFER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

DEFINICIÓN

La coagulación intravascular diseminada (CID), denominada también coagulopatía de consumo o desfibrinación, se debe a un amplio número de trastornos graves (tabla 175-1). En la mayoría de los pacientes el proceso de base domina el cuadro clínico, pero en algunos casos (p. ej., neoplasia maligna oculta, envenenamiento) la CID puede ser la manifestación inicial o predominante del trastorno. La CID nunca se produce de forma aislada, sin una causa desencadenante.

BIOPATOLOGÍA

La CID es un trastorno trombótico desde el punto de vista fisiopatológico. Sin embargo, su manifestación clínica puede ser una hemorragia generalizada en los casos agudos. Los mecanismos fisiopatológicos básicos (fig. 175-1), con independencia de la causa, es la entrada a la circulación de sustancias procoagulantes que provocan la activación sistémica del sistema de la coagulación y las plaquetas. Esto da lugar a un depósito diseminado de trombos de fibrina y plaquetas en la microvasculatura.[1] En la mayor parte de los casos el estímulo procoagulante es el factor tisular, una lipoproteína que normalmente no se expone a la sangre. En la CID el factor tisular accede a la sangre por una lesión tisular, por la producción en células malignas o por expresarse en la superficie de los monocitos y las células endoteliales por mediadores inflamatorios. Los componentes de la respuesta inflamatoria y del sistema de la coagulación se activan mutuamente en algunas formas de CID, como la sepsis. El factor tisular activa la generación de la trombina (una proteasa de la coagulación), que induce la formación de fibrina y la activación de las plaquetas. En algunos casos específicos de CID, otros procoagulantes distintos del factor tisular (p. ej., una proteasa de cisteína o mucina en determinadas neoplasias malignas) y proteasas distintas de la trombina (p. ej., tripsina en la pancreatitis, enzimas exógenas en los envenenamientos) representan el estímulo procoagulante.

En la CID aguda no compensada se consumen factores de la coagulación a una velocidad que supera la capacidad del hígado de sintetizarlos, y las plaquetas se consumen por encima de la capacidad de liberarlas de los megacariocitos de la médula ósea. Las manifestaciones de laboratorio resultantes en estas circunstancias son una prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), así como trombocitopenia. El aumento de la formación de fibrina en la CID estimula un proceso intensificado de fibrinólisis secundaria en el cual los activadores del plasminógeno generan plasmina para digerir la fibrina (y el fibrinógeno) hasta los productos de degradación de la fibrina (y el fibrinógeno) (PDF). Los PDF son potentes anticoagulantes circulantes, que contribuyen aún más a las manifestaciones hemorrágicas de la CID. El depósito intravascular de fibrina puede producir la fragmentación de los eritrocitos y ocasionar la presencia de esquistocitos en los frotis de sangre; sin embargo, la anemia hemolítica microangiopática franca es poco frecuente en la CID. La trombosis microvascular oclusiva en la CID puede comprometer la irrigación de algunos órganos y causar una insuficiencia multiorgánica, sobre todo cuando se asocia a alteraciones hemodinámicas y metabólicas sistémicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Causas de base

La CID siempre se asocia a una causa de base, que por lo general se debe identificar y eliminar si se quiere tratar con éxito la coagulopatía. El desarrollo de CID en muchos de estos trastornos se asocia a un mal pronóstico. La infección es la causa más frecuente de CID. El síndrome se asocia sobre todo a sepsis por microorganismos gramnegativos o grampositivos (cap. 108), aunque puede desencadenarse también por otros microorganismos de tipo bacteriano, fúngico, viral, por rickettsias o protozoos.

La placenta y el contenido uterino son fuentes con abundante factor tisular y otros procoagulantes que normalmente quedan excluidos de la circulación materna; las complicaciones obstétricas, sobre todo del tercer trimestre, pueden asociarse a diversas manifestaciones clínicas de CID cuando se rompe esta barrera. Estos síndromes van desde una CID aguda fulminante y con frecuencia mortal por embolia de líquido amniótico hasta una forma subaguda o crónica de CID por retención de un feto muerto. Otros problemas obstétricos asociados a CID son el desprendimiento de placenta, la toxemia y el aborto séptico.

Las formas crónicas de CID se observan en diversas neoplasias malignas, sobre todo en el cáncer de páncreas (cap. 194) y los adenocarcinomas digestivos secretores de mucina (cap. 193), en los que predominan las manifestaciones trombóticas más que hemorrágicas. El tratamiento con ácido todo-*trans*-retinoico ha reducido en gran medida la incidencia de CID grave en pacientes con leucemia promielocítica aguda (cap. 183). No se sabe si la insuficiencia hepática (v. más adelante) puede ser causa de CID o sencillamente su aparición agrava una coagulación intravascular por alteraciones de la eliminación de los factores de la coagulación activados, la plasmina y los PDF. El veneno de serpiente contiene diversas sustancias que pueden afectar a la coagulación y la permeabilidad endotelial. Las mordeduras de la serpiente de cascabel y otras víboras pueden originar una CID grave por introducción de estas toxinas exógenas y liberación del factor tisular endógeno por la necrosis de los tejidos.

La probabilidad y la intensidad de la CID causada por traumatismo, cirugía y shock (cap. 106) se relacionan con la extensión de las lesiones tisulares y los órganos afectados. El encéfalo es una fuente especialmente rica de factor tisular, de manera que los traumatismos craneoencefálicos (cap. 399) pueden precipitar una CID aguda. Los aneurismas aórticos de gran tamaño (cap. 78), los hemangiomas gigantes y otras malformaciones vasculares pueden causar una CID subclínica o clínica, que se inicia localmente en la vasculatura anómala, pero puede «derramarse» hacia la circulación sistémica.

TABLA 175-1 CAUSAS PRINCIPALES DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

INFECCIONES
Sepsis por bacterias gramnegativas
Otras bacterias, hongos, virus, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, paludismo
REACCIONES INMUNITARIAS
Reacciones transfusionales (incompatibilidad ABO)
Rechazo del trasplante
COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS
Embolia de líquido amniótico
Retención de feto muerto
Desprendimiento prematuro de placenta
Toxemia, preeclampsia
Aborto séptico
NEOPLASIAS MALIGNAS
Carcinoma pancreático
Adenocarcinomas
Leucemia promielocítica aguda
Otras neoplasias
INSUFICIENCIA HEPÁTICA
PANCREATITIS AGUDA
ENVENENAMIENTO
SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA
TRAUMATISMO, SHOCK
Lesión cerebral
Lesión por aplastamiento
Quemaduras
Hipotermia o hipertermia
Embolia grasa
Hipoxia, isquemia
Cirugía
ENFERMEDADES VASCULARES
Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt)
Aneurisma aórtico
Tumores vasculares

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la CID dependen de la naturaleza, la intensidad y la duración del estímulo subyacente. La coexistencia de hepatopatía potencia la CID de cualquier causa. La CID de bajo grado suele ser asintomática y se diagnostica exclusivamente por alteraciones de laboratorio. Las complicaciones trombóticas de la CID se suelen producir con algunas enfermedades crónicas de base, como el síndrome de Trousseau en el cáncer (cap. 176). La CID puede manifestarse como acrocianosis y gangrena de los dedos de las manos en los pacientes en estado crítico con compromiso hemodinámico y que reciben vasopresores. La necrosis hemorrágica de la piel (fig. 175-2) y la púrpura fulminante pueden ser otras manifestaciones de la CID. La hemorragia es el hallazgo clínico más frecuente en la CID aguda no compensada. La hemorragia se puede limitar a sitios de intervención o de anomalías anatómicas, pero suele ser generalizada en los casos más graves e incluye equimosis generalizadas y un sangrado difuso en sábana en mucosas y orificios.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio de la CID grave aguda no suele resultar difícil. El consumo y la inhibición de la función de los factores de la coagulación prolongan el TP, el TTPa y el tiempo de trombina. El consumo de plaquetas ocasiona trombocitopenia. La fibrinólisis secundaria aumenta los títulos de PDF, que se pueden medir mediante aglutinación en látex o con pruebas para determinar el dímero D. Se pueden encontrar esquistocitos en el frotis de sangre periférica, pero este hallazgo no es sensible ni específico de CID. Las variantes crónicas o compensadas de CID son más difíciles de diagnosticar, con patrones muy variables de anomalías en las pruebas de coagulación para el «cribado de CID».[2,3] El aumento del dímero D y la prolongación del TP suelen ser medidas más sensibles que las alteraciones del TTPa o el recuento de plaquetas. La síntesis hipercompensada de los factores de la coagulación consumidos

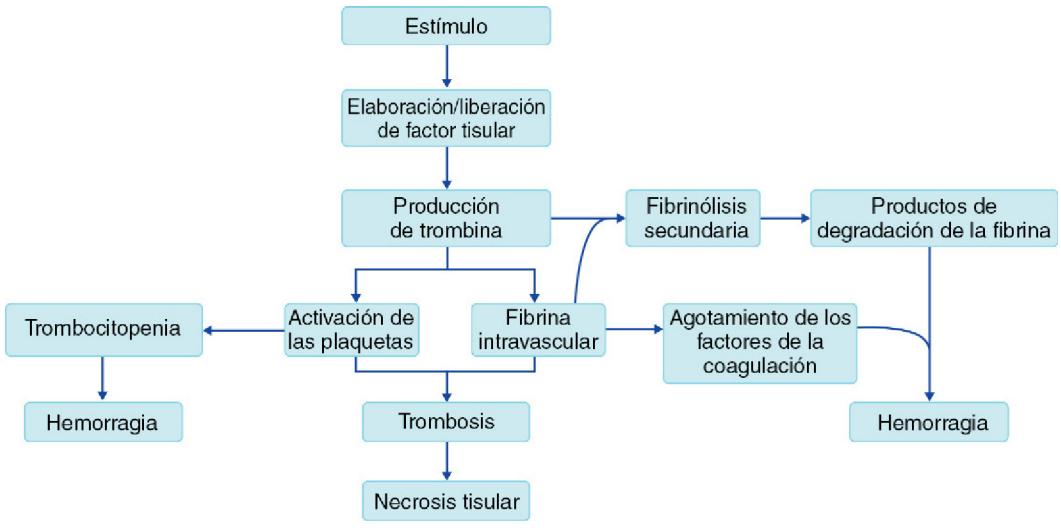

FIGURA 175-1. **Proceso fisiopatológico de la hemorragia, la trombosis y las manifestaciones isquémicas en pacientes con coagulación intravascular diseminada.**

booksmedicos.org



FIGURA 175-2. Coagulación intravascular diseminada secundaria a septicemia estafilocócica. Obsérvense las características hemorragias cutáneas, que oscilan de pequeñas lesiones purpúricas a equimosis más extensas. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

y las plaquetas en algunas formas crónicas de CID puede incluso acortar el TP y el TTPa o producir trombocitosis (o ambas), aunque el aumento del dímero D indica una fibrinólisis secundaria en estos casos.

El diagnóstico diferencial más difícil de la CID se produce en pacientes con hepatopatía coexistente. La coagulopatía de la insuficiencia hepática (v. «Insuficiencia hepática», más adelante) suele ser indistinguible de la asociada a la CID, en parte porque la disfunción hepática evolucionada se asocia, de hecho, a un estado de CID. En la insuficiencia hepática, la combinación de una menor síntesis de factores de la coagulación, la alteración de la eliminación de los factores de la coagulación activados, la fibrinólisis secundaria y la trombocitopenia por hipertensión portal e hiperesplenismo pueden condicionar que la coagulopatía no sea distinguible de la CID. Las microangiopatías trombóticas, que incluyen la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico, el síndrome de «hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y plaquetopenia» (HELLP) en pacientes obstétricas[4] y otros tipos de consumos plaquetarios y trombocitopenia (cap. 172) no se asocian a activación de los factores de la coagulación o fibrinólisis secundaria; por tanto, en estos trastornos el TP, el TTPa, el tiempo de trombina y los dímeros D suelen ser normales. Los esquistocitos, a menudo asociados a una hemólisis franca, son mucho más prominentes en el frotis de sangre periférica en la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico-urémico (cap. 172) que en la CID.

La *hiperfibrinólisis primaria* se considera una entidad distinta.[5] Algunos pacientes con una diátesis hemorrágica clínica grave tienen pruebas de laboratorio de predominio de la fibrinólisis, como aumento de las concentraciones de PDF (dímero D) y una hipofibrinogenemia grave con un consumo relativamente escaso de factores de la coagulación y recuentos de plaquetas normales o casi normales. Estos hallazgos infrecuentes, que se parecen a los que se espera observar con el tratamiento fibrinolítico, se encuentran en ocasiones, sobre todo en enfermos con cáncer de próstata.

TRATAMIENTO

Tto

El éxito del tratamiento de la CID (tabla 175-2) exige identificar y eliminar la causa de base. Todos los demás tratamientos, incluido el soporte hemodinámico, la reposición de los factores de la coagulación y las plaquetas y los fármacos inhibidores de la coagulación y la fibrinólisis, son meras medidas temporales. Dada la dificultad para analizar este síndrome complejo de múltiples causas mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados, las recomendaciones de tratamiento actuales no se suelen basar en evidencias de alto grado.[6]

En muchos pacientes con una CID autolimitada asintomática que solo sufren alteraciones de laboratorio por la coagulopatía puede no ser necesario tratamiento alguno. En enfermos con CID que sufren una hemorragia activa o tienen un riesgo alto de hemorragia, los tratamientos con componentes sanguíneos de elección son las transfusiones de plaquetas para mejorar la trombocitopenia y el plasma fresco congelado para reponer los factores de la coagulación consumidos y corregir el TP y el TTPa prolongados. Pueden ser necesarios grandes volúmenes de plasma (p. ej., > 6 U/24 h) para reducir la hemorragia en los casos graves. En algunos enfermos con una hipofibrinogenemia especialmente intensa puede ser útil la transfusión adicional de crioprecipitados, un concentrado de plasma enriquecido en fibrinógeno. El problema teórico de estos hemoderivados es que pueden «alimentar el fuego» y agravar una CID, pero la experiencia clínica no ha confirmado este temor.

El uso de inhibidores farmacológicos de la coagulación y la fibrinólisis en la CID son medidas discutidas. La heparina puede aportar beneficios teóricos porque bloquea la actividad de trombina y detiene la coagulación intravascular y la consiguiente fibrinólisis secundaria. En la práctica, la heparina podría agravar la tendencia a la hemorragia en la CID aguda. La heparina suele reservarse para formas especiales de CID, incluidas las que cursan con trombosis y acrocianosis y las que se asocian a cáncer, malformaciones vasculares, retención de feto muerto y, posiblemente, leucemia promielocítica aguda, en las que no existe hemorragia activa. En los casos de CID en los que predomina la trombosis o la isquemia de partes acras, se debería utilizar heparina no fraccionada mediante infusión continua, debido a su corta semivida y a su reversibilidad si se produce una mayor hemorragia. La monitorización del TTPa en presencia de CID puede ser problemática, por lo que la infusión de heparina en este contexto debe controlarse sobre todo por la respuesta clínica y la mejoría en los resultados de otras pruebas de la coagulación (p. ej., trombocitopenia). Los fármacos antifibrinolíticos, como el ácido ε-aminocaproico y el ácido tranexámico, suelen estar contraindicados en la CID. Al bloquear la respuesta fibrinolítica secundaria a la CID, estos fármacos causan un depósito de fibrina no contrarrestado y pueden precipitar una trombosis. Los antifibrinolíticos pueden ser eficaces para reducir las hemorragias con riesgo vital en la CID, sobre todo en los casos extremos, en los cuales un aporte enérgico de componentes de la sangre no consigue controlar la hemorragia; en estas situaciones, la infusión simultánea de heparina en dosis bajas puede reducir el riesgo de trombosis. También es posible mejorar el sangrado y los datos analíticos de CID mediante la administración de factor VII activado recombinante (rFVIIa) en los pacientes cuyo sangrado no se controle con las medidas convencionales.

En 2001 se aprobó el uso de la proteína C activada recombinante humana (rhAPC) para el shock séptico y la sepsis grave, que suele asociarse a la CID. Los mecanismos mediante los cuales se cree que la rhAPC modifica la evolución de la enfermedad son sus acciones sobre la coagulación desregulada y la consiguiente trombosis microvascular, además de sus posibles efectos antiinflamatorios. Sin embargo, en estudios posteriores no se ha conseguido demostrar la reducción de la mortalidad con rhAPC en los pacientes con shock séptico ni ninguno de sus subgrupos de prescripción[A1] ni tampoco en pacientes menos graves, con un menor riesgo de mortalidad por sepsis (escalas Acute Physiology and Chronic Health Evaluation o APACHE II < 25 o insuficiencia de un solo órgano) y con infusiones más prolongadas o en pacientes pediátricos. Todo ello condujo al fabricante a retirar la rhAPC del mercado en 2011. Sin embargo, la controversia ha persistido con la posterior publicación de los resultados favorables de un metaanálisis y estudios observacionales.[7] Aunque el inhibidor de la vía del factor tisular recombinante, los concentrados de antitrombina III y la trombomodulina soluble humana pueden tener alguna eficacia y mejorar los parámetros analíticos en la CID, los beneficios sobre la supervivencia global de estos fármacos en pacientes con CID no se han demostrado.

TABLA 175-2 TRATAMIENTO DE LA COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Identificar y eliminar la causa de base
No tratar los casos leves, asintomáticos y autolimitados
Soporte hemodinámico en los casos graves, según esté indicado
Tratamiento con hemoderivados
Indicaciones: hemorragia activa o alto riesgo de hemorragia
Plasma fresco congelado
Plaquetas
En algunas ocasiones, considerar crioprecipitado, antitrombina III
Tratamiento farmacológico
Indicaciones: heparina en la CID manifestada por trombosis o acrocianosis y sin hemorragia activa; los fármacos antifibrinolíticos suelen estar contraindicados, salvo en la hemorragia potencialmente mortal y el fracaso del tratamiento con hemoderivados

CID = coagulación intravascular diseminada.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Las complicaciones hemorrágicas en pacientes con una hepatopatía avanzada (caps. 153 y 154) pueden ser graves e incluso mortales, y son responsables directas de alrededor del 20% de los fallecimientos por insuficiencia hepática. La magnitud de esta tendencia hemorrágica depende de la gravedad y el tipo de hepatopatía. En alrededor de un 33% de los pacientes que fallecen por un trasplante hepático, la causa fue una hemorragia perioperatoria.

BIOPATOLOGÍA

El mecanismo fisiopatológico de la hemorragia en la insuficiencia hepática es complejo y multifactorial.[8] Las alteraciones anatómicas secundarias a la hipertensión portal suelen ser la principal causa de hemorragia digestiva en los pacientes con hepatopatías. La hemorragia digestiva alta se puede deber a varices esofágicas o gastritis hemorrágica (gastropatía congestiva), mientras que la hemorragia digestiva baja, que no suele comprometer la vida, se puede deber a hemorroides.

La complejidad de la coagulopatía sistémica en la insuficiencia hepática no resulta sorprendente, dado que el hígado es el principal órgano para la síntesis de los factores de la coagulación y fibrinolíticos, así como de sus inhibidores proteicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 175-3 ANOMALÍAS DE LA COAGULACIÓN EN LA HEPATOPATÍA

ANOMALÍAS DE LA COAGULACIÓN
Disminución de la síntesis de factores de la coagulación
Alteración de la γ-carboxilación dependiente de la vitamina K
Disfibrinogenemia
Coagulación intravascular diseminada
Aumento de la actividad fibrinolítica
ANOMALÍAS DE LAS PLAQUETAS
Trombocitopenia (hiperesplenismo)
Anomalías de la función plaquetaria

(tabla 175-3). Por tanto, los trastornos de la hemostasia asociados a la insuficiencia hepática se acompañan de alteraciones protrombóticas opuestas. Los hepatocitos producen todos los factores de la coagulación, salvo el factor de von Willebrand, y las hepatopatías parenquimatosas avanzadas determinan una alteración de la síntesis de estas proteínas. La hepatopatía también altera la γ-carboxilación dependiente de vitamina K de los factores procoagulantes II, VII, IX y X, además de las proteínas anticoagulantes C y S. Las alteraciones funcionales del fibrinógeno, denominadas *disfibrinogenemias,* se producen con frecuencia en diversos tipos de hepatopatías, sobre todo en los carcinomas hepatocelulares. La mayoría de las hepatopatías avanzadas se asocian a cierto grado de CID por alteraciones de la síntesis de los inhibidores de la coagulación de la sangre y eliminación defectuosa en los hepatocitos de los factores de la coagulación activados. La CID y el riesgo de hemorragia se agravan por el aumento de la actividad fibrinolítica (hiperfibrinólisis) en las hepatopatías secundario al incremento de concentración del activador del plasminógeno tisular asociado a una menor síntesis de inhibidores del activador del plasminógeno y la plasmina.

Las alteraciones cuantitativas y cualitativas de las plaquetas también contribuyen a la diátesis hemorrágica en la insuficiencia hepática. La esplenomegalia congestiva secundaria a la hipertensión portal condiciona un almacenamiento aumentado de plaquetas en el bazo (hiperesplenismo). La consiguiente trombocitopenia, cuya intensidad suele correlacionarse con el tamaño del bazo, pocas veces provoca un recuento de plaquetas por debajo de 30.000/mm^3. En los alcohólicos, la supresión de la trombopoyesis de la médula ósea por los efectos tóxicos agudos del alcohol o la deficiencia de folato puede contribuir a la trombocitopenia. También se han descrito alteraciones cualitativas de las plaquetas en los pacientes con hepatopatía.

El trasplante hepático (cap. 154) plantea problemas especiales al sistema de coagulación. Durante la fase anhepática de la cirugía, que dura unas 2 h, la interrupción completa de la síntesis de los factores de la coagulación prolonga aún más el TP y el TTPa. La liberación del activador del plasminógeno tisular en el hígado recién injertado aumenta la fibrinólisis y agrava el riesgo de hemorragia en el período postoperatorio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La complicación hemorrágica más frecuente de la hepatopatía es la hemorragia digestiva, que se suele deber a una anomalía anatómica que se agrava por la coagulopatía sistémica de la insuficiencia hepática. La hemorragia originada en otras mucosas, las equimosis extensas o las hemorragias más graves en el retroperitoneo o el sistema nervioso central suelen indicar alteraciones más significativas del sistema de la coagulación.

La coagulopatía grave de los enfermos con hepatopatía hace que la biopsia hepática conlleve un riesgo notable. El TP y el recuento plaquetario pueden ser las mejores guías del riesgo de hemorragia, pero no son fiables como predictores del riesgo de sangrado durante la biopsia hepática. En general, es posible realizar con seguridad estas biopsias si el TP y el TTPa no superan 1,5 veces los valores control y el recuento plaquetario supera 50.000/mm^3. La American Association for the Study of Liver Diseases ha llegado a la conclusión de que la relación riesgo-beneficio de sangrado en la biopsia hepática debe ser considerada de forma individualizada en cada caso.[9]

DIAGNÓSTICO

Aunque el TP y el TTPa suelen estar prolongados en los pacientes con una hepatopatía avanzada, el primero es una prueba más sensible para las fases iniciales de la evolución; una prolongación desproporcionada del TTPa debería hacer sospechar una alteración asociada de la coagulación, como un anticoagulante lúpico o un inhibidor de los factores de la coagulación. Un TP prolongado también es un indicador útil de mal pronóstico en los pacientes con cirrosis, hepatotoxicidad aguda por paracetamol y hepatitis viral aguda; en esta última, es un mejor indicador pronóstico que la albúmina o las transaminasas séricas. Una prolongación desproporcionada del tiempo de trombina sugiere una disfibrinogenemia. El hiperesplenismo (cap. 168), posiblemente asociado a la deficiencia nutricional de folato o a los efectos tóxicos agudos del alcohol sobre la médula ósea, suele provocar una trombocitopenia leve o moderada en pacientes con hepatopatía; sin embargo, se deben descartar otras causas de trombocitopenia cuando el recuento de plaquetas sea mucho menor de 30.000/mm^3.

La coagulopatía de la insuficiencia hepática suele ser indistinguible de la CID, en parte porque siempre existe un cierto grado de CID en la hepatopatía evolucionada. En general, los pacientes con CID tienen una reducción de las concentraciones del factor VIII y un aumento de los títulos de dímero D más marcados que los enfermos con insuficiencia hepática. La idea simplista de que un TP prolongado (y en ocasiones también un TTPa) y la trombocitopenia generan un estado de «autoanticoagulación» natural en los pacientes con una insuficiencia hepática no tiene en consideración el complejo mecanismo fisiopatológico de la coagulopatía en este contexto, que implica un delicado equilibrio no solo de las alteraciones antihemostáticas (que producen la tendencia al sangrado), sino también de las prohemostáticas (que producen al tiempo una tendencia a la trombosis).[10] De hecho, el riesgo de tromboembolia venosa es doble en los pacientes con una insuficiencia hepática en los controles, incluso en presencia de un índice normalizado internacional prolongado. El riesgo de trombosis no es solo localizado, con afectación de la vena porta y de otras venas abdominales, sino también sistémico, con riesgo de trombosis venosa profunda de las extremidades y de embolia pulmonar.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de la coagulopatía de origen hepático puede dirigirse a prevenir las complicaciones hemorrágicas de los procedimientos invasivos o a tratar una hemorragia activa. El tratamiento más eficaz es el uso de hemoderivados con transfusiones de plasma fresco congelado (que contiene todos los factores de la coagulación) y de plaquetas (cap. 177). Algunos pacientes necesitan grandes volúmenes de plasma fresco congelado (15-20 ml/kg) para reducir un TP prolongado; es raro que sea necesaria una plasmaféresis con intercambio de plasma para evitar la sobrecarga de líquidos en estas situaciones. Dada la corta semivida de algunos factores de la coagulación, puede ser necesario administrar el plasma fresco congelado cada 8-12 h para mantener unos resultados aceptables de las pruebas de coagulación. En algunos pacientes, sobre todo en los que sufren colestasis, la administración parenteral de vitamina K permite revertir, al menos en parte, las alteraciones de la coagulación; sin embargo, en los pacientes con una insuficiencia hepática evolucionada, la vitamina K resulta ineficaz. Los concentrados de complejos de protrombina están relativamente contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática, igual que en la CID, por el riesgo de complicaciones trombóticas. Dada la acumulación inmediata de las plaquetas que se transfunden en los bazos hipertróficos de los enfermos con hiperesplenismo, se suele necesitar una dosis mayor de la calculada de concentrados de plaquetas para aumentar de forma significativa los recuentos de plaquetas circulantes. El agonista del receptor de trombopoyetina oral eltrombopag (25-100 mg diarios) ha conseguido aumentar el recuento de plaquetas en los pacientes con trombocitopenia que tienen una infección por virus de la hepatitis C complicada por una fibrosis evolucionada y cirrosis, lo que permite a pacientes que no serían elegibles emplear tratamiento antiviral, con el consiguiente incremento de las respuestas virológicas mantenidas.[A2]

Un metaanálisis de la base de datos Cochrane sobre ensayos clínicos aleatorizados realizados con el factor VII activado recombinante humano (rFVIIa) no encontró evidencias a favor ni en contra de su administración en los pacientes con una hepatopatía y hemorragia digestiva alta.[A3] No es posible recomendar el uso habitual de rFVIIa para la coagulopatía de las hepatopatías en este momento. La desmopresina (DDAVP), que puede acortar el tiempo de hemorragia en pacientes cirróticos, se puede considerar un tratamiento complementario en pacientes sometidos a procedimientos invasivos.

DEFICIENCIA DE VITAMINA K

La vitamina K se necesita para la γ-carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores procoagulantes II (protrombina), VII, IX y X y los factores anticoagulantes proteína C y proteína S. Esta modificación tras la traducción suele convertir a estas proteínas en activas para la coagulación. El TP es más sensible que el TTPa para detectar la deficiencia de vitamina K, porque el factor VII (el único factor dependiente de la vitamina K presente en la vía extrínseca de la coagulación) es la más lábil de estas proteínas.

Las dos fuentes fundamentales de vitamina K son la ingesta de la dieta y la síntesis por la flora bacteriana del intestino. Cuando no se produce una malabsorción, la deficiencia nutricional aislada no suele provocar una deficiencia de vitamina K con repercusión clínica. Sin embargo, este trastorno se puede producir cuando se combina una erradicación de la flora intestinal con una ingesta inadecuada en la dieta. Esta situación se produce de forma típica en los enfermos críticos de las unidades de cuidados intensivos, que no tienen ingesta oral y que reciben antibioterapia de amplio espectro durante períodos de tiempo prolongados. La deficiencia de vitamina K se puede desarrollar también en enfermos que reciben nutrición parenteral total salvo que se administren suplementos de vitamina K en las infusiones.

La vitamina K se absorbe principalmente en el íleon y necesita la presencia de sales biliares. Aparece una deficiencia con repercusión clínica de vitamina K en los cuadros de malabsorción de vitaminas liposolubles secundarios a una ictericia obstructiva

booksmedicos.org

(cap. 155) o en la malabsorción causada por enfermedades intrínsecas del intestino delgado, como el esprúe celíaco, el síndrome del intestino corto y la enfermedad inflamatoria intestinal (caps. 140 y 141).

La warfarina (cap. 38) se comporta como un anticoagulante mediante el antagonismo competitivo con la vitamina K. Algunos casos poco frecuentes de deficiencia hereditaria de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K pueden ocasionar una tendencia hemorrágica durante toda la vida.

La corrección de la deficiencia de vitamina K, cuando tiene relevancia clínica, se puede realizar con suplementos orales, salvo que exista una malabsorción. En este último caso, se debería emplear vitamina K parenteral (10 mg diarios subcutáneos). El tratamiento de urgencia de las hemorragias producidas por deficiencia de vitamina K es la transfusión de plasma fresco congelado.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366:2055-2064.

A2. Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2014;146:442-452.

A3. Marti-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patient with liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD004887.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

176 TRASTORNOS TROMBÓTICOS: ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

ANDREW I. SCHAFER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los estados de hipercoagulabilidad, que se denominan también trombofilias, engloban una serie de trastornos hereditarios o adquiridos que están asociados a un aumento del riesgo de trombosis.

Los estados de hipercoagulabilidad primarios se deben a una alteración cuantitativa o cualitativa de proteínas de la coagulación específicas, que inducen un estado protrombótico. La mayoría de estos trastornos se deben a mutaciones hereditarias y polimorfismos que condicionan: la deficiencia de un factor antitrombótico fisiológico (normalmente asociada a una mutación de pérdida de función) o el aumento de un factor protrombótico (normalmente asociado a una mutación de ganancia de función) (tabla 176-1). En especial, cuando se combinan con otras mutaciones protrombóticas hereditarias (interacciones multigénicas), estos cuadros de hipercoagulabilidad primarios se asocian a una predisposición a la trombosis durante toda la vida. Los estados de hipercoagulabilidad secundarios son un grupo diverso de trastornos sobre todo adquiridos que producen una tendencia a la trombosis por mecanismos más complejos, a menudo multifactoriales. El estímulo que desencadena un episodio de trombosis determinado suele ser el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad secundario adquirido que se superpone al estado hereditario de coagulabilidad (fig. 176-1).

TABLA 176-1 ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD PRIMARIOS

DEFICIENCIA DE FACTORES ANTITROMBÓTICOS
Deficiencia de antitrombina (III)
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
AUMENTO DE LOS FACTORES PROTROMBÓTICOS
Factor Va (resistencia a la proteína C activada; factor V Leiden)
Protrombina (mutación G20210A de la protrombina)
Factor IX Padua (mutación R338L del factor IX)
Factores VII, XI, IX, VIII; factor de von Willebrand; fibrinógeno (datos epidemiológicos; mecanismos moleculares desconocidos)

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD PRIMARIOS

Deficiencia de antitrombina III

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las deficiencias cuantitativas o cualitativas hereditarias de antitrombina III ocasionan un aumento de la acumulación de fibrina y una tendencia durante toda la vida a la trombosis (cap. 171). La antitrombina es el principal inhibidor fisiológico de la trombina y de otros factores de la coagulación activados; por tanto, su deficiencia causa una actividad no regulada de las proteasas con formación de fibrina.[1]

La frecuencia de la deficiencia asintomática heterocigota de antitrombina en la población general puede ser de 1:350. Desde el punto de vista clínico, la mayor parte de estas personas presentan mutaciones silentes y nunca sufren manifestaciones trombóticas. La frecuencia de la deficiencia sintomática de antitrombina en la población general se ha estimado entre 1:2.000 y 1:3.000. Entre los pacientes valorados por una tromboembolia venosa (TEV), la deficiencia de antitrombina se detecta solo en el 1-2%, pero afecta a alrededor del 2,5% de los pacientes seleccionados con trombosis de repetición o que aparecen a edades más precoces (< 45 años).

Los pacientes con una deficiencia de antitrombina de tipo I muestran una concentración plasmática reducida de forma proporcional de antitrombina funcional y antigénica debido a una deficiencia cuantitativa de la proteína normal. Las alteraciones de la síntesis, la secreción defectuosa o la inestabilidad de la antitrombina en los pacientes con deficiencia de antitrombina de tipo I se debe a deleciones de genes principales, cambios en nucleótidos aislados o inserciones o deleciones cortas en el gen de la antitrombina. Los pacientes con deficiencia de antitrombina de tipo II tienen un antígeno plasmático normal o casi normal asociado a una actividad baja, lo que indica que la molécula muestra un defecto funcional. La deficiencia de tipo II se suele deber a mutaciones puntuales específicas que condicionan sustituciones de un aminoácido único y generan una proteína disfuncional. Se han encontrado hasta este momento más de 250 mutaciones distintas que provocan la deficiencia de antitrombina de tipo I o II.

El patrón de herencia de la deficiencia de antitrombina es autosómico dominante. La mayoría de las personas afectadas son heterocigotas con concentraciones de antitrombina de un 40-60% de los valores normales. Estas personas pueden desarrollar todas las manifestaciones clínicas de hipercoagulabilidad. Algunos pacientes homocigotos poco frecuentes con deficiencia de antitrombina muestran un defecto de tipo II con menor afinidad por la heparina, una variante que se asocia a un riesgo menor de trombosis en la forma heterocigota; otras formas de deficiencia de antitrombina homocigotas posiblemente sean incompatibles con la vida.

Deficiencia de proteína C

La deficiencia de proteína C causa una producción no regulada de fibrina debida a la inactivación alterada de los factores VIIIa y Va, dos cofactores fundamentales de la cascada de la coagulación.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la deficiencia heterocigota de proteína C en la población general es de 1:200-500. La deficiencia de proteína C se encuentra en el 2-5% de los pacientes con TEV.

BIOPATOLOGÍA

Igual que sucede con la deficiencia de antitrombina, se reconocen dos formas generales de deficiencia de proteína C: tipo I, en la que una deficiencia cuantitativa de la proteína se asocia a una reducción proporcional del antígeno y la actividad de la proteína C, y tipo II, en la que existen defectos cualitativos de la proteína C asociados

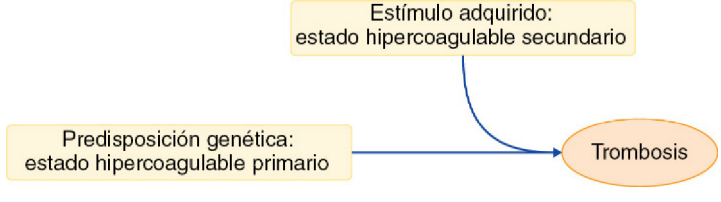

FIGURA 176-1. Esquema general de la patogenia de la trombosis. Un episodio clínico de trombosis se ve estimulado por un estímulo adquirido, a menudo uno de los estados de hipercoagulabilidad secundaria, superpuestos en una predisposición genética ocasionada por un estado hipercoagulable primario. La magnitud del estímulo desencadenante adquirido varía desde una mayor (p. ej., cirugía de rodilla o cadera) a una menor (p. ej., viaje en avión de larga duración) e incluso una subclínica (no franco o identificable). De un modo similar, la magnitud de la predisposición genética de por vida varía desde una mayor (p. ej., deficiencia heterocigota de antitrombina III, proteína C o proteína S; mutación homocigota del gen del factor V Leiden o protrombina; o dos o más estados hipercoagulables primarios) a una menor (p. ej., mutación heterocigota del gen del factor V Leiden o de la protrombina).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(cap. 155) o en la malabsorción causada por enfermedades intrínsecas del intestino delgado, como el esprúe celíaco, el síndrome del intestino corto y la enfermedad inflamatoria intestinal (caps. 140 y 141).

La warfarina (cap. 38) se comporta como un anticoagulante mediante el antagonismo competitivo con la vitamina K. Algunos casos poco frecuentes de deficiencia hereditaria de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K pueden ocasionar una tendencia hemorrágica durante toda la vida.

La corrección de la deficiencia de vitamina K, cuando tiene relevancia clínica, se puede realizar con suplementos orales, salvo que exista una malabsorción. En este último caso, se debería emplear vitamina K parenteral (10 mg diarios subcutáneos). El tratamiento de urgencia de las hemorragias producidas por deficiencia de vitamina K es la transfusión de plasma fresco congelado.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366:2055-2064.

A2. Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2014;146:442-452.

A3. Marti-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patient with liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD004887.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

176 TRASTORNOS TROMBÓTICOS: ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

ANDREW I. SCHAFER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los estados de hipercoagulabilidad, que se denominan también trombofilias, engloban una serie de trastornos hereditarios o adquiridos que están asociados a un aumento del riesgo de trombosis.

Los estados de hipercoagulabilidad primarios se deben a una alteración cuantitativa o cualitativa de proteínas de la coagulación específicas, que inducen un estado protrombótico. La mayoría de estos trastornos se deben a mutaciones hereditarias y polimorfismos que condicionan: la deficiencia de un factor antitrombótico fisiológico (normalmente asociada a una mutación de pérdida de función) o el aumento de un factor protrombótico (normalmente asociado a una mutación de ganancia de función) (tabla 176-1). En especial, cuando se combinan con otras mutaciones protrombóticas hereditarias (interacciones multigénicas), estos cuadros de hipercoagulabilidad primarios se asocian a una predisposición a la trombosis durante toda la vida. Los estados de hipercoagulabilidad secundarios son un grupo diverso de trastornos sobre todo adquiridos que producen una tendencia a la trombosis por mecanismos más complejos, a menudo multifactoriales. El estímulo que desencadena un episodio de trombosis determinado suele ser el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad secundario adquirido que se superpone al estado hereditario de coagulabilidad (fig. 176-1).

TABLA 176-1 ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD PRIMARIOS

DEFICIENCIA DE FACTORES ANTITROMBÓTICOS
Deficiencia de antitrombina (III)
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
AUMENTO DE LOS FACTORES PROTROMBÓTICOS
Factor Va (resistencia a la proteína C activada; factor V Leiden)
Protrombina (mutación G20210A de la protrombina)
Factor IX Padua (mutación R338L del factor IX)
Factores VII, XI, IX, VIII; factor de von Willebrand; fibrinógeno (datos epidemiológicos; mecanismos moleculares desconocidos)

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD PRIMARIOS

Deficiencia de antitrombina III

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las deficiencias cuantitativas o cualitativas hereditarias de antitrombina III ocasionan un aumento de la acumulación de fibrina y una tendencia durante toda la vida a la trombosis (cap. 171). La antitrombina es el principal inhibidor fisiológico de la trombina y de otros factores de la coagulación activados; por tanto, su deficiencia causa una actividad no regulada de las proteasas con formación de fibrina.[1]

La frecuencia de la deficiencia asintomática heterocigota de antitrombina en la población general puede ser de 1:350. Desde el punto de vista clínico, la mayor parte de estas personas presentan mutaciones silentes y nunca sufren manifestaciones trombóticas. La frecuencia de la deficiencia sintomática de antitrombina en la población general se ha estimado entre 1:2.000 y 1:3.000. Entre los pacientes valorados por una tromboembolia venosa (TEV), la deficiencia de antitrombina se detecta solo en el 1-2%, pero afecta a alrededor del 2,5% de los pacientes seleccionados con trombosis de repetición o que aparecen a edades más precoces (< 45 años).

Los pacientes con una deficiencia de antitrombina de tipo I muestran una concentración plasmática reducida de forma proporcional de antitrombina funcional y antigénica debido a una deficiencia cuantitativa de la proteína normal. Las alteraciones de la síntesis, la secreción defectuosa o la inestabilidad de la antitrombina en los pacientes con deficiencia de antitrombina de tipo I se debe a deleciones de genes principales, cambios en nucleótidos aislados o inserciones o deleciones cortas en el gen de la antitrombina. Los pacientes con deficiencia de antitrombina de tipo II tienen un antígeno plasmático normal o casi normal asociado a una actividad baja, lo que indica que la molécula muestra un defecto funcional. La deficiencia de tipo II se suele deber a mutaciones puntuales específicas que condicionan sustituciones de un aminoácido único y generan una proteína disfuncional. Se han encontrado hasta este momento más de 250 mutaciones distintas que provocan la deficiencia de antitrombina de tipo I o II.

El patrón de herencia de la deficiencia de antitrombina es autosómico dominante. La mayoría de las personas afectadas son heterocigotas con concentraciones de antitrombina de un 40-60% de los valores normales. Estas personas pueden desarrollar todas las manifestaciones clínicas de hipercoagulabilidad. Algunos pacientes homocigotos poco frecuentes con deficiencia de antitrombina muestran un defecto de tipo II con menor afinidad por la heparina, una variante que se asocia a un riesgo menor de trombosis en la forma heterocigota; otras formas de deficiencia de antitrombina homocigotas posiblemente sean incompatibles con la vida.

Deficiencia de proteína C

La deficiencia de proteína C causa una producción no regulada de fibrina debida a la inactivación alterada de los factores VIIIa y Va, dos cofactores fundamentales de la cascada de la coagulación.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la deficiencia heterocigota de proteína C en la población general es de 1:200-500. La deficiencia de proteína C se encuentra en el 2-5% de los pacientes con TEV.

BIOPATOLOGÍA

Igual que sucede con la deficiencia de antitrombina, se reconocen dos formas generales de deficiencia de proteína C: tipo I, en la que una deficiencia cuantitativa de la proteína se asocia a una reducción proporcional del antígeno y la actividad de la proteína C, y tipo II, en la que existen defectos cualitativos de la proteína C asociados

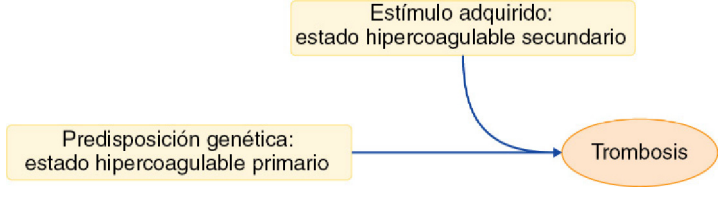

FIGURA 176-1. Esquema general de la patogenia de la trombosis. Un episodio clínico de trombosis se ve estimulado por un estímulo adquirido, a menudo uno de los estados de hipercoagulabilidad secundaria, superpuestos en una predisposición genética ocasionada por un estado hipercoagulable primario. La magnitud del estímulo desencadenante adquirido varía desde una mayor (p. ej., cirugía de rodilla o cadera) a una menor (p. ej., viaje en avión de larga duración) e incluso una subclínica (no franco o identificable). De un modo similar, la magnitud de la predisposición genética de por vida varía desde una mayor (p. ej., deficiencia heterocigota de antitrombina III, proteína C o proteína S; mutación homocigota del gen del factor V Leiden o protrombina; o dos o más estados hipercoagulables primarios) a una menor (p. ej., mutación heterocigota del gen del factor V Leiden o de la protrombina).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

a una reducción desproporcionada de la actividad de la proteína C respecto al antígeno. Se conocen más de 160 mutaciones que provocan deficiencia de proteína C. En la deficiencia de tipo I, que es más frecuente, se producen cambios del marco de lectura, o mutaciones de terminación o de aminoácido, que determinan una terminación prematura de la síntesis o la pérdida de la estabilidad de la proteína C. En la deficiencia de tipo II, diversas mutaciones causan anomalías de la activación o la función de la proteína C. La herencia de la deficiencia de proteína C es autosómica dominante. Igual que sucede en la deficiencia de antitrombina, la mayoría de los afectados son heterocigotos. Se produce una púrpura neonatal fulminante, una complicación muy infrecuente que condiciona una trombosis generalizada y en ocasiones mortal, en los individuos con una deficiencia homocigota de las proteínas C o S.

Deficiencia de proteína S

La proteína S es el principal cofactor de la proteína C activada (APC) y su deficiencia se parece a la de la proteína C, porque causa una pérdida de la regulación de la generación de fibrina al alterarse la inactivación de los factores VIIIa y Va. Un estudio de base poblacional demostró que las concentraciones bajas de proteína S libre y total solo podrían identificar de forma marginal a los pacientes con riesgo de trombosis venosa. Solo cuando las concentraciones de proteína S libre eran muy inferiores a los valores normales, o cuando se consideraba que la trombosis venosa espontánea era el episodio de resultado, se encontró un riesgo de dos a cinco veces mayor.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la deficiencia de proteína S afecta a 1 de cada 500 personas en la población general. Su frecuencia en los pacientes valorados por TEV (1-3%) es comparable a la de la deficiencia de proteína C.

BIOPATOLOGÍA

La proteína S circula en el plasma en parte formando un complejo con la proteína transportadora de C4b; solo la proteína S libre, que en condiciones normales constituye un 35-40% de la proteína S total, puede actuar como cofactor de la APC. Igual que sucede en las deficiencias de proteína C y de antitrombina, se han descrito deficiencias de tipo cuantitativo (tipo I) y cualitativo (tipo II) dentro de las deficiencias hereditarias de proteína S. Además, existe una deficiencia de tipo III que se caracteriza por una concentración plasmática normal de proteína S total, pero con concentraciones bajas de proteína S libre.

Hasta la fecha se han encontrado más de 220 mutaciones del gen de la proteína S como causa de deficiencia. La mayoría corresponde a cambios del marco de lectura, o a mutaciones puntuales de terminación prematura o de aminoácido.

Resistencia a la proteína C activada (factor V Leiden)

EPIDEMIOLOGÍA

La mutación factor V Leiden es bastante frecuente (3-8%) en la población sana de raza blanca de ascendencia europea, pero es mucho menos prevalente en algunas poblaciones afroamericanas y asiáticas. Produce resistencia a la APC. En diversos estudios se ha encontrado una frecuencia muy variable de resistencia a la APC (10-64%) entre los pacientes con TEV.

BIOPATOLOGÍA

Casi todas las personas con resistencia funcional a la APC tienen una mutación puntual única específica en el gen del factor V, que es una diana crítica de la acción fisiológica anticoagulante de la APC. En esta mutación, denominada factor V Leiden, se sustituye una guanina por una adenina en el nucleótido 1691 (G1691A), que ocasiona la sustitución del aminoácido Arg504 por Gln y esto hace que el factor Va no se pueda inactivar por APC. La heterocigosidad para la mutación factor V Leiden transmitida de forma autosómica aumenta 5-10 veces el riesgo de trombosis, mientras que la homocigosidad lo incrementa 50-100 veces.

Mutación del gen de la protrombina (protrombina G20210A)

La sustitución de G por A en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina se ha asociado a un incremento de las concentraciones plasmáticas de protrombina y a un mayor riesgo de trombosis venosa. La frecuencia alélica de esta mutación con ganancia de función es del 1-6% en la población de raza blanca, pero es mucho menos prevalente en otros grupos raciales. La mutación G20210A de la protrombina aparece en el 3-8% de todos los pacientes con TEV.

Otros estados de hipercoagulabilidad primaria

La primera trombofilia asociada a X se describió en una familia con una mutación con ganancia de función del gen del factor de la coagulación IX (factor IX Padua). La trombofilia juvenil de esta familia se asoció a un aumento en 5-10 veces de la actividad de coagulación del factor IX (con unas concentraciones de proteína normales desde un punto de vista cuantitativo). La trombosis hereditaria en una familia japonesa se asoció a una mutación de sentido erróneo en el gen de la protrombina (protrombina Yukuhashi), que produce un trastorno de la inhibición de la trombina mutante por la antitrombina. Unos niveles elevados de la actividad coagulante del factor VIII son un factor de riesgo significativo de trombosis venosa y de su recidiva y los estudios familiares sugieren que las concentraciones elevadas de factor VIII suelen estar determinadas de forma genética.[3] El aumento de los factores VII, IX y XI, del fibrinógeno, del factor de von Willebrand y del inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina, además de las concentraciones muy reducidas del inhibidor de la vía del factor tisular, también pueden incrementar el riesgo. Muchos otros trastornos hereditarios de los sistemas antitrombóticos fisiológicos específicos se pueden asociar a una tendencia a la trombosis. La mayor parte de estos trastornos se limitan a casos aislados o estudios familiares, sus bases genéticas moleculares están peor definidas y se desconoce su prevalencia, aunque posiblemente sea muy inferior a la de los otros procesos que se han descrito antes. Los otros estados de hipercoagulabilidad primaria son la deficiencia del cofactor II de la heparina, la trombomodulina disfuncional y muchos trastornos fibrinolíticos que alteran la degradación de la fibrina, como la hipoplasminogenemia, la displasminogenemia, la deficiencia del activador del plasminógeno y algunas disfibrinogenemias que causan una tendencia trombótica más que una diátesis hemorrágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los estados de hipercoagulabilidad primaria se asocian a complicaciones principalmente tromboembólicas de tipo venoso (v. tabla 171-2). La trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores y la embolia pulmonar (EP) son las manifestaciones clínicas más frecuentes. Otras localizaciones menos habituales de trombosis venosa son la tromboflebitis superficial y las trombosis venosas mesentérica y cerebral (v. tabla 171-2). La trombosis arterial que afecta a la circulación coronaria, cerebrovascular y periférica normalmente no guarda relación con ninguno de los estados de hipercoagulabilidad primaria. Sin embargo, la trombosis venosa puede ocasionar una oclusión arterial por embolias paradójicas a través de un agujero oval permeable. Además, los estudios epidemiológicos han revelado un aumento del riesgo global de enfermedad trombótica arterial y vascular ateroesclerótica en los pacientes con antecedentes de TEV y al contrario.[4] Posiblemente se produzca un aumento de la frecuencia de abortos de repetición en los estados hipercoagulables primarios, pero esta asociación no está tan bien establecida como lo está en el síndrome antifosfolipídico (v. «Estados de hipercoagulabilidad secundarios», más adelante).

El episodio inicial de TEV puede producirse a cualquier edad en los pacientes con estados de hipercoagulabilidad primaria, pero es típico que lo haga al principio de la edad adulta. Es frecuente encontrar antecedentes familiares de trombosis. El riesgo de trombosis es variable entre los pacientes con estados de hipercoagulabilidad y es máximo en pacientes con deficiencias de los factores antitrombóticos (tabla 176-2); está muy aumentado cuando coexisten múltiples mutaciones protrombóticas. Los pacientes con deficiencias homocigotas suelen tener complicaciones trombóticas de mayor gravedad. La necrosis cutánea inducida por warfarina (fig. 176-2) puede complicar de forma poco frecuente el inicio del tratamiento con anticoagulantes orales en enfermos con deficiencia heterocigota de proteína C o S. Como estas dos proteínas dependen de la vitamina K para su función normal, las concentraciones plasmáticas en pacientes con deficiencias hereditarias pueden llegar casi a 0 en los primeros días tras comenzar el tratamiento con warfarina, un antagonista de la vitamina K, lo cual provoca un desequilibrio transitorio protrombótico y una necrosis cutánea por trombosis vascular dérmica. En cualquier caso, la anticoagulación oral consigue una profilaxis antitrombótica eficaz a largo plazo en estos pacientes.

TABLA 176-2 ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD HEREDITARIOS (TROMBOFILIAS): EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO DE TROMBOEMBOLIA VENOSA (TEV)

	PREVALENCIA (%)		RIESGO RELATIVO	
TROMBOFILIA	***Población general****	***TEV no seleccionada***	***Primera TEV***	***TEV recidivante***
Deficiencia de antitrombina	0,02-0,3	1-2	5-8	2,5
Deficiencia de proteína C	0,2-0,5	2-5	5-8	2,5
Deficiencia de proteína S	0,5	1-3	1,7-8	2,5
Factor V Leiden	3-8	10-65	5-10†	1,3
Factor II G20210A	1-6	3-8	1,5-3,8	1,4
Factor V Leiden y factor II G20210A	0,01	—	20-60	2,5

*Datos referidos a poblaciones de raza blanca. La prevalencia del factor V Leiden y del factor II G20210A es menor de 0,1% en poblaciones africanas, afroamericanas y asiáticas.
†El riesgo relativo de TEV con factor V Leiden homocigoto es hasta 10 veces mayor (50-100).
Modificado de Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, et al. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:683-694.

booksmedicos.org



FIGURA 176-2. Necrosis cutánea aguda en un paciente con deficiencia de proteína C que recibió tratamiento con heparina y warfarina por una trombosis venosa profunda producida tras una cirugía programada de cadera. Se suspendió el tratamiento con warfarina y se siguió la anticoagulación con heparina. Fue necesario realizar un injerto de piel en la zona afectada. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

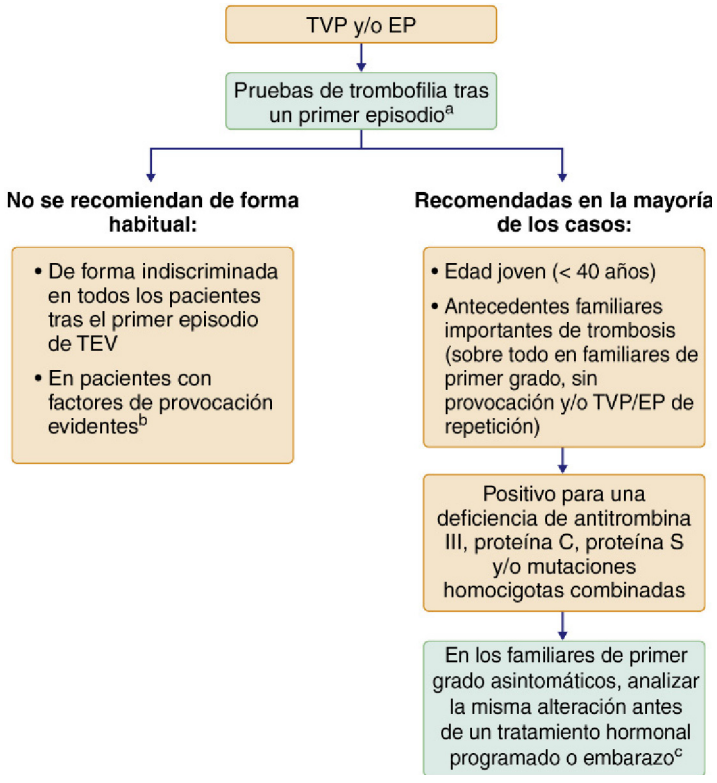

FIGURA 176-3. Algoritmo para las pruebas de trombofilia tras un primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP) y en familiares asintomáticos de primer grado. Dado que no existen recomendaciones fuertes basadas en la evidencia (v. texto), las decisiones sobre las pruebas de trombofilia se deberían individualizar y oscilarían entre «no recomendadas de forma habitual» y «recomendada en la mayor parte de los casos». TEV = tromboembolia venosa. [a]Las pruebas de trombofilia incluyen antitrombina III, proteína C, proteína S, factor V Leiden, mutación del gen 20210A de la protrombina y anticuerpos antifosfolipídicos/anticoagulante lúpico. [b]Los factores provocadores incluyen enfermedades malignas activas, estados postoperatorios, inmovilización, traumatismos, enfermedad inflamatoria crónica activa (p. ej., psoriasis activa), neoplasias mieloproliferativas, embarazo, anticonceptivos orales y tratamiento hormonal sustitutivo. [c]En los familiares de primer grado asintomáticos de estos individuos, no realizar las pruebas es una alternativa a hacerlas.

En la mayoría de los pacientes con estados de hipercoagulabilidad primarios, parece que las complicaciones trombóticas individuales se precipitan por acontecimientos protrombóticos adquiridos (p. ej., embarazo, uso de anticonceptivos orales, cirugía, traumatismos, inmovilización), muchos de los cuales se corresponden con los estados de hipercoagulabilidad secundarios que se comentan a continuación (v. fig. 176-1). Por ejemplo, la trombosis complica el embarazo, sobre todo durante el puerperio, en el 30-60% de las mujeres con deficiencia de antitrombina, en el 10-20% de las que sufren una deficiencia de las proteínas C o S y en casi un 30% de las que tienen resistencia a APC (factor V Leiden), a menos que se administre anticoagulación profiláctica en este período.

Aunque se ha considerado que la TVP y la EP reflejan simplemente el espectro clínico de las manifestaciones de la misma entidad (es decir, TEV), se han puesto de manifiesto algunos patrones definidos para los dos acontecimientos clínicos. Cuando los pacientes debutan inicialmente con una EP, independientemente de la causa, es más probable que tengan de nuevo una EP si recae la TEV y al igual para la TVP si recae la TEV.[5] Además se ha observado que algunos estados de hipercoagulabilidad se manifiestan preferentemente como una TVP o EP. El factor V Leiden supone un riesgo claramente superior de TVP que de EP (la denominada paradoja del factor V Leiden); por el contrario, los pacientes con una enfermedad pulmonar de base (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía o anemia drepanocítica) muestran una probabilidad desproporcionadamente más alta de sufrir una EP que cuando la TVP es la primera manifestación de la TEV.[6] Los motivos por los que parece que algunos individuos con TEV muestran una mayor tendencia a la embolia que otros no se conocen.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio (cap. 171) de los estados de hipercoagulabilidad primarios obliga a valorar cada uno de los trastornos de forma individualizada, porque en la actualidad no existe una prueba de cribado general para determinar si el paciente sufre este trastorno.[7] El factor V Leiden puede diagnosticarse con un análisis basado en ADN o mediante una prueba funcional de resistencia a APC: el primer análisis es necesario para distinguir entre los estados heterocigoto y homocigoto. El análisis basado en ADN es necesario para identificar la mutación G20210A de la protrombina. Por el contrario, se han observado muchas mutaciones en los genes de la antitrombina, la proteína C y la proteína S, por lo que estas pruebas no son prácticas para el diagnóstico de estos estados de deficiencia hereditarios. Por consiguiente, se detectan mediante pruebas funcionales e inmunológicas. Debido a que las deficiencias de tipo II (cualitativas) de la antitrombina, la proteína C y la proteína S muestran unos niveles inmunológicos normales, los análisis funcionales de estas proteínas son mejores pruebas de cribado.

El abordaje diagnóstico de un paciente con un episodio demostrado de TEV incluye la anamnesis exhaustiva, la exploración física y pruebas analíticas básicas que deben identificar posibles trastornos o estímulos precipitantes que desencadenan un episodio agudo y descartar causas adquiridas de base de la hipercoagulabilidad, como enfermedades malignas ocultas (v. «Estados de hipercoagulabilidad secundarios», más adelante).

Como se comenta en el capítulo 171 (apartado «Valoración de un paciente con un posible estado de hipercoagulabilidad»), la falta de evidencias de un riesgo claramente aumentado de *recaída* de la trombosis en los pacientes con antecedentes de TEV asociada a la mayor parte de los estados hipercoagulables primarios (trombofilias) ha condicionado que la necesidad de hacer pruebas de trombofilia tras un primer episodio sea dudosa. Esta controversia se refleja en las recomendaciones prácticas actuales.[8-11] La figura 176-3 recoge un algoritmo para las pruebas de trombofilia.

En este momento un abordaje diagnóstico razonable es el cribado de al menos todos los pacientes con «intensa trombofilia» tras un episodio inicial de TEV: los pacientes con un episodio demostrado antes de los 40 años, los antecedentes familiares o los TEV no provocados o recidivantes. Sin embargo, no se recomienda realizar de forma indiscriminada pruebas de trombofilia de forma habitual en todos los casos tras un primer episodio de TEV o en los que tengan factores provocadores claros. El análisis de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado mostró que la TEV recidivante no aumentaba, al menos durante el tratamiento con warfarina, en presencia de factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, deficiencia de antitrombina o niveles elevados de factor VIII, XI u homocisteína.[A1] Sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos controlados hasta el momento para evaluar el beneficio de analizar la presencia de trombofilia sobre el riesgo de TEV recidivante. Aunque se recomienda la anticoagulación de forma indefinida en pacientes con dos o más episodios de TEV, con independencia de que se encuentre o no un estado de hipercoagulabilidad primaria, realizar pruebas a estos enfermos en busca de trombofilia todavía es útil para orientar también las estrategias de cribado en las familias (v. fig. 176-3). Por lo general, los pacientes con trombosis arterial no tienen por qué ser valorados para descartar estos trastornos, porque no existe una clara asociación entre los estados de hipercoagulabilidad primarios (v. tabla 176-1) y un riesgo aumentado de trombosis arterial. Por el contrario, algunos de los estados de hipercoagulabilidad secundarios, como la hiperhomocisteinemia y el síndrome antifosfolipídico (v. más adelante), se asocian a un mayor riesgo de trombosis arteriales y venosas.

En general, las pruebas para descartar estados de hipercoagulabilidad primarios no se recomiendan nada más producirse un episodio trombótico grave. Sería óptimo realizarlo en los pacientes estables a nivel clínico al menos 2 semanas después de terminar la anticoagulación oral tras un episodio de trombosis. Esto se debe a que la trombosis activa puede consumir de forma transitoria y agotar algunas de las proteínas antitrombóticas del plasma y condicionar un diagnóstico erróneo de deficiencia hereditaria de antitrombina, proteína C o proteína S. Además de la trombosis aguda, el embarazo, el uso de estrógenos, la hepatopatía y la coagulación intravascular diseminada pueden provocar deficiencias adquiridas de antitrombina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y proteínas C o S. La anticoagulación también puede interferir con algunas pruebas funcionales de los trastornos de hipercoagulabilidad primarios. El tratamiento con heparina reduce las concentraciones de antitrombina hasta producir deficiencia incluso en personas normales. Por el contrario, la warfarina puede aumentar las concentraciones de antitrombina hasta valores normales incluso en pacientes que sufren una verdadera deficiencia hereditaria. El tratamiento con warfarina, por su modo de acción, previsiblemente también reduce las concentraciones funcionales y, de forma menos llamativa, las concentraciones inmunológicas de proteínas C y S. Esta acción de la warfarina podría ocasionar un diagnóstico erróneo de deficiencia hereditaria. Cuando estén indicadas las pruebas en pacientes en los que se considera demasiado arriesgado interrumpir la anticoagulación profiláctica oral, se pueden determinar las concentraciones de proteínas C y S tras interrumpir el tratamiento con warfarina con cobertura mediante heparina durante al menos 2 semanas.

Como se ha indicado previamente, los análisis funcionales son las mejores pruebas de cribado para las deficiencias de antitrombina y proteínas C y S, porque detectan defectos tanto cualitativos como cuantitativos; los análisis antigénicos (inmunológicos) solo detectan las deficiencias cuantitativas de estas proteínas. Los análisis funcionales de la coagulación para las proteína C y S pueden ofrecer resultados falsamente bajos cuando existe una resistencia a la APC. Es posible diagnosticar esta resistencia a la APC con los nuevos análisis de coagulación muy sensibles y específicos o mediante el análisis del ADN de las células mononucleares de la sangre periférica para detectar la mutación factor V Leiden.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento inicial de la trombosis venosa aguda o la EP en los pacientes con un estado de hipercoagulabilidad primario no difiere del usado en pacientes sin defectos genéticos (caps. 38 y 81). Igual que se hace en pacientes sin una trombofilia conocida, se debe plantear un tratamiento trombolítico después de una trombosis venosa o una EP masiva. El tratamiento agudo se inicia con al menos 5 días de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular o fondaparinux. La anticoagulación oral con warfarina se puede comenzar el primer día de administración de anticoagulación parenteral y mantenerse durante al menos 6 meses en pacientes con TEV en ausencia de factores desencadenantes (p. ej., postoperatorio), regulando la dosis para mantener el índice normalizado internacional del tiempo de protrombina entre 2 y 3.

La profilaxis anticoagulante oral mantenida más allá de los primeros 6-12 meses de un episodio agudo de TEV se debe sopesar frente a la exposición continuada del paciente a un riesgo significativo de complicaciones hemorrágicas. Los pacientes con estados de hipercoagulabilidad primarios que han sufrido dos o más episodios trombóticos deberían recibir anticoagulación por vía oral profiláctica indefinida o de por vida (cap. 38). La anticoagulación indefinida o de por vida posiblemente esté indicada en pacientes con trombosis recidivante, aunque no se identifique un estado de hipercoagulabilidad primario.

La decisión de mantener la anticoagulación profiláctica oral más allá del período inicial tras el primer episodio de trombosis plantea más dificultades (tabla 176-3). Tras un episodio aislado de trombosis, los pacientes con un cuadro de hipercoagulabilidad hereditario posiblemente deban recibir anticoagulación indefinida o de por vida si los episodios iniciales pusieron en riesgo su vida o se produjeron en lugares poco habituales (trombosis venosa mesentérica o cerebral) o cuando muestran más de una alteración genética protrombótica. Algunos expertos recomiendan también la anticoagulación indefinida o de por vida tras un episodio de TEV inicial en pacientes con riesgo de recidiva aumentado, que son los que tienen una deficiencia heterocigota aislada de antitrombina, proteína C o proteína S o aquellos homocigotos para el factor V Leiden. Cuando no existen estas condiciones, sobre todo si el episodio inicial fue precipitado por una situación protrombótica adquirida (p. ej., embarazo, postoperatorio, inmovilización), en la actualidad parece razonable interrumpir la warfarina a los 3 meses y administrar anticoagulación profiláctica posterior solo ante situaciones de alto riesgo.

Las personas asintomáticas con trombofilia conocida y que no han presentado complicaciones trombóticas previas no requieren anticoagulación profiláctica, excepto en los períodos de alto riesgo de trombosis. Dado que aproximadamente la mitad de los familiares de primer grado de un paciente con un estado de hipercoagulabilidad primaria deberían estar afectados, se debería asesorar a estos individuos sobre las implicaciones de estas pruebas y la posibilidad de establecer un diagnóstico.

El control del embarazo en las mujeres con estados de hipercoagulabilidad primarios necesita consideraciones especiales por el alto riesgo de trombosis, sobre todo durante el puerperio.[12] Las mujeres con trombofilia y antecedentes de trombosis, aunque posiblemente también las que sufren una trombofilia pese a estar asintomáticas, deben recibir anticoagulación profiláctica durante el embarazo y al menos durante 6 semanas en el posparto, un período de riesgo especialmente elevado. Los cumarínicos atraviesan la placenta y pueden provocar hemorragia y también efectos teratógenos en el feto, por lo que no se deben emplear anticoagulantes orales durante el embarazo. La heparina no atraviesa la placenta y no produce complicaciones fetales. El anticoagulante de elección durante el embarazo será una dosis fija de una heparina de bajo peso molecular (en lugar de heparina no fraccionada). Ni la heparina ni la warfarina tienen efecto anticoagulante en los lactantes que reciben lactancia materna cuando se administran a la madre, por lo que ambos se pueden emplear de forma segura si están indicados en el posparto.

Como la necrosis cutánea inducida por warfarina (v. fig. 176-2) es una complicación poco frecuente, no está indicado realizar el cribado de las deficiencias hereditarias de proteínas C o S (afecciones que son causas predisponentes conocidas de esta complicación) en todos los pacientes que van a comenzar tratamiento con warfarina. La mayoría de los casos se pueden evitar no comenzando el tratamiento con warfarina con dosis de carga elevadas y realizando una cobertura simultánea con heparina. Cuando se produce esta complicación, que causa lesiones cutáneas rojas dolorosas y posteriormente oscuras y necróticas (v. fig. 176-2) a los pocos días de comenzar el tratamiento con warfarina, se debería interrumpir de inmediato el fármaco, administrar vitamina K e iniciar el tratamiento con heparina (cap. 38). La administración de plasma fresco congelado o concentrado de proteína C purificada para normalizar las concentraciones de proteína C permite mejorar los resultados con rapidez. A pesar de esta rara complicación, la warfarina es un anticoagulante profiláctico eficaz a largo plazo en pacientes con deficiencia hereditaria de proteínas C o S.

El concentrado de antitrombina purificada obtenida del plasma humano normal o la antitrombina recombinante humana puede ser un complemento útil para la anticoagulación en pacientes «resistentes a la heparina», que corresponden a casos poco frecuentes de deficiencia de antitrombina de tipo II, y en pacientes con deficiencia de antitrombina con trombosis recidivante a pesar de una anticoagulación adecuada. Se puede plantear también la infusión de concentrado de antitrombina en algunos cuadros perioperatorios u obstétricos en los que la anticoagulación se asocia a un riesgo de hemorragia inaceptable.

TABLA 176-3 TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES CON ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD PRIMARIOS*

CLASIFICACIÓN DEL RIESGO	TRATAMIENTO
Alto riesgo ≥ 2 trombosis espontáneas 1 trombosis espontánea con riesgo vital 1 trombosis espontánea de localización infrecuente (p. ej., venosa cerebral, mesentérica) 1 trombosis espontánea en presencia de síndrome antifosfolipídico, deficiencia de antitrombina o más de un estado de hipercoagulabilidad único	Anticoagulación indefinida o durante toda la vida
Riesgo moderado 1 trombosis con un estímulo protrombótico adquirido	Profilaxis enérgica durante las situaciones de alto riesgo
Asintomático	

*Superado el período inicial de tromboprofilaxis.
Modificado de Bauer K. Approach to thrombosis. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. Thrombosis and Hemorrhage. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:330-342.

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD SECUNDARIOS

DEFINICIÓN

Los estados de hipercoagulabilidad secundarios son trastornos diversos, en su mayoría adquiridos, que predisponen a los pacientes al desarrollo de trombosis por mecanismos fisiopatológicos multifactoriales complejos. Muchos de ellos también son un estímulo adquirido que precipita la trombosis clínica en personas con predisposición genética (estados de hipercoagulabilidad primarios). Aunque cada trastorno produce trombosis principalmente por alteraciones del flujo sanguíneo (reología), la composición de la sangre (factores de la coagulación y función de las plaquetas) o la pared vascular, en muchos de ellos intervienen múltiples mecanismos solapados.

Hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia es un aumento de las concentraciones sanguíneas de homocisteína, que es un aminoácido sulfhidrilo derivado de la metionina por una vía de transmetilación (e-fig. 176-1). La homocisteína se remetila a metionina o se cataboliza a cistationina. La principal vía de remetilación necesita folato y cobalamina (vitamina B_{12}) e implica la acción de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR); una vía de remetilación de menor importancia implica a la betaína-homocisteína metiltransferasa. Como alternativa, la homocisteína se puede convertir en cistationina a través de una vía de transulfuración catalizada por la cistationina β-sintasa (CBS), que utiliza piridoxina como cofactor.

La deficiencia homocigota de CBS que ocasiona una hiperhomocisteinemia grave (homocisteinuria) (cap. 209) provoca una enfermedad ateroesclerótica arterial

booksmedicos.org

prematura y TEV, además de retraso mental, defectos neurológicos, ectopia del cristalino y alteraciones esqueléticas. En comparación, los adultos con una deficiencia de CBS heterocigota tienen una hiperhomocisteinemia leve o moderada y puede que solo presenten manifestaciones trombóticas arteriales o venosas. La hiperhomocisteinemia secundaria a un defecto hereditario en la vía de la remetilación se suele deber a una menor actividad de MTHFR. En los pacientes homocigotos con la mutación autosómica recesiva C677T del gen *MTHFR*, que se encuentra en un 15% de determinadas poblaciones, se puede producir una hiperhomocisteinemia moderada, que se corrige con ácido fólico, pero no parece relacionarse con el riesgo de trombosis venosa.[13] Las causas adquiridas de hiperhomocisteinemia en adultos suelen implicar deficiencias nutricionales de los cofactores necesarios para el metabolismo de la homocisteína, como piridoxina, cobalamina y folato.

La hiperhomocisteinemia adquirida y hereditaria es un factor de riesgo probable de trombosis venosa y arterial. El mecanismo de la trombosis y la aterogenia inducidas por homocisteína implica unos efectos complejos, probablemente multifactoriales, sobre la pared vascular. La homocisteína puede provocar lesiones endoteliales vasculares, conversión de la superficie endotelial de los vasos de un estado antitrombótico a otro protrombótico y proliferación del músculo liso. Estos efectos tóxicos de la homocisteína sobre la pared vascular pueden estar mediados por el estrés oxidativo.

Los aportes de vitaminas con folato, piridoxina y cobalamina pueden normalizar las concentraciones altas de homocisteína en sangre. Sin embargo, varios ensayos clínicos prospectivos sobre el tratamiento para reducir la homocisteína no han conseguido demostrar una menor frecuencia de complicaciones vasculares en pacientes con enfermedad vascular establecida. Todavía se tiene que determinar si esta desalentadora falta de beneficios clínicos de los tratamientos con vitaminas para reducir las concentraciones de homocisteína indica que la homocisteína no es un factor aterógeno directo o que el tratamiento vitamínico en este contexto puede tener otros efectos perjudiciales y que contrarrestan su acción o, posiblemente, que existen otros mecanismos implicados.

Neoplasias malignas

En los cuadros de hipercoagulabilidad de los pacientes oncológicos están implicadas múltiples alteraciones de la hemostasia, muchas de las cuales inician un proceso sistémico de coagulación intravascular diseminada crónica (cap. 175). La tendencia trombótica de los enfermos oncológicos puede estar relacionada también con factores mecánicos, como la inmovilidad, los catéteres venosos centrales permanentes o las masas tumorales voluminosas que comprimen los vasos, además de con enfermedades concurrentes, como sepsis, cirugía, disfunción hepática por metástasis o los efectos protrombóticos de algunos antineoplásicos.

La incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes oncológicos depende en parte del tipo de tumor maligno. Parece que la hipercoagulabilidad es más prominente en el cáncer de páncreas (cap. 194), en los adenocarcinomas digestivos (caps. 192 y 193), pulmonares (cap. 191), en los carcinomas ováricos (cap. 199) y en las neoplasias malignas hematológicas. La existencia de un tumor maligno subyacente aumenta el riesgo independiente de sufrir una trombosis durante el postoperatorio. El riesgo de trombosis postoperatoria es doble en los pacientes oncológicos frente a los no oncológicos (v. «Postoperatorio, inmovilización y traumatismos», más adelante). La trombosis se suele producir en pacientes con un tumor maligno diagnosticado o simultáneo. En estos pacientes, se ha observado que el riesgo de trombosis es máximo en los primeros meses tras el diagnóstico del tumor maligno, tras lo que disminuye de forma progresiva en los siguientes 15 años. El mismo estudio de casos y controles a gran escala mostró que el riesgo de trombosis venosa en los pacientes oncológicos es unas 12-17 veces mayor en los pacientes que también tienen el factor V Leiden o la mutación G20210A de la protrombina.

El mayor riesgo de ser portador de una neoplasia maligna oculta no diagnosticada de los pacientes que consultan por una TEV está bien establecido en la actualidad. La prevalencia global de cáncer no diagnosticado en pacientes con una TEV no provocada es aproximadamente del 6% en el momento de la trombosis y del 10% en el primer año posterior a esta. Además de una anamnesis exhaustiva, una exploración física y las pruebas analíticas y radiológicas habituales, no está establecido el beneficio de pruebas de evaluación extensas para descartar un cáncer oculto, entre otras pruebas radiológicas avanzadas.[14] La figura 176-4 recoge un algoritmo para evaluar una neoplasia maligna oculta en los pacientes que tienen un episodio de TEV.

Las manifestaciones trombóticas más frecuentes en los pacientes con neoplasias son las TVP y la EP, pero también se pueden encontrar complicaciones trombóticas menos frecuentes y más características. El síndrome de Trousseau, caracterizado por una tromboflebitis superficial migratoria de las extremidades superiores o inferiores, guarda una estrecha relación con el cáncer. En la endocarditis trombótica no bacteriana se forman vegetaciones de plaquetas y fibrina en las válvulas cardíacas, que producen manifestaciones clínicas por embolización sistémica (cap. 60). Un 75% de los pacientes con endocarditis trombótica no bacteriana tienen una neoplasia maligna de base en la autopsia. El síndrome de Trousseau y la endocarditis trombótica no bacteriana se relacionan estrechamente con los adenocarcinomas. La aparición de cualquiera de estos síndromes en pacientes sin un cáncer conocido obliga a buscar de forma más decidida una neoplasia maligna oculta que en pacientes con TVP o EP. La

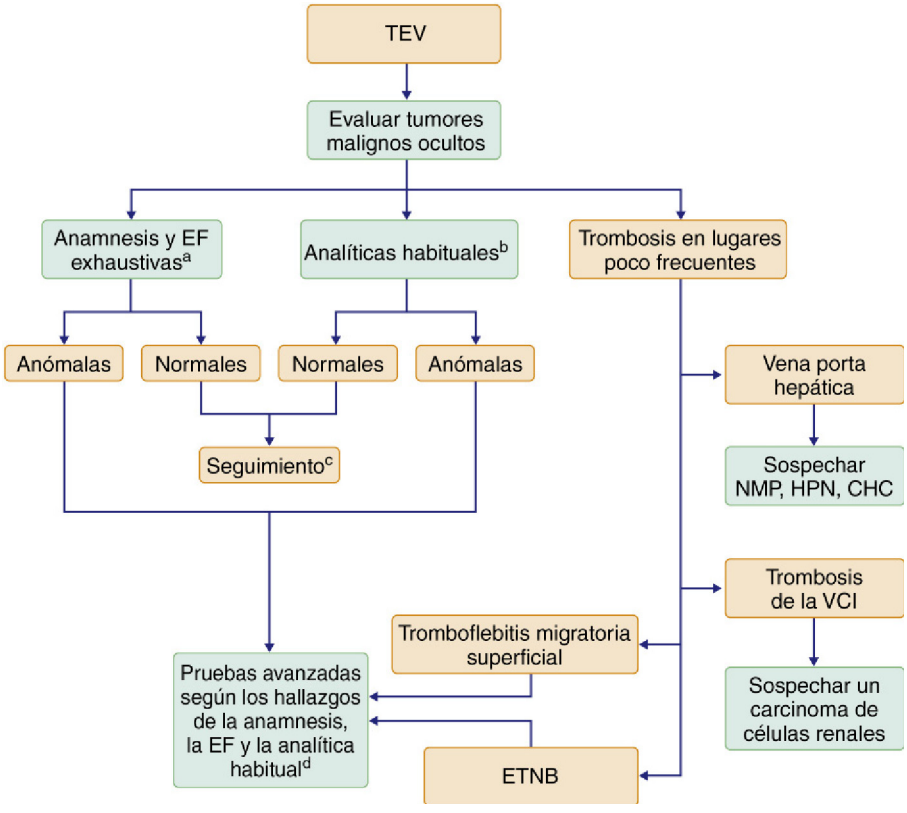

FIGURA 176-4. Algoritmo para la evaluación de una neoplasia maligna oculta tras un episodio no provocado de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar o trombosis en lugares infrecuentes. CHC = carcinoma hepatocelular; EF = exploración física; ETNB = endocarditis trombótica no bacteriana; HPN = hemoglobinuria paroxística nocturna; NMP = neoplasia mieloproliferativa; TEV = tromboembolia venosa. VCI = vena cava inferior. [a]La exploración física debería incluir una exploración rectal (con estudio de sangre oculta en heces), y pélvica y mamaria en las mujeres. [b]Las valoraciones analíticas habituales deben incluir hemograma completo, bioquímica y determinación de la concentración de calcio, además de la radiografía de tórax. [c]El seguimiento sugerido es cada 6-12 meses. [d]Las pruebas avanzadas podrían incluir radiología avanzada, endoscopias y citologías, entre otras.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

microangiopatía trombótica (cap. 172), que se caracteriza por hemólisis con fragmentación de los eritrocitos, trombocitopenia y trombosis microvascular con afectación de órganos diana, se produce en el 5% de los enfermos con carcinomas metastásicos, sobre todo de origen gástrico (cap. 192), pulmonar (cap. 191) y mamario (cap. 198).

Algunos fármacos antineoplásicos aumentan por sí mismos el riesgo de trombosis en pacientes oncológicos. Entre ellos destacan los antiangiogénicos (TEV asociada a talidomida y lenalidomida; trombosis arterial con bevacizumab, sunitinib, sorafenib). En el mieloma múltiple (cap. 187), el riesgo de trombosis por la talidomida aumenta 10 veces cuando se combina este fármaco con dexametasona en dosis altas y una antraciclina. Otros quimioterápicos trombógenos son el ácido todo-*trans*-retinoico y el trióxido de arsénico, sobre todo cuando se emplean como quimioterapia de inducción en la leucemia promielocítica aguda (cap. 183); el cisplatino (que produce trombosis arterial y venosa); la L-asparaginasa (que también puede producir hemorragias); y el metotrexato.[15]

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la TEV aguda en pacientes oncológicos se debe comenzar como en los demás enfermos y, posteriormente, de forma general hay que mantener la anticoagulación profiláctica mientras persista la neoplasia maligna.[16] En algunos pacientes, sin embargo, la resolución completa de la TEV puede permitir suspender el tratamiento con seguridad.[A2] La anticoagulación puede resultar difícil en muchos de estos enfermos, ya que son resistentes a la profilaxis con warfarina. La anticoagulación se puede complicar también por hemorragia intratumoral. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con cáncer mediante heparina de bajo peso molecular (HBPM) tras una TEV (cap. 38) reduce las recidivas y posiblemente las complicaciones hemorrágicas cuando se compara con warfarina. La HBPM también reduce el riesgo de una primera TEV en los pacientes oncológicos[A3] y resulta más eficaz para ello que la warfarina,[A4] aunque no se ha demostrado que incremente la supervivencia en este contexto.[A5] Se han publicado recomendaciones prácticas basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento de la TEV en los pacientes oncológicos.[A6]

Neoplasias mieloproliferativas y hemoglobinuria paroxística nocturna

La trombosis y, de forma aparentemente paradójica, la hemorragia son las principales causas de morbimortalidad en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas (cap. 166) y el trastorno relacionado con las células madre de la médula ósea denominado hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 160). En la policitemia vera no controlada (cap. 166), el aumento de la viscosidad de la sangre contribuye a esta tendencia trombótica. La trombocitosis, la función plaquetaria anómala y otros factores menos comprendidos también pueden estar implicados en el defecto hemostático de las neoplasias mieloproliferativas y la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Además de la TVP y la EP, se observan algunas manifestaciones trombóticas características. La trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari) y de la porta y otras trombosis venosas intraabdominales (cap. 143) se asocian a neoplasias mieloproliferativas y a hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 160) y pueden ser las manifestaciones iniciales de la enfermedad. Las neoplasias mieloproliferativas, sobre todo la policitemia vera (cap. 166) y la trombocitemia esencial (cap. 166), pueden causar eritromelalgia, un síndrome de trombosis microvascular que se caracteriza por dolor intenso asociado a calor, eritema moteado y aspecto grisáceo, que en ocasiones recuerda a una livedo reticular, de distribución parcheada en las extremidades, sobre todo en los pies. Puede culminar en una isquemia microvascular digital, que evoluciona a insuficiencia vascular y gangrena (cap. 80). La isquemia cerebrovascular puede ocasionar un amplio espectro de manifestaciones neurológicas, sobre todo en los enfermos con trombocitemia esencial.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la TEV en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas y hemoglobinuria paroxística nocturna se debe iniciar igual que en los pacientes sin estos trastornos hematológicos. En los pacientes con trombosis asociada a policitemia vera, el hematocrito se debería mantener en valores normales mediante flebotomías o quimioterapia o con ambos tratamientos (cap. 166). Los pacientes que mantienen un hematocrito inferior al 45% muestran una frecuencia significativamente inferior de muerte cardiovascular y trombosis mayores que los que tienen hematocritos entre el 45 y el 50%.[A7] Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg diarios) permiten prevenir las complicaciones trombóticas sin aumentar la incidencia de hemorragia grave en los pacientes con policitemia vera, que no presentan contraindicaciones para su uso. En los enfermos con trombocitemia esencial, la citorreducción del recuento de plaquetas aumentado se consigue con quimioterapia (cap. 166).

Síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico (cap. 174) se caracteriza por trombosis arterial y venosa, abortos espontáneos de repetición (que se pueden deber también a una trombosis), trombocitopenia y diversas manifestaciones neuropsiquiátricas.[17] El síndrome se asocia a un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que se unen a los complejos aniónicos de fosfolípidos-proteínas, de los que la β_2-glucoproteína I es un cofactor proteico. Los pacientes con este síndrome tienen cualquier combinación de pruebas positivas para detectar distintos anticuerpos frente a los antifosfolípidos plasmáticos (p. ej., anticardiolipina) y/o pruebas de la coagulación basadas en los fosfolípidos (anticoagulante lúpico) (cap. 257). Los efectos protrombóticos predominantes de estos anticuerpos posiblemente se dirigen contra la pared vascular.

La TVP y la EP son las complicaciones venosas trombóticas más frecuentes en estos enfermos. Los episodios cerebrovasculares son las complicaciones trombóticas arteriales más comunes y se manifiestan como ictus, ataques isquémicos transitorios (cap. 407), demencia multiinfarto (cap. 402) u oclusión de la arteria retiniana. La oclusión vascular periférica e intraabdominal se produce en menos casos. Alrededor de un 33% de los pacientes desarrollan vegetaciones no bacterianas en las válvulas cardíacas (endocarditis de Libman-Sacks). Las complicaciones obstétricas más destacadas son los abortos espontáneos de repetición y el retraso del crecimiento fetal, que posiblemente se deban a la trombosis de los vasos placentarios. En ocasiones los pacientes consultan con un síndrome antifosfolipídico «catastrófico» que implica una serie de episodios oclusivos vasculares agudos y a veces mortales o «tormenta trombótica». Las complicaciones trombóticas se limitan principalmente a los pacientes con síndrome antifosfolipídico primario y a aquellos en los que los anticuerpos se asocian a una colagenosis vascular, no a fármacos ni infecciones.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

El tratamiento agudo de las trombosis en estos pacientes es básicamente el mismo que en otros enfermos. La monitorización de la anticoagulación con heparina resulta difícil en los pacientes con anticoagulante lúpico, porque ya tienen una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada en condiciones basales; el uso de heparina de bajo peso molecular, que no necesita monitorización, permite evitar este problema. La warfarina resulta eficaz para prevenir las trombosis de repetición, pero en general se necesita un tratamiento prolongado o indefinido, con dosis para conseguir un índice normalizado internacional de 2-3. Aunque la demostración analítica de anticuerpos antifosfolipídicos en los pacientes tras un primer episodio de TEV se considera todavía en general indicación de tratamiento anticoagulante indefinido, una revisión sistemática demostró que la fuerza de esta asociación no es segura por la baja calidad de las evidencias favorables a esta.[18] No se ha demostrado que ningún tratamiento de las mujeres con este síndrome permita prevenir los abortos de repetición. El tratamiento con prednisona y ácido acetilsalicílico durante el embarazo no es eficaz para conseguir que el feto nazca con vida y puede aumentar el riesgo de prematuridad.

Los portadores asintomáticos de un «perfil de alto riesgo» de anticuerpos antifosfolipídicos (triple positivo confirmado para anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti-β_2-glucoproteína I) tienen un riesgo notable de sufrir un primer episodio tromboembólico; algunos de estos individuos deberían ser incluso candidatos a la tromboprofilaxis primaria.[19]

Gestación, anticonceptivos orales y tratamiento hormonal sustitutivo

La activación del sistema de la coagulación se inicia localmente en la circulación uteroplacentaria materna, donde la placenta es la fuente de la mayor producción de trombina. La activación de las plaquetas y el aumento del recambio de las mismas se producen también durante el embarazo normal, y un 8% de las mujeres sanas presentan a término una leve trombocitopenia. De forma simultánea se produce una amortiguación progresiva del sistema fibrinolítico durante el embarazo por la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 2 placentario. El efecto neto de estos cambios en la coagulación es la aparición de una situación de hipercoagulabilidad que determina una mayor vulnerabilidad de las gestantes a la trombosis, sobre todo durante el puerperio. Estas alteraciones sistémicas se complican por los factores protrombóticos mecánicos y reológicos del embarazo, incluidos la estasis venosa en las piernas por el útero grávido, las lesiones de las venas pélvicas durante el parto y el traumatismo en las cesáreas. Los anticonceptivos orales inducen una situación protrombótica al aumentar los efectos procoagulantes y reducir los anticoagulantes fisiológicos.

El uso de anticonceptivos orales se asocia a un mayor riesgo de trombosis venosa, infarto de miocardio, ictus y arteriopatía periférica, sobre todo durante el primer año de uso (cap. 238). De forma inesperada, los anticonceptivos orales de tercera generación, que contienen menos estrógenos y un progestágeno distinto, duplican

booksmedicos.org

el riesgo de TEV en comparación con los compuestos de segunda generación. El tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia aumenta el riesgo de TEV profunda al menos 2-3,5 veces durante el primer año. El tratamiento hormonal sustitutivo no tiene efectos beneficiosos y puede incluso resultar perjudicial para el riesgo de enfermedad arterial (cap. 240).

La TVP y la EP son las complicaciones trombóticas más frecuentes del embarazo y del uso de anticonceptivos orales o tratamiento de sustitución hormonal. La coexistencia de un estado de hipercoagulabilidad primario supone, al menos, un riesgo adicional en todos estos contextos. Cuando no existen antecedentes familiares claros de TEV clínica o una mutación muy trombofílica en un familiar de primer grado, no existe mucha justificación para cribar las mutaciones protrombóticas durante el embarazo o antes de iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo o con anticonceptivos orales. La mayor edad, la mayor paridad, la cesárea, el encamamiento o la inmovilización prolongada, la obesidad y los antecedentes de tromboembolia son factores de riesgo protrombótico adicionales en las embarazadas. La mayoría de los episodios de trombosis durante el embarazo se producen en el período periparto, sobre todo después del alumbramiento. Las consideraciones especiales para la anticoagulación en gestantes se describen en la sección sobre tratamiento de los estados de hipercoagulabilidad primarios.

Inflamación sistémica

La inflamación sistémica puede estar implicada en la patogenia de la TEV por la inflamación y el daño de la pared vascular y también por una hipercoagulabilidad sistémica. Los pacientes con enfermedades autoinmunitarias del tejido conectivo, sobre todo artritis reumatoide,[20] artritis reumatoide juvenil y lupus eritematoso sistémico, también tienen un mayor riesgo de TEV. La psoriasis, una enfermedad inmunoinflamatoria asociada a riesgo cardiovascular y episodios aterotrombóticos, también se asocia a un aumento del riesgo de TEV según un estudio de cohortes; se demostró que el riesgo era máximo en los pacientes más jóvenes con una psoriasis grave. Otras enfermedades cutáneas de etiología autoinmune no se asociaron a riesgos de TEV en otro estudio de casos-controles de base poblacional.

Postoperatorio, inmovilización y traumatismos

La trombosis postoperatoria (cap. 433) se debe a una combinación de factores mecánicos locales, que incluyen una reducción del flujo de sangre venosa en las extremidades inferiores y cambios sistémicos de la coagulación. El grado de riesgo de sufrir una trombosis postoperatoria depende en gran medida del tipo de cirugía realizada. Se complica por factores de riesgo previos, como un cuadro de hipercoagulabilidad primaria hereditario o un tumor maligno (v. apartados anteriores), edad avanzada e intervenciones prolongadas. La TVP y la EP postoperatorias, que son las complicaciones trombóticas más frecuentes, a menudo son asintomáticas y detectables solamente mediante pruebas no invasivas. La incidencia de TVP tras una cirugía general es del 20-25%, y casi el 2% de los pacientes sufre una EP con repercusión clínica. El riesgo de TVP tras una cirugía de cadera y una reconstrucción de la rodilla oscila entre el 45 y el 70% sin profilaxis, y la EP sintomática se produce en un 20% de los enfermos sometidos a cirugía de cadera. Aunque el proceso de trombosis suele comenzar durante la intervención o a los pocos días de la misma, el riesgo de esta complicación puede prolongarse más allá del alta hospitalaria, sobre todo en pacientes operados para colocar una prótesis de cadera.

Los pacientes encamados o que realizan viajes aéreos de larga duración tienen un riesgo aumentado de TEV. La TEV es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en los enfermos que sobreviven a un traumatismo grave, y se ha detectado una TVP asintomática de las extremidades inferiores mediante venografía en más del 50% de los pacientes traumatológicos hospitalizados. El riesgo de trombosis venosa tras un traumatismo aumenta debido a los siguientes factores: edad avanzada, necesidad de cirugía o transfusiones y presencia de fracturas de las extremidades inferiores o lesión medular.

Los métodos mecánicos de profilaxis frente a la TEV se deben valorar en pacientes postoperatorios de alto riesgo y encamados por trastornos médicos, y se deben combinar con profilaxis anticoagulante o en su lugar en enfermos con un riesgo inusualmente elevado de hemorragia por la anticoagulación. Estos métodos incluyen las medias de compresión creciente, los dispositivos de compresión neumática intermitente y las bombas venosas de pie.

Cuando un viajero con alto riesgo de TEV, incluidos los que tienen antecedentes de TEV o estados hipercoagulables, realice un viaje de larga distancia, se le recomienda, entre otras cosas, la deambulación frecuente, la hidratación no alcohólica, los ejercicios con los músculos de las pantorrillas y el uso de medias de compresión progresiva por debajo de la rodilla bien ajustadas, que realicen una presión de 15-30 mmHg sobre el tobillo durante el viaje; no se recomiendan las medias compresivas para otros viajeros de larga distancia. Tampoco se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico o anticoagulantes para prevenir el TEV en los viajeros de larga distancia que tengan un aumento del riesgo de TEV.[21]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía de grado A

A1. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood*. 2008;112:4432-4436.

A2. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: The Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3607-3612.

A3. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, et al. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies—systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2014;53:1230-1237.

A4. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD008500.

A5. Sanford D, Naidu A, Alizadeh N, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1076-1085.

A6. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11:56-70.

A7. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22-433.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

177 MEDICINA TRANSFUSIONAL

LAWRENCE T. GOODNOUGH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DESARROLLO DE LA MEDICINA TRANSFUSIONAL

Los conceptos acerca de la transfusión y conservación de la sangre incluyen la seguridad, el inventario y los costes de la sangre. Las recomendaciones de práctica clínica para el manejo de la sangre de los pacientes se basan en una utilización eficaz de esta, en nuestras estrategias de conservación de la sangre –incluidas alternativas farmacológicas a la transfusión– y en el consentimiento informado del paciente para ello. Los elementos multidisciplinares clave en la medicina transfusional incluyen los centros de recogida de sangre, los servicios de transfusión hospitalarios, los laboratorios de investigación y el sector comercial.

El manejo de la sangre centrado en el paciente se describe en la circular informativa[1] como «un juicio profesional basado en la evaluación clínica que determina la selección de los componentes, las dosis, la velocidad de administración… ». Por tanto, el manejo de la sangre del paciente comprende un abordaje médico y quirúrgico basado en la evidencia con estrategias preventivas orientadas a identificar, evaluar y tratar la anemia (p. ej., tratamiento farmacológico y reducción de las pérdidas yatrógenas de sangre por pruebas diagnósticas); a optimizar la hemostasia (p. ej., tratamientos farmacológicos y pruebas en el lugar de asistencia); y a establecer los umbrales para la toma de decisiones (p. ej., recomendaciones) para la adecuada administración del tratamiento con sangre.[2,3]

El director médico del banco de sangre es responsable de los aspectos vinculados al almacenamiento y seguridad de esta, mediante el control de las políticas del laboratorio y el control de las técnicas y la calidad (fig. 177-1). La gestión de un servicio de transfusión debe incluir la coordinación de las actividades de transfusión y conservación de la sangre, además de servir como consultor a los clínicos que tratan a pacientes que se van a someter a una transfusión masiva, aféresis o trasplante, o que presentan dificultades para encontrar hemoderivados compatibles. Por último, el especialista en medicina transfusional debe controlar la calidad para satisfacer las exigencias legales y de acreditación.[4]

Disponibilidad de sangre

Los centros de transfusión y donación deben ser capaces de aportar sangre en casos de crisis agudas. La falta esporádica de sangre y hemoderivados (p. ej., concentrados de eritrocitos, productos plaquetarios, albúmina, inmunoglobulina intravenosa y concentrados de factores de la coagulación) puede suponer una amenaza para la vida. Estas carencias se han atribuido a interrupciones en la producción, a los criterios cada vez más estrictos para aceptar donantes, a la recuperación de los productos, a un aumento del uso (incluido fuera de indicación) y a factores del almacenamiento u otros problemas de mercado.

booksmedicos.org

el riesgo de TEV en comparación con los compuestos de segunda generación. El tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia aumenta el riesgo de TEV profunda al menos 2-3,5 veces durante el primer año. El tratamiento hormonal sustitutivo no tiene efectos beneficiosos y puede incluso resultar perjudicial para el riesgo de enfermedad arterial (cap. 240).

La TVP y la EP son las complicaciones trombóticas más frecuentes del embarazo y del uso de anticonceptivos orales o tratamiento de sustitución hormonal. La coexistencia de un estado de hipercoagulabilidad primario supone, al menos, un riesgo adicional en todos estos contextos. Cuando no existen antecedentes familiares claros de TEV clínica o una mutación muy trombofílica en un familiar de primer grado, no existe mucha justificación para cribar las mutaciones protrombóticas durante el embarazo o antes de iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo o con anticonceptivos orales. La mayor edad, la mayor paridad, la cesárea, el encamamiento o la inmovilización prolongada, la obesidad y los antecedentes de tromboembolia son factores de riesgo protrombótico adicionales en las embarazadas. La mayoría de los episodios de trombosis durante el embarazo se producen en el período periparto, sobre todo después del alumbramiento. Las consideraciones especiales para la anticoagulación en gestantes se describen en la sección sobre tratamiento de los estados de hipercoagulabilidad primarios.

Inflamación sistémica

La inflamación sistémica puede estar implicada en la patogenia de la TEV por la inflamación y el daño de la pared vascular y también por una hipercoagulabilidad sistémica. Los pacientes con enfermedades autoinmunitarias del tejido conectivo, sobre todo artritis reumatoide,[20] artritis reumatoide juvenil y lupus eritematoso sistémico, también tienen un mayor riesgo de TEV. La psoriasis, una enfermedad inmunoinflamatoria asociada a riesgo cardiovascular y episodios aterotrombóticos, también se asocia a un aumento del riesgo de TEV según un estudio de cohortes; se demostró que el riesgo era máximo en los pacientes más jóvenes con una psoriasis grave. Otras enfermedades cutáneas de etiología autoinmune no se asociaron a riesgos de TEV en otro estudio de casos-controles de base poblacional.

Postoperatorio, inmovilización y traumatismos

La trombosis postoperatoria (cap. 433) se debe a una combinación de factores mecánicos locales, que incluyen una reducción del flujo de sangre venosa en las extremidades inferiores y cambios sistémicos de la coagulación. El grado de riesgo de sufrir una trombosis postoperatoria depende en gran medida del tipo de cirugía realizada. Se complica por factores de riesgo previos, como un cuadro de hipercoagulabilidad primaria hereditario o un tumor maligno (v. apartados anteriores), edad avanzada e intervenciones prolongadas. La TVP y la EP postoperatorias, que son las complicaciones trombóticas más frecuentes, a menudo son asintomáticas y detectables solamente mediante pruebas no invasivas. La incidencia de TVP tras una cirugía general es del 20-25%, y casi el 2% de los pacientes sufre una EP con repercusión clínica. El riesgo de TVP tras una cirugía de cadera y una reconstrucción de la rodilla oscila entre el 45 y el 70% sin profilaxis, y la EP sintomática se produce en un 20% de los enfermos sometidos a cirugía de cadera. Aunque el proceso de trombosis suele comenzar durante la intervención o a los pocos días de la misma, el riesgo de esta complicación puede prolongarse más allá del alta hospitalaria, sobre todo en pacientes operados para colocar una prótesis de cadera.

Los pacientes encamados o que realizan viajes aéreos de larga duración tienen un riesgo aumentado de TEV. La TEV es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en los enfermos que sobreviven a un traumatismo grave, y se ha detectado una TVP asintomática de las extremidades inferiores mediante venografía en más del 50% de los pacientes traumatológicos hospitalizados. El riesgo de trombosis venosa tras un traumatismo aumenta debido a los siguientes factores: edad avanzada, necesidad de cirugía o transfusiones y presencia de fracturas de las extremidades inferiores o lesión medular.

Los métodos mecánicos de profilaxis frente a la TEV se deben valorar en pacientes postoperatorios de alto riesgo y encamados por trastornos médicos, y se deben combinar con profilaxis anticoagulante o en su lugar en enfermos con un riesgo inusualmente elevado de hemorragia por la anticoagulación. Estos métodos incluyen las medias de compresión creciente, los dispositivos de compresión neumática intermitente y las bombas venosas de pie.

Cuando un viajero con alto riesgo de TEV, incluidos los que tienen antecedentes de TEV o estados hipercoagulables, realice un viaje de larga distancia, se le recomienda, entre otras cosas, la deambulación frecuente, la hidratación no alcohólica, los ejercicios con los músculos de las pantorrillas y el uso de medias de compresión progresiva por debajo de la rodilla bien ajustadas, que realicen una presión de 15-30 mmHg sobre el tobillo durante el viaje; no se recomiendan las medias compresivas para otros viajeros de larga distancia. Tampoco se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico o anticoagulantes para prevenir el TEV en los viajeros de larga distancia que tengan un aumento del riesgo de TEV.[21]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía de grado A

A1. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood*. 2008;112:4432-4436.

A2. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: The Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3607-3612.

A3. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, et al. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies—systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2014;53:1230-1237.

A4. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD008500.

A5. Sanford D, Naidu A, Alizadeh N, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1076-1085.

A6. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11:56-70.

A7. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22-433.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

177 MEDICINA TRANSFUSIONAL

LAWRENCE T. GOODNOUGH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DESARROLLO DE LA MEDICINA TRANSFUSIONAL

Los conceptos acerca de la transfusión y conservación de la sangre incluyen la seguridad, el inventario y los costes de la sangre. Las recomendaciones de práctica clínica para el manejo de la sangre de los pacientes se basan en una utilización eficaz de esta, en nuestras estrategias de conservación de la sangre –incluidas alternativas farmacológicas a la transfusión– y en el consentimiento informado del paciente para ello. Los elementos multidisciplinares clave en la medicina transfusional incluyen los centros de recogida de sangre, los servicios de transfusión hospitalarios, los laboratorios de investigación y el sector comercial.

El manejo de la sangre centrado en el paciente se describe en la circular informativa[1] como «un juicio profesional basado en la evaluación clínica que determina la selección de los componentes, las dosis, la velocidad de administración… ». Por tanto, el manejo de la sangre del paciente comprende un abordaje médico y quirúrgico basado en la evidencia con estrategias preventivas orientadas a identificar, evaluar y tratar la anemia (p. ej., tratamiento farmacológico y reducción de las pérdidas yatrógenas de sangre por pruebas diagnósticas); a optimizar la hemostasia (p. ej., tratamientos farmacológicos y pruebas en el lugar de asistencia); y a establecer los umbrales para la toma de decisiones (p. ej., recomendaciones) para la adecuada administración del tratamiento con sangre.[2,3]

El director médico del banco de sangre es responsable de los aspectos vinculados al almacenamiento y seguridad de esta, mediante el control de las políticas del laboratorio y el control de las técnicas y la calidad (fig. 177-1). La gestión de un servicio de transfusión debe incluir la coordinación de las actividades de transfusión y conservación de la sangre, además de servir como consultor a los clínicos que tratan a pacientes que se van a someter a una transfusión masiva, aféresis o trasplante, o que presentan dificultades para encontrar hemoderivados compatibles. Por último, el especialista en medicina transfusional debe controlar la calidad para satisfacer las exigencias legales y de acreditación.[4]

Disponibilidad de sangre

Los centros de transfusión y donación deben ser capaces de aportar sangre en casos de crisis agudas. La falta esporádica de sangre y hemoderivados (p. ej., concentrados de eritrocitos, productos plaquetarios, albúmina, inmunoglobulina intravenosa y concentrados de factores de la coagulación) puede suponer una amenaza para la vida. Estas carencias se han atribuido a interrupciones en la producción, a los criterios cada vez más estrictos para aceptar donantes, a la recuperación de los productos, a un aumento del uso (incluido fuera de indicación) y a factores del almacenamiento u otros problemas de mercado.

booksmedicos.org

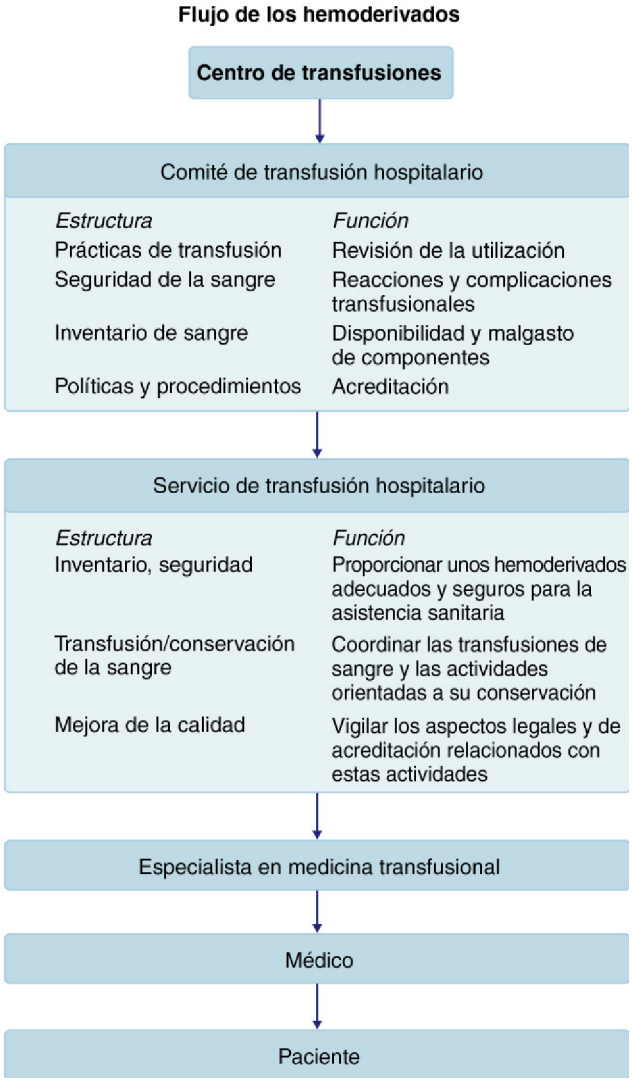

FIGURA 177-1. Un comité de transfusión hospitalario y el servicio de transfusión ayudan a los médicos a controlar la disponibilidad, la seguridad y la utilización de los hemoderivados. (Tomado de Goodnough LT. What is a transfusion medicine specialist? *Transfusion*. 1999;39:1031-1033.)

En EE. UU., el Department of Health and Human Services monitoriza los servicios de sangre comunitarios centinela y los servicios de transfusión hospitalarios para controlar la extracción de sangre y la actividad transfusional. Las actividades de transfusión de sangre y de extracción marcaron un máximo en 1986, tras lo que disminuyeron hasta 1994. Sin embargo, la transfusión y extracción de sangre se incrementaron un 8% en 1997, un 10,2% en 1999 y se estima que lo han hecho a un ritmo anual de un 4-5% con posterioridad.

La Cruz Roja estadounidense, que aporta la mitad de todos los hemoderivados en EE. UU., suele contar con una reserva de hemoderivados para 3-4 días, aunque algunos centros independientes disponen de mayores reservas. El uso de eritrocitos congelados como protección frente a la falta de reservas no ha sido práctico en general, porque la duración de la conservación de estas unidades descongeladas solo es de 24 h, aunque un sistema automatizado funcionalmente cerrado para los procesos de glicerolización y desglicerolización permite ampliar esta duración a 2 semanas. La disponibilidad de este sistema permite a muchos centros de donación y servicios de transfusión ampliar los inventarios y las reservas de eritrocitos disponibles. Tras catástrofes de origen natural o producidas por el ser humano, las reservas de sangre disponibles resultan adecuadas a corto plazo y se pueden movilizar con rapidez a gran distancia. Dada la necesidad de mantener las reservas, las extracciones de sangre suelen superar a las necesidades transfusionales previstas.[5]

Transfusión de eritrocitos

A nivel mundial se estima que cada año se donan más de 75 millones de unidades de sangre completa y en EE. UU. se transfunden 24 millones de unidades de sangre al año.

Sangre total

Una unidad de sangre se extrae como una donación de 450 ml ± 10%, que se introducen en anticoagulante citrato, que también contiene fosfato y dextrosa. El contenido de eritrocitos y hemoglobina (Hb) es variable y depende del hematocrito del donante y del volumen concreto extraído.

La sangre total se almacena a 4 ± 2 °C para reducir la utilización de trifosfato de adenosina por los eritrocitos y conservar su viabilidad, que debería ser al menos del 70% cuando se terminen los 35 días que se puede almacenar. Tras 10 días de almacenamiento, se ha perdido ya todo el 2,3-difosfoglicerato eritrocítico previo a la donación, pero hasta el 50% se regenera en las primeras 8 h tras la transfusión.

En los países occidentales, no se suele emplear la sangre total porque en pocas horas o días se reduce la cantidad o se pierde la viabilidad de algunos factores de la coagulación (sobre todo los factores V y VIII). Tras mantener la muestra de sangre durante 7 días a 4 °C, las concentraciones de factor VIII se habrán reducido a 0,32 ± 0,09 UI/ml y las de factor V a 0,78 ± 0,15 UI/ml. A 4 °C, las plaquetas sufren un cambio de forma, que pasa de ser discoide a esférica, que resulta irreversible a partir de las 8 h; su supervivencia *in vivo* se reduce a 2 días.

Componentes eritrocíticos

Los eritrocitos se proporcionan en diversos formatos, que difieren por la presencia de aditivos y en el grado de eliminación de los leucocitos. Las soluciones que contienen combinaciones de suero salino, adenina, fosfato, bicarbonato, glucosa y manitol consiguen una mejor viabilidad de los eritrocitos durante el almacenamiento y permiten usarlos durante 42 días. Los eritrocitos y los eritrocitos en una solución aditiva se pueden usar de forma indistinta, salvo que estos últimos no se recomiendan para las exanguinotransfusiones o las transfusiones masivas en recién nacidos.

Los eritrocitos no se deben sacar de la nevera hasta el momento de la transfusión, dado el riesgo de proliferación bacteriana dentro del envase a temperatura ambiente. Los eritrocitos que llevan sin refrigerar 30 minutos o más no pueden devolverse al banco. Una unidad de eritrocitos se debe infundir en un período máximo de 4 h.

Componentes celulares sanguíneos irradiados

Los componentes celulares de la sangre sometidos a radiación γ se emplean para prevenir la aparición de enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión (v. más adelante).

Componentes celulares sanguíneos leucorreducidos

Los leucocitos se eliminan de los componentes de la sangre mediante filtración. Un componente leucorreducido debe tener menos de 5×10^6 leucocitos residuales por litro; el 100% de las unidades analizadas debería cumplir este criterio. La eliminación de los leucocitos se debe realizar mientras las células están todavía intactas filtrando la sangre lo antes posible tras su recogida.

La leucorreducción disminuye la incidencia de aloinmunización por antígeno leucocítico humano (HLA) en receptores de múltiples transfusiones, pero se siguen observando cifras de inmunización del 10-25% en mujeres que ya se han expuesto a aloantígenos HLA durante los embarazos. La leucorreducción influye menos en la refractariedad a las plaquetas de donaciones múltiples, debido a la relevancia de los factores no inmunológicos en la mala respuesta a las plaquetas transfundidas.

La leucorreducción también disminuye el riesgo de reacciones febriles no hemolíticas tras la transfusión de eritrocitos o plaquetas. Varios estudios indican un efecto beneficioso de la leucorreducción sobre la frecuencia de infecciones postoperatorias. La influencia de la leucorreducción sobre la incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped tras una transfusión se desconoce.

Prevención de la transmisión de citomegalovirus

Un pequeño número de estudios sobre la leucorreducción previa al almacenamiento ha sugerido que es una medida eficaz para prevenir la infección por citomegalovirus (CMV) asociada a la transfusión (cap. 377), que se observa en el 4% de los casos, incluso cuando se emplean componentes seronegativos. La depleción de leucocitos previa al almacenamiento reduce la tasa de infecciones a menos del 1%, lo que sugiere que esta tecnología puede ser equivalente a los estudios serológicos para determinar los anticuerpos frente a CMV para la prevención de la transmisión de esta enfermedad, aunque la mayor parte de los servicios que realizan transfusiones siguen solicitando las pruebas para CMV en los componentes con leucorreducción. Las indicaciones de usar componentes seronegativos para CMV incluyen las transfusiones durante el embarazo, las transfusiones intrauterinas, las transfusiones a recién nacidos de menos de 37 semanas de edad gestacional, las transfusiones a pacientes seronegativos para CMV que puedan ser o hayan sido receptores de un trasplante alogénico de células madre de médula ósea o de sangre periférica cuando el donante también sea seronegativo para CMV y los enfermos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

booksmedicos.org

Efectos inmunomoduladores

Las transfusiones previas aportan una ventaja inmunomoduladora para la supervivencia de los aloinjertos renales, incluso cuando se emplean fármacos inmunodepresores potentes, aunque se sigue ignorando el mecanismo exacto de este beneficio. Los estudios retrospectivos sugieren un efecto adverso de la transfusión sobre la frecuencia de infecciones perioperatorias o de cánceres recidivantes.

Tipificación y pruebas cruzadas

La sangre y los hemoderivados usados para las transfusiones deberían ser compatibles con la sangre del paciente. Determinar con precisión el grupo ABO/Rh para el paciente es la prueba serológica fundamental antes de la transfusión. Cuando no se dispone de sangre o componentes específicos isotipo o se produce una urgencia que impida su identificación, se deberían emplear eritrocitos del grupo O negativo. El grupo O es la única alternativa para los enfermos receptores de este grupo y es una posible alternativa para los enfermos de los grupos A, B y AB.

Los antígenos de los eritrocitos distintos de ABO y D no se suelen plantear a la hora de seleccionar hemoderivados *donados* para la transfusión, salvo que se detecten en el paciente anticuerpos frente a los eritrocitos con relevancia clínica mediante un cribado de anticuerpos o una identificación previa. Los aloanticuerpos frente a los eritrocitos se producen tras la exposición a antígenos de eritrocitos extraños en una transfusión y/o un embarazo previos. Para que un anticuerpo se considere relevante desde el punto de vista clínico, se debe asociar a una reacción transfusional hemolítica o a una menor supervivencia de los eritrocitos transfundidos incompatibles. La mayor parte de los anticuerpos con relevancia clínica reaccionan de forma óptima a 37 °C o se detectan mediante la prueba de antiglobulina. Si el cribado de anticuerpos es negativo en el *receptor,* existe una probabilidad superior al 99% de que la prueba cruzada para ABO y Rh también sea compatible. Si no se detectan anticuerpos inesperados con relevancia clínica y no existen registros previos de la presencia de estos anticuerpos, solo será necesario realizar estudios serológicos para determinar la incompatibilidad ABO (es decir, no se tiene que hacer la prueba de antiglobulina si se realiza la prueba cruzada).

Transfusión de eritrocitos

Si la transfusión está indicada, debe proporcionar beneficios. En un gran estudio sobre testigos de Jehová (cuyas creencias religiosas prohíben el uso de las transfusiones de sangre), el riesgo de mortalidad era mayor en los pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular que en los que no tenían este tipo de enfermedad. Un análisis de seguimiento de un subgrupo de estos pacientes demostró que las posibilidades de morir en pacientes con una hemoglobina postoperatoria menor de 7 g/dl aumentaban 2,5 veces por cada gramo de disminución de las concentraciones de Hb; aunque no se produjeron muertes en 98 enfermos con concentraciones de Hb postoperatorias de 7,1-8 g/dl, un 34,4% de 32 enfermos con concentraciones de 4,1-5 g/dl falleció. Estos datos sugieren que en la anemia inducida por la cirugía se puede mejorar la supervivencia de los pacientes de riesgo administrando transfusiones de sangre para mantener una concentración de Hb superior a 7 g/dl. Los datos obtenidos de ensayos aleatorizados apoyan de forma generalizada políticas más restrictivas para la transfusión de eritrocitos[A1-A5] y plaquetas[A6-A9] (tabla 177-1).

En un amplio ensayo aleatorizado sobre pacientes ancianos sometidos a cirugía por una fractura de cadera, la transfusión cuando el umbral de hemoglobina era 10 g/dl no fue mejor que la transfusión cuando existían síntomas de anemia o cuando el médico decidía esperar a que esta fuera inferior a 8 g/dl.[A4] En un estudio multicéntrico, se administraron transfusiones de eritrocitos a 418 pacientes de cuidados críticos cuando la concentración de Hb se redujo por debajo de 7 g/dl y se mantuvieron estas cifras en 7-9 g/dl, mientras que otros 420 enfermos recibieron transfusiones cuando la Hb se redujo por debajo de 10 g/dl y se mantuvieron valores de 10-12 g/dl. La mortalidad a los 30 días no mostró diferencias significativas en ambos grupos, lo que sugiere que situar el umbral para la transfusión en 7 g/dl puede ser igual de seguro que un umbral más alto de 10 g/dl en los pacientes críticos.[A2] Un análisis de seguimiento demostró que la estrategia de transfusión de eritrocitos más restrictiva también parecía segura en enfermos cardiovasculares.

Un estudio retrospectivo analizó la relación entre la anemia, las transfusiones de sangre y la mortalidad en casi 80.000 pacientes mayores de 65 años hospitalizados por un infarto agudo de miocardio. La anemia, definida con un hematocrito inferior al 39%, estaba presente en el momento del ingreso en el 44% de los enfermos y la concentración era del 33% o menor en el 10% de los enfermos; la transfusión de sangre a pacientes con hematocritos inferiores al 33% en el momento del ingreso se asoció a una mortalidad a los 30 días significativamente menor. Basándose en este estudio, se ha recomendado realizar transfusiones para mantener hematocritos superiores al 30% en enfermos con infarto agudo de miocardio. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, parece que las transfusiones para mantener una Hb por encima de 10 g/dl mejoran el pronóstico. En los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, una estrategia transfusional perioperatoria restrictiva es tan satisfactoria como una estrategia más liberal.[A3]

Recomendaciones de práctica clínica

El número de recomendaciones de práctica clínica publicadas sobre las transfusiones de eritrocitos, plaquetas y plasma confirma el creciente interés y la importancia de una adecuada utilización de la sangre por parte de las sociedades científicas y las instituciones sanitarias (tabla 177-2). Las recomendaciones reconocen la necesidad de plantearse las covariables de los pacientes y otros criterios específicos para cada

TABLA 177-1 ENSAYOS CLÍNICOS CLAVE PARA EL TRATAMIENTO CON ERITROCITOS Y PLAQUETAS

TRANSFUSIÓN DE ERITROCITOS

SITUACIÓN CLÍNICA	UMBRAL DE HEMOGLOBINA (g/dl)	PACIENTES TRANSFUNDIDOS	DESVIACIONES DEL PROTOCOLO DE TRANSFUSIONES	CONCENTRACIÓN MEDIA DE HEMOGLOBINA EN EL MOMENTO DE LA TRANSFUSIÓN (g/dl)	PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES ELEGIBLES	REFERENCIA
Cuidados intensivos	7 frente a 10	67% 99%	1,4% 4,3%	8,5 ± 0,7* 10,7 ± 0,7*	41%	A2
Cirugía cardiotorácica	8 frente a 10	47% 78%	1,6% 0%	9,1 (9-9,2) 10,5 (10,4-10,6)	75%	A3
Cirugía de cadera	8 frente a 10	41% 97%	9% 5,6%	7,9 ± 0,6 9,2 ± 0,5	56%	A4
Hemorragia digestiva alta	7 frente a 9	49% 86%	9% 3%	7,3 ± 1,4 8 ± 1,5	93%	A5

TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

TIPO DE ENSAYO	COMPARACIONES	PACIENTES TRANSFUNDIDOS	PACIENTES TRANSFUNDIDOS FUERA DE PROTOCOLO	RECUENTO MEDIANO DE PLAQUETAS EN EL MOMENTO DE LA TRANSFUSIÓN ($\times 10^9$/l) (INTERVALO)	PACIENTES CON HEMORRAGIA GRADO 2 O SUPERIOR†	REFERENCIA
Estímulo para la transfusión profiláctica de plaquetas	Recuento plaquetario de 10×10^9/l frente a 20×10^9/l	135 120	5,4% 2%	9 (1-89) 14 (0-64)	21,5% 20%	A6
Dosis de plaquetas	Dosis bajas o intermedias o altas	417 423 432	21% 8% 14%	9 (7-16) 9 (7-19) 9 (7-12)	71% 69% 70%	A7
Transfusión profiláctica frente a terapéutica	Profiláctico frente a terapéutico	197 194	11% 22%	No aportado No aportado	19% 42%	A8
Transfusión profiláctica frente a terapéutica	Profiláctico frente a terapéutico	299 301	23% 14%	No aportado No aportado	43% 50%	A9

*Hemoglobina promedio diaria.
†Se emplearon distintos sistemas de gradación para documentar la hemorragia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 177-2 RECOMENDACIONES DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LAS SOCIEDADES MÉDICAS

TRANSFUSIÓN DE ERITROCITOS

AÑO	SOCIEDAD	RECOMENDACIONES	REFERENCIA
1988	NIH Consensus Conference	< 7 g/dl (aguda)	*JAMA* 1988;260:2700
1992	American Colleges of Physicians (ACP)	Sin número	*Ann Intern Med* 1992;116:393-402
1996/2006	American Society of Anesthesiologists (ASA)	< 6 g/dl (aguda) Sin número	*Anesthesia* 1996;84:732-747 *Anesthesia* 2006;105:198-208
1997/1998	Canadian Medical Association (CMA)	Sin número	*Can Med Assoc J* 1997;156:S1-24 *J Emerg Med* 1998;16:129-131
1998	College of American Pathologists (CAP)	6 g/dl (aguda)	*Arch Pathol Lab Med* 1998;122:130-138
2001/2012	British Committee for Standards in Haematology	Sin número 7-8 g/dl*	*Br J Haematol* 2001;113:24-31 http://www.bcshguidelines.com/documents/BCSH_Blood_Admin_-_addendum_August_2012.pdf
2001	The NHMRC/Australasian Soc Blood Trans	7 g/dl	https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/cp78
2007/2011	Society of Thoracic Surgeons and Society of Cardiovascular Anesthesiologists	7 g/dl u 8 g/dl*	*Ann Thorac Surg* 2007;83:S27-86 *Ann Thorac Surg* 2011;91:944-982
2009	American College of Critical Care Medicine Society of Critical Care Medicine	7 g/dl 7 g/dl	*Crit Care Med* 2009;37:3124-157 *J Trauma* 2009;67:1439-1442
2011	Society for the Advancement of Blood Medicine	8 g/dl	*Trans Med Rev* 2011;25:232-246
2012	National Blood Authority, Australia	Sin número	http://www.nba.gov.au/guidelines/review.html
2012	American Association of Blood Banks	7-8 g/dl u 8 g/dl†	*Ann Intern Med* 2012;157:49-58
2012	Kidney Disease Improving Global Outcomes	Sin número	*Kidney Int* 2012;2:311-316
2012	National Cancer Center Network	7 g/dl	*JNCCN* 2012;10:628-653

TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

AÑO	SOCIEDAD	RECOMENDACIONES PARA EL UMBRAL DE LAS TRANSFUSIONES PROFILÁCTICAS DE PLAQUETAS‡	REFERENCIA
1992	British Committee for Standards in Haematology	10×10^9/l	*Transfus Med* 1992;2:311-318
1994	College of American Pathologists	5×10^9/l	*JAMA* 1994;271:777-781
1998	Consensus Conference, Royal College of Physicians, Edinburgh	10×10^9/l	*Transfusion* 1998;38:796-797
2001	American Society of Clinical Oncology	10×10^9/l	*J Clin Oncol* 2001;19:1519-1538
2003	British Committee for Standards in Haematology	10×10^9/l	*Br J Haematol* 2003;122:10-23
2009	Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology	10×10^9/l	*Blood Transfus* 2009;7:132-150

TRANSFUSIÓN DE PLASMA

AÑO	SOCIEDAD	INDICACIONES PRINCIPALES	REFERENCIA
1984	Consensus Conference, National Institutes of Health	Sustitución de las deficiencias de factores de la coagulación Inversión de la coagulopatía por warfarina Transfusión masiva de sangre Tratamiento de la PTT Deficiencia de antitrombina III Inmunodeficiencias	*JAMA* 1985;253:551-553
1992	British Committee for Standards in Haematology	1. Sustitución de las deficiencias de factores de la coagulación cuando no se disponga de concentrados 2. Inversión inmediata del efecto de la warfarina 3. CID 4. PTT	*Transfus Med* 1992;2:57-63
1994	College of American Pathologists	1. Coagulopatía (hereditaria o adquirida) con hemorragia o antes de una técnica invasiva 2. Hemorragia masiva y transfusión 3. Inversión de la coagulopatía por warfarina 4. Deficiencia de antitrombina III 5. Inmunodeficiencias 6. PTT	*JAMA* 1994;271:777-781
1997	Canadian Medical Association Expert Working Group	1. Deficiencias de los factores de la coagulación adquiridas (p. ej., deficiencia de vitamina K, warfarina, hepatopatía) con hemorragia o antes de una técnica invasiva 2. CID aguda 3. Hemorragia masiva y transfusión 4. PTT 5. Sustitución de las deficiencias de factores de la coagulación cuando no se disponga de concentrados de factores	*Can Med Assoc J* 1997;156(11 Suppl):S1-S24

booksmedicos.org

TABLA 177-2 RECOMENDACIONES DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LAS SOCIEDADES MÉDICAS *(cont.)*

TRANSFUSIÓN DE PLASMA

AÑO	SOCIEDAD	INDICACIONES PRINCIPALES	REFERENCIA
2004	British Committee for Standards in Haematology	1. Sustitución de las deficiencias de factores de la coagulación cuando no se disponga de concentrados de factores 2. CID 3. PTT 4. Inversión de la coagulopatía por warfarina 5. Hemorragia masiva y transfusión de sangre	*Br J Haematol* 2004;126:11-28
2009	Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology	1. Corrección de las deficiencias de factores de la coagulación (no se dispone de concentrados de factores) cuando el TP o el TTPa es > 1,5 (p. ej., hepatopatía, coagulopatía por warfarina, CID, hemorragia masiva y transfusión de sangre) 2. PTT 3. Reconstitución de sangre completa para las transfusiones de intercambio 4. Angioedema hereditario cuando no se disponga de inhibidor de la C1-esterasa	*Blood Transfus* 2009;7:132-150
2010	American Association of Blood Banks[§]	1. Transfusión masiva en pacientes traumatológicos 2. Coagulopatía por warfarina y hemorragia intracraneal	*Transfusion* 2010;50:1227-1239

*Para pacientes con una pérdida aguda de sangre.
†Para pacientes con síntomas de isquemia de órganos terminales.
‡Considerar un umbral más alto en pacientes con factores de riesgo adicionales de hemorragia.
§Solo se plantearon seis preguntas relacionadas con el uso de plasma en situaciones específicas.
CID = coagulación intravascular diseminada; PTT = púrpura trombocitopénica trombótica; TP = tiempo de protrombina; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado.
Modificado de Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet*. 2013;381:1845-1854.

caso a la hora de adoptar decisiones sobre la transfusión. Dentro de las recomendaciones publicadas en general se acepta que la transfusión no aporta beneficio algo cuando la hemoglobina supera 10 g/dl, aunque puede ser beneficiosa cuando es inferior a 6-7 g/dl.[6] La selección de un valor determinado de hemoglobina para indicar la transfusión es un aspecto discutido. Por ejemplo, las recomendaciones iniciales de la American Society of Anesthesiology (ASA) en 1996 definieron una concentración de hemoglobina inferior a 6 g/dl como criterio para transfundir en caso de hemorragia aguda, mientras que las recomendaciones de la ASA actualizadas en 2006 destacan que, «aunque múltiples ensayos han evaluado la influencia de los umbrales para la transfusión sobre el resultado del paciente, la bibliografía no es suficiente para definir un umbral para indicarla en los pacientes quirúrgicos con una pérdida notable de sangre». Tres recomendaciones han especificado un umbral de hemoglobina para los pacientes con una hemorragia aguda solo, de forma que el concepto de concentración empírica de hemoglobina como estímulo para la transfusión ha sido refutado por una serie de recomendaciones de práctica clínica publicadas. Los valores analíticos arbitrarios son inadecuados para definir cuándo se consideran apropiadas las transfusiones de eritrocitos, de forma que sería necesario evaluar a cada paciente de forma individualizada y emplear estrategias de manejo de la anemia específica de cada paciente. La aplicación de ayudas para la toma de decisiones clínicas en tiempo real y la incorporación de alertas de la mejor práctica en la orden del médico para la transfusión de sangre han conseguido mejorar la utilización de la sangre y el pronóstico de los pacientes.

Transfusión de plaquetas

El uso de regímenes de quimioterapia intensivos y el trasplante de médula ósea o de células madre ha aumentado la demanda de productos derivados de las plaquetas, sobre todo en pacientes con trombocitopenia grave o complicaciones hemorrágicas. El uso de las transfusiones por aféresis de plaquetas (es decir, una unidad de plaquetas extraída de un donante mediante una técnica de aféresis) ha aumentado de forma sustancial, por la necesidad de disponer de reservas de plaquetas para dar soporte en cirugía cardíaca, oncología y en los programas de trasplante de células madre. Algunos de los temas emergentes relacionados con las transfusiones de plaquetas son la reevaluación del umbral de plaquetas para la transfusión profiláctica y la modificación de la dosis de transfusiones plaquetarias. El problema de la aloinmunización plaquetaria y de los pacientes refractarios a las transfusiones de plaquetas se comenta de forma detallada en el capítulo 177.

Umbral para la transfusión de plaquetas

El umbral adecuado para la transfusión de plaquetas profiláctica depende de la situación clínica (fig. 177-2). Los estudios aleatorizados prospectivos indican que un umbral para la transfusión de plaquetas de 10.000 células/μl es igual de seguro y eficaz que los umbrales más altos en pacientes sometidos a quimioterapia o trasplante de células madre.[A8-A10]

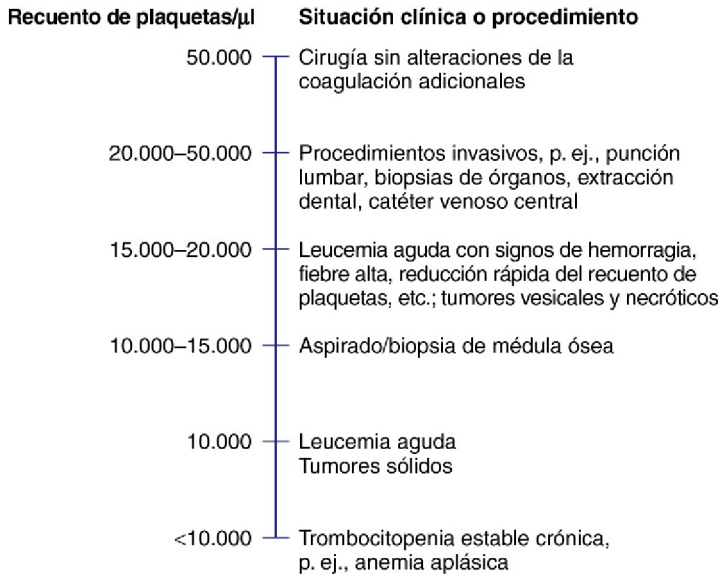

FIGURA 177-2. Umbral para realizar una transfusión de plaquetas en pacientes con trombocitopenia.

Para las trombocitopenias por consumo, como la coagulación intravascular diseminada (CID) (cap. 175), el tratamiento con plaquetas sirve de soporte, pero no es eficaz salvo que se trate la causa subyacente. Las transfusiones de plaquetas no suelen estar indicadas en pacientes con una púrpura trombocitopénica idiopática o microangiopatías trombóticas, como la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico-urémico (cap. 172).

Dosis de plaquetas

Las normas de la American Association of Blood Banks (AABB) exigen que un 75% de los productos plaquetarios de aféresis contenga más de 3×10^{11} plaquetas; sin embargo, no existe un consenso acerca de la dosis de plaquetas estandarizada, y en los ensayos clínicos se han empleado dosis muy variables. En general, las dosis de plaquetas más altas consiguen un aumento mayor del recuento plaquetario y prolongan el tiempo hasta la siguiente transfusión, pero la semivida estimada de las plaquetas es parecida y no se encuentran diferencias en la evolución de los pacientes.

El tratamiento con dosis bajas de plaquetas (es decir, < 1 unidad de plaquetas) puede resultar más beneficioso en pacientes con trombocitopenia que reciben transfusiones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

profilácticas de plaquetas. Se estima que las necesidades fijas de plaquetas para mantener la hemostasia son de 7.100/μl/día; las necesidades superiores a este umbral se deben principalmente al consumo de plaquetas. En los pacientes que desarrollan una trombocitopenia por un tratamiento mieloablativo, la supervivencia de las plaquetas se reduce al agravarse la trombocitopenia. En un ensayo clínico sobre las transfusiones profilácticas de plaquetas en pacientes con trombocitopenia hipoproliferativa se observó que las dosis bajas de plaquetas ($1{,}1 \times 10^{11}/m^2$) permitían un menor número de transfusiones, pero el número de plaquetas transfundidas era mayor (al igual que las exposiciones a donantes).[A7] Con dosis entre $1{,}1 \times 10^{11}$ y $4{,}4 \times 10^{4}$ plaquetas/m^2, no se demostró que hubiese efectos sobre la incidencia de hemorragia.

Transfusión de plasma

El tratamiento con plasma proporciona una fuente de factores de la coagulación para los pacientes que tienen trastornos de la coagulación hereditarios o adquiridos. Los pacientes con trastornos hereditarios, como la hemofilia (cap. 174) o la enfermedad de von Willebrand (cap. 173), se tratan en la actualidad sobre todo con concentrados de los factores de la coagulación, que son hemoderivados de lotes comerciales procesados y tratados, procedentes de grupos de donantes. Para los pacientes con coagulopatías adquiridas, se dispone de poca evidencia derivada de estudios sistemáticos que sirva para guiar las decisiones sobre la transfusión de plasma. En los pacientes con una prolongación leve de los análisis de la coagulación, como el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial (cap. 171), el tratamiento con plasma tiene una utilidad escasa o nula para la profilaxis en los procedimientos invasivos. El tratamiento con plasma está indicado en los pacientes que sufren una hemorragia masiva (traumatismo, hemorragia posparto o digestiva) o para la reversión urgente de la coagulopatía asociada a warfarina (cap. 38), como en los que tienen una hemorragia intracraneal.[7] La posología recomendada en estos contextos es de 15-30 ml/kg.

SEGURIDAD DE LA SANGRE

Las reacciones adversas asociadas con la transfusión se enumeran en la tabla 177-3.

Errores en medicina transfusional

La frecuencia de errores en la transfusión (transfundir sangre a un receptor distinto del previsto) es de 1 por cada 14.000-28.000 unidades. Alrededor del 66% de estos errores se producen en el contexto clínico (identificación incorrecta del paciente y/o etiquetado incorrecto de la muestra al extraer la sangre para determinar el tipo y las pruebas cruzadas, identificación incorrecta del receptor de la unidad de sangre e incapacidad de reconocer una reacción transfusional). La aplicación de la exigencia de dos muestras de sangre para confirmar el tipo del paciente antes de la transfusión puede reducir al mínimo el problema de la incompatibilidad de sangres por errores en la sangre que se contiene dentro de los tubos. Alrededor de la mitad de los errores de transfusión se deben a incompatibilidades ABO, y un 10% es mortal. Por tanto, la frecuencia de fallecimientos por errores ABO es 1 por cada 600.000 unidades de sangre, un riesgo superior al riesgo actual de transmitir el VIH o el virus de la hepatitis C (v. más adelante).

TABLA 177-3 REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON LA TRANSFUSIÓN

REACCIÓN ADVERSA	RIESGO POR UNIDAD INFUNDIDA
Reacciones serológicas tardías	1:1.600
Reacciones hemolíticas tardías	1:6.700
Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión	1:8.000
Enfermedad del injerto contra el huésped	Infrecuente
Sobrecarga de líquidos	1:20
Reacciones transfusionales no hemolíticas febriles	1:20-200
Reacciones alérgicas	1:30-100
Reacciones anafilácticas	1:150.000
Sobrecarga de hierro	Después de 80-100 U
Púrpura postransfusional	Infrecuente
Transfusiones de sangre con incompatibilidad ABO	1:30.000-60.000
Mortalidad	1:600.000
Lesiones por depósito	Desconocido
Efectos inmunodepresores	Desconocido

Modificado de Goodnough LT. Current issues in transfusion medicine. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2005;3:614-616.

Reacciones transfusionales

Reacción transfusional hemolítica aguda

La reacción hemolítica aguda tras la transfusión se define como la hemólisis de los eritrocitos del donante durante las primeras 25 h tras la transfusión por presencia de aloanticuerpos preformados en la circulación del receptor. Las reacciones transfusionales hemolíticas agudas con riesgo vital se suelen deber a la transfusión de una sangre con incompatibilidad ABO a un receptor que tiene aloanticuerpos naturales de tipo ABO (anti-A, anti-B o anti-A, B). Los errores de los profesionales (mal etiquetado de la sangre o error al identificar a los pacientes) causan un 80% de estas reacciones.

Los signos y síntomas de una reacción hemolítica intravascular aguda pueden desarrollarse con tan solo 10-15 ml de sangre con incompatibilidad ABO. La fiebre, que es la manifestación inicial más frecuente, se suele asociar a escalofríos. El paciente puede referir síntomas como ansiedad generalizada o intranquilidad, o puede presentar dolor en el lugar de la infusión, o en el tórax o en la espalda o en ambos lugares. La secuela más grave es la insuficiencia renal aguda. En un paciente inconsciente o anestesiado, las hemorragias difusas en el lecho quirúrgico pueden ser la primera indicación de una hemólisis intravascular y se pueden acompañar de hemoglobinuria e hipotensión.

El tratamiento se inicia con la interrupción inmediata de la transfusión. Se puede reducir el riesgo de insuficiencia renal administrando cristaloides, como bicarbonato sódico (250-500 mg intravenosos en 1-4 h), para mantener un pH urinario de 7 y forzando la diuresis con manitol al 20% (100 ml/m^2 en 30-60 minutos seguidos de 30 ml/m^2/h durante 12 h) o furosemida (40-120 mg i.v.).

Reacciones transfusionales febriles no hemolíticas

Las reacciones transfusionales febriles no hemolíticas son frecuentes y se estima que aparecen en un 0,5% de todas las transfusiones de eritrocitos y hasta en un 15% de las de plaquetas. La reacción febril transfusional se define como un aumento de la temperatura mayor de 1 °C, que se puede asociar a escalofríos o rigidez o ambos.

Se considera que estas reacciones se deben a una reacción de los antígenos HLA o específicos leucocíticos presentes en los linfocitos, los granulocitos o las plaquetas transfundidas de la unidad del donante con anticuerpos presentes en los receptores previamente aloinmunizados. Los pacientes que han recibido múltiples transfusiones y las mujeres multíparas son los que más riesgo tienen de sufrir este tipo de reacción transfusional. Las reacciones transfusionales febriles no hemolíticas, sobre todo las asociadas a las transfusiones de plaquetas, se pueden deber a la infusión de modificadores de la respuesta biológica, como las citocinas, que se han acumulado en el concentrado de plaquetas durante su almacenamiento.

Los síntomas pueden aparecer durante la transfusión o no hacerlo hasta 1-2 h después de terminarla. El diagnóstico de reacción transfusional febril no hemolítica se suele establecer tras descartar otras causas de fiebre (p. ej., trastorno de base del paciente, contaminación bacteriana de la unidad, reacción hemolítica aguda por la transfusión).

A menudo se pueden prevenir estas reacciones en las poblaciones susceptibles administrando antipiréticos antes de la transfusión de hemoderivados. Se recomienda realizar una leucorreducción antes del almacenamiento para prevenir las reacciones producidas por la acumulación de citocinas durante el almacenamiento.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas pueden ser leves, moderadas o potencialmente mortales, y se asocian con la cantidad de plasma que se transfunde. El 1-5% de los receptores de transfusiones de sangre desarrolla reacciones alérgicas leves.

Las reacciones transfusionales de tipo anafiláctico se asocian en ocasiones a anticuerpos frente a IgA, que son frecuentes en la población y tienen una incidencia aproximada de 1 por cada 700 personas. Sin embargo, la incidencia de reacciones transfusionales anafilácticas es muy inferior, de 1 por cada 20.000-50.000.

Las reacciones de tipo urticarial no se comprenden bien y se consideran una interacción entre los anticuerpos presentes en el plasma del receptor y las proteínas del plasma en la sangre del donante. No suele encontrarse un antígeno específico identificable frente al cual reacciona el paciente. Los síntomas suelen ser leves y consisten en urticaria, eritema y prurito.

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides, que pueden producirse tras la transfusión de unos pocos mililitros de sangre o plasma, presentan enrojecimiento cutáneo, náuseas, dolor cólico abdominal, vómitos, diarrea, edema de laringe, hipotensión, shock, arritmias cardíacas, parada cardíaca y pérdida de conocimiento. Es llamativa la ausencia de fiebre. En algunos casos pueden existir síntomas sugestivos de afectación de la vía respiratoria, como disfonía, sibilancias, disnea y dolor subesternal. El tratamiento se inicia interrumpiendo la transfusión y se administra difenhidramina (25-50 mg i.v.), pero los episodios más graves necesitan un tratamiento enérgico (caps. 252 y 253).

Los pacientes que presentan reacciones alérgicas o urticariales de repetición pueden ser tratados con antihistamínicos y/o antagonistas del receptor de la histamina 2 (bloqueantes H_2) antes de la transfusión. Los eritrocitos lavados pueden estar indicados

booksmedicos.org

en pacientes que presentan reacciones urticariales graves de repetición. Las reacciones alérgicas o urticariales graves pueden necesitar tratamiento con corticoesteroides.[8]

Contaminación bacteriana

La contaminación bacteriana se puede introducir en una unidad de sangre por contaminantes cutáneos durante la venopunción o a partir de donantes con una bacteriemia asintomática. Las bacterias se pueden multiplicar en la sangre y los hemoderivados almacenados a temperaturas refrigeradas, pero es más probable que ocurra cuando se almacenan plaquetas a temperatura ambiente.

La contaminación bacteriana de los eritrocitos se suele deber a *Yersinia enterocolitica*, seguida de *Serratia liquefaciens*, mientras que las plaquetas se suelen contaminar por estafilococos y enterobacterias. La incidencia de contaminación bacteriana de los eritrocitos se estima en 1 por cada 60.000, con una mortalidad de 1 por millón. La incidencia de contaminación bacteriana de las plaquetas se estimó en 1 por cada 5.000 antes del inicio de los sistemas de detección bacteriana en 2004, pero en este momento se calcula que es un 50% inferior (1:10.000).

Los receptores de unidades con bajos recuentos de bacterias pueden tener síntomas relativamente leves, como fiebre o escalofríos, pero la transfusión de unidades con un contenido alto de bacterias puede causar reacciones graves o mortales. Desde el punto de vista clínico, el paciente desarrolla fiebre alta, shock, hemoglobinuria, insuficiencia renal y CID. La transfusión de sangre se debe interrumpir de inmediato y hay que proceder al cultivo de la sangre del paciente y de la sangre no transfundida que pueda quedar, además de comenzar el tratamiento con antibióticos de amplio espectro (cap. 108).

Sobrecarga circulatoria

Puede producirse un edema pulmonar agudo, debido a la incapacidad del sistema circulatorio de afrontar el aumento de volumen de líquido, en cualquier paciente que recibe una transfusión demasiado rápida. Aunque se desconoce la frecuencia auténtica de este tipo de reacción transfusional, los estudios de vigilancia prospectivos estiman que un 8% de los pacientes sufren una sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (SCAT). Las poblaciones susceptibles son, sobre todo, los pacientes muy jóvenes, los ancianos y los pacientes con un pequeño volumen total de sangre o enfermedad cardiopulmonar.[9,10] El tratamiento es igual que el de la insuficiencia cardíaca (cap. 59).

Reacciones tardías

La reacción transfusional hemolítica tardía suele producirse a los 3-7 días de la transfusión de la unidad implicada. La hemólisis suele ser extravascular y los eritrocitos son destruidos en la circulación del receptor por los anticuerpos producidos como consecuencia de la respuesta inmunitaria inducida contra la transfusión. Estas reacciones se deben sobre todo a una respuesta anamnésica (exposición secundaria a un antígeno eritrocítico) en un paciente en quien el cribado fue negativo a pesar de la presencia de anticuerpos a baja concentración por una exposición previa a un antígeno eritrocítico extraño en un embarazo o una transfusión. La exposición por segunda vez al mismo antígeno puede motivar la reaparición de anticuerpos IgG a las horas o los días de la transfusión. La exposición posterior al antígeno genera una respuesta anamnésica de anticuerpos que se traduce en un aumento de la producción de anticuerpos IgG capaces de reaccionar con cualquier célula transfundida presente.

En la mayoría de los casos, la producción anamnésica de anticuerpos no genera una hemólisis aguda, pero se produce una destrucción de eritrocitos entre 3 días y 2 semanas después de la transfusión. Los pacientes suelen estar asintomáticos y se puede notar la hemólisis solo por una reducción más rápida de lo normal de la Hb del paciente o por la falta del aumento esperado de la Hb. La fiebre, que es el síntoma inicial más frecuente, se produce en algunos casos, junto con ictericia; la insuficiencia renal es poco frecuente. Está indicado administrar prednisona (1-2 mg/kg/día) en las reacciones más graves.

Enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión

La enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión se debe a la transfusión de linfocitos con competencia inmunológica en un paciente con incompetencia inmunológica. El riesgo individual depende de si el receptor está inmunodeprimido (y en qué grado), del grado de similitud del HLA entre el donante y el receptor de la transfusión y del número de linfocitos T transfundidos capaces de multiplicarse y de injertar. Los linfocitos que consiguen injertar organizan una respuesta inmunológica contra el tejido del receptor, lo que se traduce en pancitopenia con hemorragia y complicaciones infecciosas. Los síntomas suelen aparecer en los 12 días posteriores a la transfusión. La enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión es infrecuente, pero resulta mortal en alrededor del 90% de los afectados.[11]

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI, por su acrónimo en inglés; cap. 94) es un síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 104), que se produce a las 6 h de la transfusión y se caracteriza por disnea e hipoxia secundarias a un edema pulmonar no cardiogénico.[12,13] Aunque es casi seguro que la incidencia real está subestimada, se cree que su frecuencia es de alrededor de 1:8.000 transfusiones. En un estudio prospectivo de casos y controles anidados, 16 de 668 (2,4%) pacientes de cirugía cardíaca desarrollaron TRALI, lo que sugiere que la incidencia de la TRALI es especialmente alta en esta población. En alrededor del 50% de los casos, los anticuerpos de la sangre donante con especificidad frente a HLA o antígenos de los neutrófilos reaccionan con los leucocitos del receptor, lo que aumenta la permeabilidad de la microcirculación pulmonar.

Más recientemente, los productos lipídicos reactivos de las membranas de las células sanguíneas del donante que se originan durante el almacenamiento de los hemoderivados se han implicado en la fisiopatología de la TRALI. Estas sustancias son capaces de activar los neutrófilos, que después lesionan el endotelio capilar pulmonar del receptor, sobre todo en pacientes que reciben transfusiones masivas en cirugía cardíaca o tras un traumatismo, o en personas sometidas a quimioterapia antioncológica. En cada una de estas circunstancias puede que la incidencia real de la TRALI esté subestimada porque los hallazgos se pueden atribuir a la enfermedad de base o la cirugía. Igual que sucede con otras causas de síndrome de dificultad respiratoria aguda, el tratamiento es de soporte y un 90% de los pacientes se recupera. Las iniciativas que están en marcha para reducir los riesgos de TRALI consisten en reclutar a donantes de plasma hombres o mujeres sin antecedentes de embarazo, así como realizar el cribado de las mujeres donantes de plaquetas por aféresis en busca de anticuerpos HLA, limitando la donación a los que sean negativos para los anticuerpos HLA.

Transmisión de patógenos sanguíneos

Las categorías de agentes transmitidos por transfusión,[14] así como los que se analizan en la actualidad, se enumeran en la tabla 177-4. La aplicación de las pruebas de ácidos nucleicos de múltiples *minipools* (muestras de donaciones/pocillos de prueba) de donaciones de sangre ha reducido notablemente la transmisión del VIH y el virus de la hepatitis C durante el período ventana de la infección. En la actualidad, se estima que el riesgo por unidad de sangre es 1 por cada 1,4-2,4 millones en el caso del VIH y 1 de cada 872.000-1,7 millones para la hepatitis C (fig. 177-3). Las estrategias de transfusión restrictivas también reducen las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria.[A11]

TABLA 177-4 RIESGOS POTENCIALES DE LAS TRANSFUSIONES DE SANGRE

1. Agentes infecciosos
   - Enfermedades transmitidas por las transfusiones que se analizan en los donantes*
     - Virus de la hepatitis B (VHB; 1970 [antígeno de superficie]; 1986-1987 [anticuerpos frente al *core*]; 2009 [ácido nucleico])
     - Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; 1985 [anticuerpo]; 1999 [ácido nucleico])
     - Virus de la hepatitis C (VHC; 1986-1987 [alanina aminotransferasa]; 1990 [anticuerpo]; 1999 [ácido nucleico])
     - Virus linfótropos de linfocitos T humanos (HTLV; 1988 [anticuerpo])
     - Virus del Nilo Occidental (VNO; 2003 [ácido nucleico])
     - Bacterias (exclusivamente en las plaquetas, 2004)
     - *Trypanosoma cruzi* (2007 [anticuerpo])
     - Citomegalovirus (CMV)
     - Sífilis
   - Enfermedades transmitidas por las transfusiones para las que no se realiza cribado rutinario
     - Virus de la hepatitis A (VHA)
     - Parvovirus B19
     - Virus de la fiebre del dengue (VFD)
     - Paludismo
     - Especies de *Babesia*
     - Especies de *Plasmodium*
     - Especies de *Leishmania*
     - Especies de *Brucella*
     - Priones de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJnv)
     - Patógenos desconocidos
2. Reacciones transfusionales
3. Aloinmunización
4. Errores médicos (administración de la sangre equivocada a un paciente por errores en su etiquetado o en la identificación del paciente)
5. Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI)
6. Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (SCAT)
7. Sobrecarga de hierro
8. Inmunomodulación
9. Lesiones por depósito: antigüedad de la sangre

*El objetivo de la prueba de cribado (anticuerpos, antígenos microbianos o ácidos nucleicos microbianos) y el año en que se empleó este cribado se indican entre paréntesis.
Tomado de Goodnough LT. Blood management: transfusion comes of age. *Lancet*. 2013;381:1791-1792.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

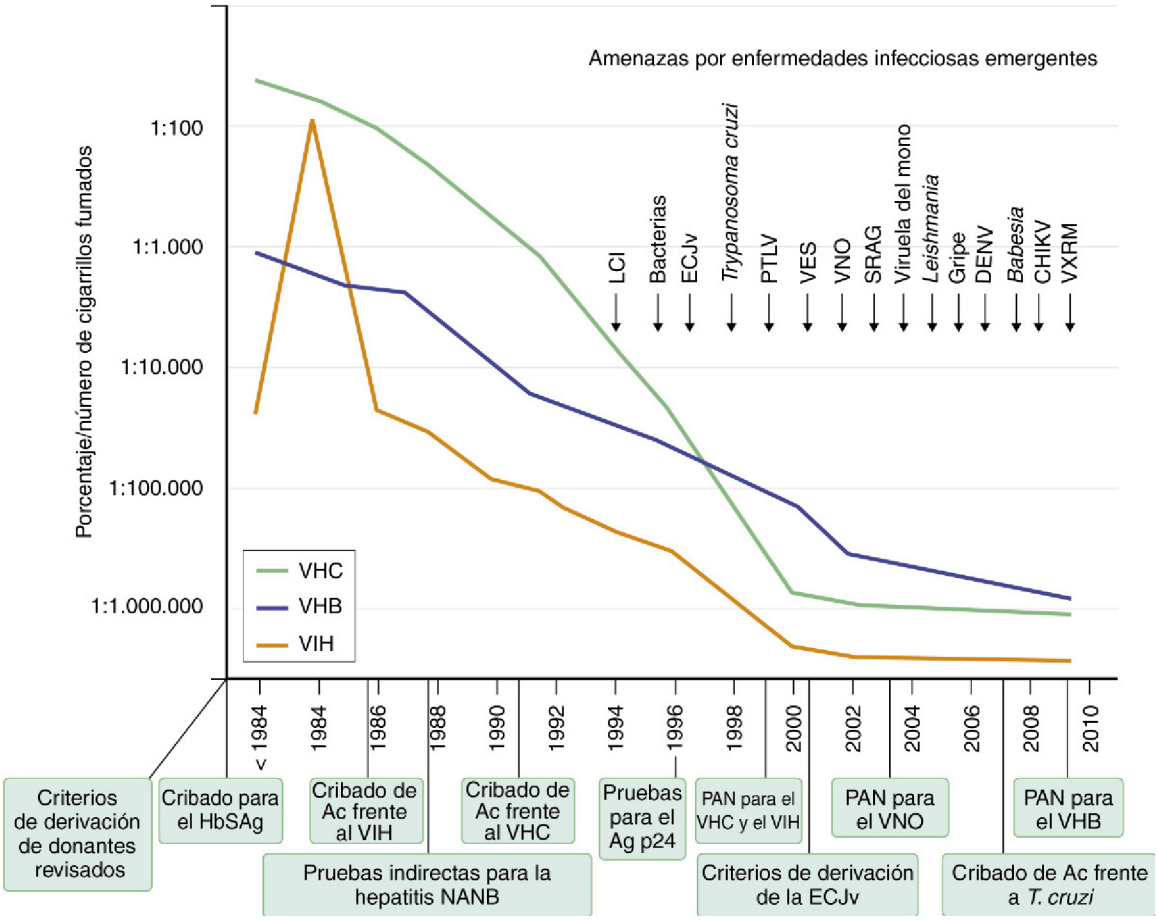

FIGURA 177-3. Riesgos de los principales virus transmitidos a través de las transfusiones (VTT) en relación con intervenciones y aceleración de la frecuencia de enfermedades infecciosas emergentes (EIE) que causan preocupación sobre la seguridad de la sangre. Evolución de los riesgos de transmisión a través de una transfusión de sangre de los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la hepatitis B (VHB) y la hepatitis C (VHC). Las principales intervenciones orientadas a reducir los riesgos están indicadas por debajo de la línea temporal en el eje *x*. Las amenazas infecciosas emergentes de los últimos 20 años están indicadas en el cuadrante superior derecho de la figura. Ac = anticuerpo; Ag = antígeno; CHIKV = virus chikungunya; DENV = virus del dengue; ECJv = enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante; HbSAg = antígeno de superficie de la hepatitis B; LCI = linfocitopenia T $CD4^+$ idiopática; NANB = hepatitis no A no B; PAN = pruebas de ácidos nucleicos; PTLV = virus linfótropo T de los primates; SRAG = síndrome respiratorio agudo grave; VES = virus espumoso del simio; VNO = virus del Nilo Occidental; VXRM = virus xenótropo relacionado con el virus de la leucemia murina.

Solo el 43% de los 191 países miembros de la Organización Mundial de la Salud realizan pruebas frente al VIH y los virus de las hepatitis B y C, de modo que al menos 13 millones de unidades donadas cada año no son estudiadas para identificar estos virus transmisibles. En los países más pobres, el coste de cada prueba (entre 40 y 50 dólares por donación) es prohibitivo. Cada año, se estima que las transfusiones inseguras ocasionan 8-16 millones de infecciones por hepatitis B, 2,3-4,7 millones de infecciones por hepatitis C y 80.000-160.000 infecciones por el VIH.

PROBLEMAS EMERGENTES Y EVOLUCIÓN TECNOLÓGICA

Los problemas relacionados con el almacenamiento de los hemoderivados se conocen desde hace mucho tiempo, como el consumo del 2,3-difosfoglicerato en las unidades de eritrocitos durante el almacenamiento a 4 °C durante más de 35-42 días. Algunas evidencias indican que en los pacientes sometidos a una cirugía de derivación coronaria la transfusión de eritrocitos viejos se asocia a un aumento significativo del riesgo de complicaciones postoperatorias, además de a una menor supervivencia. Actualmente se está desarrollando en EE. UU. un ensayo aleatorizado prospectivo multicéntrico para comparar la transfusión de sangre de menos de 10 días frente a la sangre de 21 días o más en adultos sometidos a cirugía de derivación coronaria. Los estimulantes de la eritropoyesis, incluida la eritropoyetina recombinante humana, las moléculas de eritropoyetina modificadas y los agonistas del receptor de eritropoyetina, junto con los transportadores artificiales de oxígeno, pueden reducir la necesidad de transfusiones de eritrocitos.[15] Se debe someter a la consideración de los comités de medicina transfusional, el conocimiento sobre estos productos de biotecnología y otros hemoderivados especializados (como el plasma tratado con disolventes/detergentes, los hemoderivados leucorreducidos, los hemoderivados irradiados y los componentes de sangre negativos para citomegalovirus). De lo contrario, la promoción de este tipo de productos por el sector comercial de forma directa a los consumidores socava el control institucional y los fundamentos basados en la evidencia que justifican su uso.

Bibliografía de grado A

A1. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002042.

A2. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409-417.

A3. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1559-1567.

A4. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365:2453-2462.

A5. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11-21.

A6. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med*. 1997;337:1870-1875.

A7. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010;362:600-613.

A8. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet*. 2012;380:1309-1316.

A9. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013;368:1771-1780.

A10. Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, et al. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of $10 \times 10(9)$ per L versus $30 \times 10(9)$ per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion*. 2005;45:1064-1072.

A11. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:1317-1326.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

178

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

ARMAND KEATING Y MICHAEL R. BISHOP

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) es un procedimiento en el cual se realiza la infusión intravenosa de células madre hematopoyéticas (CMH) para recuperar la hematopoyesis y la función inmunitaria tras la quimioterapia en dosis altas asociada o no a radioterapia. Las células madre empleadas para el TCMH son de origen hematopoyético, lo que contrasta con las células madre más primitivas pluripotenciales (células madre embrionarias), y cada vez generan más interés para uso en tratamientos regenerativos, dada su capacidad de diferenciarse en prácticamente cualquier célula somática. El término *TCMH* ha sustituido al término *trasplante de médula ósea,* dado que las CMH pueden obtenerse de diversas fuentes, incluida la médula ósea, la sangre periférica y la sangre del cordón umbilical. Además de permitir el tratamiento de cánceres hematológicos y otros tumores malignos, el TCMH puede permitir también una sustitución enzimática con repercusión clínica. Las CMH pueden dar origen a todos los elementos sanguíneos y pueden ser modificadas genéticamente para mejorar su función. Además, las CMH pueden manipularse *ex vivo* y emplearse en el boyante ámbito de la medicina regenerativa. En conjunto, el TCMH es un componente principal y la base para el amplio campo de la terapia celular, que muchos autores consideran el «tercer pilar» de la medicina, que complementa a los fármacos de molécula pequeña y los fármacos biológicos.

El desarrollo clínico y la aplicación del TCMH se produjeron a partir de la observación de los graves efectos mielosupresores de la radiación entre los supervivientes de las bombas nucleares de Hiroshima y Nagasaki. Se realizaron intensos esfuerzos de investigación en la década posterior para desarrollar métodos que permitieran proteger y revertir los efectos mielosupresores de la radiación, entre los que se incluyó la infusión de médula ósea. Estos esfuerzos se vieron limitados principalmente por el rechazo del injerto. Entre los animales que no rechazaban los injertos medulares se observaba a menudo un síndrome caracterizado por pérdida de peso, alopecia, diarrea e incluso la muerte, que se llamó enfermedad de «enanismo». Actualmente este síndrome se llama clínicamente enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y se comenta en detalle más adelante en este capítulo. La posterior determinación y comprensión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y los antígenos leucocíticos humanos (HLA), los principales determinantes del rechazo del injerto, y de la EICH permitió la aplicación clínica del TCMH. Las primeras publicaciones sobre el éxito del trasplante de médula ósea a nivel clínico en los pacientes con trastornos de inmunodeficiencia combinada grave, anemia aplásica grave y leucemias agudas avanzadas se realizaron a finales de los años sesenta y comienzos de los setenta. Posteriormente en los años ochenta se demostró que la administración de quimioterapia en dosis altas y posteriormente de CMH obtenidas de la médula ósea o de la sangre periférica de los propios pacientes mejoraba el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con distintos tipos de tumores hematológicos y sólidos. El TCMH es una opción terapéutica convencional para muchos tumores malignos, cuadros de inmunodeficiencia, trastornos metabólicos (como el síndrome de Hurler) y estados de hematopoyesis defectuosa (p. ej., anemia aplásica grave, talasemia).

Los tres tipos de TCMH son alogénico, autólogo y singénico. Las CMH obtenidas de alguien distinto del paciente se llaman alogénicas, mientras que las derivadas del paciente se denominan autólogas. En el TCMH singénico, los pacientes reciben CMH de un gemelo idéntico, una situación relativamente infrecuente (< 1%). La determinación del tipo de TCMH que se aplica en cada caso (alogénico, singénico o autólogo) depende de la enfermedad que se quiere tratar, la situación de la enfermedad (tratamiento inicial o tratamiento de la enfermedad recidivante), la urgencia de tratar con un TCMH, la disponibilidad de un donante y la urgencia en conseguir el donante.

Como se ha comentado antes, las CMH pueden obtenerse de la médula ósea, de la sangre periférica y de la sangre del cordón umbilical. Las CMH pueden extraerse directamente de la médula ósea mediante aspiraciones seriadas de las crestas ilíacas posteriores en pacientes bajo anestesia general. Como alternativa, las CMH pueden obtenerse de la sangre periférica tras la estimulación del donante con factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF), junto con plerixafor, seguida de leucaféresis. Las CMH medulares se emplean para el TCMH autólogo y alogénico, aunque con menos frecuencia que antes. Las CMH de sangre periférica se emplean en la actualidad en un 90% de los TCMH autólogos y aproximadamente en un 70% de los TCMH alogénicos. El mayor uso de las CMH de sangre periférica depende de la relativa facilidad para su obtención y de una ventaja moderada en la velocidad de recuperación hematopoyética tras la infusión en comparación con las CMH derivadas de la médula ósea, aunque parece que el resultado de estos dos abordajes es similar.[A1] Las CMH pueden infundirse frescas o criopreservadas. La criopreservación consiste en procesar las células en un medio de cultivo que contiene dimetilsulfóxido (DMSO), introducirlas en unas bolsas de plástico especializadas y después almacenarlas de forma indefinida en la fase en vapor del nitrógeno líquido hasta que sean necesarias. Las CMH de sangre de cordón se recogen en el momento del parto, se criopreservan y se almacenan. Para la donación alogénica, puede realizarse la infusión de CMH el día que se recogen. En la donación autóloga siempre se criopreservan las CMH.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS ALOGÉNICO

Las características propias de un TCMH alogénico es que el injerto de células madre no está contaminado por células malignas y contiene linfocitos, sobre todo T y células citolíticas naturales (NK) capaces de mediar una reacción inmunológica frente a los antígenos extraños.[1] Esta última característica puede representar una gran ventaja si la respuesta inmunológica se dirige contra las células malignas, en el proceso que se denomina efecto de injerto frente a leucemia o injerto frente a tumor, lo que podría erradicar la enfermedad y reducir la probabilidad de recidiva de esta. Sin embargo, si la respuesta inmunológica se dirige frente a los antígenos presentes en los tejidos normales, la respuesta del injerto contra el huésped, se podría producir la destrucción de los órganos normales, situación que clínicamente se describe como EICH. El riesgo de rechazo del injerto (reacción del huésped frente al injerto) y de EICH aumenta con el grado de disparidad del HLA entre el donante y el receptor.

El efecto de injerto frente a leucemia fue descrito por vez primera en modelos animales y posteriormente se describió en pacientes sometidos a un TCMH alogénico por una leucemia aguda y crónica. La importancia clínica del papel que desempeñan los linfocitos T inmunocompetentes del donante en el efecto de injerto frente a leucemia fue demostrada inicialmente al observar el aumento de la frecuencia de recaídas en pacientes sometidos a un trasplante de células madre alogénico en el que se eliminaron los linfocitos T (depleción de linfocitos T), una correlación inversa entre la recaída y la gravedad de la EICH y el aumento de la frecuencia de recaídas tras el TCMH singénico o autólogo usando el mismo régimen de acondicionamiento mieloablativo. Estos datos sugerían que los linfocitos T del aloinjerto participaban de forma directa en la erradicación de la leucemia. Por último, la evidencia más definitiva sobre la importancia de los linfocitos T en el efecto de injerto frente a leucemia surgió de la observación clínica de que la infusión exclusiva de linfocitos T alogénicos, llamada infusión de linfocitos del donante (ILD), en un momento alejado del régimen de acondicionamiento del trasplante, conseguía erradicar con éxito la leucemia, que había persistido o recaído tras un TCMH alogénico. Sin embargo, existe una amplia variabilidad en la eficacia clínica del efecto de injerto frente a leucemia frente a distintos tumores malignos tras un TCMH alogénico.

Fuentes de células madre hematopoyéticas donantes

Como se ha comentado antes, las CMH se obtienen de un donante distinto del receptor o de un gemelo idéntico en el TCMH alogénico. Dado que las barreras inmunológicas pueden provocar el rechazo del injerto y la EICH, el TCMH alogénico exige que el donante y el receptor compartan algunos genes clave. Los más importantes de estos son los HLA, que derivan del MHC localizado en el cromosoma 6. Los locus más importantes del HLA son HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ. Se hereda un solo conjunto de alelos de MHC, descrito como haplotipo, de cada progenitor, lo que genera pares de HLA. La «compatibilidad» clínica indica que el HLA del donante se corresponde perfectamente con el del paciente.

La selección del donante para el TCMH alogénico tiene en consideración varios factores, como la enfermedad del paciente, la situación de esta y la urgencia para obtener un donante. Un hermano con HLA completamente compatible sería la fuente donante preferida por la disponibilidad del hermano y porque el riesgo de rechazo del injerto y de EICH son mínimos con estas CMH alogénicas. La probabilidad de disponer de una compatibilidad de HLA con un hermano es aproximadamente un 25% y aumenta al hacerlo el número de hermanos en una familia concreta. La probabilidad se puede estimar con la fórmula siguiente: la probabilidad de tener un hermano con HLA compatible = $1 - (0{,}75)^n$, donde n es el número de posibles hermanos donantes. Existe un riesgo aproximado de episodios de entrecruzamiento del 1% (material genético intercambiado entre los cromosomas durante la meiosis), que suceden principalmente entre los locus HLA-A y B. El resultado clínico del TCMH alogénico procedente de un hermano con compatibilidad para un solo HLA es similar al obtenido con un hermano que tenga una compatibilidad HLA completa.

En los pacientes que carecen de un hermano donante idéntico en HLA, las fuentes alternativas de CMH alogénicas incluyen un donante voluntario con HLA compatible no familiar, una unidad de sangre de cordón total o parcialmente compatible para HLA o un familiar de primer grado con compatibilidad HLA parcial. Los genes que codifican el HLA son numerosos y la probabilidad de que dos individuos no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

emparentados tengan un HLA idéntico en los locus principales es inferior a 1 de cada 10.000. Se dispone de más de 22 millones de voluntarios sanos a nivel mundial y se consigue encontrar un donante para aproximadamente el 50% de los pacientes en los que se inicia la búsqueda. La probabilidad de encontrar un voluntario adecuado depende en gran medida de la raza por los grados variables de diversidad HLA. Por ejemplo, las personas del norte de Europa tienen una probabilidad de compatibilidad hasta del 90%. En general se tardan unos 2-4 meses en conseguir un donante no emparentado, pero este período puede ser demasiado largo para algunos pacientes con tumores malignos de rápida progresión. Cuando no se dispone de un voluntario adecuado o se necesita el donante con mayor urgencia, se puede valorar el uso de CMH de donantes alternativos, entre los que se incluyen familiares con compatibilidad HLA parcial («haploidénticos») o sangre de cordón umbilical. Las CMH haploidénticas están disponibles con facilidad, pero se asocian a un mayor riesgo de rechazo del injerto y EICH. Estos riesgos pueden reducirse con métodos de depleción de linfocitos T, aunque esto puede traducirse en un retraso de la reconstitución y competencia inmunitaria tras el trasplante con el consiguiente incremento de los riesgos de infección y recaída de la enfermedad. Las CMH de la sangre de cordón umbilical se obtienen en el momento del parto, se almacenan en bancos de sangre de cordón y se dispone con facilidad de ellas cuando se necesitan.[2] Dada la biología inmadura propia de los linfocitos de la sangre de cordón umbilical, estos trasplantes se asocian a menos EICH; en consecuencia, las exigencias de compatibilidad HLA son menos estrictas y se pueden aceptar dos o tres incompatibilidades HLA. Sin embargo, el pequeño volumen de sangre de cordón (50-150 ml) que se puede recoger determina un número de CMH limitado, lo que con frecuencia impide usarla en adultos porque el éxito en el prendimiento del injerto se correlaciona con el número de CMH por peso corporal del paciente. Es posible superar esta limitación de la dosis de células empleando más de una unidad de sangre de cordón. Las CMH de sangre de cordón se asocian a un retraso en el prendimiento del injerto y la reconstitución inmunitaria, con el consiguiente aumento de la frecuencia de infecciones. La segunda desventaja significativa de emplear sangre de cordón es que no se pueden obtener células adicionales si se produjera el fracaso del injerto o se necesitara una ILD.

Acondicionamiento y preparación del receptor

Tras la identificación de una fuente de células madre alogénicas, los pacientes receptores reciben regímenes orientados a «acondicionarlos» o «prepararlos» para la infusión de las CMH (fig. 178-1). Estos regímenes de acondicionamiento están diseñados para conseguir una inmunodepresión adecuada que permita superar la reacción del injerto contra el huésped y permitir el prendimiento. Están también diseñados para erradicar los tumores en pacientes con un proceso maligno de base. La mayor parte de los regímenes de acondicionamiento combinan radioterapia con quimioterapia. Las dosis de radioterapia corporal total y linfoide total oscilan entre 200 y 1.440 cGy. Los fármacos quimioterápicos más empleados en los regímenes de acondicionamiento son los alquilantes (p. ej., ciclofosfamida). Estos regímenes de acondicionamiento también pueden incluir anticuerpos monoclonales frente a los linfocitos T (como alemtuzumab). La selección del régimen de acondicionamiento específico depende de la enfermedad que se está tratando. La dosis de quimioterapia y radioterapia empleada en estos regímenes es muy variable. Cuando las dosis consiguen un grado de mielosupresión e inmunodepresión que resultan mortales de forma casi universal si no se realiza la infusión de CMH como producto de rescate, se denominan «regímenes de acondicionamiento mieloablativos». Se ha conseguido realizar con buenos resultados un TCMH alogénico con regímenes de acondicionamiento mieloablativos en pacientes mayores de 60 años; sin embargo, la supervivencia tras los trasplantes disminuye con la edad, lo que limita la utilización de los trasplantes alogénicos a una minoría de todos los pacientes que podrían beneficiarse de esta intervención. Sin embargo, la demostración de que el efecto de injerto frente a leucemia de mecanismo inmunitario desempeña un papel central en la eficacia terapéutica del TCMH alogénico llevó a plantear la hipótesis de que los regímenes de acondicionamiento mieloablativos no eran esenciales para erradicar el tumor. Esta noción llevó posteriormente a los investigadores al desarrollo de regímenes de acondicionamiento menos intensos, que consiguieran una inmunodepresión adecuada para permitir la implantación de las CMH del donante, pero que se asociaran a una toxicidad menor comparados con los regímenes mieloablativos. Estos regímenes de acondicionamiento «no mieloablativos» o de «intensidad reducida» aumentan la posibilidad de emplear el TCMH alogénico en pacientes ancianos o que sufran comorbilidades previas. Sin embargo, las menores dosis de quimioterapia y radioterapia también se traducen en una menor actividad antitumoral y se asocian a una frecuencia más alta de recaída de la enfermedad tras el trasplante.

Enfermedad del injerto contra el huésped

Tras conseguir el prendimiento del injerto, los pacientes tienen riesgo de desarrollar una EICH, que es el reto clínico más importante del TCMH alogénico. La EICH puede ser aguda, que se suele presentar en los 100 primeros días posteriores al trasplante, o crónica, que suele aparecer pasados los 100 primeros días tras el trasplante. Sin embargo, en un momento concreto tras el TCMH se pueden observar rasgos de EICH aguda y crónica a la vez. La idea actual es que deben ser las manifestaciones clínicas más que el tiempo tras el trasplante las que determinen si el síndrome de la EICH debe considerarse agudo o crónico. La amplia categoría de EICH aguda incluye la EICH aguda «clásica», que se produce en los 100 días posteriores al trasplante o la ILD, y la EICH aguda «persistente», «recidivante» o «tardía», que ocurre después de los 100 días. Los factores de riesgo de la EICH aguda incluyen la falta de compatibilidad HLA, el donante femenino (sobre todo si es una mujer multípara), la edad más avanzada del paciente y el donante y la seropositividad para citomegalovirus (CMV)

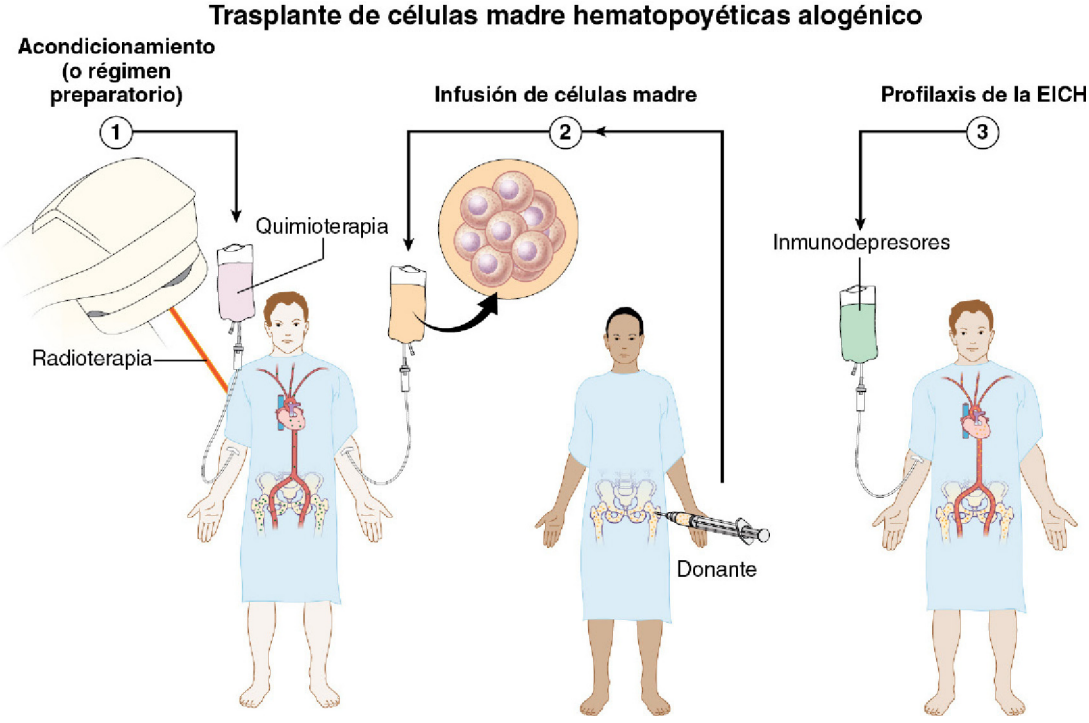

FIGURA 178-1. Proceso de trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) alogénico. (1) El paciente recibe un régimen de acondicionamiento con quimioterapia, radioterapia o ambas que permite eliminar el tumor maligno de base y suprimir el sistema inmunitario para prevenir el rechazo de las CMH alogénicas. (2) Se recogen luego CMH alogénicas directamente de la médula ósea o la sangre de un donante de células madre emparentado o no y se realiza la infusión intravenosa al receptor. (3) Tras la infusión de las CMH, se administran al paciente fármacos inmunodepresores para prevenir el desarrollo de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

booksmedicos.org

TABLA 178-1 CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED AGUDA

	ESTADIFICACIÓN CLÍNICA		
ESTADIO	**PIEL**	**HÍGADO**	**INTESTINO**
+	Exantema < 25% SC	Bilirrubina total, 2-3 mg/dl	Diarrea, 500-1.000 ml/día
++	Exantema 25-50% SC	Bilirrubina total, 3-6 mg/dl	Diarrea, 1.000-1.500 ml/día
+++	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina total, 6-15 mg/dl	Diarrea >1.500 ml/día
++++	Descamación y ampollas	Bilirrubina total > 15 mg/dl	Dolor asociado o no a íleo

	ESTADIO DE LA GRADACIÓN CLÍNICA			
GRADO	**PIEL**	**HÍGADO**	**INTESTINO**	**ER**
0 (ausente)	0	0	0	0
I	+ a ++	0	0	0
II	+ a +++	+	+	+
III	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++
IV	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++	+++

ER = estado de rendimiento; SC = superficie corporal.

en el donante o el paciente, el uso de donantes no emparentados o la realización de un injerto con linfocitos T conservados o agotados.

La EICH aguda se puede diagnosticar a partir de los datos clínicos y se manifiesta con síntomas en varios sistemas orgánicos, aunque afecta principalmente a la piel, el tubo digestivo y el hígado. Las manifestaciones cutáneas oscilan desde un exantema maculopapuloso a una eritrodermia o descamación generalizada. La gravedad de la EICH digestiva depende de la cantidad de diarrea diaria, y la de la EICH hepática se determina en función de la concentración de bilirrubina. La afectación de los órganos puede ser aislada o simultánea. La confirmación histológica puede tener utilidad para descartar otras posibilidades, como una infección. En la EICH cutánea leve puede encontrarse una degeneración vacuolar con infiltración de la capa basal por linfocitos. En la enfermedad más avanzada aparecen disqueratocitos necróticos con acantólisis, que puede progresar a una epidermólisis franca. En el hígado puede resultar difícil diferenciar la EICH precoz de una hepatitis de otras causas. Un sistema de gradación clínica (tabla 178-1) se correlaciona con la evolución clínica. La gravedad se describe como grado I (leve) a IV (grave).

El mejor tratamiento de la EICH es la profilaxis.[3] El uso profiláctico de un inhibidor de calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolimús) combinado con metotrexato consigue reducir de forma eficaz la incidencia de EICH aguda, además de mejorar la supervivencia de los pacientes trasplantados, y es la forma de profilaxis de la EICH empleada con más frecuencia. La ciclosporina es un polipéptido cíclico que impide la activación de los linfocitos T porque inhibe la producción de interleucina 2 (IL-2) y la expresión de los receptores de IL-2. Aunque es eficaz como profilaxis de la EICH, la ciclosporina se asocia a toxicidades importantes, entre las que destaca la hipertensión, la nefrotoxicidad, la hipomagnesemia, el riesgo de convulsiones, la hipertricosis, la hiperplasia de encías, los temblores y la anorexia. El tacrolimús es un macrólido lactona que se parece mucho en su mecanismo de acción, espectro de toxicidad e interacciones farmacológicas a la ciclosporina. La combinación de tacrolimús y metotrexato fue mejor que la de ciclosporina y metotrexato para reducir la EICH aguda grado II-IV administrada como profilaxis. Cuando se realiza un TCMH alogénico, la inmunodepresión profiláctica no dura toda la vida; cuando se consigue la tolerancia inmunológica, se pueden retirar lentamente los inmunodepresores y al final suspenderlos. La incidencia de EICH con repercusión clínica (grados II-IV) en receptores de injertos de hermanos compatibles para HLA (con contenido normal de linfocitos T) que reciben tacrolimús y metotrexato como profilaxis es aproximadamente de un 30-40%. La incidencia de EICH grados II-IV en receptores de injertos de donantes compatibles para HLA pero no emparentados es aproximadamente del 50-80%. Otra estrategia orientada a prevenir la EICH es deplecionar los linfocitos T del donante del injerto; la desventaja de este abordaje es que aumenta la incidencia de recaídas de la enfermedad y de infecciones y no parece mejorar la supervivencia global.

La EICH moderada a grave (grados II-IV) necesita tratamiento, cuya base son los corticoesteroides. La administración de una dosis de metilprednisolona de 1-2 mg/kg/día consigue respuesta en un 40-60% de los pacientes. Las dosis más altas de corticoesteroides no aportan más beneficios. La EICH refractaria a los corticoesteroides responde mal a tratamientos de segunda línea, como la globulina antitimocítica o diversos anticuerpos monoclonales (como daclizumab, infliximab), y se asocia a un aumento de la mortalidad. En general, la EICH aguda cutánea es la que mejor responde al tratamiento y la hepática, la que peor. La mortalidad de la EICH aguda puede alcanzar incluso un 50%.

La EICH crónica aparece en un 20-50% de los supervivientes a largo plazo. La EICH crónica sucede con más frecuencia entre 100 días y 2 años después del trasplante y muestra rasgos polimorfos, parecidos a una serie de trastornos autoinmunitarios. La EICH crónica se clasifica como EICH crónica clásica, que cursa exclusivamente con manifestaciones propias de la EICH crónica o un síndrome de solapamiento de EICH aguda y crónica, que cursa con rasgos de EICH aguda y crónica al mismo tiempo. Estas diferencias tienen importancia clínica dado que la EICH aguda «de aparición tardía» y los síndromes de solapamiento se han relacionado con una peor supervivencia en algunos estudios. La EICH crónica aparece con más frecuencia en ancianos que tienen una EICH aguda o reciben sangre periférica en lugar de injertos de médula ósea. En un 20% de los casos no existen antecedentes de EICH aguda previa. Los factores de mal pronóstico incluyen la trombocitopenia, una presentación clínica progresiva, la afectación cutánea extensa y el aumento de la bilirrubina. Las manifestaciones frecuentes incluyen el síndrome seco, el exantema cutáneo parecido al liquen plano, los cambios cutáneos parecidos a la esclerodermia, la fibrosis esofágica e intestinal, la neumopatía obstructiva asociada o no a neumonitis y el incremento de la fosfatasa alcalina asociado o no a hiperbilirrubinemia. Las deficiencias inmunológicas de base, incluida la hipogammaglobulinemia, son frecuentes y esto aumenta el riesgo de que sufran procesos infecciosos.

Históricamente la EICH crónica se ha considerado limitada o extensa. Aunque la enfermedad limitada implica una afectación cutánea con escasa o nula afectación hepática, la enfermedad extensa sugiere una afectación cutánea generalizada asociada o no a afectación orgánica. Esta clasificación es relativamente poco reproducible y no siempre aporta información pronóstica útil. Actualmente se recomienda un nuevo sistema de estadificación clínica para la EICH crónica que permite gradar los órganos individuales (escala, 0-3) y describe la gravedad de la afectación de cada órgano o localización en un momento determinado y medir la repercusión funcional. El tratamiento de la EICH crónica depende de la extensión de la enfermedad. Es fundamental iniciar el tratamiento antes de que se desarrollen alteraciones funcionales. En este tratamiento se incluyen corticoesteroides, ciclosporina, talidomida, luz ultravioleta, anticuerpos monoclonales u otros inmunodepresores. Los tratamientos alternativos son azatioprina, ultravioleta A con psoralenos y fotoféresis extracorpórea. Dado que la causa de muerte más frecuente en pacientes con una EICH crónica sigue siendo la infección, todos ellos deberían recibir antibióticos profilácticos asociados o no a inmunoglobulinas intravenosas según los niveles.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS SINGÉNICO

El TCMH singénico utiliza células madre de un gemelo idéntico. Dado que las CMH son genéticamente idénticas a las del receptor, la principal ventaja del TCMH singénico es que no se asocia a EICH o rechazo del injerto, lo que determina un riesgo relativamente bajo de morbilidad y mortalidad secundaria al tratamiento. Otra ventaja del TCMH singénico y que comparte con el alogénico es la ausencia de contaminación del injerto por células malignas. La principal desventaja del TCMH singénico es que no consigue el efecto de injerto frente a leucemia obtenido con el TCMH alogénico. Sin embargo, menos del 1% de los pacientes tienen un gemelo idéntico, de forma que esta opción no se puede plantear en la mayor parte de los casos.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS AUTÓLOGO

La principal razón para el TCMH autólogo, que utiliza las propias CMH del paciente, es que algunos tumores malignos, como las leucemias y los linfomas, presentan una curva dosis-respuesta empinada con la quimioterapia y, en un grado relativo, a la radioterapia.[4] Sin embargo, la principal limitación de la administración de dosis altas de quimioterapia o radioterapia es el efecto mielosupresor de estos dos tratamientos. Las CMH autólogas (y también en ese aspecto las CMH alogénicas y singénicas) permiten la administración de dosis altas de quimioterapia asociada o no a radioterapia mediante la recuperación de la hematopoyesis. Las principales ventajas del TCMH autólogo comparado con el alogénico es que: 1) el paciente es su propio donante, y 2) puede emplearse en pacientes ancianos con una morbimortalidad significativamente menor por la ausencia de la EICH como complicación grave. Sin embargo, el TCMH autólogo puede asociarse a más morbilidad que las dosis convencionales de quimioterapia. Aunque los pacientes sometidos a un trasplante autólogo presentan una mayor frecuencia de recidivas comparados con los sometidos a un trasplante alogénico, la menor frecuencia de otras complicaciones parece traducirse en resultados a largo plazo parecidos.

INDICACIONES DEL TRASPLANTE

Se estima que cada año se realizan 60.000 trasplantes de CMH a escala mundial. Se emplean principalmente como tratamiento de los tumores malignos hematológicos, de los cuadros de insuficiencia medular y de las deficiencias inmunitarias y enzimáticas (fig. 178-2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

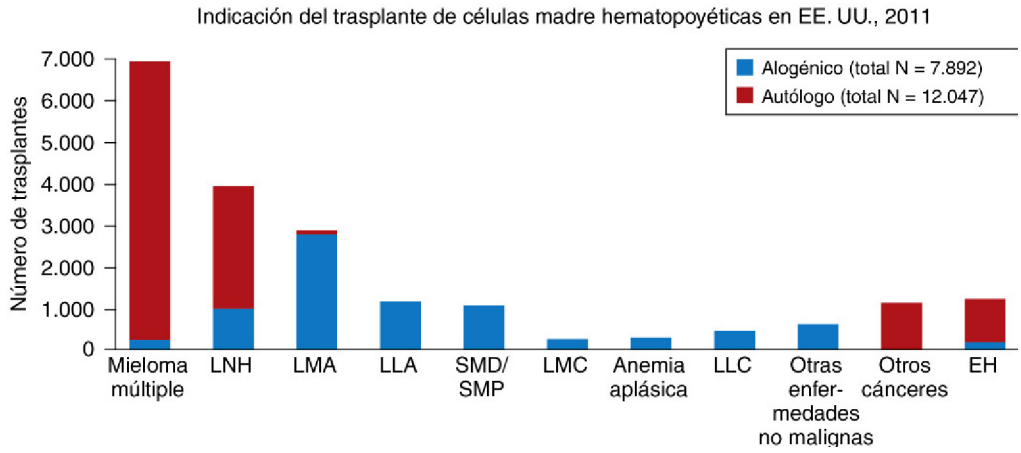

FIGURA 178-2. **Indicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas en EE. UU. según publica el Center for International Blood & Marrow Research. AA = anemia aplásica; EH = enfermedad de Hodgkin; LLA = leucemia linfática aguda; LLC = leucemia linfática crónica; LMA = leucemia mieloide aguda; LNH = linfoma no hodgkiniano; MM = mieloma múltiple; SMD/SMP = síndrome mielodisplásico/síndrome mieloproliferativo. (Tomado de Dunn, R. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation 2013: Summary Slides. Center for International Blood & Marrow Transplant Research. http://www.cibmtr.org/referencecenter/slidesreports/summaryslides/documents/2013 summary slides-final web version v2 4.14.2014.pptx)**

Leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) (cap. 183) fue uno de los primeros tumores malignos en los que se demostró la eficacia de todos los tipos de TCMH. El TCMH alogénico permite una supervivencia a largo plazo en un 10% de los pacientes con una LMA refractaria. Se ha conseguido una supervivencia a largo plazo con una frecuencia aparente de curaciones del 20-40% en pacientes que recibieron tratamiento en una segunda o posterior remisión completa y se han publicado tasas de curación del 40-70% en pacientes sometidos a trasplante en la primera remisión completa.[5] Los ensayos controlados aleatorizados de comparación del TCMH alogénico y autólogo con quimioterapia convencional en pacientes con LMA en primera remisión completa han demostrado una mejora de la supervivencia libre de enfermedad con ambos tipos de TCMH. Sin embargo, los datos sobre la mejora de la supervivencia global son variables. Varios metaanálisis demuestran una mejora de la supervivencia global con el TCMH alogénico de la LMA en primera remisión completa en comparación con los tratamientos no alogénicos en pacientes con una citogenética de riesgo intermedio o alto, pero no en las LMA de bajo riesgo.[6] Estudios más recientes indican la importancia de la presencia de mutaciones moleculares. Por ejemplo, la LMA de riesgo intermedio con cariotipo normal es un grupo muy heterogéneo en cuanto al pronóstico determinado según el estado de mutación molecular. Aproximadamente un tercio de los pacientes con una LMA de cariotipo normal tienen una mutación en tándem *FLT3* interna, que se asocia a mal pronóstico, y podrían beneficiarse de un trasplante de CMH de un familiar con HLA compatible, independientemente de la existencia de otras mutaciones.

Leucemia linfática aguda

Los resultados de la quimioterapia convencional son excelentes en la leucemia linfática aguda (LLA) de niños, salvo en casos asociados a cromosoma Filadelfia (Ph). Sin embargo, en los adultos la probabilidad de recidiva es elevada, a pesar de que se consiga la remisión tras el tratamiento de inducción intensivo con mucha frecuencia; por eso, se recomienda alguna forma de tratamiento de consolidación, incluido el TCMH alogénico. Los factores pronósticos adversos son la presencia de Ph, el recuento leucocítico elevado, la edad avanzada y la presencia de enfermedad residual mínima. Los estudios indican que el TCMH mejora la supervivencia global en comparación con la quimioterapia convencional aislada, sobre todo en pacientes positivos para Ph. El pronóstico global de los pacientes adultos o pediátricos con una recidiva de la LLA es relativamente malo y la estrategia general de tratamiento en este caso es conseguir una segunda respuesta completa y luego realizar el TCMH alogénico.

Síndrome mielodisplásico

El único tratamiento curativo conocido del síndrome mielodisplásico (SMD) (cap. 182) es el TCMH alogénico. Por desgracia, la inmensa mayoría de los pacientes no se consideran candidatos a este tratamiento por muchos motivos, como la edad avanzada, la comorbilidad, la disponibilidad de donante, el acceso a fármacos relativamente bien tolerados (como azacitidina o lenalidomida) y las preferencias de los pacientes o los clínicos. Los mejores resultados se han obtenido en pacientes relativamente jóvenes, que se encuentran en fases más precoces de la enfermedad y que no han recibido tratamiento previo. Se dispone cada vez de más evidencias de que el TCMH alogénico de intensidad reducida puede beneficiar incluso de forma importante a los ancianos con un SMD, y eso es importante dado que la mediana de edad en el momento del diagnóstico se sitúa en la séptima u octava décadas de la vida. La utilización de TCMH autólogo para el SMD sigue siendo una opción experimental.

Leucemia mieloide crónica

Antes se consideraba que el TCMH alogénico era el tratamiento de elección de la leucemia mieloide crónica (LMC) (cap. 184); sin embargo, en este momento la mayoría de los pacientes con LMC se pueden tratar con buenos resultados con un inhibidor de tirosina cinasa (ITK), como imatinib. En consecuencia, en la mayor parte de los pacientes con LMC en fase crónica no se realiza un TCMH alogénico, opción que se reserva para los pacientes en fase acelerada (FA) o en crisis blástica (CB), en los que no toleran o no responden a los ITK y en los que presentan mutaciones resistentes a ITK de *BCR-ABL*. Aunque los resultados del TCMH alogénico en la LMC en FA o CB son malos, los resultados del tratamiento con ITK tras el trasplante parecen prometedores. En la época de los ITK, es raro realizar la recogida de células madre autólogas, incluso en pacientes con una hematopoyesis negativa para *BCR-ABL* en el estudio mediante reacción de la cadena de la polimerasa por transcripción inversa.

Neoplasias mieloproliferativas

Las neoplasias mieloproliferativas (cap. 166), como la mielofibrosis primaria, la policitemia vera y la trombocitemia esencial, suelen ser crónicas, aunque pueden evolucionar a una fase «gastada» y desarrollar una metaplasia mieloide, que se caracteriza por fibrosis de la médula ósea y en general mal pronóstico con transformación en una leucemia aguda y una supervivencia mediana inferior a 3 años. Las opciones terapéuticas convencionales para esta situación son limitadas y un tratamiento convencional aceptado de la metaplasia mieloide/mielofibrosis es el TCMH alogénico y cada vez se publican más casos de TCMH alogénico no mieloablativo eficaz como tratamiento de estos trastornos en la población anciana.

Linfoma no hodgkiniano

Aunque el TCMH alogénico, el singénico y el autólogo han conseguido una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo con aparente curación en pacientes con linfomas no hodgkinianos avanzados (LNH) (cap. 185), el tratamiento de referencia actual de las recidivas de los pacientes con un LNH primario sensible o refractario a la quimioterapia de histología específica, incluido el linfoma B difuso de células grandes, sigue siendo el TCMH autólogo.

El TCMH autólogo se ha empleado también para tratar a los pacientes con un LNH folicular indolente y ha conseguido supervivencias libres de enfermedad de hasta un 60%. Sin embargo, las recidivas tardías y el período de supervivencia global prolongado que se obtienen con el tratamiento convencional hacen necesario un seguimiento a largo plazo para demostrar la eficacia de este abordaje. La demostración de un potente efecto de injerto frente a leucemia está menos clara en el caso del LNH. En la actualidad no existe consenso sobre la utilidad más adecuada del TCMH (autólogo o alogénico) en pacientes con un linfoma folicular. Sin embargo, estudios recientes sugieren la posible utilidad de los regímenes de TCMH alogénica no mieloablativa en el contexto de ensayos clínicos que incorporen rituximab o radioinmunoconjugados.

En el linfoma de las células del manto (LCM) se necesitan ensayos prospectivos adicionales, aunque parece que el TCMH autólogo mejora la supervivencia libre de progresión y posiblemente la supervivencia global en los pacientes cuando se

booksmedicos.org

administra como parte del tratamiento de primera línea. Los pacientes con una LMC de alto riesgo son candidatos para los ensayos que analizan el papel del TCMH alogénico no mieloablativo.

Linfoma de Hodgkin

Según los resultados de un ensayo aleatorizado prospectivo de pequeño tamaño realizado a principios de los años noventa, el TCMH autólogo se ha convertido en el tratamiento convencional de los pacientes con un linfoma de Hodgkin refractario primario y de las recidivas (cap. 186). El abordaje habitual es, primero, tratar a estos pacientes con quimioterapia de segunda línea seguida de un tratamiento en dosis altas y un TCMH autólogo. El TCMH alogénico tiene una utilidad limitada por la eficacia del TCMH autólogo y las importantes toxicidades relacionadas con el tratamiento asociadas al TCMH alogénico mieloablativo. Se están acumulando datos sobre la eficacia del TCMH alogénico de intensidad reducida, sobre todo en pacientes que recidivan después de un TCMH autólogo.

Mieloma múltiple

Aunque la introducción de nuevos fármacos, como los derivados inmunomoduladores y los inhibidores del proteosoma, para tratamiento del mieloma múltiple (MM) (cap. 187) ha llevado a plantearse de nuevo la utilidad del TCMH autólogo como tratamiento precoz de la enfermedad, las ideas actuales indican que el tratamiento convencional sigue siendo el de inducción con agentes novedosos seguido de un TCMH autólogo.[7] Los resultados de la comparación prospectiva entre el trasplante autólogo único o en tándem han sido conflictivos, aunque la supervivencia global parece similar. La comparación de los TCMH autólogos en tándem frente al autólogo seguido del alogénico indica que la frecuencia de remisiones completas y la supervivencia libre de episodios son más altas, pero no mejora la supervivencia global, y se observa una mortalidad sin recidivas significativamente peor con la última opción. Parece que el consenso es reservar el segundo trasplante para los pacientes que recidivan tras el primer TCMH autólogo, siempre que la duración de la respuesta tras dicho trasplante inicial supere 1 año.

Tumores sólidos

La quimioterapia en dosis altas seguida de trasplante ha tenido éxito en el tratamiento de algunos tumores sólidos sensibles a quimioterapia, incluidos los tumores de células germinales y algunos cánceres infantiles, como el neuroblastoma o el tumor de Wilms. En los pacientes con tumores de células germinales en los que los regímenes de quimioterapia basados en platino no consiguen curación, la aplicación de quimioterapia en dosis altas y el TCMH autólogo ha conseguido una supervivencia libre de enfermedad prolongada, incluso en pacientes con enfermedad refractaria. Tras unos resultados iniciales prometedores sobre el TCMH autólogo en cáncer de mama avanzado y metastásico, varios ensayos aleatorizados no consiguieron demostrar un beneficio de supervivencia global y esta intervención no se realiza ya para esta indicación.

Procesos no malignos

El trasplante de células madre hematopoyéticas también resulta eficaz como tratamiento de trastornos no malignos, como la anemia aplásica, las talasemias, la drepanocitosis,[8] los síndromes de inmunodeficiencia y los cuadros de deficiencia enzimática. Estas últimas indicaciones se producen principalmente en niños y adultos jóvenes. El TCMH alogénico puede conseguir una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en más del 50% de los pacientes con una anemia aplásica grave (cap. 165). Cuando se compara con el tratamiento inmunodepresor convencional, el trasplante alogénico tiene más probabilidad de conseguir una reversión completa y duradera de los trastornos hematológicos. Los pacientes con anemia aplásica que han recibido menos transfusiones tienen mejores resultados con el trasplante alogénico. En los pacientes con una anemia aplásica menos grave, en los que tienen menos de 40 años y en aquellos que no disponen de un hermano donante compatible, suele resultar adecuado un ensayo de tratamiento inmunodepresor antes de plantearse el trasplante alogénico.

Las hemoglobinopatías pueden curarse exclusivamente con un TCMH alogénico, y la experiencia más amplia se dispone en la β-talasemia (cap. 162). Los mejores resultados se obtienen con el trasplante de donante hermano idéntico en HLA y en pacientes pediátricos. Los adultos suelen tener una enfermedad más evolucionada con una mayor sobrecarga de hierro y disfunción orgánica; por eso, la mortalidad relacionada con el tratamiento es más alta. Se están realizando estudios con regímenes no mieloablativos. Se dispone de bastante menos experiencia en la drepanocitosis (cap. 163), en parte por la resistencia a plantearse un TCMH alogénico en pacientes con un cuadro clínico de evolución no predecible.

Se lleva casi 20 años investigando el TCMH alogénico como tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias graves, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la esclerodermia y la esclerosis múltiple. Los ensayos no aleatorizados han obtenido resultados prometedores aproximadamente en un tercio de los pacientes, que consiguen respuestas con importancia clínica, incluidas remisiones sin necesidad de medicación. La estrategia ha sido reconstituir el sistema inmunitario sin presencia de clones de linfocitos T autorreactivos. En general existen reticencias a plantearse el TCMH alogénico con su morbilidad y mortalidad asociadas en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias, dado que en general estos tienen poco riesgo de morir por su enfermedad de base, aunque el TCMH puede obtener una mejora de la supervivencia a largo plazo en pacientes con una esclerosis sistémica cutánea difusa.[A2]

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Las complicaciones precoces de todos los tipos de TCMH incluyen la toxicidad directa sobre órganos secundaria al régimen de acondicionamiento (p. ej., mucositis) y las citopenias prolongadas (7-14 días), que producen infecciones y sangrado. Como se ha descrito antes en este capítulo, el TCMH alogénico puede asociarse a una EICH aguda o crónica. Las complicaciones a largo plazo, sobre todo los tumores malignos secundarios, obligan a monitorizar a los pacientes durante toda la vida. La mejora de las medidas de soporte ha permitido mejorar de forma constante la supervivencia tras el TCMH con el tiempo.[9] Se ha desarrollado un índice sencillo, que se basa en las comorbilidades previas al trasplante, para predecir de forma fiable la mortalidad y la supervivencia libre de recidiva.[10] Este índice de comorbilidad resulta útil para asesorar a los pacientes antes del TCMH. Las toxicidades tardías del TCMH siempre se deben tener en consideración al plantearse esta opción en los pacientes.

Rechazo del injerto

El rechazo del injerto se produce cuando las células inmunocompetentes del huésped destruyen las células trasplantadas del donante. Esta complicación es más frecuente en los pacientes que reciben trasplantes de donantes alternativos o poco compatibles en HLA, en los trasplantes sin linfocitos T y en los casos de anemia aplásica. El rechazo del trasplante aparece en pocos o ningún caso de pacientes sometidos a un TCMH autólogo o singénico.

Infecciones

Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad tras todos los tipos de TCMH, pero sobre todo tras el trasplante alogénico por el uso prolongado de la inmunodepresión para prevenir o tratar la EICH. Las infecciones bacterianas se suelen relacionar con los catéteres venosos centrales. Los antibióticos profilácticos reducen de forma significativa la incidencia de infección, pero no la mortalidad.[A3] Las infecciones por *Aspergillus* afectan típicamente a pacientes tratados con dosis altas de corticoesteroides por una EICH.[11] Las infecciones virales incluyen la reactivación de CMV, el virus del herpes humano 6 y el virus de Epstein-Barr (VEB). El brincidofovir, un análogo de nucleótidos oral en investigación, y el letermovir, un novedoso fármaco antiviral, reducen los episodios de CMV en receptores de TCMH.[A4,A5] Los pacientes sometidos a un TCMH también son sensibles a los virus respiratorios estacionales. En general se necesitan revacunaciones frente a las infecciones infantiles frecuentes tras el trasplante.

Toxicidad cardíaca

La mayor parte de los centros de trasplante realizan el cribado de los posibles pacientes para identificar posibles cardiopatías que aumenten el riesgo durante la intervención. Sin embargo, a pesar de este cribado, un pequeño número de pacientes desarrollan cardiotoxicidad, aguda durante el trasplante o de forma tardía, que se traduce en arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva o isquemia cardíaca por el gran volumen de líquidos administrados durante la intervención o por el estrés fisiológico adicional. Las complicaciones asociadas a un derrame pericárdico aparecen en algunos pacientes durante o después del trasplante y son más frecuentes en los que tienen enfermedad cerca de la región y en los que reciben radioterapia sobre este campo. Se ha demostrado una miocardiopatía idiosincrásica asociada a la administración de dosis altas de ciclofosfamida en un pequeño número de pacientes. También pueden producirse miocardiopatías virales.

Síndrome de prendimiento

El síndrome de prendimiento se produce durante la recuperación de los neutrófilos tras el TCMH autólogo y alogénico. Cursa con una constelación de síntomas y signos entre los que pueden incluirse fiebre, exantema cutáneo eritrodérmico y edema pulmonar no cardiogénico y, en sus formas más extremas, fracaso renal agudo y hemorragia alveolar difusa. Estos hallazgos clínicos reflejan las manifestaciones del aumento de la permeabilidad capilar y la extensa liberación de citocinas endógenas. El tratamiento con corticoesteroides suele tener una eficacia espectacular para el síndrome de prendimiento, sobre todo de las manifestaciones pulmonares.

Toxicidades pulmonares

Las toxicidades pulmonares son frecuentes durante y después del trasplante. Los pacientes que reciben algunos fármacos quimioterápicos, como la 1,3-bis (2-cloroetil)-1-nitrosourea (BCNU; carmustina), presentan una mayor incidencia de lesión pulmonar inducida por quimioterapia tras el trasplante, que suele ocurrir varias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

semanas después de este y se puede tratar con buenos resultados con la administración inmediata de corticoesteroides. Además de estas complicaciones, los pacientes sometidos a un TCMH alogénico tienen un mayor riesgo de neumonitis causada por CMV e infecciones fúngicas en relación con la inmunodepresión del paciente y también de síndrome de dificultad respiratoria del adulto o neumonía intersticial de etiología desconocida. La EICH crónica también puede manifestarse como una bronquiolitis obliterante pulmonar.

Toxicidad hepática

La complicación hepática más frecuente del trasplante es la enfermedad venooclusiva (EVO)/síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) hepático. Los síntomas asociados a la EVO/SOS incluyen ictericia, hepatomegalia dolorosa, ascitis y aumento de peso. En los casos más graves puede encontrarse una insuficiencia hepática progresiva y un fracaso multiorgánico. Los factores predisponentes parecen incluir la lesión hepática previa, el uso de estrógenos y el acondicionamiento con altas dosis.

Toxicidad renal

La insuficiencia renal aguda que obliga a emplear la diálisis es poco frecuente durante el trasplante, aunque los pacientes con una disfunción renal de base tienen riesgo de sufrir esta complicación. El síndrome hemolítico urémico idiopático o inducido por ciclosporina puede ser una complicación grave tras el TCMH alogénico y se asocia a un elevado riesgo de mortalidad o puede ocasionar una nefropatía terminal. Recientemente se han descrito casos de síndrome nefrótico y nefropatía membranosa en supervivientes a largo plazo; parece que estas complicaciones se asocian con más frecuencia a la EICH crónica y el acondicionamiento no mieloablativo.

Tumores malignos secundarios

Una complicación de la quimioterapia, la radioterapia o ambas en el tratamiento de los tumores malignos es la aparición de un tumor maligno secundario. Se han publicado varios casos de LMA o SMD secundario tras el trasplante autólogo. Algunos estudios han sugerido que la irradiación corporal total puede aumentar el riesgo de estas complicaciones. La incidencia global de tumores malignos secundarios tras el trasplante alogénico es 2,2% a los 10 años y 6,7% a los 15 años del trasplante. Durante los 1-2 primeros años, los tumores malignos más frecuentes son los síndromes linfoproliferativos relacionados con el VEB; los tumores sólidos son más probables cuando han pasado más de 3 años desde el trasplante. Los factores de riesgo incluyen el uso de globulina antitimocítica para el tratamiento de la EICH, el uso de un injerto alogénico con depleción de linfocitos T, la incompatibilidad HLA y puede que la irradiación corporal total.

Infertilidad e hipogonadismo

Muchos de los regímenes de preparación empleados para el trasplante se asocian a una elevada incidencia de esterilidad permanente, sobre todo los regímenes que incluyen la radioterapia corporal total. Sin embargo, tras el uso de otros regímenes se han conseguido embarazos con éxito en algunos casos, sobre todo de pacientes jóvenes. Se puede producir ginecomastia en algunos hombres. Se debería consultar con un endocrinólogo experto en reproducción antes del trasplante en pacientes que tengan preocupación por la futura fertilidad.

Disfunción endocrina

Puede aparecer un síndrome de Cushing yatrógeno y diabetes y se suelen deber a un tratamiento prolongado con corticoesteroides por una EICH crónica. Una complicación especialmente incapacitante es la miopatía inducida por corticoesteroides, la necrosis avascular de la cadera y la osteoporosis. Dado que muchos pacientes reciben corticoesteroides durante muchos meses, el ajuste de la dosis puede asociarse a malestar, náuseas, hipotensión y dolor musculoesquelético. En estos casos se debe realizar un ajuste lento de la dosis en varios meses o reintroducir dosis sustitutivas fisiológicas (p. ej., 5-7,5 mg/día de prednisona). El hipotiroidismo se suele relacionar con la radioterapia corporal total o la radioterapia local sobre la cabeza y el cuello por un linfoma u otros cánceres. Se produce osteoporosis en un 50-60% de los pacientes tras el TCMH. Las principales causas implicadas son el hipogonadismo, el hiperparatiroidismo secundario a una calcemia baja y el tratamiento con corticoesteroides tras el trasplante. La densidad mineral ósea debería ser valorada antes y después del trasplante y se debería tratar la osteopenia según esté indicado con bisfosfonatos, calcio, vitamina D, estrógenos y testosterona (cap. 243).

CONCLUSIÓN

Se han realizado grandes progresos en la seguridad del TCMH y se han ampliado las aplicaciones de este tratamiento a más pacientes. Las áreas que se están desarrollando pueden mejorar todavía más el uso y la eficacia del trasplante, y entre ellas destacan las mejoras de los cuidados de soporte de los pacientes trasplantados y el mayor uso de donantes alternativos. Son necesarios mejores tratamientos de la EICH y se están realizando estudios innovadores en este sentido. La progresión futura dependerá de la capacidad de identificar tratamientos oncológicos más seguros y dirigidos, que se puedan incorporar a los regímenes de trasplante sin aumentar la toxicidad o reducir las respuestas injerto contra tumor. Sin embargo, los tratamientos celulares nuevos, incluida la modificación genética de los linfocitos para fomentar su actividad antitumoral, son muy prometedores.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD010189.

A2. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2490-2498.

A3. Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, et al. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*. 2014;69:13-25.

A4. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2013;369:1227-1236.

A5. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370:1781-1789.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

179

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON CÁNCER

JAMES H. DOROSHOW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN AL PACIENTE CON CÁNCER

Comunicar o recibir un diagnóstico inicial de cáncer o enterarse de que el cáncer ha recidivado son algunas de las empresas más difíciles que deben afrontar los seres humanos, y no existe ninguna formación adiestrada especializado ni advertencia previa que nos permita aplacar adecuadamente la intensidad de las emociones que conllevan estos encuentros. Los pacientes suelen experimentar una tormenta de sentimientos que pueden limitar un análisis práctico inmediatamente después de conocer un diagnóstico de cáncer. Indudablemente, incluso para el paciente mejor informado resulta muy difícil procesar las complejidades de su situación personal, como la gran variedad de pruebas diagnósticas adicionales que puedan necesitarse y el número potencialmente enorme de opciones de tratamiento y de posibles resultados que se presentan. Y a pesar de todo ello, en algún momento antes de iniciar el tratamiento, el médico y el paciente deben hablar del diagnóstico, de sus implicaciones y de las alternativas terapéuticas. Debido al espectro tan amplio de pronósticos potenciales (desde el cáncer testicular diseminado y curable hasta la esperanza de vida limitada de aquellos pacientes con cáncer gástrico o pancreático localmente avanzado), en muchos casos conviene contar con la presencia en la consulta de familiares o amigos cercanos a la hora de analizar detalladamente las complejidades de la enfermedad o de su tratamiento, tanto para prestar apoyo emocional como para actuar como otro «par de oídos» durante la consulta. Es aconsejable preguntar directamente a los pacientes: «¿qué sabe de su diagnóstico y su tratamiento?». Los familiares o las personas más allegadas al paciente pueden resultar también especialmente útiles a la hora de establecer un registro digital o por escrito de las preguntas planteadas al personal sanitario y de las respuestas recibidas; muchos pacientes consideran que ese tipo de registro resulta especialmente útil para una referencia posterior.

Si el médico no está familiarizado con las opciones de tratamiento más recientes, es imperativo que derive inmediatamente al paciente a un especialista, ya sea un cirujano oncológico, un radioterapeuta o un oncólogo médico. El generalista no debe convertirse en un nihilista terapéutico a menos que esté estrechamente implicado en ese ámbito y conozca bien los posibles riesgos y ventajas de los tratamientos disponibles en esos momentos y de los ensayos clínicos publicados.

DIAGNÓSTICO

Las posibilidades diagnósticas pueden ser muy diferentes para la gran variedad de neoplasias malignas humanas que pueden descubrirse, ya sea en presencia de síntomas o signos inespecíficos pero ominosos (pérdida de peso muy marcada, hematuria, ictericia) o en individuos asintomáticos (p. ej., durante una exploración física rutinaria). No obstante, conviene destacar la importancia que tienen los antecedentes médicos y la exploración física, con independencia de que ya se haya *confirmado o no* un diagnóstico histopatológico de cáncer. Uno de los aspectos más importantes tanto en el proceso diagnóstico como en la elección del tratamiento para el cáncer (cirugía, radioterapia o tratamiento sistémico) es el estado fisiológico inicial del paciente o «estado funcional» (tabla 179-1). Por ejemplo, los antecedentes médicos de tabaquismo prolongado no influyen únicamente en un posible diagnóstico de cáncer de pulmón, sino en la capacidad de un paciente para tolerar un tratamiento múltiple potencialmente curativo. Los indicios subyacentes de un consumo de alcohol excesivo pueden influir tanto en la tolerancia como en el metabolismo de los quimioterápicos sistémicos. Los antecedentes familiares pueden representar indicadores pronósticos y sugerirnos, además, determinados tratamientos de tipo molecular, por ejemplo, en mujeres con posible cáncer de mama u ovario relacionado con *BRCA1*. También es muy importante valorar las condiciones asistenciales, como los sistemas de ayuda al paciente, que pueden comprobarse en gran medida por la experiencia de un diagnóstico de cáncer y las intervenciones que se suceden posteriormente. Por último, la exploración física permitirá definir la extensión de determinadas zonas de neoplasia maligna cuantificable (aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, del bazo o del hígado, por ejemplo), así como determinar la fuerza muscular del paciente, la presencia de posibles derrames malignos y la existencia de posibles neuropatías centrales o periféricas que son un reflejo de lesiones metastásicas o de síndromes paraneoplásicos. Y lo que es más importante, proporcionan al médico una impresión inicial del buen o mal estado del paciente antes de comenzar el tratamiento.

Procedimientos diagnósticos

A menudo, cuando se identifica una lesión durante una exploración física o en un estudio radiológico como consecuencia de unas pruebas de laboratorio anómalas, se realiza una biopsia percutánea para proceder a su estudio histopatológico. Es muy importante que la biopsia sea representativa de todo el tumor y tenga el tamaño apropiado para que se puedan realizar las investigaciones pertinentes (p. ej., tinciones inmunohistológicas especiales, citometría de flujo, citogenética, pruebas hormonales) antes de iniciar el tratamiento. Si existen dudas acerca de la benignidad o malignidad de la lesión o de su correcta clasificación, hay que considerar la posibilidad de obtener biopsias adicionales y puede estar indicada la consulta con un anatomopatólogo de referencia. Debido a la reciente aparición de una gran variedad de agentes terapéuticos sistémicos de tipo molecular con actividad frente a tumores sólidos (v. tabla 179-4), ha renacido el interés por obtener tejido suficiente de los pacientes para poder realizar estudios moleculares esenciales (secuenciación de ADN, análisis de expresión del ADN, hibridación *in situ* por fluorescencia [FISH]) necesarios para determinar el tratamiento correcto.[A1] Aunque los tumores extirpados quirúrgicamente suelen tener suficiente tamaño para permitir todo tipo de pruebas diagnósticas, a menudo se requiere la intervención activa de un endoscopista o un radiólogo intervencionista experimentado para poder conseguir el número de biopsias tumorales de tamaño adecuado necesarias a la hora de decidir el tratamiento oncológico moderno. Por último, ese tratamiento raras veces es tan urgente como para no poder llevar a cabo las evaluaciones pertinentes antes de este. En algunas regiones, como el colon (cap. 193), se observa una histología predominante, pero también unas características moleculares críticas del tumor (presencia o ausencia de un oncogén *Ras* mutante) que pueden condicionar el tratamiento; en otras regiones, como el pulmón (cap. 191), es muy importante distinguir entre el cáncer pulmonar microcítico y el no microcítico para poder establecer el tratamiento. En el caso del cáncer de mama (cap. 198), al médico encargado del tratamiento le interesan diferentes factores, como la histología, el grado tumoral, la presencia (e intensidad) o ausencia de proteínas receptoras de estrógenos y progesterona y la posible existencia de una sobreexpresión de HER2/neu. Por otra parte, la creciente sofisticación de las pruebas de diagnóstico molecular empieza a mejorar nuestras posibilidades de localizar neoplasias de origen primario desconocido (cap. 204).

Estadificación y evaluación multidisciplinar

Una vez que se ha alcanzado un diagnóstico tisular, hay que proceder a la estadificación para determinar la extensión de la enfermedad. En EE. UU. se considera que el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer representa el estándar de referencia; se basa en el sistema TNM (tumor, ganglios, metástasis), que se fundamenta a su vez en datos anatómicos e histopatológicos. El método de estadificación clínica depende del tipo de cáncer, pero incluye generalmente la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), la gammagrafía radioisotópica y, cada vez más, la tomografía por emisión de positrones (PET). A estas pruebas se suman los análisis químicos y hematológicos rutinarios, los marcadores tumorales (en los casos pertinentes) y, en algunos casos, la aspiración de médula ósea y la biopsia.

La estadificación tumoral tiene como objetivo definir la extensión del proceso de un paciente. El estadio tumoral aporta información fundamental para establecer el pronóstico y elegir el enfoque terapéutico más apropiado. Para conseguir una estadificación exacta hay que establecer la magnitud del tumor basándose en las pruebas de imagen, así como confirmar los límites histopatológicos de la extensión tumoral apoyándose en los tejidos extirpados durante la cirugía. En esencia, en la mayoría de los pacientes con tumores sólidos, el estadio tumoral nos indicará si el tratamiento ha de centrarse en un patrón neoplásico local (generalmente limitado a un órgano), regional o diseminado, y nos permitirá determinar si ese tratamiento será previsiblemente curativo o paliativo. Por otra parte, las neoplasias hematopoyéticas suelen estar diseminadas en el momento del diagnóstico y requieren sus propios clasificadores pronóstico.

El objetivo del proceso de estadificación consiste en identificar posibles puntos de metástasis y en establecer lesiones diana con las que controlar el efecto del tratamiento. En la mayoría de los tumores sólidos, la TC permite alcanzar ambos objetivos; sin embargo, en algunas circunstancias hay otras modalidades de diagnóstico por imagen que resultan más apropiadas para monitorizar el tratamiento (p. ej., la RM cuando es probable que existan metástasis en el sistema nervioso central [cáncer de pulmón microcítico] o la PET/TC combinadas para establecer la posible malignidad de una lesión determinada o en procesos en los que es posible confirmar una respuesta metabólica precoz al tratamiento (como en el caso de los tumores del estroma gastrointestinal). En aquellos pacientes con un proceso avanzado confirmado, hay que escoger cuidadosamente lesiones diana para monitorizar el efecto del tratamiento antes de proceder a este, documentarlas adecuadamente en la historia clínica y evaluarlas mediante pruebas de imagen con la frecuencia mínima necesaria para un seguimiento exacto, de conformidad con la medicina basada en la evidencia o con el protocolo clínico que se aplique al paciente.

Al oncólogo médico puede asesorarle a menudo un comité tumoral local formado por otros oncólogos, cirujanos, radioterapeutas, patólogos, radiólogos y el resto de

booksmedicos.org

TABLA 179-1 ESCALAS DE VALORACIÓN FUNCIONAL DE KARNOFSKY Y ZUBROD

ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL DE KARNOFSKY

PUNTUACIÓN	NIVEL DE CAPACIDAD FUNCIONAL
100	Normal, no se queja, no presenta signos de enfermedad
90	Capaz de realizar actividades normales, signos o síntomas leves de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad
70	Puede cuidar de sí mismo, incapaz de realizar actividades normales o trabajos activos
60	Necesita ayuda ocasional, pero es capaz de afrontar la mayoría de sus necesidades
50	Necesita ayuda considerable y atención médica frecuente
40	Discapacitado, necesita atención y asistencia especiales
30	Muy discapacitado; está indicada su hospitalización, aunque la muerte no es inminente
20	Es necesario hospitalizarlo; muy enfermo, necesita tratamiento de apoyo activo
10	Moribundo; los procesos mortales progresan rápidamente
0	Muerto

ESCALA DE VALORACIÓN FUNCIONAL DEL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ZUBROD)

ESTADO FUNCIONAL	DEFINICIÓN
0	Asintomático
1	Sintomático; plenamente ambulatorio
2	Sintomático; en cama < 50% del día
3	Sintomático; en cama > 50% del día
4	Confinado en la cama

miembros del equipo oncológico (enfermeros de oncología, asistentes sociales y especialistas en cuidados paliativos). Dentro de este enfoque multidisciplinar, es posible revisar el pronóstico general del paciente y considerar distintas alternativas, como el tratamiento estándar, la posible participación en ensayos clínicos, la obtención de una segunda opinión o la renuncia al tratamiento. Normalmente, los pacientes y sus familiares consideran que las conclusiones de esa evaluación son un componente importante del desarrollo coordinado de un plan general para un diagnóstico más extenso o para el tratamiento. Por último, muchos oncólogos participan activamente en ensayos clínicos que pueden servir para que los pacientes se beneficien de fármacos u otros procedimientos experimentales o pueden recomendar la conveniencia de derivar a los pacientes a un centro oncológico terciario en el que se lleven a cabo ensayos clínicos específicos de esa enfermedad, según el caso.

TRATAMIENTO Tto

Plan de tratamiento

Intención del tratamiento

Partiendo de la evaluación multidisciplinar de un paciente correctamente estadificado, debería ser posible definir si el tratamiento tiene intención curativa o paliativa. Con independencia de que se haga esto o no durante una reunión formal multidisciplinar o un comité de tumores para analizar un caso, es necesario establecer unas ideas claras en relación con la elección específica de las opciones de tratamiento (y sus posibles riesgos y beneficios, sus objetivos generales y las alternativas existentes) consideradas dentro del contexto de los deseos del paciente y su familia. Esto es especialmente cierto cuando el tratamiento tiene efectos secundarios importantes (como en el caso del tratamiento multidisciplinar de un cáncer de pulmón no microcítico o de un tumor esofágico). En el caso de las neoplasias operables, la resección representa a menudo una alternativa inicial si el paciente es un candidato apto para la anestesia (cap. 432) y presenta por lo demás unas condiciones aceptables en términos de patología concomitante o comorbilidad. Una forma muy sencilla de valorar el estado funcional de un paciente consiste en determinar su puntuación funcional (v. tabla 179-1). Si el paciente tiene una esperanza de vida limitada o no es buen candidato para la cirugía, puede que resulten apropiadas otras opciones más limitadas para la radioterapia paliativa o el tratamiento sistémico. Actualmente disponemos de bastantes datos que parecen indicar que es posible reducir la extensión de la cirugía necesaria para poder obtener un resultado óptimo a largo plazo con determinados tumores sólidos utilizando para ello quimioterapia neoadyuvante prequirúrgica, a menudo como parte de un tratamiento de «preservación de órganos». Los tratamientos múltiples concomitantes y/o secuenciales permiten conseguir, además, remisiones duraderas libres de la enfermedad. Cuando para conseguir los mejores resultados terapéuticos posibles hay que combinar los conocimientos de cirujanos, radioterapeutas y oncólogos médicos, resulta crucial coordinar la intervención de los diferentes especialistas y es fundamental utilizar protocolos de tratamiento previamente definidos.

Paradigma terapéutico e índice terapéutico

En el ámbito de la oncología, el paradigma terapéutico (aunque todavía va dirigido a mejorar el modelo de asistencia multidisciplinar) ha empezado a cambiar desde el empleo de tratamientos a las «dosis máximas toleradas» para los tejidos normales hasta un tratamiento personalizado y basado en las características moleculares del tumor del paciente y en aquellos rasgos individuales de la línea germinal que podrían alterar la tolerancia al tratamiento (cap. 181). Basándose en la rápida expansión de nuestros conocimientos sobre las mutaciones somáticas en las neoplasias malignas humanas, y en la posibilidad de producir moléculas terapéuticas que podrían actuar sobre deficiencias específicas en el sistema de reparación del ADN tumoral, la señalización de los factores de crecimiento o el balance energético, por ejemplo, el método que se está desarrollando actualmente para combatir el cáncer se basa en el empleo de marcadores moleculares predictivos para orientar todas las formas de tratamiento anticanceroso para beneficio de pacientes oncológicos específicos. De ahí que los oncólogos se centren actualmente en la elaboración de tratamientos que puedan administrarse con un índice terapéutico elevado, definido como la comparación entre la cuantía de tratamiento que resulta eficaz y la cuantía que causa efectos tóxicos; en esta era de medicina oncológica personalizada, el tratamiento anticanceroso tiene como objetivo minimizar la toxicidad sobre los tejidos normales y preservar al mismo tiempo la calidad de vida de los pacientes, ofreciendo tratamientos o procedimientos que van dirigidos únicamente contra determinadas dependencias moleculares de los tumores.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía se emplea para biopsiar una posible lesión, resecar el tumor primario, evitar obstrucciones, conseguir efectos paliativos y prevenir neoplasias en pacientes de muy alto riesgo a causa de su predisposición genética o de procesos inflamatorios crónicos. La estadificación quirúrgica permite establecer, además, el alcance de la enfermedad. Por ejemplo, las pacientes con cáncer de ovario (cap. 199) se pueden beneficiar de una «reducción» quirúrgica para extirpar todas las lesiones visibles, dejando únicamente un tumor residual mínimo, un proceso que puede potenciar la eficacia del tratamiento sistémico. Considerada de forma proactiva, la colocación de un dispositivo de acceso venoso durante la cirugía puede eliminar la necesidad de una segunda anestesia quirúrgica.

La cirugía sigue siendo el método más utilizado para curar neoplasias localizadas como el cáncer de mama (cap. 198), el cáncer colorrectal (cap. 193) y el cáncer de pulmón (cap. 191), pero se ve limitada por la localización del tumor, por su extensión y por la existencia de metástasis distantes. Incluso cuando no es posible resecar un tumor, la biopsia quirúrgica permite confirmar el diagnóstico y proporciona tejido adicional para un análisis molecular. En ocasiones, se puede obviar una lesión obstructiva para conseguir un efecto paliativo.

En determinadas circunstancias, una vez que se ha controlado el tumor primario, la resección de una única metástasis (metastasectomía) puede proporcionar una supervivencia prolongada; un buen ejemplo es el de la resección de una metástasis hepática solitaria identificada durante una colectomía para tratar un cáncer colorrectal. En pacientes cuidadosamente escogidos se pueden emplear también distintas técnicas quirúrgicas (como la ablación por radiofrecuencia o la crioablación) para tratar las metástasis hepáticas. A menudo, en estos casos se recurre también a la quimioterapia adyuvante tras la cirugía para tratar las metástasis microscópicas.

El uso cuidadoso de la cirugía de reconstrucción tras una intervención muy desfiguradora resulta crucial para el bienestar físico y psicológico a largo plazo. Como ejemplos cabe citar la reconstrucción mamaria posmastectomía (cap. 198) y las técnicas de cirugía plástica utilizadas para corregir deformidades tras la cirugía de cabeza y cuello (cap. 190).

Radioterapia

Para administrar radiaciones ionizantes (cap. 20), se pueden utilizar haces de rayos de gran energía (lo que se conoce como *teleterapia*) por medio de un acelerador lineal; la braquiterapia, mediante la aplicación de implantes, semillas, alambres o placas radiactivos sellados; y la administración intravenosa de isótopos radiactivos, ya sea directamente o unidos a anticuerpos u otras moléculas portadoras. Las radiaciones interactúan con las moléculas de agua induciendo la formación de radicales libres (como los radicales hidroxilo) que degradan el ADN, las proteínas y las membranas lipídicas, e inducen la muerte de las células. Al igual que la quimioterapia, la radioterapia es especialmente eficaz contra las células que se dividen rápidamente y están bien oxigenadas.

Los factores que limitan la aplicación práctica de la radioterapia son la extensión inadvertida del proceso por fuera de un campo terapéutico local, la localización de los tumores cerca de estructuras normales que es necesario preservar y la existencia de metástasis distantes. A menudo, la tolerancia de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tejidos normales (que varía entre los diferentes órganos y tejidos) nos impide utilizar dosis de radiación que nos permitirían erradicar las neoplasias de manera uniforme. La radioterapia se ve limitada igualmente por la hipoxia tumoral: los tumores grandes y voluminosos suelen ser relativamente radiorresistentes, mientras que los tumores bien oxigenados pueden responder mejor en dosis inferiores. Además de los efectos tóxicos agudos de la radiación (cap. 20), entre los efectos tardíos de la radioterapia cabe destacar las neoplasias malignas secundarias, como los tumores de mama que pueden aparecer décadas después de la administración de campos de radioterapia torácica durante el tratamiento curativo para la enfermedad de Hodgkin.

La radioterapia puede utilizarse como tratamiento primario, como parte de un tratamiento múltiple, como medida adyuvante y como tratamiento paliativo. Como tratamiento único, la radioterapia puede tener efectos curativos en neoplasias malignas en estadio precoz como el cáncer laríngeo (cap. 190), el cáncer de cuello uterino (cap. 199) y el cáncer de próstata (cap. 201). La cirugía de conservación de la mama (cap. 198) obliga a utilizar las radiaciones para tratar lo que queda de mama. Recientemente se han desarrollado técnicas de irradiación parcial mediante planificación tridimensional con un haz de radiación externo y se han utilizado en pacientes escogidos con neoplasias mamarias del tamaño y la localización adecuados. En el cáncer de próstata localizado (cap. 201), la implantación de semillas radiactivas de oro o paladio ofrece una alternativa a la cirugía o a la radioterapia de haz externo en determinados casos.

Técnicas más recientes, como la radioterapia con intensidad modulada (RTIM), permiten ajustar la dosis sobre el objetivo con mayor exactitud, reduciendo de ese modo los posibles daños sobre los tejidos normales circundantes. La radioterapia estereotáctica o las técnicas de cuchillos gamma permiten tratar tumores cerebrales primarios o metastásicos (cap. 189) de menos de 3 cm con mayor precisión y minimizar los daños sobre el tejido cerebral normal. El tratamiento con protones se utiliza cada vez más (especialmente para el cáncer de próstata de estadio limitado) gracias a la posibilidad de administrar localmente dosis superiores de radiación. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que demuestren su superioridad sobre otras técnicas computarizadas a la hora de mejorar la especificidad de la administración de las radiaciones (como la RTIM); también se emplea para tratar algunos melanomas uveales, tumores de la base del cráneo y algunas neoplasias malignas pediátricas.

La radioterapia paliativa en dosis bajas o moderadas se utiliza para mejorar el estado de pacientes con neoplasias sintomáticas cuando la curación ya no es un objetivo viable. Por ejemplo, la radioterapia permite mejorar los síntomas causados por las metástasis cerebrales (cap. 189), mitigar el dolor provocado por las lesiones óseas, aliviar algunas lesiones obstructivas y, en ocasiones, mejorar la hemoptisis causada por el cáncer de pulmón (cap. 191) o las hemorragias provocadas por neoplasias malignas ginecológicas (cap. 199). Los radioisótopos de samario, estroncio o radio con afinidad ósea pueden aliviar el dolor causado por las metástasis óseas del cáncer de próstata (cap. 201) o de mama (cap. 198).

Tratamiento sistémico

Farmacología oncológica

Principios

La farmacología oncológica tiene como objetivo fundamental el desarrollo de tratamientos que se adecuen a la sensibilidad intrínseca de determinados tumores y que puedan administrarse en concentraciones que actúen sobre el objetivo molecular de interés con un índice terapéutico aceptable. La utilidad clínica de todos los agentes terapéuticos antitumorales depende de tres propiedades: 1) la farmacogenética del fármaco (la forma en que la expresión somática o germinal de los genes modifica la toxicidad tisular normal o la eficacia antitumoral); 2) la acción del fármaco (farmacodinámica o el efecto que produce el fármaco en el tumor/organismo), y 3) la distribución del fármaco (farmacocinética o lo que hace el organismo con ese fármaco).

Farmacogenética

La farmacogenética es el estudio de las diferencias hereditarias entre las personas en la distribución y los efectos de un fármaco y tiene importancia en el tratamiento oncológico debido a que los polimorfismos genéticos de las enzimas encargadas de metabolizar los fármacos pueden modificar la eficacia y la toxicidad observadas con muchos quimioterápicos. Entre los fármacos potencialmente afectados por esos polimorfismos que se han identificado hasta la fecha cabe destacar las tiopurinas, el 5-fluorouracilo, el irinotecán, los taxanos y los agentes de platino. La toxicidad puede aumentar considerablemente en pacientes con deficiencias heterocigotas u homocigotas de esas enzimas metabolizadoras. Actualmente disponemos de pruebas para evaluar las variaciones farmacogenéticas que permiten predecir alteraciones en la tolerancia tisular normal en el caso de las tiopurinas y el irinotecán.

Acción molecular y farmacodinámica

Las pruebas de diagnóstico molecular para predecir la actividad antitumoral de los tratamientos hormonales y anti-HER2 han formado parte de la medicina oncológica rutinaria durante las dos últimas décadas, pero en tiempos recientes hemos asistido a un aumento llamativo del uso de esas pruebas de diagnóstico molecular en el desarrollo de fármacos antitumorales, con el consiguiente aumento del número de antitumorales a nivel molecular que se prescriben únicamente después de haber demostrado la existencia de determinadas anomalías moleculares (predictiva de la posible respuesta) en tejidos tumorales primarios o metastásicos.[1,2] Como ejemplos de esas parejas diagnóstico/fármaco podemos citar: las mutaciones EGFR en los adenocarcinomas pulmonares y erlotinib, las translocaciones de la ALK tirosina cinasa en los adenocarcinomas pulmonares y crizotinib y las mutaciones de $BRAF^{V600E}$ en el melanoma y vemurafenib. Por otra parte, algunos avances recientes en el estudio de fármacos antitumorales se han centrado en la posibilidad de demostrar la participación de supuestos objetivos moleculares de la acción farmacológica en las fases iniciales del proceso de desarrollo (p. ej., signos de inhibición enzimática, de fosforilación de proteínas o daños en el ADN) como primer paso hacia la obtención de una prueba molecular predictiva para el uso de un determinado fármaco en la práctica clínica.

Farmacocinética y administración del fármaco

La elección de la dosis constituye un aspecto crucial en oncología debido a que los agentes antitumorales tienen los índices terapéuticos más bajos en medicina. Cuando los tumores responden al tratamiento, una dosis superior puede resultar más eficaz o no, pero es probable que tenga más efectos tóxicos sobre los tejidos normales. La depuración de un fármaco de la circulación sistémica y, potencialmente, de determinados compartimentos fisiológicos (SNC, cavidad torácica o derrames peritoneales) es el principal factor que condiciona la dosis elegida para un paciente determinado. Combina todas las vías y los mecanismos por los que el fármaco puede ser eliminado del cuerpo y, por consiguiente, condiciona la posología y los ajustes de la dosis en caso de producirse cambios en el metabolismo y el transporte del fármaco o alteraciones en el funcionamiento de los órganos. Aunque es importante conocer bien la vida media de los fármacos para establecer la posología inicial, la depuración de un fármaco será el factor que determine realmente la dosis de ese fármaco que se puede administrar con seguridad. Otro aspecto de la administración del fármaco es el uso de la posología en función de la superficie corporal o la posología plana (uso de cantidades fijas de un fármaco) en la práctica oncológica. Aunque la posología basada en la superficie corporal tiene ya una larga tradición en el campo de la oncología (a diferencia de otros ámbitos de la medicina interna), son muy pocos los datos disponibles que respaldan esta opción; para la mayoría de los fármacos de uso corriente, la variabilidad farmacocinética determinada empíricamente de unos pacientes a otros es bastante mayor que la que podría mejorarse razonablemente si se calculasen las dosis basándose en el peso o la superficie corporal.

Vías de administración

Antes de que se aprobara en 2001 el uso de imatinib (por vía oral) para tratar la leucemia mieloide crónica, la mayoría de los antitumorales eran de uso parenteral. Sin embargo, aunque la vía intravenosa sigue siendo importante, la mayor parte de los antitumorales más recientes han sido desarrollados para su uso oral; 7 de los 11 fármacos antitumorales aprobados en 2012 por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense se administran por vía oral. Este cambio en la vía de administración de los nuevos fármacos ha puesto de manifiesto muchos aspectos de la administración de los fármacos en los que anteriormente no se había pensado en el ámbito de la oncología clínica, como: el seguimiento del tratamiento (¿el paciente se está tomando su medicación?), la variabilidad en la absorción como consecuencia del efecto de los alimentos, la emesis previa a la absorción de los fármacos, el metabolismo de primer paso en el hígado o el intestino y los problemas de dilución. Por ejemplo, el hecho de que lapatinib (un fármaco anti-HER1/2 que se administra por vía oral) se tome con las comidas o con el estómago vacío puede aumentar o reducir su absorción hasta 10 veces.

Además de las vías intravenosa u oral, los fármacos antitumorales pueden utilizarse: por vía intratecal (para superar la barrera hematoencefálica) para tratar o prevenir la diseminación meníngea de la leucemia; para el tratamiento intravesical del cáncer de vejiga en estadios iniciales; para la administración intraarterial de fluoropirimidinas u otros fármacos para tratar las metástasis hepáticas del cáncer de colon o del carcinoma hepatocelular; y para la administración intraepitelial de fármacos como los derivados del platino para tratar el cáncer de ovario, que conlleva una ventaja en términos de supervivencia en comparación con el tratamiento intravenoso. En casi todos los casos, la administración de fármacos antitumorales por otras vías que no sean la oral o la intravenosa requiere una implicación muy directa de un oncólogo especialista.

Ensayos clínicos

En oncología, los ensayos clínicos están definidos por aquellos casos en los que se evalúan nuevos métodos de diagnóstico, agentes terapéuticos o procedimientos para determinar si pasarán a ser parte de la asistencia estandarizada para los pacientes oncológicos. Durante los ensayos clínicos de intervención (más que de observación) se asignan determinados tratamientos o procedimientos a los participantes y se miden los efectos de esas intervenciones. Para los estudios de nuevos fármacos oncológicos, la FDA reconoce varios estados en el proceso de desarrollo. Se pueden realizar estudios exploratorios de nuevos fármacos utilizados por primera vez en seres humanos (ensayos en fase 0) en un número limitado de pacientes para determinar el mecanismo de acción o la distribución de un fármaco y para establecer la posología más adecuada en estudios de mayor envergadura. En los ensayos de fase 1 se emplea una serie de estrategias de aumento gradual de la dosis para determinar la dosis máxima que se puede administrar de forma segura a los seres humanos y el esquema más apropiado para su administración, así como el perfil farmacocinético (y más recientemente, farmacodinámico) del fármaco. En los ensayos de fase 2, en los que suelen participar entre 50 y 150 sujetos, se investigan fundamentalmente la eficacia y

booksmedicos.org

los efectos secundarios del fármaco en una neoplasia maligna en concreto (o en una anomalía molecular específica relacionada con el cáncer). Si un fármaco demuestra actividad antitumoral en un estudio de fase 2, se llevan a cabo estudios de fase 3 para comparar la utilidad de un tratamiento experimental con un grupo de control que recibe el tratamiento estándar; en la mayoría de los estudios de fase 3, los pacientes son distribuidos aleatoriamente para recibir el tratamiento estándar o el nuevo tratamiento con el objeto de evitar una valoración sesgada de los resultados del estudio. Por último, una vez que la FDA ha aprobado el uso de un nuevo fármaco, basándose generalmente en los resultados de estudios de fase 3, se pueden realizar estudios de fase 4 para obtener información sobre su seguridad en poblaciones más numerosas de pacientes con el objeto de determinar la prevalencia de efectos secundarios que pueden ser infrecuentes pero graves.

Interacciones farmacológicas

Muchas interacciones farmacológicas modifican el perfil de toxicidad de los fármacos antitumorales, debido en su mayor parte a que la administración concomitante altera la depuración de los antitumorales, pudiendo potenciar sus efectos secundarios si disminuye su depuración o mermar su eficacia debido a la menor exposición a dichos fármacos. En la mayoría de los casos, estas interacciones se producen porque uno de los fármacos altera el metabolismo del otro al inhibir o potenciar la actividad de algunas isoformas del citocromo P-450 (como CYP3A) en el hígado. Esto se observa especialmente en el caso de los fármacos administrados por vía oral, como imatinib, crizotinib, enzalutamida, pazopanib y lapatinib. Las variaciones farmacogenéticas y debidas al uso de fármacos concomitantes que se observan en las proteínas y que alteran el transporte de antineoplásicos a través de las membranas de las células normales y tumorales, como las bombas de eflujo, condicionan también la sensibilidad o la resistencia a muchas clases de antitumorales. Por ejemplo, determinados fármacos inductores del metabolismo hepático (difenilhidantoína y rifampicina) inducen igualmente la expresión de proteínas transportadoras de fármacos.

Tratamiento combinado

Prácticamente en todos los regímenes de quimioterapia curativa desarrollados para tratar neoplasias malignas hematológicas o tumores sólidos se utilizan combinaciones de fármacos activos. La quimioterapia combinada suele dar también mejores resultados que el uso de un solo fármaco en el tratamiento adyuvante y neoadyuvante. Los mejores resultados conseguidos con la quimioterapia combinada pueden explicarse de distintas formas. Casi siempre existen en el genoma tumoral mecanismos de resistencia a un determinado producto en el momento del diagnóstico, incluso en tumores que responden al tratamiento clínico.[3,4] Los tumores que son «sensibles» inicialmente al tratamiento sistémico desarrollan rápidamente resistencia contra fármacos individuales, ya sea como consecuencia de la selección de un clon preexistente de células tumorales resistentes o debido a una serie de posibles cambios moleculares adquiridos (p. ej., aumento del eflujo farmacológico, mejora de la reparación del ADN, insensibilidad a la apoptosis) que favorecen la resistencia clínica a los fármacos. Mediante el tratamiento combinado se pueden afrontar estos fenómenos mediante una mayor variedad de mecanismos de acción farmacológica contra las células tumorales resistentes inicialmente, impidiendo o retrasando la selección de clones resistentes.

El desarrollo de regímenes de tratamiento sistémico combinado se ajusta a una serie de principios (tabla 179-2). En el caso de los citotóxicos estándar, cada uno de los fármacos presentes en la combinación debe ser activo contra el tumor, y todos los fármacos deben administrarse en una dosis óptima y siguiendo un esquema apropiado. Los fármacos deben poseer diferentes mecanismos de actividad antitumoral, así como diferentes perfiles de toxicidad, y deben administrarse a intervalos fijos durante el menor tiempo de tratamiento posible. Si se utilizan combinaciones de fármacos de acción molecular, cada uno de ellos debe unirse a su objetivo específico, y la inhibición múltiple debe producir una inhibición complementaria del crecimiento tumoral. Los fármacos utilizados deben tener una toxicidad moderada para poder administrarlos de forma prolongada y conseguir la máxima inhibición de su objetivo.

TABLA 179-2 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO COMBINADO

CITOTÓXICOS	FÁRMACOS DE ACCIÓN MOLECULAR
Cada uno de los fármacos es activo contra el tumor	El fármaco tiene un efecto terapéutico sobre alguna vía molecular *in vivo*
Los fármacos poseen mecanismos de acción diferentes	Los fármacos producen efectos complementarios sobre el mismo objetivo u otros objetivos de la misma vía o vías que se entrecruzan para controlar el crecimiento tumoral
Los fármacos poseen toxicidades clínicas diferentes para poder administrar las dosis completas de cada uno de ellos	Los efectos tóxicos no se superponen a los de los citotóxicos y son escasos o moderados para permitir una administración prolongada. Considere las consecuencias fisiológicas de la actuación sobre el objetivo en relación con el perfil de toxicidad
El tratamiento intensivo intermitente es preferible al tratamiento continuo para la citorreducción y para limitar la inmunodepresión	Elija un protocolo para potenciar la inhibición del objetivo

TABLA 179-3 EJEMPLOS HABITUALES DE CONDICIONES DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO ADYUVANTE	TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	TRATAMIENTO PRESERVADOR DE ÓRGANOS	QUIMIOTERAPIA COMBINADA
Cáncer de mama en estadios I y II Cáncer colorrectal en estadio III Cáncer de pulmón en estadio II	Cáncer de mama estadio III	Cáncer anal Cáncer de laringe Cáncer de esófago	Tumores sólidos metastásicos* Neoplasias malignas hematológicas

*Habitualmente paliativa.

Condiciones de tratamiento

El tratamiento sistémico se puede utilizar en distintas condiciones: con o sin cirugía y radioterapia, y antes, durante o después de la cirugía y la radioterapia (tabla 179-3). Son muchas las pruebas experimentales que parecen indicar que las neoplasias son especialmente sensibles a la quimioterapia durante las fases iniciales de crecimiento debido a las mayores fracciones de crecimiento y a la menor duración de los ciclos celulares. Por consiguiente, una dosis determinada de un fármaco citotóxico puede producir un efecto terapéutico mayor sobre un tumor de crecimiento rápido que sobre un tumor inactivo de mayor tamaño.

El *tratamiento neoadyuvante,* también conocido como tratamiento sistémico primario o de inducción, se emplea antes de la cirugía o la radioterapia para reducir el tamaño de las neoplasias localmente avanzadas, facilitando de este modo una resección quirúrgica más completa o erradicando metástasis indetectables. También ofrece la posibilidad de evaluar la eficacia del tratamiento mediante el análisis histológico y molecular del tejido resecado. Este método se emplea especialmente en el cáncer de mama localmente avanzado (cap. 198).

El *tratamiento preservador de órganos* es otra forma de utilizar la quimioterapia, la radioterapia o ambas para salvar órganos que habría que extirpar quirúrgicamente si se buscase la curación. Esta técnica suele resultar eficaz en pacientes con cáncer de laringe (cap. 190), de esófago (cap. 192) y de ano (cap. 193).

La *quimioterapia adyuvante* se utiliza en aquellos pacientes a los que se ha extirpado quirúrgicamente o se ha tratado definitivamente mediante radioterapia su tumor primario y todos los indicios de cáncer (p. ej., ganglios linfáticos regionales), pero en los que el riesgo de recidiva es elevado debido a la invasión ganglionar o a determinadas características morfológicas o biológicas del cáncer. Entre los ejemplos habituales cabe destacar las neoplasias de mama (cap. 198) y de colon (cap. 193). En estos casos no se dispone de los criterios habituales para evaluar la quimioterapia, como la contracción del tumor cuantificable en estudios radiológicos sucesivos; en lugar de ello, los principales parámetros utilizados para valorar el efecto del tratamiento son la supervivencia sin recidivas y la supervivencia general. En el caso de un determinado paciente que recibe tratamiento adyuvante, no es posible determinar si ese tratamiento es beneficioso; debido a ello, las decisiones se basan generalmente en pruebas obtenidas en ensayos clínicos.

Valoración de la respuesta

La valoración de la respuesta al tratamiento (para la que se suele utilizar el sistema Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) depende en gran medida del tamaño del tumor, que puede determinarse por medición directa o mediante estudios diagnósticos de imagen, utilizando para ello unas categorías preestablecidas. Las categorías de respuesta son: «respuesta completa», con ausencia total del tumor y corrección de los cambios asociados a este, medidos con una separación de al menos 4 semanas; «respuesta parcial», que se define como una reducción del 30% o más en la suma de los diámetros máximos de hasta cinco lesiones diana por órgano, confirmada al repetir la medición 4 semanas después; «progresión», que se caracteriza por un aumento del 20% o más de la suma menor de los diámetros mayores de las lesiones diana o por el desarrollo de nuevos tumores; y «estabilización de la enfermedad», en el que no se cumplen los criterios de respuesta parcial ni de progresión. Para valorar las leucemias se utilizan biopsias de médula ósea y pruebas de diagnóstico molecular para la enfermedad residual, y para valorar el mieloma múltiple se recurre generalmente a la medición de las proteínas monoclonales, a recuentos en sangre periférica y a la determinación de los porcentajes de células plasmáticas malignas en las muestras de médula ósea, así como a la visualización radiológica de las lesiones óseas. Es muy importante valorar exactamente la respuesta tras el tratamiento sistémico debido a la estrecha relación que existe entre el grado de respuesta y el tiempo de control de la enfermedad.

Clases de fármacos

Citotóxicos, pequeñas moléculas dirigidas y anticuerpos

En la tabla 179-4 se describen las propiedades farmacológicas de los citotóxicos y quimioterápicos de acción molecular más utilizados y aprobados por la FDA, así como sus principales indicaciones terapéuticas. En cualquier

El texto continúa en la página 1218.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 179-4 FÁRMACOS APROBADOS POR LA FDA ESTADOUNIDENSE Y UTILIZADOS HABITUALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER

NOMBRE DEL FÁRMACO	CLASE DE FÁRMACO Y MECANISMO DE ACCIÓN	FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
ALQUILANTES				
Bendamustina	Alquilante; bifuncional, con acción alquilante y de antimetabolito similar a la purina	Biotransformación hepática; reduzca la dosis para evitar la toxicidad hematológica	Náuseas, vómitos y supresión medular	LLC y linfoma no hodgkiniano de linfocitos B
Carboplatino	Compuesto de coordinación del platino; produce enlaces cruzados dentro de las hebras de ADN y entre unas hebras y otras, lo que provoca roturas en el ADN durante su replicación	Se elimina rápidamente, prácticamente sin alterar, por vía renal; los pacientes con una depuración de creatinina reducida experimentan mayor trombocitopenia	Trombocitopenia; nefrotoxicidad sustancialmente menor que la de cisplatino	Cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama
Cisplatino	Compuesto de coordinación del platino; produce enlaces cruzados dentro de las hebras de ADN y entre unas hebras y otras, provocando roturas en el ADN; no tiene especificidad por el ciclo celular	Distribución rápida y unión al ADN tisular; más del 90% del fármaco se une a proteínas	La nefrotoxicidad obliga a reducir la dosis; náuseas y vómitos significativos que necesitan tratamiento por parte de expertos; ototoxicidad; neuropatía periférica; hipomagnesemia y pérdida de potasio	Cáncer testicular, otros tumores de células germinales, cáncer de ovario, cáncer vesical, cáncer de pulmón, sarcomas, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello
Ciclofosfamida	Alquilante; forma enlaces cruzados en el ADN, limitando la síntesis de macromoléculas; inmunodepresor	Biotransformación hepática del profármaco original para dar lugar a formas alquilantes; los metabolitos se excretan por vía urinaria	Supresión medular moderada en dosis estándar; alopecia; cistitis hemorrágica, SSIADH y fibrosis pulmonar infrecuentes	Cáncer de mama, linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos, leucemias, neuroblastoma, retinoblastoma, otros sarcomas, sarcoma osteógeno, tumor de Wilms
Clorambucilo	Alquilo bifuncional que forma enlaces cruzados entre las hebras de ADN con la consiguiente inactivación del ADN; acción inespecífica sobre el ciclo celular	Gran biodisponibilidad oral; biotransformación hepática	Mielodepresión que obliga a reducir las dosis; toxicidad mucosa leve	LLC, macroglobulinemia de Waldenström, linfomas no hodgkinianos
Ifosfamida	Alquilante; los metabolitos alquilados interactúan con el ADN; inespecificidad por el ciclo celular	Biotransformación hepática; eliminación renal	Mielodepresión; cistitis hemorrágica (requiere la coadministración del uroprotector mesna); nefrotoxicidad; toxicidad sobre el SNC (letargia, estupor)	Tumores de células germinales, sarcomas, linfomas no hodgkinianos
Melfalán	Alquilante; forma enlaces cruzados dentro de las hebras de ADN, entre las hebras de ADN o entre el ADN y las proteínas; no tiene especificidad por el ciclo celular	Absorción gastrointestinal impredecible; se une mucho a proteínas; es hidrolizado en el plasma; eliminado parcialmente por vía renal	Mielodepresión; vómitos cuando se administra en dosis elevadas; asociado a leucemias secundarias cuando se utiliza de forma crónica	Mieloma múltiple, rabdomiosarcoma, ablación medular para trasplantes de células madre
Oxaliplatino	Compuesto de coordinación del platino; produce enlaces cruzados entre las hebras de ADN; diferente a otras formas de platino	Eliminación renal después de su metabolismo activo; no se excreta por vía hepática y puede usarse en pacientes con disfunción hepática	La neuropatía sensitiva acumulativa obliga a limitar la dosis y se agrava con el frío; cansancio y náuseas frecuentes	Cáncer colorrectal
Temozolomida	Alquilante no clásico que depende del estado de metilación del ADN	Buena biodisponibilidad oral; atraviesa la barrera hematoencefálica	Puede producir mielodepresión acumulativa; náuseas tratables; cansancio	Melanoma, tumores cerebrales
ANTIMETABOLITOS				
5-azacitidina	Antimetabolito; análogo nucleótido de pirimidina de la citidina; hipometila el ADN, induciendo activación de genes; se incorpora directamente al ADN, produciendo citotoxicidad en dosis superiores	Metabolismo hepático; excreción renal	Mielodepresión que obliga a reducir las dosis; anomalías pasajeras en la función hepática; náuseas, vómitos, dolor abdominal	Síndrome mielodisplásico
Capecitabina	Antimetabolito de pirimidina; profármaco de 5-fluorouracilo; inhibe la síntesis de ADN y ARN	Se absorbe bien tras la administración oral; es metabolizado a 5-fluorouracilo en el hígado el tumor	Mielodepresión, síndrome de mano-pie, diarrea, estomatitis, cansancio	Cáncer de mama, cáncer colorrectal
Citarabina*	Antimetabolito activado a trifosfato de citarabina en los tejidos; inhibe la síntesis de ADN; específico de la fase S del ciclo celular	D inación en la sangre y los tejidos, con una media terminal corta	Supresión medular, estomatitis, pancreatitis; en dosis elevadas, disfunción cerebral, daños gastrointestinales hepatotoxicidad, edema pulmonar, lesiones corneales, síndrome Ara-C	Leucemia mieloide aguda
Clofarabina	Antimetabolito de nucleótido de purina; inhibe la síntesis y la reparación del ADN; activa la apoptosis	Se eta por vía urinaria	Supresión medular, hepatotoxicidad, síndrome de fuga capilar	Leucemia linfoblástica aguda recidivantes

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Decitabina	Antimetabolito que inhibe la metiltransferasa del ADN, induciendo hipometilación y activación genética	Desaminación en hígado, sangre y tubo digestivo; vida media corta	Supresión medular, náuseas y vómitos, cansancio, anomalías en la función hepática y la glucemia	Síndrome mielodisplásico
Fludarabina, fosfato	Antimetabolito de nucleótido de purina; 2-fluoro-ara-ATP inhibe la síntesis de ADN mediante la inhibición de la ribonucleótido reductasa y las ADN polimerasas	Tras la administración i.v., 2-fluoro-ara-A es captado intensamente por los tejidos; el fármaco y sus metabolitos son excretados por vía renal	Neurotoxicidad, con somnolencia y lesiones desmielinizantes, que obligan a reducir las dosis; mielodepresión (linfopenia)	LLC; también se utiliza para los linfomas no hodgkinianos de grado bajo
Fluorouracilo	Antimetabolito de pirimidina; inhibidor de la timidilato sintetasa; también altera la síntesis de ARN	Metabolizado fundamentalmente por la dihidropirimidina deshidrogenasa en el hígado; el resto es metabolizado en el tumor y otros tejidos formando la sustancia activa; excreción por vía renal del fármaco restante	Mucositis y diarrea, mielodepresión; síndrome de mano-pie cuando se administra en infusión i.v.; ataxia cerebelosa o isquemia cardíaca poco frecuentes	Cáncer colorrectal, otras neoplasias digestivas, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello
Gemcitabina	Antimetabolito análogo de nucleósidos que inhibe la ribonucleótido reductasa y se incorpora al ADN tras el metabolismo intracelular, inhibiendo la síntesis de ADN	Es metabolizado por desaminación en distintos tejidos y excretado tanto en forma de fármaco original como de sus metabolitos por vía renal; la hiperbilirrubinemia obliga a reducir la dosis; el aumento de la creatinina favorece la toxicidad farmacológica	Mielodepresión, náuseas y vómitos, transaminasas elevadas, fiebre	Cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de vejiga, cáncer de ovario
Metotrexato	Antimetabolito análogo del ácido fólico; la inhibición de la dihidrofolato reductasa bloquea la síntesis de nucleótidos	Excreción fundamentalmente renal con mínimo metabolismo hepático; hay que vigilar estrechamente la función renal para establecer la posología; acumulación en el tercer espacio, incluyendo derrames pleurales y ascitis, con liberación prolongada y toxicidad asociada	Mielodepresión que obliga a reducir la dosis; estomatitis y diarrea frecuentes, especialmente si la excreción es más lenta; la toxicidad renal puede ser también grave si hay problemas para eliminar el fármaco	Leucemias agudas, especialmente en niños; linfoma no hodgkiniano, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, sarcomas
Pemetrexed	Antimetabolito análogo del ácido fólico; inhibe varias enzimas de la vía del folato, provocando alteraciones en la síntesis del ADN y el ARN	Es excretado sin metabolizar por vía renal	Mielodepresión, náuseas, diarrea, erupciones, cansancio; hay que administrarlo con ácido fólico y vitamina B_{12} para reducir su toxicidad	Mesotelioma, cáncer pulmonar microcítico
Pralatrexato	Antimetabolito análogo del ácido fólico	Excreción renal	Mielodepresión, mucositis, pirexia; debe administrarse con ácido fólico y vitamina B_{12} para reducir su toxicidad	Linfoma de linfocitos T periférico recidivante
AGENTES DIFERENCIADORES				
Ácido todo-*trans*-retinoico	Retinoide; induce diferenciación y/o apoptosis celulares	Conjugación para formar ácido glucurónico, con posterior excreción biliar y circulación enterohepática	Toxicidad mucocutánea, ocular, musculoesquelética, neurológica, hepática; hiperlipidemia	Leucemia promielocítica aguda
Arsénico, trióxido	Diferenciador arsenical	Metabolismo hepático; excreción urinaria	Prolongación del intervalo QT; síndrome de diferenciación de leucemia promielocítica aguda (leucocitosis, fiebre, disnea, dolor torácico, hipoxia) que puede ser tratado con corticoesteroides; neuropatía periférica	Leucemia promielocítica aguda
ENZIMAS				
L-asparaginasa	Enzima que hidroliza la L-asparagina a ácido aspártico y amoníaco, produciendo una deficiencia celular de L-asparagina, que es esencial para las células tumorales que carecen de asparagina sintetasa; interfiere en la síntesis de las proteínas, el ADN y el ARN	Metabolización vascular por proteólisis	Reacciones de hipersensibilidad; efectos inhibitorios sobre la síntesis de proteínas, con la consiguiente disminución de la síntesis hepática de factores de coagulación, pancreatitis, hiperglucemia, depresión del SNC hepatotoxicidad, disfunción renal pasajera	Leucemia linfoblástica aguda
FÁRMACOS ACTIVOS SOBRE EL ADN CON MECANISMOS DE ACCIÓN PLEIOTRÓPIC				
Bleomicina	Antibiótico antitumoral; rompe las fibras de ADN por medio de radicales libres	M olizado parcialmente por aminopeptidasas celulares; excreción renal	Fibrosis pulmonar en función de la dosis, fiebre, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad cutánea, incluyendo el fenómeno de Raynaud	Cáncer testicular y otros tumores de células germinales, linfomas de Hodgkin y no hodgkiniano; esclerosante utilizado para los derrames pleurales
Carmustina	Alquilante de clase nitrosourea; alquila el ADN y puede alterar la carbamilación de los aminoácidos	C o por el SNC; metabolizado en el hígado cretado por los riñones	La mielodepresión puede ser de comienzo lento y acumulativa; náuseas y vómitos intensos, nefrotoxicidad, neumopatía intersticial	Glioblastoma

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TABLA 179-4 FÁRMACOS APROBADOS POR LA FDA ESTADOUNIDENSE Y UTILIZADOS HABITUALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER *(cont.)*

NOMBRE DEL FÁRMACO	CLASE DE FÁRMACO Y MECANISMO DE ACCIÓN	FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Daunorubicina	Antibiótico de tipo antraciclina; efectos pleiotrópicos, incluyendo la formación de radicales libres, la inhibición de la topoisomerasa II, alteraciones del metabolismo mitocondrial, activación de transducción de señales proapoptósicas	Metabolismo hepático con excreción biliar; una pequeña cantidad de excreción renal da lugar a la formación de orina «naranja-roja»	La mielodepresión y la mucositis obligan a reducir las dosis; alopecia, cardiotoxicidad por acumulación de dosis, lesiones de extravasación	Leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda
Doxorubicina	Antibiótico de tipo antraciclina; efectos pleiotrópicos, incluyendo la formación de radicales libres, la inhibición de la topoisomerasa II y roturas de las hebras de ADN, alteración del metabolismo mitocondrial, activación de la transducción de señales proapoptósicas	Metabolismo hepático a formas activas e inactivas, con un 50% de excreción biliar; orina «naranja-roja»	La mielodepresión y las lesiones mucosas obligan a limitar la dosis; alopecia, cardiotoxicidad por dosis acumulativas (miocardiopatía), náuseas y vómitos, riesgo de lesiones graves por extravasación, LMA secundaria	Leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, cáncer de mama, cáncer de pulmón microcítico, linfomas de Hodgkin y no hodgkiniano, sarcomas, cáncer de endometrio, tumor de Wilms, neuroblastoma
Doxorubicina liposómica	Antibiótico de tipo antraciclina con mecanismo de acción pleiotrópico	Hígado	Mielodepresión, cardiotoxicidad en relación con la dosis, lesiones por extravasación, síndrome de mano-pie	Cáncer de ovario, cáncer de mama, sarcoma de Kaposi
Epirubicina	Antibiótico de tipo antraciclina con mecanismo de acción pleiotrópico similar al de otros de este tipo	Hígado	Similar a la doxorubicina; ligeramente menos cardiotóxico; extravasación	Tratamiento adyuvante del cáncer de mama
Etopósido	Epipodofilotoxina, alcaloide de origen vegetal; inhibe la topoisomerasa II, llevando a un descenso de la síntesis de ADN	Se une mucho a proteínas; metabolismo hepático; excretado en forma de metabolitos por la bilis y sin cambios por la orina	Mielodepresión que obliga a reducir la dosis, náuseas y vómitos, estomatitis cuando se administra en dosis elevadas, LMA secundaria	Cáncer de pulmón microcítico, tumores de células germinales, linfomas; regímenes de acondicionamiento de tratamiento en dosis elevadas
Idarubicina	Antibiótico de tipo antraciclina con mecanismo de acción pleiotrópico similar al de otros de este tipo	Metabolismo hepático con excreción biliar	Similar a la doxorubicina; algo menos cardiotóxico; extravasación	Leucemia mieloide aguda
Irinotecán	Análogo semisintético de camptotecina que altera la ADN topoisomerasa I, impidiendo la nueva ligadura de las roturas de una sola hebra durante la replicación	Inactivado parcialmente en el plasma; metabolizado por las esterasas formando la forma activa SN-38, que se excreta por vía biliar; los pacientes que tienen la bilirrubina elevada experimentan mayor toxicidad	Mielodepresión; diarrea precoz y tardía que puede ser muy intensa; sofocos, alopecia	Cáncer colorrectal
Topotecán	Análogo semisintético de camptotecina que altera la ADN topoisomerasa I, inhibiendo la transcripción	Es excretado fundamentalmente sin cambios por vía urinaria	La mielodepresión marcada (granulocitos y plaquetas) obliga a limitar la dosis; náuseas leves, cansancio, diarrea	Cáncer de ovario y pulmonar microcítico recidivantes
INHIBIDORES DE LA FUNCIÓN MITÓTICA				
Docetaxel	Altera el huso mitótico que estabiliza los polímeros de tubulina, induciendo la muerte de las células tumorales mitóticas	Excreción biliar	Mielodepresión y alopecia, reacciones de hipersensibilidad, síndrome de retención de líquidos, neuropatía sensitivomotora periférica	Cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello
Eribulina, mesilato	Producto natural semisintético; inhibidor de los microtúbulos	Se excreta fundamentalmente en forma de compuesto original sin modificar por vía fecal	Neutropenia, neuropatía periférica, prolongación del intervalo QT, cansancio, náuseas	Cáncer de mama metastásico
Ixabepilona	Inhibidor de los microtúbulos; análogo de epotilona B que se une a la β-tubulina, suprimiendo la función de los microtúbulos y provocando la muerte de las células mitóticas	Metabolizado por el hígado y excretado con las heces; es necesario reducir las dosis en caso de disfunción hepática	Neuropatía periférica acumulativa, neutropenia, reacciones de hipersensibilidad, cansancio, mialgias, estomatitis	Cáncer de mama
Paclitaxel	Producto natural de taxano; altera el huso mitótico e inhibe la despolimerización de la tubulina	Metabolismo hepático, excreción biliar	Mielodepresión, mucositis, reacciones de hipersensibilidad, mioneuropatía periférica acumulativa con artralgias, toxicidad cardiovascular con hipotensión arterial, arritmias	Cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello
Paclitaxel, partículas unidas a proteínas	Forma de paclitaxel unida a nanopartículas de albúmina; mismo mecanismo de acción	M olismo hepático, excreción biliar	Reacciones de hipersensibilidad, mielodepresión, neuropatía, artralgias/mialgias, cardiotoxicidad	Cáncer de mama metastásico, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón no microcítico
Vincristina	Producto natural alcaloide de la vinca; inhibe la polimerización de la tubulina, deteniendo las células en la metafase	M olismo hepático, excreción biliar	Lesiones por extravasación, neurotoxicidad periférica que obliga a reducir la dosis, estreñimiento	Leucemia linfocítica aguda, neuroblastoma, tumor de Wilms, linfomas de Hodgkin y no hodgkiniano, rabdomiosarcoma

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Vinorelbina	Alcaloide semisintético de la vinca; inhibe la polimerización de la tubulina durante la mitosis	Metabolismo hepático, excreción biliar	Mielodepresión, extravasación, menor neurotoxicidad que otras vincas	Cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama
AGENTES HORMONALES				
Abiraterona, acetato	Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos	El fármaco original y los metabolitos son excretados por vía fecal; menor depuración sistémica en pacientes con disfunción hepática	Hinchazón articular, edema, hepatotoxicidad	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Anastrozol	Inhibidor no esteroideo de la aromatasa; inhibe la conversión de los andrógenos suprarrenales en estrógenos	Metabolismo hepático, excreción biliar y urinaria	Sofocos, cefaleas, artralgias	Tratamiento adyuvante y cáncer de mama metastásico en mujeres posmenopáusicas
Bicalutamida	Antiandrógeno no esteroideo que se une al receptor de andrógenos prostático	Metabolismo hepático	Agravamiento del dolor óseo, sofocos, ginecomastia	Cáncer de próstata (normalmente en combinación con un antagonista de LHRH)
Degarelix	Antagonista de receptores de GnRH; se une a los receptores de GnRH en la hipófisis, reduciendo la liberación de gonadotropina	Excreción biliar del fármaco original y sus metabolitos; menor excreción renal del fármaco original	Reacciones en el lugar de la inyección, sofocos, aumento de peso, aumento en PFH, prolongación del intervalo QT	Cáncer de próstata
Enzalutamida	Antiandrógeno no esteroideo; inhibe la transducción de señales mediada por los receptores de andrógenos	Metabolismo hepático, se elimina fundamentalmente por la orina	Cansancio, artralgias, mareos, dolor óseo	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Exemestano	Inhibidor esteroideo de la aromatasa; se une a la aromatasa y la inhibe irreversiblemente, inhibe la síntesis de estrógenos al impedir la conversión de los andrógenos suprarrenales en estrógenos	Metabolismo hepático	Sofocos, cansancio, artralgias	Cáncer de mama metastásico en mujeres posmenopáusicas
Flutamida	Antiandrógeno no esteroideo; inhibición de la unión nuclear de los andrógenos en los tejidos diana; al interferir con la testosterona a nivel celular complementa la «castración médica» producida por los análogos de la LHRH	Es metabolizado a metabolitos activos e inactivos en el hígado	Dolor óseo creciente, sofocos, ginecomastia, impotencia	Cáncer de próstata (habitualmente en combinación con un antagonista de la LHRH)
Fulvestrant	Antagonista de receptores de estrógenos; se une a los receptores de estrógenos, provocando la degradación de la proteína receptora de estrógenos	Metabolismo hepático, excreción biliar	Sofocos, náuseas, edema periférico y aumento de peso, cansancio, artralgias	Cáncer de mama recidivante en mujeres posmenopáusicas
Goserrelina	Análogo decapéptido sintético de la LHRH; suprime las gonadotropinas hipofisarias, haciendo descender la testosterona sérica a valores de castración	Liberación lenta del lugar de inyección depot; metabolismo relativamente reducido; excreción urinaria	Dolor óseo creciente, sofocos, impotencia, ginecomastia, adelanto del sangrado vaginal	Cáncer de próstata, cáncer de mama
Letrozol	Inhibidor competitivo no esteroideo de la aromatasa; inhibe la síntesis de estrógenos al bloquear la conversión de los andrógenos suprarrenales en estrógenos	Metabolismo hepático, excreción renal	Sofocos, cansancio, artralgias	Tratamiento adyuvante y cáncer de mama metastásico en mujeres posmenopáusicas
Leuprolida	Análogo sintético de la LHRH; suprime la secreción de GnRH con el consiguiente descenso de la secreción de testosterona, produciendo «castración médica»	Es metabolizado a fragmentos peptídicos inactivos; pequeña excreción renal	Dolor óseo creciente, sofocos, ginecomastia, letargia, fenómenos tromboembólicos	Cáncer de próstata, cáncer de mama
Octreótido	Análogo octapéptido sintético de la somatostatina; suprime la secreción de serotonina y péptidos gastrointestinales; bloquea el *flush* carcinoide, reduce la concentración sérica de 5-HIAA y controla otros síntomas asociados al síndrome carcinoide	Metabolismo hepático; excreción renal tras su hidrólisis en el plasma	Hiper-/hipoglucemia, disfunción hepática, diarrea	Tratamiento paliativo de tumores carcinoides y tumores productores de péptido intestinal vasoactivo (VIPomas)
Tamoxifeno	Antiestrógeno no esteroideo; compite con el estradiol por la proteína de los receptores de estrógenos; también produce en las células tumorales efectos que no dependen de los receptores de estrógenos	Es[illegible]abolizado en el hígado, pero no se excreta [illegible]la bilis o la orina	Sofocos, náuseas/vómitos, sangrado o secreción vaginal, hiperplasia endometrial, tromboflebitis, hipercalcemia, trastornos visuales	Tratamiento adyuvante y cáncer de mama metastásico positivo para receptores de estrógenos; también se ha aprobado su uso para la quimiodepresión del cáncer de mama en pacientes de alto riesgo

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TABLA 179-4 FÁRMACOS APROBADOS POR LA FDA ESTADOUNIDENSE Y UTILIZADOS HABITUALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER *(cont.)*

NOMBRE DEL FÁRMACO	CLASE DE FÁRMACO Y MECANISMO DE ACCIÓN	FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
MODIFICADORES BIOLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS				
Aldesleucina (IL-2 recombinante humana)	Citocina que favorece la proliferación de linfocitos T, potencia la citotoxicidad de las células citolíticas naturales, induce el desarrollo de células citolíticas activadas por linfocinas (LAK) y participa en la activación de monocitos y linfocitos B	Catabolizada por proteólisis en muchos tejidos; mínima excreción renal o biliar	Efectos tóxicos asociados a la infusión continua (y en menor medida a la administración en forma de bolos): síndrome de fuga capilar, fiebre y escalofríos, hipotensión arterial, edema, arritmias, nefrotoxicidad, edema pulmonar, anomalías de la función hepática, endocrinopatías, complicaciones dermatológicas, toxicidad del SNC, mielodepresión, sepsis	Cáncer renal, melanoma
Eritropoyetina[†]	Factor de crecimiento hematopoyético; estimula la división y la diferenciación de progenitores eritroides dedicados en la médula ósea	Degradación proteolítica en los vasos sanguíneos, con excreción mínima del péptido intacto	Mayor riesgo de trombosis, ictus, infarto de miocardio; cefaleas, hipertensión arterial y posibles convulsiones; reacciones alérgicas; su uso prolongado puede producir ferropenia: la administración concomitante de hierro puede potenciar su eficacia	Corrección de la anemia secundaria a la insuficiencia renal crónica o a las infecciones asociadas al VIH y de la anemia sintomática inducida por la quimioterapia (no obstante, el riesgo de progresión tumoral limita su uso en pacientes sometidos a quimioterapia curativa)
Filgrastim (G-CSF)	Factor de crecimiento hematopoyético; se une a receptores superficiales celulares específicos en las células madre, estimulando la proliferación y la diferenciación de los neutrófilos	Eliminación por proteólisis en los vasos sanguíneos y por el riñón	Dolor en el lugar de inyección subcutánea, reacciones alérgicas, dolor óseo, febrícula, mialgias, artralgias	Reduce la incidencia de infecciones tras la quimioterapia mielodepresora; favorece el injerto mieloide tras el TMO; estimula la producción periférica de células madre antes de un TMO
Interferón α[‡]	Inmunoestimulante de interferón antiviral con propiedades antiproliferativas inmunomoduladoras	Es catabolizado en los túbulos renales	Fiebre y síntomas gripales, cansancio, mielodepresión, cardiotoxicidad, depresión, neurotoxicidad	Leucemia de células peludas, sarcoma de Kaposi
Ipilimumab	Anticuerpo monoclonal que bloquea CTLA-4 y potencia el efecto antineoplásico de los linfocitos T activados	Efectos farmacocinéticos poco claros de alteración de la función renal o hepática	Cansancio, diarrea y colitis de mediación inmunitaria, hepatitis, erupciones, prurito, endocrinopatías	Melanoma metastásico
Sargramostim (GM-CSF)	Factor de crecimiento hematopoyético; se une a receptores superficiales celulares específicos para estimular la proliferación y la diferenciación de granulocitos y macrófagos; sin especificidad por linajes concretos	Metabolizado en el hígado y los riñones	Síndrome de fuga capilar, dolor en el lugar de la inyección subcutánea, reacciones alérgicas, artralgias, dolor óseo	Reduce la incidencia de infecciones tras la quimioterapia mielodepresora; favorece el injerto mieloide tras un TMO; estimula la producción periférica de células madre
FÁRMACOS DE ACCIÓN MOLECULAR				
Ácido zoledrónico	Bisfosfonato inhibidor de la reabsorción ósea osteoclástica	Eliminación renal	Dolor óseo, artralgias y dolor muscular, fiebre, cansancio, anomalías de la función renal, osteonecrosis maxilar, fracturas femorales subtrocantéreas atípicas	Hipercalcemia maligna, mieloma múltiple; prevención de fracturas óseas en pacientes con cáncer de mama y de próstata avanzado, en combinación con tratamiento sistémico estándar
Aflibercept	Inhibidor del VEGF; receptor señuelo que se une al VEGF circulante, inhibiendo de ese modo la activación del VEGFR	Metabolizado por proteólisis	Hemorragias, fístulas y perforación gastrointestinales, hipertensión arterial, mala cicatrización de las heridas, estomatitis, cansancio, mielodepresión	Cáncer de colon combinado con quimioterapia
Axitinib	Inhibidor multicinasa, incluyendo VEGFE1, 2 y 3; inhibe la angiogénesis	M olizado por las enzimas P-450 hepáticas; eción fecal > urinaria; múltiples racciones con inductores de CYP3A4/5	Hipertensión arterial, síndrome de mano-pie, cansancio, astenia, estomatitis, hipotiroidismo	Cáncer renal avanzado
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el VEGF; inhibe la angiogénesis al unirse al VEGF, bloqueando la unión con los receptores y la consiguiente estimulación del crecimiento de los vasos sanguíneos	V edia prolongada (20 días) tras la infusión venosa	Cansancio, náuseas, retraso en la cicatrización de las heridas, hipotensión arterial, proteinuria, fenómenos tromboembólicos y hemorragias	Cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de ovario

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Bortezomib	Inhibidor reversible del proteosoma 26S; inhibe la degradación de proteínas intracelulares ubicuitinadas e interrumpe la vía ubicuitina-proteosoma	Experimenta metabolismo oxidativo (desboronación), así como metabolismo dependiente del citocromo P-450; es necesario reducir la dosis a 0,7 mg/m^2 en caso de disfunción hepática grave; perfil de acontecimientos adversos idéntico en pacientes con mieloma y una depuración de creatinina < 50 ml/min	Mielodepresión, neuropatía periférica, astenia, diarrea, hipotensión arterial	Mielomas múltiples, linfomas no hodgkinianos
Cetuximab	Anticuerpo monoclonal quimérico que actúa sobre el EGFR; bloquea la unión del factor de crecimiento con el EGFR, impidiendo la señalización celular por fosforilación de la tirosina cinasa	Vida media 5-7 días, con mínima depuración renal o hepática	Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, disnea), erupción acneiforme, diarrea, hipomagnesemia	Cáncer colorrectal metastásico (*K-ras* de tipo nativo); cáncer de cabeza y cuello en combinación con radioterapia
Carbozantinib	Inhibidor multicinasa que actúa sobre RET, MET, VEGFR1-3, KIT, AXL, TIE-2 y FLT-3	Metabolizado por CYP3A4 hepático y sometido a interacciones con los sustratos de CYP3A4; excreción urinaria y fecal	Hipertensión arterial, perforación gastrointestinal, diarrea, estomatitis, hemorragias, cansancio	Cáncer medular de tiroides metastásico, cáncer de próstata, metástasis óseas
Crizotinib	Inhibidor de la tirosina cinasa activo contra ALK, ROS, MET	Metabolismo mediado por P-450 hepático; excreción fecal y urinaria	Hepatotoxicidad, neumonitis, prolongación del QT, trastornos de la visión, náuseas, cansancio	Cáncer de pulmón no microcítico positivo para reordenamiento de cinasa del linfoma anaplásico
Dasatinib	Inhibidor multiobjetivo de la tirosina cinasa; inhibe BCR-ABL, SRC y muchas otras cinasas	Metabolizado en el hígado por P-450 CYP3A4; múltiples interacciones con inductores o inhibidores de CYP3A4	Mielodepresión, retención de líquidos, diarrea, erupciones, dolor musculoesquelético	LMC resistente/refractaria
Denosumab	Anticuerpo monoclonal IgG2 que actúa sobre RANKL, un ligando para el receptor RANK en los osteoclastos, y restringe la reabsorción ósea	Eliminación prolongada (> 20 días) característica de los anticuerpos monoclonales	Dolor musculoesquelético y óseo, artralgias, dolor abdominal, edema periférico, hipersensibilidad, hipocalcemia	Prevención de fracturas óseas malignas
Erlotinib	Pequeña molécula inhibidora del dominio de la tirosina cinasa del EGFR	Metabolismo hepático con excreción fecal; los inductores e inhibidores de CYP3A4 pueden alterar su metabolismo y hay que reducir la dosis un 50% en pacientes con disfunción hepática; la disfunción renal no altera el grado de tolerancia a este fármaco	Neumopatía intersticial, aumento de peso, toxicidad hepática	Cáncer de pulmón no microcítico; cáncer de páncreas en combinación con gemcitabina
Everolimús	Inhibidor mTOR que inhibe la transducción de señales a través de la vía PTEN/AKT	Metabolizado por CYP3A4 en el hígado	Neumonitis, estomatitis, disfunción renal, mielodepresión, hipoglucemia, alteración de lípidos	Carcinoma de células renales; carcinoma de mama positivo para receptores hormonales en combinación con exemestano; tumores neuroendocrinos
Ibrutinib	Inhibidor oral de la tirosina cinasa Bruton; bloquea la señalización a través del receptor antigénico de linfocitos B importante para la quimiotaxia y la adhesión de los linfocitos B	Metabolizado en el hígado por CYP3A4 (evítese su uso con inhibidores potentes de CYP3A como el ketoconazol o el pomelo); se elimina fundamentalmente por vía fecal sin modificar	Mielodepresión, disfunción renal, hemorragias	Linfoma de células del manto
Imatinib	Inhibe la BCR-ABL tirosina cinasa	Metabolismo hepático, excreción fecal; inhibe CYP3A4 y CYP2D6; en caso de disfunción hepática leve hay que reducir la dosis a 500 mg/día; una disfunción renal leve o moderada altera la farmacocinética, pero no modifica la tolerancia al fármaco	Mielodepresión, hipofosfatemia, retención de líquidos, náuseas, cansancio, hemorragias, mielodepresión hepatotoxicidad	LMC; GIST
Lapatinib	Inhibidor de EGFR y HER2 tirosina cinasas	Metabolizado por CYP3A4 en el hígado	Diarrea, síndrome de mano-pie, hepatotoxicidad, disminución de la función cardíaca	Cáncer de mama HER2-positivo en combinación con capecitabina
Lenalidomida[§]	Inmunomodulador y antiangiogénico, en parte por regulación a la baja de VEGF, TNF-α e IL-6 y activación de linfocitos T y células NK	E: ón renal	Neutropenia, trombocitopenia, diarrea, prurito, erupciones, cansancio, calambres en las piernas	Mielodisplasia, mieloma múltiple
Nilotinib	Inhibe el lugar del ATP de la BCR-ABL cinasa	M olizado en el hígado	Intervalo QT prolongado, erupciones, cansancio, mialgias, náuseas, mielodepresión	LMC resistente/intolerante
Ofatumumab	Anticuerpo monoclonal contra CD-20	S ra si es necesario modificar la dosis en entes con alteraciones renales	Reacciones a la infusión, síndrome de lisis tumoral, mielodepresión, reactivación de la hepatitis B, infección	LLC resistente

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TABLA 179-4 FÁRMACOS APROBADOS POR LA FDA ESTADOUNIDENSE Y UTILIZADOS HABITUALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER *(cont.)*

NOMBRE DEL FÁRMACO	CLASE DE FÁRMACO Y MECANISMO DE ACCIÓN	FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Pazopanib	Inhibe múltiples tirosina cinasas, como VEGFR-1, VEGFR-2, OPDGFR, FGF, Kit, Lck y cFms	Metabolizado por P-450 hepático; excreción fecal	Hepatotoxicidad, prolongación del intervalo QT, hipertensión arterial, cansancio, náuseas, disminución de la función cardíaca	Carcinoma renal, sarcoma de tejidos blandos
Panitumumab	Anticuerpo monoclonal que se une a EGFR, inhibiendo la interacción con su ligando	Vida media prolongada (7 días)	Erupción acneiforme (puede ser grave), diarrea, reacción a la infusión, hipomagnesemia, fibrosis pulmonar	Cáncer colorrectal que expresa EGFR
Pertuzumab	Anticuerpo monoclonal contra HER2; bloquea la señalización mediada por HER2; asociado a citotoxicidad de mediación celular dependiente de anticuerpos	Vida media prolongada	Disminución de la fracción de eyección cardíaca (especialmente en pacientes expuestos previamente a antraciclinas), reacciones de hipersensibilidad, náuseas, diarrea, erupciones	Cáncer de mama metastásico HER2-positivo en combinación con trastuzumab y docetaxel en pacientes no tratados previamente con anti-HER2
Ponatinib	Inhibidor de BCR-ABL cinasa; inhibe también BCR-ABL portador de la mutación de resistencia T315I; inhibe también otras tirosina cinasas como VEGFR, FGFR, SRC, PDGFR y FLT3	Metabolismo hepático con excreción fecal	Riesgo significativo de trombosis arterial, ictus, infarto de miocardio; mielodepresión, hipertensión arterial, hepatotoxicidad, cansancio, erupciones	Debido al riesgo de trombosis, hay que limitar su uso en pacientes con LMC resistente o intolerante a inhibidores de R-ABL de primera o segunda línea
Regorafenib	Inhibidor multicinasa; actúa sobre VEGFR2, TIE-2; inhibe la angiogénesis	Metabolismo hepático con excreción fecal > urinaria	Hipertensión arterial, hepatotoxicidad, cansancio, dolor abdominal	Cáncer colorrectal, GIST
Rituximab	Anticuerpo quimérico que actúa sobre el antígeno superficial de los linfocitos B CD20	Proteólisis sin excreción sustancial	Reacciones de hipersensibilidad, linfopenia	Linfomas no hodgkinianos recidivantes, de grado bajo, CD20-positivos
Romidepsina	Inhibidor de histona desacetilasa; cataliza la supresión de grupos acetilo de las lisinas en las proteínas histona, favoreciendo la transcripción a partir de cromatina menos condensada	Metabolizado por el sistema P-450 hepático	Náuseas y vómitos, cambios en la onda T y prolongación del intervalo QT en el ECG, diarrea, infecciones, hipomagnesemia, hipotensión arterial, mielodepresión, reacciones de hipersensibilidad	Linfoma cutáneo de linfocitos T
Ruxolitinib	Inhibidor de cinasas JAK1 y 2; bloquea las vías de transducción de señales inmunitarias y hematopoyéticas que dependen de JAK	Metabolismo hepático con excreción urinaria > fecal	Mielodepresión, magulladuras, cefaleas, aumento de peso, anomalías de la función hepática	Mielofibrosis
Sorafenib	Inhibidor multicinasa; inhibe la RAF cinasa, así como los receptores de VEGF y PDGF; antiangiogénico	Metabolismo hepático, excreción fecal; los pacientes con disfunción hepática o renal grave no toleran bien este fármaco	Erupciones, síndrome de mano-pie, cansancio, diarrea, alopecia, hipertensión arterial, artralgias, mielodepresión, isquemia cardíaca y prolongación del QT	Carcinoma renal, carcinoma hepatocelular, cáncer de tiroides
Sunitinib, maleato	Inhibidor de la tirosina cinasa con múltiples objetivos, con actividad contra VER1-3, FLT-3, PDGFR; antiangiogénico	M olizado por P-450 en el hígado, con eción fecal	Hemorragias, disminución de la función cardíaca, intervalo QT prolongado, hipertensión arterial, mielodepresión, náuseas, erupciones, anomalías de la función hepática	Carcinoma renal, GIST, tumores neuroendocrinos pancreáticos
Talidomida	Inmunomodulador y antiangiogénico; inhibe la síntesis de TNF-α; altera la proliferación de las células endoteliales y la síntesis de citocinas	H sis no enzimática; excreción urinaria	Teratogenia, sedación, estreñimiento, neuropatía periférica, erupciones	Mieloma múltiple

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Temsirolimús	Inhibe la señalización celular que depende de la mTOR cinasa	Metabolización hepática	Reacciones de hipersensibilidad, perforación intestinal, neumopatía intersticial	Carcinoma renal
Trastuzumab	Anticuerpo monoclonal recombinante contra HER2; regula a la baja la expresión de las vías HER2; efectos por mediación inmunitaria	Mínima depuración renal o hepática	Reacciones de hipersensibilidad, fiebre y escalofríos; náuseas; potencia la cardiotoxicidad de las antraciclinas	Tratamiento adyuvante del cáncer de mama que expresa HER2 o de sus metástasis o del cáncer gástrico HER2-positivo
Vemurafenib	Inhibe la B-RAF cinasa portadora de la mutación V600E	Metabolismo hepático, excreción fecal	Prolongación del QT, anomalías de la función hepática, fotosensibilidad, alopecia, artralgias, fiebre, erupciones, hiperqueratosis y papilomas cutáneos	Melanoma maligno portador de la mutación B-RAF V600E
Vismodegib	Inhibidor de la vía *hegdehog*; se une e inhibe Smoothened, una G-proteína receptora transmembranosa importante para la transducción de señales en la vía *hegdehog*	Metabolismo hepático, excreción fecal	Espasmos musculares, cansancio, alopecia, pérdida de peso, diarrea	Carcinoma basocelular avanzado
Vorinostat	Inhibidor de la histona desacetilasa; cataliza la supresión de grupos acetilo de las lisinas de las proteínas histona, favoreciendo la transcripción a partir de cromatina menos condensada	Metabolismo hepático, excreción urinaria	Trombosis venosa profunda, diarrea, cansancio, alopecia, mielodepresión	Linfoma cutáneo de linfocitos T
FÁRMACOS QUE MEJORAN LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LA QUIMIOTERAPIA				
Dexrazoxano	Protector contra las antraciclinas que quela el hierro y protege el corazón inhibiendo la formación de moléculas de oxígeno reactivo inducidas por las antraciclinas	Metabolismo hepático, excreción urinaria	Mielodepresión, náuseas y vómitos, estomatitis	Reduce la cardiotoxicidad acumulativa cuando se administra con antraciclinas; mejora también la lesión por extravasación inducida por las antraciclinas
Leucovorina (ácido folínico, factor *citrovorum*)	Vitamina folato hidrosoluble; aumenta las reservas corporales y tumorales de folatos reducidos; favorece la inhibición de la timidilato sintetasa mediada por los metabolitos de 5-FU	Excreción renal	Bien tolerado en sí mismo; náuseas ocasionales	Profilaxis y tratamiento de los efectos secundarios hematopoyéticos de los antagonistas del ácido fólico; potencia la eficacia de 5-FU contra el cáncer de colon y otras neoplasias malignas gastrointestinales
Mesna	Compuesto sulfhidrilo sintético; su metabolito, disulfuro de mesna, reacciona químicamente con los metabolitos urotóxicos de la ifosfamida, detoxificándolos	Renal	Mal sabor de boca, diarrea	Profilaxis de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida/ifosfamida

*Existe un preparado intratecal, DepoCyt, que se emplea para tratar la meningitis carcinomatosa.
†La posología difiere de unos productos a otros.
‡La posología difiere de unas marcas a otras.
§Un análogo de la talidomida, que constituye un teratógeno humano importante; prescripción restringida.

ATP = trifosfato de adenosina; CSF = factor estimulante de colonias; CTLA-4 = proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos; EGFR = receptor del factor de crecimiento epidérmico; FDA = Food and Drug Administration estadounidense; G-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos; GI = gastrointestinal; GIST = tumor del estroma gastrointestinal; GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; GnRH = hormona liberadora de gonadotropinas; 5-HIAA = ácido 5-hidroxiindolacético; IL = interleucina; LH = hormona luteinizante; LHRH = hormona liberadora de la hormona luteinizante; LLC = leucemia linfocítica crónica; LMA = leucemia mieloide aguda; LMC = leucemia mieloide crónica; mTOR = objetivo mamífero de rapamicina; PDGF = factor de crecimiento derivado de plaquetas; PFH = pruebas de función hepática; SNC = sistema nervioso central; SSIADH = síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; TMO = trasplante de médula ósea; TNF = factor de necrosis tumoral; VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

caso, conviene recabar información actualizada del fabricante antes de iniciar el tratamiento.

Es aconsejable que la administración de la quimioterapia corra a cargo de personas especialmente preparadas, debido al doble riesgo agudo de reacciones de hipersensibilidad y de extravasación. En la tabla 179-4 no se recomiendan las dosis ni la posología, ya que estos fármacos suelen combinarse y puede que haya que reducir las dosis de cada uno de ellos al combinarlos. Más adelante en este mismo capítulo se describe el tratamiento de algunas poblaciones especiales, como los pacientes con obesidad significativa, las gestantes, las personas mayores y aquellos pacientes con anomalías funcionales del órgano diana.

A menos que se indique lo contrario, la mayoría de los quimioterápicos citotóxicos pueden producir en mayor o menor medida náuseas y vómitos, mielodepresión, alopecia, mucositis y/o diarrea tras el tratamiento; muchos de ellos son, además, teratógenos, mutágenos y carcinógenos. En la tabla 179-4 se incluyen, asimismo, los fármacos utilizados habitualmente para prevenir los efectos tóxicos de cada uno de los quimioterápicos.

En la última década se han empezado a utilizar rutinariamente en la práctica oncológica varias docenas de antineoplásicos de molécula pequeña con mecanismos de acción más precisos (v. tabla 179-4). Aunque estos fármacos actúan sobre una amplia variedad de dependencias moleculares dentro de las células tumorales, como los factores de crecimiento de la tirosina cinasa o sus receptores, demuestran una especificidad funcional muy superior a la de generaciones precedentes de antineoplásicos sistémicos. Esto nos permite apreciar mejor aquellas condiciones clínicas en las que determinados fármacos pueden resultar beneficiosos, así como desarrollar fármacos para utilizarlos en tumores específicos basándonos en su susceptibilidad genética. Conviene destacar también que los perfiles de toxicidad de los fármacos de acción molecular reflejan en muchos casos alteraciones producidas en las vías bioquímicas que controlan el funcionamiento normal de los órganos, más que un patrón general de toxicidad por un efecto perjudicial sobre tejidos de crecimiento muy rápido, como la médula ósea o el tubo digestivo. Mediante las investigaciones que se llevan a cabo actualmente se intentan identificar perfiles mutacionales específicos que se puedan utilizar en la práctica clínica para seleccionar de manera prospectiva a los candidatos para un posible tratamiento (cap. 181).

El desarrollo de anticuerpos monoclonales contra antígenos presentes en las células cancerosas representa un medio adicional para el tratamiento sistémico molecular. Como ejemplos cabe citar cetuximab (que actúa sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico), rituximab (que actúa sobre el antígeno superficial de los linfocitos B CD20) y trastuzumab (que bloquea HER2). Estos anticuerpos monoclonales pueden utilizarse de manera individual, etiquetados con una molécula radiactiva, o combinados con otra citotoxina para matar un mayor número de células.[A2] Los radioinmunoconjugados han demostrado una gran eficacia en el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos (cap. 185) y de la leucemia linfocítica crónica (cap. 184). Los anticuerpos monoclonales contra determinados tipos de tumores no han demostrado la misma eficacia que las moléculas pequeñas desarrolladas contra ese mismo tipo de tumores, debido en parte a la inducción de mecanismos de supresión de células tumorales de tipo inmunológico que son exclusivos de dichos anticuerpos.

Tratamientos hormonales

El tratamiento endocrino u hormonal contra el cáncer constituye la primera forma utilizada para el tratamiento sistémico y se limita casi exclusivamente al cáncer de mama (cap. 198) y el cáncer de próstata (cap. 201). Se cree que muchas de las neoplasias mamarias premenopáusicas están bajo la influencia de los estrógenos, y mediante la privación (ablación) hormonal es posible obtener respuestas prolongadas en pacientes adecuadamente seleccionadas (aquellas con positividad para receptores de estrógenos y/o progesterona que presentan predominantemente lesiones en tejidos blandos o hueso). El tamoxifeno es un antiestrógeno eficaz contra el cáncer de mama que puede reducir la incidencia de neoplasias mamarias contralaterales en mujeres pre- y posmenopáusicas con cáncer de mama. También demuestra actividad de tipo estrogénico que puede incrementar la incidencia de neoplasias endometriales. Las mujeres posmenopáusicas que son candidatas al tratamiento hormonal pueden responder también al tamoxifeno; no obstante, se ha comprobado que los inhibidores de la aromatasa (p. ej., anastrozol, letrozol, exemestano), que limitan la conversión de metabolitos en estrógenos en la grasa y el músculo, son más eficaces que el tamoxifeno como fármacos de primera línea tanto en el tratamiento adyuvante como en el tratamiento de las metástasis.

El cáncer de próstata (cap. 201) suele depender de los andrógenos, y la privación androgénica puede proporcionar respuestas significativas. La reciente introducción de inhibidores más potentes de la biosíntesis de andrógenos (abiraterona) y de la transducción de señales mediada por receptores androgénicos (enzalutamida)[A3] ha permitido aumentar aún más el espectro y la eficacia del tratamiento de privación androgénica para esta enfermedad.

Los corticoesteroides (cap. 35), generalmente prednisona o dexametasona, son muy utilizados para tratar las neoplasias hematológicas y oncológicas. Los corticoides demuestran actividad antitumoral en la enfermedad de Hodgkin (cap. 186), los linfomas no hodgkinianos (cap. 185) y el mieloma múltiple (cap. 187). En pacientes con tumores sólidos se utilizan como antieméticos y para el alivio sintomático del edema cerebral en casos de metástasis en el SNC (cap. 189) o como complemento de la radioterapia para las metástasis en médula espinal.

Inmunoterapia

Recientemente, utilizando diversos métodos nuevos para mejorar la inmunoterapia antineoplásica mediante el bloqueo de los efectos negativos que producen los tumores en el sistema inmunitario, se han obtenido efectos clínicos beneficiosos muy llamativos en pacientes con diferentes tipos de tumores avanzados, como melanomas y neoplasias renales y pulmonares. La supervivencia de hombres y mujeres con melanoma metastásico (cap. 203) aumentó de manera significativa tras el tratamiento con un anticuerpo (ipilimumab, anti-CTLA-4) que neutraliza unas proteínas que impiden que el sistema inmunitario destruya las células tumorales.[A4] Hay otros anticuerpos que actúan sobre otros puntos clave inmunológicos (anti-PD-1 y anti-PD-L1) que se encuentran en fases avanzadas de investigación clínica y que probablemente tendrán efectos clínicos beneficiosos importantes en pacientes con melanoma, cáncer renal (cap. 197) y cáncer de pulmón no microcítico.

Fármacos para prevenir la toxicidad

Además de los factores de crecimiento hematopoyético utilizados para limitar los efectos adversos que tienen los tratamientos antitumorales sistémicos sobre la médula ósea (v. «Tratamiento de las complicaciones», más adelante), se han desarrollado fármacos para mitigar algunos efectos secundarios importantes de la quimioterapia citotóxica (v. tabla 179-4): el dexrazoxano, un quelante del hierro que puede prevenir la cardiotoxicidad de las antraciclinas (doxorubicina y daunorubicina); la leucovorina, que puede limitar los efectos secundarios hematológicos de los antagonistas del ácido fólico; y el fármaco mesna, un compuesto que contiene tiol y bloquea los daños causados por los metabolitos de la ciclofosfamida en la mucosa vesical.

Trasplante de médula ósea o de células madre hematopoyéticas

Dado que la mielodepresión constituye el principal efecto tóxico limitante de la dosis para la mayoría de los quimioterápicos, se han ideado métodos para extraer las células madre pluripotenciales presentes en la médula ósea, la sangre periférica o, con menos frecuencia, la sangre del cordón umbilical antes de iniciar la quimioterapia con efectos nocivos sobre la médula ósea, con el objeto de poder redifundir posteriormente esas células madre (cap. 178). Esta técnica resulta especialmente eficaz en las leucemias agudas (cap. 183), los linfomas recidivantes (cap. 185) y los tumores de células germinales (cap. 200). La eficacia de esta técnica está más limitada por la imposibilidad de erradicar las células neoplásicas que por la imposibilidad de conseguir el injerto. Los trasplantes pueden ser singénicos (de un gemelo idéntico), autólogos (del propio paciente), alogénicos (de un donante compatible, como un hermano o un progenitor) o de un donante compatible sin relación de parentesco. Los trasplantes hematopoyéticos no ablativos que no inhiben totalmente la mielopoyesis permiten reducir la toxicidad y tratar a pacientes de más edad y en peores condiciones médicas. En el capítulo 178 se describe detalladamente el trasplante de células madre hematopoyéticas.

Grupos de tratamientos especiales

Obesos

Estudios de los patrones de práctica clínica indican que hasta un 40% de los pacientes obesos reciben dosis limitadas de quimioterapia que no se basan en su peso real. Las dudas acerca de la toxicidad o el peligro de sobredosis basadas en el uso del peso real de los pacientes obesos son totalmente infundadas. La American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha publicado unas directrices prácticas basadas en pruebas en las que se recomienda utilizar las dosis completas de quimioterapia citotóxica para tratar a los pacientes obesos con cáncer, especialmente cuando el tratamiento persigue su curación.[5]

Gestantes

El cáncer es relativamente frecuente durante la gestación, siendo las neoplasias malignas más frecuentes las mamarias, de cuello uterino, ováricas y tiroideas, el melanoma y las neoplasias hematológicas. La gestación es un período con importantes implicaciones emocionales, y determinados aspectos éticos, morales, culturales y religiosos pueden condicionar las decisiones clínicas. Si se puede recurrir a la cirugía con total seguridad, esta puede ser la mejor solución, incluso si solo se trata de una medida provisional. La radioterapia conlleva un riesgo muy real de exposición del feto a las radiaciones, y la estadificación suele ser subóptima y limitarse a las ecografías. Cuando el proceso obliga a recurrir a la quimioterapia, es necesario tener en cuenta los cambios experimentados tanto por la madre como por el feto; por ejemplo, durante la gestación se producen cambios importantes en la depuración de los fármacos, en la absorción gastrointestinal y en la transferencia placentaria, eso sin mencionar la farmacocinética fetal y la excreción placentaria. La FDA clasifica muchos de los quimioterápicos utilizados habitualmente como de categoría D (riesgo positivo para los fetos humanos, aunque los efectos beneficiosos en gestantes pueden ser aceptables a pesar de dicho riesgo) o de categoría X (en estudios en seres humanos y animales se han producido malformaciones fetales o existen pruebas de riesgo fetal basadas en evidencias en seres humanos). Si el estado de la madre así lo permite, conviene posponer la quimioterapia (incluyendo las antraciclinas y los taxanos) durante el primer trimestre y tratar las situaciones de mayor peligro para la vida de la madre durante el tercer trimestre después de haber asesorado adecuadamente a los padres.

Pacientes geriátricos

Cada vez es mayor el porcentaje de neoplasias en la población geriátrica. Entre los cambios fisiológicos que se producen con la edad cabe destacar:

booksmedicos.org

una menor excreción renal de fármacos y metabolitos, un menor volumen de distribución para los fármacos hidrosolubles y una mayor susceptibilidad a la mielodepresión, las miopatías y las neuropatías, debido en parte a los procesos comórbidos. Como norma general, para determinar si un paciente mayor es candidato apto al tratamiento se puede realizar una valoración geriátrica exhaustiva (CGA) que incluya una evaluación de la capacidad funcional, la comorbilidad, la nutrición, el tratamiento farmacológico y los recursos del paciente. En el capítulo 24 se describe detalladamente la valoración geriátrica. Por sí sola, la edad no constituye un obstáculo para la cirugía; las posibilidades de que un paciente se recupere adecuadamente dependen más bien de su estado y de la CGA. Parece que la tolerancia a la radioterapia se mantiene prácticamente intacta a pesar de la edad. Las decisiones en relación con la quimioterapia se basan igualmente en el estado general y la CGA del paciente. En los pacientes mayores de 65 años hay que ajustar también la posología en función de la filtración glomerular individual, siempre que sea necesario. No es aconsejable reducir las dosis de quimioterapia basándose exclusivamente en la edad; además, esto puede mermar la eficacia del tratamiento.

Pacientes con disfunción orgánica

Las alteraciones en la depuración de los fármacos pueden condicionar considerablemente la seguridad en la administración de los antineoplásicos. En la última década, diversos estudios farmacocinéticos han empezado a esclarecer en qué medida un grado determinado de disfunción renal o hepática cuidadosamente definido puede alterar la depuración y la tolerancia de muchos de los fármacos utilizados habitualmente para el tratamiento sistémico del cáncer. Con cada fármaco nuevo hay que realizar estudios prospectivos para determinar los parámetros de uso para cada grado de disfunción orgánica definido clínicamente. Conviene señalar que pueden producirse alteraciones en los parámetros farmacocinéticas *per se* que pueden acompañarse o no de cambios importantes en la toxicidad. En aquellos casos en los que se dispone de pruebas, en la tabla 179-4 se reseñan las recomendaciones aplicables en relación con el uso de quimioterápicos en pacientes con disfunción renal o hepática.

Tratamiento de las complicaciones

Medidas de apoyo

Apoyo nutricional

La nutrición supone siempre un problema para los pacientes diagnosticados recientemente de cáncer, aun cuando no hayan perdido peso. De hecho, una pérdida de peso significativa constituye un factor de pronóstico adverso en diferentes tipos de cáncer, especialmente en el de pulmón. A menudo, los pacientes se sienten preocupados por el hecho de que su dieta haya podido contribuir al desarrollo del cáncer y de que pueda influir en los resultados del tratamiento. Esto no sucede en la mayoría de los casos. Un bromatólogo debe evaluar a los pacientes malnutridos para determinar si están ingiriendo suficientes calorías y si pudieran necesitar suplementos dietéticos. En el capítulo 214 se analiza detalladamente la valoración nutricional. Algunos pacientes, como aquellos con tumores de cabeza y cuello (cap. 190) o de esófago (cap. 192), pueden necesitar nutrición parenteral a través de un tubo de gastrostomía percutáneo. Raras veces está indicada la nutrición parenteral total (cap. 217). Tampoco sirve de nada la administración de dosis de vitaminas superiores a las recomendadas, que podrían resultar tóxicas. Es importante determinar si el paciente ha utilizado o contemplado la posibilidad de tomar fármacos sin receta o medicinas alternativas (cap. 39), debido al riesgo de interacciones farmacológicas.

Apoyo psicosocial

Los pacientes diagnosticados recientemente de cáncer corren más riesgo de muerte por causas vasculares, especialmente durante la semana inmediatamente posterior al diagnóstico. Resulta significativo que muchos pacientes necesiten apoyo psicosocial continuado en relación con el tratamiento oncológico prolongado y con la ansiedad, la depresión y el miedo asociados que experimentan, y que probablemente no les puedan prestar sus familiares más allegados. En estas condiciones, los pacientes suelen beneficiarse de la participación en grupos de apoyo o de un asesoramiento personalizado y directo, así como de todo aquello que permita mejorar la comunicación a todos los niveles de los sistemas de asistencia y de apoyo.

Factores de crecimiento hematopoyéticos

Los factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), aceleran la recuperación de los recuentos leucocíticos reducidos, lo que permite administrar la quimioterapia según lo previsto, sin necesidad de reducir las dosis en muchos casos (cap. 156).[A5] No obstante, estos tratamientos no reducen el número de hospitalizaciones ni mejoran la supervivencia. Es posible determinar qué pacientes son los más expuestos a una neutropenia febril (cap. 167) y tratarlos de antemano, de acuerdo con las directrices publicadas.[6] Aunque es posible corregir la anemia con estimulantes de la eritropoyesis (ESA) (epoetina α y darbepoetina α), estas sustancias pueden causar complicaciones como acontecimientos cardiovasculares adversos o incluso una progresión potencial de los tumores (cap. 158).[7]

Prevención de las fracturas óseas patológicas

Los bisfosfonatos pamidronato y zoledronato resultan muy eficaces no solo en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por los tumores, sino también para reducir las fracturas patológicas que sufren los huesos con lesiones metastásicas, especialmente en el cáncer de mama (cap. 198), el cáncer de próstata (cap. 201) y el mieloma (cap. 187). También se emplean para tratar la osteoporosis causada por la menopausia prematura inducida por la quimioterapia en mujeres jóvenes con cáncer de mama (cap. 243). El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al ligando RANK, una proteína presente en los osteoclastos que interviene en la degradación ósea. En algunos ensayos clínicos se ha comprobado que el denosumab es mejor que el ácido zoledrónico como tratamiento para prevenir complicaciones esqueléticas en pacientes cancerosos con metástasis óseas.[A6]

Tratamiento sintomático

Para obtener buenos resultados con el tratamiento curativo o paliativo y poder mantener la calidad de vida del paciente, es fundamental tratar adecuadamente sus síntomas.

Náuseas y vómitos

Los pacientes siguen temiendo la quimioterapia debido al riesgo de experimentar náuseas y vómitos. Actualmente, este efecto secundario es mucho menos debilitante gracias a los nuevos antieméticos, usados en combinación. Los quimioterápicos pueden clasificarse atendiendo a las probabilidades de causar náuseas y vómitos y se puede administrar un tratamiento profiláctico en función de esa clasificación. Gracias a los antagonistas de receptores de serotonina 5-hidroxitriptamina de tipo 3 (5-HT_3) (dolasetrón, granisetrón, ondansetrón), ha aumentado considerablemente nuestra capacidad para controlar totalmente las náuseas y los vómitos. Con los protocolos más emetógenos hay que combinar el tratamiento con un corticoesteroide (habitualmente dexametasona), un antagonista de 5-HT_3 y una benzodiacepina (p. ej., loracepam) o un antagonista de receptores de neurocinina 1, como el aprepitant.[A7] Este último resulta especialmente útil para tratar/prevenir las náuseas y vómitos tardíos. En un estudio clínico aleatorizado de doble ciego sobre cuatro regímenes combinados para controlar las náuseas tardías se llegó a la conclusión de que la adición de dexametasona los días 2 y 3 resultaba especialmente eficaz.[A8]

Control del dolor

Para controlar el dolor[8] (cap. 30) se pueden emplear diferentes analgésicos, tanto narcóticos como no narcóticos. Los oncólogos utilizan distintas escalas para evaluar el dolor e iniciar el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como ácido acetilsalicílico y paracetamol, continuar después con ibuprofeno y otros fármacos relacionados y pasar luego a una combinación de AINE y narcóticos o narcóticos más potentes. Actualmente disponemos de nuevos narcóticos de corta y de larga duración; algunos parches dérmicos duran 72 h, lo que resulta ideal para los pacientes con dolores intensos que no pueden tomar fármacos por vía oral. En estos casos, el fentanilo transmucoso oral resulta más eficaz que la morfina de liberación estándar. La mucositis oral dolorosa es una complicación muy frecuente del tratamiento intensivo para las neoplasias malignas hematológicas y puede combatirse con medidas locales o con factor de crecimiento queratinocítico humano recombinante. Los fármacos contra la candidiasis oral que se absorben total o parcialmente por el tubo digestivo pueden ayudar a prevenir el dolor causado por ese trastorno. En las directrices de la American Pain Society para tratar el dolor en el cáncer se recomienda utilizar intervenciones farmacológicas[9] y psicosociales[10] como medidas complementarias. En un metaanálisis publicado recientemente de estudios aleatorizados controlados sobre diferentes intervenciones psicosociales en pacientes oncológicos adultos (p. ej., entrenamiento de relajación, terapia conductista cognitiva y otros métodos basados en la educación y las habilidades) se ha demostrado que esas intervenciones tienen unos efectos medios sobre la intensidad del dolor y la interferencia en las actividades cotidianas.

Derrames malignos

La acumulación de líquido y células malignas en los espacios pleural, peritoneal o pericárdico es una complicación que se observa a menudo en las neoplasias malignas epiteliales y hematopoyéticas y que suele producir una gran variedad de síntomas, ya sea en el momento del diagnóstico o durante la progresión tumoral. Los derrames pleurales malignos (cap. 99) se observan con más frecuencia en las neoplasias de pulmón y de mama o en los linfomas, pueden deberse a una obstrucción linfática o a la invasión directa de las membranas pleurales y pueden producir disnea, tos o dolor significativos, que requieren tratamiento. La toracocentesis diagnóstica de un volumen adecuado (> 60 ml), con un análisis histológico del derrame pleural, tiene una utilidad diagnóstica razonablemente alta en el caso de las neoplasias malignas (60-90%). En pacientes con linfoma, cáncer de mama o cáncer de pulmón microcítico no tratados previamente, una respuesta objetiva al inicio de la quimioterapia sistemática puede proporcionar un alivio sintomático prolongado. Sin embargo, en pacientes con cáncer de pulmón o de mama recidivante, por ejemplo, los derrames pleurales con presencia confirmada de células malignas pueden plantear dificultades importantes para el tratamiento continuado. Los pacientes sintomáticos necesitan una toracocentesis terapéutica, generalmente bajo control ecográfico, que puede que haya que repetir para reducir la disnea. Cuando se necesitan toracocentesis frecuentes en intervalos muy breves, se suele practicar una pleurodesis, que incluye el drenaje del espacio pleural mediante una toracostomía y la instilación de un compuesto esclerosante (talco, doxiciclina) que induzca una respuesta inflamatoria de suficiente magnitud para obliterar el espacio pleural. La pleurodesis permite

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

prevenir (al menos provisionalmente) los derrames recidivantes en la mayoría de los pacientes; en caso contrario, se puede lograr un alivio sintomático y prolongado de la disnea colocando un catéter pleural fijo.

La ascitis (derrame peritoneal) maligna es especialmente frecuente en pacientes con neoplasias malignas intraabdominales (tumores gástricos, ováricos, pancreáticos y peritoneales primarios), pero puede observarse también en pacientes con cáncer de mama y pulmonar avanzado o linfoma. La ascitis maligna puede deberse en parte a la mayor permeabilidad de los vasos tumorales como consecuencia de una sobreexpresión de factor de crecimiento endotelial vascular, a una producción excesiva de citocinas inflamatorias en el espacio peritoneal o a un bloqueo linfático secundario a la carcinomatosis. La paracentesis bajo control ecográfico permite aliviar la hinchazón, la disnea y el dolor de la distensión abdominal, pero a menudo es necesario repetirla, lo que conlleva un cierto riesgo de deshidratación, pérdida de proteínas, desequilibrio electrolítico, hemorragias, infecciones y disfunción renal. Si es necesario repetir las paracentesis con una periodicidad inferior a 1 semana, hay que considerar la posibilidad de colocar un catéter permanente para permitir el autodrenaje, aunque estos dispositivos conllevan un riesgo de infección significativo.

Los derrames pericárdicos malignos (cap. 77) se deben en la mayoría de los casos a la extensión directa o la diseminación metastásica del cáncer de pulmón o mama, los melanomas y las neoplasias malignas hematológicas. Como en el caso de otros derrames malignos, la pericardiocentesis bajo control radiológico con estudio citológico del líquido evacuado suele confirmar el diagnóstico de neoplasia maligna; además, incluso la extracción de una cantidad de líquido relativamente pequeña (< 50 ml) puede aliviar, al menos en parte, el compromiso hemodinámico producido por el derrame pericárdico. El tratamiento de un paciente con derrames pericárdicos malignos dependerá de su estado hemodinámico (que puede decantar la elección entre una pericardiocentesis de urgencia o una pericardiostomía programada) y de la presumible sensibilidad del tumor causante al tratamiento sistémico (linfoma no tratado frente a cáncer de pulmón resistente a la quimioterapia, por ejemplo).

MANIFESTACIONES ENDOCRINAS DEL CÁNCER

Los síndromes clínicos asociados a la síntesis ectópica de hormonas pueden plantear dilemas especiales en su diagnóstico, provocar una morbilidad significativa o incluso la muerte en pacientes oncológicos y ser difícil de tratar (tabla 179-5). El tratamiento de estos síndromes implica el tratamiento simultáneo del cáncer y del síndrome causado por la síntesis hormonal excesiva. Muchas de las manifestaciones endocrinas del cáncer se deben a la producción de pequeños polipéptidos hormonales por los tumores, algunos de los cuales derivan de determinados tipos de células neuroendocrinas. Estas células se distribuyen ampliamente por una gran variedad de órganos, derivan a menudo de la cresta neural y pueden sintetizar aminas biógenas. Estos tumores pueden producir diferentes hormonas: hormona adrenocorticótropa (corticotropina, ACTH), calcitonina, péptido intestinal vasoactivo, hormona liberadora de hormona del crecimiento, hormona liberadora de corticotropina (CRH), somatostatina y otros péptidos. Un segundo grupo de tumores, que derivan generalmente del epitelio escamoso, sintetizan proteínas relacionadas con la hormona paratiroidea (PTHrP) y vasopresina.

Hipercalcemia de las neoplasias malignas

La hipercalcemia humoral representa uno de los síndromes endocrinos más frecuentes secundarios a una neoplasia maligna subyacente. Este proceso fisiopatológico guarda relación con diferentes mecanismos subyacentes, como la síntesis ectópica de PTHrP con activación del receptor de la PTH para incrementar la diferenciación osteoclástica y la reabsorción ósea, con la consiguiente hipercalcemia. Una de las causas más frecuentes de hipercalcemia maligna es la síntesis ectópica de PTHrP (en lugar de PTH) por diferentes tipos de cáncer, generalmente el carcinoma epidermoide, el cáncer de mama, el carcinoma renal y el cáncer de próstata, así como los tumores neuroendocrinos y el melanoma (v. tabla 179-5).[11] Otra causa de hipercalcemia maligna que se observa sobre todo en pacientes con linfomas es un aumento de la producción de calcitriol, que favorece la absorción de calcio y reduce las concentraciones séricas de PTH. Las metástasis óseas (especialmente en pacientes con cáncer de mama y mieloma) pueden causar hipercalcemia por un aumento de la producción local de PTHrP u otras citocinas que favorecen la reabsorción ósea.

El tratamiento de la hipercalcemia maligna se parece al de la hipercalcemia causada por el hiperpartiroidismo (cap. 245) en la necesidad de combatir la deshidratación e iniciar la diuresis salina lo antes posible; a los pacientes con una calcemia superior a 13 mg/dl hay que tratarlos inicialmente con un bisfosfonato y prolongar posteriormente ese tratamiento, tal como se describe anteriormente, para prevenir las fracturas óseas y la reaparición de la hipercalcemia (cap. 245).

Otros síndromes hormonales ectópicos

La secreción inadecuada de ACTH es una posibilidad poco frecuente, pero que recuerda la enfermedad de Cushing hipofisaria (cap. 224); entre los tumores que producen CRH cabe citar el cáncer tiroideo medular, el cáncer de próstata y las neoplasias de células de los islotes. El síndrome de ACTH ectópica puede manifestarse como un síndrome de Cushing clásico, con magulladuras fáciles, obesidad centrípeta, emaciación muscular, hipertensión arterial, diabetes y alcalosis metabólica, aunque muchos pacientes con neoplasias productoras de ACTH ectópica pueden progresar muy rápidamente y producir manifestaciones clínicas cushingoides prominentes. En pacientes con cáncer de pulmón microcítico puede predominar una hipopotasemia profunda sin todas las manifestaciones clásicas del síndrome de Cushing.

TABLA 179-5 ALGUNOS SÍNDROMES CLÍNICOS DE PRODUCCIÓN HORMONAL ECTÓPICA

Hipercalcemia humoral
Proteína relacionada con la hormona paratiroidea
Carcinoma epidermoide
Cáncer de mama
Tumores neuroendocrinos
Carcinoma renal
Melanoma
Cáncer de próstata
Calcitriol aumentado
Linfoma
Procesos benignos: sarcoma, beriliosis, tuberculosis, infecciones micóticas
Corticotropina
Proopiomelanocortina
Cáncer de pulmón microcítico
Carcinoide pulmonar
Cáncer tiroideo medular
Tumor de células de los islotes
Feocromocitoma
Ganglioneuroma
Hormona liberadora de corticotropina
Cáncer tiroideo medular
Paraganglioma
Cáncer de próstata
Tumores de células de los islotes
Gonadotropina coriónica humana
Coriocarcinoma
Carcinoma testicular de células embrionarias
Seminoma
Hipoglucemia
Insulinoma
Sarcomas o tumores retroperitoneales de gran tamaño
Secreción inadecuada de hormona antidiurética
Cáncer de pulmón microcítico
Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
Eritropoyetina
Carcinoma renal
Hepatoma
Feocromocitoma
Procesos benignos: hemangioblastoma cerebeloso, fibroides uterinos

La hipoglucemia tumoral, aunque es poco frecuente, puede ser consecuencia de: una producción excesiva de insulina por tumores de las células de los islotes; una gluconeogénesis hepática insuficiente a causa de la pérdida de masa hepática funcional como consecuencia del proceso metastásico; y una sobreexpresión de factor de crecimiento similar insulínico II, que puede activar los receptores insulínicos en pacientes con sarcomas retroperitoneales extensos o carcinomas hepatocelulares. En todos estos casos se puede prescribir un tratamiento a base de comidas pequeñas y frecuentes; no obstante, el tratamiento sintomático de la hipoglucemia puede plantear problemas si no se controla la masa tumoral primaria o las metástasis.

El síndrome clínico de secreción inadecuada de hormona antidiurética se debe a la síntesis ectópica de vasopresina, fundamentalmente en pacientes con cáncer de pulmón microcítico o tumores escamosos de cabeza y cuello y, en ocasiones, en pacientes con tumores cerebrales primarios. Se caracteriza por hiponatremia, hipoosmolalidad, excreción urinaria de sodio excesiva, una osmolalidad urinaria excesivamente elevada para la baja osmolalidad sérica y un funcionamiento normal de los riñones, las glándulas suprarrenales y el tiroides (cap. 116). La restricción de líquidos (agua libre) puede solucionar a corto plazo la hiponatremia asintomática; no obstante, el tratamiento con demeclociclina, que bloquea los efectos de la vasopresina en el riñón, representa una solución más eficaz a largo plazo.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

El término *paraneoplásico*, que significa «junto al cáncer», se utiliza habitualmente para referirse a aquellos efectos remotos del cáncer que no pueden atribuirse a la invasión directa o a las metástasis distantes. Estos síndromes pueden ser el primer signo de una neoplasia maligna y se observan hasta en un 15% de los pacientes con cáncer (tabla 179-6). Sin embargo, si excluimos a los pacientes con caquexia, su

booksmedicos.org

TABLA 179-6 EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LOS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Caracterice la anomalía; realice las pruebas de laboratorio y obtenga las biopsias que sean necesarias
Identifique cuidadosamente cualquier síntoma y signo adicionales
Descarte las causas habituales
Si no existe una etiología obvia, considere la posibilidad de un síndrome paraneoplásico
Si los hallazgos coinciden con los de un síndrome conocido, busque una posible neoplasia maligna subyacente
Si los signos y los síntomas coinciden con los de un síndrome paraneoplásico conocido, busque una neoplasia primaria desconocida o una recidiva o progresión de un tumor primario conocido
El cribado debe incluir una exploración física meticulosa con evaluación mamaria, ginecológica y prostática; un estudio hematológico básico, análisis químicos y análisis de orina; una radiografía de tórax, y una mamografía
Está indicada una tomografía computarizada (TC) del abdomen y la pelvis o una tomografía por emisión de positrones (PET) si se observa algún síntoma, signo o anomalía analítica sospechosos
Si está indicado, deben realizarse pruebas de anticuerpos para síndromes neurológicos paraneoplásicos y/o una biopsia de piel
Considere la posibilidad de tratar el cáncer y/o prescribir el tratamiento paliativo apropiado, como tratamiento inmunodepresor para los síntomas paraneoplásicos si es posible

incidencia desciende probablemente a un porcentaje muy inferior. Los síndromes paraneoplásicos pueden representar el signo o síntoma inicial de una neoplasia maligna subyacente. Hasta dos tercios de los síndromes paraneoplásicos aparecen antes de diagnosticarse una neoplasia maligna asociada. En algunos casos, el síndrome paraneoplásico puede guardar relación con tumores relativamente pequeños; el descubrimiento de esta asociación puede adelantar el diagnóstico y posiblemente permitir un tratamiento más eficaz. Por otra parte, una de las características que definen un síndrome paraneoplásico es que muestra generalmente una evolución paralela a la del tumor. Por consiguiente, el tratamiento eficaz de la neoplasia maligna subyacente suele acompañarse de la mejoría o la resolución del síndrome. Por el contrario, la recidiva del tumor puede ir precedida de la reaparición de los síntomas sistémicos. En el capítulo 411 se repasan los numerosos síndromes paraneoplásicos neurológicos.[12]

Síndromes paraneoplásicos dermatológicos

Puede haber problemas para confirmar la asociación entre los síndromes cutáneos y las neoplasias malignas subyacentes. Generalmente, la alteración cutánea y el cáncer siguen una evolución paralela, y ambos suelen diagnosticarse aproximadamente al mismo tiempo. Algunas lesiones cutáneas se asocian siempre a una neoplasia maligna. Sin embargo, otras son inespecíficas y se observan generalmente en procesos no malignos, lo que dificulta o impide establecer una conexión entre el proceso dermatológico y la neoplasia maligna subyacente. Además, las biopsias de las lesiones cutáneas suelen ser inespecíficas y presentan las mismas características cuando esas mismas lesiones no se asocian a un proceso maligno. En contadas ocasiones, se ha asociado la formación de autoanticuerpos tumorales con síndromes paraneoplásicos dermatológicos, aunque puede observarse un infiltrado de células inflamatorias.

La identificación de las manifestaciones cutáneas de una neoplasia maligna puede resultar crucial para poder diagnosticar precozmente y tratar adecuadamente el cáncer, pero algunos síndromes aparecen únicamente cuando el proceso está muy avanzado y es ya incurable. Entre las manifestaciones cutáneas cabe destacar la afectación directa de la piel por el tumor y los efectos remotos del cáncer.[13,14] También se pueden observar efectos adversos dermatológicos específicos e inespecíficos con los quimioterápicos citotóxicos, como los alquilantes, los antimetabolitos, las antraciclinas y los antibióticos antitumorales.

Uno de los síndromes paraneoplásicos mejor conocidos es la acantosis *nigricans*, cuya patogenia no se conoce con exactitud. El tumor puede sintetizar sustancias que activan factores del crecimiento similares a la insulina o el receptor insulínico en la piel. Se sabe que muchos tumores sintetizan factor de crecimiento transformador alfa (TGF-α), que podrían activar los receptores del factor de crecimiento epidérmico de la piel, causando hiperpigmentación y aumento de grosor de la piel. Las lesiones cutáneas se manifiestan en forma de zonas de hiperpigmentación verrugosa y aterciopelada en el cuello, las axilas, las ingles y las mucosas (como la de los labios, la zona periocular y el ano). Aunque la acantosis *nigricans* representa claramente un proceso benigno asociado a la obesidad y a determinadas endocrinopatías, se ha comprobado que su aparición en adultos mayores (especialmente cuando incluye lesiones mucosas) está estrechamente asociada a neoplasias malignas del tubo digestivo y a otros adenocarcinomas. Las lesiones suelen remitir tras el tratamiento satisfactorio del tumor subyacente.

Síndromes paraneoplásicos reumatológicos

En los pacientes que desarrollan síndromes reumáticos con una presentación clínica atípica (especialmente pacientes mayores, pacientes con síntomas sistémicos concomitantes y pacientes que responden inesperadamente mal a los tratamientos antirreumáticos habituales) hay que considerar la posibilidad de que exista una neoplasia maligna oculta subyacente.[15] Algunos quimioterápicos pueden causar también efectos adversos de tipo reumático.[16]

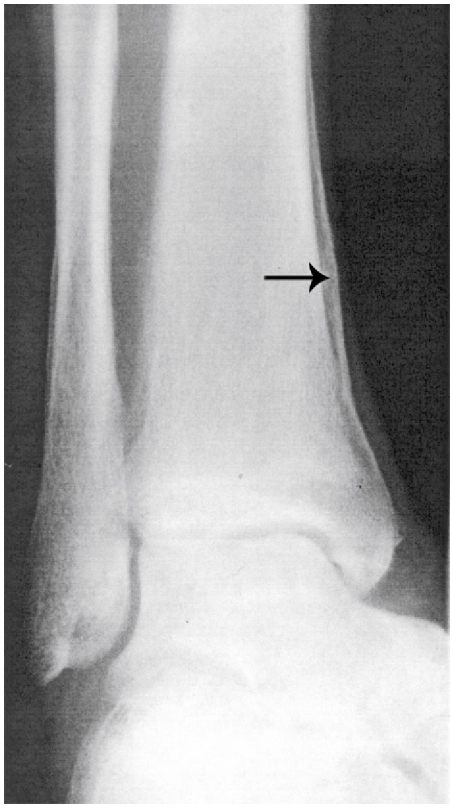

FIGURA 179-1. Osteoartropatía pulmonar hipertrófica, caracterizada por elevación del periostio tibial *(flecha)*. (Por cortesía del Dr. Lynne S. Steinbach.)

Uno de los síndromes paraneoplásicos reumatológicos más frecuentes y específicos es la osteoartropatía hipertrófica, que adopta la forma de una oligoartritis o poliartritis de las articulaciones distales, con acropaquia, periostitis sensible de los extremos distales de los huesos largos y derrames sinoviales no inflamatorios (cap. 275). La osteoartropatía hipertrófica puede afectar al 10% de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar. También se observa en otras neoplasias malignas pulmonares, incluidas las metástasis pulmonares de otros tumores primarios. Se desconoce su etiología. En las pruebas de laboratorio suele detectarse una velocidad de sedimentación elevada; en las radiografías óseas se aprecia una osificación lineal de los huesos largos distales, separada por una zona radiotransparente de la corteza subyacente (fig. 179-1). El tratamiento es sintomático y consiste en la administración de antiinflamatorios; el tratamiento con éxito del tumor subyacente permite mejorar también los signos y síntomas de este síndrome.

Fiebre y caquexia

La fiebre (cap. 280), la sudoración nocturna y la caquexia constituyen síntomas inespecíficos que, cuando aparecen sin que exista una infección o algún trastorno conocido, pueden indicarnos el diagnóstico de una neoplasia maligna subyacente. Las citocinas desempeñan un papel muy claro en la patogenia de la fiebre y la caquexia. El tumor o las células inflamatorias del huésped asociadas a este (como los macrófagos) sintetizan directamente TNF-α, interleucinas (en particular IL-1 e IL-6) e interferón γ, lo que da lugar a un estado catabólico. Las citocinas pueden causar fiebre directamente actuando sobre el centro termorregulador hipotalámico. Aparte de la carga tumoral y de la síntesis de citocinas, la caquexia puede deberse o agravarse a causa de los efectos secundarios del tratamiento anticanceroso, a un posible bloqueo intestinal o malabsorción, causados por la infiltración tumoral, y a la depresión.

La fiebre suele tener carácter cíclico y puede asociarse a una sudoración nocturna muy copiosa. Los síntomas remiten con el tratamiento adecuado del tumor subyacente, y la reaparición de la fiebre suele anunciar una recidiva. Cuando el tratamiento del tumor es imposible o resulta ineficaz, la administración ininterrumpida de AINE o esteroides permite mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Aunque la fiebre de tipo canceroso se asocia especialmente a los procesos linfoproliferativos malignos (caps. 185 y 186), al carcinoma renal (cap. 197) y a las leucemias (caps. 183 y 184), también puede aparecer con otras neoplasias, especialmente cuando se producen metástasis hepáticas extendidas.

La caquexia, o síndrome de emaciación neoplásica, es probablemente el síndrome paraneoplásico más frecuente, y en última instancia puede afectar al 80% de los pacientes con cáncer. Este síndrome se caracteriza por anorexia, emaciación muscular, pérdida de grasa subcutánea y cansancio. Parece deberse a una combinación de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

emaciación proteica, malabsorción, desregulación inmunitaria y un mayor recambio de la glucosa en el contexto de un aumento del gasto energético inducido por el tumor. El tratamiento con éxito del tumor subyacente permite invertir el proceso; el tratamiento sintomático de los pacientes con enfermedad avanzada produce unos resultados modestos en el mejor de los casos. La administración de acetato de megestrol a concentraciones elevadas en forma líquida (400-800 mg/día) puede mejorar el apetito y hacer ganar peso al paciente, pero a costa de retener líquidos.

SUPERVIVENCIA Y SEGUIMIENTO

Aproximadamente el 4% de la población estadounidense (≈14 millones de personas) tiene antecedentes de cáncer; aproximadamente el 60% de las personas que sobreviven al cáncer tienen 65 años o más.[17] Por lo tanto, existe un número importante y cada vez mayor de personas que viven más tiempo durante el período de supervivencia del cáncer: desde el final del tratamiento activo hasta el momento de la recidiva o la muerte por otra causa. Cada vez se concede más importancia a las necesidades asistenciales específicas de estos pacientes: un programa concreto de vigilancia para detectar recidivas o segundas neoplasias, así como los efectos tardíos del tratamiento anticanceroso; intervenciones para combatir las consecuencias del cáncer y de su tratamiento (como el linfedema, el cansancio y los problemas psicosociales); prevención de nuevas neoplasias mediante modificaciones en la dieta, el comportamiento y la actividad física; e institución de un programa coordinado de asistencia para las personas que sobreviven al cáncer y que pueden requerir diferentes servicios especializados. Se puede mejorar el seguimiento a largo plazo mediante la adopción de un plan asistencial de supervivencia para estos pacientes que incluya un resumen exhaustivo de todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados, los efectos tóxicos experimentados y los resultados del tratamiento, así como un programa específico de seguimiento asistencial individualizado. Aunque no existen protocolos definitivos para el seguimiento de la mayoría de las neoplasias, la American Society of Clinical Oncology y la National Comprehensive Cancer Network han desarrollado plantillas basadas en pruebas para las neoplasias malignas más frecuentes. Por último, conviene recordar que los problemas relacionados con la supervivencia afectan también a los cuidadores, que a menudo experimentan un gran sufrimiento psicológico, junto con el paciente, durante el período de tratamiento activo y después de este.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
A2. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783-1791.
A3. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187-1197.
A4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-723.
A5. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD003039.
A6. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:785-786.
A7. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines update. *J Clin Oncol*. 2011;29:4189-4198.
A8. Roscoe JA, Heckler CE, Morrow GR, et al. Prevention of delayed nausea: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study of patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30:3389-3395.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

180 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER

DAVID J. HUNTER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Perspectiva general

La Internacional Agency for Research on Cancer (IARC) estima que en 2012 se produjeron aproximadamente 14,1 millones de nuevos casos incidentes de cáncer (excluyendo el cáncer de piel no melanomatoso), de los cuales 8 millones (57%) se produjeron en regiones poco desarrolladas (definidas como África, Asia [exceptuando Japón], Iberoamérica y el Caribe, más Melanesia, Micronesia y Polinesia en Oceanía). Se produjeron 8,2 millones de muertes, de las cuales aproximadamente 5,3 millones (65%) tuvieron lugar en regiones poco desarrolladas.[1] Se prevé que estas cifras aumenten hasta 21,7 millones de casos incidentes y 13 millones de muertes para el año 2030 (fig. 180-1), debiéndose la mayor parte de ese incremento al envejecimiento de las poblaciones y al aumento de la población total.

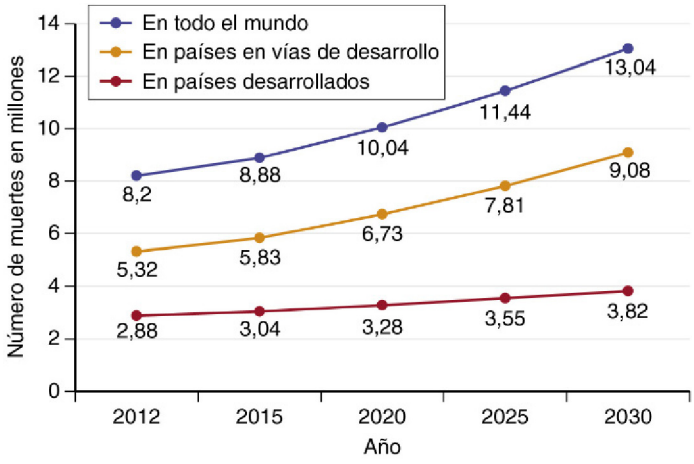

FIGURA 180-1. Número previsto de muertes por cáncer en todo el mundo, 2012-2030. (Datos tomados de Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: http://globocan.iarc.fr. Acceso 18 febrero, 2015.)

Los 10 tipos de cáncer diagnosticados con más frecuencia en todo el mundo en 2012 fueron los de pulmón (13%), de mama (12%), de colon/recto (10%), de próstata (8%), de estómago (7%), de hígado (6%), de cuello uterino (4%), de esófago (3%), de vejiga (3%) y el linfoma no hodgkinianos (3%) (fig. 180-2A); ocho de estas neoplasias se encuentran entre las 10 principales causas de muerte por cáncer: las de pulmón (19%), de estómago (9%), de hígado (9%), de colon/recto (9%), de mama (6%), de esófago (5%), de próstata (4%), de páncreas (4%), de cuello uterino (3%) y la leucemia (3%) (fig. 180-2B). Estas estimaciones globales ocultan unas diferencias muy grandes entre los índices de incidencia regional de determinadas neoplasias, con unas diferencias entre los índices de incidencia estandarizados por edades que pueden ser de hasta cinco veces entre las regiones de mayor y menor incidencia (fig. 180-3); en el caso de algunas neoplasias, existe una diferencia de hasta 20 veces entre los índices de incidencia inferior y superior en determinados países. La carga de cáncer en un determinado país depende de los índices específicos por edades y del tamaño de la población. Así, por ejemplo, el país con la mayor población del mundo se enfrenta al mayor número de casos de cáncer; pero EE. UU., que posee la tercera mayor población del mundo, ocupa el segundo lugar en número de casos de cáncer, debido a unos índices específicos por edades muy elevados y a una proporción muy alta de personas pertenecientes a los grupos de más edad (fig. 180-4).

En EE. UU., las previsiones indican que las neoplasias más frecuentes en 2014 son las de próstata (27%), de pulmón (14%), de colon y recto (8%), de vejiga (7%), melanoma (5%), de riñón (5%), linfoma no hodgkiniano (4%), de orofaringe (4%), la leucemia (4%) y de hígado (3%), situándose ocho de estas neoplasias entre las 10 principales causas de muerte por cáncer: las de pulmón (28%), de próstata (10%), de colon y recto (8%), de páncreas (7%), de hígado (5%), la leucemia (5%), de esófago (4%), de vejiga (4%), el linfoma no hodgkiniano (3%) y de riñón (3%), con la adición de las de páncreas (7%) y de esófago (4%). En el caso de las mujeres, las más frecuentes son las de mama (20%), de pulmón (13%), de colon y recto (8%), de útero (6%), de tiroides (6%), el linfoma no hodgkiniano (4%), el melanoma (4%), de riñón (3%), de páncreas (3%) y la leucemia (3%), encontrándose siete de ellas entre las 10 principales causas de muerte: las de pulmón (26%), de mama (15%), de colon y recto (9%), de páncreas (7%), la leucemia (4%), de útero (3%) y el linfoma no hodgkiniano (3%), con la adición de las de ovario (5%), de hígado (3%) y de cerebro y otras regiones del sistema nervioso (2%).[2]

Factores demográficos

Edad

Los índices de la mayoría de las neoplasias aumentan con la edad, a menudo de forma logarítmica lineal (exponencial); toda población cuya esperanza de vida aumente en los grupos de mayor edad experimentará casi inevitablemente un aumento en el número de casos de cáncer. Algunas neoplasias tienen curvas de edad-incidencia diferentes, sobre todo aquellas que aparecen fundamentalmente en los primeros años de vida, como el retinoblastoma y el neuroblastoma, o en la etapa adulta joven, como

booksmedicos.org

emaciación proteica, malabsorción, desregulación inmunitaria y un mayor recambio de la glucosa en el contexto de un aumento del gasto energético inducido por el tumor. El tratamiento con éxito del tumor subyacente permite invertir el proceso; el tratamiento sintomático de los pacientes con enfermedad avanzada produce unos resultados modestos en el mejor de los casos. La administración de acetato de megestrol a concentraciones elevadas en forma líquida (400-800 mg/día) puede mejorar el apetito y hacer ganar peso al paciente, pero a costa de retener líquidos.

SUPERVIVENCIA Y SEGUIMIENTO

Aproximadamente el 4% de la población estadounidense (≈14 millones de personas) tiene antecedentes de cáncer; aproximadamente el 60% de las personas que sobreviven al cáncer tienen 65 años o más.[17] Por lo tanto, existe un número importante y cada vez mayor de personas que viven más tiempo durante el período de supervivencia del cáncer: desde el final del tratamiento activo hasta el momento de la recidiva o la muerte por otra causa. Cada vez se concede más importancia a las necesidades asistenciales específicas de estos pacientes: un programa concreto de vigilancia para detectar recidivas o segundas neoplasias, así como los efectos tardíos del tratamiento anticanceroso; intervenciones para combatir las consecuencias del cáncer y de su tratamiento (como el linfedema, el cansancio y los problemas psicosociales); prevención de nuevas neoplasias mediante modificaciones en la dieta, el comportamiento y la actividad física; e institución de un programa coordinado de asistencia para las personas que sobreviven al cáncer y que pueden requerir diferentes servicios especializados. Se puede mejorar el seguimiento a largo plazo mediante la adopción de un plan asistencial de supervivencia para estos pacientes que incluya un resumen exhaustivo de todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados, los efectos tóxicos experimentados y los resultados del tratamiento, así como un programa específico de seguimiento asistencial individualizado. Aunque no existen protocolos definitivos para el seguimiento de la mayoría de las neoplasias, la American Society of Clinical Oncology y la National Comprehensive Cancer Network han desarrollado plantillas basadas en pruebas para las neoplasias malignas más frecuentes. Por último, conviene recordar que los problemas relacionados con la supervivencia afectan también a los cuidadores, que a menudo experimentan un gran sufrimiento psicológico, junto con el paciente, durante el período de tratamiento activo y después de este.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
A2. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783-1791.
A3. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187-1197.
A4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-723.
A5. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD003039.
A6. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:785-786.
A7. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines update. *J Clin Oncol*. 2011;29:4189-4198.
A8. Roscoe JA, Heckler CE, Morrow GR, et al. Prevention of delayed nausea: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study of patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30:3389-3395.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

180 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER

DAVID J. HUNTER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Perspectiva general

La Internacional Agency for Research on Cancer (IARC) estima que en 2012 se produjeron aproximadamente 14,1 millones de nuevos casos incidentes de cáncer (excluyendo el cáncer de piel no melanomatoso), de los cuales 8 millones (57%) se produjeron en regiones poco desarrolladas (definidas como África, Asia [exceptuando Japón], Iberoamérica y el Caribe, más Melanesia, Micronesia y Polinesia en Oceanía). Se produjeron 8,2 millones de muertes, de las cuales aproximadamente 5,3 millones (65%) tuvieron lugar en regiones poco desarrolladas.[1] Se prevé que estas cifras aumenten hasta 21,7 millones de casos incidentes y 13 millones de muertes para el año 2030 (fig. 180-1), debiéndose la mayor parte de ese incremento al envejecimiento de las poblaciones y al aumento de la población total.

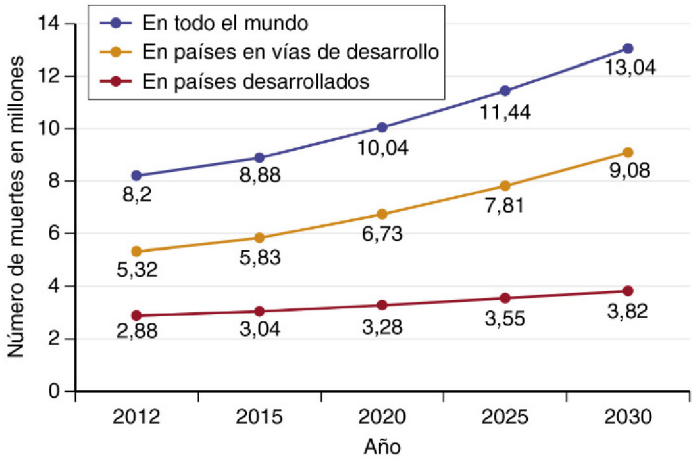

FIGURA 180-1. Número previsto de muertes por cáncer en todo el mundo, 2012-2030. (Datos tomados de Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: http://globocan.iarc.fr. Acceso 18 febrero, 2015.)

Los 10 tipos de cáncer diagnosticados con más frecuencia en todo el mundo en 2012 fueron los de pulmón (13%), de mama (12%), de colon/recto (10%), de próstata (8%), de estómago (7%), de hígado (6%), de cuello uterino (4%), de esófago (3%), de vejiga (3%) y el linfoma no hodgkinianos (3%) (fig. 180-2A); ocho de estas neoplasias se encuentran entre las 10 principales causas de muerte por cáncer: las de pulmón (19%), de estómago (9%), de hígado (9%), de colon/recto (9%), de mama (6%), de esófago (5%), de próstata (4%), de páncreas (4%), de cuello uterino (3%) y la leucemia (3%) (fig. 180-2B). Estas estimaciones globales ocultan unas diferencias muy grandes entre los índices de incidencia regional de determinadas neoplasias, con unas diferencias entre los índices de incidencia estandarizados por edades que pueden ser de hasta cinco veces entre las regiones de mayor y menor incidencia (fig. 180-3); en el caso de algunas neoplasias, existe una diferencia de hasta 20 veces entre los índices de incidencia inferior y superior en determinados países. La carga de cáncer en un determinado país depende de los índices específicos por edades y del tamaño de la población. Así, por ejemplo, el país con la mayor población del mundo se enfrenta al mayor número de casos de cáncer; pero EE. UU., que posee la tercera mayor población del mundo, ocupa el segundo lugar en número de casos de cáncer, debido a unos índices específicos por edades muy elevados y a una proporción muy alta de personas pertenecientes a los grupos de más edad (fig. 180-4).

En EE. UU., las previsiones indican que las neoplasias más frecuentes en 2014 son las de próstata (27%), de pulmón (14%), de colon y recto (8%), de vejiga (7%), melanoma (5%), de riñón (5%), linfoma no hodgkiniano (4%), de orofaringe (4%), la leucemia (4%) y de hígado (3%), situándose ocho de estas neoplasias entre las 10 principales causas de muerte por cáncer: las de pulmón (28%), de próstata (10%), de colon y recto (8%), de páncreas (7%), de hígado (5%), la leucemia (5%), de esófago (4%), de vejiga (4%), el linfoma no hodgkiniano (3%) y de riñón (3%), con la adición de las de páncreas (7%) y de esófago (4%). En el caso de las mujeres, las más frecuentes son las de mama (20%), de pulmón (13%), de colon y recto (8%), de útero (6%), de tiroides (6%), el linfoma no hodgkiniano (4%), el melanoma (4%), de riñón (3%), de páncreas (3%) y la leucemia (3%), encontrándose siete de ellas entre las 10 principales causas de muerte: las de pulmón (26%), de mama (15%), de colon y recto (9%), de páncreas (7%), la leucemia (4%), de útero (3%) y el linfoma no hodgkiniano (3%), con la adición de las de ovario (5%), de hígado (3%) y de cerebro y otras regiones del sistema nervioso (2%).[2]

Factores demográficos

Edad

Los índices de la mayoría de las neoplasias aumentan con la edad, a menudo de forma logarítmica lineal (exponencial); toda población cuya esperanza de vida aumente en los grupos de mayor edad experimentará casi inevitablemente un aumento en el número de casos de cáncer. Algunas neoplasias tienen curvas de edad-incidencia diferentes, sobre todo aquellas que aparecen fundamentalmente en los primeros años de vida, como el retinoblastoma y el neuroblastoma, o en la etapa adulta joven, como

booksmedicos.org

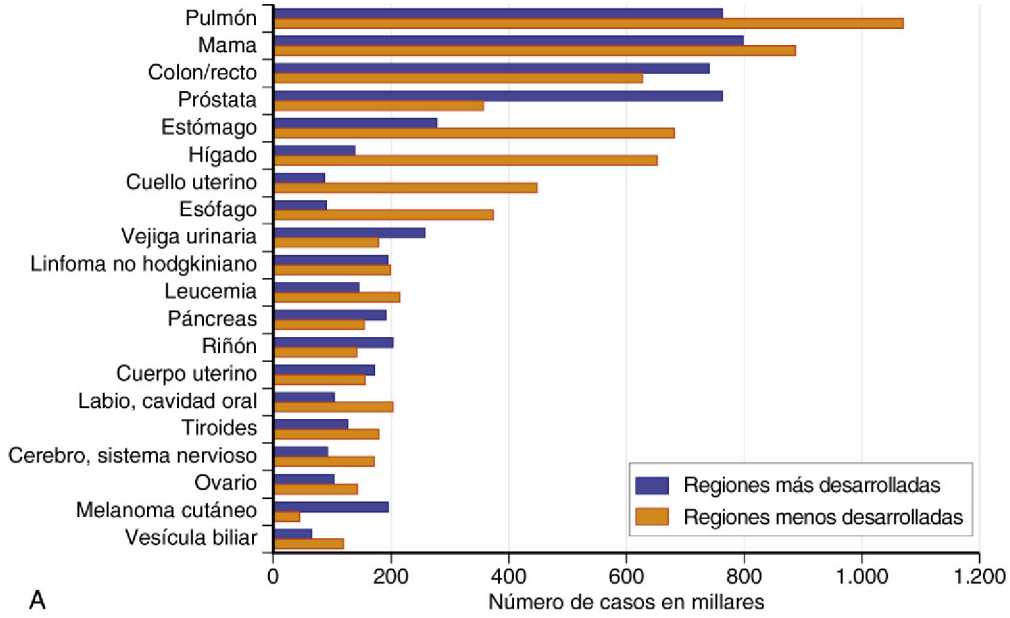

FIGURA 180-2A. Incidencia anual global del cáncer, en ambos sexos, para todas las edades. (Datos tomados de Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: http://globocan.iarc.fr. Acceso 18 febrero, 2015.)

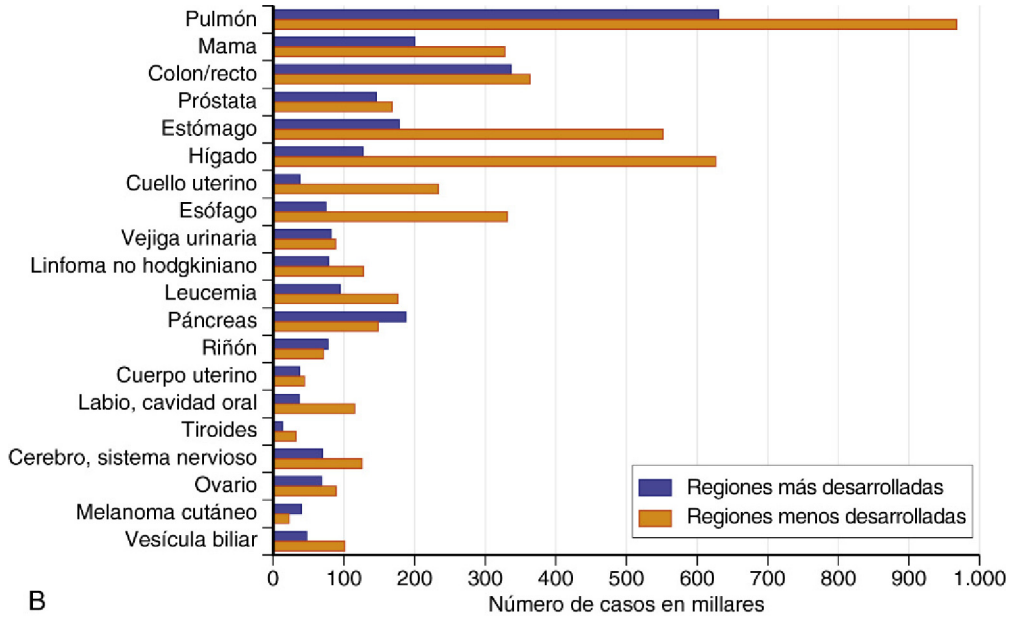

FIGURA 180-2B. Mortalidad anual global del cáncer, en ambos sexos, para todas las edades. (Datos tomados de Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: http://globocan.iarc.fr. Acceso 18 febrero, 2015.)

el cáncer de testículo. El linfoma de Hodgkin tiene una curva bimodal de incidencia por edades, con sendos picos para los jóvenes y los adultos de mayor edad. Los índices del cáncer de mama aumentan con la edad en las mujeres premenopáusicas, pero se estabilizan o aumentan más lentamente tras la menopausia.

Sexo

En la mayoría de los países, el cáncer de mama masculino tiene una incidencia que equivale a menos del 1% de la incidencia del cáncer de mama femenino. En aquellas neoplasias que afectan a ambos sexos, los índices específicos por edades suelen ser dos o tres veces mayores en los hombres que en las mujeres; en el caso de las neoplasias relacionadas con el tabaquismo, esto suele deberse a la mayor prevalencia y duración de ese hábito entre los hombres.

Causas del cáncer

Las personas que migran de países con poca incidencia de cáncer específico por órganos a otros con mayor incidencia tienden a adaptarse al perfil de incidencia del cáncer de su nuevo país en el plazo de una a tres generaciones; por ejemplo, el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres norteamericanas de origen asiático con abuelos nacidos en EE. UU. es actualmente mayor que el de las norteamericanas blancas. Estos datos parecen indicar que las grandes diferencias internacionales que existen en la incidencia del cáncer se deben a diferencias en el entorno y el estilo de vida entre distintos países, más que a diferencias étnicas específicas en la susceptibilidad genética. Los cambios sustanciales que se observan en la incidencia del cáncer dentro de un mismo país a lo largo del tiempo, como el aumento de la incidencia del cáncer de pulmón en EE. UU. en los últimos 50 años (al mismo tiempo que la incidencia del cáncer de estómago ha ido descendiendo ininterrumpidamente), parecen indicar igualmente que se han producido cambios en los factores determinantes medioambientales de estos trastornos. Por consiguiente, una proporción importante de los casos de cáncer se debe al entorno y al estilo de vida, y los epidemiólogos oncólogos han intentado establecer estos factores causales durante los últimos 60 años.

Tabaquismo

El tabaquismo representa la principal causa modificable de cáncer en muchos países; se estima que causa un tercio de las muertes por cáncer en EE. UU. y un 21%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

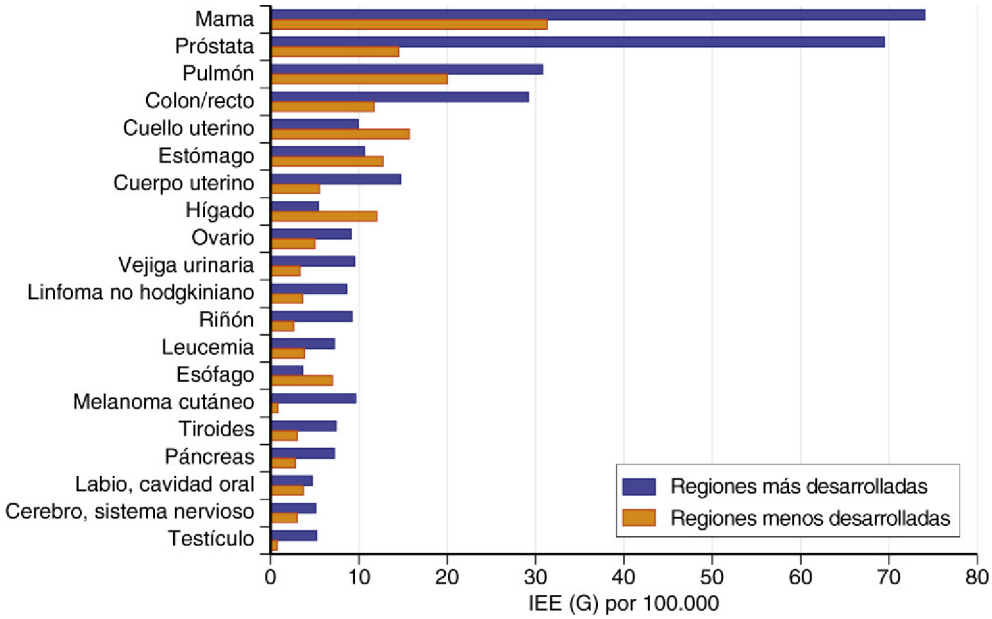

FIGURA 180-3. Incidencia del cáncer estandarizada por edades global (IEE [G]), en ambos sexos, para todas las edades. (Datos tomados de Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 2013 Mar 1;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26. Disponible en: http://globocan.iarc.fr. Acceso 18 febrero, 2015.)

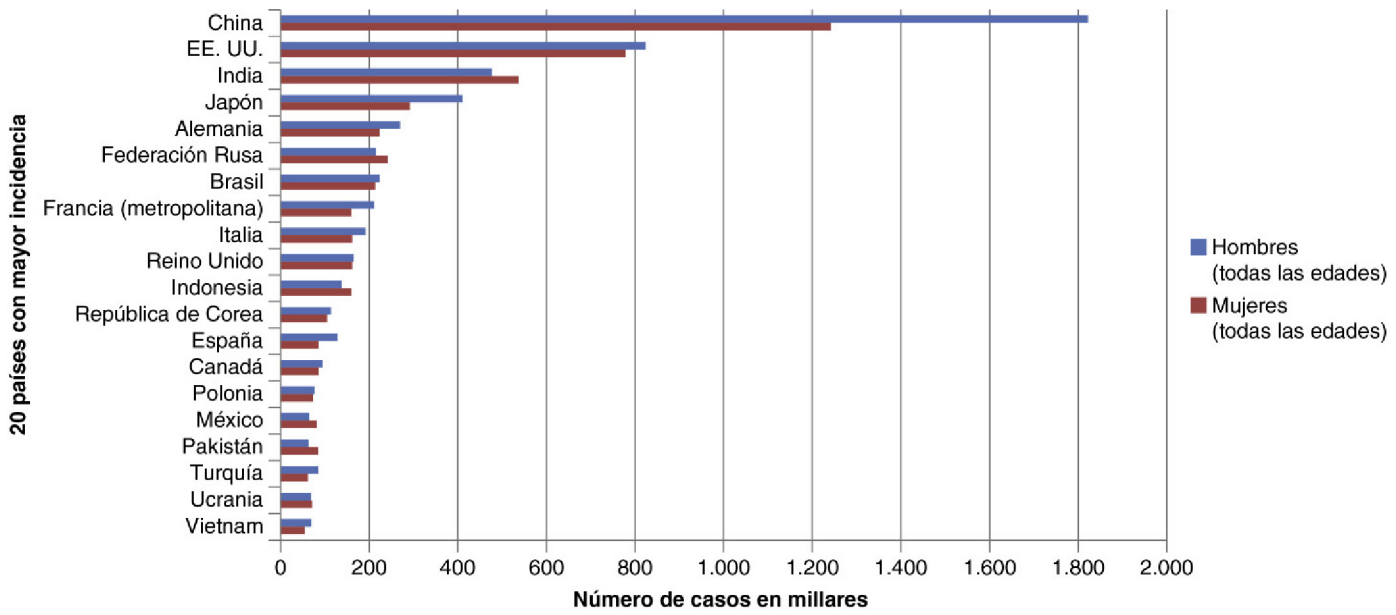

FIGURA 180-4. Incidencia anual del cáncer (sin incluir el cáncer de piel no melanomatoso) por número de casos, en los 20 países con mayor número de casos. (Datos tomados de Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: http://globocan.iarc.fr. Acceso 18 febrero, 2015.)

de las muertes por cáncer en todo el mundo. Aunque su prevalencia ha disminuido en EE. UU. a lo largo de las últimas décadas, ha aumentado en muchas otras zonas como China, el país más grande del mundo;[3] es probable que el número de muertes por cáncer a causa del tabaco sea mucho mayor en el siglo XXI que en el siglo XX. Aunque el cáncer de pulmón domina el espectro de las neoplasias relacionadas con el tabaquismo, se ha podido observar una correlación convincente entre este hábito y tumores en muchas otras zonas anatómicas, como la orofaringe, la laringe, el esófago, el estómago, el hígado, el páncreas el riñón y el uréter, el cuello uterino, la vejiga y el colon/recto, así como la leucemia mieloide aguda.[4] También se ha asociado el cáncer de pulmón con el tabaquismo pasivo (o de segunda mano). El abandono del tabaquismo permite reducir rápidamente los índices de cáncer de pulmón; el abandono del hábito antes de los 30 años de edad reduce el riesgo de por vida más de un 90% en comparación con el de las personas que siguen fumando tabaco. No obstante, el período de latencia entre el inicio del tabaquismo y la aparición del cáncer es de varias décadas, razón por la cual un gran número de neoplasias relacionadas con el tabaquismo aparece décadas después de haber aumentado su prevalencia.

Infecciones

Una parte sustancial de las neoplasias (que se calcula que asciende aproximadamente al 16% de todos los casos) se debe a agentes infecciosos, especialmente en los países menos desarrollados (se estima que es ≈23%).[5] Por otra parte, en el Reino Unido se estima que solo un 3% de las neoplasias se deben a infecciones.[6] Los principales agentes infecciosos son *Helicobacter pylori* (cáncer de estómago), el virus del papiloma humano (VPH [cáncer de cuello uterino]) y los virus de las hepatitis B y C (cáncer de hígado).

Dieta

Probablemente no haya un campo de la epidemiología que sea tan complejo y controvertido como el de la relación entre la dieta y el cáncer. Fuentes autorizadas estiman que un porcentaje importante de la incidencia del cáncer guarda relación con factores dietéticos; sin embargo, no ha sido fácil llegar a comprender de manera concluyente los mecanismos implicados, debido fundamentalmente a las dificultades a la hora de obtener estimaciones válidas sobre la ingestión de alimentos y nutrientes específicos y los patrones alimentarios. Los alimentos o nutrientes asociados a un determinado tipo de cáncer pueden no guardar relación con otros tipos de cáncer; también resulta difícil

booksmedicos.org

distinguir entre diferencias biológicas verdaderas entre el cáncer en diferentes zonas y los resultados positivos falsos para un determinado tipo de cáncer. El World Cancer Research Fund ha publicado dos resúmenes a gran escala de las pruebas disponibles, el más reciente en 2007,[7] incluyendo las siguientes recomendaciones fundamentales en relación con la dieta: 1) limitar el consumo de alimentos de gran densidad energética (evitar las bebidas azucaradas); 2) comer fundamentalmente alimentos de origen vegetal; 3) limitar la ingesta de carne roja y evitar las carnes procesadas, y 4) limitar el consumo de sal y evitar los cereales (granos) y las legumbres mohosos.

Parte del problema a la hora de generalizar acerca del porcentaje de tumores achacables a la dieta radica en la relación que existe entre la dieta y el tamaño corporal y en la disyuntiva de «contar» esta influencia como un factor «dietético» o «antropométrico». El peso y la estatura suelen ser mayores en las sociedades bien alimentadas y más opulentas, y existe una correlación positiva entre ambos factores y el riesgo de desarrollar cáncer en diferentes zonas.

Peso corporal y estatura

En la última década se ha hecho más evidente la influencia que tienen el sobrepeso y la obesidad como factores de riesgo de una gran variedad de neoplasias. Incluso esta relación puede ser muy compleja. Por ejemplo, se observa una relación inversa entre la obesidad y la incidencia del cáncer de mama premenopáusico, pero una relación directa con el cáncer de mama posmenopáusico. Una estatura mayor se asocia a un ligero incremento del riesgo de cáncer en muchos sitios. La tendencia secular a un aumento de peso y estatura en las sociedades más opulentas permite explicar una parte sustancial del incremento de los índices de cáncer a lo largo del tiempo.

Inactividad física

No es fácil distinguir una influencia independiente de la actividad física en la etiología del cáncer del hecho de que la vida sedentaria produce sobrepeso y obesidad. La actividad física comprende las actividades ocupacionales, recreativas y de la vida diaria y puede ser difícil de cuantificar en los estudios epidemiológicos. Una gran parte de los estudios publicados parecen indicar que un mayor nivel de actividad física se asocia a un menor riesgo de cáncer colorrectal, con independencia del peso corporal, y en muchos estudios se ha observado igualmente una relación inversa con el cáncer de mama. Se deba o no este hecho a que el peso corporal intervenga como un factor de confusión no controlado, un estilo de vida más activo representa un aspecto clave a la hora de prevenir el aumento de peso y, por consiguiente, es aconsejable para prevenir al menos esos dos tipos de cáncer.

Alcohol

El consumo de alcohol se asocia al desarrollo de cáncer en diferentes zonas, especialmente en la boca, la faringe y la laringe, el esófago, el hígado, la mama y el recto. En términos generales, se calcula que aproximadamente un 5% de los tumores se deben al alcohol, y en el Reino Unido se estima que el porcentaje es del 4%. En el caso del cáncer de mama, parece que el riesgo aumenta en relación lineal con el consumo de alcohol, mientras que en las neoplasias del aparato respiratorio y el tubo digestivo (como el cáncer de esófago) el riesgo aumenta especialmente con el consumo excesivo de alcohol. La mayoría de las autoridades recomiendan que las mujeres no consuman más de una bebida alcohólica cada día y los hombres, más de dos.

Radiaciones ionizantes

Las radiaciones ionizantes constituyen una causa muy clara de leucemia y cáncer de tiroides; no obstante, la restricción de la exposición implica que es una causa relativamente poco frecuente de cáncer. Se estima que produce aproximadamente un 2% de las neoplasias en las sociedades occidentales.

Radiación ultravioleta

La radiación ultravioleta es la principal causa de melanoma y cáncer de piel no melanomatoso y se calcula que es la causante del 3-4% de las neoplasias en el mundo occidental. A la hora de reducir el riesgo de melanoma, es especialmente importante evitar las quemaduras solares durante los primeros años de vida.

Exposición ocupacional

Desde que Sir Perceval Potts publicó su trabajo sobre el cáncer de escroto en los deshollinadores se sabe que el cáncer de determinadas partes del cuerpo es más frecuente en algunas profesiones. Una gran variedad de sustancias químicas industriales, utilizadas con más frecuencia en determinados trabajos, predispone a algunos tipos específicos de cáncer. En las economías más avanzadas, las medidas para limitar la exposición permiten garantizar en la mayoría los casos que ese riesgo es mínimo, aunque se calcula que casi un 4% de las neoplasias diagnosticadas en el Reino Unido se deben todavía a la exposición ocupacional. Los riesgos pueden ser mayores en las economías menos desarrolladas, debido a la exportación de industrias «sucias» a zonas menos controladas y a una menor concienciación en relación con los riesgos y la necesidad de proteger a los trabajadores de la exposición a sustancias cancerígenas.

Hormonas exógenas

El uso de anticonceptivos orales incrementa un 30% el riesgo relativo de cáncer de mama mientras las mujeres los están tomando; sin embargo, dado que la mayoría de las mujeres que usan anticonceptivos orales tienen entre 15 y 40 años, un período de tiempo en el que la incidencia del cáncer de mama es muy baja, el número absoluto de casos adicionales es pequeño.[8] El uso de anticonceptivos orales durante 10 años o más reduce más de un 50% el riesgo de cáncer de ovario, así como el riesgo de cáncer de endometrio.[9]

El uso de hormonas posmenopáusicas (especialmente las combinaciones de estrógenos y progestinas) incrementa el riesgo de cáncer de mama, aunque ese riesgo disminuye rápidamente al interrumpir el tratamiento,[10] y reduce el riesgo de cáncer de colon.[11] Tras la publicación de los datos de la Women's Health Initiative sobre una asociación positiva, el uso de hormonas posmenopáusicas descendió espectacularmente y la incidencia del cáncer de mama (en su mayor parte positivo para receptores estrogénicos) disminuyó a lo largo de los años posteriores, uno de los pocos ejemplos en los que un cambio muy rápido en la prevalencia de un factor de riesgo puede asociarse a una variación a corto plazo en la incidencia del cáncer.

Factores reproductivos

Se ha observado una asociación entre diferentes factores reproductivos y el riesgo de cáncer en las mujeres: una edad temprana en el momento de la menarquia, una edad avanzada en el momento del primer nacimiento, la nuliparidad o la paridad reducida, una edad avanzada en el momento de la menopausia y la poca duración de la lactación son factores incrementan el riesgo de cáncer de mama, mientras que la nuliparidad o la paridad reducida incrementan el riesgo de cáncer de ovario y de endometrio.

PREVENCIÓN

Las definiciones de los factores de riesgo modificables son muy variables, pero las estimaciones de consenso de los años ochenta, noventa y 2000-2010[12] coinciden en que en teoría es posible prevenir la mayor parte de las neoplasias mediante una reducción de diferentes factores de riesgo y la inmunización contra microorganismos infecciosos causantes de cáncer.

Prevención primaria

La prevención primaria consiste en las estrategias para reducir la prevalencia de los factores de riesgo y limitar de ese modo la incidencia del cáncer. La disminución de la prevalencia del tabaquismo y del consumo de otros productos derivados del tabaco constituye el factor con mayores posibilidades para reducir el riesgo de cáncer. Desgraciadamente, aunque el consumo per cápita de cigarrillos ha disminuido aproximadamente a la mitad en algunos países desarrollados desde los años setenta, el consumo global sigue aumentando todavía, alentado por estructuras de población de menor edad en los países menos desarrollados y por la publicidad de la industria tabaquera en países en los que el consumo de cigarrillos era muy bajo anteriormente.

Junto con el tabaquismo, se acepta que el segundo factor potencialmente preventivo es una dieta que limite el aumento de peso a lo largo de toda la vida. Aunque se ignora cuál debería ser el contenido exacto de una dieta preventiva, los grupos de consenso hacen hincapié en las dietas con alto contenido de frutas y hortalizas y un bajo contenido de carne y productos cárnicos procesados. Un consumo de alcohol mínimo o moderado reduce el riesgo de cáncer.

Se puede reducir el riesgo de cáncer de piel evitando las quemaduras solares y la exposición prolongada a los rayos ultravioletas. La vacunación contra la hepatitis B y el VPH es una estrategia infrautilizada en todo el mundo; es probable que las intervenciones clínicas contra *Helicobacter pylori* puedan reducir el riesgo de cáncer de estómago, aunque no se ha podido demostrar. Se necesitan leyes y medidas de salud laboral para reducir el riesgo de exposición a las radiaciones ionizantes y las sustancias cancerígenas en los lugares de trabajo. Ya ha quedado demostrado que el menor uso de hormonas posmenopáusicas permite reducir los porcentajes de cáncer de mama estrógeno-positivo. Aunque en teoría es posible modificar determinados factores reproductivos como la edad de la menarquia, la paridad y la edad en el momento del primer parto, no es fácil conseguirlo (p. ej., una actividad física extrema retrasa el momento de la menarquia) o existen condicionantes sociales que suelen anteponerse a la preocupación acerca del riesgo de cáncer en el futuro.

Prevención secundaria

La prevención secundaria va orientada a prevenir la muerte por cáncer en aquellas personas diagnosticadas de cáncer o de una lesión premaligna, generalmente por medio de su tratamiento en un estadio precoz. El mayor éxito en el cribado del cáncer se ha logrado mediante el cribado organizado del cáncer de cuello uterino, que ha permitido reducir considerablemente el número de muertes por cáncer de cuello uterino en países como EE. UU., en donde la mayoría de los casos se producen entre mujeres con antecedentes de un seguimiento subóptimo.[13] El descenso de la incidencia del cáncer colorrectal en EE. UU. se ha debido, al menos en parte, al cribado de neoplasias precoces y de adenomas colorrectales premalignos mediante pruebas de sangre fecal oculta, sigmoidoscopia y colonoscopia, con una correlación diferente en términos de aceptación por parte de los pacientes y de uso de las pruebas. El cribado del PSA para el cáncer de próstata y la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mamografía para el cáncer de mama son motivo de controversia. En ambos casos es muy probable que disminuya el porcentaje de muertes por esos tipos de cáncer en los hombres o en las mujeres cribados, respectivamente. Sin embargo, un mejor conocimiento de los efectos perjudiciales del cribado y el «sobrediagnóstico» (es decir, la detección y el tratamiento de lesiones que podrían no haber recibido atención clínica) han hecho que las recomendaciones al respecto hayan cambiado en los últimos años. En el caso del cáncer de mama, el mejor tratamiento de la enfermedad y la mayor concienciación de las mujeres sobre la necesidad de acudir inmediatamente al médico en caso de detectar alguna masa o cambios en la mama pueden significar que la eficacia de la mamografía a la hora de reducir los índices de mortalidad ha variado a lo largo del tiempo.[14] En un informe para la Preventive Services Taskforce de EE. UU. se asegura que las pruebas de que el cribado mediante tomografía computarizada en dosis reducidas permite reducir el riesgo y el número de muertes por cáncer de pulmón son «concluyentes», aunque esas pruebas se basan en un único estudio de gran envergadura y calidad.[15]

Aunque hay muchas neoplasias que pueden curarse si se detectan bastante pronto, el mero volumen de neoplasias en los países menos desarrollados con unas infraestructuras limitadas, unido a los costes de los cribados frecuentes, significa que se necesitará bastante tiempo para desarrollar actividades de cribado organizadas. La excepción podría ser el cribado de cuello uterino, en el que las pruebas de detección del VPH y el seguimiento ginecológico pueden ser un buen medio para cribar un gran número de mujeres con relativa rapidez, aunque esto no es ni mucho menos una tarea fácil. Un mejor conocimiento de los síntomas y signos del cáncer, unido a un seguimiento apropiado y puntual, seguirá siendo la piedra angular para intentar bajar el estadio en el momento del diagnóstico en las regiones menos desarrolladas, y antes de poder crear servicios de cribado puede que haya que desarrollar unos servicios adecuados para su diagnóstico y tratamiento.

TRATAMIENTO

Tto

En muchos de los países menos desarrollados, una vez diagnosticado el cáncer no es posible tratarlo adecuadamente, lo que conlleva unos índices de mortalidad sustancialmente mayores. Muchos de los quimioterápicos más eficaces son fármacos genéricos relativamente baratos; otras opciones como la radioterapia pueden tener unos costes muy bajos por paciente una vez que se han construido las instalaciones y se ha entrenado al personal para su uso. Se calcula que el 80% de los pacientes de todo el mundo no pueden acceder a los opiáceos al término de sus vidas,[16] una situación que se podría remediar por poco dinero si se pudiesen mejorar los tratados internacionales que limitan las exportaciones de opiáceos, así como los problemas derivados de su consumo abusivo.

ORIENTACIONES FUTURAS

Como en el caso de otras enfermedades no transmisibles, es necesario tomar una gran variedad de medidas para prevenir, detectar y tratar el cáncer, ya que la incidencia de muchas neoplasias está aumentando y los índices absolutos aumentan más rápido aún debido al envejecimiento de la población en todo el mundo. Afortunadamente, hay varias enfermedades no transmisibles que comparten unos factores de riesgo similares,[17] especialmente el tabaquismo y la vida sedentaria/obesidad; por consiguiente, las medidas para limitar la extensión de estos factores de riesgo pueden ser importantes para controlar la patología cardiovascular, la diabetes y los trastornos respiratorios, así como el cáncer.[18] Incluso para poder acceder a tratamientos baratos hay que realizar inversiones importantes en los sistemas asistenciales, pero sin esas inversiones los costes humanos y económicos del cáncer serían aún mayores.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

181

BIOLOGÍA Y GENÉTICA DEL CÁNCER

ADRIAN R. BLACK Y KENNETH H. COWAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EL CÁNCER COMO TRASTORNO GENÉTICO

El desarrollo del cáncer depende de mutaciones aleatorias

El cáncer se desarrolla por la aparición de mutaciones en genes que regulan los procesos celulares normales; por consiguiente, se puede considerar que el cáncer es una enfermedad genética. Las mutaciones que conducen al cáncer afectan a dos tipos de genes: los genes mutantes que favorecen el desarrollo del cáncer reciben el nombre de oncogenes, mientras que los genes que inhiben la carcinogenia se denominan genes supresores tumorales. Merced a las alteraciones que se producen en el funcionamiento de los oncogenes y los genes supresores tumorales, las células pueden escapar a los controles normales que regulan la homeostasis tisular, dando lugar a una proliferación excesiva de células mutantes y al consiguiente desarrollo del cáncer. Salvo en casos muy raros, como el del gen de fusión *BCR-ABL* de la leucemia mieloide crónica (LMC), una única mutación no basta para producir cáncer. El cáncer se desarrolla en un proceso escalonado que requiere una acumulación de mutaciones que inducen la transformación de los tejidos normales en lesiones precancerosas benignas y finalmente en un proceso maligno agresivo.[1]

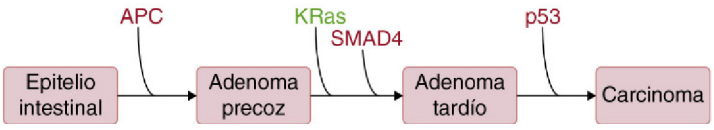

FIGURA 181-1. Cambios genéticos asociados a diferentes estadios de desarrollo del cáncer de colon. Esquema de la acumulación de cambios genéticos en el cáncer de colon en pacientes con poliposis adenomatosa familiar, adaptado del propuesto originalmente por el Dr. Burt Vogelstein et al., de la John Hopkins University. Se han indicado los protooncogenes/oncogenes en color verde y los genes supresores tumorales en color rojo.

La adquisición de estas mutaciones es un fenómeno aleatorio, y la evolución tumoral sigue un modelo de selección natural en el que aquellas mutaciones que confieren una ventaja en términos de crecimiento y/o supervivencia permiten la expansión clonal de la población de células portadoras de la mutación. Durante este proceso se producen muchas mutaciones desfavorables, y las células portadoras de esas mutaciones desaparecen. El momento en el que se producen las mutaciones es otro factor que condiciona la evolución del cáncer. Algunas mutaciones que favorecen el desarrollo del cáncer resultan perjudiciales para las células normales, pero pueden facilitar el crecimiento o la supervivencia de células que han sufrido otras mutaciones. Por ejemplo, la activación de oncogenes en las células normales puede inducir la muerte celular por apoptosis (v. más adelante) o una detención permanente del crecimiento conocida como senescencia, y su actividad oncogénica solo se manifiesta si la célula ha sufrido ya otras mutaciones que anulan esos efectos. La necesidad de que las mutaciones se produzcan en el orden correcto constituye un freno importante a la progresión del cáncer. El carácter escalonado y secuencial del cáncer queda reflejado en la asociación preferente de determinadas mutaciones con distintos estadios de la progresión tumoral, como se ha podido demostrar de manera muy elegante en el caso del desarrollo del cáncer de colon (fig. 181-1).[2]

Índice de mutación y factores de riesgo del cáncer

Dado que las mutaciones se producen de manera aleatoria en el genoma, es imposible predecir quién desarrollará cáncer o saber definitivamente por qué se desarrolla en un determinado paciente. No obstante, los factores que incrementan el índice de mutación favorecen el riesgo de carcinogenia. Por ejemplo, desde hace mucho tiempo se acepta que la exposición a sustancias químicas medioambientales que dañan el ADN (mutágenos) constituye un factor importante de riesgo de desarrollar cáncer, como demuestra la asociación entre la exposición al humo del tabaco (que contiene numerosos compuestos mutágenos) y el cáncer de pulmón, el cáncer oral y otras neoplasias. Asimismo, existe una correlación muy estrecha entre las radiaciones ionizantes (que rompen y forman enlaces cruzados entre las hebras de ADN) y el riesgo de cáncer. Esto queda patente en el riesgo elevado de leucemia entre los que sobrevivieron a las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki, así como en la asociación entre la exposición a las radiaciones ultravioletas de la luz solar y de los aparatos de bronceado y el melanoma y otros tumores de la piel. Desde el punto de vista fisiológico, el aumento de la proliferación celular incrementa también el riesgo de cáncer, ya que acelera el ritmo al que las mutaciones por daños en el ADN se fijan al genoma durante la replicación, incrementa las mutaciones asociadas a la replicación y las remodelaciones cromosómicas y acelera la expansión del conjunto de células mutadas. Este efecto se evidencia en la asociación entre el cáncer de endometrio y el tratamiento de reposición hormonal, el tratamiento con tamoxifeno y la obesidad, que son todos mitógenos para el endometrio debido a que potencian la señalización estrogénica.

Otro factor importante de riesgo de cáncer es la inflamación crónica,[3] como la que se observa en el mayor riesgo de cáncer de colon en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y de cáncer de estómago en los pacientes con infecciones por *Helicobacter pylori*. Las células inflamatorias aumentan el índice de mutaciones al generar compuestos de oxígeno reactivo y otros efectores inmunitarios que dañan el ADN y también por medio de citocinas mitógenas que pueden estimular directamente la proliferación de las células tumorales. Dado que las mutaciones se van acumulando a lo largo del tiempo, el propio envejecimiento es un factor importante de riesgo para la mayoría de los tipos de cáncer.

Inestabilidad genómica y desarrollo del cáncer

Aunque el genoma experimenta daños continuamente, las células disponen de mecanismos eficaces que mantienen el índice general de mutaciones muy bajo. Los

booksmedicos.org

mamografía para el cáncer de mama son motivo de controversia. En ambos casos es muy probable que disminuya el porcentaje de muertes por esos tipos de cáncer en los hombres o en las mujeres cribados, respectivamente. Sin embargo, un mejor conocimiento de los efectos perjudiciales del cribado y el «sobrediagnóstico» (es decir, la detección y el tratamiento de lesiones que podrían no haber recibido atención clínica) han hecho que las recomendaciones al respecto hayan cambiado en los últimos años. En el caso del cáncer de mama, el mejor tratamiento de la enfermedad y la mayor concienciación de las mujeres sobre la necesidad de acudir inmediatamente al médico en caso de detectar alguna masa o cambios en la mama pueden significar que la eficacia de la mamografía a la hora de reducir los índices de mortalidad ha variado a lo largo del tiempo.[14] En un informe para la Preventive Services Taskforce de EE. UU. se asegura que las pruebas de que el cribado mediante tomografía computarizada en dosis reducidas permite reducir el riesgo y el número de muertes por cáncer de pulmón son «concluyentes», aunque esas pruebas se basan en un único estudio de gran envergadura y calidad.[15]

Aunque hay muchas neoplasias que pueden curarse si se detectan bastante pronto, el mero volumen de neoplasias en los países menos desarrollados con unas infraestructuras limitadas, unido a los costes de los cribados frecuentes, significa que se necesitará bastante tiempo para desarrollar actividades de cribado organizadas. La excepción podría ser el cribado de cuello uterino, en el que las pruebas de detección del VPH y el seguimiento ginecológico pueden ser un buen medio para cribar un gran número de mujeres con relativa rapidez, aunque esto no es ni mucho menos una tarea fácil. Un mejor conocimiento de los síntomas y signos del cáncer, unido a un seguimiento apropiado y puntual, seguirá siendo la piedra angular para intentar bajar el estadio en el momento del diagnóstico en las regiones menos desarrolladas, y antes de poder crear servicios de cribado puede que haya que desarrollar unos servicios adecuados para su diagnóstico y tratamiento.

TRATAMIENTO

Tto

En muchos de los países menos desarrollados, una vez diagnosticado el cáncer no es posible tratarlo adecuadamente, lo que conlleva unos índices de mortalidad sustancialmente mayores. Muchos de los quimioterápicos más eficaces son fármacos genéricos relativamente baratos; otras opciones como la radioterapia pueden tener unos costes muy bajos por paciente una vez que se han construido las instalaciones y se ha entrenado al personal para su uso. Se calcula que el 80% de los pacientes de todo el mundo no pueden acceder a los opiáceos al término de sus vidas,[16] una situación que se podría remediar por poco dinero si se pudiesen mejorar los tratados internacionales que limitan las exportaciones de opiáceos, así como los problemas derivados de su consumo abusivo.

ORIENTACIONES FUTURAS

Como en el caso de otras enfermedades no transmisibles, es necesario tomar una gran variedad de medidas para prevenir, detectar y tratar el cáncer, ya que la incidencia de muchas neoplasias está aumentando y los índices absolutos aumentan más rápido aún debido al envejecimiento de la población en todo el mundo. Afortunadamente, hay varias enfermedades no transmisibles que comparten unos factores de riesgo similares,[17] especialmente el tabaquismo y la vida sedentaria/obesidad; por consiguiente, las medidas para limitar la extensión de estos factores de riesgo pueden ser importantes para controlar la patología cardiovascular, la diabetes y los trastornos respiratorios, así como el cáncer.[18] Incluso para poder acceder a tratamientos baratos hay que realizar inversiones importantes en los sistemas asistenciales, pero sin esas inversiones los costes humanos y económicos del cáncer serían aún mayores.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

181

BIOLOGÍA Y GENÉTICA DEL CÁNCER

ADRIAN R. BLACK Y KENNETH H. COWAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EL CÁNCER COMO TRASTORNO GENÉTICO

El desarrollo del cáncer depende de mutaciones aleatorias

El cáncer se desarrolla por la aparición de mutaciones en genes que regulan los procesos celulares normales; por consiguiente, se puede considerar que el cáncer es una enfermedad genética. Las mutaciones que conducen al cáncer afectan a dos tipos de genes: los genes mutantes que favorecen el desarrollo del cáncer reciben el nombre de oncogenes, mientras que los genes que inhiben la carcinogenia se denominan genes supresores tumorales. Merced a las alteraciones que se producen en el funcionamiento de los oncogenes y los genes supresores tumorales, las células pueden escapar a los controles normales que regulan la homeostasis tisular, dando lugar a una proliferación excesiva de células mutantes y al consiguiente desarrollo del cáncer. Salvo en casos muy raros, como el del gen de fusión *BCR-ABL* de la leucemia mieloide crónica (LMC), una única mutación no basta para producir cáncer. El cáncer se desarrolla en un proceso escalonado que requiere una acumulación de mutaciones que inducen la transformación de los tejidos normales en lesiones precancerosas benignas y finalmente en un proceso maligno agresivo.[1]

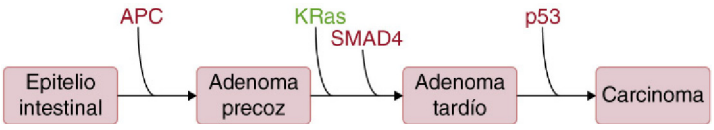

FIGURA 181-1. Cambios genéticos asociados a diferentes estadios de desarrollo del cáncer de colon. Esquema de la acumulación de cambios genéticos en el cáncer de colon en pacientes con poliposis adenomatosa familiar, adaptado del propuesto originalmente por el Dr. Burt Vogelstein et al., de la John Hopkins University. Se han indicado los protooncogenes/oncogenes en color verde y los genes supresores tumorales en color rojo.

La adquisición de estas mutaciones es un fenómeno aleatorio, y la evolución tumoral sigue un modelo de selección natural en el que aquellas mutaciones que confieren una ventaja en términos de crecimiento y/o supervivencia permiten la expansión clonal de la población de células portadoras de la mutación. Durante este proceso se producen muchas mutaciones desfavorables, y las células portadoras de esas mutaciones desaparecen. El momento en el que se producen las mutaciones es otro factor que condiciona la evolución del cáncer. Algunas mutaciones que favorecen el desarrollo del cáncer resultan perjudiciales para las células normales, pero pueden facilitar el crecimiento o la supervivencia de células que han sufrido otras mutaciones. Por ejemplo, la activación de oncogenes en las células normales puede inducir la muerte celular por apoptosis (v. más adelante) o una detención permanente del crecimiento conocida como senescencia, y su actividad oncogénica solo se manifiesta si la célula ha sufrido ya otras mutaciones que anulan esos efectos. La necesidad de que las mutaciones se produzcan en el orden correcto constituye un freno importante a la progresión del cáncer. El carácter escalonado y secuencial del cáncer queda reflejado en la asociación preferente de determinadas mutaciones con distintos estadios de la progresión tumoral, como se ha podido demostrar de manera muy elegante en el caso del desarrollo del cáncer de colon (fig. 181-1).[2]

Índice de mutación y factores de riesgo del cáncer

Dado que las mutaciones se producen de manera aleatoria en el genoma, es imposible predecir quién desarrollará cáncer o saber definitivamente por qué se desarrolla en un determinado paciente. No obstante, los factores que incrementan el índice de mutación favorecen el riesgo de carcinogenia. Por ejemplo, desde hace mucho tiempo se acepta que la exposición a sustancias químicas medioambientales que dañan el ADN (mutágenos) constituye un factor importante de riesgo de desarrollar cáncer, como demuestra la asociación entre la exposición al humo del tabaco (que contiene numerosos compuestos mutágenos) y el cáncer de pulmón, el cáncer oral y otras neoplasias. Asimismo, existe una correlación muy estrecha entre las radiaciones ionizantes (que rompen y forman enlaces cruzados entre las hebras de ADN) y el riesgo de cáncer. Esto queda patente en el riesgo elevado de leucemia entre los que sobrevivieron a las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki, así como en la asociación entre la exposición a las radiaciones ultravioletas de la luz solar y de los aparatos de bronceado y el melanoma y otros tumores de la piel. Desde el punto de vista fisiológico, el aumento de la proliferación celular incrementa también el riesgo de cáncer, ya que acelera el ritmo al que las mutaciones por daños en el ADN se fijan al genoma durante la replicación, incrementa las mutaciones asociadas a la replicación y las remodelaciones cromosómicas y acelera la expansión del conjunto de células mutadas. Este efecto se evidencia en la asociación entre el cáncer de endometrio y el tratamiento de reposición hormonal, el tratamiento con tamoxifeno y la obesidad, que son todos mitógenos para el endometrio debido a que potencian la señalización estrogénica.

Otro factor importante de riesgo de cáncer es la inflamación crónica,[3] como la que se observa en el mayor riesgo de cáncer de colon en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y de cáncer de estómago en los pacientes con infecciones por *Helicobacter pylori*. Las células inflamatorias aumentan el índice de mutaciones al generar compuestos de oxígeno reactivo y otros efectores inmunitarios que dañan el ADN y también por medio de citocinas mitógenas que pueden estimular directamente la proliferación de las células tumorales. Dado que las mutaciones se van acumulando a lo largo del tiempo, el propio envejecimiento es un factor importante de riesgo para la mayoría de los tipos de cáncer.

Inestabilidad genómica y desarrollo del cáncer

Aunque el genoma experimenta daños continuamente, las células disponen de mecanismos eficaces que mantienen el índice general de mutaciones muy bajo. Los

booksmedicos.org

mecanismos empleados para reparar los errores de replicación y los nucleótidos dañados son: la reparación de discrepancias, la reparación de escisión de bases y la reparación de escisión de nucleótidos, mientras que para reparar los daños más graves y las rupturas de doble hebra se utilizan la recombinación homóloga y la conexión de extremos no homólogos. Las mutaciones que alteran estos mecanismos incrementan considerablemente el índice de mutación. Dado que para que se pueda desarrollar el cáncer se requiere la mutación ordenada de determinados genes escogidos, la reparación eficaz del ADN implica que las probabilidades de que las mutaciones adecuadas se vayan acumulando en una célula hasta producir cáncer a lo largo de la vida de un individuo son muy bajas. Por lo tanto, no debe sorprendernos que en casi todas las células cancerosas se identifiquen mutaciones que impiden la reparación del ADN. Aunque esas mutaciones no confieren directamente una ventaja a las células (y pueden llegar incluso a limitar su supervivencia), incrementan espectacularmente las probabilidades de que las células vayan acumulando las mutaciones apropiadas para el desarrollo del cáncer.

Se puede constatar la contribución de los defectos de los mecanismos de reparación del ADN al desarrollo del cáncer[4] en el gran número de síndromes hereditarios de susceptibilidad al cáncer que se deben a mutaciones en los genes de reparación del ADN (tabla 181-1). Esas mutaciones pueden encontrarse también en las neoplasias esporádicas correspondientes. Las mutaciones en los genes de reparación de discrepancias (p. ej., *MLH1, MSH2*) causantes del síndrome de Lynch (también conocido como cáncer de colon sin poliposis hereditario) se observan habitualmente en el cáncer de colon esporádico. Las mutaciones en *BRCA1* (implicado en la reparación de la recombinación homóloga, en la unión de extremos no homólogos y en la reparación de las escisiones de nucleótidos) o en *BRCA2* (reparación de recombinación homóloga) que dan lugar al cáncer de mama y el cáncer de ovario familiares son también frecuentes en los tumores esporádicos.

La reparación del ADN es fundamental para la supervivencia de las células y, por consiguiente, las mutaciones en los genes encargados de dicha reparación pueden predisponer a una «letalidad sintética» en las células cancerosas. Por ejemplo, la inhibición de la poli-ADP ribosa polimerasa (PARP) induce roturas de doble hebra en las células con mutaciones *BRCA1* o *BRCA2*, pero no en las células de tipo nativo *(wild-type)* BRCA1/2. Los resultados obtenidos en diversos estudios clínicos confirman la importancia clínica potencial de este hallazgo.

Dos tipos de genes de cáncer

Como ya hemos mencionado anteriormente, los genes cuya mutación contribuye al desarrollo del cáncer se dividen tradicionalmente en dos grupos: oncogenes y genes supresores tumorales. Los productos de los oncogenes suelen ser proteínas conocidas como oncoproteínas y favorecen el desarrollo del cáncer. Por el contrario, los genes supresores tumorales ayudan a prevenir el desarrollo del cáncer en los tejidos normales y en muchos casos contrarrestan los efectos de los oncogenes. Dado que las mutaciones de los oncogenes son activadoras, solo tiene que alterarse una copia del gen para que se manifieste el fenotipo; por lo tanto, las mutaciones de oncogenes son dominantes. Debido a la presencia de dos copias de genes supresores tumorales en el genoma diploide normal, es necesario inactivar ambas copias de esos genes para anular la actividad de supresión tumoral. Por consiguiente, las mutaciones de los supresores tumorales son recesivas. Esta necesidad de dos «impactos» para que se inactiven los supresores tumorales representa otro mecanismo de freno para el desarrollo del cáncer.

Síndromes familiares de susceptibilidad al cáncer

Aunque la mayoría de los tumores son esporádicos, se han identificado algunos síndromes hereditarios asociados al riesgo de cáncer. La inmensa mayoría de esos síndromes se deben a una mutación en una copia de un gen supresor tumoral en una línea germinal (v. tabla 181-1). Dado que los genes supresores tumorales son recesivos, se mantienen en silencio fenotípico hasta que la copia de tipo nativo del gen sufre una mutación. No obstante, las mutaciones en las líneas germinales representan el primer «impacto» para la pérdida de un supresor tumoral e incrementan considerablemente el riesgo de cáncer. El carácter dominante de las mutaciones

TABLA 181-1 SÍNDROMES HEREDITARIOS DE RIESGO DE CÁNCER

SÍNDROME	GEN	TUMORES ASOCIADOS
MUTACIONES EN SUPRESORES TUMORALES		
Cowden	*PTEN*	Mama, tiroides, endometrio, colon/recto, riñón, melanoma
Poliposis adenomatosa familiar	*APC*	Colon/recto, estómago, intestino, hepatoblastoma, tiroides, páncreas, glándulas suprarrenales, conducto biliar, meduloblastoma
Carcinoma gástrico familiar	*CDH1* (E-cadherina)	Estómago, mama
Melanoma maligno familiar	*CDKN2* ($p16^{INK4A}$ y $p14^{ARF}$), *CDK4*	Melanoma, páncreas
Tumor de Wilms familiar	*WT1*	Tumor de Wilms (riñón)
Retinoblastoma hereditario	*RB1* (pRB)	Retinoblastoma
Paraganglioma hereditario	*SDHA, SDHB, SDHC, SDHD* o *SDHAF2* (succinato deshidrogenasa)	Paraganglioma, feocromocitoma
Li-Fraumeni	*TP53* (p53)	Osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, leucemia, mama, cerebro, glándulas suprarrenales, melanoma, tumor de Wilms, estómago, colon/recto, páncreas, esófago, pulmón, células germinales gonadales
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1	*MEN1*	Paratiroides, hipófisis, células de los islotes, glándulas suprarrenales, carcinoide
Neurofibromatosis de tipo 1	*NF1*	Neurofibroma, glioma, leucemia, mama, rabdomiosarcoma, estroma digestivo
Neurofibromatosis de tipo 2	*NF2*	Neuromas, schwannomas, meningiomas, astrocitomas, gliomas
Síndrome de Peutz-Jeghers	*LKB1*	Colon, intestino, estómago, páncreas, cuello uterino, ovario, testículo, mama, tiroides
Von Hippel-Lindau	*VHL*	Riñón, glándulas suprarrenales, feocromocitoma
MUTACIONES EN GENES DE REPARACIÓN DEL ADN		
Ataxia telangiectasia	*ATM*	Leucemia, linfoma
Bloom	*BLM*	Leucemia, múltiples tumores sólidos
Anemia de Fanconi	*FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF* o *FANCG*	Leucemia, múltiples tumores sólidos
Cáncer hereditario de mama y ovario	*BRCA1* o *BRCA2*	Mama, ovario, páncreas, trompa de Falopio
Lynch (cáncer hereditario de colon sin poliposis)	*MLH1, MSH2, MSH6* o *PMS2*	Colon/recto, endometrio, estómago, mama, ovario, intestino, páncreas, próstata, vías urinarias, hígado, riñón
Poliposis asociada a MYH	*MUTYH*	Colon/recto, intestino
Xerodermia pigmentaria	*XPA, XPC, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5* o *DDB2*	Piel (células basales, células escamosas), melanoma, lengua, ojo
MUTACIONES EN ONCOGENES		
Costello	*HRAS*	Papiloma, rabdomiosarcoma, neuroblastoma
Noonan	*PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1* o *BRAF* (reguladores de la vía Ras-Erk)	Leucemia, rabdomiosarcoma, neuroblastoma
Melanoma maligno familiar	*CDK4*	Melanoma
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2	*RET*	Tiroides, paratiroides, feocromocitoma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en los oncogenes significa que generalmente son incompatibles con un desarrollo normal. Por lo tanto, aunque algunos síndromes familiares se asocian a determinados oncogenes, estos son relativamente infrecuentes (v. tabla 181-1). A las personas con antecedentes familiares de cáncer que sugieren la posibilidad de un trastorno hereditario hay que ofrecerles asesoramiento y cribado genético.

Oncogenes y protooncogenes

Los oncogenes son formas activadas de genes celulares normales conocidos como *protooncogenes*. Los productos de los protooncogenes intervienen en la regulación de numerosos aspectos de la fisiología, como la proliferación, la supervivencia y la migración de las células, y desempeñan un papel muy importante en el desarrollo y la homeostasis tisulares. Las mutaciones que activan los oncogenes hacen que las células pierdan el control normal que regula la actividad de los protooncogenes y confieren a estas una ventaja en términos de crecimiento o supervivencia. Un solo oncogén puede influir en numerosos aspectos de la progresión tumoral y, en contadas ocasiones, puede ser todo lo que se necesite para favorecer la transformación oncogénica (p. ej., el oncogén *BCR-ABL* en la LMC). Dependiendo de sus distintos niveles de actuación, los protooncogenes desempeñan diferentes funciones en la célula. Generalmente funcionan como moléculas transductoras de señales, actuando como ligandos extracelulares/factores de crecimiento (p. ej., KGF, SIS, INT-2, WNT1), receptores de factores de crecimiento (p. ej., EGFR, HER2, FGFR) e intermediarios de señalización (p. ej., la subunidad catalítica *PIK3CA* de la PI-3 cinasa [PI-3K], PKC1, B-Raf y las proteínas K-Ras, N-Ras y H-Ras). También pueden participar en la regulación directa de la expresión genética, actuando como factores de transcripción (p. ej., myc, fos, jun, myb), factores de traducción (p. ej., eIF4E) o reguladores de la degradación proteica (p. ej., MDM2, Cbl). También es frecuente que favorezcan la supervivencia celular (p. ej., Bcl2, MCL1) que intervengan en la progresión del ciclo celular (p. ej., ciclina D1, CDK4, ciclina E).

Los oncogenes pueden activarse por diferentes mecanismos, y un mismo oncogén puede activarse por varios mecanismos. La activación puede producirse por mutaciones que provocan un cambio cualitativo que modifica la actividad o la regulación de la oncoproteína codificada o por un efecto cuantitativo que incrementa las concentraciones de una oncoproteína en la célula (mediante un aumento de la expresión genética o una disminución del recambio proteico). Generalmente, los efectos cualitativos se deben a mutaciones puntuales que hacen perder dominios reguladores negativos o, con más frecuencia, a cambios en un único aminoácido que alteran la actividad o las interacciones de una oncoproteína. Estas mutaciones pueden: 1) incrementar directamente la actividad de las cinasas (p. ej., las mutaciones *B-Raf* en el melanoma y el cáncer de colon o las mutaciones *PIK3CA* en el cáncer colorrectal, cerebral y gástrico); 2) restringir la regulación negativa (p. ej., el truncamiento C-terminal de Src); 3) alterar la autorregulación (p. ej., K-Ras, H-Ras y N-Ras, detectados en el 50% de los tumores de colon), y 4) limitar la degradación proteica (p. ej., mutaciones en el lugar de fosforilación de la β-catenina, en el cáncer de colon). Estas mutaciones suelen producirse en un único punto o una región limitada del gen (conocidos como puntos calientes) que se localizan en regiones funcionales importantes de la proteína codificada por el oncogén. Por ejemplo, las mutaciones oncogénicas de *B-Raf* suelen ser mutaciones de sentido erróneo del residuo valina en su asa de activación (V600).

Además de producir mutaciones puntuales, las anomalías cromosómicas macroscópicas pueden dar lugar a la activación de oncogenes. Uno de los mecanismos por los que los oncogenes se sobreexpresan es el de un aumento del número de copias de los genes por amplificación génica. La amplificación génica es un fenómeno muy frecuente en el cáncer y representa un mecanismo fundamental para la activación de los oncogenes. Al examen histológico, las amplificaciones se traducen en anomalías cariotípicas como cromosomas diminutos dobles (DM) y regiones de tinción homogénea (HSR). Las translocaciones cromosómicas pueden dar lugar igualmente a una sobreexpresión de oncogenes al situar el gen junto a un elemento de transcripción muy intensa. Por ejemplo, la translocación t(8;14) del linfoma de Burkitt activa la transcripción del oncogén *MYC* al situarlo en el locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina. En muchos casos, las translocaciones incrementan la expresión de una oncoproteína y también pueden alterar la propia proteína. La translocación t(7;9) de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linfocitos T sitúa el gen *NOTCH1 (TAN1)* cerca del promotor del receptor de los linfocitos T. No obstante, la translocación es solo parcial y da lugar a una sobreexpresión del fragmento NOTCH1-1C con actividad transcriptiva y, por consiguiente, activa constitutivamente la señalización Notch. Las translocaciones pueden favorecer también la síntesis de proteínas de fusión que poseen propiedades diferentes a las del protooncogén original. Por ejemplo, la translocación t(9;22) observada en la LMC fusiona el gen del receptor de los linfocitos B con los genes *Abl* de la tirosina cinasa. La proteína de fusión BCR-ABL experimenta una sobreexpresión y actúa como una cinasa constitutivamente activa y, además, se localiza de forma aberrante en el citoplasma y, por consiguiente, fosforila sustratos diferentes a Abl. Aunque las translocaciones cromosómicas oncogénicas son especialmente frecuentes en las leucemias y los linfomas, también pueden detectarse en tumores sólidos como el sarcoma de Ewing, el cáncer tiroideo papilar y el rabdomiosarcoma (produciendo respectivamente las fusiones génicas *EWAS-FLI, RET-PCP* y *PAX3-FKHR*).

Infecciones virales y cáncer

Se ha observado una asociación entre las infecciones virales y hasta un 20% de los casos de cáncer en todo el mundo; debido a ello, representa un motivo importante de preocupación para los oncólogos (cap. 180). Los oncovirus conocidos son: los virus del papiloma humano HPV-16 y HPV-18 (los principales factores causantes del cáncer de cuello uterino), los virus de la hepatitis B y la hepatitis C (relacionados con el carcinoma hepatocelular), el virus de Epstein-Barr (relacionado con los linfomas y el carcinoma nasofaríngeo), el HTLV-I (relacionado con la leucemia de linfocitos T), el herpesvirus del sarcoma de Kaposi (sarcoma de Kaposi) y el poliomavirus de las células de Merkel (carcinoma de células de Merkel). Para la reproducción de los virus se requiere la replicación del ADN viral en la célula huésped. Los oncovirus lo consiguen aprovechando la maquinaria de replicación del huésped mediante la expresión de oncogenes (p. ej., E6 y E7 del virus del papiloma humano y LMP1 y BAERF1 del virus de Epstein-Barr), lo que incrementa el riesgo de cáncer en el tejido infectado.

Supresores tumorales

Mientras que el término *oncogén* hace referencia a una versión mutada de un protooncogén, los genes supresores tumorales son genes celulares normales cuya inactivación contribuye al desarrollo del cáncer. Aunque las mutaciones de los supresores tumorales son casi siempre recesivas, hay ocasiones en las que una mutación en un gen supresor tumoral puede dar lugar a una proteína «dominante negativa» que puede bloquear la actividad de la proteína de tipo nativo; esas formas mutadas del supresor tumoral actúan como un oncogén (p. ej., algunas mutaciones c-cbl y p53).

Igual que los protooncogenes, los supresores tumorales intervienen en numerosos aspectos de la fisiología celular. Pueden actuar como receptores superficiales celulares y como mediadores corriente abajo de la señalización inhibitoria del crecimiento (p. ej., el receptor TGF-β II *[TGFBR2]*, SMAD4 *[DPC4]*), reguladores negativos de la señalización mitógena (p. ej., APC, NF1, PTEN), reguladores negativos del ciclo celular (p. ej., la proteína del retinoblastoma [pRB, *RB1*], $p16^{INK4a}$ *[CDKN2A]*, p53 *[TP53]*), promotores de la apoptosis (p53, *RASSF1A*), reguladores de la adhesión celular (p. ej., E-cadherina *[CDH1]*), factores de transcripción (p. ej., p53, pRB, supresor del tumor de Wilms 1 *[WT1]*) o reguladores de la degradación proteica (p. ej., proteína de Von Hippel-Lindau *[VHL]*). También se considera que los genes implicados en la reparación de los daños del ADN y el mantenimiento de la estabilidad genómica son supresores tumorales (v. tabla 181-1). Como ya hemos explicado anteriormente, aunque los defectos en la reparación del ADN no contribuyen directamente al fenotipo transformado, incrementan considerablemente las posibilidades de que se desarrolle el cáncer.

Los supresores tumorales pueden quedar inactivados por mutaciones puntuales en el gen. Estas pueden ser mutaciones en sentido erróneo que provocan alteraciones en secuencias de aminoácidos (puntos calientes) que son cruciales para la actividad de una proteína de supresión tumoral (p. ej., mutaciones Trp248 e His273 en p53) o mutaciones sin sentido que dan lugar a una proteína truncada (p. ej., truncamientos APC en el cáncer de colon). Los genes supresores tumorales pueden activarse también por deleción cromosómica o reordenación (p. ej., inactivación de PML por la translocación t[15;17] en la leucemia promielocítica aguda, que da origen a la proteína de fusión RAR-PML).

Aparte de los cambios genéticos, los genes supresores tumorales pueden inactivarse por fenómenos epigenéticos.[5] La metilación del ADN de la región promotora de los genes (que reprime la transcripción) es un mecanismo regulador normal que garantiza una expresión correcta de los genes y un silenciamiento estable durante el desarrollo. En el cáncer es muy frecuente observar una metilación aberrante del promotor de los genes supresores tumorales, y esto representa un mecanismo fundamental mediante el que estos genes resultan inactivados. La inversión de esta represión de la transcripción permite que se reexpresen los promotores tumorales y constituye la base racional para el uso de fármacos que inhiben la metilación del ADN, como decitabina.

Una vez que se altera una copia de un gen supresor tumoral, el mecanismo habitual de la inactivación de la copia de tipo nativo restante es la pérdida de la heterocigosidad (PDH). La PDH puede producirse al perderse el gen de tipo nativo por deleción, pérdida cromosómica o recombinación desigual, que hace que solo quede una única copia mutante en la célula. También puede producirse una PDH neutral de una copia, en la que el gen de tipo nativo es sustituido por el gen mutante mediante pérdida y reduplicación o recombinación mitótica.

miARN como oncogenes y supresores tumorales

Aunque casi nuestro conocimiento de los supresores tumorales y los oncogenes se concentra en los genes que codifican la proteína, estamos conociendo rápidamente un papel muy importante del ARN no codificador.[6] Los microARN (miARN) regulan la expresión de otros genes uniéndose a sus ARNm en una secuencia específica y provocando su degradación o inhibiendo su traducción. Los miARN que inhiben la expresión de oncogenes actúan como supresores tumorales, mientras que aquellos que inhiben la expresión de supresores tumorales poseen propiedades oncogénicas y reciben el nombre de *oncomirs*. En estudios recientes se están identificando perfiles de miARN asociados a determinados tipos de cáncer, lo que pone de manifiesto la importancia que tienen estos ARN no codificadores en el desarrollo tumoral.

booksmedicos.org

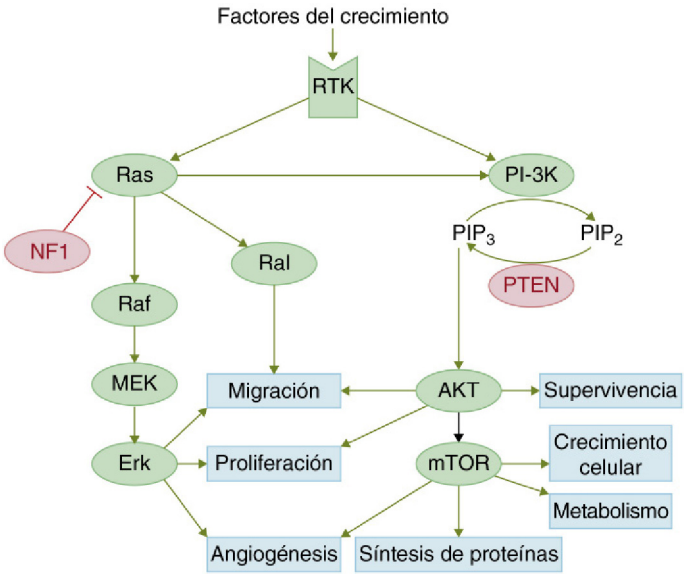

FIGURA 181-2. Vías Ras/Erk y PI-3K/Akt. Se muestra una representación esquemática de la relación que existe entre componentes fundamentales de las vías Ras/Erk y PI-3K/Akt, junto con los efectos que tiene corriente abajo la activación de dichas vías. Se han indicado los protooncogenes/oncogenes en color verde y los supresores tumorales en color rojo. Las flechas verdes indican activación y la T roja indica inhibición. NOTA: Aquellas mutaciones que alteran oncogenes o supresores tumorales en algún punto de una vía de señalización pueden estimular esa vía y tienen efectos similares sobre objetivos situados corriente abajo. RTK = receptor de tirosina cinasas (p. ej., EGFR, HER2, PDGFR). Para más detalles, consulte el apartado «Las actividades de los oncogenes y los supresores tumorales están interrelacionadas».

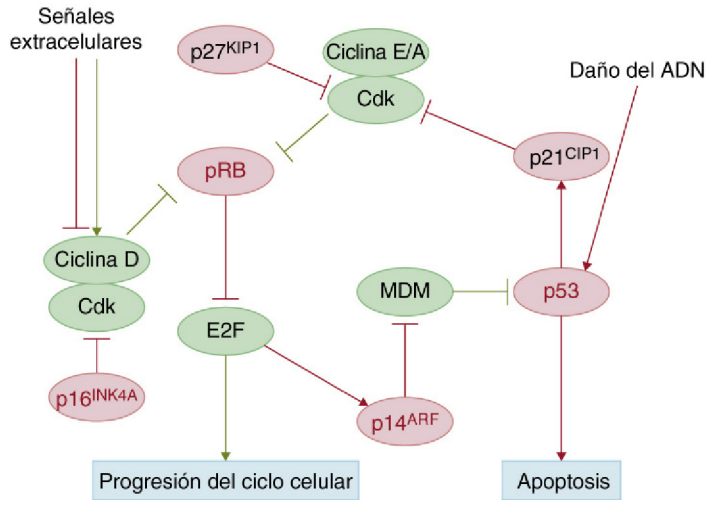

FIGURA 181-3. Interacción de las vías pRB/E2F y p53. Se han indicado en verde los protooncogenes/oncogenes; se han indicado en rojo los supresores tumorales. Las líneas de unión verdes y rojas indican efectos promotores e inhibidores sobre el crecimiento/supervivencia, respectivamente. Para más detalles, consulte el apartado «Los oncogenes y los supresores tumorales no están restringidos por la ubicación del trastorno».

Las actividades de los oncogenes y los supresores tumorales están interrelacionadas

Normalmente, los oncogenes y los supresores tumorales forman parte de las vías de transducción de señales (fig. 181-2). Una vía que está activada en muchas neoplasias es la cascada de señalización Ras/Raf/Erk. Aparte de las proteínas Ras y Raf (p. ej., K-Ras, B-Raf), los receptores de factores del crecimiento que activan Ras (p. ej., EGFR, HER2, PGDF, KIT) y los objetivos situados corriente abajo de la vía (p. ej., los factores de transcripción Fos y Jun) actúan también como oncoproteínas que activan esa vía. Por el contrario, el supresor tumoral NF1 (v. tabla 181-1) regula negativamente la vía mediante la inactivación de Ras. Otra vía que puede activarse en el cáncer es la vía PI-3K/AKT/mTOR, en la que receptores de factores de crecimiento activan la Akt proteína cinasa por la fosforilación del fosfatidilinositol mediada por PI-3K (v. fig. 181-2). Aunque tanto PI-3K (PIK3A) como Akt puedan actuar como oncogenes en esta vía, el supresor tumoral PTEN regula negativamente la vía desfosforilando el fosfatidilinositol-(3,4,5) trifosfato. De este modo, además de activarse por mutación directa, los protooncogenes pueden activarse indirectamente por la mutación de oncogenes o supresores tumorales situados corriente arriba. Dado que solo se requiere la mutación de un oncogén o un supresor tumoral para activar una vía, no es frecuente observar dos mutaciones en una misma vía. Un buen ejemplo es el de la vía APC/β-catenina: aunque en el cáncer de colon es frecuente observar mutaciones en APC o β-catenina, las mutaciones de estos genes son mutuamente excluyentes.

En una célula, las vías de transducción de señales no actúan simplemente como vías lineales, sino que participan en redes interconectadas. Los oncogenes y los supresores tumorales intervienen en esta interferencia de señales. Por ejemplo, Ras activa las vías Raf-Erk y PI-3K/Akt, y la señalización Ras-Erk inactiva el supresor tumoral *LKB1*, que es un regulador negativo de la señalización AMPK (v. tabla 181-1).

Los oncogenes y los supresores tumorales no están restringidos por la ubicación del trastorno

Determinados oncogenes y supresores tumorales guardan relación con tipos específicos de cáncer, como puede comprobarse en muchos síndromes familiares. Esto refleja a menudo las funciones que desempeñan determinadas vías de señalización en el tejido normal del que deriva el cáncer. Por ejemplo, de acuerdo con el papel crucial que desempeña la vía de señalización Wnt-APC-β-catenina a la hora de regular la proliferación y el mantenimiento de las células madre en el epitelio intestinal normal, se puede observar la activación de esta vía por pérdida de *APC* o activación de la β-catenina en la gran mayoría de los tumores de colon. Dado que las mismas vías de señalización pueden ser importantes en numerosos tejidos, neoplasias ubicadas en diferentes zonas pueden presentar mutaciones en los mismos oncogenes y supresores tumorales. Por ejemplo, se puede encontrar una alteración en la vía Wnt/APC/β-catenina tanto en el cáncer de colon como en otros tipos de cáncer, como los de páncreas, de mama y de tiroides. Esta inespecificidad de las zonas enfermas por los supresores tumorales puede evidenciarse claramente en el grupo de neoplasias que guardan relación con los síndromes familiares de susceptibilidad al cáncer (v. tabla 181-1).

TABLA 181-2 INTERRUPCIÓN DE LA VÍA pRB-E2F EN EL CÁNCER

PROTEÍNA	GEN	CAMBIOS HABITUALES EN EL CÁNCER
pRB	*RB1* (supresor tumoral)	Mutación, deleción, metilación
p130	*RB2* (supresor tumoral)	Mutación
Ciclina D1	*CCND1* (oncogén)	Activación de la transcripción, amplificación, reordenación cromosómica
Ciclina E	*CCNE1* (oncogén)	Amplificación
Cdk4	*CDK4* (oncogén)	Amplificación, mutación
$p16^{INK4a}$	*CDKN2A* (supresor tumoral)	Deleción, metilación
$p27^{KIP1}$	*CDKN1B* (supresor tumoral)	Regulación a la baja postranscripción

Aparentemente, hay dos vías que tienen una importancia universal y están alteradas en casi todas (si no en todas) las neoplasias. Corresponden a los genes supresores tumorales *RB1*, que codifica la proteína del retinoblastoma (pRB), y *TP53*, que codifica p53 (fig. 181-3). La pRB fue el primer supresor tumoral que se identificó y es la responsable del retinoblastoma hereditario. Desempeña un papel crucial en una vía que vigila el entorno de crecimiento extracelular y controla si una célula va a proliferar o no. Por consiguiente, la alteración de esta vía en las células cancerosas desvincula la proliferación de los controles normales que mantienen la homeostasis tisular. La pRB inhibe la proliferación al reprimir la transcripción de genes relacionados con el crecimiento uniéndose a factores de transcripción E2F. La actividad de pRB está regulada por cinasas dependientes de las ciclinas (cdk). Cuando se unen a las citocinas, las cdk fosforilan pRB y bloquean de ese modo su capacidad para unirse a los E2F, permitiendo la transcripción de genes regulados por E2F, muchos de los cuales son protooncogenes. La expresión de las ciclinas de tipo D (p. ej., ciclina D1), unas moléculas reguladoras cuya unión a las cdk inicia la fosforilación de pRB, está regulada por la señalización extracelular y, por consiguiente, representa un eslabón entre la proliferación celular y el entorno de crecimiento extracelular. La actividad de esta vía está regulada negativamente por una serie de proteínas inhibidoras de cdk, como $p21^{CIP1}$, $p27^{KIP1}$ y $p16^{INK4A}$. Aunque las mutaciones de la propia pRB son relativamente infrecuentes, en el cáncer son bastante frecuentes las mutaciones en varios miembros de la vía que media la inactivación de pRB (tabla 181-2). Además, los oncogenes y los supresores tumorales se introducen en esta vía mediante la regulación de las citocinas y la proteína inhibidora de cdk.

El p53 es el gen supresor tumoral que muta con más frecuencia, observándose mutaciones de este en aproximadamente el 50% de todas las neoplasias humanas. Determinadas mutaciones de p53 en la línea germinal son las responsables del síndrome de Li-Fraumeni (v. tabla 181-1). El p53 es conocido como «el guardián del genoma», ya que desempeña un papel crucial en el sistema que valora los daños del ADN y las buenas condiciones internas de la célula para poder dividirse. Los daños en el ADN inactivan la transcripción de p53, que produce dos efectos fundamentales en función de la magnitud de esos daños. Si los daños sufridos por el ADN no son muy graves, p53 puede detener el ciclo celular incrementando la expresión del inhibidor de cdk $p21^{CIP1}$, que activa la vía inhibidora del crecimiento de pRB. Esto proporciona

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tiempo para que se pueda reparar el ADN antes de que se inicie la replicación. Cuando el ADN sufre daños más graves, p53 induce la apoptosis mediante una regulación al alza de proteínas proapoptósicas como PUMA y Bax. Aparte de las mutaciones de p53, la activación de oncogenes como *MDM2* o la pérdida de supresores tumorales como $p14^{ARF}$ pueden alterar la actividad de p53 en las células cancerosas (v. fig. 181-3).

Se puede comprobar la importancia que tienen las vías de p53 y de pRB-E2F en el desarrollo del cáncer examinando el ataque de estas vías por adenovirus tumorales. Por ejemplo, los oncogenes E6 y E7 del virus del papiloma humano actúan sobre p53 para degradarlo e impiden que pRB se una a E2F, respectivamente.

CARACTERÍSTICAS CRUCIALES DEL FENOTIPO DEL CÁNCER

Conforme las células van acumulando mutaciones oncogénicas, adquieren progresivamente la capacidad para burlar los mecanismos normales que controlan la homeostasis tisular. Aunque diferentes grupos de mutaciones pueden conducir al cáncer, existe una serie de características generales que deben cumplirse para que pueda desarrollarse un tumor. Estos cambios fenotípicos reciben el nombre de «señas distintivas del cáncer»: la capacidad para mantener el crecimiento y resistir a las señales que inhiben dicho crecimiento, para resistir la apoptosis, para estimular la angiogénesis, para adquirir la inmortalidad mediante su replicación, para metastatizar, para desregular la maquinaria energética de la célula y para evitar la destrucción inmunológica (tabla 181-3). A continuación analizamos estas características fundamentales, junto con otros factores que repercuten directamente en el desarrollo del cáncer y su tratamiento clínico.

Proliferación celular sostenida

La homeostasis tisular normal está regulada por el equilibrio entre las señales que favorecen la proliferación y aquellas otras que inhiben la proliferación e inducen la diferenciación. Existen numerosas mutaciones oncogénicas que liberan a las células cancerosas de esta regulación limitando su dependencia de los factores de crecimiento y debilitando su sensibilidad a las señales negativas. Como ya hemos señalado anteriormente, una alteración directa de la regulación del ciclo celular a través de la vía pRB-E2F y una activación de las vías de señalización que favorecen el crecimiento por activación de los oncogenes e inactivación de los supresores tumorales aíslan las células cancerosas de la necesidad de factores de crecimiento y de los efectos de las señales de crecimiento negativas. Asimismo, la pérdida de p53 contribuye a que sigan proliferando en presencia de daños genéticos que normalmente harían que el crecimiento se detuviera.

Inmortalidad replicativa

Incluso en presencia de señales positivas continuas de crecimiento, la mayoría de las células de los tejidos normales poseen una capacidad limitada para replicarse. Una vez que las células alcanzan ese límite, entran en un estado de senescencia o mueren por apoptosis (v. más adelante). Por consiguiente, para que el cáncer crezca hasta alcanzar un tamaño que tenga relevancia clínica hay que sobrepasar ese límite. Uno de los factores fundamentales que limitan la capacidad de replicación es el acortamiento de los cromosomas durante esta. El material genético situado en los extremos de los cromosomas está protegido contra esta pérdida por secuencias repetitivas de ADN conocidas como telómeros. Los telómeros forman, además, estructuras especializadas que protegen los cromosomas de las exonucleasas celulares y de la fusión por conexión de extremos no homólogos. Las células de línea germinal y algunas células madre expresan una enzima, la telomerasa, que es capaz de alargar sus telómeros tras la replicación. Sin embargo, en la mayoría de las células del cuerpo la replicación produce un acortamiento progresivo de los telómeros hasta que ya no pueden proteger los cromosomas; en ese momento, los extremos del ADN son reconocidos como daños en este, y la célula entra en estado de senescencia o de apoptosis. Las células tumorales evitan este destino adquiriendo determinados mecanismos para mantener la longitud de los telómeros por encima de ese mínimo crítico, y lo hacen fundamentalmente por una reexpresión de la telomerasa o, con menos frecuencia, por un mecanismo basado en la recombinación. La pérdida de telómeros puede contribuir, además, a la inestabilidad genética, ya que los defectos en la respuesta a los daños del ADN pueden permitir una replicación continuada en presencia de fusiones cromosómicas asociadas a la pérdida de telómeros.

TABLA 181-3 SEÑAS DISTINTIVAS DEL CÁNCER

- Mantiene la señalización de proliferación
- Evita los supresores del crecimiento
- Activa la invasión y las metástasis
- Permite la inmortalidad por replicación
- Induce la angiogénesis
- Se resiste a la muerte celular
- Desregula la maquinaria energética celular
- Evita la destrucción inmunitaria

Las «señas distintivas del cáncer» comprenden aquellas habilidades biológicas adquiridas durante el desarrollo multiescalonado de los tumores humanos. Esas señas se basan en una serie de «características capacitadoras», como la inestabilidad y las mutaciones del genoma y la inflamación favorecedora de los tumores. Aparte de las propias células cancerosas, los tumores reclutan una serie de células ostensiblemente normales que contribuyen a la adquisición de rasgos distintivos mediante la creación de un «microentorno tumoral».

Adaptado de Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646-674.

Apoptosis

La apoptosis es un mecanismo fisiológico de muerte celular programada que depende de una cascada de proteasas, que da lugar a la activación de caspasas verdugo. Es inducida por señales externas e internas y constituye una parte integral del desarrollo y el control de los daños tisulares. Muchas de las alteraciones que conducen al cáncer inducen también la apoptosis, fundamentalmente a través de la vía intrínseca. Esas alteraciones incluyen la activación de oncogenes, la actividad incontrolada de E2F por inactivación de la vía pRB y los daños en el ADN. Por consiguiente, para que el cáncer pueda progresar es necesario que los mecanismos venzan estas respuestas apoptósicas. Un mecanismo importante de apoptosis como consecuencia de las anomalías celulares intrínsecas consiste en la liberación mitocondrial de citocromo *c*, que activa las caspasas citoplásmicas. Los supresores tumorales Bax y Bim median la liberación de citocromo *c*, mientras que el oncogén *Bcl2* la inhibe. Otro mecanismo por el que las células cancerosas están menos expuestas a la apoptosis consiste en una regulación al alza de inhibidores de las proteínas apoptósicas (p. ej., survivina, XIAP, cIAP) que pueden anular directamente la actividad de las caspasas. Pueden producirse cambios en la expresión de las proteínas de supervivencia por una mutación de los oncogenes y los supresores tumorales o por una activación oncogénica de vías de señalización prosupervivencia como las de Akt y las de los factores de transcripción NF-κB. Como ya hemos señalado, la pérdida de actividad de p53 es un factor muy importante que contribuye a la resistencia de las células cancerosas a la apoptosis.

Aunque estos cambios ayudan a reducir el efecto de los cambios proapoptósicos asociados al desarrollo tumoral, la apoptosis es un fenómeno prevalente en muchos tumores, y las células cancerosas son susceptibles a las señales apoptósicas. Esta susceptibilidad representa una parte importante de la selectividad de los quimioterápicos citotóxicos, y los cambios que influyen en la apoptosis representan un mecanismo de resistencia farmacológica en el cáncer.

Respuestas al estrés

Las células cancerosas soportan un estrés significativo debido a la acumulación de mutaciones y daños genéticos, unida al entorno hostil en el que se desarrollan los tumores. Las células responden al estrés poniendo en marcha una respuesta que se caracteriza por una regulación al alza de proteínas chaperonas o acompañantes. Las chaperonas, como las proteínas de choque térmico hsp90 y hsp70, desempeñan un papel crucial en la regulación del pliegue de las proteínas y se expresan en cantidades muy pequeñas en condiciones normales. En condiciones de estrés, estas proteínas desempeñan una función limitadora, y su regulación al alza protege las células de los efectos perjudiciales de la desnaturalización proteica y reduce la apoptosis. Las células cancerosas muestran típicamente una respuesta constitutiva al estrés y dependen para poder sobrevivir de la presencia de concentraciones elevadas de proteínas chaperonas. En particular, muchos oncogenes dependen en gran medida de las chaperonas para desarrollar su actividad, lo que convierte a estas proteínas en posibles objetivos para el tratamiento anticanceroso. Aunque hasta la fecha no se ha aprobado ningún tratamiento antichaperonas, varios de ellos (especialmente aquellos dirigidos contra hsp90) han proporcionado resultados prometedores en estudios clínicos.

Angiogénesis

Al no poseer la capacidad para reclutar nuevos vasos sanguíneos mediante la angiogénesis, los tumores dependen de la difusión de oxígeno y nutrientes desde los tejidos circundantes y solo pueden aumentar de diámetro unos milímetros. La angiogénesis es una respuesta fisiológica normal que resulta esencial para el desarrollo normal y la cicatrización de las heridas, pero se encuentra en estado de latencia en la mayoría de los tejidos adultos. Está regulada por un equilibrio de señales proangiogénicas y antiangiogénicas; existen varios factores que pueden inclinar este equilibrio hacia la angiogénesis en las neoplasias. La hipoxia que experimentan los tumores al sobrepasar el límite de difusión del oxígeno representa un importante factor fisiológico inductor de la angiogénesis. Además, la activación de la señalización oncogénica y la pérdida de supresores tumorales inducen directamente una secreción de factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y una regulación a la baja de factores antiangiogénicos como Tsp-1. Muchos tumores reclutan, además, cantidades importantes de células inflamatorias que secretan factores proangiogénicos. La angiogénesis tumoral difiere de la observada en los tejidos normales; los vasos tumorales no se organizan correctamente. En los tumores, los vasos sanguíneos dejan salir agua y macromoléculas, lo que induce un incremento de la presión intratumoral. Además, esos vasos tienden a colapsarse, provocando hipoxia en zonas extensas de los tumores. Las propiedades de los vasos

booksmedicos.org

tumorales pueden plantear un problema para el tratamiento oncológico, especialmente para aquellas modalidades que necesitan oxígeno (p. ej., las radiaciones ionizantes).

La angiogénesis representa un objetivo muy atractivo para el tratamiento oncológico, y se han empezado a utilizar en la práctica clínica fármacos que actúan sobre ese proceso. Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la angiogénesis uniéndose a VEGF-A, ha obtenido la aprobación para su uso en el tratamiento del glioblastoma refractario. Otros inhibidores aprobados que actúan sobre varias cinasas y bloquean los receptores VEGF-A, como pazopanib, sorafenib y sunitinib, también pueden actuar parcialmente sobre la angiogénesis.

Invasión y metástasis

Con la mayoría de los tumores sólidos, la principal amenaza clínica radica en su capacidad para metastatizar. Una metástasis es un complejo proceso escalonado que implica la invasión local, la intravasación, la supervivencia en el aparato circulatorio, la extravasación y la colonización. Un mecanismo clave en este proceso es la transición epitelial-mesenquimatosa (TEM), que se caracteriza por la pérdida de las uniones intracelulares y la polaridad y por una ganancia de marcadores mesenquimatosos como vimentina. La TEM interviene normalmente en la dispersión de las células en desarrollo y en la regeneración tisular, pero puede quebrantarse en las células cancerosas, lo que las permite obtener mayor capacidad migratoria, invasividad y resistencia a la apoptosis. También se ha correlacionado la TEM con la adquisición de características de células madre (v. más adelante), lo que podría contribuir al asentamiento en la zona metastásica. Numerosos factores de transcripción, como Snail, Slug y Zeb1, y ARNm colaboran con los cambios de señalización oncogénica para inducir la TEM en las células cancerosas. Además de los cambios celulares inherentes, hay factores ambientales como la hipoxia y las interacciones tisulares que pueden modular la TEM.

Un cambio importante que puede inducir la TEM es la regulación a la baja de E-cadherina, un componente de las uniones adherentes y un supresor tumoral en la vía Wnt/β-catenina. En muchos casos, las células tumorales solo experimentan una TEM parcial, variando el grado de esta dentro de un mismo tumor y entre tumores diferentes. Por otra parte, la TEM es reversible y las células pueden experimentar una transición mesenquimatoso-epitelial (TME), que contribuye al asentamiento de los tumores en las zonas metastásicas.

Microentorno tumoral

Un tumor no consiste exclusivamente en un conjunto de células cancerosas transformadas, sino que representa un tejido complejo que incluye también una gran variedad de células estromales. La importancia que tienen los componentes estromales en el fenotipo tumoral se refleja en el hecho de que cuatro de los siete genes del perfil genético utilizado en el estudio Oncotype DX Colon Cancer Assay realizado recientemente para predecir el riesgo de recidiva en el cáncer de colon son factores estromales. El cáncer progresa en el contexto de una serie de interacciones complejas entre diferentes tipos de células, que pueden ser inductores importantes de la evolución de las células tumorales. Por ejemplo, la capacidad de reclutar células inmunitarias puede representar una ventaja importante para las células tumorales, ya que las células inflamatorias intratumorales secretan citocinas y factores de crecimiento que favorecen la proliferación y la supervivencia de las células tumorales, así como la angiogénesis. Además, el reclutamiento de células supresoras inmunitarias puede ayudar a los tumores a burlar la vigilancia inmunológica (v. más adelante). Gracias a ello, muchas neoplasias evolucionan para reclutar células inflamatorias, y a menudo se observa una infiltración de estas células en las biopsias tumorales.

Otros componentes celulares del estroma, como los fibroblastos, pueden secretar también factores de crecimiento que estimulan la supervivencia y proliferación de las células cancerosas. La interacción directa de las integrinas de las células cancerosas con la matriz extracelular y otras células favorece igualmente la carcinogenia mediante la activación de la cinasa de adhesión focal (FAK) y diversas vías de señalización oncogénica, como la señalización Mek/Erk y PI-3K/Akt (v. fig. 181-2).

Respuesta inmunitaria al cáncer

Cada vez hay más pruebas que indican que la vigilancia inmunológica y la supresión de células transformadas inmunógenas constituyen una barrera fisiológica contra el desarrollo del cáncer. Las células cancerosas pueden desarrollar una serie de mecanismos para burlar el sistema inmunológico. Pueden limitar el reconocimiento inmunitario regulando a la baja los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I o expresando proteínas supresoras inmunitarias como PD-L1. Las células cancerosas actúan también directamente sobre el sistema inmunitario. Secretan factores como TGF-β, VEGF e IL-10 que limitan la respuesta inmunitaria, potencian los puntos de control inmunológico y reclutan linfocitos T_{reg} y otras células supresoras inmunitarias. En la práctica clínica cada vez se aprovecha más la respuesta inmunológica para tratar el cáncer.[7] Una estrategia fundamental dentro del tratamiento inmunológico consiste en amplificar la respuesta antitumoral actuando sobre los puntos de control inmunológico. El ipilimumab es un anticuerpo humanizado cuyo uso ha sido aprobado para el tratamiento del melanoma que potencia la activación de los linfocitos T bloqueando la coinhibición mediada por CTLA-4. Otros tratamientos parecidos que actúan sobre puntos de control mediados por PD-1/PD-L1 han demostrado recientemente una eficacia clínica considerable. Las células cancerosas expresan igualmente antígenos que pueden emplearse en tratamientos de vacunación, como los antígenos del cáncer testicular que normalmente se expresan solo en células de la línea germinal (p. ej., NY-ESO-1) y determinados antígenos tisulares específicos. Sipuleucel-T es una vacuna oncológica contra la fosfatasa ácida prostática (PAP); se ha aprobado su uso en el cáncer de próstata refractario al tratamiento hormonal. Las pruebas disponibles indican que las respuestas inmunitarias pueden influir también en el efecto terapéutico de anticuerpos diseñados para atacar determinados oncogenes (v. a continuación y tabla 181-4).

TABLA 181-4 TRATAMIENTOS ANTICANCEROSOS DIRIGIDOS

FÁRMACO TERAPÉUTICO	TIPO	OBJETIVO	NEOPLASIA	INDICACIONES	PRUEBA ACOMPAÑANTE
Imatinib Dasatinib Nilotinib	Molécula pequeña	BCR-ABL	LMC, LMA	Cromosoma Filadelfia positivo	Análisis citogenético, FISH, PCR
Ponatinib Bosutinib	Molécula pequeña		LMC y LMA resistentes a un tratamiento previo con inhibidores de tirosina cinasas	Cromosoma Filadelfia positivo	Análisis citogenético, FISH, RT-PCR
Imatinib	Molécula pequeña	c-Kit	Tumores del estroma gastrointestinal	CD117 (c-Kit) positivo	Inmunohistoquímica (c-Kit PharmDx)
Cetuximab Panitumumab	Anticuerpo monoclonal	EGFR	Cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello	*KRAS* de tipo nativo en el cáncer de colon	PCR (*therascreen* KRAS RGQ Kit)
Gefitinib Erlotinib	Molécula pequeña	EGFR	CPNM	EGFR mutante	PCR (*therascreen* EGFR RGQ PCR Kit, cobas EGFR Mutation Test)
Tramatenib Dabrafenib Vemurafenib	Molécula pequeña	B-Raf	Melanoma	V600 mutante BRAF	PCR (THxID, cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test)
Trastuzumab	Anticuerpo monoclonal	Her2	Cáncer de mama, de estómago, gastroesofágico	Her2 positivo	Inmunohistoquímica (PATHWAY, InSite, Bond Oracle, HercepTest), FISH (Inform, PathVysion, SPOT-Light, HER2 CISH PharmDx)
Lapatinib	Molécula pequeña	Her2, EGFR	Cáncer de mama	Her2 positivo, resistente a trastuzumab	
Everolimús	Molécula pequeña	mTOR	Cáncer de mama, de páncreas, carcinoma renal, astrocitoma		
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal	VEGF	CPNM, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de riñón metastásico, glioblastoma		
Ipilimumab	Anticuerpo monoclonal	CTLA-4	Melanoma		

Las pruebas acompañantes entre paréntesis son pruebas estipuladas por la Food and Drug Administration estadounidense para determinados usos del fármaco correspondiente.
LLA = leucemia linfoblástica aguda; LMC = leucemia mieloide crónica; FISH = hibridación *in situ* fluorescente; CPNM = cáncer de pulmón no microcítico; PCR = reacción en cadena de la polimerasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Metabolismo energético

Las células cancerosas experimentan cambios en su metabolismo energético: es lo que se conoce como efecto Warburg, el cual se caracteriza por un aumento enorme de la captación de glucosa, que se orienta preferentemente a la glucólisis en lugar de a la respiración aeróbica. Entre las alteraciones oncogénicas que influyen en estos cambios en la captación y el metabolismo de la glucosa cabe destacar un aumento de la señalización PI-3K/Akt/mTor y una regulación al alza de c-Myc y de factor-1α inducible por la hipoxia (HIF-1α). Las mutaciones que alteran la succinato deshidrogenasa en el paraganglioma hereditario (v. tabla 181-1), la succinato deshidrogenasa o fumarato hidratasa en algunos carcinomas renales y la isocitrato deshidrogenada-1 y -2 *(IDH1, IDN2)* en el glioma parecen confirmar que las alteraciones metabólicas influyen directamente en la carcinogenia.[8] Aunque todavía está por determinar con exactitud la ventaja que confiere el efecto Warburg, parece razonable pensar que el aumento de la glucólisis proporciona muchos de los productos intermediarios necesarios para la síntesis de macromoléculas, por lo que podría ser necesaria para sostener el crecimiento tumoral. En algunos casos puede reflejar también una adaptación a la hipoxia tumoral. La posibilidad de alterar el metabolismo energético ha despertado un gran interés como biomarcador y objetivo para el tratamiento oncológico; en diversos estudios clínicos se han probado ya la 2-desoxiglucosa y los inhibidores de la 6-fosfofructo-2-cinasa, así como la piruvato cinasa M2. También se ha aprovechado la mayor captación de glucosa por las células tumorales para visualizar tumores *in vivo* mediante la tomografía por emisión de positrones.

Células madre cancerosas

Los tejidos normales en fase de proliferación contienen células madre pluripotenciales que se autorrenuevan, poseen una gran capacidad de proliferación y pueden diferenciarse en todos los tipos celulares de un tejido. La división de las células madre da lugar a células madre hijas y a células progenitoras amplificadoras del tránsito, más diferenciadas. Posteriormente, las células amplificadoras del tránsito siguen dividiéndose y se van diferenciando progresivamente, originando el espectro completo de los componentes celulares de un tejido. Las células madre son escasas en los tejidos y suelen dividirse muy lentamente, siendo la mayor parte de la proliferación la responsable de la renovación tisular que lleva a cabo la población amplificadora de tránsito. También pueden encontrarse células madre en tejidos considerados normalmente como no proliferativos, donde permanecen inactivas hasta que se requiere su intervención para reparar los tejidos.

Cada vez hay más pruebas que parecen indicar que las células cancerosas no tienen un fenotipo idéntico, sino que se organizan de un modo similar al de los tejidos proliferativos. El análisis de tumores sólidos y neoplasias hematopoyéticas ha revelado la presencia de poblaciones de células que tienen un gran potencial para regenerar neoplasias, mientras que el grueso de células cancerosas poseen un potencial de regeneración despreciable. Además, estas células pueden regenerar tumores que reproducen la heterogeneidad de la neoplasia maligna original. Estas células son análogas a las células madre de los tejidos normales en lo que se refiere a su capacidad para la autorrenovación y la regeneración «tisular» y, debido a ello, reciben el nombre de células madre cancerosas. El hecho de que las células madre cancerosas expresen muchos de los marcadores que hacen que las células madre se diferencien en los tejidos en los que se ha desarrollado el cáncer parece reforzar esta analogía. Además de su capacidad para autorrenovarse, las células madre cancerosas se diferencian del grueso de células cancerosas en el hecho de que se dividen lentamente y son relativamente resistentes a la quimioterapia. A pesar de esas diferencias, todavía está por determinar la relación exacta que existe entre las diferentes poblaciones de células cancerosas. Por ejemplo, la TEM puede inducir un fenotipo parecido al de las células madre cancerosas, abriendo la puerta a la posibilidad de que la adquisición de la «maternidad» por las células sea un proceso dinámico y que las células sean capaces de entrar y salir de un estado de células madre en respuesta a estímulos microambientales o de otro tipo.

Cualquiera que sea la naturaleza de las células madre cancerosas, la existencia de una población de células resistentes a la farmacoterapia con capacidad de autorrenovación ha obligado a reconsiderar los criterios que empleamos para valorar los tratamientos oncológicos. Aquellos tratamientos que no suprimen la población de células madre cancerosas están abocados a una recidiva, con independencia de la eficacia que puedan tener a la hora de reducir la masa cancerosa. Al desarrollar futuros protocolos de tratamiento, habrá que tener en cuenta la posible eficacia contra esa pequeña población de células madre cancerosas que puede ser difícil de detectar tras el tratamiento.

Heterogeneidad tumoral

Aparte de la heterogeneidad fenotípica que conlleva la presencia de células madre, las neoplasias muestran una heterogeneidad genética y morfológica muy considerable tanto en un mismo paciente como entre unos pacientes y otros.[9] La inestabilidad genética asociada al desarrollo del cáncer, unida al carácter arbitrario de las mutaciones oncogénicas, parece respaldar la deriva genética y la coevolución de células cancerosas con diferentes lesiones genéticas dentro de un mismo tumor. La heterogeneidad morfológica intratumoral es especialmente llamativa en el estroma, que se ve afectado no solo por la capacidad tumoral para reclutar diferentes tipos de células, sino también por factores aleatorios como la profundidad del tumor, las variaciones en su vascularización y las diferencias en el tejido circundante. La variación resultante en el microentorno genera diferentes presiones evolutivas que seleccionan la heterogeneidad regional dentro de las células cancerosas de un tumor. Incluso en aquellas neoplasias aparentemente homogéneas que surgen por expansión clonal de células idénticas genéticamente, pequeñas variaciones en su microentorno pueden permitir la supervivencia de subpoblaciones de células genéticamente diferentes.

La heterogeneidad tumoral tiene unas implicaciones terapéuticas análogas a las observadas con las células madre. Cabría esperar que poblaciones genéticamente distintas en microentornos diferentes difirieran en su susceptibilidad al tratamiento. Así, por ejemplo, es probable que las neoplasias heterogéneas incluyan subpoblaciones de células resistentes que pueden burlar el tratamiento y conducir a una recidiva. Este es un problema especialmente importante en el caso de las metástasis, que están expuestas a presiones ambientales diferentes a las del tumor original.

APROVECHAMIENTO DE LA BIOLOGÍA TUMORAL EN TRATAMIENTOS DIRIGIDOS

Tratamientos dirigidos

En la práctica clínica se están intentando aprovechar los conocimientos de los principios biológicos que condicionan el desarrollo del cáncer,[10] y cada vez es mayor el número de fármacos pensados para provocar cambios moleculares en el cáncer que se están estudiando en pacientes (v. tabla 181-4). Lo más prometedor de estos tratamientos es que, al inducir cambios específicos en el cáncer, es posible desarrollar tratamientos muy eficaces que carecen de los efectos secundarios de la quimioterapia citotóxica tradicional. La mayoría de los fármacos utilizados en la práctica actúan directamente sobre las vías oncogénicas, siendo la mayoría de los productos aprobados moléculas de pequeño tamaño que actúan sobre las proteína cinasas o anticuerpos que impiden la señalización de los receptores superficiales celulares (v. tabla 181-4). Otra posibilidad consiste en aprovechar la «letalidad sintética» potencial que producen los cambios oncogénicos, como en el caso de la susceptibilidad de las células con mutaciones BRCA1 o BRCA2 a los inhibidores de PARP (v. «Inestabilidad genómica y desarrollo del cáncer», anteriormente).

Por su naturaleza, los tratamientos dirigidos solo resultan eficaces en los tumores que presentan las mutaciones pertinentes. Determinadas mutaciones pueden ser habituales en tumores de una zona afectada en particular, razón por la que los tratamientos dirigidos se asocian a determinados tipos de cáncer (p. ej., los inhibidores de HER2 y el cáncer de mama, los inhibidores de EGFR y el cáncer de pulmón y de colon); no obstante, solo una subpoblación de tumores de una zona determinada será susceptible a un tratamiento dirigido específico. Por ejemplo, aunque las neoplasias mamarias con sobreexpresión de HER2 responden a trastuzumab (v. tabla 181-4), solo representan el 20-25% de todos los tumores mamarios; por otra parte, la mayoría de estos tumores mamarios que expresan HER2 no responde a los inhibidores de HER2. Los tumores pueden presentar también mutaciones en componentes situados corriente abajo de una vía de señalización que se oponen a la acción de un fármaco. Por ejemplo, B-Raf está corriente abajo de EGFR y, debido a ello, los inhibidores de EGFR no actúan sobre los tumores portadores de mutaciones que activan B-Raf, aunque sobreexpresen EGFR. Como resultado de todo esto, para poder aplicar tratamientos dirigidos hay que analizar los tumores y determinar si poseen el perfil genómico adecuado para responder a un tratamiento en particular. Para obtener resultados satisfactorios con fármacos dirigidos, es necesario que exista la mutación apropiada u otra anomalía molecular (v. tabla 181-4). La Food and Drug Administration estadounidense está aprobando el uso de muchos nuevos fármacos dirigidos, junto con una prueba diagnóstica acompañante para poder identificar los objetivos terapéuticos relevantes.

El uso de pruebas genéticas y de tratamientos dirigidos está desdibujando la clasificación de las neoplasias en función de la zona afectada. El hecho de que puedan producirse cambios genéticos similares en neoplasias de diferentes órganos significa que se puede usar un mismo fármaco para conseguir el mismo cambio molecular en neoplasias de diferente origen histológico (v. tabla 181-4). Todo esto, unido al hecho de que únicamente un subgrupo de tumores responde a un tratamiento dirigido, parece indicar que en el futuro la clasificación de los tumores basada en sus anomalías genéticas podrá tener mayor importancia en la elección del tratamiento que los tejidos de los que derivan.

Eficacia y resistencia a los tratamientos dirigidos

Cuando se dan los cambios genéticos apropiados, los tratamientos dirigidos pueden resultar sorprendentemente eficaces, especialmente en neoplasias homogéneas que se deben a una única lesión genética claramente definida. Esto es lo que sucede con la LMC positiva para el cromosoma Filadelfia, que se produce por una aberración en la actividad de la tirosina cinasa del oncogén *BCR-ABL* (cap. 184). El imatinib es un inhibidor de Abl (y también de PDGFR-α y c-Kit) que resulta muy eficaz en el tratamiento de los pacientes con LMC en fase crónica, transformando una enfermedad que siempre es mortal en otra con un índice de supervivencia a los 7 años del 90%

booksmedicos.org

aproximadamente. Conviene destacar que, a pesar de su eficacia clínica, la mayoría de los pacientes tratados con imatinib mantiene lesiones residuales, que recidivan al interrumpir el tratamiento. Esto mismo sucede con la mayoría de los tratamientos dirigidos que se emplean para el tratamiento continuo hasta la recidiva del proceso. Por consiguiente, incluso los tratamientos dirigidos satisfactorios pueden no curar el cáncer, sino que lo convierten en un trastorno crónico que necesita un tratamiento continuado para que el paciente pueda seguir beneficiándose de este.

Debido a su especificidad, la mayoría de los tratamientos dirigidos son especialmente vulnerables al desarrollo de resistencias como consecuencia de mutaciones que modifican la proteína diana. Aquellas mutaciones que alteran la unión al fármaco o inducen sobreexpresión (como amplificación) pueden inutilizar un tratamiento dirigido. La inestabilidad genética presente en los tumores, junto con la necesidad de tratamiento crónico con estos fármacos, agrava este problema. Las resistencias que aparecen por una mutación del objetivo pueden obviarse utilizando fármacos que sean insensibles a esa mutación. Por ejemplo, determinados inhibidores de la tirosina cinasa como dasatinib, nilotinib o ponatinib pueden demostrar eficacia contra BCR-ABL resistente a imatinib. Cuando la resistencia se debe a mutaciones en otra proteína que reduce la dependencia de un objetivo determinado, es posible actuar sobre las otras proteínas si se conocen. Por ejemplo, se está investigando el uso combinado de dabrafenib, un inhibidor de B-Raf (v. tabla 181-4), e inhibidores de EGFR para tratar tumores que son resistentes a estos últimos debido a una mutación de B-Raf activadora de V600 (v. fig. 181-2).

Aunque los tratamientos dirigidos han demostrado una gran eficacia en las neoplasias homogéneas, su eficacia es más limitada en la mayoría de los tumores más heterogéneos, como puede comprobarse con la LMC, en la que el imatinib demuestra una eficacia limitada en aquellos pacientes que experimentan crisis blásticas que acumulan otras lesiones moleculares (cap. 184). Existen tratamientos dirigidos que permiten prolongar la supervivencia de pacientes adecuadamente escogidos, pero en la mayoría de los casos estos tratamientos producen respuestas pasajeras con una aparición muy rápida de resistencias. El tratamiento puede fallar por la aparición de mutaciones *de novo* o por la existencia previa de una o más subpoblaciones de células resistentes en los tumores heterogéneos. La aparición tan rápida de tumores resistentes demuestra que la heterogeneidad tumoral es un problema muy importante. El uso de tratamientos combinados a base de fármacos dirigidos y quimioterapia convencional u otros tratamientos dirigidos es una de las estrategias que podrían mejorar la eficacia de estos fármacos (p. ej., se ha aprobado el uso de pertuzumab, un anticuerpo monoclonal que actúa sobre HER2, para el tratamiento combinado con trastuzumab y docetaxel en el cáncer de mama).

Efectos secundarios de los tratamientos dirigidos

Aunque los tratamientos dirigidos puedan carecer de la toxicidad sistémica de la quimioterapia tradicional, no están exentos de efectos secundarios. En el caso de la quimioterapia tradicional, la ventana terapéutica depende de la mayor susceptibilidad de las células cancerosas a sus efectos citotóxicos, y la dosis máxima tolerada (DMT) es lo que limita el tratamiento. Sin embargo, el concepto de DMT no tiene tanta validez en el caso de los tratamientos dirigidos, en los que los efectos secundarios son una consecuencia directa de la acción esperada del fármaco. La mayoría de los oncogenes tienen unos equivalentes celulares normales (protooncogenes) que regulan la homeostasis de los tejidos no tumorales. Dada la posibilidad de inhibir los protooncogenes mediante el uso de fármacos dirigidos, la interrupción de la homeostasis tisular normal puede ser en algunos casos una consecuencia inevitable de los tratamientos dirigidos. En muchas circunstancias, como las erupciones que provocan los inhibidores de EGFR, los efectos secundarios pueden ser una indicación de que el fármaco está actuando sobre su objetivo. Los efectos secundarios graves de los tratamientos dirigidos (como los problemas cardíacos asociados a los inhibidores de HER2) son poco frecuentes y suelen desaparecer al interrumpir el tratamiento.

Perfil genético y medicina personalizada

El desarrollo de tratamientos oncológicos de acción molecular nos permite adaptar el tratamiento al defecto específico que presenta el cáncer de un determinado paciente. Este tratamiento oncológico personalizado es posible gracias a los recientes avances tecnológicos en la secuenciación del ADN que permiten determinar el perfil mutacional de un tumor en muy poco tiempo. Actualmente se están desarrollando algunas tecnologías como las plataformas de *arrays* para el análisis de mutaciones en genes de interés, la secuenciación profunda de *drivers* conocidos de carcinogenia (es decir, lecturas repetidas de la secuencia de interés) y la secuenciación completa del genoma o el exoma (cap. 43). Cada una de estas técnicas tiene sus ventajas y sus inconvenientes. Por ejemplo, la secuenciación profunda permite identificar mutaciones en subpoblaciones de células que pueden pasar inadvertidas con otros métodos, pero esta técnica es más cara y requiere más tiempo. Por otra parte, con aquellas técnicas que permiten examinar rápidamente un número limitado de genes se pueden pasar por alto cambios que podrían identificarse mediante la secuenciación completa del genoma/exoma. Por consiguiente, todavía está por determinar cuál es la mejor estrategia para la medicina personalizada. Dado que para los análisis se utilizan normalmente biopsias de tumores primarios, también hay que abordar el problema de la heterogeneidad regional en los tumores y de las posibles diferencias genéticas en las metástasis para poder utilizar con éxito tratamientos más personalizados.

También se puede utilizar el perfil genético de los tumores para obtener información sobre el pronóstico. Merced a nuestros conocimientos cada vez mayores sobre la biología y la genética del cáncer, ha sido posible desarrollar firmas de mutación y expresión asociadas a distintos fenotipos cancerosos. Gracias a ello, actualmente disponemos de varias pruebas comerciales que utilizan el estado mutacional de un conjunto de genes para predecir el riesgo de recidiva y/o la agresividad de los tumores de mama (p. ej., MammaPrint, Oncotype DX), de colon (p. ej., Oncotype DX) y de próstata (p. ej., Prolaris, OncotypeDX) en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

182

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

DAVID P. STEENSMA Y RICHARD M. STONE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de síndromes de fracaso medular que se caracterizan en su conjunto por una hematopoyesis ineficaz que da lugar a citopenias en sangre periférica (generalmente anemia). Los SMD tienden a evolucionar a lo largo del tiempo y existe el riesgo de que progresen a una leucemia mieloide aguda (LMA), que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define arbitrariamente como la presencia de un 20% o más de células «blásticas» mieloides inmaduras en la sangre o la médula ósea.

Aunque algunos investigadores opinan que los SMD no deberían considerarse una forma de cáncer debido a que algunos casos se mantienen estables durante muchos años y algunos pacientes presentan un cuadro fisiopatológico dominado por una supresión autoinmunitaria de las células madre hematopoyéticas que recuerda la anemia aplásica, la OMS y otros organismos clasifican los SMD como neoplasias mieloides. Muchas de las mutaciones de genes somáticos que son recurrentes en los SMD aparecen también en la LMA y otras neoplasias mieloides, y generalmente hay uno o solo unos pocos clones mutantes en la médula ósea que contribuyen a la mayor parte de la celularidad medular.[1]

La OMS establece como criterios diagnósticos mínimos para los SMD la presencia de una citopenia significativa y persistente (es decir, hemoglobina < 11 g/dl, recuento neutrofílico absoluto $< 1.500/mm^3$ o recuento plaquetario $< 100.000/mm^3$) y al menos una de las siguientes características: 1) más de un 5% de formas blásticas en la médula ósea; 2) un cariotipo medular anormal con una anomalía cromosómica adquirida que concuerde con el diagnóstico de SMD; 3) otra prueba de hematopoyesis clonal aparte del cariotipo medular (p. ej., un resultado anormal al utilizar un panel de sondas de hibridación *in situ* fluorescente [FISH] dirigidas a anomalías cromosómicas habituales asociadas a los SMD), o 4) más de un 10% de células de cualquier linaje hematopoyético con aspecto displásico (es decir, que tengan una morfología anormal, que se describe más adelante) en un paciente en el que se han descartado otras causas de morfología celular displásica, como una deficiencia nutricional. A veces, los pacientes presentan citopenias persistentes y no cumplen totalmente estos criterios diagnósticos, aunque tras un estudio detallado no se alcanza ningún otro diagnóstico. En ocasiones, estos trastornos reciben el nombre de *citopenias idiopáticas de significación indeterminada* (ICUS, del inglés *idiopatic cytopenia of unknown significance*) y es necesario realizar un seguimiento prolongado de esos pacientes, ya que corren el riesgo de desarrollar un SMD manifiesto.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

No ha sido fácil calcular con exactitud la incidencia y la prevalencia de los SMD, debido en parte a las diferentes definiciones y a la imprecisión en la terminología utilizada desde siempre y también a que hasta hace poco tiempo no se incluían los casos de SMD en la mayoría de los registros globales de cáncer. Los datos del sistema de recogida de datos Survey, Epidemiology and End Results (SEER) del U.S. National Cancer Institute indican que cada año se diagnostican en EE. UU. entre 10.000 y 12.000 casos nuevos. Sin embargo, un análisis de los datos de las reclamaciones a las compañías de seguros (incluidas las reclamaciones a Medicare) parecen indicar que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aproximadamente. Conviene destacar que, a pesar de su eficacia clínica, la mayoría de los pacientes tratados con imatinib mantiene lesiones residuales, que recidivan al interrumpir el tratamiento. Esto mismo sucede con la mayoría de los tratamientos dirigidos que se emplean para el tratamiento continuo hasta la recidiva del proceso. Por consiguiente, incluso los tratamientos dirigidos satisfactorios pueden no curar el cáncer, sino que lo convierten en un trastorno crónico que necesita un tratamiento continuado para que el paciente pueda seguir beneficiándose de este.

Debido a su especificidad, la mayoría de los tratamientos dirigidos son especialmente vulnerables al desarrollo de resistencias como consecuencia de mutaciones que modifican la proteína diana. Aquellas mutaciones que alteran la unión al fármaco o inducen sobreexpresión (como amplificación) pueden inutilizar un tratamiento dirigido. La inestabilidad genética presente en los tumores, junto con la necesidad de tratamiento crónico con estos fármacos, agrava este problema. Las resistencias que aparecen por una mutación del objetivo pueden obviarse utilizando fármacos que sean insensibles a esa mutación. Por ejemplo, determinados inhibidores de la tirosina cinasa como dasatinib, nilotinib o ponatinib pueden demostrar eficacia contra BCR-ABL resistente a imatinib. Cuando la resistencia se debe a mutaciones en otra proteína que reduce la dependencia de un objetivo determinado, es posible actuar sobre las otras proteínas si se conocen. Por ejemplo, se está investigando el uso combinado de dabrafenib, un inhibidor de B-Raf (v. tabla 181-4), e inhibidores de EGFR para tratar tumores que son resistentes a estos últimos debido a una mutación de B-Raf activadora de V600 (v. fig. 181-2).

Aunque los tratamientos dirigidos han demostrado una gran eficacia en las neoplasias homogéneas, su eficacia es más limitada en la mayoría de los tumores más heterogéneos, como puede comprobarse con la LMC, en la que el imatinib demuestra una eficacia limitada en aquellos pacientes que experimentan crisis blásticas que acumulan otras lesiones moleculares (cap. 184). Existen tratamientos dirigidos que permiten prolongar la supervivencia de pacientes adecuadamente escogidos, pero en la mayoría de los casos estos tratamientos producen respuestas pasajeras con una aparición muy rápida de resistencias. El tratamiento puede fallar por la aparición de mutaciones *de novo* o por la existencia previa de una o más subpoblaciones de células resistentes en los tumores heterogéneos. La aparición tan rápida de tumores resistentes demuestra que la heterogeneidad tumoral es un problema muy importante. El uso de tratamientos combinados a base de fármacos dirigidos y quimioterapia convencional u otros tratamientos dirigidos es una de las estrategias que podrían mejorar la eficacia de estos fármacos (p. ej., se ha aprobado el uso de pertuzumab, un anticuerpo monoclonal que actúa sobre HER2, para el tratamiento combinado con trastuzumab y docetaxel en el cáncer de mama).

Efectos secundarios de los tratamientos dirigidos

Aunque los tratamientos dirigidos puedan carecer de la toxicidad sistémica de la quimioterapia tradicional, no están exentos de efectos secundarios. En el caso de la quimioterapia tradicional, la ventana terapéutica depende de la mayor susceptibilidad de las células cancerosas a sus efectos citotóxicos, y la dosis máxima tolerada (DMT) es lo que limita el tratamiento. Sin embargo, el concepto de DMT no tiene tanta validez en el caso de los tratamientos dirigidos, en los que los efectos secundarios son una consecuencia directa de la acción esperada del fármaco. La mayoría de los oncogenes tienen unos equivalentes celulares normales (protooncogenes) que regulan la homeostasis de los tejidos no tumorales. Dada la posibilidad de inhibir los protooncogenes mediante el uso de fármacos dirigidos, la interrupción de la homeostasis tisular normal puede ser en algunos casos una consecuencia inevitable de los tratamientos dirigidos. En muchas circunstancias, como las erupciones que provocan los inhibidores de EGFR, los efectos secundarios pueden ser una indicación de que el fármaco está actuando sobre su objetivo. Los efectos secundarios graves de los tratamientos dirigidos (como los problemas cardíacos asociados a los inhibidores de HER2) son poco frecuentes y suelen desaparecer al interrumpir el tratamiento.

Perfil genético y medicina personalizada

El desarrollo de tratamientos oncológicos de acción molecular nos permite adaptar el tratamiento al defecto específico que presenta el cáncer de un determinado paciente. Este tratamiento oncológico personalizado es posible gracias a los recientes avances tecnológicos en la secuenciación del ADN que permiten determinar el perfil mutacional de un tumor en muy poco tiempo. Actualmente se están desarrollando algunas tecnologías como las plataformas de *arrays* para el análisis de mutaciones en genes de interés, la secuenciación profunda de *drivers* conocidos de carcinogenia (es decir, lecturas repetidas de la secuencia de interés) y la secuenciación completa del genoma o el exoma (cap. 43). Cada una de estas técnicas tiene sus ventajas y sus inconvenientes. Por ejemplo, la secuenciación profunda permite identificar mutaciones en subpoblaciones de células que pueden pasar inadvertidas con otros métodos, pero esta técnica es más cara y requiere más tiempo. Por otra parte, con aquellas técnicas que permiten examinar rápidamente un número limitado de genes se pueden pasar por alto cambios que podrían identificarse mediante la secuenciación completa del genoma/exoma. Por consiguiente, todavía está por determinar cuál es la mejor estrategia para la medicina personalizada. Dado que para los análisis se utilizan normalmente biopsias de tumores primarios, también hay que abordar el problema de la heterogeneidad regional en los tumores y de las posibles diferencias genéticas en las metástasis para poder utilizar con éxito tratamientos más personalizados.

También se puede utilizar el perfil genético de los tumores para obtener información sobre el pronóstico. Merced a nuestros conocimientos cada vez mayores sobre la biología y la genética del cáncer, ha sido posible desarrollar firmas de mutación y expresión asociadas a distintos fenotipos cancerosos. Gracias a ello, actualmente disponemos de varias pruebas comerciales que utilizan el estado mutacional de un conjunto de genes para predecir el riesgo de recidiva y/o la agresividad de los tumores de mama (p. ej., MammaPrint, Oncotype DX), de colon (p. ej., Oncotype DX) y de próstata (p. ej., Prolaris, OncotypeDX) en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

182

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

DAVID P. STEENSMA Y RICHARD M. STONE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de síndromes de fracaso medular que se caracterizan en su conjunto por una hematopoyesis ineficaz que da lugar a citopenias en sangre periférica (generalmente anemia). Los SMD tienden a evolucionar a lo largo del tiempo y existe el riesgo de que progresen a una leucemia mieloide aguda (LMA), que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define arbitrariamente como la presencia de un 20% o más de células «blásticas» mieloides inmaduras en la sangre o la médula ósea.

Aunque algunos investigadores opinan que los SMD no deberían considerarse una forma de cáncer debido a que algunos casos se mantienen estables durante muchos años y algunos pacientes presentan un cuadro fisiopatológico dominado por una supresión autoinmunitaria de las células madre hematopoyéticas que recuerda la anemia aplásica, la OMS y otros organismos clasifican los SMD como neoplasias mieloides. Muchas de las mutaciones de genes somáticos que son recurrentes en los SMD aparecen también en la LMA y otras neoplasias mieloides, y generalmente hay uno o solo unos pocos clones mutantes en la médula ósea que contribuyen a la mayor parte de la celularidad medular.[1]

La OMS establece como criterios diagnósticos mínimos para los SMD la presencia de una citopenia significativa y persistente (es decir, hemoglobina < 11 g/dl, recuento neutrofílico absoluto $< 1.500/mm^3$ o recuento plaquetario $< 100.000/mm^3$) y al menos una de las siguientes características: 1) más de un 5% de formas blásticas en la médula ósea; 2) un cariotipo medular anormal con una anomalía cromosómica adquirida que concuerde con el diagnóstico de SMD; 3) otra prueba de hematopoyesis clonal aparte del cariotipo medular (p. ej., un resultado anormal al utilizar un panel de sondas de hibridación *in situ* fluorescente [FISH] dirigidas a anomalías cromosómicas habituales asociadas a los SMD), o 4) más de un 10% de células de cualquier linaje hematopoyético con aspecto displásico (es decir, que tengan una morfología anormal, que se describe más adelante) en un paciente en el que se han descartado otras causas de morfología celular displásica, como una deficiencia nutricional. A veces, los pacientes presentan citopenias persistentes y no cumplen totalmente estos criterios diagnósticos, aunque tras un estudio detallado no se alcanza ningún otro diagnóstico. En ocasiones, estos trastornos reciben el nombre de *citopenias idiopáticas de significación indeterminada* (ICUS, del inglés *idiopatic cytopenia of unknown significance*) y es necesario realizar un seguimiento prolongado de esos pacientes, ya que corren el riesgo de desarrollar un SMD manifiesto.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

No ha sido fácil calcular con exactitud la incidencia y la prevalencia de los SMD, debido en parte a las diferentes definiciones y a la imprecisión en la terminología utilizada desde siempre y también a que hasta hace poco tiempo no se incluían los casos de SMD en la mayoría de los registros globales de cáncer. Los datos del sistema de recogida de datos Survey, Epidemiology and End Results (SEER) del U.S. National Cancer Institute indican que cada año se diagnostican en EE. UU. entre 10.000 y 12.000 casos nuevos. Sin embargo, un análisis de los datos de las reclamaciones a las compañías de seguros (incluidas las reclamaciones a Medicare) parecen indicar que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la incidencia real de los SMD es muy superior: por lo menos 40.000 casos nuevos cada año en EE. UU., una incidencia varias veces mayor que la de la LMA.[3] Además, muchos pacientes geriátricos con citopenias de etiología incierta y que pueden tener un SMD no son evaluados adecuadamente (p. ej., no se someten a un aspirado de médula ósea) y nunca reciben un diagnóstico de SMD.

El principal factor de riesgo de desarrollo de los SMD es el envejecimiento, siendo la enfermedad una consecuencia de la adquisición acumulada de mutaciones somáticas en las células madre medulares. La frecuencia con la que se diagnostica un SMD es algo mayor entre los trabajadores de determinadas industrias como la petrolera y el sector agrario, debido probablemente a la exposición a hidrocarburos genotóxicos, que puede acelerar la adquisición de esas mutaciones. En términos generales, se observa un ligero predominio masculino, debido probablemente a patrones de exposición ocupacional. En Asia y Europa Oriental, los SMD suelen diagnosticarse a edades más tempranas que en los países occidentales; en EE. UU., la edad media a la que se diagnostica el SMD es de 71 años, mientras que en China se aproxima a los 50 años.

Las personas que han estado expuestas a radiaciones ionizantes o a determinados tipos de quimioterapia citotóxica (p. ej., alquilantes como el clorambucilo o inhibidores de la topoisomerasa II como el etopósido o la doxorubicina) están más expuestas a desarrollar un SMD posteriormente. La incidencia máxima de diagnóstico del SMD tras la exposición a sustancias alquilantes o a radiaciones se observa 5-10 años después, mientras que tras la exposición a un inhibidor de la topoisomerasa se alcanza 1-3 años después. El riesgo nunca desaparece por completo; incluso 50 años después de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki en Japón, las personas expuestas a la radiación seguían siendo diagnosticadas de SMD con mayor frecuencia que la población no expuesta. Se dice que los pacientes con antecedentes de exposición a la quimioterapia o a las radiaciones sufren un SMD relacionado con el tratamiento (SMDt) o SMD «secundario».

Aunque los SMD familiares no son muy frecuentes, existen mutaciones en líneas germinales en varios genes (como *RUNX1* y *GATA2*) que predisponen al SMD.[4] Las mutaciones de *RUNX1* se asocian a un pródromo de trombocitopenia que puede confundirse con la púrpura trombocitopénica inmunitaria, mientras que las mutaciones de *GATA2* se asocian a antecedentes de infecciones micobacterianas y monocitopenia.

BIOPATOLOGÍA

Los SMD son trastornos clonales; es decir, una o varias células madre o progenitoras de la médula que son portadoras de mutaciones en genes somáticos se expanden y proliferan a expensas de las células madre sanas y llegan a dominar la médula ósea. Posteriormente, esos clones pueden adquirir mutaciones adicionales que dan origen a subclones que contribuyen a la progresión de la enfermedad. Como ya hemos señalado anteriormente, la exposición a las radiaciones o a sustancias químicas nocivas para el ADN puede acelerar el proceso de adquisición de mutaciones somáticas.

La celularidad medular suele ser normal o está aumentada en los SMD, pero debido a una excesiva apoptosis (es decir, una muerte celular programada) de las células hematopoyéticas de la médula ósea se producen las citopenias en sangre periférica. Las fases iniciales de un SMD se caracterizan por una apoptosis excesiva en la médula ósea, pero, conforme la enfermedad progresa hacia la LMA y uno de los clones empieza a dominar, puede disminuir la apoptosis intramedular. Por otra parte, la diferenciación hematopoyética (que es desordenada, pero todavía puede continuar en las fases iniciales de la enfermedad) puede quedar totalmente anulada en una fase posterior, de tal manera que la mayoría de las células hematopoyéticas en desarrollo se detienen en la etapa mieloblástica. Si un 20% o más de las células presentes en la médula o la sangre son células blásticas, se considera que se trata de LMA; por definición, en un SMD el porcentaje de células blásticas es inferior al 20%.

El cariotipado rutinario en metafase permite detectar importantes ganancias y pérdidas de material cromosómico en las células enfermas, como monosomías, trisomías y grandes deleciones cromosómicas, en la mitad de los pacientes con SMD *de novo* y en más del 80% de los pacientes con SMDt.[5] Las nuevas técnicas genéticas, como la hibridación genómica comparada basada en *arrays,* permiten detectar deleciones cromosómicas crípticas en pacientes con SMD que tienen un cariotipo normal.

Actualmente sabemos que en los SMD hay más de 25 genes que sufren mutaciones recurrentes.[6,7] No existe ninguna mutación dominante; los SMD se asocian a una heterogeneidad genética considerable. En la tabla 182-1 se enumeran estos genes, así como la función más probable de las proteínas que codifican. Más del 90% de los pacientes presentan al menos una mutación somática clonal detectable, y en la mayoría de los pacientes con SMD pueden detectarse varias de esas mutaciones en las células medulares. En los SMD son frecuentes las mutaciones que alteran los patrones epigenéticos (p. ej., la metilación del ADN) y la conformación de la cromatina (p. ej., las interacciones histonas-ADN), y esta podría ser la razón por la que los fármacos que alteran la metilación del ADN, como azacitidina y decitabina, producen efecto en algunos pacientes. Además, son frecuentes las mutaciones que alteran el empalme previo del ARNm, especialmente en pacientes con anemia refractaria por un subtipo de SMD con sideroblastos en anillo, aunque no se conocen bien los genes específicos que no están bien empalmados y dan lugar a un fenotipo de SMD.

Un subgrupo de pacientes con hallazgos histopatológicos que recuerdan a los de los SMD sufrirán una supresión autoinmunitaria de la hematopoyesis, que puede estar provocada por una población clonal de linfocitos T.[8] Los pacientes tienen más probabilidades de que su fracaso medular presente un componente inmunitario si tienen menos de 55 años y una médula hipocelular similar a la que se observa en la anemia aplásica, un patrón cromosómico normal o una trisomía 8 en lugar de un cariotipo más complejo, una población celular de hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 160) detectable mediante la citometría de flujo y un tipo tisular HLA-DR15. Estos pacientes pueden responder al tratamiento inmunodepresor con antilinfocitos T.

La mayoría de los pacientes con SMD acuden al médico debido a que tienen anemia (que aparece en el 95% los casos y suele ser macrocítica); la mitad de los pacientes presentan, además, neutropenia, trombocitopenia o ambas cosas en el momento del diagnóstico. La sangre periférica y la médula ósea muestran las anomalías morfológicas celulares «displásicas» características. En la sangre periférica, estas anomalías consisten en la presencia de neutrófilos hipogranulares, neutrófilos hipolobulados como las seudocélulas de Pelger-Hüet bilobuladas, anomalías en el tamaño y la granularidad de las plaquetas, eritrocitos poco hemoglobinizados y células mieloides precoces circulantes como un reducido número de mieloblastos. Las anomalías de maduración que pueden observarse en la médula ósea son una maduración eritroide megaloblastoide, la presencia de células eritroides multinucleadas, sideroblastos en anillo (es decir, precursores eritroides con mitocondrias anormales que contienen hierro perinuclear y que pueden visualizarse mediante la tinción con azul de Prusia de Perls), cariorrexis nuclear, anomalías en la línea mieloide como mielopoyesis desviada a la izquierda y presencia de células blancas hipogranulares y anomalías megacariocíticas como la presencia de micromegacariocitos, megacariocitos hipernucleados de gran tamaño y megacariocitos hipolobulados (fig. 182-1). En los SMD es frecuente observar un ligero aumento de la fibrosis reticulínica, pero no es frecuente la fibrosis reticulínica grave ni la fibrosis colagenosa. En los SMD no es habitual observar hematopoyesis extramedular, y la presencia de esplenomegalia o hepatomegalia debe hacernos pensar en otra causa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los SMD experimentan una evolución natural muy variable. Aproximadamente la mitad de los pacientes mueren por complicaciones de las citopenias, en particular por infecciones secundarias a la neutropenia y a los defectos funcionales de los neutrófilos (pérdida de actividad bactericida debido a la hipogranularidad). Entre las infecciones mortales que pueden producirse en los SMD, las más frecuentes son la neumonía y la bacteriemia por infecciones gastrointestinales o urinarias. Las hemorragias constituyen la segunda causa de muerte. Además, la anemia puede exacerbar los trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares. Aproximadamente un 25% de los pacientes experimentan una progresión a LMA, que suele constituir una complicación mortal. Y por último, dado que los SMD suelen diagnosticarse en pacientes mayores o con antecedentes de cáncer, las causas sin relación alguna son el principal factor que contribuye a la muerte al menos en un tercio de los pacientes.

En la evolución clínica de los SMD predominan las complicaciones de la citopenia, como hemorragias mucosas, infecciones recurrentes, disnea de esfuerzo y cansancio. El cansancio no guarda una correlación directa con el grado de anemia y puede deberse en parte a la liberación de citocinas por las células clonales anómalas. En el 10-15% de los pacientes se observan manifestaciones paraneoplásicas como dermatosis neutrofílica (síndrome de Sweet; cap. 440), artritis inflamatoria y otros síndromes reumatológicos. Las transfusiones repetidas de eritrocitos pueden causar hemosiderosis transfusional y disfunciones orgánicas (como anomalías hepáticas y cardíacas). La frecuencia real de las complicaciones clínicas por sobrecarga de hierro y la importancia del tratamiento de los SMD con quelantes son motivo de controversia.

DIAGNÓSTICO

Se suele sospechar el diagnóstico de SMD cuando se descubre que un paciente tiene citopenias, especialmente anemia macrocítica en una persona mayor que no se debe a deficiencia de vitamina B_{12} o de folato, a los efectos de la farmacoterapia (p. ej., metotrexato o azatioprina) o a un consumo excesivo de alcohol. Las anomalías en el recuento hematológico pueden constituir un hallazgo casual, pero la mayoría de los pacientes con SMD manifiestan síntomas como cansancio, disnea y otros síntomas asociados a la citopenia.

Para establecer el diagnóstico, se requiere un aspirado de médula ósea; una biopsia medular central (trépano) resulta también muy útil y puede aportar información sobre la arquitectura y la celularidad general de la médula ósea.[9] Los estudios citogenéticos en metafase son fundamentales, pero solo hay que recurrir a la FISH si fracasa el estudio del cariotipo debido a una aspiración infructuosa. No es frecuente observar anomalías en la FISH de aquellos pacientes en los que pueden encontrarse al menos 20 metafases al analizar el cariotipo.

No todo lo que es displásico es un SMD, y es importante considerar otras posibles causas para las citopenias y las anomalías morfológicas. El diagnóstico diferencial incluye trastornos no clonales como la deficiencia de vitamina B_{12} o de folato, la deficiencia de cobre, la deficiencia de hierro, las infecciones por el VIH, la exposición a determinados fármacos (especialmente quimioterápicos citotóxicos) o trastornos

booksmedicos.org

TABLA 182-1 MUTACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A LOS SMD Y CLASE FUNCIONAL DE LA PROTEÍNA ASOCIADA

GENES MUTADOS RECURRENTEMENTE	FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN EN LOS SMD	NOTAS ADICIONALES
COMPONENTES DEL ESPLICEOSOMA (ALTERACIÓN PREVIA AL EMPALME DEL ARNm)		
SF3B1	20-25%	Marcada correlación con la presencia de sideroblastos en anillo (60-80% de los casos de RARS), a menudo coexiste con mutaciones *DNMT3A**
*U2AF1**	5-10%	A menudo coexiste con del(20q)
SRSF2	5-10%	Más frecuente en la LMMC (25-30%), a menudo coexiste con mutaciones *RUNX1** o *ASXL1**
ZRSR2	5-10%	
U2AD2, SFRA1, PRPF40B, SF1	< 2% cada una	
PATRÓN EPIGENÉTICO Y MODIFICADORES DE LA CONFORMACIÓN DE LA CROMATINA		
TET2	20%	Más frecuente en la LMMC (≈40%)
*DNMT3A**	10-15%	Conlleva un pronóstico desfavorable tras el trasplante
SETPB1	5-10%	Más frecuente en la LMMC; las mutaciones en las líneas germinales producen el síndrome de Schinzel-Giedion
*ASXL1**	10-20%	Más frecuente en la LMMC (≈40%)
*EZH2**	6%	Más frecuente en la LMMC (≈12%)
KDM6A	< 2%	Poco frecuente en los SMD, más frecuente en la LMMC
IDH1,IDH2	< 2%	Más frecuente en la LMA que en los SMD
PHF6	< 1%	
ATRX	Poco frecuente	Se asocia a la α-talasemia adquirida (inclusiones de hemoglobina H en los eritrocitos)
FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN		
*RUNX1**	10-15%	Las mutaciones en la línea germinal provocan un trastorno plaquetario familiar con propensión a la LMA (FPD-AML)
*ETV6**	< 5%	Translocaciones frecuentes en la LMA; anteriormente conocida como *TEL*
MYBL2	< 1%	
GATA2	Poco frecuente	Las mutaciones en la línea germinal provocan un SMD familiar con monocitopenia
CEBPA	Poco frecuente	Mutado con más frecuencia en la LMA, las mutaciones en la línea germinal provocan LMA familiar sin displasia previa
WT1	Poco frecuente	Mutado más frecuentemente en la LMA
ESTABILIDAD DEL GENOMA		
*TP53**	5-10%	Conlleva un pronóstico muy malo; se asocia a SMDt y a un cariotipo complejo
SEÑALIZACIÓN DE LA TIROSINA CINASA		En conjunto, estos genes suelen estar más mutados en las neoplasias malignas mieloides con un componente proliferativo
NRAS, KRAS, BRAF*	5-10% en conjunto	Las mutaciones *NRAS* son más frecuentes en la LMMC y la LMA; primeras mutaciones descritas en los SMD (1987)
JAK2	< 5%	Más frecuente en RARS con trombocitosis (RARS-T) (50%)
CBL, CBLB	< 5%	Mutados más frecuentemente en la LMMC que en los SMD
FLT3, MPL, KIT	< 1%	*MPL* mutado en (5%) de RARS-t, las mutaciones *FLT3* y *KIT* son infrecuentes en los SMD y mucho más frecuentes en la LMA
NF1	< 1%	Las mutaciones de la línea germinal provocan neurofibromatosis de tipo 1
PTPN11	< 1%	Infrecuente en los SMD, más frecuente en la LMMJ (30%)
OTRAS		
NPM1	< 2%	Mutado mucho más frecuentemente en la LMA
GNAS	< 1%	
BCOR, BCORL1	< 1%	
UMODL1	< 1%	
ZSWIM4	< 1%	
Cohesinas (*RAD21, STAG1, STAG2, SNC3, SMC1A*)	Poco frecuente	

*Se han marcado con un asterisco aquellas mutaciones que parecen asociarse independientemente con un pronóstico desfavorable en los SMD. (Bejar R. Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2014;99:956-964.)
LMA = leucemia mieloide aguda; LMMC = leucemia mielomonocítica crónica; LMMJ = leucemia mielomonocítica juvenil; RARS = anemia refractaria con sideroblastos en anillo; SMDt = SMD relacionado con el tratamiento.
Datos basados en Bejar R, Levine R, Ebert BL. *J Clin Oncol.* 2011;29:504-515, y otros.

inmunitarios como la leucemia granular de linfocitos T grandes (T-LGL). En los pacientes con anemia sideroblástica aislada es importante descartar las anemias sideroblásticas congénitas, como aquellas que se deben a mutaciones de *ALAS2* en la línea germinal, que pueden manifestarse posteriormente.

También hay que distinguir los SMD de la anemia aplásica (cap. 165), que puede ser oligoclonal pero no suele asociarse a las células de Pelger-Hüet u otras anomalías morfológicas; además, el cariotipo cromosómico suele ser normal en la anemia aplásica. Los SMD pueden confundirse también con la LMA o con una neoplasia mieloproliferativa (NMP) como la mielofibrosis primaria. Entre los casos en los que pueden solaparse características de los SMD (como las citopenias) y de las NMP (como la leucocitosis y la esplenomegalia) (cap. 166) se incluye la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). La OMS clasifica los síndromes de SMD/NMP solapados aparte de los SMD, y estos casos presentan un espectro mutacional exclusivo.

La OMS reconoce varios subtipos diferentes de SMD con un riesgo variable de progresión a la leucemia, que se enumeran en la tabla 182-2. Si un paciente presenta citopenias pero no tiene anomalías morfológicas características asociadas a los SMD, y a pesar de ello tiene una anomalía citogenética medular típica asociada a los SMD (como pérdida del cromosoma 7 o deleción del brazo largo del cromosoma 5), se considera que sufre un «SMD inclasificable» (SMD-I) y no corre riesgo de progresión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

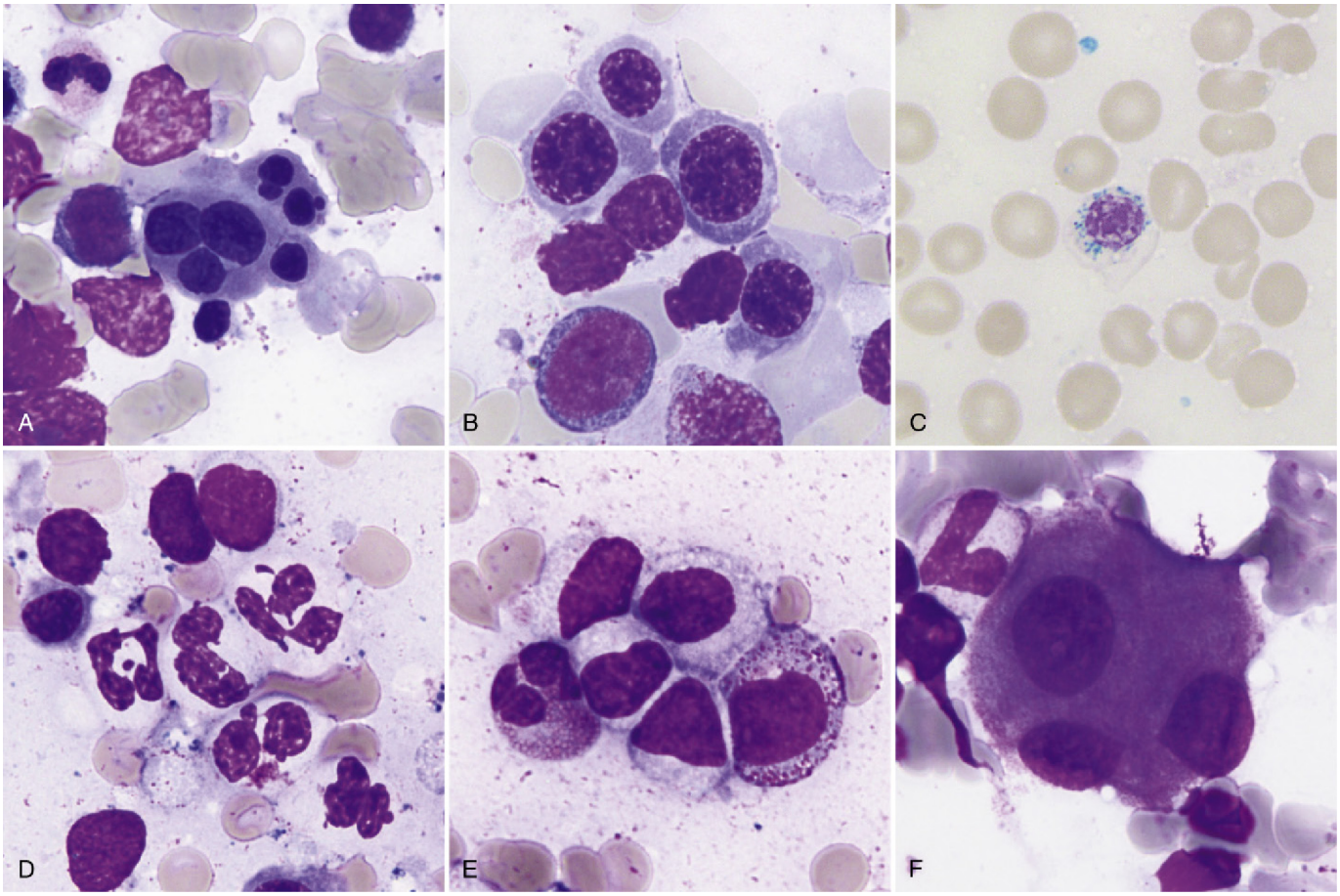

FIGURA 182-1. **Anomalías morfológicas de las células displásicas que se observan habitualmente en la sangre periférica o la médula ósea de los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD). A.** Precursor eritroide multinucleado. **B.** Maduración megaloblastoide de precursores eritroides con cromatina nuclear «abierta». **C.** Sideroblasto en anillo (precursor eritroide patológico). **D.** Neutrófilos hipogranulares. **E.** Seudoanomalía de Pelger-Hüet (neutrófilo hipolobulado). **F.** Lobulación anómala del núcleo de un megacariocito: una célula *pawn ball* con tres núcleos/lóbulos nucleares independientes. **A, B, D y F** son aspirados de médula ósea teñidos con Wright-Giemsa; **C** es aspirado de médula ósea con reacción azul Prusia de Perls; **E** es sangre periférica teñida con Wright-Giemsa. (Figuras por cortesía de Elizabeth A. Morgan, MD, PhD, Brigham & Women's Hospital.)

TABLA 182-2 SUBTIPOS DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

SUBTIPO DE SMD	DISPLASIA	RECUENTO DE BLASTOS	OTROS HALLAZGOS

Citopenia refractaria con displasia unilineal (RCUD)	• Presentes solo en un linaje (> 10% de células de esa línea):
	  • Eritroide (subtipo: anemia refractaria)
	  • Mieloide (subtipo: neutropenia refractaria)
	  • Megacariocítica (subtipo: trombocitopenia refractaria)
		• Sangre periférica: < 1%
		• Médula ósea: < 5%
			• En esta categoría pueden incluirse casos con citopenias de dos linajes, pero la displasia medular puede limitarse a un linaje
			• Los sideroblastos en anillo representan < 15% de los precursores eritroides

Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS)	• Presente en el linaje eritroide (> 10% de precursores eritroides)	• Sangre periférica: cero • Médula ósea: < 5%	• Anemia (normocítica/macrocítica) • Los sideroblastos en anillo representan ≥ 15% de precursores eritroides
Citopenia refractaria con displasia multilinaje (RCMD)	• Presente en dos o más linajes (> 10% de células de cada linaje afectado)	• Sangre periférica: < 1% • Médula ósea: < 5%	• Una o más citopenias • Ausencia de bastones de Auer • Puede haber o no ≥ 15% de sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con exceso de blastos 1 (RAEB-1)	• Presente en uno o más linajes (> 10% de células de cada linaje afectado)	• Sangre periférica: < 5% • Médula ósea: 5-9%	• Una o más citopenias • Ausencia de bastones de Auer • 2-4% de blastos en sangre periférica → RAEB-1
Anemia refractaria con exceso de blastos-2 (RAEB-2)	• Presente en uno o más linajes (> 10% de células de cada linaje afectado)	• Sangre periférica: 5-19% • Médula ósea: 10-19%	• Una o más citopenias • Presencia de bastones de Auer con cualquier recuento de blastos < 20% → RAEB-2
SMD con deleción aislada del cromosoma 5q (síndrome 5q–)	• Mayor número de megacariocitos, muchos de ellos pequeños y con núcleos hipolobulados/bilobulados • Displasia de otros linajes menos frecuente	• Sangre periférica: presencia escasa o nula de blastos (< 1%) • Médula ósea: < 5%	• Anemia (a menudo macrocítica) con o sin otras citopenias/trombocitosis • Ausencia de bastones de Auer • Deleción intersticial o terminal del brazo largo del cromosoma 5
SMD inclasificable (SMD-I)	• Inequívoca, pero presente en < 10% de las células de uno o más linajes	• Sangre periférica: ≤ 1% • Médula ósea: < 5%	• Puede progresar a un SMD específico • Puede incluir también casos clasificados por lo demás como RCUD o RCMD, pero con 1% de blastos en sangre periférica; RCUD, pero con pancitopenia • En esta categoría pueden incluirse casos con una anomalía cromosómica asociada a SMD (aparte de la pérdida del cromosoma Y, la trisomía 8 o la deleción del cromosoma 20), pero sin displasia

Datos basados en Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Debido a la heterogeneidad de los SMD y al espectro tan amplio de condiciones funcionales y comorbilidades que se observa en la población típicamente mayor de pacientes con SMD, es necesario individualizar el tratamiento. Actualmente, la ausencia de un objetivo molecular específico y claramente caracterizado en la mayoría de los pacientes con SMD impide utilizar un tratamiento basado verdaderamente en las características biológicas. Los algoritmos empleados para su tratamiento (fig. 182-2) se basan sobre todo en el pronóstico del paciente, tal como explicaremos más adelante.

Actitud general ante el paciente

A la hora de escoger un posible tratamiento para un paciente con SMD, el médico debe tener en cuenta su edad, las comorbilidades y el estado funcional, la biología del proceso (que actualmente se basa en la valoración de los hallazgos en sangre periférica y médula ósea y en el análisis citogenético) y el ritmo de evolución del proceso. Algunos pacientes con SMD tienen citopenias leves y síntomas mínimos o inexistentes, y parece razonable limitarse a observarlos sin necesidad de tratarlos. En pacientes de más riesgo (p. ej., riesgo intermedio 2 o riesgo alto en el Internacional Prognosis Scoring System [IPSS]) suele estar indicado el tratamiento inmediato debido a que suelen sufrir una citopenia muy marcada y tienen una esperanza de vida de menos de 2 años. En pacientes de menos riesgo (riesgo bajo e intermedio 1 en el IPSS) conviene adoptar una actitud más prudente. El único tratamiento curativo para los SMD es el trasplante alogénico de células madre, razón por la que se debe considerar esta opción al desarrollar un plan de tratamiento si el paciente es bastante joven y no presenta otros problemas médicos importantes.

Tratamiento de apoyo

Factores de crecimiento hematopoyético y otras medidas contra las citopenias

Dado que la mayoría de los pacientes con SMD tienen anemia, a menudo se utilizan fármacos estimuladores de la eritropoyesis (ESA) como epoetina y darbepoetina, aunque la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense no ha aprobado el uso específico de estos productos para el tratamiento de los SMD. Generalmente, los ESA tienen unos efectos beneficiosos modestos y de duración limitada, y no existen datos prospectivos que confirmen que pueden prolongar la supervivencia. Los pacientes con menores concentraciones séricas basales de eritropoyetina (< 500 U/l y, especialmente, < 100 U/l) tienen más probabilidades de responder a los ESA que aquellos con concentraciones séricas basales de eritropoyetina superiores. En pacientes mayores es más frecuente obtener una respuesta inadecuadamente baja con la eritropoyetina a un determinado grado de anemia, debido a la mayor frecuencia de insuficiencia renal. Hay que dar por terminada la prueba si no se observa ninguna respuesta después de 2 o 3 meses de tratamiento con ESA. En pacientes con anemia refractaria y sideroblastos en anillo (RARS), la adición de factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) a los ESA puede potenciar la respuesta eritropoyética.[10] Algunos pacientes pueden responder al tratamiento con andrógenos, pero hay que tener en cuenta el riesgo de hiperplasia prostática en los hombres y de otras complicaciones como la hepatotoxicidad.

Aunque los factores de crecimiento mieloide como G-CSF pueden mejorar la neutropenia que suele observarse en los pacientes con SMD, es probable que esa opción (presumiblemente no leucemógena, como se temía en otros tiempos) no reduzca el riesgo de infecciones ni tenga otros beneficios clínicos, debido posiblemente a la disfunción neutrofílica que puede coexistir con la neutropenia. Los antibióticos profilácticos no tienen una utilidad muy clara.

Se ha aprobado el uso de romiplostim y eltrombopag, dos fármacos estimuladores de la trombopoyesis, para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Se han llevado a cabo estudios limitados de estos fármacos en los SMD, y la FDA no ha aprobado todavía su uso en estos. Probablemente no deban utilizarse en pacientes de alto riesgo con un número excesivo de blastos, ya que podrían favorecer la leucemogenia, aunque podría estar justificado un tratamiento de prueba en un paciente con SMD de riesgo bajo y trombocitopenia o hemorragias graves. Las transfusiones de plaquetas (caps. 172 y 177) deben utilizarse de manera juiciosa en los pacientes con SMD debido al riesgo de aloinmunización; las transfusiones profilácticas están indicadas únicamente en pacientes con recuentos plaquetarios inferiores a 5.000-10.000/mm^3. Los pacientes con hemorragias mucosas y trombocitopenia refractaria pueden beneficiarse del tratamiento con antifibrinolíticos como el ácido aminocaproico.

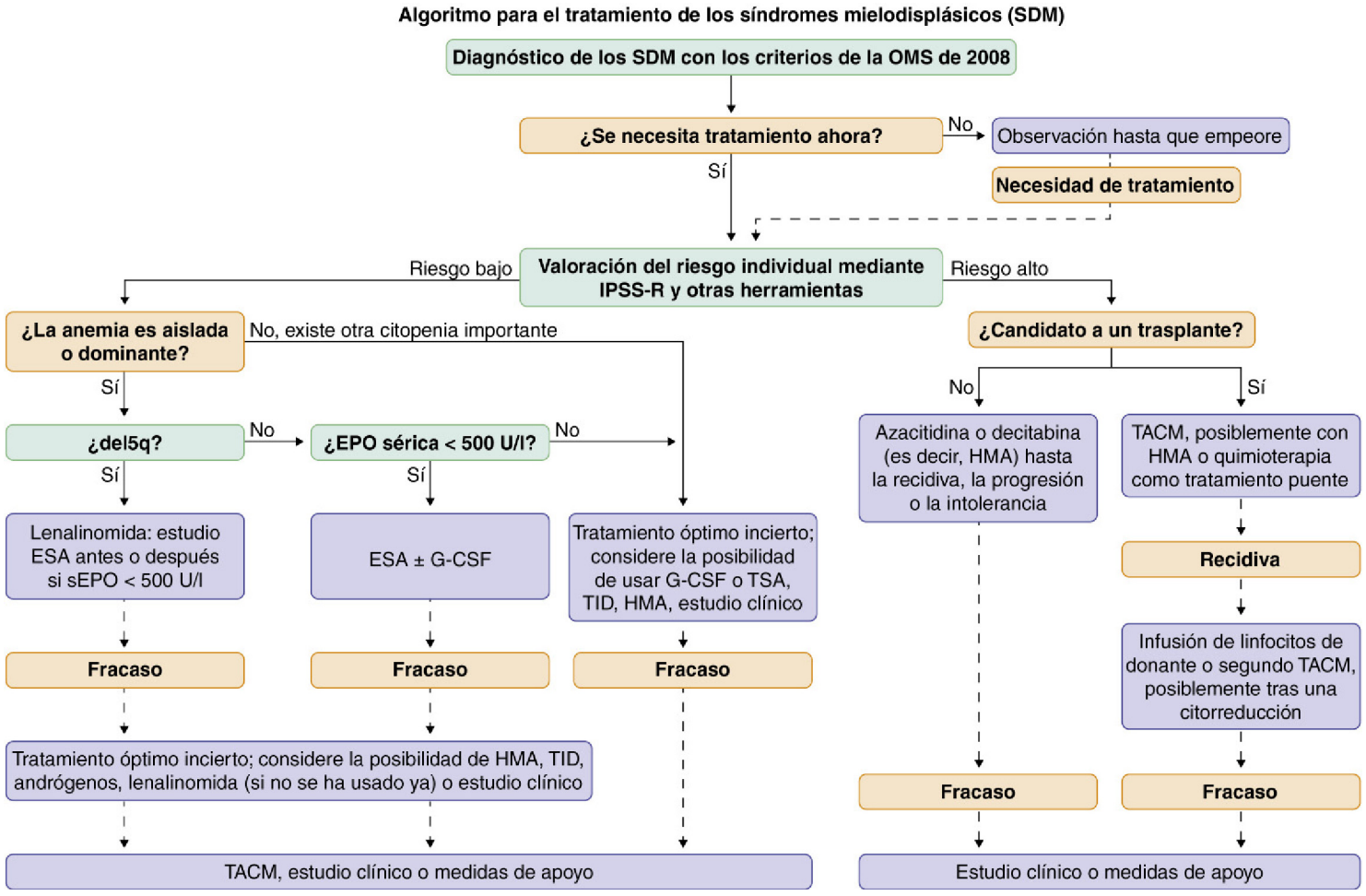

FIGURA 182-2. **Propuesta de algoritmo para el tratamiento del síndrome mielodisplásico (SMD).** del5q = deleción del brazo largo del cromosoma 5 (5q–); EPO = eritropoyetina; ESA = fármaco estimulador de la eritropoyesis; G-CSF = factor estimulador de colonias de granulocitos; HMA = fármacos hipometilantes; OMS = Organización Mundial de la Salud; sEPO = eritropoyetina sérica; TACM = trasplante alogénico de células madre; TID = tratamiento inmunodepresor; TSA = estimulador de la trombopoyesis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tratamiento con quelantes del hierro

Las numerosas transfusiones de eritrocitos que necesitan algunos pacientes con SMD pueden causar una sobrecarga de hierro y lesiones tisulares, aunque se desconoce la frecuencia exacta con la que esta complicación puede tener repercusiones clínicas. Los pacientes con mayores concentraciones séricas de ferritina se comportan peor que aquellos con valores inferiores, tanto si se someten a un trasplante como si no lo hacen. No obstante, se ignora si la ferritina es simplemente un marcador de inflamación o de enfermedad más avanzada, o si el depósito de hierro en la médula ósea, el hígado, el corazón y el páncreas es el causante directo de esta evolución desfavorable. Debido a esta incertidumbre, a los pocos casos publicados de muerte en pacientes con SMD como consecuencia de la sobrecarga de hierro y a la toxicidad de los quelantes disponibles, la utilidad del tratamiento con quelantes del hierro como el deferasirox o la deferoxamina en esta enfermedad es bastante controvertida. Aunque parece razonable recomendar una prueba con quelantes de hierro en los pacientes con menor riesgo y mayor carga transfusional (p. ej., > 20-40 U de eritrocitos transfundidas), todavía no disponemos de datos prospectivos que permitan confirmar un beneficio claro en estas circunstancias. Los datos retrospectivos disponibles parecen indicar que los pacientes tratados con quelantes viven más tiempo que los que no han recibido ese tratamiento, pero factores relativos a la selección de los pacientes han frustrado estos estudios.[A1]

Tratamientos para modificar la enfermedad

Tratamiento inmunodepresor

Como hemos explicado anteriormente, algunos pacientes con SMD muestran rasgos fisiopatológicos similares a los de la anemia aplásica (cap. 165), como un ataque autoinmunitario de los linfocitos T contra las células hematopoyéticas. Esos pacientes pueden responder a los tratamientos antilinfocitos T, como la globulina antitimocítica y a los inhibidores de la calcineurina, como ciclosporina o tacrolimús. Sin embargo, aunque parece que los pacientes más jóvenes con cariotipo normal, trisomía 8, clones de hemoglobinuria paroxística nocturna o estatus HLA-DR15 tienen más probabilidades de beneficiarse de estos tratamientos, actualmente no existe ninguna estrategia predictiva aceptable para escoger a los candidatos al tratamiento inmunodepresor.

Inmunomoduladores

Basándose en los informes iniciales en los que se pudo observar una mejoría de la anemia en algunos pacientes con SMD durante el tratamiento con talidomida, se llevó a cabo un estudio sobre el uso del inmunomodulador lenalinomida en pacientes con SMD de bajo riesgo. En un estudio inicial y en un estudio en fase II de gran envergadura que se realizó posteriormente se demostró claramente que los pacientes con pérdida del cromosoma 5q (5q–) con o sin otras anomalías cromosómicas respondían mejor a lenalinomida, con casi un 70% de independencia de las transfusiones y más de un 30% de normalización citogenética durante más de 2 años. Debido a ello, lenalinomida se ha convertido en el tratamiento de elección en EE. UU. para esos pacientes 5q– con SMD de riesgo bajo. También se ha utilizado lenalinomida en los SMD de más riesgo y en la LMA con anomalías cromosómicas 5q–, aunque resulta menos eficaz.[11] En un extenso estudio aleatorizado de dos dosis de lenalinomida frente a un placebo se comprobó que la progresión de la LMA no aumentaba en el SMD 5q– de bajo riesgo tras el tratamiento con lenalinomida y que las respuestas eran más frecuentes con una dosis de 10 mg que con una de 5 mg.[A2] En pacientes con SMD de bajo riesgo sin anomalías en el cromosoma 5, el índice de respuesta a lenalinomida es del 25%, aproximadamente el mismo que cabría esperar con los hipometilantes; las respuestas duran entre 8 y 9 meses, por término medio. Lenalinomida tiene algunos efectos adversos importantes, como citopenias, diarrea y erupciones.

Hipometilantes del ADN

En los años ochenta se utilizaron dosis reducidas de citarabina (Ara-C), un análogo de nucleósidos, como tratamiento citorreductor y diferenciador en pacientes con SMD, obteniéndose unos efectos limitados. El uso de Ara-C en dosis reducidas ha sido desbancado en gran medida por azacitidina y decitabina, dos análogos de azanucleósidos que inhiben irreversiblemente la ADN metiltransferasa, reduciendo de ese modo el estado «epigenético» de metilación de la citosina del ADN y alterando la expresión de los genes. No se ha podido demostrar si este mecanismo de acción epigenético putativo es el responsable o no de la respuesta a estos fármacos, pero los hipometilantes se han convertido en la piedra angular del tratamiento para la mayoría de los pacientes con SMD de alto riesgo, así como para los pacientes con SMD de bajo riesgo que son refractarios a otros tratamientos.

Un estudio aleatorizado demostró que el uso de azacitidina en una dosis diaria de 75 mg/m^2 por vía subcutánea durante 7 días de cada mes (hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad) permitía alargar el tiempo hasta la progresión hasta LMA y mejoraba la calidad de vida en comparación con un grupo de observación.[A3] Posteriormente, en un estudio multicéntrico internacional, los pacientes recibieron de forma aleatoria azacitidina durante 7 días o tratamientos convencionales (a elección del médico, quimioterapia de inducción para la LMA, Ara-C en dosis reducidas o únicamente tratamiento de apoyo) y se comprobó que la supervivencia se prolongaba 9 meses (de 15 a 24 meses) en los pacientes tratados con azacitidina en comparación con el grupo de control.[A4] Merced a estos resultados, azacitidina se convirtió en el tratamiento de referencia para los pacientes con SMD de mayor riesgo. Los efectos adversos más frecuentes de este tipo de fármacos son las citopenias y las molestias gastrointestinales.

La decitabina es también un fármaco activo en pacientes con SMD. Sin embargo, en un estudio aleatorizado en el que se compararon un grupo tratado con decitabina y otro de observación no se observaron efectos beneficiosos en términos de supervivencia, debido probablemente en una dosis y una posología subóptimas de decitabina.

Los índices de respuestas completa y parcial de estos fármacos son bastante bajos, pero al menos la mitad de los pacientes que reciben un hipometilante experimentan una mejoría al menos en una de sus citopenias. A pesar de estas respuestas relativamente modestas, se puede observar un aumento de la supervivencia incluso en pacientes que no demuestran una respuesta completa.[12] El principal problema radica en que estos fármacos no son curativos y, una vez que fracasan, el paciente tiene una esperanza de vida de menos de 6 meses. Se están investigando numerosos tratamientos en fase de desarrollo, pero en la actualidad no existe un tratamiento estándar para aquellos pacientes cuyo proceso empeora a pesar del tratamiento con azacitidina o decitabina.

Trasplante de células madre

Dado que el trasplante alogénico de células madre (cap. 178) es potencialmente curativo, hay que considerar esta opción en todos los pacientes con SMD de alto riesgo que tienen 75 años o menos y no sufren procesos comórbidos importantes. El trasplante de células madre con acondicionamiento de intensidad reducida es viable en pacientes adultos hasta esa edad, mientras que los trasplantes mielodepresores de células madre se reservan generalmente para aquellos pacientes que tienen menos de 55 años aproximadamente. Los estudios realizados sobre ambos tipos de trasplantes de células madre parecen indicar que los pacientes con SMD de alto riesgo deben someterse inmediatamente a un trasplante de células madre si es factible.[13] Se desconoce cuál es el régimen de acondicionamiento óptimo.

Tras los trasplantes de células madre son frecuentes las recidivas. Se ignora si el uso del denominado tratamiento puente con azacitidina o decitabina antes de un trasplante programado para intentar reducir la carga leucémica puede tener efectos beneficiosos. Dado que la mayoría de los pacientes con SMD son mayores y raras veces tienen un hermano menor que pueda servir como donante válido de células madre, la azacitidina o la decitabina pueden ayudar a estabilizar al paciente antes del trasplante mientras se busca un donante sin relación de parentesco. Aunque el pronóstico a largo plazo de los pacientes que reciben un trasplante de células madre varía considerablemente dependiendo de las características de la enfermedad y el huésped,[14] aproximadamente un tercio de los pacientes con SMD pueden llegar a sobrevivir libres de su enfermedad durante mucho tiempo tras un trasplante de células madre, con un precio de una mortalidad del 20-30% en relación con el tratamiento, una cifra que podría descender con el paso del tiempo.

Resumen

Siempre que sea viable, el objetivo para los pacientes de mayor riesgo debería ser un trasplante urgente, ya sea directamente o tras el tratamiento con un hipometilante para reducir el número de blastos medulares. Si el objetivo no es un trasplante, suele estar indicada la administración prolongada de hipometilantes. El tratamiento de elección en los pacientes de menor riesgo con una anomalía en el cromosoma 5 consiste en la administración del inmunomodulador lenalinomida. En otros pacientes de bajo riesgo se puede considerar la posibilidad del tratamiento de apoyo únicamente, la administración de factores de crecimiento hematopoyético, el tratamiento inmunodepresor, el tratamiento inmunomodulador o el uso de hipometilantes, dependiendo de la situación clínica.

PREVENCIÓN

Por el momento no existe una forma clara de prevenir los SMD, con la excepción de la supresión de los factores precipitantes conocidos (p. ej., empleando dosis menores de radioterapia o evitando totalmente las radiaciones y evitando la exposición a alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II). Es probable que en el futuro podamos reconocer la aparición de la hematopoyesis clonal tras el tratamiento oncológico o *de novo* en un estadio más temprano. Puede resultar útil la prescripción de tratamientos de tipo inmunológico ideados para anular la tolerancia de los linfocitos a esos clones anormales.

PRONÓSTICO

Dado que la evolución natural de los SMD varía considerablemente de unos pacientes a otros, se han ideado distintos métodos pronósticos para que los médicos puedan distinguir entre los pacientes con riesgo de progresión a LMA y de muerte por citopenias en el plazo de unos meses y aquellos que muestren una evolución más indolente y estable durante varios años. Entre esos sistemas destaca el Internacional Prognosis Scoring System (IPSS) de 1997, que permite valorar el riesgo de los pacientes midiendo el número de citopenias, el patrón cromosómico (algunas anomalías conllevan mejor pronóstico que otras) y la proporción de células blásticas en la médula ósea. En 2012 se publicó una versión revisada del IPSS (IPSS-R) que incluía un espectro de anomalías citogenéticas más amplio que el del IPSS original y concedía mayor importancia a la citogenética anormal.[15] El IPSS-R (tabla 182-3) define cinco subgrupos diferentes de SMD con distintos grados de riesgo de muerte y de progresión a la LMA.

booksmedicos.org

TABLA 182-3 INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM REVISADO (IPSS-R) PARA LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

GRUPO DE RIESGO	CARIOTIPOS INCLUIDOS	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA, AÑOS	PROGRESIÓN DEL 25 % DE LOS PACIENTES A LMA, AÑOS	PROPORCIÓN DE PACIENTES EN ESTE GRUPO
Muy bueno	del(11q), –Y	5,4	N/R	4%
Bueno	Normal, del(20q), del(5q) sola o con otra anomalía, del(12p)	4,8	9,4	72%
Intermedio	+8, del(7q), i(17q), +19, cualquier otra anomalía solitaria o doble no enumerada	2,7	2,5	13%
Malo	3q anormal, –7, la anomalía doble incluye –7/del(7q), complejo con tres anomalías	1,5	1,7	4%
Muy malo	Complejo, con > 3 anomalías	0,7	0,7	7%

PARÁMETRO	CATEGORÍAS Y PUNTUACIONES ASOCIADAS				
Grupo de riesgo citogenético	Muy bueno 0	Bueno 1	Intermedio 2	Malo 3	Muy malo 4
Proporción de blastos en médula ósea	≤ 2% 0	> 2-< 5% 1	5-10% 2	> 10% 3	
Hemoglobina	≥ 10 g/dl 0	8-< 10 g/dl 1	< 8 g/dl 1,5		
Número absoluto de neutrófilos	≥ 0,8 × 10^9/l 0	< 0,8 × 10^9/l 0,5			
Recuento plaquetario	≥ 100 × 10^9/l 0	50-100 × 10^9/l 0,5	< 50 × 10^9/l 1		

Intervalo posible de la suma de puntuaciones: 0-10.

IPSS-R (v. https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/)

GRUPO DE RIESGO	PUNTOS	% DE PACIENTES (*N* = 7.012; DATOS DE LMA EN 6.485)	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA, AÑOS	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA PARA PACIENTES MENORES DE 60 AÑOS	TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA QUE EL 25% DE LOS PACIENTES DESARROLLAN LMA, AÑOS
Muy bajo	0-1,5	19%	8,8	No alcanzada	No alcanzada
Bajo	2-3	38%	5,3	8,8	10,8
Intermedio	3,5-4,5	20%	3	5,2	3,2
Alto	5-6	13%	1,5	2,1	1,4
Muy alto	> 6	10%	0,8	0,9	0,7

Panel superior, clasificación citogenética (cromosómica) empleada en el IPSS-R. *Panel medio,* tabla para el cálculo del grupo de riesgo IPSS-R. *Panel inferior.* Pronóstico por grupos de riesgo. Clasificación citogenética (cromosómica) empleada en el IPSS-R.
Datos tomados de Steensma DP. The changing classification of myelodysplastic syndromes: what's in a name? *Hematology* 2009;2009:645-655.

Las comorbilidades influyen también en el pronóstico con independencia de los SMD. Otros factores relevantes que no se incluyen en los modelos pronósticos vigentes son las concentraciones séricas de ferritina y de lactato deshidrogenasa, la expresión aberrante por citometría de flujo de determinados marcadores superficiales en las células mieloides detectados (p. ej., CD5 o CD56 en las células mieloides), otras anomalías citogenéticas más raras que no se incluyen en el IPSS y, sobre todo, la presencia de determinadas anomalías moleculares.[16,17] Algunos cambios moleculares, como las mutaciones en *EZH2, TP53, ASXL1, RUNX1* y *ETV6*, conllevan un pronóstico menos favorable que el que podría predecir el IPSS; entre los pacientes con procesos de bajo riesgo, solo *EZH2* mantiene su valor pronóstico independiente. Por otra parte, la presencia de una mutación *TP53* o *DNMT3A* permite predecir un pronóstico menos favorable tras el trasplante de células madre.

Bibliografía de grado A

A1. Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD007461.
A2. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood.* 2011;118:3765-3776.
A3. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002;20:2429-2440.
A4. Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10:223-232.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

183 LEUCEMIAS AGUDAS

FREDERICK R. APPELBAUM

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La hematopoyesis normal (cap. 156) se consigue mediante una estrecha regulación de la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas pluripotenciales que se convierten en las células sanguíneas periféricas maduras. La leucemia aguda es consecuencia de una serie de acontecimientos malignos que afectan a un precursor hematopoyético precoz. En lugar de proliferar y diferenciarse con normalidad, las células afectadas dan lugar a una estirpe de células que no se diferencian y siguen proliferando de forma incontrolada. En consecuencia, las células mieloides inmaduras de la leucemia mieloide aguda (LMA) o las linfoides de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que se suelen llamar blastos, se acumulan con rapidez y reemplazan de forma progresiva a la médula ósea, reduciendo la producción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas normales. Esta pérdida de la función medular normal origina las complicaciones clínicas habituales de la leucemia: anemia, infecciones y hemorragia. Con el tiempo, los blastos leucémicos salen hacia la sangre y ocupan los ganglios, el bazo y otros órganos vitales. Sin tratamiento, la mayor parte de los pacientes fallecen en meses tras el diagnóstico. Con el tratamiento adecuado, la historia natural de la leucemia aguda se modifica mucho y numerosos enfermos se pueden curar.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

En EE. UU. se diagnosticaron 14.590 casos nuevos de LMA y 6.075 casos nuevos de LLA aguda en 2013 y se produjeron 10.320 muertes por LMA y 1.430 por LLA. La

booksmedicos.org

TABLA 182-3 INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM REVISADO (IPSS-R) PARA LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

GRUPO DE RIESGO	CARIOTIPOS INCLUIDOS	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA, AÑOS	PROGRESIÓN DEL 25 % DE LOS PACIENTES A LMA, AÑOS	PROPORCIÓN DE PACIENTES EN ESTE GRUPO
Muy bueno	del(11q), –Y	5,4	N/R	4%
Bueno	Normal, del(20q), del(5q) sola o con otra anomalía, del(12p)	4,8	9,4	72%
Intermedio	+8, del(7q), i(17q), +19, cualquier otra anomalía solitaria o doble no enumerada	2,7	2,5	13%
Malo	3q anormal, –7, la anomalía doble incluye –7/del(7q), complejo con tres anomalías	1,5	1,7	4%
Muy malo	Complejo, con > 3 anomalías	0,7	0,7	7%

PARÁMETRO	CATEGORÍAS Y PUNTUACIONES ASOCIADAS				
Grupo de riesgo citogenético	Muy bueno 0	Bueno 1	Intermedio 2	Malo 3	Muy malo 4
Proporción de blastos en médula ósea	≤ 2% 0	> 2-< 5% 1	5-10% 2	> 10% 3	
Hemoglobina	≥ 10 g/dl 0	8-< 10 g/dl 1	< 8 g/dl 1,5		
Número absoluto de neutrófilos	≥ 0,8 × 10^9/l 0	< 0,8 × 10^9/l 0,5			
Recuento plaquetario	≥ 100 × 10^9/l 0	50-100 × 10^9/l 0,5	< 50 × 10^9/l 1		

Intervalo posible de la suma de puntuaciones: 0-10.

IPSS-R (v. https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/)

GRUPO DE RIESGO	PUNTOS	% DE PACIENTES (*N* = 7.012; DATOS DE LMA EN 6.485)	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA, AÑOS	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA PARA PACIENTES MENORES DE 60 AÑOS	TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA QUE EL 25% DE LOS PACIENTES DESARROLLAN LMA, AÑOS
Muy bajo	0-1,5	19%	8,8	No alcanzada	No alcanzada
Bajo	2-3	38%	5,3	8,8	10,8
Intermedio	3,5-4,5	20%	3	5,2	3,2
Alto	5-6	13%	1,5	2,1	1,4
Muy alto	> 6	10%	0,8	0,9	0,7

Panel superior, clasificación citogenética (cromosómica) empleada en el IPSS-R. *Panel medio,* tabla para el cálculo del grupo de riesgo IPSS-R. *Panel inferior.* Pronóstico por grupos de riesgo. Clasificación citogenética (cromosómica) empleada en el IPSS-R.
Datos tomados de Steensma DP. The changing classification of myelodysplastic syndromes: what's in a name? *Hematology* 2009;2009:645-655.

Las comorbilidades influyen también en el pronóstico con independencia de los SMD. Otros factores relevantes que no se incluyen en los modelos pronósticos vigentes son las concentraciones séricas de ferritina y de lactato deshidrogenasa, la expresión aberrante por citometría de flujo de determinados marcadores superficiales en las células mieloides detectados (p. ej., CD5 o CD56 en las células mieloides), otras anomalías citogenéticas más raras que no se incluyen en el IPSS y, sobre todo, la presencia de determinadas anomalías moleculares.[16,17] Algunos cambios moleculares, como las mutaciones en *EZH2, TP53, ASXL1, RUNX1* y *ETV6*, conllevan un pronóstico menos favorable que el que podría predecir el IPSS; entre los pacientes con procesos de bajo riesgo, solo *EZH2* mantiene su valor pronóstico independiente. Por otra parte, la presencia de una mutación *TP53* o *DNMT3A* permite predecir un pronóstico menos favorable tras el trasplante de células madre.

Bibliografía de grado A

A1. Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD007461.
A2. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood.* 2011;118:3765-3776.
A3. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002;20:2429-2440.
A4. Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10:223-232.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

183 LEUCEMIAS AGUDAS

FREDERICK R. APPELBAUM

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La hematopoyesis normal (cap. 156) se consigue mediante una estrecha regulación de la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas pluripotenciales que se convierten en las células sanguíneas periféricas maduras. La leucemia aguda es consecuencia de una serie de acontecimientos malignos que afectan a un precursor hematopoyético precoz. En lugar de proliferar y diferenciarse con normalidad, las células afectadas dan lugar a una estirpe de células que no se diferencian y siguen proliferando de forma incontrolada. En consecuencia, las células mieloides inmaduras de la leucemia mieloide aguda (LMA) o las linfoides de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que se suelen llamar blastos, se acumulan con rapidez y reemplazan de forma progresiva a la médula ósea, reduciendo la producción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas normales. Esta pérdida de la función medular normal origina las complicaciones clínicas habituales de la leucemia: anemia, infecciones y hemorragia. Con el tiempo, los blastos leucémicos salen hacia la sangre y ocupan los ganglios, el bazo y otros órganos vitales. Sin tratamiento, la mayor parte de los pacientes fallecen en meses tras el diagnóstico. Con el tratamiento adecuado, la historia natural de la leucemia aguda se modifica mucho y numerosos enfermos se pueden curar.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

En EE. UU. se diagnosticaron 14.590 casos nuevos de LMA y 6.075 casos nuevos de LLA aguda en 2013 y se produjeron 10.320 muertes por LMA y 1.430 por LLA. La

booksmedicos.org

incidencia de la leucemia aguda se ha mantenido relativamente estable durante las tres últimas décadas. Aunque la leucemia aguda provoca solo un 2% de las muertes por cáncer, aproximadamente, tiene un impacto muy considerable debido a la juventud de algunos pacientes. Por ejemplo, la LLA alcanza una incidencia máxima entre los 2 y los 10 años de edad, es el cáncer más frecuente en niños menores de 15 años y es la responsable de un tercio de las muertes infantiles por cáncer. La incidencia de la LMA va aumentando gradualmente con la edad, sin presentar un pico precoz. La edad media en el momento del diagnóstico de la LMA es de 60 años aproximadamente.

Determinantes

En la mayor parte de los casos no existe causa conocida de la leucemia aguda, pero en ocasiones se identifica una.

Predisposición genética

El índice de concordancia en los gemelos idénticos es prácticamente del 100% si uno de ellos desarrolla leucemia durante el primer año de vida. Mutaciones aisladas en la línea germinal en los genes *RUNX1, CEBPA* y *GATA2* dan lugar a unos síndromes poco frecuentes que producen leucemia aguda sin otras manifestaciones. La incidencia de la leucemia aguda aumenta considerablemente en síndromes con defectos en la reparación del ADN, como la anemia de Fanconi y el síndrome de Bloom, y en síndromes de fracaso medular por anomalías ribosómicas (cap. 165), como el síndrome de Diamond-Blackfan, el síndrome de Shwachman-Diamond y la disqueratosis congénita. También se asocian a una mayor incidencia de leucemia aguda las mutaciones de la línea germinal en *p53* (síndrome de Li-Fraumeni) y determinadas anomalías en el número de cromosomas, como los síndromes de Down y de Klinefelter.

Radiación

La radiación ionizante (cap. 20) es leucemógena. La LLA, la LMA y la leucemia mieloide crónica (LMC) tienen una mayor incidencia en pacientes sometidos a radioterapia y entre los supervivientes de las explosiones de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki. La magnitud del riesgo depende de la dosis de radiación, la distribución en el tiempo y la edad del paciente. El riesgo aumenta cuando se administran dosis altas en cortos períodos de tiempo y en personas jóvenes. En las zonas con una radiación de fondo natural alta (a menudo por radón) se han descrito aberraciones cromosómicas más frecuentes, pero no se ha observado un aumento constante de las leucemias agudas. Se ha planteado una preocupación por los posibles efectos leucemógenos de los campos electromagnéticos de frecuencia extremadamente baja no ionizantes que emiten las instalaciones eléctricas. Si este efecto es real, su magnitud es pequeña.

Virus oncogénicos

La búsqueda de una causa viral de la leucemia ha sido intensa, pero solo se han encontrado dos asociaciones claras. El virus linfótropo humano de los linfocitos T de tipo 1 (HTLV-1) es un virus ARN de cadena única con cubierta y se considera el agente responsable de la leucemia T del adulto (cap. 378). Esta forma definida de leucemia se encuentra en regiones geográficas agregadas de la parte sudoccidental de Japón, la región del Caribe y África. Dado que la seropositividad para este virus es cada vez mayor en pacientes sometidos a transfusiones frecuentes y adictos a drogas intravenosas, la detección selectiva de los hemoderivados para identificar anticuerpos frente a HTLV-1 es en la actualidad una práctica habitual en los bancos de sangre de EE. UU. El virus de Epstein-Barr (cap. 377), el virus ADN de la familia del herpes virus que causa la mononucleosis infecciosa, se asocia a la forma africana endémica del linfoma de Burkitt/leucemia (cap. 185).

Sustancias químicas y fármacos

La exposición profesional intensa a benceno y compuestos que lo contienen, como queroseno y tetracloruro de carbono, puede ocasionar lesiones medulares, que pueden corresponder a anemias aplásicas, mielodisplasias o LMA. Se ha establecido una relación entre la leucemia y el tabaquismo.

Debido al uso cada vez más frecuente de la quimioterapia y la radioterapia para tratar otras neoplasias malignas, es probable que hasta un 10% de los casos de LMA y un porcentaje menor de los de LLA sean consecuencia de un tratamiento previo.[1] La exposición previa a alquilantes, como el melfalán o las nitrosoureas, se asocia a un aumento del riesgo de LMA secundaria, que se suele manifestar como un síndrome mielodisplásico (cap. 182), con frecuentes alteraciones en los cromosomas 5, 7 y 8, pero sin rasgos morfológicos distintos. Estas LMA secundarias se desarrollan de forma típica a los 4-6 años de la exposición a alquilantes y su incidencia aumenta al hacerlo la intensidad y duración de la exposición al fármaco. La LMA secundaria a la exposición a los inhibidores de la topoisomerasa II, como las epipodofilotoxinas (tenipósido o etopósido) y la doxorubicina, suele tener un período de latencia más corto (1 o 2 años), no pasa por una fase mielodisplásica, tiene una morfología monocítica y presenta anomalías en el brazo largo del cromosoma 11 (banda q23) o del cromosoma 21 (banda q22). Recientemente ha empezado a preocupar un posible aumento del riesgo de segundas neoplasias (incluidas algunas neoplasias malignas mieloides) en pacientes que reciben lenalidomida como tratamiento de mantenimiento en el mieloma múltiple. Dado que estos pacientes son tratados a menudo mediante quimioterapia de combinación, suele ser difícil identificar el agente causal concreto.

BIOPATOLOGÍA

Clonalidad y célula de origen

Las leucemias agudas son trastornos clonales y todas las células leucémicas de un paciente determinado proceden de un progenitor común. La naturaleza clonal de las leucemias agudas sugiere la existencia de células madres leucémicas capaces de autorrenovarse y proliferar. Las células madre leucémicas de la LMA son raras dentro de la masa leucémica, su frecuencia es de 0,2-10 $\times$ 10^6 y corresponden al grupo de células primitivas $CD34^{2+}$ $CD38^{-}$. Se sabe menos acerca de las células madre de la LLA.

Clasificación

La clasificación de las leucemias agudas de la Organización Mundial de la Salud está fundamentada en las características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares (tabla 183-1).

Morfología

Las células leucémicas de la LMA miden típicamente 12-20 nm de diámetro y tienen una cromatina nuclear definida, nucléolos múltiples y un citoplasma con gránulos generalmente azurófilos (fig. 183-1). Los bastones de Auer, que son inclusiones citoplásmicas delgadas y fusiformes que se tiñen rojas con tinción de Wright-Giemsa, se consideran casi patognomónicos de la LMA (fig. 183-2). El sistema morfológico French-American-British (FAB) divide las LMA en ocho subtipos: M0, M1, M2 y

TABLA 183-1 CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

SUBTIPOS DE CLASIFICACIÓN (2008)
Leucemia mieloide aguda (LMA) y neoplasias relacionadas
LMA con alteraciones genéticas recurrentes
LMA con t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
Leucemia promielocítica aguda (LPA) con t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
LMA con t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
LMA con t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
LMA con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
Entidad provisional: LMA con *NPM1* mutado
Entidad provisional: LMA con *CEBPA* mutado
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento
LMA, no especificada
LMA con diferenciación mínima
LMA sin maduración
LMA con maduración
Leucemia mielomonocítica aguda
Leucemia monoblástica/monocítica aguda
Leucemia eritroide aguda
Leucemia eritroide pura
Eritroleucemia, eritroide/mieloide
Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemia basófila aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down
Mielopoyesis anómala transitoria
Leucemia mieloide asociada al síndrome de Down
Neoplasias de células dendríticas plasmocitoides blásticas
Leucemia/linfoma linfoblástica (LLA) B
Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA), no especificada
Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con alteraciones genéticas recurrentes
Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1* (LLA con positividad para el cromosoma Filadelfia)
Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con t(v;11q23); *MLL* reordenado
Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con t(12;21)(p13;q22); *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*
Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con hiperdiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con hipodiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*
Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
Leucemia/linfoma linfoblástica T (LLA)

LLA = leucemia linfoblástica aguda.

booksmedicos.org

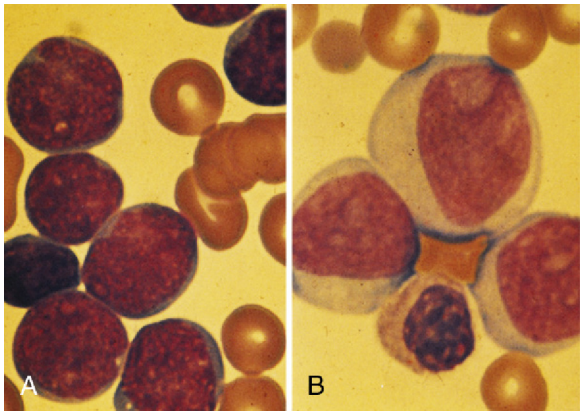

FIGURA 183-1. Leucemia aguda. A. Leucemia linfoblástica aguda (LLA). **B.** Leucemia mieloide aguda (LMA). Los linfoblastos de la LLA son más pequeños, muestran una proporción mayor de material en el núcleo en comparación con el citoplasma, y presentan nucléolos menos prominentes que los mieloblastos de la LMA. Los nucléolos de los mieloblastos tienen un aspecto claro y «en sacabocados».

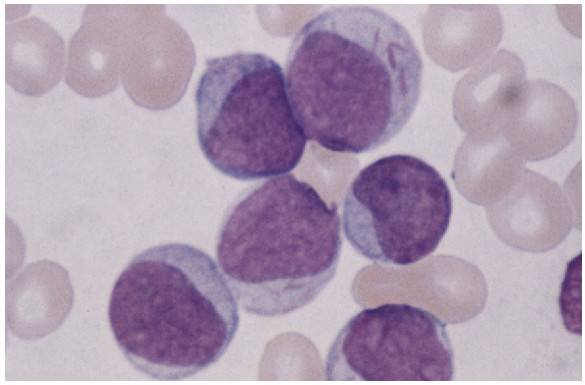

FIGURA 183-2. Leucemia mieloide aguda. Los mieloblastos del frotis sanguíneo muestran bastones de Auer e inclusiones citoplásmicas.

M3 indican grados crecientes de diferenciación de las células leucémicas mieloides; M4 y M5 muestran rasgos de diferenciación monocítica; M6 es de tipo eritroide, y M7 corresponde a la leucemia megacariocítica aguda. El sistema de la OMS también reconoce la leucemia basofílica aguda y la leucemia aguda con predominio de mielofibrosis.

Las células leucémicas de la LLA suelen ser menores que los blastos de la LMA y en general no contienen gránulos (v. fig. 183-1). La FAB divide las LLA en subgrupos L1, L2 y L3. Los blastos del L1 tienen un tamaño uniforme, con cromatina nuclear homogénea, nucléolos mal definidos y escaso citoplasma con pocos o ningún gránulo. El L2 tiene blastos más grandes, con un tamaño variable, y puede contener nucléolos. Los blastos de L3 son distintos y tienen prominentes nucléolos y un citoplasma muy basófilo con vacuolas.

Inmunofenotipificación

La inmunofenotipificación mediante citometría de flujo multiparamétrica se utiliza para determinar la línea celular afectada en las leucemias agudas recién diagnosticadas y para detectar los inmunofenotipos aberrantes, así como para evaluar la enfermedad residual mínima tras el tratamiento. La mayoría de los pacientes con LMA expresan antígenos que están presentes en las células mieloides inmaduras normales. Las formas más inmaduras de LMA expresan CD34, CD117 y HLA-DR, mientras que las formas más diferenciadas expresan CD13 y CD33. Las LMA con rasgos monocíticos expresan CD14, CD15 y CD11b, las leucemias eritroides expresan CD36 y CD71, y las LMA megacariocíticas expresan CD41a y CD61. En el 10-20% de los casos, los blastos de una LMA típica expresan también antígenos, que se suelen limitar a los linfocitos B o T. La expresión de un único antígeno linfoide por las células de la LMA no modifica su evolución natural ni su respuesta al tratamiento.

Aproximadamente un 75% de los casos de LLA expresan antígenos de linfocitos B y se pueden subdividir en cuatro subgrupos. El grupo más inmaduro, la LLA pro-B, expresa CD19 y/o CD22, pero no CD10, y supone un 10% de todos los casos de LLA. Aproximadamente el 50-60% de los casos de LLA expresan los antígenos de los linfocitos B precoces CD19 y/o CD22 junto con el antígeno común de la LLA (CALLA o CD10), una oncoproteína que puede encontrarse también ocasionalmente en los linfocitos precoces normales. La LLA positiva con CALLA se considera una leucemia de células pre-B precoces. Un 10% de las LLA tienen inmunoglobulinas en el citoplasma y se llaman LLA de linfocitos pre-B. La LLA de linfocitos B maduros se caracteriza por la presencia de una inmunoglobulina superficial y representa menos del 5% de los casos de LLA. En general, en las LLA de linfocitos B el tratamiento da mejor resultado en la LLA de linfocitos B precoces (CALLA-positiva). Podemos clasificar el 25% de los casos de LLA que expresan antígenos del linaje T en tres grupos: 1) LLA de precursores T precoces que expresan CD7 pero no CD1a o CD3; 2) LLA de linfocitos T tímicos que expresan CD1 pero no CD3 de superficie, y 3) LLA de linfocitos T maduros que expresan CD3 de superficie. La LLA de linfocitos T tímicos tienen mejor pronóstico que las demás formas de LLA-T. Aproximadamente en un 25% de los pacientes con LLA las células leucémicas pueden expresar además un antígeno mieloide, pero con los tratamientos utilizados actualmente esto no altera el pronóstico.

Las leucemias agudas de estirpe celular ambigua son situaciones infrecuentes de ausencia de evidencia de diferenciación (es decir, leucemia indiferenciada aguda [LIA]) o bien cuadros de leucemia en los que los blastos expresan marcadores definitivos correspondientes a más de una línea celular (es decir, leucemia aguda con fenotipo mixto [LAFM]). La LAFM puede contener poblaciones bien definidas de blastos correspondientes a dos líneas celulares distintas (bilineales) o bien una única población celular que expresa características de dos líneas celulares (bifenotípica). En general, el pronóstico de los pacientes con LIA o LAFM es malo cuando se utiliza en su tratamiento la quimioterapia convencional.[2]

Citogenética y biología molecular

En la mayor parte de los casos de leucemias agudas se reconocen alteraciones en la estructura o el número de cromosomas. Estas alteraciones son clonales, afectando a todas las células malignas de un paciente determinado, y son adquiridas, por lo que no se encuentran en células normales del paciente; estas alteraciones se llaman «no aleatorias» porque se asocian a subtipos clínicos o morfológicos definidos de la enfermedad. Entre ellas pueden encontrarse meras ganancias o pérdidas de cromosomas completos, aunque es más frecuente encontrar translocaciones, deleciones o inversiones cromosómicas. Cuando los pacientes con una leucemia aguda y alteraciones cromosómicas reciben tratamiento y se consigue la remisión completa, estas alteraciones suelen desaparecer para volver a aparecer cuando recidivan. En muchos casos, estas alteraciones han aumentado los conocimientos sobre la biopatología de las leucemias agudas.

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes en la LMA se pueden clasificar según la biología de base y su significado pronóstico.[3] La translocación t(8;21) y la inversión inv(16) determinan alteraciones en el factor de transcripción constituido por un factor α de unión central (CBF-α) y por CBF-β. La t(8;21) determina la fusión de CBF, una subunidad del cromosoma 21, con el gen *MTG* del cromosoma 8, mientras que la inv(16) determina la fusión de la subunidad CBF-β del brazo q del cromosoma 16 con el gen *MYH11* del brazo p. Estas dos LMA con «factor de unión al centro» se caracterizan por una elevada frecuencia de respuestas completas y una supervivencia a largo plazo relativamente favorable. Una translocación adicional de pronóstico relativamente favorable, t(15;17), afecta a dos genes, *PML* y *RAR*-α (un gen que codifica el receptor del ácido retinoico), y se asocia de forma invariable a la leucemia promielocítica aguda (LPA), el subtipo M3 de la LMA. Las translocaciones que afectan al gen *MLL* localizadas en el cromosoma banda 11q23 aparecen en el 5-7% de las LMA. Parece que *MLL* es posiblemente el acompañante oncogénico más promiscuo en oncología, y se han reconocido más de 30 compañeros de fusión. El pronóstico de la LMA asociada a *MLL* depende de la pareja de fusión: t(9;11) y t(11;19), permiten predecir un pronóstico intermedio y se considera que todas las demás fusiones tienen un pronóstico desfavorable. La trisomía 8 se encuentra entre las alteraciones citogenéticas no aleatorias más frecuentes en la LMA; aparece en un 9% de los casos y se asocia a un pronóstico intermedio. Las trisomías de los cromosomas 21, 11 y otros se observan en algunos casos. Las deleciones de parte o todo el cromosoma 5 o 7 se encuentran en el 6-8% de los casos de LMA. Estas anomalías se observan con más frecuencia en pacientes mayores y en pacientes con LMA secundaria a mielodisplasia o a una exposición previa a sustancias alquilantes, y conllevan un pronóstico desfavorable. La presencia de varias anomalías citogenéticas (más de tres) en casos individuales de LMA define una «citogenética compleja» y se asocia igualmente a un pronóstico desfavorable.

La identificación de anomalías cromosómicas recurrentes en la leucemia aguda (como translocaciones, inversiones y duplicaciones de genes) condujo a la identificación y la clonación de los genes afectados. Más recientemente, estudios dirigidos y de genoma amplio han permitido llegar a conocer mejor el panorama genómico de la LMA.[4] Parece que las células LMA portan, por término medio, un total de 13 mutaciones por célula, muchas menos de las que se observan en los tumores epiteliales. Cinco de esas mutaciones, por término medio, afectan a genes mutados de manera recurrente en la LMA (lo que se conoce como mutaciones conductoras), y se considera que el resto son mutaciones acompañantes. Varias de las mutaciones conductoras mutadas de manera recurrente tienen una gran importancia pronóstica y, debido a ello, forman parte de la evaluación estándar de la LMA. El gen *CEBPA* (que codifica un factor de transcripción de cremallera de leucina implicado en la diferenciación mieloide) está mutado en el 4-15% de los casos de LMA y conlleva un pronóstico más favorable. *NPM1*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

codifica una fosfoproteína nucleolar que desempeña diversas funciones. Este gen está mutado en el 30% de los casos de LMA, aproximadamente, y conlleva un pronóstico más favorable. *FLT3* es una tirosina cinasa de receptores y está mutada en el 30-35% de los pacientes con LMA, en un cuarto de los casos como una mutación puntual y en tres cuartos de los casos como una duplicación en tándem interna. Las mutaciones de *FLT3* se asocian a un pronóstico clínico menos favorable. Otras mutaciones conductoras recurrentes en la LMA son las de *DNMT3A, IDH* 1 y 2, *NRAS* y *KRAS, RUNX1, TET2* y *TP53*. Aunque todavía no se ha generalizado el uso de estudios del estado mutacional de estos genes, cada vez hay más estudios que recomiendan su posible aplicación a la hora de establecer el pronóstico y de elegir el tratamiento.[5]

La secuenciación del genoma completo de muestras pares de piel y médula ósea de personas que progresan de un síndrome mielodisplásico a LMA secundaria demuestra que la evolución genética de la LMA secundaria es un proceso dinámico conformado por múltiples ciclos de adquisición de mutaciones y selección clonal. El síndrome mielodisplásico-clon fundador preexistente persiste tras la transformación en LMA. Con la adquisición de cada nuevo grupo de mutaciones, todas las mutaciones preexistentes siguen adelante, lo que da lugar a subclones hijos que van acumulando cada vez más mutaciones durante la evolución.[6]

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes en adultos con LLA son el cromosoma Filadelfia (Ph), una translocación t(9;22)[7] que determina la fusión del gen *BCR* en el cromosoma 22 con el gen de la tirosina cinasa *ABL* en el cromosoma 9. Esta translocación determina la activación constitutiva de *ABL*, pero el mecanismo preciso mediante el cual esta actividad culmina en la leucemia no está claro. La fusión *BCR-ABL* se asocia a la LLA y la LMC (cap. 184), pero existe una pequeña diferencia en el punto de rotura de *BCR* que permite distinguir ambas. En la LLA se encuentra una proteína de fusión de 190 kDa ligeramente más pequeña que la proteína de 210 kDa típica de la LMC. La frecuencia de t(9;22) en la LLA aumenta con la edad y se encuentra en el 5% de los casos infantiles y el 25% de los adultos. Antes de la introducción de los inhibidores específicos de la tirosina cinasa, la LLA con t(9;22) se asociaba a un peor pronóstico; sin embargo, los nuevos regímenes con la combinación de inhibidores de la tirosina cinasa y de la quimioterapia estándar están consiguiendo resultados mejores. La translocación más frecuente en la LLA infantil es t(12;21), que afecta a los genes *TEL* y *AML1*. Igual que la t(8;21) y la inv(16) asociadas a las LMA, la t(12;21) se considera consecuencia de la transcripción anormal del ADN por la interferencia con las funciones normales de CBF. Resulta difícil diagnosticar la t(12;21) en un estudio citogenético convencional, pero con técnicas moleculares se ha demostrado que aparece en el 25% de las LLA de niños y en el 4% de las de adultos, y tiene un pronóstico favorable. Las deleciones parciales en 9p, que se observan en el 5-7% de los casos de LLA del adulto, también se asocian a una evolución favorable. Otras alteraciones que se pueden encontrar en algunas LLA de tipo B incluyen la t(8;14) y la t(8;22), que determinan la translocación del gen *MYC* del cromosoma 8 y los genes de respuesta aumentada frente a las inmunoglobulinas de los cromosomas 14 o 22; se asocian a un pronóstico peor. Las LLA T se suelen asociar a alteraciones en los cromosomas 7 o 14 en las localizaciones de los genes amplificadores del receptor de linfocitos T en estos cromosomas. Las células leucémicas de un 20% de los pacientes con LLA tienen tendencia a ganar cromosomas, llegando a tener una media de 50-60 por célula. Los enfermos con estas leucemias hiperploides suelen responder bien a quimioterapia.

Como en el caso de la LMA, la evaluación dirigida y de genoma amplio de los casos de LLA ha revelado la existencia de mutaciones recurrentes, además de las que ya se habían identificado mediante estudios citogenéticos.[8] Las más frecuentes son las mutaciones en *PAX5* y en *IKZF1*, presentes en el 30 y el 25% de los casos de LLA de linfocitos B, respectivamente, y las mutaciones en *NOTCH1*, observadas en el 35% de los casos de LLA de linfocitos T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas de las leucemias agudas aparecen en general con rapidez, desarrollándose en pocas semanas o como máximo meses, y se deben a una reducción de la función medular normal y a la invasión de los órganos normales por blastos leucémicos. Existe anemia al diagnóstico en la mayor parte de los casos, y se produce fatiga, palidez, cefalea y, en pacientes predispuestos, angina o insuficiencia cardíaca. También se suele encontrar trombocitopenia, y un tercio de los enfermos desarrollan hemorragias evidentes a nivel clínico en el momento del diagnóstico, sobre todo petequias, equimosis, sangrado gingival, epistaxis o hemorragias. La mayoría de los enfermos con leucemias agudas tienen una granulocitopenia intensa al diagnóstico, como consecuencia de la cual un tercio de los que sufren una LMA, y algo menos con LLA, sufren infecciones importantes o con riesgo para la vida cuando consultan, sobre todo de origen bacteriano.

Además de suprimir la función medular normal, las células leucémicas pueden infiltrar órganos normales. En general, la LLA suele infiltrar órganos normales más frecuentemente que la LMA. La hipertrofia de los ganglios, el hígado y el bazo es frecuente en el diagnóstico. El dolor óseo, secundario a la infiltración por leucemia del periostio o la expansión de la cavidad medular, es frecuente, sobre todo en niños con LLA. Las células leucémicas pueden infiltrar la piel y ocasionar un exantema elevado no pruriginoso, que se llama *leucemia cutis*. Las células leucémicas pueden infiltrar las leptomeninges y producir una meningitis leucémica, que se manifiesta como cefalea y náuseas. Conforme progresa la enfermedad, se pueden producir parálisis del sistema nervioso central (SNC) y convulsiones. Aunque la afectación del SNC se encuentra en menos del 5% de los pacientes con LLA en el momento del diagnóstico el SNC es una localización frecuente de recidivas; por tanto, la profilaxis es un componente esencial en el tratamiento de la LLA. Dado que la incidencia de afectación del SNC en la LMA es baja, no se ha demostrado la utilidad de la vigilancia o la profilaxis respecto al SNC. La afectación testicular se produce también en la LLA y es una localización frecuente de las recidivas. La LMA suele mostrar agregados de blastos leucémicos, llamados con frecuencia *cloromas* o *mieloblastomas*, que aparecen en cualquier tejido blando y forman masas gomosas de crecimiento rápido.

Algunas manifestaciones clínicas son propias de determinados subtipos de leucemia. Los enfermos con leucemia promielocítica aguda (LPA) de tipo M3 suelen tener una coagulación intravascular diseminada (CID) evidente a nivel clínico o subclínico (cap. 175), que se debe a las tromboplastinas tisulares producidas por las células leucémicas. Las leucemias monocíticas o mielomonocíticas agudas son las variantes de LMA que más suelen afectar a tejidos extramedulares. La leucemia M6 suele tener una prolongada fase prodrómica, y los enfermos con LLA T desarrollan frecuentes masas mediastínicas.

DIAGNÓSTICO

La evidencia inicial de una leucemia aguda suele ser la alteración del recuento celular en la sangre periférica. La mayor parte de los pacientes tienen anemia. La mayoría sufren también una trombocitopenia leve, y un 25% de ellos una grave (plaquetas < 20.000/ml). Aunque la mayor parte de estos enfermos tienen granulocitopenia al diagnóstico, el recuento de leucocitos totales en sangre periférica es más variable: un 25% de ellos tienen recuentos muy elevados (> 50.000/μl), en un 50% oscilan entre 5.000 y 50.000/μl y un 25% tienen recuentos bajos (< 5.000/μl). En la mayor parte de los casos se reconocen blastos en sangre periférica, aunque en algunos son muy escasos o no se observan.

El diagnóstico de leucemia aguda se establece típicamente mediante aspiración y biopsia medular, en general de la cresta ilíaca posterior. Las muestras de aspirado y biopsia medular suelen ser hipercelulares y contienen un 20-100% de blastos, que sustituyen en gran medida a la médula normal (v. figs. 183-1 y 183-2). En ocasiones, además del infiltrado blástico se encuentran otras alteraciones, como fibrosis medular (sobre todo en la LMA M7) o necrosis medular. Las muestras de la médula ósea también deberían ser evaluadas mediante inmunofenotipificación y citogenética. Si se sospecha una LMA, en las muestras hay que evaluar la presencia de mutaciones en los genes *FLT3, NPM1* y *CEBPA*. En los casos de sospecha de LLA se recomienda generalmente la realización de una punción lumbar diagnóstica, pero no así en los casos asintomáticos de LMA.

Los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial están elevados en algunos casos. En la LPA está reducido el fibrinógeno y se encuentra con frecuencia evidencia de CID. Otras alteraciones de laboratorio frecuentes son la hiperuricemia, sobre todo en la LLA, y el aumento de las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa. En casos con un elevado recambio y muerte celular (p. ej., LLA L3) se puede producir al diagnóstico un síndrome de lisis tumoral, que incluye hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e insuficiencia renal. Este síndrome, más frecuente al poco tiempo de iniciar el tratamiento, puede causar la muerte con rapidez si no se trata.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la leucemia aguda suele ser sencillo, aunque a veces plantea dificultades. La leucemia y la anemia aplásica (cap. 165) pueden cursar con pancitopenia periférica, pero encontrar una médula hipoplásica sin blastos permite distinguir la anemia aplásica. En ocasiones, el paciente muestra una médula hipocelular con alteraciones citogenéticas clonales diagnósticas de mielodisplasia (cap. 182) o leucemia hipocelular. Una serie de trastornos distintos de la leucemia pueden explicar la aparición de células inmaduras en sangre periférica. Aunque otros tumores de células redondas y pequeñas pueden infiltrar la médula y parecerse a una leucemia, los marcadores inmunológicos permiten distinguir ambos procesos con eficacia. Las reacciones leucemoides de las infecciones, como la tuberculosis, pueden determinar la extravasación de gran cantidad de células mieloides jóvenes, pero el porcentaje de blastos en la médula o la sangre periférica casi nunca llega a un 20% en la *reacción leucemoide* (cap. 167). La mononucleosis infecciosa (cap. 377) y otros trastornos virales pueden parecerse en ocasiones a una LLA, sobre todo cuando existen grandes cantidades de linfocitos atípicos en la sangre periférica y si la enfermedad se asocia a trombocitopenia inmunitaria o anemia hemolítica.

TRATAMIENTO

Tto

Con el desarrollo de programas eficaces de tratamiento mediante quimioterapia combinada y los avances en los trasplantes de células hematopoyéticas es posible curar a muchos enfermos con leucemia. Estas medidas terapéuticas deben aplicarse en centros con servicios de apoyo adecuados y experiencia en el tratamiento de este trastorno. Como la leucemia es una enfermedad rápidamente progresiva, el tratamiento específico frente a ella se debe iniciar nada más establecerse el diagnóstico, en general en 72 h. El objetivo de la quimioterapia inicial es inducir la remisión completa (RC), con recuperación

booksmedicos.org

de la función medular normal. En general, la quimioterapia de inducción es intensiva y se asocia a una toxicidad significativa. Por tanto, se debe estabilizar al enfermo lo mejor posible antes de comenzar el tratamiento frente a la leucemia.

Preparación del paciente para el tratamiento

Se suele producir una hemorragia grave por la trombocitopenia, que puede revertirse con transfusiones de plaquetas (cap. 177). Cuando se detiene la hemorragia por trombocitopenia, las transfusiones continuadas profilácticas de plaquetas están indicadas para mantener recuentos plaquetarios por encima de 10.000/μl. En ocasiones, los pacientes tienen datos de CID, generalmente asociada al diagnóstico de LMA M3. Si se sospecha que la causa es una LMA M3, se debe iniciar el tratamiento con ácido todo-*trans*-retinoico (ATRA) sin esperar a la confirmación molecular del diagnóstico; el medicamento puede ser interrumpido más adelante si finalmente el diagnóstico no es una LMA M3. Si se produce una hemorragia activa por una CID (cap. 175), se administran dosis bajas de heparina (50 U/kg) intravenosas cada 6 h con efectos beneficiosos. Se deben transfundir plaquetas y plasma fresco congelado (o crioprecipitado) para mantener un recuento plaquetario por encima de 50.000/μl y una concentración de fibrinógeno superior a 100 mg/dl cuando se interrumpe la CID. El tema de si se debe administrar heparina profiláctica a los pacientes con datos de laboratorio de CID sin hemorragia activa siempre es discutido, pero todavía no se ha resuelto.

En los pacientes con fiebre o granulocitopenia deben realizarse hemocultivos y, mientras se esperan los resultados, se debe asumir que existe infección y administrar de forma empírica antibióticos de amplio espectro (caps. 167 y 281) para conseguir controlar la infección antes de comenzar con la quimioterapia si el enfermo tiene un recuento de granulocitos adecuado. Sin embargo, los enfermos suelen tener infección, pero básicamente no granulocitos, y en este caso retrasar la quimioterapia no suele aportar beneficios.

Los pacientes con recuentos muy altos de formas blásticas pueden desarrollar síntomas atribuibles al efecto producido por la presencia de masas de estas células inmaduras en el flujo sanguíneo (leucostasis). Aunque carecemos de estudios aleatorizados, son muchos los expertos que aconsejan una leucaféresis inmediata y la administración de hidroxiurea (3 g/m^2/día por vía oral durante 2 o 3 días) para intentar rebajar rápidamente esos recuentos en los pacientes asintomáticos con LMA que presentan más de 100.000 leucocitos/μl y en los pacientes con LLA que tienen inicialmente más de 300.000 leucocitos/μl.[9] Los órganos afectados con mayor frecuencia son el SNC y los pulmones. Si aparecen síntomas del SNC, hay que prescribir inmediatamente irradiación cerebral completa (600 cGy en una dosis). Si aparecen síntomas pulmonares, suelen administrarse corticoesteroides en dosis elevadas.

Antes de iniciar el tratamiento de todos los pacientes, hay que tomar medidas para prevenir el síndrome de lisis tumoral. Hay que hidratar a los pacientes y administrarles alopurinol, 100-200 mg por vía oral o intravenosa tres veces al día, antes de iniciar la quimioterapia. El alopurinol impide que la xantina y la hipoxantina se transformen en ácido úrico, pero no actúa sobre el ácido úrico ya formado. Los pacientes que presentan inicialmente recuentos leucocíticos muy elevados pueden desarrollar uremia y anuria como consecuencia de las elevadas concentraciones séricas de ácido úrico y la cristalización intratubular, incluso antes de que comience el tratamiento. Estos pacientes deben recibir rasburicasa, 0,2 mg/kg/día por vía intravenosa durante 30 min, durante un máximo de 5 días. Este fármaco favorece el catabolismo del ácido úrico ya formado, que se convierte en alantoína. Ya no se recomienda alcalinizar la orina (una medida estándar utilizada en el pasado) debido a que, aunque incrementa la solubilidad del ácido úrico, también favorece la precipitación de la xantina y el fosfato cálcico en el riñón.

El diagnóstico de leucemia suele causar un grave shock psicológico al paciente y su familia. Por tanto, además de estabilizar al paciente a nivel hemodinámico y metabólico, se deberá mantener al menos una reunión formal con el enfermo y su familia para asesorarlos sobre el significado del diagnóstico y las consecuencias del tratamiento antes de iniciarlo.

Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda

Tras estabilizar la situación del paciente, se debería empezar el tratamiento antileucémico lo más pronto posible.[10] El tratamiento de la LLA de reciente diagnóstico se puede dividir en tres fases: inducción de la remisión, tratamiento tras la remisión y profilaxis del SNC.

Inducción de la remisión

El objetivo inicial del tratamiento es conseguir la RC, que se define como la reducción de los blastos leucémicos a niveles no detectables y la recuperación de la función medular normal. Es posible utilizar una serie de combinaciones de quimioterápicos distintos para conseguir la remisión; todas incluyen vincristina y prednisona, mientras que la mayoría incorporan también L-asparaginasa y daunorubicina, que se administran en un período de 3-4 semanas. Con este tipo de regímenes se consigue una RC en un 90% de los niños y un 80-90% de los adultos (tabla 183-2). Como la vincristina, la prednisona y la L-asparaginasa son relativamente no tóxicas para los precursores medulares normales, es frecuente conseguir la RC de la enfermedad tras un período de inmunodepresión relativamente breve. La incapacidad de conseguir esta RC se suele deber a la resistencia de las células leucémicas a los fármacos o a una infección progresiva. Estas complicaciones se producen con una frecuencia similar.

TABLA 183-2 REGÍMENES UTILIZADOS CON FRECUENCIA FRENTE A LAS FORMAS COMUNES DE LA LEUCEMIA AGUDA

I. TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RECIÉN DIAGNOSTICADA

A. Inducción: daunorubicina, 60-90 mg/m^2/día durante 3 días (o bien idarubicina, 10-12 mg/m^2/día durante 3 días) y citarabina, 200 mg/m^2/día durante 7 días
B. Posremisión
   1. Riesgo favorable: citarabina, 3 g/m^2 durante 3 h, cada 12 h, los días 1, 3 y 5, mensualmente, durante 4 meses
   2. Riesgo intermedio: igual que en el riesgo favorable; o bien, si el paciente tiene un donante, emparentado o no, compatible HLA que pueda realizar la donación, trasplante de células hematopoyéticas alogénico
   3. Riesgo desfavorable: si es posible, realizar el trasplante alogénico; en caso contrario, aplicar el mismo tratamiento que en los pacientes con riesgo intermedio

II. TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA RECIÉN DIAGNOSTICADA

A. Inducción: ATRA, 45 mg/m^2/día hasta la remisión completa, más daunomicina, 45-60 mg/m^2/día durante 3 días, y citarabina, 200 mg/m^2/día, durante 7 días
B. Consolidación n.° 1: trióxido de arsénico, 0,15 mg/kg/día, 5 días a la semana, durante 5 semanas; repetir el régimen tras 2 semanas de reposo
   Consolidación n.° 2: ATRA, 45 mg/m^2/día durante 7 días y daunomicina, 50 mg/kg/día durante 3 días; repetir el régimen 1 mes más tarde
C. Mantenimiento: ATRA, 45 mg/m^2/día, durante 15 días cada 3 meses, más 6-MP, 100 mg/m^2/día y metotrexato, 10 mg/m^2/día, durante 2 años
O, si es de riesgo medio/bueno, considere:
   A. Inducción: trióxido de arsénico, 0,15 mg/kg/día, más ATRA, 45 mg/m^2/día, hasta la remisión completa
   B. Consolidación: trióxido de arsénico, 0,15 mg/kg/día durante 5 días/semana, 4 semanas sí y 4 semanas no durante cuatro ciclos
      ATRA, 45 mg/m^2/día, 2 semanas sí y 2 semanas no durante siete ciclos

III. TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DEL ADULTO CON NEGATIVIDAD PARA PH Y RECIÉN DIAGNOSTICADA

A. Inducción (ciclos 3, 5, 7): ciclofosfamida, 300 mg/m^2 a lo largo de 3 h, cada 12 h, hasta 6 dosis, los días 1, 2, 3; doxorubicina, 50 mg/m^2 el día 4; vincristina, 2 mg/día los días 4 y 11, y dexametasona, 40 mg/día los días 1-4 y 11-14
B. Consolidación (ciclos 2, 4, 6, 8): metotrexato, 200 mg/m^2 a lo largo de 2 h, seguido de 800 mg/m^2 a lo largo de 22 h el día 1; dosis elevada de citarabina con 3 g/m^2 a lo largo de 2 h, cada 12 h, hasta 4 dosis los días 2 y 3
C. Cuatro tratamientos intratecales de metotrexato, 12 mg, alternando con citarabina, 100 mg, durante los primeros cuatro ciclos del tratamiento sistémico

ATRA = ácido todo-*trans*-retinoico; HLA = antígeno leucocítico humano; 6-MP = 6-mercaptopurina; Ph = cromosoma Filadelfia [t(9;22)].

Quimioterapia tras la remisión

Si no se administran más tratamientos tras inducir la RC, se producen recidivas en casi todos los casos, en general en meses. La quimioterapia tras la RC se puede administrar en combinaciones, dosis y protocolos distintos. El término *quimioterapia de consolidación* alude a ciclos cortos de quimioterapia administrados en dosis parecidas a las empleadas para la inducción inicial (que exige ingreso hospitalario). Generalmente, se utilizan para la quimioterapia de consolidación fármacos distintos de los usados en la remisión inicial. En la LLA, estos fármacos incluyen metotrexato en dosis altas, ciclofosfamida y citarabina, entre otros. La mayoría de los regímenes incluyen de seis a ocho ciclos de tratamiento intensivo de consolidación. El mantenimiento consiste en la administración de quimioterapia en dosis bajas de forma diaria o semanal ambulatoria durante períodos prolongados de tiempo. El régimen de mantenimiento más usado en la LLA combina 6-mercaptopurina diaria y metotrexato semanal o cada 2 semanas. La duración óptima de la quimioterapia de mantenimiento no se conoce, pero se suele mantener 2-3 años. El tratamiento de mantenimiento resulta especialmente beneficioso en pacientes con LLA de prolinfocitos B y prelinfocitos B, no tanto en pacientes con LLA de linfocitos T, y es aparentemente inútil en pacientes con LLA de linfocitos B maduros.

Profilaxis del sistema nervioso central

La mayor parte de los quimioterápicos, administrados por vía intravenosa u oral, no llegan bien al SNC y si no se aplica ninguna forma de profilaxis en el SNC, al menos el 35% de los adultos con LLA desarrollan leucemia en el SNC. Con la profilaxis, la recidiva en el SNC es un proceso aislado que se observa en menos del 10% de los pacientes. Sin embargo, la quimioterapia sistémica con dosis altas de metotrexato (p. ej., 200 mg/m^2 intravenosos en 2 h seguidos de 800 mg/m^2 en 22 h) y citarabina (p. ej., 3 g/m^2 durante 2 h cada 12 h en 4 dosis) puede conseguir concentraciones terapéuticas del fármaco dentro del SNC. Otras alternativas incluyen metotrexato intratecal, combinado o no con 2.400 cGy de radioterapia craneal, o 2.400 cGy sobre el eje craneomedular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tratamiento de la LLA de tipo Burkitt

La LLA de tipo Burkitt (denominada también FAB L3 o LLA de células B maduras) se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas de superficie monoclonales, y en la citogenética se encuentra la t(8;14) con expresión constitutiva del oncogén *MYC*. La LLA de tipo Burkitt, que supone un 3-5% de todos los casos de LLA del adulto, responde bien a los regímenes que incorporan ciclos cortos e intensivos de metotrexato en dosis altas (1,5 g/m^2 en 24 h con leucovorina), citarabina (3 g/m^2 durante 2 h durante 12 h en 4 dosis) y ciclofosfamida (200 mg/m^2/día durante 5 días); este régimen consigue frecuencias de respuesta completa elevadas y curaciones en un 50% de los casos. Los resultados más recientes indican que la incorporación de rituximab puede mejorar todavía más estos resultados.

Tratamiento de la LLA con cromosoma Filadelfia positivo

Aproximadamente un 5% de los casos pediátricos y un 25% de los casos adultos de LLA muestran una alteración citogenética con t(9;22): el cromosoma Ph. Históricamente, estos pacientes han presentado frecuencias de RC ligeramente menores que las observadas en los casos negativos, pero la duración de la remisión era mucho más corta, con una media inferior al año, y pocos, si acaso alguno, de los pacientes conseguían curarse con la quimioterapia convencional. Por tanto, las recomendaciones generales en estos casos han sido someterlos a trasplante alogénico en la primera remisión si se podía. Con este abordaje era posible curar aproximadamente al 50% de los enfermos. Más recientemente, la incorporación del inhibidor de tirosina cinasa mesilato de imatinib a la quimioterapia convencional ha mejorado la frecuencia de respuestas completas, que se ha aproximado a la descrita en los casos de LLA sin este cromosoma, aunque no se conoce todavía la influencia que ha tenido la adición de mesilato de imatinib sobre la duración de la remisión. Dasatinib, un inhibidor de tirosina cinasa BCR-ABL de segunda generación, ha demostrado su eficacia en la LLA adulta Ph-positiva recidivante/refractaria. Aparentemente, el tratamiento con dasatinib y prednisona sin quimioterapia es suficiente para que la mayoría de los pacientes mayores con LLA Ph-positiva consigan una remisión hematológica inicial.[11]

Pronóstico de la LLA tras la quimioterapia inicial

Una serie de factores predicen la evolución de la LLA; entre ellos destacan por su importancia la edad joven, el menor recuento leucocítico en el momento del diagnóstico y una citogenética favorable. Con los regímenes de tratamiento disponibles en la actualidad, el 80-85% de los niños y el 35-40% de los adultos que consiguen inicialmente una RC la mantienen durante más de 5 años y posiblemente se curen de la enfermedad.

Tratamiento de la LLA recidivada

La mayor parte de las recidivas se producen a los 2 años del diagnóstico y sobre todo en la médula. En ocasiones, la recidiva se localiza inicialmente a nivel extramedular, en el SNC o el testículo. Las recidivas extramedulares se suelen seguir en poco tiempo de una recidiva sistémica (medular) y se deben considerar una forma de recidiva sistémica. Cuando se utilizan regímenes de quimioterapia parecidos a los empleados en la inducción inicial, un 50-70% de los enfermos consiguen al menos una segunda remisión completa de corta duración. Un pequeño porcentaje de los pacientes con una remisión completa inicial de más de 2 años de duración se pueden curar con la quimioterapia de rescate. Si la localización inicial de la recidiva es el SNC o el testículo, se debe administrar tratamiento local adecuado además del sistémico. Dado que el pronóstico de la recidiva de la leucemia tratada con quimioterapia es malo, se suele recomendar el trasplante de células madre hematopoyéticas. Entre los fármacos más recientes que han demostrado actividad contra la LLA recidivante cabe destacar la nelarabina para la LLA de linfocitos T y el blinatumomab (fármaco dirigido anti-CD19) y el inotuzumab (inmunoconjugado anti-CD22) para la LLA de linfocitos B. Además, recientemente se han obtenido respuestas completas en estudios preliminares con linfocitos T de receptores de antígenos quiméricos anti-CD19.[12]

Trasplante de células madre hematopoyéticas

El uso de dosis altas de quimioterapia y radioterapia seguido de un trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 178) de un donante hermano idéntico en HLA puede curar al 20-40% de los enfermos con LLA que no consiguen la remisión completa inicial y al 50-60% de los enfermos que se someten al trasplante en la primera remisión. Aunque se sigue discutiendo mucho, varios estudios recientes han descrito una mejor supervivencia de los adultos con LLA de riesgo convencional o alto que reciben un trasplante de células madre hematopoyéticas durante la primera remisión en lugar de ser tratados con quimioterapia convencional.[A1,A2] Las principales limitaciones del trasplante son la enfermedad del injerto contra el huésped, la neumonía intersticial y la recidiva de la enfermedad. Cuando no existe un donante hermano idéntico en HLA, se puede llevar a cabo el trasplante a partir de un donante compatible y genéticamente no relacionado, o bien un trasplante de células del cordón umbilical a partir de un donante no relacionado genéticamente pero parcialmente compatible, con resultados que se aproximan a los conseguidos cuando el donante es compatible y está genéticamente relacionado con el paciente.

Tratamiento de la leucemia mieloide aguda

Inducción de la remisión

El tratamiento con una combinación de una antraciclina y citarabina (100-200 mg/m^2/día durante 7 días) consigue RC en un 60-80% de los pacientes con una LMA. En ensayos clínicos prospectivos y realizados con asignación aleatoria se ha demostrado que en pacientes de 65 años o menos la administración de idarubicina (10 a 12 mg/m^2/día durante 3 días) o de una dosis mayor de daunorubicina (60 a 90 mg/m^2/día durante 3 días) es superior a la administración de la dosis convencional de daunorubicina (45 mg/m^2/día durante 3 días).[A3,A4] Siempre se consigue una profunda mielodepresión con estos fármacos cuando se utilizan dosis capaces de inducir la RC. Si no se consigue la RC, se suele deber a la resistencia frente al fármaco o a complicaciones mortales por la mielodepresión. En un estudio aleatorizado de adultos con LMA, la administración intravenosa de cinco dosis de gemtuzumab ozogamicina (3 mg/m^2 en los días 1, 4 y 7 durante la inducción y en el día 1 de cada uno de los dos ciclos de quimioterapia de consolidación) duplicó la probabilidad de supervivencia sin acontecimientos a los 2 años.[A5]

Tratamiento posterior a la remisión

La quimioterapia intensiva de consolidación con ciclos repetidos de daunomicina y citarabina en dosis parecidas a las empleadas en la inducción, con dosis altas de citarabina (1-3 g/m^2/día durante 3-6 días), u otros fármacos prolonga la duración media de la remisión y mejora la posibilidad de sobrevivir a largo plazo a la enfermedad. Los mejores resultados se han descrito hasta ahora con ciclos repetidos de quimioterapia que incluyen citarabina en dosis altas.[13] A diferencia de lo que sucede en la LLA, el tratamiento de mantenimiento con dosis bajas tiene una utilidad limitada tras la consolidación intensiva. En la LMA, las recidivas de la leucemia son menos frecuentes en el SNC (aproximadamente, el 10% de los casos) y afectan especialmente a enfermos con variantes M4 o M5. No existen pruebas de que la profilaxis sobre el SNC mejore la supervivencia de la LMA.

Pronóstico de la LMA tras la quimioterapia inicial

Dentro de los pacientes que consiguen la RC, un 20-40% siguen vivos en RC mantenida durante más de 5 años, lo que sugiere que se pueden haber curado. Igual que sucede en la LLA, los pacientes de menor edad y con recuentos de leucocitos más bajos muestran un mejor pronóstico. La European LeukemiaNet reconoce cuatro categorías de riesgo de LMA en función de las pruebas citogenéticas y moleculares.[14] El grupo favorable comprende aquellos casos con t(8;21) o inv(16) y aquellos con una citogenética normal pero *CEBP* mutado o *NPM1* mutado y *FLT3* de tipo salvaje. Los pacientes intermedios I son aquellos con una citogenética normal pero sin mutaciones en *NPM1* y *CPBA* o con mutaciones en *FLT3*. Los pacientes intermedios II son aquellos con t(9;11), t(11;19) o con anomalías citogenéticas no clasificadas como favorables o desfavorables. Por último, el grupo desfavorable incluye a aquellos pacientes con inv(3), t(6;9), –5 o del5, –7 o del7 y a aquellos con unas características citogenéticas complejas (fig. 183-3). Parece que los pacientes con mutaciones en *DNMT3A* y *NPM1* y aquellos con translocaciones *MLL* pueden beneficiarse selectivamente de un tratamiento de inducción en dosis superiores.[15] Los enfermos con una fase preleucémica previa a la evolución a leucemia aguda y los casos secundarios a una exposición previa a la quimioterapia tienen un pronóstico peor. La expresión aumentada del gen 1 de resistencia a múltiples fármacos *(MDR1)* también se asocia a un peor pronóstico.

Tratamiento de la LMA recidivante

Los pacientes cuya LMA recidiva tras la quimioterapia inicial consiguen una segunda remisión en el 50% de los casos cuando se vuelven a tratar con daunorubicina-citarabina o dosis altas de citarabina. La probabilidad de conseguir una segunda remisión se puede predecir según la duración de la primera: un 70% de los enfermos cuya primera remisión duró más de 2 años frente a menos del 15% en los que se consiguió una duración inferior a 6 meses de la misma. Los pacientes más mayores se pueden beneficiar de la administración de gemtuzumab ozogamicina (9 mg/m^2 i.v. en los días 1 y 15), una forma de quimioterapia dirigida frente a un anticuerpo. Las segundas remisiones suelen ser más cortas, y pocos pacientes en los que se producen recidivas tras la quimioterapia de primera línea se curan con la de rescate.

Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda

Es posible conseguir la RC al menos en un 90% de los pacientes con LPA mediante la administración de ATRA (45 mg/m^2/día v.o. hasta la RC) combinado con una antraciclina.[16] Los enfermos tratados con ATRA suelen mostrar una corrección de los trastornos de la coagulación en pocos días. Una toxicidad propia de ATRA en el tratamiento de la LPA es el desarrollo de hiperleucocitosis con dificultad respiratoria e infiltrados pulmonares. Este síndrome responde a la interrupción temporal de ATRA y la administración de corticoides. Al combinar ATRA con antraciclinas para la inducción y la consolidación, y posteriormente utilizar ATRA para el mantenimiento, se consigue curar al 70% de los pacientes. El trióxido de arsénico (0,15 mg/kg/día i.v. hasta la RC) es eficaz en pacientes con LPA recidivante y parece incrementar la supervivencia global como parte del tratamiento de consolidación en los pacientes que alcanzan su primera RC. Recientemente se ha comprobado que la combinación de ATRA más trióxido de arsénico sin quimioterapia resulta tan eficaz como la combinación estándar de ATRA-quimioterapia en pacientes con LPA de riesgo bajo o medio (es decir, aquellos que tienen inicialmente $<$ 10.000 leucocitos/μl).[A6]

Trasplante de células madre hematopoyéticas

En pacientes con una LMA en los que no se puede conseguir la remisión completa inicial o que recidivan tras la quimioterapia, el trasplante de células hematopoyéticas (cap. 178) de un donante hermano idéntico en HLA consigue

booksmedicos.org

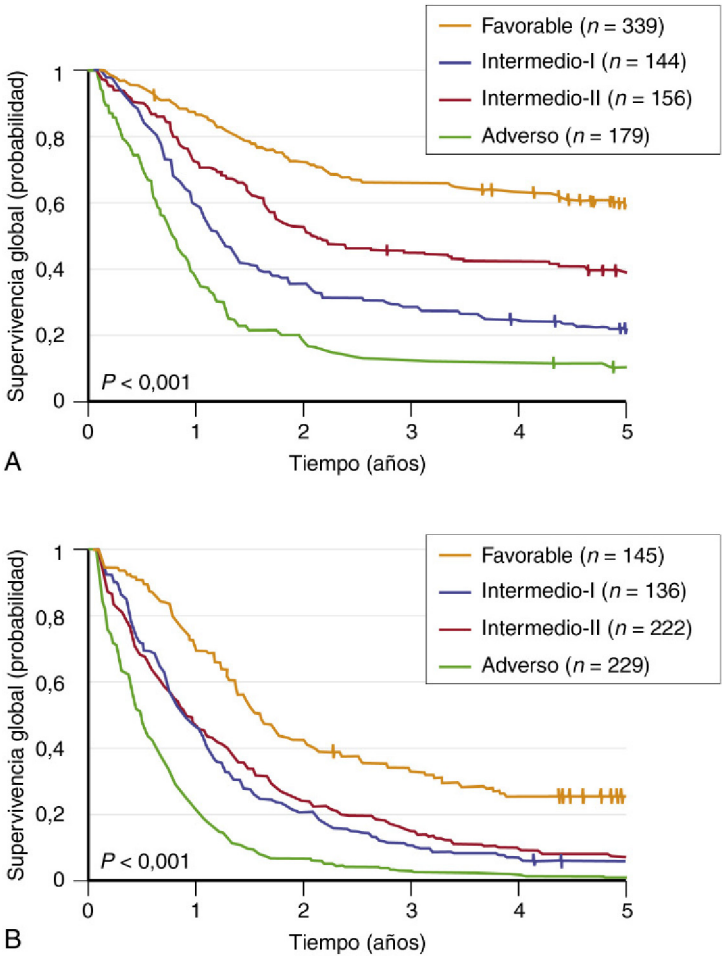

FIGURA 183-3. Supervivencia global en la leucemia mieloide aguda de acuerdo con los grupos de riesgo de la European LeukemiaNet. A. Supervivencia global en pacientes menores de 60 años. B. Supervivencia global en pacientes mayores de 60 años. (Tomado de Mrózek K, et al. Prognostic significance of the European Leukemia Net standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30:4515-4523.)

la mejor opción de curación. Un 15% de los pacientes con enfermedad terminal se pueden salvar con este tratamiento. Si la intervención se aplica antes, el pronóstico mejora; aproximadamente un 30% de los enfermos sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas en la primera recidiva o la segunda remisión se curan, y también se curan un 50-60% de los pacientes en los que se realiza el trasplante durante la primera remisión. Un gran número de estudios han valorado de forma prospectiva la evolución tras el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y tras la quimioterapia en enfermos con LMA en la primera remisión. La tendencia observada en todos estos estudios ha sido a una mayor mortalidad por el tratamiento, pero a mejorar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad tras el trasplante alogénico. La conclusión alcanzada en los metaanálisis ha sido que la supervivencia es mayor cuando se realiza en la primera remisión un trasplante alogénico procedente de un hermano compatible, en comparación con el mantenimiento de la quimioterapia.[A7] Esta mejoría es especialmente evidente en pacientes con procesos desfavorables o de riesgo medio y no se observa en pacientes con riesgo favorable. Las limitaciones del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas son la falta de un hermano donante compatible, la enfermedad del injerto contra el huésped, la neumonitis intersticial y la recidiva de la enfermedad. Como la toxicidad del trasplante aumenta con la edad del paciente, algunos centros limitan esta técnica a pacientes de 65 años o menos. Sin embargo, estudios recientes sobre trasplante alogénico de intensidad reducida o no mieloablativo han demostrado resultados estimulantes en pacientes con LMA en remisión de hasta 75 años. El trasplante alogénico de donantes compatibles sin relación de parentesco proporciona una supervivencia prácticamente equiparable a la que se obtiene cuando se utilizan hermanos compatibles, aunque se observa una mayor incidencia de complicaciones.[17] El trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo es una alternativa en pacientes sin hermanos compatibles donantes. En los ensayos aleatorizados, el uso de trasplante autólogo tras la consolidación con quimioterapia prolongó de forma significativa la duración de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con LMA en su primera remisión, pero sin incremento de la supervivencia global.[18]

Tratamiento de la LMA en ancianos

Los beneficios de la quimioterapia de consolidación intensiva en jóvenes no se producen en pacientes mayores de 65 años, en parte porque estos enfermos toleran peor el tratamiento, pero también porque la LMA en este grupo de edad suele asociarse a una citogenética menos favorable (sobre todo con alteraciones de los cromosomas 5 y 7) y a la sobreexpresión más frecuente de la glucoproteína, lo que se traduce en un fenotipo de resistencia a múltiples fármacos. En consecuencia, la supervivencia a largo plazo tras la quimioterapia en enfermos mayores de 65 años solo llega al 10-15%. Los pacientes de edad avanzada pero por lo demás sanos pueden tolerar generalmente la quimioterapia intensiva y se les debe ofrecer este tratamiento. La quimioterapia intensiva puede ser causa de más daño que beneficio en estos pacientes mayores con mal estado de rendimiento. En estudios prospectivos aleatorizados, la administración de citarabina en dosis reducidas permitió prolongar la supervivencia en pacientes mayores que no eran candidatos al tratamiento intensivo. Otras alternativas para este grupo de pacientes son la azacitidina o la decitabina (fármacos desmetilantes) o la participación en ensayos clínicos.[19]

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

El tratamiento de la leucemia aguda, sobre todo la LMA, se asocia a una serie de complicaciones, entre las que destacan por su gravedad y frecuencia las infecciones y la hemorragia. Durante el período de granulocitopenia tras la quimioterapia de inducción y consolidación, el riesgo de infección bacteriana es elevado. En una revisión Cochrane fueron evaluados los resultados obtenidos con la profilaxis antibiótica en comparación con el placebo, en pacientes con neutropenia y sin fiebre. La profilaxis antibiótica redujo significativamente la mortalidad asociada a las infecciones y los resultados mejores se obtuvieron con las quinolonas.[A8] A pesar de la profilaxis, muchos pacientes experimentan fiebre durante la neutropenia, y los pacientes pueden desarrollar todavía infecciones importantes. Las bacterias más frecuentes varían ligeramente de unos hospitales a otros, pero los microorganismos grampositivos más frecuentes son *Staphylococcus* (fundamentalmente *S. epidermidis*) y *Enterococcus,* mientras que los microorganismos gramnegativos aislados con mayor frecuencia son *Pseudomonas aeruginosa* y bacterias entéricas como *Escherichia coli* y *Klebsiella.*

Incluso si no se identifica la causa de la fiebre, hay que presuponer una posible infección bacteriana y, en general, todos los pacientes con fiebre y neutropenia deben recibir antibióticos de amplio espectro (caps. 167 y 281). Se recomienda la monoterapia con un antipseudomonas intravenoso, como carbapenémicos (p. ej., imipenem-cilastatina), una cefalosporina (p. ej., cefepima) o una penicilina antipseudomonas (p. ej., piperacilina-tazobactam) como tratamiento empírico. La protección estándar no debe incluir la vancomicina en la mayoría de los casos, aunque se puede usar en pacientes con una posible infección por un catéter o mucositis grave y en pacientes con inestabilidad hemodinámica o alteraciones mentales. Se puede necesitar tratamiento combinado con otros antibióticos contra gramnegativos (p. ej., aminoglucósidos). Una vez que se inicia la antibioterapia, hay que continuar hasta que se recupere el número de granulocitos, incluso si la fiebre desaparece inicialmente. Si persiste una bacteriemia documentada a pesar de la antibioterapia apropiada, el médico debe considerar la posibilidad de retirar los catéteres fijos.

También son frecuentes las micosis invasivas tras la quimioterapia contra la leucemia aguda; esas infecciones conllevan una morbilidad y una mortalidad significativas. En una revisión de estudios aleatorizados se evidenció una reducción significativa del número de muertes por infecciones micóticas en pacientes que habían recibido profilaxis antifúngica. Muchos consideran que posaconazol es más eficaz que fluconazol o itraconazol. Además de la granulocitopenia, los pacientes que se someten a quimioterapia de inducción para la leucemia tienen mermada la inmunidad celular y humoral, al menos de forma temporal y, por consiguiente, están expuestos a infecciones que son frecuentes en otros estados de inmunodeficiencia, como infecciones por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *Pneumocystis carinii*) e infecciones por diferentes virus. Es posible prevenir las infecciones *por P. jirovecii* mediante el uso profiláctico de trimetoprim-sulfametoxazol. En pacientes seronegativos para el citomegalovirus (CMV) hay que utilizar hemoderivados CMV-seronegativos o sin leucocitos para prevenir una infección primaria (cap. 376). A menudo, el herpes simple (cap. 374) puede complicar la mucositis existente, y puede prevenirse con aciclovir profiláctico. El aciclovir se usa también para prevenir y tratar el herpes zóster (cap. 375).

Los factores de crecimiento mieloide (factor estimulador de las colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos; cap. 156), administrados al poco tiempo de terminar la quimioterapia, acortan el período de mielodepresión grave en un promedio de 4 días. En la mayor parte de los estudios, esta recuperación acelerada ha conseguido reducir los días de fiebre y el uso de antibióticos, pero no ha mejorado la tasa de respuestas completa ni la supervivencia.

El recuento de plaquetas que indica la necesidad de transfusión de las mismas ha sido objeto de debate. Tradicionalmente, la transfusión de plaquetas de donantes al azar se utilizó para conseguir recuentos de plaquetas por encima de 20.000/μl, pero más recientemente se ha demostrado que reducir este umbral por debajo de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

10.000/μl resulta seguro en enfermos sin hemorragia activa. Por el contrario, una estrategia sin profilaxis prolonga los días de sangrado y adelanta el primer episodio hemorrágico; por consiguiente, no es recomendable.[A9] En un 30-50% de los casos, los pacientes acaban desarrollando una aloinmunización y necesitando un trasplante de plaquetas de donantes compatibles en HLA (cap. 177). La enfermedad del injerto contra el huésped inducida por la transfusión (cap. 177) se manifiesta con un exantema, febrícula, aumento de las pruebas de función hepática y reducción del recuento hematológico. Este síndrome se puede prevenir mediante la irradiación de todos los hemoderivados antes de la transfusión.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111:1827-1833.

A2. Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2010;116:3447-3457.

A3. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1249-1259.

A4. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1235-1248.

A5. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379:1508-1516.

A6. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:111-121.

A7. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009;301:2349-2360.

A8. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142:979-995.

A9. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013;368:1771-1780.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

184 LEUCEMIAS CRÓNICAS

SUSAN O'BRIEN Y ELIAS JABBOUR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

DEFINICIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC), o leucemia mieloide crónica, es una neoplasia mieloproliferativa clonal que deriva de las células madre hematopoyéticas primitivas y se caracteriza por una sobreproducción de células de la serie mieloide, lo que provoca una esplenomegalia muy marcada y leucocitosis. Son frecuentes la basofilia y la trombocitosis. En más del 90% de los casos, las células de la médula ósea presentan una anomalía citogenética característica, el cromosoma Filadelfia (Ph), que produce el oncogén de fusión *BCR-ABL*. La mayoría de los pacientes (85-90%) acuden al médico en la fase crónica. En última instancia, si no se controla adecuadamente, la LMC progresa a las fases acelerada y blástica.

EPIDEMIOLOGÍA

La LMC representa la quinta parte de todos los casos de leucemia detectados en EE. UU. Cada año se diagnostican 1 o 2 casos por cada 100.000 personas, con un ligero predominio masculino. Esta incidencia de 4.800-5.000 casos anuales no ha variado de manera significativa en las últimas décadas. La incidencia de la LMC aumenta con la edad; el promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 50-55 años. La LMC Ph-positiva *BCR-ABL*-positiva es poco frecuente en niños y adolescentes. No se ha observado una asociación familiar en la LMC; por ejemplo, el riesgo no es mayor en los gemelos monocigotos ni en los familiares de pacientes con LMC. Gracias a que se dispone de un tratamiento eficaz, se ha logrado reducir la mortalidad anual del 15-20% antes del año 2000 al 1-2% en la actualidad.[1] Por consiguiente, se prevé que la prevalencia de la LMC vaya aumentando gradualmente en EE. UU. de los 15.000-20.000 casos antes del año 2000 hasta los 180.000 casos para el año 2030.

Normalmente, no se identifica ningún agente etiológico en la LMC. La exposición a las radiaciones ionizantes (p. ej., entre los supervivientes a las explosiones atómicas en Japón en 1945, en los pacientes que se someten a radioterapia para la espondilitis anquilosante o para el cáncer de cuello uterino) incrementa el riesgo de LMC; la incidencia máxima se alcanza 5-12 años después de la exposición y depende de la dosis de radiación. No se ha observado un mayor riesgo de LMC entre las personas que trabajan en la industria nuclear. Los radiólogos que trabajaban sin la debida protección antes de 1940 tenían más probabilidades de desarrollar leucemia mieloide, pero no se ha podido observar esa misma asociación en estudios recientes. La exposición a los bencenos incrementa el riesgo de leucemia mieloide aguda (LMA), pero no de LMC. La LMC no constituye una leucemia secundaria frecuente tras el tratamiento de otras neoplasias con radiación, alquilantes o ambos.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia molecular

La anomalía del cromosoma Ph, presente en más del 90% de los pacientes con LMC típica (fig. 184-1), se debe a una translocación equilibrada de material genético entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22: t(9;22) (q34;q11.2). El punto de ruptura en la banda q34 del cromosoma 9 da lugar a una translocación del oncogén celular *ABL1* (anteriormente *c-ABL*) a una región del cromosoma 22 que codifica la principal región de agrupamiento de puntos de ruptura *(BCR)*. *ABL1* es homólogo de *v-ABL*, el virus de Abelson, que produce leucemia en los ratones. Esta translocación permite la yuxtaposición de una parte 5' de un *BCR* y la posición 3' de *ABL;* las dos secuencias genéticas producen un nuevo oncogén híbrido *(BCR-ABL1)* que codifica una nueva oncoproteína BCR-ABL1 con un peso molecular de 210 kDa ($p210^{BCR-ABL1}$). La oncoproteína $p210^{BCR-ABL1}$ produce una actividad cinasa incontrolada de BCR-ABL1, que favorece la proliferación excesiva y reduce la apoptosis de las células LMC, proporcionándoles una ventaja de crecimiento sobre las células normales y suprimiendo la hematopoyesis normal. Aunque en la mayoría de los casos el 100% de las metafases muestran *BCR-ABL1* en los análisis citogenéticos, las células madre normales emergen tras el cultivo medular prolongado y tras el tratamiento con interferón α (IFN-α), imatinib y otros inhibidores selectivos de la tirosina cinasa de BCR-ABL1 (TKI).

La activación constitutiva de BCR-ABL1 da lugar a la autofosforilación y la activación de numerosas vías corriente abajo que alteran la transcripción genética, la apoptosis, la organización citoesquelética, la citoadherencia y la degradación de las proteínas inhibidoras. Las vías de transducción de señales implicadas son RAS, las cinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAP), los transductores de señales y los activadores de transcripción (STAT), la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), MYC y otras. Muchas de estas interacciones están mediadas por una fosforilación de la

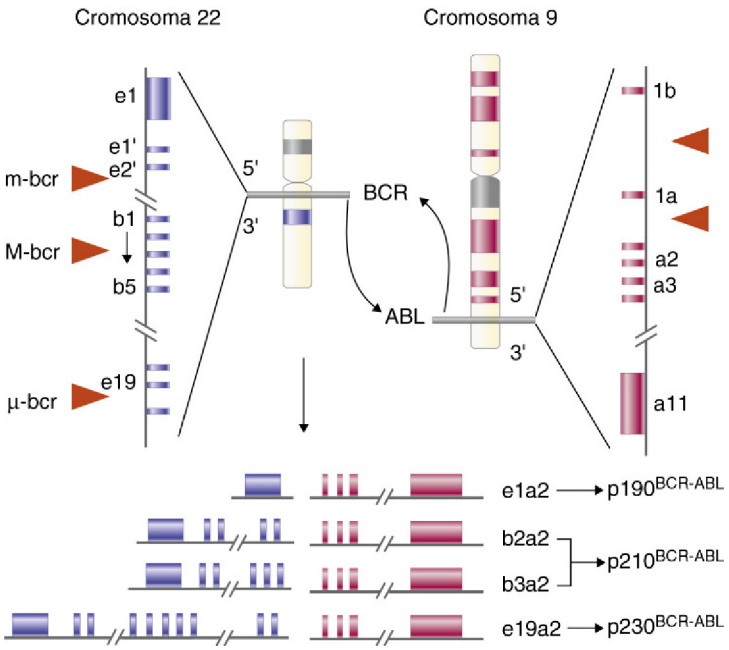

FIGURA 184-1. El cromosoma Filadelfia. Aunque originalmente se creyó que era un brazo largo acortado del cromosoma 22, posteriormente se pudo comprobar que el cromosoma Filadelfia (Ph) era el resultado de una translocación equilibrada de material genético entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22: t(9;22)(q34;q11.2). Esto da lugar a la yuxtaposición de *ABL1* y *BCR,* que produce un oncogén híbrido *BCR-ABL1*. Dependiendo del punto de ruptura en *BCR* se pueden producir tres oncoproteínas: $p210^{BCR-ABL1}$, que se asocia a un 98% o más de los casos de leucemia mieloide crónica (LMC) Ph-positiva; $p190^{BCR-ABL1}$, que se asocia al 60-80% de los casos de leucemia linfocítica aguda Ph-positiva (el otro 20-40% de casos son $p210^{BCR-ABL1}$); y $p230^{BCR-ABL1}$, que se asocia a casos poco frecuentes de LMC Ph-positiva.

booksmedicos.org

10.000/μl resulta seguro en enfermos sin hemorragia activa. Por el contrario, una estrategia sin profilaxis prolonga los días de sangrado y adelanta el primer episodio hemorrágico; por consiguiente, no es recomendable.[A9] En un 30-50% de los casos, los pacientes acaban desarrollando una aloinmunización y necesitando un trasplante de plaquetas de donantes compatibles en HLA (cap. 177). La enfermedad del injerto contra el huésped inducida por la transfusión (cap. 177) se manifiesta con un exantema, febrícula, aumento de las pruebas de función hepática y reducción del recuento hematológico. Este síndrome se puede prevenir mediante la irradiación de todos los hemoderivados antes de la transfusión.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111:1827-1833.

A2. Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2010;116:3447-3457.

A3. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1249-1259.

A4. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1235-1248.

A5. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379:1508-1516.

A6. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:111-121.

A7. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009;301:2349-2360.

A8. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142:979-995.

A9. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013;368:1771-1780.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

184 LEUCEMIAS CRÓNICAS

SUSAN O'BRIEN Y ELIAS JABBOUR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

DEFINICIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC), o leucemia mieloide crónica, es una neoplasia mieloproliferativa clonal que deriva de las células madre hematopoyéticas primitivas y se caracteriza por una sobreproducción de células de la serie mieloide, lo que provoca una esplenomegalia muy marcada y leucocitosis. Son frecuentes la basofilia y la trombocitosis. En más del 90% de los casos, las células de la médula ósea presentan una anomalía citogenética característica, el cromosoma Filadelfia (Ph), que produce el oncogén de fusión *BCR-ABL*. La mayoría de los pacientes (85-90%) acuden al médico en la fase crónica. En última instancia, si no se controla adecuadamente, la LMC progresa a las fases acelerada y blástica.

EPIDEMIOLOGÍA

La LMC representa la quinta parte de todos los casos de leucemia detectados en EE. UU. Cada año se diagnostican 1 o 2 casos por cada 100.000 personas, con un ligero predominio masculino. Esta incidencia de 4.800-5.000 casos anuales no ha variado de manera significativa en las últimas décadas. La incidencia de la LMC aumenta con la edad; el promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 50-55 años. La LMC Ph-positiva *BCR-ABL*-positiva es poco frecuente en niños y adolescentes. No se ha observado una asociación familiar en la LMC; por ejemplo, el riesgo no es mayor en los gemelos monocigotos ni en los familiares de pacientes con LMC. Gracias a que se dispone de un tratamiento eficaz, se ha logrado reducir la mortalidad anual del 15-20% antes del año 2000 al 1-2% en la actualidad.[1] Por consiguiente, se prevé que la prevalencia de la LMC vaya aumentando gradualmente en EE. UU. de los 15.000-20.000 casos antes del año 2000 hasta los 180.000 casos para el año 2030.

Normalmente, no se identifica ningún agente etiológico en la LMC. La exposición a las radiaciones ionizantes (p. ej., entre los supervivientes a las explosiones atómicas en Japón en 1945, en los pacientes que se someten a radioterapia para la espondilitis anquilosante o para el cáncer de cuello uterino) incrementa el riesgo de LMC; la incidencia máxima se alcanza 5-12 años después de la exposición y depende de la dosis de radiación. No se ha observado un mayor riesgo de LMC entre las personas que trabajan en la industria nuclear. Los radiólogos que trabajaban sin la debida protección antes de 1940 tenían más probabilidades de desarrollar leucemia mieloide, pero no se ha podido observar esa misma asociación en estudios recientes. La exposición a los bencenos incrementa el riesgo de leucemia mieloide aguda (LMA), pero no de LMC. La LMC no constituye una leucemia secundaria frecuente tras el tratamiento de otras neoplasias con radiación, alquilantes o ambos.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia molecular

La anomalía del cromosoma Ph, presente en más del 90% de los pacientes con LMC típica (fig. 184-1), se debe a una translocación equilibrada de material genético entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22: t(9;22) (q34;q11.2). El punto de ruptura en la banda q34 del cromosoma 9 da lugar a una translocación del oncogén celular *ABL1* (anteriormente *c-ABL*) a una región del cromosoma 22 que codifica la principal región de agrupamiento de puntos de ruptura *(BCR)*. *ABL1* es homólogo de *v-ABL*, el virus de Abelson, que produce leucemia en los ratones. Esta translocación permite la yuxtaposición de una parte 5' de un *BCR* y la posición 3' de *ABL;* las dos secuencias genéticas producen un nuevo oncogén híbrido *(BCR-ABL1)* que codifica una nueva oncoproteína BCR-ABL1 con un peso molecular de 210 kDa ($p210^{BCR-ABL1}$). La oncoproteína $p210^{BCR-ABL1}$ produce una actividad cinasa incontrolada de BCR-ABL1, que favorece la proliferación excesiva y reduce la apoptosis de las células LMC, proporcionándoles una ventaja de crecimiento sobre las células normales y suprimiendo la hematopoyesis normal. Aunque en la mayoría de los casos el 100% de las metafases muestran *BCR-ABL1* en los análisis citogenéticos, las células madre normales emergen tras el cultivo medular prolongado y tras el tratamiento con interferón α (IFN-α), imatinib y otros inhibidores selectivos de la tirosina cinasa de BCR-ABL1 (TKI).

La activación constitutiva de BCR-ABL1 da lugar a la autofosforilación y la activación de numerosas vías corriente abajo que alteran la transcripción genética, la apoptosis, la organización citoesquelética, la citoadherencia y la degradación de las proteínas inhibidoras. Las vías de transducción de señales implicadas son RAS, las cinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAP), los transductores de señales y los activadores de transcripción (STAT), la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), MYC y otras. Muchas de estas interacciones están mediadas por una fosforilación de la

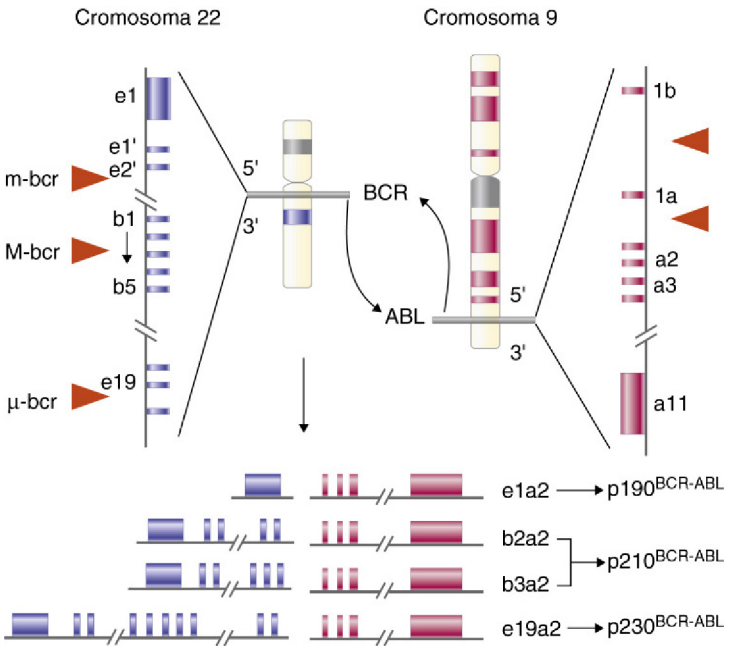

FIGURA 184-1. El cromosoma Filadelfia. Aunque originalmente se creyó que era un brazo largo acortado del cromosoma 22, posteriormente se pudo comprobar que el cromosoma Filadelfia (Ph) era el resultado de una translocación equilibrada de material genético entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22: t(9;22)(q34;q11.2). Esto da lugar a la yuxtaposición de *ABL1* y *BCR,* que produce un oncogén híbrido *BCR-ABL1*. Dependiendo del punto de ruptura en *BCR* se pueden producir tres oncoproteínas: $p210^{BCR-ABL1}$, que se asocia a un 98% o más de los casos de leucemia mieloide crónica (LMC) Ph-positiva; $p190^{BCR-ABL1}$, que se asocia al 60-80% de los casos de leucemia linfocítica aguda Ph-positiva (el otro 20-40% de casos son $p210^{BCR-ABL1}$); y $p230^{BCR-ABL1}$, que se asocia a casos poco frecuentes de LMC Ph-positiva.

booksmedicos.org

tirosina y requieren la unión de BCR-ABL1 a proteínas adaptadoras como GRB-2, CRK, proteína similar a CRK (CRKL) y proteínas que contienen homología de SCR (SHC). Aunque imatinib y los TKI de última generación (nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib) han proporcionado resultados muy buenos al dirigirlos contra BCR-ABL1, es importante comprender la fisiopatología de los acontecimientos que se producen corriente abajo de BCR-ABL1 para desarrollar en el futuro fármacos que puedan actuar sobre esos acontecimientos

En la leucemia linfocítica aguda (LLA) Ph-positiva, el punto de ruptura en *BCR* es proximal, en el *BCR* menor, lo que da lugar a un gen *BCR* más pequeño que se apone a *ABL1;* el gen fusionado, el ARN mensajero y la oncoproteína BCR-ABL1 ($p190^{BCR-ABL1}$) resultantes son más pequeños. Un tercer punto de ruptura de «micro» *BCR* distal al *BCR* mayor produce una oncoproteína híbrida $p230^{BCR-ABL1}$ que se asocia a una evolución más indolente de la LMC.

Se desconoce cuál es la causa de esta reordenación molecular. Mediante técnicas moleculares que amplifican la detección de *BCR-ABL1* se ha podido demostrar su presencia en las células medulares del 25-30% de voluntarios sanos y el 5% de los lactantes, pero no en la sangre del cordón umbilical. Dado que solo 1-2 de cada 100.000 personas (es decir, 1-2 de cada 25.000-30.000 personas que expresan *BCR-ABL1* en su médula ósea) desarrollan LMC clínica, es de suponer que existan procesos reguladores inmunitarios u otros acontecimientos moleculares que contribuyan al desarrollo de la LMC.

BCR-ABL1 se encuentra únicamente en las células hematopoyéticas y tiene su origen cerca de la célula madre pluripotencial. El cromosoma Ph aparece en las células eritroides, mieloides, monocíticas y megacariocíticas; con menos frecuencia en los linfocitos B; raras veces en los linfocitos T; y nunca en los fibroblastos medulares. El gen de fusión *BCR-ABL1* y la proteína p210 pueden detectarse en casos de LMC de morfología típica en los que no se observan anomalías citogenéticas o en los que se identifican otros cambios aparte de la translocación t(9;22) (q34;q11.2) típica. Estos pacientes demuestran una supervivencia y una respuesta al tratamiento similares a las de los pacientes con LMC Ph-positiva. Los pacientes con LMC atípica (normalmente de edad avanzada y que desarrollan con más frecuencia anemia, trombocitopenia, monocitosis y displasia) que son Ph-negativos y *BCR-ABL1*-negativos tienen peor pronóstico que aquellos que son Ph-positivos o Ph-negativos y *BCR-ABL1*-positivos; recuerdan más a los pacientes con síndrome mielodisplásico (cap. 182). Por consiguiente, podemos identificar tres grupos de pacientes con LMC: 1) pacientes Ph-positivos y *BCR-ABL1*-positivos; 2) pacientes Ph-negativos y *BCR-ABL1*-positivos, y 3) pacientes Ph-negativos y *BCR-ABL1*-negativos. El gen *PDGFB* (anteriormente *SIS*), que codifica el factor de crecimiento que deriva de las plaquetas (PDGF) y es homólogo del virus del sarcoma de los simios, está también translocado del cromosoma 22 al cromosoma 9 en la LMC, pero está lejos del punto de ruptura y no se expresa.

Los mecanismos fisiopatológicos de la resistencia de la LMC a los TKI constituyen un tema muy fascinante que se está replicando actualmente con otros tratamientos dirigidos para otros tumores hematológicos y sólidos. Se han identificado varios mecanismos de resistencia a los TKI; los más habituales son mutaciones del dominio de la BCR-ABL1 cinasa. Se han publicado más de 100 mutaciones diferentes, que pueden alterar cualquiera de los dominios importantes de la estructura de BCR-ABL1, incluido el bucle P (la zona de unión del trifosfato de adenosina [ATP]), el bucle de activación y el dominio catalítico, así como los aminoácidos en los que el imatinib contacta con BCR-ABL1. Las diferentes mutaciones demuestran una resistencia muy variable al imatinib y otros TKI. Algunas mutaciones son superadas por concentraciones de imatinib mayores que las necesarias para inhibir la forma salvaje; otras son totalmente insensibles al imatinib. El análisis mutacional resulta muy útil en los pacientes resistentes al imatinib a la hora de identificar a los portadores de la mutación T3151, que no responden al imatinib ni a los TKI de segunda generación (dasatinib, nilotinib, bosutinib) pero sí al ponatinib. El conocimiento de la sensibilidad de las diferentes mutaciones (en función de la CI_{50} para cada fármaco en particular) puede ayudarnos a escoger los TKI.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente el 40-50% de los pacientes diagnosticados de LMC no manifiestan ningún síntoma, y la enfermedad se detecta durante una exploración física rutinaria o mediante un análisis de sangre. En estos casos, el número de linfocitos puede ser relativamente bajo en el momento del diagnóstico. El grado de leucocitosis se correlaciona con la carga tumoral, definida por el tamaño del bazo.

Cuando aparecen, los síntomas de la LMC se deben a la anemia y la esplenomegalia, y consisten en cansancio, pérdida de peso, malestar, saciedad inmediata y dolor o sensación de plenitud en el cuadrante superior izquierdo. Raras veces se producen hemorragias o trombosis. Otras formas de presentación poco frecuentes son artritis gotosa (por aumento de las concentraciones de ácido úrico), priapismo (normalmente con leucocitosis marcada o trombocitosis), hemorragias retinianas y úlceras y hemorragias digestivas altas (por aumento de las concentraciones de histamina a causa de la basofilia). En la fase crónica son infrecuentes las cefaleas, el dolor óseo, las artralgias, el dolor por infarto esplénico y la fiebre, pero se vuelven más frecuentes al progresar la LMC. Los síntomas de leucostasis (como disnea, somnolencia, pérdida de coordinación o confusión), que se deben al estancamiento de los leucocitos en los vasos pulmonares o cerebrales, son infrecuentes en la fase crónica a pesar de unos recuentos leucocíticos superiores a 50×10^9 células/μl, pero aparecen con más frecuencia en las fases acelerada o blástica de la enfermedad.

La esplenomegalia es el signo físico más constante en la LMC y se observa en el 30-50% de los casos. La hepatomegalia es menos frecuente (10-20%) y suele ser menor. Las adenopatías son poco frecuentes, lo mismo que la infiltración de la piel u otros tejidos. Cuando aparecen, estos hallazgos deben hacernos pensar en una LMC Ph-negativa o en la fase acelerada o blástica de la LMC.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la que LMC típica no plantea muchas dificultades. Los pacientes con LMC no tratada suelen presentar una leucocitosis que oscila entre 10 y 500×10^9/μl. Predominan los neutrófilos, con una desviación a la izquierda que se extiende a las células blásticas. Los basófilos y los eosinófilos suelen estar aumentados. Los monocitos pueden estar ligeramente aumentados en algunos casos que se solapan con la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC; v. comentario más adelante). Es frecuente la trombocitosis, mientras que la trombocitopenia es poco frecuente y, si aparece, conlleva un pronóstico más desfavorable. Un tercio de los pacientes tienen una concentración de hemoglobina inferior a 11 g/dl. En algunos pacientes se observa una oscilación cíclica del recuento leucocítico. Cuando existe una leucocitosis mieloide inexplicable (fig. 184-2) con esplenomegalia, hay que realizar un estudio de médula ósea y un análisis citogenético y molecular.

Médula ósea

La médula ósea es hipercelular, con una hiperplasia mieloide muy marcada y, en ocasiones, indicios de mayor fibrosis de reticulina o colágeno. La proporción entre células mieloides y eritroides oscila entre 15:1 y 20:1. Aproximadamente el 15% de los pacientes tienen un 5% o más de células blásticas en sangre periférica o médula ósea en el momento del diagnóstico.

Citogenética

La presencia de la anomalía t(9;22) (q34;q11.2) confirma el diagnóstico de LMC. Si no se identifica el cromosoma Ph en un paciente con una posible LMC, hay que realizar estudios moleculares para buscar el gen híbrido *BCR-ABL1*. Aproximadamente el 25-30% de los pacientes con un cuadro morfológico típico de LMC que son Ph-negativos presentan una reordenación *BCR-ABL1*. El cromosoma Ph suele estar presente en el 100% de las metafases, y a menudo constituye la única anomalía. El 10-15% de los pacientes presentan otros cambios cromosómicos (pérdida del cromosoma Y, trisomía 8, una pérdida adicional de material de 22q, o un Ph doble). En algunos pacientes se identifican cambios cromosómicos complejos en los cromosomas 9 o 22 (variantes de Ph, translocaciones de tres vías).

Diagnóstico diferencial

Hay que distinguir entre la LMC y las reacciones leucemoides (cap. 167), que suelen producir unos recuentos leucocíticos inferiores a 50×10^9/μl, y vacuolización tóxica de los granulocitos, cuerpos de Döhle en los granulocitos, ausencia de basofilia y unas concentraciones normales o aumentadas de fosfatasa alcalina leucocítica (LAP) (que son característicamente bajas en la LMC). La historia clínica y la exploración física sugieren generalmente el origen de la reacción leucemoide. En contadas ocasiones, los corticoesteroides suelen causar una neutrofilia extrema con desviación a la izquierda, pero esta anomalía es de corta duración y desaparece sin necesidad de tratamiento.

Puede haber más problemas para diferenciar entre la LMC y otros síndromes mieloproliferativos o mielodisplásicos (caps. 166 y 182). Los pacientes con metaplasia mieloide con o sin mielofibrosis suelen presentar esplenomegalia, neutrofilia y trombocitosis. La policitemia vera con ferropenia asociada, que da lugar a unos

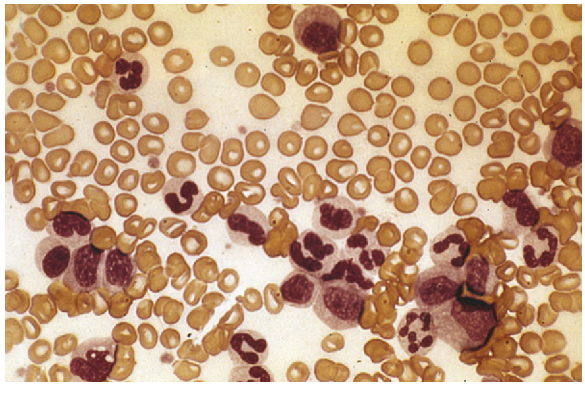

FIGURA 184-2. Leucemia mieloide crónica, fase crónica. En la extensión de sangre periférica se observa leucocitosis, que abarca todo el espectro de diferenciación leucocítica, desde los mieloblastos hasta los neutrófilos maduros. (Por cortesía de Andrew Schafer, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

valores de hemoglobina y hematocrito normales, puede manifestarse con leucocitosis y trombocitosis. Los pacientes afectados por esta enfermedad suelen tener una puntuación LAP normal o aumentada y un recuento leucocítico inferior a $25 \times 10^9/\mu l$ y carecer del cromosoma Ph o de la reordenación *BCR-ABL1*.

La principal dificultad para el diagnóstico radica en los pacientes que presentan esplenomegalia y leucocitosis, pero no tienen el cromosoma Ph. En algunos de ellos se puede demostrar la existencia del gen híbrido *BCR-ABL* a pesar de tener un patrón citogenético normal o atípico. Se considera que los pacientes que son Ph-negativos y *BCR-ABL1*-negativos tienen LMC Ph-negativa o LMMC (v. comentario más adelante). En la trombocitemia esencial (cap. 166) puede observarse una hiperplasia megacariocítica aislada, con trombocitosis y esplenomegalia marcadas. Algunos pacientes que presentan características clínicas de trombocitopenia esencial (con trombocitosis marcada, pero sin leucocitosis) tienen LMC; los estudios citogenéticos y moleculares para demostrar la presencia del cromosoma Ph, la reordenación *BCR-ABL1* o ambas cosas permiten establecer el diagnóstico y el tratamiento apropiados.

En ocasiones, los pacientes desarrollan hiperplasia mieloide, que afecta casi exclusivamente a los neutrófilos, los eosinófilos o los basófilos. Se dice que estos pacientes tienen leucemia crónica neutrofílica, eosinofílica o basofílica y no presentan indicios del cromosoma Ph o del gen *BCR-ABL1*, pero pueden sufrir otras anomalías moleculares. La mayoría de los pacientes con *leucemia neutrofílica crónica* (que se caracteriza clínicamente por una leucocitosis sostenida de neutrófilos maduros, hepatoesplenomegalia e hiperplasia granulocítica medular) presentan mutaciones oncogénicas en el gen para el receptor del factor 3 estimulador de colonias *(CSF3R)*.[2] Los pacientes con *leucemia eosinofílica crónica* (o síndrome hipereosinofílico clonal) (cap. 170) presentan mutaciones en los genes para el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas aα *(PDGFRA)* o *PDGFRB* o *FGFR1;* la anomalía prototípica es la fusión génica *FIP1L1-PDGFRA*.[3] Se pueden buscar estos marcadores genéticos en sangre periférica o médula ósea mediante la transcripción inversa-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) o la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de interfase/metafase, así como la reordenación *BCR-ABL1* para la LMC.

Evolución clínica

Evolución a las fases acelerada y blástica

Más del 90% de los pacientes acuden con LMC en la fase benigna o crónica. Si manifiestan síntomas en el momento de su presentación, dejan de manifestarlos una vez que se controla la enfermedad. Raras veces se produce la muerte durante la fase crónica de la LMC. Si no se controla adecuadamente, la LMC evoluciona a una fase acelerada, que se define habitualmente por la presencia de un 15% o más de formas blásticas, un 30% o más de forma blásticas y promielocitos, un 20% o más de basófilos, trombocitopenia (plaquetas $< 100 \times 10^9/\mu l$) sin relación con el tratamiento o evolución clonal citogenética. La fase acelerada puede caracterizarse también por un agravamiento de la anemia; hepatoesplenomegalia o hepatomegalia crecientes; infiltración de los ganglios linfáticos, la piel, los huesos u otros tejidos; y fiebre, malestar y pérdida de peso. En la fase acelerada, los estudios de médula ósea pueden mostrar cambios displásicos, aumento de los porcentajes de blastos y basófilos, mielofibrosis y otras anomalías cromosómicas aparte del cromosoma Ph (evolución clonal). Aproximadamente un 5-10% de los pacientes acuden al médico durante la fase acelerada.

Antes de la aparición del imatinib, el riesgo de desarrollar LMC en fase acelerada o blástica era del 10% anual durante los 2 primeros años tras el diagnóstico, y del 15-20% anual posteriormente, a menos que se utilizaran tratamientos como IFN-α o trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH). Con imatinib, la incidencia anual de progresión de la LMC de la fase crónica a las fases acelerada o blástica ha sido del 2% durante los 10 primeros años de observación (fig. 184-3). Antes del tratamiento con imatinib, la supervivencia media a la LMC en fase acelerada era de 18 meses o menos, pero actualmente ha aumentado a 4 años o más. Se calcula que en la LMC en fase acelerada *de novo*, la tasa de supervivencia a los 8 años con el tratamiento con TKI es del 75%.

La fase blástica de la LMC se diagnostica cuando se detectan un 30% o más de células blásticas en la médula ósea y/o la sangre periférica o cuando se identifican lesiones blásticas extramedulares. La mayoría de los pacientes desarrollan rasgos de la fase acelerada antes de progresar a la fase blástica, pero un 20% de los pacientes evolucionan rápidamente a una fase blástica sin previo aviso. La mayoría de los pacientes en las fases acelerada o blástica presentan anomalías cromosómicas adicionales (evolución clonal) como duplicación del cromosoma Ph, trisomía del cromosoma 8 o desarrollo de un isocromosoma 17. La fase blástica extramedular de la LMC puede desarrollarse en el bazo, los ganglios linfáticos, la piel, las meninges (especialmente en la fase blástica linfoide), los huesos y otras zonas; al poco tiempo de la transformación extramedular suelen observarse indicios de afectación medular. La LMC en fase blástica conlleva una supervivencia media muy baja de 5 meses. Aproximadamente un 25% de los pacientes desarrollan una fase blástica linfoide. El comportamiento, la progresión y la respuesta al tratamiento de la LMC Ph-negativa y *BCR-ABL1*-negativa suelen solaparse clínicamente con los de la LMMC, y se parecen a los síndromes mielodisplásicos (cap. 182) más que la LMC Ph-positiva. Se observa una mayor preponderancia en hombres y personas mayores; es frecuente la esplenomegalia (60-70%).

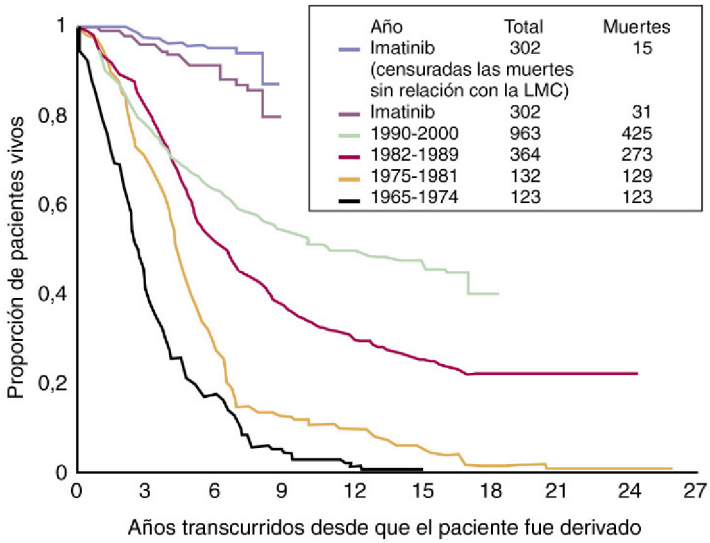

FIGURA 184-3. Supervivencia de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) Ph-positiva en la LMC en fase crónica. Las tasas de supervivencia estimada a los 8-10 años son muy altas en estudios de un solo centro, estudios patrocinados por la industria e informes nacionales en los que el tratamiento con TKI tiene una penetración completa. Las tasas de supervivencia son inferiores cuando el tratamiento con TKI no alcanza una penetración óptima. (Tomado de Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973-2008. *J Clin Oncol.* 2011;29:2514-2520, y Chen Y, Wang H, Kantarjian H, et al. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975-2009. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:1411-1417.)

TRATAMIENTO

Tto

Hasta la fecha se ha aprobado el uso de cinco TKI para el tratamiento de la LMC. En 2001, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense aprobó el uso de mesilato de imatinib para el tratamiento de rescate de la LMC y en 2002 para el tratamiento de primera línea de la LMC. En 2007 se aprobó el uso de nilotinib, un TKI selectivo de BCR-ABL1 más potente, para el tratamiento de rescate de la LMC, y en 2010 para el tratamiento de primera línea de la LMC. En 2006 se aprobó el uso de dasatinib, un TKI doble de BCR-ABL, para el tratamiento de rescate de la LMC, y en 2010 para el tratamiento de primera línea. En 2012 se aprobaron otros dos TKI para el tratamiento de rescate de la LMC: el bosutinib, un inhibidor doble de SRC-ABL1, y el ponatinib, un paninhibidor de cinasas BCR-ABL1 con potencia selectiva contra la mutación T315I, muy resistente. En 2012 se aprobó igualmente el uso de mepesuccinato de omacetaxina, una cefalotaxina semisintética que inhibe la síntesis proteica, para el tratamiento de la LMC tras el fallo de dos o más TKI.

Actualmente, el tratamiento de primera línea para la LMC incluye imatinib, nilotinib o dasatinib.[4,5] A los pacientes que demuestran resistencia o intolerancia al tratamiento para la LMC se les puede ofrecer un tratamiento de rescate con cualquiera de los otros TKI disponibles. La elección del tratamiento de segunda línea entre un TKI y un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH) depende de varios factores: 1) la edad y el estado general del paciente; 2) la disponibilidad de donantes aceptables (familiares o no familiares compatibles); 3) la posible intolerancia del paciente o la resistencia de la LMC al tratamiento de primera línea con TKI; 4) la mutación emergente en el clon de LMC resistente; 5) la posible evolución clonal adicional en el momento de la recidiva; 6) la respuesta al tratamiento de segunda línea con el nuevo TKI; 7) la seguridad y el resultado previsibles del TACMH, y 8) los procesos comórbidos adicionales del paciente (p. ej., diabetes, trastornos pulmonares, estado cardíaco, antecedentes previos de pancreatitis o hipertensión pulmonar) (cap. 178).

Los pacientes que acuden durante la fase acelerada o blástica o que desarrollan una de esas fases deben recibir TKI de segunda línea para reducir la carga patológica, y hay que ofrecerles la posibilidad del TACMH lo antes posible (la posible excepción sería la fase acelerada de LMC *de novo* que puede responder de forma prolongada al tratamiento de primera línea con TKI, especialmente con la obtención de una respuesta citogenética completa). A los pacientes que desarrollan intolerancia a un TKI de primera línea durante la fase crónica se les pueden ofrecer TKI de segunda línea a modo de tratamiento duradero, especialmente si demuestran una respuesta citogenética completa. A los pacientes que desarrollan resistencia a un TKI de primera línea en la fase crónica se les ofrece un TKI de segunda línea de acuerdo con su análisis mutacional. Para tratar una mutación T3151 en el clon LMC, hay que recurrir al ponatinib y (desde ahora) se puede considerar precozmente la posibilidad de un TACMH hasta que maduren los resultados del tratamiento con ponatinib. Las mutaciones que afectan a V299L, T315A o F317LN/I/C son sensibles al tratamiento con nilotinib.

booksmedicos.org

Las mutaciones que afectan a Y253H, E255KN o F359N/C/I son sensibles al tratamiento con dasatinib y bosutinib. Se debe considerar la posibilidad de un TACMH precoz en aquellos pacientes que albergan una evolución clonal en las células de LMC (otras anomalías cromosómicas en las células Ph-positivas) o mutaciones en el momento del tratamiento de segunda línea o en aquellos que no demuestran una respuesta citogenética completa después de 1 año de tratamiento con TKI de segunda línea. No obstante, si no existe evolución clonal ni mutaciones en el momento del tratamiento de segunda línea, y si el paciente alcanza una respuesta citogenética completa con un tratamiento con TKI de segunda línea, las respuestas son duraderas y se puede seguir administrando TKI hasta observar indicios de una recidiva citogenética antes de considerar la posibilidad del TACMH como tratamiento de tercera línea. En pacientes mayores (p. ej., 65-70 años o más) se puede renunciar a un TACMH curativo y optar por varios años de control aceptable del proceso. En tales casos, el tratamiento con TKI con o sin otros fármacos más antiguos (hidroxiurea, citarabina, decitabina, 6-mercaptopurina) puede mantener una respuesta citogenética incompleta (parcial, menor) o una respuesta hematológica completa durante muchos años con una calidad de vida aceptable, y sin el riesgo de mortalidad o morbilidad que conlleva un TACMH, especialmente si el donante no resulta óptimo (sin parentesco, sin compatibilidad). En las tablas 184-1 y 184-2 se detallan las opciones de tratamiento y la elección y el momento más adecuado para el TACMH en la LMC.

En estudios recientes con diferentes TKI se ha observado que las respuestas citogenéticas y moleculares precoces y «profundas» permiten predecir una mayor supervivencia general y libre de progresiones.[A1-A3,6]

Mesilato de imatinib

Desde su descubrimiento en 1999, el mesilato de imatinib se ha convertido en el tratamiento estándar para la LMC. El imatinib es un derivado de 2-fenilaminopirimidina que se une al ATP canónico que tapiza el surco existente entre los lóbulos N y C del dominio de la ABL1 cinasa, bloqueando de ese modo la fosforilación de los residuos de tirosina en el sustrato proteico. Al bloquear la unión del ATP inactiva la ABL1 cinasa, ya que no puede transferir el fosfato a su sustrato. Al inhibir la fosforilación, el imatinib impide que se activen las vías de transducción de señales que inducen los procesos de transformación leucémica causantes de la LMC (fig. 184-4). El imatinib inhibe varias tirosina cinasas, como $p210^{BCR-ABL1}$, $p190^{BCR-ABL1}$, v-ABL, c-ABL, c-Kit y el receptor de PDGF.

En un estudio aleatorizado de 1.106 pacientes recién diagnosticados de LMC, se obtuvieron unos porcentajes significativamente superiores de respuesta citogenética importante (87 frente a 35%) y completa (76 frente a 14%), así como menores tasas de progresión (8 frente a 26%) y de transformación (3 frente a 9%) después de 12 meses de tratamiento en comparación con el tratamiento estándar previo sin trasplante (una combinación de IFN-α y arabinósido de citosina).[A4] El seguimiento a largo plazo sigue demostrando que el tratamiento con imatinib proporciona resultados excelentes (tabla 184-3; v. fig. 184-3); tras un período medio de seguimiento de 8 años, el porcentaje de respuesta citogenética completa (al menos una vez durante el tratamiento) es del 83%, la tasa de supervivencia libre de acontecimientos estimada a los 8 años es del 81% y la tasa de supervivencia libre de transformaciones es del 92%. La tasa de supervivencia estimada a los 8 años es del 85% (93% si solo se incluyen las muertes relacionadas con la LMC). El porcentaje anual de transformación fue de 1,5-2,8% en los 3 primeros años y disminuyó a menos del 1% en los 5 años siguientes entre aquellos pacientes que continuaron el tratamiento con imatinib. El tratamiento con dosis elevadas de imatinib o con combinaciones de imatinib y otros fármacos (p. ej., peg-IFN-α2) no demostró unos resultados convincentemente superiores en comparación con el tratamiento estándar con imatinib (400 mg diarios).

El imatinib presenta efectos secundarios graves, como náuseas, vómitos, diarrea, erupciones cutáneas, calambres musculares, dolores óseos, edema periorbitario o de piernas, aumento de peso y, en contadas ocasiones, disfunción hepática, renal o cardiopulmonar en menos del 5% de los pacientes tratados; y la mayoría de estos efectos secundarios pueden solucionarse reduciendo la dosis o interrumpiendo el tratamiento. Un 10-20% de los pacientes recién diagnosticados de LMC desarrollan mielodepresión en relación con el tratamiento farmacológico, que se puede combatir interrumpiendo brevemente el tratamiento, modificando la dosis o ambas cosas, o administrando factores de crecimiento (eritropoyetina para la anemia, factor estimulador de colonias de granulocitos para la neutropenia). El imatinib y otros TKI pueden prolongar el intervalo QTc cardíaco, por lo que se deben evitar los fármacos que contribuyan a prolongarlo. También pueden producir hipofosfatemia por alteración del metabolismo óseo, y hay que vigilar las concentraciones de fosfato sérico. En el 5-10% de los pacientes que responden al tratamiento pueden aparecer anomalías cromosómicas en las células diploides Ph-negativas, debido probablemente a que desenmascara una célula madre frágil propensa al desarrollo de LMC o a la inestabilidad cromosómica; esos cambios desaparecen espontáneamente en el 70% de los casos y raras veces evolucionan a un síndrome mielodisplásico o a una leucemia mieloide aguda, probablemente como parte de la evolución natural de la LMC.

Nilotinib

El nilotinib es un TKI selectivo de BCR-ABL1 30 veces más potente que el imatinib, cuyo uso fue aprobado inicialmente para el tratamiento de la LMC tras el fallo del imatinib. En la fase crónica de la LMC tras el fallo del imatinib, la administración oral de 400 mg de nilotinib dos veces al día produjo unas tasas de respuesta citogenética completa del 40-50%. Los porcentajes de respuesta molecular importante, definidos como unos transcriptos de BCR-ABL1 de 0,1% de acuerdo con la escala internacional (IS), son del 30-40%, y la tasa de supervivencia estimada a los 3 años es del 80%. En estudios posteriores se ha comparado el uso de nilotinib e imatinib en pacientes recién diagnosticados de LMC. En un estudio aleatorizado de tres brazos,[A5] los pacientes recibieron 400 mg diarios de imatinib, 400 mg de nilotinib dos veces al día o 300 mg de

TABLA 184-1 TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Primera línea	Imatinib, 400 mg diarios Nilotinib, 300 mg dos veces al día Dasatinib, 100 mg diarios
Segunda/tercera línea	Nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib Omacetaxina Trasplante alogénico de células madre
Otros	Decitabina, interferón pegilado Hidroxiurea, citarabina, decitabina Combinaciones de regímenes a base de inhibidores de la tirosina cinasa Tratamientos experimentales

TABLA 184-2 APLICACIONES Y MOMENTO MÁS INDICADO PARA EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS MADRE EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

ESTADO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA	TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA	TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS MADRE
Fase acelerada o blástica	Tratamiento provisional para conseguir una enfermedad residual mínima	Lo antes posible
Fracaso de imatinib en la fase crónica con mutación T3151	Tratamiento provisional con ponatinib para conseguir una enfermedad residual mínima	Lo antes posible si no se obtiene una respuesta favorable
Fracaso de imatinib en la fase crónica; ausencia de evolución clonal, ausencia de mutaciones, buena respuesta inicial	Tratamiento prolongado con inhibidores de la tirosina cinasa de segunda línea	Tratamiento de tercera línea tras el fracaso de los inhibidores de tirosina cinasa de segunda línea
Fracaso de imatinib en la fase crónica con evolución clonal o mutación, o falta de respuesta citogenética a inhibidores de la tirosina cinasa de segunda línea	Tratamiento provisional para conseguir una enfermedad residual mínima	Segunda línea
Paciente mayor (> 65-70 años) tras el fracaso de imatinib en la fase crónica	Tratamiento a largo plazo	Se puede renunciar al trasplante alogénico de células madre a cambio de muchos años de calidad de vida

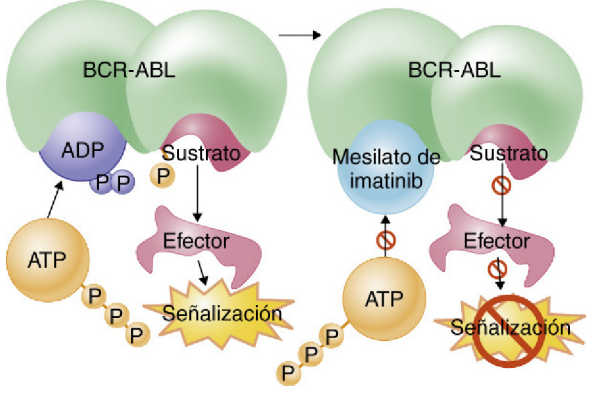

FIGURA 184-4. Mecanismo de acción del imatinib. El imatinib ocupa el bolsillo del dominio de la ABL cinasa para la unión con el trifosfato de adenosina (ATP), impidiendo la fosforilación del sustrato y la activación corriente abajo de las señales y, por consiguiente, inhibiendo los efectos leucemógenos de BCR-ABL sobre las células en la leucemia mieloide crónica. ADP = difosfato de adenosina; P = grupo fosfato.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 184-3 RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN FASE CRÓNICA

TRATAMIENTO	ESTADO DE LA LEUCEMIA	RESPUESTA CITOGENÉTICA COMPLETA (%) (EN EL AÑO DE TRATAMIENTO INDICADO)	RESPUESTAS MOLECULARES IMPORTANTES/COMPLETAS (%) (EN EL AÑO DE TRATAMIENTO INDICADO)	SUPERVIVENCIA (%) (EN EL AÑO TRAS EL INICIO DEL TRATAMIENTO INDICADO)
Imatinib	Primera línea	65 (5)	40/20 (5)	85 (8-10)
Nilotinib	Primera línea	85-87 (4)	73-76/37-40 (4)	95-97 (4)
Dasatinib	Primera línea	86 (2)	74/34 (4)	93 (4)
Dasatinib	Rescate	50 (5)	43 (6)	71 (6)
Nilotinib	Rescate	44 (4)	30-40 (4)	85 (3)
Ponatinib	Rescate	45-65 (2)	30-50 (2)	90 (2)
Bosutinib	Rescate	40 (2)	30 (2)	92 (2)
Omacetaxina	Rescate	10 (2)	—	85-90 (2)

nilotinib dos veces al día. Tras un período de seguimiento mínimo de 4 años, los dos brazos de nilotinib demostraron mejores resultados preliminares que los obtenidos con imatinib. No se apreciaron diferencias en las tasas de supervivencia estimada a los 4 años (94, 97 y 93%, respectivamente). El tratamiento con nilotinib se asoció a menor frecuencia de retención de líquidos, diarrea, cefaleas, calambres musculares, náuseas y vómitos y neutropenia. Sin embargo, se asoció a mayores tasas de cefalea, erupciones, prurito e hiperglucemia y a una incidencia baja pero notable de pancreatitis (< 2%), cardiopatía isquémica (4-5 frente a 1% con imatinib) y arteriopatía oclusiva periférica (1,4-1,8 frente a 0%).

Dasatinib

El dasatinib es un inhibidor doble de SRC-ABL1 y es 300 veces más potente que el imatinib. En la LMC en fase crónica, tras el fracaso del imatinib, el tratamiento con dasatinib proporcionó unas tasas de respuesta citogenética completa del 45-60%, de respuesta molecular importante del 43% y de supervivencia estimada a los 6 años del 71%. En un estudio de primera línea en el que se compararon el dasatinib y el imatinib (estudio DASISION),[A6] los participantes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos que recibieron 400 mg diarios de imatinib o 100 mg diarios de dasatinib. Tras un período de seguimiento mínimo de 48 meses, la incidencia de respuesta citogenética completa a los 24 meses fue del 86% con dasatinib y el 82% con imatinib. La incidencia de respuesta molecular importante fue del 74 frente al 60%. La tasa de transformación a una fase acelerada o blástica fue del 4,6 frente al 7%. Las tasas de supervivencia sin progresión estimada a los 4 años fueron similares: 90%. Las tasas de supervivencia estimada a los 4 años fueron del 93 y el 92%, respectivamente. El tratamiento con dasatinib se asoció a menor frecuencia de retención de líquidos, edema, mialgias, náuseas, vómitos y erupciones. Sin embargo, se asoció a mayor frecuencia de derrames pleurales (aproximadamente 10-15%) y citopenias, especialmente trombocitopenia, y a una incidencia reducida pero notable de hipertensión pulmonar (< 2-3%).

Bosutinib

El bosutinib es un inhibidor doble de SRC-ABL1 (similar al dasatinib) y es 30-200 veces más potente que el imatinib. Posee una mínima actividad inhibitoria contra c-Kit y el receptor de PDGF y, por consiguiente, es previsible que produzca menos mielodepresión y menos derrames pleurales. En estudios de pacientes con LMC en fase crónica tratados con 500 mg diarios de bosutinib por vía oral tras el fracaso del imatinib, la tasa de respuesta citogenética importante fue del 53%; la tasa de respuesta citogenética completa, del 41%; y la de supervivencia estimada a los 2 años, del 92%.[A7] Los efectos tóxicos de grado 3-4 fueron diarrea (8%), erupciones (9%) y trombocitopenia (5-10%).

Ponatinib

El ponatinib es un TKI pan-BCR-ABL1 con marcada actividad contra BCR-ABL1 cinasas nativas y mutadas, incluida T3151. El ponatinib demostró gran actividad en un estudio en fase II de pacientes con LMC crónica, acelerada o blástica o con leucemia linfocítica aguda Ph-positiva, que habían manifestado resistencia o intolerancia a varios TKI. En estos pacientes con LMC en fase crónica, la tasa de respuesta citogenética completa fue del 44% y la de respuesta molecular importante fue del 30%. En el subgrupo de pacientes con la mutación T3151, la tasa de respuesta citogenética importante fue del 70%; la de respuesta citogenética completa, del 66%; y la de respuesta molecular importante, del 50%.[7] Se produjeron efectos secundarios significativos, como pancreatitis (5-10%), trombocitopenia (30%) y erupciones cutáneas (30%). Debido a la incidencia acumulada de acontecimientos trombóticos graves desde la aprobación del ponatinib, la FDA ha restringido su uso a los pacientes resistentes a otros TKI. Se está considerando la posibilidad de realizar más estudios clínicos para valorar el perfil de seguridad y diferente posología de ponatinib.

Omacetaxina

El mepesuccinato de omacetaxina, un análogo semisintético de la homoharringtonina, es una cefalotaxina de primera clase que inhibe la síntesis de proteínas e induce la apoptosis de las células leucémicas al reducir las concentraciones de diferentes oncoproteínas, incluida BCR-ABL1. En dos estudios en fase II de omacetaxina subcutánea (1,25 mg/m^2 dos veces al día durante 2 semanas cada 4 semanas hasta obtener una respuesta, y después durante 1 semana cada 4 semanas) en pacientes con LMC en fase crónica que no habían respondido a dos TKI se observó una respuesta citogenética importante en el 20% de los casos y una respuesta citogenética completa en el 10% de los casos.[8] Los efectos secundarios de grado 3-4 fueron citopenias (37-67% de los pacientes), que fueron reversibles. Basándose en estos datos, la FDA aprobó el uso de omacetaxina en aquellos pacientes cuyo proceso haya progresado a pesar del tratamiento con dos TKI.

Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

EL TACMH (cap. 178) representa un tratamiento potencialmente curativo para pacientes escogidos con LMC y resulta especialmente eficaz durante la fase crónica, en la que proporciona un índice de supervivencia a los 20 años del 40-50%. Las tasas de mortalidad en relación con el trasplante oscilan entre el 5 y el 50%, dependiendo de la edad del paciente, de que el donante sea familiar o no, del grado de compatibilidad y de otros factores menos importantes como la positividad del citomegalovirus, el régimen de preparación y postrasplante y la experiencia del centro. Las tasas de supervivencia libre de la enfermedad en relación con los trasplantes alogénicos de células madre son del 40-80% en la fase crónica, el 15-40% en la fase acelerada y el 5-20% en la fase blástica. En la LMC en fase crónica, los pacientes menores de 30-40 años alcanzan unas tasas de supervivencia libre de la enfermedad del 60-80%, mientras que el porcentaje es solo del 30-40% en los pacientes mayores de 50 años. Una de las principales limitaciones de los trasplantes alogénicos de células madre es la disponibilidad de donantes con algún grado de parentesco. Se pueden encontrar donantes sin parentesco antígeno leucocítico humano (HLA)-compatibles para el 50% los pacientes; por término medio, transcurren 3-6 meses entre el comienzo de la búsqueda de un donante y el trasplante.

Gracias a los regímenes de preparación no mieloablativos, ha sido posible expandir las indicaciones del TACMH a pacientes de más edad y reducir la mortalidad y las complicaciones en relación con los trasplantes (cap. 178). Los resultados preliminares muestran unas tasas aceptables de supervivencia del trasplante, menos mortalidad y daños orgánicos, más lesiones residuales persistentes y unas tasas similares de enfermedad del injerto contra el huésped. Aquellos pacientes cuya LMC recidiva tras el TACMH pueden responder a imatinib o a los TKI de última generación, a las infusiones de linfocitos de donantes, a IFN-α o a un segundo TACMH.

Un TACMH puede proporcionar un porcentaje de curación estimado del 40% a los 20 años. Sin embargo, se asocia a una tasa de mortalidad al cabo de 1 año del 5-40% y a diferentes morbilidades como cataratas, infertilidad, segundas neoplasias (5-10%), complicaciones por mediación inmunitaria y enfermedad del injerto contra el huésped crónica. La demora del TACMH hasta 1-3 años después del diagnóstico puede asociarse a peores resultados y a transformaciones blásticas repentinas ocasionales, que pueden ser imposibles de salvar. El pronóstico del TACMH puede ser aún mejor tras el tratamiento con TKI.

Elección del tratamiento de primera línea para la leucemia mieloide crónica

Actualmente, los tres TKI (imatinib, nilotinib y dasatinib) representan tratamientos de primera línea aceptables para la LMC. La elección del TKI puede depender de las preferencias de médico y paciente y de los antecedentes y comorbilidades de este último (p. ej., diabetes, pancreatitis, trastornos cardiopulmonares e hipertensión pulmonar). Las tendencias actuales en la práctica oncológica parecen decantarse cada vez más por el nilotinib y el dasatinib en lugar del imatinib como tratamiento inicial, debido a sus mejores resultados iniciales, y en particular a la menor incidencia precoz de transformación de la LMC. No obstante, los costes de los TKI pueden decantar el tratamiento en algunas naciones emergentes por el uso de un determinado TKI mejor que otros, o incluso llevar a considerar la posibilidad de un TACMH como tratamiento de primera línea (coste único y total de 30 a 100.000 dólares) en aquellos casos en los que los pacientes o el sistema asistencial nacional no pueden hacer frente a la carga de los TKI. En 2015 se podrá disponer de preparados genéricos de

booksmedicos.org

imatinib. Se desconoce el precio del imatinib genérico, pero puede ser inferior al de otros fármacos (2.000-10.000 dólares/año). En tal caso, puede que la elección del tratamiento TKI de primera línea dependa de la diferencia de precio entre el imatinib genérico y el dasatinib e imatinib, y de los datos maduros a largo plazo (5-8 años) de supervivencia, supervivencia libre de transformación y supervivencia libre de acontecimientos con estos tres TKI. Con un índice de supervivencia estimado a los 8 años del 93% con imatinib (si consideramos únicamente las muertes en relación con la LMC) y la gran eficacia de los TKI de nueva generación como tratamiento de salvación, los beneficios en términos de supervivencia con dasatinib o nilotinib pueden ser evidentes o no si los comparamos con el tratamiento de primera línea con imatinib, un seguimiento muy estrecho para detectar recidivas citogenéticas y la prescripción inmediata de tratamientos con TKI de segunda línea en ese momento.

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica tras el fracaso del tratamiento con imatinib u otros TKI

En diversos estudios, la obtención de una respuesta citogenética completa (metafases Ph-positivas, 0%; transcriptos de BCR-ABL1, 1%) después de 12 meses o más de tratamiento con TKI se asoció a un efecto beneficioso significativo en términos de supervivencia en comparación con la obtención de grados de respuesta inferiores. Por consiguiente, el criterio primario del tratamiento con TKI es actualmente la obtención de una respuesta citogenética completa. La obtención de una respuesta molecular completa (transcriptos de BCR-ABL1 no cuantificables) ofrece la posibilidad de interrumpir el tratamiento en las condiciones de estudio clínico. No se debe interpretar la no obtención de una respuesta molecular importante o completa como una necesidad de modificar el tratamiento con TKI o de considerar la posibilidad de un TACMH. La valoración de la respuesta en un momento más precoz del tratamiento de primera línea con TKI (3-6 meses) ha proporcionado mejores resultados, con la obtención de una respuesta citogenética importante después de 3-6 meses de tratamiento con imatinib (metafases Ph-positivas 35%, o transcriptos de BCR-ABL1 10%). Aunque esto se interpreta como que se podría considerar la posibilidad de cambiar a un segundo TKI si no se obtiene ese resultado, no hay ningún estudio que haya demostrado que cambiar de imatinib a un segundo TKI para esta indicación permita mejorar el pronóstico de los pacientes. Cuando se usa nilotinib o dasatinib como tratamiento de primera línea, la obtención de una respuesta citogenética completa tras 3-6 meses de tratamiento con TKI conlleva un pronóstico más favorable.

Actualmente, el fracaso del imatinib (que obliga a cambiar el tratamiento) debe definirse estrictamente como la no obtención de una respuesta citogenética importante después de 6 meses de tratamiento con imatinib y de una respuesta citogenética completa después de 12 meses, o la aparición de una recidiva hematológica en cualquier momento posterior, con una posología óptima de imatinib (ajustando las dosis en caso de efectos secundarios significativos o de intolerancia, y comprobando el cumplimiento del tratamiento). Con el uso de TKI de segunda generación como tratamiento de primera línea, se ha propuesto definir el fracaso del tratamiento con TKI como la no obtención de una respuesta citogenética completa o unas concentraciones de transcriptos de BCR-ABL1 del 1% después de 3-6 meses de tratamiento. Esos pacientes (<10% del denominador) tienen peor supervivencia libre de acontecimientos, aunque su supervivencia al cabo de 3-5 años sigue siendo del orden del 90%, mejor o equiparable a la que se podría conseguir con un TACMH. Por consiguiente, aunque los parámetros de respuesta subrogada precoz tras 3-6 meses de tratamiento de primera línea con TKI permiten predecir diferencias entre el pronóstico, no se ha demostrado que un cambio de tratamiento en ese momento pueda mejorar el pronóstico a más largo plazo.

A los pacientes con LMC cuya enfermedad progresa a pesar del tratamiento con imatinib se les puede tratar con un TKI de nueva generación o con un TACMH, tal como se ha explicado anteriormente. Es posible que a los pacientes con LMC que no responden al tratamiento de primera línea con dasatinib o nilotinib se les pueda salvar con dasatinib si los clones de LMC muestran una mutación T3151. Si no se detecta esa mutación, se podría considerar la posibilidad de utilizar otros TKI, realizar un TACMH, prescribir omacetaxina o utilizar tratamientos combinados a base de TKI y otros fármacos utilizados anteriormente (hidroxiurea, citarabina, decitabina). Ya hemos analizado anteriormente la elección entre un TACMH como tratamiento de segunda línea y un tratamiento de rescate posterior.

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en las fases acelerada y blástica

A los pacientes con LMC en fase acelerada o blástica se les puede prescribir un tratamiento inicial con TKI (los TKI de última generación como dasatinib o ponatinib son preferibles al imatinib) para reducir la carga de LMC y también se los puede considerar candidatos a un TACMH precoz. Las tasas de respuesta obtenidas al combinar TKI y quimioterapia son del 40% en la LMC en fase blástica no linfoide y del 70-80% en la LMC en fase blástica linfoide. El tiempo medio de supervivencia es de 6-12 meses y de 12-24 meses, respectivamente. La adición de TKI a la quimioterapia ha permitido mejorar las tasas de respuesta y prolongar el tiempo medio de supervivencia en la LMC en fase blástica.

En el momento presente, el TACMH representa el único tratamiento curativo para la LMC en las fases acelerada y blástica; los porcentajes de curación global oscilan entre el 15 y el 40% y entre el 5 y el 20%, respectivamente. Los pacientes con evolución clonal citogenética como único criterio de fase acelerada tienen una tasa de supervivencia libre de acontecimientos a largo plazo del 60%, aproximadamente. Por lo demás, los TKI proporcionan respuestas hematológicas en el 80% de los pacientes y una tasa de supervivencia estimada a los 4 años del 40-55% en la LMC en fase acelerada, pero una tasa de respuestas de tan solo el 40%, y una supervivencia media de 9-12 meses cuando se trata de la fase blástica de la LMC. A los pacientes en fase acelerada o blástica hay que ofrecerles la posibilidad de participar en ensayos clínicos para poder mejorar su pronóstico. Los pacientes con LMC en fase acelerada *de novo* tienen mejor pronóstico con el tratamiento de primera línea con TKI que los pacientes que evolucionan de fase crónica a acelerada. Las tasas de supervivencia estimada a los 6-8 años con el tratamiento a base de TKI en la LMC en fase acelerada *de novo* oscilan entre el 60 y el 80%. Esos pacientes pueden continuar con TKI como tratamiento a largo plazo si consiguen una respuesta citogenética completa con este.

Consideraciones terapéuticas específicas

Los pacientes con leucocitosis grave y manifestaciones de leucostasis pueden beneficiarse de una leucaféresis inicial. La trombocitosis marcada que no responde a las medidas contra la LMC puede responder a anagrelida, tiotepa, IFN-α, 6- mercaptopurina, 6-tioguanina, hidroxiurea y trombocitaféresis. Para controlar la LMC durante la gestación, se puede recurrir a la aféresis durante el primer trimestre y posteriormente a la hidroxiurea hasta el momento del parto. Se han publicado algunos casos anecdóticos que parecen confirmar la seguridad del IFN-α durante el embarazo. Un análisis de 125 hijos de mujeres con LMC tratadas con imatinib (que interrumpieron el tratamiento al saber que estaban embarazadas) demostró que la mayoría de los niños estaban sanos. No obstante, el estudio demostró que el tratamiento con imatinib había producido un síndrome de anomalías oculares, esqueléticas y renales en tres de esos niños. Debido a ello, hay que interrumpir inmediatamente la administración de imatinib (y presumiblemente de otros TKI, aunque se tiene poca experiencia con estos) una vez que se confirme la gestación, aunque no se recomienda el aborto ya que las malformaciones fetales son infrecuentes. Compañeras de hombres con LMC tratados con TKI que han quedado embarazadas han tenido niños normales. La esplenectomía puede ser una medida paliativa útil en pacientes con esplenomegalia masiva y dolorosa, hiperesplenismo o trombocitopenia.

Monitorización de la respuesta al tratamiento de la leucemia mieloide crónica

Con el tratamiento a base de TKI se han obtenido respuestas citogenéticas completas, respuestas moleculares importantes e incluso respuestas moleculares completas. Las tasas de respuesta mejoran con el tratamiento continuado y son mejores con los TKI de última generación (dasatinib, nilotinib) que con imatinib como tratamiento de primera línea (v. tabla 184-3). Se han ideado técnicas para medir esas respuestas con mayor exactitud (en lugar de basarse en la presencia de 20 metafases por análisis citogenético), con procedimientos menos tediosos y dolorosos (estudios en sangre periférica en lugar de médula ósea) y con valores por debajo del nivel de detección de las evaluaciones citogenética rutinarias. Los estudios FISH con sondas mejoradas permiten medir 200 células en interfase utilizando sangre periférica, con unos porcentajes de falsos positivos inferiores al 2-3%. Las pruebas de PCR cuantitativa suelen medir las concentraciones de transcripto BCR-ABL1 (proporción entre el mensaje anormal, BCR-ABL1, y un mensaje normal, como ABL1). Se han asociado unas concentraciones de transcripto BCR-ABL1 de 0,1% (IS), aproximadamente una reducción de 3-log de la enfermedad, con un riesgo muy bajo de recidiva de la LMC tras el tratamiento con TKI. Esto es lo que se conoce como una *respuesta molecular importante.* A veces se define como *respuesta molecular completa* la existencia de concentraciones indetectables de transcripto BCR-ABL1 (normalmente < 0,0032% [IS] o 4,5 log de reducción). El porcentaje de pacientes que consiguen una respuesta molecular completa es significativamente mayor con los TKI de nueva generación que con imatinib.

Para monitorizar la respuesta a los tratamientos con TKI, hay que realizar un análisis medular de los pacientes antes del tratamiento (para determinar los porcentajes de blastos y de basófilos en evolución clonal), así como FISH y análisis cuantitativos de PCR. La PCR cuantitativa puede proporcionar un resultado negativo falso en el momento del diagnóstico en el 5-8% de los pacientes con puntos de ruptura y mensajes inusuales (p. ej., b2a3 o b3a3) si no se emplean las técnicas adecuadas. El conocimiento de las concentraciones de transcripto BCR-ABL1 previas al tratamiento evita la falsa suposición de una respuesta molecular completa debido a la falsa negatividad. Los análisis de médula ósea pueden resultar útiles a los 6 y a los 12 meses (para valorar la respuesta citogenética y confirmar una respuesta citogenética completa) y una vez cada 1-3 años en pacientes con respuestas citogenéticas completas, estables y duraderas (para buscar anomalías cromosómicas en células Ph-positivas y negativas). La monitorización de los pacientes con una respuesta citogenética completa y duradera confirmada puede mantenerse con estudios de FISH o de PCR cuantitativa cada 6 meses (o con mayor frecuencia, por ejemplo, cada 3 meses, si existe la posibilidad de un aumento significativo y constante de las concentraciones de transcripto BCR-ABL1). Algunos expertos en LMC han optado por renunciar a los estudios medulares y se han pasado a los análisis moleculares en sangre periférica, con o sin estudios FISH. En los pacientes que alcanzan una respuesta molecular importante es suficiente un análisis molecular sin estudios FISH.

En caso de resistencia al tratamiento con imatinib (que ya hemos comentado anteriormente) hay que cambiar a otros TKI, combinar TKI con quimioterapia o considerar la posibilidad de un TACMH. Conviene destacar que muchos pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que son aparentemente resistentes a los TKI pueden no estar cumpliendo el tratamiento. Hay que discutir abiertamente esta posibilidad con los pacientes que muestren signos de progresión de la LMC en los estudios moleculares o FISH. Si no están cumpliendo el tratamiento, pueden continuar el mismo tratamiento a base de TKI haciendo hincapié en su seguimiento y realizando una nueva evaluación 3-6 meses después, antes de declarar una resistencia de la LMC.

En los pacientes en respuesta citogenética completa a un determinado TKI, no se considera que la ausencia de una respuesta molecular importante indique por el momento una resistencia a ese TKI o la necesidad de cambiar de tratamiento. Se ha recomendado el uso de estudios mutacionales en pacientes que desarrollan resistencia o recidiva citogenética o hematológica tras el tratamiento con un determinado TKI, a la hora de considerar la posibilidad de cambiar a otro TKI. El porcentaje de detección de mutaciones en estos casos es del 30-50%. No se recomienda realizar estudios mutacionales a los pacientes en respuesta citogenética completa a un determinado TKI porque el porcentaje de detección de mutaciones es muy bajo en esos casos (< 3-5%).

ORIENTACIONES FUTURAS

En 2014, los pacientes con LMC disponen de distintas opciones de tratamiento, como varios TKI, la omacetaxina (inhibidor de la síntesis de proteínas) y algunos fármacos más antiguos (hidroxiurea, IFN-α, busulfano, 6-mercaptopurina, citarabina, decitabina). Cabría esperar que la mayor parte de los pacientes con LMC vivan una vida funcional normal y estén curados funcionalmente (aunque no molecularmente) mientras continúen el tratamiento a base de TKI, cumplan dicho tratamiento y se sometan a un seguimiento muy estricto para detectar signos de resistencia con el objeto de modificar el tratamiento de un modo pertinente y/o considerar la posibilidad de un TACMH antes de que progrese la LMC. Las orientaciones futuras se centrarán en la cura molecular potencial de la LMC (es decir, la obtención de una respuesta molecular completa y duradera y su persistencia tras la interrupción del tratamiento con TKI). Esta no es una cuestión trivial, ya que, con un tratamiento eficaz a base de TKI y la extensión de dicho tratamiento a todo el mundo (hasta el 100% de todos los pacientes diagnosticados y la continuación del tratamiento con TKI sin interrupciones), la prevalencia de la LMC aumentaría anualmente y se estancaría aproximadamente hacia el año 2030-2040 en un porcentaje equivalente a 35 veces su incidencia. Se calcula que esa cifra se acercaría a los 160.000 pacientes con LMC en EE. UU. y unos 3 millones de pacientes en todo el mundo. Esto puede representar una carga considerable para los pacientes y los sistemas asistenciales en relación con la disponibilidad de los fármacos, el cumplimiento de los tratamientos, la posible aparición de efectos secundarios a largo plazo y los costes. Por consiguiente, es muy importante seguir buscando tratamientos que incrementen los porcentajes de respuesta molecular completa y duradera. Esto se podría conseguir con los TKI de nueva generación, más potentes, solos o combinados con otros tratamientos disponibles (peg-IFN-α, omacetaxina, decitabina) o en fase experimental (inhibidores de JAK2, inhibidores de erizo, venenos para células madre, vacunas). Esas estrategias pueden facilitar la erradicación de las lesiones residuales mínimas, pudiendo obviar la necesidad de un tratamiento indefinido con TKI. Un mejor conocimiento de los acontecimientos histopatológicos que se producen corriente abajo de BCR-ABL1 puede ayudarnos a desarrollar nuevas estrategias para hacerles frente.

PRONÓSTICO

El tratamiento de la LMC con imatinib y otros TKI ha revolucionado el pronóstico de esta enfermedad. En pacientes diagnosticados recientemente de LMC, el tratamiento con imatinib se asocia a un índice de supervivencia estimada a los 8-10 años del 85% (93% si no se incluyen las muertes no relacionadas con la LMC). Si se mantiene esta tendencia favorable con un seguimiento más prolongado, el tiempo medio de supervivencia en la LMC puede sobrepasar los 25 años. En la primera década de experiencia, la tasa de mortalidad anual de la LMC con los TKI ha descendido del porcentaje histórico del 10-20% hasta el 2% (1% si solo se tienen en cuenta las muertes relacionadas con la LMC). Muchos de los factores de pronóstico desfavorable mejor conocidos en la LMC (p. ej., edad avanzada, esplenomegalia, presencia de fibrosis medular, deleción de 9q) han perdido gran parte de su importancia pronóstica desde la aparición del tratamiento con TKI. Con los TACMH cabe esperar la curación del 40-80% de los pacientes con LMC en fase crónica, el 15-40% de aquellos con LMC en fase acelerada y el 5-20% de aquellos con LMC en fase blástica.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA Y OTRAS LEUCEMIAS MIELOIDES CRÓNICAS ATÍPICAS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Aunque superficialmente se parece a la LMC en su presentación clínica y morfológica, hay que considerar la LMMC una entidad independiente a causa de sus características clínicas, terapéuticas y pronósticas particulares. La LMMC es un trastorno híbrido que se manifiesta como una proliferación de la serie monocítica mieloide y una displasia de la serie eritroide-megacariocítica. Los pacientes con LMMC son mayores (edad media, 65-70 años) que la mayoría de los pacientes con LMC.

BIOPATOLOGÍA

Los hallazgos citogenéticos de los pacientes con LMMC pueden ser normales o incluir un cromosoma 8 adicional u otros hallazgos, además del cromosoma Ph. Los pacientes con LMMC presentan mutaciones *RAS* en el 40-60% los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen acudir con síntomas relacionados con la anemia y la trombocitopenia (cansancio, hemorragias). Otras manifestaciones características son esplenomegalia, leucocitosis y monocitosis. Es menos frecuente observar una infiltración orgánica (ganglios linfáticos, piel, hígado). La basofilia y la trombocitosis no son manifestaciones iniciales. Se han identificado mutaciones de alta frecuencia en el gen receptor del factor 3 estimulador de colonias de granulocitos *(CSF3R)* en la *leucemia neutrofílica crónica* (LNC) y en algunos pacientes con *leucemia mieloide crónica atípica* (LMCa). También se han identificado mutaciones recurrentes en *SETBPl* (proteína de unión Set) en el 25% de los pacientes con LMCa.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

En los pacientes candidatos se debe considerar como tratamiento de primera línea la opción del TACMH (cap. 178), que es la única modalidad curativa. Otros tratamientos posibles son hidroxiurea para controlar la leucocitosis, eritropoyetina para mejorar la anemia, azacitidina o decitabina (aprobadas ambas por la FDA para el tratamiento de la LMMC), topotecán y citarabina u otros regímenes intensivos anti-LMA (cap. 183) para la transformación de la LMMC, esplenectomía para la esplenomegalia sintomática y/o el hiperesplenismo, y algunos fármacos experimentales. Se está investigando la posibilidad de inhibir corriente abajo la señalización de Janus cinasa 2 o de SRC cinasa del CSF3F mutado.

Entre los factores de pronóstico desfavorable cabe citar la anemia (hemoglobina < 10 g/dl), la trombocitopenia y la presencia de más de un 5% de formas blásticas. La supervivencia media oscila entre 12 y 18 meses.

LEUCEMIA DE CÉLULAS PELUDAS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La leucemia de células peludas (LCP) es una leucemia de linfocitos B infrecuente e indolente (1-2% de todas las leucemias). El promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 50 años, y se observa una preponderancia masculina de 4:1.

BIOPATOLOGÍA

La célula de origen de la LCP es el linfocito B, tal como ha permitido documentar la identificación de reorganizaciones en los genes de inmunoglobulina de cadena pesada y ligera. En una serie de 47 pacientes, todos ellos presentaban una mutación activadora *BRAF V600E*. Las células peludas expresan CD19, CD20, CD11C, CD103, MFC7 y CD22, pero no CD21, CDS, CD10 o CD23. Las células demuestran un fenotipo de cadena ligera κ o λ. Las células expresan, además, CD25 (TAC), el receptor de baja afinidad para interleucina 2 (IL-2), y CD103, un antígeno exclusivo de las células peludas. En el suero de casi todos los pacientes con LCP existen concentraciones elevadas de receptor soluble para IL-2 (más de cinco veces los valores normales), observándose en muchos casos concentraciones elevadísimas. En la LCP es bastante frecuente una disfunción inmunitaria. La monocitopenia es universal; es menor el número de linfocitos B y T; la proporción CD4/CD8 (T supresor/T auxiliar) suele estar invertida; y la reactividad de las pruebas cutáneas de memoria antigénica está limitada, igual que la citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos. La inmunidad humoral está relativamente preservada, con unas concentraciones normales de inmunoglobulinas. El fallo medular en la LCP puede deberse en parte a factores inhibidores (p. ej., factor de necrosis tumoral) sintetizados por el infiltrado leucémico; la pancitopenia suele ser más marcada de lo que cabría esperar basándose en el grado de infiltración leucémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes manifiestan inicialmente pancitopenia y esplenomegalia. Los pacientes pueden mostrar también cansancio, fiebre, pérdida de peso e infecciones secundarias a granulocitopenia o monocitopenia. La leucocitosis es infrecuente, y las adenopatías son también poco frecuentes. La anemia puede afectar a un 85% de los pacientes, mientras que en el 60-75% de los casos se observa leucopenia y trombocitopenia. Las citopenias se deben a una combinación de fracaso medular por infiltración leucémica e hiperesplenismo. Los pacientes pueden experimentar infecciones repetidas y, en contadas ocasiones, una vasculitis sistémica que recuerda la panarteritis nudosa. Aunque se producen infecciones bacterianas, como cabría esperar con la neutropenia, los pacientes con LCP muestran propensión a la tuberculosis,

booksmedicos.org

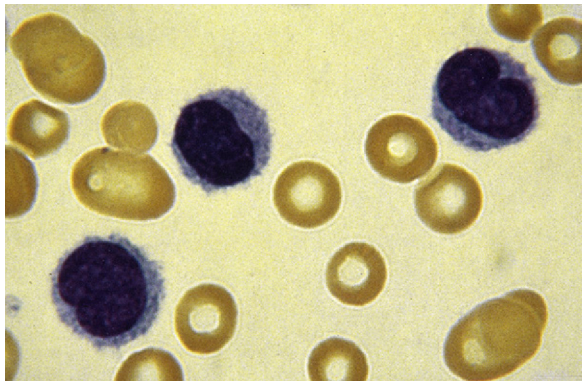

FIGURA 184-5. Leucemia de células peludas. En la extensión de sangre periférica se identifican células peludas con citoplasma gris azulado; proyecciones finas con aspecto de cabellos (que parecen rizos), y núcleos ovalados o ligeramente indentados con cromatina laxa y nucléolos indiferenciados. (Por cortesía de Andrew Schafer, MD.)

las infecciones micobacterianas atípicas y las infecciones micóticas, debido quizás a la marcada monocitopenia que es característica de este trastorno.

DIAGNÓSTICO

Junto con las manifestaciones clínicas, un análisis minucioso de la extensión de sangre periférica puede mostrar las células típicas ocasionales con proyecciones citoplásmicas, que han dado origen a la denominación de *leucemia de células peludas* (fig. 184-5). Las células peludas tienen un diámetro de 10-15 µm, un citoplasma de color azul pálido, un núcleo con una estructura de cromatina laxa y uno o dos nucléolos borrosos. La aspiración de médula ósea suele ser inadecuada debido a la gran acumulación de retículo, colágeno y fibrina; normalmente hay que recurrir a la biopsia medular. La afectación medular puede ser intersticial o por zonas, y el infiltrado se caracteriza por unos núcleos muy espaciados a causa del abundante citoplasma, lo que da lugar al aspecto descrito habitualmente como de huevo frito.

En el 95% de los casos, las células peludas muestran una intensa reacción citoquímica de la fosfatasa ácida (isoenzima 5), una reacción que se resiste al efecto inhibitorio del ácido tartárico (TRAP). Otros procesos linfoproliferativos no suelen ser TRAP positivos. Al microscopio electrónico se aprecian claramente las proyecciones micropeludas. A menudo pueden identificarse complejos ribosómicos-laminares, que son característicos pero no diagnósticos de la LCP. La tinción con peroxidasa es negativa, y las células peludas carecen de actividad lisozima, lo que las diferencia de los monocitos.

Diagnóstico diferencial

Dentro del diagnóstico diferencial hay que distinguir entre la LCP y el linfoma no hodgkiniano (cap. 185) o la leucemia linfocítica crónica (LLC) (v. más adelante), que pueden cursar con esplenomegalia predominante y adenopatías mínimas. Algunos pacientes con un síndrome mielodisplásico (cap. 182) o una neoplasia mieloproliferativa crónica (cap. 166) desarrollan esplenomegalia y pancitopenia con unas pocas células atípicas. Pacientes con otras enfermedades, como lupus eritematoso sistémico (cap. 266) y otros trastornos autoinmunitarios, leucemias prolinfocíticas de linfocitos B y T (v. más adelante), esplenomegalia infiltrante (cap. 168) o tuberculosis (cap. 324), pueden tener esplenomegalia y citopenia, pero normalmente es posible confirmar estos diagnósticos mediante la anamnesis, la exploración física y las pruebas hematológicas y medulares apropiadas. La presencia de esplenomegalia, citopenias y una médula ósea imposible de aspirar en un hombre de mediana edad debe hacernos pensar inmediatamente en la LCP. En ocasiones, hay que recurrir a la esplenectomía o la biopsia ganglionar para establecer el diagnóstico en los casos difíciles. Algunos casos de una variante de LCP producen recuentos leucocíticos elevados, son TRAP negativas, presentan nucléolos prominentes y solo de forma ocasional son positivas para los anticuerpos contra CD25. La variante de LCP no responde igual a los fármacos que suelen resultar eficaces en el tratamiento de la LCP típica.

TRATAMIENTO Tto

Un pequeño porcentaje (< 5%) de pacientes con LCP no necesita tratamiento. Esos pacientes presentan citopenias leves, no necesitan transfusiones, no tienen antecedentes infecciosos y muestran poca infiltración medular por las células peludas. 2-clorodesoxiadenosina (cladribina), un análogo de adenosina que es resistente a la desaminación por la adenosina desaminasa, produce una remisión completa en más del 80% de los pacientes con LCP tras un solo ciclo de 0,1 mg/kg/día durante 7 días en infusión intravenosa continua, y representa el tratamiento de primera línea recomendado actualmente.[9] También se pueden administrar 0,14 mg/kg/día durante 5 días en infusión intravenosa diaria de corta duración. Las remisiones son duraderas, y los pacientes que recidivan pueden experimentar a menudo una segunda remisión tras la repetición del tratamiento con cladribina. Este fármaco es bien tolerado y tiene un índice de infecciones muy bajo. A pesar de la supresión prolongada del recuento de linfocitos $CD4^+$, no parece observarse un aumento de las infecciones oportunistas tardías ni de las segundas neoplasias malignas. Se considera que una respuesta parcial a los análogos de purinas constituye un factor de mal pronóstico, y se recomienda administrar un segundo ciclo de tratamiento con análogos de purinas si los pacientes no entran en remisión completa, con la posibilidad de añadir rituximab. A menudo se usa rituximab combinado con un análogo de purinas para tratar las recidivas.

La desoxicoformicina (pentostatina; 4 mg/m^2 cada semana o cada 2 semanas durante un máximo de 6 meses) es un inhibidor de la adenosina desaminasa que induce una remisión completa en el 70-80% de los pacientes. La respuesta al tratamiento es muy rápida. Los efectos tóxicos consisten en náuseas y vómitos, infecciones, disfunción renal y hepática, conjuntivitis y fotosensibilidad, aunque suelen ser leves en la mayoría de los casos.

El interferón leucocítico humano (HuIFN), o interferón α recombinante (r-IFN-α), incrementa rápidamente las concentraciones de granulocitos, plaquetas y hemoglobina (en 1-3 meses); reduce el tamaño del bazo; y limita la infiltración medular. El número de células en sangre periférica se normaliza en el 80% de los casos, pero no es frecuente conseguir una remisión completa. Además, al interrumpir el tratamiento, se produce una recidiva al cabo de 1 o 2 años. También se obtienen respuestas con rituximab, el anticuerpo monoclonal contra CD20; parece que ocho infusiones semanales son más eficaces que cuatro. Hay dos inmunotoxinas que pueden producir respuestas en pacientes refractarios. La LMB2 está constituida por la fracción Fc del anticuerpo anti-TAC unido a una exotoxina de *Pseudomonas*. El moxetumomab contiene también una exotoxina de *Pseudomonas* unida a un anticuerpo contra CD22. El vemurafenib, el inhibidor de B-RAF, se ha usado con éxito para tratar a un paciente con LCP, y en estos momentos se lleva a cabo un estudio clínico en pacientes con LCP recidivante.[10] La esplenectomía se recomienda sobre todo para aquellos pacientes con infartos esplénicos o esplenomegalia masiva.

PRONÓSTICO

Cabe esperar que más del 85-90% de los pacientes tratados con cladribina o pentostatina sigan vivos al cabo de 10 años.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

DEFINICIÓN

La LLC es una neoplasia que se caracteriza por la acumulación de linfocitos B monoclonales en la médula ósea, los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo y, en ocasiones, otros órganos. Después de tratar la LLC mediante quimioterapia durante décadas, los últimos avances han despertado un gran interés por los tratamientos dirigidos a su mecanismo, a la vía de señalización de los receptores de los linfocitos B.[11]

EPIDEMIOLOGÍA

La LLC es la leucemia más frecuente (un tercio de todos los casos) en los países occidentales, y es dos veces más frecuente que la LMC. Este proceso no suele afectar a personas menores de 30 años; la mayoría de los pacientes con LLC tienen más de 60 años. La incidencia de la LLC aumenta exponencialmente con la edad; a los 80 años alcanza una incidencia de 20 casos por cada 100.000 personas por año. La proporción entre hombres y mujeres es 2:1, aproximadamente. La incidencia de la LLC en Japón y China es solo el 10% de la observada en EE. UU. y otros países occidentales. En personas de origen hispano se observan unas cifras intermedias.

Se desconoce la causa de la LLC. No se ha demostrado ninguna asociación entre la LLC y las radiaciones ionizantes y los virus, aunque recientemente se ha asociado la hepatitis C con el linfoma esplénico de linfocitos vellosos (otro trastorno indolente de los linfocitos B). La concentración familiar de casos de LLC es más frecuente que en otras leucemias; los familiares directos de los pacientes corren un riesgo entre dos y cuatro veces mayor y desarrollan LLC a una edad más temprana que el resto de la población general. Los granjeros muestran una incidencia de LLC mayor que la de otros grupos profesionales, lo que plantea la posibilidad de que los herbicidas o los pesticidas puedan influir en su etiología. Se ha asociado el agente naranja (el defoliante empleado en Vietnam) con el desarrollo de LLC.

BIOPATOLOGÍA

En la LLC, las células leucémicas son homogéneas y presentan el aspecto de linfocitos maduros normales. Sin embargo, se puede demostrar la clonalidad por la presencia de reordenaciones en los genes de las inmunoglobulinas y por la restricción de las cadenas ligeras κ o λ en la superficie celular. Las células expresan inmunoglobulinas superficiales monoclonales de baja intensidad (SMIG; normalmente inmunoglobulina [Ig] M ± IgD) y los antígenos panlinfocitos B CD19, CD20, CD23 y CD24 en la mayoría los casos, así como CD21 (que incluye el receptor para el virus de Epstein-Barr y el componente Cd3 del complemento) en más del 75% de los casos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Casi todas las células poseen el antígeno Ia y receptores para el fragmento Fc de IgG y forman espontáneamente rosetas con eritrocitos de ratón. Además de antígenos de linfocitos B, las células LLC expresan CDS (Leu 1, T1 y T1O1), un antígeno panlinfocito T. Faltan otros antígenos de los linfocitos T. El antígeno CD25 (TAC, receptor de IL-2) es positivo en el 25% los casos, aproximadamente. El número de linfocitos T es mayor en el momento del diagnóstico, y la proporción CD4/CD8 suele estar invertida, debido a un aumento relativamente mayor de las células $CD8^+$. La proporción CD4/CD8 disminuye al progresar la enfermedad y tras el tratamiento. Los linfocitos T demuestran una respuesta atenuada a los mitógenos de linfocitos T y unas reacciones de hipersensibilidad menguadas y tardías a los antígenos de recuerdo. No obstante, determinados factores producidos por las células LLC impiden estas funciones de los linfocitos T, ya que los linfocitos T purificados demuestran una respuesta normal a los mitógenos de linfocitos T.

GENÉTICA

Los genes mutados en la LLC son *TP53* (15% de los pacientes), *SF3B1* (15%), *ATM* (9%), *MYD88* (10%) y *NOTCH1* (4%). El análisis citogenético convencional permite identificar anomalías en el 40-50% de los casos de LLC, pero las células LLC demuestran poca actividad mitótica. Con la prueba FISH, las probabilidades de detectar anomalías aumentan al 80%. La anomalía más frecuente es una deleción 13q; otras posibles anomalías son: deleción 11q (15-20%), trisomía 12 (15-20%) y deleción 17p (5-10%). Esta última deleción aumenta de frecuencia al progresar la enfermedad, recidiva tras el tratamiento, y conlleva un pronóstico muy malo. La deleción 11q se asocia igualmente a un pronóstico desfavorable, mientras que la deleción 13q (cuando es la única anomalía presente) conlleva un pronóstico favorable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con LLC no manifiestan síntomas, y la enfermedad se diagnostica al detectar una linfocitosis absoluta en sangre periférica (fig. 184-6) mientras se evalúan otros trastornos o cuando el paciente se somete a una exploración física rutinaria. Síntomas como cansancio, letargo, anorexia, pérdida de peso y disminución de la tolerancia al ejercicio son inespecíficos. Muchos pacientes presentan adenopatías. Los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) no suelen manifestarse inicialmente, y su presencia en fases posteriores de la enfermedad puede indicar una transformación a un linfoma de células grandes (transformación de Richter). Las infecciones más frecuentes son las sinopulmonares. Al progresar la enfermedad, aumentan la frecuencia de la neutropenia, la deficiencia de linfocitos T y la hipogammaglobulinemia, lo que favorece las infecciones por bacterias gramnegativas, hongos y virus como el herpes zóster y el herpes simple.

Los signos físicos más destacados guardan relación con la infiltración del sistema reticuloendotelial. Dos tercios de los pacientes presentan adenopatías con ganglios móviles, blandos y discretos en el momento del diagnóstico. Posteriormente, cuando los ganglios linfáticos aumentan de tamaño, pueden apelmazarse. La hepatomegalia y la esplenomegalia son menos frecuentes en el momento del diagnóstico (aproximadamente el 10 y el 40% de los casos, respectivamente), pero su frecuencia aumenta al progresar la enfermedad. No es frecuente observar un fracaso por infiltración de los órganos por la LLC. Tampoco es habitual que la LLC infiltre el sistema nervioso central, y los síntomas de este sistema suelen deberse más a infecciones oportunistas como la criptococosis o la listeriosis.

DIAGNÓSTICO

La LLC se caracteriza por unos recuentos linfocíticos absolutos que suelen oscilar entre 5.000 y 600.000 $\times$ 10^9/µl en sangre periférica. Aunque los recuentos leucocíticos aumenten considerablemente, raras veces se observan síntomas de hiperviscosidad, debido probablemente al pequeño tamaño y a la flexibilidad de las células. En el momento del diagnóstico, el 15-20% de los pacientes tienen anemia (hemoglobina $<$ 11 g/dl) y el 10% tiene trombocitopenia (número de plaquetas $<$ 100 $\times$ 10^9/µl). Sin embargo, la frecuencia de la anemia y la trombocitopenia aumenta con la sustitución de medular y el hiperesplenismo que se observan al progresar la enfermedad. La anemia suele ser normocrómica y normocítica, y el número de reticulocitos es normal a menos que el paciente tenga anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 160), que suele deberse a la aparición de un anticuerpo IgG de reacción en caliente. El diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria (que afecta al 10% de los pacientes) se confirma con una prueba de Coombs directa (DAT) positiva (80-90% de los casos), reticulocitosis, una baja concentración sérica de haptoglobina y una concentración sérica elevada de bilirrubina no conjugada. En estos casos, la marcada infiltración linfocítica de la médula ósea puede enmascarar la hiperplasia eritroide reactiva en respuesta a la hemólisis. En la LLC no suele observarse hemólisis por aglutininas frías. En el 10-15% de los casos puede diagnosticarse trombocitopenia autoinmunitaria (púrpura trombocitopénica inmunitaria; cap. 172). Los anticuerpos causantes de la destrucción de los eritrocitos y las plaquetas no son producidos por las células LLC, y se desconocen los mecanismos de los procesos autoinmunitarios asociados. Otra posible causa infravalorada de anemia en la LLC es una aplasia eritrocítica pura (cap. 165).

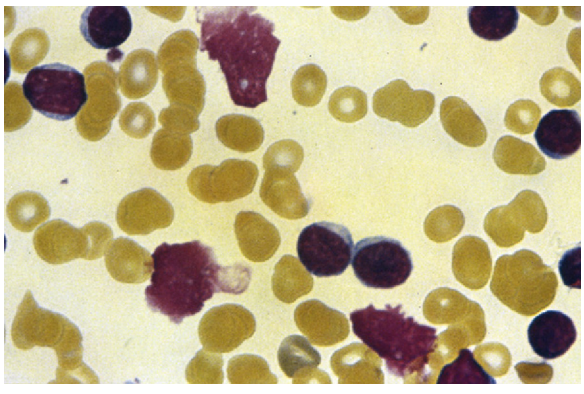

FIGURA 184-6. Leucemia linfocítica crónica. En la extensión de sangre periférica se aprecia que los leucocitos predominantes son leucocitos «normales» de aspecto maduro, con algunas células «borrosas» ocasionales. (Por cortesía de Andrew Schafer, MD.)

Al microscopio óptico o electrónico es imposible distinguir entre los linfocitos de la LLC y los pequeños linfocitos B normales (v. fig. 184-6). En el aspirado de médula ósea, la proporción de linfocitos supera el 30% y puede llegar al 100%. En la biopsia medular pueden observarse cuatro patrones de infiltración linfocítica: nodular (15%), intersticial (30%), nodular e intersticial mixta (30%) y difusa (35%). En las fases iniciales, la mayoría de los casos presentan uno de los tres primeros patrones. La histología difusa es habitual en estadios avanzados y se hace más evidente al progresar la enfermedad. Un patrón histológico difuso conlleva un pronóstico desfavorable, independientemente del estadio del trastorno.

Diagnóstico diferencial

Son muchos los trastornos que pueden causar linfocitosis, como la tos ferina (cap. 313), el citomegalovirus (cap. 370), la mononucleosis por el virus de Epstein-Barr (cap. 377), la tuberculosis (cap. 324), la toxoplasmosis (cap. 349), los procesos inflamatorios crónicos y los síndromes autoinmunitarios. Estas enfermedades no suelen confundirse con la LLC de linfocitos B, debido fundamentalmente a que en ellas la linfocitosis suele ser inferior a 15 $\times$ 10^9/µl y no dura mucho tiempo. Si persisten las dudas, se pueden realizar estudios inmunofenotípicos o moleculares para distinguir entre la linfocitosis monoclonal de la LLC y la proliferación policlonal de linfocitos B o de linfocitos T que se observa en los otros trastornos.

Entre los 62 y los 80 años se identifican linfocitos B monoclonales de fenotipo LLC en el 5% de las personas con recuentos hematológicos normales, aproximadamente. En los pacientes con más de 4.000 linfocitos/ml, aproximadamente el 45% tiene LLC, aproximadamente el 40% tiene linfocitosis reactiva y cerca del 15% tiene linfocitos B monoclonales de fenotipo LLC, lo que los expone a un riesgo anual de desarrollar LLC del 1,1%. Esta última es una entidad reconocida más recientemente a la que se ha denominado *linfocitosis monoclonal de linfocitos B*. En el 98% de los pacientes diagnosticados finalmente de LLC existían anteriormente clones de linfocitos B en sangre periférica, en ocasiones muchos años antes de establecer el diagnóstico.

Otras leucemias linfocíticas crónicas

El diagnóstico diferencial más difícil es la distinción entre la LLC y otros trastornos linfoproliferativos como la leucemia prolinfocítica (LLP), el linfoma esplénico con linfocitos vellosos, la LCP (v. sección anterior), la fase leucémica del linfoma de células del manto y la macroglobulinemia de Waldenström (cap. 187). Aunque algunos rasgos clínicos son más frecuentes en algunos de estos trastornos (p. ej., una esplenomegalia marcada con adenopatías mínimas o inexistentes en la LLP, el linfoma esplénico y la LCP frente a unas adenopatías extendidas con o sin esplenomegalia en la LLC), ninguno de ellos es específico. Por consiguiente, el diagnóstico diferencial depende en gran medida de las características histopatológicas y, más específicamente, de las características inmunofenotípicas (tabla 184-4).

Leucemia prolinfocítica

La LLP es un trastorno poco frecuente (incidencia $<$ 5% de la incidencia de la LLC); la esplenomegalia masiva, las adenopatías mínimas y el aumento marcado del número de leucocitos (frecuentemente $>$ 100 $\times$ 10^9/µl), con un 10-90% de prolinfocitos, permiten diferenciar esta enfermedad de la LLC de linfocitos B típica. Los prolinfocitos son células de mayor tamaño que poseen un nucléolo diferenciado y expresan FMC-7. La proporción entre hombres y mujeres es 4:1, y la edad media en el momento del diagnóstico es 70 años. La supervivencia es menor que en la LLC (media, 3 años) y suele responder mal a los tratamientos utilizados habitualmente en la LLC. En un tercio de los casos se observa una paraproteína sérica, generalmente IgG o IgA. A veces, la inmunoglobulina presente en la superficie de las células es IgG o IgA, en lugar de IgM ± IgD como en la LLC. Se han identificado varias anomalías cariotípicas en la LLP, como t(11;14) (q13;q32). Las deleciones de 11q3, 23 y 17p

booksmedicos.org

TABLA 184-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS INDOLENTES

TRASTORNO	ADENOPATÍAS (%)	ESPLENOMEGALIA (%)	CÉLULA DE ORIGEN (BIT)	MARCADORES POSITIVOS			
				SmIg	*CD5*	*CD19, CD20 (%)*	*Otros*
Leucemia linfocítica crónica (LLC)	75	50	B (20:1)	Débil	> 90%	90	Receptores de eritrocitos de ratón
Leucemia prolinfocítica (LPL)	33	95	B (4:1)	Brillante	Linfocitos T de LPL	75	FMC-7
Leucemia de células peludas	< 10	80	B (T poco frecuente)	Brillante	—	> 90	CD25, CD11C, CD103
Linfoma (fase leucémica)	90	90	B (T poco frecuente)	Brillante	Algunos	> 90	CD10
Linfoma esplénico con linfocitos vellosos	10	80	B	Brillante	20%	> 90	FMC-7, CD22
Macroglobulinemia de Waldenström	33	33	Todos los linfocitos B	Débil	Algunos	Muchos	CD38, PCA-1
Linfocitosis granular de células grandes	10	10	Todos los linfocitos T	Ausente	—	—	CD2, CD3, CD8

CD2 = panlinfocito T; C3 = panlinfocito T maduro; CD8 = linfocito T (citotóxico supresor); CD10 = linfocito B precoz; CD11C = células peludas, linfocito T activado, célula NK; CD19 = panlinfocito B precoz; CD20 = panlinfocito B; CD25 = receptor de interleucina 2 de baja afinidad; CD38 = linfocito B activado, timocito, célula plasmática; CDS = panlinfocito T, linfocito B de LLC; FMC-7 = LPL, leucemia de células peludas; PCA-1 = célula plasmática; SmIg = inmunoglobulina superficial monoclonal.

TABLA 184-5 SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN RAI Y BINET EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

ESTADIO	LINFOCITOSIS	ADENOPATÍAS	HEPATOMEGALIA O ESPLENOMEGALIA	HEMOGLOBINA (g/dl)	PLAQUETAS $\times 10^3$/ml
SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN RAI					
0	+	–	–	≥ 11	≥ 100
I	+	+	–	≥ 11	≥ 100
II	+	±	+	≥ 11	≥ 100
III	+	±	±	< 11	≥ 100
IV	+	±	±	Cualquiera	< 100
SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN BINET					
A	+	±	± (< 3 grupos linfáticos* positivos)	≥ 10	≥ 100
B	+	±	± (≥ 3 grupos linfáticos* positivos)	≥ 10	≥ 100
C	+	±	±	< 10†	< 100†

*Los tres grupos linfáticos son: 1) ganglios cervicales, axilares e inguinales; 2) hígado, y 3) bazo. Cada uno de ellos se considera un grupo, ya sea unilateral o bilateral.
†El criterio es una concentración de hemoglobina < 10 g/dl y/o un número de plaquetas < 100 × 10^3/ml.

son más frecuentes en la LLP de linfocitos B que en la LLC. En el 75% de los casos de LLP de linfocitos B se detectan anomalías en el oncogén *TP53*. Un quinto de los casos de LLP expresan un fenotipo de linfocito T.

Linfoma linfocítico de células pequeñas

El linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) comparte muchas características histopatológicas e inmunofenotípicas con la LLC, y solo se diferencia por la ausencia de linfocitosis en la sangre periférica. En el LLCP, la médula ósea puede tener o no más de un 30% de linfocitos. Las células del LLCP expresan la proteína de adhesión LFA-1 con mucha más frecuencia que las células de la LLC. En ocasiones, otros linfomas, como el linfoma folicular y el linfoma de células del manto (cap. 185), pasan por una fase leucémica durante su presentación inicial. Al microscopio óptico, las células del linfoma folicular suelen estar escindidas, captan brillantemente la tinción de SmIg y son positivas para FMC-7 y CD10. Se debe realizar una biopsia ganglionar para identificar estos casos con mayor precisión. La presencia de células linfomatosas en la sangre en el linfoma folicular es más frecuente en los procesos avanzados. Normalmente, un linfoma folicular puede identificarse por la presencia de la translocación t(14;18) y la consiguiente reordenación *BCL2*, dos características que son muy poco frecuentes en la LLC. El recuento leucocítico suele ser mucho menor en la macroglobulinemia de Waldenström (cap. 187) que en la LLC (< 10 × 10^9/μ), y muchos pacientes desarrollan leucopenia. Las células tienen aspecto plasmocitoide, son positivas para CD38 y PCA-1 y tienen más SmIg e Ig citoplásmica. En casi todos los casos de macroglobulinemia de Waldenström se identifica un pico sérico de IgM monoclonal, pero esto es poco frecuente en la LLC.

Leucemias de linfocitos T

La manifestación clínica predominante del *síndrome de Sézary* (un trastorno maligno de los linfocitos T $CD4^+$ relacionado con la *micosis fungoides*) consiste en una eritrodermia exfoliativa crónica con un número reducido de linfocitos T monoclonales circulantes. La diferenciación clínica y analítica de la LLC no plantea muchas dificultades.

Otros procesos malignos de linfocitos T que afectan a la sangre periférica son la *leucemia-linfoma de linfocitos T del adulto* y la *linfocitosis granular de células grandes*, también conocida como *trastorno linfoproliferativo granular de células grandes*, la linfocitosis de linfocitos T con neutropenia o el síndrome de linfocitosis T-γ. La leucemia-linfoma de linfocitos T del adulto guarda relación con un retrovirus (virus linfótropo T humano I) y es frecuente en Japón y el Caribe. Se manifiesta frecuentemente en forma de lesiones óseas líticas e hipercalcemia. En los trastornos linfoproliferativos granulares de linfocitos T grandes, el número absoluto de linfocitos suele ser bastante bajo (< 5 × 10^9/μg). El proceso se define por una amplificación clonal de los linfocitos T citotóxicos $CD3^+$ o de las células asesinas naturales (NK) $CD3^-$.[12] Los pacientes afectados suelen desarrollar esplenomegalia, neutropenia y síntomas similares a los de la artritis reumatoide. Un subgrupo conocido como linfocitosis de células NK granulares grandes tiene un fenotipo de células NK ($CD16^-$) y no presenta indicios moleculares de reordenación de los receptores de los linfocitos T. En el trastorno linfoproliferativo granular de células grandes, los linfocitos poseen un citoplasma abundante con gránulos azurófilos. La mayoría de los pacientes experimentan una evolución benigna, aunque pueden producirse infecciones repetidas.

Estadificación y factores pronósticos

La LLC tiene una evolución natural heterogénea, con un tiempo de supervivencia que oscila entre 2 y 20 años tras su diagnóstico. Se puede utilizar cualquiera de los dos sistemas de estadificación validados en la práctica clínica. El sistema de estadificación Rai (1975) establece cinco estadios y es el más utilizado en EE. UU., mientras que el sistema Bidet (1981) define tres estadios y es el que más se utiliza en Europa (tabla 184-5). Los pacientes con anemia y trombocitopenia (Rai III y IV, Binet C) son los que tienen peor pronóstico; los pacientes que solo desarrollan linfocitosis (Rai 0, algunos pacientes Binet A) tienen un pronóstico excelente. Se ha descrito un grupo de pacientes con un recuento linfocítico inferior a 30 × 10^9/μg, una concentración de hemoglobina superior a 13 g/dl, un recuento plaquetario de más de 100 × 10^9/μg, menos de tres regiones ganglionares afectadas y un tiempo de duplicación linfocítica superior a 12 meses de los que se dice que tienen LLC «de rescoldos», con una supervivencia equiparable a la de una población de control del mismo sexo y edad. Los pacientes suelen pasar por varios estadios, y muchos de ellos desarrollan más zonas afectadas con el paso del tiempo y sufren finalmente un fallo medular; sin embargo, la anemia y la trombocitopenia pueden aparecer bruscamente, incluso sin una destrucción mediada por anticuerpos ni un aumento marcado de la carga tumoral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Otros factores adversos que cabe destacar son: un patrón difuso de infiltración linfocítica en la biopsia medular; anomalías moleculares, como deleción de 11q o 17p; edad avanzada; sexo masculino; concentraciones séricas elevadas de timidina cinasa, β_2-microglobulina y CD23 soluble; un tiempo de duplicación de los linfocitos muy rápido; una proporción creciente de linfocitos grandes o atípicos en sangre periférica; y una ausencia de mutación somática del gen *VH* en los linfocitos B-LLC o la presencia de la proteína ZAP-70 o de CD38 en la superficie de los linfocitos LLC.

TRATAMIENTO

Tto

Los principales dilemas que plantea el tratamiento son: cuándo hay que tratar la enfermedad y qué régimen terapéutico hay que utilizar. Los avances recientes han transformado el tratamiento de la LLC, primero, de la quimioterapia a la quimioinmunoterapia y, actualmente, a una farmacoterapia dirigida contra el mecanismo causal que actúa sobre la vía de señalización de los receptores de los linfocitos B.[13] Los pacientes con LLC suelen ser mayores, y el pronóstico de la enfermedad es variable (algunos casos en estadios precoces pueden mantenerse estables durante 10-20 años). El tratamiento de la LLC en estadio precoz (Rai 0, Bidet A) se pospone hasta que la enfermedad progresa. En estudios aleatorizados, el tratamiento precoz con alquilantes no permitió prolongar la supervivencia e incrementó el riesgo de desarrollar segundos tumores malignos. Se recomienda escoger el tratamiento para los estadios Rai III y IV (estadio Bidet C) en el momento del diagnóstico, debido a las morbilidades asociadas a las citopenias y al poco tiempo de supervivencia de estos pacientes. Se recomienda tratar los estadios intermedios (Rai I y II, Bidet B) si se produce un cuadro sintomático (fiebre, sudoración, pérdida de peso, cansancio extremo) o una adenopatía masiva, con o sin hepatoesplenomegalia.

Tratamiento médico

Quimioterapia

La FDA ha aprobado el uso de monofosfato de fludarabina (25 mg/m^2/día durante 5 días cada 4 semanas), un análogo de la adenosina, para tratar la LLC recidivante; proporciona un índice de respuesta global del 50-60%. La toxicidad limitante de la dosis es la mielodepresión. En un estudio aleatorizado de gran envergadura sobre el tratamiento inicial para la LLC se comparó fludarabina con clorambucilo, el tratamiento estándar de toda la vida; se obtuvieron mejores índices de remisión completa y general, remisiones más prolongadas y mejores índices de respuesta al cambiar al otro brazo de tratamiento. El seguimiento realizado a los 10 años demostró que la supervivencia era mayor en el grupo de fludarabina. Cladribina se utiliza sobre todo en Europa, donde parece demostrar una eficacia similar a la de fludarabina. No se han llevado a cabo estudios de pentostatina en la LLC tan exhaustivos como en la LCP.

La combinación de fludarabina y ciclofosfamida (FC) suponía un intento lógico de mejorar la eficacia de la fludarabina sola combinándola con el otro fármaco más activo contra esta enfermedad, un alquilante. En tres estudios aleatorizados se ha comparado la combinación FC con la fludarabina sola. En todos los casos se obtuvo un índice de respuesta completa superior, un índice de respuesta global superior y una supervivencia libre de progresión más prolongada con la combinación FC.

Tras el tratamiento, muchos pacientes se mantienen estables durante meses o años antes de que la progresión de la enfermedad obligue a un nuevo tratamiento. El objetivo del tratamiento consiste en obtener una respuesta completa (tabla 184-6).

La bendamustina es un alquilante muy potente que tiene una cierta similitud estructural con los análogos de nucleósidos, aunque los datos preclínicos parecen indicar que no funciona como un análogo de nucleósidos. La FDA ha aprobado recientemente el uso de bendamustina para el tratamiento de la LLC, basándose para ello en un estudio aleatorizado en el que se comparó este fármaco con clorambucilo como tratamiento inicial para pacientes con LLC.[A8] Las tasas de respuesta completa y global fueron superiores con bendamustina, y la supervivencia libre de progresión fue más prolongada. El principal efecto secundario es la mielodepresión.

TABLA 184-6 DEFINICIÓN DE REMISIÓN EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: CRITERIOS DEL INTERNACIONAL WORKSHOP IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA-NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKING GROUP

CRITERIO	REMISIÓN COMPLETA	REMISIÓN PARCIAL
Exploración física		
Ganglios linfáticos	Ninguno ≥ 1,5 cm	≥ 50% de disminución
Hígado/bazo	No palpables	≥ 50% de disminución
Síntomas	Ninguno	N/A
Sangre periférica		
Neutrófilos	≥ 1.500 m/l	≥ 1.500/ml o ≥ 50% de aumento respecto del valor basal
Plaquetas	> 100.000/µl	> 100.000/µl o ≥ 50% de aumento respecto del valor basal
Hemoglobina	> 11 g/dl	11 g/dl o > 50% de aumento respecto del valor basal
Linfocitos	≤ 4.000/ml	> 50% de disminución
Médula ósea	< 30%, ausencia de ganglios linfoides B	50% de reducción del infiltrado o los ganglios linfoides B

Anticuerpos monoclonales solos o combinados con quimioterapia

Con rituximab, un anticuerpo monoclonal que actúa sobre el antígeno CD20, se obtienen unas tasas de respuesta del 50% aproximadamente cuando se administra a la dosis estándar (375 mg/m^2/semana durante 4 semanas) como tratamiento inicial para la LLC y unas tasas significativamente menores cuando se utiliza como tratamiento de rescate; en ambos casos es poco frecuente obtener respuestas completas. Parece que el principal beneficio de este anticuerpo es su uso en combinación con quimioterapia. La combinación de fludarabina y rituximab proporciona mejores respuestas que las obtenidas históricamente con fludarabina como único tratamiento. Además, las tasas de supervivencia global y sin progresión son mejores que los obtenidos en los grupos históricos. Parece que un régimen triple a base de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) proporciona las tasas mejores y más duraderas de remisión completa cuando se utiliza como tratamiento de primera línea. En un estudio aleatorizado se comparó la actividad de FC y de FCR. Las tasas de respuestas global y completa fueron significativamente superiores con FCR, y las de supervivencia global y sin progresión fueron significativamente mayores que las obtenidas exclusivamente con quimioterapia.[A9] En un estudio de pacientes con LLC no tratada previamente y otros trastornos concomitantes se probó la eficacia de clorambucilo solo frente a clorambucilo más rituximab y a clorambucilo más obinutuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 sintético producido por ingeniería de glucoproteínas. Al combinar un anticuerpo anti-CD20 con la quimioterapia mejoraron los resultados, y se comprobó que obinutuzumab era mejor que rituximab al combinar ambos fármacos con clorambucilo.[A10]

El alemtuzumab (30 mg por vía intravenosa tres veces a la semana durante 4-12 semanas) es un anticuerpo monoclonal que se une al antígeno CD52 y que fue aprobado originalmente para el tratamiento de la LLC refractaria a fludarabina. Un tercio de los pacientes tratados con este fármaco pueden entrar en remisión. Recientemente, se ha comparado el alemtuzumab con el clorambucilo como tratamiento inicial para pacientes sintomáticos con LLC. El alemtuzumab proporcionó unas tasas de respuestas global y completa superiores y una supervivencia sin progresión más prolongada. En el tratamiento de primera línea de la LLC de alto riesgo, la combinación de alemtuzumab subcutáneo y quimioterapia FC (fludarabina más ciclofosfamida) oral permitió mejorar la supervivencia sin progresión y la supervivencia global (esta última únicamente en pacientes menores de 75 años) en comparación con la quimioterapia FC como único tratamiento.[A11] En 2012, el alemtuzumab fue retirado del mercado en EE. UU. y Europa, pero se puede obtener gratis de la compañía en caso de solicitarlo por motivos de compasión.

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a CD20, pero lo hace a un epítopo diferente al de rituximab. La FDA ha aprobado recientemente el uso de este fármaco para el tratamiento de la LLC refractaria a fludarabina y alemtuzumab. En el estudio fundamental se administró el fármaco por vía intravenosa durante 8 semanas y posteriormente con periodicidad mensual durante 4 meses.[A12] La tasa de respuesta global en esta población tan refractaria fue del 58%; la supervivencia media sin progresión fue de 6 meses; y la supervivencia media global, de 13,7 meses. Como en el caso de otros anticuerpos monoclonales, los efectos secundarios predominantes son las reacciones a la infusión de estos, que suelen ser más frecuentes con las dosis iniciales.

Inhibidores de las vías de señalización de los receptores de los linfocitos B

Un nuevo tipo de fármacos dirigidos, conocidos como inhibidores de las vías de señalización de los receptores de los linfocitos B, está proporcionando resultados significativamente mejores en la LLC. Se están probando varios inhibidores contra diferentes cinasas de la vía de los receptores de los linfocitos B. Datos publicados recientemente demuestran que los inhibidores de la señalización de los receptores de los linfocitos B son muy activos, especialmente en el tratamiento de la LLC recidivante. El ibrutinib es un inhibidor covalente oral (primero de su clase) de la tirosina cinasa de Bruton, una enzima esencial en la señalización, direccionamiento y adhesión de los receptores de los linfocitos B. La FDA ha otorgado su aprobación acelerada para usarlo en la LLC. En un estudio aleatorizado se comparó el efecto del ibrutinib con el del anticuerpo anti-CD20 ofatumumab, ambos por separado, en el tratamiento de pacientes con LLC recidivante o refractaria o con linfoma linfocítico de células pequeñas.[A13] El ibrutinib mejoró significativamente la supervivencia global y sin progresión en comparación con ofatumumab. El idelalisib es un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-cinasa δ (PI3Kδ). La señalización a través del receptor de los linfocitos B está mediada en parte por la activación de PI3Kδ. Las células linfoides expresan la isoforma δ de PI3K en grandes cantidades, y esta isoforma es la más importante en el fenotipo maligno de la LLC. En un estudio aleatorizado en fase 3, pacientes con LLC que presentaban otros trastornos concomitantes clínicamente significativos (lo que complicaba su quimioterapia estándar) fueron distribuidos aleatoriamente para recibir ocho infusiones intravenosas de rituximab más idelalisib, 150 mg por vía oral dos veces al día o un placebo.[A14] La tasa de respuesta, la supervivencia sin progresión y la supervivencia global fueron significativamente superiores con la combinación de idelalisib y rituximab que con rituximab como único tratamiento.

booksmedicos.org

Linfocitos T dirigidos contra receptores de antígenos quiméricos

Los receptores de antígenos quiméricos (CAR) son proteínas de fusión que combinan mitades antigénicas y receptores de linfocitos T coestimuladores para redirigir los linfocitos T hacia las células malignas. Hasta la fecha, todos los CAR utilizados contra la LLC han dirigido los linfocitos T mediante un reconocimiento de CD19.[14] Se han logrado remisiones completas (incluyendo la ausencia de lesiones residuales en pruebas sensibles) en pacientes refractarios. El posible efecto tóxico inicial consiste en un *síndrome de liberación de citocinas,* que puede poner en peligro la vida del paciente. (El síndrome de liberación de citocinas es un fenómeno poco frecuente que se observa también en la enfermedad del injerto contra el huésped tras los trasplantes, las infecciones graves, la linfohistiocitosis hemofagocítica o el síndrome de activación de macrófagos, y durante el tratamiento con anticuerpos monoclonales; las citocinas desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica aguda que provoca daños endoteliales y orgánicos, fugas microvasculares e insuficiencia cardíaca.[15]) Como posible efecto tóxico tardío cabe destacar la necesidad de reponer las inmunoglobulinas como consecuencia de la erradicación simultánea de los linfocitos B normales. Se están investigando algunos CAR contra otros antígenos de la LLC.

Trasplante de células madre

El trasplante autólogo de células madre no ha permitido mejorar la supervivencia o el control de la LLC a largo plazo. Los datos disponibles sobre trasplantes alogénicos de células madre se limitan a pacientes jóvenes con leucemia refractaria, en los que se ha logrado un porcentaje de control a largo plazo del 40-55%. En pacientes de más edad se ha utilizado el trasplante no mieloablativo de células madre, que actúa fundamentalmente por su efecto de injerto frente a leucemia, con algunos resultados favorables.

Radioterapia

La radioterapia se emplea en la LLC como tratamiento paliativo para reducir las masas ganglionares de gran tamaño o antiestéticas o la esplenomegalia.

Manifestaciones autoinmunitarias e infecciosas

No existe una correlación estrecha entre la LLC y la anemia hemolítica autoinmunitaria y la trombocitopenia de mediación inmunitaria. Está indicado el uso de prednisona (60-100 mg/día) para tratar la anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 160) y en algunos casos de trombocitopenia de mediación inmunitaria (cap. 172) en LLC. Si no se obtiene respuesta en 3 o 4 semanas, el tratamiento ha fracasado y hay que ir reduciendo la dosis a lo largo de 1 o 2 semanas. Si se obtiene una respuesta, hay que reducir la dosis un 25% cada semana durante 4 semanas. Los pacientes que no responden a los corticoesteroides suelen hacerlo a la ciclosporina oral en dosis reducidas, 100 mg tres veces al día. Otras opciones terapéuticas incluyen la esplenectomía, la inmunoglobulina intravenosa, rituximab y alemtuzumab. La administración intravenosa de inmunoglobulina (400 mg/semana cada 3 o 4 semanas) permite reducir significativamente la incidencia de infecciones en pacientes con infecciones recurrentes e hipogammaglobulinemia. No obstante, este tratamiento tiene un coste muy considerable.

PRONÓSTICO

Aproximadamente un tercio de los pacientes que acuden al médico con una LLC en estadio precoz no necesitan ningún tratamiento y alcanzan la misma supervivencia que los controles de edad comparable. Esos pacientes presentan algunas características habituales, como menos de 30×10^9 leucocitos/l, más de 13 g/dl de hemoglobina, un patrón no difuso en la biopsia medular y un tiempo muy lento de duplicación de los linfocitos.

Entre los factores asociados a un fracaso prematuro del tratamiento, a una respuesta inferior a los regímenes de quimioterapia o a una menor duración de las remisiones cabe destacar un gen *IgVH* no mutado, la presencia de deleciones 17p u 11q, la presencia de ZAP70 y CD38 y las mutaciones en *TP53, SF3Bl, ATM* y *NOTCH*. Una respuesta inadecuada al tratamiento constituye un factor adverso en todas las fases de la enfermedad. Al avanzar la LLC, una transformación prolinfocítica (10% de los casos) o una transformación a un linfoma de células grandes (transformación de Richter) se asocia a una supervivencia media de menos de 6 meses. Otros factores que pueden indicar una posible transformación son la aparición de síntomas B (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso), un aumento marcado de la concentración de lactato deshidrogenasa o una gran avidez por la fluorodesoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones. Se observa una incidencia elevada de segundos tumores malignos (10-20% de los pacientes) tanto antes como después de diagnosticar la LLC; no está muy clara la influencia que pueden tener el tratamiento o el deterioro de la vigilancia inmunitaria como factores causales. En particular, son frecuentes el cáncer de piel (incluido el melanoma) y las neoplasias colorrectales y pulmonares. La LLC tiende a aparecer en personas mayores; en los casos indolentes, la muerte se produce por otras enfermedades intercurrentes que pueden observarse en este grupo de edades. Casi todos los pacientes menores de 60 años y aquellos con un cuadro progresivo mueren como consecuencia de la LLC, fundamentalmente a causa de las infecciones. Los microorganismos grampositivos suelen causar infecciones no mortales en las fases iniciales de la LLC, pero la mayoría de las muertes por infecciones se deben a bacterias gramnegativas u hongos. También pueden ser mortales las infecciones por otros microorganismos oportunistas, como *Mycobacterium tuberculosis,* el virus del herpes y *Pseudomonas jirovecii.*

Bibliografía de grado A

A1. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: a 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2014;123:494-500.

A2. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian H, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood.* 2014;12:1353-1360.

A3. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood.* 2014;123:2317-2324.

A4. Druker B, Guilhot F, O'Brien S, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2408-2417.

A5. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012;26:2197-2203.

A6. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic- phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2012;119:1123-1129.

A7. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:3486-3492.

A8. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27:4378-4384.

A9. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376:1164-1174.

A10. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370:1101-1110.

A11. Geisler CH, van T' Veer MB, Jurlander J, et al. Frontline alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood.* 2014;123:3255-3262.

A12. Wierda WG, Kipps TJ, Dürig J, et al. Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011;117:6450-6458.

A13. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371:213-223.

A14. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370:997-1007.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

185

LINFOMAS NO HODGKINIANOS

PHILIP J. BIERMAN Y JAMES O. ARMITAGE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los linfomas son tumores sólidos del sistema inmunitario. Los crecientes conocimientos acerca de la biología del sistema inmunitario han permitido aumentar también la comprensión de estos tumores malignos. Además de contar con mejores sistemas de clasificación y valoración clínica, estos nuevos conocimientos han permitido el desarrollo de nuevos tratamientos. Existen tratamientos útiles en este momento para todos los pacientes con linfoma no hodgkiniano. La supervivencia global de los pacientes con linfoma ha aumentado de manera constante a lo largo de los últimos 30 años, y muchos de ellos se pueden curar.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU. se producen aproximadamente 70.000 casos nuevos cada año de linfoma no hodgkiniano y se estima que unas 19.000 personas fallecen por la enfermedad. Los linfomas no hodgkinianos representan un 4% de los cánceres nuevos en EE. UU. y son responsables de aproximadamente un 3% de las muertes por cáncer. Se estima que el riesgo a lo largo de la vida en EE. UU. de desarrollar este tipo de tumor es del 2,4% (1 de cada 42) para hombres y del 1,9% (1 de cada 52) para mujeres. En 2010, la incidencia ajustada por edad de linfoma no hodgkiniano en EE. UU. fue de 26,82 por cada 100.000 hombres y de 17,39 por cada 100.000 mujeres.[1] La incidencia aumenta de forma muy importante con la edad y es más alta en los blancos que en otros grupos étnicos.

La incidencia de linfomas no hodgkinianos por zonas geográficas varía hasta en cinco veces. Las frecuencias más altas se encuentran en EE. UU., Europa y Australia, mientras que las más bajas se localizan en Asia. Incluso más sorprendentes resultan las diferencias geográficas en la incidencia de determinados tipos de linfomas no hodgkinianos, como el linfoma de Burkitt, el linfoma folicular, el linfoma nasal de linfocitos T/linfocitos citolíticos naturales (NK) extraganglionar o la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (v. más adelante).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Linfocitos T dirigidos contra receptores de antígenos quiméricos

Los receptores de antígenos quiméricos (CAR) son proteínas de fusión que combinan mitades antigénicas y receptores de linfocitos T coestimuladores para redirigir los linfocitos T hacia las células malignas. Hasta la fecha, todos los CAR utilizados contra la LLC han dirigido los linfocitos T mediante un reconocimiento de CD19.[14] Se han logrado remisiones completas (incluyendo la ausencia de lesiones residuales en pruebas sensibles) en pacientes refractarios. El posible efecto tóxico inicial consiste en un *síndrome de liberación de citocinas,* que puede poner en peligro la vida del paciente. (El síndrome de liberación de citocinas es un fenómeno poco frecuente que se observa también en la enfermedad del injerto contra el huésped tras los trasplantes, las infecciones graves, la linfohistiocitosis hemofagocítica o el síndrome de activación de macrófagos, y durante el tratamiento con anticuerpos monoclonales; las citocinas desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica aguda que provoca daños endoteliales y orgánicos, fugas microvasculares e insuficiencia cardíaca.[15]) Como posible efecto tóxico tardío cabe destacar la necesidad de reponer las inmunoglobulinas como consecuencia de la erradicación simultánea de los linfocitos B normales. Se están investigando algunos CAR contra otros antígenos de la LLC.

Trasplante de células madre

El trasplante autólogo de células madre no ha permitido mejorar la supervivencia o el control de la LLC a largo plazo. Los datos disponibles sobre trasplantes alogénicos de células madre se limitan a pacientes jóvenes con leucemia refractaria, en los que se ha logrado un porcentaje de control a largo plazo del 40-55%. En pacientes de más edad se ha utilizado el trasplante no mieloablativo de células madre, que actúa fundamentalmente por su efecto de injerto frente a leucemia, con algunos resultados favorables.

Radioterapia

La radioterapia se emplea en la LLC como tratamiento paliativo para reducir las masas ganglionares de gran tamaño o antiestéticas o la esplenomegalia.

Manifestaciones autoinmunitarias e infecciosas

No existe una correlación estrecha entre la LLC y la anemia hemolítica autoinmunitaria y la trombocitopenia de mediación inmunitaria. Está indicado el uso de prednisona (60-100 mg/día) para tratar la anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 160) y en algunos casos de trombocitopenia de mediación inmunitaria (cap. 172) en LLC. Si no se obtiene respuesta en 3 o 4 semanas, el tratamiento ha fracasado y hay que ir reduciendo la dosis a lo largo de 1 o 2 semanas. Si se obtiene una respuesta, hay que reducir la dosis un 25% cada semana durante 4 semanas. Los pacientes que no responden a los corticoesteroides suelen hacerlo a la ciclosporina oral en dosis reducidas, 100 mg tres veces al día. Otras opciones terapéuticas incluyen la esplenectomía, la inmunoglobulina intravenosa, rituximab y alemtuzumab. La administración intravenosa de inmunoglobulina (400 mg/semana cada 3 o 4 semanas) permite reducir significativamente la incidencia de infecciones en pacientes con infecciones recurrentes e hipogammaglobulinemia. No obstante, este tratamiento tiene un coste muy considerable.

PRONÓSTICO

Aproximadamente un tercio de los pacientes que acuden al médico con una LLC en estadio precoz no necesitan ningún tratamiento y alcanzan la misma supervivencia que los controles de edad comparable. Esos pacientes presentan algunas características habituales, como menos de 30×10^9 leucocitos/l, más de 13 g/dl de hemoglobina, un patrón no difuso en la biopsia medular y un tiempo muy lento de duplicación de los linfocitos.

Entre los factores asociados a un fracaso prematuro del tratamiento, a una respuesta inferior a los regímenes de quimioterapia o a una menor duración de las remisiones cabe destacar un gen *IgVH* no mutado, la presencia de deleciones 17p u 11q, la presencia de ZAP70 y CD38 y las mutaciones en *TP53, SF3Bl, ATM* y *NOTCH*. Una respuesta inadecuada al tratamiento constituye un factor adverso en todas las fases de la enfermedad. Al avanzar la LLC, una transformación prolinfocítica (10% de los casos) o una transformación a un linfoma de células grandes (transformación de Richter) se asocia a una supervivencia media de menos de 6 meses. Otros factores que pueden indicar una posible transformación son la aparición de síntomas B (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso), un aumento marcado de la concentración de lactato deshidrogenasa o una gran avidez por la fluorodesoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones. Se observa una incidencia elevada de segundos tumores malignos (10-20% de los pacientes) tanto antes como después de diagnosticar la LLC; no está muy clara la influencia que pueden tener el tratamiento o el deterioro de la vigilancia inmunitaria como factores causales. En particular, son frecuentes el cáncer de piel (incluido el melanoma) y las neoplasias colorrectales y pulmonares. La LLC tiende a aparecer en personas mayores; en los casos indolentes, la muerte se produce por otras enfermedades intercurrentes que pueden observarse en este grupo de edades. Casi todos los pacientes menores de 60 años y aquellos con un cuadro progresivo mueren como consecuencia de la LLC, fundamentalmente a causa de las infecciones. Los microorganismos grampositivos suelen causar infecciones no mortales en las fases iniciales de la LLC, pero la mayoría de las muertes por infecciones se deben a bacterias gramnegativas u hongos. También pueden ser mortales las infecciones por otros microorganismos oportunistas, como *Mycobacterium tuberculosis,* el virus del herpes y *Pseudomonas jirovecii.*

Bibliografía de grado A

A1. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: a 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2014;123:494-500.

A2. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian H, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood.* 2014;12:1353-1360.

A3. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood.* 2014;123:2317-2324.

A4. Druker B, Guilhot F, O'Brien S, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2408-2417.

A5. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012;26:2197-2203.

A6. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic- phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2012;119:1123-1129.

A7. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:3486-3492.

A8. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27:4378-4384.

A9. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376:1164-1174.

A10. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370:1101-1110.

A11. Geisler CH, van T' Veer MB, Jurlander J, et al. Frontline alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood.* 2014;123:3255-3262.

A12. Wierda WG, Kipps TJ, Dürig J, et al. Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011;117:6450-6458.

A13. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371:213-223.

A14. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370:997-1007.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

185

LINFOMAS NO HODGKINIANOS

PHILIP J. BIERMAN Y JAMES O. ARMITAGE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los linfomas son tumores sólidos del sistema inmunitario. Los crecientes conocimientos acerca de la biología del sistema inmunitario han permitido aumentar también la comprensión de estos tumores malignos. Además de contar con mejores sistemas de clasificación y valoración clínica, estos nuevos conocimientos han permitido el desarrollo de nuevos tratamientos. Existen tratamientos útiles en este momento para todos los pacientes con linfoma no hodgkiniano. La supervivencia global de los pacientes con linfoma ha aumentado de manera constante a lo largo de los últimos 30 años, y muchos de ellos se pueden curar.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU. se producen aproximadamente 70.000 casos nuevos cada año de linfoma no hodgkiniano y se estima que unas 19.000 personas fallecen por la enfermedad. Los linfomas no hodgkinianos representan un 4% de los cánceres nuevos en EE. UU. y son responsables de aproximadamente un 3% de las muertes por cáncer. Se estima que el riesgo a lo largo de la vida en EE. UU. de desarrollar este tipo de tumor es del 2,4% (1 de cada 42) para hombres y del 1,9% (1 de cada 52) para mujeres. En 2010, la incidencia ajustada por edad de linfoma no hodgkiniano en EE. UU. fue de 26,82 por cada 100.000 hombres y de 17,39 por cada 100.000 mujeres.[1] La incidencia aumenta de forma muy importante con la edad y es más alta en los blancos que en otros grupos étnicos.

La incidencia de linfomas no hodgkinianos por zonas geográficas varía hasta en cinco veces. Las frecuencias más altas se encuentran en EE. UU., Europa y Australia, mientras que las más bajas se localizan en Asia. Incluso más sorprendentes resultan las diferencias geográficas en la incidencia de determinados tipos de linfomas no hodgkinianos, como el linfoma de Burkitt, el linfoma folicular, el linfoma nasal de linfocitos T/linfocitos citolíticos naturales (NK) extraganglionar o la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (v. más adelante).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

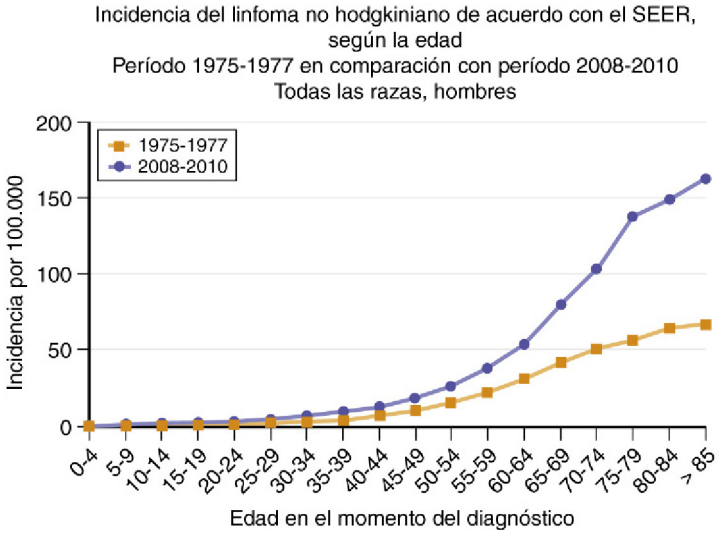

FIGURA 185-1. Incidencia del linfoma no hodgkiniano en función de la edad, en hombres, período 1975-1977 en comparación con el período 2008-2010. (Tomado del Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] Program of the National Cancer Institute, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/.)

Entre 1950 y principios del siglo XXI, la incidencia de los linfomas no hodgkinianos aumentó en EE. UU. un 3-4% anual. Desde entonces, la incidencia del linfoma no hodgkiniano ha alcanzado una meseta. Se han observado aumentos en mujeres y hombres en todas las regiones del mundo. Estos incrementos de la incidencia guardan relación, al menos en parte, con el envejecimiento de la población (fig. 185-1) y con la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (cap. 393). Las exposiciones profesionales y ambientales (p. ej., productos químico-agrícolas), así como las mejoras en la capacidad de los patólogos de diagnosticar los linfomas y los progresos de las técnicas de imagen, también pueden explicar parte de estos aumentos.

BIOPATOLOGÍA

La etiología de la mayoría de los casos de linfoma no hodgkiniano se desconoce, aunque se han implicado factores genéticos, ambientales e infecciosos (tabla 185-1).[2-4]

Factores genéticos

Se han descrito agregaciones familiares de casos de linfoma no hodgkiniano, y el riesgo es ligeramente mayor entre los hermanos y familiares de primer grado de pacientes con linfomas u otros procesos malignos hematológicos. Cada vez es más aceptada la idea de que la genética del huésped interviene en el desarrollo de los linfomas. Se ha correlacionado la incidencia del linfoma no hodgkiniano con polimorfismos en distintos genes relacionados con la inmunidad, como las quimiocinas, el factor de necrosis tumoral, la interleucina 10 (IL-10) y la linfotoxina α. También se ha observado una correlación entre polimorfismos en otros genes relacionados con el ciclo celular y la apoptosis y un mayor riesgo de desarrollar linfomas.

Alteraciones del sistema inmunitario

Varios trastornos hereditarios aumentan el riesgo de desarrollar un linfoma no hodgkiniano hasta 250 veces (v. tabla 185-1). En algunos de estos trastornos, el linfoma se puede relacionar con el virus de Epstein-Barr (VEB; cap. 377). Por ejemplo, los pacientes con trastorno linfoproliferativo ligado a X tienen mutaciones del gen *SH2D1A*, que codifica proteínas que regulan la respuesta inmunitaria del huésped frente a las células infectadas por el VEB; estos pacientes pueden desarrollar una mononucleosis infecciosa mortal o un linfoma no hodgkiniano tras la primera exposición al VEB. Las situaciones de inmunodeficiencia adquiridas se asocian también a un aumento del riesgo de sufrir un linfoma no hodgkiniano. Por ejemplo, los trastornos linfoproliferativos tras el trasplante se observan hasta en un 20% de los enfermos receptores de un trasplante de órganos sólidos, en relación con la proliferación de linfocitos B que se han transformado por el tratamiento inmunodepresor. El riesgo de linfoma no hodgkiniano está aumentado más de 100 veces en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Casi todos los linfomas del sistema nervioso central (SNC) y un 50% de otros linfomas en pacientes con sida se relacionan con el VEB. Algunos estudios han demostrado un aumento al doble de la incidencia de linfomas no hodgkinianos en pacientes con artritis reumatoide (cap. 264), y el riesgo de linfomas de la zona marginal aumenta también 30-40 veces en los pacientes con síndrome de Sjögren (cap. 268). Se han descrito incrementos en la incidencia de linfomas tiroideos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto (cap. 226). Los linfomas de linfocitos T vinculados a enteropatías se asocian a la enfermedad celíaca (cap. 140). Parece igualmente que los pacientes con el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, asociado a mutaciones en el gen *FAS*, son más propensos a desarrollar linfomas.

TABLA 185-1 FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKINIANO

Trastornos inmunitarios hereditarios
Inmunodeficiencia combinada severa
Inmunodeficiencia variable común
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Ataxia-telangiectasia
Síndrome linfoproliferativo ligado a X
Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
Trastornos inmunitarios adquiridos
Trasplante de órganos sólidos
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)
Tratamiento con metotrexato de los trastornos autoinmunitarios
Artritis reumatoide y lupus eritematosos sistémico
Síndrome de Sjögren
Tiroiditis de Hashimoto
Agentes infecciosos
Virus de Epstein-Barr
Virus linfótropo de los linfocitos T humanos de tipo I
Virus del herpes humano tipo 8
Virus de la hepatitis C
Helicobacter pylori
Borrelia burgdorferi
Chlamydia psittaci
Campylobacter jejuni
Exposición profesional y ambiental
Herbicidas
Disolventes orgánicos
Tintes para el cabello
Luz ultravioleta
Dieta
Tabaquismo
Drogas

Agentes infecciosos

El VEB se asocia a la mayor parte de los trastornos linfoproliferativos tras el trasplante y a muchos linfomas asociados al sida. El genoma de este virus se detecta en más del 95% de los casos de linfoma de Burkitt endémicos y en un 15-35% de los casos de linfoma de Burkitt esporádicos y asociados al sida. Este virus se asocia también al linfoma difuso de linfocitos B grandes VEB-positivo de las personas mayores, al linfoma plasmoblástico y al linfoma extraganglionar de linfocitos NK/T.

El virus linfótropo T humano de tipo 1 (HTLV-1; cap. 378) se puede detectar en casi todos los casos de leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto. El riesgo de linfoma es aproximadamente del 3% en pacientes infectados por HTLV-1. En las regiones endémicas, hasta un 50% de los linfomas no hodgkinianos pueden estar relacionados con este virus.

El virus del herpes humano 8 (VHH-8, virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi; cap. 393), que se vincula a la expansión de la población de linfocitos B, se asocia también al linfoma primario de derrames (v. más adelante) en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedad de Castleman multicéntrica. Los enfermos con linfoma primario de derrames suelen estar coinfectados por el VEB.

Los datos epidemiológicos han vinculado el virus de la hepatitis C (cap. 149) con los linfomas linfoplasmocíticos asociados a la crioglobulinemia de tipo II, el linfoma ganglionar de zonas marginales y el linfoma de la zona marginal esplénica. La estimulación antigénica crónica por este virus puede determinar que aparezcan clones de linfocitos B malignos.

Helicobacter pylori se vincula al linfoma gástrico (cap. 192) del tejido linfoide asociado a las mucosas/zona marginal extraganglionar (MALT). Los pacientes colonizados desarrollan una gastritis por la estimulación antigénica crónica mediada por linfocitos T en respuesta a antígenos específicos de *H. pylori.* Se ha relacionado a *Borrelia burgdorferi* (cap. 321) con los linfomas B de la zona marginal de la piel. También se han encontrado pruebas de la relación entre *Chlamydia psittaci* (cap. 318) y los linfomas de anejos oculares, y entre *Campylobacter jejuni* y la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (cap. 303).

Exposición ambiental y profesional

Las sustancias químicas empleadas en agricultura se han asociado a un aumento del riesgo de desarrollar un linfoma no hodgkiniano; las vinculaciones más fuertes se refieren a los herbicidas de tipo fenoxi, como ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), que también era componente del agente naranja (cap. 19). Se ha descrito un aumento

booksmedicos.org

del riesgo con la radiación ionizante (cap. 20), los disolventes orgánicos, los tintes para el cabello y los nitratos del agua corriente para bebida, aunque los resultados son contradictorios. Algunos estudios han relacionado el linfoma no hodgkiniano con las dietas ricas en grasa y la radiación ultravioleta (cap. 180). El riesgo de linfomas no hodgkinianos aumenta 20 veces tras el tratamiento de un linfoma de Hodgkin (cap. 186). Los fumadores importantes (cap. 32) tienen un riesgo aumentado de desarrollar un linfoma folicular. Se ha observado una correlación entre una disminución de las concentraciones de vitamina D y un mayor riesgo de linfoma recidivante y también con un pronóstico desfavorable. Los fármacos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) podrían asociarse a un mayor riesgo de desarrollar linfoma, especialmente linfoma hepatoesplénico de linfocitos T. También se ha podido observar una asociación entre los implantes mamarios y el desarrollo de linfoma de linfocitos grandes anaplásico.

Anatomía patológica

Los linfomas no hodgkinianos derivan de células del sistema inmunitario en diversos estadios de diferenciación. En algunos casos, la célula de origen guarda relación directa con la morfología, el inmunofenotipo y el comportamiento clínico del linfoma (fig. 185-2 y tabla 185-2).

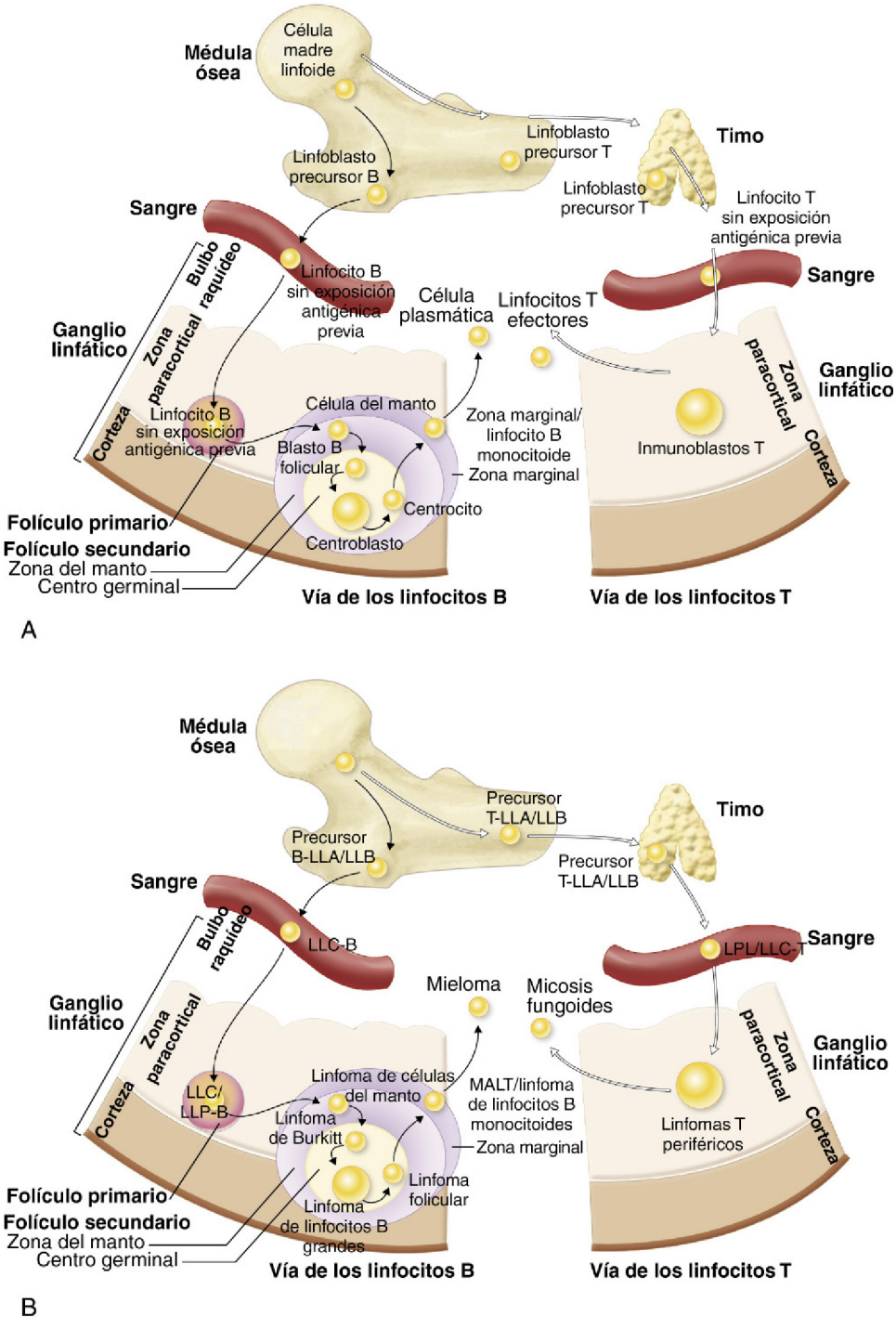

FIGURA 185-2. Supuestas contrapartidas normales de los tumores malignos B y T reconocidos en la actualidad. A. Esquema de la diferenciación normal de las líneas B y T. Las células madre linfoides procedentes de la médula ósea se diferencian hacia precursores B o hacia precursores T comprometidos que experimentan una maduración adicional en el timo. Estos precursores B y T maduran hacia la formación de linfocitos B o T que carecen de antecedentes de estimulación antigénica y que circulan hacia los ganglios linfáticos. Tras la exposición antigénica, los blastos B normales proliferan y experimentan una diferenciación adicional en los centros germinales de los folículos secundarios. El centro germinal está rodeado por una zona del manto y por una zona marginal. Los linfocitos B con especificidad antigénica generados en los centros germinales abandonan los folículos y reaparecen en la zona marginal. Después, las células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas se acumulan en la médula de los ganglios linfáticos y posteriormente salen hacia la periferia. La proliferación de los linfocitos T dependiente de los antígenos tiene lugar en la zona paracortical de los ganglios linfáticos. Tras la exposición antigénica, los linfocitos T maduros se convierten en blastos y, posteriormente, en linfocitos T efectores con especificidad antigénica que salen hacia la periferia. Se muestran las supuestas contrapartidas normales de muchos de los tumores T y B reconocidos en la actualidad. **B.** Los tumores malignos T y B procedentes de las supuestas contrapartidas normales que se muestran en **A.** LLA = leucemia linfoblástica aguda; LLB = linfoma linfoblástico; LLC = leucemia linfocítica crónica; LLP = linfoma de linfocitos pequeños; LPL = leucemia prolinfocítica; MALT = tejido linfoide asociado a las mucosas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 185-2 INMUNOFENOTIPOS TÍPICOS DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS MÁS FRECUENTES

LINFOMA	CD20	CD3	CD10	CD5	CD23	OTROS
Linfocítico de células pequeñas	+	–	–	+	+	
Linfoplasmocítico	+	–	–	–	–	Ig^+ citoplásmica
MALT de la zona marginal extraganglionar	+	–	–	–	–	
De la zona marginal ganglionar	+	–	–	–	–	
Folicular	+	–	+	–		
De células del manto	+		–	+	–	Ciclina $D1^+$
Difuso de linfocitos B grandes	+	–				
De linfocitos B grandes mediastínico	+	–				
De Burkitt	+	–	+	–		TdT^-
Linfoblástico de linfocitos T precursores	–	+/–				TdT^+, $CD1a^{+/-}$, $CD7^+$
De linfocitos grandes T anaplásico	–	+/–				$CD30^+$, $CD15^-$, EMA^+, ALK^+
De linfocitos T periférico	–	+/–				Otros marcadores pan-T variables

ALK = cinasa de linfoma anaplásico; EMA = antígeno epitelial de membrana; MALT = tejido linfoide asociado a las mucosas; TdT = desoxinucleotidiltransferasa terminal.

TABLA 185-3 TRANSLOCACIONES CROMOSÓMICAS TÍPICAS DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS

SUBTIPO DE LINFOMA	TRANSLOCACIÓN	GENES IMPLICADOS	FRECUENCIA (%)
Difuso de linfocitos B grandes	t(3q27) t(14;18)(q32;q21) t(18;14)(q24;q32)	*BCL6* *IgH, BCL2* *MYC (c-Myc), IgH*	35 15-20 < 5
De Burkitt	t(8;14)(q24;q32) t(8;22)(q24;q11) t(2;8)(p12;q24)	*MYC, IgH* *MYC, IgL* *IgK, MYC*	El 100% tiene una de estas, sobre todo t(8;14)
Folicular	t(14;18)(q32;q21)	*IgH, BCL2*	~90
De células del manto	t(11;14)(q13;q32)	*BCL1, IgH*	> 90
LLGA	t(2;5)(p23;q35)	*ALK, NPM*	> 80 de LLGA ALK+
MALT	t(11;18)(q21;q21) t(14;18)(q21;q32) t(1;14)(p22;q32)	*API2, MALT1* *IgH, MALT1* *BCL10, IgH*	35 20 10

ALK = cinasa del linfoma anaplásico; LLGA = linfoma de linfocitos grandes anaplásico; MALT = tejido linfoide asociado a las mucosas.

La transformación de las células del sistema inmunitario normal en un linfoma maligno refleja la adquisición de alteraciones genéticas específicas. En muchos casos, los estudios citogenéticos permiten identificar translocaciones cromosómicas subyacentes al desarrollo o progresión del linfoma. En la mayor parte de los casos de linfoma no hodgkiniano, la principal alteración es la activación de protooncogenes, pero en ocasiones se producen translocaciones cromosómicas que originan genes de fusión que codifican proteínas quiméricas. Además, algunos casos se asocian a la deleción de genes supresores de tumores. Existen algunas alteraciones genéticas específicas que se asocian a determinados subtipos específicos de linfomas no hodgkinianos (tabla 185-3). Cada vez parece más claro que el microentorno tumoral de las células del sistema inmunitario del huésped influye considerablemente en la supervivencia de las células tumorales y en su respuesta al tratamiento.[5,6]

Clasificación

El reconocimiento de las células de Reed-Sternberg hace unos 100 años permitió definir el linfoma de Hodgkin (cap. 186) como una entidad distinta, mientras que los demás linfomas quedaron clasificados como «linfomas no hodgkinianos». En los años noventa se desarrolló un sistema de clasificación que incorporaba criterios morfológicos, inmunológicos, genéticos y clínicos (la clasificación Revised European-American Lymphoma [REAL]) para reconocer distintos subgrupos clínico-patológicos que correspondían a enfermedades reconocibles por los clínicos. Este sistema fue adoptado posteriormente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la clasificación de los linfomas en 2008 (tabla 185-4).[7]

La clasificación de la OMS divide estos linfomas según sean de origen B o T/NK y también según deriven de células precursoras primitivas o de células «periféricas» más maduras. Dentro de estos subgrupos se reconocen entidades clínicas y anatomopatológicas específicas. En EE. UU. y Europa, un 85-90% de los linfomas no hodgkinianos son de tipo B.

El tipo más frecuente es el linfoma difuso de linfocitos B grandes, que representa el 31% de todos los linfomas no hodgkinianos en el mundo. El siguiente tipo más frecuente es el linfoma folicular, que corresponde al 22% de los casos. El linfoma folicular es relativamente más frecuente en Norteamérica y Europa Occidental, y menos habitual en Asia. Otros tipos menos comunes, cada uno de los cuales supone el 5-10% de todos los linfomas no hodgkinianos, son los linfomas MALT/de la zona marginal extraganglionares, los linfomas T periféricos, los linfomas linfocíticos de células pequeñas y el linfoma del manto. Otros tipos menos frecuentes representan menos del 2% de los linfomas no hodgkinianos en EE. UU.

Los linfomas no hodgkinianos reconocidos en la clasificación de la OMS tienen unas características clínicas distintivas (tabla 185-5), de forma que un hematopatólogo experto puede clasificar de forma precisa a un 85% o más de los pacientes con los criterios de la OMS si dispone de un material adecuado. Algunos diagnósticos, como el linfoma folicular, se pueden establecer con un alto grado de precisión sin necesidad de realizar estudios inmunológicos o genéticos. Sin embargo, el diagnóstico de los linfomas T no se puede establecer con precisión sin estudios de inmunofenotipo. Los estudios citogenéticos y de genética molecular (hibridación fluorescente *in situ* [FISH]) pueden ayudar a resolver los diagnósticos diferenciales más difíciles. Por ejemplo, la presencia de una translocación t(8;14) apoya el diagnóstico de linfoma de Burkitt, mientras que la t(11;14) con sobreexpresión de ciclina D1 permite confirmar el diagnóstico de linfoma de células del manto (v. tablas 185-2 y 185-3).

El uso de micromatrices de ADN ha permitido identificar distintos subgrupos de pacientes con linfomas difusos de linfocitos B grandes. Los pacientes con linfomas idénticos a nivel histológico se pueden clasificar en aquellos cuyo patrón de expresión génica recuerda a los linfocitos B normales del centro germinal (GCB), los que tienen tumores que recuerdan a linfocitos B posteriores al centro germinal activados (ABC) y los que presentan tumores cuyos patrones son similares a los que se observan en la enfermedad de Hodgkin. Este último patrón es más frecuente en mujeres jóvenes con masas mediastínicas de gran tamaño. En muchas ocasiones se recurre a la inmunohistoquímica para subdividir el linfoma difuso de linfocitos B grandes en los subtipos GCB y ABC, aunque no se correlaciona exactamente con los resultados de las micromatrices de ADN.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación más frecuente del linfoma no hodgkiniano son las linfoadenopatías (fig. 185-3; cap. 168). En muchos casos el paciente presenta una adenopatía cervical, axilar o inguinal y consulta al médico. Los ganglios afectados por linfoma son en

booksmedicos.org

TABLA 185-4 CLASIFICACIÓN DEL LINFOMA NO HODGKINIANO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (2008)

NEOPLASIAS DE LINFOCITOS PRECURSORES
Leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos B precursores
Leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos T precursores
NEOPLASIAS DE LINFOCITOS B MADUROS
Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
Leucemia prolinfocítica de linfocitos B
Linfoma esplénico de zona marginal
Leucemia de células peludas
Linfoma esplénico/leucemia, inclasificable
Linfoma linfoplasmocítico
Enfermedades de cadenas pesadas
Neoplasias de células plasmáticas
Linfoma extraganglionar de zona marginal de tejido linfoide asociado a la mucosa (linfoma MALT)
Linfoma ganglionar de zona marginal
Linfoma folicular
Linfoma cutáneo primario del centro folicular
Linfoma de células del manto
Linfoma difuso de linfocitos B grandes, NOS (v. las variantes y los subtipos en la tabla 185-10)
Linfoma de Burkitt
Linfoma de linfocitos B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de linfocitos B grandes y el linfoma de Burkitt
Linfoma de linfocitos B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de linfocitos B grandes y el linfoma de Hodgkin clásico
NEOPLASIAS DE LINFOCITOS T Y NK MADUROS
Leucemia/linfoma T del adulto
Linfoma de linfocitos T/NK extraganglionar, tipo nasal
Linfoma T de tipo enteropático
Linfoma T hepatoesplénico
Linfoma T subcutáneo de tipo paniculítico
Micosis fungoides
Síndrome de Sézary
Trastornos linfoproliferativos T $CD30^+$ cutáneos primarios
Linfoma T periférico no especificado
Linfoma T angioinmunoblástico
Linfoma de linfocitos grandes anaplásico, ALK positivo
Linfoma de linfocitos grandes anaplásico, ALK negativo

ALK = cinasa del linfoma anaplásico; MALT = tejido linfoide asociado a las mucosas; NK = linfocitos citolíticos naturales.

general firmes, indoloros y no se asocian a infecciones regionales. En otros casos, las adenopatías del mediastino o retroperitoneo ocasionan síntomas que llevan al paciente a la consulta del médico. El dolor torácico, la tos, el síndrome de vena cava superior, el dolor abdominal o de espalda, la compresión medular y los síntomas de insuficiencia renal asociados a compresión ureteral son típicos.

Los linfomas no hodgkinianos se asocian a menudo a síntomas sistémicos que pueden permitir el diagnóstico. Los síntomas más evidentes incluyen fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso no explicada. Cualquiera de estos síntomas sin causa evidente debería llevar al médico a plantearse el diagnóstico de linfoma. Otros síntomas menos característicos incluyen fatiga, que con frecuencia aparece en el momento del diagnóstico cuando se interroga al paciente con cuidado, y prurito.

Los linfomas no hodgkinianos pueden afectar a cualquier órgano corporal; un mal funcionamiento del mismo produce síntomas que pueden permitir el diagnóstico. Ejemplos son los síntomas neurológicos en los linfomas cerebrales primarios (cap. 189), la disnea en los linfomas MALT pulmonares, dolor epigástrico y vómitos en el linfoma gástrico de tipo MALT o difuso de linfocitos B grandes (cap. 192), obstrucción intestinal en el linfoma del intestino delgado (cap. 193), masas testiculares en los linfomas difusos de linfocitos B grandes (cap. 200) y lesiones cutáneas en los linfomas cutáneos (cap. 440). Muchos linfomas afectan a la médula ósea y pueden ser causa de mieloptisis masiva (cap. 165) e insuficiencia medular. Estos pacientes pueden cursar con infecciones, hemorragias y anemia.



FIGURA 185-3. Linfoma no hodgkiniano. A pesar del enrojecimiento de la piel que cubre el ganglio linfático aumentado de tamaño en este paciente, la lesión era completamente indolora. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

TABLA 185-5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DE LOS SUBTIPOS DE LINFOMA NO HODGKINIANO MÁS FRECUENTES

TIPO DE LINFOMA	MEDIA DE EDAD (AÑOS)	HOMBRES (%)	ESTADIO (%)		SÍNTOMAS B (%)	AFECTACIÓN MEDULAR (%)
			I	*IV*		
LINFOMAS DE LINFOCITOS B						
Linfocítico de células pequeñas	65	53	4	83	33	72
Linfoplasmocítico	63	53	7	73	13	73
De la zona marginal extraganglionar MALT	60	48	39	31	19	14
De la zona marginal ganglionar	58	42	13	40	37	32
Folicular	59	42	18	51	28	42
De células del manto	63	74	13	71	28	64
Difuso de linfocitos B grandes	64	55	25	33	33	16
De linfocitos B grandes mediastínico	37	34	10	31	38	3
De Burkitt	31	89	37	38	22	33
LINFOMAS DE LINFOCITOS B/T PRECURSORES						
Linfoblástico T de células precursoras	28	64	0	75	21	50
LINFOMAS DE LINFOCITOS T						
De linfocitos T grandes anaplásico	34	69	19	39	53	13
De linfocitos T periférico	61	55	8	65	50	36

MALT = tejido linfoide asociado a las mucosas; síntomas B = fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso.
Adaptado de Armitage JO, Weisenburger DD, for the Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. New approach to classifying non-Hodgkin lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol.* 1998;16:2780-2795.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los linfomas no hodgkinianos pueden ser causa de diversas alteraciones inmunológicas. Por ejemplo, las manifestaciones iniciales de un linfoma no hodgkiniano pueden ser una anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 160) o una trombocitopenia inmunitaria (cap. 172), sobre todo en el caso de los linfomas linfocíticos de células pequeñas/leucemia linfática crónica, pero también en otros subtipos, como el linfoma difuso de linfocitos B grandes. La neuropatía periférica (cap. 420), que se suele asociar a la sobreproducción de una proteína monoclonal, se puede encontrar en diversos subtipos, aunque es más típica del linfoma linfoplasmocítico y en ocasiones se vincula al síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos; cap. 187). Las complicaciones neurológicas paraneoplásicas del linfoma no hodgkiniano incluyen la polineuropatía desmielinizante, el síndrome de Guillain-Barré, la disfunción autónoma y la neuropatía periférica. Los síndromes paraneoplásicos (cap. 179) asociados a los linfomas no hodgkinianos pueden afectar a la piel (p. ej., pénfigo), al riñón (p. ej., glomerulonefritis) y a otros sistemas orgánicos (p. ej., vasculitis, dermatomiositis e ictericia colestásica).

El diagnóstico diferencial de los pacientes con un linfoma no hodgkiniano es extenso. Se debe descartar cualquier causa de adenopatías o esplenomegalia que se pueda confundir con un linfoma no hodgkiniano (cap. 168). Sin embargo, esta confusión se resuelve con la biopsia. Es importante reconocer que se debe plantear el posible diagnóstico de linfoma no hodgkiniano en pacientes con una clínica compatible y luego confirmarlo mediante una biopsia adecuada, que debe ser interpretada por un hematopatólogo experto. El diagnóstico nunca debe inferirse, y los enfermos no deberían recibir tratamiento hasta que la biopsia confirme el diagnóstico. Esta máxima también es cierta en lo que se refiere a los pacientes en los que se alcanza la remisión completa con el tratamiento inicial; nunca deben ser tratados por una supuesta recidiva únicamente en función de los síntomas o de las alteraciones en los estudios de imagen, mientras no se realice una biopsia que la demuestre.

DIAGNÓSTICO

Cada paciente nuevo con un linfoma no hodgkiniano se debe someter a una valoración exhaustiva de forma sistemática (tabla 185-6). Como sutiles diferencias histopatológicas pueden modificar el tratamiento, el aspecto más importante en el manejo del linfoma no hodgkiniano es establecer un diagnóstico preciso. En ocasiones se pueden emplear biopsias con aguja gruesa para establecer el diagnóstico primario si la muestra se maneja bien. Las punciones-aspiraciones con aguja fina no se deben emplear en el diagnóstico de linfoma porque pueden dificultar el diagnóstico exacto del subtipo específico de linfoma. En la mayoría de los casos es necesaria la biopsia escisional (que siempre es el método de biopsia más adecuado) para el diagnóstico inicial; se debería realizar otra biopsia si no se consigue material suficiente. Es fundamental que esta muestra la revise un hematopatólogo experto.

Sistemas de estadificación y pronóstico

Tras el diagnóstico se debe realizar una valoración meticulosa para la estadificación, que permite determinar el pronóstico y el tratamiento. En la estadificación se incluye una anamnesis y exploración física detenidas; un recuento celular completo; pruebas de función hepática y renal; la concentración de lactato deshidrogenasa (LDH) sérica; la tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, y una biopsia de médula ósea. Se puede emplear la tomografía por emisión de positrones (PET) para identificar los lugares de afectación iniciales y, después del tratamiento, para reconocer el linfoma persistente de la fibrosis residual en las masas que se vean en la TC. El sistema de estadificación más frecuente es la clasificación de Ann Arbor, que separa a los pacientes en cuatro estadios según las zonas anatómicas de afectación (tabla 185-7). Además, cada estadio se subdivide en categorías A (sin síntomas generales definidos) y B (con pérdida inexplicada > 10% de peso en los 6 meses previos, fiebre > 38 °C no explicada o sudoración nocturna). Posteriormente se pueden revalorar los sitios de enfermedad conocidos para valorar la respuesta al tratamiento.

TABLA 185-6 VALORACIÓN TÍPICA DE UN PACIENTE CON DIAGNÓSTICO RECIENTE DE LINFOMA NO HODGKINIANO

1. Biopsia para establecer el diagnóstico
2. Anamnesis y exploración física cuidadosas
3. Valoración de laboratorio
   - A. Recuento celular completo
   - B. Estudios de bioquímica que incluyan lactato deshidrogenasa
4. Pruebas de imagen
   - A. Tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis
   - B. Tomografía por emisión de positrones
5. Otras biopsias
   - A. Médula ósea
   - B. Cualquier otra localización sospechosa siempre que los resultados de la biopsia puedan modificar el tratamiento

TABLA 185-7 ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA NO HODGKINIANO

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Afectación de una sola región ganglionar (I) o un solo órgano o lecho extralinfático (I_E)
II	Afectación de 2 o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o lecho extralinfático y 1 o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II_E)
III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que se pueden asociar a afectación localizada de un órgano o lecho extralinfático (III_E) o del bazo (III_S), o ambos (III_{SE})
IV	Afectación difusa o diseminada de 1 o más órganos o tejidos extralinfáticos con o sin hipertrofia asociada de los ganglios
Subtipos	
A	Ausencia de síntomas B
B	Síntomas B: pérdida de peso no explicada ≥ 10% del peso corporal en los 6 meses previos, fiebre no explicada con temperatura > 38 °C o sudoración nocturna

Adaptado de Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31:1860-1861.

TABLA 185-8 ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL

CATEGORÍA	PUNTUACIÓN (N.° DE FACTORES DE RIESGO)
TODOS LOS PACIENTES*	
Bajo	0 o 1
Bajo-intermedio	2
Intermedio-alto	3
Alto	4 o 5
ÍNDICE AJUSTADO POR EDAD, PACIENTES ≤ 60 AÑOS†	
Bajo	0
Bajo-intermedio	1
Intermedio-alto	2
Alto	3

*Factores adversos para todos los pacientes: > 60 años, ↑ LDH, nivel funcional 2-4, > 1 lecho extraganglionar, estadios III o IV de Ann Arbor.
†Factores adversos para los pacientes ≤ 60 años: ↑ LDH, nivel funcional 2-4, estadios III o IV de Ann Arbor.
LDH = lactato deshidrogenasa.
Adaptado de Shipp M, Harrington D, Anderson J, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-994.

Aunque hay una amplia gama de factores relacionados con el paciente (p. ej., edad, síntomas, concentración de LDH) y de factores relacionados con el tumor (p. ej., tamaño, patrón de expresión genética, tasa de proliferación) que pueden influir en los resultados que se consiguen con el tratamiento, se han propuesto dos sistemas pronósticos que pueden tener utilidad para seleccionar el tratamiento y definir un pronóstico preciso. El índice pronóstico internacional (IPI; tabla 185-8) es el método más utilizado para predecir la evolución y la supervivencia de los pacientes tratados. El IPI está fundamentado en cinco factores adversos (edad > 60 años, nivel de rendimiento ≤ 2, aumento de la concentración sérica de LDH, presencia de enfermedad en dos o más localizaciones extraganglionares, estadio III o IV de Ann Arbor) que se suman para obtener la puntuación. Este índice fue desarrollado para su uso en los pacientes con linfoma agresivo difuso (predominantemente, linfoma difuso de linfocitos B grandes), pero también tiene utilidad para predecir el resultado obtenido con el tratamiento en cualquier subtipo. En el caso de los pacientes jóvenes se puede aplicar un índice abreviado que contempla tan solo la disminución del nivel de rendimiento, el incremento de la concentración sérica de la LDH y el estadio avanzado. Dado que los pacientes con linfoma folicular no suelen presentar un nivel de rendimiento reducido ni tampoco un número elevado de localizaciones tumorales extraganglionares, se ha desarrollado para ellos un índice alternativo denominado *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI); este índice aplica para la estadificación los criterios de presencia de más de cuatro localizaciones tumorales ganglionares y de concentración de hemoglobina inferior a 12 g/dl debido a que son más útiles para predecir el resultado del tratamiento en el linfoma folicular.

Se han desarrollado otros índices pronósticos para el linfoma de células del manto y los linfomas de linfocitos T periféricos.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Los linfomas se pueden comportar de forma indolente o agresiva. La conducta de muchos de estos tumores es distinta, pero dentro de cada uno de los grupos suele venir determinada por la localización de la enfermedad, el volumen del tumor y el estado funcional del paciente. Algunos linfomas se pueden tratar, al menos inicialmente, con una sencilla observación, mientras que otras situaciones, como la compresión medular (cap. 189), se consideran emergencias médicas. Es importante plantearse tres preguntas antes de comenzar el tratamiento: 1) ¿Puede ser curativo?; 2) ¿Puede prolongar la supervivencia?, y 3) ¿Conseguirá aliviar los síntomas?

TIPOS ESPECÍFICOS DE LINFOMAS NO HODGKINIANOS

Linfomas de linfocitos T y B precursores

Estos tumores son ganglionares o afectan a tejidos sólidos y corresponden a infiltrados de células idénticas a nivel morfológico e inmunofenotípico a las células inmaduras que se reconocen en la leucemia linfoblástica B o T aguda (cap. 183). Los pacientes que tienen afectación principalmente ganglionar con mínima o nula afectación de la médula ósea se consideran *linfomas linfoblásticos,* mientras que los que tienen más de un 25% de células neoplásicas en la médula se consideran *leucemias linfoblásticas*. Esta distinción es arbitraria y refleja el estadio de la enfermedad más que un diagnóstico distinto. Estas neoplasias afectan más a niños que a adultos.

Los linfomas de linfocitos precursores B se suelen manifestar con tumores sólidos que afectan a la piel o a los huesos, mientras que los linfomas T cursan típicamente con una masa mediastínica en un hombre joven. La afectación del SNC es frecuente. Un 90% de los pacientes que debutan con un linfoma linfoblástico tienen un fenotipo T, mientras que un 85% de los enfermos con leucemia linfoblástica aguda tienen un fenotipo B. Los rasgos pronósticos adversos incluyen afectación del SNC, estadio IV de la enfermedad y aumento de LDH.

TRATAMIENTO Tto

Los pacientes con linfoma linfoblástico T o linfomas precursores de B se tratan típicamente con regímenes modelados según los empleados para la leucemia linfoblástica aguda (cap. 183). Estos regímenes contienen con frecuencia citarabina y altas dosis de metotrexato, y suelen incluir tratamiento de mantenimiento. La profilaxis sobre el SNC con quimioterapia intratecal, metotrexato en dosis altas o radioterapia craneal también forma parte, a menudo, de estos regímenes.

Linfomas B maduros

LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

El *linfoma linfocítico de células pequeñas* se define como un infiltrado ganglionar o en otro tejido, que es idéntico a nivel morfológico y de inmunofenotipo a una leucemia linfática crónica (cap. 184). Los pacientes suelen estar asintomáticos, y el diagnóstico se establece con frecuencia en un recuento celular solicitado por otro motivo. Los enfermos suelen presentar adenopatías o esplenomegalia. Es frecuente la fatiga. Puede aparecer una hipogammaglobulinemia con aumento de la susceptibilidad a las infecciones.

Además de con el estadio avanzado y los síntomas sistémicos, se observa un peor pronóstico con la expresión alta de CD38 y ZAP-70 en las células tumorales, la ausencia de reordenamiento de la cadena pesada de la inmunoglobulina y las alteraciones genéticas como del(17p) y del(11q). Hasta un 10% de los pacientes experimentan transformación a un linfoma difuso de linfocitos grandes (síndrome de Richter), que se asocia a mal pronóstico.

La supervivencia media supera los 10 años en pacientes sin características adversas, y en general es posible tratar inicialmente a estos enfermos mediante la observación. El tratamiento es necesario en aquellos pacientes que presentan síntomas sistémicos, en aquellos con adenopatías o esplenomegalia sintomáticas o que progresan rápidamente y en aquellos que desarrollan citopenias.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento se debe individualizar, porque es poco probable que sea curativo y los enfermos suelen ser ancianos. Utilizando un régimen a base de fludarabina combinada con ciclofosfamida y rituximab (FCR) (tabla 185-9) se consiguen unos índices de remisión completa muy altos; este régimen se utiliza a menudo en EE. UU. en pacientes relativamente jóvenes en buenas condiciones físicas.[A1] En pacientes mayores se emplea fludarabina más rituximab o la combinación de clorambucilo y obinituzumab.[A2] La combinación de bendamustina más rituximab (B-R) es activa. Es mejor tolerada, pero proporciona unos índices de respuesta inferiores a los de FCR.[A3] El modulador inmunitario lenalidomida es otro fármaco activo. El ibrutinib y el idelalisib (inhibidores de la vía del receptor de los linfocitos B) son dos fármacos orales muy activos de reciente aparición que pueden revolucionar el tratamiento de este tipo de linfoma.[8] El trasplante de células hematopoyéticas alogénicas puede ser curativo, pero pocos pacientes son candidatos a este abordaje.

Los pacientes pueden desarrollar una trombocitopenia autoinmunitaria (cap. 172), una neutropenia autoinmunitaria (cap. 167) y aplasia de eritrocitos (cap. 165). Estos trastornos pueden responder al tratamiento con corticoides, inmunoglobulina intravenosa, rituximab o esplenectomía, como se hace en pacientes sin un linfoma de base.

TABLA 185-9 REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA COMBINADA PARA EL LINFOMA NO HODGKINIANO

RÉGIMEN	DOSIS	DÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FRECUENCIA
R-CHOP			**CADA 21 DÍAS**
Ciclofosfamida	750 mg/m² i.v.	1	
Doxorubicina	50 mg/m² i.v.	1	
Vincristina	1,4 mg/m² i.v.*	1	
Prednisona, dosis fija	100 mg v.o.	1-5	
Rituximab	375 mg/m² i.v.	1	
R-EPOCH§			**CADA 21 DÍAS**
Etopósido	50 mg/m²/día i.v.¶	1-4	
Doxorubicina	10 mg/m²/día i.v.¶	1-4	
Vincristina	0.4 mg/m²/día i.v.¶	1-4	
Ciclofosfamida	750 mg/m² i.v.	5	
Prednisona	60 mg/m² dos veces al día v.o.	1-5	
Rituximab	375 mg/m² i.v.	1	
R-CVP			**CADA 21 DÍAS**
Ciclofosfamida	1.000 mg/m² i.v.	1	
Vincristina	1,4 mg/m² i.v.*	1	
Prednisona, dosis fija	100 mg v.o.	1-5	
Rituximab	375 mg/m² i.v.	1	
FCR			**CADA 28 DÍAS**
Fludarabina	25 mg/m² i.v.	1-3	
Ciclofosfamida	250 mg/m² i.v.	1-3	
Rituximab	375 mg/m²	1	
B-R			**CADA 28 DÍAS**
Bendamustina	90 mg/m² i.v.	1-2	
Rituximab	375 mg/m² i.v.	1	

*Las dosis de vincristina máxima suelen ser de 2 mg en total.
§Las dosis se ajustan en función del grado de mielodepresión con el ciclo previo.
¶Infusión continua.

LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL EXTRAGANGLIONAR DEL TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A LAS MUCOSAS (LINFOMA MALT)

Los linfomas MALT son tumores indolentes que se originan en asociación con las células epiteliales y se localizan principalmente en el tubo digestivo, las glándulas salivales, la mama, el tiroides, la órbita, la conjuntiva, la piel y el pulmón. La mayoría de los casos se encuentran en los estadios I o II en el momento del diagnóstico, aunque en algunas series hasta el 30% de estos tumores se diseminan a la médula ósea u otras localizaciones. Estos linfomas suele permanecer localizados durante extensos períodos de tiempo. El tratamiento local con cirugía o radioterapia cura un elevado porcentaje de neoplasias localizadas. La enfermedad diseminada se trata igual que el linfoma folicular (v. más adelante).

Los linfomas MALT gástricos se asocian a menudo a una infección por *H. pylori.* Aproximadamente el 75% de los pacientes consiguen una remisión tras la erradicación de *H. pylori,* y más del 90% se mantienen en remisión durante períodos de tiempo prolongados. Es muy probable que en los pacientes que no responden se identifique una invasión submucosa en la ecografía endoscópica. Aproximadamente el 25% de los pacientes experimentan una progresión, y un 25% de ellos desarrollan un linfoma difuso de linfocitos B grandes. La respuesta a los antibióticos es menor cuando la infiltración es más profunda, existen metástasis ganglionares o se identifica la translocación cromosómica t(11;18).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Los enfermos pueden desarrollar tumores en más de una localización extraganglionar, y estas localizaciones se pueden abordar con éxito mediante tratamientos locales. Los enfermos asintomáticos se pueden controlar de forma estrecha sin darles tratamiento hasta que desarrollan síntomas progresivos. A los pacientes con síntomas se les puede tratar con rituximab, monoquimioterapia o tratamientos combinados.[A4] El linfoma MALT gástrico que no responde a los antibióticos se puede tratar con radioterapia, rituximab en monoterapia (igual que en el linfoma folicular) o varios regímenes de quimioterapia combinada tradicionales (v. tabla 185-9).[9]

LINFOMA FOLICULAR

El linfoma folicular comprende la mayor parte de los linfomas indolentes o «de bajo grado» en EE. UU. Se divide en tres grados en función del porcentaje de células grandes transformadas (centroblastos).

Los enfermos con linfoma folicular suelen estar asintomáticos. El síndrome de presentación más frecuente son adenopatías indoloras. Algunos enfermos sufren tos o disnea por afectación pulmonar o mediastínica o desarrollan derrames pleurales. Otros pacientes sufren síntomas como dolor abdominal o plenitud por enfermedad subdiafragmática o esplénica. Una pequeña parte de los enfermos desarrollan síntomas sistémicos con fiebre, sudoración nocturna o adelgazamiento.

La conducta clínica y el tratamiento del linfoma folicular de grados 1 y 2 son iguales y se comentan en esta sección. Algunos linfomas foliculares de grado 3 tienen una evolución clínica más agresiva y reciben un tratamiento similar al del linfoma difuso de linfocitos B grandes (v. más adelante). Esta distinción entre los grados 3a (comportamiento indolente) y 3b (comportamiento agresivo) se basa en la presencia o ausencia de láminas de centroblastos, aunque esta diferenciación puede no ser reproducible entre unos anatomopatólogos y otros. Debido a ello, nosotros somos partidarios de tratar a todos los pacientes con linfoma folicular de grado 3 igual que a los que tienen un linfoma difuso de linfocitos B grandes.

TRATAMIENTO Tto

Enfermedad localizada

Un 5-15% de los pacientes sufren una forma localizada de enfermedad (estadio I o enfermedad de estadio II mínima) en el momento del diagnóstico. Estos linfomas se suelen tratar mediante radioterapia del campo afectado, y la mayor parte de las series describen supervivencias libres de enfermedad a los 10 años del 50%, con supervivencias globales del 60-70%.[10] Algunas series retrospectivas han descrito un mejor pronóstico cuando se combina la quimioterapia más rituximab con radioterapia.[11]

Enfermedad avanzada

La mayoría de los pacientes con linfoma folicular presentan lesiones extendidas en el momento de su diagnóstico. El tiempo medio de supervivencia de estos pacientes ha aumentado tras la aparición de rituximab y asciende actualmente a 10-20 años. Se han descrito regresiones espontáneas, hasta el 30-50% de los pacientes sufre una transformación a una histología más agresiva, en general un linfoma difuso de linfocitos B grandes. La transformación se suele asociar a la aparición de síntomas sistémicos nuevos y rápida progresión de los ganglios, se comporta de forma agresiva a nivel clínico y tiene mal pronóstico.

Los enfermos asintomáticos, sobre todo ancianos y con otros trastornos médicos, se pueden tratar con un abordaje «expectante». Los ensayos prospectivos han demostrado que esta opción no afecta a la supervivencia global, y algunos enfermos se pueden seguir durante mucho tiempo sin que precisen tratamiento.[A5]

La mayoría de los pacientes con linfoma folicular acaban necesitando tratamiento por síntomas sistémicos, adenopatías sintomáticas o progresivas, esplenomegalia, derrames o citopenias. En los ancianos, en pacientes que se consideran malos candidatos para la quimioterapia intensiva o en los que se quiere evitar efectos adversos de la quimioterapia, se puede administrar monoterapia con rituximab (dosis de 375 mg/m^2 semanales durante 4 semanas consecutivas), con lo que se consigue una frecuencia de respuestas objetivas muy superior al 50%. La media de duración de la respuesta es de 1-2 años en enfermos que no reciben otro tratamiento, pero se puede aumentar esta duración administrando de nuevo rituximab una vez cada 2 o 3 meses o repitiendo cada 6 meses las cuatro dosis iniciales. Cuando se combina el rituximab con los regímenes convencionales de quimioterapia (v. tabla 185-9) se aumenta la frecuencia y duración de las respuestas, y también la supervivencia en comparación con la quimioterapia aislada.[A6,A7] El rituximab se utiliza mucho como tratamiento de mantenimiento, que prolonga la duración de las remisiones.[A7,A8]

Tratamiento de rescate

La mayoría de los pacientes responden a la quimioterapia inicial. Sin embargo, al final el linfoma folicular reaparece en la mayor parte de los enfermos con enfermedad en estado avanzado. Los enfermos que recidivan suelen responder a tratamiento adicional, a menudo con los mismos compuestos, pero la duración de la respuesta se va haciendo cada vez menor al repetir los ciclos. Algunos pacientes responden a los anticuerpos radiomarcados tositumomab o ibritumomab. También puede ser de utilidad la radioterapia en casos de enfermedad localizada sintomática.

Se han observado remisiones prolongadas tras el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede curar a algunos pacientes con recidiva del linfoma folicular.

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

El linfoma de células del manto es una neoplasia B constituida por pequeñas células linfoides que se puede parecer al linfoma linfocítico de células pequeñas o al linfoma folicular. Es más frecuente en ancianos y suele encontrarse en estadios avanzados al diagnóstico. Los hombres se afectan con mayor frecuencia y es muy común la afectación extraganglionar, sobre todo de médula ósea, anillo de Waldeyer y tubo digestivo. Los linfomas de células del manto son la causa más habitual de poliposis linfomatosa múltiple, y muchos oncólogos recomiendan evaluar el tubo digestivo cuando se valora a estos pacientes mediante endoscopia.

Algunos pacientes presentan afectación de sangre periférica y medular, un cuadro clínico que recuerda a una leucemia linfática crónica (cap. 184). Los linfocitos de ambos trastornos son CD5$^+$, pero la t(11;14) y la sobreexpresión de ciclina D1 que se describe en el linfoma del manto permiten en general un diagnóstico correcto.

La mediana de supervivencia de los pacientes con linfoma de células del manto ha aumentado significativamente con los nuevos tratamientos. Algunos pacientes pueden experimentar una evolución indolente sin un tratamiento inicial, especialmente aquellos con una presentación leucémica. Los pacientes tienen un pronóstico desfavorable cuando son tratados con los mismos regímenes utilizados para el linfoma difuso de linfocitos B grandes. Sí son eficaces algunos regímenes similares a los empleados para el linfoma de Burkitt y el linfoma linfoblástico. También son eficaces la combinación de bendamustina más rituximab y los regímenes que incluyen citarabina en dosis elevadas. Parece que el tratamiento de mantenimiento con rituximab prolonga la duración de las remisiones.[A9] En muchos casos se recurre al trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas para aquellos pacientes en su primera remisión.[12] Varios de los fármacos más recientes, como lenalidomida, bortezomib e ibrutinib (un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton),[13] son muy activos y pueden llegar a formar parte del tratamiento estándar. El trasplante alogénico puede ser curativo, pero conlleva una morbilidad y una mortalidad considerables.

LINFOMA DIFUSO DE LINFOCITOS B GRANDES

Estos linfomas son el tipo más frecuente de linfoma no hodgkiniano, pero sus características morfológicas y genéticas son heterogéneas. Los signos y síntomas se parecen a los de otros subtipos, pero en estos enfermos es más probable que aparezcan síntomas, tanto B como derivados del tumor local, que en los pacientes con linfoma folicular.

La clasificación de la OMS de los linfomas no hodgkinianos ha permitido identificar diversas variantes y subtipos de linfoma difuso de linfocitos B grandes (tabla 185-10). Muchos de ellos son subtipos histológicos o genéticos cuyo

TABLA 185-10 LINFOMA DIFUSO DE LINFOCITOS B GRANDES, VARIANTES Y SUBTIPOS

Linfoma difuso de linfocitos B grandes, no especificado
Variantes morfológicas comunes
Centroblástico
Inmunoblástico
Anaplásico
Subgrupos inmunohistoquímicos
LDLBG CD5$^+$
Tipo centro germinal B (CGB)
Tipo distinto del centro germinal B (no CGB)
Linfoma difuso de linfocitos B grandes, subtipos
Linfoma de linfocitos T/linfocitos B grandes rico en histiocitos
LDLBG primario del SNC
LDLBG cutáneo primario, tipo del miembro inferior
LDLBG del anciano con positividad para el VEB
Otros linfomas de linfocitos B grandes
Linfoma de linfocitos B grandes mediastínico primario (tímico)
Linfoma de linfocitos B grandes intravascular
LDLBG asociado a inflamación crónica
Granulomatosis linfomatoide
Linfoma de linfocitos B grandes con positividad para ALK
Linfoma plasmoblástico
Linfoma de linfocitos B grandes originado en enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a VHH-8
Linfoma primario de los derrames

ALK = cinasa del linfoma anaplásico; LDLBG = linfoma difuso de linfocitos B grandes; SNC = sistema nervioso central; VEB = virus de Epstein-Barr; VHH = virus del herpes humano.

booksmedicos.org

tratamiento es el mismo que el que se aplica convencionalmente en el linfoma difuso de linfocitos B grandes. Otros subtipos dan lugar a síndromes clínicos poco habituales o conllevan problemas terapéuticos concretos.

TRATAMIENTO Tto

Enfermedad localizada

Hasta un 30% de los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes tienen una enfermedad en estadio I o II mínimo. Estos pacientes se pueden curar en ocasiones solo con radioterapia, pero el tratamiento inicial con quimioterapia suele ser más eficaz. En EE. UU. se trata a la mayoría de los pacientes con R-CHOP. A algunos pacientes se les puede tratar con menos ciclos de quimioterapia si se incluye la radioterapia en su tratamiento. En pacientes con lesiones voluminosas se suele utilizar un ciclo completo de quimioterapia. Algunos médicos son partidarios de utilizar la PET para abreviar el tratamiento o evitar la radioterapia en aquellos pacientes que demuestran una respuesta completa.

Enfermedad avanzada

El régimen R-CHOP es el más utilizado en adultos de todas las edades con linfoma difuso de linfocitos B en estadio avanzado. El 75% de los pacientes mayores de 60 años consiguen una respuesta completa, con una tasa de supervivencia libre de progresión a los 10 años del 36,5% y una tasa de supervivencia global a los 10 años del 43,5%. Los resultados son mejores en pacientes más jóvenes.[A10] En pacientes más jóvenes, el régimen R-EPOCH y el régimen intensivo R-ACVBP pueden proporcionar mejores resultados.[A11] Los pacientes de muy alto riesgo pueden beneficiarse de un trasplante autólogo durante la primera remisión.[A12]

Tratamiento de rescate

Se han desarrollado diversos regímenes de quimioterapia para pacientes que recidivan tras conseguir una primera remisión con la quimioterapia inicial. Estos regímenes suelen contener fármacos como cisplatino, citarabina, etopósido, carboplatino e ifosfamida. Se pueden conseguir tasas de respuesta superiores al 50% con estas combinaciones, aunque no más del 10% de los enfermos consiguen la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. El tratamiento con dosis altas seguido del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas se ha convertido en el procedimiento aceptado para los pacientes con una recidiva de un linfoma difuso de linfocitos B grandes; aproximadamente un 20-50% de los enfermos consiguen supervivencias libres de enfermedad a largo plazo dependiendo de su respuesta a la quimioterapia de rescate convencional.[A13] Algunos fármacos recientes, como lenalidomida e ibrutinib, parecen especialmente beneficiosos en pacientes con el subtipo ABC.

Subtipos de linfoma difuso de linfocitos B grandes

El *linfoma de linfocitos B grandes mediastínico primario* se origina en el timo y es más frecuente en las mujeres jóvenes. Este subtipo comparte características genéticas con el linfoma de Hodgkin clásico. Esta entidad se distingue por la presencia de una masa mediastínica que suele ocasionar tos, dolor torácico o síndrome de vena cava superior. Una masa muy grande (> 10 cm) o la existencia de un derrame pleural maligno se asocian a un peor pronóstico. El tratamiento de los pacientes con linfoma de linfocitos B grandes mediastínico implica el uso de quimioterapia inicial con regímenes usados para el linfoma difuso de linfocitos B grandes seguido, en algunos casos, de radioterapia de consolidación;[14] el pronóstico sería parecido al descrito en otros enfermos con linfoma difuso de linfocitos B grandes. Son frecuentes las recidivas extraganglionares en localizaciones como el SNC, pulmones, aparato digestivo, hígado, ovarios y riñones.

El *linfoma intravascular de linfocitos B grandes* es un linfoma agresivo en el que las células tumorales infiltran las luces de los vasos sanguíneos de calibre pequeño. Es frecuente la afectación extraganglionar diseminada. También son habituales los déficits neurológicos focales y las alteraciones del estado mental. Estos casos se diagnostican a menudo en la autopsia, aunque también se han descrito respuestas duraderas a la quimioterapia de combinación.

El *linfoma primario de los derrames* se asocia a VHH-8 y se observa en los pacientes infectados por el VIH y en otros pacientes inmunodeprimidos. Los derrames tienen lugar en las cavidades serosas y no se observa linfoadenopatía periférica. El pronóstico es malo a pesar de la quimioterapia.

El *linfoma plasmoblástico* se observa con mayor frecuencia en los pacientes que sufren infección por el VIH y a menudo cursa con afectación de la cabeza y el cuello. Este tumor no expresa el antígeno CD20 y, por tanto, no responde al tratamiento con rituximab.

El *linfoma cutáneo difuso primario de linfocitos B grandes* de las piernas (tipo miembro inferior) representa una de las dos formas clínicas del linfoma B en la piel. Afecta con mayor frecuencia a personas de edad avanzada y tiene una evolución agresiva. Este tumor debe ser diferenciado del linfoma del centro folicular cutáneo primario, que también puede ser diagnosticado como un linfoma cutáneo difuso de linfocitos B grandes pero que tiene una evolución lenta y que únicamente requiere tratamiento local.

Los *linfomas de doble hit* y los *linfomas de la zona gris* son dos entidades descritas recientemente. Los linfomas de doble hit presentan reordenaciones de *Myc* en combinación con *Bcl-2* y/o *Bcl-6*. Tienen un pronóstico desfavorable cuando son tratados con quimioterapia estándar. Los linfomas de la zona gris comprenden aquellos que presentan unas características intermedias entre el linfoma difuso de linfocitos B grandes y el linfoma de Burkitt y aquellos otros que presentan características intermedias entre el linfoma mediastínico difuso de linfocitos B grandes y el linfoma de Hodgkin clásico.[15]

LINFOMA DE BURKITT

El linfoma de Burkitt es un linfoma B muy agresivo que se da con más frecuencia en niños e inmunodeprimidos que en adultos sanos (v. más adelante). Es frecuente la afectación extraganglionar extensa. La forma endémica de linfoma de Burkitt se encuentra con más frecuencia en niños que viven en África Ecuatorial. La afectación de los huesos de la mandíbula es habitual en esta variante. La forma esporádica de linfoma de Burkitt es más común en niños de EE. UU. Se afectan más los hombres. Tanto los adultos como los niños desarrollan una enfermedad abdominal voluminosa, con ocasional afectación de riñones, ovarios y mama. La afectación medular se encuentra en un tercio de los casos.

TRATAMIENTO Tto

Los tumores pueden progresar de forma extremadamente rápida, de forma que el tratamiento se debería iniciar lo más pronto posible. Se puede producir un síndrome de lisis tumoral por la frecuente existencia de enfermedad voluminosa, la elevada velocidad de proliferación del tumor y la extrema sensibilidad del tumor a la quimioterapia. Los enfermos suelen recibir tratamiento con regímenes de alta intensidad especializados, que incluyen ciclos de corta duración de rituximab.[16] El tratamiento con el régimen CHOP-R utilizado frente al linfoma difuso de linfocitos B grandes no da buenos resultados. La profilaxis del SNC con quimioterapia intratecal o dosis altas de metotrexato es necesaria. Es típico conseguir frecuencias de curación muy superiores al 50% cuando se aplica el tratamiento apropiado. Se han obtenido resultados excelentes con R-EPOCH.

TIPOS POCO FRECUENTES DE LINFOMAS DE LINFOCITOS B

Diversos tipos de linfomas menos frecuentes muestran características especiales a nivel clínico.

El *linfoma linfoplasmocítico* es un linfoma indolente que suele afectar a la médula ósea, la sangre periférica y el bazo. Los pacientes suelen presentar una paraproteína de tipo inmunoglobulina M (IgM) (por lo que se podrían denominar macroglobulinemias de Waldenström), lo que puede ocasionar síntomas de hiperviscosidad, fenómenos autoinmunitarios o neuropatías (cap. 187). La plasmaféresis permite reducir los síntomas de hiperviscosidad. Se puede optar por la quimioterapia con alquilantes, la quimioterapia combinada o la fludarabina combinada con rituximab.[A14] Algunos fármacos más recientes como el bortezomib y el ibrutinib son activos.

El *linfoma de la zona marginal esplénica* es un linfoma indolente que se manifiesta con linfocitosis y esplenomegalia. Es frecuente encontrar una gammapatía monoclonal, siendo raros los ganglios periféricos. La anemia y la trombocitopenia pueden responder a la esplenectomía. La quimioterapia con un solo fármaco o con combinaciones que incluyan antraciclinas puede ser útil, y cuando el linfoma se asocia a hepatitis C puede ser eficaz el tratamiento antiviral. Se han descrito respuestas al interferón. Este linfoma muestra una respuesta especialmente importante al rituximab.

El *linfoma de linfocitos B de la zona marginal ganglionar* es una enfermedad de evolución lenta que generalmente se asocia a linfoadenopatía generalizada. Su curso clínico, su pronóstico y su tratamiento son muy similares a los del linfoma folicular.

La *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado*, un trastorno que se encuentra con mayor frecuencia en Oriente Medio, comienza como un proceso policlonal y puede evolucionar hasta un linfoma de linfocitos B grandes. Este proceso se asocia a menudo a la infección por *C. jejuni*. En las primeras fases de la enfermedad, los pacientes pueden responder a antibióticos, y el linfoma franco puede responder a la quimioterapia combinada.

Linfomas de linfocitos T maduros (linfomas T periféricos)

Los linfomas T periféricos (o de linfocitos T maduros) son tumores de linfocitos T postímicos. Entre ellos hay enfermedades de evolución relativamente lenta como la micosis fungoide y trastornos linfoproliferativos cutáneos $CD30^+$, pero la mayor parte de los pacientes en los que se establece el diagnóstico de linfoma T periférico sufre un tumor agresivo. Los linfoma T periféricos representan tan solo el 10% de los linfomas no hodgkinianos diagnosticados en EE. UU. Por desgracia, el tratamiento de estos linfomas no ha evolucionado con tanta rapidez como el de los linfomas B.[17]

MICOSIS FUNGOIDE

La micosis fungoide (que se suele denominar *linfoma T cutáneo*) es un proceso maligno indolente que afecta sobre todo a adultos de mediana edad o ancianos.[18]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La evolución clínica suele ser lenta, desde placas aisladas a placas más gruesas y generalizadas, que posteriormente ocasionan tumores cutáneos múltiples que se pueden ulcerar (cap. 440). Un grupo de pacientes debutan con una eritrodermia generalizada y presencia de células tumorales en la circulación, una presentación que se denomina *síndrome de Sézary*. La afectación ganglionar y visceral se puede producir en fases tardías de la enfermedad.

TRATAMIENTO Tto

La radioterapia cutánea puede resultar curativa en pacientes con enfermedad limitada en estadio de mácula o placa. Los enfermos en estadio precoz (< 10% de superficie corporal) se suelen tratar con procedimientos cutáneos específicos, entre los que se pueden citar la radiación ultravioleta, los esteroides tópicos o la mostaza nitrogenada tópica.

Los pacientes con formas más avanzadas del proceso se suelen beneficiar de la radioterapia con haz de electrones de toda la piel o la fotoforesis extracorpórea. Los tratamientos médicos incluyen interferón α, retinoides, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la histona desacetilasa (vorinostat, depsipéptido), la toxina de fusión denileucina diftitox y los quimioterápicos citotóxicos tradicionales;[A15] sin embargo, estos tratamientos solo son paliativos en general. Los resultados obtenidos con el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas suelen ser malos, aunque el trasplante alogénico de células madre ha conseguido resultados prometedores en algunos casos.

LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO

La leucemia/linfoma T del adulto, que se asocia a la infección por HTLV-1 (cap. 378), es más frecuente en la zona sur de Japón y el Caribe. La mayor parte de los enfermos están asintomáticos, y el riesgo de desarrollar leucemia/linfoma T del adulto es del 3% aproximadamente durante toda la vida.

Los pacientes pueden desarrollar una leucemia aguda, un linfoma agresivo o un síndrome linfoproliferativo indolente. Los pacientes con enfermedad agresiva desarrollan ganglios generalizados, hepatoesplenomegalia, infiltración cutánea e hipercalcemia. Muchos pacientes tienen células tumorales circulantes características, con un núcleo en forma de «flor» o «trébol».

TRATAMIENTO Tto

Los pacientes con enfermedad indolente pueden ser en ocasiones monitorizados sin tratamiento. La enfermedad agresiva se suele tratar con una quimioterapia combinada, pero no existe acuerdo sobre el mejor régimen.[A16] La supervivencia a los 5 años ha sido tradicionalmente inferior al 10%, aunque en estudios recientes se han descrito resultados mejores.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CUTÁNEOS CD30+

Estos trastornos representan un espectro de enfermedades de aspecto histológico idéntico y con manifestaciones clínicas solapadas. Las decisiones sobre el tratamiento se deben realizar en función del comportamiento clínico de las lesiones. Estos linfomas expresan CD30, pero no la proteína cinasa del linfoma anaplásico (ALK) (v. más adelante).

La *papulosis linfomatoide* es un trastorno clonal «histológicamente maligno» que cursa con pápulas eritematosas o de color piel que se suelen ulcerar de forma espontánea y necrosan en semanas. El pronóstico es excelente, aunque los pacientes pueden acabar desarrollando un linfoma.

El *linfoma anaplásico de linfocitos grandes primario cutáneo* se encuentra principalmente en hombres ancianos y suele sufrir regresión espontánea con frecuencia. La supervivencia a los 5 años supera el 90%. El tratamiento suele incluir medidas locales (cirugía o radioterapia), aunque se puede necesitar la quimioterapia.

LINFOMA DE LINFOCITOS GRANDES ANAPLÁSICO PRIMARIO SISTÉMICO

El linfoma de linfocitos grandes anaplásico (LLGA) es un linfoma no hodgkiniano de linfocitos T agresivo y CD30+ que afecta sobre todo a hombres jóvenes. Pueden producirse linfomas B de morfología similar, pero muestran rasgos clínicos idénticos a otros linfomas difusos de linfocitos B grandes y no se consideran parte de esta enfermedad. Una neoplasia parecida a nivel morfológico pero sin relación biológica y de comportamiento clínico distinto, el LLGA primario cutáneo, afecta fundamentalmente a los ancianos y es parte del espectro de los síndromes linfoproliferativos cutáneos CD30+ (v. anteriormente). El LLGA primario sistémico tiene una t(2;5) cromosómica que determina la sobreexpresión de ALK, una proteína que no se detecta en condiciones normales en las células linfoides.

Los enfermos suelen tener adenopatías, y también se pueden afectar la piel, el hueso y el tubo digestivo.

Recientemente se ha descrito un linfoma anaplásico de linfocitos grandes de la mama asociado a algunos implantes mamarios. Cuando las pacientes presentan lesiones localizadas, pueden curarse con la cirugía, que debe incluir la retirada del implante.

TRATAMIENTO Tto

A los pacientes se les suele tratar con regímenes de quimioterapia como CHOP, con o sin la adición de etopósido.[19] Los enfermos cuyos tumores expresan ALK tienen un pronóstico excelente, con supervivencias a los 5 años del 70-90%. Los LLGA negativos para ALK son más frecuentes en ancianos y se asocian a una tasa de respuestas menor y supervivencias más cortas. El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas puede resultar curativo en los pacientes que recidivan. La brentuximab vedotina, un conjugado de fármaco-anticuerpo anti-CD30, es muy activo en pacientes con procesos recidivantes y puede incorporarse al tratamiento primario. Aquellos pacientes cuyos linfomas expresan ALK suelen responder al crizotinib, un inhibidor de ALK.

LINFOMAS T PERIFÉRICOS NO ESPECIFICADOS

El mayor grupo de pacientes con linfomas T periféricos se definen en la clasificación de la OMS como «linfomas T periféricos no especificados». Estos pacientes tienen signos y síntomas parecidos a los pacientes con linfomas B agresivos, aunque los síntomas sistémicos (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) y la afectación extraganglionar son frecuentes. El diagnóstico de linfoma T periférico se realiza con estudios de inmunofenotipo que demuestran el origen T del tumor.

TRATAMIENTO Tto

Los pacientes se suelen tratar con los mismos regímenes empleados en el linfoma difuso de linfocitos B grandes (es decir, CHOP con o sin etopósido), a menudo combinado con un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas por adelantado, aunque el pronóstico es bastante peor.[20] Los pacientes que recidivan tras una remisión completa se pueden curar con un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

TIPOS POCO FRECUENTES DE LINFOMA T

El *linfoma T angioinmunoblástico* se asocia a adenopatías generalizadas, fiebre, pérdida de peso, exantema cutáneo e hipergammaglobulinemia policlonal. Los resultados del tratamiento se parecen a los observados en el linfoma T periférico no especificado.

El *linfoma T/NK extraganglionar* suele afectar a lechos extraganglionares, sobre todo nariz, paladar y nasofaringe. La afectación de la nariz y la cara determina un síndrome que antes se llamaba granuloma letal de la línea media. Este proceso es raro en EE. UU., pero es frecuente en el Sudeste Asiático y América Latina. El pronóstico es muy malo, aunque algunos pacientes con enfermedad localizada se pueden curar con una combinación de radioterapia y quimioterapia agresivas.

El *linfoma T hepatoesplénico* se caracteriza por infiltración de los sinusoides hepáticos, esplénicos y medulares, con hepatoesplenomegalia, síntomas sistémicos y citopenias. Son raras las adenopatías. Los pacientes típicos son hombres jóvenes, y este proceso puede afectar a receptores de aloinjertos y en presencia de una disfunción inmunitaria. El pronóstico es malo, y son raras las remisiones con la quimioterapia.

El *linfoma T de tipo enteropatía* suele afectar a pacientes con enteropatía sensible al gluten (cap. 140). Los enfermos presentan dolor abdominal y diarrea y en ocasiones perforación intestinal. El tratamiento de la enfermedad celíaca con una dieta libre de gluten puede reducir el riesgo de linfoma. El pronóstico en estos pacientes malnutridos es malo.

El *linfoma T subcutáneo de tipo paniculitis* cursa con múltiples nódulos subcutáneos y con frecuencia se confunde con una paniculitis. Los pacientes con enfermedad diseminada pueden tener un síndrome con fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y fagocitosis de células sanguíneas (síndrome hemofagocítico). A veces los pacientes responden a los regímenes de quimioterapia combinada que se usan en el linfoma difuso de linfocitos B grandes, interferón y radioterapia, aunque es raro conseguir supervivencias a largo plazo libres de enfermedad.

SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

El diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con diversos tipos de linfomas no hodgkinianos se pueden ver muy condicionados por el lugar de origen del linfoma o por determinadas características clínicas de los enfermos. Ejemplos de esta última situación son las gestantes con linfomas, los ancianos con linfomas y los linfomas de enfermos con inmunodepresiones graves.

Localizaciones primarias específicas de los linfomas difusos de linfocitos B grandes

Aproximadamente un 30% de los linfomas difusos de linfocitos B grandes se originan en localizaciones extraganglionares. La presentación en algunos de estos sitios

booksmedicos.org

extraganglionares se asocia a conductas clínicas únicas, que pueden obligar a realizar pruebas diagnósticas o tratamientos adicionales a los que se usan en enfermos con presentación ganglionar.

Los pacientes con linfomas primarios del SNC (cap. 189) suelen tener afectación ocular, y en todos ellos se debería realizar una exploración del fondo de ojo con lámpara de hendidura. Normalmente no se opta por la resección quirúrgica del linfoma primario del SNC, y la cirugía se utiliza fundamentalmente para establecer el diagnóstico. Los linfomas primarios del SNC son muy sensibles a los corticoides, pero los mejores resultados se han conseguido con regímenes de quimioterapia que utilizan dosis altas de metotrexato, solo o combinado con otros fármacos como la citarabina y la temozolomida. En comparación, los regímenes de quimioterapia convencionales, como CHOP, son poco útiles. La radioterapia holocraneal es también eficaz, aunque la incidencia de leucoencefalopatía es extremadamente elevada, sobre todo en ancianos.[A17] Aunque utilizada como tratamiento adyuvante para la quimioterapia primaria, la radioterapia suele reservarse más bien para las recidivas.

El tratamiento del linfoma testicular primario, que es el cáncer testicular más frecuente en los hombres mayores de 60 años (cap. 200), suele incluir una orquiectomía seguida de quimioterapia combinada. Es frecuente la recidiva en el testículo contralateral, y la mayor parte de los oncólogos recomiendan la radioterapia adyuvante sobre el escroto. La afectación del SNC es frecuente y se suele recomendar la quimioterapia profiláctica intratecal. Son raras las recidivas tardías.

Los linfomas difusos de linfocitos B grandes gástricos y digestivos se tratan de forma distinta al linfoma MALT gástrico, aunque existan antecedentes de linfoma MALT. Los enfermos se pueden curar con cirugía y radioterapia o quimioterapia adyuvantes, aunque en raras ocasiones se realiza una cirugía por un linfoma gástrico dada la morbilidad de la intervención para resección gástrica. Los enfermos se deben tratar con regímenes de quimioterapia empleados para otros pacientes con linfomas difusos de linfocitos B grandes. A veces se emplea radioterapia tras la quimioterapia, aunque la utilidad del tratamiento combinado no se ha definido.

Linfomas en pacientes con sida y síndromes linfoproliferativos tras el trasplante

El linfoma no hodgkiniano es una enfermedad definitoria de sida en los individuos infectados por el VIH (cap. 393), y el riesgo de desarrollar un linfoma no hodgkiniano está aumentado más de 150 veces tras el diagnóstico de otra enfermedad definitoria de sida. La mayoría de los casos son linfomas difusos de linfocitos B grandes o linfomas de Burkitt. Los linfomas asociados al sida se comportan de forma agresiva y a menudo afectan al SNC y otros lugares infrecuentes, como el tubo digestivo, ano, recto, piel y tejidos blandos (cap. 393). Los factores asociados a un mal pronóstico incluyen recuentos bajos de CD4, mal estado funcional, edad avanzada y estadios evolucionados. La incidencia del linfoma no hodgkiniano asociado al sida ha disminuido, y el pronóstico ha mejorado considerablemente. Generalmente, los pacientes reciben el mismo tratamiento que los pacientes no inmunocomprometidos, y sus pronósticos son muy parecidos. Se suele recomendar la profilaxis intratecal por el alto riesgo de afectación del SNC.

El riesgo de sufrir un linfoma no hodgkiniano también está muy aumentado en receptores de un trasplante de órgano sólido. El aspecto histológico de estos linfomas es variable, pero con frecuencia se parecen a los linfomas agresivos de enfermos no inmunodeprimidos. Se pueden encontrar procesos similares en pacientes que reciben tratamiento con metotrexato y otros medicamentos por procesos autoinmunitarios, y en receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas, sobre todo cuando el trasplante muestra una depleción de linfocitos T. Estos síndromes linfoproliferativos tras el trasplante, que se pueden desarrollar a las pocas semanas de la cirugía, son más frecuentes en enfermos que recibieron una inmunodepresión más agresiva tras el trasplante. La afectación de localizaciones extraganglionares es frecuente, y el linfoma afecta con frecuencia al órgano trasplantado. El síndrome linfoproliferativo postrasplante puede responder a la reducción o retirada de la inmunodepresión. Algunos investigadores han defendido el uso de aciclovir o ganciclovir porque estos linfomas guardan relación con el VEB, pero esta práctica es discutida. También se consiguen tasas elevadas de respuesta con rituximab. Otros pacientes necesitan tratamiento con quimioterapia combinada.

Linfomas no hodgkinianos en ancianos

Más del 50% de los pacientes que desarrollan un linfoma no hodgkiniano superan los 60 años, y el pronóstico suele ser peor en estos enfermos de mayor edad. Este peor pronóstico se debe a una mayor toxicidad del tratamiento farmacológico, a una menor frecuencia de remisiones, a una mayor frecuencia de recidivas y a una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular y causas distintas al propio linfoma. Es más probable que los ancianos tengan otros rasgos de mal pronóstico (v. tabla 185-8), que también contribuyen a este fenómeno. La práctica de reducir las dosis de forma arbitraria exclusivamente por la edad se debe desaconsejar si el paciente tiene una buena situación funcional y carece de patologías asociadas.

Linfoma no hodgkiniano y embarazo

El linfoma no hodgkiniano durante el embarazo supone un gran reto clínico y ético, y se necesita una aproximación multidisciplinaria (cap. 239). Aunque en general se considera que las radiografías de tórax son seguras, se suele realizar una ecografía en lugar de la TC para la estadificación abdominal y pélvica.

En ocasiones se puede retrasar el tratamiento hasta que se produzca el parto; sin embargo, la mayor parte de las mujeres tienen un tumor que se puede curar, y el retraso terapéutico puede disminuir la probabilidad de conseguir la curación. Otras enfermas desarrollan cuadros como el síndrome de la vena cava superior que se deben tratar de forma inmediata. Después del primer trimestre se pueden administrar dosis de tratamiento convencionales completas como R-CHOP-R. Varios estudios indican que la probabilidad de curación es alta, sin aumento significativo de las deficiencias físicas o intelectuales a largo plazo en el niño. Aunque es razonable plantear un aborto terapéutico a las mujeres durante el primer trimestre, la quimioterapia puede tener éxito en esta situación. Es necesario evitar los regímenes con metotrexato o la radiación abdominal.

ENFERMEDADES QUE EN OCASIONES SE CONFUNDEN CON LINFOMAS

Existen diferentes trastornos que se acompañan de adenopatías y pueden confundirse con un linfoma.[21] Entre las proliferaciones linfoides atípicas más frecuentes que se pueden confundir con un linfoma destacan las reacciones floridas tras una estimulación inmunitaria. La hiperplasia folicular con proliferación difusa de linfocitos B y T se encuentra en diversas enfermedades autoinmunitarias (p. ej., síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide) e infecciosas (p. ej., VEB, citomegalovirus, enfermedad por arañazo de gato) (cap. 168). Si no se puede establecer el diagnóstico definitivo de linfoma tras estudios inmunológicos y moleculares, el enfermo se debería vigilar de forma estrecha. La evolución clínica o las biopsias posteriores pueden resolver en general la confusión.

La *enfermedad de Castleman,* o hiperplasia angiofolicular linfoide, suele mostrar un patrón hialino vascular de proliferación linfoide, pero un grupo de enfermos desarrollan folículos hiperplásicos con sábanas de células plasmáticas. Los enfermos con este cuadro suelen debutar con una masa linfoide localizada, aunque algunos sufren un trastorno sistémico, con fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y fatiga. Es frecuente que los síntomas sistémicos de la enfermedad de Castleman se relacionen con una producción excesiva de IL-6. La enfermedad de Castleman en los enfermos con infección por el VIH se suele asociar al VHH-8. Los pacientes con las variantes diseminada y rica en células plasmáticas de esta enfermedad pueden evolucionar a un linfoma. Los enfermos con una forma localizada de este trastorno pueden tratarse mediante resección quirúrgica o radioterapia. Los enfermos con afectación sistémica pueden responder a las dosis altas de corticoides. Los enfermos que sobreexpresan IL-6 suelen responder al tratamiento con anticuerpos frente a IL-6. Si los demás tratamientos fracasan, los pacientes se pueden beneficiar de la quimioterapia combinada o del trasplante autólogo o alogénico, o ambos, de células madre hematopoyéticas.

La histiocitosis sinusal con adenopatías masivas, que se conoce también como *enfermedad de Rosai-Dorfman,* se manifiesta en forma de adenopatías voluminosas en niños y adultos jóvenes. Se pueden afectar lechos extraganglionares, como la piel, las vías respiratorias superiores, el tubo digestivo o el SNC. La enfermedad suele ser autolimitada, pero se ha asociado a una anemia hemolítica autoinmunitaria.

La *enfermedad de Kikuchi* (linfoadenitis necrosante histiocítica) es un proceso de origen desconocido que suele afectar a mujeres jóvenes. Los síntomas más habituales incluyen adenopatías cervicales indoloras asociadas a fiebre, síntomas seudogripales y exantema. El tratamiento es sintomático, y los síntomas se suelen resolver en semanas o meses.

La *enfermedad relacionada con la IgG4* es un trastorno inflamatorio fibrosante sistémico mediado por mecanismos inmunitarios en el que células plasmáticas IgG4-positivas infiltran diferentes órganos. Los pacientes presentan en muchos casos adenopatías asintomáticas acompañantes que suelen responder a los corticoesteroides.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376:1164-1174.

A2. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370:1101-1110.

A3. Eichhorst B, Fink A-M, Busch R, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood.* 2013;122. (abstr. 526).

A4. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J Clin Oncol.* 2013;31:565-572.

A5. Ardeshna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:424-435.

A6. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica.* 2013;98:1107-1114.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A7. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicenter, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381:1203-1210.
A8. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:42-51.
A9. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;367:520-531.
A10. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116:2040-2045.
A11. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:1858-1867.
A12. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369:1681-1690.
A13. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28:4184-4190.
A14. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;31:301-307.
A15. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol.* 2012;167:678-687.
A16. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study JCOG9801. *J Clin Oncol.* 2007;25:5458-5464.
A17. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:1036-1047.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

186

LINFOMA DE HODGKIN

JOSEPH M. CONNORS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El linfoma de Hodgkin, anteriormente conocido como enfermedad de Hodgkin, es un linfoma de linfocitos B. Comprende dos tipos fundamentales: el linfoma de Hodgkin clásico, con una célula neoplásica característica, la célula de Hodgkin-Reed-Sternberg; y el linfoma de Hodgkin nodular con predominio de linfocitos, mucho menos frecuente (≈5% de los casos), con una célula linfocítica predominante característica. Ambos tipos presentan una evolución natural diferente y, lo que es más importante, responden muy bien al tratamiento, pudiendo curarse en la gran mayoría de los casos. Su tratamiento, que exige de una colaboración multidisciplinar cuidadosa, sirve como paradigma de la aplicación con éxito de los conceptos más modernos en oncología. La base del tratamiento es la quimioterapia de alta eficacia con fármacos múltiples. Los pacientes seleccionados pueden necesitar radioterapia o, si el linfoma recidiva tras el tratamiento primario, quimiorradioterapia en dosis altas y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (QRT/TACM). El principal reto actual para los clínicos responsables del tratamiento de este tumor no solo es curarlo, sino también conseguirlo con la menor toxicidad a largo plazo.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del linfoma de Hodgkin varía de forma considerable en todo el mundo. Las mayores tasas se encuentran en EE. UU., Canadá, Suiza y Europa del Norte. Existen frecuencias intermedias en la parte sur y este de Europa, y la frecuencia es baja en el oriente de Asia. No se dispone de una clara explicación para esta variación de la incidencia, pero entre las causas que se han planteado se encuentran las diferencias en la edad de aparición o el genotipo de las infecciones asociadas al virus de Epstein-Barr (VEB), que se acumulan durante la infancia como resultado de una clase socioeconómica baja y que predisponen la transmisión de un vector infeccioso todavía no descubierto o de diferencias genéticas intrínsecas en la susceptibilidad.

Cada año se producen en América del Norte y Europa unos 20.000 casos nuevos. La incidencia de este linfoma ajustada por edad se redujo de forma modesta en los 20 años anteriores a 1990 a una velocidad de 0,9% anual, pero después dicha incidencia se estancó y en la actualidad es de aproximadamente 2,7 por 100.000. La mortalidad anual ajustada por edad es 0,5 por 100.000. El linfoma de Hodgkin afecta ligeramente más a los hombres y es más frecuente en blancos que en afroamericanos, y mucho menos frecuente en pacientes de ascendencia asiática. Gran parte de las diferencias observadas entre pacientes blancos y afroamericanos en América del Norte se pueden explicar por la mayor incidencia observada en las clases socioeconómicas más altas. El riesgo acumulado a lo largo de la vida de padecer este tipo de linfoma es de 1:250 a 1:300 en EE. UU.

El linfoma de Hodgkin tiene una incidencia de distribución bimodal, aumentando desde una incidencia muy baja durante la infancia hasta alcanzar un pico precoz en los adultos jóvenes (25-30 años) y un pico posterior en la etapa adulta tardía (> 50 años). En el mundo occidental, solo un 5% de los casos afectan a pacientes menores de 15 años y 5% a mayores de 70 años. Por el contrario, la distribución por edades en el subcontinente indio está desplazada de forma importante hacia los niños.

BIOPATOLOGÍA

La causa del linfoma de Hodgkin no está clara. No se asocia a la exposición a la radioterapia, sustancias químicas, agentes biocidas, profesiones relacionadas con la salud o amigdalectomía previa. El principal sospechoso sigue siendo el VEB basándose en pruebas sugestivas, aunque no definitivas.[1]

Virus de Epstein-Barr

El VEB es un virus herpes grande con tropismo por los linfocitos B (cap. 377). Un 90% de la población general adquiere la infección por el VEB en los primeros años de la edad adulta. Esta infección suele producirse en la infancia en el mundo en vías de desarrollo, pero en los países desarrollados suele retrasarse hasta la adolescencia, momento en el que produce el síndrome de mononucleosis infecciosa hasta en el 30% de los casos nuevos. Los antecedentes de mononucleosis infecciosa triplican el riesgo de padecer un linfoma de Hodgkin posterior. Los anticuerpos frente al antígeno de la cápside viral alcanzan concentraciones más altas en los enfermos con linfoma de Hodgkin frente a los controles, y estas elevadas concentraciones aparecen varios años antes de la neoplasia. Los estudios mediante hibridación *in situ* han demostrado que las células de Hodgkin-Reed-Sternberg de un 50% de los casos de linfoma de Hodgkin contienen ARN pequeño codificado por el VEB (EBER), y en estos casos todas las células de Hodgkin-Reed-Sternberg son positivas para el virus. El genoma del VEB está amplificado 50 veces o más en las células de Hodgkin-Reed-Sternberg y es monoclonal en las células de este tipo de un paciente determinado. En algunas poblaciones, todos los casos de linfoma de Hodgkin afectan a individuos que expresan VEB, pero hasta el 50% de los pacientes de países desarrollados no tienen VEB en sus células de Hodgkin-Reed-Sternberg. Por tanto, aunque el VEB puede jugar un importante papel en el desarrollo de este linfoma, este papel no es tan sencillo ni se produce de forma universal.

Factores genéticos

Se han obtenido evidencias circunstanciales de la contribución de la genética a la etiología del linfoma de Hodgkin en estudios que indican que este linfoma es casi 100 veces más frecuente en los gemelos monocigotos de un paciente afectado que en los gemelos dicigotos. Los familiares en primer grado de individuos enfermos tienen cinco veces más riesgo de desarrollar este tipo de linfoma. Quizá los individuos predispuestos genéticamente tienen una reactividad distinta frente al VEB, de forma que aumenta la probabilidad de que desarrollen una neoplasia linfoide.

Los análisis genotípicos basados en la reacción en cadena de la polimerasa han demostrado que las células de Hodgkin-Reed-Sternberg tienen un origen clonal, que se identifica por mutaciones idénticas de *p53* en múltiples células de Hodgkin-Reed-Sternberg aisladas de una sola muestra de biopsia, lo que establece de forma inequívoca su naturaleza clonal. La presencia de reordenamientos clonales del gen de las inmunoglobulinas en células múltiples de la misma biopsia también confirma el origen en linfocitos B. Solo se han descrito casos raros de genotipo T, que son excepcionales. La presencia de mutaciones clonales somáticas aporta pruebas del origen en el centro germinal de las células neoplásicas. Por último, la identificación de células con reordenamientos idénticos del gen de las inmunoglobulinas en el momento del diagnóstico y en la recidiva confirma que la clonalidad B de esta enfermedad se conserva a lo largo del tiempo.

A pesar de originarse en los linfocitos B, las células neoplásicas del linfoma de Hodgkin no son capaces de producir anticuerpos intactos, quizá porque carecen de la capacidad para elaborar los factores de transcripción necesarios para activar al promotor de las inmunoglobulinas. Los linfocitos B que son incapaces de producir anticuerpos deberían sufrir apoptosis, pero las células de Hodgkin-Reed-Sternberg escapan de esta autodestrucción. La observación de que el factor de transcripción nuclear antiapoptósico NF-κB está activado de forma constitutiva en estas células puede explicar este fenómeno.

La citogenética clásica no ha aportado nada en el linfoma de Hodgkin. Es frecuente encontrar aneuploidía e hiperploidía compatibles con la naturaleza multinucleada de las células de Hodgkin-Reed-Sternberg, pero no se han encontrado translocaciones constantes. Se ha correlacionado una mutación *NPAT* en la línea germinal y múltiples sitios posibles en el cromosoma 6 en 6p21.3[2, 3] con un mayor riesgo de desarrollar linfomas de Hodgkin.

booksmedicos.org

A7. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicenter, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381:1203-1210.
A8. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:42-51.
A9. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;367:520-531.
A10. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116:2040-2045.
A11. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:1858-1867.
A12. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369:1681-1690.
A13. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28:4184-4190.
A14. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;31:301-307.
A15. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol.* 2012;167:678-687.
A16. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study JCOG9801. *J Clin Oncol.* 2007;25:5458-5464.
A17. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:1036-1047.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

186

LINFOMA DE HODGKIN

JOSEPH M. CONNORS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El linfoma de Hodgkin, anteriormente conocido como enfermedad de Hodgkin, es un linfoma de linfocitos B. Comprende dos tipos fundamentales: el linfoma de Hodgkin clásico, con una célula neoplásica característica, la célula de Hodgkin-Reed-Sternberg; y el linfoma de Hodgkin nodular con predominio de linfocitos, mucho menos frecuente (≈5% de los casos), con una célula linfocítica predominante característica. Ambos tipos presentan una evolución natural diferente y, lo que es más importante, responden muy bien al tratamiento, pudiendo curarse en la gran mayoría de los casos. Su tratamiento, que exige de una colaboración multidisciplinar cuidadosa, sirve como paradigma de la aplicación con éxito de los conceptos más modernos en oncología. La base del tratamiento es la quimioterapia de alta eficacia con fármacos múltiples. Los pacientes seleccionados pueden necesitar radioterapia o, si el linfoma recidiva tras el tratamiento primario, quimiorradioterapia en dosis altas y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (QRT/TACM). El principal reto actual para los clínicos responsables del tratamiento de este tumor no solo es curarlo, sino también conseguirlo con la menor toxicidad a largo plazo.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del linfoma de Hodgkin varía de forma considerable en todo el mundo. Las mayores tasas se encuentran en EE. UU., Canadá, Suiza y Europa del Norte. Existen frecuencias intermedias en la parte sur y este de Europa, y la frecuencia es baja en el oriente de Asia. No se dispone de una clara explicación para esta variación de la incidencia, pero entre las causas que se han planteado se encuentran las diferencias en la edad de aparición o el genotipo de las infecciones asociadas al virus de Epstein-Barr (VEB), que se acumulan durante la infancia como resultado de una clase socioeconómica baja y que predisponen la transmisión de un vector infeccioso todavía no descubierto o de diferencias genéticas intrínsecas en la susceptibilidad.

Cada año se producen en América del Norte y Europa unos 20.000 casos nuevos. La incidencia de este linfoma ajustada por edad se redujo de forma modesta en los 20 años anteriores a 1990 a una velocidad de 0,9% anual, pero después dicha incidencia se estancó y en la actualidad es de aproximadamente 2,7 por 100.000. La mortalidad anual ajustada por edad es 0,5 por 100.000. El linfoma de Hodgkin afecta ligeramente más a los hombres y es más frecuente en blancos que en afroamericanos, y mucho menos frecuente en pacientes de ascendencia asiática. Gran parte de las diferencias observadas entre pacientes blancos y afroamericanos en América del Norte se pueden explicar por la mayor incidencia observada en las clases socioeconómicas más altas. El riesgo acumulado a lo largo de la vida de padecer este tipo de linfoma es de 1:250 a 1:300 en EE. UU.

El linfoma de Hodgkin tiene una incidencia de distribución bimodal, aumentando desde una incidencia muy baja durante la infancia hasta alcanzar un pico precoz en los adultos jóvenes (25-30 años) y un pico posterior en la etapa adulta tardía (> 50 años). En el mundo occidental, solo un 5% de los casos afectan a pacientes menores de 15 años y 5% a mayores de 70 años. Por el contrario, la distribución por edades en el subcontinente indio está desplazada de forma importante hacia los niños.

BIOPATOLOGÍA

La causa del linfoma de Hodgkin no está clara. No se asocia a la exposición a la radioterapia, sustancias químicas, agentes biocidas, profesiones relacionadas con la salud o amigdalectomía previa. El principal sospechoso sigue siendo el VEB basándose en pruebas sugestivas, aunque no definitivas.[1]

Virus de Epstein-Barr

El VEB es un virus herpes grande con tropismo por los linfocitos B (cap. 377). Un 90% de la población general adquiere la infección por el VEB en los primeros años de la edad adulta. Esta infección suele producirse en la infancia en el mundo en vías de desarrollo, pero en los países desarrollados suele retrasarse hasta la adolescencia, momento en el que produce el síndrome de mononucleosis infecciosa hasta en el 30% de los casos nuevos. Los antecedentes de mononucleosis infecciosa triplican el riesgo de padecer un linfoma de Hodgkin posterior. Los anticuerpos frente al antígeno de la cápside viral alcanzan concentraciones más altas en los enfermos con linfoma de Hodgkin frente a los controles, y estas elevadas concentraciones aparecen varios años antes de la neoplasia. Los estudios mediante hibridación *in situ* han demostrado que las células de Hodgkin-Reed-Sternberg de un 50% de los casos de linfoma de Hodgkin contienen ARN pequeño codificado por el VEB (EBER), y en estos casos todas las células de Hodgkin-Reed-Sternberg son positivas para el virus. El genoma del VEB está amplificado 50 veces o más en las células de Hodgkin-Reed-Sternberg y es monoclonal en las células de este tipo de un paciente determinado. En algunas poblaciones, todos los casos de linfoma de Hodgkin afectan a individuos que expresan VEB, pero hasta el 50% de los pacientes de países desarrollados no tienen VEB en sus células de Hodgkin-Reed-Sternberg. Por tanto, aunque el VEB puede jugar un importante papel en el desarrollo de este linfoma, este papel no es tan sencillo ni se produce de forma universal.

Factores genéticos

Se han obtenido evidencias circunstanciales de la contribución de la genética a la etiología del linfoma de Hodgkin en estudios que indican que este linfoma es casi 100 veces más frecuente en los gemelos monocigotos de un paciente afectado que en los gemelos dicigotos. Los familiares en primer grado de individuos enfermos tienen cinco veces más riesgo de desarrollar este tipo de linfoma. Quizá los individuos predispuestos genéticamente tienen una reactividad distinta frente al VEB, de forma que aumenta la probabilidad de que desarrollen una neoplasia linfoide.

Los análisis genotípicos basados en la reacción en cadena de la polimerasa han demostrado que las células de Hodgkin-Reed-Sternberg tienen un origen clonal, que se identifica por mutaciones idénticas de *p53* en múltiples células de Hodgkin-Reed-Sternberg aisladas de una sola muestra de biopsia, lo que establece de forma inequívoca su naturaleza clonal. La presencia de reordenamientos clonales del gen de las inmunoglobulinas en células múltiples de la misma biopsia también confirma el origen en linfocitos B. Solo se han descrito casos raros de genotipo T, que son excepcionales. La presencia de mutaciones clonales somáticas aporta pruebas del origen en el centro germinal de las células neoplásicas. Por último, la identificación de células con reordenamientos idénticos del gen de las inmunoglobulinas en el momento del diagnóstico y en la recidiva confirma que la clonalidad B de esta enfermedad se conserva a lo largo del tiempo.

A pesar de originarse en los linfocitos B, las células neoplásicas del linfoma de Hodgkin no son capaces de producir anticuerpos intactos, quizá porque carecen de la capacidad para elaborar los factores de transcripción necesarios para activar al promotor de las inmunoglobulinas. Los linfocitos B que son incapaces de producir anticuerpos deberían sufrir apoptosis, pero las células de Hodgkin-Reed-Sternberg escapan de esta autodestrucción. La observación de que el factor de transcripción nuclear antiapoptósico NF-κB está activado de forma constitutiva en estas células puede explicar este fenómeno.

La citogenética clásica no ha aportado nada en el linfoma de Hodgkin. Es frecuente encontrar aneuploidía e hiperploidía compatibles con la naturaleza multinucleada de las células de Hodgkin-Reed-Sternberg, pero no se han encontrado translocaciones constantes. Se ha correlacionado una mutación *NPAT* en la línea germinal y múltiples sitios posibles en el cromosoma 6 en 6p21.3[2, 3] con un mayor riesgo de desarrollar linfomas de Hodgkin.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El linfoma de Hodgkin se suele manifestar con adenopatías (cap. 168), normalmente en las regiones cervical, axilar o mediastínica. Solo un 10% de los casos tienen afectación ganglionar por debajo del diafragma. Aunque los ganglios periféricos no suelen alcanzar gran tamaño, se pueden desarrollar grandes masas mediastínicas o, con menos frecuencia, retroperitoneales con síntomas modestos. La afectación ganglionar en el linfoma de Hodgkin suele ser indolora, aunque algunos enfermos refieren dolor en los lechos ganglionares tras beber alcohol.

Aproximadamente un 25% de los pacientes con linfoma de Hodgkin desarrollan síntomas constitucionales. Los síntomas B clásicos incluyen pérdida de peso (> 10% del basal), sudoración nocturna y fiebre persistente, y en general son indicativos de una enfermedad local extensa o diseminada e implican la necesidad de tratamiento sistémico. El prurito generalizado, en ocasiones intenso, puede anteceder al diagnóstico de linfoma de Hodgkin en varios años. Algunos pacientes tienen síntomas sugestivos de una masa en crecimiento, como tos o estridor como consecuencia de la compresión traqueobronquial por la enfermedad mediastínica o dolor óseo por las metástasis. Como el linfoma de Hodgkin puede afectar a la médula ósea de forma extensa, algunos pacientes sufren una anemia sintomática o pancitopenia que se encuentra por casualidad. Los síndromes paraneoplásicos neurológicos o endocrinos están descritos en el linfoma de Hodgkin, pero son infrecuentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de linfoma de Hodgkin se basa en el reconocimiento de las células de Hodgkin-Reed-Sternberg (fig. 186-1), de Hodgkin o ambas en un fondo celular apropiado en los cortes de tejido de un ganglio o de órganos extralinfáticos, como la médula ósea, el pulmón o el hueso. La punción-aspiración con aguja fina no resulta adecuada para el diagnóstico de linfoma de Hodgkin y se necesita una biopsia abierta sobre la que realizar estudios de histoquímica convencionales para determinar el diagnóstico sin dudas y establecer el subtipo histológico. Los estudios de inmunohistoquímica pueden resultar útiles en casos difíciles o para distinguir tipos especiales, como el clásico rico en linfocitos o la variante de predominio linfocítico nodular. En el linfoma de Hodgkin clásico se pueden encontrar células de Hodgkin-Reed-Sternberg grandes multinucleadas o con un gran núcleo poliploide. Las variantes incluyen células mononucleares parecidas a las polilobuladas o multinucleadas habituales, pero que solo tienen un núcleo grande de nucléolo prominente, además de las células lagunares, que son variantes de células de Hodgkin-Reed-Sternberg con abundante citoplasma que se ha retraído como artefacto secundario a la fijación en formol. Las células de Hodgkin-Reed-Sternberg infrecuentes suelen aparecer sobre un fondo en el que se mezclan linfocitos policlonales, eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas, fibroblastos e histiocitos. Se ha demostrado que la presencia de un elevado número de macrófagos es un potente factor predictivo de la resistencia al tratamiento. En ocasiones se forman granulomas con un componente histiocítico prominente.

El linfoma de Hodgkin se puede clasificar normalmente en variantes bien descritas (tabla 186-1). La reproducibilidad de las diferencias entre estos subtipos ha sido confirmada en la clasificación actual de las neoplasias linfoides de la Organización Mundial de la Salud, que se acepta de forma amplia. Con la incorporación de una nueva categoría de linfoma de Hodgkin clásico nodular de predominio linfocítico, esta clasificación permite identificar con seguridad un linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular como entidad distinta. El subtipo histológico más frecuente es la esclerosis nodular, que muestra bandas gruesas características de esclerosis alrededor de nódulos constituidos por células de Hodgkin-Reed-Sternberg sobre el característico fondo en el que se mezclan células reactivas e inflamatorias.

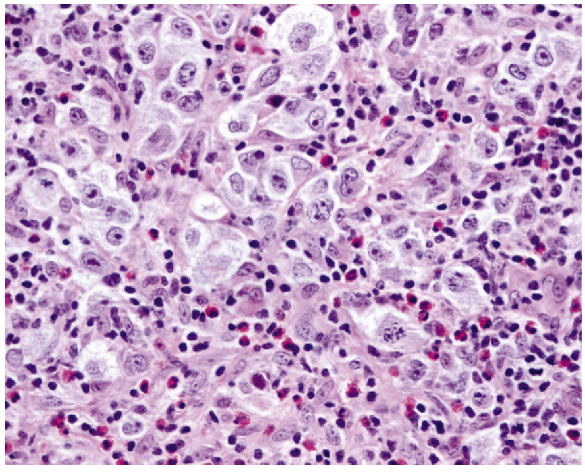

FIGURA 186-1. Linfoma de Hodgkin, esclerosis nodular. La figura muestra un caso típico de linfoma de Hodgkin, variante esclerosis nodular, con numerosas células lagunares, ocasionales células de Hodgkin-Reed-Sternberg diagnósticas y el fondo característico constituido por linfocitos y eosinófilos. (Microfotografía por cortesía de Randy D. Gascoyne, MD, British Columbia Cancer Agency.)

TABLA 186-1 CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE LOS SUBTIPOS DE LINFOMA DE HODGKIN

NOMBRE DEL SUBTIPO	FRECUENCIA (%)*
Linfoma de Hodgkin clásico	
Esclerosis nodular	70
Rico en linfocitos	3
Celularidad mixta	10
Depleción linfocítica	1
Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular	7
Linfoma de Hodgkin no clasificable	9

*La frecuencia se basa en todos los casos nuevos ($N = 1.043$) diagnosticados en la Columbia Británica (Canadá) desde enero de 1998, cuando se estableció bien la categoría de linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos.

El inmunofenotipo de las células neoplásicas del linfoma de Hodgkin permite identificar el subtipo específico. Por lo general, las células de Hodgkin-Reed-Sternberg se tiñen con CD30 (80-100% de los casos), CD15 (75-85% de los casos) y la proteína activadora específica de los linfocitos B (BSAP), que es el producto del gen *PAX5* (> 90% de los casos). Sin embargo, es frecuente que solo una minoría de las células malignas sean positivas con marcadores CD15 y BSAP. CD20, que es un marcador fiable en general de estirpe B, es positivo en un 40% de los casos de linfoma de Hodgkin clásico, pero normalmente solo la minoría de células son positivas y la tinción puede ser débil. Por el contrario, la variante de linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular casi siempre es intensamente positiva con CD20 y los marcadores especializados de los linfocitos B CD79a y CD45, pero es negativo para CD15 y CD30. El linfoma anaplásico de células grandes (cap. 185) es positivo para CD30, pero negativo para CD15, CD20 y CD79a.

Diagnóstico diferencial

Según el lugar de aparición y los síntomas asociados, el diagnóstico diferencial del linfoma de Hodgkin incluye los linfomas no hodgkinianos (cap. 185), los tumores de células germinales (cap. 200), el timoma (cap. 422), la sarcoidosis (cap. 95) y la tuberculosis (cap. 324). Sin embargo, el diagnóstico específico se determina con facilidad mediante una muestra de biopsia adecuada que debe ser revisada por un hematopatólogo experto. Realizar esta biopsia en las primeras fases de la valoración de pacientes con adenopatías (cap. 168), sobre todo mediastínicas, suele ahorrar tiempo y evita al enfermo pruebas con punción innecesarias y demoras en el diagnóstico.

Con la tomografía computarizada (TC) y las técnicas de biopsia adecuadas para investigar ganglios linfáticos torácicos o intraabdominales aumentados de tamaño, el diagnóstico de linfoma de Hodgkin no suele plantear dificultades. El inmunofenotipo ayuda a distinguir el linfoma de Hodgkin de otras enfermedades. Por ejemplo, el linfoma B rico en células T (cap. 185) se diferencia del linfoma de Hodgkin clásico porque es negativo con CD30 y CD15, pero positivo con CD20 y CD45. Sin embargo, puede ser muy difícil distinguir el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular del linfoma B rico en células T (cap. 185), dado que ambos son negativos con CD30 y CD15 y positivos con CD45. La diferenciación se realiza centrándose en el patrón histológico de las células neoplásicas. En realidad, la combinación de una valoración inmunohistopatológica adecuada por parte de un hematopatólogo experto y la valoración clínica ha eliminado casi por completo las dificultades del diagnóstico diferencial y la mayor parte de los problemas se plantean cuando se dispone de un material inadecuado o mal procesado para el diagnóstico.

Estadificación

Exploración física

Dada su tendencia a diseminarse de forma ordenada, en general desde los ganglios linfáticos afectados inicialmente, es posible establecer el estadio del linfoma de Hodgkin con las técnicas de imagen y pruebas de laboratorio disponibles con facilidad (fig. 186-2 y tabla 186-2). La valoración debería comenzar con una anamnesis cuidadosa para detectar signos de localización, como dolor óseo, o síntomas constitucionales, como fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso. La anamnesis puede mostrar patologías asociadas, que pueden condicionar la administración segura del tratamiento planificado. La exploración física permite reconocer adenopatías u organomegalias.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio deberían incluir un recuento celular completo y velocidad de sedimentación globular, valoración de las pruebas de función renal y hepática, concentración sérica de albúmina, electroforesis de las proteínas séricas y pruebas serológicas para determinación de la hepatitis B. El paciente también debe ser evaluado para la hepatitis C si se detectan alteraciones de las enzimas hepáticas y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

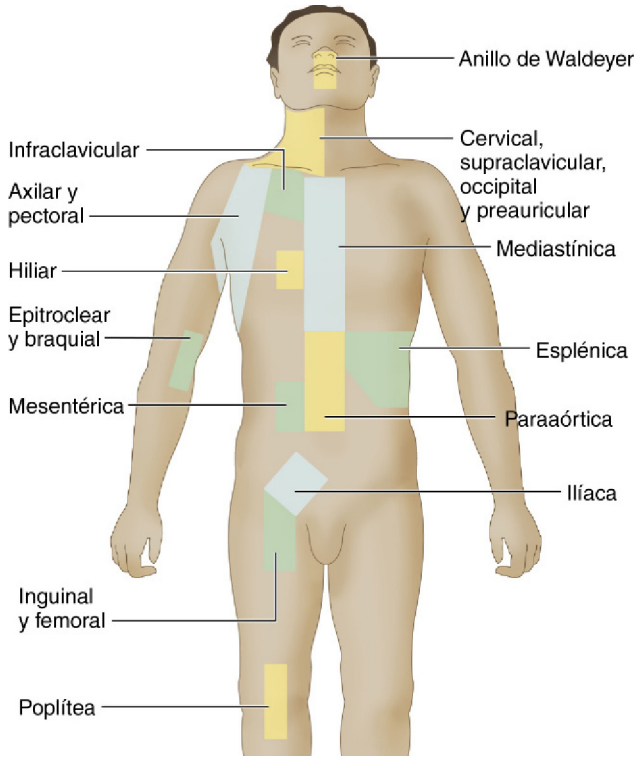

FIGURA 186-2. Distribución anatómica de las regiones ganglionares para la estadificación de la enfermedad de Hodgkin. (Tomado Kaplan HS, Rosenberg SA. The treatment of Hodgkin disease. *Med Clin North Am.* 1966;50:1591-1610.)

también tiene que ser estudiado mediante pruebas de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) si la anamnesis indica aumento de riesgo o las localizaciones de la enfermedad extraganglionar son raras. El aspirado y la biopsia de médula ósea son útiles en la minoría de pacientes con síntomas constitucionales (B) o que tienen recuentos en sangre periférica inferiores a los normales al diagnóstico y pueden llegar a ser totalmente innecesarios gracias a la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa si se llegan a validar los estudios en curso.[4]

Estudios de imagen

Las técnicas de imagen para valorar el linfoma de Hodgkin siguen evolucionando (fig. 186-3). Se debe realizar una TC con contraste cervical, torácica, abdominal y

TABLA 186-2 PRUEBAS NECESARIAS PARA LA ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA DE HODGKIN

Anamnesis completa para descartar síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna) u otros problemas sintomáticos que indican enfermedad más avanzada	
Exploración física para descartar adenopatías u organomegalias	
Recuento celular completo	
Creatinina, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, bilirrubina y electroforesis de proteínas séricas (incluida concentración de albúmina)	
Radiografía de tórax, posteroanterior y lateral	
Tomografía computarizada cervical, torácica, abdominal y pélvica	
Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa más tomografía computarizada (PET/TC)	
Determinadas pruebas solo se necesitan ante manifestaciones específicas	
MANIFESTACIÓN/TRASTORNO	**PRUEBA**
Síntomas B o recuento leucocítico $< 4 \times 10^9$/l, Hb < 120 g/l (mujeres) o 130 g/l (hombres), o plaquetas $< 125 \times 10^9$/l	Biopsia o aspirado de médula ósea
Enfermedad estadio IA o IIA con afectación de ganglios cervicales altos (suprahioideos)	Exploración ORL

Hb = hemoglobina; ORL = otorrinolaringología.

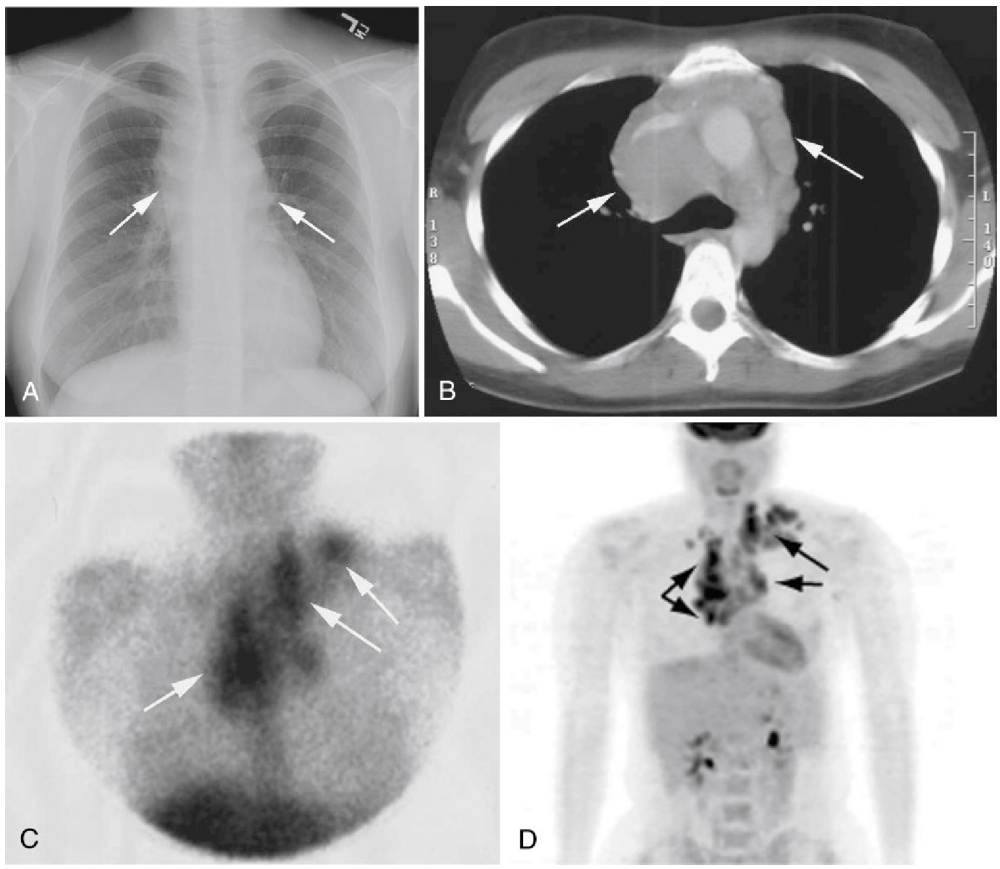

FIGURA 186-3. Estudio de imagen en el linfoma de Hodgkin. Enfermedad de Hodgkin voluminosa observada en la radiografía torácica **(A)**, la tomografía computarizada (TC) torácica **(B)**, la gammagrafía con galio **(C)** y la tomografía por emisión de positrones (PET) **(D)**. Las *flechas* indican las localizaciones de la enfermedad. Obsérvese que las imágenes de PET y de TC ofrecen una información más detallada que las correspondientes a la radiografía torácica y a la gammagrafía con galio.

booksmedicos.org

TABLA 186-3 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE ANN ARBOR MODIFICADO PARA EL LINFOMA DE HODGKIN

ESTADIO	AFECTACIÓN
I	Una sola región ganglionar (I) o un lecho extralinfático (I_E)
II	Dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o extensión extralinfática local más una o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II_E)
III	Regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III); puede asociarse a afectación extralinfática local (III_E)
IV	Afectación difusa de uno o más órganos o lechos extralinfáticos
A	Sin síntomas «B»
B	Presencia de al menos uno de los siguientes: Pérdida de peso no explicada > 10% del basal durante 6 meses anteriores a la estadificación Fiebre repetida no explicada > 38 °C Sudoración nocturna repetida

pélvica en todos los pacientes con cortes de 1 cm o menos. La resonancia magnética puede ser útil cuando se debe determinar con precisión la extensión de la afectación ósea o de tejidos blandos, o en pacientes con contraindicaciones absolutas para el uso de contraste intravenoso.

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa es más sensible y específica que la TC o la gammagrafía con galio, tanto para la estadificación como para la evaluación de masas residuales tras el tratamiento, y actualmente se considera una prueba obligatoria para poder estadificar el linfoma de Hodgkin.[5] También puede servir para valorar masas residuales durante o después del tratamiento planificado, lo que permite seleccionar mejor a los pacientes que deberían recibir tratamiento modificado o adicional, especialmente radioterapia.

Sistema de estadificación

El sistema de estadificación de Ann Arbor con la modificación de Cotswold (tabla 186-3) clasifica a los enfermos en cuatro estadios. Los tres primeros indican la extensión progresiva de la enfermedad ganglionar (v. fig. 186-2): el estadio I es una sola región ganglionar; el estadio II son dos o más zonas ganglionares al mismo lado del diafragma, y el estadio III es una enfermedad ganglionar a ambos lados del diafragma. En este sistema, el bazo y el tejido linfoide del anillo de Waldeyer se consideran cada uno de ellos como lechos ganglionares. El estadio IV alude a la enfermedad extraganglionar, que a efectos prácticos es la que afecta a la médula ósea, el pulmón, el hueso o el hígado. El linfoma de Hodgkin de cualquier otro territorio extraganglionar debería llevar a plantearse el diagnóstico de una infección por el VIH.

La enfermedad voluminosa se define como la presencia de cualquier masa tumoral que mida más de 10 cm de diámetro máximo o de una masa mediastínica con un diámetro transversal mayor que el diámetro transtorácico más amplio. Con la TC, el uso del cociente de masa mediastínica ha quedado anticuado y se debe asignar el término *voluminoso* a los tumores que tienen un diámetro mayor superior a 10 cm.

Las lesiones se clasifican como E cuando el paciente tiene extensión extraganglionar limitada de su linfoma que permitiría incluir todo el tumor en un campo de radioterapia razonable. Como parte de la estadificación, los enfermos se subdividen en los que tienen fiebre, sudoración nocturna o han perdido peso y los que no (síntomas B).

TRATAMIENTO

Tto

Durante los últimos 70 años, el linfoma de Hodgkin ha dejado de ser una enfermedad casi siempre mortal para convertirse en una que se suele curar. Este notable éxito ha representado un paradigma en el que se basan gran parte de los tratamientos oncológicos modernos. Los principios que subyacen al tratamiento combinado y la quimioterapia con múltiples fármacos, que son la base del éxito actual en el tratamiento de muchos procesos malignos, resultaron eficaces por vez primera en el linfoma de Hodgkin. La implicación fundamental de un equipo multidisciplinar que incluye patólogos, expertos en técnicas de imagen diagnósticas, oncólogos médicos y radioterapéuticos, enfermeros y personal de apoyo ha servido como modelo para todos los tumores malignos. La necesidad de buscar un equilibrio entre la mayor eficacia del tratamiento inicial, que suele ser muy intenso y tóxico, y las problemáticas y en ocasiones mortales complicaciones tardías ha potenciado una perspectiva a largo plazo y una vigilancia minuciosa para detectar posibles efectos secundarios relacionados con el tratamiento tardío.

TABLA 186-4 VELOCIDAD DE PROGRESIÓN A LOS 5 AÑOS DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN EN ESTADIOS AVANZADOS

NÚMERO DE FACTORES*	FRECUENCIA (%)	PORCENTAJE CON SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN A LOS 5 AÑOS
0-3	81	70
4-7	19	47

*Sexo masculino, edad superior a 45 años, estadio IV, concentración de hemoglobina inferior a 10,5 g/dl, recuento de leucocitos superior a 15.000/ml, recuento de linfocitos inferior a 600/ml o menos del 8% del recuento leucocítico o albúmina sérica inferior a 4 g/dl.

TABLA 186-5 PLAN DE TRATAMIENTO LINFOMA DE HODGKIN SEGÚN EL ESTADIO

ESTADIO	TRATAMIENTO
IA o IIA, no enfermedad voluminosa*	ABVD† × 4 ciclos si RC tras 2 ciclos o ABVD × dos ciclos + RTRA
IB, IIB o cualquier estadio III o IV, o enfermedad voluminosa, cualquier estadio	ABVD† hasta 2 ciclos después de la RC (mínimo 6 y máximo 8) o BEACOPP escalado†

*Voluminoso indica una enfermedad en la que el diámetro máximo de cualquier masa aislada es igual a o mayor de 10 cm.
†Véanse en el texto los fármacos de cada régimen. La dosificación óptima se debe individualizar.
RC = respuesta completa; RTRA = radioterapia de la región afectada.

A nivel práctico, los pacientes con enfermedad en estadios III o IV, o voluminosa, se consideran enfermos evolucionados, mientras que los demás pacientes se consideran casos de enfermedad limitada. En Europa, los pacientes con enfermedad limitada se dividen a su vez en casos de pronóstico favorable y desfavorable. La tasa de curaciones supera el 90-95% para los enfermos con un proceso de estadios IA o IIA (limitado) no voluminoso. Sin embargo, en los enfermos evolucionados, los factores que permiten predecir de forma independiente la progresión incluyen sexo, edad, estadio, concentración de hemoglobina, recuento leucocítico, recuento de linfocitos y concentración de albúmina sérica (tabla 186-4). Según los resultados obtenidos en los estudios efectuados en los años ochenta, el 80% de pacientes con menos de cuatro factores presentaba una probabilidad de supervivencia libre de progresión del 70%, mientras que en el 20% con cuatro factores o más esta probabilidad se reducía a menos del 50%. Sin embargo, los resultados obtenidos en estudios más recientes indican que con la consideración detallada de las dosis la diferencia entre ambos grupos es de tan solo el 60-80%.[6] Un plan de tratamiento sencillo para el 90% de los pacientes cuyo linfoma de Hodgkin se diagnostica entre los 16 y 70 años se basa en el estadio clínico, la aparición de síntomas B y el volumen de la masa tumoral más grande (tabla 186-5).

Tratamiento del linfoma de Hodgkin en estadio limitado

En más del 95% del tercio de los pacientes con linfoma de Hodgkin que van a consulta con una enfermedad inicialmente en estadio limitado es posible la curación independientemente del sitio de afectación, de que exista enfermedad por encima o debajo del diafragma o del subtipo histológico. El reto es conseguir curarlos con la menor toxicidad y coste posibles.

Dos ciclos de ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina y dacarbacina) seguidos de radioterapia sobre el campo afectado consiguen curar casi al 95% de los pacientes con enfermedad limitada y eliminan casi por completo los riesgos de infertilidad, menopausia prematura y leucemia, al tiempo que reducen la toxicidad cardiopulmonar.[7] Sin embargo, se ha comprobado que la quimioterapia como único tratamiento representa una alternativa viable para aquellos pacientes que demuestran una buena respuesta inicial al tratamiento y, además, permite reducir los riesgos de exposición a las radiaciones.[A1] Se han probado otros métodos más intensivos para el linfoma de Hodgkin en estadio precoz pero de pronóstico desfavorable con factores adversos como una masa mediastínica voluminosa, extensión extraganglionar, velocidad de sedimentación elevada o tres o más zonas ganglionares afectadas. En tales casos, la administración de dos ciclos de BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbacina y prednisona), seguidos de dos ciclos de ABVD antes de irradiar los campos afectados, mejora significativamente el control tumoral en comparación con el uso de cuatro ciclos de ABVD antes de la radioterapia de las zonas afectadas, aunque no se observan diferencias en los resultados a largo plazo.[8] La quimioterapia como parte del tratamiento combinado del linfoma de Hodgkin en estadio limitado erradica la enfermedad subclínica y permite emplear campos de radioterapia más pequeños. Sin embargo, un porcentaje importante del exceso de mortalidad a largo plazo de pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio limitado se debe a la enfermedad cardiovascular y a la aparición de segundas neoplasias, que se relacionan de forma estrecha con el uso de la radioterapia.[9] Un ensayo aleatorizado que comparó 4-6 ciclos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

quimioterapia con ABVD sola frente a la radioterapia, sola o aumentada con dos ciclos de quimioterapia ABVD, demostró que el uso exclusivo de quimioterapia conseguía resultados equivalentes a los tratamientos basados en la radioterapia en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad y global, aunque con la radioterapia se conseguía una ligera mejora de la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, a los 12 años, el tratamiento exclusivo con ABVD sin radioterapia ganglionar subtotal se asocia a una supervivencia global superior (94 frente a 87%) debido a un menor índice de mortalidad por otras causas. Estos datos parecen indicar que los pacientes con linfoma de Hodgkin de estadio limitado pueden responder satisfactoriamente a 4-6 ciclos de ABVD como único tratamiento; para la minoría de los pacientes cuyo linfoma no remite completamente después de dos ciclos (para cuya valoración probablemente sea mejor recurrir a la PET), la adición de la radioterapia puede ser una solución óptima.

Tratamiento del linfoma de Hodgkin en estadio avanzado

En el linfoma de Hodgkin en estadio avanzado (estadios IIIA, IIIB, IVA y IVB), la administración de ABVD se ha convertido en el régimen más utilizado. La adición de radioterapia mejora de forma significativa la supervivencia libre de progresión a los 10 años en pacientes con enfermedad en estadios avanzados, aunque no mejore la supervivencia global. Los efectos adversos a largo plazo de la radioterapia y la falta de mejora de la supervivencia global parecen superar los posibles beneficios para el paciente con enfermedad avanzada convencional. Una PET negativa al término de la quimioterapia permite distinguir entre la fibrosis residual y un linfoma persistente e identificar a las tres cuartas partes de los pacientes con una masa residual que no necesitan radioterapia.[A2]

Entre los regímenes que se han desarrollado recientemente para el tratamiento del linfoma de Hodgkin avanzado destacan el régimen Stanford V (doxorubicina, vimblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina y prednisona) y BEACOPP escalado (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbacina y prednisona) (v. tabla 186-5). Según su descripción original, en ambos se incluye radioterapia tras la quimioterapia en los lechos de máximo volumen tumoral inicial o residual (≥ 5 cm), pero no parece que haya que recurrir a la radioterapia como medida rutinaria tras el tratamiento con BEACOPP. Aunque los resultados iniciales parecían bastante prometedores, el régimen Stanford V no es más eficaz que el tratamiento ABVD estándar.[A3] Para valorar la utilidad del régimen BEACOPP escalonado en el linfoma de Hodgkin en estadios avanzados, hay que considerar otros posibles tratamientos secundarios para aquellos pacientes que no se han curado con el tratamiento primario. Aproximadamente el 50% de los pacientes que no se curan con la quimioterapia primaria pueden responder adecuadamente a QRT/TACM (cap. 178). Por consiguiente, aunque el régimen BEACOPP escalonado mejora el control inicial del proceso, los estudios aleatorizados no han conseguido demostrar su superioridad sobre ABVD en términos de supervivencia global.[A4,A5]

Tratamiento del linfoma de Hodgkin refractario o recidivado

La QRT/TACM se ha convertido en el tratamiento establecido de la mayor parte de los pacientes cuyo linfoma de Hodgkin persiste o recidiva a pesar de la quimioterapia primaria. Sin embargo, la mortalidad relacionada con el tratamiento, los altos grados de toxicidad y el coste asociado a la QRT/TACM obligan a reservar esta opción para casos en los que claramente aumente la probabilidad de conseguir la curación en comparación con otros tratamientos alternativos;[10] estos pacientes incluyen aquellos cuya enfermedad progresa durante o en los 3 meses siguientes a la quimioterapia inicial con múltiples fármacos (linfoma de Hodgkin refractario) y también los enfermos que recidivan más de 3 meses después de la quimioterapia con múltiples fármacos (linfoma de Hodgkin recidivado). En el linfoma recidivado persisten las dudas en dos subgrupos especiales: los pacientes que recidivan solo en ganglios afectados originalmente, pero que no se radiaron, y en enfermos sin síntomas B o enfermedad extraganglionar, que pueden conseguir hasta un 40-50% de curaciones mediante radioterapia de campo amplio, y también los pacientes que recidivan sin síntomas B más de 1 año después de completar la quimioterapia primaria, que pueden conseguir una frecuencia de curaciones del 30-40% con quimioterapia adicional asociada o no a radioterapia. Sin embargo, incluso estos dos subgrupos pueden conseguir hasta un 80% de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años tras la QRT/TACM. Por tanto, los datos sugieren que el tratamiento convencional de los enfermos con linfoma de Hodgkin progresivo tras la quimioterapia primaria de la enfermedad avanzada debería ser la QRT/TACM con independencia de las características de la recidiva.

Tratamiento de las complicaciones

Complicaciones durante el seguimiento y tardías del tratamiento

La mayor parte de los adultos con linfoma de Hodgkin se curan y sufren una mínima toxicidad a largo plazo por el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de que se produzcan algunos efectos tardíos predecibles y otros menos predecibles e infrecuentes obliga a realizar un seguimiento cuidadoso, aunque no intrusivo, y también a realizar intervenciones selectivas (tabla 186-6). Cuando se termina el tratamiento se debe realizar una exhaustiva revaloración de las localizaciones iniciales del linfoma para conseguir unos datos basales tras el tratamiento. Los enfermos deben ser valorados por un especialista con conocimientos sobre el tratamiento del linfoma, posiblemente cada 3 meses durante 2 años, luego cada 6 meses durante 3 años y a continuación una vez por año. Se debe recomendar a los pacientes que no fumen, que se realicen exploraciones detenidas de la piel y la mama de forma regular, y que se pongan las vacunas habituales de la gripe de forma anual, frente al neumococo en el momento del diagnóstico y a los 5 años del tratamiento, y frente a la difteria y el tétanos cada 10 años (cap. 18). Los pacientes sometidos a radioterapia sobre la región de cabeza y cuello deben seguir un riguroso programa de profilaxis dental para anticiparse a los efectos deletéreos de la menor producción de saliva, y también se deben controlar las concentraciones de hormona estimuladora del tiroides (TSH) una vez al año, dado el riesgo del 50% de sufrir un hipotiroidismo.

TABLA 186-6 MONITORIZACIÓN TRAS EL TRATAMIENTO PRIMARIO EXITOSO DEL LINFOMA DE HODGKIN

RIESGO/PROBLEMA	INCIDENCIA/RESPUESTA
Recidiva	Un 10-30% de los pacientes recidivan. Hay que prestar mucha atención a los lechos ganglionares, sobre todo si estaban afectados por la enfermedad y no se radiaron. Los síntomas persistentes focales de nueva aparición, como dolor óseo, se deben investigar con las pruebas de laboratorio e imagen adecuadas.
Caries dental	La radioterapia sobre el cuello o región orofaríngea puede reducir la salivación. Los pacientes se deberían someter a un cuidado dental regular y avisar al odontólogo de que han recibido radioterapia previa.
Hipotiroidismo	Tras la radioterapia tiroidea con haz externo en dosis suficientes para curar un linfoma de Hodgkin, al menos el 50% de los pacientes desarrollan un hipotiroidismo. En todos los pacientes que se han expuesto a la radioterapia cervical se deben medir las concentraciones de TSH anualmente. Los enfermos con concentraciones elevadas de TSH se deben tratar durante toda la vida con tiroxina en dosis suficientes para suprimir TSH hasta valores normales o bajos (cap. 226).
Infertilidad	La ABVD no causa toxicidad gonadal permanente, aunque se puede encontrar una oligospermia temporal y menstruaciones irregulares hasta 1-2 años después del tratamiento. La irradiación directa o por dispersión del tejido gonadal puede producir infertilidad, amenorrea o menopausia precoz, pero este efecto adverso no se suele observar con los actuales campos usados en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. En general, las mujeres que siguen con menstruaciones son fértiles, pero los hombres se deben someter a un análisis de semen para darles una respuesta específica.
Neoplasias secundarias	Aunque es infrecuente, se pueden producir algunas neoplasias secundarias con mayor frecuencia en pacientes tratados de linfoma de Hodgkin: leucemia mieloide aguda, carcinoma de tiroides, mama, pulmón, cuello uterino y tubo digestivo alto, y melanoma. Es adecuada la «vigilancia» de estas neoplasias durante el resto de la vida del paciente, porque el período de inducción puede ser prolongado.

ABVD = doxorubicina, bleomicina, vimblastina y dacarbacina; TSH = hormona estimuladora del tiroides.

Otras posibles secuelas a largo plazo del tratamiento del linfoma de Hodgkin[11] son las segundas neoplasias malignas. Los tumores sólidos secundarios a la radioterapia (generalmente tumores de piel no melanomatosos y neoplasias malignas de pulmón, mama y colon/recto) tienen un período medio de latencia de más de 14 años tras el tratamiento. La mielodisplasia y la leucemia mielógena aguda relacionadas con la quimioterapia suelen deberse más a los alquilantes incluidos en regímenes como MOPP (clormetina, vincristina, procarbacina y prednisona) y BEACOPP que al régimen ABVD y tienen períodos de latencia más cortos (media de 3 años) tras el tratamiento.[11] Las complicaciones cardiovasculares a largo plazo (generalmente > 10 años tras el tratamiento) consisten en arteriopatías coronarias (como consecuencia de la irradiación del mediastino) y miocardiopatía (causada por la cardiotoxicidad de las dosis acumuladas de antraciclinas). La quimioterapia, especialmente los alquilantes de los regímenes MOPP y BEACOPP, pero no ABVD, puede causar infertilidad permanente. Los pacientes que sobreviven mucho tiempo a un linfoma de Hodgkin infantil (mediana de edad en el momento del diagnóstico de 15 años) son más propensos a sufrir problemas neurocognitivos.[12]

Problemas especiales en el tratamiento del linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin en el embarazo

Un 0,5-1% de los linfomas de Hodgkin se producen en coincidencia con un embarazo (cap. 239). Cuando se descubre un linfoma durante la gestación, casi siempre resulta posible mantener controlado el linfoma y continuar el embarazo hasta el final.

Se deberían realizar las pruebas de estadificación convencionales (v. tabla 186-2), salvo los estudios de imagen que necesiten radiación y que se de-

booksmedicos.org

ben reducir en la medida de lo posible. Por ejemplo, una ecografía abdominal permite identificar la enfermedad retroperitoneal voluminosa y una sola radiografía posteroanterior de tórax con la protección adecuada permite identificar la enfermedad mediastínica voluminosa.

A menudo las pacientes pueden continuar el embarazo hasta el final sin tratarse el linfoma.[13] Si se desarrolla una enfermedad sintomática o progresiva, se puede administrar quimioterapia sistémica en el segundo o tercer trimestre con muy poco riesgo de lesionar al feto. Una alternativa muy atractiva a la poliquimioterapia es la administración intermitente de vimblastina como único fármaco, en la dosis mínima que permita controlar los síntomas hasta el parto, tras el cual se administrarían 6-8 ciclos de quimioterapia con múltiples fármacos.

Linfoma de Hodgkin y síndrome de inmunodeficiencia adquirida

En los pacientes con infección por el VIH, la incidencia de linfoma de Hodgkin está aumentada de 5 a 10 veces y el linfoma se manifiesta de forma distinta y tiene una historia natural más agresiva (cap. 393). El linfoma de Hodgkin de los pacientes VIH-positivos se asocia casi siempre a VEB dentro de las células de Hodgkin-Reed-Sternberg. La histología suele ser de tipo celularidad mixta o depleción linfocítica. Esta enfermedad afecta con más frecuencia a lechos extraganglionares, sobre todo a la médula ósea. Más del 80% de los pacientes tienen enfermedad en estado avanzado y la mayoría de los enfermos sufren síntomas B.

Los pacientes muestran tendencia a sufrir infecciones oportunistas y la interacción entre los quimioterápicos y otros medicamentos puede alterar la capacidad del enfermo para tolerar el tratamiento. La mejor opción es combinar agentes antirretrovirales altamente activos (cap. 389), un tratamiento de soporte enérgico con antiherpéticos o antifúngicos y factores de crecimiento estimuladores de los neutrófilos, además de la quimioterapia convencional con múltiples fármacos. Con el tratamiento de soporte adecuado, es posible administrar regímenes como ABVD. Sin embargo, cabe esperar una toxicidad mayor de la normal y, aunque los índices de curación para el linfoma son comparables a los observados en personas VIH-negativas, la supervivencia media global es muy inferior a la de los pacientes no infectados por el VIH, generalmente entre 3 y 4 años.[14]

Linfoma de Hodgkin en ancianos

Los ancianos con linfoma de Hodgkin evolucionan peor. Por ejemplo, la supervivencia global a los 5 años desciende del 80% en pacientes menores de 65 años a menos del 50% en los mayores de esta edad.[A4] Las explicaciones posibles incluyen un estadio más avanzado al diagnóstico, las patologías asociadas, el retraso en el diagnóstico, la estadificación incompleta, el cumplimiento inadecuado de los protocolos de tratamiento y la incapacidad de mantener la intensidad de la dosis.

Hay que destacar que los ancianos consiguen resultados equivalentes a los pacientes más jóvenes cuando reciben dosis de quimioterapia similares. La mejor manera de actuar con los ancianos es tratarlos igual que a los jóvenes, con medidas complementarias de apoyo intensas y añadiendo factores de crecimiento de los neutrófilos si fuera necesario para permitir una administración segura de dosis completa. En los enfermos con procesos pulmonares o cardíacos de base, puede ser necesario reducir o eliminar la bleomicina o la doxorubicina, respectivamente.

PERSPECTIVAS FUTURAS

La capacidad de determinar patrones de expresión de múltiples genes e identificar los polimorfismos genéticos asociados a tumores malignos específicos puede mejorar nuestros conocimientos sobre la génesis molecular del linfoma de Hodgkin, entre otros.[15] Los agentes terapéuticos dirigidos de manera más específica contra las células de Hodgkin-Reed-Sternberg malignas, como los que acoplan un anticuerpo frente al antígeno CD30 a una toxina celular, han demostrado ser muy eficaces y han dado lugar a resultados muy prometedores respecto a los resultados que se consiguen con el tratamiento.[A5]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;366:399-408.

A2. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379:1791-1799.

A3. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013;31:684-691.

A4. Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles ≥ baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol.* 2014;25:1622-1628.

A5. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011;365:203-212.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

187

TRASTORNOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

S. VINCENT RAJKUMAR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los trastornos de células plasmáticas son enfermedades neoplásicas o posiblemente neoplásicas que se asocian a proliferación clonal de células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas (tabla 187-1). Se caracterizan por la secreción de proteínas homogéneas a nivel electroforético e inmunitario (monoclonales) que representan moléculas de inmunoglobulinas intactas o incompletas. Las proteínas monoclonales se suelen denominar proteínas M, proteínas del mieloma o paraproteínas.

Entre los síndromes asociados a los trastornos de células plasmáticas y de proteínas monoclonales se encuentran los procesos premalignos (gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple quiescente), las neoplasias malignas (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström) y algunos trastornos relacionados fundamentalmente con las propiedades exclusivas de la proteína monoclonal secretada (crioglobulinemia, amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulina [AL], enfermedad por depósito de cadenas ligeras) (v. tabla 187-1).[1]

Inmunoglobulinas del suero

Las inmunoglobulinas intactas están constituidas por dos cadenas polipeptídicas pesadas (H) de la misma clase y subclase y dos cadenas polipeptídicas ligeras (L) del mismo tipo (cap. 45). Las cadenas polipeptídicas pesadas se denominan con letras griegas: γ en la inmunoglobulina G (IgG), α en la inmunoglobulina A (IgA), μ en la inmunoglobulina M (IgM), δ en la inmunoglobulina D (IgD) y ε en la inmunoglobulina E (IgE). Los tipos de cadenas ligeras son kappa (κ) y lambda (λ). Las cadenas ligeras y las cadenas pesadas tienen regiones constantes y variables en relación con la secuencia de aminoácidos. La especificidad de clase de cada inmunoglobulina se define por una serie de determinantes antigénicos en las regiones constantes de las cadenas pesadas (γ, α, μ, δ y ε) y de las dos clases principales de cadenas ligeras (κ y λ). La secuencia de aminoácidos de las regiones variables de la molécula de inmunoglobulinas se corresponde con el punto activo de unión al antígeno del anticuerpo.

En la mayor parte de los trastornos clonales de células plasmáticas se produce secreción de moléculas de inmunoglobulinas intactas en forma de proteínas monoclonales (M). Además, puede producirse también una secreción anormal de cadenas ligeras *libres* monoclonales en grandes cantidades, que son liberadas sin estar unidas a las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. En algunos pacientes se pierde por completo la expresión de la cadena pesada y solo se secretan cadenas ligeras libres monoclonales (normalmente conocidas como proteínas de Bence Jones). Todavía con menos frecuencia se secretan exclusivamente cadenas pesadas, lo que da lugar a las enfermedades de cadenas pesadas (ECP). Algunos pacientes con mieloma múltiple no secretan ninguna inmunoglobulina identificable (mieloma no secretor).

TABLA 187-1 TRASTORNOS PROLIFERATIVOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

I. Gammapatías monoclonales premalignas
   - A. Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)
   - B. GMSI asociada a leucemia linfática crónica y linfoma no hodgkiniano
   - C. Gammapatías biclonales y triclonales de significado indeterminado
   - D. Proteinuria de Bence Jones idiopática y GMSI de cadenas ligeras
   - E. Mieloma múltiple latente

II. Gammapatías monoclonales malignas
   - A. Mieloma múltiple y neoplasias malignas relacionadas (IgG, IgA, IgD, IgE y cadenas ligeras libres)
     1. Mieloma múltiple sintomático
     2. Leucemia de células plasmáticas
     3. Mieloma osteoesclerótico (incluyendo síndrome POEMS)
     4. Plasmocitoma óseo solitario
     5. Plasmocitoma solitario extramedular
   - B. Macroglobulinemia de Waldenström (IgM)

III. Enfermedades de cadenas pesadas (ECP)
   - A. ECP-γ
   - B. ECP-α
   - C. ECP-μ

IV. Crioglobulinemia (tipos I, II y III)

V. Amiloidosis por cadenas ligeras de inmunoglobulinas

Ig = inmunoglobulina; POEMS = polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos *(skin)*.

booksmedicos.org

ben reducir en la medida de lo posible. Por ejemplo, una ecografía abdominal permite identificar la enfermedad retroperitoneal voluminosa y una sola radiografía posteroanterior de tórax con la protección adecuada permite identificar la enfermedad mediastínica voluminosa.

A menudo las pacientes pueden continuar el embarazo hasta el final sin tratarse el linfoma.[13] Si se desarrolla una enfermedad sintomática o progresiva, se puede administrar quimioterapia sistémica en el segundo o tercer trimestre con muy poco riesgo de lesionar al feto. Una alternativa muy atractiva a la poliquimioterapia es la administración intermitente de vimblastina como único fármaco, en la dosis mínima que permita controlar los síntomas hasta el parto, tras el cual se administrarían 6-8 ciclos de quimioterapia con múltiples fármacos.

Linfoma de Hodgkin y síndrome de inmunodeficiencia adquirida

En los pacientes con infección por el VIH, la incidencia de linfoma de Hodgkin está aumentada de 5 a 10 veces y el linfoma se manifiesta de forma distinta y tiene una historia natural más agresiva (cap. 393). El linfoma de Hodgkin de los pacientes VIH-positivos se asocia casi siempre a VEB dentro de las células de Hodgkin-Reed-Sternberg. La histología suele ser de tipo celularidad mixta o depleción linfocítica. Esta enfermedad afecta con más frecuencia a lechos extraganglionares, sobre todo a la médula ósea. Más del 80% de los pacientes tienen enfermedad en estado avanzado y la mayoría de los enfermos sufren síntomas B.

Los pacientes muestran tendencia a sufrir infecciones oportunistas y la interacción entre los quimioterápicos y otros medicamentos puede alterar la capacidad del enfermo para tolerar el tratamiento. La mejor opción es combinar agentes antirretrovirales altamente activos (cap. 389), un tratamiento de soporte enérgico con antiherpéticos o antifúngicos y factores de crecimiento estimuladores de los neutrófilos, además de la quimioterapia convencional con múltiples fármacos. Con el tratamiento de soporte adecuado, es posible administrar regímenes como ABVD. Sin embargo, cabe esperar una toxicidad mayor de la normal y, aunque los índices de curación para el linfoma son comparables a los observados en personas VIH-negativas, la supervivencia media global es muy inferior a la de los pacientes no infectados por el VIH, generalmente entre 3 y 4 años.[14]

Linfoma de Hodgkin en ancianos

Los ancianos con linfoma de Hodgkin evolucionan peor. Por ejemplo, la supervivencia global a los 5 años desciende del 80% en pacientes menores de 65 años a menos del 50% en los mayores de esta edad.[A4] Las explicaciones posibles incluyen un estadio más avanzado al diagnóstico, las patologías asociadas, el retraso en el diagnóstico, la estadificación incompleta, el cumplimiento inadecuado de los protocolos de tratamiento y la incapacidad de mantener la intensidad de la dosis.

Hay que destacar que los ancianos consiguen resultados equivalentes a los pacientes más jóvenes cuando reciben dosis de quimioterapia similares. La mejor manera de actuar con los ancianos es tratarlos igual que a los jóvenes, con medidas complementarias de apoyo intensas y añadiendo factores de crecimiento de los neutrófilos si fuera necesario para permitir una administración segura de dosis completa. En los enfermos con procesos pulmonares o cardíacos de base, puede ser necesario reducir o eliminar la bleomicina o la doxorubicina, respectivamente.

PERSPECTIVAS FUTURAS

La capacidad de determinar patrones de expresión de múltiples genes e identificar los polimorfismos genéticos asociados a tumores malignos específicos puede mejorar nuestros conocimientos sobre la génesis molecular del linfoma de Hodgkin, entre otros.[15] Los agentes terapéuticos dirigidos de manera más específica contra las células de Hodgkin-Reed-Sternberg malignas, como los que acoplan un anticuerpo frente al antígeno CD30 a una toxina celular, han demostrado ser muy eficaces y han dado lugar a resultados muy prometedores respecto a los resultados que se consiguen con el tratamiento.[A5]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;366:399-408.

A2. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379:1791-1799.

A3. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013;31:684-691.

A4. Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles ≥ baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol.* 2014;25:1622-1628.

A5. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011;365:203-212.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

187

TRASTORNOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

S. VINCENT RAJKUMAR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los trastornos de células plasmáticas son enfermedades neoplásicas o posiblemente neoplásicas que se asocian a proliferación clonal de células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas (tabla 187-1). Se caracterizan por la secreción de proteínas homogéneas a nivel electroforético e inmunitario (monoclonales) que representan moléculas de inmunoglobulinas intactas o incompletas. Las proteínas monoclonales se suelen denominar proteínas M, proteínas del mieloma o paraproteínas.

Entre los síndromes asociados a los trastornos de células plasmáticas y de proteínas monoclonales se encuentran los procesos premalignos (gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple quiescente), las neoplasias malignas (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström) y algunos trastornos relacionados fundamentalmente con las propiedades exclusivas de la proteína monoclonal secretada (crioglobulinemia, amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulina [AL], enfermedad por depósito de cadenas ligeras) (v. tabla 187-1).[1]

Inmunoglobulinas del suero

Las inmunoglobulinas intactas están constituidas por dos cadenas polipeptídicas pesadas (H) de la misma clase y subclase y dos cadenas polipeptídicas ligeras (L) del mismo tipo (cap. 45). Las cadenas polipeptídicas pesadas se denominan con letras griegas: γ en la inmunoglobulina G (IgG), α en la inmunoglobulina A (IgA), μ en la inmunoglobulina M (IgM), δ en la inmunoglobulina D (IgD) y ε en la inmunoglobulina E (IgE). Los tipos de cadenas ligeras son kappa (κ) y lambda (λ). Las cadenas ligeras y las cadenas pesadas tienen regiones constantes y variables en relación con la secuencia de aminoácidos. La especificidad de clase de cada inmunoglobulina se define por una serie de determinantes antigénicos en las regiones constantes de las cadenas pesadas (γ, α, μ, δ y ε) y de las dos clases principales de cadenas ligeras (κ y λ). La secuencia de aminoácidos de las regiones variables de la molécula de inmunoglobulinas se corresponde con el punto activo de unión al antígeno del anticuerpo.

En la mayor parte de los trastornos clonales de células plasmáticas se produce secreción de moléculas de inmunoglobulinas intactas en forma de proteínas monoclonales (M). Además, puede producirse también una secreción anormal de cadenas ligeras *libres* monoclonales en grandes cantidades, que son liberadas sin estar unidas a las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. En algunos pacientes se pierde por completo la expresión de la cadena pesada y solo se secretan cadenas ligeras libres monoclonales (normalmente conocidas como proteínas de Bence Jones). Todavía con menos frecuencia se secretan exclusivamente cadenas pesadas, lo que da lugar a las enfermedades de cadenas pesadas (ECP). Algunos pacientes con mieloma múltiple no secretan ninguna inmunoglobulina identificable (mieloma no secretor).

TABLA 187-1 TRASTORNOS PROLIFERATIVOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

I. Gammapatías monoclonales premalignas
   - A. Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)
   - B. GMSI asociada a leucemia linfática crónica y linfoma no hodgkiniano
   - C. Gammapatías biclonales y triclonales de significado indeterminado
   - D. Proteinuria de Bence Jones idiopática y GMSI de cadenas ligeras
   - E. Mieloma múltiple latente

II. Gammapatías monoclonales malignas
   - A. Mieloma múltiple y neoplasias malignas relacionadas (IgG, IgA, IgD, IgE y cadenas ligeras libres)
     1. Mieloma múltiple sintomático
     2. Leucemia de células plasmáticas
     3. Mieloma osteoesclerótico (incluyendo síndrome POEMS)
     4. Plasmocitoma óseo solitario
     5. Plasmocitoma solitario extramedular
   - B. Macroglobulinemia de Waldenström (IgM)

III. Enfermedades de cadenas pesadas (ECP)
   - A. ECP-γ
   - B. ECP-α
   - C. ECP-μ

IV. Crioglobulinemia (tipos I, II y III)

V. Amiloidosis por cadenas ligeras de inmunoglobulinas

Ig = inmunoglobulina; POEMS = polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos *(skin)*.

booksmedicos.org

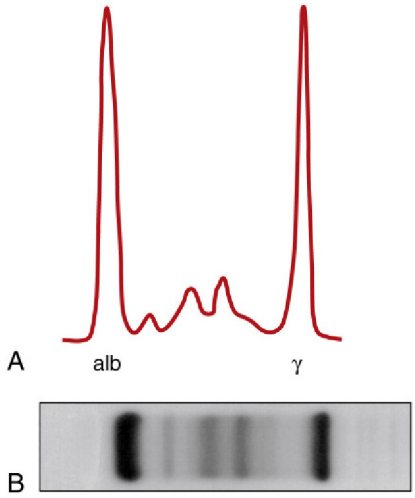

FIGURA 187-1. Electroforesis de las proteínas del suero que muestra una proteína monoclonal (M). A. Patrón monoclonal de las proteínas del suero registrado con un densitómetro después de la electroforesis en gel de agarosa: pico alto de base estrecha y movilidad γ. **B.** Patrón monoclonal de la electroforesis del suero en gel de agarosa (ánodo a la izquierda): banda localizada densa que representa la proteína monoclonal de movilidad γ. (Tomado de Kyle RA, Katzmann JA. Immunochemical characterization of immunoglobulins. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology.* 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 1997:156, con autorización de la American Society for Microbiology.)

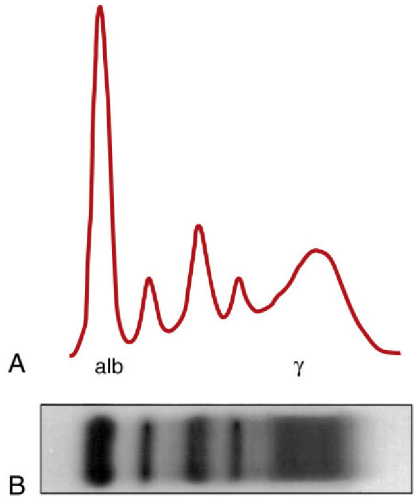

FIGURA 187-2. Electroforesis de las proteínas del suero que muestra aumento de las inmunoglobulinas policlonales. A. Patrón policlonal de un registro densitométrico de un gel de agarosa: pico de base ancha de movilidad γ. **B.** Patrón policlonal de la electroforesis en gel de agarosa (ánodo a la izquierda). La banda de la derecha se ensancha y se extiende por toda la zona γ. (Tomado de Kyle RA, Katzmann JA. Immunochemical characterization of immunoglobulins. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology.* 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 1997:156, con autorización de la American Society for Microbiology.)

Identificación de las proteínas monoclonales

La electroforesis de las proteínas del suero y la orina detecta la proteína M como un pico estrecho (como la aguja de una iglesia) en el trazado densitométrico o como una banda densa y definida en el gel de agarosa (fig. 187-1). La electroforesis también permite la cuantificación de las proteínas M. Las cadenas ligeras monoclonales (proteinemia de Bence Jones) se reconocen pocas veces en la electroforesis del suero, aunque se detectan fácilmente en la electroforesis de la orina. La electroforesis de la orina precisa la obtención de una muestra de orina de 24 h.

La inmunofijación del suero y la orina se realiza cuando se detecta un pico o una banda en la electroforesis de proteínas para identificar los tipos de proteína M como cadena ligera o pesada. La inmunofijación también es una prueba más sensible que la electroforesis de las proteínas, y siempre se debe realizar combinada con electroforesis cuando se sospeche por primera vez mieloma múltiple u otros trastornos relacionados para detectar proteínas M no mensurables que se pueden pasar por alto en la electroforesis. Esto es particularmente importante en el mieloma oligosecretor, la amiloidosis primaria y el plasmocitoma solitario, y después del tratamiento con éxito del mieloma múltiple o la macroglobulinemia. En estos casos, una proteína M pequeña puede quedar oculta por las bandas β o γ normales del gel de electroforesis y no percibirse.

Hay que distinguir las proteínas monoclonales de un exceso de inmunoglobulinas policlonales (uno o más tipos de cadenas pesadas y ligeras de tipo κ o λ, limitadas en general a la región γ), que producen un pico de base ancha o una banda ancha (fig. 187-2). Este hallazgo se asocia a estados infecciosos o inflamatorios, incluida la enfermedad hepática crónica.

Detección de cadenas ligeras libres en suero

La determinación de las cadenas ligeras libres en suero mide la concentración de cadenas ligeras κ y λ de las inmunoglobulinas (es decir, cadenas ligeras que no están unidas a inmunoglobulinas intactas). Un cociente de cadenas ligeras libres κ/λ anormal (normal: 0,26-1,65) indica un exceso de una cadena ligera frente a la otra y se considera que representa un incremento monoclonal de la correspondiente cadena. El método de análisis de las cadenas ligeras libres en el suero es más sensible que la electroforesis y la inmunofijación para la detección de cadenas ligeras monoclonales libres, y es útil para la evaluación diagnóstica de los trastornos de células plasmáticas y la estratificación del riesgo.

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

DEFINICIÓN

La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI; denominada antes gammapatía monoclonal benigna) es un trastorno clonal premaligno de células plasmáticas que se caracteriza por la presencia de una proteína M sérica en personas que no tienen datos de mieloma múltiple, macroglobulinemia, amiloidosis u otras enfermedades relacionadas. La GMSI se define como una concentración sérica de proteína M inferior a 3 g/dl, menos del 10% de células plasmáticas clonales en la médula y ausencia de lesiones líticas óseas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal que se puedan explicar por un trastorno de células plasmáticas. El principal significado clínico de la GMSI es que se asocia a un riesgo durante toda la vida de transformación en mieloma o en otra neoplasia maligna relacionada con una incidencia fija pero continua del 1% al año.

EPIDEMIOLOGÍA

Más del 50% de pacientes en los que se detecta una proteína M sérica tienen GMSI (fig. 187-3). La prevalencia de GMSI en la población general aumenta con la edad, desde el 1% en personas de 50-60 años hasta más del 5% en mayores de 70 años.[2] La prevalencia ajustada por edades es mayor en hombres que en mujeres, y es doble en negros que en blancos. Se observa una mayor prevalencia de GMSI y de mieloma múltiple entre los familiares de las personas con gammapatías monoclonales.

BIOPATOLOGÍA

La GMSI representa una expansión limitada y no maligna de células plasmáticas monoclonales. Se desconoce la causa de la GMSI, aunque la edad, el sexo masculino, los antecedentes familiares, la inmunodepresión y la exposición a determinados pesticidas son factores de riesgo conocidos. Se ha planteado la hipótesis de que la infección, la inflamación y otros estímulos antigénicos, actuando de manera concertada con la aparición de alteraciones citogenéticas en las células plasmáticas, son los fenómenos patogénicos iniciales en la mayoría de los pacientes. En aproximadamente el 40% de los casos, la GMSI se asocia a translocaciones en las células plasmáticas que afectan al gen de las cadenas pesadas (IgH) de las inmunoglobulinas del cromosoma 14q32 (GMSI con translocación de IgH). Las translocaciones primarias de IgH que se dan en la GMSI a menudo afectan a uno de cinco locus cromosómicos asociados recurrentes: 11q13 (*CCND1* [gen de la ciclina D1]), 4p16.3 (*FGFR3* y *MMSET*), 6p21 (*CCND3* [gen de la ciclina D3]), 16q23 *(c-maf)* y 20q11 *(mafB).*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La GMSI es asintomática y habitualmente se diagnostica de manera casual por las pruebas de laboratorio. Los enfermos con GMSI evolucionan a mieloma múltiple o a una neoplasia maligna relacionada con una incidencia aproximada del 1% anual. El intervalo desde que se detecta la proteína M hasta que se diagnostica la enfermedad grave oscila entre 1 y 32 años (mediana de 10,6 años), y el riesgo relativo respecto a una población testigo es 25 para la progresión a mieloma múltiple, 8,4 para la aparición de amiloidosis primaria, 46 para la macroglobulinemia de Waldenström, 2,4 para la aparición de otras formas de linfoma no hodgkiniano y 8,5 para el plasmocitoma.

DIAGNÓSTICO

La GMSI se distingue del mieloma múltiple franco y latente por el tamaño de la proteína M, el porcentaje de células plasmáticas en la médula y la presencia o ausencia de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas líticas

booksmedicos.org

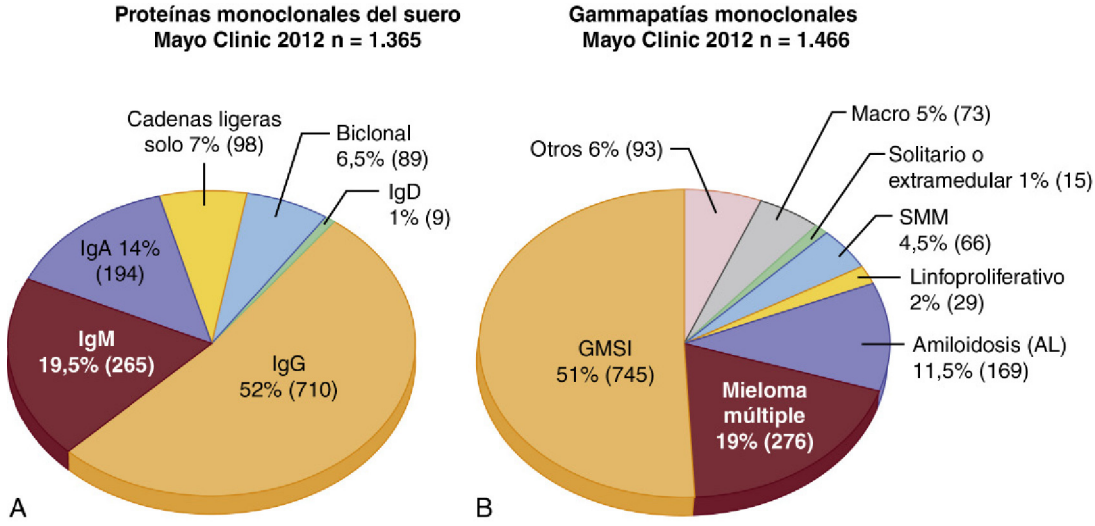

FIGURA 187-3. Gammapatía monoclonal. A. Distribución de las proteínas monoclonales del suero en pacientes atendidos en la Mayo Clinic. **B.** Diagnósticos de casos de gammapatía monoclonal atendidos en la Mayo Clinic. GMSI = gammapatía monoclonal de significado indeterminado; Ig = inmunoglobulina; Macro = macroglobulinemia de Waldenström; MML = mieloma múltiple latente.

(tabla 187-2). Como la anemia y la insuficiencia renal son relativamente frecuentes en los ancianos con GMSI, deben investigarse bien las causas de estos trastornos con pruebas de laboratorio adecuadas. Por ejemplo, en un paciente con anemia se deben realizar pruebas para descartar deficiencias de hierro, vitamina B_{12} o folato. En algunos casos, como la insuficiencia renal no explicada, puede ser necesaria una biopsia renal. Solo se puede considerar que están afectados por un mieloma o por neoplasias malignas relacionadas con él los pacientes con datos sólidos de lesiones orgánicas que se consideren relacionadas directamente con un trastorno de células plasmáticas.

Aunque en el mieloma múltiple o la macroglobulinemia de Waldenström es más frecuente observar una disminución de las concentraciones de inmunoglobulinas que no son de tipo M (es decir, las inmunoglobulinas policlonales o de fondo normales), esa reducción se evidencia también en casi el 40% de los pacientes con GMSI.

Asociación de la GMSI con otras enfermedades

La GMSI se asocia a numerosas enfermedades. Sin embargo, como el 3% de la población general mayor de 50 años tiene GMSI, a menudo es difícil determinar si las asociaciones descritas son causales o coincidentes. Se han verificado algunas asociaciones en estudios epidemiológicos; entre ellas están la neuropatía periférica (cap. 420), la glomerulonefritis proliferativa, la trombosis venosa profunda (cap. 81), la osteoporosis (cap. 243) y los síndromes linfoproliferativos (cap. 185). También se produce una forma secundaria de GMSI cuando se produce inmunodepresión después del trasplante de órganos (cap. 49) y del trasplante de células progenitoras autólogas o alogénicas (cap. 178). También se detectan proteínas M en el suero de algunos pacientes con leucemia linfocítica crónica (cap. 184), aunque no tienen ningún efecto reconocible sobre la evolución clínica.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con neuropatía periférica sensitivomotora de origen desconocido (cap. 420) tienen una gammapatía monoclonal asociada (neuropatía asociada a gammapatía monoclonal). En la mitad de estos pacientes, la proteína M se une a la glucoproteína asociada a la mielina. Estos pacientes tienen una neuropatía más sensitiva que motora y de evolución lenta, que comienza en los extremos distales de la extremidad y se extiende en sentido proximal. Las manifestaciones clínicas y electrodiagnósticas de la neuropatía de la GMSI recuerdan a las de una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Habitualmente se acepta una relación en pacientes más jóvenes y en los que no tienen otras enfermedades que se sabe que producen neuropatía, y en los cuales la neuropatía sea grave y progresiva. Los abordajes terapéuticos incluyen plasmaféresis y, en ocasiones, quimioterapia (similar a la del mieloma para las proteínas monoclonales IgG e IgA, y rituximab o regímenes basados en rituximab para la proteína monoclonal IgM; v. la sección siguiente sobre tratamiento del mieloma múltiple).

Se considera igualmente que la gammapatía monoclonal es la causa subyacente de aproximadamente el 50% de las glomerulonefritis proliferativas idiopáticas, incluidas la glomerulonefritis membranoproliferativa y la glomerulopatía por C3 (cap. 121). Se sabe que determinados trastornos cutáneos también se asocian a GMSI. El liquen mixedematoso (mucinosis papulosa, escleromixedema) se asocia a una proteína IgG γ. La piodermia gangrenosa (cap. 440) y el xantogranuloma necrobiótico son otros trastornos cutáneos asociados.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

No se necesita tratamiento para la GMSI. Se puede evaluar a los pacientes de riesgo bajo (tabla 187-3) cuando se produzcan síntomas indicativos de mieloma o de otro trastorno relacionado. En todos los demás pacientes con GMSI se deben realizar mediciones seriadas de las concentraciones de proteína M en suero y orina, junto a una revaluación periódica de los demás hallazgos clínicos y de laboratorio, para determinar si existe un mieloma múltiple u otro trastorno relacionado. En general se debe repetir cada 6 meses la electroforesis, el hemograma completo y las concentraciones de creatinina y calcio, y, si está estable, posteriormente cada año.

PRONÓSTICO

La distinción entre el paciente con GMSI en el que el trastorno permanecerá estable durante toda la vida y otro en el cual evolucionará a mieloma múltiple, macroglobulinemia o un trastorno relacionado puede ser difícil cuando se identifica por vez primera la proteína M. El tamaño y el tipo de la proteína M en el momento del diagnóstico de la GMSI y un cociente anormal de cadenas ligeras libres en suero son factores pronósticos de progresión (v. tabla 187-3). En un estudio sueco de 728 casos de GMSI observados durante un período de hasta 30 años se evidenció un riesgo acumulado de desarrollar un proceso linfoide del 15,4% y un riesgo acumulado de progresar a un mieloma múltiple del 10,6% (riesgo anual, 0,5% aproximadamente). Se observó una asociación significativa entre la progresión y tres factores: 1) una proporción anormal de cadenas ligeras libres ($< 0{,}26$ o $> 1{,}65$); 2) una concentración de proteína M de 1,5 g/dl o superior, y 3) una reducción de las concentraciones de uno o dos isotipos de inmunoglobulinas no implicadas (inmunoparesia).[3] Los dos primeros coinciden con los factores considerados por el grupo de la Mayo Clinic (v. tabla 187-3).

GAMMAPATÍAS BICLONALES

Las gammapatías biclonales se producen en al menos el 5% de los pacientes con trastornos clonales de células plasmáticas. Una gammapatía biclonal de significado incierto (análoga a la GMSI) supone aproximadamente dos tercios de estos pacientes. Los demás tienen mieloma múltiple, macroglobulinemia u otro síndrome linfoproliferativo. Raras veces se pueden producir gammapatías triclonales.

GMSI DE CADENAS LIGERAS Y PROTEINURIA DE BENCE JONES IDIOPÁTICA

El diagnóstico de GMSI típica precisa la expresión de un tipo de cadena pesada intacta. En algunos pacientes puede producirse un trastorno clonal premaligno de células plasmáticas caracterizado por la presencia de cadenas ligeras e inmunoglobulinas monoclonales sin expresión de cadenas pesadas (GMSI de cadenas ligeras).[4] Por definición, estos pacientes no deben presentar indicios de daños de órganos terminales atribuibles a la cadena ligera, y el porcentaje de células plasmáticas medulares clonales debe ser inferior al 10%. No está indicado ningún tratamiento salvo que se produzca progresión hacia una neoplasia maligna.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 187-2 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

TRASTORNO	DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD
Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)	Se deben cumplir los tres criterios: 1. Proteína monoclonal sérica (IgG, IgA o IgM) < 3 g/dl 2. Células plasmáticas clonales en la médula ósea < 10% 3. Ausencia de lesión orgánica como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas atribuibles al trastorno proliferativo de células plasmáticas (o, en caso de GMSI por IgM, sin datos de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfoadenopatía o hepatoesplenomegalia que puedan atribuirse al trastorno linfoproliferativo subyacente)
GMSI de cadenas ligeras	Se deben cumplir los seis criterios: 1. Proporción anormal de CLL (< 0,26 o > 1,65) 2. Mayor concentración de la correspondiente cadena ligera implicada (aumento de CLL κ en pacientes con una proporción > 1,65 y aumento de CLL λ en pacientes con una proporción < 0,26) 3. Ausencia de expresión de cadenas pesadas de inmunoglobulinas en la inmunofijación 4. Ausencia de daños en órganos terminales que puedan atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas 5. Células plasmáticas medulares clonales < 10% 6. Proteína monoclonal urinaria < 500 mg/24 h
Mieloma múltiple latente (también conocido como mieloma múltiple asintomático)	Se deben cumplir ambos criterios: 1. Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA) ≥ 3 g/dl (o proteína monoclonal urinaria ≥ 500 mg/24 h) y/o células plasmáticas medulares clonales 10-60% 2. Ausencia de acontecimientos definidores del mieloma o la amiloidosis
Mieloma múltiple	Se deben cumplir ambos criterios: 1. Células plasmáticas medulares clonales ≥ 10% o plasmocitoma óseo o extramedular confirmado mediante biopsia 2. Uno o varios de los siguientes acontecimientos definidores del mieloma: • Pruebas de daños en órganos terminales que puedan atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacente, específicamente: • Hipercalcemia: calcio sérico > 1 mg/dl (> 0,25 mmol/l) por encima del límite superior normal o > 11 mg/dl (> 2,75 mmol/l) • Insuficiencia renal: eliminación de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica > 2 mg/dl (> 177 μmol/l) • Anemia: concentración de hemoglobina > 2 g/dl por debajo del límite inferior normal o una concentración de hemoglobina < 10 g/dl • Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en la radiografía ósea, la TC o la PET-TC • Uno o varios de los siguientes biomarcadores de malignidad: • Porcentaje de células plasmáticas medulares clonales ≥ 60% • Proporción de cadenas ligeras libres en suero afectadas:no afectadas ≥ 100 (la concentración de cadenas ligeras libres afectadas debe ser ≥ 100 mg/l) • Más de una lesión focal en la RM (al menos de 1 mm de tamaño)
Macroglobulinemia de Waldenström	Se deben cumplir ambos criterios: 1. Gammapatía monoclonal por IgM (independientemente del tamaño de la proteína M) 2. Infiltración linfoplasmocítica en la médula ósea > 10% (habitualmente intertrabecular) por linfocitos pequeños con diferenciación plasmocitoide o de células plasmáticas e inmunofenotipo típico (expresión en la superficie de IgM^+, $CD5^{+/-}$, $CD10^-$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD23^-$) que excluye satisfactoriamente otros trastornos linfoproliferativos, como leucemia linfática crónica y linfoma de células del manto
Macroglobulinemia de Waldenström latente (también denominada macroglobulinemia de Waldenström indolente o asintomática)	Se deben cumplir ambos criterios: 1. Proteína monoclonal IgM sérica ≥ 3 g/dl y/o infiltración linfoplasmocítica en la médula ósea ≥ 10% 2. Sin datos de lesión orgánica como anemia, sistemas constitucionales, hiperviscosidad, linfoadenopatía o esplenomegalia atribuibles a un trastorno proliferativo de células linfoplasmocíticas
Plasmocitoma solitario	Se deben cumplir los cuatro criterios: 1. Lesión solitaria confirmada mediante biopsia de hueso o tejidos blandos con datos de células plasmáticas clonales 2. Médula ósea normal sin datos de células plasmáticas clonales 3. Estudio esquelético normal y RM de columna vertebral y pelvis o PET-TC (excepto para la lesión solitaria primaria) 4. Ausencia de lesión orgánica como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas atribuibles a un trastorno proliferativo de células plasmáticas
Síndrome POEMS	Se deben cumplir los cuatro criterios: 1. Presencia de un trastorno de células plasmáticas monoclonales (casi siempre de tipo λ) 2. Neuropatía periférica 3. Cualquiera de los tres siguientes criterios mayores: lesiones óseas escleróticas, enfermedad de Castleman, concentraciones elevadas de factor de crecimiento endotelial vascular 4. Cualquiera de los siguientes siete criterios menores: organomegalia, edema, endocrinopatía (excepto diabetes mellitus e hipotiroidismo), cambios cutáneos típicos, papiledema, trombocitosis, policitemia Los criterios deben tener una relación temporal entre sí, sin ninguna otra causa atribuible

CLL = cadena ligera libre; PET = tomografía por emisión de positrones; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada.
Tomado de Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated Criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology* 2014;15:e538-e548, y Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23:3-9.

MIELOMA MÚLTIPLE

DEFINICIÓN

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas que se caracteriza por infiltración de la médula ósea y destrucción esquelética extensa que produce anemia, dolor óseo y fracturas. El mieloma múltiple (denominado habitualmente mieloma) se define por la presencia del 10% o más de células plasmáticas clonales en el estudio de la médula ósea o de un plasmocitoma confirmado mediante biopsia; e indicios de uno o más acontecimientos definidores del mieloma (v. tabla 187-2).[5] Se deben diferenciar los pacientes con mieloma múltiple de aquellos con GMSI o mieloma múltiple latente.

EPIDEMIOLOGÍA

El mieloma múltiple representa el 1% de los tumores malignos y un poco más del 10% de todas las neoplasias malignas hemáticas en EE. UU. La incidencia anual de mieloma múltiple es 4 por 100.000. La incidencia en negros casi duplica a la descrita en blancos. El mieloma múltiple es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres. La mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 65 años, y solo el 2% tienen menos de 40 años.

BIOPATOLOGÍA

La causa del mieloma múltiple no está clara. Puede estar implicada la exposición a la radiación, al benceno y a otros disolventes orgánicos, herbicidas e insecticidas. Se han descrito casos familiares en dos o más familiares en primer grado y en gemelos idénticos.

Casi todos los casos de mieloma evolucionan desde una fase de GMSI, aunque la GMSI se detecta clínicamente antes del diagnóstico de mieloma en tan solo una pequeña proporción de pacientes. La progresión desde GMSI hasta mieloma indica un modelo genético aleatorio simple de dos «golpes» de transformación maligna según el cual el riesgo de progresión es fijo (aproximadamente el 1% al año)

booksmedicos.org

TABLA 187-3 RIESGO DE PROGRESIÓN DE LA GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO A MIELOMA U OTROS TRASTORNOS RELACIONADOS

GRUPO DE RIESGO	RIESGO RELATIVO	RIESGO ABSOLUTO ACUMULADO DE PROGRESIÓN A LOS 20 AÑOS (%)*	RIESGO ABSOLUTO ACUMULADO DE PROGRESIÓN A LOS 20 AÑOS CONSIDERANDO LA MUERTE COMO RIESGO COMPETITIVO (%)†
Riesgo bajo: proteína M sérica < 1,15 g/dl, subtipo de IgG, cociente de cadenas ligeras libres normal (0,26-1,65)	1	5	2
Riesgo bajo-intermedio: cualquier factor anormal	5,4	21	10
Riesgo elevado-intermedio: dos factores anormales	10,1	37	18
Riesgo elevado: los tres factores anormales	20,8	58	27

*Las estimaciones de esta columna representan el riesgo de progresión suponiendo que los pacientes no mueran por otra causa durante este período.
†Las estimaciones de esta columna representan el riesgo de progresión calculado utilizando un modelo que asume el hecho de que los pacientes pueden morir por causas no relacionadas durante este tiempo.
Ig = inmunoglobulina.
Modificado de Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood*. 2005;106:812-817. © The American Society of Hematology.
Véase también referencia 3.

independientemente de la duración de la GMSI. Lamentablemente, se desconocen los mecanismos precisos de la progresión, aunque se han descrito varias alteraciones potencialmente patógenas en las células plasmáticas clonales. Entre ellas están mutaciones de *RAS* y *p53*, metilación de p16, alteraciones de *MYC* y translocaciones secundarias. Pueden estar implicadas también en la patogenia modificaciones del microentorno de la médula ósea, como inducción de la angiogénesis y bucles paracrinos anormales en los que participan citocinas como la interleucina 6 (IL-6), que actúa como importante factor de crecimiento de células plasmáticas.

Las lesiones óseas líticas, la osteopenia, la hipercalcemia y las fracturas patológicas de los pacientes con mieloma son una consecuencia de una actividad anormal de los osteoclastos inducida por las células plasmáticas neoplásicas, así como de la inhibición de la diferenciación de los osteoblastos. Los osteoclastos se activan mediante la estimulación del receptor transmembrana RANK (activador del receptor del factor nuclear κB), que pertenece a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral. El ligando de este receptor (RANKL) tiene también un receptor de degradación, la osteoprotegerina (OPG). En el mieloma hay aumento de la expresión de RANKL en los osteoblastos (y posiblemente en las células plasmáticas), acompañado por una reducción de la concentración de OPG. El consiguiente aumento del cociente RANKL/OPG produce activación de los osteoclastos y aumento de la reabsorción y el recambio óseos (cap. 242). Otros factores que pueden influir en la activación de los osteoclastos son un aumento de las concentraciones de proteína inflamatoria macrofágica 1α, factor α derivado de las células estromales, IL-3, IL-1β e IL-6. Además de estos cambios que favorecen la activación osteoclástica, se produce simultáneamente una supresión de los osteoblastos mediada por un aumento de las concentraciones de IL-3, IL-7 o dickkopf 1 (DKK1). Esta combinación da lugar a la osteopatía osteolítica pura, que es la característica distintiva del mieloma múltiple.

Alteraciones citogenéticas

Como ya se ha discutido (v. «Biopatología», anteriormente), se observan translocaciones primarias que afectan al locus de la IgH (cromosoma 14q32) en hasta el 40% de los pacientes con mieloma múltiple (mieloma con translocación de IgH o no hiperdiploide). Aproximadamente el 40% de los pacientes no tienen translocaciones de IgH, pero sí tienen trisomías (mieloma hiperdiploide); el 15% presentan trisomías y translocaciones de IgH, y el 5% tienen otras anomalías. Aunque las trisomías y las translocaciones primarias de IgH se producen en el estadio de GMSI, la respuesta al tratamiento y el pronóstico del mieloma dependen de la anomalía específica subyacente (tabla 187-4). Aparte de estas alteraciones citogenéticas, se producen otras alteraciones citogenéticas secundarias como fenómenos tardíos durante la evolución del mieloma sintomático; entre ellas hay mutaciones activadoras de N- y K-*ras*, mutaciones inactivadoras de *p53* y alteraciones de la regulación de c-*MYC*. Las deleciones completas o parciales del cromosoma 13 están bien descritas en el mieloma y tienen valor pronóstico, aunque también se producen en la fase de GMSI.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

El dolor óseo, sobre todo en la espalda o el tórax y con menos frecuencia en las extremidades, está presente en el momento del diagnóstico en más de dos tercios de los pacientes (tabla 187-5). La estatura del paciente puede reducirse varios centímetros por el aplastamiento vertebral. Es frecuente encontrar debilidad y astenia, que a menudo se asocian a anemia. La fiebre es poco frecuente y, cuando aparece, se suele relacionar con una infección. En algunos pacientes, el dato inicial es una infección. Otros síntomas pueden deberse a insuficiencia renal, hipercalcemia, síndrome nefrótico, radiculopatía o amiloidosis (cap. 188).

TABLA 187-4 ESTADIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

ESTADIO/FACTOR DE RIESGO	SUPERVIVENCIA MEDIA
SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIFICACIÓN	
Estadio I (β_2-microglobulina sérica < 3,5 mg/l y albúmina sérica ≥ 3,5 g/dl)	62 meses
Estadio II (ni estadio I ni estadio III)	44 meses
Estadio III (β_2-microglobulina sérica ≥ 5,5 mg/l)	29 meses
ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO*	
Mieloma de riesgo alto (cualquiera de las siguientes en ausencia de trisomías): Translocaciones t(14;16), t(14;20) Deleción 17p	24-36 meses
Mieloma de riesgo intermedio Translocación t4;14	Similar al mieloma de riesgo estándar con inducción a base de bortezomib, trasplante y mantenimiento
Mieloma de riesgo estándar Translocaciones t(11;14), t(6;14) Trisomías	84-120 meses
OTROS FACTORES PRONÓSTICOS ADVERSOS	
Concentración elevada de lactato deshidrogenasa	
Mal estado funcional	
Células plasmáticas circulantes aumentadas	
Morfología plasmoblástica	
Índice aumentado de etiquetado de células plasmáticas ≥ 1%	

*Se detectan generalmente en células plasmáticas clonales mediante hibridación *in situ* fluorescente de las células plasmáticas.

Exploración física

La palidez es el hallazgo clínico más frecuente. El hígado se puede palpar en el 5% de los pacientes y el bazo en el 1%. Puede encontrarse dolor a la palpación en los puntos de afectación ósea. La radiculopatía se puede deber a una fractura por compresión vertebral. En ocasiones se pueden palpar los plasmocitomas extramedulares.

DIAGNÓSTICO

Hallazgos de laboratorio

Se encuentra inicialmente anemia normocítica y normocrómica (cap. 158) en el 75% de los pacientes, pero al final afecta a casi todos los enfermos. La electroforesis de las proteínas séricas muestra una proteína M en el 80% de los pacientes. Con la inmunofijación del suero se puede detectar una proteína M en el 93% de los pacientes. Cuando se combinan estos estudios del suero con electroforesis e inmunofijación de la orina se puede detectar una proteína M en el 97% de los pacientes con mieloma. El análisis de las cadenas ligeras libres en suero es más cómodo y se puede utilizar en lugar de los estudios urinarios para la evaluación diagnóstica. El tipo de proteína M es IgG en el 52% de los casos, IgA en el 21%, cadenas ligeras de forma exclusiva (proteinemia de Bence Jones) en el 16%, IgD en el 2% y una gammapatía biclonal en el 2%; el tipo de cadena ligera es κ en el 65% de los casos y λ en el 35%. En el 3% de los pacientes no se puede identificar ninguna proteína M secretada; se considera que estos pacientes tienen mieloma no secretor.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 187-5 PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL MIELOMA MÚLTIPLE

HALLAZGOS CLÍNICOS	PORCENTAJE APROXIMADO DE PACIENTES CON ALTERACIÓN EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO
Afectación esquelética: dolor, disminución de la altura, lesiones óseas líticas, fracturas patológicas	80
Anemia (hemoglobina ≤ 12 g/dl): producido principalmente por disminución de la eritropoyesis; produce debilidad y astenia	75
Insuficiencia renal (creatinina sérica ≥ 2 mg/dl): producida principalmente por «riñón de mieloma» por cadenas ligeras o hipercalcemia, raras veces por amiloidosis	20
Hipercalcemia (≥ 11 mg/dl)	15
Amiloidosis por cadenas ligeras	10
Datos de proteína monoclonal por inmunofijación y análisis de cadenas libres en suero	97
Presencia de ≥ 10% células plasmáticas clonales en la médula ósea	96

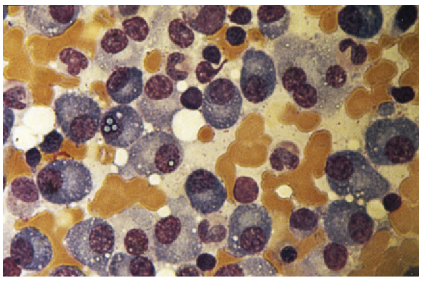

FIGURA 187-4. Mieloma múltiple. Se observa predominio de células plasmáticas en un aspirado de médula ósea.

En la médula ósea, las células plasmáticas clonales suponen más del 10% de las células nucleadas en el 96% de los pacientes (fig. 187-4). En el 4% de los pacientes, el estudio de la médula muestra menos del 10% de células plasmáticas, aunque el paciente cumpla los demás criterios de mieloma, porque la afectación medular en este trastorno puede ser focal en lugar de difusa, por lo que puede ser necesario repetir el estudio de la médula ósea o la biopsia de una lesión ósea o extramedular discreta. En la mayoría de los casos, las células plasmáticas del mieloma expresan Ig^+ citoplásmica, $CD38^+$, $CD45^-$, $CD138^+$, $CD56^+$ y $CD19^+$; solo una pequeña proporción expresan CD10 y el HLA-DR, y el 20% expresan CD20. La clonalidad de las células plasmáticas se establece utilizando el cociente κ/λ, que es anormal en el mieloma (> 4:1, que indica una población clonal κ, o < 1:2, que indica una población clonal λ). Esto es útil para diferenciar la proliferación monoclonal de células plasmáticas del mieloma múltiple de la plasmocitosis reactiva relacionada con enfermedades del tejido conjuntivo, carcinoma metastásico, hepatopatía e infección.

Hallazgos radiológicos

Las radiografías convencionales muestran lesiones líticas en sacabocados (fig. 187-5), osteoporosis o fracturas en casi el 80% de los pacientes. Las vértebras, el cráneo, la caja torácica, la pelvis y los extremos proximales de húmero y fémur son las localizaciones afectadas con más frecuencia. La gammagrafía ósea con tecnecio (Tc) 99m es peor que la radiografía convencional y no se debería utilizar. Cada vez se recurre con más frecuencia a la tomografía por emisión de positrones (fig. 187-6) y a la resonancia magnética para evaluar a aquellos pacientes en los que existen dudas acerca de la magnitud de la carga patológica y a aquellos que manifiestan dolor esquelético pero no presentan anomalías en las radiografías y para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Afectación orgánica

Renal

En el momento del diagnóstico, la concentración plasmática de creatinina está elevada inicialmente en aproximadamente la mitad de los pacientes, y es mayor de 2 mg/dl en el 20%.

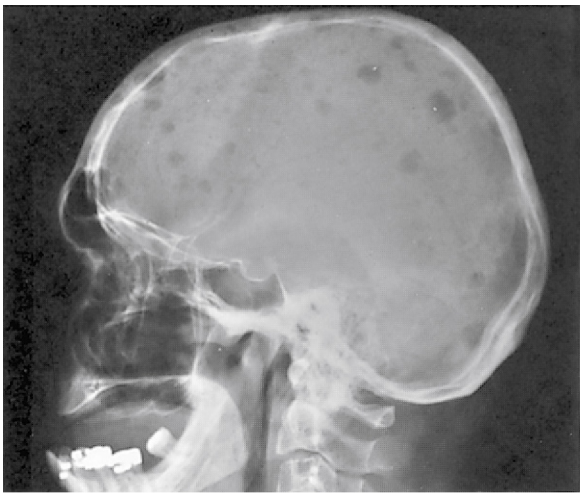

FIGURA 187-5. Radiografía de cráneo de un paciente con mieloma múltiple que muestra múltiples lesiones líticas.

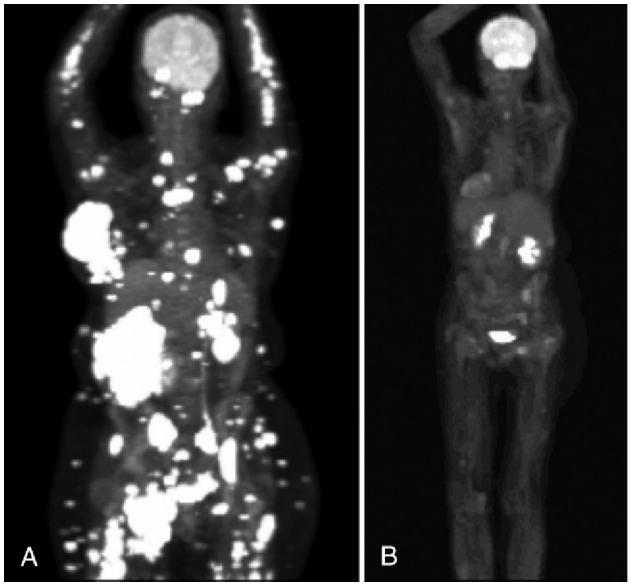

FIGURA 187-6. Tomografía por emisión de positrones en el mieloma múltiple. A. Enfermedad ósea y extramedular extensa. B. Mejoría significativa después de la quimioterapia sistémica del mieloma.

Las dos principales causas de insuficiencia renal son la neuropatía por cilindros de cadenas ligeras *(riñón de mieloma)* y la hipercalcemia. La nefropatía por cilindros de cadenas ligeras se caracteriza por la presencia de grandes cilindros céreos y laminados en los túbulos distales y los túbulos colectores. Los cilindros están constituidos principalmente por cadenas ligeras monoclonales precipitadas. La magnitud de la formación de estos cilindros se correlaciona directamente con la concentración de cadenas ligeras libres en orina y con la gravedad de la insuficiencia renal. La deshidratación puede precipitar una insuficiencia renal aguda.

La hipercalcemia (cap. 245), que aparece inicialmente en el 15-20% de los pacientes, es una causa importante y tratable de insuficiencia renal. Se debe a destrucción ósea. La hiperuricemia puede contribuir a la insuficiencia renal. Aparte de la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras y de la hipercalcemia, hay otros mecanismos por los cuales se puede producir insuficiencia renal en el mieloma. Por ejemplo, se produce amiloidosis de cadenas ligeras (cap. 188) en el 10% de los pacientes, y puede ocasionar síndrome nefrótico, insuficiencia renal o ambos. El síndrome de Fanconi adquirido (cap. 122) se caracteriza por disfunción del túbulo proximal y ocasiona glucosuria, fosfaturia y aminoaciduria. El depósito de cadenas ligeras monoclonales en el glomérulo renal (enfermedad por depósito de cadenas ligeras) puede ocasionar también insuficiencia renal y síndrome nefrótico.

Neurológica

La radiculopatía (cap. 400) es la complicación neurológica aislada más frecuente, suele aparecer en las regiones torácica y lumbosacra, y se debe a compresión nerviosa por la lesión vertebral o por el propio hueso aplastado. Se produce compresión

booksmedicos.org

medular hasta en el 10% de todos los pacientes. La neuropatía periférica (cap. 420) es poco frecuente en el mieloma múltiple, y cuando se produce se debe en general a amiloidosis. Es raro que las células del mieloma infiltren de forma difusa las meninges. Los plasmocitomas intracraneales casi siempre representan extensión directa de las lesiones mielomatosas craneales.

Otras formas de afectación sistémica

La hepatomegalia por infiltración por células plasmáticas es poco frecuente. Los plasmocitomas costales son frecuentes y surgen como lesiones óseas expansivas o como masas de tejidos blandos. La incidencia de infecciones se incrementa en pacientes con un mieloma múltiple. Históricamente, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* han sido los patógenos más frecuentes, pero actualmente las bacterias gramnegativas causan más de la mitad de las infecciones. La propensión a la infección se explica por deterioro de la respuesta humoral, deficiencia de inmunoglobulinas normales y neutropenia. Puede producirse hemorragia por revestimiento de las plaquetas por la proteína M. Los pacientes con mieloma tienen aumento del riesgo de trombosis venosa profunda, especialmente en relación con su tratamiento (v. más adelante).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

No se debe tratar a los pacientes con GMSI o mieloma múltiple latente hasta que aparezcan datos de mieloma múltiple. El abordaje del tratamiento del mieloma múltiple se ilustra en la figura 187-7.

Tratamiento inicial de los pacientes que son candidatos a trasplante de células progenitoras autólogas

En el 50% aproximado de pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente que son candidatos a trasplante de células progenitoras autólogas por su buen nivel funcional, por la ausencia o limitación de patologías asociadas o por su menor edad fisiológica (< 65-70 años), el trasplante de células progenitoras autólogas de sangre periférica (cap. 178) con quimioterapia en dosis altas mejora la supervivencia total en comparación con la quimioterapia convencional.[A1] Actualmente no es posible erradicar el mieloma por completo con los regímenes de acondicionamiento, y las células madre autólogas que se reinfunden suelen estar contaminadas por células del mieloma o precursoras de las mismas. Por eso este tipo de trasplante no consigue la curación, aunque prolonga la supervivencia libre de recidivas y total.

El tratamiento inicial para los candidatos a un trasplante de células madre consiste generalmente en un régimen de inducción que no contenga melfalán durante 4 meses aproximadamente, seguido de la obtención de las células madre. No se han llevado a cabo comparaciones entre los regímenes de inducción más modernos en estudios aleatorizados, y la elección del régimen depende de su disponibilidad y de sus costes.[6] Los regímenes de inducción más utilizados son: lenalidomida más dexametasona en dosis reducidas (Rd); bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD); bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRD); y bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCD) (tabla 187-6). El régimen VTD proporciona mejores índices de respuesta y de supervivencia libre de progresión que la combinación talidomida-dexametasona (TD).[A2] En un estudio aleatorizado, la lenalidomida más dexametasona en dosis baja (40 mg una vez a la semana) se asoció a mayor supervivencia total que la lenalidomida con dexametasona en dosis elevadas (40 mg los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20). En consecuencia, ya no se recomienda la dexametasona en pulsos de dosis elevada para el tratamiento inicial.[A3] Uno de los efectos tóxicos de la combinación de lenalidomida es la trombosis venosa profunda, y se debe tratar a todos los pacientes con ácido acetilsalicílico o un anticoagulante profiláctico.

Después del tratamiento de inducción se obtienen células progenitoras de la sangre periférica adecuadas para uno o dos trasplantes de células progenitoras con el uso de factor estimulador de las colonias de granulocitos con o sin plerixafor o ciclofosfamida para facilitar la movilización. El trasplante de células progenitoras autólogas (cap. 178) se realiza con melfalán, 200 mg/m^2, como

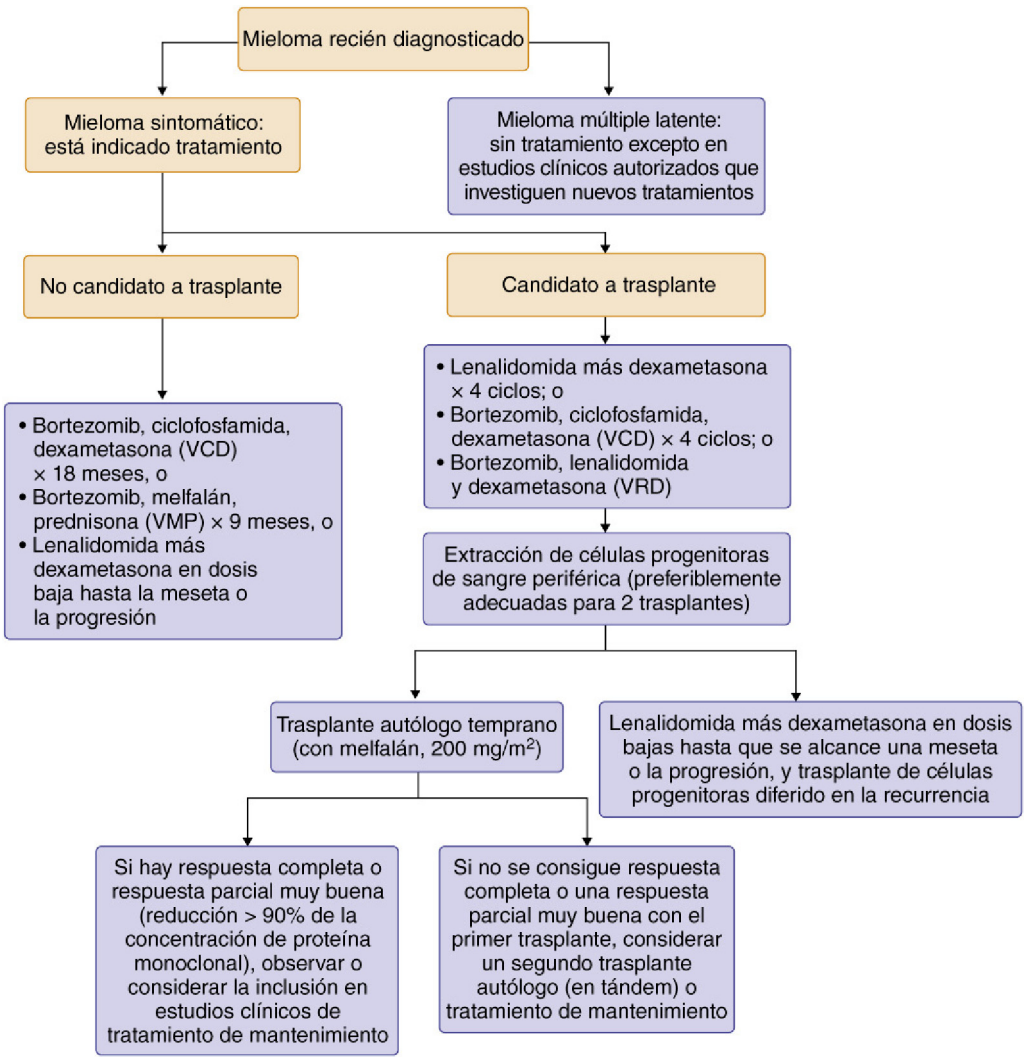

FIGURA 187-7. **Abordaje terapéutico del mieloma múltiple recién diagnosticado.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 187-6 REGÍMENES DE TRATAMIENTO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE RECIÉN DIAGNOSTICADO

RÉGIMEN	DOSIS INICIALES PROPUESTAS*	ÍNDICE DE RESPUESTA GENERAL (%)
REGÍMENES PARA PACIENTES CANDIDATOS Y NO CANDIDATOS A UN TRASPLANTE		
Lenalidomida-dexametasona (Rd)	Lenalidomida, 25 mg por vía oral, en los días 1-21 cada 28 días Dexametasona, 40 mg por vía oral, en los días 1, 8, 15, 22, cada 28 días Repetir cada 4 semanas	70
Bortezomib-talidomida-dexametasona* (VTD)	Bortezomib, 1,3 mg/m^2 i.v., en los días 1, 8, 15, 22 Talidomida, 100-200 mg por vía oral, en los días 1-21 Dexametasona, 20 mg el día de/después de bortezomib (o 40 mg en los días 1, 8, 15, 22) Repetir cada 4 semanas	95
Bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona* (VCD)	Ciclofosfamida, 300 mg/m^2 por vía oral, en los días 1, 8, 15 y 22 Bortezomib, 1,3 mg/m^2 i.v., en los días 1, 8, 15, 22 Dexametasona, 40 mg por vía oral, en los días 1, 8, 15, 22 Repetir cada 4 semanas	90
Bortezomib-lenalidomida-dexametasona* (VRD)	Bortezomib, 1,3 mg/m^2 i.v., en los días 1, 8, 15 Lenalidomida, 25 mg por vía oral, en los días 1-14 Dexametasona, 20 mg en el día de y el día después de bortezomib (o 40 mg en los días 1, 8, 15, 22) Repetir cada 3 semanas	100
REGÍMENES PARA PACIENTES NO CANDIDATOS A UN TRASPLANTE		
Melfalán-prednisona-talidomida (MPT)	Melfalán, 0,25 mg/kg por vía oral, en los días 1-4 (utilice 0,2 mg/kg/día por vía oral en los días 1-4 en pacientes mayores de 75 años) Prednisona, 2 mg/kg por vía oral, en los días 1-4 Talidomida, 100-200 mg por vía oral, en los días 1-28 (utilice dosis de 100 mg en pacientes mayores de 75 años) Repetir cada 6 semanas	70
Bortezomib-melfalán-prednisona* (VMP)	Bortezomib, 1,3 mg/m^2 i.v., en los días 1, 8, 15, 22 Melfalán, 9 mg/m^2 por vía oral, en los días 1-4 Prednisona, 60 mg/m^2 por vía oral, en los días 1-4 Repetir cada 35 días	70

*Dosis de dexametasona y bortezomib reducidas desde la publicación de los estudios iniciales a una posología de una vez por semana.
Reproducido de Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8:479-491.

régimen acondicionador, seguido por la infusión de las células progenitoras de la sangre periférica. En los pacientes que no tienen una respuesta completa o una respuesta parcial muy buena con el primer trasplante autólogo se puede plantear un segundo trasplante.[A4]

Un abordaje alternativo en pacientes con enfermedad de diagnóstico reciente es crioconservar las células progenitoras para su uso futuro tras el tratamiento inicial. Los pacientes siguen después con el tratamiento inicial, como lenalidomida más dexametasona en dosis baja, hasta la progresión o hasta que se alcance una fase de meseta, reservando el trasplante de células progenitoras para la primera recaída. En estudios aleatorizados que comparan el trasplante precoz y tardío no se ven diferencias significativas en la supervivencia entre ambas alternativas. La elección depende de las preferencias del paciente y de otras situaciones clínicas, pero a menudo se prefiere el trasplante precoz porque su mortalidad es baja (< 1%) y se evita la incomodidad, el coste y los posibles efectos secundarios de la quimioterapia prolongada.

Se ha comprobado que, tras el trasplante de células madre, un ciclo corto de bortezomib administrado como consolidación mejora los índices de respuesta y la supervivencia libre de progresión.[A5] Igualmente, algunos estudios parecen indicar que el pronóstico a largo plazo puede mejorar si se administra un tratamiento de mantenimiento prolongado tras el trasplante de células madre autólogas. En estudios aleatorizados, el tratamiento de mantenimiento con lenalidomida (10 mg/día durante los primeros 3 meses, aumentando a 15 mg si el paciente lo tolera) prolonga significativamente la supervivencia libre de progresión, pero puede incrementar la toxicidad y el riesgo de segundas neoplasias.[A6,A7] Se están publicando datos que parecen indicar que la administración de bortezomib de mantenimiento cada 2 semanas puede proporcionar unos efectos beneficiosos similares.[A8] Actualmente, el uso rutinario de la consolidación y el mantenimiento en todos los pacientes tras el trasplante sigue siendo motivo de controversia debido a la falta de unos beneficios generales claros en términos de supervivencia y a los posibles problemas relacionados con la toxicidad, los costes y las repercusiones sobre la calidad de vida. No obstante, se debe considerar la opción de la consolidación y el mantenimiento en los mielomas de riesgo medio y alto (es preferible el mantenimiento con bortezomib) y en los pacientes que no alcanzan una respuesta parcial muy buena o no mejoran con el trasplante (es preferible el mantenimiento con lenalidomida) (véase la tabla 187-4 para consultar las definiciones de mieloma de riesgo medio y alto).

Utilidad del trasplante de médula ósea alogénico

A la mayoría de los pacientes con mieloma múltiple no se les puede realizar un trasplante de médula ósea alogénico por su edad, por la falta de un hermano donante con antígenos HLA concordantes o por un funcionamiento renal, pulmonar o cardíaco inadecuado (cap. 178). No disponemos de datos claros que demuestren las ventajas del trasplante alogénico mieloablativo convencional o del trasplante alogénico no mieloablativo (mini) en comparación con el trasplante de células madre autólogas, y los resultados de los estudios aleatorizados son contradictorios.[A9] La mortalidad en relación con el tratamiento es del 20% aproximadamente. Es mejor reservar los trasplantes alogénicos para el mieloma, para los estudios clínicos o como tratamiento de rescate de segunda línea en pacientes de alto riesgo escogidos que están dispuestos a aceptar la mortalidad tan elevada que conlleva esta intervención.

Tratamiento inicial para pacientes que no son candidatos a un trasplante

Se considera que aproximadamente el 50% de los pacientes recién diagnosticados no son candidatos a un trasplante de células madre debido a su edad avanzada, al mal estado funcional o a las comorbilidades asociadas. Durante décadas, el tratamiento de referencia ha consistido en la administración oral de melfalán y prednisona. Estudios aleatorizados han demostrado que la adición de talidomida o bortezomib a este régimen estándar de melfalán más prednisona permite mejorar la supervivencia global y libre de acontecimientos en comparación con el uso exclusivo de melfalán más prednisona en pacientes con un mieloma recién diagnosticado que no son candidatos a un trasplante.[A10,A11] De acuerdo con estos datos, melfalán y prednisona más talidomida (MPT) o bortezomib (VMP) representan tratamientos válidos para esta población de pacientes. Más recientemente se empiezan a preferir también otros regímenes que no contienen melfalán, como Rd, VRD y VCD, en pacientes que son candidatos a un trasplante de células madre en lugar de utilizar regímenes con melfalán en este grupo de pacientes. En un extenso estudio aleatorizado, la administración de Rd hasta la progresión permitió mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con MPT.[A12] Por el contrario, la adición de lenalidomida a melfalán y prednisona no mejora la supervivencia global y no se recomienda.[A13]

Regímenes como VCD, VRD, MPT y VMP se administran generalmente durante un período de 12-18 meses aproximadamente. El régimen Rd puede administrarse hasta la progresión o durante 18 meses aproximadamente, dependiendo del grado de tolerancia.

Tratamiento del mieloma refractario recurrente

Casi todos los pacientes con mieloma múltiple recidivan al final. La dexametasona en monoterapia, los alquilantes, la talidomida, la lenalidomida y el bortezomib, en monoterapia o combinados, son opciones para el tratamiento del mieloma refractario recurrente. La metilprednisolona, 2 g tres veces a la semana por vía intravenosa durante un mínimo de 4 semanas, con reducción posterior de la dosis a una o dos veces por semana si se consigue respuesta, es útil en pacientes con pancitopenia y se puede asociar a menos efectos secundarios que la dexametasona.

La talidomida (50-200 mg/día por vía oral) produce una respuesta objetiva con una mediana de duración de 1 año en un tercio de los pacientes con

booksmedicos.org

mieloma refractario. Los efectos secundarios incluyen sedación, estreñimiento, neuropatía periférica, exantema, bradicardia y complicaciones trombóticas. La adición de dexametasona a la talidomida aumenta la tasa de respuesta hasta aproximadamente el 50%, y las combinaciones de talidomida, dexametasona y fármacos alquilantes consiguen respuestas mayores del 70% en pacientes con mieloma refractario recurrente.

El análogo de la talidomida lenalidomida se tolera mejor y produce beneficios objetivos en aproximadamente el 40% de los pacientes con mieloma refractario recurrente en monoterapia; cuando se combina con dexametasona mejoran el 60% de los pacientes. La lenalidomida más dexametasona prolonga significativamente el tiempo hasta la progresión y la supervivencia total en comparación con la dexametasona sola. La dosis inicial de lenalidomida es 25 mg por vía oral los días 1 a 21, cada 28 días. La lenalidomida tiene significativamente menos efectos tóxicos no hemáticos que la talidomida; la mielodepresión es el acontecimiento adverso más frecuente.

El bortezomib, un inhibidor de la vía de ubicuitina-proteosoma, actúa por múltiples mecanismos para detener el crecimiento del tumor, la diseminación y la angiogénesis. Produce respuestas objetivas en un tercio de los pacientes con mieloma refractario y es superior a la dexametasona en monoterapia. Normalmente, el bortezomib se combina con dexametasona y otros fármacos activos (p. ej., lenalidomida, talidomida o ciclofosfamida) para aumentar los índices de respuesta. La dosis habitual es 1,3 mg/m^2 por vía subcutánea los días 1, 8, 15 y 22 cada 28 días. La dosis subcutánea una vez por semana produce significativamente menos neuropatías que la administración intravenosa dos veces por semana. Los acontecimientos adversos más frecuentes son efectos secundarios gastrointestinales, cansancio y neuropatías.

Las opciones para tratar a los pacientes con mieloma refractario a lenalidomida y bortezomib consisten en pomalidomida (un análogo de la lenalidomida) y carfilzomib (un nuevo cetoepóxido inhibidor de proteosomas tetrapéptidos).[7,8] La pomalidomida y el carfilzomib proporcionan unos índices de respuesta de aproximadamente el 25% en esta población de pacientes y pueden combinarse con otros fármacos activos para mejorar esos índices. En un estudio aleatorizado, la adición de carfilzomib a la lenalidomida y dexametasona mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión.[A14]

Hay que considerar la posibilidad de que los pacientes con mieloma refractario recidivado participen en estudios clínicos. Entre los fármacos experimentales con actividad como agentes únicos que resultan más prometedores cabe citar el MLN 9708 (un inhibidor de proteosomas por vía oral), el marizomib (inhibidor de proteosomas), el ARRY-520 (inhibidor de la proteína de husos de cinesina), los anticuerpos monoclonales contra CD38 y los inhibidores de cinasas dependientes de la ciclina. Otros fármacos que pueden demostrar actividad en combinación contra fármacos antimieloma convencionales son el panobinostat (inhibidor de la histona desacetilasa) y el elotuzumab (un anticuerpo anti-CS-1).

Utilidad de la radioterapia

La radioterapia paliativa, en una dosis de 20 a 30 Gy, se debe usar solo en pacientes que tengan mieloma múltiple con dolor incapacitante y un proceso focal bien definido que no haya respondido a la quimioterapia, y en pacientes con compresión medular por un plasmocitoma. Los analgésicos combinados con quimioterapia habitualmente permiten controlar el dolor (cap. 30).

Tratamiento de las complicaciones

Hipercalcemia

La hipercalcemia, que afecta al 15-20% de los pacientes en el momento del diagnóstico, se debe sospechar en los pacientes que tengan anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, estreñimiento, debilidad, confusión o estupor. Si la hipercalcemia no se trata, puede producirse insuficiencia renal. La hidratación, si es posible con suero salino isotónico más prednisona (25 mg cuatro veces/día), suele aliviar la hipercalcemia. Se recomiendan los bisfosfonatos, como ácido el zoledrónico o el pamidronato, que corrigen la hipercalcemia en casi todos los pacientes (cap. 243).

Insuficiencia renal

La causa más frecuente de insuficiencia renal aguda es la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras en pacientes que tienen una excreción excesiva de proteína monoclonal con la orina (riñón de mieloma). El tratamiento intensivo de la insuficiencia renal aguda debida a nefropatía por cilindros de cadenas ligeras es fundamental para la supervivencia total a largo plazo. Si el paciente no tiene oliguria, son necesarios líquidos intravenosos con furosemida para mantener una diuresis elevada (100 ml/h). Si se piensa que la causa subyacente es la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras por los hallazgos clínicos (p. ej., cadenas ligeras libres séricas >150 mg/dl) o por la biopsia renal, se recomienda la plasmaféresis a diario durante 5 días para reducir las concentraciones de cadenas ligeras circulantes. Es necesaria la hemodiálisis si se produce azoemia sintomática. El pilar de la terapia es un tratamiento intensivo del mieloma con un régimen como bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD) o bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCD). Es necesario el alopurinol si hay hiperuricemia.

Infección

Es necesario un tratamiento temprano y adecuado de las infecciones bacterianas. Deben platearse antibióticos profilácticos, como el trimetoprim-sulfametoxazol, en pacientes que reciben corticoides en dosis altas. Los pacientes tratados con bortezomib deben recibir aciclovir como profilaxis contra el herpes zóster. La gammaglobulina intravenosa se reserva a pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones graves recurrentes. Las vacunas frente al neumococo y la gripe (cap. 18) se deben administrar a todos los pacientes.

Lesiones esqueléticas

Se debe animar a los pacientes a que se mantengan lo más activos posible pero evitando los traumatismos. El pamidronato (90 mg en infusión intravenosa en un período de 4 h cada 4 semanas) o el ácido zoledrónico (4 mg por vía intravenosa durante al menos 15 min cada 4 semanas) reducen la incidencia de dolor óseo, fracturas patológicas y compresión medular; esta profilaxis se recomienda ahora de forma sistemática en todos los pacientes con afectación ósea por mieloma, y puede mejorar la supervivencia total.[A15] Después de 1 a 2 años, el régimen posológico se puede reducir hasta una vez cada 3 meses en pacientes estables para minimizar el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula, que es una complicación del tratamiento crónico con bisfosfonatos.

La compresión medular por un plasmocitoma extramedular (cap. 400) se debe sospechar en pacientes con dolor dorsal intenso, debilidad o parestesias en los miembros inferiores, o disfunción vesical o intestinal. El tratamiento inicial debe incluir dexametasona o radioterapia. Si se agrava la deficiencia neurológica, será precisa la descompresión quirúrgica.

Otras complicaciones

La hiperviscosidad sintomática (v. más adelante) es menos frecuente que en la macroglobulinemia de Waldenström. La anemia persistente a pesar del tratamiento del mieloma subyacente suele responder a la eritropoyetina.

PRONÓSTICO

Actualmente se considera que el mieloma múltiple es incurable, aunque la supervivencia ha mejorado mucho en los últimos años. La mediana de supervivencia es de aproximadamente 5 años, aunque varía mucho según el estadio clínico y los factores de estratificación del riesgo (v. tabla 187-4).[9] En algunos pacientes se produce una fase terminal aguda o agresiva que se caracteriza por crecimiento tumoral rápido, pancitopenia, masas de los tejidos blandos subcutáneos, reducción de la concentración de proteína M y fiebre; la supervivencia de estos pacientes es de tan solo algunos meses.

ORIENTACIONES FUTURAS

Los esfuerzos futuros se deben orientar a la identificación de nuevos fármacos activos y al desarrollo de combinaciones eficaces de fármacos activos. Se están realizando estudios para mejorar el régimen de acondicionamiento para el trasplante de células progenitoras autólogas e integrar mejor los nuevos tratamientos con el trasplante de células progenitoras.

FORMAS VARIANTES DE MIELOMA MÚLTIPLE

Mieloma múltiple latente

El mieloma múltiple latente (asintomático) se define por la presencia de una concentración de proteína M superior a 3 g/dl en el suero o de 10-60% de células plasmáticas clonales en la médula ósea sin que existan acontecimientos definidores del mieloma ni amiloidosis.[10] Desde el punto de vista biológico, los pacientes con mieloma múltiple latente son parecidos a los pacientes con GMSI, pero corren un riesgo mucho mayor de progresión a un mieloma o a un proceso maligno relacionado: 10% anual durante los primeros 5 años, 5% anual durante los 5 años siguientes y 1-2% anual posteriormente. Debido a ello, deben someterse a un seguimiento más estrecho (cada tres o cuatro veces), aunque no hay que tratarlos a menos que se produzca la progresión a un mieloma múltiple sintomático. En un estudio aleatorizado de pequeñas dimensiones se observó un aumento de la supervivencia al utilizar Rd como tratamiento preventivo en pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo,[A16] pero se necesitan más datos antes de poder recomendar esta opción como medida rutinaria. No obstante, los pacientes con características de riesgo elevadísimo (como una proporción de cadenas ligeras libres en suero ≥ 100 o la presencia de una o más lesiones focales en la resonancia magnética) son candidatos a un tratamiento similar al empleado para el mieloma sintomático debido a que corren riesgo de progresión inminente.

Leucemia de células plasmáticas

Los pacientes con leucemia de células plasmáticas tienen más del 20% de células plasmáticas en sangre periférica, con un recuento absoluto de células plasmáticas de 2.000/μl o mayor.[11] Se considera que la leucemia de células plasmáticas es primaria cuando se diagnostica en fase leucémica (60%), y secundaria cuando corresponde a la transformación leucémica de un mieloma múltiple diagnosticado previamente (40%). Los pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria son más jóvenes y tienen mayor incidencia de hepatoesplenomegalia y linfoadenopatías, mayor recuento plaquetario, menos lesiones óseas, menor componente de proteína M sérica y mayor supervivencia (mediana de 6,8 en comparación con 1,3 meses) que los pacientes con leucemia de células plasmáticas secundaria. El tratamiento de este proceso no es satisfactorio. Una opción razonable, si el estado clínico del paciente lo permite, consiste en prescribir un régimen inicial agresivo a base de bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(VDT-PACE) durante dos ciclos, seguido de un trasplante de células madre autólogas y un tratamiento posterior de mantenimiento con un régimen que contenga bortezomib. La leucemia de células plasmáticas secundaria no suele demostrar una respuesta duradera a la quimioterapia, debido a que los pacientes ya han recibido previamente quimioterapia y se han vuelto resistentes.

Mieloma no secretor

Los pacientes con mieloma no secretor no tienen proteína M en suero ni orina y solo representan el 3% de los casos de mieloma. Para hacer el diagnóstico se debe confirmar la naturaleza clonal de las células plasmáticas de la médula mediante inmunoperoxidasa, inmunofluorescencia o citometría de flujo. El tratamiento y la supervivencia de los pacientes con mieloma no secretor son similares a los descritos en pacientes con mieloma típico. La concentración de cadenas ligeras libres en suero es anormal en más del 60% de los pacientes y permite seguir la respuesta al tratamiento.

Mieloma osteoesclerótico (síndrome POEMS)

Este síndrome se caracteriza por *p*olineuropatía, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatía, proteína *M* y cambios cutáneos *(skin)* (POEMS) (v. tabla 187-2). Las principales características clínicas son polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con discapacidad predominantemente motora y lesiones esqueléticas escleróticas. La médula ósea habitualmente contiene menos del 5% de células plasmáticas, y es raro que se produzca hipercalcemia e insuficiencia renal. Casi todos los pacientes tienen una proteína M de tipo λ. El diagnóstico se confirma por la identificación de células plasmáticas monoclonales en la biopsia de una lesión esclerótica ósea.

Si las lesiones se limitan a una zona, la radioterapia mejora mucho la neuropatía en más del 50% de los pacientes. Si el paciente tiene lesiones osteoescleróticas diseminadas, el tratamiento se realiza mediante trasplante de células progenitoras autólogas u otros tratamientos sistémicos parecidos a los empleados en el mieloma.

Plasmocitoma óseo solitario (mieloma solitario)

El diagnóstico de plasmocitoma óseo solitario se basa en la demostración histológica de un tumor solitario constituido por células plasmáticas monoclonales idénticas a las que se observan en el mieloma múltiple. Además, en la serie radiológica ósea completa y la resonancia magnética de la columna y la pelvis no debe haber otras lesiones de mieloma, y el aspirado medular no debe contener células plasmáticas clonales. Puede haber una proteína M en suero u orina en el momento del diagnóstico, pero su persistencia tras la radioterapia se asocia a mayor riesgo de progresión a mieloma múltiple. El tratamiento incluye radioterapia en dosis de 40-50 Gy. Casi el 50% de los pacientes con un plasmocitoma solitario siguen vivos a los 10 años, y la supervivencia sin recidiva a los 10 años es del 15-25%. La progresión a mieloma, cuando se produce, suele ocurrir en los 3 primeros años, pero se debe seguir indefinidamente a los pacientes. No hay datos convincentes de que la quimioterapia complementaria reduzca la frecuencia de evolución a mieloma múltiple.

Plasmocitoma extramedular

Fuera de la médula, los plasmocitomas extramedulares se localizan la mayoría de las veces en las vías respiratorias superiores (80% de los casos), sobre todo cavidad nasal y senos paranasales, nasofaringe y laringe. Los plasmocitomas extramedulares también pueden localizarse en el tubo digestivo, sistema nervioso central, vejiga urinaria, tiroides, mama, testículo, glándula parótida o ganglios linfáticos. Los plasmocitomas extramedulares pueden ser solitarios o pueden aparecer en el contexto de un mieloma previo. El diagnóstico de plasmocitoma extramedular solitario se basa en la detección de un tumor de células plasmáticas a nivel extramedular, ausencia de células clonales en el estudio de la médula ósea y ausencia de otras lesiones óseas o extramedulares en los correspondientes estudios radiográficos. El tratamiento del plasmocitoma extramedular solitario supone la resección quirúrgica completa o la radioterapia tumoricida. El plasmocitoma puede recidivar localmente, causar metástasis en los ganglios regionales o, rara vez, evolucionar a mieloma múltiple.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM (MACROGLOBULINEMIA PRIMARIA)

DEFINICIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström se debe a la proliferación incontrolada de linfocitos y células plasmáticas con producción de una proteína M de tipo IgM.[12] Se desconoce la causa, pero se han descrito agregados familiares. La mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 65 años, y el 60% son hombres. Los criterios diagnósticos son gammapatía monoclonal de tipo IgM (independientemente del tamaño de la proteína M), infiltración medular del 10% o superior (en general intertrabecular) por linfocitos clonales con diferenciación plasmocitoide o de células plasmáticas e inmunofenotipo característico (es decir, IgM^+ superficial, $CD5^{+/-}$, $CD10^-$, $CD19^+$, $CD20^+$ y $CD23^-$), que permite descartar de forma satisfactoria otros síndromes linfoproliferativos, como leucemia linfocítica crónica (cap. 184) y linfoma de células del manto (cap. 185). Recientemente, se ha comprobado que la mayoría de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström presentan una mutación recurrente del gen *MYD88* (MYD88 L265P) y se cree que es relativamente específica de este trastorno.[13]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales frecuentes son debilidad, astenia y hemorragia (en general por rezumamiento de la región oronasal). También puede haber visión borrosa o pérdida de visión, disnea, pérdida de peso, síntomas neurológicos, infecciones de repetición e insuficiencia cardíaca. A diferencia de lo que sucede en el mieloma múltiple, las lesiones óseas líticas, la insuficiencia renal y la amiloidosis son poco frecuentes. En la exploración se detecta palidez, hepatoesplenomegalia y linfoadenopatías. También puede haber hemorragias y exudados retinianos y congestión venosa con segmentación vascular (formación de «ristra de salchichas»). La neuropatía periférica sensitiva y motora es frecuente. La afectación pulmonar se manifiesta como infiltrados pulmonares difusos y masas aisladas.

Evaluación de laboratorio

Casi todos los pacientes tienen anemia normocítica y normocrómica de moderada a grave. El patrón de la electroforesis del suero se caracteriza por un pico alto y estrecho o una banda densa que corresponde al tipo IgM en la inmunofijación. La concentración de IgM está elevada. Se detecta una cadena ligera monoclonal en la orina del 80% de los pacientes, pero la proteinuria en general es pequeña.

El aspirado de la médula ósea suele ser hipocelular, pero la biopsia es hipercelular y hay infiltración extensa de células linfocíticas y células plasmáticas. Es frecuente encontrar muchos mastocitos. Hay una llamativa agrupación de los eritrocitos en pilas de monedas (cap. 157), y la velocidad de sedimentación está muy aumentada. En aproximadamente el 10% de los casos hay también crioglobulinemia de tipo I (v. más adelante).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precisa la combinación de síntomas y hallazgos físicos típicos, la presencia de una proteína M de tipo IgM y un 10% o más de infiltración linfoplasmocítica de la médula ósea. Las células linfoplasmocíticas expresan CD19, CD20 y CD22, mientras que la expresión de CD5 y CD10 solo se produce en una proporción pequeña. Se considera que los pacientes asintomáticos con el 10% o más de infiltración linfoplasmocítica de la médula ósea tienen una forma latente de macroglobulinemia de Waldenström. Hay que descartar mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica y GMSI de tipo IgM.

En ocasiones se ha considerado que los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de macroglobulinemia de Waldenström pero que tienen menos de 3 g/dl de proteína IgM en el momento del diagnóstico tienen linfoma linfoplasmocítico con proteína M de tipo IgM (cap. 185). Sin embargo, salvo por la hiperviscosidad, las manifestaciones clínicas, el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes no son distintos a los descritos en pacientes con una concentración de IgM de 3 g/dl o superior, por lo que se considera que estos pacientes también tienen una macroglobulinemia de Waldenström según la definición actual.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes no deben recibir tratamiento salvo que tengan anemia; síntomas constitucionales, como debilidad, astenia, sudoración nocturna o pérdida de peso; hiperviscosidad, o hepatoesplenomegalia o linfoadenopatías grandes. El rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico frente a CD20 (cap. 36), produce respuestas en al menos el 50% de los enfermos tratados. El régimen más utilizado como tratamiento de primera línea es la combinación de rituximab con ciclofosfamida y dexametasona (RCD).[14] Esta combinación es muy activa y permite, además, la posibilidad de movilizar células madre para un trasplante si fuera necesario. Otras opciones son bendamustina con rituximab (BR); rituximab, bortezomib y dexametasona; y cladribina con o sin rituximab.[15]

En general, para los pacientes con síntomas mínimos, el rituximab como monoterapia representa una elección excelente para el tratamiento inicial. En pacientes con síntomas más avanzados, como anemia marcada o hiperviscosidad, es preferible utilizar regímenes combinados como RCD o BR.

En las recidivas se pueden administrar los fármacos utilizados como tratamiento inicial, en monoterapia o combinados. Se puede plantear el trasplante de células progenitoras autólogas en pacientes idóneos con enfermedad recurrente.

Puede observarse una falsa disminución de la concentración de hemoglobina y del hematocrito por aumento del volumen plasmático secundario a la gran cantidad de proteína M intravascular. En consecuencia, no se deben administrar transfusiones exclusivamente en función de la hemoglobina o el hematocrito. La hiperviscosidad sintomática se debe tratar mediante plasmaféresis. La mediana de supervivencia de los pacientes con macroglobulinemia es de 5 años.

booksmedicos.org

SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDAD

El síndrome de hiperviscosidad se produce en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que tienen concentraciones séricas elevadas de proteína M de tipo IgM (> 5 g/dl) y en ocasiones en pacientes con mieloma, sobre todo de tipo IgA. La hiperviscosidad es desproporcionadamente más frecuente en relación con la misma concentración sérica de proteínas M de los tipos IgM e IgA que con las proteínas M de tipo IgG debido a la tendencia inherente de las moléculas de IgM y IgA a polimerizarse. Habitualmente la IgM forma pentámeros, mientras que la IgA forma dímeros o en ocasiones trímeros, lo que da lugar a complejos de elevado peso molecular. La hemorragia nasal crónica y la gingivorragia son los síntomas más frecuentes de la hiperviscosidad, aunque también puede producirse hemorragia posquirúrgica o digestiva. Las hemorragias retinianas son frecuentes y se puede ver congestión venosa con segmentación similar a una ristra de salchichas y edema de papila (fig. 187-8). En ocasiones, el paciente refiere visión borrosa o pérdida de visión. Pueden aparecer mareos, cefalea, vértigo, nistagmo, hipoacusia, ataxia, parestesias, diplopía, somnolencia y coma. La hiperviscosidad puede precipitar o empeorar una insuficiencia cardíaca. La mayor parte de los pacientes tienen síntomas cuando la viscosidad relativa es mayor de 4 cP, pero la relación entre la viscosidad sérica y la sintomatología no es exacta. No se han realizado estudios aleatorizados sobre el tratamiento del síndrome de hiperviscosidad. Los pacientes con hiperviscosidad sintomática deben ser tratados con plasmaféresis y quimioterapia para la neoplasia maligna subyacente. Debe realizarse a diario plasmaféresis con 3-4 l de albúmina hasta que el paciente esté asintomático. La plasmaféresis es eficaz de manera rápida (dos o tres tratamientos) en el caso de las proteínas M de tipo IgM, que están distribuidas principalmente en el espacio intravascular; por el contrario, en el caso de las proteínas M de tipo IgG pueden ser necesarios múltiples intentos porque una cantidad significativa de IgG puede estar en el espacio extravascular.

ENFERMEDADES DE CADENAS PESADAS

La enfermedad de cadenas pesadas (ECP) se caracteriza por la presencia en suero u orina de una proteína M que corresponde a una porción de la cadena pesada de las inmunoglobulinas. Estas cadenas pesadas no van unidas a cadenas ligeras y se deben a un proceso linfoproliferativo de células linfoplasmocitoides. Existen tres tipos fundamentales: ECP-γ, ECP-α y ECP-μ.

ECP-γ

Los pacientes con ECP-γ suelen tener inicialmente una enfermedad parecida a un linfoma, pero las manifestaciones clínicas son variadas y van desde un síndrome linfoproliferativo agresivo (cap. 185) hasta un estado asintomático. La hepatoesplenomegalia y las linfoadenopatías se encuentran en aproximadamente el 60% de los enfermos. Aparece anemia en el 80% de los pacientes inicialmente, y en casi todos al final. El patrón electroforético suele mostrar una banda de base ancha más sugestiva de aumento policlonal que de proteína M. El diagnóstico depende de la identificación de una cadena pesada γ monoclonal aislada en la inmunofijación del suero, sin datos de expresión de cadenas ligeras κ o λ monoclonales.

El tratamiento solo está indicado cuando los pacientes están sintomáticos e incluye quimioterapia con melfalán más prednisona o los regímenes empleados en el tratamiento del linfoma no hodgkiniano (cap. 185), como ciclofosfamida, vincristina y prednisona. El pronóstico de la ECP-γ es muy variable y va desde una evolución rápidamente progresiva con deterioro en pocas semanas hasta la presencia asintomática de una cadena pesada monoclonal estable en suero u orina.

ECP-α

La ECP-α es la forma más frecuente de ECP y se produce en pacientes de origen mediterráneo o de Oriente Próximo, en general durante las décadas segunda o tercera de la vida. Aproximadamente el 60% son hombres. En general afecta al tubo digestivo y se produce malabsorción grave con diarrea, esteatorrea y pérdida de peso (cap. 140). La infiltración por células plasmáticas de la mucosa yeyunal es la característica histopatológica más frecuente. La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado se limita a pacientes con lesiones en el intestino delgado que tienen las alteraciones histopatológicas de la ECP-α, pero no sintetizan cadenas pesadas α.

El patrón electroforético de proteínas séricas es normal en la mitad de los casos; en los demás puede haber una banda ancha poco llamativa en las regiones α2 o β. El diagnóstico depende de la identificación de una cadena pesada monoclonal α aislada en la inmunofijación, sin datos de expresión de cadenas ligeras κ o λ monoclonales. La cantidad de cadena pesada α en orina es baja.

Sin tratamiento, la ECP-α es progresiva y mortal. El tratamiento habitual incluye antibióticos, como tetraciclinas, y la erradicación de cualquier infección parasitaria asociada. Los pacientes que no responden bien a los antibióticos deben recibir una quimioterapia parecida a la empleada en los linfomas no hodgkinianos, como ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, vincristina y prednisona (régimen CHOP) (cap. 185).

ECP-μ

Esta enfermedad se caracteriza por la demostración en la inmunofijación del suero de un fragmento de cadena μ monoclonal aislada, sin datos de expresión de cadenas ligeras κ o λ monoclonales.

El patrón electroforético de las proteínas séricas suele ser normal salvo porque hay hipogammaglobulinemia. Se ha descrito proteinuria de Bence Jones en dos tercios de los casos. Existe un aumento de linfocitos, células plasmáticas y células linfoplasmocíticas en la médula ósea. La vacuolización de las células plasmáticas es frecuente y debe sugerir una posible ECP. La evolución de la ECP-μ es variable, y la supervivencia varía desde pocos meses hasta muchos años. El tratamiento incluye corticoides y fármacos alquilantes.

CRIOGLOBULINEMIA

Las crioglobulinas son proteínas plasmáticas que precipitan cuando se enfrían y se disuelven cuando se calientan. Se llaman idiopáticas o esenciales cuando no se asocian a ninguna enfermedad reconocible. Las crioglobulinas se clasifican en tres tipos: tipo I (monoclonales), tipo II (mixtas monoclonales y policlonales) y tipo III (policlonales).

Crioglobulinemia de tipo I

La crioglobulinemia de tipo I (monoclonal) suele ser de clase IgM o IgG, pero se han descrito casos con IgA y crioglobulinas de Bence Jones. La mayor parte de los pacientes, aunque tengan cantidades elevadas de crioglobulinas de tipo I, están completamente asintomáticos. Otros que tienen crioglobulinas monoclonales en el intervalo de 1-2 g/dl pueden tener datos de vasculitis con dolor, púrpura, fenómeno de Raynaud, cianosis e incluso úlceras y esfacelación de la piel y el tejido subcutáneo (fig. 187-9) cuando se exponen al frío porque sus crioglobulinas precipitan a temperaturas relativamente elevadas. Las crioglobulinas de tipo I se asocian a macroglobulinemia, mieloma múltiple o GMSI. El tratamiento de los pacientes con crioglobulinemia de tipo I sintomática y síntomas intensos es parecido al descrito

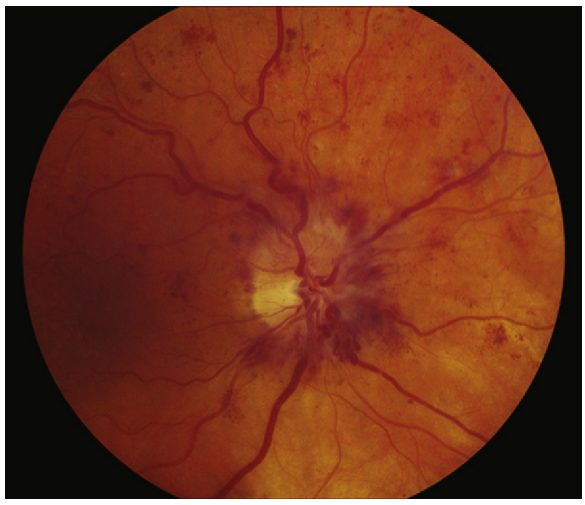

FIGURA 187-8. Síndrome de hiperviscosidad. Imagen de la retina del ojo derecho de un paciente con macroglobulinemia de Waldenström y síndrome de hiperviscosidad que muestra segmentación (dilataciones venulares focales), hemorragias intrarretinianas, microaneurismas y manchas algodonosas peripapilares, con tumefacción de la papila (papiledema).



FIGURA 187-9. Infarto cutáneo en la crioglobulinemia. La piel tiene un patrón reticulado como consecuencia de la salida de eritrocitos desde los capilares cutáneos lesionados. Se ha producido necrosis y ulceración en zonas periféricas por bloqueo vascular. Este paciente finalmente precisó cirugía plástica. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en la macroglobulinemia de Waldenström de tipo IgM y el mieloma múltiple de tipo distinto a IgM.

Crioglobulinemia de tipo II

La crioglobulinemia de tipo II (mixta) habitualmente supone la presencia de un inmunocomplejo de proteína M de tipo IgM e IgG policlonal, aunque en ocasiones se encuentran IgG o IgA monoclonales además de IgM policlonal. La electroforesis de las proteínas séricas suele mostrar un patrón normal o un patrón de hipergammaglobulinemia policlonal difusa. La cantidad de crioglobulina mixta suele ser inferior a 0,2 g/dl. A pesar del componente monoclonal, la mayoría de los pacientes no tienen un trastorno de células plasmáticas clonales; por el contrario, tienen datos serológicos de infección por el virus de la hepatitis C (cap. 149). Actualmente se piensa que la hepatitis C es la causa de la mayoría de los casos de crioglobulinemia de tipo II.

La mayor parte de las manifestaciones clínicas se relacionan con la aparición de una vasculitis e incluyen púrpura palpable, livedo reticular, poliartralgias y neuropatía. La afectación articular es simétrica, pero es raro que aparezcan deformaciones articulares. También se ha descrito fenómeno de Raynaud, necrosis cutánea y afectación neurológica. En casi el 80% de las muestras de biopsia renal se identifica una lesión glomerular. Puede producirse síndrome nefrótico, aunque la insuficiencia renal grave es poco frecuente.

La administración temprana de corticoides es el tratamiento más frecuente. Se debe tratar también la infección subyacente por el virus de la hepatitis C con interferón α2 o ribavirina (cap. 149). Deben utilizarse fármacos para tratar el componente monoclonal, como ciclofosfamida, clorambucilo, azatioprina o rituximab, cuando no se obtiene respuesta. La plasmaféresis (con un circuito calentado) es útil para el tratamiento agudo de los síntomas, ya que elimina los inmunocomplejos circulantes.

Crioglobulinemia de tipo III

En la crioglobulinemia de tipo III (policlonal) no hay un componente monoclonal ni se asocia a ningún trastorno proliferativo clonal de células plasmáticas. Las crioglobulinas de tipo III se encuentran en muchos pacientes con infecciones o inflamaciones crónicas y en general no tienen importancia clínica salvo que se asocien a infección por el virus de la hepatitis C.

Bibliografía de grado A

A1. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371:895-905.
A2. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet.* 2010;376:2075-2085.
A3. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:29-37.
A4. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;349:2495-2502.
A5. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2012;120:9-19.
A6. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1782-1791.
A7. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1770-1781.
A8. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:2946-2955.
A9. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:1195-1203.
A10. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 Trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3664-3670.
A11. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359:906-917.
A12. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371:906-917.
A13. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1759-1769.
A14. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372:142-152.
A15. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1989-1999.
A16. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013;369:438-447.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

188

AMILOIDOSIS

MORIE A. GERTZ

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La amiloidosis por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulinas se caracteriza por una población clonal de células plasmáticas en la médula ósea que produce una cadena ligera monoclonal de tipo κ o λ, en forma de molécula intacta o de fragmento. La proteína de la cadena ligera, en lugar de adoptar la configuración helicoidal α de la mayoría de las proteínas, sufre un pliegue anormal y forma una lámina plegada β.[1] Esta proteína insoluble se deposita en los tejidos e interfiere con la función orgánica. La configuración en lámina plegada β es responsable de las propiedades tintoriales; cuando se tiñe la proteína con rojo Congo y se ve con luz polarizada se observa una birrefringencia de color verde manzana, que es necesaria para el diagnóstico. La amiloidosis de cadenas ligeras (AL) sistémica se debe diferenciar de la amiloidosis, mucho menos frecuente, asociada a infecciones crónicas y artropatías inflamatorias (amiloidosis secundaria o AA) y de las miocardiopatías y neuropatías amiloideas hereditarias (amiloidosis familiar o AF).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La amiloidosis es particularmente difícil de diagnosticar y plantea un reto a los internistas. Los síntomas iniciales pueden ser variables y simular los de otros trastornos mucho más frecuentes (tabla 188-1). Entre los signos hay aumento del tamaño de la lengua con indentaciones dentales (fig. 188-1) y púrpura en «pellizco» o púrpura periorbitaria (fig. 188-2), como consecuencia de la fragilidad vascular. Los signos son específicos pero no sensibles porque están presentes en no más del 20% de los pacientes. No hay ninguna técnica de imagen o estudio de laboratorio que sea diagnóstico de la enfermedad. Por lo tanto, el médico debe ser consciente de la posibilidad de amiloidosis o puede pasarla por alto. El riñón está afectado a menudo en la amiloidosis (en el 50% de los casos). Debe sospecharse el diagnóstico en cualquier paciente que tenga proteinuria en el intervalo nefrótico de causa no diabética (cap. 121).[2] Un tercio de los pacientes con amiloidosis tienen síndrome nefrótico que se manifiesta con grandes aumentos de la concentración sanguínea de colesterol (mediana 270 mg/dl), y se debe realizar un análisis de orina para detectar proteinuria en los pacientes que tengan un aumento súbito de la concentración plasmática de colesterol. Un paciente con proteinuria no diabética puede recibir un ciclo empírico de corticoides por una posible glomerulopatía de cambios mínimos. Este tratamiento retrasa el diagnóstico de amiloidosis y permite que se afecten otros órganos.[3] Posteriormente se demuestra que el 10% de las muestras de biopsia renal de pacientes con síndrome nefrótico no diabético están afectadas por amiloidosis. En pacientes con AL no hay aumento de la incidencia de hemorragia después de la biopsia renal percutánea.

El corazón está afectado en aproximadamente el 50% de los pacientes con amiloidosis y las manifestaciones son sutiles porque la astenia es a menudo la única manifestación.[4] Como la cardiopatía amiloidea (cap. 60) es un trastorno que cursa con insuficiencia diastólica, no están presentes los hallazgos típicos de la miocardiopatía (aumento de la silueta cardíaca en la radiografía de tórax, disminución de la fracción de eyección en el ecocardiograma y redistribución vascular pulmonar). El efecto de la amiloidosis sobre el corazón es un llenado escaso en diástole. Los pacientes tienen

TABLA 188-1 SÍNTOMAS, SIGNOS Y SÍNDROMES DE LA AMILOIDOSIS

SÍNTOMAS Y SIGNOS
Síntomas frecuentes: astenia, edema, disnea, anorexia, parestesias
Síntomas infrecuentes: claudicación, dolor y rigidez articulares, síndrome seco
Signos frecuentes: púrpura periorbitaria, glosomegalia, hepatomegalia
Signos infrecuentes: infiltración cérea de los párpados, signo de la almohadilla en el hombro
SÍNDROMES
Síndrome nefrótico no diabético
Miocardiopatía no isquémica con «hipertrofia» en el ecocardiograma
Hepatomegalia o aumento de la fosfatasa alcalina sin alteraciones en los estudios de imagen
Neuropatía periférica con gammapatía monoclonal de significado indeterminado o polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con afectación autónoma
Mieloma atípico con cadenas ligeras monoclonales y plasmocitosis moderada en la médula ósea

booksmedicos.org

en la macroglobulinemia de Waldenström de tipo IgM y el mieloma múltiple de tipo distinto a IgM.

Crioglobulinemia de tipo II

La crioglobulinemia de tipo II (mixta) habitualmente supone la presencia de un inmunocomplejo de proteína M de tipo IgM e IgG policlonal, aunque en ocasiones se encuentran IgG o IgA monoclonales además de IgM policlonal. La electroforesis de las proteínas séricas suele mostrar un patrón normal o un patrón de hipergammaglobulinemia policlonal difusa. La cantidad de crioglobulina mixta suele ser inferior a 0,2 g/dl. A pesar del componente monoclonal, la mayoría de los pacientes no tienen un trastorno de células plasmáticas clonales; por el contrario, tienen datos serológicos de infección por el virus de la hepatitis C (cap. 149). Actualmente se piensa que la hepatitis C es la causa de la mayoría de los casos de crioglobulinemia de tipo II.

La mayor parte de las manifestaciones clínicas se relacionan con la aparición de una vasculitis e incluyen púrpura palpable, livedo reticular, poliartralgias y neuropatía. La afectación articular es simétrica, pero es raro que aparezcan deformaciones articulares. También se ha descrito fenómeno de Raynaud, necrosis cutánea y afectación neurológica. En casi el 80% de las muestras de biopsia renal se identifica una lesión glomerular. Puede producirse síndrome nefrótico, aunque la insuficiencia renal grave es poco frecuente.

La administración temprana de corticoides es el tratamiento más frecuente. Se debe tratar también la infección subyacente por el virus de la hepatitis C con interferón α2 o ribavirina (cap. 149). Deben utilizarse fármacos para tratar el componente monoclonal, como ciclofosfamida, clorambucilo, azatioprina o rituximab, cuando no se obtiene respuesta. La plasmaféresis (con un circuito calentado) es útil para el tratamiento agudo de los síntomas, ya que elimina los inmunocomplejos circulantes.

Crioglobulinemia de tipo III

En la crioglobulinemia de tipo III (policlonal) no hay un componente monoclonal ni se asocia a ningún trastorno proliferativo clonal de células plasmáticas. Las crioglobulinas de tipo III se encuentran en muchos pacientes con infecciones o inflamaciones crónicas y en general no tienen importancia clínica salvo que se asocien a infección por el virus de la hepatitis C.

Bibliografía de grado A

A1. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371:895-905.
A2. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet.* 2010;376:2075-2085.
A3. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:29-37.
A4. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;349:2495-2502.
A5. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2012;120:9-19.
A6. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1782-1791.
A7. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1770-1781.
A8. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:2946-2955.
A9. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:1195-1203.
A10. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 Trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3664-3670.
A11. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359:906-917.
A12. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371:906-917.
A13. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1759-1769.
A14. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372:142-152.
A15. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1989-1999.
A16. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013;369:438-447.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

188

AMILOIDOSIS

MORIE A. GERTZ

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La amiloidosis por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulinas se caracteriza por una población clonal de células plasmáticas en la médula ósea que produce una cadena ligera monoclonal de tipo κ o λ, en forma de molécula intacta o de fragmento. La proteína de la cadena ligera, en lugar de adoptar la configuración helicoidal α de la mayoría de las proteínas, sufre un pliegue anormal y forma una lámina plegada β.[1] Esta proteína insoluble se deposita en los tejidos e interfiere con la función orgánica. La configuración en lámina plegada β es responsable de las propiedades tintoriales; cuando se tiñe la proteína con rojo Congo y se ve con luz polarizada se observa una birrefringencia de color verde manzana, que es necesaria para el diagnóstico. La amiloidosis de cadenas ligeras (AL) sistémica se debe diferenciar de la amiloidosis, mucho menos frecuente, asociada a infecciones crónicas y artropatías inflamatorias (amiloidosis secundaria o AA) y de las miocardiopatías y neuropatías amiloideas hereditarias (amiloidosis familiar o AF).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La amiloidosis es particularmente difícil de diagnosticar y plantea un reto a los internistas. Los síntomas iniciales pueden ser variables y simular los de otros trastornos mucho más frecuentes (tabla 188-1). Entre los signos hay aumento del tamaño de la lengua con indentaciones dentales (fig. 188-1) y púrpura en «pellizco» o púrpura periorbitaria (fig. 188-2), como consecuencia de la fragilidad vascular. Los signos son específicos pero no sensibles porque están presentes en no más del 20% de los pacientes. No hay ninguna técnica de imagen o estudio de laboratorio que sea diagnóstico de la enfermedad. Por lo tanto, el médico debe ser consciente de la posibilidad de amiloidosis o puede pasarla por alto. El riñón está afectado a menudo en la amiloidosis (en el 50% de los casos). Debe sospecharse el diagnóstico en cualquier paciente que tenga proteinuria en el intervalo nefrótico de causa no diabética (cap. 121).[2] Un tercio de los pacientes con amiloidosis tienen síndrome nefrótico que se manifiesta con grandes aumentos de la concentración sanguínea de colesterol (mediana 270 mg/dl), y se debe realizar un análisis de orina para detectar proteinuria en los pacientes que tengan un aumento súbito de la concentración plasmática de colesterol. Un paciente con proteinuria no diabética puede recibir un ciclo empírico de corticoides por una posible glomerulopatía de cambios mínimos. Este tratamiento retrasa el diagnóstico de amiloidosis y permite que se afecten otros órganos.[3] Posteriormente se demuestra que el 10% de las muestras de biopsia renal de pacientes con síndrome nefrótico no diabético están afectadas por amiloidosis. En pacientes con AL no hay aumento de la incidencia de hemorragia después de la biopsia renal percutánea.

El corazón está afectado en aproximadamente el 50% de los pacientes con amiloidosis y las manifestaciones son sutiles porque la astenia es a menudo la única manifestación.[4] Como la cardiopatía amiloidea (cap. 60) es un trastorno que cursa con insuficiencia diastólica, no están presentes los hallazgos típicos de la miocardiopatía (aumento de la silueta cardíaca en la radiografía de tórax, disminución de la fracción de eyección en el ecocardiograma y redistribución vascular pulmonar). El efecto de la amiloidosis sobre el corazón es un llenado escaso en diástole. Los pacientes tienen

TABLA 188-1 SÍNTOMAS, SIGNOS Y SÍNDROMES DE LA AMILOIDOSIS

SÍNTOMAS Y SIGNOS
Síntomas frecuentes: astenia, edema, disnea, anorexia, parestesias
Síntomas infrecuentes: claudicación, dolor y rigidez articulares, síndrome seco
Signos frecuentes: púrpura periorbitaria, glosomegalia, hepatomegalia
Signos infrecuentes: infiltración cérea de los párpados, signo de la almohadilla en el hombro
SÍNDROMES
Síndrome nefrótico no diabético
Miocardiopatía no isquémica con «hipertrofia» en el ecocardiograma
Hepatomegalia o aumento de la fosfatasa alcalina sin alteraciones en los estudios de imagen
Neuropatía periférica con gammapatía monoclonal de significado indeterminado o polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con afectación autónoma
Mieloma atípico con cadenas ligeras monoclonales y plasmocitosis moderada en la médula ósea

booksmedicos.org

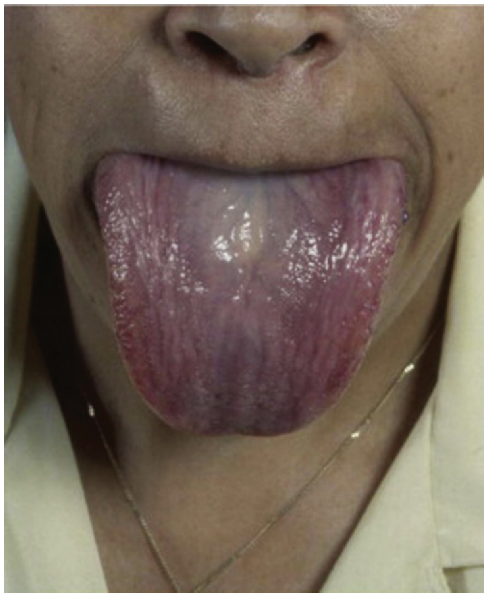

FIGURA 188-1. Macroglosia (o glosomegalia) en un paciente con amiloidosis. (Tomado de Esplin BL, Gertz M A. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol.* 2013;38:53-96.)



FIGURA 188-2. Púrpura periorbitaria en un paciente con amiloidosis. (Tomado de Kitchens CS. Purpura and other hematovascular disorders. In: Kitchens CS, Konkle BA, Kessler CM, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.)

un volumen telediastólico bajo y, en consecuencia, un volumen sistólico bajo a pesar de una fracción de eyección completamente normal. La electrocardiografía muchas veces muestra un patrón de seudoinfarto que se puede interpretar como un infarto isquémico silente; este hallazgo lleva a una angiografía coronaria, que siempre es negativa (salvo que coincida con arteriopatía coronaria). La ecocardiografía, que muestra engrosamiento de las paredes cardíacas por infiltración por amiloide, a menudo se interpreta como indicativa de hipertrofia ventricular izquierda, y se puede atribuir la causa de la insuficiencia cardíaca a hipertensión silente o, de forma alternativa, a miocardiopatía hipertrófica. La miocardiopatía restrictiva se ha confundido con enfermedad pericárdica, y a muchos pacientes se les han realizado pericardiectomías innecesarias, sin mejoría clínica. El aspecto brillante granular clásico del ecocardiograma no es un hallazgo diagnóstico útil. Los pacientes con amiloidosis raras veces tienen síntomas de cardiopatía isquémica. El realce en la resonancia magnética con gadolinio está retrasado en el 69% de los pacientes con amiloidosis cardíaca. El realce miocárdico se asocia a aumento de la masa ventricular y deterioro del funcionamiento sistólico ventricular izquierdo.

El hígado está afectado en el 13% de los pacientes. La manifestación típica es hepatomegalia con aumento de la concentración plasmática de fosfatasa alcalina. La elevación de las concentraciones de transaminasas y la hiperbilirrubinemia son signos tardíos. Los estudios de imagen no son útiles y la captación hepática es homogénea. A muchos pacientes se les realiza una evaluación por una neoplasia maligna metastásica. La biopsia hepática no se asocia a aumento de la incidencia de hemorragia y no está contraindicada cuando hay amiloidosis hepática. Algunos pacientes tienen rotura esplénica espontánea. La deficiencia adquirida de factor X de la coagulación (cap. 174) es específica de la AL y se puede asociar a hemorragia clínicamente grave. Las concentraciones del factor X de coagulación mejoran con el tratamiento eficaz, ya que las bajas concentraciones de factor X circulante se deben a su unión con las fibrillas de amiloide.

La neuropatía periférica (cap. 420) asociada a la amiloidosis comienza en las extremidades inferiores, es simétrica y generalmente es sensitiva o mixta sensitivomotora. Cuando se detecta una proteína monoclonal, los diagnósticos frecuentes son polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía asociada a gammapatía monoclonal de significado indeterminado, porque no se ha incluido la amiloidosis en el diagnóstico diferencial. Se produce una neuropatía autónoma asociada en aproximadamente el 4% de los pacientes, y se puede caracterizar por hipotensión ortostática, que se puede atribuir erróneamente a la insuficiencia cardíaca. El trastorno autónomo de la motilidad intestinal es un hallazgo asociado frecuente (cap. 136). Puede afectar al intestino proximal, lo que produce seudoobstrucción y vómitos recurrentes, o al intestino distal, lo que se caracteriza por alternancia de estreñimiento e incontinencia fecal. La diarrea producida por insuficiencia autónoma se ha diagnosticado erróneamente como colitis colágena cuando se encuentran depósitos eosinofílicos en la mucosa intestinal con la tinción de hematoxilina-eosina sin tinción de rojo Congo. Se produce síndrome del túnel carpiano (cap. 420) en aproximadamente el 13% de los pacientes; clínicamente es indistinguible del síndrome asociado a la lesión por agresión repetitiva, pero muchas veces mejora después de la liberación quirúrgica. Raras veces los síntomas iniciales son neumopatía intersticial, seudoclaudicación, depósitos periarticulares y adelgazamiento no explicado.

La amiloidosis sistémica se puede confundir con el mieloma múltiple temprano (cap. 187). Se encuentra que los pacientes que consultan con síntomas inespecíficos de astenia y edema tienen una proteína monoclonal en la orina, y una biopsia de la médula ósea muestra plasmocitosis clonal con una mediana del 5% de células plasmáticas en la médula ósea; sin embargo, la cuarta parte de los pacientes tienen más del 10% de células plasmáticas en la médula ósea, hallazgo que cumple los criterios diagnósticos de mieloma múltiple. A menudo se considera que estos pacientes tienen mieloma múltiple atípico cuando el síndrome amiloideo subyacente pasa inadvertido. En estos pacientes se hace un diagnóstico erróneo de riñón de mieloma o neuropatía desmielinizante cuando no se ha realizado una evaluación diagnóstica adecuada para excluir la amiloidosis.

DIAGNÓSTICO

Cribado para detectar amiloidosis

En un paciente con proteinuria no diabética, miocardiopatía sin factores de riesgo isquémicos, hepatomegalia no explicada, neuropatía periférica o autónoma, o síndrome del túnel carpiano la amiloidosis no es la causa más frecuente. El trastorno se produce en tan solo 8 por cada millón de personas y año, y la biopsia sistemática no es adecuada siempre que se encuentren síntomas compatibles. El hallazgo físico clásico de púrpura periorbitaria se produce solo el 10% de los pacientes, a menudo está limitada a erupciones petequiales sobre los párpados y se pasa por alto con facilidad. Se produce aumento del tamaño de la lengua en el 10-15% de los pacientes; por lo tanto, aunque es específico, no es sensible para el diagnóstico. Puede pasarse por alto la amiloidosis en los pacientes que tienen aumento del tamaño de la lengua, o se les puede evaluar para detectar acromegalia o se les pueden realizar biopsias linguales innecesarias por sospecha de carcinoma epidermoide. Si la biopsia no es una técnica de cribado adecuada, ¿qué algoritmo debe utilizarse para detectar la AL?

Por definición, la amiloidosis es una displasia de células plasmáticas (cap. 187); por lo tanto, prácticamente todos los pacientes tendrán una alteración detectable de las inmunoglobulinas mediante inmunofijación del suero o la orina, o pueden tener resultados anormales en un análisis de las cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas en suero. Cuando un paciente consulta con un cuadro clínico compatible se deben realizar estos estudios diagnósticos antes de hacer técnicas diagnósticas invasivas (fig. 188-3). La electroforesis simple sin inmunofijación no es adecuada porque las proteínas monoclonales son cuantitativamente muy pequeñas en la mayoría de los pacientes y no dan lugar a un pico detectable en la electroforesis de las proteínas del suero. Cuando se utilizan combinados estos tres estudios diagnósticos, la sensibilidad es del 100%. Si se detecta una proteína monoclonal, deben realizarse más estudios para detectar amiloide, como se describe más adelante. Si no se encuentra una proteína monoclonal, entonces hay tres posibilidades: 1) el paciente no tiene amiloidosis; 2) si se sabe que el paciente tiene amiloidosis, puede ser localizada y no sistémica, o 3) si se sabe que el paciente tiene amiloidosis sistémica, puede ser la forma sistémica senil o familiar, y no el tipo de cadenas ligeras (v. «Otras formas de amiloidosis» más adelante).

Confirmación del diagnóstico de amiloidosis

A la vista del grave pronóstico asociado a la AL, el diagnóstico se debe confirmar mediante biopsia (con tinción con rojo Congo) en todos los casos.[5] Aunque es razonable realizar una biopsia renal cuando la proteinuria es la manifestación inicial, cardíaca cuando se detecta miocardiopatía, hepática cuando hay cardiomegalia y aumento de la fosfatasa alcalina o nerviosa cuando hay una pérdida funcional sensitivomotora, no son necesarias estas técnicas invasivas y en ocasiones son arriesgadas. La aspiración

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

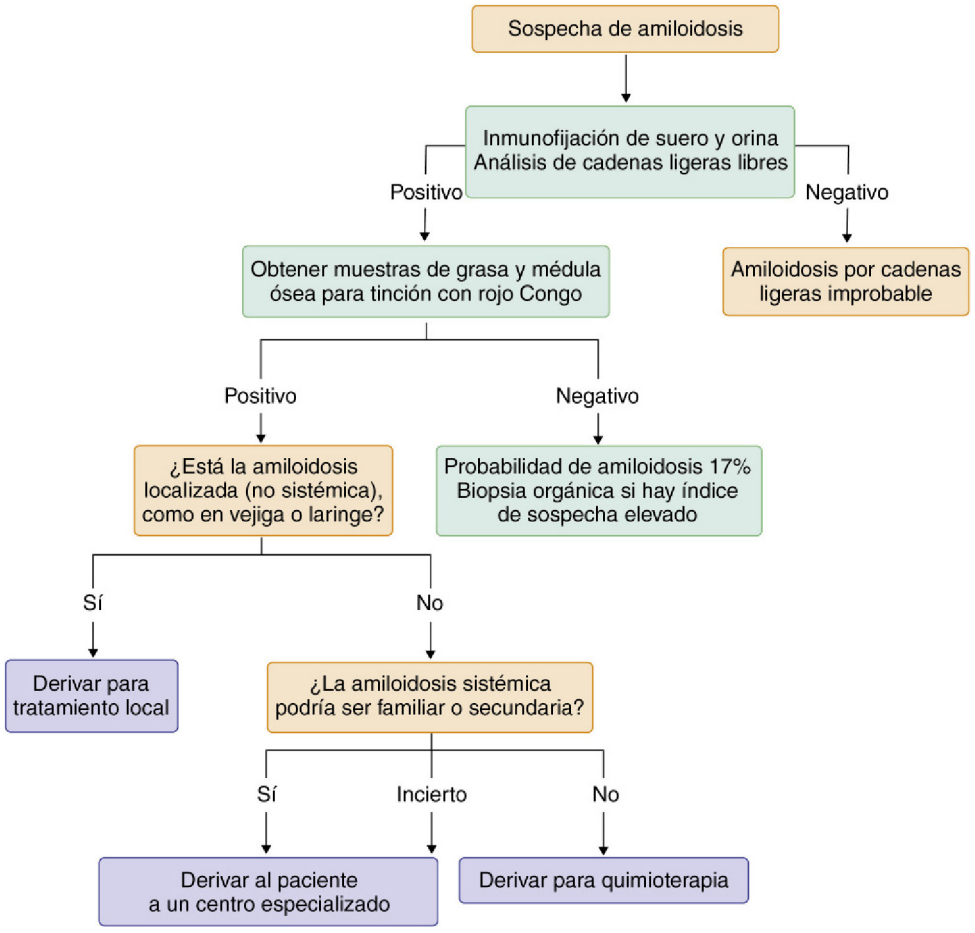

FIGURA 188-3. **Algoritmo para la búsqueda eficiente de un diagnóstico de amiloidosis sistémica por depósito de cadenas ligeras.**

de la grasa subcutánea es una técnica ambulatoria que tiene un tiempo de demora de 24 h y detecta depósitos de amiloide en el 70% de los pacientes. La médula ósea es una segunda localización adecuada para la biopsia, y a menudo es necesaria esta prueba para excluir la posibilidad de un mieloma múltiple asociado. La biopsia de la médula ósea es positiva en el 50% de los pacientes. Cuando se realiza aspiración de la grasa subcutánea y biopsia de médula ósea se detecta amiloidosis en el 83% de los pacientes. En el resto de los pacientes se debe realizar una biopsia del órgano correspondiente.

Cuando ya se han detectado depósitos de amiloide en los tejidos es necesaria una evaluación diagnóstica adicional. La presencia de una proteína monoclonal en el suero o la orina y la presencia de depósitos congófilos en los tejidos no permiten discriminar si la amiloidosis se debe a depósito de cadenas ligeras. Deben realizarse estudios adicionales para clasificar el tipo de amiloide antes de iniciar el tratamiento. Pueden ser útiles los estudios inmunohistoquímicos en el tejido, aunque el plegado anormal de la cadena ligera del amiloide a menudo impide que los anticuerpos comerciales reconozcan los epítopos; por lo tanto, son frecuentes los resultados falsamente negativos. El análisis mediante espectroscopia de masas del depósito de amiloide se puede realizar en tejido incluido en parafina y valida el tipo de amiloide por secuenciación directa de los aminoácidos, lo que no deja dudas sobre el origen de la proteína del amiloide como una cadena ligera de inmunoglobulina. La incidencia de gammapatías monoclonales en ancianos varía del 3 al 5%. Por lo tanto, se podría esperar que los pacientes con amiloidosis sistémica senil, amiloidosis localizada o amiloidosis familiar (v. «Otras formas de amiloidosis», más adelante) tuvieran una gammapatía monoclonal asociada, lo que podría llevar a errores. El análisis mediante espectroscopia de masas se puede realizar en el tejido graso subcutáneo.

TRATAMIENTO

Previamente se pensaba que la amiloidosis era intratable e invariablemente mortal. Con el tratamiento actual habitualmente se producen tasas de respuesta de aproximadamente el 70%, y la mediana de la duración de la supervivencia supera en general 5 años.[6] Los fármacos para revertir el plegamiento anormal de la proteína y solubilizarla serían el tratamiento ideal, aunque no están disponibles. El origen de la cadena ligera de inmunoglobulina es la población clonal de células plasmáticas de la médula ósea. Todos los tratamientos conocidos se dirigen a la destrucción del clon de células plasmáticas.

Las dos opciones de tratamiento son en general quimioterapia en dosis tradicional y quimioterapia en dosis elevada con trasplante de células progenitoras autólogas. La mayoría de los pacientes no son candidatos a tratamiento en dosis elevadas por edad, disfunción cardíaca avanzada o insuficiencia renal. El melfalán en dosis elevadas representa una opción viable en algunos pacientes seleccionados con AL cardíaca y proporciona una tasa muy alta de respuestas hematológicas y orgánicas que permiten una supervivencia prolongada. Los tratamientos utilizados actualmente son combinaciones de melfalán, ciclofosfamida, dexametasona, bortezomib y lenalidomida. El tratamiento con una combinación de bortezomib (1,5 mg/m^2 semanales o 1,3 mg/m^2 en los días 1, 4, 8 y 11 cada 28 días), ciclofosfamida (300 mg/m^2 por vía oral semanales) y dexametasona (40 mg semanales) produce respuestas hematológicas rápidas y completas en la mayoría de los pacientes con AL, con pocos efectos secundarios.[7] La eficacia del tratamiento se asocia a la resolución del síndrome nefrótico, la insuficiencia cardíaca y la hepatomegalia. Las pruebas de imagen demuestran que los depósitos de amiloide remiten tras la supresión de la síntesis de cadenas ligeras.

Una revisión y un metaanálisis sistemáticos indican que el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas no proporciona mejores resultados que la quimioterapia convencional en términos de supervivencia global de los pacientes con amiloidosis AL, aunque se considera que las pruebas no eran de la calidad adecuada.[A1]

Evaluación del efecto del tratamiento

Se considera que el análisis de las cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas en suero es una técnica de cribado útil en pacientes con síndrome clínico compatible. Este método de análisis también se utiliza para medir el efecto terapéutico de la intervención porque la concentración de cadenas ligeras se puede cuantificar y es reproducible. De acuerdo con los criterios de respuesta hemática actuales, el tratamiento eficaz se caracteriza por una reducción del 50% de la concentración de cadenas libres anormales.[8,9] Como la toxicidad hística asociada al amiloide se relaciona con el depósito de cantidades pequeñas de cadenas ligeras, no está claro si este resultado eficaz precisa la erradicación completa del producto de las cadenas ligeras. En diversos estudios se ha demostrado que los pacientes en los que se consigue la normalización completa de la cadena ligera libre tienen mejor evolución, aunque se desconoce si los pacientes que no alcanzan este nivel de respuesta deben recibir un tratamiento más intensivo en un intento de eliminar este precursor sérico del amiloide patógeno.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La evolución de los pacientes con AL depende de la magnitud de la afectación cardíaca (cap. 60). Con la introducción de la hemodiálisis sistemática en esta población es infrecuente la muerte por insuficiencia renal. Cuanto mayor sea la afectación cardíaca, menor será la supervivencia del paciente. La ecocardiografía aporta información útil sobre la fracción de eyección, el grosor del tabique interventricular y la pared libre del ventrículo izquierdo, y la velocidad de acortamiento (la velocidad a la que se produce el acortamiento parietal). La ecocardiografía Doppler permite obtener mediciones cuantitativas del funcionamiento diastólico y refleja la ralentización del flujo sanguíneo hacia la cavidad ventricular a medida que se llena el ventrículo izquierdo no distensible. Esta «rigidez» medida por el tiempo de desaceleración ofrece información útil y se correlaciona bien con la supervivencia.

Los biomarcadores cardíacos son medidas muy sensibles del funcionamiento miocárdico, son reproducibles y se pueden utilizar no solo para determinar el pronóstico, sino también para seguir la respuesta cardíaca después de un tratamiento eficaz. La concentración plasmática de troponinas es un factor predictivo potente de la supervivencia en pacientes con amiloidosis, y la concentración del extremo N-terminal del propéptido natriurético cerebral predice la supervivencia después del diagnóstico de amiloidosis. Para poder predecir la supervivencia con mayor exactitud, se ha desarrollado un sistema de estadificación basado en estos dos biomarcadores cardíacos y en la diferencia entre las concentraciones de cadenas ligeras libres afectadas y no afectadas.

OTRAS FORMAS DE AMILOIDOSIS

La amiloidosis localizada se puede confundir con la amiloidosis sistémica, aunque tiene un pronóstico mucho mejor. La amiloidosis AL localizada representa una verdadera neoplasia de células plasmáticas y no un seudotumor.[10] Sin embargo, los pacientes con amiloidosis localizada generalmente no precisan tratamiento sistémico; el tratamiento puede ser de apoyo o localizado en el punto de depósito. La localización de los depósitos de amiloide puede ser un indicio sobre la naturaleza localizada. Los focos típicos de los depósitos localizados de amiloide incluyen uréter, vejiga, uretra y próstata. El tratamiento supone la resección cistoscópica o la inspiración intravesical del dimetilsulfóxido. La mayoría de las formas de amiloidosis cutánea están localizadas, aunque se ha producido amiloidosis cutánea nodular en la AL sistémica. La amiloidosis traqueobronquial y laríngea y la amiloidosis pulmonar nodular están localizadas, no se asocian a discrasia de células plasmáticas y generalmente precisan tan solo tratamiento local. La amiloidosis pulmonar nodular a menudo se diagnostica después de una toracotomía por un supuesto nódulo pulmonar maligno. La mayoría de los casos de amiloidosis laríngea se encuentran cuando el paciente consulta con un otorrinolaringólogo por disfonía y se encuentran depósitos de amiloide en una biopsia endoscópica. Los pacientes con amiloidosis localizada no tienen una proteína monoclonal demostrable en el suero ni en la orina y tienen un cociente normal de cadenas ligeras libres. La amiloidosis localizada que se encuentra en la enfermedad de Alzheimer no está relacionada desde el punto de vista químico con la AL, y los pacientes con AL no tienen aumento del riesgo de demencia.

La amiloidosis sistémica senil se debe al depósito de una proteína sérica normal, la transtiretina (TTR), en el miocardio. Tiene un pronóstico mucho mejor que la AL cardíaca y generalmente es necesaria una biopsia endomiocárdica para el diagnóstico; la mayoría de los pacientes tienen más de 70 años. Cuando hay una proteína monoclonal es un hallazgo casual, y la confirmación del tipo generalmente precisa el análisis de los tejidos cargados de amiloide. El tratamiento es de apoyo. La presentación clínica de la amiloidosis sistémica senil no es distinguible de la AL cardíaca.

La AF es infrecuente en EE. UU. y representa solo el 3% de los casos de amiloidosis sistémica. Los pacientes consultan con el espectro clínico completo asociado a la amiloidosis, como cardiopatía, neuropatía periférica y proteinuria. Los pacientes no tienen una proteína monoclonal porque el precursor depositado es una forma mutante de la TTR, el fibrinógeno, la lisozima o la apolipoproteína A. El diflunisal (250 mg dos veces al día) puede ralentizar la progresión de la polineuropatía asociada a la AF.[A2] Algunos pacientes seleccionados con AF y polineuropatía se han podido beneficiar de un trasplante de hígado, ya que este proceso se caracteriza por una acumulación sistémica de TTR polimerizada en los nervios periféricos y los órganos sistémicos, y el trasplante de hígado permite interrumpir la mayor parte de la síntesis de TTR amiloidógena.[11] En un hospital se alcanzó una probabilidad estimada de supervivencia a los 10 años en pacientes con polineuropatía amiloide familiar del 100% tras el trasplante de hígado y del 56% en el grupo de pacientes que no recibieron un trasplante, con unas curvas de supervivencia que divergían a partir del sexto año.[12]

Una forma importante de AF en EE. UU. se asocia a un alelo de la proteína sérica normal TTR en la que la valina es sustituida por isoleucina en la posición 122 (TTR Val-122-Ile). La prevalencia de esta mutación en los estadounidenses alcanza un 3,9%. La herencia heterocigota de esta TTR mutante se asocia a miocardiopatía de inicio tardío en esta población. En la ecocardiografía se encuentra engrosamiento parietal. La insuficiencia cardíaca a menudo es leve al comienzo. El pronóstico es mucho mejor que el de la AL cardíaca, y su detección tiene implicaciones importantes para el consejo genético.

AMILOIDOSIS SECUNDARIA

La AA sistémica es la forma más rara en los países occidentales.[13] Antiguamente representaba una consecuencia de una inflamación mantenida e incontrolada, generalmente de tipo infeccioso, entre cuyas causas destacaban la tuberculosis y la osteomielitis. Las causas infecciosas actuales son la fibrosis quística, la bronquiectasia, las úlceras de decúbito y los abscesos cutáneos secundarios a la inyección subcutánea de drogas ilegales. Actualmente se observa sobre todo en pacientes con síndromes inflamatorios difíciles de controlar, como la enfermedad de Crohn, la artritis juvenil y la espondilitis anquilosante. El depósito extracelular de fragmentos proteolíticos de amiloide A sérica (SAA) reactante de fase aguda en forma de fibrillas de amiloide provoca daños en distintos órganos. No obstante, dado que solo una pequeña parte de los pacientes con trastornos inflamatorios crónicos llegan a desarrollar realmente esta complicación, deben existir también otros factores que modifican este trastorno. El mejor caracterizado de todos ellos es el genotipo *SAA1*. Recientemente se ha observado una disminución del número de pacientes que desarrollan amiloidosis AA secundaria a trastornos reumáticos, debido al menos en parte al empleo de tratamientos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.[14]

La inmensa mayoría de estos pacientes manifiestan inicialmente proteinuria, síndrome nefrótico o disfunción renal. También pueden desarrollar diarrea por afectación intestinal (22%) y tiromegalia (9%).

Los depósitos tisulares de amiloide remiten tras la supresión del proceso inflamatorio. Es fundamental establecer un diagnóstico precoz y controlar rápidamente el proceso inflamatorio subyacente para prevenir daños irreversibles en los órganos y mejorar la supervivencia de los pacientes con amiloidosis AA. Por consiguiente, el tratamiento debe basarse en la monitorización de los pacientes con procesos inflamatorios activos y crónicos mediante determinaciones seriadas de la SAA, la proteína C reactiva, la microalbuminemia, la proteinuria y otros indicadores de la formación de amiloide, y posiblemente también en la determinación del genotipo *SAA1*. El uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral α ha reducido considerablemente la incidencia de AA secundaria a artritis inflamatoria. Existen formas familiares de AA asociadas a síndromes de fiebre periódica familiar, el más frecuente de los cuales es el de fiebre mediterránea familiar (cap. 261) debido a mutaciones en el receptor del factor de necrosis tumoral. Se han conseguido resultados satisfactorios en estos síndromes hereditarios de fiebre periódica con inhibidores de la interleucina 1 (anakinra).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mhaskar R, Kumar A, Behera M, et al. Role of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in primary systemic amyloidosis: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:893-902.

A2. Berk J, Suhr O, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2658-2667.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

189 TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

LISA M. DEANGELIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES INTRACRANEALES

Abordaje general de los tumores encefálicos

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se diagnostican en EE. UU. unos 23.000 casos nuevos de tumores primarios encefálicos y del sistema nervioso, lo que hace que estas lesiones del sistema nervioso central (SNC) sean dos veces más frecuentes que la enfermedad de Hodgkin y que tengan un tercio de la frecuencia del melanoma. No existen pruebas concluyentes que demuestren que alguno de estos tumores esté relacionado con el uso del teléfono móvil. Por el contrario, las metástasis intracraneales son cinco veces más frecuentes que los tumores encefálicos primarios. Se han descrito más de 120 tipos distintos de tumores encefálicos primarios, que se originan en las distintas células que forman el SNC (tabla 189-1). Además de clasificar estos tumores según la célula de origen, en la práctica a menudo es útil clasificarlos también por su localización, como los tumores de la región pineal o hipofisarios y supraselares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La evolución de los pacientes con AL depende de la magnitud de la afectación cardíaca (cap. 60). Con la introducción de la hemodiálisis sistemática en esta población es infrecuente la muerte por insuficiencia renal. Cuanto mayor sea la afectación cardíaca, menor será la supervivencia del paciente. La ecocardiografía aporta información útil sobre la fracción de eyección, el grosor del tabique interventricular y la pared libre del ventrículo izquierdo, y la velocidad de acortamiento (la velocidad a la que se produce el acortamiento parietal). La ecocardiografía Doppler permite obtener mediciones cuantitativas del funcionamiento diastólico y refleja la ralentización del flujo sanguíneo hacia la cavidad ventricular a medida que se llena el ventrículo izquierdo no distensible. Esta «rigidez» medida por el tiempo de desaceleración ofrece información útil y se correlaciona bien con la supervivencia.

Los biomarcadores cardíacos son medidas muy sensibles del funcionamiento miocárdico, son reproducibles y se pueden utilizar no solo para determinar el pronóstico, sino también para seguir la respuesta cardíaca después de un tratamiento eficaz. La concentración plasmática de troponinas es un factor predictivo potente de la supervivencia en pacientes con amiloidosis, y la concentración del extremo N-terminal del propéptido natriurético cerebral predice la supervivencia después del diagnóstico de amiloidosis. Para poder predecir la supervivencia con mayor exactitud, se ha desarrollado un sistema de estadificación basado en estos dos biomarcadores cardíacos y en la diferencia entre las concentraciones de cadenas ligeras libres afectadas y no afectadas.

OTRAS FORMAS DE AMILOIDOSIS

La amiloidosis localizada se puede confundir con la amiloidosis sistémica, aunque tiene un pronóstico mucho mejor. La amiloidosis AL localizada representa una verdadera neoplasia de células plasmáticas y no un seudotumor.[10] Sin embargo, los pacientes con amiloidosis localizada generalmente no precisan tratamiento sistémico; el tratamiento puede ser de apoyo o localizado en el punto de depósito. La localización de los depósitos de amiloide puede ser un indicio sobre la naturaleza localizada. Los focos típicos de los depósitos localizados de amiloide incluyen uréter, vejiga, uretra y próstata. El tratamiento supone la resección cistoscópica o la inspiración intravesical del dimetilsulfóxido. La mayoría de las formas de amiloidosis cutánea están localizadas, aunque se ha producido amiloidosis cutánea nodular en la AL sistémica. La amiloidosis traqueobronquial y laríngea y la amiloidosis pulmonar nodular están localizadas, no se asocian a discrasia de células plasmáticas y generalmente precisan tan solo tratamiento local. La amiloidosis pulmonar nodular a menudo se diagnostica después de una toracotomía por un supuesto nódulo pulmonar maligno. La mayoría de los casos de amiloidosis laríngea se encuentran cuando el paciente consulta con un otorrinolaringólogo por disfonía y se encuentran depósitos de amiloide en una biopsia endoscópica. Los pacientes con amiloidosis localizada no tienen una proteína monoclonal demostrable en el suero ni en la orina y tienen un cociente normal de cadenas ligeras libres. La amiloidosis localizada que se encuentra en la enfermedad de Alzheimer no está relacionada desde el punto de vista químico con la AL, y los pacientes con AL no tienen aumento del riesgo de demencia.

La amiloidosis sistémica senil se debe al depósito de una proteína sérica normal, la transtiretina (TTR), en el miocardio. Tiene un pronóstico mucho mejor que la AL cardíaca y generalmente es necesaria una biopsia endomiocárdica para el diagnóstico; la mayoría de los pacientes tienen más de 70 años. Cuando hay una proteína monoclonal es un hallazgo casual, y la confirmación del tipo generalmente precisa el análisis de los tejidos cargados de amiloide. El tratamiento es de apoyo. La presentación clínica de la amiloidosis sistémica senil no es distinguible de la AL cardíaca.

La AF es infrecuente en EE. UU. y representa solo el 3% de los casos de amiloidosis sistémica. Los pacientes consultan con el espectro clínico completo asociado a la amiloidosis, como cardiopatía, neuropatía periférica y proteinuria. Los pacientes no tienen una proteína monoclonal porque el precursor depositado es una forma mutante de la TTR, el fibrinógeno, la lisozima o la apolipoproteína A. El diflunisal (250 mg dos veces al día) puede ralentizar la progresión de la polineuropatía asociada a la AF.[A2] Algunos pacientes seleccionados con AF y polineuropatía se han podido beneficiar de un trasplante de hígado, ya que este proceso se caracteriza por una acumulación sistémica de TTR polimerizada en los nervios periféricos y los órganos sistémicos, y el trasplante de hígado permite interrumpir la mayor parte de la síntesis de TTR amiloidógena.[11] En un hospital se alcanzó una probabilidad estimada de supervivencia a los 10 años en pacientes con polineuropatía amiloide familiar del 100% tras el trasplante de hígado y del 56% en el grupo de pacientes que no recibieron un trasplante, con unas curvas de supervivencia que divergían a partir del sexto año.[12]

Una forma importante de AF en EE. UU. se asocia a un alelo de la proteína sérica normal TTR en la que la valina es sustituida por isoleucina en la posición 122 (TTR Val-122-Ile). La prevalencia de esta mutación en los estadounidenses alcanza un 3,9%. La herencia heterocigota de esta TTR mutante se asocia a miocardiopatía de inicio tardío en esta población. En la ecocardiografía se encuentra engrosamiento parietal. La insuficiencia cardíaca a menudo es leve al comienzo. El pronóstico es mucho mejor que el de la AL cardíaca, y su detección tiene implicaciones importantes para el consejo genético.

AMILOIDOSIS SECUNDARIA

La AA sistémica es la forma más rara en los países occidentales.[13] Antiguamente representaba una consecuencia de una inflamación mantenida e incontrolada, generalmente de tipo infeccioso, entre cuyas causas destacaban la tuberculosis y la osteomielitis. Las causas infecciosas actuales son la fibrosis quística, la bronquiectasia, las úlceras de decúbito y los abscesos cutáneos secundarios a la inyección subcutánea de drogas ilegales. Actualmente se observa sobre todo en pacientes con síndromes inflamatorios difíciles de controlar, como la enfermedad de Crohn, la artritis juvenil y la espondilitis anquilosante. El depósito extracelular de fragmentos proteolíticos de amiloide A sérica (SAA) reactante de fase aguda en forma de fibrillas de amiloide provoca daños en distintos órganos. No obstante, dado que solo una pequeña parte de los pacientes con trastornos inflamatorios crónicos llegan a desarrollar realmente esta complicación, deben existir también otros factores que modifican este trastorno. El mejor caracterizado de todos ellos es el genotipo *SAA1*. Recientemente se ha observado una disminución del número de pacientes que desarrollan amiloidosis AA secundaria a trastornos reumáticos, debido al menos en parte al empleo de tratamientos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.[14]

La inmensa mayoría de estos pacientes manifiestan inicialmente proteinuria, síndrome nefrótico o disfunción renal. También pueden desarrollar diarrea por afectación intestinal (22%) y tiromegalia (9%).

Los depósitos tisulares de amiloide remiten tras la supresión del proceso inflamatorio. Es fundamental establecer un diagnóstico precoz y controlar rápidamente el proceso inflamatorio subyacente para prevenir daños irreversibles en los órganos y mejorar la supervivencia de los pacientes con amiloidosis AA. Por consiguiente, el tratamiento debe basarse en la monitorización de los pacientes con procesos inflamatorios activos y crónicos mediante determinaciones seriadas de la SAA, la proteína C reactiva, la microalbuminemia, la proteinuria y otros indicadores de la formación de amiloide, y posiblemente también en la determinación del genotipo *SAA1*. El uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral α ha reducido considerablemente la incidencia de AA secundaria a artritis inflamatoria. Existen formas familiares de AA asociadas a síndromes de fiebre periódica familiar, el más frecuente de los cuales es el de fiebre mediterránea familiar (cap. 261) debido a mutaciones en el receptor del factor de necrosis tumoral. Se han conseguido resultados satisfactorios en estos síndromes hereditarios de fiebre periódica con inhibidores de la interleucina 1 (anakinra).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mhaskar R, Kumar A, Behera M, et al. Role of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in primary systemic amyloidosis: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:893-902.

A2. Berk J, Suhr O, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2658-2667.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

189 TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

LISA M. DEANGELIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES INTRACRANEALES

Abordaje general de los tumores encefálicos

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se diagnostican en EE. UU. unos 23.000 casos nuevos de tumores primarios encefálicos y del sistema nervioso, lo que hace que estas lesiones del sistema nervioso central (SNC) sean dos veces más frecuentes que la enfermedad de Hodgkin y que tengan un tercio de la frecuencia del melanoma. No existen pruebas concluyentes que demuestren que alguno de estos tumores esté relacionado con el uso del teléfono móvil. Por el contrario, las metástasis intracraneales son cinco veces más frecuentes que los tumores encefálicos primarios. Se han descrito más de 120 tipos distintos de tumores encefálicos primarios, que se originan en las distintas células que forman el SNC (tabla 189-1). Además de clasificar estos tumores según la célula de origen, en la práctica a menudo es útil clasificarlos también por su localización, como los tumores de la región pineal o hipofisarios y supraselares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 189-1 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES ENCEFÁLICOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD*

TUMORES DE TEJIDO NEUROEPITELIAL
Tumores astrocíticos
Astrocitoma
Astrocitoma anaplásico (maligno)
Glioblastoma
Astrocitoma pilocítico
Xantoastrocitoma pleomorfo
Astrocitoma de células gigantes subependimario
Tumores de la oligodendroglía
Oligodendroglioma
Oligodendroglioma anaplásico (maligno)
Tumores ependimarios
Ependimoma
Ependimoma anaplásico (maligno)
Ependimoma mixopapilar (tumor medular)
Subependimoma
Gliomas mixtos
Oligoastrocitoma
Oligoastrocitoma anaplásico (maligno)
Tumores del plexo coroideo
Papiloma del plexo coroideo
Carcinoma del plexo coroideo
Tumores neuronales y mixtos neuronales-gliales
Gangliocitoma
Tumor neuroepitelial disembrioplásico
Ganglioglioma
Ganglioglioma anaplásico (maligno)
Neurocitoma central
Tumores del parénquima de la glándula pineal
Pineocitoma
Pineoblastoma
Tumores embrionarios
Meduloblastoma
Tumor neuroectodérmico primitivo
TUMORES DE LOS NERVIOS CRANEALES Y RAQUÍDEOS
Schwannoma
Neurofibroma
TUMORES DE LAS MENINGES
Meningioma
Hemangiopericitoma
Hemangioblastoma
LINFOMAS PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES
Germinoma
Carcinoma embrionario
Tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico)
Coriocarcinoma
Teratoma
Tumores de células germinales mixtos
QUISTES Y LESIONES SEUDOTUMORALES
Quiste de la hendidura de Rathke
Quiste epidermoide
Quiste dermoide
Quiste coloide del tercer ventrículo
TUMORES DE LA REGIÓN SELAR
Adenoma hipofisario
Carcinoma hipofisario
Craneofaringioma
TUMORES METASTÁSICOS

*Resumido y modificado de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

BIOPATOLOGÍA

A diferencia de los tumores que se originan en otras regiones del cuerpo, existen pocas diferencias entre los tumores benignos y malignos que afectan al encéfalo. El crecimiento de los tumores encefálicos se limita al SNC; es raro, si alguna vez sucede, que ocasionen metástasis en otros órganos. En el SNC, un tumor maligno se caracteriza por datos anatomopatológicos de agresividad, como invasión de los tejidos locales, neovascularización, necrosis regional y atipia citológica. Estos rasgos aportan una ventaja de crecimiento a las células malignas y permiten una expansión rápida, con frecuente recidiva del crecimiento tras el tratamiento. Los tumores que no muestran estos rasgos histológicos agresivos se deberían clasificar como tumores de bajo grado, en lugar de llamarlos benignos. Muchos tumores de bajo grado siguen creciendo dentro del SNC y producen una discapacidad neurológica progresiva, y algunos adquieren un fenotipo más maligno con el tiempo. Los tumores de bajo grado que se convierten en lesiones de alto grado suelen ser tumores intraaxiales, que no se pueden resecar con fines curativos porque infiltran de forma difusa el encéfalo. Casi todos los tumores del SNC que son realmente benignos son extraaxiales, como los meningiomas y neurinomas del acústico, que se pueden curar mediante resección quirúrgica completa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un paciente con un tumor encefálico puede consultar con uno o dos tipos de síntomas y signos. Los *síntomas generalizados,* que por lo general reflejan incremento de la presión intracraneal (PIC) asociada a menudo a los tumores cerebrales, incluyen cefalea, obnubilación, cambios de personalidad, náuseas y vómitos. Los *síntomas lateralizadores,* que reflejan la localización específica del tumor, incluyen hemiparesia, deficiencias sensitivas unilaterales, afasia, alteraciones del campo visual y convulsiones (tabla 189-2).

La mayor parte de los pacientes sufren síntomas que evolucionan durante 1 semana hasta pocos meses. Una intensificación súbita de los síntomas puede precipitar la visita inicial del paciente al médico; sin embargo, una anamnesis detallada suele mostrar síntomas previos al deterioro agudo y que habían empeorado de forma lenta con el tiempo. Las dos excepciones son la aparición nueva de convulsiones en un paciente asintomático (cap. 403) y una hemorragia súbita en un tumor.

Los síntomas de los tumores encefálicos se pueden producir por infiltración del parénquima del encéfalo por el tumor, por compresión del tejido del encéfalo por el tumor y el edema, por obstrucción del líquido cefalorraquídeo (LCR) directamente por el tumor o por el desplazamiento del tejido encefálico, o por herniación. La infiltración y la compresión normalmente producen síntomas focales, muchos de los cuales se pueden aliviar si se reduce la compresión. La obstrucción del flujo de LCR y la herniación suelen ser consecuencia del aumento de la PIC y por lo general ocasionan síntomas generalizados, con cefalea, náuseas y vómitos, aunque también pueden ser origen de síntomas falsamente localizadores, como parálisis del nervio *abducens,* como consecuencia del aumento difuso de la PIC.

La cefalea (cap. 398) es un síntoma inicial de aproximadamente el 35% de los tumores encefálicos. Es más frecuente en pacientes jóvenes que mayores, y también cuando el tumor crece con rapidez que cuando lo hace lentamente (fig. 189-1). Los trastornos mentales y cognitivos pueden reflejar un tumor local (p. ej., afasia, alexia y agnosia) o un trastorno más general (p. ej., obnubilación, confusión, dificultad para encontrar las palabras, apatía). Las convulsiones afectan a un tercio de los pacientes con tumores cerebrales, y son especialmente frecuentes como síntoma inicial único en los tumores de bajo grado. Las convulsiones, que son focales porque se originan en la localización del tumor, pueden permanecer limitadas (p. ej., convulsiones motoras focales) o generalizarse de forma secundaria, provocando pérdida de conciencia, en ocasiones con tanta rapidez que el propio paciente o un testigo no se dan cuenta de la convulsión.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de imagen

La resonancia magnética (RM) es mucho mejor que la tomografía computarizada (TC), y se debe emplear en todos los casos de sospecha de tumor intracraneal. La RM se debe realizar sin contraste y con administración intravenosa de gadolinio. Una RM realizada correctamente permite identificar cualquier tumor intracraneal, y un resultado normal en la RM permite descartar prácticamente una posible neoplasia. La RM de algunos tumores extraaxiales (p. ej., neurinomas del acústico, meningiomas) es tan típica que no se necesita confirmación histológica. Una lesión infiltrante que no se realza con contraste y que se visualiza principalmente en T2 ponderada o en las secuencias de inversión-recuperación y atenuación de líquido es más compatible con un glioma de bajo grado (fig. 189-2), mientras que una lesión que se realza con contraste y tiene una zona de necrosis central con edema circundante sugiere más un glioblastoma o una metástasis encefálica. Aunque estos diagnósticos se deben confirmar histológicamente, las posibilidades diagnósticas preoperatorias condicionan la vía de abordaje de la lesión.

La RM de perfusión tras la infusión rápida de gadolinio permite medir el volumen sanguíneo cerebral relativo y la neovascularización asociada al tumor; se encuentra una perfusión alta en las lesiones de alto grado de malignidad. Esta técnica ayuda a estimar el grado del tumor antes de la cirugía y a planificar el tratamiento.

La espectroscopia por resonancia magnética permite valorar de forma no invasiva la composición de los tejidos. Los tumores encefálicos primarios de alto grado se asocian a reducción de *N*-acetilaspartato y aumento de colina. Los tumores más malignos se asocian a un cociente colina/*N*-acetilaspartato más elevado y con frecuencia contienen áreas con aumento de lactato y lípidos.

La resección quirúrgica es un objetivo fundamental del tratamiento de casi todos los tipos de tumores encefálicos, pero la resección se debe sopesar con las posibles

booksmedicos.org

TABLA 189-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS FOCALES DE LOS TUMORES ENCEFÁLICOS

Lóbulo frontal
Crisis convulsivas generalizadas
Crisis motoras focales (contralaterales)
Afasia expresiva (lado dominante)
Cambios de conducta
Demencia
Trastornos de la marcha, incontinencia
Hemiparesia (contralateral)
Ganglios basales
Hemiparesia (contralateral)
Trastornos del movimiento (infrecuentes)
Lóbulo parietal
Afasia receptiva (lado dominante)
Desorientación espacial (lado no dominante)
Disfunción sensitiva cortical (contralateral)
Hemianopsia (contralateral)
Agnosia
Lóbulo occipital
Hemianopsia (contralateral)
Trastornos visuales (no formados)
Lóbulo temporal
Crisis parciales complejas (psicomotoras)
Crisis convulsivas generalizadas
Cambios de conducta
Auras olfatorias y visuales complejas
Trastorno del lenguaje (lado dominante)
Defecto del campo visual
Cuerpo calloso
Demencia (anterior)
Pérdida de memoria (posterior)
Cambios de conducta
Asintomático (porción central)
Tálamo
Pérdida sensitiva (contralateral)
Cambios de conducta
Trastorno del lenguaje (lado dominante)
Mesencéfalo/glándula pineal
Paresia del movimiento vertical de los ojos
Alteraciones pupilares
Pubertad precoz (niños)
Silla turca/nervio óptico/hipófisis
Endocrinopatía
Hemianopsia bitemporal
Defectos visuales monoculares
Oftalmoplejía (seno cavernoso)
Protuberancia/bulbo
Disfunción de pares craneales
Ataxia, nistagmo
Debilidad, pérdida sensitiva
Espasticidad
Ángulo pontocerebeloso
Sordera (ipsolateral)
Pérdida de sensibilidad facial (ipsolateral)
Debilidad facial (ipsolateral)
Ataxia
Cerebelo
Ataxia (ipsolateral)
Nistagmo

lesiones del tejido encefálico adyacente normal. El desarrollo de la resonancia magnética funcional (RMf), que mide el flujo sanguíneo cerebral cuando se activan áreas de la corteza, ha mejorado de forma notable nuestra capacidad de localizar las funciones neurológicas esenciales y su relación con el tumor antes de la cirugía. Cuando la RMf se fusiona con la RM anatómica es posible identificar las funciones fundamentales en relación con el tumor del paciente y planificar una resección más segura y completa.

En la tomografía por emisión de positrones (PET), los tumores de alto grado suelen ser hipermetabólicos, mientras que los tumores de bajo grado son hipometabólicos. Las nuevas tecnologías que utilizan PET con ^{11}C-metionina pueden distinguir los gliomas de alto grado con mucha más eficiencia que la PET con desoxiglucosa.

La TC, con o sin contraste intravenoso, se debe utilizar solo en pacientes a los que no se puede realizar una RM. Una TC, incluso con contraste, puede no detectar tumores de bajo grado o de la fosa posterior.

La angiografía ya no tiene utilidad alguna en el diagnóstico de los tumores intracraneales. Sin embargo, la embolización angiográfica puede ser útil antes de la cirugía para reducir la vascularización de algunos meningiomas y posibilitar una resección completa más segura.



FIGURA 189-1. Meningioma. Tomografía computarizada con contraste de un meningioma en un paciente que consultó con defectos cognitivos leves, que muestra el tamaño que puede alcanzar un tumor de crecimiento lento en el encéfalo. El tumor se resecó por completo.

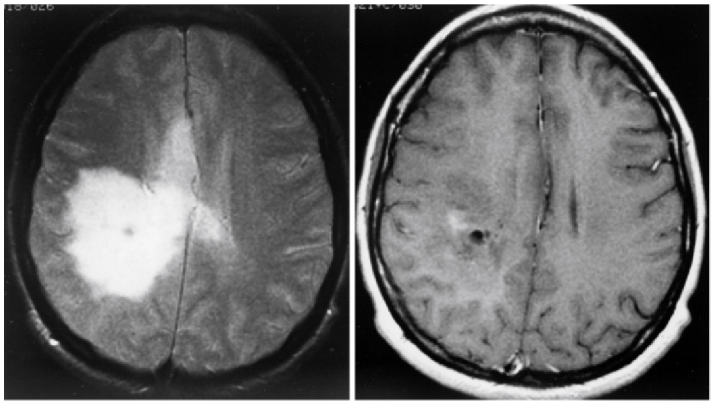

FIGURA 189-2. Glioma. Resonancia magnética de un glioma de bajo grado. *Izquierda.* Imagen en T2. *Derecha.* Imagen en T1, realce mínimo con gadolinio. Las imágenes son las típicas de este tumor, que se detecta con una frecuencia cada vez mayor mediante resonancia magnética en pacientes con crisis convulsivas. Muchos no se ven en la tomografía computarizada.

Otras pruebas

La electroencefalografía (EEG) no se suele usar para el diagnóstico o tratamiento de los tumores encefálicos. En ocasiones, la EEG puede ser útil en un paciente con obnubilación prolongada o no explicada en el que se sospecha un estado epiléptico no convulsivo. También se suele usar la monitorización intraoperatoria para dirigir la resección de la corteza epileptógena adyacente al tejido tumoral del encéfalo o del interior del mismo.

El análisis del LCR tiene poca utilidad para el diagnóstico de la mayor parte de las neoplasias intracraneales. El diagnóstico del linfoma primario del SNC (cap. 185) se puede establecer mediante el análisis citológico del LCR en el 15% de los pacientes. La sensibilidad de la citología del LCR en el diagnóstico del linfoma del SNC aumenta al combinar esta prueba con la citometría de flujo y más todavía al combinarla con análisis genéticos moleculares e inmunofenotípicos del LCR.[1] Raras veces es necesaria una punción lumbar para descartar enfermedades inflamatorias u otros procesos que se pueden confundir con un tumor encefálico primario. La punción lumbar se debe evitar en pacientes con tumores cerebelosos, porque la liberación de la presión a través de la aguja raquídea puede producir herniación de las amígdalas cerebelosas por el agujero occipital.

Diagnóstico diferencial

Los pacientes que presentan síntomas de aumento de la PIC o síntomas neurológicos centrales de nueva aparición, como hemiparesia o convulsiones, deben valorados de forma rápida. Los estudios neurorradiológicos rápidos muestran una masa y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 189-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS TUMORES INTRACRANEALES

- Infección
  - Absceso encefálico
    - Bacteriano
    - Micótico
    - Parasitario (p. ej., cisticercosis)
  - Encefalitis herpética
- Enfermedad vascular
  - Accidente cerebrovascular
  - Hemorragia intracraneal
- Enfermedades inflamatorias
  - Granuloma (sarcoidosis)
  - Esclerosis múltiple: lesión tumefacta extensa y solitaria
- Malformaciones vasculares
  - Angiomas cavernosos
  - Angiomas venosos
- Malformaciones congénitas
  - Displasia cortical
  - Heterotopia

las características radiológicas acotan el diagnóstico diferencial (tabla 189-3). Los tumores extraaxiales, como los meningiomas y neurinomas del acústico, se pueden confundir con metástasis durales. Los tumores intraaxiales de bajo grado, que no se realzan con contraste en la RM, se han confundido con infecciones, como la encefalitis herpética, cuando afectan al lóbulo temporal. Los tumores intraaxiales que se realzan con contraste se pueden confundir con un accidente cerebrovascular, un absceso cerebral o una placa de desmielinización focal. En los infartos subagudos puede haber un realce rápido con el contraste, en general con un patrón de circunvoluciones, a diferencia de los tumores encefálicos, en los que el realce se localiza principalmente en la sustancia blanca; sin embargo, en algunos casos no se pueden diferenciar estas lesiones radiológicamente. Los abscesos cerebrales habitualmente tienen una pared más delgada (que capta contraste) que los tumores malignos y una difusión más restringida. A pesar de una valoración cuidadosa, en algunos pacientes con sospecha de glioma maligno durante la cirugía se encuentra un absceso cerebral. Una única placa de desmielinización grande se puede confundir radiológicamente con un tumor encefálico, y en ocasiones el diagnóstico únicamente se puede determinar con una biopsia.

Cuando la RM sugiere un tumor encefálico primario no es precisa una búsqueda sistémica extensa de un posible origen de las metástasis. Las metástasis cerebrales son más frecuentes que los tumores primarios, pero la mayor parte afectan a pacientes con un cáncer conocido, por lo general con enfermedad sistémica activa. Si no se puede identificar un carcinoma sistémico evidente tras la realización de exploración física completa, radiografía de tórax, análisis de sangre habituales y análisis de orina, se debe realizar una craneotomía al paciente. Incluso si se encuentra una metástasis encefálica en la operación, la resección de una metástasis encefálica solitaria es el tratamiento adecuado, y el estudio anatomopatológico de la lesión orienta la búsqueda posterior del tumor primario.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de todos los tumores encefálicos se puede dividir en dos grandes grupos: sintomático y definitivo (tabla 189-4). El tratamiento sintomático aborda los problemas asociados, como edema cerebral, convulsiones y enfermedad tromboembólica, que pueden contribuir de forma sustancial a los síntomas clínicos. El tratamiento definitivo se dirige al propio tumor.

Tratamiento sintomático

El tratamiento sintomático incluye el uso de corticoides, anticonvulsivos y profilaxis de la trombosis venosa profunda (cap. 38). Los corticoides reducen el edema vasógeno que rodea a los tumores encefálicos primarios y metastásicos. Los vasos asociados a la formación del tumor tienen aumento de la permeabilidad y no muestran los rasgos morfológicos y fisiológicos normales que constituyen la barrera hematoencefálica normal; los corticoides reconstituyen con eficacia la barrera hematoencefálica al reducir la permeabilidad anormal de estos neovasos. La mejoría clínica puede comenzar en minutos, y es frecuente que los pacientes mejoren mucho en 24-48 h.

La dexametasona es el glucocorticoide más empleado porque es el que tiene menor actividad mineralocorticoide. La dosis inicial habitual es de 12-16 mg/día, pero esta dosis se puede ajustar para encontrar la mínima dosis posible que alivia los síntomas neurológicos. Tras iniciar el tratamiento definitivo, en muchos pacientes se puede reducir el corticoide hasta suspenderlo. El tratamiento crónico con dosis altas de corticoides se asocia a numerosos efectos secundarios (cap. 35) y, si es posible, se debe evitar. Los pacientes que toman glucocorticoides durante 6 semanas o más deben recibir profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* (antes denominado *Pneumocystis carinii;* cap. 341).

TABLA 189-4 TRATAMIENTO DE LOS TUMORES ENCEFÁLICOS

SINTOMÁTICO

- Glucocorticoides
- Antiepilépticos
- Profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa

DEFINITIVO

- Cirugía
  - El objetivo es la resección macroscópica completa
- Radioterapia
  - Estándar con haz externo
    - Fraccionada
    - Habitualmente focal
  - Radiocirugía estereotáctica
- Quimioterapia
  - Limitada por la resistencia intrínseca a los fármacos y la barrera hematoencefálica

Los anticonvulsivos se administran a cualquier paciente que haya tenido una convulsión, pero no se deben prescribir anticonvulsivos profilácticos en pacientes que nunca hayan tenido una convulsión, salvo en el período perioperatorio inmediato.[A1] Hay que empezar a reducir gradualmente su administración 2-3 semanas después de la craneotomía.

La trombosis venosa, que se produce en el 25% de los pacientes con tumores encefálicos, puede aparecer en fases tempranas de la enfermedad o en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes tratados con neurocirugía deben usar botas de compresión neumática en el postoperatorio para reducir la incidencia de trombosis venosa. También se han utilizado con éxito anticoagulantes profilácticos en el postoperatorio inmediato sin aumentar la hemorragia postoperatoria. La anticoagulación bien regulada (cap. 38) es el tratamiento óptimo de la trombosis venosa profunda y no se asocia a aumento del riesgo de hemorragia intracerebral en pacientes con tumores intracraneales. Se pueden utilizar filtros de vena cava inferior en pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar a los que no se pueda anticoagular por completo.

Tratamiento definitivo

Cirugía

La resección completa es el objetivo en el caso de los tumores encefálicos primarios. A menudo se pueden resecar los tumores extraaxiales primarios, como los meningiomas y neurinomas del acústico, a menos que su localización intracraneal haga imposible la resección. Sin embargo, los meningiomas suelen estar en localizaciones intracraneales que impiden su resección completa. Los tumores de la base del cráneo son especialmente difíciles de resecar, y a menudo se realiza una resección parcial para descompresión con el fin de conservar la función neurológica. Los límites de seguridad para resecar las lesiones corticales al tiempo que se conserva la función a menudo se pueden determinar con una RMf preoperatoria y cartografía cortical intraoperatoria. Sin embargo, cuando las lesiones afectan a estructuras fundamentales, como el tronco encefálico o el tálamo, no es posible una resección segura.

En las lesiones que no se pueden resecar se puede hacer una biopsia con fines diagnósticos. La biopsia estereotáctica puede llegar a lesiones en casi cualquier región del encéfalo con una morbilidad mínima. Los riesgos de la biopsia estereotáctica incluyen: muestra de tejido inadecuada para establecer el diagnóstico, muestra de tejido que no refleja el grado más maligno del tumor y complicación relacionada con la intervención, como hemorragia. Se produce una hemorragia con deterioro neurológico en el 2% de las biopsias estereotácticas, sobre todo en pacientes con glioblastoma.

La resección completa puede curar los tumores encefálicos primarios extraaxiales, y se asocia a una supervivencia prolongada con mejor pronóstico neurológico, incluso en enfermos con tumores primarios intraaxiales. La resección macroscópica completa, determinada mediante pruebas de neuroimagen postoperatorias, se asocia a una supervivencia prolongada en pacientes con gliomas malignos y probablemente también en los que tienen gliomas de bajo grado. Sin embargo, la mayor parte de los gliomas de bajo grado no se pueden resecar por completo y en general solo es posible una resección parcial. Con frecuencia se puede realizar una resección completa del tumor visible en pacientes con gliomas de alto grado, pero siempre persiste enfermedad microscópica que infiltra el encéfalo circundante.

Algunos tumores, como los gliomas del tronco, se encuentran en localizaciones tan fundamentales que no se intenta biopsiarlos. Su aspecto radiológico característico permite el diagnóstico y el inicio del tratamiento médico.

Radioterapia

Un ciclo de radioterapia con haz externo se aplica en pequeñas fracciones diarias hasta una dosis acumulada total habitual de 45-60 Gy. Dividir el tratamiento en pequeñas fracciones diarias permite la reparación subletal de los tejidos normales y reduce notablemente la toxicidad neurológica secundaria

booksmedicos.org

a la radiación cerebral. La radioterapia con haz externo, que es el tratamiento no quirúrgico más eficaz de los tumores encefálicos, duplica la mediana de supervivencia de los pacientes con tumores primarios encefálicos malignos y también con lesiones metastásicas. Puede ser útil también para los meningiomas y neurinomas del acústico que recidivan. Sin embargo, raras veces cura alguna de estas lesiones, y la mayor parte de los pacientes tienen recidivas a pesar de las dosis máximas de radioterapia.

La radiocirugía estereotáctica se ha desarrollado para administrar fracciones altas de radioterapia enfocada que respeten los tejidos normales circundantes. La técnica se limita a tumores de 3 cm de diámetro o menores y es menos útil en los gliomas malignos por su naturaleza infiltrante.

Las complicaciones neurológicas de la radioterapia, que se suelen encontrar en los pacientes meses o años después de finalizar el tratamiento, incluyen radionecrosis, demencia y leucoencefalopatía. La incidencia descrita es inferior al 5%, y la mayor parte de los pacientes fallecen por el tumor cerebral antes de que se observen las consecuencias tardías del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que sobreviven a largo plazo (pacientes con gliomas de bajo grado o niños con meduloblastoma), las consecuencias tardías de la radioterapia son importantes. La demencia que se asocia a la leucoencefalopatía por radiación puede progresar y ocasionar un deterioro neurológico grave. La radionecrosis puede confundirse con una recidiva del tumor por ser una gran lesión que se realza con contraste en la RM. Los corticoides pueden reducir el edema y en ocasiones son suficientes para tratar pequeñas regiones de radionecrosis. Sin embargo, cuando una lesión es lo bastante extensa puede ser necesaria la resección para descomprimir la masa y reducir la necesidad de corticoides.

Quimioterapia

La quimioterapia de los tumores cerebrales en general ha sido desalentadora porque estos tumores tienen resistencia intrínseca a la mayor parte de los fármacos convencionales. El carboplatino y el cisplatino son activos frente al meduloblastoma, aunque el tumor esté diseminado por el LCR. La temozolomida (150-200 mg/m^2 durante 5 días cada 4 semanas) es activa frente a todos los gliomas, y las dosis altas de metotrexato (3-8 g/m^2 durante 3-12 meses) son eficaces en el linfoma primario del SNC. En pacientes con glioblastoma, los polímeros impregnados con carmustina (BCNU) y situados dentro de la cavidad de la resección aportan beneficios pequeños en comparación con la no administración de quimioterapia, pero se asocian a lesiones y edema en el tejido local.

Tipos específicos de tumores encefálicos

TUMORES EXTRAAXIALES PRIMARIOS

Los tumores extraaxiales primarios más frecuentes son los meningiomas, adenomas hipofisarios y neurinomas del acústico. Estos tumores se originan dentro de la cavidad craneal, pero no son tumores del tejido encefálico. Casi todos son benignos. Como el cerebro no suele estar infiltrado, la resección completa a menudo permite conseguir la curación con recuperación completa de la función neurológica. Estos tumores producen síntomas y signos neurológicos por compresión del encéfalo subyacente; sin embargo, el edema del encéfalo adyacente es infrecuente, por lo que los glucocorticoides son poco útiles.

Meningiomas

EPIDEMIOLOGÍA

Los meningiomas suelen ser benignos. El 5-10% de estos tumores son variantes atípicas o malignas de comportamiento más agresivo.[2] Los meningiomas son más frecuentes en mujeres, pueden ser múltiples en el 10% de los pacientes con meningiomas esporádicos y en ocasiones forman parte de un síndrome familiar. Son más frecuentes en pacientes con neurofibromatosis de tipo 2. Aproximadamente en el 50% de los tumores esporádicos se observa inactivación de *NF2* y también se han identificado mutaciones en *AKT1, SMO* y *TRAF7*.

DIAGNÓSTICO

Los meningiomas crecen lentamente y producen síntomas de inicio insidioso que habitualmente progresan con lentitud. Los tumores pueden alcanzar un tamaño considerable, pero crecen tan lentamente que el encéfalo se adapta a la compresión progresiva. Los meningiomas habitualmente aparecen en localizaciones específicas: en la convexidad, a lo largo de la hoz y el área parasagital, en el surco olfatorio, en la base del cráneo cerca del hueso esfenoides, en el seno cavernoso (fig. 189-3), en el ángulo pontocerebeloso y en el agujero occipital. Los tumores corticales y parasagitales se manifiestan normalmente con convulsiones o hemiparesia progresiva. Los tumores de la fosa craneal anterior pueden producir cambios lentamente progresivos de la personalidad y de la capacidad cognitiva. Los meningiomas de la base del cráneo producen neuropatías craneales y dificultades para la marcha cuando se produce compresión del tronco encefálico. Es frecuente que estos tumores sean totalmente asintomáticos y se identifiquen en pruebas de neuroimagen realizadas por otros motivos, como un traumatismo craneal.

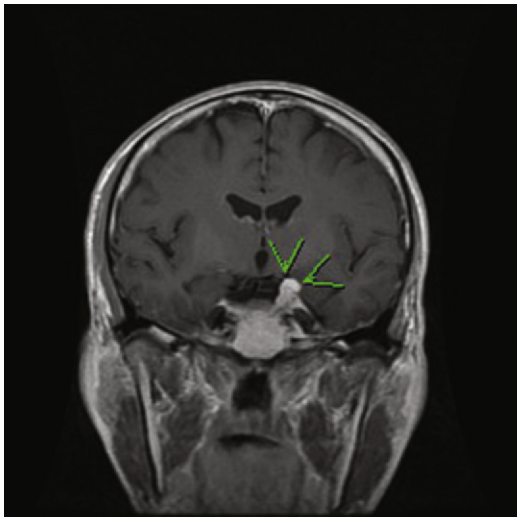

FIGURA 189-3. Meningioma de la base del cráneo. Resonancia magnética coronal obtenida tras la inyección de gadolinio en la que se aprecia un pequeño meningioma izquierdo que surge de la apófisis clinoides.

En la RM, los meningiomas tienen un aspecto característico con una lesión de base dural con realce difuso con el contraste, que se asocia a una delgada cola dural con realce que se origina en el tumor. A menudo, las características radiológicas son tan típicas que la cirugía se realiza solo con fines terapéuticos. El diagnóstico diferencial radiológico incluye tumores menos frecuentes, como hemangiopericitoma y metástasis durales. La mayor parte de los meningiomas no se asocian a edema importante, pero se puede encontrar edema intenso en las lesiones malignas de alto grado y en la variante secretora.

Si se descubre un meningioma pequeño asintomático o con síntomas leves, se puede vigilar la lesión con estudios de imagen seriados, dado que el crecimiento puede ser lento.

TRATAMIENTO

Tto

Si está indicado el tratamiento, la resección completa suele ser curativa, pero incluso los tumores benignos extirpados por completo pueden recidivar (hasta el 20% en algunas series), por lo que resulta esencial hacer un seguimiento radiológico.[3] A menudo, los tumores de la base del cráneo no se pueden resecar por completo, y suelen recidivar a pesar de los intentos sucesivos de resección quirúrgica. La radiocirugía estereotáctica puede representar una alternativa a la cirugía convencional si la lesión es pequeña o existe un tumor progresivo o residual. La radioterapia con haz externo puede ralentizar la progresión de las lesiones recidivantes y es una medida esencial para tratar los meningiomas malignos. Todavía no se ha encontrado ninguna quimioterapia eficaz.[4]

Neurinomas del acústico

Los neurinomas del acústico (cap. 428), que se deberían llamar mejor schwannomas vestibulares, son tumores benignos que se originan en el octavo par craneal. Los neurinomas del acústico son dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres; la edad de máxima incidencia es 40-60 años. Los schwannomas vestibulares esporádicos son unilaterales, y los bilaterales son patognomónicos de la neurofibromatosis de tipo 2 (cap. 417).

Los neurinomas del acústico se suelen originar en la porción vestibular del nervio y por lo general producen hipoacusia unilateral, que en ocasiones viene precedida o acompañada de acúfenos y sensación de mareo o inestabilidad, aunque no de un vértigo real. El aumento lento y progresivo del tamaño del tumor produce parestesias faciales ipsolaterales o debilidad por compresión de los pares craneales V o VII, respectivamente. Los tumores se originan dentro del conducto auditivo interno, pero crecen fuera del conducto y llegan al ángulo pontocerebeloso, donde pueden comprimir el tronco encefálico y ocasionar ataxia y signos cerebelosos ipsolaterales. La RM craneal con gadolinio muestra con facilidad neurinomas del acústico incluso pequeños (fig. 189-4).

El tratamiento suele ser quirúrgico, y la radiocirugía estereotáctica puede ser una alternativa en lesiones menores de 3 cm. Es preferible tratar estos tumores cuando son pequeños para conservar la función del nervio facial y la audición.

Adenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios (cap. 224) se pueden clasificar en función de su tamaño como microadenomas (< 1 cm de diámetro) o macroadenomas; por la presencia o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

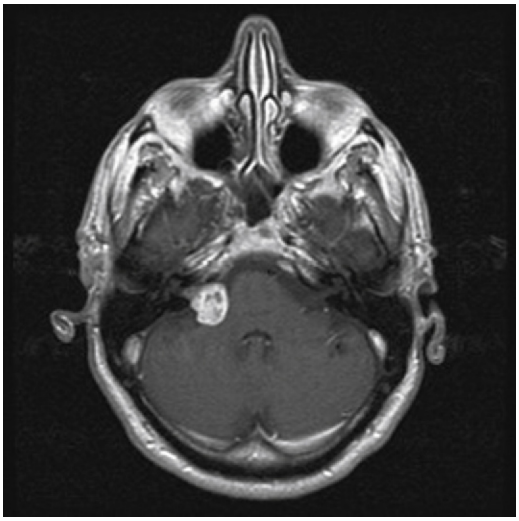

FIGURA 189-4. Neurinoma del acústico. Resonancia magnética obtenida tras la inyección de gadolinio en la que se observa un neurinoma del acústico de gran tamaño en el lado derecho. Se puede identificar su origen en el conducto auditivo, pero el tumor ha crecido hacia el ángulo pontocerebeloso, donde comprime el tronco del encéfalo.

ausencia de actividad endocrina, y por el síndrome endocrinológico o neurológico secundario a la compresión por el tumor. Los microadenomas habitualmente se manifiestan con síntomas endocrinos, como se describe en el capítulo 224. Conforme los tumores hipofisarios aumentan de tamaño y se hacen macroadenomas, comprimen las estructuras neurales circundantes, como el quiasma óptico y los nervios ópticos, y producen normalmente hemianopsia bilateral y en ocasiones pérdida unilateral de la visión. Los macroadenomas son con frecuencia tumores no secretores, aunque destruyen el tejido hipofisario, por lo que provocan panhipopituitarismo. Algunas veces los tumores hipofisarios se manifiestan con inicio súbito de cefalea, oftalmoplejía, ceguera unilateral e incluso disminución del nivel de alerta o coma, síndrome que se denomina *apoplejía hipofisaria* por hemorragia o infarto.

La RM craneal, sobre todo con cortes frontales tras la administración de gadolinio, permite definir con precisión el tumor hipofisario y las estructuras neurales que lo rodean. Todos los microadenomas y algunos macroadenomas se pueden tratar mediante cirugía hipofisaria transesfenoidal, que se asocia a una morbilidad mínima. En ocasiones se precisa radioterapia para un tumor residual o recidivante. En algunos tumores que secretan hormonas, sobre todo prolactinomas y tumores secretores de hormona de crecimiento, se puede administrar tratamiento médico con cabergolina u análogos de la somatostatina como la octreótido, respectivamente (cap. 224). Estos medicamentos permiten corregir no solo el exceso hormonal, sino también reducir el tumor, y se deben tomar toda la vida.

Otros tumores de la región hipofisaria y supraselar incluyen craneofaringiomas, quistes epidermoides supraselares, quistes de la hendidura de Rathke, germinomas (se comentan luego) e hipofisitis linfocítica, que es una enfermedad inflamatoria benigna que suele producir diabetes insípida (cap. 225). La RM a menudo permite distinguir estos procesos, que suelen ser supraselares y erosionan la fosa hipofisaria de forma secundaria. Algunas de estas lesiones tienen también rasgos característicos en la radiografía, y son benignas. Salvo la hipofisitis, que se resuelve por completo con corticoides (p. ej., metilprednisolona, 120 mg diarios durante 2 semanas, con reducción de la dosis durante otra semana más), la resección quirúrgica es el tratamiento curativo.

Otros tumores extraaxiales

Los tumores de la región pineal tienen una presentación clínica característica con síndrome de Parinaud, formado por paresia de la mirada ascendente, escasa respuesta pupilar a la luz con reacción rápida a la acomodación, alteración de la convergencia y nistagmo por convergencia-retracción. Algunas de estas lesiones también pueden causar hidrocefalia y síntomas de aumento de la PIC. Los tumores de la región pineal incluyen tumores parenquimatosos, como los pineocitomas y los más agresivos pineoblastomas, y tumores germinales, como los germinomas y tumores de células germinales no germinomatosos. Los germinomas se pueden curar por completo con radioterapia focal, mientras que los tumores de células germinales no germinomatosos son más agresivos y con frecuencia recidivan tras la quimioterapia más radioterapia craneal.

Los cordomas son tumores infrecuentes de los restos del tejido del notocordio. Suelen localizarse en la base del cráneo y producen infiltración local. Se caracterizan por recidivas múltiples a pesar de la cirugía y la radioterapia. Los cordomas se caracterizan por una expresión excesiva del factor de transcripción *brachyury.* Presentan también la activación de varias tirosina cinasas de receptores con sobreactivación de las vías corriente abajo, específicamente de la vía PI3K/AKT mTOR. Se ha publicado que los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y del factor de crecimiento plaquetario β proporcionan respuestas y beneficios clínicos a los pacientes con procesos recidivantes.[5] Se está investigando el posible uso de inhibidores de PI3K/AKT/mTOR.

Los lipomas son tumores benignos que aparecen en estructuras de la línea media, sobre todo cerca del cuerpo calloso. Se pueden curar totalmente mediante resección completa.

Los quistes aracnoideos no son tumores, pero pueden provocar cefalea, convulsiones o síntomas neurológicos focales cuando alcanzan un tamaño suficiente para comprimir los tejidos encefálicos subyacentes. Muchos son completamente asintomáticos y se identifican de forma casual en pruebas de neuroimagen. Solo se deben resecar los quistes sintomáticos.

TUMORES INTRAAXIALES PRIMARIOS

La mayor parte de los tumores intraaxiales primarios son gliomas, como astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas. Son menos frecuentes los meduloblastomas, otros tumores neuroectodérmicos infrecuentes y los linfomas primarios del SNC. Todos estos tumores tienden tendencia a infiltrar el tejido encefálico y ninguno de ellos se puede extirpar por completo con cirugía.

Gliomas

DEFINICIÓN

Los astrocitomas, que son los gliomas más frecuentes, se clasifican en uno de los cuatro grupos de la Organización Mundial de la Salud: el grado I es el astrocitoma pilocítico, el grado II es el astrocitoma fibrilar, el grado III es el astrocitoma anaplásico y el grado IV es el glioblastoma. Los astrocitomas pilocíticos (grado I) son tumores focales de muy bajo grado que afectan sobre todo a niños y se pueden asociar a neurofibromatosis de tipo 1; se suelen curar mediante resección quirúrgica completa. Los astrocitomas fibrilares, astrocitomas anaplásicos y glioblastomas son tumores difusos con infiltración amplia del encéfalo; incluso las lesiones de grado II progresan con el tiempo y la mayor parte adquieren rasgos histológicos y patrones de crecimiento propios de lesiones de los grados III o IV.

EPIDEMIOLOGÍA

Los gliomas pueden aparecer a cualquier edad, pero la edad de incidencia máxima son 20-30 años para el astrocitoma, 40 años para el astrocitoma anaplásico y 55-60 años para los glioblastomas. La edad es el factor pronóstico aislado más importante: los pacientes más jóvenes sobreviven mucho más que los mayores. La histología también es importante, de forma que los pacientes con glioblastoma evolucionan significativamente peor que los que tienen lesiones de bajo grado. La situación funcional, la duración de los síntomas y la realización de una resección completa son también importantes factores predictivos de buen pronóstico y supervivencia prolongada. Para todos los grados de glioma, los hombres se ven más afectados que las mujeres, y los blancos más que los negros. Los gliomas son por lo general lesiones solitarias, pero se encuentra enfermedad multifocal en el 5% de los casos con tumores de alto grado. Una variante de glioma, llamada *gliomatosis cerebri,* provoca infiltración difusa de todo el encéfalo; la mayor parte de los pacientes tienen unos hallazgos anatomopatológicos de grado relativamente bajo en la biopsia, pero pueden existir focos de transformación a alto grado.

BIOPATOLOGÍA

Al menos el 95% de los gliomas son esporádicos, y solo el 5% se producen en pacientes con antecedentes familiares de tumor encefálico. Además, los pacientes con antecedentes familiares de glioma no suelen corresponder a un síndrome hereditario bien definido. Sin embargo, la neurofibromatosis de tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen; cap. 417) se asocia a mayor incidencia de gliomas, sobre todo de la vía óptica, el hipotálamo y el tronco encefálico. Se producen también gliomas con más frecuencia en el síndrome de Turcot y Lynch, en el que hay neoplasias colorrectales asociadas a diversos tumores del SNC. Se han identificado mutaciones somáticas de los genes de la isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (*IDH1* e *IDH2*) en la mayoría de los gliomas de bajo grado y los glioblastoma secundarios: estos pacientes tienen mejor evolución que los que tienen genes *IDH* de tipo natural.[6] Las pruebas de perfil molecular han permitido identificar cuatro subclases de glioblastoma: 1) clásico, definido por una sobreactivación de la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico; 2) proneural, definido por una mutación de *IDH* y alteraciones de *PDGFRA* y de la expresión de marcadores neurales; 3) mesenquimatoso, definido por la pérdida de *NF1* y la expresión de marcadores mesenquimatosos, y 4) neural, caracterizado por la expresión de marcadores neuronales. Estas categorías definen unas vías claramente diferentes a unos glioblastomas histológicamente idénticos. Se están investigando las consecuencias que pueden tener estas distinciones en su pronóstico y tratamiento.

booksmedicos.org

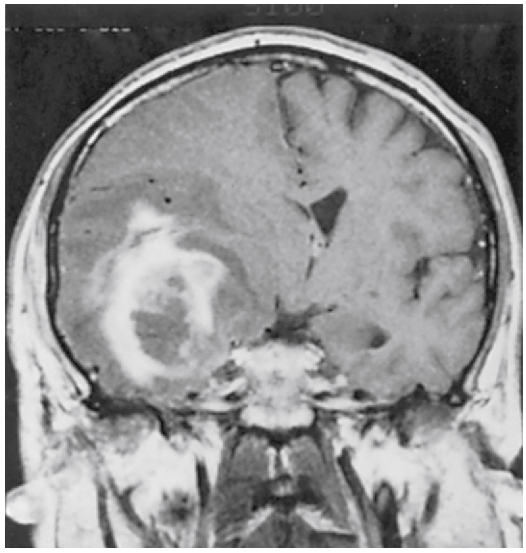

FIGURA 189-5. Glioblastoma del lóbulo temporal. Esta resonancia magnética en T1 con realce con gadolinio muestra una configuración anular típica del contraste con necrosis central y un marcado efecto de masa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con gliomas suelen presentar convulsiones, cefalea y signos de lateralización, como hemiparesia, afasia o defectos del campo visual.[7] En la RM, los gliomas de bajo grado son normalmente lesiones difusas que no se realzan con contraste y que suelen localizarse en el lóbulo frontal o la corteza insular. Los gliomas de alto grado, que habitualmente se realzan con contraste, se producen en la sustancia blanca cortical y se asocian a un edema circundante importante. Los glioblastomas suelen tener regiones de necrosis central (fig. 189-5) y se encuentra hemorragia en el 5-8% de los casos.

TRATAMIENTO

Tto

En todos los gliomas, el tratamiento suele incluir cirugía, radioterapia y quimioterapia. El objetivo quirúrgico de eliminar toda la enfermedad visible a menudo es imposible. Un estudio prospectivo aleatorizado ha proporcionado pruebas que respalden el uso intraoperatorio de la RM para mejorar el alcance de la resección de los gliomas.[A2] Para valorar si la resección ha sido adecuada hay que realizar una RM postoperatoria, con o sin gadolinio, en las 72-96 h siguientes a la cirugía. La resección de los gliomas con mapeo por estimulación intraoperatoria se asocia a menos déficits neurológicos graves y permite una resección más extensa. La resección quirúrgica suele mejorar la función neurológica y reducir la dependencia de los corticoides.

Astrocitomas anaplásicos y glioblastomas

Todos los astrocitomas anaplásicos y glioblastomas se deben tratar con radioterapia postoperatoria hasta una dosis aproximada de 60 Gy. En un ensayo aleatorizado de pacientes con glioblastoma, el fármaco alquilante temozolomida (75 mg/m^2 diarios), administrado con radioterapia y seguido de temozolomida adyuvante (150-200 mg/m^2 durante 5 días consecutivos cada 4 semanas hasta 6 ciclos), mejoró significativamente la supervivencia (mediana de 14,6 meses) en comparación con la radioterapia sola (mediana de 12,1 meses; $P < 0{,}001$) y la supervivencia a los 2 años aumentó hasta más del doble, llegando al 26,5%.[A3] Los pacientes cuyos tumores contenían un promotor metilado del gen de reparación del ADN de la O^6-metilguanina-ADN metiltransferasa *(MGMT)* fueron los que más se beneficiaron de la incorporación de la temozolomida. Según estos datos, el tratamiento estándar actual de los pacientes con glioblastoma es el tratamiento combinado. La quimioterapia se tolera bien en general y se asocia a toxicidad mínima. Los pacientes ancianos a menudo tienen un pronóstico desfavorable, aunque en un estudio aleatorizado se demostró que la radioterapia (en comparación con solo cuidados paliativos) produce una pequeña mejoría de la supervivencia sin reducir la calidad de vida ni la cognición en pacientes ancianos con glioblastoma.[A4] En el estudio Nordic aleatorizado en fase III, la radioterapia convencional proporcionó peores resultados en pacientes mayores con glioblastoma, especialmente en aquellos mayores de 70 años. Se debe considerar el uso de temozolomida y de radioterapia hipofraccionada como opciones de tratamiento estándar en personas mayores con glioblastoma.[A5] La adición de bevacizumab (una molécula antifactor de crecimiento endotelial vascular, inicialmente a 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas) puede mejorar aún más la supervivencia libre de progresión.[A6,A7] Las recidivas se pueden tratar con una nueva intervención quirúrgica, quimioterapia adicional, radiocirugía estereotáctica o una combinación de estas modalidades. A pesar del tratamiento intensivo, la enfermedad recidiva en casi todos los casos y la mediana de supervivencia es de 15 meses para el glioblastoma. Los pacientes con gliomas anaplásicos (entre ellos los oligodendrogliomas anaplásicos) tuvieron medianas de supervivencia idénticas de aproximadamente 7 años independientemente de que el tratamiento inicial fuera radioterapia sola o quimioterapia sola.[A8] Sin embargo, algunos pacientes jóvenes con astrocitomas anaplásicos pueden sobrevivir más tiempo antes de que el tumor recidive.

Gliomas ópticos y del tronco encefálico

Los gliomas ópticos, que pueden afectar al nervio o al quiasma ópticos, se suelen asociar a neurofibromatosis de tipo 1. Estos gliomas habitualmente son tumores pilocíticos, que pueden tener evolución indolente, con algunos infrecuentes casos de remisión espontánea. Con frecuencia no se pueden extirpar con cirugía y tienen una evolución clínica cambiante, con períodos de pérdida visual que se alternan con otros períodos prolongados de estabilidad visual. Cuando es necesario puede ser útil la radioterapia e incluso la quimioterapia, pero a menudo no se necesita tratamiento. Los gliomas del tronco encefálico suelen afectar a la protuberancia y con menos frecuencia al bulbo o al mesencéfalo. Los gliomas del tronco se ven la mayoría de las veces en niños durante la primera década de la vida, aunque se han descrito incluso en ancianos; pueden ser tumores con histología de alto o bajo grado, pero el pronóstico depende principalmente de la localización. La mayor parte de los gliomas del tronco encefálico tienen un pronóstico desfavorable, con supervivencias de 1 año o menos, aunque existen algunas variantes relativamente benignas.

Astrocitomas de bajo grado

Los astrocitomas de grado bajo muestran una evolución variable. En aquellos pacientes con convulsiones aisladas que pueden controlarse fácilmente con antiepilépticos, el tratamiento mediante radioterapia o quimioterapia inmediatamente después de la cirugía puede prolongar la supervivencia libre de progresión, pero no la supervivencia global, y a esos pacientes se los puede vigilar hasta que aparezcan indicios clínicos o radiológicos de progresión tumoral. No obstante, si es posible, hay que resecar estos tumores en el momento del diagnóstico.[8] Los pacientes con síntomas neurológicos progresivos o deterioro cognitivo requieren tratamiento inmediato tras su diagnóstico, y la mejor opción consiste en la radioterapia focal hasta una dosis total de 54 Gy aproximadamente. Parece que los gliomas de grado bajo tienen mejor supervivencia global y supervivencia libre de progresión si se combina la radioterapia con quimioterapia. Un astrocitoma puede progresar como un tumor de grado bajo o transformarse en una neoplasia maligna de grado superior, un cambio que se asocia de forma característica a la aparición de realce en la RM con contraste. En estos casos puede que haya que recurrir a la resección o a una biopsia, seguida de radioterapia si los pacientes no la han recibido previamente; también se usa quimioterapia con temozolomida (150-200 mg/m^2 durante 5 días cada 4 semanas, entre 6 y 24 ciclos). Los pacientes con un astrocitoma tienen una supervivencia media de unos 5 años, aunque el intervalo es amplio.

Oligodendrogliomas

Los oligodendrogliomas son tumores de bajo grado y, con menos frecuencia, lesiones anaplásicas. El tratamiento de estos tumores es diferente del de sus equivalentes astrocíticos porque los oligodendrogliomas son especialmente quimiosensibles, lo que se explica por la característica pérdida de los cromosomas 1p y 19q. Igual que sucede con los astrocitomas de bajo grado, el tratamiento se debe retrasar en pacientes con oligodendrogliomas de bajo grado sin más síntomas que convulsiones bien controladas. Los pacientes con síntomas neurológicos progresivos o progresión radiográfica necesitan tratamiento, y en general el inicial es la quimioterapia, sobre todo con temozolomida en monoterapia (150-200 mg/m^2 durante 5 días cada 4 semanas en 6-24 ciclos) o la combinación de procarbacina, lomustina y vincristina (PCV). La radioterapia se retrasa hasta que fracasa la quimioterapia.

En comparación, todos los oligodendrogliomas anaplásicos necesitan tratamiento inmediato. El tratamiento convencional incluye radioterapia focal. La quimioterapia adyuvante permite prolongar significativamente la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con tumores codelecionados *(codeleted)*, pero no en aquellos con los cromosomas 1p y 19q intactos.[A9] No obstante, cada vez son más los partidarios de tratar inicialmente los tumores de grado alto exclusivamente con quimioterapia;[9] únicamente se puede considerar esta opción en los pacientes neurológicamente sanos. En caso de progresión tumoral, hay que repetir la resección, prescribir radioterapia si no se ha administrado previamente y utilizar quimioterapia adicional. Los pacientes con oligodendrogliomas de grado bajo alcanzan una supervivencia media de más de 15 años. La supervivencia media es de unos 14 años en los pacientes con un oligodendroglioma anaplásico codelecionado 1p/19q, mientras que en los pacientes con un 1p/19q intacto la supervivencia media es de 3 años aproximadamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Meduloblastomas

Los meduloblastomas suelen aparecer en el vermis cerebeloso y afectan a niños y adultos jóvenes. Los niños se ven más afectados que las niñas en una relación de 2:1 y la edad de máxima incidencia es de 7 años; los meduloblastomas del adulto son muy excepcionales y se suelen localizar en el hemisferio cerebeloso.

Los perfiles de transcripción han permitido identificar cuatro subtipos diferentes: 1) el subtipo Wnt causado por una mutación estabilizadora en *CTNNB1* (β-catenina), que tiene un pronóstico excelente; 2) el subtipo SHH con mutaciones en *PTCH1, SMO, GLI2* o *SUFU,* que conlleva un pronóstico intermedio; 3) el grupo 3, en el que se observa un aumento de la expresión de *MYC* y que tiene el pronóstico más desfavorable, y 4) el grupo 4, que se caracteriza por un isocromosoma 17q y muestra un marcado predominio masculino. Los meduloblastomas tienen una presentación clínica característica con ataxia (por afectación cerebelosa y del tronco encefálico) y cefalea, náuseas y vómitos (por aumento de la PIC secundaria a la hidrocefalia obstructiva). La cirugía extensa con resección completa se asocia claramente a mejora de la evolución. La cirugía siempre debe ir seguida de radioterapia del neuroeje. La quimioterapia con vincristina, etopósido, carboplatino y ciclofosfamida mejora significativamente la supervivencia sin recidivas a los 5 años desde el 60 hasta el 74%, pero no prolonga la supervivencia total, que sigue siendo del 70-80% a los 5 años si consideramos a todos los pacientes en conjunto. Sin embargo, los pacientes de riesgo clínico elevado responden peor y los pacientes de riesgo estándar responden mejor. Se ignora si los subtipos moleculares deben sustituir la estratificación clínica o condicionar la elección del tratamiento. Este tratamiento intensivo provoca a menudo complicaciones cardíacas en los supervivientes, como déficits intelectuales, alteraciones del crecimiento y disfunción endocrina.[10] Las recurrencias tardías, así como las neoplasias secundarias, ponen en peligro la supervivencia a largo plazo.

Gangliogliomas

Los gangliogliomas, como indica su nombre, tienen un componente neoplásico glial y otro neural (células ganglionares). Algunos gangliogliomas de bajo grado tienen un comportamiento indolente y no necesitan tratamiento adicional tras la resección quirúrgica. Los pacientes con tumores anaplásicos pueden evolucionar mucho mejor que los que tienen un glioma maligno, pero la recidiva es la regla a pesar de la radioterapia y la cirugía.

Linfomas primarios del sistema nervioso central

Los linfomas primarios del SNC se asocian a situaciones de inmunodeficiencia, sobre todo síndrome de inmunodeficiencia adquirida y trasplante de órganos, y se identifican también con una frecuencia cada vez mayor en la población que aparentemente es inmunocompetente, en quienes la mediana de edad al diagnóstico es de 60 años. Estos tumores suelen ser linfomas no hodgkinianos de linfocitos B difusos y grandes idénticos a los linfomas de linfocitos B largos, difusos y sistémicos (cap. 185). El tumor puede afectar al LCR, el ojo y el encéfalo, donde es multifocal hasta en el 40% de los pacientes al diagnóstico (fig. 189-6). A diferencia de los demás tumores cerebrales, la resección quirúrgica puede no mejorar la supervivencia y puede causar una morbilidad neurológica importante; por tanto, la opción quirúrgica de elección es la biopsia. La quimioterapia es el tratamiento principal, y el quimioterápico más importante es el metotrexato en dosis altas (3-8 g/m^2 en semanas alternas durante 3-12 meses). En la mayoría de los pacientes se debe evitar la radioterapia porque la radioterapia holocraneal que se necesita produce un deterioro cognitivo importante cuando se combina con quimioterapia y no prolonga la supervivenvia.[A10] Los corticoides (p. ej., dexametasona, 8-16 mg/día), que con frecuencia forman parte del régimen quimioterápico, no solo ayudan a controlar el edema cerebral asociado, sino que también pueden producir regresión tumoral. Con el uso de poliquimioterapia, asociada o no a radioterapia holocraneal, la mediana de supervivencia es de 3-5 años.

Otros tumores intraaxiales

Entre los tumores cerebrales intraaxiales menos frecuentes se encuentra el *ependimoma,* que se debe tratar con resección quirúrgica seguida de radioterapia. Los *papilomas* y *carcinomas de los plexos coroideos* pueden producir hidrocefalia o signos de lateralización. La resección puede ser suficiente en los papilomas benignos, pero los carcinomas recidivan con rapidez incluso tras administrar radioterapia postoperatoria. Los *quistes coloides* del tercer ventrículo son tumores benignos que pueden producir hidrocefalia obstructiva, se pueden tratar con una tercera ventriculostomía o con una resección a través de un endoscopio intraventricular. Los *hemangioblastomas* se producen principalmente en el cerebelo, aunque también se describen en la médula espinal y los hemisferios. El 15% de los pacientes con hemangioblastoma tienen una enfermedad autosómica dominante, la enfermedad de von Hippel-Lindau (cap. 417), que se caracteriza por hemangioblastomas en el SNC y la retina, carcinomas de células renales, feocromocitomas, tumores del saco endolinfático y quistes en diversos órganos viscerales. Los hemangioblastomas se resecan quirúrgicamente y necesitan radioterapia solo en caso de recidiva. La resección completa suele conseguir la curación.

TUMORES METASTÁSICOS

Metástasis encefálicas

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Todos los cánceres sistémicos pueden producir metástasis encefálicas. El melanoma es el que más tendencia tiene a ocasionar metástasis en el SNC (cap. 203), pero las causas más frecuentes de las mismas son los cánceres de mama (cap. 198) y pulmón (cap. 191), seguidos de los tumores de colon (cap. 193) y riñón (cap. 197). Las metástasis en el SNC se encuentran cada vez más en pacientes con carcinomas sistémicos cuya supervivencia está aumentando gracias a la mejora de los tratamientos. En la mayor parte de los pacientes con metástasis encefálicas, la afectación del SNC se produce en fases avanzadas de la evolución, aunque las metástasis encefálicas pueden ser la manifestación inicial del tumor sistémico. En muchos de estos pacientes, el origen primario suele ser el pulmón; sin embargo, en algunos casos nunca se identifica un origen primario (cap. 204).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con metástasis encefálicas tienen inicialmente síntomas y signos neurológicos progresivos, que habitualmente incluyen cefalea, convulsiones y signos de lateralización. Las metástasis se diagnostican mejor con una RM craneal con gadolinio (fig. 189-7). Todas las lesiones se ven con facilidad en la RM, que es mejor que la TC

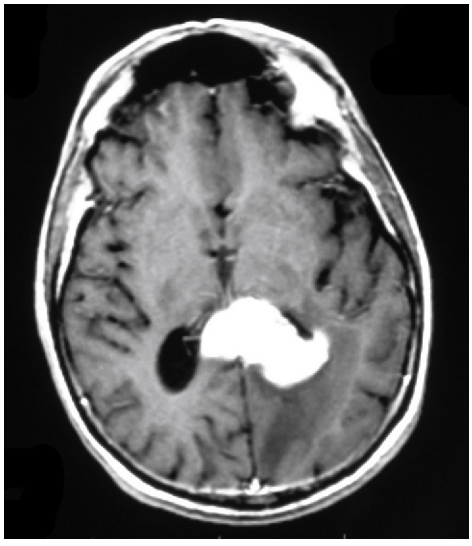

FIGURA 189-6. Linfoma primario del SNC. Resonancia magnética obtenida tras la inyección de gadolinio en la que se visualiza una lesión esplenial realzada difusamente. La localización periventricular y la ausencia de necrosis central son características del linfoma primario del SNC.

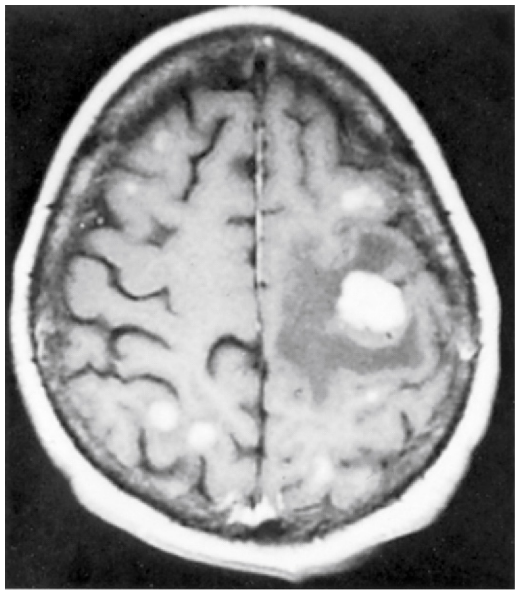

FIGURA 189-7. Metástasis cerebrales. Se observan metástasis múltiples de un carcinoma de mama en esta resonancia magnética en T1 con realce con gadolinio. Los múltiples tumores de pequeño tamaño no se veían en la tomografía computarizada incluso después de administrar un medio de contraste.

booksmedicos.org

para ver la fosa posterior. Las metástasis, que suelen ser lesiones bien delimitadas en la unión entre la sustancia blanca y la sustancia gris, se suelen acompañar de mucho edema. La hemorragia en el seno de la metástasis es más frecuente en las metástasis de melanomas, carcinomas renales o carcinomas de tiroides. Sin embargo, dada la elevada frecuencia de las metástasis de carcinomas pulmonares, este es el tipo que con más frecuencia se asocia a hemorragia. En ocasiones, la hemorragia dentro de una metástasis encefálica se ve mejor en una TC craneal sin contraste.

TRATAMIENTO

Como las metástasis encefálicas no infiltran ampliamente el tejido encefálico y suelen rodearse de una seudocápsula, pueden resecarse por completo quirúrgicamente. En estudios aleatorizados y controlados, la resección completa de una metástasis encefálica única mejoró significativamente la supervivencia y mantuvo la función neurológica durante más tiempo. La radioterapia holocraneal postoperatoria mejora significativamente el control de la enfermedad del SNC tras la resección de una metástasis encefálica solitaria, pero no prolonga la supervivencia porque los pacientes mueren por progresión del tumor sistémico. Por tanto, el tratamiento con radioterapia holocraneal postoperatoria se suele decidir de forma individualizada. Si se pueden resecar por completo múltiples metástasis encefálicas, los pacientes evolucionan igual de bien que los que tienen una sola.

La mayor parte de los pacientes con metástasis encefálicas múltiples deben recibir un ciclo de radioterapia holocraneal, en general 3 Gy en 10 fracciones hasta un total de 30 Gy.[11] Algunos pacientes con metástasis encefálicas solitarias se tratan también con radioterapia holocraneal si tienen mal estado general o enfermedad sistémica no controlada o si no son candidatos adecuados para la cirugía.

La radiocirugía estereotáctica, que puede usar un bisturí γ que administra radiación γ procedente de múltiples fuentes de cobalto o de un acelerador lineal que administra rayos X sobre una zona muy determinada que incluye el tumor, ha sido eficaz en el tratamiento de una o de unas pocas metástasis cerebrales.[12] La mayor parte de los pacientes toleran la radiocirugía sin dificultad, aunque en ocasiones esta intervención se complica por convulsiones o edema agudo, con agravamiento de la disfunción neurológica. El 20-30% de todos los pacientes sufren radionecrosis, que puede llegar a ser indistinguible, en la RM y clínicamente, de una recidiva del tumor. Una ventaja de la radiocirugía estereotáctica es que la mayor parte del encéfalo normal no se expone a la radiación.

La quimioterapia se utiliza para tratar las metástasis encefálicas de unos pocos tumores que son quimiosensibles, como coriocarcinomas, carcinomas microcíticos pulmonares y, en menor grado, cáncer de mama. Dado que son pocos los pacientes que responden de manera significativa a la quimioterapia, normalmente se utiliza como último recurso, aunque cada vez se emplea con más frecuencia en aquellos pacientes asintomáticos en los que se identifican metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico en una RM de cribado y que necesitan quimioterapia para su proceso sistémico. En muchos casos se administra la quimioterapia programada, y las metástasis cerebrales responden a menudo de un modo comparable al de otros focos sistémicos del proceso. La elección del fármaco depende del tipo de cáncer primario y de la exposición previa del paciente a otros fármacos. Algunos tratamientos dirigidos han resultado también eficaces contra las metástasis cerebrales, como en el caso del melanoma por mutación en *BRAF*, en el que se observan respuestas tras la administración de vemurafenib.[13]

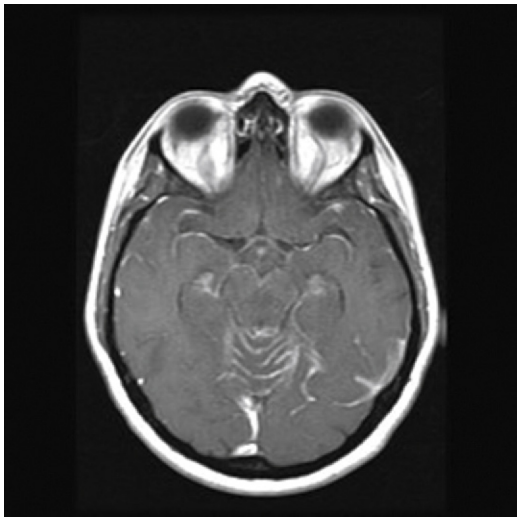

FIGURA 189-8. Metástasis leptomeníngeas. Resonancia magnética craneal obtenida tras la inyección de gadolinio en la que se observa un realce de todos los surcos del vermis cerebeloso que corresponde a las células tumorales presentes en el espacio subaracnoideo de esta paciente con cáncer de mama.



FIGURA 189-9. Metástasis leptomeníngeas. Resonancia magnética con realce con gadolinio de la columna lumbosacra en un paciente con metástasis leptomeníngeas de un melanoma. Se observan múltiples nódulos con realce en la cola de caballo, y el cono medular y la médula espinal inferior están englobados por el tumor.

Metástasis leptomeníngeas

El encéfalo es la localización más frecuente de las metástasis intracraneales, pero el carcinoma sistémico puede afectar también a la duramadre y las leptomeninges. Las metástasis durales se suelen originar en carcinomas de mama (cap. 198) y próstata (cap. 201), a menudo a partir de una metástasis en la calota que las recubre. Las metástasis leptomeníngeas suelen manifestarse con síntomas o signos neurológicos multifocales. Estas metástasis afectan a los pares craneales y producen diplopía o parálisis bulbar (fig. 189-8); la afectación de las raíces cervicales y lumbares produce dolor o debilidad en el miembro, mientras que la afectación del espacio intracraneal ocasiona cefalea, náuseas, vómitos y aumento de la PIC. El diagnóstico se establece por la identificación de células tumorales en el LCR, por un estudio citológico u otras técnicas novedosas para identificar células cancerosas aisladas,[14] o cuando las pruebas de neuroimagen muestran el tumor en el espacio subaracnoideo (fig. 189-9). El tratamiento con frecuencia incluye radioterapia de los focos sintomáticos; quimioterapia intratecal, en general a través de una cánula intraventricular (reservorio de Ommaya), o quimioterapia sistémica con fármacos o dosis que lleguen al LCR.

TUMORES MEDULARES

Los tumores que afectan a la médula se pueden clasificar en función de la zona anatómica afectada: extradurales, intradurales extramedulares e intramedulares (tabla 189-5). Los tumores extradurales se originan en los elementos óseos de la columna y producen síntomas y signos neurológicos por compresión medular. Los tumores intradurales extramedulares se originan en las paquimeninges o las raíces nerviosas (meningiomas o schwannomas) y pueden provocar síntomas radiculares o compresión medular. Los tumores medulares intramedulares son poco frecuentes, se originan en el parénquima de la médula y tienen una biología similar a los tumores cerebrales.

Tumores extradurales

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los tumores extradurales se originan en metástasis en los elementos óseos de la columna, sobre todo el cuerpo vertebral o en ocasiones la lámina vertebral o la apófisis espinosa. Son menos frecuentes los tumores primarios vertebrales, como cordomas, osteosarcomas, plasmocitomas y condrosarcomas. El crecimiento expansivo de un tumor óseo comprime el conducto raquídeo y, si no se trata, comprime la médula o las raíces nerviosas cuando salen por los agujeros intervertebrales. Aunque la mayor parte de estas lesiones se originan en metástasis óseas, los tumores extradurales también pueden deberse a la extensión de metástasis paravertebrales que pueden crecer por los agujeros intervertebrales y alcanzar el espacio epidural sin afectar a las estructuras óseas circundantes; con muy poca frecuencia hay también metástasis directas en el espacio epidural. Los tumores primarios que con más frecuencia provocan metástasis extradurales son los cánceres de próstata (cap. 201),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 189-5 TUMORES MEDULARES

- Extradurales
  - Metástasis
  - Tumores óseos primarios de la columna
    - Cordoma
    - Sarcoma osteógeno
    - Condrosarcoma
    - Plasmocitoma
- Intradurales extramedulares
  - Meningiomas
  - Neurofibromas
  - Schwannomas
  - Lipomas
  - Quistes aracnoideos
  - Quistes epidermoides
  - Metástasis
- Intramedulares
  - Ependimoma
  - Glioma
  - Hemangioblastoma
  - Lipoma
  - Metástasis

mama (cap. 198) y pulmón (cap. 191), además de los linfomas (cap. 185). Los tumores malignos hematológicos se pueden asociar también a enfermedad paravertebral que crece por los agujeros intervertebrales.

Con independencia de que la masa sea un tumor óseo primario o una metástasis a distancia, el 98% de los pacientes consultan por dolor, que suele ser localizado en el lugar del tumor. Como existen más vértebras torácicas que cervicales o lumbares, el tumor y el dolor suelen localizarse en el tercio medio o superior de la espalda, que son localizaciones menos frecuentes de dolores benignos (cap. 400). Las alteraciones motoras y los síntomas sensitivos aparecen en el 50% de los pacientes, mientras que solo el 25% tienen alteraciones de los esfínteres. El dolor dorsal suele preceder a la aparición de cualquier otro síntoma o signo neurológico, con frecuencia en algunas semanas y en ocasiones meses.

DIAGNÓSTICO

El dolor de espalda intenso en pacientes con cáncer se debe valorar con RM sin contraste intravenoso. Las radiografías simples de la columna, la gammagrafía ósea e incluso la TC pueden mostrar la lesión ósea, pero el tumor epidural solo se ve en la RM (fig. 189-10). Además, la RM es la única técnica que permite identificar las metástasis paravertebrales o epidurales directas. A los pacientes que no se les puede realizar una RM hay que realizarles una TC con imágenes de reconstrucción sagital.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los tumores extradurales incluye absceso epidural (cap. 413), hematoma epidural agudo o subagudo (cap. 400), disco intervertebral herniado (cap. 400), espondilosis (cap. 400), lipomatosis epidural y, raras veces, hematopoyesis extramedular. De forma ocasional se necesita una biopsia percutánea con aguja o una laminectomía para descompresión para establecer el diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

Tto

Las metástasis epidurales necesitan tratamiento inmediato porque los pacientes pueden tener un deterioro neurológico agudo e impredecible que causa paraplejía. Los pacientes deben comenzar el tratamiento con corticoides en dosis altas (en general > 200 mg de dexametasona i.v.) que alivian con rapidez el dolor y pueden facilitar la recuperación neurológica. La cirugía, seguida de radioterapia postoperatoria, es mejor que la radioterapia sola para conservar la capacidad de caminar y puede prolongar la supervivencia en una extensa población de pacientes con compresión medular metastásica, pero se puede perder esta ventaja en los pacientes mayores de 65 años.[A11] Es mucho más sencillo conservar la función neurológica que revertir el deterioro, de forma que las áreas de tumor extradurales sin manifestaciones clínicas que se detectan en la RM se deben tratar antes de que se produzca deterioro neurológico. Los pacientes con metástasis epidurales pueden tener una buena evolución neurológica si se tratan antes de que se produzca un deterioro grave, aunque la supervivencia total suele ser corta por la existencia de enfermedad metastásica extensa. Los pacientes cuyo tumor primario se origine en la columna, como el osteosarcoma (cap. 202), se deben tratar con cirugía definitiva; la necesidad de radioterapia postoperatoria se decidirá en función de la histología del tumor.

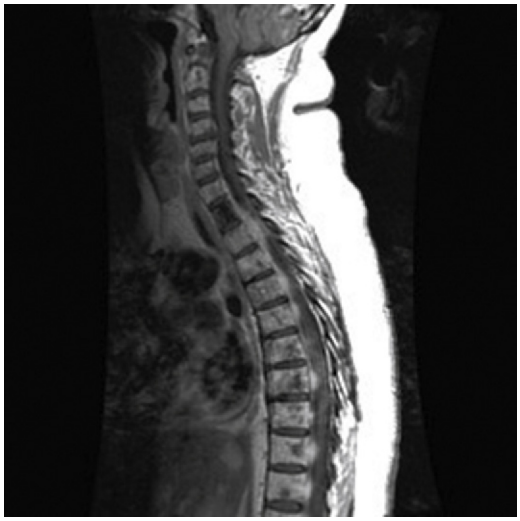

FIGURA 189-10. Compresión medular epidural a varios niveles. Esta paciente con cáncer de mama metastásico presenta múltiples zonas de tumor epidural ventral por toda la columna torácica en esta resonancia magnética sagital obtenida tras la inyección de gadolinio.

Tumores intradurales extramedulares

Meningiomas

La mayor parte de los tumores intradurales extramedulares son benignos. Los meningiomas son tumores benignos de crecimiento lento que afectan principalmente a mujeres de mediana edad y se localizan de forma mayoritaria en la región torácica. El dolor de espalda es un síntoma frecuente, pero aproximadamente el 25% de los pacientes no tienen dolor y sufren un deterioro neurológico progresivo, en general un trastorno de la marcha que progresa, a menudo durante años. La RM vertebral con gadolinio permite definir esta lesión con claridad. La resección quirúrgica es curativa, y se puede conseguir con facilidad la resección completa.

Tumores de las vainas nerviosas

Los tumores de las vainas nerviosas incluyen schwannomas y neurofibromas. Ambos se originan por lo general en las raíces dorsales, y el primer síntoma es a menudo dolor radicular, que precede a los síntomas de compresión medular en meses o incluso años. Algunos pacientes con neurofibromas o schwannomas medulares tienen neurofibromatosis de tipo 1 (cap. 417), pero la mayoría no. El diagnóstico se establece fácilmente con una RM con realce con gadolinio de la médula. El tratamiento es quirúrgico, y la resección completa consigue la curación.

Metástasis

Las metástasis en las leptomeninges medulares se pueden manifestar como una lesión intradural extramedular. Un solo nódulo tumoral de gran tamaño puede ocasionar síntomas y signos focales referidos a ese nivel medular, pero en la mayor parte de los casos se afectan múltiples niveles del neuroeje, lo que provoca síntomas y signos neurológicos multifocales. El dolor radicular cervical o lumbosacro, además de la pérdida sensitiva motora, se encuentra en más de la mitad de los pacientes. El diagnóstico se hace con una RM con realce con gadolinio que muestra nódulos multifocales, o en ocasiones una capa de células que recubre la médula espinal o las raíces nerviosas (v. fig. 189-9). Si las pruebas de imagen son negativas, el diagnóstico se establece identificando células tumorales en el LCR. El tratamiento es complicado y con frecuencia se debe administrar radioterapia en los lechos sintomáticos de la enfermedad, quimioterapia intratecal (que se debe administrar con una cánula intraventricular, dispositivo de Ommaya) y en ocasiones quimioterapia sistémica. La radioterapia puede aliviar los síntomas neurológicos, sobre todo el dolor, pero la enfermedad suele seguir su curso progresivo inexorable, que culmina en la muerte a los 3-6 meses a pesar del tratamiento intensivo. Dada la naturaleza difusa de la enfermedad, no se plantea la cirugía.

Tumores intramedulares

Los tumores medulares intramedulares se parecen a los que se originan en el parénquima cerebral. Los tumores medulares más frecuentes son ependimomas y astrocitomas, hemangioblastomas (sobre todo asociados a enfermedad de von Hippel-Lindau; cap. 417), lipomas y, raras veces, metástasis intramedulares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Todos los tumores intramedulares tienen una presentación clínica similar, y el dolor es un síntoma inicial frecuente. Posteriormente aparecen signos de disfunción medular,

booksmedicos.org

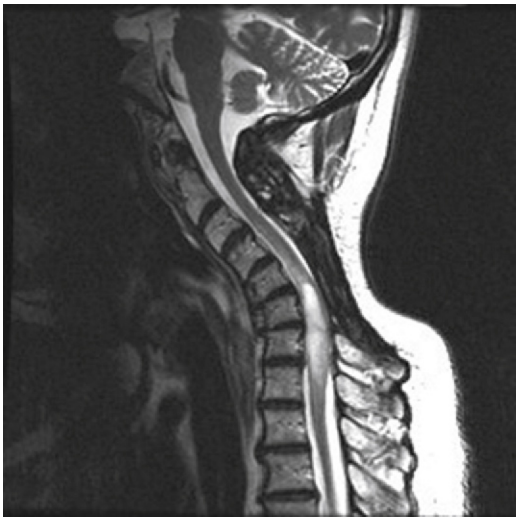

FIGURA 189-11. Astrocitoma medular. Resonancia magnética sagital ponderada en T2 en la que se identifica un astrocitoma intramedular cervical inferior de grado bajo; no se observó realce.

que reflejan la localización de la lesión. Además, algunos tumores intramedulares se asocian a una cavidad (cap. 417), que también puede ocasionar síntomas. Los signos clásicos de las lesiones medulares intramedulares, como pérdida sensitiva disociada, ausencia de alteraciones del sacro y problemas precoces con los esfínteres, no son suficientemente fiables para distinguir los tumores intramedulares de los extramedulares en función de hallazgos clínicos. El diagnóstico se establece mediante RM realzada con gadolinio y ponderada en T2 (fig. 189-11).

TRATAMIENTO

Tto

La cirugía es la primera intervención terapéutica, tanto para hacer el diagnóstico definitivo como para resecar la lesión. Es posible extirpar por completo un tumor medular, sobre todo si se trata de un ependimoma o un hemangioblastoma. Sin embargo, los tumores medulares son infrecuentes, y solo neurocirujanos con experiencia en este tipo de lesión deberían resecarlos. Los gliomas de alto grado y los ependimomas residuales se deben tratar con radioterapia postoperatoria.[15] Los astrocitomas de bajo grado de la médula se pueden tratar con radioterapia cuando el paciente presenta deterioro neurológico sintomático, pero el tratamiento previo a los síntomas no impide que se produzca deterioro ni lo retrasa siempre. Las metástasis intramedulares no necesitan tratamiento quirúrgico porque el diagnóstico suele ser sencillo; la radioterapia produce poca mejoría, dado que estos pacientes suelen tener otras metástasis adicionales en el SNC.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96:97-102.

A2. Senft C, Bink A, Franz K, et al. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:997-1003.

A3. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:459-466.

A4. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356:1527-1535.

A5. Malmström A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:916-926.

A6. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370:709-722.

A7. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370:699-708.

A8. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol.* 2009;27:5874-5880.

A9. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31:337-343.

A10. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:1036-1047.

A11. Chi JH, Gokaslan Z, McCormick P, et al. Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression—does age matter? Results from a randomized clinical trial. *Spine.* 2009;34:431-435.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

190

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

MARSHALL R. POSNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los principales cánceres de cabeza y cuello son carcinomas epidermoides originados en las superficies mucosas de la vía aerodigestiva alta y un grupo variado de neoplasias de glándulas salivales. Los cánceres propios de esta región son el carcinoma nasofaríngeo asociado al virus de Epstein-Barr (VEB), el cáncer de orofaringe asociado al virus del papiloma humano (COVPH), los tumores malignos tiroideos (cap. 226), el estesioneuroblastoma y el carcinoma indiferenciado nasosinusal. Otros cánceres se pueden originar en las estructuras y tejidos de la cabeza y el cuello, como los más frecuentes cánceres de piel (cap. 203), linfomas (caps. 185 y 186) y sarcomas (cap. 202).

EPIDEMIOLOGÍA

Los carcinomas epidermoides suponen el 95% de todos los tumores malignos de la cabeza y el cuello, mientras que los carcinomas de las glándulas salivales son casi el 5% restante. Representan el 4% de todas las neoplasias malignas en EE. UU. Los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello se pueden dividir en dos grupos diferentes según su patogenia, biología y pronóstico. Ha disminuido la incidencia de los cánceres relacionados con el ambiente, producidos principalmente por el tabaco y el alcohol; sin embargo, siguen siendo frecuentes. Se ha observado un aumento de la incidencia de cánceres de orofaringe relacionados con el virus del papiloma humano (VPH).[1] Los COVPH representan actualmente cerca del 75% de los cánceres de orofaringe que se ven en EE. UU. y Europa.[2] Los COVPH afectan a una población más joven (50-60 años) que los cánceres de origen ambiental (55-65 años). Los pacientes con COVPH generalmente también están más sanos y no son propensos a procesos comórbidos ni a las segundas neoplasias que se observan en los tumores epidermoides relacionados con factores ambientales.

Las superficies mucosas de la cabeza y el cuello se dividen en seis regiones anatómicas: cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, nasofaringe y senos paranasales. La localización anatómica de un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello tiene implicaciones importantes, aunque no bien definidas, para el diagnóstico, la patogenia, el patrón de diseminación, el pronóstico y el tratamiento. Esto se debe a diferencias intrínsecas en las características biológicas de las células mucosas y de los tumores posteriores en los lugares de origen, a tropismos de los virus carcinógenos y a diferencias en los patrones de drenaje linfático y la proximidad a otras estructuras en esta región tan compacta.

Cavidad oral

La cavidad oral incluye el suelo de la boca, la superficie anterior u oral de la lengua, los labios, las superficies yugales, el paladar duro, el trígono retromolar y las encías. Esta región se evalúa con facilidad mediante exploración física, y los tumores de esta región se detectan con frecuencia en fases tempranas de su evolución. Los tumores de la cavidad oral, que están estrechamente relacionados con el consumo de tabaco sin humo y otros productos de tabaco (cap. 32) y, en el sur de Asia, con la costumbre de masticar nuez de betel y *paan*, aparecen en la zona media de la lengua oral y en las superficies gingival y bucal en aquellos lugares en los que se mantienen esos productos en contacto con la mucosa durante mucho tiempo. Los cánceres de la parte anterior de la lengua son más frecuentes en fumadores. Los cánceres de labio son más prevalentes en pacientes trasplantados y se pueden deber a lesiones del ADN por la radiación ultravioleta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

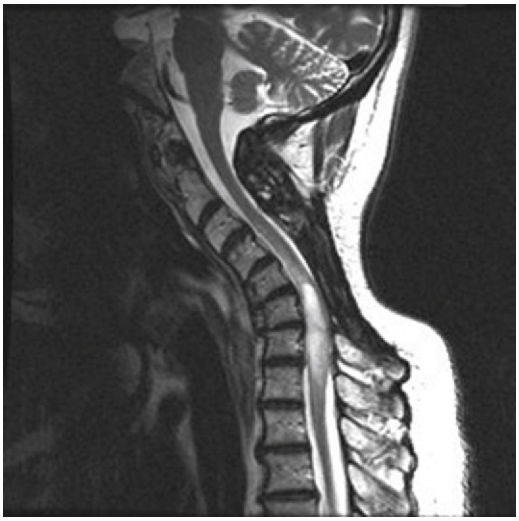

FIGURA 189-11. Astrocitoma medular. Resonancia magnética sagital ponderada en T2 en la que se identifica un astrocitoma intramedular cervical inferior de grado bajo; no se observó realce.

que reflejan la localización de la lesión. Además, algunos tumores intramedulares se asocian a una cavidad (cap. 417), que también puede ocasionar síntomas. Los signos clásicos de las lesiones medulares intramedulares, como pérdida sensitiva disociada, ausencia de alteraciones del sacro y problemas precoces con los esfínteres, no son suficientemente fiables para distinguir los tumores intramedulares de los extramedulares en función de hallazgos clínicos. El diagnóstico se establece mediante RM realzada con gadolinio y ponderada en T2 (fig. 189-11).

TRATAMIENTO

Tto

La cirugía es la primera intervención terapéutica, tanto para hacer el diagnóstico definitivo como para resecar la lesión. Es posible extirpar por completo un tumor medular, sobre todo si se trata de un ependimoma o un hemangioblastoma. Sin embargo, los tumores medulares son infrecuentes, y solo neurocirujanos con experiencia en este tipo de lesión deberían resecarlos. Los gliomas de alto grado y los ependimomas residuales se deben tratar con radioterapia postoperatoria.[15] Los astrocitomas de bajo grado de la médula se pueden tratar con radioterapia cuando el paciente presenta deterioro neurológico sintomático, pero el tratamiento previo a los síntomas no impide que se produzca deterioro ni lo retrasa siempre. Las metástasis intramedulares no necesitan tratamiento quirúrgico porque el diagnóstico suele ser sencillo; la radioterapia produce poca mejoría, dado que estos pacientes suelen tener otras metástasis adicionales en el SNC.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96:97-102.

A2. Senft C, Bink A, Franz K, et al. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:997-1003.

A3. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:459-466.

A4. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356:1527-1535.

A5. Malmström A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:916-926.

A6. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370:709-722.

A7. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370:699-708.

A8. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol.* 2009;27:5874-5880.

A9. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31:337-343.

A10. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:1036-1047.

A11. Chi JH, Gokaslan Z, McCormick P, et al. Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression—does age matter? Results from a randomized clinical trial. *Spine.* 2009;34:431-435.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

190

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

MARSHALL R. POSNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los principales cánceres de cabeza y cuello son carcinomas epidermoides originados en las superficies mucosas de la vía aerodigestiva alta y un grupo variado de neoplasias de glándulas salivales. Los cánceres propios de esta región son el carcinoma nasofaríngeo asociado al virus de Epstein-Barr (VEB), el cáncer de orofaringe asociado al virus del papiloma humano (COVPH), los tumores malignos tiroideos (cap. 226), el estesioneuroblastoma y el carcinoma indiferenciado nasosinusal. Otros cánceres se pueden originar en las estructuras y tejidos de la cabeza y el cuello, como los más frecuentes cánceres de piel (cap. 203), linfomas (caps. 185 y 186) y sarcomas (cap. 202).

EPIDEMIOLOGÍA

Los carcinomas epidermoides suponen el 95% de todos los tumores malignos de la cabeza y el cuello, mientras que los carcinomas de las glándulas salivales son casi el 5% restante. Representan el 4% de todas las neoplasias malignas en EE. UU. Los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello se pueden dividir en dos grupos diferentes según su patogenia, biología y pronóstico. Ha disminuido la incidencia de los cánceres relacionados con el ambiente, producidos principalmente por el tabaco y el alcohol; sin embargo, siguen siendo frecuentes. Se ha observado un aumento de la incidencia de cánceres de orofaringe relacionados con el virus del papiloma humano (VPH).[1] Los COVPH representan actualmente cerca del 75% de los cánceres de orofaringe que se ven en EE. UU. y Europa.[2] Los COVPH afectan a una población más joven (50-60 años) que los cánceres de origen ambiental (55-65 años). Los pacientes con COVPH generalmente también están más sanos y no son propensos a procesos comórbidos ni a las segundas neoplasias que se observan en los tumores epidermoides relacionados con factores ambientales.

Las superficies mucosas de la cabeza y el cuello se dividen en seis regiones anatómicas: cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, nasofaringe y senos paranasales. La localización anatómica de un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello tiene implicaciones importantes, aunque no bien definidas, para el diagnóstico, la patogenia, el patrón de diseminación, el pronóstico y el tratamiento. Esto se debe a diferencias intrínsecas en las características biológicas de las células mucosas y de los tumores posteriores en los lugares de origen, a tropismos de los virus carcinógenos y a diferencias en los patrones de drenaje linfático y la proximidad a otras estructuras en esta región tan compacta.

Cavidad oral

La cavidad oral incluye el suelo de la boca, la superficie anterior u oral de la lengua, los labios, las superficies yugales, el paladar duro, el trígono retromolar y las encías. Esta región se evalúa con facilidad mediante exploración física, y los tumores de esta región se detectan con frecuencia en fases tempranas de su evolución. Los tumores de la cavidad oral, que están estrechamente relacionados con el consumo de tabaco sin humo y otros productos de tabaco (cap. 32) y, en el sur de Asia, con la costumbre de masticar nuez de betel y *paan*, aparecen en la zona media de la lengua oral y en las superficies gingival y bucal en aquellos lugares en los que se mantienen esos productos en contacto con la mucosa durante mucho tiempo. Los cánceres de la parte anterior de la lengua son más frecuentes en fumadores. Los cánceres de labio son más prevalentes en pacientes trasplantados y se pueden deber a lesiones del ADN por la radiación ultravioleta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Orofaringe

La orofaringe incluye la lengua desde las papilas caliciformes en dirección posterior hasta la epiglotis, las amígdalas faríngeas, las correspondientes paredes de la faringe y el paladar blando. La orofaringe se ha convertido en la localización más frecuente de los tumores de cabeza y cuello en EE. UU. y es un lugar de origen frecuente en Europa. Esto se debe a la elevada incidencia de COVPH, que sigue aumentando.[3] Los COVPH están producidos casi exclusivamente por el VPH-16, un tipo de VPH de riesgo elevado asociado a cánceres de cuello uterino, anales y vulvares. Otros tipos de VPH de alto riesgo causan el 10-15% de los nuevos diagnósticos. Los tipos de VPH de alto riesgo se transmiten a través de los líquidos corporales que infectan las superficies de las mucosas escamosas del conducto anogenital y la orofaringe. Aunque el tabaquismo no incrementa el riesgo de COVPH, el VPH es la causa en el 50% de los fumadores con cáncer orofaríngeo. En comparación con las neoplasias medioambientales, el COVPH suele presentarse inicialmente en un estadio T primario bajo (T1 y T2) y un estadio ganglionar alto (N2 y N3) y representa a menudo una causa de cáncer de origen primario desconocido (cap. 204) debido a que los tumores primarios son pequeños y difíciles de identificar.[4]

Hipofaringe

La hipofaringe incluye los senos piriformes, las paredes laterales y posterior de la faringe y las superficies posteriores de la laringe. Estas estructuras rodean a la laringe por detrás y lateralmente. Puede ser difícil detectar los tumores de esta región porque existen fondos de saco y espacios alrededor de la laringe. En consecuencia, los tumores hipofaríngeos primarios pueden ser asintomáticos y, al igual que los tumores orofaríngeos, pueden detectarse inicialmente en fases avanzadas o como tumor primario de origen desconocido (cap. 204). Estos tumores se relacionan con el consumo de tabaco (cap. 32) y alcohol (cap. 33).

Laringe

La laringe incluye las cuerdas vocales, la subglotis y la parte supraglótica de la laringe, además de los cartílagos tiroides, cricoides y aritenoides. Los tumores que se originan en las cuerdas vocales verdaderas suelen producir síntomas en fases precoces y raras veces se extienden más allá de los límites de la laringe, mientras que los tumores subglóticos y supraglóticos pueden ser relativamente asintomáticos y tienen un riesgo mucho mayor y más temprano de diseminación a los ganglios linfáticos y otras zonas regionales. Los carcinomas de laringe tienen una intensa asociación con el tabaco (cap. 32).

Nasofaringe

La nasofaringe incluye las superficies mucosas y las estructuras de la cavidad situada por detrás de las vías nasales. Los carcinomas nasofaríngeos son frecuentes en la costa del Pacífico, África del Norte y Oriente Próximo. En algunas regiones de China y el Sudeste Asiático, los cánceres de nasofaringe tienen una frecuencia similar al cáncer de pulmón. En EE. UU. se producen aproximadamente 2.000 casos al año, pero esta cifra está aumentando en poblaciones con un origen étnico de alto riesgo que se asientan en Norteamérica. Los carcinomas nasofaríngeos se asocian con frecuencia a una infección latente de las células tumorales epiteliales por el VEB, el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa (cap. 377). Los carcinomas nasofaríngeos se asocian también a factores ambientales y genéticos en poblaciones susceptibles que han emigrado a Norteamérica y que siguen teniendo un riesgo elevado de esta enfermedad. A diferencia de otros carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, los carcinomas nasofaríngeos pueden aparecer a edades tempranas, con una máxima incidencia evidente en adolescentes y adultos jóvenes. Los carcinomas nasofaríngeos se dividen en tres tipos histológicos según la Organización Mundial de la Salud (OMS): el indiferenciado (OMS III) y el no queratinizado (OMS II) tienen infección latente por el VEB en el 95% de los casos y son la mayor parte de los casos en Norteamérica y el resto del mundo; la forma bien diferenciada (OMS I) es menos frecuente y supone un 5% de los casos a nivel mundial, aunque en Norteamérica representa un 15-25% de los cánceres y se suele asociar a factores de riesgo tradicionales, como el tabaquismo. Los carcinomas nasofaríngeos se asocian a riesgo elevado de metástasis ganglionares regionales precoces, evolución natural prolongada y riesgo muy elevado de diseminación a distancia.

Senos paranasales

Los senos paranasales incluyen los senos maxilares, etmoidales, esfenoidales y frontales, además de la cavidad nasal. Son localizaciones relativamente infrecuentes de tumores de cabeza y cuello en Norteamérica, pero se encuentra una incidencia elevada y no explicada de cáncer sinusal en japoneses. Los carcinomas epidermoides de los senos maxilares son más frecuentes en fumadores. Hasta el 50% de los cánceres de los senos se originan en las glándulas salivales. Los adenocarcinomas han sido relacionados a menudo con la exposición a polvo de madera, tintes o manipulación del cuero (cap. 19). De manera ocasional se encuentran tumores neuroendocrinos y el infrecuente carcinoma nasosinusal indiferenciado. Los carcinomas de senos se diagnostican con frecuencia en fases avanzadas de su evolución, cuando han producido infiltración sintomática de estructuras adyacentes, como órbita, cavidad nasal, base del cráneo o pares craneales.

Glándulas salivales

Hay glándulas salivales en todas las regiones descritas, así como en la tráquea y el esófago. Se pueden desarrollar tumores en todas las glándulas salivales mayores y menores, con una incidencia que es aproximadamente proporcional a la cantidad de tejido glandular. La localización aislada más frecuente es la parótida. Aunque los tumores pueden aparecer a cualquier edad, incluida la infancia, la mayor incidencia se observa entre los 55 y los 65 años. Los carcinomas de glándula salival tienen hallazgos histológicos distintos y se comportan de forma diferente según su clasificación histológica. Una proporción importante de tumores de glándulas salivales pueden ser benignos. Se conocen mal los factores de riesgo de aparición de cánceres de glándulas salivales, pero la radioterapia previa en regiones adyacentes aumenta el riesgo (cap. 20).

BIOPATOLOGÍA

Los diversos productos de tabaco y el alcohol son los principales factores etiológicos y de riesgo del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Con ambos factores hay una clara relación dosis-respuesta. Cualquier producto irritante derivado que se fume aumenta el riesgo de cáncer local, pero la nicotina, así como otros componentes de la hoja del tabaco, afecta de forma directa a la mucosa oral y aumenta el riesgo de llegar a tener un carcinoma epidermoide (cap. 32). El alcohol es también un carcinógeno, y su consumo (cap. 33), así como su aplicación directa en colutorios orales, se asocia a aumento del riesgo. Además, el alcohol influye sobre las enzimas locales y los sistemas de desintoxicación y puede aumentar la capacidad carcinogénica de otros carcinógenos ambientales. Otros factores de riesgo ambiental son exposición a radiaciones ionizantes y radiación solar; fundición, refinado de metales, vapor de combustión de motores diesel y hornos de madera y exposición a amianto; irritación crónica; deficiencia de vitamina A, e inmunodepresión.

Los virus carcinógenos son responsables de la incidencia cada vez mayor del cáncer de cabeza y cuello en EE. UU. y Europa. Los subtipos patógenos de VPH (especialmente VPH-16) representan por sí solos la causa de aproximadamente el 75% de los casos de cáncer orofaríngeo. El VPH se transmite por contacto epitelial y a través de los líquidos corporales. El riesgo de COVPH aumenta con el mayor número de compañeros sexuales, aunque la mayoría de los pacientes con COVPH no tienen una actividad sexual por encima de la media. Se puede encontrar el ADN del VPH en las células tumorales, que a menudo expresan las proteínas virales oncogénicas E6 y E7, que son responsables y necesarias para el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas al intervenir en vías de señalización cruciales. La incidencia de COVPH es tres veces mayor en los hombres que en las mujeres, aunque se ignora la causa de esta diferencia. Conviene destacar que los pacientes con COVPH tienen un pronóstico tres veces mejor que el de los pacientes con neoplasias relacionadas con factores ambientales. Esto se debe a tres motivos: menos procesos comórbidos en los pacientes con COVPH; menos segundas neoplasias causadas por el tabaco y el alcohol y mayor sensibilidad de los tumores COVPH a los tratamientos. La mayoría de los tumores nasofaríngeos se deben a otros virus más complejos que infectan los queratinocitos, VEB (cap. 377). El cáncer nasofaríngeo clásico, que recibe también el nombre de *linfoepitelioma,* se acompaña de un infiltrado linfoide muy activo que puede confundirse con un linfoma. Un examen minucioso confirma la presencia de células epiteliales malignas, en las que puede detectarse el VEB. Este virus se asocia también en algunos casos a tumores epiteliales de la orofaringe, las amígdalas y las glándulas salivales.

Algunas enfermedades hereditarias y alteraciones genéticas se asocian al desarrollo de tumores de cabeza y cuello.[5,6] La anemia de Fanconi (cap. 165), un infrecuente trastorno de una familia de productos génicos relacionados, se ha vinculado con la aparición de cáncer de lengua, igual que el síndrome de Cowden (cap. 181), que se asocia a una mutación del gen *PTEN*. *NOTCH1* puede funcionar como un gen supresor tumoral, en lugar de hacerlo como un oncogén en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Por último, algunas variantes alélicas que se heredan con frecuencia de los genes de la alcohol deshidrogenasa y del citocromo P-450 se pueden asociar a aumento de la susceptibilidad al alcohol y otros carcinógenos ambientales.

El desarrollo de un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello relacionado con factores ambientales es un proceso en múltiples pasos en el que los primeros cambios genéticos evolucionan hasta un tumor maligno franco. En los cánceres relacionados con factores ambientales, un clon premaligno anormal de células mucosas puede localizarse en una sola parte de la cabeza y el cuello, o pueden aparecer clones independientes en muchos lugares. La patogenia de los COVPH se conoce peor. Los segundos cánceres son infrecuentes en el caso de los COVPH a corto plazo, y se desconoce el riesgo a largo plazo. Por el contrario, aproximadamente el 20% de los pacientes con cánceres relacionados con factores ambientales presentarán un segundo cáncer primario, la mayoría de las veces en cabeza y cuello, pulmón o esófago; el 5% de los pacientes tienen inicialmente un segundo tumor primario sincrónico. En los

booksmedicos.org

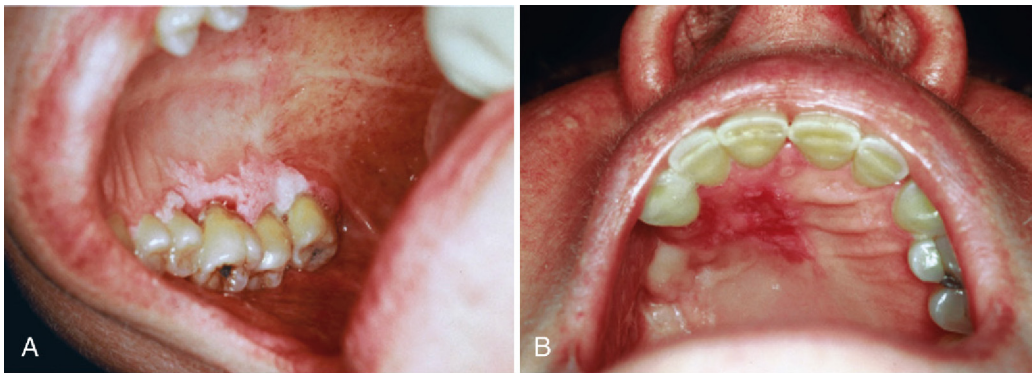

FIGURA 190-1. Lesiones orales tempranas de riesgo elevado. A. Leucoplasia oral. **B.** Eritroplasia oral.

cánceres relacionados con factores ambientales hay una alteración de la regulación del ciclo celular por la pérdida precoz de p16, un inhibidor de la ciclina D1, o por la activación de la ciclina D1; p53 se inactiva por una serie de mecanismos, lo que impide la muerte celular programada; se potencia la transmisión de señales mitogénicas por la activación de la función del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF); la ciclooxigenasa 2 se sobreexpresa, lo que inhibe la apoptosis y estimula la angiogénesis, y se produce inestabilidad cromosómica con aneuploidía. Muchas de estas alteraciones moleculares y funcionales tempranas se producen sin una alteración evidente del aspecto físico de la mucosa oral, aunque puede aparecer leucoplasia. En los COVPH, las vías de RB y p53 son inactivadas por las proteínas oncogénicas del VPH E6 y E7. Por ello hay activación de la proteína p16 como biomarcador del VPH como origen del tumor. Como consecuencia de la inactivación de RB y p53, estos pacientes tienen alteración de la regulación del crecimiento celular y del control de los daños del ADN/muerte celular programada, respectivamente. Las diferencias entre los determinantes genéticos y moleculares del cáncer en los COVPH y los cánceres relacionados con el ambiente pueden constituir fenómenos diferenciales contra los que se puede dirigir el tratamiento.

En los cánceres relacionados con factores ambientales en ocasiones se pueden identificar lesiones precoces de riesgo elevado en forma de leucoplasia y eritroplasia. La leucoplasia (fig. 190-1A) se diagnostica clínicamente como un parche de tejido mucoso blanquecino en la mucosa oral o la laringe. Puede tener una evolución impredecible hasta un cáncer tras un período de varios años en aproximadamente el 30% de los pacientes. La eritroplasia (fig. 190-1B), un cambio hiperqueratósico rojizo de la mucosa, es una lesión premaligna más avanzada con una incidencia aproximada de progresión hasta cáncer oral del 60%. La resección quirúrgica de la leucoplasia o la eritroplasia no influye sobre la aparición posterior de un cáncer infiltrante. No existe un tratamiento quimiopreventivo de eficacia demostrada en personas con lesiones premalignas orales. Como el consumo mantenido de alcohol o tabaco aumenta mucho el riesgo de recidiva y de segundos tumores primarios, los pacientes con antecedentes de cáncer relacionado con factores ambientales deberían dejar de consumir alcohol y tabaco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y las manifestaciones clínicas de los tumores de cabeza y cuello son muy variables y se relacionan con las estructuras del lugar del tumor primario y también con el drenaje a los ganglios linfáticos regionales. Los tumores pequeños de la cavidad oral y la laringe se pueden apreciar con facilidad porque los nota el propio paciente o porque afectan al funcionamiento de una estructura fundamental. Como consecuencia de la tendencia del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello a seguir siendo una enfermedad local o regional, es raro que este tumor se asocie a alteraciones fuera de la cabeza y el cuello. Los tumores malignos de las glándulas salivales están menos delimitados y es frecuente que produzcan metástasis a distancia; sin embargo, dado que los tumores primarios suelen ser accesibles a la exploración física directa y se pueden descubrir precozmente, sigue siendo poco frecuente diagnosticar estos tumores como consecuencia de una siembra metastásica fuera de la región.

Las manifestaciones clínicas de los *tumores de la cavidad oral* son un bulto indoloro, una masa o úlcera dolorosa, o un simple engrosamiento de la mucosa. Una pequeña lesión en la superficie lateral de la lengua o del suelo de la boca puede ocasionar dolor referido a la mandíbula, las encías o el oído porque estas zonas comparten nervios sensitivos. Los antibióticos pueden aliviar los síntomas e incluso reducir el tamaño del tumor o de los ganglios linfáticos cuando una infección superficial con inflamación contribuye al dolor; sin embargo, el dolor recurrente o persistente en un adulto debe hacer sospechar pronto una enfermedad más ominosa. El habla se puede ver afectada en fases tardías si el tumor limita el movimiento de la lengua o si afecta al par craneal XII. Los tumores gingivales pueden provocar aflojamiento de las piezas dentales e infiltrar la mandíbula siguiendo los alvéolos dentarios.

En el carcinoma de las cuerdas vocales verdaderas se produce ronquera y otros cambios de la voz de forma precoz, pero pueden ser manifestaciones tardías de los *tumores laríngeos supraglóticos y subglóticos,* que alcanzan un tamaño relativamente grande sin afectar a la voz. Los tumores del seno piriforme pueden alterar la voz cuando aumentan de tamaño y alteran el nervio recurrente laríngeo, o si se asocian a invasión local profunda; el dolor de oído y el dolor referido al oído durante la deglución son también datos frecuentes e importantes en estos tumores. Los adultos con otalgia o ronquera persistentes deben ser remitidos a un otorrinolaringólogo (ORL) para valoración. Como esta zona posterior es difícil de valorar directamente, los tumores primarios suelen pasar desapercibidos en la exploración habitual en consulta. Los *tumores de la región supraglótica, subglótica y del seno piriforme* se pueden manifestar también como obstrucción urgente y aguda de la vía respiratoria. Es frecuente que los pacientes tengan antecedentes de sibilancias y obstrucción leve de las vías respiratorias superiores durante el período que culmina en la situación de urgencia. Estos trastornos se pueden confundir con asma de inicio en la edad adulta.

La infección o el derrame del oído medio en un adulto debe llevar a una exploración por el ORL. El carcinoma nasofaríngeo puede manifestarse como una infección de oído en adultos jóvenes. La hemoptisis o la epistaxis pueden ser la única pista que oriente hacia el carcinoma nasofaríngeo o de los *senos paranasales*. La alteración de los pares craneales por invasión de la base del cráneo se produce de forma tardía e incluye alteraciones de la mirada lateral, diplopía, dolor facial o parálisis del nervio facial. Los *tumores sinusales* se pueden asociar a estas alteraciones, aunque es frecuente encontrar congestión nasal, y se puede confundir con una sinusitis. Los síntomas nuevos y persistentes de sinusitis o dolor facial deben plantear la sospecha de un cáncer sinusal y deben llevar a su evaluación.

Los *tumores de la amígdala o de la base de la lengua* pueden producir dolor local y otalgia referida; sin embargo, es frecuente que sean asintomáticos y alcancen un gran tamaño antes de manifestarse por cambios de la voz (voz gangosa), sensación de cuerpo extraño, trismo o limitación del movimiento lingual. La manifestación como masa cervical indolora es cada vez más frecuente debido al aumento de la incidencia de COVPH. Los tumores de la amígdala y base de la lengua pueden perder también su componente mucoso, de manera que no se ven en la inspección directa ni se palpan, y se manifiestan como masas cervicales sólidas o quísticas. Las masas cervicales aisladas pueden aparecer y desaparecer con antibióticos. Una masa (especialmente una masa quística) en el cuello de un adulto es cáncer, y específicamente COVPH, mientras no se demuestre lo contrario, y requiere una evaluación otorrinolaringológica y una tomografía por emisión de positrones (PET), una tomografía computarizada (TC), una aspiración con aguja fina y una exploración bajo anestesia rápidas antes de proceder a la biopsia escisional.

La estadificación del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello se realiza con el sistema TNM (tumor, ganglios *[node]*, metástasis) y el pronóstico depende principalmente de las categorías N y T. El riesgo de diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos se relaciona sobre todo con la localización del tumor primario y de forma secundaria con su tamaño. Los tumores orofaríngeos se asocian a un riesgo elevado de metástasis ganglionares, seguidos de los que afectan a la zona supraglótica de la laringe y el seno piriforme (hipofaringe), la parte oral de la lengua, el paladar blando, la cavidad oral y el suelo de la boca y la laringe. El carcinoma nasofaríngeo a menudo está asociado a una diseminación ganglionar extensa, mientras que los tumores de senos paranasales raras veces se extienden a los ganglios. La localización de la diseminación a los ganglios linfáticos depende en parte del origen del tumor. Los carcinomas nasofaríngeos se extienden a los ganglios cervicales posteriores, así como a los ganglios cervicales superiores. Los tumores de orofaringe, laringe y seno piriforme afectan a los ganglios cervicales superiores. Las metástasis ganglionares procedentes de estas localizaciones pueden ser bilaterales. Los tumores de la cavidad oral pueden alcanzar los ganglios submentonianos y submandibulares. La diseminación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

suele ser ordenada desde los ganglios submandibulares hasta los cervicales medios. Los tumores de la cavidad oral pueden tener un riesgo de diseminación contralateral no aparente a nivel clínico de hasta el 20%.

DIAGNÓSTICO

La relativa accesibilidad de la cabeza y el cuello a la exploración directa hace que la exploración física sea fundamental para el diagnóstico y la estadificación. En los pacientes con síntomas o signos localizados, como una úlcera o una masa pequeña, el médico de cabecera y un especialista deben hacer una exploración completa de cabeza y cuello en la consulta; deben inspeccionarse las estructuras visibles y palparse la base de la lengua y la región amigdalina además del cuello. Se debe incluir en la consulta una exploración especializada con fibroscopio durante la valoración preliminar. Con independencia de que se sospeche un cáncer, se deben desaconsejar las biopsias por escisión porque no se suelen respetar los bordes y estos son inadecuados, lo que obliga a realizar una nueva resección más amplia. Una sencilla biopsia en sacabocados permite establecer el diagnóstico, sobre todo en la parte bucal de la lengua, desde la que los tumores se diseminan con facilidad por los vasos linfáticos.

Cuando se sospecha que se trata de un cáncer y antes de proceder a una intervención quirúrgica definitiva, están indicadas una PET/TC de todo el cuerpo y una TC de alta resolución desde la base del cráneo hasta las clavículas, preferiblemente con la técnica espiral. La resonancia magnética (RM) aporta información adicional sobre una posible afectación de los tejidos blandos, especialmente de la base de la lengua y los espacios parafaríngeos, así como de posibles tumores sinusales. La RM permite distinguir entre masas de tejido blando y secreciones retenidas, mientras que la PET/TC y la TC de alta resolución resultan más útiles a la hora de valorar la diseminación ganglionar cervical, y la TC sirve para identificar la extensión ganglionar extracapsular y la invasión ósea, que son hallazgos de gran importancia clínica y pronóstica. La PET representa un complemento importante para la TC y permite identificar lesiones ocultas. La PET resulta especialmente útil cuando el paciente tiene un «tumor primario desconocido», antes de la biopsia, para poder enfocar la evaluación y reducir el riesgo de procedimientos diagnósticos inadecuados y tratamientos prematuros (fig. 190-2).

Cuando la biopsia indica que se trata de un cáncer, o si existe una elevada sospecha de este diagnóstico, hay que realizar una exploración endoscópica con anestesia para estadificar la lesión primaria antes de realizar el tratamiento definitivo. Esta técnica, que puede ser parte del tratamiento definitivo, aporta información sobre la extensión de la enfermedad, la adecuación del tratamiento definitivo que se plantea y la existencia de segundos tumores primarios. Es un requisito absoluto antes de completar el tratamiento definitivo. La endoscopia y la palpación con anestesia permiten reconocer una diseminación local inesperada o un segundo primario sincrónico (identificada simultáneamente en cerca del 5% de los pacientes con neoplasias relacionadas con factores ambientales), lo que puede alterar considerablemente el plan de tratamiento.

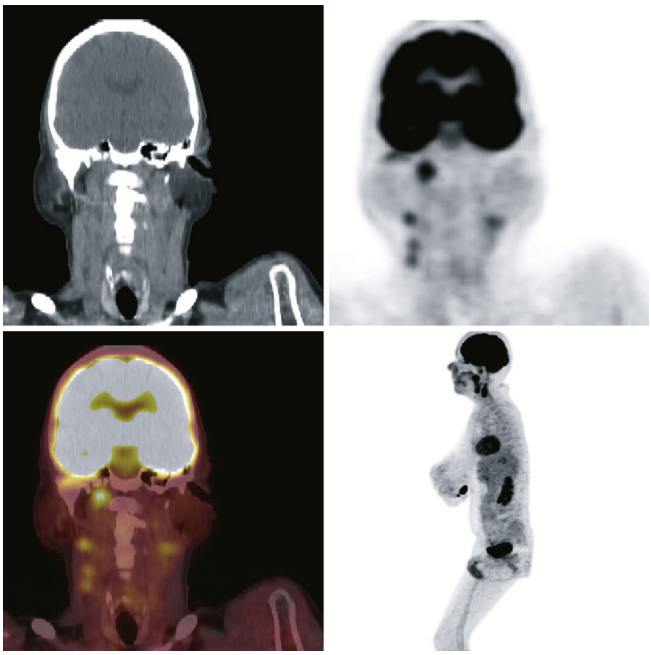

FIGURA 190-2. Imágenes fusionadas de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada. Se muestran un cáncer primitivo de la base de la lengua positivo para el virus del papiloma humano y una adenopatía cervical.

Abordaje del paciente con un tumor primario de origen desconocido

Los pacientes muchas veces consultan con su médico de atención primaria por un ganglio linfático aumentado de tamaño, una masa quística o un grupo de ganglios en la parte alta del cuello (fig. 190-3). Debe considerarse que estas masas en un adulto son un cáncer hasta que se demuestre lo contrario. Las masas de la región supraclavicular generalmente derivan de tumores primarios debajo de las clavículas, mientras que las masas del tercio medio del cuello y de la región cervical casi siempre se originan en la cabeza y el cuello. Identificar el origen primario es esencial para orientar el tratamiento, reducir la morbilidad y determinar el pronóstico.

Los orígenes primarios más frecuentes de las masas indoloras son orofaringe (base de la lengua y amígdala) y seno piriforme. Las neoplasias de la orofaringe se deben a menudo al VPH, y un resultado VPH-positivo o la detección de ARN codificado por el VEB (EBER, del inglés *EBV-encoded RNA*) en la muestra de biopsia o en el aspirado con aguja fina son pruebas bastante probables de un origen orofaríngeo o nasofaríngeo, respectivamente. Los tumores de las glándulas salivales, los linfomas, los melanomas y los carcinomas cutáneos también se pueden manifestar así. La afectación ganglionar bilateral o la afectación ganglionar con síntomas sistémicos pueden indicar un linfoma. Por el contrario, el dolor, el calor y el eritema pueden sugerir un origen infeccioso. Los ganglios intraparotídeos suelen ser metástasis de tumores cutáneos malignos. La exploración física debe incluir una valoración detenida para detectar posibles cánceres cutáneos primarios. La TC, la PET y la RM deben formar parte de los estudios iniciales. Se debe realizar una aspiración con aguja fina y realizar pruebas de VPH y EBER para tumores epidermoides. Puede estar indicada la biopsia

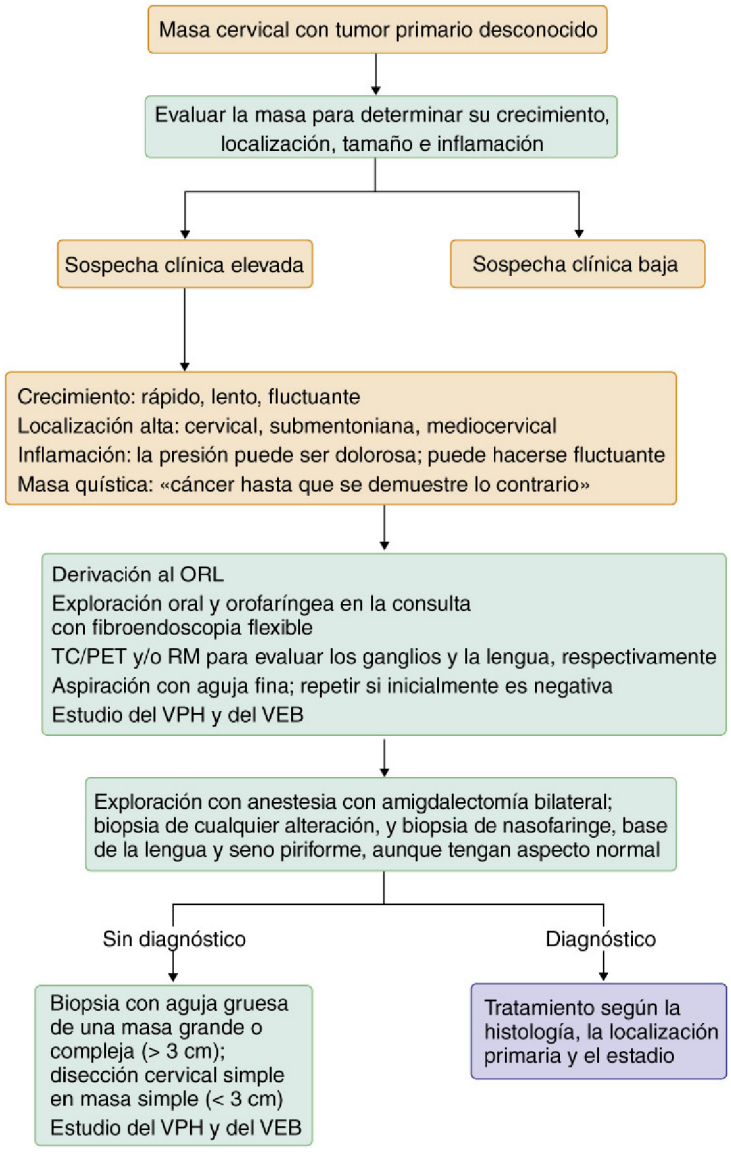

FIGURA 190-3. Evaluación de una masa cervical con tumor primario desconocido. ORL = otorrinolaringólogo; TC = tomografía computarizada; RM = resonancia magnética; PET = tomografía por emisión de positrones; VEB = virus de Epstein-Barr; VPH = virus del papiloma humano.

booksmedicos.org

con guía de TC si es difícil abordar la masa. Si se identifican células escamosas, es muy probable que el tumor sea un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Después se debe realizar una endoscopia con anestesia con amigdalectomía bilateral y biopsias dirigidas de posibles alteraciones, zonas firmes y la base de la lengua, la nasofaringe y el seno piriforme homolateral, aunque tengan un aspecto normal. La biopsia con aguja gruesa o por escisión (ganglio solitario de < 3 cm de diámetro) de un ganglio se debe realizar si los hallazgos del estudio anatomopatológico son dudosos y no se identifica un origen primario. Se puede realizar disección cervical cuando no se detecta un origen primario y el paciente tiene manifestaciones de enfermedad N1 o N2a/b pequeña. En algunos tumores primarios de origen desconocido con morfología escamosa nunca se reconoce el origen. Actualmente, el VPH y el VEB son los únicos marcadores moleculares conocidos que diferencian el carcinoma de cabeza y cuello del linfoepitelioma y del carcinoma epidermoide de glándulas salivales. La positividad del VEB indica un carcinoma nasofaríngeo, y la del VPH corresponde a un tumor primario orofaríngeo. Aunque a menudo se emplea la inmunohistoquímica de p16 como prueba auxiliar para detectar el VPH, no resulta adecuada para tomar una decisión definitiva sobre el tratamiento, ya que puede ser positiva hasta en un 20% de los tumores sin relación con el VPH.

A diferencia de lo que sucede con los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, la evolución natural y el tratamiento de los carcinomas de glándulas salivales son heterogéneos. Los tres tipos más frecuentes son el carcinoma adenoideo quístico, el carcinoma mucoepidermoide y el adenocarcinoma. Otros tipos histológicos son el carcinoma de los conductos salivales y los carcinomas epidermoides, de comportamiento agresivo, mientras que entre las formas menos agresivas destacan el adenocarcinoma sobre un adenoma pleomorfo y el carcinoma acinar. Como el carcinoma adenoideo quístico se disemina por los nervios y también puede hacerlo por vía hematógena, hay que valorar cuidadosamente los pares craneales y el tórax con una TC antes de realizar cualquier cirugía mayor. Se deben descartar también metástasis hepáticas y óseas. La PET puede no ser positiva en el carcinoma de células acinares debido a la proliferación y el metabolismo tan lentos de las células malignas. La disección ganglionar formal no está indicada. Los carcinomas adenoideos quísticos de los senos etmoidales y esfenoidales son invasivos a nivel local y regional y se deben tratar con técnicas especializadas de cirugía y radioterapia para conseguir el control local y regional. El comportamiento del carcinoma mucoepidermoide viene determinado por su aspecto histológico. Las lesiones de grado bajo o intermedio casi nunca metastatizan. Los tumores de alto grado aislados se diseminan a los ganglios linfáticos locales y por vía hematógena y tienen un riesgo elevado de metástasis pulmonares. El tratamiento local debe buscar el control local y regional con disección ganglionar. La radioterapia está indicada cuando los bordes microscópicos son estrechos o si están afectados los ganglios. El adenocarcinoma, el carcinoma de los conductos salivales y el carcinoma epidermoide son también lesiones de mal pronóstico con comportamiento agresivo local y a distancia. Estos tumores se deben valorar igual que el carcinoma mucoepidermoide agresivo. Los carcinomas de conductos salivales pueden dar resultado positivo en las pruebas de sobreexpresión de EGFR2 o de receptores de andrógenos, y deben realizarse pruebas para estos marcadores con el objeto de decidir el tratamiento con fármacos dirigidos. El carcinoma acinar y el carcinoma sobre un adenoma pleomorfo son relativamente infrecuentes y tienen tendencia a la recidiva local y regional si no se eliminan por completo. Las metástasis son infrecuentes en el carcinoma acinar y suelen crecer lentamente.

Otros tumores de cabeza y cuello

Los linfomas de cabeza y cuello se manifiestan con frecuencia como enfermedad ganglionar cervical o como un tumor que afecta a los tejidos linfáticos del anillo de Waldeyer (caps. 185 y 186). Los pacientes con linfoma pueden tener más adelante un carcinoma primario de cabeza y cuello como consecuencia de la exposición previa al tabaco, la radioterapia o la inmunodepresión. La amígdala es un lugar de origen frecuente de los linfomas de células del manto e indiferenciados. Los linfomas del tejido linfático asociado a las mucosas pueden afectar a las glándulas salivales.

En el contexto de una masa cervical aislada se debe realizar una valoración sistemática (v. fig. 190-3), incluso en adultos jóvenes sin antecedentes de tabaquismo. Los linfomas nasosinusales de linfocitos T y de linfocitos citotóxicos naturales, que se denominan también *granulomas letales de la línea media*, son una familia única de linfomas de cabeza y cuello que se asocian a la infección por el VEB (cap. 377). También puede haber plasmocitomas solitarios extramedulares en la nasofaringe y los senos paranasales (cap. 187).

Los sarcomas que se originan en la región de cabeza y cuello incluyen osteosarcomas (cap. 202) y tumores de las vainas nerviosas. Los paragangliomas, que son tumores malignos poco frecuentes de las células principales de los paraganglios nerviosos, pueden ser extensos, multicéntricos y vasculares. Los rabdomiosarcomas, que tienen predilección por la órbita y los senos, afectan a pacientes más jóvenes; el pronóstico suele ser mejor para los tumores de cabeza y cuello que para los de otras localizaciones. Los neuroblastomas del nervio olfatorio o estesioneuroblastomas invaden la cavidad nasal y la base del cráneo.

Muchos tumores cutáneos, como melanomas y carcinomas epidermoides, pueden acompañarse de adenopatías en la región cervical o en la parotídea (cap. 203). Un tumor de los apéndices cutáneos poco frecuente, el carcinoma de células de Merkel, se puede confundir con otros tumores epiteliales neuroendocrinos. Los tumores de células de Merkel están asociados a una infección por el VIH y hasta en el 50% de los casos pueden deberse al poliomavirus de las células de Merkel.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO — Tto

La selección del programa terapéutico de un paciente concreto depende de tres factores: 1) la localización primaria y el estadio del tumor; 2) las enfermedades comórbidas, incluidos el estado funcional y las preferencias, y 3) la biología del tumor (tabla 190-1). Las lesiones en estadios tempranos, T1N0 y T2N0, se definen por su tamaño, pero el pronóstico depende de la localización. Por ejemplo, los *carcinomas de laringe* tempranos con afectación de las cuerdas vocales verdaderas tienen un pronóstico excelente y se pueden tratar mediante resección local. La cirugía conservadora de la laringe que permite mantener la voz es eficaz en pacientes seleccionados, y la radioterapia tiene una eficacia similar en el carcinoma temprano. Cuando existe riesgo de afectación ganglionar se debe administrar radioterapia postoperatoria, y la utilidad primaria de la cirugía es significativamente menor. La radioterapia con modulación de la intensidad permite administrar radioterapia conformacional en el tumor y en otras zonas de riesgo, al tiempo que se respetan estructuras fundamentales, como la médula espinal, o no fundamentales aunque importantes, como las glándulas salivales y las estructuras de la deglución. La radioterapia con modulación de la intensidad es actualmente el tratamiento estándar de casi todos los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.[7]

TABLA 190-1 ABORDAJE GENERAL DEL CÁNCER EPIDERMOIDE DE CABEZA Y CUELLO

ESTADIO	TNM	SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA DE ENFERMEDAD	ABORDAJE TERAPÉUTICO	SITUACIONES ESPECIALES
I	T1N0	85-95%	Cirugía o radioterapia	Considere funcionamiento orgánico y toxicidad crónica
II	T2N0	75-90%	Cirugía, radioterapia o radioquimioterapia	Considere funcionamiento orgánico Tratamiento combinado en tumores de volumen elevado Radioquimioterapia postoperatoria cuando haya hallazgos de mal pronóstico en la estadificación anatomopatológica
III	T3N0 T1-3N1	50-75%	Tratamiento combinado	Radioquimioterapia primaria o terapia de inducción con TPF o terapia secuencial para mantener el funcionamiento orgánico Radioquimioterapia postoperatoria Abordaje más intensivo (terapia secuencial) en enfermedad de volumen elevado o tumores de hipofaringe
IV	T1-3N2-3 T4N0-3 Cualquier M1	20-60%	Tratamiento combinado	Terapia combinada Cirugía limitada Radioquimioterapia postoperatoria Tratamiento paliativo para M1 (tratamiento curativo en las metástasis pulmonares aisladas)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los cánceres de la porción oral de la lengua, el seno piriforme y la orofaringe relacionados con factores ambientales tienen peor pronóstico y su estadificación exacta es difícil porque se diseminan por vía submucosa o linfática. Los cánceres en los estadios I y II se curan con cirugía o radioterapia local o regional en el 70-90% de los casos. Puede ser preferible la cirugía en tumores de la cavidad oral y en lesiones anteriores. Los pacientes operados que tienen afectación de los bordes, dos o más ganglios afectados o extensión extracapsular tienen mucha menor supervivencia (< 30%) a los 5 años. La infiltración perineural y linfovascular se puede asociar también a peor pronóstico. La quimiorradioterapia postoperatoria a base de cisplatino mejora el control local y regional, tiende a mejorar la supervivencia y debería administrarse a pacientes con un pronóstico desfavorable si su estado lo permite.[A1] Actualmente, aparte del estado del VPH y la inmunohistoquímica para p16, no se dispone de hallazgos moleculares o inmunohistoquímicos que añadan información a la que se obtiene con la histología, la estadificación y el estado funcional.[8]

Cuando es importante conservar los órganos y su funcionamiento en cánceres en estadio III o IV, o si se necesita radioterapia independientemente del resultado de la cirugía, se debe plantear radioquimioterapia primaria o terapia secuencial.[A2,A3] El tratamiento curativo de los tumores en estadios intermedios (estadio III, T1-3N1, T3N0) y localmente avanzados (estadio IV, T1-3N2-3, T4) sigue estando controvertido. Las tasas de supervivencia a largo plazo (3 años) de los pacientes con enfermedad en estadio III generalmente están entre el 50 y el 75%, mientras que solo un 15-50% de los pacientes con enfermedad en estadio IV sobreviven 3 años. Los tumores en estadios intermedios se pueden resecar en general, pero la conservación del órgano puede ser una consideración importante. En muchos de estos casos, el tratamiento estándar es un abordaje terapéutico combinado que incluye quimioterapia y radioterapia.[A4]

Los pacientes con lesiones anteriores pueden responder mejor al tratamiento quirúrgico inicial. La cavidad oral se valora con facilidad y resulta relativamente agradecida para la cirugía y la reconstrucción; la radioterapia o la radioquimioterapia postoperatoria se puede restringir si no existen factores de mal pronóstico. En tumores medios y avanzados de la cavidad oral, las técnicas de cirugía microvascular más recientes permiten mejorar sustancialmente los resultados funcionales y pueden facilitar el control local-regional. La radioterapia o la quimiorradioterapia sigue siendo un complemento imprescindible para prevenir recidivas. Por el contrario, los tumores de la base orofaríngea de la lengua o la hipofaringe son casi siempre más extensos de lo que aparentan clínicamente, y la quimiorradioterapia tras la cirugía puede comprometer el resultado funcional. Puede ser más adecuado un tratamiento regional y sistémico no quirúrgico. Además, en los pacientes con tumores de crecimiento rápido es más adecuado un tratamiento combinado. Debe considerarse que los pacientes con afectación ganglionar N2 o N3 extensa (estadio IV) no son resecables dado su mal pronóstico por recidivas locales y metástasis a distancia. Debe considerarse también que algunas localizaciones, como la nasofaringe o la faringe posterior, son candidatas a radioterapia definitiva, terapia secuencial o radioquimioterapia.

El *tratamiento quirúrgico* ha cambiado radicalmente en los últimos 5 años. Las técnicas de reconstrucción microvascular han mejorado los resultados en la cavidad oral, han reducido sustancialmente la morbilidad funcional y han permitido practicar resecciones que anteriormente eran muy mórbidas con unos resultados funcionales favorables. La microdisección con láser transoral y la cirugía robótica transoral han permitido operar tumores anteriormente «inoperables» de la orofaringe y la hipofaringe. La cirugía mediante estas tecnologías no provoca daños en los tejidos circundantes, que a menudo dan lugar a complicaciones y obligan a hospitalizaciones prolongadas. Se están integrando estas tecnologías en modalidades terapéuticas combinadas.

En estudios aleatorizados se ha demostrado que la *radioterapia* proporciona mejor control local y supervivencia libre de enfermedad si se administra en tratamientos fraccionados dos veces al día en lugar de administrarla en forma de tratamiento diario. No obstante, el efecto beneficioso absoluto de la radioterapia hiperfraccionada a los 5 años es solo del 3-4% y su administración dos veces al día no es mejor que la quimioterapia o que la quimioterapia y los métodos convencionales de una dosis diaria. Los estudios realizados respaldan considerablemente la idea de que la radioterapia fraccionada alterada más quimioterapia es bastante menos eficaz o más tóxica que la quimioterapia fraccionada convencional, y que la quimiorradioterapia con fraccionamiento estándar resulta más eficaz que el fraccionamiento alterado. Se ha empezado a utilizar radioterapia con haz de protones para tratar tumores de la base del cráneo o cercanos a los ojos o al quiasmo óptico, y resulta un tratamiento válido en ese contexto.

La *quimioterapia de inducción* es la administración de quimioterapia antes del tratamiento local/regional definitivo. La terapia secuencial añade radioquimioterapia (v. más adelante) a la quimioterapia de inducción. La quimioterapia de inducción con docetaxel (75 mg/m^2), cisplatino (75-100 mg/m^2 en bolo intravenoso) y 5-fluorouracilo (750-1.000 mg/m^2/día durante 4-5 días en infusión intravenosa), repetida cada 3-4 semanas (TPF), es un régimen estándar eficaz. En pacientes con carcinomas avanzados de orofaringe, laringe e hipofaringe, la quimioterapia secuencial con radioquimioterapia utilizando simultáneamente carboplatino y radioterapia una vez al día mejora la supervivencia y conserva la función en comparación con la radioterapia, la cirugía o la quimioterapia con cisplatino y 5-fluorouracilo (PF).

La *radioquimioterapia* integra quimioterapia y radioterapia y ha conseguido mejoras importantes de la supervivencia total de pacientes con enfermedad avanzada en comparación con la radioterapia aislada. Por ejemplo, los pacientes con enfermedad irresecable que recibieron cisplatino (100 mg/m^2 en bolo intravenoso) cada 3 semanas durante la radioterapia tuvieron una supervivencia significativamente mayor que los que solamente fueron tratados con radioterapia. En un estudio con pacientes con carcinoma orofaríngeo, los que recibieron carboplatino y 5-fluorouracilo más radioterapia simultánea tuvieron una supervivencia significativamente mayor que los que fueron tratados solo con radioterapia. También se ha demostrado la eficacia del cetuximab con radioterapia en la prolongación de la supervivencia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado en comparación con la radioterapia sola.[A5] No se han obtenido datos concluyentes que demuestren mejores resultados con cetuximab o unos equivalentes con la quimioterapia a base de cisplatino en términos de toxicidad o supervivencia. La quimioterapia convencional proporciona resultados más favorables que la quimioterapia con radioterapia acelerada o radioterapia muy acelerada únicamente en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzado.

Los pacientes con enfermedad localmente avanzada o irresecable deben recibir quimioterapia y radioterapia como parte de un abordaje terapéutico combinado. La cirugía debe integrarse dentro de este abordaje. Se debe ofrecer la conservación del órgano a los pacientes que puedan tolerar el tratamiento e implicarse en la rehabilitación posterior al tratamiento.

El tratamiento de los *tumores de los senos paranasales* es un caso especial. Raras veces producen metástasis, y el tratamiento debe centrarse en la resección quirúrgica con radioterapia postoperatoria o radioquimioterapia en la enfermedad resecable en los estadios III y IV, y en la radioquimioterapia para conseguir el control local y regional de la enfermedad irresecable. La radioterapia con haz de protones puede estar más indicada en tumores de la base del cráneo, el quiasmo óptico, las órbitas y el cerebro o de las zonas circundantes.

Seguimiento

Se debe seguir a los pacientes durante toda la vida. Se deben realizar revisiones para detectar segundas neoplasias primarias y recidivas con una periodicidad mensual o bimensual durante el primer año y posteriormente con menos frecuencia. La PET/TC puede aportar pruebas de resistencia local-regional aproximadamente 12-16 semanas después de haber completado la radioterapia y puede ayudar a guiar la cirugía de rescate precoz y el tratamiento del cuello. La PET/TC bianual a modo de prueba de revisión postoperatoria permite identificar metástasis o recidivas precoces e incrementar el porcentaje y los resultados favorables de la cirugía de rescate. No es frecuente que el tratamiento fracase después de 5 años, pero se pueden seguir identificando segundas neoplasias primarias y metástasis distantes en las neoplasias relacionadas con factores ambientales y el COVPH, respectivamente. Es importante recomendar a estos pacientes que eviten el tabaco y sus derivados.

Durante la radioterapia e inmediatamente después de la misma, los pacientes se benefician de la administración de analgésicos, anestésicos locales, mucolíticos y lavados orales con suero salino. Los pacientes deben evitar los preparados que contengan alcohol e irritantes. Deben añadirse fármacos de acción prolongada, como fentanilo o narcóticos de liberación diferida, cuando sean necesarios (cap. 30). Una sonda de alimentación por gastrostomía endoscópica percutánea a menudo es eficaz para mantener el peso, mejorar la cicatrización y controlar la nutrición durante la radioterapia. Como la depresión representa un problema importante, puede ser útil el apoyo psiquiátrico y los antidepresivos. La función salival mejora más de 4 años después de la radioterapia, pero las principales mejoras se producen en los primeros 2 años. La pilocarpina y la cevimelina son estimulantes eficaces del flujo salival en el 20% de los pacientes.

Una secuela a largo plazo de la radioterapia es la dependencia de la sonda de alimentación cuando se administra radioquimioterapia o radioterapia sola intensiva. Debe intentarse conservar la función deglutoria entrenando al paciente en la fonación y la deglución, y en algunos pacientes seleccionados mediante dilatación. Se produce hipotiroidismo en hasta el 50% de los pacientes, incluso tan pronto como 3 meses después del tratamiento. Hay que seguir a los pacientes midiendo con frecuencia la concentración de tirotropina, y se les debe tratar cuando sea necesario (cap. 226). La pérdida de piezas dentales es un problema frecuente. Se debe indicar a los pacientes que tienen que acudir con frecuencia al dentista para realizarse limpiezas, y realizar tratamiento diario con flúor para conservar los dientes. Los pacientes tienen riesgo elevado y durante toda la vida de tener complicaciones por manipulaciones dentales tras la radioterapia. La necrosis ósea produce dolor, se puede confundir con una recidiva tumoral y exige un tratamiento antibiótico enérgico, desbridamiento y posiblemente oxígeno hiperbárico para potenciar la cicatrización. Un compromiso vascular tardío de la arteria carótida debe conducir a un estudio ecográfico rutinario de la carótida, empezando unos 10 años después de la radioterapia.

Debe evaluarse a los pacientes con enfermedad recurrente, segundo primario o metástasis para determinar la posible curabilidad. Desde un punto de vista sintomático, el dolor persistente puede ser el principal indicador de una recidiva y se debe considerar la posibilidad de repetir la biopsia si se observa una lesión sospechosa. Si los pacientes tienen una recidiva o un segundo primario, las opciones de tratamiento curativo dependerán del estadio actual, el tratamiento previo y el intervalo transcurrido desde el tratamiento original. Los pacientes que previamente han sido operados pero no han recibido radioterapia pueden ser tratados con cirugía, radioquimioterapia como parte de un plan terapéutico

booksmedicos.org

curativo. En los pacientes con una recidiva susceptibles de tratamiento quirúrgico en un campo irradiado se debe realizar la operación adecuada. La cirugía de rescate puede curar a hasta el 30% de los pacientes con tumores recidivantes de cavidad oral, laringe e hipofaringe. La cirugía debe abarcar completamente la recidiva. También es aceptable un nuevo ciclo de radioterapia o quimiorradioterapia en algunos pacientes escogidos.

A los pacientes incurables se les puede tratar de forma eficaz con tratamiento paliativo para mejorar la calidad de vida y la supervivencia (p. ej., una traqueostomía para controlar la vía respiratoria, una laringectomía para el dolor y la aspiración, y una sonda de gastrostomía endoscópica percutánea para la alimentación). Estas maniobras pueden mejorar el estado general y la asistencia en pacientes seleccionados adecuadamente.

La quimioterapia paliativa puede conseguir mejoras significativas en algunos casos. En general, las tasas de respuestas a fármacos aislados son bajas, y el tratamiento combinado consigue mayores tasas de respuestas (30-50%). La combinación de un fármaco con platino (cisplatino o carboplatino) más 5-fluorouracilo y un anticuerpo contra el receptor del EGF, como el cetuximab, mejora significativamente la supervivencia, la tasa de respuesta y la supervivencia sin progresión en comparación con la misma quimioterapia sin cetuximab.

Tumores de las glándulas salivales

A diferencia del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, los carcinomas de las glándulas salivales tienen una evolución natural y un tratamiento heterogéneos; sin embargo, el pilar del tratamiento de estos tumores es la cirugía y la radioterapia. Los síntomas precoces de recidiva local/regional incluyen disfunción de pares craneales y dolor progresivo. La PET puede ser útil para distinguir una recidiva de la neuropatía secundaria a la radioterapia.

No se dispone de fármacos ni combinaciones muy activos para tratar los tumores de las glándulas salivales metastásicos, con la excepción del tratamiento anti-Her2 para los tumores Her2-positivos. Los tratamientos locales incluyen resección quirúrgica de las metástasis solitarias, ablación por radiofrecuencia y radioterapia. La tasa de respuesta suele ser del 20-35%, pero en ocasiones se observan respuestas prolongadas.

Orientaciones futuras

Se están investigando anticuerpos que actúan sobre objetivos moleculares identificados recientemente que podrían mejorar el control local y regional, así como la supervivencia, al combinarlos con otros tratamientos. Las vacunas terapéuticas pueden mejorar los resultados obtenidos en el carcinoma nasofaríngeo por el VEB y en el COVPH, y el uso de vacunas preventivas en adolescentes podría prevenir procesos malignos posteriores. Los nuevos inhibidores de bloqueo de puntos de control inmunitarios parecen bastante prometedores como tratamiento para los tumores de cabeza y cuello de etiología viral y medioambiental.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (v. tabla 190-1) se relaciona de forma directa con la presencia de VPH, el estadio y el estado funcional. El riesgo de recidiva disminuye mucho 3 años después del tratamiento definitivo, y se puede definir la supervivencia y la posible curación a partir de los 5 años. El estado del VPH,[9] y después la categoría N (ganglionar), son los indicadores pronósticos más importantes de las posibles recurrencias, seguidos por la categoría T (tumor) y el antecedente de tabaquismo.[10] Los pacientes en estadio I (T1N0) tienen una probabilidad del 90% de conseguir el control del tumor, mientras que los pacientes en estadio II (T2N0) consiguen dicho control en el 70-85%. El control del cáncer en pacientes estadio III (T1-2N1, T3N0-1) depende de la localización, del estado del VPH y del antecedente de tabaquismo, y oscila entre el 35 y el 95%. Los pacientes con enfermedad en los estadios IVa y IVb (T1-3, N2-3 o T4NX) relacionada con factores ambientales tienen una supervivencia específica de tumor a los 5 años del 20-50%, en comparación con una supervivencia del 60-90% a los 5 años para los que tienen COVPH. Los signos de mal pronóstico en los pacientes con tumores avanzados (IVb) son la afectación ganglionar N3, extensión extracapsular y la infiltración de estructuras básicas (englobamiento de arteria carótida, base del cráneo, músculos pterigoideos). Se considera que los pacientes con afectación M1 están en estadio IVc. Los pacientes con metástasis pulmonares solitarias se pueden curar, tanto si corresponden a un segundo primario como a una recidiva aislada. Tras un tratamiento agresivo pueden observarse curaciones de lesiones metastásicas causadas por COVPH. Los pacientes con recidiva y sin opciones curativas tienen una mediana de supervivencia de 6-9 meses.

Se producen metástasis a distancia en aproximadamente el 15-20% de los pacientes, aunque esta frecuencia está aumentando debido a que el mejor control local y regional prolonga la supervivencia en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Los tumores orofaríngeos, amigdalinos y del seno piriforme se asocian al máximo riesgo de metástasis a distancia. En el 20% de los pacientes es posible curar una metástasis pulmonar sincrónica solitaria detectada en la valoración inicial o durante el seguimiento.

Los carcinomas de las glándulas salivales tienen un comportamiento variable dependiendo de su histología. El adenocarcinoma, el carcinoma de los conductos salivales, el carcinoma epidermoide de las glándulas salivales y el carcinoma mucoepidermoide de alto grado no solo se diseminan a los ganglios linfáticos, sino que también lo hacen con rapidez por vía hematógena. La presencia de metástasis ganglionares indica un riesgo elevado de metástasis a distancia. El carcinoma adenoideo quístico no suele afectar a los ganglios linfáticos, sino que se disemina a lo largo de los nervios. Las recidivas regionales siguiendo los pares craneales son frecuentes y se asocian a lesiones «saltatorias». El carcinoma adenoideo quístico se asocia a aparición tardía de metástasis pulmonares, aunque estos pacientes pueden tener supervivencias prolongadas, de más de 20 años. El carcinoma mucoepidermoide de bajo grado y el carcinoma de células acinares se asocian a un riesgo bajo de diseminación a distancia, pero tienen una notable tendencia a la recidiva local cuando no se resecan por completo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:1198-1205.

A2. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:845-852.

A3. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:498-506.

A4. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol.* 2013;31:2854-2860.

A5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11:21-28.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

191

CÁNCER DE PULMÓN Y OTRAS NEOPLASIAS PULMONARES

FADLO R. KHURI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CÁNCER PULMONAR BRONCÓGENO

DEFINICIÓN

El cáncer de pulmón, o carcinoma broncógeno, es una neoplasia maligna proliferativa que deriva del epitelio respiratorio primario. El cáncer de pulmón se divide generalmente en dos grupos histológicos principales: *carcinoma no microcítico de pulmón* (CNMP), que representa aproximadamente el 85% de todas las neoplasias pulmonares, y *carcinoma microcítico de pulmón* (CMP) o *carcinoma de células pequeñas.* Existen algunas otras neoplasias pulmonares menos frecuentes, como los tumores carcinoides, los sarcomas primarios de tejidos blandos del pulmón, los blastomas pulmonares y el linfoma.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón es, con diferencia, la principal causa de muerte de origen oncológico en términos globales; se calcula que cada año se diagnostican 1,3 millones de casos nuevos, lo que representa casi el 12% de todas las neoplasias, con una mortalidad estimada de 1,1 millones de muertes cada año. El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más frecuente en los hombres (incidencia de 35,5 por cada 100.000), mientras que en las mujeres su incidencia (12,1 por cada 100.000) se sitúa solo por detrás de los tumores de mama, cuello uterino y colon. La incidencia y la mortalidad en relación con el cáncer de pulmón han disminuido entre los hombres durante las dos últimas décadas en los países occidentales, pero siguen aumentando en los países en vías de desarrollo; entre las mujeres, las muertes por cáncer de pulmón están aumentando en casi todas las regiones del mundo. En términos generales, los aumentos más llamativos en la incidencia y la mortalidad del cáncer de pulmón se han observado en China, donde las muertes relacionadas con el cáncer de pulmón han aumentado un 465% en los últimos 30 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

curativo. En los pacientes con una recidiva susceptibles de tratamiento quirúrgico en un campo irradiado se debe realizar la operación adecuada. La cirugía de rescate puede curar a hasta el 30% de los pacientes con tumores recidivantes de cavidad oral, laringe e hipofaringe. La cirugía debe abarcar completamente la recidiva. También es aceptable un nuevo ciclo de radioterapia o quimiorradioterapia en algunos pacientes escogidos.

A los pacientes incurables se les puede tratar de forma eficaz con tratamiento paliativo para mejorar la calidad de vida y la supervivencia (p. ej., una traqueostomía para controlar la vía respiratoria, una laringectomía para el dolor y la aspiración, y una sonda de gastrostomía endoscópica percutánea para la alimentación). Estas maniobras pueden mejorar el estado general y la asistencia en pacientes seleccionados adecuadamente.

La quimioterapia paliativa puede conseguir mejoras significativas en algunos casos. En general, las tasas de respuestas a fármacos aislados son bajas, y el tratamiento combinado consigue mayores tasas de respuestas (30-50%). La combinación de un fármaco con platino (cisplatino o carboplatino) más 5-fluorouracilo y un anticuerpo contra el receptor del EGF, como el cetuximab, mejora significativamente la supervivencia, la tasa de respuesta y la supervivencia sin progresión en comparación con la misma quimioterapia sin cetuximab.

Tumores de las glándulas salivales

A diferencia del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, los carcinomas de las glándulas salivales tienen una evolución natural y un tratamiento heterogéneos; sin embargo, el pilar del tratamiento de estos tumores es la cirugía y la radioterapia. Los síntomas precoces de recidiva local/regional incluyen disfunción de pares craneales y dolor progresivo. La PET puede ser útil para distinguir una recidiva de la neuropatía secundaria a la radioterapia.

No se dispone de fármacos ni combinaciones muy activos para tratar los tumores de las glándulas salivales metastásicos, con la excepción del tratamiento anti-Her2 para los tumores Her2-positivos. Los tratamientos locales incluyen resección quirúrgica de las metástasis solitarias, ablación por radiofrecuencia y radioterapia. La tasa de respuesta suele ser del 20-35%, pero en ocasiones se observan respuestas prolongadas.

Orientaciones futuras

Se están investigando anticuerpos que actúan sobre objetivos moleculares identificados recientemente que podrían mejorar el control local y regional, así como la supervivencia, al combinarlos con otros tratamientos. Las vacunas terapéuticas pueden mejorar los resultados obtenidos en el carcinoma nasofaríngeo por el VEB y en el COVPH, y el uso de vacunas preventivas en adolescentes podría prevenir procesos malignos posteriores. Los nuevos inhibidores de bloqueo de puntos de control inmunitarios parecen bastante prometedores como tratamiento para los tumores de cabeza y cuello de etiología viral y medioambiental.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (v. tabla 190-1) se relaciona de forma directa con la presencia de VPH, el estadio y el estado funcional. El riesgo de recidiva disminuye mucho 3 años después del tratamiento definitivo, y se puede definir la supervivencia y la posible curación a partir de los 5 años. El estado del VPH,[9] y después la categoría N (ganglionar), son los indicadores pronósticos más importantes de las posibles recurrencias, seguidos por la categoría T (tumor) y el antecedente de tabaquismo.[10] Los pacientes en estadio I (T1N0) tienen una probabilidad del 90% de conseguir el control del tumor, mientras que los pacientes en estadio II (T2N0) consiguen dicho control en el 70-85%. El control del cáncer en pacientes estadio III (T1-2N1, T3N0-1) depende de la localización, del estado del VPH y del antecedente de tabaquismo, y oscila entre el 35 y el 95%. Los pacientes con enfermedad en los estadios IVa y IVb (T1-3, N2-3 o T4NX) relacionada con factores ambientales tienen una supervivencia específica de tumor a los 5 años del 20-50%, en comparación con una supervivencia del 60-90% a los 5 años para los que tienen COVPH. Los signos de mal pronóstico en los pacientes con tumores avanzados (IVb) son la afectación ganglionar N3, extensión extracapsular y la infiltración de estructuras básicas (englobamiento de arteria carótida, base del cráneo, músculos pterigoideos). Se considera que los pacientes con afectación M1 están en estadio IVc. Los pacientes con metástasis pulmonares solitarias se pueden curar, tanto si corresponden a un segundo primario como a una recidiva aislada. Tras un tratamiento agresivo pueden observarse curaciones de lesiones metastásicas causadas por COVPH. Los pacientes con recidiva y sin opciones curativas tienen una mediana de supervivencia de 6-9 meses.

Se producen metástasis a distancia en aproximadamente el 15-20% de los pacientes, aunque esta frecuencia está aumentando debido a que el mejor control local y regional prolonga la supervivencia en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Los tumores orofaríngeos, amigdalinos y del seno piriforme se asocian al máximo riesgo de metástasis a distancia. En el 20% de los pacientes es posible curar una metástasis pulmonar sincrónica solitaria detectada en la valoración inicial o durante el seguimiento.

Los carcinomas de las glándulas salivales tienen un comportamiento variable dependiendo de su histología. El adenocarcinoma, el carcinoma de los conductos salivales, el carcinoma epidermoide de las glándulas salivales y el carcinoma mucoepidermoide de alto grado no solo se diseminan a los ganglios linfáticos, sino que también lo hacen con rapidez por vía hematógena. La presencia de metástasis ganglionares indica un riesgo elevado de metástasis a distancia. El carcinoma adenoideo quístico no suele afectar a los ganglios linfáticos, sino que se disemina a lo largo de los nervios. Las recidivas regionales siguiendo los pares craneales son frecuentes y se asocian a lesiones «saltatorias». El carcinoma adenoideo quístico se asocia a aparición tardía de metástasis pulmonares, aunque estos pacientes pueden tener supervivencias prolongadas, de más de 20 años. El carcinoma mucoepidermoide de bajo grado y el carcinoma de células acinares se asocian a un riesgo bajo de diseminación a distancia, pero tienen una notable tendencia a la recidiva local cuando no se resecan por completo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:1198-1205.

A2. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:845-852.

A3. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:498-506.

A4. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol.* 2013;31:2854-2860.

A5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11:21-28.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

191

CÁNCER DE PULMÓN Y OTRAS NEOPLASIAS PULMONARES

FADLO R. KHURI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CÁNCER PULMONAR BRONCÓGENO

DEFINICIÓN

El cáncer de pulmón, o carcinoma broncógeno, es una neoplasia maligna proliferativa que deriva del epitelio respiratorio primario. El cáncer de pulmón se divide generalmente en dos grupos histológicos principales: *carcinoma no microcítico de pulmón* (CNMP), que representa aproximadamente el 85% de todas las neoplasias pulmonares, y *carcinoma microcítico de pulmón* (CMP) o *carcinoma de células pequeñas.* Existen algunas otras neoplasias pulmonares menos frecuentes, como los tumores carcinoides, los sarcomas primarios de tejidos blandos del pulmón, los blastomas pulmonares y el linfoma.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón es, con diferencia, la principal causa de muerte de origen oncológico en términos globales; se calcula que cada año se diagnostican 1,3 millones de casos nuevos, lo que representa casi el 12% de todas las neoplasias, con una mortalidad estimada de 1,1 millones de muertes cada año. El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más frecuente en los hombres (incidencia de 35,5 por cada 100.000), mientras que en las mujeres su incidencia (12,1 por cada 100.000) se sitúa solo por detrás de los tumores de mama, cuello uterino y colon. La incidencia y la mortalidad en relación con el cáncer de pulmón han disminuido entre los hombres durante las dos últimas décadas en los países occidentales, pero siguen aumentando en los países en vías de desarrollo; entre las mujeres, las muertes por cáncer de pulmón están aumentando en casi todas las regiones del mundo. En términos generales, los aumentos más llamativos en la incidencia y la mortalidad del cáncer de pulmón se han observado en China, donde las muertes relacionadas con el cáncer de pulmón han aumentado un 465% en los últimos 30 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 191-1 MARCADORES HISTOLÓGICOS EN EL CÁNCER NO MICROCÍTICO DE PULMÓN (CNMP)

	PORCENTAJE DE CASOS CON IHQ POSITIVA ENTRE LOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE CARCINOMA			VALORES PREDICTIVO POSITIVO Y NEGATIVO DEL PANEL DE ANTICUERPOS	
	Adenocarcinoma (n = 215)	*Carcinoma escamoso (n = 123)*	*Carcinoma de células grandes (n = 22)*	*Adenocarcinoma*	*Carcinoma escamoso*
p63	7	99,2	52		88,9, 99,5
Citoqueratina 5/6	9,8	99,2	68		84,9, 99,5
TTF-1	83,5	3,4	23	97,7, 76,9	
Citoqueratina 7	97,2	23,5	77	88,4, 93,6	
Mucina	43,4	13,4	0		

IHQ = inmunohistoquímica; TTF-1 = factor de transcripción tiroideo 1.
Modificado a partir de Sterlacci W, Savic S, Schmid T, et al. Tissue-sparing application of the newly proposed IASLC/ATS/ERS classification of adenocarcinoma of the lung shows practical diagnostic and prognostic impact. *Am J Clin Pathol.* 2012;137:946-956.

Factores de riesgo

Fumar cigarrillos constituye el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón. Aproximadamente un 85% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen antecedentes de tabaquismo, y cerca del 50% han sido fumadores anteriormente (lo que se define como mantenerse libre del hábito durante al menos 12 meses antes del diagnóstico). El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón se correlaciona con el número de cigarrillos fumados al día y con el período de tiempo acumulado de consumo de cigarrillos. Los pacientes con unos antecedentes de tabaquismo de al menos 20-30 cajetillas-años (una cajetilla al día durante 20-30 años) corren un riesgo sustancialmente mayor de desarrollar cáncer de pulmón. Desde la publicación del primer informe U.S. Surgeon General's Report on the Hazards of Smoking en 1964, la prevalencia del tabaquismo ha disminuido considerablemente en EE. UU., pero sigue aumentando a un ritmo alarmante en los países en vías de desarrollo y del Tercer Mundo. Debido a ello, es probable que el número de casos de cáncer de pulmón diagnosticados cada año aumente en las próximas décadas, y se calcula que para el año 2030 la mayoría de los casos de cáncer de pulmón se diagnosticarán fuera de EE. UU. y Europa. El abandono de este hábito se asocia a una reducción gradual del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, aunque sin llegar a alcanzar nunca al de una persona que no ha fumado nunca. La exposición pasiva al humo es otro factor de riesgo que contribuye casi al 1% de todos los casos de cáncer de pulmón.

Dado que solo el 11% de los grandes fumadores desarrollan cáncer de pulmón, parece que la susceptibilidad genética a este tipo de cáncer puede influir también. Los pacientes con antecedentes familiares de cáncer de pulmón precoz (antes de los 60 años) tienen el doble de riesgo de desarrollar la enfermedad. Parece que las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar cáncer de pulmón con el mismo grado de exposición al tabaco, aunque se desconoce la razón. En los últimos años ha aumentado el número de personas diagnosticadas de cáncer de pulmón que nunca han fumado. Por el momento se desconoce la causa de este fenómeno. Esas personas tienen más probabilidades de albergar determinadas alteraciones genéticas en el tumor, como mutaciones en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y reordenaciones del gen que codifica la cinasa del linfoma anaplásico (ALK, del inglés *anaplasic lymphoma kinase*). Se estima que la exposición ocupacional al amianto cuadruplica el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, y el tabaquismo tiene un efecto aditivo. Se observa un período de latencia de varias décadas entre la exposición al amianto y la aparición del cáncer de pulmón, y el riesgo depende tanto del tiempo de exposición como de la cantidad y el tipo de fibras de amianto. La Environmental Protection Agency y la Organización Mundial de la Salud consideran que todas las formas de asbesto son cancerígenas; debido a ello, se ha prohibido el uso del amianto en casi 50 países.

También se ha correlacionado la exposición al radón con el desarrollo del 5-8% de los casos de cáncer de pulmón.[1] La exposición doméstica al radón, procedente de la desintegración radiactiva del uranio, es muy elevada en determinadas regiones geográficas. La Environmental Protection Agency recomienda que la concentración doméstica de radón no supere los 4 picocurios/l de aire, y existen remedios muy simples para limitar la exposición al radón por encima de ese umbral. La exposición a radiaciones ionizantes en forma de radioterapia o de pruebas frecuentes de diagnóstico radiológico se asocia igualmente a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón y también en menor medida la exposición a metales como el arsénico, el níquel y el cromo, al sílice y la contaminación aérea general, incluido el humo de los combustibles de biomasa como el carbón y la madera. En un estudio se estimaba que el virus de la inmunodeficiencia humana incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, con un índice de riesgo de 3,6.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

En términos generales, el cáncer de pulmón se subdivide en CNMP y CMP atendiendo al diferente comportamiento biológico y respuesta a la quimioterapia de estos dos subgrupos. El CNMP comprende los siguientes subtipos: *adenocarcinoma, carcinoma escamoso* y *carcinoma de células grandes.* En los últimos años se han identificado varias diferencias entre los distintos subtipos histológicos que comprende el CNMP, concediéndosele cada vez más importancia a la identificación del subtipo histológico a partir de muestras diagnósticas.

El adenocarcinoma constituye actualmente el subtipo histológico más frecuente de cáncer de pulmón; la mayoría de las personas que no han fumado nunca y desarrollan cáncer de pulmón tienen un adenocarcinoma. Su incidencia ha ido aumentando gradualmente, hasta sobrepasar al carcinoma escamoso en las dos últimas décadas, y actualmente representa casi el 50% de todos los casos nuevos de cáncer de pulmón diagnosticados en EE. UU. El adenocarcinoma tiene mayor tendencia a metastatizar en zonas alejadas que el carcinoma escamoso. En 2011 se ideó un nuevo sistema de clasificación para el adenocarcinoma pulmonar, dividiendo los adenocarcinomas en tres tipos: preinvasivo, mínimamente invasivo e invasivo.[2] La *hiperplasia adenomatosa atípica* hace referencia a una lesión proliferativa localizada constituida por neumocitos de tipo II atípicos y células de Clara y que miden menos de 5 mm. El *adenocarcinoma in situ* hace referencia a aquellas lesiones de menos de 3 cm que carecen de características invasivas. Esta entidad recibía anteriormente el nombre de carcinoma bronquioloalveolar o adenocarcinoma no invasivo. Las lesiones de 3 cm o menos que presentan un patrón predominantemente lepídico e invaden menos de 5 mm en su dimensión máxima reciben el nombre de *adenocarcinomas mínimamente invasivos.* El adenocarcinoma *in situ* y el adenocarcinoma mínimamente invasivo alcanzan un índice de supervivencia a los 5 años superior al 95% tras su resección quirúrgica, de ahí la enorme importancia de establecer un diagnóstico histopatológico muy preciso. El adenocarcinoma invasivo representa casi un 90% de todos los casos de adenocarcinoma. Atendiendo a sus rasgos característicos predominantes se clasifican en lepídico, acinar, papilar, micropapilar o predominantemente sólido con producción de mucina.

La incidencia del carcinoma escamoso de pulmón está disminuyendo en EE. UU., debido muy probablemente a los cambios en el hábito del tabaquismo de la población. Generalmente, los tumores escamosos del pulmón se localizan en regiones centrales y afectan casi siempre a pacientes con antecedentes de tabaquismo significativos. La displasia escamosa y el carcinoma escamoso *in situ* son lesiones preinvasivas que pueden evolucionar a neoplasias invasivas.

Además de las características morfológicas, también son importantes los estudios inmunohistoquímicos a la hora de establecer el subtipo histológico de CNMP. Normalmente, las muestras de adenocarcinoma captan la tinción de la citoqueratina 7 y del factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1), pero no de la citoqueratina 20. La mayoría de los tumores escamosos captan la tinción de p40 y p63, miembros de la familia de proteínas p53, mientras que los adenocarcinomas captan a veces la tinción de p63. Basándose en estos hallazgos, se suele utilizar una batería de marcadores que incluye TTF-1, p63 y p40 para las muestras diagnósticas de pacientes con cáncer de pulmón con el objeto de identificar con exactitud el subtipo histológico (tabla 191-1). El carcinoma de células grandes representa el 3-4% de CNMP y se caracteriza por un índice mitótico elevado, necrosis y características morfológicas de CNMP. Los tumores de células grandes captan las tinciones de marcadores neuroendocrinos como la cromogranina A y la sinaptofisina. Dado que en muchos casos resulta difícil diagnosticar con exactitud este subtipo histológico debido a la abundancia de tejido necrótico y a su escasa diferenciación, se necesitará una muestra tisular adecuada para poder establecer el diagnóstico. El carcinoma de células grandes tiene a menudo una evolución clínica agresiva y unos índices de supervivencia muy bajos, incluso cuando se diagnostica precozmente. El carcinoma de células grandes se correlaciona estrechamente con unos antecedentes previos de tabaquismo.

En EE. UU., aproximadamente en el 13% de los casos de cáncer de pulmón se diagnostica un CMP, y su incidencia ha disminuido gradualmente en las tres últimas décadas. El CMP se asocia estrechamente al tabaquismo y raras veces se diagnostica en personas que nunca han fumado. El diagnóstico histopatológico puede plantear dificultades debido a la abundancia de tejido necrótico, pero se basa en una serie de rasgos característicos, como un grado muy alto de mitosis y necrosis. El estudio diagnóstico del CMP incluye pruebas de inmunotinción para TTF-1, cromogranina,

booksmedicos.org

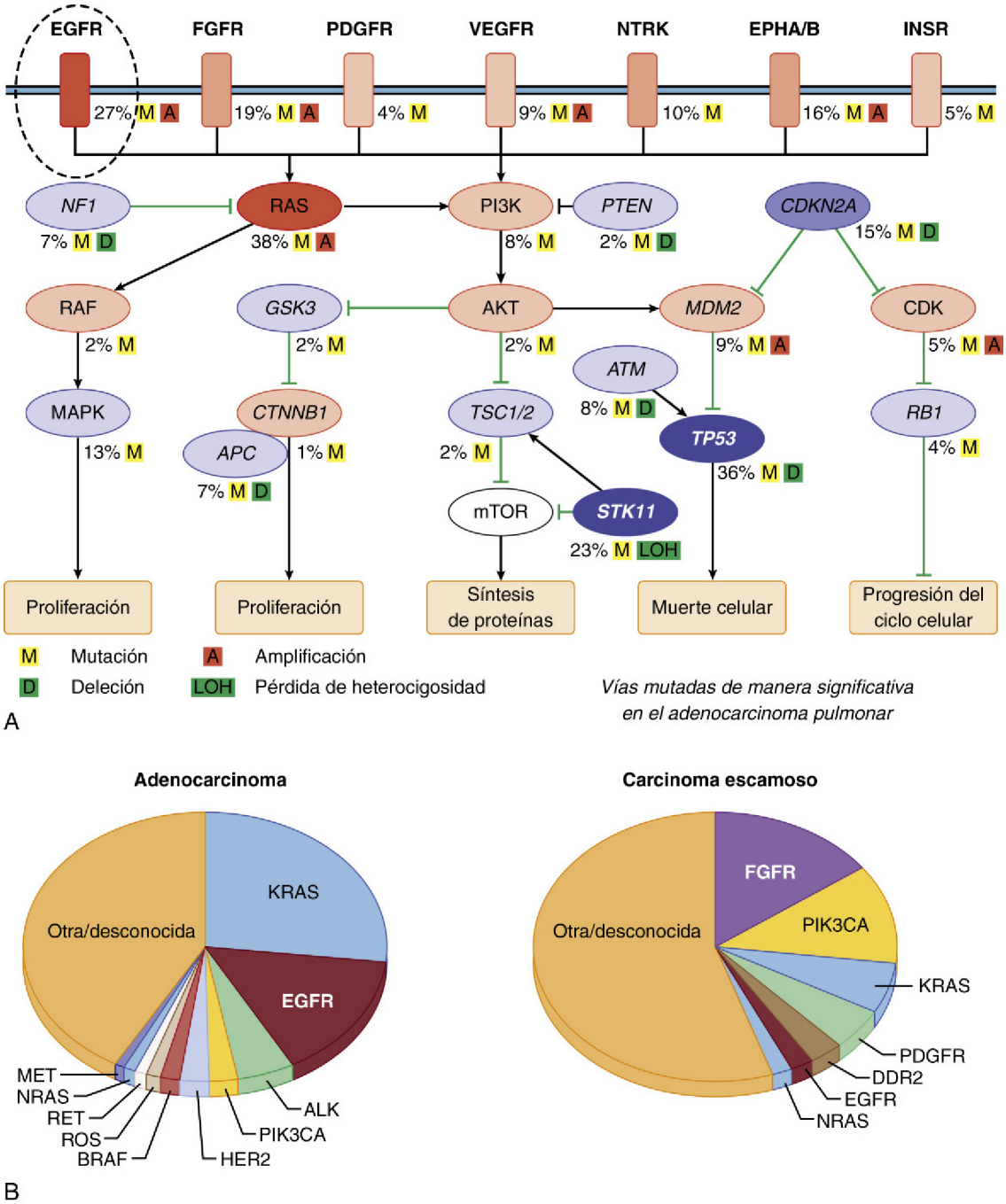

FIGURA 191-1. Redes de señalización alteradas en el cáncer de pulmón. A. *Vías mutadas de manera significativa en el adenocarcinoma de pulmón.* **(Modificado a partir de Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2008;455:1069-1075.) B. Perfiles genéticos por subtipo histológico. (Tomado de Lung Cancer Mutation Consortium and modified from Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol*. 2011;22:2616-2624; Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30:863-870; Weiss J, Sos ML, Seidel D, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med*. 2010;2:62ra93; Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, et al. Mutations in the DDR 2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov*. 2011;1:78-89.)**

sinaptofisina y CD56. Aproximadamente el 15% de las muestras de CMP presentan una morfología mixta con componentes de CNMP.

Patología molecular

En tiempos recientes se ha identificado una serie de anomalías moleculares en el cáncer de pulmón. Muchas de esas anomalías representan nuevos objetivos para el tratamiento, lo que justifica aún más la obtención del tejido tumoral adecuado para poder realizar estudios moleculares como un componente fundamental del diagnóstico del cáncer de pulmón. Gracias a las técnicas genómicas modernas, el mejor conocimiento de las características moleculares de las que depende la conocida heterogeneidad clínica del cáncer de pulmón nos está permitiendo acceder a técnicas de tratamiento individualizado.[3]

Oncogenes

Casi dos tercios de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar albergan una mutación oncogénica sobre la que se podría actuar con fármacos específicos (fig. 191-1A).[4] Las más frecuentes son las mutaciones en *KRAS, EGFR, BRAF, HER2* y *PIK3CA* y las reordenaciones génicas en *ALK, RET* y *ROS1*. Aproximadamente en el 25% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón se observan mutaciones en *KRAS*, que suelen asociarse al tabaquismo. Los lugares más frecuentes de mutación en *KRAS* son los codones 12, 13 y 61, que dan lugar a sustituciones de aminoácidos que alteran la actividad de la GTPasa e inducen la activación constitutiva de la señalización RAS. La utilidad pronóstica de la mutación *KRAS* en pacientes con cáncer de pulmón es motivo de controversia.

Casi en el 15% de los pacientes blancos y en el 40% de los pacientes asiáticos con adenocarcinoma de pulmón se observan mutaciones en *EGFR*. Mutaciones por deleción en el exón 19 y una mutación puntual en el exón 21 se localizan en el dominio de unión a la tirosina cinasa del receptor e inducen la activación constitutiva de la vía de señalización, lo que favorece la proliferación, la evasión de la apoptosis y una mayor angiogénesis. Los pacientes con mutaciones activadores de *EGFR* pueden beneficiarse de manera firme y prolongada del tratamiento a base de inhibidores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la tirosina cinasa (TKI) de *EGFR*. No obstante, la mayor parte de ese efecto beneficioso tiene una duración limitada y al cabo de 12-24 meses casi el 60% de esos pacientes desarrollan una mutación secundaria en el exón 20 que confiere resistencia al tratamiento con TKI del *EGFR*. También puede encontrarse esta mutación *de novo* en algunos pacientes con adenocarcinoma pulmonar, junto con una mutación del exón 19 o 21 antes de su exposición al tratamiento con TKI del *EGFR*. Otro mecanismo habitual de resistencia adquirida a este tipo de tratamiento es la amplificación del receptor del factor de crecimiento c-Met. Aproximadamente en un 5% de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar se observa una reordenación de genes que afecta a *ALK*. Entre las características clínicas asociadas a la reordenación del gen *ALK* cabe destacar la ausencia de antecedentes de tabaquismo, la histología de adenocarcinoma, la presencia de anillos de sello en el examen histopatológico y la juventud. El gen de fusión es el resultado de una inversión o translocación de partes de la *proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo (EMLA4)* con el gen *ALK* e induce la activación de señales corriente abajo que pueden inhibirse utilizando inhibidores específicos de la ALK cinasa. El crizotinib, un inhibidor de ALK, induce una respuesta tumoral objetiva en casi dos tercios de los pacientes. Para detectar la reordenación del gen *ALK* se utiliza la hibridación *in situ* fluorescente, combinada a menudo con pruebas inmunohistoquímicas. En el 1% de las muestras de adenocarcinoma pulmonar se observan otras anomalías de fusión que afectan a los genes *RET* y *ROS1*. Cabe destacar que las mutaciones *EGFR* y *KRAS* y las reordenaciones del gen *ALK* suelen ser mutuamente excluyentes. El carcinoma escamoso tiene un espectro de anomalías moleculares totalmente diferente (fig. 191-1B). Estudios recientes como parte del proyecto Cancer Genome Atlas (TGCA) indican la existencia de mutaciones frecuentes en *p53, PTEN, PIK3CA, KEAP1, DDR2* y *RB1*. También se observa una amplificación del gen para el *receptor del factor de crecimiento fibroblástico* (FGFR) en el 10-20% de los carcinomas escamosos de pulmón. Muchas de estas anomalías representan posibles oportunidades para utilizar tratamientos dirigidos. La disponibilidad de técnicas muy sofisticadas para secuenciar el genoma ha permitido esclarecer algunas anomalías moleculares no identificadas hasta la fecha y descubrir nuevos objetivos terapéuticos para el cáncer de pulmón. Cada vez con más frecuencia, el uso simultáneo de pruebas «múltiplex» para una serie de marcadores moleculares, empleando para ello cantidades limitadas de tejido tumoral, está modificando el paradigma terapéutico para el CNMP. Las directrices de la International Association for the Study of Lung Cancer recomiendan realizar pruebas rutinarias para detectar mutaciones en *EGFR* y translocaciones de *ALK* en todos los pacientes diagnosticados recientemente de adenocarcinoma pulmonar.[5] En los pacientes con tumores de histología escamosa no se recomienda todavía el uso rutinario de pruebas moleculares, aunque se están llevando a cabo estudios clínicos aleatorizados utilizando esta opción. Por el momento, y a falta de tratamientos de acción molecular para las neoplasias escamosas aprobados por la Food and Drug Administration, se recomienda emplear la quimioterapia estándar para tratar esta enfermedad.

Genes supresores tumorales

A menudo, en el cáncer de pulmón dejan de funcionar diversos genes supresores tumorales, como *p53, Rb, LKB1* y una serie de genes que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 3 (3p). La mutación o la pérdida de *p53* guarda relación con el tabaquismo y ha podido ser detectada en algunas lesiones preneoplásicas del pulmón. Las mutaciones de *p53* son frecuentes en el CNMP (~50%) y el CMP (~80%). También son frecuentes en el CNMP las mutaciones de *LKB1*. El gen *STK11/LKB1,* que codifica una *serina/treonina cinasa,* regula la polaridad celular y funciona como un supresor tumoral. Una de las primeras anomalías genéticas en el cáncer de pulmón se produce durante la deleción de material genético en el cromosoma 3p (p14-p23). Esta deleción se observa aproximadamente en el 50% de los pacientes con CNMP y en el 90% de los pacientes con CMP. El gen *FHIT* (tríada de histidina frágil) (3p14.2), que es anómalo en muchas neoplasias pulmonares, puede funcionar como un gen supresor tumoral, limitando el crecimiento del tumor y favoreciendo la apoptosis. En el 90% de los CMP no se expresa la proteína Rb debido a una mutación o una deleción. Rb se expresa normalmente en el CNMP, pero cuando se fosforila esta proteína puede producirse una división celular incontrolada.

Epigenética

La epigenética hace referencia a un cambio en la expresión génica que es hereditario, pero no implica un cambio en la secuencia de ADN. En el cáncer de pulmón son frecuentes algunas modificaciones epigenéticas que implican cambios en la metilación del ADN, como hipometilación, desregulación de la ADN metiltransferasa I e hipermetilación. Entre los genes que pueden resultar metilados en el CNMP cabe citar *p16, RARB, RASSFIA, MGMT* (metilguanina metiltransferasa) y la proteína cinasa asociada a la muerte (DAP-cinasa). A menudo, en el cáncer pulmonar la hipermetilación puede silenciar los genes supresores tumorales, favoreciendo de ese modo un crecimiento celular desregulado. El silenciamiento de genes supresores tumorales en los ganglios linfáticos histológicamente normales de pacientes con CNMP resecable se asocia a un mayor riesgo de recidiva del proceso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tumores pulmonares crecen a partir de una sola célula o de un pequeño grupo de células anormales, desarrollando masas macroscópicas de gran tamaño que pueden alcanzar varios centímetros de diámetro. La mayoría de las neoplasias pulmonares derivan del epitelio bronquial y reciben el nombre de carcinomas. Las neoplasias pulmonares no carcinomatosas primarias son menos frecuentes y comprenden los carcinoides, los blastomas pulmonares (más frecuentes en pacientes jóvenes) y los sarcomas. Las neoplasias pulmonares precoces suelen manifestarse en forma de nódulos pulmonares, definidos como «una opacidad redondeada, bien o mal delimitada, que mide hasta 3 cm de diámetro» (en la figura 191-2 se muestra la evaluación de un paciente con un nódulo pulmonar solitario). El grado histológico de los tejidos pulmonares anormales puede ir desde una leve atipia celular hasta una neoplasia agresiva. Se considera que algunas lesiones como la hiperplasia adenomatosa atípica constituyen lesiones preinvasivas, sin solución de continuidad entre la atipia celular y el adenocarcinoma (fig. 191-3).

Actualmente, solo el 15% de los pacientes con cáncer de pulmón manifiestan síntomas en el momento de su diagnóstico inicial. En estos pacientes, el diagnóstico suele alcanzarse de forma casual mediante una radiografía de tórax obtenida por otras razones (p. ej., un estudio preoperatorio). El estudio de un posible cáncer de pulmón depende de la probabilidad de que la lesión en cuestión sea maligna o del estadio del proceso en el momento de su presentación (v. fig. 191-2). Los nódulos pulmonares se deben a menudo a infecciones vigentes o anteriores, aunque pueden constituir una manifestación del cáncer precoz. Los resultados del estudio National Lung Screening Trial (NLST) demostraron que más del 95% de todos los nódulos detectados eran falsos positivos y no eran cancerosos. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes presentan síntomas y signos que se deben a: 1) la propia lesión pulmonar (crecimiento tumoral local, invasión y obstrucción); 2) la diseminación tumoral intratorácica-regional a los ganglios linfáticos y las estructuras adyacentes; 3) la diseminación extratorácica-distante del proceso, o 4) síndromes paraneoplásicos. Los síntomas iniciales habituales del cáncer de pulmón son tos, disnea, dolor, hemoptisis y pérdida de peso; se observa anorexia en el 30% de los pacientes aproximadamente; cansancio en un tercio de los pacientes; y anemia y fiebre en el 10-20% de los casos. Más del 80% de los pacientes presentan inicialmente tres o más síntomas o signos como consecuencia del cáncer pulmonar. Dado que la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón sufren otros trastornos cardiopulmonares relacionados con el tabaco (como enfisema/enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica y otras), estos síntomas solapados demoran en muchos casos el diagnóstico del proceso maligno subyacente. También pueden aparecer síntomas por invasión local o metástasis tumoral, como cefaleas, dolores óseos, obstrucción de vías respiratorias, tos y hemoptisis. Entre los síndromes paraneoplásicos asociados al cáncer de pulmón cabe destacar el síndrome de hormona antidiurética inapropiada (cap. 116), la hipercalcemia (cap. 245), la osteoartropatía hipertrófica pulmonar (cap. 275; v. fig. 275-1), el síndrome miasténico de Eaton-Lambert (cap. 422) y el síndrome de Cushing (caps. 179 y 227). La hipercalcemia es habitual en las neoplasias de histología escamosa, mientras que el síndrome de hormona antidiurética inapropiada, el síndrome miasténico de Eaton-Lambert y el síndrome de Cushing se asocian fundamentalmente al CMP.

DIAGNÓSTICO

Gracias a la tomografía computarizada (TC), es previsible que se pueda diagnosticar a un subgrupo mayor de pacientes con cáncer de pulmón antes de que comiencen los síntomas.[6] En pacientes con indicios clínicos o radiológicos de cáncer de pulmón, están indicadas las TC de tórax y de abdomen para determinar la localización del tumor primario, la posible invasión de los ganglios mediastínicos (fig. 191-4) y la diseminación a otras zonas anatómicas.

Procedimientos diagnósticos

Es muy importante realizar una caracterización diagnóstica muy exacta de las neoplasias pulmonares debido a que la presencia o ausencia de metástasis en ganglios mediastínicos resulta crucial a la hora de determinar el pronóstico, valorar las posibilidades de resección y escoger la estrategia terapéutica adecuada para el cáncer pulmonar primario. La detección de adenopatías en la TC o en la tomografía por emisión de positrones (PET) requiere una confirmación histológica. No está claro si todos los pacientes deben someterse a una estadificación mediastínica invasiva antes de proceder a la resección quirúrgica o a otro tratamiento local, como la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT, del inglés *stereotactic body radiation therapy*). Solo el 5-15% de los pacientes con tumores T1 periféricos con un mediastino negativo en la TC o la PET presentan metástasis en ganglios mediastínicos.

Procedimientos diagnósticos invasivos

En los últimos años se han realizado y perfeccionado importantes avances en el diagnóstico quirúrgico. La aspiración con aguja transbronquial (AATB) permite estadificar el mediastino durante una broncoscopia diagnóstica. La sensibilidad

booksmedicos.org

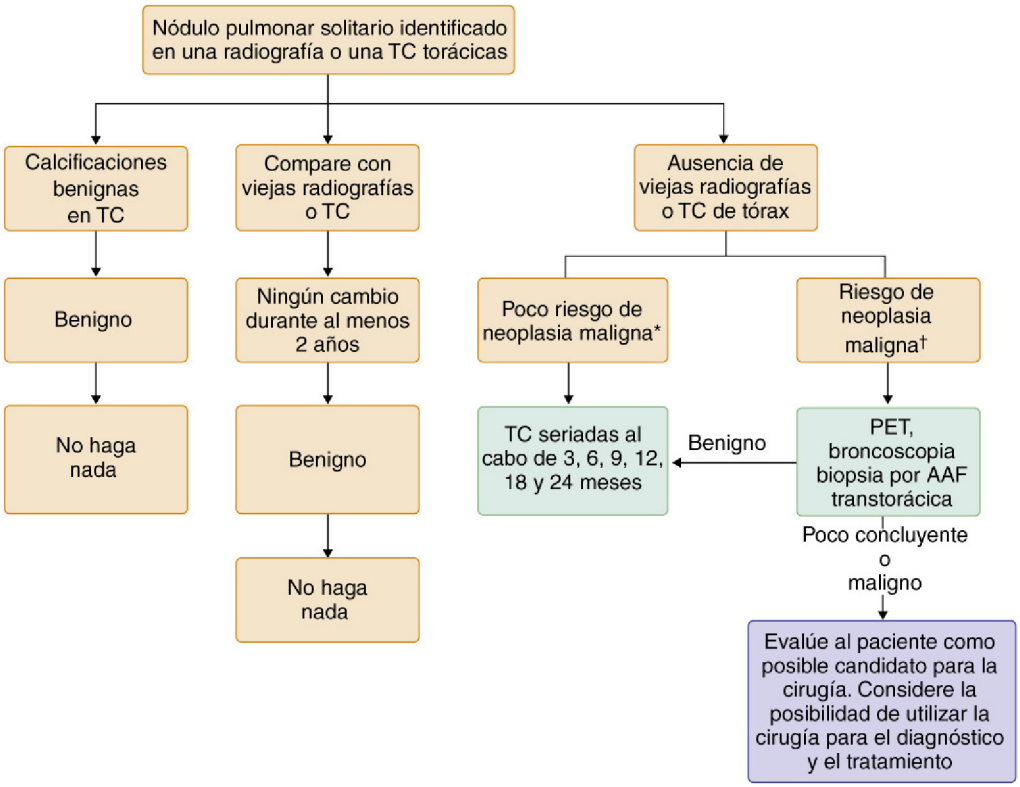

FIGURA 191-2. Evaluación de un paciente con un nódulo pulmonar solitario. *Paciente con muy pocos antecedentes o sin antecedentes de tabaquismo ni otros factores de riesgo conocidos de desarrollar cáncer de pulmón y que presentaba un nódulo de 8 mm o menos. †Paciente con antecedentes de tabaquismo y otros factores de riesgo de desarrollar cáncer de pulmón y un nódulo de 8 mm o más. AAF = aspiración con aguja fina; TC = tomografía computarizada; PET = tomografía por emisión de positrones.

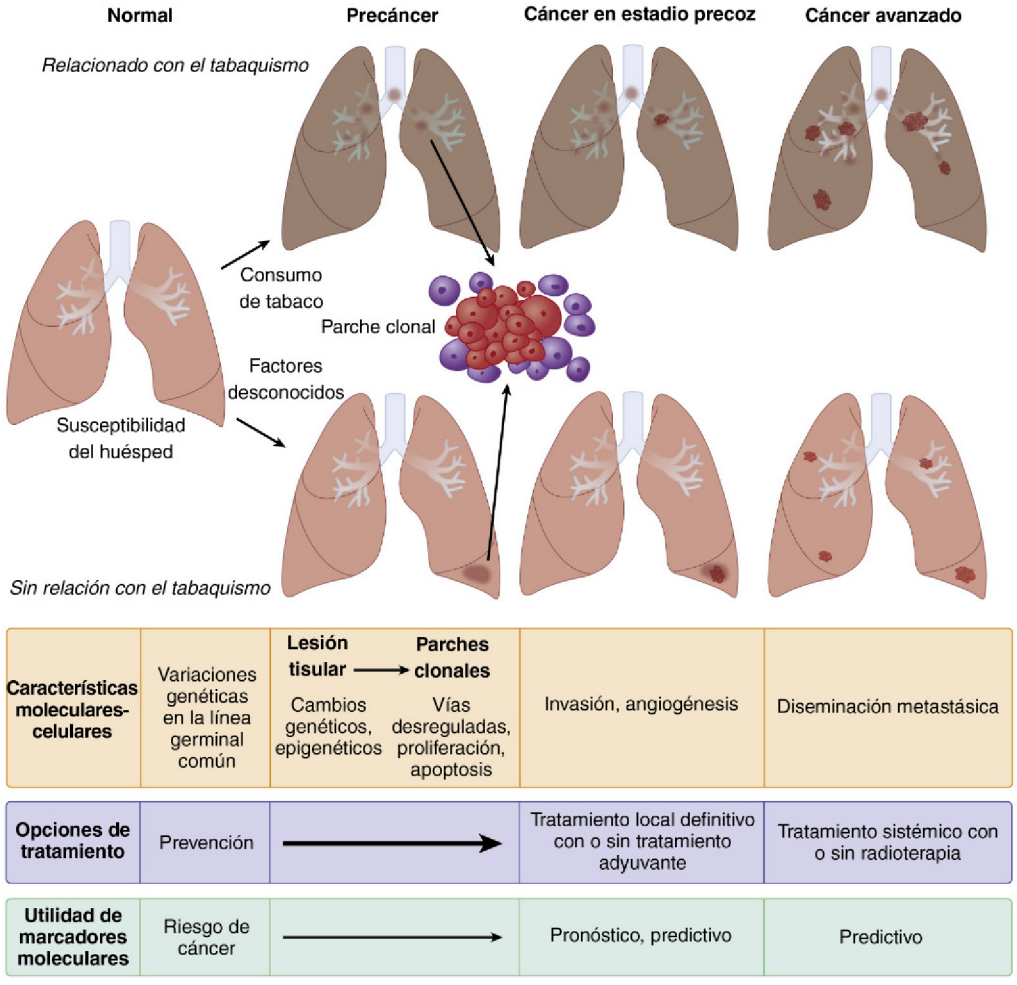

FIGURA 191-3. Carcinogenia del cáncer de pulmón. (Tomado de Herbst RS, Heymach JV, Lippmann SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367-1380.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

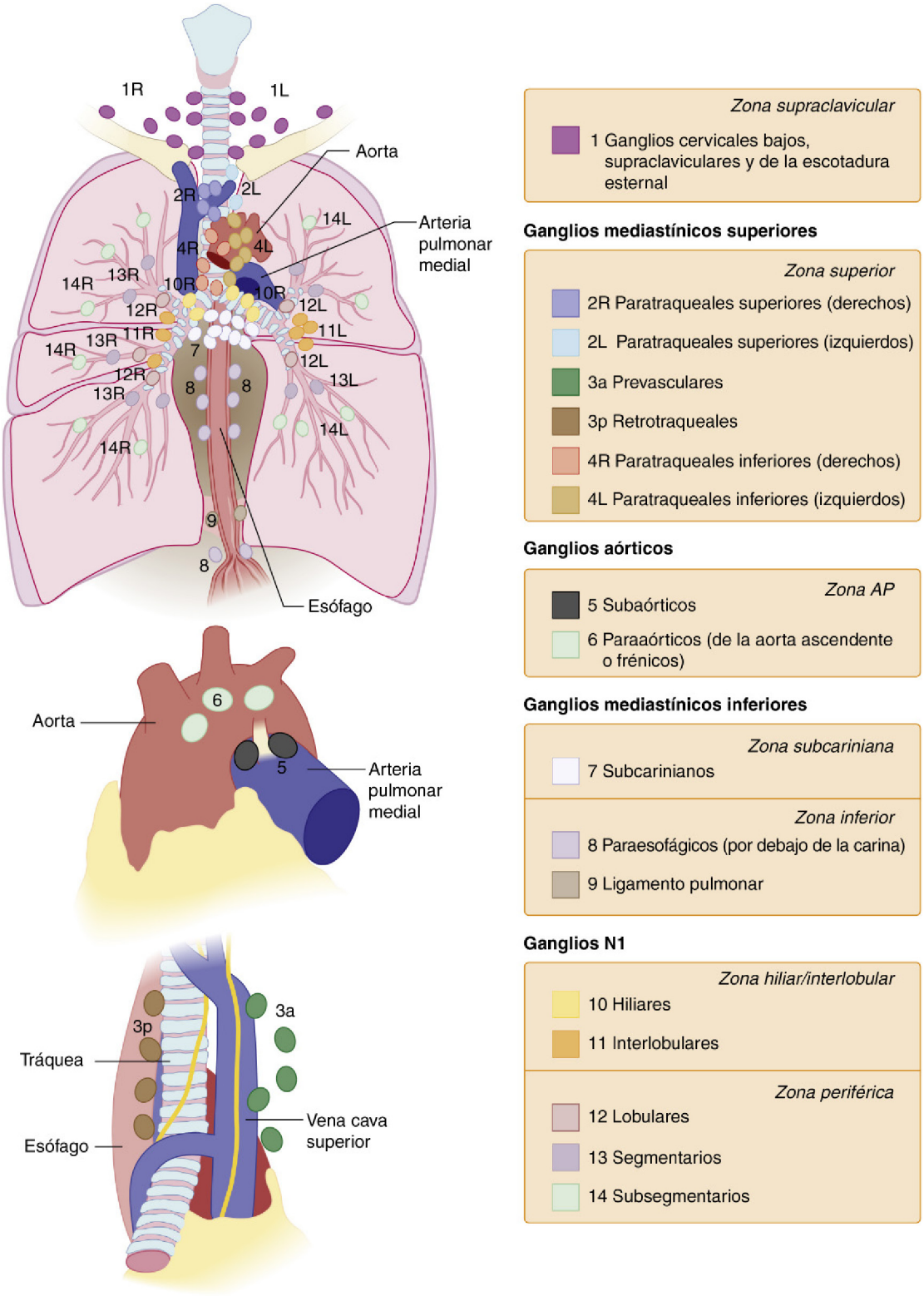

FIGURA 191-4. Mapa de ganglios linfáticos de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Incluye el agrupamiento propuesto de estaciones ganglionares por «zonas» para el análisis del pronóstico. (Tomado de Rusch VW, Asamura H, Watanabe H. The IASCL lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:568-577.)

de la AATB depende del tamaño y la localización de los ganglios linfáticos y del tamaño de la aguja, y está especialmente indicada para ganglios linfáticos de gran tamaño y clínicamente positivos. El análisis citopatológico *in situ* incrementa las posibilidades de alcanzar un diagnóstico de malignidad. La combinación de la ecografía con transductores lineales y la AATB permite la aspiración con aguja fina (AAF) de estaciones ganglionares mediastínicas e hiliares bajo control mediante ecografía endobronquial (EEB). La EEB-AAF es superior a la AATB, con una sensibilidad general que se aproxima al 90%. Entre los trastornos que pueden producir también adenopatías mediastínicas con actividad metabólica cabe destacar la sarcoidosis, la tuberculosis y distintas causas infecciosas, generalmente de tipo micótico, atípico o viral (histoplasmosis, tuberculosis y coccidioidomicosis como parte del diagnóstico diferencial), por lo que resulta esencial obtener tejido ganglionar.

La ecografía endoscópica esofágica (EEE) o la EEE-AAF permiten obtener muestras de las estaciones ganglionares del ligamento pulmonar inferior, periesofágica y subcariniana (9, 8 y 7). Es difícil obtener muestras de las estaciones 2 y 4. Combinando la EEB-AAF y la EEE-AAF se puede obtener un diagnóstico tisular de cáncer de pulmón en más del 90% de los casos, cuando existe una neoplasia.

booksmedicos.org

La mediastinoscopia consiste en una exploración quirúrgica de los ganglios mediastínicos para determinar su posible invasión tumoral. La modalidad estándar es la mediastinoscopia cervical, que permite obtener muestras o extirpar las estaciones ganglionares 2, 4, 7 y a menudo la 10. El porcentaje de complicaciones es del 2%, con muy pocas complicaciones realmente peligrosas. La videomediastinoscopia tiene una sensibilidad y una especificidad superiores al 97%.

Mediante una mediastinotomía anterior (técnica de Chamberlain) se puede acceder a las estaciones 5 y 6 (ventanas aórtica y aortopulmonar), a las que generalmente no es posible acceder con una mediastinoscopia cervical. Para ello, se practica una incisión en el segundo o el tercer espacio intercostal izquierdo o se extirpa el segundo cartílago costal.

Se necesita una biopsia para establecer el diagnóstico y, en los últimos años, para realizar estudios moleculares que puedan ayudarnos a elegir el tratamiento. La zona más accesible con el método menos invasivo es la forma recomendada para obtener tejido para el diagnóstico. Mientras que una AAF suele bastar para establecer el diagnóstico y puede realizarse por vía transtorácica o mediante broncoscopia, el tejido obtenido suele ser insuficiente para realizar estudios moleculares. Debido a ello, en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón se recomienda realizar una biopsia con aguja gruesa para obtener suficiente tejido. En pacientes que manifiestan inicialmente derrames pleurales o pericárdicos, la aspiración transtorácica del líquido suele bastar para el diagnóstico y la estadificación. Se pueden utilizar bloques de células obtenidas a partir del líquido para realizar estudios moleculares, aunque las probabilidades de éxito dependen del número de células cancerosas viables en la muestra. La utilidad diagnóstica del líquido pleural en los pacientes con derrames malignos es del 50-70%, aproximadamente. En aquellos casos en los que la aspiración repetida del líquido pleural no permite alcanzar un diagnóstico, puede que haya que recurrir a la toracoscopia videoasistida para establecer el diagnóstico. En pacientes con masas pulmonares localizadas y presumiblemente cancerosas, parece razonable proceder a su resección quirúrgica sin obtener una biopsia diagnóstica si se han descartado todas las demás causas potenciales.

Recientemente, desde que se utilizan tratamientos dirigidos de tipo molecular, el conocimiento de los mecanismos de resistencia constituye un factor importante que puede condicionar los tratamientos posteriores. Debido a ello, se recomienda obtener biopsias tumorales adicionales en diferentes momentos a lo largo del tratamiento.

Diagnóstico por imagen

Junto con los procedimientos básicos de imagen convencionales, puede que haya que explorar otras zonas afectadas basándose en las manifestaciones iniciales. Las zonas más frecuentes en las que metastatiza el cáncer de pulmón son el pulmón contralateral, el hígado, las glándulas suprarrenales, los huesos y el cerebro. Se recomienda realizar estudios de imagen del cerebro para detectar posibles metástasis en pacientes con síntomas y signos sospechosos o en aquellos con adenocarcinomas pulmonares de más de 3 cm e indicios de invasión de los ganglios mediastínicos. La resonancia magnética (RM) y la TC con contraste son dos técnicas aceptables para identificar posibles metástasis cerebrales, aunque es preferible utilizar la RM debido a su mayor sensibilidad. Está indicada la gammagrafía ósea en pacientes con dolor óseo o una elevación inexplicable de la concentración sérica de fosfatasa alcalina.

La PET con [^{18}F]fluorodesoxiglucosa (FDG) es otra de las pruebas utilizadas para la estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón localizado; no obstante, el uso de la FDG-PET para valorar la respuesta al tratamiento antineoplásico y realizar un seguimiento tras el tratamiento curativo es motivo de controversia actualmente y no se recomienda. La RM torácica puede ayudarnos a confirmar la posible invasión de las estructuras circundantes (como el plexo braquial) en pacientes con tumores que afectan al surco superior del pulmón, pero su uso en el proceso de estadificación suele limitarse al período preoperatorio.

Nódulo pulmonar solitario

El tratamiento de los nódulos pulmonares depende de que sean sólidos (atenuación de tejidos blandos) o subsólidos (menos que atenuación de tejidos blandos sin oscurecimiento de la arquitectura pulmonar subyacente en la TC). En el caso de los nódulos de mayor tamaño, las características tomográficas indicativas de malignidad son: bordes irregulares, espiculación, invasión de estructuras adyacentes, adenopatías y metástasis distantes. Hasta en el 0,2% de las radiografías torácicas se identifican nódulos pulmonares aislados asintomáticos de menos de 3 cm de diámetro, los «nódulos solitarios», con una arquitectura pulmonar circundante normal; el 10-70% son malignos. La posibilidad de que esas lesiones sean malignas aumenta con la edad del paciente, el tamaño del nódulo (< 4 frente a > 8 mm), el ritmo de crecimiento, los antecedentes confirmados de tabaquismo y los cambios de tamaño en comparación con estudios radiológicos previos. La PET puede ayudarnos a identificar ganglios mediastínicos anormales en estos pacientes. Un nódulo pulmonar que no ha cambiado de tamaño en más de 2 años es probablemente benigno. Para lesiones de más de 8 mm conviene recurrir a las TC seriadas de alta resolución. Se debe realizar una biopsia definitiva de todos los nódulos sospechosos (v. fig. 191-2).

TABLA 191-2 TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL ESTADIO DEL AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC)

	T	N	M	CONDICIONES MÉDICAS FAVORABLES	CONDICIONES MÉDICAS DESFAVORABLES
Estadio IA	1	0	0	Cirugía	SBRT
Estadio IB	2	0	0	Cirugía más quimioterapia adyuvante si T ≥ 4 cm	SBRT más quimioterapia en caso de progresión
Estadio IIA/B	1-2	1	0	Cirugía más quimioterapia adyuvante concomitante	Radioterapia torácica más quimioterapia
Estadio IIIA	X-3	2	0		Quimiorradioterapia concurrente o secuencial
	4	X	0		
Estadio IIIB	X-4	3	0	Quimiorradioterapia concomitante	
Estadio IVA	X	X	1a	Quimioterapia (en caso de mutación *EGFR*, tratamiento con TKI del EGFR)	
Estadio IVB	X	X	1b	Quimioterapia (en caso de mutación *EGFR*, tratamiento con TKI del EGFR); radioterapia como medida paliativa	

EGFR = receptor del factor de crecimiento epidérmico; M = metástasis; N = ganglios; SBRT = radioterapia corporal estereotáctica; T = tumor; TKI = inhibidor de la tirosina cinasa.
Tomado de AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2018.

Estadificación

El estadio tumoral es el principal factor determinante del pronóstico en los pacientes con cáncer de pulmón. Actualmente se utiliza la séptima edición del *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual* (tabla 191-2). En este sistema de estadificación se utilizan nuevos descriptores T y M para determinar el estadio del cáncer de pulmón basándose en el perfil TNM (tumor, ganglios y metástasis) del paciente. Los descriptores T individuales se definen sobre la base de un tamaño tumoral de menos de 2, 2-3, 3-5, 5-7 y más de 7 cm. En el sistema empleado anteriormente, los tumores se clasificaban en función de un tamaño de menos de 3 cm o más de 3 cm. Actualmente, los nódulos satélite que se encuentran en el mismo lóbulo que el tumor primario se clasifican como T3 y los nódulos que están en otro lóbulo del pulmón homolateral se clasifican como T4. La presencia de un derrame pleural o pericárdico maligno representa un proceso M1. La presencia de metástasis intratorácicas se clasifica como M1a y las lesiones extratorácicas se clasifican como M1b, ya que los pacientes con un proceso M1a tienen un pronóstico algo mejor que aquellos con M1b. No se han modificado los descriptores ganglionares en relación con el sistema precedente.

Actualmente, se recomienda usar también el sistema de estadificación TNM para el CNMP debido a su capacidad para establecer el pronóstico con mayor exactitud. El CMP se clasificaba anteriormente como de estadio limitado o extendido dependiendo de que se pudiera administrar o no radioterapia al tumor utilizando una sola puerta. No se han modificado las pautas de tratamiento para el CMP localizado.

TRATAMIENTO

Carcinoma no microcítico de pulmón

Cirugía

La cirugía representa la principal opción para el tratamiento de los pacientes con CNMP en estadio I, estadio II y estadio III seleccionado. Sin embargo, casi un 40% de los pacientes con cáncer de pulmón en estadio precoz no son candidatos aptos para la cirugía debido a que sufren procesos comórbidos que limitan esta posibilidad. Los parámetros utilizados habitualmente para definir la imposibilidad de operar son unas funciones pulmonares con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEMS) inicial de menos del 40%, un VEMS postoperatorio previsto de menos del 30% y una capacidad de difusión muy limitada. A esos pacientes se los considera médicamente inoperables a pesar de tener un proceso localizado y pueden ser candidatos a la SBRT, tal como se explica más adelante.

Lo primero que hay que hacer en un paciente con cáncer de pulmón localizado es estadificar los ganglios mediastínicos. En el caso de los tumores periféricos que no se acompañan de adenopatías mediastínicas y no muestran signos de captación ganglionar de FDG, muchos cirujanos optan por proceder a la resección quirúrgica y a la obtención de muestras intraoperatorias de ganglios mediastínicos. Sin embargo, en el caso de los pacientes con ganglios positivos en la PET se recomienda encarecidamente obtener las muestras antes de la cirugía. La PET del mediastino de los pacientes con cáncer de pulmón localizado tiene un porcentaje de falsos positivos del 20% aproximadamente. Las probabilidades de que un paciente con una PET negativa tenga lesiones ganglionares es del 5-15% aproximadamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La lobectomía es la intervención quirúrgica estándar para los pacientes con cáncer de pulmón localizado que se encuentran en unas condiciones médicas aceptables.[7] Si no se puede practicar una resección anatómica mediante lobectomía, puede que haya que realizar una bilobectomía o una neumonectomía. La resección en manguito consiste en extirpar el tumor junto con el bronquio y anastomosar los extremos que quedan del árbol bronquial. Para realizar la resección quirúrgica, se puede practicar una toracotomía abierta o recurrir a la cirugía torácica asistida por vídeo (VATS, del inglés *video-assisted thoracoscopic surgery*). La VATS se utiliza cada vez más debido a su menor morbilidad, a la recuperación posquirúrgica más rápida y a la mayor capacidad para administrar tratamiento sistémico postoperatorio. La posibilidad de conseguir una resección R0 es muy importante y no se debe intentar la cirugía si no se considera viable durante el estudio preoperatorio. En aquellos pacientes con unos márgenes quirúrgicos positivos hay que intentar repetir la resección siempre que sea posible. En caso contrario, hay que administrar radioterapia postoperatoria. Cada vez se utiliza con más frecuencia la resección robótica de neoplasias pulmonares, incluidas la lobectomía y la neumonectomía robóticas, pero no tanto como la cirugía asistida por vídeo.

No se recomienda realizar resecciones sublobulares debido al mayor riesgo de recidiva local. La excepción a la regla la constituyen aquellos pacientes con tumores periféricos de menos de 2 cm, en los que se han obtenido resultados excelentes en diversos estudios. En un estudio en curso se están comparando la resección sublobular y la lobectomía convencional, y probablemente se podrá obtener una respuesta definitiva a esta cuestión tan importante.

En una comparación aleatorizada de la disección de ganglios mediastínicos y la obtención de muestras ganglionares se obtuvieron resultados comparables en pacientes con CNMP. En otro estudio se compararon la resección sublobular seguida de la aplicación de braquiterapia con ^{125}I al lecho tumoral y el tratamiento exclusivamente quirúrgico en pacientes que no eran candidatos a una lobectomía estándar. No se observaron diferencias en la supervivencia global entre ambos grupos y, debido a ello, no se recomienda la opción de la braquiterapia. Para tratar los tumores que afectan al surco superior, se recurre a la quimiorradioterapia preoperatoria con el objeto de facilitar la resección del tumor y conseguir el control local y distal del tumor. La decisión de proceder a la cirugía para tratar estos tumores que plantean tantas dificultades anatómicas depende del alcance de la invasión local y de la posible afectación del plexo braquial y de los ganglios mediastínicos.

La utilidad de la cirugía en el tratamiento del CNMP en estadio III con invasión de los ganglios mediastínicos sigue siendo motivo de controversia. Por sí sola, la cirugía conlleva un pronóstico desfavorable. En un estudio aleatorizado, un grupo de pacientes con tumores N2-positivos que se sometieron a quimiorradioterapia tras la cirugía no obtuvieron mejores resultados de supervivencia que los de otro grupo tratado únicamente con quimiorradioterapia, y la mortalidad postoperatoria fue inaceptablemente elevada (casi del 30%). Por consiguiente, no se recomienda el tratamiento triple para aquellos pacientes que necesitan una neumonectomía. Tampoco se recomienda la resección quirúrgica para aquellos pacientes con un proceso N2 en varias estaciones ganglionares o con ganglios linfáticos voluminosos. La desaparición de los ganglios mediastínicos tras el tratamiento de inducción podría ser el principal factor predictivo de un efecto beneficioso de la resección quirúrgica, lo que aconseja volver a estatificar el mediastino tras el tratamiento de inducción si se contempla la opción de la cirugía.

Se puede considerar la opción quirúrgica en pacientes con un proceso oligometastásico en determinadas circunstancias. Mediante la resección quirúrgica del tumor primario y de una única metástasis cerebral se han conseguido unos índices de supervivencia a los 5 años del 20% aproximadamente. Disponemos también de datos limitados sobre procesos oligometastásicos en glándulas suprarrenales, pero no se recomienda emplear métodos similares con metástasis solitarias en otras zonas distantes. Tampoco se puede recomendar esta opción para los pacientes con lesiones en ganglios mediastínicos.

Radioterapia

La radioterapia constituye una parte importante del tratamiento múltiple para el CNMP. Desempeña un papel destacado en el tratamiento curativo para los tumores en estadio III y en el tratamiento paliativo para las lesiones en estadio IV y se ha probado con éxito en pacientes con tumores en estadio I médicamente irresecables. Los importantes avances que ha experimentado la radioterapia en las dos últimas décadas nos permiten utilizar campos de radiación más pequeños, reducir la exposición de los tejidos normales a la radiación y conseguir un tratamiento más eficaz de los tumores. Las técnicas de acceso respiratorio permiten administrar la radioterapia al tumor con independencia de la fase de la respiración. Mediante la SBRT es posible administrar dosis elevadas de radiación a un volumen tumoral limitado tras su localización estereotáctica.

CNMP en estadios I y II

La SBRT[8] se ha convertido en una opción muy eficaz para tratar a los pacientes con tumores T1 y T2 sin afectación ganglionar pero que son médicamente inoperables debido a sus procesos comórbidos. En un estudio, el uso de la SBRT en tres a cinco fracciones proporcionó un índice de control local cercano al 90%, lo que ha impulsado estudios sobre la SBRT en pacientes en buenas condiciones médicas, combinada con tratamiento sistémico para el CNMP en estadio precoz. La SBRT ha demostrado una eficacia considerable sobre tumores periféricos; actualmente se llevan a cabo estudios para examinar su uso en tumores de localización central.

La radioterapia está indicada en pacientes que presentan márgenes quirúrgicos positivos tras el tratamiento quirúrgico de un CNMP en estadio precoz, pero no en aquellos con márgenes quirúrgicos negativos. En un metaanálisis se pudo observar un efecto perjudicial en pacientes tratados con radioterapia postoperatoria, especialmente en aquellos con tumores N0 y N1. Los pacientes con los ganglios mediastínicos afectados (proceso N2) demostraron una supervivencia favorable tras la radioterapia. Se ha podido observar esto mismo en un análisis de la base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) estadounidense. Actualmente, se lleva a cabo un estudio prospectivo en Europa para comparar los resultados de la radioterapia postoperatoria con la observación en pacientes con tumores N2 extirpados quirúrgicamente.

CNMP en estadio III

Mientras que la cirugía representa una opción apropiada para los pacientes con procesos T3N1, la radioterapia permite obtener mejores resultados en pacientes con los ganglios mediastínicos afectados. Un subgrupo de pacientes N2-positivos puede beneficiarse de un tratamiento múltiple consistente en quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de resección quirúrgica, incluyendo a los pacientes en estadio IIIA con afectación ganglionar microscópica o de una sola estación ganglionar y lesiones tratables mediante lobectomía o bilobectomía. La radioterapia preoperatoria consiste en una dosis diaria de 45 Gy y se ha aprobado una dosis de 60 Gy con una seguridad aceptable.

En aquellos pacientes con tumores en estadio III que no son buenos candidatos para la resección quirúrgica, el tratamiento recomendado consiste en radioterapia torácica con una dosis de 60-66 Gy en fracciones de una vez al día junto con quimioterapia concomitante (mejor que secuencial).[A1] En esta categoría se incluye a los pacientes con lesiones mediastínicas voluminosas, afectación de los ganglios contralaterales o supraclaviculares (N3) e invasión directa de estructuras importantes como las vértebras, la tráquea, los principales vasos sanguíneos o el esófago por el tumor primario (T4). Utilizando la quimiorradioterapia combinada en estas condiciones se han obtenido unos índices de supervivencia a los 5 años del 20-25%. Los principales acontecimientos adversos son esofagitis y neumonitis; esta última depende de la extensión del tejido pulmonar normal y de la dosis de radiación recibida por este. La neumonitis posradiación puede aparecer inmediatamente después de la radioterapia o al cabo de 6-9 meses.

En las dos últimas décadas se ha intentado mejorar la quimiorradioterapia estándar. La radioterapia hiperfraccionada, con administración de dos o tres fracciones diarias, ha demostrado unos resultados superiores a los obtenidos con una única fracción diaria, especialmente en el carcinoma escamoso. Sin embargo, problemas logísticos han limitado la adopción de esta técnica. En estudios de un solo brazo se ha comprobado que el uso de dosis superiores de hasta 74 Gy en fracciones diarias únicas es una solución muy prometedora. No obstante, en algunos estudios aleatorizados no se ha demostrado que el aumento de la dosis a 70 Gy o más tenga efectos beneficiosos en esta población de pacientes. Debido a ello, la dosis de radiación estándar para el CNMP en estadio III sigue siendo 60-66 Gy.

CNMP en estadio IV

En pacientes con CNMP en estadio avanzado, la radioterapia puede ser una medida eficaz para paliar la compresión medular, las metástasis cerebrales, la obstrucción de vías respiratorias, la hemoptisis y el dolor.

La compresión medular representa una situación de emergencia y es necesario realizar una evaluación neuroquirúrgica para valorar la conveniencia de la cirugía, como puede suceder cuando se observa un tumor de gran tamaño y un deterioro muy rápido de las funciones sensitivomotoras. Se puede proceder a la descompresión quirúrgica cuando el compromiso neurológico está en sus fases iniciales y el proceso sistémico está adecuadamente controlado; la descompresión quirúrgica va seguida de radioterapia. Para tratar la compresión medular, suele utilizarse radioterapia de haz externo a 30 Gy y corticoesteroides. Cuando existen metástasis cerebrales, se obtienen mejores resultados con una resección del proceso oligometastásico. Cuando existen numerosas metástasis, se puede prescribir radioterapia cerebral total, con 30-37,5 Gy en 10-15 fracciones. En lugar de la radioterapia cerebral completa, se puede optar por la radiocirugía estereotáctica en pacientes con metástasis cerebrales poco voluminosas que se limitan a 1-3 lesiones y con lesiones cerebrales que progresan tras la radioterapia cerebral completa. Para controlar el dolor en zonas de metástasis óseas o de invasión de la pared torácica, se puede prescribir un ciclo corto de radioterapia. Para la radioterapia paliativa se administran también 30-45 Gy durante 2 o 3 semanas antes de iniciar el tratamiento sistémico en pacientes con procesos sistémicos que manifiestan inicialmente hemoptisis o neumonía postobstructiva.

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico consiste en el uso de citotóxicos, en los tratamientos dirigidos de acción molecular o ambos. Aunque inicialmente se pensó para aquellos pacientes con cáncer de pulmón en estadio avanzado, debido a la gran propensión a las metástasis de células cancerosas pulmonares se ha ampliado el uso del tratamiento sistémico a otros pacientes con lesiones en estadios precoces. En las últimas tres décadas se han desarrollado algunos citotóxicos eficaces y bien tolerados que se utilizan para el tratamiento rutinario de los pacientes con cáncer de pulmón. Además, se está investigando el uso clínico de muchos fármacos dirigidos; actualmente ya se ha aprobado el uso de seis de ellos en el CNMP (tabla 191-3): los TKI del EGFR erlotinib, gefitinib y afatinib; el

booksmedicos.org

TABLA 191-3 FÁRMACOS DIRIGIDOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

OBJETIVO MOLECULAR	FÁRMACOS APROBADOS POR LA FDA	FÁRMACOS EXPERIMENTALES
EGFR	Erlotinib Gefitinib Afatinib	Dacomitinib Cetuximab
Translocación de ALK	Crizotinib Ceritinib	
ROS	Crizotinib	
VEGF	Bevacizumab	
B-Raf		Dabrafenib
HSP90		Ganetespib

FDA = Food and Drug Administration.

anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) bevacizumab; y crizotinib, un inhibidor de las tirosina cinasas MET, ALK y ROS1.

Tratamiento sistémico del CNMP en estadio precoz

Incluso si se obtiene un resultado óptimo con la cirugía, los pacientes con CNMP en estadio precoz siguen corriendo mucho riesgo de recidiva o de metástasis debido a la presencia de micrometástasis, que es posible cuantificar evaluando las células tumorales o el ADN tumoral circulantes. En varios estudios se ha podido observar una mejora constante del 5-15% en el índice de supervivencia a los 5 años, razón por la cual se ha optado por prescribir cuatro ciclos de tratamiento adyuvante combinado con dos fármacos a base de cisplatino como tratamiento estándar para el CNMP en estadio II y estadio IIIA. No obstante, en los tumores en estadio IA los riesgos de la quimioterapia no compensan sus posibles efectos beneficiosos y se observa en conjunto un efecto perjudicial. En pacientes con tumores en estadio IB, análisis *post hoc* han demostrado que la mejoría en términos de supervivencia conseguida con el tratamiento adyuvante se limitaba únicamente a aquellos pacientes con tumores de más de 4 cm, aunque todavía no se ha podido validar esta observación en estudios prospectivos.

Aunque en los estudios clínicos sobre el tratamiento adyuvante la combinación de cisplatino-vinorelbina ha sido la más utilizada, cada vez se emplean más algunos nuevos fármacos más eficaces y mejor tolerados, como los taxanos, la gemcitabina y el pemetrexed, para tratar el CNMP avanzado. Cabe esperar que en el futuro se pueda emplear la quimioterapia adyuvante en pacientes con riesgo elevado de recidiva, basándose para ello en el uso de marcadores genómicos o proteómicos, siendo las células tumorales o el ADN tumoral circulantes algunos de los más prometedores en estos momentos.[9]

CNMP localmente avanzado

En pacientes con tumores en estadio III que no son candidatos válidos a la resección quirúrgica, el uso concomitante de radioterapia y quimioterapia ha demostrado en todos los casos una eficacia superior a la del tratamiento secuencial. Los protocolos a base de cisplatino y de carboplatino han proporcionado resultados significativos en términos de supervivencia, aunque no se han realizado comparaciones en este contexto. El uso combinado de cisplatino y etopósido permite administrar una dosis sistémica completa de quimioterapia junto con la radioterapia. Con la combinación de carboplatino y paclitaxel hay que administrar dosis «radiosensibilizadoras» inferiores de ambos fármacos junto con la radioterapia y, después, un tratamiento de consolidación consistente en dos ciclos a las dosis habituales. Esta opción demuestra un perfil de tolerancia mejor que el de los regímenes a base de cisplatino. El uso de quimioterapia de inducción o de consolidación en otros casos no ha permitido mejorar la supervivencia. Utilizando la quimiorradioterapia combinada moderna se obtienen unos porcentajes de curación cercanos al 20-25% en el CNMP localmente avanzado, siendo sus principales efectos tóxicos la esofagitis y la neumonitis.

Se está evaluando el uso de varios tratamientos dirigidos sistémicos, como cetuximab (un anticuerpo monoclonal contra EGFR), bevacizumab (un anticuerpo monoclonal contra VEGF) e inhibidores de ALK, para tratar los tumores en estadio III. En algunos estudios en curso se sigue evaluando la utilidad de los TKI del *EGFR* en pacientes con mutaciones activadoras de *EGFR* y lesiones localmente avanzadas.

CNMP en estadio avanzado

Estudios aleatorizados en pacientes con CNMP en estadio avanzado han demostrado que el tratamiento sistémico con derivados del platino permite mejorar la supervivencia global y la calidad de vida en comparación con el tratamiento de apoyo. El tratamiento con cisplatino puede causar náuseas, emesis, nefrotoxicidad y neurotoxicidad, aunque la posibilidad de disponer de antieméticos muy eficaces ha permitido mejorar considerablemente su tolerancia. El carboplatino representa una alternativa al cisplatino mejor tolerada y más fácil de administrar en régimen ambulatorio. El efecto tóxico que puede limitar las dosis de carboplatino es la trombocitopenia. El tratamiento combinado con dos fármacos ha demostrado ser superior a la monoterapia con cisplatino o con un compuesto no derivado del platino, razón por la que se ha adoptado la quimioterapia combinada como el tratamiento recomendado para el CNMP avanzado.

En un metaanálisis de estudios aleatorizados se comparó la eficacia de cisplatino y de carboplatino en el CNMP en estadio avanzado, observándose unos índices de supervivencia comparables, pero una incidencia numéricamente superior de muertes relacionadas con el tratamiento con los regímenes a base de cisplatino. Aunque los regímenes basados en el cisplatino presentan una ventaja limitada en términos de eficacia, se ha comprobado que los regímenes basados en el carboplatino son más utilizados debido a su índice terapéutico más favorable.

En estudios aleatorizados, distintos fármacos acompañantes del platino han demostrado una eficacia similar en el tratamiento del CNMP avanzado, como el etopósido, la vinblastina, la vindesina, la vinorelbina, los taxanos, la gemcitabina, el irinotecán y el pemetrexed. Sobre la base de varios estudios aleatorizados, a la hora de escoger el quimioterápico para el tratamiento de primera línea hay que considerar la toxicidad, las preferencias del paciente, el esquema de administración y los costes. Estudios recientes sobre el mejor tratamiento de apoyo han demostrado que las combinaciones de cisplatino con docetaxel, gemcitabina o pemetrexed proporcionan una supervivencia media de aproximadamente 10-11 meses. No se recomienda emplear combinaciones de tres citotóxicos debido a su mayor toxicidad y a la falta de un efecto beneficioso proporcionado significativo.

En estudios aleatorizados de pacientes con una mutación activadora de *EGFR*, el tratamiento con gefitinib o erlotinib ha permitido mejorar la supervivencia sin progresión y la calidad de vida de los pacientes en comparación con la quimioterapia con derivados del platino. Esto no se ha traducido en un aumento de la supervivencia debido a que la mayoría de los pacientes tratados con quimioterapia recibieron posteriormente un inhibidor de *EGFR* al progresar su enfermedad. Los peores resultados obtenidos en pacientes de tipo salvaje que recibieron tratamiento dirigido ponen de manifiesto la importancia de realizar pruebas moleculares antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de *EGFR* como tratamiento de primera línea.[A2] El afatinib, un TKI del *EGFR* irreversible, ha demostrado recientemente su superioridad sobre la quimioterapia en pacientes con una mutación activadora de *EGFR*, razón por la que se ha aprobado su uso en estos casos.

Los estudios iniciales de bevacizumab (un anticuerpo contra VEGF) como tratamiento de primera línea para el CNMP avanzado resultaron muy prometedores, aunque la histología escamosa conllevaba una mayor incidencia de hemoptisis graves. En estudios posteriores limitados a pacientes sin histología escamosa se observó una mejoría significativa de la supervivencia global y la supervivencia sin progresión al añadir bevacizumab a la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, lo que llevó a la Food and Drug Administration a aprobar el uso de bevacizumab en este contexto. Entre los acontecimientos adversos destacables cabe citar las hemorragias, la hipertensión arterial, la proteinuria y la neutropenia.

El crizotinib (un TKI de MET, ALK y ROS1) ha proporcionado unos índices de respuesta cercanos al 60% y un beneficio clínico del 90% en pacientes con CNMP *ALK*-positivo en estadio avanzado, con una supervivencia media libre de progresión de 10 meses.[A3] Debido a ello, se ha aprobado el uso de crizotinib para estos casos en EE. UU. y Europa. El ceritinib, un inhibidor de *ALK* de segunda generación, resulta también muy útil y se ha aprobado su uso para tratar a pacientes con CNMP metastásico *ALK*-positivo con progresión de la enfermedad o intolerancia a crizotinib.[A4]

Papel de la histología en la elección de la quimioterapia

Hasta tiempos recientes se consideraba que todos los regímenes de quimioterapia eran válidos para todos los subtipos histológicos de CNMP. Esta idea quedó en entredicho tras un estudio aleatorizado en fase III que demostró una supervivencia superior en pacientes con CNMP no escamoso en estadio avanzado tratados con cisplatino-pemetrexed y en pacientes con histología escamosa tratados con cisplatino-gemcitabina. El paclitaxel unido a albúmina en forma de nanopartículas (nab-paclitaxel) proporciona un índice de respuesta favorable en pacientes con CNMP avanzado, limitado a aquellos pacientes con etiología escamosa. Actualmente se desconocen las razones biológicas para la actividad terapéutica con especificidad histológica de estos fármacos; no obstante, conviene tener presente la eficacia variable del pemetrexed y del nab-paclitaxel en función de la histología a la hora de escoger el régimen de quimioterapia para el tratamiento de primera línea del CNMP avanzado.

Tratamiento de mantenimiento

Durante el tratamiento de primera línea para el CNMP en estadio avanzado, si se prolonga el tratamiento combinado con varios citotóxicos durante más de cuatro o seis ciclos, pueden producirse efectos tóxicos acumulativos sin unos beneficios tangibles. Recientemente, se ha demostrado la utilidad del tratamiento de mantenimiento con un único fármaco en pacientes que han experimentado un beneficio clínico con cuatro ciclos de quimioterapia combinada con derivados del platino. Para las estrategias terapéuticas actuales se emplea un sistema de «mantenimiento alternante», en el que se utiliza un citotóxico o un tratamiento dirigido alternativo que no se haya administrado previamente, o un sistema de «mantenimiento continuado», en el que se sigue administrando el fármaco sin platino durante más de cuatro ciclos.

El pemetrexed es el único citotóxico que ofrece una ventaja en términos de supervivencia como tratamiento de mantenimiento en el CNMP avanzado. Ha demostrado unos efectos beneficiosos similares tanto en estrategias de mantenimiento alternante como de mantenimiento continuado en estudios aleatorizados de pacientes con neoplasias avanzadas de histología no escamosa y, debido a ello, se ha aprobado su uso para el tratamiento de mantenimiento en EE. UU. y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en Europa. El TKI del *EGFR* erlotinib permite también prolongar la supervivencia cuando se emplea como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han experimentado una estabilización de su proceso con un tratamiento combinado a base de platino durante cuatro ciclos, con mayores efectos beneficiosos en pacientes que presentan una mutación activadora de *EGFR*. Se ha adoptado el tratamiento de mantenimiento con bevacizumab para aquellos pacientes que lo reciben como parte de su régimen de tratamiento inicial, ya que en todos los estudios aleatorizados esencia que se han realizado con bevacizumab se ha utilizado como tratamiento de mantenimiento después de seis ciclos de tratamiento combinado.

El docetaxel, el pemetrexed y el erlotinib resultan igualmente eficaces cuando se utilizan como tratamiento de rescate para pacientes con CNMP avanzado que experimentan una progresión de su enfermedad durante la quimioterapia con platino o después de esta. Debido a ello, se han cuestionado las ventajas relativas de utilizar los dos últimos fármacos como tratamiento de mantenimiento o de usarlos tras la progresión de la enfermedad. Conviene analizar cuidadosamente las ventajas del tratamiento de mantenimiento o de una observación muy estrecha con aquellos pacientes con neoplasias pulmonares no escamosas que han respondido a la quimioterapia de primera línea.

Tratamiento de rescate

Prácticamente todos los pacientes con CNMP avanzado experimentan finalmente una progresión, independientemente del alcance de los efectos beneficiosos de la quimioterapia de primera línea. En estos pacientes, el tratamiento de rescate proporciona una mejora de la supervivencia modesta pero real. El docetaxel, en una dosis de 75 mg/m^2 cada 3 semanas, fue el primer fármaco que se probó en estas circunstancias para intentar mejorar la supervivencia en comparación con el mejor tratamiento de apoyo posible o los citotóxicos de primera generación. El pemetrexed demuestra una eficacia como tratamiento de rescate similar a la del docetaxel y posee un perfil de toxicidad más favorable, pero su uso se limita únicamente a aquellos pacientes con neoplasias de histología no escamosa. También se ha comprobado que el tratamiento dirigido con erlotinib mejora la supervivencia y la supervivencia sin progresión como tratamiento de rescate. En general, los tratamientos de rescate disponibles en la actualidad proporcionan unos índices de respuesta inferiores al 10%, con una supervivencia media sin progresión de 3 meses y una supervivencia general de 8 meses.

El crizotinib mejora significativamente la supervivencia sin progresión y el índice de respuesta en comparación con la quimioterapia como tratamiento de rescate para aquellos pacientes cuyos tumores presentan una reordenación de *ALK*. Actualmente se está estudiando la posibilidad de usar bevacizumab como tratamiento de rescate para el CNMP en una serie de estudios clínicos en curso. Distintas combinaciones de citotóxicos o fármacos dirigidos para el tratamiento de rescate no han permitido mejorar la supervivencia y, por consiguiente, no se recomienda su uso.

Tratamientos dirigidos en fase experimental

El uso de tratamientos dirigidos ha adquirido un impulso considerable en los últimos años, y hay muchos fármacos dirigidos experimentales que se encuentran ya en fase de desarrollo preclínico y clínico. El dacomitinib, un inhibidor irreversible de *EGFR*, ha demostrado un perfil de eficacia superior al del erlotinib en un estudio aleatorizado en fase II en una población de pacientes no seleccionados y actualmente se está probando en estudios en fase III. También se están investigando distintos fármacos nuevos y sus combinaciones para tratar las resistencias a TKI del *EGFR*. El cetuximab, un anticuerpo monoclonal contra *EGFR*, mejora ligeramente la supervivencia global al combinarlo con cisplatino y vinorelbina como tratamiento de primera línea para el CNMP avanzado. Para poder utilizar esta combinación en la práctica habitual, es necesario identificar biomarcadores predictivos que permitan seleccionar a los pacientes.

LDK378 es un potente inhibidor de ALK con el que se ha obtenido un porcentaje de respuestas del 60% en pacientes que habían experimentado una progresión de su enfermedad durante el tratamiento con crizotinib. Se están desarrollando igualmente otros nuevos inhibidores de ALK para tratar la resistencia al crizotinib o como tratamiento primario. La proteína de choque térmico 90 (HSP90) desempeña una función crucial como chaperón de ALK y recientemente se ha comprobado que los inhibidores de HSP90 poseen actividad como monoterapia en este subgrupo de pacientes.

Aparte del anticuerpo monoclonal contra VEGF bevacizumab, otras estrategias para inhibir la angiogénesis como los VEGF TKI de molécula pequeña y los fármacos disruptivos vasculares no han proporcionado resultados satisfactorios hasta la fecha en el CNMP avanzado. También han resultado infructuosos los intentos para identificar biomarcadores que permitan predecir los posibles efectos beneficiosos de bevacizumab y otros antiangiogénicos; debido a ello, se ha restringido el uso óptimo de estos fármacos.

Los avances en la tecnología genómica han permitido identificar de forma prospectiva nuevas mutaciones que desempeñan un papel crucial en el crecimiento de las neoplasias pulmonares. En el caso del adenocarcinoma, un gen de fusión que afectan a *ROS1*, observado en el 1% los pacientes, confiere también sensibilidad al tratamiento con crizotinib. En el 0,5-1% de los pacientes se ha identificado otra fusión que afecta al gen *RET*. Parece que los pacientes que presentan mutaciones en *BRAF* responden al tratamiento con dabrafenib, un inhibidor de BRAF. Datos de secuenciación del ADN obtenidos recientemente como parte del proyecto Cancer Genome Atlas en un grupo de pacientes con carcinoma escamoso del pulmón, junto con los trabajos del Lung Cancer Mutation Consortium, han demostrado la existencia de varias mutaciones nuevas sobre las que es posible actuar en esta enfermedad. Cada vez se realizan con mayor frecuencia pruebas rutinarias en muestras tumorales de pacientes para identificar objetivos moleculares como una posible estrategia para personalizar el tratamiento del cáncer de pulmón.

Tratamiento de grupos especiales de pacientes

Los pacientes de edad avanzada representan un subgrupo cada vez más numeroso de pacientes con cáncer de pulmón. En EE. UU., el promedio de edad en el momento de diagnosticar el cáncer de pulmón es de 70 años. El envejecimiento se asocia a un declive de las funciones fisiológicas y de los órganos vitales que reduce la tolerancia de los pacientes al tratamiento sistémico, razón por la que a la hora de elegir el tratamiento sistémico hay que considerar algunos factores importantes como la capacidad funcional física y las previsiones de calidad de vida. La monoquimioterapia ha proporcionado mejores índices de supervivencia que el tratamiento de apoyo en los pacientes mayores; y en pacientes con una actividad funcional adecuada, las combinaciones a base de derivados del platino dan mejores resultados que la monoterapia. Un uso adecuado de los fármacos dirigidos puede tener efectos clínicos beneficiosos en las personas mayores. No obstante, la adición de bevacizumab a la quimioterapia para los tumores no escamosos en pacientes mayores tiene un índice terapéutico muy estrecho y se recomienda utilizarlo solo con mucha precaución.

Un porcentaje sustancial de pacientes con CNMP presenta inicialmente una capacidad funcional reducida, lo que limita su tolerancia a la quimioterapia combinada. La supervivencia media para los pacientes con CNMP avanzado con una capacidad funcional de 2 o menos (escala del Eastern Cooperative Oncology Group) es muy pobre e inferior a 4 meses; no obstante, estudios en los que han participado exclusivamente pacientes con una capacidad funcional muy reducida indican que la quimioterapia puede resultar beneficiosa en casos muy escogidos. A la hora de elaborar el plan de tratamiento para este grupo de pacientes, es importante considerar la causa subyacente de su merma funcional. Para aquellos pacientes con procesos comórbidos limitantes puede ser más aconsejable una opción menos agresiva a base de monoquimioterapia. En aquellos pacientes con una mutación sobre la que es posible actuar, se puede utilizar un tratamiento dirigido apropiado, con independencia de su estado funcional a la vista de sus mayores efectos beneficiosos potenciales.

Carcinoma microcítico de pulmón

El CMP se caracteriza por una mayor sensibilidad inicial a la quimioterapia sistémica, aunque las recidivas tumorales son frecuentes con independencia del grado de respuesta inicial. Aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan inicialmente un CMP extendido, que se define como la presencia de lesiones metastásicas extratorácicas o de lesiones torácicas voluminosas que no pueden tratarse mediante radioterapia. La supervivencia media del CMP extendido no tratado es inferior a 2 meses, y el objetivo general del tratamiento es la paliación. La quimioterapia con derivados del platino proporciona unos índices de respuesta del 50-70% y una supervivencia media de 9-11 meses. Se considera que el tratamiento estándar para el CMP consiste en un régimen de cuatro a seis ciclos de cisplatino y etopósido, que puede ampliarse a seis ciclos en aquellos pacientes que responden adecuadamente, sin que se haya podido demostrar la utilidad del tratamiento de mantenimiento. Se considera que el carboplatino es una alternativa aceptable en el tratamiento de los tumores extendidos. A pesar de la buena respuesta inicial, el proceso recidiva tras un período medio de 4-6 meses. Se dice que se ha producido una recidiva refractaria cuando el proceso progresa durante la administración de la quimioterapia con cisplatino o en los 90 días posteriores. Las recidivas que se producen por fuera de esta ventana temporal constituyen un subgrupo «sensible» que podría beneficiarse de un tratamiento de rescate. Otras opciones, como la quimioterapia en dosis elevadas, la quimioterapia alternante, el tratamiento con dosis densas y los tratamientos combinados con tres fármacos, no han permitido mejorar la supervivencia. El régimen de cisplatino e irinotecán ha proporcionado mejores resultados que cisplatino y etopósido en la población japonesa, pero no en pacientes occidentales.

El tratamiento de rescate ha proporcionado solo resultados modestos en el CMP recidivante sensible. El topotecán es el único fármaco que ha demostrado efectos clínicos beneficiosos en el CMP recidivante, con un índice de respuesta del 20% y un perfil favorable de mejoría sintomática, pero sin un aumento de la supervivencia global en estudios aleatorizados. Actualmente se están investigando varios fármacos nuevos, como fármacos de acción molecular contra objetivos conocidos, con el objeto de mejorar el pronóstico de los pacientes con CMP.

En pacientes con CMP en un estadio limitado se combinan la radioterapia y la quimioterapia y se puede conseguir la curación en el 20-30% de los casos, aproximadamente. Parece que la radioterapia precoz proporciona mejores resultados que el tratamiento tardío, y este ha sido el tratamiento estándar adoptado para los pacientes en buenas condiciones. En un estudio aleatorizado se ha obtenido una supervivencia superior utilizando dos fracciones diarias de radioterapia en comparación con la administración de la misma dosis una vez al día junto con quimioterapia concomitante y se está evaluando a fondo esta opción en un estudio en curso.

La irradiación profiláctica del cráneo se asocia a una mejoría modesta de la supervivencia a los 5 años en pacientes con CMP en un estadio limitado que consiguen una remisión completa tras un tratamiento combinado. Esto se debe al elevado riesgo de recidiva cerebral que se observa en los pacientes con CMP.

booksmedicos.org

Asimismo, otros estudios han demostrado que la irradiación craneal profiláctica permite mejorar modestamente la supervivencia global y reducir el riesgo de recidiva cerebral en pacientes con procesos extendidos que responden favorablemente a la quimioterapia combinada.

La utilidad de la cirugía se limita a menos del 5% de los pacientes con CMP que presentan inicialmente lesiones pulmonares periféricas sin invasión de los ganglios mediastínicos. En el 10-15% de los pacientes con CMP se observa una histología mixta con rasgos de CNMP. Estos pacientes pueden experimentar una progresión local tras el tratamiento combinado debido al componente de CNMP. Por consiguiente, estos pacientes podrían ser candidatos para una resección quirúrgica en circunstancias escogidas.

Desgraciadamente, los avances en el tratamiento del CMP han ido muy por detrás de los del CNMP durante las dos últimas décadas; debido a ello, los datos de supervivencia del CMP no han variado considerablemente. Es necesario aunar esfuerzos para intentar desarrollar modelos preclínicos apropiados para probar nuevos fármacos, conseguir una subcategorización genómica del CMP y descubrir nuevos antitumorales sistémicos que permitan mejorar el pronóstico de esta neoplasia tan agresiva.

SUPERVIVENCIA Y VIGILANCIA

Conforme los resultados obtenidos en el cáncer de pulmón han ido mejorando en los últimos años (con un aumento concomitante del número de supervivientes tras la cirugía o la quimiorradioterapia), la definición de una vigilancia óptima, el seguimiento para detectar una segunda neoplasia primaria y el tratamiento de las consecuencias a largo plazo de la quimioterapia se han convertido en una parte importante de la asistencia de los pacientes con cáncer de pulmón. Es necesario recalcar la importancia que tiene dejar de fumar, debido al elevado riesgo de complicaciones importantes de la quimioterapia y a la mayor incidencia de segundos tumores primarios en los pacientes que sobreviven al cáncer de pulmón. Los pacientes deben recibir asesoramiento y tratamiento conductista y otras formas de tratamiento para ayudarlos a que dejen de fumar (cap. 32).

Actualmente no existe un modelo estandarizado para un seguimiento clínico y radiológico óptimo de los pacientes que se han sometido a resección quirúrgica o a quimiorradioterapia. Normalmente, para seguir a estos pacientes se suele recurrir a la TC. Sin embargo, se ignoran las ventajas relativas de la TC sobre la radiografía torácica, la frecuencia de las revisiones y la utilidad de la FDG-PET, y únicamente podremos responder a esto con más estudios clínicos prospectivos. En pacientes con procesos en estadio avanzado se utiliza la TC para valorar la respuesta al tratamiento cada dos o tres ciclos de tratamiento. A la vista de la utilidad demostrada del tratamiento de rescate, es necesario realizar un seguimiento muy estrecho de los pacientes tras la quimioterapia combinada para detectar la posible aparición de nuevos síntomas o un deterioro clínico, además de realizar estudios radiológicos periódicos.

Tras la cirugía o la quimiorradioterapia, se recomienda encarecidamente ofrecer a los pacientes con disnea la posibilidad de la terapia respiratoria. Dado que un porcentaje elevado de estos pacientes sufre además trastornos pulmonares relacionados con el tabaco, hay que considerar la posibilidad de derivar a los pacientes sintomáticos a un neumólogo. En general, hay que emplear un enfoque multidisciplinar (con un equipo que incluya a especialistas en tratamiento de apoyo, oncólogos psiquiatras, nutricionistas, oncólogos y otros especialistas apropiados) para poder garantizar que las personas que sobreviven al cáncer de pulmón recuperen la normalidad en la medida de lo posible.

TRATAMIENTO DE APOYO

Los pacientes con cáncer de pulmón tienen un índice de curación de solo un 16%, incluso con los sistemas asistenciales occidentales más avanzados, debido a que la mayoría de ellos acuden con tumores localmente avanzados o metastásicos. Por consiguiente, es muy importante explicarles la situación lo antes posible e instituir medidas paliativas y de apoyo para poder garantizarles la mejor calidad de vida posible. Los estudios indican que la integración precoz del tratamiento de apoyo ayuda a mantener y a mejorar la calidad de vida; en un estudio aleatorizado se comprobó que la adición de cuidados paliativos precoces a la quimioterapia en pacientes con procesos avanzados puede tener un impacto significativo en la supervivencia general,[A5] un hallazgo que resulta sorprendente pero reafirmante.

DETECCIÓN PRECOZ Y PREVENCIÓN

Las décadas de búsqueda de un método para cribar a las personas de alto riesgo y poder detectar precozmente el cáncer de pulmón han dado sus frutos recientemente.[10] En el NLST se distribuyó aleatoriamente a más de 50.000 sujetos de 55 a 74 años con unos antecedentes de tabaquismo de al menos 30 cajetillas-años en dos grupos para someterlos a un cribado con TC en dosis reducidas o con radiografías torácicas al comenzar y 1 y 2 años después de su selección. El porcentaje de este cribado fue superior al 90% en ambos grupos. Se obtuvieron resultados positivos en casi el 25% de los sujetos que se sometieron a cribado con TC y en el 7% de los que se sometieron a cribado con radiografías torácicas. En el 96,4% de los pacientes con una TC positiva se consideró que se trataba de un falso positivo tras una evaluación adicional. Apenas se produjeron acontecimientos adversos. El cribado de individuos de alto riesgo mediante TC anuales en dosis reducidas permitió reducir un 20% la mortalidad por cáncer de pulmón y un 6,7% la mortalidad por todas las causas. Casi el 80% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón mediante la TC en dosis reducidas tenían tumores en estadio I, II o IIIA que podían responder al tratamiento curativo.[A6] Un análisis posterior de los datos del NLST demostró que el cribado mediante TC en dosis reducidas permitió evitar el mayor número de muertes por cáncer de pulmón entre aquellos participantes con mayor riesgo y muy pocas muertes entre aquellos con menos riesgo.[A7] Basándose en estos resultados, la mayoría de las organizaciones sanitarias (incluido el Preventive Services Task Force estadounidense) han adoptado la TC en dosis reducidas como método para la detección precoz del cáncer de pulmón.[11,12] Se ha comprobado que para los nódulos pulmonares que se detectan con la TC en dosis reducidas se pueden emplear métodos de predicción basados en las características del paciente y de los nódulos para calcular con bastante exactitud las probabilidades de que sean malignos.[13]

La prevención primaria del cáncer de pulmón se centra fundamentalmente en las distintas formas para evitar que las personas fumen y para promocionar el abandono de este hábito, que siguen siendo los mejores medios para prevenir el cáncer de pulmón. A menudo, los esfuerzos para dejar de fumar son esporádicos; pero la mayoría de los estudios indican que los pacientes que consiguen dejar de fumar se benefician de las ayudas farmacológicas, psicológicas y médicas.

Las pruebas realizadas con suplementos de β-carotenos y vitamina E (basadas en pruebas epidemiológicas que demuestran menores concentraciones séricas de estos antioxidantes en los pacientes con cáncer de pulmón) han resultado infructuosas e incluso han aumentado el riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores. Concentraciones elevadas de selenio en la sangre se asocian a un menor riesgo de cáncer de pulmón, pero en un estudio en fase III de pacientes con cáncer de pulmón en estadio I resecado no se ha podido demostrar que los suplementos de selenio tengan un efecto beneficioso. Estos y otros estudios indican que los pacientes con cáncer de pulmón que siguen fumando son los que tienen la mayor incidencia de recidivas y de desarrollo de segundos tumores primarios.

OTRAS NEOPLASIAS PULMONARES

Mesotelioma maligno

Generalmente, los mesoteliomas pleurales malignos[14] guardan relación con la exposición al amianto, con un riesgo máximo de desarrollar el tumor 30-35 años después de la exposición inicial. Otros posibles factores de riesgo son las radiaciones y el virus SV40. El mesotelioma suele diagnosticarse en la quinta, sexta o séptima décadas de vida (edad media, 60 años), con una preponderancia masculina-femenina de 5:1. Los síntomas habituales consisten en disnea (60%) y dolor o molestias en la pared torácica (60%). Las radiografías torácicas suelen revelar la presencia de un derrame pleural unilateral. La progresión y los síntomas tumorales se deben generalmente a la progresión local, siendo las metástasis distantes sintomáticas un hecho tardío. El examen citológico del líquido pleural para establecer el diagnóstico plantea muchas dificultades y a menudo resulta inexacto. Generalmente, el diagnóstico se establece mediante una biopsia bajo control TC o mediante una toracoscopia, incluyendo la VATS si es necesario. Se han propuesto diversos sistemas de estadificación, pero ninguno ha conseguido una aceptación total. El tratamiento depende de la extensión del proceso y consiste en cirugía (toracoscopia con esclerosis, pleurectomía, neumonectomía extrapleural), radioterapia y, en muchos casos, quimioterapia. Por separado, estas tres formas de tratamiento no han permitido mejorar significativamente los índices de supervivencia, y la quimioterapia o la radioterapia no permiten paliar o aliviar los síntomas a largo plazo. La quimioterapia combinada a base de pemetrexed y cisplatino produce un alivio sintomático en pacientes con mesotelioma maligno avanzado irresecable y proporciona un índice de respuesta significativo en los casos avanzados. En ocasiones se emplea como quimioterapia preoperatoria o de inducción antes de realizar una neumonectomía extrapleural seguida de radioterapia. Se está investigando el uso de tratamientos combinados y de fármacos de acción molecular. Desgraciadamente, el mesotelioma sigue siendo un tumor mortal prácticamente en todos los casos, con un tiempo medio de supervivencia de menos de 12 meses desde el momento de su diagnóstico.

Tumores neuroendocrinos y otros tumores pulmonares

Los tumores pulmonares neuroendocrinos se clasifican en cuatro tipos: tumores carcinoides, carcinoides atípicos, CMP y carcinomas neuroendocrinos de células grandes. Los *tumores carcinoides* (cap. 232) son tumores neuroendocrinos de grado bajo con un índice de supervivencia a los 10 años superior al 90%. Los tumores carcinoides atípicos son tumores de grado intermedio significativamente más agresivos que los carcinoides, con un índice de supervivencia a los 10 años inferior al 20%. El *carcinoma neuroendocrino de células grandes* es un tumor neuroendocrino agresivo que no cumple los criterios del carcinoide, el carcinoide atípico o el CMP. El everolimús y otros inhibidores de diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) han demostrado una actividad considerable en los tumores carcinoides de grado bajo.

Los tumores carcinoides del pulmón representan el 1-2% de todas las neoplasias pulmonares. El origen de estos tumores neuroendocrinos se encuentra en la célula de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Kulchitski, presente en el epitelio bronquial. Los carcinoides típicos y atípicos difieren en el número de mitosis (< 2 por cada 10 campos de gran aumento frente a 2-10 por cada 10 campos de gran aumento, respectivamente), el pleomorfismo nuclear (ausente y presente, respectivamente) y las metástasis ganglionares regionales (5-15 frente a 20-28%). Las metástasis distantes son raras en el momento de la evaluación inicial (< 20%). Los pacientes con tumores carcinoides típicos suelen vivir muchos años, mientras que aquellos con tumores carcinoides atípicos tienen un índice de mortalidad a los 5 años del 61-88%. Los tumores carcinoides no guardan relación con el tabaquismo, son dos veces más frecuentes en las mujeres que en los hombres, suelen aparecer en pacientes menores de 40 años y surgen en la zona perihiliar del pulmón. El tratamiento de los tumores carcinoides bronquiales depende de su estadio. La estadificación mediastínica suele ir seguida de la resección quirúrgica. Cuando están afectados los ganglios mediastínicos, se recomienda utilizar la radioterapia para tratar los tumores carcinoides típicos si no se puede optar por la cirugía. Normalmente, para tratar los tumores carcinoides atípicos o los procesos metastásicos se suele utilizar quimioterapia (etopósido más cisplatino cada 3 semanas, cuatro ciclos) más radioterapia, aunque no hay pruebas que demuestren las ventajas de un tratamiento sobre el otro.

Los *carcinomas de glándulas salivales* incluyen el carcinoma mucoepidermoide y el carcinoma adenoideo quístico, que representan aproximadamente el 0,2% de los tumores pulmonares. Estas neoplasias de crecimiento lento derivan de las glándulas bronquiales y suelen tratarse con cirugía.

Los *sarcomas primarios del pulmón* son muy poco frecuentes y comprenden el histiocitoma fibroso maligno, el fibrosarcoma, el leiomiosarcoma, el rabdomiosarcoma, el hemangioendotelioma epitelioide, el angiosarcoma y el liposarcoma (cap. 202). El tratamiento primario consiste en la cirugía, pero dependiendo del tamaño y el grado del tumor y de que este tenga unos márgenes definidos o no, se puede utilizar también la radioterapia o la quimioterapia. Los linfomas primarios del pulmón son también muy poco frecuentes y representan aproximadamente el 0,3% de todas las neoplasias pulmonares primarias. El tipo más frecuente es un linfoma linfocítico de células pequeñas de grado bajo, cuyo tratamiento suele consistir en cirugía y quimioterapia (cap. 185).

Bibliografía de grado A

A1. Curran Jr WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non–small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1452-1460.
A2. Lee JK, Hahn S, Kim DW, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA.* 2014;311:1430-1437.
A3. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:2385-2394.
A4. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:1189-1197.
A5. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:733-742.
A6. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395-409.
A7. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med.* 2013;369:245-254.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

192

NEOPLASIAS ESOFÁGICAS Y GÁSTRICAS

ANIL K. RUSTGI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEOPLASIAS DEL ESÓFAGO

DEFINICIÓN

El esófago es un órgano hueco tubular cuyas funciones fisiológicas principales están relacionadas con las contracciones que permiten la propulsión de los alimentos sólidos y líquidos hacia el estómago. La mucosa es un epitelio escamoso estratificado que recubre la submucosa y la muscular; esta última está formada por músculo esquelético en el esófago proximal y por músculo liso en el esófago medio y distal. Los tumores del esófago se pueden clasificar a grandes rasgos en epiteliales y no epiteliales. Existen tumores epiteliales benignos que se denominan papilomas de células escamosas. Los tumores epiteliales malignos se clasifican en dos subgrupos principales: carcinoma epidermoide esofágico y adenocarcinoma esofágico. Otros tumores, menos frecuentes, que derivan del epitelio esofágico son el carcinoma epidermoide verrugoso, el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma mucoepidermoide. Los tumores benignos no epiteliales son los leiomiomas, tumores de células granulares, pólipos fibrovasculares, hemangioma, linfangioma, lipoma y fibroma. Los tumores no epiteliales malignos son leiomiosarcoma y otros sarcomas, carcinomas metastásicos (con origen en mama, pulmón) y linfomas.

Carcinoma epidermoide esofágico

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma epidermoide esofágico es el tipo más frecuente de cáncer esofágico en todo el mundo y representa una causa importante de mortalidad relacionada con el cáncer en hombres. El carcinoma epidermoide esofágico puede presentar una incidencia de hasta 100 por cada 100.000 personas en la región denominada *cinturón central de Asia,* que incluye regiones adyacentes al mar Caspio, Irán, la India y China; otras regiones de alta incidencia son algunos países mediterráneos y África del Sur. En EE. UU., el carcinoma epidermoide esofágico es más frecuente en los hombres afroamericanos que en los de raza blanca, con riesgos de 15,1 por 100.000 en comparación con 2,9 por 100.000, respectivamente. Globalmente, aunque la incidencia de carcinoma epidermoide esofágico en EE. UU. es baja en hombres o mujeres menores de 50 años, aumenta con la edad.

Factores de riesgo

Generalmente, los cánceres se subdividen en formas hereditarias frente a formas esporádicas o aparentemente aleatorias relacionadas con la edad, exposiciones ambientales y alteraciones genéticas (tabla 192-1). Dicho esto, las formas hereditarias del carcinoma epidermoide esofágico son extremadamente raras e incluyen un trastorno que cursa con descamación denominado *tilosis palmar y plantar*. Tal como se deduce, la descamación afecta de forma más importante a las manos y pies, pero también al esófago. Otra patología poco frecuente se denomina *síndrome de Plummer-Vinson* o *síndrome de Paterson-Brown Kelly,* que consiste en glositis, membranas esofágicas cervicales y anemia por déficit de hierro. En ambas entidades es probable que la inflamación crónica ponga en marcha la cascada de acontecimientos que culminan en la displasia esofágica y el carcinoma epidermoide esofágico.

La preponderancia de casos de carcinoma epidermoide esofágico es atribuible al consumo de tabaco o de alcohol, pero especialmente en combinación, ya que parece existir sinergismo de efectos perjudiciales entre los diversos carcinógenos químicos en ambos, tales como compuestos *N*-nitrosos, hidrocarburos policíclicos aromáticos y aminas aromáticas. El riesgo relativo de carcinoma epidermoide esofágico es de 6,2 en los fumadores de más de 25 cigarrillos al día. Dejar de fumar ayuda a reducir el riesgo tras 10 años de abstinencia. Los fumadores de cigarrillos que beben whisky y cerveza tienen un riesgo 10-25 veces superior de desarrollar carcinoma epidermoide esofágico. De hecho, lo más importante es el tipo de alcohol y la forma de destilación. En las áreas endémicas del mundo, las deficiencias de vitaminas A, B_{12}, C, y E, ácido fólico y de ciertos minerales (cinc, selenio, molibdeno) son factores de riesgo importantes. Todas estas vitaminas y minerales ejercen efectos antioxidantes directos o indirectos, y sus déficits alteran la homeostasis y regeneración epitelial y tisular.

Otro factor de riesgo de carcinoma epidermoide esofágico[1] es la acalasia (caps. 136 y 138), un trastorno que consiste en agangliosis del plexo de Auerbach, que da lugar a disfagia, dolor torácico y pérdida de peso, entre otros síntomas. La aparición de carcinoma epidermoide esofágico se puede observar a los 10-20 años del diagnóstico de la acalasia en los pacientes. Dado que el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) (cap. 190) comparte muchos de los factores de riesgo ambientales y del estilo de vida con el carcinoma epidermoide esofágico, especialmente el consumo de

TABLA 192-1 FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER ESOFÁGICO

Carcinoma epidermoide esofágico
Tilosis palmar y plantar
Acalasia
Síndrome de Plummer-Vinson
Tabaquismo
Alcohol
Ingestión crónica de cáusticos
Infección por virus del papiloma humano
Lesiones por radiación
Enfermedad celíaca
Adenocarcinoma esofágico
Reflujo ácido gastroesofágico
Reflujo biliar
Obesidad
Esófago de Barrett

booksmedicos.org

Kulchitski, presente en el epitelio bronquial. Los carcinoides típicos y atípicos difieren en el número de mitosis (< 2 por cada 10 campos de gran aumento frente a 2-10 por cada 10 campos de gran aumento, respectivamente), el pleomorfismo nuclear (ausente y presente, respectivamente) y las metástasis ganglionares regionales (5-15 frente a 20-28%). Las metástasis distantes son raras en el momento de la evaluación inicial (< 20%). Los pacientes con tumores carcinoides típicos suelen vivir muchos años, mientras que aquellos con tumores carcinoides atípicos tienen un índice de mortalidad a los 5 años del 61-88%. Los tumores carcinoides no guardan relación con el tabaquismo, son dos veces más frecuentes en las mujeres que en los hombres, suelen aparecer en pacientes menores de 40 años y surgen en la zona perihiliar del pulmón. El tratamiento de los tumores carcinoides bronquiales depende de su estadio. La estadificación mediastínica suele ir seguida de la resección quirúrgica. Cuando están afectados los ganglios mediastínicos, se recomienda utilizar la radioterapia para tratar los tumores carcinoides típicos si no se puede optar por la cirugía. Normalmente, para tratar los tumores carcinoides atípicos o los procesos metastásicos se suele utilizar quimioterapia (etopósido más cisplatino cada 3 semanas, cuatro ciclos) más radioterapia, aunque no hay pruebas que demuestren las ventajas de un tratamiento sobre el otro.

Los *carcinomas de glándulas salivales* incluyen el carcinoma mucoepidermoide y el carcinoma adenoideo quístico, que representan aproximadamente el 0,2% de los tumores pulmonares. Estas neoplasias de crecimiento lento derivan de las glándulas bronquiales y suelen tratarse con cirugía.

Los *sarcomas primarios del pulmón* son muy poco frecuentes y comprenden el histiocitoma fibroso maligno, el fibrosarcoma, el leiomiosarcoma, el rabdomiosarcoma, el hemangioendotelioma epitelioide, el angiosarcoma y el liposarcoma (cap. 202). El tratamiento primario consiste en la cirugía, pero dependiendo del tamaño y el grado del tumor y de que este tenga unos márgenes definidos o no, se puede utilizar también la radioterapia o la quimioterapia. Los linfomas primarios del pulmón son también muy poco frecuentes y representan aproximadamente el 0,3% de todas las neoplasias pulmonares primarias. El tipo más frecuente es un linfoma linfocítico de células pequeñas de grado bajo, cuyo tratamiento suele consistir en cirugía y quimioterapia (cap. 185).

Bibliografía de grado A

A1. Curran Jr WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non–small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1452-1460.
A2. Lee JK, Hahn S, Kim DW, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA.* 2014;311:1430-1437.
A3. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:2385-2394.
A4. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:1189-1197.
A5. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:733-742.
A6. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395-409.
A7. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med.* 2013;369:245-254.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

192

NEOPLASIAS ESOFÁGICAS Y GÁSTRICAS

ANIL K. RUSTGI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEOPLASIAS DEL ESÓFAGO

DEFINICIÓN

El esófago es un órgano hueco tubular cuyas funciones fisiológicas principales están relacionadas con las contracciones que permiten la propulsión de los alimentos sólidos y líquidos hacia el estómago. La mucosa es un epitelio escamoso estratificado que recubre la submucosa y la muscular; esta última está formada por músculo esquelético en el esófago proximal y por músculo liso en el esófago medio y distal. Los tumores del esófago se pueden clasificar a grandes rasgos en epiteliales y no epiteliales. Existen tumores epiteliales benignos que se denominan papilomas de células escamosas. Los tumores epiteliales malignos se clasifican en dos subgrupos principales: carcinoma epidermoide esofágico y adenocarcinoma esofágico. Otros tumores, menos frecuentes, que derivan del epitelio esofágico son el carcinoma epidermoide verrugoso, el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma mucoepidermoide. Los tumores benignos no epiteliales son los leiomiomas, tumores de células granulares, pólipos fibrovasculares, hemangioma, linfangioma, lipoma y fibroma. Los tumores no epiteliales malignos son leiomiosarcoma y otros sarcomas, carcinomas metastásicos (con origen en mama, pulmón) y linfomas.

Carcinoma epidermoide esofágico

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma epidermoide esofágico es el tipo más frecuente de cáncer esofágico en todo el mundo y representa una causa importante de mortalidad relacionada con el cáncer en hombres. El carcinoma epidermoide esofágico puede presentar una incidencia de hasta 100 por cada 100.000 personas en la región denominada *cinturón central de Asia,* que incluye regiones adyacentes al mar Caspio, Irán, la India y China; otras regiones de alta incidencia son algunos países mediterráneos y África del Sur. En EE. UU., el carcinoma epidermoide esofágico es más frecuente en los hombres afroamericanos que en los de raza blanca, con riesgos de 15,1 por 100.000 en comparación con 2,9 por 100.000, respectivamente. Globalmente, aunque la incidencia de carcinoma epidermoide esofágico en EE. UU. es baja en hombres o mujeres menores de 50 años, aumenta con la edad.

Factores de riesgo

Generalmente, los cánceres se subdividen en formas hereditarias frente a formas esporádicas o aparentemente aleatorias relacionadas con la edad, exposiciones ambientales y alteraciones genéticas (tabla 192-1). Dicho esto, las formas hereditarias del carcinoma epidermoide esofágico son extremadamente raras e incluyen un trastorno que cursa con descamación denominado *tilosis palmar y plantar*. Tal como se deduce, la descamación afecta de forma más importante a las manos y pies, pero también al esófago. Otra patología poco frecuente se denomina *síndrome de Plummer-Vinson* o *síndrome de Paterson-Brown Kelly,* que consiste en glositis, membranas esofágicas cervicales y anemia por déficit de hierro. En ambas entidades es probable que la inflamación crónica ponga en marcha la cascada de acontecimientos que culminan en la displasia esofágica y el carcinoma epidermoide esofágico.

La preponderancia de casos de carcinoma epidermoide esofágico es atribuible al consumo de tabaco o de alcohol, pero especialmente en combinación, ya que parece existir sinergismo de efectos perjudiciales entre los diversos carcinógenos químicos en ambos, tales como compuestos *N*-nitrosos, hidrocarburos policíclicos aromáticos y aminas aromáticas. El riesgo relativo de carcinoma epidermoide esofágico es de 6,2 en los fumadores de más de 25 cigarrillos al día. Dejar de fumar ayuda a reducir el riesgo tras 10 años de abstinencia. Los fumadores de cigarrillos que beben whisky y cerveza tienen un riesgo 10-25 veces superior de desarrollar carcinoma epidermoide esofágico. De hecho, lo más importante es el tipo de alcohol y la forma de destilación. En las áreas endémicas del mundo, las deficiencias de vitaminas A, B_{12}, C, y E, ácido fólico y de ciertos minerales (cinc, selenio, molibdeno) son factores de riesgo importantes. Todas estas vitaminas y minerales ejercen efectos antioxidantes directos o indirectos, y sus déficits alteran la homeostasis y regeneración epitelial y tisular.

Otro factor de riesgo de carcinoma epidermoide esofágico[1] es la acalasia (caps. 136 y 138), un trastorno que consiste en agangliosis del plexo de Auerbach, que da lugar a disfagia, dolor torácico y pérdida de peso, entre otros síntomas. La aparición de carcinoma epidermoide esofágico se puede observar a los 10-20 años del diagnóstico de la acalasia en los pacientes. Dado que el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) (cap. 190) comparte muchos de los factores de riesgo ambientales y del estilo de vida con el carcinoma epidermoide esofágico, especialmente el consumo de

TABLA 192-1 FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER ESOFÁGICO

Carcinoma epidermoide esofágico
Tilosis palmar y plantar
Acalasia
Síndrome de Plummer-Vinson
Tabaquismo
Alcohol
Ingestión crónica de cáusticos
Infección por virus del papiloma humano
Lesiones por radiación
Enfermedad celíaca
Adenocarcinoma esofágico
Reflujo ácido gastroesofágico
Reflujo biliar
Obesidad
Esófago de Barrett

booksmedicos.org

alcohol y tabaco, el CECC y el carcinoma epidermoide esofágico pueden presentarse de forma sincrónica o metacrónica. En diferentes partes del mundo, el carcinoma epidermoide esofágico se asocia también a estenosis esofágicas crónicas producidas por ingestión de acústicos, consumo de mate (una bebida basada en hierbas), enfermedad celíaca, infección por el virus del papiloma humano (VPH; especialmente por los genotipos VPH-16, VPH-18 y VPH-33) y lesiones por radiación.

BIOPATOLOGÍA

El carcinoma epidermoide esofágico se produce por una transición del epitelio escamoso normal a una displasia escamosa y, finalmente, a una neoplasia. El inicio, la progresión y la metastatización del carcinoma epidermoide esofágico están relacionados con una serie de alteraciones genéticas, entre las que cabe destacar la sobreexpresión de los oncogenes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) y de la ciclina D1 y la inactivación de los genes supresores tumorales *TP53, p16INK4A, E-cadherina* y p120-catenina (*p120ctn*). La frecuencia de estos cambios varía considerablemente de unos estudios a otros, pero las alteraciones oncogénicas aparecen generalmente en las fases iniciales de la displasia y del carcinoma epidermoide esofágico, mientras que la inactivación de los genes supresores tumorales aparece en fases más avanzadas del carcinoma epidermoide esofágico primario y metastásico establecido. Desde un punto de vista genómico, se ha comprobado que el factor de transcripción SOX-2 (importante en la capacidad pluripotencial de las células somáticas) es un gen muy importante que interviene en la patogenia y la transformación del carcinoma epidermoide esofágico por medio de una amplificación de SOX-2. La capacidad para producir modelos *in vitro* e *in vivo* del carcinoma epidermoide esofágico ha avanzado a pasos agigantados en los últimos años gracias a la aparición y la caracterización de modelos tridimensionales del cultivo organotípico, el trasplante de xenoinjertos en modelos de ratón, y modelos de ratón manipulados por ingeniería genética. Por ejemplo, la supresión condicional del gen supresor tumoral *p120ctn* en el esófago de los ratones da lugar a la formación de un carcinoma epidermoide esofágico invasivo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Aunque la displasia escamosa esofágica no se suele asociar a sintomatología, el carcinoma epidermoide esofágico, que tiene predilección por el esófago medioproximal, se puede asociar a disfagia, odinofagia, dolor torácico típico o atípico, hemorragia digestiva, náuseas, vómitos, pérdida de peso y malnutrición. El carcinoma epidermoide esofágico puede metastatizar a ganglios linfáticos locales, pulmón, hígado y hueso. Los síntomas atribuibles al carcinoma epidermoide esofágico metastásico pueden consistir en dolor óseo, disnea y evidencia de ictericia e insuficiencia hepática, según la extensión de la enfermedad metastásica.

Exploración física

Se debe explorar en el paciente los cambios en el pelo, integridad de la piel y lechos ungueales, como reflejo de la posible malnutrición. La pérdida de peso puede dar lugar a caquexia y desgaste muscular. Pueden existir adenopatías en las regiones cervical anterior y supraclavicular. En los pacientes con enfermedad metastásica al hígado se pueden observar hepatomegalia y complicaciones debidas a la hepatopatía.

Pruebas de laboratorio

Puede existir una anemia por deficiencia de hierro progresiva debida a una hemorragia digestiva alta silente. Las alteraciones adicionales pueden ser origen de trastornos metabólicos como alcalosis producida por vómitos e hipernatremia debida a la deshidratación. Las alteraciones de las enzimas hepáticas, tanto hepatocelulares como colestásicas, pueden reflejar metástasis hepáticas. No existen marcadores específicos del carcinoma epidermoide esofágico, aunque se pueden utilizar las concentraciones aumentadas de antígeno carcinoembrionario (CEA) como ayuda para monitorizar la recidiva de la enfermedad tras el tratamiento.

DIAGNÓSTICO

El esofagograma con bario es útil para el diagnóstico de carcinoma epidermoide esofágico, con imagen de un defecto de repleción debido a una lesión de la mucosa o alteración del tránsito del bario debida a una tumoración intraluminal (cap. 138). No obstante, el diagnóstico definitivo debe realizarse mediante visualización directa con endoscopia digestiva alta (cap. 134); si se visualiza la tumoración, es preciso tomar biopsias para la confirmación por anatomía patológica y con inmunohistoquímica para las citoqueratinas asociadas con la proliferación y diferenciación. El carcinoma epidermoide esofágico puede afectar a los ganglios linfáticos locales, que se detectan mejor mediante la ecografía endoscópica (EE); si es necesario, se pueden analizar por citopatología las muestras obtenidas mediante aspiración con aguja fina (AAF). En los hospitales norteamericanos con un gran volumen de pacientes, el citopatólogo estará en el quirófano junto con el gastroenterólogo para realizar una evaluación inicial de las muestras obtenidas mediante AAF. Para la evaluación de la enfermedad metastásica se debe realizar una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal. La gammagrafía ósea puede ser de utilidad en los pacientes sintomáticos por dolor óseo. La tomografía por emisión de positrones (PET) se utiliza cada vez con más frecuencia en algunos ámbitos. En conjunto, estas modalidades diagnósticas permiten también la clasificación en estadios del carcinoma epidermoide esofágico (tabla 192-2), lo que es importante para dirigir el tipo de tratamiento.[2]

TABLA 192-2 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE ESÓFAGO (CRITERIOS DEL AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER)

TUMOR PRIMARIO (T)*	
TX	No se puede valorar el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Displasia de alto grado†
T1	Tumor que invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa
T1a	Tumor que invade la lámina propia o la muscular de la mucosa
T1b	Tumor que invade la submucosa
T2	Tumor que invade la muscular propia
T3	Tumor que invade la adventicia
T4	Tumor que invade estructuras adyacentes
T4a	Tumor resecable que invade pleura, pericardio o diafragma
T4b	Tumor no resecable que invade otras estructuras adyacentes como la aorta, cuerpos vertebrales, tráquea, etc.
*1) Se debe registrar al menos la dimensión máxima del tumor, y 2) los tumores múltiples precisan el sufijo T(m). †La displasia de alto grado incluye todos los epitelios neoplásicos no invasivos denominados anteriormente carcinoma *in situ*.	
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)*	
NX	No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
*Se deben registrar las cifras del número total de ganglios linfáticos regionales muestreados y el número total de ganglios con metástasis.	
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
MX	No se pueden evaluar las metástasis
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tomado de *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es la piedra angular del tratamiento con intención curativa. Los avances técnicos han conducido a mejoras de la mortalidad quirúrgica y de la morbilidad postoperatoria. Las diferentes técnicas quirúrgicas incluyen extirpaciones transtorácica, transhiatal y radical en bloque. Según la localización del carcinoma epidermoide esofágico, se indica una esofagectomía total o subtotal. En esta última se puede realizar una plastia de interposición con yeyuno o colon. Aunque actualmente no disponemos de estudios de calidad en los que se haya comparado la esofagectomía mínimamente invasiva (EMI) con los métodos convencionales, la EMI puede proporcionar unos índices de mortalidad y morbilidad perioperatorias y unos resultados oncológicos equivalentes o superiores a los de la cirugía abierta en pacientes escogidos.[3]

Tratamiento médico

Según el estadio, existen variaciones respecto a si realizar quimiorradioterapia preoperatoria (neoadyuvante; de elección para estadios iniciales) o postoperatoria (adyuvante).

En un estudio en el que se asignó de forma aleatorizada a los pacientes para recibir cirugía sola o asociada a quimioterapia postoperatoria con 5-fluorouracilo y leucovorina y radioterapia concurrente, se observó que la mediana de supervivencia fue de 36 meses para los pacientes de tratamiento adyuvante en comparación con 26 meses en los de solo cirugía. Las tasas de supervivencia global a los 3 años fueron del 50% (cirugía más tratamiento adyuvante) en comparación con el 40% (solo cirugía), respectivamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La supervivencia a los 5 años de los pacientes tratados por un carcinoma epidermoide esofágico depende del estadio y de los tipos de tratamiento utilizados. En los estadios T1 y T2 sin invasión ganglionar, la cirugía por sí sola puede resultar curativa en más del 60% los casos. Las complicaciones postoperatorias importantes (que afectan aproximadamente a un tercio de los pacientes) tienen un efecto negativo prolongado sobre la calidad de vida relacionada con la salud en aquellos pacientes que sobreviven 5 años tras una esofagectomía para el cáncer. La disnea, el cansancio, las restricciones de la alimentación, las dificultades para dormir y el reflujo gastroesofágico empeoran progresivamente durante el período de seguimiento en aquellos pacientes que sufren esas complicaciones postoperatorias importantes, mucho más que en aquellos que no experimentan complicaciones. En el caso de los pacientes con enfermedad metastásica, el tratamiento es paliativo, mediante la colocación endoscópica de endoprótesis o prótesis expandibles para abrir la luz casi obstruida y permitir el paso de los alimentos, sondas de gastrostomía endoscópica percutánea para la administración de nutrición al estómago distal a la lesión tumoral, nutrición parenteral total, control del dolor y quimioterapia sistémica.

Adenocarcinoma esofágico

EPIDEMIOLOGÍA

El adenocarcinoma esofágico afecta con mayor frecuencia a los pacientes de raza blanca que a los afroamericanos y a los hombres que a las mujeres (3:1 a 5,5:1) y su incidencia aumenta a partir de los 40 años de edad. La incidencia anual ajustada por edad es de 1,3 por 100.000 personas. En este capítulo trataremos el adenocarcinoma esofágico como una entidad diferente de los adenocarcinomas gastroesofágicos (denominados cáncer de la unión gastroesofágica) y de los adenocarcinomas del cardias gástrico, aunque existe la tendencia creciente a considerarlos de forma conjunta. La incidencia de adenocarcinoma esofágico está aumentando de una forma espectacular en los países desarrollados, especialmente en EE. UU. (4-10% anualmente) y en Europa Occidental y del Norte.

Etiología

La obesidad (central) es un factor de riesgo importante de adenocarcinoma esofágico. Esto puede estar relacionado con factores mecánicos que favorecen una enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) ácido más intensa o por la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias que llegan al esófago, o ambos. El precursor del adenocarcinoma esofágico más importante conocido es el esófago de Barrett (EB). El EB consiste en la sustitución del epitelio escamoso estratificado normal por un tipo incompleto de epitelio (metaplasia) del intestino delgado en el esófago distal que se proyecta desde la unión GE en un gradiente de distal a proximal. A su vez, se ha demostrado que el EB se ve favorecido por el RGE, pero también por una mezcla de ácidos biliares en el líquido del reflujo ácido. En los pacientes con esclerodermia (cap. 267) también puede existir un riesgo alto de EB. Un pequeño subgrupo de pacientes con EB puede progresar a adenocarcinoma esofágico a través de estadios intermedios de displasia de bajo y de alto grado. Se estima que en el EB se origina un caso de adenocarcinoma esofágico en 55-441 pacientes/año, lo que corresponde a un riesgo unas 125 veces mayor que el riesgo de adenocarcinoma esofágico en la población general.

BIOPATOLOGÍA

El EB implica la transdiferenciación desde un epitelio esofágico normal a un epitelio del intestino delgado con enterocitos columnares y células caliciformes secretoras, pero sin células de Paneth ni células enteroendocrinas, de ahí la denominación de metaplasia intestinal incompleta. Por sí misma, la metaplasia del EB no se puede convertir en adenocarcinoma esofágico. Sin embargo, cuando el EB evoluciona desde una displasia de bajo grado a otra de alto grado, aparece el riesgo ya comentado de adenocarcinoma esofágico. El EB se asocia con ploidía anormal del ADN según el análisis de citometría de flujo y a determinadas alteraciones genéticas en la transmisión de señales por parte del receptor del factor de crecimiento epidérmico, *TP53* y *p16INK4A*. También se puede observar inestabilidad de microsatélites. Los enfoques de genoma completo muestran ganancias y pérdidas de regiones cromosómicas que podrían llevar a la identificación de genes conocidos y previamente desconocidos fundamentales en la patogenia del adenocarcinoma esofágico.[4] Los avances más recientes en los modelos de ratón manipulados por ingeniería genética han permitido el fenocopiado del esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico mediante la acción directa de la interleucina (IL) 1β sobre el esófago; y en otro enfoque, mediante la supresión global de p63 (un marcador importante de las células madre y las células progenitoras), es posible identificar el esófago de Barrett en el período posnatal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Se estima que el 5-15% de los pacientes con RGE pueden desarrollar EB, aunque es difícil realizar estos estudios poblacionales ya que existen millones de personas afectadas por RGE y la mayoría de ellas no se realizan una endoscopia digestiva alta. Los pacientes con EB pueden tener o no síntomas relacionados con la RGE. La RGE crónica con EB se puede asociar a una estenosis del esófago distal. Con el adenocarcinoma esofágico, los pacientes pueden presentar disfagia, odinofagia, hemorragia digestiva alta, dolor torácico, náuseas, vómitos, saciedad precoz, pérdida de peso y malnutrición.

Exploración física

En la exploración, el paciente puede presentar signos consistentes en malnutrición y pérdida de peso. Se debe explorar si existen adenopatías palpables. Puede existir hepatomegalia. En el adenocarcinoma esofágico son raros los síndromes paraneoplásicos (igual que sucede en el carcinoma epidermoide esofágico). Sin embargo, es importante asegurarse que no equivocarse en el diagnóstico de un adenocarcinoma esofágico y confundirlo con una entidad benigna, como un trastorno primario de la motilidad esofágica.

Pruebas de laboratorio

Los pacientes con adenocarcinoma esofágico pueden presentar anemia por déficit de hierro, trastornos metabólicos y alteraciones de las enzimas hepáticas debido a enfermedad metastásica. El CEA puede estar elevado como marcador serológico tumoral.

DIAGNÓSTICO

El esofagograma baritado puede conducirnos a la sospecha de EB y puede diagnosticar lesiones tumorales intraluminales compatibles con adenocarcinoma esofágico en el esófago distal. No obstante, la base del diagnóstico es la esofagoscopia. Durante su realización se puede apreciar una mucosa de color asalmonado desde la unión GE con proyecciones en forma de fronda en dirección proximal. Cuando la extensión del EB es igual o menor a 3 cm, se denomina *esófago de Barrett de segmento corto;* cuando es superior a 3 cm, se denomina *esófago de Barrett de segmento largo*. Esta distinción es importante ya que el riesgo de adenocarcinoma esofágico del EB de segmento largo es superior a la del EB de segmento corto. Si se tiene en cuenta que la mucosa normal del esófago es de color más rosa-blanquecino, se pueden distinguir de forma visual los dos tipos diferentes de epitelio, con la salvedad de que la mucosa del cardias gástrico a nivel de la unión GE no se debe confundir con EB. Con esto en mente, se precisa la realización de biopsias mucosas endoscópicas de la zona de EB (con biopsias control normales del esófago y cardias gástrico) para el diagnóstico anatomopatológico. Las características de la displasia se aprecian mejor en ausencia de esofagitis relacionada con reflujo que puede conducir a una distorsión de la arquitectura nuclear; por tanto se precisa la supresión de la producción de ácido mediante el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante 6 a 8 semanas, con el fin de repetir las biopsias.

Si el paciente presenta metaplasia de EB, se debería repetir la endoscopia alta cada 3 años. En cambio, la displasia de bajo grado (con la confirmación de un anatomopatólogo experto) precisa vigilancia endoscópica cada 6-12 meses. La displasia de alto grado, si ha sido estudiada de forma adecuada por el anatomopatólogo, puede precisar reconfirmación y a continuación debe conducir a intervención médica (ablación por radiofrecuencia [ARF], resección mucosa endoscópica) o intervención quirúrgica debido a la posibilidad de no diagnosticar un adenocarcinoma esofágico contiguo. El uso de EE puede ser útil para discriminar entre displasia de alto grado y adenocarcinoma esofágico intramucoso.

TRATAMIENTO

Tto

Los principios quirúrgicos son muy parecidos a los que se aplican en el caso del carcinoma epidermoide esofágico. La quimioterapia preoperatoria (carboplatino titulado para obtener un área bajo la curva de 2 mg/ml/min y paclitaxel 50 mg/m^2 durante 5 semanas) con radioterapia concomitante (41,4 Gy en 23 fracciones durante 5 días por semana) aumenta significativamente la supervivencia media, de 24 meses a 49 meses, en pacientes con cáncer de esófago o de la unión esofagogástrica potencialmente curable.[A1] El pronóstico general del adenocarcinoma de esófago no es muy diferente al del carcinoma epidermoide esofágico. Las opciones de tratamiento para el esófago de Barrett (el principal precursor del adenocarcinoma esofágico) han mejorado espectacularmente (cap. 138). La ARF limita la progresión del esófago de Barrett con displasia de grado bajo, o posiblemente con displasia de grado alto, a una neoplasia.[A2] Para la displasia de grado alto asociada al esófago de Barrett o para el esófago de Barrett asociado a un adenocarcinoma esofágico intramucoso se utiliza la resección mucosa endoscópica. En tumores avanzados irresecables, las endoprótesis de autoexpansión (a menudo con braquiterapia localizada) pueden tener efectos paliativos.[5]

NEOPLASIAS DEL ESTÓMAGO

DEFINICIÓN

Las neoplasias gástricas son fundamentalmente malignas y casi el 90-95% de estos tumores corresponden a adenocarcinomas. Otros tumores malignos menos

booksmedicos.org

frecuentes son los linfomas, sobre todo los linfomas no hodgkinianos, y los sarcomas, como los leiomiosarcomas. Las neoplasias gástricas benignas incluyen los leiomiomas, los carcinoides y los lipomas.

Adenocarcinoma gástrico

EPIDEMIOLOGÍA

La gran variabilidad geográfica en la incidencia del cáncer gástrico en todo el mundo indica que los factores ambientales influyen sobre la patogenia de la carcinogenia gástrica. Más datos a favor de esta idea se han obtenido mediante la observación de grupos que emigran de zonas de alto riesgo a otras de bajo riesgo, como por ejemplo los japoneses que emigran a Hawái o Brasil, ya que adquieren el bajo riesgo de la zona a la que emigran, posiblemente porque adoptan la forma de vivir local y se exponen a distintos factores ambientales.

El adenocarcinoma gástrico era el tumor maligno más frecuente en el mundo hasta mediados de los años ochenta y sigue siendo extremadamente frecuente en hombres de algunas regiones del mundo, como la parte tropical de América del Sur, algunas regiones del Caribe y Europa del Este. Independientemente del sexo, sigue siendo uno de los tumores malignos más frecuente en China y Japón.

Aunque el carcinoma gástrico era el tumor más frecuente en EE. UU. en los años treinta, su incidencia anual se ha ido reduciendo de forma constante. La incidencia anual actual es inferior a 10.000 casos nuevos. Sin embargo, a pesar de que la incidencia del adenocarcinoma gástrico localizado en el tercio distal del estómago ha disminuido, la incidencia de los adenocarcinomas gástricos proximales y de la unión gastroesofágica ha aumentado de forma lenta en EE. UU., un dato que posiblemente refleje diferencias en los factores patogénicos. Es típico que los carcinomas gástricos aparezcan en pacientes de 50 a 70 años y es raro que lo hagan antes de los 30 años. La frecuencia es más alta en hombres que en mujeres, con una relación de 2 a 1. La supervivencia a los 5 años es inferior al 20%.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de un carcinoma gástrico[6] se pueden dividir en factores genéticos y ambientales, además de trastornos precursores (tabla 192-3). Por ejemplo, la infección por *Helicobacter pylori* es significativamente más frecuente en pacientes con cáncer gástrico que en controles apareados. Los estudios epidemiológicos de poblaciones de alto riesgo han sugerido que los agentes genotóxicos, como los derivados *N*-nitroso, pueden influir en la carcinogenia gástrica. Los compuestos *N*-nitroso se pueden formar en el estómago humano mediante la nitrosación de los nitratos ingeridos, que son elementos frecuentes de la dieta. En áreas con elevada mortalidad por este tipo de tumor se han descrito elevadas concentraciones de nitratos en la tierra y el agua para beber. La gastritis atrófica (cap. 139), asociada o no a metaplasia intestinal, se asocia al cáncer gástrico, sobre todo en regiones endémicas. La anemia perniciosa (cap. 139) se asocia a un aumento de varias veces del riesgo de sufrir un cáncer gástrico. La gastritis atrófica y el cáncer gástrico comparten ciertos factores de riesgo ambientales. Es posible que la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal sean pasos intermedios hacia el cáncer de estómago. La aclorhidria asociada a la gastritis por *H. pylori,* la anemia perniciosa u otras causas favorece el crecimiento de bacterias que pueden convertir los nitratos en nitritos. La nitrosamina *N*-metil-*N*′-nitro-*N*-nitrosoguanidina produce una elevada frecuencia de inducción de adenocarcinoma en el componente glandular del estómago de las ratas. Al mismo tiempo, la mayoría de los pacientes con gastritis atrófica no desarrollan un cáncer gástrico, lo que sugiere que ni la gastritis atrófica ni la aclorhidria aislada son responsables por sí mismas.

Las úlceras gástricas benignas no parecen predisponer a los pacientes al cáncer gástrico. Sin embargo, los enfermos con un remanente gástrico tras una gastrectomía subtotal por procesos benignos tienen un riesgo relativo de desarrollar un cáncer a este nivel 1,5-3 veces superior a los 15-20 años de la intervención.

TABLA 192-3 TRASTORNOS QUE PREDISPONEN O SE ASOCIAN AL CÁNCER GÁSTRICO

AMBIENTALES
Infección por *Helicobacter pylori*
Dieta: exceso de sal (alimentos salados y condimentados), nitratos/nitritos, hidratos de carbono; deficiencia de fruta fresca, verduras, vitaminas A y C, refrigeración
Baja clase socioeconómica
Tabaquismo
GENÉTICOS
Cáncer gástrico familiar (raro)
Asociado al cáncer colorrectal no polipósico hereditario
Grupo sanguíneo A
TRASTORNOS PREDISPONENTES
Gastritis crónica, sobre todo gastritis atrófica con o sin metaplasia intestinal
Anemia perniciosa
Metaplasia intestinal
Pólipos adenomatosos gástricos (> 2 cm)
Muñones de gastrectomía
Displasia epitelial gástrica
Enfermedad de Ménétrier (gastropatía hipertrófica)
Úlcera péptica crónica

BIOPATOLOGÍA

Los adenocarcinomas gástricos se pueden clasificar en dos tipos según la clasificación de Lauren: intestinal y difuso. El tipo intestinal es por lo general distal dentro del estómago con ulceraciones, suele venir precedido por lesiones premalignas y su incidencia en EE. UU. está disminuyendo. Por el contrario, el tipo difuso corresponde a un engrosamiento difuso del estómago, sobre todo del cardias, y suele afectar a pacientes de menor edad; esta forma se puede presentar como una linitis plástica, un estómago no distensible con ausencia de pliegues y estenosis de la luz por infiltración de la pared gástrica por el tumor. Los cánceres gástricos de tipo difuso suelen presentar células productoras de mucina. Otros trastornos pueden ser causa de linitis plástica, como los linfomas (cap. 185), la tuberculosis (cap. 324), la sífilis (cap. 319) y la amiloidosis (cap. 188). El pronóstico suele ser peor para el tipo difuso.

Las características histopatológicas fundamentales del cáncer gástrico incluyen el grado de diferenciación, la invasión de la pared gástrica, la afectación ganglionar y la existencia de células en anillo de sello o no dentro del tumor. Otras manifestaciones histológicas son una masa polipoidea, que resulta difícil de distinguir de un pólipo benigno. El carcinoma gástrico precoz, un trastorno frecuente en Japón y que tiene un pronóstico relativamente favorable, es una lesión superficial que puede afectar o no a los ganglios. En este caso resulta muy útil el esquema de clasificación de Borrmann: I, polipoidea; II, úlcera fungosa con bordes elevados y claramente delimitados; III, úlcera con bordes infiltrantes y poco definidos, y IV, lesión infiltrante, fundamentalmente intramural, mal delimitada.

La principal hipótesis para explicar cómo *H. pylori* predispone al desarrollo de un cáncer gástrico es la inducción de una respuesta inflamatoria, en la cual puede resultar esencial la IL-1β. Las infecciones crónicas por *H. pylori* también producen una gastritis crónica atrófica con la consiguiente aclorhidria, que facilita el crecimiento bacteriano que convierte los nitratos (compuestos de la dieta) en nitritos. Estos nitritos, combinados con factores genéticos, estimulan una proliferación celular anormal, con mutaciones genéticas y al final el desarrollo de un cáncer. En un modelo murino de carcinoma gástrico, la infección por *H. pylori* puede influir en el reclutamiento de las células madre de origen medular que estimulan la carcinogenia gástrica. Actualmente se pueden reproducir las características del adenocarcinoma gástrico en modelos animales, utilizando carcinógenos o por estrategias genéticas.

Genética

Es evidente que los factores genéticos intervienen en el carcinoma gástrico. Por ejemplo, el grupo sanguíneo A se asocia a una incidencia aumentada de cáncer gástrico, incluso en regiones no endémicas. Se ha descrito el triple de incidencia de este tumor en los familiares de primer grado de pacientes afectados. Por otra parte, se han descrito mutaciones hereditarias o de la línea germinal en los genes para E-cadherina y α-catenina (aunque son poco frecuentes) en el cáncer gástrico difuso hereditario, que se diagnostica en pacientes jóvenes. Además, en el síndrome de Lynch (cap. 193), los pacientes presentan tumores extracólicos asociados, incluido cáncer gástrico. Los pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF) son más propensos a desarrollar adenocarcinoma gástrico distal (antral).

Parece que varios mecanismos genéticos participan en el cáncer gástrico: activación de oncogenes, inactivación de genes supresores de tumores e inestabilidad de microsatélites del ADN. Por ejemplo, en los cánceres gástricos se ha descrito la pérdida de heterocigosidad del gen *APC* (poliposis adenomatosa familiar). El producto del gen supresor de tumores *p53* regula el ciclo celular en el paso de la fase G1-S y posiblemente interviene también en la reparación del ADN y la apoptosis (muerte celular programada). El gen *p53* está mutado no solo en el cáncer gástrico, sino también en lesiones precancerosas gástricas, un dato que sugiere que la mutación de este gen es un acontecimiento precoz en la carcinogenia gástrica. Las alteraciones de microsatélites del ADN o la inestabilidad de las repeticiones de dinucleótidos son frecuentes en los carcinomas gástricos esporádicos. Las mutaciones de los genes se pueden acumular como consecuencia de la inestabilidad de microsatélites del ADN.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Signos y síntomas

En las fases precoces, el carcinoma gástrico puede ser asintomático o producir síntomas inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico precoz. Los síntomas más tardíos incluyen aerofagia, disfagia, dolor epigástrico o saciedad precoz. La saciedad precoz y los vómitos pueden indicar una obstrucción parcial de la salida gástrica, aunque la dismotilidad del estómago puede contribuir a los vómitos en casos en los que no hay obstrucción. El dolor epigástrico, que se parece al de la úlcera péptica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(cap. 139), aparece en una cuarta parte de los pacientes, pero en la mayor parte de los pacientes con tumores, este dolor no se alivia con alimentos o antiácidos. El dolor que se irradia hacia la espalda puede indicar penetración por parte del tumor hacia el páncreas. Cuando los carcinomas gástricos se asocian a disfagia, este síntoma indica un tumor más proximal en la unión gastroesofágica o el fondo.

Los signos de cáncer gástrico incluyen hemorragia, que puede producir anemia por deficiencia de hierro y los correspondientes síntomas de debilidad, malestar o fatiga, además de (en raras ocasiones) consecuencias cardiovasculares o cerebrovasculares de mayor gravedad. La perforación de un cáncer gástrico es menos frecuente. Las metástasis hepáticas por un tumor gástrico pueden producir dolor del cuadrante superior derecho, ictericia, fiebre o varios de ellos. Las metástasis pulmonares pueden ser origen de tos, hipo o hemoptisis. La carcinomatosis peritoneal puede causar una ascitis maligna que no responde a los diuréticos. El cáncer gástrico también puede causar metástasis óseas.

Exploración física

En los estadios más precoces del cáncer gástrico, la exploración física puede ser poco llamativa. En fases posteriores, el paciente desarrolla caquexia y se puede palpar una masa en epigastrio. Si el tumor ocasiona metástasis hepáticas, puede encontrarse ictericia y ascitis. La infiltración de la vena porta o esplénica y la trombosis pueden ser causa de una esplenomegalia. La afectación ganglionar en la región supraclavicular izquierda se denomina *ganglio de Virchow,* mientras que la afectación ganglionar periumbilical se conoce como *nódulos de la hermana María José.* La prueba de sangre oculta en heces puede ser positiva. Las metástasis ováricas se llaman *tumor de Krukenberg.*

Los síndromes paraneoplásicos pueden preceder o aparecer al mismo tiempo que el cáncer gástrico. Como ejemplos tenemos el síndrome de Trousseau (cap. 176), que es una tromboflebitis superficial migratoria de repetición que indica una situación de hipercoagulabilidad; la acantosis *nigricans,* que aparece como lesiones cutáneas elevadas y pigmentadas en las superficies flexoras, cuello, axilas, región inguinal y membranas mucosas; la neuromiopatía con afectación sensitiva y motora, y síndromes del sistema nervioso central con alteraciones del estado mental y ataxia.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio pueden mostrar anemia por deficiencia de hierro. Se ha descrito una anemia hemolítica microangiopática. Las alteraciones de las pruebas hepáticas suelen indicar metástasis. La hipoalbuminemia es un marcador de mala nutrición. La enteropatía perdedora de proteínas es rara, pero se puede encontrar en la enfermedad de Ménétrier, otro trastorno predisponente. Los resultados de las pruebas serológicas, como el CEA o CA72.4, también pueden estar alterados. Aunque no se recomienda realizar estas pruebas para el diagnóstico inicial, pueden ser útiles para monitorizar la enfermedad tras la resección quirúrgica.

DIAGNÓSTICO

La precisión diagnóstica de la endoscopia alta con biopsia y estudio citológico se aproxima al 95-99% para ambos tipos de cáncer gástrico.[7] Los tumores pueden originarse como una pequeña úlcera en la mucosa, un pólipo o una masa (fig. 192-1). En algunos pacientes, las úlceras gástricas se identifican por vez primera en un tránsito baritado digestivo alto. Se debe plantear que la úlcera es benigna cuando su base es lisa y regular, mientras que las úlceras malignas suelen tener una masa circundante, pliegues irregulares y una base irregular. Aunque estos datos radiológicos, entre otros, se han utilizado históricamente para determinar si se trataba de una úlcera benigna o maligna, la endoscopia digestiva alta con biopsia y citología son ahora obligadas siempre que se identifique una úlcera en las pruebas de imagen, aunque parezca benigna.

La ecografía endoscópica (EE) resulta muy útil a la hora de diagnosticar y estadificar el cáncer de estómago (tabla 192-4). La extensión del tumor, incluida la infiltración de la pared gástrica y la afectación ganglionar local, pueden valorarse con esta técnica (fig. 192-2), que aporta información complementaria a la de la tomografía computarizada. La EE permite guiar las biopsias por aspiración de los ganglios para confirmar la malignidad, si existe. La tomografía computarizada torácica y abdominopélvica permiten valorar la afectación de las adenopatías y los órganos extragástricos (sobre todo pulmones e hígado). En algunos centros para la estadificación del carcinoma gástrico se realizan gammagrafías óseas dada la tendencia de este tumor a producir metástasis óseas.

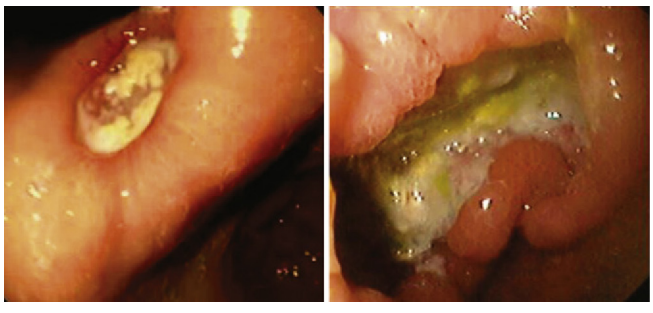

FIGURA 192-1. Úlceras gástricas benigna (izquierda) y maligna (derecha). Obsérvense los bordes irregulares, engrosados y sobresalientes del cáncer. (Por cortesía de Pankaj Jay Pasricha, MD.)

TABLA 192-4 ESTADIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER GÁSTRICO

TUMOR PRIMARIO (T)	
TX	No puede evaluarse el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma *in situ:* tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia
T1	Tumor que invade la lámina propia, la muscular de la mucosa o la submucosa
T1a	Tumor que invade la lámina propia o la muscular de la mucosa
T1b	Tumor que invade la submucosa
T2	Tumor que invade la muscular propia*
T3	Tumor que sobrepasa el tejido conjuntivo subseroso sin invasión del peritoneo visceral o de estructuras adyacentes†,‡
T4	Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes†,‡
T4a	Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral)
T4b	Tumor que invade estructuras adyacentes
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
NX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales§
N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
N3a	Metástasis en 7-15 ganglios linfáticos regionales
N3b	Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

**Nota:* El tumor puede invadir la muscular propia con extensión a los ligamentos gastrocólico o gastrohepático o al epiplón mayor o al menor, sin perforación del peritoneo visceral que recubre dichas estructuras. En este caso, el tumor se clasifica como T3. Si existe perforación del peritoneo visceral que recubre los ligamentos gástricos o el epiplón, el tumor se clasificaría como T4.
†Las estructuras adyacentes al estómago son bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándulas suprarrenales, riñón, intestino delgado y retroperitoneo.
‡La extensión intramural hacia el duodeno o el esófago se clasifica en función de la máxima infiltración en cualquiera de esas localizaciones, incluyendo el estómago.
§*Nota:* Cuando todos los ganglios explorados son negativos, se debe utilizar la designación pN0, independientemente del número total de ganglios extirpados y estudiados.
Tomado de *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010.

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

La única opción de conseguir la curación en el cáncer gástrico es la resección quirúrgica, que se puede realizar en un 25-30% de los enfermos. Si el tumor está limitado al estómago distal, se debería realizar una gastrectomía subtotal con resección de los ganglios portales y de la cabeza pancreática. Por el contrario, en los tumores del estómago proximal se debería realizar una gastrectomía total para conseguir un margen adecuado y extirpar los ganglios; por lo general, esta intervención también incluye una pancreatectomía distal con esplenectomía. Esta técnica se asocia a una mayor morbimortalidad. La realización añadida de la disección ganglionar paraaórtica no mejora la supervivencia. Incluso en los casos en los que no es posible un procedimiento curativo debido a metástasis, la resección gástrica limitada es necesaria para las hemorragias u obstrucciones graves. Si se produce una recidiva del cáncer en el resto del estómago, la resección limitada puede ser necesaria como tratamiento paliativo. La mayor parte de las recidivas en estos dos tipos de cáncer gástrico afectan a la zona local o regional del tumor original.

Tratamiento médico

El cáncer gástrico es uno de los pocos tumores malignos digestivos que responden algo a la quimioterapia.[8] En los pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía y disección de ganglios linfáticos extendida con intención curativa, S-1 (una fluoropirimidina oral, 80 mg al día durante 4 semanas, seguida

booksmedicos.org

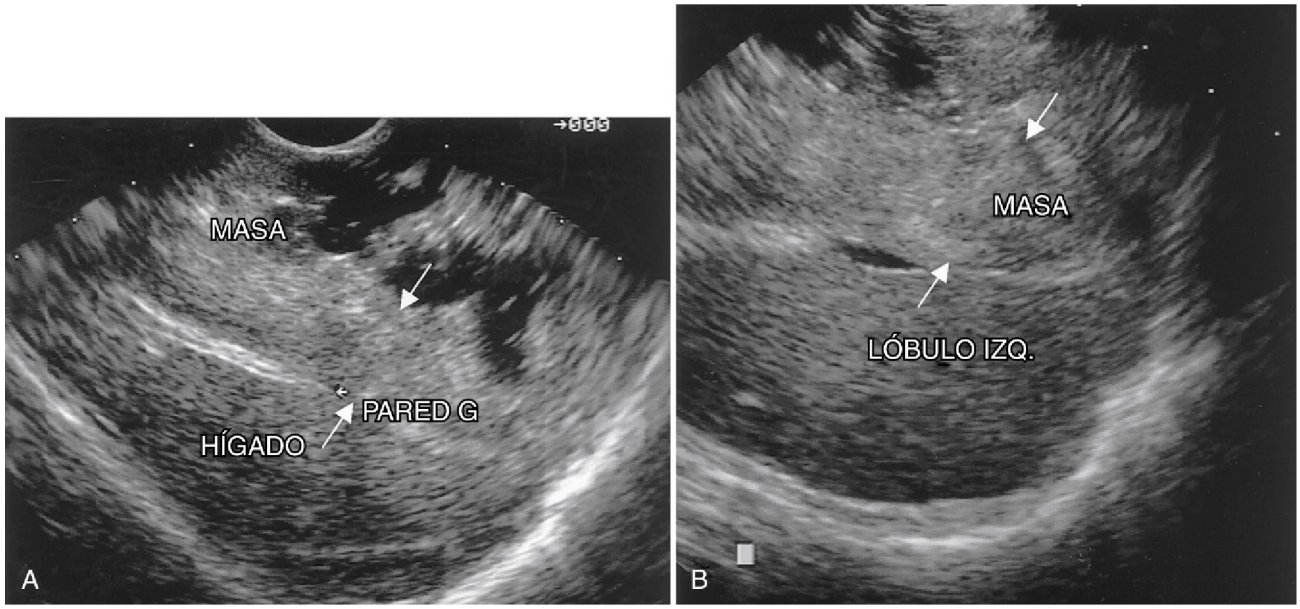

FIGURA 192-2. Masa gástrica. Ecografía endoscópica que muestra una gran masa gástrica con compresión del hígado y la pared de la vesícula biliar (A), y, en una proyección distinta, del lóbulo izquierdo del hígado (B).

de 2 semanas de descanso, repetida en ciclos de 6 semanas durante 1 año, comenzando dentro de las 6 semanas siguientes a la cirugía) mejora significativamente la supervivencia a los 3 años del 70 al 80%. La quimioterapia con combinación de epirubicina, cisplatino y fluorouracilo, administrada antes y después de la cirugía, aumenta de forma significativa la supervivencia a los 5 años del 23 al 36% en pacientes con carcinomas gastroesofágicos resecables. La combinación de quimioterapia (fluorouracilo más leucovorina) con radioterapia mejora la mediana de supervivencia de 27 a 36 meses frente a la cirugía sola en pacientes con adenocarcinomas gástricos o de la unión gastroesofágica. Con un período medio de seguimiento superior a 10 años, la supervivencia global y la supervivencia libre de recidiva demuestran que la quimiorradioterapia postoperatoria tiene unos efectos beneficiosos marcados y mantenidos.[A3]

La quimioterapia con un solo fármaco, que consigue respuestas parciales en el 20-30% de los pacientes, se reserva para los pacientes con mal estado funcional. Los regímenes combinados que pueden conseguir una respuesta parcial del 35-50% incluyen: ECF, que es el más popular en Europa (epirubicina, 50 mg/m^2 el día 1; cisplatino, 60 mg/m^2 el día 1; 5-fluorouracilo, 200 mg/m^2/día en infusión continua a través de un dispositivo de acceso venoso central administrado durante el tratamiento, repetido cada 21 días por un máximo de ocho ciclos); CF (infusión de 5-fluorouracilo, 1.000 mg/m^2/día durante 4 días; cisplatino, 75-100 mg/m^2 el día 1 cada 4 semanas), o TCF (docetaxel, 75 mg/m^2 el día 1; cisplatino, 75 mg/m^2 el día 1, y 5-fluorouracilo, 750 mg/m^2/día durante 5 días cada 3 semanas), o capecitabina más cisplatino. En un ensayo clínico aleatorizado de quimioterapia triple para cáncer esofágico avanzado se observó que la capecitabina oral es al menos igual de eficaz que la infusión de fluorouracilo y que el oxaliplatino (que no precisa hidratación) es al menos tan eficaz como el cisplatino (que requiere hidratación) en relación con la supervivencia global.[A4] Se ha comprobado que el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) administrado en infusión intravenosa en dosis de 7,5 mg/kg cada 3 semanas, incrementa la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta global cuando se administra junto con capecitabina-cisplatino como tratamiento de primera línea para el cáncer gástrico avanzado.[A5] La administración intravenosa de ramucirumab (un antagonista del receptor de VEGF) en dosis de 8 mg/kg cada 2 semanas puede aumentar la supervivencia media de 3,8 a 5,2 meses en el cáncer gástrico avanzado.[A6] El trastuzumab (8 mg/kg por vía intravenosa, en una dosis, seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas) puede mejorar la supervivencia de los cánceres gástricos o de la unión gastroesofágica avanzados HER2 positivos desde 11,1 a 13,8 meses. La radioterapia aislada no es eficaz y en general se utiliza con fines paliativos en presencia de hemorragia, obstrucción o dolor. La terapia génica o de base inmunitaria solo se está investigando de momento en modelos animales.

Métodos generales

El tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico debe prestar mucha atención a la nutrición (alimentación enteral yeyunal o nutrición parenteral total), con corrección de las alteraciones metabólicas que se deban a vómitos o diarrea y tratamiento de las infecciones secundarias a aspiración o peritonitis bacteriana espontánea. El tratamiento de erradicación de *H. pylori* reduce el riesgo de carcinoma gástrico metacrónico aproximadamente dos tercios. Para mantener la permeabilidad de la luz, se puede realizar un tratamiento endoscópico con láser o colocar una prótesis como opción paliativa.

PRONÓSTICO

Un tercio de los pacientes que se someten a una resección quirúrgica curativa están vivos a los 5 años. En conjunto, la supervivencia a los 5 años en enfermos con carcinoma gástrico es inferior al 10%. Los factores pronósticos incluyen localización anatómica y afectación ganglionar. Los tumores gástricos distales sin afectación ganglionar tienen mejor pronóstico que los proximales independientemente de la afectación ganglionar. Otros factores pronósticos incluyen la penetración en profundidad y la aneuploidía del ADN tumoral. Las lesiones de tipo linitis plástica e infiltrantes tienen un pronóstico mucho peor que los pólipos y las masas exofíticas. En el subgrupo de pacientes, sobre todo de origen japonés, con tumores gástricos precoces que se limitan a la mucosa y submucosa, la resección quirúrgica puede resultar curativa y mejora definitivamente la supervivencia a los 5 años por encima del 50%. En realidad, cuando se encuentra un carcinoma gástrico precoz limitado a la mucosa, como alternativa se puede plantear una resección mucosa endoscópica.

Linfoma gástrico

EPIDEMIOLOGÍA

Los linfomas gástricos suponen el 5% de todos los tumores gástricos malignos y su incidencia está aumentando. La mayor parte son linfomas no hodgkinianos (cap. 185) y el estómago es la localización extraganglionar más frecuente de los linfomas no hodgkinianos. Los enfermos con linfoma gástrico suelen ser más jóvenes que los que sufren adenocarcinomas, pero siguen siendo más frecuentes en hombres.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen consultar por signos o síntomas parecidos a los que se encuentran en los adenocarcinomas gástricos. El linfoma gástrico puede ser un tumor primario o secundario a un linfoma diseminado.

Los linfomas B (cap. 185) gástricos son, en general, de células grandes y alto grado. Las variantes de bajo grado se describen sobre todo en relación con la gastritis crónica y se denominan linfomas originados *en el tejido linfoide asociado a las mucosas* (MALT). Las lesiones de tipo MALT se asocian mucho a la infección por *H. pylori*.

DIAGNÓSTICO

Radiológicamente, los linfomas gástricos aparecen como úlceras o masas exofíticas; la aparición de un linfoma que infiltra de forma difusa debe sugerir más un linfoma secundario. Por tanto, en los tránsitos baritados digestivos proximales se reconocen múltiples nódulos o úlceras en los linfomas gástricos primarios y un aspecto típico de linitis plástica (v. anteriormente) en los secundarios. Al igual que sucede en el adenocarcinoma gástrico, se necesita siempre una endoscopia alta para obtener una biopsia y un estudio citológico para establecer el diagnóstico, con una precisión próxima al 90%. Además de la valoración histopatológica convencional, las tinciones con marcadores linfocíticos de tipo inmunoperoxidasa son útiles para el diagnóstico. Lo mismo que ocurre en el adenocarcinoma gástrico, la correcta estadificación del linfoma implica una EE, una tomografía computarizada torácica y abdominopélvica y la biopsia de médula ósea en caso necesario.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento del linfoma difuso de células B grandes gástrico se realiza mejor mediante quimioterapia combinada asociada o no a radioterapia (cap. 185). Para las lesiones de tipo MALT hay que intentar erradicar la infección por *H. pylori* con antibióticos[9] (cap. 139), pero los enfermos con lesiones refractarias confinadas al estómago en ocasiones se pueden curar con la radioquimioterapia (cap. 185).

Otros tumores malignos del estómago

Los leiomiosarcomas, que suponen aproximadamente el 1% de todos los cánceres gástricos, se suelen producir como una masa intramural con ulceración central. Los síntomas incluyen hemorragia con una masa palpable. Estos tumores son relativamente indolentes y la resección quirúrgica consigue una supervivencia a los 5 años de un 50%. Pueden ocasionar metástasis ganglionares y hepáticas. Otros sarcomas gástricos incluyen liposarcomas, fibrosarcomas, miosarcomas y neurosarcomas.

La mayoría de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)[10] se han asociado a mutaciones activadoras del gen *C-kit*; un subgrupo de estos tumores se asocian a mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas *(PDGFR)*. Las mutaciones de *C-kit* se describen también en la leucemia mieloide aguda y crónica (caps. 183 y 184), y aproximadamente el 50% de los GIST responden a imatinib mesilato, que debe seguir administrándose durante 3 años como mínimo.[A7] Si imatinib no proporciona resultados satisfactorios, sunitinib puede incrementar la supervivencia. Si fallan ambos, se puede probar con regorafenib, un inhibidor multicinasa.[11] Los tumores carcinoides (cap. 232) pueden debutar en el estómago y se curan resecándolos si no se han extendido todavía al hígado.

Otros tumores primarios también pueden diseminarse al estómago. Además de los linfomas, otros tumores pueden afectar al estómago, entre ellos los carcinomas primarios de pulmón (cap. 191) y mama (cap. 198), además de los melanomas (cap. 203).

Leiomiomas y tumores benignos

Los leiomiomas, que son tumores benignos de origen muscular, afectan por igual a hombres y mujeres y se localizan por lo general en el tercio medio y distal del estómago. Los leiomiomas pueden crecer hacia la luz con ulceración secundaria y hemorragia. Otra posibilidad es que expandan la serosa con compresión extrínseca. La endoscopia puede mostrar una masa revestida por mucosa o en la que la mucosa está ulcerada. En los estudios radiológicos digestivos altos, los leiomiomas suelen ser lisos con un defecto de relleno intramural asociados o no a ulceración central. Sin embargo, puede ser difícil distinguir los leiomiomas de sus equivalentes malignos con la endoscopia o la radiología y es obligado realizar un estudio histológico. Los leiomiomas sintomáticos se deben resecar, pero los que no tienen síntomas no necesitan tratamiento.

Otros tumores gástricos benignos incluyen lipomas, neurofibromas, linfangiomas, ganglioneuromas y hamartomas, estos últimos asociados al síndrome de Peutz-Jeghers (cap. 193) o la poliposis juvenil (cuando está limitado al estómago).

Adenomas

Los adenomas gástricos y los pólipos hiperplásicos son infrecuentes, pero se pueden encontrar en pacientes de mediana edad o ancianos. Los pólipos pueden ser sésiles o pediculados. Aunque los pólipos adenomatosos gástricos aislados suelen ser asintomáticos, algunos enfermos desarrollan dispepsia, náuseas o hemorragia. Los adenomas gástricos y los pólipos hiperplásicos son lisos y regulares en el tránsito digestivo alto, pero el diagnóstico se debe confirmar con una endoscopia alta y biopsia. Los pólipos pediculados mayores de 2 cm o con síntomas asociados se deben resecar mediante endoscopia con polipectomía con asa y bisturí eléctrico, mientras que los pólipos sésiles de gran tamaño adenomatosos pueden obligar a realizar una resección segmentaria de tipo quirúrgico. Si los pólipos evolucionan hacia un estado intermedio de displasia grave o degeneran en un cáncer, el tratamiento será el mismo que para el adenocarcinoma gástrico.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2074-2084.

A2. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1209-1217.

A3. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol.* 2012;30:2327-2333.

A4. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:36-46.

A5. Ohtsu A, Shah MA, Van Custem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2011;29:3968-3976.

A6. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:31-39.

A7. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307:1265-1272.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

193

NEOPLASIAS DE LOS INTESTINOS DELGADO Y GRUESO

CHARLES D. BLANKE Y DOUGLAS O. FAIGEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEOPLASIAS DEL INTESTINO DELGADO

EPIDEMIOLOGÍA

El intestino delgado constituye la mayoría de la longitud (≈75%) y superficie absorbente (≈90%) del tracto gastrointestinal (GI). A pesar de ello, es una localización poco frecuente de aparición de enfermedad neoplásica, ya que solo el 1-2% de los tumores GI primarios se originan en el duodeno, yeyuno o íleon. De hecho, la mitad de todas las neoplasias del intestino delgado representan patología metastásica de otras zonas, especialmente de otras zonas del tracto GI. Aunque las neoplasias malignas del intestino delgado representan menos del 0,5% de todas las neoplasias, la incidencia de los tumores del intestino delgado (especialmente de los carcinoides) ha aumentado espectacularmente en las últimas décadas, lo que podría deberse al uso de mejores técnicas de diagnóstico. En términos generales, la edad media en el momento del diagnóstico de un tumor del intestino delgado es de 67 años aproximadamente (menor que la de los pacientes con sarcomas y linfomas); las neoplasias son más frecuentes en los hombres y se diagnostican con más frecuencia en afroamericanos que en blancos.

BIOPATOLOGÍA

Anteriormente se pensaba que los adenocarcinomas, que se originan a partir de las glándulas mucosas, eran los tumores más frecuentes del intestino delgado. Actualmente constituyen el 25-33% de las neoplasias del intestino delgado, incluyendo las tumoraciones benignas, y el 40% de todos los tumores malignos. Los adenocarcinomas se originan con más frecuencia en el duodeno (65% de los adenocarcinomas del intestino delgado), a pesar de que el duodeno solo representa una mínima fracción de la longitud del intestino delgado. Se producen con menos frecuencia en el yeyuno y menos aún en el íleon. La mayoría son bien o moderadamente diferenciados.

Los carcinoides del intestino delgado, que derivan de las células enterocromafines de las criptas de Lieberkühn, son actualmente los tumores más frecuentes del intestino delgado, constituyendo hasta el 44% de las neoplasias malignas. Suelen ser bien diferenciados. Al contrario que los tumores glandulares, los carcinoides del intestino delgado tienden a originarse en el íleon distal y hasta un 30% son multifocales. Con menos frecuencia se observan también otros tumores neuroendocrinos del intestino delgado, incluyendo neoplasias bioquímicamente activas como los gastrinomas y los somatostatinomas. Con muy poca frecuencia se presentan verdaderos carcinomas microcíticos de alto grado.

Los tumores malignos del tejido conjuntivo constituyen el 10-17% de las neoplasias del intestino delgado. Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), que derivan de las células intestinales de Cajal o de un precursor común, constituyen aproximadamente el 85% de estas neoplasias (fig. 193-1). Los GIST, al igual que los adenocarcinomas, se originan de forma desproporcionada en el duodeno, y el propio intestino delgado es la segunda localización primaria en frecuencia de estas neoplasias mesenquimatosas (el 33% derivan del intestino delgado). Morfológicamente, los GIST parecen con frecuencia leiomiosarcomas (fig. 193-2), aunque se pueden diferenciar por la expresión de la proteína Kit (CD117). Con mucha menor frecuencia se ven otros sarcomas del intestino delgado como los leiomiosarcomas verdaderos (cap. 202).

Los linfomas GI primarios son la variación linfomatosa extraganglionar más frecuente, siendo el intestino delgado la segunda localización GI en frecuencia de dichos tumores (cap. 185). Los linfomas representan aproximadamente el 8% de las neoplasias del intestino delgado. El íleon, rico en folículos linfoides submucosos, es la localización más frecuente del intestino delgado. Los tumores pueden ser de bajo

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento del linfoma difuso de células B grandes gástrico se realiza mejor mediante quimioterapia combinada asociada o no a radioterapia (cap. 185). Para las lesiones de tipo MALT hay que intentar erradicar la infección por *H. pylori* con antibióticos[9] (cap. 139), pero los enfermos con lesiones refractarias confinadas al estómago en ocasiones se pueden curar con la radioquimioterapia (cap. 185).

Otros tumores malignos del estómago

Los leiomiosarcomas, que suponen aproximadamente el 1% de todos los cánceres gástricos, se suelen producir como una masa intramural con ulceración central. Los síntomas incluyen hemorragia con una masa palpable. Estos tumores son relativamente indolentes y la resección quirúrgica consigue una supervivencia a los 5 años de un 50%. Pueden ocasionar metástasis ganglionares y hepáticas. Otros sarcomas gástricos incluyen liposarcomas, fibrosarcomas, miosarcomas y neurosarcomas.

La mayoría de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)[10] se han asociado a mutaciones activadoras del gen *C-kit*; un subgrupo de estos tumores se asocian a mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas *(PDGFR)*. Las mutaciones de *C-kit* se describen también en la leucemia mieloide aguda y crónica (caps. 183 y 184), y aproximadamente el 50% de los GIST responden a imatinib mesilato, que debe seguir administrándose durante 3 años como mínimo.[A7] Si imatinib no proporciona resultados satisfactorios, sunitinib puede incrementar la supervivencia. Si fallan ambos, se puede probar con regorafenib, un inhibidor multicinasa.[11] Los tumores carcinoides (cap. 232) pueden debutar en el estómago y se curan resecándolos si no se han extendido todavía al hígado.

Otros tumores primarios también pueden diseminarse al estómago. Además de los linfomas, otros tumores pueden afectar al estómago, entre ellos los carcinomas primarios de pulmón (cap. 191) y mama (cap. 198), además de los melanomas (cap. 203).

Leiomiomas y tumores benignos

Los leiomiomas, que son tumores benignos de origen muscular, afectan por igual a hombres y mujeres y se localizan por lo general en el tercio medio y distal del estómago. Los leiomiomas pueden crecer hacia la luz con ulceración secundaria y hemorragia. Otra posibilidad es que expandan la serosa con compresión extrínseca. La endoscopia puede mostrar una masa revestida por mucosa o en la que la mucosa está ulcerada. En los estudios radiológicos digestivos altos, los leiomiomas suelen ser lisos con un defecto de relleno intramural asociados o no a ulceración central. Sin embargo, puede ser difícil distinguir los leiomiomas de sus equivalentes malignos con la endoscopia o la radiología y es obligado realizar un estudio histológico. Los leiomiomas sintomáticos se deben resecar, pero los que no tienen síntomas no necesitan tratamiento.

Otros tumores gástricos benignos incluyen lipomas, neurofibromas, linfangiomas, ganglioneuromas y hamartomas, estos últimos asociados al síndrome de Peutz-Jeghers (cap. 193) o la poliposis juvenil (cuando está limitado al estómago).

Adenomas

Los adenomas gástricos y los pólipos hiperplásicos son infrecuentes, pero se pueden encontrar en pacientes de mediana edad o ancianos. Los pólipos pueden ser sésiles o pediculados. Aunque los pólipos adenomatosos gástricos aislados suelen ser asintomáticos, algunos enfermos desarrollan dispepsia, náuseas o hemorragia. Los adenomas gástricos y los pólipos hiperplásicos son lisos y regulares en el tránsito digestivo alto, pero el diagnóstico se debe confirmar con una endoscopia alta y biopsia. Los pólipos pediculados mayores de 2 cm o con síntomas asociados se deben resecar mediante endoscopia con polipectomía con asa y bisturí eléctrico, mientras que los pólipos sésiles de gran tamaño adenomatosos pueden obligar a realizar una resección segmentaria de tipo quirúrgico. Si los pólipos evolucionan hacia un estado intermedio de displasia grave o degeneran en un cáncer, el tratamiento será el mismo que para el adenocarcinoma gástrico.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2074-2084.

A2. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1209-1217.

A3. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol.* 2012;30:2327-2333.

A4. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:36-46.

A5. Ohtsu A, Shah MA, Van Custem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2011;29:3968-3976.

A6. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:31-39.

A7. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307:1265-1272.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

193

NEOPLASIAS DE LOS INTESTINOS DELGADO Y GRUESO

CHARLES D. BLANKE Y DOUGLAS O. FAIGEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEOPLASIAS DEL INTESTINO DELGADO

EPIDEMIOLOGÍA

El intestino delgado constituye la mayoría de la longitud (≈75%) y superficie absorbente (≈90%) del tracto gastrointestinal (GI). A pesar de ello, es una localización poco frecuente de aparición de enfermedad neoplásica, ya que solo el 1-2% de los tumores GI primarios se originan en el duodeno, yeyuno o íleon. De hecho, la mitad de todas las neoplasias del intestino delgado representan patología metastásica de otras zonas, especialmente de otras zonas del tracto GI. Aunque las neoplasias malignas del intestino delgado representan menos del 0,5% de todas las neoplasias, la incidencia de los tumores del intestino delgado (especialmente de los carcinoides) ha aumentado espectacularmente en las últimas décadas, lo que podría deberse al uso de mejores técnicas de diagnóstico. En términos generales, la edad media en el momento del diagnóstico de un tumor del intestino delgado es de 67 años aproximadamente (menor que la de los pacientes con sarcomas y linfomas); las neoplasias son más frecuentes en los hombres y se diagnostican con más frecuencia en afroamericanos que en blancos.

BIOPATOLOGÍA

Anteriormente se pensaba que los adenocarcinomas, que se originan a partir de las glándulas mucosas, eran los tumores más frecuentes del intestino delgado. Actualmente constituyen el 25-33% de las neoplasias del intestino delgado, incluyendo las tumoraciones benignas, y el 40% de todos los tumores malignos. Los adenocarcinomas se originan con más frecuencia en el duodeno (65% de los adenocarcinomas del intestino delgado), a pesar de que el duodeno solo representa una mínima fracción de la longitud del intestino delgado. Se producen con menos frecuencia en el yeyuno y menos aún en el íleon. La mayoría son bien o moderadamente diferenciados.

Los carcinoides del intestino delgado, que derivan de las células enterocromafines de las criptas de Lieberkühn, son actualmente los tumores más frecuentes del intestino delgado, constituyendo hasta el 44% de las neoplasias malignas. Suelen ser bien diferenciados. Al contrario que los tumores glandulares, los carcinoides del intestino delgado tienden a originarse en el íleon distal y hasta un 30% son multifocales. Con menos frecuencia se observan también otros tumores neuroendocrinos del intestino delgado, incluyendo neoplasias bioquímicamente activas como los gastrinomas y los somatostatinomas. Con muy poca frecuencia se presentan verdaderos carcinomas microcíticos de alto grado.

Los tumores malignos del tejido conjuntivo constituyen el 10-17% de las neoplasias del intestino delgado. Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), que derivan de las células intestinales de Cajal o de un precursor común, constituyen aproximadamente el 85% de estas neoplasias (fig. 193-1). Los GIST, al igual que los adenocarcinomas, se originan de forma desproporcionada en el duodeno, y el propio intestino delgado es la segunda localización primaria en frecuencia de estas neoplasias mesenquimatosas (el 33% derivan del intestino delgado). Morfológicamente, los GIST parecen con frecuencia leiomiosarcomas (fig. 193-2), aunque se pueden diferenciar por la expresión de la proteína Kit (CD117). Con mucha menor frecuencia se ven otros sarcomas del intestino delgado como los leiomiosarcomas verdaderos (cap. 202).

Los linfomas GI primarios son la variación linfomatosa extraganglionar más frecuente, siendo el intestino delgado la segunda localización GI en frecuencia de dichos tumores (cap. 185). Los linfomas representan aproximadamente el 8% de las neoplasias del intestino delgado. El íleon, rico en folículos linfoides submucosos, es la localización más frecuente del intestino delgado. Los tumores pueden ser de bajo

booksmedicos.org



FIGURA 193-1. Tumor del estroma gastrointestinal del intestino delgado con ulceración.

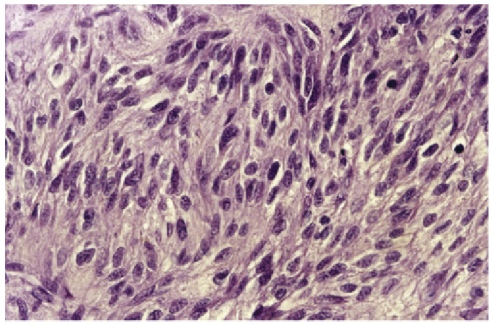

FIGURA 193-2. Aspecto microscópico de un tumor del estroma gastrointestinal.

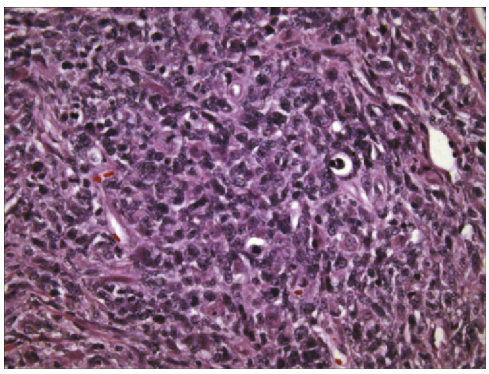

FIGURA 193-3. Aspecto microscópico de un linfoma no hodgkiniano del intestino delgado. (Por cortesía del Dr. M. K. Washington.)

o de alto grado y pueden originarse de linfocitos B o T precursores. La gran mayoría son tumores no hodgkinianos (fig. 193-3). Los linfomas del intestino delgado pueden ser también la manifestación de una auténtica enfermedad sistémica.

El melanoma maligno (cap. 203) también puede desarrollarse como un tumor primario de la mucosa del intestino delgado que se origina probablemente de neuroblastos de Schwann asociados con la inervación digestiva. Además, el intestino delgado es la localización GI más frecuente de metástasis de melanoma.

Por último, diversos tumores benignos frecuentes pueden originarse en el intestino delgado, tales como adenomas, leiomiomas y lipomas. Los desmoides, que se ven con más frecuencia en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF), los hamartomas y los hemangiomas son relativamente poco frecuentes. Los tumores benignos son más frecuentes en el intestino delgado distal.

El intestino delgado se puede ver afectado también por cánceres avanzados de otras localizaciones por invasión directa, extensión de metástasis peritoneales o por siembra hematógena. Como hemos comentado, el intestino delgado es la localización GI más frecuente de metástasis de melanomas; también la afectación es bastante frecuente en el caso de neoplasias ováricas, de mama, de pulmón y otras neoplasias GI.

Patologías predisponentes

La enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 141) y algunos factores ambientales (p. ej., alimentos en salazón, alcohol) predisponen a padecer adenocarcinomas del intestino delgado. Los datos sobre la obesidad y la exposición al tabaco son contradictorios. Además, muchos de los síndromes de poliposis se asocian a neoplasias del intestino delgado. La más notable, la PAF (v. más adelante), se asocia a adenomas y carcinomas del duodeno y yeyuno, pero especialmente en las regiones ampular y periampular. Al menos el 90% de los pacientes con PAF desarrollan adenomas en el duodeno, y hasta un 10% desarrolla cáncer. El riesgo de cáncer está relacionado con el número de pólipos, su tamaño y tipo histológico, y la presencia de displasia de alto grado. Los pacientes con PAF deben ser sometidos regularmente a detección sistemática de neoplasias duodenales mediante endoscopia realizada con endoscopios con visión anterógrada y retrógrada, que deben comenzar más o menos en el momento de la colectomía y repetirse a intervalos de 1 a 5 años, en dependencia de la presencia y el grado de poliposis duodenal. Los pacientes con poliposis asociada a *MUTYH* igualmente desarrollarán neoplasias duodenales y también deben ser sometidos a cribado. Los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCRHNP) también presentan un riesgo alto de adenocarcinoma del intestino delgado, que puede ser la primera manifestación de su enfermedad. Los cánceres de intestino delgado asociados a CCRHNP pueden presentarse a edad joven (mediana, 39 años) y se producen con una frecuencia decreciente de duodeno a íleon, presentándose aproximadamente el 50% en el duodeno. Se debe considerar iniciar el cribado a los 30 años de edad. Los pacientes con enfermedad celíaca presentan un mayor riesgo de linfomas del intestino delgado y corren un riesgo casi 35 veces mayor de desarrollar adenocarcinomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más frecuente de los tumores del intestino delgado es el dolor abdominal, especialmente en aquellos que son verdaderos cánceres. Síntomas menos frecuentes son la pérdida de peso, náuseas, sangrado GI y síntomas relacionados con perforación. Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan obstrucción GI, y los tumores duodenales periampulares pueden producir ictericia obstructiva. La mayor parte de las neoplasias malignas son sintomáticas, mientras que los tumores benignos pueden ser asintomáticos hasta en la mitad de los pacientes. Los tumores carcinoides del intestino delgado suelen ser asintomáticos, aunque en los casos de enfermedad avanzada pueden secretar aminas bioactivas, que pueden producir enrojecimiento facial, diarrea, sibilancias y finalmente síntomas de insuficiencia cardíaca derecha (relacionadas con la fibrosis valvular) (cap. 232). Esto es más frecuente en los tumores que se originan en yeyuno e íleon. Los tumores benignos suelen ser hallazgos incidentales, aunque en algunos casos el crecimiento intraluminal puede llegar a producir síntomas de obstrucción y algunos pueden crecer hasta un tamaño tan grande que lleguen a ulcerarse y sangren.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con tumores del intestino delgado, la exploración física suele ser poco llamativa, aunque puede existir una masa palpable y, en los casos más avanzados, ascitis. Como se ha comentado previamente, los pacientes con neoplasias periampulares pueden presentar ictericia mucocutánea. Pueden existir signos de obstrucción como hiperperistaltismo y en los pacientes con linfomas también puede existir esplenomegalia u otros signos de afectación sistémica, como linfoadenopatías. En las pruebas de laboratorio se puede observar anemia ferropénica o elevación de enzimas hepáticas (lo último es especialmente frecuente en los pacientes con metástasis hepáticas u obstrucción biliar). En los adenocarcinomas de intestino delgado pueden estar elevadas las concentraciones séricas del antígeno carcinoembrionario (CEA), un marcador tumoral, especialmente en los casos avanzados, aunque no es suficientemente sensible ni específico para su uso diagnóstico rutinario. Los pacientes con tumores neuroendocrinos pueden presentar concentraciones altas de serotonina, cromogranina A, aminas bioactivas específicas del tumor (p. ej., gastrina) o ácido 5-hidroxiindolacético en orina. En algunas variantes de linfomas intestinales se pueden observar fragmentos de las cadenas pesadas de inmunoglobulina A en suero y orina.

El uso de técnicas de imagen adecuadas es fundamental tanto para el diagnóstico como para la estadificación de las neoplasias del intestino delgado, aunque no hay un método que sea claramente superior. Las técnicas radiológicas estándares útiles son las del tracto GI alto con seguimiento a través del intestino delgado (útiles para demostrar tanto tumoraciones como posibles defectos mucosos), la angiografía (que puede mostrar una zona de sangrado o un refuerzo tumoral en determinadas neoplasias) y la enteroclisis por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) (los estudios con doble contraste son sensibles y específicos para las masas del intestino delgado). La ecografía transabdominal y la TC estándares pueden indicar una masa primaria además de las metástasis; la RM parece superior a la TC para detectar y caracterizar las metástasis hepáticas.

Los tumores neuroendocrinos primarios y sus metástasis suelen ser visibles en las gammagrafías con octreótido marcado con indio-111. Diversos tipos histológicos pueden presentar captación en la tomografía por emisión de positrones (PET). La PET aún no tiene un papel bien definido en el diagnóstico de la mayoría de los tumores malignos del intestino delgado, aunque la exploración con PET es útil en los GIST para monitorizar la respuesta al tratamiento sistémico (v. más adelante). Las radiografías simples rara vez son lo suficientemente específicas para conducir al diagnóstico, pero pueden mostrar obstrucción intestinal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La endoscopia mediante cápsula utiliza un dispositivo endoscópico inalámbrico que permite la exploración mediante imagen mínimamente invasiva del intestino delgado. El sistema está formado por una cámara-cápsula (un dispositivo ingerible que funciona con una batería integrada que transmite dos imágenes por segundo), un receptor que el paciente lleva en un cinturón y una estación de trabajo informatizada para descargar y visualizar las imágenes. Las principales indicaciones de la endoscopia con cápsula son la valoración del sangrado GI oculto y de la enfermedad de Crohn. En aproximadamente el 2-3% de los pacientes en los que se realiza endoscopia mediante cápsula por sangrado GI oculto se encuentran tumores, que pueden ser más frecuentes en los pacientes más jóvenes. Los tumores que se detectan son linfomas, adenocarcinomas, metástasis, tumores carcinoides y GIST. La endoscopia mediante cápsula se ha utilizado también para la exploración del intestino delgado en los pacientes con PAF y síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), aunque no se ha establecido su utilidad clínica en el cribado rutinario de estos pacientes.

La enteroscopia profunda comprende un grupo de técnicas relacionadas que facilitan la intubación profunda del intestino delgado con endoscopios largos. El intestino delgado puede explorarse por vía anterógrada (a través de la boca) o por vía retrógrada (a través del colon), lo que permite examinar la mayor parte del intestino delgado. Aunque es más invasiva que la endoscopia mediante cápsula, la enteroscopia profunda tiene un rendimiento diagnóstico similar, pero permite obtener muestras de tejido (biopsias) y realizar tratamientos como polipectomías y control de hemorragias.

Vigilancia

Los pacientes con PAF, poliposis asociada a *MUTYH*, SPJ y probablemente CCRHNP precisan vigilancia regular del intestino delgado, con recomendaciones específicas como se señaló anteriormente. Los pacientes con adenomas esporádicos del intestino delgado y posiblemente con tumores carcinoides deben someterse a una colonoscopia, ya que presentan un riesgo alto de neoplasias del colon. No existen directrices específicas para el seguimiento de los pacientes a los que se les han resecado adenocarcinomas del intestino delgado.

Estadificación

Los sistemas de estadificación de los tumores del intestino delgado varían según los tipos histológicos. Los adenocarcinomas y, más recientemente, los tumores neuroendocrinos y los GIST se clasifican en estadios empleando diferentes clasificaciones según el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer para tumores malignos. Los linfomas no hodgkinianos intestinales, tanto los primarios como los que forman parte de un proceso sistémico, se clasifican según el sistema modificado de Ann Arbor utilizado originalmente en la enfermedad de Hodgkin (cap. 185).

TRATAMIENTO

Tto

En general, la extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección de la mayoría de los tumores localizados del intestino delgado. La magnitud de la extirpación precisa depende de la localización e histología del tumor. Los adenocarcinomas que afectan a la primera y segunda partes del duodeno requieren pancreatoduodenectomía, mientras que los localizados en el intestino delgado más distal se pueden tratar mediante resección segmentaria o local ampliada, incluyendo los ganglios linfáticos regionales. Los tumores neuroendocrinos de bajo grado se deben tratar mediante resección en bloque, incluyendo igualmente los ganglios linfáticos regionales. Los GIST, que rara vez se extienden a los ganglios linfáticos regionales, se pueden tratar mediante extirpación sin linfadenectomía (excepto en los casos con afectación macroscópica de los ganglios linfáticos). En los linfomas se puede ofrecer la cirugía primaria para los tumores malignos en estadios bajos y también puede ser necesaria para las complicaciones de la enfermedad (p. ej., invaginación). El manejo local de los tumores benignos del intestino delgado varía desde la observación (para lipomas descubiertos accidentalmente) a la polipectomía endoscópica (adenomas pequeños), hasta la pancreatoduodenectomía (adenomas vellosos periampulares) (v. vídeo 193-2).

La necesidad y tipos de tratamiento adyuvante también varían. Los tumores benignos resecados completamente no precisan tratamiento adicional. Los adenocarcinomas se suelen tratar de acuerdo a los principios desarrollados para el cáncer colorrectal, y algunos expertos aconsejan quimioterapia sistémica basada en fluoropirimidinas, al menos para los pacientes con afectación ganglionar. En antiguos estudios retrospectivos no se demostró que el tratamiento sistémico adyuvante tuviera efectos beneficiosos, pero a pesar de ello su uso casi se ha triplicado en las dos últimas décadas. En ocasiones se ha recomendado la quimiorradioterapia en los pacientes con adenocarcinomas duodenales avanzados localmente. Hasta el momento, ningún ensayo clínico aleatorizado ha mostrado que una estrategia u otra sea superior. Los cánceres neuroendocrinos de bien a moderadamente diferenciados completamente extirpados no precisan terapia adyuvante. El tratamiento postoperatorio con mesilato de imatinib reduce claramente las recidivas de los GIST de riesgo alto (grado A);[A1] se ha demostrado un efecto beneficioso sobre la supervivencia en pacientes con neoplasias primarias gástricas y extragástricas. Seguimos sin saber cuáles son la dosis y la duración ideales del tratamiento. No tiene un papel definido en el tratamiento postoperatorio de otros tumores mesenquimatosos. Los linfomas tratados solo con extirpación quirúrgica presentan altas tasas de recidiva, aconsejándose la quimioterapia sistémica para las variantes de alto grado; algunos expertos también recomiendan la quimioterapia para los subtipos de bajo grado.

Los pacientes con adenocarcinomas avanzados del intestino delgado se suelen tratar con regímenes de quimioterapia sistémica de eficacia conocida frente a cánceres de histología similar de origen en el colon. Sin embargo, hay escasos datos a favor de cualquier régimen específico y no vienen derivados de ensayos clínicos aleatorizados. Aproximadamente el 90% de los pacientes con GIST incurables presentan un control duradero de la enfermedad cuando se tratan con mesilato de imatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa, y recientemente ha mejorado la mediana de supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica desde aproximadamente 18 meses a 5 años.

Los pacientes con linfomas del intestino delgado se pueden tratar con el tipo de quimioterapia que es eficaz en tumores similares que se originan fuera del tracto GI.

PRONÓSTICO

En general, los pacientes con adenocarcinomas del intestino delgado tienen un peor pronóstico que aquellos con tumores glandulares del colon en estadio similar. Además, los pacientes con tumores duodenales primarios pueden tener peor pronóstico que los que presentan cánceres del intestino delgado más distales. Generalmente, las tasas de supervivencia a los 5 años oscilan entre el 4% en el caso de los pacientes con metástasis y el 80% en los pacientes con enfermedad en estadios iniciales confinada a la pared del intestino delgado. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con carcinoides del intestino delgado es superior al 50%. Antes de la introducción al imatinib, los pacientes a los que se les había extirpado GIST del intestino delgado presentaban tasas de recidivas de hasta el 90% o superiores, según el tamaño del tumor, la localización exacta y las tasas mitóticas, y los pacientes con tumores más distales presentaban un pronóstico peor que los pacientes con tumores duodenales primarios. Los pacientes con recidivas fallecen de forma casi invariable dentro de los 2 años siguientes ya que la cirugía de rescate y la quimioterapia sistémica no resultan eficaces. La verdadera esperanza de vida en esta era de uso de imatinib en el postoperatorio es desconocida, pero la mediana de supervivencia de los pacientes con GIST avanzados probablemente sea superior a los 5 años. Los linfomas del intestino delgado presentan tasas de supervivencia a los 5 años que superan el 60%, aunque esto es muy variable y depende del subtipo histológico.

NEOPLASIAS DEL INTESTINO GRUESO

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuente en EE. UU. En los casos que se ha extendido más allá de los ganglios linfáticos regionales suele ser la mayor parte de las veces incurable, y el CCR sigue siendo la segunda causa de muerte por enfermedad neoplásica. El riesgo de por vida de desarrollo de CCR en el paciente promedio es de aproximadamente 1 cada 18-20.

EPIDEMIOLOGÍA

Casi tres cuartas partes de los cánceres del intestino grueso se originan en la zona proximal (es decir, tienen origen en el colon). Aunque el CCR es principalmente una patología de las personas mayores (mediana de edad, ≈73 años), cerca del 10% de los casos se produce en personas de menos de 50 años de edad. La incidencia y mortalidad del CCR han disminuido en conjunto en los últimos tiempos, aunque la incidencia ha ido en aumento en los pacientes más jóvenes. Las tasas de incidencia de los cánceres del lado derecho han ido disminuyendo también, probablemente, aunque no solo, debido a la eficacia de la detección en el intestino grueso distal mediante la sigmoidoscopia flexible. El CCR es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres y en afroamericanos que en blancos. Los hombres desarrollan CCR un promedio de 5 a 10 años antes que las mujeres; igualmente, los cánceres del intestino grueso tienden a aparecer un promedio de 5 a 10 años antes en afroamericanos que en blancos. Existe una variación geográfica significativa en la incidencia, probablemente debida más a factores medioambientales que a genéticos, como sugieren los estudios sobre migración.

BIOPATOLOGÍA

Entre el 96 y el 98% de los CCR son adenocarcinomas. Otros tipos histológicos menos frecuentes son tumores neuroendocrinos, carcinomas epidermoides, linfomas y sarcomas (incluidos los GIST). A menudo se identifican neoplasias compuestas, especialmente adenocarcinomas con diferenciación neuroendocrina.

Los adenocarcinomas derivan de epitelio glandular cólico del revestimiento mucoso colorrectal. Presentan una frecuencia similar en hombres y en mujeres y son más frecuentes en el colon sigmoide. Los adenocarcinomas se presentan con más frecuencia en un estadio localizado o con ganglios regionales. Aproximadamente dos terceras partes son de grado moderado. La mayoría son no mucinosos aunque el fenotipo mucinoso constituye hasta una quinta parte de todos los CCR. Otra variante es el auténtico carcinoma en anillo de sello, que se identifica por grandes cantidades de

booksmedicos.org

TABLA 193-1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SÍNDROMES DE CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO

SÍNDROME	HISTOLOGÍA DE LOS PÓLIPOS	DISTRIBUCIÓN DE LOS PÓLIPOS	EDAD DE APARICIÓN	RIESGO DE CÁNCER DE COLON	LESIÓN GENÉTICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	LESIONES ASOCIADAS
Poliposis adenomatosa familiar	Adenoma	Intestino grueso, duodeno	16 años (rango, 8-34 años)	100%	5q (gen *APC*)	Rectorragia, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Desmoides, HCEPR
Síndrome de Peutz-Jeghers	Hamartoma	Intestino grueso y delgado	Primera década	Ligeramente superior a la media	19p *(STK11)*	Posibilidad de rectorragia, dolor abdominal, invaginación	Manchas pigmentadas melánicas orocutáneas, otros tumores
Poliposis asociada a *MUTYH*	Adenoma	Intestino grueso, duodeno	45-50 años (rango, 13-60 años)	75% (rango, 50-100%)	1p (gen *MUTYH*)	Rectorragia, dolor abdominal, obstrucción intestinal	HCEPR, osteomas
Poliposis juvenil	Hamartoma (poco frecuente, adenoma)	Intestino grueso y delgado	Primera década	≈9%	*PTEN, SMAD4, BMPR1*	Posibilidad de rectorragia, dolor abdominal, invaginación	MAV pulmonares
Cáncer colorrectal hereditario no polipósico	Adenoma	Intestino grueso	40 años (rango, 18-65 años)	30%	Genes de reparación de errores de emparejamiento*	Rectorragia, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Otros tumores (p. ej., ovario, útero, páncreas, estómago)

*Incluyen *hMSH2, hMSH3, hMSH6, hMLH1, hPMS1* y *hPMS2*.
HCEPR = hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina; MAV = malformación arteriovenosa.

células tumorales individuales con desplazamiento del núcleo por mucina intracitoplásmica. Los datos sobre un posible pronóstico menos favorable de los tumores mucinosos son controvertidos, aunque la histología de las células en anillo de sello se asocia claramente a las lesiones avanzadas y/o un pronóstico más desfavorable.

Los cánceres neuroendocrinos pueden presentar diversos tipos histológicos, desde anodinos carcinoides bien diferenciados a carcinomas microcíticos de alto grado. Los verdaderos carcinomas constituyen el segundo subtipo histológico más frecuente de CCR. Son más frecuentes en no blancos y constituyen la gran mayoría de los tumores malignos epiteliales distintos del adenocarcinoma.

Los carcinoides del intestino distal no son activos hormonalmente. Los cánceres neuroendocrinos no carcinoides suelen ser de alto grado y con frecuencia presentan metástasis hepáticas y otras metástasis a distancia.

Los carcinomas epidermoides son, en conjunto, poco frecuentes, pero aún constituyen hasta una cuarta parte de los CCR. La mayoría son del subtipo convencional. Son más frecuentes en mujeres y en hispanos. Los carcinomas epidermoides se localizan en más del 90% de los casos en el recto y suelen ser moderadamente o mal diferenciados. Curiosamente, suelen presentarse como cánceres localizados, independientemente del grado de diferenciación.

Los carcinomas medulares, que son más frecuentes en el lado derecho y se observan sobre todo en mujeres mayores, suelen afectar menos a los ganglios linfáticos. La mayoría de ellos muestran inestabilidad de microsatélite y suelen tener un pronóstico relativamente mejor.

Los linfomas colorrectales primarios son bastante raros, representando el 10-20% de todos los linfomas GI, pero menos del 1% de los CCR. Son mucho más frecuentes en hombres y en las personas de edad avanzada. El ciego es el sitio de origen más frecuente. Los tumores provienen generalmente de linfocitos B.

Los sarcomas del intestino grueso no tienen predilecciones de género ni raciales. Más del 50% se han clasificado como leiomiosarcomas, que se localizan con más frecuencia en el recto. Por lo general se diagnostican en un estadio localizado, independientemente del grado, aunque aproximadamente el 40% son realmente poco diferenciados. Otros tipos histológicos que se observan en el intestino grueso son los sarcomas de Kaposi y los GIST; muchos de los tumores distales denominados previamente *leiomiosarcomas* en registros más antiguos probablemente eran en realidad GIST.

Situaciones predisponentes

Entre las situaciones que predisponen al desarrollo de neoplasias del colon se encuentran la edad (ya comentado previamente), sexo, raza, enfermedad inflamatoria intestinal, antecedentes familiares[1] y determinados síndromes hereditarios. No obstante, los síndromes de cáncer determinados genéticamente solo representan un pequeño porcentaje de los CCR (v. más adelante). Es frecuente observar pacientes con familiares de primer grado afectados de neoplasias del colon (adenomas o carcinomas). Los pacientes con un familiar de primer grado afectado por cáncer de colon y recto muestran un riesgo dos o tres veces mayor de desarrollar un tumor maligno, y este riesgo se eleva hasta cinco o seis veces cuando son dos los familiares de primer grado afectados. Los pacientes con familiares con adenomas se enfrentan a un riesgo 1,8 veces superior de CCR, riesgo que aumenta a 2,6 cuando el familiar tiene menos de 60 años de edad.

Los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (cap. 141) presentan un alto riesgo de CCR en proporción a la cantidad de colon afectado y a la duración de la enfermedad.[2] Por ejemplo, el adenocarcinoma del colon es 10-20 veces más frecuente en los pacientes con colitis ulcerosa que en la población general. Entre el 2 y el 4% de los pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución desarrollan este tipo de tumor maligno y la incidencia acumulada a lo largo de 25 años es aproximadamente del 12%. En general, la incidencia del adenocarcinoma colorrectal es un 60% mayor en las personas con enfermedad intestinal inflamatoria que en la población general y se ha mantenido estable con el paso del tiempo. Los pacientes con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria parecen tener un riesgo aún mayor. En los pacientes con colitis de Crohn, aquellos con enfermedad extensa que afecta a más de un tercio del colon tienen un riesgo mayor (de seis a ocho veces mayor), similar al de los pacientes con colitis ulcerosa. La proctitis aislada no es un factor de riesgo. Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn extensa deben ser sometidos a una colonoscopia de cribado anual o bianual comenzando 8-10 años tras el inicio de la enfermedad. Durante la colonoscopia, se puede usar un aerosol de colorante para identificar las zonas sospechosas y se obtienen varias biopsias (al menos 32 en el caso de la pancolitis) centrándose en las lesiones sospechosas. Esto tiene por objetivo identificar la presencia de displasia. La presencia de displasia de alto grado, de cualquier displasia en una masa o lesión que no se pueda extirpar por vía endoscópica o de displasia multifocal de bajo grado debería ser indicación de colectomía.

También presentan un mayor riesgo los pacientes en los que se realiza una ureterocolostomía y los pacientes con acromegalia. Los estudios de casos-controles sugieren que la obesidad, la baja actividad física, fumar, ingesta excesiva de alcohol y dietas con poca fibra aumentan el riesgo de CCR. Los pacientes con bacteriemia o endocarditis por *Streptococcus bovis* presentan tasas más altas de CCR, por lo que se les debería realizar una colonoscopia.

Síndromes de poliposis

Se han identificado diversas patologías genéticas definidas dominantes y recesivas que transmiten un aumento del riesgo de CCR (tabla 193-1). Estas incluyen el síndrome de PAF, poliposis asociada a *MUTYH,* SPJ, poliposis juvenil, síndrome de hamartoma *PTEN* y síndrome de Cronkhite-Canada.

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

La PAF es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por el desarrollo de entre cientos y miles de pólipos adenomatosos y de CCR a la edad de 40 años (fig. 193-4). Las estimaciones de la prevalencia de la enfermedad son de 1 de cada 8.000-15.000 nacimientos.



FIGURA 193-4. Pieza de colon extirpada tapizada con cientos de pólipos adenomatosos de un paciente con poliposis adenomatosa familiar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad, que es autosómica dominante y de penetración incompleta, se ha localizado en el gen de la poliposis adenomatosa familiar *(APC)* localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21). El *APC* es un gen supresor de tumores que resulta un regulador fundamental en el crecimiento de las células epiteliales intestinales. Las mutaciones hereditarias suelen dar lugar a productos génicos truncados. Los pacientes con el síndrome familiar heredan una copia mutante del gen *APC;* cuando se desarrolla una mutación inactivadora en el otro alelo del gen *APC,* se pierde el control del crecimiento de las células del epitelio de la mucosa y se desarrollan pólipos. Los pacientes con este síndrome familiar heredan una copia mutante del *APC* y cuando el otro alelo del gen sufre una mutación con pérdida de función, el crecimiento de las células epiteliales mucosas deja de ser normal y aparecen pólipos. Pueden explicarse en parte los fenotipos variables a las diferentes localizaciones de la mutación del *APC,* observándose PAF atenuada cuando existen mutaciones en los extremos 5' y 3' del gen.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los adenomas comienzan a aparecer en la segunda década de la vida y los síntomas digestivos entre la tercera y cuarta. Los pólipos se distribuyen de forma relativamente regular por todo el colon, aunque se describe un ligero predominio en el colon distal. Casi todos los pacientes con PAF desarrollan un carcinoma colorrectal evidente a los 40 años si no se tratan. Se encuentran pólipos gástricos en el 30-100% de los pacientes y adenomas duodenales en el 45-90%. Se desarrolla un cáncer duodenal periampular en un 10% de los casos. Las lesiones del intestino delgado distales al duodeno no suelen malignizarse. En la PAF atenuada se desarrollan menos de 100 adenomas en el colon, existe predominio por el colon derecho y los cánceres se desarrollan aproximadamente 10 años más tarde. Las pruebas genéticas pueden identificar la mutación en hasta el 85% de los individuos afectados y es útil para el cribado familiar.

TRATAMIENTO Tto

La principal opción terapéutica es la proctocolectomía total con ileostomía convencional o anastomosis ileoanal (derivación). Las personas con mutaciones del gen *APC* y en los que no se identifica la mutación pero existe PAF clínica en sus familias deben ser sometidos a estudios de detección selectiva mediante sigmoidoscopia anual a partir de los 10-12 años de edad. En las familias con mutaciones *APC* conocidas, los individuos que dan negativo en la prueba no precisan una vigilancia mayor pero se recomienda la detección sistemática de riesgo rutinaria. Los pacientes con PAF deben ser sometidos a cribado de poliposis duodenal con endoscopia alta a partir de los 20 años de edad, con vigilancia posterior en dependencia de la cantidad de pólipos y la histología. Se puede considerar la posibilidad de inhibir la ciclooxigenasa 2 con sulindac o celecoxib en los pacientes con adenomas del intestino delgado o de lo que queda del recto. Se ha comprobado igualmente que la administración de suplementos de ácido eicosapentanoico reduce los pólipos en lo que queda del recto.

SÍNDROME DE GARDNER

El síndrome de Gardner es un subtipo fenotípico de PAF que está producido también por mutaciones en el gen *APC*. Se distingue de la PAF por la presencia de manifestaciones extraintestinales, como osteomas (sobre todo mandibulares), tumores de tejidos blandos (incluidos lipomas, quistes sebáceos y fibrosarcomas), dientes supernumerarios, tumores desmoides, fibromatosis mesentérica e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina. La distinción fenotípica entre el síndrome de Gardner y la PAF parece ser consecuencia de variaciones en la localización de la mutación del *APC,* de la presencia de genes modificadores y de factores ambientales. Los pólipos adenomatosos del síndrome de Gardner tienen la misma capacidad de malignizarse que los de la PAF, de manera que las recomendaciones para el tratamiento y detección selectiva del CCR son las mismas.

SÍNDROME DE TURCOT

La característica del síndrome de Turcot es la combinación de poliposis colorrectal y enfermedades malignas del sistema nervioso central. Las mutaciones del gen *APC* explican dos tercios de los casos y el tercio restante se debe a mutaciones en los genes de reparación de desajustes en el ADN que también están mutados en el CCRHNP. Las manifestaciones del sistema nervioso central incluyen meduloblastomas, glioblastomas y ependimomas.

CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO

El CCRHNP, también denominado síndrome de Lynch, es el síndrome de CCR hereditario más frecuente y supone aproximadamente un 2% de todos los casos de CCR. Se hereda de forma autosómica dominante y demuestra una penetración elevada. Clínicamente se ha definido el CCRHNP por la presencia de estos tres rasgos: 1) tres o más familiares con cáncer asociado al CCRHNP confirmado histológicamente (CCR o cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de los cuales debe ser familiar en primer grado de los otros dos en ausencia de PAF; 2) CCR que afecta al menos a dos generaciones, y 3) uno o más miembros de la familia diagnosticados de cáncer antes de los 50 años.

BIOPATOLOGÍA

El CCRHNP se debe a una mutación con pérdida de función en línea germinal en una serie de genes implicados en la reparación de los errores en los pares de base del ADN que se producen durante la replicación del ADN (denominadas también mutaciones del sistema de reparación de errores).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La media de edad al diagnóstico del CCRHNP es de 45 años. Aunque pueden existir varios adenomas, la poliposis difusa típica de la PAF no se encuentra. Las neoplasias del colon se localizan principalmente en el colon derecho, proximales al ángulo esplénico. Aunque los cánceres suelen ser poco diferenciados, por lo general tienen un mejor pronóstico que los CCR esporádicos similares. Son frecuentes los CCR sincrónicos y metacrónicos. Los pacientes con CCRHNP también presentan riesgo elevado de otras enfermedades malignas, especialmente carcinoma endometrial, así como neoplasias de ovario, estómago, intestino delgado, del tracto hepatobiliar, uréter y páncreas.[3] La variante del síndrome de Muir-Torre se asocia a lesiones cutáneas y neoplasias malignas viscerales. El cribado del CCRHNP puede comenzar con la realización de pruebas en búsqueda de inestabilidad de microsatélites en el tumor, realizando tinciones con inmunohistoquímica para productos de los genes de reparación de errores de emparejamiento (incluyendo *hMSH2, hMSH6, hMLH1* y *hPMS2*). Un resultado positivo en el cribado no indica de forma definitiva la presencia de CCRHNP, ya que hasta el 15% de los tumores esporádicos pueden presentar estas características; a continuación deberían realizarse pruebas en la línea germinal.

TRATAMIENTO Tto

Los individuos con posibilidad de estar afectados por CCRHNP deberían ser sometidos a una colonoscopia cada 2 años a partir de los 21 años de edad, y posteriormente anualmente a partir de los 40. Los pacientes con CCR o con adenomas de gran tamaño tienen indicación de una colectomía subtotal. En las mujeres de familias con CCRHNP se deben realizar exploraciones pélvicas cada 1-3 años a partir de los 18 años; se ha recomendado una exploración pélvica anual, una ecografía transvaginal y una biopsia endometrial a partir de los 25 años. En el momento de la colectomía también puede estar indicado realizar una histerectomía abdominal total con ovariosalpingectomía. bilateral. Se puede considerar la opción de la quimioprofilaxis con ácido acetilsalicílico, 600 mg diarios; en un estudio controlado aleatorizado no se demostraron efectos beneficiosos.[A2]

POLIPOSIS ASOCIADA A *MUTYH*

La poliposis asociada a *MUTYH* es un síndrome autosómico recesivo descrito recientemente y causado por mutaciones en el gen *MUTYH* (también conocido como *MYH* [homólogo de mutY]). Se caracteriza por poliposis cólica y un índice elevado de CCR. Aproximadamente el 0,4-0,7% de los pacientes con CCR tienen mutaciones homocigotas de *MUTYH.*

BIOPATOLOGÍA

La poliposis asociada a *MUTYH* está causada por un defecto hereditario bialélico del gen *MUTYH* localizado en el cromosoma 1p. De herencia autosómica recesiva, da lugar a defectos en la reparación por escisión de bases y a mutaciones adquiridas del gen *APC* y de otros genes, como el *KRAS*. Esto da lugar a la formación de adenomas y al desarrollo posterior de adenocarcinoma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Fenotípicamente, los pacientes afectados son similares a los de la PAF atenuada. Los pacientes presentan de cinco a cientos de adenomas. También pueden observarse múltiples pólipos hiperplásicos y adenomas serrados. El inicio es más tardío que en la PAF clásica, con más probabilidad de desarrollar los cánceres en el lado derecho y producirse a la edad de 45 a 50 años. Entre las manifestaciones extracólicas asociadas se incluyen pólipos gastroduodenales, carcinoma de duodeno, cáncer de mama y ovario en mujeres portadoras, cáncer vesical, cáncer de piel, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina y osteomas. No parece que los portadores monoalélicos tengan un mayor riesgo de cáncer.

El diagnóstico viene sugerido por la presencia de poliposis en el colon en ausencia de PAF, o cuando parece existir herencia recesiva. En estos casos se deberían realizar pruebas de diagnóstico genético de las mutaciones del *MUTYH*. No se ha determinado si los portadores heterocigotos presentan un mayor riesgo, aunque es aconsejable un cribado similar al que se realiza en los individuos con familiares de primer grado con CCR (es decir, una colonoscopia a los 40 años de edad repetida cada 5 años).

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

En los pacientes con numerosos pólipos está indicada la colectomía. En los pacientes con enfermedad leve y un número relativamente pequeño de pólipos estaría indicada la colonoscopia con polipectomía y la vigilancia regular. Se debe realizar la colonoscopia a los 18-20 años de edad, repitiéndola cada 1 o 2 años. También se debe realizar la vigilancia endoscópica regular de posibles pólipos duodenales que debería comenzar sobre los 25-30 años de edad.

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

El SPJ es una poliposis hamartomatosa intestinal del tracto GI superior e inferior que se asocia a una característica pigmentación mucocutánea. La edad media al diagnóstico es de 25 años. El SPJ predispone a neoplasias malignas intestinales y extraintestinales.

BIOPATOLOGÍA

El SPJ es un síndrome poco frecuente de herencia autosómica dominante con elevada penetrancia. La prevalencia se encuentra entre 1 cada 8.300 y 1 cada 29.000. El gen responsable de este síndrome es el gen de la serina-treonina cinasa *(STK11),* que se localiza en el cromosoma 19p; se identifica una mutación del *STK11* en un 60% de los pacientes con este síndrome. Los pólipos hamartomatosos del SPJ se localizan principalmente en el intestino delgado (64-96%), estómago (24-49%) y colon (60%). Histológicamente se trata de pólipos benignos y son únicos porque un fragmento de músculo originado en la submucosa o la muscular propia rodea al tejido glandular. También se pueden encontrar pólipos adenomatosos e hiperplásicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas más frecuentes son invaginación y obstrucción del intestino delgado, y sangrado GI que puede precisar cirugía y puede ser recidivante. El SPJ se asocia a un mayor riesgo de cáncer, estimándose que el 47% de los pacientes han desarrollado una tumoración maligna a los 65 años de edad. Los cánceres más frecuentes son los de intestino delgado, estómago, colon, páncreas, testículo, ovarios, cuello uterino y útero. Más del 95% de estos pacientes tienen un patrón característico de manchas de melanina en los labios, la mucosa oral y la piel (fig. 193-5). Puesto que la disponibilidad de las pruebas genéticas no es generalizada, se debe realizar el cribado de los familiares de primer grado desde el nacimiento con anamnesis y exploración física anuales, con evaluación de las manchas melánicas, pubertad precoz y tumores testiculares.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento médico convencional de los enfermos con SPJ incluye una exploración física anual con valoración de las mamas, el abdomen, la pelvis y los testículos, además de un hemograma completo. La vigilancia frente al cáncer incluye radiografía del intestino delgado cada 2 años, esofagogastroduodenoscopia y colonoscopia cada 2 años y ecografía pancreática anual o bianual. En las mujeres se recomienda la realización anual de una citología cervicovaginal, ecografía transvaginal, CA125 y mamografía. Los pólipos de más de 1 cm se deben extirpar por vía endoscópica. La laparotomía y resección se recomiendan para la intususcepción recidivante o persistente del intestino, en la obstrucción o cuando se produce una hemorragia intestinal persistente.



FIGURA 193-5. Pigmentación mucosa en un paciente con síndrome de Peutz-Jeghers.

POLIPOSIS JUVENIL

La poliposis juvenil (no neoplásica, hamartomatosa) es un síndrome poco frecuente (< 1 de cada 100.000 nacimientos), que se caracteriza por pólipos hamartomatosos no neoplásicos en número de 10 o más por todo el tubo digestivo, o por la presencia de cualquier número de pólipos en un paciente con antecedentes familiares de poliposis juvenil. Este síndrome se hereda de forma autosómica dominante y se debe a mutaciones de los genes *SMAD4, PTEN* o *BMPR1A*. Los hamartomas son distintos a nivel histológico de los pólipos del SPJ. Los enfermos suelen consultar por rectorragia, anemia, dolor abdominal u obstrucción intestinal durante la infancia o primeros años de la adolescencia. Los síntomas extraintestinales incluyen malformaciones arteriovenosas extrapulmonares en algunos probandos. El riesgo comunicado de neoplasia maligna en la poliposis juvenil es alto, de hasta el 20%, y se produce en la edad adulta (edad media, 37 años). Los individuos afectados deben ser sometidos a vigilancia regular mediante colonoscopia. En los pacientes con pólipos numerosos, de gran tamaño o de alto grado se debe considerar la realización de una colectomía subtotal. Se debe realizar el cribado en los miembros de la familia mediante colonoscopia cada 3-5 años, comenzando a los 12-15 años de edad, hasta los 40 años.

SÍNDROME HAMARTOMA *PTEN*

El síndrome hamartoma *PTEN* es un síndrome infrecuente autosómico dominante, con múltiples pólipos hamartomatosos en la piel y las mucosas, que incluyen además pólipos digestivos, triquilemomas faciales, papilomas orales y queratosis en manos y pies. Previamente se conocía como síndrome de Cowden y síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. La lesión genética causante se ha localizado en el gen supresor de tumores *PTEN*. La frecuencia de tumores malignos asociados es alta, sobre todo a nivel de tiroides, mamas y órganos reproductivos. Los pólipos que se encuentran en el síndrome de hamartoma *PTEN* son benignos. La incidencia de CCR es unas 10 veces mayor que en la población general.

SÍNDROME DE CRONKHITE-CANADA

El síndrome de Cronkhite-Canada es una enfermedad poco frecuente, esporádica, adquirida, que se caracteriza por pólipos hamartomatosos múltiples por todo el tracto GI junto a alopecia, pigmentación dérmica y atrofia de los lechos ungueales. Los síntomas incluyen diarrea, enteropatía perdedora de proteínas, sangrado GI, invaginación y prolapso rectal. Tiene un mal pronóstico, con tasas de mortalidad a los 5 años de hasta el 55%. Los pacientes presentan riesgo de cáncer gástrico y CCR, y se ha recomendado la vigilancia mediante endoscopia.

SÍNDROMES GENÉTICOS DIVERSOS

Recientemente, se han identificado varios síndromes nuevos que predisponen al CCR. En el síndrome de poliposis serrada, las personas afectadas presentan múltiples adenomas serrados (≥ 5) de gran tamaño (al menos 2 ≥ 10 cm), tienen varios familiares afectados y son más propensos al CCR. Los pacientes con defectos en el gen de la molécula de adhesión de las células epiteliales *(EPCAM)* tienen los rasgos fenotípicos del síndrome de Lynch sin mutaciones de los genes de reparación de discrepancias. Defectos de la línea germinal en los genes *POLE* y *POLD1* dan lugar a errores en la corrección de pruebas del ADN, poliposis y/o CCR. El síndrome de poliposis mixta hereditaria es un trastorno autosómico dominante que provoca la aparición de pólipos de morfología múltiple y mixta, y de CCR; recientemente se ha descubierto el defecto genético causal (una duplicación que alarga el extremo 3' del gen *SCG5* y una región situada corriente arriba del locus *GREM1*).

Pólipos del colon

Un *pólipo* se define como una masa visible macroscópicamente de células con estroma que protruye sobre la superficie mucosa hacia la luz intestinal. Un pólipo puede ser sésil, plano o pediculado cuando se une a la mucosa por un tallo celular. Los pólipos se clasifican como no neoplásicos o neoplásicos (adenomatosos). Los pólipos pueden causar en raras ocasiones síntomas como sangrado, prolapso u obstrucción. Los pólipos neoplásicos tienen potencial de malignización.

PÓLIPOS NO NEOPLÁSICOS

Los pólipos no neoplásicos representan aproximadamente la mitad de todos los pólipos mucosos que se detectan en el intestino grueso de las personas de riesgo medio mayores de 50 años. Estos pólipos, que también se llaman *pólipos no adenomatosos,* se pueden dividir en pólipos hiperplásicos, inflamatorios, linfoides y juveniles. La mayoría son pólipos hiperplásicos, que se originan como consecuencia de una maduración anormal de las células epiteliales mucosas; estos pólipos suelen ser pequeños y se localizan principalmente en el sigma distal y el recto. Los pólipos hiperplásicos no son malignos y no se consideran asociados a ningún incremento del riesgo de malignización. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pueden desarrollar seudopólipos inflamatorios, que precisan biopsia o extirpación para distinguirlos de los pólipos neoplásicos. Los pólipos linfoides son regiones de la mucosa con un contenido exagerado de tejido linfoide intramucoso. Los pólipos juveniles suelen aparecer en el recto de niños menores de 5 años y se denominan *hamartomatosos* porque se trata de malformaciones focales que se parecen a un tumor, pero en realidad se deben a un desarrollo anormal de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la lámina propia; estos pólipos no necesitan tratamiento, salvo que produzcan síntomas (p. ej., obstrucción, hemorragia grave), o formen parte de un síndrome genético.

PÓLIPOS ADENOMATOSOS

DEFINICIÓN

Los pólipos adenomatosos (o adenomas) son pólipos neoplásicos con capacidad de malignización. Son tumores glandulares benignos que muestran en la microscopía displasia de bajo o de alto grado. Su distribución anatómica va paralela a la del carcinoma colorrectal. Los pólipos adenomatosos se manifiestan en un rango de tamaños y pueden ser de morfología sésil, planos o pedunculados. Se considera que son lesiones precursoras del adenocarcinoma colorrectal, un proceso que se produce de acuerdo con la secuencia adenoma-carcinoma. La evidencia que apoya la secuencia adenoma-carcinoma proviene de varias fuentes. Los pacientes con patologías genéticas que predisponen a la formación de adenomas (p. ej., PAF) desarrollan cáncer con tasas elevadas. En estudios animales en los que se inducen adenomas con carcinógenos o mediante manipulación genética se observa formación de carcinomas. Las evidencias correlativas incluyen que los datos epidemiológicos son similares para los adenomas y los carcinomas, que ambas lesiones son más frecuentes en la misma población y que se suele encontrar tejido adenomatoso en los adenocarcinomas pequeños. Los estudios de intervención confirman que la extirpación de los pólipos adenomatosos reduce de forma significativa el riesgo de CCR.

EPIDEMIOLOGÍA

Los pólipos adenomatosos son relativamente frecuentes, sobre todo en ancianos. Cuando se realiza cribado entre las poblaciones sanas de más de 50 años, se encuentran adenomas en más del 15% de las mujeres y del 25% de los hombres. La prevalencia de adenomas suele ser más elevada en regiones del mundo en las que el CCR es frecuente. La importancia de los factores genéticos de riesgo es evidente en los síndromes polipósicos hereditarios y los adenomas esporádicos tienen un componente familiar, de forma que los individuos con antecedentes en un familiar de primer grado tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar pólipos adenomatosos. Los pacientes afroamericanos en EE. UU. tienen un riesgo de desarrollo de adenomas y carcinomas superior a los pacientes de raza blanca; el riesgo en asiáticos e hispanos es similar al de los blancos.

BIOPATOLOGÍA

La capa de células epiteliales que reviste la superficie del intestino grueso sufre un proceso de autorrenovación continua con un período de recambio de 3-8 días. Las células madre indiferenciadas que se localizan en la base de las criptas invaginadas dan lugar a células, que migran hacia la luz conforme se diferencian en enterocitos especializados; estas células se eliminan luego mediante apoptosis, extrusión o fagocitos que existen por debajo de la capa epitelial. El desarrollo de un pólipo adenomatoso se asocia a la acumulación de lesiones genéticas de secuencia específica, que determinan un desequilibrio entre la proliferación y la muerte de las células epiteliales. Como consecuencia de este desequilibrio, se acumulan células en la superficie luminal, donde siguen estando indiferenciadas y sufren divisiones celulares, que al final condicionan el desarrollo de una masa anormal de tejido adenomatoso.

Los adenomas se clasifican en tres tipos histológicos fundamentales: 1) adenomas tubulares; 2) adenomas vellosos (fig. 193-6), y 3) adenomas tubulovellosos. Los adenomas tubulares representan el 70-85% de todos los adenomas que se extirpan en la colonoscopia. Suelen ser pequeños y pediculados y están constituidos por glándulas tubulares displásicas, que se dividen y ramifican a partir de la superficie mucosa; con poca frecuencia contienen displasia de alto grado o carcinoma. En contraste, los adenomas vellosos (< 5% de todos los adenomas) suelen ser grandes y sésiles, y están constituidos por hileras de epitelio displásico que se proyectan a modo de dedos hacia la luz del intestino. Los adenomas tubulovellosos (10-25% de todos los adenomas) muestran una mezcla de elementos tubulares y vellosos. Los adenomas avanzados se definen como los de tamaño igual o superior a 1 cm y presentan histología vellosa o displasia de alto grado. Los pacientes con adenomas avanzados o adenomas múltiples (tres o más) presentan un riesgo mayor de CCR sincrónico (de desarrollo simultáneo) o metacrónico (se desarrollan tras un intervalo) de tiempo.

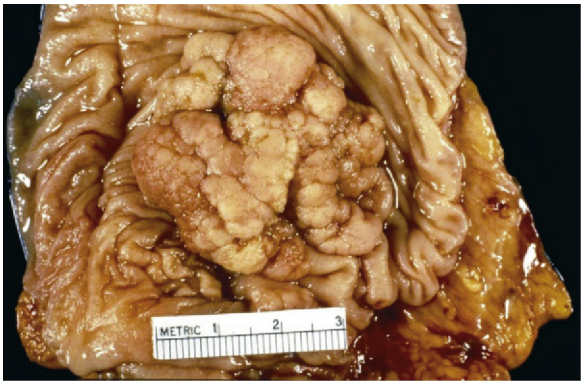

FIGURA 193-6. Adenoma velloso. Adenomas vellosos sésiles de gran tamaño del intestino grueso con proyecciones digitiformes hacia la luz intestinal. (Por cortesía del Dr. M. K. Washington.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con pólipos adenomatosos están asintomáticos, aunque pueden presentar sangre oculta en heces asintomática con o sin hematoquecia franca. La incidencia durante la vida de nuevos adenomas en un paciente con un adenoma conocido es del 30-50%. Menos del 5% de todos los adenomas evolucionan a carcinomas. Dos factores críticos que determinan la probabilidad de que un adenoma se acabe convirtiendo en un carcinoma infiltrante son el tamaño de la lesión y el grado de displasia. Cuando el pólipo mide menos de 1 cm, el riesgo de malignización es del 1-3%; cuando mide entre 1 y 2 cm, aumenta al 10%, y cuando las lesiones superan 2 cm, más del 40% acabarán siendo carcinomas infiltrantes. Todos los pólipos adenomatosos muestran cierto grado de displasia, que se puede dividir en displasia de bajo y alto grado, y que se corresponde con el riesgo de carcinoma invasivo. La displasia de alto grado se asocia a un riesgo de malignización del 27%.

DIAGNÓSTICO

Los pólipos adenomatosos de colon y recto se pueden diagnosticar en la endoscopia, mediante tránsito baritado, o TC (colonografía mediante TC o colonoscopia virtual). La colonoscopia es el método diagnóstico preferido para los adenomas por su mayor precisión y porque la técnica permite la biopsia y resección inmediata de la mayor parte de los pólipos. El enema de bario, según la evaluación del National Polyp Study no detectaba el 52% de los pólipos de 1 cm o más. La colonografía mediante TC tiene una buena sensibilidad (> 85%) en la detección de pólipos de gran tamaño (> 1 cm) y en la detección de cánceres (96%), pero es menos sensible y específica para los pólipos más pequeños. La colonografía por TC precisa preparación intestinal, expone al paciente a radiaciones ionizantes y no permite extirpar los pólipos. La colonoscopia puede no diagnosticar el 6-12% de los pólipos grandes (≥ 1 cm) y el 5% de los cánceres. Hay que tener en cuenta que en aproximadamente el 9% de los adultos asintomáticos y sintomáticos se encuentran neoplasias colorrectales no polipoideas (planas y deprimidas) que presentan una mayor probabilidad de contener un carcinoma que las lesiones polipoideas; estas lesiones pueden no ser visibles en las radiografías con bario o en la TC.

La sigmoidoscopia flexible, que se suele emplear para la detección selectiva de pacientes asintomáticos con riesgo medio de carcinoma colorrectal, detecta el 50-60% de todos los pólipos y cánceres. En general, los pacientes a los que se les ha detectado pólipos mediante tránsito baritado, colonografía por TC o sigmoidoscopia flexible deberían someterse a una colonoscopia para extirpar la lesión y buscar más pólipos adicionales. En un estudio en el que los pacientes en los que se encontraban pólipos en la sigmoidoscopia flexible se realizaba una colonoscopia posterior se observó una reducción de la incidencia de CCR del 80%.

PÓLIPOS SERRADOS

Los adenomas/pólipos serrados sésiles (A/PSS) son lesiones neoplásicas identificadas recientemente que poseen capacidad de degeneración maligna. Antiguamente, se confundían con pólipos hiperplásicos benignos de gran tamaño. Al microscopio, los A/PSS se caracterizan por un patrón de crecimiento críptico desorganizado y distorsionado. Los A/PSS pueden ser sésiles o planos, pueden ser difíciles de distinguir con el endoscopio y muestran predilección por el lado derecho del colon. El riesgo de progresión cancerosa es cuando menos equiparable al de los adenomas convencionales. Su patogenia se basa en una hipermetilación de islotes CpG («CIMP-alto») y *MLH1* y presentan mutaciones *BRAF,* que dan lugar a la formación de pólipos y tumores con inestabilidad de microsatélite. Los adenomas serrados tradicionales son un subtipo poco frecuente que se diferencia histológicamente de los A/PSS y se asocia a una gran prevalencia de displasia de grado alto y carcinoma *in situ.*

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los pólipos neoplásicos tiene como principal objetivo destruir o eliminar la lesión durante la endoscopia. Esta recomendación se basa en las abrumadoras pruebas de que la polipectomía endoscópica reduce la incidencia y mortalidad posterior del CCR. Los adenomas pediculados se extirpan en general mediante polipectomía con asa (vídeo 193-1) y posteriormente se remite el tejido para su estudio morfológico. Puede ser necesaria la extirpación con asa en sacabocados cuando los pólipos son sésiles. La resección quirúrgica del pólipo está indicada cuando la resección del adenoma avanzado mediante endoscopia resulta imposible. En los pólipos biopsiados se debe realizar la valoración histológica para determinar si existen focos de carcinoma; si se encuentra un tumor maligno, se

booksmedicos.org

TABLA 193-2 INTERVALOS DEL SEGUIMIENTO COLONOSCÓPICO

HALLAZGO MÁS AVANZADO	INTERVALO
Ausencia de pólipos o pequeños pólipos hiperplásicos (< 10 mm)	10 años
1-2 adenomas, < 1 cm	5-10 años
3-10 adenomas o adenoma con rasgos vellosos, ≥ 1 cm, o con displasia de grado alto	3 años
> 10 adenomas	< 3 años
Adenoma sésil ≥ 2 cm, escisión desorganizada	2-6 meses
Lesiones serradas:	
< 10 mm sin displasia	5 años
≥ 10 mm o displasia	3 años

debería medir el grado histológico, la afectación vascular y linfática, y la proximidad al margen de resección. Los factores histopatológicos desfavorables que son indicación de extirpación quirúrgica son histología con mala diferenciación, invasión vascular, invasión linfática y extirpación endoscópica incompleta. Los pólipos pedunculados malignos con cáncer limitado a la submucosa, sin evidencia de características histológicas desfavorables, se pueden tratar de forma definitiva mediante extirpación endoscópica, sin necesidad de extirpación quirúrgica. No está claro si los pólipos sésiles malignos similares se pueden tratar de forma conservadora, no quirúrgica. En estos casos se debe buscar un equilibrio entre los riesgos de la cirugía y el riesgo de recidiva o de metástasis linfáticas.

PRONÓSTICO

Los pacientes que se someten a la resección de un pólipo adenomatoso o serrado sésil tienen más riesgo de desarrollar posteriormente adenomas y adenocarcinomas colorrectales. Este riesgo se ve influenciado por el tamaño, histología y número de adenomas, y los intervalos de vigilancia difieren (tabla 193-2). En los pacientes de bajo riesgo, aquellos con solo uno o dos pequeños adenomas tubulares, se debería realizar la colonoscopia 5-10 años después. En los pacientes con adenomas múltiples (> 2), adenomas grandes (≥ 1 cm) o adenomas con histología vellosa o de alto grado, se debería realizar la colonoscopia a los 3 años. Los pacientes con adenomas múltiples (> 10) deberían ser sometidos a una colonoscopia a los 3 años. En los pacientes en los que se ha realizado una polipectomía de un adenoma de gran tamaño (≥ 2 cm) o un adenoma que se ha extirpado en fragmentos (extirpación fragmentaria) se debería realizar una colonoscopia a los 6 meses para evaluar si la resección ha sido completa. A los pacientes con pólipos serrados sésiles de menos de 10 mm, sin displasia, hay que realizarles una revisión colonoscópica a los 5 años. Los pacientes con pólipos serrados sésiles de 10 mm o más, con displasia de grado alto, o con un adenoma serrado tradicional hay que realizarles una revisión colonoscópica a los 3 años (vídeo 193-3).

Adenocarcinoma de colon y recto

BIOPATOLOGÍA

El CCR se produce por la acumulación de múltiples lesiones genéticas a lo largo del tiempo. Salvo los tumores hipermutados, las neoplasias primarias de colon y recto presentan patrones de alteraciones muy similares. La arquitectura tisular y el genotipo celular varían al progresar la enfermedad (fig. 193-7).[4] Se han identificado tres vías moleculares diferentes: inestabilidad cromosómica, inestabilidad de microsatélites y fenotipo metilador de islas CpG (CIMP). Estas vías no son mutuamente excluyentes, y los tumores pueden presentar rasgos de más de una de ellas.

La vía de la inestabilidad cromosómica es la más frecuente y representa hasta un 70% de los CCR esporádicos. Las mutaciones más frecuentes afectan a los genes *APC* (un gen supresor tumoral) y *KRAS* (un protooncogén implicado en la transducción de señales mitógenas a través de las membranas celulares). La causa de la PAF son mutaciones de la línea germinal en el gen *APC*. La inestabilidad cromosómica provoca aneuploidía (desequilibrio en el número de cromosomas), amplificaciones genómicas y pérdida de heterocigosidad en aquellas células que solo tienen un alelo de un gen debido a la pérdida de cromosomas individuales durante la mitosis. Otros genes importantes afectados son el gen mutado en el cáncer de colon *(MCC)* (un gen supresor tumoral), *p53* (un regulador del ciclo celular), *VEGF, MYC, MET, LYN, PTEN* y otros. Muchos de los cambios genéticos alteran la vía de señalización Wtn, que parece tener importancia en el inicio y la progresión del CCR.

La vía de inestabilidad de microsatélites (MSI, del inglés *microsatellite instability*) se debe a defectos en la reparación de las discrepancias del ADN. Los microsatélites son secuencias de nucleótidos cortas y repetidas que son propensas a los errores debido a su carácter repetitivo. Los tumores con mucha MSI presentan defectos genéticos en los genes de reparación de discrepancias, especialmente *MLH1, MSH2, MSH6* y *PMS2*. Las mutaciones de la línea germinal en estos genes son las causantes del CCRHNP (síndrome de Lynch). El silenciamiento de *MLH1* por hipermetilación produce también tumores con mucha MSI. Los tumores con mucha MSI son más frecuentes en el colon derecho y en las mujeres y demuestran infiltración linfocítica y poca diferenciación. Se asocian a una supervivencia prolongada, a pesar de que no responden bien a algunos quimioterápicos como 5-fluorouracilo.

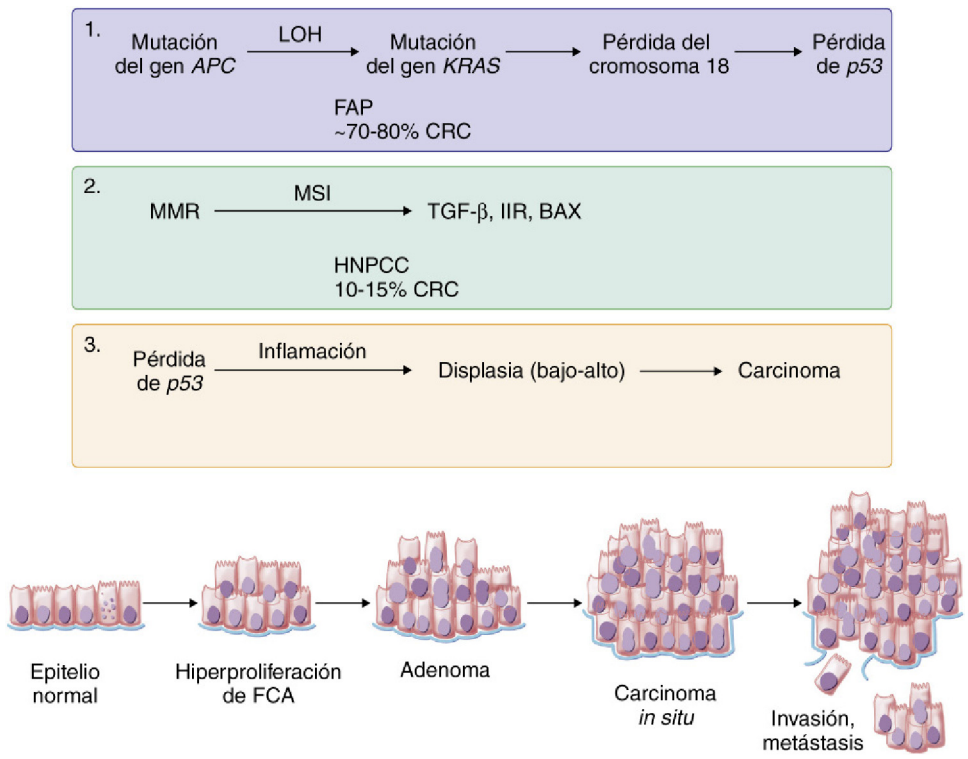

FIGURA 193-7. Bases moleculares del cáncer colorrectal. Las lesiones genéticas en una secuencia específica dan lugar a la transición desde mucosa normal del intestino grueso a carcinoma invasivo. BAX = proteína relacionada con la apoptosis; CCR = cáncer colorrectal; CCRHNP = cáncer colorrectal hereditario no polipósico; FCA = focos de criptas aberrantes; IIR = receptor de tipo II; LOH = pérdida de heterocigosidad; MMR = mutación de reparación de errores de emparejamiento; MSI = inestabilidad de microsatélites; TGF-β = factor de crecimiento transformante β.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

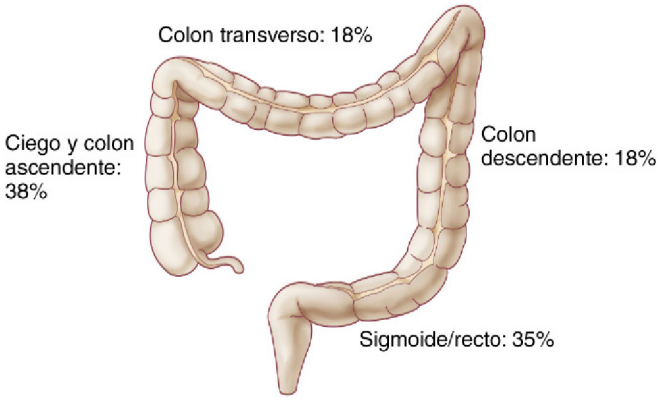

FIGURA 193-8. Zonas de desarrollo de adenocarcinoma del intestino grueso.

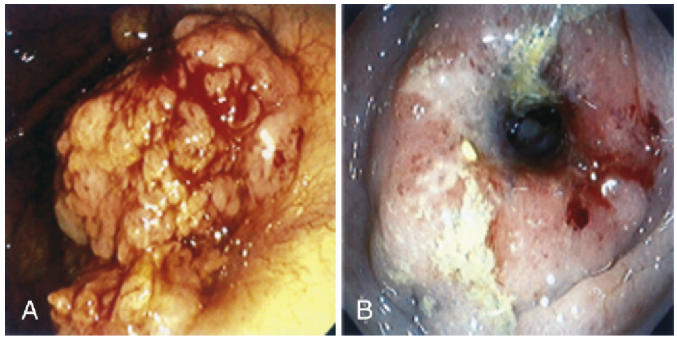

FIGURA 193-9. Dos manifestaciones del adenocarcinoma del intestino grueso. **A.** Crecimiento exofítico hacia la luz. **B.** Lesión estenosante («corazón de manzana»).

En la vía CIMP, la hipermetilación de las regiones promotoras del ADN produce un silenciamiento genético, y el silenciamiento de los genes supresores tumorales induce la carcinogenia. En el caso de la carcinogenia colorrectal, esos genes son *APC, MCC, MLH1, MGMT* y otros. Los tumores con mucha CIMP suelen ser poco diferenciados y tener una morfología mucinosa o de anillos de sello, muestran mucha MSI y presentan mutaciones en *BRAF*. Probablemente, la lesión precursora sea el adenoma serrado sésil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con CCR presentan síntomas que pueden ser incipientes. Los síntomas frecuentes relacionados con la enfermedad primaria son rectorragia con o sin manifestaciones de anemia, dolor abdominal y cambios en las deposiciones. Los pacientes con enfermedad sistémica pueden presentar anorexia, pérdida de peso y síntomas relacionados con disfunción hepática como hepatitis, ictericia y ascitis (esto último también se puede observar cuando existen metástasis peritoneales). Los síntomas son variables dependiendo de la localización primaria (fig. 193-8). Las lesiones proximales tienen una mayor probabilidad de presentar sangrado y síntomas asociados; las lesiones más distales tienen un mayor riesgo de obstrucción y perforación. Los cánceres rectales también se pueden manifestar con tenesmo y cambio en el calibre de las heces. Pueden afectar a los plexos nerviosos sacros, produciendo dolor neuropático importante. Los pacientes con SPJ o síndrome de Gardner pueden presentar manifestaciones extraintestinales. Los pacientes con endocarditis o bacteriemia por *Streptococcus bovis* son más propensos a albergar CCR y deben someterse a una colonoscopia.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico del CCR son importantes la anamnesis, la exploración física y el uso juicioso de las pruebas de laboratorio y de imagen. Los datos de la anamnesis deben incluir la posibilidad de CCR o pólipos adenomatosos anteriores, enfermedad inflamatoria intestinal y la historia familiar de neoplasias del colon. En la exploración física pueden encontrarse las lesiones típicas extraintestinales del síndrome de Gardner y del SPJ. La enfermedad metastásica se debe sospechar ante unos ganglios linfáticos aumentados de tamaño en la región supraclavicular izquierda (ganglios de Virchow) o por hepatomegalia, o por la presencia de una masa umbilical (ganglio de la hermana María José) o por ascitis. El tacto rectal puede mostrar un carcinoma de recto distal con extensión a la propia vaina rectal o la pelvis (tabique de Blumer). Las heces muestran sangre franca u oculta en el 40-80% de los casos evolucionados. Una anemia por deficiencia de hierro o el aumento de las enzimas hepáticas pueden ayudar a establecer el diagnóstico. Puede existir una elevación de los niveles de CEA, aunque no es fiable para el diagnóstico ya que no tiene una sensibilidad adecuada.

Los métodos para diagnosticar el CCR son parecidos a los empleados en los pólipos adenomatosos. La colonoscopia es la técnica de elección en los enfermos con sangre oculta en heces, anemia ferropénica inexplicada o signos y síntomas que sugieran CCR (fig. 193-9). La colonoscopia es más precisa que los estudios radiográficos con bario para la detección de las neoplasias colorrectales de todos los tamaños y permite al clínico detectar lesiones sincrónicas (presentes de forma simultánea, adicionales) y obtener tejido para su estudio histológico.

Además, es de suma importancia una estadificación *local* correcta del cáncer rectal. La ecografía endoscópica combina la ecografía de alta frecuencia con la videoendoscopia. Es superior a la TC y permite una determinación fiable del grado de invasión, y la detección y toma de muestras de las adenopatías aumentadas de tamaño. La ecografía endoscópica es también muy sensible para la detección de la recidiva del cáncer rectal tras la extirpación local o una resección anterior baja. La RM utilizando espirales en fase o intrarrectales también puede proporcionar una estadificación local precisa del cáncer rectal. Por lo general, no se suele realizar preoperatoriamente la estadificación local del cáncer del intestino grueso no rectal, ya que esta información no se utiliza para indicar el tratamiento.

TABLA 193-3 OPCIONES PARA EL CRIBADO DE NEOPLASIAS COLORRECTALES*

PRUEBA	INTERVALO
PRUEBAS QUE DETECTAN PÓLIPOS ADENOMATOSOS O CÁNCER	
Colonoscopia	Cada 10 años
Sigmoidoscopia flexible†	Cada 5 años
Colonografía por TC†	Cada 5 años
Enema de bario de doble contraste†	Cada 5 años
PRUEBAS QUE DETECTAN CÁNCER PRIMARIO†	
Pruebas de sangre oculta en heces	
Pruebas de sangre oculta en heces de guayacol de alta sensibilidad	Anual
Prueba inmunoquímica fecal	Anual
ADN en heces	Intervalo no claro

*En los individuos de riesgo promedio se debe comenzar a los 50 años de edad.
†Un resultado positivo de la prueba sería indicación de colonoscopia completa.
TC = tomografía computarizada.

Actualmente, muchas recomendaciones de consenso de expertos recomiendan la realización de una TC abdominopélvica en los pacientes con CCR, ya que la presencia de metástasis hepáticas avanzadas iría en contra de la indicación de la extirpación de un tumor primario asintomático. También se recomiendan pruebas de imagen del tórax con radiografías simples o TC. La PET tiene usos específicos en determinados casos de CCR, como descartar enfermedad sistémica adicional antes de la extirpación de una metástasis solitaria. También se puede utilizar para definir mejor las alteraciones que se observan en la TC. No obstante, la PET no ocupa un lugar en los estudios diagnósticos de rutina. Las radiografías simples de abdomen se utilizan sobre todo en el diagnóstico de obstrucción.

Cribado

El objetivo del cribado o de los programas de detección sistemática es reducir la mortalidad relacionada con el CCR extirpando los adenomas precursores y detectando los cánceres incipientes en las fases iniciales con más posibilidad de curación.[5] El largo período de latencia entre el desarrollo del adenoma y el cáncer subsecuente, de unos 10 a 20 años, hace del CCR una enfermedad prevenible mediante colonoscopia con polipectomía. Es una enfermedad asociada a la edad, y en la mayoría de los pacientes se debería iniciar el cribado a los 50 años.[6] Para los individuos de riesgo promedio existen varias opciones (tabla 193-3). Estas opciones se pueden dividir en dos categorías: pruebas en heces, que incluyen pruebas para sangre oculta y ADN anormal, y pruebas estructurales, tales como colonoscopia, sigmoidoscopia flexible, colonografía por TC y enemas de bario de doble contraste. Las pruebas en heces son más adecuadas para la detección de cánceres incipientes (y algunos adenomas avanzados), mientras que las pruebas estructurales detectan tanto los cánceres como los adenomas. En un estudio aleatorizado de adultos asintomáticos de 50 a 69 años, una única colonoscopia y una prueba inmunoquímica fecal demostraron una eficacia comparable a la hora de detectar el cáncer de colon prevalente, pero la colonoscopia permitió identificar más adenomas.[A3] Estas pruebas se pueden utilizar de forma aislada o en combinación. Las recomendaciones actuales de muchas sociedades reconocen las múltiples opciones de cribado, aunque fomentan el uso de pruebas estructurales que tienen la capacidad de detectar y prevenir el CCR. Por ejemplo, el American College of Physicians recomienda que los médicos realicen un cribado del CCR en adultos de riesgo medio a partir de los 50 años y en adultos de alto riesgo a partir de los 40

booksmedicos.org

años (o 10 años menos que la edad a la que fue diagnosticado de CCR el pariente más joven afectado), utilizando para ello una prueba fecal, un sigmoidoscopio flexible o un colonoscopio óptico en pacientes de riesgo medio y el colonoscopio óptico en pacientes de alto riesgo. Los médicos deben interrumpir el cribado del CCR en los adultos mayores de 75 años o con una esperanza de vida de menos de 10 años.

Las pruebas para detectar sangre oculta en las heces detectan hemoglobina procedente de sangrado de tumores. Estas pruebas están basadas en guayacol o en inmunoquímica. Las pruebas de guayacol detectan sangre en heces mediante la actividad seudoperoxidasa del grupo hemo o de la hemoglobina. Las pruebas inmunoquímicas reaccionan con la globina humana y, por tanto, son más específicas. La prueba de guayacol consiste en recoger dos muestras de dos deposiciones consecutivas. Para mejorar la fiabilidad de la prueba se instruye a las pacientes sometidos a las pruebas de guayacol para que eviten el ácido acetilsalicílico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), vitamina C, carnes rojas, carne de ave y algunas verduras. Tres ensayos clínicos prospectivos aleatorizados de gran tamaño han demostrado que las pruebas basadas en guayacol disminuyen la mortalidad por CCR en un 15-33% y parece que este efecto beneficioso persiste durante 30 años.[7] Un estudio norteamericano muy extenso demostró, además, que la incidencia de CCR disminuía un 20%, lo que se achacó a las tasas relativamente elevadas de colonoscopia en el grupo de estudio. Las pruebas con guayacol demuestran una sensibilidad para el cáncer del 35-80%. Las pruebas inmunoquímicas no dependen de una reacción de la peroxidasa y, por consiguiente, pueden producir menos falsos positivos y negativos. Son prácticamente iguales que las pruebas de guayacol tradicionales, pero no requieren las restricciones dietéticas de estas últimas y solo hace falta recoger una muestra fecal. Las pruebas inmunoquímicas muestran mayor adherencia, permiten identificar 2,5 veces más neoplasias y adenomas avanzados que las pruebas con guayacol y representan actualmente la prueba de sangre oculta en heces preferida para el cribado. Las pruebas de sangre oculta en heces se repiten anualmente, y cualquier resultado positivo es indicación de colonoscopia.

Las pruebas de ADN en heces se basan en la observación de que tanto los adenomas como los carcinomas contienen ADN alterado, y este ADN se elimina en las heces. Las pruebas contienen una batería de varios marcadores diseñada para detectar marcadores de ADN exfoliados. Existen equipos de recogida diseñados para facilitar la recogida de las heces (al menos 30 g) y su envío. Las pruebas de ADN fecal de primera generación tenían más sensibilidad para el CCR (52%) que las pruebas con guayacol (Hemoccult II® sin rehidratar; sensibilidad, 13%), pero poca sensibilidad para los adenomas avanzados (15%). Las pruebas de ADN fecal de la siguiente generación con una batería de marcadores actualizada permiten identificar aproximadamente al 90% de los pacientes con CCR y al 40% de los pacientes con adenomas avanzados, con una especificidad del 87%.[8] Las pruebas de ADN en heces son más caras que las pruebas de detección de sangre oculta en heces, y no se ha definido el intervalo óptimo de cribado.

La sigmoidoscopia flexible permite explorar los 60 cm distales del colon, o aproximadamente desde la flexura esplénica al recto. Se puede realizar con una mínima preparación intestinal, no precisa sedación y se puede realizar por profesionales de la atención primaria, personal de enfermería o asistentes médicos. La sigmoidoscopia flexible permite detectar pólipos o tumores distales igual que la colonoscopia.[9] La detección de un adenoma debería ser indicación de una colonoscopia completa, debido a la elevada prevalencia de neoplasias sincrónicas en el colon proximal no explorado. En un ensayo aleatorizado, una única sigmoidoscopia flexible realizada entre los 55 y los 64 años de edad redujo la incidencia de CCR en un 23% y la mortalidad un 31%.[A4] En otro estudio aleatorizado, el cribado mediante sigmoidoscopia flexible permitió reducir significativamente (29%) la incidencia de CCR en el colon distal y proximal y reducir significativamente (50%) solo la mortalidad por tumores del colon distal.[A5] En un tercer estudio, la incidencia de CCR disminuyó un 20% y la mortalidad, un 12%.[A6] La sigmoidoscopia se debe repetir cada 5 años y se puede combinar con pruebas de sangre oculta en heces anuales.

La colonoscopia permite la exploración completa del colon, así como la extirpación de adenomas y, por tanto, la prevención del cáncer. En EE. UU. se realiza habitualmente bajo sedación, tras preparación oral del colon y por especialistas con formación específica en colonoscopia y polipectomía. En estudios de cohortes numerosas se han observado unas tasas de cáncer de hasta el 1%, unas tasas de adenoma avanzado (tamaño > 10 mm, histología vellosa o displasia de grado alto) del 5-10% y al menos un 20% de casos con uno o más adenomas.[10] Los porcentajes de complicaciones importantes no sobrepasan el 0,5%, debiéndose más de la mitad de ellas a la polipectomía. No existen estudios de aleatorización directa que evalúen la eficacia de la colonoscopia en el cribado, aunque existe gran cantidad de evidencia indirecta. La colonoscopia se usa generalmente como la prueba de referencia para evaluar otros métodos de cribado. En un gran estudio aleatorizado de Minnesota sobre pruebas de sangre oculta en heces se observó una disminución en la incidencia de cáncer que podría explicarse solo por el uso de una mayor frecuencia de colonoscopia y polipectomía en la población estudiada. Los estudios aleatorizados y casos-control de sigmoidoscopia muestran un beneficio sobre la mortalidad por CCR que también debería aplicarse a la colonoscopia. En el National Polyp Study, que realizaba un seguimiento de los pacientes tras la polipectomía, se observó que la incidencia de CCR se redujo en un 76-90% en comparación con tres poblaciones de referencia. En otro estudio de pacientes a los que se les detectaron adenomas y se les extirparon mediante colonoscopia, el riesgo de muerte por CCR a los 16 años fue solo el 50% de lo que cabría esperar en la población general,[11] observándose la mayor parte de esa reducción de la incidencia en los pacientes a los que se les habían extirpado adenomas de bajo riesgo.[12] La eficacia de la colonoscopia depende de la calidad de la exploración, siendo los principales indicadores de calidad la tasa de intubación cecal (indicativa de una exploración completa) y la tasa de resección de adenomas o pólipos. Diversos estudios han demostrado que las probabilidades de prevenir el CCR son mayores cuando la colonoscopia la realiza un médico con una tasa elevada de resección de adenomas o pólipos.[13] También son importantes la experiencia y la especialidad: los gastroenterólogos evitan más CCR que otros especialistas.[14] Si la colonoscopia inicial de cribado es normal, se puede diferir el cribado posterior por 10 años.[15]

El enema de doble contraste con bario evalúa la totalidad del colon recubriendo la superficie mucosa con bario de alta densidad y mediante la insuflación de aire a través de una sonda rectal. Se obtienen múltiples radiografías mientras se cambia la posición del paciente bajo fluoroscopia. Precisa la preparación del colon y expone al paciente a una pequeña cantidad de radiación ionizante. No existen estudios que utilicen el enema de doble contraste con bario como prueba de cribado. Presenta una sensibilidad del 85 al 97% para el cáncer de colon, pero su sensibilidad para detectar adenomas de gran tamaño es solo del 48 al 73%. Debería repetirse cada 5 años. Si se encuentra un pólipo de más de 5 mm, sería indicación de colonoscopia.

La colonografía por TC (también conocida como colonoscopia virtual) utiliza tecnología de TC multidetector para obtener imágenes de dos y tres dimensiones de la totalidad del colon. Necesita una adecuada preparación del colon y la distensión gaseosa del intestino a través de una sonda rectal. Con frecuencia se utiliza el marcaje de las heces residuales con bario o con material de contraste yodado. La exploración por TC se realiza con el paciente en posiciones de decúbito supino y prono. No se han realizado estudios para evaluar la eficacia de la colonografía por TC para disminuir la incidencia o mortalidad de CCR. La colonografía por TC se ha comparado con la colonoscopia estándar para la detección de neoplasias en programas de detección sistemática poblacionales. La sensibilidad de la colonografía por TC para pólipos grandes (≥ 10 mm) es del 85 al 92%, con una especificidad del 83-86%. Para los pólipos de 5 mm o más, la colonografía por TC tiene una sensibilidad de cerca del 65% y una especificidad del 89%. La sensibilidad para el CCR (96%) es similar a la de la colonoscopia. La colonografía por TC sin laxante es una prueba muy exacta a la hora de detectar adenomas de 10 mm o más, pero no tanto para detectar lesiones más pequeñas.[16] Aunque el momento óptimo para la realización de la prueba no está definido, se recomienda que el cribado mediante colonografía por TC comience a los 50 años de edad; si es negativo, se puede repetir a intervalos de 5 años. Si se encuentra un pólipo de más de 5 mm, se debe realizar una colonoscopia.

Estadificación tumoral

La estadificación precisa del CCR es de suma importancia para determinar el pronóstico y el tratamiento más pertinente y eficaz. Las versiones del sistema de clasificación TNM para cánceres del intestino grueso utilizadas por el American Joint Committee on Cancer y la International Union Against Cancer son idénticas (tabla 193-4). A diferencia de muchos tumores sólidos (aunque no los de otros orígenes GI, excepto para el cáncer anal), los CCR no se clasifican según su tamaño. Los cánceres en estadio I penetran en la pared intestinal sin atravesarla (T1-2N0M0), mientras que

TABLA 193-4 ESTADIFICACIÓN DE LOS ADENOCARCINOMAS RECTALES

ESTADIO	TUMOR	GANGLIOS	METÁSTASIS
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1, T2 T1	N1 N2a	M0 M0
IIIB	T3, T4a T2, T3 T1, T2	N1 N2a N2b	M0 M0 M0
IIIC	T4a T3, T4a T4b	N2a N2b N1, N2	M0 M0 M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Tis = *in situ;* T1 = submucosa; T2 = muscular propia; T3 = subserosa, tejidos pericolorrectales; T4a = peritoneo visceral; T4b = otras estructuras.
N1a = 1 ganglio linfático regional; N1b = 2-3 ganglios regionales; N1c = implantes sin ganglios regionales; N2a = 4-6 ganglios regionales; N2b = ≥ 7 ganglios regionales.
M1a = 1 órgano; M1b = > 1 órgano, peritoneo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los cánceres en estadio II atraviesan toda la pared y pueden implicar a los órganos cercanos, pero sin extensión a los ganglios linfáticos regionales. En EE. UU., aproximadamente el 40% de los pacientes se diagnostican con enfermedad en estadio I o II. Los cánceres en estadio III tienen afectación de los ganglios linfáticos regionales y constituyen aproximadamente el 40% de los casos diagnosticados. Los tumores colorrectales en estadio IV (una o varias metástasis distantes) presentan diseminación frecuente a hígado, pulmón, ganglios linfáticos a distancia y peritoneo, presentando este estadio aproximadamente el 20% de los pacientes. Los tumores primarios del recto, debido a la facilidad de acceso a la circulación sistémica, pueden afectar al pulmón sin presentar metástasis hepáticas; este patrón de diseminación es claramente poco frecuente en los cánceres del intestino grueso proximal.

TRATAMIENTO

Tto

Quimioprevención

Se considera que los AINE, incluido el ácido acetilsalicílico, reducen la formación de adenomas al inhibir el desarrollo del cáncer de colon mediante la inhibición de la ciclooxigenasa y la subsecuente generación de prostaglandinas (cap. 37). Las prostaglandinas (p. ej., E_2) promueven la proliferación celular y el crecimiento tumoral. Los AINE sulindac y celecoxib inducen una regresión de los adenomas existentes e inhiben la formación de adenomas nuevos en pacientes con PAF. Estudios epidemiológicos han demostrado que los índices de CCR son menores en las personas que toman AINE regularmente. Estudios aleatorizados han demostrado que el ácido acetilsalicílico reduce las recidivas de adenomas un 20-40%. En un análisis secundario en el que se combinaron datos de cuatro estudios europeos de prevención de acontecimientos vasculares se evidenció una reducción de hasta un 70% en la incidencia de CCR cuando se tomaban al menos 75 mg diarios de ácido acetilsalicílico durante 5 años o más.[17] Sin embargo, en los cuatro estudios individuales y en dos extensos estudios norteamericanos (Women's Health Trial, Physicians Health Study) no se observaron efectos beneficiosos con el ácido acetilsalicílico. Se ha observado que los suplementos de calcio (1.200 mg/día) disminuyen la tasa de adenomas metacrónicos en un 20%. Sin embargo, en el amplio Women's Health Trial (36.000 participantes), se observó que el calcio (1.000 mg) asociado a la vitamina D (400 UI) no tenía ningún efecto sobre la reducción de la incidencia del CCR. En el momento actual no se recomienda el uso rutinario de ácido acetilsalicílico y calcio para la prevención, aunque se puede considerar de forma individualizada.

Prevención dietética

Los estudios epidemiológicos han mostrado correlaciones entre el CCR y la obesidad, fumar, inactividad, ingesta excesiva de alcohol y dietas ricas en grasa y pobres en verduras y fibra. Estas observaciones sugieren que las modificaciones del estilo de vida pueden disminuir el riesgo de CCR. Desafortunadamente, en tres ensayos clínicos aleatorizados cuya intervención se basaba en cambios dietéticos moderados (10% menos de grasa, 25-75% más de fibra, 50% más de fruta y vegetales) no se observaron reducciones significativas en la incidencia de adenomas o CCR con un seguimiento de 3 a 8 años. Se ha observado una correlación inversa entre el consumo de pescado y la incidencia de CCR, y el aporte suplementario de ácido eicosapentanoico reduce la carga de pólipos en la PAF.

Cirugía

La extirpación quirúrgica es la modalidad de tratamiento principal de los pacientes con CCR regional. En pacientes muy seleccionados con enfermedad metastásica también se puede realizar la cirugía con intención curativa. El objetivo de la cirugía curativa de los adenocarcinomas de colon es la extirpación del tumor con márgenes negativos más la extirpación en bloque del vaso arterial nutritivo principal y los linfáticos correspondientes de ese segmento de intestino. Se deben recoger un mínimo de 12 ganglios linfáticos para su examen microscópico y garantizar una estadificación precisa. Los cánceres de colon sincrónicos se pueden extirpar individualmente o mediante colectomía subtotal, y los tumores adheridos a estructuras adyacentes se deben extirpar en bloque. Ya no se recomienda la ovariectomía profiláctica, aunque en las mujeres con afectación macroscópica del ovario está indicada una ovariectomía bilateral debido al riesgo relativamente alto de afectación del lado contralateral. Actualmente se considera que la extirpación mediante laparoscopia es igual de eficaz que la extirpación por cirugía abierta y precisa un tiempo de recuperación modestamente más corto. Datos muy preliminares parecen indicar que los pacientes mayores que se someten a un procedimiento laparoscópico tienen menos probabilidades de ser trasladados a una residencia de acogida (en lugar de a su propia residencia) que aquellos que se someten a una resección convencional.

En general, las consideraciones quirúrgicas para los tumores rectales primarios son similares. Para los cánceres distales se recomienda la extirpación mesorrectal total (extirpación en bloque de la capa linfovascular y grasa que rodea al recto), mientras que para los tumores rectales altos sería suficiente con la extirpación mesorrectal del tumor específico (extirpación en bloque del mesorrecto 5 cm distal al tumor). La extirpación local transanal es aceptable para determinados cánceres rectales bajos que tienen un riesgo mínimo de afectación ganglionar. Los criterios de selección incluyen los siguientes: enfermedad T1, tamaño inferior a 3 cm, de bajo grado (bien diferenciado), localización a menos de 8 cm del margen anal, sin invasión linfovascular y afectación de menos de un tercio de la circunferencia. Se denomina *síndrome de resección anterior* al amplio espectro de síntomas que se observan en la mayoría de los pacientes tras la resección y la reconstrucción del recto y que van desde un aumento de la frecuencia intestinal hasta la incontinencia fecal o la disfunción evacuatoria.

Antiguamente se recomendaba la resección del tumor primario en aquellos pacientes que presentaban simultáneamente CCR y metástasis irresecables, independientemente de que el tumor primario causase síntomas o no. Obviamente, esta solución podía retrasar el tratamiento sistémico de aquellos pacientes que tenían muchas más probabilidades de morir a causa de sus metástasis antes de sufrir complicaciones significativas a causa del tumor intacto del intestino grueso. Los datos recientes sugieren que en los pacientes en estadio IV con un tumor primario asintomático se puede iniciar de forma segura el tratamiento sistémico sin necesidad de cirugía, con solo una pequeña posibilidad de desarrollar complicaciones graves que precisen tratamiento quirúrgico urgente. Los pacientes con tumores rectales primarios pueden tener un riesgo ligeramente mayor de desarrollar complicaciones que los pacientes con tumores de origen en el intestino grueso proximal.

Los tumores obstructivos que se pueden resecar completamente se deben extirpar, siendo en estos casos aceptable la anastomosis intestinal. Puede ser preciso realizar derivaciones proximales aisladas, especialmente en casos de cánceres irresecables localmente avanzados; si el tumor primario responde hasta el punto que se puede extirpar posteriormente, es razonable realizar la extirpación seguida del cierre de la ostomía. En algunos casos puede ser útil la colocación endoscópica de endoprótesis para resolver las obstrucciones agudas. Las perforaciones intestinales se suelen extirpar, con la opción de realizar anastomosis, con o sin derivación, en dependencia de diversos factores, incluyendo el grado de contaminación fecal y el estado general del paciente.

Radioterapia

La radioterapia se puede utilizar como tratamiento curativo o paliativo de los cánceres del intestino grueso. En general, se emplea mucho más para tratar neoplasias primarias del recto que del colon. En ensayos clínicos monocéntricos se ha observado que la radioterapia mejora el control local tras la extirpación quirúrgica de tumores proximales del intestino grueso (del colon) de alto riesgo, aunque estos hallazgos no fueron confirmados en un ensayo clínico aleatorizado entre grupos que se cerró de forma prematura debido a la lenta acumulación. Las recomendaciones actuales para la radioterapia adyuvante del lecho tumoral tras la extirpación del cáncer de colon incluyen márgenes positivos y perforación localizada. Algunos expertos también aconsejan su uso en cánceres de colon con un riesgo especialmente alto de recidiva local (T4, T3N1-2, tumores en el colon ascendente o descendente) aunque esta recomendación no está aceptada universalmente. La radioterapia aún puede tener un rol en el tratamiento de las metástasis de cáncer del colon al hueso, cerebro, hígado y pulmones, así como en los casos de sangrado, obstrucción y enfermedad irresecable localmente avanzada.

Un uso importante de la radioterapia en el tratamiento definitivo de los adenocarcinomas del intestino grueso es el tratamiento perioperatorio de los cánceres rectales resecables. También se emplea con frecuencia junto a la quimioterapia para los tumores invasivos localmente avanzados irresecables, que en algunas ocasiones pueden reducir su tamaño y ser extirpables quirúrgicamente tras el tratamiento. Al igual que en los tumores primarios del colon, la radioterapia se puede utilizar para el tratamiento paliativo de sangrado, obstrucción o metástasis seleccionadas de cánceres rectales.

Terapia sistémica y combinada

La base del tratamiento del CCR en los casos de terapia adyuvante y de enfermedad metastásica es una pirimidina fluorada. El fármaco utilizado con más frecuencia es el 5-fluorouracilo (5-FU), aunque cada vez se utilizan con más frecuencia los profármacos orales. El 5-FU tiene como diana la enzima timidilato sintetasa, inhibiendo la síntesis y/o reparación del ADN. También se puede incorporar al ARN, interfiriendo en su procesamiento ulterior. Aunque no es especialmente eficaz como fármaco único (v. más adelante), la eficacia del 5-FU se puede mejorar cambiando la forma de administración (prolongando la infusión) o mediante su administración asociado a diversos moduladores bioquímicos, con más frecuencia la leucovorina. Otros fármacos quimioterapéuticos que se utilizan con frecuencia en el tratamiento del CCR avanzado son el irinotecán, un inhibidor de la topoisomerasa I, y el oxaliplatino, un platino de generación más reciente que forma aductos voluminosos de ADN que inhiben la replicación. Los agentes biológicos efectivos más recientes[18] son aquellos que actúan sobre el factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab) o sobre el VEGF circulante (aflibercept), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab, panitumumab) o una combinación de VEGF y distintos receptores de tirosina cinasas (regorafenib).

Los pacientes con cánceres de colon en estadio I extirpados tienen una tasa de curación alta y esto no se puede mejorar de forma fácil mediante terapia sistémica. Los pacientes en estadio II presentan una probabilidad de recidiva mayor (supervivencia libre de enfermedad ≈76% a los 3 años), y la terapia sistémica con 5-FU y leucovorina mejoró estas cifras en aproximadamente un 3% en un grupo no seleccionados de pacientes con ganglios negativos. Los pacientes portadores de tumores con microsatélites inestables tienen en general un mejor pronóstico, pero con el tratamiento con 5-FU pueden tener realmente un peor pronóstico, aunque esto sigue siendo controvertido. En general, el tratamiento de los pacientes en estadio II sigue siendo controvertido: algunos

booksmedicos.org

expertos opinan que el beneficio proporcional del tratamiento sistémico es mayor que en la enfermedad en estadio III, mientras que otros señalan la baja magnitud absoluta del beneficio y no aconsejan su uso. Se ha intentado estratificar el riesgo utilizando marcadores moleculares, pero no se ha podido demostrar que esto tenga una capacidad de predicción, con la excepción de la inestabilidad de microsatélites y su conocida resistencia a las fluoropirimidinas. Algunas categorías clínicas de enfermedad en estadio II se consideran de riesgo particularmente alto de recidiva (p. ej., obstrucción). Estos pacientes suelen recibir quimioterapia postoperatoria, a menudo con regímenes de los que se prescriben con frecuencia para los pacientes con cáncer en estadio III. Se ha probado la radioterapia en pacientes en los que se considera que existe un riesgo mayor de recidiva local (tumores T4), aunque su uso no es estándar. Normalmente, no se recomiendan otros fármacos que resultan útiles en procesos metastásicos y en pacientes a los que se les han resecado ganglios positivos (específicamente oxaliplatino) y tampoco se utilizan en pacientes con tumores en estadio II.

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de los pacientes con cáncer de colon en estadio III se encuentra en el rango del 45 al 85%, dependiendo del subestadio. Salvo comorbilidades significativas u otros factores de confusión, todos los pacientes con enfermedad ganglionar positiva reciben terapia sistémica adyuvante. Las combinaciones de 5-FU y oxaliplatino (habitualmente FOLFOX [fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino]) aumentan claramente las tasas de supervivencia a largo plazo[19] y representan el tratamiento estándar. Los regímenes que contienen irinotecán y fármacos biológicos (bevacizumab, cetuximab) son muy eficaces en el tratamiento de la enfermedad avanzada (v. más adelante), pero, extrañamente, no muestran un beneficio claro cuando se administran a los pacientes en el postoperatorio. A los pacientes que no son candidatos para la quimioterapia combinada se les puede ofrecer capecitabina, un profármaco oral que se activa a 5-FU en pasos enzimáticos secuenciales. La capecitabina también se ha combinado de forma eficaz y con relativa seguridad con oxaliplatino para su uso adyuvante. Una cuestión importante y destacada acerca de la quimioterapia adyuvante es si un ciclo más corto (de 3 meses en lugar de los 6 meses convencionales) podría resultar igualmente eficaz, como parece indicar un pequeño estudio aleatorizado.

Adenocarcinoma de recto

Las consideraciones terapéuticas son ligeramente diferentes en el caso de los adenocarcinomas primarios de recto, debido a la dificultad de conseguir márgenes circunferenciales (radiales) negativos. Específicamente, el riesgo de recidiva local es mucho más importante. La quimioterapia adyuvante para el cáncer rectal sigue siendo motivo de controversia.[20] Por lo general, los pacientes con cáncer de recto sometidos a resección estándar por tumores en estadio I no reciben tratamiento adicional. Sin embargo, los pacientes de alto riesgo (estadio T2, T1 con tipo histológico con mala diferenciación, invasión perineural o linfovascular, o márgenes próximos) tratados mediante extirpación local deberían recibir irradiación pélvica postoperatoria con o sin quimioterapia con 5-FU, o deberían volver al quirófano para una resección mesorrectal total. La radioterapia es estándar en los pacientes con adenocarcinomas rectales en estadio II y III para disminuir las tasas de recidiva local, aumentar la posibilidad de conservación del esfínter (cuando se utiliza en determinados casos preoperatorios para cánceres bajos) y posiblemente mejorar la supervivencia. Las consideraciones principales son el momento de la administración (pre- o postoperatoria), duración o pauta de administración (corta o larga) y si se combina con quimioterapia basada en fluoropirimidinas. Las pautas cortas (5 días) de radioterapia peroperatoria sin quimioterapia pueden estar indicadas y utilizadas cuando no es necesario reducir la masa del tumor. Si se utilizan pautas cortas de radioterapia, el paciente aún precisará terapia sistémica preoperatoria con solo una fluoropirimidina (estadio II) o con un régimen combinado de fluoropirimidina-oxaliplatino (enfermedad con ganglios positivos). Los cursos prolongados de radioterapia (≈5,5 semanas) son particularmente importantes en los casos en los que es precisa la respuesta del tumor para facilitar o hacer posible la cirugía. Habitualmente se combina con la infusión continua de 5-FU o capecitabina, y se puede administrar en el preoperatorio o en el postoperatorio (si el paciente no recibió una tanda corta de radioterapia en el preoperatorio). La inclusión en el preoperatorio del oxaliplatino no mejora los resultados y no se recomienda su uso fuera de un ensayo clínico, debido a su perfil de alta toxicidad. El oxaliplatino se puede utilizar en el postoperatorio si el estudio anatomopatológico de la muestra extirpada muestra afectación ganglionar. Con las tandas largas de radioterapia, el tratamiento preoperatorio (en comparación con el postoperatorio) es menos tóxico y puede proporcionar un mejor control local.[A7] No obstante, precisa una estadificación preoperatoria precisa (para evitar tratar a pacientes que podrían tener enfermedad en estadio I). Algunos pacientes con cáncer de recto muy seleccionados en los que se considere que hay un riesgo bajo de recidiva local (T3N0 o T1-2N1) pueden tratarse mediante resección mesorrectal total más tratamiento sistémico sin irradiación, habitualmente de forma postoperatoria.

Cáncer colorrectal metastásico

La enfermedad metastásica se trata de forma idéntica, independientemente de la zona de origen (colon o recto). Los pacientes con CCR metastásico incurable tienen una mediana de supervivencia de aproximadamente 6 meses cuando se tratan solo con cuidados paliativos; sin embargo, las ganancias adicionales que se consiguen mediante la adopción de nuevas terapias sistémicas han extendido este tiempo a casi 2 años o más. Por ejemplo, el tratamiento con un único fármaco del grupo de las fluoropirimidinas conduce a una supervivencia media en el rango de los 10 a 13 meses; la adición de un fármaco antineoplásico más eficaz (irinotecán u oxaliplatino) permite una supervivencia de aproximadamente 15-20 meses, y se ha comunicado que la adición de ambos fármacos al 5-FU ha permitido extender la supervivencia a 23 meses. Curiosamente, los resultados a largo plazo parecen ser similares independientemente de qué fármaco (oxaliplatino o irinotecán) se añada en primer lugar al 5-FU (aunque los patrones de toxicidad son diferentes, según qué fármaco se administre) o incluso independientemente de si se utiliza en primer lugar el 5-FU y posteriormente la quimioterapia combinada, siempre y cuando los pacientes sean expuestos finalmente a todos los fármacos activos.

Han surgido mejoras adicionales a partir del desarrollo de fármacos más cómodos de uso y/o menos tóxicos que los fármacos estándar, aunque es posible que no sean más eficaces. La capecitabina, un profármaco oral que se activa a 5-FU en tres pasos enzimáticos consecutivos, puede sustituir al fármaco en monoterapia o en combinación con oxaliplatino (aunque los pacientes seguirán precisando el acceso intravenoso para este último fármaco).

Los últimos avances se han producido fundamentalmente en el uso de agentes biológicos (cap. 36). Entre los fármacos utilizados con éxito hasta la fecha cabe destacar varios anticuerpos monoclonales y un inhibidor oral de la tirosina cinasa. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa contra el factor de crecimiento endotelial vascular, un mediador muy importante de la angiogénesis. Bevacizumab demuestra poca actividad como tratamiento único contra el CCR, pero prolonga el intervalo sin progresión cuando se combina con quimioterapia a base de irinotecán u oxaliplatino. Bevacizumab más FOLFOX o FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina, irinotecán) representa actualmente el tratamiento de primera línea para los pacientes con cáncer avanzado del intestino grueso en EE. UU.,[A8] y muchos oncólogos siguen utilizándolo junto con quimioterapia de segunda línea a base de fluoropirimidina. El aflibercept, o trampa de VEGF, es una proteína de fusión con partes del VEGFR que se unen al VEGF y la parte Fc de IgG1. Impide que VEGF-A y B se unan a los receptores. En un estudio de segunda línea tras el fracaso de oxaliplatino se comprobó que aflibercept con quimioterapia a base de irinotecán y fluoropirimidina (FOLFIRI) mejora la supervivencia en comparación con la quimioterapia con un placebo. Se ignora si es mejor continuar el tratamiento con bevacizumab o cambiar a aflibercept dentro del tratamiento de segunda línea.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) representa otro objetivo importante en el CCR avanzado. El cetuximab y el panitumumab son anticuerpos monoclonales (quimérico y humano, respectivamente) dirigidos contra el EGFR. Administrados individualmente, demuestran actividad contra los CCR, y ambos pueden combinarse con quimioterapia a base de irinotecán para mejorar la supervivencia libre de progresión. El panitumumab mejora también la supervivencia libre de progresión como tratamiento de primera línea cuando se combina con quimioterapia que contenga oxaliplatino. Aunque ambos fármacos parecen eficaces en el tratamiento de primera línea o posterior, su eficacia se limita a aquellos pacientes cuyos tumores albergan *KRAS* nativo.

El regorafenib es un inhibidor oral de las tirosina cinasas angiogénicas (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 y TIE-2), estromatosas (PDGFR-B, FGFR) y oncogénicas (KIT, RET, BRAF). Demuestra actividad en el CCR avanzado, mejorando la supervivencia global y libre de progresión una vez que han fracasado los tratamientos convencionales.[A9]

Tratamiento de la enfermedad metastásica dirigido localmente

La extirpación completa de metástasis hepáticas o pulmonares puede dar lugar a supervivencia a largo plazo y es el protocolo estándar para determinados pacientes con CCR. La mayoría de los datos existentes son de extirpaciones de metástasis hepáticas. Las tasas actuariales de supervivencia a los 5 años se encuentran entre el 25 y el 60%. Sin embargo, se siguen produciendo recaídas después de los 5 años, lo que sugiere que este porcentaje no refleja el número realmente *curado* con la cirugía. Esta cifra, calculada a partir de las tasas de supervivencia a 10 años, se encuentra probablemente entre el 17 y el 25%, que aún se compara bastante favorablemente con la tasa de supervivencia de los pacientes con CCR con metástasis hepáticas que no se someten a cirugía. La posible utilidad del tratamiento sistémico preoperatorio en tumores potencialmente resecables sigue siendo motivo de controversia; si se opta por esta posibilidad, se puede emplear una fluoropirimidina con oxaliplatino o irinotecán +/– panitumumab (para *KRAS* nativo), quimioterapia a base de irinotecán +/– cetuximab (para *KRAS* nativo) o quimioterapia triple con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. En aquellos casos en los que se opta por realizar una metastasectomía, muchos expertos son partidarios de prescribir 6 meses de quimioterapia postoperatoria a base de fluoropirimidina, a menudo con oxaliplatino. Es importante destacar que el bevacizumab puede impedir la cicatrización de las heridas, y la mayoría de los expertos evitan su uso en el período preoperatorio inmediato.

Las metástasis hepáticas pequeñas que no son extirpables, debido a su localización anatómica o por tratarse de un paciente con mal estado general que no puede someterse a una resección hepática, se pueden tratar mediante ablación por radiofrecuencia, que utiliza una corriente eléctrica alterna para generar calor, destruyendo las células malignas mediante coagulación de las proteínas. Aunque no se ha comparado nunca directamente con la extirpación quirúrgica en un ensayo clínico aleatorizado, la ablación por radiofrecuencia parece ofrecer un control local de la enfermedad inferior. Para el tratamiento de las metástasis predominantemente hepáticas irresecables algunos médicos aconsejan la colocación de una bomba en la arteria hepática para infundir quimioterapia basada en fluoropirimidinas. Otras técnicas útiles en los tumores hepáticos no colorrectales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(p. ej., carcinoma hepatocelular) como la quimioembolización, no han demostrado ningún papel claro para metástasis hepáticas del intestino grueso.

Vigilancia

Se debe realizar la vigilancia de seguimiento en los pacientes con un estado general suficientemente bueno que les permita ser sometidos a la extirpación de las metástasis o a tratamiento sistémico por recidiva del CCR. La American Society of Clinical Oncology recomienda la realización anual de una TC toracoabdominal durante los 3 años posteriores a la extirpación de tumores primarios de alto riesgo, añadiendo una TC pélvica en los casos de origen rectal. También se debe realizar una colonoscopia a los 3 años y a continuación cada 5 años, indicando una proctosigmoidoscopia flexible en los pacientes con CCR a los que no se les ha administrado radioterapia. Se debe realizar una exploración física cada 3-6 meses durante 3 años, posteriormente bianualmente, al menos durante 2 años más. Se deben comprobar los niveles de CEA cada 3 meses, durante al menos 3 años, aunque los efectos beneficiosos sobre el pronóstico son dudosos.[A10]

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con CCR depende sobre todo de su estadio. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con adenocarcinomas proximales (cólicos) oscila entre el 6-8% para aquellos con procesos metastásicos y el 95% aproximadamente para aquellos con tumores resecados en estadio I. Los porcentajes correspondientes para los tumores rectales son parecidos o algo menores en términos generales y oscilan entre el 4 y el 72%. Aparte del estadio TNM, otros factores que permiten pronosticar un resultado peor en aquellos pacientes que se someten a una resección potencialmente curativa son el subtipo histológico de anillo de sello (v. comentario precedente en el apartado «Biopatología»), la invasión linfovascular y perineural, la ausencia de respuesta linfoide del huésped, la presencia de una obstrucción clínica preoperatoria, las concentraciones séricas preoperatorias elevadas del marcador tumoral CEA, los bordes positivos, el grado tumoral elevado y el proceso estable de microsatélites. A diferencia de muchos tumores sólidos que se originan fuera del tubo digestivo, el pronóstico de los CCR no varía en función de su tamaño.

También son importantes los factores genéticos, incluso en los procesos metastásicos. Parece que los pacientes con tumores que albergan mutaciones *BRAF* tienen peor pronóstico. Antiguamente se creía que las mutaciones *KRAS* tenían valor pronóstico, pero actualmente parece que únicamente permiten predecir la ausencia de efectos beneficiosos de determinados tipos de tratamiento sistémico.

El CCR sigue siendo un problema importante a pesar de que la mayoría de los casos se pueden prevenir. Se han realizado grandes avances en términos de supervivencia, aunque la gran mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada aún sucumben por su enfermedad maligna. En la actualidad se puede ofrecer a los pacientes una mínima individualización (p. ej., seleccionar un fármaco antineoplásico en base a la toxicidad o no utilizar un anticuerpo anti-EGRF en los tumores con mutaciones del gen *KRAS*), el sueño de un tratamiento verdaderamente individualizado sigue siendo difícil de alcanzar, pero se está estudiando activamente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, et al. One versus three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265-1272.

A2. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2081-2087.

A3. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366:697-706.

A4. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1624-1633.

A5. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*. 2012;366:2345-2357.

A6. Holme O, Loberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:606-615.

A7. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30:1921-1933.

A8. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:303-312.

A9. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1609-1618.

A10. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:263-270.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

194

CÁNCER DE PÁNCREAS

DANIEL LAHERU

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El cáncer de páncreas suele hacer referencia a los adenocarcinomas ductales del páncreas, ya que más del 90% de los tumores pancreáticos derivan del epitelio ductal. Otros tumores importantes del páncreas son las neoplasias malignas endocrinas (cap. 195), los tumores carcinoides (cap. 232), los linfomas (cap. 185) y distintos sarcomas poco frecuentes.

EPIDEMIOLOGÍA

El adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) tiene uno de los mayores cocientes de incidencia-mortalidad de toda la patología. Aunque solo representa la décima causa de cáncer en EE. UU., es la cuarta causa de las muertes por cáncer,[1] ya que la inmensa mayoría de los pacientes mueren como consecuencia de su enfermedad. En EE. UU. mueren cada año unas 40.000 personas a causa del ACDP o de sus complicaciones. La incidencia del cáncer de páncreas está aumentando lentamente debido a los cambios demográficos en la población norteamericana. El riesgo de desarrollar ACDP aumenta con la edad, con un promedio de 71 años en el momento del comienzo; el riesgo es equivalente para ambos sexos. El riesgo medio de desarrollar ACDP a lo largo de la vida es de 1:78 tanto para los hombres como para las mujeres. En términos globales, el 70% de todos los casos de cáncer pancreático se diagnostican en personas que viven en países de economía avanzada, produciéndose unas 270.000 muertes cada año en todo el mundo. Algunos ACDP se asocian a otras neoplasias o trastornos, pero en la mayor parte de los casos no se observa una asociación con un síndrome definido. La inmensa mayoría de los casos de ACDP son esporádicos, es decir, no existen antecedentes del tumor entre los familiares de primer grado. El tabaquismo y también la exposición pasiva al humo de tabaco en el entorno contribuyen significativamente al desarrollo del ACDP. Entre los riesgos ocupacionales asociados a un mayor riesgo de desarrollar ACDP cabe destacar la exposición a los disolventes de hidrocarburos clorados y a los metales pesados.

Aproximadamente un 10% de los ACDP se diagnostican en familias con antecedentes de esta neoplasia; en estos pacientes, el riesgo de desarrollar ACDP es siete veces mayor que el de la población general. También pueden observarse lesiones quísticas premalignas pancreáticas en familias con cáncer de páncreas. Además del descubrimiento reciente del gen *PALB2* en el 3% de estas familias, también se han descubierto mutaciones en *ATM* o *BCRA2*, compañeros cruciales en las vías de reparación de los daños del ADN, así como en *p16*.

La inflamación pancreática crónica por consumo excesivo de alcohol o por anomalías genéticas incrementa considerablemente el riesgo de ser diagnosticado de ACDP. Aunque es bien conocida desde hace décadas la asociación entre la pancreatitis crónica y el desarrollo de ACDP, ha sido recientemente cuando diversos estudios han permitido esclarecer la contribución de las citocinas proinflamatorias a la progresión de una lesión premaligna al tumor avanzado. Además de la pancreatitis crónica, también se ha destacado la influencia que tienen la diabetes mellitus y la obesidad en el desarrollo del ACDP. La diabetes mellitus prolongada de tipo 1 y tipo 2 puede incrementar el riesgo de ACDP, aunque la relación causa-efecto entre el cáncer de páncreas y la diabetes es muy compleja. Recientemente, algunos estudios epidemiológicos se han centrado en el desarrollo del ACDP en pacientes con diabetes de tipo 3c (diabetes secundaria a enfermedad pancreática o diabetes pancreatógena), uno de los principales subtipos de diabetes, caracterizado por una grave deficiencia de todas las hormonas glucorreguladoras (cap. 229). Parece que los pacientes con esta forma de diabetes presentan el mayor riesgo asociado de desarrollar ACDP, especialmente cuando se acompaña de pancreatitis crónica. La diabetes de tipo 3c es también una consecuencia del ACDP en el 30% de los pacientes, aproximadamente. El aumento de la obesidad en la población norteamericana y el incremento concomitante de la diabetes mellitus asociada se correlacionan estrechamente con un mayor riesgo de por vida de desarrollar ACDP.

BIOPATOLOGÍA

Para poder diseñar tratamientos dirigidos, es fundamental conocer bien las características moleculares de los tumores del páncreas exocrino. El cáncer de páncreas es el resultado de mutaciones hereditarias (de la línea germinal) y adquiridas (somáticas) en genes cancerígenos. Se ha podido demostrar que existen varios oncogenes y genes supresores tumorales que intervienen en el desarrollo del cáncer de páncreas, contribuyendo al crecimiento del propio tumor y modificando el microambiente circundante.

booksmedicos.org

(p. ej., carcinoma hepatocelular) como la quimioembolización, no han demostrado ningún papel claro para metástasis hepáticas del intestino grueso.

Vigilancia

Se debe realizar la vigilancia de seguimiento en los pacientes con un estado general suficientemente bueno que les permita ser sometidos a la extirpación de las metástasis o a tratamiento sistémico por recidiva del CCR. La American Society of Clinical Oncology recomienda la realización anual de una TC toracoabdominal durante los 3 años posteriores a la extirpación de tumores primarios de alto riesgo, añadiendo una TC pélvica en los casos de origen rectal. También se debe realizar una colonoscopia a los 3 años y a continuación cada 5 años, indicando una proctosigmoidoscopia flexible en los pacientes con CCR a los que no se les ha administrado radioterapia. Se debe realizar una exploración física cada 3-6 meses durante 3 años, posteriormente bianualmente, al menos durante 2 años más. Se deben comprobar los niveles de CEA cada 3 meses, durante al menos 3 años, aunque los efectos beneficiosos sobre el pronóstico son dudosos.[A10]

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con CCR depende sobre todo de su estadio. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con adenocarcinomas proximales (cólicos) oscila entre el 6-8% para aquellos con procesos metastásicos y el 95% aproximadamente para aquellos con tumores resecados en estadio I. Los porcentajes correspondientes para los tumores rectales son parecidos o algo menores en términos generales y oscilan entre el 4 y el 72%. Aparte del estadio TNM, otros factores que permiten pronosticar un resultado peor en aquellos pacientes que se someten a una resección potencialmente curativa son el subtipo histológico de anillo de sello (v. comentario precedente en el apartado «Biopatología»), la invasión linfovascular y perineural, la ausencia de respuesta linfoide del huésped, la presencia de una obstrucción clínica preoperatoria, las concentraciones séricas preoperatorias elevadas del marcador tumoral CEA, los bordes positivos, el grado tumoral elevado y el proceso estable de microsatélites. A diferencia de muchos tumores sólidos que se originan fuera del tubo digestivo, el pronóstico de los CCR no varía en función de su tamaño.

También son importantes los factores genéticos, incluso en los procesos metastásicos. Parece que los pacientes con tumores que albergan mutaciones *BRAF* tienen peor pronóstico. Antiguamente se creía que las mutaciones *KRAS* tenían valor pronóstico, pero actualmente parece que únicamente permiten predecir la ausencia de efectos beneficiosos de determinados tipos de tratamiento sistémico.

El CCR sigue siendo un problema importante a pesar de que la mayoría de los casos se pueden prevenir. Se han realizado grandes avances en términos de supervivencia, aunque la gran mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada aún sucumben por su enfermedad maligna. En la actualidad se puede ofrecer a los pacientes una mínima individualización (p. ej., seleccionar un fármaco antineoplásico en base a la toxicidad o no utilizar un anticuerpo anti-EGRF en los tumores con mutaciones del gen *KRAS*), el sueño de un tratamiento verdaderamente individualizado sigue siendo difícil de alcanzar, pero se está estudiando activamente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, et al. One versus three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265-1272.

A2. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2081-2087.

A3. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366:697-706.

A4. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1624-1633.

A5. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*. 2012;366:2345-2357.

A6. Holme O, Loberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:606-615.

A7. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30:1921-1933.

A8. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:303-312.

A9. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1609-1618.

A10. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:263-270.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

194

CÁNCER DE PÁNCREAS

DANIEL LAHERU

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El cáncer de páncreas suele hacer referencia a los adenocarcinomas ductales del páncreas, ya que más del 90% de los tumores pancreáticos derivan del epitelio ductal. Otros tumores importantes del páncreas son las neoplasias malignas endocrinas (cap. 195), los tumores carcinoides (cap. 232), los linfomas (cap. 185) y distintos sarcomas poco frecuentes.

EPIDEMIOLOGÍA

El adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) tiene uno de los mayores cocientes de incidencia-mortalidad de toda la patología. Aunque solo representa la décima causa de cáncer en EE. UU., es la cuarta causa de las muertes por cáncer,[1] ya que la inmensa mayoría de los pacientes mueren como consecuencia de su enfermedad. En EE. UU. mueren cada año unas 40.000 personas a causa del ACDP o de sus complicaciones. La incidencia del cáncer de páncreas está aumentando lentamente debido a los cambios demográficos en la población norteamericana. El riesgo de desarrollar ACDP aumenta con la edad, con un promedio de 71 años en el momento del comienzo; el riesgo es equivalente para ambos sexos. El riesgo medio de desarrollar ACDP a lo largo de la vida es de 1:78 tanto para los hombres como para las mujeres. En términos globales, el 70% de todos los casos de cáncer pancreático se diagnostican en personas que viven en países de economía avanzada, produciéndose unas 270.000 muertes cada año en todo el mundo. Algunos ACDP se asocian a otras neoplasias o trastornos, pero en la mayor parte de los casos no se observa una asociación con un síndrome definido. La inmensa mayoría de los casos de ACDP son esporádicos, es decir, no existen antecedentes del tumor entre los familiares de primer grado. El tabaquismo y también la exposición pasiva al humo de tabaco en el entorno contribuyen significativamente al desarrollo del ACDP. Entre los riesgos ocupacionales asociados a un mayor riesgo de desarrollar ACDP cabe destacar la exposición a los disolventes de hidrocarburos clorados y a los metales pesados.

Aproximadamente un 10% de los ACDP se diagnostican en familias con antecedentes de esta neoplasia; en estos pacientes, el riesgo de desarrollar ACDP es siete veces mayor que el de la población general. También pueden observarse lesiones quísticas premalignas pancreáticas en familias con cáncer de páncreas. Además del descubrimiento reciente del gen *PALB2* en el 3% de estas familias, también se han descubierto mutaciones en *ATM* o *BCRA2*, compañeros cruciales en las vías de reparación de los daños del ADN, así como en *p16*.

La inflamación pancreática crónica por consumo excesivo de alcohol o por anomalías genéticas incrementa considerablemente el riesgo de ser diagnosticado de ACDP. Aunque es bien conocida desde hace décadas la asociación entre la pancreatitis crónica y el desarrollo de ACDP, ha sido recientemente cuando diversos estudios han permitido esclarecer la contribución de las citocinas proinflamatorias a la progresión de una lesión premaligna al tumor avanzado. Además de la pancreatitis crónica, también se ha destacado la influencia que tienen la diabetes mellitus y la obesidad en el desarrollo del ACDP. La diabetes mellitus prolongada de tipo 1 y tipo 2 puede incrementar el riesgo de ACDP, aunque la relación causa-efecto entre el cáncer de páncreas y la diabetes es muy compleja. Recientemente, algunos estudios epidemiológicos se han centrado en el desarrollo del ACDP en pacientes con diabetes de tipo 3c (diabetes secundaria a enfermedad pancreática o diabetes pancreatógena), uno de los principales subtipos de diabetes, caracterizado por una grave deficiencia de todas las hormonas glucorreguladoras (cap. 229). Parece que los pacientes con esta forma de diabetes presentan el mayor riesgo asociado de desarrollar ACDP, especialmente cuando se acompaña de pancreatitis crónica. La diabetes de tipo 3c es también una consecuencia del ACDP en el 30% de los pacientes, aproximadamente. El aumento de la obesidad en la población norteamericana y el incremento concomitante de la diabetes mellitus asociada se correlacionan estrechamente con un mayor riesgo de por vida de desarrollar ACDP.

BIOPATOLOGÍA

Para poder diseñar tratamientos dirigidos, es fundamental conocer bien las características moleculares de los tumores del páncreas exocrino. El cáncer de páncreas es el resultado de mutaciones hereditarias (de la línea germinal) y adquiridas (somáticas) en genes cancerígenos. Se ha podido demostrar que existen varios oncogenes y genes supresores tumorales que intervienen en el desarrollo del cáncer de páncreas, contribuyendo al crecimiento del propio tumor y modificando el microambiente circundante.

booksmedicos.org

Los oncogenes, que generalmente se encuentran inactivos en las células normales, inducen una proliferación celular incontrolada al inhibir la apoptosis y activar el ciclo celular cuando las mutaciones les confieren actividad constitutiva. El oncogén *KRAS,* que se localiza en el cromosoma 12, es el que con más frecuencia muta en el cáncer de páncreas (> 90% de los tumores). Codifica una proteína unida a la membrana que posee actividad de GTP-asa e interviene en la transducción de señales.[2] Cuando *KRAS* se activa a causa de una mutación (generalmente una mutación puntual en el codón 12), empieza a funcionar con independencia del control de los factores de crecimiento, lo que da lugar a una activación crónica de sus compañeros de señalización situados corriente abajo, *PI3K, MAPK* y *RAF,* inhibiendo la apoptosis y activando el ciclo celular, la migración, la angiogénesis, la remodelación citoesquelética y la proliferación descontrolada. Cuando funcionan normalmente, los genes supresores tumorales actúan de forma opuesta, estimulando la apoptosis e inhibiendo la proliferación celular. El supresor tumoral *CDKN2A/TP16* es un gen que controla el ciclo celular y que suele estar inactivado en el cáncer de páncreas (80-95% de pérdida de actividad), lo que favorece la progresión del ciclo celular. Los daños en el ADN activan el gen *TP53,* que interrumpe la progresión del ciclo celular y la reparación del ADN dañado o que pone en marcha la apoptosis. Normalmente, se observan mutaciones en este gen supresor tumoral en el 50-75% de los tumores pancreáticos. Aproximadamente en el 50% de los tumores pancreáticos se observa una inactivación de *SMAD4* (DPC4), que interviene en la regulación de la progresión del ciclo celular a través de la vía del factor de crecimiento transformante (TGF)-β; esto se asocia a un pronóstico menos favorable y al desarrollo de metástasis. También puede observarse en la inactivación de *RB1* (en < 10% de los tumores pancreáticos) y de *STK11* (responsable del síndrome de Peutz-Jeghers).

Son varias las vías de señalización importantes que intervienen en la oncogénesis pancreática. La señalización hedgehog (Hh), crucial en la embriogénesis, regula el ciclo celular y la apoptosis, favorece la formación del estroma tumoral y a menudo es regulada al alza y es anormal en las neoplasias pancreáticas. La vía NOTCH, que también tiene importancia en la embriogénesis normal para impedir la diferenciación terminal de las células hasta que llegue el momento apropiado, puede estar activada de forma anómala en el cáncer de páncreas, permitiendo que las células permanezcan en un estado indiferenciado que contribuye al crecimiento tumoral. Cuando se activa la vía Wnt, la β-catenina se estabiliza y migra al núcleo, donde activa sus genes diana. También se ha comprobado que las vías del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), de TGF-β y de JAK/STAT pueden estar alteradas en las células del cáncer de páncreas, lo que favorece su crecimiento, proliferación, diferenciación y supervivencia. También puede intervenir en la oncogénesis del cáncer de páncreas la modificación epigenética, el proceso mediante el cual la expresión génica se ve alterada por mecanismos diferentes a posibles cambios en la secuencia real del ADN. Igualmente puede observarse un acortamiento de telómeros y una sobreexpresión de micro-ARN, que favorecen la inestabilidad cromosómica y la desregulación de la expresión génica, respectivamente.

Al margen de las propias células cancerosas, el microambiente tumoral está compuesto por células del estroma, células inflamatorias y células endoteliales; todas ellas desempeñan un papel especialmente importante en el crecimiento del cáncer de páncreas. Las células cancerosas secretan factores de crecimiento, como el factor de crecimiento insulínico (IGF)-1, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), TGF-β, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que estimulan las células estrelladas del páncreas (también conocidas como miofibroblastos) para que secreten grandes cantidades de matriz extracelular. A su vez, la matriz y sus células estromatosas secretan citocinas y factores de crecimiento que favorecen el crecimiento, la invasión y la diseminación de las células cancerosas y protegen las células cancerosas pancreáticas contra la apoptosis, además de producir una reacción desmoplásica que impide el acceso de la quimioterapia a la zona del tumor.[3] La presencia local de TGF-β reduce igualmente la actividad de los linfocitos T auxiliares, anulando la reacción inmunitaria del organismo contra las células cancerosas pancreáticas.

Lesiones precursoras

Un avance muy importante para poder comprender el desarrollo del cáncer de páncreas ha sido el descubrimiento de que la mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos evolucionan de forma secuencial desde un epitelio ductal de histología normal a una neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) de grado bajo, a una PanIN de grado alto y, finalmente, a un carcinoma invasivo. Este proceso se asocia a una acumulación de alteraciones en determinados genes (fig. 194-1).

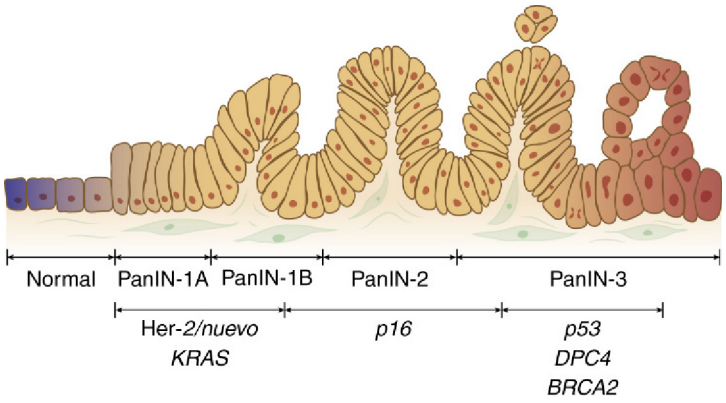

FIGURA 194-1. Modelo de progresión genética del adenocarcinoma pancreático. Los cambios moleculares en el desarrollo del adenocarcinoma ductal de páncreas comienzan con algunos cambios precoces, que consisten en un acortamiento de telómeros y en el desarrollo de mutaciones en *KRAS;* a continuación, se produce una pérdida de función de p16 y de expresión de la ciclina D1. Los cambios tardíos consisten en expresión de p53 y pérdida de SMAD4/DPC4. PanIN = neoplasia intraepitelial pancreática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del ACDP precoz suelen ser sutiles y consisten en molestias gastrointestinales inespecíficas (náuseas, dolor abdominal vago), cansancio y pérdida de peso de etiología indeterminada.[4] A menudo, el dolor epigástrico y la ictericia obstructiva conducen a un estudio diagnóstico inicial del árbol biliar, pero en muchos casos constituyen síntomas tardíos que se asocian a un proceso local avanzado o diseminado regionalmente. Dado que aproximadamente el 75% de los carcinomas pancreáticos se localizan en la cabeza del páncreas, parece lógico que las manifestaciones clínicas iniciales estén relacionadas a menudo con la compresión o la invasión de las vías biliares o de los conductos pancreáticos. Son relativamente frecuentes las trombosis venosas profundas o superficiales (síndrome de Trousseau), ya sea como manifestación precoz o tardía en la presentación del ACDP (cap. 176). No es frecuente observar una vesícula biliar distendida y palpable (por obstrucción del conducto colédoco distal) o signo de Courvoisier.

Entre las anomalías de laboratorio que pueden observarse en el ACDP en el momento de su presentación cabe citar la anemia y el aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina, fosfatasa alcalina y aminotransferasas. Gran parte de los pacientes desarrollan finalmente signos de ictericia obstructiva y también hiperglucemia, como reflejo de la diabetes mellitus asociada. Desgraciadamente, las lesiones quísticas preneoplásicas del páncreas permanecen asintomáticas en muchos casos hasta que son descubiertas tras la aparición de síntomas agudos (por obstrucción ductal) que obligan a solicitar una tomografía computarizada (TC) abdominal. Las lesiones de las PanIN precoces son asintomáticas.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del ACDP abarca trastornos que pueden cursar como una masa pancreática sólida, como la pancreatitis aguda (o una exacerbación de la pancreatitis crónica), los colangiocarcinomas angulares o distales asociados a obstrucción biliar e ictericia, y las neoplasias pancreáticas quísticas no malignas.

Las neoplasias quísticas del páncreas son bastante frecuentes, y se identifican en el 2% de las resonancias magnéticas (RM) abdominales. Mientras que los cistoadenomas serosos son anomalías benignas que no se comunican con los conductos pancreáticos y únicamente justifican una intervención quirúrgica cuando son sintomáticos, los cistoadenomas mucinosos (CNM) son lesiones precursoras de ACDP que aparecen a menudo en la cola del páncreas y con frecuencia en mujeres de 40 años, resultan claramente malignas en el 15% de los casos y hay que proceder a su resección quirúrgica. Las neoplasias mucinosas papilares intraductales (NMPI) del páncreas aparecen en la cabeza del órgano, a menudo son poliquísticas y contienen elementos malignos en el 40% de los casos; todos los pacientes con esta lesión necesitan tratamiento quirúrgico.

Pruebas de imagen

La TC con contraste dinámico y cortes finos a través del páncreas es la técnica de elección cuando se sospecha la posibilidad de un ACDP. La TC puede aportar información sobre la presencia de lesiones metastásicas o invasión vascular y sobre las posibilidades de resección. La ecografía endoscópica (EE) puede proporcionar información adicional muy útil para la valoración preoperatoria, por ejemplo, mediante la biopsia por aspiración con aguja fina bajo control endoscópico. Es importante señalar que la reacción desmoplásica característica que puede rodear el ACDP incrementa el riesgo de una biopsia negativa falsa. En pacientes con lesiones avanzadas localmente o metastásicas hay que confirmar el diagnóstico histopatológico mediante una biopsia con aguja fina de la lesión primaria o de una metástasis.

Biomarcadores y cribado

En un estudio preliminar publicado recientemente se describían dos baterías diagnósticas basadas en la expresión de micro-ARN en sangre completa, que permitirían distinguir entre pacientes con cáncer de páncreas y controles sanos.[5] Sin embargo, hasta la fecha no se ha identificado ningún biomarcador o batería de biomarcadores que tengan suficiente especificidad y sensibilidad para permitir

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

una detección precisa y precoz en la práctica clínica. CA19.9 es el biomarcador tumoral más utilizado para controlar los avances terapéuticos en el ACDP, pero la falta de especificidad de la prueba supone un problema y, por consiguiente, no se puede utilizar CA19.9 para la detección precoz. La EE permite evaluar las lesiones quísticas y obtener muestras de líquido quístico para buscar posibles marcadores genéticos asociados al desarrollo del ACDP en familias con propensión al cáncer, así como para estudios citológicos.

TRATAMIENTO

Tto

Cáncer de páncreas resecable

La cirugía representa la única opción para curar el cáncer de páncreas. Se considera que un tumor es resecable si existe un plano adiposo transparente alrededor de las arterias celíaca y mesentérica superior y si las venas mesentérica y porta son permeables. Desgraciadamente, el tumor recidiva en la mayoría de los pacientes que se someten a una resección. Está indicado el tratamiento adyuvante para reducir el riesgo y retrasar el momento de la recidiva locorregional y metastásica. Generalmente empieza a administrarse 1 o 2 meses después de la cirugía para permitir al paciente que se recupere de las complicaciones que conllevan el cáncer subyacente y la propia intervención quirúrgica. Aunque no se ha demostrado que ningún régimen resulte sustancialmente mejor que otro, una opción apropiada sería la de 6 meses de quimioterapia adyuvante a base de 5-fluorouracilo (5-FU) o gemcitabina (tabla 194-1). Un metaanálisis ha demostrado que la quimioterapia con 5-FU o gemcitabina constituye el tratamiento adyuvante óptimo para el adenocarcinoma pancreático y reduce un tercio la mortalidad posquirúrgica. La quimiorradioterapia más quimioterapia prolonga menos la supervivencia y es más tóxica que la quimioterapia.[A5]

El tratamiento neoadyuvante (prequirúrgico) sigue siendo una opción en el cáncer de páncreas. Permite reducir el estadio de los pacientes con una resecabilidad en el límite que responden parcialmente al tratamiento, lo que les permite someterse a la cirugía con mayores probabilidades de conseguir una resección completa. De hecho, el 15-40% de los pacientes que presentan inicialmente un tumor en el límite de lo resecable o irresecable consiguen finalmente ser candidatos aptos para la cirugía. Además, el tratamiento neoadyuvante evita a algunos pacientes los riesgos y el estrés de una intervención quirúrgica compleja, ya que es posible detectar metástasis en fase de desarrollo acelerado mediante una reestadificación rutinaria al término del tratamiento neoadyuvante. Desgraciadamente, se puede detectar una neoplasia resistente a la quimioterapia en el 15-35% de los pacientes considerados inicialmente candidatos a la cirugía en estas circunstancias. El uso del tratamiento neoadyuvante garantiza, además, que casi todos los pacientes recibirán alguna forma de quimioterapia y/o quimiorradioterapia, ya que no sufren complicaciones postoperatorias de las que deban recuperarse. Diversos estudios demuestran que el 73-100% de los pacientes pueden completar la mayor parte de su tratamiento neoadyuvante. Asimismo, la quimiorradioterapia incluida en el tratamiento neoadyuvante permite reducir igualmente el índice de recidiva local en los pacientes que se someten a cirugía.

No obstante, hay que recurrir a la cirugía para conseguir la curación, y el tratamiento neoadyuvante retrasa la cirugía potencialmente curativa. Aunque el porcentaje de pacientes que se someten finalmente a cirugía es el mismo, no existen estudios aleatorizados que demuestren la superioridad del tratamiento neoadyuvante sobre el tratamiento adyuvante. Por consiguiente, el tratamiento neoadyuvante suele reservarse actualmente para aquellos pacientes con lesiones en el límite de la resecabilidad, mientras que a los pacientes con lesiones resecables se los opera inmediatamente y se les prescribe tratamiento adyuvante tras su recuperación. Los pacientes que se someten a tratamiento adyuvante o neoadyuvante alcanzan unas tasas de supervivencia similares cuando se puede completar la resección con éxito. Si es posible, la decisión sobre el tratamiento inicial debe correr a cargo de un equipo multidisciplinar para poder conseguir el tratamiento más oportuno y coordinado.

Lesiones metastásicas

Durante muchos años, 5-FU fue el tratamiento de elección para el ACDP avanzado. En 1997, un estudio en fase III demostró que gemcitabina producía un efecto beneficioso sobre la supervivencia superior a 5-F en bolos, con una supervivencia media de 5,65 meses frente a 4,41 meses y una supervivencia al cabo de 1 año del 18 frente al 2% a favor del tratamiento con gemcitabina. Además, gemcitabina proporcionaba unos beneficios clínicos superiores, que consistían en una mejoría del dolor, del estado funcional o del peso en el 24% de los pacientes frente al 5% del grupo de 5-FU; por consiguiente, representa el tratamiento apropiado para los pacientes con un estado funcional moderado.

También se ha combinado gemcitabina con tratamientos dirigidos; sin embargo, la adición de erlotinib, un inhibidor de EGFR, ha sido el único tratamiento de acción molecular que ha demostrado mejorar la supervivencia en general, aunque de forma modesta. Entre los nuevos tratamientos combinados (más eficaces, de acuerdo con estudios clínicos en fase III en pacientes con ACDP metastásico) cabe destacar FOLFIRINOX (oxaliplatino, irinotecán, fluorouracilo y leucovorina)[A6] y la combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina[A7] (tabla 194-2).

PRONÓSTICO Y MEDIDAS DE APOYO

La supervivencia global a los 5 años de todos los pacientes con cáncer de páncreas no supera el 5%. Esto se debe en parte a que no existe una prueba de cribado adecuada para la población general y a que los síntomas de presentación son muy vagos. Una vez diagnosticados los pacientes, solo un 15-20% de ellos presentan lesiones resecables y, por consiguiente, potencialmente curables. En esos casos, la pasireotida, un análogo de la somatostatina (900 mg por vía subcutánea dos veces al día durante 7 días, empezando la mañana de la cirugía), permite reducir un 50% el riesgo de fuga fistulosa con formación de un absceso.[A10] No obstante, incluso en pacientes con un proceso en estadio precoz la supervivencia media es de 20-24 meses y la supervivencia a los 5 años, de solo un 15-20%, ya que la mayoría de las lesiones recidivan finalmente a pesar de la cirugía y del tratamiento adyuvante o neoadyuvante. Los pacientes con procesos localmente avanzados (≈25-30% en el momento de la presentación) y lesiones metastásicas (≈50-60% en el momento de la presentación) alcanzan una supervivencia media de 8-14 meses y 4-6 meses, respectivamente. Dado que son muchos los pacientes que sufren obstrucción biliar, diarrea, dolor y malnutrición, las medidas paliativas pueden aportar efectos beneficiosos. La cirugía puede también tener una importante función paliativa; los síntomas de los pacientes

TABLA 194-1 ESTUDIOS DE TRATAMIENTOS ADYUVANTES ESCOGIDOS

ESTUDIO	TRATAMIENTO	SUPERVIVENCIA DESPUÉS DE 1 AÑO (%)	SUPERVIVENCIA A LOS 2 AÑOS (%)	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS (%)	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (MESES)	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (MESES)
ESPAC-1 (2004)[A1] *N* = 289	Diseño 2 × 2: Observación Frente a quimiorrad. Frente a quimio Frente a quimiorrad. más quimio			11 frente a 7 frente a 29 frente a 13	Quimiorrad., 10,7, frente a no quimiorrad., 15,2 Quimio, 15,3, frente a no quimio, 9,4	16,9 frente a 13,9 frente a 21,6 frente a 19,9
RTOG-9704 (2008)[A2] *N* = 451	Gem./XRT frente a 5-FU/XRT	69 frente a 65	35 frente a 39	20 frente a 20	NP	20,5 frente a 16,9
ESPAC-3 (2010)[A3] *N* = 1.088	Gem. frente a 5-FU	70 frente a 70	40 frente a 40	NP	14,3 frente a 14,1	23,6 frente a 23
Johns Hopkins and Mayo Clinic Retrospective (2010)[6] *N* = 1.272	Observación frente a quimiorrad.	58 frente a 80	34,6 frente a 44,7	16,1 frente a 22,3		15,5 frente a 21,1 ($P < 0,001$)
ACOSOG (2011)[7] *N* = 89	IFN-cisplatino-5-FU más XRT	80	60	NP	14,1	25,4
CONKO-1 (2013)[A4] *N* = 354	Observación frente a gem.	72 frente a 72	42 frente a 47	11 frente a 22	6,7 frente a 13,4 ($P < 0,001$)	10,4 frente a 21,7 ($P = 0,06$)

5-FU = 5-fluorouracilo; gem. = gemcitabina; IFN = interferón; NP = no publicado; quimio = quimioterapia; quimiorrad. = quimiorradioterapia; XRT = radioterapia.

booksmedicos.org

TABLA 194-2 ESTUDIOS SELECCIONADOS SOBRE EL CÁNCER DE PÁNCREAS METASTÁSICO

ESTUDIO	QUIMIOTERAPIA	ÍNDICES DE RESPUESTA (% DE RESPUESTA PARCIAL)	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (MESES)	SUPERVIVENCIA DESPUÉS DE 1 AÑO (%)
Burris (1997)[A8] $N = 126$	5-FU frente a gem.	NP	4,4 frente a 5,6 ($P = 0{,}0025$)	2 frente a 18
Cunningham (2009)[A9] $N = 533$	Gem. ± capecitabina	14 frente a 7 ($P = 0{,}008$)	7,4 frente a 6 ($P < 0{,}05$)	26 frente a 19
Conroy (2011)[A6] $N = 343$	Gem. frente a FOLFIRINOX	9 frente 32	6,8 frente a 11,1 ($P < 0{,}0001$)	17 frente a 36
Van Hoff (2013)[A7] $N = 861$	Gem. ± nab-paclitaxel	23 frente a 7	8,5 frente a 6,7 ($P < 0{,}001$)	35 frente a 22 ($P < 0{,}001$)

5-FU = 5-fluorouracilo; FOLFIRINOX = quimioterapia combinada con oxaliplatino, irinotecán, fluorouracilo y leucovorina; gem. = gemcitabina; NP = no publicado.

considerados irresecables pueden mejorar con una intervención de derivación biliar o gástrica, dependiendo del lugar de la obstrucción. La colocación de endoprótesis biliares y duodenales sin necesidad de cirugía puede mejorar también el prurito, el dolor y otras complicaciones de la obstrucción de las vías biliares. Las medidas paliativas para los pacientes con ACDP deben incluir una atención muy escrupulosa al tratamiento del dolor, que a menudo requiere un enfoque multidisciplinar, así como al mantenimiento de la hidratación y de un estado nutricional adecuado.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resetion of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1200-1210.
A2. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:1019-1026.
A3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs. gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:1073-1081.
A4. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus JT, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013;310:1473-1481.
A5. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14:1095-1103.
A6. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1817-1825.
A7. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Eng J Med.* 2013;369:1691-1703.
A8. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:2403-2413.
A9. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:5513-5518.
A10. Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med.* 2014;370:2014-2022.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

195 TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

ROBERT T. JENSEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) son también conocidos como tumores de células de los islotes, pero debido a que en la mayoría de los casos se desconoce la célula de origen es preferible emplear el nombre genérico de *TNEP.* Sin embargo, este nombre tampoco es muy apropiado, ya que estos tumores pueden aparecer también fuera del páncreas. Se han podido caracterizar adecuadamente 11 TNEP (tabla 195-1).[1] En contadas ocasiones se identifican otros síndromes de TNEP funcionales: TNEP que secretan renina y producen hipertensión arterial, TNEP que secretan eritropoyetina y causan policitemia, TNEP que secretan hormona luteinizante y producen virilización, TNEP que secretan factor de crecimiento insulínico (IGF) II o péptido similar a glucagón (GLP) 1 y causan hipoglucemia, y TNEP que secretan enteroglucagón y provocan hipertrofia del intestino delgado de tipo 1. También se han identificado TNEP que sintetizan neurotensina, calcitonina y grelina, aunque generalmente no se acepta la existencia de síndromes específicos relacionados con estos.

Los TNEP a menudo se clasifican como funcionantes o no funcionantes (v. tabla 195-1) en función de si existe un síndrome clínico como resultado de la liberación autónoma de hormonas.[2,3] Los TNEP no funcionantes con frecuencia liberan hormonas y péptidos (polipéptido pancreático, neurotensina, subunidades α y β de la gonadotropina coriónica humana, enolasa neuronal específica, cromogranina A y productos de su degradación) que producen síndromes clínicos no característicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los TNEP son infrecuentes, con una prevalencia inferior a 10 por millón de habitantes. Los insulinomas, gastrinomas y TNEP no funcionantes son los más frecuentes, con una incidencia de 1-3 casos nuevos por millón de habitantes.[4]

BIOPATOLOGÍA

Todos los TNEP comparten ciertos rasgos, se clasifican como APUDomas (APUD, captación y descarboxilación de precursores de aminas), que comparten ciertos rasgos citoquímicos con los tumores carcinoides, los melanomas y otros tumores endocrinos (feocromocitomas, carcinomas medulares de tiroides).[5] Salvo los insulinomas, estos tumores son con frecuencia malignos. Todos los TNEP se parecen a nivel histológico, con pocas mitosis. Ultraestructuralmente tienen gránulos densos, que contienen péptidos, aminas y productos de diferenciación neuroendocrina (enolasa neuronal específica, cromograninas, sinaptofisina). La presencia de inmunorreactividad para la cromogranina en el tumor se emplea mucho para clasificarlos como tumores endocrinos.

Los estudios moleculares demuestran que los TNEP tienen una patogenia distinta de los adenocarcinomas digestivos convencionales, porque es raro que muestren mutaciones en los genes supresores habituales (p. ej., gen del retinoblastoma, *p53*) o de los oncogenes más frecuentes *(ras, c-Jun, c-Fos).*[6] Estudios recientes han demostrado que existen alteraciones importantes en el gen *MEN1,* alteraciones génicas que alteran p53 y la actividad del retinoblastoma, mutaciones en el complejo DAXX-ATRX (importante para la transcripción/remodelación de la cromatina), y la vía mTOR.[7] Las alteraciones de $p16^{INK4a}$, del gen *MEN1* y de la expresión de factores de crecimiento (factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento parecido a la insulina 1), además de las pérdidas (1q, 3p, 3q, 6p, X) y ganancias (17p, 17q, 20q) cromosómicas, se han asociado a un peor pronóstico según muchos estudios.[8] Otros diversos factores tienen importancia pronóstica, el más importante de los cuales es la presencia de metástasis hepáticas. Recientemente, se han propuesto distintos sistemas de clasificación, incluyendo una clasificación TNM y un sistema de gradación (Organización Mundial de la Salud, European Neuroendocrine Tumor Society [ENETS], American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control [AJCC/UICC]) para los TNEP basados en el tamaño del tumor, la presencia de metástasis, la invasividad y los índices de proliferación; recientemente se ha comprobado que estos sistemas de clasificación han permitido establecer el pronóstico en una serie de estudios. Además, tienen importancia a la hora de elegir el tratamiento más adecuado.[9]

Existen cuatro entidades de herencia autosómica dominante que se asocian a un aumento de la incidencia de TNEP: el síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1; el 80-100% desarrollan TNEP), la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL; el 10-17% presentan TNEP); la enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis [NF]-1; el 12% desarrollan somatostatinomas duodenales), y la esclerosis tuberosa (< 1% desarrollan TNEP).[10]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 194-2 ESTUDIOS SELECCIONADOS SOBRE EL CÁNCER DE PÁNCREAS METASTÁSICO

ESTUDIO	QUIMIOTERAPIA	ÍNDICES DE RESPUESTA (% DE RESPUESTA PARCIAL)	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (MESES)	SUPERVIVENCIA DESPUÉS DE 1 AÑO (%)
Burris (1997)[A8] $N = 126$	5-FU frente a gem.	NP	4,4 frente a 5,6 ($P = 0{,}0025$)	2 frente a 18
Cunningham (2009)[A9] $N = 533$	Gem. ± capecitabina	14 frente a 7 ($P = 0{,}008$)	7,4 frente a 6 ($P < 0{,}05$)	26 frente a 19
Conroy (2011)[A6] $N = 343$	Gem. frente a FOLFIRINOX	9 frente 32	6,8 frente a 11,1 ($P < 0{,}0001$)	17 frente a 36
Van Hoff (2013)[A7] $N = 861$	Gem. ± nab-paclitaxel	23 frente a 7	8,5 frente a 6,7 ($P < 0{,}001$)	35 frente a 22 ($P < 0{,}001$)

5-FU = 5-fluorouracilo; FOLFIRINOX = quimioterapia combinada con oxaliplatino, irinotecán, fluorouracilo y leucovorina; gem. = gemcitabina; NP = no publicado.

considerados irresecables pueden mejorar con una intervención de derivación biliar o gástrica, dependiendo del lugar de la obstrucción. La colocación de endoprótesis biliares y duodenales sin necesidad de cirugía puede mejorar también el prurito, el dolor y otras complicaciones de la obstrucción de las vías biliares. Las medidas paliativas para los pacientes con ACDP deben incluir una atención muy escrupulosa al tratamiento del dolor, que a menudo requiere un enfoque multidisciplinar, así como al mantenimiento de la hidratación y de un estado nutricional adecuado.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resetion of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1200-1210.
A2. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:1019-1026.
A3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs. gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:1073-1081.
A4. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus JT, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013;310:1473-1481.
A5. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14:1095-1103.
A6. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1817-1825.
A7. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Eng J Med.* 2013;369:1691-1703.
A8. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:2403-2413.
A9. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:5513-5518.
A10. Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med.* 2014;370:2014-2022.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

195 TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

ROBERT T. JENSEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) son también conocidos como tumores de células de los islotes, pero debido a que en la mayoría de los casos se desconoce la célula de origen es preferible emplear el nombre genérico de *TNEP.* Sin embargo, este nombre tampoco es muy apropiado, ya que estos tumores pueden aparecer también fuera del páncreas. Se han podido caracterizar adecuadamente 11 TNEP (tabla 195-1).[1] En contadas ocasiones se identifican otros síndromes de TNEP funcionales: TNEP que secretan renina y producen hipertensión arterial, TNEP que secretan eritropoyetina y causan policitemia, TNEP que secretan hormona luteinizante y producen virilización, TNEP que secretan factor de crecimiento insulínico (IGF) II o péptido similar a glucagón (GLP) 1 y causan hipoglucemia, y TNEP que secretan enteroglucagón y provocan hipertrofia del intestino delgado de tipo 1. También se han identificado TNEP que sintetizan neurotensina, calcitonina y grelina, aunque generalmente no se acepta la existencia de síndromes específicos relacionados con estos.

Los TNEP a menudo se clasifican como funcionantes o no funcionantes (v. tabla 195-1) en función de si existe un síndrome clínico como resultado de la liberación autónoma de hormonas.[2,3] Los TNEP no funcionantes con frecuencia liberan hormonas y péptidos (polipéptido pancreático, neurotensina, subunidades α y β de la gonadotropina coriónica humana, enolasa neuronal específica, cromogranina A y productos de su degradación) que producen síndromes clínicos no característicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los TNEP son infrecuentes, con una prevalencia inferior a 10 por millón de habitantes. Los insulinomas, gastrinomas y TNEP no funcionantes son los más frecuentes, con una incidencia de 1-3 casos nuevos por millón de habitantes.[4]

BIOPATOLOGÍA

Todos los TNEP comparten ciertos rasgos, se clasifican como APUDomas (APUD, captación y descarboxilación de precursores de aminas), que comparten ciertos rasgos citoquímicos con los tumores carcinoides, los melanomas y otros tumores endocrinos (feocromocitomas, carcinomas medulares de tiroides).[5] Salvo los insulinomas, estos tumores son con frecuencia malignos. Todos los TNEP se parecen a nivel histológico, con pocas mitosis. Ultraestructuralmente tienen gránulos densos, que contienen péptidos, aminas y productos de diferenciación neuroendocrina (enolasa neuronal específica, cromograninas, sinaptofisina). La presencia de inmunorreactividad para la cromogranina en el tumor se emplea mucho para clasificarlos como tumores endocrinos.

Los estudios moleculares demuestran que los TNEP tienen una patogenia distinta de los adenocarcinomas digestivos convencionales, porque es raro que muestren mutaciones en los genes supresores habituales (p. ej., gen del retinoblastoma, *p53*) o de los oncogenes más frecuentes *(ras, c-Jun, c-Fos).*[6] Estudios recientes han demostrado que existen alteraciones importantes en el gen *MEN1,* alteraciones génicas que alteran p53 y la actividad del retinoblastoma, mutaciones en el complejo DAXX-ATRX (importante para la transcripción/remodelación de la cromatina), y la vía mTOR.[7] Las alteraciones de $p16^{INK4a}$, del gen *MEN1* y de la expresión de factores de crecimiento (factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento parecido a la insulina 1), además de las pérdidas (1q, 3p, 3q, 6p, X) y ganancias (17p, 17q, 20q) cromosómicas, se han asociado a un peor pronóstico según muchos estudios.[8] Otros diversos factores tienen importancia pronóstica, el más importante de los cuales es la presencia de metástasis hepáticas. Recientemente, se han propuesto distintos sistemas de clasificación, incluyendo una clasificación TNM y un sistema de gradación (Organización Mundial de la Salud, European Neuroendocrine Tumor Society [ENETS], American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control [AJCC/UICC]) para los TNEP basados en el tamaño del tumor, la presencia de metástasis, la invasividad y los índices de proliferación; recientemente se ha comprobado que estos sistemas de clasificación han permitido establecer el pronóstico en una serie de estudios. Además, tienen importancia a la hora de elegir el tratamiento más adecuado.[9]

Existen cuatro entidades de herencia autosómica dominante que se asocian a un aumento de la incidencia de TNEP: el síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1; el 80-100% desarrollan TNEP), la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL; el 10-17% presentan TNEP); la enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis [NF]-1; el 12% desarrollan somatostatinomas duodenales), y la esclerosis tuberosa (< 1% desarrollan TNEP).[10]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 195-1 TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

NOMBRE DEL TUMOR	NOMBRE DEL SÍNDROME	PRINCIPALES SIGNOS O SÍNTOMAS	LOCALIZACIÓN	MALIGNIDAD (%)	HORMONA QUE PROVOCA EL SÍNDROME
I. TNEP FUNCIONANTE					
Gastrinoma	Síndrome de Zollinger-Ellison	Dolor abdominal, diarrea, síntomas esofágicos	Páncreas: 30% Duodeno: 60% Otros: 10%	60-90	Gastrina
Insulinoma	Insulinoma	Síntomas de hipoglucemia	Páncreas: 100%	5-15	Insulina
Glucagonoma	Glucagonoma	Dermatitis, diabetes/intolerancia a la glucosa, pérdida de peso	Páncreas: 100%	60	Glucagón
VIPoma	Verner-Morrison, cólera pancreático, WDHA	Diarrea acuosa intensa, hipopotasemia	Páncreas: 90% Otros: 10% (neural, suprarrenal, tejido periganglionar)	80	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
Somatostatinoma	Somatostatinoma	Diabetes mellitus, colelitiasis, diarrea	Páncreas: 56% Duodeno/yeyuno: 44%	60	Somatostatina
GRFoma	GRFoma	Acromegalia	Páncreas: 30% Pulmón: 54% Yeyuno: 7% Otros: 13% (suprarrenal, intestino anterior, retroperitoneo)	30	Factor liberador de hormona del crecimiento (GRF)
ACTHoma	ACTHoma	Síndrome de Cushing	Páncreas: 4-16% de todos los Cushing ectópicos	> 95	Hormona adrenocorticótropa (ACTH)
TNEP que producen síndrome carcinoide	TNEP que producen síndrome carcinoide	Diarrea, enrojecimiento facial	Páncreas: < 1% de todos los carcinoides	60-90	Serotonina, taquicinas
TNEP que producen hipercalcemia	TNEP que producen hipercalcemia	Signos/síntomas de hipercalcemia	Páncreas (causa poco frecuente de hipercalcemia)	> 85	PTHrP, otros desconocidos
CCKoma	CCKoma	Diarrea, úlcera péptica, problemas vesiculares	Páncreas (un caso)	100	Colecistocinina
II. TNEP NO FUNCIONANTES					
PPoma no funcionante	PPoma no funcionante	Pérdida de peso, masa abdominal, hepatomegalia	Páncreas: 100%	60-90	Ninguno: polipéptido pancreático, cromogranina liberados, pero no se conocen síntomas por hipersecreción

GRF = factor liberador de hormona del crecimiento; PP = polipéptido pancreático; PTHrP = péptido relacionado con la hormona paratiroidea; TNEP= tumor neuroendocrino pancreático; WDHA = diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria.

SÍNDROMES DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS FUNCIONALES

Síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinomas)

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) es un síndrome clínico causado por un tumor endocrino liberador de gastrina, que se suele localizar en el páncreas o el duodeno y que se caracteriza por síntomas y signos clínicos relacionados con la hipersecreción de ácido gástrico (enfermedad ulcerosa péptica, diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico). El SZE se diagnostica más frecuentemente entre los 35 y 65 años y afecta ligeramente más a los hombres (60%).[11]

BIOPATOLOGÍA

En una gran serie quirúrgica reciente se vio que los gastrinomas eran de dos a cinco veces más frecuentes en el duodeno que en el páncreas. Los gastrinomas duodenales suelen ser pequeños (< 1 cm), mientras que los pancreáticos son más grandes. En ocasiones, el SZE se debe a un gastrinoma del hilio esplénico, mesenterio, estómago o solo en un ganglio linfático o en un ovario. Los gastrinomas extrapancreáticos que producen el SZE se han descrito en el corazón y también en relación con un carcinoma pulmonar microcítico. Al igual que sucede con otros TNEP, la malignidad solo se puede demostrar de forma fiable por la presencia de metástasis y no existen rasgos con microscopio de luz o electrónico que permitan establecer un comportamiento claramente maligno.

La gastrina estimula a las células parietales para que secreten ácido y también ejerce un efecto de crecimiento (trófico) sobre las células de la mucosa gástrica. La hipergastrinemia crónica aumenta el grosor de la mucosa gástrica, condiciona que haya pliegues gástricos prominentes y aumenta el número de células parietales y de tipo enterocromafín en el estómago. Los enfermos con gastrinomas tienen una mayor secreción basal de ácido y una mayor producción máxima. A diferencia de lo que sucede en los pacientes con úlceras pépticas convencionales (cap. 139), no parece que *Helicobacter pylori* tenga importancia en la patogenia de la enfermedad ulcerosa del SZE. La diarrea es frecuente porque el gran volumen de secreción gástrica ácida determina lesiones estructurales en el intestino delgado (inflamación, atrofia de vellosidades, edema), interferencias en el transporte de grasa, inactivación de la lipasa pancreática y precipitación de los ácidos biliares. Estos mismos mecanismos, si se prolongan, son origen de esteatorrea. Si se consigue un control de la hipersecreción ácida, la diarrea se interrumpirá de forma inmediata.

El 20-25% de los pacientes con SZE tienen MEN1 (MEN1/SZE) (cap. 231). Estos pacientes presentan hiperplasia o tumores de varias glándulas endocrinas (hiperplasia paratiroidea [> 90%], tumores hipofisarios [60%] y TNEP [80-100%]). En el 80-95% de los casos, los gastrinomas se localizan en el duodeno, suelen ser pequeños (< 0,5 cm), casi siempre son múltiples y en el 40-60% de los casos se acompañan de metástasis ganglionares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal por úlcera péptica (> 80%). La mayor parte de las úlceras se localizan en el duodeno (> 85%), pero en ocasiones son posbulbares, yeyunales o gástricas, y a veces se localizan en múltiples lugares. El dolor se suele parecer al de la úlcera péptica típica (cap. 139), especialmente en fases precoces de la enfermedad, aunque con el tiempo los síntomas se hacen persistentes y en general responden mal a los tratamientos que tratan de eliminar el *H. pylori* y a las dosis convencionales de antagonistas del receptor de la histamina de tipo 2 (H_2). También responden mal a los tratamientos quirúrgicos frente a la úlcera, que ya no se suelen emplear. En comparación, los inhibidores de la bomba de protones en dosis convencionales (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol) pueden enmascarar los síntomas de la mayor parte de los pacientes con SZE y ocasionar hipergastrinemia, como se ve en este síndrome. El uso generalizado de estos fármacos puede retrasar el diagnóstico del SZE.[12]

La pirosis es también frecuente (20%). También lo es la diarrea (60-70%), que puede preceder a la úlcera péptica en algunos casos (10-20%). El SZE es el síndrome de TNEP funcionante más frecuente en los enfermos con MEN1 (54%), aunque por lo general los pacientes desarrollan antes cálculos renales por la hipercalcemia secundaria al hiperparatiroidismo o tienen aumentos de las concentraciones de prolactina por los tumores hipofisarios y solo después desarrollan el SZE. Sin embargo, los estudios demuestran que un 20-40% de los enfermos con MEN1/SZE desarrollan síntomas relacionados con este síndrome como clínica inicial.

En los pacientes con SZE, todos los síntomas se deben a los efectos de la hipersecreción de ácido gástrico, pero en enfermos en fases tardías de la enfermedad se

booksmedicos.org

pueden observar síntomas relacionados con el tumor. Aproximadamente un tercio de los enfermos desarrollan metástasis hepáticas antes de la presentación, pero menos del 20% de los que no lo hacen sufrirán esta complicación durante un período de 10 años de seguimiento.

Hasta el 5% de los enfermos con SZE sufren síndrome de Cushing (cap. 227) como consecuencia de la secreción en el gastrinoma de hormona adrenocorticótropa (ACTH). Estos enfermos suelen tener un gastrinoma con metástasis hepáticas, un SZE sin MEN1 y mal pronóstico.

DIAGNÓSTICO

Se debería sospechar un SZE en cualquier paciente con una enfermedad ulcerosa péptica asociada a diarrea, que recidiva, que no se cura con el tratamiento y que no se asocia a infección por *H. pylori;* que se asocia a complicaciones (hemorragia, obstrucción, estenosis esofágica); que es múltiple o tiene una localización atípica, o que se asocia a un tumor del páncreas. Se debería sospechar también un SZE en pacientes con diarrea secretora crónica (cap. 140), enfermedad ulcerosa péptica asociada a pliegues gástricos hipertróficos en la radiografía o la endoscopia, antecedentes familiares o personales de cálculos renales o endocrinopatías, o datos de laboratorio de hipercalcemia, hipergastrinemia o hipersecreción de ácido gástrico.

Cuando se sospecha este diagnóstico, la primera prueba inicial será determinar la gastrinemia en ayunas, que estará aumentada en un 99-100% de los enfermos con SZE. En estudios recientes se asegura que hasta un 60% de las pruebas comerciales para la gastrina resultan poco fiables (sobrevaloración/infravaloración del valor real), de manera que hay que utilizar una prueba que sea fiable. Aparte del SZE, otras posibles causas de hipergastrinemia en ayunas son la insuficiencia renal, las infecciones por *H. pylori* y una respuesta fisiológica a la aclorhidria o la hipoclorhidria a causa de la anemia perniciosa, la gastritis atrófica o el uso de IBP. Si el nivel sérico de la gastrinemia es alto, se debería determinar el pH gástrico en ayunas. Si la gastrinemia supera 1.000 pg/ml (normal < 100) y el pH gástrico es inferior a 2, el paciente sufre casi con certeza un SZE; aproximadamente el 40% de los pacientes tienen esta combinación. Si la gastrinemia está aumentada, pero menos de 10 veces, y el pH gástrico es mayor de 2, se debería medir la secreción basal de ácido. Esta secreción está aumentada en los enfermos con SZE, y más del 95% tendrá valores por encima de 15 mEq/h si no se ha realizado ninguna cirugía previa para reducir la secreción del ácido gástrico. Dada la prolongada duración de acción, los inhibidores de la bomba de protones se deberían interrumpir durante al menos 1 semana, si es posible, para asegurarse de que no son la causa de la hipergastrinemia. La interrupción de la administración de un IBP en un paciente con SZE no diagnosticado puede dar lugar a complicaciones, razón por la que debe realizarse con precaución, y conviene consultar a un grupo con experiencia en este diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

La prueba de secretina permite descartar la infección por *H. pylori,* el síndrome del antro gástrico retenido, la hiperfunción o hiperplasia de las células G antrales, la insuficiencia renal o el síndrome de obstrucción de la salida gástrica, que se pueden parecer a un SZE. Los individuos normales a nivel fisiológico tienen un aumento inferior a 120 pg/ml de la gastrinemia tras la administración intravenosa de secretina, mientras que el 94% de los que sufren un SZE y presentan una gastrinemia en ayunas aumentada menos de 10 veces por encima de lo normal tienen un resultado positivo en la prueba. No se han descrito resultados falsos positivos, salvo en la aclorhidria. En todos los enfermos con un SZE se debe descartar un síndrome MEN1, para lo que hay que determinar si existen antecedentes familiares de endocrinopatías.

Pruebas de imagen y endoscopia

A todos los pacientes hay que realizarles pruebas de imagen para localizar el tumor. El estudio inicial suele ser un estudio transversal como una tomografía computarizada (TC) trifásica o una resonancia magnética (RM) con contraste, debido a que están al alcance de la mayoría.[13] La prueba más sensible es la gammagrafía de receptores de somatostatina con TC por emisión de fotón único (SPECT) tras la inyección de indio-111 (ácido dietilenotriamina pentaacético D-fenilalanina 1) octreótido; permite identificar el 60% de los gastrinomas primarios y a más del 90% de los pacientes con hepatopatía metastásica, con una sensibilidad equiparable a la de todos los estudios de imagen convencionales (RM, TC, ecografía, angiografía) juntos.[14] En el caso de los gastrinomas pancreáticos, la ecografía endoscópica resulta especialmente sensible. Los pequeños gastrinomas duodenales (< 1 cm) no se suelen detectar con ninguna técnica de imagen, pero se pueden reconocer en la cirugía si se realiza una duodenotomía de rutina. En estudios recientes se ha comprobado que dos nuevas técnicas de diagnóstico por imagen pueden ser útiles para gastrinomas y otros TNEP pequeños: la exploración híbrida con TC o RM y gammagrafía para el receptor de la somatostatina, y el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET), especialmente con análogos de la somatostatina marcados con galio-68.

TRATAMIENTO Tto

Tratamiento médico

Los pacientes deberían recibir tratamiento médico dirigido a controlar la hipersecreción de ácido gástrico y, si es posible, tratamiento quirúrgico para eliminar el propio gastrinoma. Los inhibidores de la bomba de protones son actualmente los fármacos de elección. Dada su prolongada duración de acción, es posible controlar la hipersecreción de ácido en todos los pacientes con una o dos dosis diarias. La dosis inicial recomendada de omeprazol es de 60 mg una vez al día. En el 30% de los enfermos se necesitan dosis más altas, sobre todo en enfermos con enfermedad complicada (MEN1), cirugía gástrica previa o antecedentes de reflujo esofágico grave. Con el paso del tiempo, es posible reducir a 20-40 mg/día la dosis de omeprazol en la mayoría de los pacientes con un proceso sin complicaciones. Los pacientes deben ser tratados de forma indefinida salvo que se curen con una cirugía. El tratamiento a largo plazo resulta seguro y algunos pacientes han recibido tratamiento hasta durante 20 años con omeprazol sin pérdida de eficacia, aunque la reducción de las concentraciones de vitamina B_{12}, frecuentes en el tratamiento prolongado, necesitan suplementos de la misma (cap. 164). Los antagonistas del receptor de la histamina de tipo 2 (H_2) son también eficaces, pero se necesita la administración frecuente (cada 4-6 h) de dosis altas. La gastrectomía total, el tratamiento histórico de este proceso, ahora únicamente se realiza en pacientes que no pueden o desean tomar los fármacos antisecretores orales.[15] La vagotomía selectiva reduce de forma eficaz la secreción de ácido, pero muchos pacientes siguen necesitando una dosis baja del fármaco, y en la actualidad se utiliza muy poco. La paratiroidectomía se debe realizar en enfermos con hiperparatiroidismo, SZE y MEN1 porque reduce en gran medida la secreción de ácido y aumenta la sensibilidad a los fármacos antisecretores.

Tratamiento quirúrgico

Se recomienda la exploración quirúrgica para conseguir la curación en todos los pacientes sin metástasis hepáticas irresecables, MEN1 o cuadros médicos que compliquen el trastorno y limiten la esperanza de vida. Los tumores son identificados por los cirujanos endocrinos expertos en el 95% de los casos durante la intervención. La resección quirúrgica reduce la frecuencia de metástasis, aumenta la supervivencia y se asocia a una tasa de curaciones a los 5 años del 30%. Los enfermos con metástasis hepáticas de un gastrinoma tienen mal pronóstico, con supervivencias a los 5 años del 30%.

Enfermedad metastásica

Si es posible resecar las lesiones metastásicas (> 90%), se debe considerar la opción de la cirugía (5-15% de los casos). Si no se pueden resecar las metástasis y estas aumentan lentamente de tamaño o producen síntomas, el tratamiento con octreótido (100-450 μg, dos o tres veces al día) solo o combinado con interferón α (de 1 a 5 millones de unidades, 3-7 días/semanas) permite inhibir el crecimiento tumoral adicional en el 50-60% los pacientes. En un estudio aleatorizado multinacional, lanreótido (un análogo de la somatostatina) prolongó significativamente la supervivencia en pacientes con tumores neuroendocrinos enteropancreáticos metastásicos somatostatina-positivos de grado 1 o 2.[A1] Si falla este tratamiento o si el tumor crece rápidamente, se recomienda administrar quimioterápicos (estreptozotocina, 5-fluorouracilo, doxorubicina), el inhibidor de mTOR everolimús o el inhibidor de la tirosina cinasa sunitinib. El everolimús[A2] y el sunitinib[A3] han más que duplicado también el tiempo de supervivencia libre de progresión en estudios prospectivos aleatorizados. En pacientes con procesos metastásicos extendidos, cada vez se emplea más la radioterapia dirigida contra receptores de somatostatina, utilizando para ello análogos etiquetados con itrio-90, lutecio-177 o indio-111, aunque estos tratamientos no han conseguido todavía la aprobación.[16] Tratamientos quimioterápicos más recientes a base de temozolomida han proporcionado algunos resultados prometedores en un número reducido de pacientes con gastrinomas y otros TNEP. En casos avanzados en los que las metástasis se limitan al hígado, se usan cada vez más tratamientos dirigidos contra el hígado (embolización, quimioembolización, radioembolización) y métodos de ablación local como la ablación por radiofrecuencia. En ocasiones, se recurre al trasplante de hígado en los pocos casos en los que las metástasis se limitan al hígado.

PRONÓSTICO

Aproximadamente el 25% de los gastrinomas crecen de forma agresiva. El factor predictivo más importante del pronóstico son las metástasis hepáticas. La existencia de un tumor primario grande, de un tumor pancreático o de metástasis óseas, el desarrollo de un síndrome de Cushing ectópico o una gastrinemia elevada en ayunas se asocian a un comportamiento más agresivo.

Glucagonomas

DEFINICIÓN

Los glucagonomas son tumores endocrinos pancreáticos que secretan glucagón de forma ectópica, produciendo un síndrome específico (v. tabla 195-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 195-1. Paciente con glucagonoma con la erupción característica (eritema migratorio necrolítico). La erupción suele aparecer en las áreas intertriginosas o las perioficiales y muestra los diversos estadios de eritema, ampollas y costras. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

BIOPATOLOGÍA

La secreción excesiva de glucagón explica la intolerancia a la glucosa. No está claro el origen del exantema; algunos estudios indican que infusiones prolongadas de glucagón pueden producir las lesiones cutáneas características. Se ha planteado una posible influencia de la deficiencia de cinc por el parecido entre este exantema y el descrito en la deficiencia de cinc (acrodermatitis enteropática) y porque en algunos pacientes mejora con la administración de este compuesto. Se cree que la hipoaminoacidemia es secundaria al efecto del glucagón sobre el metabolismo de los aminoácidos mediante la alteración de la gluconeogenia. La pérdida de peso y la atrofia muscular forman parte del síndrome del glucagonoma, y estudios recientes indican que las concentraciones de una nueva sustancia anorexígena distinta del glucagón son las responsables.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas del síndrome son una dermatitis definida (eritema necrolítico migratorio; 70-90%) (fig. 195-1), diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa (40-90%), pérdida de peso (70-96%), anemia (30-85%), hipoaminoacidemia (80-90%) con deficiencias de ácidos grasos esenciales, tromboembolia (10-25%), diarrea (15-30%) y alteraciones psiquiátricas (0-20%). El exantema típico se encuentra en las regiones intertriginosas y perioriificiales, sobre todo ingles y nalgas (v. fig. 195-1). Inicialmente tiene aspecto eritematoso, pero luego se sobreeleva y aparecen ampollas centrales cuyo techo termina desprendiéndose y las zonas erosionadas se cubren de costras. La curación deja hiperpigmentación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece tras medir concentraciones elevadas de glucagón en plasma. Las normales son 150-200 pg/ml y en pacientes con glucagonoma las concentraciones superan 1.000 pg/ml (> 90%). Sin embargo, según algunos estudios recientes, hasta el 40% de los enfermos tienen valores de glucagón plasmático entre 500 y 1.000 pg/ml. Se han descrito aumentos de este compuesto en la insuficiencia renal, la pancreatitis aguda, el hipercortisolismo, las hepatopatías, la enfermedad celíaca, el estrés importante y durante el ayuno prolongado, en pacientes tratados con danazol y en la hiperglucagonemia familiar. En estos procesos no se suelen superar las concentraciones de 500 pg/ml, salvo en las hepatopatías y en la hiperglucagonemia familiar. Recientemente, se han descrito dos síndromes nuevos relacionados con el glucagonoma: la enfermedad de Mahvash (que se caracteriza por mutaciones en el receptor del glucagón, hiperplasia de las células de glucagón, hiperglucagonemia, pero sin síntomas del síndrome del glucagonoma) y la adenomatosis de células de glucagón (que se caracteriza por hiperplasia de células de glucagón y síntomas ocasionales que simulan el síndrome del glucagonoma).

Los glucagonomas suelen ser tumores grandes cuando se diagnostican (tamaño medio 5-10 cm) y se suelen localizar en la cola del páncreas (> 50%). Es frecuente encontrar metástasis hepáticas al diagnóstico (45-80%).

TRATAMIENTO Tto

La administración subcutánea del análogo de somatostatina de acción prolongada sintético octreótido (100-400 μg diarios cada 8-12 h) controla el exantema en el 80% de los enfermos y mejora la pérdida de peso, la diarrea y la hipoaminacidemia,[17] pero en general no la diabetes mellitus. Cada vez se utilizan más preparados depot de octreótido a largo plazo (octreótido-LAR) o de autogel de lanreótido. Los suplementos de cinc y las infusiones de aminoácidos, ácidos grasos o ambos pueden reducir también la gravedad del exantema. Tras localizar el tumor, se elige la resección quirúrgica; incluso también puede ser beneficiosa la reducción tumoral de las metástasis. El tratamiento para los procesos avanzados es similar al descrito para los gastrinomas avanzados irresecables.

PRONÓSTICO

Actualmente, el pronóstico está determinado en gran medida por el propio crecimiento del tumor, ya que los síntomas debidos al exceso de glucagón se pueden controlar ampliamente con los análogos de la somatostatina. Esto es particularmente cierto en el caso de los glucagonomas, ya que en muchas series más del 50-80% presentan metástasis en el momento del diagnóstico, y los pacientes habitualmente se presentan tarde con grandes tumores primarios. La tasa media de supervivencia a los 5 años es del 50%; sin embargo, en algunos pacientes se han comunicado largas supervivencias (> 15 años) con el tratamiento con análogos de la somatostatina y otros tratamientos dirigidos al tumor.

VIPomas

DEFINICIÓN

El síndrome VIPoma, que se llama también síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático y síndrome WDHA (diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria), se debe a un tumor endocrino, en general localizado en el páncreas y que secreta de forma ectópica polipéptido intestinal vasoactivo (VIP).

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los VIPomas de adultos se localizan en el páncreas en el 80-90% de los casos, aunque algunos casos infrecuentes se deben a carcinoides intestinales, ganglioneuromas, ganglioneuroblastomas y feocromocitomas. El síndrome VIPoma que aparece en niños menores de 10 años y rara vez en adultos (< 5%), se debe a un ganglioneuroma o ganglioneuroblastoma de localización extrapancreática. Los VIPomas suelen ser grandes y solitarios; un 50-75% de estos tumores afectan a la cola del páncreas y el 40-70% han generado metástasis ya al diagnóstico. Los VIPomas suelen secretar VIP y el péptido histidina metionina, pero el VIP es responsable de los síntomas. El VIP es un potente estimulador de la secreción del intestino delgado y grueso, y esta acción es responsable del síntoma clínico fundamental del síndrome VIPoma. El VIP también relaja el músculo liso digestivo, lo que puede explicar la dilatación de las asas intestinales frecuente en este síndrome, además de la dilatación y atonía de la vesícula biliar que se encuentra en algunos casos. Se cree que la hipoclorhidria obedece al efecto inhibidor del VIP sobre la secreción de ácido, que el enrojecimiento se debe a los efectos vasodilatadores del VIP y la hiperglucemia, a sus efectos glucogenolíticos. No está claro el mecanismo de la hipercalcemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica clínica fundamental es una diarrea acuosa de gran volumen e importante (> 1 l/día) (100%), que es secretora y se produce durante el ayuno. Se producen con frecuencia hipopotasemia (67-100%) y deshidratación (83%) por el volumen de la diarrea. En algunos casos se describe aclorhidria, pero en general aparece hipoclorhidria (34-72% de los casos). Un 20% de los enfermos sufren enrojecimiento, un 25-50%, hiperglucemia y un 41-50%, hipercalcemia. La esteatorrea es poco frecuente (16%) a pesar del volumen de la diarrea.

DIAGNÓSTICO

La diarrea del VIPoma suele persistir durante el ayuno y alcanza un gran volumen (> 3 l/día en el 70-80% de los casos); el diagnóstico se descarta cuando el volumen de heces en ayuno es inferior a 700 ml/día. Para distinguir los VIPomas de otras causas de diarrea de elevado volumen en ayuno, se deberían medir las concentraciones de VIP plasmático en ayunas. Los valores normales en la mayor parte de los laboratorios es inferior a 190 pg/ml y aparecen concentraciones aumentadas en el 90-100% de los enfermos según diversas series. El diagnóstico diferencial de la diarrea de gran volumen en ayuno (> 700 ml/día) incluye SZE, hiperplasia difusa de células de los islotes, uso oculto de laxantes, el síndrome del cólera seudopancreático y, en menos casos, las infecciones asociadas al VIH (cap. 390). Las concentraciones de gastrina sérica permiten identificar a pacientes con SZE y las concentraciones plasmáticas normales de VIP identifican a los pacientes que abusan de los laxantes y se encuentran en el 82% de los pacientes con hiperplasia de células de los islotes y con diarrea secretora grave inducida por el VIH.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Los síntomas provocados por el VIP se pueden controlar inicialmente en más del 85% de los pacientes con dosis diarias de octreótido (50-400 μg diarios cada 8-24 h) o con inyecciones mensuales de la forma depot, octreótido LAR o autogel de lanreótido, pero con el tiempo pueden ser necesarias dosis más elevadas. Antes de la introducción del octreótido, unos pocos pacientes respondían a altas dosis de prednisona (60-100 mg/día; 40-50%), clonidina, carbonato de litio, indometacina, loperamida, metoclopramida y fenotiacinas. Tras realizar estudios de localización de los tumores, se debe intentar realizar la resección quirúrgica de los mismos para eliminar todo el tumor visible; sin embargo, más del 50% de los enfermos tienen metástasis hepáticas generalizadas al diagnóstico y no se consigue la resección completa. El tratamiento para los pacientes con procesos avanzados irresecables es similar al descrito para los gastrinomas avanzados irresecables.[18]

PRONÓSTICO

Actualmente, el pronóstico viene determinado principalmente por el crecimiento del propio tumor ya que los síntomas del exceso de VIP se pueden controlar en gran medida con los análogos de la somatostatina. Esto es particularmente cierto en los pacientes con VIPomas ya que con frecuencia (> 50%) presentan al diagnóstico enfermedad metastásica avanzada. La supervivencia media a los 5 años es del 50-70%.

Somatostatinomas

Definición y biopatología

Los somatostatinomas son tumores endocrinos localizados en el páncreas o la parte proximal del intestino delgado, que secretan somatostatina de forma ectópica. En el tubo digestivo, la somatostatina inhibe la secreción de ácido basal y estimulada, la secreción pancreática, la absorción intestinal de aminoácidos, la contractilidad de la vesícula biliar y la liberación de numerosas hormonas, incluidas la colecistocinina y la gastrina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los somatostinomas publicados se diagnostican mediante el estudio anatomopatológico como un tumor endocrino que presenta inmunorreactividad similar a la somatostatina y no se asocian a un síndrome clínico definido (el síndrome de somatostatinoma). Los somatostatinomas producen un síndrome definido a nivel clínico con diabetes mellitus, patología de la vesícula biliar, diarrea, esteatorrea y pérdida de peso. El 60% de estos tumores se localizan en el páncreas, y el 40%, en el duodeno o el yeyuno. Los somatostatinomas pancreáticos se localizan en el 60-80% de los casos en la cabeza y el 70-92% de ellos han ocasionado metástasis en el momento del diagnóstico y suelen ser tumores grandes (media de 5 cm) y solitarios. Por el contrario, los somatostatinomas duodenales son más pequeños (media de tamaño de 2,4 cm), se asocian con más frecuencia a cuerpos de psamoma en el estudio histológico (11%) y es menos frecuente que tengan ya metástasis al diagnóstico (30-40%).

Los síntomas del síndrome del somatostatinoma son mucho más frecuentes en los tumores pancreáticos (80-95% de todos los casos) que en los intestinales. Los somatostatinomas duodenales se describen con frecuencia en pacientes con enfermedad de von Recklinghausen y suelen ser asintomáticos.

DIAGNÓSTICO

Los tumores se suelen diagnosticar de forma accidental, durante una laparotomía exploradora para una colecistectomía, en una endoscopia o en estudios de imagen. La presencia de cuerpos de psamoma en el estudio histológico de una tumoración endocrina duodenal o cualquier lesión duodenal en pacientes con enfermedad de von Recklinghausen debe plantear un posible somatostatinoma duodenal. El diagnóstico del síndrome de somatostatinoma se basa en la demostración de concentraciones aumentadas de una inmunorreactividad similar a la somatostatina en el plasma y el tumor resecado. Sin embargo, otros tumores extrapancreáticos e intestinales, como el carcinoma pulmonar microcítico, el carcinoma medular de tiroides, el feocromocitoma y los paragangliomas, también se asocian a una elevada concentración de inmunorreactividad similar a la somatostatina. Es posible visualizar estos somatostatinomas usando gammagrafía para el receptor de somatostatina o, si es preciso, con otros estudios radiológicos convencionales para valorar la localización y extensión del tumor.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento con octreótido o lanreótido puede mejorar los síntomas. Si es posible, se debe recurrir a la cirugía. El tratamiento para los pacientes con procesos avanzados irresecables es similar al descrito para los gastrinomas avanzados irresecables.[19]

PRONÓSTICO

Los pacientes con somatostatinomas intestinales, que con poca frecuencia producen el síndrome del somatostatinoma y son menos malignos, presentan un pronóstico excelente (tasa de supervivencia a los 5 años > 80%), mientras que los pacientes son somatostatinomas pancreáticos, que producen con frecuencia el síndrome del somatostatinoma y suelen presentar metástasis (> 70%) tienen una tasa de supervivencia mucho más reducida (< 50%).

GRFomas

DEFINICIÓN

El GRFoma es un tumor endocrino, que con frecuencia se origina en el páncreas, aunque está descrito en localizaciones extrapancreáticas y también se asocia a la secreción ectópica del factor liberador de la hormona del crecimiento (GRF). El GRF provoca acromegalia, que no se puede diferenciar de la asociada a un adenoma hipofisario.

BIOPATOLOGÍA

Los GRFomas se localizan con más frecuencia en el pulmón (54%). La mayor parte de los demás tumores afectan al tubo digestivo, incluido un 30% en el páncreas. Los GRFomas pancreáticos suelen ser grandes (media, 6 cm). El 39% de ellos han causado metástasis en el momento del diagnóstico, el 40% se asocian a SZE y otro 33% afectan a pacientes con MEN1.

DIAGNÓSTICO

Los GRFomas son una causa infrecuente de acromegalia. Estos tumores no se identificaron en ninguno de los 177 pacientes con acromegalia seleccionados en un estudio. Sin embargo, cualquier paciente con acromegalia y molestias abdominales, con acromegalia sin tumor hipofisario (cap. 224) o con acromegalia e hiperprolactinemia (que se produce en el 70% de los GRFomas) deben considerarse sospechosos de GRFomas. Las características intraabdominales de los GRFomas se deben a sus metástasis y se asocian a un TNEP metastásico típico. El diagnóstico se confirma mediante la realización de la determinación plasmática del GRF y de la hormona del crecimiento.

TRATAMIENTO Tto

Los efectos del GRF se pueden controlar con octreótido o lanreótido en más del 90% de los casos. El tratamiento se debe dirigir contra el GRFoma en sí mismo, como se describe para los otros TNEP más frecuentes. El tratamiento para los pacientes con procesos avanzados irresecables es similar al descrito para los gastrinomas avanzados irresecables.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes

DEFINICIÓN

Los TNEP no funcionantes son tumores endocrinos originados en el páncreas que no secretan péptidos o bien secretan algunos productos que no ocasionan síntomas clínicos.

BIOPATOLOGÍA

Los péptidos no funcionantes que se secretan con frecuencia incluyen cromogranina A (100%), polipéptido pancreático (60%) y la subunidad α (40%) y β de la gonadotropina coriónica humana. A nivel inmunocitoquímico, son incluso más altos los porcentajes que contienen estos péptidos además de insulina (50%), glucagón (30%) y somatostatina (13%).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los TNEP no funcionantes se suelen diagnosticar en fases evolucionadas de la enfermedad, cuando el paciente presenta síntomas o signos de metástasis y una biopsia hepática muestra un tumor neuroendocrino metastásico. Cualquier síntoma o signo se debe al propio tumor e incluyen dolor abdominal (36-56%), masa abdominal o hepatoesplenomegalia (8-40%), pérdida de peso o caquexia (8-46%) e ictericia (27-40%). En el 20% de los pacientes asintomáticos el tumor se encuentra de forma incidental en una cirugía.

DIAGNÓSTICO

Todo paciente con una supervivencia prolongada (> 5 años) tras el diagnóstico de un adenocarcinoma pancreático metastásico debe ser sospechoso de un TNEP no funcionante. La mayor parte de estos tumores primarios son grandes (el 70% superan 5 cm) y el 70% se localizan en la cabeza del páncreas. Las metástasis hepáticas son frecuentes (38-62%) en el momento del diagnóstico. La cromogranina A o el polipéptido pancreático aumentados en plasma o una gammagrafía con el receptor de somatostatina positiva son indicios importantes de que una masa pancreática es un TNEP. La malignidad se correlaciona con la invasión vascular o perineural, con un índice proliferativo superior al 2%, una frecuencia de mitosis de 2 o superior, un tamaño de al menos 4 cm, la invasión capsular, la atipia nuclear, la ausencia de receptores de progesterona y la aparición de inmunorreactividad para calcitonina en el tumor.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

Es necesario localizar el tumor en todos los pacientes. La supervivencia es mayor en pacientes con tumores pequeños, pacientes asintomáticos en el momento de la presentación, pacientes sin metástasis y pacientes que pueden someterse a una resección quirúrgica.

Se debe proceder a la resección quirúrgica siempre que sea posible. El tratamiento para los pacientes con procesos avanzados irresecables es similar al descrito para los gastrinomas avanzados irresecables.

PRONÓSTICO

Las tasas globales de supervivencia a 5 años varían en las diferentes series desde el 30 al 70%, pero dependen en gran medida de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con tasas de supervivencia del 96% en los pacientes sin metástasis en el momento del diagnóstico, disminuyendo hasta el 30-50% en los pacientes con metástasis.[20]

ACTHomas y otros tumores poco frecuentes

Los TNEP que secretan de forma ectópica ACTH representan el 4-16% de las causas de síndrome de Cushing ectópico (cap. 227). El síndrome de Cushing se produce en el 5% de todos los casos de SZE, pero en los pacientes con SZE esporádico se trata siempre de una característica tardía, que aparece cuando existen metástasis hepáticas. Su desarrollo se asocia a mal pronóstico y la respuesta a la quimioterapia es mala en general; sin embargo, algunos enfermos se benefician del uso de análogos de la somatostatina de acción prolongada (octreótido, lanreótido).

La hipercalcemia paraneoplásica (cap. 245) se puede relacionar con un TNEP que libere péptido relacionado con la hormona paratiroidea o bien una sustancia hipercalcemiante desconocida. Los tumores suelen ser grandes y han metastatizado en el hígado al diagnóstico. El octreótido puede controlar la hipercalcemia, pero la cirugía, la quimioterapia y la quimioembolización y la embolización hepáticas son las bases del tratamiento.

Los TNEP que producen síndrome carcinoide (cap. 232) son grandes y un 68-88%, malignos. El octreótido puede controlar los síntomas. La cirugía, la quimioterapia, la quimioembolización, la embolización hepáticas o tratamiento de acción molecular (everolimús, sunitinib) pueden ser útiles.

Se ha descrito un caso aislado de TNEP secretor de renina, que causó una hipertensión grave; el tumor se localizó mediante gammagrafía para el receptor de somatostatina y los síntomas del paciente mejoraron mucho tras resecar el tumor. Se ha descrito un solo caso de TNEP secretor de eritropoyetina en un caso de policitemia y un único caso de un TNEP que secretaba IGF-II o GLP-1 que producía hipoglucemias.

Se han descrito dos casos de TNEP sintomáticos productores de hormona luteinizante; una mujer desarrolló una virilización y un hombre sufrió acné y un exantema; en ambos casos se pudo resecar el tumor y los síntomas mejoraron tras la intervención. Recientemente se ha descrito un único caso de TNEP secretor de colecistoquinina (CCKoma), en el que los pacientes tenían úlcera péptica, problemas vesiculares, diarrea y pérdida de peso.[21] También se ha descrito un caso de TNEP secretor de enteroglucagón y causante de hipertrofia del intestino delgado.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371:224-233.

A2. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514-523.

A3. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:501-513.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

196 TUMORES DEL HÍGADO Y LAS VÍAS BILIARES

ROBIN K. KELLEY Y ALAN P. VENOOK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las neoplasias malignas que derivan del parénquima hepático y el epitelio de los conductos biliares constituyen un grupo heterogéneo de tumores que tienen generalmente mal pronóstico y cuyo tratamiento se complica en la mayoría de los casos a causa de la lesión hepática, la cirrosis o la obstrucción biliar subyacentes. En conjunto, estas neoplasias representan la tercera causa de muerte por cáncer en todo el mundo y su incidencia va en aumento, lo que obliga a extremar la vigilancia clínica en relación con su presentación, evaluación y tratamiento.

DEFINICIÓN

Los tumores del hígado y las vías biliares comprenden el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma y el adenocarcinoma de vesícula biliar, así como otros tipos histológicos malignos menos frecuentes (tabla 196-1, fig. 196-1). Los colangiocarcinomas se subdividen a su vez dependiendo de su localización anatómica en las vías biliares: intrahepáticos (también denominados periféricos) o extrahepáticos, que pueden ser hiliares (también llamados tumores de Klatskin) o distales. El hígado es un lugar frecuente de metástasis de otros tumores primarios, lo que obliga a incluir los procesos metastásicos en el diagnóstico diferencial de los tumores hepáticos. En este capítulo nos centraremos en los tumores malignos primarios del hígado y las vías biliares; de las metástasis en el hígado hablaremos en otros capítulos, en relación con el tumor primario de origen.

EPIDEMIOLOGÍA

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular es el tumor primario más frecuente del hígado y la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo; de acuerdo con las estimaciones correspondientes a 2012, cada año se diagnostican aproximadamente 782.000 casos nuevos y se producen 746.000 muertes en todo el mundo.[1] Cerca del 80% de los casos de carcinoma hepatocelular se diagnostican en países en vías de desarrollo (fig. 196-2), un hecho que se atribuye a una mayor prevalencia de factores de riesgo de carcinoma hepatocelular, en particular de los virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC) (caps. 148 y 149, tabla 196-2). En conjunto, los virus VHB y VHC causan más del 80% de todos los casos de carcinoma hepatocelular en todo el mundo.[2,3] El VHB es endémico en regiones como Asia y el África subsahariana y se transmite verticalmente de la madre al feto dentro del útero. El VHC, que puede adquirirse por el consumo de drogas intravenosas o por transfusiones de sangre, constituye otro factor importante de riesgo de carcinoma hepatocelular, con una incidencia estimada del 2-8% anual entre los pacientes con cirrosis causada por este virus. La obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico constituyen factores de riesgo de hepatopatía adiposa no alcohólica, un trastorno cuya incidencia está aumentando, especialmente en los países occidentales, y que puede desembocar en esteatohepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La hepatopatía adiposa no alcohólica, los trastornos relacionados con el alcohol y el VHC son las principales causas de carcinoma hepatocelular en EE. UU. Otros posibles factores de riesgo de carcinoma hepatocelular son el virus de la hepatitis D (que requiere la coinfección con el VHB para manifestar su patogenicidad), la hemocromatosis hereditaria, la deficiencia de α_1-antitripsina, la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmunitaria, el sexo masculino y la exposición alimentaria a aflatoxinas fúngicas.

Tumores de vías biliares

Aunque se clasifica como un tumor muy poco frecuente, el colangiocarcinoma es la neoplasia primaria maligna más frecuente de las vías biliares y el segundo tumor primario más frecuente del hígado después del carcinoma hepatocelular.[4] La incidencia del colangiocarcinoma intrahepático parece estar aumentando. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, el riesgo de colangiocarcinoma aumenta con los siguientes trastornos o exposiciones: colangitis esclerosante primaria, enfermedad intestinal inflamatoria, infecciones de hepatitis viral, quistes congénitos del colédoco u otras anomalías estructurales de las vías biliares, hepatitis crónica, obesidad, infecciones por trematodos y otras causas de colangitis crónica, adenomas de vías biliares, enfermedad de Caroli y diabetes mellitus.

TABLA 196-1 TUMORES MALIGNOS PRIMARIOS DEL HÍGADO Y DE LAS VÍAS BILIARES

TIPO DE TUMOR	INCIDENCIA ANUAL APROXIMADA
Carcinoma hepatocelular	782.000 casos/año en todo el mundo*
Carcinoma vesicular	145.000 casos/año en todo el mundo
Colangiocarcinoma	9.810 casos/año en EE. UU.†
Colangiocarcinoma hepatocelular mixto	Infrecuente
Carcinoma hepatocelular fibrolaminar	Infrecuente
Cistoadenocarcinoma	Infrecuente
Hemangioendotelioma endotelioide hepático	Infrecuente
Angiosarcoma y otros sarcomas	Infrecuente

*Incluye casos de colangiocarcinoma intrahepático.
†Incluye casos de cáncer vesicular y excluye casos de colangiocarcinoma intrahepático.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

Es necesario localizar el tumor en todos los pacientes. La supervivencia es mayor en pacientes con tumores pequeños, pacientes asintomáticos en el momento de la presentación, pacientes sin metástasis y pacientes que pueden someterse a una resección quirúrgica.

Se debe proceder a la resección quirúrgica siempre que sea posible. El tratamiento para los pacientes con procesos avanzados irresecables es similar al descrito para los gastrinomas avanzados irresecables.

PRONÓSTICO

Las tasas globales de supervivencia a 5 años varían en las diferentes series desde el 30 al 70%, pero dependen en gran medida de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con tasas de supervivencia del 96% en los pacientes sin metástasis en el momento del diagnóstico, disminuyendo hasta el 30-50% en los pacientes con metástasis.[20]

ACTHomas y otros tumores poco frecuentes

Los TNEP que secretan de forma ectópica ACTH representan el 4-16% de las causas de síndrome de Cushing ectópico (cap. 227). El síndrome de Cushing se produce en el 5% de todos los casos de SZE, pero en los pacientes con SZE esporádico se trata siempre de una característica tardía, que aparece cuando existen metástasis hepáticas. Su desarrollo se asocia a mal pronóstico y la respuesta a la quimioterapia es mala en general; sin embargo, algunos enfermos se benefician del uso de análogos de la somatostatina de acción prolongada (octreótido, lanreótido).

La hipercalcemia paraneoplásica (cap. 245) se puede relacionar con un TNEP que libere péptido relacionado con la hormona paratiroidea o bien una sustancia hipercalcemiante desconocida. Los tumores suelen ser grandes y han metastatizado en el hígado al diagnóstico. El octreótido puede controlar la hipercalcemia, pero la cirugía, la quimioterapia y la quimioembolización y la embolización hepáticas son las bases del tratamiento.

Los TNEP que producen síndrome carcinoide (cap. 232) son grandes y un 68-88%, malignos. El octreótido puede controlar los síntomas. La cirugía, la quimioterapia, la quimioembolización, la embolización hepáticas o tratamiento de acción molecular (everolimús, sunitinib) pueden ser útiles.

Se ha descrito un caso aislado de TNEP secretor de renina, que causó una hipertensión grave; el tumor se localizó mediante gammagrafía para el receptor de somatostatina y los síntomas del paciente mejoraron mucho tras resecar el tumor. Se ha descrito un solo caso de TNEP secretor de eritropoyetina en un caso de policitemia y un único caso de un TNEP que secretaba IGF-II o GLP-1 que producía hipoglucemias.

Se han descrito dos casos de TNEP sintomáticos productores de hormona luteinizante; una mujer desarrolló una virilización y un hombre sufrió acné y un exantema; en ambos casos se pudo resecar el tumor y los síntomas mejoraron tras la intervención. Recientemente se ha descrito un único caso de TNEP secretor de colecistoquinina (CCKoma), en el que los pacientes tenían úlcera péptica, problemas vesiculares, diarrea y pérdida de peso.[21] También se ha descrito un caso de TNEP secretor de enteroglucagón y causante de hipertrofia del intestino delgado.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371:224-233.

A2. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514-523.

A3. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:501-513.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

196 TUMORES DEL HÍGADO Y LAS VÍAS BILIARES

ROBIN K. KELLEY Y ALAN P. VENOOK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las neoplasias malignas que derivan del parénquima hepático y el epitelio de los conductos biliares constituyen un grupo heterogéneo de tumores que tienen generalmente mal pronóstico y cuyo tratamiento se complica en la mayoría de los casos a causa de la lesión hepática, la cirrosis o la obstrucción biliar subyacentes. En conjunto, estas neoplasias representan la tercera causa de muerte por cáncer en todo el mundo y su incidencia va en aumento, lo que obliga a extremar la vigilancia clínica en relación con su presentación, evaluación y tratamiento.

DEFINICIÓN

Los tumores del hígado y las vías biliares comprenden el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma y el adenocarcinoma de vesícula biliar, así como otros tipos histológicos malignos menos frecuentes (tabla 196-1, fig. 196-1). Los colangiocarcinomas se subdividen a su vez dependiendo de su localización anatómica en las vías biliares: intrahepáticos (también denominados periféricos) o extrahepáticos, que pueden ser hiliares (también llamados tumores de Klatskin) o distales. El hígado es un lugar frecuente de metástasis de otros tumores primarios, lo que obliga a incluir los procesos metastásicos en el diagnóstico diferencial de los tumores hepáticos. En este capítulo nos centraremos en los tumores malignos primarios del hígado y las vías biliares; de las metástasis en el hígado hablaremos en otros capítulos, en relación con el tumor primario de origen.

EPIDEMIOLOGÍA

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular es el tumor primario más frecuente del hígado y la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo; de acuerdo con las estimaciones correspondientes a 2012, cada año se diagnostican aproximadamente 782.000 casos nuevos y se producen 746.000 muertes en todo el mundo.[1] Cerca del 80% de los casos de carcinoma hepatocelular se diagnostican en países en vías de desarrollo (fig. 196-2), un hecho que se atribuye a una mayor prevalencia de factores de riesgo de carcinoma hepatocelular, en particular de los virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC) (caps. 148 y 149, tabla 196-2). En conjunto, los virus VHB y VHC causan más del 80% de todos los casos de carcinoma hepatocelular en todo el mundo.[2,3] El VHB es endémico en regiones como Asia y el África subsahariana y se transmite verticalmente de la madre al feto dentro del útero. El VHC, que puede adquirirse por el consumo de drogas intravenosas o por transfusiones de sangre, constituye otro factor importante de riesgo de carcinoma hepatocelular, con una incidencia estimada del 2-8% anual entre los pacientes con cirrosis causada por este virus. La obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico constituyen factores de riesgo de hepatopatía adiposa no alcohólica, un trastorno cuya incidencia está aumentando, especialmente en los países occidentales, y que puede desembocar en esteatohepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La hepatopatía adiposa no alcohólica, los trastornos relacionados con el alcohol y el VHC son las principales causas de carcinoma hepatocelular en EE. UU. Otros posibles factores de riesgo de carcinoma hepatocelular son el virus de la hepatitis D (que requiere la coinfección con el VHB para manifestar su patogenicidad), la hemocromatosis hereditaria, la deficiencia de α_1-antitripsina, la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmunitaria, el sexo masculino y la exposición alimentaria a aflatoxinas fúngicas.

Tumores de vías biliares

Aunque se clasifica como un tumor muy poco frecuente, el colangiocarcinoma es la neoplasia primaria maligna más frecuente de las vías biliares y el segundo tumor primario más frecuente del hígado después del carcinoma hepatocelular.[4] La incidencia del colangiocarcinoma intrahepático parece estar aumentando. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, el riesgo de colangiocarcinoma aumenta con los siguientes trastornos o exposiciones: colangitis esclerosante primaria, enfermedad intestinal inflamatoria, infecciones de hepatitis viral, quistes congénitos del colédoco u otras anomalías estructurales de las vías biliares, hepatitis crónica, obesidad, infecciones por trematodos y otras causas de colangitis crónica, adenomas de vías biliares, enfermedad de Caroli y diabetes mellitus.

TABLA 196-1 TUMORES MALIGNOS PRIMARIOS DEL HÍGADO Y DE LAS VÍAS BILIARES

TIPO DE TUMOR	INCIDENCIA ANUAL APROXIMADA
Carcinoma hepatocelular	782.000 casos/año en todo el mundo*
Carcinoma vesicular	145.000 casos/año en todo el mundo
Colangiocarcinoma	9.810 casos/año en EE. UU.†
Colangiocarcinoma hepatocelular mixto	Infrecuente
Carcinoma hepatocelular fibrolaminar	Infrecuente
Cistoadenocarcinoma	Infrecuente
Hemangioendotelioma endotelioide hepático	Infrecuente
Angiosarcoma y otros sarcomas	Infrecuente

*Incluye casos de colangiocarcinoma intrahepático.
†Incluye casos de cáncer vesicular y excluye casos de colangiocarcinoma intrahepático.

booksmedicos.org

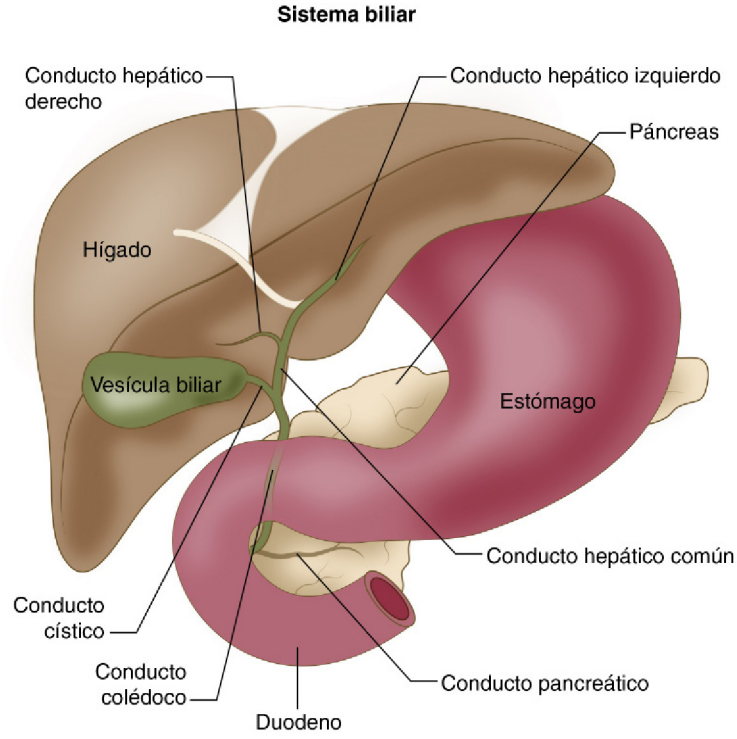

FIGURA 196-1. Anatomía del hígado y de las vías biliares. El carcinoma hepatocelular deriva del parénquima hepático, y los colangiocarcinomas, del epitelio ductal biliar del interior (intrahepáticos o periféricos) o del exterior (extrahepáticos) del hígado. Los tumores que nacen en la confluencia de los conductos biliares derecho e izquierdo a la altura del hilio hepático reciben el nombre de colangiocarcinomas hiliares o tumores de Klatskin.

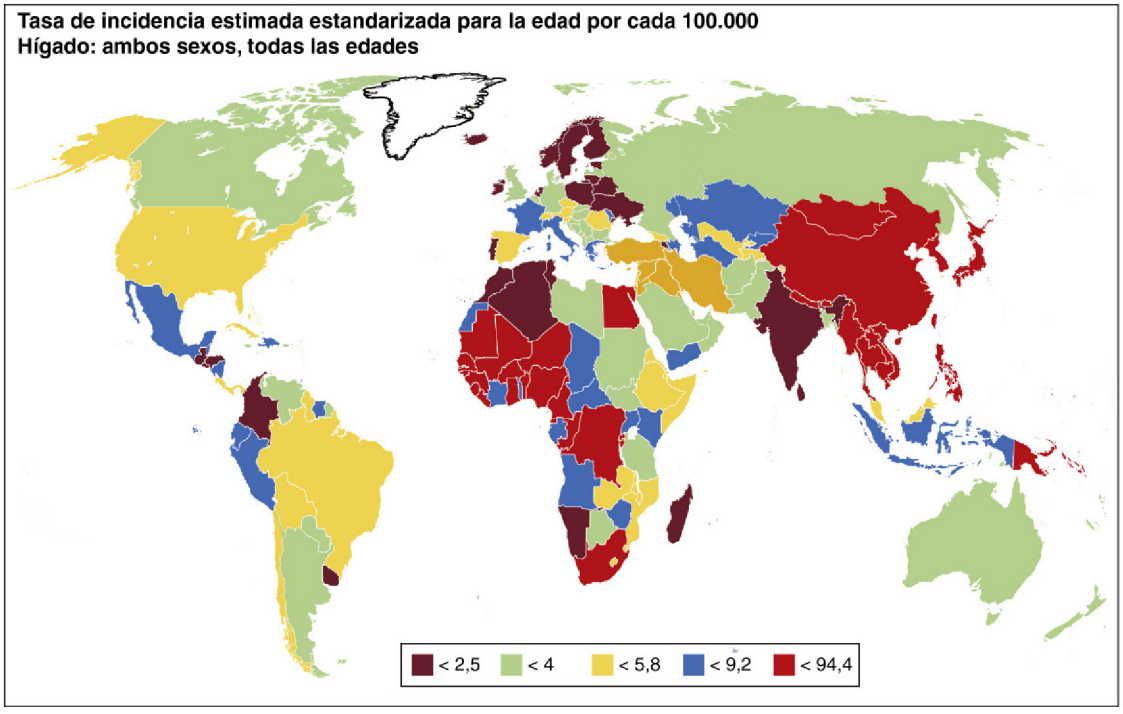

FIGURA 196-2. Incidencia global del cáncer de hígado. El cáncer de hígado alcanza su incidencia máxima en las regiones menos desarrolladas, especialmente en el Este y el Sudeste Asiáticos y en África Central Occidental.

Los adenocarcinomas vesiculares son un tipo de tumor poco frecuente en EE. UU., aunque según estimaciones de 2008 se producen cada año 145.000 casos y 109.000 muertes. Se observa una importante variación regional en su incidencia, con una mayor incidencia en la India y en zonas de Sudamérica y Asia. Entre los factores de riesgo de adenocarcinoma vesicular cabe destacar el sexo femenino, la colelitiasis crónica, la colecistitis crónica, los antecedentes de pólipos vesiculares y las anomalías del conducto colédoco. A menudo se considera que la calcificación de la vesícula biliar («vesícula de porcelana») constituye un factor de riesgo, pero solo se ha observado una asociación muy débil con el desarrollo de este tumor.

Otras neoplasias hepáticas primarias

Los demás tumores primarios del hígado son mucho menos frecuentes, y no se conoce bien cuáles son sus factores de riesgo. Los procesos inflamatorios crónicos, como es el caso de la hepatitis viral, pueden asociarse al desarrollo de tumores hepáticos de histología mixta. Se ha correlacionado la exposición al cloruro de polivinilo con el desarrollo de angiosarcomas hepáticos. Asimismo, la variante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular puede ser más frecuente en mujeres que en hombres. Los hepatoblastomas afectan a lactantes y niños, pero casi nunca se diagnostican en adultos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

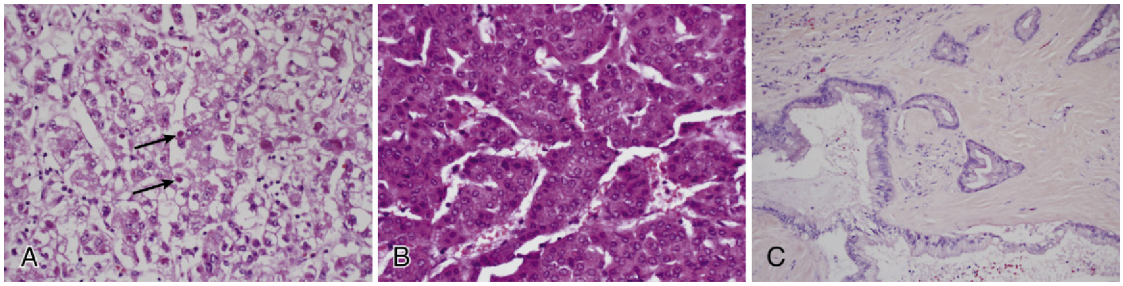

FIGURA 196-3. Histología del carcinoma hepatocelular y del colangiocarcinoma. A. Carcinoma hepatocelular (×40) con rasgos celulares claros e inclusiones hialinas de Mallory *(flechas negras)*. B. Carcinoma hepatocelular (×40) con patrón regular y pequeños cambios celulares. C. Colangiocarcinoma hiliar (×20) con reacción fibrosa densa del estroma. (Por cortesía de la Dra. Linda Ferrell, Department of Pathology, University of California, San Francisco.)

TABLA 196-2 FACTORES DE RIESGO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

FACTOR DE RIESGO	INCIDENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR*
Hombres asiáticos portadores del VHB mayores de 40 años	0,4-0,6%/año
Mujeres asiáticas portadoras del VHB mayores de 50 años	0,3-0,6%/año
Portadores del VHB con antecedentes familiares de CHC	Mayor incidencia que si no existieran antecedentes familiares
Negros africanos/norteamericanos con el VHB	El CHC aparece a una edad más temprana
Portadores del VHB con cirrosis	3-8%/año
Cirrosis por el VHC	3-5%/año
Cirrosis biliar primaria en estadio 4	3-5%/año
Hemocromatosis hereditaria con cirrosis	Desconocida
Deficiencia de α_1-antitripsina con cirrosis	Desconocida
Cirrosis por otras causas	Desconocida

*Datos tomados de Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Digest Liver Dis.* 2010;42(Suppl 3):S206-S214.
CHC = carcinoma hepatocelular.
Modificado a partir de Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53:1020-1022.

BIOPATOLOGÍA

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular es una neoplasia epitelial que se produce por una transformación maligna de los hepatocitos del hígado (fig. 196-3A y B). Se cree que la patogenia del carcinoma hepatocelular constituye un proceso multiescalonado que en la mayoría de los casos comienza con una lesión hepática subyacente (causada, por ejemplo, por la hepatitis viral, el alcohol, la sobrecarga de hierro o la exposición a una aflatoxina). Posteriormente, la inflamación, la necrosis, la regeneración, la renovación celular y la proliferación dan lugar a una acumulación progresiva de daños genéticos y mutaciones somáticas (adquiridas).[5] Puede producirse una activación de oncogenes o una inactivación de genes supresores tumorales, una displasia y posteriormente un carcinoma. Las mutaciones mejor conocidas en el carcinoma hepatocelular son mutaciones puntuales o deleciones que inactivan el supresor tumoral *TP53* en el 50% de los casos y mutaciones en la β-catenina *(CTNNB1)* en el 30% de los casos, aproximadamente. Se han descrito alteraciones en Wnt, el ciclo celular y las vías de remodelación de la cromatina, que podrían guardar relación con la etiología de la lesión hepática subyacente. En el carcinoma hepatocelular asociado al VHB se observa un mecanismo exclusivo de transformación maligna que consiste en la integración directa del ADN viral en el genoma del huésped, lo que parece confirmar la existencia de locus específicos. Un locus recurrente para la integración del VHB es el gen *TERT,* que codifica la transcriptasa inversa de la telomerasa. La integración del VHB puede activar el gen *TERT,* causando una transformación maligna y la inmortalización de un subgrupo de carcinomas hepatocelulares asociados al VHB.

Tumores de vías biliares

Los colangiocarcinomas son un grupo de tumores epiteliales de histología diversa que pueden derivar de muchos tipos celulares diferentes dentro del hígado, como las células epiteliales biliares o las células progenitoras hepáticas, y que a menudo están rodeados por un estroma denso con fibroblastos asociados al cáncer (fig. 196-3C). Los colangiocarcinomas se asocian a inflamación subyacente y colestasis, que activan los factores de crecimiento y una respuesta proliferativa. Se ha correlacionado una sobreexpresión de Notch1 y AKT con un proceso de conversión de los hepatocitos en precursores de colangiocitos de colangiocarcinoma intrahepático. También es posible definir diferentes subtipos moleculares y genómicos de tumores de vías biliares en función del estado mutacional (como una mutación de la isocitrato deshidrogenasa 1 en el 15% de los casos, aproximadamente) y de los perfiles de expresión génica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Consideraciones generales

Con independencia del subtipo histológico, los tumores primarios del hígado pueden producir dolor en el cuadrante superior derecho, efecto de masa ocupante que causa saciedad precoz o síntomas obstructivos, náuseas, hemorragias y obstrucción biliar. Todos estos tumores son potencialmente metastásicos; debido a ello, también pueden producir inicialmente síntomas constitucionales (como pérdida de peso, fiebre o sudoración nocturna) y signos o síntomas de proceso metastásico (como dolor óseo o fracturas patológicas), aunque esto es menos frecuente. Los síndromes paraneoplásicos constituyen a veces una manifestación de los tumores hepatobiliares, aunque puede observarse eritrocitosis por síntesis tumoral de eritropoyetina e hipercalcemia maligna.

Carcinoma hepatocelular

La presentación clínica de un carcinoma hepatocelular puede variar dependiendo de la extensión del tumor y de la disfunción hepática subyacente. Algunos pacientes pueden no manifestar síntomas, especialmente cuando son diagnosticados por una anomalía en las pruebas de imagen y/o una elevación del marcador tumoral α-fetoproteína (AFP). En algunos casos, los pacientes presentan inicialmente síntomas de deterioro de la función hepática e hipertensión portal (cap. 153), como ascitis de nueva aparición, encefalopatía, hemorragias digestivas o ictericia, como consecuencia de una descompensación hepática causada por el crecimiento tumoral. Esta presentación es más frecuente cuando se asocia a trombosis de la vena porta. En otros casos puede observarse dolor abdominal alto, crónico y progresivo debido a que el tumor afecta a la cápsula hepática (muy sensible), dolor agudo de comienzo brusco por hemorragia o rotura del tumor, o una masa palpable que nos hacen pensar en un diagnóstico de carcinoma hepatocelular. En estadios avanzados pueden aparecer síntomas constitucionales como caquexia, cansancio y pérdida de peso. A la exploración física, los pacientes con carcinoma hepatocelular pueden presentar hepatomegalia y sensibilidad a la palpación. Se puede auscultar un ruido en la superficie hepática, especialmente en los tumores grandes y de crecimiento muy rápido. Puede observarse la presencia variable de ascitis, ictericia, signos de hipertensión portal como *caput medusae* y esplenomegalia, y asterixis cuando existe una descompensación asociada de la función hepática (cap. 153). El marcador tumoral AFP está elevado en el 70% de los casos aproximadamente, pero no es diagnóstico (v. comentario más adelante).

Tumores de vías biliares

Los colangiocarcinomas extrahepáticos producen generalmente signos y síntomas de obstrucción biliar, como ictericia, prurito, deposiciones pálidas, orina oscura, anorexia, náuseas y pérdida de peso. Los colangiocarcinomas intrahepáticos también pueden causar obstrucción, pero generalmente lo hacen solo cuando el tumor es muy extenso. Con menos frecuencia pueden producir complicaciones como fístulas biliares y hemobilia. A menudo, los tumores vesiculares son diagnosticados casualmente durante una colecistectomía, pero en algunos casos pueden asociarse a dolor del cuadrante superior derecho, cólico biliar o una masa palpable y sensible. Las infecciones de las vías biliares pueden provocar síntomas como dolor del cuadrante superior derecho, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos e ictericia. Puede producirse colangitis por obstrucción biliar con tumores en cualquier punto de los conductos biliares y dar lugar a complicaciones como abscesos, bacteriemia o shock séptico.

Diagnóstico y estadificación

Consideraciones generales

Ante un paciente que presenta una masa hepática, hay que valorar los posibles factores de riesgo y el alcance de la hepatopatía subyacente, si existe. La evaluación diagnóstica, la estadificación y las opciones de tratamiento dependerán de la existencia o no de una hepatopatía subyacente y de su extensión. El diagnóstico diferencial del carcinoma hepatocelular y los tumores de vías biliares comprende lesiones hepáticas benignas

booksmedicos.org

(como hemangiomas, adenomas, abscesos y nódulos regenerativos), tumores malignos de otras histologías hepáticas primarias, tumores de histología mixta y procesos metastásicos. Se recomienda que la evaluación diagnóstica y los procedimientos de los pacientes con tumores hepatobiliares se lleven a cabo en centros especializados debido a la interrelación tan peculiar que existe entre la hepatopatía subyacente, los hallazgos radiológicos específicos y la estadificación, y a los riesgos que entraña la biopsia.

Carcinoma hepatocelular

En pacientes con cirrosis confirmada u otros factores de riesgo de carcinoma hepatocelular (v. tabla 196-2) se puede identificar una masa hepática durante un programa de vigilancia mediante estudios de imagen y/o aumento de la concentración sérica de AFP, sin que existan otros signos o síntomas de cáncer. En un estudio controlado aleatorizado de vigilancia mediante ecografía y AFP cada 6 meses en comparación con la ausencia de vigilancia en una población china muy extensa, predominantemente VHB-positiva, se consiguió una supervivencia superior en el grupo de vigilancia, aunque no se ha podido observar este efecto beneficioso en estudios aleatorizados en otras poblaciones.[A1] En otros pacientes, las manifestaciones clínicas descritas anteriormente pueden conducir a estudios de imagen que permiten identificar una masa hepática y dan pie a una evaluación diagnóstica adicional.

El carcinoma hepatocelular presenta una peculiaridad oncológica: es posible establecer un diagnóstico radiológico sin necesidad de obtener muestras de tejido tumoral siempre que se dé el contexto clínico apropiado. Los requisitos para poder establecer un diagnóstico radiológico de carcinoma hepatocelular sin una biopsia son que exista una hepatopatía subyacente confirmada (v. tabla 196-2), que constituye un factor de riesgo, y que se realice una prueba de imagen utilizando un protocolo de carcinoma hepatocelular, que entraña la obtención de imágenes transversales realzadas durante varias fases de administración de contraste (fases arterial y venosa portal tardía). En pacientes con riesgo de carcinoma hepatocelular, la presencia de un nódulo de al menos 1 cm que demuestre realce durante la fase arterial y disminución del realce (lo que se conoce como «lavado») durante la fase venosa portal del contraste basta para establecer un diagnóstico radiológico de carcinoma hepatocelular (v. algoritmo diagnóstico en la figura 196-4). El realce arterial brillante de las lesiones de carcinoma hepatocelular durante los estudios de imagen con contraste se debe a la propensión de este tumor a parasitar el aporte sanguíneo de la arteria hepática, mientras que el parénquima hepático normal obtiene la mayor parte de su suministro de sangre de la vena porta. Esto da lugar a que los carcinomas hepatocelulares se «limpien» mientras el tejido hepático de fondo brilla durante la fase venosa portal posterior. La figura 196-5 muestra el realce arterial clásico (v. fig. 196-5A) y el lavado venoso portal (v. fig. 196-5B) de un

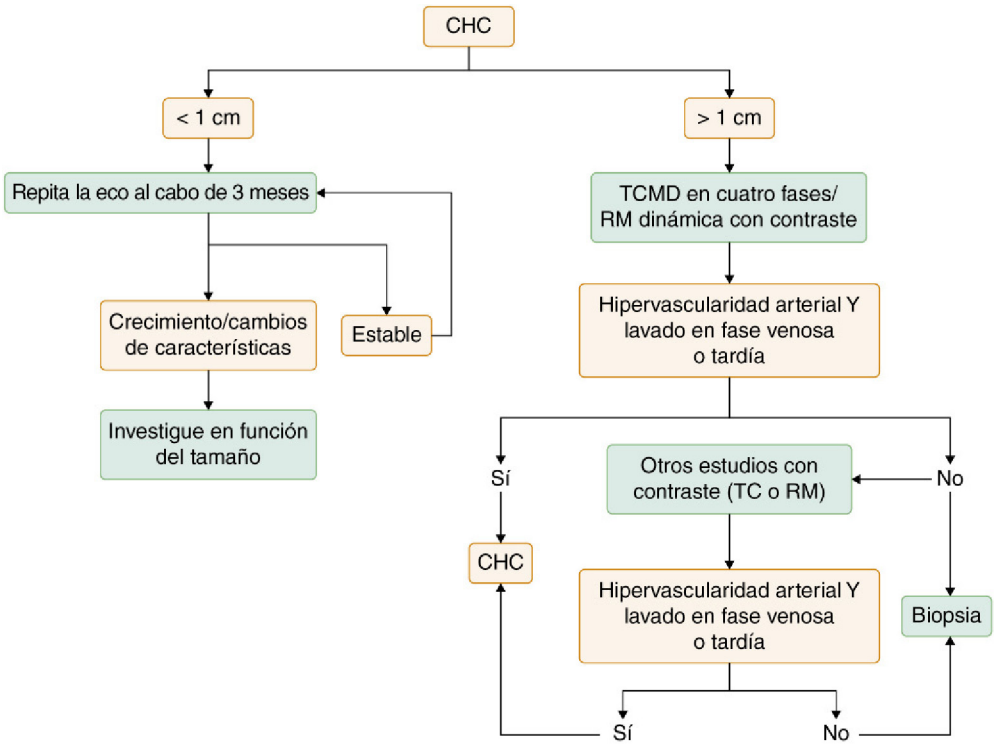

FIGURA 196-4. Algoritmo diagnóstico del carcinoma hepatocelular (CHC). Algoritmo diagnóstico de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) para los posibles casos de CHC. eco = ecografía; TCMD = TC multidetector; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada.

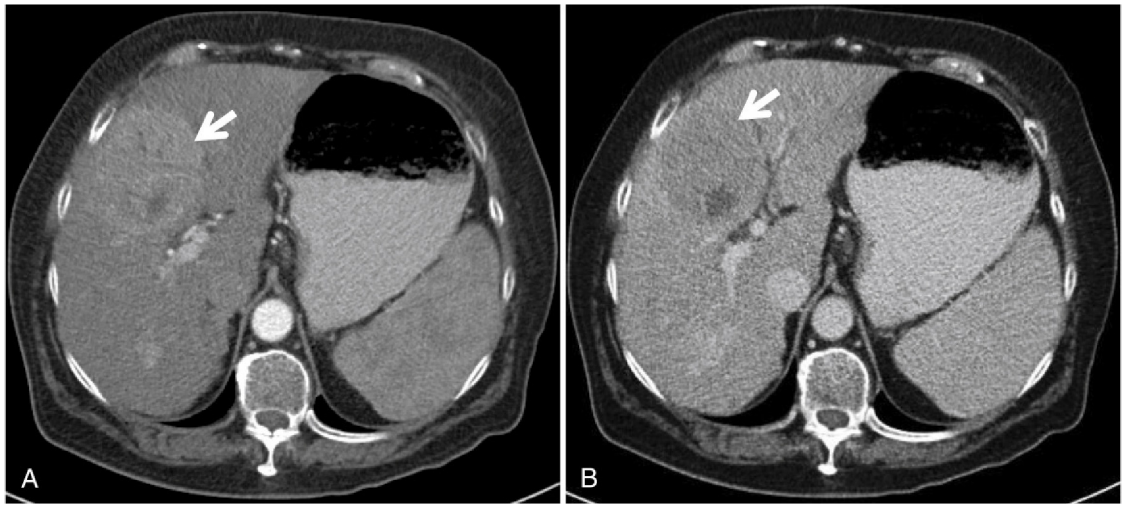

FIGURA 196-5. Diagnóstico por imagen del carcinoma hepatocelular. En esta tomografía computarizada con contraste del hígado de un paciente con carcinoma hepatocelular, un tumor localizado en el lóbulo hepático derecho muestra realce durante la fase arterial (*flecha blanca,* **A**) seguido de lavado durante la fase venosa portal (*flecha blanca,* **B**).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

carcinoma hepatocelular dentro de un hígado cirrótico. Cabe destacar que un aumento de la concentración de AFP no tiene la sensibilidad ni la especificidad necesarias para poder diagnosticar un carcinoma hepatocelular en pacientes cirróticos con una masa hepática. Está justificada una biopsia para confirmar el diagnóstico de carcinoma hepatocelular si no se observa realce arterial ni lavado venoso portal. En pacientes con lesiones pequeñas que pueden ser candidatos a la cirugía curativa o a un trasplante, hay que consultar con un hepatólogo y/o un cirujano hepático experimentado antes de realizar una biopsia percutánea, debido al riesgo de siembra tumoral (v. fig. 196-4).

Una vez que un paciente ha sido diagnosticado de un carcinoma hepatocelular basándose en el resultado de los estudios radiológicos y/o anatomopatológicos, hay que estadificar la extensión del proceso mediante imágenes transversales del tórax, el abdomen y la pelvis; mediciones de la AFP; y una gammagrafía ósea si se observan síntomas o signos de metástasis en huesos (como dolor óseo o aumento muy marcado de la fosfatasa alcalina). Para estadificar el carcinoma hepatocelular se requiere, además, un estudio exhaustivo de la función hepática subyacente, que condiciona el pronóstico y el tratamiento con independencia de la extensión del tumor. Se han ideado diferentes sistemas conjuntos de estadificación tumoral y puntuación de las hepatopatías, específicos para el cáncer hepatocelular, como el sistema de estadificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), la clasificación de Okuda y el sistema de puntuación Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), aunque no hay unanimidad acerca de la superioridad de uno o de otro.[6]

Otros tumores de hígado y de vías biliares

Cuando los pacientes no presentan factores conocidos de riesgo de carcinoma hepatocelular, o si no se observan las características de realce diagnóstico del carcinoma hepatocelular, se requiere confirmación histopatológica mediante biopsia o examen citológico para poder diagnosticar los tumores hepáticos. Sin embargo, como en aquellos casos en los que se sospecha un posible carcinoma hepatocelular, existe el problema de que se pueda producir una siembra tumoral en la trayectoria de la aguja durante la biopsia percutánea o endoluminal. Conviene derivar a los posibles candidatos a la cirugía a un centro especializado para que ayude en la evaluación diagnóstica.

Es preferible recurrir a técnicas endoluminales como el cepillado citológico mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, del inglés *endoscopic retrograde cholangiopancreaticogram*) o a la aspiración con aguja fina bajo control ecográfico endoscópico en aquellos pacientes en estadios precoces que pueden responder a la cirugía curativa o a un trasplante. Generalmente, la estadificación del cáncer de vías biliares y de otros tipos menos frecuentes de cáncer de hígado incluye la obtención de imágenes transversales del tórax, el abdomen y la pelvis. La presencia de una masa en la fosa vesicular puede ser indicio de cáncer primario de vesícula. A diferencia del carcinoma hepatocelular, los colangiocarcinomas muestran generalmente un realce progresivo durante la fase venosa portal de los estudios de imagen con contraste (figs. 196-6 y 196-7). Puede existir obstrucción biliar con atrofia del lóbulo hepático ipsolateral e hipertrofia contralateral, que a veces puede ocultar la identificación de la masa tumoral verdadera. En los tumores de vías biliares pueden estar elevados los marcadores tumorales CA-19-9 y antígeno carcinoembrionario (CEA), que pueden ayudarnos a monitorizar la respuesta al tratamiento, aunque las concentraciones pueden llevar a confusión si hay obstrucción biliar e hiperbilirrubinemia. Está indicada una endoscopia superior e inferior para descartar la existencia de metástasis en pacientes diagnosticados de colangiocarcinoma intrahepático, que por lo demás puede ser difícil de diferenciar de un proceso metastásico en los estudios radiológicos e histológicos. Puede estar indicada la colangiografía (por ERCP o colangiograma por resonancia magnética) con propósito diagnóstico y terapéutico (p. ej., para colocar una endoprótesis), especialmente si hay una obstrucción biliar. Se debe considerar la posibilidad de realizar una laparoscopia diagnóstica para descartar un proceso peritoneal antes de proceder a una laparotomía para practicar una resección curativa en pacientes recién diagnosticados de adenocarcinoma vesicular y colangiocarcinoma, debido a la propensión a que existan metástasis peritoneales radiológicamente ocultas, que podrían influir en la decisión de optar por la cirugía. Para la estadificación de las neoplasias de vías biliares y otros tumores hepáticos, se emplea el sistema tumor, ganglios *(nodes)*, metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer.

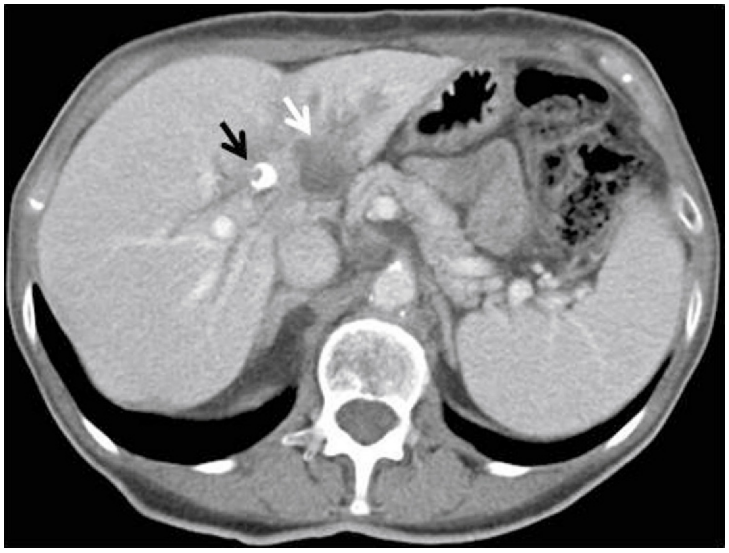

FIGURA 196-6. Diagnóstico por imagen del colangiocarcinoma. Esta tomografía computarizada con contraste durante la fase venosa portal muestra un colangiocarcinoma hiliar infiltrante (tumor de Klatskin) que se extiende dentro del lóbulo hepático izquierdo *(flecha blanca)* con una endoprótesis intrabiliar colocada *(flecha negra)*.

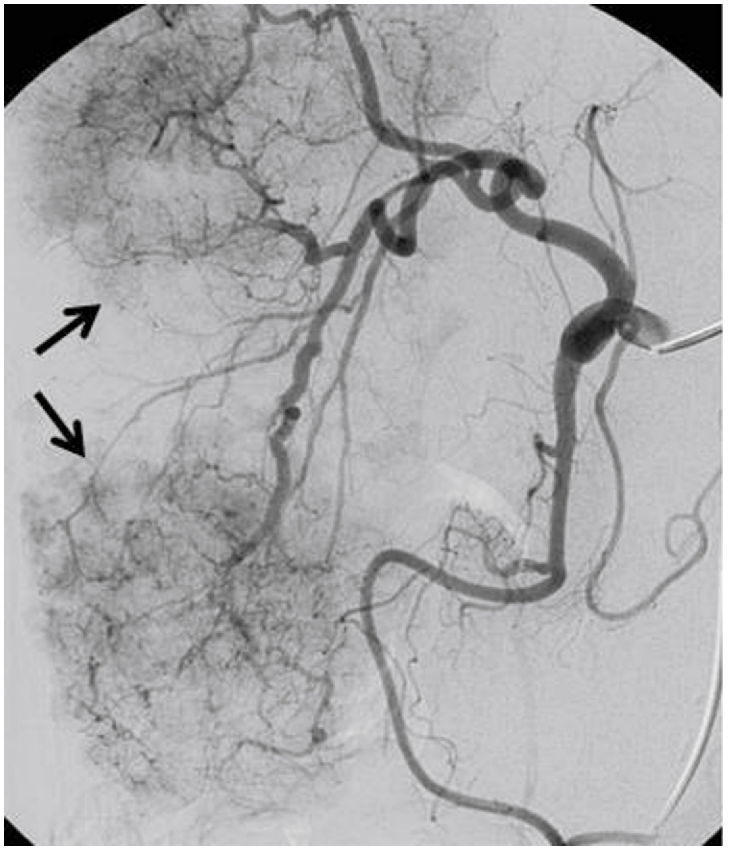

FIGURA 196-7. Quimioembolización transarterial (TACE) de un carcinoma hepatocelular. Esta angiografía de la arteria hepática común de una mujer de 42 años con hepatitis B muestra dos zonas diferentes de «rubor tumoral» que corresponden a sendas lesiones subyacentes de carcinoma hepatocelular *(flechas negras)* que fueron tratadas mediante TACE. (Por cortesía del Dr. Nicholas Fidelman, Department of Interventional Radiology, University of California, San Francisco.)

TRATAMIENTO

Tto

Consideraciones generales

Para tratar a los pacientes con tumores hepatobiliares, hay que actuar sobre el propio tumor y sobre la patología hepática subyacente. En pacientes con infección activa por el VHB o exposición previa a este conviene monitorizar estrechamente la función hepática y la carga viral; puede que haya que prescribir tratamiento antiviral para prevenir una reactivación, que podría producirse con el tratamiento inmunodepresor (cap. 35).[7] En el caso de los tumores hepáticos en pacientes con cirrosis, puede que haya que tratar las complicaciones de la hipertensión portal o la disfunción hepática (cap. 153). En los pacientes con tumores de vías biliares, la obstrucción biliar es una complicación habitual que obliga en muchos casos a la colocación endoscópica de una endoprótesis, al drenaje percutáneo o a la antibioterapia si se produce una colangitis. Dependiendo del grado de disfunción hepática, puede que haya que reajustar las dosis de quimioterapia y de los fármacos de apoyo.

Carcinoma hepatocelular

El tratamiento de los estadios iniciales del carcinoma hepatocelular depende del grado de disfunción hepática. En aquellos pacientes que mantienen la

booksmedicos.org

función hepática y no sufren una hipertensión portal significativa, la resección quirúrgica puede resultar curativa y es mejor que las opciones basadas en el uso de catéteres.[A2] Sin embargo, en los pacientes con hipertensión portal progresiva la cirugía proporciona resultados significativamente inferiores a los que se obtienen en pacientes sin hipertensión portal. En pacientes con contraindicaciones a la cirugía o unas previsiones inadecuadas de función hepática en el futuro, la ablación de tumores pequeños por medio de sondas que emiten señales de radiofrecuencia o microondas o con inyecciones de etanol puede proporcionar un control adecuado a largo plazo y a veces resulta curativa.

En pacientes con carcinoma hepatocelular en un estadio precoz según los criterios de Milán (una lesión ≤ 5 cm o hasta tres lesiones ≤ 3 cm cada una, sin indicios de invasión vascular o diseminación extrahepática), el trasplante hepático ortotópico representa un tratamiento aceptado con posibilidades de supervivencia a largo plazo, que permite obtener unos resultados similares a los de los pacientes que se someten a un trasplante por cirrosis sin cáncer. En algunos centros pueden aceptarse unos criterios extendidos con parámetros que incluyen tumores de mayor tamaño para un trasplante, acompañados a menudo de tratamientos dirigidos contra el hígado como la embolización o la ablación para controlar la carga tumoral durante el período de tiempo en el que los pacientes esperan para un trasplante.[8]

Normalmente, cuando la carga tumoral del carcinoma hepatocelular sobrepasa los criterios para el trasplante o la cirugía pero se limita al hígado (estadio intermedio BCLC), se utilizan técnicas dirigidas contra el hígado para retrasar la progresión y prolongar la supervivencia, aunque no es muy probable que esos tratamientos sean curativos. La técnica más utilizada es la quimioembolización transarterial (TACE, del inglés *transarterial chemoembolization*), que consiste en la infusión de material embólico, normalmente mezclado con quimioterápicos, a través de catéteres arteriales directamente a los tumores vasculares en el interior del hígado. En estudios clínicos aleatorizados se ha observado un efecto beneficioso de la TACE en términos de supervivencia en el carcinoma hepatocelular de estado intermedio.[A3] Todavía no se han definido claramente el material embólico y los quimioterápicos óptimos para la TACE. La radioembolización con itrio-90 unido a microesferas de vidrio o resina es otro tratamiento por vía arterial que puede utilizarse en el carcinoma hepatocelular en estadio intermedio.[9]

En pacientes con procesos avanzados caracterizados por afectación vascular la diseminación extrahepática, el tratamiento sistémico con sorafenib (un inhibidor multicinasa que actúa, entre otros, sobre la Raf cinasa e isoformas del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular) prolongó significativamente la supervivencia en comparación con un placebo en dos estudios clínicos aleatorizados en fase III.[A4,A5] Con los citotóxicos convencionales no se ha conseguido mejorar de manera significativa la supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular en comparación con muchas otras neoplasias, aunque en un estudio aleatorizado de sorafenib combinado con doxorubicina (un quimioterápico del grupo de las antraciclinas) comparado con el uso exclusivo de doxorubicina se observó una mejora aparente de la supervivencia con el tratamiento combinado.[10] Utilizando el tratamiento con sorafenib se consigue una prolongación absoluta de la supervivencia mayor en: 1) pacientes con infección subyacente por el VHC que en otros con infección subyacente por el VHB; 2) en poblaciones occidentales que en asiáticas, y 3) en pacientes con una función hepática Child-Pugh A que en aquellos con Child-Pugh B o peor, lo que pone de manifiesto la heterogeneidad clínica y biológica del carcinoma hepatocelular. En un estudio en fase III publicado recientemente, se comprobó que sorafenib era superior a sunitinib en términos de supervivencia global, y que además era menos tóxico, en pacientes con carcinoma hepatocelular.[A6]

Tumores de vías biliares

El tratamiento definitivo para los pacientes con tumores localizados de vías biliares,[11] incluido el cáncer de vesícula biliar, consiste en la resección quirúrgica. Los pacientes con colangiocarcinoma distal pueden necesitar una pancreatoduodenectomía de Whipple. En algunos centros escogidos pueden optar por el trasplante de hígado para tratar el colangiocarcinoma hiliar en estadio precoz tras la quimioterapia neoadyuvante y/o la quimiorradioterapia.[12] En el caso del cáncer vesicular, se recomienda practicar una colecistectomía con resección hepática en bloque y una linfadenectomía hepática portal en aquellos casos en los que se identifica una masa vesicular en los estudios de imagen o durante la cirugía. Previamente se puede realizar una laparoscopia de estadificación para descartar una carcinomatosis peritoneal oculta. En pacientes con cáncer vesicular en estadio precoz diagnosticado casualmente al analizar los hallazgos histopatológicos quirúrgicos tras una colecistectomía realizada por causas benignas, con tumores que no invaden más allá de la lámina propia (T1a) y con márgenes quirúrgicos negativos, el tratamiento puede limitarse exclusivamente a la observación. Aquellos pacientes en los que el tumor ha invadido la capa muscular (T1b) o ha penetrado más allá pueden requerir una resección hepática y una linfadenectomía adicionales, aunque es aconsejable derivarlos a un centro con experiencia en el tratamiento de tumores de vías biliares para su evaluación y tratamiento.[13]

En los pacientes con colangiocarcinoma y tumores vesiculares, tras la resección quirúrgica se suele prescribir tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o radioterapia cuando los pacientes están en unas condiciones aceptables, aunque carecemos de datos aleatorizados. Un extenso metaanálisis de 6.710 pacientes de 20 estudios parece indicar que las tasas de supervivencia aumentan cuando se utiliza quimioterapia, quimiorradioterapia o radioterapia adyuvantes.[14] Sin embargo, por otra parte, en un estudio aleatorizado en fase III en el que se compararon el tratamiento adyuvante con gemcitabina o fluorouracilo más ácido folínico y la mera observación en pacientes con tumores periampulares, no se pudo observar un efecto beneficioso del tratamiento adyuvante en un análisis de subgrupos de pacientes enrolados con un diagnóstico de tumores de vías biliares, aunque el pequeño tamaño de la muestra limitó la interpretación.[A7]

En pacientes con tumores avanzados de vías biliares que no eran candidatos a la resección, la quimioterapia combinada con gemcitabina más cisplatino permitió mejorar la supervivencia en comparación con el tratamiento exclusivo con gemcitabina en un estudio aleatorizado en fase III.[A8]

CUIDADOS TERMINALES

La mayoría de los pacientes diagnosticados de tumores hepatobiliares primarios sucumben al cáncer o a las complicaciones de este en un período de tiempo relativamente corto; por consiguiente, el tratamiento paliativo y los cuidados terminales desempeñan un papel integral en su tratamiento. Como en la mayoría de las neoplasias avanzadas, es muy importante controlar el dolor, tratar las náuseas y el estreñimiento y proporcionar apoyo familiar y social. Las metástasis óseas pueden necesitar radioterapia paliativa o medidas de estabilización. Los pacientes con tumores hepatobiliares en estadios avanzados, y en particular con carcinoma hepatocelular, están expuestos además a desarrollar complicaciones de hepatopatía terminal, como ascitis intratable, ictericia, prurito, encefalopatía, infecciones y hemorragias digestivas (cap. 135). Pueden necesitar tratamiento diurético, paracentesis terapéuticas y tratamiento endoscópico de las hemorragias gastrointestinales. En los tumores de vías biliares, la obstrucción biliar y la colangitis recidivante pueden necesitar también drenaje biliar endoscópico o percutáneo y antibioterapia como medidas paliativas. Una vez que los pacientes han progresado con los tratamientos anticancerosos convencionales y/o no son candidatos a más tratamiento anticanceroso debido a la extensión del proceso, a la disfunción hepática, al mal estado funcional o a las preferencias del paciente, puede ser aconsejable derivarlos a un hospital para enfermos terminales.

En EE. UU., el carcinoma hepatocelular se asocia a una gran disparidad asistencial en relación con el estatus de inmigrante, las minorías raciales o étnicas y el bajo nivel socioeconómico. Los profesionales de la salud deben conocer los problemas transculturales relacionados con el anuncio del diagnóstico, el control del dolor, el uso de tratamientos alternativos y la asistencia terminal. La tolerancia y/o la dependencia pueden complicar el tratamiento del dolor en pacientes con problemas de drogadicción activa o antecedentes de drogadicción (un factor de riesgo de carcinoma hepatocelular). En algunos casos, los pacientes y sus cuidadores pueden necesitar que los profesionales los tranquilicen antes de utilizar opiáceos u otros analgésicos para controlar el dolor debido a la preocupación por una posible adicción. Los especialistas en cuidados paliativos y los trabajadores sociales prestan importantes servicios auxiliares en la asistencia terminal de los pacientes con tumores hepatobiliares.

PREVENCIÓN

El cribado y la vigilancia del carcinoma hepatocelular permiten mejorar el pronóstico en poblaciones escogidas, aunque todavía no se ha establecido un papel claro para el cribado y la vigilancia rutinarios en poblaciones de riesgo, y esto sigue siendo motivo de controversia. Se ha demostrado igualmente que los programas de acción contra el VHB ayudan a reducir la incidencia. El tratamiento antiviral eficaz para las infecciones subyacentes por el VHB o el VHC en pacientes con hepatitis viral activa puede reducir el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular.[15-17,A9] La prevención y el tratamiento de los trastornos relacionados con el alcohol, la obesidad y otras alteraciones asociadas a la hepatopatía adiposa no alcohólica representan medidas adecuadas para mitigar los factores de riesgo de carcinoma hepatocelular y limitar la lesión hepática en curso, aunque los datos prospectivos sobre la reducción del riesgo de cáncer son limitados.

Disponemos de pruebas limitadas que permitan recomendar las medidas preventivas o el cribado para los tumores de vías biliares. En pacientes con colangitis esclerosante primaria y mayor riesgo de colangiocarcinoma se puede considerar la posibilidad de realizar un cribado periódico mediante pruebas de imagen o invasivas y mediciones séricas del marcador CA-19-9, aunque son muy limitados los datos que avalan esta opción.

PRONÓSTICO

Generalmente, el pronóstico de los pacientes con carcinoma hepatocelular y tumores de vías biliares es desfavorable. En los pacientes con carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma intrahepático, el índice de supervivencia general a los 5 años a través de todos los estadios es del 20% aproximadamente. En el reducido grupo de pacientes con carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma intrahepático diagnosticados con estadios localizados de la enfermedad, el índice de supervivencia relativa a los 5 años se acerca al 30%, aunque esta cifra es sustancialmente superior en los pacientes con estadios precoces que se someten a ablación curativa, cirugía o trasplante, y entre los que las tasas de supervivencia específica para la causa a los 5 años se aproximan generalmente al 60% o sobrepasan esa cifra.[18,19] En pacientes diagnosticados de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma en estadios avanzados, el índice de supervivencia a los 5 años desciende al 3% aproximadamente y la supervivencia general media es inferior a 1 año, con o sin tratamiento.

En pacientes con adenocarcinoma vesicular, el índice de supervivencia general a los 5 años es del 15% aproximadamente para todos los estadios, con unos índices elevados de recidiva metastásica incluso en aquellos con tumores resecables. Los pacientes con otros tipos más graves de tumores hepáticos como el carcinoma hepatocelular fibrolaminar, el hemangioendotelioma endotelioide hepático o el angiosarcoma hepático tienen un pronóstico muy heterogéneo, que generalmente se basa en datos muy limitados procedentes de series de casos retrospectivos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY, et al. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130:417-422.

A2. Yin L, Li H, Li AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol.* 2014;61:82-88.

A3. Liu Z, Gao F, Yang G, et al. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an up-to-date meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35:7407-7413.

A4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-390.

A5. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:25-34.

A6. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4067-4075.

A7. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA.* 2012;308:147-156.

A8. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1273-1281.

A9. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351:1521-1531.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

197

TUMORES RENALES, DE LA VEJIGA, DE LOS URÉTERES Y DE LA PELVIS RENAL

DEAN F. BAJORIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

DEFINICIÓN

Los cánceres renales son un grupo heterogéneo de neoplasias, en su mayor parte de origen epitelial y malignas. Tradicionalmente, el carcinoma de células renales se ha denominado carcinoma de células claras o hipernefroma y no corresponde a una entidad única. El carcinoma de células renales es más bien un conjunto de tumores malignos distintos, cada uno de los cuales guarda una estrecha relación entre sus características morfológicas y genéticas.[1] La Organización Mundial de la Salud reconoce estas diferencias biológicas e histológicas en su sistema de clasificación del cáncer renal (tabla 197-1). La capacidad metastásica, que depende del subtipo histológico, va desde el carcinoma de células claras convencional más virulento (65% de todos los tumores, pero responsables del 90% de las metástasis) al carcinoma cromófobo o papilar, de comportamiento más indolente (25% del total y responsables de solo el 10% de las metástasis) y hasta el oncocitoma benigno (10% de todos los tumores).

EPIDEMIOLOGÍA

En 2014 se diagnosticaron en EE. UU. más de 63.000 casos nuevos de tumores del riñón y de la pelvis renal, que causaron aproximadamente 13.000 muertes.[2] Estos tumores son la sexta neoplasia más frecuente en los hombres y la octava en las mujeres. El aumento de la incidencia del carcinoma renal se puede explicar en parte por la detección precoz como consecuencia de la utilización de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) abdominales para otros procesos médicos. La relación hombre:mujer es aproximadamente 2-3:1 y la incidencia es más alta en pacientes afroamericanos y mínima en asiáticos y habitantes de las islas del Pacífico. La edad media en el momento del diagnóstico es de 60-70 años. Además de la predisposición genética, los factores de riesgo asociados al carcinoma de células renales incluyen el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión y el consumo de diuréticos. En los fumadores existe un fenómeno dosis-respuesta tanto en hombres como en mujeres; el riesgo puede reducirse unos 20 años después de abandonar el hábito. Los obesos tienen un mayor riesgo de sufrir un carcinoma de células renales, que aumenta al hacerlo el índice de masa corporal. Aunque se ha descrito un aumento del riesgo al consumir diuréticos, esta asociación resulta difícil de diferenciar de la debida a la hipertensión. El carcinoma de células renales es más prevalente en pacientes con trastornos renales previos, como poliquistosis renales, riñones en herradura e insuficiencia renal crónica con hemodiálisis.

BIOPATOLOGÍA

El sistema de clasificación para el carcinoma renal permite una mejor comprensión de la célula de origen de los diversos subtipos y sus anormalidades cromosómicas (tabla 197-2). El clásico carcinoma de células claras supone aproximadamente el 65% de todos los tumores y se cree que se origina en el túbulo contorneado proximal. En general es un tumor solitario y bien delimitado, de color amarillo dorado por la existencia de abundantes lípidos en el citoplasma. Los tumores de más alto grado contienen

TABLA 197-1 CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS RENALES

BENIGNAS	MALIGNAS
Oncocitoma	Carcinoma de células claras (convencional)
Adenoma papilar (cromófilo)	Carcinoma papilar (cromófilo)
Adenoma metanéfrico	Carcinoma cromófobo
Adenofibroma nefrógeno	Carcinoma de conductos colectores
	Carcinoma medular
	Carcinoma mixto fusocelular y tubular
	Carcinoma de células renales, no clasificado

Modificado de Storkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* 1997;80:987-989.

TABLA 197-2 SUBTIPOS HISTOLÓGICOS, GENÉTICA Y SÍNDROMES

SUBTIPO HISTOLÓGICO	PORCENTAJE	DEFECTOS GENÉTICOS/ MOLECULARES PRINCIPALES	OTROS DEFECTOS GENÉTICOS/MOLECULARES	SÍNDROMES ASOCIADOS
Convencional (de células claras)	75	LOH 3p Mutación de 3p25 (VHL)	+5q, –8p, –9p, –14q Mutación *TP53*, expresión del oncogén *c-erB-1*	Von Hippel-Lindau CR hereditario
Papilar 1	5	Mutación del gen *C-Met* 7q31	Trisomía 7, –4q, –6q, –9p, –13q, +12, +16, +20	Carcinoma renal papilar hereditario (CRPH)
Papilar 2	10	Fumarato hidratasa 1q42	–9p, –11q, –14q, –17p, –21q Fusión de los genes *PRCC-TFE3*	Carcinoma renal en leiomiomatosis hereditaria (CRLH)
Cromófobo	5	Birt-Hogg Dubé 17p11	−1p, −2p, −6p, −13q, –21q, −Y Mutación *TP53*	Birt-Hogg Dubé
Oncocitoma	9,7	Birt-Hogg Dubé 17p11	−1, −Y, 11q reorganización	Oncocitoma familiar Birt-Hogg Dubé
Túbulo colector	0,4	−18, −Y	−1q, −6p, −8p, −11, −13q, −21q Expresión del oncogén *c-erB-1*	Carcinoma medular renal

Modificado de Zambrano N, Histopathology and molecular genetics of renal tumors. *J Urol.* 1999;162:1246-1258.

booksmedicos.org

carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma en estadios avanzados, el índice de supervivencia a los 5 años desciende al 3% aproximadamente y la supervivencia general media es inferior a 1 año, con o sin tratamiento.

En pacientes con adenocarcinoma vesicular, el índice de supervivencia general a los 5 años es del 15% aproximadamente para todos los estadios, con unos índices elevados de recidiva metastásica incluso en aquellos con tumores resecables. Los pacientes con otros tipos más graves de tumores hepáticos como el carcinoma hepatocelular fibrolaminar, el hemangioendotelioma endotelioide hepático o el angiosarcoma hepático tienen un pronóstico muy heterogéneo, que generalmente se basa en datos muy limitados procedentes de series de casos retrospectivos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY, et al. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130:417-422.

A2. Yin L, Li H, Li AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol.* 2014;61:82-88.

A3. Liu Z, Gao F, Yang G, et al. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an up-to-date meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35:7407-7413.

A4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-390.

A5. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:25-34.

A6. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4067-4075.

A7. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA.* 2012;308:147-156.

A8. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1273-1281.

A9. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351:1521-1531.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

197

TUMORES RENALES, DE LA VEJIGA, DE LOS URÉTERES Y DE LA PELVIS RENAL

DEAN F. BAJORIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

DEFINICIÓN

Los cánceres renales son un grupo heterogéneo de neoplasias, en su mayor parte de origen epitelial y malignas. Tradicionalmente, el carcinoma de células renales se ha denominado carcinoma de células claras o hipernefroma y no corresponde a una entidad única. El carcinoma de células renales es más bien un conjunto de tumores malignos distintos, cada uno de los cuales guarda una estrecha relación entre sus características morfológicas y genéticas.[1] La Organización Mundial de la Salud reconoce estas diferencias biológicas e histológicas en su sistema de clasificación del cáncer renal (tabla 197-1). La capacidad metastásica, que depende del subtipo histológico, va desde el carcinoma de células claras convencional más virulento (65% de todos los tumores, pero responsables del 90% de las metástasis) al carcinoma cromófobo o papilar, de comportamiento más indolente (25% del total y responsables de solo el 10% de las metástasis) y hasta el oncocitoma benigno (10% de todos los tumores).

EPIDEMIOLOGÍA

En 2014 se diagnosticaron en EE. UU. más de 63.000 casos nuevos de tumores del riñón y de la pelvis renal, que causaron aproximadamente 13.000 muertes.[2] Estos tumores son la sexta neoplasia más frecuente en los hombres y la octava en las mujeres. El aumento de la incidencia del carcinoma renal se puede explicar en parte por la detección precoz como consecuencia de la utilización de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) abdominales para otros procesos médicos. La relación hombre:mujer es aproximadamente 2-3:1 y la incidencia es más alta en pacientes afroamericanos y mínima en asiáticos y habitantes de las islas del Pacífico. La edad media en el momento del diagnóstico es de 60-70 años. Además de la predisposición genética, los factores de riesgo asociados al carcinoma de células renales incluyen el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión y el consumo de diuréticos. En los fumadores existe un fenómeno dosis-respuesta tanto en hombres como en mujeres; el riesgo puede reducirse unos 20 años después de abandonar el hábito. Los obesos tienen un mayor riesgo de sufrir un carcinoma de células renales, que aumenta al hacerlo el índice de masa corporal. Aunque se ha descrito un aumento del riesgo al consumir diuréticos, esta asociación resulta difícil de diferenciar de la debida a la hipertensión. El carcinoma de células renales es más prevalente en pacientes con trastornos renales previos, como poliquistosis renales, riñones en herradura e insuficiencia renal crónica con hemodiálisis.

BIOPATOLOGÍA

El sistema de clasificación para el carcinoma renal permite una mejor comprensión de la célula de origen de los diversos subtipos y sus anormalidades cromosómicas (tabla 197-2). El clásico carcinoma de células claras supone aproximadamente el 65% de todos los tumores y se cree que se origina en el túbulo contorneado proximal. En general es un tumor solitario y bien delimitado, de color amarillo dorado por la existencia de abundantes lípidos en el citoplasma. Los tumores de más alto grado contienen

TABLA 197-1 CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS RENALES

BENIGNAS	MALIGNAS
Oncocitoma	Carcinoma de células claras (convencional)
Adenoma papilar (cromófilo)	Carcinoma papilar (cromófilo)
Adenoma metanéfrico	Carcinoma cromófobo
Adenofibroma nefrógeno	Carcinoma de conductos colectores
	Carcinoma medular
	Carcinoma mixto fusocelular y tubular
	Carcinoma de células renales, no clasificado

Modificado de Storkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* 1997;80:987-989.

TABLA 197-2 SUBTIPOS HISTOLÓGICOS, GENÉTICA Y SÍNDROMES

SUBTIPO HISTOLÓGICO	PORCENTAJE	DEFECTOS GENÉTICOS/ MOLECULARES PRINCIPALES	OTROS DEFECTOS GENÉTICOS/MOLECULARES	SÍNDROMES ASOCIADOS
Convencional (de células claras)	75	LOH 3p Mutación de 3p25 (VHL)	+5q, –8p, –9p, –14q Mutación *TP53*, expresión del oncogén *c-erB-1*	Von Hippel-Lindau CR hereditario
Papilar 1	5	Mutación del gen *C-Met* 7q31	Trisomía 7, –4q, –6q, –9p, –13q, +12, +16, +20	Carcinoma renal papilar hereditario (CRPH)
Papilar 2	10	Fumarato hidratasa 1q42	–9p, –11q, –14q, –17p, –21q Fusión de los genes *PRCC-TFE3*	Carcinoma renal en leiomiomatosis hereditaria (CRLH)
Cromófobo	5	Birt-Hogg Dubé 17p11	−1p, −2p, −6p, −13q, –21q, −Y Mutación *TP53*	Birt-Hogg Dubé
Oncocitoma	9,7	Birt-Hogg Dubé 17p11	−1, −Y, 11q reorganización	Oncocitoma familiar Birt-Hogg Dubé
Túbulo colector	0,4	−18, −Y	−1q, −6p, −8p, −11, −13q, −21q Expresión del oncogén *c-erB-1*	Carcinoma medular renal

Modificado de Zambrano N, Histopathology and molecular genetics of renal tumors. *J Urol.* 1999;162:1246-1258.

booksmedicos.org

menos lípidos y glucógeno. La mitad de los tumores muestran un crecimiento acinar o sólido que comprende sábanas sólidas de células neoplásicas acompañadas de una rica red de capilares vasculares. Los carcinomas de células renales papilares representan el 7-14% de las neoplasias renales epiteliales primarias. La mayoría de los pacientes presentan inicialmente tumores unilaterales. En aproximadamente el 45% de los casos existe multifocalidad, sean lesiones bilaterales o multifocales en el mismo riñón. La mayoría de estos tumores muestran un amplio espectro morfológico, incluyendo áreas papilares, papilares-trabeculares y papilares-sólidas; también es frecuente encontrar áreas asociadas de necrosis. El patrón papilar clásico se caracteriza por discretas prolongaciones papilares recubiertas por células epiteliales neoplásicas que contienen un núcleo fibrovascular, que se observa con facilidad a bajo aumento. Estos tumores se dividen en lesiones de tipos 1 y 2, en base a sus características citológicas y diferencias genéticas. Los cánceres renales cromófobos constituyen hasta el 6-11% de los tumores epiteliales renales. De forma característica, estos tumores son solitarios y bien definidos pero no encapsulados. Los hallazgos histológicos típicos consisten en células redondeadas o poligonales grandes con límites celulares bien definidos y citoplasma basófilo pálido mezcladas con una población más pequeña de células poligonales con citoplasma eosinófilo. Estos tumores pueden ser de un tamaño muy grande en el momento del diagnóstico, habiéndose comunicado tumores resecables de hasta 23 cm de tamaño.

El carcinoma de células claras se caracteriza por la pérdida de material genético en el brazo corto del cromosoma 3 (3p) y mutaciones en el gen de von Hippel-Lindau *(VHL)*. En los enfermos afectados por la enfermedad de VHL, estas pérdidas y mutaciones se encuentran en prácticamente todos los casos. Los tumores esporádicos más frecuentes también presentan mutaciones somáticas e hipermetilación en la misma región en aproximadamente el 75-80% de los casos. Los tumores de células claras convencionales tienen una mutación en el gen *VHL*, que está inactivado por una mutación puntual o por silenciamiento epigenético del gen mediante metilación del promotor. La pérdida de *VHL*, responsable de la ubicuitinación y degradación del factor inducible por la hipoxia (HIF), permite la regulación al alza de los genes que responden a HIF y son responsables de la angiogénesis y el crecimiento celular. Dos de estos genes regulados al alza son el del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que son proteínas proangiogénicas que parecen inducir la neovascularización descrita en el carcinoma de células claras primario y metastásico. Los enfermos con VHL suelen tener tumores en edades precoces y a menudo múltiples. Otros tumores descritos en este síndrome son hemangioblastomas del sistema nervioso central, tumores neuroendocrinos pancreáticos, feocromocitomas, angiomas de retina y cistoadenomas epididimarios. La caracterización molecular más reciente del carcinoma de células renales demuestra la existencia de alteraciones en genes responsables del mantenimiento del estado de la cromatina, como *PBRM1*, el complejo de remodelación de la cromatina SWI/SNF (que incluye *ARID1A* y *SMARCA4*) y miembros de la vía P13K/AKT.[3]

La mayoría de los carcinomas de células renales papilares esporádicos se caracterizan por trisomías de los cromosomas 7 y 17 y por la pérdida del cromosoma Y. Los tumores de células renales cromófobos muestran pérdidas genéticas en los cromosomas 1 e Y, así como pérdidas cromosómicas combinadas que afectan a los cromosomas 1, 6, 10, 13, 17 y 21. El cáncer de células renales papilar hereditario es consecuencia de mutaciones de la línea germinal y activación del protooncogén *MET*, que se encuentra en el cromosoma 7p. Estas células poseen receptores aberrantes para el factor de crecimiento de hepatocitos, que no pueden desactivarse después de unirse al factor de crecimiento. Se ha observado igualmente una amplificación del gen *MET* somático aproximadamente en el 10% de los tumores renales papilares esporádicos. El carcinoma de células renales de la leiomiomatosis hereditaria se caracteriza por una alteración del gen de la fumarato hidratasa y se asocia a leiomiomas uterinos (más frecuentes) o leiomiosarcoma (menos frecuentes), nódulos cutáneos (leiomiomas) y carcinoma de células renales papilar de tipo 2, que suele ser solitario y produce metástasis en muchos casos. El síndrome de Birt-Hogg Dubé es un trastorno poco frecuente que se asocia predominantemente a tumores renales cromófobos, pero en el que pueden desarrollarse tumores de células claras y tumores cromófobos/oncocíticos. Este síndrome se caracteriza por el desarrollo de fibrofoliculomas, quistes pulmonares, neumotórax y tumores renales bilaterales. Se ha mapeado en 17p el gen asociado a este síndrome, que expresa una proteína nueva, la foliculina, cuya función no se ha caracterizado todavía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque el carcinoma renal muestra una alta tendencia a ocasionar metástasis y se asocia a síndromes paraneoplásicos, la mayoría de los pacientes están asintomáticos cuando se diagnostican. Históricamente, el carcinoma renal se caracterizaba por la tríada de presentación de hematuria, masa palpable y dolor, que aparecía hasta en el 10% de los enfermos. Sin embargo, durante la última década se ha producido un cambio de estadio, de forma que los tumores se detectan cada vez en estadios más precoces con el uso de las técnicas radiológicas abdominales por causas médicas no relacionadas en las series más recientes. Hasta el 48% de los tumores se descubren de este modo y menos del 5% de los pacientes tienen una masa palpable en el momento del diagnóstico. Los síntomas iniciales más frecuentes son anemia, pérdida de peso, malestar y anorexia (tabla 197-3). Los enfermos con carcinoma renal de células claras suelen tener síndromes paraneoplásicos asociados. La hipercalcemia se encuentra en aproximadamente el 20% de los casos y se puede deber a la secreción de hormona paratiroidea, del péptido similar a la hormona paratiroidea y de interleucina 6 (IL-6), que estimula la reabsorción del hueso por los osteoclastos. Otros síndromes asociados incluyen hipertensión, eritrocitosis secundaria a la producción ectópica de eritropoyetina y el infrecuente síndrome de Stauffer, en el cual los pacientes que no tienen metástasis hepáticas desarrollan alteraciones de las enzimas hepáticas, que se resuelven cuando se reseca el tumor primario quirúrgicamente.

TABLA 197-3 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN DEL CARCINOMA RENAL (EN ENFERMEDAD LOCALIZADA Y METASTÁSICA)

SIGNOS Y SÍNTOMAS	PORCENTAJE
Anemia	52
Insuficiencia hepática	32
Pérdida de peso	23
Hipoalbuminemia	20
Malestar general	19
Hipercalcemia	13
Anorexia	11
Trombocitosis	9
Sudoración nocturna	8
Fiebre	8
Hipertensión	3
Eritrocitosis	4
Escalofríos	3

Modificado de Kim HI, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol.* 2003;170:1742-1746.

DIAGNÓSTICO

La valoración completa de los pacientes con sospecha de cáncer debe incluir un hemograma completo, una bioquímica, una gammagrafía ósea y una TC torácica, abdominal y pélvica. La TC es el método más fiable para detectar y estadificar el carcinoma renal. La exploración «ideal» con TC para las masas renales se puede dividir en cuatro fases, que son las imágenes previas al contraste, la fase arterial (~25 s tras la inyección), la fase nefrógena (~90 s tras la inyección) y la fase excretora. Las fases más importantes de la visualización de los tumores renales son la anterior al contraste y la nefrógena, dado que estos tumores tienen una densidad baja que contrasta con el refuerzo uniforme del parénquima renal. La fase arterial es útil para identificar las arterias renales y pequeñas masas hipervasculares. La fase excretora permite valorar el sistema colector y la pelvis renal. La TC también ayuda en la detección de metástasis regionales. La TC tridimensional se puede hacer ahora en los casos en que se plantea una cirugía conservadora de nefronas o nefrectomía parcial. La ecografía o la RM permiten distinguir las lesiones renales benignas y malignas, y planificar el tratamiento. La ecografía es útil para distinguir las lesiones quísticas y las sólidas. La RM tiene la ventaja de visualizar tumores en pacientes con mala función renal en los que el contraste intravenoso puede estar contraindicado. La RM permite también definir cualquier trombo que se extienda a la vena renal o cava inferior. La angiorresonancia magnética puede determinar el número y la localización de las arterias renales en enfermos candidatos a la nefrectomía parcial. Una vez se ha completado la valoración, hay que valorar el estadio clínico con el sistema TNM (tumor, ganglios *[nodes]*, metástasis) (tabla 197-4).

TRATAMIENTO

Tto

Enfermedad localizada

El tratamiento histórico de los enfermos con todo tipo de carcinoma renal ha sido la nefrectomía radical. Los tumores que suelen ser elegidos para este tipo de tratamiento son tumores grandes, de localización central, que han sustituido a la mayor parte del parénquima renal normal, los tumores asociados a adenopatías regionales (de etiología benigna o maligna), los tumores que infiltran la vena cava inferior o la aurícula derecha y los tumores con metástasis antes de iniciar el tratamiento sistémico. La nefrectomía se puede realizar a través de una incisión en el flanco, transperitoneal o transtorácica. La glándula suprarrenal del mismo lado se extirpa también, pero la disección ganglionar regional es opcional y controvertida. Debido al aumento progresivo del porcentaje de tumores pequeños, se ha observado una disminución correspondiente del número de pacientes que se someten a nefrectomía radical con una supervivencia excelente a largo plazo.[4] Se puede recurrir a técnicas abiertas y laparoscópicas para practicar una nefrectomía parcial con el objeto de controlar el proceso y preservar la función

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 197-4 CLASIFICACIÓN TNM DEL CARCINOMA RENAL

CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM (TUMOR PRIMARIO, GANGLIOS Y METÁSTASIS)	
Tumor primario (T)	
TX	El tumor primario no se puede valorar
T0	Ausencia de evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤ 7 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T1a	Tumor ≤ 4 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T1b	Tumor de 4-7 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T2	Tumor > 7 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T2a	Tumor > 7 cm pero ≤ 10 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T2b	Tumor > 10 cm, limitado al riñón
T3	Tumor que se extiende a las venas principales o a tejidos perirrenales pero no infiltra la glándula suprarrenal homolateral ni se extiende más allá de la fascia de Gerota
T3a	Tumor que se extiende macroscópicamente dentro de la vena renal o sus ramas segmentarias (con capa muscular) o tumor que invade la grasa perirrenal y/o del seno renal pero confinado en la fascia de Gerota
T3b	Tumor que alcanza macroscópicamente la vena cava infradiafragmática
T3c	Tumor que alcanza macroscópicamente la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava
T4	Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota (incluyendo la extensión contigua a la glándula suprarrenal homolateral)
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No se pueden valorar los ganglios regionales
N0	Ausencia de metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)
Metástasis a distancia (M)	
Mx	Metástasis a distancia no valorables
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
AGRUPACIÓN POR ESTADIOS	
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3a N0 o N1 M0
	T3b N0 o N1 M0
	T3c N0 o N1 M0
Estadio IV	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	Cualquier T cualquier N M1

Tomado de *AJCC Staging Manual,* 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.

renal. La nefrectomía laparoscópica representa una alternativa mínimamente invasiva a la nefrectomía radical clásica. Utilizando la nefrectomía parcial en tumores de 7 cm o menos, ya sea con una técnica abierta o una técnica laparoscópica mínimamente invasiva, se consiguen unas tasas de control tumoral local y de supervivencia similares a las de la nefrectomía radical. La nefrectomía parcial reduce el riesgo de insuficiencia renal al cabo de un tiempo.[5] El hecho de que aproximadamente el 35% de los tumores renales corticales sean carcinomas papilares indolentes o carcinomas cromófobos respalda aún más la opción de la nefrectomía parcial.

Los carcinomas de células renales son resistentes a la radioterapia y a la quimioterapia citotóxica; debido a ello, estas modalidades no tienen ninguna aplicación en el tratamiento adyuvante tras la nefrectomía. No se ha demostrado que los inmunoterápicos y los fármacos aprobados que actúan sobre VEGF o el objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR), que tienen efectos beneficiosos en los procesos metastásicos, incrementen la supervivencia tras la nefrectomía.

Enfermedad metastásica

Aproximadamente el 30% de los pacientes con carcinoma renal presentan metástasis al diagnóstico y otro 20-30% de pacientes con tumores primarios resecados quirúrgicamente recidivan con metástasis. Las complicaciones de la enfermedad metastásica incluyen dolor por un tumor primario irresecable o por metástasis esqueléticas. La radioterapia se suele utilizar como tratamiento paliativo de metástasis óseas y en pacientes con múltiples metástasis cerebrales. La nefrectomía paliativa se utiliza en algunas ocasiones para conseguir un alivio de la sintomatología dolorosa. La extirpación quirúrgica del tumor se considera la base del tratamiento incluso en los pacientes con metástasis y ha mostrado prolongar la supervivencia de estos pacientes. La resección quirúrgica de las metástasis (metastasectomía) permite ampliar la supervivencia e incluso curar a un subgrupo de enfermos con metástasis. Los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de esta opción son los que consiguen un intervalo libre de enfermedad superior a 1 año y tienen metástasis solitarias, y los que presentan metástasis pulmonares. Se han descrito supervivencias más prolongadas cuando la metástasis solitaria afectaba al pulmón (hasta el 45%) e incluso al cerebro (hasta el 20%). El carcinoma renal es resistente a la mayor parte de los quimioterápicos convencionales y se observa respuesta en menos del 10% de los casos.

La inmunoterapia con IL-2 o IFN-α ha sido el tratamiento histórico habitual de los pacientes con enfermedad metastásica. La administración intravenosa de dosis altas de IL-2, un tratamiento potencialmente curativo, se debe hacer en pacientes hospitalizados por las graves toxicidades que asocia, incluida hipotensión, edema pulmonar, insuficiencia renal y toxicidad sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, la mayor parte de estas toxicidades son reversibles, se consiguen respuestas completas o parciales en el 15-20% de los casos, y el 4% de los enfermos consiguen una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo.[6] El tratamiento con IFN-α es menos tóxico que IL-2 y proporciona una tasa de respuesta global del 15% aproximadamente, pero no se observan beneficios sobre la supervivencia a largo plazo. Los efectos tóxicos reversibles del tratamiento con IFN-α son síntomas gripales, como fiebre, escalofríos, mialgias, ligera mielodepresión, y disfunción hepática leve.

El carcinoma de células renales ha sido un candidato idóneo para el desarrollo de fármacos que actúan sobre los efectos corriente abajo de las mutaciones *VHL*.[7] En estudios clínicos se han comprobado los efectos beneficiosos de los inhibidores de la tirosina cinasa (TKI), como el sunitinib,[A1] el axitinib,[A2] el pazopanib[A3] y el sorafenib,[A4] que bloquean las acciones de VEGF y PDGF; se ha aprobado el uso de todos ellos para el tratamiento de procesos metastásicos. Los efectos secundarios habituales consisten en cansancio, diarrea, hipertensión arterial y síndrome de mano-pie, un trastorno en el que se forman ampollas en las zonas de contacto. La combinación de IFN más bevacizumab (un anticuerpo que bloquea el receptor de VEGF) es mejor que IFN solo y también ha recibido la aprobación como tratamiento de primera línea.[A5] Entre los efectos secundarios cabe destacar la hipertensión arterial y un mayor riesgo de hemorragias. También se ha aprobado el uso de dos fármacos que actúan sobre la vía mTOR para tratar el carcinoma de células renales, tanto como tratamiento de primera línea como en aquellos pacientes cuyo proceso ha progresado a pesar del tratamiento con un TKI. El temsirolimús (un inhibidor de mTOR por vía intravenosa) mejora la supervivencia de los pacientes con tumores de mucho riesgo no tratados (aquellos que tienen más de tres factores de riesgo, v. más adelante).[A6] El everolimús, un inhibidor de mTOR por vía oral, mejora los resultados obtenidos en pacientes que han sido tratados anteriormente con sunitinib, sorafenib o bevacizumab.[A7] Los efectos secundarios habituales son cansancio, erupciones cutáneas y úlceras bucales.

PRONÓSTICO

Las tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión para los tumores corticales renales no metastásicos resecados varían considerablemente dependiendo de numerosos factores como la edad, el tamaño, el grado y el estado patológico (fig. 197-1; v. también e-figs. 197-1 a 197-3). El pronóstico empeora mucho en pacientes con una enfermedad más avanzada cuya supervivencia a largo plazo solo llega al 20% para pacientes estadio III y es del 5% o menor para el estadio IV. Dentro de los tipos histológicos más frecuentes de carcinoma renal, el pronóstico del carcinoma de células claras es menos favorable que el papilar; el pronóstico más favorable corresponde al carcinoma cromófobo. En los pacientes con enfermedad metastásica existen cinco características clínicas asociadas a una supervivencia más corta: un mal estado funcional, una concentración elevada de lactato deshidrogenasa, una baja concentración de hemoglobina, una calcemia elevada y la ausencia de nefrectomía previa. Se han definido tres grupos pronósticos, utilizando datos de pacientes tratados con inmunoterapia: 1) pronóstico favorable (ausencia de factores de riesgo) con una mediana de supervivencia de 20 meses; 2) pronóstico intermedio (uno o dos factores de riesgo) con una mediana de supervivencia de 10 meses, y 3) mal pronóstico (tres o más factores de riesgo) con una mediana de supervivencia de 4 meses. La inmunoterapia con IL-2 y la resección quirúrgica de las metástasis solitarias pueden prolongar la supervivencia a largo plazo de un pequeño porcentaje de pacientes con cáncer de células renales. Actualmente, el tratamiento estándar para los pacientes con procesos metastásicos consiste en la administración de fármacos que actúan sobre el VEGF y la vía mTOR.

booksmedicos.org

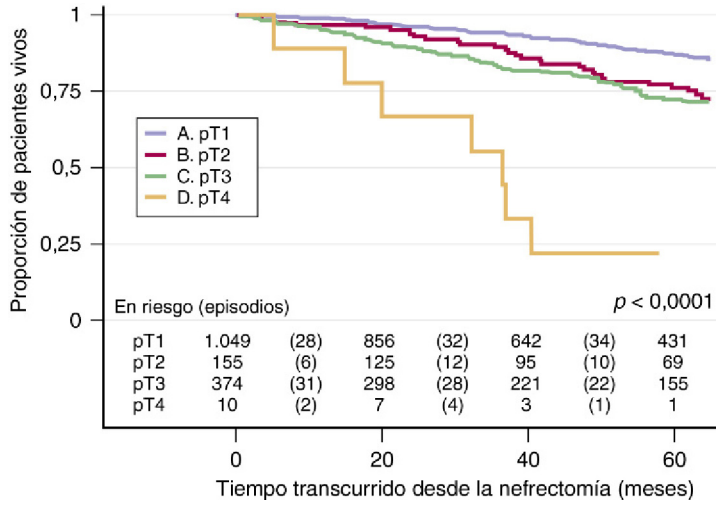

FIGURA 197-1. **Supervivencia global tras la resección del cáncer renal localizado de acuerdo con la clasificación patológica de los tumores (pT). La curva A corresponde a los tumores pT1; la curva B, a los tumores pT2; la curva C, a los tumores pT3, y la curva D, a los tumores pT4. (Las categorías «pT» corresponden a las categorías «T» del sistema de estadificación TNM que se muestran en la tabla 197-4.) (Tomado de Russo P, Jang TL, Pettus JA, et al. Survival rates after resection for localized kidneys cancer: 1989-2004. *Cancer.* 2008;113:84-96.)**

CÁNCER DE VEJIGA

DEFINICIÓN

Un espectro de tumores tiene origen en el revestimiento urotelial de la vejiga, la pelvis, los uréteres y la uretra, del cual el carcinoma de células transicionales es el más frecuente. La inmensa mayoría se origina en la vejiga y unos pocos lo hacen en la vía urinaria alta (pelvis renal y uréteres) y todavía menos frecuentemente en la uretra proximal. Aunque los carcinomas de células transicionales muestran una historia natural variable, tienen tendencia a la multifocalidad, altas frecuencias de recidivas y progresión a estadios histológicos más altos. Desde una perspectiva general, estos tumores se agrupan en tres grandes grupos: sin infiltración muscular, con infiltración muscular y metastásicos, y cada uno muestra diferencias en el comportamiento clínico, el pronóstico y el tratamiento primario. El objetivo del tratamiento primario de los tumores superficiales es evitar las recidivas y la progresión a estadios más avanzados. En los tumores que infiltran el músculo, el reto médico es integrar la cirugía, la quimioterapia y/o la radioterapia para mejorar la probabilidad de curación y reducir la morbilidad. En la enfermedad metastásica se suele usar la quimioterapia para aliviar los síntomas, aunque un subgrupo de enfermos se puede curar. Las probabilidades de curación a largo plazo dependen directamente del estadio y el grado y oscilan entre el 99% para los tumores Ta de grado bajo y hasta el 15% para los procesos metastásicos.

EPIDEMIOLOGÍA

En 2014 se diagnosticaron en EE. UU. unos 74.000 casos nuevos de cáncer vesical, y cabe esperar que aproximadamente 15.000 pacientes sucumbirán a su enfermedad. La proporción entre hombres y mujeres es 3:1, similar en todos los grupos raciales; es el cuarto cáncer más frecuente en los hombres. La supervivencia a los 5 años para todos los estadios es del 78%, lo que da lugar a una prevalencia muy alta (> 500.000 personas en EE. UU. viven con cáncer de vejiga); su prevalencia es dos veces mayor en los blancos que en los afroamericanos, y se observa con menos frecuencia en asiáticos. La inmensa mayoría de los pacientes (90%) tienen más de 50 años en el momento del diagnóstico, con un promedio de edad de 73 años en ese momento. Los hombres y las mujeres tienen un riesgo de desarrollar cáncer vesical a lo largo de su vida del 2,4%.

Los carcinógenos o sus metabolitos implicados en la carcinogenia del cáncer vesical son excretados en la orina y allí actúan de forma directa sobre el urotelio. Como el período de latencia desde la exposición inicial hasta el desarrollo del cáncer es de casi 20 años, resulta difícil establecer una relación causa-efecto definitiva entre un posible carcinógeno y el desarrollo de la enfermedad. El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el cáncer vesical, contribuye en apariencia a la mitad de los tumores en hombres y a un cuarto en mujeres. Una mayor duración de la exposición se asocia a un aumento del riesgo mayor que la intensidad de la exposición (en cigarrillos/día) en un período de tiempo más corto. En general, los fumadores tienen un riesgo relativo de dos a cuatro veces mayor de desarrollar un cáncer de vejiga que los no fumadores. Fumar se asocia a atipias celulares del urotelio; los individuos que no han fumado nunca muestran atipia en solo el 4% de los casos, a diferencia de una incidencia del 50% de atipias en fumadores.

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos, como la 2-naftilamina, el 4-aminobifenil y la bencidina, el benceno y los gases generados por la combustión se asocian a un aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Las profesiones que tienen más riesgo son los trabajadores del aluminio, los empleados de tintorerías, los fabricantes de conservantes y bifenilos policlorados y las personas que aplican pesticidas. Las arilaminas, que también están implicadas en la carcinogenia, se activan de forma metabólica a compuestos electrófilos mediante *N*-hidroxilación hepática por la citocromo P-450 IA2 y se desintoxican por *N*-acetilación; los estudios sugieren que los individuos con prototipos oxidadores rápidos y acetiladores lentos tienen un mayor riesgo. Las profesiones que se exponen más a las arilaminas, como los trabajadores de la industria de los tintes, el caucho o la fabricación de cueros, tienen un mayor riesgo de sufrir un cáncer vesical. La infección por *Schistosoma haematobium* potencia la formación de compuestos *N*-nitroso carcinogénicos y aumenta el riesgo de carcinomas epidermoides y de células transicionales de vejiga. Se ha descrito una asociación entre el carcinoma epidermoide (pero no el transicional) y la existencia de una infección urinaria crónica en pacientes parapléjicos o que tienen cálculos vesicales crónicos o portadores de sondas de Foley permanentes. El quimioterápico ciclofosfamida, cuando se usa de forma crónica, puede aumentar nueve veces el riesgo de cáncer vesical, y los compuestos que contienen fenacetina también se han relacionado con el desarrollo de tumores en pelvis renal y uréter.

BIOPATOLOGÍA

Los tumores uroteliales se producen en cualquier zona del tracto urinario, es decir, la pelvis renal, uréteres, vejiga y uretra. Más del 90% de los tumores uroteliales se originan en la vejiga, el 8% en la pelvis y el 2% restante entre los uréteres y la uretra. Los carcinomas transicionales representan el 90-95% de los tumores uroteliales y el resto son carcinomas epidermoides (queratinizantes) (3%), adenocarcinomas (2%) y tumores microcíticos (1%). Los tumores de histología mixta, que contienen principalmente carcinoma transicional con focos de diferenciación epidermoide, adenocarcinomatosa o neuroendocrina, son frecuentes. Los tumores epidermoides son más frecuentes en la uretra distal, mientras que el adenocarcinoma se origina sobre el resto embrionario del uraco en la cúpula vesical y en tejidos periuretrales. En las regiones de infección endémica por *S. haematobium* (como en Egipto), hasta un 40% de los tumores son carcinomas epidermoides. Otros tumores menos frecuentes de la vejiga son linfomas, sarcomas y melanomas.

La mayor parte (70-80%) de los carcinomas vesicales recién detectados se clasifican como tumores sin infiltración muscular, incluidos los tumores papilares exofíticos limitados a la mucosa (Ta), los que infiltran la lámina propia (T1) y el carcinoma *in situ* (CIS, que se llama también Tis). Los tumores sin infiltración muscular de vejiga se clasifican por lo general de acuerdo al sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud/International Society of Urologic Pathology (OMS/ISUP) como de bajo y de alto grado. Cuando no se especifica el sistema de clasificación, se utiliza un sistema numérico: bien diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2), mal diferenciado (G3) e indiferenciado (G4). La gradación es más importante para los tumores Ta no infiltrantes porque casi todos los tumores vesicales infiltrantes (T1 en adelante) son de alto grado. El Tis primario (CIS), sin un tumor Ta o T1 asociado, representa el 1-2% de todos los nuevos casos de tumor vesical. Con más frecuencia, se encuentra el Tis en presencia de múltiples tumores papilares, inmediatamente adyacentes a otra lesión o afectando a mucosa a distancia en la vejiga. El Tis es, por definición, una enfermedad de alto grado; está considerada como un precursor de tumores más invasivos, porque se desarrolla un tumor infiltrante en el 60% de los tumores no tratados en 5 años. Un tumor T1 es una neoplasia maligna agresiva e invasiva. Prácticamente todos los tumores T1 son de alto grado, y el 50% se asocian a Tis. El 50% de los pacientes recidivan en 1 año y el 90% lo hacen en 5 años. Solo una minoría de los tumores primarios han invadido ya en el momento del diagnóstico la muscular propia (T2), la grasa perivesical (T3) o los órganos adyacentes (T4); todos los tumores primarios en estadio T2 o superior son de alto grado.

La historia natural de los tumores uroteliales es recidivar en la misma localización o en otro lugar de la vía urotelial, en el mismo estadio o en otro más evolucionado. Varios estudios apoyan la idea de que estas recidivas son de origen clonal. Los tumores vesicales expresan en muchos casos (~80%) el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con menos frecuencia el receptor del factor de crecimiento Her2/Neu (~50-70%). Algunos estudios parecen indicar que la mayor expresión de estos receptores se asocia a un fenotipo más avanzado y/o más agresivo. El cáncer de vejiga tiene una tasa de mutación somática muy elevada (7,7 por megabase) en comparación con otras neoplasias, únicamente por detrás del cáncer de pulmón y el melanoma.[8] En el cáncer de vejiga están considerablemente mutados los genes modificadores epigenéticos *MLL2, ARID1A, KDM6A* y *EP300;* aproximadamente en el 75% los casos hay al menos una mutación inactivadora. También suelen estar mutados otros genes que regulan el ciclo celular, como *TP53* en el 49% de los tumores y *RB1* en el 13% de los tumores. En un número reducido de tumores se observan amplificaciones de *ERBB2, MDM2* y *EGFR,* que representan objetivos terapéuticos potenciales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hematuria es el síntoma inicial en el 80-90% de los carcinomas de vejiga, pero otros pueden presentar una infección urinaria. En los sujetos de más de 40 años que desarrollan hematuria se debe realizar una evaluación de la presencia de cáncer urotelial que incluya citología de sedimento de orina, cistoscopia y exploración con técnicas de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

imagen del tracto urinario mediante ecografía o TC. La detección selectiva en los sujetos asintomáticos de hematuria aumenta la probabilidad de diagnóstico de cáncer vesical en estadios precoces pero no mejora la supervivencia; por tanto, no se recomienda de forma rutinaria. La frecuencia y la nicturia son consecuencia de los síntomas irritativos o de una menor capacidad de la vejiga. El dolor, cuando aparece, refleja por lo general la localización del tumor vesical. El dolor abdominal bajo es consecuencia de una masa vesical, mientras que el dolor perineal o las molestias rectales se deben a la infiltración de la próstata o la pelvis por el tumor. Los tumores de la pelvis renal, el uréter o el orificio ureteral en la vejiga pueden producir hidronefrosis, reducción de la función renal y dolor en el flanco. Los enfermos con un tumor más avanzado pueden referir anorexia, pérdida de peso, fatiga o dolor por metástasis óseas. La exploración física no suele mostrar alteraciones, porque la mayor parte de los pacientes tienen tumores limitados al órgano.

DIAGNÓSTICO

La base del diagnóstico y la estadificación del carcinoma vesical es la valoración cistoscópica. El procedimiento incluye la exploración bajo anestesia para determinar la existencia de una masa palpable y, si existe, determinar si es móvil. Una masa tumoral no móvil indica que la enfermedad infiltra la pared vesical lateral, lo que presenta poca probabilidad de poder ser resecable. Se ha de recolectar orina para evaluar la presencia de células malignas. Se introduce el cistoscopio para inspeccionar la vejiga y detallar el tamaño, número, localización y patrón de crecimiento (papilar o sólido) de todas las lesiones. Todas las enfermedades visibles se deben someter a resección transuretral para determinar el subtipo histológico y la profundidad de la infiltración. La valoración adecuada, especialmente en tumores de gran tamaño que pueden ser invasivos, precisa la identificación del músculo en la muestra remitida para estudio anatomopatológico. En algunas ocasiones es preciso realizar biopsias repetidas de la zona resecada para garantizar que no existe invasión muscular, ya que la presencia de dicha invasión muscular hace precisa considerar la extirpación quirúrgica de la vejiga y no únicamente la resección endoscópica del tumor. Hay que obtener muestras de biopsia de regiones de eritema para descartar un CIS. Hay que inspeccionar la uretra mientras se extrae el cistoscopio y obtener biopsias si está clínicamente indicado. Los pacientes con un resultado positivo en la citología pero sin un tumor aparente dentro de la vejiga deben someterse a un sondaje retrógrado selectivo de los uréteres hasta las pelvis renales para descartar posibles lesiones en vías urinarias altas.

La decisión de realizar estudios de imagen del abdomen o la pelvis depende de los resultados de la cistoscopia y el aspecto histológico del tumor. Una urografía por TC o RM permite evaluar las vías urinarias altas, y una TC o una RM permiten determinar si un tumor se extiende a la grasa perivesical (T3), la próstata o la vagina (T4) y si están afectados los ganglios regionales (N+). Cuando existan tumores grandes e infiltrantes, la estadificación para valorar la presencia de metástasis se puede realizar con una TC abdominal o pélvica, una radiografía de tórax y una gammagrafía ósea.

Todos los pacientes con carcinoma vesical o de localizaciones relacionadas se estadifican con el sistema TNM (tumor, ganglios y metástasis) propuesto por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) (tabla 197-5). El sistema TNM clasifica la profundidad de la invasión del tumor primario, las metástasis en los ganglios linfáticos en la pelvis (o en el retroperitoneo en las neoplasias del tracto urinario superior) de acuerdo al número y tamaño de los ganglios linfáticos afectados, ganglios linfáticos de otras localizaciones no regionales y afectación visceral en cualquier localización por la neoplasia.

TABLA 197-5 DEFINICIONES TNM PARA LOS CÁNCERES DE VEJIGA, URÉTER Y PELVIS RENAL

TUMORES PRIMARIOS DE VEJIGA (T)	
TX	El tumor primario no se puede valorar
T0	Ausencia de evidencia de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no infiltrante
Tis	Carcinoma *in situ* (es decir, tumor plano)
T1	Tumor que invade los tejidos conjuntivos subepiteliales
T2	Tumor que invade la capa muscular
pT2a	El tumor invade la capa muscular propia (mitad interna) sin invadir el músculo
pT2b	Tumor que invade la capa profunda de la capa muscular (mitad externa)
T3	Tumor que infiltra los tejidos perivesicales
pT3a	A nivel microscópico
pT3b	A nivel macroscópico (masa extravesical)
T4	Tumor que invade alguna de las siguientes estructuras: estroma prostático, vesículas seminales, útero, vagina, pared de la pelvis, pared abdominal
T4a	Tumor que infiltra la próstata, el útero o la vagina
T4b	Tumor que infiltra la pared pélvica o la pared abdominal
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES PARA LOS TUMORES UROTELIALES DE LA VEJIGA (N)	
NX	No se pueden valorar los ganglios regionales
N0	Ausencia de metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático regional en la pelvis verdadera (hipogástrico, obturador, ilíaco externo o presacro)
N2	Múltiples metástasis en ganglios linfáticos regionales en la pelvis verdadera (hipogástricos, obturadores, ilíacos externos o presacros)
N3	Metástasis en ganglios linfáticos en los ganglios linfáticos ilíacos primitivos
TUMORES PRIMARIOS DEL URÉTER Y DE LA PELVIS RENAL (T)	
TX	El tumor primario no se puede valorar
T0	Ausencia de evidencia de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no infiltrante
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor que infiltra los tejidos conjuntivos subepiteliales
T2	Tumor que infiltra el músculo
T3	(Para la pelvis renal exclusivamente) Tumor que infiltra la muscular hasta alcanzar la grasa periférica o el parénquima renal
T3	(Para el uréter exclusivamente) Tumor que infiltra más allá de la muscular hasta llegar a la grasa periureteral
T4	Tumor que infiltra órganos adyacentes o atraviesa el riñón hacia la grasa perirrenal
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES PARA LOS TUMORES UROTELIALES (N) DEL URÉTER Y DE LA PELVIS RENAL	
NX	No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático regional ≤ 2 cm de diámetro máximo
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático regional > 2 cm pero ≤ 5 cm de diámetro máximo o bien metástasis en múltiples ganglios linfáticos de ≤ 5 cm de diámetro máximo
N3	Metástasis en un ganglio linfático > 5 cm de diámetro máximo
METÁSTASIS A DISTANCIA PARA LOS TUMORES UROTELIALES (M)	
MX	Metástasis a distancia no valorables
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
AGRUPACIÓN POR ESTADIOS DEL AJCC PARA EL CÁNCER VESICAL	
0a	Ta, N0, M0
0is	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2a, N0, M0
	T2b, N0, M0
III	T3a, N0, M0
	T3b, N0, M0
	T4a, N0, M0
IV	T4b, N0, M0
	Cualquier T, N1-3, M0
	Cualquier T, cualquier N, M1
AGRUPACIÓN POR ESTADIOS DEL AJCC PARA EL CÁNCER DE LA PELVIS RENAL Y DEL URÉTER	
0a	Ta, N0, M0
0is	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0
IV	T4, N0, M0
	Cualquier T, N1, M0
	Cualquier T, N2, M0
	Cualquier T, N3, M0
	Cualquier T, cualquier N, M1

Tomado de *AJCC Staging Manual,* 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tumores sin infiltración muscular

El tratamiento convencional de los tumores sin infiltración muscular es la resección completa mediante endoscopia. En la mayor parte de los pacientes se desarrollan nuevos tumores y el 30% evolucionan a estadios más avanzados, lo que obliga a realizar una vigilancia expectante cada 3 meses con cistoscopia y citología de orina y repetir la resección transuretral cuando exista indicación. El tratamiento adicional en forma de tratamiento intravesical adyuvante dependerá del número de lesiones, tamaño, profundidad de la invasión y número de tumores previos en el paciente. El tratamiento intravesical profiláctico o adyuvante está indicado cuando el paciente ha mostrado una tendencia repetida al desarrollo de nuevas lesiones vesicales o tiene un alto riesgo de recidiva o progresión *de novo.* El tratamiento intravesical no está indicado en el primer tumor Ta de bajo grado. Los casos de alta recurrencia y progresión que son indicación de tratamiento intravesical son las lesiones multifocales o grandes, lesiones papilares de alto grado, tumores T1, CIS o una combinación de estas lesiones. Este tratamiento no se recomienda nunca en tumores que infiltran el músculo porque los fármacos que se instilan dentro de la vejiga no penetran más que unas pocas capas de células. Cuando ha pasado tiempo suficiente para que cicatrice la resección endoscópica, se suele comenzar el tratamiento intravesical con bacilo Calmette-Guérin (BCG) una vez a la semana durante 6 semanas, seguido de un protocolo de mantenimiento prolongado.[9] En algunas ocasiones, cuando el BCG está contraindicado, se utilizan otros agentes quimioterapéuticos y citocinas. El resultado del tratamiento se valora con evaluaciones a los 3 y 6 meses tras el tratamiento para determinar si la vejiga está libre de tumor. En el caso de enfermedad persistente se puede recomendar repetir el ciclo de BCG o incluso una cistectomía inmediata. La irritación urotelial puede producir toxicidad vesical, como irritabilidad o espasmos vesicales, hematuria y dolor a la micción; una complicación poco frecuente es que se desarrolle una tuberculosis sistémica y se tenga que realizar tratamiento sistémico de la misma (cap. 324). El BCG es muy eficaz para erradicar el Tis y el 70% de los pacientes siguen libres de enfermedad al año, y el 40%, a los 10 años. Algunos tumores seleccionados de uréter y pelvis renal pueden ser tratados con una resección ureteroscópica, en algunos casos mediante la instilación del BCG por la pelvis renal o con una nefroureterectomía. Los tumores de la uretra prostática se tratan con una cistoprostatectomía, sobre todo si es imposible conseguir una resección completa.

Tumores que infiltran el músculo

En los pacientes con tumores que invaden la muscular propia, el tratamiento habitual en EE. UU. es la cistectomía radical con linfoadenectomía pélvica por el alto riesgo de que el tumor llegue a la grasa perivesical o los ganglios regionales. Se realiza también una prostatectomía en los hombres, y en las mujeres se debe resecar la uretra, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios y la pared anterior de la vagina. El flujo de orina se puede dirigir a través de un conducto de derivación o a un reservorio continente. Con la derivación se consigue drenar la orina de forma directa desde los uréteres hasta un asa de intestino delgado, que se anastomosa de forma directa sobre la superficie cutánea sin reservorio interno, con lo que la orina queda recogida en el dispositivo externo. Otra alternativa es crear un reservorio continente de baja presión a partir de un segmento destubularizado de intestino unido a la pared abdominal con un estoma continente, que el paciente puede autosondarse a intervalos regulares. Los reservorios de baja presión se pueden anastomosar también con la uretra, lo que generaría una neovejiga ortotópica interna y permitiría al paciente orinar a través de la uretra. La linfoadenectomía pélvica estándar incluye a los ganglios ilíacos comunes distales, ilíacos externos, obturadores e hipogástricos; existe una asociación entre una mayor supervivencia y menor recurrencia local y un mayor número de ganglios linfáticos extirpados. Las complicaciones de la cistectomía incluyen infecciones urinarias de repetición, acidosis hiperclorémica, cálculos de oxalato, incontinencia e impotencia. Una medida estándar en los pacientes con cáncer vesical que invade el músculo consiste en combinar la cirugía con quimioterapia perioperatoria.[10] La quimioterapia neoadyuvante antes de la cistectomía por cáncer vesical con invasión muscular mejora la supervivencia.[A8] Este beneficio sobre la supervivencia solo se consigue con las combinaciones basadas en cisplatino, que precisan que el paciente tenga una función renal normal y un buen estado funcional. Algunos médicos prefieren realizar una cistectomía inmediata seguida de quimioterapia adyuvante en aquellos tumores que tienen un riesgo muy alto de recidiva. Sin embargo, no disponemos de datos de estudios retrospectivos aleatorizados que respalden esta medida frente a los efectos beneficiosos demostrados que tiene la quimioterapia neoadyuvante sobre la supervivencia. La cistectomía radical permite controlar el proceso a largo plazo en el 75-80% de los pacientes con lesiones confinadas en la vejiga; aproximadamente en el 50% de los pacientes con tumores que se extienden a los tejidos perivesicales; y hasta en un tercio de los pacientes con afectación de los ganglios regionales. Son muy frecuentes las metástasis en los ganglios pélvicos a pesar de una TC preoperatoria normal. La disección de los ganglios pélvicos bilaterales junto con la cistectomía mejora la supervivencia.[11] Algunos pacientes prefieren un tratamiento no quirúrgico, como la radioterapia, para poder conservar la vejiga urinaria, en lugar de someterse a una cistectomía. La radioterapia con quimioterapia de sensibilización es preferible a la radioterapia sola, ya que permite controlar mejor el tumor.[A9] Los mejores candidatos para esta opción son los pacientes con una lesión solitaria en estadio precoz y sin signos de hidronefrosis. Este tratamiento triple para preservar la vejiga requiere en primer lugar una resección transuretral casi completa, seguida de quimioterapia y radioterapia concomitantes. Los tratamientos de haz externo suelen administrarse en cinco fracciones diarias por semana, en dosis de 2-2,5 Gy, hasta una dosis terapéutica total de 65 Gy aproximadamente. Entre los efectos tóxicos cabe citar inflamación de la piel, impotencia, cansancio y síntomas de irritación vesical e intestinal; es poco frecuente observar proctitis persistente. En estos casos, la cistectomía se reserva para aquellos pacientes que no han mostrado una respuesta completa. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años con esta técnica es del 50%, y la mayoría de los pacientes mantienen una función vesical normal.

Enfermedad metastásica

Los pacientes con enfermedad metastásica se tratan principalmente con quimioterapia. El tratamiento de referencia es la quimioterapia basada en cisplatino y los dos regímenes de tratamiento más empleados son gemcitabina más cisplatino (GC) y el régimen de cuatro fármacos de metotrexato, vimblastina, doxorubicina y cisplatino (MVAC); se administran seis ciclos de tratamiento en un período de 6 meses. La toxicidad que se observa con más frecuencia es anemia, trombocitopenia, fiebre por neutropenia, mucositis y fatiga. La toxicidad más observada incluye anemia, trombocitopenia, fiebre neutropénica y fatiga. El régimen GC de dos fármacos se tolera mejor y se asocia a toxicidades menos graves que MVAC. La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con ambos regímenes es de aproximadamente unos 14 meses y la tasa de supervivencia a los 5 años es de un 15% o inferior. Los pacientes con buen estado funcional y metástasis limitadas a los ganglios linfáticos (es decir, sin metástasis viscerales) presentan la mayor probabilidad de respuesta y una posibilidad de supervivencia a los 5 años libre de enfermedad del 20 al 33%.[12] La adición de paclitaxel a la pareja GC no ha logrado mejorar la supervivencia de todos los pacientes con cáncer vesical metastásico, pero puede combinarse con la cirugía posquimioterapia en pacientes con metástasis locales-regionales, consiguiendo la curación a largo plazo.[13] Basándose en la gran vascularización del cáncer vesical y en estudios previos que parecen confirmar los efectos beneficiosos de bevacizumab (que bloquea los efectos de VEGF), se está llevando a cabo un estudio aleatorizado intergrupo nacional para comparar la pareja GC más bevacizumab o un placebo.[14] Existen numerosos trastornos médicos que pueden impedir la quimioterapia a base de cisplatino.[15] A los pacientes con alteraciones de la función renal se los trata con quimioterapia a base de carboplatino en lugar de cisplatino, ya que es menos tóxico para los riñones. El tratamiento estándar para los pacientes en los que está contraindicado el cisplatino consiste en carboplatino más gemcitabina.[A10]

PRONÓSTICO

El cáncer de vejiga es una enfermedad frecuente pero heterogénea. Las lesiones de grado 1 sin infiltración muscular Ta se tratan con facilidad mediante la mera resección endoscópica y casi nunca evolucionan. En el otro extremo del espectro de la enfermedad sin infiltración muscular, los carcinomas *in situ* de células transicionales agresivos precisan inmunoterapia intravesical con BCG, además de la resección endoscópica. Este tratamiento intravesical puede reducir de una forma importante la recidiva y progresión, con una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 60%. La enfermedad con invasión muscular se cura con una mayor frecuencia mediante una estrategia combinada de quimioterapia sistémica para las micrometástasis seguida de cistectomía y linfoadenectomía pélvica; las tasas de curación de los tumores T2 pueden ser de hasta el 80% con esta modalidad de tratamiento múltiple. Las estrategias con preservación vesical que se asocian a una mejor calidad de vida son posibles si se utiliza radioterapia externa. El carcinoma vesical con metástasis es un tumor maligno de rápido crecimiento y con frecuencia mortal; a pesar de la quimioterapia agresiva, solamente un pequeño porcentaje de los pacientes están libres de enfermedad a los 5 años (~15%).

CÁNCERES DE LA PELVIS RENAL Y LOS URÉTERES

Aproximadamente el 10% de los carcinomas de células transicionales afectan a los uréteres y la pelvis renal. Estos tumores pueden aparecer *de novo* o sobre tumores previos; el riesgo de que un paciente con carcinoma *in situ* multifocal de la vejiga desarrolle un tumor de la vía urinaria proximal se aproxima al 25% a los 10 años. Estos tumores se parecen morfológicamente a los vesicales y se comportan igual. La hematuria es el síntoma inicial más frecuente, aunque los enfermos con tumores mayores y/u obstrucción del uréter (o ambos) pueden referir dolor en el flanco. La TC o la RM se utilizan para estadificar la enfermedad primaria y detectar metástasis regionales. Los tumores ureterales de bajo grado se tratan mediante endoscopia, pero los tumores de bajo grado se suelen tratar mediante una nefroureterectomía. A diferencia de la cistectomía, no se realiza de forma rutinaria una linfoadenectomía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En los tumores de pelvis renal se realiza la nefroureterectomía por el alto riesgo de que existan tumores multifocales por toda la vía alta y la incapacidad de controlar el muñón ureteral con precisión. La quimioterapia sistémica se utiliza en pacientes con tumores primarios no resecables, ganglios regionales o tumores recidivantes. Los carcinomas de células transicionales del tracto superior se clasifican de acuerdo con el sistema TNM (v. tabla 197-5). El tratamiento de la enfermedad evolucionada no quirúrgica se realiza con quimioterapia, y estos tumores uroteliales presentan la misma sensibilidad a la quimioterapia que el carcinoma renal, con tasas de respuesta y de supervivencia a los 5 años similares. En los pacientes con función renal normal se utiliza quimioterapia basada en cisplatino. Cuando existe insuficiencia renal por obstrucción, nefroureterectomía previa o comorbilidades médicas, estaría indicada quimioterapia basada en carboplatino.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115-124.
A2. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:1931-1939.
A3. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369:722-731.
A4. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3312-3318.
A5. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370:2103-2111.
A6. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2271-2281.
A7. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372:449-456.
A8. International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol. 2011;29:2171-2177.
A9. James 1 ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1477-1488.
A10. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30:191-199.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

198 CÁNCER DE MAMA Y TRASTORNOS BENIGNOS DE LA MAMA

NANCY E. DAVIDSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El cáncer de mama invasivo, el cáncer no cutáneo más frecuente en mujeres en EE. UU., afectó en 2014 a aproximadamente 232.000 mujeres y dio lugar a 40.000 muertes. La incidencia y la mortalidad del cáncer de mama parecen estar disminuyendo en EE. UU. y en regiones de Europa Occidental. Esta disminución parece deberse a la detección precoz mediante mamografías de despistaje y el uso extendido del tratamiento sistémico adyuvante, así como al menor uso de tratamiento hormonal sustitutivo.

CÁNCER DE MAMA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Se han identificado múltiples factores de riesgo de sufrir cáncer de mama (tabla 198-1). El factor de riesgo principal es el sexo. El cáncer de mama es una enfermedad que afecta principalmente a las mujeres, aunque se presenta en los hombres con una incidencia de alrededor del 1% de la observada en las mujeres. Un segundo factor de riesgo fundamental es la edad. Alrededor del 75% de los casos de cáncer de mama en EE. UU. se diagnostican en mujeres de más de 50 años de edad.

Los antecedentes familiares son un tercer factor de riesgo fundamental. Alrededor del 20% de los cánceres de mama se presentan en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama el mayor riesgo se asocia con el diagnóstico del cáncer de mama en los familiares de primer grado menores de 50 años de edad. El 5-8% de los casos de cáncer de mama ocurren en familias de alto riesgo. Se han identificado varios síndromes de cáncer de mama familiares con alteraciones moleculares asociadas. Uno de los más importantes es el síndrome de cáncer de mama y ovario, que se relaciona con mutaciones en las células germinales de los genes de susceptibilidad del cáncer de mama, *BRCA1* y *BRCA2*. Estas mutaciones se heredan de modo autosómico dominante y por tanto pueden transmitirse a través de la línea materna o paterna. Los estudios exhaustivos sugieren que una mutación en la línea germinal en cualquiera de estos genes se asocia con un riesgo del 50-85% de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida. En la actualidad, el estudio de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* se considera un estudio estándar en las mujeres con características clínicas sugestivas de un síndrome de cáncer de mama hereditario, entre las que se encuentran la existencia de múltiples familiares con cáncer de ovario o cáncer de mama de comienzo temprano, cáncer de mama bilateral o ascendencia judía askenazí. Antes de realizar el estudio se debe informar cuidadosamente acerca de las implicaciones de un resultado positivo o negativo de la prueba y de las limitaciones de la misma.

TABLA 198-1 FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA

FACTOR DE RIESGO	RIESGO RELATIVO
Cualquier enfermedad mamaria benigna	1,5
Tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico (estrógenos con progestágenos)	1,5
Menarquia antes de los 12 años	1,1-1,9
Ingesta de alcohol moderada (dos o tres bebidas/día)	1,1-1,9
Menopausia después de 55 años	1,1-1,9
Aumento de la densidad ósea	1,1-1,9
Estilo de vida sedentario y falta de ejercicio	1,1-1,9
Enfermedad mamaria proliferativa sin atipia	2
Edad en el primer parto > 30 años o nulípara	2-4
Familiar de primer grado con cáncer de mama	2-4
Obesidad posmenopáusica	2-4
Clase socioeconómica alta	2-4
Antecedentes personales de cáncer de ovario o endometrio	2-4
Radiación torácica importante	2-4
Aumento de la densidad mamaria en la mamografía	2-4
Edad avanzada	> 4
Antecedentes personales de cáncer de mama (*in situ* o invasivo)	> 4
Enfermedad mamaria proliferativa con atipia	> 4
Dos familiares de primer grado con cáncer de mama	5
Hiperplasia atípica y familiar de primer grado con cáncer de mama	10

Otros síndromes de cáncer hereditario (cap. 181) son mutaciones de la línea germinal con pérdida de función en *PALB2*,[1] el síndrome de Li-Fraumeni, que se relaciona con mutaciones en la línea germinal del gen supresor tumoral *p53*, y el síndrome de Cowden, que se asocia con mutaciones hereditarias en el gen *PTEN*. Por último, además de estos síndromes de susceptibilidad genética de penetrancia elevada, los resultados recientes de estudios de asociación del genoma completo han identificado algunas asociaciones genéticas de baja penetrancia, entre las que se encuentran polimorfismos de un solo nucleótido, en varios genes. Todavía no se ha establecido si estos rasgos de baja penetrancia se deben incorporar en la práctica clínica o la forma de hacerlo. El análisis del genoma completo de las neoplasias mamarias está poniendo de manifiesto la gran diversidad de tumores y ayudando a establecer nuevas vías para conseguir un diagnóstico y un tratamiento dirigido más precisos.[2]

Entre los factores de riesgo reproductivos se encuentran la menarquia precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad y el primer embarazo a edades tardías. En conjunto, estos factores resultan en una exposición prolongada de la mama a los estrógenos. La asociación emergente entre la obesidad posmenopáusica y el cáncer de mama probablemente también refleja la exposición a estrógenos. Ciertos tipos de patologías mamarias, como la hiperplasia atípica y el carcinoma lobulillar *in situ* también se asocian con un mayor riesgo. También se ha apuntado la posibilidad de que la mayor densidad mamaria en el estudio mamográfico sea un factor de riesgo. Por último, ha suscitado mucho interés la posibilidad de que factores ambientales exógenos predispongan al cáncer de mama. Entre los factores que parecen aumentar el riesgo de sufrir cáncer de mama se encuentran las radiaciones ionizantes recibidas durante la adolescencia, el uso prolongado de tratamiento hormonal sustitutivo, el uso continuado de anticonceptivos orales y el consumo de alcohol. Los estudios más amplios no

booksmedicos.org

En los tumores de pelvis renal se realiza la nefroureterectomía por el alto riesgo de que existan tumores multifocales por toda la vía alta y la incapacidad de controlar el muñón ureteral con precisión. La quimioterapia sistémica se utiliza en pacientes con tumores primarios no resecables, ganglios regionales o tumores recidivantes. Los carcinomas de células transicionales del tracto superior se clasifican de acuerdo con el sistema TNM (v. tabla 197-5). El tratamiento de la enfermedad evolucionada no quirúrgica se realiza con quimioterapia, y estos tumores uroteliales presentan la misma sensibilidad a la quimioterapia que el carcinoma renal, con tasas de respuesta y de supervivencia a los 5 años similares. En los pacientes con función renal normal se utiliza quimioterapia basada en cisplatino. Cuando existe insuficiencia renal por obstrucción, nefroureterectomía previa o comorbilidades médicas, estaría indicada quimioterapia basada en carboplatino.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115-124.
A2. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:1931-1939.
A3. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369:722-731.
A4. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3312-3318.
A5. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370:2103-2111.
A6. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2271-2281.
A7. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372:449-456.
A8. International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol. 2011;29:2171-2177.
A9. James 1 ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1477-1488.
A10. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30:191-199.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

198 CÁNCER DE MAMA Y TRASTORNOS BENIGNOS DE LA MAMA

NANCY E. DAVIDSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El cáncer de mama invasivo, el cáncer no cutáneo más frecuente en mujeres en EE. UU., afectó en 2014 a aproximadamente 232.000 mujeres y dio lugar a 40.000 muertes. La incidencia y la mortalidad del cáncer de mama parecen estar disminuyendo en EE. UU. y en regiones de Europa Occidental. Esta disminución parece deberse a la detección precoz mediante mamografías de despistaje y el uso extendido del tratamiento sistémico adyuvante, así como al menor uso de tratamiento hormonal sustitutivo.

CÁNCER DE MAMA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Se han identificado múltiples factores de riesgo de sufrir cáncer de mama (tabla 198-1). El factor de riesgo principal es el sexo. El cáncer de mama es una enfermedad que afecta principalmente a las mujeres, aunque se presenta en los hombres con una incidencia de alrededor del 1% de la observada en las mujeres. Un segundo factor de riesgo fundamental es la edad. Alrededor del 75% de los casos de cáncer de mama en EE. UU. se diagnostican en mujeres de más de 50 años de edad.

Los antecedentes familiares son un tercer factor de riesgo fundamental. Alrededor del 20% de los cánceres de mama se presentan en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama el mayor riesgo se asocia con el diagnóstico del cáncer de mama en los familiares de primer grado menores de 50 años de edad. El 5-8% de los casos de cáncer de mama ocurren en familias de alto riesgo. Se han identificado varios síndromes de cáncer de mama familiares con alteraciones moleculares asociadas. Uno de los más importantes es el síndrome de cáncer de mama y ovario, que se relaciona con mutaciones en las células germinales de los genes de susceptibilidad del cáncer de mama, *BRCA1* y *BRCA2*. Estas mutaciones se heredan de modo autosómico dominante y por tanto pueden transmitirse a través de la línea materna o paterna. Los estudios exhaustivos sugieren que una mutación en la línea germinal en cualquiera de estos genes se asocia con un riesgo del 50-85% de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida. En la actualidad, el estudio de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* se considera un estudio estándar en las mujeres con características clínicas sugestivas de un síndrome de cáncer de mama hereditario, entre las que se encuentran la existencia de múltiples familiares con cáncer de ovario o cáncer de mama de comienzo temprano, cáncer de mama bilateral o ascendencia judía askenazí. Antes de realizar el estudio se debe informar cuidadosamente acerca de las implicaciones de un resultado positivo o negativo de la prueba y de las limitaciones de la misma.

TABLA 198-1 FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA

FACTOR DE RIESGO	RIESGO RELATIVO
Cualquier enfermedad mamaria benigna	1,5
Tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico (estrógenos con progestágenos)	1,5
Menarquia antes de los 12 años	1,1-1,9
Ingesta de alcohol moderada (dos o tres bebidas/día)	1,1-1,9
Menopausia después de 55 años	1,1-1,9
Aumento de la densidad ósea	1,1-1,9
Estilo de vida sedentario y falta de ejercicio	1,1-1,9
Enfermedad mamaria proliferativa sin atipia	2
Edad en el primer parto > 30 años o nulípara	2-4
Familiar de primer grado con cáncer de mama	2-4
Obesidad posmenopáusica	2-4
Clase socioeconómica alta	2-4
Antecedentes personales de cáncer de ovario o endometrio	2-4
Radiación torácica importante	2-4
Aumento de la densidad mamaria en la mamografía	2-4
Edad avanzada	> 4
Antecedentes personales de cáncer de mama (*in situ* o invasivo)	> 4
Enfermedad mamaria proliferativa con atipia	> 4
Dos familiares de primer grado con cáncer de mama	5
Hiperplasia atípica y familiar de primer grado con cáncer de mama	10

Otros síndromes de cáncer hereditario (cap. 181) son mutaciones de la línea germinal con pérdida de función en *PALB2*,[1] el síndrome de Li-Fraumeni, que se relaciona con mutaciones en la línea germinal del gen supresor tumoral *p53*, y el síndrome de Cowden, que se asocia con mutaciones hereditarias en el gen *PTEN*. Por último, además de estos síndromes de susceptibilidad genética de penetrancia elevada, los resultados recientes de estudios de asociación del genoma completo han identificado algunas asociaciones genéticas de baja penetrancia, entre las que se encuentran polimorfismos de un solo nucleótido, en varios genes. Todavía no se ha establecido si estos rasgos de baja penetrancia se deben incorporar en la práctica clínica o la forma de hacerlo. El análisis del genoma completo de las neoplasias mamarias está poniendo de manifiesto la gran diversidad de tumores y ayudando a establecer nuevas vías para conseguir un diagnóstico y un tratamiento dirigido más precisos.[2]

Entre los factores de riesgo reproductivos se encuentran la menarquia precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad y el primer embarazo a edades tardías. En conjunto, estos factores resultan en una exposición prolongada de la mama a los estrógenos. La asociación emergente entre la obesidad posmenopáusica y el cáncer de mama probablemente también refleja la exposición a estrógenos. Ciertos tipos de patologías mamarias, como la hiperplasia atípica y el carcinoma lobulillar *in situ* también se asocian con un mayor riesgo. También se ha apuntado la posibilidad de que la mayor densidad mamaria en el estudio mamográfico sea un factor de riesgo. Por último, ha suscitado mucho interés la posibilidad de que factores ambientales exógenos predispongan al cáncer de mama. Entre los factores que parecen aumentar el riesgo de sufrir cáncer de mama se encuentran las radiaciones ionizantes recibidas durante la adolescencia, el uso prolongado de tratamiento hormonal sustitutivo, el uso continuado de anticonceptivos orales y el consumo de alcohol. Los estudios más amplios no

booksmedicos.org

han descubierto ninguna asociación convincente entre la exposición a pesticidas estrogénicos o una dieta rica en grasas y el cáncer de mama.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cáncer de mama generalmente se presenta como una alteración mamográfica o un cambio físico de la mama, como una masa o un engrosamiento asimétrico, secreción por el pezón o cambios cutáneos o del pezón. La enfermedad de Paget del pezón y el cáncer de mama inflamatorio son dos presentaciones clínicas raras. La primera es un tipo de adenocarcinoma que afecta a la piel y a los conductos y se manifiesta por escoriación del pezón. La segunda se caracteriza por la tríada de rubor, calor y edema, que a menudo refleja la infiltración por células tumorales de los linfáticos dérmicos mamarios; no debe confundirse con una mastitis simple.

La secreción por el pezón puede asociarse con una neoplasia mamaria maligna. Aunque la secreción lechosa raramente se asocia con un diagnóstico de malignidad, las pacientes con una secreción transparente o sanguinolenta deben ser sometidas a una exploración mamaria y a una ecografía, y a menudo se debe realizar una biopsia escisional de cualquier área sospechosa. Para identificar la lesión causante se puede realizar una ductografía y una ductoscopia. La secreción sanguinolenta con frecuencia se asocia con un papiloma intraductal.

El dolor mamario es frecuente, en especial como síntoma premenstrual en las mujeres premenopáusicas, pero también puede asociarse con una neoplasia maligna subyacente. En las pacientes con dolor mamario localizado, no cíclico, se debe realizar una exploración mamaria y una mamografía bilateral. Si se observan anomalías, se debe obtener una ecografía o una resonancia magnética (RM) para excluir la pequeña posibilidad de que se trate de una neoplasia maligna.

DIAGNÓSTICO

El estudio diagnóstico se suele iniciar por los hallazgos sospechosos en una mamografía de detección selectiva o por la detección de una alteración en la palpación mamaria por parte de la paciente o de un profesional sanitario. Tanto en las lesiones clínicamente ocultas como en las aparentes, resulta obligado realizar un estudio anatomopatológico para establecer el diagnóstico. En la actualidad, la aspiración con aguja fina y la biopsia con aguja gruesa han sustituido a la biopsia por incisión o escisional como los métodos diagnósticos estándar. Estas técnicas pueden realizarse en la consulta en las pacientes que presenten lesiones palpables sospechosas. En las mujeres que presenten lesiones no palpables, la técnica estándar en la actualidad es la biopsia guiada por mamografía, ecografía o RM. Las biopsias con aguja gruesa guiadas por ecografía o estereotácticas son casi igual de precisas que la biopsia quirúrgica abierta y se asocian con tasas de complicaciones menores. Estas tecnologías permiten un diagnóstico preciso que puede seguirse de un plan terapéutico definitivo. Sin embargo, en las lesiones sospechosas en las que el diagnóstico sea equívoco tras la aspiración con aguja fina o la biopsia con aguja gruesa se deben realizar más pruebas. Por último, siempre se recomienda realizar pruebas de imagen bilaterales para identificar las lesiones sospechosas en la mama contralateral, que también pueden precisar estudio.

Estadificación, pronóstico y marcadores predictivos

Aunque la estadificación originariamente reflejaba la valoración clínica del tamaño tumoral, del estado de los ganglios linfáticos y la existencia de enfermedad metastásica, la estadificación anatomopatológica es el método más preciso para estimar la afectación tumoral y el pronóstico. El sistema de estadificación del cáncer de mama fue revisado en 2010 (tablas 198-2 y 198-3).

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama asintomáticas se presentan con enfermedades en estadio I o II. En estas pacientes, las pruebas complementarias pueden limitarse a hemogramas, bioquímicas y radiografías de tórax, no estando indicada la práctica de pruebas radiológicas más extensas debido a su bajo rendimiento. Por el contrario, las mujeres con signos clínicos de enfermedad en fase III o IV deben ser sometidas a estudios más profundos de los puntos de metástasis más frecuentes, como el pulmón, el hígado y el hueso, por medio de tomografías computarizadas y gammagrafías.

Los dos determinantes pronósticos más importantes del cáncer de mama en las etapas tempranas son el estado de los ganglios linfáticos y el tamaño del tumor. Otros factores que influyen sobre el pronóstico son la expresión del receptor de estrógenos α (RE), el receptor de progesterona (RP) y las proteínas HER2, que se miden convencionalmente mediante técnicas inmunohistoquímicas (IHQ), aunque también se utilizan técnicas de hibridación *in situ* (HIS) para la amplificación del gen *HER2*. El peor pronóstico se asocia con la afectación linfática importante, el aspecto histológico mal diferenciado, el tamaño tumoral grande, la ausencia de expresión de RE y de RP y la sobreexpresión de HER2.

Recientemente se ha prestado atención al desarrollo de marcadores predictivos que guíen la selección del tratamiento. Existen tres marcadores predictivos establecidos en el cáncer de mama (los RE y RP y HER2) que deben ser evaluados de modo rutinario en todos los casos de cáncer invasivo. Muchos tumores que expresan RE, RP o ambos responden al tratamiento endocrino, mientras que los que no expresan dichos receptores raramente responden a dicho tratamiento. La sobreexpresión de la proteína HER2, determinada mediante IHQ o mediante amplificación del gen *HER2* por HIS, se asocia con respuesta al tratamiento dirigido contra HER2. Las pruebas que relacionan la expresión de RE, RP o HER2 con la eficacia de la quimioterapia son equívocas.

Las técnicas moleculares modernas han proporcionado un mayor conocimiento de la clasificación molecular del cáncer de mama. Al integrar datos obtenidos del análisis por *arrays* del número de copias de ADN genómico, metilación de ADN, secuenciado de exomas, *arrays* de ARN mensajero, secuenciado del micro-ARN y *arrays* de proteínas de fase inversa, se han identificado numerosos tipos distintos de cáncer de mama genéticamente diferentes.[3,4] El estudio de los perfiles de transcripción sugiere que los cánceres de mama pueden dividirse en al menos cuatro subtipos moleculares (luminal A y B, HER2 y basal). Los subtipos luminales con frecuencia expresan RE, pero el subtipo luminal A parece asociarse con un mejor pronóstico y mayor probabilidad de respuesta al tratamiento endocrino que el subtipo luminal B. El subtipo basal predomina en los tumores que no expresan RE, RP y HER2 (es el denominado cáncer triple negativo, que carece de una molécula diana fácilmente identificable). Para evaluar estos patrones de expresión genética se están investigando técnicas multigénicas, y en la práctica clínica se dispone de varias de estas técnicas. Una de ellas, Oncotype Dx®, puede ayudar a identificar mujeres con cáncer de mama positivo al receptor de esteroides en fase temprana, que se beneficiarían de añadir quimioterapia al tratamiento con tamoxifeno. Una segunda técnica, Mammaprint®, puede resultar útil para identificar mujeres jóvenes con cáncer de mama de peor pronóstico. Se están investigando otras técnicas y se están realizando ensayos aleatorizados extensos para definir las condiciones para el uso óptimo de Oncotype Dx® y Mammaprint®.

TRATAMIENTO Tto

Tratamiento local del cáncer de mama en etapas tempranas

Carcinoma *in situ*

Gracias a la conciencia cada vez mayor sobre el cáncer de mama y al uso de la mamografía para la detección selectiva, los carcinomas *in situ* representan en la actualidad el 20-25% de los nuevos casos diagnosticados de cáncer de mama (tabla 198-4). La mayoría de los mismos son carcinomas ductales *in situ* (CDIS). Estas lesiones se asocian con un riesgo de alrededor del 30% de sufrir con posterioridad un cáncer de mama invasivo en la misma mama. El riesgo de cáncer de mama metastásico en una paciente diagnosticada de CDIS es sumamente bajo. Como consecuencia, las decisiones terapéuticas se centran en la mama afectada y no es necesario realizar de modo rutinario evaluación de los ganglios linfáticos axilares. La mastectomía total, el tratamiento tradicional, se acompaña de tasas de curación elevadas, pero los estudios sugieren que en muchas mujeres con CDIS resulta adecuado conservar la mama. Las contraindicaciones principales consisten en el defecto estético, la enfermedad diseminada o las preferencias de la paciente. Diversos modelos han sugerido que el tamaño y el grado de la lesión, así como el estado de los bordes quirúrgicos son determinantes importantes del resultado local. La escisión para obtener bordes libres de tumor resulta fundamental. La exploración mamográfica exhaustiva de la muestra de tejido y la mamografía posquirúrgica resultan determinantes para confirmar que el CDIS ha sido extirpado adecuadamente. Un ensayo aleatorizado de gran tamaño ha demostrado que la radioterapia más la escisión de la masa reducen la probabilidad de recidivas *in situ* o invasivas cuando se compara con la escisión aislada. Otros estudios sugieren que algunas mujeres con una histología favorable que aceptan una vigilancia estrecha son candidatas para la escisión local aislada. Además, el uso de tamoxifeno durante 5 años puede reducir la recurrencia del cáncer de mama ipsolateral y el diagnóstico de cáncer de mama contralateral en alrededor del 50%.

Sigue existiendo controversia acerca de si el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) es verdaderamente una lesión maligna. El CLIS suele ser un hallazgo casual en la biopsia de mama realizada por otros motivos, y parece asociarse con un riesgo del 25% de desarrollar un cáncer de mama invasivo en cualquiera de las mamas. Las mujeres con CLIS suelen tratarse de modo expectante mediante exploraciones mamarias y mamografías periódicas. En ocasiones se considera la mastectomía total bilateral en las mujeres con CLIS que presentan otros factores de riesgo o ansiedad extrema. Por último, estas mujeres son candidatas para recibir tratamiento con tamoxifeno o raloxifeno o un inhibidor de la aromatasa como estrategia para reducir el riesgo basado en los resultados de varios ensayos extensos sobre la quimioprevención del cáncer de mama.

Cáncer de mama invasivo

Cirugía

Aunque la mastectomía radical (eliminación de la mama, el contenido axilar y la musculatura torácica subyacente) fue el pilar del tratamiento del cáncer de mama durante muchos años, raramente se practica en la actualidad. Múltiples ensayos aleatorizados han demostrado de modo consistente que el tratamiento conservador de la mama (TCM) mediante la escisión de la masa asociado a radioterapia proporciona tasas de supervivencia idénticas a las de la mastectomía radical modificada (escisión de la mama y de los ganglios linfáticos) en las mujeres con cáncer de mama en fase I y II. Entre las contraindicaciones médicas al TCM se encuentran la enfermedad multifocal, la radioterapia previa,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 198-2 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM (TUMOR, GANGLIOS, METÁSTASIS) DEL AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER PARA EL CÁNCER DE MAMA

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM	
TUMOR PRIMARIO (T)	
Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas para la clasificación clínica e histopatológica. Si las mediciones son parte de la exploración física, el examinador utiliza los encabezamientos principales (T1, T2 o T3). Si se emplean otras mediciones, como las mediciones mamográficas o anatomopatológicas, se pueden usar los subgrupos de T1. Hay que aproximar el tamaño de los tumores al incremento de 0,1 cm más cercano	
TX	No es posible valorar el tumor primario
T0	No hay indicios de tumor primario
Tis Tis (CDIS) Tis (CLIS) Tis (Paget)	Carcinoma *in situ* Carcinoma ductal *in situ* Carcinoma lobulillar *in situ* Enfermedad de Paget del pezón sin tumor
Nota: La enfermedad de Paget asociada a un tumor se clasifica en función del tamaño del tumor.	
T1	Tumor de 2 cm o menos de dimensión máxima
T1mic	Microinvasión de 0,1 cm o menos de dimensión máxima
T1a	Tumor de más de 0,1 cm pero no más de 0,5 cm de dimensión máxima
T1b	Tumor de más de 0,5 cm pero no más de 1 cm de dimensión máxima
T1c	Tumor de más de 1 cm pero no más de 2 cm de dimensión máxima
T2	Tumor de más de 2 cm pero no más de 5 cm de dimensión máxima
T3	Tumor de más de 5 cm de dimensión máxima
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa: a) a la pared torácica, o b) a la piel, solo como se describe más adelante
T4a	Extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral
T4b	Edema (incluida piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélite confinados en la misma mama
T4c	T4a más T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
Clínica	
NX	No es posible valorar los ganglios linfáticos regionales (p. ej., por haberlos extirpado previamente)
N0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en uno o más ganglios axilares ipsolaterales movibles
N2	Metástasis en ganglios axilares ipsolaterales unidos entre sí (apelmazados) o en ganglios mamarios internos ipsolaterales detectados clínicamente en ausencia de metástasis en ganglios axilares clínicamente evidentes
N2a	Metástasis en ganglios axilares ipsolaterales unidos entre sí (apelmazados) o en otras estructuras
N2b	Metástasis únicamente en ganglios mamarios internos ipsolaterales clínicamente aparentes y en ausencia de metástasis en ganglios axilares clínicamente evidentes
N3	Metástasis en uno o más ganglios infraclaviculares ipsolaterales, con o sin afectación de los ganglios axilares, o en uno o varios ganglios mamarios internos ipsolaterales clínicamente aparentes y en presencia de metástasis en ganglios axilares clínicamente evidentes; o metástasis en uno o varios ganglios supraclaviculares ipsolaterales, con o sin afectación de los ganglios axilares o mamarios internos
N3a	Metástasis en uno o varios ganglios infraclaviculares ipsolaterales
N3b	Metástasis en uno o varios ganglios mamarios internos ipsolaterales y uno o varios ganglios axilares
N3c	Metástasis en uno o varios ganglios supraclaviculares ipsolaterales
Anatomía patológica (pN)	
pNX	No es posible valorar los ganglios linfáticos regionales (p. ej., por haber sido extirpados previamente o por no haberlos extirpado para su estudio histopatológico)
pN0	Ausencia de metástasis histológicas en ganglios linfáticos regionales
pN0(i–)	Ausencia de metástasis histológicas en ganglios linfáticos regionales, IHQ negativa
pN0(i+)	Células malignas en uno o varios ganglios regionales de 0,2 mm o menos (detectados mediante IHQ, incluyendo una o varias células tumorales aisladas)
pN0(mol–)	Ausencia de metástasis histológicas en ganglios regionales, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR)
pN0(mol+)	Ausencia de metástasis en ganglios regionales en los estudios IHQ o histológicos, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR)
pN1	Metástasis en uno a tres ganglios axilares, o en ganglios mamarios internos con lesiones microscópicas detectadas mediante disección de ganglio centinela, pero no detectados clínicamente
pN1mi	Micrometástasis (de más de 0,2 mm y/o más de 200 células, ninguna de más de 2 mm)
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios axilares con al menos una metástasis de más de 2 mm
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micro- o macrometástasis detectadas mediante disección de ganglio centinela pero no detectadas clínicamente
pN1c	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y en ganglios mamarios internos con micro- o macrometástasis detectadas mediante disección de ganglio centinela pero no detectadas clínicamente
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o en ganglios mamarios internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis en ganglios axilares
pN2a	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares (al menos un depósito tumoral de más de 2 mm)
pN2b	Metástasis en ganglios mamarios internos clínicamente detectadas en ausencia de metástasis en ganglios axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares, o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios mamarios internos ipsolaterales clínicamente detectadas en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares y en ganglios mamarios internos con micro- o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio centinela pero no detectadas clínicamente; o en ganglios supraclaviculares ipsolaterales
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos un depósito tumoral de más de 2 mm) o metástasis en ganglios infraclaviculares
pN3b	Metástasis en ganglios mamarios internos ipsolaterales clínicamente detectadas en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares y en ganglios mamarios internos con micro- o macrometástasis detectadas mediante disección de ganglio centinela pero no detectadas clínicamente
pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsolaterales
METÁSTASIS DISTANTES (M)	
MX	No es posible valorar metástasis distantes
M0	Ausencia de indicios clínicos o radiológicos de metástasis distantes
cM0(+)	Ausencia de indicios clínicos o radiológicos de metástasis distantes pero con depósitos de células tumorales detectadas por medios moleculares o microscópicos en sangre, médula ósea o ganglios no regionales, sin síntomas o signos de metástasis
M1	Metástasis distantes detectables identificadas con los medios clínicos y radiológicos clásicos y/o confirmadas histológicamente de más de 0,2 mm

ESTADIFICACIÓN			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0 o T1	N1mi	M0
Estadio IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Estadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Estadio IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
Estadio IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Nota: La designación del estadio puede variar si los estudios de imagen posquirúrgicos demuestran la existencia de metástasis distantes, siempre que se lleven a cabo en los 4 meses inmediatamente posteriores al diagnóstico en ausencia de progresión de la enfermedad y siempre que la paciente no haya recibido terapia neoadyuvante.

IHQ = inmunohistoquímica; RT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa.

booksmedicos.org

TABLA 198-3 ESTADIOS TNM (TUMOR, GANGLIOS, METÁSTASIS) Y SUPERVIVENCIA

ESTADIO	CATEGORÍA TNM*	SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA A LOS 10 AÑOS (SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE) (%)
0	TisN0M0	98
I	T1N0M0	80 (todos los pacientes en estadio I)
	T ≤ 1 cm	90
	T > 1-2 cm	80-90
IIA	T0N1M0; T2N0M0	60-80
IIA	T1N1M0	50-60
IIB	T2N1M0	5-10 peor que IIA y basado en el estado ganglionar
IIB	T3N0M0	30-50
IIIA	T0 o T1 o T2N2M0; o T3N1 o N2M0	10-40
IIIB	T4N0 o N1 o N2M0	5-30
IIIC	Cualquier T, N3M0	15-20
IV	Cualquier T, cualquier NM1	< 5

*Véanse en la tabla 198-2 las definiciones de TNM.

TABLA 198-4 CARCINOMA *IN SITU:* DUCTAL FRENTE A LOBULILLAR

CARACTERÍSTICA	CARCINOMA LOBULILLAR *IN SITU*	CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*
Edad	Más jóvenes	De edad más avanzada
Masa palpable	No	Infrecuente
Aspecto mamográfico	No se detecta en la mamografía	Microcalcificaciones, masa
Inmunofenotipo	Negativo con E-cadherina	Positivo con E-cadherina
Manifestación habitual	Hallazgo casual en la biopsia de mama	Microcalcificaciones en la mamografía o masa mamaria
Afectación bilateral	Frecuente	Incierta
Riesgo y localización del riesgo de mama subsiguiente	25% de riesgo de cáncer de mama invasivo en cualquiera de las mamas durante el resto de la vida	En el lugar de la lesión inicial; 0,5% de riesgo anual de cáncer de mama invasivo en la otra mama
Prevención	Considere tamoxifeno o raloxifeno o inhibidor de la aromatasa	Considero tamoxifeno o raloxifeno si los receptores de estrógenos son positivos
Tratamiento	Mamografía anual y exploración mamaria	Tumorectomía ± radioterapia; mastectomía en lesiones grandes o multifocales

el embarazo que impide el uso oportuno de la radioterapia, el defecto estético y las preferencias de la paciente. Aunque el número de pacientes sometidas a TCM ha aumentado considerablemente, existen diferencias geográficas importantes en EE. UU. Las pacientes sometidas a mastectomía deben ser informadas de la disponibilidad de varios tipos de tejidos autólogos y de implantes para la reconstrucción, bien sea en el momento de la cirugía o en cualquier momento posterior a la misma.

Como la probabilidad de extensión mediante micrometástasis a distancia se correlaciona estrechamente con el número de ganglios linfáticos axilares afectados anatomopatológicamente, la disección axilar ha sido utilizada tradicionalmente como método para obtener información diagnóstica. La tendencia que limita la cirugía axilar para minimizar la incidencia de linfoedema posquirúrgico (v. más adelante) ha llevado al desarrollo de técnicas que valoran el ganglio centinela. Se inyecta un marcador radiactivo y/o un colorante azul alrededor del tumor de mama primario. La sustancia inyectada alcanza con rapidez el ganglio linfático axilar dominante (ganglio centinela), que de este modo puede ser localizado y extirpado por el cirujano. Si el ganglio centinela no presenta células tumorales, es probable que el resto de los ganglios tampoco se encuentren afectados por el tumor, y no es necesario realizar más cirugía axilar. Actualmente, se recomienda a las mujeres con ganglios axilares palpables y con ganglios centinela con lesiones más extensas que se sometan a una disección axilar. En las mujeres con tumores pequeños y una axila clínicamente negativa, los ensayos aleatorizados de gran tamaño sobre el tratamiento del ganglio centinela y la disección axilar tradicional han encontrado resultados similares.[A1] Los datos disponibles parecen indicar que sería posible evitar una nueva intervención quirúrgica axilar en aquellas pacientes con una carga tumoral reducida en los ganglios centinela.

Radioterapia adyuvante

La radioterapia ha sido un pilar importante del tratamiento conservador de la mama, ya que las mujeres en las que se realiza únicamente la tumorectomía presentan una tasa de recidivas del cáncer de mama de hasta el 40%, mientras que la tasa de recidiva es inferior al 10% cuando se aplica radioterapia a toda la mama. Debido a ello, la radioterapia de la mama conservada permite reducir la tasa de mortalidad del cáncer de mama un 15% aproximadamente.[A2] Se están realizando estudios para identificar a las mujeres cuyos tumores sean tan favorables que no precisen ser tratadas con radioterapia. Un ensayo extenso sugería que las mujeres de más de 70 años con tumores pequeños RE-positivos en tratamiento con tamoxifeno no obtienen gran beneficio con la radioterapia. Las investigaciones recientes también se centran en la posibilidad de que la radioterapia pueda administrarse de modo seguro y eficaz en una zona más pequeña (radioterapia mamaria parcial) o a lo largo de un período de tiempo más corto.

El papel de la radioterapia posmastectomía sigue siendo materia de debate. Basándose en los resultados de ensayos aleatorizados individuales, así como en metaanálisis que sugieren ventajas respecto a la supervivencia, numerosos oncólogos recomiendan la radioterapia posmastectomía en las mujeres con más de tres ganglios afectados y discuten su empleo en aquellas en las que existe afectación de uno a tres ganglios, en las que se ha observado un beneficio menor.[A3]

Tratamiento sistémico adyuvante en el cáncer de mama en etapas tempranas

El tratamiento sistémico adyuvante se define como el uso de quimioterapia, tratamiento endocrino, tratamientos biológicos, o una combinación de estos métodos, tras el tratamiento local definitivo del cáncer de mama en etapas tempranas. Su objetivo es suprimir o erradicar las micrometástasis ocultas clínicamente. Como los estudios actuales no permiten identificar de modo definitivo a las pacientes con micrometástasis, las recomendaciones sobre el tratamiento sistémico adyuvante se basan en el estado menopáusico, el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor y el grado de expresión del RE, el RP y las proteínas HER2 en las células cancerosas. Los algoritmos terapéuticos vigentes en la actualidad son el resultado de más de 50 años de ensayos clínicos; los resultados de estos ensayos se han recopilado en análisis secuenciales que han evaluado la experiencia mundial con el uso del tratamiento endocrino y la quimioterapia.[A4,A5] Estos análisis han demostrado que el tratamiento adyuvante resulta en una reducción proporcional del riesgo de recurrencias, lo que implica que el beneficio absoluto del tratamiento sistémico adyuvante es mayor en las pacientes con mayor riesgo de recidiva. Entre los instrumentos que ayudan al clínico y a la paciente a tomar decisiones respecto al tratamiento adyuvante se encuentran directrices basadas en pruebas y en la opinión de expertos, como la National Comprehensive Care Network (NCCN) y las directrices terapéuticas de la conferencia de San Galo, así como en directrices publicadas en páginas de Internet, como Adjuvant Online (tabla 198-5).[5]

Tratamiento endocrino adyuvante

El tamoxifeno (20 mg/día durante 5 años) ha sido el tratamiento endocrino más utilizado. Mejora el resultado en mujeres de todas las edades con cáncer de mama RE o RP-positivo. Entre sus efectos adversos se encuentran el mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y de cáncer de útero, en especial en las mujeres posmenopáusicas, debido a sus propiedades agonistas estrogénicas. Entre los beneficios potenciales se encuentran el aumento de la densidad ósea y la disminución del colesterol. Se están investigando activamente los efectos sobre el resultado de la alteración de la actividad de la enzima que metaboliza el tamoxifeno, CYP2D6, por la coadministración de inhibidores farmacológicos o variantes de polimorfismos de un único nucleótido en el gen *CYP2D6*.

En los últimos años se está investigando intensamente el papel de la privación de estrógenos mediante ablación o supresión ovárica en las mujeres premenopáusicas o inhibición de la aromatasa en las mujeres posmenopáusicas. La ablación ovárica por medio de cirugía o radioterapia es el método más antiguo de tratamiento sistémico del cáncer de mama. Los trabajos más recientes se han centrado en el uso de agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) como medio para lograr una supresión ovárica temporal y reversible. Dos metaanálisis de gran tamaño han intentado definir el papel de estos métodos. Un metaanálisis de ensayos que estudiaban la eficacia de los agonistas de la LHRH en las mujeres con cáncer de mama RE-positivo en fases tempranas observó que: 1) la monoterapia con agonistas LHRH presenta una actividad importante; 2) la eficacia de la monoterapia con LHRH es similar a la de algunos ciclos de quimioterapia, y 3) los agonistas LHRH parecen tener un efecto beneficioso aditivo a la quimioterapia adyuvante, en especial en las mujeres menores de 40 años, que presentan menos probabilidades que las mujeres de más edad de alcanzar la menopausia como consecuencia de la quimioterapia adyuvante. Desafortunadamente, estos ensayos no incluyeron de manera rutinaria al tratamiento con tamoxifeno, ya que su valor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 198-5 RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA INVASIVO EN ESTADIOS PRECOCES*

GRUPO DE PACIENTES*	TRATAMIENTO
HISTOLOGÍA FAVORABLE (TUBULAR O COLOIDE)	
Cáncer de mama positivo para RE y/o RP	
< 1 cm y pN0 o pN1mi	No se administra tratamiento adyuvante
1-2,9 cm y pN0 o pN1mi	Plantearse tratamiento hormonal adyuvante†
≥ 3 cm o afectación ganglionar	Tratamiento hormonal adyuvante ± quimioterapia adyuvante†
Cáncer de mama negativo para RE y RP	
< 1 cm y pN0	No se administra tratamiento adyuvante
1-2,9 cm	Considere quimioterapia adyuvante
≥ 3 cm o afectación ganglionar	Quimioterapia adyuvante
CÁNCER DE MAMA CON RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS (RE Y/O RP POSITIVOS)	
Sin afectación ganglionar	
≤ 0,5 cm	Considerar tratamiento hormonal adyuvante
0,6-1 cm bien diferenciado y sin rasgos desfavorables‡	Considerar tratamiento hormonal adyuvante†
> 1 cm	Tratamiento hormonal adyuvante ± quimioterapia adyuvante†
Con afectación ganglionar	
	Tratamiento hormonal adyuvante + quimioterapia adyuvante
CÁNCER DE MAMA CON RECEPTORES HORMONALES NEGATIVOS (RE Y/O RP NEGATIVOS)	
≤ 0,5 cm y pN0	No se administra tratamiento adyuvante
0,6-1 cm y pN0 o pNmi	Plantearse quimioterapia
> 1 cm o afectación ganglionar	Quimioterapia adyuvante
HER2-POSITIVO	
	Se debe añadir trastuzumab al tratamiento sugerido, sobre todo en las pacientes con ganglios positivos, y considerarse para los tumores pN0 de más de 5 mm

*Los datos son insuficientes para recomendar la quimioterapia en pacientes de 70 años o más. El tratamiento se debería individualizar en estas pacientes según la esperanza de vida y las patologías asociadas.
†En pacientes positivas para RE o RP, el uso de la prueba Oncotype Dx® para valorar el índice de recidiva puede ayudar a tomar una decisión acerca del valor añadido de la quimioterapia junto con el tratamiento exclusivamente hormonal en pacientes N0.
‡Las características desfavorables incluyen tumores de alto grado, invasión vascular o linfática por tumor y alta actividad proliferativa del tumor (alta fase S en citometría de flujo o positividad importante con Ki-67 en la inmunohistoquímica) o en pacientes con positividad para HER2 o altas tasas de recurrencia.
RE = receptor de estrógenos; RP = receptor de progesterona.
Modificado de las National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Disponible en: www.nccn.org.

en el cáncer de mama en mujeres premenopáusicas fue reconocido cuando el reclutamiento de pacientes para los estudios de supresión ovárica ya se había completado. Sin embargo, en conjunto parece que la ablación o supresión ovárica es una estrategia viable en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con positividad para receptores de esteroides.

En mujeres premenopáusicas, la combinación de un agonista de LHRH y un inhibidor de la aromatasa puede proporcionar mejores resultados que un agonista de LHRH más tamoxifeno. Por ejemplo, en un reciente estudio aleatorizado del cáncer de mama precoz con receptores hormonales positivos en mujeres premenopáusicas, el tratamiento adyuvante con exemestano (un inhibidor de la aromatasa) más supresión ovárica redujo significativamente la tasa de recidivas en comparación con el tratamiento con tamoxifeno más supresión ovárica.[A6]

En las mujeres posmenopáusicas, la fuente principal de estrógenos es la conversión de los andrógenos sintetizados por las glándulas suprarrenales a estrógenos por medio de la actividad de la CYP19 o la aromatasa en los tejidos periféricos, como el mamario o el adiposo. Los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol y exemestano) inhiben específicamente esta conversión, produciendo una mayor privación estrogénica en las mujeres de edad avanzada. Los ensayos aleatorizados han demostrado que la eficacia de los inhibidores de la aromatasa es similar o superior a la del tamoxifeno y que estos fármacos presentan un perfil de efectos adversos aceptable.[A7] Múltiples ensayos han comparado la monoterapia con tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa o el tratamiento secuencial; en conjunto sugieren que en algún momento se debe considerar el uso de un inhibidor de la aromatasa en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama invasivo con positividad para el receptor de esteroides.[6] Entre los efectos adversos se encuentran los síntomas posmenopáusicos, la osteoporosis y las fracturas y las artralgias. Los inhibidores de la aromatasa carecen de utilidad para el cáncer de mama receptores-negativo y no deben emplearse en monoterapia en las mujeres premenopáusicas. La administración simultánea de tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa no mejora el resultado respecto a la monoterapia con inhibidores de la aromatasa.

La duración del tratamiento endocrino es un aspecto muy importante. Los datos directos sugieren que el tratamiento endocrino adyuvante durante al menos 5 años se asocia con mejores resultados que cuando se administra durante períodos más cortos. Dos estudios muy extensos publicados recientemente parecen indicar que la administración de tamoxifeno durante 10 años proporciona mejores resultados que el tratamiento durante 5 años.[A8] Se está investigando la duración óptima del tratamiento con inhibidores de la aromatasa.

Tratamiento adyuvante anti-HER2

El mejor conocimiento de las vías de crecimiento y muerte del cáncer de mama lleva a la identificación de vías no endocrinas críticas, que son objetivos potenciales del tratamiento. La expresión de la proteína transmembrana HER2/neu se encuentra aumentada en alrededor del 20% de los cánceres de mama, debido generalmente a la amplificación genética. La eficacia y la seguridad del anticuerpo monoclonal trastuzumab en el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama metastásico con expresión aumentada de HER2 contribuyó a la aparición de varios ensayos que en conjunto demostraron que la adición de trastuzumab durante 1 año a la quimioterapia reducía el riesgo de recurrencia en aproximadamente un 50% en mujeres con cáncer de mama precoz de alto riesgo positivo para HER2.[A9] Debido a ello, se considera la posibilidad de administrar trastuzumab a muchas mujeres con tumores positivos para HER2. Estudios más recientes parecen indicar que el tratamiento durante 1 año es mejor que durante 6 meses, y que 2 años de tratamiento no proporcionan mejores resultados que 1 año de tratamiento.[A10] Todavía quedan por responder preguntas importantes acerca de los beneficios y los riesgos a largo plazo, el uso de trastuzumab sin quimioterapia y el papel de otros agentes anti-HER2, como el lapatinib, pertuzumab o trastuzumab, y emtansina asociado al trastuzumab o en vez del mismo.

Quimioterapia adyuvante

Los ensayos individuales y el metaanálisis del Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group han demostrado el beneficio de la quimioterapia adyuvante. El beneficio varía según la edad y el estado de los ganglios linfáticos, de modo que el metaanálisis observó que el beneficio es máximo en las mujeres menores de 50 años, en las que la mortalidad por el cáncer de mama a los 15 años se redujo del 42 al 32%, mientras que en las mujeres de 50 a 69 años se redujo del 50 al 47%.

Estos ensayos han establecido varios principios que guían el uso de la quimioterapia. La quimioterapia con varios fármacos parece ser más efectiva que cuando se emplea solo uno. Entre los fármacos eficaces se encuentran las antraciclinas, los taxanos, los antimetabolitos y la ciclofosfamida. Los ensayos aleatorizados han demostrado que es preferible administrar el tratamiento durante 3-6 meses que durante períodos más prolongados. La disminución de la dosis por debajo de la concentración estándar se asoció con resultados peores, pero el incremento de la dosis unido al uso de factores estimulantes de colonias o de apoyo con células pluripotenciales autólogas produjo una mayor toxicidad sin mejoría en los resultados. Las pautas que emplean factores estimulantes de colonias para acelerar el protocolo de administración de la quimioterapia han resultado más eficaces.

El mayor uso de la quimioterapia adyuvante y la supervivencia más prolongada han suscitado preocupación por la toxicidad. Los efectos adversos agudos de la quimioterapia consisten en náuseas y vómitos, supresión de la médula ósea y alopecia, todos ellos reversibles, y los primeros pueden verse aliviados con el empleo de los antieméticos más modernos. El uso juicioso de fármacos estimulantes de colonias puede minimizar las complicaciones de la neutropenia, pero los datos actuales desaconsejan el uso de fármacos estimulantes de las células eritroides para tratar la anemia inducida por la quimioterapia. La inducción de la menopausia es una preocupación frecuente en las mujeres premenopáusicas. Su probabilidad se relaciona con el tipo y la duración de la quimioterapia y con la edad de las pacientes; la mayor parte de las mujeres mayores de 40 años sufrirán menopausia inducida por el tratamiento. La miocardiopatía asociada a la doxorubicina se observa en alrededor del 1% de las mujeres que reciben quimioterapia adyuvante que contenga este fármaco. El uso de pautas de quimioterapia adyuvante estándar resulta en una elevación muy pequeña de la incidencia de leucemia aguda, pero no existen pruebas de que aumente la incidencia de otros tumores secundarios. Se están investigando los efectos que puede tener la quimioterapia sobre la función cognitiva.

Secuencia del tratamiento adyuvante

Las mujeres con frecuencia reciben varios tratamientos adyuvantes, como quimioterapia, radioterapia, tratamiento endocrino y/o tratamiento anti-HER2. Una pregunta lógica es cuál es la mejor forma de secuenciar estos tratamientos.

Como un ensayo aleatorizado extenso demostró que la administración simultánea de quimioterapia y tamoxifeno se acompaña de resultados peores que la administración de tamoxifeno tras la quimioterapia, la mayoría de los oncólogos retrasan la administración del tratamiento endocrino hasta haber completado la quimioterapia. Por el contrario, el beneficio del trastuzumab

booksmedicos.org

parece ser superior cuando se coadministra junto a la quimioterapia con taxanos en vez de administrarlo una vez finalizada la misma. En un estudio aleatorizado no se observaron diferencias claras entre la secuencia de quimioterapia seguida de radioterapia y la radioterapia seguida de quimioterapia.

Diversos ensayos han estudiado la hipótesis de que la administración del tratamiento sistémico antes de la cirugía primaria mejoraría el pronóstico en comparación con la secuencia estándar de realizar la cirugía y administrar después el tratamiento sistémico. En conjunto, sugieren que, en comparación con el tratamiento adyuvante, el tratamiento sistémico preoperatorio (denominado también *neoadyuvante*) mejora la tasa de conservación de la mama pero no aumenta la supervivencia global ni el período libre de enfermedad. La posibilidad de que el tratamiento preoperatorio pueda proporcionar una valoración *in vivo* de la respuesta del tumor al tratamiento ha sido sugerida por la correlación en algunos estudios entre el hallazgo de una respuesta anatomopatológica completa (ausencia de cáncer invasivo en la muestra quirúrgica) y la supervivencia a largo plazo sin enfermedad.

Seguimiento de las supervivientes al cáncer de mama en estadios precoces

Una cuestión fundamental es la forma de realizar el seguimiento médico de las mujeres sometidas a tratamiento sistémico y local apropiado para el cáncer de mama en estadios precoces. Los ensayos aleatorizados han estudiado el valor de las pruebas radiológicas y de laboratorio seriadas, así como el papel de la atención primaria frente al seguimiento mediante especialistas en oncología. Sobre la base de estos y otros estudios, la American Society of Clinical Oncology ha publicado directrices basadas en la evidencia para el seguimiento de supervivientes asintomáticas con cáncer de mama en estadios precoces. Estas recomendaciones se resumen en la tabla 198-6.

Cáncer de mama en estadio III

El cáncer de mama en estadio III inoperable o localmente avanzado representa alrededor del 10% de los cánceres de mama. Se caracteriza por un tumor primario o un tumor fijo de gran tamaño, ganglios linfáticos o la invasión neoplásica de la piel o de la pared torácica. El cáncer de mama inflamatorio entra en esta categoría. La presentación clínica se caracteriza por la tríada de eritema, tumefacción y calor, y puede asociarse o no con la presencia de una masa. Como hasta un tercio de las mujeres con cáncer de mama avanzado localmente presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, muchos oncólogos realizan despistaje de metástasis incluso en las pacientes asintomáticas. El diagnóstico suele establecerse mediante la aspiración con aguja fina o la biopsia con aguja gruesa, y el tratamiento combinado se utiliza para maximizar el control de la enfermedad local y las micrometástasis a distancia. La administración durante varios meses de quimioterapia o tratamiento endocrino preoperatorio resulta en la regresión tumoral en la mayoría de las pacientes, lo que permite realizar algún tipo de cirugía mamaria definitiva. La radioterapia postoperatoria suele emplearse para mejorar el control local, y algunos estudios sugieren que la administración de nuevos ciclos de quimioterapia, tratamiento hormonal, tratamiento anti-HER2 o una combinación de los mismos (dependiendo de las características del cáncer) es deseable. El tratamiento asociando varios métodos consigue una tasa de supervivencia sin enfermedad a los 5 años de alrededor del 50%.

TABLA 198-6 RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO PARA LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO PRECOZ: RECOMENDACIONES DE LA AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY*

PROCEDIMIENTO O PRUEBA	FRECUENCIA
Historia y exploración física* (buscando síntomas de cáncer de mama)	Cada 3-6 meses durante los primeros 3 años, cada 6-12 meses el año siguiente y luego una vez al año
MAMOGRAFÍA	
Pacientes mastectomizadas	Anualmente
Pacientes tumorectomizadas	Anualmente
Exploración pélvica	A la edad apropiada
Autoexploración mamaria	Mensualmente
Recuento celular completo y bioquímica	La literatura médica no apoya el uso de estas pruebas
Radiografía de tórax, gammagrafía ósea, PET, RM mamaria, pruebas de imagen hepáticas y estudios de marcadores tumorales	No se recomienda en el seguimiento rutinario de pacientes asintomáticas
Formación de las pacientes sobre los signos y síntomas de recidiva	En cada consulta

*Valoración limitada: valorar dolor, disnea, pérdida de peso y otros cambios funcionales importantes. La exploración limitada debería incluir una valoración de los ganglios, de la axila, del lecho de la mastectomía o tumorectomía, del tórax y del abdomen. Se debe informar a las pacientes acerca de los síntomas de recidiva.

PET = tomografía por emisión de positrones; RM = resonancia magnética.

Modificado de Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:961-965.

Cáncer de mama metastásico o en estadio IV

Aunque raramente curable, el cáncer de mama avanzado es una enfermedad tratable. El tratamiento paliativo o para prevenir los síntomas sin una toxicidad excesiva es el principal objetivo. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de mama metastásico es de 2 a 3 años, aunque el rango es amplio y se ha descrito un bajo porcentaje de supervivientes a largo plazo. Varios ensayos clínicos recientes han documentado pequeñas mejoras de la supervivencia con algunos de los tratamientos más modernos.

Algunas mujeres con cáncer de mama metastásico presentan síntomas o alteraciones en la exploración física. Menos del 10% de las mujeres se presentan inicialmente con enfermedad metastásica; los cuadros avanzados suelen diagnosticarse en mujeres diagnosticadas previamente de cáncer de mama en estadio precoz que ya han recibido tratamiento. Las localizaciones frecuentes de las metástasis son el hueso, los tejidos blandos, el pulmón, el hígado y el cerebro. Si se sospecha una enfermedad metastásica, está indicado realizar estudios hematológicos, bioquímicos y radiológicos para valorar la localización y la gravedad de la afectación. Debido a la importancia del diagnóstico, se prefiere la confirmación anatomopatológica, ya que permite verificar la enfermedad recidivante, excluir otros diagnósticos y volver a valorar las características biológicas como los RE, RP y HER2. La elevación de marcadores tumorales (p. ej., CA-27-29, antígeno carcinoembrionario) o la presencia de células tumorales circulantes no son diagnósticos de la enfermedad recurrente, aunque estos marcadores pueden resultar útiles en la valoración de los efectos del tratamiento.

El papel de la cirugía en el cáncer de mama metastásico es limitado. Resulta útil en ciertas circunstancias, como en la resección de un nódulo de la pared torácica o de una metástasis cerebral solitaria, o en la estabilización ortopédica para tratar o prevenir una fractura de un hueso largo. La radioterapia es el pilar principal del tratamiento de la enfermedad avanzada. Puede utilizarse en cualquier momento durante la evolución del paciente para tratar problemas localizados, como recidivas en la pared torácica, metástasis cerebrales o metástasis óseas dolorosas. El tratamiento sistémico es la modalidad terapéutica principal en el tratamiento de la enfermedad diseminada. Entre los principios fundamentales para la selección del tratamiento se encuentran la paliación máxima de los síntomas, la minimización de la toxicidad relacionada con el tratamiento y la prevención de las complicaciones de la enfermedad. En la figura 198-1 se expone un algoritmo para el tratamiento del cáncer de mama en estadio IV.

Tratamiento endocrino

El tratamiento endocrino es el preferido como primera opción en el cáncer de mama metastásico, siempre que sea posible, debido a su índice terapéutico favorable. Entre los factores que apoyan el uso del tratamiento endocrino se encuentran la expresión de receptores hormonales, un intervalo prolongado libre de enfermedad, la ausencia de síntomas o de afectación visceral. Más de la mitad de las mujeres que cumplen estos criterios responden a un tratamiento inicial con tratamiento hormonal, con una duración media de la respuesta de 9 a 12 meses. La duración de la respuesta es un buen factor predictivo de la probabilidad de que responda a un segundo tratamiento endocrino cuando el primer fármaco deje de resultar eficaz. El segundo tratamiento endocrino es menos probable que resulte exitoso, y la duración de la respuesta es más corta; en este caso la duración de la respuesta también predice la probabilidad de éxito con un tercer método terapéutico. La aplicación exitosa de este algoritmo puede resultar en el buen control de la enfermedad con poca toxicidad durante varios años en algunas mujeres.

En la actualidad se dispone de diversos tipos de tratamiento endocrino. Entre los mismos se encuentran el tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM); el fulvestrant, un fármaco que degrada de modo selectivo el receptor de estrógenos; los inhibidores de la aromatasa y la supresión ovárica mediante ovariectomía o agonistas de LHRH. La elección suele realizarse en función de la eficacia, la toxicidad y el estado menopáusico. Lo habitual es proceder a la administración consecutiva de fármacos, aunque un estudio en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico positivo para receptores estrogénicos demostró que la combinación de anastrozol (un inhibidor de la aromatasa) con fulvestrant era mejor que anastrozol solo o la administración secuencial de anastrozol y fulvestrant.[A11] Los resultados no son mejores con otros tratamientos combinados (con la posible excepción de la supresión ovárica más tamoxifeno). Un estudio reciente ha demostrado igualmente la utilidad del everolimús (pero no del temsirolimús) combinado con un inhibidor de la aromatasa para mejorar la supervivencia libre de progresión en comparación con el tratamiento exclusivo con un inhibidor de la aromatasa en pacientes con cáncer de mama avanzado positivo para receptores hormonales tratadas previamente con inhibidores de la aromatasa no esteroideos.[A12]

Antes de valorar la eficacia de un nuevo tratamiento endocrino es preciso mantenerlo durante varios meses. Los pacientes y los médicos deben ser conscientes de la posibilidad de que se produzcan exacerbaciones tumorales relacionadas con el tratamiento (un síndrome de empeoramiento de los síntomas y de aumento de los marcadores tumorales circulantes) que pueden aparecer a las pocas semanas de iniciar el tratamiento. Esta respuesta suele ser corta y no debe confundirse con la progresión de la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

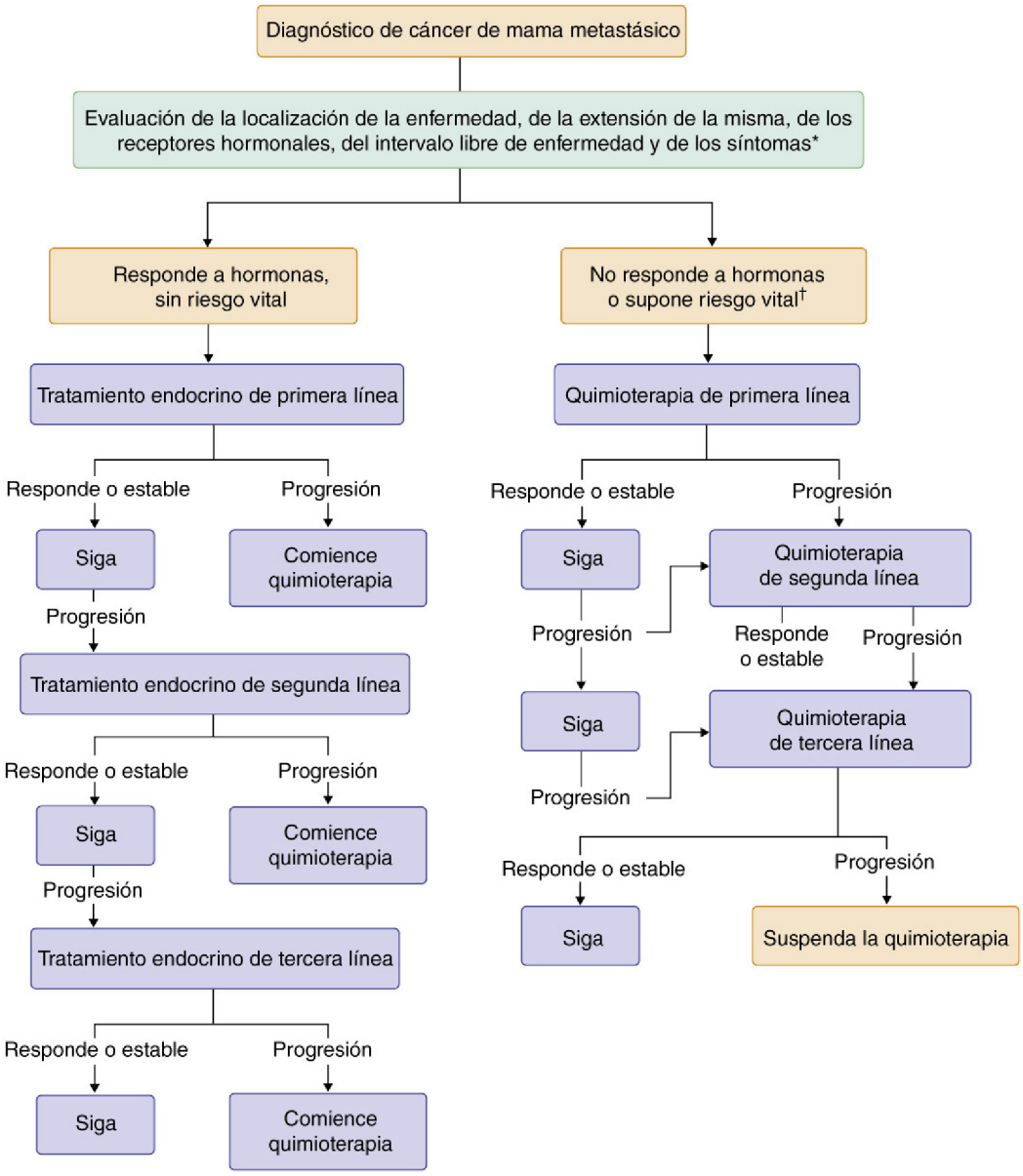

FIGURA 198-1. Algoritmo utilizado para el tratamiento sistémico del cáncer de mama en estadio IV. *Considere el uso de bisfosfonatos o denosumab si existe afectación ósea. †Considere tratamiento con anti-HER2 si el tumor muestra aumento de expresión de HER2.

Quimioterapia

La mayoría de las mujeres con cáncer de mama avanzado dejan de responder al tratamiento endocrino en algún momento y se convierten en candidatas a recibir quimioterapia paliativa. La quimioterapia seriada es la norma. Las pacientes reciben de dos a cuatro ciclos de tratamiento, tras lo que se evalúa la estabilización o la mejoría de la enfermedad. La duración del tratamiento es variable en los casos que responden al tratamiento. Varios ensayos han comparado el tratamiento continuado hasta que la enfermedad progrese con el método de administrar el tratamiento, seguido de un «período de descanso farmacológico», con reanudación del mismo cuando progrese la enfermedad. En resumen, estos estudios sugieren que la supervivencia es la misma con estos dos abordajes, pero la calidad de vida, a juicio de las pacientes, a menudo es mejor con el tratamiento continuado. Por tanto, las decisiones acerca del mantenimiento o la interrupción de un tratamiento se basan en la percepción de los efectos adversos y los beneficios por parte del médico y la paciente.

En la actualidad se dispone de muchos fármacos activos frente al cáncer de mama. Entre los mismos se encuentran fármacos ya bien establecidos, como la ciclofosfamida, la doxorubicina y el metotrexato, así como otros más modernos, como paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, capecitabina, gemcitabina, carboplatino, ixabepilona, doxorubicina pegilada y paclitaxel unido a nanoalbúmina. Todos estos fármacos son activos individualmente y en combinación. El valor de la politerapia en comparación con el tratamiento secuencial con un solo fármaco en las pacientes con cáncer de mama metastásico es motivo de gran debate. Las directrices vigentes recomiendan utilizar monoterapia seriada a menos que la paciente presente un cuadro muy sintomático o lesiones viscerales extensas. Además, se ha prestado mucha atención al esquema de administración. Por ejemplo, los ciclos semanales con paclitaxel parecen ser más eficaces y mejor tolerados por muchas mujeres que los ciclos administrados cada 3 semanas. Al igual que ocurre con el tratamiento endocrino, las tasas de respuesta y la duración de la misma disminuyen con cada cambio sucesivo en el tratamiento. Al igual que en el cáncer de mama en estadio precoz, la quimioterapia en dosis elevada combinada con la administración de células pluripotenciales autólogas o soporte medular óseo, no ha demostrado ser beneficiosa. Un aspecto difícil para el médico y la paciente es cuándo suspender la quimioterapia. No existen reglas fijas, pero muchas pacientes y médicos deciden el tratamiento de soporte si dos ciclos sucesivos de quimioterapia fracasan y no producen respuesta tumoral o la estabilización de la enfermedad.

Agentes biológicos

El mejor conocimiento de la biología del cáncer de mama ha conseguido la identificación de nuevos objetivos terapéuticos diferentes a la vía del receptor de estrógenos. El primer agente utilizado en la práctica clínica fue el anticuerpo monoclonal trastuzumab, que es activo frente a la proteína transmembrana HER2/neu. La administración de monoterapia con trastuzumab a las mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 logró la regresión tumoral completa o parcial en cerca del 30% de las mujeres. La administración concomitante de trastuzumab más paclitaxel incrementó la tasa y la duración de las respuestas y la supervivencia en comparación con la administración exclusiva de paclitaxel en mujeres recién diagnosticadas de cáncer de

booksmedicos.org

mama metastásico con sobreexpresión de HER2. Se obtuvieron resultados similares al administrar simultáneamente trastuzumab y doxorubicina, pero esta combinación se asoció a una incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva del 20%. Este hallazgo imprevisto demuestra la necesidad de evaluar minuciosamente los nuevos agentes biológicos que se introduzcan en la práctica clínica. Se ha estudiado la dosis y la posología de trastuzumab, y parece que su administración cada 3 semanas produce efecto con menos inconvenientes para las pacientes. Actualmente, se dispone de otros tres fármacos anti-HER2 para tratar el cáncer de mama avanzado en EE. UU.: lapatinib, un inhibidor molecular pequeño por vía oral; pertuzumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la dimerización de HER; y trastuzumab emtansina, una combinación de un citotóxico con trastuzumab.[A13,A14] En varios estudios clínicos se está investigando la forma de combinar y administrar secuencialmente estos fármacos para tratar el cáncer de mama metastásico; por otra parte, se está investigando el uso de estos fármacos como tratamiento neoadyuvante y adyuvante.

Se han estudiado posibles estrategias para bloquear la angiogénesis tumoral. Uno de los fármacos estudiados es el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que actúa sobre VEGF. Este fármaco demuestra solo una actividad modesta como monoterapia en el cáncer de mama metastásico. Parece que la adición de este fármaco a la quimioterapia a base de taxano en mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama en estadio IV mejora muy modestamente la supervivencia libre de progresión, sin modificar mucho la supervivencia. Aunque dos estudios neoadyuvantes parecen indicar que la combinación de bevacizumab con quimioterapia podría incrementar la tasa de respuesta patológica completa en la muestra quirúrgica en comparación con el uso exclusivo de quimioterapia, los estudios publicados hasta ahora sobre su uso como tratamiento adyuvante han sido negativos.

También se están desarrollando muchos otros fármacos dirigidos a diversas dianas. De reciente interés son los inhibidores de la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP). Estas pequeñas moléculas inhibidoras de la reparación del ADN muestran una actividad particular en las mujeres con cáncer de mama con mutaciones *BRCA* en los estudios iniciales; se están realizando estudios más definitivos.

Tratamiento de soporte

Salud ósea

Como el tratamiento paliativo de los síntomas y la prevención de las complicaciones de la enfermedad metastásica son los objetivos principales del tratamiento del cáncer de mama avanzado, resulta fundamental prestar gran atención al tratamiento de sostén. La localización más frecuente de las metástasis en el cáncer de mama es el hueso, y la patología ósea puede ser fuente de gran morbilidad. Varios estudios han demostrado que la administración regular de un bisfosfonato, como el zoledronato o el pamidronato o denosumab, un anticuerpo monoclonal anti-RANKL, asociado al tratamiento endocrino o a la quimioterapia puede reducir el dolor y la incidencia de complicaciones esqueléticas de la enfermedad. Aunque en la actualidad la administración de dicho tratamiento es la norma, sigue sin conocerse la respuesta a aspectos como el intervalo de tratamiento óptimo y la duración del tratamiento en el cáncer de mama metastásico.

Dada la propensión del tratamiento contra el cáncer de mama a extenderse a los huesos y a provocar privación estrogénica y osteopenia u osteoporosis (cap. 243), se está valorando la posibilidad de usar bisfosfonatos como tratamiento adyuvante. Aunque en estudios individuales no se han obtenido mejores resultados al utilizar bisfosfonatos en el tratamiento adyuvante,[A15] un metaanálisis publicado recientemente parece indicar que estos fármacos podrían ser útiles en caso de privación estrogénica, como la que experimentan las pacientes posmenopáusicas.

Síntomas posmenopáusicos

Los síntomas posmenopáusicos, como consecuencia del tratamiento o del envejecimiento natural, son frecuentes en las mujeres que sobreviven al cáncer de mama. Por lo general, el tratamiento hormonal sustitutivo debe evitarse en las mujeres con antecedentes de cáncer de mama. Se puede considerar un ciclo de tratamiento corto en las pacientes con cáncer de mama en estadio precoz que presenten síntomas muy incapacitantes. Los estrógenos tópicos pueden indicarse a las mujeres con sequedad vaginal que no responde a los lubricantes. Los síntomas vasomotores pueden disminuir con el uso de ciertos antidepresivos de la familia de los inhibidores selectivos de la liberación de serotonina. Numerosos estudios no han permitido demostrar beneficios consistentes con el uso de numerosas alternativas terapéuticas.

Linfoedema

El linfoedema se presenta en el brazo ipsolateral de hasta el 15% de las mujeres tratadas por un cáncer de mama en estadio precoz. Su incidencia es menor cuando se realizan técnicas del ganglio linfático centinela y un plan de radioterapia meticuloso. La prevención consiste en evitar los traumatismos y, posiblemente, el ejercicio. El reconocimiento precoz de los síntomas es fundamental. Las pacientes afectadas deben ser remitidas a especialistas para considerar el tratamiento por medio de drenaje manual o el uso de medias o bombas de compresión.

Circunstancias especiales

El riesgo de sufrir cáncer de mama es ligeramente superior durante e inmediatamente después del embarazo. Los hallazgos mamarios sospechosos durante el embarazo deben ser estudiados en profundidad. El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama puede realizarse con seguridad pasado el primer trimestre del embarazo, pero la radioterapia debe retrasarse hasta después del parto. Los datos actuales sugieren que ciertas pautas de quimioterapia adyuvante pueden administrarse con seguridad en el segundo y tercer trimestre del embarazo, y el desarrollo de los hijos de madres que reciben esta quimioterapia es normal. Se debe evitar la administración de antimetabolitos por la posibilidad de que produzcan daño placentario. El comienzo del tratamiento endocrino suele retrasarse hasta después del parto. El embarazo después de un diagnóstico de cáncer de mama en estadio precoz no parece aumentar el riesgo de enfermedad metastásica en estudios de pequeño tamaño. Las principales consideraciones en las mujeres que planean quedarse embarazadas deben ser planearlo teniendo en cuenta que el tratamiento endocrino puede mantenerse durante 5 o más años, así como el riesgo subyacente de recidiva de la enfermedad.

Los hombres representan menos del 1% de los casos de cáncer de mama. Si la enfermedad no es detectada por parte del paciente o del médico, su diagnóstico se hará en fases más avanzadas. La mayor parte de los cánceres de mama en los hombres expresan RE, y las recomendaciones terapéuticas en estos casos son generalmente similares a las indicadas en las mujeres posmenopáusicas.

PREVENCIÓN Y CRIBADO

Existe enorme interés en el desarrollo de estrategias para la prevención del cáncer de mama. En la actualidad consisten en métodos quirúrgicos, de quimioprevención y modificaciones del estilo de vida.

Ovariectomía y mastectomía profilácticas

La mastectomía profiláctica parece reducir el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en alrededor del 90% de las pacientes de alto riesgo por tener antecedentes familiares sólidos o por ser portadoras de mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* en la línea germinal. Se ha demostrado que la ovariectomía profiláctica en las portadoras de mutaciones *BRCA* reduce la incidencia de cáncer de mama en alrededor del 50%, debido supuestamente a la disminución de los esteroides ováricos.[7] Resulta fundamental que las mujeres que opten por la mastectomía profiláctica sean informadas de la posibilidad de que aparezca un cáncer en los restos del tejido mamario que quedan tras la mastectomía profiláctica.

Quimioprevención

La observación de que el tratamiento endocrino adyuvante con el SERM tamoxifeno también disminuía el cáncer de mama contralateral llevó a la evaluación del tamoxifeno como tratamiento quimiopreventivo en las mujeres sanas con riesgo elevado de padecer cáncer de mama. El metaanálisis de cuatro ensayos aleatorizados que estudiaban el tamoxifeno frente al placebo en mujeres con riesgo alto confirmó la reducción en un 38% del cáncer de mama invasivo en las mujeres tratadas con tamoxifeno. El ensayo más extenso, NSABP P01, asignó aleatoriamente a 13.388 mujeres con riesgo elevado a recibir tamoxifeno o placebo durante 5 años. Los factores de riesgo seleccionados para determinar la eligibilidad fueron edad de 60 años o más, diagnóstico de carcinoma lobulillar *in situ* o edad entre 35 y 69 años, con una serie de factores de riesgo que combinados resultaban en un riesgo de sufrir cáncer de mama en 5 años del 1,67% o superior. Este estudio demostró una reducción del 50% en el diagnóstico de cáncer de mama en todos los grupos de edad a costa de aumentar el riesgo de cáncer endometrial y de complicaciones tromboembólicas en las mujeres mayores de 50 años. Estos datos llevaron a la aprobación del tamoxifeno para reducir la incidencia del cáncer de mama en las mujeres con riesgo alto, definido por los criterios de elegibilidad de este ensayo preventivo.

Se han estudiado otros SERM como agentes quimiopreventivos.[8,9] Dos ensayos han documentado la utilidad del raloxifeno como medida para reducir el riesgo de padecer cáncer de mama. En un ensayo, la administración de raloxifeno redujo la incidencia de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas con riesgo moderado de padecer cáncer de mama y riesgo cardiovascular elevado. Un segundo ensayo demostró que el raloxifeno era menos eficaz que el tamoxifeno para prevenir el cáncer de mama invasivo en las mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de padecer cáncer de mama.[A16] La administración de raloxifeno se asoció con menos canceres uterinos que el tamoxifeno, pero se acompaña del mismo riesgo de complicaciones tromboembólicas. La FDA ha aprobado su uso para reducir el riesgo en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado. Dos estudios muy extensos sobre un inhibidor de la aromatasa (exemestano o anastrozol) demuestran que cualquiera de estos fármacos reduce aproximadamente un 50% la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas de riesgo moderado-alto.[A17,A18] Un derivado de la vitamina A, la fenretinida, ha demostrado cierto efecto quimiopreventivo para la prevención secundaria en mujeres posmenopáusicas que han sobrevivido a un cáncer de mama, pero no se ha incorporado a la práctica rutinaria. Por último, estudios epidemiológicos extensos han indicado la posibilidad de que el ácido acetilsalicílico o ciertas estatinas también podrían reducir el riesgo de cáncer de mama, pero estos fármacos no se han estudiado prospectivamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Modificación del estilo de vida

Se han sugerido estrategias de prevención que suponen alteraciones del estilo de vida. La Women's Health Initiative no encontró un papel claro de las dietas bajas en grasa como medio para prevenir el cáncer de mama. El ejercicio regular, especialmente durante la adolescencia, puede asociarse con un menor riesgo de cáncer de mama. Por extrapolación de los estudios epidemiológicos mencionados previamente, la abstinencia del alcohol podría reducir ligeramente el riesgo de cáncer de mama.

Cribado

Las estrategias de detección selectiva del cáncer de mama han incluido tradicionalmente la tríada de autoexploración mamaria (AEM), exploración mamaria clínica (EMC) realizada por un profesional sanitario y mamografía de detección selectiva en las mujeres sanas. Aunque han sido recomendadas ampliamente como un componente importante de la detección precoz, dos ensayos aleatorizados de gran tamaño sobre la AEM frente a la observación no han podido demostrar ninguna ventaja clínica de la AEM. Como resultado, muchos expertos favorecen en la actualidad el reconocimiento mamario frente a la AEM regular. El valor independiente de la EMC no ha sido valorado rigurosamente. En su lugar, ha sido estudiado en conjunto con la mamografía de detección selectiva, en cuyo caso las dos intervenciones parecen reducir la mortalidad del cáncer de mama un 25-30% en las mujeres mayores de 50 años. Existe gran controversia acerca del valor de la mamografía de detección selectiva en las mujeres entre 40-50 años de edad y en las mayores de 70 años, así como sobre el intervalo óptimo entre mamografías en las mujeres entre 50 y 70 años. En la actualidad, la American Cancer Society recomienda realizar una mamografía de detección selectiva anual en las mujeres mayores de 40 años con riesgo estándar de sufrir cáncer de mama. Por el contrario, el U. S. Preventive Services Task Force recomienda informar a las pacientes de los riesgos y los beneficios de las mamografías de detección selectiva y aconsejó realizar mamografías de detección selectiva cada 2 años en las mujeres de entre 50 y 75 años (tabla 198-7). No obstante, las mujeres de 40-49 años, que tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer de mama, tienen unos cocientes de ventajas/inconvenientes similares con la mamografía de cribado bianual, equiparables a los de las mujeres de 50-74 años de riesgo medio. En un estudio para comparar la mamografía digital con la mamografía sobre placa convencional no se evidenció una ventaja global de la mamografía digital, aunque parece deducirse que la mamografía digital puede ser de mayor utilidad en mujeres con mamas muy densas. Los efectos beneficiosos de la mamografía sobre la supervivencia son a costa de la posibilidad de obtener resultados positivos falsos que producen ansiedad y obligan a una nueva evaluación. De acuerdo con diferentes estimaciones, más de la mitad de las mujeres sometidas a un cribado mamográfico obtienen resultados positivos falsos en un período de cribado de 10 años, y al 7-9% se les recomienda que se someten a una biopsia mamaria.[10] En otros estudios se ha calculado una tasa de sobrediagnóstico del 3,3% para el cáncer invasivo y del 18-32% para el carcinoma *in situ*.[11] En términos generales, parece poco probable que el cribado resulte beneficioso en aquellas mujeres con una esperanza de vida inferior a 10 años.[12]

El conocimiento de que la mamografía de detección selectiva no diagnóstica alrededor del 10-15% de los cánceres de mama ha llevado a evaluar otras técnicas de imagen. De las mismas, la más estudiada es la RM.[13] La RM se acepta como un método de detección selectiva útil en las mujeres con riesgo elevado por presentar mutaciones del gen *BRCA;* de hecho, la American Cancer Society ha recomendado considerar la práctica de RM de detección selectiva en aquellas mujeres cuya predicción de riesgo de sufrir cáncer de mama supera el 20%. Se ha demostrado que la RM detecta el cáncer de mama en la mama contralateral en el 3% de mujeres con cáncer de mama recién diagnosticado en las que no se detectaba ninguna anomalía en la mamografía contralateral. El uso de la RM en la población general se ve limitado por el hecho de que es una técnica muy sensible pero carece de especificidad. Debido a ello, el uso de la RM no se ha traducido en una mejor elección de los tratamientos quirúrgicos o en una reducción del número de intervenciones. La información existente acerca de otras técnicas de imagen mamaria, como la ecografía y la gammagrafía, es insuficiente como para apoyar su uso para la detección selectiva en mujeres asintomáticas.

TABLA 198-7 CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA

PRUEBA	ACS	USPSTF
Mamografía		
40-< 49 años	Anualmente	No existen datos suficientes que lo justifiquen
> 49 años	Anualmente si se encuentra sana	Cada 2 años, 50-75 años
Exploración clínica mamaria	Cada 3 años, 20-39 años Anualmente, ≥ 40 años	No existen datos suficientes que lo justifiquen
Autoexploración mamaria	Opcional	No recomendada

ACS = American Cancer Society; USPSTF = U. S. Preventive Services Task Force.

LESIONES MAMARIAS BENIGNAS

Entre las lesiones mamarias benignas se encuentran la mastalgia (dolor mamario espontáneo y a la palpación), la mastitis (trastornos inflamatorios infecciosos y no infecciosos), los traumatismos y los tumores benignos. La mastalgia puede estar causada por trastornos extramamarios, como la isquemia miocárdica, la neumonía, la irritación pleural, el espasmo esofágico, la costocondritis, las fracturas costales y el virus de la varicela-zóster (antes de la erupción cutánea). Una vez descartados estos trastornos, la mastalgia se considera un cuadro benigno autolimitado. Puede ser cíclica o no cíclica (relacionada con la actividad hormonal) y puede presentarse en las mujeres posmenopáusicas, incluso en ausencia de tratamiento hormonal sustitutivo.

La mastitis se debe a la inflamación o la infección de la mama, y puede presentarse en mujeres durante el período de lactancia o fuera del mismo. La presentación típica no relacionada con el período de lactancia tiene lugar en mujeres en la cuarta década de la vida y se caracteriza por un cuadro de aparición aguda de dolor mamario intenso, espontáneo y a la palpación, seguido de eritema y tumefacción que suele ser localizada en la región del pezón y la areola. En la mayoría de los casos se debe a la rotura de conductos subareolares dilatados, que produce una respuesta inflamatoria debido a la salida del contenido intraductal a los tejidos periductales. La infección es difícil de descartar, y en la práctica clínica, las pacientes a menudo son tratadas con antibióticos empíricos; si los síntomas no desaparecen tras 7-10 días de tratamiento antibiótico, se debe realizar una ecografía para descartar un absceso. Si se identifica un absceso, se debe proceder a la incisión y drenaje del mismo. El diagnóstico diferencial más importante de la mastitis es con el carcinoma inflamatorio, como se ha mencionado previamente. Por tanto, si no mejora con tratamiento antibiótico o no se detecta un absceso, se debe remitir a la paciente a un cirujano mamario para realizar una exploración. La mastitis en una mujer en período de lactancia a menudo se debe a una infección causada por una rotura en la piel del pezón o por estasis de la leche. Los patógenos más frecuentes son *Staphylococcus aureus, Staphylococcus albus* y, en ocasiones, *Escherichia coli* o estreptococos. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos y la eliminación de la leche.

Lesiones mamarias benignas proliferativas y no proliferativas

Las lesiones mamarias benignas no proliferativas son: 1) la necrosis grasa inflamatoria, secundaria a un traumatismo contuso o quirúrgico, y que generalmente se resuelve espontáneamente; 2) la mastitis linfocítica, que puede observarse en las pacientes diabéticas, y 3) las mastitis granulomatosa, asociada con reacciones a cuerpo extraño (p. ej., silicona y parafina para el aumento mamario y la reconstrucción tras la cirugía del cáncer), sarcoidosis o ciertas infecciones. Otras lesiones mamarias benignas no proliferativas que se presentan como procesos parecidos a un tumor son: 4) el fibroadenoma, una lesión muy frecuente (~25% de las mujeres) generalmente solitaria, bien delimitada, lisa, en un grupo de edad más joven; 5) el tumor filoideo (conocido antiguamente como cistocarsoma filoideo); 6) el papiloma intraductal, lesión solitaria que puede acompañarse de secreción sanguinolenta por el pezón; 7) la enfermedad mamaria fibroquística, que en la actualidad se denomina más correctamente cambios fibroquísticos porque se observa clínicamente hasta en el 50% y anatomopatológicamente en el 90% de las mujeres, compuesto por cantidades variables de fibrosis y quistes, asociado en ocasiones con calcificación e inflamación, y 8) los quistes simples o complejos, que deben ser aspirados ayudados por control ecográfico, y cuando el líquido no sea transparente se debe enviar para análisis citológico.

Las lesiones mamarias benignas proliferativas son la hiperplasia lobulillar o ductal; las hiperplasias atípicas se asocian con un aumento del riesgo de cáncer de mama.

Riesgo del cáncer de mama

El uso cada vez mayor de la mamografía ha aumentado la frecuencia de biopsias mamarias, lo que a su vez ha aumentado la identificación de lesiones mamarias benignas, los hallazgos más frecuentes en las biopsias. Las lesiones mamarias benignas mencionadas en la sección anterior engloban el espectro histológico general de: 1) lesiones no proliferativas; 2) lesiones proliferativas sin atipia, y 3) hiperplasia atípica, enumeradas siguiendo un orden ascendente de riesgo de sufrir cáncer de mama. Un gran número de estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado un riesgo relativo global de sufrir cáncer de mama de 1,5 a 1,6 en las mujeres que presentan lesiones mamarias benignas demostradas mediante biopsia en comparación con las mujeres de la población general. Un estudio de 9.087 mujeres con todo tipo de lesiones anatomopatológicamente benignas seguidas durante una media de 15 años en la Mayo Clinic observó que 707 mujeres desarrollaron un cáncer de mama. El aumento del riesgo de sufrir cáncer de mama persistió al menos 25 años después de la biopsia original. De las tres categorías histológicas principales, el riesgo relativo de desarrollar cáncer fue 4,24 para la atipia, 1,88 para los cambios proliferativos sin atipia y 1,27 para las lesiones no proliferativas. Se desconoce si el hallazgo de una lesión mamaria benigna con histología atípica representa una lesión precursora de cáncer o si se trata únicamente de un marcador de la tendencia general de desarrollar un cáncer de mama. La observación de que alrededor de la mitad de los cánceres de mama en estas pacientes se originan en la mama contralateral apunta a la segunda hipótesis.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Rao R, Euhus D, Mayo HG, et al. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA*. 2013;310:1385-1394.
A2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707-1716.
A3. McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383:2127-2135.
A4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379:432-444.
A5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamosifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2011;378:771-784.
A6. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:107-118.
A7. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010;28:509-518.
A8. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oesteroen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet*. 2013;381:805-816.
A9. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32:3744-3752.
A10. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1021-1028.
A11. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:435-444.
A12. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:520-529.
A13. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:109-119.
A14. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783-1791.
A15. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med*. 2011;365:1396-1405.
A16. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res*. 2010;3:696-706.
A17. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364:2381-2391.
A18. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1041-1048.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

199

NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS

DAVID SPRIGGS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CONSIDERACIONES GENERALES

El internista o el médico de atención primaria desempeñan un papel en la asistencia de las mujeres con neoplasias ginecológicas, que presenta tres componentes importantes: la detección y el diagnóstico sin demora de las neoplasias ginecológicas, la asistencia primaria de la paciente con cáncer activo y el cuidado y la vigilancia de aquellas pacientes que sobreviven al cáncer. El diagnóstico de estas neoplasias se basa en la recopilación de una historia clínica apropiada y en el examen ginecológico rutinario. Ninguna de estas neoplasias malignas es muy frecuente, pero en todos los casos la detección y el tratamiento precoces permiten mejorar su pronóstico. Tanto las tendencias demográficas como la eficacia cada vez mayor del tratamiento oncológico contribuirán a que aumente el número de pacientes que sobreviven al cáncer y reciben asistencia al margen de las consultas de oncología.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cuello uterino constituye un problema asistencial importante en todo el mundo, y a menudo afecta a mujeres en la flor de la vida. Cada año se diagnostican *de novo* unos 500.000 tumores de cuello uterino y se producen unas 250.000 muertes, lo que la convierte en la tercera neoplasia más frecuente en las mujeres de todo el mundo. Debido a la larga evolución natural del cáncer de cuello uterino premaligno y precoz, el cribado citológico anual (prueba de Papanicolaou) ha permitido reducir espectacularmente la incidencia del cáncer de cuello uterino avanzado en el mundo desarrollado y en las zonas con una infraestructura médica satisfactoria. El cáncer de cuello uterino sigue siendo una causa importante de muerte por cáncer en los países en vías de desarrollo y a menudo golpea a mujeres jóvenes en sus años de mayor fertilidad. Es fundamentalmente una enfermedad que padecen personas de bajo nivel socioeconómico que tienen un acceso limitado a la asistencia médica avanzada. La tasa de supervivencia global a los 5 años para el cáncer de cuello uterino es del 67% aproximadamente en EE. UU. (~12.000 nuevos casos y cerca de 4.000 muertes en 2014), pero depende de la prevalencia de grupo del cribado anual para detectar el proceso en un estadio precoz.[1] Las mujeres jóvenes y de raza blanca tienen mejor pronóstico que las mujeres mayores y de raza negra e hispana debido a numerosos factores, incluido el diagnóstico precoz de los tumores localizados. Otros factores que pueden incrementar la incidencia del cáncer de cuello uterino son la edad de la primera relación sexual, la paridad (a mayor número de nacimientos vivos, mayor riesgo), el tabaquismo en curso y factores relacionados con el virus del papiloma humano (VPH) masculino. El número de diagnósticos de cáncer de cuello uterino es superior en aquellas regiones con mayor frecuencia de cáncer de pene y con menores índices de circuncisión masculina. Otro factor de riesgo conocido es una prevalencia elevada de otras enfermedades de transmisión sexual, como las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y por el virus del herpes simple. Por último, parece que la inmunidad del huésped desempeña un papel importante. Tanto la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como la inmunodepresión asociada a los trasplantes incrementan considerablemente la incidencia de cáncer de cuello uterino.

BIOPATOLOGÍA

Se ha comprobado que la infección por determinadas cepas cancerígenas de VPH constituye un acontecimiento causal necesario prácticamente en todos los tumores de cuello uterino,[2] incluyendo las neoplasias escamosas (muy frecuentes, 85%) y los adenocarcinomas (menos frecuentes y más difíciles de detectar). No todas las cepas de VPH están relacionadas con el cáncer de cuello uterino, y los subtipos más frecuentes son 16, 18, 32, 33, 35, 45, 52 y 58. Aunque se observa una considerable variación regional en la prevalencia del genotipo, se puede correlacionar más del 70% de todos los tumores de cuello uterino con los VPH 16, 18 y 45. Hay muchas otras cepas de VPH que pueden causar infección, pero no producen cáncer de cuello uterino. La infección por el VPH suele producirse al poco tiempo de la iniciación sexual, y en la mayoría de las mujeres el sistema inmunitario la elimina en menos de 24 meses. En algunos casos, el ADN del VPH se incorpora al ADN del huésped y puede seguir sintetizando proteínas virales (persistencia). A menudo, el ADN del VPH queda silenciado y entra en un período de latencia, pero puede reactivarse más adelante. La proteína E7 del VPH media la inmortalización mediante la abrogación de la transición G1/S a través de una interacción con la proteína Rb. E7 puede actuar también sobre distintas cinasas dependientes de ciclinas y diversas ciclinas que son cruciales para la regulación del ciclo celular. La proteína E6 se une a p53 y promueve su degradación, mermando la capacidad para reparar los daños del ADN. Además, E6 regula al alza el complejo de la telomerasa celular y contribuye a inmortalizar las células epiteliales infectadas por el VPH. A causa de la inactivación de Rb y p53, se pierde la regulación del ciclo celular y parece que se acumula una serie de mutaciones posteriores. Parece que la carga mutacional desempeña un papel dominante en el desarrollo final y la progresión del cáncer de cuello uterino.

CRIBADO

La infección de las células epiteliales del cuello uterino por el VPH provoca un fallo en la diferenciación celular y una serie de anomalías citológicas en el epitelio del cuello uterino que reciben el nombre de neoplasia intraepitelial de cuello uterino (NIC). Mientras que en la NIC precoz, o de grado bajo, suele desaparecer, parece existir una correlación entre grados superiores de NIC (NIC 2/3) y la integración del virus en el ADN del huésped y la imposibilidad de erradicar la infección. Es posible detectar la NIC persistente mediante la prueba citológica de Papanicolaou durante su larga fase preinvasiva, lo que ha favorecido el éxito de las estrategias de cribado en los países desarrollados. Actualmente se recomienda iniciar las pruebas citológicas (Papanicolaou) a la edad de 21 años y repetirlas cada 2 años hasta los 30 años, momento a partir del cual es posible cribar cada 3 años a las mujeres con resultados persistentemente negativos, hasta los 65 años de edad.[3,4] Para las mujeres de 30 a 65 años es preferible utilizar una estrategia de cribado combinada a base de exámenes citológicos y pruebas del VPH. La combinación de pruebas para el VPH y de la citología de líquidos tiene una sensibilidad del 96,7%; todas las pacientes que dan resultado positivo para el VPH 16/18 deben someterse a una colposcopia, con independencia del resultado de su citología. A partir de los 65 años se puede interrumpir el cribado de las mujeres con múltiples resultados negativos en el cribado citológico. A toda mujer cuyo cribado citológico revele una NIC 2 u otra anomalía hay que derivarla al ginecólogo para que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Rao R, Euhus D, Mayo HG, et al. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA*. 2013;310:1385-1394.
A2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707-1716.
A3. McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383:2127-2135.
A4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379:432-444.
A5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamosifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2011;378:771-784.
A6. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:107-118.
A7. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010;28:509-518.
A8. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oesteroen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet*. 2013;381:805-816.
A9. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32:3744-3752.
A10. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1021-1028.
A11. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:435-444.
A12. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:520-529.
A13. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:109-119.
A14. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783-1791.
A15. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med*. 2011;365:1396-1405.
A16. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res*. 2010;3:696-706.
A17. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364:2381-2391.
A18. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1041-1048.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

199

NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS

DAVID SPRIGGS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CONSIDERACIONES GENERALES

El internista o el médico de atención primaria desempeñan un papel en la asistencia de las mujeres con neoplasias ginecológicas, que presenta tres componentes importantes: la detección y el diagnóstico sin demora de las neoplasias ginecológicas, la asistencia primaria de la paciente con cáncer activo y el cuidado y la vigilancia de aquellas pacientes que sobreviven al cáncer. El diagnóstico de estas neoplasias se basa en la recopilación de una historia clínica apropiada y en el examen ginecológico rutinario. Ninguna de estas neoplasias malignas es muy frecuente, pero en todos los casos la detección y el tratamiento precoces permiten mejorar su pronóstico. Tanto las tendencias demográficas como la eficacia cada vez mayor del tratamiento oncológico contribuirán a que aumente el número de pacientes que sobreviven al cáncer y reciben asistencia al margen de las consultas de oncología.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cuello uterino constituye un problema asistencial importante en todo el mundo, y a menudo afecta a mujeres en la flor de la vida. Cada año se diagnostican *de novo* unos 500.000 tumores de cuello uterino y se producen unas 250.000 muertes, lo que la convierte en la tercera neoplasia más frecuente en las mujeres de todo el mundo. Debido a la larga evolución natural del cáncer de cuello uterino premaligno y precoz, el cribado citológico anual (prueba de Papanicolaou) ha permitido reducir espectacularmente la incidencia del cáncer de cuello uterino avanzado en el mundo desarrollado y en las zonas con una infraestructura médica satisfactoria. El cáncer de cuello uterino sigue siendo una causa importante de muerte por cáncer en los países en vías de desarrollo y a menudo golpea a mujeres jóvenes en sus años de mayor fertilidad. Es fundamentalmente una enfermedad que padecen personas de bajo nivel socioeconómico que tienen un acceso limitado a la asistencia médica avanzada. La tasa de supervivencia global a los 5 años para el cáncer de cuello uterino es del 67% aproximadamente en EE. UU. (~12.000 nuevos casos y cerca de 4.000 muertes en 2014), pero depende de la prevalencia de grupo del cribado anual para detectar el proceso en un estadio precoz.[1] Las mujeres jóvenes y de raza blanca tienen mejor pronóstico que las mujeres mayores y de raza negra e hispana debido a numerosos factores, incluido el diagnóstico precoz de los tumores localizados. Otros factores que pueden incrementar la incidencia del cáncer de cuello uterino son la edad de la primera relación sexual, la paridad (a mayor número de nacimientos vivos, mayor riesgo), el tabaquismo en curso y factores relacionados con el virus del papiloma humano (VPH) masculino. El número de diagnósticos de cáncer de cuello uterino es superior en aquellas regiones con mayor frecuencia de cáncer de pene y con menores índices de circuncisión masculina. Otro factor de riesgo conocido es una prevalencia elevada de otras enfermedades de transmisión sexual, como las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y por el virus del herpes simple. Por último, parece que la inmunidad del huésped desempeña un papel importante. Tanto la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como la inmunodepresión asociada a los trasplantes incrementan considerablemente la incidencia de cáncer de cuello uterino.

BIOPATOLOGÍA

Se ha comprobado que la infección por determinadas cepas cancerígenas de VPH constituye un acontecimiento causal necesario prácticamente en todos los tumores de cuello uterino,[2] incluyendo las neoplasias escamosas (muy frecuentes, 85%) y los adenocarcinomas (menos frecuentes y más difíciles de detectar). No todas las cepas de VPH están relacionadas con el cáncer de cuello uterino, y los subtipos más frecuentes son 16, 18, 32, 33, 35, 45, 52 y 58. Aunque se observa una considerable variación regional en la prevalencia del genotipo, se puede correlacionar más del 70% de todos los tumores de cuello uterino con los VPH 16, 18 y 45. Hay muchas otras cepas de VPH que pueden causar infección, pero no producen cáncer de cuello uterino. La infección por el VPH suele producirse al poco tiempo de la iniciación sexual, y en la mayoría de las mujeres el sistema inmunitario la elimina en menos de 24 meses. En algunos casos, el ADN del VPH se incorpora al ADN del huésped y puede seguir sintetizando proteínas virales (persistencia). A menudo, el ADN del VPH queda silenciado y entra en un período de latencia, pero puede reactivarse más adelante. La proteína E7 del VPH media la inmortalización mediante la abrogación de la transición G1/S a través de una interacción con la proteína Rb. E7 puede actuar también sobre distintas cinasas dependientes de ciclinas y diversas ciclinas que son cruciales para la regulación del ciclo celular. La proteína E6 se une a p53 y promueve su degradación, mermando la capacidad para reparar los daños del ADN. Además, E6 regula al alza el complejo de la telomerasa celular y contribuye a inmortalizar las células epiteliales infectadas por el VPH. A causa de la inactivación de Rb y p53, se pierde la regulación del ciclo celular y parece que se acumula una serie de mutaciones posteriores. Parece que la carga mutacional desempeña un papel dominante en el desarrollo final y la progresión del cáncer de cuello uterino.

CRIBADO

La infección de las células epiteliales del cuello uterino por el VPH provoca un fallo en la diferenciación celular y una serie de anomalías citológicas en el epitelio del cuello uterino que reciben el nombre de neoplasia intraepitelial de cuello uterino (NIC). Mientras que en la NIC precoz, o de grado bajo, suele desaparecer, parece existir una correlación entre grados superiores de NIC (NIC 2/3) y la integración del virus en el ADN del huésped y la imposibilidad de erradicar la infección. Es posible detectar la NIC persistente mediante la prueba citológica de Papanicolaou durante su larga fase preinvasiva, lo que ha favorecido el éxito de las estrategias de cribado en los países desarrollados. Actualmente se recomienda iniciar las pruebas citológicas (Papanicolaou) a la edad de 21 años y repetirlas cada 2 años hasta los 30 años, momento a partir del cual es posible cribar cada 3 años a las mujeres con resultados persistentemente negativos, hasta los 65 años de edad.[3,4] Para las mujeres de 30 a 65 años es preferible utilizar una estrategia de cribado combinada a base de exámenes citológicos y pruebas del VPH. La combinación de pruebas para el VPH y de la citología de líquidos tiene una sensibilidad del 96,7%; todas las pacientes que dan resultado positivo para el VPH 16/18 deben someterse a una colposcopia, con independencia del resultado de su citología. A partir de los 65 años se puede interrumpir el cribado de las mujeres con múltiples resultados negativos en el cribado citológico. A toda mujer cuyo cribado citológico revele una NIC 2 u otra anomalía hay que derivarla al ginecólogo para que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se someta a una colposcopia y al tratamiento pertinente. Una NIC 2/3 implica una probable integración del virus, de manera que toda mujer con antecedentes de NIC 2/3 debe someterse a un cribado más frecuente y exhaustivo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Generalmente, el cáncer de cuello uterino en estadio precoz es asintomático; debido a ello, su detección depende en gran medida del cribado y la atención ginecológica rutinaria. En estadios avanzados, las pacientes pueden presentar inicialmente exudado o sangrado vaginal, dolor pélvico o anomalías de las funciones intestinal, vesical o sexual. El diagnóstico del cáncer de cuello uterino suele basarse en la citología positiva y la inspección directa de la vagina con un espéculo. Los tumores de cuello uterino precoces suelen identificarse fundamentalmente mediante la colposcopia y la biopsia directa. La estadificación del cáncer de cuello uterino se basa en una evaluación clínica experta de las posibilidades de resección y en los estudios de imagen de la pelvis y los posibles lugares de metástasis distantes (ganglios linfáticos, pulmones y abdomen).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento primario del cáncer de cuello uterino localizado depende de su estadio. La estadificación del cáncer de cuello uterino depende a su vez de la evaluación clínica por parte de un ginecólogo oncólogo con experiencia; en la tabla 199-1 se resume el sistema de estadificación de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). En general, el tratamiento del cáncer de cuello uterino en estadio precoz es exclusivamente quirúrgico. La técnica apropiada dependerá de la edad de la paciente, de sus comorbilidades, del estadio y del tamaño del tumor. La técnica más empleada es la histerectomía radical con disección ganglionar, aunque las pacientes más jóvenes con poco riesgo de metástasis pueden someterse a una histerectomía simple o incluso a una cervicectomía radical en casos muy escogidos cuando la paciente desea mantener la fertilidad. Las pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio reducido que presentan determinados rasgos histopatológicos de alto riesgo tras la cirugía pueden beneficiarse de la radioterapia o la quimioterapia.

Existen algunas diferencias en las recomendaciones para el tratamiento de las pacientes con tumores en estadio IB a IIA de la FIGO. A las mujeres jóvenes con tumores pequeños se les puede ofrecer la posibilidad de una histerectomía radical, mientras que para los tumores más voluminosos y las pacientes de más edad puede ser mejor optar por la quimiorradioterapia definitiva. A todas las pacientes en estadio IIB a IV de la FIGO hay que tratarlas con una combinación de cisplatino y radioterapia de haz externo.[A1] Es importante señalar que esta combinación puede proporcionar una oportunidad de curación y supervivencia prolongada, incluso en el cáncer de cuello uterino en estadio IV.

TABLA 199-1 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN FUNCIÓN DE SU ESTADIO*

ESTADIO	BREVE DEFINICIÓN	TRATAMIENTO HABITUAL
0	Carcinoma *in situ*	Conización, histerectomía
IA1	Invasión microscópica del estroma < 3 mm	Conización, histerectomía
IA2	Invasión microscópica del estroma de 3 a 5 mm	Histerectomía radical
IB1	Lesión visible < 4 cm en su dimensión máxima	Histerectomía radical
IB2	Lesión visible > 4 cm en su dimensión máxima	Quimiorradioterapia
IIA	Tumor que sobrepasa el útero, sin invadir el parametrio	Histerectomía radical (casos seleccionados)
IIB	Tumor que sobrepasa el útero y se extiende al parametrio	Quimiorradioterapia
IIIA	Tumor que afecta al tercio inferior de la vagina, pero sin extenderse a la pared pélvica	Quimiorradioterapia
IIIB	Tumor que se extiende a la pared pélvica o hidronefrosis o ganglios linfáticos regionales	Quimiorradioterapia
IVA	Invasión de la mucosa intestinal o vesical	Quimiorradioterapia
IVB	Metástasis distantes	Solo quimioterapia

*El cáncer de cuello uterino se estadifica en función de los datos clínicos y no de los hallazgos radiológicos o histopatológicos. La quimiorradioterapia incluye generalmente un tratamiento semanal con cisplatino. La quimioterapia para las metástasis se basa generalmente en el tratamiento doble con cisplatino.

Las pacientes con cáncer de cuello uterino recidivante o con metástasis distantes en el momento del diagnóstico no suelen tener curación. La muerte suele producirse por una recidiva local, pero en el cáncer de cuello uterino también es frecuente observar metástasis distantes en el pulmón, el peritoneo o los huesos. La quimioterapia basada en platino sigue siendo la piedra angular del tratamiento paliativo. La adición de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), a la quimioterapia combinada en pacientes con cáncer de cuello uterino recidivante, persistente o metastásico ha permitido prolongar la supervivencia media global en 3,7 meses.[A2] Los tumores recidivantes o persistentes en el campo irradiado previamente son especialmente difíciles de tratar con la quimioterapia. En los estadios avanzados de esta neoplasia son habituales algunos problemas locales como dolor, sangrado y formación de fístulas entre la vejiga, la vagina y el intestino.

PRONÓSTICO Y ASISTENCIA A LAS SUPERVIVIENTES

Las pacientes con antecedentes de NIC 2/3 u otros procesos no invasivos deben someterse a estudios citológicos periódicos, debido a que las pacientes con infecciones por el VPH 16/18 pueden desarrollar cáncer muchos años después de la infección primaria. En sus estadios iniciales, el cáncer de cuello uterino tiene muchas probabilidades de curación. Aunque cualquier intervención quirúrgica importante puede acompañarse de complicaciones perioperatorias, la histerectomía radical no suele producir complicaciones tardías, aunque pueden aparecer linfoedema y disfunción vesical o rectal persistente. Las pacientes en estadios más avanzados que se someten a un tratamiento apropiado a base de quimiorradioterapia alcanzan unos índices de supervivencia a largo plazo del 30 a más del 80%, dependiendo del estadio y del estado de salud subyacente. La quimiorradioterapia tiene complicaciones tardías similares pero probablemente más frecuentes, que afectan al 5-10% de las supervivientes. Pueden formarse fístulas entre los órganos pélvicos, como la vejiga urinaria, la vagina, el intestino delgado y el recto. Otros posibles problemas vesicales son urgencia, incontinencia y cistitis crónica con pérdida de capacidad vesical. Los problemas rectales pueden consistir en dolor, diarrea o estreñimiento, urgencia e incontinencia. Las complicaciones esqueléticas pueden consistir en fracturas con insuficiencia pélvica, que se acompañan de dolor hasta en el 10% de las pacientes tras la radioterapia. Son frecuentes la estenosis vaginal, la sequedad y la dispareunia, aunque normalmente pueden solucionarse con dilatadores vaginales y lubricantes adecuados. Entre las complicaciones tardías de la quimioterapia con cisplatino cabe destacar las neuropatías y la insuficiencia renal con pérdida crónica de potasio y magnesio. Los tratamientos múltiples a base de radioterapia, cirugía y quimioterapia conllevan un mayor riesgo de complicaciones tardías y de deterioro de la calidad de vida de la paciente varias décadas después del tratamiento curativo primario.

PREVENCIÓN

Nuestros conocimientos acerca de la biopatología del cáncer de cuello uterino asociado al VPH han permitido desarrollar vacunas para prevenir las infecciones por los subtipos oncogénicos más frecuentes de VPH (cap. 373). Actualmente existen vacunas patentadas que permiten inmunizar contra VPH 16, 18 y otros subtipos seleccionados de alto riesgo. Son seguras y eficaces y reducen sustancialmente el riesgo de displasia de cuello uterino y carcinoma.[A3,A4] Las vacunas contra el VPH deben administrarse antes del inicio de la actividad sexual y pueden reducir considerablemente el riesgo de cáncer de cuello uterino. Tanto los estudios para su aprobación como los posteriores estudios de seguimiento demuestran que tienen una gran seguridad y una inmunidad duradera específica para cada tipo, que parece persistir durante más de 5 años tras una serie de tres vacunaciones iniciales.[A5] Con el tiempo, puede que se consiga protección adicional contra otros tipos de VPH, pero ya ha quedado claro en estudios realizados en la población que la vacuna reduce la incidencia de lesiones precursoras como la displasia de cuello uterino. Aparte de la inmunización, la prevención se basa claramente en el cribado regular de lesiones precoces relacionadas con el VPH y su tratamiento pertinente durante la fase premaligna de la enfermedad.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de endometrio deriva del epitelio que reviste el útero, a diferencia de los sarcomas uterinos, que se originan en el músculo liso del miometrio. El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente en EE. UU., donde se diagnostican unos 52.000 casos nuevos cada año. Cada año mueren aproximadamente 8.600 mujeres por cáncer de endometrio. Los factores de riesgo incluyen la edad avanzada, la exposición a los estrógenos, la obesidad y la multiparidad. Debido al envejecimiento de la población mundial, la incidencia del cáncer endometrial está aumentando en términos generales. La edad media de aparición del cáncer de endometrio es de 60 años, y la mayoría de los casos se diagnostican en mujeres mayores de 50 años. Parece que la exposición a estrógenos exógenos y endógenos representa un factor de riesgo importante. La menarquía precoz, la menopausia tardía, la multiparidad y la falta de oposición a los

booksmedicos.org

estrógenos durante el tratamiento de reposición hormonal son factores que se asocian a un mayor riesgo de cáncer endometrial. La obesidad se asocia a concentraciones superiores de estrógenos circulantes como consecuencia de la conversión periférica de la androstenodiona en estrógeno. Incluso los pocos casos de cáncer de endometrio inducido por tamoxifeno (un modulador selectivo de los receptores de estrógenos) se deben probablemente a los débiles efectos estrogénicos sobre el endometrio.

BIOPATOLOGÍA

Para poder comprender mejor el riesgo y la biopatología, las neoplasias endometriales pueden dividirse en dos categorías generales. Los tumores más frecuentes (tumores de tipo 1; 85%) se distinguen por su histología endometrioide, por un mayor grado de diferenciación y por una cierta correlación con una exposición a los estrógenos sin ninguna oposición. Estas neoplasias malignas de tipo 1 suelen manifestarse inicialmente como tumores en estadio I o II (confinados al útero) y generalmente tienen mejor pronóstico que los tumores de tipo 2. A menudo siguen expresando receptores para la progesterona.[5] A nivel molecular, estos tumores suelen ser diploides, tienen *p53* de tipo salvaje y se asocian a una pérdida de *PTEN* y a una inestabilidad de microsatélites. Por el contrario, los tumores endometriales de tipo 2 son poco diferenciados, suelen presentar una histología de células serosas o claras y a menudo se manifiestan en estadios avanzados con mayor riesgo de diseminación. A nivel molecular, los tumores de endometrio de tipo 2 son aneuploides, sufren mutaciones o pérdida de *p53* y carecen de la deleción *PTEN* u otras anomalías de la vía PI3 cinasa/AKT.[6]

La mayoría de los tumores endometriales son esporádicos, pero un pequeño porcentaje (3-5%) de tumores de tipo 1 se asocian a antecedentes familiares de cáncer que parecen coincidir con el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no polipósico [CCRHNP]). Este síndrome canceroso familiar se asocia a neoplasias de colon, ovario, riñón y endometrio de comienzo precoz, relacionadas con mutaciones de la línea germinal en uno de los genes de reparación de discrepancias *MLH1, MSH2* y *MSH6*. Si se observa la aparición de un tumor endometrial antes de los 50 años de edad junto con unos antecedentes familiares o un aspecto histológico específico, hay que realizar pruebas genéticas a la paciente e iniciar el pertinente tratamiento preventivo de probandos y familiares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El 80% de la supervivencia al cáncer de endometrio se debe fundamentalmente a las mayores probabilidades de detectarlo mientras todavía se limita al útero. Siempre debe considerarse que una hemorragia uterina anormal en una mujer posmenopáusica es un signo sospechoso. En el momento del diagnóstico también pueden observarse secreciones vaginales anormales o síntomas gastrointestinales inespecíficos. Es importante recordar que la prueba rutinaria de Papanicolaou no constituye un procedimiento diagnóstico apropiado para descartar el cáncer de endometrio. La dilatación y el legrado clásicos han sido desbancados en gran medida por la biopsia endometrial en el propio consultorio. Actualmente, la dilatación y el legrado y la histeroscopia suelen reservarse para aquellos problemas de sangrado uterino que son difíciles de diagnosticar. Las zonas habituales de diseminación del cáncer de endometrio en el momento del diagnóstico son los ganglios linfáticos pélvicos o periaórticos, el ovario y los implantes peritoneales. En la tabla 199-2 se muestra el sistema de estadificación de la FIGO revisado recientemente para el cáncer de endometrio.

TRATAMIENTO

Tto

La resección quirúrgica representa el tratamiento primario para la inmensa mayoría de las pacientes con cáncer de endometrio. En muchos casos, la resección quirúrgica (histerectomía total con ovariosalpingectomía bilateral, examen de ganglios linfáticos) bastará para su estadificación y tratamiento. La cirugía laparoscópica o robótica ha reemplazado a la histerectomía abierta en muchos casos y parece ser una intervención con menos morbilidad.[A6] Se investiga activamente la utilidad y el alcance de la disección ganglionar y el uso de la biopsia del ganglio centinela. Gracias a estos avances, siguen disminuyendo la morbilidad y el tiempo de hospitalización como consecuencia del tratamiento quirúrgico primario. Tras la cirugía primaria, se realiza una estadificación de las pacientes atendiendo a los hallazgos histopatológicos y una estratificación por factores de riesgo para poder prescribirles el tratamiento adyuvante apropiado (v. tabla 199-2). Los principales factores de riesgo de recidiva son el estadio (de acuerdo con los depósitos metastásicos, la afectación ganglionar y la profundidad de invasión del miometrio), la histología tumoral, el grado citológico y la afectación del espacio linfovascular. En la tabla 199-2 se muestran las opciones generales de tratamiento, por estadios. Antiguamente, las pacientes de alto riesgo en estadio 1 recibían radioterapia adyuvante con una reducción significativa de las recidivas locales, pero no existen pruebas que confirmen que la radioterapia tenga una gran repercusión sobre la supervivencia a largo plazo.[A7-A9] En el caso de los tumores endometriales de tipo 2 de histología serosa, incluso las pacientes en estadio más bajo están expuestas a desarrollar recidivas distantes, y cada vez se emplea más la quimioterapia adyuvante.

TABLA 199-2 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO EN FUNCIÓN DE SU ESTADIO*

ESTADIO	BREVE DEFINICIÓN	TRATAMIENTO HABITUAL
IA G1/2	Invasión hasta menos de la mitad del espesor miometrial	HAT y OSB, sin radioterapia
IA G3	Invasión hasta menos de la mitad del espesor miometrial, tumor seroso, poco diferenciado	HAT y OSB; considere la posibilidad de la quimioterapia, sin radioterapia
IB G1/2	Invasión del 50% o más del espesor miometrial	HAT y OSB, sin radioterapia
IB G3	Invasión del 50% o más del espesor miometrial, poco diferenciado	HAT y OSB; considere la posibilidad de la quimioterapia, sin radioterapia
II	Invasión uterina y del cuello uterino	HAT y OSB; considere la posibilidad de BTV
IIIA	Invasión del cuerpo seroso o de los anejos	HAT y OSB, quimiorradioterapia y quimioterapia dirigidas contra el tumor
IIIB	Invasión vaginal o parametrial	HAT y OSB, quimiorradioterapia y quimioterapia dirigidas contra el tumor
IIIC1	Afectación de ganglios linfáticos pélvicos	HAT y OSB, quimiorradioterapia y quimioterapia dirigidas contra el tumor
IIIC2	Afectación de ganglios linfáticos paraaórticos	HAT y OSB, quimiorradioterapia y quimioterapia dirigidas contra el tumor
IVA	Invasión del intestino o de la vejiga urinaria	HAT y OSB, quimiorradioterapia y quimioterapia dirigidas contra el tumor
IVB	Metástasis distantes	Solo quimioterapia

*La estadificación del cáncer de endometrio (FIGO 2009) se basa en los hallazgos histopatológicos. En el cáncer de endometrio en estadios I y II, la radioterapia adyuvante no produce un efecto beneficioso en términos de supervivencia. Los procesos de alto riesgo pueden beneficiarse de la quimioterapia adyuvante, aunque todavía no han concluido los estudios. Para las lesiones en estadios III y IV es preferible una reducción completa y generalmente hay que recurrir a la quimioterapia a base de platino. Se está investigando la posibilidad de usar la radioterapia dirigida sobre un volumen determinado para las lesiones residuales macroscópicas.
BTV = braquiterapia vaginal; HAT y OSB = histerectomía abdominal total y ovariosalpingectomía bilateral.

Parece que la resección quirúrgica completa de las lesiones macroscópicas representa un factor muy importante a la hora de determinar la supervivencia de las pacientes en estadios superiores (estadio III o IV). Cada vez es más evidente que la quimioterapia a base de platino es un tratamiento eficaz que ha desbancado a la radioterapia de abdomen completo como piedra angular del tratamiento adyuvante. Las combinaciones de carboplatino y paclitaxel suelen ser bien toleradas y reducen las recidivas en pacientes de alto riesgo y con lesiones en estadio avanzado. Incluso aquellas pacientes que quedan con lesiones residuales sustanciales tras la cirugía pueden conseguir a veces remisiones prolongadas tras el tratamiento con derivados del platino. Como en la mayoría de los tumores sólidos, el cáncer recidivante es difícil de curar. La excepción a la regla parece ser la recidiva local en aquellas pacientes que no han recibido radioterapia previa. En ese grupo escogido se debe recurrir a la radioterapia curativa. En caso contrario, se pueden utilizar otras quimioterapias sistémicas para tratar el cáncer endometrial metastásico; los patrones de sensibilidad farmacológica son similares a los observados en el cáncer ovárico recidivante. Los lugares habituales de metástasis son la cavidad peritoneal, el hígado, los huesos, los pulmones y, ocasionalmente, el cerebro. Las comorbilidades asociadas habitualmente a la edad y la obesidad pueden condicionar considerablemente la elección del tratamiento para el cáncer de endometrio. En aquellas pacientes cuyo estado de salud general contraindica una intervención quirúrgica se puede optar por la radioterapia curativa. Aunque la radioterapia definitiva puede producir importantes complicaciones a largo plazo, esta puede representar la mejor elección para aquellas pacientes con un estado funcional comprometido.

PREVENCIÓN

Para los tumores de endometrio esporádicos, la mejor estrategia de prevención parece ser la sospecha en caso de sangrado posmenopáusico. Debido a su localización, estos tumores no suelen ser asintomáticos en fases avanzadas de su evolución natural, y la resección quirúrgica suele ser curativa. En familias con CCRHNP se debe considerar seriamente la posibilidad de una histerectomía total con ovariosalpingectomía bilateral para aquellas portadoras confirmadas que ya no van a tener más hijos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

Los tumores endometriales en estadio I y II tienen un pronóstico oncológico excelente. Las comorbilidades habituales de la obesidad y la edad (diabetes, hipertensión arterial, trastornos cardiovasculares) pueden complicar su tratamiento general, pero la mayoría de estas pacientes sobreviven a su cáncer sin sufrir recidivas. Una minoría importante de pacientes con tumores más avanzados puede curarse también con el tratamiento primario combinado a base de cirugía, quimioterapia y, a veces, radioterapia. Generalmente, las pacientes con lesiones persistentes o recidivantes sucumben a su enfermedad tras un período de 2 a 3 años.

Las complicaciones tardías de la resección quirúrgica suelen ser bastante limitadas; la toxicidad tardía más frecuente es un ligero linfoedema. La radiación pélvica puede producir más complicaciones tardías, como disfunción intestinal, vesical y sexual, pero los avances recientes en los planes de tratamiento basados en la informática pueden proporcionar un mejor cociente de riesgos-ventajas a largo plazo. La quimioterapia adyuvante no suele tener efectos adversos a largo plazo, aunque puede producir neuropatías y, en ocasiones, lesiones renales.

SARCOMAS UTERINOS

Los sarcomas ginecológicos se desarrollan generalmente en el útero. Los dos tipos histológicos malignos más frecuentes son el carcinosarcoma del útero y el leiomiosarcoma. Generalmente, el carcinosarcoma del útero es esporádico y se trata con una combinación de resección quirúrgica completa y quimioterapia combinada adyuvante. Al igual que el cáncer de endometrio, el carcinoma responde bien al tratamiento múltiple incluso en estadios avanzados, pero las recidivas son rápidamente mortales. El leiomiosarcoma es un tumor maligno del músculo liso que se desarrolla en el miometrio. La resección quirúrgica constituye la piedra angular del tratamiento, y no se ha podido demostrar la utilidad de la quimioterapia o la radioterapia adyuvantes. El leiomiosarcoma recidivante puede responder a la cirugía (para las lesiones localizadas) y la quimioterapia.

NEOPLASIAS DE LA TROMPA DE FALOPIO Y DEL OVARIO

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de ovario es una denominación genérica para una familia de neoplasias que comprende los tumores ováricos epiteliales, los tumores de células germinales del ovario y los tumores estromales que se desarrollan en el ovario. El cáncer que se origina en el epitelio de la trompa de Falopio y la superficie del ovario es el cuarto tumor más letal entre las mujeres norteamericanas. Cada año se diagnostican 22.000 casos nuevos de tumores de ovario aproximadamente y, dado que la mayoría son diagnosticados en estadios avanzados, unas 15.000 de esas mujeres mueren finalmente a causa de su enfermedad a pesar de los tratamientos actuales. A nivel internacional, el cáncer de ovario alcanza su mayor incidencia en las mujeres blancas y en las sociedades caracterizadas por una paridad muy baja, dietas ricas en grasas y población de edad avanzada. El cáncer de ovario alcanza su máxima incidencia en Norteamérica y Europa y su incidencia más baja en Asia y África subsahariana. En EE. UU., los factores de riesgo de cáncer de ovario son los antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario, la menarquia precoz, la menopausia tardía y la nuliparidad, mientras que se ha podido demostrar que los anticonceptivos orales, el ácido acetilsalicílico y la lactancia natural reducen el riesgo. La edad media de aparición del cáncer de ovario es 60 años aproximadamente, aunque los tumores ováricos familiares aparecen unos 10 años antes que los esporádicos.

Los tumores *borderline* indolentes del ovario (o tumores con escaso potencial maligno) forman un grupo distinto de neoplasias ováricas epiteliales caracterizadas por un crecimiento lento, una diseminación metastásica poco frecuente y un patrón de alteraciones genéticas muy diferente. El tratamiento de estos tumores *borderline* tan poco frecuentes consiste fundamentalmente en la resección quirúrgica según las necesidades.

BIOPATOLOGÍA

Atendiendo a su aspecto histológico (y a las características genéticas acompañantes), los tumores epiteliales del ovario pueden clasificarse en serosos, mucinosos, de células claras y endometrioides. Aunque presentan unas características histológicas y moleculares diferentes, el tratamiento clínico de estos tumores de ovario sigue siendo el mismo. El cáncer ovárico seroso de grado alto representa más del 80% del total de los casos y constituye el subgrupo de tumores ováricos mejor caracterizado.[7]

Al menos el 85% de los tumores ováricos son esporádicos y no se asocian a anomalías hereditarias. Sin embargo, aproximadamente el 10-15% de los cánceres ováricos serosos de grado alto se diagnostican en familias portadoras de mutaciones de la línea germinal con una herencia autosómica dominante. Los genes afectados son *BRCA1* y *BRCA2*, que son reguladores de puntos de control cruciales del ciclo celular que intervienen en el mantenimiento de la integridad del ADN, especialmente en la vía de recombinación homóloga que es tan importante para la reparación del ADN de doble hebra. Determinadas poblaciones étnicas formadas a partir de pequeños grupos ancestrales como los judíos askenazíes tienen una gran frecuencia de mutaciones en estos genes. Además de estos genes, hay otras mutaciones de la línea germinal menos frecuentes en genes relacionados con la reparación del ADN, como *CHEK2, ATM* y *PALB2*, que también pueden incrementar el riesgo de cáncer de ovario. Los miembros afectados de estas familias con cáncer de mama/ovario están más expuestos al cáncer de mama y ovario de comienzo precoz y a un mayor riesgo de por vida de desarrollar estos tumores. En los tumores de ovario esporádicos pueden perderse también estos genes por mutación somática o silenciamiento génico. Actualmente se calcula que el 50% o más de todos los tumores de ovario tienen un fenotipo de tipo BRCA. Curiosamente, parece que el cáncer de ovario mutado en *BRCA1*/2 conlleva una supervivencia superior a la del cáncer de ovario esporádico.[8] Las mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* confieren una «sensibilidad colateral» al cisplatino y otros quimioterápicos que inducen daños en el ADN de doble hebra. Se ha intentado actuar sobre esta debilidad colateral desarrollando inhibidores de la poli-ADP-ribosa polimerasa.[A10] Existe un grupo más pequeño de tumores de ovario familiares asociados a familias con el síndrome de Lynch (CCRHNP) y a problemas en la reparación de las discrepancias del ADN.

Actualmente se acepta que la mayoría de los tumores ováricos serosos se producen por una serie claramente definida de mutaciones en el epitelio de la trompa de Falopio. A través de pérdidas secuenciales de la competencia de reparación del ADN homólogo (por pérdida de *BRCA1, BRCA2, PALB2* u otros genes de la vía de reparación del ADN) y de la función de *p53*, una secuencia muy concreta de acontecimientos conduce a la formación de un carcinoma seroso *in situ* y, finalmente, de un carcinoma que puede afectar al ovario, los ganglios linfáticos y las superficies peritoneales de los órganos abdominales. El riesgo de por vida de las portadoras de un alelo alterado de alto riesgo para uno de estos genes puede aproximarse al 70% o más, dependiendo de factores ambientales y de alelos modificadores cuando se pierde el segundo alelo no patógeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La falta de especificidad de los síntomas iniciales complica el diagnóstico del cáncer de ovario.[9] Desgraciadamente, las pequeñas masas anexiales suelen ser silenciosas, pero al aumentar de tamaño producen síntomas como plenitud pélvica, estreñimiento, frecuencia urinaria y dispareunia. En los casos más avanzados, los síntomas más frecuentes consisten en cansancio, malestar, saciedad inmediata, sensación de hinchazón y pérdida de apetito. A menudo se observa un aumento del perímetro abdominal por acumulación de la ascitis maligna.

DIAGNÓSTICO

La ecografía o la tomografía computarizada del abdomen y la pelvis suelen respaldar el diagnóstico y conducir a una intervención quirúrgica precoz. Aunque el examen citológico del líquido peritoneal puede resultar diagnóstico en ocasiones, la biopsia percutánea de masas anexiales *no* debe formar parte del estudio diagnóstico inicial, con el objeto de evitar la contaminación de la cavidad peritoneal por un tumor por lo demás confinado. CA-125 es un antígeno mucinoso normal de MUC16 que se encuentra a menudo en concentraciones anormalmente elevadas en el suero de las pacientes con cáncer de ovario (y a veces en otras neoplasias, como las de pulmón, páncreas y útero). No obstante, los datos serológicos pueden respaldar el diagnóstico, pero no permiten confirmar ni descartar el diagnóstico de cáncer de ovario, ya que hay varios trastornos benignos que pueden hacer aumentar igualmente la concentración de CA-125.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del cáncer de ovario comienza durante la laparotomía exploratoria, y la intervención quirúrgica primaria adecuada sigue siendo el factor que más influye en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario. Para poder conseguir el mejor resultado posible, la cirugía debe correr a cargo de un ginecólogo oncólogo experto en un centro con gran experiencia. La cirugía inicial más adecuada debe incluir una histerectomía abdominal total con ovariosalpingectomía bilateral, epiplectomía y disección ganglionar. Hay que inspeccionar el abdomen superior y el diafragma, y obtener muestras de biopsia. Se debe hacer todo lo posible para intentar eliminar todo resto visible de cáncer. Si no se puede lograr una resección completa, también es válida una citorreducción hasta conseguir una masa tumoral inferior a 1 cm, que además facilita la quimioterapia y la peritoneal. La quimioterapia neoadyuvante y la cirugía pospuesta representa una opción aceptable cuando no se puede conseguir una resección completa y satisfactoria, aunque la supervivencia previsible es inferior a la que se obtiene tras una resección primaria completa.[A11]

Una vez completada la cirugía primaria, se procede a estatificar el tumor de la paciente en función del grado de afectación, tal como se muestra en la tabla 199-3. Basándose en una combinación de la masa residual, la histología, el grado y el estadio tumorales, se elige uno de los cuatro tratamientos posibles que se ilustran en la figura 199-1. Para

booksmedicos.org

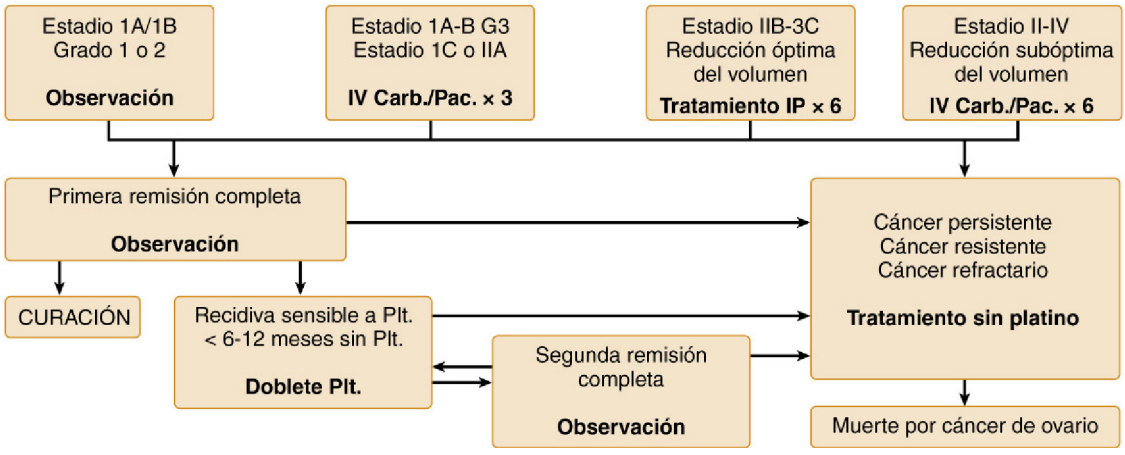

FIGURA 199-1. Modelo de estados patológicos del cáncer de ovario. La mayor parte del tratamiento para el cáncer de ovario tiene lugar tras la recidiva. El tratamiento primario se asigna tal como se indica en la parte superior de la figura. El tratamiento posterior depende del tiempo transcurrido desde la última exposición a un complejo de platino. Las pacientes que sobreviven a un intervalo sin platino durante más de 6-12 meses suelen recibir un doblete que contenga platino y pueden conseguir una segunda remisión completa (o más). Si el intervalo de tiempo sin platino es menor, reciben tratamiento con un único fármaco no derivado del platino y tienen una esperanza media de vida de 1 a 2 años. Carb. = carboplatino; Pac. = paclitaxel; Plt. = platino.

los tumores en estadio IA o IB de grado 1 o 2, el tratamiento más aceptable consiste en limitarse exclusivamente a observar a la paciente, ya que estos tumores tienen un porcentaje de recidiva inferior al 5%. Para todos los tumores en estadio IC, todos los tumores de grado 3 y los tumores en estadio IIA (muy poco frecuentes) se recomiendan de tres a seis ciclos de quimioterapia con platino. Para los tumores en estadio IIB a IIIC con lesiones residuales de menos de 1 cm de dimensión máxima es preferible administrar seis ciclos de quimioterapia intraperitoneal a base de platino, y para las lesiones más voluminosas o en estadio IV hay que prescribir quimioterapia intravenosa a base de platino.[10,A12] En la tabla 199-3 se muestran todas estas estrategias.

Tras la quimioterapia primaria, hay que evaluar nuevamente la extensión de las lesiones residuales mediante CA-125 y tomografía computarizada. A las pacientes con lesiones persistentes o resistentes se les puede ofrecer otra forma de quimioterapia paliativa, aunque su pronóstico es bastante desfavorable. En el caso de las pacientes en remisión completa es posible limitarse a observar. Prácticamente todas las recidivas se producen en un período de 3 años, y en EE. UU. se recomienda realizar revisiones periódicas trimestrales. Aproximadamente el 75% de las pacientes con cáncer de ovario avanzado experimentan una recidiva en un plazo de 12 a 30 meses tras el diagnóstico; aunque es posible tratar adecuadamente a estas pacientes durante años, todavía no se dispone de un tratamiento curativo. La elección de la quimioterapia en el momento de la recidiva dependerá del intervalo sin tratamiento, las comorbilidades y los efectos tóxicos residuales. Entre los fármacos activos utilizados durante la repetición del tratamiento cabe destacar carboplatino, gemcitabina, doxorubicina liposómica, pemetrexed y bevacizumab.[11]

CRIBADO Y PREVENCIÓN

Aunque durante 25 años se han buscado exhaustivamente métodos de cribado, actualmente no se puede recomendar ninguna estrategia de cribado, ni siquiera para las pacientes de alto riesgo y desde luego no para la población general de mujeres posmenopáusicas. Las combinaciones de determinación de la CA-125 sérica, ecografía transvaginal y baterías de marcadores serológicos circulantes no han alcanzado la sensibilidad y la especificidad necesarias en las pruebas a gran escala.[A13] Cada vez tienen más importancia las pruebas para detectar mutaciones somáticas y de la línea germinal con el objeto de predecir la respuesta al tratamiento y el pronóstico.[12] Se recomienda realizar pruebas genéticas rutinarias a las mujeres recién diagnosticadas de cáncer de ovario, en las circunstancias apropiadas, para poder identificar a aquellas familias portadoras de mutaciones en *BRCA1*/2 que necesitarán mayor vigilancia.

Las medidas para prevenir el cáncer de ovario son muy limitadas. El uso de anticonceptivos orales durante 5 años o más puede reducir la incidencia del cáncer de ovario un 50% aproximadamente.[13] En mujeres de alto riesgo con mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2*, una ovariosalpingectomía profiláctica hacia los 40 años permite reducir el riesgo de cáncer de ovario más de un 90% y reduce, además, la incidencia del cáncer de mama. También se ha observado una disminución del riesgo de cáncer de ovario con ácido acetilsalicílico en dosis reducidas.[14]

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS SUPERVIVIENTES

Es muy probable que las mujeres que se mantienen libres de su enfermedad durante 3 años se hayan curado de su cáncer de ovario. La supervivencia media de las pacientes con recidiva depende en gran medida de su estadio inicial y del buen resultado de la cirugía primaria de reducción de la masa tumoral. Las pacientes con lesiones en estadio IIIC adecuadamente reducidas alcanzan una supervivencia media de más de 5 años, mientras que las pacientes en estadio IV y aquellas con una reducción quirúrgica subóptima tienen una supervivencia media de 30 a 48 meses. La fase terminal del cáncer de ovario se caracteriza generalmente por inanición progresiva y obstrucción intestinal en última instancia. Las pacientes que sobreviven al cáncer de ovario pueden

TABLA 199-3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO EN FUNCIÓN DE SU ESTADIO*

ESTADIO FIGO	BREVE DEFINICIÓN	TRATAMIENTO HABITUAL
IA G1/2	Un ovario, no afecta a la superficie	Laparotomía de estadificación, solo observación
IA G3	Un ovario, no afecta a la superficie; poco diferenciado	Laparotomía de estadificación, quimioterapia durante tres ciclos
IB G1/2	Ambos ovarios, no afecta a la superficie	Laparotomía de estadificación, solo observación
IB G3	Invasión del 50% o más del espesor miometrial, poco diferenciado	Laparotomía de estadificación, quimioterapia durante tres ciclos
IC	Afectación de la superficie, citología positiva o dispersión intraoperatoria	Laparotomía de estadificación, quimioterapia durante tres ciclos
IIA	Extensión a las trompas o al útero	Laparotomía de estadificación, quimioterapia durante tres a seis ciclos
IIB	Extensión a otros órganos de la pelvis	Laparotomía de estadificación, quimioterapia durante tres a seis ciclos
IIC	Extensión a la pelvis más afectación superficial, citología positiva o dispersión intraoperatoria	Laparotomía de estadificación, quimioterapia preferiblemente por vía i.p.
IIIA	Tumor microscópico por fuera de la pelvis verdadera	Laparotomía de estadificación, quimioterapia preferiblemente por vía i.p.
IIIB	Tumor < 2 cm en su dimensión por fuera de la pelvis	Laparotomía de estadificación, quimioterapia preferiblemente por vía i.p.
IIIC	Tumor > 2 cm por fuera de la pelvis verdadera o ganglios linfáticos positivos	Laparotomía de estadificación, quimioterapia preferiblemente por vía i.p.
IV	Invasión del parénquima hepático, extensión extraabdominal, derrame pleural con citología positiva, ganglios inguinales	Quimioterapia

*La laparotomía de estadificación incluye una histerectomía abdominal total, una ovariosalpingectomía bilateral y una epiplectomía. También se necesitan una disección de ganglios pélvicos y una exploración del abdomen superior. En los procesos en estadio precoz (IA/IB) correctamente estadificados, la necesidad de quimioterapia se basa fundamentalmente en el grado histológico. En los procesos avanzados, una reducción óptima a < 1 cm de tamaño residual permite utilizar el tratamiento por vía intraperitoneal (i.p.). Todos los tratamientos primarios deben incluir un derivado del platino y un segundo fármaco que no produzca reacciones cruzadas, como el paclitaxel o la doxorubicina liposómica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

presentar adherencias intestinales como consecuencia de la cirugía y neuropatía crónica o depleción electrolítica a causa de la quimioterapia primaria. A menudo, las pacientes que sobreviven con cáncer de ovario crónico son capaces de continuar con su trabajo y su vida familiar durante varios años después de ser diagnosticadas.

CÁNCER VULVAR

El cáncer de la vulva es una neoplasia maligna ginecológica relativamente infrecuente que representa menos del 5% de los tumores ginecológicos y se diagnostica fundamentalmente en mujeres posmenopáusicas. Como en el caso del cáncer de cuello uterino, la etiología del cáncer vulvar es una infección previa por el VPH. Las pacientes con cáncer vulvar manifiestan prurito, dolor y molestias locales, a menudo en presencia de cambios atróficos en el epitelio vulvar. El tratamiento del cáncer de la vulva consiste en la resección quirúrgica con unos márgenes aceptables y la posible disección de una o varias regiones ganglionares inguinales en los casos avanzados. El cáncer vulvar recidivante o irresecable puede tratarse también con radioterapia de haz externo, combinada a menudo con cisplatino en dosis radiosensibilizantes.

FIBROIDES UTERINOS

Los fibroides uterinos son los tumores pélvicos femeninos más frecuentes, con una prevalencia que puede ascender al 40% durante los años reproductivos y al 70-80% hacia los 50 años. Los fibroides son casi siempre tumores monoclonales benignos y derivan de células musculares lisas alteradas del miometrio uterino. Se han descrito distintas mutaciones somáticas, especialmente del gen *MED12* en el cromosoma X. Los fibroides dependen de los estrógenos y la progesterona y suelen disminuir de tamaño tras la menopausia.[15] Sin embargo, pueden crecer rápidamente en las fases iniciales de la gestación y en el período posparto.

La mayoría de los fibroides son asintomáticos, aunque pueden producir presión pélvica, dolor y sangrado uterino muy copioso. El diagnóstico se establece generalmente durante la exploración física y se confirma mediante la ecografía. Aunque los fibroides no son tumores malignos, un sarcoma uterino puede producir síntomas parecidos en el momento de su presentación.

El tratamiento hormonal no invasivo a base de antiprogesterona (como acetato de ulipristal por vía oral, 5 o 10 mg diarios durante 13 semanas) puede reducir el tamaño de los fibroides, aliviar el dolor y el sangrado uterino disfuncional y mejorar la calidad de vida en general.[A14,A15] Si persisten los síntomas, se puede proceder a la extirpación quirúrgica del fibroide o del propio útero durante una laparotomía o mediante cirugía laparoscópica. Actualmente ya no se recomienda la morcelación, una intervención en la que se divide el útero en fragmentos más pequeños que pueden extraerse escalonadamente por vía laparoscópica, debido al riesgo pequeño pero innegable de diseminar trozos de tejido potencialmente maligno presente en un pequeño porcentaje de úteros fibroides.[16] Las histerectomías laparoscópica y asistida por robot tienen unos perfiles de morbilidad similares, pero la tecnología robótica resulta bastante más cara. Otras opciones para tratar los fibroides uterinos sintomáticos son la embolización de la arteria uterina, la oclusión transvaginal temporal de la arteria uterina y la ecografía guiada por resonancia magnética.

OTRAS NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS

Cualquier estructura del conducto de Müller puede sufrir una transformación maligna. Otros tipos de tumores ginecológicos son los tumores de células germinales del ovario (homólogos del tumor testicular), los tumores del estroma ovárico y las neoplasias de la vagina, la vulva y los anejos vulvares. Debido a la poca frecuencia de estas neoplasias, es fundamental derivar lo antes posible a las pacientes a un experto en oncología ginecológica. Las pacientes que sobreviven a estas formas tan raras de cáncer ginecológico sufren los mismos efectos secundarios residuales que afectan a las supervivientes de tumores de cuello uterino, endometriales y ováricos, como posibles alteraciones de las funciones intestinal, vesical y sexual, así como linfoedema y las consecuencias de la menopausia precoz.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. DiSilvestro PA, Ali S, Craighead PS, et al. Phase III randomized trial of weekly cisplatin and irradiation versus cisplatin and tirapazamine and irradiation in stages IB2, IIA, IIB, IIIB, and IVA cervical carcinoma limited to the pelvis: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2014;32:458-464.

A2. Tewari KS, Sill MW, Long 3rd HJ, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:734-743.

A3. Munoz N, Manalastas Jr R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;373:1949-1957.

A4. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009;374:301-314.

A5. Lu B, Kumar A, Castellsague X, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:13.

A6. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30:695-700.

A7. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1625-1634.

A8. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:1692-1700.

A9. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer.* 2012;48:1638-1648.

A10. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1382-1392.

A11. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:943-953.

A12. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:2473-2483.

A13. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305:2295-2303.

A14. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366:409-420.

A15. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012;366:421-432.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

200

CÁNCER TESTICULAR

LAWRENCE H. EINHORN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores testiculares son relativamente infrecuentes y representan solo el 1% de las neoplasias malignas masculinas en EE. UU. La incidencia del cáncer testicular está aumentando en todo el mundo, aunque los índices de mortalidad se mantienen muy bajos.[1] La principal franja de edad para los tumores no seminomatosos es de 15 a 35 años, y 10 años más para los seminomas.

Los hombres con antecedentes de criptorquidia corren un riesgo de 10 a 40 veces mayor de desarrollar cáncer testicular. El testículo que ha descendido normalmente en estos pacientes está también más expuesto, lo que parece indicar una posible anomalía disgenética.

BIOPATOLOGÍA

Más del 95% de los tumores de testículo derivan de células germinales.[2] Los tumores de células germinales pueden ser seminomas o tumores de células germinales no seminomatosos. Los seminomas tienen más probabilidades de limitarse al testículo (estadio I) y las pequeñas metástasis en los ganglios retroperitoneales son muy sensibles a la radioterapia. En los seminomas puros no se detectan nunca concentraciones elevadas de α-fetoproteína (AFP). Los tumores de células germinales no seminomatosos comprenden los carcinomas de células embrionarias, los coriocarcinomas, los tumores del saco vitelino o los teratomas, en solitario o mezclados con otros elementos. Los teratomas no secretan gonadotropina coriónica humana (hCG) ni AFP y no suelen metastatizar; crecen por extensión local y son totalmente resistentes a la radioterapia y la quimioterapia.

En los adultos, la mayoría de los tumores testiculares de células germinales se asocian a la anomalía citogenética i12p (un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12), que constituye un hallazgo muy específico en los tumores de células germinales. En estudios de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés *genome-wide associated studies*) se ha identificado una asociación con distintas variantes en varios genes, especialmente con *KITLG*.[3] Los tumores de células no germinales más frecuentes son los tumores de células de Sertoli, los tumores de células de Leydig y los linfomas. En los hombres mayores de 60 años, la mayoría de los tumores son linfomas no hodgkinianos (cap. 185), con predilección por la afectación bilateral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con cáncer de testículo son atendidos inicialmente a causa de un dolor testicular o de la presencia de una masa o un aumento de tamaño de uno de los testículos. Otros pacientes son asintomáticos, y el cáncer se detecta

booksmedicos.org

presentar adherencias intestinales como consecuencia de la cirugía y neuropatía crónica o depleción electrolítica a causa de la quimioterapia primaria. A menudo, las pacientes que sobreviven con cáncer de ovario crónico son capaces de continuar con su trabajo y su vida familiar durante varios años después de ser diagnosticadas.

CÁNCER VULVAR

El cáncer de la vulva es una neoplasia maligna ginecológica relativamente infrecuente que representa menos del 5% de los tumores ginecológicos y se diagnostica fundamentalmente en mujeres posmenopáusicas. Como en el caso del cáncer de cuello uterino, la etiología del cáncer vulvar es una infección previa por el VPH. Las pacientes con cáncer vulvar manifiestan prurito, dolor y molestias locales, a menudo en presencia de cambios atróficos en el epitelio vulvar. El tratamiento del cáncer de la vulva consiste en la resección quirúrgica con unos márgenes aceptables y la posible disección de una o varias regiones ganglionares inguinales en los casos avanzados. El cáncer vulvar recidivante o irresecable puede tratarse también con radioterapia de haz externo, combinada a menudo con cisplatino en dosis radiosensibilizantes.

FIBROIDES UTERINOS

Los fibroides uterinos son los tumores pélvicos femeninos más frecuentes, con una prevalencia que puede ascender al 40% durante los años reproductivos y al 70-80% hacia los 50 años. Los fibroides son casi siempre tumores monoclonales benignos y derivan de células musculares lisas alteradas del miometrio uterino. Se han descrito distintas mutaciones somáticas, especialmente del gen *MED12* en el cromosoma X. Los fibroides dependen de los estrógenos y la progesterona y suelen disminuir de tamaño tras la menopausia.[15] Sin embargo, pueden crecer rápidamente en las fases iniciales de la gestación y en el período posparto.

La mayoría de los fibroides son asintomáticos, aunque pueden producir presión pélvica, dolor y sangrado uterino muy copioso. El diagnóstico se establece generalmente durante la exploración física y se confirma mediante la ecografía. Aunque los fibroides no son tumores malignos, un sarcoma uterino puede producir síntomas parecidos en el momento de su presentación.

El tratamiento hormonal no invasivo a base de antiprogesterona (como acetato de ulipristal por vía oral, 5 o 10 mg diarios durante 13 semanas) puede reducir el tamaño de los fibroides, aliviar el dolor y el sangrado uterino disfuncional y mejorar la calidad de vida en general.[A14,A15] Si persisten los síntomas, se puede proceder a la extirpación quirúrgica del fibroide o del propio útero durante una laparotomía o mediante cirugía laparoscópica. Actualmente ya no se recomienda la morcelación, una intervención en la que se divide el útero en fragmentos más pequeños que pueden extraerse escalonadamente por vía laparoscópica, debido al riesgo pequeño pero innegable de diseminar trozos de tejido potencialmente maligno presente en un pequeño porcentaje de úteros fibroides.[16] Las histerectomías laparoscópica y asistida por robot tienen unos perfiles de morbilidad similares, pero la tecnología robótica resulta bastante más cara. Otras opciones para tratar los fibroides uterinos sintomáticos son la embolización de la arteria uterina, la oclusión transvaginal temporal de la arteria uterina y la ecografía guiada por resonancia magnética.

OTRAS NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS

Cualquier estructura del conducto de Müller puede sufrir una transformación maligna. Otros tipos de tumores ginecológicos son los tumores de células germinales del ovario (homólogos del tumor testicular), los tumores del estroma ovárico y las neoplasias de la vagina, la vulva y los anejos vulvares. Debido a la poca frecuencia de estas neoplasias, es fundamental derivar lo antes posible a las pacientes a un experto en oncología ginecológica. Las pacientes que sobreviven a estas formas tan raras de cáncer ginecológico sufren los mismos efectos secundarios residuales que afectan a las supervivientes de tumores de cuello uterino, endometriales y ováricos, como posibles alteraciones de las funciones intestinal, vesical y sexual, así como linfoedema y las consecuencias de la menopausia precoz.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. DiSilvestro PA, Ali S, Craighead PS, et al. Phase III randomized trial of weekly cisplatin and irradiation versus cisplatin and tirapazamine and irradiation in stages IB2, IIA, IIB, IIIB, and IVA cervical carcinoma limited to the pelvis: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2014;32:458-464.

A2. Tewari KS, Sill MW, Long 3rd HJ, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:734-743.

A3. Munoz N, Manalastas Jr R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;373:1949-1957.

A4. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009;374:301-314.

A5. Lu B, Kumar A, Castellsague X, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:13.

A6. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30:695-700.

A7. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1625-1634.

A8. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:1692-1700.

A9. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer.* 2012;48:1638-1648.

A10. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1382-1392.

A11. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:943-953.

A12. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:2473-2483.

A13. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305:2295-2303.

A14. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366:409-420.

A15. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012;366:421-432.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

200

CÁNCER TESTICULAR

LAWRENCE H. EINHORN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores testiculares son relativamente infrecuentes y representan solo el 1% de las neoplasias malignas masculinas en EE. UU. La incidencia del cáncer testicular está aumentando en todo el mundo, aunque los índices de mortalidad se mantienen muy bajos.[1] La principal franja de edad para los tumores no seminomatosos es de 15 a 35 años, y 10 años más para los seminomas.

Los hombres con antecedentes de criptorquidia corren un riesgo de 10 a 40 veces mayor de desarrollar cáncer testicular. El testículo que ha descendido normalmente en estos pacientes está también más expuesto, lo que parece indicar una posible anomalía disgenética.

BIOPATOLOGÍA

Más del 95% de los tumores de testículo derivan de células germinales.[2] Los tumores de células germinales pueden ser seminomas o tumores de células germinales no seminomatosos. Los seminomas tienen más probabilidades de limitarse al testículo (estadio I) y las pequeñas metástasis en los ganglios retroperitoneales son muy sensibles a la radioterapia. En los seminomas puros no se detectan nunca concentraciones elevadas de α-fetoproteína (AFP). Los tumores de células germinales no seminomatosos comprenden los carcinomas de células embrionarias, los coriocarcinomas, los tumores del saco vitelino o los teratomas, en solitario o mezclados con otros elementos. Los teratomas no secretan gonadotropina coriónica humana (hCG) ni AFP y no suelen metastatizar; crecen por extensión local y son totalmente resistentes a la radioterapia y la quimioterapia.

En los adultos, la mayoría de los tumores testiculares de células germinales se asocian a la anomalía citogenética i12p (un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12), que constituye un hallazgo muy específico en los tumores de células germinales. En estudios de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés *genome-wide associated studies*) se ha identificado una asociación con distintas variantes en varios genes, especialmente con *KITLG*.[3] Los tumores de células no germinales más frecuentes son los tumores de células de Sertoli, los tumores de células de Leydig y los linfomas. En los hombres mayores de 60 años, la mayoría de los tumores son linfomas no hodgkinianos (cap. 185), con predilección por la afectación bilateral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con cáncer de testículo son atendidos inicialmente a causa de un dolor testicular o de la presencia de una masa o un aumento de tamaño de uno de los testículos. Otros pacientes son asintomáticos, y el cáncer se detecta

booksmedicos.org

por primera vez durante una exploración física rutinaria. Con menos frecuencia, el diagnóstico se establece durante una consulta por infertilidad, debido en parte a que el cáncer testicular puede producir oligospermia.

La diseminación metastásica se produce por vía linfática o hematógena. Las metástasis linfáticas suelen aparecer inicialmente en los ganglios retroperitoneales homolaterales, donde pueden provocar dolor de costado. Las metástasis linfáticas pueden seguir ascendiendo hacia el mediastino posterior y llegar finalmente a los ganglios supraclaviculares izquierdos. Durante la exploración física puede palparse una masa retroperitoneal de gran tamaño o un ganglio supraclavicular. La diseminación hematógena suele producirse primero hacia el parénquima de ambos pulmones. Solo se observan síntomas pulmonares como dolor torácico, falta de aliento, disnea de esfuerzo, tos y hemoptisis cuando las metástasis pulmonares son muy extensas. Otras zonas de diseminación hematógena son el hígado, los huesos o el cerebro. Un aumento significativo de la concentración sérica de hCG puede producir ginecomastia.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes que presentan una masa palpable en el testículo hay que sospechar siempre la posibilidad de un tumor testicular, especialmente si existen antecedentes de criptorquidia. El diagnóstico diferencial puede incluir otras causas de anomalías testiculares y escrotales. El dolor testicular agudo es indicio de torsión. Una dilatación dolorosa puede deberse a un hidrocele, que puede ser consecuencia de una neoplasia maligna testicular primaria. El dolor y la sensibilidad yuxtatesticulares pueden deberse a epididimitis o a varicocele. La sensibilidad del propio testículo durante la exploración física puede ser indicio de orquitis. No obstante, siempre hay que considerar la posibilidad de una neoplasia subyacente.

Es importante evaluar cualquier síntoma testicular, incluido el dolor o la presencia de una masa sospechosa. La ecografía testicular constituye la prueba de elección en todos los casos sospechosos. Se puede suponer que una masa hipoecógena intratesticular es un tumor testicular y hay que derivar al paciente a un urólogo (fig. 200-1).

Cuando la orquiectomía confirma el diagnóstico de cáncer testicular, hay que realizar una evaluación de estadificación para determinar el alcance del proceso y el tratamiento más adecuado. Los tumores en estadio clínico I se limitan al testículo; los tumores en estadio II se han extendido a los ganglios retroperitoneales; y los tumores en estadio III corresponden a procesos supradiafragmáticos, con metástasis en ganglios del mediastino posterior o la región supraclavicular, o metástasis hematógenas, especialmente a los pulmones.

Además de obtener una anamnesis y realizar una exploración física completas, hay que determinar las concentraciones séricas de hCG y AFP. Dado que la vida media sérica de la hCG es de 1 día y la de la AFP es de 5 días, una concentración de AFP de 1.000 puede necesitar más de 1 mes para normalizarse tras una orquiectomía, incluso si se ha extirpado completamente el tumor y no hay metástasis. Entre los estudios de imagen para determinar la extensión del proceso cabe destacar la tomografía computarizada (TC) abdominal y pélvica y la radiografía de tórax. Si no se observan metástasis pulmonares en la radiografía de tórax, hay que realizar una TC torácica. La gammagrafía ósea y la TC de cabeza pueden reservarse para aquellos pacientes con síntomas indicativos de metástasis en esqueleto y sistema nervioso central, respectivamente.

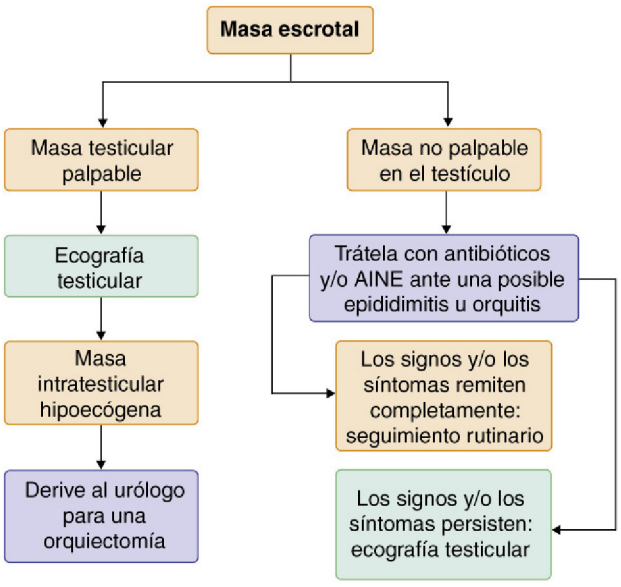

FIGURA 200-1. Tratamiento de una masa escrotal. AINE = antiinflamatorios no esteroideos.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Es imperativo realizar una exploración testicular muy minuciosa como parte de la exploración física de cualquier hombre, especialmente en el caso de los hombres jóvenes (cap. 15); esa exploración representa la clave para poder detectar tumores en un estadio precoz.[4] Con el paciente en decúbito supino o en bipedestación, se palpa suavemente el testículo con el pulgar y el segundo y el tercer dedo; hay que examinar las superficies posterior y lateral del testículo. Los hombres de 15 a 34 años deben aprender a realizar esta exploración por sí solos.[5]

Procesos locales y regionales

Seminomas

Aproximadamente el 70% de los seminomas son diagnosticados inicialmente en estadio clínico I.[6] Aunque la orquiectomía proporciona un índice de curaciones del 85%, el tratamiento puede incluir también la irradiación paraaórtica con 2.000 cGy[A1] o la quimioterapia adyuvante con carboplatino.[A2] No obstante, es preferible limitarse a observar al paciente, lo que evita un tratamiento innecesario en el 85% los casos, así como las posibles consecuencias tardías de dicho tratamiento.[A3]

En el 20% de los pacientes con seminomas se diagnostica inicialmente un tumor en estadio II (TC abdominal positiva). En estos casos, la radioterapia alcanza un índice de curaciones del 90%; en aquellos pacientes que no se curan con la radioterapia suele conseguirse la curación mediante una quimioterapia combinada posterior (cisplatino más etopósido, con o sin bleomicina). Si el tumor tiene un diámetro transversal de más de 3 cm, si existen metástasis ganglionares en varios niveles anatómicos o si el proceso ha alcanzado el estadio III, el tratamiento inicial recomendado consiste en quimioterapia combinada a base de cisplatino sin radioterapia; el porcentaje de curaciones asciende al 90-100% a menos que existan metástasis viscerales extrapulmonares.[7]

Tumores de células germinales no seminomatosos

El tratamiento de los tumores de células germinales no seminomatosos en estadio clínico I comienza con una orquiectomía, que proporciona un índice de curación del 70%. Esto va seguido de una disección de los ganglios retroperitoneales; un ciclo de bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP); o un seguimiento estrecho (que permite detectar metástasis precoces y prescribir quimioterapia curativa). La mayoría de las recidivas se producen durante el primer año, y durante ese período hay que realizar un seguimiento muy meticuloso que debe incluir la anamnesis y la exploración física, la medición de marcadores serológicos, una radiografía torácica cada 2 meses y una TC abdominal cada 4 meses. Durante el segundo año hay que repetir todos estos estudios cada 4 meses; entre el tercer y el quinto año de seguimiento hay que repetirlos cada 6 meses; y posteriormente con una periodicidad anual. No obstante, las TC abdominales deben repetirse cada 6 meses durante el segundo año de seguimiento, pero con una periodicidad anual entre el tercer y el quinto año, y posteriormente ya no hay que repetirlas más. La exploración física debe incluir la palpación del testículo que queda, ya que los pacientes tienen un 1-2% de probabilidades de desarrollar un tumor primario contralateral. La principal complicación de la disección de los ganglios retroperitoneales es la lesión inadvertida del plexo simpático, que puede causar eyaculación retrógrada o pérdida de la eyaculación. La disección de los ganglios retroperitoneales respetando las estructuras nerviosas permite mantener la eyaculación anterógrada en más del 95% de los pacientes. En algunos centros abogan por la quimioterapia primaria para los procesos en estadio I de alto riesgo (tipo predominantemente embrionario con invasión vascular), utilizando para ella quimioterapia combinada a base de cisplatino,[A4] aunque la vigilancia sigue siendo una opción válida en estos pacientes.

Para los pacientes en estadio clínico II con unos marcadores séricos persistentemente elevados o un tumor con un diámetro transversal de más de 3 cm es preferible optar por la quimioterapia. En otros pacientes en estadio II se recurre a la disección de los ganglios retroperitoneales, seguida a menudo de una vigilancia muy estrecha (tal como hemos descrito anteriormente, pero sin TC abdominales) o a la quimioterapia adyuvante. El cáncer de testículo tiene un índice de curación tras la cirugía mayor que cualquier otra neoplasia, a pesar de las metástasis ganglionares.

Quimioterapia para los procesos diseminados o persistentes

El tratamiento combinado con BEP repetido cada 3 semanas durante tres o cuatro ciclos permite curar al 70% de los pacientes con metástasis y constituye la quimioterapia estándar para el cáncer testicular diseminado. Las lesiones de alto riesgo (tabla 200-1) alcanzan una tasa de curación del 50-60% con el tratamiento triple estándar; las lesiones de riesgo intermedio (hCG, 5.000-50.000 UI/ml, o AFP, 1.000-10.000 ng/ml), del 75%; y todas las demás formas de enfermedad

TABLA 200-1 DEFINICIÓN DE PROCESO DE RIESGO ELEVADO (TODOS LOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES NO SEMINOMATOSOS)

Presencia de cualquiera de los siguientes:
Gonadotropina coriónica humana (hCG) > 50.000 mUI/ml
α-fetoproteína (AFP) > 10.000 ng/ml
Metástasis viscerales extrapulmonares (p. ej., hueso, hígado, cerebro)
Tumor de células germinales no seminomatoso mediastínico primario

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

metastásica (bajo riesgo) alcanzan una tasa de curación del 90-100%. Aproximadamente el 60% de los pacientes que reciben quimioterapia presentan lesiones de bajo riesgo, y tres ciclos de BEP suelen constituir un tratamiento adecuado.

En el 30% de los tumores de células germinales metastásicos que no se curan tras la quimioterapia combinada inicial, un tratamiento de rescate (ifosfamida, cisplatino y vimblastina o paclitaxel)[8] en dosis estándar o un tratamiento a base de carboplatino y etopósido en dosis elevadas, seguido de un trasplante de células madre hemáticas periféricas, permite conseguir la curación en el 25-70% de los casos refractarios, dependiendo de las características del paciente. El 2-3% de los pacientes con metástasis experimentan una recidiva tardía más de 2 años después de haber completado la quimioterapia. Esto suele manifestarse mediante un aumento de la AFP sérica. El tratamiento óptimo en estos casos consiste en evaluar la zona o las zonas de metástasis y proceder a su resección quirúrgica, si es posible.

PRONÓSTICO

Secuelas en pacientes que sobreviven a largo plazo

El cáncer de testículo es el tumor sólido con más probabilidades de curación, con un índice de supervivencia a los 10 años superior al 95%. Sin embargo, debido a la esperanza de vida generalmente normal que tienen las personas con este tipo de tumores que han recibido tratamiento a una edad temprana, pueden sufrir una morbilidad significativa.

Los pacientes que sobreviven a un cáncer testicular, especialmente aquellos tratados inicialmente con una combinación de quimioterapia y radioterapia, están más expuestos a desarrollar una segunda neoplasia maligna, incluyendo una gran variedad de tumores sólidos y de neoplasias malignas hematológicas. El etopósido y el cisplatino se asocian a la posibilidad de desarrollar síndrome mielodisplásico (cap. 182) y leucemia secundaria, dependiendo de la dosis acumulada.[9] Estos pacientes son también más propensos a desarrollar cáncer testicular contralateral metacrónico.

En los pacientes que sobreviven mucho tiempo, el mayor riesgo cardiovascular se manifiesta predominantemente en forma de hiperlipidemia (cap. 206) y de síndrome metabólico (cap. 229). El riesgo de síndrome metabólico es especialmente elevado entre los supervivientes con unas concentraciones de testosterona dentro del cuartil más bajo.[10] No se ha estudiado adecuadamente la importancia clínica que puede tener el hipogonadismo de grado bajo en los pacientes que sobreviven al cáncer testicular. Aunque el porcentaje de paternidad a los 10 años en los pacientes que sobreviven al cáncer testicular es un 30% menor que el de la población general, la mayoría de los que intentan tener hijos tras el tratamiento consiguen alcanzar la paternidad biológica sin necesidad de ayuda médica. Otras complicaciones a largo plazo entre los supervivientes pueden ser las neuropatías periféricas, la ototoxicidad y la insuficiencia renal crónica.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:1200-1208.

A2. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366:293-300.

A3. Nichols C, Roth B, Albers P, et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3490-3493.

A4. Alberts P, Siener R, Krege S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin in the adjuvant treatment of clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2008;26:2966-2972.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

201 CÁNCER DE PRÓSTATA

ERIC J. SMALL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El cáncer de próstata es el tumor maligno no cutáneo más frecuente en hombres en EE. UU., donde causa 32.000 muertes cada año, lo que determina que sea la segunda causa de muerte por cáncer más frecuente en hombres. El cáncer de próstata es una enfermedad de histología única, que muestra una marcada heterogeneidad clínica, desde una enfermedad indolente y sin importancia clínica hasta una enfermedad de fenotipo virulento, que causa la muerte con rapidez.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de diagnósticos clínicos de cáncer de próstata refleja los efectos de la detección selectiva mediante la determinación del antígeno prostático específico (PSA). Antes de disponer de las pruebas para determinar el PSA, cada año se detectaban en EE. UU. unos 19.000 casos nuevos de este tumor, pero esta cifra alcanzó los 84.000 en 1993 y llegó a un máximo con unos 300.000 casos nuevos en 1996. Desde ese año, la incidencia anual publicada de cáncer de próstata se ha reducido en EE. UU. hasta unos 190.000 casos nuevos, una cifra que podría ser una estimación mucho más exacta de la verdadera incidencia de enfermedad detectable. La mortalidad por cáncer de próstata se ha reducido en torno al 1% anual desde 1990. La reducción de la mortalidad ajustada según la edad ha sido máxima en los hombres menores de 75 años. Los mayores de esa edad siguen siendo todavía dos tercios de los pacientes que mueren por este tumor. No se ha confirmado si esta reducción se debe a la detección precoz (selectiva) o a una mejora del tratamiento.

Los factores de riesgo del cáncer de próstata[1] incluyen el envejecimiento, los antecedentes familiares, la raza afroamericana, la obesidad y los factores dietéticos. Los estudios epidemiológicos han sugerido que los factores de la dieta, como una escasa ingesta de grasa y el aumento del consumo de proteína de soja pueden tener un efecto protector sobre el desarrollo de este cáncer. La incidencia del cáncer de próstata en hombres afroamericanos es casi el doble que la descrita en americanos blancos. El cáncer de próstata se diagnostica en afroamericanos en estadios más avanzados y la supervivencia específica a la enfermedad es menor en este grupo. No están bien establecidas las influencias relativas de los factores biológicos, genéticos y ambientales, ni tampoco del acceso al sistema sanitario. La vasectomía previa y la hiperplasia benigna de próstata (HBP) (cap. 129) no aumentan el riesgo. La neoplasia intraepitelial prostática, sobre todo de alto grado, es una reconocida lesión premaligna, por lo que su detección en la biopsia aumenta el riesgo de que de forma subsiguiente aparezca un tumor.

BIOPATOLOGÍA

El cáncer de próstata es más frecuente entre los familiares de los hombres con cáncer de próstata de comienzo precoz. Sin embargo, aunque se han identificado muchas anomalías genéticas con pérdida o ganancia de función, ninguna de ellas se observa en más del 10% de los pacientes con cáncer de próstata. Por ejemplo, se ha asociado una mutación de la línea germinal (G84E) de $HOXB_{13}$ (un factor de transcripción *homeobox* importante en el desarrollo de la próstata) con un riesgo significativamente mayor de padecer cáncer de próstata hereditario.[2] No se han identificado patrones constantes de cambios asociados a un aumento del riesgo de desarrollar este tumor.

Aproximadamente la mitad de los cánceres de próstata presentan reordenamientos genéticos,[3,4] como fusión de promotores o facilitadores de los genes que responden a andrógenos, como el *TMPRSS2* (proteasa transmembrana, serina 2) con factores de transcripción oncogénicos *ETS (E-26)* como el *ERG (gen relacionado con el ETS)*. Las fusiones de genes dan lugar a la expresión excesiva de estos factores de transcripción oncogénica.

La testosterona es necesaria para mantener un epitelio prostático normal y sano, pero también es un prerrequisito para que se desarrolle un cáncer. Los cánceres de próstata expresan altas concentraciones de receptores de andrógenos (RA) y la transmisión de señales a través de los mismos determina el crecimiento, progresión e infiltración de este tumor. La inhibición de esta transmisión de señales, por lo general mediante la reducción quirúrgica o farmacológica de las concentraciones de testosterona, permite que el cáncer de próstata sufra apoptosis e involucione. Sin embargo, el tratamiento mediante privación androgénica (TPA) termina perdiendo su eficacia clínica. Las alteraciones biológicas que actúan en el desarrollo clínico del «cáncer de próstata resistente a la privación androgénica (PA)», también conocido como cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), no han sido claramente definidas, pero parece probable que una amplificación del RA (un fenómeno frecuente en estos pacientes) haga que el cáncer sea más sensible a concentraciones minúsculas de andrógenos u otros ligandos del RA. Los andrógenos sintetizados por la glándula suprarrenal a través de vías accesorias y la regulación al alza de reguladores enzimáticos de las vías de síntesis de andrógenos en las células CPRC proporcionan fuentes adicionales de ligando. La identificación de variantes de empalme de RA que son constitutivamente activas e independientes del ligando nos hace pensar que ese es un posible mecanismo por el que se podría desarrollar una resistencia hormonal real. El desarrollo de resistencia a una inhibición potente de la señalización androgénica puede asociarse a la aparición de un CPRC agresivo y mortal con diferenciación neuroendocrina. Se ignora si esto refleja un proceso de transdiferenciación o una selección clonal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los pacientes con enfermedad en estadio precoz limitada al órgano son asintomáticos. Los síntomas urinarios obstructivos (chorro urinario intermitente, reducción de la fuerza del chorro, interrupción del mismo) suelen reflejar una enfermedad localmente avanzada, que ha crecido en el cuello de la vejiga o la uretra, aunque estos síntomas no se pueden diferenciar de los provocados por la HBP (cap. 129). Los tumores prostáticos avanzados localmente pueden ser causa de hematuria y hematospermia. El cáncer de próstata que afecta a los ganglios pélvicos regionales puede ser causa de edema en las extremidades inferiores o de

booksmedicos.org

metastásica (bajo riesgo) alcanzan una tasa de curación del 90-100%. Aproximadamente el 60% de los pacientes que reciben quimioterapia presentan lesiones de bajo riesgo, y tres ciclos de BEP suelen constituir un tratamiento adecuado.

En el 30% de los tumores de células germinales metastásicos que no se curan tras la quimioterapia combinada inicial, un tratamiento de rescate (ifosfamida, cisplatino y vimblastina o paclitaxel)[8] en dosis estándar o un tratamiento a base de carboplatino y etopósido en dosis elevadas, seguido de un trasplante de células madre hemáticas periféricas, permite conseguir la curación en el 25-70% de los casos refractarios, dependiendo de las características del paciente. El 2-3% de los pacientes con metástasis experimentan una recidiva tardía más de 2 años después de haber completado la quimioterapia. Esto suele manifestarse mediante un aumento de la AFP sérica. El tratamiento óptimo en estos casos consiste en evaluar la zona o las zonas de metástasis y proceder a su resección quirúrgica, si es posible.

PRONÓSTICO

Secuelas en pacientes que sobreviven a largo plazo

El cáncer de testículo es el tumor sólido con más probabilidades de curación, con un índice de supervivencia a los 10 años superior al 95%. Sin embargo, debido a la esperanza de vida generalmente normal que tienen las personas con este tipo de tumores que han recibido tratamiento a una edad temprana, pueden sufrir una morbilidad significativa.

Los pacientes que sobreviven a un cáncer testicular, especialmente aquellos tratados inicialmente con una combinación de quimioterapia y radioterapia, están más expuestos a desarrollar una segunda neoplasia maligna, incluyendo una gran variedad de tumores sólidos y de neoplasias malignas hematológicas. El etopósido y el cisplatino se asocian a la posibilidad de desarrollar síndrome mielodisplásico (cap. 182) y leucemia secundaria, dependiendo de la dosis acumulada.[9] Estos pacientes son también más propensos a desarrollar cáncer testicular contralateral metacrónico.

En los pacientes que sobreviven mucho tiempo, el mayor riesgo cardiovascular se manifiesta predominantemente en forma de hiperlipidemia (cap. 206) y de síndrome metabólico (cap. 229). El riesgo de síndrome metabólico es especialmente elevado entre los supervivientes con unas concentraciones de testosterona dentro del cuartil más bajo.[10] No se ha estudiado adecuadamente la importancia clínica que puede tener el hipogonadismo de grado bajo en los pacientes que sobreviven al cáncer testicular. Aunque el porcentaje de paternidad a los 10 años en los pacientes que sobreviven al cáncer testicular es un 30% menor que el de la población general, la mayoría de los que intentan tener hijos tras el tratamiento consiguen alcanzar la paternidad biológica sin necesidad de ayuda médica. Otras complicaciones a largo plazo entre los supervivientes pueden ser las neuropatías periféricas, la ototoxicidad y la insuficiencia renal crónica.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:1200-1208.

A2. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366:293-300.

A3. Nichols C, Roth B, Albers P, et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3490-3493.

A4. Alberts P, Siener R, Krege S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin in the adjuvant treatment of clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2008;26:2966-2972.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

201 CÁNCER DE PRÓSTATA

ERIC J. SMALL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El cáncer de próstata es el tumor maligno no cutáneo más frecuente en hombres en EE. UU., donde causa 32.000 muertes cada año, lo que determina que sea la segunda causa de muerte por cáncer más frecuente en hombres. El cáncer de próstata es una enfermedad de histología única, que muestra una marcada heterogeneidad clínica, desde una enfermedad indolente y sin importancia clínica hasta una enfermedad de fenotipo virulento, que causa la muerte con rapidez.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de diagnósticos clínicos de cáncer de próstata refleja los efectos de la detección selectiva mediante la determinación del antígeno prostático específico (PSA). Antes de disponer de las pruebas para determinar el PSA, cada año se detectaban en EE. UU. unos 19.000 casos nuevos de este tumor, pero esta cifra alcanzó los 84.000 en 1993 y llegó a un máximo con unos 300.000 casos nuevos en 1996. Desde ese año, la incidencia anual publicada de cáncer de próstata se ha reducido en EE. UU. hasta unos 190.000 casos nuevos, una cifra que podría ser una estimación mucho más exacta de la verdadera incidencia de enfermedad detectable. La mortalidad por cáncer de próstata se ha reducido en torno al 1% anual desde 1990. La reducción de la mortalidad ajustada según la edad ha sido máxima en los hombres menores de 75 años. Los mayores de esa edad siguen siendo todavía dos tercios de los pacientes que mueren por este tumor. No se ha confirmado si esta reducción se debe a la detección precoz (selectiva) o a una mejora del tratamiento.

Los factores de riesgo del cáncer de próstata[1] incluyen el envejecimiento, los antecedentes familiares, la raza afroamericana, la obesidad y los factores dietéticos. Los estudios epidemiológicos han sugerido que los factores de la dieta, como una escasa ingesta de grasa y el aumento del consumo de proteína de soja pueden tener un efecto protector sobre el desarrollo de este cáncer. La incidencia del cáncer de próstata en hombres afroamericanos es casi el doble que la descrita en americanos blancos. El cáncer de próstata se diagnostica en afroamericanos en estadios más avanzados y la supervivencia específica a la enfermedad es menor en este grupo. No están bien establecidas las influencias relativas de los factores biológicos, genéticos y ambientales, ni tampoco del acceso al sistema sanitario. La vasectomía previa y la hiperplasia benigna de próstata (HBP) (cap. 129) no aumentan el riesgo. La neoplasia intraepitelial prostática, sobre todo de alto grado, es una reconocida lesión premaligna, por lo que su detección en la biopsia aumenta el riesgo de que de forma subsiguiente aparezca un tumor.

BIOPATOLOGÍA

El cáncer de próstata es más frecuente entre los familiares de los hombres con cáncer de próstata de comienzo precoz. Sin embargo, aunque se han identificado muchas anomalías genéticas con pérdida o ganancia de función, ninguna de ellas se observa en más del 10% de los pacientes con cáncer de próstata. Por ejemplo, se ha asociado una mutación de la línea germinal (G84E) de $HOXB_{13}$ (un factor de transcripción *homeobox* importante en el desarrollo de la próstata) con un riesgo significativamente mayor de padecer cáncer de próstata hereditario.[2] No se han identificado patrones constantes de cambios asociados a un aumento del riesgo de desarrollar este tumor.

Aproximadamente la mitad de los cánceres de próstata presentan reordenamientos genéticos,[3,4] como fusión de promotores o facilitadores de los genes que responden a andrógenos, como el *TMPRSS2* (proteasa transmembrana, serina 2) con factores de transcripción oncogénicos *ETS (E-26)* como el *ERG (gen relacionado con el ETS)*. Las fusiones de genes dan lugar a la expresión excesiva de estos factores de transcripción oncogénica.

La testosterona es necesaria para mantener un epitelio prostático normal y sano, pero también es un prerrequisito para que se desarrolle un cáncer. Los cánceres de próstata expresan altas concentraciones de receptores de andrógenos (RA) y la transmisión de señales a través de los mismos determina el crecimiento, progresión e infiltración de este tumor. La inhibición de esta transmisión de señales, por lo general mediante la reducción quirúrgica o farmacológica de las concentraciones de testosterona, permite que el cáncer de próstata sufra apoptosis e involucione. Sin embargo, el tratamiento mediante privación androgénica (TPA) termina perdiendo su eficacia clínica. Las alteraciones biológicas que actúan en el desarrollo clínico del «cáncer de próstata resistente a la privación androgénica (PA)», también conocido como cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), no han sido claramente definidas, pero parece probable que una amplificación del RA (un fenómeno frecuente en estos pacientes) haga que el cáncer sea más sensible a concentraciones minúsculas de andrógenos u otros ligandos del RA. Los andrógenos sintetizados por la glándula suprarrenal a través de vías accesorias y la regulación al alza de reguladores enzimáticos de las vías de síntesis de andrógenos en las células CPRC proporcionan fuentes adicionales de ligando. La identificación de variantes de empalme de RA que son constitutivamente activas e independientes del ligando nos hace pensar que ese es un posible mecanismo por el que se podría desarrollar una resistencia hormonal real. El desarrollo de resistencia a una inhibición potente de la señalización androgénica puede asociarse a la aparición de un CPRC agresivo y mortal con diferenciación neuroendocrina. Se ignora si esto refleja un proceso de transdiferenciación o una selección clonal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los pacientes con enfermedad en estadio precoz limitada al órgano son asintomáticos. Los síntomas urinarios obstructivos (chorro urinario intermitente, reducción de la fuerza del chorro, interrupción del mismo) suelen reflejar una enfermedad localmente avanzada, que ha crecido en el cuello de la vejiga o la uretra, aunque estos síntomas no se pueden diferenciar de los provocados por la HBP (cap. 129). Los tumores prostáticos avanzados localmente pueden ser causa de hematuria y hematospermia. El cáncer de próstata que afecta a los ganglios pélvicos regionales puede ser causa de edema en las extremidades inferiores o de

booksmedicos.org

dolor en la región pélvica o perineal. Las metástasis suelen afectar al hueso, aunque con frecuencia son asintomáticas; sin embargo, en otros casos producen un dolor intenso, que no remite. Las metástasis óseas pueden ser causa de fracturas patológicas o compresión medular. Aunque las metástasis viscerales no suelen constituir una manifestación inicial del cáncer de próstata, está aumentando la incidencia de metástasis en los pulmones, el hígado, la pleura, el peritoneo y el sistema nervioso central, que parecen representar consecuencias del tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Más del 60% de los pacientes con cáncer de próstata están asintomáticos y el diagnóstico se establece exclusivamente por el aumento del PSA en la detección selectiva. Un nódulo palpable en el tacto rectal (TR), que es la segunda forma más frecuente de presentación clínica, obliga por lo general a realizar una biopsia. Es menos corriente que el cáncer de próstata se diagnostique debido a una enfermedad evolucionada que provoca síntomas obstructivos urinarios, molestias pélvicas o perineales, edema de miembros inferiores o lesiones óseas sintomáticas.

Aunque el TR tiene una sensibilidad y especificidad bajas para el diagnóstico del cáncer de próstata, la biopsia de un nódulo o zona indurada suele mostrar el cáncer en el 50% de los casos, lo que sugiere que se debe realizar una biopsia en todos los hombres con nódulos palpables. La concentración de PSA tiene una sensibilidad muy superior, pero la especificidad es baja porque trastornos como la HBP o la prostatitis pueden producir elevaciones falsamente positivas de este marcador (cap. 129). Usando un umbral para el PSA de 4 ng/ml se pueden detectar el 70-80% de los tumores. La precisión es mucho mayor si se emplean umbrales específicos de edad. Así, en los hombres de 40 a 49 años un umbral de PSA superior a 2,5 se considera anormal, en los hombres de 50 a 59 años se considera anormal un umbral de 3,5; en los hombres de 60 a 69 años un PSA superior a 4,5 obliga a realizar otras pruebas, y en los hombres de 70 a 79 años el PSA debe ser inferior a 6,5. El valor predictivo positivo de un solo nivel del PSA por encima de 10 ng/ml supera el 60% para el diagnóstico de cáncer, pero el valor predictivo positivo de una concentración entre 4 y 10 ng/ml de este marcador solo es del 30%. La determinación de la fracción de PSA que circula libre (PSA libre expresado en porcentaje) permite distinguir el cáncer de próstata de procesos benignos; en pacientes con una concentración de PSA de 4-10 ng/ml, el porcentaje de PSA libre es un factor pronóstico independiente del cáncer de próstata, y un valor del punto de corte del PSA libre inferior al 25% permite detectar un 95% de los cánceres, al tiempo que evita un 20% de las biopsias innecesarias.

La ecografía transrectal con biopsia está indicada cuando el nivel del PSA es alto, cuando el porcentaje del PSA libre es inferior al 25% o cuando se identifican alteraciones al TR. Se suelen obtener muestras de campo amplio (preferiblemente hasta seis biopsias a cada lado). Las vesículas seminales se muestrean en pacientes de alto riesgo. La gammagrafía ósea solo está indicada en pacientes con concentraciones de PSA por encima de 10 ng/ml y la tomografía computarizada abdominal o pélvica o la resonancia magnética no suelen aportar información en pacientes con un PSA inferior a 10-20 ng/ml.

El pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata se correlaciona con el grado histológico y la extensión (estadio) de la enfermedad. Más del 95% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas y es frecuente que sean multifocales. Aunque no es muy habitual, cada vez se identifica con más frecuencia una variante neuroendocrina a causa de un mejor conocimiento, pero también como una manifestación del desarrollo de resistencia a una inhibición muy potente de la señalización androgénica. El grado histológico (de Gleason) de los adenocarcinomas oscila entre 3 y 5. La puntuación de Gleason, que representa la suma de los dos patrones histológicos más frecuentes observados en cada muestra de tejido, oscila entre 6 (3 + 3) y 10 (5 + 5). En general, los tumores se clasifican como bien diferenciados (puntuación de Gleason, 6), medianamente diferenciados (puntuación de Gleason, 7) o poco diferenciados (puntuación de Gleason, 8-10). La diferenciación neuroendocrina es un diagnóstico histológico que se confirma mediante la tinción para cromogranina A o sinaptofisina.

El estadio clínico se define por la extensión de la enfermedad en función de la exploración física, los estudios radiológicos y el estudio anatomopatológico. El estadio T1 es un cáncer no palpable, que se detecta solo al estudio histológico, en una muestra de resección transuretral por hipertrofia benigna como hallazgo incidental (T1a y T1b) o en una muestra de biopsia obtenida por un incremento de las concentraciones de PSA (T1c, que es el estadio clínico más frecuente al diagnóstico). El estadio T2 es un tumor palpable que parece limitado a la próstata (T2a cuando se afecta un solo lóbulo o T2b cuando se afectan dos), mientras que el estadio T3 es un tumor que se extiende a través de la cápsula prostática (T3a cuando es focal o T3b cuando se afectan las vesículas seminales). Los tumores T4 infiltran las estructuras adyacentes, como el cuello vesical, el esfínter urinario externo, el recto, los músculos elevadores o la pared lateral de la pelvis. Las metástasis ganglionares pueden ser microscópicas y detectarse solo mediante biopsia o linfadenectomía, pero en ocasiones se reconocen en los estudios de imagen. Las metástasis a distancia afectan principalmente al hueso, pero en ocasiones se producen en las vísceras.

PREVENCIÓN

El papel preciso de la detección selectiva sigue siendo motivo de controversia.[5-7] En la actualidad, muchas organizaciones recomiendan la detección selectiva mediante determinaciones del PSA, pero el U. S. Preventive Services Task Force no recomienda la detección selectiva.[8] En uno de dos extensos estudios aleatorizados de cribado en los que se utilizaron las concentraciones de PSA, uno observó una reducción de la mortalidad específica por cáncer de próstata,[A1] pero ninguno demostró una reducción global de las tasas de mortalidad.[A1,A2] En general, el cribado por el PSA permite reducir un 21% la mortalidad por cáncer de próstata a los 11 años (reducción absoluta, 0,1 muertes por 1.000 personas-años o 1,07 muertes por cada 1.000 hombres), pero no la mortalidad por todas las causas.[A3] Aunque la mortalidad global como consecuencia del cáncer de próstata ha disminuido en la era del cribado, no existen pruebas directas que demuestren la existencia de una relación causal.[A4] No se han realizado pruebas específicas de cribado de hombres con riesgo elevado de desarrollar cáncer de próstata (antecedentes familiares u origen afroamericano). Estudios aleatorizados han demostrado que la vitamina C y el selenio no previenen el cáncer de próstata[9] y que los suplementos de vitamina E incrementan el cáncer de próstata un 17%.[10] El uso de inhibidores de 5α-reductasa (tanto finasterida como dutasterida) reduce de forma inequívoca el riesgo de desarrollar cáncer de próstata.[A5,A6] Sin embargo, esta opción no ha logrado una aceptación universal, debido fundamentalmente a los efectos secundarios que conlleva (especialmente la disfunción sexual).

TRATAMIENTO

Tto

Cáncer de próstata localizado

Principios del tratamiento

Las principales opciones terapéuticas en los hombres con un cáncer de próstata localizado incluyen: 1) la vigilancia activa;[11] 2) la prostatectomía radical retropúbica o perineal, asociada o no a radioterapia postoperatoria sobre los márgenes de la próstata y la pelvis; 3) la radioterapia con haz externo, y 4) la braquiterapia (mediante implantación de semillas radiactivas permanentes o temporales) asociada o no a radioterapia con haz externo sobre los márgenes de la próstata o la pelvis.

Las opciones terapéuticas se deben individualizar en función de la patología asociada en el paciente, la esperanza de vida, la probabilidad de curarlo y las preferencias personales basadas en el conocimiento de la posible morbilidad asociada a cada alternativa. Cada vez se recomienda más una forma de tratamiento multidisciplinar, que integre la cirugía, la radioterapia y la PA. En los enfermos de mayor riesgo con una mayor probabilidad de tener micrometástasis ganglionares la privación de andrógenos se suele combinar con la radioterapia prostática y pélvica. En pacientes con un riesgo muy elevado de enfermedad micrometastásica o con patologías asociadas puede ser adecuado el tratamiento sistémico sin tratamiento local simultáneo.

La detección selectiva del PSA ha permitido la detección precoz de un gran número de tumores no palpables, para los cuales los métodos clínicos de estadificación convencionales resultan inadecuados. Por eso, se está poniendo menos interés en el estadio clínico y cada vez se pone más en el grado de Gleason, en la concentración de PSA y otros factores que determinan el pronóstico. Hay que realizar una valoración cuidadosa del riesgo para identificar a los candidatos apropiados para el tratamiento local definitivo.

Varios estudios han confirmado que se puede utilizar la concentración de PSA sérico, el estadio clínico y el grado de Gleason en la biopsia para predecir el estadio anatomopatológico final tras la prostatectomía, y que son factores que predicen de forma independiente el resultado clínico. Por ejemplo, en una serie de radioterapia, los estadios clínicos T3 o superiores, una concentración de PSA superior a 10 ng/ml y un grado de Gleason en la biopsia de 7 o superior fueron factores de riesgo de mal pronóstico (muerte o elevación del PSA). La tasa de supervivencia a los 5 años cuando los valores de PSA no eran altos fue del 85% para los pacientes que no tenían ninguno de estos rasgos adversos (bajo riesgo), del 65% cuando solo tenían un rasgo adverso (riesgo intermedio) y del 35% cuando tenían dos o los tres rasgos adversos (alto riesgo). Se citan estadísticas parecidas en las series de prostatectomía radical. El porcentaje de muestras de biopsia que son positivas y la tasa de aumento de los valores de PSA son factores pronósticos independientes tras la prostatectomía radical, y se puede usar para asesorar a los enfermos sobre sus opciones terapéuticas. Se han desarrollado y validado diversos modelos pronósticos multivariables que se han utilizado para desarrollar nomogramas simples o calculadoras de riesgo en Internet.

Enfermedad de riesgo de bajo a intermedio

En un ensayo aleatorizado sobre pacientes menores de 75 años con tumores de próstata en estadios T1b, T1c o T2, la prostatectomía radical, en comparación con la abstención terapéutica, redujo de forma significativa el riesgo relativo de muerte por tumor en aproximadamente un 40% (reducción absoluta del riesgo del 11%) y la mortalidad global en una cifra similar a los 18 años.[A7] Las reducciones en la enfermedad progresiva y metastásica fueron también significativas. Los efectos adversos sobre la calidad de vida son distintos con ambas estrategias, de forma que tras la prostatectomía radical se produce más disfunción sexual y fuga urinaria, mientras que con la vigilancia activa se observan más casos de obstrucción urinaria, aunque ambos tienen una magnitud similar.[A8] La prostatectomía radical con conservación de nervios no se practicó de forma rutinaria en este estudio y muchos pacientes tenían ya una enfermedad palpable, de forma que no se conocen las implicaciones en enfermedades menos evolucionadas y con técnicas quirúrgicas más nuevas. En otro estudio aleatorizado de hombres con cáncer de próstata localizado, la prostatectomía radical no redujo significativamente la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mortalidad por todas las causas o por cáncer de próstata en comparación con la mera observación durante un período mínimo de seguimiento de 12 años, aunque podría resultar beneficiosa en pacientes con una concentración de PSA de más de 10 ng/ml y posiblemente en pacientes con tumores de riesgo medio o alto.[A9]

La vigilancia activa representa una opción cada vez más importante en los hombres con tumores de bajo riesgo. Una observación minuciosa del PSA y las biopsias seriadas permiten identificar a pacientes que nunca necesitarán tratamiento local. En series extensas de vigilancia activa, entre el 50 y el 75% de los pacientes no necesitan nunca tratamiento local.

Las técnicas conservadoras de nervios y las técnicas de disección cuidadosas han reducido el riesgo de incontinencia urinaria e impotencia postoperatorias. Se describe incontinencia urinaria tras la cirugía en menos del 10% de los enfermos. La impotencia postoperatoria depende de diversos factores, como la edad del enfermo, la función eréctil previa a la intervención, la extensión del cáncer y la realización de una técnica conservadora de los nervios. En general, se describen tasas de impotencia entre el 10 y el 50%. La prostatectomía laparoscópica robotizada ha ganado popularidad, pero no se ha demostrado que consiga mejores resultados. Tras la prostatectomía radical se debería dejar de detectar el PSA y si se sigue detectando, es por la presencia de células tumorales, locales o en una metástasis. La radioterapia postoperatoria inmediata (adyuvante) mejora la supervivencia libre de progresión bioquímica y el control local en pacientes con uno o más factores de riesgo patológicos (penetración de la cápsula, afectación de los márgenes quirúrgicos, invasión de la vesícula seminal) tras la prostatectomía radical.

La radioterapia convencional con haz externo se está sustituyendo por la radioterapia conformacional tridimensional o la radioterapia de intensidad modulada, que permite administrar dosis mayores al tejido diana con menos toxicidad. Los ensayos aleatorizados sugieren un beneficio con dosis más altas de radioterapia. La braquiterapia, que es la colocación de semillas radiactivas permanentes o temporales directamente dentro de la próstata, resulta adecuada para la enfermedad intracapsular con una extensión transcapsular mínima como mucho; en otros casos, se debería combinar con radioterapia con haz externo.

Enfermedad de alto riesgo

Los pacientes con factores de riesgo adversos (grado de Gleason 8-10, PSA > 10 ng/ml, estadio T3) tienen un mayor riesgo de sufrir una enfermedad ganglionar o micrometastásica y en general reciben tratamiento local agresivo, combinado con PA, que es sinérgica con la radioterapia.[A10,A11] En conjunto, los ensayos sugieren que la PA durante 4 meses asociada con radioterapia puede mejorar el control local y prolongar la supervivencia libre de progresión en pacientes con rasgos de riesgo intermedio, mientras que la PA a largo plazo (hasta 3 años) prolonga el control local, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en los pacientes de alto riesgo en comparación con la radioterapia aislada.[A12,A13] Los enfermos en estadio T3 con grados de Gleason 7 suelen tener una evolución intermedia, con supervivencias a los 8 años del 70%, mientras que los enfermos con enfermedad estadio T3 y grado de Gleason de 8-10 muestran una supervivencia a los 8 años tras la radioterapia de alrededor del 50%. En comparación con la PA, la adición de la radioterapia a la PA incrementó la tasa de supervivencia global a los 7 años del 66 al 74% en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.[A14] Varios ensayos controlados aleatorizados sugieren que los enfermos con alto riesgo que reciben tratamiento quirúrgico y tienen penetración de la cápsula, afectación de los márgenes o infiltración de las vesículas seminales deberían recibir de forma inmediata un tratamiento adyuvante con radioterapia.

Enfermedad recidivante

Entre el 30 y el 50% de los hombres que reciben tratamiento con radioterapia o prostatectomía sufren una recidiva, que se define por un aumento del PSA. El tiempo en el que se duplica la concentración de PSA es predictivo de la supervivencia, y cuando este tiempo es corto (< 3-6 meses) se asocia con una mayor probabilidad de enfermedad sistémica. En algunos pacientes seleccionados, con una clara recidiva local, concentración baja de PSA y tiempo de duplicación de la concentración de PSA prolongado se puede plantear un tratamiento de rescate local (cirugía en pacientes radiados previamente, radioterapia en pacientes operados previamente y PA). Aunque el TPA controla con facilidad la concentración de PSA, se desconoce si prolonga la vida en los pacientes con enfermedad recurrente únicamente por los niveles de PSA.

Enfermedad avanzada

En los pacientes sometidos a una cirugía en los que la prostatectomía radical muestra afectación microscópica de los ganglios linfáticos, el tratamiento inmediato con PA prolonga la supervivencia en comparación con el retraso de este tratamiento hasta la detección de metástasis óseas.[12] Del mismo modo, los pacientes con riesgo alto de sufrir metástasis ganglionares y que se someten a radioterapia con haz externo se benefician de un tratamiento hormonal a corto plazo concurrente.[A15]

En los pacientes con un cáncer de próstata metastásico de reciente diagnóstico, el TPA es la base del tratamiento y consigue una mejoría de los síntomas con regresión de la enfermedad en el 80-90% de los casos. El TPA también se puede realizar mediante orquiectomía o castración médica, con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) (leuprorrelina, goserrelina). La PA intermitente (que generalmente consiste en 12 meses de tratamiento seguidos de un período de tiempo sin tratamiento antes de reanudar la PA) es una opción válida en pacientes con procesos no metastásicos y puede resultar útil en pacientes con cáncer de próstata metastásico.

Algunos agonistas de LHRH producen un empeoramiento transitorio de los signos y síntomas durante la primera semana de tratamiento, como consecuencia del pico de hormona luteinizante y testosterona, que llega al máximo en 72 h; se debe administrar un antiandrógeno (flutamida, bicalutamida o nilutamida) con la primera inyección de LHRH para evitar el rebrote del tumor. La castración médica se consigue en 4 semanas. La duración de la sensibilidad hormonal es de 5-10 años para los tumores de próstata con afectación ganglionar o de alto riesgo localizados (o recidivantes), pero se acerca más a los 24 meses en enfermos con metástasis francas. Los efectos secundarios más frecuentes de la ablación androgénica incluyen pérdida de la libido, impotencia, accesos de calor, aumento de peso, fatiga, anemia y osteoporosis. Los bisfosfonatos y el denosumab reducen la pérdida de mineral óseo asociada a la PA.

Cáncer de próstata resistente a la castración

Por lo general, la primera manifestación de la resistencia a la privación de andrógenos es un aumento de la concentración de PSA en presencia de concentraciones propias de la anorquidia de testosterona.[13] En el 15% de los pacientes, la interrupción del tratamiento antiandrógeno (flutamida, bicalutamida, nilutamida) mientras se mantiene el tratamiento con agonistas de LHRH se traduce en un descenso del PSA que se puede asociar a una mejora sintomática, y puede durar 4 meses e incluso más. Si la retirada de los antiandrógenos fracasa, el tratamiento con manipulaciones hormonales secundarias, como el ketoconazol o los estrógenos, resulta adecuado. El sipuleucel-T es un producto de las células dendríticas autólogas que ha demostrado prolongar la supervivencia[A16] y resulta apropiado para los pacientes que sufren cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no sufren dolor relacionado con el cáncer, metástasis viscerales, enfermedad rápidamente progresiva o la necesidad de esteroides sistémicos.

Como ya hemos señalado anteriormente, la amplificación de RA es un fenómeno habitual en el cáncer de próstata resistente a la castración. Por consiguiente, algunos fármacos nuevos que actúan sobre el eje RA han proporcionado un aumento espectacular del porcentaje de respuestas, de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global. Se ha comprobado que los fármacos que actúan sobre el ligando (p. ej., el inhibidor de la biosíntesis de andrógenos acetato de abiraterona) y los que actúan sobre el receptor (p. ej., enzalutamida, un antagonista directo de RA) en esta vía incrementan la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; estos fármacos han recibido la aprobación de la Food and Drug Administration, y han alterado espectacularmente el tratamiento.[A17-A20] Se está investigando la administración consecutiva o combinada óptima de estos fármacos, así como el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y a estos fármacos, incluidas variantes neuroendocrinas relacionadas con el tratamiento.

El radio 223 es un agente emisor de partículas α que se localiza en las metástasis óseas del cáncer de próstata y que mejora la supervivencia de los pacientes con lesiones predominantemente óseas y sin metástasis viscerales.[A21] Se están investigando la secuencia óptima y la combinación de este y otros agentes.

Más tarde, el tratamiento con quimioterápicos, como docetaxel más corticoides o mitoxantrona más corticoides puede resultar eficaz. Ensayos aleatorizados en fase III han demostrado una mejora de la supervivencia de aproximadamente el 25% en pacientes tratados con taxol frente a la mitoxantrona[A22] y actualmente la combinación docetaxel-prednisona se considera una aproximación terapéutica convencional en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la PA. Tras el tratamiento con docetaxel, los pacientes que siguen siendo candidatos a seguir recibiendo quimioterapia, pueden tratarse con cabazitaxel, un fármaco que ha demostrado prolongar la vida en este grupo de pacientes. En general, la mejor forma de seguir a los pacientes son las determinaciones seriadas de PSA, aunque no sea perfecta, y una reducción del 30-50% se asocia con un aumento de la supervivencia. En los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas puede administrarse ácido zoledrónico o denosumab, ya que cada uno de ellos reduce la incidencia de complicaciones esqueléticas.

Cuidados paliativos

Muchos pacientes con un cáncer de próstata avanzado tienen dolor óseo o alteraciones funcionales que afectan de forma negativa a su calidad de vida, y los cuidados paliativos forman parte integral de su tratamiento. Además de los analgésicos convencionales, los glucocorticoides sirven como antiinflamatorios y pueden aliviar el dolor óseo. En pacientes con metástasis óseas generalizadas y en los que el dolor no se controla fácilmente con analgésicos o radioterapia local, se puede administrar por vía intravenosa samario-153 o radio-223, que se concentran de forma selectiva en las metástasis óseas y son eficaces aliviando el dolor en muchos pacientes.

El abordaje terapéutico de los pacientes con cáncer de próstata se detalla en la tabla 201-1.

PRONÓSTICO

En general, la tasa de supervivencia libre de progresión de PSA a los 10 años es del 70-80% para los tumores bien diferenciados, independientemente de que se utilice la radioterapia o la cirugía; del 50-70% para los tumores de riesgo intermedio; y del 30% para los tumores de alto riesgo. En los pacientes con una concentración de PSA que sigue aumentando tras una prostatectomía radical, las principales variables a la hora de establecer el pronóstico son el tiempo que transcurre hasta poder detectar el PSA, la puntuación de Gleason en el momento de la prostatectomía y el tiempo

booksmedicos.org

TABLA 201-1 APROXIMACIÓN AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

EXTENSIÓN DEL CÁNCER	OPCIONES TERAPÉUTICAS
Limitado al órgano: bajo riesgo (en general T1 o T2, GG = 7, PSA < 10 ng/ml)	Vigilancia activa Prostatectomía radical Radiación con haz externo sobre la próstata Braquiterapia
Limitado al órgano: riesgo intermedio (generalmente T2, GG = 7, PSA = 10-20 ng/ml)	Vigilancia activa Prostatectomía radical Radioterapia con haz externo sobre la próstata, posiblemente la pelvis, con o sin TPA Braquiterapia
Limitado al órgano: alto riesgo (en general T3, GG > 7, PSA > 20 ng/ml)	Prostatectomía radical (con radioterapia adyuvante, si se precisa) Radioterapia con haz externo sobre la próstata y la pelvis (en general con TPA) Braquiterapia más radioterapia (en general con TPA)
Aumento de la concentración de PSA tras el tratamiento local	TPA: antiandrógenos en monoterapia o TPA combinada Radioterapia de rescate (en pacientes con prostatectomía previa) Prostatectomía radical de rescate (en pacientes con radioterapia previa) Vigilancia Tratamientos experimentales
Afectación ganglionar	TPA Radioterapia pélvica o prostática + TPA Tratamientos experimentales
Metastásico: cáncer de próstata no tratado refractario a las hormonas	TPA Hormonas de segunda línea Inmunoterapia con sipuleucel-T Quimioterapia Tratamientos experimentales

GG = grado de Gleason; PSA = antígeno prostático específico; TPA = tratamiento con privación androgénica.

necesario para que se duplique la concentración de PSA. Las probabilidades de que aparezcan metástasis óseas a los 7 años oscilan entre el 20% para los pacientes con pronóstico favorable y el 80% para los pacientes con un pronóstico desfavorable. Los pacientes necesitan vigilancia periódica y asistencia médica global y minuciosa.[14]

En los pacientes con lesiones ganglionares microscópicas, la tasa de supervivencia a los 10 años se aproxima al 80% entre los hombres tratados mediante PA. El período medio de supervivencia de los hombres tratados mediante PA para lesiones metastásicas confirmadas oscila entre 2 y 6 años. El período medio de supervivencia de los hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración se aproxima a los 3 años, lo que supone un aumento espectacular en comparación con las cifras de supervivencia que se obtenían hace solo 5 años.

ORIENTACIONES FUTURAS

Los marcadores moleculares pueden ayudar no solo a identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad progresiva, sino que también sirven de dianas terapéuticas. Además, la caracterización genómica de los subtipos de cáncer de próstata permitirá adaptar el tratamiento a cada subtipo, según su riesgo. Una mejor comprensión de la biología del RA puede permitir desarrollar tratamientos hormonales específicos y orientar un uso más racional de los ya existentes.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360:1320-1328.
A2. Andriole GL, Grubb 3rd RL, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360:1310-1319.
A3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012;366:981-990.
A4. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004720.
A5. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med. 2010;362:1192-1202.
A6. Thompson Jr IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med.* 2013;369:603-610.
A7. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:932-942.
A8. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med.* 2002;347:790-796.
A9. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:203-213.
A10. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2008;299:289-295.
A11. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:107-118.
A12. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2005;366:572-578.
A13. Roach 3rd M, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol.* 2003;21:1904-1911.
A14. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:2104-2111.
A15. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer.* 2009;115:3446-3456.
A16. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411-422.
A17. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1995-2005.
A18. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138-148.
A19. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187-1197.
A20. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371:424-433.
A21. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-223.
A22. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376:1147-1154.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

202

TUMORES MALIGNOS DE HUESO, SARCOMAS Y OTRAS NEOPLASIAS DE TEJIDOS BLANDOS

JAMES H. DOROSHOW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES ÓSEOS PRIMARIOS

DEFINICIÓN

Los tumores óseos primarios derivan de células que son componentes normales de los tejidos óseos y poseen la capacidad de metastatizar. Son neoplasias malignas relativamente poco frecuentes (representan el 0,2% de todas las neoplasias de la base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results [SEER], con 1,8 casos nuevos por 100.000 habitantes cada año). Los tumores óseos malignos deben distinguirse de un conjunto de lesiones óseas benignas, más frecuentes, como los osteocondromas y los encondromas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con tumores óseos primarios benignos y malignos experimentan inicialmente dolor, hinchazón y, en ocasiones, fracturas patológicas del hueso afectado. Si los estudios radiológicos indican un posible tumor óseo primario maligno (v. características de cada subtipo, descritas más adelante), hay que consultar a un oncólogo ortopédico antes de realizar una biopsia, ya que una técnica de biopsia incorrecta puede comprometer la asistencia quirúrgica posterior y, en concreto, la cirugía para preservar la extremidad. La estadificación de los pacientes con tumores óseos se basa generalmente en la tomografía computarizada (TC) del tórax, el abdomen y la pelvis, con el objeto de evaluar la posible presencia de metástasis. Para caracterizar el tumor óseo primario, se puede recurrir también a la resonancia magnética (RM) para valorar la posible extensión a los tejidos blandos, a la TC para valorar la posible invasión del hueso cortical o a ambas técnicas.

PRINCIPALES TUMORES ÓSEOS MALIGNOS PRIMARIOS

En el capítulo 187 se describe el *mieloma*, la neoplasia maligna ósea primaria más frecuente.

Osteosarcoma

El osteosarcoma es el sarcoma óseo maligno más frecuente y representa aproximadamente el 35% los casos. Tiene una distribución bimodal por edades y alcanza la máxima incidencia en pacientes menores de 20 años, debido muy probablemente a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 201-1 APROXIMACIÓN AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

EXTENSIÓN DEL CÁNCER	OPCIONES TERAPÉUTICAS
Limitado al órgano: bajo riesgo (en general T1 o T2, GG = 7, PSA < 10 ng/ml)	Vigilancia activa Prostatectomía radical Radiación con haz externo sobre la próstata Braquiterapia
Limitado al órgano: riesgo intermedio (generalmente T2, GG = 7, PSA = 10-20 ng/ml)	Vigilancia activa Prostatectomía radical Radioterapia con haz externo sobre la próstata, posiblemente la pelvis, con o sin TPA Braquiterapia
Limitado al órgano: alto riesgo (en general T3, GG > 7, PSA > 20 ng/ml)	Prostatectomía radical (con radioterapia adyuvante, si se precisa) Radioterapia con haz externo sobre la próstata y la pelvis (en general con TPA) Braquiterapia más radioterapia (en general con TPA)
Aumento de la concentración de PSA tras el tratamiento local	TPA: antiandrógenos en monoterapia o TPA combinada Radioterapia de rescate (en pacientes con prostatectomía previa) Prostatectomía radical de rescate (en pacientes con radioterapia previa) Vigilancia Tratamientos experimentales
Afectación ganglionar	TPA Radioterapia pélvica o prostática + TPA Tratamientos experimentales
Metastásico: cáncer de próstata no tratado refractario a las hormonas	TPA Hormonas de segunda línea Inmunoterapia con sipuleucel-T Quimioterapia Tratamientos experimentales

GG = grado de Gleason; PSA = antígeno prostático específico; TPA = tratamiento con privación androgénica.

necesario para que se duplique la concentración de PSA. Las probabilidades de que aparezcan metástasis óseas a los 7 años oscilan entre el 20% para los pacientes con pronóstico favorable y el 80% para los pacientes con un pronóstico desfavorable. Los pacientes necesitan vigilancia periódica y asistencia médica global y minuciosa.[14]

En los pacientes con lesiones ganglionares microscópicas, la tasa de supervivencia a los 10 años se aproxima al 80% entre los hombres tratados mediante PA. El período medio de supervivencia de los hombres tratados mediante PA para lesiones metastásicas confirmadas oscila entre 2 y 6 años. El período medio de supervivencia de los hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración se aproxima a los 3 años, lo que supone un aumento espectacular en comparación con las cifras de supervivencia que se obtenían hace solo 5 años.

ORIENTACIONES FUTURAS

Los marcadores moleculares pueden ayudar no solo a identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad progresiva, sino que también sirven de dianas terapéuticas. Además, la caracterización genómica de los subtipos de cáncer de próstata permitirá adaptar el tratamiento a cada subtipo, según su riesgo. Una mejor comprensión de la biología del RA puede permitir desarrollar tratamientos hormonales específicos y orientar un uso más racional de los ya existentes.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360:1320-1328.
A2. Andriole GL, Grubb 3rd RL, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360:1310-1319.
A3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012;366:981-990.
A4. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004720.
A5. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med. 2010;362:1192-1202.
A6. Thompson Jr IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med.* 2013;369:603-610.
A7. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:932-942.
A8. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med.* 2002;347:790-796.
A9. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:203-213.
A10. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2008;299:289-295.
A11. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:107-118.
A12. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2005;366:572-578.
A13. Roach 3rd M, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol.* 2003;21:1904-1911.
A14. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:2104-2111.
A15. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer.* 2009;115:3446-3456.
A16. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411-422.
A17. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1995-2005.
A18. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138-148.
A19. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187-1197.
A20. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371:424-433.
A21. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-223.
A22. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376:1147-1154.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

202

TUMORES MALIGNOS DE HUESO, SARCOMAS Y OTRAS NEOPLASIAS DE TEJIDOS BLANDOS

JAMES H. DOROSHOW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES ÓSEOS PRIMARIOS

DEFINICIÓN

Los tumores óseos primarios derivan de células que son componentes normales de los tejidos óseos y poseen la capacidad de metastatizar. Son neoplasias malignas relativamente poco frecuentes (representan el 0,2% de todas las neoplasias de la base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results [SEER], con 1,8 casos nuevos por 100.000 habitantes cada año). Los tumores óseos malignos deben distinguirse de un conjunto de lesiones óseas benignas, más frecuentes, como los osteocondromas y los encondromas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con tumores óseos primarios benignos y malignos experimentan inicialmente dolor, hinchazón y, en ocasiones, fracturas patológicas del hueso afectado. Si los estudios radiológicos indican un posible tumor óseo primario maligno (v. características de cada subtipo, descritas más adelante), hay que consultar a un oncólogo ortopédico antes de realizar una biopsia, ya que una técnica de biopsia incorrecta puede comprometer la asistencia quirúrgica posterior y, en concreto, la cirugía para preservar la extremidad. La estadificación de los pacientes con tumores óseos se basa generalmente en la tomografía computarizada (TC) del tórax, el abdomen y la pelvis, con el objeto de evaluar la posible presencia de metástasis. Para caracterizar el tumor óseo primario, se puede recurrir también a la resonancia magnética (RM) para valorar la posible extensión a los tejidos blandos, a la TC para valorar la posible invasión del hueso cortical o a ambas técnicas.

PRINCIPALES TUMORES ÓSEOS MALIGNOS PRIMARIOS

En el capítulo 187 se describe el *mieloma*, la neoplasia maligna ósea primaria más frecuente.

Osteosarcoma

El osteosarcoma es el sarcoma óseo maligno más frecuente y representa aproximadamente el 35% los casos. Tiene una distribución bimodal por edades y alcanza la máxima incidencia en pacientes menores de 20 años, debido muy probablemente a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

rapidez habitual del crecimiento óseo durante la adolescencia. En este grupo de edades, la mayoría de los tumores aparecen en las zonas metafisarias de los huesos largos de las extremidades, especialmente alrededor de la rodilla. Afecta con más frecuencia a los hombres que a las mujeres, en una proporción de 3:2. Se observa un segundo pico de incidencia en los adultos mayores de 60 años. Los lugares de origen en estos pacientes de más edad son algo más heterogéneos; los huesos craneofaciales y de la pelvis representan cada uno el 20% de los tumores. Los osteosarcomas se clasifican atendiendo a su localización, al tipo celular y al grado tumoral. Todos los osteosarcomas contienen cantidades variables de osteoide, y la mayoría de ellos contienen además algo de cartílago y tejido fibroso.[1,2] En las radiografías, los osteosarcomas suelen visualizarse como lesiones osteoblásticas y osteolíticas mixtas, aunque también pueden producirse formas puras de cualquiera de esos dos tipos. En las radiografías simples y la RM es frecuente observar elevación perióstica (triángulo de Codman), destrucción cortical y extensión del tumor a los tejidos blandos.

La incidencia del osteosarcoma es mayor en las familias portadoras de lesiones en la línea germinal de los genes del retinoblastoma *(RB), TP53* (Li-Fraumeni) o *RecQ* DNA helicasa (síndrome de Rothman-Thompson, Werner o Bloom). De acuerdo con estas observaciones, y aunque la mayoría de los pacientes jóvenes con osteosarcomas no presentan factores predisponentes aparentes o antecedentes familiares de tumores óseos, se detectan alteraciones en los genes *TP53* y *RB* de esos tumores esporádicos en el 40 y el 60% de los pacientes, respectivamente. En los pacientes mayores hay una serie de condiciones que pueden predisponer al osteosarcoma, especialmente los antecedentes de enfermedad de Paget o la radioterapia previa.

TRATAMIENTO

Tto

El osteosarcoma es una neoplasia con gran capacidad de proliferación que metastatiza rápidamente, en la mayoría de los casos por diseminación hematógena; el lugar en el que metastatiza con mayor frecuencia es el pulmón. A pesar de la resección quirúrgica agresiva del tumor óseo primario, la incidencia de recidiva de las metástasis es muy elevada si no se prescribe tratamiento sistémico, lo que concuerda con la idea de que la mayoría de los pacientes se presentan inicialmente con lesiones micrometastásicas clínicamente inaparentes. El desarrollo de una quimioterapia sistémica eficaz a base de doxorubicina y cisplatino, con o sin metotrexato, ha modificado considerablemente el pronóstico del tratamiento y ha permitido obtener unos índices de supervivencia sin enfermedad a los 5 años superior al 65% en pacientes menores de 40 años con tumores no metastásicos de las extremidades.[A1] No obstante, los avances posteriores no han sido tan espectaculares.[3] En la mayoría de los casos se recurre a la quimioterapia neoadyuvante inicial, la resección tardía del tumor primario y más quimioterapia postoperatoria. Para monitorizar el estado de la enfermedad se pueden medir las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, que suelen estar elevadas en los pacientes con osteosarcoma.

Las técnicas quirúrgicas modernas permiten resecar la mayoría de los osteosarcomas de las extremidades sin necesidad de amputación. Aunque la resección de las metástasis pulmonares puede ser curativa en el 20% de los pacientes seleccionados aproximadamente, la detección de metástasis visibles en las radiografías en el momento de la presentación empeora significativamente el pronóstico. El control a largo plazo en adultos mayores con osteosarcoma es bastante inferior al que se puede conseguir en pacientes más jóvenes, con un índice de supervivencia global a los 5 años del 22% en una serie de pacientes mayores de 65 años, debido muy probablemente a diferencias fundamentales en la fisiopatología molecular subyacente de los tumores de las personas mayores. Aunque generalmente se considera que el osteosarcoma es un tumor relativamente radiorresistente, la radioterapia puede tener efectos paliativos en algunos pacientes escogidos.

Condrosarcoma

El condrosarcoma es un tumor maligno que se caracteriza por una diferenciación del cartílago hialino; es el segundo sarcoma óseo más frecuente y representa el 25% de los sarcomas óseos. Alcanza su máxima incidencia entre la quinta y la séptima décadas de vida. Los focos primarios más frecuentes son la pelvis, el fémur proximal y el húmero proximal. Los pacientes se quejan durante mucho tiempo de hinchazón, dolor o ambas cosas. En las radiografías, el condrosarcoma suele visualizarse como una lesión lítica y esclerótica mixta.[4] La RM es la mejor técnica para determinar el grado de sustitución medular por el condrosarcoma intramedular convencional. Puede ser difícil distinguir entre un condrosarcoma de grado bajo y un encondroma central benigno; su ubicación en el esqueleto axial y un tamaño superior a 5 cm deben hacernos pensar en una neoplasia maligna.

Hasta el 15% de los osteosarcomas se desarrollan a partir de osteocondromas periféricos preexistentes y, al igual que sus equivalentes benignos, albergan mutaciones en el gen de la exostosina *(EXT)*. El otro 85% de los condrosarcomas aparecen en una posición central, en algunos casos en encondromas preexistentes. Los condrosarcomas se clasifican en tres grados; los tumores de grado superior se caracterizan por tener una mayor celularidad y atipias celulares. En una serie, el 61% de los pacientes tenían tumores de grado 1; solo un 4% de esos pacientes desarrollaron metástasis. Por el contrario, el 36% de los pacientes tenían tumores de grado 2, y el 3% tenían tumores de grado 3; el 29% de los pacientes de este grupo combinado desarrollaron metástasis.

TRATAMIENTO

A diferencia del osteosarcoma y del sarcoma de Ewing, los condrosarcomas suelen crecer lentamente, metastatizan con menos frecuencia y tienen un pronóstico excelente tras una resección quirúrgica correcta. Aunque se considera que los condrosarcomas son relativamente radiorresistentes, la radioterapia puede tener efectos paliativos en pacientes con condrosarcomas graves irresecables, grandes o recidivantes.

Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing y los tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP) son una familia de sarcomas de células redondas pequeñas que representan el 16% de los sarcomas óseos primarios. La característica distintiva molecular del sarcoma de Ewing es la translocación entre la proteína del sarcoma de Ewing (ES) y un factor de transcripción de la familia ETS (E26 específico de la transformación o E-26). En el 85% los casos se detecta la translocación t(11;22) (q24;q12) entre *EWSR1* y *FLI1*, aunque se han descrito también otros genes de fusión.[5,6]

Como en el caso del osteosarcoma, este tumor alcanza su incidencia máxima durante la segunda década de la vida, pero, a diferencia del primero, el sarcoma de Ewing tiene una curva de incidencia unimodal y es característicamente inusual en personas mayores y de raza no blanca. El sarcoma de Ewing tiende a desarrollarse en la región diafisaria de los huesos largos, en la pelvis o en las costillas. Desde el punto de vista radiológico, los tumores de Ewing se caracterizan por un aspecto permeable y «apolillado» del hueso afectado, junto con una reacción perióstica de numerosas capas en «piel de cebolla». En la RM suele observarse una masa importante de tejido blando asociada a la lesión ósea. A diferencia de otros sarcomas óseos, el sarcoma de Ewing puede cursar inicialmente con síntomas de un trastorno sistémico inflamatorio, con fiebre intermitente, anemia, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación.

El 85% de los sarcomas familiares de Ewing contienen una translocación cromosómica t(11;22)(9q24;q12) que yuxtapone el gen *EWS* sobre el cromosoma 22 con FLI1, un factor de transcripción de la familia ETS. Otro 15% contiene una variante en la que el gen *EWS* se yuxtapone a *ERG*, otro miembro de la familia ETS en la banda cromosómica 21q22. Dado que el sarcoma de Ewing recuerda otros tumores de células pequeñas redondas al examen microscópico, la transcripción inversa-reacción en cadena de la polimerasa y la hibridación *in situ* fluorescente (estudios que demuestran esas translocaciones) resultan cruciales a la hora de confirmar el diagnóstico. Típicamente, el sarcoma de Ewing y las células de los TNEP expresan la glucoproteína CD99/MIC2 de la membrana celular.

TRATAMIENTO

Los pacientes con lesiones localizadas que se someten a tratamiento múltiple pueden alcanzar un índice de supervivencia sin acontecimientos a los 5 años del 70%, pero el índice de supervivencia global a los 5 años de los pacientes que presentan inicialmente lesiones metastásicas óseas o medulares manifiestas en el momento del diagnóstico es inferior al 20%.[5] El desarrollo de regímenes de quimioterapia sistémica muy eficaces ha permitido mejorar sustancialmente el control a largo plazo sobre el sarcoma de Ewing.[7] Después de completar la estadificación, se trata a los pacientes con quimioterapia neoadyuvante. En uno de esos regímenes muy activos se alternan ciclos de vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida con ifosfamida y etopósido. Después de 3 meses de quimioterapia se procede a resecar el tumor, a irradiarlo o ambas cosas, dependiendo de la localización y la extensión del tumor primario. Posteriormente, se reanuda la quimioterapia hasta completar en total 1 año de tratamiento. Con este protocolo, la supervivencia media libre de acontecimientos a los 5 años para los pacientes que no presentan metástasis inicialmente es del 73%.[A2,8] En estudios clínicos recientes, los antagonistas de receptores del factor de crecimiento insulínico 1 han demostrado actividad clínica frente a los tumores refractarios a la quimioterapia.

TUMORES METASTÁSICOS EN HUESO

Los tumores metastásicos en hueso son una causa importante de morbilidad secundaria al cáncer. La prevención y el tratamiento eficaces de las metástasis esqueléticas son una parte importante de la asistencia clínica de muchos pacientes oncológicos. Los tumores que con más frecuencia metastatizan en el hueso son el cáncer de mama en las mujeres y el de próstata en los hombres, seguidos por los tumores del pulmón, el riñón, el tubo digestivo y la glándula tiroides.

Las metástasis óseas suelen cursar inicialmente con dolor localizado o referido y, con menos frecuencia, producen fracturas óseas nuevas. En las radiografías simples pueden observarse lesiones blásticas o líticas. Aunque las metástasis óseas del cáncer de próstata suelen ser de tipo blástico y las del mieloma múltiple suelen ser líticas, la mayoría de los demás tumores tienen un aspecto mixto. En pacientes con una metástasis ósea documentada o con un proceso metastásico extendido y dolor óseo, un estudio radiológico permite identificar metástasis óseas que en última instancia pueden incrementar el riesgo de una fractura patológica. La gammagrafía radioisotópica resulta muy útil para delimitar la extensión de las metástasis óseas y vigilar la respuesta al tratamiento. No obstante, conviene interpretar con mucha cautela un resultado negativo, ya que los tumores que pueden ser exclusivamente líticos (en particular, el mieloma múltiple) pueden pasar inadvertidos en la gammagrafía ósea. En estos casos, es preferible una radiografía simple del esqueleto, una TC o una RM.

booksmedicos.org

No está indicado un cribado rutinario para identificar metástasis óseas en pacientes oncológicos que no presentan síntomas ni signos de afectación ósea.

TRATAMIENTO

Tto

Si no existen fracturas ni riesgo de fractura inminente, el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas consiste en radioterapia de haz externo. En los pacientes con numerosas metástasis óseas, la quimioterapia sistémica o el tratamiento endocrino pueden tener un efecto paliativo importante. El tratamiento de las fracturas patológicas o las fracturas inminentes consiste generalmente en la fijación interna quirúrgica.

PREVENCIÓN

En los pacientes con cáncer de mama, cáncer de próstata o mieloma múltiple, el tratamiento con bisfosfonato permite retrasar la aparición de un primer problema esquelético.[A3] Parece igualmente que el tratamiento con bisfosfonatos prolonga la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama metastásico. Todavía está por determinar el régimen óptimo y la duración del tratamiento con bisfosfonatos para potenciar los efectos beneficiosos y limitar las posibles complicaciones.

SARCOMAS Y OTRAS NEOPLASIAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

DEFINICIÓN

Los sarcomas son tumores de origen mesenquimatoso que representan aproximadamente el 1% de las neoplasias humanas.[9] Forman un grupo heterogéneo de neoplasias malignas de los tejidos conjuntivos (huesos y tejidos blandos) que comprende más de 50 subtipos histológicos. Las células mesenquimatosas (que derivan del mesodermo) y las células de la cresta neural (que derivan del ectodermo) dan origen a los tejidos conjuntivos y cumplen funciones cruciales como el soporte y la nutrición de los tejidos neurales. Cuando se producen aberraciones en el crecimiento, la diferenciación o la supervivencia de estas células, se forma un tumor, y esta es la familia de neoplasias a la que pertenecen los sarcomas. Los sarcomas comprenden una gran variedad de tipos tumorales relacionados con el músculo, el tejido estromal, el tejido adiposo, los vasos sanguíneos y linfáticos, los nervios y las vainas nerviosas, el cartílago, el hueso y otros tejidos fibrosos.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque son muy poco frecuentes en los adultos, los sarcomas verdaderos representan un número desproporcionadamente grande de neoplasias en la población pediátrica (≈15% de tumores pediátricos). En EE. UU., los sarcomas de tejidos blandos y de hueso tienen una incidencia global de 15.000 casos anuales, aproximadamente. Su prevalencia es significativamente mayor que su incidencia debido a que los sarcomas pueden curarse con tratamiento multidisciplinar de expertos. Debido a ello, la evaluación inicial y el tratamiento de los pacientes con un posible sarcoma deben correr a cargo de un equipo experimentado con la necesaria pericia y capacidad interdisciplinar (que incluya expertos en la anatomía patológica del sarcoma, especialización quirúrgica y experiencia y buen juicio radioterapéuticos, así como acceso a los quimioterápicos sistémicos más recientes).[10]

Determinados pacientes están más expuestos a desarrollar un sarcoma, especialmente los pertenecientes a familias con el síndrome de Li-Fraumeni y aquellos con neurofibromatosis (con riesgo de desarrollar tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos y tumores estromatosos gastrointestinales [GIST]) o con poliposis familiar (con riesgo de desarrollar tumores desmoides intraabdominales). Otro posible factor de riesgo es la exposición a las radiaciones (incluida la radioterapia para tratar otros tumores, como aquellos pacientes con cáncer de mama irradiado previamente o que han sobrevivido a un retinoblastoma). Las sustancias químicas cancerígenas pueden incrementar también el riesgo de desarrollar un sarcoma, como en el caso de la mayor incidencia de sarcomas entre los veteranos de la guerra del Vietnam expuestos al agente naranja o el riesgo considerablemente mayor de desarrollar angiosarcomas hepáticos como consecuencia de la exposición laboral al cloruro de polivinilo. Sin embargo, la inmensa mayoría de los sarcomas son aparentemente esporádicos, sin indicios de factores de riesgo que puedan favorecer su desarrollo.

BIOPATOLOGÍA

Los sarcomas y otras neoplasias del tejido conjuntivo constituyen un conglomerado heterogéneo de trastornos con comportamientos clínicos y pronósticos muy variables. Algunas neoplasias de los tejidos blandos, como los tumores tenosinoviales de células gigantes localizados, pueden curarse tras una resección óptima, pero los tumores más avanzados de este mismo tipo (tenosinovitis vellonodular pigmentada) conducen a menudo a mutaciones muy debilitantes o incluso a la muerte como consecuencia de las metástasis. Para diagnosticar los diferentes subtipos específicos de sarcoma, se requiere un análisis histopatológico experto; desgraciadamente, la variabilidad entre unos observadores y otros puede impedir incluso la identificación de las categorías diagnósticas más elegantes, como las promulgadas por la Organización Mundial de la Salud. Cada vez más, el conocimiento de las vías moleculares de las que dependen los sarcomas proporciona métodos de diagnóstico más objetivos, como los novedosos marcadores genéticos y patrones de tinción inmunohistoquímica. En general, los sarcomas pueden mostrar unos patrones de diferenciación coherentes con determinados tejidos conjuntivos (p. ej., el liposarcoma bien diferenciado puede visualizarse al microscopio como un conjunto de células adiposas ligeramente anómalas) o pueden ser inclasificables. En cualquier caso, debido a la evolución de los métodos de diagnóstico, es posible incluir los tumores poco diferenciados con mayor exactitud en determinadas categorías histopatológicas basándose para ello en la expresión de proteínas relacionadas con su linaje (p. ej., la expresión de actina por las células musculares lisas puede ayudar a clasificar algunos tumores como leiomiosarcomas) o en la presencia de determinados marcadores genómicos (p. ej., la sobreexpresión de material del cromosoma 12 o el locus del gen *MDM2* es muy característica de un liposarcoma desdiferenciado). Estudios recientes han demostrado que en los sarcomas puede producirse una transición mesenquimatosa-epitelial y que esta puede ser un proceso biológico y químico básico e importante en los tumores de origen mesenquimatoso en general.[11]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Dada la gran variedad de tipos de sarcomas, es comprensible que la evolución clínica de estos tumores pueda ir desde una progresión muy rápida que pone en peligro inmediato la vida del paciente hasta lesiones indolentes que pueden necesitar varias décadas para evolucionar (p. ej., tumores lipomatosos atípicos, también conocidos como liposarcomas bien diferenciados). La mayoría de los pacientes con sarcomas presentan inicialmente una masa, generalmente indolora a la palpación, con antecedentes de un crecimiento anómalo a lo largo del tiempo. En el caso de los tumores de tejidos blandos de las extremidades, conviene señalar que no es fácil distinguir entre muchos tumores benignos (p. ej., lipomas) y otras neoplasias más preocupantes o incluso sarcomas francamente malignos. Por consiguiente, es importante incluir el sarcoma en el diagnóstico diferencial de toda masa ocupante.

A menudo, lo que tiene mayor importancia es la biopsia inicial o el tratamiento quirúrgico de una lesión sarcomatosa, y una biopsia con la orientación equivocada o una intervención quirúrgica subóptima pueden marcar la diferencia entre la curación con total restablecimiento de la función de la extremidad y la recidiva del proceso con la necesidad de amputar la extremidad o de realizar una nueva resección quirúrgica muy mutilante. La National Comprehensive Cancer Network ha desarrollado unas directrices de consenso de expertos para la práctica clínica que hacen hincapié en la importancia de un tratamiento experto desde el mismo momento en el que se sospecha la existencia de un posible sarcoma. El diagnóstico inicial comprende los estudios de imagen apropiados de las regiones anatómicas pertinentes, como radiografías simples, TC o RM para delimitar la zona anatómica de la masa y los tejidos circundantes, así como una estadificación sistémica, ya que los sarcomas pueden diseminarse siguiendo patrones claramente definidos a lugares distantes como el pulmón o el hígado. La decisión de realizar una biopsia diagnóstica con la orientación correcta tiene una gran importancia, y en el caso de determinadas lesiones puede estar justificado renunciar a la biopsia por incisión y proceder directamente a la escisión quirúrgica por parte de un experto. Lo más importante es establecer el diagnóstico correcto, y hay que disponer de suficiente cantidad de tejidos correctamente preparados y orientados para poder realizar un análisis diagnóstico óptimo. En determinados tumores con marcadores moleculares patognomónicos (p. ej., la translocación entre los cromosomas X y 18, que caracteriza el sarcoma sinovial, o la translocación equilibrada entre los cromosomas 12 y 16, que define el liposarcoma mixoide y de células redondas), algunas pruebas moleculares como la hibridación *in situ* fluorescente pueden ayudarnos a establecer el diagnóstico. Frecuentemente aparecen en la literatura anatomopatológica nuevos subtipos moleculares de sarcoma; estas nuevas categorías diagnósticas pueden conducirnos al uso de nuevos tratamientos de acción molecular. En ningún otro caso ha resultado esto tan claro como en la rápida evolución del tratamiento eficaz contra la principal causa biopatológica de los GIST (v. a continuación).[A4]

El diagnóstico de un sarcoma de tejidos blandos se basa en la evaluación del material de biopsia dentro de su contexto clínico, que comprende la localización anatómica del tumor y sus características en las pruebas de imagen. Ese diagnóstico contextual resulta crucial para poder saber si una lesión representa un sarcoma primario o si puede ser la primera manifestación metastásica de un tumor primario oculto localizado en otra zona. Debido al espectro tan amplio de los sarcomas, estas consideraciones diagnósticas son bastante importantes, especialmente por el hecho de que muchos procesos fisiopatológicos benignos pueden simular un sarcoma.

TRATAMIENTO

Tto

El aspecto más importante del tratamiento es la asistencia multidisciplinar por parte de un equipo de expertos. Las opciones posibles son demasiado amplias para enumerarlas simplemente, y a la hora de definir las opciones y los planes de tratamiento hay que tener en cuenta la anatomía, las comorbilidades, el estado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

funcional y las preferencias personales de cada paciente. Por consiguiente, el tratamiento de prácticamente todos los pacientes con sarcomas debe correr a cargo de un equipo multidisciplinar de expertos con experiencia en cirugía avanzada o técnicas oncológicas ortopédicas, radioterapia, cirugía de reconstrucción, fisioterapia y rehabilitación, tratamientos sistémicos como quimioterapia citotóxica convencional, tratamiento hormonal y tratamiento con modernos fármacos de acción molecular como inhibidores de cinasas, apoyo psicosocial y asistencia de enfermería especializada. Debido a ello, conviene derivar pertinentemente a los pacientes para obtener la opinión de los expertos y definir las opciones de diagnóstico y tratamiento para los pacientes con un posible sarcoma.

Para la mayoría de las masas localizadas (cuyo diagnóstico diferencial incluye el sarcoma), lo primero que hay que hacer es alcanzar el diagnóstico correcto sin comprometer el pronóstico o la capacidad funcional del paciente. En primer lugar, hay que considerar si se necesita una biopsia, ya que en algunos sarcomas pequeños y localizados es mejor proceder a su escisión quirúrgica definitiva después de realizar una estadificación minuciosa y de que un experto revise los estudios de imagen. En el caso de los posibles sarcomas situados en zonas más profundas (como un compartimento muscular) o de lesiones viscerales de gran tamaño, puede que haya que recurrir a la biopsia para confirmar que se trata realmente de un sarcoma, y para caracterizar correctamente el subtipo histopatológico. Esto puede marcar la diferencia entre su tratamiento inicial mediante quimioterapia, que sería lo correcto para un tumor muy quimiosensible, o mediante cirugía, que sería mejor para un tumor menos quimiosensible como el liposarcoma desdiferenciado. Los expertos no se ponen de acuerdo acerca de la utilidad y el momento más adecuado para el tratamiento adyuvante a la resección quirúrgica, como la radioterapia o la quimioterapia citotóxica sistémica.

En general, el tratamiento de primera línea para los sarcomas localizados consiste en la resección quirúrgica por un experto. Para algunos rabdomiosarcomas puede resultar adecuada la quimioterapia sistémica preoperatoria. Muchos equipos de expertos abogan por utilizar la radioterapia preoperatoria con determinados sarcomas; los tejidos normales circundantes pueden recibir dosis menores de radiación si se irradia un tumor primario de gran tamaño antes de la cirugía que después, pero esta es una cuestión de preferencias personales. En Canadá se llevó a cabo un estudio aleatorizado sobre radioterapia preoperatoria o postoperatoria en sarcomas de gran tamaño de las extremidades, y los resultados fueron parecidos con algunas diferencias sutiles: los pacientes que recibieron radioterapia preoperatoria tuvieron mayor incidencia de complicaciones postoperatorias graves en la herida quirúrgica, aunque los resultados funcionales a largo plazo fueron algo más favorables.

Muchos centros especializados en el tratamiento de sarcomas discrepan acerca de la utilidad relativa de la quimioterapia citotóxica, aunque no cabe ninguna duda de que la quimioterapia ha permitido mejorar considerablemente los datos de control de la enfermedad y los porcentajes de curación de determinados subtipos de sarcomas agresivos como el rabdomiosarcoma. No existen pruebas concluyentes que indiquen que la quimioterapia sistémica mejore los índices de curación o los resultados clínicos a largo plazo para otras formas de sarcomas que se originan en el hueso (p. ej., condrosarcoma) o en los tejidos blandos (p. ej., leiomiosarcoma, sarcoma sinovial), aunque permita mejorar ligeramente el control local y la supervivencia sin recidivas. Esto ha dado lugar a discrepancias de opinión entre los expertos: muchos consideran que los beneficios de una supervivencia más prolongada sin la enfermedad justifican los riesgos y la toxicidad de la quimioterapia agresiva, pero otros creen que los efectos tóxicos no son razonables si no mejora considerablemente la supervivencia general. Los estudios limitados sobre tratamiento adyuvante postoperatorio son en muchos casos contradictorios debido al tamaño relativamente pequeño de los grupos de pacientes estudiados, así como a divergencias en la selección de los pacientes, como la inclusión de pacientes con menor riesgo de recidiva o muerte por metástasis. Es indudable que la inclusión de un porcentaje bastante grande de pacientes con sarcoma de bajo riesgo diluye los resultados incluso de un tratamiento razonablemente eficaz y conlleva el riesgo de que el estudio resulte negativo.

También es muy importante reconocer que el tratamiento puede diferir radicalmente dependiendo del diagnóstico histológico. El mejor ejemplo de ello es el GIST (caps. 192 y 193), una forma de sarcoma que en más del 95% de los casos se debe a una señalización aberrante de la tirosina cinasa.[12] La quimioterapia sistémica rutinaria resulta totalmente ineficaz en estos casos; sin embargo, el tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa (p. ej., con mesilato de imatinib o malato de sunitinib) produce una regresión espectacular de los tumores y permite controlarlos en más del 85% de los pacientes. Afortunadamente, los patólogos son cada vez más capaces de identificar estos tumores con métodos histopatológicos, y las pruebas inmunohistoquímicas para detectar CD117 (la tirosina cinasa del receptor Kit) y DOG1 (un antígeno de membrana que es razonablemente específico para los GIST), así como el genotipificado tumoral mediante genética molecular, han incrementado significativamente la exactitud del diagnóstico de GIST en la última década. La FDA ha aprobado el uso de imatinib para reducir el riesgo de recidiva tras la resección de los GIST con bastante capacidad de recidiva. Sin embargo, los pacientes con poco riesgo de recidiva no se han beneficiado mucho del tratamiento adyuvante con imatinib, ya que tienen muchas posibilidades de curarse exclusivamente con la cirugía.[A5] Los GIST son un ejemplo excelente de sarcoma en el que es necesario tomar las decisiones cruciales sobre su tratamiento en el contexto de un diagnóstico molecular apropiado.[13]

En los demás sarcomas de tejidos blandos aparte de los GIST, la radioterapia puede resultar bastante útil a la hora de prevenir las recidivas, especialmente en aquellas lesiones que aparecen en las extremidades. La radioterapia puede tener también un efecto paliativo importante en tumores irresecables, y pueden resultar sorprendentemente eficaces en determinados tumores como los desmoides. Sin embargo, los sarcomas asociados a las radiaciones son cada vez más frecuentes tras la radioterapia terapéutica (p. ej., en pacientes que se curan de un cáncer de mama con la radioterapia) y se ha podido observar una incidencia cada vez mayor de sarcomas poco diferenciados o sarcomas vasculares en pacientes irradiados a causa de otros procesos.

Como ya hemos señalado anteriormente, la quimioterapia citotóxica tradicional permite mejorar el control de la enfermedad y los índices de curación con determinados sarcomas (especialmente en aquellos que son más frecuentes en pacientes pediátricos, como el rabdomiosarcoma). No mejora tanto los índices de curación a largo plazo en los pacientes con la mayoría de las otras formas de sarcomas de los tejidos blandos y el hueso, como el liposarcoma, el leiomiosarcoma, el sarcoma sinovial y otros subtipos. No obstante, usando correctamente la quimioterapia se pueden conseguir respuestas objetivas en determinados pacientes y puede representar un tratamiento paliativo en aquellos con lesiones metastásicas, permitiendo controlar la enfermedad y prolongar la supervivencia sin progresión. Los tratamientos dirigidos parecen ser muy prometedores en algunos sarcomas. Por ejemplo, el pazopanib (un inhibidor multiobjetivo de tirosina cinasa, 800 mg una vez al día) prolonga el período de supervivencia general de 10,7 a 12,5 meses en pacientes con sarcoma de tejidos blandos no adipocítico metastásico y que se ha sometido previamente a quimioterapia.[A6] Por otra parte, en un estudio reciente se demostró que el primer tratamiento eficaz para el sarcoma alveolar de tejidos blandos, un sarcoma vasculógeno poco frecuente de los adultos jóvenes, era un inhibidor multicinasa (cediranib) que actúa fundamentalmente sobre el factor de crecimiento endotelial vascular.

Los expertos en sarcomas suelen discrepar acerca de la utilidad relativa y la toxicidad de la quimioterapia combinada en comparación con la monoquimioterapia secuencial. En pacientes con sarcomas muy agresivos y sintomáticos, los médicos pueden elegir un régimen de quimioterapia combinada, aunque el riesgo de toxicidad sea mayor, para garantizar alguna forma de control rápido del proceso o incluso una mayor probabilidad de su regresión. Por el contrario, en pacientes con tumores metastásicos asintomáticos (p. ej., sarcoma con metástasis pulmonares indolentes y asintomáticas), la elección óptima podría ser la monoquimioterapia para evitar la toxicidad y potenciar la elección de quimioterápicos posteriores una vez que el primer fármaco haya producido todo su efecto beneficioso. No existen datos definitivos de estudios aleatorizados adecuadamente ponderados que demuestren que cualquier forma de quimioterapia para el sarcoma metastásico de tejidos blandos (aparte del GIST) mejore la supervivencia general.[A7] Todos los expertos coinciden en que, debido a la complejidad de los estudios, los trastornos y las condiciones clínicas, hay que permitir variaciones en las interpretaciones para cada uno de ellos. Esto explicaría la enorme discordancia en los patrones prácticos que se observa en diferentes partes del país en lo que se refiere a las derivaciones, la experiencia de los profesionales y las características y las preferencias de los pacientes.

PRONÓSTICO

Exponer el pronóstico de los sarcomas en conjunto resulta difícil, ya que representan un grupo muy variado de tumores con una evolución natural muy diferente. Se calcula que aproximadamente el 50% de los pacientes con sarcomas localizados pueden curarse, y el riesgo de recidiva depende de variables tales como el grado tumoral (los tumores de grado bajo tienen menos riesgo de recidivar o de metastatizar que los de grado intermedio o alto), el tamaño y la localización o la profundidad del tumor. En los pacientes con sarcoma recidivante o metastásico, el pronóstico depende de muchos factores, como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial hasta el momento de aparición de la primera metástasis; un intervalo sin enfermedad más largo se asocia a una supervivencia más prolongada, lo que probablemente indica un ritmo más lento de proliferación tumoral. Otro factor que puede condicionar el pronóstico es el número de lesiones metastásicas; es posible que las metástasis oligoclonales con pocas lesiones puedan resecarse quirúrgicamente, lo que a su vez puede asociarse a una supervivencia más prolongada.

Los avances en los tratamientos dirigidos han influido igualmente en la supervivencia, como demuestran las mejoras espectaculares en la supervivencia y el control de la enfermedad en el caso de los GIST y otros sarcomas asociados a cinasas, como el dermatofibrosarcoma protuberante, el tumor de células gigantes del hueso, el celoma epitelioide perivascular (PEComa), el tumor tenosinovial de células gigantes y el sarcoma alveolar de tejidos blandos. Muy probablemente, la evolución natural de estos tumores cambiará cuando tengamos un conocimiento más mecanístico de las señales subyacentes promotoras de neoplasias que favorecen la transformación y el mantenimiento del sarcoma. Para mejorar el pronóstico es muy importante un tratamiento multidisciplinar de los sarcomas por un grupo de expertos, y las investigaciones terapéuticas y traslacionales en curso proporcionarán un valor añadido que va mucho más allá de la incidencia y la prevalencia relativamente bajas de estas neoplasias de células mesenquimatosas.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer.* 2012;118:5888-5893.

A2. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30:4148-4154.

A3. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomized, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:114-122.

A4. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. J Clin Oncol. 2010;28:1247-1253.

A5. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Placebo-controlled randomized trial of adjuvant imatinib mesylate following the resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Lancet.* 2009;373:1097-1104.

A6. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379:1879-1886.

A7. Sharma S, Takyar S, Manson SC, et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions in second- or later-line treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma: a systematic review. *BMC Cancer.* 2013;13:385.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

203

MELANOMA Y TUMORES CUTÁNEOS DISTINTOS DEL MELANOMA

LYNN M. SCHUCHTER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MELANOMA

EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones actuales son que 1 de cada 37 hombres y 1 de cada 56 mujeres será diagnosticado de melanoma a lo largo de su vida. Cada año se diagnostican en EE. UU. unos 76.690 casos nuevos de melanoma infiltrante y 9.480 enfermos fallecen por este motivo. Se cree que la explicación de este aumento de la incidencia es la mayor exposición al sol, sobre todo en las primeras fases de la vida. El melanoma es la principal causa de muerte por enfermedad maligna de la piel y ocasiona el 1-2% de todas las muertes por cáncer en EE. UU. El melanoma afecta a todos los grupos de edad y la edad media en el momento del diagnóstico es de 50 años. El melanoma es una enfermedad en gran medida de la raza blanca, con una incidencia muy baja en afroamericanos, asiáticos e hispanos.

BIOPATOLOGÍA

La exposición al sol, sobre todo a la radiación ultravioleta (UV) (cap. 20), se ha considerado como un factor causal en el desarrollo del melanoma. Los melanomas se originan a partir de los melanocitos, que se localizan principalmente en la capa basal de la epidermis y utilizan la enzima tirosinasa para elaborar el pigmento melanina, que sirve para proteger frente a los daños por rayos UV (cap. 435). En todo el mundo, la incidencia de melanoma en personas blancas se correlaciona de forma inversa con la latitud, de forma que los índices de aparición son máximos cerca del ecuador y disminuyen de forma progresiva al acercarse a los polos.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo del melanoma se encuentran los antecedentes familiares de melanoma, el antecedente de haber sufrido un melanoma u otro tumor cutáneo distinto del melanoma, la propensión genética hereditaria y la exposición solar. También constituye un factor de riesgo del melanoma la exposición a la radiación UV artificial para conseguir el bronceado. La frecuencia de melanoma es mucho mayor en los individuos de complexión clara, rubios o pelirrojos, de ojos azules y pecosos que tienen tendencia a quemarse en lugar de broncearse. El patrón de exposición solar puede también ser importante; una exposición intensa intermitente, en lugar de a largo plazo, puede asociarse a un riesgo mayor de sufrir un melanoma.

Los individuos con muchos lunares típicos o benignos, con nevos atípicos o displásicos (figs. 203-1 y 203-2) también tienen mayor riesgo de desarrollar un melanoma. Los lunares atípicos o los nevos displásicos son precursores importantes del melanoma y sirven como marcadores de mayor riesgo. Por ejemplo, los individuos con nevos displásicos tienen un riesgo de desarrollar melanoma a lo largo de su vida del 6%, pero este riesgo llega hasta el 80% en pacientes con nevos displásicos y antecedentes familiares importantes de melanoma.

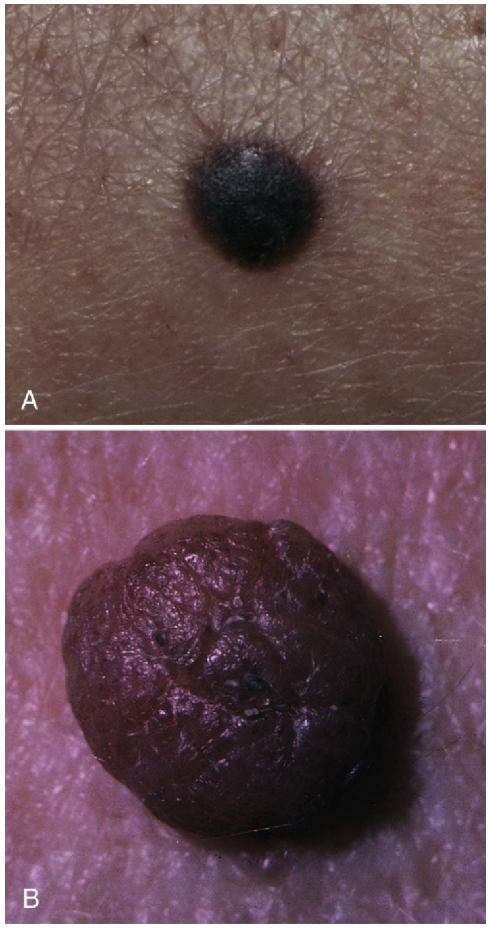

FIGURA 203-1. Nevos. A. Nevo benigno común. B. Nevo dérmico.

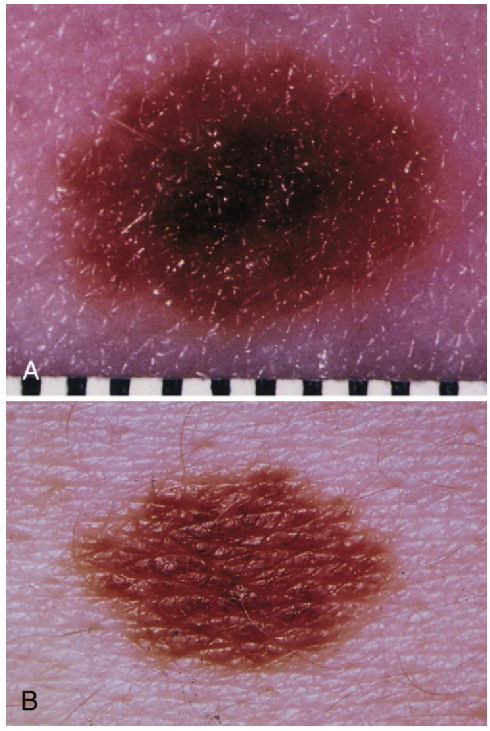

FIGURA 203-2. Nevos displásicos. A y B. Ejemplos de nevos displásicos.

Genética

Aproximadamente el 10% de los enfermos con melanoma tienen antecedentes familiares de este tumor.[1] Varios locus cromosómicos determinan la propensión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer.* 2012;118:5888-5893.

A2. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30:4148-4154.

A3. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomized, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:114-122.

A4. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. J Clin Oncol. 2010;28:1247-1253.

A5. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Placebo-controlled randomized trial of adjuvant imatinib mesylate following the resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Lancet.* 2009;373:1097-1104.

A6. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379:1879-1886.

A7. Sharma S, Takyar S, Manson SC, et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions in second- or later-line treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma: a systematic review. *BMC Cancer.* 2013;13:385.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

203

MELANOMA Y TUMORES CUTÁNEOS DISTINTOS DEL MELANOMA

LYNN M. SCHUCHTER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MELANOMA

EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones actuales son que 1 de cada 37 hombres y 1 de cada 56 mujeres será diagnosticado de melanoma a lo largo de su vida. Cada año se diagnostican en EE. UU. unos 76.690 casos nuevos de melanoma infiltrante y 9.480 enfermos fallecen por este motivo. Se cree que la explicación de este aumento de la incidencia es la mayor exposición al sol, sobre todo en las primeras fases de la vida. El melanoma es la principal causa de muerte por enfermedad maligna de la piel y ocasiona el 1-2% de todas las muertes por cáncer en EE. UU. El melanoma afecta a todos los grupos de edad y la edad media en el momento del diagnóstico es de 50 años. El melanoma es una enfermedad en gran medida de la raza blanca, con una incidencia muy baja en afroamericanos, asiáticos e hispanos.

BIOPATOLOGÍA

La exposición al sol, sobre todo a la radiación ultravioleta (UV) (cap. 20), se ha considerado como un factor causal en el desarrollo del melanoma. Los melanomas se originan a partir de los melanocitos, que se localizan principalmente en la capa basal de la epidermis y utilizan la enzima tirosinasa para elaborar el pigmento melanina, que sirve para proteger frente a los daños por rayos UV (cap. 435). En todo el mundo, la incidencia de melanoma en personas blancas se correlaciona de forma inversa con la latitud, de forma que los índices de aparición son máximos cerca del ecuador y disminuyen de forma progresiva al acercarse a los polos.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo del melanoma se encuentran los antecedentes familiares de melanoma, el antecedente de haber sufrido un melanoma u otro tumor cutáneo distinto del melanoma, la propensión genética hereditaria y la exposición solar. También constituye un factor de riesgo del melanoma la exposición a la radiación UV artificial para conseguir el bronceado. La frecuencia de melanoma es mucho mayor en los individuos de complexión clara, rubios o pelirrojos, de ojos azules y pecosos que tienen tendencia a quemarse en lugar de broncearse. El patrón de exposición solar puede también ser importante; una exposición intensa intermitente, en lugar de a largo plazo, puede asociarse a un riesgo mayor de sufrir un melanoma.

Los individuos con muchos lunares típicos o benignos, con nevos atípicos o displásicos (figs. 203-1 y 203-2) también tienen mayor riesgo de desarrollar un melanoma. Los lunares atípicos o los nevos displásicos son precursores importantes del melanoma y sirven como marcadores de mayor riesgo. Por ejemplo, los individuos con nevos displásicos tienen un riesgo de desarrollar melanoma a lo largo de su vida del 6%, pero este riesgo llega hasta el 80% en pacientes con nevos displásicos y antecedentes familiares importantes de melanoma.

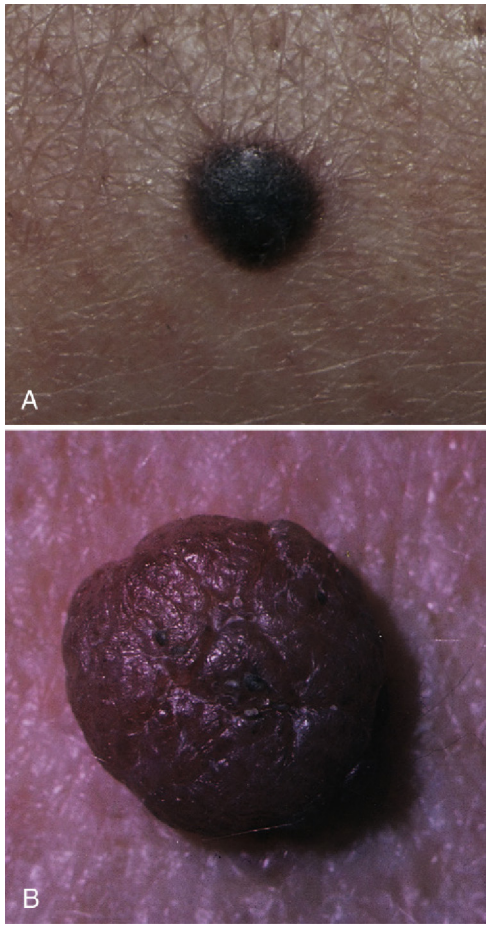

FIGURA 203-1. Nevos. A. Nevo benigno común. B. Nevo dérmico.

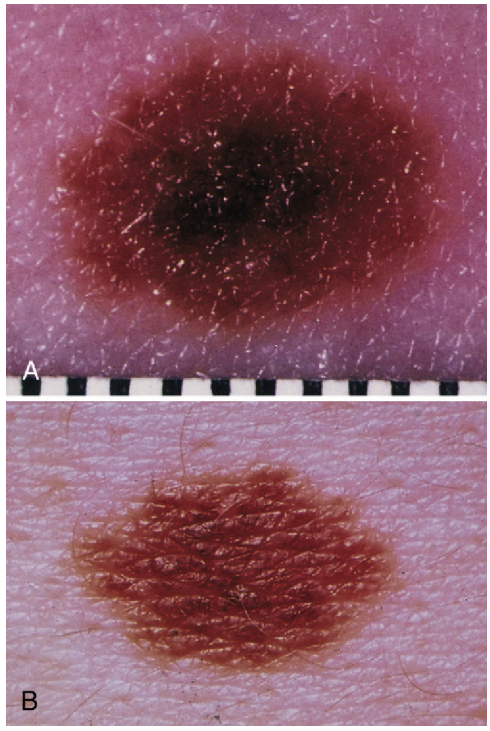

FIGURA 203-2. Nevos displásicos. A y B. Ejemplos de nevos displásicos.

Genética

Aproximadamente el 10% de los enfermos con melanoma tienen antecedentes familiares de este tumor.[1] Varios locus cromosómicos determinan la propensión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

al melanoma, siendo el más importante el *p16/CDKN2A,* un gen localizado en el cromosoma 9p21. Este gen es miembro de una clase de moléculas que juegan un papel central en la regulación del ciclo celular. El 25-40% de los miembros de las familias propensas a sufrir un melanoma presentan mutaciones en este gen. El riesgo de desarrollar un melanoma cutáneo en un paciente portador de CDKN2A es del 30 al 90% a la edad de 80 años y varía según la localización geográfica. Existen pruebas para determinar las mutaciones del locus *p16/CDKN2A,* pero en la actualidad su utilidad clínica no está clara. La variabilidad genética en el receptor de melanocortina 1 (MC1R) desempeña un papel importante en la pigmentación de la piel y el pelo, y más recientemente se ha implicado en la predisposición al melanoma.

Las mutaciones somáticas de los melanomas primarios y metastásicos afectan principalmente a la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos. Se pueden encontrar mutaciones activadoras de *B-RAF* en aproximadamente el 50% de los melanomas, y el 20% de los melanomas se asocian a una mutación de *N-RAS*. Estudios recientes han identificado que los melanomas de mucosas, en piel de localización acra (plantas, palmas) y piel con daño solar crónico (es decir, lentigo maligno melanoma) presentan frecuentes mutaciones en *c-kit*. Por tanto, en los melanomas primarios se encuentran distintos patrones de mutaciones genéticas según la localización anatómica y la intensidad de la exposición solar. El melanoma uveal se asocia a mutaciones en *GNAQ/GNA11*. Se han correlacionado la monosomía del cromosoma 3 y las mutaciones somáticas en el gen que codifica la proteína asociada a BRCA-1 (BAP) en el cromosoma 3 con un pronóstico menos favorable y el desarrollo de melanoma metastásico. El descubrimiento de mutaciones somáticas en el melanoma y de vías de transducción de la señal aberrantes asociadas ha proporcionado datos para el desarrollo de fármacos dirigidos frente a moléculas en los pacientes con melanoma avanzado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La detección y reconocimiento precoces de los melanomas resultan esenciales para mejorar la supervivencia. Los signos precoces del melanoma se basan en el aspecto clínico de la lesión pigmentada y posibles cambios de forma, color o superficie de un nevo previo. La mayoría de los pacientes refieren que tenían un nevo en el lugar de aparición del melanoma. La presencia de picor, quemazón o dolor en una lesión pigmentada debería generar sospechas, aunque la mayoría de los melanomas no producen molestias locales. La hemorragia y la ulceración son signos de un melanoma más evolucionado. La mayoría de estos tumores muestran colores variados, que van desde distintos tonos pardos hasta el negro, azul o rosa. La regla ABCDE para reconocer un melanoma incluye la asimetría, la irregularidad del borde, la variabilidad del color, el diámetro superior a 6 mm y la evolución o el cambio de una lesión cutánea. El signo del «patito feo» consiste en identificar una lesión pigmentada que parece diferente a otras lesiones cutáneas y que, por consiguiente, resulta sospechosa.

El melanoma cutáneo se ha clasificado en cuatro subtipos. El melanoma de extensión superficial, que representa el 70% de todos estos tumores, puede localizarse en cualquier región anatómica (fig. 203-3). El melanoma de tipo lentigo maligno, que supone el 4-10% de todos los melanomas, se localiza sobre todo en la piel expuesta al sol de forma crónica en pacientes ancianos, sobre todo en la cabeza y el cuello (fig. 203-4); a nivel clínico parece una lesión macular (plana) originada sobre un lentigo maligno. Los melanomas nodulares (fig. 203-5) suponen el 15-30% de todos los melanomas y se presentan como una lesión polipoidea o pediculada que aumenta de tamaño con rapidez y con frecuencia tiene color azul o negro. La regla del ABCDE (asimetría, borde, color, diámetro, evolución) no siempre se puede aplicar en estos melanomas nodulares. El melanoma de tipo lentiginoso acro se manifiesta como una lesión de plana a nodular intensamente pigmentada en la palma, la planta o la región subungueal; la exposición solar no parece estar implicada en el desarrollo de este tipo de melanoma. El subtipo histológico no se correlaciona directamente con la conducta clínica. Sin embargo, datos recientes sugieren que el subtipo histológico puede correlacionarse con alteraciones genéticas específicas.

Los melanomas oculares se originan en la capa pigmentada del ojo. El melanoma uveal es la neoplasia maligna intraocular más frecuente en los adultos. Los melanomas también pueden originarse en localizaciones no cutáneas, como el epitelio de la mucosa del aparato gastrointestinal, el área anorrectal, las vías genitourinarias y la mucosa nasal y nasofaríngea. Los melanomas vulvares y vaginales son relativamente raros. En general, los melanomas de mucosas se diagnostican en estadios más avanzados de la enfermedad. El pilar principal del tratamiento es quirúrgico.

DIAGNÓSTICO

Cualquier lesión cutánea sugestiva de melanoma debería ser muestreada mediante biopsia con resección completa que debe incluir un margen de piel normal de 1-2 mm y tejido subcutáneo graso. Puede ser necesario hacer una biopsia por incisión para las lesiones que son demasiado extensas para ser resecadas por completo. En el apartado «Tratamiento» se explica detalladamente la función que desempeña la biopsia del ganglio linfático centinela (BGLC). Las biopsias mediante afeitado superficial, los legrados, la criocirugía, el láser y la electrodesecación están contraindicadas en las lesiones sugestivas de melanoma. Otras lesiones que se pueden confundir con un melanoma son los nevos azules, los carcinomas basocelulares (CBC) pigmentados, las queratosis seborreicas y los hemangiomas (tabla 203-1).

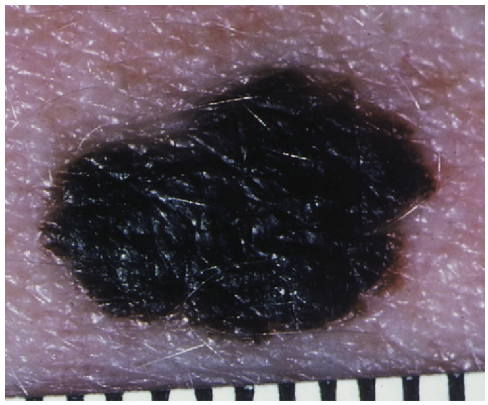

FIGURA 203-3. Melanoma de extensión superficial.



FIGURA 203-4. Melanoma de tipo lentigo maligno.

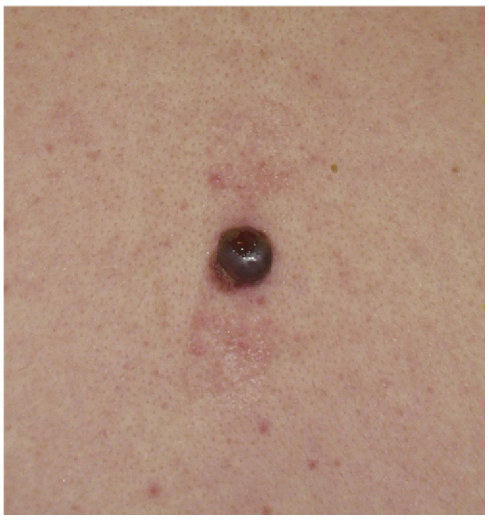

FIGURA 203-5. Melanoma nodular.

Factores pronósticos

Al igual que ocurre en la mayoría de las neoplasias malignas, el pronóstico del melanoma depende del estadio y la extensión de la enfermedad en el momento de presentación. En los melanomas localizados, el principal factor pronóstico es la afectación de los ganglios linfáticos regionales. El factor pronóstico más importante relacionado con el tumor primario es la profundidad de infiltración (espesor de Breslow) del melanoma, que se mide en milímetros desde la parte superior de la epidermis a la dermis subyacente. El aumento del espesor se asocia a un mayor riesgo de recidiva, afectación ganglionar regional y muerte por melanoma. Los enfermos con melanomas de menos de 1 mm de espesor tienen una supervivencia a los 10 años del 80-90%, mientras que los que presentan tumores mayores de 4 mm tienen una supervivencia del 40-50% en ese mismo período. Otros factores de mal pronóstico del melanoma primario incluyen las ulceraciones, el aumento del nivel de infiltración (nivel de Clark), las mitosis abundantes y la existencia de satelitosis microscópica. La afectación ganglionar regional (estadio III) influye de manera importante sobre la supervivencia, y la tasa de supervivencia a los 5 años varía del 20 al 70% en función del

booksmedicos.org

TABLA 203-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS NEVOS COMUNES, LOS NEVOS DISPLÁSICOS Y LOS MELANOMAS

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS
Nevos adquiridos comunes (lunares)	Suelen ser lesiones planas, pequeñas o redondas; su borde es regular liso y bien definido; el color es homogéneo, en general marrón, con no más de dos tonos distintos; cualquier sitio se afecta; en general miden < 6 mm
Nevos displásicos (lunares atípicos)	Se localizan principalmente en el tronco; suelen ser grandes, generalmente > 5 mm con un componente plano; el borde suele ser irregular y mal definido. La forma puede ser redondeada, oval o deforme. El color es marrón en general, pero puede tener áreas marrones oscuras, rosadas o amarillentas. Algunos individuos tienen solo de uno a cinco lunares, pero otros superan los 100
Melanoma	El borde es más irregular, las lesiones suelen ser más grandes, en general > 6 mm; se nota una notable heterogeneidad del color, que puede ser marrón claro, marrón oscuro, negro, rosado, rojo, gris, azulado o blanco

número de ganglios linfáticos afectados. Los melanomas originados en la extremidad suelen tener un mejor pronóstico y las mujeres evolucionan mejor que los hombres.

Sistema de estadificación del melanoma

La estadificación y el pronóstico del melanoma se basan en el sistema TNM, en el que T alude al tumor; N, a los ganglios *(nodes)*, y M, a las metástasis. Dicho sistema fue actualizado en 2009 (e-tabla 203-1). Los estadios I y II corresponden a un melanoma primario localizado a nivel clínico, mientras que el estadio III refleja afectación regional (ganglios linfáticos o metástasis en tránsito) y el IV a enfermedad metastásica en lugares distintos de los ganglios regionales (es decir, cerebro, pulmón, hígado).

Valoración del paciente

La valoración inicial del paciente con un melanoma incluye una anamnesis personal y familiar, la exploración de toda la piel y la palpación de los ganglios regionales (de drenaje). El objetivo es identificar factores de riesgo, signos y síntomas de metástasis, nevos displásicos y otros melanomas. En función del criterio del médico se puede realizar una radiografía de tórax y pruebas enzimáticas hepáticas. La mayoría de los enfermos con melanomas no tienen enfermedad metastásica a distancia cuando consultan, de forma que el rendimiento de las evaluaciones extensas con tomografía computarizada (TC) para descartar metástasis es muy bajo y no está indicado en pacientes asintomáticos. Una valoración de estadificación más amplia con estudios de TC o tomografía por emisión de positrones (PET) puede plantearse en pacientes con enfermedad de alto riesgo (melanoma primario > 4 mm de espesor o con afectación ganglionar), en los que existe un mayor riesgo de enfermedad metastásica.

TRATAMIENTO Tto

Melanoma primario

Cuando se diagnostica un melanoma, el tratamiento convencional es la resección quirúrgica. Se han efectuado diversos ensayos aleatorizados prospectivos para definir la cirugía óptima en el melanoma primario. La extensión de la cirugía dependerá del espesor del melanoma primario. Ya no son necesarias las resecciones quirúrgicas extensas y la mayoría de las resecciones se pueden cerrar mediante cierre primario. Para el melanoma *in situ* se suele realizar una resección con un margen de 0,5 cm de piel sana. En los melanomas menores de 1 mm de espesor se recomienda un margen de 1 cm. Cuando el espesor oscila entre 1 y 4 mm, se recomiendan 1-2 cm.[A1] En melanomas de más de 2 mm de espesor también resulta suficiente y seguro un margen de resección de 2 cm. En áreas sensibles desde un punto de vista estético (como la cara) o de anatomía difícil (orejas, manos), puede resultar difícil obtener el margen deseado, pero se debería conseguir al menos 1 cm siempre que sea posible.

Tratamiento de los ganglios linfáticos regionales

Ganglios linfáticos regionales clínicamente normales

En el 10-20% de los pacientes que clínicamente no parecen tener afectación ganglionar se encuentran micrometástasis ocultas en los ganglios. El riesgo de tener afectación ganglionar oculta aumenta al hacerlo el espesor del tumor. Los resultados de ensayos aleatorizados no han conseguido demostrar que una disección ganglionar programada o profiláctica mejore la supervivencia de pacientes con ganglios negativos a nivel clínico.

La BGLC es una técnica que permite valorar con precisión si existen células microscópicas de melanoma en los ganglios regionales. La técnica se basa en la idea de que regiones específicas de la piel drenan de forma específica en un ganglio linfático inicial dentro del lecho ganglionar regional mediante un sistema organizado de canales linfáticos aferentes. La técnica se realiza inyectando en el lecho del melanoma primario un colorante azul (azul de isosulfano) y/o un coloide radiomarcado. Cuando se combinan ambas opciones, el ganglio centinela se podrá identificar en el 98% de los pacientes; la biopsia de este ganglio permite determinar si las células del melanoma han ocasionado metástasis en el lecho ganglionar específico. La técnica del ganglio centinela también permite un estudio histológico más detallado del ganglio porque se remite una cantidad más limitada de material para biopsia.

La BGLC permite identificar antes las metástasis y constituye, además, una herramienta de estadificación importante. Las probabilidades de detectar un melanoma en la BGLC aumentan con el espesor de la lesión primaria. Se recomienda obtener una BGLC en aquellos pacientes con melanomas de 1 mm de espesor o más. La posibilidad de emplear esta técnica en pacientes con melanomas más finos, es decir, de menos de 1 mm de espesor, cuando la lesión primaria presenta características de alto riesgo es motivo de controversia. Generalmente, la BGLC se realiza al mismo tiempo que la escisión amplia del tumor primario. Si la BGLC da resultado negativo para el melanoma, no se requiere más cirugía ganglionar. Si se detecta un melanoma mediante la BGLC, el tratamiento recomendado consiste en una disección ganglionar completa. Un estudio aleatorizado publicado recientemente demostraba que el uso de la BGLC en pacientes con melanomas primarios de espesor medio proporciona información muy importante y exacta para su estadificación; facilita el control tumoral regional; y, en pacientes con metástasis ganglionares, mejora la supervivencia específica en relación con el melanoma.[A2]

Ganglios linfáticos regionales clínicamente evidentes

La linfadenectomía quirúrgica (terapéutica) es el tratamiento preferido en los casos de afectación de los ganglios linfáticos regionales por melanoma, demostrada citológicamente (mediante aspiración con aguja fina) o anatomopatológicamente. El objetivo es conseguir una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo y reducir la morbilidad local del aumento de tamaño de los ganglios linfáticos.

Tratamiento adyuvante

El tratamiento adyuvante posquirúrgico se puede plantear en pacientes con alto riesgo de recidivas (melanomas ≥ 4 mm de espesor o afectación ganglionar). Estos enfermos tienen un riesgo al menos del 25-75% de fallecer por el tumor. Entre las opciones de tratamiento adyuvante se encuentran el interferón α (IFN-α), la inclusión en un ensayo clínico o la observación. La administración de dosis altas de interferón α es el único tratamiento adyuvante aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para los pacientes con melanoma. Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el tratamiento con IFN-α permite prolongar la supervivencia libre de enfermedad, pero no han demostrado de manera consistente que mejore la supervivencia global. El tratamiento se administra durante 1 año y ocasiona importantes efectos secundarios, que requieren ser controlados estrechamente. Diversos ensayos clínicos también están evaluando la administración de IFN-α en dosis bajas o intermedias, así como de IFN-α pegilado. Recientemente, la FDA ha aprobado el uso de IFN-α pegilado para el tratamiento de pacientes con melanoma en estadio III. Se están llevando a cabo numerosos estudios sobre vacunas, pero por el momento se considera que están en fase experimental. Se ha comprobado que ipilimumab, un anticuerpo monoclonal contra CTLA-4, prolonga la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico. Actualmente, se está estudiando el uso de ipilimumab como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma de alto riesgo en varios estudios en fase III.

Tratamiento y evolución del melanoma avanzado (estadio IV)

El melanoma puede metastatizar prácticamente en cualquier órgano, especialmente en los pulmones, la piel, el hígado y el cerebro. Hasta hace poco tiempo, el período de supervivencia global de los pacientes con melanoma metastásico oscilaba entre 5 y 11 meses, con una supervivencia media de 9 meses. Sin embargo, gracias a nuevos métodos de inmunoterapia y tratamiento de acción molecular basados en el perfil de mutación somática, la FDA ha aprobado el uso de varios fármacos nuevos que han permitido redefinir el tratamiento estándar para los pacientes con melanoma metastásico.[2]

Entre los nuevos métodos de inmunoterapia cabe destacar ipilimumab, que bloquea el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4).[3] Se ha comprobado que la inmunoterapia con ipilimumab proporciona mejores resultados que dacarbacina como único tratamiento (tasa de supervivencia a los 3 años, 21 frente a 12%) en el melanoma metastásico no tratado previamente. La FDA ha aprobado el uso de ipilimumab (3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta un total de cuatro dosis) en pacientes con melanoma irresecable en estadio III o IV.[A3] El tratamiento con ipilimumab puede provocar reacciones inmunológicas adversas, como enterocolitis, hepatitis, dermatitis y endocrinopatías como hipopituitarismo e hipotiroidismo. La interrupción de la administración de ipilimumab y el uso de corticoesteroides constituyen las piedras angulares del tratamiento para este efecto secundario mediado por la activación y la proliferación de los linfocitos T.

Una segunda línea de investigación para inhibir la regulación de la activación de los linfocitos T se basa en el bloqueo de la vía PD-1/PD-L1 (muerte celular programada). Actualmente se realizan estudios clínicos con anticuerpos monoclonales contra PD-1 y PD-L1. El nivolumab, el primer anticuerpo anti-PD-1, es un anticuerpo monoclonal IgG4 anti-PD-1 totalmente humano que ha demostrado una actividad clínica impresionante en pacientes con melanoma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

avanzado.[A4] Otro inhibidor de PD-1 aprobado recientemente por la FDA es el lambrolizumab, que demuestra también una actividad clínica significativa (tasa de respuesta > 40%) con menos acontecimientos adversos inmunológicos que los que se observan habitualmente con ipilimumab. En los primeros estudios no aleatorizados se han conseguido resultados prometedores al combinar la inmunoterapia anti-CTLA-4 y anti-PD-1.[4]

El descubrimiento de mutaciones genéticas somáticas en el melanoma ha proporcionado nuevas pistas para el desarrollo de tratamientos de acción molecular. La vía de la cinasa MAP (proteína activada por mitógeno), que está activada en la mayoría de los melanomas debido a mutaciones en *BRAF, NRAS* y *c-kit,* se ha convertido en el objetivo de la mayoría de las investigaciones clínicas sobre inhibidores de la transducción de señales (cinasas). En pacientes con melanoma metastásico cuyos tumores albergan una mutación *V6000E BRAF,* el vemurafenib (960 mg por vía oral dos veces al día),[A5] el trametinib (2 mg por vía oral dos veces al día) y el dabrafenib (150 mg por vía oral dos veces al día) pueden incrementar significativamente la tasa de supervivencia a los 6 meses en comparación con dacarbacina. Aproximadamente el 20% de los pacientes con melanoma tratados con vemurafenib desarrollan carcinoma epidermoide (CE) y queratoacantomas debido a una activación paradójica de la señalización MAPK. No obstante, el vemurafenib proporciona un tiempo medio de supervivencia global de unos 16 meses en pacientes tratados con melanoma metastásico con mutación *BRAF V600.* Recientemente, la FDA ha aprobado el tratamiento dirigido combinado con dabrafenib (inhibidor de BRAF) y trametinib (inhibidor de MEK),[5] basándose para ello en los resultados que demuestran una tasa de respuesta del 70% y un perfil de seguridad aceptable. Actualmente, se ha comprobado que el tratamiento combinado con varios regímenes diferentes mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global sin incrementar los efectos secundarios en pacientes con melanoma metastásico.[A6,A7] Los resultados preliminares demuestran igualmente que imatinib puede inducir una regresión en pacientes cuyos melanomas que se deben a mutaciones *KIT.*

Vigilancia y seguimiento

Los pacientes deben recibir información sobre las características clínicas del melanoma, sobre las estrategias de exposición al sol segura y la realización de autoexploraciones mensuales de la piel. Se debe realizar un seguimiento regular para buscar recidivas locales o regionales, metástasis a distancia o un segundo melanoma primario. La intensidad de la vigilancia y la amplitud de los estudios dependen del riesgo de recurrencias, siendo más frecuentes las visitas de seguimiento en pacientes con tumores más gruesos o con afectación ganglionar, ya que estos pacientes presentan mayor riesgo de sufrir recidivas.

En los pacientes con melanomas de bajo riesgo (≤ 1 mm) se recomiendan visitas cada 6 meses durante 2 años, y luego consultas anuales. Las normas de seguimiento de pacientes con melanomas de alto riesgo incluyen valoración cada 3-4 meses durante 2 años, y luego cada 6 meses durante 3 años. Pasados 5 años, los pacientes harán una revisión anual. En general se realiza un seguimiento del enfermo durante 10 años. Sin embargo, se recomienda realizar revisiones dermatológicas de por vida, especialmente cuando el enfermo tiene nevos displásicos o antecedentes familiares de melanoma. En general se realiza una anamnesis y exploración física en cada visita; y la obtención de radiografías de tórax, pruebas de laboratorio y otras pruebas de imagen queda a criterio del médico responsable. En la exploración física se incluye una exploración exhaustiva de la piel, dado que al menos el 3% de los pacientes sufren otro melanoma cutáneo primario en los primeros 3 años. Los ganglios regionales se deben explorar bien, sobre todo en pacientes que en su día no se sometieron a cirugía ganglionar. Para el resto de la exploración hay que recordar que las metástasis pulmonares, hepáticas y cerebrales son frecuentes. Los estudios de seguimiento deben incluir un recuento celular completo y pruebas de bioquímica, incluidas pruebas de función hepática. Un aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa sugiere la existencia de un melanoma metastásico.

PREVENCIÓN

Las medidas más importantes para prevenir los melanomas son reducir una exposición excesiva al sol, sobre todo de mediodía, y evitar las quemaduras solares. Se recomienda utilizar productos de pantalla solar con un factor de protección de 15 o superior y ropa protectora. Un ensayo aleatorizado encontró que el uso habitual de productos de pantalla solar reduce la incidencia de melanoma un 50% y de melanoma invasivo en un 75%.[6] Las pantallas solares bloquean principalmente los rayos UVB, que se consideran los principales agentes causales de los cánceres de piel. Existen algunas pantallas solares más recientes que bloquean también los rayos UVA, que pueden contribuir al riesgo de melanoma.

La detección selectiva del cáncer de piel, realizada mediante autoexploración o por los profesionales sanitarios, es controvertida (cap. 15). Muchos expertos en salud pública no recomiendan realizar esta detección selectiva en adultos de la población general, pero algunas organizaciones sí lo hacen. A partir del tipo y el número de nevos, los antecedentes familiares de melanoma, los melanomas previos y los antecedentes de quemaduras solares graves, los médicos pueden identificar a los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar melanoma y que se pueden beneficiar de los programas de detección selectiva. En varios estudios de base poblacional, la detección selectiva ha permitido identificar los melanomas en una fase precoz y curable. Los médicos, otros profesionales sanitarios y el público en general deben ser informados sobre los signos precoces de melanoma y la necesidad de realizar una biopsia urgente ante una lesión pigmentada sospechosa.

Los enfermos con nevos atípicos clínicamente (v. fig. 203-2), sobre todo cuando tienen antecedentes familiares de melanoma, deben someterse a una vigilancia dermatológica regular. La exploración regular de la piel se debe realizar cada 6-12 meses, si es posible ayudada con fotografías seriadas.

Estudios recientes se han centrado en la importancia de la concentración de vitamina D sobre el riesgo de desarrollar un melanoma, y los resultados han sido confusos. Los beneficios potenciales para la salud de la administración de vitamina D siguen siendo estudiados, tanto con el fin de prevenir el melanoma como para conocer los factores de riesgo.

CARCINOMAS BASOCELULAR Y EPIDERMOIDE CUTÁNEOS

El cáncer de piel distinto del melanoma (CBC y CE cutáneos) es la enfermedad maligna más frecuente en EE. UU.[7] Aunque las estadísticas nacionales no son exactas, se estima que cada año se diagnostican unos 900.000-1.200.000 casos nuevos de cánceres de piel distintos del melanoma en dicho país. Los CE representan el 20% de estos tumores y la mayoría de los otros tumores son CBC. El CE se asocia a una tasa de mortalidad más alta y la mayoría de las 2.300 muertes que se producen cada año en EE. UU. por tumores cutáneos distintos del melanoma se deben a este tumor.

EPIDEMIOLOGÍA

En general, la incidencia del cáncer de piel está aumentando por la mayor exposición al sol por motivos lúdicos, la mayor esperanza de vida y la depleción de la capa de ozono. Más del 99% de los cánceres de piel distintos del melanoma se producen en pacientes de raza blanca. Estos tumores se producen fundamentalmente en ancianos, sobre todo de piel blanca y prolongada exposición al sol. Sin embargo, los cánceres de piel distintos del melanoma se encuentran cada vez más en personas de 30-40 años. El riesgo de desarrollar un CBC a lo largo de la vida es del 30%.

BIOPATOLOGÍA

El CBC se origina a partir de una célula madre pluripotencial dentro de la piel. Las mutaciones adquiridas del gen *patched 1 (PTCH1),* un gen supresor de tumores de la vía de señales hedgehog, se ha identificado en algunos casos de CBC esporádico. El CBC esporádico se asocia también a mutaciones de los genes que codifican p53 y *RAS.*

El CE cutáneo es una enfermedad maligna de los queratinocitos epidérmicos. Muchos de estos tumores se originan sobre queratosis actínicas, una lesión precursora que aparece como una pápula rugosa, descamativa y a menudo eritematosa que suele ser más aparente a la palpación que a la exploración visual. La estimación del riesgo de progresión de queratosis actínica a carcinoma epidermoide oscila entre el 0,025 y el 20% incluso. Las mutaciones del gen que codifica la proteína p53 y del oncogén *RAS* se han descrito en las queratosis actínicas y los carcinomas epidermoides. Las mutaciones de *p16* se han descrito también en los carcinomas epidermoides.

Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante es la exposición a la radiación UV del sol. La asociación más claramente establecida es con la radiación UVB, pero cada vez existen más pruebas de la posible naturaleza carcinogénica de UVA (cap. 20). El momento y el patrón de la exposición solar se asocian a distintos tipos de cáncer de piel. En general, el CE se asocia a una exposición solar acumulada y es más frecuente en áreas de máxima exposición al sol (cara, dorso de las manos y antebrazos). Una exposición intensa pero intermitente al sol, sobre todo en niños, se asocia a un mayor riesgo de CBC. Hay pruebas de una relación dosis-respuesta entre la exposición a la radiación UV artificial por el uso de aparatos de bronceado y el riesgo de neoplasias cutáneas, especialmente CBC, y esa asociación es más marcada en aquellas personas que experimentan esa exposición a una edad más temprana.[8] Los individuos de piel clara, ojos claros, pelirrojos, con tendencia a quemarse en lugar de broncearse y que tienen antecedentes de quemaduras importantes tienen un mayor riesgo de sufrir cánceres cutáneos distintos del melanoma. Otros factores de riesgo, sobre todo para el CE, incluyen la exposición crónica al arsénico, la radiación terapéutica, los procesos inflamatorios cutáneos crónicos, el tratamiento con psoralenos y UVA (PUVA) de la psoriasis y otras enfermedades o la inmunodepresión. La mayoría de los casos descritos en pacientes afroamericanos se relaciona con quemaduras o cicatrices en lugar de con la exposición a UV. La infección por el virus del papiloma humano (cap. 373) se ha asociado también a algunos CE, especialmente en la epidermodisplasia verruciforme, un proceso autosómico dominante.

El CBC se asocia a diversos trastornos, como el síndrome del nevo basocelular (denominado también síndrome del carcinoma basocelular nevoideo o síndrome de Gorlin), el albinismo y el xerodermia pigmentaria. El síndrome del nevo basocelular es un trastorno autosómico dominante poco frecuente, que se debe a mutaciones en línea germinal del gen *patched (PTCH).*

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Carcinoma basocelular

Aproximadamente el 90% de los CBC se localizan en la zona de la piel expuesta al sol, como cuello, cara, orejas, cuero cabelludo y brazos. La nariz es la localización más frecuente. El CBC típico es una pápula translúcida de crecimiento lento, brillante, de color piel a rosado, con telangiectasias y un borde elevado «perlado» (fig. 203-6). Conforme crece este tumor, el centro se puede ulcerar y sangrar, aunque en general no está asociado a dolor o sensibilidad. El CBC no suele ocasionar metástasis y, en general, se cura mediante diversos tratamientos. Aunque la mortalidad es baja, estos tumores pueden ser origen de una morbilidad importante porque crecen de forma invasiva a nivel local y pueden desfigurar y destruir la piel, el hueso y el cartílago. Los ensayos clínicos con inhibidores de la vía del hedgehog en pacientes con CBC avanzado han demostrado que la actividad clínica es muy alentadora.

Carcinoma epidermoide

Este tipo de cáncer de piel suele afectar a regiones de la piel muy dañadas por la exposición solar. Las localizaciones más frecuentes incluyen cabeza y cuello, espalda, antebrazos y dorso de la mano. El CE determina a nivel clínico una pápula eritematosa descamativa delimitada sobre una base indurada, que puede desarrollarse sobre piel de aspecto normal o en una queratosis actínica (fig. 203-7). La lesión crece con el tiempo y puede ulcerarse, picar o doler y puede sangrar. El queratoacantoma es una variante caracterizada por un crecimiento rápido y aspecto crateriforme, con un tapón central. La enfermedad de Bowen o carcinoma epidermoide *in situ* de la piel se manifiesta como una placa eritematosa descamativa bien delimitada.

El CE no tratado puede ser causa de una importante destrucción local. Sin embargo, a diferencia del CBC, el riesgo de metástasis del CE llega al 0,5-5%. Las lesiones de mayor riesgo son las que miden más de 2 cm, moderadamente o poco diferenciadas, que tienen afectación perineural, se localizan en el labio o la oreja, se originan sobre cicatrices o afectan a pacientes inmunodeprimidos. La mayoría de las metástasis afectan a ganglios regionales, aunque se han descrito ocasionales metástasis pulmonares, hepáticas, cerebrales, cutáneas u óseas. En pacientes con metástasis ganglionares, la tasa de supervivencia a los 5 años no alcanza el 50%.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CBC y CE se sospecha con frecuencia por la mera inspección, pero por lo general se debe confirmar histológicamente. Hay que realizar una biopsia por afeitado o en sacabocados (cap. 436) y tener cuidado de incluir la base de la lesión si se realiza un afeitado lesional.

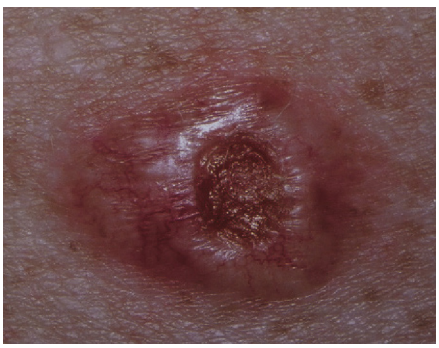

FIGURA 203-6. Carcinoma basocelular.

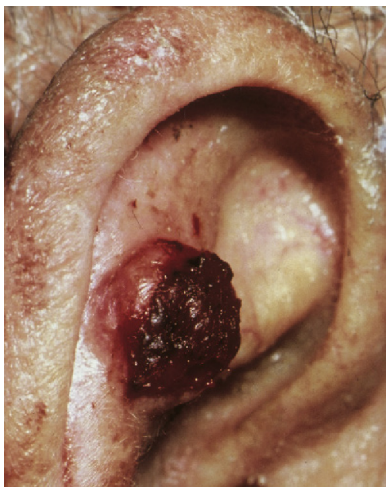

FIGURA 203-7. Carcinoma epidermoide cutáneo.

TRATAMIENTO

Carcinoma basocelular

Los CBC se clasifican como de bajo riesgo o de alto riesgo en función de sus características clínicas, su localización y su histología. Entre las opciones terapéuticas se encuentran la crioterapia (nitrógeno líquido), la electrocirugía (es decir, legrado y electrodesecación), el tratamiento tópico (es decir, 5-fluorouracilo, terapia fotodinámica o imiquimod), la escisión quirúrgica, la cirugía de Mohs o la radioterapia. La microcirugía de Mohs consiste en escisiones seriadas de un cáncer de piel y el examen microscópico posterior para detectar restos tumorales, lo que permite un control histológico de los márgenes quirúrgicos para lograr la menor tasa de recidiva posible y preservar al mismo tiempo la mayor cantidad de tejido sano.[9] El procedimiento se debe plantear al tratar los casos recidivantes; en variantes agresivas a nivel histológico, como la morfeiforme; en lesiones mayores de 2 cm de diámetro, y cuando el tumor afecta a las orejas, párpados, nariz, pliegues nasolabiales o labios. La tasa de curaciones del CBC oscila entre el 90 y el 99%.

Actualmente, para tratar el CBC avanzado y el CBC metastásico se puede recurrir al tratamiento dirigido. Recientemente, la FDA ha aprobado el uso de vismodegib, un inhibidor de la vía de señalización hedgehog.[10] En un estudio no aleatorizado, el tratamiento con vismodegib proporcionó una respuesta tumoral objetiva en el 30-43% de los pacientes y una respuesta completa en el 20% de los pacientes con carcinoma basocelular metastásico o localmente avanzado. Entre los efectos secundarios asociados a este tratamiento cabe citar los espasmos musculares, las alteraciones del sentido del gusto, la diarrea y el cansancio.

Carcinoma epidermoide

Al igual que sucede con el CBC, el CE también puede curarse mediante escisión quirúrgica tradicional, cirugía de Mohs, crioterapia, tratamientos tópicos y radioterapia. El 5-fluorouracilo tópico, la terapia fotodinámica y el imiquimod desempeñan un papel en el tratamiento de los carcinomas epidermoides *in situ*. El tratamiento óptimo de cada paciente concreto debe tener en cuenta la probabilidad de recidivas o metástasis, factores estéticos y la experiencia de los médicos encargados.

La cirugía micrográfica de Mohs consigue la menor tasa de recidivas, con índices de curación por encima del 90%. Este tipo de cirugía resulta especialmente útil en tumores recidivantes o lesiones que tienen un riesgo aumentado de metástasis. Cetuximab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y demuestra alguna actividad antitumoral en pacientes con CE cutáneo avanzado.

Seguimiento

Hay que hacer un seguimiento de los pacientes con CBC o CE para identificar recidivas locales y reconocer nuevos tumores cutáneos. El riesgo de desarrollar un segundo carcinoma basocelular o epidermoide se estima en un 15% a los 3 años. Además, estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir un melanoma cutáneo. La educación del paciente para que modifique los factores de riesgo (es decir, la exposición solar) es un elemento importante del seguimiento.

PREVENCIÓN

Las estrategias de prevención primaria tratan de reducir la exposición prolongada al sol.[11] La educación pública y de los pacientes debe fomentar la utilización de pantallas solares con un factor de protección de 15 o superior de forma regular, sobre todo en la infancia, y también el uso de ropa que proteja frente al sol (p. ej., sombrero de ala ancha). Evitar las cabinas de bronceado y reducir la exposición total al sol, sobre todo al sol de mediodía, son medidas también recomendables. La reducción de la capa de ozono se ha relacionado con un aumento de la radiación UV y de la incidencia de tumores de la piel distintos de melanoma. Actualmente no existen pruebas de que la exploración de toda la piel corporal sea eficaz para reducir la morbimortalidad por estos tumores.

Bibliografía de grado A

A1. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2011;378:1635-1642.

A2. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370:599-609.

A3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517-2526.

A4. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372:320-330.

A5. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507-2516.

A6. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372:30-39.

A7. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1867-1876.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

204

CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO

JOHN D. HAINSWORTH Y F. ANTHONY GRECO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

A menudo, los primeros signos o síntomas de cáncer se deben a metástasis en estructuras viscerales o ganglionares. En la mayoría de estos casos resulta evidente el diagnóstico clínico de cáncer metastásico, que se confirma mediante la biopsia de una de las lesiones metastásicas. La posterior evaluación clínica (anamnesis completa, exploración física, recuento hematológico completo, batería de análisis químicos, tomografías computarizadas [TC] de tórax y abdomen y estudios radiológicos dirigidos en función de los signos o síntomas específicos) permite identificar la localización del tumor primario y conocer la extensión del proceso metastásico. Cuando no es posible localizar un tumor primario tras esta evaluación clínica, se dice que el paciente tiene *cáncer de origen desconocido*. Una evaluación clínica e histopatológica más exhaustiva permite identificar el tumor primario solo en algunos casos, y aproximadamente en el 80% de los pacientes nunca se llega a identificar una lesión primaria a lo largo de su evolución clínica posterior.

EPIDEMIOLOGÍA

En aquellos casos en los que no se puede detectar el foco primario de cáncer, es posible que este tenga un tamaño reducido o, con menos probabilidad, que haya remitido espontáneamente. Antes de que la TC o la resonancia magnética (RM) se convirtieran en pruebas diagnósticas rutinarias, en series de necropsias muy amplias se podían identificar focos primarios (habitualmente < 2 cm de diámetro) en el 85% de los pacientes con cáncer de origen primario desconocido, normalmente en el páncreas, el pulmón y otras zonas del aparato digestivo. Sin embargo, desde que se utiliza la TC y la RM para el diagnóstico, solo se identifican los focos primarios durante la necropsia en el 50-70% de los pacientes.[1,2]

Aproximadamente el 4% de todos los pacientes con cáncer tienen metástasis sin un foco primario conocido; en EE. UU., la incidencia anual asciende a 80.000 casos aproximadamente. El cáncer de origen primario desconocido tiene más o menos la misma frecuencia en los hombres y las mujeres, y su incidencia aumenta con la edad.

DIAGNÓSTICO

Los estudios clínicos e histopatológicos iniciales deben ir dirigidos a encontrar un foco primario, cuando es posible, y a identificar a aquellos pacientes en los que está indicado un tratamiento específico.

Biopsia y evaluación anatomopatológica

El diagnóstico de cáncer metastásico debe confirmarse con una biopsia de la lesión metastásica más accesible. Normalmente basta una aspiración con aguja fina para confirmar el diagnóstico de cáncer metastásico, aunque no proporciona material suficiente para un examen anatomopatológico óptimo. Por consiguiente, se debe obtener una biopsia de mayor tamaño (quirúrgica o con aguja gruesa) si es técnicamente posible.

El examen inicial al microscopio óptico permite identificar un adenocarcinoma aproximadamente en el 60% de los pacientes con cáncer de origen primario desconocido. Otros diagnósticos que se pueden alcanzar durante el examen inicial al microscopio óptico son carcinoma poco diferenciado (25%), carcinoma escamoso (10%) y otras neoplasias poco diferenciadas (imposibilidad de distinguir entre carcinoma, linfoma, melanoma y sarcoma; 5%).[3]

En todos los tumores poco diferenciados es fundamental realizar un estudio histopatológico adicional. Las tinciones inmunohistoquímicas (IHQ) permiten identificar habitualmente el linaje tumoral (p. ej., carcinoma, linfoma o sarcoma) cuando se alcanza un diagnóstico histológico de «neoplasia poco diferenciada». Esta distinción es muy importante, ya que más del 50% de estos pacientes tienen un linfoma. Cuando se establece un diagnóstico histológico de «carcinoma poco diferenciado», la tinción IHQ permite identificar a veces tumores de células germinales o un carcinoma neuroendocrino.

En pacientes con adenocarcinoma, el anatomopatólogo raras veces es capaz de determinar un foco primario tras examinar el tipo histológico al microscopio óptico. Las tinciones IHQ permiten estrechar el espectro diagnóstico, especialmente cuando se interpretan los resultados junto con las características clínicas. En algunas circunstancias, las tinciones IHQ son bastante específicas, como en el caso del antígeno prostático específico (PSA) en el cáncer de próstata (cap. 201), los receptores de estrógenos y de progesterona en el cáncer de mama (cap. 198) y el antígeno leucocítico común en el linfoma no hodgkiniano (cap. 185). La tinción con inmunoperoxidasas puede sugerir otros diagnósticos, como carcinomas neuroendocrinos, melanomas (cap. 203) y sarcomas (cap. 202).

En ocasiones, la microscopia electrónica o el análisis de anomalías cromosómicas tumorales específicas (i12p en los tumores de células germinales [cap. 200], t11:22 en el tumor de Ewing, reordenamientos del gen de la inmunoglobulina en el linfoma no hodgkiniano [cap. 185]) son muy útiles en la evaluación de algunos tumores poco diferenciados cuando los resultados de los otros estudios histopatológicos no son concluyentes.

La determinación del perfil tumoral molecular es un nuevo método de diagnóstico que puede llegar a cambiar el tratamiento de los pacientes con cáncer de origen primario desconocido. Los perfiles de expresión génica difieren entre los distintos tejidos normales del organismo, y la mayoría de los tumores conservan unos perfiles de expresión específicos de su tejido de origen. Los estudios de perfil molecular permiten predecir correctamente el tejido de origen en el 85-90% de los tumores metastásicos mediante la identificación de patrones de expresión génica con especificidad tisular.[4,5] Aunque es más difícil cuantificar la exactitud de estas predicciones en pacientes con cáncer de origen primario desconocido (ya que la mayoría de las lesiones primarias nunca llegan a manifestarse), las pruebas disponibles indican que alcanzan una exactitud elevada muy parecida.[6,7] Por consiguiente, la determinación del perfil tumoral molecular representa un complemento muy útil a la evaluación histopatológica y está indicada en aquellos casos en los que el examen histológico y la IHQ no permiten identificar un tejido de origen.

Búsqueda del foco primario

Una vez completada la breve evaluación inicial necesaria para establecer el diagnóstico de cáncer de origen primario desconocido (v. apartado «Definición»), hay que tomar una decisión acerca de los posibles estudios diagnósticos adicionales (tabla 204-1). Se ha cuestionado la utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) para intentar identificar un foco primario; en el único estudio prospectivo realizado hasta la

TABLA 204-1 EVALUACIÓN RECOMENDADA TRAS EL DIAGNÓSTICO INICIAL MEDIANTE MICROSCOPIO ÓPTICO

DIAGNÓSTICO	EVALUACIÓN CLÍNICA*	ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS ESPECIALES
Adenocarcinoma (o adenocarcinoma poco diferenciado)	PET TC de tórax y abdomen Hombres: PSA sérico Mujeres: mamografía, RM de mama Colonoscopia (pacientes con «perfil» de cáncer de colon) Otros estudios radiológicos o endoscópicos dirigidos a evaluar síntomas, signos o datos de laboratorio anómalos	Hombres: tinción para PSA Mujeres: tinciones para receptores de estrógenos y progesterona (si las características clínicas son sugestivas de un tumor de mama metastásico) Perfil tumoral molecular
Carcinoma poco diferenciado	PET TC de tórax y abdomen hCG y AFP séricas Otros estudios radiológicos o endoscópicos dirigidos a evaluar síntomas, signos o datos de laboratorio anómalos	Tinción para inmunoperoxidasa Perfil tumoral molecular Microscopia electrónica (si otros estudios son indeterminados o controvertidos)
CE, ganglios cervicales	PET Laringoscopia directa con visualización; biopsia de nasofaringe, faringe, hipofaringe y laringe Broncoscopia con fibra óptica (si los resultados de la laringoscopia son negativos)	—
CE, ganglios inguinales	PET Exploración completa de la zona perineal (incluyendo una exploración pélvica) Anoscopia Cistoscopia	—

*Además de anamnesis, exploración física, recuentos hematológicos completos, pruebas de laboratorio y radiografía de tórax.
AFP = α-fetoproteína; CE = carcinoma epidermoide; hCG = gonadotropina coriónica humana; PET = tomografía por emisión de positrones; PSA = antígeno prostático específico; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada.

booksmedicos.org

fecha, los resultados de la PET no mejoraron los de la TC.[8] Otros estudios radiológicos y endoscópicos rutinarios de zonas asintomáticas no suelen servir para identificar un foco primario y, por consiguiente, no son aconsejables. Las concentraciones séricas de marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario, CA-125, CA-19-9 y CA-15-3, suelen estar aumentadas en pacientes con carcinoma de origen primario desconocido; no obstante, estas elevaciones son inespecíficas y no deben utilizarse para inferir un foco primario, aunque sí pueden servir para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Algunas presentaciones clínicas específicas deben hacernos pensar en pruebas diagnósticas adicionales. En todos los hombres con adenocarcinoma metastásico hay que medir la concentración sérica de PSA. En las mujeres con adenocarcinoma metastásico hay que considerar la posibilidad de realizar una mamografía y una RM mamaria, especialmente si las manifestaciones clínicas se corresponden con las del cáncer de mama metastásico (p. ej., afectación de ganglios axilares, derrame pleural, metástasis óseas líticas o blásticas). En los pacientes menores de 50 años con carcinoma poco diferenciado hay que medir las concentraciones séricas de gonadotropina coriónica humana y de α-fetoproteína (AFP) para descartar posibles tumores de células germinales. Los pacientes con carcinoma escamoso metastásico que afecta a los ganglios cervicales deben someterse a un examen endoscópico exhaustivo de la cabeza y el cuello, que incluya la visualización de las estructuras de la nasofaringe hasta la laringe y una biopsia de las zonas sospechosas (cap. 190). También se debe considerar la posibilidad de la broncoscopia con fibra óptica en aquellos pacientes que presentan una adenopatía cervical baja y en los que no se identifica un foco primario en la cabeza o el cuello tras una exploración endoscópica. En los pacientes con carcinoma escamoso metastásico que afecta a los ganglios inguinales hay que realizar una inspección minuciosa de todas las estructuras peritoneales, que incluya una endoscopia, una evaluación urológica y una exploración de la pelvis en las mujeres.

TRATAMIENTO Tto

Tratamiento de subgrupos específicos tratables

Dado que los pacientes con cáncer de origen primario desconocido sufren procesos avanzados, es muy frecuente optar por el nihilismo terapéutico. Sin embargo, hay algunos subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento específico y es posible identificarlos basándose en sus características clínicas e histopatológicas (tabla 204-2). Es importante identificar y tratar a estos pacientes, ya que algunos de cada grupo tienen la posibilidad de sobrevivir mucho tiempo.

Adenocarcinoma

Mujeres con metástasis en ganglios axilares

Se debe sospechar un posible cáncer de mama metastásico en aquellas mujeres que tienen afectados los ganglios axilares por un adenocarcinoma, especialmente cuando no se identifican otras zonas metastásicas. En estas pacientes, el examen histopatológico de la biopsia ganglionar inicial debe incluir tinciones para receptores de estrógenos y de progesterona y para la expresión de *HER-2;* unas concentraciones elevadas prácticamente confirman el diagnóstico de cáncer de mama.

Cuando no se identifican otras metástasis, hay que tratar a estas mujeres como si tuvieran cáncer de mama en estadio II, que puede curarse con un tratamiento apropiado (cap. 198). Una mastectomía radical modificada permite identificar un foco primario mamario en el 44-82% de las mujeres, incluso si los resultados de la exploración mamaria y de la mamografía son normales. Parece que la disección de los ganglios axilares seguida de radioterapia de la mama proporciona unos resultados similares a los de la mastectomía, aunque no se han comparado directamente estas dos opciones de tratamiento primario. El tratamiento sistémico adyuvante debe ceñirse a las pautas estándares para el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama en estadio II.

Mujeres con carcinomatosis peritoneal

En las mujeres, un adenocarcinoma que invade el peritoneo suele tener su origen en el ovario (cap. 199), aunque en ocasiones pueden producir también este síndrome los carcinomas que surgen en el tubo digestivo o la mama. No obstante, a veces se observa carcinomatosis peritoneal difusa en mujeres que tienen una histología ovárica normal o que se han sometido previamente a una ovariectomía bilateral. El peritoneo es en muchos casos la única estructura afectada por el tumor, y las concentraciones séricas de CA-125 suelen ser elevadas. Cuando las características histológicas hacen pensar en un tumor de ovario, este síndrome recibe el nombre de *carcinoma seroso papilar peritoneal* o *carcinoma seroso extraovárico primario.*

Aun cuando las características histológicas no sean muy típicas, las mujeres con adenocarcinoma de origen primario desconocido que afecta al peritoneo suelen tener tumores con unas características biológicas similares a las del cáncer de ovario (cap. 199). Estas pacientes deben recibir el tratamiento indicado para el cáncer de ovario en estadio III. Si es posible, se debe realizar una laparotomía completa con una citorreducción quirúrgica máxima, seguida de quimioterapia combinada a base de taxano/platino. La medición seriada de las concentraciones séricas de CA-125 permite valorar con gran exactitud la eficacia del tratamiento. Algunas de estas pacientes pueden mostrar una respuesta completa y sobrevivir mucho tiempo, especialmente cuando la citorreducción quirúrgica inicial deja muy poco tumor residual. En contadas ocasiones se ha descrito en los hombres un síndrome parecido de carcinomatosis peritoneal que responde a la quimioterapia para el cáncer de ovario.

Hombres con metástasis esqueléticas o concentraciones elevadas de antígeno prostático específico

Se debe sospechar un posible cáncer de próstata metastásico (cap. 201) en los hombres con adenocarcinoma que afecta predominantemente al hueso, especialmente si las metástasis son de tipo blástico. Una concentración sérica elevada de PSA o la inmunotinción tumoral para PSA confirman el diagnóstico de cáncer de próstata. En ocasiones, algunos hombres con adenocarcinoma de origen primario desconocido y patrones de metástasis inusuales para el cáncer de próstata (p. ej., metástasis pulmonares, metástasis en ganglios mediastínicos) tienen unas concentraciones séricas de PSA elevadas. Estos pacientes deben recibir el tratamiento establecido para el cáncer de próstata avanzado. La ablación androgénica proporciona unas respuestas excelentes y tiene un importante efecto paliativo en la mayoría de los casos.

Lesión metastásica solitaria

A veces se identifica una única lesión metastásica que contiene un adenocarcinoma o un carcinoma poco diferenciado, y tras una evaluación completa no se detecta ningún otro indicio de enfermedad. Estas presentaciones pueden consistir en un único cambio, un foco subcutáneo o lesiones solitarias en distintas zonas viscerales, como el esqueleto, el hígado, los pulmones, el cerebro y las glándulas suprarrenales. Hay que considerar la posibilidad de un foco primario inusual que simula una lesión metastásica (p. ej., un nódulo subcutáneo de un carcinoma apocrino o sebáceo primario en lugar de una metástasis), pero normalmente es posible descartar esta posibilidad tras analizar las características clínicas o histopatológicas. La PET resulta muy útil para descartar otras lesiones metastásicas.

En pacientes que presentan una única lesión identificable se recomienda el tratamiento local definitivo, dependiendo de la zona de afectación tumoral. Ese tratamiento puede consistir en resección quirúrgica, radioterapia o una

TABLA 204-2 SUBGRUPOS ESPECÍFICOS DE PACIENTES Y TRATAMIENTO RECOMENDADO

CARACTERÍSTICAS IDENTIFICADORAS DE LOS SUBTIPOS		
HISTOLÓGICAS	**CLÍNICAS**	**RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS**
Adenocarcinoma	Mujeres, adenopatía axilar aislada	Tratamiento como el del cáncer de mama en estadio II
Adenocarcinoma, carcinoma poco diferenciado	Mujeres, carcinomatosis peritoneal (¿ocasionalmente en hombres?)	Tratamiento como el del cáncer de ovario en estadio III
Adenocarcinoma	Hombres, PSA elevado o metástasis óseas blásticas	Tratamiento como el del cáncer de próstata avanzado
Adenocarcinoma, carcinoma poco diferenciado	Lesión metastásica solitaria	Tratamiento local definitivo (resección o radioterapia [o ambas]) con o sin quimioterapia
Adenocarcinoma	Perfil de cáncer de colon	Tratamiento como el del cáncer colorrectal metastásico
Escamoso	Adenopatía cervical	Tratamiento como el del cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado
Escamoso	Adenopatía inguinal	Tratamiento local definitivo (disección ganglionar con o sin radioterapia) con o sin quimioterapia
Carcinoma poco diferenciado	Hombres jóvenes con tumor de la línea media o concentraciones elevadas de hCG o AFP	Tratamiento como el de un tumor de células germinales extragonadal
Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado	Presentaciones clínicas diversas	Tratamiento como el del cáncer de pulmón microcítico en estadio avanzado
Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado	Generalmente metástasis hepáticas	Tratamiento como el de un tumor carcinoide metastásico

AFP = α-fetoproteína; hCG = gonadotropina coriónica humana; PSA = antígeno prostático específico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

combinación de estas modalidades. Aunque la mayoría de estos pacientes desarrollan finalmente otras zonas metastásicas, a menudo se consigue un intervalo significativo libre de la enfermedad, y el tratamiento local tiene un efecto paliativo sustancial. No se ha podido establecer claramente la utilidad de combinar el tratamiento local definitivo con quimioterapia sistémica; a menudo, a los pacientes jóvenes con carcinoma poco diferenciado o adenocarcinoma poco diferenciado se les prescribe un ciclo breve de quimioterapia a base de taxano/platino.

Perfil de cáncer de colon

Cada vez es más importante identificar con exactitud a aquellos pacientes que pueden responder al tratamiento para el cáncer de colon avanzado, ya que su eficacia ha mejorado considerablemente. En los pacientes con cáncer de origen primario desconocido, un «perfil de cáncer de colon» comprende: 1) metástasis predominantemente en el hígado, el peritoneo o ambos; 2) adenocarcinoma con rasgos histológicos característicos de un origen gastrointestinal, y 3) tinción inmunohistoquímica característica (CK20 positiva, CK7 negativa y CDX-2 positiva).[9] Los pacientes que presenten este perfil deben recibir el tratamiento recomendado para el cáncer colorrectal metastásico (cap. 193).

Carcinoma epidermoide

Adenopatía cervical

El carcinoma epidermoide (CE) de origen primario desconocido es relativamente infrecuente. En la mayoría de los pacientes con este síndrome están afectados los ganglios cervicales, generalmente los de la zona cervical superior o media. En muchos casos, los pacientes con este síndrome son de mediana o avanzada edad y tienen antecedentes de consumo excesivo de tabaco, alcohol o ambos. Hay que sospechar un posible foco primario en la cabeza y el cuello (cap. 190); sin embargo, tras un examen endoscópico completo no es posible identificar un foco primario en el 15% de estos pacientes aproximadamente. Incluso si las demás pruebas son negativas, la PET permite identificar un foco primario en la cabeza y el cuello aproximadamente en el 25% de esos pacientes, razón por la que debe formar parte de la evaluación inicial.

Aun cuando no se identifique un foco primario, estos pacientes deben recibir quimioterapia y radioterapia concomitantes,[10] de conformidad con las recomendaciones actuales para el CE localmente avanzado que se desarrolla en la cabeza y cuello. El tratamiento combinado proporciona unos índices de supervivencia sin enfermedad a los 5 años del 50-60%; la presencia de varios ganglios afectados o de ganglios de más de 2 cm constituye un dato de pronóstico desfavorable (cap. 190).

Adenopatía inguinal

En ocasiones, se identifica un tumor de células escamosas metastásico en los ganglios inguinales. En la mayoría de estos casos, se puede encontrar un foco primario en la zona perineal o anorrectal. En aquellos casos en los que no se identifica un foco primario se puede lograr una supervivencia prolongada recurriendo al tratamiento local con disección de los ganglios inguinales, con o sin radioterapia. Recientemente, el tratamiento combinado a base de quimioterapia y radioterapia concomitantes ha permitido mejorar los porcentajes de curación en pacientes con varios CE aparecidos en esta región (p. ej., cuello uterino, ano, vejiga urinaria). Aunque los datos son incompletos, parece razonable añadir quimioterapia a base de platino-5-fluorouracilo, tal como se describe para el carcinoma cervical localmente avanzado.

Carcinoma poco diferenciado

Síndrome de carcinoma de células germinales extragonadal

A los hombres jóvenes con características clínicas de tumores de células germinales extragonadales (incluidos los tumores del mediastino o el retroperitoneo, o aquellos que se acompañan de concentraciones séricas elevadas de gonadotropina coriónica humana o AFP) hay que tratarlos como si tuvieran un tumor de células germinales extragonadal (cap. 200). En algunos de ellos es posible demostrar la presencia de un tumor de células germinales identificando una anomalía cromosómica i12p incluso si no es posible establecer el diagnóstico con otras técnicas histopatológicas convencionales. Aproximadamente el 30-40% de estos pacientes demuestran una respuesta completa y una supervivencia prolongada tras la quimioterapia con cisplatino, etopósido y bleomicina, tal como se hace con los tumores de células germinales avanzados.

Linfoma anaplásico

Un examen histopatológico inicial correcto debe permitirnos identificar la mayoría de los linfomas histológicamente atípicos. En ocasiones, la tinción IHQ para el antígeno leucocítico común es negativa o no se puede realizar adecuadamente en pacientes con linfoma anaplásico. En algunos de estos pacientes es posible identificar el proceso utilizando otras tinciones IHQ (p. ej., Ki-1, CD-30), análisis genéticos moleculares (detección de reordenamientos del gen de la inmunoglobulina) o pruebas de perfil tumoral molecular. A todos los pacientes con un linfoma identificado mediante estudios histopatológicos especiales hay que tratarlos como si tuvieran un linfoma no hodgkiniano agresivo (cap. 185).

Carcinoma neuroendocrino

Aproximadamente en el 10% de los carcinomas poco diferenciados se observan rasgos neuroendocrinos con la tinción IHQ o el microscopio electrónico. El tratamiento de estos pacientes se describe más adelante (v. apartado «Carcinoma neuroendocrino»).

Otros carcinomas poco diferenciados

En la mayoría de los pacientes con un carcinoma poco diferenciado no se observan rasgos clínicos o histopatológicos que permitan su inclusión en alguno de los subgrupos tratables. Estos pacientes tienen un pronóstico similar al de aquellos con adenocarcinoma de origen primario desconocido, y el tratamiento debe ceñirse a unas directrices parecidas.

Carcinoma neuroendocrino

Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado o carcinoma anaplásico microcítico

Actualmente es posible identificar de manera fiable estos tumores neuroendocrinos de grado alto utilizando las tinciones IHQ al alcance de todo el mundo. Aunque estos tumores siguen teniendo un origen bastante oscuro, suelen ser muy sensibles a la quimioterapia combinada; la quimioterapia a base de platino-etopósido que se emplea para tratar el cáncer pulmonar microcítico proporciona un índice de respuesta general del 60%, aproximadamente, y el 15-20% de los pacientes experimentan una respuesta completa. En pacientes con carcinoma locorregional resulta razonable optar por la radioterapia tras la quimioterapia.

Tumores neuroendocrinos de grado bajo (de tipo carcinoide)

En ocasiones, se encuentran tumores neuroendocrinos de grado bajo en una zona metastásica. En casi todos los casos, el lugar afectado es el hígado y las características histológicas hacen pensar en un carcinoide (cap. 232) o en un tumor de células de los islotes de origen gastrointestinal (cap. 195). Se han descrito diversos síndromes clínicos causados por la secreción de péptidos vasoactivos (p. ej., serotonina, péptido intestinal vasoactivo, gastrina). Al igual que otros tumores carcinoides, estos tumores suelen presentar unas características biológicas indolentes y en muchos casos los pacientes pueden sobrevivir varios años a pesar de las numerosas metástasis hepáticas. A diferencia de los tumores neuroendocrinos poco diferenciados, estos tumores son relativamente resistentes a la quimioterapia y se deben evitar los regímenes combinados intensivos. Para tratar a estos pacientes hay que seguir las directrices utilizadas en los tumores carcinoides metastásicos (cap. 232), lo que puede incluir el uso de análogos de la somatostatina, técnicas de ablación local (p. ej., resección quirúrgica, ablación por radiofrecuencia, quimioembolización), fármacos dirigidos (p. ej., sunitinib, everolimús) o regímenes de quimioterapia a base de fluorouracilo.

Quimioterapia empírica

Aproximadamente el 70-80% de los pacientes con adenocarcinoma o carcinoma poco diferenciado de origen primario desconocido no encajan en ninguno de estos subgrupos clínicos definidos. En estos casos, la quimioterapia empírica (normalmente combinaciones de taxano-platino o gemcitabina-platino) ha proporcionado unos efectos beneficiosos muy modestos, con unos índices de respuesta del 30-45% y un tiempo medio de supervivencia de 9-11 meses. Sin embargo, los regímenes de quimioterapia empírica, diseñados en un tiempo en el que existía un solapamiento importante en el tratamiento sistémico de diferentes tipos de tumores, ya no pueden proporcionar una «cobertura» adecuada debido a que el tratamiento para diferentes tumores es cada vez más específico. Actualmente, el tratamiento estándar consiste en cambiar de una quimioterapia empírica a un tratamiento específico por zonas, basado en la predicción del perfil tumoral molecular correspondiente al lugar de origen del tumor.

Tratamiento específico por zonas basado en el perfil tumoral molecular

La determinación del perfil tumoral molecular permite predecir el origen primario en más del 90% de los pacientes con cáncer de origen desconocido. El tratamiento específico por zonas presenta varias ventajas potenciales sobre el tratamiento empírico, como la posibilidad de incorporar correctamente fármacos dirigidos específicamente al tumor y de evitar un tratamiento innecesario en pacientes con tumores que no responden a este. En un grupo de 194 pacientes con cáncer de origen primario desconocido, el tratamiento específico por zonas basado en estas pruebas permitió alcanzar una supervivencia media de 12,5 meses.[11] Aquellos pacientes que presumiblemente tenían tumores que respondían mejor (y, por consiguiente, tenían más probabilidades de beneficiarse más del tratamiento específico por zonas) alcanzaron una supervivencia media de 13,4 meses, en comparación con los 7,6 meses de los tumores que respondían peor al tratamiento. En general, las respuestas al tratamiento y la supervivencia concordaron con los del tipo de cáncer predicho; aquellas pacientes en las que se había predicho que tenían tumores de mama o de ovario alcanzaron una supervivencia media de más de 24 meses con el tratamiento específico por zonas.[12] Es muy probable que conforme vayamos disponiendo de más tratamientos, el tratamiento específico por zonas basado en estudios moleculares se convierta en el nuevo tratamiento de referencia, reservándose la quimioterapia empírica a aquellos pacientes cuyos tumores no pueden clasificarse atendiendo al perfil molecular.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

205

APROXIMACIÓN A LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

OLAF A. BODAMER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término *metabolismo* (del griego *metabolé,* «cambio») hace referencia al entramado de reacciones bioquímicas que sustentan al organismo humano mediante la digestión, la absorción, el transporte y la utilización de nutrientes. Los errores congénitos del metabolismo son enfermedades genéticas que afectan a estas vías metabólicas intrínsecas; se deben a anomalías de enzimas, proteínas transportadoras de membrana, péptidos mensajeros o proteínas estructurales. El fenotipo clínico resultante consiste en un conjunto de manifestaciones orgánicas diversas que pueden ser de naturaleza progresiva, fluctuante o estacionaria, y que pueden aparecer a cualquier edad. Cualquier error congénito del metabolismo se puede manifestar principalmente durante la adolescencia o la edad adulta, aunque las presentaciones más graves se suelen detectar ya desde la niñez.

HISTORIA

Uno de los pioneros en el campo de los errores congénitos del metabolismo fue Archibald Garrod, que en 1902 identificó la alcaptonuria como uno de los primeros trastornos metabólicos debidos a alelos mutantes homocigotos. Tuvo la perspicacia suficiente como para establecer el carácter autosómico recesivo de transmisión de otros errores congénitos del metabolismo, como la cistinuria, la pentosuria y el albinismo, y para especular acerca de la «individualidad química» como una de las fuerzas impulsoras de la selección y la evolución. Sin embargo, hasta principios de la década de los cincuenta no se descubrió que la causa subyacente de la alcaptonuria es el déficit de la enzima homogentisato 1,2-dioxigenasa (HGD), y aún transcurrieron muchos años hasta que se identificaron las mutaciones patógenas en el gen *HGD.*

La introducción de nuevas técnicas analíticas condujo a la caracterización molecular y bioquímica de los errores congénitos del metabolismo que se conocían, así como a la definición y reconocimiento de nuevos fenotipos clínicos, alguno de los cuales no se sospechaba que pudiera ser consecuencia de un error congénito del metabolismo. Cuando en 2001 se completó la determinación de la secuencia del genoma humano, y tras la subsiguiente revolución «genómica», quedaron establecidas las bases para la identificación de muchos nuevos errores congénitos del metabolismo mediante métodos de secuenciación de nueva generación, lo que ha llevado a que en la actualidad (marzo de 2014) haya catalogados más de 1.500 trastornos de este tipo.

Los programas de cribado neonatal, iniciados por Robert Guthrie en 1964, se han convertido en una importante herramienta de salud pública para prevenir la morbilidad y la mortalidad debidas a los errores congénitos del metabolismo. En EE. UU., cada año más de cuatro millones de neonatos son sometidos a un cribado en que se incluyen 31 trastornos diferentes, la mayoría de ellos errores congénitos del metabolismo. Como consecuencia de ello, mediante estas técnicas de cribado se diagnostica anualmente algún trastorno aproximadamente a 12.500 neonatos. En contadas ocasiones, en el cribado de neonatos se detectan madres con algún error congénito del metabolismo debido a la transferencia a través de la placenta de metabolitos patognomónicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los errores congénitos del metabolismo afectan a todas las poblaciones, aunque su incidencia y prevalencia pueden variar considerablemente debido a diferencias en el número de portadores. Estas variaciones se explican fácilmente por la presencia de mutaciones ancestrales, como ocurre, por ejemplo, entre los judíos askenazíes o los amish, o por un aumento de la tasa de consanguinidad que origina un aumento relativo de la frecuencia de alelos mutantes (tabla 205-1). Saber si el número de portadores en una determinada población es elevado es esencial para planificar el asesoramiento genético previo a la concepción y el cribado selectivo para la detección de portadores.

BIOPATOLOGÍA

La complejidad del metabolismo humano y su relación espacial con el proteoma, el genoma y el metiloma humano son cuestiones sobre las que se sabe poco. Las variantes de las secuencias de nucleótidos que aparecen de forma natural en el genoma humano pueden dar lugar a variaciones en la secuencia de aminoácidos de péptidos y proteínas o no. En la actualidad, gracias a la secuenciación completa del exoma y del genoma humano, se sabe con certeza que cada individuo puede presentar más de 10.000 variantes de nucleótidos diferentes; la mayoría de las variantes son *polimorfismos de nucleótido simple* silenciosos. Hasta el 4% de las variantes pueden ser patógenas y residir en genes recesivos o dominantes. Estas variantes concretas originan alteraciones funcionales de las proteínas, lo que puede hacer al individuo susceptible frente a una enfermedad, incrementar el riesgo de efectos adversos al ser tratado con determinados fármacos o aumentar el riesgo de trastornos genéticos en generaciones futuras.

Las variaciones de los péptidos y proteínas humanas no son explicables únicamente mediante las variaciones de las secuencias genómicas. Diferentes modalidades de procesamiento postranscripcional sirven para generar isoformas de proteínas específicas en cada tejido, que a continuación se adaptan a sus necesidades funcionales mediante modificaciones postraduccionales y plasticidad conformacional.

Genética

Los errores congénitos del metabolismo son trastornos monogénicos que se transmiten con carácter autosómico recesivo o dominante, ligado al cromosoma X recesivo o dominante, o mitocondrial. Es importante destacar el hecho de que existen factores genéticos y ambientales que originan cierta variabilidad interindividual e intrafamiliar de la expresión fenotípica, aunque para la mayoría de los errores congénitos del metabolismo estos mecanismos no se conocen bien. En el caso de la herencia mitocondrial, la heteroplasmia (la distribución y expresión aleatorias de las mutaciones mitocondriales en los distintos órganos) puede explicar por sí sola la sorprendente variabilidad de síntomas clínicos que se observan en los trastornos mitocondriales. El concepto de heterocigosidad sinérgica (es decir, heterocigosidad para mutaciones patógenas que afectan simultáneamente a diferentes enzimas de una misma vía metabólica) puede explicar por qué algunos individuos con síntomas que evocan determinados errores congénitos del metabolismo no son diagnosticados formalmente.

Fisiopatología

La gravedad de cualquier error congénito del metabolismo depende del grado de déficit enzimático y de las complejas interacciones entre las mutaciones patógenas, los modificadores genéticos y las influencias ambientales. Las mutaciones hipomorfas pueden no dar lugar a enfermedad patente hasta la edad adulta, mientras que mutaciones graves en el mismo gen pueden conducir a enfermedad desde la infancia con una importante morbilidad y mortalidad. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes pueden contribuir individualmente o de forma combinada a las manifestaciones de la enfermedad (tabla 205-2). El bloqueo total de una vía catabólica puede dar lugar a la acumulación de sustratos tóxicos, a la activación de vías metabólicas secundarias o a una escasez relativa de los productos de la vía principal. En consecuencia, varios órganos pueden verse afectados por un mismo defecto metabólico. Un ejemplo es la homocistinuria debida a mutaciones en el gen de la cistationina β-sintetasa, que causa luxación del cristalino, discapacidad intelectual y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. La causa del aumento del riesgo vascular es la acumulación de homocisteína, mientras que la escasez del producto final de la vía metabólica, la cisteína, es la causante de la luxación del cristalino, al reducirse la tensión de las fibras de la zónula (tabla 205-3).

Fenotipo clínico

Los errores congénitos del metabolismo suelen afectar a múltiples órganos y, en más del 50% de los casos, a los sistemas nerviosos central y periférico y a la musculatura. El fenotipo clínico puede estar dominado por una o más manifestaciones orgánicas, aunque también se observan en algunas ocasiones casos oligosintomáticos. El fenotipo clínico forma parte de un espectro clínico continuo que va desde las formas graves, que se presentan durante la infancia, hasta las más leves, propias de la adolescencia y la edad adulta. Algunos individuos afectados pueden no solicitar nunca ayuda médica, debido a una ausencia casi total de síntomas o a una presentación atípica. Los datos más recientes obtenidos en los programas de cribado neonatal apuntan a una incidencia mucho mayor de la que se pensaba de algunos errores congénitos del metabolismo, ya que se detectan una gran cantidad de casos leves en los que es posible que los signos y síntomas propios de la enfermedad nunca se desarrollen. Algunos signos clínicos son patognomónicos de un determinado error congénito del metabolismo, mientras que otros solo sirven para despertar la sospecha de su existencia (tabla 205-4).

Clasificación

Los errores congénitos del metabolismo se pueden clasificar de acuerdo con el mecanismo patológico subyacente (v. tabla 205-2), la naturaleza o localización de la proteína implicada (v. tabla 205-3) o el fenotipo clínico (v. tabla 205-4). La clasificación más lógica es la que se basa en la naturaleza o localización de la proteína o vía metabólica afectadas.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Trastornos del metabolismo proteico

Estos trastornos se deben a déficits de enzimas citosólicas o mitocondriales que afectan principalmente a vías catabólicas (tabla 205-5). Los trastornos del metabolismo

booksmedicos.org

TABLA 205-1 INCIDENCIA DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

TRASTORNO	GEN	INCIDENCIA*	TASA DE PORTADORES	POBLACIÓN
Hipercolesterolemia familiar	*LDLR*	1:500	1:500	Todas
Fenilcetonuria	*PAH*	1:4.000 < 1:120.000 1:15.000	1:32 < 1:173 1:61	Irlanda Finlandia, Japón EE. UU.
Enfermedad de Gaucher	*GBA*	1:20.000 1:450	1:71 1:11	EE. UU.† Judíos askenazíes
Enfermedad de Canavan	*ASPA*	Desconocida 1:6.000	Desconocida 1:39	EE. UU. Judíos askenazíes
Glucogenosis de tipo IA	*G6PC*	1:100.000 1:1.225	1:158 1:18	EE. UU. Judíos askenazíes
Mucolipidosis de tipo IV	*MCOLN1*	Desconocida 1:3.000	Desconocida 1:27	EE. UU. Judíos askenazíes
Enfermedad de Niemann-Pick de tipo A	*SMPD1*	< 1:250.000 1:40.000	< 1:250 1:100	EE. UU. Judíos askenazíes
Enfermedad de Tay-Sachs	*HEXA*	1:300.000 1:3.500	1:274 1:30	EE. UU. Judíos askenazíes

*Por nacidos vivos.
†Incluidos judíos askenazíes.

TABLA 205-2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS EN LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

MECANISMO	TRASTORNO
Acumulación de sustratos tóxicos debido al bloqueo primario de una vía catabólica	Acidopatías orgánicas (AMM, AP) EOOJA, tirosinemia de tipo I
Acumulación de macromoléculas no tóxicas debido al bloqueo de una vía catabólica	Enfermedades de almacenamiento lisosómico (MPS)
Déficit de energía debido al bloqueo primario de alguna vía relacionada con la síntesis de ATP	Defectos de la oxidación de los ácidos grasos Glucogenosis de tipos I y III Déficits enzimáticos de la cadena respiratoria
Anomalías de la glucosilación postraduccional	Trastornos congénitos de la glucosilación
Déficit de producto final como consecuencia del bloqueo de una vía anabólica	Albinismo, aciduria orótica, escorbuto, trastornos del metabolismo de la creatina
Ausencia de desintoxicación debido a un bloqueo primario de una vía catabólica	Defectos del ciclo de la urea

AMM = aciduria metilmalónica; AP = aciduria propiónica; ATP = trifosfato de adenosina; EOOJA = enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; MPS = mucopolisacaridosis.

TABLA 205-4 SIGNOS CARACTERÍSTICOS DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

ÓRGANO	SIGNO CLÍNICO	TRASTORNO
Ojo (córnea)	Córnea verticilada	Enfermedad de Fabry
Sistema esquelético	Ocronosis, orina negra	Alcaptonuria
Tejido conjuntivo	Síndrome del túnel carpiano	MPS I, II, VI y VII
Sistema nervioso central	Ataxia	Déficit de enzimas de la cadena respiratoria
Músculo	Hipotonía	Enfermedad de Pompe, glucogenosis de tipo V Trastornos del metabolismo de la creatina
Hígado	Hepato(espleno) megalia	MPS I, II, VI y VII
	Fibrosis, cirrosis	Glucogenosis I, III Glucogenosis IV, IXb/c, déficit de LAL
Riñón	Insuficiencia renal	Cistinosis, enfermedad de Fabry
Piel	Angioqueratomas	Enfermedad de Fabry

LAL = lipasa ácida lisosómica; MPS = mucopolisacaridosis.

TABLA 205-3 PROTEÍNAS SELECCIONADAS Y ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN	TRASTORNO
Enzima	Citosol	Producción de urea	Defectos del ciclo de la urea
Enzima	Mitocondrias	Oxidación de ácidos grasos Síntesis de ATP	Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos Déficits de enzimas de la cadena respiratoria
Transportador	Membrana celular	Transporte de creatina Transporte de ácido fólico	Déficit de creatina Déficit de ácido fólico
	Membrana mitocondrial	Transporte de carnitina	Déficit de CACT
Transportador	Sangre	Transporte de cobalamina	Déficit de cobalamina

ATP = trifosfato de adenosina; CACT = carnitina acilcarnitina translocasa.

proteico también pueden deberse a anomalías en el transporte de proteínas a través de la membrana plasmática (tabla 205-6).

FENILCETONURIA

La fenilalanina es un aminoácido esencial importante para el crecimiento y para la producción de hormona tiroidea, neurotransmisores y melanina. La fenilcetonuria (PKU) se debe a un déficit de la fenilalanina hidroxilasa dependiente de tetrahidrobiopterina (BH4), que cataliza la transformación de fenilalanina en tirosina. La PKU también puede ser causada por un déficit de las enzimas necesarias para la síntesis de BH4. La PKU es uno de los errores congénitos del metabolismo «tradicionales» y fue el primero en ser incluido en los programas de cribado neonatal, demostrándose que mediante la detección precoz y el tratamiento continuado se podía conseguir un desarrollo intelectual normal.[1]

TIROSINEMIA

Existen tres tipos de tirosinemia debidos a diferentes déficits enzimáticos en la vía catabólica de la tirosina. En la tirosinemia de tipo I, el déficit de fumarilacetoacetasa conduce a la formación de subproductos tóxicos a través de una vía secundaria. Estos subproductos afectan fundamentalmente al hígado, por lo que, si no se trata, se producen insuficiencia hepática aguda y tubulopatía renal de Fanconi. El metabolito que se utiliza para diagnosticar esta enfermedad es la succinilacetona, uno de los subproductos tóxicos. La tirosinemia de tipo II da lugar a una importante elevación de la concentración de tirosina en todos los tejidos, lo que conduce a lesiones dolorosas de la córnea, hiperqueratosis de las palmas de las manos y plantas de los pies, y una ligera discapacidad intelectual.

ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

El fenotipo clínico de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA) se debe a la acumulación de compuestos tóxicos como el ácido oxoisocaproico a consecuencia de un déficit del complejo de la deshidrogenasa de α-cetoácidos de cadena ramificada. Este complejo multienzimático se parece al de la piruvato deshidrogenasa y está formado por cuatro unidades diferentes, E_{1a}, E_{1b}, E_2 y E_3. El déficit

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 205-5 TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS PROTEÍNAS

TRASTORNO	DEFECTO ENZIMÁTICO	METABOLITOS	FENOTIPO CLÍNICO
Argininemia	Arginasa	Arginina	Hiperamonemia, enfermedad neurológica
Aciduria argininosuccínica	Argininosuccinato liasa	Argininosuccinato*	Hiperamonemia, cirrosis hepática
Citrulinemia	Argininosuccinato sintetasa	Citrulina, ácido orótico*	Hiperamonemia, cirrosis hepática
Homocistinuria	Cistationina β sintetasa	Homocisteína, metionina	Hábito marfanoide, discapacidad intelectual, luxación del cristalino
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Complejo de la deshidrogenasa de α-cetoácidos de cadena ramificada	Aloisoleucina,* leucina, valina, isoleucina	Encefalopatía, ataxia, descompensación metabólica
Déficit de ornitina transcarbamilasa	Ornitina transcarbamilasa	Ácido orótico,* ornitina, arginina	Hiperamonemia grave, transmisión ligada al cromosoma X
Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa	Fenilalanina	Discapacidad intelectual,† convulsiones†
Tirosinemia de tipo I	Fumarilacetoacetasa	Succinilacetona,* tirosina	Insuficiencia hepática aguda, tubulopatía
Tirosinemia de tipo II	Tirosina aminotransferasa	Tirosina, fenilalanina	Lesiones en la córnea, hiperqueratosis cutánea, ligera discapacidad intelectual

*Compuesto con que se establece el diagnóstico.
†Si no se trata.

TABLA 205-6 ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO CAUSADOS POR DEFECTOS DE PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA

TRASTORNO	TEJIDO AFECTADO	SUSTRATO	MODO DE TRANSMISIÓN	FENOTIPO CLÍNICO
Malabsorción de cobalamina	Íleon	Cobalamina	Autosómico recesivo	Anemia perniciosa
Déficit de captación de carnitina	Riñón, intestino delgado	Carnitina	Autosómico recesivo	Hipoglucemia, hipotonía
Fibrosis quística	Epitelio apical	Cloruro	Autosómico recesivo	Neumonía, íleo
Cistinuria	Riñón, intestino delgado	Cistina, lisina, arginina, ornitina	Autosómico recesivo	Litiasis urinaria
Raquitismo hipofosfatémico familiar	Riñón, intestino delgado	Fosfato	Dominante ligado al cromosoma X	Raquitismo
Déficit de folato	Linfocitos, eritrocitos	Metiltetrahidrofolato	Autosómico recesivo	Anemia aplásica
Déficit de GLUT1	Barrera hematoencefálica, eritrocitos	Glucosa	Autosómico recesivo	Convulsiones, microcefalia
Enfermedad de Hartnup	Riñón, intestino delgado	Aminoácidos neutros	Autosómico recesivo	Déficit de ácido nicotínico
Hipouricemia renal hereditaria	Riñón	Ácido úrico	Autosómico recesivo	Litiasis urinaria
Esferocitosis hereditaria	Eritrocitos	Sodio	Autosómico dominante o recesivo	Anemia hemolítica
Iminoglicinuria	Riñón, intestino delgado	Glicina, prolina, hidroxiprolina	Autosómico recesivo	Benigna, ¿pancreatitis?
Lisinuria aislada	Riñón, intestino delgado	Lisina	Autosómico recesivo	Retraso del crecimiento, convulsiones
Intolerancia a las proteínas con lisinuria	Riñón, hígado, intestino	Lisina, arginina, ornitina	Autosómico recesivo	Retraso del crecimiento, discapacidad intelectual, hiperamonemia
Glucosuria renal	Riñón	Glucosa	Autosómico recesivo	Benigna
Acidosis tubular renal de tipo 1	Túbulo renal distal	Secreción de H^+, citrato, calcio	Autosómico dominante	Hipopotasemia, retraso del crecimiento, nefrocalcinosis
Acidosis tubular renal de tipo 2	Túbulo renal proximal	Bicarbonato	Autosómico recesivo	Acidosis metabólica hiperclorémica

Modificado de Elsas L II: Approach to inborn errors of metabolism. In: Goldman L, Schafer AI: Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:1340-1346.

de una sola o de varias de estas subunidades provoca la EOOJA. Existen variantes leves de la EOOJA con síntomas neurológicos fluctuantes y episodios de cetoacidosis.

Trastornos del ciclo de la urea

El ciclo de la urea tiene por objeto transformar el ion amonio producido en el metabolismo de los aminoácidos en urea, que carece de toxicidad y se puede excretar fácilmente en orina o reutilizar para sintetizar arginina u ornitina. La arginina es un precursor importante en la vía del óxido nítrico y un sustrato necesario para la síntesis de creatina/fosfato de creatina. Para el correcto funcionamiento del ciclo de la urea se requieren varias enzimas mitocondriales y citosólicas, así como determinados transportadores. Los individuos con cualquier defecto en el ciclo de la urea presentan riesgo de desarrollar hiperamonemia en momentos de alta actividad catabólica, cuando existe un incremento de la degradación de proteínas.[2] Todos estos trastornos se transmiten con carácter autosómico recesivo, excepto el déficit de ornitina transcarbamilasa, que se hereda con carácter recesivo ligado al cromosoma X (v. tabla 205-5).

Trastornos del transporte a través de membranas

Muchos trastornos congénitos se deben a mutaciones en los genes que codifican proteínas transportadoras de membrana (v. tabla 205-6). Estas proteínas transportan de forma activa a través de diferentes membranas moléculas pequeñas, como vitaminas, carnitina, glucosa, aminoácidos y electrólitos. La barrera hematoencefálica desempeña un papel especial en la protección y el transporte de nutrientes desde y hacia el sistema nervioso central. GLUT1 facilita el transporte de glucosa a través de muchas membranas celulares, incluida la barrera hematoencefálica. El déficit de GLUT1 da lugar a una concentración baja de glucosa en el líquido cefalorraquídeo, incluso aunque esta concentración sea normal en el suero, una circunstancia que tiene interés diagnóstico. Los individuos afectados padecen convulsiones que pueden ser tratadas mediante cuerpos cetónicos. En el hígado, riñones, neuronas, y músculo cardíaco y esquelético se expresan otros transportadores de glucosa, como GLUT2, GLUT3 y GLUT4; la mayoría de las células expresan más de un transportador de glucosa.

Acidurias orgánicas

Las acidurias orgánicas son trastornos debidos a déficits de enzimas mitocondriales y a la acumulación de sustratos potencialmente tóxicos, a la activación de vías alternativas y a la carencia de productos de la vía principal. Aunque la presentación clínica típica se produce durante la niñez, también se han descrito casos en adultos con síntomas leves o atípicos. Pese a que los individuos con acidurias orgánicas presentan riesgo de descompensación metabólica durante los episodios catabólicos, este riesgo es algo más bajo en la edad adulta (tabla 205-7).

booksmedicos.org

TABLA 205-7 ACIDURIAS ORGÁNICAS

TRASTORNO	DEFECTO ENZIMÁTICO	TRANSMISIÓN	METABOLITOS URINARIOS
Aciduria glutárica de tipo I	Glutaril-CoA deshidrogenasa	Autosómica recesiva	Ácido 3-hidroxiglutárico, ácido glutárico
Déficit de holocarboxilasa sintetasa	Holocarboxilasa sintetasa	Autosómica recesiva	Ácido β-hidroxiisovalérico, β-metilcrotonilglicina, ácido β-hidroxipropiónico, 3-metilcitrato
Aciduria isobutírica	Isobutiril-CoA deshidrogenasa	Autosómica recesiva	Ácido isobutírico
Aciduria isovalérica	Isovaleril-CoA deshidrogenasa	Autosómica recesiva	Ácido isovalérico
Aciduria metilmalónica	Metilmalonil-CoA deshidrogenasa	Autosómica recesiva	Ácido metilmalónico
Aciduria mevalónica	Mevalonato cinasa	Autosómica recesiva	Ácido mevalónico
Aciduria propiónica	Propionil-CoA carboxilasa	Autosómica recesiva	3-metilcitrato, ácido propiónico, ácido 3-hidroxipropiónico

TABLA 205-8 ERRORES CONGÉNITOS DE LOS PEROXISOMAS

TRASTORNO	GEN DEFECTUOSO	METABOLITOS
Síndrome de Zellweger	*PEX 1, 2, 3, 5, 6, 10, 12, 13, 14, 16, 19, 26; DLP1*	Ácidos grasos de cadena muy larga, ácidos biliares, ácidos fitánico y pipecólico, plasmalógeno eritrocítico
Condrodisplasia rizomélica punteada de tipo I	*PEX 7*	Ácido fitánico, plasmalógeno eritrocítico
Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X	*ABCD1*	Ácidos grasos de cadena muy larga
Déficit de acil-CoA oxidasa	*ACOX1*	Ácidos grasos de cadena muy larga
Déficit de metilacil-CoA racemasa	*AMACR*	Compuestos intermedios de la vía de síntesis de los ácidos biliares, ácidos fitánico y pristánico
Déficit de fosfato de dihidroxiacetona aciltransferasa	*GNPAT*	Plasmalógeno eritrocítico
Enfermedad de Refsum	*PHYH*	Ácido fitánico
Hiperoxaluria de tipo I	*AGXT*	Ácido oxálico

Enfermedades de almacenamiento lisosómico

Las enfermedades de almacenamiento lisosómico comprenden un grupo heterogéneo de más de 50 trastornos diferentes debidos a defectos genéticos de enzimas lisosómicas o de proteínas o transportadores de membrana que traen como consecuencia la acumulación de determinados sustratos en los lisosomas. La acumulación en los tejidos y órganos es progresiva y lleva finalmente al deterioro del funcionamiento celular y tisular. Muchas enfermedades lisosómicas afectan al sistema nervioso central, y la mayoría de los pacientes tienen una esperanza de vida reducida e importante morbilidad. Las enfermedades de almacenamiento lisosómico se pueden clasificar según el tipo de sustrato que se acumula. Entre los trastornos relacionados con el metabolismo de los glucosaminoglucanos se encuentran las mucopolisacaridosis (MPS): MPS I, síndrome de Hurler, síndrome de Scheie; MPS II, síndrome de Hunter; MPS IIIA-D, síndrome de Sanfilippo A-D; MPS IVA, IVB, síndrome de Morquio A y B; MPS VI, síndrome de Maroteaux-Lamy; MPS VII, síndrome de Sly.[3] Entre los trastornos del metabolismo de los gangliósidos se encuentran las enfermedades de Fabry, de Gaucher, de Niemann-Pick, de Tay-Sachs y de células I, así como la fucosidosis, la manosidosis, la sialidosis y la aspartilglucosaminuria. Las enfermedades de Danon y de Pompe son trastornos de almacenamiento lisosómico en los que se acumula glucógeno en diferentes tipos de células musculares.

Trastornos de los peroxisomas

Los peroxisomas son orgánulos celulares que presentan una gran actividad metabólica. En ellos se sintetizan los plasmalógenos, el colesterol y los ácidos biliares. Otros procesos metabólicos que se producen en su interior son la gluconeogenia a partir de aminoácidos, la formación de ácido oxálico y la degradación de peróxido de hidrógeno, purinas, poliaminas, ácido fitánico, ácido pipecólico y ácidos grasos de cadena muy larga. Los trastornos de los peroxisomas pueden dar lugar a concentraciones elevadas de ácidos grasos de cadena muy larga, y de ácidos fitánico y pipecólico, así como a concentraciones reducidas de plasmalógenos (tabla 205-8).

Trastornos de los complejos de la cadena respiratoria

Trece de las proteínas que integran los cinco complejos enzimáticos diferentes de la cadena respiratoria mitocondrial están codificadas en el genoma mitocondrial, y las restantes, en el genoma nuclear. El complejo II está codificado íntegramente en el genoma nuclear. Los trastornos que afectan a uno o a varios de los complejos mitocondriales dan lugar a fenotipos clínicos muy variados que pueden afectar a múltiples órganos, con gran variabilidad intra- e interfamiliar debido a la heteroplasmia característica de la herencia mitocondrial.

Trastornos congénitos de la glucosilación

Los trastornos congénitos de la glucosilación (TCG) se deben a defectos en proteínas que intervienen en la glucosilación postraduccional de péptidos y proteínas. Se conocen más de 30 formas diferentes de TCG con un espectro clínico muy diverso y que afecta a múltiples órganos. La clasificación tradicional de los TCG se basa en consideraciones fisiopatológicas, mientras que en la nueva clasificación lo que se tiene en cuenta son los defectos moleculares subyacentes. En la galactosemia y en la intolerancia hereditaria a la fructosa se observan cambios secundarios en las pautas de glucosilación. La forma más común de TCG, la TCG de tipo Ia, se debe a un defecto en el gen *PMM2,* que codifica la fosfomanomutasa. La mayoría de los casos de TCG de tipo Ia se presentan durante la infancia en forma de retraso del desarrollo, infecciones graves, diátesis hemorrágica y afectación hepática, aunque también se han descrito casos de pacientes de edad más avanzada con anomalías fenotípicas más leves.[4]

DIAGNÓSTICO

Pruebas bioquímicas y moleculares

El diagnóstico de un error congénito del metabolismo comienza por una anamnesis del paciente y una revisión de sus antecedentes familiares, así como por una exploración física exhaustiva. La mayoría de los errores congénitos del metabolismo se pueden diagnosticar mediante el análisis de pequeñas moléculas (metabolitos, péptidos y hormonas) en líquidos corporales adecuados (suero, sangre entera, orina y líquido cefalorraquídeo), seguido de la determinación de enzimas en tejidos (sangre entera seca, linfocitos, leucocitos, fibroblastos y tejido muscular). Las biopsias tisulares para la realización de estudios histológicos e histoquímicos siguen todavía siendo útiles en algunas ocasiones. Algunas de las pruebas metabólicas para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo son la determinación de aminoácidos en plasma, sangre seca sobre papel de filtro, orina y líquido cefalorraquídeo; el análisis de tipos de acilcarnitina en plasma y sangre seca; el de carnitina total y libre en plasma y orina; el de succinilacetona en sangre seca y orina, y el de ácido orótico en plasma y orina.

Para la predicción del fenotipo es precisa la confirmación molecular, que también es un prerrequisito imprescindible para la planificación familiar consistente en un diagnóstico previo a la implantación, determinaciones prenatales y detección de parejas portadoras (tabla 205-9).

Secuenciación de nueva generación

Con la conclusión del primer borrador de la secuencia del genoma humano en 2001 se sentaron las bases para una nueva era cuyos frutos se han empezado a recoger tras la introducción de las tecnologías de secuenciación de nueva generación. Estas técnicas permiten secuenciar con rapidez y exactitud genomas y exomas humanos completos, que constituyen entre el 1 y el 2% del genoma que se traduce en proteínas. El continuo perfeccionamiento de estas tecnologías de secuenciación de última generación ha conducido a una rápida disminución del coste de la secuenciación, lo que ha permitido la secuenciación del genoma de decenas de miles de individuos tanto en el entorno de la investigación como en la clínica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 205-9 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

METABOLITO	MUESTRA BIOLÓGICA	MÉTODO	TRASTORNO
Aminoácidos	Plasma, orina, LCR	HPLC, MS-MS	Trastornos del metabolismo de aminoácidos, como PKU, EOOJA, tirosinemia, defectos del ciclo de la urea, intolerancia a las proteínas con lisinuria
Ácidos orgánicos	Orina, LCR	GC-MS	Acidopatías orgánicas, como AMM, AP, AIV Acidosis láctica, trastornos mitocondriales, como los del ciclo de Krebs o los defectos de las enzimas de la cadena respiratoria o de la oxidación de los ácidos grasos
Acilcarnitinas	Plasma, SSPF	MS-MS	Defectos de la oxidación de los ácidos grasos, acidopatías orgánicas
Carnitina total/libre	Plasma, SSPF, orina	MS-MS	Déficit del transportador de carnitina, déficits de CPT I/II (junto con acilcarnitinas), déficit secundario de carnitina
Ácido orótico	Plasma, orina	GC-MS, MS-MS	Aciduria orótica, déficit de OTC, citrulinemia de tipo I
Succinilacetona	Plasma, SSPF, orina	GC-MS	Tirosinemia de tipo I
Glucosaminoglucanos	Orina	TLC, MS-MS	Mucopolisacaridosis

AIV = aciduria isovalérica; AMM = aciduria metilmalónica; AP = aciduria propiónica; CPT I/II = carnitina palmitoiltransferasa I/II; EOOJA = enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; GC-MS = cromatografía de gases-espectrometría de masas; HPLC = cromatografía líquida de alta presión; LCR = líquido cefalorraquídeo; MS-MS = espectrometría de masas en tándem; OTC = ornitina transcarbamilasa; PKU = fenilcetonuria; SSPF = sangre seca sobre papel de filtro; TLC = cromatografía en capa fina.

TABLA 205-10 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

NIVEL	ABORDAJE TERAPÉUTICO	TRASTORNO
Gen	Trasplante de órgano sólido	Defectos del ciclo de la urea, tirosinemia de tipo I
	Trasplante de células madre	Adrenoleucodistrofia, MPS I, glucogenosis de tipo IA (experimental)
	Terapia génica	Enfermedad de Pompe (ensayos en fase I/II)
	Terapia de «lectura a través»	Distrofia muscular de Duchenne (fase III), fibrosis quística (fase III)
Enzima	Infusión de enzima recombinante	Enfermedades de Gaucher, Pompe y Fabry; MPS I, II, IVA, VI
		Fenilcetonuria (fase III)
	Chaperonas	Enfermedades de Fabry y Pompe (fase III)
Sustrato	Reducción de la cantidad de sustrato	Fenilcetonuria, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
	Inhibición del sustrato	Enfermedades de Gaucher y de Tay-Sachs

MPS I = mucopolisacaridosis de tipo I.

La secuenciación del exoma o del genoma completo en laboratorios acreditados por las Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) o el College of American Pathologists (CAP) puede ser útil para el diagnóstico de trastornos de transmisión mendeliana poco frecuentes, como los errores congénitos del metabolismo, una vez que se hayan agotado todas las demás vías diagnósticas. Aunque la secuenciación puede llevarse a cabo con relativa facilidad y poco coste económico, siguen existiendo algunos problemas de análisis. Un individuo puede ser portador de muchas variantes génicas, lo que haría preciso un complejo proceso analítico para detectar las variantes patógenas de interés. El rendimiento diagnóstico puede llegar al 25% en casos preseleccionados.[5]

TRATAMIENTO

Tto

La estrategia individual de tratamiento debe ajustarse a estos principios generales: estimulación de la actividad enzimática mediante la administración de cofactores; estabilización de la estructura enzimática mediante tratamiento con chaperonas; tratamiento de reemplazo enzimático; disminución de la cantidad de sustrato mediante medidas dietéticas; inhibición del sustrato mediante el bloqueo de la reacción enzimática inversa; reemplazo del órgano afectado (p. ej., hígado), y trasplante de células madre o tratamiento con ellas.[6,7] Otros abordajes terapéuticos, como la «lectura a través» y la terapia génica, se encuentran en fase de ensayo clínico. El tratamiento mediante lectura a través consiste en la utilización de una molécula de pequeño tamaño (atalureno) que hace los ribosomas menos sensibles a los codones de terminación prematuros y permite, por tanto, que la lectura siga sin interrupción. El atalureno se ha utilizado en pacientes con distrofia muscular de Duchenne y fibrosis quística debidas a mutaciones sin sentido (tabla 205-10).

La elección del tratamiento se ha de ajustar al diagnóstico concreto, pero hay otros factores que también deben tenerse en cuenta. Siempre que sea posible será preferible un abordaje curativo, aunque esto raramente es posible en individuos adultos con errores congénitos del metabolismo, como en el caso del trasplante de médula ósea o de células madre en la leucodistrofia metacromática o en la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Para que los agentes terapéuticos que han de actuar en el sistema nervioso central sean eficaces deben ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, lo que impide la utilización de moléculas grandes, enzimas incluidas, para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas.

Los individuos con errores congénitos del metabolismo deben ser tratados siempre en centros sanitarios terciarios especializados en este tipo de trastornos y por un equipo multidisciplinar compuesto de bioquímicos especializados en genética, médicos internistas y asesores genéticos. Lo ideal es que el propio centro posea un laboratorio de bioquímica genética donde poder llevar a cabo las determinaciones pertinentes.

Asesoramiento genético

El asesoramiento genético por parte de personal especializado es un aspecto esencial de la evaluación y tratamiento de pacientes con cualquier enfermedad hereditaria, incluidos los complejos errores congénitos del metabolismo. Para llevar a cabo una evaluación clínica y diagnóstica adecuada es imprescindible revisar inicialmente los antecedentes familiares de al menos tres generaciones, así como la anamnesis detallada del paciente. Durante el asesoramiento genético se informa al paciente y a toda su familia acerca de las limitaciones e implicaciones de las pruebas genéticas y de los resultados obtenidos en las mismas.

Tratamiento enzimático

El objetivo terapéutico del tratamiento enzimático es incrementar la actividad enzimática endógena. Los individuos con déficits enzimáticos que responden a cofactores (vitaminas) pueden mejorar mediante la administración de la vitamina en cuestión en dosis suprafisiológicas. Un ejemplo es la PKU respondedora a BH4, que se debe a mutaciones en el gen *PAH* que afectan al punto de unión de la fenilalanina hidroxilasa (PAH); 20 mg/kg de BH4 bastan para estabilizar la PAH mediante un efecto de tipo chaperona y, en consecuencia, aumentar la actividad de la PAH. Cuando se administren suplementos de BH4, los pacientes con PKU respondedora a BH4 experimentarán una mejoría de la tolerancia a la fenilalanina y del control metabólico.

El tratamiento de reemplazo enzimático se ha utilizado para pacientes con enfermedad de Gaucher desde hace más de 15 años. Al principio se aislaba glucocerebrosidasa, la enzima deficitaria en la enfermedad de Gaucher, a partir de placentas humanas, y a continuación se administraba a los pacientes por vía intravenosa. Más recientemente se han conseguido células de ovario de hámster chino que expresan muy activamente glucocerebrosidasa, lo que ha permitido su obtención en grandes cantidades en biorreactores. En la actualidad se dispone ya de tratamientos de reemplazo mediante enzimas recombinantes para la enfermedad de Pompe (α-glucosidasa), la enfermedad de Fabry (α-galactosidasa), la mucopolisacaridosis de tipo I (α-iduronidasa), la mucopolisacaridosis de tipo II (α-iduronato sulfatasa), la mucopolisacaridosis de tipo IVA (galactosamina-6-sulfatasa) y la mucopolisacaridosis de tipo VI (arilsulfatasa B). Además, hay otros tratamientos enzimáticos en diferentes fases de ensayo clínico (v. tabla 205-10).

Tratamiento nutricional

El objetivo del tratamiento nutricional es corregir el desequilibrio metabólico mediante la disminución de la acumulación de sustratos, la promoción de la síntesis proteica a través de vías anabólicas y la prevención de episodios de descompensación metabólica. Además, puede ser necesario añadir suplementos de alguna de las sustancias que se producen en cantidad insuficiente. Un ejemplo es el tratamiento de la PKU. La piedra angular del tratamiento es la disminución de la ingesta de fenilalanina mediante una dieta pobre en proteínas y la administración al mismo tiempo de preparados de aminoácidos exentos de fenilalanina, para que puedan mantenerse un crecimiento y desarrollo normales. Mediante este régimen se reduce la concentración de fenilalanina en el plasma y, lo que es más importante, en el cerebro, hasta niveles prácticamente normales, no tóxicos, que permiten un desarrollo intelectual apropiado para la edad del paciente. En algunas ocasiones, si las concentraciones de tirosina son bajas, es preciso administrar suplementos de la misma. En el caso de otros trastornos del metabolismo de aminoácidos y de acidopatías orgánicas se utilizan estrategias dietéticas parecidas, aunque puede ser preciso que las restricciones de proteínas naturales sean más estrictas para evitar el riesgo de descompensación metabólica durante episodios catabólicos (enfermedad concurrente).

booksmedicos.org

Otra posibilidad para reducir la acumulación de sustratos es inhibir la reacción enzimática inversa que conduce a la síntesis del sustrato. Este abordaje ha resultado exitoso en la enfermedad de Gaucher de tipo I de leve a moderada, al haber permitido la reducción de la cantidad de glucosilceramida acumulada. El miglustat es un inhibidor de la enzima glucosilceramida sintetasa, que cataliza la reacción inversa a la de la glucocerebrosidasa, la enzima deficitaria en la enfermedad de Gaucher de tipo I.

Los individuos con errores congénitos del metabolismo que presenten riesgo de descompensación metabólica, como los que padecen trastornos relacionados con el ciclo de la urea, acidopatías orgánicas o anomalías de la oxidación de los ácidos grasos, deben llevar siempre consigo un «informe de emergencia» en el que se detallen el diagnóstico, los síntomas de descompensación, el tratamiento urgente y la forma de contactar con el centro sanitario terciario de referencia.

Tratamiento vitamínico

Existen una serie de errores congénitos del metabolismo que afectan al transporte o al metabolismo de vitaminas. Los pacientes afectados suelen mejorar mediante la administración de cantidades suprafisiológicas de vitaminas. Un ejemplo es la anemia megaloblástica respondedora a tiamina, que se debe a mutaciones en el gen *SLC19A2* del transportador de tiamina. Los individuos afectados desarrollan sordera neurosensorial, pérdida de visión, diabetes mellitus y anemia megaloblástica. La diabetes y la anemia responden a dosis elevadas de tiamina. Otros ejemplos son los trastornos de la absorción, transporte y metabolismo de la vitamina B_{12} (cobalamina), y los del metabolismo de la biotina y el ácido fólico.

Trasplante de órganos, médula ósea y células madre

El trasplante de hígado se ha practicado a pacientes con afectación hepática debida a tirosinemia de tipo I, defectos del ciclo de la urea, aciduria metilmalónica, aciduria propiónica, déficit de lipasa lisosómica y glucogenosis. Los beneficios que se obtienen mediante el trasplante hepático en estas situaciones son de naturaleza dual. En primer lugar, el control metabólico mejora en los casos en los que el hígado enfermo es la causa principal de las anomalías metabólicas existentes. No obstante, el trasplante hepático no corrige el defecto intrínseco en otras localizaciones, por lo que el individuo afectado puede seguir padeciendo importantes síntomas neurológicos en, por ejemplo, casos de aciduria metilmalónica. En segundo lugar, la función hepática se recuperará en los trastornos que conducen a enfermedades hepáticas crónicas, como la fibrosis hepática o la cirrosis, o en los que presentan un elevado riesgo de transformación maligna. Cuando se ve afectado el funcionamiento renal, como ocurre en la aciduria metilmalónica o en la cistinosis, puede ser preciso el trasplante de riñón.

Los trasplantes de médula ósea o de células madre presentan poca utilidad en los pacientes con errores congénitos del metabolismo. Algunos ejemplos son el trasplante presintomático de médula ósea o células madre en la mucopolisacaridosis de tipo I grave, la leucodistrofia metacromática y la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. En la actualidad se investiga la utilidad del tratamiento con células madre en la glucogenosis de tipo I.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

206

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

CLAY F. SEMENKOVICH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Como consecuencia de la globalización y la expansión consiguiente de los hábitos de vida occidentales, los trastornos del metabolismo de los lípidos siguen siendo uno de los problemas más comunes a los que se enfrentan los médicos. La isquemia cardíaca, la causa más frecuente de discapacidad a nivel mundial, se debe en parte a anomalías del metabolismo de los lípidos. Los accidentes cerebrovasculares, que son causa frecuente de muerte en EE. UU., también están relacionados con el metabolismo lipídico. Estas dos entidades parecen destinadas a dominar el panorama clínico de un mundo en el que la obesidad y la diabetes son hoy omnipresentes. En la actualidad, cualquier persona que proporcione asistencia médica a adultos debería saber cómo tratar los trastornos más habituales del metabolismo lipídico.

COMPONENTES DEL TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS

Colesterol y triglicéridos

El colesterol es un componente esencial de las membranas de las células eucarióticas, además de ser el precursor para la síntesis de hormonas esteroideas como el cortisol, la vitamina D, las progestinas, el estradiol y la testosterona. Los triglicéridos transportan ácidos grasos, nutrientes utilizados preferentemente por el tejido muscular y de especial relevancia como fuente de energía en las situaciones de ayuno. Como tanto el colesterol como los triglicéridos son esencialmente insolubles en agua, el sistema de transporte de los lípidos evolucionó para transportar las grasas de un sitio a otro a través de un medio acuoso.

Lipoproteínas

El colesterol y los triglicéridos son transportados en lipoproteínas (tabla 206-1), partículas esféricas de tamaños y composiciones diferentes dependiendo de su lugar de origen. Cada partícula está compuesta de un núcleo central que consta de ésteres de colesterilo (el producto de una reacción de esterificación entre la molécula de colesterol polar y un ácido graso) y de triglicéridos, y ambos compuestos son apolares. El colesterol libre, los fosfolípidos y las apolipoproteínas se localizan en la superficie de la partícula.

Los quilomicrones y sus residuos son las lipoproteínas más grandes. Se producen en el intestino y transportan grasas que se absorben a partir de la dieta. El tiempo que permanecen en la circulación tras una comida es corto, del orden de minutos en personas sanas. Los quilomicrones son grandes y livianos, es decir, su densidad es baja. Como la grasa flota en el agua, las partículas con un contenido alto en grasa y pobre en proteínas tienen una densidad menor. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son partículas ricas en triglicéridos producidas por el hígado. La eliminación de los triglicéridos de las VLDL convierte dichas partículas en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las cuales se metabolizan posteriormente para dar lugar a lipoproteínas de baja densidad (LDL, conocidas como colesterol malo). Una modificación covalente de la apolipoproteína (apo) en las LDL, la apo B100, da lugar a la formación de lipoproteína (a). Las lipoproteínas de alta densidad (HDL, o colesterol bueno) se forman en la sangre como un subproducto del metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y la adquisición de colesterol esterificado desde los tejidos periféricos.

Apolipoproteínas

Las apolipoproteínas son moléculas anfipáticas capaces de interaccionar tanto con los lípidos del núcleo de las lipoproteínas como con el entorno acuoso del plasma. Actúan como llaves bioquímicas, permitiendo que las partículas de lipoproteínas accedan a lugares específicos para el reparto, aceptación o modificación de los lípidos. En la tabla 206-2 se enumeran las apolipoproteínas principales, sus localizaciones cromosómicas con los números de acceso de la secuencia y sus funciones. La cuantificación de las apolipoproteínas séricas puede tener utilidad clínica. Por ejemplo, un aumento de las concentraciones de apo B y una disminución de las concentraciones de apo AI se asocian a vasculopatía. La denominación de la apo B48, específica para partículas derivadas del intestino, proviene del hecho de que su tamaño es aproximadamente el 48% de la apo B100. La apo B100 y la apo B48 son productos del mismo gen, de manera que la B48 resulta de la introducción de una parada prematura del codón después de la transcripción en el ARN mensajero de la apo B mediante la apobec1, una desaminasa de la citidina. Las apolipoproteínas se pueden asociar a trastornos bien definidos. Por ejemplo, algunas variaciones genéticas en el locus de la lipoproteína (a) van asociadas a calcificación de la válvula aórtica y a estenosis aórtica.[1]

TABLA 206-1 CARACTERÍSTICAS DE LAS LIPOPROTEÍNAS

LIPOPROTEÍNA	CONTENIDO DE APOLIPOPROTEÍNA	LÍPIDOS PRINCIPALES	TAMAÑO (nm DE DIÁMETRO)	DENSIDAD (g/ml)
Quilomicrones, residuos de quilomicrones	Apo B48, apo E, apo AI, apo AII, apo AIV, apo CII, apo CIII	Triglicéridos de la dieta	80-500	$\ll$1.006
VLDL	Apo B100, apo E, apo CII, apo CIII	Triglicéridos del hígado	30-80	< 1.006
IDL	Apo B100, apo E	Ésteres de colesterilo, triglicéridos	25-35	1.006-1.019
LDL	Apo B100	Ésteres de colesterilo	18-25	1.019-1.063
HDL	Apo AI, apo AII, apo AV	Ésteres de colesterilo, fosfolípidos	5-12	1.063-1.210
Lp(a)	Apo B100, apo (a)	Ésteres de colesterilo	~30	1.055-1.085

Apo = apolipoproteína; HDL = lipoproteína de alta densidad; IDL = lipoproteína de densidad intermedia; LDL = lipoproteína de baja densidad; Lp(a) = lipoproteína (a); VLDL = lipoproteína de muy baja densidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Otra posibilidad para reducir la acumulación de sustratos es inhibir la reacción enzimática inversa que conduce a la síntesis del sustrato. Este abordaje ha resultado exitoso en la enfermedad de Gaucher de tipo I de leve a moderada, al haber permitido la reducción de la cantidad de glucosilceramida acumulada. El miglustat es un inhibidor de la enzima glucosilceramida sintetasa, que cataliza la reacción inversa a la de la glucocerebrosidasa, la enzima deficitaria en la enfermedad de Gaucher de tipo I.

Los individuos con errores congénitos del metabolismo que presenten riesgo de descompensación metabólica, como los que padecen trastornos relacionados con el ciclo de la urea, acidopatías orgánicas o anomalías de la oxidación de los ácidos grasos, deben llevar siempre consigo un «informe de emergencia» en el que se detallen el diagnóstico, los síntomas de descompensación, el tratamiento urgente y la forma de contactar con el centro sanitario terciario de referencia.

Tratamiento vitamínico

Existen una serie de errores congénitos del metabolismo que afectan al transporte o al metabolismo de vitaminas. Los pacientes afectados suelen mejorar mediante la administración de cantidades suprafisiológicas de vitaminas. Un ejemplo es la anemia megaloblástica respondedora a tiamina, que se debe a mutaciones en el gen *SLC19A2* del transportador de tiamina. Los individuos afectados desarrollan sordera neurosensorial, pérdida de visión, diabetes mellitus y anemia megaloblástica. La diabetes y la anemia responden a dosis elevadas de tiamina. Otros ejemplos son los trastornos de la absorción, transporte y metabolismo de la vitamina B_{12} (cobalamina), y los del metabolismo de la biotina y el ácido fólico.

Trasplante de órganos, médula ósea y células madre

El trasplante de hígado se ha practicado a pacientes con afectación hepática debida a tirosinemia de tipo I, defectos del ciclo de la urea, aciduria metilmalónica, aciduria propiónica, déficit de lipasa lisosómica y glucogenosis. Los beneficios que se obtienen mediante el trasplante hepático en estas situaciones son de naturaleza dual. En primer lugar, el control metabólico mejora en los casos en los que el hígado enfermo es la causa principal de las anomalías metabólicas existentes. No obstante, el trasplante hepático no corrige el defecto intrínseco en otras localizaciones, por lo que el individuo afectado puede seguir padeciendo importantes síntomas neurológicos en, por ejemplo, casos de aciduria metilmalónica. En segundo lugar, la función hepática se recuperará en los trastornos que conducen a enfermedades hepáticas crónicas, como la fibrosis hepática o la cirrosis, o en los que presentan un elevado riesgo de transformación maligna. Cuando se ve afectado el funcionamiento renal, como ocurre en la aciduria metilmalónica o en la cistinosis, puede ser preciso el trasplante de riñón.

Los trasplantes de médula ósea o de células madre presentan poca utilidad en los pacientes con errores congénitos del metabolismo. Algunos ejemplos son el trasplante presintomático de médula ósea o células madre en la mucopolisacaridosis de tipo I grave, la leucodistrofia metacromática y la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. En la actualidad se investiga la utilidad del tratamiento con células madre en la glucogenosis de tipo I.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

206

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

CLAY F. SEMENKOVICH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Como consecuencia de la globalización y la expansión consiguiente de los hábitos de vida occidentales, los trastornos del metabolismo de los lípidos siguen siendo uno de los problemas más comunes a los que se enfrentan los médicos. La isquemia cardíaca, la causa más frecuente de discapacidad a nivel mundial, se debe en parte a anomalías del metabolismo de los lípidos. Los accidentes cerebrovasculares, que son causa frecuente de muerte en EE. UU., también están relacionados con el metabolismo lipídico. Estas dos entidades parecen destinadas a dominar el panorama clínico de un mundo en el que la obesidad y la diabetes son hoy omnipresentes. En la actualidad, cualquier persona que proporcione asistencia médica a adultos debería saber cómo tratar los trastornos más habituales del metabolismo lipídico.

COMPONENTES DEL TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS

Colesterol y triglicéridos

El colesterol es un componente esencial de las membranas de las células eucarióticas, además de ser el precursor para la síntesis de hormonas esteroideas como el cortisol, la vitamina D, las progestinas, el estradiol y la testosterona. Los triglicéridos transportan ácidos grasos, nutrientes utilizados preferentemente por el tejido muscular y de especial relevancia como fuente de energía en las situaciones de ayuno. Como tanto el colesterol como los triglicéridos son esencialmente insolubles en agua, el sistema de transporte de los lípidos evolucionó para transportar las grasas de un sitio a otro a través de un medio acuoso.

Lipoproteínas

El colesterol y los triglicéridos son transportados en lipoproteínas (tabla 206-1), partículas esféricas de tamaños y composiciones diferentes dependiendo de su lugar de origen. Cada partícula está compuesta de un núcleo central que consta de ésteres de colesterilo (el producto de una reacción de esterificación entre la molécula de colesterol polar y un ácido graso) y de triglicéridos, y ambos compuestos son apolares. El colesterol libre, los fosfolípidos y las apolipoproteínas se localizan en la superficie de la partícula.

Los quilomicrones y sus residuos son las lipoproteínas más grandes. Se producen en el intestino y transportan grasas que se absorben a partir de la dieta. El tiempo que permanecen en la circulación tras una comida es corto, del orden de minutos en personas sanas. Los quilomicrones son grandes y livianos, es decir, su densidad es baja. Como la grasa flota en el agua, las partículas con un contenido alto en grasa y pobre en proteínas tienen una densidad menor. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son partículas ricas en triglicéridos producidas por el hígado. La eliminación de los triglicéridos de las VLDL convierte dichas partículas en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las cuales se metabolizan posteriormente para dar lugar a lipoproteínas de baja densidad (LDL, conocidas como colesterol malo). Una modificación covalente de la apolipoproteína (apo) en las LDL, la apo B100, da lugar a la formación de lipoproteína (a). Las lipoproteínas de alta densidad (HDL, o colesterol bueno) se forman en la sangre como un subproducto del metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y la adquisición de colesterol esterificado desde los tejidos periféricos.

Apolipoproteínas

Las apolipoproteínas son moléculas anfipáticas capaces de interaccionar tanto con los lípidos del núcleo de las lipoproteínas como con el entorno acuoso del plasma. Actúan como llaves bioquímicas, permitiendo que las partículas de lipoproteínas accedan a lugares específicos para el reparto, aceptación o modificación de los lípidos. En la tabla 206-2 se enumeran las apolipoproteínas principales, sus localizaciones cromosómicas con los números de acceso de la secuencia y sus funciones. La cuantificación de las apolipoproteínas séricas puede tener utilidad clínica. Por ejemplo, un aumento de las concentraciones de apo B y una disminución de las concentraciones de apo AI se asocian a vasculopatía. La denominación de la apo B48, específica para partículas derivadas del intestino, proviene del hecho de que su tamaño es aproximadamente el 48% de la apo B100. La apo B100 y la apo B48 son productos del mismo gen, de manera que la B48 resulta de la introducción de una parada prematura del codón después de la transcripción en el ARN mensajero de la apo B mediante la apobec1, una desaminasa de la citidina. Las apolipoproteínas se pueden asociar a trastornos bien definidos. Por ejemplo, algunas variaciones genéticas en el locus de la lipoproteína (a) van asociadas a calcificación de la válvula aórtica y a estenosis aórtica.[1]

TABLA 206-1 CARACTERÍSTICAS DE LAS LIPOPROTEÍNAS

LIPOPROTEÍNA	CONTENIDO DE APOLIPOPROTEÍNA	LÍPIDOS PRINCIPALES	TAMAÑO (nm DE DIÁMETRO)	DENSIDAD (g/ml)
Quilomicrones, residuos de quilomicrones	Apo B48, apo E, apo AI, apo AII, apo AIV, apo CII, apo CIII	Triglicéridos de la dieta	80-500	$\ll$1.006
VLDL	Apo B100, apo E, apo CII, apo CIII	Triglicéridos del hígado	30-80	< 1.006
IDL	Apo B100, apo E	Ésteres de colesterilo, triglicéridos	25-35	1.006-1.019
LDL	Apo B100	Ésteres de colesterilo	18-25	1.019-1.063
HDL	Apo AI, apo AII, apo AV	Ésteres de colesterilo, fosfolípidos	5-12	1.063-1.210
Lp(a)	Apo B100, apo (a)	Ésteres de colesterilo	~30	1.055-1.085

Apo = apolipoproteína; HDL = lipoproteína de alta densidad; IDL = lipoproteína de densidad intermedia; LDL = lipoproteína de baja densidad; Lp(a) = lipoproteína (a); VLDL = lipoproteína de muy baja densidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 206-2 APOLIPOPROTEÍNAS PRINCIPALES

APOLIPOPROTEÍNA	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA, SECUENCIA DE IDENTIFICACIÓN GENBANK	FUNCIONES
Apo B100	2p24-p23, M14162	Componente estructural de las lipoproteínas aterógenas (VLDL, IDL, LDL); secreción de VLDL; ligando para el receptor de LDL; concentraciones elevadas asociadas a vasculopatía
Apo B48	Igual que apo B100	Secreción de quilomicrones desde el intestino
Apo E	19q13.31, K00396	Ligando para la unión de partículas ricas en triglicéridos al receptor de la LDL y la LRP; papeles potenciales en la enfermedad de Alzheimer y la lesión neuronal
Apo AI	11q23-q24, X02162	Componente estructural de HDL; activa la LCAT; concentraciones elevadas asociadas a la protección de vasculopatías
Apo AII	1q21-Q23, NM_001643	Asociación genética y bioquímica con la hiperlipidemia combinada familiar
Apo AIV	11q23-qter, NM_000482	Papel potencial en la regulación de la ingesta de alimentos
Apo AV	11q23, AF202889	Necesaria para la lipólisis normal de las lipoproteínas ricas en triglicéridos
Apo CII	19q13.2, X00568	Activador de la LPL
Apo CIII	11q23-qter, X01388	Inhibidor de la LPL
Apo (a)	6q26-q27, X06290	Su enlace covalente con la apo B100 forma Lp(a) y origina partículas resistentes a la captación por el receptor de la LDL; asociada genética y bioquímicamente a calcificación valvular y estenosis aórtica

Apo = apolipoproteína; HDL = lipoproteína de alta densidad; IDL = lipoproteína de densidad intermedia; LCAT = lecitina-colesterol aciltransferasa; LDL = lipoproteína de baja densidad; Lp(a) = lipoproteína (a); LPL = lipoproteína lipasa; LRP = proteína relacionada con el receptor de la LDL; VLDL = lipoproteína de muy baja densidad.

TABLA 206-3 RECEPTORES Y PROTEÍNAS IMPORTANTES EN EL TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS

PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA, SECUENCIA DE IDENTIFICACIÓN GENBANK	FUNCIONES
Receptor de LDL	19p13.3, AY114155	Aclaramiento de las lipoproteínas que contienen apo B100 y apo E; actividad aumentada por fármacos de la familia estatinas; su déficit provoca hipercolesterolemia familiar
PCSK9	1p32.3, NC_000001.10	Degrada el receptor de LDL; su déficit disminuye las concentraciones de LDL
Proteína relacionada con el receptor de las LDL (LRP)	12Q13-Q14, NM_000014	Aclaramiento de lipoproteínas que contienen apo E
Receptor depurador *(scavenger)* B1 (SR-B1)	12q24.32, Z22555	Receptor de HDL
Lipoproteína lipasa (LPL)	8p22, NM_000237	Limitador del ritmo para el metabolismo de los triglicéridos; su déficit produce síndrome de quilomicronemia
Lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT)	16q22.1, NM_000229	Esterifica al colesterol en las HDL para aumentar las concentraciones de colesterol HDL; su déficit disminuye las concentraciones de HDL
Proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP)	16q13, NM_000078	Intercambia el éster de colesterilo en las HDL por triglicéridos en las lipoproteínas que contienen apo B; su déficit aumenta las concentraciones de HDL
ABCA1	9q31, AJ12376	Transfiere el colesterol en los tejidos hacia las partículas de HDL emergentes; su déficit provoca la enfermedad de Tangier

ABCA1 = dominio de unión al ATP A1; apo = apolipoproteína; HDL = lipoproteína de alta densidad; LDL = lipoproteína de baja densidad; PCSK9 = proproteína convertasa de tipo subtilisina/kexina de tipo 9.

Receptores y proteínas

En la tabla 206-3 se enumeran varios receptores y proteínas necesarios para el transporte normal de los lípidos.

Receptor de lipoproteínas de baja densidad

El receptor de la LDL actúa de mediador en la eliminación de dichas lipoproteínas, así como de algunas partículas de las VLDL y las IDL al unirse a la apo B100 y la apo E. El lugar de expresión del receptor de las LDL más importante es el hígado, donde su regulación está mediada por las proteínas de unión a los elementos reguladores del esterol (PUERE). Las PUERE se detectan en formas inactivas en el retículo endoplásmico. La proteína activadora de la escisión de PUERE (SCAP) actúa como sensor de la concentración intracelular de colesterol e interactúa con las PUERE. La SCAP es capaz de transportar PUERE hasta el aparato de Golgi y, posteriormente, hasta un compartimento en donde son escindidas por proteasas. Estas proteasas hacen que se desprenda el extremo N-terminal de la PUERE, con lo que esta molécula puede desplazarse al núcleo y estimular allí la expresión de genes relacionados con la síntesis del colesterol. Cuando la concentración intracelular de colesterol es elevada, el complejo SCAP/PUERE no se traslada hasta el aparato de Golgi, las PUERE no son procesadas y la síntesis de colesterol se detiene. Cuando la concentración de colesterol es baja, el complejo SCAP/PUERE sí se desplaza hasta el aparato de Golgi, las PUERE adoptan su forma activa y se produce la transcripción de genes importantes relacionados con la síntesis y captación del colesterol (como el del receptor de LDL). Las estatinas reducen eficazmente la concentración de colesterol. Inhiben la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que regula la velocidad de síntesis del colesterol. Cuando las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa, la concentración intracelular de colesterol se reduce, la SCAP conduce las PUERE al aparato de Golgi para que sean activadas, las PUERE procesadas estimulan la transcripción del gen del receptor de LDL y aumentan la cantidad de estos receptores en la superficie de los hepatocitos, donde captan y retiran de la circulación partículas de LDL circulantes.

Proproteína convertasa de tipo subtilisina/kexina de tipo 9

La proproteína convertasa de tipo subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) es una enzima secretada que se une al receptor de LDL y promueve su degradación, lo que da lugar a la elevación de la concentración de colesterol LDL. En los seres humanos, el déficit de PCSK9 va asociado a bajas concentraciones de LDL y a una menor incidencia de ateroesclerosis. Los antagonistas farmacológicos de PCSK9 reducen espectacularmente las concentraciones de colesterol de las personas tratadas con estatinas.[2] Por ello se investiga activamente para obtener fármacos dirigidos a PCSK9 que mejoren los resultados clínicos.

Proteína relacionada con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad

La proteína relacionada con el receptor de las LDL (LRP), denominada también receptor de residuos de quilomicrones, participa en la eliminación de lipoproteínas derivadas del intestino mediante la interacción con la apo E. Los residuos de los quilomicrones transportan apo B48, la cual carece del dominio del receptor de las LDL, pero estas partículas también se eliminan por el receptor de las LDL mediante la unión a la apo E.

Receptor depurador *(scavenger)* B1

El receptor *scavenger* B1 (SR-B1) es una proteína que se expresa en el hígado y que une las HDL. A diferencia del receptor de las LDL que endocita las partículas de las LDL, el SR-B1 no interioriza las partículas de HDL sino que facilita la transferencia del éster de colesterilo desde las HDL al hígado. Su manipulación genética en los ratones ha suscitado cuestiones de relevancia clínica con respecto a la importancia de las concentraciones elevadas de HDL. La inactivación del SR-B1 eleva las

booksmedicos.org

concentraciones de HDL pero promueve la ateroesclerosis, debido presumiblemente a la interferencia en el transporte del colesterol desde las células periféricas, donde puede ocasionar enfermedad, hasta el hígado, por donde se excreta. Estos resultados sugieren que no es la concentración de HDL sino el flujo de colesterol a través de las HDL el que otorga protección contra la vasculopatía.

Lipoproteína lipasa

La lipoproteína lipasa (LPL) limita el ritmo para el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y es necesaria para la génesis de partículas de HDL, ya que las HDL están ausentes en los ratones con déficit de LPL. Así pues, la actividad deficiente de la LPL proporciona una explicación fisiológica para la asociación común entre las concentraciones de triglicéridos altas y una concentración de HDL baja.

Proteína de tipo Niemann-Pick C1

La proteína de tipo Niemann-Pick C1 (NPC1L1) se encuentra presente en el intestino delgado y en el hígado, y colabora en el transporte del colesterol contenido en la dieta desde la luz intestinal hasta el interior de los enterocitos. Las mutaciones heterocigotas que inactivan el gen *NPC1L1* van asociadas a concentraciones de LDL menores de 12 mg/dl y a un 50% menos de riesgo de enfermedad coronaria.[3] La ezetimiba inhibe la proteína NPC1L1.

Lecitina-colesterol aciltransferasa

La lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) se asocia a las HDL en la circulación, donde esterifica el colesterol libre para formar ésteres de colesterilo que se almacenan fácilmente en el núcleo apolar de la lipoproteína. El déficit de LCAT es un trastorno raro que se caracteriza por una concentración de HDL baja, así como por anemia e insuficiencia renal, y estos rasgos clínicos probablemente guarden relación con la alteración de la función normal de membrana por la acumulación de cantidades excesivas de colesterol no esterificado.

Proteína de transferencia de ésteres de colesterilo

La proteína de transferencia del éster de colesterilo (CETP) intercambia una molécula de éster de colesterilo en la HDL por una molécula de triglicérido en las partículas que contienen apo B tales como las VLDL. La partícula de HDL resultante es rica en triglicéridos, lo que promueve su aclaramiento (especialmente por una enzima relacionada con la LPL, la lipasa hepática) y disminuye la concentración de HDL. La inhibición de la actividad de la CETP aumenta las concentraciones de CETP.

Dominio de unión al ATP A1

El dominio de unión al ATP A1 (ABCA1) es una proteína de la membrana celular que actúa de mediadora en la transferencia de colesterol y de fosfolípidos desde las células a las apo AI pobres en lípidos, un proceso que favorece la formación de HDL. El ABCA1 contribuye en el hígado a la génesis de HDL, y el aumento de expresión de ABCA1 en los macrófagos puede disminuir la ateroesclerosis. El déficit heterocigoto de ABCA1 es responsable de las concentraciones aisladas bajas de las HDL que se producen en ciertas familias. Los raros casos de pacientes homocigotos para mutaciones en el ABCA1 manifiestan enfermedad de Tangier, que se caracteriza por la acumulación de ésteres de colesterilo en los macrófagos, que da lugar a rasgos distintivos como amígdalas de color naranja amarillento, neuropatía y hepatoesplenomegalia. La concentración de HDL es sumamente baja o nula. Probablemente esté aumentada la incidencia de ateroesclerosis en estos pacientes, pero su magnitud puede moderarse por las concentraciones bajas simultáneas de las LDL.

METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS EXÓGENOS

La mayor parte de la gente ingiere regularmente productos animales que contienen colesterol y triglicéridos. Las grasas de la dieta son degradadas en el intestino a sus componentes básicos, que son transportados a través de las membranas celulares al interior del enterocito, donde se reesterifican en ésteres de colesterilo y en triglicéridos, y después se agrupan en partículas junto con apo B48. Dichas partículas consiguen acceder al plasma a través del conducto torácico y adquieren otras apolipoproteínas, en parte por la transferencia desde las HDL. Estos quilomicrones maduros circulan hacia los tejidos periféricos. La LPL, unida al endotelio capilar en tejidos como el tejido adiposo y el músculo, se activa mediante la apo CII sobre los quilomicrones y se liberan los ácidos grasos hidrolizados desde los triglicéridos por la LPL, que se transportan hacia el tejido adiposo para su almacenamiento o como fuente de energía para el músculo. Este proceso requiere además apo AV, una apolipoproteína transportada en las HDL que parece facilitar la interacción entre la LPL y las lipoproteínas ricas en triglicéridos, así como la proteína 1 fijadora de lipoproteína de alta densidad anclada a glucosilfosfatidilinositol (GPIHBP1), una proteína descubierta recientemente que forma una plataforma para el metabolismo de los triglicéridos en el endotelio.

La hidrólisis progresiva de los triglicéridos convierte a los quilomicrones en residuos de quilomicrones, los cuales están enriquecidos en ésteres de colesterilo. Los residuos de los quilomicrones son eliminados en el hígado por especies que unen la apo E: LRP, el receptor de la LDL y los glucosaminoglucanos de la superficie celular. Los quilomicrones son grandes y es poco probable que contribuyan a la ateroesclerosis. Los residuos de los quilomicrones son lo suficientemente pequeños para acceder al espacio subendotelial, donde son captados por los macrófagos. Los residuos son aterógenos y pueden promover la ateroesclerosis tras la ingesta de alimentos. Estos residuos de quilomicrones no se detectan cuando se analizan las concentraciones de lipoproteínas en ayunas, como se hace habitualmente.

Los quilomicrones son insolubles. Su presencia provoca un aspecto de «sopa de tomate» en la sangre extraída después de una comida grasienta. Como son fundamentalmente triglicéridos, flotan en la parte alta del suero que se refrigera durante la noche, dejando una capa de «crema» en la parte superior de la muestra. La detección de los quilomicrones en el suero en ayunas es relevante desde el punto de vista clínico, ya que indica un riesgo para el desarrollo de pancreatitis y otros elementos del síndrome de quilomicronemia.

METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS ENDÓGENOS

Las grasas depositadas en el hígado se metabolizan en componentes de especies de lípidos, se reesterifican como ésteres de colesterilo y triglicéridos, y se almacenan en los hepatocitos o se exportan en forma de lipoproteínas (fig. 206-1). El hígado produce VLDL ricas en triglicéridos. Su ritmo de producción depende de la disponibilidad de los triglicéridos. La apo B100 es la apolipoproteína principal de las VLDL pero la regulación del gen de la apo B no parece controlar la síntesis de las VLDL. La producción de apo B100 depende de su estabilización cotraslacional. A medida que el mensaje se traslada a la proteína, la presencia del triglicérido estabiliza al péptido y permite la adición continuada de aminoácidos. La molécula de apo B se degrada en ausencia de triglicéridos. La transferencia de triglicéridos al péptido apo B creciente está mediada por la proteína de transferencia microsómica (PTM). Las mutaciones en la PTM dan lugar a abetalipoproteinemia, una enfermedad rara caracterizada por la ausencia de apo B circulante. En ausencia de apo B, el metabolismo de las vitaminas liposolubles (transportadas normalmente en lipoproteínas) se altera y los pacientes con abetalipoproteinemia sufren defectos multisistémicos, como una disfunción neurológica y una retinopatía graves, secundarias presumiblemente al déficit de vitaminas E y A. Los fármacos que interfieren

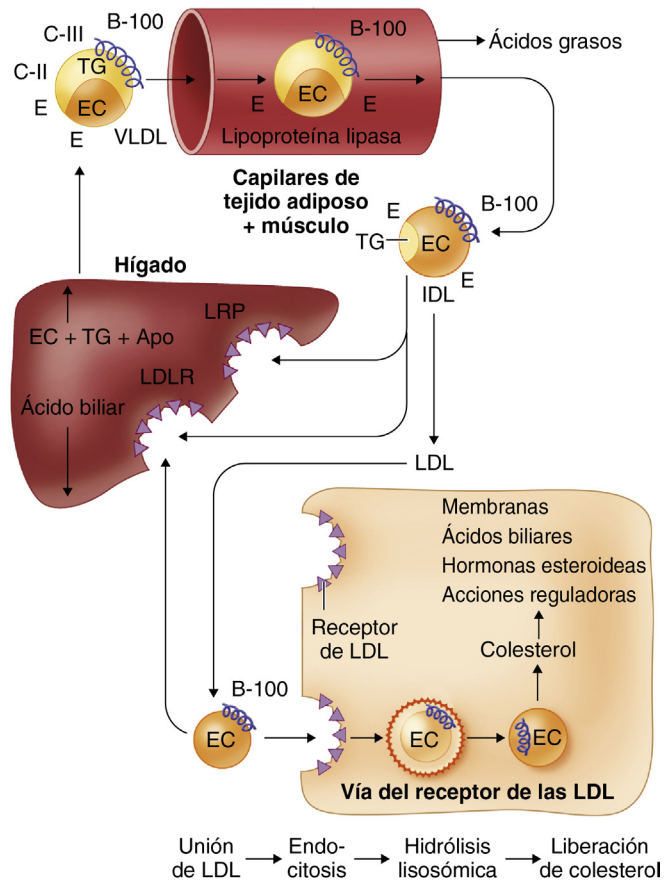

FIGURA 206-1. Metabolismo de los lípidos endógenos. En el hígado, los triglicéridos (TG), los ésteres de colesterilo (EC) y la apolipoproteína B100 son empaquetados en forma de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los triglicéridos son hidrolizados por la lipoproteína lipasa (LPL) para generar lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las cuales se metabolizan después para generar lipoproteínas de baja densidad (LDL). Estas partículas pueden eliminarse en el hígado o en las células periféricas. El colesterol procedente de las LDL regula varios procesos y puede utilizarse para la síntesis de ácidos biliares, hormonas esteroideas y membranas celulares. LDLR = receptor de lipoproteínas de baja densidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en la función de la PTM disminuyen los lípidos, pero no es sorprendente que den lugar a la acumulación de triglicéridos en el hígado. El gen de la apo B es normal en los pacientes con abetalipoproteinemia. Las mutaciones en el gen de la apo B dan lugar a otra afección conocida como hipobetalipoproteinemia, provocada por formas acortadas de la proteína apo B. Los individuos con hipobetalipoproteinemia tienen concentraciones de lípidos circulantes sumamente bajas, pero no nulas, y parecen estar sanos.

Las VLDL emergentes que contienen una molécula de apo B100 por partícula se secretan al plasma, donde adquieren la apo E, la apo CII y la apo CIII. En un proceso análogo que se produce con los quilomicrones, la apo CII sobre las VLDL activa la LPL, y los ácidos grasos hidrolizados procedentes de los triglicéridos por la LPL se liberan a los lechos capilares y son transportados a los tejidos. Al mantenerse la hidrólisis, las VLDL se convierten en IDL, una partícula rica en éster de colesterilo con un complemento de apolipoproteína constituido solamente por la apo B y la apo E. Estas partículas, al igual que los residuos de los quilomicrones, son aterógenas. A diferencia de los residuos de los quilomicrones, las IDL están incluidas en los esquemas terapéuticos vigentes, ya que la publicación de las concentraciones de las LDL por un número importante de laboratorios clínicos incluye a las IDL. Las IDL pueden ser captadas por el LRP o por el receptor de las LDL en el hígado. En presencia de una molécula de apo E normal, las IDL se convierten a LDL, compuestas por una molécula de apo B100 por partícula y un éster de colesterilo prácticamente sin triglicéridos. La mayor parte de las LDL se elimina del plasma mediante la vía del receptor de las LDL en el hígado. Tras su captación, las partículas de LDL entran en los lisosomas, donde se libera el colesterol (dependiendo del tipo celular) hacia la membrana plasmática, la síntesis de ácidos biliares, la síntesis de hormonas esteroideas y la interacción con la SCAP para controlar la activación de la PUERE. Algunas LDL penetran en el espacio subendotelial de la pared vascular, donde su modificación mediante oxidación u otros procesos promueve su captación por parte de los macrófagos en las lesiones ateroescleróticas.

La mayoría de las partículas de las VLDL son grandes y no parece que favorezcan las vasculopatías. Algunas partículas de VLDL pequeñas, así como de IDL y de LDL son aterógenas. Dado que la mayoría de las VLDL son triglicéridos, la mayor parte de los pacientes con concentraciones elevadas de triglicéridos en ayunas tienen aumentado el número de partículas de VLDL o bien aumentado el contenido de triglicéridos en cada VLDL. Las LDL tienen una semivida plasmática de entre 2 y 5 días. La detección de concentraciones elevadas de colesterol en ayunas suele reflejar la presencia de un aumento en el número de partículas de LDL o bien un aumento de los ésteres de colesterilo en cada LDL. Las LDL pueden tener tamaños distintos. Las LDL densas pequeñas suelen aparecer en el contexto de una hipertrigliceridemia concomitante. Parece que este tipo de lipoproteínas tiene un potencial aterógeno mayor que las LDL más grandes, debido quizás a su acceso más fácil a la pared vascular y a su mayor susceptibilidad a la modificación oxidativa. El tamaño y el número de las partículas de las lipoproteínas pueden cuantificarse mediante técnicas de resonancia magnética, pero no está claro que estos datos aporten ventajas diagnósticas más allá de la determinación del colesterol total, los triglicéridos, las LDL y las HDL.

TRANSPORTE DE COLESTEROL INVERTIDO Y METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD

El metabolismo de los lípidos es dinámico. Las partículas de las lipoproteínas interaccionan con la vasculatura y entre sí, intercambiando materiales de la superficie, apolipoproteínas y lípidos apolares. Las HDL constituyen un reservorio importante de componentes de desecho durante el metabolismo de otras lipoproteínas así como de lípidos descartados por células. Las HDL emergentes se generan en el hígado y el intestino en forma de un disco fosfolipídico que contiene apo AI y apo AII. Acepta colesterol no esterificado (libre) y fosfolípidos vertidos desde las células. Este colesterol no esterificado se convierte en éster de colesterilo por la acción de la LCAT y se almacena en el centro del disco, permitiéndole adquirir una forma esférica. La partícula VLDL se colapsa al metabolizarse por las LPL los triglicéridos del núcleo de las VLDL, dejando lípidos de superficie redundante (fosfolípido en forma de lecitina y de colesterol no esterificado) y un exceso de apolipoproteínas como la apo CII, la apo CIII y la apo E que se transfieren a las HDL.

El transporte de colesterol invertido es un proceso beneficioso mediante el cual tanto el colesterol de las células periféricas como los histiocitos de una lesión ateroesclerótica creciente son transportados de vuelta al hígado para su excreción. Existen al menos dos vías bien definidas que se encargan de mediar esta transferencia (fig. 206-2). En la primera, después de aceptar el colesterol desde las células periféricas y esterificarlo a través de la acción de la LCAT, las HDL pueden interaccionar directamente con el hígado uniéndose al SR-B1 y transfiriendo el éster de colesterilo al hepatocito. En la segunda, las HDL pueden transferir el éster de colesterilo a las lipoproteínas que contienen apo B100 como las VLDL a través de la acción de la CETP. Este éster de colesterilo puede transportarse finalmente al hígado después de la conversión de las VLDL a IDL o LDL y de la captación por parte del receptor de las LDL. Esta vía no es directa, ya que la transferencia del éster de colesterilo a las lipoproteínas que contienen apo B da lugar a la formación de partículas enriquecidas en colesterol que pueden ser captadas por los histiocitos en las placas ateroescleróticas antes de ser eliminadas por el hígado. Los seres humanos con defectos genéticos en la CETP tienen concentraciones de HDL altas y parecen ser sanos. Los beneficios de elevar las HDL con medicación son inciertos. El aumento del colesterol HDL y de la apo A1 mediante la administración del inhibidor de la CETP dalcetrapib no mejoró los desenlaces de los pacientes tras un síndrome coronario agudo.[4] El aumento del colesterol HDL mediante niacina no aporta ventaja clínica alguna a los pacientes con ateroesclerosis vascular tratados de forma intensiva con una estatina.

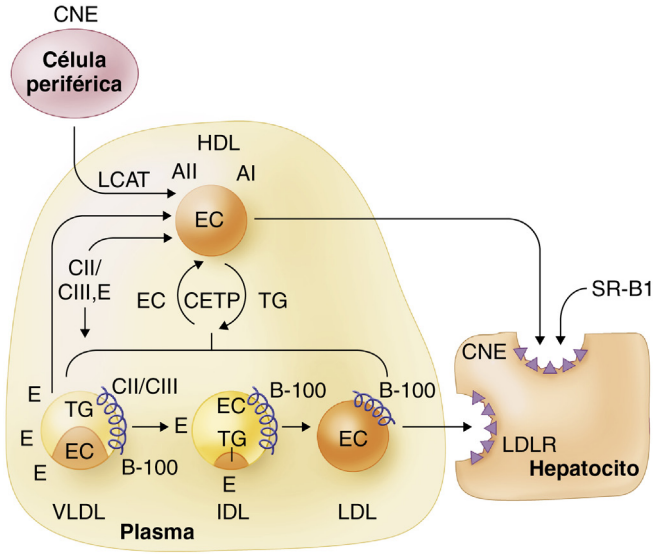

FIGURA 206-2. Transporte de colesterol invertido y metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). El colesterol no esterificado (CNE) en las células periféricas puede transferirse a las HDL y esterificarse por medio de la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT). Dicho éster de colesterilo (EC) en las HDL puede transferirse al hígado directamente a través del receptor depurador B1 (SR-B1). Otra alternativa es que se transfiera a las lipoproteínas que contienen apo B100 intercambiándose por triglicéridos (TG) a través de la acción de la proteína de transferencia del éster de colesterilo (CETP). IDL = lipoproteína de densidad intermedia; LDL = lipoproteína de baja densidad; LDLR = receptor de lipoproteínas de baja densidad; VLDL = lipoproteína de muy baja densidad.

RECEPTORES NUCLEARES ACTIVADOS POR LÍPIDOS Y METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Los receptores nucleares son factores de transcripción que se activan por la unión de los ligandos para aumentar la expresión de series de genes específicas. Varios receptores nucleares son activados por lípidos, desempeñan papeles importantes en el metabolismo de los lípidos sistémicos y son dianas potenciales o corrientes de los medicamentos que alteran los lípidos en los pacientes.

Se cree que los receptores activados por el proliferador de los peroxisomas (PPAR) son activados por los ácidos grasos o sus derivados, como los fosfolípidos. Existen al menos tres tipos, PPARα, PPARγ y PPARδ. El PPARα estimula la expresión de los genes que actúan de mediadores en la oxidación de los ácidos grasos y promueve la formación de HDL. Algunos fármacos de la clase de los fibratos como gemfibrocilo y fenofibrato funcionan activando el PPARα. Reducen los triglicéridos acelerando la oxidación de los ácidos grasos en el hígado, por lo que hay menos lípidos disponibles para estabilizar la apo B100 en la secreción de las VLDL, y elevan las HDL aumentando la expresión de la apo AI, la LPL y otros genes. El PPARγ se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo y en los macrófagos. Aumenta la expresión de genes que promueven el desarrollo de tejido graso y parece que suprime la inflamación crónica. Los fármacos de tipo tiazolidinediona, como la pioglitazona, funcionan activando el PPARγ. Disminuyen la glucemia en las personas con diabetes disminuyendo la resistencia a la insulina, un proceso complejo que da lugar también a varios efectos sobre los lípidos como una elevación en las concentraciones de las HDL (que es de esperar que resulten beneficiosas) y de LDL (que es de esperar que resulten nocivas). Su empleo se ve complicado por la expansión de volumen y el aumento del riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca. El receptor PPARδ se expresa ampliamente y ejerce diversos efectos, entre los que se encuentra el aumento de la oxidación de los ácidos grasos.

Los lípidos activan otros dos receptores nucleares que modulan la fisiología de los lípidos. Los receptores hepáticos X (LXRα y LXRβ) son activados por derivados oxidados del colesterol. Promueven en el hígado la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos, además de estimular tanto la conversión hacia ácidos biliares como la excreción de los ácidos biliares hacia el intestino. En el intestino suprimen la

booksmedicos.org

absorción de colesterol. El receptor farnesoide X (FXR) es activado por los ácidos biliares. El FXR estimula la secreción de ácidos biliares a la bilis así como la reabsorción de los ácidos biliares desde el intestino.

Estos receptores, en conjunto, ayudan a orquestar dos ciclos improductivos importantes en el metabolismo de los lípidos. En uno de ellos, los ácidos grasos exportados desde el hígado (en forma de triglicéridos en el interior de las VLDL) y desde el intestino (en forma de triglicéridos de los quilomicrones) se liberan a los tejidos periféricos por la acción de la LPL. Parte son captados por el músculo, mientras que su activación del PPARα acelera su oxidación en la mitocondria, generando adenosina trifosfato. Otros acceden al tejido adiposo donde son reesterificados hacia triglicéridos. Desde aquí, los ácidos grasos son liberados en un proceso estimulado por las catecolaminas y el glucagón. Este proceso es complejo e implica a la lipasa sensible a hormonas, una lipasa de triglicérido adiposa, y la remodelación de las proteínas que revisten las gotículas de lípidos para alterar su accesibilidad a las lipasas. Tras la lipólisis, los ácidos grasos se unen a la albúmina y regresan al hígado, donde pueden servir de combustible para producir más partículas de VLDL. El ácido nicotínico mejora los lípidos, en parte porque bloquea la liberación de los ácidos grasos desde el tejido adiposo mediante un proceso que no se conoce completamente.

En otro ciclo improductivo, los ácidos biliares (formados a partir del colesterol y que constituyen una de las vías principales para la excreción de colesterol desde el cuerpo) se secretan hacia el intestino a través de acontecimientos estimulados por los LXR y los FXR. Los ácidos biliares se reabsorben en el íleon terminal. El tratamiento con secuestradores de ácidos biliares como colesevelam interrumpe esta circulación enterohepática y aumenta la excreción de colesterol (en forma de ácidos biliares), que reduce el contenido de colesterol en el hígado, lo que desencadena la inducción de los receptores de las LDL y disminuye sus concentraciones circulantes. Este tratamiento tiende también a elevar las concentraciones de los triglicéridos, el resultado de la falta de represión de varios procesos mediados por los FXR que disminuye las concentraciones de ácidos grasos y de los triglicéridos. El colesevelam disminuye la glucemia en los pacientes con diabetes de tipo 2 por medio de efectos mediados posiblemente por los LXR y los FXR.

TRASTORNOS CLÍNICOS IMPORTANTES DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Hipercolesterolemia familiar

EPIDEMIOLOGÍA

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una variante autosómica dominante de la hipercolesterolemia provocada por defectos en la actividad del receptor de la LDL. La mayoría de los pacientes afectados presenta mutaciones en el gen del receptor de las LDL. Los heterocigotos para las mutaciones en el receptor de las LDL aparecen con una frecuencia de aproximadamente 1 por cada 500 en la población general, pero son responsables de hasta el 5% de los infartos de miocardio prematuros (aquellos que aparecen en hombres menores de 55 años y en mujeres menores de 65 años).

BIOPATOLOGÍA

Aparte de los defectos en el gen del receptor de las LDL, otras mutaciones pueden ocasionar una hipercolesterolemia autosómica dominante que resulta clínicamente indistinguible de la HF. Entre ellas están el déficit familiar de la apo B, provocado por mutaciones que interfieren en la capacidad de las LDL para unirse a su receptor y las variantes del PCSK9.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las concentraciones de colesterol total suelen ser mayores de 300 mg/dl, con concentraciones de LDL superiores a 200 mg/dl. La concentración de triglicéridos suele ser normal. Entre los rasgos clínicos están el engrosamiento del tendón de Aquiles así como los xantomas en los tendones extensores de las rodillas y las manos, que reflejan una infiltración de macrófagos cargados de lípidos en dichos focos. Los xantomas tendinosos clínicamente evidentes aparecen en una minoría de pacientes con HF. Las artralgias son habituales y quizá se deban a la presencia de una inflamación mediada por los macrófagos; suelen mejorar con la reducción del colesterol. Otros rasgos son los xantelasmas y los arcos corneales, aunque estos últimos también se aprecian en las personas de edad avanzada y en ciertas etnias con independencia de las concentraciones de colesterol. Los homocigotos (aproximadamente 1 por cada millón) tienen concentraciones de colesterol entre 800 y 1.000 mg/dl y no suelen sobrevivir hasta la edad adulta sin un trasplante hepático para aportar receptores a las LDL. Los niños y los adolescentes con esta enfermedad pueden desarrollar una valvulopatía aórtica por la infiltración de los macrófagos en la raíz aórtica.

La penetrancia de las complicaciones cardiovasculares en los heterocigotos para HF es variable. Algunos debutan con muerte súbita o con una enfermedad acelerada a partir de los 20 años, mientras que otros (generalmente mujeres sin otros factores de riesgo) sobreviven más allá de la menopausia sin una enfermedad clínicamente evidente.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento debería ocuparse de cualquiera de los factores de riesgo asociados para vasculopatía como tabaquismo, hipertensión y diabetes. Los pacientes deben ser instruidos en mantener una dieta pobre en grasas saturadas y colesterol, y para lograr dichas metas la mayoría requiere más de un fármaco para conseguir disminuir la concentración de colesterol. No es inusual que los pacientes con HF sean tratados con una estatina, un secuestrador de ácidos biliares como colesevelam y ácido nicotínico. Los pacientes con una enfermedad agresiva requieren aféresis de LDL, lo cual supone perfundir la sangre a través de una columna que extrae las lipoproteínas que contienen apo B. La lomitapida, un inhibidor de la PTM, ha sido autorizada recientemente para el tratamiento de la HF homocigota. Este fármaco impide el ensamblaje de las lipoproteínas que contienen apo B, lo que mejora la calidad de los lípidos circulantes en individuos con déficit de receptores de LDL que son incapaces, por tanto, de aumentar la expresión de receptores de LDL mediante el uso de estatinas. Un grave efecto adverso de la lomitapida es el hígado graso. El mipomersén, un oligonucleótido antisentido dirigido frente a apo B, también se ha autorizado recientemente para el tratamiento de la HF homocigota. Este fármaco también presenta el inconveniente de ser hepatotóxico. No se sabe con certeza qué utilidad pueden tener estos fármacos, y ambos deben ser cuidadosamente monitorizados para garantizar la seguridad al usarlos.

Hiperlipidemia combinada familiar

EPIDEMIOLOGÍA

La hiperlipidemia combinada familiar es una variante autosómica dominante de la hiperlipidemia, que está presente hasta en el 2% de la población general. Es la responsable de hasta el 20% de los casos de arteriopatía coronaria prematura.

BIOPATOLOGÍA

No se sabe con exactitud cuál es el defecto molecular específico. La hiperlipidemia combinada familiar parece asociarse también al síndrome metabólico (cap. 229). El trastorno se caracteriza por una hiperproducción primaria de apo B. Las VLDL secretadas por el hígado son pequeñas. Parece que se acumulan las VLDL densas y pequeñas, particularmente aterógenas. Para una concentración determinada de LDL, los pacientes con hiperlipidemia combinada familiar tienen cifras más altas de partículas de LDL y una concentración de apo B mayor.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece en el contexto de un antecedente familiar de coronariopatía prematura con fenotipos lipídicos diferentes combinados en la misma familia. Los familiares afectados pueden presentar concentraciones altas de triglicéridos y/o LDL elevadas, o bien hipertrigliceridemia con cifras de HDL bajas. Los fenotipos lipídicos varían normalmente con el tiempo.

Hipertrigliceridemia familiar

La hipertrigliceridemia familiar también es un trastorno autosómico dominante frecuente que afecta del 1 al 2% de la población general. Los miembros de la familia afectados muestran concentraciones elevadas aisladas de los triglicéridos. No existe un mecanismo molecular unificador. El fenotipo es estable, de modo que los familiares afectados muestran de manera constante una hipertrigliceridemia aislada en los análisis repetidos. El trastorno se caracteriza por una hiperproducción primaria de triglicéridos. Las partículas de lipoproteínas suelen ser grandes y constan de cantidades crecientes de triglicéridos con respecto a la apo B. Para una concentración determinada de colesterol, estos pacientes muestran cifras bajas de partículas de lipoproteínas y una disminución de la concentración de apo B. La relación entre este trastorno y el riesgo cardiovascular es incierta. Los pacientes afectados no parecen tener una propensión al desarrollo de una vasculopatía prematura, pero estos individuos están expuestos al riesgo de desarrollar un síndrome de quilomicronemia cuando está presente un estímulo adicional para la hipertrigliceridemia, como una diabetes mal controlada.

Síndrome de quilomicronemia

BIOPATOLOGÍA

Este síndrome aparece cuando la concentración de triglicéridos es sumamente alta, normalmente por encima de 2.000 mg/dl. Los individuos con defectos homocigotos en el gen de la LPL pueden debutar con este síndrome en la infancia, aunque la penetrancia de las secuelas clínicas es sumamente variable. Algunos individuos padecen episodios repetidos del síndrome a lo largo de su vida, mientras que otros con cifras de triglicéridos permanentemente por encima de 2.000 mg/dl se mantienen completamente asintomáticos. Se desconoce cuál es la razón de este amplio abanico de síntomas a pesar de presentar grados similares de hipertrigliceridemias extremas. La terapia génica del gen *LPL* en forma de alipogén tiparvovec (el gen *LPL* humano en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

un vector viral adenoasociado) ha sido autorizada recientemente por la Comisión Europea para el tratamiento de pacientes con déficit de LPL. Este es el primer tipo de terapia génica cuyo uso ha sido autorizado en el mundo occidental. Otros defectos moleculares que provocan el síndrome de quilomicronemia son las mutaciones en apo CII y en apo AV.

Aunque los defectos en la LPL, la apo CII y la apo AV pueden ser responsables del síndrome, lo más probable es que el trastorno aparezca cuando los pacientes con una predisposición común a la hipertrigliceridemia (hiperlipidemia combinada familiar o hipertrigliceridemia familiar) desarrollen otro defecto asociado a una elevación de los triglicéridos (como una diabetes mal controlada, obesidad y el tratamiento con glucocorticoides, estrógenos u otros fármacos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome se caracteriza clínicamente por la aparición de xantomas (v. fig. 51-12) en la espalda, las nalgas, las rodillas y los codos; lipidemia retiniana (aspecto blanquecino de los vasos sanguíneos retinianos, que suele apreciarse con concentraciones de triglicéridos > 4.000 mg/dl); dolor abdominal intenso y pancreatitis (que puede poner en peligro la vida); hepatoesplenomegalia; disnea; linfoadenopatías y disfunción neurológica como pérdida de memoria y neuropatía periférica.

DIAGNÓSTICO

La evaluación puede resultar complicada por la presencia de una hipertrigliceridemia extrema, la cual interfiere en la cuantificación de la amilasa (en caso de sospecharse una pancreatitis debería medirse la lipasa pancreática), además de reducir artificiosamente las concentraciones séricas de glucosa, sodio y otros electrólitos.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento consiste en hidratación por vía intravenosa y otras medidas de soporte para la pancreatitis, la eliminación completa de las grasas de la dieta (lo cual suele dar lugar a disminuciones sorprendentes en los lípidos en cuestión de 24 a 48 h) y el control adecuado de la glucemia con insulina en el caso de diabetes.

Disbetalipoproteinemia

Este trastorno infrecuente se debe a una mutación en la apo E. Existen tres variantes comunes de la proteína apo E, E2, E3 (considerada normal) y E4. Los individuos con uno o más alelos para la E4 tienen riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Los individuos con dos alelos para la E2 están expuestos al riesgo de desarrollar disbetalipoproteinemia. La frecuencia de este genotipo ronda el 1% en la población general, pero la disbetalipoproteinemia es rara y requiere de la presencia de un factor adicional escasamente definido. Se sabe que el hipotiroidismo precipita la enfermedad. Los pacientes se presentan clásicamente con elevaciones idénticas de triglicéridos y colesterol del orden de 300 a 600 mg/dl y con xantomas, especialmente en los pliegues palmares de las manos. Tienen un riesgo sustancial de padecer arteriopatía coronaria. A diferencia de los pacientes con HF, los que padecen disbetalipoproteinemia también están expuestos al riesgo de desarrollar una vasculopatía periférica grave. Parte de la etiología de la ateroesclerosis se debe a la presencia de concentraciones elevadas de restos de quilomicrones que no se eliminan con normalidad por la presencia de apo E2, y partículas de IDL, que no se convierten con normalidad a LDL en presencia de apo E2. Se desconoce la razón por la que los restos que se acumulan en la disbetalipoproteinemia dan lugar a la vasculopatía periférica y a la coronariopatía, mientras que las partículas de LDL que se acumulan en la HF tienden a desencadenar solamente afectación coronaria.

Dislipidemia diabética

BIOPATOLOGÍA

La insulina es un regulador esencial del metabolismo de los lípidos y, dado que la diabetes representa una alteración en la señal de la insulina, los trastornos de los lípidos son habituales tanto en la diabetes de tipo 1 como en el tipo 2 (cap. 229). La hipertrigliceridemia es el rasgo distintivo de la dislipidemia diabética. Esta se ve impulsada por dos mecanismos. En primer lugar, la LPL depende de la insulina. En ausencia de insulina o en presencia de resistencia a la insulina, la actividad de la LPL es deficiente y las lipoproteínas ricas en triglicéridos no pueden metabolizarse adecuadamente. En segundo lugar, la insulina suprime la liberación de ácidos grasos libres desde los depósitos tisulares adiposos. El déficit o la resistencia a la insulina dan lugar a una liberación constante de ácidos grasos libres, los cuales regresan al hígado, donde estabilizan la síntesis de apo B y aumentan la producción de VLDL.

TRATAMIENTO Tto

La ausencia de insulina en los pacientes con diabetes de tipo 1 desencadena la aparición de cetoacidosis diabética, en la cual la elevación de los triglicéridos puede ser intensa y se corrige reinstaurando el tratamiento insulínico (cap. 229). El tratamiento intensivo con insulina en la diabetes de tipo 1 disminuye la concentración de triglicéridos, de LDL y a menudo de lipoproteína (a). Los pacientes ganan peso con un tratamiento insulínico intensivo y el incremento del tejido adiposo tiende a disminuir las concentraciones de HDL, lo cual podría explicar por qué la HDL no siempre aumenta en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 tratados de forma intensiva. Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 suelen presentar concentraciones altas de triglicéridos y bajas de HDL. Dichas anomalías mejoran, pero raramente se normalizan al mejorar el control de la glucemia. La mayor parte de la mejora se produce con el tratamiento antidiabético farmacológico inicial, independientemente de su mecanismo de acción.

La diabetes se considera a menudo una causa secundaria de los trastornos de los lípidos. Sin embargo, las anomalías lipídicas son intrínsecas de la diabetes y las personas con diabetes y con ausencia de signos clínicos de vasculopatía presentan el mismo riesgo de complicaciones cardiovasculares que aquellos con una coronariopatía establecida. Por dicho motivo, todo paciente diabético debería someterse a un análisis de lípidos y a menudo requiere un tratamiento con una estatina para controlar adecuadamente sus concentraciones. Según ensayos clínicos de prevención primaria[A1] y secundaria, los tratamientos encaminados a reducir el colesterol en pacientes diabéticos mediante una estatina reducen la incidencia de acontecimientos cardiovasculares graves. El tratamiento con estatinas no debería demorarse mientras se intenta optimizar el control de la glucemia.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LOS LÍPIDOS

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial debería consistir en una anamnesis y una exploración física completas, prestando una atención especial a las causas secundarias potenciales de los trastornos de los lípidos (tabla 206-4). La diabetes, la obesidad, el hipotiroidismo y un consumo excesivo de alcohol probablemente sean las causas secundarias más habituales del metabolismo anormal de los lípidos.

Entre los fármacos de prescripción habitual, los antagonistas β-adrenérgicos son los que con mayor frecuencia contribuyen al desarrollo de perfiles lipídicos anormales. Estos fármacos tienen efectos beneficiosos demostrados tras un infarto de miocardio, pero también tienden a promover una ganancia de peso, una elevación de los triglicéridos y una disminución de las HDL. Un gran número de médicos utiliza dosis menores de este tipo de fármacos y confía en fármacos con efectos neutros sobre los lípidos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina) para controlar la presión arterial.

Es habitual que los especialistas en medicina interna se encuentren con pacientes con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e hiperlipidemia. En algunas series se calcula que más de la mitad de los pacientes con VIH tratados con inhibidores de la proteasa durante 2 años desarrolla dislipidemia, y frecuentemente con redistribución de la grasa de forma parecida a la que se produce en los síndromes de lipodistrofia genética (cap. 389). Los inhibidores de la proteasa más modernos parecen producir menos efectos metabólicos que los más antiguos, como el ritonavir. Aparte del control apropiado de otros factores de riesgo, debería ajustarse el tratamiento hipolipidemiante al régimen farmacológico vigente para el VIH. Entre las estatinas, probablemente la pravastatina sea la que menos posibilidad de interacción tenga con los inhibidores de la proteasa, si bien su eficacia para reducir la concentración de LDL es menor. Fármacos como la simvastatina, que son metabolizados de forma sustancial por el sistema del citocromo P-450 3A4, no deberían utilizarse en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa debido a la disminución del aclaramiento de la estatina. Los agonistas PPARα, como el fenofibrato, se pueden utilizar para reducir las concentraciones de triglicéridos, pero sus efectos son limitados porque su aclaramiento está acelerado por el tratamiento con los inhibidores de la proteasa.

Los antipsicóticos ejercen efectos complejos sobre el metabolismo. Algunos de los fármacos más novedosos utilizados para tratar la esquizofrenia favorecen la hiperlipidemia, la obesidad y la resistencia a la insulina. Las decisiones terapéuticas deberían basarse en las respuestas psiquiátricas, pero la sustitución por fármacos con efectos adversos metabólicos sobresalientes, como la olanzapina, puede mejorar el perfil lipídico.

Pruebas de laboratorio

La determinación de la concentración total de triglicéridos, de colesterol total, de HDL y de LDL debe llevarse a cabo después de un período de ayuno de 8 a 12 h (los pacientes pueden beber agua y otras bebidas sin calorías durante este período). En la

booksmedicos.org

TABLA 206-4 CAUSAS SECUNDARIAS DE TRASTORNOS DE LOS LÍPIDOS

ENFERMEDAD/ MEDICACIÓN	COMENTARIOS
Diabetes	Contribuyente habitual de dislipidemia. Los lípidos anormales rara vez se normalizan con el control de la glucemia
Obesidad	Son frecuentes las cifras elevadas de triglicéridos y las bajas de HDL; las de LDL pueden estar elevadas en algunos casos y disminuyen con la pérdida de peso
Hipotiroidismo	La hormona tiroidea regula varios pasos en el metabolismo de los lípidos, incluida la expresión del receptor de las LDL y la actividad de la LPL
Alcohol	Puede causar hipertrigliceridemia en los pacientes propensos, pero una ingesta leve está unida a un riesgo menor de vasculopatía
Nefropatía	LDL aumentada en el síndrome nefrótico, hipertrigliceridemia en la nefropatía terminal
Hepatopatía obstructiva	Puede asociarse a concentraciones de colesterol sumamente altas; existen algunas pruebas de que enfermedades como la cirrosis biliar primaria no se asocian a un aumento de complicaciones vasculares a pesar de la dislipidemia
Diuréticos	LDL aumentadas con dosis altas. La práctica habitual de utilizar dosis bajas de tiacidas disminuye las complicaciones de vasculopatías y tiene efectos mínimos sobre los lípidos
Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos	La inhibición de la LPL probablemente aumente los triglicéridos y disminuya las HDL
Esteroides anabolizantes	Pueden dar lugar a una concentración de HDL sumamente baja (< 10 mg/dl)
Estrógenos	Exacerban la hipertrigliceridemia cuando se administran por vía oral; este efecto no se observa con los estrógenos por vía tópica
Inhibidores de la proteasa	Aumentan los triglicéridos y disminuyen la concentración de HDL, especialmente en el contexto de la lipodistrofia asociada al VIH
Exceso de glucocorticoides	Aumenta los triglicéridos y disminuye la concentración de HDL, probablemente relacionado con la exacerbación de la resistencia a la insulina
Antipsicóticos	Aumentan los triglicéridos y disminuyen la concentración de HDL, probablemente relacionado con el aumento de la adiposidad y de la resistencia a la insulina
Retinoides	Aumentan los triglicéridos
Lupus eritematoso diseminado	La inflamación crónica puede aumentar el riesgo de vasculopatía independientemente de los efectos sobre el metabolismo de los lípidos
Porfiria aguda intermitente	Muchos fármacos empleados para tratar los trastornos de los lípidos pueden provocar episodios de dolor abdominal

HDL = lipoproteína de alta densidad; LDL = lipoproteína de baja densidad; LPL = lipoproteína lipasa; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

mayoría de los laboratorios clínicos, la concentración de LDL sigue calculándose aplicando esta fórmula: LDL = colesterol total – HDL – (triglicéridos/5). Esta fórmula no es válida cuando el valor de los triglicéridos es mayor de 400 mg/dl. Sin embargo, también es posible medir directamente la cifra de LDL, lo cual resulta beneficioso en ocasiones para monitorizar los efectos terapéuticos exclusivamente sobre las LDL, y para esta determinación no se requiere que el paciente permanezca en ayunas. La determinación excesiva de los lípidos puede no resultar útil. La variabilidad biológica y aleatoria de la concentración de colesterol es considerable, y en los pacientes con concentraciones > 19 mg/dl por debajo de su objetivo es más probable que las determinaciones seriadas detecten falsos positivos en vez de resultados positivos verdaderos a lo largo de un período de 3 años.

Se desconoce qué valores de lípidos podrían considerarse «normales». En reuniones de consenso de grupos de expertos se ha fijado la concentración de triglicéridos normal en menos de 150 mg/dl. Los valores entre 150 y 199 mg/dl se consideraban en el límite alto, entre 200 y 499 mg/dl se consideraban altos y por encima de 500 mg/dl muy altos. En los pacientes con concentraciones de triglicéridos en ayunas superiores a 500 mg/dl, los triglicéridos se convierten en la diana terapéutica principal para tratar de reducir el riesgo de pancreatitis y del síndrome de quilomicronemia. Estos individuos deben ser tratados en colaboración con especialistas en trastornos de los lípidos. El tratamiento consiste en una dieta muy pobre en grasas, un programa de ejercicio, un régimen de pérdida de peso si existe obesidad, un control de la glucemia en el contexto de una diabetes, junto con la administración de ácido nicotínico o un fármaco de la familia de los fibratos, solos o combinados con aceites de pescado.

Valoración del riesgo

En 2013, el American College of Cardiology y la American Heart Association publicaron nuevas directrices para el tratamiento de los trastornos relacionados con el colesterol.[5,6] Estas recomendaciones difieren significativamente en algunos aspectos de las publicadas en 2002 por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Anteriormente, se determinaba el número de factores de riesgo existentes y se utilizaba conjuntamente con el riesgo calculado para establecer objetivos terapéuticos concretos de concentración de colesterol LDL. Entre los factores de riesgo para cardiopatía coronaria están el tabaquismo, la hipertensión (o el tratamiento para la hipertensión), los antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura (menores de 55 años en los hombres y de 65 años en las mujeres), una cifra de HDL baja (< 40 mg/dl) y la edad (mayores de 45 años en los hombres y de 55 años en las mujeres). Estos factores de riesgo pueden seguir siendo útiles para la evaluación y el tratamiento de los pacientes, pero en las directrices más recientes se desaconseja su uso. También se desaconsejan los objetivos basados en concentraciones específicas de LDL. Anteriormente, el objetivo en pacientes de alto riesgo diagnosticados de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica consistía en que su LDL fuese inferior a 100 mg/dl (u opcionalmente inferior a 70 mg/dl). Un parámetro alternativo era el colesterol no HDL. Los objetivos para el colesterol no HDL (calculado sustrayendo el colesterol HDL del colesterol total) eran 30 mg/dl más altos que para el colesterol LDL. Por ejemplo, en un paciente de alto riesgo con un objetivo de LDL de menos de 100 mg/dl, el objetivo correspondiente de colesterol no HDL sería de menos de 130 mg/dl. Estos objetivos pueden seguir siendo útiles en determinados entornos clínicos, pero no se recomiendan en las directrices más recientes, debido a que su utilidad no ha sido validada en ensayos clínicos aleatorizados.

Las últimas directrices no han sido respaldadas por todas las organizaciones profesionales dedicadas al cuidado de pacientes con trastornos del metabolismo lipídico. No obstante, es probable que influyan decisivamente en la práctica clínica.[7] También es posible que sufran modificaciones cuando se vayan desvelando nuevos datos sobre estas cuestiones.

En resumen, las directrices vigentes del American College of Cardiology y de la American Heart Association sirven para identificar grupos de pacientes para los que se recomienda el tratamiento con estatinas, así como otros grupos para los que no se recomienda. Estos grupos se muestran en la tabla 206-5. Se recomienda el tratamiento con estatinas de alta intensidad, utilizando dosis elevadas de atorvastatina o rosuvastatina, de tal forma que se consiga una disminución de las LDL igual al menos al 50%. Otra opción para pacientes que no toleren el tratamiento de alta intensidad o padezcan diabetes y presenten un riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica inferior al 7,5% es el tratamiento de intensidad moderada, cuyo objetivo es reducir la concentración de LDL entre un 30 y un 50% mediante la administración de dosis más bajas de atorvastatina, rosuvastatina u otras estatinas.

En la dirección *http://my.americanheart.org/cvriskcalculator* se puede acceder a una calculadora para determinar el riesgo a 10 años de padecer enfermedad cardiovascular ateroesclerótica. Se puede descargar en dispositivos como teléfonos móviles, y proporciona información individualizada a los pacientes allá donde se encuentren.

TABLA 206-5 TRATAMIENTOS RECOMENDADOS PARA EL COLESTEROL SEGÚN LAS DIRECTRICES DEL ACC/AHA DE 2013

TRATAMIENTO CON ESTATINAS RECOMENDADO	TRATAMIENTO CON ESTATINAS NO RECOMENDADO
Pacientes con evidencia clínica de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica	Adultos con insuficiencia renal terminal
Adultos con colesterol LDL > 190 mg/dl	Pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases II, III o IV según la NYHA
Pacientes con diabetes de tipo 1 o 2 y colesterol LDL ≥ 70 mg/dl	Adultos > 75 años sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica
Adultos con colesterol LDL ≥ 70 mg/dl y riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica ≥ 7,5%*	

*Determinado mediante la calculadora de riesgo que se puede descargar en *http://my.americanheart.org/cvriskcalculator*
ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; LDL = lipoproteínas de baja densidad; NYHA = New York Heart Association.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Medidas generales

Disminución intensiva de las lipoproteínas de baja densidad

Los estudios clínicos aleatorizados respaldan el concepto de que una reducción intensiva de las LDL reduce la incidencia de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con una cardiopatía coronaria o una patología equivalente.[A2] En el Heart Protection Study, los pacientes que tenían una concentración de LDL menor de 100 mg/dl se beneficiaron de un descenso adicional de las LDL con simvastatina. En el estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy, los pacientes con síndrome coronario agudo obtenían mayores beneficios con una LDL de 62 mg/dl lograda con atorvastatina que con una concentración de LDL de 95 mg/dl alcanzada con pravastatina. En el estudio Treating to New Targets, los pacientes con una cardiopatía coronaria estable presentaban menos efectos adversos con una concentración de LDL de 77 mg/dl lograda con 80 mg de atorvastatina que con una concentración de 101 mg/dl lograda con 10 mg de atorvastatina. En el estudio Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid-Lowering, los pacientes con una cardiopatía estable con una LDL de 81 mg/dl con 80 mg de atorvastatina tuvieron menos acontecimientos que los que tenían una concentración de 104 mg/dl de LDL con 20 mg de simvastatina. En la población sana con concentraciones de LDL inferiores a 130 mg/dl y de proteína C reactiva superiores a 2 mg/dl, la rosuvastatina (20 mg/día) disminuyó la cifra de patologías cardiovasculares en un 44% y la mortalidad de cualquier etiología en un 20%. El tratamiento con dosis moderadas de estatinas aumenta el riesgo de diabetes en 2 personas por 1.000 personas/año, pero reduce el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en 6,5 personas por 1.000 personas/año.[A3] Los beneficios que proporciona el tratamiento con estatinas compensan el riesgo de diabetes, incluso en pacientes con alto riesgo de desarrollarla.[8]

Cambios en el estilo de vida

Deberían recomendarse cambios terapéuticos en el estilo de vida como parte del régimen terapéutico. Entre ellos estarían dejar de fumar, adelgazar, practicar ejercicio casi todos los días de la semana, reducir la ingesta de colesterol en la dieta a menos de 200 mg/día, reducir las grasas saturadas hasta menos del 7% de las calorías totales, aumentar la ingesta de fibra soluble (hasta al menos 10 g/día) y consumir estanoles o esteroles vegetales (2 g/día). No obstante, la importancia de estos cambios por sí solos en la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares no está clara. En un estudio en que se modificaron radicalmente los hábitos de personas diabéticas con sobrepeso u obesas no se observó disminución alguna de los acontecimientos cardiovasculares.[9]

Tratamiento médico

En la tabla 206-6 se enumeran los fármacos de uso habitual para tratar los trastornos de los lípidos.

Estatinas

Las estatinas son eficaces. Un análisis de los resultados de 90.000 participantes en estudios de estatinas sugería que la incidencia de incidentes cardiovasculares al cabo de 5 años disminuía aproximadamente en un 1% por cada descenso de 2 mg/dl en la concentración de LDL. El beneficio obtenido no parece guardar relación con los valores lipídicos de referencia del paciente.

Las estatinas son seguras, como han confirmado numerosos estudios a lo largo de dos décadas. Cuando se introdujeron las estatinas, se generó una cierta preocupación por la posibilidad de que estos fármacos aumentasen la mortalidad por causas no cardiovasculares, como el cáncer. En el Heart Protection Study, un ensayo clínico en que se compararon simvastatina y placebo, se realizó un seguimiento durante 11 años de los pacientes y se confirmaron los efectos beneficiosos a largo plazo de las estatinas, sin que se detectase ningún efecto sobre la mortalidad por causas no cardiovasculares ni sobre la incidencia de cáncer.[A4] En el conjunto total de la población danesa se ha observado una disminución de la mortalidad por 13 tipos diferentes de cáncer entre los individuos que han utilizado estatinas en comparación con la de los que nunca las han utilizado.[10]

Las estatinas se toleran bien. Hasta en el 5% de los pacientes se aprecia una elevación leve de las transaminasas séricas, la cual suele ser asintomática y se resuelve espontáneamente. Las estatinas provocan lesiones hepáticas importantes a 1,2 de cada 100.000 pacientes que las utilizan, generalmente entre 3 y 4 meses después del inicio del tratamiento. La atorvastatina está asociada principalmente a lesiones hepáticas de tipo colestásico, mientras que la simvastatina ocasiona con más frecuencia lesiones hepatocelulares. El tratamiento debería interrumpirse si las elevaciones superan en tres veces el límite superior de la normalidad o si los pacientes presentan síntomas de disfunción hepática (especialmente fatiga y pérdida de peso). La rabdomiólisis es infrecuente y es más probable que aparezca en el contexto de un tratamiento simultáneo con antimicóticos de la familia de los azoles, la eritromicina, la ciclosporina y otros muchos fármacos. Las reacciones adversas más habituales, pero en general leves, son el estreñimiento, el dolor abdominal y las dificultades para conciliar el sueño. Algunos pacientes han notificado haber padecido dificultades cognitivas tras el uso de estatinas, pero es difícil determinar qué papel pueden haber desempeñado las estatinas en el desarrollo de estos síntomas.

Una minoría sustancial de pacientes tratados con estatinas desarrolla mialgias sin signos físicos o pruebas de laboratorio de disfunción muscular. Se desconoce la etiología de este efecto adverso. En raras ocasiones las estatinas provocan miopatía clínica, que puede estar relacionada con la variabilidad genética de la capacidad para sintetizar creatina.[11] Curiosamente, en los ensayos clínicos no se han detectado diferencias con respecto a los síntomas musculares entre los participantes tratados con estatinas y los tratados con placebo. Los médicos no deben desdeñar los efectos de la intolerancia a las estatinas sobre la calidad de vida de los pacientes con trastornos del metabolismo lipídico. No obstante, todos los pacientes experimentan dolores musculares y articulares en algún momento, y estos síntomas tan comunes son muchas veces incorrectamente atribuidos a las estatinas. Puede ser conveniente en estos pacientes considerar la posibilidad de hipotiroidismo, déficit de vitamina D, trastornos reumatológicos como la polimialgia reumática o depresión. El problema se puede solucionar interrumpiendo el tratamiento, esperando a que desaparezcan los síntomas, volviendo a empezar el tratamiento con dosis muy bajas incrementándolas paulatinamente a lo largo de varias semanas o utilizando una estatina diferente. En un sistema sanitario más de la mitad de los pacientes interrumpieron su tratamiento con estatinas al menos temporalmente, se detectaron efectos

TABLA 206-6 MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA TRATAR LOS TRASTORNOS DE LOS LÍPIDOS

CLASE	EFECTOS ADVERSOS	EFECTOS SOBRE LOS LÍPIDOS	FÁRMACOS ESPECÍFICOS (DOSIS)
Estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa)	Aumento leve de las enzimas hepáticas, mialgias sin miopatía, estreñimiento, insomnio, rabdomiólisis (rara)	↓↓ LDL, 18-55% ↑ HDL, 5-15% ↓ TG, 7-30%	Simvastatina (20-40 mg/día) Atorvastatina (10-80 mg/día) Pravastatina (20-80 mg/día) Fluvastatina (20-80 mg/día) Lovastatina (20-80 mg/día) Rosuvastatina (10-40 mg/día) Pitavastatina (1-4 mg/día)
Ácido nicotínico	Rubefacción, náuseas, diarrea, hiperglucemia, hiperuricemia, hepatotoxicidad (rara)	↑↑ HDL, 15-35% ↓↓ TG, 20-50% ↓ LDL, 5-25% ↓ Lp(a), variable	Niacina cristalina o de liberación retardada (1-2 g/día)
Fibratos	Aumento leve de las enzimas hepáticas, dispepsia, cálculos biliares, hepatotoxicidad (rara), rabdomiólisis (rara)	↓↓ TG, 20-90% ↑ HDL, 10-20%	Gemfibrocilo (1,2 g/día) Fenofibrato (34-200 mg/día)
Inhibidor de la absorción de colesterol	Hepatitis, dolor abdominal, dolor de espalda, artralgias	↓ LDL, 18%	Ezetimiba (10 mg/día)
Secuestradores de ácidos biliares	Estreñimiento, disminución de la absorción de algunos fármacos	↓ LDL, 15-30% ↑ TG, variable ↑ HDL, 3-5%	Colesevelam (2,5-3,75 g/día); este fármaco también está aprobado como hipoglucemiante en la diabetes de tipo 2 Colestiramina (4-16 g/día) Colestipol (2-16 g/día)
Aceites de pescado	Eructos, dispepsia	↓ TG, variable ↑ LDL, variable	Ésteres de etilo de ácidos omega 3 (variable)

HDL = lipoproteína de alta densidad; HMG-CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; LDL = lipoproteína de baja densidad; Lp(a) = lipoproteína (a); TG = triglicérido.

booksmedicos.org

adversos relacionados con las estatinas en el 17% de los pacientes y más del 90% de los que volvieron a ser tratados con una estatina seguían tomando el medicamento 1 año más tarde.[12]

La asociación de estatinas y otros fármacos como el amlodipino y la niacina de liberación retardada pueden mejorar el cumplimiento terapéutico y reducir el coste del copago.

Ácido nicotínico

El ácido nicotínico es una vitamina del complejo B que, administrada en altas concentraciones, disminuye la concentración de triglicéridos, eleva la de HDL y reduce moderadamente la de LDL. El efecto adverso más común es el enrojecimiento de la piel, que puede ser atenuado mediante la administración de ácido acetilsalicílico, tomando el medicamento acompañado de una pequeña cantidad de alimento y evitando el consumo de bebidas calientes. Puede ser útil en pacientes con concentraciones muy elevadas de triglicéridos que presenten riesgo de pancreatitis. Pese a que disminuye la concentración de LDL y aumenta la de HDL, la administración de niacina no mejora los resultados clínicos en los pacientes en los que la concentración de LDL se ha reducido ya con una estatina, y puede aumentar además el riesgo de efectos adversos graves.[A5]

Fibratos

Los pacientes con concentraciones de triglicéridos muy elevadas y que presentan riesgo de pancreatitis pueden ser tratados con fibratos para reducir los triglicéridos, especialmente cuando presentan intolerancia a la niacina. Estos fármacos aumentan la concentración de HDL, pero en pacientes con concentraciones muy altas de triglicéridos también tienden a elevar la de LDL. La asociación de fibratos y estatinas aumenta el riesgo de rabdomiólisis. En pacientes con diabetes de tipo 2, la adición de fenofibrato al tratamiento con simvastatina no redujo los acontecimientos cardiovasculares adversos con respecto a los pacientes tratados solamente con simvastatina.[13]

Otros fármacos

La ezetimiba disminuye tanto las LDL como los triglicéridos con mínimos efectos sobre las HDL. Logra un descenso adicional de las LDL cuando se utiliza junto a una estatina. En un extenso ensayo clínico aleatorizado, la adición de 10 mg de ezetimiba al tratamiento con altas dosis de estatinas redujo aún más las LDL, desde 70 hasta 53 mg/dl, y redujo los acontecimientos cardiovasculares adversos un 2% en total, sin que se observasen efectos adversos en pacientes que se encontraban estables después de haber padecido un síndrome coronario agudo.[A6]

La proproteína convertasa de tipo subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), una serina proteasa producida principalmente en el hígado, controla la concentración de colesterol LDL uniéndose a los receptores hepáticos de LDL y promoviendo su degradación. Los antagonistas de la PCSK9 reducen la concentración de colesterol LDL un 50% o aún más, independientemente de si se utilizan conjuntamente con dietas, estatinas o asociaciones de estatina y ezetimiba.[14] En los ensayos clínicos que se están llevando a cabo se comprobará si estos efectos se reflejan en forma de desenlaces cardiovasculares más favorables.

Los secuestradores de ácidos biliares disminuyen la concentración de las LDL y el índice de incidentes cardiovasculares. Resultan especialmente eficaces cuando se combinan con estatinas. La aceptación por parte de los pacientes es limitada por las reacciones adversas gastrointestinales. Estos fármacos tienden también a elevar la concentración de triglicéridos y a disminuir la absorción de ciertos fármacos. El secuestrador colesevelam puede no disminuir tanto la absorción de otros fármacos, y se ha demostrado que reduce las concentraciones de glucosa de pacientes con diabetes de tipo 2.

Los aceites de pescado se pueden utilizar como complementos del tratamiento en los pacientes con concentraciones de triglicéridos sumamente elevadas. Estos ácidos grasos omega 3, presentes normalmente en los pescados de agua fría, pueden funcionar activando los PPARα. Pueden reducir el riesgo cardiovascular, pero cuando se trató con dosis bajas de aceites de pescado a pacientes diabéticos o con riesgo de diabetes, la mayoría de ellos en tratamiento con estatinas, no se redujo el número de acontecimientos cardiovasculares.[15]

PREVENCIÓN PRIMARIA

Los resultados de los ensayos clínicos respaldan firmemente la reducción de los lípidos para la prevención secundaria, esto es, para evitar la aparición de incidentes en aquellos individuos con enfermedad conocida. Los datos son menos convincentes para la prevención primaria, esto es, para evitar la aparición de incidentes en aquellos individuos sin enfermedad conocida. La utilización de una estatina para reducir la concentración de lípidos es claramente eficaz para la prevención primaria en al menos tres grupos: los pacientes con varios factores de riesgo, los pacientes con diabetes de tipo 2 y los pacientes de mediana edad o de edad avanzada con concentraciones de LDL relativamente bajas y concentraciones elevadas de proteína C reactiva. En el Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm, los individuos con hipertensión y al menos otros tres factores de riesgo padecían un número menor de incidentes con una concentración de LDL de 90 mg/dl alcanzada con atorvastatina en comparación con los controles que presentaban una concentración de LDL de aproximadamente 130 mg/dl. En el Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, los diabéticos de tipo 2 padecían menos incidentes con una concentración de LDL de aproximadamente 75 mg/dl lograda con atorvastatina comparado con los sujetos tratados con placebo y con una concentración de LDL de aproximadamente 119 mg/dl. En el estudio Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, los hombres de más de 50 años y las mujeres de más de 60 años presentaban menos complicaciones y era menos probable que fallecieran cuando sus concentraciones de LDL logradas con rosuvastatina eran de aproximadamente 55 mg/dl en comparación con los pacientes tratados con placebo y concentraciones de LDL de aproximadamente 108 mg/dl. En un análisis de 18 ensayos clínicos de prevención primaria en que participaron más de 56.000 personas se llegó a la conclusión de que el tratamiento con estatinas de individuos sin evidencia de enfermedad cardiovascular reduce la mortalidad por cualquier causa y los acontecimientos vasculares, sin que se detecte un aumento de la frecuencia de efectos adversos.[A7]

Las directrices de 2013 recomiendan el tratamiento con estatinas como prevención primaria en individuos con una concentración de colesterol LDL superior a 190 mg/dl, personas diabéticas y los que tienen un riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica de al menos un 7,5% (v. tabla 206-5).

No parece haber un efecto umbral de la concentración de LDL sobre la aterogenia. En las personas con una cardiopatía coronaria establecida y en aquellos con diabetes sería deseable alcanzar una concentración de LDL sumamente baja. Se desconoce cuál debería ser el valor absoluto para lograr el beneficio máximo y las dosis más altas de estatinas se asocian a un número mayor de reacciones adversas (en especial la elevación de las transaminasas séricas), pero algunos análisis sugieren que una concentración de LDL de 40 mg/dl representa el valor en el que no aumenta el riesgo de vasculopatía.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, et al. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs*. 2012;72:2365-2373.

A2. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40,000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32:1409-1415.

A3. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-2564.

A4. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2013-2020.

A5. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203-212.

A6. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT). *Vnitr Lek*. 2014;12:1095-1101.

A7. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

207

GLUCOGENOSIS

DAVID A. WEINSTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El glucógeno, un polímero de la glucosa sumamente ramificado, es la forma en la que se almacena la glucosa en los mamíferos. Los depósitos fundamentales del glucógeno se localizan en el músculo esquelético y el hígado. La síntesis de glucógeno tiene lugar en diversos tejidos y órganos, como el corazón, el músculo liso, el riñón y el intestino. La síntesis de glucógeno puede verse alterada en las glucogenosis (GG).

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia global de las GG es aproximadamente de 1 caso por cada 20.000 a 25.000 nacimientos. Se han identificado 16 tipos diferentes, que se denominan tanto por la enzima deficiente como por un número que refleja la secuencia histórica de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

adversos relacionados con las estatinas en el 17% de los pacientes y más del 90% de los que volvieron a ser tratados con una estatina seguían tomando el medicamento 1 año más tarde.[12]

La asociación de estatinas y otros fármacos como el amlodipino y la niacina de liberación retardada pueden mejorar el cumplimiento terapéutico y reducir el coste del copago.

Ácido nicotínico

El ácido nicotínico es una vitamina del complejo B que, administrada en altas concentraciones, disminuye la concentración de triglicéridos, eleva la de HDL y reduce moderadamente la de LDL. El efecto adverso más común es el enrojecimiento de la piel, que puede ser atenuado mediante la administración de ácido acetilsalicílico, tomando el medicamento acompañado de una pequeña cantidad de alimento y evitando el consumo de bebidas calientes. Puede ser útil en pacientes con concentraciones muy elevadas de triglicéridos que presenten riesgo de pancreatitis. Pese a que disminuye la concentración de LDL y aumenta la de HDL, la administración de niacina no mejora los resultados clínicos en los pacientes en los que la concentración de LDL se ha reducido ya con una estatina, y puede aumentar además el riesgo de efectos adversos graves.[A5]

Fibratos

Los pacientes con concentraciones de triglicéridos muy elevadas y que presentan riesgo de pancreatitis pueden ser tratados con fibratos para reducir los triglicéridos, especialmente cuando presentan intolerancia a la niacina. Estos fármacos aumentan la concentración de HDL, pero en pacientes con concentraciones muy altas de triglicéridos también tienden a elevar la de LDL. La asociación de fibratos y estatinas aumenta el riesgo de rabdomiólisis. En pacientes con diabetes de tipo 2, la adición de fenofibrato al tratamiento con simvastatina no redujo los acontecimientos cardiovasculares adversos con respecto a los pacientes tratados solamente con simvastatina.[13]

Otros fármacos

La ezetimiba disminuye tanto las LDL como los triglicéridos con mínimos efectos sobre las HDL. Logra un descenso adicional de las LDL cuando se utiliza junto a una estatina. En un extenso ensayo clínico aleatorizado, la adición de 10 mg de ezetimiba al tratamiento con altas dosis de estatinas redujo aún más las LDL, desde 70 hasta 53 mg/dl, y redujo los acontecimientos cardiovasculares adversos un 2% en total, sin que se observasen efectos adversos en pacientes que se encontraban estables después de haber padecido un síndrome coronario agudo.[A6]

La proproteína convertasa de tipo subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), una serina proteasa producida principalmente en el hígado, controla la concentración de colesterol LDL uniéndose a los receptores hepáticos de LDL y promoviendo su degradación. Los antagonistas de la PCSK9 reducen la concentración de colesterol LDL un 50% o aún más, independientemente de si se utilizan conjuntamente con dietas, estatinas o asociaciones de estatina y ezetimiba.[14] En los ensayos clínicos que se están llevando a cabo se comprobará si estos efectos se reflejan en forma de desenlaces cardiovasculares más favorables.

Los secuestradores de ácidos biliares disminuyen la concentración de las LDL y el índice de incidentes cardiovasculares. Resultan especialmente eficaces cuando se combinan con estatinas. La aceptación por parte de los pacientes es limitada por las reacciones adversas gastrointestinales. Estos fármacos tienden también a elevar la concentración de triglicéridos y a disminuir la absorción de ciertos fármacos. El secuestrador colesevelam puede no disminuir tanto la absorción de otros fármacos, y se ha demostrado que reduce las concentraciones de glucosa de pacientes con diabetes de tipo 2.

Los aceites de pescado se pueden utilizar como complementos del tratamiento en los pacientes con concentraciones de triglicéridos sumamente elevadas. Estos ácidos grasos omega 3, presentes normalmente en los pescados de agua fría, pueden funcionar activando los PPARα. Pueden reducir el riesgo cardiovascular, pero cuando se trató con dosis bajas de aceites de pescado a pacientes diabéticos o con riesgo de diabetes, la mayoría de ellos en tratamiento con estatinas, no se redujo el número de acontecimientos cardiovasculares.[15]

PREVENCIÓN PRIMARIA

Los resultados de los ensayos clínicos respaldan firmemente la reducción de los lípidos para la prevención secundaria, esto es, para evitar la aparición de incidentes en aquellos individuos con enfermedad conocida. Los datos son menos convincentes para la prevención primaria, esto es, para evitar la aparición de incidentes en aquellos individuos sin enfermedad conocida. La utilización de una estatina para reducir la concentración de lípidos es claramente eficaz para la prevención primaria en al menos tres grupos: los pacientes con varios factores de riesgo, los pacientes con diabetes de tipo 2 y los pacientes de mediana edad o de edad avanzada con concentraciones de LDL relativamente bajas y concentraciones elevadas de proteína C reactiva. En el Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm, los individuos con hipertensión y al menos otros tres factores de riesgo padecían un número menor de incidentes con una concentración de LDL de 90 mg/dl alcanzada con atorvastatina en comparación con los controles que presentaban una concentración de LDL de aproximadamente 130 mg/dl. En el Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, los diabéticos de tipo 2 padecían menos incidentes con una concentración de LDL de aproximadamente 75 mg/dl lograda con atorvastatina comparado con los sujetos tratados con placebo y con una concentración de LDL de aproximadamente 119 mg/dl. En el estudio Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, los hombres de más de 50 años y las mujeres de más de 60 años presentaban menos complicaciones y era menos probable que fallecieran cuando sus concentraciones de LDL logradas con rosuvastatina eran de aproximadamente 55 mg/dl en comparación con los pacientes tratados con placebo y concentraciones de LDL de aproximadamente 108 mg/dl. En un análisis de 18 ensayos clínicos de prevención primaria en que participaron más de 56.000 personas se llegó a la conclusión de que el tratamiento con estatinas de individuos sin evidencia de enfermedad cardiovascular reduce la mortalidad por cualquier causa y los acontecimientos vasculares, sin que se detecte un aumento de la frecuencia de efectos adversos.[A7]

Las directrices de 2013 recomiendan el tratamiento con estatinas como prevención primaria en individuos con una concentración de colesterol LDL superior a 190 mg/dl, personas diabéticas y los que tienen un riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica de al menos un 7,5% (v. tabla 206-5).

No parece haber un efecto umbral de la concentración de LDL sobre la aterogenia. En las personas con una cardiopatía coronaria establecida y en aquellos con diabetes sería deseable alcanzar una concentración de LDL sumamente baja. Se desconoce cuál debería ser el valor absoluto para lograr el beneficio máximo y las dosis más altas de estatinas se asocian a un número mayor de reacciones adversas (en especial la elevación de las transaminasas séricas), pero algunos análisis sugieren que una concentración de LDL de 40 mg/dl representa el valor en el que no aumenta el riesgo de vasculopatía.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, et al. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs*. 2012;72:2365-2373.

A2. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40,000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32:1409-1415.

A3. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-2564.

A4. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2013-2020.

A5. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203-212.

A6. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT). *Vnitr Lek*. 2014;12:1095-1101.

A7. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

207

GLUCOGENOSIS

DAVID A. WEINSTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El glucógeno, un polímero de la glucosa sumamente ramificado, es la forma en la que se almacena la glucosa en los mamíferos. Los depósitos fundamentales del glucógeno se localizan en el músculo esquelético y el hígado. La síntesis de glucógeno tiene lugar en diversos tejidos y órganos, como el corazón, el músculo liso, el riñón y el intestino. La síntesis de glucógeno puede verse alterada en las glucogenosis (GG).

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia global de las GG es aproximadamente de 1 caso por cada 20.000 a 25.000 nacimientos. Se han identificado 16 tipos diferentes, que se denominan tanto por la enzima deficiente como por un número que refleja la secuencia histórica de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

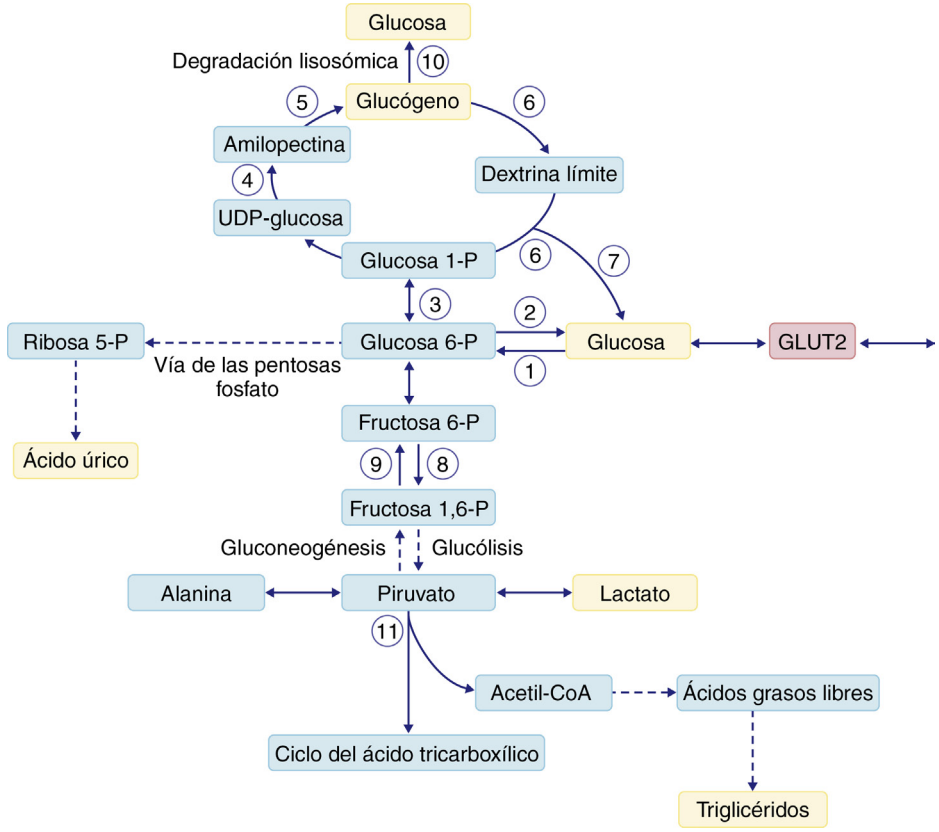

FIGURA 207-1. Esquema simplificado de la síntesis y la degradación del glucógeno en el hígado. Obsérvese que en el músculo esquelético, el GLUT4 transporta la glucosa a través de la membrana celular y la glucosa-6-fosfatasa está ausente. 1, hexocinasa/glucocinasa; 2, glucosa-6-fosfatasa; 3, fosfoglucomutasa; 4, glucógeno sintasa; 5, enzima de ramificación; 6, glucógeno fosforilasa; 7, enzima desramificadora; 8, fosfofructocinasa; 9, fructosa 1,6-bifosfatasa; 10, maltasa ácida; 11, piruvato deshidrogenasa. UDP-glucosa = difosfato de uridina-glucosa.

su descripción. Todas ellas son infrecuentes y algunas son extremadamente raras. Seis tipos son responsables del 97% de los casos de GG: GG I (25%), GG II (15%), GG III (24%), GG IV (3%), y GG VI y IX (30%). No obstante, es probable que las formas más leves de las GG queden muchas veces sin diagnosticar.

BIOPATOLOGÍA

El transportador de glucosa de tipo 2 (GLUT2) predomina en el hígado (y en las células β pancreáticas) y posee un K_m alto (de ≈5 a 20 mmol/l); consecuentemente, la concentración de glucosa libre en los hepatocitos aumenta en proporción directa al incremento en la concentración plasmática de glucosa. La glucosa es fosforilada rápidamente por la glucocinasa para formar glucosa-6-fosfato, la cual se convierte a glucosa 1-fosfato, que representa el punto de partida para la síntesis del glucógeno (fig. 207-1). La sintasa de glucógeno hepática cataliza la formación de enlaces α-1,4, los cuales alargan las cadenas de las moléculas de glucosa. Una enzima de ramificación da lugar a la formación de enlaces α-1,6 en los puntos de ramificación a lo largo de la cadena. La concentración de GLUT4 en la membrana plasmática del músculo esquelético aumenta notablemente después de la exposición a insulina y en respuesta al ejercicio; como resultado, aumenta el transporte de glucosa hacia el interior del músculo esquelético, donde se oxida para generar energía para el músculo que se está contrayendo o se convierte en glucógeno.

En los intervalos entre comidas y durante el ayuno nocturno, una cascada de reacciones enzimáticas (tales como la adenilato ciclasa, la fosforilasa *b* cinasa y la proteína cinasa dependiente del monofosfato de adenosina cíclico) activa la fosforilasa de glucógeno hepática, que es la enzima que limita el ritmo de la glucogenólisis y da lugar a la formación de glucosa-6-fosfato. La glucosa-6-fosfatasa cataliza la reacción terminal, tanto de la glucogenólisis como de la gluconeogénesis (hidrólisis de la glucosa-6-fosfato), permitiendo de este modo que la glucosa sea liberada desde el hígado hacia la circulación sistémica. Este proceso es de vital importancia para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Como el músculo carece de glucosa-6-fosfatasa, es incapaz de liberar glucosa para su uso sistémico. El glucógeno muscular se utiliza para satisfacer las necesidades energéticas del músculo en contracción y es una fuente de lactato, piruvato y alanina para la gluconeogénesis en las fases iniciales del ayuno. El ritmo de la glucogenólisis en el músculo es más rápido durante los primeros 5 a 10 min del ejercicio. A medida que continúa el ejercicio y aumenta el flujo sanguíneo al músculo, los sustratos transportados por la sangre (glucosa y ácidos grasos libres) van adquiriendo una importancia creciente como fuentes energéticas.

Las GG o glucogenosis abarcan varias enfermedades hereditarias de la síntesis o la degradación del glucógeno. Todas ellas son autosómicas recesivas con la excepción de un subtipo de GG, la IX, que está ligada al cromosoma X. Se deben a mutaciones en los genes que codifican las enzimas implicadas en la síntesis o la degradación del glucógeno y pueden afectar al hígado, el músculo esquelético y el riñón. Todas ellas se caracterizan por una concentración tisular anormal y/o por una estructura anormal de la molécula de glucógeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hepatomegalia y la hipoglucemia[1] constituyen las manifestaciones clínicas principales de las glucogenosis hepáticas; mientras que los calambres musculares, la intolerancia al ejercicio, la fatiga fácil y la debilidad progresiva son las manifestaciones principales de las glucogenosis musculares. En la tabla 207-1 se enumeran las características de las GG más frecuentes. Las formas más comunes de las GG se diagnostican analizando, mediante técnicas de genética molecular, ADN extraído a partir de muestras de sangre o saliva.

TRATAMIENTO

Tto

El objetivo del tratamiento de las GG hepáticas es prevenir la hipoglucemia y regular la concentración de glucosa. Los detalles específicos del tratamiento dependen principalmente de si puede tener lugar una gluconeogénesis normal. En la GG I la actividad anormal de la glucosa-6-fosfatasa afecta tanto a la glucogenólisis como a la gluconeogénesis, mientras que en las otras formas hepáticas de GG la gluconeogénesis se encuentra intacta, lo que permite que se utilicen las proteínas como sustrato para la producción endógena de glucosa. La oxidación de los ácidos grasos no se encuentra alterada en ninguno de los tipos de GG, excepto en la GG de tipo I, por lo que en los episodios de hipoglucemia se forman cuerpos cetónicos.[2]

El tratamiento de la GG I consiste en aportar una fuente dietética continua de glucosa para mantener los valores de la glucemia entre 75 y 90 mg/dl antes de las comidas y durante la noche. La concentración de glucosa debe mantenerse por encima de 70 mg/dl para evitar la contrarregulación, que produciría la derivación de la glucosa-6-fosfato hacia vías alternativas y provocaría hiperlactacidemia, hiperuricemia e hipertrigliceridemia. El aporte continuo de glucosa

booksmedicos.org

TABLA 207-1 CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LAS GLUCOGENOSIS MÁS FRECUENTES

TIPO Y DEFECTO ENZIMÁTICO	RASGOS CLÍNICOS CARACTERÍSTICOS	POBLACIONES DE ALTO RIESGO	TRATAMIENTO
0 *Glucógeno sintasa hepática*	Hígado de tamaño normal o pequeño, hipoglucemia cetósica en ayunas, hiperglucemia e hiperlactatemia posprandial	Canadienses franceses Italianos	FMC, especialmente al acostarse, con dieta rica en proteínas
Ia *Glucosa-6-fosfatasa* *Enfermedad de Von Gierke*	Hepatomegalia, retraso del desarrollo, retraso del crecimiento, hipoglucemia grave, acidosis láctica, hiperuricemia, hiperlipidemia	Judíos askenazíes Mexicanos Chinos Japoneses	FMC durante el día y la noche o alimentación intragástrica continua durante la noche
Ib *Transportador de la glucosa-6-fosfato*	Los mismos que en el tipo Ia; también neutropenia, infecciones bacterianas recurrentes y enfermedad intestinal inflamatoria	Amerindios Judíos iraníes	FMC como en la glucogenosis de tipo Ia; factor estimulante de las colonias de granulocitos
II *Maltasa ácida lisosómica (α-glucosidasa)* *Enfermedad de Pompe*	La forma infantil se caracteriza por hipotonía generalizada grave, debilidad muscular, y miocardiopatía hipertrófica que da lugar a insuficiencia cardiorrespiratoria, habitualmente al año de vida La miopatía esquelética con debilidad muscular lentamente progresiva es la manifestación clínica principal en las formas de inicio juvenil y del adulto La concentración de creatinina cinasa sérica está muy aumentada	Ninguna	Reposición intravenosa enzimática con α-glucosidasa humana recombinante
III *Enzima desramificadora* *Enfermedad de Cori o Forbes*	Hepatomegalia, hipoglucemia cetósica moderada a grave, debilidad y consumo muscular, miocardiopatía hipertrófica (IIIa), aumento de las transaminasas; sin afectación muscular (IIIb)	Nativos de las islas Feroe Primeras Naciones (Canadá) Subcontinente indio	Dieta rica en proteínas con dosis bajas de FMC
IV *Enzima ramificadora del glucógeno* *Enfermedad de Andersen*	Trastorno clínicamente heterogéneo La presentación típica es con hepatopatía en los primeros años de la infancia que progresa a cirrosis letal La forma neuromuscular, menos frecuente, se divide según la edad de presentación en cuatro grupos: perinatal, congénita, en la infancia y en la edad adulta	Ninguna	Sin tratamiento específico El trasplante hepático ha resultado en la disminución de los depósitos de glucógeno en el corazón y el músculo esquelético
V *Fosforilasa del glucógeno muscular* *Enfermedad de McArdle*	Los síntomas suelen comenzar en la adolescencia o los primeros años de la vida adulta con intolerancia al ejercicio, fatiga, mialgia, calambres musculares y edema muscular. La mioglobinuria transitoria debida a rabdomiólisis puede ocurrir después del ejercicio. La mioglobinuria grave puede producir insuficiencia renal aguda En etapas más avanzadas de la vida adulta puede cursar con debilidad muscular progresiva y persistente y atrofia con sustitución grasa. La creatinina cinasa sérica está aumentada	Ninguna	Dieta rica en proteínas (50% de hidratos de carbono, 25-30% de proteínas) La sacarosa por vía oral antes de un ejercicio aeróbico mantenido puede ser beneficiosa
VI *Glucógeno fosforilasa hepática* *Enfermedad de Hers*	Hepatomegalia; retraso del crecimiento; hipoglucemia cetósica moderada; aumento de las transaminasas, el colesterol y los triglicéridos séricos	Menonitas	FMC para evitar la hipoglucemia y la cetosis
VII *Fosfofructocinasa muscular* *Enfermedad de Tarui*	Se manifiesta en la infancia con fatiga, calambres musculares, intolerancia al ejercicio; rabdomiólisis y mioglobinuria con el ejercicio intenso; aumento de la creatinina cinasa sérica; puede cursar con anemia hemolítica leve e hiperbilirrubinemia leve; hiperuricemia	Ninguna	No existe tratamiento específico; se debe evitar el ejercicio intenso
IX *Fosforilasa* b *cinasa*	Hepatomegalia, hipoglucemia cetósica leve, retraso del crecimiento, aumento de las transaminasas séricas, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia Puede ser autosómica recesiva o ligada al cromosoma X	Ninguna	FMC para evitar la hipoglucemia y la cetosis; dieta rica en proteínas para normalizar la prealbúmina

FMC = fécula de maíz crudo.

en los lactantes puede lograrse con tomas frecuentes durante el día y mediante una alimentación intragástrica continua a través de una sonda nasogástrica o de una sonda de gastrostomía. A partir de los 6-12 meses de edad se puede utilizar fécula de maíz crudo (FMC), que se digiere y se absorbe lentamente hacia la circulación en forma de glucosa, como método alternativo para el aporte continuo de glucosa. Inicialmente, la FMC se administra cada 3 h. A medida que los niños crecen, y en función de los resultados de las determinaciones periódicas de glucemia y de lactato en sangre, el intervalo entre tomas puede aumentar hasta dejarlo finalmente en 4 a 6 h. Un preparado a base de almidón de maíz de liberación prolongada permite a muchos pacientes de edad avanzada dormir sin interrupciones durante toda la noche.[3] La galactosa y la fructosa deben restringirse, ya que no pueden convertirse en glucosa y el consumo de cantidades grandes puede exacerbar los desequilibrios bioquímicos. El tratamiento adecuado generalmente mejora las alteraciones bioquímicas; sin embargo, si el control dietético óptimo es incapaz de reducir la concentración de ácido úrico y de los triglicéridos en sangre hasta valores aceptables, estaría indicado un tratamiento con alopurinol y gemfibrocilo, respectivamente. La neutropenia (cap. 167) de la GG de tipo Ib responde bien al tratamiento con dosis bajas de factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF); sin embargo, los efectos adversos del tratamiento pueden ser esplenomegalia y casos muy raros de leucemia.[4] La dosis de inicio recomendada (2,5 µg/kg/día) es por tanto inferior a la administrada en otros trastornos, y se utiliza la dosis más baja con la que se eviten las infecciones. En prácticamente todos los pacientes con GG de tipo Ib aparece una enterocolitis que recuerda a la enfermedad de Crohn (cap. 141) y la mesalacina es el tratamiento de primera elección, ya que predomina la enfermedad del intestino delgado.

Los pacientes con las otras formas de GG siguen una dieta rica en proteínas (2-3 g/kg) suplementada con hidratos de carbono complejos y FMC, que se administra típicamente cada 6-8 h para mantener las concentraciones de glucosa por encima de 75 mg/dl. Como en estas formas de GG puede tener lugar la β-oxidación de los ácidos grasos, puede producirse con rapidez un cuadro de cetosis, y las dosis de FMC deben regularse para mantener una concentración normal de cetonas en sangre (< 0,3 mmol/l). La dosificación de proteínas tiene por objeto la normalización de las concentraciones de proteínas totales y de prealbúmina. No es preciso abstenerse estrictamente de ingerir fructosa y sacarosa; no obstante, se sigue recomendando evitar el consumo de azúcares simples para que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

no se almacenen cantidades excesivas de glucógeno. Esto es especialmente importante en la GG III, porque el almacenamiento excesivo de glucógeno se asocia con empeoramiento de la miocardiopatía hipertrófica acompañante.[5]

En la tabla 207-1 se presenta el tratamiento de las glucogenosis musculares.

Prevención de las complicaciones

A pesar de las mejoras en el tratamiento, las complicaciones a largo plazo son frecuentes en las GG I y III. Sin embargo, hay cada vez más datos que indican que estas complicaciones pueden retrasarse, e incluso prevenirse, mediante un control metabólico idóneo.[6] Los adenomas hepáticos aparecen en la mayoría de los pacientes con GG I en la adolescencia o en los primeros años de la vida adulta; los tumores pueden aumentar de tamaño gradualmente y sufrir una transformación maligna o hemorragias hacia la cavidad peritoneal. La nefrocalcinosis y la nefrolitiasis, debidas a hipocitraturia, también son frecuentes y pueden evitarse mediante la administración de suplementos de citrato por vía oral. El mantenimiento de un control metabólico óptimo puede evitar la disfunción tubular renal, la glomeruloesclerosis segmentaria focal, la anemia, la gota y la osteoporosis.[7,8]

Los pacientes con GG de tipo III pueden desarrollar miocardiopatía hipertrófica. Parece que la enfermedad cardíaca se debe al almacenamiento de cantidades excesivas de glucógeno, y se ha comprobado que, restringiendo los azúcares simples y los hidratos de carbono, la función cardíaca se normaliza. El 10% de los pacientes desarrollan adenomas hepáticos, pero el cáncer hepatocelular no es frecuente. La mayoría de los pacientes con GG de tipo III no presentan síntomas de miopatía durante la infancia ni los primeros años de la edad adulta. La miopatía progresiva puede iniciarse en la adolescencia y llegar a ser debilitante. La enfermedad muscular se puede retardar mediante una dieta muy hiperproteica (3 o 4 g/kg).[2]

La talla baja y la osteoporosis son las únicas complicaciones frecuentes de las GG O, VI y IX; estas complicaciones pueden evitarse manteniendo un control metabólico óptimo y evitando la cetosis.[9] Se han descrito casos de cirrosis en pacientes con GG de tipo IX no tratada, pero las lesiones cicatriciales se pueden prevenir mediante el tratamiento.[10]

PRONÓSTICO

En la actualidad, el pronóstico de todas las GG hepáticas es excelente. Casi todas las complicaciones se pueden retardar o prevenir mediante un buen control metabólico. Los pacientes se mantienen bien durante la edad adulta, y hoy en día los embarazos se han convertido en una cuestión rutinaria.[11] El trasplante hepático debe considerarse un arma de último recurso,[12] especialmente porque se espera que en el futuro se disponga de sistemas de terapia génica para tratar estas enfermedades.

En la página web de la Association for Glycogen Storage Disease (*http://www.agsdus.org*) se dispone de información básica sobre las GG dirigida a pacientes afectados por alguna de estas enfermedades, a sus familias y a otras personas interesadas en estas cuestiones. También existen organizaciones parecidas en el Reino Unido, Francia, España, Holanda, Alemania, Italia, Suecia, las islas Faroe, Polonia y Rusia.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

TABLA 208-1 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO SEGÚN EL TIPO DE DEFECTO*

ESFINGOLIPIDOSIS
Enfermedad de Fabry (α-galactosidasa)
Enfermedad de Farber (ceramidasa)
Gangliosidosis GM_1/enfermedad de Landing (β-galactosidasa)
Gangliosidosis GM_2/enfermedad de Tay-Sachs (β-hexosaminidasa A)
Enfermedad de Sandhoff (α-hexosaminidasas A y B)
Enfermedad de Gaucher (glucocerebrosidasa)
Enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B (esfingomielinasa)
Leucodistrofia metacromática (arilsulfatasa A)
Enfermedad de Krabbe (β-galactocerebrosidasa)
ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO DE LÍPIDOS
Enfermedad de Wolman (lipasa ácida)
Lipofuscinosis ceroide neuronal (adultos)/enfermedad de Kufs/enfermedad de Parry (CLN4, heterogénea)
MUCOPOLISACARIDOSIS
Tipo I/enfermedad de Hurler (α-L-iduronidasa)
Tipo II/enfermedad de Hunter (iduronato-2-sulfatasa)
Tipo III/enfermedad de Sanfilippo (cuatro enzimas diferentes en la degradación del sulfato de heparano definen los tipos A-D)
Tipo VI/enfermedad de Maroteaux-Lamy (*N*-acetilgalactosamina-4-sulfatasa)
Tipo VII/enfermedad de Sly (α-glucuronidasa)
OLIGOSACARIDOSIS
Aspartilglucosaminuria (aspartilglucosaminasa)
Fucosidosis (α-fucosidasa)
α-manosidosis (α-manosidasa)
Enfermedad de Schindler (α-*N*-acetilgalactosaminidasa)
Sialidosis I (sialidasa)
Sialidosis II/mucolipidosis I (sialidasa)
MUCOLIPIDOSIS
Mucolipidosis II/enfermedad de células I (*N*-acetilglucosaminilfosfotransferasa)
Mucolipidosis III/seudo-Hurler (*N*-acetilglucosaminilfosfotransferasa)
Mucolipidosis IV (mutación *MCOLN1*)
ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO LISOSÓMICO
Glucogenosis de tipo II/enfermedad de Pompe (α-1,4-glucosidasa)
TRASTORNOS DEL TRANSPORTE LISOSÓMICO
Enfermedad por almacenamiento de ácido siálico/enfermedad de Salla (sialina/SLC17A5)
Cistinosis (transportador de cistina)
Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (transporte del colesterol intracelular)
DÉFICIT ENZIMÁTICO MÚLTIPLE
Galactosialidosis (β-galactosidasa y sialidasa)
Déficit de sulfatasa múltiple/enfermedad de Austin (sulfatasas)

*Los capítulos completos en los que se describen cada una de estas enfermedades se encuentran disponibles en Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al, eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. http://www.ommbid.com/OMMBID.

208

ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO

DONNA M. KRASNEWICH Y ELLEN SIDRANSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades por almacenamiento lisosómico abarcan un grupo de más de 45 enfermedades hereditarias diferentes que comparten un defecto en la función lisosómica. Los lisosomas son orgánulos acídicos rodeados de membrana, presentes en el citoplasma, que contienen enzimas que degradan macromoléculas. Estas enfermedades aparecen cuando una o más de las enzimas hidrolíticas son deficientes o cuando los transportadores lisosómicas esenciales, los receptores, los cofactores o las proteínas protectoras son deficientes o se encuentran ausentes. Típicamente, las macromoléculas complejas, como los glucolípidos, los mucopolisacáridos y las glucoproteínas, son transportadas a los lisosomas, donde sufren modificaciones secuenciales por una serie de hidrolasas. El déficit enzimático se vuelve clínicamente importante cuando las macromoléculas se acumulan debido a una degradación inadecuada. En las enfermedades por almacenamiento lisosómico los diferentes tipos de defectos resultan en disfunciones lisosómicas; en la tabla 208-1 se exponen ejemplos de cada tipo.

Aunque la mayoría de las enfermedades por almacenamiento lisosómico son raras, como grupo su frecuencia se estima es 1 de cada 7.000-8.000 recién nacidos vivos. Esta cifra infravalora la incidencia, ya que las formas más leves o atenuadas de estas enfermedades a menudo no son identificadas. Todos estos trastornos se transmiten con carácter autosómico recesivo, con las excepciones de la enfermedad de Fabry y el síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis de tipo II), que tienen carácter recesivo ligado al cromosoma X, y la enfermedad de Danon, debida a mutaciones en la proteína de membrana asociada a lisosomas de tipo 2 (LAMP-2), que se transmite con carácter dominante ligado al cromosoma X. En conjunto, estos trastornos se caracterizan por un espectro extenso de manifestaciones, que a menudo hacen que el diagnóstico sea evasivo. Muchas fueron clasificadas tradicionalmente en tipo infantil, juvenil y del adulto, en función de la edad del paciente en el comienzo de las manifestaciones, pero las presentaciones atípicas dificultan estas distinciones. Entre los factores que contribuyen a esta diversidad fenotípica se encuentran la cantidad de actividad enzimática residual, la localización celular de la enzima, el genotipo y los antecedentes genéticos del paciente afectado, así como otras características genéticas, ambientales o epigenéticas.[1]

booksmedicos.org

no se almacenen cantidades excesivas de glucógeno. Esto es especialmente importante en la GG III, porque el almacenamiento excesivo de glucógeno se asocia con empeoramiento de la miocardiopatía hipertrófica acompañante.[5]

En la tabla 207-1 se presenta el tratamiento de las glucogenosis musculares.

Prevención de las complicaciones

A pesar de las mejoras en el tratamiento, las complicaciones a largo plazo son frecuentes en las GG I y III. Sin embargo, hay cada vez más datos que indican que estas complicaciones pueden retrasarse, e incluso prevenirse, mediante un control metabólico idóneo.[6] Los adenomas hepáticos aparecen en la mayoría de los pacientes con GG I en la adolescencia o en los primeros años de la vida adulta; los tumores pueden aumentar de tamaño gradualmente y sufrir una transformación maligna o hemorragias hacia la cavidad peritoneal. La nefrocalcinosis y la nefrolitiasis, debidas a hipocitraturia, también son frecuentes y pueden evitarse mediante la administración de suplementos de citrato por vía oral. El mantenimiento de un control metabólico óptimo puede evitar la disfunción tubular renal, la glomeruloesclerosis segmentaria focal, la anemia, la gota y la osteoporosis.[7,8]

Los pacientes con GG de tipo III pueden desarrollar miocardiopatía hipertrófica. Parece que la enfermedad cardíaca se debe al almacenamiento de cantidades excesivas de glucógeno, y se ha comprobado que, restringiendo los azúcares simples y los hidratos de carbono, la función cardíaca se normaliza. El 10% de los pacientes desarrollan adenomas hepáticos, pero el cáncer hepatocelular no es frecuente. La mayoría de los pacientes con GG de tipo III no presentan síntomas de miopatía durante la infancia ni los primeros años de la edad adulta. La miopatía progresiva puede iniciarse en la adolescencia y llegar a ser debilitante. La enfermedad muscular se puede retardar mediante una dieta muy hiperproteica (3 o 4 g/kg).[2]

La talla baja y la osteoporosis son las únicas complicaciones frecuentes de las GG O, VI y IX; estas complicaciones pueden evitarse manteniendo un control metabólico óptimo y evitando la cetosis.[9] Se han descrito casos de cirrosis en pacientes con GG de tipo IX no tratada, pero las lesiones cicatriciales se pueden prevenir mediante el tratamiento.[10]

PRONÓSTICO

En la actualidad, el pronóstico de todas las GG hepáticas es excelente. Casi todas las complicaciones se pueden retardar o prevenir mediante un buen control metabólico. Los pacientes se mantienen bien durante la edad adulta, y hoy en día los embarazos se han convertido en una cuestión rutinaria.[11] El trasplante hepático debe considerarse un arma de último recurso,[12] especialmente porque se espera que en el futuro se disponga de sistemas de terapia génica para tratar estas enfermedades.

En la página web de la Association for Glycogen Storage Disease (*http://www.agsdus.org*) se dispone de información básica sobre las GG dirigida a pacientes afectados por alguna de estas enfermedades, a sus familias y a otras personas interesadas en estas cuestiones. También existen organizaciones parecidas en el Reino Unido, Francia, España, Holanda, Alemania, Italia, Suecia, las islas Faroe, Polonia y Rusia.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

TABLA 208-1 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO SEGÚN EL TIPO DE DEFECTO*

ESFINGOLIPIDOSIS
Enfermedad de Fabry (α-galactosidasa)
Enfermedad de Farber (ceramidasa)
Gangliosidosis GM_1/enfermedad de Landing (β-galactosidasa)
Gangliosidosis GM_2/enfermedad de Tay-Sachs (β-hexosaminidasa A)
Enfermedad de Sandhoff (α-hexosaminidasas A y B)
Enfermedad de Gaucher (glucocerebrosidasa)
Enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B (esfingomielinasa)
Leucodistrofia metacromática (arilsulfatasa A)
Enfermedad de Krabbe (β-galactocerebrosidasa)
ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO DE LÍPIDOS
Enfermedad de Wolman (lipasa ácida)
Lipofuscinosis ceroide neuronal (adultos)/enfermedad de Kufs/enfermedad de Parry (CLN4, heterogénea)
MUCOPOLISACARIDOSIS
Tipo I/enfermedad de Hurler (α-L-iduronidasa)
Tipo II/enfermedad de Hunter (iduronato-2-sulfatasa)
Tipo III/enfermedad de Sanfilippo (cuatro enzimas diferentes en la degradación del sulfato de heparano definen los tipos A-D)
Tipo VI/enfermedad de Maroteaux-Lamy (*N*-acetilgalactosamina-4-sulfatasa)
Tipo VII/enfermedad de Sly (α-glucuronidasa)
OLIGOSACARIDOSIS
Aspartilglucosaminuria (aspartilglucosaminasa)
Fucosidosis (α-fucosidasa)
α-manosidosis (α-manosidasa)
Enfermedad de Schindler (α-*N*-acetilgalactosaminidasa)
Sialidosis I (sialidasa)
Sialidosis II/mucolipidosis I (sialidasa)
MUCOLIPIDOSIS
Mucolipidosis II/enfermedad de células I (*N*-acetilglucosaminilfosfotransferasa)
Mucolipidosis III/seudo-Hurler (*N*-acetilglucosaminilfosfotransferasa)
Mucolipidosis IV (mutación *MCOLN1*)
ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO LISOSÓMICO
Glucogenosis de tipo II/enfermedad de Pompe (α-1,4-glucosidasa)
TRASTORNOS DEL TRANSPORTE LISOSÓMICO
Enfermedad por almacenamiento de ácido siálico/enfermedad de Salla (sialina/SLC17A5)
Cistinosis (transportador de cistina)
Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (transporte del colesterol intracelular)
DÉFICIT ENZIMÁTICO MÚLTIPLE
Galactosialidosis (β-galactosidasa y sialidasa)
Déficit de sulfatasa múltiple/enfermedad de Austin (sulfatasas)

*Los capítulos completos en los que se describen cada una de estas enfermedades se encuentran disponibles en Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al, eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. http://www.ommbid.com/OMMBID.

208

ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO

DONNA M. KRASNEWICH Y ELLEN SIDRANSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades por almacenamiento lisosómico abarcan un grupo de más de 45 enfermedades hereditarias diferentes que comparten un defecto en la función lisosómica. Los lisosomas son orgánulos acídicos rodeados de membrana, presentes en el citoplasma, que contienen enzimas que degradan macromoléculas. Estas enfermedades aparecen cuando una o más de las enzimas hidrolíticas son deficientes o cuando los transportadores lisosómicas esenciales, los receptores, los cofactores o las proteínas protectoras son deficientes o se encuentran ausentes. Típicamente, las macromoléculas complejas, como los glucolípidos, los mucopolisacáridos y las glucoproteínas, son transportadas a los lisosomas, donde sufren modificaciones secuenciales por una serie de hidrolasas. El déficit enzimático se vuelve clínicamente importante cuando las macromoléculas se acumulan debido a una degradación inadecuada. En las enfermedades por almacenamiento lisosómico los diferentes tipos de defectos resultan en disfunciones lisosómicas; en la tabla 208-1 se exponen ejemplos de cada tipo.

Aunque la mayoría de las enfermedades por almacenamiento lisosómico son raras, como grupo su frecuencia se estima es 1 de cada 7.000-8.000 recién nacidos vivos. Esta cifra infravalora la incidencia, ya que las formas más leves o atenuadas de estas enfermedades a menudo no son identificadas. Todos estos trastornos se transmiten con carácter autosómico recesivo, con las excepciones de la enfermedad de Fabry y el síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis de tipo II), que tienen carácter recesivo ligado al cromosoma X, y la enfermedad de Danon, debida a mutaciones en la proteína de membrana asociada a lisosomas de tipo 2 (LAMP-2), que se transmite con carácter dominante ligado al cromosoma X. En conjunto, estos trastornos se caracterizan por un espectro extenso de manifestaciones, que a menudo hacen que el diagnóstico sea evasivo. Muchas fueron clasificadas tradicionalmente en tipo infantil, juvenil y del adulto, en función de la edad del paciente en el comienzo de las manifestaciones, pero las presentaciones atípicas dificultan estas distinciones. Entre los factores que contribuyen a esta diversidad fenotípica se encuentran la cantidad de actividad enzimática residual, la localización celular de la enzima, el genotipo y los antecedentes genéticos del paciente afectado, así como otras características genéticas, ambientales o epigenéticas.[1]

booksmedicos.org

Con el descubrimiento de nuevos tratamientos para algunas de las enfermedades por almacenamiento lisosómico, el diagnóstico precoz es de capital importancia. Entre los hallazgos clínicos sugestivos se encuentran la facies tosca, las organomegalias, las alteraciones oftalmológicas (como la pérdida de la transparencia corneal o la presencia de una mancha rojo cereza macular), la citopenia y las alteraciones esqueléticas, principalmente la disostosis múltiple. Las enfermedades asociadas con cada uno de estos hallazgos se exponen en la tabla 208-2. Debe mantenerse un alto índice de sospecha cuando estas alteraciones aparecen asociadas, si los hallazgos son progresivos; existe una regresión del desarrollo, o si el paciente no se parece al resto de miembros de la familia.

El estudio diagnóstico consiste en la obtención de una historia clínica detallada, con análisis del pedigrí familiar y la valoración de los hitos del desarrollo durante la infancia y la adolescencia. Los antecedentes familiares de consanguineidad, la presencia de otros hermanos afectados, abortos múltiples o la existencia de muertes prematuras pueden ayudar a establecer el diagnóstico. La pertenencia a un grupo étnico puede ser una pista útil porque la incidencia de algunas de las enfermedades lisosómicas es superior en poblaciones específicas, como los judíos askenazíes (enfermedad de Gaucher de tipo 1, enfermedad de Tay-Sachs, mucolipidosis de tipo IV) y los escandinavos (manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de Salla, enfermedad de Gaucher de tipo 3). Durante la exploración física, se debe prestar especial atención al perímetro cefálico, el aspecto de la cara, la presencia de macroglosia, las alteraciones esqueléticas (incluida la cifosis), el ensanchamiento de los huesos largos y la rigidez articular. En la exploración cutánea pueden observarse angioqueratomas, especialmente alrededor del ombligo y en los pliegues cutáneos. Durante la evaluación oftalmológica se debe realizar una exploración con la lámpara de hendidura y del fondo de ojo, así como descartar la presencia de movimientos oculares atípicos, que pueden ser patognomónicos de enfermedades como la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C y la enfermedad de Gaucher neuronopática. Las presentaciones iniciales de la enfermedad de Fabry pueden adoptar la forma de cardiopatías y accidentes cerebrovasculares criptógenos inexplicables. La valoración neurológica y cognitiva detallada puede resultar muy fructífera, porque algunas de las presentaciones tardías cursan con demencia o manifestaciones psiquiátricas.[2] Además, la regresión de los hitos del desarrollo puede proporcionar una pista diagnóstica precoz. Los estudios diagnósticos preliminares consisten en la cromatografía de capa fina en orina, el estudio del frotis sanguíneo para descartar la presencia de leucocitos vacuolados, las radiografías esqueléticas y la exploración oftalmológica.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de una enfermedad específica por almacenamiento lisosómico se realiza mediante el estudio de la actividad enzimática en una muestra de sangre o en una línea celular de fibroblastos. La primera prueba debe consistir en un panel lisosómico que estudie la actividad de múltiples enzimas lisosómicas de la misma muestra. Si se sigue sospechando una enfermedad por almacenamiento lisosómico se puede considerar realizar una biopsia, principalmente de la médula ósea o hepática, aunque esta raramente está indicada. La mayoría de los genes que codifican las enzimas lisosómicas han sido identificados, y se dispone de análisis de mutaciones. Sin embargo, en la mayoría de los casos existe una gran heterogeneidad genotípica, y el cribado de mutaciones resulta útil solo cuando una mutación ya ha sido identificada en una familia específica o cuando se sabe que determinadas mutaciones son frecuentes en un cierto grupo étnico.

La mejora de los cuidados y las nuevas modalidades terapéuticas han transformado la evolución natural de varias de estas enfermedades. Al aumentar la esperanza de vida de los pacientes, las enfermedades que antes solo eran observadas por los pediatras en la actualidad también llegan a la consulta de los internistas. Además, muchas de las complicaciones clásicas son evitadas en la actualidad por las intervenciones terapéuticas precoces, como el tratamiento de sustitución enzimática.[3] Sin embargo, en algunos casos, el aumento de la longevidad ha puesto de manifiesto características clínicas imprevistas. La mayor conciencia por parte de los médicos del rango de manifestaciones y presentaciones de las enfermedades lisosómicas puede reducir los retrasos diagnósticos prolongados, descritos frecuentemente por los pacientes. En este capítulo se describen las enfermedades lisosómicas encontradas en los pacientes adultos, y se presta especial atención a la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Fabry.[4] Se incluye una breve discusión sobre las enfermedades específicas que se diagnostican con frecuencia en la vida adulta, así como las enfermedades lisosómicas de comienzo en la infancia que persisten hasta la vida adulta.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Gaucher, o déficit de la enzima lisosómica glucocerebrosidasa, se hereda con carácter *autosómico* recesivo y se trata de una enfermedad principalmente del sistema reticuloendotelial.[5] Los lisosomas del interior de los macrófagos aumentan de tamaño debido a la acumulación del sustrato glucocerebrósido, lo que da lugar a las células de Gaucher características, con aspecto de papel arrugado, debido al depósito de sustrato intracitoplásmico. El glucolípido acumulado, la glucosilceramida, deriva de la degradación de las membranas eritrocíticas o leucocíticas envejecidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clínicamente, la enfermedad de Gaucher se ha dividido en tres tipos, en función de la ausencia o la presencia de afectación neurológica y según la velocidad de su progresión. El tipo 1, la forma no neuronopática, es el más frecuente y puede manifestarse a cualquier edad. El tipo 2, o forma neuronopática aguda, se presenta antes o poco tiempo después del nacimiento y su evolución es rápida y progresiva. El tipo 3 es la forma neuronopática subaguda. El espectro de manifestaciones observado en esta enfermedad varía desde los pacientes octogenarios asintomáticos a los lactantes que fallecen intraútero, y algunos pacientes no pueden clasificarse en ninguno de estos tres tipos. Se trata de una enfermedad que afecta a todos los grupos étnicos, aunque la enfermedad de Gaucher de tipo 1 es más frecuente en los judíos askenazíes, donde la frecuencia de portadores es de alrededor de 1 de cada 16, mientras que la frecuencia aproximada de portadores en la población general es de 1 de cada 100.

El gen que codifica la glucocerebrosidasa *(GBA1)* se localiza en el cromosoma 1q21 y se han identificado más de 300 mutaciones distintas en los pacientes. En la enfermedad de Gaucher de tipo 1 se observan varias mutaciones con mayor frecuencia; en los judíos askenazíes, por ejemplo, el alelo más frecuente es la mutación N370S. Sin embargo, las mutaciones identificadas no justifican adecuadamente el rango de manifestaciones encontradas.

En los últimos años, se ha descrito la asociación entre la enfermedad de Gaucher y el parkinsonismo (cap. 409).[6,7] Tanto los pacientes con la enfermedad de Gaucher como los portadores de mutaciones del gen *GBA1* presentan una mayor incidencia de enfermedad de Parkinson y de enfermedad con cuerpos de Lewy.[8] Los estudios en cohortes de pacientes con enfermedad de Parkinson alrededor del mundo demuestran que presentan una incidencia de mutaciones *GBA1* cinco veces superior, por lo que hasta la fecha se trata del factor de riesgo genético de parkinsonismo identificado más frecuentemente.

Los síntomas observados con mayor frecuencia en todos los tipos de enfermedad de Gaucher consisten en la facilidad de aparición de equimosis, la hepatomegalia, la esplenomegalia, la fatiga crónica y el dolor óseo o las fracturas patológicas. Entre los hallazgos de las pruebas de laboratorio se encuentran la anemia, la trombocitopenia y las elevaciones de la ferritina, la fosfatasa ácida, la enzima convertidora de angiotensina y, en ocasiones, de las enzimas hepáticas. La forma de presentación más frecuente en los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 es la esplenomegalia indolora, que puede ser muy importante. Algunos pacientes ocasionales pueden presentar afectación pulmonar o hipertensión pulmonar. La afectación ósea es una causa importante de morbilidad y puede manifestarse con un cuadro de dolor óseo muy intenso o fracturas patológicas. La mayoría de los pacientes presentan signos radiológicos de afectación esquelética, como la clásica deformidad en matraz de Erlenmeyer del extremo distal del fémur y osteopenia (fig. 208-1A). Pueden producirse fracturas patológicas, especialmente en la cadera, las costillas o la columna vertebral, lesiones osteolíticas y osteoporosis. Las crisis óseas dolorosas, los episodios de infartos óseos, pueden durar semanas y puede ser preciso instaurar un tratamiento analgésico agresivo.

La enfermedad de tipo 2, rara, se caracteriza por su evolución neurodegenerativa rápida con gran afectación visceral; la muerte suele producirse en los primeros 2 años de vida. La enfermedad se diagnostica prenatalmente o en la infancia y se asocia con aumento del tono, estrabismo y organomegalia. El retraso del crecimiento y la alteración de las vías respiratorias debido a laringoespasmo son típicos. La degeneración psicomotora progresiva desemboca en la muerte del paciente, debido por lo general a una infección respiratoria intercurrente y al compromiso respiratorio.

La enfermedad de tipo 3 es clínicamente variable y a menudo se detecta en lactantes o durante la infancia. Además de organomegalias y afectación ósea, los pacientes presentan movimientos oculares horizontales anormales y algunos sufren epilepsia mioclónica o manifestaciones neurodegenerativas. Un subgrupo de pacientes presenta calcificaciones cardíacas, hidrocefalia y otras manifestaciones atípicas, y todos son portadores de la mutación D409H en el gen *GBA1*.

DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Gaucher debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes de cualquier edad con organomegalia inexplicable, facilidad para la aparición de equimosis o dolor óseo (tabla 208-3). El diagnóstico puede establecerse por la demostración del déficit de actividad de la glucocerebrosidasa en los leucocitos o los cultivos celulares. En algunas poblaciones, especialmente en los judíos askenazíes, el análisis de mutaciones puede ser diagnóstico, y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 208-2 MANIFESTACIONES ENCONTRADAS EN LAS DISTINTAS ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO

HALLAZGO	ENFERMEDADES
Hepatoesplenomegalia	Gangliosidosis GM_1, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Wolman, fucosidosis, enfermedad de Pompe, manosidosis, déficit de sulfatasa múltiple, sialidosis, galactosialidosis, varias mucopolisacaridosis, cistinosis
Cara tosca	Gangliosidosis GM_1, fucosidosis, enfermedad de Pompe, manosidosis, déficit de sulfatasa múltiple, enfermedad de células I, varias mucopolisacaridosis, mucolipidosis II, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, aspartilglucosaminuria
Alteraciones esqueléticas	Gangliosidosis GM_1, enfermedad de Gaucher, fucosidosis, manosidosis, sialidosis, galactosialidosis, varias mucopolisacaridosis, enfermedad de células I, mucolipidosis III
Mancha rojo cereza	Formas infantiles de GM_1 gangliosidosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Niemann-Pick, sialidosis, galactosialidosis, enfermedad de células I
Pérdida de la transparencia corneal	Gangliosidosis GM_1, varias mucopolisacaridosis, manosidosis, enfermedad de células I, mucolipidosis III y IV, déficit de sulfatasa múltiple, galactosialidosis
Alteraciones cognitivas	Gangliosidosis GM_1, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher de tipo 2, enfermedad de Wolman, fucosidosis, manosidosis, déficit de sulfatasa múltiple, sialidosis, galactosialidosis, varias mucopolisacaridosis, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, aspartilglucosaminuria, enfermedad de células I, mucolipidosis III y IV, enfermedad de Krabbe, leucodistrofia metacromática, lipofuscinosis ceroide neuronal
Hematológicos	
Células espumosas	GM_1 gangliosidosis, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, déficit de lipasa ácida, fucosidosis
Leucocitos granulados/vacuolados	Varias mucopolisacaridosis, sialidosis, galactosialidosis, lipofuscinosis ceroide neuronal, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Wolman, fucosidosis, manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de células I, mucolipidosis III, déficit de sulfatasa múltiple
Manifestaciones psiquiátricas o conductuales	Varias mucopolisacaridosis (especialmente Sanfilippo), sialidosis, galactosialidosis, enfermedad de Fabry, manosidosis, lipofuscinosis ceroide neuronal, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C
Presentaciones en el recién nacido	Enfermedad de Gaucher de tipo 2; gangliosidosis GM_1; enfermedad de Krabbe; enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y C; mucopolisacaridosis I, IVA, y VII; enfermedad de Pompe; sialidosis de tipos I y II; mucolipidosis de tipos I y II; enfermedad de Schindler; enfermedad de Wolman; enfermedad por almacenamiento de ácido siálico infantil; sialuria; enfermedad de Salla; galactosialidosis; déficit de sulfatasa múltiple; déficit de prosaposina

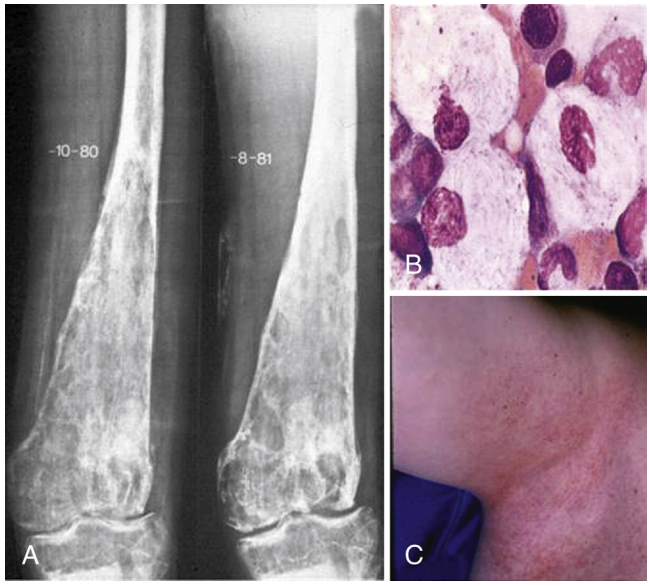

FIGURA 208-1. **A. Imagen radiográfica en la que se observa la deformidad en matraz de Erlenmeyer de la enfermedad de Gaucher. Existe adelgazamiento cortical y aumento de la cavidad medular de la metáfisis y de la diáfisis adyacente. B. Células de Gaucher: células reticuloendoteliales que almacenan cantidades anormales de lípidos. C. Angioqueratomas, las lesiones cutáneas puntiformes que no se blanquean, observadas en la enfermedad de Fabry.**

la mutación N370S representa el 70% de los alelos mutantes. Sin embargo, la presencia de una secuencia cercana de seudogenes que guarden una gran homología puede complicar el análisis molecular. En las biopsias de médula ósea y hepática se observan cambios patológicos (fig. 208-1B), pero no están indicadas con fines diagnósticos. Cuando el alelo mutante es conocido, el mejor método para identificar a los portadores es mediante pruebas de ADN. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad enzimática o de las mutaciones específicas en las vellosidades coriónicas o en los cultivos de células del líquido amniótico.

TABLA 208-3 CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS SUGESTIVAS DE ENFERMEDAD DE GAUCHER Y DE ENFERMEDAD DE FABRY EN INDIVIDUOS ADULTOS

ENFERMEDAD DE GAUCHER	ENFERMEDAD DE FABRY
Miembro de la familia con enfermedad de Gaucher	Antecedentes familiares de enfermedad de Fabry
Hepatomegalia, esplenomegalia (en algunas ocasiones masiva)	Lesiones de capilares cutáneos (angioqueratoma)
Epistaxis frecuente	Hipohidrosis o intolerancia al calor
Tendencia a la equimosis	Episodios intermitentes de dolor intenso en las extremidades (acroparestesias)
Movimientos oculares sacádicos anómalos	Hipertrofia ventricular izquierda de origen desconocido en los primeros años de la edad adulta
Trombocitopenia o anemia	Accidente cerebrovascular de origen desconocido en los primeros años de la edad adulta
Crisis de dolor óseo	Enfermedad renal crónica de origen desconocido en los primeros años de la edad adulta
Deformación en forma de matraz Erlenmeyer en el fémur distal, necrosis aséptica de las cabezas femorales	Hallazgo casual de múltiples quistes sinusales renales
Fracturas patológicas, fracturas costales inexplicables	Las mujeres portadoras pueden presentar síntomas más variables, menos graves y de presentación más tardía
Mieloma múltiple	
Parkinsonismo	
Elevaciones de la ferritina, la enzima convertidora de la angiotensina o la fosfatasa ácida resistente al tartrato en el suero	

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento enzimático sustitutivo con glucocerebrosidasa recombinante se encuentra disponible para los pacientes sintomáticos con enfermedad de tipo 1 (tabla 208-4). Los estudios demuestran que la anemia, la trombocitopenia y la organomegalia son revertidas en 12-36 meses con dosis de enzima de 30-120 UI/kg/mes. El tratamiento es continuo, se administra por vía intravenosa y es sumamente caro. Los adultos asintomáticos o con síntomas leves no siempre requieren tratamiento. Varias compañías están probando en la actualidad diferentes tipos de enzima recombinante. La enzima no atraviesa la barrera hematoencefálica y no altera la evolución neurológica de los pacientes con formas neuronopáticas de enfermedad de Gaucher, pero sigue siendo útil para mejorar las manifestaciones

booksmedicos.org

TABLA 208-4 TRATAMIENTOS ENZIMÁTICOS SUSTITUTIVOS (TES) EN LAS ENFERMEDADES DE GAUCHER Y DE FABRY

ENFERMEDAD DE GAUCHER	ENFERMEDAD DE FABRY
El TES es un tratamiento intravenoso eficaz, aunque de coste elevado, que generalmente es preciso administrar una vez cada 2 semanas durante toda la vida del paciente	El TES es caro, y no hay unanimidad en cuanto a las recomendaciones acerca de su utilización
Durante el primer año de tratamiento se pueden producir disminuciones de los volúmenes esplénico y hepático, así como aumentos de la concentración de hemoglobina y del recuento de plaquetas	Según diversos estudios actualmente en curso, los hombres hemicigotos con concentraciones bajas o indetectables de α-galactosidasa A deberían ser sometidos a TES, independientemente de si presentan o no síntomas clínicos
Los pacientes adultos asintomáticos o con síntomas leves pueden no requerir tratamiento	Según diversos estudios actualmente en curso, las mujeres portadoras y los hombres afectados de una forma atípica con síntomas clínicos de enfermedad de Fabry deberían ser sometidos a TES
El TES no puede atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que no corrige los síntomas neurológicos de las formas neuronopáticas de la enfermedad de Gaucher	Otros estudios indican que no se debe iniciar el TES en pacientes con proteinuria o baja tasa de filtración glomerular, salvo que existan otros hallazgos propios de la enfermedad de Fabry
El TES no impide el desarrollo de parkinsonismo	

viscerales. No previene el desarrollo de parkinsonismo. También se está trabajando en la búsqueda de terapias alternativas, como el tratamiento reductor de sustratos, los tratamientos de acompañamiento químico y el tratamiento genético. Se ha aprobado el uso de una forma oral de tratamiento reductor de sustrato, un derivado iminoazúcar, que resulta eficaz para algunas de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad de Gaucher de tipo 1. Entre los tratamientos de soporte útiles se encuentran los bisfosfonatos para la osteoporosis, la cirugía ortopédica para las fracturas óseas, y el tratamiento paliativo y la hidratación para las crisis óseas. La esplenectomía total o parcial, un procedimiento realizado antiguamente con frecuencia en los pacientes con enfermedad de Gaucher, raramente está indicada en la actualidad. El trasplante de médula ósea (cap. 178) ha mejorado las manifestaciones sistémicas pero no las neurológicas.

ENFERMEDAD DE FABRY

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Fabry, de herencia ligada al cromosoma X, se debe al déficit de la enzima lisosómica α-galactosidasa, posee una penetrancia intermedia en las mujeres y se considera una enfermedad vascular sistémica. La incidencia de la enfermedad es de alrededor de 1 por cada 117.000 nacidos vivos del sexo masculino. La evidencia sugiere que el 50% de las mujeres con enfermedad de Fabry no presentan síntomas o no son detectadas. Este defecto en la separación hidrolítica de la molécula terminal de galactosa de los glucolípidos causa la acumulación lisosómica de globotriaosilceramida y galabiosilceramida en muchos tipos celulares. Las inclusiones lisosómicas o los depósitos lipídicos pueden observarse en las células vasculares, incluyendo las células endoteliales y musculares lisas; las células cardíacas, incluyendo las células endocárdicas, los cardiomiocitos y las válvulas cardíacas; las células epiteliales renales, incluyendo las células glomerulares y tubulares y los podocitos; y las células nerviosas, incluyendo los ganglios de la raíz dorsal y algunas neuronas del sistema nervioso central.

El gen que codifica la α-galactosidasa A, *GLA*, se localiza en el cromosoma Xq22.1. Se han descrito más de 431 mutaciones, incluyendo mutaciones sin sentido/de sentido erróneo, deleciones pequeñas, deleciones grandes, defectos de empalme y reorganizaciones complejas. La mayoría de los pacientes afectados pueden conservar un 2-25% de actividad residual, pero la forma más grave de enfermedad de Fabry se ha correlacionado con la ausencia completa de actividad de la α-galactosidasa A.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clínicamente, en los primeros años de la infancia pueden presentarse angioqueratomas (lesiones cutáneas negro-azuladas, puntiformes, no blanqueantes), dolor debilitante y opacidades corneales, lo que puede llevar al diagnóstico. Si el diagnóstico es pasado por alto, la enfermedad puede evolucionar al deterioro cardíaco y renal progresivo. Los pacientes son propensos a sufrir accidentes cerebrovasculares isquémicos, en ocasiones en la segunda década de la vida, pero más frecuentemente en la cuarta y quinta décadas. Al igual que ocurre con muchas enfermedades metabólicas, existen diversas presentaciones que pueden simular enfermedades más frecuentes, y muchos pacientes no son diagnosticados.

La enfermedad de Fabry de los hombres afectados por la forma clásica se manifiesta en la infancia en forma de episodios de dolor en las extremidades. En la adolescencia se desarrollan angioqueratomas, y aparece más tarde, ya en la edad adulta, enfermedad renal. La afectación cardíaca y cerebrovascular progresiva es la causa de la mayoría de los fallecimientos relacionados con la enfermedad de Fabry en la edad adulta. La inactivación de genes del cromosoma X y la elevada penetrancia de este trastorno asociado a dicho cromosoma se reflejan en el hecho de que aproximadamente el 90% de las mujeres portadoras de la mutación presentan síntomas,[9] aunque las manifestaciones clínicas son más importantes y aparecen más tempranamente en los hombres afectados que en las mujeres heterocigotas.

La mayoría de los pacientes tienen acroparestesias o «crisis de Fabry», caracterizadas por dolor urente insoportable, que puede ser continuo o episódico. El dolor afecta típicamente primero a los pies, seguidos por las manos, y puede desencadenarse por el ejercicio, el estrés y las temperaturas ambientales extremas. Puede cursar con dolor abdominal o en el costado, que simula un cólico renal.

Los angioqueratomas (fig. 208-1C) son a menudo el primer signo de la enfermedad de Fabry y se acompañan de hipohidrosis. Estas lesiones cutáneas clásicas aumentan en número y tamaño a lo largo del tiempo y típicamente son más densas entre el ombligo y las rodillas; sin embargo, pueden presentarse en cualquier localización, incluyendo la mucosa oral. Los hallazgos oftalmológicos consisten en tortuosidad de los vasos retinianos y conjuntivales y opacidades corneales (córnea verticilada). Durante la exploración con la lámpara de hendidura se observan lesiones cristalinianas características, que se encuentran presentes en los hombres afectados y en las mujeres heterocigotas. La pérdida de audición progresiva también es frecuente.

La afectación renal es frecuente y se manifiesta inicialmente en forma de proteinuria, a la que sigue una insuficiencia renal progresiva, y se puede observar en algunas ocasiones en el sedimento urinario «cruces de Malta» birrefringentes. La enfermedad renal crónica es parte de la historia natural de la enfermedad, y entre la segunda y la cuarta décadas de la vida puede adquirir carácter terminal. Cuando en un estudio de imagen se observan múltiples quistes sinusales renales, es preciso considerar la posibilidad de enfermedad de Fabry. Al ir envejeciendo los hombres y mujeres afectados, pueden aparecer trastornos cardiovasculares, como hipertrofia ventricular, defectos de la conducción, enfermedad coronaria, insuficiencia de las válvulas aórtica y mitral, y dilatación de la raíz aórtica. Además, hay casos atípicos de enfermedad de Fabry en que el único hallazgo es una hipertrofia ventricular izquierda concéntrica.[10] La afectación cerebrovascular, que puede conducir a episodios transitorios de isquemia e ictus, aparece a los 40 años de edad por término medio aproximadamente en el 25% de los pacientes.

Las mujeres portadoras de este trastorno ligado al cromosoma X tienden a presentar síntomas más variables, de menor gravedad y de aparición más tardía. Las mujeres afectadas pueden no presentar proteinuria, incluso aunque existan importantes anomalías renales, y prácticamente en el 40% de ellas la forma de presentación inicial son los accidentes cerebrovasculares. Aunque los angioqueratomas no son típicos en las mujeres afectadas, la mitad de ellas presentan hipohidrosis e intolerancia al calor. En general, la miocardiopatía aparece en las mujeres afectadas 10 años más tarde que en los hombres, y puede constituir la única manifestación de la enfermedad de Fabry.

DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Fabry debe considerarse en los pacientes con angioqueratomas, acroparestesias y lesiones corneales, así como en los pacientes con accidentes cerebrovasculares, miocardiopatías o nefropatías idiopáticas (v. tabla 208-3). Los hombres y mujeres con hipertrofia ventricular izquierda no explicable de otra manera, o con antecedentes familiares de trastornos renales, cardiovasculares, cerebrovasculares o cutáneos, deben ser sometidos a un cribado para descartar la presencia de enfermedad de Fabry. Los angioqueratomas deben diferenciarse de la enfermedad de Fordyce, los angioqueratomas benignos del escroto y el angioqueratoma circunscrito. Los angioqueratomas también pueden observarse en otros trastornos lisosómicos, como la manosidosis, la fucosidosis, la sialidosis y el déficit de β-galactosidasa y β-hexosaminidasa. Las anomalías de la córnea son parecidas a las que origina el uso de cloroquina o amiodarona; la exposición a polvo de silicio puede dar lugar a hallazgos renales parecidos.

El diagnóstico de presunción puede confirmarse por la baja actividad de la α-galactosidasa en los leucocitos de sangre periférica o en los cultivos de fibroblastos cutáneos. Los niveles inferiores al 20% de los valores normales se consideran diagnósticos y los niveles cercanos al 35% de los valores normales deben considerarse sospechosos. Hay técnicas disponibles para detectar la mutación de *GLA*, lo que es esencial para confirmar casos con presentaciones atípicas en hombres y en mujeres heterocigotas, ya que la inactivación aleatoria del cromosoma X puede provocar reducciones muy ligeras o incluso inexistentes de la actividad enzimática normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento sintomático de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry debe seguir las recomendaciones del tratamiento médico estándar. Deben administrarse fármacos antiagregantes plaquetarios, como el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico o el dipiridamol de acción prolongada para prevenir los accidentes cerebrovasculares. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina resultan adecuados para tratar la hipertensión y conservar la función renal. El trasplante renal resulta eficaz en los pacientes con nefropatía terminal. El dolor neuropático puede tratarse con dosis relativamente bajas de fármacos antiepilépticos, antidepresivos, anestésicos tópicos o analgésicos. No se deben administrar fármacos antiinflamatorios no esteroideos, debido a su potencial nefrotoxicidad.

Desde 2001 se dispone de una terapia de reemplazo enzimático, y en los ensayos clínicos se han observado ligeras mejorías en el curso de la enfermedad.[A1] Aunque no se han publicado recomendaciones específicas, existe un acuerdo general en que esta modalidad de tratamiento es adecuada para hombres con la forma clásica de la enfermedad, mujeres sintomáticas y hombres con formas atípicas de la enfermedad (v. tabla 208-4).[11]

OTRAS ENFERMEDADES LISOSÓMICAS EN ADULTOS

La *leucodistrofia metacromática,* o déficit de arilsulfatasa A, da lugar a la acumulación de sulfátidos en el sistema nervioso central y el periférico, lo que produce desmielinización de los axones y los nervios periféricos. Tiene diversas manifestaciones y se divide en una variante infantil y otra del adulto. En ambos casos se observan alteraciones de la marcha y regresión cognitiva. La forma del adulto se asocia con alteraciones conductuales y demencia, que a menudo se diagnostica erróneamente como psicosis. La leucodistrofia metacromática es una causa subyacente reconocida de enfermedades psiquiátricas en los adultos, y entre las características más importantes se encuentran las alucinaciones auditivas, los delirios extraños, los cambios conductuales, los cambios de personalidad, la desinhibición y la desorganización en las tareas cotidianas y las posturas catatónicas. El diagnóstico de estos pacientes puede ser especialmente complicado. A medida que la enfermedad progresa pueden aparecer otros signos neurológicos, como la disartria y la espasticidad. El diagnóstico se realiza inicialmente por la demostración de la menor actividad de la arilsulfatasa A. Sin embargo, como pueden existir seudodeficiencias, el diagnóstico debe confirmarse mediante técnicas moleculares o la demostración de la excreción de sulfátidos en la orina.

La *enfermedad de Tay-Sachs,* causada por el déficit de β-hexosaminidasa A, se caracteriza por la acumulación excesiva en las neuronas del ganglиósido GM_2 derivado de ácidos grasos. Existen tres variantes clínicas, basadas en la edad de comienzo: tipo 1, infantil aguda; tipo 2, subaguda (2-18 años), y tipo 3, de comienzo tardío. Las principales características de la enfermedad son las alteraciones neurológicas y el deterioro cognitivo, así como la ceguera, la mancha rojo cereza macular y la sordera. En los pacientes con gangliosidosis GM_2 de comienzo tardío, las alteraciones psiquiátricas pueden manifestarse años antes de la aparición de los hallazgos motores. Las alteraciones psiquiátricas más frecuentes son la psicosis aguda, la manía y la depresión sin psicosis. Pueden presentarse cuadros de psicosis progresiva recurrente, consistente con esquizofrenia-hebefrenia, o cuadros de depresión mayor seguidos de características psicóticas. La disartria y la pérdida progresiva del habla también son frecuentes. La enfermedad se diagnostica midiendo la actividad de la isoenzima β-hexosaminidasa B. En las mujeres embarazadas o en las que toman anticonceptivos orales, la prueba debe realizarse únicamente en los leucocitos.

La *enfermedad de Niemann-Pick* de tipo C cursa con un espectro de características que varían desde un fenotipo neonatal fatal rápidamente progresivo a una evolución neurodegenerativa crónica de comienzo en la edad adulta. La ataxia progresiva, la oftalmoplejía supranuclear vertical, la distonía y la demencia son variables. Con frecuencia existe hepatoesplenomegalia. La enfermedad se debe al transporte celular defectuoso del colesterol exógeno, lo que produce la acumulación lisosómica de colesterol no esterificado y se ha asociado a mutaciones en los genes *NPC1* (95% de los casos) y *NPC2* (5% de los casos). El diagnóstico se realiza demostrando la esterificación defectuosa del colesterol en fibroblastos cultivados, denominada prueba de tinción con filipina, o mediante pruebas de genética molecular para mutaciones. Los glucoesfingolípidos y el colesterol se acumulan en diferentes tejidos, como el hígado, el bazo, la médula ósea y el cerebro. En los adultos se observan manifestaciones psiquiátricas consistentes en psicosis aguda, delirios paranoides, o esquizofrenia con delirios, alucinaciones, conducta desorganizada y agresividad. Se han llevado a cabo ensayos clínicos en los que se ha demostrado que el miglustat (*N*-butildesoxinojirimicina) estabiliza los principales hallazgos neurológicos, pero no los previene ni los revierte.[12] La utilización de este tratamiento debe estar previamente acordada por el equipo médico, los familiares y los cuidadores del individuo afectado.

La *aspartilglucosaminuria,* una enfermedad más frecuente en Finlandia que en ninguna otra parte del mundo, se trata de un trastorno autosómico recesivo de la degradación de las glucoproteínas, caracterizado por un retraso lento o progresivo del desarrollo psicomotor. El retraso del habla y los defectos motores a menudo se ven acompañados por infecciones repetidas de las vías respiratorias altas. Los pacientes típicamente logran el desarrollo de un niño de 5-6 años alrededor de la pubertad. Posteriormente pueden sufrir un deterioro progresivo que resulta en las alteraciones cognitivas profundas observadas en la vida adulta. Las características tales como los rasgos faciales toscos, la calota gruesa y la osteoporosis se deben a la transformación leve del tejido conjuntivo. Alrededor del 20% de los pacientes sufren convulsiones durante las etapas avanzadas de la enfermedad, que se deben principalmente a alteraciones en la diferenciación entre la materia blanca y la materia gris y la mielinización retardada. El diagnóstico se realiza por la detección de concentraciones elevadas de oligosacáridos en la orina y la actividad deficitaria de la aspartilglucosaminidasa en los leucocitos.

La *lipofuscinosis ceroide neuronal* se divide en cuatro grupos principales –infantil, infantil tardía clásica, juvenil y del adulto– que reflejan la edad de comienzo de los síntomas y la aparición de material almacenado en la microscopia electrónica. Aunque generalmente se hereda de manera autosómica recesiva, el tipo adulto puede heredarse como un alelo dominante. Estas enfermedades se caracterizan clínicamente por alteraciones visuales que terminan en la ceguera, alteraciones de la marcha, convulsiones, demencia y muerte precoz. Se trata de un grupo de enfermedades neurodegenerativas hereditarias, progresivas, genéticamente heterogéneas, con comienzo variable de manifestaciones clínicas. Hasta el momento se han identificado aproximadamente 160 mutaciones causantes de lipofuscinosis ceroide neuronal en ocho genes humanos, lo que complica el análisis genético. Los síntomas se deben a déficits de la palmitoil-proteína tioesterasa 1 y de la tripeptidilpeptidasa 1. El diagnóstico se basa en la detección de la disminución de la actividad enzimática y en pruebas genéticas moleculares, y en algunos casos en los hallazgos clínicos y en la microscopia electrónica de los tejidos biopsiados. En el cerebro y en otros tejidos se observa una acumulación de lipopigmentos ceroides autofluorescentes. Los pacientes adultos pueden presentar alteraciones conductuales y deterioro cognitivo y los rasgos parkinsonianos pueden ser prominentes.

La *enfermedad de Pompe* se aborda en los capítulos 207 y 421.

Las *mucopolisacaridosis* (MPS) son un grupo de enfermedades que resultan de la degradación defectuosa de los glucosaminoglucanos. Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades por almacenamiento, progresivas, crónicas, varían de un tipo a otro. Entre los hallazgos se encuentran los rasgos faciales toscos, la disostosis múltiple, las organomegalias y las manifestaciones neurológicas con regresión. La herencia de todos los tipos es autosómica recesiva, excepto la MPS II/Hunter, que está ligada al cromosoma X. Las mucopolisacaridosis típicamente eran consideradas enfermedades pediátricas, pero con la aparición del tratamiento enzimático sustitutivo y el reconocimiento de las formas más leves más pacientes están alcanzando la vida adulta. Clásicamente los pacientes con MPS de tipo IS/Scheie, II/Hunter, III/Sanfilippo, IV/Morquio y VI/Maroteaux-Lamy pueden gozar de una esperanza de vida pasados los años pediátricos. Los pacientes con MPS de tipo IS pueden presentar talla normal o baja, inteligencia normal, enfermedad articular degenerativa, opacidades corneales y lesiones valvulares cardíacas. Los pacientes con MPS II/Hunter comparten los síntomas de la MPS I/Hurler, excepto porque la afectación de la vía respiratoria puede ser más importante en los pacientes con síndrome de Hunter y las córneas son transparentes. Los pacientes con MPS III/Sanfilippo presentan principalmente manifestaciones del sistema nervioso central con afectación somática leve. La alteración del habla es progresiva y aparecen trastornos del sueño y conductuales graves. En etapas más avanzadas presentan pérdida de las habilidades y deterioro inexorable que conduce a un estado vegetativo y a la muerte en la tercera década. Los pacientes con MPS IV presentan displasia esquelética grave con inteligencia normal en el tipo A y una evolución degenerativa en el tipo B. Se dispone de terapias de reemplazo enzimático para la MPS IS, la MPS II, y la MPS IV, y en la actualidad se están desarrollando terapias de este tipo para otras formas de la enfermedad. El tratamiento médico es específico del tipo. En general, se debe prestar atención a la afectación de la vía respiratoria debida a la acumulación progresiva en las partes blandas de las vías respiratorias superiores y a la necesidad de optimizar la función y la movilidad articular mediante terapia física. Los pacientes con MPS I, II y VI deben ser controlados para descartar el desarrollo de mielopatía cervical debido al engrosamiento dural, que puede dar lugar a la pérdida de resistencia antes de que la parálisis ascendente se haga aparente.[13]

La *cistinosis* es una enfermedad por almacenamiento lisosómico con tres fenotipos clínicos: la forma más frecuente, infantil o nefropática; la forma intermedia o de comienzo en la juventud, y una forma benigna que se observa típicamente en los adultos, y que afecta principalmente a los ojos. La acumulación lisosómica de cistina se debe a mutaciones en el gen *CTNS,* que codifica la cistinosina, una proteína transportadora lisosómica. Los pacientes con la forma nefropática presentan acumulación de cistina en los lisosomas, lo que produce una afectación sistémica multiorgánica, que puede cursar con nefropatía progresiva, cristales corneales y efectos sobre la

booksmedicos.org

glándula tiroides, las gónadas, el páncreas, el músculo y el sistema nervioso central. La forma del adulto cursa únicamente con cristales corneales. El tratamiento es de sostén y debe incluir la cisteamina, que es un fármaco que se administra por vía oral y disminuye la acumulación de cistina.[14] Los colirios a base de clorhidrato de cisteamina disuelven los cristales de la córnea y alivian la fotofobia.

Bibliografía de grado A

A1. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD006663.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

209 HOMOCISTINURIA E HIPERHOMOCISTEINEMIA

MANUEL SCHIFF Y HENK BLOM

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La homocisteína es un aminoácido no proteico que desempeña un papel metabólico esencial al enlazar las vías de transulfuración y remetilación del metabolismo de la metionina. Existen muchas enfermedades que cursan con concentraciones elevadas de homocisteína y cuyas manifestaciones clínicas son muy variadas. En condiciones normales, la concentración plasmática de homocisteína total (tHcy) es inferior a 15 µM. No obstante, la concentración umbral a partir de la cual se debe sospechar la existencia de un trastorno relacionado con el metabolismo de la homocisteína y que es indicativo de la necesidad de iniciar un tratamiento específico es de alrededor de 50 µM.

La homocistinuria y la hiperhomocisteinemia se presentan fundamentalmente en enfermedades del metabolismo de la homocisteína de transmisión hereditaria, pero también pueden ser señal de déficits nutricionales adquiridos de cobalamina (Cbl, vitamina B_{12}) o de folato. Las concentraciones plasmáticas muy elevadas de homocisteína acompañadas de homocistinuria son propias de enfermedades hereditarias poco frecuentes que se transmiten con carácter autosómico recesivo y que se asocian a anomalías vasculares, neurológicas, oculares y óseas. En el 5 al 7% de la población general se observan elevaciones de menor magnitud de la concentración plasmática de homocisteína, sin homocistinuria; aunque estos individuos con hiperhomocisteinemia están libres del estigma de la homocistinuria, presentan un riesgo elevado de enfermedades cardíacas ateroescleróticas (cap. 52) y de tromboembolia venosa (cap. 176).

Los trastornos hereditarios del metabolismo de la homocisteína (figs. 209-1 y 209-2) comprenden los *trastornos de la vía de la transulfuración* (u homocistinuria clásica), con déficit de cistationina β-sintetasa (CBS), y los *trastornos de la remetilación* de la homocisteína, que da lugar a metionina. Entre estos últimos se encuentran el déficit de 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), los trastornos hereditarios de la absorción, transporte y metabolismo intracelular de la cobalamina, y la malabsorción congénita de folato, un trastorno extremadamente raro. Entre los defectos de la remetilación intracelular se encuentran varios trastornos que tienen en común una síntesis defectuosa de metionina: el déficit de MTHFR impide la síntesis de metiltetrahidrofolato; los defectos de la liberación lisosómica de cobalamina (CblF y CblJ) y de la reducción y transporte citosólicos de hidroxicobalamina (CblC y CblD) imposibilitan la síntesis tanto de metilcobalamina como de adenosilcobalamina, y los déficits aislados de metionina sintetasa (CblE y CblG) van asociados a una síntesis defectuosa de metilcobalamina, así como a la variante CblD-Hcy.

En el déficit de CBS, además de grandes elevaciones de la concentración plasmática de tHcy se observa también un aumento de la concentración de metionina en plasma. Por el contrario, en los defectos de la remetilación, el aumento de tHcy va acompañado de concentraciones bajas (o casi normales) de metionina en plasma, debido a una deficiente conversión (remetilación) de homocisteína en metionina. Entre los trastornos más frecuentes de la remetilación se encuentran el defecto de procesamiento de cobalamina (CblC; el trastorno hereditario más frecuente del metabolismo intracelular de la cobalamina) y el déficit de MTHFR, aunque, si se consideran en términos absolutos, estos trastornos pueden considerarse raros. Por ello, en este capítulo se presta especial atención al déficit de CBS, al defecto CblC y al déficit de MTHFR.

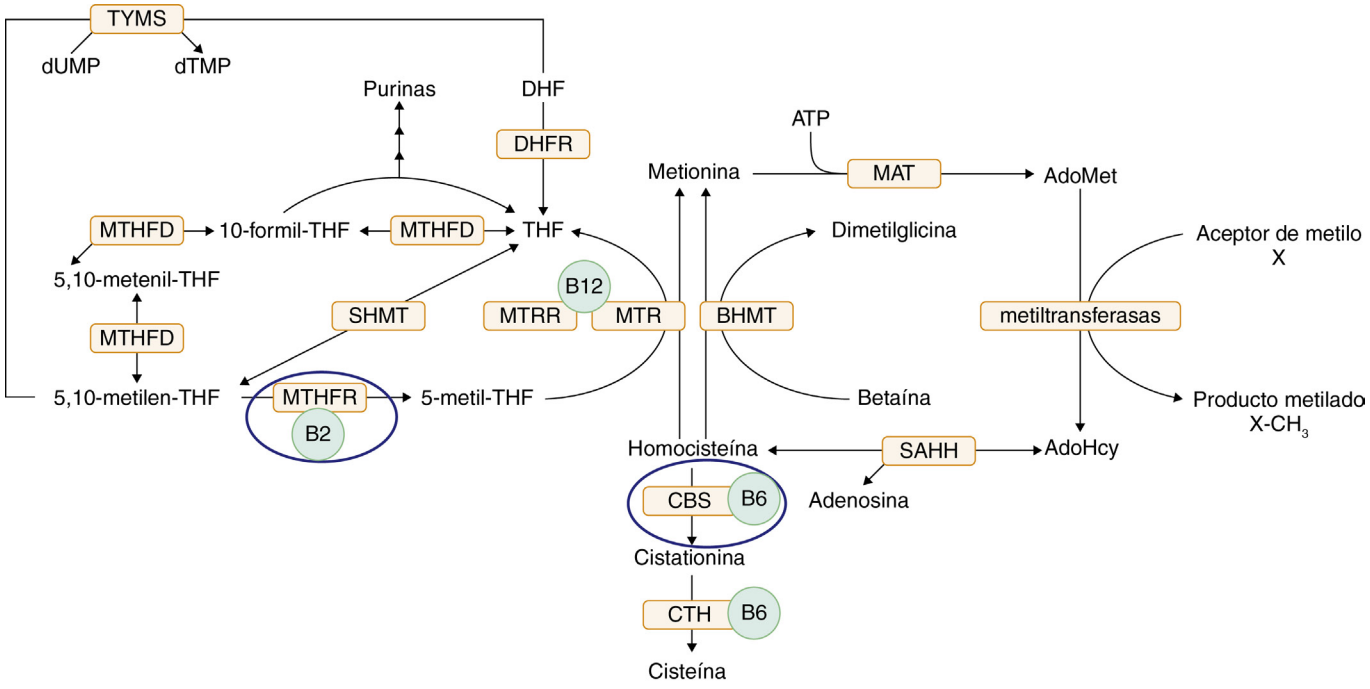

FIGURA 209-1. Metabolismo de la homocisteína y ciclo del folato. Los dos trastornos que conducen a una acumulación de homocisteína (CBS y MTHFR) se muestran rodeados por un círculo. AdoHcy = *S*-adenosilhomocisteína; AdoMet = *S*-adenosilmetionina; ATP = trifosfato de adenosina; BHMT = betaína-homocisteína metiltransferasa; CBS = cistationina β-sintetasa; CTH = cistationina γ-liasa; DHF = dihidrofolato; DHFR = dihidrofolato reductasa; dTMP = monofosfato de desoxitimidina; dUMP = monofosfato de desoxiuridina; MAT = metionina adenosiltransferasa; MTHFD = metilentetrahidrofolato deshidrogenasa/metilentetrahidrofolato ciclohidrolasa/formiltetrahidrofolato sintetasa; MTHFR = metilentetrahidrofolato reductasa; MTR = metionina sintetasa; MTRR = metionina sintetasa reductasa; SAHH = *S*-adenosilhomocisteína hidrolasa; SHMT = serina hidroximetiltransferasa; THF = tetrahidrofolato; TYMS = timidilato sintetasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

glándula tiroides, las gónadas, el páncreas, el músculo y el sistema nervioso central. La forma del adulto cursa únicamente con cristales corneales. El tratamiento es de sostén y debe incluir la cisteamina, que es un fármaco que se administra por vía oral y disminuye la acumulación de cistina.[14] Los colirios a base de clorhidrato de cisteamina disuelven los cristales de la córnea y alivian la fotofobia.

Bibliografía de grado A

A1. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD006663.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

209 HOMOCISTINURIA E HIPERHOMOCISTEINEMIA

MANUEL SCHIFF Y HENK BLOM

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La homocisteína es un aminoácido no proteico que desempeña un papel metabólico esencial al enlazar las vías de transulfuración y remetilación del metabolismo de la metionina. Existen muchas enfermedades que cursan con concentraciones elevadas de homocisteína y cuyas manifestaciones clínicas son muy variadas. En condiciones normales, la concentración plasmática de homocisteína total (tHcy) es inferior a 15 µM. No obstante, la concentración umbral a partir de la cual se debe sospechar la existencia de un trastorno relacionado con el metabolismo de la homocisteína y que es indicativo de la necesidad de iniciar un tratamiento específico es de alrededor de 50 µM.

La homocistinuria y la hiperhomocisteinemia se presentan fundamentalmente en enfermedades del metabolismo de la homocisteína de transmisión hereditaria, pero también pueden ser señal de déficits nutricionales adquiridos de cobalamina (Cbl, vitamina B_{12}) o de folato. Las concentraciones plasmáticas muy elevadas de homocisteína acompañadas de homocistinuria son propias de enfermedades hereditarias poco frecuentes que se transmiten con carácter autosómico recesivo y que se asocian a anomalías vasculares, neurológicas, oculares y óseas. En el 5 al 7% de la población general se observan elevaciones de menor magnitud de la concentración plasmática de homocisteína, sin homocistinuria; aunque estos individuos con hiperhomocisteinemia están libres del estigma de la homocistinuria, presentan un riesgo elevado de enfermedades cardíacas ateroescleróticas (cap. 52) y de tromboembolia venosa (cap. 176).

Los trastornos hereditarios del metabolismo de la homocisteína (figs. 209-1 y 209-2) comprenden los *trastornos de la vía de la transulfuración* (u homocistinuria clásica), con déficit de cistationina β-sintetasa (CBS), y los *trastornos de la remetilación* de la homocisteína, que da lugar a metionina. Entre estos últimos se encuentran el déficit de 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), los trastornos hereditarios de la absorción, transporte y metabolismo intracelular de la cobalamina, y la malabsorción congénita de folato, un trastorno extremadamente raro. Entre los defectos de la remetilación intracelular se encuentran varios trastornos que tienen en común una síntesis defectuosa de metionina: el déficit de MTHFR impide la síntesis de metiltetrahidrofolato; los defectos de la liberación lisosómica de cobalamina (CblF y CblJ) y de la reducción y transporte citosólicos de hidroxicobalamina (CblC y CblD) imposibilitan la síntesis tanto de metilcobalamina como de adenosilcobalamina, y los déficits aislados de metionina sintetasa (CblE y CblG) van asociados a una síntesis defectuosa de metilcobalamina, así como a la variante CblD-Hcy.

En el déficit de CBS, además de grandes elevaciones de la concentración plasmática de tHcy se observa también un aumento de la concentración de metionina en plasma. Por el contrario, en los defectos de la remetilación, el aumento de tHcy va acompañado de concentraciones bajas (o casi normales) de metionina en plasma, debido a una deficiente conversión (remetilación) de homocisteína en metionina. Entre los trastornos más frecuentes de la remetilación se encuentran el defecto de procesamiento de cobalamina (CblC; el trastorno hereditario más frecuente del metabolismo intracelular de la cobalamina) y el déficit de MTHFR, aunque, si se consideran en términos absolutos, estos trastornos pueden considerarse raros. Por ello, en este capítulo se presta especial atención al déficit de CBS, al defecto CblC y al déficit de MTHFR.

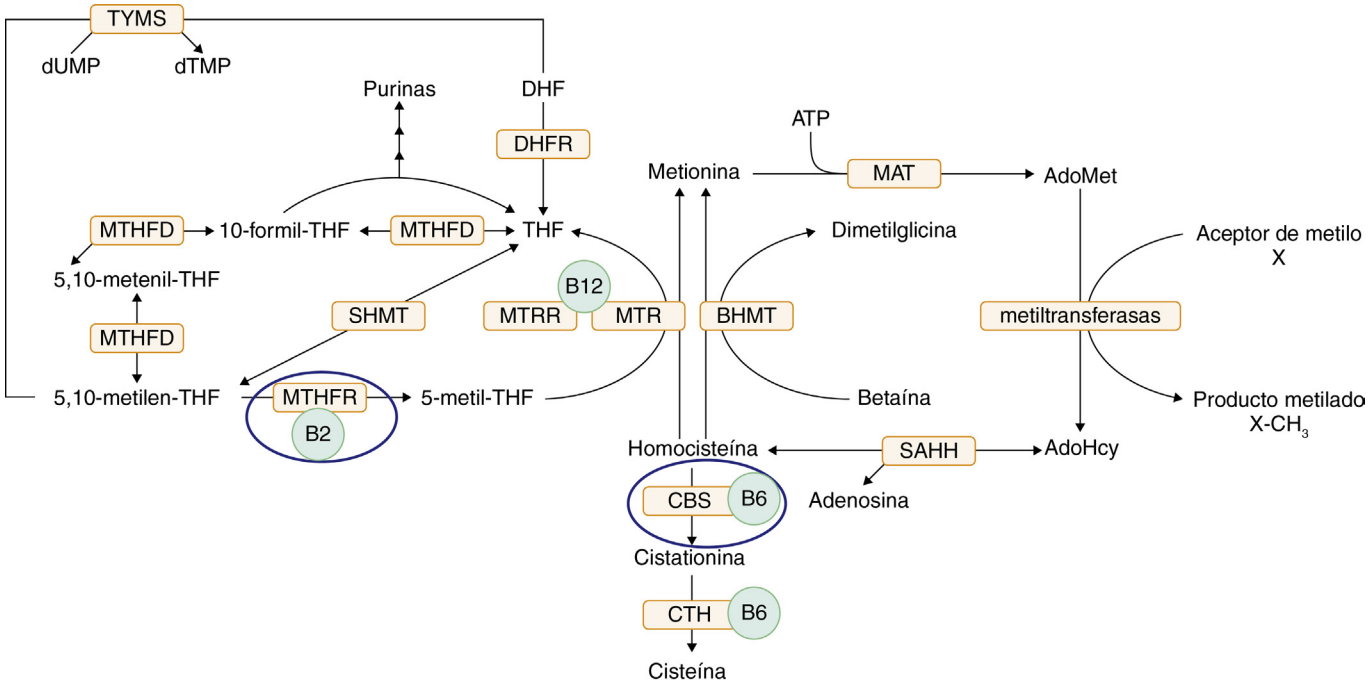

FIGURA 209-1. Metabolismo de la homocisteína y ciclo del folato. Los dos trastornos que conducen a una acumulación de homocisteína (CBS y MTHFR) se muestran rodeados por un círculo. AdoHcy = *S*-adenosilhomocisteína; AdoMet = *S*-adenosilmetionina; ATP = trifosfato de adenosina; BHMT = betaína-homocisteína metiltransferasa; CBS = cistationina β-sintetasa; CTH = cistationina γ-liasa; DHF = dihidrofolato; DHFR = dihidrofolato reductasa; dTMP = monofosfato de desoxitimidina; dUMP = monofosfato de desoxiuridina; MAT = metionina adenosiltransferasa; MTHFD = metilentetrahidrofolato deshidrogenasa/metilentetrahidrofolato ciclohidrolasa/formiltetrahidrofolato sintetasa; MTHFR = metilentetrahidrofolato reductasa; MTR = metionina sintetasa; MTRR = metionina sintetasa reductasa; SAHH = *S*-adenosilhomocisteína hidrolasa; SHMT = serina hidroximetiltransferasa; THF = tetrahidrofolato; TYMS = timidilato sintetasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

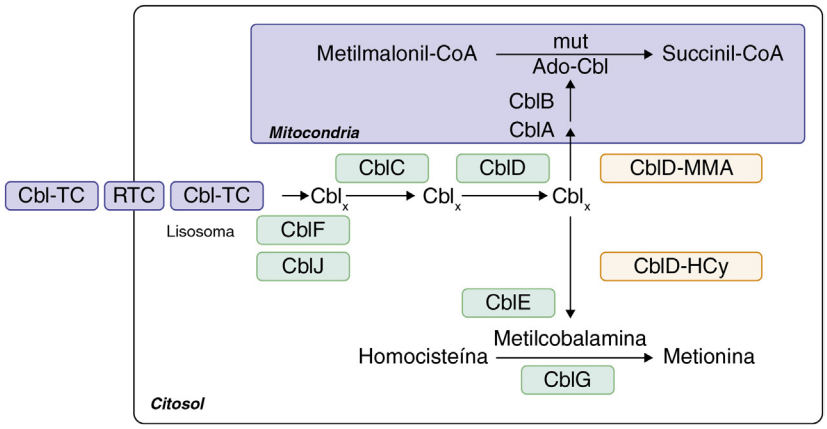

FIGURA 209-2. Vía del metabolismo intracelular de la cobalamina y sus defectos. Hasta la fecha se han descrito 10 grupos de complementación de defectos en la vía primaria de la cobalamina. Una vez que se une al receptor de transcobalamina (RTC), la cobalamina unida a la TC penetra en la célula mediante endocitosis mediada por lisosomas y es liberada mediante proteólisis. La exportación desde el lisosoma hasta el citoplasma es defectuosa en pacientes con los defectos CblF y CblJ, este último descrito recientemente. Las transformaciones citosólicas que siguen a la liberación lisosómica vienen definidas por los grupos de complementación CblC y CblD. No se sabe con certeza la forma exacta en que se encuentra la cobalamina en esta fase (como indica la abreviatura Cbl$_x$). En el citosol, la cobalamina experimenta un proceso de metilación reductora catalizado por la enzima metionina sintetasa reductasa (CblE), que da lugar a metilcobalamina, el cofactor de metionina sintetasa (CblG). Antes de ser transportada al interior de las mitocondrias, la cobalamina es transformada por la cobalamina adenosiltransferasa (CblB) en adenosilcobalamina (Ado-Cbl), el cofactor de la metilmalonil-coenzima A (CoA) mutasa (mut). El defecto CblD puede originar aciduria metilmalónica aislada (grupo de complementación CblD-MMA), homocistinuria aislada (CblD-Hcy) o ambas (CblD). En todos estos trastornos con remetilación defectuosa (déficit de TC y receptor de TC, y defectos CblF, CblJ, CblC, CblD, CblD-Hcy, CblE y CblG) se acumula homocisteína debido a disfunciones en la síntesis de metionina.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia e incidencia

Se ha publicado que la prevalencia mundial del déficit de CBS es de 1 por cada 344.000. En los programas de cribado neonatal, la estimación de incidencia mínima ha oscilado entre 1 por cada 60.000 y 1 por cada 300.000 nacidos vivos, dependiendo de la población y del método de cribado. La estimación de la incidencia en Europa es de alrededor de 1 por cada 40.000, lo que corresponde a una proporción de portadores (heterocigotos) de alrededor del 1%, pero los estudios de cribado en que se investigan mutaciones conocidas indican que la prevalencia puede ser de más del doble. En algunos estudios llevados a cabo en países de Oriente Medio se han observado incidencias hasta de 1 por cada 1.800. La incidencia de los defectos graves de la remetilación de la homocisteína es probablemente inferior a 1 por cada 500.000 nacidos vivos.

BIOPATOLOGÍA

La homocisteína que se acumula (tanto en el déficit de CBS como en los defectos de la remetilación) es tóxica para diversos sistemas orgánicos. Ejerce sus efectos directa o indirectamente, tras su conversión en *S*-adenosilhomocisteína (v. fig. 209-1), que en principio puede inhibir muchas metiltransferasas esenciales. La toxicidad celular directa de la homocisteína da lugar a lesiones endoteliales y a muerte neuronal. Los efectos de la homocisteína sobre el endotelio vascular predisponen a la trombosis, que puede aparecer a cualquier edad y afectar a arterias o venas de cualquier tamaño. En el déficit de CBS, en concreto, la acumulación de homocisteína o el déficit de cisteína inducen modificaciones en las proteínas del tejido conjuntivo, lo que puede ser la causa de las manifestaciones óseas y oculares. Probablemente estos efectos guardan relación con la fibrilina, un constituyente de la matriz del periostio y el pericondrio, el componente principal de las fibras zonulares del cristalino, y una proteína con un contenido extraordinariamente elevado de cisteína. La estructura de la fibrilina se ve afectada por el enlace entre homocisteína y cisteína; en consecuencia, algunas características clínicas de la homocistinuria coinciden con las de las mutaciones del gen de la fibrilina (síndrome de Marfan; cap. 260).

Los defectos de la remetilación (CblC y MTHFR) no dan solamente lugar a grandes elevaciones de la concentración de homocisteína, sino también a una escasez de la metionina necesaria para la síntesis proteica y la producción de *S*-adenosilmetionina. Debido a esto último se reduce aún más la capacidad celular de metilación, además de acumularse *S*-adenosilhomocisteína, especialmente en el sistema nervioso central. El defecto CblC es un error congénito del metabolismo intracelular de la cobalamina debido a un defecto de la proteína de la aciduria metilmalónica y la homocistinuria de tipo C *(AMMHCC)*. Después de una ingestión, absorción intestinal, transporte sanguíneo y captación celular normales de la cobalamina, esta se une en el citosol a la AMMHCC. Se ha demostrado que esta proteína cataliza la desalquilación de alquilcobalaminas como la adenosilcobalamina y la metilcobalamina, así como la escisión del grupo cianuro de la cianocobalamina.[1] En ausencia de una AMMHCC normal no son funcionales la metilcobalamina (cofactor de la metionina sintetasa) ni la adenosilcobalamina (cofactor de la metilmalonil-CoA mutasa), lo que conduce a un funcionamiento incorrecto de la metionina sintetasa (defectos de remetilación) y de la metilmalonil-CoA mutasa (acumulación de ácido metilmalónico), respectivamente (v. fig. 209-2). En el déficit de MTHFR no se puede producir 5-metiltetrahidrofolato (5-metil-THF), donador de grupos metilo, lo que altera de forma secundaria el funcionamiento de la metionina sintetasa y la remetilación subsiguiente (v. fig. 209-2). Los efectos patógenos del déficit de MTHFR son atribuibles a la toxicidad de la homocisteína unida a la carencia celular de metionina. No obstante, el mecanismo fisiopatológico de otro defecto de la remetilación, el defecto CblC, no se comprende bien todavía. Es posible que en este caso la acumulación de ácido metilmalónico desempeñe también algún papel.

Todos estos defectos genéticos que cursan con homocistinuria se transmiten con carácter autosómico recesivo. En la tabla 209-1 se muestra un resumen de ellos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

DÉFICIT DE CISTATIONINA β-SINTETASA. En el momento del nacimiento y tras un embarazo y parto sin incidentes, los individuos afectados son normales. En caso de no ser tratados, van desarrollando paulatinamente los síntomas clínicos

TABLA 209-1 DEFECTOS GENÉTICOS ASOCIADOS A HOMOCISTINURIA

DEFECTO FUNCIONAL	DENOMINACIÓN COMÚN	DEFECTO ENZIMÁTICO	GEN	LOCUS CROMOSÓMICO
Transulfuración	Homocistinuria «clásica»	Cistationina β-sintetasa	*CBS*	21q22.3
Remetilación	Homocistinuria dependiente de folato	Metilentetrahidrofolato reductasa	*MTHFR*	1p36.3
	CblE	Metiltransferasa reductasa	*MTRR*	5p15.2-p15.3
	CblG	Metionina sintetasa	*MTR*	1q43
Transporte de cobalamina	TC-II	Transcobalamina	*TCN2*	22q11.2-qter
	CblF	Vitamina B_{12} lisosómica translocasa	*LMBRD1*	6q13
Procesamiento de la cobalamina	CblC	¿Chaperona de la cobalamina intracelular?	*MMACHC*	1p34.1
	CblD	¿Cobalamina reductasa?	*MMADHC*	2q23.2
	CblJ	¿Procesamiento de la cobalamina?	*ABCD4*	14q24.3

booksmedicos.org

característicos del déficit de CBS,[2] que afectan fundamentalmente a cuatro sistemas orgánicos.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. Los retrasos mental y del desarrollo afectan aproximadamente al 60% de los pacientes, con grados diversos de gravedad. También se han descrito convulsiones, anomalías electroencefalográficas y alteraciones psiquiátricas aproximadamente en la mitad de los casos. Los signos neurológicos focales pueden ser consecuencia de accidentes cerebrovasculares.

OJOS. La luxación del cristalino (lente ectópica), la miopía y el glaucoma son complicaciones frecuentes, graves y características. También se pueden producir desprendimiento y degeneración de la retina, atrofia óptica y cataratas. La luxación del cristalino suele ir precedida de miopía. Generalmente se detecta en la mayoría de los pacientes no tratados entre los 5 y los 10 años de edad, y en prácticamente todos los pacientes no tratados antes de los 40 años. Suele ser un elemento clave para el diagnóstico tanto en niños como en adultos. La luxación es generalmente hacia abajo, al contrario que en el síndrome de Marfan, en que suele ser hacia arriba. Una vez que se ha producido la luxación puede aparecer un temblor característico del iris (iridodonesis) tras el movimiento de los ojos o la cabeza.

ESQUELETO. Prácticamente en todos los casos se detecta osteoporosis, al menos después de la infancia. Entre sus consecuencias frecuentes se encuentran la escoliosis y la propensión a las fracturas patológicas y al aplastamiento vertebral. Los pacientes con homocistinuria tienden a ser altos, con adelgazamiento y elongación (dolicostenomelia) de los huesos largos al llegar la pubertad, metáfisis y epífisis de mayor tamaño de lo normal (especialmente en las rodillas), y aracnodactilia aproximadamente en la mitad de los pacientes. Otras deformaciones óseas son la rodilla valga, el pie cavo y el tórax en quilla o excavado. El movimiento articular restringido, especialmente en las extremidades, contrasta con la laxitud articular propia del síndrome de Marfan.

SISTEMA VASCULAR. Las complicaciones tromboembólicas pueden afectar a cualquier arteria o vena y constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad a todas las edades. Debido a la muy baja prevalencia de ateroesclerosis y trombosis en niños y adolescentes, las homocistinurias deben ser excluidas en estos pacientes en cualquier caso que se presente con enfermedad oclusiva arterial o venosa.

Se conocen dos variantes fenotípicas, la homocistinuria que responde a la vitamina B_6 y la que no lo hace. La homocistinuria respondedora suele ser de carácter más leve que la no respondedora.

Presentación clínica en la edad adulta

La expresión de los múltiples síntomas clínicos es extremadamente variable, y estos pueden manifestarse durante la infancia o la edad adulta, a veces a partir de los 60 años. Los pacientes suelen ser altos y delgados, con hábito marfanoide, y suelen ser propensos a la osteoporosis. La principal manifestación aguda en la edad adulta es la enfermedad cardiovascular. Las enfermedades oclusivas arteriales o venosas aisladas pueden aparecer en todas las formas de homocistinuria hereditaria y a cualquier edad. Las tromboembolias son la causa más importante de morbilidad y de muerte prematura. Los pacientes adultos también pueden presentarse con pérdida de dioptrías (capacidad de refracción) aislada, el síntoma más frecuente antes del diagnóstico.

El coeficiente intelectual (CI) de los individuos con homocistinuria no tratada es muy variable, y se han descrito casos con CI entre 10 y 138. En los individuos no tratados respondedores a la vitamina B_6, el CI medio es de 79 frente a 57 en los no respondedores. Los síntomas neuropsiquiátricos (como la esquizofrenia o los rasgos autistas) pueden presentarse aparentemente aislados, pero una anamnesis y una exploración clínica cuidadosas revelarán frecuentemente circunstancias asociadas, como hábito marfanoide, anomalías óseas y luxación de cristalino.

Trastornos de la remetilación: defecto CblC y déficit de MTHFR

Los signos clínicos de los defectos de la remetilación son fundamentalmente neurológicos. Los individuos en los que la enfermedad se manifiesta desde el momento del nacimiento o en las primeras fases de la vida padecen sufrimiento neurológico agudo. Durante la infancia, los pacientes muestran un retraso mental inespecífico asociado con frecuencia a microcefalia. En caso de no instaurarse un tratamiento adecuado, los pacientes con defectos de la remetilación pueden experimentar un deterioro neurológico rápidamente progresivo, que algunas veces conduce a la muerte. Los adolescentes y los adultos, tras un período de desarrollo normal o casi normal, sufren un rápido deterioro mental o psiquiátrico. Estos pacientes pueden presentar signos típicos de degeneración subaguda combinada de la médula espinal. Además, los adultos pueden permanecer asintomáticos o presentarse con accidentes cerebrovasculares aislados.

En el defecto CblC[3-5] se acumula 5-metil-THF debido al bloqueo de la metionina sintetasa (la «trampa» del 5-metil-THF), lo que provoca un déficit funcional de folato a nivel celular. Esto explica las manifestaciones hematológicas (médula ósea megaloblástica, con la consiguiente anemia macrocítica o pancitopenia), que no existen en el caso del déficit de MTHFR. En el defecto CblC se puede producir también un grave fallo multiorgánico, que en algunas ocasiones puede llegar a resultar fatal. Cursa con síndrome urémico hemolítico, miocardiopatía y neumonía intersticial, todo ello provocado por una misma entidad patológica (es decir, la microangiopatía trombótica). Además, muchas veces se observa una retinopatía con nistagmo muy peculiar y no bien comprendida.

Presentación clínica en la edad adulta

La enfermedad CblC que se presenta en la edad adulta es menos frecuente que la que aparece en la niñez, y se caracteriza por manifestaciones neuropsiquiátricas, como ataxia, alteraciones cognitivas y psicosis. También se puede desarrollar síndrome urémico hemolítico (incluso aislado).

En el déficit de MTHFR, la presentación neuropsiquiátrica es parecida, pero puede ser sutil. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos o sufrir accidentes cerebrovasculares arteriales aislados.

En ambos defectos de la remetilación, el trastorno neurológico se traduce en muchos signos parecidos a los observados en las fases tardías de la enfermedad infantil. Inicialmente, estos pacientes presentan un desarrollo normal o casi normal, y una de las características más sorprendentes es la rapidez del deterioro mental que se produce en la segunda década de vida, que va acompañado de episodios de letargo inexplicable y de un trastorno cerebral, mielopático y neuropático progresivo que da lugar a diversas manifestaciones neurofisiológicas.

En ambos grupos de homocistinurias hereditarias se pueden presentar a cualquier edad y de forma aislada complicaciones oclusivas arteriales o venosas. Debido a la muy baja prevalencia de ateroesclerosis y trombosis en niños y adolescentes, las homocistinurias deben ser excluidas siempre que un paciente de esta edad se presente con estas manifestaciones clínicas.

DIAGNÓSTICO

Siempre que exista sospecha clínica de homocistinuria se debe determinar la concentración plasmática de tHcy. Si la concentración de tHcy (valores de referencia, 5-15 µM) es mayor de 50 µM, se han de realizar análisis de vitamina B_{12} y folato en suero y eritrocitos, de aminoácidos plasmáticos y de ácidos orgánicos urinarios (o de ácido metilmalónico en plasma). Si, por el contrario, la concentración de tHcy es inferior a 50 µM, la probabilidad de que exista homocistinuria es mínima. Una concentración plasmática de metionina alta o que se encuentre alrededor del límite superior de normalidad, unida a una baja concentración plasmática de cisteína, apunta a un déficit de CBS, mientras que una concentración baja de metionina o próxima al valor inferior del intervalo de referencia, junto con una tHcy elevada, son sugestivas de un defecto de remetilación. En el defecto CblC se observan anomalías hematológicas con maduración megaloblástica en la médula ósea junto con concentraciones sanguíneas normales de vitamina B_{12} y folato. En el diagnóstico diferencial de los defectos de la remetilación también hay que tener en cuenta los déficits nutricionales de vitamina B_{12} o folato, así como otras anomalías genéticas del metabolismo de la cobalamina y el folato.[6] Es preciso no olvidar que el déficit de CBS también puede originar un déficit secundario de vitamina B_{12} y folato, y que los defectos de la remetilación pueden acarrear un déficit secundario de folato. En el déficit de MTHFR, la concentración de folato (en eritrocitos o en plasma) suele ser baja. Para diferenciar entre los diversos tipos de homocistinuria suele ser suficiente llevar a cabo un hemograma, una extensión sanguínea (para buscar características morfológicas compatibles con los déficits de vitamina B_{12} o folato) y un análisis sanguíneo de vitaminas y de los marcadores bioquímicos propios de estos trastornos (tHcy, metionina y ácido metilmalónico) (tabla 209-2). El diagnóstico definitivo se puede confirmar mediante técnicas de biología molecular analizando la secuencia del gen implicado (v. tabla 209-1); si estos estudios moleculares no son concluyentes, se pueden llevar a cabo estudios funcionales en fibroblastos o linfocitos.

TRATAMIENTO

Tto

En 2016 se publicarán unas directrices generales para el tratamiento en la página web de la European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects (*http://www.e-hod.org*). Dada la rareza de estos trastornos, ninguno de los tratamientos sugeridos está basado en la evidencia.

Objetivos terapéuticos

El objetivo terapéutico principal es reducir la acumulación de tHcy y, en los trastornos de la remetilación, sortear el defecto metabólico, manteniendo de esa manera concentraciones normales de metionina y folato.[7] Esto debería corregir las anomalías hematológicas, garantizar un desarrollo neurológico normal y prevenir un deterioro neurológico en el futuro. Lo ideal sería que se normalizase la concentración plasmática de tHcy, pero en la práctica esto es difícil, si no imposible, de conseguir. No obstante, la experiencia con pacientes con déficit de CBS ha demostrado que el tratamiento puede prevenir acontecimientos tromboembólicos futuros incluso aunque la concentración de tHcy se mantenga muy

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 209-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS HOMOCISTINURIAS

	CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS			CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
CLASE	***tHcy***	***Met***	***MMA***	***Sistema***	***Signos***
Déficit de CBS	↑	↑	–	Ocular	Luxación del cristalino, miopía, glaucoma, atrofia óptica, desprendimiento de retina
				Óseo	Elongación y adelgazamiento de los huesos, aracnodactilia, rodilla valga, malformaciones torácicas, escoliosis
				Vascular	Tromboembolia (arterial o venosa)
				Nervioso	Retraso mental en casos no tratados, trombosis cerebrovasculares, convulsiones
					Enfermedades psiquiátricas, trastornos de la personalidad
Déficit de MTHFR	↑	↓	–	Ocular	Luxación del cristalino
				Vascular	Trombosis
				Nervioso	Variables: desde psiquiátricos hasta neurológicos graves
Transcobalamina	↑	–/↓	+	Hematológico	Pancitopenia de aparición precoz, macrocitosis
CblF, CblJ	↑	–/↓	+	Pansistémica	MMA, macrocitosis, estomatitis, defectos cardíacos congénitos
CblC, CblD	↑	↓	+	Hematológico	Pancitopenia
				Neuropsiquiátrico	
				Sistémico (CblC)	Síndrome urémico hemolítico
CblE, CblG	↑	↓	–	Vascular	Trombosis
				Hematológico	Pancitopenia
				Neurológico	

Cbl = cobalamina; CBS = cistationina β-sintetasa; Met = metionina plasmática; MMA = ácido metilmalónico (en orina o plasma); MTHFR = metilentetrahidrofolato reductasa; tHcy = homocisteína plasmática total.

por encima del límite de referencia superior. Por tanto, un objetivo razonable en muchos pacientes con déficit de CBS o con trastornos de la remetilación podría consistir en reducir la concentración de tHcy hasta valores entre 50 y 70 µM.

Tratamientos disponibles

Hasta la fecha, los trastornos de la remetilación se tratan mediante la administración de una combinación de vitamina B_{12}, vitamina B_9 (folato), vitamina B_6 (piridoxina), betaína y metionina, aunque las dosis y las vías de administración pueden variar según el tipo de defecto.

En el déficit de CBS se dispone de más experiencia, por lo que el tratamiento está más estandarizado. Consiste en: 1) incrementar la actividad residual de CBS mediante la administración de vitamina B_6 (en pacientes que responden a la misma); 2) aliviar la carga que ha de soportar la vía afectada y reemplazar los productos deficitarios mediante una dieta pobre en metionina, la limitación de la ingesta de proteínas naturales, la utilización de mezclas de aminoácidos y de alimentos especiales de bajo contenido proteico, y la administración de cistina suplementaria para aumentar la concentración de cisteína, y 3) aumentar la remetilación a metionina mediante la administración de folato, vitamina B_{12} y betaína para reducir la acumulación de tHcy.

Vitamina B_{12}

La vitamina B_{12} es el cofactor de la metionina sintetasa. En su forma natural, como hidroxicobalamina, es más eficaz que en su forma sintética, la cianocobalamina. Dependiendo de la concentración sérica de vitamina B_{12}, la hidroxicobalamina se puede administrar por vía oral (entre 1 mg/día y 1 mg/semana) a pacientes con déficit de CBS para prevenir el déficit de cobalamina.

En los trastornos de la remetilación, el tratamiento inicial consiste en la administración diaria de hidroxicobalamina por vía parenteral (1 mg/día). Si se confirma el déficit de MTHFR, se puede considerar la posibilidad de cambiar el tratamiento a hidroxicobalamina por vía oral (de 1 mg/día a 1 mg/semana) o incluso de interrumpirlo. Por el contrario, en el defecto CblC es preciso administrar durante toda la vida al paciente altas dosis de hidroxicobalamina por vía intramuscular. Todavía no está bien definido con qué frecuencia se deben administrar estas inyecciones, pero datos recientes indican que puede ser precisa la administración diaria durante largos períodos de tiempo.

Folato (vitamina B_9)

El folato (vitamina B_9) se encuentra disponible en tres formas diferentes: como ácido fólico, una forma sintética estable de la vitamina que se utiliza, por ejemplo, como complemento alimenticio; como ácido folínico (5-formil-THF), la forma más estable de la vitamina reducida y activa, y como 5-metil-THF (CH3-THF), la forma de la vitamina que predomina en la naturaleza y en la circulación sanguínea. Existe una formulación a base de ácido folínico para administración parenteral en situaciones de urgencia, mientras que hay otras formas disponibles para uso exclusivamente oral. Sea cual sea el trastorno que se vaya a tratar, el compuesto de elección es el ácido folínico, ya que se trata de la forma reducida más estable, y el ácido fólico puede exacerbar el déficit cerebral de CH3-THF, especialmente en casos de déficit de MTHFR. En el déficit de CBS, el ácido folínico se debe administrar por vía oral (1-5 mg/día) para evitar la depleción de folato. Además, puede ser necesario restaurar las reservas de folato para que los pacientes respondan a la piridoxina; es decir, la respuesta a la piridoxina se debe evaluar siempre después de haber corregido el posible déficit de folato. En el defecto CblC es preciso un suplemento de ácido folínico en altas dosis y durante largos períodos de tiempo para compensar la trampa del metilfolato y corregir las anomalías hematológicas. La dosis diaria oscila entre 5 y 30 mg. En el déficit de MTHFR se deben utilizar también estas mismas dosis.

Vitamina B_6 (piridoxina)

La vitamina B_6 (piridoxina), cofactor de la CBS, se administra por vía oral en dosis farmacológicas a pacientes con déficit de CBS potencialmente respondedores a la misma. No existe consenso sobre la dosis ni sobre la duración del tratamiento; se suelen administrar 100, 500 o 1.000 mg/día durante varias semanas, tras lo cual se determina la concentración de tHcy para comprobar si la misma se ha normalizado (o reducido). Como se ha señalado anteriormente, la vitamina B_6 se debe asociar siempre a ácido folínico. En los pacientes que responden a la vitamina B_6, el tratamiento a largo plazo con piridoxina y ácido folínico impide el deterioro ulterior. Teóricamente, en los trastornos de la remetilación, la administración de dosis bajas de vitamina B_6 (50-100 mg/día) podría facilitar la eliminación de homocisteína.

En los pacientes con déficit de CBS que responden a la piridoxina, esta se debe administrar en la dosis más baja que sea suficiente para mantener un control metabólico adecuado. Debido a la toxicidad sobre el sistema nervioso central de la piridoxina administrada en altas dosis, es aconsejable evitar la administración durante períodos prolongados de dosis superiores a 400-500 mg/día, tanto en niños como en adultos. En los pacientes que no responden a la piridoxina se puede añadir al tratamiento una dosis diaria de entre 50 y 100 mg.

Betaína

La betaína es un derivado de la colina que actúa como sustrato de la enzima betaína-homocisteína metiltransferasa, y se comporta, por tanto, como donante de grupos metilo (v. fig. 209-1). La administración por vía oral de suplementos de betaína reduce la concentración de homocisteína. Pese a que su uso está muy extendido, no existe acuerdo acerca de las dosis recomendables y de la frecuencia con que se deben administrar. En algunos estudios y en publicaciones antiguas se han usado dosis de entre 150 y 250 mg/kg/día en niños y de 5 a 10 g/día en adultos, repartidos en dos o tres tomas. Estos datos preliminares han sido confirmados mediante estudios farmacocinéticos (llevados a cabo en pacientes con déficit de CBS), en los que se ha demostrado que a partir de una dosis de 200 mg/kg/día administrada en dos o tres tomas no se obtienen mejores resultados en cuanto a la reducción de la concentración de tHcy.

En el déficit de CBS, la administración de betaína suele ir seguida de un aumento de la concentración plasmática de metionina y una disminución de la de tHcy. No se han descrito efectos adversos del tratamiento con betaína, con la única excepción de un caso en que un paciente con déficit de CBS y una concentración de metionina plasmática superior a 1.000 µM desarrolló edema cerebral. En los pacientes tratados precozmente que no responden a la vitamina B_6, una dieta pobre en metionina puede ser por sí sola suficiente para controlar la enfermedad, con buenos resultados a largo plazo siempre

booksmedicos.org

y cuando se respete la dieta en todo momento. Por ello, las ventajas de la betaína en pacientes cumplidores con la dieta pobre en metionina son cuestionables. No obstante, la betaína ha resultado útil para tratar a algunos pacientes (especialmente a los incapaces de respetar la dieta) y permite incrementar la cantidad de proteínas naturales ingeridas, lo que mejora la situación nutricional de los pacientes.

En los trastornos de la remetilación, la betaína aumenta la concentración sistémica de metionina y, probablemente, la disponibilidad de metionina en el sistema nervioso central, especialmente en pacientes con déficit de MTHFR. El tratamiento precoz con betaína previene la mortalidad y permite un desarrollo psicomotor normal en pacientes con déficit grave de MTHFR, lo que demuestra la gran importancia de establecer el diagnóstico lo antes posible.[8] En cuanto al defecto CblC, existen datos que avalan una acción sinérgica de la hidroxicobalamina y la betaína en lo relativo a la reducción de la concentración de tHcy.

Metionina por vía oral

La metionina administrada por vía oral también es un tratamiento adicional prometedor para pacientes con defectos de la remetilación, debido a varias razones. La depleción de metionina cerebral es un factor clave en la patogenia de estos trastornos. La metionina adicional puede actuar de forma sinérgica con la betaína e inducir un aumento de la cantidad de metionina intracelular; además, la sobrecarga aguda de metionina no provoca una acumulación adicional de homocisteína (que podría aumentar el riesgo de tromboembolia). En resumen, sea cual sea el defecto de la remetilación, la depleción de metionina rara vez es corregida por la betaína por sí sola, mientras que la asociación de metionina y betaína sí que suele solucionar el problema.

PREVENCIÓN

Es conveniente adoptar medidas tendentes a que no aumente el riesgo de trombosis, como administrar dosis bajas de ácido acetilsalicílico a largo plazo o evitar el tabaco y los anticonceptivos orales. El óxido nitroso es también una contraindicación relativa, ya que puede inhibir la metionina sintetasa. Los procedimientos quirúrgicos constituyen un serio peligro, pero pueden ser llevados a cabo manteniendo una estrecha vigilancia sobre el estado de hidratación y los parámetros de coagulación del paciente.

PRONÓSTICO

En el déficit de CBS, la respuesta a la piridoxina muestra correlación con la existencia de actividad enzimática residual, y el pronóstico es considerablemente mejor que el de los no respondedores, con o sin tratamiento. Las complicaciones óseas, oculares, vasculares y neurológicas se reducen con un tratamiento exitoso. En un extenso estudio llevado a cabo con pacientes en los que el tratamiento no se inició precozmente, la mediana del CI resultó ser de 57 para los pacientes no respondedores y de 78 para los respondedores. Por el contrario, si el tratamiento se inicia precozmente, los pacientes que no responden a la piridoxina presentan un CI prácticamente normal. El pronóstico en lo relativo al desarrollo intelectual de los pacientes que responden al tratamiento y que lo cumplen correctamente es bueno, especialmente en los que únicamente han de seguir una dieta adecuada. No obstante, si el cumplimiento no es correcto, suelen persistir concentraciones elevadas de tHcy, y es posible que también exista mayor riesgo de complicaciones vasculares.

Algunos pacientes con déficit de MTHFR tratados precozmente durante el período neonatal presentan un buen desarrollo neurológico durante los primeros años de vida, independientemente de que el control metabólico no sea óptimo. Por el contrario, si no son diagnosticados, no se les trata o se les trata demasiado tarde, la evolución de estos pacientes es muy mala, y se producen graves secuelas. Pese a la similitud de la patogenia (depleción de metionina intracelular debida a una remetilación defectuosa), el pronóstico a largo plazo de los pacientes con el defecto CblC es malo, con afectación multiorgánica, microangiopatía trombótica y retinopatía.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

210

PORFIRIAS

RICHARD J. HIFT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las porfirias son un grupo de ocho enfermedades debidas a anomalías en la síntesis del grupo hemo. Cada enfermedad se debe a la actividad anormal de una de las enzimas que intervienen en la vía de biosíntesis del grupo hemo. La mayoría de las porfirias son de naturaleza genética y transmisión hereditaria, con la excepción de la forma esporádica de la porfiria cutánea tardía y de casos raros debidos a mutaciones somáticas adquiridas.

CLASIFICACIÓN

Aproximadamente el 90% del grupo hemo se sintetiza en el interior de células eritroides (concretamente en precursores de los eritrocitos), y se incorpora después a la hemoglobina. El resto se sintetiza en las demás células con núcleo del organismo, y se utiliza para la producción de otras hemoproteínas de vital importancia. El hígado es la fuente principal de grupo hemo de origen extraeritroide, y la mayor parte del producto se incorpora a enzimas del sistema del citocromo P-450 (CYP).

Por tanto, las porfirias se pueden clasificar en dos categorías, porfirias eritropoyéticas y porfirias hepáticas. Las alteraciones de la biosíntesis del grupo hemo por parte de las células eritroides dan lugar a tres formas de porfiria eritropoyética: la porfiria eritropoyética congénita (PEC), la protoporfiria eritropoyética (PPE) y la protoporfiria ligada al cromosoma X (PPLX). Las alteraciones de la biosíntesis del grupo hemo en las células no eritroides son la causa de cinco tipos de porfiria hepática: la porfiria aguda intermitente (PAI), la porfiria *variegata* (PV), la porfiria cutánea tardía (PCT), la coproporfiria hereditaria (CPH) y la porfiria por déficit de 5-aminolevulinato (ALA) deshidratasa (PALAD).

Otra clasificación basada en criterios clínicos (tabla 210-1) divide a las porfirias en dos grupos. Las porfirias agudas se caracterizan por ser capaces de desencadenar episodios agudos potencialmente fatales (PAI, PV, CPH y PALAD). Las porfirias no agudas van acompañadas principalmente de manifestaciones cutáneas (PCT, PEC, PPE y PPLX).

EPIDEMIOLOGÍA

Cada una de las porfirias presenta una prevalencia que puede variar entre las diferentes poblaciones, dependiendo de la frecuencia local de las mutaciones que la originan. La estimación de la prevalencia es complicada por la penetrancia incompleta, la dificultad para verificar los casos y la disparidad en la exactitud diagnóstica de las determinaciones bioquímicas llevadas a cabo por los diferentes laboratorios. Las cifras más exactas son las que se han obtenido en Europa, en donde en cada país los laboratorios en que se llevan a cabo los diagnósticos están centralizados y conectados a una red internacional. Mediante este sistema se ha observado una prevalencia de 9,2 por millón para la PPE, 5,9 por millón para la PAI y 3,2 por millón para la PV.[1] Es probable que las cifras en Norteamérica sean muy parecidas. La PCT, que es inducida por factores ambientales y es tratable, presenta una incidencia anual en Noruega superior a 6 por millón, y de casi 4 por millón en Suecia; en EE. UU. su prevalencia se ha estimado en 4 por 100.000. La prevalencia de la CPH es menor; los dos trastornos que se transmiten con carácter autosómico recesivo, la PEC y la PALAD, son extremadamente raros, y la experiencia con los mismos se limita a casos aislados o series muy reducidas.

La PAI y la PV pueden ser muy prevalentes en una determinada población como consecuencia del efecto fundador, en virtud del cual una cierta mutación se puede extender ampliamente en una población aislada y hacerse común a nivel local. En el norte de Suecia, la prevalencia estimada de la PAI es de 23 por millón. En Sudáfrica, la PV se ha convertido en el trastorno monogenético más común entre la población inmigrante de origen holandés, con una prevalencia estimada de 1,2 por 1.000 entre los individuos de raza blanca.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de las porfirias se comprende fácilmente analizando la vía de biosíntesis del grupo hemo (fig. 210-1). Existen ligeras diferencias entre la síntesis del grupo hemo en las células eritroides y no eritroides. El paso inicial de la vía es la síntesis de ALA en una reacción catalizada por la enzima 5-aminolevulinato sintetasa (ALAS). Hay una forma ubicua de la enzima, ALAS1, que se expresa intensamente en el hígado y que está codificada por el gen *ALAS1* del cromosoma 3. La forma eritroide es ALAS2, codificada por el gen *ALAS2* del cromosoma X. Los dos genes presentan una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y cuando se respete la dieta en todo momento. Por ello, las ventajas de la betaína en pacientes cumplidores con la dieta pobre en metionina son cuestionables. No obstante, la betaína ha resultado útil para tratar a algunos pacientes (especialmente a los incapaces de respetar la dieta) y permite incrementar la cantidad de proteínas naturales ingeridas, lo que mejora la situación nutricional de los pacientes.

En los trastornos de la remetilación, la betaína aumenta la concentración sistémica de metionina y, probablemente, la disponibilidad de metionina en el sistema nervioso central, especialmente en pacientes con déficit de MTHFR. El tratamiento precoz con betaína previene la mortalidad y permite un desarrollo psicomotor normal en pacientes con déficit grave de MTHFR, lo que demuestra la gran importancia de establecer el diagnóstico lo antes posible.[8] En cuanto al defecto CblC, existen datos que avalan una acción sinérgica de la hidroxicobalamina y la betaína en lo relativo a la reducción de la concentración de tHcy.

Metionina por vía oral

La metionina administrada por vía oral también es un tratamiento adicional prometedor para pacientes con defectos de la remetilación, debido a varias razones. La depleción de metionina cerebral es un factor clave en la patogenia de estos trastornos. La metionina adicional puede actuar de forma sinérgica con la betaína e inducir un aumento de la cantidad de metionina intracelular; además, la sobrecarga aguda de metionina no provoca una acumulación adicional de homocisteína (que podría aumentar el riesgo de tromboembolia). En resumen, sea cual sea el defecto de la remetilación, la depleción de metionina rara vez es corregida por la betaína por sí sola, mientras que la asociación de metionina y betaína sí que suele solucionar el problema.

PREVENCIÓN

Es conveniente adoptar medidas tendentes a que no aumente el riesgo de trombosis, como administrar dosis bajas de ácido acetilsalicílico a largo plazo o evitar el tabaco y los anticonceptivos orales. El óxido nitroso es también una contraindicación relativa, ya que puede inhibir la metionina sintetasa. Los procedimientos quirúrgicos constituyen un serio peligro, pero pueden ser llevados a cabo manteniendo una estrecha vigilancia sobre el estado de hidratación y los parámetros de coagulación del paciente.

PRONÓSTICO

En el déficit de CBS, la respuesta a la piridoxina muestra correlación con la existencia de actividad enzimática residual, y el pronóstico es considerablemente mejor que el de los no respondedores, con o sin tratamiento. Las complicaciones óseas, oculares, vasculares y neurológicas se reducen con un tratamiento exitoso. En un extenso estudio llevado a cabo con pacientes en los que el tratamiento no se inició precozmente, la mediana del CI resultó ser de 57 para los pacientes no respondedores y de 78 para los respondedores. Por el contrario, si el tratamiento se inicia precozmente, los pacientes que no responden a la piridoxina presentan un CI prácticamente normal. El pronóstico en lo relativo al desarrollo intelectual de los pacientes que responden al tratamiento y que lo cumplen correctamente es bueno, especialmente en los que únicamente han de seguir una dieta adecuada. No obstante, si el cumplimiento no es correcto, suelen persistir concentraciones elevadas de tHcy, y es posible que también exista mayor riesgo de complicaciones vasculares.

Algunos pacientes con déficit de MTHFR tratados precozmente durante el período neonatal presentan un buen desarrollo neurológico durante los primeros años de vida, independientemente de que el control metabólico no sea óptimo. Por el contrario, si no son diagnosticados, no se les trata o se les trata demasiado tarde, la evolución de estos pacientes es muy mala, y se producen graves secuelas. Pese a la similitud de la patogenia (depleción de metionina intracelular debida a una remetilación defectuosa), el pronóstico a largo plazo de los pacientes con el defecto CblC es malo, con afectación multiorgánica, microangiopatía trombótica y retinopatía.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

210

PORFIRIAS

RICHARD J. HIFT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las porfirias son un grupo de ocho enfermedades debidas a anomalías en la síntesis del grupo hemo. Cada enfermedad se debe a la actividad anormal de una de las enzimas que intervienen en la vía de biosíntesis del grupo hemo. La mayoría de las porfirias son de naturaleza genética y transmisión hereditaria, con la excepción de la forma esporádica de la porfiria cutánea tardía y de casos raros debidos a mutaciones somáticas adquiridas.

CLASIFICACIÓN

Aproximadamente el 90% del grupo hemo se sintetiza en el interior de células eritroides (concretamente en precursores de los eritrocitos), y se incorpora después a la hemoglobina. El resto se sintetiza en las demás células con núcleo del organismo, y se utiliza para la producción de otras hemoproteínas de vital importancia. El hígado es la fuente principal de grupo hemo de origen extraeritroide, y la mayor parte del producto se incorpora a enzimas del sistema del citocromo P-450 (CYP).

Por tanto, las porfirias se pueden clasificar en dos categorías, porfirias eritropoyéticas y porfirias hepáticas. Las alteraciones de la biosíntesis del grupo hemo por parte de las células eritroides dan lugar a tres formas de porfiria eritropoyética: la porfiria eritropoyética congénita (PEC), la protoporfiria eritropoyética (PPE) y la protoporfiria ligada al cromosoma X (PPLX). Las alteraciones de la biosíntesis del grupo hemo en las células no eritroides son la causa de cinco tipos de porfiria hepática: la porfiria aguda intermitente (PAI), la porfiria *variegata* (PV), la porfiria cutánea tardía (PCT), la coproporfiria hereditaria (CPH) y la porfiria por déficit de 5-aminolevulinato (ALA) deshidratasa (PALAD).

Otra clasificación basada en criterios clínicos (tabla 210-1) divide a las porfirias en dos grupos. Las porfirias agudas se caracterizan por ser capaces de desencadenar episodios agudos potencialmente fatales (PAI, PV, CPH y PALAD). Las porfirias no agudas van acompañadas principalmente de manifestaciones cutáneas (PCT, PEC, PPE y PPLX).

EPIDEMIOLOGÍA

Cada una de las porfirias presenta una prevalencia que puede variar entre las diferentes poblaciones, dependiendo de la frecuencia local de las mutaciones que la originan. La estimación de la prevalencia es complicada por la penetrancia incompleta, la dificultad para verificar los casos y la disparidad en la exactitud diagnóstica de las determinaciones bioquímicas llevadas a cabo por los diferentes laboratorios. Las cifras más exactas son las que se han obtenido en Europa, en donde en cada país los laboratorios en que se llevan a cabo los diagnósticos están centralizados y conectados a una red internacional. Mediante este sistema se ha observado una prevalencia de 9,2 por millón para la PPE, 5,9 por millón para la PAI y 3,2 por millón para la PV.[1] Es probable que las cifras en Norteamérica sean muy parecidas. La PCT, que es inducida por factores ambientales y es tratable, presenta una incidencia anual en Noruega superior a 6 por millón, y de casi 4 por millón en Suecia; en EE. UU. su prevalencia se ha estimado en 4 por 100.000. La prevalencia de la CPH es menor; los dos trastornos que se transmiten con carácter autosómico recesivo, la PEC y la PALAD, son extremadamente raros, y la experiencia con los mismos se limita a casos aislados o series muy reducidas.

La PAI y la PV pueden ser muy prevalentes en una determinada población como consecuencia del efecto fundador, en virtud del cual una cierta mutación se puede extender ampliamente en una población aislada y hacerse común a nivel local. En el norte de Suecia, la prevalencia estimada de la PAI es de 23 por millón. En Sudáfrica, la PV se ha convertido en el trastorno monogenético más común entre la población inmigrante de origen holandés, con una prevalencia estimada de 1,2 por 1.000 entre los individuos de raza blanca.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de las porfirias se comprende fácilmente analizando la vía de biosíntesis del grupo hemo (fig. 210-1). Existen ligeras diferencias entre la síntesis del grupo hemo en las células eritroides y no eritroides. El paso inicial de la vía es la síntesis de ALA en una reacción catalizada por la enzima 5-aminolevulinato sintetasa (ALAS). Hay una forma ubicua de la enzima, ALAS1, que se expresa intensamente en el hígado y que está codificada por el gen *ALAS1* del cromosoma 3. La forma eritroide es ALAS2, codificada por el gen *ALAS2* del cromosoma X. Los dos genes presentan una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 210-1 RESUMEN DE LAS PORFIRIAS

PORFIRIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES Y COMPLICACIONES A LARGO PLAZO	TRANSMISIÓN HEREDITARIA
PORFIRIAS AGUDAS		
Más comunes		
Porfiria aguda intermitente	Episodios agudos Hipertensión Insuficiencia renal Carcinoma hepatocelular	Autosómica dominante
Porfiria *variegata*	Enfermedad cutánea vesiculoerosiva Episodios agudos Carcinoma hepatocelular	Autosómica dominante
Menos común		
Coproporfiria hereditaria	Enfermedad cutánea vesiculoerosiva Episodios agudos	Autosómica dominante
Infrecuente		
Porfiria por déficit de ALA deshidratasa	Episodios agudos Neuropatía	Autosómica recesiva
PORFIRIAS NO AGUDAS		
Más comunes		
Porfiria cutánea tardía	Enfermedad cutánea vesiculoerosiva Asociada a sobrecarga de hierro, hepatopatía alcohólica, hepatitis C, infección por el VIH, insuficiencia renal y otros trastornos	Adquirida, algunas veces sobre el trasfondo de una mutación hereditaria
Protoporfiria eritropoyética*	Fotosensibilidad inmediata Colelitiasis, hepatopatía	Autosómica recesiva; frecuentemente asociada a un polimorfismo muy común del gen de la ferroquelatasa
Infrecuentes		
Protoporfiria ligada al cromosoma X*	Fotosensibilidad inmediata Colelitiasis, hepatopatía	Ligada al cromosoma X
Porfiria eritropoyética congénita*	Enfermedad cutánea vesiculoerosiva Fotomutilación grave	Autosómica recesiva

*Las tres formas de porfiria eritropoyética. El resto se clasifican como porfirias hepáticas.

homología del 73%. Los genes restantes son comunes para ambos sistemas, aunque ciertas variaciones en el proceso de transcripción conducen a pequeñas diferencias de tamaño entre las formas eritropoyética y hepática de la porfobilinógeno sintetasa (denominada antiguamente ALA deshidratasa), la hidroximetilbilano sintetasa, y la uroporfirinógeno III sintetasa.

La producción de grupo hemo va estrechamente asociada a la demanda del mismo, y el flujo de metabolitos a lo largo de la vía está regulado mediante su inhibición por retroalimentación negativa. El paso limitante de la velocidad de la vía es la síntesis de ALA. Se ha propuesto la existencia de una reserva hepática de grupo hemo libre que actuaría como regulador, de tal manera que un aumento de consumo del mismo (p. ej., para ser incorporado a CYP) estimularía la transcripción de *ALAS1,* con el consiguiente incremento de la actividad de ALAS1. Por el contrario, cuando disminuye la demanda de grupo hemo, ALAS1 es reprimido y la síntesis de porfirinas se reduce. En el sistema eritropoyético, la regulación es algo diferente. Aquí el control depende de la unión de ciertas proteínas reguladoras que contienen hierro a un elemento sensible a este metal que está situado en la región 5' del ARNm de *ALAS2.* El grado de activación o represión de la traducción depende en este caso de la disponibilidad de hierro.

La estructura de los compuestos que forman parte de la vía de biosíntesis del grupo hemo, así como la de los productos que se originan en el catabolismo del grupo hemo, se muestran en la e-figura 210-1. Una vez sintetizado por la acción de la ALAS, el ALA se transforma en porfobilinógeno (PBG), que presenta una estructura cíclica monopirrólica. Estos dos compuestos, el ALA y el PBG, se catalogan como precursores de las porfirinas. A continuación se produce la condensación de cuatro moléculas de PBG, que da lugar a hidroximetilbilano, una estructura tetrapirrólica lineal que es convertida en uroporfirinógeno III, un macrociclo tetrapirrólico, por la acción de la enzima uroporfirinógeno III sintetasa. Este es el primero de una serie de porfirinógenos. La formación del ciclo también se puede producir de forma espontánea, pero en ese caso se generan los isómeros de la serie I, que no presentan actividad fisiológica y no experimentan ya más transformaciones metabólicas. La modificación secuencial de las cadenas laterales del porfirinógeno da lugar a la producción de una serie de estos compuestos y de sus correspondientes formas oxidadas, las porfirinas. El paso final consiste en la incorporación de hierro al macrociclo, lo que da lugar a una molécula de grupo hemo funcional. La distinción entre precursores de porfirinas y porfirinas propiamente dichas es importante para el diagnóstico y para la predicción de la presentación clínica de cada una de las formas de porfiria. Las enzimas ALAS, coproporfirinógeno oxidasa, protoporfirinógeno oxidasa y ferroquelatasa son todas mitocondriales, mientras que las demás son citosólicas. Por tanto, la síntesis del grupo hemo comienza y termina en las mitocondrias, y los pasos metabólicos intermedios se llevan a cabo en el citoplasma.

Los precursores de porfirinas y las primeras porfirinas que se forman en la vía son hidrosolubles, circulan libremente en el plasma y se excretan fundamentalmente por la orina. Las porfirinas que se forman en fases más avanzadas de la vía son hidrófobas, pueden circular en el plasma unidas a proteínas y son excretadas por vía biliar e incorporadas a las heces. La pauta de acumulación y excreción de porfirinas y de sus precursores sirve para diagnosticar bioquímicamente las porfirias, y constituye el fundamento de las diversas presentaciones de las porfirias agudas y no agudas. Los episodios agudos van siempre asociados a elevaciones de la concentración de precursores, por lo que su acumulación es propia de las porfirias agudas. Las porfirinas son moléculas fotosensibles, por lo que la manifestación clínica más importante de las formas de porfiria en que se acumulan grandes cantidades de porfirinas en el plasma y en la piel es la fotosensibilidad cutánea. En las porfirias no agudas no se alteran las concentraciones de precursores, por lo que no se producen episodios agudos. Aun así, como la concentración de porfirinas es elevada, sí que se observan manifestaciones cutáneas. Hay dos tipos de porfiria, la CPH y la PV, en las que pueden existir elevaciones de la concentración de porfirinas junto con una propensión a un incremento periódico de la de precursores; estas porfirias se caracterizan, por tanto, por trastornos cutáneos y riesgo de episodios agudos.

Etiología

Porfirias agudas

Porfiria aguda intermitente

La PAI es una enfermedad hereditaria que se transmite con carácter autosómico dominante. Como el bloqueo enzimático afecta a uno de los primeros pasos de la vía, se caracteriza por una acumulación de precursores y, por tanto, por el riesgo de episodios agudos, pero sin manifestaciones cutáneas. Aunque es típico detectar en la orina cantidades excesivas de isómeros no fisiológicos de porfirinas de la serie I, esto se debe a la formación espontánea de moléculas cíclicas a partir del PBG acumulado, especialmente en la vejiga urinaria. Se han descrito casos raros de PAI homocigota.

Porfiria variegata

La PV es un trastorno hereditario que se transmite con carácter autosómico dominante. El gen *PPOX* se encuentra situado en el cromosoma 1. Se conocen casi 200 mutaciones del mismo. Se estima que la penetrancia es aproximadamente del 37%.

booksmedicos.org

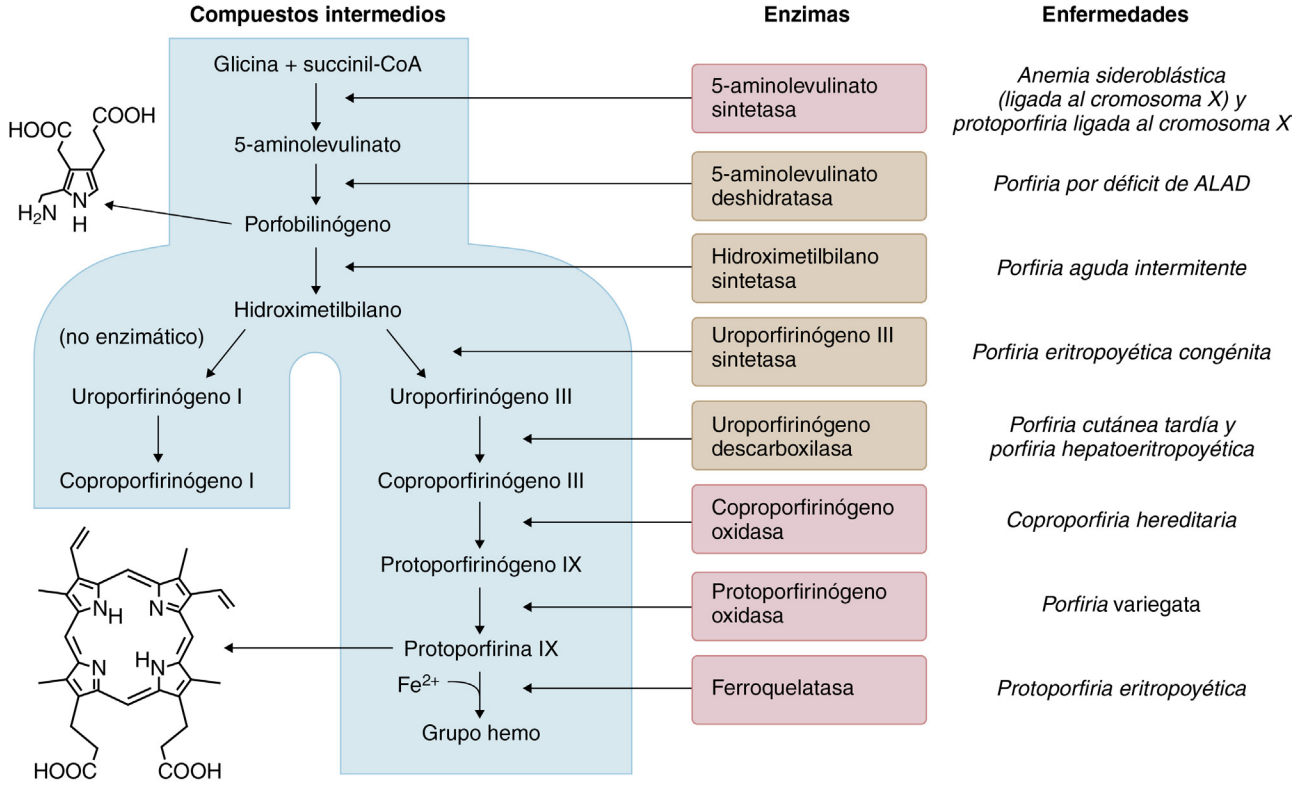

FIGURA 210-1. Vía de biosíntesis del grupo hemo. En la vía de síntesis del grupo hemo intervienen diversas porfirinas y precursores de ellas, en reacciones catalizadas por las enzimas que se indican. A la derecha se muestra el tipo de porfiria asociado a la actividad enzimática anómala.

La PV va asociada a aumentos de la concentración de porfirinas, lo que provoca fotosensibilidad, así como a episodios agudos durante las fases de la enfermedad en que las concentraciones de precursores experimentan elevaciones acusadas. Esto se ha achacado a la inhibición alostérica de la enzima hidroximetilbilano sintetasa por parte del coproporfirinógeno y el protoporfirinógeno, que se acumulan en la PV. Se ha descrito algún caso aislado de PV homocigota. Se trata de individuos homocigotos para mutaciones que codifican proteínas con algo de actividad enzimática residual, o de heterocigotos compuestos en los que la mutación de un alelo anula completamente la actividad catalítica, mientras que la del otro va asociada a una cierta actividad residual. El estado homocigoto para mutaciones con pérdida total de la actividad enzimática es letal.

Coproporfiria hereditaria

La CPH es un trastorno que se transmite con carácter autosómico dominante. El gen *CPOX* se encuentra situado en el cromosoma 7, y se han descrito más de 50 mutaciones del mismo que provocan enfermedad. Los pacientes presentan episodios agudos y manifestaciones cutáneas; el mecanismo que desencadena los episodios agudos es el mismo que en el caso de la PV, y en este caso la hidroximetilbilano sintetasa es inhibida por el coproporfirinógeno acumulado. Se han descrito raros casos de individuos homocigotos.

Porfiria por déficit de ALA deshidratasa

Se trata de un trastorno poco frecuente que se transmite con carácter autosómico recesivo, del que se han descrito menos de 10 casos. El gen *ALAD* se encuentra situado en el cromosoma 9.

Porfirias no agudas

Porfiria cutánea tardía

Esta enfermedad se debe a una disminución de la actividad de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD). La PCT tiene la particularidad de que es la única porfiria en la que la mayoría de los casos no son de transmisión hereditaria. Aproximadamente el 75% de los pacientes se presentan con PCT esporádica. En estos casos, el gen *UROD* es normal, pero en los pacientes se detecta una disminución de la actividad de UROD. Esto se debe a la inhibición de la enzima por parte de un agente químico, el uroporfometeno, un producto anómalo de la oxidación del uroporfirinógeno, el sustrato natural de la enzima. La PCT va asociada a diversas circunstancias. En primer lugar, en casi todos los casos existe un cierto grado de sobrecarga hepática de hierro. Se cree que el hierro actúa como oxidante y facilita la formación del uroporfometeno inhibidor. En segundo lugar, muchos casos van asociados a disfunción hepática, generalmente debida a alcoholismo o a infección por el virus de la hepatitis C. Hay otros diversos factores que también pueden desencadenar la PCT, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la exposición a estrógenos, la insuficiencia renal, el linfoma, el lupus eritematoso sistémico y toxinas como el hexaclorobenceno. Aún no se comprende bien la relación de las enfermedades virales y las hepatopatías con la predisposición a padecer PCT. Se ha sugerido que en ambos casos la inhibición de la síntesis de hepcidina, que conduce a sobrecarga de hierro, y el incremento del estrés oxidativo podrían potenciar el mecanismo inhibitorio.[2] También se ha demostrado una relación con la diabetes. La restauración de la actividad de UROD conduce a la remisión bioquímica y clínica.

En algunos casos se ha demostrado que la sobrecarga de hierro está directamente relacionada con la herencia de mutaciones en genes que intervienen en la regulación del metabolismo del hierro. Por ejemplo, la mutación C282Y en el gen *HFE*, frecuente en individuos de raza caucásica con hemocromatosis hereditaria (cap. 212), es más frecuente de lo que cabría esperar en la PCT. En otros casos, las razones de la sobrecarga de hierro no están tan claras.

Aproximadamente el 25% de los casos de PCT se clasifican como PCT hereditaria. En estos pacientes se observan mutaciones heredadas en el alelo *UROD*. La reducción del 50% de la actividad de UROD no es suficiente por sí sola como para desencadenar las manifestaciones clínicas. Cuando estas aparecen, se suelen detectar en los pacientes los mismos factores precipitantes que se han señalado en el caso de la PCT esporádica; sin embargo, la enfermedad puede hacer su aparición en edades más tempranas. La enfermedad es consecuencia, por tanto, de una combinación de la mutación heredada y de factores ambientales que conducen a la inhibición de la enzima funcional remanente.

Se han descrito casos raros de PCT homocigota. Se denominan porfiria hepatoeritropoyética y se caracterizan por una grave fotomutilación, parecida a la de la PEC.

Protoporfiria eritropoyética

La PPE presenta una transmisión hereditaria compleja. El gen *FECH* se encuentra situado en el cromosoma 18, y se han descrito más de 100 mutaciones causantes de la enfermedad. En el análisis molecular se observa la presencia de una mutación heredada en uno de los alelos, lo que provoca una disminución de la actividad enzimática. No obstante, esto no es suficiente por sí solo como para que se manifiesten los síntomas clínicos. Una pequeña proporción de los pacientes pueden ser homocigotos; en estos casos, la actividad de la ferroquelatasa sí que es suficientemente baja como para que aparezcan los síntomas. Sin embargo, aproximadamente en el 94% de los casos se detecta también un polimorfismo heredado en *FECH*, prevalente entre los individuos de raza blanca y que va asociado a una disminución moderada de la actividad de la ferroquelatasa. Este alelo de baja expresión *FECH**IVS3-48C se caracteriza por una eliminación de intrones anómala que da lugar a un producto de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

transcripción inestable, lo que tiene como consecuencia una expresión reducida de la enzima. En la población europea, la prevalencia de este gen puede ser hasta del 11%. El efecto conjunto de la mutación hereditaria y la presencia del alelo de baja expresión es una reducción de la actividad de la ferroquelatasa hasta menos del 35% de lo normal, una situación en la que ya sí que es posible que se manifieste el síndrome. En sentido estricto, la PPE es un trastorno recesivo, pero la alta prevalencia del alelo de baja expresión en la población implica que los heterocigotos compuestos sean frecuentes en familias portadoras de la mutación de la PPE. Por ello, la prevalencia es mucho mayor de la que cabría esperar de una enfermedad transmitida con carácter autosómico recesivo; este tipo de transmisión hereditaria se ha denominado seudodominante. En un estudio reciente llevado a cabo en Norteamérica en el que fueron incluidos 155 individuos no relacionados entre sí, 136 resultaron ser portadores de una mutación de *FECH* con pérdida de funcionalidad y del alelo de baja expresión, mientras que solo tres presentaban dos mutaciones con pérdida de funcionalidad enzimática. En cuanto a los 15 individuos restantes, se comprobó que en realidad padecían PPLX.[3]

Protoporfiria ligada al cromosoma X

Esta es la forma de porfiria descrita más recientemente. La presentación clínica es prácticamente idéntica a la de la PPE, y su existencia como entidad independiente no se sospechó hasta que se detectó un subgrupo de familias con PPE que no presentaban mutaciones en el gen de la ferroquelatasa. La PPLX se asocia a una serie de mutaciones que aparecen en una región muy concreta del extremo C-terminal del gen *ALAS2*. Parece que estas mutaciones modifican una región importante de la que depende la estabilidad del ARNm producido en la transcripción o, tal vez, facilitan el acceso de la succinil coenzima A a la ALAS; en cualquiera de los dos casos, la consecuencia es una actividad anormalmente elevada de ALAS2. Estas mutaciones son, por tanto, de naturaleza estimulante y dan lugar a un aumento del flujo de porfirinas a través de la vía metabólica eritroide de síntesis del grupo hemo. La ferroquelatasa y la disponibilidad de hierro se convierten en los factores limitantes de la velocidad de la vía, de tal forma que se acumulan grandes cantidades de protoporfirina que no pueden ser transformadas en grupos hemo y se desvían hacia el plasma. Como el mecanismo fisiopatológico de la PPE consiste también en una sobreproducción de protoporfirina, las manifestaciones clínicas de los dos trastornos son prácticamente idénticas. El gen *ALAS2* se encuentra situado en el cromosoma X, por lo que la PPLX es una enfermedad de transmisión ligada a dicho cromosoma. Las mutaciones que tienen como consecuencia la pérdida de la funcionalidad del gen *ALAS2* originan la anemia sideroblástica ligada al cromosoma X (cap. 159), un trastorno completamente diferente a la PPLX, que se debe a mutaciones en las que la funcionalidad del gen se ve incrementada. La concentración de protoporfirina eritrocítica tiende a ser más elevada en los pacientes con PPLX que en los que padecen PPE, con una mayor proporción de quelatos de cinc. Parece que la penetrancia se aproxima al 100% y las complicaciones hepáticas son más prevalentes. La forma de transmisión es la que cabe esperar de una enfermedad ligada al cromosoma X, una de cuyas características es que no se transmite de padre a hijo del sexo masculino.

Mutaciones somáticas

En muy raras ocasiones, mutaciones tisulares específicas no relacionadas con líneas germinales pueden dar lugar a porfirias manifiestas. Se han descrito casos de pacientes con enfermedades neoplásicas o paraneoplásicas, como mielodisplasias, trastornos mieloproliferativos y carcinoma hepatocelular, que han desarrollado PEC, PPE y PV.

Patogenia

Fotosensibilidad

En las porfirias asociadas con enfermedad cutánea se observan elevadas concentraciones de porfirinas en el plasma, la piel y el líquido vesicular. Las porfirinas son fluorescentes. La estimulación lumínica da lugar a la excitación de las moléculas de porfirina, con desplazamiento de electrones a niveles de mayor energía y formación de oxígeno singlete. La relajación hasta el estado fundamental va acompañada de una pérdida de energía que se manifiesta en forma de emisión de luz roja. En la piel, esta energía puede ser transferida a moléculas biológicas y dar lugar a oxidaciones de lípidos de membrana, polipéptidos y ácidos nucleicos, lo que explica la enfermedad cutánea. Las longitudes de onda más potentes capaces de inducir la excitación de las porfirinas pertenecen al espectro ultravioleta, concretamente a la banda de Soret, comprendida entre los 400 y los 410 nm. Entre los 500 y los 700 nm existen otras cuatro bandas de absorción; por ello, la piel de los individuos con porfirias cutáneas se ve afectada incluso por la luz visible, frente a la que no ofrece protección prácticamente ningún protector solar.

En el estudio anatomopatológico se observan vesículas epidérmicas, duplicación de membranas basales y depósitos de material hialino, que parecen estar asociados con la presencia de fibrina, inmunoglobulinas y complemento en los vasos sanguíneos de la dermis y alrededor de los mismos, lo que sugiere que estos vasos pueden ser los elementos más afectados por la luz.

Episodios agudos

Las concentraciones de los precursores del grupo hemo ALA y PBG se encuentran siempre elevadas durante los episodios agudos, y al remitir los mismos se reducen también las concentraciones de estos compuestos. Por ello, siempre se ha sospechado que es posible que estas sustancias desempeñen un papel causal, pero aún no ha sido posible demostrarlo inequívocamente. La estructura del ALA es parecida a la de neurotransmisores como la glutamina y el ácido γ-aminobutírico. Dada la importancia de las anomalías del sistema nervioso central en los episodios agudos, se cree que el ALA puede estar directamente involucrado en las mismas. Otra posibilidad es que actúe simulando los efectos de alguna otra neurotoxina, desconocida hasta el momento. Otra hipótesis alternativa que se propuso con anterioridad es que la neuropatía asociada a los episodios agudos podría deberse a un déficit intraneuronal de grupo hemo, si bien en la actualidad no parece muy plausible, debido a que la experiencia clínica ha demostrado que los trasplantes de hígado curan la PAI y la PV, y pueden inducir episodios agudos en receptores que no habían padecido porfiria con anterioridad y a los que se les implanta un hígado con la enfermedad en el curso de un trasplante secuencial.

En el estudio histológico se observan lesiones nerviosas consistentes en pérdida de axones, aunque también puede existir un cierto grado de desmielinización. Puede existir una disminución de la densidad de fibras nerviosas intradérmicas en las biopsias cutáneas. El músculo esquelético puede mostrar atrofia de origen neurógeno. Los estudios de conducción nerviosa no son patognomónicos, pero pueden poner de manifiesto un patrón bastante característico consistente en la presencia de neuropatía axonal con poca evidencia de desmielinización. Las extremidades superiores pueden verse más afectadas que las inferiores. Los nervios sensitivos se pueden ver afectados en grado variable; inicialmente la electromiografía muestra desnervación con extensa fibrilación, que más tarde se ve reemplazada por una reinervación, que se caracteriza por potenciales de unidad motora polifásicos con amplitud y duración incrementadas.

Inducción de porfiria

El bloqueo de la síntesis de porfirinas y el consiguiente déficit de grupo hemo que caracteriza a todos los tipos de porfiria no parece que induzca por sí solo efecto clínico adverso alguno. Aunque los pacientes con PEC, PPE y PPLX pueden presentar una leve anemia, esto es consecuencia en parte de la hemólisis en la PEC y del déficit de hierro en la PPLX. En las porfirias agudas, la escasez de grupo hemo es puesta de manifiesto por hemoproteínas como CYP o triptófano pirrolasa, sin que esto conlleve tampoco consecuencias clínicas evidentes. El principal efecto del déficit de grupo hemo es la desrepresión de ALAS1, que aumenta considerablemente el flujo de porfirinas a lo largo de la vía, acentuando el efecto limitador de la velocidad del bloqueo enzimático y dando lugar a una importante sobreproducción de porfirinas y, posiblemente, de precursores, lo que origina los síndromes clínicos característicos. Este mecanismo es clave para comprender bien las porfirias.

El desarrollo de un episodio agudo está estrechamente relacionado con la hiperinducción de ALAS1, típicamente mediante un incremento de la transcripción génica como respuesta a una disminución de la concentración de grupo hemo libre. Mientras que en individuos sanos este incremento de actividad de la vía de biosíntesis del grupo hemo origina un aumento de la concentración de este último, lo que a su vez trae como consecuencia la inhibición de ALAS1, en los pacientes con porfiria aguda el límite de velocidad viene establecido por la enzima deficitaria; esto impide que se alcancen concentraciones adecuadas de grupo hemo, por lo que la vía permanece en estado inducido indefinidamente, acumulándose ALA y PBG en cantidades suficientes como para desencadenar los síntomas clínicos. El factor precipitante más común de estos episodios agudos son determinados fármacos que tienen la propiedad de inducir ALAS1. A estos fármacos se les denomina porfirógenos.

La síntesis de la apoenzima de CYP y la del grupo hemo están estrechamente ligadas. Entre los compuestos porfirógenos más potentes se encuentran los inductores multifuncionales que inducen múltiples enzimas microsómicas hepáticas, los que inducen las subclases CYP3A y CYP2C9, y los que están asociados a la inhibición de CYP mediante mecanismos irreversibles. Este tipo de inhibición provoca la destrucción enzimática, la liberación del grupo hemo (que es catabolizado a continuación por la hemo oxigenasa, dando lugar a una disminución de las reservas de grupo hemo libre) y, en consecuencia, la inducción de ALAS1. Estos procesos están mediados por receptores nucleares, en concreto el receptor constitutivamente activo y el receptor xenobiótico de pregnano. Ahora que se han descifrado estos mecanismos, es posible predecir con gran exactitud qué fármacos tienen más probabilidad de ser porfirógenos.

Se sabe que la privación de ingesta calórica induce la síntesis de proteínas e incluso los episodios agudos, mientras que la administración de glucosa tiene un efecto supresor. Se ha demostrado que este «efecto glucosa» está mediado por el coactivador de la transcripción PGC-1α, que es inducido cuando el hígado pasa de utilizar glucosa como sustrato energético a la β-oxidación de ácidos grasos, con lo que se activa el promotor de ALAS1 y se incrementa la síntesis de grupo hemo.

Los pacientes portadores de un gen causante de porfiria aguda no responden de manera predecible ni uniforme a la exposición a fármacos. Algunos pacientes

booksmedicos.org

no presentan respuesta alguna, en otros los datos bioquímicos indican una sobreproducción de porfirinas y, finalmente, algunos desarrollan graves síntomas clínicos. No se conocen bien las razones de esta variabilidad de respuesta, ni por qué los episodios agudos son extremadamente poco frecuentes antes de la pubertad. Se cree que la variabilidad puede deberse a polimorfismos heredados en otros genes relacionados con el metabolismo de los fármacos, como el citocromo P-450, y posiblemente a diferencias en el metaboloma, es decir, a una interacción compleja de factores genéticos, bioquímicos y hormonales en un instante dado. De la misma forma, tampoco se comprende la razón de la penetrancia incompleta de muchas de las porfirias; por ejemplo, alrededor del 60% de los pacientes portadores de un gen causante de PV no muestran signo clínico ni bioquímico alguno que revele la existencia de alguna anomalía en la síntesis de porfirinas.

Las mujeres con PAI pueden mostrar una pauta regular de episodios recurrentes asociados a la fase luteínica del ciclo menstrual, aunque afortunadamente esto no es frecuente. Parece que la producción endógena de hormona es suficiente como para estimular la ALAS y provocar el episodio agudo. También se han relacionado los episodios agudos con la privación de calorías. Los episodios agudos se han atribuido también al estrés y a las infecciones, aunque existen pocos datos que avalen esta hipótesis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PEC, la PPE y las formas homocigotas de las porfirias agudas suelen hacer su aparición durante la infancia. Esto es muy poco frecuente en el caso de las tres porfirias agudas que se transmiten con carácter dominante, en las que las anomalías clínicas y bioquímicas no suelen aparecer hasta después de la pubertad. Aunque en los pacientes adultos la enfermedad puede presentarse a cualquier edad, el momento más habitual es en la tercera década de la vida.

Porfirias agudas

La principal manifestación de las porfirias agudas son los episodios agudos. Estas crisis metabólicas consisten en un dolor abdominal generalizado que afecta a todo el abdomen y, en algunas ocasiones, a la parte baja de la espalda, las nalgas y los muslos. El dolor es intenso, y es precisa la administración de opioides para aliviarlo. No va asociado a peritonitis, y es típico que en la exploración abdominal no se produzcan hallazgos destacables. Existe una hiperactividad del sistema autónomo que se refleja en forma de hipertensión, taquicardia y anomalías gastrointestinales, típicamente vómitos, estreñimiento y, ocasionalmente, íleo.

Estos graves episodios van acompañados de otras manifestaciones. La hiponatremia es frecuente, y cuando es extrema puede originar convulsiones y alteraciones de la conciencia, especialmente cuando se administran soluciones hipotónicas por vía intravenosa. Aunque con frecuencia se atribuyen al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (cap. 116), las características de la excreción de electrólitos sugieren pérdida de cloruro sódico por vía renal, asociada en algunas ocasiones a una depleción importante de potasio, calcio y magnesio.

Un episodio grave no tratado se puede complicar con una neuropatía motora de aparición súbita, que se manifiesta 24 h o más después del inicio del dolor abdominal. En raras ocasiones el paciente puede desarrollar neuropatía sin dolor abdominal previo o con dolor de carácter muy leve; esto puede retrasar la sospecha de la existencia de porfiria. La neuropatía es típicamente simétrica y puede afectar principalmente a los músculos proximales. Aunque predominan los signos motores, puede haber una cierta afectación sensitiva con un patrón de distribución central denominado en traje de baño. La neuropatía puede dar lugar a cuadriparesia. Es frecuente el debilitamiento de los músculos respiratorios, que puede conducir a una insuficiencia respiratoria que requiera ventilación asistida. Una vez establecida la neuropatía motora suelen transcurrir varios meses hasta la recuperación completa. Tras los episodios agudos, algunos pacientes pueden desarrollar una importante neuropatía de fibras finas que se manifiesta en forma de disestesia e hiperalgesia generalizadas.

En algunas ocasiones pueden verse afectados los pares craneales o el cerebelo, especialmente los nervios facial y vago, aunque también se han observado casos en que estaban implicados los nervios trigémino, hipogloso, accesorio y oculomotor. En los casos más extremos puede hacer su aparición el síndrome de encefalopatía posterior reversible, con signos radiológicos de isquemia cerebral reversible. En contadas ocasiones la hiperactividad autonómica es tan intensa que se asemeja a la de las crisis de los pacientes con feocromocitoma (cap. 228).

Está muy extendida la creencia injustificada de que las manifestaciones psiquiátricas constituyen uno de los síntomas más característicos de las porfirias agudas. El hecho de que figuras históricas como el rey Jorge III de Inglaterra y sus familiares o Vincent van Gogh padecieran porfiria ha perpetuado el mito de que existe una relación entre la PAI y la demencia crónica, lo que no está avalado por pruebas convincentes.[4] Durante los episodios agudos, el paciente suele presentar ansiedad y, en algunas ocasiones, breves brotes psicóticos, que desaparecen totalmente al resolverse el episodio. Se ha demostrado la existencia de una relación estadísticamente significativa entre ansiedad y depresión y la PAI. Por el contrario, no existe ninguna relación con la psicosis crónica ni con la necesidad de ingreso en instituciones mentales.

Los episodios agudos son más frecuentes en las mujeres que en los hombres, y son muy raros antes de la pubertad, así como a partir de los 60 años. El embarazo puede desencadenar episodios agudos, pero esto no ocurre con frecuencia. En estudios extensos se ha observado que puede existir un ligero incremento de la mortalidad perinatal en mujeres que padecen porfirias agudas; en un estudio en que se incluyeron 136 partos, esta relación no resultó ser significativa, pero sí que lo fue cuando se consideraron solamente las mujeres primíparas.[5]

La frecuencia de los episodios agudos ha decrecido en las últimas décadas como consecuencia de un diagnóstico más precoz y de las medidas preventivas encaminadas a evitarlos. Una vez que se han instaurado estas medidas preventivas es poco frecuente que un paciente que haya sufrido un episodio agudo experimente una recurrencia. Los pacientes expuestos repetidamente a medicamentos porfirógenos, drogas de abuso incluidas, pueden sufrir episodios agudos recurrentes. En un número muy reducido de individuos, la enfermedad puede cursar con episodios agudos recurrentes de etiología desconocida; esto es especialmente típico en mujeres jóvenes con PAI. En algunas de estas mujeres se observa una relación muy clara con el ciclo menstrual. Por el contrario, en el resto esta relación no es obvia, y suelen entrar en un círculo vicioso de episodios recurrentes e ingresos hospitalarios. Estas pacientes quedan gravemente debilitadas y caquécticas, muestran signos de lesiones neuronales acumulativas, sufren un gran deterioro de su calidad de vida y, finalmente, pueden fallecer.

Otras manifestaciones

Los pacientes con PAI tienden a desarrollar hipertensión y disfunciones renales, debido probablemente a la activación crónica del sistema nervioso simpático. En varios centros se ha detectado una estrecha relación de la PAI y la PV con el carcinoma hepatocelular no cirrótico (cap. 196). Se ha calculado que los pacientes suecos con PAI mayores de 50 años presentan un riesgo de carcinoma hepatocelular 86 veces por encima de lo normal.[6] El riesgo es significativamente más elevado en las mujeres. También hay datos que indican que el riesgo también es más elevado en la PV, pero sorprendentemente esta asociación no se ha constatado en Sudáfrica, pese a la elevada frecuencia de individuos con PV en esta población.

Porfirias agudas homocigotas

La PAI homocigota es una grave enfermedad que puede ir asociada a importantes anomalías del desarrollo neurológico, como porencefalia, retraso psicomotor y del desarrollo, ataxia, epilepsia, cataratas y otras diversas manifestaciones neurológicas. Suele conducir a la muerte en la infancia. La PV homocigota va asociada a anomalías morfológicas esqueléticas, grave enfermedad cutánea, nistagmo, convulsiones, neuropatía sensitiva y trastorno cognitivo. Recientemente se ha detectado mediante estudios de resonancia magnética una asociación con desmielinización cerebral. Pese a la gravedad de los síntomas, la mortalidad temprana es prácticamente nula y, por razones que aún no se conocen, los individuos con PV homocigota no padecen episodios agudos. La CPH homocigota adopta dos formas diferentes: la primera se parece a la PV homocigota, con baja estatura, fotosensibilidad, retraso psicomotor y defectos neurológicos; la segunda se manifiesta en el momento del nacimiento en forma de anemia hemolítica e ictericia grave. Esta variedad va asociada a mutaciones en el gen *CPOX* que bloquean específicamente un paso en la oxidación del coproporfirinógeno a protoporfirinógeno, dando lugar a la acumulación del compuesto intermedio harderoporfirinógeno, por lo que la enfermedad se denomina harderoporfiria.

Porfiria por déficit de ALA deshidratasa

Este es un trastorno recesivo extremadamente raro que puede presentarse en la edad infantil o adulta, dependiendo de la gravedad del fenotipo; se caracteriza por neuropatía crónica, otros síntomas neurológicos y la presencia de episodios agudos.

Enfermedad cutánea vesiculoerosiva

Los trastornos cutáneos característicos de la PV, la CPH, la PCT y la PEC se clasifican como vesiculoerosivos. Los pacientes presentan vesículas y erosiones, típicamente tras traumatismos leves, en zonas expuestas al sol, especialmente en la superficie dorsal de las manos y los antebrazos, en la cara y, si han estado expuestas al sol, en la nuca y en las superficies dorsales de los pies. No existe fotosensibilidad inmediata, y los cambios tienen lugar de forma insidiosa. Por ello, muchas veces los pacientes no relacionan la exposición al sol con las lesiones cutáneas. La curación de estas lesiones es lenta, y tras la misma se aprecian cicatrices y pequeñas zonas localizadas hipo- o hiperpigmentadas (fig. 210-2). Pueden aparecer quistes de milio, especialmente en la superficie dorsal de las manos y en los surcos digitales.

En la PV y la CPH, la afectación cutánea rara vez va más allá de lo expuesto. Sin embargo, los pacientes con PCT pueden presentar una acusada hipertricosis facial, hiperpigmentación y, algunas veces, alopecia. También pueden desarrollar un engrosamiento de la piel de los dedos y las manos; estos cambios, parecidos a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 210-2. Las manos en la porfiria *variegata*. Las lesiones características son vesiculares y erosivas poco profundas, forman costras y tardan en cicatrizar, y dan lugar finalmente a zonas hipo- e hiperpigmentadas. Las manifestaciones cutáneas asociadas a la porfiria cutánea tardía y a la coproporfiria hereditaria son parecidas.

los que se observan en la esclerodermia, pueden inducir en algunas ocasiones a un diagnóstico equivocado de esclerodermia localizada.

La enfermedad cutánea más grave se caracteriza por fotomutilación, con pérdida de anexos cutáneos como la nariz, las orejas o los labios. Estas lesiones aparecen en la PEC y en la porfiria hepatoeritropoyética. La enfermedad cutánea de la PV homocigota se caracteriza por una acentuación de las características de la PV homocigota, alopecia y resorción ósea en los dedos, que puede ser debida a fotoosteólisis (fig. 210-3) o representar una faceta más de las anomalías morfológicas esqueléticas propias de la enfermedad.

Porfiria cutánea tardía

La PCT se presenta habitualmente en individuos de mediana o avanzada edad que desarrollan una serie de lesiones cutáneas características en zonas expuestas a la luz solar. No se producen episodios agudos. Dada su fuerte asociación con la sobrecarga de hierro y las hepatopatías, los estudios clínicos y bioquímicos suelen poner de manifiesto una acumulación de hierro, disfunciones hepáticas, abuso del consumo de alcohol o anomalías renales. En los casos menos frecuentes de infección por el VIH, lupus eritematoso sistémico o linfoma, se observan las características clínicas propias de estos trastornos.

Porfiria eritropoyética congénita

Se trata de una enfermedad poco frecuente que se transmite con carácter autosómico recesivo, de gravedad muy variable. Los pacientes más afectados presentan fotomutilación, con cicatrices, pérdida de anexos cutáneos (como orejas, nariz, uñas y dedos), queratitis ulcerosa y cicatrización de la córnea. Se ha descrito una variante que se caracteriza por fotosensibilidad inmediata tras la exposición a la luz solar y la presencia de una pápulas eritematosas faciales de color rosado y muy características.[7] Los pacientes pueden mostrar eritrodontia, osteodistrofia, una médula ósea hipercelular, anemia hemolítica y esplenomegalia. En otros pacientes, la enfermedad es más leve y se presenta en edades más avanzadas. Las lesiones cutáneas se van agravando con la edad. Las consecuencias psicosociales y la pérdida de calidad de vida pueden ser muy serias. Se han descrito casos prenatales que se manifiestan en el útero en forma de anemia grave asociada a hidropesía fetal. La correlación entre genotipo y fenotipo es variable. Aunque algunas mutaciones tienden a estar asociadas a las formas más graves de la enfermedad, la afectación de individuos portadores de la misma mutación puede ser muy diferente. Los factores que predicen con más exactitud una mayor gravedad de la enfermedad son la presentación de la misma a una edad temprana y la existencia de complicaciones hematológicas, especialmente la anemia grave y la trombocitopenia. Un estudio ha hecho pensar que *ALAS2* actúa como gen modificador, dependiendo la gravedad del fenotipo de la existencia de mutaciones en dicho gen.[8]

Enfermedades cutáneas asociadas a fotosensibilidad inmediata

Protoporfiria eritropoyética

Los pacientes con PPE y PPLX no presentan las alteraciones cutáneas vesiculoerosivas que se han descrito, sino que desarrollan un síndrome característico de fotosensibilidad inmediata. Después de un cierto período de exposición a la luz solar, los pacientes experimentan un intenso malestar y dolor en las zonas expuestas, que pueden ir asociados a eritema y edema. Las molestias pueden persistir entre 24 y 48 h después de la exposición al sol. La enfermedad suele aparecer durante la infancia, pero el diagnóstico no suele ser inmediato, y en algunas ocasiones se tarda en comprender la razón por la que el niño se resiste a permanecer en espacios exteriores. Las lesiones cutáneas crónicas son mínimas y se suelen limitar a un engrosamiento cerúleo de la piel con formación de surcos, habitualmente sobre el puente nasal y en los nudillos (fig. 210-4). También puede aparecer una leve anemia hipocrómica y microcítica. Parte de los pacientes desarrollan un síndrome denominado queratodermia palmar estacional; se ha demostrado que estos pacientes son portadores de mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas del gen de la ferroquelatasa.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con PPE desarrollan enfermedad hepatobiliar secundaria a la acumulación de grandes cantidades de protoporfirinas en los hepatocitos y a la excreción biliar de porfirinas, típicamente con colelitiasis, debido a la alta concentración de porfirinas en la bilis. Aproximadamente el 2% pueden verse afectados por hepatopatías graves y potencialmente fatales, como cirrosis o insuficiencia hepática.



FIGURA 210-3. Manos de un paciente con la forma homocigota de porfiria *variegata*. Además de las características lesiones vesiculoerosivas, existe una acusada braquidactilia debida tanto a la fotoosteólisis como a defectos del desarrollo óseo.



FIGURA 210-4. Las manos en la protoporfiria eritropoyética. Se observan engrosamiento y formación de surcos en la piel que recubre los nudillos.

booksmedicos.org

Protoporfiria ligada al cromosoma X

Desde un punto de vista práctico no es posible diferenciar clínicamente la PPLX y la PPE entre sí. La PPLX tiende a presentar mayor penetrancia, así como el comportamiento clásico de los trastornos que se heredan a través del cromosoma X. Los pacientes son más propensos a la afectación hepática que los que tienen PPE. En algunos pacientes se observa una correlación entre déficit de hierro y gravedad de los síntomas.

Otras situaciones

En los pacientes con PV, y durante el período de recuperación tras un episodio agudo, se observa ocasionalmente fotosensibilidad aguda inmediata transitoria. Algunas veces esto va asociado a desprendimientos de uñas, también de forma aguda. Algunos pacientes con PEC pueden manifestar fotosensibilidad inmediata, además de la típica respuesta vesiculoerosiva cutánea. También se observa fotosensibilidad inmediata en algunos pacientes a los que se administra la metaloporfirina sintética protoporfirina de estaño con objeto de inhibir la hemo oxigenasa y prolongar así los períodos de remisión entre episodios agudos de PAI. Finalmente, también puede aparecer en pacientes con cáncer en tratamiento fotodinámico con ALA o análogos sintéticos de porfirinas.

DIAGNÓSTICO

Para tratar adecuadamente una porfiria es esencial un diagnóstico exacto de la misma. Aunque el conjunto de síntomas y manifestaciones cutáneas puede sugerir el diagnóstico, basar este último solo en hallazgos clínicos puede conducir a error, dado que las manifestaciones de estas enfermedades son muy variadas y, muchas veces, inespecíficas, a lo que se une la poca experiencia que suelen tener la mayoría de los médicos en lo que se refiere a estos trastornos. No diagnosticar adecuadamente una porfiria puede tener consecuencias muy graves, condenando al paciente a un deterioro innecesario de la calidad de vida y, en algunas ocasiones, poniendo su vida en peligro por la posibilidad de que se produzcan episodios agudos graves. Por el contrario, tampoco es infrecuente que se diagnostique una porfiria aguda a pacientes aquejados de dolores abdominales frecuentes e inexplicables, sin que realmente la padezcan.

Diagnóstico bioquímico

El análisis bioquímico es esencial para el diagnóstico y evaluación de las porfirias. En el caso de la PAI se han utilizado mucho diversas pruebas para la determinación de hidroximetilbilano sintetasa, pero en la actualidad no se recomiendan debido a su inexactitud. En publicaciones recientes se ha hecho mucho hincapié en la conveniencia de llevar a cabo las determinaciones para el diagnóstico de las porfirias en un pequeño número de laboratorios de referencia a nivel nacional, en los que se analice un número de muestras suficiente como para garantizar la experiencia del personal, así como en que dichos laboratorios participen en un programa común de garantía de la calidad.

El diagnóstico se fundamenta en la pauta de acumulación de porfirinas en la orina, las heces, el plasma y los eritrocitos que caracteriza a cada una de las diferentes porfirias. En la práctica esto se complica debido a la diferente hidrosolubilidad de las porfirinas y de sus precursores, que da lugar a distintos patrones de acumulación en la orina, las heces y el plasma. Es preciso recalcar que analizar únicamente la orina puede llevar a un diagnóstico equivocado o a una clasificación errónea de la porfiria. Dadas las diferencias en las pautas de excreción, es imprescindible analizar la orina, las heces y el plasma. Si se sospecha la existencia de una porfiria eritropoyética, también se deben llevar a cabo análisis de porfirinas eritrocíticas.

El análisis de porfirinas se suele llevar a cabo mediante técnicas de separación basadas en la cromatografía líquida de alta resolución, con detección fluorimétrica de las porfirinas. Es posible diferenciar los isómeros I y III, así como medir el contenido de cada una de las diferentes porfirinas por comparación con estándares de concentración conocida. La diferenciación entre isómeros es especialmente importante para el diagnóstico de la CPH. Las porfirias eritropoyéticas se diagnostican fácilmente mediante el análisis de porfirinas eritrocíticas.

Una prueba de cribado muy útil es la determinación del espectro de fluorescencia del plasma. La longitud de onda de emisión máxima varía según la porfirina de que se trate y su grado de unión a proteínas. Una muestra de plasma sometida a la acción de la luz ultravioleta muestra picos de absorción aproximadamente a 630 nm en la PPE, 625 nm en la PV, y 619 nm en la PAI, la CPH y la PCT.

Los episodios agudos van siempre asociados a un aumento de las concentraciones de los precursores de porfirinas ALA y PBG. Por tanto, el primer paso para confirmar un episodio agudo consiste en determinar la concentración de estas sustancias en la orina, especialmente la de PBG. Si los hallazgos clínicos son compatibles, la elevación de estas concentraciones prácticamente confirma el diagnóstico; por el contrario, si son normales, se debe reconsiderar la situación. En algunos laboratorios se determinan ALA y PBG en el plasma, parámetros que puede que proporcionan una exactitud ligeramente superior. También se han desarrollado técnicas de análisis semicuantitativo para su utilización en situaciones de urgencia capaces de detectar concentraciones urinarias anormalmente elevadas de PBG sin necesidad de utilizar equipamiento especializado. Se recomienda que estas pruebas estén disponibles en todos los servicios de urgencias.

Pruebas genéticas

Como las diferentes porfirias se deben a mutaciones de distintos genes, y en cada porfiria el fenotipo característico es producto de distintas mutaciones en cada grupo familiar, el diagnóstico molecular no resulta muy adecuado para la evaluación inicial de los pacientes. Cualquier prueba genética sirve únicamente para descartar la forma de porfiria asociada específicamente al gen y a la mutación concreta que se ha estudiado. Por ello se recomienda llevar a cabo en primer lugar determinaciones bioquímicas. Además, las pruebas bioquímicas proporcionan datos cuantitativos acerca de las porfirinas y sus precursores, por lo que sirven para evaluar el grado de actividad de la porfiria en un momento dado, una ventaja de la que carecen las pruebas moleculares. Una vez que se ha diagnosticado una porfiria mediante pruebas bioquímicas, se debe identificar la mutación subyacente. El estudio del resto de los miembros de la familia servirá para detectar los portadores de la mutación. Esto es especialmente importante en el caso de las porfirias agudas, ya que así los portadores que aún no hayan desarrollado síntomas pueden adoptar medidas preventivas, sobre todo en lo relativo al consumo de medicamentos potencialmente porfirógenos. En poblaciones en que la prevalencia es muy elevada debido a un efecto fundador, el cribado en busca de la mutación concreta sí que puede ser útil en la evaluación preliminar. Este es el caso de Sudáfrica, en donde una única mutación del gen *PPOX*, la mutación R59W, es la causante de más del 95% de los casos de PV.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de las porfirias agudas se han de incluir todas las causas de dolor abdominal intenso, incluidas las situaciones de urgencia quirúrgica. El 40% de los niños con tirosinemia hereditaria de tipo I pueden desarrollar un síndrome muy parecido a un episodio agudo de porfiria; esto se debe a la acumulación de succinilacetona, un potente inhibidor de la 5-aminolevulinato deshidratasa.

Cuando el paciente se presenta con neuropatía motora o cuadriparesia, se deben considerar otras posibles causas de neuropatía. En estos casos, el diagnóstico inicial suele ser de síndrome de Guillain-Barré. Una anamnesis cuidadosa puede poner de manifiesto antecedentes de dolor abdominal (aunque muy ocasionalmente estos no existen), y las pruebas neurofisiológicas revelarán necrosis axonal en lugar de desmielinización. El diagnóstico correcto se establecerá finalmente mediante análisis bioquímicos para porfirias.

El diagnóstico diferencial de una porfiria vesiculoerosiva típica es bastante limitado. Es preciso descartar otras enfermedades crónicas vesiculares. La epidermólisis ampollosa es parecida, pero afecta también a zonas no expuestas a la luz solar. Una entidad que hay que diferenciar es la seudoporfiria, que puede aparecer asociada a enfermedades renales o hepáticas terminales, tras el bronceado mediante rayos UVA o como reacción cutánea debida a fármacos, especialmente los antiinflamatorios no esteroideos, el ácido nalidíxico o las tetraciclinas, los diuréticos azufrados, los retinoides sistémicos, la ciclosporina y la dapsona. Las manifestaciones cutáneas son muy parecidas a las de una porfiria cutánea. Pese a la similitud clínica, no existe ningún defecto enzimático ni genético, y las concentraciones plasmáticas de porfirinas son normales.

No es raro que los pacientes con hepatopatías excreten grandes cantidades de coproporfirinas en la orina. Este fenómeno se denomina coproporfirinuria. Representa una desviación parcial de la excreción biliar de coproporfirinas hacia la orina, no está relacionado con ninguna anomalía de la síntesis del grupo hemo y es prácticamente irrelevante.

TRATAMIENTO

Tto

Dada la rareza de las porfirias, la evidencia de la eficacia de los tratamientos pocas veces alcanza el grado A. En la mayoría de las ocasiones, las recomendaciones sobre el tratamiento se basan en la experiencia adquirida en series de unos cuantos casos o en la opinión de expertos en la materia.

Porfirias agudas

Es esencial que cualquier médico que trate un episodio agudo de porfiria tenga muy clara la naturaleza de la enfermedad, qué tratamientos son apropiados, y cuándo y cómo se deben utilizar. Por ello es conveniente derivar a los pacientes a médicos expertos en porfirias o llevar a cabo el tratamiento en estrecha colaboración con alguno de estos expertos.

Entre las terapias de apoyo se encuentra la analgesia mediante opioides para aliviar el dolor abdominal. Este dolor es muy intenso, y los médicos con poca experiencia en porfirias tienden a administrar dosis demasiado pequeñas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

e incluso a desdeñar las quejas del paciente, al no apreciar ningún signo físico abdominal de importancia, lo que constituye precisamente una de las características de estos episodios agudos. Es preferible utilizar morfina u opioides de última generación en lugar de meperidina, que es más adictiva. Es esencial interrumpir o modificar la administración de todos los fármacos porfirógenos o de cualquier otro posible factor desencadenante, y no se debe tratar al paciente con ningún medicamento que no haya sido catalogado como seguro en casos de porfiria.

Es posible que el paciente requiera antieméticos. Aunque los β-bloqueantes ralentizan el pulso y reducen la presión arterial, estos parámetros no suelen estar suficientemente alterados como para justificar su administración. Además, se suelen normalizar rápidamente una vez que se aplican tratamientos específicos.

El equilibrio electrolítico debe ser monitorizado cuidadosamente. La hiponatremia puede convertirse en un problema, y no se deben administrar grandes cantidades de líquidos hipotónicos, como glucosa. Aunque se ha demostrado que la sobrecarga de hidratos de carbono ejerce un efecto supresor sobre la síntesis de porfirinas, su efecto es mínimo en comparación con el tratamiento con grupo hemo.

Tratamiento específico

La administración de grupo hemo exógeno inhibe a la ALAS mediante un sistema de retroalimentación negativa, dando lugar a una rápida disminución de la síntesis de porfirinas. Este tratamiento es eficaz, está avalado por un ensayo clínico controlado[A1] y es en la actualidad el tratamiento de elección para los episodios agudos. En la práctica presenta tres ventajas: acorta la duración de los síntomas del paciente; acorta la duración del episodio agudo, permitiendo dar de alta al paciente antes, y previene complicaciones graves, como la encefalopatía o la neuropatía motora. Aunque la hematina liofilizada es eficaz, en la actualidad lo normal es administrar hemoarginato, un compuesto más estable. Se administra por vía intravenosa en dosis de 3 mg/kg/día durante 4 días. El fabricante recomienda que la dosis se rehidrate en 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% y se administre mediante infusión en una vena de tamaño grande durante al menos 30 min. Algunos expertos proponen que se administre en albúmina sérica humana, para aprovechar el efecto tampón de la albúmina y prevenir el desarrollo de flebitis en el punto de infusión. También hay datos que indican que su administración en albúmina puede facilitar su captación hepática. Típicamente, tras la administración de hemoarginato, los síntomas mejoran en el plazo de 24 h y suelen desaparecer completamente a las 72 h, y entonces el paciente puede ser dado de alta. Se ha demostrado que el tratamiento durante el embarazo es seguro.

Es esencial que el hemoarginato se administre en fases tempranas del episodio agudo. Previene la neuropatía motora, pero no la revierte. Una vez que esta se ha desencadenado, el paciente está condenado a un período prolongado de hospitalización y rehabilitación.

En muy raras ocasiones, los pacientes se presentan con un síndrome consistente en hipertensión grave, taquicardia y complicaciones cerebrales, entre las que pueden encontrarse el coma, convulsiones y el síndrome de encefalopatía posterior reversible. Esta situación es similar a la que se produce en casos de feocromocitoma descontrolado. La administración de sulfato de magnesio asociado a un bloqueo combinado α y β sirve para controlar la hiperactividad autónoma durante el tiempo que tarda el hemoarginato en inducir la remisión del episodio agudo. La recuperación suele ser total.

Episodios recurrentes

Los episodios recurrentes son una manifestación poco frecuente de las porfirias agudas. Es preciso comprobar si ha habido exposición previa a medicamentos porfirógenos. Cuando se sospecha que existe alguna relación entre los episodios agudos y el ciclo menstrual, se puede intentar la supresión gonadal con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, como la goserrelina o la buserrelina. En algunas pacientes se consigue interrumpir el ciclo de episodios agudos de esta manera. En un pequeño estudio llevado a cabo con 16 mujeres, cuatro respondieron con una desaparición total de los síntomas, mientras que 11 mostraron una cierta mejoría. Como la supresión gonadal supone un riesgo de osteoporosis para las pacientes, se pusieron a prueba también tratamientos de reposición hormonal; el estradiol y la progesterona desencadenaron episodios agudos en dos y cinco de nueve mujeres, respectivamente.[9]

Parece que algunos pacientes con antecedentes de episodios recurrentes tratados profilácticamente con hemoarginato administrado en intervalos programados experimentan cierta mejoría. Para llevar esto a cabo es precisa la implantación de un catéter venoso central permanente. En la actualidad preocupa la posibilidad de que la administración continuada de hemoarginato pueda inducir a la hemo oxigenasa, dando lugar a un catabolismo acelerado del grupo hemo y, en consecuencia, desencadenando un círculo vicioso con disminución de la concentración de hemo libre regulador, inducción de ALAS1 y aumento de la síntesis de porfirinas, lo que promovería nuevos episodios agudos. Teóricamente este círculo vicioso puede ser interrumpido mediante la administración de inhibidores de la hemo oxigenasa, concretamente metaloporfirinas, como la protoporfirina de estaño, la mesoporfirina de estaño o la mesoporfirina de cinc. Esta estrategia se ha probado en algunos pacientes y parece que resulta beneficiosa a corto plazo, si bien no mejora el desenlace final. Además, la hematina exógena y el hemoarginato contienen grandes cantidades de hierro, por lo que en algunos pacientes tratados frecuentemente con estos compuestos se pueden producir sobrecargas de hierro. Por todo ello, la administración repetida de hemoarginato se debe llevar a cabo con sumo cuidado.

En la actualidad, la eficacia del trasplante hepático ortotópico como tratamiento para pacientes con episodios agudos recurrentes es un hecho demostrado.[10] Es curativo tanto en la PAI como en la PV, y previene episodios agudos subsiguientes. Por ello, el trasplante es una posibilidad que hay que tener en cuenta en cualquier individuo que padezca episodios agudos repetitivos graves, especialmente cuando la recuperación entre episodios sucesivos no llegue a ser total, exista discapacidad progresiva o un deterioro importante de la calidad de vida, o no se conozca ningún factor causal susceptible de ser eliminado o atenuado.

Enfermedad cutánea

No existe ningún tratamiento específico para la enfermedad cutánea vesiculoerosiva. Evitar la luz solar es esencial. Esto puede hacer preciso modificar el comportamiento, así como prestar una atención especial a la forma de vestir, utilizando ropa no translúcida para evitar la exposición de la piel a los rayos ultravioleta. Se debe reducir al mínimo el riesgo de traumatismos en las zonas expuestas. Los protectores solares pueden ser útiles, pero es preciso que impidan la transmisión de radiación UVA y UVB, y es deseable además que protejan frente a la luz de longitud de onda visible. El óxido de cinc es más eficaz que el dióxido de titanio. Aunque los protectores solares que contienen óxido de cinc o titanio micronizados son translúcidos y, por tanto, estéticamente más aceptables, reflejan menos luz y en consecuencia solo proporcionan una protección parcial. Las pastas no micronizadas son más efectivas.

Hay diversos filtros de rayos UVA en fase de desarrollo que pueden resultar útiles. Cuando la enfermedad cutánea es grave, como en la PEC, se puede considerar la posibilidad de sustituir la iluminación fluorescente por sistemas que emitan menos luz de longitud de onda corta, así como la aplicación de láminas transparentes que filtren las longitudes de onda más nocivas en ventanas, gafas y parabrisas.

Las lesiones ya formadas se deben limpiar cuidadosamente con antisépticos no astringentes. Nuestra experiencia indica que el pinchado de las vesículas con una lanceta en condiciones estériles puede acelerar la curación. Cuando existe infección secundaria, se deben administrar antibióticos por vía tópica o sistémica.

Porfiria cutánea tardía

La PCT suele remitir una vez que se eliminan los factores desencadenantes. Por ello se debe restringir estrictamente el consumo de alcohol. En caso de que exista hepatitis C, esta debe ser tratada. La reducción de las reservas hepáticas de hierro es muy eficaz para el tratamiento de la PCT. Una forma frecuente de conseguirla es llevando a cabo cada 15 días una extracción de 500 ml de sangre mediante flebotomía, hasta que los valores de los parámetros férricos se encuentren en la zona baja de normalidad; esto suele requerir entre 8 y 12 sesiones. Los agentes quelantes del hierro administrados por vía intravenosa u oral también son eficaces, pero dan lugar a efectos adversos más graves que la flebotomía. Los pacientes con insuficiencia renal o trastornos como el síndrome mielodisplásico constituyen un grupo especialmente problemático, ya que suelen presentar anemia. La disminución de la concentración de hemoglobina se puede contrarrestar mediante la administración de eritropoyetina (agente estimulante de la eritropoyesis), con la ventaja adicional de su efecto de movilización del hierro hepático. No obstante, nuestra experiencia indica que una flebotomía cuidadosa sin administración de eritropoyetina puede ser segura y eficaz, y la concentración normal de hemoglobina se recupera después de cada sesión.

En un ensayo clínico se ha demostrado que la cloroquina puede ser un inductor de la remisión de la PCT tan efectivo como la flebotomía, con una eficacia parecida.[11] Al alterar la estructura lisosómica, libera las porfirinas almacenadas en el hígado hacia el plasma, de donde son eliminadas por los riñones. Así, es frecuente que en las primeras semanas después del tratamiento se produzca un incremento transitorio de la concentración plasmática de porfirinas y un agravamiento de la enfermedad cutánea. La cloroquina se debe administrar en dosis bajas, habitualmente de 125 mg dos veces a la semana, porque la administración diaria de dosis más elevadas puede conducir a una elevación muy acusada de las transaminasas. Las unidades con experiencia en el tratamiento de la PCT tienden a tener sus propias preferencias por la cloroquina o la flebotomía. Nosotros hemos combinado ambos tratamientos, con resultados altamente satisfactorios. Una vez que se consigue la remisión de la PCT, esta suele mantenerse durante muchos años, aunque ocasionalmente puede ser preciso repetir el tratamiento. Existen algunos datos que indican que el α-tocoferol puede tener efectos beneficiosos cuando se asocia al tratamiento estándar de la PCT.

Hay publicaciones en las que se señala que el tratamiento directo de la hepatitis C y de la infección por el VIH con agentes antivirales induce una mejoría de la PCT, incluso en ausencia de tratamiento mediante flebotomía o cloroquina. No obstante, dados los efectos indeseables de la sobrecarga de hierro, parece aconsejable combinar esos tratamientos con otros encaminados a disminuir las reservas de hierro.

Protoporfiria eritropoyética

Una menor exposición a la luz solar es esencial en el tratamiento de la PPE; esto implica modificar el comportamiento, prestar atención al vestuario y utilizar protectores solares de amplio espectro. Una pequeña proporción de pacientes

booksmedicos.org

parece responder positivamente a la administración de β-caroteno en dosis suficientemente elevadas como para inducir carotenodermia; sin embargo, pese a haberse llevado a cabo varios ensayos clínicos de calidad variable, no se ha conseguido demostrar convincentemente su eficacia.[12] En caso de que presente alguna eficacia, no se sabe si los efectos beneficiosos se deberían al efecto reflector de la luz de la hiperpigmentación cutánea, a su efecto antioxidante o a una combinación de ambos. En algunos casos se ha conseguido incrementar la tolerancia a la luz mediante fototerapia con rayos UVB de banda estrecha. Los resultados obtenidos en ensayos clínicos preliminares mediante tratamiento con afamelanotida, un compuesto sintético análogo a la melanotropina que se administra en forma de implante subcutáneo de liberación retardada, han sido esperanzadores.[13] Estos análogos inducen la síntesis tanto de melanina como de eumelanina, que absorbe y refleja la luz de un espectro más amplio de longitudes de onda. Además de inducir hiperpigmentación, la afamelanotida posee propiedades antioxidantes, que tal vez ejerzan también algún efecto beneficioso.

Se han propuesto diversas intervenciones con objeto de reducir el dolor agudo de la PPE, entre las que se encuentran lociones, esteroides, anestésicos locales, antihistamínicos, inmersión en agua y bolsas de hielo. Aunque cada paciente puede sentirse aliviado por uno u otro de estos sistemas, no existe ningún estudio en que se haya demostrado la eficacia de ninguna de estas intervenciones.

La hepatopatía asociada a la PPE en una pequeña proporción de pacientes constituye un grave problema. Estos pacientes deben ser atendidos por un hepatólogo experto, y no existen directrices claras sobre qué tratamientos resultan adecuados. Los estudios sobre la administración por vía oral de agentes adsorbentes, como el carbón vegetal o la colestiramina, que interrumpen el reciclaje hepático de las porfirinas, han dado lugar a resultados poco consistentes. La hipertransfusión y la administración de hemoarginato pueden inhibir la síntesis de porfirinas, pero no son adecuadas para tratamientos a largo plazo. Los pacientes afectados más gravemente son candidatos al trasplante hepático ortotópico. Dado que en estos casos las vísceras están repletas de porfirinas y son propensas a una grave necrosis inducida por la luz, es preciso preparar cuidadosamente al paciente y llevar a cabo el procedimiento quirúrgico con una iluminación filtrada adecuadamente. Se ha constatado que la neuropatía motora grave es una complicación inesperada, pero no infrecuente, del trasplante hepático en la PPE. Después del trasplante se vuelve a acumular protoporfirina en el hígado. Por ello se puede considerar la posibilidad de llevar a cabo trasplantes combinados de médula ósea e hígado.

Porfiria eritropoyética congénita

Es esencial evitar la luz, protegiendo tanto la piel como los ojos. La afamelanotida se ha mostrado eficaz en un caso aislado. Los neonatos con PEC con hemólisis y consiguiente ictericia pueden ser sometidos a fototerapia, lo que dañaría gravemente su piel. Algunos pacientes requieren transfusiones crónicas por anemia; la esplenectomía puede beneficiar a estos individuos. La PEC es muchas veces una enfermedad grave, y el trasplante autólogo de células madre puede detener la desfiguración y evitar indeseables consecuencias psicosociales. Son cada vez más los expertos que recomiendan ofrecer a los pacientes jóvenes con PEC grave la posibilidad de someterse a un trasplante de células madre.[14] No hay que olvidar que el fenotipo de la PEC presenta una gran variabilidad. En la actualidad, el trasplante de células madre se lleva a cabo solamente en pacientes con mutaciones asociadas a los fenotipos más extremos y en los que la enfermedad se manifiesta en edades tempranas o muestran anemia hemolítica progresiva grave o trombocitopenia, ya que se sabe que estos son los factores que predicen una mala evolución de la enfermedad. La decisión final queda en manos de los expertos.

Tratamientos experimentales de las porfirias

Se ha estudiado la administración por vía intravenosa de hidroximetilbilano sintetasa recombinante a una pequeña serie de pacientes con PAI. Aunque se observó una disminución de las concentraciones plasmáticas de ALA y PBG, no sirvió para corregir los síntomas; esto se debió probablemente a la dificultad para penetrar en los hepatocitos. En la actualidad se encuentra en fase de desarrollo el reemplazo de genes mediante diversos vectores, y se han obtenido resultados prometedores, sobre todo en el caso de la PEC y la PAI. Otra estrategia esperanzadora en el caso de las porfirias agudas consiste en silenciar el gen *ALAS1* interfiriendo con su ARNm, de tal forma que se bloquee la inducción de ALAS1. Cuando el efecto de una mutación es la desestabilización de la proteína afectada, se pueden llevar a cabo intervenciones de tal forma que, al aumentar la estabilidad, aumenten también la concentración de la enzima y su actividad. En la PEC y en los casos en que el déficit enzimático se debe a la inestabilidad y la rápida degradación de la UROS, hay estudios de laboratorio que indican que la administración de un inhibidor de los proteosomas puede mejorar el funcionamiento enzimático de dicha proteína.[15]

Dados los buenos resultados obtenidos con el autotrasplante de células madre en la PEC y la PPE, y con el trasplante hepático en la PAI y la PV, se sigue experimentando en este sentido. Un estudio de laboratorio en el que se ha sugerido que las células madre pluripotenciales inducidas son capaces de corregir la PEC ha despertado grandes esperanzas.[16] El trasplante de hepatocitos también se ha mostrado eficaz experimentalmente para el tratamiento de la PAI, y parece que presenta ciertas ventajas con respecto al trasplante hepático ortotópico.[17]

PREVENCIÓN

Prevención primaria

Dado que la mayoría de las porfirias son de origen genético, no existe hoy en día estrategia alguna para prevenir su aparición. Es posible el diagnóstico *in utero* mediante técnicas moleculares para detectar mutaciones familiares, y teóricamente la interrupción selectiva del embarazo prevendría la transmisión de la enfermedad. No obstante, esto no está indicado en la práctica. Las porfirias agudas más comunes solo afectan gravemente y suponen un importante deterioro de la calidad de vida para una ínfima cantidad de los individuos que las padecen. La penetrancia es incompleta, e incluso cuando la enfermedad se manifiesta los síntomas no suelen hacer su aparición hasta el final de la segunda década de vida. Por ello, la interrupción voluntaria del embarazo no es apropiada. Aunque la calidad de vida de los pacientes con PPE se puede resentir, muy pocos opinarían que este hecho es de gravedad suficiente como para justificar el aborto. Las únicas situaciones en las que pueden existir razones para el mismo son en la PEC y en las porfirias agudas homocigotas. No obstante, al tratarse de enfermedades recesivas, su incidencia es extremadamente baja, y desde un punto de vista práctico estas enfermedades son impredecibles. La única excepción podrían ser los casos de consanguinidad conocida, en los que la posibilidad de transmisión del carácter recesivo se incrementa. Como tanto la PCT familiar como la esporádica tienden a ir asociadas a trastornos como la sobrecarga de hierro, la hepatitis C y la hepatopatía alcohólica, cabe esperar que prevenir estos trastornos reduzca también la incidencia de la PCT.

Prevención secundaria

El aspecto preventivo más importante en los pacientes diagnosticados de porfiria es prever y prevenir o atenuar las posibles manifestaciones y complicaciones clínicas. En las porfirias agudas, las intervenciones deben ir encaminadas a prevenir la aparición de episodios agudos. Es esencial que el paciente evite la exposición a cualquier fármaco potencialmente porfirógeno. Por ello es necesario que todos los portadores y todos los profesionales sanitarios que los atiendan sean conscientes de la gran importancia que tiene consultar una base de datos de seguridad farmacológica antes de administrar o prescribir cualquier medicamento. Recomendamos utilizar la base de datos europea Drug Database for Porphyria (*http://www.drugs.porphyria.org*), que mantiene el Norwegian Porphyria Centre. Los listados tradicionales sobre seguridad farmacológica son incompletos, porque la información en que se basan suele haberse obtenido a partir de la experiencia clínica en porfiria y de experimentos con animales o cultivos celulares, por lo que puede no estar disponible para muchos fármacos, especialmente para los de introducción más reciente. En segundo lugar, la información procedente de estas fuentes rara vez se puede generalizar para el conjunto de los pacientes con porfiria, dada la poca fiabilidad del origen de algunos de estos datos, la gran variabilidad de respuesta entre los diferentes pacientes y las grandes diferencias del metabolismo de los fármacos en las distintas especies. Por el contrario, la Drug Database for Porphyria se basa en la predicción del potencial porfirógeno a partir de datos metabólicos, por lo que proporciona información, aunque todavía no se disponga de experiencia clínica; los análisis preliminares indican que las predicciones son muy fiables, y no se ha producido aún ningún caso en que la utilización clínica de un fármaco catalogado como seguro haya dado lugar a efectos adversos.[18] El paciente debe llevar siempre un brazalete médico. Dada la asociación entre los episodios agudos y la privación de calorías, los individuos con porfirias agudas deben evitar períodos prolongados de baja ingesta calórica.

Los niños con porfirias cutáneas o los que sean portadores de mutaciones de alguna de las porfirias de aparición tardía que cursan con fotosensibilidad cutánea, como la PV, deben ser educados antes de que se presenten los síntomas en el sentido de evitar la exposición a la luz solar y utilizar protectores solares. Los pacientes en los que la enfermedad ya se haya manifestado deben modificar su comportamiento y prestar atención a su forma de vestir para evitar la exposición a la luz solar. En casos de fotosensibilidad extrema puede estar indicada la filtración de la luz natural o artificial.

Los pacientes con PCT deben ser sometidos a un cribado en busca de mutaciones relacionadas con la hemocromatosis. Esto puede tener importancia para el pronóstico, ya que permite detectar y tratar la hemocromatosis precozmente.

PRONÓSTICO

El pronóstico de casi todas las porfirias es bueno, con pequeñas excepciones. La PCT es tratable, y lo normal es que se produzca una remisión completa una vez que se hayan corregido los factores desencadenantes, incluida la sobrecarga de hierro. La esperanza de vida de los pacientes con porfirias agudas es normal, siempre que se adopten las medidas preventivas necesarias para evitar los episodios agudos o, en caso de que se produzca un episodio, este sea tratado adecuadamente y de forma precoz. Las enfermedades cutáneas que provocan las porfirias no suponen una amenaza para la vida.

El pronóstico es malo en los pacientes que presentan episodios agudos repetidos y frecuentes y que no responden a las medidas adoptadas para interrumpir el círculo vicioso. Se suele producir un deterioro progresivo a lo largo de varios años, que puede resultar finalmente fatal. En estos pacientes se debe considerar la posibilidad de trasplante hepático ortotópico. Los pacientes con PEC sufren una grave fotomutilación que acarrea importantes consecuencias psicosociales, y se debe estudiar la posibilidad de autotrasplante de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

células madre. Los individuos con PAI homocigota tienden a padecer graves anomalías del desarrollo y pueden morir siendo niños. Por el contrario, en la PV homocigota no se observa mortalidad precoz, aunque estos pacientes sí que sufren las consecuencias psicosociales y educativas de la fotomutilación y los defectos del desarrollo neurológico.

El pronóstico de cada episodio agudo individual es excelente, siempre que se diagnostique bien el trastorno, se confirme este diagnóstico, y se trate precoz y adecuadamente antes de la aparición de la neuropatía. Cuando el paciente ya ha desarrollado cuadriparesia, el pronóstico de recuperación final es bueno si se aplican medidas de apoyo de alta calidad, con ventilación asistida incluida. Recuperar la independencia y la casi totalidad de las fuerzas es un proceso que puede requerir hasta 1 año de medidas de apoyo y rehabilitación, y esta recuperación no siempre es completa. La experiencia demuestra que es importante evitar nuevos episodios durante el período de convalecencia, y en caso de que se produzcan tratarlos inmediatamente y de forma eficaz para evitar que se reactive la neuropatía.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Herrick AL, McColl KE, Moore MR, et al. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet*. 1989;1:1295-1297.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

211

ENFERMEDAD DE WILSON

STEPHEN G. KALER Y MICHAEL L. SCHILSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad de Wilson es un trastorno del transporte de cobre que se transmite con carácter autosómico recesivo. Los individuos afectados acumulan cantidades anómalas de cobre en el hígado y, más tarde, en el cerebro como consecuencia de mutaciones en ambos alelos del gen de la enfermedad de Wilson *(ATP7B)*. Este gen codifica una ATPasa transportadora de cobre que se expresa fundamentalmente en el hígado, en donde su función principal es la excreción del cobre hepático hacia el tracto biliar. La entidad clínica denominada degeneración hepatolenticular asociada a cirrosis fue descrita por primera vez en 1912 por S. A. K. Wilson. Los pacientes presentan grandes diferencias en cuanto a la edad de presentación de la enfermedad y los síntomas asociados.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la enfermedad de Wilson, definida como la aparición de nuevos casos, es de aproximadamente 1 de cada 30.000 a 40.000 nacidos vivos. En algunas poblaciones en las que la consanguinidad es frecuente, el riesgo de aparición de enfermedades de transmisión autosómica recesiva es más elevado de lo normal. La prevalencia de portadores heterocigotos del gen en la población general (definida como el cociente entre el número de individuos con un alelo mutante del gen *ATP7B* y el de los que presentan riesgo de portarlo) se estima que es de 1 entre 90. No obstante, algunos expertos consideran que esta cifra infravalora el problema, de acuerdo con datos recientes sobre la frecuencia de mutaciones de *ATP7B* en la población del Reino Unido.[1]

BIOPATOLOGÍA

Normalmente una persona ingiere entre 1 y 3 mg diarios de cobre; el 50% de esta cantidad se absorbe en el tubo digestivo. La mayoría de las dietas contienen cantidades adecuadas de cobre, y determinados alimentos (p. ej., marisco, hígado, setas, chocolate, frutos secos) contienen mayores cantidades. En la homeostasis normal, el cobre se absorbe en el estómago y el duodeno, en donde la absorción en la superficie apical del enterocito se lleva a cabo mediante la acción de un transportador específico de cobre, hCTR1. El gen de la enfermedad de Menkes *(ATP7A)* codifica una ATPasa transportadora que presenta gran homología con *ATP7B,* y que transporta el cobre desde las células del epitelio intestinal hasta el torrente circulatorio, en donde se une a albúmina o a aminoácidos, y es transportado hasta el hígado u otros órganos o tejidos, o excretado por vía renal. A través de esta última vía se excreta únicamente una pequeña parte del cobre, tan solo unos 40 µg diarios en la orina de individuos adultos.

En el hígado, el cobre puede: 1) ser incorporado a la ceruloplasmina, una α_2-glucoproteína enzimática multifuncional de 132 kDa que contiene seis o siete átomos de cobre por molécula; 2) ser utilizado para la síntesis de otras enzimas que contienen cobre; 3) unirse a la metalotioneína, una proteína con alto contenido de cisteína y bajo peso molecular que actúa como almacén de cobre y otros oligoelementos, y evita que ejerzan sus posibles efectos tóxicos, y 4) ser excretado en la bilis. El cobre excretado en la bilis no se incorpora a la recirculación enterohepática, por lo que la vía biliar constituye una vía de excreción definitiva del mismo.

En la enfermedad de Wilson, la incorporación del metal a la ceruloplasmina suele verse reducida, lo que refleja el transporte defectuoso del cobre al interior del compartimento trans-Golgi, en donde se lleva a cabo el procesamiento de glucoproteínas y la incorporación del cobre a la apoceruloplasmina. Esto da lugar a la presencia de bajas concentraciones de holoceruloplasmina circulante (la proteína con el cobre incorporado). Como la ceruloplasmina contiene el 90% del cobre circulante, en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Wilson la concentración total de cobre en el suero también se encuentra reducida. No obstante, el cobre libre (no unido a ceruloplasmina) está anómalamente elevado en pacientes con enfermedad de Wilson no tratada. Este defecto de la incorporación del cobre a la ceruloplasmina no es la causa de la acumulación de cobre en el hígado de pacientes con enfermedad de Wilson, como demuestra el hecho de que los pacientes con aceruloplasminemia presentan un contenido hepático de cobre normal. Por el contrario, la sobrecarga masiva de cobre en el hígado cuando la enfermedad aún no ha sido detectada se debe a la ATP7B mutante que impide la excreción biliar del metal. Si el diagnóstico se retrasa, esta sobrecarga de cobre va afectando a otros tejidos, entre ellos al cerebro, que es particularmente sensible a las anomalías de la homeostasis de los oligoelementos.

El cerebro concentra cobre y otros metales pesados para su utilización metabólica. El cobre desempeña funciones importantes en el desarrollo y funcionamiento del cerebro, y su exceso (así como su déficit) puede alterar gravemente la actividad cerebral.[2] Se cree que los astrocitos cerebrales son importantes reguladores de la homeostasis del cobre, y una característica típica de la enfermedad de Wilson es la presencia de astrocitos anómalos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Wilson se puede manifestar inicialmente en forma de hepatopatía inespecífica (fig. 211-1), anomalías neurológicas, enfermedad psiquiátrica, anemia hemolítica, síndrome tubular renal de Fanconi y diversas anomalías esqueléticas.

Existe una considerable variabilidad en la presentación clínica y el fenotipo en la enfermedad de Wilson.[3,4] La edad influye en la forma de presentación. La mayoría de los individuos en los que la primera manifestación es la hepatopatía tienen menos de 30 años, algunas veces menos de 10, mientras que aquellos en los que los primeros signos son neurológicos o psiquiátricos se encuentran entre la primera y la octava décadas de la vida. Esto refleja la secuencia de acontecimientos propia de la patogenia de esta enfermedad (v. anteriormente). Sin embargo, independientemente de la presentación clínica, en todos los pacientes existe un cierto grado de afectación hepática.[5] En una serie de 400 pacientes con enfermedad de Wilson, aproximadamente el 50% presentaron síntomas neurológicos y psiquiátricos; el 20%, síntomas neurológicos y hepáticos, y el 20%, síntomas exclusivamente hepáticos.

Entre las anomalías neurológicas que pueden presentar los pacientes se encuentran las dificultades del habla (disartria), distonía, rigidez, temblores o movimientos coreiformes, caminar de forma anómala, descoordinación al escribir y (raras veces) una neuropatía periférica combinada motora y sensitiva.[6] La enfermedad de Wilson se puede clasificar adecuadamente como un trastorno del movimiento. Los signos y síntomas neurológicos reflejan una afectación preferente de los ganglios basales (p. ej., caudado, putamen) del cerebro de estos individuos. Pueden producirse errores diagnósticos con la enfermedad de Parkinson u otros trastornos del movimiento.

En las presentaciones psiquiátricas son signos comunes los cambios de personalidad (irritabilidad, ira, falta de autocontrol), la depresión y la ansiedad. También pueden observarse psicosis o trastorno bipolar. Los pacientes en los que la enfermedad debuta con síntomas psiquiátricos suelen tener alrededor de 20 años, una edad en la que también hay que tener en consideración la posible utilización de drogas de abuso y la esquizofrenia. La enfermedad de Wilson debe ser descartada formalmente en todos los adolescentes y adultos jóvenes en los que aparezcan nuevos signos de índole psiquiátrica, especialmente si los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático son anómalos o si existen antecedentes familiares de enfermedad de Wilson.

Los signos y síntomas de las presentaciones hepáticas son ictericia, hepatomegalia, edema y ascitis. Entre los efectos secundarios de la hepatopatía se pueden producir retrasos en la pubertad o amenorrea. En los pacientes con enfermedad de Wilson son habituales las sospechas iniciales de hepatitis viral, hepatitis autoinmunitaria y cirrosis. En raras ocasiones se observan pacientes que padecen enfermedad de Wilson asociada a otra hepatopatía; esto suele retrasar el diagnóstico de enfermedad de Wilson.

Además del cerebro y el hígado, otro punto en el que se deposita cobre en la enfermedad de Wilson es el ojo, lo que produce un signo benigno pero patognomónico, el anillo de Kayser-Fleischer (fig. 211-2). El anillo de Kayser-Fleischer es un depósito de cobre entre dorado y marrón verdoso de forma anular que aparece en la periferia de la córnea. Este importante signo diagnóstico aparece inicialmente en forma de media

booksmedicos.org

células madre. Los individuos con PAI homocigota tienden a padecer graves anomalías del desarrollo y pueden morir siendo niños. Por el contrario, en la PV homocigota no se observa mortalidad precoz, aunque estos pacientes sí que sufren las consecuencias psicosociales y educativas de la fotomutilación y los defectos del desarrollo neurológico.

El pronóstico de cada episodio agudo individual es excelente, siempre que se diagnostique bien el trastorno, se confirme este diagnóstico, y se trate precoz y adecuadamente antes de la aparición de la neuropatía. Cuando el paciente ya ha desarrollado cuadriparesia, el pronóstico de recuperación final es bueno si se aplican medidas de apoyo de alta calidad, con ventilación asistida incluida. Recuperar la independencia y la casi totalidad de las fuerzas es un proceso que puede requerir hasta 1 año de medidas de apoyo y rehabilitación, y esta recuperación no siempre es completa. La experiencia demuestra que es importante evitar nuevos episodios durante el período de convalecencia, y en caso de que se produzcan tratarlos inmediatamente y de forma eficaz para evitar que se reactive la neuropatía.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Herrick AL, McColl KE, Moore MR, et al. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet*. 1989;1:1295-1297.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

211

ENFERMEDAD DE WILSON

STEPHEN G. KALER Y MICHAEL L. SCHILSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad de Wilson es un trastorno del transporte de cobre que se transmite con carácter autosómico recesivo. Los individuos afectados acumulan cantidades anómalas de cobre en el hígado y, más tarde, en el cerebro como consecuencia de mutaciones en ambos alelos del gen de la enfermedad de Wilson *(ATP7B)*. Este gen codifica una ATPasa transportadora de cobre que se expresa fundamentalmente en el hígado, en donde su función principal es la excreción del cobre hepático hacia el tracto biliar. La entidad clínica denominada degeneración hepatolenticular asociada a cirrosis fue descrita por primera vez en 1912 por S. A. K. Wilson. Los pacientes presentan grandes diferencias en cuanto a la edad de presentación de la enfermedad y los síntomas asociados.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la enfermedad de Wilson, definida como la aparición de nuevos casos, es de aproximadamente 1 de cada 30.000 a 40.000 nacidos vivos. En algunas poblaciones en las que la consanguinidad es frecuente, el riesgo de aparición de enfermedades de transmisión autosómica recesiva es más elevado de lo normal. La prevalencia de portadores heterocigotos del gen en la población general (definida como el cociente entre el número de individuos con un alelo mutante del gen *ATP7B* y el de los que presentan riesgo de portarlo) se estima que es de 1 entre 90. No obstante, algunos expertos consideran que esta cifra infravalora el problema, de acuerdo con datos recientes sobre la frecuencia de mutaciones de *ATP7B* en la población del Reino Unido.[1]

BIOPATOLOGÍA

Normalmente una persona ingiere entre 1 y 3 mg diarios de cobre; el 50% de esta cantidad se absorbe en el tubo digestivo. La mayoría de las dietas contienen cantidades adecuadas de cobre, y determinados alimentos (p. ej., marisco, hígado, setas, chocolate, frutos secos) contienen mayores cantidades. En la homeostasis normal, el cobre se absorbe en el estómago y el duodeno, en donde la absorción en la superficie apical del enterocito se lleva a cabo mediante la acción de un transportador específico de cobre, hCTR1. El gen de la enfermedad de Menkes *(ATP7A)* codifica una ATPasa transportadora que presenta gran homología con *ATP7B,* y que transporta el cobre desde las células del epitelio intestinal hasta el torrente circulatorio, en donde se une a albúmina o a aminoácidos, y es transportado hasta el hígado u otros órganos o tejidos, o excretado por vía renal. A través de esta última vía se excreta únicamente una pequeña parte del cobre, tan solo unos 40 µg diarios en la orina de individuos adultos.

En el hígado, el cobre puede: 1) ser incorporado a la ceruloplasmina, una α_2-glucoproteína enzimática multifuncional de 132 kDa que contiene seis o siete átomos de cobre por molécula; 2) ser utilizado para la síntesis de otras enzimas que contienen cobre; 3) unirse a la metalotioneína, una proteína con alto contenido de cisteína y bajo peso molecular que actúa como almacén de cobre y otros oligoelementos, y evita que ejerzan sus posibles efectos tóxicos, y 4) ser excretado en la bilis. El cobre excretado en la bilis no se incorpora a la recirculación enterohepática, por lo que la vía biliar constituye una vía de excreción definitiva del mismo.

En la enfermedad de Wilson, la incorporación del metal a la ceruloplasmina suele verse reducida, lo que refleja el transporte defectuoso del cobre al interior del compartimento trans-Golgi, en donde se lleva a cabo el procesamiento de glucoproteínas y la incorporación del cobre a la apoceruloplasmina. Esto da lugar a la presencia de bajas concentraciones de holoceruloplasmina circulante (la proteína con el cobre incorporado). Como la ceruloplasmina contiene el 90% del cobre circulante, en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Wilson la concentración total de cobre en el suero también se encuentra reducida. No obstante, el cobre libre (no unido a ceruloplasmina) está anómalamente elevado en pacientes con enfermedad de Wilson no tratada. Este defecto de la incorporación del cobre a la ceruloplasmina no es la causa de la acumulación de cobre en el hígado de pacientes con enfermedad de Wilson, como demuestra el hecho de que los pacientes con aceruloplasminemia presentan un contenido hepático de cobre normal. Por el contrario, la sobrecarga masiva de cobre en el hígado cuando la enfermedad aún no ha sido detectada se debe a la ATP7B mutante que impide la excreción biliar del metal. Si el diagnóstico se retrasa, esta sobrecarga de cobre va afectando a otros tejidos, entre ellos al cerebro, que es particularmente sensible a las anomalías de la homeostasis de los oligoelementos.

El cerebro concentra cobre y otros metales pesados para su utilización metabólica. El cobre desempeña funciones importantes en el desarrollo y funcionamiento del cerebro, y su exceso (así como su déficit) puede alterar gravemente la actividad cerebral.[2] Se cree que los astrocitos cerebrales son importantes reguladores de la homeostasis del cobre, y una característica típica de la enfermedad de Wilson es la presencia de astrocitos anómalos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Wilson se puede manifestar inicialmente en forma de hepatopatía inespecífica (fig. 211-1), anomalías neurológicas, enfermedad psiquiátrica, anemia hemolítica, síndrome tubular renal de Fanconi y diversas anomalías esqueléticas.

Existe una considerable variabilidad en la presentación clínica y el fenotipo en la enfermedad de Wilson.[3,4] La edad influye en la forma de presentación. La mayoría de los individuos en los que la primera manifestación es la hepatopatía tienen menos de 30 años, algunas veces menos de 10, mientras que aquellos en los que los primeros signos son neurológicos o psiquiátricos se encuentran entre la primera y la octava décadas de la vida. Esto refleja la secuencia de acontecimientos propia de la patogenia de esta enfermedad (v. anteriormente). Sin embargo, independientemente de la presentación clínica, en todos los pacientes existe un cierto grado de afectación hepática.[5] En una serie de 400 pacientes con enfermedad de Wilson, aproximadamente el 50% presentaron síntomas neurológicos y psiquiátricos; el 20%, síntomas neurológicos y hepáticos, y el 20%, síntomas exclusivamente hepáticos.

Entre las anomalías neurológicas que pueden presentar los pacientes se encuentran las dificultades del habla (disartria), distonía, rigidez, temblores o movimientos coreiformes, caminar de forma anómala, descoordinación al escribir y (raras veces) una neuropatía periférica combinada motora y sensitiva.[6] La enfermedad de Wilson se puede clasificar adecuadamente como un trastorno del movimiento. Los signos y síntomas neurológicos reflejan una afectación preferente de los ganglios basales (p. ej., caudado, putamen) del cerebro de estos individuos. Pueden producirse errores diagnósticos con la enfermedad de Parkinson u otros trastornos del movimiento.

En las presentaciones psiquiátricas son signos comunes los cambios de personalidad (irritabilidad, ira, falta de autocontrol), la depresión y la ansiedad. También pueden observarse psicosis o trastorno bipolar. Los pacientes en los que la enfermedad debuta con síntomas psiquiátricos suelen tener alrededor de 20 años, una edad en la que también hay que tener en consideración la posible utilización de drogas de abuso y la esquizofrenia. La enfermedad de Wilson debe ser descartada formalmente en todos los adolescentes y adultos jóvenes en los que aparezcan nuevos signos de índole psiquiátrica, especialmente si los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático son anómalos o si existen antecedentes familiares de enfermedad de Wilson.

Los signos y síntomas de las presentaciones hepáticas son ictericia, hepatomegalia, edema y ascitis. Entre los efectos secundarios de la hepatopatía se pueden producir retrasos en la pubertad o amenorrea. En los pacientes con enfermedad de Wilson son habituales las sospechas iniciales de hepatitis viral, hepatitis autoinmunitaria y cirrosis. En raras ocasiones se observan pacientes que padecen enfermedad de Wilson asociada a otra hepatopatía; esto suele retrasar el diagnóstico de enfermedad de Wilson.

Además del cerebro y el hígado, otro punto en el que se deposita cobre en la enfermedad de Wilson es el ojo, lo que produce un signo benigno pero patognomónico, el anillo de Kayser-Fleischer (fig. 211-2). El anillo de Kayser-Fleischer es un depósito de cobre entre dorado y marrón verdoso de forma anular que aparece en la periferia de la córnea. Este importante signo diagnóstico aparece inicialmente en forma de media

booksmedicos.org

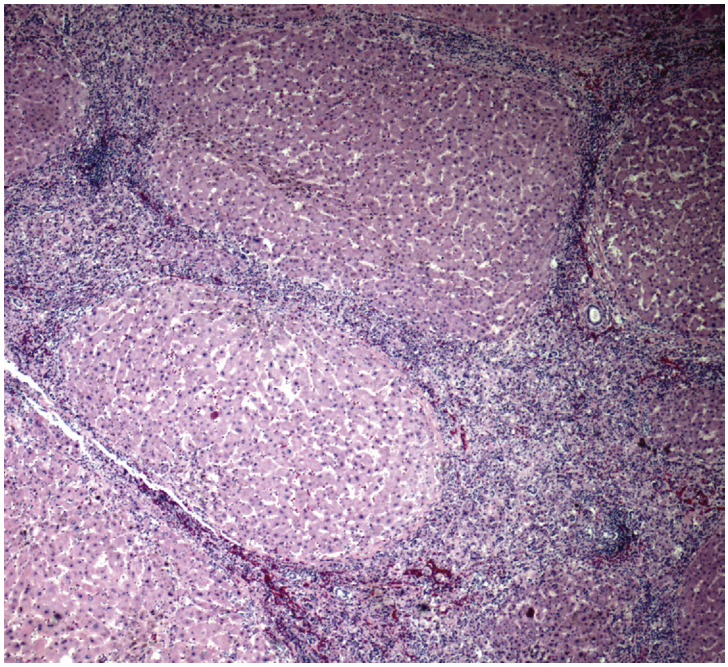

FIGURA 211-1. Cirrosis hepática en la enfermedad de Wilson. (Imagen por cortesía de Kisha A. Mitchell, MD.)

luna en la parte superior de la córnea, se extiende luego hacia abajo y termina abarcando toda la circunferencia. Para la detección de anillos en las fases iniciales de formación se requiere una lámpara de hendidura. El cobre también se puede acumular en el cristalino y dar lugar a cataratas «en girasol».

El anillo de Kayser-Fleischer es detectable en aproximadamente el 95% de los pacientes con signos neurológicos, mientras que solo aparece en el 50-65% de aquellos en los que la presentación es de tipo hepático. Con el tiempo, los tratamientos con quelantes del cobre o con cinc, así como el trasplante hepático, difuminan e incluso pueden llevar a hacer que desaparezca el cobre de la córnea.

Los pacientes con enfermedad de Wilson pueden presentar anemia hemolítica debida a los efectos tóxicos directos del cobre sobre las membranas de los eritrocitos. Esto suele ir acompañado de la liberación en sangre circulante de grandes cantidades de cobre hepático, un fenómeno que puede producirse súbitamente y tener consecuencias catastróficas debido al desarrollo de insuficiencia hepática aguda (fulminante). En algunas ocasiones pueden producirse episodios de anemia hemolítica no relacionados con insuficiencia hepática, pero estos individuos finalmente desarrollan hepatopatía progresiva.

La disfunción renal de la enfermedad de Wilson es de naturaleza tubular y conduce a la pérdida de cantidades anómalas de aminoácidos, electrólitos, calcio, fósforo, ácido úrico y glucosa. Este fenómeno probablemente se deba a los efectos tóxicos directos del cobre o de sus complejos con metalotioneína. Previamente se ha señalado que los riñones de los pacientes con enfermedad de Wilson contienen altas concentraciones de cobre. El tratamiento con agentes quelantes del cobre suele mejorar las alteraciones renales.

La enfermedad de Wilson puede dar lugar a manifestaciones esqueléticas, como osteoporosis y raquitismo; estas pueden deberse a las pérdidas renales de calcio y fósforo. Otra anomalía que pueden presentar los pacientes con enfermedad de Wilson es una osteoartritis que afecta fundamentalmente a las rodillas y las muñecas, y que puede deberse al depósito de cantidades excesivas de cobre en el hueso y el cartílago.

DIAGNÓSTICO

Se debe considerar la posibilidad de enfermedad de Wilson en cualquier paciente con hepatopatía de etiología incierta; en los que presentan insuficiencia hepática asociada a hemólisis; en los que tienen enfermedades neurológicas y psiquiátricas, especialmente si también presentan enfermedad hepática, y en los familiares de primer grado de pacientes diagnosticados.

Entre los hallazgos de laboratorio que sustentan el diagnóstico se encuentran la concentración baja de cobre y de ceruloplasmina en el suero, una elevada excreción urinaria de cobre (> 100 µg/24 h), alta actividad de las transaminasas hepáticas, albúmina sérica baja, tiempo de protrombina prolongado (índice normalizado internacional), aminoaciduria, baja concentración de ácido úrico y anemia hemolítica con prueba directa de antiglobulina (Coombs) negativa. El estudio de las características histológicas y del contenido de cobre de muestras de biopsia hepática también puede ser útil para el diagnóstico; la mayoría de los pacientes presentan contenidos de cobre por encima de los 250 µg/g de tejido hepático seco, aunque en algunos de ellos esta cifra puede ser de tan solo 75 µg (valor normal, < 40 µg). Entre los signos clínicos propios de la enfermedad se encuentran los característicos de los trastornos

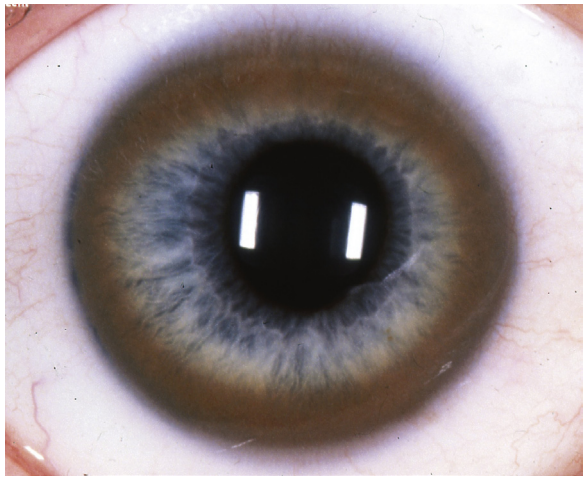

FIGURA 211-2. Anillo de Kayser-Fleischer en un paciente con enfermedad de Wilson recién diagnosticada.

hepáticos crónicos, signos y síntomas neurológicos, y los anillos de Kayser-Fleischer (para cuya detección puede ser precisa una lámpara de hendidura). Un grupo de expertos que acudió a un congreso internacional sobre enfermedad de Wilson en Leipzig desarrolló un sistema de puntuación con objeto de determinar si se debe o no seguir investigando la posible existencia de la enfermedad en individuos sospechosos de padecerla. Este fue el primer sistema en el que se utilizaron datos bioquímicos, clínicos y de genética molecular para obtener una puntuación total y decidir si se debe seguir estudiando al paciente o si el diagnóstico es ya definitivo; se ha incluido en un algoritmo diagnóstico desarrollado por la European Association for the Study of the Liver.[7]

El diagnóstico molecular de las mutaciones en *ATP7B* ha resultado ser de gran utilidad, especialmente en los casos en que el diagnóstico es difícil y para el cribado familiar, y en este último caso puede ser utilizado como prueba de primera línea si se han identificado las mutaciones implicadas.[8] Sin embargo, el alto coste y la gran cantidad de mutaciones de *ATP7B* que se han descrito (más de 500 en la actualidad) impiden que las pruebas genéticas se puedan practicar a todos los pacientes sospechosos de enfermedad de Wilson; pese a todo, es posible que en el futuro los avances técnicos permitan utilizarlas.

La incorporación de un radioisótopo estable, el ^{64}Cu, a la ceruloplasmina es el fundamento de una técnica diagnóstica de alta especificidad; los pacientes con enfermedad de Wilson incorporan muy poco ^{64}Cu a la ceruloplasmina. Esta prueba es especialmente útil en pacientes en los que se sospecha la existencia de enfermedad de Wilson, pero que presentan concentraciones normales de ceruloplasmina, y permite diferenciar a los individuos afectados de los heterocigotos. No obstante, la disponibilidad clínica de esta prueba es limitada.

Otra determinación fácil de llevar a cabo e importante para el diagnóstico de esta enfermedad es la excreción urinaria de cobre, que en estos pacientes se encuentra elevada (> 100 µg/24 h). Para la recolección de orina se deben emplear recipientes exentos de cobre. Una variante es la prueba de provocación oral con penicilamina, en la que se determina la concentración urinaria de cobre en una serie de muestras sucesivas; tras la recolección de una muestra basal de orina de 24 h se administran 500 mg de penicilamina, y 12 h después, durante el segundo período de 24 h de recolección, otros 500 mg. Un aumento de más de 10 veces de la excreción de cobre entre la primera y la segunda muestras de orina de 24 h es muy sugestivo de enfermedad de Wilson.

La biopsia hepática con aguja percutánea para determinar la concentración hepática de cobre sigue siendo una prueba útil para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson. Como se ha indicado anteriormente, valores de cobre superiores a 250 µg/g de tejido seco (valores normales, entre 20 y 50 µg/g de tejido seco) son característicos de la enfermedad de Wilson, aunque los individuos que la padecen pueden presentar valores inferiores, de hasta 75 µg/g de tejido hepático seco. La cuantificación del cobre mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente o espectrometría de absorción atómica en muestras secadas y digeridas es preferible a la utilización de muestras incluidas en parafina, aunque estas últimas pueden ser utilizadas para el diagnóstico retrospectivo si la muestra fue obtenida en su momento mediante un procedimiento correcto. La tinción histoquímica de una muestra de biopsia hepática con rodanina para poner de manifiesto la presencia de cobre puede servir para diagnosticar la enfermedad de Wilson, pero es una técnica menos fiable.

En suma, en ausencia de datos moleculares definitivos, el diagnóstico de enfermedad de Wilson se debe considerar cuando se cumplan al menos dos de las siguientes condiciones: antecedentes familiares, anillos de Kayser-Fleischer, anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa, baja concentración sérica de cobre y ceruloplasmina, alto contenido hepático de cobre, excreción urinaria de cobre durante 24 h elevada y prueba de estimulación con penicilamina positiva.[9,10]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

La penicilamina contiene un grupo tiol libre que se une al cobre y promueve intensamente su excreción urinaria, con lo que impide la acumulación del metal y los efectos de la misma. Un seguimiento estricto del tratamiento con penicilamina por vía oral ha permitido disfrutar de un buen estado de salud a miles de pacientes de todo el mundo con enfermedad de Wilson a lo largo de los últimos 50 años.[11,12] Al mismo tiempo, se debe tratar a los pacientes con piridoxina (vitamina B_6) para contrarrestar el déficit de esta vitamina que induce la administración a largo plazo de penicilamina.

Aproximadamente el 20% de los individuos son intolerantes a la penicilamina. Los efectos adversos más frecuentes son hipersensibilidad; nefrotoxicidad; anomalías hematológicas, y un exantema característico, la elastosis perforante serpiginosa, que suele afectar al cuello y a las axilas. Además, en algunos pacientes con presentación neurológica, el tratamiento con penicilamina induce un agravamiento paradójico de la enfermedad neurológica.

Aunque la penicilamina es el tratamiento sobre el que se tiene experiencia desde hace más tiempo, también se dispone de otros fármacos que pueden ser utilizados como tratamiento de primera elección. Por ejemplo, el acetato de cinc y el dihidrocloruro de trietilentetramina (trientina) son alternativas adecuadas que presentan efectos adversos algo menos importantes.

El acetato de cinc por vía oral es también muy eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Wilson.[13] Su mecanismo de acción se basa en la inducción de la metalotioneína en las células epiteliales intestinales; esta proteína almacena cobre, lo que provoca una disminución de la absorción intestinal del mismo hacia el torrente circulatorio. La monoterapia con cinc es especialmente útil en el caso de pacientes jóvenes, que aún no presentan síntomas; en las embarazadas, dados los posibles efectos teratógenos de otros compuestos, y como tratamiento de mantenimiento. Aunque la mayoría de los pacientes toleran bien el cinc, entre el 10 y el 20% de ellos desarrollan dispepsia, y al comparar este tratamiento con los basados en agentes quelantes se observa una mayor incidencia a largo plazo de descompensación hepática. Otro inconveniente del cinc es el tiempo relativamente largo (4-6 meses) necesario para restaurar el equilibrio adecuado del cobre cuando se utiliza cinc en monoterapia desde las primeras fases del tratamiento.

El tetratiomolibdato forma complejos ternarios con proteínas y cobre. Este fármaco reduce la absorción de cobre y la concentración de cobre circulante. Actúa rápidamente y puede restaurar el equilibrio del cobre en el plazo de unas pocas semanas, en lugar de los varios meses que requieren otros agentes quelantes del cobre o el cinc. De acuerdo con un ensayo clínico ya concluido, el tetratiomolibdato es especialmente adecuado para el tratamiento inicial de pacientes en los que la enfermedad se presenta con síntomas neurológicos.[A1]

Independientemente del tratamiento escogido, este debe prolongarse durante toda la vida del paciente, e incumplirlo conduciría finalmente a enfermedad sintomática o a insuficiencia hepática.[14]

El trasplante de hígado no se suele plantear en la enfermedad de Wilson, ya que se trata de un trastorno que responde bien al tratamiento farmacológico. Se debe contemplar esta posibilidad en pacientes que se presentan con insuficiencia hepática aguda debida a enfermedad de Wilson o con lesiones hepáticas irreversibles poco proclives a responder a ningún tratamiento médico. El pronóstico a largo plazo tras el trasplante hepático a pacientes con enfermedad de Wilson es excelente, y la enfermedad no vuelve a reproducirse en el órgano implantado.[15]

Aparte del tratamiento farmacológico, existen otras cuestiones que se deben considerar con respecto a los pacientes con enfermedad de Wilson. Entre ellas se encuentra la restricción de alimentos con alto contenido de cobre, especialmente marisco e hígado. Se debe analizar el contenido de cobre de las principales fuentes de agua consumida por el paciente, y evitarlas si la concentración se aproxima a 1,3 mg/l, que es el límite máximo establecido por la Environmental Protection Agency estadounidense. Este límite máximo de contenido de cobre en agua potable se fija a una concentración a la que no se ha descrito ningún efecto nocivo para la salud, ni se espera que pueda ocurrir, incluyendo un margen adecuado de seguridad.

Los pacientes recién diagnosticados con manifestaciones neurológicas suelen tener que recurrir a logopedas o terapeutas físicos u ocupacionales, y muchos otros han de recibir asesoramiento psicológico y genético.

Heterocigotos con enfermedad de Wilson

Existe un cierto debate sobre el riesgo de la sobrecarga de cobre en pacientes portadores heterocigotos de la enfermedad de Wilson. Aunque la enfermedad de Wilson presenta las características típicas de los trastornos autosómicos recesivos –es decir, son necesarios dos alelos mutantes en el locus *ATP7B* para que la enfermedad se exprese–, la National Academy of Sciences estadounidense ha publicado un informe en el que se sugiere que los portadores heterocigotos de la enfermedad de Wilson pueden ser especialmente propensos a la sobrecarga de cobre, especialmente cuando su contenido en la dieta o en el agua de bebida es superior a lo normal. Se ha descrito una excreción urinaria de cobre anómalamente alta en los hermanos de pacientes con enfermedad de Wilson, aunque no existía confirmación genética de si estos individuos eran portadores o no. Para aclarar todas estas cuestiones se requieren más estudios individuales y familiares.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad de Wilson suele ser bueno. Las estrategias terapéuticas utilizadas actualmente sirven para prevenir, estabilizar y revertir la mayoría de los signos y síntomas clínicos importantes, incluidos los anillos de Kayser-Fleischer. No obstante, si se interrumpe el tratamiento, es inevitable la reaparición de los síntomas y el desarrollo de lesiones hepáticas potencialmente fatales.

ORIENTACIONES FUTURAS

Es posible que la enfermedad de Wilson sea tratable mediante terapia génica. Como el transportador de cobre defectuoso se expresa y ejerce sus funciones más importantes en el hígado, se podría dirigir el tratamiento hacia este órgano mediante la utilización de vectores adenovirales o asociados a adenovirus (p. ej., AAV8). El trasplante de hepatocitos, una alternativa a la terapia génica, también se puede utilizar para el tratamiento de los trastornos metabólicos hepáticos mediante la repoblación terapéutica del hígado.

Bibliografía de grado A

A1. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV, comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol*. 2006;63:521-527.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

212

SOBRECARGA DE HIERRO (HEMOCROMATOSIS)

BRUCE R. BACON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad frecuente de transmisión genética que afecta al metabolismo del hierro. La anomalía genética causante de la mayor parte de los casos de HH típica es homocigota en una de cada 250 personas de ascendencia noreuropea. Se caracteriza por un aumento de la absorción del hierro en el tercio proximal del intestino con el consiguiente depósito de este mineral en los tejidos, concretamente en las células parenquimatosas del hígado, el corazón, el páncreas, las articulaciones y los órganos endocrinos. En los años setenta se demostró claramente que la HH tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, y en 1996 se identificó el gen responsable de la mayoría de los casos de HH mediante técnicas de clonación posicional.[1] Se trata del gen *HFE* y codifica una nueva molécula, similar a las de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que se une al receptor de la transferrina (TfR) y afecta a la homeostasis de la hepcidina (fig. 212-1). Se ha demostrado mediante estudios poblacionales prospectivos que únicamente cerca del 50-60% de los pacientes homocigotos para la mutación más importante observada en el gen *HFE* (la C282Y) presentan la expresión fenotípica de sobrecarga de hierro, y que solo un pequeño porcentaje (< 10%) sufrirá con el tiempo lesiones tisulares secundarias al depósito del exceso de hierro. Estos hallazgos acerca de la alta variabilidad de la penetrancia de la forma homocigota de la mutación C282Y han cambiado la forma de pensar en la HH, y deben ser tenidos en cuenta al evaluar a los pacientes en la consulta y al diseñar políticas sanitarias a nivel nacional para el cribado de esta enfermedad genética.

El descubrimiento del gen *HFE* ha tenido importantes consecuencias en numerosos aspectos. Se ha reforzado la capacidad de diagnosticar con exactitud los trastornos por sobrecarga de hierro, se ha mejorado el cribado familiar y se ha hecho posible evaluar a los pacientes con otro tipo de hepatopatía complicada con una sobrecarga de hierro moderada o intensa. Asimismo, el descubrimiento del *HFE* ha permitido obtener una cantidad considerable de información nueva sobre los mecanismos y regulación de absorción del hierro tanto en las personas normales como en las condiciones patológicas en presencia de mutaciones del gen *HFE*.

BIOPATOLOGÍA

Clasificación de los síndromes de sobrecarga de hierro

El término *hemocromatosis hereditaria* debe reservarse para los trastornos del metabolismo del hierro de origen genético (v. fig. 212-1) que provocan una sobrecarga de hierro en los tejidos (tabla 212-1). La variante más frecuente de esta enfermedad, la HH asociada al gen *HFE*, se debe a la homocigosis para la mutación C282Y del gen *HFE*. También se han identificado otros tipos de sobrecarga hereditaria de hierro (HH no asociada al gen *HFE*),[2,3] entre los que se encuentran los siguientes: variantes de HH de transmisión

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

La penicilamina contiene un grupo tiol libre que se une al cobre y promueve intensamente su excreción urinaria, con lo que impide la acumulación del metal y los efectos de la misma. Un seguimiento estricto del tratamiento con penicilamina por vía oral ha permitido disfrutar de un buen estado de salud a miles de pacientes de todo el mundo con enfermedad de Wilson a lo largo de los últimos 50 años.[11,12] Al mismo tiempo, se debe tratar a los pacientes con piridoxina (vitamina B_6) para contrarrestar el déficit de esta vitamina que induce la administración a largo plazo de penicilamina.

Aproximadamente el 20% de los individuos son intolerantes a la penicilamina. Los efectos adversos más frecuentes son hipersensibilidad; nefrotoxicidad; anomalías hematológicas, y un exantema característico, la elastosis perforante serpiginosa, que suele afectar al cuello y a las axilas. Además, en algunos pacientes con presentación neurológica, el tratamiento con penicilamina induce un agravamiento paradójico de la enfermedad neurológica.

Aunque la penicilamina es el tratamiento sobre el que se tiene experiencia desde hace más tiempo, también se dispone de otros fármacos que pueden ser utilizados como tratamiento de primera elección. Por ejemplo, el acetato de cinc y el dihidrocloruro de trietilentetramina (trientina) son alternativas adecuadas que presentan efectos adversos algo menos importantes.

El acetato de cinc por vía oral es también muy eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Wilson.[13] Su mecanismo de acción se basa en la inducción de la metalotioneína en las células epiteliales intestinales; esta proteína almacena cobre, lo que provoca una disminución de la absorción intestinal del mismo hacia el torrente circulatorio. La monoterapia con cinc es especialmente útil en el caso de pacientes jóvenes, que aún no presentan síntomas; en las embarazadas, dados los posibles efectos teratógenos de otros compuestos, y como tratamiento de mantenimiento. Aunque la mayoría de los pacientes toleran bien el cinc, entre el 10 y el 20% de ellos desarrollan dispepsia, y al comparar este tratamiento con los basados en agentes quelantes se observa una mayor incidencia a largo plazo de descompensación hepática. Otro inconveniente del cinc es el tiempo relativamente largo (4-6 meses) necesario para restaurar el equilibrio adecuado del cobre cuando se utiliza cinc en monoterapia desde las primeras fases del tratamiento.

El tetratiomolibdato forma complejos ternarios con proteínas y cobre. Este fármaco reduce la absorción de cobre y la concentración de cobre circulante. Actúa rápidamente y puede restaurar el equilibrio del cobre en el plazo de unas pocas semanas, en lugar de los varios meses que requieren otros agentes quelantes del cobre o el cinc. De acuerdo con un ensayo clínico ya concluido, el tetratiomolibdato es especialmente adecuado para el tratamiento inicial de pacientes en los que la enfermedad se presenta con síntomas neurológicos.[A1]

Independientemente del tratamiento escogido, este debe prolongarse durante toda la vida del paciente, e incumplirlo conduciría finalmente a enfermedad sintomática o a insuficiencia hepática.[14]

El trasplante de hígado no se suele plantear en la enfermedad de Wilson, ya que se trata de un trastorno que responde bien al tratamiento farmacológico. Se debe contemplar esta posibilidad en pacientes que se presentan con insuficiencia hepática aguda debida a enfermedad de Wilson o con lesiones hepáticas irreversibles poco proclives a responder a ningún tratamiento médico. El pronóstico a largo plazo tras el trasplante hepático a pacientes con enfermedad de Wilson es excelente, y la enfermedad no vuelve a reproducirse en el órgano implantado.[15]

Aparte del tratamiento farmacológico, existen otras cuestiones que se deben considerar con respecto a los pacientes con enfermedad de Wilson. Entre ellas se encuentra la restricción de alimentos con alto contenido de cobre, especialmente marisco e hígado. Se debe analizar el contenido de cobre de las principales fuentes de agua consumida por el paciente, y evitarlas si la concentración se aproxima a 1,3 mg/l, que es el límite máximo establecido por la Environmental Protection Agency estadounidense. Este límite máximo de contenido de cobre en agua potable se fija a una concentración a la que no se ha descrito ningún efecto nocivo para la salud, ni se espera que pueda ocurrir, incluyendo un margen adecuado de seguridad.

Los pacientes recién diagnosticados con manifestaciones neurológicas suelen tener que recurrir a logopedas o terapeutas físicos u ocupacionales, y muchos otros han de recibir asesoramiento psicológico y genético.

Heterocigotos con enfermedad de Wilson

Existe un cierto debate sobre el riesgo de la sobrecarga de cobre en pacientes portadores heterocigotos de la enfermedad de Wilson. Aunque la enfermedad de Wilson presenta las características típicas de los trastornos autosómicos recesivos –es decir, son necesarios dos alelos mutantes en el locus *ATP7B* para que la enfermedad se exprese–, la National Academy of Sciences estadounidense ha publicado un informe en el que se sugiere que los portadores heterocigotos de la enfermedad de Wilson pueden ser especialmente propensos a la sobrecarga de cobre, especialmente cuando su contenido en la dieta o en el agua de bebida es superior a lo normal. Se ha descrito una excreción urinaria de cobre anómalamente alta en los hermanos de pacientes con enfermedad de Wilson, aunque no existía confirmación genética de si estos individuos eran portadores o no. Para aclarar todas estas cuestiones se requieren más estudios individuales y familiares.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad de Wilson suele ser bueno. Las estrategias terapéuticas utilizadas actualmente sirven para prevenir, estabilizar y revertir la mayoría de los signos y síntomas clínicos importantes, incluidos los anillos de Kayser-Fleischer. No obstante, si se interrumpe el tratamiento, es inevitable la reaparición de los síntomas y el desarrollo de lesiones hepáticas potencialmente fatales.

ORIENTACIONES FUTURAS

Es posible que la enfermedad de Wilson sea tratable mediante terapia génica. Como el transportador de cobre defectuoso se expresa y ejerce sus funciones más importantes en el hígado, se podría dirigir el tratamiento hacia este órgano mediante la utilización de vectores adenovirales o asociados a adenovirus (p. ej., AAV8). El trasplante de hepatocitos, una alternativa a la terapia génica, también se puede utilizar para el tratamiento de los trastornos metabólicos hepáticos mediante la repoblación terapéutica del hígado.

Bibliografía de grado A

A1. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV, comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol*. 2006;63:521-527.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

212

SOBRECARGA DE HIERRO (HEMOCROMATOSIS)

BRUCE R. BACON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad frecuente de transmisión genética que afecta al metabolismo del hierro. La anomalía genética causante de la mayor parte de los casos de HH típica es homocigota en una de cada 250 personas de ascendencia noreuropea. Se caracteriza por un aumento de la absorción del hierro en el tercio proximal del intestino con el consiguiente depósito de este mineral en los tejidos, concretamente en las células parenquimatosas del hígado, el corazón, el páncreas, las articulaciones y los órganos endocrinos. En los años setenta se demostró claramente que la HH tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, y en 1996 se identificó el gen responsable de la mayoría de los casos de HH mediante técnicas de clonación posicional.[1] Se trata del gen *HFE* y codifica una nueva molécula, similar a las de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que se une al receptor de la transferrina (TfR) y afecta a la homeostasis de la hepcidina (fig. 212-1). Se ha demostrado mediante estudios poblacionales prospectivos que únicamente cerca del 50-60% de los pacientes homocigotos para la mutación más importante observada en el gen *HFE* (la C282Y) presentan la expresión fenotípica de sobrecarga de hierro, y que solo un pequeño porcentaje (< 10%) sufrirá con el tiempo lesiones tisulares secundarias al depósito del exceso de hierro. Estos hallazgos acerca de la alta variabilidad de la penetrancia de la forma homocigota de la mutación C282Y han cambiado la forma de pensar en la HH, y deben ser tenidos en cuenta al evaluar a los pacientes en la consulta y al diseñar políticas sanitarias a nivel nacional para el cribado de esta enfermedad genética.

El descubrimiento del gen *HFE* ha tenido importantes consecuencias en numerosos aspectos. Se ha reforzado la capacidad de diagnosticar con exactitud los trastornos por sobrecarga de hierro, se ha mejorado el cribado familiar y se ha hecho posible evaluar a los pacientes con otro tipo de hepatopatía complicada con una sobrecarga de hierro moderada o intensa. Asimismo, el descubrimiento del *HFE* ha permitido obtener una cantidad considerable de información nueva sobre los mecanismos y regulación de absorción del hierro tanto en las personas normales como en las condiciones patológicas en presencia de mutaciones del gen *HFE*.

BIOPATOLOGÍA

Clasificación de los síndromes de sobrecarga de hierro

El término *hemocromatosis hereditaria* debe reservarse para los trastornos del metabolismo del hierro de origen genético (v. fig. 212-1) que provocan una sobrecarga de hierro en los tejidos (tabla 212-1). La variante más frecuente de esta enfermedad, la HH asociada al gen *HFE*, se debe a la homocigosis para la mutación C282Y del gen *HFE*. También se han identificado otros tipos de sobrecarga hereditaria de hierro (HH no asociada al gen *HFE*),[2,3] entre los que se encuentran los siguientes: variantes de HH de transmisión

booksmedicos.org

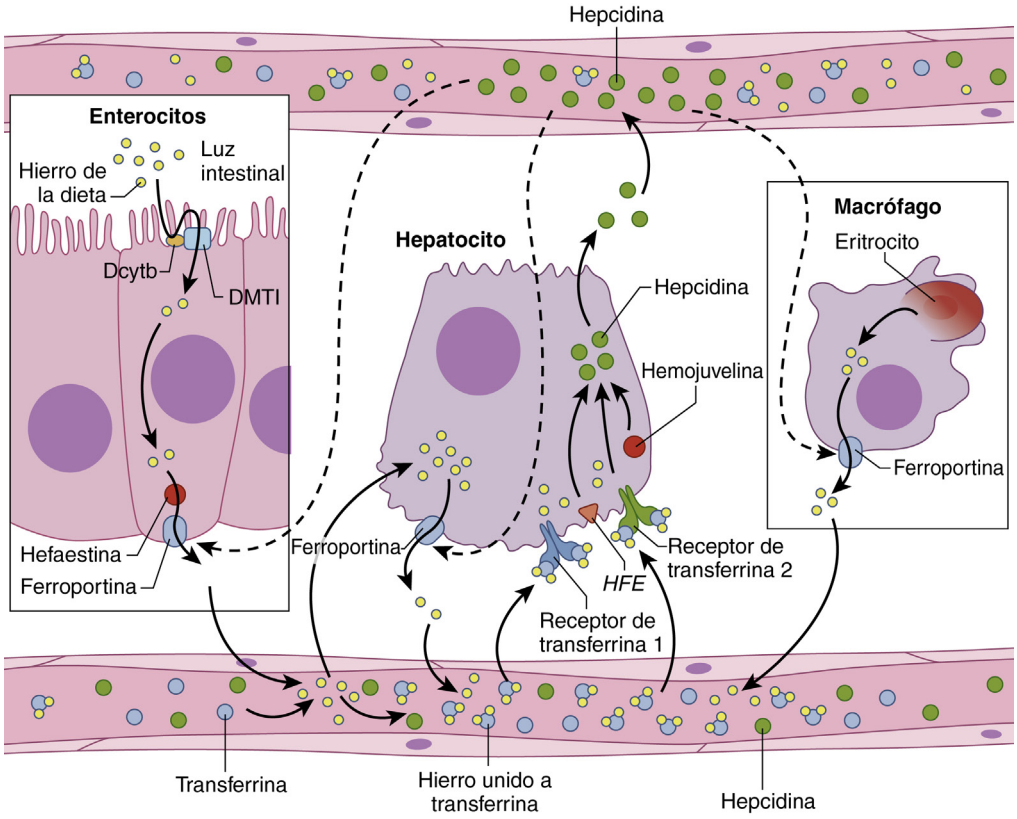

FIGURA 212-1. Organización de la homeostasis del hierro. En el enterocito duodenal, el hierro de la dieta es reducido al estado ferroso por la reductasa férrica duodenal (Dcytb), transportado al interior de la célula por el transportador 1 de metales divalentes (DMT1) y liberado a la circulación por medio de la ferroportina. La hefaestina facilita la liberación de hierro del enterocito. Los hepatocitos captan el hierro de la circulación bien como hierro libre o como hierro unido a la transferrina (a través de los receptores de transferrina 1 y 2). El receptor de transferrina 2 puede servir de detector del hierro circulante unido a la transferrina, por lo que influye sobre la expresión de la hepcidina, la hormona reguladora del hierro. La respuesta de la hepcidina también se encuentra modulada por el gen *HFE* y la hemojuvelina. La hepcidina es secretada a la circulación, donde inhibe la liberación de hierro mediada por ferroportina de los enterocitos, los macrófagos y los hepatocitos *(líneas discontinuas)*. (Tomado de Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med*. 2005;352:1741-1744).

TABLA 212-1 CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES POR SOBRECARGA DE HIERRO

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA
Asociada al gen *HFE*
C282Y/C282Y C282Y/H63D C282Y/S65C Otras mutaciones
No asociada al gen *HFE*
Mutaciones del gen de la hemojuvelina *(HJV)* (autosómico recesivo) Mutaciones del gen de la hepcidina *(HAMP)* (autosómico recesivo) Mutaciones del gen de la ferroportina *(SLC40A1)* (autosómico dominante) Mutaciones del gen del receptor 2 de la transferrina *(TFR2)* (autosómico recesivo) Mutaciones del gen del transportador 1 de metales divalentes *(SLC11A2)* (infrecuentes) Mutaciones reguladoras de la ferritina (infrecuentes)
Miscelánea
Sobrecarga de hierro africana Sobrecarga de hierro neonatal (infrecuente)
SOBRECARGA DE HIERRO SECUNDARIA
Anemia causada por eritropoyesis ineficaz
Talasemia mayor Anemias sideroblásticas Anemias diseritropoyéticas congénitas Atransferrinemia congénita
Hepatopatía
Hepatopatía alcohólica Hepatitis viral crónica B y C Porfiria cutánea tarda Esteatohepatitis no alcohólica Tras derivación portocava
Miscelánea
Sobrecarga de hierro postransfusional Administración excesiva de hierro parenteral

autosómica recesiva caracterizadas por una acumulación rápida de hierro y causadas por mutaciones en los genes de la hemojuvelina *(HJV)* y la hepcidina *(HAMP)* (también llamadas hemocromatosis juveniles). una HH autosómica dominante causada por mutaciones en el gen de la ferroportina, una HH de transmisión autosómica recesiva secundaria a mutaciones del gen *TFR2* (*SLC40A1*) y formas raras de HH debidas a mutaciones del gen *DMT1* o de la región reguladora del gen de la ferritina que codifica el elemento regulador sensible a la concentración de hierro. Hay otros tipos de sobrecarga de hierro que tienen un componente familiar o hereditario, pero cuyos genes no se han identificado todavía. La sobrecarga de hierro africana, por ejemplo, es un trastorno familiar con sobrecarga de hierro frecuente en el África subsahariana, que se agrava por la ingestión de cerveza casera con alto contenido en hierro. No obstante, los individuos que no consumen esta bebida también pueden padecer sobrecarga de hierro. Se ha sugerido la existencia de una forma parecida de sobrecarga de hierro en individuos afroamericanos, pero son necesarios más estudios para aclarar esta cuestión. La sobrecarga de hierro puede alcanzar un grado similar al de la HH asociada al gen *HFE,* pero con una distribución celular y lobulillar diferente. Además, existe un trastorno poco frecuente denominado hepatitis aloinmunitaria congénita que es la causa de la inmensa mayoría de los casos de sobrecarga neonatal de hierro, y que se caracteriza por un ligero incremento del contenido hepático de hierro asociado a lesiones hepáticas graves en el momento del nacimiento.

En los últimos años se ha comprobado que muchos de los pacientes que tienen una hemocromatosis ligada al gen *HFE* no presentan signos de sobrecarga de hierro. Teniendo en cuenta este dato, se han descrito cuatro estadios de la HH:[4]

1. Predisposición genética sin anomalías fenotípicas
2. Sobrecarga de hierro (aproximadamente de 2 a 5 g de hierro corporal total) asintomática
3. Sobrecarga de hierro con síntomas leves o incipientes
4. Sobrecarga de hierro con lesión orgánica, como cirrosis

La capacidad de establecer un diagnóstico genético ha ayudado a conocer mejor las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo.

Genética y fisiopatología de la hemocromatosis

Desde los estudios clásicos de acoplamiento realizados por Simon et al. a mediados de los años setenta, se conoce que el gen de la hemocromatosis se encuentra en la región del antígeno leucocítico humano (HLA) del cromosoma 6. En 1996, un equipo de genetistas moleculares utilizó la clonación posicional para identificar el gen candidato de la HH que actualmente conocemos como *HFE.* El gen *HFE* codifica una nueva molécula parecida a las de la clase 1 del MHC que, como todas las proteínas del MHC, requiere la interacción con la β_2-microglobulina para la presentación normal en la superficie celular. En el *HFE* se han identificado tres mutaciones de sentido erróneo principales: una de ellas da lugar a una sustitución de la cisteína de la posición 282 por tirosina (Cys282 → Tyr, C282Y), otra produce la sustitución de la histidina de la posición 63 por aspartato (His63 → Asp, H63D) y la tercera resulta en un cambio de la serina de la posición 65 por cisteína (Ser 65 → Cys, S65C). Se han identificado algunas mutaciones más del gen *HFE,* pero tienen una frecuencia baja y escasas consecuencias clínicas. En los estudios originales se observó que el 83% de los pacientes con una HH fenotípica clásica eran homocigotos para la mutación C282Y. En otros estudios llevados a cabo en todo el mundo en poblaciones con predominio de la raza blanca, entre el 85 y el 90% de los pacientes con hemocromatosis clásica eran homocigotos para la mutación C282Y. Así pues, entre el 10 y el 15% de los pacientes con HH fenotípica clásica tienen alguna otra causa distinta de la homocigosis C282Y para la sobrecarga de hierro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La absorción del hierro se produce casi en su totalidad en el duodeno, donde el hierro es captado bien en su forma iónica o bien como parte del grupo hemo. El hierro iónico debe reducirse al estado ferroso mediante las ferroreductasas (p. ej., la reductasa férrica duodenal) que se expresan en la superficie luminar de los enterocitos del duodeno (v. fig. 212-1). El hierro ferroso atraviesa la membrana apical por medio del transportador de metales divalentes 1, y el hierro captado por el enterocito se almacena como ferritina o pasa hacia el plasma a través de la membrana basolateral. En este último proceso intervienen la ferroportina, un transportador del hierro, y la ferroxidasa hefaestina, que oxida el hierro hasta su estado férrico.[5] El factor de tipo 2 inducible por hipoxia (HIF-2α) regula la expresión de genes clave relacionados con la absorción de hierro y puede estar implicado en la hiperabsorción de hierro en situaciones de HH con déficit de hepcidina.[6]

La hepcidina es un péptido derivado del hígado, de 25 aminoácidos, que influye en la concentración sistémica del hierro, de tal manera que actualmente se considera que es la principal hormona reguladora del hierro (v. fig. 212-1). Se cree que la regulación anómala de la expresión de la hepcidina interviene en la patogenia de la HH. Al igual que en los ratones con el gen *HFE* inactivado, la expresión hepática de la hepcidina en los pacientes con HH asociada al *HFE* es baja a pesar de que las reservas hepáticas de hierro son excesivas. Por el contrario, la sobreexpresión de la hepcidina en el ratón con el gen *HFE* inactivado evita el fenotipo de la HH. En la regulación inducida por el hierro de la expresión de la hepcidina participa una vía de señalización dependiente de una proteína morfogénica ósea (BMP). Las BMP se unen a receptores específicos de los hepatocitos, y desencadenan la activación dependiente de la proteína SMAD de la expresión de la hepcidina. La inhibición selectiva de la señal de la BMP anula la estimulación de la hepcidina inducida por el hierro. La hemojuvelina es un correceptor de la BMP y facilita la unión de la BMP a su receptor; la inactivación del gen de la hemojuvelina disminuye de manera importante las señales de la BMP y la expresión de la hepcidina, y produce sobrecarga de hierro. Se ha propuesto que el *TFR2* de los hepatocitos actuaría como detector del hierro. Las mutaciones que afectan al *TFR2* provocan en los seres humanos una variante rara de HH, y los ratones con mutaciones del *Tfr2* presentan el fenotipo de la HH. En la HH, los hepatocitos absorben ávidamente el exceso de hierro (unido o no a la transferrina) y lo almacenan. Los depósitos de hierro aumentan hasta el punto en que se produce un daño oxidativo inducido por el hierro, que da lugar a un daño celular con necrosis y posterior fagocitosis por las células de Kupffer. Las células de Kupffer cargadas de hierro se activan y producen citocinas profibrogénicas (factor de crecimiento transformador β, factor de crecimiento derivado de las plaquetas) que estimulan la síntesis excesiva de colágeno y otras proteínas de la matriz por parte de las células estrelladas del hígado. El resultado es una fibrosis intensa y posterior cirrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las tablas 212-2 y 212-3 se recogen diversos síntomas y hallazgos clínicos que se han identificado en los pacientes con HH plenamente establecida y que todos los médicos deberían conocer. En la tabla 212-4 se resumen los datos de laboratorio típicos que aparecen en los pacientes con HH asintomática o sintomática. En series recientes se ha observado que actualmente muchos de los pacientes asintomáticos homocigotos para la mutación C282Y están recibiendo atención médica porque se les ha identificado mediante estudios de cribado familiar, mediante encuestas poblacionales o tras descubrir anomalías del hierro durante una bioquímica en sangre rutinaria. Lo ideal sería identificar a los pacientes que tienen algún grado de expresión fenotípica y anomalías en los estudios del hierro pero carecen de signos de lesión orgánica. En varios estudios grandes de cribado poblacional se han encontrado datos de expresión fenotípica con alteraciones en los estudios del hierro en aproximadamente el 40-50% de los homocigotos C282Y, si bien menos del 10% de estos pacientes presentan realmente signos y síntomas de la enfermedad.

TABLA 212-2 SÍNTOMAS EN PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

ASINTOMÁTICA
Anomalías en los estudios del hierro sérico en una bioquímica de cribado rutinaria
Alteraciones en las pruebas hepáticas
Identificada mediante cribado familiar
Identificada mediante cribado poblacional
SÍNTOMAS SISTÉMICOS INESPECÍFICOS
Debilidad
Fatiga
Letargo
Apatía
Adelgazamiento
SÍNTOMAS ESPECÍFICOS DE ÓRGANO
Dolor abdominal (hepatomegalia)
Artralgias (artritis)
Síntomas de diabetes mellitus (páncreas)
Amenorrea (cirrosis)
Disminución de la libido, impotencia (hipófisis, cirrosis)
Síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (corazón)
Arritmias (corazón)

TABLA 212-3 SIGNOS FÍSICOS EN LOS PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

ASINTOMÁTICA
Ausencia de signos físicos
Hepatomegalia
SINTOMÁTICA
Hígado
Hepatomegalia
Estigmas cutáneos de hepatopatía crónica
Esplenomegalia
Signos de insuficiencia hepática: ascitis, encefalopatía
Articulaciones
Artritis
Tumefacción articular
Corazón
Miocardiopatía dilatada
Insuficiencia cardíaca congestiva
Piel
Hiperpigmentación
Sistema endocrino
Atrofia testicular
Hipogonadismo
Hipotiroidismo

TABLA 212-4 PRUEBAS DE LABORATORIO EN PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

DETERMINACIONES	PERSONAS SANAS	PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA	
		Asintomática	*Sintomática*
SANGRE (EN AYUNAS)			
Sideremia (μg/dl)	60-180	150-280	180-300
Transferrinemia (mg/dl)	220-410	200-280	200-300
Saturación de transferrina (%)	20-45	45-100	80-100
Ferritinemia (ng/ml)			
Hombres	20-200	150-1.000	500-6.000
Mujeres	15-150	120-1.000	500-6.000
GENÉTICA (ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES DEL GEN *HFE*)			
C282Y/C282Y	wt/wt‡	C282Y/C282Y	C282Y/C282Y
*C282Y/H63D**	wt/wt	C282Y/H63D	C282Y/H63D
HÍGADO			
Concentración hepática de hierro			
μg/g de peso seco	300-1.500	2.000-10.000	8.000-30.000
μmol/g de peso seco	5-27	36-179	140-550
Índice de hierro hepático†	< 1	De 1 a > 1,9	> 1,9
Histología hepática			
Tinción de Perls con azul de Prusia	0, 1+	De 2+ a 4+	3+ , 4+

*Heterocigoto mixto.
†Se calcula dividiendo la concentración de hierro en hígado (en μmol/g de peso seco) entre la edad del paciente (en años). La especificidad del índice de hierro hepático ha disminuido a medida que ha aumentado la disponibilidad de las pruebas genéticas en los pacientes con sobrecarga de hierro.
‡wt/wt: tipo salvaje (normal).

DIAGNÓSTICO

Dado que es posible identificar a los pacientes que tienen anomalías genéticas antes de que se manifieste la expresión fenotípica, los métodos diagnósticos de la HH han experimentado un cambio. La importancia de la biopsia hepática ha disminuido considerablemente con la llegada de las pruebas genéticas. A pesar de ello, hay que aceptar algunos principios generales. Cuando se contempla un diagnóstico de HH hay que realizar análisis de sangre que incluyan la saturación de la transferrina (hierro sérico ÷ transferrina o capacidad total de fijación del hierro × 100%) y la ferritinemia. No es necesario medir la saturación de la transferrina en ayunas para obtener resultados fiables. En los pacientes sintomáticos (v. tabla 212-2) están elevados ambos valores; sin

booksmedicos.org

embargo, la saturación de la transferrina suele ser el primer marcador fenotípico de la HH y puede estar elevada en homocigotos C282Y jóvenes que tienen una ferritinemia normal. A veces se produce un aumento de la ferritina sérica en otras enfermedades en las que no hay indicios de sobrecarga de hierro.[7] Otras causas de elevación de la ferritina sérica que pueden conducir a confusión son el consumo de alcohol, el síndrome metabólico, las hepatopatías (agudas o crónicas) y otros trastornos menos frecuentes, como la enfermedad de Gaucher o el síndrome de activación de macrófagos (linfohistiocitosis hemofagocítica). En total, alrededor del 90% de los pacientes con hiperferritinemia no presentan sobrecarga de hierro, sin que muchas veces se pueda esclarecer la causa. Por tanto, la ferritina es relativamente sensible pero inespecífica para la sobrecarga de hierro en presencia de estos trastornos.[8]

Los estudios de imagen mediante resonancia magnética son una forma rápida, eficaz y no invasiva de evaluar y monitorizar la concentración hepática de hierro. Su fundamento es que la acumulación de hierro conduce a la pérdida de señal en el hígado, especialmente en las secuencias potenciadas en T_2. Sin embargo, la exactitud de la resonancia magnética disminuye cuando la concentración hepática de hierro es muy alta.

En el pasado, cuando se detectaba un aumento de la saturación de la transferrina o de la ferritina, se llevaba a cabo una biopsia de hígado para establecer el diagnóstico mediante tinciones histoquímicas para el hierro y una determinación bioquímica de la concentración de hierro en hígado con cálculo del índice de hierro hepático (IHH). El IHH es el cociente entre la concentración de hierro en el hígado del paciente (en µmol/g de peso seco) y la edad del paciente en años. El diagnóstico de HH se establecía si el IHH era mayor de 1,9. En estudios recientes con pruebas genéticas se ha demostrado que muchos de los pacientes con HH (> 50%) tienen un IHH inferior a 1,9. Por tanto, el IHH ha dejado de tener importancia en el diagnóstico de la HH.

Hoy en día, cuando se identifican anomalías en los estudio del hierro está indicado llevar a cabo un análisis genético. Si se detecta una homocigosis C282Y o una heterocigosis mixta (C282Y/H63D), la biopsia hepática se reservará para aquellos pacientes que presenten una elevación de las enzimas hepáticas o una ferritinemia superior a 1.000 ng/ml (fig. 212-2). En varios estudios se ha demostrado que, cuando la ferritinemia es inferior a 1.000 mg/ml o las enzimas hepáticas son normales, los pacientes con HH no presentan una fibrosis intensa o cirrosis. Por tanto, la necesidad de hacer una biopsia hepática ha ido disminuyendo a medida que se ha generalizado la disponibilidad de las pruebas genéticas.

En el examen de la biopsia hepática se observa que los depósitos de hierro se sitúan preferentemente en la región periportal (zona acinar 1) del lóbulo hepático y muestran un gradiente descendente hacia las zonas acinares 2 y 3. Cuando la sobrecarga férrica es importante, aparecen depósitos de hierro en las células del revestimiento de los sinusoides (células de Kupffer) y se puede encontrar hierro en las células de los conductos biliares y en el tejido fibroso del septo portal. En los pacientes con una sobrecarga de hierro secundaria asociada a una hepatopatía alcohólica o una hepatitis viral crónica, el hierro se deposita de forma característica en las células de Kupffer, además de en los hepatocitos, y tiene una distribución panlobulillar (en lugar de periportal). La evaluación histológica de los patrones de tinción del hierro ofrece, junto con la información genética disponible, una información complementaria al análisis bioquímico clásico para la sobrecarga de hierro.

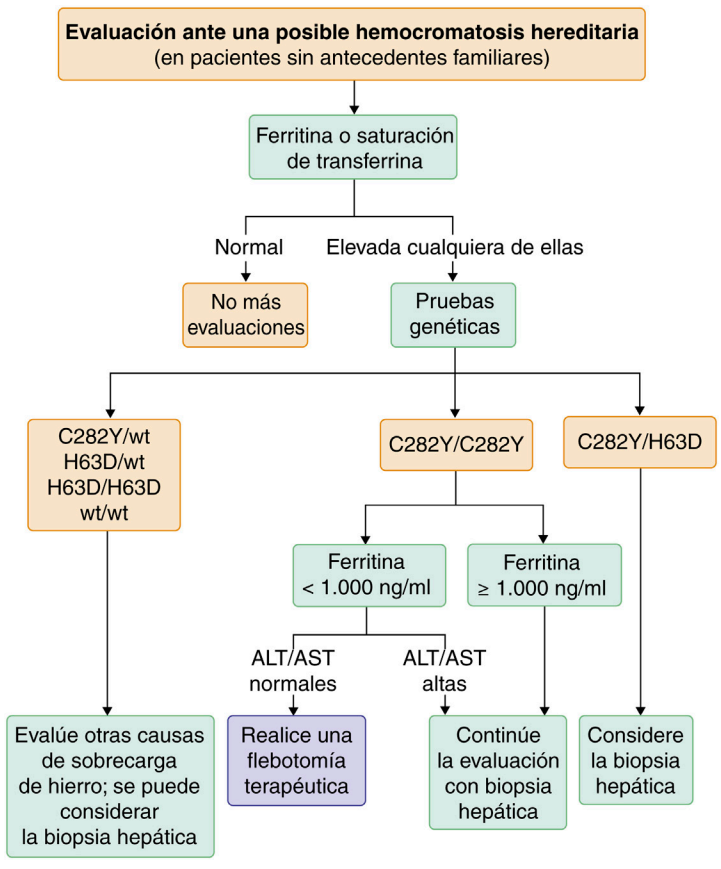

FIGURA 212-2. Algoritmo para la evaluación de una posible hemocromatosis hereditaria en una persona sin antecedentes familiares. ALT = alanina transaminasa; AST = aspartato transaminasa.

TRATAMIENTO

Tto

A pesar de los avances logrados en el conocimiento de la biología molecular y celular de la HH, y de las importantes consecuencias que ha tenido el análisis de la mutación del gen *HFE* en el diagnóstico, el tratamiento de esta enfermedad continúa siendo sencillo, barato y seguro. Los pacientes deben someterse a una flebotomía terapéutica de 500 ml de sangre (con un contenido aproximado de 200 a 250 mg de hierro, dependiendo de la concentración de hemoglobina) una vez por semana, según tolerancia. Las flebotomías terapéuticas se mantienen hasta que la concentración de hierro limita la eritropoyesis, lo que se detecta porque la concentración de hemoglobina y el hematocrito no consiguen recuperarse antes de la flebotomía siguiente.[9] Es razonable vigilar periódicamente (cada 3 meses) la saturación de la transferrina y la ferritinemia para predecir la normalización de los depósitos de hierro y como estímulo para los pacientes que se están sometiendo a flebotomías. La flebotomía terapéutica se debe prolongar hasta que la concentración de ferritina se encuentre dentro del rango de normalidad de entre 50 y 100 ng/ml. La saturación de transferrina puede seguir siendo elevada (> 50%), pero no es motivo para alargar la flebotomía.[10] No es necesario que el paciente presente anemia o ferropenia, basta con eliminar el exceso de los depósitos de hierro. Algunos pacientes pueden precisar flebotomías semanales durante 1 año o más tiempo. Otros pueden ser capaces de tolerar flebotomías de solamente media unidad de sangre (250 ml) cada 2 semanas. Una vez finalizada la primera flebotomía *terapéutica,* en la mayoría de los pacientes es necesario practicar una flebotomía de *mantenimiento* para extraer una unidad de sangre cada 2 o 3 meses. Esta necesidad se calcula de forma empírica con la intención de que la concentración de ferritina se mantenga entre 50 y 100 ng/ml. La Food and Drug Administration estadounidense ha admitido que los individuos con HH constituyen una fuente segura de sangre para transfusión, por lo que ha autorizado emplear la sangre obtenida en las flebotomías de estos pacientes en transfusiones, siempre y cuando las flebotomías se lleven a cabo en bancos de sangre autorizados que reúnan una serie de condiciones de seguridad.[11]

La reducción satisfactoria del hierro mejora la sensación de bienestar del paciente, elimina el dolor en el hipocondrio derecho, mejora los resultados de las pruebas hepáticas y facilita el control de la diabetes. Por lo general, la cirrosis establecida, la artropatía y la atrofia testicular no mejoran (tabla 212-5).

En los pacientes anémicos que no pueden tolerar las flebotomías puede ser necesario instaurar un tratamiento quelante del hierro. Se utilizan infusiones parenterales de deferoxamina (administradas subcutáneamente mediante una bomba de infusión o intravenosamente durante la noche por medio de una vía). La ototoxicidad y la toxicidad ocular son posibles con el uso de la deferoxamina, por lo que se deben realizar los controles apropiados. Se ha aprobado el uso de un quelante del hierro de administración por vía oral, el deferasirox, que se encuentra disponible para el tratamiento de la sobrecarga de hierro en los pacientes con anemias con sobrecarga de hierro y HH.[12] Este tratamiento es costoso y puede provocar efectos tóxicos, pero es más adecuado que la flebotomía. Se están llevando a cabo pruebas en animales de experimentación con minihepcidinas, que presentan una actividad parecida a la de la hepcidina y que en el futuro pueden constituir un nuevo tratamiento para la sobrecarga de hierro.[13]

PREVENCIÓN

Cribado familiar

Una vez que se identifica a un probando con HH, se debe ofrecer el estudio a todos los parientes en primer grado. Antiguamente se realizaba una identificación del haplotipo HLA, pero actualmente se recomienda llevar a cabo un análisis de mutaciones del gen *HFE* junto con una determinación de la saturación de la transferrina y de la concentración de ferritina. En probandos con hijos, para predecir con precisión el genotipo del niño se somete al cónyuge a un análisis de mutaciones del *HFE*. Si el cónyuge presenta cualquiera de las mutaciones, será necesario realizar el estudio en el niño, aunque la utilidad y la disponibilidad de los análisis genéticos en los niños son objeto de debate. Si un pariente adulto de un homocigoto para la mutación C282Y se identifica como homocigoto C282Y o heterocigoto mixto y presenta anomalías en los estudios del hierro, se puede establecer un diagnóstico de sospecha y empezar una flebotomía terapéutica según las directrices anteriormente expuestas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 212-5 RESPUESTAS AL TRATAMIENTO MEDIANTE FLEBOTOMÍA DE LOS PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

Reducción de las reservas tisulares de hierro a niveles normales
Mayor supervivencia si se establece el diagnóstico y se inicia el tratamiento antes del desarrollo de cirrosis y diabetes
Mejorías en la sensación de bienestar y en la energía vital
Mejoría de la función cardíaca
Mejoría del control de la diabetes
Alivio del dolor abdominal
Disminución de la pigmentación cutánea
Normalización de la elevación de la actividad de las enzimas hepáticas
Reversión de la fibrosis hepática
No reversión de la cirrosis establecida
Eliminación del riesgo de CHC relacionado con la HH si la eliminación del hierro se lleva a cabo antes del desarrollo de cirrosis
Disminución de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis
Ninguna mejoría de la artropatía
Sin reversión de la atrofia testicular

CHC = cáncer hepatocelular; HH = hemocromatosis hereditaria.

Cribado poblacional

La HH es un trastorno frecuente que tiene un tratamiento bien descrito y un largo período de latencia (es decir, el tiempo hasta que aparece la enfermedad), por lo que se ha propuesto que sería una enfermedad ideal para realizar un cribado poblacional mediante pruebas genéticas. Sin embargo, en estudios se ha observado que la expresión fenotípica es inferior a lo esperado y se ha identificado a un número menor de pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad causada por el hierro, lo que ha puesto en duda esta recomendación. Según los primeros resultados de un estudio extenso patrocinado por los National Institutes of Health y llevado a cabo en Norteamérica, la prevalencia de la homocigosis C282Y es de 1 por 227 (tabla 212-6). Los homocigotos C282Y tenían una ferritinemia más elevada que la población general, pero la concentración de ferritina era normal en el 25% de los casos. Cuando el cribado consiste en detectar una sobrecarga de hierro y no una HH asociada al gen *HFE*, debe realizarse una determinación de la saturación de transferrina. Si en estas circunstancias se identifican anomalías en los estudios del hierro y el paciente no presenta una mutación del gen *HFE* hay que valorar la realización de una biopsia hepática para comprobar la situación de los depósitos de hierro.

PRONÓSTICO

Si los pacientes son identificados, diagnosticados y tratados[14] antes de que desarrollen cirrosis, su esperanza de vida es la misma que la de la población control emparejada por sexo y edad. Si los pacientes no son identificados y tratados antes del desarrollo de cirrosis, presentan riesgo de muerte prematura por complicaciones de la diabetes, hepatopatía crónica o por cáncer hepatocelular.[15] Los pacientes cirróticos tratados siguen teniendo riesgo de sufrir cáncer hepatocelular y deben ser controlados mediante pruebas de imagen abdominal cada 6-12 meses.

Análisis de mutaciones en pacientes con hepatopatía

Muchos de los pacientes que tienen una hepatopatía presentan anomalías en los parámetros séricos del metabolismo del hierro. Dichas anomalías son más frecuentes en los pacientes con enfermedad hepatocelular que en aquellos con trastornos hepáticos de origen colestásico. Según varios estudios clínicos, alrededor del 50% de los pacientes con hepatopatía alcohólica, hepatitis C crónica o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) presenta alteraciones en los estudios del hierro. Habitualmente consisten en una elevación de la ferritina sérica, pero en ocasiones se observa además un aumento de la saturación de transferrina. En la biopsia hepática, cuando se lleva a cabo, se observa un aumento de los depósitos de hierro, habitualmente de distribución panlobulillar y presentes tanto en los hepatocitos como en las células de revestimiento de los sinusoides (células de Kupffer) (e-figs. 212-1 a 212-5). La concentración de hierro en el hígado puede ser ligeramente alta o normal. Cuando se han evaluado las mutaciones del gen *HFE* en pacientes con hepatopatía alcohólica no se ha detectado un aumento de la incidencia de las mutaciones C282Y y H63D (ya sean homo- o heterocigotas) con respecto a las poblaciones de control. Tampoco se ha detectado un aumento de las mutaciones del gen *HFE* en los pacientes con hepatopatía alcohólica que presentaban una fibrosis intensa. Por tanto, lo más probable es que las anomalías de los estudios del hierro que suelen observarse en pacientes con hepatopatía alcohólica se deban a otros mecanismos distintos de las mutaciones del *HFE*.

En cuanto a la hepatitis C crónica, hace varios años que se conoce la relación de las anomalías en los estudios del hierro y el aumento de la concentración de hierro en el hígado con la respuesta al tratamiento con interferón en monoterapia. Se ha demostrado en numerosos estudios que los pacientes que no responden a la monoterapia con interferón tienen mayor concentración de hierro en el hígado que los pacientes que responden. Una consecuencia de esta observación es el uso de la flebotomía terapéutica para reducir los depósitos de hierro con el fin de mejorar la respuesta al tratamiento. La disminución de los depósitos de hierro mediante una sangría terapéutica reduce las enzimas hepáticas elevadas y tiene un efecto beneficioso insignificante sobre las características histológicas del hígado, pero carece de efectos virológicos. El análisis de las mutaciones del gen *HFE* en pacientes con hepatitis C crónica ha puesto de manifiesto que las mutaciones C282Y y H63D tienen una frecuencia similar a la observada en las poblaciones de control. En la mayoría de los estudios se ha demostrado que la presencia de mutaciones del gen *HFE* se correlaciona con mayores depósitos de hierro en el examen histológico. En algunos estudios se ha detectado un efecto sinérgico con la aparición de fibrosis. Actualmente se recomienda realizar un análisis de las mutaciones del gen *HFE* en los pacientes con hepatitis C crónica que presentan anomalías en los estudios del hierro. Además, cuando se realiza una biopsia hepática para evaluar y determinar el estadio de la hepatitis C crónica es habitual emplear tinciones para el hierro. Si existe un aumento de los depósitos de hierro, está indicado llevar a cabo una flebotomía terapéutica para eliminar el exceso de hierro antes de instaurar el tratamiento antiviral.

Los resultados de varios estudios realizados en pacientes con EHNA son contradictorios.[16] En algunos estudios se ha observado un aumento de las mutaciones del gen *HFE* en los pacientes con EHNA, mientras que en otros no se han detectado diferencias con respecto a las poblaciones de control. Cuando la prevalencia de las mutaciones del gen *HFE* era mayor en los pacientes con EHNA, existía una buena correlación entre las alteraciones de los parámetros séricos del hierro y la concentración de hierro en el hígado. También se ha observado en algunos estudios que los pacientes con EHNA y mutaciones del *HFE* presentan una fibrosis más intensa. Por último, un estudio ha demostrado la mejoría de la elevación de las enzimas hepáticas y la mejoría en los parámetros de resistencia a la insulina en los pacientes con EHNA tratados mediante flebotomías para producir una situación cercana al déficit de hierro. Estos datos sugieren una interacción entre la expresión de la hepatopatía grasa y el metabolismo del hierro.

Por último, hace muchos años que se conoce la relación entre las alteraciones del metabolismo del hierro en la porfiria cutánea tarda (PCT) y la importancia del tratamiento mediante flebotomías terapéuticas.[17] Además, recientemente se ha demostrado que hasta el 70% de los pacientes con PCT se infecta con el virus de la hepatitis C, y muchos pacientes con PCT ingieren bebidas alcohólicas en cantidades excesivas. En los estudios realizados en Europa y Norteamérica sobre los pacientes con PCT se ha observado una mayor prevalencia de mutaciones del gen *HFE*, y todavía se sigue recomendando realizar flebotomías para eliminar el exceso de hierro. Por tanto, el análisis de las mutaciones del *HFE* es útil en los pacientes con PCT y posiblemente también en aquellos con hepatitis C crónica o con EHNA. Es probable que en los pacientes con hepatopatía alcohólica carezca de utilidad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

TABLA 212-6 PREVALENCIA DE HOMOCIGOTOS C282Y SIN SOBRECARGA DE HIERRO EN ESTUDIOS DE CRIBADO

POBLACIÓN DE MUESTRA	PAÍS	*n*	PREVALENCIA DE HOMOCIGOTOS	HOMOCIGOTOS C282Y CON CONCENTRACIÓN NORMAL DE FERRITINA (%)
Censo electoral	Nueva Zelanda	1.064	1 de 213	40
Atención primaria	EE. UU.	1.653	1 de 276	50
Estudio epidemiológico	Australia	3.011	1 de 188	25
Donantes de sangre	Canadá	4.211	1 de 327	81
Población general	EE. UU.	41.038	1 de 270	33
Atención primaria	Norteamérica	44.082	1 de 227	25
Población general	Australia	29.676	1 de 146	32
Total		124.636	1 de 240	41

booksmedicos.org

213

RELACIÓN ENTRE NUTRICIÓN, SALUD Y ENFERMEDAD

DOUGLAS C. HEIMBURGER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANTIGUOS Y NUEVOS PARADIGMAS EN LA CIENCIA DE LA NUTRICIÓN

A lo largo del siglo XX, la ciencia de la nutrición ha atravesado dos fases principales. Durante la primera fase, los nutricionistas descubrieron, caracterizaron y sintetizaron los nutrientes esenciales y describieron con detalle los síndromes que originan sus déficits. Estimaron, asimismo, los aportes dietéticos recomendados (ADR), es decir, la cantidad mínima de los distintos nutrientes que debe contener la dieta, recomendaciones que se fueron actualizando periódicamente. A partir de 1997 se adoptó una nueva estrategia con la publicación de los datos de ingesta diaria recomendada (IDR); en ellos, además de especificarse las cantidades diarias consideradas suficientes para cubrir las necesidades nutricionales de prácticamente cualquier individuo sano, se estiman también los límites superiores de ingesta, es decir, las cantidades máximas que se pueden ingerir sin que exista riesgo alguno para la salud.

Las IDR se basan en los datos que se van acumulando acerca de la relación de la dieta y el estado nutricional con las enfermedades que asolan a las sociedades occidentales, como la cardiopatía coronaria (CC), el cáncer, la diabetes y otras causas importantes de mortalidad. Las IDR no atienden solo a la prevención de déficits, sino que también pueden servir para promover la salud a largo plazo y la prevención de enfermedades.

INFLUENCIA DE LA NUTRICIÓN SOBRE LA MORTALIDAD Y LA MORBILIDAD

Evidencia de una relación entre dieta y enfermedad

Se ha calculado que entre 300.000 y 800.000 fallecimientos anuales podrían evitarse en EE. UU. si los estadounidenses siguieran las recomendaciones dietéticas basadas en la evidencia. Además, se obtendrían ventajas adicionales derivadas de una menor morbilidad y un mejor estado de salud. No obstante, es difícil establecer las relaciones causales entre dieta y enfermedades crónicas dentro del complejo entramado de factores de riesgo implicados, entre los que se encuentran variables sociales y conductuales, por lo que es preciso analizar conjuntamente estudios de muy diversa índole para establecer estas relaciones con una certeza razonable.

Los estudios epidemiológicos no sirven para deducir relaciones causales y pueden dar lugar a resultados equívocos cuando se excluyen de los mismos una o más variables relevantes. Otro problema es la dificultad para registrar con exactitud la dieta de individuos en libertad.

Los estudios *in vitro* y con animales de experimentación permiten eludir algunas de estas limitaciones, pero pueden presentar sesgos al llevarse a cabo en condiciones experimentales que difieren de las existentes en los seres humanos. Se han llevado a cabo gran cantidad de estudios intervencionistas prospectivos y aleatorizados para comprobar los efectos de las modificaciones de la dieta sobre el riesgo de padecer determinadas enfermedades. Sin embargo, estos estudios no siempre han sido concluyentes, debido a dificultades a la hora de seleccionar las poblaciones que se van a estudiar y al asignar los efectos observados a los diferentes factores dietéticos individuales.

El análisis conjunto de los resultados obtenidos en los estudios epidemiológicos, con animales de experimentación, *in vitro* e intervencionistas, está poniendo de manifiesto que los hábitos dietéticos de los seres humanos son un factor muy importante en la patogenia de la mayoría de las enfermedades que causan más mortalidad en los países desarrollados.[1] En el Global Burden of Disease Study de 2010, publicado recientemente, se atribuyen el 10% de la mortalidad total y de años de vida ajustados por discapacidad al efecto de 15 factores de riesgo relacionados con la dieta, junto con la inactividad física.[2]

Enfermedades en las que influye la nutrición

En la tabla 213-1 se muestran 8 de las 15 causas principales de muerte en EE. UU. en las que influye la nutrición. Cinco están estrechamente asociadas a los hábitos dietéticos, y tres al consumo excesivo de alcohol. En la tabla se muestra también la influencia de la dieta sobre la obesidad, la ateroesclerosis, la osteoporosis, la diverticulosis y los defectos del tubo neural. En un metaanálisis se ha puesto de manifiesto que los suplementos de vitamina D_3 reducen la mortalidad en individuos adultos.[A1] En la tabla 213-2 se resumen las Dietary Guidelines for Americans de 2010, y en la tabla 213-3 se comparan entre sí las recomendaciones dietéticas publicadas por diversas sociedades profesionales para la reducción del riesgo y/o el tratamiento de las principales enfermedades crónicas. La gran coincidencia existente entre estas distintas recomendaciones incrementa su credibilidad.

Cardiopatía coronaria

La influencia de la nutrición en la principal causa de muerte en EE. UU., la CC, ha sido objeto de extensa investigación. La tasa global de mortalidad debida a CC en EE. UU. alcanzó su valor máximo en la década de los sesenta, y desde entonces se ha ido reduciendo paulatinamente, una tendencia que inicialmente sorprendió a los científicos. Esto se debe en parte a modificaciones del estilo de vida, incluida la dieta. Las concentraciones elevadas de colesterol plasmático integrante de lipoproteínas de baja densidad (LDL) constituyen un factor de riesgo principal de CC y de ateroesclerosis periférica, y presentan una fuerte correlación con la ingesta de grasa saturada en la dieta y, en menor medida, con la de colesterol. En EE. UU., la ingesta de estas dos sustancias proviene principalmente de alimentos de origen animal, como carne, productos lácteos y huevos. Los esfuerzos encaminados a la producción de sustitutos de estas sustancias con menor potencial aterógeno no siempre han dado buenos resultados. Por ejemplo, la hidrogenación de los aceites vegetales para la obtención de margarinas y mantecas da lugar a la formación de ácidos grasos de tipo *trans*, que tienen un efecto sobre la concentración sérica de colesterol similar, o incluso aún más nocivo, al de los ácidos grasos saturados presentes en la mantequilla y en la manteca de cerdo. La concentración de colesterol LDL se puede reducir ligeramente incrementando la ingesta de fibra soluble procedente de legumbres, frutas, hortalizas y semillas de lino, así como de proteínas e isoflavonas de alimentos derivados de la soja. Para que puedan dañar la pared arterial, las LDL deben ser previamente oxidadas. Aunque se ha comprobado que las vitaminas antioxidantes C y E y el β-caroteno ingeridos en las concentraciones típicas de la dieta inhiben la oxidación de las LDL, en ensayos clínicos aleatorizados no se ha podido demostrar que estas vitaminas administradas en dosis farmacológicas reduzcan la incidencia de acontecimientos relacionados con la CC.[A2] De hecho, las dosis farmacológicas de vitamina E (> 400 UI/día) y de otros antioxidantes no ejercen efecto beneficioso alguno e incluso pueden aumentar la mortalidad debida a cualquier causa.

Los datos epidemiológicos sugieren que el consumo de pescado puede reducir el riesgo de CC, tal vez debido a los efectos de los ácidos grasos omega 3, pero en estudios aleatorizados no se han detectado efectos beneficiosos de la administración de suplementos alimenticios con omega 3.[A3] También hay datos que indican que un consumo moderado de alcohol, especialmente de vino, está asociado a una disminución del riesgo de CC, probablemente debido a que incrementa la concentración de colesterol integrante de lipoproteínas de alta densidad (HDL), a que previene la oxidación de las LDL o a ambos efectos. Parece que los polifenoles del vino tinto también son beneficiosos. El estilo de vida tradicional de los países mediterráneos, con sus dietas en las que abundan las hortalizas, las frutas, el aceite de oliva, el pescado, los frutos secos, los hidratos de carbono y cereales complejos, y el vino tinto, junto con la actividad física, se asocia a un riesgo más bajo de enfermedad cardiovascular.[A4,3] Según una estimación bastante conservadora, una modificación moderada de la dieta de la población estadounidense consistente fundamentalmente en la sustitución de las grasas saturadas por hidratos de carbono complejos, fibra, grasas monoinsaturadas y pescado podría fácilmente conducir a una disminución de un 10% de la concentración sérica de colesterol y de un 20% como mínimo de la incidencia de CC.[4] La reducción real del riesgo podría ser mucho mayor.

Cáncer

Los nutrientes, los constituyentes no nutritivos de la dieta y la situación nutricional pueden influir en el riesgo de cáncer de diversas maneras. La nutrición interacciona con cada fase de la carcinogenia (activación por el carcinógeno e inicio, promoción y progresión del tumor). La ingesta energética excesiva puede favorecer la generación de radicales libres y reducir la capacidad del organismo para eliminar los carcinógenos. Por el contrario, los nutrientes con propiedades antioxidantes capturan radicales libres y otros (pre)carcinógenos, y pueden de esa manera inhibir su activación, su capacidad para desencadenar mutaciones o ambas. El ácido fólico puede incrementar la capacidad de las células para preservar, reparar y metilar su ADN, previniendo o revirtiendo de esta forma su tendencia a mutar. No obstante, los suplementos de ácido fólico pueden aumentar el riesgo de cáncer en algunos individuos, por lo que no se recomienda administrar dosis mayores de las presentes en los complejos multivitamínicos.[A5] La obesidad se ha revelado como un factor de riesgo importante para varios tipos de cáncer, tal vez al inducir resistencia a la insulina y provocar la elevación de la concentración sérica de insulina, factor de crecimiento insulínico y otras hormonas parecidas promotoras de tumores. La ingesta excesiva de alcohol también promueve el crecimiento de los tumores.

Cáncer de pulmón

Hay datos que indican que la dieta tiene alguna influencia en el cáncer de pulmón (cap. 191), el cáncer que más muertes provoca. Aunque el factor causal más importante del mismo es el tabaquismo, el consumo de frutas y hortalizas se encuentra inversamente relacionado con el riesgo de padecer cáncer de pulmón tanto en fumadores como en no fumadores. Es posible que este efecto protector se deba tanto a los nutrientes como a sustancias no nutritivas que contienen frutas y hortalizas. Sin embargo, los desalentadores resultados obtenidos en ensayos clínicos aleatorizados sobre suplementos de β-caroteno, en los que se detectó un aumento de la mortalidad por cáncer de pulmón y otras causas, indican que no es aconsejable utilizar sustancias antioxidantes para reducir el riesgo de esta enfermedad, especialmente en individuos fumadores.

booksmedicos.org

TABLA 213-1 INFLUENCIA DE LA DIETA EN LAS PRINCIPALES CAUSAS DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN EE. UU.

CAUSA DE MUERTE O MORBILIDAD	FACTORES ASOCIADOS A UN MENOR RIESGO	FACTORES ASOCIADOS A UN MAYOR RIESGO
MUERTE		
Cardiopatía	Ingestión de hidratos de carbono complejos, ciertos ácidos grasos (p. ej., mono- y poliinsaturados, y ácidos grasos omega 3 del pescado), fibra soluble, polifenoles, proteínas de la soja, antioxidantes (vitaminas E y C, β-caroteno, selenio), ácido fólico, alcohol con moderación	Ingestión de grasas saturadas, colesterol, excesivas calorías, sodio; distribución abdominal de la grasa
Cáncer	Ingestión de frutas y hortalizas (debido al β-caroteno; vitaminas A, C, D y E; ácido fólico; calcio; selenio; compuestos fitoquímicos), fibra	Ingestión de una cantidad excesiva de calorías, grasas, alcohol, carnes rojas, carnes conservadas con sal o nitritos, tal vez carnes a la brasa; distribución abdominal de la grasa corporal
Enfermedad cerebrovascular	Ingestión de potasio, calcio, ácidos grasos omega 3	Ingestión de sodio, alcohol (como en la hipertensión)
Accidentes		Consumo excesivo de alcohol
Diabetes mellitus	Ingestión de fibra	Ingestión de una cantidad excesiva de calorías, grasas, alcohol; distribución abdominal de la grasa
Suicidio		Consumo excesivo de alcohol
Hepatopatía crónica y cirrosis		Consumo excesivo de alcohol
Hipertensión y enfermedad hipertensiva renal	Ingestión de frutas y hortalizas, potasio, calcio, magnesio, ácidos grasos omega 3	Ingestión de sodio, alcohol, una excesiva cantidad de calorías, grasas totales y saturadas; distribución abdominal de la grasa
MORBILIDAD		
Obesidad		Ingestión excesiva de calorías y grasas
Osteoporosis	Ingestión de calcio, vitamina D, vitamina K	Ingestión excesiva de vitamina A, sodio, proteínas
Diverticulosis, estreñimiento	Ingestión de fibra	
Defectos del tubo neural	Ingestión de ácido fólico	

TABLA 213-2 DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS DE 2010: PRINCIPALES RECOMENDACIONES

EQUILIBRIO DE CALORÍAS PARA CONTROLAR EL PESO

Prevenga y/o reduzca el sobrepeso y la obesidad mediante mejores hábitos alimentarios y actividad física.
Controle la ingesta total de calorías para controlar el peso corporal. Para las personas obesas esto significa consumir menos calorías procedentes de alimentos y bebidas.
Incremente su actividad física y reduzca el tiempo empleado en tareas sedentarias.
Mantenga el equilibrio calórico adecuado para cada edad: infancia, adolescencia, edad adulta, embarazo y lactancia, y vejez.

ALIMENTOS Y COMPONENTES ALIMENTARIOS CUYO CONSUMO HAY QUE REDUCIR

Reduzca la ingesta diaria de sodio a menos de 2.300 mg e incluso a menos de 1.500 mg en personas de más de 51 años, en afroamericanos, en hipertensos, en diabéticos o en personas con nefropatía crónica. Esta recomendación de 1.500 mg afecta aproximadamente a la mitad de los ciudadanos estadounidenses, incluidos los niños y la mayoría de los adultos.
Consuma menos de un 10% de calorías procedentes de ácidos grasos saturados, sustituyéndolos por ácidos grasos mono- y poliinsaturados.
Consuma menos de 300 mg diarios de colesterol en la dieta.
Consuma la menor cantidad posible de ácidos grasos *trans,* evitando los alimentos que contienen ácidos grasos *trans* sintéticos, como los aceites parcialmente hidrogenados, y otras grasas sólidas.
Reduzca el consumo de calorías procedentes de grasas sólidas y azúcares añadidos.
Limite el consumo de alimentos que contengan cereales refinados, especialmente alimentos con cereales refinados y grasas sólidas, azúcares añadidos y sodio.
Si consume alcohol, hágalo con moderación (un máximo de una copa diaria para las mujeres y de dos copas para los hombres); solo deben consumir alcohol las personas que hayan alcanzado la edad legal para hacerlo.
Los individuos deben seguir las siguientes recomendaciones como parte de una pauta de alimentación sana, siempre manteniéndose dentro del margen de sus necesidades calóricas:
- Incremente el consumo de hortalizas y frutas.
- Coma hortalizas diversas, especialmente las de color verde oscuro, rojo o anaranjado, así como legumbres y guisantes.
- Consuma al menos la mitad de los cereales en forma de cereales integrales. Aumente la ingesta de cereales integrales, sustituyendo los cereales refinados por los integrales.
- Aumente el consumo de leche y productos lácteos (yogur, queso, bebidas de soja reforzadas) desnatados o semidesnatados.
- Consuma alimentos proteicos variados, incluidos pescados, carne magra, aves, huevos, legumbres y guisantes, derivados de la soja, y frutos secos y semillas sin sal añadida.
- Aumente la cantidad y la variedad de pescado consumido en sustitución de parte de la carne y de las aves.
- Sustituya los alimentos proteicos con alto contenido en grasas sólidas con otros que contengan menos grasa y menos calorías, y/o que sean fuente de aceites.
- Utilice aceites en lugar de grasas sólidas siempre que sea posible.
- Elija alimentos ricos en potasio, fibra alimentaria, calcio y vitamina D, que son nutrientes que escasean en las dietas de EE. UU. Entre estos alimentos se encuentran las hortalizas, las frutas, los cereales integrales, y la leche y los productos lácteos.

DISEÑO DE PAUTAS SANAS DE ALIMENTACIÓN

Escoja una pauta de alimentación que cubra las necesidades de nutrientes para un determinado período de tiempo y cuyo contenido calórico sea adecuado.
Registre todos los alimentos y bebidas que ingiera, y compruebe cómo encajan dentro de una pauta global de alimentación.
Aténgase a las recomendaciones de seguridad sobre alimentos al preparar e ingerir los mismos para reducir el riesgo de intoxicaciones alimentarias.

RECOMENDACIONES PARA GRUPOS DE POBLACIÓN ESPECÍFICOS

Mujeres en edad fértil

Elija alimentos que aporten hierro en forma de grupo hemo, que se absorbe mejor, otras fuentes de hierro y estimulantes de la absorción del hierro, como alimentos ricos en vitamina C.
Consuma 400 μg diarios de ácido fólico sintético (en forma de alimentos enriquecidos o como medicamento), además del folato aportado por los alimentos de una dieta variada.

Embarazadas o en período de lactancia

Consuma entre 250 y 375 g de pescado diverso cada semana.
Debido a su alto contenido en metilmercurio, no consuma más de 185 g de bonito blanco (albacora), y no consuma los siguientes pescados: mero, tiburón, pez espada y caballa.
Si está embarazada, utilice suplementos de hierro de acuerdo con las instrucciones de su obstetra o médico de cabecera.

Individuos de más de 50 años

Consuma alimentos enriquecidos con vitamina B_{12}, como cereales enriquecidos o suplementos dietéticos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 213-3 DIRECTRICES DIETÉTICAS PUBLICADAS POR VARIAS ORGANIZACIONES DE ÁMBITO NACIONAL EN EE. UU.*

	DEPARTMENT OF AGRICULTURE Y DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES ESTADOUNIDENSES: DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS (2010)	NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM ADULT TREATMENT PANEL III: THERAPEUTIC LIFESTYLE CHANGE DIET (2002)	NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM/ JOINT NATIONAL COMMITTEE: 7 DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION (DASH; 2006)	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2004 Y 2012)	AMERICAN CANCER SOCIETY (2012)
Indicación u objetivo	***Promoción general de la salud y prevención de enfermedades***	***Colesterol elevado, prevención de cardiopatías***	***Prehipertensión e hipertensión***	***Prevención y tratamiento de la diabetes***	***Prevención del cáncer***
NUTRIENTE/GRUPO DE ALIMENTOS					
Energía total	Prevenga y/o reduzca el sobrepeso y la obesidad mediante mejores hábitos alimentarios y la práctica de actividad física	Controle el peso, aumente la actividad física	Reduzca el aporte de energía para perder peso, en caso de sobrepeso	Reduzca la ingesta de energía y el peso, aunque sea ligeramente. Esto puede mejorar la glucemia y la resistencia a la insulina, y reducir el riesgo de diabetes de tipo 2	Adquiera y mantenga un peso saludable durante toda la vida. Consuma alimentos y bebidas en cantidades que le permitan alcanzar y mantener un peso saludable
Frutas y hortalizas	Aumente la ingesta de hortalizas y frutas. Coma vegetales variados, especialmente hortalizas de color verde oscuro, rojo o anaranjado, legumbres y guisantes		8-10 raciones/día		Consuma una dieta sana, haciendo hincapié en los alimentos vegetales. Coma al menos 2,5 raciones grandes diarias de vegetales y frutas
Carne	Elija alimentos proteicos variados entre los que se encuentren los pescados, la carne magra y las aves (para más detalles, v. «Proteínas»). Sustituya carne y pollo por pescado		≤ 6 raciones/día		Limite el consumo de carnes rojas y elaboradas
Productos lácteos	Aumente la ingesta de leche y productos lácteos (yogur, queso, bebidas de soja reforzadas) desnatados o semidesnatados		2-3 raciones/día de productos lácteos de bajo contenido graso		
Cereales, fibra	Consuma al menos la mitad de los cereales en forma integral. Sustituya los cereales refinados por cereales integrales	Considere aumentar la ingesta de fibra viscosa (soluble; 10-25 g/día) y de estanoles y esteroles vegetales (2 g/día) para promover la disminución de la concentración de LDL	Consuma 6-8 raciones de cereales integrales o de sus derivados	Cumpla las recomendaciones de las Dietary Guidelines estadounidenses	Consuma cereales integrales en lugar de refinados
Grasas	Sustituya los alimentos proteicos ricos en grasas sólidas por otros que contengan menos grasas sólidas y calorías, y/o que sean fuente de aceites. Sustituya las grasas sólidas por aceites siempre que sea posible	25-35% de la ingesta energética diaria	< 27% de la ingesta energética diaria		La totalidad de los datos disponibles no sugiere una relación entre la ingesta total de grasas y el riesgo de cáncer
Grasas saturadas	< 10% de las calorías diarias, mediante la sustitución por AGMI y AGPI	< 7% de la ingesta energética diaria	6% de la ingesta energética diaria	< 7% de la ingesta energética diaria	
Grasas poliinsaturadas	Sustituya las grasas sólidas por AGPI	≤ 10% de la ingesta energética diaria		≤ 10% de la ingesta energética diaria	
Grasas monoinsaturadas	Sustituya las grasas sólidas por AGMI	≤ 20% de la ingesta energética diaria		15-20% de la ingesta energética diaria; la suma de AGMI e hidratos de carbono debe suponer el 60-70% de la ingesta energética diaria	
Grasas *trans*	Consuma la menor cantidad posible	El consumo debe ser bajo		El consumo debe ser mínimo	
Colesterol	< 300 mg/día	< 200 mg/día	150 mg/día	< 300 mg/día; los individuos con colesterol LDL ≥ 100 mg/día pueden verse beneficiados ingiriendo < 200 mg/día	
Hidratos de carbono		50-60% de la ingesta energética diaria	55% de la ingesta energética diaria	La cantidad total de hidratos de carbono es más importante que su origen o tipo. Personalice la combinación de hidratos de carbono, proteínas y grasas	

booksmedicos.org

TABLA 213-3 DIRECTRICES DIETÉTICAS PUBLICADAS POR VARIAS ORGANIZACIONES DE ÁMBITO NACIONAL EN EE. UU. *(cont.)*

	DEPARTMENT OF AGRICULTURE Y DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES ESTADOUNIDENSES: DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS (2010)	NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM ADULT TREATMENT PANEL III: THERAPEUTIC LIFESTYLE CHANGE DIET (2002)	NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM/ JOINT NATIONAL COMMITTEE: 7 DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION (DASH; 2006)	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2004 Y 2012)	AMERICAN CANCER SOCIETY (2012)
Indicación u objetivo	***Promoción general de la salud y prevención de enfermedades***	***Colesterol elevado, prevención de cardiopatías***	***Prehipertensión e hipertensión***	***Prevención y tratamiento de la diabetes***	***Prevención del cáncer***
Azúcar	Reduzca los azúcares añadidos			La sacarosa y los alimentos que la contienen no requieren restricciones especiales para las personas diabéticas. Las personas con riesgo de diabetes de tipo 2 deben limitar el consumo de refrescos azucarados	
Proteínas	Elija alimentos proteicos variados, incluidos huevos, legumbres y guisantes, derivados de la soja, y frutos secos y semillas sin sal añadida (para más detalles, v. «Carne»)	~15% de la ingesta energética diaria	18% de la ingesta energética diaria	10-20% de la ingesta energética diaria si el funcionamiento renal es normal	
Alcohol	Hasta dos copas diarias para los hombres y una para las mujeres; las personas en circunstancias especiales (p. ej., embarazo, antecedentes de alcoholismo) no deben consumirlo		Menos de dos copas al día para los hombres y menos de una copa al día para las mujeres	En caso de decidir beber, limítese a dos copas al día en el caso de los hombres y una copa al día en el de las mujeres, y adopte precauciones especiales para evitar la hipoglucemia	No beba más de una copa al día si es mujer o dos copas al día si es hombre
Sodio	Reduzca la ingesta diaria de sodio a < 2.300 mg y a 1.500 mg si es mayor de 51 años o pertenece a algún grupo de riesgo especial		< 2.400 mg/día	< 2.400 mg/día	
Potasio			4.700 mg/día		
Calcio			1.250 mg/día	1.000-1.500 mg/día	1.000-1.200 mg/día
Magnesio			500 mg/día		

*Para más detalles, véanse las páginas web mencionadas en este capítulo.
AGMI = ácidos grasos monoinsaturados; AGPI = ácidos grasos poliinsaturados; LDL = lipoproteínas de baja densidad.
Adaptado de Heimburger DC, Ard JD, eds. *Handbook of Clinical Nutrition*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.

Cáncer de mama

El cáncer de mama (cap. 198) es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres y presenta una asociación positiva con la obesidad, especialmente cuando el exceso de tejido adiposo se acumula predominantemente en el abdomen, y con la inactividad física. La asociación positiva entre obesidad y cáncer de mama posmenopáusico se ha atribuido parcialmente a la síntesis de estrógenos (un factor de riesgo de cáncer de mama) en el tejido adiposo. Los datos epidemiológicos sugieren que el consumo de alcohol también puede constituir un factor de riesgo para esta enfermedad, especialmente en mujeres con una baja ingesta de ácido fólico.

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (cap. 193) constituye la tercera causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos. El riesgo de cáncer colorrectal presenta una correlación positiva con el consumo de carnes rojas (especialmente cuando está muy cocinada) y de grasas y con la obesidad, y una correlación inversa con la ingesta de calcio y ácido fólico. Los datos acerca de la influencia de la fibra alimenticia son algo confusos, pero parece que sí que ejerce un efecto protector; no hay ninguna evidencia de que resulte perjudicial. Una actividad física elevada está relacionada con una disminución del riesgo de cáncer de colon de entre un 30 y un 50%.

Resumen

Todas estas relaciones son muy sugestivas de que la dieta y la inactividad física pueden ser causantes de más del 35% de los fallecimientos que se producen en los países occidentales. Aunque no se han podido demostrar los efectos beneficiosos independientes de ningún suplemento dietético a base de nutrientes potencialmente protectores, como los carotenoides, las vitaminas C y E,[A6,A7] el ácido fólico, el selenio[A8] y la fibra, todos ellos están presentes en hortalizas y frutas, y se recomienda consumir en abundancia estos alimentos. En un ensayo clínico aleatorizado muy extenso, la disminución de la ingesta de grasas en la dieta no redujo la incidencia de cáncer de mama[A9] ni de colon, pero es muy probable que mantener un peso corporal adecuado y llevar a cabo actividad física sirvan para reducir el riesgo de cáncer.

Hipertensión

La elevación de la presión arterial (cap. 67) es un factor de riesgo importante para los accidentes cerebrovasculares, la CC, la insuficiencia cardíaca, las enfermedades vasculares periféricas y las nefropatías. Con frecuencia va asociada a obesidad, especialmente a obesidad abdominal, y los pacientes obesos con hipertensión suelen experimentar una disminución de la presión arterial cuando pierden peso. La restricción de la ingesta de sodio también suele reducir la presión arterial. La dieta de los Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), que promueve el consumo de abundantes frutas, vegetales y productos lácteos desnatados, así como de alimentos con bajo contenido en grasas saturadas y totales, también puede reducir la presión arterial; complementar la dieta DASH con una disminución de la ingesta de sodio ejerce un efecto beneficioso adicional.[5] Como la ingesta de alcohol eleva la presión arterial, su consumo debe ser restringido en los pacientes hipertensos.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 229) está estrechamente relacionada con la obesidad, especialmente con la obesidad abdominal, por lo que mantener un peso corporal óptimo a lo largo de la vida es esencial para prevenir y tratar la diabetes de tipo 2. El consumo de azúcar no conduce a la diabetes, excepto por el aumento de peso que pueda originar. Hoy en día ya no se recomienda centrar el tratamiento de las personas con diabetes de tipo 2 en la restricción de hidratos de carbono en la dieta; por el contrario, se intenta obtener un mejor control de la glucemia y de los marcadores de riesgo cardiovascular mediante determinadas pautas alimenticias basadas en dietas de tipo mediterráneo, de bajo contenido en hidratos de carbono y bajo índice glucémico.[A10] Como las dietas de alto contenido en grasas tienden a promover la obesidad y la CC, trastornos a los que son muy propensos los individuos diabéticos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se debe reducir al mínimo la ingesta de grasas. El alcohol puede causar hipoglucemia, hiperglucemia e hipertrigliceridemia en pacientes diabéticos, por lo que su consumo debe ser restringido. El consumo excesivo de alcohol causa muchas muertes tanto entre las personas diabéticas como entre las no diabéticas, debido especialmente a accidentes y hepatopatías, y es un factor de cierta importancia en algunos suicidios.

Osteoporosis

La osteoporosis (cap. 243) se ve afectada por varios factores dietéticos. Una ingesta inadecuada de calcio durante la adolescencia puede dar lugar a una masa ósea máxima insuficiente al inicio de la edad adulta, lo que a lo largo de la vida puede conducir a una pérdida ósea acelerada, con el consiguiente riesgo de osteoporosis. Los estadounidenses consumen cantidades excesivas de sodio y proteínas, que también pueden promover una pérdida ósea acelerada. Los suplementos desmesurados de vitamina A reducen la masa ósea e incrementan el riesgo de fracturas. La vitamina D, la vitamina K y el magnesio ayudan al mantenimiento de una masa ósea óptima.

Otros trastornos

Obesidad

En el capítulo 220 se estudian detalladamente las causas y los efectos sobre la salud de la obesidad, la enfermedad nutricional más prevalente en EE. UU. El síndrome metabólico, consistente en un aumento de la circunferencia abdominal, un incremento de la presión arterial y de las concentraciones de glucosa y triglicéridos, y una disminución de la concentración de colesterol HDL, es extraordinariamente prevalente en EE. UU. y es un factor de riesgo importante para la CC, el cáncer, la diabetes de tipo 2 y la hipertensión (cap. 67).

Diverticulosis intestinal

La ingesta de poca fibra en la dieta provoca estreñimiento, y se piensa que puede causar diverticulosis intestinal.

Defectos congénitos del tubo neural

Está claramente demostrado que una ingesta inadecuada de ácido fólico en las mujeres embarazadas es un factor de riesgo importante para los defectos congénitos del tubo neural, como la espina bífida y el mielomeningocele. Por ello, desde 1998, en EE. UU. se utiliza ácido fólico como aditivo para los cereales y los productos elaborados con ellos.[6]

CÓMO TRANSFORMAR LA EVIDENCIA EN CAMBIOS DIETÉTICOS

Queda claro, por tanto, que los hábitos dietéticos de los estadounidenses pueden condicionar la incidencia y la gravedad de muchas enfermedades causantes de discapacidad y mortalidad. No hay ningún motivo para afirmar que modificar la dieta estadounidense «normal» sea innecesario o fútil. La verdadera cuestión es si es posible llevar a cabo estos cambios y qué sería preciso para ello. Varios organismos sanitarios y el propio Gobierno de EE. UU. han promovido la educación pública como vía para conseguirlo, sobre todo mediante la publicación de objetivos dietéticos (v. tabla 213-3). El Department of Agriculture y el Department of Health and Human Services han desarrollado y revisan periódicamente unas Dietary Guidelines for Americans (v. tabla 213-2) y una guía gráfica de alimentos denominada MyPlate (fig. 213-1). MyPlate es parte de una iniciativa de comunicación más amplia basada en las Dietary Guidelines for Americans de 2010 y cuyo objetivo es que los consumidores escojan mejor los productos con que se alimentan. Aunque la aplicación práctica de la genómica nutricional no se presta aún a su utilización clínica rutinaria, se trata de una importante disciplina científica emergente que en el futuro hará posible asesorar de forma individual a las personas en cuestiones nutricionales mediante la realización de pruebas genéticas.[7]

Los médicos pueden mejorar la salud de sus pacientes animándoles a adquirir unos hábitos dietéticos óptimos y proporcionándoles material educativo y asesoramiento por parte de dietistas para llevar a cabo los cambios que sean necesarios. Si las compañías de seguros financiasen la asistencia por parte de dietistas, se daría un gran paso hacia la aplicación práctica de las intervenciones nutricionales.

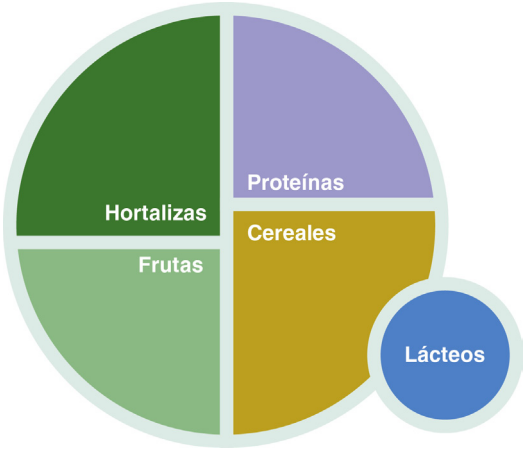

FIGURA 213-1. MyPlate del Department of Agriculture estadounidense. MyPlate explica gráficamente qué hortalizas, frutas y cereales deben constituir una importante proporción de la ingesta diaria de alimentos, en contra de la creencia de los ciudadanos estadounidenses, que piensan que deben predominar las fuentes proteicas. Para más detalles, véase www.ChooseMyPlate.gov.

Bibliografía de grado A

A1. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD007470.

A2. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;159:824-834.

A3. Rees K, Hartley L, Flowers N, et al. "Mediterranean" dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD009825.

A4. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:1024-1033.

A5. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA.* 2009;302:2119-2126.

A6. Lin J, Cook NR, Albert C, et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:14-23.

A7. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2009;301:52-62.

A8. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009;301:39-51.

A9. Thomson CA, Van Horn L, Caan BJ, et al. Cancer incidence and mortality during the intervention and postintervention periods of the Women's Health Initiative dietary modification trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:2924-2935.

A10. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:505-516.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

214 VALORACIÓN NUTRICIONAL

BRUCE R. BISTRIAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

OBJETIVOS E IMPORTANCIA DE LA VALORACIÓN NUTRICIONAL

En medicina clínica, la valoración nutricional tiene tres objetivos principales: identificar la presencia y el tipo de malnutrición, definir el grado de obesidad que supone un peligro para la salud y elaborar dietas adecuadas para prevenir la enfermedad en etapas avanzadas de la vida. Este capítulo se centra en el diagnóstico de la malnutrición proteico-calórica debido a su amplia prevalencia y a su gran impacto en la evolución de las enfermedades.[1,2] Otros trastornos carenciales son mucho menos importantes, ya que la mayoría se combinan con la malnutrición proteico-calórica o con otras enfermedades específicas como sucede en los casos de la deficiencia de tiamina en la hepatopatía alcohólica o de la deficiencia de vitaminas liposolubles en los estados de malabsorción. Las enfermedades carenciales clásicas, tanto primarias como secundarias, se tratan en los capítulos específicos dedicados a las enfermedades que aquí se mencionan. La disponibilidad generalizada a partir de mediados de los años ochenta de pautas para los tratamientos enterales y parenterales que pueden aportar dietas alimenticias adecuadas para la práctica totalidad de las enfermedades hace que sean esenciales para todos los médicos de asistencia primaria unos conocimientos rudimentarios de la fisiopatología de la malnutrición proteico-calórica y de la forma adecuada de valorarla (cap. 213).

VALORACIÓN NUTRICIONAL CLÍNICA

La valoración funcional del estado de nutrición proteica se basa sobre todo en la anamnesis, la exploración física incluida una antropometría sencilla, y la medición de las concentraciones de determinadas proteínas secretoras en el plasma.

booksmedicos.org

se debe reducir al mínimo la ingesta de grasas. El alcohol puede causar hipoglucemia, hiperglucemia e hipertrigliceridemia en pacientes diabéticos, por lo que su consumo debe ser restringido. El consumo excesivo de alcohol causa muchas muertes tanto entre las personas diabéticas como entre las no diabéticas, debido especialmente a accidentes y hepatopatías, y es un factor de cierta importancia en algunos suicidios.

Osteoporosis

La osteoporosis (cap. 243) se ve afectada por varios factores dietéticos. Una ingesta inadecuada de calcio durante la adolescencia puede dar lugar a una masa ósea máxima insuficiente al inicio de la edad adulta, lo que a lo largo de la vida puede conducir a una pérdida ósea acelerada, con el consiguiente riesgo de osteoporosis. Los estadounidenses consumen cantidades excesivas de sodio y proteínas, que también pueden promover una pérdida ósea acelerada. Los suplementos desmesurados de vitamina A reducen la masa ósea e incrementan el riesgo de fracturas. La vitamina D, la vitamina K y el magnesio ayudan al mantenimiento de una masa ósea óptima.

Otros trastornos

Obesidad

En el capítulo 220 se estudian detalladamente las causas y los efectos sobre la salud de la obesidad, la enfermedad nutricional más prevalente en EE. UU. El síndrome metabólico, consistente en un aumento de la circunferencia abdominal, un incremento de la presión arterial y de las concentraciones de glucosa y triglicéridos, y una disminución de la concentración de colesterol HDL, es extraordinariamente prevalente en EE. UU. y es un factor de riesgo importante para la CC, el cáncer, la diabetes de tipo 2 y la hipertensión (cap. 67).

Diverticulosis intestinal

La ingesta de poca fibra en la dieta provoca estreñimiento, y se piensa que puede causar diverticulosis intestinal.

Defectos congénitos del tubo neural

Está claramente demostrado que una ingesta inadecuada de ácido fólico en las mujeres embarazadas es un factor de riesgo importante para los defectos congénitos del tubo neural, como la espina bífida y el mielomeningocele. Por ello, desde 1998, en EE. UU. se utiliza ácido fólico como aditivo para los cereales y los productos elaborados con ellos.[6]

CÓMO TRANSFORMAR LA EVIDENCIA EN CAMBIOS DIETÉTICOS

Queda claro, por tanto, que los hábitos dietéticos de los estadounidenses pueden condicionar la incidencia y la gravedad de muchas enfermedades causantes de discapacidad y mortalidad. No hay ningún motivo para afirmar que modificar la dieta estadounidense «normal» sea innecesario o fútil. La verdadera cuestión es si es posible llevar a cabo estos cambios y qué sería preciso para ello. Varios organismos sanitarios y el propio Gobierno de EE. UU. han promovido la educación pública como vía para conseguirlo, sobre todo mediante la publicación de objetivos dietéticos (v. tabla 213-3). El Department of Agriculture y el Department of Health and Human Services han desarrollado y revisan periódicamente unas Dietary Guidelines for Americans (v. tabla 213-2) y una guía gráfica de alimentos denominada MyPlate (fig. 213-1). MyPlate es parte de una iniciativa de comunicación más amplia basada en las Dietary Guidelines for Americans de 2010 y cuyo objetivo es que los consumidores escojan mejor los productos con que se alimentan. Aunque la aplicación práctica de la genómica nutricional no se presta aún a su utilización clínica rutinaria, se trata de una importante disciplina científica emergente que en el futuro hará posible asesorar de forma individual a las personas en cuestiones nutricionales mediante la realización de pruebas genéticas.[7]

Los médicos pueden mejorar la salud de sus pacientes animándoles a adquirir unos hábitos dietéticos óptimos y proporcionándoles material educativo y asesoramiento por parte de dietistas para llevar a cabo los cambios que sean necesarios. Si las compañías de seguros financiasen la asistencia por parte de dietistas, se daría un gran paso hacia la aplicación práctica de las intervenciones nutricionales.

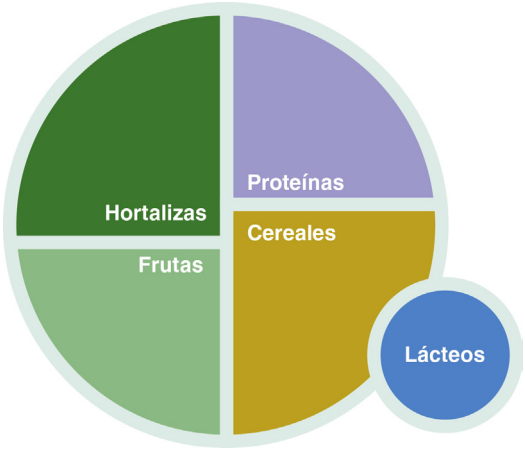

FIGURA 213-1. MyPlate del Department of Agriculture estadounidense. MyPlate explica gráficamente qué hortalizas, frutas y cereales deben constituir una importante proporción de la ingesta diaria de alimentos, en contra de la creencia de los ciudadanos estadounidenses, que piensan que deben predominar las fuentes proteicas. Para más detalles, véase www.ChooseMyPlate.gov.

Bibliografía de grado A

A1. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD007470.

A2. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;159:824-834.

A3. Rees K, Hartley L, Flowers N, et al. "Mediterranean" dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD009825.

A4. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:1024-1033.

A5. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA.* 2009;302:2119-2126.

A6. Lin J, Cook NR, Albert C, et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:14-23.

A7. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2009;301:52-62.

A8. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009;301:39-51.

A9. Thomson CA, Van Horn L, Caan BJ, et al. Cancer incidence and mortality during the intervention and postintervention periods of the Women's Health Initiative dietary modification trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:2924-2935.

A10. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:505-516.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

214 VALORACIÓN NUTRICIONAL

BRUCE R. BISTRIAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

OBJETIVOS E IMPORTANCIA DE LA VALORACIÓN NUTRICIONAL

En medicina clínica, la valoración nutricional tiene tres objetivos principales: identificar la presencia y el tipo de malnutrición, definir el grado de obesidad que supone un peligro para la salud y elaborar dietas adecuadas para prevenir la enfermedad en etapas avanzadas de la vida. Este capítulo se centra en el diagnóstico de la malnutrición proteico-calórica debido a su amplia prevalencia y a su gran impacto en la evolución de las enfermedades.[1,2] Otros trastornos carenciales son mucho menos importantes, ya que la mayoría se combinan con la malnutrición proteico-calórica o con otras enfermedades específicas como sucede en los casos de la deficiencia de tiamina en la hepatopatía alcohólica o de la deficiencia de vitaminas liposolubles en los estados de malabsorción. Las enfermedades carenciales clásicas, tanto primarias como secundarias, se tratan en los capítulos específicos dedicados a las enfermedades que aquí se mencionan. La disponibilidad generalizada a partir de mediados de los años ochenta de pautas para los tratamientos enterales y parenterales que pueden aportar dietas alimenticias adecuadas para la práctica totalidad de las enfermedades hace que sean esenciales para todos los médicos de asistencia primaria unos conocimientos rudimentarios de la fisiopatología de la malnutrición proteico-calórica y de la forma adecuada de valorarla (cap. 213).

VALORACIÓN NUTRICIONAL CLÍNICA

La valoración funcional del estado de nutrición proteica se basa sobre todo en la anamnesis, la exploración física incluida una antropometría sencilla, y la medición de las concentraciones de determinadas proteínas secretoras en el plasma.

booksmedicos.org

Anamnesis

Aunque en algunas ocasiones puede ser útil hacer una valoración dietética detallada, en la mayoría de los casos el médico puede limitar sus preguntas sobre la dieta a si los pacientes siguen una dieta prescrita, la cantidad de alcohol que toman y si toman suplementos dietéticos, incluyendo vitaminas, minerales y hierbas, de forma habitual. En los pacientes ambulantes, la capacidad para mantener el peso habitual y adecuado indica en general que una posible deficiencia importante de micronutrientes no se debe a una dieta inadecuada. Las deficiencias aisladas de vitaminas en ausencia de pérdida de peso o de síntomas son raras, salvo quizá las de folato y vitamina B_{12} (cap. 164). En ausencia de enfermedades subyacentes, alteraciones fisiológicas (p. ej., aclorhidria del envejecimiento) o pérdida de peso, las anemias nutricionales son poco frecuentes, excepto cuando aparecen como consecuencia del déficit de vitamina B_{12} inducido por dietas vegetarianas estrictas o veganas, o del déficit de folato que originan las dietas excesivamente rigurosas, si bien esto último es menos frecuente hoy en día debido a que en los países desarrollados los alimentos suelen contener folato añadido. Solo la deficiencia de hierro es una causa frecuente de anemia dietética (cap. 159). Por el contrario, es probable que la valoración completa de la dieta y las prescripciones dietéticas ayuden a los pacientes con cuadros como la malabsorción de grasa acompañada de pérdida de peso, calambres o diarrea. Los que mejor llevan a cabo estas evaluaciones son los especialistas en dietética. Por tanto, solo es necesario hacer una valoración nutricional detallada de la malnutrición proteico-calórica con una valoración secundaria de los déficits de vitaminas y minerales cuando coexisten una malnutrición proteico-calórica con una enfermedad específica que se sabe que interfiere en el metabolismo de determinados nutrientes, como sucede con la enfermedad celíaca, la anemia perniciosa o las interacciones entre fármacos y nutrientes. Incluso en estas situaciones, la valoración debe insistir en las deficiencias más probables. En el caso de la malabsorción de grasas (cap. 140), hay que comprobar las concentraciones de vitaminas liposolubles A, D, E y K, las de cationes divalentes y trivalentes importantes (calcio [Ca^{2+}], cinc [Zn^{2+}], magnesio [Mg^{2+}] y hierro [Fe^{3+}]), y las del fósforo y de fosfatasa alcalina. Cuando se ha practicado una resección del íleon, deben medirse las concentraciones séricas de la vitamina B_{12} así como considerar la posibilidad de una depleción de sales biliares. La pérdida de peso debido a un síndrome de intestino corto debe impulsar una valoración inmediata de las vitaminas liposolubles, el ácido fólico, la vitamina B_{12}, el calcio, el magnesio, el fósforo, el cinc y el hierro. Al menos en una primera fase, es probable que sea necesario comprobar las concentraciones de las vitaminas hidrosolubles que pueden producir un impacto clínico como son la tiamina y el ácido ascórbico, aunque el aporte de un complemento completo de vitaminas debe ser sistemático en el tratamiento de este cuadro. Si existe una diarrea profusa deben hacerse mediciones del estado del agua corporal (peso, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina sérica, sodio sérico) y del equilibrio acidobásico (poder de combinación del anhídrido carbónico, cloro y potasio y pH arterial y urinario) (cap. 140).

La desnutrición proteico-calórica, que se define como una pérdida de peso importante superior al 5% o como la presencia de hipoalbuminemia, afecta al menos al 25% de los pacientes hospitalizados debido a dolencias agudas, y en la mayoría de los casos es consecuencia de la enfermedad de base. Muchos de estos pacientes pueden mejorar con un aporte nutritivo y requieren una valoración nutricional clínica completa, incluida una anamnesis dietética, una exploración física y pruebas complementarias que sirvan para confirmar la impresión clínica. En la anamnesis debe recogerse información sobre el momento y la magnitud de la pérdida de peso, las enfermedades, el tratamiento farmacológico, los síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, disfagia), los hábitos dietéticos (menos de dos comidas al día, consumo de alcohol, ingesta de suplementos dietéticos, estado dental), los hábitos sociales (comidas en solitario, necesidad de ayuda para el cuidado personal), la situación económica (dinero suficiente para comer) y el estado mental, sobre todo si existen síntomas depresivos. A los ancianos, en los que la malnutrición proteico-calórica secundaria a estos últimos factores es más frecuente, hay que prestarles una atención especial (cap. 24).

Soporte nutricional

Cuatro factores principales determinan el momento, la necesidad y la adecuación de un soporte nutricional: 1) la presencia y gravedad de la malnutrición proteico-calórica, definida sobre todo por el grado de pérdida de peso y la relación peso-talla expresada en porcentaje del estándar o del índice de masa corporal (IMC); 2) la presencia y la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica, definida principalmente por la concentración sérica de albúmina y también por la presencia de fiebre, leucocitosis y aumento del porcentaje de cayados; 3) la duración real o presunta de la ingesta nutricional inadecuada, y 4) el pronóstico de la enfermedad de base. Las personas bien nutridas tienen una reserva de 7 a 10 días de energía y proteínas para mantener una respuesta inflamatoria sistémica moderada sin que se produzcan consecuencias nutricionales adversas. Una respuesta inflamatoria de mayor intensidad o una malnutrición proteico-calórica previa acortan de manera importante el período que el paciente puede tolerar una semiinanición definida como un aporte de energía y proteínas inferior al 50% de las necesidades. Como corolario, es importante destacar el hecho de que cuando la ingesta energética es limitada, las necesidades proteicas para que los desenlaces sean óptimos aumentan, de tal manera que para compensar una disminución de la ingesta energética del 50% sería preciso duplicar el aporte de proteínas.

Pérdida de peso

Una pérdida de peso reciente no intencionada de 5 kg o de más del 5% del peso habitual es una indicación para que se haga todo lo posible por diagnosticar la enfermedad o la circunstancia social subyacentes. La pérdida de peso aislada no distingue la composición de la pérdida de tejido, que puede oscilar entre el 25-30% de tejido magro en la semiinanición sola y el 50% de tejido magro tras una semiinanición combinada con un traumatismo, e incluso alcanzar una pérdida de peso del 75% en las lesiones más importantes, sepsis graves, quemaduras corporales importantes, traumatismos craneoencefálicos cerrados graves y traumatismos múltiples. Por tanto, una pérdida de peso no intencionada superior a 5 kg o de más del 5% del peso habitual indica la necesidad de una valoración nutricional completa. Se considera que una pérdida de peso superior al 10% del peso habitual representa una malnutrición proteico-calórica que altera la función fisiológica, sobre todo la fuerza y la resistencia musculares. Una pérdida de más del 20% del peso habitual debe considerarse como una malnutrición proteico-calórica grave que provocará alteraciones importantes en la mayoría de los órganos. Si se planea una cirugía mayor programada (cap. 431), estas personas deben recibir una alimentación adecuada en el preoperatorio durante 7 días o al menos una intervención nutricional precoz en el postoperatorio. Si se planea iniciar radioterapia paliativa o curativa o quimioterapia sistémica, está indicado utilizar una alimentación adecuada durante el tratamiento usando fórmulas suplementadas, alimentación con sonda o nutrición parenteral (en ese orden), y es preferible la nutrición enteral. Sin embargo, el soporte nutricional invasivo no suele estar indicado si la pérdida de peso corresponde al estadio terminal de una enfermedad, que se manifiesta habitualmente en forma de síndrome de caquexia con pérdida de peso y de masa muscular y síntomas de debilidad (p. ej., cáncer, hepatopatía, nefropatía o neumopatía terminales, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, etc.), para la que no se prevé un tratamiento primario o este no es eficaz.

Exploración física

Aunque el aspecto externo del paciente y la comprobación del estado de la piel, los ojos, la boca, el pelo y las uñas suelen proporcionar pistas sobre la presencia de alteraciones nutricionales (tabla 214-1), las manifestaciones físicas de los síndromes de deficiencia de vitaminas, ácidos grasos esenciales y oligoelementos son poco sensibles e inespecíficas. En lo que se refiere a la malnutrición proteico-calórica, la forma marásmica, en la que la semiinanición es el mecanismo principal, y los síndromes de caquexia debidos a la semiinanición y a una respuesta inflamatoria sistémica leve son evidentes en la exploración. Las formas más graves son el marasmo y la caquexia del adulto, que se pueden definir como la pérdida reciente de al menos un 15% del peso corporal, un cociente entre peso y estatura inferior al 85% del peso deseable o un IMC menor de 17. La pérdida de grasa subcutánea y de músculo esquelético se manifiesta por sienes arrugadas, extremidades delgadas, emaciación de los músculos de las manos y, más raramente, por edema. Aunque el kwashiorkor de los niños se caracteriza por edema grave y un vientre abultado por la hepatomegalia y la ascitis, estos signos no suelen encontrarse en los casos de malnutrición hipoalbuminémica provocados por la inflamación sistémica asociada a distintas enfermedades en las sociedades industrializadas. La respuesta inflamatoria sistémica suele ir acompañada de una importante hipoalbuminemia de menos de 3,5 g/dl, muchas veces sin que se produzcan los cambios antropométricos que podrían ser corregidos mediante apoyo nutricional, lo que mejoraría el desenlace si la respuesta se prolongase durante más de 1 semana. Si la afectación por la enfermedad es más grave y la albúmina sérica desciende hasta 2,4 g/dl o menos, la alimentación precoz en las primeras 24 o 48 h puede mejorar el desenlace. En muchos trastornos inflamatorios crónicos, en las enfermedades sistémicas terminales y en la sarcopenia propia del envejecimiento se observa un cuadro mixto de desnutrición proteico-calórica con pérdida de peso y de tejido magro con ligera hipoalbuminemia (caquexia).

Peso corporal

El parámetro más útil en la exploración física es el peso corporal, que se expresa como un valor relativo con el que se evalúa a un paciente concreto en relación con la población sana. El peso y la talla son fáciles de obtener y se han establecido estándares comparativos (tabla 214-2). Existen estándares más modernos, pero reflejan la creciente prevalencia de la obesidad en la población de EE. UU. Las tablas de 1959 pueden usarse para diagnosticar tanto la malnutrición proteico-calórica importante ($< 85\%$ del peso deseable, es decir alrededor del percentil 5) como la obesidad significativa, definida como la que predispone a un riesgo de mortalidad excesivo ($> 130\%$ del peso deseable o un IMC ≥ 30). Aunque a menudo la malnutrición proteico-calórica grave se produce con valores superiores al 85% del peso deseable debido a que ahora las probabilidades de obesidad previa son mayores, el cuadro suele detectarse por el porcentaje de pérdida de peso o por la antropometría del brazo. La talla puede medirse en el paciente acostado con una cinta métrica, y en determinadas situaciones el clínico tiene que confiar en lo que le dice el enfermo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 214-1 SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS DE NUTRICIÓN INADECUADA EN PACIENTES ADULTOS

	SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS	NUTRIENTE
General	Emaciación, aspecto delgado	Calorías
	Pérdida de apetito	Proteínas-calorías, cinc
Piel	Erupción psoriasiforme, descamación eccematosa	Cinc, vitamina A, ácidos grasos esenciales
	Palidez	Folato, hierro, vitamina B_{12}, cobre
	Hiperqueratosis folicular	Vitamina A, vitamina C
	Petequias perifoliculares	Vitamina C
	Dermatitis descamativa	Proteínas-energía, niacina, riboflavina, cinc
	Equimosis	Vitamina C, vitamina K
	Alteraciones de la pigmentación	Niacina, proteínas-energía
	Dermatosis escrotal	Riboflavina
	Engrosamiento y sequedad de la piel	Ácido linoleico
Cabeza	Emaciación del músculo temporal	Proteínas-energía
Pelo	Escaso y fino, despigmentado	Proteínas
	Fácil de arrancar	Proteínas
	Cabellos en sacacorchos	Vitamina C
Ojos	Antecedentes de ceguera nocturna (también menor recuperación tras el deslumbramiento)	Vitamina A, cinc
	Fotofobia, visión borrosa, inflamación conjuntival	Riboflavina, vitamina A
	Vascularización corneal	Riboflavina
	Xerosis, manchas de Bitot, queratomalacia	Vitamina A
Boca	Glositis	Riboflavina, niacina, ácido fólico, vitamina B_{12}, piridoxina
	Hemorragias gingivales	Vitamina C, riboflavina
	Queilosis	Riboflavina, piridoxina, niacina
	Estomatitis angular	Riboflavina, piridoxina, niacina
	Hipogeusia	Cinc
	Fisuras linguales	Niacina
	Atrofia lingual	Riboflavina, niacina, hierro
	Seborrea nasolabial	Piridoxina
Cuello	Bocio	Yodo
	Aumento de las parótidas	Proteínas
Tórax	Rosario costal	Vitamina D
Abdomen	Diarrea	Niacina, folato, vitamina B_{12}
	Distensión	Proteínas-energía
	Hepatomegalia	Proteínas-energía
Extremidades	Edema	Proteínas, tiamina
	Reblandecimiento óseo	Vitamina D, calcio, fósforo
	Hipersensibilidad ósea	Vitamina D
	Dolor óseo, dolor articular	Vitamina C
	Emaciación muscular, dolor muscular	Proteínas, calorías, vitamina D, selenio, cloruro sódico
	Sensibilidad muscular, dolor muscular	Tiamina
Uñas	Forma de cuchara	Hierro
	Líneas transversales	Proteínas
Neurológicos	Tetania	Calcio, magnesio
	Parestesias	Tiamina, vitamina B_{12}
	Pérdida de reflejos, caída de la muñeca, caída del pie	Tiamina
	Pérdida de la sensibilidad vibratoria y posicional	Vitamina B_{12}
	Ataxia	Vitamina B_{12}
	Demencia, desorientación	Niacina
Sangre	Anemia	Vitamina B_{12}, folato, hierro, piridoxina
	Hemólisis	Fósforo, vitamina E

La principal variable de confusión que limita el valor del peso y la talla como índices de malnutrición proteico-calórica es la tendencia a la retención de agua en algunas enfermedades, en cuyo caso la ganancia de peso no refleja un aumento de la masa corporal magra ni del contenido proteico. La retención de líquidos es un problema importante sobre todo en los pacientes con malnutrición hipoalbuminémica debido a los efectos de la aldosterona, la hormona antidiurética y la insulina estimuladas por la respuesta de estrés, que producen retención de sodio y agua. Sin embargo, la retención de líquidos no suele confundir la valoración inicial del peso en los pacientes cuando se ven por primera vez en la consulta, salvo en los que tienen insuficiencia

TABLA 214-2 PESO DESEABLE EN KILOGRAMOS EN RELACIÓN CON LA ALTURA PARA HOMBRES Y MUJERES MAYORES DE 25 AÑOS*

HOMBRES, CONSTITUCIÓN MEDIA			*MUJERES, CONSTITUCIÓN MEDIA*		
TALLA	PESO (kg)		TALLA	PESO (kg)	
cm	*Límites*	*Media*	*cm*	*Límites*	*Media*
			141,5	42,1-47,1	44,6
			144	43-48,5	45,8
			146,5	44,4-49,4	47,1
			149	45,8-51,2	48,5
			152,5	47,1-52,6	49,9
155	51,2-56,2	53,7	155	48,5-53,9	51,2
157,5	52,6-58	55,3	157,5	49,9-55,8	52,8
160	53,9-59,4	56,6	160	51,2-57,6	54,4
162,5	55,3-60,7	58	162,5	53-59,8	56,4
165	56,6-62,6	59,4	165	54,8-61,6	58,2
167,5	58,5-64,4	61,4	167,5	56,6-63,5	60,1
170	60,3-66,6	63,5	170	58,5-65,3	60,1
172,5	62,1-68,5	65,3	172,5	60,8-67,1	63,7
175	63,9-70,3	67,1	175	62,1-68,9	65,5
177,8	65,7-72,5	69,4	177,8	63,9-70,7	67,3
180,5	67,5-74,8	71,2			
182,8	69,4-77,1	73,2			
185,5	71,2-79,3	75,2			
188	73,4-81,6	77,5			
190,5	75,5-83,9	79,8			

*Corregida a pesos y tallas desnudos, asumiendo una altura de tacón de 2,5 cm para los hombres y 5 cm para las mujeres, y un peso de la ropa interior de 2,27 kg para los hombres y 1,36 kg para las mujeres.
Adaptado del *Metropolitan Life Insurance Company Statistical Bulletin,* 1959;4:1.

cardíaca, hepatopatía terminal o una nefropatía grave, en cuyo caso las alteraciones del metabolismo del agua se deben a la enfermedad subyacente y no a la respuesta hormonal a la inflamación sistémica.

Índice de masa corporal

El IMC, que es el peso en kilogramos dividido entre la altura en metros cuadrados, se ha convertido en el dato preferido para la valoración nutricional debido a dos atributos inapreciables: su medición es relativamente independiente de la talla, y el estándar que se aplica a los hombres y las mujeres es el mismo. Los valores del IMC que se utilizan son los siguientes: nutrición normal, IMC de 20 a menos de 25; malnutrición proteico-calórica importante, menos de 18,5; sobrepeso, de 25 a menos de 30, y obesidad, 30 o superior; la obesidad grave se define por un IMC de 35 a menos de 40 y la obesidad patológica por un IMC superior a 40. Los datos procedentes de los países en desarrollo indican que el IMC se correlaciona mejor con la evolución del paciente que el peso y la talla.

Antropometría del brazo

Alrededor del 50% de la grasa corporal es subcutánea. El uso de calibradores para medir el grosor del pliegue cutáneo del tríceps (PCT) es la técnica más práctica para calcular la grasa corporal. Existen tablas con las mediciones estándar del pliegue cutáneo publicadas en las National Health and Nutrition Examination Surveys I y II obtenidas a partir de una muestra de probabilidad de la población estadounidense. En general, para definir la anormalidad se utiliza un valor inferior al percentil 5 (tabla 214-3). El principal valor de las mediciones del PCT es la determinación de la circunferencia muscular del brazo (CMB) o el área muscular del brazo.

$$\text{CMB (cm)} = \text{circunferencia del brazo} - (\pi)(\text{PCT [mm]})/10$$

La CMB es una medida específica de malnutrición proteico-calórica cuando el valor límite se establece en el percentil 5 o 10, y es especialmente útil en los pacientes con cuadros edematosos y en los amputados, en los que los pesos son inexactos o poco sensibles. Las mediciones del PCT y de la CMB[3] adquieren su máxima utilidad en la definición inicial de la malnutrición marásmica o del trastorno mixto. Muchos especialistas en dietética son expertos en la antropometría del brazo.

Proteínas séricas

A pesar de muchas reticencias, la concentración sérica de la albúmina se mantiene como el estándar tradicional para la valoración nutricional gracias a su dilatada

booksmedicos.org

TABLA 214-3 PERCENTILES 5.°, 10.° Y 50.° DEL PLIEGUE CUTÁNEO DEL TRÍCEPS Y DE LA CIRCUNFERENCIA MUSCULAR DEL BRAZO EN HOMBRES Y MUJERES ESTADOUNIDENSES SEGÚN LA FIRST NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY

	CMPMB (cm), PERCENTILES			*PCT (mm), PERCENTILES*		
GRUPO DE EDAD	***5.°***	***10.°***	***50.°***	***5.°***	***10.°***	***50.°***
HOMBRES						
18-74	23,8	24,8	27,9	4,5	6	11
18-24	23,5	24,4	27,2	4	5	9,5
25-34	24,2	25,3	28	4,5	5,5	12
35-44	25	25,6	28,7	5	6	12
45-54	24	24,9	28,1	5	6	11
55-64	22,8	24,4	27,9	5	6	11
65-74	22,5	23,7	26,9	4,5	5,5	11
MUJERES						
18-74	18,4	19	21,8	11	13	22
18-24	17,7	18,5	20,6	9,4	11	18
25-34	18,3	18,9	21,4	10,5	12	21
35-44	18,5	19,2	22	12	14	23
45-54	18,8	19,5	22,2	13	15	25
55-64	18,6	19,5	22,6	11	14	25
65-74	18,6	19,5	22,5	11,5	14	23

CMPMB = circunferencia muscular de la parte media del brazo; PCT = pliegue cutáneo del tríceps. Tomado de Bishop CW, Bowen PE, Ritchey SJ. Norms for nutritional assessment of American adults by upper arm anthropometry. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:2530-2539.

historia y a su uso continuo para diferenciar las formas principales de malnutrición proteico-calórica. La hipoalbuminemia es un fuerte factor de predicción del riesgo de morbilidad y mortalidad[4] tanto en los pacientes hospitalizados como en los ambulantes. En la mayoría de los casos, salvo quizá en la analbuminemia hereditaria, en la pérdida excesiva secundaria al síndrome nefrótico (cap. 121) y, a veces, en la enteropatía con pérdida de proteínas, la hipoalbuminemia permite identificar la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica reciente o que se está produciendo en ese momento. Se considera que un valor de albúmina sérica inferior a 3,5 g/dl indica una respuesta inflamatoria sistémica leve, mientras que un valor inferior a 2,4 g/dl corresponde a una respuesta inflamatoria grave que produce anorexia (limitación de la ingesta alimentaria) y un aumento del catabolismo proteico, con la consiguiente aceleración del desarrollo de la malnutrición proteico-calórica. Con una semivida de 18 a 20 días y un índice de recambio fraccional de alrededor del 10% al día, las concentraciones de albúmina tardan unas 2 semanas en recuperar sus valores normales con una alimentación adecuada una vez que la respuesta de estrés ha remitido. Si persiste la inflamación sistémica, una alimentación adecuada no aumenta la concentración sérica de albúmina, aunque sí produce beneficios nutricionales importantes en lo que se refiere a la cicatrización de las heridas y a la función inmunitaria. Las concentraciones de otras proteínas como la transferrina, la prealbúmina y la proteína de unión al retinol, con semividas respectivas de 7 días, 2 días o medio día, también disminuyen de manera aguda con las lesiones y responden con mayor rapidez cuando la inflamación sistémica remite. Sin embargo, la transferrina sérica también varía con el estado del hierro, y la prealbúmina y la proteína de unión al retinol lo hacen con los hidratos de carbono de la dieta y con la función renal, lo que hace que no sean menos fiables que la albúmina para identificar la presencia y la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica, si bien reflejan la respuesta nutricional con mayor rapidez que esta una vez que la inflamación disminuye.

Métodos de detección combinados

Los investigadores han intentado combinar de numerosas formas los distintos componentes de la valoración nutricional como son la anamnesis, la exploración física, la antropometría y las proteínas séricas, en una sola puntuación.[5] Algunos de los métodos más utilizados son los siguientes: la Valoración subjetiva global,[6] que clasifica a los pacientes en A, B o C o como nutrición normal, malnutrición leve o malnutrición moderada; el Índice de Riesgo Nutricional, que se basa solo en la pérdida de peso y la concentración de albúmina, y valoraciones más amplias como la Mini-Nutritional Assessment y la Malnutrition Universal Screening Tool. No se ha comprobado que ninguna de estas técnicas sea superior a las demás.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL Y SU VALORACIÓN

Los mismos índices que se usan en la valoración nutricional inicial pueden emplearse para valorar la respuesta al tratamiento, siempre que se tengan en cuenta determinados aspectos.

Valoración de la masa corporal magra y del agua corporal total

En un paciente hospitalizado y estresado que recibe soporte nutricional, los cambios diarios de peso suelen ser un reflejo de las modificaciones del balance hídrico más que del balance energético. En situación ambulatoria, es más probable que los aumentos o las disminuciones del peso reflejen cambios del estadio nutricional proteico y de la grasa corporal ya que la enfermedad subyacente suele ser menos grave. Ni siquiera los métodos de investigación más sensibles para valorar los cambios de la masa corporal magra ofrecen ventajas para el diagnóstico en los pacientes más graves. Las técnicas que miden el agua corporal total como la dilución de isótopos y el peso bajo el agua, a partir de las cuales se extrapola el tejido magro, no tienen en cuenta la distorsión de la hidratación que experimenta el tejido magro con la enfermedad. Las medidas sustitutivas del contenido proteico corporal total para calcular los tejidos magros, como la medición del potasio corporal total y la absorciometría por rayos X de doble nivel de energía, no están ajustadas a las diferencias de la composición corporal en la enfermedad. Un método más reciente, el análisis de la impedancia corporal con una sola frecuencia o con multifrecuencia, se ha mostrado prometedor como método sencillo, exacto y no invasivo[7] que puede permitir diferenciar entre el agua intracelular y extracelular, utilizándose la primera para calcular el tejido magro en una valoración inicial. Sin embargo, esta técnica tampoco resuelve las dificultades propias derivadas de la gran alteración del agua corporal total en los pacientes en estado crítico. La resonancia magnética y la medición del nitrógeno corporal total son las herramientas más fiables para evaluar la cantidad de tejido magro, pero son útiles especialmente en el ámbito de la investigación. El método de elección para cuantificar el tejido magro es la determinación *in vivo* del nitrógeno mediante análisis por activación de neutrones, pero la utilización de este procedimiento está y seguirá estando limitada a los ámbitos de investigación. Según estudios realizados con pacientes en estado crítico, la utilización de técnicas rápidas y disponibles en el entorno clínico habitual, como la determinación del contenido de grasa corporal mediante absorciometría de rayos X de doble energía combinada con la determinación del agua total mediante análisis de impedancia corporal,[8] parece una vía prometedora para poder estimar la masa verdadera de tejido magro.

Restablecimiento del tejido magro

En un paciente no estresado con la forma marásmica de malnutrición proteico-calórica, el aporte de la energía adecuada y de 1,2-1,5 g/kg de proteínas debería producir un balance positivo de nitrógeno de 2 a 6 g/día (de 60 a 180 g de tejido magro) y una lenta ganancia de peso que dependerá del balance positivo de energía. Por ejemplo, el aporte de 300 kcal por encima del gasto energético proporciona alrededor de 120 g de tejido magro (equivalente a 100 kcal) y de 200 kcal (22 g) en forma de grasa, lo que supone un total de 140 g de peso al día. Las ganancias de peso superiores a estas cifras suelen deberse a la retención de sodio y agua secundaria a la insulina estimulada por la dieta de hidratos de carbono. Esta sobrehidratación puede corregirse limitando la ingesta de sal y líquido. En los pacientes con malnutrición hipoalbuminémica, que ya no están estresados, una dieta similar produce una ganancia de peso de tejido comparable, pero la modificación del peso suele ser menor cuando el edema desaparece al normalizarse la albúmina en 2-4 semanas y la proteína de unión al retinol, la prealbúmina y la transferrina con mayor rapidez. En los pacientes estresados con malnutrición hipoalbuminémica, un soporte nutricional adecuado no suele restablecer el tejido magro pero mejora otras funciones importantes como la curación de las heridas y la inmunocompetencia, que son objetivos importantes del tratamiento ya que mejoran la evolución clínica. Tanto la respuesta inflamatoria sistémica como la limitación de la actividad reducen la eficiencia de la reposición del músculo esquelético, que representa el 30% del peso corporal y el 75% del tejido magro metabólicamente activo. El estudio funcional de la fuerza y la resistencia musculares, por ejemplo con dinamometría de la mano, puede ser un método útil para valorar la respuesta, aunque su aceptación clínica no ha sido amplia. De la misma forma, cualquier reducción de otras funciones fisiológicas o la alteración de la capacidad del paciente para realizar las actividades habituales de la vida diaria acentúan las consecuencias de la malnutrición proteico-calórica. Los síndromes de caquexia reflejan la pérdida de tejido magro con inflamación persistente leve o moderada debidas a una enfermedad crónica subyacente. La respuesta a la terapia nutricional no suele ser buena si no se mejora o corrige la enfermedad de base.

Mediciones del gasto energético y de las necesidades calóricas

Aunque el gasto calórico puede medirse ahora con facilidad y exactitud gracias a la calorimetría indirecta con aparatos portátiles, en la mayoría de las situaciones basta con calcular el gasto energético. Los tres componentes del gasto energético total son el gasto energético basal (~55-65% del gasto energético total), el efecto térmico de los alimentos (10% del gasto energético total) y el gasto energético de la actividad (25-33%). Una ingesta de 30-35 kcal/kg de peso corporal mantiene el peso de la mayoría de los pacientes ambulantes sedentarios, con ajustes de 200-300 kcal determinados según los cambios semanales del peso. Aunque los pacientes jóvenes con quemaduras o traumatismos graves pueden necesitar de 35-40 kcal/kg en la fase aguda para cubrir el gasto energético total, un aporte de energía principalmente en forma de hidratos de carbono que supere las 35 kcal/kg aumenta de forma sustancial la probabilidad de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

hiperglucemia. Los datos existentes indican que una glucemia superior a 180 mg/dl es un factor de riesgo importante para las infecciones hospitalarias, lo que subraya la importancia de un mejor control de la glucemia mediante perfusiones de insulina, reducción de la ingesta calórica o ambas. La mayoría de los pacientes postoperados que requieren un aporte nutricional invasivo por complicaciones mecánicas o infecciosas suelen necesitar alrededor de 25 kcal/kg para cubrir sus necesidades de energía, pero no más de 30 kcal/kg debido a su edad avanzada, su reducida actividad física y su escaso gasto de energía. En estos pacientes hay que evitar la sobrealimentación, de hecho, la infraalimentación moderada en las primeras semanas de la enfermedad aguda podría incluso mejorar la evolución de los pacientes más graves.

El objetivo principal de la monitorización nutricional de los pacientes en estado crítico[9] es comprobar si se está proporcionando una alimentación diaria adecuada a las necesidades estimadas del paciente, y no el conocimiento de ningún otro parámetro nutricional, salvo el peso como indicador del estado de hidratación.[A1,A2] La nutrición parenteral precoz no es preferible a la nutrición enteral.[A3] Además, todavía no se sabe cuándo se debe empezar a administrar la alimentación plena (inmediatamente o en algún momento de la primera semana) ni cuál es la mejor pauta de alimentación (dieta hipocalórica con entre el 50 y el 70% de las necesidades energéticas estimadas e hiperproteica con al menos 1,5 g/kg, frente a la cobertura del 100% de las necesidades energéticas y proteicas al menos durante las primeras semanas de la enfermedad crítica). La desventaja de administrar la alimentación plena a los pacientes en estado crítico es que existe un riesgo elevado de hiperglucemia y de complicaciones infecciosas asociadas a la misma, así como la necesidad de administrar una mayor cantidad de líquidos, con las consecuencias adversas que esto conlleva. Parece que la alimentación hipocalórica es tan eficaz como la alimentación plena, al menos durante las primeras semanas de enfermedad crítica. La determinación del gasto energético mediante calorimetría indirecta solamente se suele llevar a cabo en pacientes con marasmo grave, en los que las estimaciones son muchas veces inexactas, así como en pacientes en estado crítico sometidos a ventilación mecánica prolongada o a apoyo nutricional invasivo durante varias semanas, en los que puede ser beneficioso aportar todas las calorías que requieran.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parentral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365:506-517.

A2. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomized controlled clinical trial. *Lancet.* 2013;381:385-393.

A3. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2014;371:1673-1684.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

215

DESNUTRICIÓN PROTEICO-CALÓRICA

MARK J. MANARY E INDI TREHAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término *desnutrición proteico-calórica* comprende al menos tres síndromes clínicos diferentes. El primero y más frecuente, el *retraso en el crecimiento,* está presente en todos los países en vías de desarrollo. Es consecuencia de un déficit crónico de macronutrientes y micronutrientes durante el período prenatal y en los primeros años de vida, y se manifiesta en forma de bajo peso en el momento del nacimiento y retraso cognitivo y físico irreversible, que incluye un peso y una estatura anormalmente bajos durante la primera infancia. Una segunda manifestación de la enfermedad diferente a esta forma crónica de desnutrición proteico-calórica es la denominada *desnutrición aguda,* en la que el déficit fundamental es de macronutrientes. Sus formas más graves se denominan kwashiorkor, marasmo (consunción) y kwashiorkor marásmico. El tercer síndrome consiste en una consunción secundaria a enfermedades crónicas o agudas subyacentes, como insuficiencia renal o hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer, o infecciones sistémicas como la debida al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la tuberculosis.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global de retraso en el crecimiento y desnutrición aguda es difícil de calcular, dado que estos trastornos afectan principalmente a poblaciones rurales. Aproximadamente el 25% de los niños menores de 5 años de todo el mundo presentan retraso en el crecimiento, y el 8% padecen marasmo. No se conoce el número de afectados por kwashiorkor. Se sabe que muchos casos no se comunican y que los datos de vigilancia epidemiológica de esta forma de desnutrición son de muy baja calidad;[1] en los programas de alimentación terapéutica que se llevan a cabo en el sur de África (la región con mayor prevalencia) se ha detectado que entre el 50 y el 70% de los casos de desnutrición aguda grave son realmente casos de kwashiorkor y no de marasmo. Se estima que alrededor del 15% de la mortalidad mundial de niños menores de 5 años es atribuible al retraso en el crecimiento, y el 12%, a la consunción.[2]

La prevalencia de desnutrición proteico-calórica en pacientes médicos y quirúrgicos es muy variable y depende de los procesos patológicos subyacentes, las enfermedades asociadas, el estado nutricional previo a la enfermedad y el grado de apoyo económico y social. No es infrecuente encontrar publicadas cifras de desnutrición en pacientes hospitalizados de entre el 25 y el 60%.

BIOPATOLOGÍA

El retraso en el crecimiento se suele presentar durante los críticos «1.000 días» que transcurren entre el momento de la concepción y los 2 años de edad, aunque hay datos que indican que al final de la infancia se puede recuperar parcialmente un patrón de crecimiento normal.[3] La desnutrición materna provoca bajo peso en el momento del nacimiento, que persiste después de él, baja estatura y retraso cognitivo. El retraso en el crecimiento también se observa en niños con alto riesgo de desnutrición aguda en situaciones de hambruna o cuando se ven afectados por infecciones agudas. Cuando crecen en entornos empobrecidos, incluso los niños que no presentan al nacer retraso en el crecimiento presentan un alto riesgo de padecerlo más adelante. La exposición al VIH y la infección por él, la diarrea, la neumonía, el sarampión y el paludismo son frecuentes en los países en vías de desarrollo y pueden provocar anorexia, con la consiguiente disminución de la ingesta, aumento de las necesidades energéticas y malabsorción de nutrientes, y todo ello lleva al niño a una situación de riesgo de retraso en el crecimiento y desnutrición aguda. Al finalizar el período en que el niño se alimenta exclusivamente de leche materna (ya sea prematuramente o a los 6 meses, como se recomienda) y al empezar a introducir en su dieta otros alimentos surgen nuevos peligros, ya que el niño comienza entonces a ingerir diversos patógenos ambientales y se reduce el aporte de proteínas de alta calidad, lípidos y micronutrientes.

Recientemente se han definido dos factores biopatológicos principales que contribuyen de forma importante al desarrollo de la desnutrición proteico-calórica en los niños.[4] El primero es la disfunción entérica ambiental (DEA; anteriormente denominada «enteropatía ambiental» o «enteropatía tropical»), que es endémica en niños y adultos de todas las regiones del mundo en vías de desarrollo. Se caracteriza por lesiones y atrofia de las vellosidades intestinales, hiperplasia de las criptas e infiltración linfocítica de la lámina propia, muy parecida histológicamente a la que se observa en la enfermedad celíaca. Parece que la DEA es una respuesta mediada por linfocitos T a agresiones ambientales repetitivas, como infecciones gastrointestinales de transmisión fecal-oral. El efecto neto de la DEA es un aumento de la permeabilidad intestinal que da lugar a la translocación de bacterias y toxinas, y que se debe al deterioro de las uniones celulares oclusivas, a anomalías del funcionamiento inmunitario y a malabsorción. La DEA suele ser subclínica, predispone a los niños a padecer retraso en el crecimiento y los hace más propensos a la desnutrición aguda. Un segundo factor de riesgo para el desarrollo de desnutrición aguda es una configuración anómala del microbioma intestinal, que no se desarrolla adecuadamente con la edad, como ocurre en los niños sanos.[5,6] Todavía no se dispone de medios para detectar clínicamente estas anomalías del microbioma y poder tratarlas de forma específica.

La desnutrición proteico-calórica secundaria debida a una enfermedad subyacente suele producirse como consecuencia de la tríada de menor ingesta energética, malabsorción y agentes estresantes que promueven el catabolismo. Prácticamente cualquier enfermedad crónica y/o grave puede desencadenar desnutrición proteico-calórica, pero entre la más frecuentes se encuentran el cáncer, el VIH/sida, la tuberculosis, la enfermedad inflamatoria intestinal, las nefropatías y hepatopatías crónicas, y las enfermedades reumáticas. Los afectados presentan un equilibrio energético negativo que se refleja en una disminución del peso y de la actividad metabólica, a la que acompañan grados variables de consunción muscular, depleción de las reservas grasas, disminución de la capacidad cardiorrespiratoria, adelgazamiento de la piel que se torna quebradiza y con tendencia a formar úlceras, hipotermia, inmunodeficiencia con dificultad para que cicatricen las heridas y apatía.

Las etiologías biopatológicas concretas y los factores de riesgo para el desarrollo de la desnutrición proteico-calórica secundaria son numerosos. Uno de los más importantes es la insuficiencia de la dieta como consecuencia de las náuseas, anorexia, depresión, problemas dentales y debilidad motora oral asociados a la enfermedad subyacente. Además, los nutrientes ingeridos pueden no ser absorbidos, debido, por ejemplo, a la disminución de la secreción de sales biliares en la enfermedad de Crohn, que conduce a esteatorrea, insuficiencia pancreática y lesiones de la mucosa intestinal. La inflamación

booksmedicos.org

hiperglucemia. Los datos existentes indican que una glucemia superior a 180 mg/dl es un factor de riesgo importante para las infecciones hospitalarias, lo que subraya la importancia de un mejor control de la glucemia mediante perfusiones de insulina, reducción de la ingesta calórica o ambas. La mayoría de los pacientes postoperados que requieren un aporte nutricional invasivo por complicaciones mecánicas o infecciosas suelen necesitar alrededor de 25 kcal/kg para cubrir sus necesidades de energía, pero no más de 30 kcal/kg debido a su edad avanzada, su reducida actividad física y su escaso gasto de energía. En estos pacientes hay que evitar la sobrealimentación, de hecho, la infraalimentación moderada en las primeras semanas de la enfermedad aguda podría incluso mejorar la evolución de los pacientes más graves.

El objetivo principal de la monitorización nutricional de los pacientes en estado crítico[9] es comprobar si se está proporcionando una alimentación diaria adecuada a las necesidades estimadas del paciente, y no el conocimiento de ningún otro parámetro nutricional, salvo el peso como indicador del estado de hidratación.[A1,A2] La nutrición parenteral precoz no es preferible a la nutrición enteral.[A3] Además, todavía no se sabe cuándo se debe empezar a administrar la alimentación plena (inmediatamente o en algún momento de la primera semana) ni cuál es la mejor pauta de alimentación (dieta hipocalórica con entre el 50 y el 70% de las necesidades energéticas estimadas e hiperproteica con al menos 1,5 g/kg, frente a la cobertura del 100% de las necesidades energéticas y proteicas al menos durante las primeras semanas de la enfermedad crítica). La desventaja de administrar la alimentación plena a los pacientes en estado crítico es que existe un riesgo elevado de hiperglucemia y de complicaciones infecciosas asociadas a la misma, así como la necesidad de administrar una mayor cantidad de líquidos, con las consecuencias adversas que esto conlleva. Parece que la alimentación hipocalórica es tan eficaz como la alimentación plena, al menos durante las primeras semanas de enfermedad crítica. La determinación del gasto energético mediante calorimetría indirecta solamente se suele llevar a cabo en pacientes con marasmo grave, en los que las estimaciones son muchas veces inexactas, así como en pacientes en estado crítico sometidos a ventilación mecánica prolongada o a apoyo nutricional invasivo durante varias semanas, en los que puede ser beneficioso aportar todas las calorías que requieran.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parentral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365:506-517.

A2. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomized controlled clinical trial. *Lancet.* 2013;381:385-393.

A3. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2014;371:1673-1684.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

215

DESNUTRICIÓN PROTEICO-CALÓRICA

MARK J. MANARY E INDI TREHAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término *desnutrición proteico-calórica* comprende al menos tres síndromes clínicos diferentes. El primero y más frecuente, el *retraso en el crecimiento,* está presente en todos los países en vías de desarrollo. Es consecuencia de un déficit crónico de macronutrientes y micronutrientes durante el período prenatal y en los primeros años de vida, y se manifiesta en forma de bajo peso en el momento del nacimiento y retraso cognitivo y físico irreversible, que incluye un peso y una estatura anormalmente bajos durante la primera infancia. Una segunda manifestación de la enfermedad diferente a esta forma crónica de desnutrición proteico-calórica es la denominada *desnutrición aguda,* en la que el déficit fundamental es de macronutrientes. Sus formas más graves se denominan kwashiorkor, marasmo (consunción) y kwashiorkor marásmico. El tercer síndrome consiste en una consunción secundaria a enfermedades crónicas o agudas subyacentes, como insuficiencia renal o hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer, o infecciones sistémicas como la debida al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la tuberculosis.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global de retraso en el crecimiento y desnutrición aguda es difícil de calcular, dado que estos trastornos afectan principalmente a poblaciones rurales. Aproximadamente el 25% de los niños menores de 5 años de todo el mundo presentan retraso en el crecimiento, y el 8% padecen marasmo. No se conoce el número de afectados por kwashiorkor. Se sabe que muchos casos no se comunican y que los datos de vigilancia epidemiológica de esta forma de desnutrición son de muy baja calidad;[1] en los programas de alimentación terapéutica que se llevan a cabo en el sur de África (la región con mayor prevalencia) se ha detectado que entre el 50 y el 70% de los casos de desnutrición aguda grave son realmente casos de kwashiorkor y no de marasmo. Se estima que alrededor del 15% de la mortalidad mundial de niños menores de 5 años es atribuible al retraso en el crecimiento, y el 12%, a la consunción.[2]

La prevalencia de desnutrición proteico-calórica en pacientes médicos y quirúrgicos es muy variable y depende de los procesos patológicos subyacentes, las enfermedades asociadas, el estado nutricional previo a la enfermedad y el grado de apoyo económico y social. No es infrecuente encontrar publicadas cifras de desnutrición en pacientes hospitalizados de entre el 25 y el 60%.

BIOPATOLOGÍA

El retraso en el crecimiento se suele presentar durante los críticos «1.000 días» que transcurren entre el momento de la concepción y los 2 años de edad, aunque hay datos que indican que al final de la infancia se puede recuperar parcialmente un patrón de crecimiento normal.[3] La desnutrición materna provoca bajo peso en el momento del nacimiento, que persiste después de él, baja estatura y retraso cognitivo. El retraso en el crecimiento también se observa en niños con alto riesgo de desnutrición aguda en situaciones de hambruna o cuando se ven afectados por infecciones agudas. Cuando crecen en entornos empobrecidos, incluso los niños que no presentan al nacer retraso en el crecimiento presentan un alto riesgo de padecerlo más adelante. La exposición al VIH y la infección por él, la diarrea, la neumonía, el sarampión y el paludismo son frecuentes en los países en vías de desarrollo y pueden provocar anorexia, con la consiguiente disminución de la ingesta, aumento de las necesidades energéticas y malabsorción de nutrientes, y todo ello lleva al niño a una situación de riesgo de retraso en el crecimiento y desnutrición aguda. Al finalizar el período en que el niño se alimenta exclusivamente de leche materna (ya sea prematuramente o a los 6 meses, como se recomienda) y al empezar a introducir en su dieta otros alimentos surgen nuevos peligros, ya que el niño comienza entonces a ingerir diversos patógenos ambientales y se reduce el aporte de proteínas de alta calidad, lípidos y micronutrientes.

Recientemente se han definido dos factores biopatológicos principales que contribuyen de forma importante al desarrollo de la desnutrición proteico-calórica en los niños.[4] El primero es la disfunción entérica ambiental (DEA; anteriormente denominada «enteropatía ambiental» o «enteropatía tropical»), que es endémica en niños y adultos de todas las regiones del mundo en vías de desarrollo. Se caracteriza por lesiones y atrofia de las vellosidades intestinales, hiperplasia de las criptas e infiltración linfocítica de la lámina propia, muy parecida histológicamente a la que se observa en la enfermedad celíaca. Parece que la DEA es una respuesta mediada por linfocitos T a agresiones ambientales repetitivas, como infecciones gastrointestinales de transmisión fecal-oral. El efecto neto de la DEA es un aumento de la permeabilidad intestinal que da lugar a la translocación de bacterias y toxinas, y que se debe al deterioro de las uniones celulares oclusivas, a anomalías del funcionamiento inmunitario y a malabsorción. La DEA suele ser subclínica, predispone a los niños a padecer retraso en el crecimiento y los hace más propensos a la desnutrición aguda. Un segundo factor de riesgo para el desarrollo de desnutrición aguda es una configuración anómala del microbioma intestinal, que no se desarrolla adecuadamente con la edad, como ocurre en los niños sanos.[5,6] Todavía no se dispone de medios para detectar clínicamente estas anomalías del microbioma y poder tratarlas de forma específica.

La desnutrición proteico-calórica secundaria debida a una enfermedad subyacente suele producirse como consecuencia de la tríada de menor ingesta energética, malabsorción y agentes estresantes que promueven el catabolismo. Prácticamente cualquier enfermedad crónica y/o grave puede desencadenar desnutrición proteico-calórica, pero entre la más frecuentes se encuentran el cáncer, el VIH/sida, la tuberculosis, la enfermedad inflamatoria intestinal, las nefropatías y hepatopatías crónicas, y las enfermedades reumáticas. Los afectados presentan un equilibrio energético negativo que se refleja en una disminución del peso y de la actividad metabólica, a la que acompañan grados variables de consunción muscular, depleción de las reservas grasas, disminución de la capacidad cardiorrespiratoria, adelgazamiento de la piel que se torna quebradiza y con tendencia a formar úlceras, hipotermia, inmunodeficiencia con dificultad para que cicatricen las heridas y apatía.

Las etiologías biopatológicas concretas y los factores de riesgo para el desarrollo de la desnutrición proteico-calórica secundaria son numerosos. Uno de los más importantes es la insuficiencia de la dieta como consecuencia de las náuseas, anorexia, depresión, problemas dentales y debilidad motora oral asociados a la enfermedad subyacente. Además, los nutrientes ingeridos pueden no ser absorbidos, debido, por ejemplo, a la disminución de la secreción de sales biliares en la enfermedad de Crohn, que conduce a esteatorrea, insuficiencia pancreática y lesiones de la mucosa intestinal. La inflamación

booksmedicos.org

sistémica y el estrés oxidativo son frecuentes en las enfermedades graves, la cirrosis y las infecciones por el VIH/sida y por otros organismos, así como en los pacientes tratados mediante hemodiálisis, lo que contribuye a que estos individuos se encuentren en estado catabólico. Entre los factores que favorecen las pérdidas de proteínas y energía en los pacientes con enfermedad renal crónica se encuentran las alteraciones de la homeostasis de los aminoácidos por parte del riñón, la resistencia a la somatostatina y al factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo 1, las bajas concentraciones de testosterona, la resistencia a la insulina y las alteraciones en las vías de señalización mediadas por la insulina.[7] Los pacientes con enfermedad hepática crónica suelen sufrir desnutrición proteico-calórica debido a una combinación de factores, entre los que se encuentran alteraciones de la movilidad intestinal, dispepsia, colestasis con absorción deficiente de las vitaminas liposolubles, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, estado hipermetabólico, síntesis inadecuada de proteínas en el hígado, falta de reservas de glucógeno, y pérdida de sangre a través de varices y de la luz intestinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El retraso en el crecimiento se manifiesta sencillamente como una talla y un peso demasiado bajos para la edad del niño. El desarrollo cerebral y, en consecuencia, la circunferencia de la cabeza también pueden ser inferiores a los propios de su edad, si bien esto depende del tamaño corporal total.

La desnutrición aguda se manifiesta al menos de tres maneras diferentes. Los niños con consunción se muestran demacrados y débiles, al haber sufrido una pérdida de peso considerable en un período de tiempo relativamente corto. La consunción se suele manifestar inicialmente en las axilas y las ingles, progresa después hacia los muslos y las nalgas, y se hace visible, finalmente, en el rostro, lo que puede conferir al niño un aspecto de «hombre viejo». Estos niños pueden parecer apáticos, pero de hecho son bastante inconsolables cuando se les aborda. La consunción puede ser leve, moderada o grave («marasmo») (fig. 215-1).

La segunda forma de desnutrición aguda, la malnutrición edematosa o kwashiorkor, se ha considerado clásicamente que aparece cuando se interrumpe bruscamente la lactancia materna, que proporciona al niño un aporte proteico de alta calidad, aunque esto no es universal. Los niños con kwashiorkor presentan generalmente un peso que está por debajo de la media para su edad, y un edema periférico bilateral que comienza en los pies y progresa hacia la cabeza al irse agravando. Aunque el edema puede ser relativamente intenso, rara vez presentan ascitis, y la enfermedad no suele ser consecuencia de insuficiencia hepática ni de hipoalbuminemia. La piel puede presentar zonas aisladas de despigmentación a modo de «pintura desconchada», algunas de las cuales pueden abrirse y consecuentemente infectarse (fig. 215-2). El pelo suele ser ralo, seco, quebradizo y despigmentado, y presenta un aspecto marrón amarillento en niños cuyo pelo es normalmente negro y espeso.

No se conoce el motivo por el que entre niños que viven en condiciones prácticamente idénticas unos desarrollan kwashiorkor, otros marasmo y la mayoría no se ven afectados por la desnutrición aguda, pero no parece que guarde relación alguna con diferencias en la ingesta de proteínas; hay datos recientes que indican que este fenómeno puede estar relacionado con alteraciones de la flora comensal intestinal. Finalmente, los niños con kwashiorkor marásmico presentan simultáneamente la grave pérdida de peso propia del marasmo y el edema del kwashiorkor. En comparación con los que padecen solamente uno de los dos síndromes, estos niños son los que presentan una forma más grave de la enfermedad y peor pronóstico.

La desnutrición proteico-calórica de los pacientes con enfermedades subyacentes graves o crónicas se caracteriza por un bajo índice de masa corporal (IMC) o por pérdida progresiva de peso.

En cualquier forma de desnutrición proteico-calórica la energía escasea en casi todos los órganos y tejidos, lo que fuerza cambios homeostáticos adaptativos. Durante los primeros días, las grasas se convierten en la fuente primaria de energía en lugar de la glucosa, lo que rápidamente origina cetosis. La producción total de glucosa y la degradación de las proteínas se reducen notablemente, lo que reduce a su vez la producción de urea y las pérdidas urinarias de líquido. La actividad metabólica basal disminuye, lo que va acompañado de hipotermia y tendencia a la fatiga. Si el aporte de nutrientes no se corrige, las reservas de grasas del organismo se van agotando y la masa de tejido muscular magro puede reducirse a la mitad. La pérdida de masa muscular y la hipopotasemia son los motivos por los que los músculos se fatigan rápidamente. El músculo cardíaco no es una excepción, lo que puede conducir a bradicardia, disminución del volumen de eyección, hipotensión y perfusión tisular deficiente. El volumen intravascular puede estar reducido, y al mismo tiempo se incrementa la salida de líquido de las células y capilares, lo que conduce a un edema generalizado, especialmente en el kwashiorkor.

La capacidad pulmonar se ve afectada negativamente debido a la reducción de la masa de la musculatura respiratoria y a las alteraciones electrolíticas. La piel y el pelo se suelen atrofiar, despigmentar y romperse, lo que hace al paciente propenso a las infecciones cutáneas. Las concentraciones de insulina y de hormonas tiroideas disminuyen, mientras que las de cortisol aumentan. La atrofia de los tejidos linfoides conduce a un estado de inmunodeficiencia que afecta fundamentalmente a la inmunidad de tipo celular, lo que aumenta el riesgo del paciente desnutrido de contraer infecciones oportunistas. La supresión de la médula ósea puede conducir a pancitopenia. La desnutrición prolongada provoca finalmente el deterioro de todos los tramos del tubo digestivo; se producen atrofia y alteraciones estructurales de las vellosidades intestinales (lo que complica la alimentación terapéutica), anomalías de la función exocrina pancreática, y disminución de las secreciones gástricas y biliares. También se observan hepatomegalia e infiltración grasa del hígado. Excepto en los casos en que el origen de la enfermedad es el propio riñón, la afectación renal no es frecuente y solo se observa en las fases más avanzadas de la enfermedad. Aunque la afectación cerebral también aparece más tarde que la de otros órganos, en la desnutrición aguda se puede producir atrofia cerebral, y el retraso del desarrollo cognitivo (generalmente de carácter permanente) es una complicación que acarrea consecuencias para el resto de la vida de los supervivientes.

DIAGNÓSTICO

La evaluación de cualquier individuo con sospecha de desnutrición proteico-calórica requiere inicialmente la realización de una cuidadosa antropometría. En el caso de los niños, puede ser especialmente difícil conseguir que colaboren para poder llevarla a cabo correctamente. Se deben medir la estatura exacta (con una precisión mínima de 0,5 cm),



FIGURA 215-1. Kwashiorkor y marasmo en dos hermanos. El hermano más joven, a la izquierda, presenta kwashiorkor con edema generalizado, alteraciones cutáneas, pelo claro de color rojizo amarillento y expresión de tristeza. El mayor, a la derecha, padece marasmo, con consunción generalizada, extrema delgadez de los brazos y las piernas, y una expresión apática. (Tomado de Peters W, Pasvol G, eds. *Tropical Medicine and Parasitology,* 5th ed. London: Mosby; 2002, Fig. 986.)



FIGURA 215-2. Desnutrición edematosa o kwashiorkor.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el peso (con una precisión de 100 g o menor) y la circunferencia de la parte media del brazo (CPMB; con una precisión mínima de 2 mm), y se ha de constatar si existe edema periférico con fóvea. Para el diagnóstico y la clasificación de los pacientes se deben utilizar las tablas de crecimiento estándar de la Organización Mundial de la Salud.[8]

Se considera que un niño padece *retraso moderado del crecimiento* cuando la puntuación Z de altura por edad (HAZ, del inglés *height-for-age Z-score*) se encuentra entre 2 y 3 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media. El diagnóstico de *retraso grave del crecimiento* se emite cuando la HAZ se encuentra situada más de 3 DE por debajo de la media. En el diagnóstico diferencial de un niño con retraso del crecimiento hay que considerar la baja estatura familiar, el hipotiroidismo, el déficit de hormona del crecimiento y el déficit de micronutrientes, si bien todas estas entidades suelen ser más bien raras en los contextos epidemiológicos en que es frecuente el retraso en el crecimiento.

La *consunción moderada* se define como una puntuación Z de peso frente a altura (WHZ, del inglés *weight-for-height Z-score*) situada entre 2 y 3 DE por debajo de la media. La *consunción grave,* o marasmo, consiste en una WHZ más de 3 DE por debajo de la media. Para niños con edad comprendida entre los 6 y los 59 meses también se puede emplear la CPMB para el diagnóstico de la consunción, ya que la CPMB de un niño sano se mantiene relativamente constante a lo largo de ese período de tiempo. En estos casos se diagnostican consunción moderada y grave cuando los niños presentan CPMB de entre 115 y 125 mm, y de menos de 115 mm, respectivamente. El diagnóstico de consunción coincide en la mayoría de los niños diagnosticados ya se use la WHZ o la CPMB, pero hay una cantidad considerable que solo satisfacen uno de los dos criterios. Dado que la población detectada solo mediante la CPMB es generalmente más joven y presenta mayor riesgo de muerte que la detectada solo mediante la WHZ,[9] es preferible utilizar la CPMB para la detección de niños gravemente desnutridos. No obstante, si se dispone de medios, además de medir la CPMB es conveniente calcular también la WHZ, y esta es la estrategia mediante la cual existe mayor probabilidad de detectar a todos los niños con consunción aguda. En el diagnóstico diferencial de un niño con consunción es preciso considerar las cardiopatías congénitas, las diarreas graves y la deshidratación, los síndromes de malabsorción debidos a parásitos intestinales, el paludismo, la infección por el VIH/sida y la tuberculosis. En cualquier caso, si un niño presenta consunción según los criterios antropométricos, se deben llevar a cabo los oportunos procedimientos de rehabilitación nutricional al mismo tiempo que se trata la enfermedad subyacente.

La presencia de edema en un contexto clínico adecuado, independientemente de los valores de otros parámetros antropométricos, debe hacer considerar seriamente el diagnóstico de kwashiorkor. El lugar en donde el edema se detecta más fácilmente es el dorso de los pies. El edema se clasifica como 1+ si se observa solo en las extremidades inferiores, como 2+ si también aparece en las superiores, y como 3+ si se extiende por el rostro. En el diagnóstico diferencial se deben considerar las causas fisiológicas más habituales de edema, como las enfermedades cardíacas, hepáticas o renales subyacentes. En las poblaciones rurales pobres en las que se dan casos de kwashiorkor, la atención sanitaria es habitualmente muy limitada; por ello, se debe considerar también la posibilidad de cardiopatía congénita o reumática, glomerulonefritis proliferativa aguda (postinfecciosa o postestreptocócica), anemia grave (por déficit primario de hierro, paludismo grave, anquilostomiasis, entre otras posibles causas) y tuberculosis. No obstante, en estas poblaciones, la inmensa mayoría de los niños con edema realmente padecen kwashiorkor (e-fig. 215-1).

La desnutrición secundaria debida a enfermedades subyacentes también requiere una antropometría cuidadosa; un IMC inferior a 18,5 kg/m^2 se considera desnutrición moderada, y uno inferior a 15 kg/m^2, desnutrición proteico-calórica grave. Incluso en ausencia de un IMC tan bajo, cualquier pérdida importante de peso, especialmente si va acompañada de pérdida de musculatura magra además de la de reservas de grasa, debe hacer sospechar la existencia de desnutrición proteico-calórica y hace preciso el estudio del individuo en busca de alguna enfermedad subyacente si esta no ha sido detectada aún. No se dispone de pruebas de laboratorio fiables para la detección de la desnutrición proteico-calórica, porque los marcadores séricos, como la albúmina, la prealbúmina y la proteína C reactiva, son por sí mismos proteínas de fase aguda y, en consecuencia, inespecíficos.

TRATAMIENTO

Tto

Los estudios llevados a cabo con probióticos y antibióticos para el tratamiento de la disfunción entérica de origen ambiental no han mostrado efecto beneficioso alguno.[A1] Por el contrario, sí que se ha logrado alguna mejoría con la utilización de albendazol, cinc[A2] y suplementos de micronutrientes.[A3]

No se puede hacer mucho por un niño con retraso en el crecimiento, ya que no es probable que las consecuencias de la falta de desarrollo físico y cognitivo sufrida en los primeros «1.000 días» respondan a tratamiento alguno. Estos niños siguen teniendo un alto riesgo de retraso en el crecimiento durante su infancia, aunque en los últimos años de la misma y en la adolescencia pueden recuperarse parcialmente, incluso sin intervención nutricional alguna. Se debe prestar especial atención a la mejora de la calidad y variedad de su dieta, especialmente en lo que se refiere a la ingesta de proteínas. Excepto en el caso de hijos de mujeres infectadas con el VIH, se debe recomendar que siempre que sea posible se alimente al niño exclusivamente con leche materna hasta los 6 meses de edad, y que la lactancia se prolongue hasta al menos los 2 años con la adición de alimentos suplementarios adecuados. Se debe proporcionar la atención sanitaria básica, en la que hay que incluir vacunaciones, suplementos de vitamina A y desparasitaciones periódicas. Cuando la prevalencia de la infección por el VIH sea elevada, se deben llevar a cabo determinaciones diagnósticas y proporcionar el tratamiento adecuado cuando sea preciso. Probablemente la intervención que más beneficios acarrearía sería la mejora de las condiciones sanitarias.

Los niños con desnutrición aguda grave han sido tratados tradicionalmente en régimen de ingreso hospitalario mediante la administración de fórmulas lácteas reforzadas como componente fundamental del tratamiento. La implementación de un plan coordinado dividido en 10 pasos para el tratamiento de pacientes ingresados con desnutrición aguda grave ha conducido a espectaculares incrementos de las tasas de recuperación y supervivencia (fig. 215-3). Los niños son tratados inicialmente con la fórmula F-75 cada 2 o 4 h y después, al ir aumentando su apetito y al comprobarse que pueden tolerar altas cargas de solutos sin desarrollar diarrea, con la F-100 (tabla 215-1).

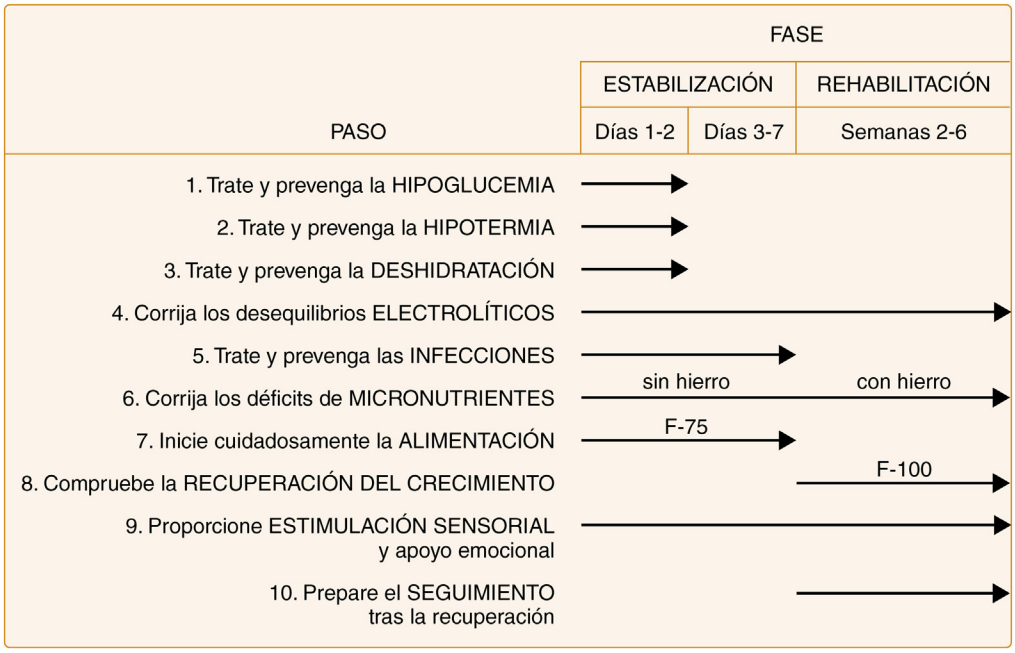

FIGURA 215-3. Protocolo de tratamiento de la desnutrición aguda grave en 10 pasos en régimen de ingreso hospitalario. (Adaptado de Ashworth A, Khanum S, Jackson A, Schofield C. *Guidelines for the Inpatient Treatment of Severely Malnourished Children.* Geneva: World Health Organization; 2003.)

booksmedicos.org

TABLA 215-1 COMPOSICIÓN DE NUTRIENTES DE LOS ALIMENTOS TERAPÉUTICOS UTILIZADOS EN LA DESNUTRICIÓN AGUDA GRAVE

	F-75 (100 ml)	F-100 (100 ml)	ATLU (100 mg)
Energía (kcal)	75	100	543
Proteínas (g)	0,9	2,9	13,6
Lactosa (g)	1,3	4,2	
Potasio (mg)	156	246	1.111
Sodio (mg)	14	44	189
Magnesio (mg)	10,5	17,7	92
Cinc (mg)	2	2,3	14
Cobre (mg)	0,25	0,25	1,78
Osmolaridad (mOsm/l)	413	419	
% de la energía total de origen proteico	5	12	10-12
% de la energía total de origen graso	36	53	45-60

ATLU = alimentos terapéuticos listos para usar.

Sin embargo, el desarrollo y la disponibilidad cada vez mayor de alimentos terapéuticos listos para usar (ATLU), habitualmente mantequilla de cacahuete enriquecida, hacen preferible tratar a los niños mediante programas ambulatorios, siempre y cuando el niño muestre un estado mental y un apetito adecuados que permitan alimentarlo en su hogar (v. e-fig. 215-1).[10] Una vez comprobado que el niño tiene apetito y no presenta complicaciones como hipoglucemia, deshidratación grave, dificultad respiratoria, anemia intensa o fiebre alta, se administran 30 g de ATLU y se mantiene al niño en observación. La mayoría de los niños pasan esta prueba fácilmente y pueden ser dados de alta para ser tratados en su hogar durante 1 o 2 semanas con 175 kcal/kg/día de ATLU. Cada 1 a 2 semanas se realizan medidas antropométricas y una exploración clínica; los niños son tratados hasta que desaparece el edema y, dependiendo de que el diagnóstico se haya establecido según la WHZ o la CPMB, hasta que la WHZ se encuentre a menos de 2 DE por debajo de la media o la CPMB alcance los 125 mm. Casi todos los niños se recuperan entre las 8 y las 12 semanas de tratamiento, y aproximadamente la mitad a las 4 a 6 semanas si el niño ingiere todos los alimentos prescritos y no se presentan complicaciones adicionales. Cualquier niño que no mejore según lo esperado debe ser evaluado social y médicamente para comprobar si se le está alimentando correctamente o si han aparecido complicaciones infecciosas agudas; en estos casos puede ser necesario ingresar al niño en un hospital.

Los resultados en cuanto a descenso de la mortalidad y recuperación nutricional de los programas ambulatorios suelen ser mejores que los obtenidos cuando se ingresa a los pacientes, lo que convierte a esta modalidad de tratamiento en la de elección a nivel internacional[11] y relega la hospitalización solo a los casos de niños con anorexia o complicaciones médicas, o que viven en zonas donde no se dispone de ATLU. La atención ambulatoria puede mejorarse aún más mediante la administración empírica de antibióticos a todos los pacientes, dado el alto riesgo de septicemia fulminante y muerte.[A4] Cuando se vayan integrando los cuidados nutricionales ambulatorios con una batería completa de intervenciones sanitarias rutinarias, como las pruebas de detección del VIH y su tratamiento, es muy probable que los resultados sean aún mejores.

En los pacientes con desnutrición proteico-calórica secundaria lo fundamental es el abordaje de la enfermedad subyacente, ya que con casi total seguridad, al desaparecer esta desaparecerían también los problemas nutricionales. Al mismo tiempo se debe llevar a cabo una rehabilitación nutricional para evitar que se siga perdiendo energía y para que vuelvan a la normalidad las vías orgánicas alteradas. Se deben corregir cuidadosamente y mediante los procedimientos habituales los desequilibrios hidroelectrolíticos y acidobásicos. En términos generales es preferible la nutrición entérica (cap. 216) a la parenteral, siempre y cuando el tubo digestivo funcione correctamente. Puede ser precisa la alimentación en dosis muy pequeñas o mediante goteo. En las fases iniciales de la rehabilitación no es conveniente utilizar sistemas agresivos, como la alimentación por sonda o parenteral, ya que en los pacientes desnutridos el peligro de que se presente el síndrome de realimentación es elevado. Una realimentación agresiva conlleva el riesgo de hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiperglucemia, sobrecarga de líquidos, debilidad muscular, arritmias cardíacas y diarrea. A lo largo de todo el proceso de realimentación se deben controlar meticulosamente la hidratación, la glucemia y las concentraciones de electrólitos.[12]

PREVENCIÓN

La prevención del retraso en el crecimiento y la desnutrición aguda sigue siendo uno de los retos más difíciles en el campo de la salud global, debido especialmente a los efectos intergeneracionales de la desnutrición materna. Al proporcionar a las mujeres embarazadas suplementos nutricionales, tratamiento periódico del paludismo, tratamiento inmediato de las enfermedades de transmisión sexual y unos cuidados prenatales completos, se consigue una cierta mejoría en el peso en el momento del nacimiento y se reduce el número de partos prematuros. Otra estrategia muy beneficiosa es alimentar al niño exclusivamente con leche materna durante 6 meses y no interrumpir la lactancia hasta los 2 años.[13] El diagnóstico precoz y el tratamiento de la infección por el VIH en madres y lactantes también son beneficiosos.[14] No obstante, los niños de los países en vías de desarrollo siguen presentando un alto riesgo de retraso en el crecimiento y de desnutrición aguda debido a la relativa escasez de instalaciones de saneamiento, la alta inseguridad en cuanto a la calidad de los alimentos, la irregularidad de las pautas de vacunación y el acceso limitado a la atención sanitaria. Es probable que corrigiendo estos factores sociales subyacentes se consiguiesen importantes descensos de la disfunción entérica debida a factores ambientales, el retraso en el crecimiento y la desnutrición aguda.

Para reducir el riesgo de desnutrición proteico-calórica en pacientes médicos o quirúrgicos durante el tratamiento de sus enfermedades subyacentes es preciso vigilar atentamente su situación nutricional, estratificando los riesgos según el IMC y su historial de peso. Un estado nutricional óptimo repercutirá positivamente en la curación de los trastornos primarios y, de la misma forma, esta recuperación contribuirá a la mejora de la situación nutricional. En momentos de gran estrés oxidativo o de catabolismo acelerado, administrar cantidades adicionales de proteínas, calorías y micronutrientes permitirá minimizar las pérdidas de peso y sus efectos adversos.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los niños con retraso en el crecimiento es malo, ya que los defectos físicos y cognitivos que sufren suelen acompañarles durante el resto de sus vidas,[15] pese a que durante los últimos años de la infancia y la adolescencia pueden recuperar algo de lo perdido. Los niños que se recuperan de un episodio grave de desnutrición aguda son ligeramente más propensos que sus compañeros de la misma edad a padecer nuevos episodios en los meses posteriores, si bien los que padecen enfermedades adicionales, como infección por el VIH o tuberculosis, siguen presentando un riesgo elevado. Las tasas de recuperación más altas que se consiguen en casos de desnutrición aguda grave son de alrededor del 90%, con una mortalidad del 4-5%. Si no se tratan adecuadamente, los episodios graves de consunción acarrean una mortalidad mensual del 10-20%. Aunque muchos niños se recuperan espontáneamente, la mayoría no consiguen retornar nunca a su estado nutricional basal ni alcanzar un crecimiento final normal. Las anomalías del crecimiento en la primera infancia pueden aumentar el riesgo de síndrome metabólico al alcanzarse la edad adulta, lo que contribuye a la doble epidemia que afecta últimamente a los países en vías de desarrollo: desnutrición infantil y obesidad en la edad adulta.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Trehan I, Shulman RJ, Ou CN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin, a nonabsorbable antibiotic, in the treatment of tropical enteropathy. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2326-2333.

A2. Ryan KN, Stephenson KB, Trehan I, et al. Oral zinc or albendazole ameliorates environmental enteropathy in Malawian children: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1507-1513.

A3. Smith HE, Ryan KN, Stephenson KB, et al. Multiple micronutrient supplementation transiently ameliorates environmental enteropathy in Malawian children aged 12-35 months in a randomized controlled clinical trial. *J Nutr.* 2014;144:2059-2065.

A4. Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, et al. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *N Engl J Med.* 2013;368:425-435.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

216 NUTRICIÓN ENTERAL

STEPHEN A. MCCLAVE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los efectos beneficiosos de la terapia nutricional en los pacientes hospitalizados están claramente relacionados con el aporte temprano de nutrición enteral (NE).[1] Excepto en los casos de la insuficiencia intestinal y del síndrome del intestino delgado corto, las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 215-1 COMPOSICIÓN DE NUTRIENTES DE LOS ALIMENTOS TERAPÉUTICOS UTILIZADOS EN LA DESNUTRICIÓN AGUDA GRAVE

	F-75 (100 ml)	F-100 (100 ml)	ATLU (100 mg)
Energía (kcal)	75	100	543
Proteínas (g)	0,9	2,9	13,6
Lactosa (g)	1,3	4,2	
Potasio (mg)	156	246	1.111
Sodio (mg)	14	44	189
Magnesio (mg)	10,5	17,7	92
Cinc (mg)	2	2,3	14
Cobre (mg)	0,25	0,25	1,78
Osmolaridad (mOsm/l)	413	419	
% de la energía total de origen proteico	5	12	10-12
% de la energía total de origen graso	36	53	45-60

ATLU = alimentos terapéuticos listos para usar.

Sin embargo, el desarrollo y la disponibilidad cada vez mayor de alimentos terapéuticos listos para usar (ATLU), habitualmente mantequilla de cacahuete enriquecida, hacen preferible tratar a los niños mediante programas ambulatorios, siempre y cuando el niño muestre un estado mental y un apetito adecuados que permitan alimentarlo en su hogar (v. e-fig. 215-1).[10] Una vez comprobado que el niño tiene apetito y no presenta complicaciones como hipoglucemia, deshidratación grave, dificultad respiratoria, anemia intensa o fiebre alta, se administran 30 g de ATLU y se mantiene al niño en observación. La mayoría de los niños pasan esta prueba fácilmente y pueden ser dados de alta para ser tratados en su hogar durante 1 o 2 semanas con 175 kcal/kg/día de ATLU. Cada 1 a 2 semanas se realizan medidas antropométricas y una exploración clínica; los niños son tratados hasta que desaparece el edema y, dependiendo de que el diagnóstico se haya establecido según la WHZ o la CPMB, hasta que la WHZ se encuentre a menos de 2 DE por debajo de la media o la CPMB alcance los 125 mm. Casi todos los niños se recuperan entre las 8 y las 12 semanas de tratamiento, y aproximadamente la mitad a las 4 a 6 semanas si el niño ingiere todos los alimentos prescritos y no se presentan complicaciones adicionales. Cualquier niño que no mejore según lo esperado debe ser evaluado social y médicamente para comprobar si se le está alimentando correctamente o si han aparecido complicaciones infecciosas agudas; en estos casos puede ser necesario ingresar al niño en un hospital.

Los resultados en cuanto a descenso de la mortalidad y recuperación nutricional de los programas ambulatorios suelen ser mejores que los obtenidos cuando se ingresa a los pacientes, lo que convierte a esta modalidad de tratamiento en la de elección a nivel internacional[11] y relega la hospitalización solo a los casos de niños con anorexia o complicaciones médicas, o que viven en zonas donde no se dispone de ATLU. La atención ambulatoria puede mejorarse aún más mediante la administración empírica de antibióticos a todos los pacientes, dado el alto riesgo de septicemia fulminante y muerte.[A4] Cuando se vayan integrando los cuidados nutricionales ambulatorios con una batería completa de intervenciones sanitarias rutinarias, como las pruebas de detección del VIH y su tratamiento, es muy probable que los resultados sean aún mejores.

En los pacientes con desnutrición proteico-calórica secundaria lo fundamental es el abordaje de la enfermedad subyacente, ya que con casi total seguridad, al desaparecer esta desaparecerían también los problemas nutricionales. Al mismo tiempo se debe llevar a cabo una rehabilitación nutricional para evitar que se siga perdiendo energía y para que vuelvan a la normalidad las vías orgánicas alteradas. Se deben corregir cuidadosamente y mediante los procedimientos habituales los desequilibrios hidroelectrolíticos y acidobásicos. En términos generales es preferible la nutrición entérica (cap. 216) a la parenteral, siempre y cuando el tubo digestivo funcione correctamente. Puede ser precisa la alimentación en dosis muy pequeñas o mediante goteo. En las fases iniciales de la rehabilitación no es conveniente utilizar sistemas agresivos, como la alimentación por sonda o parenteral, ya que en los pacientes desnutridos el peligro de que se presente el síndrome de realimentación es elevado. Una realimentación agresiva conlleva el riesgo de hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiperglucemia, sobrecarga de líquidos, debilidad muscular, arritmias cardíacas y diarrea. A lo largo de todo el proceso de realimentación se deben controlar meticulosamente la hidratación, la glucemia y las concentraciones de electrólitos.[12]

PREVENCIÓN

La prevención del retraso en el crecimiento y la desnutrición aguda sigue siendo uno de los retos más difíciles en el campo de la salud global, debido especialmente a los efectos intergeneracionales de la desnutrición materna. Al proporcionar a las mujeres embarazadas suplementos nutricionales, tratamiento periódico del paludismo, tratamiento inmediato de las enfermedades de transmisión sexual y unos cuidados prenatales completos, se consigue una cierta mejoría en el peso en el momento del nacimiento y se reduce el número de partos prematuros. Otra estrategia muy beneficiosa es alimentar al niño exclusivamente con leche materna durante 6 meses y no interrumpir la lactancia hasta los 2 años.[13] El diagnóstico precoz y el tratamiento de la infección por el VIH en madres y lactantes también son beneficiosos.[14] No obstante, los niños de los países en vías de desarrollo siguen presentando un alto riesgo de retraso en el crecimiento y de desnutrición aguda debido a la relativa escasez de instalaciones de saneamiento, la alta inseguridad en cuanto a la calidad de los alimentos, la irregularidad de las pautas de vacunación y el acceso limitado a la atención sanitaria. Es probable que corrigiendo estos factores sociales subyacentes se consiguiesen importantes descensos de la disfunción entérica debida a factores ambientales, el retraso en el crecimiento y la desnutrición aguda.

Para reducir el riesgo de desnutrición proteico-calórica en pacientes médicos o quirúrgicos durante el tratamiento de sus enfermedades subyacentes es preciso vigilar atentamente su situación nutricional, estratificando los riesgos según el IMC y su historial de peso. Un estado nutricional óptimo repercutirá positivamente en la curación de los trastornos primarios y, de la misma forma, esta recuperación contribuirá a la mejora de la situación nutricional. En momentos de gran estrés oxidativo o de catabolismo acelerado, administrar cantidades adicionales de proteínas, calorías y micronutrientes permitirá minimizar las pérdidas de peso y sus efectos adversos.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los niños con retraso en el crecimiento es malo, ya que los defectos físicos y cognitivos que sufren suelen acompañarles durante el resto de sus vidas,[15] pese a que durante los últimos años de la infancia y la adolescencia pueden recuperar algo de lo perdido. Los niños que se recuperan de un episodio grave de desnutrición aguda son ligeramente más propensos que sus compañeros de la misma edad a padecer nuevos episodios en los meses posteriores, si bien los que padecen enfermedades adicionales, como infección por el VIH o tuberculosis, siguen presentando un riesgo elevado. Las tasas de recuperación más altas que se consiguen en casos de desnutrición aguda grave son de alrededor del 90%, con una mortalidad del 4-5%. Si no se tratan adecuadamente, los episodios graves de consunción acarrean una mortalidad mensual del 10-20%. Aunque muchos niños se recuperan espontáneamente, la mayoría no consiguen retornar nunca a su estado nutricional basal ni alcanzar un crecimiento final normal. Las anomalías del crecimiento en la primera infancia pueden aumentar el riesgo de síndrome metabólico al alcanzarse la edad adulta, lo que contribuye a la doble epidemia que afecta últimamente a los países en vías de desarrollo: desnutrición infantil y obesidad en la edad adulta.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Trehan I, Shulman RJ, Ou CN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin, a nonabsorbable antibiotic, in the treatment of tropical enteropathy. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2326-2333.

A2. Ryan KN, Stephenson KB, Trehan I, et al. Oral zinc or albendazole ameliorates environmental enteropathy in Malawian children: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1507-1513.

A3. Smith HE, Ryan KN, Stephenson KB, et al. Multiple micronutrient supplementation transiently ameliorates environmental enteropathy in Malawian children aged 12-35 months in a randomized controlled clinical trial. *J Nutr.* 2014;144:2059-2065.

A4. Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, et al. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *N Engl J Med.* 2013;368:425-435.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

216 NUTRICIÓN ENTERAL

STEPHEN A. MCCLAVE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los efectos beneficiosos de la terapia nutricional en los pacientes hospitalizados están claramente relacionados con el aporte temprano de nutrición enteral (NE).[1] Excepto en los casos de la insuficiencia intestinal y del síndrome del intestino delgado corto, las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ventajas de la nutrición parenteral (NP) sobre la NE no están claras, y su utilización debe ser sopesada en cada caso concreto.[A1,A2] Por otra parte, el aporte temprano de NE a los pacientes en estado crítico en las unidades de cuidados intensivos (UCI) ejerce un efecto fisiológico beneficioso que reduce la inflamación y mejora el pronóstico del paciente.[2] Debido a que el intestino es el órgano inmunitario más grande del cuerpo, el momento, el volumen y el contenido del nutriente que se infunde en la luz intestinal afectan sustancialmente al nivel de estrés oxidativo, al tono de las respuestas inmunitarias sistémicas y a la probabilidad de complicaciones. Poco después del ingreso en la UCI hay que colocar el acceso enteral e iniciar la alimentación, ya que esta mejorará la evolución del paciente reduciendo las tasas de infección, las complicaciones generales, el fracaso orgánico, la duración de la estancia hospitalaria y, en algunos procesos patológicos, incluso la mortalidad.[3] La respuesta fisiológica será diferente si no se utiliza el intestino durante la enfermedad grave, ya que se convertirá en un órgano proinflamatorio y la evolución será peor. Dependiendo de la población de pacientes, el plazo para obtener esta modulación es muy breve. Los quemados se consideran «emergencias nutricionales», en las que el plazo puede ser de tan solo 3 a 6 h antes de que la permeabilidad aumente. Este plazo puede ser mayor en otras enfermedades, como la pancreatitis o las cirugías mayores programadas (p. ej., 48-72 h). En algún momento, comienzan a fallar la capacidad de modular el sistema inmunitario y la función de barrera del intestino. Es más fácil prevenir el aumento de la permeabilidad intestinal que mantener la función de barrera del intestino cuando esta empieza a fallar. El principal objetivo del uso precoz de la NE en el paciente crítico hospitalizado es mantener la integridad intestinal y modular la inmunidad sistémica. Con el paso del tiempo, la administración de los nutrientes para prevenir el deterioro del estado nutricional y el desarrollo de la malnutrición adquiere una importancia cada vez mayor. Por tanto, la NE está indicada en todo paciente crítico que no pueda comer y deberá comenzar en cuanto se complete la reposición del volumen. Si el paciente no está grave, la NE está indicada si se espera que el paciente no pueda comer durante más de 7 días. Las únicas contraindicaciones reales a la NE son la isquemia intestinal, la obstrucción intestinal mecánica y la peritonitis. El médico debe ser consciente de que algunos factores como el íleo, la pancreatitis, las náuseas y los vómitos y otros factores que complican la NE no son una contraindicación absoluta para su utilización.

BENEFICIOS FISIOLÓGICOS DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

La NE mantiene la integridad funcional y estructural del epitelio intestinal. La NE precoz estimula la contractilidad intestinal y provoca la liberación de sustancias tróficas, como sales biliares, gastrina, bombesina y motilina. Una buena contractilidad controla el número total de bacterias en la luz intestinal al hacer avanzar los microorganismos mediante los movimientos peristálticos. La NE estimula la liberación de inmunoglobulina A (IgA) secretora, que ayuda al recubrimiento de las bacterias de la luz evitando su adherencia a la pared epitelial (tabla 216-1). La NE estimula el flujo sanguíneo hacia el intestino y ayuda a la masa del tejido linfoide asociado al intestino (GALT). Además, estimula la producción de linfocitos T CD_4 T_H2 antiinflamatorios, que entran en la circulación sistémica y favorecen la función inmunitaria. Las células inmunitarias productoras de IgA secretora forman el tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT, del inglés *mucosal-associated lymphoid tissue*), con el aumento consecuente de la producción de esta inmunoglobulina. La NE favorece la función de las bacterias comensales, que aportan una *protección directa* al degradar las toxinas bacterianas y una *protección indirecta* al impedir la colonización de los microorganismos patógenos (como *Pseudomonas aeruginosa*). Al fermentar la fibra prebiótica para formar ácidos grasos de cadena corta, las bacterias comensales estimulan los receptores butirato en el colon, con la inhibición consecuente de la inflamación. La NE también estimula el proceso inmunitario de la tolerancia oral, favoreciendo a su vez las funciones antiinflamatorias de los linfocitos T_H1 y T_H3 y la producción del agente antiinflamatorio factor transformante del crecimiento β (TGF-β). Las citocinas T_H2 que se producen en este proceso suprimen la molécula de adhesión E-selectina, que atrapa a los neutrófilos dentro de los vasos. Las citocinas T_H2 también estimulan la liberación de la molécula de adhesión celular adresina mucosa 1 (MAdCAM), que permite extraer las células GALT de la circulación esplácnica y devolverlas a la lámina propia del intestino.

TABLA 216-1 EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA ALIMENTACIÓN ENTERAL FRENTE AL AYUNO

	ALIMENTACIÓN ENTERAL	AYUNO
Contractilidad intestinal	Aumentada	Disminuida
Liberación de IgA secretora intestinal	Aumentada	Disminuida
Liberación de agentes tróficos (sales biliares, gastrina)	Aumentada	Disminuida
Flujo sanguíneo esplácnico intestinal	Aumentado	Disminuido
Microbiología luminal Microorganismos Población	 Comensales Normal	 Patógenos Sobrecrecimiento
Integridad intestinal y uniones estrechas de las células epiteliales	Intactas	Permeables
Masa de GALT	Se mantiene	Disminuye
Apoyo al MALT en lugares alejados	Se mantiene	Disminuye
Población de linfocitos T CD_4 colaboradores desde el intestino hacia la circulación sistémica	T_H2 (antiinflamatoria)	T_H1 (proinflamatoria)
Expresión de moléculas de adhesión	MAdCAM	E-selectina
Línea celular afectada (abandona el espacio vascular)	Células GALT	Neutrófilos

GALT = tejido linfoide asociado al intestino; IgA = inmunoglobulina A; MAdCAM = molécula de adhesión a adresina de la mucosa; MALT = tejido linfoide asociado a la mucosa.

En poblaciones de pacientes específicas, la adición de determinados agentes farmaconutrientes a una fórmula enteral tiene un efecto sinérgico sobre el beneficio que induce el empleo de la fórmula enteral estándar por sí misma. La adición de arginina tiene un efecto estimulante directo sobre la función inmunitaria y, por tanto, puede apoyar también la respuesta T_H2, la proliferación de linfocitos y células inmunitarias productoras de IgA secretora creadas por la administración de la alimentación enteral. La adición de antioxidantes, en particular, de selenio, disminuye el estrés oxidativo. Cuando se administran los lípidos en forma de aceite de pescado se reduce la estimulación del ligando inflamatorio receptor 4 de tipo *toll* (TLR-4) en los macrófagos, neutrófilos y adipocitos, reduciendo la producción y aparición de NFκ-B y factor β de necrosis tumoral. La administración de aceite de pescado da lugar a la producción de otras prostaglandinas (PGE_3), leucotrienos (LTB_5) y tromboxano (TXA_3), que tienen un efecto negativo en los mediadores inflamatorios en comparación con productos similares producidos a partir de ácidos grasos omega 6 (PGE_2, LTB_4 y TXA_2). La glutamina que se añade a la fórmula enteral actúa como antioxidante y ayuda a mantener la integridad intestinal. El cinc tiene un efecto directo en la zona *occludens*, manteniendo las uniones estrechas entre las células epiteliales intestinales.

CONSECUENCIAS DE NO ADMINISTRAR LA NUTRICIÓN ENTERAL

Para el paciente crítico, no recibir la NE supone la aparición de una respuesta fisiológica proinflamatoria que se asocia a una peor evolución. El aumento de la permeabilidad intestinal permite activar macrófagos y neutrófilos y estimular las respuestas inmunitarias innatas. La implicación de las bacterias en la luz, favoreciendo la adherencia al epitelio intestinal con la pérdida de la función de barrera afecta negativamente a la respuesta inmunitaria adquirida, estimulando la proliferación de los linfocitos T_H1. La disminución de la contractilidad del intestino promueve el sobrecrecimiento bacteriano y las bacterias expresan genes virulentos que permiten su adherencia al epitelio. La activación de las células epiteliales dependientes del contacto provoca la liberación de citocinas en los canales linfáticos. Se activa el eje inflamatorio intestino-pulmón, en el que las citocinas recorren los canales linfáticos y el conducto torácico hacia la circulación sistémica y el sistema capilar de los pulmones, favoreciendo el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (cap. 104) y la neumonía. La producción de citocinas T_H1 estimula la molécula de adhesión E-selectina, con la extravasación consecuente de los neutrófilos activados desde el espacio vascular hacia los alvéolos pulmonares. Las mismas citocinas suprimen la liberación de MAdCAM, con lo que las células GALT quedan atrapadas definitivamente en el espacio vascular y se impide que vuelvan a la lámina propia intestinal. Sumando la permeabilidad intestinal y la regulación positiva de las respuestas inmunitarias, el intestino se convierte en un órgano proinflamatorio y contribuye por sí mismo al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

INICIO DE LA ALIMENTACIÓN ENTERAL

En la mayoría de los casos, el acceso enteral se consigue de forma fácil y rápida introduciendo una sonda nasogástrica e iniciando la NE inmediatamente después de la reposición de volumen y de alcanzar la estabilidad hemodinámica. Aunque la alimentación orogástrica reduce la incidencia de sinusitis en comparación con la alimentación nasogástrica, es más difícil fijar la sonda correctamente cuando asoma por la boca del paciente. Sorprendentemente, más del 95% de los pacientes críticos tolerarán la alimentación gástrica a pesar del riesgo de íleo y de aspiración. Comparada con la alimentación en el intestino delgado, la alimentación gástrica puede lograrse plenamente casi 24 h antes, si bien la alimentación intestinal recupera con rapidez el tiempo perdido y la administración media total de calorías y el tiempo hasta alcanzar las calorías objetivo son los mismos entre los dos niveles de alimentación. La alimentación en el intestino delgado reduce el riesgo de aspiración pero no reduce significativamente la incidencia de neumonía y, en general, se percibe como mejor tolerada porque su volumen residual es menor en comparación con la alimentación gástrica. El acceso percutáneo es necesario solo en los casos que necesitarán la alimentación con sonda durante más de 4 semanas.

booksmedicos.org

Cuando comienza la alimentación es importante llegar hasta el objetivo con la mayor rapidez (antes de 24-36 h).[4] En la mayoría de los pacientes, los objetivos de la alimentación se fijan de acuerdo con las necesidades de proteínas y calorías. Una determinación precisa de las necesidades calóricas evita los daños de la sobrealimentación. El objetivo calórico se determina en función del peso, por ejemplo, 25 kcal/kg/día, o midiendo las necesidades mediante calorimetría indirecta. Las necesidades de proteínas se calculan perfectamente en función del peso, con 1,2-1,5 g/kg/día, o calculando el balance nitrogenado mediante la valoración del nitrógeno ureico en orina excretado en 24 h (necesidad de proteínas = 1 g de nitrógeno ureico en orina × 6,25 g de proteínas/1 g de nitrógeno).

Existen tres situaciones clínicas en que puede ser adecuado alimentar a los pacientes por debajo de sus necesidades. En pacientes obesos en estado crítico se pueden movilizar las reservas grasas sin que se vea afectada la masa corporal magra mediante una dieta que cubra las necesidades proteicas (estimadas en 2-2,5 g/kg de peso corporal óptimo al día), pero que solamente aporte entre el 60 y el 70% de las necesidades calóricas.[5] Proporcionar solamente el 80% de las necesidades calóricas durante la primera semana de hospitalización a cualquier paciente sometido a NP evita la sobrealimentación, mejora la sensibilidad a la insulina y puede aumentar la probabilidad de que la NP mejore el desenlace.[A3] En pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto se ha comprobado que durante los primeros 6 días de hospitalización una alimentación trófica que cubra solamente el 25% de las necesidades calóricas proporciona resultados análogos a los que se obtienen con la alimentación plena.[A4]

No obstante, a los pacientes con alto riesgo nutricional se les debe administrar una cantidad de alimento lo más próxima al objetivo que sea posible. El riesgo nutricional se determina por la evidencia de desnutrición (índice de masa corporal bajo, pérdida de peso, disminución de la ingesta de nutrientes antes del ingreso) y por la gravedad de la enfermedad. El riesgo nutricional se puede determinar también objetivamente mediante herramientas como el Nutrition Risk Score (NRS) de 2002 y el Nutric Score.[6] Para que los efectos beneficiosos de la terapia nutricional sean máximos (y la mortalidad mínima) en los pacientes con alto riesgo nutricional (puntuación NRS 2002 ≥ 5 o Nutric Score ≥ 6) se deben cubrir al menos el 80% de las necesidades alimenticias (e-tabla 216-1).

La elección de la fórmula más adecuada se ha simplificado con la llegada de fórmulas con farmaconutrientes. La decisión inicial en un paciente crítico es determinar si es candidato a recibir una fórmula de modulación inmunitaria. Los pacientes que más se van a beneficiar de una fórmula con farmaconutrientes que contenga arginina (comparada con una fórmula estándar) son aquellos que requieren una cirugía digestiva mayor programada (esofagectomía, gastrectomía o pancreatectomía), que han sufrido un traumatismo mayor (con un índice de traumatismo abdominal > 20, en particular si se asocia traumatismo craneal), pacientes quemados (superficie corporal total > 30%), pacientes con cáncer de cabeza y cuello.[A5] En pacientes en estado crítico con sepsis o sometidos a ventilación mecánica, las fórmulas farmacológicas nutritivas con arginina, o el aporte suplementario de glutamina, ácidos grasos omega 3, selenio o antioxidantes no aportan efectos beneficiosos adicionales.[A6] En consecuencia, para la mayoría de los pacientes, la fórmula más adecuada es la estándar, con un contenido de entre 1 y 1,5 kcal/ml. Solo hay otra situación clínica en la que se necesitará una fórmula especializada, y es cuando el paciente no asimila los nutrientes (por mala digestión por enfermedad pancreática o por malabsorción por compromiso a nivel del intestino delgado). En esos pacientes se iniciará una fórmula compuesta por lípidos con péptidos pequeños y triglicéridos de cadena media o con fibra. Las fórmulas especializadas destinadas a cubrir fallos orgánicos específicos se utilizan poco debido a su elevado coste y a que no se ha demostrado que modifiquen la evolución del paciente.

Una vez iniciada la alimentación se debe evaluar la tolerancia de la NE (tabla 216-2). Antes de empezar, se debe comprobar que se ha conseguido una reposición de volumen adecuada. También es importante evaluar la motilidad intestinal para seleccionar la sonda adecuada, el nivel de alimentación dentro del tubo digestivo y la necesidad de aplicar descompresión gástrica simultánea mientras se introduce el alimento en el intestino delgado. La contractilidad gástrica es adecuada cuando el débito por la sonda nasogástrica es menor de 1.200 ml/día y la del intestino delgado se confirma tras evaluar la distensión intestinal, los borborigmos en la exploración física y los niveles hidroaéreos en la radiografía abdominal. La contractilidad del colon se evalúa por la emisión de heces y gases. Si no hay riesgo de isquemia (p. ej., un paciente que esté hipotenso con fármacos vasopresores), el íleo no es contraindicación para la alimentación, en realidad la alimentación estimulará la acción de agentes que estimulan la motilidad, como la bombesina y la motilina. Hay que alentar a los médicos para que «alimenten al íleo». El aumento rápido de la velocidad de alimentación se tolera mejor que el aumento lento, y se implantarán protocolos de alimentación enteral para prevenir una interrupción inadecuada de la alimentación. La cabecera de la cama debe elevarse 35-45° y se realizará la higiene bucal dos veces al día con enjuagues de clorhexidina para disminuir el recuento bacteriano en las secreciones orofaríngeas. El umbral para iniciar la administración de fármacos procinéticos es bajo y se deberá vigilar la analítica para evitar el efecto negativo de las anomalías electrolíticas en la motilidad. Es posible que en el futuro se administren antagonistas de opioides (metilnaltrexona no absorbible o alvimopán, un antagonista de los receptores μ administrado por vía intravenosa) a través del tubo entérico para contrarrestar los efectos de los opioides y promover la contractilidad intestinal. Los fármacos promotores de la motilidad, como la metoclopramida o la eritromicina, deben ser utilizados con precaución, porque prolongan el intervalo QT y, en consecuencia, pueden desencadenar arritmias.

TABLA 216-2 PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN ENTERAL PARA ALIMENTACIÓN NASOGÁSTRICA

1. Mantener elevada la cabecera de la cama 30-45° en todo momento
2. Estudiar y corregir las anomalías electrolíticas (especialmente, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} y fósforo)
3. Iniciar la administración de un inhibidor de la bomba de protones cada 8 h
4. Poner una brida nasal
   - Pasar una sonda nasogástrica de 12 French hasta el estómago
   - Asegurar la sonda en la brida
   - Confirmar la posición mediante una radiografía de abdomen
5. Iniciar la nutrición enteral (NE) con una fórmula grasa con péptidos pequeños o triglicéridos de cadena media sin diluir a una velocidad de 25 ml/h
   - Continuar aumentando 25 ml/h cada 12 h según tolerancia, hasta el objetivo
   - Anotar los objetivos de la alimentación: ____ kcal/día, infundidas a una velocidad final de __ ml/h
6. Enjuague bucal con clorhexidina, con una buena higiene bucal dos veces al día por el personal de enfermería
7. Comprobar el volumen gástrico residual (VGR) cada 4 h
   - Volver a administrar la NE al paciente si es menor de 500 ml
8. Si VGR > 400 ml, comenzar el siguiente proceso:
   - Continuar con la NE a la velocidad actual
   - Colocar al paciente en decúbito lateral derecho, si es posible, durante 30 min
   - Comenzar a administrar metoclopramida 10 mg i.v. cada 6 h (si el paciente recibe narcóticos opioides)
   - Comenzar con naloxona 8 mg en 10 ml de solución salina por la sonda cada 6 h
   - Volver a comprobar el VGR a las 4 h
9. Posponer la EN solo si el segundo VGR 4 h más tarde es mayor de 400 ml
   - Volver a comprobar el VGR cada 2 h y reiniciar la NE cuando el VGR sea menor de 400 ml
   - Si no hay otros signos de intolerancia, reiniciar a la misma velocidad
   - Si se aprecian otros signos de intolerancia, reducir la velocidad en 25 ml/h cuando el VGR sea menor de 400 ml (o hasta el valor basal de 25 ml/h)
10. Si la sonda está en el intestino delgado y el VGR es mayor de 50 ml, volver a comprobar la posición de la sonda mediante una radiografía de abdomen. Valorar el cambio a una sonda nasoyeyunal de aspiración/alimentación

El volumen gástrico residual (VGR) es un mal marcador del vaciamiento gástrico y del riesgo de aspiración. Si se eleva el valor umbral del VGR para interrumpir la alimentación no se aumentan los episodios de aspiración, y si se reduce no se protege al paciente frente a la aspiración o la neumonía. En los protocolos de alimentación enteral debe establecerse un valor umbral del VGR situado entre 400 y 500 ml y la alimentación no debe interrumpirse en la primera ocasión en la que el VGR supere ese umbral. Se elevará la cabecera de la cama, se girará al paciente en decúbito lateral derecho, si es posible, para facilitar el vaciamiento gástrico, se valorará la administración de fármacos procinéticos y se continuará con la NE. En ausencia de otros signos de intolerancia, la alimentación no debe interrumpirse por un solo valor del VGR por encima del valor umbral, sino cuando se mida un segundo valor por encima del umbral 4 h después, momento en el que se evaluarán otros signos de intolerancia. Sorprendentemente, se ha observado que el abandono del VGR como parámetro para la monitorización permite aumentar el volumen de NE sin que se incrementen al mismo tiempo los episodios de aspiración o de neumonía, ni ningún otro efecto adverso.[A7]

COMPLICACIONES DE LA ALIMENTACIÓN ENTERAL

La aspiración es la complicación más temida de la NE, aunque el médico no tiene muchas opciones para vigilar su aparición. En estudios con un marcador de laboratorio muy sensible y específico de la aspiración (concentraciones de pepsina en la tráquea) se ha demostrado que la mayoría de los pacientes críticos (> 75%) muestra signos de aspiración, con una frecuencia del 22 al 36% de las evaluaciones efectuadas a pie de cama cada 4 h. Esos episodios de aspiración tienen lugar sin testigos y no pueden cuantificarse con parámetros clínicos, pero el aumento de su frecuencia se correlaciona con el aumento de riesgo de neumonía.[7] Irónicamente, la neumonía será más probable tras la aspiración de las secreciones orofaríngeas ricas en bacterias que tras la aspiración del contenido gástrico también rico en bacterias. La probabilidad de desarrollar neumonía se reduce en pacientes de alto riesgo si se eleva la cabecera de la cama, se cambia la forma de administración de bolo a infusión continua, se desplaza el nivel de administración hacia niveles más distales del tubo digestivo, por debajo del ligamento de Treitz, se añade un fármaco procinético, se inicia la higiene bucal dos veces al día con enjuagues con clorhexidina y se añade la descompresión gástrica simultánea.

La sonda se ocluye cuando el ácido del estómago entra en contacto con la fórmula en el interior de la sonda, y se forma un tapón. El mejor agente para romper ese tapón es un preparado con enzimas pancreáticas Viokase® combinadas con comprimidos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de bicarbonato sódico y agua templada. Esta combinación es dos veces más eficaz que los refrescos o un ablandador de carne con papaína. Si no puede eliminarse la obstrucción se puede limpiar la sonda con un cepillo de citología, un estilete o un utensilio similar a un sacacorchos de los comercializados.

Si bien la diarrea es una queja frecuente en los pacientes de la UCI que reciben alimentación por sonda, en la mayoría de los casos representa una incontinencia de volumen bajo. Aunque la diarrea de la UCI supone un problema para el personal de enfermería, no es necesario interrumpir la alimentación. La causa más frecuente de diarrea en la UCI es la adición de sorbitol como para mezclar los fármacos que se infunden a través de la sonda. La colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile* se presenta en menos del 20% de los pacientes (cap. 296). Con menor frecuencia, la diarrea está relacionada con la osmolaridad de la fórmula. El problema se corrige a menudo si se cambia a una fórmula con péptidos pequeños con triglicéridos de cadena media o se añade fibra.

La isquemia intestinal (cap. 143) es una complicación poco frecuente e impredecible de la alimentación enteral. Esta complicación es más frecuente en pacientes que se someten a la colocación quirúrgica de una sonda de alimentación en el intestino delgado, si bien también se han descrito casos con sondas nasoentéricas. En el paciente con NE que desarrolla hipotensión se debe posponer la alimentación mientras comienza el tratamiento vasopresor, se aumenta la dosis de fármacos vasopresores o se añade un segundo o tercer fármaco al primero. La alimentación puede reiniciarse en el paciente hipotenso que recibe fármacos vasopresores si se ha mantenido estable durante 24 o 36 h, o cuando ya se han reducido las dosis. En estos casos es importante confirmar que la reposición de volumen es la adecuada, se debe evitar la fibra en la dieta y puede ser más seguro utilizar el estómago que el intestino delgado. La alimentación enteral del paciente que recibe fármacos vasopresores debe posponerse si se aprecian indicios de intolerancia, como aumento del débito por la sonda nasogástrica, distensión abdominal brusca, dolor abdominal de nueva aparición o cese de borborigmos y heces, ya que pueden ser la primera señal de una isquemia intestinal.

Otra complicación que se sigue viendo en nuestros días en los modernos hospitales universitarios urbanos es el síndrome de *realimentación*,[8] un síndrome de muerte súbita asociado al inicio brusco del tratamiento nutricional. Los posibles candidatos son los pacientes que no han ingerido alimentos durante más de 7-10 días, los que ya presentaban malnutrición grave previa, los que requieren respiración asistida o son propensos a hipercapnia, o los que tienen insuficiencia cardíaca congestiva. El mecanismo del síndrome de realimentación está relacionado con la miocardiopatía y la insuficiencia cardíaca congestiva subyacentes, los desplazamientos de electrólitos cuando el paciente entra en una fase anabolizante o la sobrecarga de volumen relacionada con la propia alimentación. El síndrome de realimentación puede prevenirse vigilando estrechamente el volumen de líquido, los electrólitos y las necesidades calóricas, comenzando con una velocidad de infusión baja con un sustrato energético mixto, y avanzando lentamente, en 3-4 días, hacia el objetivo calórico.

CONCLUSIÓN

Uno de los procedimientos terapéuticos proactivos que pueden alterar positivamente la evolución de los pacientes críticos hospitalizados es la administración precoz de la alimentación enteral. Existe un margen de tiempo bastante pequeño durante el cual se debe iniciar su uso para conseguir atenuar el estrés oxidativo y modular las respuestas inmunitarias sistémicas. Los beneficios que obtenga el paciente dependerán del momento, la cuantía y otros aspectos de la administración de la NE. La respuesta fisiológica de la alimentación enteral no puede reproducirse con la NP o el ayuno. La implantación de los protocolos de infusión, la mejoría de la formación médica (respecto a problemas como el íleo, el VGR y la tolerancia) y la habilidad necesaria para introducir la sonda de alimentación hasta la zona yeyunal profunda son los factores que permiten administrar la NE precozmente en el entorno de la UCI.

Bibliografía de grado A

A1. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365:506-517.

A2. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014;371:1673-1684.

A3. Jiang H, Sun MW, Hefright B, et al. Efficacy of hypocaloric parenteral nutrition for surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2011;30:730-737.

A4. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307:795-803.

A5. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, et al. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg*. 2011;212:385-399.

A6. van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:514-524.

A7. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, et al. Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:249-256.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

217

MALNUTRICIÓN, EVALUACIÓN NUTRICIONAL Y APOYO NUTRICIONAL EN PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS

THOMAS R. ZIEGLER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MALNUTRICIÓN EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

En numerosos estudios llevados a cabo en países desarrollados a lo largo del siglo XXI se ha seguido constatando una alta frecuencia de desnutrición proteico-calórica o de depleción de determinados micronutrientes en pacientes con enfermedades crónicas u hospitalizados de forma programada o urgente. Los pacientes hospitalizados suelen ingerir cantidades inadecuadas de calorías, proteínas, vitaminas y minerales durante el ingreso, y las dietas prescritas rara vez se llevan a cabo adecuadamente. Los estudios mencionados han puesto de manifiesto que la desnutrición se agrava frecuentemente durante el período de ingreso hospitalario. Esto constituye un importante problema, ya que una ingesta adecuada de macronutrientes (energía, hidratos de carbono, proteínas y aminoácidos, y grasas) y micronutrientes (vitaminas, minerales y electrólitos) es esencial para el mantenimiento de la estructura y funcionamiento de las células y los órganos, la conservación de la masa muscular, la reparación tisular, la función inmunitaria, la capacidad de deambulación y la recuperación del paciente. Una pérdida excesiva de masa corporal magra (fundamentalmente de músculo esquelético) o el déficit de vitaminas y minerales específicos van asociados de forma variable a debilidad y fatiga, aumento de la frecuencia de infecciones, deficiente cicatrización de las heridas y una convalecencia más prolongada. Esta relación es especialmente evidente en pacientes con desnutrición proteico-calórica y pérdida de peso corporal asociadas a enfermedad (caps. 215 y 216).

Los pacientes con enfermedades agudas o crónicas suelen haber ingerido durante días, semanas o meses una cantidad insuficiente de nutrientes debido a anorexia, síntomas gastrointestinales, depresión o ansiedad, y otras circunstancias clínicas. También pueden tener restringida la alimentación debido a intervenciones quirúrgicas, a procedimientos diagnósticos o terapéuticos, o al proceso de recuperación tras los mismos. Algunos pacientes presentan pérdidas anormales de nutrientes debido a diarrea (p. ej., en los trastornos con malabsorción o mala digestión crónicas, o en la diarrea infecciosa), vómitos, poliuria (como en la diabetes mellitus mal controlada), drenajes de heridas, diálisis u otras causas. Algunos fármacos, entre los que se encuentran los corticoesteroides, los agentes quimioterapéuticos, los fármacos antirrechazo y los diuréticos, pueden provocar destrucción de músculo liso, lesiones gastrointestinales y pérdidas de electrólitos o vitaminas hidrosolubles. Estar encamado o tener una movilidad muy restringida es frecuente tanto en el entorno ambulatorio como en el hospitalario, y va asociado a consunción de la musculatura esquelética y a anomalías de la síntesis proteica. Las enfermedades catabólicas y las de extrema gravedad van asociadas a un aumento de las concentraciones sanguíneas de hormonas «contrarreguladoras» producidas en las glándulas suprarrenales y el páncreas (p. ej., cortisol, catecolaminas, glucagón); liberación de citocinas proinflamatorias a partir de células inmunitarias, endoteliales y epiteliales estimuladas (interleucinas 1, 6 y 8, y factor de necrosis tumoral α), y resistencia de los tejidos periféricos a las hormonas anabolizantes (insulina y factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo I). Estas alteraciones de hormonas y citocinas incrementan la disponibilidad de sustratos metabólicos endógenos esenciales para garantizar el funcionamiento de células y órganos, la cicatrización de las heridas y la supervivencia del paciente (p. ej., glucosa mediante glucogenólisis y gluconeogenia; aminoácidos mediante la degradación del músculo esquelético; ácidos grasos libres mediante lipólisis). Esta combinación de baja ingesta de nutrientes y pérdidas aceleradas de los mismos en los tejidos, junto con el aumento de la demanda de energía (calorías), proteínas y micronutrientes debido a la inflamación, las infecciones y la citocinemia, es la causa de la consunción y el déficit de micronutrientes que tantas veces afectan a pacientes con enfermedades agudas o crónicas. Las causas más frecuentes de desnutrición proteico-calórica y de depleción de micronutrientes en pacientes enfermos se muestran en la tabla 217-1.

booksmedicos.org

de bicarbonato sódico y agua templada. Esta combinación es dos veces más eficaz que los refrescos o un ablandador de carne con papaína. Si no puede eliminarse la obstrucción se puede limpiar la sonda con un cepillo de citología, un estilete o un utensilio similar a un sacacorchos de los comercializados.

Si bien la diarrea es una queja frecuente en los pacientes de la UCI que reciben alimentación por sonda, en la mayoría de los casos representa una incontinencia de volumen bajo. Aunque la diarrea de la UCI supone un problema para el personal de enfermería, no es necesario interrumpir la alimentación. La causa más frecuente de diarrea en la UCI es la adición de sorbitol como para mezclar los fármacos que se infunden a través de la sonda. La colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile* se presenta en menos del 20% de los pacientes (cap. 296). Con menor frecuencia, la diarrea está relacionada con la osmolaridad de la fórmula. El problema se corrige a menudo si se cambia a una fórmula con péptidos pequeños con triglicéridos de cadena media o se añade fibra.

La isquemia intestinal (cap. 143) es una complicación poco frecuente e impredecible de la alimentación enteral. Esta complicación es más frecuente en pacientes que se someten a la colocación quirúrgica de una sonda de alimentación en el intestino delgado, si bien también se han descrito casos con sondas nasoentéricas. En el paciente con NE que desarrolla hipotensión se debe posponer la alimentación mientras comienza el tratamiento vasopresor, se aumenta la dosis de fármacos vasopresores o se añade un segundo o tercer fármaco al primero. La alimentación puede reiniciarse en el paciente hipotenso que recibe fármacos vasopresores si se ha mantenido estable durante 24 o 36 h, o cuando ya se han reducido las dosis. En estos casos es importante confirmar que la reposición de volumen es la adecuada, se debe evitar la fibra en la dieta y puede ser más seguro utilizar el estómago que el intestino delgado. La alimentación enteral del paciente que recibe fármacos vasopresores debe posponerse si se aprecian indicios de intolerancia, como aumento del débito por la sonda nasogástrica, distensión abdominal brusca, dolor abdominal de nueva aparición o cese de borborigmos y heces, ya que pueden ser la primera señal de una isquemia intestinal.

Otra complicación que se sigue viendo en nuestros días en los modernos hospitales universitarios urbanos es el síndrome de *realimentación*,[8] un síndrome de muerte súbita asociado al inicio brusco del tratamiento nutricional. Los posibles candidatos son los pacientes que no han ingerido alimentos durante más de 7-10 días, los que ya presentaban malnutrición grave previa, los que requieren respiración asistida o son propensos a hipercapnia, o los que tienen insuficiencia cardíaca congestiva. El mecanismo del síndrome de realimentación está relacionado con la miocardiopatía y la insuficiencia cardíaca congestiva subyacentes, los desplazamientos de electrólitos cuando el paciente entra en una fase anabolizante o la sobrecarga de volumen relacionada con la propia alimentación. El síndrome de realimentación puede prevenirse vigilando estrechamente el volumen de líquido, los electrólitos y las necesidades calóricas, comenzando con una velocidad de infusión baja con un sustrato energético mixto, y avanzando lentamente, en 3-4 días, hacia el objetivo calórico.

CONCLUSIÓN

Uno de los procedimientos terapéuticos proactivos que pueden alterar positivamente la evolución de los pacientes críticos hospitalizados es la administración precoz de la alimentación enteral. Existe un margen de tiempo bastante pequeño durante el cual se debe iniciar su uso para conseguir atenuar el estrés oxidativo y modular las respuestas inmunitarias sistémicas. Los beneficios que obtenga el paciente dependerán del momento, la cuantía y otros aspectos de la administración de la NE. La respuesta fisiológica de la alimentación enteral no puede reproducirse con la NP o el ayuno. La implantación de los protocolos de infusión, la mejoría de la formación médica (respecto a problemas como el íleo, el VGR y la tolerancia) y la habilidad necesaria para introducir la sonda de alimentación hasta la zona yeyunal profunda son los factores que permiten administrar la NE precozmente en el entorno de la UCI.

Bibliografía de grado A

A1. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365:506-517.

A2. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014;371:1673-1684.

A3. Jiang H, Sun MW, Hefright B, et al. Efficacy of hypocaloric parenteral nutrition for surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2011;30:730-737.

A4. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307:795-803.

A5. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, et al. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg*. 2011;212:385-399.

A6. van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:514-524.

A7. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, et al. Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:249-256.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

217

MALNUTRICIÓN, EVALUACIÓN NUTRICIONAL Y APOYO NUTRICIONAL EN PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS

THOMAS R. ZIEGLER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MALNUTRICIÓN EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

En numerosos estudios llevados a cabo en países desarrollados a lo largo del siglo XXI se ha seguido constatando una alta frecuencia de desnutrición proteico-calórica o de depleción de determinados micronutrientes en pacientes con enfermedades crónicas u hospitalizados de forma programada o urgente. Los pacientes hospitalizados suelen ingerir cantidades inadecuadas de calorías, proteínas, vitaminas y minerales durante el ingreso, y las dietas prescritas rara vez se llevan a cabo adecuadamente. Los estudios mencionados han puesto de manifiesto que la desnutrición se agrava frecuentemente durante el período de ingreso hospitalario. Esto constituye un importante problema, ya que una ingesta adecuada de macronutrientes (energía, hidratos de carbono, proteínas y aminoácidos, y grasas) y micronutrientes (vitaminas, minerales y electrólitos) es esencial para el mantenimiento de la estructura y funcionamiento de las células y los órganos, la conservación de la masa muscular, la reparación tisular, la función inmunitaria, la capacidad de deambulación y la recuperación del paciente. Una pérdida excesiva de masa corporal magra (fundamentalmente de músculo esquelético) o el déficit de vitaminas y minerales específicos van asociados de forma variable a debilidad y fatiga, aumento de la frecuencia de infecciones, deficiente cicatrización de las heridas y una convalecencia más prolongada. Esta relación es especialmente evidente en pacientes con desnutrición proteico-calórica y pérdida de peso corporal asociadas a enfermedad (caps. 215 y 216).

Los pacientes con enfermedades agudas o crónicas suelen haber ingerido durante días, semanas o meses una cantidad insuficiente de nutrientes debido a anorexia, síntomas gastrointestinales, depresión o ansiedad, y otras circunstancias clínicas. También pueden tener restringida la alimentación debido a intervenciones quirúrgicas, a procedimientos diagnósticos o terapéuticos, o al proceso de recuperación tras los mismos. Algunos pacientes presentan pérdidas anormales de nutrientes debido a diarrea (p. ej., en los trastornos con malabsorción o mala digestión crónicas, o en la diarrea infecciosa), vómitos, poliuria (como en la diabetes mellitus mal controlada), drenajes de heridas, diálisis u otras causas. Algunos fármacos, entre los que se encuentran los corticoesteroides, los agentes quimioterapéuticos, los fármacos antirrechazo y los diuréticos, pueden provocar destrucción de músculo liso, lesiones gastrointestinales y pérdidas de electrólitos o vitaminas hidrosolubles. Estar encamado o tener una movilidad muy restringida es frecuente tanto en el entorno ambulatorio como en el hospitalario, y va asociado a consunción de la musculatura esquelética y a anomalías de la síntesis proteica. Las enfermedades catabólicas y las de extrema gravedad van asociadas a un aumento de las concentraciones sanguíneas de hormonas «contrarreguladoras» producidas en las glándulas suprarrenales y el páncreas (p. ej., cortisol, catecolaminas, glucagón); liberación de citocinas proinflamatorias a partir de células inmunitarias, endoteliales y epiteliales estimuladas (interleucinas 1, 6 y 8, y factor de necrosis tumoral α), y resistencia de los tejidos periféricos a las hormonas anabolizantes (insulina y factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo I). Estas alteraciones de hormonas y citocinas incrementan la disponibilidad de sustratos metabólicos endógenos esenciales para garantizar el funcionamiento de células y órganos, la cicatrización de las heridas y la supervivencia del paciente (p. ej., glucosa mediante glucogenólisis y gluconeogenia; aminoácidos mediante la degradación del músculo esquelético; ácidos grasos libres mediante lipólisis). Esta combinación de baja ingesta de nutrientes y pérdidas aceleradas de los mismos en los tejidos, junto con el aumento de la demanda de energía (calorías), proteínas y micronutrientes debido a la inflamación, las infecciones y la citocinemia, es la causa de la consunción y el déficit de micronutrientes que tantas veces afectan a pacientes con enfermedades agudas o crónicas. Las causas más frecuentes de desnutrición proteico-calórica y de depleción de micronutrientes en pacientes enfermos se muestran en la tabla 217-1.

booksmedicos.org

Otra forma de malnutrición es la obesidad, que se ha convertido en un problema médico muy extendido, pero que se trata más detalladamente en otra sección de este libro (cap. 220).

EVALUACIÓN NUTRICIONAL

La evaluación periódica del estado nutricional es parte esencial de la atención médica rutinaria (cap. 214). Sus principales objetivos son detectar la depleción preexistente de proteínas, reservas energéticas y micronutrientes corporales; identificar factores de riesgo de malnutrición (v. tabla 217-1), y tomar las medidas adecuadas para prevenir los déficits de nutrientes y las pérdidas de masa corporal magra y de músculo esquelético. Desgraciadamente todavía no se dispone de ninguna prueba de referencia para determinar el estado nutricional general. Las concentraciones de micronutrientes (p. ej., cobre, cinc, tiamina, 25-hidroxivitamina D, vitamina B_6, folato, vitamina B_{12}) y electrólitos (p. ej., magnesio, potasio, fósforo) sirven para conocer las necesidades y evaluar la respuesta a la repleción. La evaluación nutricional (cap. 214) requiere integrar múltiples factores: los antecedentes médicos y quirúrgicos; el tipo y la gravedad de la enfermedad aguda o crónica subyacente y el curso médico y quirúrgico previsto; los puntos de drenaje de líquidos y la cantidad drenada; los hallazgos de la exploración física; los antecedentes de cambios de peso corporal (magnitud y aspectos temporales); la dieta habitual; la utilización de suplementos nutricionales, incluida la administración previa de nutrición enteral (NE) o nutrición parenteral (NP); la evaluación del funcionamiento de los órganos en ese momento y del equilibrio hídrico, y la determinación de la concentración en sangre de ciertas vitaminas, minerales y electrólitos (e-tabla 217-1). El peso corporal de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) suele verse afectado por la administración reciente de líquidos por vía intravenosa, y habitualmente es mucho mayor que el peso «en seco» o preoperatorio, que es el parámetro que se debe utilizar.

La integración de los factores enumerados en la e-tabla 217-1 proporciona valiosa información acerca de si los pacientes están correctamente alimentados; si presentan desnutrición proteico-calórica leve, moderada o grave, o si sufren depleción o déficit de vitaminas, minerales o electrólitos específicos. Los individuos que hayan perdido involuntariamente más del 5% de su peso corporal habitual en las semanas o meses precedentes, los que pesen menos del 90% de su peso corporal ideal y los que presenten un índice de masa corporal inferior a 18,5 kg/m^2 deben ser evaluados cuidadosamente, ya que es altamente probable que estén mal alimentados.

En los pacientes hospitalizados, y especialmente los ingresados en la UCI, las concentraciones circulantes de proteínas (p. ej., albúmina, prealbúmina) suelen ser bajas y no sirven para predecir el estado nutricional proteico, dada su falta de especificidad. Las concentraciones plasmáticas de albúmina y prealbúmina se reducen durante los procesos inflamatorios o infecciosos activos, en las enfermedades graves y tras traumatismos (menor síntesis hepática, catabolismo de proteínas sanguíneas), y se ven profundamente alteradas por factores no relacionados con la nutrición, como el equilibrio hídrico, las fugas a través de capilares, la disminución de la síntesis hepática y el aumento del aclaramiento sanguíneo. Dada la prolongada semivida de la albúmina circulante (de 18 a 21 días), su concentración sanguínea permanece baja aunque se corrija la alimentación, y tarda en responder a la repleción de nutrientes, independientemente de todos los demás factores perturbadores ya mencionados. La semivida de la prealbúmina circulante es mucho menor que la de la albúmina (unos cuantos días), y la determinación seriada de su concentración se puede utilizar como indicador general del estado nutricional proteico en pacientes ambulatorios clínicamente estables. En la tabla 217-2 se muestran los hallazgos en la exploración física que pueden ir asociados a la depleción de cada nutriente.

Las necesidades energéticas se pueden estimar mediante ecuaciones estándar, como la de Harris-Benedict, en las que, mediante la incorporación de variables como la edad, el género, el peso y la estatura, se calcula la tasa metabólica basal (TMB; v. e-tabla 217-1). La adición a la TMB de la actividad física y el efecto térmico de la administración de macronutrientes da como resultado la energía necesaria para mantener el peso corporal; para la mayoría de los pacientes ambulatorios y hospitalarios se calcula este valor multiplicando la TMB por 1,2-1,3, salvo que el paciente esté sedado o encamado (lo normal en las UCI), en cuyo caso la demanda energética es menor. Se estima que las necesidades energéticas de mantenimiento para pacientes ambulatorios equivalen a 1,3 veces la TMB. En la actualidad, a los pacientes ingresados en la UCI se les suele administrar una cantidad menor (v. más adelante). En la mayoría de las situaciones es posible determinar el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono mediante un monitor metabólico portátil (calorímetro indirecto) instalado a la cabecera del paciente; los datos obtenidos de esta manera reflejan el consumo energético verdadero y pueden resultar de mucha utilidad (v. e-tabla 217-1). Un método sencillo y relativamente exacto para estimar las necesidades energéticas en la mayoría de los pacientes es calcular entre 20 y 25 kcal/kg/día de peso corporal seco o ideal. De esta manera, el peso corporal usado para el cálculo no incluye los líquidos administrados por vía intravenosa ni las fugas capilares que se producen en determinados síndromes (v. anteriormente). Algunos expertos sostienen que a los

TABLA 217-1 CAUSAS FRECUENTES DE DESNUTRICIÓN PROTEICO-CALÓRICA Y DE DEPLECIÓN DE MICRONUTRIENTES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AGUDAS O CRÓNICAS

- Disminución espontánea de la ingestión de alimentos debido a la anorexia de las enfermedades crónicas o agudas, a síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal) o a depresión/ansiedad
- Restricción de la ingestión de alimentos necesaria para una intervención quirúrgica o un procedimiento diagnóstico o terapéutico, o disfunción gastrointestinal debida a las mismas causas
- Pérdidas anómalas de macro- y micronutrientes corporales debido a malabsorción (p. ej., esprúe celíaco, síndrome del intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, diarrea), mala digestión (p. ej., pancreatitis), emesis, poliuria (p. ej., en la diabetes), drenaje de heridas o tratamientos de reemplazo renal
- Períodos de mayor consumo de energía (demanda calórica), necesidades proteicas y necesidad de micronutrientes (p. ej., enfermedades graves, inflamación)
- Efectos catabólicos de las hormonas contrarreguladoras de la hipoglucemia (p. ej., cortisol, catecolaminas, glucagón), liberación de citocinas proinflamatorias por parte de células inmunitarias, endoteliales o epiteliales estimuladas (interleucinas 1, 6 y 8, y factor de necrosis tumoral α), y resistencia tisular periférica a las hormonas anabolizantes insulina y factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo I
- Reposo en cama, deambulación reducida y parálisis química durante la ventilación mecánica (consunción de la musculatura esquelética debido a anomalías de la síntesis proteica)
- Administración de fármacos inductores de la degradación del músculo esquelético, lesiones gastrointestinales, o pérdidas de electrólitos o vitaminas hidrosolubles (p. ej., corticoesteroides, agentes quimioterapéuticos, diuréticos y tratamientos antirrechazo)
- Problemas socioeconómicos, cuidadores negligentes, dificultades para deambular en el hogar
- Provisión inadecuada de calorías, proteínas y micronutrientes esenciales (vitaminas, minerales y oligoelementos) durante la hospitalización

TABLA 217-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DÉFICIT DE NUTRIENTES ESPECÍFICOS

SIGNO O SÍNTOMA DEL DÉFICIT DE NUTRIENTES DURANTE LA EXPLORACIÓN FÍSICA	NUTRIENTE DEFICITARIO
Consunción de músculo y grasa, debilidad	Calorías, proteínas, combinación de calorías y proteínas
Anorexia	Calorías, proteínas
Glositis (lengua con manchas, lisa, dolorosa)	Folato, vitamina B_{12}, niacina, riboflavina, tiamina, hierro
Queilosis, estomatitis angular	Riboflavina, niacina, folato, vitamina B_{12}
Disfunción motora o sensorial simétrica, ataxia, nistagmo, insuficiencia cardíaca, alteraciones del estado mental o confusión	Tiamina (beriberi)
Edema periférico	Tiamina (insuficiencia cardíaca), proteínas (baja presión oncótica)
Pérdida de la sensibilidad vibratoria o del sentido de posición, fatiga	Vitamina B_{12}
Dermatitis (piel expuesta al sol), diarrea, demencia	Niacina (pelagra)
Encías sangrantes, petequias, equimosis	Vitaminas C y K
Mala cicatrización de las heridas	Calorías, proteínas, calorías y proteínas, vitaminas C y A, cinc, otros
Dolor óseo	Vitamina D (osteomalacia)
Hiperqueratosis folicular, ceguera nocturna, manchas de Bitot	Vitamina A
Dermatitis escamosa blancuzca	Ácidos grasos esenciales (linoleico, α-linolénico)
Pelo ralo o fácil de arrancar	Cinc, proteínas
Palidez cutánea, uñas en forma de cuchara (coiloniquia)	Hierro
Pérdida del sentido del gusto; dermatitis rojiza alrededor de la nariz, de la boca y de las ingles; caída del pelo	Cinc
Neuropatías periféricas, caminar anómalo, debilidad, fatiga	Cobre
Dolores musculares, insuficiencia cardíaca	Selenio
Parestesias, espasmo carpopedio	Calcio, magnesio, fósforo o potasio

Nota: Antes de que aparezcan las manifestaciones físicas del déficit de un nutriente concreto, la cantidad de este último se halla ya muy reducida (con depleción inicialmente tisular y, más tarde, sanguínea).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pacientes ingresados en la UCI se les deben aportar cantidades menores de calorías (entre 15 y 20 kcal/kg de peso seco/día), dadas las conocidas complicaciones que puede generar la sobrealimentación (v. más adelante) y los pocos datos de que se dispone que relacionen las dosis de energía administrada con los resultados clínicos finales. Los pacientes desnutridos clínicamente estables, no ingresados en la UCI, que precisan repleción nutricional, suelen tolerar bien dosis más elevadas de calorías (hasta 35 kcal/kg/día), siempre y cuando se evite el síndrome de realimentación (v. más adelante). En el caso de individuos con obesidad (definida para estos cálculos como peso superior al peso ideal en al menos un 20-25%), el cálculo de las necesidades de energía y proteínas se debe llevar a cabo utilizando el peso corregido, que se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Peso corporal corregido} = \text{peso real} - \text{peso corporal ideal}$$
$$(\text{obtenido a partir de tablas o mediante ecuaciones}) \times 0,25 + \text{peso corporal ideal}$$

En la tabla 217-3 se enumeran unas directrices para la administración de proteínas y aminoácidos. Los estudios llevados a cabo en pacientes de UCI no quemados indican que dosis superiores a 2 g/kg/día no se pueden utilizar de forma eficiente para la síntesis proteica, y la cantidad sobrante se puede oxidar y contribuir a la azoemia. Para la mayoría de los pacientes catabólicos que requieran nutrición especial y cuyo funcionamiento renal sea normal se suele recomendar una dosis de proteínas de 1,5 g/kg/día. Esto es aproximadamente el doble de los aportes dietéticos recomendados para un adulto sano (0,8 g/kg/día). En ausencia de tratamiento mediante diálisis, la dosis de proteínas se debe reducir en función del grado y el curso temporal de la azoemia y la hiperbilirrubinemia (v. tabla 217-3). Esta estrategia es consistente con la relativa incapacidad de los pacientes catabólicos para utilizar eficientemente los nutrientes exógenos, así como con el hecho de que la repleción de proteínas y tejido magro se produce en su mayor parte semanas o meses después de la hospitalización, durante el período de recuperación. Para que los aminoácidos sean utilizados eficazmente para la síntesis proteica y no se oxiden para obtener energía (trifosfato de adenosina), es esencial administrar fuentes de energía de naturaleza no proteica. El cociente entre calorías no proteicas y nitrógeno que se utiliza actualmente en la mayoría de los centros sanitarios oscila entre 75:1 y 125:1 (nitrógeno = proteína/6,25; por tanto, de 75 a 125 kcal de origen no proteico por cada 6,25 g de proteínas o aminoácidos administrados). A los pacientes intensamente catabólicos ingresados en la UCI se les suele administrar una cantidad de proteínas próxima al valor inferior de este rango, siempre y cuando el funcionamiento renal y el hepático no estén muy deteriorados.

APOYO NUTRICIONAL

En la tabla 217-4 se enumeran las situaciones clínicas en que puede estar indicado el apoyo nutricional especial oral/NE o NP. Se ha comprobado que en estas circunstancias el asesoramiento por parte de un equipo multidisciplinar especializado en apoyo nutricional, si se dispone del mismo, reduce el coste y las complicaciones, y promueve la utilización apropiada de la NE y la NP, tanto en centros médicos comunitarios como universitarios.[1]

Suplementar la nutrición oral significa añadir a una dieta oral equilibrada constituida por alimentos normales productos nutritivos líquidos (o sólidos), proteínas (p. ej., suero hidrolizado o polvo de caseína, que se puede mezclar con las bebidas de la dieta), complejos multivitamínicos con minerales de alta potencia, y micronutrientes específicos destinados a corregir un déficit detectado previamente (p. ej., cinc, cobre, y vitaminas B_6, B_{12} y D). Hay disponibles suplementos especiales para pacientes con insuficiencia renal crónica que aportan abundantes calorías, pero pocas proteínas y electrólitos, así como diversas formulaciones específicas diseñadas para poder ser utilizadas en pacientes con otras enfermedades (v. más adelante). Hay varios estudios en los que se demuestra que la administración de uno o dos recipientes diarios de suplementos nutritivos líquidos completos durante la convalecencia a pacientes intervenidos de reemplazo total de cadera o en el tubo digestivo mejora dicha convalecencia. Estos suplementos aportan calorías, hidratos de carbono, proteínas de alta calidad, grasas y micronutrientes; están exentos de lactosa y de gluten, y pueden contener pequeños péptidos y triglicéridos de cadena media para facilitar la absorción de aminoácidos y de grasas, respectivamente. Algunas formulaciones contienen también fibra o prebióticos (p. ej., fructooligosacáridos) con objeto de reducir el riesgo de diarrea. En el caso de los pacientes que toleren la administración de medicamentos por vía oral, es probablemente conveniente prescribir algún preparado multivitamínico con minerales de alta potencia durante al menos unos meses, especialmente si presentan depleción de micronutrientes o riesgo de la misma (v. e-tabla 217-1 y tabla 217-2).

TABLA 217-3 ESTIMACIÓN DE LAS NECESIDADES DE PROTEÍNAS Y AMINOÁCIDOS DE PACIENTES ADULTOS

TRASTORNO CLÍNICO	DOSIS DE PROTEÍNAS Y AMINOÁCIDOS (g/kg/DÍA)*,†
Enfermedad aguda en paciente bien alimentado	1,2-1,5
Desnutrición o intenso estrés catabólico	1,5-2
Postoperatorio	1,2-1,5
Insuficiencia hepática aguda	0,6-1,2
Encefalopatía	0-0,6
Insuficiencia renal aguda, sin tratamiento de reemplazo renal	0,6-1
Insuficiencia renal aguda, con tratamiento de reemplazo renal	1,2-2,5

*Los suplementos de nutrientes para administración oral/enteral y los alimentos que se administran mediante tubos contienen proteínas de alta calidad (típicamente caseína, soja o suero) intactas o parcialmente hidrolizadas. Las soluciones para nutrición parenteral que se administran a través de venas periféricas o centrales proporcionan L-aminoácidos esenciales, junto con otros que no lo son. En determinadas circunstancias clínicas, algunos de estos últimos pueden ser esenciales (p. ej., cisteína, taurina), por lo que en esos casos se convierten en el factor limitante.
†Los datos disponibles de ensayos clínicos controlados y aleatorizados acerca de la dosificación óptima de proteínas y aminoácidos en pacientes hospitalizados son limitados.

Administración de alimentos mediante tubo enteral

Los pacientes con los trastornos enumerados en la tabla 217-4 pueden presentar un tubo digestivo funcionalmente intacto, pero pueden verse incapacitados para ingerir una dieta normal por vía oral debido a condicionantes médicos o quirúrgicos (p. ej., pacientes sometidos a ventilación mecánica; con pancreatitis, demencia o disfagia, y recuperándose de traumatismos o quemaduras). Aunque en estas situaciones es frecuente administrar NP, esta estrategia no está basada en la evidencia; las directrices académicas recomiendan insistentemente que, en caso de que el apoyo nutricional esté indicado y el tubo digestivo del paciente se encuentre en buen estado funcional, se utilicen suplementos nutricionales administrados por vía oral o se alimente al paciente mediante un tubo enteral («si el intestino funciona, úselo»). En algunas ocasiones un paciente competente o sus representantes legalmente autorizados pueden rechazar el apoyo nutricional agresivo, inserción de tubos incluida, como, por ejemplo, en los estados premórbidos o en las enfermedades terminales. En estos casos es preciso explicar la situación y planificar la NE con el paciente, su familia o sus representantes legales.

En el capítulo 216 se explican detalladamente la NE y la alimentación mediante tubo enteral.

Administración de nutrición parenteral

El apoyo nutricional mediante NP supone administrar a través de una vena central o periférica mezclas estándar y completas de nutrientes, que contienen dextrosa, L-aminoácidos, lípidos en emulsión, electrólitos, vitaminas y minerales (y cuando está indicado, determinados fármacos, como insulina u octreótido). Técnicamente la NP incluye también la administración parenteral de micronutrientes específicos o combinaciones de micronutrientes con objeto de corregir un déficit (p. ej., tiamina, cobre, electrólitos). La administración de NP total en pacientes con disfunciones del tubo digestivo se ha convertido en una práctica rutinaria en la mayoría de los hospitales y UCI del mundo, aunque su utilización en cada una de las diferentes

TABLA 217-4 ALGUNAS INDICACIONES CLÍNICAS PARA EL APOYO NUTRICIONAL ESPECIAL ORAL/ENTERAL O PARENTERAL

- Paciente con desnutrición proteico-calórica moderada o grave, o con señales de déficit de uno o más micronutrientes específicos
- Paciente con pérdida de peso involuntaria del 5-10% o más del peso habitual en las últimas semanas o meses, con < 90% del peso corporal ideal, o con un IMC < 18,5 kg/m^2
- Previsión de que la ingesta de alimentos en el hospital o en régimen ambulatorio sea < 50% de las necesidades durante más de 5-10 días debido a una enfermedad subyacente
- Paciente con estrés catabólico grave (p. ej., ingreso en la UCI, infección grave) que probablemente no va a ingerir suficientes alimentos durante > 3-5 días
- Después de cirugía gastrointestinal u otras intervenciones de cirugía mayor (p. ej., reemplazo de cadera, resección parcial de algún órgano)
- Enfermedades asociadas a disfunción gastrointestinal prolongada (> 5-10 días; p. ej., diarrea, náuseas/vómitos, hemorragia digestiva, íleo grave, obstrucción parcial) o síndrome del intestino corto, diarrea crónica grave u otros síndromes que cursan con malabsorción
- Situaciones clínicas en las que la ingesta de alimentos por vía oral pudiera estar contraindicada o reducida, como en la insuficiencia respiratoria o de cualquier otro órgano aguda o grave, la demencia, la disfagia, la radio- o quimioterapia, la enfermedad inflamatoria intestinal, la pancreatitis, las fístulas enterocutáneas que provoquen grandes pérdidas, el alcoholismo y la drogadicción
- En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la infección crónica y otros trastornos inflamatorios o catabólicos crónicos, cuando se constate una reducción de la ingesta o pérdida reciente de peso

IMC = índice de masa corporal; UCI = unidad de cuidados intensivos.

booksmedicos.org

instituciones presenta una gran variabilidad.[2,3] La NP es imprescindible para la supervivencia de los pacientes con insuficiencia intestinal (p. ej., síndrome del intestino corto); desgraciadamente, se dispone de pocos datos objetivos procedentes de estudios bien diseñados, extensos, controlados y aleatorizados acerca de la eficacia real y las indicaciones de la NP en subgrupos de pacientes con una insuficiencia intestinal de menor grado de gravedad.[4] En las UCI de EE. UU., la utilización de la NP decayó durante la última década, con un aumento concomitante de la NE.[5]

Los datos existentes indican que la NP resulta beneficiosa para pacientes con desnutrición previa moderada o grave, o para enfermos en estado crítico, al disminuir la morbilidad total y tal vez también la mortalidad en comparación con pacientes tratados solamente con NE inadecuada o hidratación simple (dextrosa por vía intravenosa). Un metaanálisis anterior en el que se incluyeron estudios bien diseñados, por intención de tratar, controlados y aleatorizados con pacientes adultos ingresados en la UCI mostró que la NP precoz y la NE precoz (ambas iniciadas en las primeras 24 h de ingreso en la unidad) son equivalentes en cuanto a mortalidad, pero la NP se asoció a una menor mortalidad cuando se comparó con la NE tardía (iniciada > 24 h después del ingreso).[A1] No obstante, en estos estudios y en otros llevados a cabo con anterioridad, la NP se asoció a una mayor incidencia de infecciones en comparación con la NE. Los ensayos clínicos aleatorizados sugieren que el subtipo de paciente y su capacidad para tolerar la NE pueden influir en los efectos clínicos de las diferentes estrategias para la fijación del momento de iniciación de la NP en individuos en estado crítico. Parece que estudios rigurosos realizados recientemente están favoreciendo un consenso en el sentido de que los pacientes en estado crítico no se ven más favorecidos por la NP precoz que por la NE precoz.[A2] Probablemente, la NP no se debería iniciar hasta transcurridos 3-4 días desde el ingreso en la UCI cuando el paciente no es capaz de tolerar una NE adecuada.[A3,A4] Recientemente se ha comprobado que instaurar la NP de forma precoz en pacientes en estado crítico con contraindicaciones relativas para la NE no supone ninguna ventaja con respecto a los cuidados estándar en cuanto a mortalidad a los 60 días, días de ventilación, o duración del ingreso en la UCI o en el hospital.[A5]

El criterio básico que se debe tener en cuenta antes de administrar NP a un paciente es si este es capaz o no de obtener un aporte adecuado de nutrientes a través de la vía enteral. Comparativamente, la NE es más barata que la NP, probablemente conserva mejor la estructura y el funcionamiento de la mucosa intestinal, es más segura en lo que se refiere a complicaciones mecánicas y metabólicas (v. más adelante), y está asociada a una menor frecuencia de infección nosocomial. Por ello, siempre que sea posible se debe utilizar la vía de alimentación enteral, con la consiguiente disminución del uso de la NP. En general, las indicaciones de la NP son las siguientes:

- Pacientes con síndrome del intestino corto u otros trastornos causantes de insuficiencia intestinal que impidan la ingesta o la absorción de nutrientes por vía enteral (p. ej., trastornos de la movilidad, obstrucción, íleo grave, enfermedad inflamatoria intestinal grave), especialmente cuando exista desnutrición previa
- Pacientes clínicamente estables en los que una alimentación enteral adecuada (p. ej., > 50% de las necesidades) no sea factible durante más de 7 a 10 días debido a cualquier enfermedad subyacente
- Pacientes con estrés catabólico grave que requieran ingreso en la UCI y en los que una alimentación enteral adecuada no sea factible durante más de 3 a 5 días

No hay ningún motivo para retrasar el inicio de la NP en pacientes hospitalizados que presenten desnutrición moderada o grave y que sean considerados probablemente incapaces de satisfacer sus necesidades por vía oral o enteral.

Entre las contraindicaciones de la NP generalmente aceptadas (aunque en su mayor parte no basadas en la evidencia) se encuentran las siguientes:

- Existencia de un tubo digestivo funcional y de acceso para la alimentación enteral
- Previsión de necesidad de NP durante menos de 6 días
- Incapacidad del paciente para tolerar la cantidad de líquido intravenoso extra necesario para la administración de la NP, o hiperglucemia o anomalías electrolíticas graves en el día planificado para iniciar la NP
- Septicemia no controlada o inestabilidad hemodinámica grave
- Riesgo excesivo a juicio de los clínicos de instalar una nueva vía intravenosa exclusivamente para la administración de la NP
- En casos concretos, rechazo por parte del paciente, si es competente, o de sus representantes legales autorizados a los procedimientos agresivos de alimentación, como puede ocurrir con pacientes en estado premórbido o terminales (es preciso discutir el tema a fondo con el paciente, sus familiares o sus representantes)

La NP se puede administrar en forma de soluciones venosas periféricas o centrales mediante catéteres percutáneos insertados en las venas subclavia o yugular interna (no tunelados en el entorno hospitalario) con destino a la vena cava superior, a través de catéteres venosos centrales subcutáneos tunelados (p. ej., catéteres de Hickman) o puertos venosos centrales (para NP crónica ambulatoria), o mediante catéteres centrales venosos insertados periféricamente (CCIP). Aunque no se dispone de muchos datos, es claramente preferible tratar a los pacientes que requieren NP venosa central a largo plazo y de forma ambulatoria con un catéter venoso central tunelado que con un CCIP, dada la mayor incidencia de complicaciones locales (p. ej., flebitis, rotura del catéter) y, probablemente, de infecciones que se asocian a estos últimos.

TABLA 217-5 COMPOSICIÓN DE DISOLUCIONES PARA NUTRICIÓN PARENTERAL TÍPICAS

COMPONENTE*	NP PERIFÉRICA	NP CENTRAL
Volumen (l/día)	2-3	1-1,5
Dextrosa (%)	5	10-25
Aminoácidos (%)†	2,5-3,5	3-8
Lípidos (%)‡	3,5-5	2,5-5
Sodio (mEq/l)	50-150	50-150
Potasio (mEq/l)	20-35	30-50
Fósforo (mmol/l)	5-10	10-30
Magnesio (mEq/l)	8-10	10-20
Calcio (mEq/l)	2,5-5	2,5-5
Oligoelementos§		
Vitaminas¶		

*En la nutrición parenteral (NP), los electrólitos se ajustan de tal manera que en las determinaciones seriadas su concentración en suero se mantenga dentro de la normalidad. Para corregir la alcalosis metabólica se aumenta el porcentaje de cloruros de sodio y potasio, mientras que en caso de acidosis metabólica se incrementa el porcentaje de sales en forma de acetato. Para mantener la glucosa dentro de los límites deseados se añade insulina a la solución de NP (en casos de hiperglucemia, en las unidades de cuidados intensivos la insulina se suele administrar en una infusión independiente).
†Proporciona todos los aminoácidos esenciales y algunos que no lo son. Las dosis de aminoácidos se ajustan al alza o a la baja de acuerdo con el objetivo de grado de azoemia o hiperbilirrubinemia en pacientes con insuficiencia renal y hepática, respectivamente.
‡En EE. UU., Europa y otros países, los lípidos se administran en forma de emulsiones lipídicas a base de aceite de soja o de mezclas de aceites de oliva y soja. También hay disponibles para su uso en NP aceites de pescado y de oliva y triglicéridos de cadena mediana, así como combinaciones de ellos. Los lípidos se suelen mezclar con la dextrosa y los aminoácidos en la misma bolsa para NP (bolsa «todo en uno»).
§Los oligoelementos que se añaden diariamente a la NP periférica y central son mezclas de cromo, cobre, manganeso, selenio y cinc (que también se pueden añadir de forma individual).
¶Las vitaminas que se añaden diariamente a la NP periférica y central son mezclas de vitaminas A, B_1 (tiamina), B_2 (riboflavina), B_3 (niacinamida), B_6 (piridoxina), B_{12}, C, D y E, así como biotina, folato y ácido pantoténico. La vitamina K se añade de forma individualizada (p. ej., en pacientes con cirrosis). Cada una de estas vitaminas también se puede añadir individualmente.

En la tabla 217-5 se muestra una comparación del contenido habitual de macronutrientes y micronutrientes de líquidos utilizados para la NP venosa periférica y central. Las soluciones típicas para la NP venosa periférica presentan concentraciones bajas de dextrosa (5%; aporta 3,4 kcal/g) y aminoácidos (< 3,5%; aportan 4 kcal/g), con objeto de reducir al mínimo el riesgo de flebitis, y la mayor parte de la energía que proporcionan proviene de las grasas en emulsión (50-60% de las calorías totales). Como las restricciones de líquidos o las disfunciones orgánicas suelen impedir la utilización de grandes volúmenes de líquido para administrar la NP, la administración a través de venas periféricas no suele estar indicada en pacientes ingresados en la UCI ni en los que presentan sobrecarga de líquidos o insuficiencia renal, hepática o cardíaca. Estas soluciones son útiles sobre todo en pacientes estables que pueden tolerar las grandes cantidades de líquido necesarias para proporcionar una cantidad suficiente de aminoácidos y energía (generalmente, entre 2,5 y 3 l/día) sin que sea preciso administrar cantidades excesivas de lípidos.

Las emulsiones de lípidos para administración intravenosa (que en EE. UU. se suelen añadir a la NP en forma de disolución de aceite de soja al 20%) proporcionan los ácidos grasos esenciales linoleico y α-linolénico y energía (10 kcal/g); suelen administrase mediante infusión de 24 h de duración en la bolsa de administración de la NP. La velocidad máxima recomendable de infusión de la emulsión lipídica es de aproximadamente 1 g/kg/día. La mayoría de los pacientes asimilan bien los triglicéridos plasmáticos procedentes de la emulsión lipídica. En algunos estudios se ha asociado la administración de dosis mayores de emulsión a base de aceite de soja a efectos proinflamatorios y prooxidativos, y posiblemente a inmunodepresión, tal vez debido a la alta cantidad de ácidos grasos omega 6 producidos a partir del ácido linoleico. Esto ha conducido a que en Europa y otros países fuera de EE. UU. se hayan autorizado y se hallen clínicamente disponibles formulaciones intravenosas a base de aceite de pescado, aceite de oliva/aceite de soja, triglicéridos de cadena media/aceite de soja y combinaciones de las mismas. Recientemente se ha autorizado en EE. UU. una emulsión lipídica para administración intravenosa compuesta de un 80% de aceite de oliva y un 20% de aceite de soja. Es importante medir la concentración sanguínea basal de triglicéridos y después monitorizarla aproximadamente cada semana, y como sea conveniente para comprobar la correcta asimilación de las grasas intravenosas. La concentración de triglicéridos se debe mantener por debajo de 400 mg/dl para reducir el riesgo de pancreatitis y la disminución de la capacidad de difusión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.

Cuando la NP se administra a través de una vena central, pueden incrementarse las concentraciones de dextrosa (3,4 kcal/g) y aminoácidos (4 kcal/g), y las soluciones empleadas pueden ser hipertónicas; esto evita tener que administrar grandes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cantidades de emulsiones de lípidos para conseguir el aporte calórico necesario (v. tabla 217-5). Al administrar la NP a través de una vía venosa central, las necesidades de potasio, magnesio y fósforo son mayores que cuando se utiliza una vena periférica; esto se debe a la cantidad adicional de dextrosa que proporcionan las modificaciones electrolíticas intracelulares mediadas por la insulina, a su utilización en vías anabólicas, al metabolismo de la glucosa y a la producción de trifosfato de adenosina. La posibilidad de utilizar concentraciones más altas de dextrosa y aminoácidos permite que la mayoría de los pacientes alcancen sus objetivos de aporte de calorías y aminoácidos con tan solo 1-1,5 l/día de NP. Al iniciarse la NP venosa central, entre el 60 y el 70% de las calorías no procedentes de aminoácidos son aportadas por la dextrosa, y entre el 30 y el 40% por la emulsión lipídica. Estos porcentajes se van ajustando de acuerdo con la determinación de las concentraciones sanguíneas de glucosa y de triglicéridos, respectivamente. Para mantener la concentración sanguínea de glucosa dentro del rango deseado se puede reducir la cantidad administrada a través de la vía venosa central o añadir insulina a la bolsa de NP. Cuando los pacientes ingresados en la UCI y alimentados mediante NP venosa central desarrollan hiperglucemia, se debe administrar insulina a través de otra vía intravenosa diferente.[6]

No se han definido con rigor las necesidades específicas de oligoelementos y vitaminas de los distintos subgrupos de pacientes alimentados por vía intravenosa, por lo que la estrategia consiste en administrar las cantidades recomendadas en algunas publicaciones de tal manera que las concentraciones sanguíneas de la mayoría de los pacientes tratados con preparados intravenosos estandarizados se mantengan dentro de los límites recomendados (v. tabla 217-5). En diversos estudios se ha observado que los pacientes ingresados en la UCI presentan concentraciones bajas de cinc, selenio, y vitaminas C, E y D, incluso aunque se les administre NP (o NE) especial. La depleción de estos nutrientes esenciales puede a su vez alterar la capacidad antioxidante, la inmunidad, la cicatrización de heridas y otras funciones corporales importantes. Por ejemplo, se sabe que el cinc es importante para el buen funcionamiento del sistema inmunitario, la cicatrización de heridas, la síntesis de proteínas y la regeneración de la mucosa gastrointestinal. Probablemente el aporte de cinc (y de otros micronutrientes, como el cobre) se debería incrementar en la NP de pacientes con quemaduras, grandes heridas, pérdidas importantes de líquidos a través del tubo digestivo y otros trastornos si las concentraciones en suero son bajas. No obstante, esta recomendación práctica no está basada en la evidencia, ya que en ensayos clínicos aleatorizados realizados recientemente con gran rigor no se han confirmado los resultados beneficiosos observados anteriormente en estudios menos extensos al administrar grandes dosis de selenio a pacientes ingresados en la UCI, y los estudios acerca de la utilización de suplementos de cinc en las UCI no han sido concluyentes. Hay datos recientes que indican que la depleción de tiamina no es infrecuente en individuos sometidos a tratamientos diuréticos de forma crónica o en los que padecen malabsorción grave.

Complicaciones de la nutrición parenteral

La complicación más frecuente de la NP administrada a través de una vena periférica es la flebitis local originada por el catéter. Las alteraciones electrolíticas en sangre se pueden solucionar ajustando la concentración en la solución de NP periférica. La hipertrigliceridemia suele responder bien a la disminución de la dosis total de lípidos. La NP administrada a través de una vena central está asociada a muchas más complicaciones mecánicas, metabólicas e infecciosas que la administrada de forma periférica. Las complicaciones mecánicas son todas las que acarrea la inserción de un catéter venoso central (p. ej., neumotórax, hemotórax, mal posicionamiento del catéter y trombosis). Entre las complicaciones infecciosas se encuentran las septicemias relacionadas con el catéter y otras infecciones bacterianas y fúngicas no relacionadas con el mismo, que en algunos casos pueden deberse a la translocación de bacterias endógenas desde la luz intestinal. Parece que el riesgo de contraer estas infecciones aumenta cuando se usan accesos venosos centrales distintos de las venas subclavias (p. ej., venas yugular o femoral) y catéteres de uso múltiple con puertos no exclusivos para la NP, a través de los cuales se realizan otras operaciones, como extracciones de sangre o administración de medicamentos. El descontrol de la concentración sanguínea de glucosa (> 140-180 mg/dl) no es infrecuente en pacientes tratados con NP venosa central y está relacionado con un mayor riesgo de infección nosocomial. Entre los factores de riesgo de hiperglucemia se encuentran una glucemia mal controlada al iniciarse la administración de NP; la utilización de altas concentraciones de dextrosa (> 10%) en los primeros días o un incremento demasiado rápido del aporte de glucosa; una administración insuficiente de insulina exógena; una monitorización inadecuada de las respuestas de la glucemia a la administración de la NP central, y la administración de corticoesteroides o agentes vasoconstrictores como adrenalina, que estimulan la gluconeogenia y provocan resistencia a la insulina.

También hay datos recientes que indican que un aporte inadecuado o inexistente del aminoácido glutamina puede aumentar el riesgo de infección en pacientes que requieren NP. Parece que en determinadas situaciones, como los estados catabólicos, este aminoácido se convierte en esencial y actúa como combustible para las células inmunitarias y de la mucosa intestinal, además de ejercer también otras acciones potencialmente beneficiosas. Existen muchos estudios llevados a cabo con animales de experimentación y algunos con humanos en los que se demuestra que la adición de glutamina en la NE y la NP estimula la inmunidad, reduce el número de infecciones hospitalarias y preserva la función barrera del intestino. Varios grupos de expertos recomiendan en la actualidad la adición rutinaria de glutamina a la NP de los pacientes ingresados en UCI, pero esto sigue siendo cuestión de controversia debido a que en algunos estudios no se ha observado beneficio alguno (incluso se ha sugerido que puede ser perjudicial) en algunos subgrupos de pacientes, y no se ha detectado tampoco ninguna disminución de la mortalidad hospitalaria.[A6]

Los estudios sobre la eficiencia en el uso de nutrientes y las complicaciones en pacientes intensamente catabólicos sugieren que se debe administrar menor cantidad de energía y aminoácidos/proteínas que la que se solía administrar en el pasado, especialmente si el paciente no está estable o está ingresado en una UCI. A través de una vía central es sencillo administrar una NP de alto contenido en calorías, hidratos de carbono, aminoácidos y grasas (hiperalimentación), pero, si un médico decide hacerlo, ha de tener en cuenta que esto puede acarrear graves complicaciones metabólicas, como sobreproducción de dióxido de carbono, azoemia, hiperglucemia, alteraciones electrolíticas, y esteatosis y lesiones hepáticas (tabla 217-6). Las dosis de dextrosa y de lípidos deben ser ajustadas durante varios días después del inicio de la NP; es preciso monitorizar cuidadosamente las concentraciones sanguíneas de glucosa, electrólitos y triglicéridos, los resultados de las pruebas funcionales de los distintos órganos, los aportes y las pérdidas, y el curso clínico del paciente.

Cuando la NP se administra a través de una vía central, el síndrome de realimentación[7] es relativamente frecuente en pacientes en riesgo, entre los que se encuentran los que presentan desnutrición previa o depleción de electrólitos, los alcohólicos y los que han sido sometidos previamente a largos períodos de hidratación intravenosa (p. ej., con dextrosa al 5%) sin apoyo nutricional, todas ellas circunstancias frecuentes en pacientes hospitalizados. El síndrome de realimentación se desencadena tras la administración de una cantidad excesiva de dextrosa por vía intravenosa (> 150-250 g, que es lo que contiene 1 l de NP con un 15-25% de dextrosa). Esto estimula intensamente la liberación de insulina, lo que da lugar a una rápida disminución de la concentración sanguínea de potasio, de magnesio y especialmente de fosfato, debido al desplazamiento de estos iones hacia el medio intracelular y a su utilización en las vías metabólicas de los hidratos de carbono. La administración de altas dosis de hidratos de carbono consume también tiamina, que es un cofactor necesario para el metabolismo de los hidratos de carbono; se pueden producir, por tanto, síntomas de déficit de tiamina (v. tabla 217-2), especialmente en pacientes cuyos niveles basales de este compuesto eran ya bajos. La hiperinsulinemia también tiende a producir retención renal de sodio y líquidos. La acción conjunta de la retención de sodio y líquidos, el descenso de la concentración sanguínea de electrólitos (que puede originar arritmias) y la intensa actividad metabólica debida a una provisión excesiva de calorías puede conducir a insuficiencia cardíaca, sobre todo en pacientes con cardiopatía previa, así como en los que tienen atrofia del músculo cardíaco debido a desnutrición proteico-calórica prolongada. Para prevenir el síndrome de realimentación es precisa una cuidadosa vigilancia para detectar a los pacientes que presentan riesgo; la iniciación de la NP utilizando concentraciones bajas de dextrosa, y la provisión empírica de dosis más altas de potasio, magnesio y fósforo, de acuerdo con los resultados de los análisis de sangre y el estado de funcionamiento renal, así como de suplementos de tiamina (100 mg/día durante 3-5 días).

En pacientes en los que esté indicada la NP ambulatoria, los médicos de cabecera deben trabajar coordinadamente con profesionales de los servicios sociales para poner al paciente en contacto con compañías de atención domiciliaria y profesionales expertos en apoyo nutricional capaces de valorar el estado del acceso venoso, la

TABLA 217-6 ALGUNAS COMPLICACIONES METABÓLICAS FRECUENTES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

PROBLEMA EN LA FÓRMULA DE NP	CONSECUENCIA CLÍNICA O METABÓLICA
Exceso de calorías, HC, grasas	Resultados anómalos de las pruebas de función hepática, esteatosis hepática
Exceso de HC	Hipercapnia
Exceso de líquidos, calorías, HC, grasas	Insuficiencia respiratoria
Exceso de aminoácidos	Azoemia
Exceso de sodio y líquidos	Retención de sodio y líquidos
Exceso de HC; insulina inadecuada	Disfunción de células inmunitarias debida a hiperglucemia, infecciones
Electrólitos excesivos o inadecuados	Concentración anómala de electrólitos en sangre
Exceso de líquidos, calorías, sodio, HC; electrólitos inadecuados	Insuficiencia cardíaca, arritmias
Exceso de HC; electrólitos, tiamina inadecuados	Síndrome de realimentación

HC = hidratos de carbono; NP = nutrición parenteral.

booksmedicos.org

situación metabólica y la administración de la NP, así como para realizar las tareas de seguimiento y monitorización que sean precisas. Es importante no dar de alta precipitadamente a pacientes en los que se acaba de instaurar la NP; conseguir un acceso venoso adecuado y monitorizar los electrólitos y la hidratación durante 2-3 días tras el inicio de la NP son aspectos importantes del tratamiento en la mayoría de los casos, y resultan imprescindibles en pacientes con desnutrición grave o con riesgo de síndrome de realimentación.

Bibliografía de grado A

A1. Simpson F, Doig GS. Parenteral versus enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med.* 2005;31:12-23.
A2. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2014;371:1673-1684.
A3. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2013;381:385-393.
A4. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365:506-517.
A5. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:2130-2138.
A6. Tao KM, Li XQ, Yang LQ, et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD010050.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

218

VITAMINAS, OLIGOELEMENTOS Y OTROS MICRONUTRIENTES

JOEL B. MASON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LOS MICRONUTRIENTES EN LA CIENCIA DE LA NUTRICIÓN

Necesidades dietéticas

Los micronutrientes son un conjunto diverso de componentes de la dieta necesarios para mantener un buen estado de salud. Sus funciones fisiológicas son tan variadas como su composición. Algunos son utilizados por las enzimas, bien en forma de coenzimas o como grupos prostéticos, mientras que otros actúan como sustratos bioquímicos u hormonas; en algunos casos sus funciones no están aún bien definidas. En circunstancias normales, la ingesta dietética diaria media de cada micronutriente necesaria para mantener las funciones fisiológicas se mide en miligramos o en cantidades aún menores, lo que permite distinguir a los micronutrientes de los macronutrientes formados por los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas, y también de los macrominerales como el calcio, el magnesio y el fósforo.

TABLA 218-1 FACTORES QUE DETERMINAN LOS REQUISITOS DIETÉTICOS DE UN MICRONUTRIENTE

FACTORES FISIOLÓGICOS
Biodisponibilidad: proporción de un micronutriente que se ingiere y es susceptible de ser asimilada y utilizada con fines fisiológicos
Cantidad requerida para satisfacer las funciones fisiológicas
Posibilidad de reutilización del micronutriente por parte del organismo
Distribución del nutriente en el organismo: compartimentos de almacenamiento
Sexo
Etapa del ciclo vital: desarrollo intrauterino, infancia, etapa adulta, senectud, embarazo, lactancia
FACTORES FISIOPATOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS
Errores congénitos del metabolismo: afectan de forma variable a la asimilación, utilización o excreción de los micronutrientes
Estados patológicos adquiridos que alteran las cantidades requeridas para mantener la homeostasis (p. ej., malabsorción, maldigestión, estados que aumentan la utilización)
Hábitos de vida: tabaquismo o consumo de alcohol
Fármacos: pueden alterar la biodisponibilidad o la utilización

Ingesta óptima

Para que se mantenga una homeostasis ordenada, la mayoría de los nutrientes de la dieta deben ingerirse en cantidades que no sean ni demasiado pequeñas ni demasiado grandes, por lo que cuando la ingesta traspasa de forma habitual esta ventana fisiológica, pueden producirse trastornos. El tamaño de esta ventana fisiológica varía con cada nutriente y hay que tenerla en cuenta, sobre todo en esta época en que se está explorando la administración de grandes cantidades de determinados micronutrientes por sus posibles implicaciones terapéuticas. Las necesidades dietéticas de un micronutriente determinado dependen de muchos factores, de los cuales solo uno es la cantidad necesaria para el mantenimiento de las funciones en las que interviene (tabla 218-1). El Food and Nutrition Board estadounidense del Institute of Medicine actualiza periódicamente las directrices dietéticas que definen la cantidad de cada micronutriente «adecuada para cubrir las necesidades nutritivas conocidas de la práctica totalidad de las personas sanas». Estos *aportes dietéticos recomendados* (ADR) se revisaron por última vez entre 1998 y 2001 y los valores para los adultos se recogen en las tablas 218-2 y 218-3. También se establecieron por primera vez los *límites superiores tolerables* (LST) que son las «cantidades diarias máximas de ingesta oral que es probable que no produzcan riesgos sanitarios adversos». La *ingesta adecuada,* o cantidad necesaria para evitar un estado de deficiencia, no necesariamente es sinónima de *ingesta óptima.*

TIPOS Y FUNCIONES DE LOS MICRONUTRIENTES

Vitaminas

Como se muestra en la tabla 218-2, las vitaminas se han dividido en liposolubles (A, D, E y K) e hidrosolubles (todas las demás), una clasificación que conserva su significado fisiológico. Ninguna de las vitaminas liposolubles parece actuar como coenzima. La absorción intestinal de las vitaminas liposolubles tiene lugar sobre todo a través de una fase micelar, y los cuadros fisiopatológicos asociados a la malabsorción de las grasas suelen asociarse a deficiencias selectivas de estas vitaminas. La mayoría de las vitaminas hidrosolubles funcionan como coenzimas y su absorción no tiene lugar a través de la fase lipófila en el intestino.

Oligoelementos

Se han identificado quince oligoelementos esenciales para la salud: hierro, cobre, cromo, selenio, yodo, flúor, manganeso, molibdeno, cobalto, níquel, estaño, silicio, vanadio y arsénico (v. tabla 218-3), pero solo para los 10 primeros de ellos hay evidencia concluyente que indique que son nutrientes esenciales en el ser humano. Parece que el cobalto solo es esencial como componente de la vitamina B_{12}, pero nunca se ha descrito un cuadro de deficiencia aislada. Los síndromes de deficiencia de varios oligoelementos esenciales no se han conocido hasta fechas recientes debido a su presencia ubicua en los alimentos y a que sus necesidades son extraordinariamente pequeñas. Solo en circunstancias excepcionales, por ejemplo en una nutrición parenteral total de larga evolución que no los incluya, se han observado algunos casos de síndromes de deficiencia.

Las funciones bioquímicas de estos elementos están relacionadas con su participación en los grupos prostéticos o como cofactores de enzimas. La determinación de la naturaleza esencial de un oligoelemento es problemática, salvo en el caso del hierro. Las bajas concentraciones en los líquidos y tejidos orgánicos, la observación de que no existe una buena correlación entre sus concentraciones en la sangre y en los tejidos donde actúan y el hecho de que no sea posible desarrollar pruebas funcionales hasta que no se conozcan mejor sus funciones bioquímicas, hacen que no existan métodos analíticos exactos para valorar la idoneidad de la mayoría de ellos.

Otras sustancias de importancia nutricional

Existen pruebas que indican que el ser humano tiene también una necesidad absoluta de colina, un componente de la dieta precursor indispensable de la acetilcolina y de los fosfolípidos, e imprescindible para mantener un grado de metilación biológica normal. Hasta el momento, el efecto adverso más importante de su insuficiencia en la dieta ha sido la inflamación hepática. Sin embargo, parece que su deficiencia es extraordinariamente rara, aunque en el embarazo y sobre todo en la lactancia, es probable que aumenten sus necesidades. Las personas cuyas necesidades nutricionales se cubren durante mucho tiempo de forma exclusiva con nutrición parenteral total parecen más susceptibles a la deficiencia de colina. Ya se han establecido tanto su ADR (425 mg en la mujer y 550 mg en el hombre) como su LST (3,5 g).

La L-carnitina es un componente de la dieta que facilita el transporte de los ácidos grasos al interior de las mitocondrias, por lo que un déficit de la misma limita la magnitud del proceso de β-oxidación que se lleva a cabo en estos orgánulos.[1] Aunque no hay evidencia de una necesidad dietética en niños o adultos, los lactantes prematuros tienen reservas muy bajas de carnitina en el músculo esquelético. Por tanto, forman un grupo de riesgo de deficiencia cuando reciben nutrición parenteral sin suplementos de este compuesto. En varios ensayos clínicos se ha demostrado

El texto continúa en la página 1452.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

situación metabólica y la administración de la NP, así como para realizar las tareas de seguimiento y monitorización que sean precisas. Es importante no dar de alta precipitadamente a pacientes en los que se acaba de instaurar la NP; conseguir un acceso venoso adecuado y monitorizar los electrólitos y la hidratación durante 2-3 días tras el inicio de la NP son aspectos importantes del tratamiento en la mayoría de los casos, y resultan imprescindibles en pacientes con desnutrición grave o con riesgo de síndrome de realimentación.

Bibliografía de grado A

A1. Simpson F, Doig GS. Parenteral versus enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med.* 2005;31:12-23.
A2. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2014;371:1673-1684.
A3. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2013;381:385-393.
A4. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365:506-517.
A5. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:2130-2138.
A6. Tao KM, Li XQ, Yang LQ, et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD010050.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

218

VITAMINAS, OLIGOELEMENTOS Y OTROS MICRONUTRIENTES

JOEL B. MASON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LOS MICRONUTRIENTES EN LA CIENCIA DE LA NUTRICIÓN

Necesidades dietéticas

Los micronutrientes son un conjunto diverso de componentes de la dieta necesarios para mantener un buen estado de salud. Sus funciones fisiológicas son tan variadas como su composición. Algunos son utilizados por las enzimas, bien en forma de coenzimas o como grupos prostéticos, mientras que otros actúan como sustratos bioquímicos u hormonas; en algunos casos sus funciones no están aún bien definidas. En circunstancias normales, la ingesta dietética diaria media de cada micronutriente necesaria para mantener las funciones fisiológicas se mide en miligramos o en cantidades aún menores, lo que permite distinguir a los micronutrientes de los macronutrientes formados por los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas, y también de los macrominerales como el calcio, el magnesio y el fósforo.

TABLA 218-1 FACTORES QUE DETERMINAN LOS REQUISITOS DIETÉTICOS DE UN MICRONUTRIENTE

FACTORES FISIOLÓGICOS
Biodisponibilidad: proporción de un micronutriente que se ingiere y es susceptible de ser asimilada y utilizada con fines fisiológicos
Cantidad requerida para satisfacer las funciones fisiológicas
Posibilidad de reutilización del micronutriente por parte del organismo
Distribución del nutriente en el organismo: compartimentos de almacenamiento
Sexo
Etapa del ciclo vital: desarrollo intrauterino, infancia, etapa adulta, senectud, embarazo, lactancia
FACTORES FISIOPATOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS
Errores congénitos del metabolismo: afectan de forma variable a la asimilación, utilización o excreción de los micronutrientes
Estados patológicos adquiridos que alteran las cantidades requeridas para mantener la homeostasis (p. ej., malabsorción, maldigestión, estados que aumentan la utilización)
Hábitos de vida: tabaquismo o consumo de alcohol
Fármacos: pueden alterar la biodisponibilidad o la utilización

Ingesta óptima

Para que se mantenga una homeostasis ordenada, la mayoría de los nutrientes de la dieta deben ingerirse en cantidades que no sean ni demasiado pequeñas ni demasiado grandes, por lo que cuando la ingesta traspasa de forma habitual esta ventana fisiológica, pueden producirse trastornos. El tamaño de esta ventana fisiológica varía con cada nutriente y hay que tenerla en cuenta, sobre todo en esta época en que se está explorando la administración de grandes cantidades de determinados micronutrientes por sus posibles implicaciones terapéuticas. Las necesidades dietéticas de un micronutriente determinado dependen de muchos factores, de los cuales solo uno es la cantidad necesaria para el mantenimiento de las funciones en las que interviene (tabla 218-1). El Food and Nutrition Board estadounidense del Institute of Medicine actualiza periódicamente las directrices dietéticas que definen la cantidad de cada micronutriente «adecuada para cubrir las necesidades nutritivas conocidas de la práctica totalidad de las personas sanas». Estos *aportes dietéticos recomendados* (ADR) se revisaron por última vez entre 1998 y 2001 y los valores para los adultos se recogen en las tablas 218-2 y 218-3. También se establecieron por primera vez los *límites superiores tolerables* (LST) que son las «cantidades diarias máximas de ingesta oral que es probable que no produzcan riesgos sanitarios adversos». La *ingesta adecuada,* o cantidad necesaria para evitar un estado de deficiencia, no necesariamente es sinónima de *ingesta óptima.*

TIPOS Y FUNCIONES DE LOS MICRONUTRIENTES

Vitaminas

Como se muestra en la tabla 218-2, las vitaminas se han dividido en liposolubles (A, D, E y K) e hidrosolubles (todas las demás), una clasificación que conserva su significado fisiológico. Ninguna de las vitaminas liposolubles parece actuar como coenzima. La absorción intestinal de las vitaminas liposolubles tiene lugar sobre todo a través de una fase micelar, y los cuadros fisiopatológicos asociados a la malabsorción de las grasas suelen asociarse a deficiencias selectivas de estas vitaminas. La mayoría de las vitaminas hidrosolubles funcionan como coenzimas y su absorción no tiene lugar a través de la fase lipófila en el intestino.

Oligoelementos

Se han identificado quince oligoelementos esenciales para la salud: hierro, cobre, cromo, selenio, yodo, flúor, manganeso, molibdeno, cobalto, níquel, estaño, silicio, vanadio y arsénico (v. tabla 218-3), pero solo para los 10 primeros de ellos hay evidencia concluyente que indique que son nutrientes esenciales en el ser humano. Parece que el cobalto solo es esencial como componente de la vitamina B_{12}, pero nunca se ha descrito un cuadro de deficiencia aislada. Los síndromes de deficiencia de varios oligoelementos esenciales no se han conocido hasta fechas recientes debido a su presencia ubicua en los alimentos y a que sus necesidades son extraordinariamente pequeñas. Solo en circunstancias excepcionales, por ejemplo en una nutrición parenteral total de larga evolución que no los incluya, se han observado algunos casos de síndromes de deficiencia.

Las funciones bioquímicas de estos elementos están relacionadas con su participación en los grupos prostéticos o como cofactores de enzimas. La determinación de la naturaleza esencial de un oligoelemento es problemática, salvo en el caso del hierro. Las bajas concentraciones en los líquidos y tejidos orgánicos, la observación de que no existe una buena correlación entre sus concentraciones en la sangre y en los tejidos donde actúan y el hecho de que no sea posible desarrollar pruebas funcionales hasta que no se conozcan mejor sus funciones bioquímicas, hacen que no existan métodos analíticos exactos para valorar la idoneidad de la mayoría de ellos.

Otras sustancias de importancia nutricional

Existen pruebas que indican que el ser humano tiene también una necesidad absoluta de colina, un componente de la dieta precursor indispensable de la acetilcolina y de los fosfolípidos, e imprescindible para mantener un grado de metilación biológica normal. Hasta el momento, el efecto adverso más importante de su insuficiencia en la dieta ha sido la inflamación hepática. Sin embargo, parece que su deficiencia es extraordinariamente rara, aunque en el embarazo y sobre todo en la lactancia, es probable que aumenten sus necesidades. Las personas cuyas necesidades nutricionales se cubren durante mucho tiempo de forma exclusiva con nutrición parenteral total parecen más susceptibles a la deficiencia de colina. Ya se han establecido tanto su ADR (425 mg en la mujer y 550 mg en el hombre) como su LST (3,5 g).

La L-carnitina es un componente de la dieta que facilita el transporte de los ácidos grasos al interior de las mitocondrias, por lo que un déficit de la misma limita la magnitud del proceso de β-oxidación que se lleva a cabo en estos orgánulos.[1] Aunque no hay evidencia de una necesidad dietética en niños o adultos, los lactantes prematuros tienen reservas muy bajas de carnitina en el músculo esquelético. Por tanto, forman un grupo de riesgo de deficiencia cuando reciben nutrición parenteral sin suplementos de este compuesto. En varios ensayos clínicos se ha demostrado

El texto continúa en la página 1452.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 218-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
VITAMINAS LIPOSOLUBLES				
Vitamina A	Forma una familia dentro de los retinoides, en el que cada miembro tiene una actividad biológica cualitativamente similar a la del retinol. Los carotenoides están relacionados estructuralmente con los retinoides. Algunos carotenoides, y sobre todo el β-caroteno, se metabolizan a compuestos con actividad de vitamina A, por lo que se consideran como compuestos provitamínicos A. La vitamina A es un componente integral de la rodopsina y de las yodopsinas, proteínas sensibles a la luz de los conos y bastones de la retina. *Funciones adicionales:* es necesaria para la inducción y el mantenimiento de la diferenciación celular en algunos tejidos; actúa como una señal para la morfogénesis adecuada en el embrión en desarrollo y es necesaria para el mantenimiento de la inmunidad celular. 1 µg = 3,33 UI de vitamina A	Las primeras manifestaciones son hiperqueratosis folicular y ceguera nocturna. Más tarde aparecen xerosis conjuntival, degeneración de la córnea (queratomalacia) y desdiferenciación de los epitelios que proliferan con rapidez. Las *manchas de Bitot* (áreas focales en la conjuntiva o la córnea de aspecto espumoso) son una indicación de xerosis. Si la deficiencia no se corrige, se produce ceguera por destrucción de la córnea y disfunción de la retina. Otra consecuencia es el aumento de la susceptibilidad a las infecciones [M: 700 µg; H: 900 µg]	En el adulto > 150.000 µg pueden producir toxicidad *aguda*: hipertensión intracraneal mortal, exfoliación de la piel y necrosis hepatocelular. La toxicidad *crónica* puede ocurrir con una ingesta diaria habitual > 10.000 µg: las manifestaciones frecuentes son alopecia, ataxia, dolor óseo y muscular, dermatitis, queilitis, conjuntivitis, *pseudotumor cerebri*, necrosis hepatocelular, hiperlipidemia e hiperostosis. Las dosis únicas grandes de vitamina A (30.000 µg) o ingestas habituales > 4.500 µg/día al comienzo del embarazo pueden ser teratógenas. La ingesta crónica excesiva de β-caroteno puede producir coloración amarilla de la piel. Grandes dosis habituales de cantaxantina pueden inducir retinopatía [3.000 µg]	Las concentraciones de retinol en el plasma y las de vitamina A en la leche y las lágrimas indican con razonable seguridad que su estado es el adecuado. La mejor forma de valorar la toxicidad es mediante la elevación de las concentraciones de los ésteres de retinol en el plasma. La medición cuantitativa de la adaptación a la visión nocturna y la electrorretinografía son pruebas funcionales útiles
Vitamina D	Un grupo de compuestos de esterol derivados del colecalciferol (vitamina D_3). El colecalciferol se forma en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol (provitamina D_3) por exposición a la radiación ultravioleta B. Un esterol vegetal, el ergocalciferol (provitamina D_2) puede convertirse también en vitamina D_2 con actividad similar a la de la vitamina D. La vitamina sufre una hidroxilación secuencial en el hígado y el riñón en las posiciones 25 y 1 respectivamente, que dan lugar a la forma de mayor bioactividad de la vitamina, la 1,25-hidroxivitamina D. La vitamina D mantiene las concentraciones intracelulares y extracelulares de calcio y fósforo aumentando la absorción intestinal de los dos iones y, junto con la hormona paratiroidea, fomentando su movilización del mineral óseo. La vitamina D retrasa la proliferación y estimula la diferenciación de algunos epitelios. Las presuntas propiedades antidiabéticas, antiinflamatorias y preventivas del cáncer de la vitamina D siguen siendo motivo de controversia, y la investigación en este sentido continúa. 1 µg = 40 UI	La deficiencia produce una mineralización reducida del nuevo hueso formado llamada *raquitismo* en los niños y *osteomalacia* en los adultos. Las manifestaciones cardinales del raquitismo son la expansión de las placas de crecimiento epifisarias y la sustitución del hueso normal por matriz ósea no mineralizada; estas últimas son también características de la osteomalacia. Se producen deformidades óseas y fracturas patológicas. Las concentraciones séricas de calcio y fósforo pueden disminuir [15 µg; 19-70 años, 20 µg; > 70 años]	Cantidades excesivas producen una concentración anormalmente alta de calcio y fósforo en el suero. Pueden producirse calcificaciones metastásicas, daño renal y alteraciones mentales [100 µg para edad ≥ 9 años]	La concentración sérica del principal metabolito circulante, la 25-hidroxivitamina D, es el mejor indicador del estado sistémico, salvo en la nefropatía avanzada (estados 4 y 5) en la que la alteración de la 1-hidroxilación renal produce su disociación de las concentraciones de monohidroxivitamina y dihidroxivitamina. En estos casos es necesario medir la concentración sérica de la 1,25-dihidroxivitamina D
Vitamina E	Un grupo de al menos 8 sustancias naturales, algunas de las cuales son tocoferoles y otras tocotrienoles. Por el momento, la única forma dietética que parece tener actividad biológica en el ser humano es el α-tocoferol. La vitamina E funciona como antioxidante y eliminador de radicales libres en ambientes lipófilos, sobre todo en las membranas celulares. Actúa junto a otros antioxidantes como el selenio	La deficiencia dietética es rara en los países desarrollados. Suele verse en lactantes prematuros, personas con malabsorción de las grasas y personas con abetalipoproteinemia. Se manifiesta con fragilidad eritrocítica que puede conducir a una anemia hemolítica. La degeneración neuronal produce neuropatía periférica y destrucción de las columnas posteriores de la médula espinal. La enfermedad neurológica suele ser irreversible si la deficiencia no se corrige con suficiente rapidez. Puede contribuir a la anemia hemolítica y a la fibroplasia retrocristalina en los lactantes prematuros. Se ha descrito que inhibe la inmunidad celular [15 mg]	Se ha descrito una disminución de las concentraciones de los procoagulantes dependientes de la vitamina K y potenciación de los anticoagulantes orales, así como alteración de los leucocitos. Las dosis de 800 mg/día se han asociado a una incidencia ligeramente mayor de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos [1.000 mg]	Las más utilizadas son las concentraciones plasmáticas o séricas de α-tocoferol. Se obtiene mayor exactitud expresando este valor en miligramos por lípidos plasmáticos totales. La prueba de la hemólisis con peróxido de los eritrocitos no es totalmente específica pero constituye una medida funcional útil del potencial antioxidante de las membranas celulares

booksmedicos.org

TABLA 218-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES *(cont.)*

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Vitamina K	Una familia de sustancias naftoquinonas de actividad biológica similar. La filoquinona (vitamina K_1) es de origen vegetal; diversas menaquinonas (vitamina K_2) proceden de fuentes bacterianas y animales. La vitamina K actúa como cofactor esencial en la γ-carboxilación postranslacional de los residuos de ácido glutámico de muchas proteínas entre las que se encuentran varios procoagulantes y anticoagulantes circulantes y proteínas en varios tejidos	El síndrome de deficiencia es raro salvo en los recién nacidos alimentados con lactancia materna, en los que puede producir una «enfermedad hemorrágica del recién nacido», los adultos con malabsorción de grasas o que toman fármacos que interfieren en el metabolismo de la vitamina K (p. ej., cumarina, difenilhidantoína o antibióticos de amplio espectro) y las personas que toman grandes dosis de vitamina E y fármacos anticoagulantes. La manifestación habitual son las hemorragias excesivas [M: 90 µg; H: 120 µg]	La perfusión intravenosa rápida de vitamina K_1 se ha asociado a disnea, sofocos y colapso cardiovascular, probablemente relacionados con los productos dispersantes de la solución. El aporte suplementario puede interferir en la anticoagulación con cumarínicos. Las mujeres embarazadas que toman grandes cantidades de la provitamina menadiona pueden parir niños con anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia y querníctero [LST no establecido]	La medida que se usa para conocer el estado funcional de la vitamina K es el tiempo de protrombina; no es sensible ni específico de la deficiencia de esta vitamina. La determinación de la concentración plasmática de vitamina K en ayunas es un buen indicador del estado de sus reservas. La protrombina infracarboxilada plasmática también es un parámetro útil, pero solo para estados carenciales, y su disponibilidad es menor que la de la vitamina K
VITAMINAS HIDROSOLUBLES				
Tiamina (vitamina B_1)	Una sustancia hidrosoluble que contiene anillos sustituidos de pirimidina y tiazol y una cadena lateral hidroxietilo. La forma coenzima es el pirofosfato de tiamina (TPP). La tiamina actúa como coenzima en muchas reacciones de descarboxilación y transcetolación de los α-cetoácidos. Una disponibilidad inadecuada de tiamina conduce a alteraciones de las reacciones mencionadas, con una síntesis anormal de adenosina trifosfato en el primer caso y un metabolismo anormal de los hidratos de carbono en el segundo. Puede intervenir también en la conducción neuronal a través de un mecanismo independiente de las acciones anteriores	El síndrome de deficiencia clásico (beriberi) se describió en poblaciones asiáticas que consumían una dieta rica en arroz descascarillado. La ingestión abundante de hidratos de carbono aumenta las necesidades de vitamina B_1. El alcoholismo, la diálisis renal crónica y las náuseas y los vómitos persistentes tras la cirugía bariátrica son desencadenantes frecuentes. La *deficiencia leve* suele producir irritabilidad, fatiga y cefaleas. Una *deficiencia más importante* se manifiesta con distintas combinaciones de neuropatía periférica, disfunción cardiovascular y disfunción cerebral. La afectación cardiovascular (beriberi húmedo) consiste en insuficiencia cardíaca congestiva y disminución de la resistencia vascular periférica. En la enfermedad cerebral se producen nistagmo, oftalmoplejía y ataxia (encefalopatía de Wernicke), así como alucinaciones, alteración de la memoria reciente y confabulación (psicosis de Korsakoff). El síndrome de deficiencia responde a la tiamina parenteral en 24 h pero si está evolucionado se hace parcial o totalmente irreversible [M: 1,1 mg; H: 1,2 mg]	El exceso de ingesta se excreta en su mayor parte por la orina, aunque se ha descrito que las dosis parenterales > 400 mg/día producen letargo, ataxia y disminución del tono del tubo digestivo [LST no establecido]	La forma más eficaz de medir el estado de la vitamina B_1 es el coeficiente de actividad transcetolasa en los eritrocitos, que mide la actividad enzimática antes y después de la adición de pirofosfato de tiamina exógeno: los eritrocitos de una persona con deficiencia expresan un aumento sustancial de la actividad enzimática cuando se añade el pirofosfato de tiamina. También se utiliza la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de tiamina
Riboflavina (vitamina B_2)	Sustancia que consiste en un anillo isoaloxacina sustituido, con una cadena lateral ribitol. La riboflavina actúa como coenzima en diversas reacciones bioquímicas. Las principales formas coenzimáticas son el mononucleótido de flavina y el dinucleótido de adenina y flavina. Las holoenzimas de riboflavina intervienen en las reacciones de oxidación-reducción de gran número de vías metabólicas	La deficiencia suele encontrarse combinada con deficiencias de otras vitaminas del grupo B. La deficiencia aislada de riboflavina produce hiperemia y edema de la mucosa nasofaríngea, queilosis, estomatitis angular, glositis, dermatitis seborreica y anemia normocítica y normocrómica [M: 1,1: H: 1,3]	No se ha descrito toxicidad en el ser humano [LST no establecido]	El método de valoración más usado es la determinación del coeficiente de actividad de la glutatión reductasa en los eritrocitos (la prueba no es válida en las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). Las mediciones de las concentraciones sanguínea y urinaria son métodos menos deseables

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 218-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES *(cont.)*

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Niacina (vitamina B_3)	Conocida como ácido nicotínico, y en forma de amida como nicotinamida. Las formas coenzimáticas activas están formadas por nicotinamida unidas al dinucleótido de adenina formando NAD o NADP. Más de 200 apoenzimas utilizan estas sustancias como aceptores de electrones o como donantes de hidrógeno, bien como coenzimas o como cosustratos. El aminoácido esencial triptófano se usa como precursor de la niacina; 60 mg de triptófano en la dieta producen alrededor de 1 mg de niacina. Por tanto, las necesidades dietéticas dependen en parte del contenido de triptófano en la dieta. A menudo, las necesidades se determinan sobre la base de la ingesta calórica (es decir, equivalentes de niacina/1.000 kcal). Las grandes dosis de ácido nicotínico (1,5-3 g/día) reducen eficazmente el colesterol asociado a la lipoproteína de baja densidad y elevan el asociado a la lipoproteína de alta densidad	El síndrome de deficiencia clásico es la *pelagra,* que suele encontrarse en poblaciones cuya principal fuente de energía es el maíz: sigue siendo endémica en China, África y la India. Las características típicas son diarrea, demencia (o síntomas asociados de ansiedad o insomnio) y dermatitis pigmentada en áreas expuestas al sol. Los signos iniciales son glositis, estomatitis, vaginitis, vértigo y disestesias ardientes. Se describe a veces en el síndrome carcinoide debido a la desviación del triptófano hacia otras vías sintéticas [M: 14 mg; H: 16 mg]	La toxicidad humana se conoce sobre todo por los estudios sobre sus efectos hipolipidémicos. Consisten en fenómenos vasomotores (sofocos), hiperglucemia, lesión del parénquima hepático e hiperuricemia [35 mg]	La valoración de su estado es problemática ya que las concentraciones sanguíneas de la vitamina no son fiables. La medición de la excreción urinaria de los metabolitos de la niacina, *N*-metilnicotinamida y 2-piridona, parece la forma más eficaz de valoración
Vitamina B_6	Conjunto de varios derivados de la piridina, entre ellos la piridoxina, el piridoxal y la piridoxamina, que son interconvertibles en el organismo. Las formas enzimáticas son el piridoxal-5-fosfato (PLP) y la piridoxamina-5-fosfato. Como coenzima, la vitamina B_6 interviene en muchas reacciones de transaminación (y, por tanto, en la gluconeogénesis), en la síntesis de niacina a partir del triptófano, en la síntesis de varios neurotransmisores y en la síntesis de ácido δ-aminolevulínico (y, por tanto, en la síntesis del hemo). También posee funciones no relacionadas con la actividad coenzimática; el piridoxal y el PLP se unen a la hemoglobina alterando su afinidad por el oxígeno; el PLP también se une a los receptores de esteroides inhibiendo su afinidad por el ADN, con la consiguiente modulación de la actividad de los esteroides	La deficiencia suele combinarse con otras deficiencias de vitaminas hidrosolubles. En la depleción moderada o grave se observa estomatitis, queilosis angular, glositis, irritabilidad, depresión y confusión; en la deficiencia grave se ha descrito anemia normocítica y normocrómica. Se han observado anomalías del electroencefalograma y, en los lactantes, convulsiones. Algunas anemias sideroblásticas responden a la administración de vitamina B_6. La isoniacida, la cicloserina, la penicilamina, el etanol y la teofilina pueden inhibir el metabolismo de la vitamina B_6 [19-50 años: 1,3 mg; > 50 años: 1,5 mg en la mujer y 1,7 mg en el hombre]	El consumo a largo plazo de dosis > 200 mg/día (en adultos) puede producir neuropatías periféricas y fotosensibilidad [100 mg]	Existen muchos métodos analíticos de valoración útiles. Los más utilizados son las concentraciones de PLP en el plasma o los eritrocitos. La excreción urinaria de ácido xanturénico tras una sobrecarga oral de triptófano y los índices de actividad de la alanina o la aspartato transaminasas en los eritrocitos son medidas funcionales de la actividad enzimática dependientes de la vitamina B_6
Folato	Un grupo de sustancias relacionadas con la pterina. En la naturaleza existen más de 35 formas de la vitamina. La forma totalmente oxidada, el ácido fólico, no se encuentra en la naturaleza pero es la forma farmacológica de la vitamina. Todas las funciones del folato están relacionadas con su capacidad para transferir grupos de un carbono. Es esencial en la síntesis nueva de nucleótidos y en el metabolismo de varios aminoácidos y es un componente indispensable para la regeneración del donante «universal» de metilos, la *S*-adenosilmetionina. La inhibición del metabolismo del folato en las bacterias y en las células cancerosas es la base de los antibióticos sulfamidas y de los fármacos quimioterapéuticos del tipo del metotrexato y del 5-fluorouracilo, respectivamente	Las mujeres en edad fértil son las que tienen mayores probabilidades de desarrollar deficiencias. *Síndrome de deficiencia clásico:* anemia megaloblástica y diarrea. Las células hematopoyéticas de la médula ósea aumentan de tamaño y tienen núcleos inmaduros, reflejo de una síntesis ineficaz de ADN. Las extensiones de sangre periférica muestran macroovalocitos y leucocitos polimorfonucleares con una media de más de 3,5 lóbulos nucleares. Las alteraciones megaloblásticas se encuentran también en otros epitelios que proliferan con rapidez (p. ej., mucosa oral con glositis y tubo digestivo con diarrea). La sulfasalacina y la difenitoína inhiben la absorción y predisponen a la deficiencia [400 µg de equivalentes de folato dietético (EFD); 1 µg de ácido fólico = 1 µg de EFD; 1 µg de folato en los alimentos = 0,6 µg de ácido fólico]	Las dosis > 1.000 µg/día pueden corregir parcialmente la anemia por deficiencia de vitamina B_{12}, por lo que pueden enmascarar (y quizá exacerbar) la neuropatía asociada. También se ha descrito que dosis mayores pueden reducir el umbral convulsivo en personas propensas a las convulsiones. Rara vez se ha descrito que la administración parenteral sea la causa de alergia, lo cual es, probablemente, el resultado de agentes de dispersión [1.000 µg]	El folato sérico mide el equilibrio de folato a corto plazo, mientras que el folato en los eritrocitos refleja mejor el estado de los tejidos. La homocisteína sérica se eleva en las primeras fases de la deficiencia, pero es inespecífica ya que también se eleva en deficiencias de las vitaminas B_{12} y B_6, en la insuficiencia renal y en los ancianos

booksmedicos.org

TABLA 218-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES *(cont.)*

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Vitamina C (ácido ascórbico y deshidroascórbico)	En solución acuosa, el ácido ascórbico se oxida fácilmente a ácido deshidroascórbico. Como este último puede reducirse *in vivo,* posee actividad de vitamina C. Por tanto, la vitamina C se mide como la suma de las concentraciones de los ácidos ascórbico y deshidroascórbico. La vitamina C funciona sobre todo como antioxidante biológico en ambientes acuosos. La biosíntesis del colágeno, carnitina, ácidos biliares y noradrenalina y el funcionamiento adecuado del sistema de oxigenasa de función mixta del hígado dependen de sus propiedades. La vitamina C de los alimentos aumenta la absorción intestinal del hierro no hemo	La deficiencia franca es infrecuente en los países desarrollados. El síndrome de deficiencia clásico es el *escorbuto:* depresión, astenia y anomalías generalizadas de los tejidos conjuntivos, con inflamación gingival, petequias, hemorragias perifoliculares, alteración de la cicatrización de las heridas, cabellos ensortijados, hiperqueratosis y hemorragias en las cavidades orgánicas. En los lactantes pueden producirse defectos de la osificación y del crecimiento óseo. El tabaco reduce las concentraciones plasmáticas y leucocítica de la vitamina C [M: 75 mg; H: 90 mg; incremento de 35 mg/día de las necesidades de los fumadores]	Las cantidades ≥ 500 mg/día (en el adulto) producen a veces náuseas y diarrea, > 1 g/día incrementa ligeramente el riesgo de litiasis biliar por oxalatos. La administración de suplementos puede interferir en las pruebas de laboratorio que dependen del potencial redox (p. ej., pruebas de hemorragias ocultas en heces, colesterol sérico y glucosa). La interrupción de la ingesta prolongada de suplementos de vitamina C en dosis elevadas debe hacerse de forma gradual porque parece que se produce una acomodación, lo que plantea la posibilidad de un «escorbuto de rebote» [2 g]	Las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico reflejan la ingesta dietética reciente, mientras que las concentraciones leucocítica reflejan con mayor exactitud los depósitos tisulares. Para una ingesta dietética determinada, las concentraciones plasmáticas de las mujeres son un 20% más altas que las de los hombres
Vitamina B_{12}	Un grupo de compuestos de cobalamina estrechamente relacionados formados por un anillo corrina (con un átomo de cobalto en el centro) conectado a un ribonucleótido por medio de un enlace aminopropanol. Los microorganismos son la fuente última de la vitamina B_{12} natural. Las dos formas de coenzima son la desoxiadenosilcobalamina y la metilcobalamina. Estas coenzimas son necesarias para la síntesis de succinil CoA, que es esencial para el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono, y para la síntesis de metionina. La síntesis de metionina es esencial para el metabolismo de los aminoácidos, para la síntesis de purina y pirimidina, para muchas reacciones de metilación y para la retención intracelular de los folatos	La ingesta dietética inadecuada es una causa rara de deficiencia salvo en los vegetarianos estrictos. La mayoría de las deficiencias se deben a la disminución de la absorción intestinal que puede deberse a anemia perniciosa, gastritis atrófica, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado o enfermedad ileal. La anemia megaloblástica y las alteraciones megaloblásticas de otros epitelios (v. «Folato») se deben a una depleción mantenida. Puede producirse desmielinización de los nervios periféricos, de las columnas laterales y posteriores de la médula espinal y de los nervios en el encéfalo. Las consecuencias son alteraciones mentales, depresión y psicosis. Las complicaciones hematológicas y neurológicas pueden aparecer de forma independiente. El suplemento de folato con dosis de 1.000 µg/día puede corregir en parte la anemia, pero enmascarando (o quizá exacerbando) las complicaciones neurológicas [2,4 µg]	Se han descrito algunas reacciones alérgicas a la vitamina B_{12} cristalina que probablemente se deban a impurezas y no a la vitamina [LST no establecido]	Las concentraciones séricas o plasmáticas suelen ser exactas. La mejor forma de confirmar deficiencias sutiles con complicaciones neurológicas como las descritas en la columna de «Deficiencia» es mediante la medición simultánea de la concentración plasmática de vitamina B_{12} y la sérica de ácido metilmalónico, que es un indicador sensible de la deficiencia celular
Biotina	Compuesto bicíclico formado por un anillo ureido unido a un anillo tetrahidrotiofeno sustituido. La síntesis endógena por la flora intestinal puede contribuir de manera importante al aporte de biotina. La mayor parte de la biotina de la dieta está unida a lisina, formando un compuesto llamado biotil lisina o biocitina. La lisina tiene que ser hidrolizada por una enzima intestinal llamada biotinidasa para que se produzca la absorción. La biotina actúa sobre todo como coenzima de varias carboxilasas; cada holoenzima cataliza una transferencia de dióxido de carbono dependiente del trifosfato de adenosina. Las carboxilasas son esenciales en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos	La deficiencia aislada es rara. En el ser humano, la deficiencia se ha producido por nutrición parenteral total prolongada carente de vitamina y por ingesta de grandes cantidades de clara de huevo cruda, que contiene avidina, una proteína que se une a la biotina con tal afinidad que anula su biodisponibilidad. Se pueden producir alteraciones de la conciencia, mialgias, hiperestesias y anorexia. Más tarde, dermatitis seborreica y alopecia. La deficiencia de biotina se acompaña muchas veces de acidosis láctica y aciduria orgánica [30 µg]	No se ha descrito toxicidad en el ser humano con dosis de incluso 60 mg/día en niños [LST no establecido]	Las concentraciones plasmáticas y urinarias de biotina disminuyen en el estado de deficiencia. En la deficiencia se observan también concentraciones urinarias elevadas de metilcitrato, 3-metilcrotonilglicina y 3-hidroxiisovalerato

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 218-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES *(cont.)*

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Ácido pantoténico	El ácido pantoténico se une a la β-alanina a través de un enlace amida. El ácido pantoténico es un componente esencial de la CoA y la fosfopanteteína, necesarias para la β-oxidación de los ácidos grasos, así como para la síntesis de colesterol, hormonas esteroideas, vitaminas A y D y otros derivados isoprenoides. La CoA interviene también en la síntesis de varios aminoácidos y del ácido δ-aminolevulínico, un precursor del anillo corrina de la vitamina B_{12}, del anillo de porfirina del hemo y de los citocromos. La CoA es necesaria también para la acetilación y la acilación de los ácidos grasos y de diversas proteínas	La deficiencia es rara; solo se ha descrito como consecuencia de una alimentación con dietas semisintéticas o por un antagonista de la vitamina. La deficiencia aislada experimental en el ser humano produce fatiga, dolor abdominal, vómitos, insomnio y parestesias de las extremidades [5 mg]	Con dosis de 10 g/día se describe diarrea [LST no establecido]	Las concentraciones de pantotenato en sangre y orina indican su estado; parece que las concentraciones séricas no son exactas

*Aportes dietéticos recomendados (ADR) establecidos para mujeres (M) y hombres (H) adultos por el Food and Nutrition Board estadounidense, 1999-2001. Cuando los datos disponibles son insuficientes para establecer un ADR, se recoge la ingesta adecuada (IA) establecida por ese mismo organismo.
†Límites superiores tolerables (LST) establecidos para los adultos por el Food and Nutrition Board estadounidense, 1999-2001.
CoA = coenzima A; NAD = dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADP = dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato; PTH = hormona paratiroidea; UVB = ultravioleta B.

TABLA 218-3 OLIGOELEMENTOS NUTRICIONALES Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Cinc	La absorción intestinal se produce a través de un proceso específico al que potencian el embarazo y los corticoides, y que disminuye con la coingestión de fitatos, fosfatos, hierro, cobre, plomo y calcio. Una disminución de la ingesta determina una mayor eficiencia de su absorción y una reducción de su excreción fecal, lo que supone un sistema de homeostasis. El cinc forma parte de más de 100 enzimas, entre las cuales se encuentran la ADN polimerasa, la ARN polimerasa y la sintetasa del ARN de transferencia	La deficiencia de cinc produce sus efectos más importantes en los tejidos que proliferan con rapidez. *Deficiencia leve:* retraso del crecimiento en los niños. *Deficiencia más grave:* interrupción del crecimiento, teratogenia, hipogonadismo y esterilidad, disgeusia, mala cicatrización de las heridas, diarrea, dermatitis en las extremidades y alrededor de los orificios, glositis, alopecia, enturbiamiento corneal, pérdida de la adaptación a la oscuridad y alteraciones conductuales. La pérdida excesiva de las secreciones gastrointestinales por una diarrea crónica o fístulas puede desencadenar la deficiencia. La *acrodermatitis enteropática* es una rara enfermedad hereditaria recesiva en la que la absorción intestinal del cinc está alterada [M: 8 mg; H: 11 mg]	La toxicidad aguda por cinc puede inducirse con una ingestión > 200 mg en un solo día (en el adulto). Se manifiesta con dolor epigástrico, náuseas, vómitos y diarrea. La inhalación de humos de cinc puede provocar hiperpnea, diaforesis y debilidad. El cobre y el cinc compiten por la absorción intestinal: la ingestión prolongada > 25 mg de cinc al día puede provocar una deficiencia de cobre. Se ha descrito que la ingestión prolongada > 150 mg de cinc al día produce erosiones gástricas, disminución de las concentraciones de colesterol-lipoproteína de alta densidad y alteración de la inmunidad celular [40 mg]	No existen indicadores exactos del estado del cinc utilizables en la clínica. Las concentraciones de cinc en el plasma, los eritrocitos y el pelo suelen dar lugar a confusiones. En concreto, se sabe que las enfermedades agudas reducen las concentraciones plasmáticas de cinc en parte porque desvían el cinc desde el plasma hasta el hígado. Las pruebas funcionales para determinar la adaptación a la oscuridad, la agudeza visual y la velocidad de cicatrización de las heridas son inespecíficas
Cobre	El cobre se absorbe a través de un mecanismo de transporte intestinal específico. Es transportado al hígado donde se une a la ceruloplasmina, que entra en la circulación general y lo lleva a los tejidos efectores. Se excreta sobre todo por la bilis a las heces. Los procesos de absorción y excreción varían según los aportes dietéticos de cobre, lo que supone una forma de controlar la homeostasis del metal. El cobre actúa como componente de muchas enzimas, entre ellas las aminooxidasas, las ferroxidasas, la citocromo *c* oxidasa, la dopamina β-hidroxilasa, la superóxido dismutasa y la tirosinasa	La deficiencia dietética es rara; se ha observado en lactantes prematuros y de bajo peso al nacer alimentados solo con leche de vaca y en personas tratadas durante mucho tiempo con nutrición parenteral (NP) sin cobre. También se ha descrito tras intervenciones quirúrgicas de derivación gástrica y en la administración crónica de suplementos de cinc. Las manifestaciones clínicas son despigmentación de la piel y el pelo, trastornos neurológicos, leucopenia, anemia microcítica hipocrómica y alteraciones esqueléticas. La anemia se debe a la utilización alterada del hierro por lo que con frecuencia se manifiesta como anemia sideroblástica. Las extensiones de sangre periférica y de médula ósea pueden ser parecidas a las de la mielodisplasia. Un síndrome de deficiencia se observa también en la enfermedad de Menkes, una rara entidad hereditaria asociada a una alteración de la utilización del cobre [900 μg]	La toxicidad aguda por cobre se ha descrito tras una ingesta oral excesiva y con la absorción de sales de cobre aplicadas a la piel quemada. Las manifestaciones más leves consisten en náuseas, vómitos, dolor epigástrico y diarrea; en los casos graves puede producirse coma y necrosis hepática. La toxicidad puede aparecer con dosis de tan solo 70 μg/kg/día. También se describe la toxicidad crónica. La enfermedad de Wilson es una rara entidad hereditaria asociada a concentraciones anormalmente bajas de ceruloplasmina, con la consiguiente acumulación de cobre en el hígado y el encéfalo que acaba conduciendo a la alteración de estos dos órganos [10 mg]	No existen métodos prácticos para detectar una deficiencia marginal. La deficiencia importante se detecta con facilidad por la disminución de las concentraciones séricas de cobre y ceruloplasmina y por la baja actividad de la superóxido dismutasa en los eritrocitos

booksmedicos.org

TABLA 218-3 OLIGOELEMENTOS NUTRICIONALES Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS *(cont.)*

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Cromo	El cromo de la dieta es tanto inorgánico como orgánico. Su función principal en el ser humano es potenciar la acción de la insulina. Esta función se efectúa mediante un complejo circulante denominado *factor de tolerancia a la glucosa,* que influye en el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas	En el ser humano, la deficiencia solo se describe en paciente tratados con NP a largo plazo y aporte insuficiente de cromo. Siempre se observa hiperglucemia o alteración de la tolerancia a la glucosa. También se han descrito elevación de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres y alteraciones del metabolismo del nitrógeno. Sigue discutiéndose si el aporte suplementario de cromo puede mejorar la tolerancia a la glucosa en personas con ligera intolerancia a la glucosa pero sanas por lo demás [M: 25 µg; H: 35 µg]	La toxicidad tras la ingestión oral es infrecuente y parece limitada a irritación gástrica. La exposición al cromo aerotransportado puede producir dermatitis de contacto, eccema, úlceras cutáneas y carcinoma broncógeno [LST no establecido]	La concentración plasmática o sérica del cromo es un indicador tosco de su estado; parece significativo cuando el valor está muy por encima o por debajo de los límites normales
Flúor	Más conocido por su forma iónica, el fluoruro. Se incorpora a la estructura cristalina del hueso, alterando sus características físicas	La ingesta < 0,1 mg/día en los lactantes y < 0,5 mg/día en los niños se asocia a una mayor incidencia de caries dental. La ingesta óptima en el adulto es de 1,5 a 4 mg/día [M: 3 mg; H: 4 mg]	La ingestión aguda de > 30 mg/kg de peso corporal es probable que provoque la muerte. Una ingesta excesiva prolongada (0,1 mg/kg/día) produce un aspecto moteado de los dientes (fluorosis dental), calcificación de los tendones y ligamentos y exostosis, y puede incrementar la fragilidad ósea [10 mg]	Se utiliza el cálculo de la ingesta o una valoración clínica ya que no existen buenas pruebas de laboratorio
Hierro	Aporta la capacidad de participar en reacciones redox a varias metaloproteínas como la hemoglobina, la mioglobina, las enzimas citocromos y muchas oxidasas y oxigenasas. La forma de almacenamiento principal es la ferritina y, en menor grado, la hemosiderina. La absorción intestinal es del 15-20% para el hierro «hemo» y del 1-8% para el contenido en los vegetales. El ácido ascórbico de los alimentos, las aves, el pescado o la carne de bovino y el estado de deficiencia de hierro potencian la absorción de esta última forma. El fitato y los taninos la reducen	Es la deficiencia de micronutriente más frecuente en el mundo. Las mujeres en edad fértil son el grupo de mayor riesgo debido a las pérdidas de sangre menstrual, los embarazos y la lactancia. El síndrome de deficiencia clásico es la anemia microcítica e hipocrómica. También se observan glositis y coiloniquia (uñas en «cuchara»). Un síntoma inicial, que aparece antes que la anemia, es la tendencia a fatigarse. En los niños, la deficiencia leve, insuficiente para producir anemia, se asocia a trastornos de la conducta y disminución del rendimiento escolar [M posmenopáusicas y H: 8 mg; M premenopáusicas: 18 mg]	La sobrecarga de hierro es típica cuando la ingesta dietética habitual es extremadamente rica, la absorción intestinal es excesiva, existe una administración parenteral repetida o se combinan estos factores. Los depósitos excesivos de hierro suelen acumularse en los tejidos reticuloendoteliales y producen pocas alteraciones (hemosiderosis). Si la sobrecarga continúa, el hierro acaba por acumularse en tejidos como el parénquima hepático, el páncreas, el corazón y las sinoviales, provocando una hemocromatosis (cap. 212). La hemocromatosis hereditaria se debe a la homocigosidad de un rasgo recesivo frecuente. En los homocigotos la absorción intestinal de hierro es excesiva [45 mg]	Un balance negativo de hierro determina inicialmente una depleción de los depósitos del metal en la médula ósea: una biopsia de médula ósea y la concentración de ferritina sérica son indicadores exactos y precoces de esta depleción. Cuando la gravedad de la deficiencia aumenta, el hierro sérico (HS) disminuye y la capacidad total de captación de hierro (CTCH) aumenta: una saturación de hierro (HS/CTCH) < 16% indica una deficiencia del metal que se manifiesta con microcitosis, hipocromía y anemia. La elevación de las concentraciones séricas de ferritina o una saturación de hierro > 60% indican una sobrecarga de hierro, aunque una inflamación sistémica eleva la ferritina sérica con independencia del estado del hierro
Manganeso	Es un componente de varias metaloenzimas. La mayoría del manganeso se encuentra en las mitocondrias donde es un componente de la manganeso superóxido dismutasa	La deficiencia de manganeso no se ha demostrado de forma concluyente en el ser humano. Se dice que causa hipocolesterolemia, adelgazamiento, alteraciones del pelo y las uñas, dermatitis y alteración de la síntesis de las proteínas dependientes de la vitamina K [M: 1,8 mg; H: 2,3 mg]	La toxicidad por ingestión oral es desconocida en el ser humano. La inhalación tóxica produce alucinaciones, otras alteraciones del estado mental y trastornos extrapiramidales del movimiento [11 mg]	Hasta que no se defina mejor el síndrome de deficiencia, es difícil desarrollar un método adecuado para valorar el estado
Molibdeno	Es un cofactor de varias enzimas, sobre todo de la xantina oxidasa y de la sulfito oxidasa	Se ha descrito un caso probable de deficiencia humana secundario a la administración parenteral de sulfito y que se manifestó por hiperoxipurinemia, hipouricemia y baja excreción de sulfato [45 µg]	La toxicidad no se ha descrito bien en el ser humano, aunque en grandes dosis puede interferir en el metabolismo del cobre [2 mg]	Las pruebas de laboratorio para valorarlo no serán significativas hasta que no se describa mejor el síndrome de deficiencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 218-3 OLIGOELEMENTOS NUTRICIONALES Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS *(cont.)*

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Selenio	La mayor parte del selenio de la dieta se encuentra en forma de un complejo de aminoácidos, cuya absorción es casi completa. La homeostasis tiene lugar sobre todo en el riñón, que regula la excreción urinaria según el estado del selenio. Este forma parte de varias enzimas, sobre todo de la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa. Esas enzimas protegen frente al daño oxidativo de radicales libres de varias estructuras celulares. La protección antioxidante del selenio actúa aparentemente junto a la de la vitamina E, ya que la deficiencia de uno de ellos potencia el daño inducido por la deficiencia del otro. El selenio también participa en la conversión enzimática de tiroxina a su metabolito más activo, la triyodotironina	La deficiencia es rara en Norteamérica pero se ha observado en personas tratadas durante mucho tiempo con NP sin selenio, en las que se manifiesta con mialgias y miocardiopatías. La ingesta de selenio es marginal en algunas regiones del mundo, en especial de algunas partes de China, zonas en las que es endémica la *enfermedad de Keshan,* que se caracteriza por una miocardiopatía. Puede prevenirse (pero no tratarse) con aportes suplementarios de selenio [55 µg]	La toxicidad se manifiesta con náuseas, diarrea, alteraciones del estado mental, neuropatía periférica y pérdida de pelo y uñas; estos síntomas se observaron en adultos que consumieron inadvertidamente 27-2.400 mg [400 µg]	Los métodos más utilizados para valorar el estado del selenio son la actividad de glutatión peroxidasa eritrocítica y las concentraciones del elemento en la sangre. Su exactitud como indicadores del estado del selenio es moderada
Yodo	Se absorbe fácilmente y se concentra en la tiroides integrándose en las hormonas tiroideas tiroxina y triyodotironina. Estas hormonas circulan unidas en gran parte a la globulina de unión con la tiroxina. Modulan el gasto energético en reposo y, en el ser humano en desarrollo, el crecimiento y el desarrollo	En ausencia de suplementos, las poblaciones que dependen sobre todo de alimentos procedentes de suelos con escaso contenido en yodo sufren deficiencias endémicas. La deficiencia materna de yodo conduce a una deficiencia fetal que produce abortos, recién nacidos muertos, hipotiroidismo, cretinismo y enanismo. El encéfalo continúa creciendo con rapidez durante el segundo año de vida, y la deficiencia de yodo puede inducir déficits cognitivos permanentes en este período. En el adulto se produce una hipertrofia compensadora del tiroides con bocio y grados diversos de hipotiroidismo [150 µg]	Las grandes dosis (> 2 mg/día en el adulto) pueden inducir hipotiroidismo a través del bloqueo de la síntesis de hormona tiroidea. Si existe deficiencia, el suplemento con > 100 mg/día puede inducir un hipertiroidismo [1,1 mg]	El estado del yodo en la población puede calcularse por la prevalencia del bocio. La excreción urinaria de yodo es un método analítico efectivo para la valoración. La concentración sanguínea de tirotropina es un método de valoración indirecto y, por tanto, no totalmente específico

*Aportes dietéticos recomendados (ADR) establecidos para mujeres (M) y hombres (H) adultos por el Food and Nutrition Board estadounidense, 1999-2001. Cuando los datos disponibles son insuficientes para establecer un ADR, se recoge la ingesta adecuada (IA) establecida por ese mismo organismo.
†Límites superiores tolerables (LST) establecidos para los adultos por el Food and Nutrition Board estadounidense, 1999-2001.

que el aporte parenteral de carnitina a estos niños aumenta la concentración sérica de carnitina, aunque en la mayoría de los estudios esto no ha servido para mejorar los desenlaces clínicos. De la misma manera, se ha propuesto que los individuos sometidos a hemodiálisis prolongada y los que precisan nutrición parenteral total también pueden padecer las consecuencias clínicas de la depleción de L-carnitina, aunque no se dispone de datos concluyentes en este sentido.

SITUACIONES EN QUE AUMENTAN LAS NECESIDADES DE LOS APORTES DIETÉTICOS

Muchos factores fisiológicos, fisiopatológicos y farmacológicos influyen en las necesidades dietéticas de micronutrientes (v. tabla 218-1), potenciando el riesgo de desarrollo de cuadros de deficiencia.

Factores fisiológicos

Las fases del ciclo vital ejercen a menudo un impacto importante en las necesidades de nutrientes. Las fases de crecimiento y desarrollo rápidos, como son el desarrollo intrauterino, la lactancia, la adolescencia y el embarazo, se asocian a incrementos de la utilización de determinados micronutrientes proporcionalmente al peso en kilogramos.

Embarazo

Las necesidades de la mayoría de los micronutrientes aumentan en el embarazo, pero los incrementos observados en las necesidades maternas de hierro y folato son proporcionalmente mucho mayores, lo que se debe a la rápida proliferación de los tejidos placentarios y fetales. Los períodos de lactancia también se asocian a incrementos notables de las necesidades; una mujer que lacta experimenta un aumento desproporcionado de sus necesidades de cinc y vitaminas A, E y C para cubrir las necesidades metabólicas relacionadas con la producción de leche, que se suman a las antes mencionadas durante el embarazo.

Además de su función general como soporte de la proliferación rápida de los tejidos placentarios y fetales, el folato tiene una función específica en la prevención de determinados defectos congénitos. Cuando se proporciona a las mujeres un aporte diario de ácido fólico en forma de suplemento o de alimentos reforzados se consigue una reducción del 20 al 85% de las complicaciones congénitas relacionadas con defectos del tubo neural (DTN; es decir, espina bífida y anencefalia). La dosis óptima aún no está bien definida pero es evidente que se consigue un grado importante de protección con 200-400 µg/día. Las mayores reducciones se consiguen con suplementos de folato en poblaciones con tasas de base elevadas de DTN congénitos. No obstante, el cierre del tubo neural naciente tiene lugar hacia el día 20 tras la concepción, por lo que, para ser eficaz, el folato suplementario debe aportarse antes de este momento.

Lactancia

La lactancia es un período muy vulnerable para determinadas deficiencias de micronutrientes. En EE. UU. los lactantes sanos reciben suplementos de vitamina K al nacimiento y de hierro y vitamina D a lo largo del primer año de vida, debido a su especial susceptibilidad a las deficiencias de estos nutrientes.

Mujeres en edad fértil

La capacidad para mantener un estado adecuado del hierro desde la menarquia hasta la menopausia se ve comprometida en la mujer debido a las pérdidas adicionales relacionadas con la menstruación, los embarazos y la lactancia. Por tanto, no resulta sorprendente que el subgrupo de población en el que casi sin excepción se encuentran los mayores porcentajes de deficiencia de hierro sea el de las mujeres en edad fértil.

Ancianos

Las recomendaciones dietéticas específicas para los ancianos se han incorporado de manera formal a los aportes dietéticos recomendados (ADR) porque el envejecimiento produce un impacto sobre las necesidades de determinados micronutrientes. Los niveles de vitamina B_{12} disminuyen de forma significativa con la edad, en gran parte debido a la elevada prevalencia de gastritis atrófica, con la consiguiente alteración de la absorción de la vitamina B_{12} unida a las proteínas.[2] Se estima que el riesgo de tener una deficiencia clínicamente significativa de vitamina B_{12} es del 10 al 20% en la población de edad avanzada. Por tanto, los ancianos deben consumir una parte de sus necesidades de esta vitamina en forma cristalina y no confiar solo en las formas naturales unidas a las proteínas que existen en los alimentos, ya que la gastritis atrófica no altera la absorción de la forma cristalina. Los ancianos también necesitan mayores cantidades de vitaminas B_6 y D que las personas más jóvenes, lo que se refleja asimismo en los ADR (v. tabla 218-2). Por ejemplo, ahora se recomienda una ADR de vitamina D para una persona mayor de 70 años de 20 µg/día (800 UI)

booksmedicos.org

frente a los 15 µg/día en las personas de 70 años o más jóvenes.[3,4] Parece que esta necesidad aumentada se debe a la disminución de la síntesis cutánea de vitamina D en la piel senil y a la menor exposición a la luz solar, circunstancia que es especialmente importante en los pacientes ancianos que viven durante mucho tiempo en centros institucionales. La necesidad de vitamina B_{12} cristalina y de una cantidad de vitamina D que es difícil cubrir sin recurrir a los suplementos, indica que el consumo universal de un comprimido diario con el suplemento de esos nutrientes podría ser beneficioso para la población de mayor edad. Más controvertido es el uso generalizado de un multivitamínico que contenga un amplio espectro de micronutrientes, en parte por las dudas que existen respecto a una ligera toxicidad. Por ejemplo, los ancianos con insuficiencia renal crónica son vulnerables a la toxicidad de la vitamina A, por lo que el uso de suplementos que contengan esta vitamina estaría contraindicado.

FACTORES FISIOPATOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS

Enfermedades del tubo digestivo

La malabsorción y la maldigestión predisponen a las deficiencias de múltiples micronutrientes. Tanto las vitaminas liposolubles como las hidrosolubles (salvo la B_{12}) se absorben principalmente en la porción proximal del intestino delgado. Por tanto, las enfermedades difusas de la mucosa que afectan a la porción proximal del aparato gastrointestinal pueden dar lugar a deficiencias. Incluso en ausencia de alteraciones de mucosa de esta parte del intestino, una enfermedad extensa del íleon, el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado y la colestasis crónica pueden interferir en el mantenimiento de concentraciones intraluminales adecuadas de ácidos biliares conjugados, con la consiguiente alteración de la absorción de las vitaminas liposolubles. La maldigestión suele ser consecuencia de una pancreatitis crónica, y si no se trata suele producir malabsorción y deficiencias de vitaminas liposolubles. En estos casos puede demostrarse a menudo una malabsorción de vitamina B_{12} debida a una digestión inadecuada de la proteína R, si bien es raro que se traduzca en una deficiencia clínica de la vitamina.

Errores congénitos del metabolismo

Se han descrito muchos errores congénitos del metabolismo de las vitaminas y de los minerales que alteran la capacidad de la persona para asimilar, utilizar o retener un micronutriente determinado (cap. 205). Estos defectos suelen ser parciales y a menudo pueden superarse en cierta medida administrando el nutriente en una cantidad superior en varios órdenes de magnitud a la requerida en circunstancias normales. Esos defectos deben sospecharse si existe un defecto conocido en la familia, si se produce un síndrome de deficiencia al nacimiento o durante la lactancia o si el síndrome de deficiencia persiste a pesar de una ingesta dietética adecuada y en ausencia de toda enfermedad que pudiera alterar la capacidad para asimilar el nutriente.

Medicaciones

La utilización prolongada de muchos fármacos puede tener un efecto adverso sobre el estado de un micronutriente. Las formas de interacción entre el fármaco y el nutriente son variables y algunas de ellas se recogen en la tabla 218-4. Ciertos fármacos ejercen sus efectos terapéuticos inhibiendo de manera específica las acciones de un micronutriente. Algunos ejemplos de ello son la cumarina, que inhibe las reacciones de γ-carboxilación mediadas por la vitamina K, y el metotrexato, que se une estrechamente a la dihidrofolato reductasa anulando el metabolismo del folato.

Toxinas

El humo del tabaco altera el metabolismo de varias vitaminas, entre ellas el folato y las vitaminas C y E. En estudios de gran tamaño se ha observado una disminución de las concentraciones plasmáticas de folato y ácido ascórbico en los fumadores crónicos. El tabaco se asocia también a concentraciones de folato disminuidas en la células de la mucosa oral y disminución de las concentraciones de ácido ascórbico en los leucocitos y de las de vitamina E en el líquido alveolar, hallazgos que demuestran que el tabaco puede afectar a muchos tejidos y que su efecto no se limita al desplazamiento de estos micronutrientes fuera del compartimiento plasmático.

TABLA 218-4 EFECTOS PRODUCIDOS POR LOS FÁRMACOS SOBRE EL ESTADO DE LOS MICRONUTRIENTES: EJEMPLOS

FÁRMACO	NUTRIENTE	MECANISMO DE LA INTERACCIÓN
Dextroanfetamina, fenfluramina, levodopa	Potencialmente todos los nutrientes	Inducen anorexia
Colestiramina	Vitamina D, folato	Absorbe nutrientes, disminuye la absorción
Omeprazol	Vitamina B_{12}	Produce un modesto sobrecrecimiento bacteriano, disminuye el ácido gástrico, altera la absorción
Sulfasalacina	Folato	Altera la absorción e inhibe las enzimas dependientes del folato
Isoniacida	Piridoxina	Altera la utilización de la vitamina B_6
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos	Hierro	Inducen pérdidas gastrointestinales de sangre
Penicilamina	Cinc	Aumenta la excreción renal

PROGRESOS EN LA CIENCIA DE LA NUTRICIÓN

Nuevas fronteras en los estados de deficiencia marginal de micronutrientes

¿Mejora la salud una ingesta óptima de los micronutrientes?

Por diversas razones ha sido difícil actualizar la definición de la deficiencia de un micronutriente y establecer la ingesta diaria recomendada que sea compatible con la evidencia más reciente. En algunos casos, se ha identificado una nueva función bioquímica o fisiológica de un nutriente, pero surge la duda de si la optimización de esa función se traduce en la optimización de la salud. Por ejemplo, el aporte de suplementos de vitamina E a los ancianos cuyo estado de repleción en esta vitamina es normal potencia la respuesta de los linfocitos T; sin embargo, no está claro que este efecto se traduzca en tener menores índices de infección. Otro problema difícil se refiere al uso de los micronutrientes en cantidades suprafisiológicas que superan todos los conceptos convencionales de lo que es necesario para la salud. Cuando se toman en esas cantidades, algunos micronutrientes ejercen efectos sobre las funciones fisiológicas aparentemente beneficiosos para la salud. Un ejemplo es la ingesta de cantidades de varios gramos de niacina para reducir el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Estos efectos fisiológicos no se observan con la ingesta de cantidades más habituales, por lo que se consideran en general como efectos farmacológicos del nutriente. Es decir, la determinación de la ingesta óptima del nutriente depende en gran medida del efecto fisiológico que se busca. Además, si solo un segmento de la población se beneficia de las cantidades suprafisiológicas de un nutriente, ¿deben establecerse las directrices dietéticas para el resto de la población de acuerdo con este efecto?

La determinación de la cantidad adecuada implica la existencia de un sistema para medir el estado del nutriente en el organismo del paciente. Cuando se busca una medición adecuada del estado de un nutriente, la diversidad de sus funciones dificulta decidir qué medida es la idónea. Por ejemplo, el humo del tabaco disminuye la concentración de vitamina E en el líquido alveolar pero no en el suero. Es decir, el concepto de deficiencias localizadas de nutrientes y las necesidades específicas de cada tejido añaden un grado adicional de complejidad a la determinación del estado del nutriente.

Redefinición de las necesidades nutricionales

Folato

El ácido fólico, una vitamina hidrosoluble, es un ejemplo de la complejidad que implica redefinir las deficiencias y necesidades de vitaminas. En el pasado, la base de las directrices sobre su ingesta necesaria estaba clara, ya que se basaba únicamente en la prevención de la anemia megaloblástica. La medición de las concentraciones séricas y eritrocíticas de folato fueron los métodos más usados para valorar su estado y el mantenimiento de esas concentraciones dentro de los límites aceptados era garantía de que el estado del folato era adecuado para evitar la anemia. Sin embargo, grados de deficiencia que no son suficientes para provocar una anemia pueden alterar la homeostasis bioquímica fisiológica y, en algunos casos, provocar una enfermedad clínica. Los estudios clínicos han demostrado que las probabilidades de que una mujer tenga un niño con un DTN son mucho menores en las que toman suplementos de ácido fólico en el momento de la concepción que en las que no los toman, aunque su estado con respecto a esta vitamina se encuentre dentro de los límites aceptados. Esta observación impulsó al Gobierno de EE. UU. a ordenar el refuerzo de la harina con ácido fólico a partir de 1998. Las recomendaciones actuales son que las mujeres en edad fértil consuman 400 µg/día de ácido fólico en forma de suplementos o alimentos reforzados, a pesar de que la curva dosis-respuesta de su efecto no está bien definida.

Una ingesta de folato inferior a la óptima se manifiesta también por un aumento de la homocisteína sérica, un aminoácido que se metaboliza normalmente a través de una vía que depende del folato. Antes de la orden federal de reforzar la harina, la mediana de la ingesta de folato en los adultos era solo la mitad de los ADR actuales, y en una minoría sustancial de estadounidenses las concentraciones séricas de homocisteína se asocian al desarrollo de enfermedad vascular oclusiva y deterioro cognitivo acelerado. Sin embargo, en estudios clínicos aleatorizados los suplementos dietéticos de folato, vitamina B_{12} y vitamina B_6 no han conseguido ningún efecto frente a la enfermedad cardiovascular a pesar de su capacidad para reducir las concentraciones de homocisteína.[A1] El suplemento tampoco proporciona beneficios claros para la función cognitiva, salvo quizá en los pacientes que tienen concentraciones basales de folato bajas.[A2]

Una gran cantidad de observaciones convincentes en hombres y animales demuestra que el consumo bajo habitual de folato incrementa sustancialmente el riesgo de cáncer colorrectal[5] y quizás de cáncer en otros órganos como la mama y el páncreas. Esta relación inversa se observa incluso cuando el estado del folato (o su ingesta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

dietética) entran dentro de los límites de los valores normativos aceptados convencionalmente. Estas observaciones han complicado aún más el establecimiento de un valor para la ingesta óptima de folato, ya que los datos epidemiológicos más recientes sugieren que unos 500 µg diarios son una cantidad óptima para la supresión del riesgo de cáncer de colon. Siembran aún más confusión en este asunto determinadas observaciones, sobre las que existe cierta controversia, según las cuales la administración de dosis excepcionalmente altas de ácido fólico a individuos con lesiones precancerosas o cancerosas no diagnosticadas puede promover paradójicamente la progresión de estas neoplasias,[6] lo que subraya los posibles efectos nocivos derivados del consumo de un nutriente en cantidades que excedan su ventana fisiológica.

En la actualización más reciente de los ADR de folato en EE. UU., se elevó el valor desde 200 hasta 400 µg/día, citando tanto la prevención de la anemia como la optimización de la homocisteína sérica como criterio, y se recomendaba que las mujeres que pudieran quedarse embarazadas tomaran 400 µg/día más en forma de suplementos o alimentos reforzados. En esta definición de 1998 no se incluían los problemas que rodean la prevención de la enfermedad cardiovascular, el cáncer y el deterioro cognitivo, ya que los datos existentes en aquel momento no eran concluyentes. No obstante, puede que estos nuevos conocimientos sean tomados en consideración en las futuras revisiones de los ADR. La posibilidad de su toxicidad, basada en un primer momento en su capacidad de enmascarar la deficiencia de vitamina B_{12}, se adaptó al establecer los LST en 1.000 µg/día de ácido fólico obtenido a partir de suplementos y alimentos reforzados, además de las cantidades obtenidas con las fuentes alimentarias naturales (v. tabla 218-2).

En la tabla 218-5 se recogen varios ejemplos de las funciones bioquímicas de las vitaminas identificadas recientemente. Cuando se determine el significado clínico de cada una de estas nuevas funciones y la cantidad de cada vitamina necesaria para optimizarlas, es probable que sea necesario redefinir los límites de los niveles adecuados para cada una de las vitaminas. No obstante, los intentos futuros para refinar los objetivos apropiados en la dieta para cada nutriente deberán tener en cuenta un aspecto importante que ya ha sido subrayado en párrafos anteriores: que el nivel de consumo de un micronutriente en particular que confiera beneficios para la salud en un segmento de la población no es necesariamente beneficioso, o incluso no es apropiado, para todos los segmentos de la sociedad.

Vitaminas y provitaminas antioxidantes y neutralizadoras de radicales libres

Las vitaminas A, C y E, así como muchos carotenoides, son eficaces antioxidantes. Además, las vitaminas C y E y algunos carotenoides pueden capturar radicales libres cuando estos nutrientes se ingieren en cantidades adecuadas. Se ha atribuido a la oxidación y al perjuicio que provocan los radicales libres un papel importante en el desarrollo de determinadas enfermedades degenerativas muy comunes, como la ateroesclerosis, el cáncer, las cataratas y la degeneración retiniana. En general, los ensayos clínicos encaminados a demostrar la eficacia de los suplementos antioxidantes no han puesto de manifiesto beneficio alguno, y en algunos casos han sido incluso perjudiciales,[7] aunque cada vez se dispone de más datos que indican que estos suplementos pueden ser beneficiosos para la salud de individuos en situaciones antioxidantes anómalas. En dos grandes ensayos clínicos intervencionistas sobre suplementos con β-carotenos llevados a cabo en la década de los noventa, se observó un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón entre los individuos a los que se administró carotenoide. En subsiguientes estudios farmacodinámicos se demostró que las grandes dosis que se habían administrado (20-30 mg/día) habían provocado una escisión asimétrica del carotenoide que había dado lugar a productos no naturales que habían interferido en las vías de señalización normales del epitelio pulmonar, mientras que administrando dosis suplementarias menores se produce una escisión simétrica que da lugar a dos moléculas de vitamina A, sin que tenga lugar transformación neoplásica alguna.

TABLA 218-5 NUEVAS FUNCIONES IDENTIFICADAS DE LAS VITAMINAS

VITAMINA O PROVITAMINA	FUNCIÓN CLÁSICA	NUEVA FUNCIÓN
β-caroteno	Provitamina A	Antioxidante, radicales libres
Niacina	Coenzima NAD/NADP	Reducción de la LDL, elevación de la HDL y el colesterol
Folato	Factor hematopoyético	Disminución de la homocistinemia
Vitamina A	Traslado del impulso visual aferente en la retina	Inducción y mantenimiento de la diferenciación epitelial, señalización en la embriogénesis
Vitamina D	Regulador del calcio	Retraso de la proliferación epitelial; fomento de la diferenciación
Vitamina B_6	Coenzima para la transaminación	Modulación de la actividad de los esteroides

HDL = lipoproteína de alta densidad; LDL = lipoproteína de baja densidad; NAD = dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADP = dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato.

Las LDL oxidadas *in vivo* tienen propiedades aterógenas. La prevención de la oxidación de las LDL retrasa el proceso de aterogenia, al menos en modelos animales. La administración a los seres humanos de suplementos de α-tocoferol, y tal vez también de otros micronutrientes antioxidantes, en cantidades que excedan varias veces el ADR es una manera eficaz de prevenir la oxidación de las LDL. No obstante, en ensayos clínicos intervencionistas sobre vitamina E y otros nutrientes antioxidantes llevados a cabo en seres humanos, la mayor parte de las veces no ha sido posible demostrar efectos beneficiosos en lo que respecta a la disminución de acontecimientos cardiovasculares adversos. Por el contrario, sí que se ha observado una disminución significativa de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares tras la administración de suplementos de vitamina E a pacientes sometidos a un estrés oxidativo excepcional, como los que tienen insuficiencia renal crónica y determinados subtipos de diabéticos, lo que sugiere que estos suplementos solamente aportan beneficio clínico a determinadas poblaciones de pacientes.

Los estudios epidemiológicos indican que la aparición de tumores en la cavidad oral, el pulmón, el esófago y el estómago (y tal vez el colon y el recto) se encuentra relacionada de forma inversa con la ingesta de vegetales y fruta en la dieta. Un análisis detallado de los datos dietéticos sugiere que el contenido de β-carotenos y vitamina E de estos alimentos tiene un fuerte valor predictivo a este respecto. Las dosis elevadas de vitamina A y de alguno de sus análogos sintéticos (p. ej., ácido 13-*cis*-retinoico) reducen de forma eficaz la recurrencia de tumores de cabeza y cuello, aunque su toxicidad hepática limita en algunas ocasiones estos tratamientos preventivos del cáncer. De la misma manera, se ha demostrado que la administración en grandes cantidades de estos productos, así como de β-caroteno o de vitamina E, promueve de forma significativa la regresión de la leucoplasia oral, una lesión premaligna. Se ha demostrado que la administración diaria de suplementos de β-caroteno, selenio y vitamina E equivalentes a de una a tres veces el ADR en EE. UU. reduce la incidencia de adenocarcinoma gástrico en una región de China en la que tanto esta enfermedad como las carencias vitamínicas son especialmente prevalentes. No obstante, y como se ha indicado anteriormente, los ensayos clínicos llevados a cabo en países occidentales desarrollados no han puesto de manifiesto disminución alguna de la incidencia de cáncer de pulmón entre fumadores a los que se administraron suplementos diarios de β-caroteno y vitamina E.

Las asociaciones epidemiológicas sugieren también la existencia de una relación inversa entre la incidencia de cataratas o degeneración macular y la ingesta de vitamina C, vitamina E y β-carotenos. Estos frecuentes trastornos degenerativos oculares se deben, al menos en parte, a la fotooxidación. Existen algunos datos obtenidos en estudios con animales de experimentación que sugieren que dichos trastornos puede ser retardados mediante la administración de suplementos suprafisiológicos de vitaminas C o E. Al estudiar esta hipótesis en un ensayo clínico multicéntrico estrictamente controlado, se comprobó que la administración de suplementos diarios de una asociación de vitamina C, vitamina E y β-caroteno (con o sin cinc) no presentaba efecto protector alguno sobre la formación de cataratas en comparación con el placebo. No obstante, la combinación con cinc sí que indujo una disminución de aproximadamente el 30% en la progresión de la degeneración macular temprana en estadios más avanzados y en la probabilidad de una pérdida parcial de la agudeza visual.

Son precisos nuevos estudios para definir con más claridad en qué circunstancias pueden ser utilizados los nutrientes antioxidantes para la prevención o el tratamiento de las enfermedades degenerativas crónicas.

Vitamina B_{12} y enfermedades neuropsiquiátricas

La concentración plasmática de vitamina B_{12} se considera un buen indicador del estado de las reservas de dicha vitamina. Hasta hace poco tiempo se pensaba que concentraciones superiores a 150 pg/ml permitían descartar el déficit de vitamina B_{12} como causa de síndromes neurológicos o psiquiátricos.[8] Sin embargo, recientemente se ha observado que entre el 7 y el 10% de los individuos con concentraciones plasmáticas de vitamina B_{12} comprendidas entre 150 y 400 pg/ml pueden desarrollar las complicaciones neuropsiquiátricas propias del déficit de vitamina B_{12} en ausencia de cualquier señal de anemia megaloblástica. Estos individuos presentan una concentración elevada de ácido metilmalónico en la sangre que retorna a los valores normales tras la administración de vitamina B_{12} por vía parenteral. La elevación de la concentración sérica de ácido metilmalónico es un indicador sensible y específico del déficit celular de vitamina B_{12}. Otra forma de abordar esta cuestión es inyectar varias dosis de vitamina B_{12} por vía parenteral a los individuos que presenten síndromes neuropsiquiátricos inexplicables y cuyas concentraciones de vitamina B_{12} se encuentren comprendidas entre 150 y 400 pg/ml. Es importante estar al tanto de este fenómeno, ya que ha quedado claro que la gastritis atrófica, un trastorno asintomático que afecta aproximadamente al 30% de la población de personas mayores, suele dar lugar a ligeras disminuciones de las reservas de vitamina B_{12}; de la misma manera, la utilización prolongada de fármacos inhibidores de la bomba de protones inhibe la absorción de la vitamina, aumentando así el riesgo de déficit clínicamente significativo.[9]

¿Es beneficiosa la administración rutinaria de suplementos de vitaminas y minerales?

Una pregunta que plantean con mucha frecuencia los pacientes es si la utilización regular de suplementos de vitaminas y minerales es segura y eficaz para la salud. Aunque no existe un consenso universal acerca de la respuesta «correcta» a esta

booksmedicos.org

cuestión, la mayor parte de los datos de que se dispone indican que estos suplementos aportan poco o ningún beneficio a la población adulta norteamericana en lo que respecta a la prevención de las enfermedades degenerativas crónicas más comunes, como las enfermedades vasculares, el cáncer y la demencia.[A3-A5] Aunque esta aparente falta de eficacia ha sido desmentida por dos ensayos clínicos llevados a cabo en países occidentales industrializados en los que se observó una ligera disminución de la incidencia de cáncer entre los hombres que consumían complejos multivitamínicos,[10] estos efectos beneficiosos no han podido ser confirmados por otros investigadores.

Aunque el consumo diario de las cantidades de sustancias suplementarias que suelen contener la mayoría de los preparados multivitamínicos no supone riesgo alguno, sí que se han detectado efectos adversos para la salud en varios ensayos clínicos llevados a cabo de forma muy rigurosa cuando se administraron durante períodos prolongados de tiempo cantidades de micronutrientes varias veces superiores al ADR (o al contenido de una dieta estándar convencional). Por ejemplo, en el estudio SELECT se detectó un aumento de la incidencia de cáncer de próstata tras la administración de 400 UI/día de vitamina E, y en los estudios ATBC y CARET la utilización de dosis de β-carotenos de entre 20 y 30 mg/día dio lugar a un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón en una población de grandes fumadores.

Esto no quiere decir que no se puedan obtener efectos beneficiosos al administrar micronutrientes suplementarios a determinados grupos de individuos, aunque se debe analizar cuidadosamente a qué segmentos de la población pueden favorecer estas prácticas y qué nutrientes concretos se deben administrar. No cabe duda de que sí que se verán favorecidos los individuos cuya dieta es crónicamente inadecuada, así como los afectados por enfermedades que tiendan a originar déficits de micronutrientes, como los sometidos a diálisis renal crónica o los que padezcan malabsorción intestinal mal controlada. Frecuentemente las personas de edad avanzada no son capaces de satisfacer las necesidades de vitamina D y de calcio solamente con la dieta, por lo que suele ser aconsejable administrar suplementos de estas sustancias. De la misma forma, la alta prevalencia de gastritis atrófica entre las personas mayores y el uso muy extendido de fármacos inhibidores de la bomba de protones son causa de anomalías en las reservas de vitamina B_{12}.[11] Además, en muchas regiones del mundo, la prevalencia de los estados carenciales de micronutrientes sigue siendo muy alta, por lo que en esas zonas podría estar indicada una administración generalizada de suplementos nutricionales; un ejemplo en este sentido es el ensayo clínico Linxian, llevado a cabo en China, en el que la administración de una mezcla de varios micronutrientes con propiedades antioxidantes provocó una notable disminución de la incidencia de cáncer gástrico.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch Intern Med.* 2010;170:1622-1631.

A2. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, et al. Vitamin B_6, B_{12}, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007;167:21-30.

A3. Fortmann S, Burda B, Senger C, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;159:824-834.

A4. Grodstein F, O'Brien J, Kang J, et al. Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:806-814.

A5. Lamas G, Roineau R, Goertz C, et al. Oral high-dose multivitamins and minerals after myocardial infarction. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:797.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

219 TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

MARIAN TANOFSKY-KRAFF

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los trastornos de la alimentación se definen como síndromes que «se caracterizan por una alteración persistente de la alimentación o de los hábitos alimentarios que tiene como consecuencia un consumo o absorción anómala de nutrientes que afecta de forma significativa a la salud física o al desenvolvimiento psicosocial». La quinta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) define como diagnósticos primarios en adolescentes y adultos la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN) y el trastorno por atracón (TA). Todos los demás diagnósticos se agrupan bajo la denominación trastornos de la conducta alimentaria no especificados; se trata de presentaciones que no reúnen los criterios necesarios para ser clasificadas como ninguno de los trastornos primarios de la alimentación, pero que aun así son causa de importante malestar y discapacidad. La gravedad de cada trastorno puede ser a su vez leve, moderada, grave o extrema. Dado que el DSM-5 se ha publicado muy recientemente, la mayor parte de los datos empíricos de que se dispone en la actualidad provienen del texto revisado de la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR, publicado en 2000).

ANOREXIA NERVIOSA

La AN consiste en una restricción de la «ingesta de energía por debajo de las necesidades mínimas, que conduce a un peso corporal significativamente bajo en relación con la edad, sexo, evolución del desarrollo y salud física».[1] Los individuos con AN experimentan pánico ante la posibilidad de engordar o convertirse en personas obesas, están obsesionados con el peso y el aspecto corporal, y muchas veces no son conscientes de las consecuencias negativas que puede conllevar su excesiva delgadez. Existen dos subtipos de AN: el tipo restrictivo y el tipo atracón/purga. En la tabla 219-1 se muestran los criterios de AN del DSM-5.

BULIMIA NERVIOSA

Para establecer un diagnóstico de bulimia nerviosa es preciso que se hayan producido varios episodios de atracón (es decir, la ingestión de una cantidad desmesurada de alimentos para una situación dada acompañada de una sensación de pérdida de control sobre el deseo de comer). Estos atracones suelen ir seguidos de conductas encaminadas a compensar la energía ingerida y a prevenir el aumento de peso, como la autoinducción de vómitos o el ayuno. Los atracones y las conductas compensatorias se deben producir, por término medio, al menos una vez a la semana durante 3 meses. La autoestima de los individuos con BN depende excesivamente de su peso y aspecto corporal. En la tabla 219-2 se enumeran los criterios de BM del DSM-5.

TRASTORNO POR ATRACÓN

El TA se caracteriza por episodios recurrentes de atracón, pero habitualmente en ausencia de los mecanismos compensatorios propios de la BN. Los atracones presentan al menos tres características comunes: la rapidez con que come el individuo, comer hasta sentirse desagradablemente saciado y sensación de arrepentimiento y culpabilidad que sigue a cada episodio. Los individuos sienten un profundo malestar tras cada atracón, y estos últimos se deben producir al menos una vez a la semana durante 3 meses. Los criterios del DSM-5 de TA se muestran en la tabla 219-3.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos indican que la prevalencia a lo largo de la vida de la AN es aproximadamente del 0,6%, y estas cifras son más elevadas entre las mujeres (0,9%) que entre los hombres (0,3%).[2] La prevalencia a lo largo de la vida de la BN parece ser de alrededor del 1%, y también es más elevada entre las mujeres (1,5%) que entre los hombres (0,5%). Se estima que la prevalencia del TA es del 3,5% entre las mujeres y del 2% entre los hombres. Entre los adolescentes se han publicado cifras de prevalencia para la AN, la BN, y el TA del 0,3, 0,9 y 1,6%, respectivamente.[3] Los trastornos de la alimentación

TABLA 219-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM-5 PARA LA ANOREXIA NERVIOSA

A. Restricción de la ingesta energética en relación con las necesidades, que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física. *Peso significativamente bajo* se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado

B. Miedo intenso a ganar peso o a engordar, o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo

C. Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del bajo peso corporal actual

Especificar si:

Tipo restrictivo: durante los últimos tres meses, el individuo no ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas). Este subtipo describe presentaciones en las que la pérdida de peso es debida sobre todos a la dieta, el ayuno y/o el ejercicio excesivo

Tipo con atracones/purgas: durante los últimos tres meses, el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas)

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana, S.A., en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®, 5.ª edición. © 2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cuestión, la mayor parte de los datos de que se dispone indican que estos suplementos aportan poco o ningún beneficio a la población adulta norteamericana en lo que respecta a la prevención de las enfermedades degenerativas crónicas más comunes, como las enfermedades vasculares, el cáncer y la demencia.[A3-A5] Aunque esta aparente falta de eficacia ha sido desmentida por dos ensayos clínicos llevados a cabo en países occidentales industrializados en los que se observó una ligera disminución de la incidencia de cáncer entre los hombres que consumían complejos multivitamínicos,[10] estos efectos beneficiosos no han podido ser confirmados por otros investigadores.

Aunque el consumo diario de las cantidades de sustancias suplementarias que suelen contener la mayoría de los preparados multivitamínicos no supone riesgo alguno, sí que se han detectado efectos adversos para la salud en varios ensayos clínicos llevados a cabo de forma muy rigurosa cuando se administraron durante períodos prolongados de tiempo cantidades de micronutrientes varias veces superiores al ADR (o al contenido de una dieta estándar convencional). Por ejemplo, en el estudio SELECT se detectó un aumento de la incidencia de cáncer de próstata tras la administración de 400 UI/día de vitamina E, y en los estudios ATBC y CARET la utilización de dosis de β-carotenos de entre 20 y 30 mg/día dio lugar a un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón en una población de grandes fumadores.

Esto no quiere decir que no se puedan obtener efectos beneficiosos al administrar micronutrientes suplementarios a determinados grupos de individuos, aunque se debe analizar cuidadosamente a qué segmentos de la población pueden favorecer estas prácticas y qué nutrientes concretos se deben administrar. No cabe duda de que sí que se verán favorecidos los individuos cuya dieta es crónicamente inadecuada, así como los afectados por enfermedades que tiendan a originar déficits de micronutrientes, como los sometidos a diálisis renal crónica o los que padezcan malabsorción intestinal mal controlada. Frecuentemente las personas de edad avanzada no son capaces de satisfacer las necesidades de vitamina D y de calcio solamente con la dieta, por lo que suele ser aconsejable administrar suplementos de estas sustancias. De la misma forma, la alta prevalencia de gastritis atrófica entre las personas mayores y el uso muy extendido de fármacos inhibidores de la bomba de protones son causa de anomalías en las reservas de vitamina B_{12}.[11] Además, en muchas regiones del mundo, la prevalencia de los estados carenciales de micronutrientes sigue siendo muy alta, por lo que en esas zonas podría estar indicada una administración generalizada de suplementos nutricionales; un ejemplo en este sentido es el ensayo clínico Linxian, llevado a cabo en China, en el que la administración de una mezcla de varios micronutrientes con propiedades antioxidantes provocó una notable disminución de la incidencia de cáncer gástrico.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch Intern Med.* 2010;170:1622-1631.

A2. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, et al. Vitamin B_6, B_{12}, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007;167:21-30.

A3. Fortmann S, Burda B, Senger C, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;159:824-834.

A4. Grodstein F, O'Brien J, Kang J, et al. Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:806-814.

A5. Lamas G, Roineau R, Goertz C, et al. Oral high-dose multivitamins and minerals after myocardial infarction. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:797.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

219 TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

MARIAN TANOFSKY-KRAFF

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los trastornos de la alimentación se definen como síndromes que «se caracterizan por una alteración persistente de la alimentación o de los hábitos alimentarios que tiene como consecuencia un consumo o absorción anómala de nutrientes que afecta de forma significativa a la salud física o al desenvolvimiento psicosocial». La quinta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) define como diagnósticos primarios en adolescentes y adultos la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN) y el trastorno por atracón (TA). Todos los demás diagnósticos se agrupan bajo la denominación trastornos de la conducta alimentaria no especificados; se trata de presentaciones que no reúnen los criterios necesarios para ser clasificadas como ninguno de los trastornos primarios de la alimentación, pero que aun así son causa de importante malestar y discapacidad. La gravedad de cada trastorno puede ser a su vez leve, moderada, grave o extrema. Dado que el DSM-5 se ha publicado muy recientemente, la mayor parte de los datos empíricos de que se dispone en la actualidad provienen del texto revisado de la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR, publicado en 2000).

ANOREXIA NERVIOSA

La AN consiste en una restricción de la «ingesta de energía por debajo de las necesidades mínimas, que conduce a un peso corporal significativamente bajo en relación con la edad, sexo, evolución del desarrollo y salud física».[1] Los individuos con AN experimentan pánico ante la posibilidad de engordar o convertirse en personas obesas, están obsesionados con el peso y el aspecto corporal, y muchas veces no son conscientes de las consecuencias negativas que puede conllevar su excesiva delgadez. Existen dos subtipos de AN: el tipo restrictivo y el tipo atracón/purga. En la tabla 219-1 se muestran los criterios de AN del DSM-5.

BULIMIA NERVIOSA

Para establecer un diagnóstico de bulimia nerviosa es preciso que se hayan producido varios episodios de atracón (es decir, la ingestión de una cantidad desmesurada de alimentos para una situación dada acompañada de una sensación de pérdida de control sobre el deseo de comer). Estos atracones suelen ir seguidos de conductas encaminadas a compensar la energía ingerida y a prevenir el aumento de peso, como la autoinducción de vómitos o el ayuno. Los atracones y las conductas compensatorias se deben producir, por término medio, al menos una vez a la semana durante 3 meses. La autoestima de los individuos con BN depende excesivamente de su peso y aspecto corporal. En la tabla 219-2 se enumeran los criterios de BM del DSM-5.

TRASTORNO POR ATRACÓN

El TA se caracteriza por episodios recurrentes de atracón, pero habitualmente en ausencia de los mecanismos compensatorios propios de la BN. Los atracones presentan al menos tres características comunes: la rapidez con que come el individuo, comer hasta sentirse desagradablemente saciado y sensación de arrepentimiento y culpabilidad que sigue a cada episodio. Los individuos sienten un profundo malestar tras cada atracón, y estos últimos se deben producir al menos una vez a la semana durante 3 meses. Los criterios del DSM-5 de TA se muestran en la tabla 219-3.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos indican que la prevalencia a lo largo de la vida de la AN es aproximadamente del 0,6%, y estas cifras son más elevadas entre las mujeres (0,9%) que entre los hombres (0,3%).[2] La prevalencia a lo largo de la vida de la BN parece ser de alrededor del 1%, y también es más elevada entre las mujeres (1,5%) que entre los hombres (0,5%). Se estima que la prevalencia del TA es del 3,5% entre las mujeres y del 2% entre los hombres. Entre los adolescentes se han publicado cifras de prevalencia para la AN, la BN, y el TA del 0,3, 0,9 y 1,6%, respectivamente.[3] Los trastornos de la alimentación

TABLA 219-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM-5 PARA LA ANOREXIA NERVIOSA

A. Restricción de la ingesta energética en relación con las necesidades, que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física. *Peso significativamente bajo* se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado

B. Miedo intenso a ganar peso o a engordar, o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo

C. Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del bajo peso corporal actual

Especificar si:

Tipo restrictivo: durante los últimos tres meses, el individuo no ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas). Este subtipo describe presentaciones en las que la pérdida de peso es debida sobre todos a la dieta, el ayuno y/o el ejercicio excesivo

Tipo con atracones/purgas: durante los últimos tres meses, el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas)

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana, S.A., en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®, 5.ª edición. © 2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 219-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM-5 PARA LA BULIMIA NERVIOSA

A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:
   1. Ingestión, en un período determinado (p. ej., dentro de un período cualquiera de dos horas), de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período similar en circunstancias parecidas
   2. Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej., sensación de que no se puede dejar de comer o controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere)
B. Comportamientos compensatorios inapropiados recurrentes para evitar el aumento de peso, como el vómito autoprovocado, el uso incorrecto de laxantes, diuréticos u otros medicamentos, el ayuno o el ejercicio excesivo
C. Los atracones y los comportamientos compensatorios inapropiados se producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante tres meses
D. La autoevaluación se ve indebidamente influida por la constitución y el peso corporal
E. La alteración no se produce exclusivamente durante los episodios de anorexia nerviosa

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana, S.A., en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®, 5.ª edición. © 2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

TABLA 219-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM-5 PARA EL TRASTORNO DE ATRACONES

A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:
   1. Ingestión, en un período determinado (p. ej., dentro de un período cualquiera de dos horas), de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período similar en circunstancias parecidas
   2. Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej., sensación de que no se puede dejar de comer o no se puede controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere)
B. Los episodios de atracones se asocian a tres (o más) de los hechos siguientes:
   1. Comer mucho más rápidamente de lo normal
   2. Comer hasta sentirse desagradablemente lleno
   3. Comer grandes cantidades de alimentos cuando no se siente hambre físicamente
   4. Comer solo debido a la vergüenza que se siente por la cantidad que se ingiere
   5. Sentirse luego a disgusto con uno mismo, deprimido o muy avergonzado
C. Malestar intenso respecto a los atracones
D. Los atracones se producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante tres meses
E. El atracón no se asocia a la presencia recurrente de un comportamiento compensatorio inapropiado como en la bulimia nerviosa y no se produce exclusivamente en el curso de la bulimia nerviosa o la anorexia nerviosa

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana, S.A., en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®, 5.ª edición. © 2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

afectan a individuos de todas las razas, etnias y culturas, en contra de la creencia de que solamente los padecen mujeres acaudaladas de raza blanca y de etnia no hispánica.[4]

BIOPATOLOGÍA

Las investigaciones acerca de la neuropatología de los trastornos de la alimentación se encuentran en sus inicios. Hay datos que sugieren que la interacción de varias regiones cerebrales implicadas originarían las manifestaciones de todos los trastornos de la alimentación. Parece que los individuos con estos trastornos presentan alteraciones del funcionamiento cerebral en los circuitos de control de los centros límbico/emocional, de recompensa y cognitivo.[5] Al comparar individuos que padecen estos trastornos con individuos control, se ha detectado en los primeros una activación diferencial de las redes neuronales que controlan el miedo (amígdala, corteza cingulada anterior, hipocampo, corteza insular, núcleo estriado y corteza prefrontal); la mayor parte de estas investigaciones se han llevado a cabo en pacientes con AN. En concreto, tiende a haber una exacerbación de la respuesta de los circuitos límbicos a estímulos potencialmente amenazantes, como la comida o el peso o aspecto corporal.

Parece que los sistemas de recompensa de los individuos con AN también se encuentran alterados, pero no se sabe bien en qué sentido. Por el contrario, al exponer a individuos con BN y TA a imágenes de alimentos, se observan respuestas exageradas de los centros de recompensa y somatosensitivos. Los datos también sugieren que la regulación de las redes neuronales implicadas en las actividades cognitivas de la corteza frontal de los individuos con trastornos de la alimentación puede presentar anomalías y actuar concertadamente con los sistemas regionales de recompensa.[6] Los individuos con trastornos de alimentación también pueden manifestar anomalías de la flexibilidad cognitiva. En el caso concreto de la BN, también se han descrito impulsividad y falta de control inhibitorio.

Dadas las regiones cerebrales que están implicadas en los trastornos de la alimentación, los estudios actuales se centran en el papel que juegan la dopamina y la serotonina en las manifestaciones de dichos trastornos. Parece que los individuos con AN presentan anomalías de la señalización dopaminérgica, particularmente en los circuitos del núcleo estriado, que podrían tener relación con las alteraciones de los mecanismos de recompensa y afectividad, la toma de decisiones y el control ejecutivo, así como con el comportamiento compulsivo y la disminución de la ingestión de alimentos. Además, las investigaciones clínicas más recientes sugieren que las anomalías de la dopamina en el núcleo estriado se encuentran presentes también en pacientes con BN y TA. Como los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) de tipos 1A y 2A y el transportador de serotonina pueden estar relacionados de alguna manera con los síntomas de los trastornos de la alimentación, como la impulsividad y las alteraciones del estado de ánimo, es probable que dichos trastornos estén causados al menos en parte por interacciones entre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.

Factores de riesgo

Los trastornos de la alimentación aparecen debido a un cúmulo de factores biológicos, psicológicos y socioculturales. La AN, la BN y el TA tienden a afectar a familias, y se ha estimado en estudios llevados a cabo con gemelos que entre el 40 y el 60% de la vulnerabilidad frente a los trastornos de la alimentación es de origen genético. En algunos estudios se han observado asociaciones entre los trastornos de la alimentación y polimorfismos en el gen del transportador de serotonina *(SLC6A4)*, el gen del receptor de dopamina D_2 *(DRD2)*, el gen del receptor de opioides μ_1 *(OPRM1)*, el gen asociado con la masa grasa y la obesidad *(FTO)*, y el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro *(BDNF)*. Aunque mediante estudios de ligamiento y asociación genética se han localizado varias regiones que confieren susceptibilidad frente a la AN, la BN y el TA, no se han identificado genes concretos que de forma consistente incrementen la vulnerabilidad frente a los trastornos de la alimentación.[7]

Entre los factores de riesgo que se han descrito para todos los trastornos de la alimentación se encuentran el sexo femenino, el sobrepeso en la edad pediátrica, la preocupación excesiva por el peso y aspecto físico, los abusos sexuales, los traumas y los trastornos emocionales. Hay rasgos de la personalidad, como la impulsividad y el perfeccionismo, que parecen estar asociados también a los trastornos de la alimentación.[8] Se ha sugerido que la asimilación del «ideal de delgadez» (las presiones socioculturales sobre el peso y el aspecto, que priman un peso corporal bajo), con la consiguiente preocupación por el peso y el aspecto físico, contribuye a la aparición de los trastornos de la alimentación, especialmente entre adolescentes que están sometidos a fuertes influencias por parte de sus amigos y parientes. Por ejemplo, una excesiva preocupación de los padres acerca de la alimentación, el peso y el aspecto físico, así como las bromas de la familia en este sentido, incrementan el riesgo de desarrollo de los trastornos de la alimentación. En el caso del TA, los maltratos, bromas y acoso escolar incluidos, y el estrés percibido actúan también como factores de riesgo.[9]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Entre los síntomas y signos físicos de la AN se encuentran la amenorrea, el estreñimiento, la intolerancia al frío, la anemia y el crecimiento de lanugo. Se cree que la disminución de la densidad ósea puede predecir el desarrollo prematuro de osteopenia y osteoporosis. Los problemas de salud asociados a la malnutrición afectan a los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, reproductor y endocrino. Los individuos con AN presentan muchas veces enfermedades psiquiátricas asociadas, como trastornos emocionales y ansiedad (p. ej., fobia social, fobias específicas, trastorno de estrés postraumático), y una alta frecuencia de ideación y comportamiento suicida.

Los individuos con BN suelen presentar signos y síntomas relacionados con las fases de purga. Entre ellos se encuentran erosiones del esmalte dental debidas a los vómitos, síntomas gastrointestinales, hipertrofia de las glándulas salivales y alteraciones electrolíticas. Estas últimas pueden tener consecuencias nocivas sobre los sistemas renal y cardiovascular. Los pacientes con BN presentan riesgo de trastornos cardiometabólicos (p. ej., diabetes, accidentes cerebrovasculares), así como dolor crónico. Los pacientes que ingieren cantidades excesivas de laxantes también pueden desarrollar acidosis metabólica, como consecuencia de las pérdidas intestinales de bicarbonato. La hinchazón de naturaleza no inflamatoria de las glándulas salivales es una manifestación clínica muy frecuente en la BN. Las enfermedades psiquiátricas que se asocian con más frecuencia a la BN son la depresión mayor, los trastornos de ansiedad, el abuso de drogas y los trastornos de comportamiento disruptivo.

Los individuos con TA suelen presentar sobrepeso u obesidad. No obstante, los adultos con TA suelen desarrollar otros componentes propios del síndrome metabólico (p. ej., dislipidemia, hipertensión, diabetes de tipo 2) aparte del sobrepeso. La presencia de TA puede afectar a los resultados de la cirugía bariátrica, dando lugar a una menor pérdida de peso o a una mayor recuperación del mismo, aunque esto no ocurre en todos los casos. De todas formas, el «descontrol» en el comer tras la intervención quirúrgica sí que predice de forma consistente menor pérdida de peso o mayor recuperación del mismo. En comparación con adultos obesos

booksmedicos.org

sin TA, los que sí que lo padecen experimentan importantes desajustes en ciertas áreas de funcionamiento psicosocial, disfrutando de una menor calidad de vida y sufriendo problemas en su vida doméstica y social. Los individuos con TA suelen presentar mayores grados de discapacidad, problemas de salud y disminución de la productividad laboral en comparación con controles obesos y sanos que no coman compulsivamente. En cuanto a los trastornos psiquiátricos asociados, los adultos con TA padecen alteraciones psiquiátricas del eje I con una frecuencia comparable (o mayor) que los individuos con AN o BN, entre las que se encuentran depresión mayor, trastornos de ansiedad, abuso de drogas y trastornos de comportamiento disruptivo.

Evolución natural

La AN se manifiesta habitualmente durante la adolescencia, aunque es un trastorno que puede desarrollarse antes de la pubertad. La BN aparece normalmente en la adolescencia tardía o en los primeros años de la edad adulta. El TA se suele manifestar en la edad adulta, pero también hay adolescentes que lo padecen. Hay varios estudios retrospectivos y prospectivos en que se describen casos de atracones y comer «descontrolado» hasta en las fases medias de la infancia.

Los datos sobre la evolución natural de los trastornos de la alimentación en ausencia de tratamiento son limitados. Estas enfermedades tienden a presentar una pauta de remisiones y recaídas a lo largo de la vida, y parece que los diagnósticos cruzados entre los diferentes trastornos son frecuentes.[10] Los datos sobre los resultados de los tratamientos indican que la AN tiende a evolucionar a BN o a un trastorno de la conducta alimentaria no especificado, y que los pacientes con BN y TA tienden a pasar de un trastorno al otro.

DIAGNÓSTICO

Existen una serie de sistemas de evaluación estructurados y suficientemente validados para el diagnóstico de los trastornos de la alimentación. Entre ellos se encuentran la entrevista clínica estructurada para establecer el DSM y el examen de trastornos de la alimentación. No obstante, los trastornos de la alimentación se suelen diagnosticar mediante una revisión de la historia clínica del paciente, los síntomas y el comportamiento en una entrevista. También es preciso evaluar los problemas psiquiátricos asociados, principalmente el estado de ánimo, la ansiedad, el consumo de drogas y los trastornos de comportamiento disruptivo. Se debe recopilar información sobre relaciones interpersonales, antecedentes de abuso sexual y físico, autolesiones e ideación o comportamiento suicida. La implicación de la familia es esencial, especialmente en el caso de los pacientes pediátricos. Se recomienda también llevar a cabo una exploración física completa de todos los pacientes, en la que se incluyan la determinación de la composición corporal, las constantes vitales, el estudio de la función cardiovascular, y análisis hematológicos y bioquímicos en sangre.

TRATAMIENTO

Tto

Anorexia nerviosa

Hay poca evidencia acerca de tratamientos eficaces para la AN. En el caso de pacientes con desnutrición grave es preciso ingresar al paciente para monitorizarlo y tratarlo mediante rehabilitación nutricional supervisada. La modalidad de tratamiento más adecuada (ingreso hospitalario frente a atención ambulatoria) sigue siendo motivo de debate, y la evaluación del coste del tratamiento de la AN es importante a la hora de decidir qué tratamiento se aplica. No obstante, se ha constatado la eficacia del tratamiento de los pacientes pediátricos mediante psicoterapia en familia, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad.[11] El tratamiento en familia de Maudsley consiste en sesiones en las que participa toda la familia y, al mismo tiempo, pero de forma independiente, intervenciones sobre el paciente y sobre todo el conjunto familiar. Los antidepresivos (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) van asociados a un alto grado de incumplimiento terapéutico, y no existen pruebas convincentes de que ejerzan un efecto beneficioso. Se ha estudiado la posible utilización de antipsicóticos, pero todavía no hay datos definitivos que avalen su eficacia.

Bulimia nerviosa

La terapia cognitivo-conductual (TCC) se considera el tratamiento de elección para la BN.[A1] La psicoterapia interpersonal (PIP) también es eficaz para tratar la BN, especialmente en los pacientes que no responden a la TCC. Cada día es mayor el convencimiento de que los tratamientos farmacológicos pueden ser útiles en algunos casos de BN. Los antidepresivos, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, son moderadamente eficaces a la hora de reducir los atracones de los pacientes con BN a corto y largo plazo. Se ha demostrado que el topiramato reduce el número de atracones en la BN, pero sus efectos adversos pueden restringir su uso. No está claro si sería preciso utilizar tratamientos combinados para obtener los mejores resultados posibles.

Trastorno por atracón

El tratamiento psicológico del TA va encaminado a reducir los atracones, la preocupación por el peso y el aspecto físico, y prevenir un aumento excesivo de peso y/o inducir una ligera pérdida del mismo. Las modalidades de psicoterapia que más se han evaluado en ensayos clínicos son la TCC, la PIP, la pérdida de peso conductual y la autoayuda asistida mediante TCC (aa-TCC). La TCC y la PIP son los tratamientos de primera elección. Dada su relación coste-eficacia, la aa-TCC puede ser una opción idónea de tratamiento cuando no existe la posibilidad de asistencia especializada.[A2] En cuanto al tratamiento farmacológico del TA, se han estudiado tres medicamentos o clases de medicamentos en dos o más ensayos clínicos controlados con placebo. Tanto los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como la sibutramina y el topiramato inducen reducciones de la frecuencia de atracones en comparación con el placebo en estudios a corto plazo.[12] No obstante, la sibutramina ha sido retirada del mercado y el topiramato produce muchas veces efectos cognitivos indeseables, lo que limita su utilidad clínica.

PREVENCIÓN

Aunque el número de iniciativas a gran escala por parte de las administraciones sanitarias no ha dejado de crecer (p. ej., campañas en contra de las dietas de adelgazamiento en los medios de comunicación, sanciones a las empresas de publicidad que propugnan un ideal estético de delgadez extrema), existen pocos datos empíricos que evalúen su eficacia. No obstante, existen más datos acerca de intervenciones individuales, a pequeña escala, encaminadas a reducir los factores de riesgo de los trastornos de la alimentación a corto y a largo plazo. Es probable que los programas selectivos e interactivos, consistentes en sesiones múltiples con mujeres adolescentes, sean más eficaces para reducir los factores de riesgo de los trastornos de la alimentación que los programas de una sola sesión con pretensiones didácticas, de universalidad y dirigidos a grupos de población heterogéneos. Por ejemplo, se han obtenido buenos resultados en este sentido mediante un programa basado en la disonancia cognitiva dirigido a mujeres adolescentes.

PRONÓSTICO

Anorexia nerviosa

La proporción de remisiones en el caso de la AN es muy variable. Se han descrito proporciones de remisión bajas (29%), especialmente en los estudios en los que el período de seguimiento fue más corto. No obstante, la mayoría de las personas con AN (aproximadamente el 76%) tratadas de forma ambulatoria presentarán una remisión en los primeros 5 años después del inicio del tratamiento. La mayoría de los individuos que no experimentan esta remisión suelen evolucionar hacia la BN o hacia algún trastorno de la conducta alimentaria no especificado, como el síndrome de AN parcial. En cuanto a los diagnósticos psiquiátricos, la AN presenta una de las cifras más elevadas de mortalidad por suicidios, déficits nutricionales, complicaciones cardíacas y abuso de drogas.[13] La tasa de mortalidad acumulativa no corregida de la AN es del 2,8%, y son indicadores pronósticos negativos el tiempo durante el que se ha padecido la enfermedad antes del inicio del tratamiento y la necesidad de ingreso hospitalario.[14] Entre los factores que predicen recaídas se encuentran el deseo de pesar menos al final del tratamiento y el seguimiento terapéutico en una consulta convencional (en vez de en una especializada).

Bulimia nerviosa

Al igual que en la AN, la mayoría de los pacientes con BN (70% o más) sometidos a tratamiento presentan una remisión completa entre 5 y 20 años después del tratamiento, y estas cifras son mucho más bajas (27-28%) cuando el período de seguimiento es de solamente 1 año. No obstante, cuando la BN persiste transcurridos 5 años desde el inicio del tratamiento, la enfermedad tiende a hacerse crónica. Las tasas de mortalidad para la BN oscilan entre el 0 y el 2%. No es frecuente que la BN evolucione a AN, ni viceversa; sin embargo, sí que es frecuente el entrecruzamiento diagnóstico entre la BN y el TA, lo que sugiere que estas dos entidades pueden compartir algún mecanismo psicológico y/o biológico subyacente. Entre los indicadores pronósticos negativos para la BN se encuentran la coexistencia de otros trastornos psiquiátricos, la multiplicidad de comportamientos impulsivos (p. ej., autolesiones, abuso de drogas) y los antecedentes familiares de alcoholismo. La probabilidad de recaída es mayor en los individuos que requieren hospitalización y en los que no están suficientemente motivados como para seguir el tratamiento.

Trastorno por atracón

Se dispone de pocos datos acerca de la evolución a largo plazo de los individuos afectados por el TA. Hay datos que indican que después de un tratamiento ambulatorio de 1 año de duración la enfermedad remite en más del 80% de los pacientes. En un ensayo clínico en que se evaluaron los resultados tras 4 años desde el inicio del tratamiento, presentaron remisión entre el 52 y el 76% de los individuos con TA tratados psicológicamente.[15] Estos datos preliminares sugieren que el curso pronóstico puede ser semejante al de la BN. El entrecruzamiento diagnóstico entre el TA y la BN es considerable, mientras que es relativamente infrecuente con la AN. Aunque el estudio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de los indicadores pronósticos del TA se encuentra en sus inicios, los pacientes cuya autoestima depende en alto grado de su peso y aspecto físico son menos proclives a presentar una remisión tras un seguimiento de 12 meses.[16] La remisión precoz de los atracones es un factor pronóstico positivo para que esta sea completa.[17]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lock J, Le Grange D, Agras WS, et al. Randomized clinical trial comparing family-based treatment with adolescent-focused individual therapy for adolescents with anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:1025-1032.

A2. Poulsen S, Lunn S, Daniel SI, et al. A randomized controlled trial of psychoanalytic psychotherapy or cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2014;171:109-116.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

220 OBESIDAD

MICHAEL D. JENSEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La obesidad es el trastorno nutricional más frecuente en EE. UU. y es directa o indirectamente responsable de una parte importante del coste sanitario. Además, no es frecuente que los médicos utilicen los enfoques terapéuticos más seguros (cambio del estilo de vida y modificación de la conducta), que requieren un tiempo considerable para su implantación. La Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults, recientemente publicada, orienta a los médicos para el tratamiento de la obesidad.

DEFINICIÓN

La Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults, publicada por los National Institutes of Health y el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), y difundida por el American College of Cardiology (ACC), la American Heart Association (AHA) y The Obesity Society (TOS), proporciona recomendaciones científicas basadas en la evidencia sobre la evaluación y tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

El índice de masa corporal (IMC) continúa siendo el método recomendado para clasificar el peso con relación a la talla en los adultos. El IMC se calcula dividiendo el peso (en kilogramos) entre la talla al cuadrado (en metros):

$$IMC = \frac{peso\ (kg)}{altura^2\ (m^2)}$$

La directriz sugería que no procedía llevar a cabo ningún cambio en la clasificación del peso según el IMC, que se resume en la tabla 220-1. Los individuos con sobrepeso (IMC, 25-29,9) pueden presentar o no exceso de grasa corporal. Algunos adultos pueden presentar sobrepeso debido a su gran cantidad de masa muscular, un hecho que es fácilmente detectable a simple vista. Aunque en general el riesgo de desarrollar problemas de salud relacionados con el exceso de tejido adiposo aumenta de forma continua una vez que el IMC supera el valor de 25, en la nueva directriz se sigue recomendando la medida de la circunferencia de la cintura para seleccionar a los pacientes que requieren un estudio más minucioso. Los pacientes con sobrepeso u obesidad de clase I y una circunferencia de cintura en la categoría de alto riesgo han de ser informados sobre cuestiones relacionadas con el estilo de vida que puedan mejorar su salud y ayudarles a perder peso. Algunos individuos con un IMC comprendido entre 27 y 29,9 desarrollan complicaciones metabólicas graves que mejoran al perder peso, y pueden ser tratados de forma más agresiva de lo normal, incluyendo la posibilidad de administrar fármacos si se considera necesario. Las poblaciones asiáticas son especialmente propensas a las complicaciones metabólicas típicas de la obesidad, aun presentando IMC y circunferencias de cintura inferiores a los individuos de raza blanca, hispanos, negros y polinesios; según la directriz, las poblaciones asiáticas presentan riesgo con IMC a partir de 23-24.

La prevalencia de enfermedades coincidentes y el riesgo de morbilidades aumentan de forma considerable cuando el IMC es mayor de 30, valor que define la obesidad. La obesidad se divide en tres clases que también dependen del IMC (v. tabla 220-1). Las estrategias terapéuticas que se utilizan en el sobrepeso y en los distintos grados de enfermedad pueden ser diferentes. Por ejemplo, las directrices de la Food and Drug Administration estadounidense indican que la farmacoterapia puede ser un tratamiento complementario en cualquier clase de obesidad, incluso aunque no existan complicaciones médicas. Es importante estar familiarizado con las directrices. Los organismos supervisores y los seguros las utilizan para determinar quién es elegible para el tratamiento. La obesidad extrema (mórbida) (IMC > 40) es una de las características fundamentales que hacen que se considere a un paciente candidato a la cirugía bariátrica cuando el tratamiento médico fracasa. En los enfermos con obesidad de clase II (IMC, 35-39,9) puede plantearse la cirugía bariátrica cuando el tratamiento médico fracasa y existen complicaciones potencialmente mortales.

TABLA 220-1 CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO Y DE LA OBESIDAD SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

	CLASE DE OBESIDAD	IMC (kg/m²)
Peso inferior al normal		< 18,5
Normal		18,5-24,9
Sobrepeso		25-29,9
Obesidad	I	30-34,9
Obesidad	II	35-39,9
Obesidad extrema (mórbida)	III	≥ 40

Tomado de Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2985-3023.

Como se ha indicado, las nuevas directrices NHLBI/ACC/AHA/TOS siguen recomendando la medición de la circunferencia de la cintura como herramienta para la toma de decisiones relativas al tratamiento. En las nuevas directrices se sugiere que los puntos de corte para la circunferencia de la cintura que se empleaban anteriormente, más de 102 cm para los hombres y más de 88 cm para las mujeres, son indicadores de un riesgo metabólico elevado. Sin embargo, en el informe correspondiente se indica que la relación entre el riesgo de enfermedad y la circunferencia de la cintura es de naturaleza continua y progresiva, sin que sea posible establecer puntos de corte concretos. Se recomienda medir la circunferencia de la cintura de pacientes adultos con sobrepeso y obesidad de clase I. Los adultos cuya circunferencia de cintura exceda los puntos de corte han de ser estudiados más a fondo para comprobar si existen factores de riesgo cardiovascular adicionales. Los adultos con obesidad de clase II o III presentan un riesgo tan elevado que la circunferencia de la cintura no aporta información adicional útil. Estas definiciones de sobrepeso y obesidad y de circunferencia de cintura de alto riesgo suelen aplicarse a las personas de ascendencia europea y africana, pero en las que proceden de Asia se recomiendan valores más bajos porque el riesgo de alteraciones metabólicas comienza con IMC y con circunferencias de cintura más bajos en estas poblaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia de la obesidad

Aunque el número de individuos obesos y con sobrepeso ha aumentado de forma espectacular en EE. UU. a lo largo de los últimos 30 años, en la actualidad el aumento de prevalencia se ha desacelerado o estabilizado totalmente.[1] En 2009-2010, la prevalencia de la obesidad era del 35,5% entre los hombres adultos y del 35,8% entre las mujeres adultas, sin que existiesen diferencias significativas con la prevalencia observada en el período 2003-2008. Alrededor del 60% de los hombres y el 51% de las mujeres de ese país tienen sobrepeso u obesidad, aunque el porcentaje de mujeres obesas es mayor que el de hombres. Existen diferencias sustanciales en la prevalencia de la obesidad según la edad, la raza y el nivel socioeconómico. La prevalencia de la obesidad en los adultos tiende a aumentar de forma continua desde los 20 hasta los 60 años, y disminuye en los años posteriores. Se ha calculado que en EE. UU. casi el 75% de los hombres de entre 60 y 69 años tienen un IMC mayor de 25. El aumento del IMC medio con la edad no llega a ser tan amenazante para la salud de la población como el incremento similar del IMC en poblaciones más jóvenes. Las tasas de mortalidad inferiores en los adultos jóvenes corresponden a un IMC situado en la parte inferior del intervalo normal (20-24,9), mientras que el IMC asociado a la mortalidad más baja se sitúa alrededor de los 25 kg/m² para los grupos de edad de 60 a 70 años. A la hora de hacer recomendaciones a un paciente, el médico debe tener en cuenta si la obesidad está siendo o no fuente de problemas de salud.

Las diferencias en el sobrepeso y la obesidad entre los afroamericanos y los estadounidenses descendentes de mexicanos y europeos son evidentes. En EE. UU., los mayores índices de sobrepeso y obesidad son los de las mujeres afroamericanas y las personas de ascendencia mexicana de ambos sexos. Sin embargo, cuando se interpretan estos datos es importante no olvidar que existe una relación inversa entre el nivel socioeconómico y la obesidad, sobre todo en las mujeres (cap. 5). Las probabilidades de que una mujer perteneciente a las clases socioeconómicas más bajas sea obesa son

booksmedicos.org

de los indicadores pronósticos del TA se encuentra en sus inicios, los pacientes cuya autoestima depende en alto grado de su peso y aspecto físico son menos proclives a presentar una remisión tras un seguimiento de 12 meses.[16] La remisión precoz de los atracones es un factor pronóstico positivo para que esta sea completa.[17]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lock J, Le Grange D, Agras WS, et al. Randomized clinical trial comparing family-based treatment with adolescent-focused individual therapy for adolescents with anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:1025-1032.

A2. Poulsen S, Lunn S, Daniel SI, et al. A randomized controlled trial of psychoanalytic psychotherapy or cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2014;171:109-116.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

220 OBESIDAD

MICHAEL D. JENSEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La obesidad es el trastorno nutricional más frecuente en EE. UU. y es directa o indirectamente responsable de una parte importante del coste sanitario. Además, no es frecuente que los médicos utilicen los enfoques terapéuticos más seguros (cambio del estilo de vida y modificación de la conducta), que requieren un tiempo considerable para su implantación. La Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults, recientemente publicada, orienta a los médicos para el tratamiento de la obesidad.

DEFINICIÓN

La Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults, publicada por los National Institutes of Health y el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), y difundida por el American College of Cardiology (ACC), la American Heart Association (AHA) y The Obesity Society (TOS), proporciona recomendaciones científicas basadas en la evidencia sobre la evaluación y tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

El índice de masa corporal (IMC) continúa siendo el método recomendado para clasificar el peso con relación a la talla en los adultos. El IMC se calcula dividiendo el peso (en kilogramos) entre la talla al cuadrado (en metros):

$$IMC = \frac{peso\ (kg)}{altura^2\ (m^2)}$$

La directriz sugería que no procedía llevar a cabo ningún cambio en la clasificación del peso según el IMC, que se resume en la tabla 220-1. Los individuos con sobrepeso (IMC, 25-29,9) pueden presentar o no exceso de grasa corporal. Algunos adultos pueden presentar sobrepeso debido a su gran cantidad de masa muscular, un hecho que es fácilmente detectable a simple vista. Aunque en general el riesgo de desarrollar problemas de salud relacionados con el exceso de tejido adiposo aumenta de forma continua una vez que el IMC supera el valor de 25, en la nueva directriz se sigue recomendando la medida de la circunferencia de la cintura para seleccionar a los pacientes que requieren un estudio más minucioso. Los pacientes con sobrepeso u obesidad de clase I y una circunferencia de cintura en la categoría de alto riesgo han de ser informados sobre cuestiones relacionadas con el estilo de vida que puedan mejorar su salud y ayudarles a perder peso. Algunos individuos con un IMC comprendido entre 27 y 29,9 desarrollan complicaciones metabólicas graves que mejoran al perder peso, y pueden ser tratados de forma más agresiva de lo normal, incluyendo la posibilidad de administrar fármacos si se considera necesario. Las poblaciones asiáticas son especialmente propensas a las complicaciones metabólicas típicas de la obesidad, aun presentando IMC y circunferencias de cintura inferiores a los individuos de raza blanca, hispanos, negros y polinesios; según la directriz, las poblaciones asiáticas presentan riesgo con IMC a partir de 23-24.

La prevalencia de enfermedades coincidentes y el riesgo de morbilidades aumentan de forma considerable cuando el IMC es mayor de 30, valor que define la obesidad. La obesidad se divide en tres clases que también dependen del IMC (v. tabla 220-1). Las estrategias terapéuticas que se utilizan en el sobrepeso y en los distintos grados de enfermedad pueden ser diferentes. Por ejemplo, las directrices de la Food and Drug Administration estadounidense indican que la farmacoterapia puede ser un tratamiento complementario en cualquier clase de obesidad, incluso aunque no existan complicaciones médicas. Es importante estar familiarizado con las directrices. Los organismos supervisores y los seguros las utilizan para determinar quién es elegible para el tratamiento. La obesidad extrema (mórbida) (IMC > 40) es una de las características fundamentales que hacen que se considere a un paciente candidato a la cirugía bariátrica cuando el tratamiento médico fracasa. En los enfermos con obesidad de clase II (IMC, 35-39,9) puede plantearse la cirugía bariátrica cuando el tratamiento médico fracasa y existen complicaciones potencialmente mortales.

TABLA 220-1 CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO Y DE LA OBESIDAD SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

	CLASE DE OBESIDAD	IMC (kg/m²)
Peso inferior al normal		< 18,5
Normal		18,5-24,9
Sobrepeso		25-29,9
Obesidad	I	30-34,9
Obesidad	II	35-39,9
Obesidad extrema (mórbida)	III	≥ 40

Tomado de Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2985-3023.

Como se ha indicado, las nuevas directrices NHLBI/ACC/AHA/TOS siguen recomendando la medición de la circunferencia de la cintura como herramienta para la toma de decisiones relativas al tratamiento. En las nuevas directrices se sugiere que los puntos de corte para la circunferencia de la cintura que se empleaban anteriormente, más de 102 cm para los hombres y más de 88 cm para las mujeres, son indicadores de un riesgo metabólico elevado. Sin embargo, en el informe correspondiente se indica que la relación entre el riesgo de enfermedad y la circunferencia de la cintura es de naturaleza continua y progresiva, sin que sea posible establecer puntos de corte concretos. Se recomienda medir la circunferencia de la cintura de pacientes adultos con sobrepeso y obesidad de clase I. Los adultos cuya circunferencia de cintura exceda los puntos de corte han de ser estudiados más a fondo para comprobar si existen factores de riesgo cardiovascular adicionales. Los adultos con obesidad de clase II o III presentan un riesgo tan elevado que la circunferencia de la cintura no aporta información adicional útil. Estas definiciones de sobrepeso y obesidad y de circunferencia de cintura de alto riesgo suelen aplicarse a las personas de ascendencia europea y africana, pero en las que proceden de Asia se recomiendan valores más bajos porque el riesgo de alteraciones metabólicas comienza con IMC y con circunferencias de cintura más bajos en estas poblaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia de la obesidad

Aunque el número de individuos obesos y con sobrepeso ha aumentado de forma espectacular en EE. UU. a lo largo de los últimos 30 años, en la actualidad el aumento de prevalencia se ha desacelerado o estabilizado totalmente.[1] En 2009-2010, la prevalencia de la obesidad era del 35,5% entre los hombres adultos y del 35,8% entre las mujeres adultas, sin que existiesen diferencias significativas con la prevalencia observada en el período 2003-2008. Alrededor del 60% de los hombres y el 51% de las mujeres de ese país tienen sobrepeso u obesidad, aunque el porcentaje de mujeres obesas es mayor que el de hombres. Existen diferencias sustanciales en la prevalencia de la obesidad según la edad, la raza y el nivel socioeconómico. La prevalencia de la obesidad en los adultos tiende a aumentar de forma continua desde los 20 hasta los 60 años, y disminuye en los años posteriores. Se ha calculado que en EE. UU. casi el 75% de los hombres de entre 60 y 69 años tienen un IMC mayor de 25. El aumento del IMC medio con la edad no llega a ser tan amenazante para la salud de la población como el incremento similar del IMC en poblaciones más jóvenes. Las tasas de mortalidad inferiores en los adultos jóvenes corresponden a un IMC situado en la parte inferior del intervalo normal (20-24,9), mientras que el IMC asociado a la mortalidad más baja se sitúa alrededor de los 25 kg/m² para los grupos de edad de 60 a 70 años. A la hora de hacer recomendaciones a un paciente, el médico debe tener en cuenta si la obesidad está siendo o no fuente de problemas de salud.

Las diferencias en el sobrepeso y la obesidad entre los afroamericanos y los estadounidenses descendentes de mexicanos y europeos son evidentes. En EE. UU., los mayores índices de sobrepeso y obesidad son los de las mujeres afroamericanas y las personas de ascendencia mexicana de ambos sexos. Sin embargo, cuando se interpretan estos datos es importante no olvidar que existe una relación inversa entre el nivel socioeconómico y la obesidad, sobre todo en las mujeres (cap. 5). Las probabilidades de que una mujer perteneciente a las clases socioeconómicas más bajas sea obesa son

booksmedicos.org

mucho mayores que las que tienen las pertenecientes a clases socioeconómicas más altas. Esta asociación reduce pero no elimina las diferencias raciales en la prevalencia de la obesidad. No se sabe si las restantes diferencias raciales en la prevalencia de la obesidad obedecen a factores genéticos, constitucionales o sociales.

BIOPATOLOGÍA

Etiología

Existe una susceptibilidad genética y constitucional al desarrollo de obesidad a la cual se añaden poderosas influencias ambientales. Los datos obtenidos al estudiar a hermanos gemelos criados en familias diferentes indican que, en un entorno ambiental concreto, una parte importante de la variabilidad del peso es de origen genético.[2] Dicho esto, es altamente improbable que el notable aumento de la prevalencia de la obesidad en EE. UU. a lo largo de las últimas tres décadas sea el reflejo de importantes cambios genéticos en la población.

Aspectos genéticos de la obesidad humana

Aunque la susceptibilidad a la obesidad es un rasgo típicamente poligénico, también se conocen varios síndromes de obesidad de tipo sindrómico y monogénico. Entre los defectos genéticos que conducen a la obesidad y que se conocen desde hace tiempo se encuentran los síndromes de Prader-Willi y de Laurence-Moon-Biedl. Más recientemente se han descrito formas monogénicas de obesidad humana poco frecuentes y debidas a mutaciones en el gen de la leptina, el gen del receptor de leptina y los genes del sistema de señalización de la melanocortina. Estas mutaciones genéticas suelen ir asociadas a un aumento del apetito, y no a una disminución del consumo de energía. En estudios de asociación pangenómica se describen varios genes asociados a un IMC más alto. Los genes que predicen la máxima variación del IMC son el gen asociado a la masa grasa y la obesidad *(FTO)* y el gen del receptor de melanocortina 4 *(MC4R)*. Otros genes que se han asociado a obesidad de forma fiable son *TMEM18, KCTD15, GNPDA2, SH2B1, MTCH2* y *NEGR1*. Sin embargo, los efectos combinados de todas las contribuciones genéticas identificadas explican menos del 1% de la varianza del IMC, lo que resalta la importancia de los enormes efectos ambientales y la naturaleza poligénica de la susceptibilidad a la obesidad.

Influencias de la constitución corporal en la obesidad

Existen una serie de factores ambientales que pueden dar lugar a largo plazo a efectos epigenéticos sobre la regulación del peso corporal y la susceptibilidad a problemas de salud relacionados con la obesidad. Estos efectos epigenéticos afectan a procesos como la metilación o la acetilación del ADN y la remodelación de la cromatina. El mejor estudiado es el efecto del ambiente intrauterino y del período neonatal sobre el peso y la salud posteriores. La desnutrición en el último trimestre del embarazo y al principio del período neonatal reduce el riesgo de obesidad al llegar a la edad adulta, si bien el bajo peso al nacimiento que se asocia a la desnutrición (o al tabaquismo) al final del embarazo también aumenta el riesgo de hipertensión, tolerancia anómala a la glucosa y enfermedades cardiovasculares en la vida adulta. Por el contrario, la desnutrición limitada a los dos primeros trimestres del embarazo se asocia a una mayor probabilidad de obesidad en el adulto. Los hijos de madres diabéticas tienden a ser más gruesos que los de madres no diabéticas, y la prevalencia de la obesidad en los hijos de madres diabéticas es mayor cuando tienen de 5 a 19 años, con independencia de que la madre tenga obesidad. Por último, la exposición intrauterina al ambiente diabético se traduce en un mayor riesgo de diabetes mellitus y obesidad en los hijos. Es decir, el problema de los genes frente al ambiente en lo que respecta a la obesidad y a sus complicaciones metabólicas tiene unos límites borrosos en los intervalos temporales intrauterino y perinatal. Uno de los aspectos más llamativos y preocupantes de estos efectos metabólicos es no solo saber la influencia que tienen a largo plazo sobre la regulación del peso y la salud de la persona, sino también la idea de que estos rasgos pueden pasar a las generaciones siguientes.

Contribución ambiental a la obesidad humana

A lo largo de los últimos 50 años se han producido cambios ambientales muy importantes en los países occidentales, entre los que se encuentran la menor necesidad de llevar a cabo actividad física y ciertas modificaciones relacionadas con el suministro de alimentos. Parece que estos cambios en el suministro de alimentos han originado un incremento de la ingesta calórica, o al menos han impedido que esta ingesta se reduzca en la medida que correspondería al menor gasto energético que conlleva la disminución de la actividad física.[3]

Alimentos

Los factores ambientales que influyen en la ingesta de alimentos son variados (tabla 220-2). El consumo de alimentos ricos en calorías determina una mayor ingesta energética ya que los adultos responden al volumen de los alimentos más que a su contenido energético. Es probable que este factor sea el responsable de la asociación entre las dietas ricas en grasa y el exceso de peso corporal; muchos alimentos ricos en grasa tienen también una alta densidad energética. Cuando el ser humano consume dietas ricas en grasa pero de baja densidad energética, la ingesta de energía no es mayor de la esperada según la densidad energética de los alimentos. También se ha demostrado que el mayor tamaño de las raciones aumenta la ingesta alimentaria. Dada la tendencia existente en EE. UU. de servir raciones más grandes de alimentos y bebidas, esto podría contribuir a elevar el riesgo de obesidad. La variedad de alimentos también puede influir en la ingesta de energía. Una mayor variedad de entrantes, dulces, tentempiés e hidratos de carbono en la dieta se asocia al aumento de la grasa corporal y de la ingesta alimentaria, mientras que el aumento en la variedad de alimentos vegetales disponibles no parece aumentar la ingesta energética y no se asocia al aumento de grasa corporal. Otros factores que pueden tener amplios efectos en EE. UU. son la disminución del coste de los alimentos, su creciente disponibilidad y sus características más apetitosas. Por último, existen pruebas de que el consumo de bebidas edulcoradas como refrescos y zumos de frutas no va acompañado de una disminución del consumo de alimentos para reducir la ingesta energética total. La consecuencia es que algunos tipos de bebidas aumentan la ingesta energética durante el día y fomentan la ganancia de peso.

TABLA 220-2 FACTORES AMBIENTALES QUE FAVORECEN LA OBESIDAD

DIETA	ACTIVIDAD
↑ Densidad energética de los alimentos	↑ Conducta sedentaria
↑ Tamaño de las raciones	↓ Actividades de la vida diaria
↑ Variedad*	↓ Actividad física laboral
↑ Alimentos más apetecibles	
↑ Disponibilidad	
↓ Coste	
↑ Bebidas calóricas (bebidas edulcoradas)	

*Variedad de dulces, tentempiés y entrantes.

Varios factores psicológicos también influyen en la forma en que las propiedades de los alimentos influyen sobre la ingesta de energía. Las personas cambian con respecto a sus limitaciones dietéticas (la tendencia a limitar de forma consciente la ingesta alimentaria para controlar el peso), sus sensaciones de hambre o su desinhibición (la tendencia a comer en exceso de manera oportunista). Se ha propuesto que las diferencias interindividuales de estos factores modifican cómo la variedad en los alimentos y el tamaño de las raciones influyen sobre el perfil de alimentación. El contexto social en el que se consumen los alimentos y el estado emocional de la persona también modulan la ingesta de estos.

Actividad física

La actividad física puede dividirse en tres categorías: 1) ejercicio (actividades relacionadas con el buen estado físico y los deportes); 2) actividad física relacionada con el trabajo, y 3) actividades (espontáneas) no relacionadas con el ejercicio o con el trabajo. Existen tablas que permiten calcular el gasto energético basadas en el peso de la persona y el tipo y la duración del ejercicio. Solo el 20-30% de los estadounidenses hacen ejercicio con la frecuencia, intensidad o duración recomendadas para que pueda esperarse un efecto protector sobre el desarrollo de la obesidad y de otros problemas de salud, pero no parece que esto haya cambiado en las últimas décadas. Por tanto, es poco probable que un cambio en los hábitos de ejercicio en los últimos decenios haya sido la causa del aumento de la obesidad. Los datos más recientes indican que el tiempo empleado en actividades sedentarias (p. ej., ver televisión o estar ante el ordenador) es un factor predictivo independiente de las anomalías metabólicas asociadas a la obesidad, aparte de los efectos propios del ejercicio. Por tanto, es probable que la reducción de la actividad física laboral o espontánea sea el componente que esté contribuyendo a la epidemia de la obesidad.

Aunque cada vez es más sencillo para las personas medir la energía consumida en actividades extradeportivas mediante contadores de pasos o dispositivos electrónicos de detección de movimientos, no se dispone de suficientes datos longitudinales basados en la población que permitan conocer cómo han evolucionado estos parámetros de medida de la actividad. Verdaderamente, la actividad física laboral ha disminuido con la aparición de sistemas más automatizados en los lugares de trabajo. Un cálculo indica que entre 1982 y 1992, el gasto energético en el trabajo disminuyó en alrededor de 50 kcal/día. Es probable que los cambios adicionales que se han producido en los lugares de trabajo desde entonces hayan reducido aún más la actividad física laboral.

El otro componente de la actividad extradeportiva, las actividades cotidianas, probablemente se ha reducido debido a la gran comodidad con que se pueden llevar a cabo algunas de ellas en la actualidad (p. ej., gestiones bancarias y compra de alimentos desde el automóvil, escaleras mecánicas, mandos a distancia, correo electrónico, compras a través de Internet). Tampoco existen datos suficientes para valorar la cuantía de estos cambios, pero sí se han documentado una reducción de los desplazamientos diarios a pie y un incremento de los viajes en automóvil.

Hay una gran cantidad de información sobre la relación entre las actividades sedentarias (ver televisión, videojuegos y uso del ordenador) con la obesidad y sus

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

complicaciones. Los datos indican que un mayor tiempo dedicado a actividades sedentarias se asocia a un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad. El aspecto más llamativo de estos estudios es que el efecto adverso de las actividades sedentarias es independiente de la participación en otras actividades de ejercicio tradicionales.

El conocimiento de las contribuciones del descenso de la actividad física relacionada con el trabajo y con las actividades de la vida diaria, y el aumento de las conductas sedentarias pueden ayudar al médico a trabajar con el paciente para descubrir los patrones que pueden estar relacionados con la ganancia de peso. Los médicos que estén al tanto de estos factores ambientales se encontrarán en una mejor posición para ayudar a sus pacientes obesos a identificar los factores ambientales que están contribuyendo al problema y a desarrollar planes de intervención. Así, los pacientes que utilizan de forma habitual contadores de pasos u otros tipos de dispositivos medidores de la actividad son capaces de detectar y corregir por sí mismos los problemas derivados de una actividad física insuficiente.

Regulación del peso corporal y del equilibrio energético

La regulación del peso corporal del adulto es un proceso bien equilibrado. Por ejemplo, el adulto estadounidense medio ingiere y gasta alrededor de 2.000 a 3.000 kcal/día. Si se produce un desequilibrio constante con un consumo excesivo de alimentos de tan solo un 1% diario, el resultado será una ganancia de peso de alrededor de 12 a 15 kg de grasa cada 10 años si el gasto energético no cambia. Esto significa que la mayoría de los adultos regulan el equilibrio energético con una precisión mayor del 1%. Parece existir, pues, una regulación tanto de la ingesta como del gasto de energía mediante procesos conscientes e inconscientes.

El exceso de energía consumida por los adultos suele almacenarse en los adipocitos en forma de triglicéridos. Para reemplazar los adipocitos que van muriendo, en el ser humano se está continuamente reclutando adipocitos nuevos a partir de una extensa reserva de preadipocitos. Aunque el medio principal por el que el tejido adiposo aumenta su masa es a través del incremento del tamaño del adipocito (hipertrofia adipocítica), este proceso solo permite almacenar una cantidad limitada de grasa. Los adultos que almacenan grasa en las piernas tienden a acumular por término medio más adipocitos, y no adipocitos de mayor tamaño, lo que da lugar a un incremento neto del número del adipocito al producirse más de los necesarios para reemplazar las células muertas. Algunos adultos reclutan nuevos adipocitos con mayor facilidad que otros, por lo que en su ganancia de peso predomina más la hiperplasia adipocítica (aumento del número de adipocitos) que la hipertrofia adipocítica. Los que ganan grasa mediante el aumento de tamaño de los adipocitos, especialmente si se asocia a la respuesta inflamatoria (mayor número de macrófagos activados de forma clásica y de otras células inmunitarias), tienen más probabilidades de ser resistentes a insulina y muestran signos de inflamación sistémica de bajo grado (aumento de la proteína C reactiva y elevación leve de la interleucina 6 y del factor de necrosis tumoral α).

La leptina, una proteína de la familia de las citocinas producida de forma casi exclusiva por los adipocitos, fue la primera hormona de tejido adiposo identificada; se ha demostrado que tiene potentes efectos del sistema nervioso central sobre la ingesta de alimentos en el ser humano. La leptina tiene otras funciones hipotalámicas e hipofisarias y se ha propuesto que desarrolla diversas acciones fisiológicas periféricas. El modelo animal de obesidad, los ratones *ob/ob* carentes de leptina, produce animales gravemente obesos, hiperfágicos, hipometabólicos, sexualmente inmaduros y con un bajo grado de actividad espontánea. La administración de leptina a estos animales corrige todos estos defectos. Se han identificado algunos niños con deficiencia de leptina (debido a mutaciones del gen de la leptina). Estos niños tienen unas concentraciones plasmáticas de leptina muy bajas, muestran hiperfagia y obesidad grave, y responden a la administración exógena de leptina con una pérdida de peso espectacular, reducción de la ingesta alimenticia y maduración acelerada del eje hipofisario-gonadal. No obstante, la inmensa mayoría de los seres humanos obesos no padecen déficit de leptina, y presentan, por el contrario, concentraciones plasmáticas elevadas de leptina salvo en circunstancias de importante desequilibrio energético negativo. Como la secreción de la leptina depende del porcentaje de grasa corporal, y como las mujeres poseen más grasa corporal que los hombres, sea cual sea su IMC, sus concentraciones plasmáticas de leptina también son mayores. La detección selectiva de la deficiencia de leptina no está indicada, salvo en los casos de obesidad grave con hiperfagia que comienza en la infancia, se acompaña de inmadurez sexual y existe en ausencia de otras causas conocidas (p. ej., síndrome de Prader-Willi).

Algunos modelos animales de obesidad genética (el ratón *db/db* y la rata *fa/fa*) se caracterizan por alteraciones de los receptores de leptina que impiden la respuesta a esta hormona. Aunque se han descrito algunos casos de defectos de los genes receptores de leptina, de nuevo parece que la resistencia a la leptina debida a defectos de los receptores (o a anomalías genéticas de la señalización posterior al receptor) es extraordinariamente infrecuente. Como no existe posibilidad de tratamiento, la detección selectiva de las mutaciones de receptor de la leptina no está justificada.

Ingesta energética

Gran parte del conocimiento de la regulación biológica de la ingesta de alimentos se ha adquirido gracias al estudio de modelos animales. Las señales pueden afectar a varios aspectos de la conducta alimentaria: al *hambre*, la necesidad o deseo imperiosos de ingerir alimentos; al *hartazgo*, estado de sentirse satisfactoriamente lleno e incapaz de comer más, y a la *saciedad*, sensación de no tener hambre, un complejo conjunto de acontecimientos posprandiales que afectan al intervalo hasta la siguiente comida o a la cantidad ingerida en ella. Algunas de las señales que alteran la conducta alimentaria afectan a un solo aspecto y otras afectan a varios. Por ejemplo, la grelina, un péptido producido por el estómago, aumenta el hambre pero no parece afectar al hartazgo o la saciedad. La colecistocinina provoca hartazgo pero no afecta a la saciedad. La leptina parece actuar en varias vías y la deficiencia de leptina se asocia al aumento del hambre y al descenso del hartazgo y la saciedad.

Las señales periféricas de saciedad actúan inhibiendo la ingesta alimentaria en algún punto mientras se toman las comidas. Algunas de estas señales llegan al encéfalo a través del nervio vago y otras a través de la circulación sistémica. En la tabla 220-3 se recogen ejemplos de los factores que se han propuesto como moduladores del apetito. Estas sustancias son hormonas de origen intestinal (grelina, colecistocinina, péptido similar al glucagón 1) o pancreático (insulina) o péptidos como la apolipoproteína A-IV, secretada con los quilomicrones. Los estímulos que desencadenan estas señales son tanto mecánicos (p. ej., plenitud gástrica) como debidos a la presencia de nutrientes en el yeyuno o el íleon.

Cada vez se conoce mejor la regulación de la ingesta de alimentos por el sistema nervioso central. Varios neuropéptidos, derivados lipídicos y monoaminas tienen propiedades tanto anabólicas (aumento de la ingesta alimenticia con o sin disminución del gasto energético) como catabólicas (disminución de la ingesta alimenticia con o sin aumento del gasto energético), que se recogen en la tabla 220-4. Muchas de ellas desarrollan más de una función, por ejemplo regulación de la secreción hormonal (tiroliberina y corticoliberina), vigilia (noradrenalina) o sistemas de refuerzo conductual (endocannabinoides).

Gasto energético

Los límites del gasto energético de los adultos son muy amplios ya que varían entre 1.400 y más de 5.000 kcal/día, y las personas de mayor tamaño y mayor actividad física tienen mayores necesidades de energía. El gasto energético diario se divide en el gasto metabólico de reposo (o basal), el efecto térmico de los alimentos y el gasto de energía con la actividad física.

Índice metabólico basal

El índice metabólico basal (IMB) es el gasto energético que se produce estando tumbado, en reposo y en estado postabsortivo después de la noche. El índice metabólico en reposo (IMR) se define de forma similar pero no se mide necesariamente antes de levantarse. En los adultos estadounidenses más sedentarios, el IMR representa la parte más importante del gasto energético durante el día y puede oscilar entre menos de 1.200 y más de 3.000 kcal/día. La mayor parte (~80%) del IMR puede explicarse por la cantidad de masa corporal magra del sujeto. Existen diversas ecuaciones para estimar el IMB. La ecuación de Harris-Benedict (existen en Internet numerosas calculadoras para aplicarla) predice el IMB según la estatura, el peso, la edad y el sexo, y da lugar a desviaciones inferiores al 10% aproximadamente en el 90% de los adultos con IMC comprendidos entre 18,5 y 45 kg/m^2.

No todos los componentes del tejido magro consumen oxígeno en la misma proporción relativa. Los tejidos del lecho visceral y esplácnico representan alrededor del 25% del IMR, pero su participación relativa en el peso corporal es mucho menor. El encéfalo, con solo un pequeño porcentaje del peso corporal, es el responsable del 15% del IMR. También el corazón (~7%) y los riñones (~5-10%) consumen porciones mayores de las necesidades energéticas en reposo que las que les corresponderían según su aportación relativa al peso corporal. Por el contrario, el músculo en reposo representa entre el 40 y el 50% de la masa de tejido magro, pero solo es responsable del 25% del IMR. Sin embargo, esta contribución cambia de manera espectacular con el ejercicio, durante el cual el músculo puede ser el responsable del 80-90% del

TABLA 220-3 POSIBLES MODULADORES BIOLÓGICOS DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

SEÑAL PERIFÉRICA	EFECTO PROPUESTO EN LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS
Vagal	–
Colecistocinina	–
Apolipoproteína A-IV	–
Insulina	–
Péptido YY_{3-36}	–
Péptido similar al glucagón 1	–
Otros péptidos relacionados con el glucagón	–
Leptina	+ cuando leptina ↓↓
Grelina	+
Factor de necrosis tumoral α	–
Obestatina	–

booksmedicos.org

TABLA 220-4 MODULADORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DEL EQUILIBRIO ENERGÉTICO

ANABÓLICOS CENTRALES (↑ INGESTA)	CATABÓLICOS CENTRALES (↓ INGESTA)
Neuropéptido Y	Hormona estimulante de los melanocitos α
Proteína relacionada con el agutí	Corticoliberina
Hormona concentradora de la melanina	Tiroliberina
Hipocretinas/orexinas	Transcrito regulado por la cocaína y la anfetamina
Galanina	Interleucina 1β
Noradrenalina	Urocortina
Endocannabinoides endógenos (anandamida y 2-araquidonilglicerol)	Oxitocina
	Neurotensina
	Serotonina

gasto energético. El tejido adiposo contribuye poco al gasto energético diario ya que solo consume alrededor de 3 kcal/kg de grasa corporal/día.

La grasa parda es tejido adiposo que expresa grandes cantidades de proteína 1 no acoplante, una proteína que permite la fuga de protones de la membrana mitocondrial, provocando la liberación de calor en contraste con el trabajo químico de la adenosina trifosfato («desacoplamiento» de la oxidación del sustrato por trabajo químico o mecánico). Se creía que este tejido termógeno estaba presente solo en lactantes, pero recientemente se ha demostrado también su existencia en adultos.[4] El método más utilizado para detectar la grasa parda es la tomografía de emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa en seres humanos expuestos a temperaturas bajas. Los adultos con mayor cantidad de tejido magro tienen más probabilidades que los individuos obesos de poseer grasa parda, y esta grasa parda es más fácilmente detectable en los individuos obesos una vez que han perdido peso. Hoy en día se sigue debatiendo acerca del posible papel de la grasa parda en la termogenia.

Aunque la mayor parte del IMR puede depender de la masa de tejido magro, es posible que existan también otras influencias más sutiles sobre él. La edad, el sexo (el IMB de la mujer es algo menor que el del hombre incluso tras la corrección por la masa libre de grasa) y la masa grasa influyen sobre el IMR. Durante el ciclo menstrual se producen pequeños cambios del IMR (fase luteínica > fase folicular) y también existen pruebas de la influencia de factores hereditarios o familiares que pueden ser responsables de diferencias interindividuales de incluso un 10%.

En el IMR existen componentes obligatorios y facultativos. En las dietas con restricción de energía, se producen reducciones significativas del IMB en relación con la cantidad de masa libre de grasa. Parece que las reducciones de la producción de triyodotironina a partir de la tiroxina y de la estimulación del sistema nervioso simpático contribuyen a este fenómeno. El IMR está por encima de lo que sería de esperar según la cantidad de tejido magro presente durante períodos breves de sobrealimentación.

Se ha propuesto que las personas con un IMB inferior al previsto tienen mayor riesgo de ganar peso en el futuro. Los datos publicados indican que el riesgo relativo es pequeño y el intento de identificar a estos pacientes no está justificado. La medición del IMB ayuda a veces a valorar a los pacientes que insisten en que son incapaces de perder peso con dietas que contienen menos de 1.000 kcal/día. Casi sin excepción, cuando se mide el IMB de forma fiable, su valor es notablemente superior a la ingesta de alimentos alegada por el paciente. Esto subraya el hecho de la escasa fiabilidad de la valoración que hace la mayoría de los adultos de su propia ingesta alimentaria.

Efecto térmico de los alimentos

Una media del 10% del contenido energético de los alimentos se gasta en el proceso de digestión, absorción y metabolismo de los nutrientes, pero las variaciones entre las personas son importantes, de forma que el porcentaje de calorías «desperdiciadas» en el intervalo posprandial oscila entre el 3 y el 15%. El efecto térmico de una comida depende de su contenido en hidratos de carbono y proteínas. El efecto estimulante de la grasa es escaso. Se han identificado los componentes tanto obligatorios (60-70%) como facultativos (30-40%) del efecto térmico de los alimentos. Los componentes obligatorios reflejan sin duda el coste energético de la digestión, la absorción y el almacenamiento de los nutrientes. Los dos factores que parecen intervenir en el componente facultativo del efecto térmico de los alimentos son la respuesta posprandial de insulina y la activación del sistema nervioso simpático. El efecto térmico de los alimentos es algo menor en los obesos resistentes a la insulina, pero no se ha relacionado con la obesidad futura.

Gasto energético en la actividad física

El gasto energético en la actividad física es el producto de la cantidad del trabajo realizado por la eficiencia de la persona en dicho trabajo. El registro de la actividad física total que realiza un ser humano a lo largo de 1 día es una tarea que se ha ido simplificando con la introducción de diversos dispositivos relativamente baratos. De esta manera, es posible comparar la energía consumida con los valores publicados para estimar el coste energético del trabajo realizado. Las unidades de trabajo se expresan como equivalentes metabólicos (MET), un múltiplo del IMR. Si en una persona el IMR es de 1 kcal/min (1.440 kcal/día), una carga de trabajo de 5 MET supondría 5 kcal/min. Los atletas bien entrenados pueden trabajar con MET extraordinariamente altos (> 16) durante períodos de tiempo prolongados, pero la mayoría de los individuos sedentarios solo pueden trabajar durante un tiempo limitado y con cargas de trabajo mucho menores. Esta diferencia se debe a que los atletas tienen una capacidad de trabajo máxima mayor (o una cantidad máxima de calorías o de oxígeno que puede consumirse) y un umbral de lactato también mayor. Este umbral está fuertemente relacionado con el nivel en el que el ejercicio comienza a ser tan incómodo que no puede mantenerse mucho más tiempo. La definición bioquímica del umbral de lactato describe la elevación progresiva de las concentraciones sanguíneas de lactato que se observan durante un ejercicio de intensidad suficientemente alta. El umbral del lactato puede oscilar entre el 50 y el 90% de la capacidad de trabajo máxima de la persona. El entrenamiento eleva el umbral del lactato acercándolo a la sobrecarga de trabajo máxima, lo que permite que la persona trabaje a mayor velocidad durante más tiempo. Por tanto, las personas con una forma física mucho mejor pueden consumir cantidades mucho mayores de energía por minuto de ejercicio con menores molestias que las personas obesas y sedentarias que normalmente tienen una forma física aerobia y umbrales de lactato bajos (a veces del orden de 4-5 MET). El umbral de lactato puede ser incluso menor en los pacientes obesos con diabetes de tipo 2, de forma que puede excederse solo por caminar a 5 km por hora. Para poder hacer recomendaciones realistas de actividad es necesario tener en cuenta las limitaciones físicas de los pacientes, que normalmente pueden superarse con un programa de entrenamiento cuidadosamente diseñado.

El ejercicio (actividades relacionadas con el buen estado físico y los deportes) suele considerarse como el componente principal de la termogénesis de la actividad física. Como la mayoría de los adultos no hacen un ejercicio de alto nivel o durante un tiempo suficiente como para que el gasto energético sea importante, al centrarse solo en el «ejercicio» como el componente fundamental de la actividad física se pasarán por alto oportunidades importantes de mejorar el equilibrio energético. Los efectos beneficiosos de las actividades extradeportivas y la cantidad de energía consumida en las mismas pueden ser mucho mayores que en el caso de las actividades deportivas, dado el poco tiempo y esfuerzo que la mayoría de los pacientes dedican a estas últimas.

La termogénesis de la actividad no relacionada con el ejercicio (TANE) es el gasto calórico del conjunto de las actividades distintas al ejercicio: la actividad relacionada con la actividad laboral y la actividad espontánea. Los límites de la TANE en condiciones controladas (cámara metabólica) oscilan entre menos de 100 y hasta alrededor de 800 kcal/día. El gasto energético de un trabajo físicamente activo o del ejercicio voluntario no siempre puede compensarse por la reducción de la actividad espontánea (no laboral). Por ejemplo, la respuesta es distinta cuando un hombre y una mujer adultos realizan un ejercicio extra durante 1 año: los hombres pierden peso y las mujeres no, a pesar de la ausencia de cambios detectables en la ingesta de alimentos. Las mujeres reducen la actividad espontánea en respuesta al ejercicio o aumentan ligeramente la ingesta de alimentos. También se ha demostrado que las variaciones en el incremento inconsciente de la TANE están fuertemente relacionadas con la cantidad de grasa ganada en respuesta a la sobrealimentación. Se ha descrito que los valores bajos de TANE anuncian una ganancia futura de peso en algunas poblaciones, y que es posible que la cantidad de TANE diaria sea distinta en las personas delgadas y obesas, lo que podría estar relacionado con tendencias diferenciales en la regulación del peso.

Causas secundarias de obesidad

Medicaciones

Diversas medicaciones producen ganancia de peso en algunos o en la mayoría de los pacientes a los que se prescriben. El conocimiento de los fármacos que pueden producir este efecto puede facilitar el tratamiento para la pérdida de peso en algunos casos. La tabla 220-5 recoge varios de los medicamentos que se asocian a ganancia de peso y los tratamientos alternativos, si los hay, para la enfermedad en cuestión.

Enfermedades

Menos del 1% de los pacientes obesos tienen una enfermedad que puede explicar el desarrollo de su obesidad. Las causas más frecuentes de obesidad secundaria son algunas endocrinopatías como el síndrome de Cushing (cap. 227), la lesión hipotalámica que provoca una alimentación excesiva (en la mayoría de las ocasiones tras una cirugía hipofisaria), el insulinoma (cap. 230) y el hipotiroidismo (cap. 226). La distribución cushingoide de la grasa es frecuente, por lo que hay otros hallazgos físicos o analíticos, como las clásicas estrías violáceas, el adelgazamiento de la piel, la facilidad para la formación de hematomas, la debilidad de los músculos proximales y las anomalías electrolíticas, que proporcionan las mejores pistas para el diagnóstico. La corrección del síndrome de Cushing suele asociarse a una pérdida sustancial del exceso de grasa corporal. El insulinoma es un tumor raro y solo una pequeña proporción de pacientes con este tipo de neoplasia desarrollan obesidad. La ganancia de peso asociada al hipotiroidismo se debe principalmente a retención de líquidos y cede con un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. Por desgracia, no hay un tratamiento satisfactorio para la hiperfagia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

secundaria a una lesión hipotalámica. Los pacientes adultos con deficiencia de hormona del crecimiento, sobre todo tras una hipofisectomía, pueden perder una cantidad excesiva de grasa corporal cuando se inicia el tratamiento sustitutivo con esta hormona.

Aspectos psicosociales de la obesidad

Los malos tratos sexuales, físicos y emocionales pueden dar lugar a consecuencias adversas a largo plazo, entre ellas la obesidad, sobre todo en las mujeres. Los efectos de estos abusos tienden a ser más importantes si se producen durante la infancia y la adolescencia. Estas mujeres pueden desarrollar una obesidad grave, sufrir depresión crónica y experimentar varios síntomas psicosomáticos, en especial molestias gastrointestinales crónicas. Para que los programas de pérdida de peso tengan éxito hay que identificar estos problemas antes de iniciarlos, ya que una pérdida de peso satisfactoria puede agravar el sufrimiento que experimentan estas mujeres. Además, antes de iniciar el tratamiento de la obesidad, puede ser necesario buscar la ayuda de una consulta psiquiátrica.

FISIOPATOLOGÍA

Complicaciones metabólicas de la obesidad

Más que la masa grasa total, el factor predictivo de estas complicaciones metabólicas es la distribución de la grasa en la parte central o superior del cuerpo. La liberación desde el tejido adiposo de ácidos grasos libres (AGL) y glicerol hacia la circulación proporciona el 50-100% de las necesidades energéticas diarias. La regulación de la lipólisis en el tejido adiposo depende sobre todo de la insulina (inhibición) y las catecolaminas (estimulación), aunque también la hormona del crecimiento, el cortisol y el péptido natriurético auricular la estimulan en menor medida. La obesidad de la parte superior del cuerpo se asocia a varias anomalías de la lipólisis del tejido adiposo, de las que la más importante es la elevación de liberación y concentraciones de AGL posprandial; esta anomalía es particularmente evidente en la diabetes mellitus de tipo 2. Unas concentraciones anómalamente altas de AGL pueden contribuir a varias de las complicaciones metabólicas de la obesidad.

Resistencia a la insulina

El término *resistencia a la insulina* se usa para referirse a la capacidad de la insulina para estimular la captación y para inhibir la liberación de glucosa hacia la circulación. El tejido donde la captación, la oxidación y el almacenamiento de glucosa inducidos por la insulina son más importantes es el músculo esquelético, mientras que el órgano más importante en la producción de glucosa es el hígado. La resistencia a la insulina determina prime-ro una hiperinsulinemia que puede acabar conduciendo a una diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 229).

La capacidad de la insulina para estimular la captación, la oxidación y el almacenamiento de la glucosa en el músculo y para reducir las concentraciones plasmáticas de AGL disminuye en los pacientes con obesidad de la parte superior del cuerpo. Las concentraciones plasmáticas elevadas de AGL pueden inducir un estado de resistencia a la insulina tanto en el músculo (captación de glucosa) como en el hígado (liberación de glucosa), que es independiente de la obesidad. Por tanto, una regulación anómala de los AGL del tejido adiposo es un componente significativo del desarrollo de la resistencia a la insulina. Se ha propuesto que el exceso de AGL puede inducir la resistencia muscular a la insulina al promover un aumento de la síntesis de diacilgliceroles y ceramidas, productos ambos capaces de interferir con las vías normales de señalización de la insulina.

También se ha propuesto que la alteración de la regulación de la síntesis de varias hormonas producidas por los adipocitos, o adipocinas, contribuye a la resistencia a la insulina y a las complicaciones metabólicas de la obesidad. La adiponectina, una hormona producida por los adipocitos que mejora la acción de la insulina, se secreta en cantidades reducidas en la diabetes y la obesidad. Además, en modelos animales se ha relacionado la resistencia a la insulina con un aumento de la producción de resistina, interleucina 6, factor de necrosis tumoral y proteína de unión con el retinol 4 en los adipocitos. En la actualidad carecemos de datos experimentales procedentes de estudios en el ser humano efectuados con el objeto de conocer cuál es la intervención de las adipocinas en las complicaciones metabólicas de la obesidad.

Insuficiencia de las células de los islotes y diabetes mellitus de tipo 2

La diabetes de tipo 2 suele deberse a defectos tanto de la secreción como de la acción de la insulina (cap. 229). Muchas personas obesas tienen resistencia a la insulina, aunque solo una parte de ellas acaban desarrollando diabetes mellitus. La consecuencia es que los que desarrollan una diabetes mellitus de tipo 2 desarrollan una descompensación de las células β del páncreas con la consiguiente hiperglucemia. Los estudios en animales (roedores) indican que en la insuficiencia de las células β del páncreas interviene un proceso conocido como lipotoxicidad. En este modelo, se piensa que el aumento de los AGL contribuye a las alteraciones de la secreción de insulina que se observan en la obesidad y que en último término acaban conduciendo a la insuficiencia de las células β. Existen datos que indican que los AGL elevados ejercen efectos adversos sobre la función de las células β de los islotes pancreáticos humanos. Otro posible factor que contribuye a la insuficiencia de las células β en la obesidad es la producción excesiva de polipéptido amiloide en el islote. Esta proteína se secreta junto con la insulina, y debido a su estructura terciaria puede formar depósitos tóxicos de amiloide en las células β. Los depósitos de amiloide se han observado en los islotes pancreáticos estudiados en las autopsias de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Hipertensión

La presión arterial puede aumentar a través de varios mecanismos (cap. 67), y tanto el aumento del volumen sanguíneo circulante, como la vasoconstricción anómala, la disminución de la relajación vascular y el aumento del gasto cardíaco pueden contribuir a la

TABLA 220-5 INFLUENCIAS FARMACOLÓGICAS EN LA GANANCIA DE PESO Y TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

FÁRMACOS QUE PUEDEN FAVORECER LA GANANCIA DE PESO	TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS (PESO NEUTRO O PÉRDIDA DE PESO)
MEDICACIONES PSIQUIÁTRICAS-NEUROLÓGICAS Antipsicóticos: olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol Antidepresivos Tricíclicos: imipramina, amitriptilina Triazolopiridinas: trazodona Inhibidores de la recaptación de serotonina: paroxetina, fluoxetina, citalopram Tetracíclicos: mirtazapina Inhibidores de la monoaminooxidasa Fármacos antiepilépticos: gabapentina (dosis altas), ácido valproico, carbamacepina, valproato Estabilizadores de la afectividad: litio, carbamacepina, lamotrigina, gabapentina (dosis altas)	**MEDICACIONES PSIQUIÁTRICAS-NEUROLÓGICAS ALTERNATIVAS** Ciprasidona Nortriptilina, bupropión, nefazodona, fluvoxamina, sertralina, duloxetina Topiramato, zonisamida (pérdida de peso), lamotrigina (menor ganancia de peso)
HORMONAS ESTEROIDEAS Esteroides progestacionales Corticoesteroides Anticonceptivos orales	**ALTERNATIVAS A LAS HORMONAS ESTEROIDEAS** Métodos de barrera, dispositivo intrauterino Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS Insulina (la mayoría de las formas) Sulfonilureas Tiazolidinedionas	**FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS ALTERNATIVOS** Metformina Acarbosa, miglitol Exenatida Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 Liraglutida Inhibidores del cotransportador de glucosa sódica 2
ANTIHISTAMÍNICOS En general se describe con los fármacos más antiguos; también oxatomida, loratadina y acelastina	**ALTERNATIVA A LOS ANTIHISTAMÍNICOS** Descongestivos, estabilizadores de los mastocitos, antagonistas de los mediadores endógenos de la inflamación
FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS Bloqueantes de los receptores α y β Antagonistas del calcio: nisoldipino	**FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS ALTERNATIVOS** Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina La mayoría de los demás antagonistas del calcio Bloqueantes del receptor de angiotensina Diuréticos
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD	

booksmedicos.org

hipertensión en la obesidad. El efecto de la hiperinsulinemia para aumentar la absorción renal de sodio puede favorecer la hipertensión a través del aumento del volumen sanguíneo circulante. Las alteraciones de la resistencia vascular contribuyen a la fisiopatología de la hipertensión relacionada con la obesidad. En determinadas condiciones experimentales se ha observado que la elevación de los AGL produce un aumento de la vasoconstricción y una disminución de la relajación vascular dependiente del óxido nítrico, de forma similar a la que se observa en el síndrome metabólico. Algunos adultos obesos muestran un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático que puede ser otro factor en la hipertensión asociada a la obesidad. Por último, el angiotensinógeno (también producido por los adipocitos) es un precursor de la angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora, y se ha propuesto que contribuye a la elevación de la presión arterial.

Dislipidemia

La obesidad de la parte superior del cuerpo y la diabetes mellitus de tipo 2 se asocian a aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y mayor proporción de partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (cap. 206). Esta dislipidemia contribuye al incremento del riesgo cardiovascular que se observa en el síndrome metabólico. La hipertrigliceridemia en ayunas se debe a un aumento de la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que puede proceder de la mayor llegada de AGL al hígado procedentes tanto de la grasa visceral como de la subcutánea de la parte superior del cuerpo. Es probable que la disminución de las concentraciones de colesterol en las HDL y el aumento de las concentraciones de partículas pequeñas y densas de LDL asociadas a la obesidad sean una consecuencia indirecta de la elevación de las VLDL ricas en triglicéridos. El aumento de la actividad de la proteína de transferencia del éster de colesterol y de la actividad de la lipasa hepática puede ser teóricamente responsable de desviaciones aterógenas de los triglicéridos y el colesterol entre las lipoproteínas. La participación de las influencias genéticas en la expresión de estas anomalías de los lípidos es importante. Se ha descrito que los polimorfismos de los genes de la apolipoproteína, la lipoproteína lipasa, la apolipoproteína B-100 y la apolipoproteína A-II se correlacionan con el aumento de los triglicéridos y la disminución de las HDL.

Manifestaciones endocrinas de la obesidad

La obesidad se asocia a anomalías en el sistema endocrino, de las que una de las más frecuentes es el síndrome del ovario poliquístico. Este síndrome (cap. 236) se caracteriza por hirsutismo leve e irregularidades menstruales o amenorrea con ciclos anovulatorios. Se asocia sobre todo a obesidad y a menudo mejora con la pérdida de peso y con otros tratamientos que reducen la resistencia a la insulina. Parece, por tanto, que la resistencia a la insulina asociada a obesidad puede desencadenar el desarrollo del síndrome del ovario poliquístico en pacientes susceptibles. Aunque una hiperproducción leve o moderada de andrógenos es una de las características de la obesidad de la parte superior del cuerpo en la mujer, los hombres obesos pueden tener un hipogonadismo hipotalámico leve o grave. Este déficit de andrógenos mejora con la pérdida de peso, y los esfuerzos encaminados a corregir este trastorno mediante la administración de testosterona han mostrado poca eficacia clínica. Se han expresado algunos temores de que el tratamiento con testosterona de los hombres obesos pueda aumentar el riesgo de apnea del sueño obstructiva y quizá, incluso, de episodios cardiovasculares. Aunque los estrógenos no están elevados en las mujeres obesas premenopáusicas, superan las concentraciones normales en las mujeres obesas posmenopáusicas. Las concentraciones séricas de hormona del crecimiento suelen ser bajas en los adultos obesos, pero las del factor de crecimiento insulínico I son a menudo normales, y las de la hormona del crecimiento aumentan con la pérdida de peso. Se ha descrito que el tratamiento de estos pacientes con hormona del crecimiento empeora la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa, y no está justificado debido al coste y la mala relación riesgo-beneficio.

Complicaciones mecánicas de la obesidad

Parece que el responsable de la mayor prevalencia de enfermedades articulares degenerativas que se observa en las extremidades inferiores de estos pacientes es el peso corporal excesivo. La obesidad extrema puede provocar una enfermedad degenerativa articular prematura, cuyo tratamiento quirúrgico es especialmente difícil debido al mayor estrés que supone la colocación de las prótesis articulares. Los pacientes con obesidad grave también pueden tener problemas de estasis venosa, agravada a veces por la insuficiencia cardíaca derecha (v. más adelante).

Apnea obstructiva del sueño y restricción del sueño

La apnea del sueño (cap. 100) es común en los pacientes con obesidad grave, y tiende a ser más prevalente en los hombres y en las mujeres con fenotipo de obesidad visceral en la parte superior del cuerpo. La explicación más probable de la apnea del sueño es un aumento de los tejidos blandos de la vía respiratoria superior que provoca el colapso de las vías con la inspiración durante el sueño. La obstrucción conduce a la apnea, con hipoxemia, hipercapnia y elevación de las concentraciones de catecolaminas y endotelina. Los despertares frecuentes para restablecer la respiración hacen que el sueño sea de mala calidad. La apnea del sueño se asocia a un mayor riesgo de hipertensión y, si es grave, puede dar lugar a insuficiencia cardíaca derecha y a muerte súbita. La hipersomnolencia durante el día, los ronquidos fuertes, el sueño inquieto y las cefaleas matinales son signos indicativos de apnea del sueño. Su tratamiento es importante para reducir el riesgo cardiovascular, y si no se diagnostica y trata esta complicación, el resultado de las estrategias para disminuir el peso puede ser mucho menos satisfactorio.

En diversos estudios epidemiológicos se ha establecido una relación entre el sueño de corta duración y las perturbaciones del ritmo circadiano con un mayor riesgo de síndrome metabólico y diabetes. En los seres humanos, la restricción del sueño inducida experimentalmente, unida a la perturbación del ritmo circadiano, conduce a una disminución del IMR y a un aumento de la concentración posprandial de glucosa plasmática debido a la secreción inadecuada de insulina.

Cáncer

El riesgo de cáncer de mama y de endometrio es mayor en las mujeres obesas (cap. 180). Parece que la causa puede ser el aumento de las concentraciones de estrógenos asociado a la obesidad en las mujeres posmenopáusicas. La mortalidad por cáncer de próstata y colon también es mayor en los hombres obesos, aunque se desconoce cuáles son las razones.

Enfermedades gastrointestinales

El reflujo gastrointestinal y los cálculos biliares son más frecuentes en los pacientes obesos y lo mismo sucede con la esteatosis hepática y la esteatohepatitis no alcohólica (cap. 152). La esteatohepatitis no alcohólica puede progresar a cirrosis potencialmente mortal. Ambos cuadros hepáticos mejoran con la pérdida de peso y las intervenciones que aumentan la sensibilidad a la insulina.

DIAGNÓSTICO

Evaluación de la obesidad

En la consulta médica se puede calcular el IMC midiendo la estatura y el peso. En el caso de pacientes con IMC comprendido entre 25 y 35, la medida de la circunferencia de la cintura aporta más información acerca de si el paciente presenta un riesgo más elevado de lo normal de desarrollar algún tipo de acontecimiento adverso (v. anteriormente). La determinación de la presión arterial (para la que puede ser preciso un manguito de tamaño grande) proporciona el tercero de esta serie de parámetros que se pueden obtener sin apenas coste alguno. Hay que documentar la presencia o ausencia de dislipidemia (concentración de colesterol HDL < 45 mg/dl en la mujer o < 35 mg/dl en el hombre y triglicéridos > 150 mg/dl), hipertensión, intolerancia a la glucosa o diabetes e hiperuricemia. La presencia de apnea del sueño es una indicación para la realización de una oximetría a lo largo de la noche o para la valoración de un posible trastorno del sueño.

La revisión de su estilo de vida, en la que se incluya la actividad física y los hábitos alimenticios, puede ayudar a proporcionar información que ayude a explicar por qué el paciente es obeso. Los antecedentes familiares de obesidad o una obesidad de larga duración son signos en contra de una causa secundaria. Una anamnesis cuidadosa que incluya los aspectos sociales del paciente puede ayudar a identificar los factores desencadenantes que pueden modificarse. Hacer hincapié en la importancia de los factores modificables relacionados con el estilo de vida que incrementan el riesgo de enfermedad, en lugar de centrarse exclusivamente en el peso del paciente, puede favorecer el establecimiento de una conversación sobre las cuestiones de peso y enfermedad de una manera que resulte menos amenazante para el paciente.

Antes de admitir a un paciente en un programa de tratamiento del sobrepeso se debe comprobar si el paciente está realmente interesado y dispuesto a modificar su estilo de vida, así como si sus objetivos y expectativas son realistas. Los pacientes que esperan perder mucho peso en poco tiempo están prácticamente condenados a la decepción. Los programas de tratamiento médico, incluso los que incluyen farmacoterapia, tienen por objeto conseguir una pérdida de peso sostenida de más del 10%. Aunque esta pérdida de peso es suficiente como para reducir de forma importante las complicaciones médicas asociadas a la obesidad, la decepción al perder «solamente» el 10% del peso corporal puede hacer que el paciente abandone un tratamiento médico que estaba siendo eficaz. Uno de los retos más importantes a los que se enfrenta el médico es convencer al paciente de que llevar a cabo cambios en el estilo de vida que conduzcan a una pérdida de peso moderada (10%) constituye un objetivo inicial razonable.

A veces es necesario retrasar la puesta en marcha del programa de tratamiento si el paciente no está preparado para hacer los cambios necesarios en su estilo de vida. En este caso, una estrategia razonable consiste en recordar periódicamente al paciente los posibles beneficios que tendría para su salud mejorar sus hábitos de actividad y alimentación. Cuando la voluntad de hacer los cambios se confirma, las probabilidades de que el tratamiento sea satisfactorio aumentan.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

La obesidad representa una respuesta del individuo al entorno sobre una base genética y de conductas aprendidas y lo mejor es considerarla como una enfermedad crónica. Por tanto, hay que contemplar el tratamiento como un asunto a largo plazo, de forma muy similar a lo que sucede con la diabetes, la hipertensión o la dislipidemia. Una restricción calórica intensa puede dar lugar a una pérdida de peso importante, pero sin estrategias para asegurar la continuidad de los cambios de conducta, la grasa corporal se recupera siempre. En la medida en que los factores ambientales contribuyen al estado de sobrepeso del paciente y como es poco probable que el entorno general cambie, el paciente tiene que aprender cómo mantener los cambios del estilo de vida (alimentarios y de actividad) para que la pérdida de peso sea permanente. Las técnicas de modificación conductual,[5] que pueden ayudar a los pacientes a detectar y a evitar los factores ambientales que originan su comportamiento sedentario y su alimentación excesiva, pueden incrementar la probabilidad de que los pacientes se adapten a estos cambios de estilo de vida.[A1] En un estudio aleatorizado se ha demostrado que una intervención intensiva en cuestiones relacionadas con el estilo de vida (en comparación con únicamente apoyo y educación) está relacionada con un menor número de ingresos hospitalarios, menos medicación y menores costes sanitarios en adultos con sobrepeso u obesos y con diabetes de tipo 2.[A2]

Reducir al aporte energético es la medida más eficaz y efectiva para perder peso. Por ejemplo, conseguir un déficit diario de 500 kcal reduciendo la ingesta de alimento permitirá, en teoría, alcanzar una pérdida de peso de 0,45 kg de grasa por semana. Aunque también es posible, resulta mucho más difícil aumentar el gasto energético en 500 kcal/semana mediante el ejercicio. Sin embargo, una mayor actividad física sí puede evitar la ganancia de peso (o la recuperación del peso después de haberlo perdido). Algunos pacientes son capaces de cambiar sus hábitos de comida y actividad por sí mismos si se les proporciona la información adecuada, mientras que otros necesitan intervenciones formales o informales de modificación de la conducta (v. más adelante) que les ayuden a hacer los cambios. En algunos casos, puede ser necesario recurrir a la farmacoterapia o a la cirugía para tratar la obesidad. En la figura 220-1 se recoge un diagrama de flujo de la forma de valorar y tratar a los pacientes con sobrepeso y obesidad.

Dieta

Si se quiere mantener la pérdida de peso, los cambios en los hábitos alimentarios han de ser permanentes. Un dietista diplomado con experiencia puede valorar los hábitos alimentarios del paciente y proporcionar la educación necesaria. La anamnesis referida a la dieta permite identificar algunas conductas alimentarias que dan lugar a una ingesta de energía excesiva. Aunque es importante modificar las conductas alimentarias adversas concretas, los pacientes tienen que conocer algunos principios generales relacionados con la dieta. La reducción de la densidad energética de los alimentos (lo que en la mayoría de los casos se consigue reduciendo la grasa de la dieta) puede hacer que los pacientes se sientan satisfechos consumiendo menos calorías. La directriz NHLBI/AHA/ACC/TOS relativa a la obesidad[6] recomienda a los médicos prescribir entre 1.200 y 1.500 kcal/día a las mujeres y entre 1.500 y 1.800 kcal/día a los hombres. Otra posibilidad es recomendar dietas que originen un déficit energético diario de entre 500 y 750 kcal/día. Como parece que no hay ninguna dieta que presente ventajas claras sobre las demás en lo que respecta a la pérdida de peso,[A3] se recomienda que se prescriba alguna de las dietas

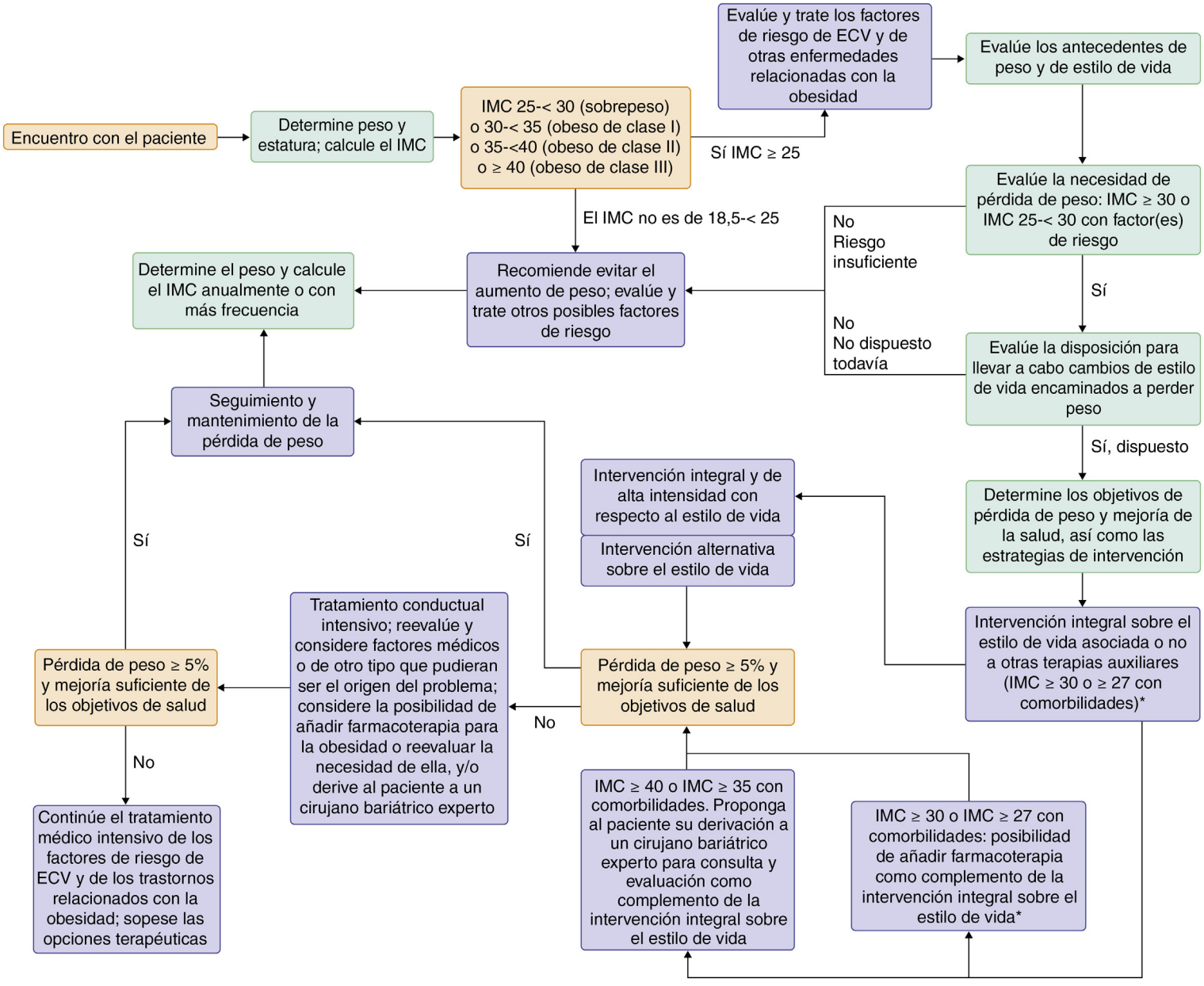

FIGURA 220-1. Diagrama de flujo para evaluar y tratar el sobrepeso y la obesidad. ECV = enfermedad cardiovascular; IMC = índice de masa corporal. *Puntos de corte del IMC establecidos por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense y reflejados en los prospectos de los medicamentos para la obesidad autorizados por la FDA. (Modificado de Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2985-3023.)

booksmedicos.org

basadas en la evidencia que restringen ciertos tipos concretos de alimentos (p. ej., alimentos de alto contenido en hidratos de carbono, con bajo contenido de fibra o con muchas grasas), para generar un déficit energético debido a la disminución de la ingesta y, al mismo tiempo, para abordar cuestiones como la dislipidemia, la diabetes o la hipertensión. Se debe informar a los pacientes de que el consumo de alimentos con alto contenido en agua y fibra (frutas, verduras, legumbres y sopas) puede producir saciedad sin aportar excesivas calorías. Se debe desaconsejar a los pacientes el consumo de bebidas que contengan cantidades importantes de calorías, sobre todo de refrescos azucarados. Finalmente, se deben promover pautas de alimentación a intervalos de tiempo regulares.

Continuamente se promocionan dietas nuevas que prometen una pérdida de peso fácil. Una característica común de todas ellas es su pretensión de que las propiedades específicas de determinados alimentos ayudan a las personas a adelgazar o que, por el contrario, son la causa de la obesidad. Si se siguen, la mayoría de estas dietas producen una pérdida de peso debido a la reducción de la ingesta energética. La ingesta reducida puede deberse a la monotonía de la dieta, y no se ha identificado ninguna que haga que la pérdida de peso esté relacionada con principios fisiológicos. Aunque existen distintas estrategias dietéticas que pueden ser eficaces para promover la pérdida de peso, en caso de que no se disponga de datos fiables acerca de la seguridad y eficacia de una determinada nueva dieta se debe solicitar que esta sea revisada por un experto en seguridad nutricional. La directriz NHLBI/AHA/ACC/TOS sobre obesidad señala que existen muchas dietas útiles para que los pacientes consigan perder peso de forma sostenida y clínicamente significativa. Por tanto, qué dieta se recomiende (dieta de los Dietary Approaches to Stop Hypertension [DASH], dieta mediterránea, dietas de alto contenido en hidratos de carbono y bajo contenido graso, o de alto contenido graso y bajo contenido en hidratos de carbono) puede tener menos importancia que el hecho de que al paciente le sea relativamente fácil respetarla.[7] Los mejores resultados se obtienen mediante modificaciones radicales del estilo de vida del paciente, para las que son precisas intervenciones conductuales presenciales y de alta intensidad.

Las dietas extremadamente bajas en calorías (< 800 calorías/día) se siguen utilizando para conseguir pérdidas de peso muy rápidas. Aun así, cada vez se emplean menos, porque los resultados a largo plazo de estas dietas no son mejores, y muchas veces son incluso peores, que los de las dietas hipocalóricas estándares unidas a cambios del comportamiento. La costosa monitorización analítica necesaria en las dietas muy bajas en calorías, sin un mejor resultado a largo plazo ha planteado dudas sobre la relación entre coste y beneficios de esta estrategia.

Actividad física

El aumento de la actividad física a largo plazo, bien a través de las actividades de la vida diaria o mediante un ejercicio regular, es esencial para evitar la recuperación del peso al aumentar la cantidad del peso perdido tras una pérdida de peso satisfactoria.[A4] Por desgracia, muchas personas con sobrepeso u obesas no están en forma y son incapaces de andar sin parar 1,5 km. Para la mayoría de las personas adultas no es posible consumir grandes cantidades de energía mediante el ejercicio físico. Por ejemplo, una persona de 70 kg que camina 1,5 km gasta solo alrededor de 100 kcal. La mayoría de los pacientes no pueden adelgazar solo incrementando el ejercicio que hacen; sin embargo, casi todos son capaces de mantener la pérdida de peso aumentando su actividad física.

El mantenimiento satisfactorio de la pérdida de peso requiere que el gasto energético diario sea un 80-90% mayor del IMR, lo que supone un incremento considerable para la mayoría de los pacientes. Por ejemplo, alguien con un IMR de 1.500 kcal/día necesitaría gastar alrededor de 1.000 kcal/día en actividades físicas para lograr este objetivo. Las actividades distintas al «ejercicio» son un medio importante para conseguirlo. La estrategia que se aplica con mayor frecuencia es aumentar el tiempo que el paciente pasa andando a lo largo del día.

Aparte de sus efectos sobre el peso, la actividad física regular es beneficiosa para la salud en otros aspectos, como la disminución de mortalidad cardiovascular y general, y la promoción de un mejor estado de humor y cognición. Las opciones para aumentar la actividad física son el ejercicio (deportes o ejercicios para mantener la forma física) y la aplicación de cambios del estilo de vida. Ambos métodos pueden mejorar el estado físico y permitir la estabilización del peso; sin embargo, persuadir a los pacientes obesos para que aumenten su actividad no es nada fácil. Los médicos pueden comenzar preguntando a los pacientes por sus hábitos de actividad actuales y pasados y por los obstáculos que perciben para aumentar su actividad física. Con ello se logra el objetivo de estimular de forma discreta a los pacientes para que piensen en estos aspectos. También puede ser útil preguntar al paciente qué beneficios personales cree que conseguirá aumentando su grado de actividad. Si los pacientes acceden a comenzar un programa de ejercicio o de actividad física, necesitarán controlar su actividad y establecer objetivos realistas sobre la cantidad de ejercicio que pueden desarrollar. La fácil accesibilidad a los podómetros y dispositivos de control de actividad electrónicos ofrece un medio práctico para que los pacientes controlen su actividad física a lo largo del día y valoren los efectos que los cambios del estilo de vida producen en su nivel de actividad. Se debe recomendar a los pacientes que adquieran dispositivos cuya exactitud contando pasos haya sido demostrada. El autocontrol durante 1-2 semanas de la cantidad de pasos que se dan al día puede proporcionar al paciente una buena información sobre su nivel de actividad basal. Muchos estadounidenses apenas dan 4.000 o 5.000 pasos al día, cuando la cantidad de pasos necesaria para mantener una pérdida de peso significativa puede ser de 15.000 a 17.000. En la mayoría de las personas es probable que un incremento paulatino del número de pasos diarios mediante una serie de cambios en los hábitos (p. ej., aparcar más lejos, caminar durante los descansos en el trabajo) resulte más eficaz a largo plazo que un sistema establecido de 2 h diarias o más de marcha continua.

TABLA 220-6 INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

IMC > 27 kg/m^2
Una o más complicaciones o cuadros que es probable que mejoren con la pérdida de peso
Fracaso previo del tratamiento conservador con intervención conductual, dieta y ejercicio
Aceptación de realizar un ensayo previo de 2 a 4 semanas haciendo los primeros cambios dietéticos y de ejercicio antes de iniciar la farmacoterapia
Aceptación de continuar el tratamiento con dieta, ejercicio y modificaciones conductuales mientras se hace el tratamiento farmacológico
Aceptación de un seguimiento periódico
Las mujeres premenopáusicas (que pueden quedarse embarazadas) deben usar alguna forma de anticoncepción
Prueba de embarazo al iniciar el tratamiento si existe alguna posibilidad de gestación
Ausencia de contraindicaciones de un fármaco concreto de los utilizados en el tratamiento farmacológico

Modificación de la conducta

Los pacientes que no son capaces de cambiar sus hábitos de alimentación o de actividad por sí mismos o con un asesoramiento informal en la consulta, pueden acudir a un médico intervencionista experto en terapia conductual. Los objetivos son ayudar a los pacientes para que modifiquen los hábitos de alimentación, actividad y pensamiento que los predisponen a la obesidad y se centran en las vías específicas para lograr estas metas. Estas vías pueden ser la identificación y eliminación de los obstáculos que se oponen al desarrollo de mejores hábitos de alimentación y actividad. Deben estimularse los cambios de conducta pequeños, crecientes y constantes. Se considera que una característica esencial para el éxito es el autocontrol de la alimentación y la actividad porque la mayoría de los pacientes obesos infravaloran su ingesta alimentaria y sobrevaloran su ejercicio. Para ayudar a los pacientes a superar los procesos de pensamiento que pueden conducir al fracaso de un programa de control del peso se ha introducido la reestructuración cognitiva en la que se les enseña a identificar, a enfrentarse y a corregir los pensamientos autofrustrantes.

Los mejores resultados en cuanto a pérdida de peso se refiere se obtienen mediante intervenciones conductuales integrales, presenciales y de alta intensidad (≥ 14 sesiones en 6 meses), con las que se consigue un promedio de 8 kg de pérdida de peso (5-10% del peso corporal) en 6 meses. Con otras estrategias en que se utilizan sistemas de apoyo a distancia (teléfono o Internet), entre las que se encuentran algunos programas informáticos comerciales, también se pueden conseguir disminuciones del peso, pero en general de menor magnitud que mediante las estrategias presenciales. Es preferible utilizar programas cuyos resultados hayan sido publicados en revistas científicas prestigiosas. Sería conveniente que los médicos que deriven a sus pacientes a programas intensivos e integrales de intervención sobre el comportamiento recopilen datos sobre los resultados obtenidos mediante los mismos.

Farmacoterapia

En la actualidad el número de fármacos disponibles para ayudar a los pacientes a perder peso es limitado.[8] Lo idóneo es que cualquier medicación para el tratamiento de la obesidad sea prescrita en el contexto de una intervención integral sobre el estilo de vida y por médicos expertos en su utilización. Los tratamientos farmacológicos para la obesidad no son aplicables a todos los pacientes obesos o con sobrepeso. En la tabla 220-6 se recogen los criterios que deben ayudar a seleccionar a los pacientes para un tratamiento farmacológico. Como este tipo de tratamiento expone a los pacientes a algunos riesgos y gastos, es razonable exigir un beneficio objetivo. Un argumento racional es que debe darse prioridad a los que tienen una o varias complicaciones o cuadros médicos que es probable que mejoren con la pérdida de peso. Cuando se prescribe una medicación para la obesidad, es importante establecer unos objetivos claros en relación con la pérdida de peso y con los beneficios para la salud.

Fármacos existentes en estos momentos

Los fármacos actualmente disponibles para uso a largo plazo actúan reduciendo el apetito o inhibiendo la lipasa pancreática con la consiguiente maldigestión de la grasa. La fentermina solo está aprobada para su uso a corto plazo (3 meses). Entre los fármacos autorizados recientemente por la Food and Drug Administration para el tratamiento crónico de la obesidad se encuentran la lorcaserina, un agonista selectivo de los receptores 2C de serotonina,[9] una asociación de topiramato y fentermina (v. más adelante), y una asociación de bupropión y naltrexona.[10] Como el peso que se pierde con la farmacoterapia (sobre todo si se utiliza fuera de un programa completo) se vuelve a ganar cuando se interrumpe la medicación, las mejores elecciones terapéuticas son los fármacos aprobados para un uso a largo plazo.

Cuando se administra orlistat en la dosis habitual de 120 mg tres veces al día con las comidas, alrededor del 30% de la grasa de la dieta no se absorbe. Como es lógico, no son infrecuentes los efectos secundarios gastrointestinales, como manchado aceitoso, dolor abdominal, flatulencia excesiva, sensación de urgencia para la defecación y heces grasas o aceitosas. Estos efectos secundarios disminuyen con el tiempo, y el uso simultáneo de laxantes que aumentan el volumen de las heces (p. ej., *psyllium* o metilcelulosa) puede reducir los síntomas. En los pacientes tratados a largo plazo con orlistat se recomienda un suplemento multivitamínico diario. Si la dieta que se consume no tiene grasa no es necesario tomar orlistat. El orlistat puede adquirirse sin receta y mejora los resultados de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los programas de tratamiento médico que incluyen dieta, ejercicio y modificaciones de la conducta, con lo que casi duplica el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de pérdida de peso (10% del peso corporal).

La asociación de fentermina y topiramato en cápsulas de liberación prolongada está autorizada para el tratamiento crónico de la obesidad. Con las dosis más elevadas (15 mg de fentermina/92 mg de topiramato con liberación controlada) se han obtenido pérdidas de peso a los 2 años de alrededor del 10% por término medio (un 8% más que con placebo), con una disminución de peso de un 10% en algo más de la mitad de los pacientes y de un 20% en el 15% de los pacientes.[A5] Como los dos componentes de este tratamiento habían sido autorizados con anterioridad (el topiramato como anticonvulsivo y para la prevención de la migraña), los efectos adversos más comunes fueron infecciones del tracto respiratorio superior, estreñimiento, parestesias, sinusitis y sequedad de la boca; la incidencia de efectos adversos en un individuo concreto disminuye significativamente tras el primer año de tratamiento.

La lorcaserina inhibe la vía de la serotonina de manera parecida a la fenfluramina, pero sin los efectos valvulopáticos que ejerce esta última sobre el corazón. Los pacientes tratados con 10 mg/día de lorcaserina durante 1 año perdieron una media de 5,8 kg en comparación con los 2,2 kg que perdieron los individuos tratados con placebo. Después del primer año, el 47% de los pacientes tratados con lorcaserina perdieron al menos un 5% de su peso corporal, en comparación con solo el 20% de los pacientes en el grupo placebo.[A6]

La asociación de bupropión y naltrexona va dirigida hacia las vías dopaminérgicas que controlan el efecto de gratificación y el comportamiento adictivo. Con estos fármacos se consigue una disminución del peso parecida a la que se obtiene con otros medicamentos, y no presentan apenas efectos adversos ni riesgo de uso abusivo.

Resultados satisfactorios del tratamiento médico

Se ha calculado que más del 95% de las personas que inician autodietas o dietas de moda no logran mantener una pérdida de peso significativa que pueda considerarse valorable desde el punto de vista de los beneficios para la salud. Los datos publicados relativos a dos programas comerciales han mostrado mejores resultados. Estas intervenciones de carácter comercial para la pérdida de peso consistieron en una intervención integral y presencial, y con ellas se obtuvieron pérdidas de peso de entre 4,8 y 6,6 kg por término medio en 6 meses, según ensayos clínicos en los que los individuos se alimentaban con alimentos convencionales, y de entre 6,6 y 10,1 kg a los 12 meses cuando la alimentación se basaba en preparados alimenticios. Con los programas integrales para el tratamiento del sobrepeso que se proporcionan en ciertas instituciones médicas académicas y que se basan en técnicas de modificación del comportamiento, en instrucciones dietéticas y en la actividad física, se pueden obtener resultados tan impresionantes como estos, o incluso mejores. Se pueden conseguir pérdidas medias de peso de alrededor del 10% en 1 año, y mantenerlas durante 1 o 2 años, según la intensidad del seguimiento. Con la adición de fármacos, si es que está indicada (v. anteriormente), se pueden conseguir resultados todavía mejores.

Cirugía bariátrica

El tratamiento quirúrgico puede proporcionar pérdidas de peso mayores a las obtenidas con los tratamientos farmacológicos en pacientes obesos de las clases II y III (v. tabla 220-1) con complicaciones médicas susceptibles de mejorar con la pérdida de peso, como diabetes de tipo 2 no controlada,[11] en casos en que otros tratamientos médicos previos han fracasado.[A7] Los pacientes con un IMC de 35 a 40 y complicaciones potencialmente mortales pueden ser candidatos a la cirugía, pero los más típicos son los que tienen un IMC mayor de 40 y complicaciones graves. Como los riesgos y los costes del tratamiento quirúrgico son mayores que los del tratamiento médico, la selección de pacientes candidatos a la cirugía debe ser llevada a cabo considerando la relación entre riesgo y beneficio. Las contraindicaciones son el abuso activo de sustancias, una clara falta de seguimiento del tratamiento médico o imposibilidad para hacerlo y esquizofrenia, trastornos de personalidad limítrofes o depresión no controlada.

Para que los resultados sean óptimos es importante la participación de un equipo multidisciplinario con un médico, un dietista, un psicólogo o un psiquiatra con experiencia en este campo y un cirujano experto en las intervenciones bariátricas. Una parte importante del proceso de evaluación es la definición de las expectativas. No es probable que los pacientes sometidos a cirugía bariátrica consigan su peso ideal. Una pérdida de peso satisfactoria típica se define como una pérdida media del 50-60% del exceso de peso corporal, que es un criterio difícil de explicar a los pacientes. Es más sencillo indicarles que en los mejores casos se obtienen disminuciones de peso de entre el 25 y el 35% del peso corporal. Para lograr los mejores resultados de la pérdida de peso a largo plazo se recomienda el apoyo permanente de los cambios necesarios de la conducta.

Se han utilizado diversos procedimientos quirúrgicos bariátricos. La derivación yeyunoileal dejó de practicarse hace ya mucho tiempo debido a sus complicaciones, entre las que se encuentran la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal y las artropatías; hoy en día solo se ve en quienes fueron sometidos a cirugía bariátrica hace más de tres décadas, cuando se presentan con alguna de las complicaciones mencionadas. Se utilizan procedimientos que modifican la capacidad del estómago (bandas gástricas implantadas mediante laparoscopia o gastrectomía en manga) sin dar lugar a malabsorción de nutrientes, pero que suelen ser generalmente menos eficaces que la derivación gástrica en Y de Roux en términos de pérdida de peso a largo plazo y de éxito quirúrgico inmediato. La derivación pancreático-biliar parcial, la derivación gástrica en Y de Roux con extremidad muy larga y los procedimientos de división biliopancreática con interrupción duodenal dan lugar a una malabsorción que origina mayores pérdidas de peso que la derivación gástrica en Y de Roux estándar. Desgraciadamente, con estos procedimientos son mucho más frecuentes los déficits graves, incluso fatales, de vitaminas y minerales (cap. 218). En la actualidad, la utilización de técnicas laparoscópicas en la cirugía bariátrica es rutinaria, ya que se ha comprobado que, en comparación con los procedimientos abiertos, reducen el tiempo de hospitalización y la incidencia de hernias incisionales.

Tras la cirugía, casi toda la pérdida de peso se produce durante los primeros 1-2 años. Los porcentajes de éxito a largo plazo (> 5 años) son extraordinarios en los buenos programas. En la práctica totalidad de los pacientes que consiguen una pérdida de peso satisfactoria, las complicaciones médicas de la obesidad mejoran de forma espectacular, lo que ha hecho que la cirugía bariátrica se haya convertido en una herramienta importante en el tratamiento de la obesidad grave con complicaciones médicas.

Los resultados de la derivación gástrica en Y de Roux para el tratamiento de la obesidad patológica han sido muy buenos, con éxitos en alrededor del 70% de los pacientes según las definiciones anteriores. La mortalidad y la morbilidad (es decir, infección, pérdida por la anastomosis, dehiscencia de la sutura) de esta intervención son bajas en los centros con experiencia, a pesar de que se trata de una población de alto riesgo. Las bandas gástricas implantadas mediante laparoscopia fueron muy utilizadas debido a su bajo riesgo a corto plazo, pero en la actualidad no lo son tanto, porque la disminución de peso que proporcionan es menor y porque pueden dar lugar a complicaciones a largo plazo, como deslizamiento y desgaste de la banda, y recuperación del peso perdido. No se sabe todavía si los resultados obtenidos con la gastrectomía en manga serán más parecidos a los de la derivación gástrica o a los de la implantación de bandas gástricas. Después de llevar a cabo cualquier procedimiento que implique malabsorción, los pacientes deben ser sometidos a un seguimiento específico para la detección de efectos nutricionales adversos.

También es necesario el seguimiento a largo plazo de los pacientes que se han sometido a una cirugía de derivación gástrica para garantizar una nutrición adecuada de proteínas, calorías, vitaminas y minerales. El suplemento de vitamina B_{12}, hierro y calcio a los preparados multivitamínicos estándar se añade de forma sistemática. Las consecuencias nutricionales más frecuentes de los procedimientos de malabsorción son los trastornos del metabolismo del calcio y de la vitamina D, aunque muchos pacientes con obesidad mórbida presentan concentraciones bajas de vitamina D antes de ser intervenidos quirúrgicamente (cap. 244). Un aumento de la fosfatasa alcalina ósea puede anunciar una deficiencia de calcio o de vitamina D. Las concentraciones plasmáticas bajas de vitamina D y una excreción urinaria de calcio baja deben impulsar la instauración rápida de tratamiento sustitutivo. Se han descrito deficiencias de hierro y de otras vitaminas liposolubles, así como algunos casos de deficiencia de cobre que han aparecido más de 5-10 años después de la intervención. También existen casos de hipoglucemia de origen pancreático que se desarrollan tras la cirugía bariátrica. Los síntomas son fundamentalmente posprandiales, y en algunos casos lo suficientemente graves como para hacer precisa una pancreatectomía parcial.

PREVENCIÓN

El espectacular aumento de la prevalencia de la obesidad en las últimas décadas indica claramente la necesidad de disponer de las estrategias preventivas. Las estrategias de salud pública que insisten en la educación han sido casi siempre insatisfactorias en lo que se refiere tanto a la prevención de la ganancia de peso como a la pérdida de peso. En este sentido, son más eficaces las estrategias de salud pública que prácticamente imponen los cambios de conducta. A menos que se hagan esfuerzos generalizados para combatir el problema de la obesidad, es probable que su prevalencia y sus complicaciones se conviertan en un problema sanitario cada vez más importante en EE. UU.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wadden TA, Butryn ML, Hong PS, et al. Behavioral treatment of obesity in patients encountered in primary care settings: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:1779-1791.

A2. Espeland MA, Glick HA, Bertoni A, et al. Impact of an intensive lifestyle intervention on use and cost of medical services among overweight and obese adults with type 2 diabetes: the action for health in diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:2548-2556.

A3. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;312:923-933.

A4. Schwingshackl L, Dias S, Hoffmann G. Impact of long-term lifestyle programmes on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight/obese participants: a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*. 2014;3:130.

A5. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:297-308.

A6. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010;363:245-256.

A7. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, et al. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD003641.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

221

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENDOCRINOPATÍA

DAVID R. CLEMMONS Y LYNNETTE K. NIEMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La mayoría de los trastornos endocrinos se deben al exceso o deficiencia de una hormona que se transporta por la circulación sistémica, por lo que producen efectos en varios órganos. No es habitual que los pacientes presenten un único grupo de síntomas aislados, relacionados con un solo sistema orgánico. Además, en pacientes con endocrinopatías, son habituales los síntomas inespecíficos y generalizados, como debilidad, dificultad para la concentración, falta de energía y alteraciones del apetito. A menudo, es preciso que aparezcan varios síntomas para indicar al médico la dirección del diagnóstico correcto, y los síntomas únicos evaluados de manera aislada pocas veces son útiles, aunque se tenga en cuenta un diagnóstico diferencial exhaustivo (tabla 221-1). Otro aspecto destacado de la evaluación de los pacientes que presentan endocrinopatías es la obtención de una buena anamnesis longitudinal. A menudo, la duración de la exposición al exceso o a la deficiencia de una hormona determina la intensidad de los síntomas, y la caracterización de las variaciones sintomáticas con el tiempo puede ser muy útil para elegir las pruebas que confirmen el diagnóstico y para respaldar la necesidad de tratamiento o para elegir el método terapéutico adecuado. La exploración física es útil para confirmar la probabilidad de un diagnóstico: por ejemplo, un aumento de tamaño simétrico del tiroides indica que la causa más probable del hipertiroidismo es la enfermedad de Graves. Sin embargo, dada la exactitud y la precisión de las pruebas endocrinas modernas, en ocasiones se diagnostican trastornos endocrinos sin síntomas ni signos de enfermedad manifiesta (p. ej., hiperparatiroidismo). En esos casos, sigue siendo esencial realizar una anamnesis y una exploración física exhaustivas, porque determinan si el paciente se encuentra realmente en la fase asintomática de la enfermedad, lo cual muchas veces ayuda a saber si el paciente precisa tratamiento u observación. La descripción cronológica detallada de una variación sintomática también puede ser útil en el diagnóstico diferencial, por ejemplo, para determinar la probabilidad de que una masa tiroidea se deba a un quiste hemorrágico (es decir, de aparición repentina) o a un adenoma tiroideo que haya evolucionado durante un período prolongado. Una anamnesis general y una exploración física exhaustivas pueden ayudar a establecer el diagnóstico de enfermedades que se asocian a anomalías endocrinas, como los cánceres que segregan hormonas ectópicas, o a descartar que una manifestación concreta de una enfermedad tenga un origen endocrino.

Cada vez hay más pruebas genéticas precisas para establecer la etiología de los síndromes endocrinos; por tanto, los antecedentes familiares precisos pueden ser útiles para determinar la necesidad de análisis genéticos y de pruebas de cribado familiar. También es imprescindible hacer una evaluación exhaustiva del uso de fármacos, pues algunos pueden enmascarar los síntomas de endocrinopatías manifiestas, como los β-bloqueantes en el hipertiroidismo, mientras que otros pueden exacerbar los hallazgos, como la hidroclorotiacida en el hiperparatiroidismo. A menudo, determinados fármacos confunden la evaluación de laboratorio, como los diuréticos en los pacientes con hiperaldosteronismo o los antihipertensivos en pacientes en quienes se pretende descartar un feocromocitoma. Puede ser necesario retirar la medicación para obtener un diagnóstico firme. Los fármacos también pueden alterar directamente una prueba de laboratorio, como los anticonceptivos orales cuando se intenta diagnosticar hiper- o hipotiroidismo. Por último, puede ser difícil obtener una historia precisa de un síntoma concreto. Por ejemplo, muchas veces se precisa que la pareja del paciente corrobore la disfunción sexual masculina.

SÍNTOMAS HABITUALES DE LAS ENDOCRINOPATÍAS

Los síntomas generales, como la debilidad y el cansancio, son características prominentes de la insuficiencia suprarrenal, el hipertiroidismo y el hipotiroidismo, el hipopituitarismo y la diabetes mellitus mal controlada. El dolor es un síntoma infrecuente en los trastornos endocrinos, y solo suele observarse en las urgencias endocrinas, como la cetoacidosis diabética o la insuficiencia suprarrenal aguda (dolor abdominal). En el hiperparatiroidismo primario o secundario debido a reabsorción ósea y en la osteomalacia (cap. 244) se puede observar dolor crónico en las diáfisis de los huesos largos. Es frecuente encontrar síntomas de disfunción menstrual en mujeres con insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, hipertiroidismo, hipotiroidismo, poliquistosis ovárica e insuficiencia ovárica primaria. La debilidad y la fatigabilidad fácil pueden ser secundarias a anemia, que es habitual en la insuficiencia suprarrenal, el déficit de andrógenos, el hipotiroidismo, el hiperparatiroidismo y el panhipopituitarismo.

El síntoma de disfunción intestinal más habitual en los trastornos endocrinos es el estreñimiento, que aparece a menudo en pacientes con neuropatía neurovegetativa diabética y en la hipercalcemia, el hipotiroidismo o el feocromocitoma. La diarrea puede ser un síntoma inicial y destacado del hipertiroidismo y de los tumores carcinoides metastásicos. Solo suele haber fiebre y dolor abdominal en las urgencias endocrinas, habitualmente en la insuficiencia suprarrenal grave y en el hipertiroidismo muy grave. Se observa alopecia generalizada (no relacionada con el exceso de andrógenos) en el hipotiroidismo, el hipopituitarismo y la tirotoxicosis. La alopecia típica de patrón masculino puede formar parte del hirsutismo femenino, del síndrome de Cushing y de la acromegalia. Las cefaleas recidivantes persistentes son una característica de los tumores hipofisarios expansivos, mientras que en pacientes con feocromocitoma e hipoglucemia se observan cefaleas episódicas. Son frecuentes los cambios de la libido en pacientes con hipertiroidismo, hipopituitarismo, hipogonadismo, síndrome de Cushing y diabetes mellitus mal controlada. La poliuria y la nicturia son signos de la diabetes insípida y de la diabetes mellitus, y también pueden aparecer en la hipercalcemia grave.

El aumento de peso es un síntoma inicial del síndrome de Cushing y del hipotiroidismo. La pérdida de peso acompañada de anorexia es frecuente en la insuficiencia suprarrenal, en los tumores metastásicos productores de hormonas como el síndrome de secreción ectópica de corticotropina (ACTH), en la diabetes mellitus de tipo 1 y en el panhipopituitarismo. La pérdida de peso sin variación o con aumento del apetito es frecuente en el hipertiroidismo (v. tabla 221-1). En pacientes con pérdida de peso, se debe tener en cuenta la depresión en el diagnóstico diferencial. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal, síndrome de Cushing, hipercalcemia e hipotiroidismo pueden presentar depresión concomitante.

Un síntoma neuropsiquiátrico relevante es la ampliación de las variaciones del estado de ánimo, es decir, una exageración de los cambios ciclotímicos normales. Es el caso de hipertiroidismo y el síndrome de Cushing. En varios trastornos endocrinos se encuentran antecedentes de alteraciones cutáneas. Se observa acantosis *nigricans* en la obesidad grave, la poliquistosis ovárica, los síndromes de resistencia a la insulina graves, el síndrome de Cushing y la acromegalia. El acné es un síntoma de exceso de andrógenos y se observa con los tumores productores de andrógenos, la poliquistosis ovárica y el síndrome de Cushing. Existe una hiperpigmentación generalizada en los síndromes de Addison y de Nelson. Casi todos los pacientes con hipotiroidismo presentan sequedad cutánea, que también aparece en el panhipopituitarismo. En el síndrome de Cushing son frecuentes las alteraciones cutáneas como las estrías, la plétora y la propensión a los hematomas. Se observa vitíligo asociado a varias enfermedades endocrinas autoinmunitarias, sobre todo con los trastornos tiroideos autoinmunitarios y la enfermedad de Addison.

Es poco probable que la evaluación de cualquiera de estos síntomas por separado permita al médico establecer un diagnóstico correcto. Pero sí es probable que la evaluación de sus combinaciones (p. ej., la combinación de aumento de peso, estreñimiento, intolerancia al frío y sequedad cutánea en el hipotiroidismo) lleve a tomar las decisiones diagnósticas correctas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física de un paciente en quien se sospecha una endocrinopatía es extremadamente útil para confirmar la relevancia de los hallazgos descubiertos mediante una anamnesis minuciosa (tabla 221-2). La exploración de la piel es esencial, porque las endocrinopatías ocasionan alteraciones cutáneas que evolucionan con el tiempo. Suelen aparecer al principio de la enfermedad y ser una ayuda fundamental para establecer el diagnóstico correcto. La insuficiencia suprarrenal primaria suele acompañarse de un aumento de la pigmentación cutánea, sobre todo en los pliegues de las palmas y las superficies extensoras. La mucosa bucal suele aparecer hiperpigmentada, lo que puede ser útil en los afroamericanos. Los pacientes con síndrome de Cushing presentan plétora facial persistente, acné y estrías características, que suelen medir más de 1 cm y mostrar un tono entre rojo oscuro y violáceo. Se encuentran sobre todo en el abdomen. La presencia de púrpura axilar también es indicativa de síndrome de Cushing, y se debe al aumento de la fragilidad capilar. Los pacientes con acromegalia suelen presentar marcas cutáneas, cuyo número aumenta con el tiempo, y múltiples tipos de tumores cutáneos benignos como dermatofibromas y lipomas. Además, la piel es mucho más gruesa en el dorso de la mano y existe una cantidad considerable de tejido subcutáneo en las palmas. Los pacientes con síndrome de Cushing presentan un adelgazamiento de la piel de la frente y alrededor de los ojos. Los pacientes con hipotiroidismo suelen mostrar signos de hiperqueratosis, sobre todo en las superficies extensoras. La tiroidopatía grave y de larga duración también se acompaña de mixedema de las extremidades, un hallazgo cutáneo específico que consiste en el engrosamiento de la dermis y de la epidermis por la acumulación de mucopolisacáridos. Por el contrario, los pacientes con enfermedad de Graves presentan adelgazamiento cutáneo, pero llama más la atención que la piel está húmeda y caliente. La insuficiencia suprarrenal y el hiper o hipotiroidismo pueden asociarse a vitíligo. En el hipertiroidismo prolongado, el

booksmedicos.org

TABLA 221-1 GRUPOS DE SÍNTOMAS INDICATIVOS DE TRASTORNOS ENDOCRINOS ESPECÍFICOS

GRUPO DE SÍNTOMAS	DIAGNÓSTICO
Debilidad, cansancio, anorexia, pérdida de apetito, cambios posturales de la presión arterial	Insuficiencia suprarrenal
Intolerancia al frío, sequedad de piel, estreñimiento, aumento de peso	Hipotiroidismo
Cansancio, propensión a los hematomas, estrías, debilidad de la musculatura proximal, obesidad central, hipertensión, acné	Síndrome de Cushing
Pérdida de peso, aumento del apetito, palpitaciones, temblor, labilidad emocional, adelgazamiento difuso del pelo	Hipertiroidismo
Galactorrea, amenorrea, cefaleas	Tumor hipofisario productor de prolactina
Pérdida de peso, anorexia, pérdida del vello púbico y axilar	Hipopituitarismo
Palpitaciones episódicas, temblor, ansiedad, cefaleas, sudoración, pérdida de peso	Feocromocitoma
Episodios de rubefacción, palpitaciones, dolor abdominal y diarrea	Síndrome carcinoide

TABLA 221-2 SIGNOS FÍSICOS INDICATIVOS DE TRASTORNOS ENDOCRINOS ESPECÍFICOS

Hiperpigmentación de las palmas, las superficies extensoras y la mucosa bucal	Insuficiencia suprarrenal
Plétora facial, cara de luna llena, estrías, púrpura	Síndrome de Cushing
Apéndices cutáneos, aumento de tamaño de la porción distal de las extremidades, prognatismo, ortodoncia	Acromegalia
Proptosis, retraso palpebral, dilatación difusa y simétrica del tiroides, hiperreflexia	Enfermedad de Graves
Microaneurismas retinianos, edema macular	Retinopatía diabética
Talla baja, cuello alado, alacrimia	Síndrome de Turner
Tórax en escudo, cuarta vértebra pequeña	Insuficiencia ovárica primaria

paciente puede presentar onicólisis. Es frecuente observar alteraciones del pelo en varias endocrinopatías. En el hipotiroidismo el cabello se torna tosco, mientras que en el hipertiroidismo se observa un adelgazamiento difuso del mismo. El hipotiroidismo de larga duración puede acompañarse por la pérdida del tercio externo del pelo de las cejas. En pacientes con disfunción gonadal o con hiperandrogenismo debido a poliquistosis ovárica o a tumores productores de andrógenos se observa hirsutismo con crecimiento de pelo alrededor de las aréolas y en la línea alba. Por el contrario, es frecuente que los pacientes con hipopituitarismo o con hipogonadismo presenten pérdida del vello púbico o axilar.

La exploración oftalmológica puede ser útil para establecer el diagnóstico de hipertiroidismo. El 40% de los pacientes presentan oftalmopatía de Graves, consistente en exoftalmos, que puede ser unilateral. Se debe evaluar la motilidad extraocular en pacientes con tumores hipofisarios, porque su expansión local puede producir parálisis de los nervios craneales tercero, cuarto y sexto, mientras que la compresión de las vías ópticas puede causar un defecto campimétrico característico, que es la hemianopsia bitemporal. En la exploración del cuello, la determinación de si el bocio es liso, simétrico y multi- o uninodular permite guiar las pruebas adicionales para evaluar el hipertiroidismo.

La evaluación cardiovascular también es útil para valorar la intensidad y la duración de la endocrinopatía. Los pacientes con hipertiroidismo presentan signos de aumento de la actividad simpaticomimética, como taquicardia, aumento de la presión diferencial y actividad precordial prominente. Pueden escucharse soplos de flujo debido al aumento del gasto cardíaco, y a veces es fácil escuchar un soplo al auscultar el tiroides. En pacientes con hipotiroidismo y enfermedad de Addison estos hallazgos se invierten. Puede haber anomalías cardíacas específicas (como coartación de aorta) en pacientes con insuficiencia ovárica primaria debida al síndrome de Turner. A menudo, los pacientes con feocromocitoma presentan una variación postural de la presión arterial mayor de 20 mmHg. La cardiomegalia puede ser un signo de acromegalia. Es frecuente observar hipertensión en muchos trastornos endocrinos como la hipercalcemia, el hiperparatiroidismo, la acromegalia, la diabetes mellitus, la obesidad, el síndrome de Cushing, el aldosteronismo primario y el feocromocitoma.

Casi todos los pacientes con acromegalia presentan un aumento de tamaño de las manos y de los pies, algo que es muy inusual en adultos. Esto suele ponerse de manifiesto porque el paciente tiene que cambiar el tamaño del anillo o la talla del calzado, y es fácil de demostrar en la exploración física. A menudo, los pacientes con hipertiroidismo presentan un temblor significativo en las manos y se auscultan soplos periféricos. La evaluación de las extremidades también es útil en el diagnóstico diferencial de las osteopatías metabólicas. Puede observarse arqueamiento de las piernas en el raquitismo hipofosfatémico, ya sea debido a la dieta o ligado al cromosoma X. La presencia de edema suele ser un signo inicial de trastornos secundarios a tumores productores de hormonas que causan retención de sal, como el síndrome de Cushing y el hiperaldosteronismo. La medición de la proporción entre el segmento superior e inferior y de la envergadura es útil para determinar la cronología y el inicio de la pubertad en los trastornos gonadales primarios.

La exploración pélvica es de gran ayuda para el diagnóstico diferencial de los trastornos ováricos. La palpación permite identificar los ovarios poliquísticos o sugerir la ausencia de tejido ovárico. La ausencia de útero es relevante en el diagnóstico diferencial del seudohermafroditismo y la evaluación de los genitales externos puede ser esencial para determinar la presencia de hiperplasia suprarrenal congénita. La sequedad vaginal indica una carencia grave de estrógenos, al igual que la atrofia mamaria. Es frecuente que la primera manifestación de la hiperprolactinemia sea la presencia de galactorrea por presión.

Pueden observarse alteraciones neurológicas en diversas enfermedades. La evaluación de la capacidad de detectar monofilamentos o la sensación de vibración es una herramienta fundamental para evaluar la presencia de neuropatía diabética. La presencia de defectos en nervios motores periféricos en la diabetes también es un signo de presentación esencial, al igual que la existencia de parálisis de un nervio craneal, como la del tercer par. En la exploración del fondo de ojo se pueden observar microaneurismas, incluso en pacientes con diabetes de tipo 2 no diagnosticada, lo cual puede ser útil para calcular la duración previa de la enfermedad. La hiporreflexia con retraso de la fase de relajación es uno de los primeros cambios físicos que se observan en el hipotiroidismo, y es prominente en la mayoría de los pacientes con enfermedad clínicamente significativa; en el hipertiroidismo se observa hiperreflexia. Los pacientes con síndrome de Cushing suelen presentar una debilidad extrema de la musculatura proximal, como ocurre en el hipertiroidismo de larga duración. Es frecuente la presencia de carcinoides del intestino medio, con rubefacción y diarrea intensas. La piel suele tener una coloración amoratada inusual y esta variación se mantiene por lo general durante todo el episodio, unos 20-30 min. Es habitual observar cambios del estado mental en pacientes con síndrome de Cushing, hipertiroidismo e hipercalcemia extrema.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Es frecuente que los pacientes con endocrinopatías se diagnostiquen en una etapa asintomática por la observación de anomalías radiológicas o en un análisis hormonal.

Los interrogantes radiológicos más habituales se encuentran en pacientes en quienes, de forma casual, se observa que la hipófisis o el tiroides son pequeños, o que presentan masas suprarrenales. Aunque la mayoría de estos pacientes no suelen tener un síndrome de disfunción hormonal, a menudo es necesario hacer una evaluación adecuada para descartar la presencia de un tumor con actividad funcional. Para los tumores hipofisarios, la evaluación mínima debe constar de mediciones de la concentración sérica basal de prolactina y, en los casos con síntomas compatibles, del cortisol libre en orina de 24 h y de la hormona del crecimiento tras la supresión con glucosa. Si se detectan masas suprarrenales de forma accidental («incidentalomas»),[1] los datos relevantes son una masa tumoral grande (es decir, > 4 cm), hipertensión o hipopotasemia, así como los síntomas y signos de síndrome de Cushing. Si se observase cualquiera de ellos, se debe realizar la evaluación correspondiente para descartar el hiperaldosteronismo, el síndrome de Cushing y el feocromocitoma.

La sensibilidad y la especificidad de los análisis hormonales han alcanzado tales niveles que han modificado de forma significativa la evaluación inicial de los pacientes con trastornos endocrinos. Por ejemplo, se han generalizado las pruebas de cribado en pacientes asintomáticos de las enfermedades tiroideas, de los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas y de los trastornos de disfunción gonadal.

Las hormonas se suelen medir con métodos de detección inmunológicos. La mayoría de las mediciones para detectar la hormona activa se hacen en muestras de sangre o de orina. A veces es más fiable medir un metabolito de la hormona activa, como el 25-hidroxicolecalciferol (un metabolito de la vitamina D) que la hormona original. Algunas hormonas (p. ej., tiroxina) tiene una semivida plasmática muy prolongada, por lo que su medición en cualquier momento del día refleja la capacidad de la glándula de producir esa hormona. Pero la secreción de otras hormonas (p. ej., gonadotropina) no es continua, por lo que una medición estática puede indicar o no un exceso o carencia de dicha hormona. En estos casos, se utilizan pruebas de supresión o de estimulación para confirmar el diagnóstico. Suele administrarse una sustancia exógena (p. ej., ACTH) por vía oral o intravenosa, y así se estimula o se suprime la producción de la hormona (p. ej., cortisol) por la glándula.

Muchas hormonas se encuentran en la circulación unidas a proteínas. A excepción de las hormonas peptídicas que circulan en forma libre (no unida), esto puede ocasionar problemas de interpretación: los fármacos o las enfermedades concomitantes pueden producir una variación considerable de la concentración de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

proteína transportadora, lo cual, a su vez, altera la concentración total de la hormona. Este problema puede soslayarse midiendo la propia proteína transportadora o por determinación directa de la hormona libre, como en el caso de la tiroxina libre.[2] Sin embargo, la medición de la hormona libre puede ser menos fiable que la medición total; por eso, en ocasiones, hay que tomar una decisión sobre si la fiabilidad de la prueba es proporcional a la calidad de la información que aportará.

A menudo, se hacen determinaciones hormonales estáticas para el cribado, por ejemplo, del cortisol matutino para la detección de la presencia de hiposuprarrenalismo. Después, se utiliza una prueba de estimulación o de supresión para confirmar el diagnóstico.[3] En algunos casos, las mediciones plasmáticas son mucho menos fiables que los análisis de orina (p. ej., una medida única de la concentración matutina de cortisol para descartar la presencia de síndrome de Cushing). En estos casos, suele ser necesario medir la concentración de la hormona en orina de 24 h para documentar el exceso de producción. Los análisis de orina tienen la ventaja de que proporcionan una evaluación integradora durante 24 h, por lo que son menos susceptibles de errores debidos al carácter episódico de la secreción a lo largo del tiempo. A veces, las mediciones de otras sustancias, como los electrólitos o los metabolitos, también ayudan a confirmar el diagnóstico. Por ejemplo, la medición del calcio en orina de 24 h puede ser relevante en el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia. La medición de metabolitos urinarios puede ser fundamental en la evaluación de los trastornos suprarrenales y en la documentación del feocromocitoma y del síndrome carcinoide. La determinación simultánea de dos sustancias es muy útil en el diagnóstico de algunos trastornos. La medición de las concentraciones simultáneas del calcio y la hormona paratiroidea (PTH) es relevante para confirmar la presencia de hiperparatiroidismo. Igualmente, la medición simultánea de la glucemia y la insulina puede ser esencial para el cribado de la presencia de un tumor productor de insulina. La medición indirecta de la concentración de una hormona también puede tener relevancia: por ejemplo, la medición del factor de crecimiento insulínico (IGF) I, que es inducible por la hormona del crecimiento (GH), proporciona una medición integradora de la secreción de GH. De forma similar, la medición de la hemoglobina A_{1c} constituye una medición integradora del control de la glucemia a largo plazo en la diabetes.

Las pruebas de imagen se usan con frecuencia en el diagnóstico de las endocrinopatías. La resonancia magnética y la tomografía computarizada son útiles para evaluar las masas hipofisarias y suprarrenales. La gammagrafía tiroidea con yodo radiactivo es útil para evaluar el estado funcional de los nódulos tiroideos y del conjunto del tiroides.[4] En la actualidad, la densitometría ósea es habitual en el cribado de la osteoporosis y en la evaluación de pacientes con síndromes de fractura establecidos. Las pruebas de imagen también se pueden combinar con las mediciones hormonales. En concreto, la canulación de las venas suprarrenales puede ser útil para confirmar la presencia de tumores suprarrenales funcionantes, como aldosteronomas. Asimismo, muchas veces es posible confirmar la localización de tumores (como los productores de PTH) mediante la obtención de muestras de sangre venosa. De forma similar, la medición intraoperatoria de las hormonas que varían rápidamente, como la PTH intraoperatoria, puede ayudar a determinar si la extirpación quirúrgica de un tumor secretor de hormonas ha sido adecuada. El principal uso de la biopsia en el diagnóstico endocrinológico es la punción-aspiración con aguja fina del tiroides. Este procedimiento puede hacerse sin peligro de forma ambulatoria, a menudo con control ecográfico. Es un método muy preciso para determinar si es necesario ahondar en la evaluación diagnóstica o en la intervención terapéutica.

EVALUACIÓN GENÉTICA

El uso de pruebas genéticas en el diagnóstico endocrinológico se ha generalizado. Muchas veces se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar el ADN obtenido de células de sangre periférica, con el fin de determinar la presencia de un trastorno específico. Esto ha sido muy útil en el diagnóstico diferencial, para determinar el pronóstico y para decidir si se precisa un cribado familiar (p. ej., en la neoplasia endocrina múltiple). A menudo, la decisión sobre la necesidad de la evaluación genética depende de que la información sea necesaria para resolver un problema de diagnóstico diferencial (p. ej., trastornos del metabolismo de la vitamina D), o para decidir si se precisa una intervención quirúrgica más amplia (p. ej., en el feocromocitoma) o un cribado familiar (p. ej., en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2).

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DE UNA ENDOCRINOPATÍA AL TRATAMIENTO

La mayoría de los síndromes por exceso de hormonas se tratan con cirugía, extirpando la glándula o tumor endocrino concreto responsable de la hipersecreción hormonal.[5] Sin embargo, el seguimiento de estos pacientes obliga a: 1) determinar que la enfermedad se haya curado de verdad con la resección, o 2) determinar si persiste un trastorno residual, y 3) determinar si la reintervención tiene probabilidades de beneficiar al paciente, o si es preciso llevar a cabo algún otro tratamiento. Por lo general, estas decisiones deben tomarse en consulta con cirujanos y radioterapeutas. Si existe una deficiencia endocrina, lo más habitual es la terapia de sustitución hormonal. En algunos casos, es posible determinar la eficacia del tratamiento de sustitución directamente con análisis de laboratorio, como la medición de la tirotropina durante la administración de tiroxina. En otros casos (p. ej., medición de la supresión de la ACTH durante el tratamiento de sustitución en la insuficiencia suprarrenal), los análisis pueden ofrecer una información equívoca y dar lugar a un tratamiento excesivo; por tanto, se precisa una combinación de la normalización de los síntomas y signos, análisis de laboratorio y pruebas indirectas (p. ej., potasio, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina en el caso de la insuficiencia suprarrenal) para determinar la idoneidad de la terapia sustitutiva. Es esencial comprender la farmacología de la hormona sintética concreta para que la terapia de sustitución sea adecuada. Por ejemplo, la semivida de los glucocorticoides sintéticos varía en gran medida, por lo que la posología y la cronología de la administración son aspectos esenciales en los pacientes que los reciben. Algunos pacientes, como los que presentan hipopituitarismo, precisan la sustitución de varias hormonas, que en muchas ocasiones debe hacerse de forma coordinada (p. ej., la posología de los glucocorticoides en un paciente con panhipopituitarismo depende de la posología de la hormona tiroidea). Como en estos pacientes no es útil la monitorización de la tirotropina, es necesario adoptar una actitud empírica con la sustitución de ambas hormonas, a fin de determinar que la pauta terapéutica logre que la actividad funcional se normalice. En ocasiones, se pueden tratar los signos del exceso de hormonas con medicamentos complementarios: por ejemplo, los β-bloqueantes pueden ser útiles en pacientes con hipertiroidismo, y muchas veces se precisan bloqueantes α y β en pacientes con feocromocitoma. Es habitual que no se conozca la etiología de la osteoporosis. La mayoría de las veces, esta enfermedad se trata con fármacos que inhiben la reabsorción ósea por diversos mecanismos, como los bisfosfonatos, los estrógenos y la calcitonina.

En medicina, también se emplean hormonas para tratar otras enfermedades, y a veces estos tratamientos ocasionan un síndrome de exceso hormonal. El ejemplo más habitual es la administración de glucocorticoides en dosis elevadas para la inmunodepresión, que ocasiona un síndrome de Cushing. De forma similar, se puede administrar hormona del crecimiento a niños con talla baja que no presentan deficiencia de GH. La PTH es el único producto disponible para estimular un efecto anabólico en el hueso, por lo que se administra a pacientes con osteoporosis aunque no presenten hipoparatiroidismo. El acetato de octreótido, que es un derivado de la somatostatina de larga duración, puede ser útil para controlar los síntomas digestivos en pacientes con tumores neuroendocrinos. Es habitual utilizar dosis suprafisiológicas de progesterona como anticonceptivo. También se emplean antagonistas de las hormonas en trastornos endocrinos y no endocrinos. Es frecuente utilizar antagonistas del receptor de estrógenos en el tratamiento del cáncer de mama y antagonistas del receptor de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata. Asimismo, se ha observado que los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas son útiles en pacientes que tienen cáncer de próstata con metástasis óseas. A menudo se utilizan antagonistas de las prostaglandinas en los trastornos inflamatorios agudos y crónicos, así como antagonistas del receptor de angiotensina y antagonistas de la renina en el tratamiento de la hipertensión, tanto si la causa es endocrina como si no lo es. Un conocimiento exhaustivo de las acciones de estas hormonas puede orientar de manera inteligente el uso adecuado de estos productos en el tratamiento de los trastornos no endocrinos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

222

PRINCIPIOS DE ENDOCRINOLOGÍA

ALLEN M. SPIEGEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

La principal manifestación de la mayoría de las enfermedades endocrinas es la hiper- o hiposecreción de una o más hormonas, pero las causas de las enfermedades endocrinas no son exclusivas de la endocrinología como subespecialidad médica. La proliferación benigna o maligna de las células endocrinas; la destrucción de las mismas por procesos autoinmunitarios, infecciosos o infiltrantes de otro tipo; las mutaciones de los genes expresados por las células endocrinas, y las alteraciones en la función de las células endocrinas causadas por trastornos metabólicos o fármacos son las principales causas de enfermedad endocrina y coinciden con las causas de las enfermedades de

booksmedicos.org

proteína transportadora, lo cual, a su vez, altera la concentración total de la hormona. Este problema puede soslayarse midiendo la propia proteína transportadora o por determinación directa de la hormona libre, como en el caso de la tiroxina libre.[2] Sin embargo, la medición de la hormona libre puede ser menos fiable que la medición total; por eso, en ocasiones, hay que tomar una decisión sobre si la fiabilidad de la prueba es proporcional a la calidad de la información que aportará.

A menudo, se hacen determinaciones hormonales estáticas para el cribado, por ejemplo, del cortisol matutino para la detección de la presencia de hiposuprarrenalismo. Después, se utiliza una prueba de estimulación o de supresión para confirmar el diagnóstico.[3] En algunos casos, las mediciones plasmáticas son mucho menos fiables que los análisis de orina (p. ej., una medida única de la concentración matutina de cortisol para descartar la presencia de síndrome de Cushing). En estos casos, suele ser necesario medir la concentración de la hormona en orina de 24 h para documentar el exceso de producción. Los análisis de orina tienen la ventaja de que proporcionan una evaluación integradora durante 24 h, por lo que son menos susceptibles de errores debidos al carácter episódico de la secreción a lo largo del tiempo. A veces, las mediciones de otras sustancias, como los electrólitos o los metabolitos, también ayudan a confirmar el diagnóstico. Por ejemplo, la medición del calcio en orina de 24 h puede ser relevante en el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia. La medición de metabolitos urinarios puede ser fundamental en la evaluación de los trastornos suprarrenales y en la documentación del feocromocitoma y del síndrome carcinoide. La determinación simultánea de dos sustancias es muy útil en el diagnóstico de algunos trastornos. La medición de las concentraciones simultáneas del calcio y la hormona paratiroidea (PTH) es relevante para confirmar la presencia de hiperparatiroidismo. Igualmente, la medición simultánea de la glucemia y la insulina puede ser esencial para el cribado de la presencia de un tumor productor de insulina. La medición indirecta de la concentración de una hormona también puede tener relevancia: por ejemplo, la medición del factor de crecimiento insulínico (IGF) I, que es inducible por la hormona del crecimiento (GH), proporciona una medición integradora de la secreción de GH. De forma similar, la medición de la hemoglobina A_{1c} constituye una medición integradora del control de la glucemia a largo plazo en la diabetes.

Las pruebas de imagen se usan con frecuencia en el diagnóstico de las endocrinopatías. La resonancia magnética y la tomografía computarizada son útiles para evaluar las masas hipofisarias y suprarrenales. La gammagrafía tiroidea con yodo radiactivo es útil para evaluar el estado funcional de los nódulos tiroideos y del conjunto del tiroides.[4] En la actualidad, la densitometría ósea es habitual en el cribado de la osteoporosis y en la evaluación de pacientes con síndromes de fractura establecidos. Las pruebas de imagen también se pueden combinar con las mediciones hormonales. En concreto, la canulación de las venas suprarrenales puede ser útil para confirmar la presencia de tumores suprarrenales funcionantes, como aldosteronomas. Asimismo, muchas veces es posible confirmar la localización de tumores (como los productores de PTH) mediante la obtención de muestras de sangre venosa. De forma similar, la medición intraoperatoria de las hormonas que varían rápidamente, como la PTH intraoperatoria, puede ayudar a determinar si la extirpación quirúrgica de un tumor secretor de hormonas ha sido adecuada. El principal uso de la biopsia en el diagnóstico endocrinológico es la punción-aspiración con aguja fina del tiroides. Este procedimiento puede hacerse sin peligro de forma ambulatoria, a menudo con control ecográfico. Es un método muy preciso para determinar si es necesario ahondar en la evaluación diagnóstica o en la intervención terapéutica.

EVALUACIÓN GENÉTICA

El uso de pruebas genéticas en el diagnóstico endocrinológico se ha generalizado. Muchas veces se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar el ADN obtenido de células de sangre periférica, con el fin de determinar la presencia de un trastorno específico. Esto ha sido muy útil en el diagnóstico diferencial, para determinar el pronóstico y para decidir si se precisa un cribado familiar (p. ej., en la neoplasia endocrina múltiple). A menudo, la decisión sobre la necesidad de la evaluación genética depende de que la información sea necesaria para resolver un problema de diagnóstico diferencial (p. ej., trastornos del metabolismo de la vitamina D), o para decidir si se precisa una intervención quirúrgica más amplia (p. ej., en el feocromocitoma) o un cribado familiar (p. ej., en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2).

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DE UNA ENDOCRINOPATÍA AL TRATAMIENTO

La mayoría de los síndromes por exceso de hormonas se tratan con cirugía, extirpando la glándula o tumor endocrino concreto responsable de la hipersecreción hormonal.[5] Sin embargo, el seguimiento de estos pacientes obliga a: 1) determinar que la enfermedad se haya curado de verdad con la resección, o 2) determinar si persiste un trastorno residual, y 3) determinar si la reintervención tiene probabilidades de beneficiar al paciente, o si es preciso llevar a cabo algún otro tratamiento. Por lo general, estas decisiones deben tomarse en consulta con cirujanos y radioterapeutas. Si existe una deficiencia endocrina, lo más habitual es la terapia de sustitución hormonal. En algunos casos, es posible determinar la eficacia del tratamiento de sustitución directamente con análisis de laboratorio, como la medición de la tirotropina durante la administración de tiroxina. En otros casos (p. ej., medición de la supresión de la ACTH durante el tratamiento de sustitución en la insuficiencia suprarrenal), los análisis pueden ofrecer una información equívoca y dar lugar a un tratamiento excesivo; por tanto, se precisa una combinación de la normalización de los síntomas y signos, análisis de laboratorio y pruebas indirectas (p. ej., potasio, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina en el caso de la insuficiencia suprarrenal) para determinar la idoneidad de la terapia sustitutiva. Es esencial comprender la farmacología de la hormona sintética concreta para que la terapia de sustitución sea adecuada. Por ejemplo, la semivida de los glucocorticoides sintéticos varía en gran medida, por lo que la posología y la cronología de la administración son aspectos esenciales en los pacientes que los reciben. Algunos pacientes, como los que presentan hipopituitarismo, precisan la sustitución de varias hormonas, que en muchas ocasiones debe hacerse de forma coordinada (p. ej., la posología de los glucocorticoides en un paciente con panhipopituitarismo depende de la posología de la hormona tiroidea). Como en estos pacientes no es útil la monitorización de la tirotropina, es necesario adoptar una actitud empírica con la sustitución de ambas hormonas, a fin de determinar que la pauta terapéutica logre que la actividad funcional se normalice. En ocasiones, se pueden tratar los signos del exceso de hormonas con medicamentos complementarios: por ejemplo, los β-bloqueantes pueden ser útiles en pacientes con hipertiroidismo, y muchas veces se precisan bloqueantes α y β en pacientes con feocromocitoma. Es habitual que no se conozca la etiología de la osteoporosis. La mayoría de las veces, esta enfermedad se trata con fármacos que inhiben la reabsorción ósea por diversos mecanismos, como los bisfosfonatos, los estrógenos y la calcitonina.

En medicina, también se emplean hormonas para tratar otras enfermedades, y a veces estos tratamientos ocasionan un síndrome de exceso hormonal. El ejemplo más habitual es la administración de glucocorticoides en dosis elevadas para la inmunodepresión, que ocasiona un síndrome de Cushing. De forma similar, se puede administrar hormona del crecimiento a niños con talla baja que no presentan deficiencia de GH. La PTH es el único producto disponible para estimular un efecto anabólico en el hueso, por lo que se administra a pacientes con osteoporosis aunque no presenten hipoparatiroidismo. El acetato de octreótido, que es un derivado de la somatostatina de larga duración, puede ser útil para controlar los síntomas digestivos en pacientes con tumores neuroendocrinos. Es habitual utilizar dosis suprafisiológicas de progesterona como anticonceptivo. También se emplean antagonistas de las hormonas en trastornos endocrinos y no endocrinos. Es frecuente utilizar antagonistas del receptor de estrógenos en el tratamiento del cáncer de mama y antagonistas del receptor de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata. Asimismo, se ha observado que los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas son útiles en pacientes que tienen cáncer de próstata con metástasis óseas. A menudo se utilizan antagonistas de las prostaglandinas en los trastornos inflamatorios agudos y crónicos, así como antagonistas del receptor de angiotensina y antagonistas de la renina en el tratamiento de la hipertensión, tanto si la causa es endocrina como si no lo es. Un conocimiento exhaustivo de las acciones de estas hormonas puede orientar de manera inteligente el uso adecuado de estos productos en el tratamiento de los trastornos no endocrinos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

222

PRINCIPIOS DE ENDOCRINOLOGÍA

ALLEN M. SPIEGEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

La principal manifestación de la mayoría de las enfermedades endocrinas es la hiper- o hiposecreción de una o más hormonas, pero las causas de las enfermedades endocrinas no son exclusivas de la endocrinología como subespecialidad médica. La proliferación benigna o maligna de las células endocrinas; la destrucción de las mismas por procesos autoinmunitarios, infecciosos o infiltrantes de otro tipo; las mutaciones de los genes expresados por las células endocrinas, y las alteraciones en la función de las células endocrinas causadas por trastornos metabólicos o fármacos son las principales causas de enfermedad endocrina y coinciden con las causas de las enfermedades de

booksmedicos.org

otros sistemas orgánicos. Aunque las causas de las enfermedades endocrinas no sean específicas, existen algunos principios generales de la endocrinología que la definen como una subespecialidad médica. Todos estos principios derivan del estudio de las hormonas. La endocrinología surgió tras el reconocimiento de que algunas células secretan entidades químicas específicas (hormonas) directamente hacia el torrente circulatorio para que actúen sobre dianas lejanas específicas. Esto se tradujo de forma inmediata en una serie de dudas: ¿cómo se regula la síntesis y la secreción hormonal?; ¿cómo se transportan y metabolizan las hormonas?; ¿cómo actúan las hormonas sobre sus tejidos diana? En este capítulo se resumen las respuestas a estas dudas y cómo influye esta información sobre el abordaje y tratamiento actuales de las enfermedades endocrinas.

¿QUÉ ES UNA HORMONA?

La definición inicial de una hormona se basó en la fisiología más que en la química. La acción sobre las células diana a las que llegaba a través del torrente circulatorio era el principio operativo. La secretina, que actualmente se sabe que es una hormona peptídica secretada por las células enteroendocrinas del revestimiento digestivo y que actúa sobre las células exocrinas pancreáticas, fue el primer ejemplo.[1] A diferencia de las células enteroendocrinas dispersas en el revestimiento intestinal junto con otros tipos celulares, pronto se reconocieron grupos delimitados de células secretoras de hormonas, o glándulas endocrinas, como las suprarrenales, las gónadas, la tiroides y las paratiroides, y se caracterizó su secreción hormonal a nivel químico. Actualmente sabemos que los péptidos, los esteroides y muchas otras sustancias químicas se ajustan a la definición de hormona.

La *acción endocrina,* en la que una hormona se secreta hacia el torrente circulatorio y actúa a distancia, se contrapone con la *acción paracrina,* en la que un factor de crecimiento u otra molécula transmisora de señales secretada por una célula actúa sobre las células adyacentes, y con la *acción autocrina,* en la que la molécula transmisora de señales secretada por una célula actúa sobre sí misma. La diferenciación entre acciones paracrina, autocrina y endocrina no es tan nítida. En algunos casos, un factor como el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), que actúa fisiológicamente de forma paracrina durante el desarrollo óseo normal, puede comportarse como un factor endocrino en el síndrome de hipercalcemia humoral asociado a los tumores malignos. La definición de qué se considera una glándula endocrina también se ha difuminado. En primer lugar se descubrió que neuronas especializadas pueden sintetizar y secretar hormonas de forma directa al torrente circulatorio, en la denominada acción neuroendocrina, como sucede en la secreción de vasopresina por las células de la neurohipófisis. Este tipo de secreción contrasta con la clásica secreción de neurotransmisores en la hendidura sináptica por parte de las neuronas. Conforme se ha ido reconociendo que muchos tejidos secretan hormonas (p. ej., eritropoyetina a nivel renal, leptina y otras adipocinas en los adipocitos), se ha reducido el papel de las glándulas endocrinas como responsables exclusivos de la secreción hormonal. Esta difuminación de los límites entre la endocrinología y otras especialidades médicas es un fenómeno general en el que el estudio de las hormonas se ha desarrollado en campos en apariencia dispares. Actualmente el radioinmunoanálisis, el concepto de receptores y otros principios de la transducción de las señales que se empezaron a estudiar en la acción hormonal se aplican de forma generalizada en todos los ámbitos de la medicina.

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS Y SECRECIÓN HORMONALES

Existen dos categorías amplias de síntesis hormonal: 1) la responsable de la síntesis de las hormonas peptídicas, y 2) la responsable de la síntesis de esteroides, incluida la forma activa de la vitamina D, las hormonas tiroideas, las catecolaminas y otras hormonas no peptídicas. En la primera de ellas se codifica la estructura de la hormona de forma genética y la traducción del ARNm da origen a un precursor proteico (preprohormona), que en general se rompe gracias a una serie de pasos sucesivos para dar lugar al producto maduro que se secreta. Algunos precursores de proteínas, como la proopiomelanocortina, contienen múltiples productos hormonales, como la hormona adrenocorticótropa (ACTH), la hormona estimuladora de los melanocitos (MSH) y endorfinas. En determinados procesos patológicos se produce la secreción inadecuada de una hormona inmadura (p. ej., secreción excesiva de proinsulina en un insulinoma). En algunas hormonas se producen cambios tras la traducción, como la formación de enlaces disulfuro en el caso de la vasopresina y la insulina; la separación del péptico C en la insulina, y la glucosilación de las hormonas glucoproteicas hipofisarias, como la tirotropina (TSH), la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Las mutaciones de los genes que codifican las hormonas peptídicas pueden alterar la síntesis o la secreción normal de las hormonas, una causa poco frecuente de deficiencia hormonal. Las hormonas peptídicas se almacenan típicamente en los gránulos de secreción y se secretan mediante exocitosis, un proceso regulado por el Ca^{++} y otros factores. En el caso de las hormonas esteroideas y no peptídicas, la síntesis hormonal ocurre a través de una serie de pasos enzimáticos que actúan sobre los precursores (colesterol en el caso de las hormonas esteroideas; aminoácidos aromáticos en las hormonas tiroideas, catecolaminas y compuestos relacionados). Las

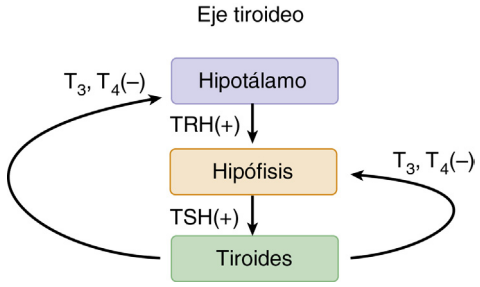

FIGURA 222-1. Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides que ilustra la regulación por retroalimentación negativa. Tras la estimulación por la tirotropina (TSH) a nivel hipofisario, la glándula tiroides secreta T_3 y T_4, que ejercen retroalimentación sobre el hipotálamo y la hipófisis para suprimir el incremento adicional de la secreción de hormona liberadora de tirotropina (TRH) y TSH.

mutaciones de los genes que codifican las enzimas responsables de uno o más de los pasos de la síntesis hormonal pueden producir una deficiencia hormonal.

La regulación mediante retroalimentación negativa es el principio general que regula la síntesis y la secreción hormonales normales. En las glándulas endocrinas cuyos crecimiento y secreción hormonal son estimulados por hormonas tróficas hipofisarias (gónadas, corteza suprarrenal, tiroides), las hormonas secretadas por la glándula actúan de forma directa sobre las células tróficas hipofisarias correspondientes (es decir, el cortisol actúa sobre las corticótropas secretoras de ACTH hipofisarias) para suprimir la secreción hormonal (fig. 222-1). Por el contrario, una reducción con repercusión fisiológica de la secreción de la hormona de la glándula diana determina un aumento de la secreción de la hormona trófica hipofisaria. En otros muchos casos, la regulación mediante retroalimentación negativa funciona sin la acción de la hipófisis como intermediario (p. ej., la secreción de PTH por las glándulas paratiroideas regula la homeostasis del Ca^{++} extracelular y el Ca^{++} ejerce una retroalimentación directa sobre las células paratiroideas para regular la secreción de PTH). La deficiencia crónica de hormona con la consiguiente pérdida de la retroalimentación negativa puede determinar una hipersecreción de la correspondiente hormona trófica e incluso la proliferación neoplásica de las células secretoras de la hormona trófica. Los ejemplos son el síndrome de Nelson, en el que se forman tumores de células corticótropas tras una suprarrenalectomía, y el hiperparatiroidismo terciario, en el que aparecen adenomas de paratiroides en pacientes con una hipocalcemia crónica. En algunos trastornos de la corteza suprarrenal, la deficiencia hormonal que produce la pérdida de la retroalimentación negativa de la secreción de la hormona trófica condiciona una hipersecreción patológica de hormonas esteroideas alternativas. Las diversas variantes de hiperplasia suprarrenal congénita se deben a mutaciones en una de las diversas enzimas implicadas en la vía de síntesis del cortisol. La más frecuente es la deficiencia de 21-hidroxilasa, que puede producir virilización en las lactantes de sexo femenino y en la que se produce una secreción excesiva de andrógenos suprarrenales por la estimulación de ACTH secundaria a la incapacidad de sintetizar cortisol. La inhibición de los pasos enzimáticos de la síntesis hormonal, como los inhibidores de la aromatasa para reducir la formación de estrógenos en las variantes de carcinoma de mama que expresan receptores de estrógenos, puede ser una diana terapéutica importante.

Los síndromes de hipersecreción hormonal en los que se produce una secreción excesiva de la hormona a pesar de que las concentraciones del factor que habitualmente la suprime son «normales» son causados por definición por algún defecto intrínseco en la supresión por retroalimentación negativa. Este puede ser secundario a una proliferación neoplásica de las células secretoras de hormonas, de forma que la secreción hormonal «basal» de la masa aumentada de células supera las concentraciones fisiológicas. También puede deberse a alteraciones en el «punto de ajuste» intrínseco para la supresión por retroalimentación negativa de la secreción hormonal. En la práctica puede resultar imposible diferenciar estos dos mecanismos, que no se excluyen mutuamente.

La secreción hormonal está sujeta a muchas formas más de regulación, además de la sencilla supresión por retroalimentación negativa. Entre ellas se incluyen las aferencias metabólicas, neurales e internas y ambientales de otro tipo. El patrón temporal de la secreción hormonal a menudo se relaciona con ritmos diurnos, como sucede clásicamente en el caso del cortisol, y con pulsatilidad. Los cambios de la secreción de gonadotropinas durante el ciclo menstrual y durante la evolución de la pubertad son llamativos ejemplos de la compleja regulación de los patrones temporales de la secreción hormonal.

TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS

La mayor parte de las hormonas peptídicas circulan como péptido libre, pero el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) se une de forma específica a una serie de proteínas de unión especializadas. Las hormonas esteroideas y tiroideas son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

moléculas lipófilas, que circulan sobre todo ligadas a proteínas. Las proteínas de transporte especializadas para el cortisol, los andrógenos, los estrógenos y las hormonas tiroideas son selectivas para la hormona correspondiente. La concentración de hormona libre circulante es solo una pequeña fracción de la hormona total medida con métodos analíticos habituales. Se pueden producir trastornos en las proteínas de transporte en las hepatopatías, porque la mayoría se sintetizan en el hígado. Por tanto, la determinación de la concentración de hormona plasmática total libre en comparación con la total puede resultar fundamental para conseguir un diagnóstico exacto en determinados contextos clínicos.

El metabolismo hormonal es otro determinante clave de la acción de algunas hormonas. En el caso de la testosterona, la tiroxina y la vitamina D, la conversión enzimática a hormonas más potentes (dihidrotestosterona en los tejidos diana como la piel por la 5α-reductasa; conversión de tiroxina a triyodotironina por las desyodinasas; y formación de 1,25-dihidroxivitamina D gracias a las hidroxilaciones secuenciales a nivel hepático y renal) resulta fundamental para la acción hormonal normal. Los defectos en estos pasos metabólicos condicionan una alteración de la acción hormonal. Incluso algunas hormonas peptídicas, como la angiotensina, deben sufrir una conversión enzimática a partir de una forma precursora secretada para generar la hormona activa.

MECANISMO DE LA ACCIÓN HORMONAL

Un aspecto clave en la acción hormonal es cómo la hormona circulante en el torrente circulatorio en concentraciones diminutas reconoce las células diana específicas y regula los procesos fisiológicos de las mismas. Las investigaciones sobre este tema durante las cuatro últimas décadas permitieron definir los receptores, que antes eran un concepto puramente teórico, en términos moleculares. Los receptores son moléculas muy selectivas que se ligan a las hormonas correspondientes con alta afinidad y especificidad. Se identificaron dos clases generales de receptores: 1) los receptores de la superficie celulares, que típicamente atraviesan la membrana celular una o más veces (fig. 222-2), y 2) los denominados receptores nucleares, que se localizan en el núcleo o el citoplasma, con posterior translocación al núcleo[2] (fig. 222-3).

Las hormonas regulan los procesos fisiológicos celulares, como la secreción de hormonas, enzimas y otros compuestos, la contracción muscular, el crecimiento y la proliferación. El término *transducción de señal* alude de forma general a los procesos bioquímicos que van desde la unión de la hormona al receptor a las alteraciones de la fisiología celular. La mayor parte de las hormonas peptídicas y proteicas (p. ej., insulina, hormona del crecimiento, ACTH) se ligan a receptores de la superficie celular, que se pueden clasificar en función del mecanismo de transducción de la señal a la que están acoplados (p. ej., receptores de tirosina cinasa o serina cinasa acoplados a proteína G,[3] acoplados a JAK/STAT; v. fig. 222-2). Los receptores de la superficie celular pueden generar «segundos mensajeros», que regulan a su vez una cascada de cinasas. La activación del receptor puede tener efectos rápidos, como la exocitosis de gránulos de secreción, pero las acciones a más largo plazo que implican la regulación de genes pueden ser también consecuencia de la activación de una cascada de segundos mensajeros y cinasas. Las hormonas esteroideas y tiroideas y la vitamina D se ligan a miembros de la familia de receptores nucleares, que actúan como factores de transcripción «regulados por ligando» para regular la expresión génica (v. fig. 222-3).

La selectividad de la unión de la hormona a los receptores no es absoluta. El «rebosamiento de especificidad» es un fenómeno clínicamente importante que consiste en que, cuando hay concentraciones suprafisiológicas de una hormona, esta se une a un receptor específico para otra hormona estrechamente relacionada y lo activa.

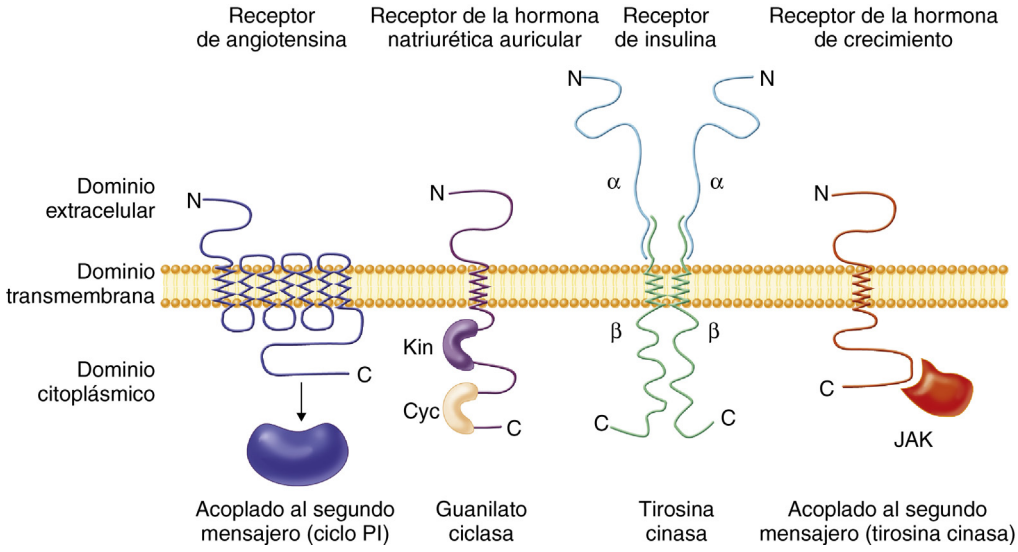

FIGURA 222-2. Estructuras de los distintos tipos de receptores para la hormona peptídica.

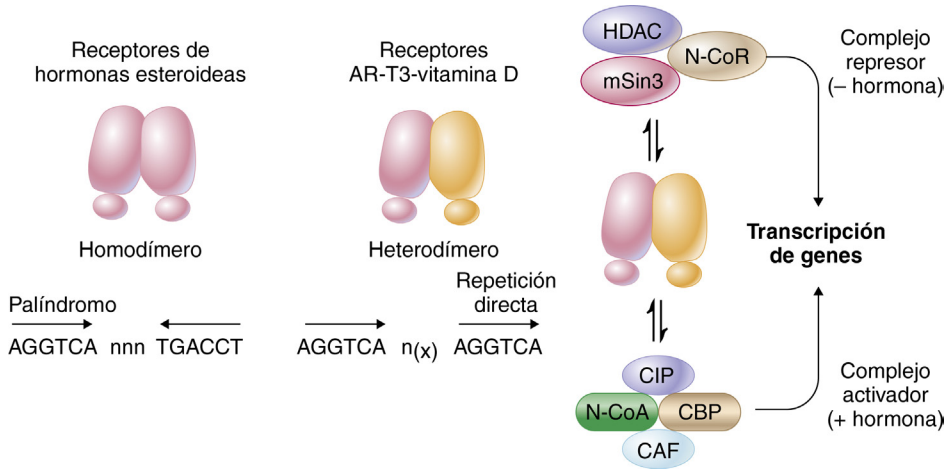

FIGURA 222-3. Funcionamiento de las hormonas esteroideas. *Izquierda.* Los miembros de la familia de receptores de los glucocorticoides se unen como homodímeros a los sitios de ADN palindrómico. Los miembros de la familia de receptores de la hormona tiroidea se ligan principalmente como heterodímeros con el receptor de retinoides X para dirigir los sitios de ADN de repetición separados por un número de pares de bases variables. *Derecha.* Como consecuencia de la unión a las hormonas, los complejos represores se disocian y los complejos activadores se unen a los receptores nucleares. Los complejos represores contienen histona desacetilasa (HDAC), y los complejos activadores, histona acetilasa (CAF).

booksmedicos.org

TABLA 222-1 ENFERMEDADES CAUSADAS POR MUTACIONES CON PÉRDIDA DE FUNCIÓN DEL RECEPTOR ACOPLADO A LA PROTEÍNA G

RECEPTOR	ENFERMEDAD	HERENCIA
V2 de la vasopresina	Diabetes insípida nefrógena	Ligada al cromosoma X
ACTH	Resistencia familiar a ACTH	Autosómica recesiva
GHRH	Deficiencia familiar de GH	Autosómica recesiva
GnRH	Hipogonadismo hipogonadótropo	Autosómica recesiva
GPR54	Hipogonadismo hipogonadótropo	Autosómica recesiva
Receptor 2 de procineticina	Hipogonadismo hipogonadótropo	Autosómica dominante*
FSH	Disgenesia ovárica hipergonadótropa	Autosómica recesiva
LH	Seudohermafroditismo masculino	Autosómica recesiva
TSH	Hipotiroidismo familiar	Autosómica recesiva
Percepción de Ca^{2+}	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hiperparatiroidismo primario neonatal grave	Autosómica dominante Autosómica recesiva
Melanocortina 4	Obesidad	Autosómica recesiva
PTH/PTHrP	Condrodisplasia de Blomstrand	Autosómica recesiva

*Con penetrancia incompleta.
ACTH = hormona adrenocorticótropa; FSH = hormona estimulante del folículo; GH = hormona de crecimiento; GHRH = hormona liberadora de hormona de crecimiento; GnRH = hormona liberadora de gonadotropina; LH = hormona luteinizante; PTH = hormona paratiroidea; PTHrP = proteína relacionada con la hormona paratiroidea; TSH = tirotropina.

TABLA 222-2 ENFERMEDADES CAUSADAS POR MUTACIONES CON GANANCIA DE FUNCIÓN DEL RECEPTOR ACOPLADO A LA PROTEÍNA G

RECEPTOR	ENFERMEDAD	HERENCIA
LH	Pubertad precoz masculina familiar	Autosómica dominante
TSH	Nódulos tiroideos hiperfuncionales esporádicos	No hereditaria (somática)
TSH	Hipertiroidismo no autoinmunitario familiar	Autosómica dominante
Percepción de Ca^{2+}	Hipercalciuria hipocalcémica familiar	Autosómica dominante
PTH/PTHrP	Condrodisplasia metafisaria de Jansen	Autosómica dominante
V2 de la vasopresina	Antidiuresis nefrógena inadecuada	Autosómica dominante

LH = hormona luteinizante; PTH = hormona paratiroidea; PTHrP = proteína relacionada con la hormona paratiroidea; TSH = tirotropina.

Ejemplos de esta situación son la hipoglucemia presente en los tumores secretores de IGF-2 no de islotes, que se ligan al receptor de insulina;[4] la hiperpigmentación cutánea en los pacientes con enfermedad de Addison en los que una secreción excesiva de ACTH activa el receptor de melanocortina en los melanocitos normalmente regulado por MSH, y el hipertiroidismo en gestantes con unas concentraciones elevadas de gonadotropina coriónica humana (HCG), que activan al receptor de TSH.

Las enfermedades endocrinas genéticas incluyen las producidas por mutaciones en un componente de una vía de transducción de señales que determina «resistencia» a la hormona o bien una activación independiente de la misma (tablas 222-1 y 222-2). En la primera situación, los sujetos parecen tener una deficiencia de hormona, pero la determinación directa de la misma identifica concentraciones altas de hormona bioactiva, que no actúa sobre el órgano diana por resistencia del mismo. En la segunda situación, los pacientes parecen tener una hiperfunción endocrina, pero la determinación directa de la misma revela supresión de la concentración hormonal por una retroalimentación negativa intacta. En los pacientes con resistencia hormonal se han descrito mutaciones con pérdida de función de los receptores y productos implicados en la transmisión de señales, como las proteínas G. Por el contrario, en las enfermedades que se caracterizan por hiperactividad endocrina se han encontrado mutaciones que activan por sí solas los receptores o la transmisión de señales distales;[5] así ocurre en cuadros como la pubertad precoz masculina familiar y el hipertiroidismo no autoinmunitario familiar. Se han descrito mutaciones inactivadoras del receptor que producen enfermedades por resistencia a la hormona tanto para los receptores de superficie celular como para los nucleares.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

223

NEUROENDOCRINOLOGÍA Y EL SISTEMA NEUROENDOCRINO

MARK E. MOLITCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

REGULACIÓN NEUROENDOCRINA

La neuroendocrinología es el área de la endocrinología en la que el sistema nervioso interactúa con el sistema endocrino para relacionar la actividad neural con la actividad homeostática metabólica y hormonal. Las neuronas neurohipofisarias se originan en los núcleos paraventricular y supraóptico, atraviesan el tallo hipotalámico-hipofisario y liberan la vasopresina y oxitocina de las terminaciones nerviosas en la neurohipófisis. Las neuronas hipofisótropas, que se localizan en los núcleos hipotalámicos específicos, proyectan sus axones hacia la eminencia media para secretar sus péptidos y aminas biógenas, y liberar e inhibir hormonas en el extremo proximal de los vasos portales hipotalámico-hipofisarios (fig. 223-1). La eminencia media recibe su aporte sanguíneo de la arteria hipofisaria superior que se ramifica en un profuso lecho capilar. Las asas de estos capilares se extienden hacia la eminencia media y confluyen para formar las venas portales largas que atraviesan el tallo hipofisario y terminan en la hipófisis. El sistema neuroendocrino actúa a través de diversos bucles de retroalimentación que regulan los niveles de hormonas hipofisarias y de hormonas de los órganos diana. Estas últimas responden a la retroalimentación tanto de los niveles hipotalámicos como hipofisarios para completar el bucle. La alteración de los bucles de retroalimentación por factores como la duración del día (frecuencia circadiana), el estrés, el estado nutricional y las enfermedades sistémicas ocasiona alteraciones de los puntos de ajuste.

Hormonas hipofisótropas

La regulación de las hormonas hipofisarias por las hormonas hipofisótropas es bastante compleja, debido en parte a la gran variedad de sustancias presentes en el hipotálamo que pueden modificar la secreción de hormonas hipofisarias y en parte a

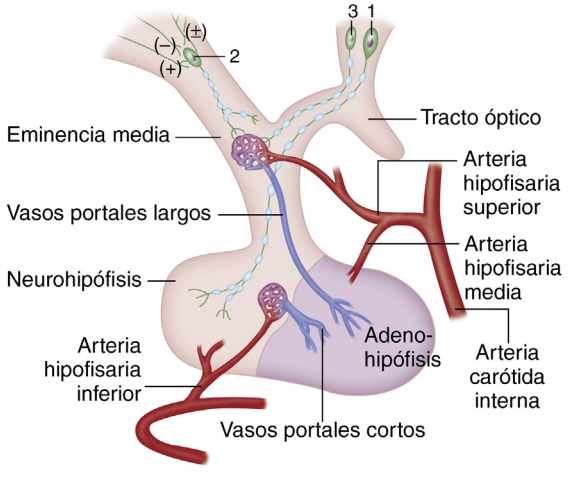

FIGURA 223-1. Organización neuroendocrina del hipotálamo y de la hipófisis. La neurohipófisis está irrigada por la arteria hipofisaria inferior y el hipotálamo por la arteria hipofisaria superior; ambas son ramas de la arteria carótida interna. La mayor parte del aporte sanguíneo a la adenohipófisis es venoso, a través de los vasos portales largos, que conectan los lechos capilares portales en la eminencia media con los sinusoides venosos de la adenohipófisis. La neurona hipofisótropa 3 en la división parvocelular del núcleo paraventricular y la neurona 2 en el núcleo arqueado terminan en la eminencia media en los capilares portales. Estas neuronas del sistema tuberoinfundibular segregan hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras en las venas portales para su transmisión a la adenohipófisis. La neurona 2 está inervada por neuronas monoaminérgicas. Obsérvese que las múltiples aferencias a estas neuronas, si se usa la neurona 2 como ejemplo, pueden ser estimuladoras, inhibidoras o neuromoduladoras, en las que otra neurona puede afectar a la liberación de neurotransmisores. La neurona 1 representa una neurona peptidérgica que se origina en la división magnocelular del núcleo paraventricular o del núcleo supraóptico y que se proyecta directamente a la neurohipófisis por medio de la vía hipotalámico-neurohipofisaria. (Tomado de Gay VL. The hypothalamus: physiology and clinical use of releasing factors. *Fertil Steril.* 1972;23:50-63, con autorización de la American Society for Reproductive Medicine.)

booksmedicos.org

TABLA 222-1 ENFERMEDADES CAUSADAS POR MUTACIONES CON PÉRDIDA DE FUNCIÓN DEL RECEPTOR ACOPLADO A LA PROTEÍNA G

RECEPTOR	ENFERMEDAD	HERENCIA
V2 de la vasopresina	Diabetes insípida nefrógena	Ligada al cromosoma X
ACTH	Resistencia familiar a ACTH	Autosómica recesiva
GHRH	Deficiencia familiar de GH	Autosómica recesiva
GnRH	Hipogonadismo hipogonadótropo	Autosómica recesiva
GPR54	Hipogonadismo hipogonadótropo	Autosómica recesiva
Receptor 2 de procineticina	Hipogonadismo hipogonadótropo	Autosómica dominante*
FSH	Disgenesia ovárica hipergonadótropa	Autosómica recesiva
LH	Seudohermafroditismo masculino	Autosómica recesiva
TSH	Hipotiroidismo familiar	Autosómica recesiva
Percepción de Ca^{2+}	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hiperparatiroidismo primario neonatal grave	Autosómica dominante Autosómica recesiva
Melanocortina 4	Obesidad	Autosómica recesiva
PTH/PTHrP	Condrodisplasia de Blomstrand	Autosómica recesiva

*Con penetrancia incompleta.
ACTH = hormona adrenocorticótropa; FSH = hormona estimulante del folículo; GH = hormona de crecimiento; GHRH = hormona liberadora de hormona de crecimiento; GnRH = hormona liberadora de gonadotropina; LH = hormona luteinizante; PTH = hormona paratiroidea; PTHrP = proteína relacionada con la hormona paratiroidea; TSH = tirotropina.

TABLA 222-2 ENFERMEDADES CAUSADAS POR MUTACIONES CON GANANCIA DE FUNCIÓN DEL RECEPTOR ACOPLADO A LA PROTEÍNA G

RECEPTOR	ENFERMEDAD	HERENCIA
LH	Pubertad precoz masculina familiar	Autosómica dominante
TSH	Nódulos tiroideos hiperfuncionales esporádicos	No hereditaria (somática)
TSH	Hipertiroidismo no autoinmunitario familiar	Autosómica dominante
Percepción de Ca^{2+}	Hipercalciuria hipocalcémica familiar	Autosómica dominante
PTH/PTHrP	Condrodisplasia metafisaria de Jansen	Autosómica dominante
V2 de la vasopresina	Antidiuresis nefrógena inadecuada	Autosómica dominante

LH = hormona luteinizante; PTH = hormona paratiroidea; PTHrP = proteína relacionada con la hormona paratiroidea; TSH = tirotropina.

Ejemplos de esta situación son la hipoglucemia presente en los tumores secretores de IGF-2 no de islotes, que se ligan al receptor de insulina;[4] la hiperpigmentación cutánea en los pacientes con enfermedad de Addison en los que una secreción excesiva de ACTH activa el receptor de melanocortina en los melanocitos normalmente regulado por MSH, y el hipertiroidismo en gestantes con unas concentraciones elevadas de gonadotropina coriónica humana (HCG), que activan al receptor de TSH.

Las enfermedades endocrinas genéticas incluyen las producidas por mutaciones en un componente de una vía de transducción de señales que determina «resistencia» a la hormona o bien una activación independiente de la misma (tablas 222-1 y 222-2). En la primera situación, los sujetos parecen tener una deficiencia de hormona, pero la determinación directa de la misma identifica concentraciones altas de hormona bioactiva, que no actúa sobre el órgano diana por resistencia del mismo. En la segunda situación, los pacientes parecen tener una hiperfunción endocrina, pero la determinación directa de la misma revela supresión de la concentración hormonal por una retroalimentación negativa intacta. En los pacientes con resistencia hormonal se han descrito mutaciones con pérdida de función de los receptores y productos implicados en la transmisión de señales, como las proteínas G. Por el contrario, en las enfermedades que se caracterizan por hiperactividad endocrina se han encontrado mutaciones que activan por sí solas los receptores o la transmisión de señales distales;[5] así ocurre en cuadros como la pubertad precoz masculina familiar y el hipertiroidismo no autoinmunitario familiar. Se han descrito mutaciones inactivadoras del receptor que producen enfermedades por resistencia a la hormona tanto para los receptores de superficie celular como para los nucleares.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

223

NEUROENDOCRINOLOGÍA Y EL SISTEMA NEUROENDOCRINO

MARK E. MOLITCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

REGULACIÓN NEUROENDOCRINA

La neuroendocrinología es el área de la endocrinología en la que el sistema nervioso interactúa con el sistema endocrino para relacionar la actividad neural con la actividad homeostática metabólica y hormonal. Las neuronas neurohipofisarias se originan en los núcleos paraventricular y supraóptico, atraviesan el tallo hipotalámico-hipofisario y liberan la vasopresina y oxitocina de las terminaciones nerviosas en la neurohipófisis. Las neuronas hipofisótropas, que se localizan en los núcleos hipotalámicos específicos, proyectan sus axones hacia la eminencia media para secretar sus péptidos y aminas biógenas, y liberar e inhibir hormonas en el extremo proximal de los vasos portales hipotalámico-hipofisarios (fig. 223-1). La eminencia media recibe su aporte sanguíneo de la arteria hipofisaria superior que se ramifica en un profuso lecho capilar. Las asas de estos capilares se extienden hacia la eminencia media y confluyen para formar las venas portales largas que atraviesan el tallo hipofisario y terminan en la hipófisis. El sistema neuroendocrino actúa a través de diversos bucles de retroalimentación que regulan los niveles de hormonas hipofisarias y de hormonas de los órganos diana. Estas últimas responden a la retroalimentación tanto de los niveles hipotalámicos como hipofisarios para completar el bucle. La alteración de los bucles de retroalimentación por factores como la duración del día (frecuencia circadiana), el estrés, el estado nutricional y las enfermedades sistémicas ocasiona alteraciones de los puntos de ajuste.

Hormonas hipofisótropas

La regulación de las hormonas hipofisarias por las hormonas hipofisótropas es bastante compleja, debido en parte a la gran variedad de sustancias presentes en el hipotálamo que pueden modificar la secreción de hormonas hipofisarias y en parte a

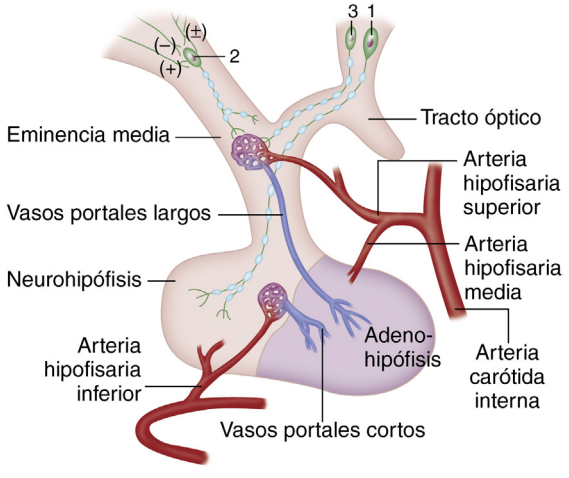

FIGURA 223-1. Organización neuroendocrina del hipotálamo y de la hipófisis. La neurohipófisis está irrigada por la arteria hipofisaria inferior y el hipotálamo por la arteria hipofisaria superior; ambas son ramas de la arteria carótida interna. La mayor parte del aporte sanguíneo a la adenohipófisis es venoso, a través de los vasos portales largos, que conectan los lechos capilares portales en la eminencia media con los sinusoides venosos de la adenohipófisis. La neurona hipofisótropa 3 en la división parvocelular del núcleo paraventricular y la neurona 2 en el núcleo arqueado terminan en la eminencia media en los capilares portales. Estas neuronas del sistema tuberoinfundibular segregan hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras en las venas portales para su transmisión a la adenohipófisis. La neurona 2 está inervada por neuronas monoaminérgicas. Obsérvese que las múltiples aferencias a estas neuronas, si se usa la neurona 2 como ejemplo, pueden ser estimuladoras, inhibidoras o neuromoduladoras, en las que otra neurona puede afectar a la liberación de neurotransmisores. La neurona 1 representa una neurona peptidérgica que se origina en la división magnocelular del núcleo paraventricular o del núcleo supraóptico y que se proyecta directamente a la neurohipófisis por medio de la vía hipotalámico-neurohipofisaria. (Tomado de Gay VL. The hypothalamus: physiology and clinical use of releasing factors. *Fertil Steril.* 1972;23:50-63, con autorización de la American Society for Reproductive Medicine.)

booksmedicos.org

la naturaleza redundante y solapada de los bucles de retroalimentación mencionados antes. Además, algunas hormonas hipofisótropas ejercen efectos en más de una hormona hipofisaria.

Hormona liberadora de tirotropina

La principal función neuroendocrina de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) es estimular la síntesis y la liberación de tirotropina (TSH) y prolactina. En el hipotiroidismo, el aumento de la síntesis de TRH y la unión a la hipófisis incrementan los niveles de TSH y prolactina. La corrección del hipotiroidismo con hormonas tiroideas disminuye los niveles elevados de TSH y prolactina. Por el contrario, en el hipertiroidismo, los niveles de TSH están muy suprimidos. Aunque la TRH es el regulador principal de la síntesis y secreción de TSH, todavía no está claro cuál es el papel de la TRH como factor liberador de prolactina (PRF) fisiológico.

Hormona liberadora de gonadotropinas

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es un péptido de 10 aminoácidos; las neuronas que la sintetizan se originan en el epitelio de la parte medial de la placoda olfatoria. Este origen de las neuronas productoras de GnRH a partir del epitelio olfatorio reviste interés clínico en relación con el síndrome de Kallmann, en el que el déficit de GnRH se asocia con agenesia de los bulbos olfatorios. Una forma del síndrome de Kallmann se debe a la pérdida de función de una proteína (anosmina) que facilita la migración embriológica de estas neuronas productoras de GnRH. La función principal de la GnRH es estimular la secreción de hormona luteinizante (LH) y de hormona foliculoestimulante (FSH). Solo se ha identificado una GnRH y la secreción diferencial de LH y FSH se debe a variaciones de la sensibilidad de los efectos de la retroalimentación de las hormonas esteroideas y peptídicas y a las variaciones en la sensibilidad a la GnRH. La secreción pulsátil de GnRH aumenta directamente el número de sus propios receptores, mientras que la administración continua de GnRH se asocia a una reducción. En las mujeres, la regulación por retroalimentación positiva y negativa de las hormonas esteroideas del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal se produce tanto a nivel hipofisario como hipotalámico. El efecto hipotalámico es la alteración de la amplitud y frecuencia del pulso de GnRH y el efecto hipofisario es la modulación de la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH. En los hombres, la testosterona disminuye la secreción pulsátil de GnRH, con el consiguiente descenso de la amplitud y la frecuencia del pulso de gonadotropinas, así como una disminución de la respuesta de gonadotropinas a la GnRH exógena.

Los efectos de retroalimentación negativa de la inhibina, un péptido producido por las células de Sertoli testiculares y las células de la granulosa ovárica, se observan sobre todo en la FSH hipofisaria. La inhibina causa una disminución dependiente de la dosis de la sensibilidad de las células gonadótropas a la GnRH. La activina, una proteína ovárica relacionada, estimula la síntesis y liberación de FSH desde la hipófisis, tanto basales como estimuladas por GnRH, pero su acción principal es facilitar la respuesta de las células de la granulosa ovárica a la FSH. Otro péptido gonadal, la folistatina, también inhibe selectivamente el aumento de FSH inducido por ovariectomía y por GnRH, sobre todo al unirse a la activina. Estos péptidos ováricos también se encuentran en la hipófisis, por lo que pueden tener otros efectos locales sobre la secreción de gonadotropinas.

Se han administrado con gran éxito pulsos de GnRH a pacientes con hipogonadismo hipogonadótropo secundario a déficit de GnRH, lo que da lugar al restablecimiento de la función sexual y la fertilidad. Se han usado agonistas de la GnRH de acción prolongada para disminuir la expresión de los receptores de GnRH y la secreción de gonadotropinas en múltiples enfermedades, como la pubertad precoz, el cáncer de próstata, el cáncer de mama, los fibromas uterinos y la endometriosis. Se está estudiando el uso de antagonistas directos de la GnRH que compiten por sus receptores en trastornos similares.

Somatostatina

La somatostatina (también denominada factor inhibidor de la liberación de somatotropina) inhibe la secreción de la GH. La interacción de la somatostatina y la hormona liberadora de GH (GHRH) sobre la secreción de GH es compleja. Los episodios de secreción de GH se asocian con un aumento de la secreción de GHRH, a menudo acompañado por niveles bajos de somatostatina. Esta también inhibe la secreción basal y estimulada de TSH. Sin embargo, la GH es unas 10 veces más sensible a la inhibición por somatostatina que la TSH, lo que sugiere que el papel fisiológico de la somatostatina como inhibidora de la secreción de TSH es limitado. La somatostatina también está presente en las células D de los islotes pancreáticos y en la mucosa intestinal, así como en el plexo nervioso mientérico. Las acciones paracrinas y endocrinas de la somatostatina inhiben la secreción de insulina, glucagón, colecistocinina, gastrina, secretina, polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y otras hormonas gastrointestinales, así como funciones como la secreción de ácido gástrico, el vaciado gástrico, la contracción de la vesícula biliar y el flujo sanguíneo esplácnico. Se han desarrollado análogos de la somatostatina para tratar la acromegalia, los tumores carcinoides, las neoplasias secretoras de VIP, los tumores hipofisarios secretores de TSH y las neoplasias de células de los islotes.

Hormona liberadora de corticotropina

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) libera hormona adrenocorticótropa (ACTH), β-endorfina, β-lipotropina, hormona estimuladora de los melanocitos (MSH) y otros péptidos generados a partir de la proopiomelanocortina (POMC) en cantidades equimolares. La CRH media el 75% de la respuesta de la ACTH al estrés y en el 25% restante interviene la vasopresina. La CRH y la vasopresina tienen efectos sinérgicos en la liberación de ACTH. No obstante, la CRH y la vasopresina no siempre se liberan de manera coordinada y en situaciones de estrés se activa selectivamente el subconjunto de neuronas de CRH que contienen vasopresina. La retroalimentación del cortisol disminuye la secreción de ACTH tanto a nivel hipofisario como hipotalámico. La ACTH y las β-endorfinas también inhiben la liberación hipotalámica de CRH mediante retroalimentación negativa. Las aminas biológicas, los opiáceos y los péptidos centrales intervienen en la secreción de CRH. Las monocinas liberadas por el tejido inflamatorio, como la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α estimulan la síntesis y liberación hipotalámicas de CRH y de vasopresina. El consiguiente aumento del cortisol reduce la intensidad de la respuesta inflamatoria y la liberación de estas monocinas, de forma que se completa el asa de retroalimentación moduladora de la inflamación. Los receptores de la CRH presentan una amplia distribución en el encéfalo y los aumentos de CRH se asocian con activación del sistema nervioso simpático, inhibición del parasimpático, estimulación del estado de alerta y desarrollo de la capacidad de aprendizaje. La CRH también puede estar implicada en la regulación del peso corporal; en caso de sobrealimentación, el aumento de la leptina estimula la CRH, que disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético.

La CRH humana biosintética ya está disponible para su uso clínico. Su principal utilidad se encuentra en el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Cushing y el síndrome de ACTH ectópica, al demostrar que los pacientes con enfermedad de Cushing responden con un incremento superior al 35%, mientras que los pacientes con secreción ectópica de ACTH tienen una respuesta menor. Si los resultados son equívocos, las pruebas de CRH durante la toma de muestras bilaterales del seno petroso inferior para determinar la ACTH suelen aportar información discriminatoria adicional.

Hormona liberadora de hormona de crecimiento

La GHRH estimula la secreción de GH de forma dependiente de la dosis. La administración repetida de GHRH puede provocar la liberación de la suficiente cantidad de GH en niños con deficiencia de GHRH como para incrementar los niveles del factor de crecimiento insulínico (IGF) I y acelerar el crecimiento. Tanto el IGF-I como la GH regulan la secreción de GH mediante retroalimentación negativa. Esto produce una disminución de GHRH y un aumento de somatostatina. El efecto de la retroalimentación del IGF-I tiene relevancia clínica, como se observa en los estados deficitarios de IGF-I donde existen niveles elevados de GH circulante, como en la insuficiencia renal y la cirrosis. En los niños con mutaciones del receptor de la GH que originan una ausencia de respuesta a la GH (síndrome de insensibilidad a la GH, denominado también enanismo de tipo Laron), los niveles de IGF-I son muy bajos y los de GH están elevados en consecuencia.

Factor inhibidor de la prolactina

El componente inhibidor de la regulación hipotalámica de la secreción de prolactina predomina sobre el componente estimulador. La dopamina es el principal factor fisiológico inhibidor de la prolactina. Es probable que en la mayor parte de las situaciones fisiológicas que incrementan la prolactina (p. ej., lactancia) tenga lugar una disminución simultánea de la dopamina junto con el aumento de un PRF como el VIP. El bloqueo de los receptores endógenos de la dopamina por diversos fármacos, como los antipsicóticos, aumenta la prolactina. Las lesiones que interrumpen las vías neuronales hipotalámicas basales que transportan dopamina a la eminencia media o que interrumpen el aporte sanguíneo portal, como los craneofaringiomas u otras lesiones expansivas voluminosas, dificultan el acceso de la dopamina a la hipófisis y se produce hiperprolactinemia.

Factor liberador de prolactina

Varios péptidos hipotalámicos distintos a la TRH también tienen actividad PRF. El VIP estimula la síntesis y la liberación de prolactina a las concentraciones que se encuentran en la sangre del sistema portal hipotalámico-hipofisario. Dentro del precursor de VIP se encuentra otro péptido de tamaño similar denominado péptido histidina metionina, que también tiene actividad PRF. No están claras las funciones concretas del VIP con respecto a las del péptido histidina metionina. Parece que su papel fisiológico en el ser humano es irrelevante.

booksmedicos.org

Péptidos opiáceos endógenos

La mayor parte de la información sugiere en la actualidad un papel modesto de los péptidos opiáceos endógenos en la regulación neuroendocrina. Los péptidos opiáceos endógenos presentan una secuencia común de cinco aminoácidos en sus extremos amino terminal (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met [o Leu]), que es relevante para su unión a los receptores de opiáceos endógenos y su actividad biológica. Se conocen tres receptores principales de los péptidos opiáceos y tres grupos principales de dichos péptidos. El receptor μ media la mayoría de los efectos endocrinos y la analgesia. El principal ligando peptídico para el receptor μ es la β-endorfina, que deriva de la POMC. El receptor, δ media los efectos conductuales, analgésicos y algunos efectos endocrinos, y los ligandos peptídicos principales son las met- y leu-encefalinas, que derivan de la proencefalina A. El bloqueo por la naloxona es mucho menor que en el caso del receptor μ. El receptor κ media la sedación y la ataxia, y se une sobre todo a la dinorfina y a las neoendorfinas. Un cuarto receptor tiene una secuencia muy similar a la del receptor δ y se une a un péptido endógeno de 17 aminoácidos denominado nociceptina (también denominado orfanina FQ).

La POMC es un precursor peptídico de 31 kDa que alberga en su interior la ACTH, la β-lipotropina y la β-endorfina. La POMC sufre un proceso postraduccional con especificidad tisular. En la adenohipófisis, los principales productos de escisión son la β-lipotropina y la ACTH y una proporción significativa de β-lipotropina se transforma posteriormente en β-endorfina. En el lóbulo intermedio de la hipófisis, los principales productos son la hormona estimulante de los melanocitos α (α-MSH), el péptido intermedio similar a la corticotropina, la β-endorfina y la γ-lipotropina. Sin embargo, la POMC encefálica se transforma sobre todo en β-endorfina, γ-lipotropina y ACTH; la mayor parte de la ACTH se transforma posteriormente en péptido intermedio similar a la corticotropina y en α-MSH. Las encefalinas pentapeptídicas derivan de la proencefalina A (un precursor de 28 kDa). Los cuerpos neuronales que contienen las encefalinas están ampliamente distribuidos por todo el encéfalo. La dinorfina es un péptido de 17 aminoácidos derivado de un precursor de 28 kDa denominado proencefalina B o prodinorfina. También se han aislado péptidos más cortos, denominados α- y β-neoendorfinas, que tienen respectivamente 10 y 9 aminoácidos. Estos péptidos reaccionan casi exclusivamente con el receptor κ. La nociceptina es un péptido de 17 aminoácidos derivado de un precursor κ denominado pronociceptina. Se encuentran altas concentraciones de nociceptina y de su receptor en el hipotálamo, así como en otras áreas del encéfalo que sirven como fuente de neurotransmisores monoamínicos. En general, parece que la nociceptina tiene un efecto antiopiáceo o antinociceptivo. El hipotálamo contiene una gran cantidad de receptores de opiáceos. Los efectos de los péptidos opiáceos sobre la secreción de las hormonas de la adenohipófisis se producen por modulación de las aminas biológicas hipotalámicas y los factores hipofisótropos.

Todavía no se conocen todas las funciones específicas de los diversos péptidos opiáceos y de sus receptores, aunque se asocian a determinadas funciones del organismo como el estrés, la enfermedad mental, la tolerancia y la dependencia a los opioides, el hambre, la sed, la función gastrointestinal, el aprendizaje, la memoria, la recompensa, las respuestas cardiovasculares, la respiración, la termorregulación, las crisis comiciales, la actividad eléctrica cerebral, la actividad locomotora, el embarazo y la actividad neuroinmunológica. Los opiáceos endógenos tienen una acción inhibidora sobre la secreción de gonadotropinas actuando sobre la secreción de GnRH. Los análogos exógenos de las β-endorfinas y encefalinas aumentan los niveles séricos de GH y prolactina, pero el bloqueo de las vías opiáceas endógenas con naloxona no altera los niveles basales o estimulados de GH y prolactina. Los opiáceos ejercen una retroalimentación negativa en la secreción de ACTH y de β-endorfinas, y la naloxona puede aumentar los niveles basales y estimulados de ACTH. De forma general, parece que los efectos de los opiáceos endógenos sobre la regulación fisiológica normal de las diversas hormonas hipofisarias son mínimos en los seres humanos. Sin embargo, los opioides exógenos en dosis farmacológicas pueden alterar la secreción de GnRH y gonadotropina, produciendo un hipogonadismo con disminución de la libido, la función sexual y la fertilidad, y además pueden modificar la secreción de CRH y ACTH, con la consiguiente insuficiencia suprarrenal.[1]

Ritmos del sistema nervioso central y función neuroendocrina

Las hormonas hipofisarias se segregan de manera pulsátil con algunos ritmos superpuestos. La amplitud del pulso de una hormona hipofisaria refleja la cantidad de hormona liberadora, así como los factores que alteran la sensibilidad a esa hormona liberadora. Estos factores pueden ser inhibidores (p. ej., GHRH frente a somatostatina), nutricionales, efectos de la retroalimentación de las hormonas en los órganos diana y estimulación previa que agota la reserva de hormona que puede ser liberada. La frecuencia del pulso está controlada por la frecuencia de liberación del factor hipofisótropo, que está regulado por el sistema generador de pulsos hipotalámicos.

La hipófisis tiene un ritmo intrínseco de pequeña amplitud con una frecuencia de cada 2-10 min. A este ritmo intrínseco se superpone un ritmo determinado por la liberación pulsátil de factores hipofisótropos, con o sin la retirada de un factor inhibidor correspondiente. Los ritmos inferiores a 1 día se denominan ultradianos; los siguientes son los ritmos circadianos, que tienen una periodicidad aproximada de 24 h. Estos últimos ritmos suelen sincronizarse con el período de 24 h mediante un impulso medioambiental periódico como el ciclo de luz-oscuridad. El núcleo supraquiasmático funciona como un marcapasos circadiano y recibe los impulsos eléctricos inducidos por la luz desde la retina, que transmite estos impulsos a la glándula pineal, donde se convierten en señales hormonales. Un ritmo infradiano tiene una periodicidad mayor de 24 h; un ejemplo de estas señales es la influencia gravitatoria de la luna, que da lugar al ciclo menstrual.[2]

Algunos factores pueden influir en los ritmos circadianos e infradianos. Uno de los más relevantes es el ciclo sueño-vigilia. La secreción de GH, TSH, prolactina, ACTH y LH puberal se rige más por el ciclo sueño-vigilia que por el de luz-oscuridad (e-fig. 223-1). Cada una de ellas tiene un aumento y un nivel máximo que se produce después del inicio del sueño. La marcada variación diurna del cortisol y la ACTH suele usarse como un índice de «normalidad» del sistema. La pérdida de este ritmo diurno se produce por una alteración de la regulación por la CRH, que puede deberse a una depresión endógena o un consumo excesivo de alcohol, o a una secreción autónoma de ACTH en la enfermedad de Cushing (cap. 224). La pérdida del ritmo diurno del cortisol se ha utilizado como prueba diagnóstica para el síndrome de Cushing.

El paso de la pubertad a la edad adulta se acompaña de cambios interesantes en la secreción de gonadotropinas. Al principio de la pubertad, la amplitud del pulso aumenta durante el sueño nocturno, sobre todo para la LH, pero en la edad adulta se pierde este aumento nocturno. En los pacientes con anorexia nerviosa, el patrón de la secreción de gonadotropinas suele volver a este patrón puberal. Este fenómeno sugiere que la composición del organismo puede afectar de algún modo a la secreción pulsátil de gonadotropinas. Se ha propuesto que el porcentaje de grasa corporal es relevante para establecer el inicio de la pubertad. Los estudios recientes implican a la leptina como la señal que indica este cambio en la composición del organismo.

ENFERMEDADES NEUROENDOCRINAS

Enfermedades hipotalámicas

Las enfermedades pueden afectar al hipotálamo porque se localicen a ese nivel, porque formen parte de una enfermedad generalizada del sistema nervioso central (SNC) como la neurosarcoidosis, o de forma indirecta mediante un proceso como la hidrocefalia (tabla 223-1). Además, en las enfermedades sistémicas pueden producirse cambios hormonales mediados por alteraciones funcionales de la regulación hipotalámica.

Los axones que se proyectan hacia la eminencia media y que contienen diversos factores hipofisótropos se concentran en la porción basal del hipotálamo. Por tanto, es de esperar que las lesiones localizadas en esta vía final común causen disminuciones significativas de la secreción de algunas o todas las hormonas hipofisarias, excepto la prolactina, que puede aumentar debido a la eliminación de la inhibición tónica de la dopamina. También puede aparecer diabetes insípida (cap. 225). Los síntomas de una disfunción hipotalámica se relacionan con el tamaño de la lesión y por tanto con el área afectada del hipotálamo, así como con la rapidez del aumento de tamaño de la lesión. Las lesiones de crecimiento lento tienden a causar problemas por desregulación hormonal más que por síntomas intensos. Las lesiones grandes de crecimiento lento pueden ocasionar problemas más agudos, como cuando un ligero aumento del tamaño elimina los restos de la secreción de vasopresina o ACTH. La mejor manera para diagnosticar lesiones que afectan al hipotálamo es mediante resonancia magnética (RM) con gadolinio, aunque la tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso también es eficaz. Mediante campimetría visual, también se puede diagnosticar la afectación de los nervios y el quiasma ópticos por las lesiones hipotalámicas. Otras pruebas más específicas de la función hipotalámico-hipofisaria pueden revelar una alteración hipotalámica funcional con gran sensibilidad.

TRASTORNOS EMBRIOPÁTICOS CONGÉNITOS

Los trastornos embriopáticos más frecuentes que afectan al hipotálamo son los síndromes de hendidura de la línea media que causan defectos variables de las estructuras mediales, sobre todo las vías óptica y olfatoria, el septo pelúcido, el cuerpo calloso, la comisura anterior, el hipotálamo y la hipófisis. La gravedad de las manifestaciones clínicas de los pacientes con defectos de hendidura de la línea media oscila desde la ciclopía hasta el labio leporino y desde defectos aislados de hormonas hipotalámicas hasta el panhipopituitarismo. La combinación de ausencia de septo pelúcido e hipoplasia del nervio óptico se denomina displasia septoóptica y se asocia con anomalías del hipotálamo y otras estructuras diencefálicas. Algunos pacientes con displasia septoóptica e hipopituitarismo hipotalámico presentan precocidad sexual, atribuida a la ausencia de factores inhibidores procedentes de otras partes del hipotálamo y a la integridad de las estructuras productoras de GnRH. Los niños con defectos de la línea media muy leves, que consisten en labio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 223-1 ETIOLOGÍAS DE LA ENFERMEDAD HIPOTALÁMICA

RECIÉN NACIDOS
Trastornos embriopáticos congénitos: agenesia del cuerpo calloso, paladar hendido *(HESX1)*
Trastornos congénitos: mutaciones aisladas de las hormonas y de los receptores, déficit combinado de hormonas hipofisarias *(PIT1, PROP1)*, síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, síndrome de Prader-Labhart-Willi
Tumores: glioma, hemangioma
Traumatismos
Hidrocefalia, hidranencefalia, quernícteros
DE 1 MES A 2 AÑOS
Tumores: glioma, sobre todo glioma óptico, hemangiomas
Enfermedades infiltrantes: histiocitosis de células de Langerhans, meningitis
Hidrocefalia
DE 2-10 AÑOS
Tumores: craneofaringioma, glioma, disgerminoma, hamartoma, leucemia, ganglioneuroma, ependimoma, meduloblastoma
Enfermedades infiltrantes: histiocitosis de células de Langerhans, meningitis, tuberculosis, encefalitis
Irradiación: para tumores nasofaríngeos, tumores intracraneales, leucemia
Enfermedades funcionales: privación psicosocial
DE 10-25 AÑOS
Trastornos congénitos: síndrome de Kallmann, defectos del receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas
Tumores: craneofaringioma, tumores hipofisarios, glioma, hamartoma, disgerminoma, tumor dermoide, lipoma, neuroblastoma
Traumatismos: hemorragia subaracnoidea, aneurisma vascular, malformación arteriovenosa
Enfermedades infiltrantes: histiocitosis de células de Langerhans, sarcoidosis, tuberculosis, meningitis, encefalitis, leucemia
Hidrocefalia crónica o aumento de la presión intracraneal
Enfermedades funcionales: hipogonadismo hipogonadótropo asociado a pérdida de peso, ejercicio
DE 25-50 AÑOS
Tumores: tumores hipofisarios, meningioma, craneofaringioma, quiste de la hendidura de Rathke, glioma, linfoma, angioma, quistes coloides, ependimoma
Enfermedades infiltrantes: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, tuberculosis, encefalitis viral
Hemorragia subaracnoidea, aneurismas vasculares, malformación arteriovenosa
Irradiación: para adenoma hipofisario, tumores nasofaríngeos, tumores intracraneales
Trastornos nutricionales: enfermedad de Wernicke
Enfermedades funcionales: hipogonadismo hipogonadótropo asociado a pérdida de peso, ejercicio
DE 50 AÑOS Y MAYORES
Tumores: tumores hipofisarios, meningioma, craneofaringioma, sarcoma, glioblastoma, linfoma, quistes coloides, ependimoma
Enfermedades vasculares: infarto, hemorragia subaracnoidea, apoplejía hipofisaria, aneurisma
Irradiación: para adenoma hipofisario, tumores nasofaríngeos, tumores intracraneales
Enfermedades infiltrantes: encefalitis, sarcoidosis, meningitis
Enfermedades nutricionales: enfermedad de Wernicke

Modificado de Plum F, Van Uitert R. Non-endocrine diseases of the hypothalamus. In: Reichlin S, Baldessarini RJ, Martin JB, eds. *The Hypothalamus*. New York: Raven Press; 1978:415.

leporino, paladar hendido o ambos, presentan un aumento notable del riesgo de déficit de GH y de otras hormonas hipofisarias. Los estudios con RM de los pacientes con déficit «idiopático» muestran una ausencia del infundíbulo en casi el 50% de los casos.

Las mutaciones responsables de estos defectos del desarrollo son objeto de investigación activa.[3] Las mutaciones de los genes de los factores de transcripción humanos *HESX1, SOX2, SOX3* y *OTX2* producen agenesia del cuerpo calloso y panhipopituitarismo. Las publicaciones de casos aislados de mutaciones de otros factores de transcripción, como *Pitx2* (síndrome de Rieger) y *GLI2* describen a pacientes con diversas anomalías del desarrollo del encéfalo y del cráneo, junto con diversos grados de hipopituitarismo. El síndrome de Kallmann es una enfermedad caracterizada por anosmia o hiposmia e hipogonadismo hipogonadótropo. El diagnóstico se realiza por el hallazgo de anosmia y de unos niveles bajos de gonadotropinas. La RM muestra ausencia o hipoplasia de los bulbos olfatorios. La forma del síndrome de Kallmann ligada al cromosoma X, que representa alrededor del 85% de los casos, se debe a un defecto génico *(KAL1)* causante de la pérdida de función de una proteína denominada anosmina que facilita la migración embriológica de neuronas productoras de GnRH desde la placoda olfatoria hasta el hipotálamo y desde los nervios olfatorios hasta los bulbos olfatorios. Otros genes implicados en el síndrome de Kallmann incluyen *PROK2, PROKR2, FGFR1* y *FGF8*. La hipófisis suele estar intacta en este trastorno y el tratamiento con administración pulsátil de GnRH o con gonadotropinas permite lograr la espermatogénesis y la función gonadal. Algunos pacientes pueden presentar otras anomalías, como ataxia cerebelosa, hipoacusia neurosensorial, daltonismo, paladar hendido y labio leporino, retraso mental, trastornos de la sed, agenesia renal unilateral, sincinesia, agenesia dental y malformaciones esqueléticas, como sindactilia y polidactilia; estas alteraciones se suelen asociar a mutaciones específicas en los genes descritos anteriormente.

TUMORES

Los tumores más frecuentes que afectan al hipotálamo son los adenomas hipofisarios que tienen una extensión supraselar considerable. Estos tumores pueden causar grados variables de hipopituitarismo e hiperprolactinemia, por compresión de la hipófisis normal o, lo más frecuente, por afectación del tallo hipofisario y del hipotálamo mediobasal. Resulta sorprendente el hecho de que la diabetes insípida (cap. 225) sea infrecuente en pacientes con adenomas hipofisarios. En los pacientes con unas concentraciones normales o elevadas de prolactina, que indican una lesión en el hipotálamo o el tallo más que una destrucción hipofisaria, la función hipofisaria suele normalizarse tras el tratamiento.

Los craneofaringiomas son los segundos tumores más frecuentes que afectan al hipotálamo.[4] Desde el punto de vista microscópico, los craneofaringiomas son quistes que alternan con epitelio escamoso estratificado. El líquido quístico suele ser espeso y oscuro y el material a menudo está calcificado. Estos tumores surgen de los restos de la bolsa de Rathke. Una lesión muy similar es el quiste de la hendidura de Rathke, que se desarrolla en el espacio existente entre el lóbulo anterior y el lóbulo intermedio rudimentario. Los quistes de la hendidura de Rathke están revestidos por epitelio cuboideo en lugar de epitelio escamoso y el líquido quístico suele ser blanco y mucoide. Puede resultar difícil resecar por completo los craneofaringiomas; la radioterapia postoperatoria disminuye las recidivas. Los quistes de la hendidura de Rathke recidivan con menos frecuencia. Los craneofaringiomas suelen aparecer durante la infancia, pero también pueden hacerlo en la edad adulta e incluso en personas ancianas. Estos tumores llaman la atención debido a su efecto masa, con cefalea, vómitos, trastornos visuales, crisis comiciales, hipopituitarismo y poliuria. Algunos pacientes presentan galactorrea, amenorrea e hiperprolactinemia, lo que hace pensar en un prolactinoma. Las pruebas endocrinas detalladas revelan grados variables de hipopituitarismo en el 50-75% de los casos, hiperprolactinemia moderada en el 25-50% y diabetes insípida en muchas ocasiones. La extirpación quirúrgica de los craneofaringiomas suele empeorar la función hipofisaria y causar un panhipopituitarismo completo y diabetes insípida debido a la sección del tallo. También puede dañar los centros hipotalámicos que regulan la sed, la temperatura corporal y la ingesta de alimentos, lo que produce una obesidad grave. Recientemente, la técnica de cirugía conservadora del hipotálamo para los craneofaringiomas ha reducido la obesidad sin aumentar la frecuencia de recidivas.[5] La radioterapia puede ser útil, sobre todo en niños.

Los disgerminomas supraselares proceden de las células germinales primitivas que migran al SNC durante la vida fetal y tienen una estructura idéntica a los tumores de las células germinales de las gónadas. Estos tumores suelen aparecer en niños, en quienes causan una disminución del crecimiento debido al hipopituitarismo, así como diabetes insípida y problemas visuales. La hiperprolactinemia se produce en más del 50% de los niños afectados y el 10% presenta pubertad precoz por la producción de gonadotropina coriónica humana (HCG) por el tumor. Unos niveles elevados de HCG en el líquido cefalorraquídeo pueden ser diagnósticos. A diferencia de los craneofaringiomas, estos tumores son muy sensibles a la radiación y la radioterapia combinada con quimioterapia es el tratamiento de elección.

Un hamartoma hipotalámico es un nódulo formado por el crecimiento de las neuronas hipotalámicas, glía y haces de fibras que se une mediante un pedículo al hipotálamo entre el tubérculo cinéreo y los cuerpos mamilares, y que se extiende a la cisterna basal.[6] Los hamartomas asintomáticos pueden estar presentes hasta en el 20% de las autopsias realizadas aleatoriamente; en raras ocasiones, estas lesiones pueden aumentar de tamaño y alterar la función hipotalámica por la compresión del tejido adyacente. Con menos frecuencia producen convulsiones, sobre todo gelásticas. Algunos hamartomas pueden asociarse a otras malformaciones congénitas y mutaciones del gen de los factores de transcripción *GLI3*. El coristoma o gangliocitoma es una variante del hamartoma que consiste en la presencia de tejido similar dentro de la adenohipófisis pero sin unión nerviosa con el hipotálamo. Estos tumores neuronales tienen un interés endocrino particular, porque pueden producir hormonas hipofisótropas. Se han descrito varios casos asociados con pubertad precoz en los que los hamartomas producían GnRH. El tratamiento se basa en la cirugía y en la administración de un análogo de la GnRH de acción prolongada que suprime la secreción de la gonadotropina pero no afecta al propio tumor. Si el hamartoma no causa otros problemas aparte del efecto masa, el tratamiento médico con análogos de la GnRH puede ser la alternativa de elección, ya que la cirugía puede no curar o

booksmedicos.org

incluso ser mortal. Se ha descrito que algunos gangliocitomas producen GHRH y acromegalia o CRH y síndrome de Cushing.

Otros tumores y lesiones ocupantes de espacio que se localizan en el área supraselar son los quistes aracnoideos, meningiomas, gliomas, astrocitomas, cordomas, infundibulomas, colesteatomas, neurofibromas, lipomas y cáncer metastásico (sobre todo de mama y pulmonar). Cualquiera de estas lesiones puede manifestarse con grados variables de hipopituitarismo, diabetes insípida e hiperprolactinemia, y el tratamiento quirúrgico suele empeorar el déficit hormonal y puede causar otras lesiones hipotalámicas.

TRASTORNOS INFLAMATORIOS E INFILTRANTES

La sarcoidosis (cap. 95) afecta al SNC en un 1-5% de los pacientes clínicos y en hasta el 16% de los casos de autopsias. La sarcoidosis aislada del SNC es infrecuente. Cuando la sarcoidosis afecta al SNC, el hipotálamo está implicado en el 10-20% de los casos. Los granulomas sarcoideos pueden afectar al hipotálamo, al tallo o a la hipófisis y pueden ser infiltrantes o presentarse como una masa.[7] Las manifestaciones endocrinas más frecuentes consisten en grados variables de hipopituitarismo, diabetes insípida e hiperprolactinemia. También se ha descrito obesidad secundaria a la afectación hipotalámica por la sarcoidosis. En pacientes con sarcoidosis aislada del SNC, el diagnóstico puede ser muy difícil. El análisis del líquido cefalorraquídeo suele mostrar hiperproteinorraquia, hipoglucorraquia, pleocitosis y elevaciones variables de la enzima convertidora de angiotensina. Sin embargo, con frecuencia es necesario realizar una biopsia. Aunque parece que el tratamiento con corticoides revierte los trastornos de la sed, al menos parcialmente, los déficits hormonales de la adenohipófisis no suelen responder al tratamiento.

La infiltración del hipotálamo por la histiocitosis de células de Langerhans puede causar diabetes insípida, grados variables de hipopituitarismo e hiperprolactinemia.[8] Es la causa más frecuente de diabetes insípida infantil. Normalmente, la infiltración aparece como un engrosamiento del tallo hipofisario, pero también puede hacerlo como una masa del hipotálamo o de la hipófisis (fig. 223-2). Pueden observarse lesiones osteolíticas de la mandíbula o de la mastoides, de modo que las radiografías mandibulares son una parte muy valiosa de la valoración diagnóstica de una masa supraselar desconocida o de una diabetes insípida. El tratamiento consiste en cirugía local, radiación focal o quimioterapia con agentes alquilantes y dosis altas de corticoides.

Otras enfermedades infiltrantes (p. ej., tuberculosis, linfomas, enfermedades por hongos) pueden producir también una alteración progresiva de la regulación hipotalámica de la secreción hipofisaria de hormonas (e-fig. 223-2).

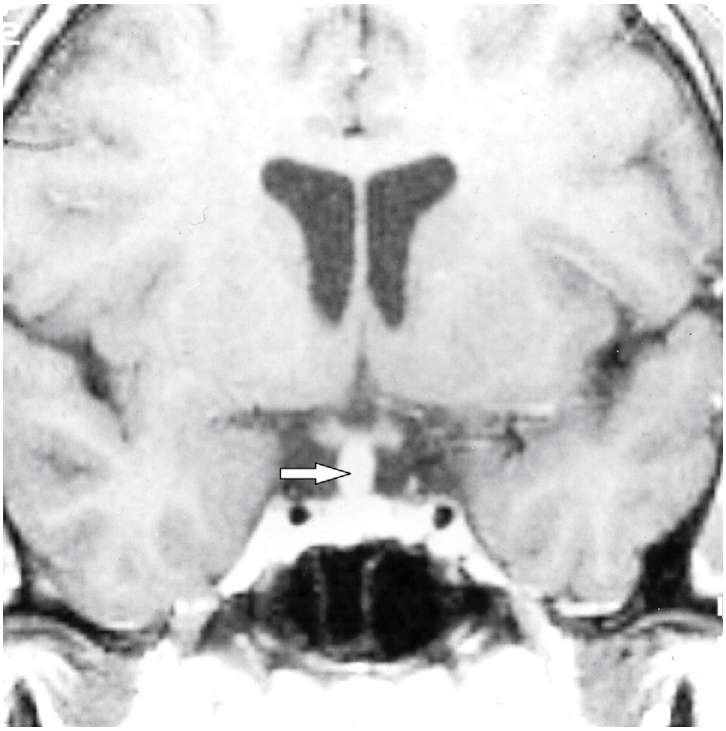

FIGURA 223-2. Engrosamiento del tallo hipofisario en la histiocitosis de células de Langerhans. Resonancia magnética de una paciente con histiocitosis de células de Langerhans que debutó inicialmente con amenorrea, galactorrea y diabetes insípida. La *flecha* indica el tallo hipofisario engrosado. (Reproducido con autorización a partir de Purdy LP, Molitch ME. Sudden onset of diabetes insipidus in an adolescent. *Endocr Trends*. 1998;5:1-7.)

ENFERMEDAD VASCULAR

Un aneurisma expansivo puede manifestarse como una masa del área hipotalámico-hipofisaria y puede causar hipopituitarismo y defectos del campo visual. Obviamente, debe realizarse la distinción antes de la cirugía. Los tumores y los aneurismas pueden coexistir también y es necesaria una evaluación radiológica cuidadosa con RM para evidenciar esta asociación. La enfermedad hipotalámica causada por infarto vascular es excepcional. En los últimos años, se ha observado que una hemorragia subaracnoidea puede asociarse con grados diversos de hipopituitarismo en casi la mitad de los casos. Por otro lado, la diabetes insípida es infrecuente.

TRAUMATISMOS

El traumatismo craneoencefálico (TCE) (cap. 399) puede causar defectos que oscilan desde el déficit aislado de ACTH hasta el panhipopituitarismo con diabetes insípida. En las primeras 72 h del traumatismo, los niveles séricos de GH, LH, ACTH, TSH y prolactina pueden estar elevados, quizá debido a una liberación aguda. Estos niveles se reducen después y la función hipofisaria puede normalizarse o puede desarrollarse hipopituitarismo. En conjunto, la frecuencia de hipopituitarismo en los TCE es inferior que con la hemorragia subaracnoidea, y aparece en alrededor del 25% de los supervivientes. En los pacientes que fallecen por un traumatismo craneal, se describen lesiones en el hipotálamo, el tallo hipofisario o la adenohipófisis hasta en el 86% de los casos.[9] Los núcleos paraventricular y supraóptico y la eminencia media están especialmente afectados por microhemorragias, lo que explica la alta frecuencia de panhipopituitarismo con diabetes insípida. En las lesiones frontales, el encéfalo se desplaza hacia atrás y la hipófisis no puede moverse, por lo que se produce la avulsión del tallo hipofisario con interrupción de los vasos portales. La mayoría de los pacientes con lesión craneoencefálica presentan hiperprolactinemia, lo que suele confirmar que la lesión primaria se encuentra en el hipotálamo o el tallo. Antes no se evaluaba la función hipofisaria en pacientes con TCE y hemorragia subaracnoidea, y se desconoce el papel del hipopituitarismo no tratado en la discapacidad de estos pacientes a largo plazo. La deficiencia aguda de ACTH/cortisol puede poner en riesgo la vida. Por eso se deberían monitorizar con cuidado las concentraciones de cortisol en las horas y días posteriores a estos episodios y tratar el hipocortisolismo con dosis de glucocorticoides para el estrés si fuera preciso.

IRRADIACIÓN

La irradiación de todo el encéfalo en las neoplasias intracraneales origina con frecuencia disfunción hipotalámica, que se manifiesta por anomalías endocrinas y cambios conductuales. La anomalía endocrina más frecuente es la hiperprolactinemia, pero también puede producirse hipopituitarismo. Cuando la radioterapia se aplica en el área hipotalámica, el hipopituitarismo es todavía más habitual.[10] La pérdida de función hipofisaria es tan frecuente que todos los pacientes sometidos a irradiación de las áreas hipofisaria e hipotalámica deben ser controlados periódicamente para detectar estos déficits. No obstante, el desarrollo de tales deficiencias puede tardar muchos años, de modo que la revisión anual es necesaria hasta un máximo de 20 años. Parece que la irradiación estereotáxica mediante un bisturí de rayos γ o con un acelerador lineal para tumores hipofisarios y otros tumores paraselares se asocia a un riesgo de hipopituitarismo similar al de la radioterapia convencional.

Efectos de la enfermedad hipotalámica en la función hipofisaria

La enfermedad hipotalámica puede causar tanto hiper- como hipofunción hipofisaria de intensidad variable. Aunque una enfermedad grave puede causar déficits absolutos de las diversas hormonas, una enfermedad más leve puede producir una alteración sutil de los bucles de retroalimentación y de la secuencia temporal de liberación, de modo que por ejemplo se pierda la integración de las señales necesarias para el ciclo menstrual con la consiguiente amenorrea «hipotalámica» (cap. 236). Además, los defectos hipotalámicos pueden estar interrelacionados. El hallazgo bastante frecuente de hiperprolactinemia que se produce con la disfunción hipotalámica causa hipogonadismo hipogonadótropo, que es reversible cuando los niveles elevados de prolactina se normalizan. En muchos casos, no se encuentra ninguna lesión estructural en la RM y se sospecha un defecto funcional causado por la alteración de la regulación de los neurotransmisores.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

La pérdida de la secreción normal de GH es el defecto hormonal más frecuente que se produce con la enfermedad hipotalámica estructural. Alrededor del 75% de los casos de deficiencia idiopática congénita de GH tienen una respuesta normal de la GH a la GHRH exógena, lo que implica que el defecto es probablemente una alteración de la regulación hipotalámica. No se han determinado los defectos del gen para la GHRH, pero se ha observado que una forma infrecuente de déficit de GH está causada por una mutación del receptor de la GHRH. Una forma reversible de deficiencia idiopática de GH causada por una atención y un afecto inadecuados por parte de los progenitores se denomina síndrome de privación emocional o enanismo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

psicosocial. Cuando se restablece un entorno social adecuado para este niño, se normalizan rápidamente la secreción de GH y el crecimiento. Se ha propuesto que la alteración de la regulación de la GH se debe a una alteración psicógena del equilibrio de los neurotransmisores necesario para la secreción normal de GHRH y de somatostatina. Otras enfermedades sistémicas, como la enfermedad intestinal inflamatoria, también pueden disminuir la secreción de GH y el crecimiento; el tratamiento de la enfermedad sistémica corrige la anomalía del crecimiento. El tratamiento de los niños y los adultos con déficit de GH se describe en el capítulo 224.

GONADOTROPINAS

Hipogonadismo hipotalámico

Parece que el defecto principal de este grupo de trastornos afecta a la secreción de GnRH, con la alteración resultante de la secreción de gonadotropinas hipofisarias y de la función gonadal. Los trastornos que causan estas enfermedades pueden ser defectos primarios (es decir, congénitos) o adquiridos. Según el momento del inicio, se manifiestan como pubertad tardía, interrupción del desarrollo puberal o pérdida de la función gonadal adulta. Las lesiones causantes de estos trastornos pueden provocar la pérdida de otras hormonas o pueden limitarse a la GnRH. La pérdida de la secreción de gonadotropinas por una lesión estructural hipotalámica es el segundo defecto más frecuente después de la deficiencia de GH. No obstante, muchos de estos defectos se deben a la hiperprolactinemia y son reversibles con la corrección de esta. En algunos casos, el defecto es idiopático. No se han encontrados defectos del gen de la GnRH, pero se producen mutaciones en el receptor de la GnRH.

En los niños, si el trastorno se limita a la GnRH y las gonadotropinas, el crecimiento y el desarrollo previos son normales, pero el brote de crecimiento que se produce en la pubertad desaparece. En el 50% de los pacientes con déficit de GnRH, no se produce el descenso de los testículos, probablemente debido a la ausencia de gonadotropinas durante el desarrollo fetal. La lesión congénita más frecuente que causa déficit prepuberal de GnRH es el síndrome de Kallmann, que afecta al 50% de los hombres y al 37% de las mujeres con déficit aislado de gonadotropinas (v. anteriormente). En pacientes con deficiencia de GnRH, la administración por vía subcutánea de GnRH cada 2 h, mediante una bomba portátil, aumenta deprisa la LH y FSH, incrementa la testosterona hasta los valores normales y provoca el desarrollo de una espermatogénesis normal. En las mujeres, se consiguen ciclos ovulatorios en el 80% de los casos con este tipo de tratamiento. El éxito de esta terapia confirma la hipótesis original de un defecto primario de la secreción de GnRH. En los hombres, se pueden obtener resultados similares con la administración de gonadotropinas exógenas tres veces por semana y es mucho más práctico. El tratamiento con GnRH fracasa en los pacientes con mutaciones del receptor de la GnRH. La administración de testosterona sola causa una androgenización adecuada, pero no aumenta el tamaño testicular ni la espermatogénesis.

La pérdida de la secreción de GnRH previamente normal en adultos puede deberse a daño estructural hipotalámico como un tumor, a un cambio funcional no asociado con una lesión detectable, o a hiperprolactinemia.[11] Debe descartarse una enfermedad estructural mediante TC o RM. La mayoría de los casos de hipogonadismo hipogonadótropo funcional se producen en mujeres, y las causas más frecuentes son la pérdida de peso, el ejercicio excesivo, el estrés psicógeno o las enfermedades sistémicas, pero también hay formas idiopáticas. En algunos pacientes, el ejercicio provoca una pérdida de grasa corporal que no se detecta con las mediciones del peso corporal total y no está claro si el hipogonadismo está causado directamente por la pérdida de grasa corporal o por el propio ejercicio. En los estudios de la secreción pulsátil de gonadotropinas de estos pacientes se observa una ausencia de pulsos. Por lo general, la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH inyectada es normal. El aumento de peso y el cese del ejercicio restablecen la función gonadal. Además, la administración de leptina a estas mujeres normaliza la secreción pulsátil de gonadotropinas y la ovulación, lo que confirma el papel clave que la leptina tiene como mediador de la influencia de las reservas energéticas corporales sobre la función reproductiva.[12] Sin embargo, en la forma idiopática no se observan casos de resolución espontánea. La hiperprolactinemia que se produce después de la pubertad también puede disminuir la GnRH y la secreción pulsátil de LH y FSH, lo que causa anovulación con oligomenorrea y amenorrea en las mujeres, e impotencia e infertilidad en los hombres.

Dos objetivos del tratamiento de la amenorrea hipogonadótropa funcional e idiopática son: 1) restablecer el nivel estrogénico normal para promover el bienestar y prevenir la osteoporosis, y 2) facilitar la ovulación para conseguir la fertilidad. El primero puede conseguirse por lo general con ciclos de estrógenos y progesterona, mientras que el segundo puede requerir clomifeno o tratamiento con GnRH o gonadotropinas. En los hombres, se pueden conseguir objetivos similares con testosterona, GnRH o gonadotropinas.

Hipergonadismo hipotalámico (pubertad precoz)

La pubertad precoz se define como el inicio de la pubertad antes de los 8 años en las niñas o de los 9 años en los niños. La seudopubertad precoz es la que se debe a causas periféricas (gonadales o suprarrenales). La pubertad precoz central, «verdadera» o dependiente de GnRH se caracteriza por cambios hormonales similares a los que ocurren en el momento de la pubertad normal, es decir, un aumento de la liberación pulsátil de LH, un aumento de la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH y un incremento de la secreción de esteroides gonadales.[13] Por tanto, la pubertad precoz dependiente de GnRH representa una activación prematura del generador de pulsos de GnRH por diversas lesiones, aunque también puede ser idiopática. Solo cerca del 10% de los casos de pubertad precoz central se producen en hombres, pero estos tienden a tener una enfermedad subyacente más grave. En los hombres con pubertad precoz dependiente de GnRH, los hamartomas hipotalámicos representan el 38% de los casos; otras lesiones del SNC, el 31%; la enfermedad familiar, el 23%, y la enfermedad idiopática aparece solo en el 8% de los casos. Sin embargo, el cuadro es bastante diferente en las niñas: los hamartomas hipotalámicos suponen solo el 15% de los casos; otras lesiones del SNC, el 14%; el síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa poliostótica [cap. 231]) representa el 6%, y el 65% son idiopáticos. Los disgerminomas de la región supraselar o pineal pueden producir HCG, que actúa al igual que la LH para estimular la función gonadal. Por lo general, esos tumores aumentan la síntesis de esteroides sexuales, pero no logran producir la ovulación.

El tratamiento de la pubertad precoz central, dependiente de GnRH, consiste en la resección quirúrgica del tumor o en el tratamiento médico con un análogo de la GnRH de acción prolongada, en forma de inyecciones mensuales o implantes anuales.[14] Este último puede suprimir los niveles de gonadotropinas y de hormonas sexuales esteroideas y estabilizar o incluso hacer regresar las características sexuales secundarias, además de frenar tanto del crecimiento como la maduración ósea en la mayoría de los casos. Cuando se interrumpe el tratamiento en el momento normal de la pubertad, los niveles de esteroides sexuales aumentan, las características sexuales secundarias se desarrollan de nuevo, el crecimiento se incrementa y aparece de forma espontánea una menstruación regular.

PROLACTINA

Hiperprolactinemia hipotalámica

Las lesiones estructurales o infiltrantes del hipotálamo, como las descritas anteriormente, pueden disminuir la cantidad de dopamina que alcanza las células lactótropas y causar de esta forma una hiperprolactinemia moderada (por lo general, < 100 ng/ml).[15] Como su tratamiento es bastante diferente, es fundamental diferenciar los adenomas hipofisarios no secretores con amplia extensión supraselar, que causan elevaciones de prolactina en este rango, de los adenomas que segregan prolactina, que suelen producir aumentos de la prolactina unas 5-50 veces mayores. Una peculiaridad de algunos inmunoanálisis de doble anticuerpo denominada «efecto gancho» puede causar a veces que un nivel muy alto de prolactina se interprete falsamente como normal o solo ligeramente elevado; una dilución 1:100 de la muestra sérica con suero salino mostrará el nivel real cuando se vuelva a evaluar la muestra. Si hay alguna duda de que una prueba sea susceptible al efecto gancho, en los pacientes con tumores muy grandes la prolactina debe medirse sin diluir y con una dilución 1:100 para evitar este hallazgo falso. Algunos medicamentos, en especial los antipsicóticos, pueden causar hiperprolactinemia, sobre todo al interferir con las catecolaminas centrales (tabla 223-2).

El tratamiento suele dirigirse a la causa subyacente. La propia hiperprolactinemia puede alterar la función gonadal, de modo que se debe intentar disminuir los niveles de prolactina con agonistas de la dopamina. Los niveles de prolactina suelen descender con bastante facilidad en estos pacientes. Sin embargo, el restablecimiento de la función gonadal no es automático, ya que la lesión hipotalámica puede alterar directamente también la liberación de GnRH. En ese caso, puede ser necesario un tratamiento de reposición tanto de agonistas de la dopamina como de esteroides sexuales. Cuando no puede interrumpirse la administración de fármacos psicotrópicos que causan hiperprolactinemia, deben usarse agonistas de la dopamina, pero se ha descrito que en casos excepcionales pueden empeorar los síntomas psicóticos. En tales casos y en otros en los que la fertilidad no sea un problema, puede realizarse sin peligro un tratamiento con estrógenos y progesterona.

Hiperprolactinemia idiopática

La hiperprolactinemia idiopática es un diagnóstico de exclusión. Los niveles de prolactina en este trastorno suelen ser menores de 100 ng/ml. En estos casos, pueden existir tumores hipofisarios o hipotalámicos pequeños que pasan inadvertidos con la resolución de las pruebas de imagen actuales, pero, cuando se hace un seguimiento de estos pacientes durante muchos años, es muy infrecuente ver los tumores después. La hiperprolactinemia idiopática puede causar amenorrea, galactorrea, impotencia, infertilidad y pérdida de la libido, al igual que cuando se produce hiperprolactinemia por otras causas, por lo que la hiperprolactinemia idiopática debe tratarse. También puede aparecer osteoporosis prematura asociada con la deficiencia de estrógenos. El único tratamiento posible consiste en los agonistas dopaminérgicos, que tienen éxito en más del 90% de los casos. También se pueden administrar ciclos de estrógenos y progesterona, pero no se restablecerá la fertilidad.

booksmedicos.org

TABLA 223-2 ETIOLOGÍAS DE LA HIPERPROLACTINEMIA

ENFERMEDAD HIPOFISARIA
Prolactinomas
Acromegalia
Síndrome de la silla turca vacía
Hipofisitis linfocítica
Enfermedad de Cushing
Sección del tallo hipofisario
ENFERMEDAD HIPOTALÁMICA
Craneofaringiomas
Meningiomas
Disgerminomas
Adenomas hipofisarios no secretores
Otros tumores
Sarcoidosis
Histiocitosis de células de Langerhans
Irradiación del neuroeje
Trastornos vasculares
FACTORES NEURÓGENOS
Lesiones de la pared torácica
Lesiones de la médula espinal
Estimulación mamaria
OTROS TRASTORNOS
Embarazo
Hipotiroidismo
Insuficiencia renal crónica
Cirrosis
Seudociesis
Insuficiencia suprarrenal
Trastornos idiopáticos
FÁRMACOS
Antipsicóticos
Antipsicóticos atípicos
Inhibidores de la monoaminooxidasa
Antidepresivos tricíclicos
Reserpina
Metildopa
Metoclopramida
Domperidona
Cocaína
Verapamilo
Inhibidores de la recaptación de serotonina

Modificado de Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1050-1057.

TIROTROPINA

El hipotiroidismo hipotalámico se debe a una lesión central que altera la secreción de TRH, por lo general junto con la pérdida de otras hormonas.[16] Se produce con mucha menos frecuencia que el déficit de GH hipotalámica y gonadotropinas. No se han detectado defectos del gen de la TRH, pero se ha descrito un caso de una mutación del receptor de la TRH causante de hipotiroidismo. Los niveles de TSH en este síndrome suelen ser normales o incluso pueden estar algo elevados. La TSH de estos pacientes tiene menos actividad biológica y se une peor al receptor de la TSH debido a una alteración de la glucosilación secundaria al déficit de TRH. El tratamiento consiste en L-tiroxina y debe controlarse únicamente con la medición de los niveles de tiroxina libre (T_4) y no los de TSH.

CORTICOTROPINA

La deficiencia de ACTH causada por lesiones hipotalámicas es infrecuente.[17] Puede producirse con la pérdida de otras hormonas, pero también puede presentarse como un déficit aislado. La causa más frecuente, por supuesto, es la supresión previa por glucocorticoides exógenos o endógenos. En ausencia de lesiones del SNC o de antecedentes de traumatismo, muchos casos de déficit aislado de ACTH parecen deberse a un trastorno autoinmunitario de la hipófisis. Se trata con glucocorticoides; no es necesario administrar mineralocorticoides.

Efectos de la enfermedad hipotalámica sobre otras funciones neurometabólicas

El hipotálamo regula, al menos en parte, algunas funciones que afectan al medio interno, además de las funciones de la adenohipófisis y neurohipófisis; entre ellas se encuentran el control de la temperatura, la conducta, la conciencia, la memoria, el sueño, la ingesta de alimentos y el metabolismo de los hidratos de carbono.

ALTERACIONES DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

Obesidad hipotalámica

La destrucción del hipotálamo mediobasal a veces inhibe la saciedad y puede conllevar hiperfagia y obesidad hipotalámica.[18] La hiperfagia se debe a la destrucción de las fibras noradrenérgicas que se originan en el núcleo paraventricular y que pasan a través del hipotálamo mediobasal. Debido a su localización, estas lesiones suelen producir también hipopituitarismo y diabetes insípida. En varios síndromes raros (Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl-Bardet) con obesidad como principal característica se ha propuesto una causa hipotalámica, aunque no se ha demostrado.

Anorexia hipotalámica

Las lesiones del hipotálamo lateral, que destruyen las fibras dopaminérgicas nigroestriadas que pasan a través de esta zona, producen hipofagia junto con un aumento del recambio de noradrenalina periférica y de la tasa metabólica. Este síndrome es muy raro, ya que suele exigir lesiones bilaterales. Todos los cambios hormonales que se producen en la anorexia nerviosa parecen secundarios a la pérdida de peso y no se ha encontrado ninguna prueba de un trastorno hipotalámico primario en este síndrome.

HIPERGLUCEMIA

La activación hipotalámica como parte de la respuesta generalizada al estrés puede causar liberación de GH, prolactina y ACTH, que actúan como hormonas contrarreguladoras respecto a la insulina. Estas hormonas promueven la lipólisis, la gluconeogénesis y la resistencia a la insulina, lo que causa hiperglucemia. Esta respuesta hipotalámica tiene mayor relevancia en la respuesta aguda al estrés y se debe a una activación simpática con liberación de catecolaminas que inhiben la secreción de insulina y estimulan la glucogenólisis.

REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA

El hipotálamo anterior y el área preóptica contienen neuronas termosensibles que responden a cambios de la temperatura interna iniciando determinadas respuestas termorreguladoras necesarias para mantener una temperatura constante. Las medidas que disipan el calor incluyen la vasodilatación cutánea, el sudor y el jadeo, mientras que las que incrementan el calor corporal incluyen el aumento de la producción de calor metabólico, los escalofríos y la vasoconstricción cutánea.

En unos pocos pacientes, se han descrito lesiones hipotalámicas anteriores causantes de hipo- o hipertermia paroxística o mantenida por fracaso de estas actividades de termorregulación. Algunos casos de hipo- e hipertermia paroxísticas responden a los fármacos anticonvulsivantes, lo que sugiere que la descarga neuronal que produce los cambios de temperatura es semejante a la actividad comicial.

La poiquilotermia se debe a una incapacidad para disipar o generar calor y así mantener constante la temperatura corporal frente a temperaturas ambientales variables. Este trastorno está causado por lesiones bilaterales en el hipotálamo posterior y la porción rostral del mesencéfalo, que son las áreas responsables de la integración final de las neuronas termorreguladoras eferentes. Los pacientes con este trastorno no sienten molestias con los cambios de temperatura y no se dan cuenta de que tienen un problema. Dependiendo de la temperatura ambiente, pueden sufrir hipo- o hipertermia potencialmente mortal.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

224

ADENOHIPÓFISIS

MARK E. MOLITCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA

La hipófisis se divide en los lóbulos anterior (adenohipófisis) y posterior (neurohipófisis). El quiasma óptico, formado por la decusación de los nervios ópticos, se sitúa justo encima de la hipófisis. Las estructuras vasculares especializadas localizadas en la eminencia media del hipotálamo drenan las venas portales que descienden junto al tallo hipofisario para unirse a los capilares sinusoides del lóbulo anterior. Las hormonas hipotalámicas penetran en estos capilares y pasan a la adenohipófisis (fig. 224-1). El drenaje venoso procedente del lóbulo anterior desemboca en los senos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 223-2 ETIOLOGÍAS DE LA HIPERPROLACTINEMIA

ENFERMEDAD HIPOFISARIA
Prolactinomas
Acromegalia
Síndrome de la silla turca vacía
Hipofisitis linfocítica
Enfermedad de Cushing
Sección del tallo hipofisario
ENFERMEDAD HIPOTALÁMICA
Craneofaringiomas
Meningiomas
Disgerminomas
Adenomas hipofisarios no secretores
Otros tumores
Sarcoidosis
Histiocitosis de células de Langerhans
Irradiación del neuroeje
Trastornos vasculares
FACTORES NEURÓGENOS
Lesiones de la pared torácica
Lesiones de la médula espinal
Estimulación mamaria
OTROS TRASTORNOS
Embarazo
Hipotiroidismo
Insuficiencia renal crónica
Cirrosis
Seudociesis
Insuficiencia suprarrenal
Trastornos idiopáticos
FÁRMACOS
Antipsicóticos
Antipsicóticos atípicos
Inhibidores de la monoaminooxidasa
Antidepresivos tricíclicos
Reserpina
Metildopa
Metoclopramida
Domperidona
Cocaína
Verapamilo
Inhibidores de la recaptación de serotonina

Modificado de Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1050-1057.

TIROTROPINA

El hipotiroidismo hipotalámico se debe a una lesión central que altera la secreción de TRH, por lo general junto con la pérdida de otras hormonas.[16] Se produce con mucha menos frecuencia que el déficit de GH hipotalámica y gonadotropinas. No se han detectado defectos del gen de la TRH, pero se ha descrito un caso de una mutación del receptor de la TRH causante de hipotiroidismo. Los niveles de TSH en este síndrome suelen ser normales o incluso pueden estar algo elevados. La TSH de estos pacientes tiene menos actividad biológica y se une peor al receptor de la TSH debido a una alteración de la glucosilación secundaria al déficit de TRH. El tratamiento consiste en L-tiroxina y debe controlarse únicamente con la medición de los niveles de tiroxina libre (T_4) y no los de TSH.

CORTICOTROPINA

La deficiencia de ACTH causada por lesiones hipotalámicas es infrecuente.[17] Puede producirse con la pérdida de otras hormonas, pero también puede presentarse como un déficit aislado. La causa más frecuente, por supuesto, es la supresión previa por glucocorticoides exógenos o endógenos. En ausencia de lesiones del SNC o de antecedentes de traumatismo, muchos casos de déficit aislado de ACTH parecen deberse a un trastorno autoinmunitario de la hipófisis. Se trata con glucocorticoides; no es necesario administrar mineralocorticoides.

Efectos de la enfermedad hipotalámica sobre otras funciones neurometabólicas

El hipotálamo regula, al menos en parte, algunas funciones que afectan al medio interno, además de las funciones de la adenohipófisis y neurohipófisis; entre ellas se encuentran el control de la temperatura, la conducta, la conciencia, la memoria, el sueño, la ingesta de alimentos y el metabolismo de los hidratos de carbono.

ALTERACIONES DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

Obesidad hipotalámica

La destrucción del hipotálamo mediobasal a veces inhibe la saciedad y puede conllevar hiperfagia y obesidad hipotalámica.[18] La hiperfagia se debe a la destrucción de las fibras noradrenérgicas que se originan en el núcleo paraventricular y que pasan a través del hipotálamo mediobasal. Debido a su localización, estas lesiones suelen producir también hipopituitarismo y diabetes insípida. En varios síndromes raros (Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl-Bardet) con obesidad como principal característica se ha propuesto una causa hipotalámica, aunque no se ha demostrado.

Anorexia hipotalámica

Las lesiones del hipotálamo lateral, que destruyen las fibras dopaminérgicas nigroestriadas que pasan a través de esta zona, producen hipofagia junto con un aumento del recambio de noradrenalina periférica y de la tasa metabólica. Este síndrome es muy raro, ya que suele exigir lesiones bilaterales. Todos los cambios hormonales que se producen en la anorexia nerviosa parecen secundarios a la pérdida de peso y no se ha encontrado ninguna prueba de un trastorno hipotalámico primario en este síndrome.

HIPERGLUCEMIA

La activación hipotalámica como parte de la respuesta generalizada al estrés puede causar liberación de GH, prolactina y ACTH, que actúan como hormonas contrarreguladoras respecto a la insulina. Estas hormonas promueven la lipólisis, la gluconeogénesis y la resistencia a la insulina, lo que causa hiperglucemia. Esta respuesta hipotalámica tiene mayor relevancia en la respuesta aguda al estrés y se debe a una activación simpática con liberación de catecolaminas que inhiben la secreción de insulina y estimulan la glucogenólisis.

REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA

El hipotálamo anterior y el área preóptica contienen neuronas termosensibles que responden a cambios de la temperatura interna iniciando determinadas respuestas termorreguladoras necesarias para mantener una temperatura constante. Las medidas que disipan el calor incluyen la vasodilatación cutánea, el sudor y el jadeo, mientras que las que incrementan el calor corporal incluyen el aumento de la producción de calor metabólico, los escalofríos y la vasoconstricción cutánea.

En unos pocos pacientes, se han descrito lesiones hipotalámicas anteriores causantes de hipo- o hipertermia paroxística o mantenida por fracaso de estas actividades de termorregulación. Algunos casos de hipo- e hipertermia paroxísticas responden a los fármacos anticonvulsivantes, lo que sugiere que la descarga neuronal que produce los cambios de temperatura es semejante a la actividad comicial.

La poiquilotermia se debe a una incapacidad para disipar o generar calor y así mantener constante la temperatura corporal frente a temperaturas ambientales variables. Este trastorno está causado por lesiones bilaterales en el hipotálamo posterior y la porción rostral del mesencéfalo, que son las áreas responsables de la integración final de las neuronas termorreguladoras eferentes. Los pacientes con este trastorno no sienten molestias con los cambios de temperatura y no se dan cuenta de que tienen un problema. Dependiendo de la temperatura ambiente, pueden sufrir hipo- o hipertermia potencialmente mortal.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

224

ADENOHIPÓFISIS

MARK E. MOLITCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA

La hipófisis se divide en los lóbulos anterior (adenohipófisis) y posterior (neurohipófisis). El quiasma óptico, formado por la decusación de los nervios ópticos, se sitúa justo encima de la hipófisis. Las estructuras vasculares especializadas localizadas en la eminencia media del hipotálamo drenan las venas portales que descienden junto al tallo hipofisario para unirse a los capilares sinusoides del lóbulo anterior. Las hormonas hipotalámicas penetran en estos capilares y pasan a la adenohipófisis (fig. 224-1). El drenaje venoso procedente del lóbulo anterior desemboca en los senos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

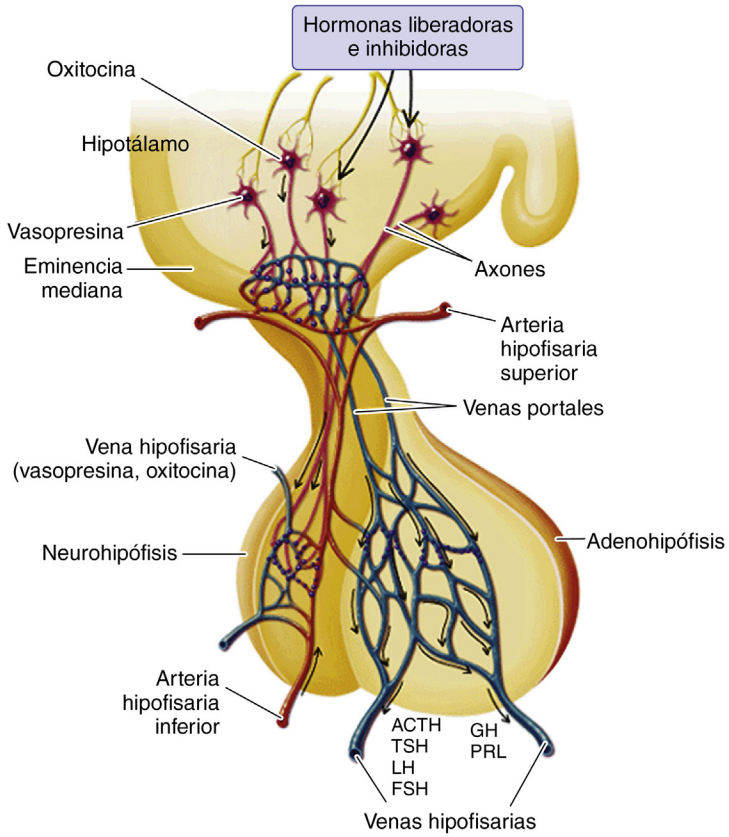

FIGURA 224-1. Las relaciones estructurales-funcionales, humorales, endocrinas y neuroendocrinas dentro del eje hipotalámico-hipofisario ponen de relieve la interdependencia única e íntima entre las estructuras neurales y la secreción hormonal y la circulación. Los cuerpos neuronales productores de oxitocina y vasopresina localizados en el hipotálamo emiten axones a través del tallo hipofisario que terminan en la neurohipófisis, donde liberan estas dos hormonas hacia los vasos de la neurohipófisis. Las neuronas hipotalámicas productoras de hormona liberadora de hormona de crecimiento, hormona liberadora de corticotropina, hormona liberadora de tirotropina y hormona liberadora de gonadotropina emiten sus axones a través de la eminencia mediana para liberar sus hormonas hacia la circulación portal hipofisaria. Esta red de vasos se localiza en la eminencia mediana, que rodea al tallo hipofisario y penetra en el lóbulo anterior de la hipófisis. Estas neurohormonas hipotalámicas estimulan a las células con capacidad de respuesta de la adenohipófisis para que secreten hormona de crecimiento (GH), hormona adrenocorticótropa (ACTH), tirotropina (TSH), hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH), respectivamente. Las neuronas dopaminérgicas que llegan a la eminencia mediana son responsables de la inhibición tónica de la secreción de prolactina (PRL) en la adenohipófisis, mientras que la somatostatina liberada por las neuronas somatostatinérgicas inhibe la liberación de GH y TRH. (Tomado de Melmed S. *The Pituitary.* 3rd ed. London: Elsevier; 2011.)

cavernosos, que drenan en los senos petrosos. Los seis tipos de células hipofisarias principales son las células somatótropas (productoras de la hormona del crecimiento [GH]), lactótropas (productoras de prolactina [PRL]), corticótropas (productoras de corticotropina [ACTH]), tirótropas (productoras de tirotropina [TSH]) y gonadótropas (productoras de hormona estimulante del folículo [FSH] y hormona luteinizante [LH]). Las somatótropas representan el 40-50% de las células de la adenohipófisis; las lactótropas, el 15-25%; las corticótropas, el 10-20%, y las gonadótropas, el 10%. Solo el 5% de las células de la hipófisis son tirótropas.

La hipófisis se forma a partir de la fusión de la bolsa de Rathke (que origina la adenohipófisis) y una parte del diencéfalo ventral (que origina la neurohipófisis). Varios factores de la transcripción son relevantes para el desarrollo de los diferentes tipos de células hipofisarias. Los factores LHX3 y LHX4 están presentes en las células somatótropas, lactótropas, gonadótropas y tirótropas, y las mutaciones de estos genes provocan déficits de GH, PRL, TSH y gonadotropinas, aunque los déficits asociados a las mutaciones de LHX4 son más variables.[1] Las mutaciones del gen *HESX1* suelen asociarse a displasia del septo pelúcido y las vías ópticas, además de múltiples déficits de hormonas hipofisarias. El factor de transcripción Pit-1 se produce en las células somatótropas, lactótropas y tirótropas. Las mutaciones del gen *PIT1 (POU1F1)* impiden el desarrollo de estas células y causan deficiencias de GH, PRL y TSH. Esta relación entre las estirpes celulares explica por qué algunos tumores productores de GH también segregan PRL y algunos tumores productores de TSH segregan al mismo tiempo GH.[2] PROP-1, otro factor de la transcripción, es fundamental para el desarrollo de las células somatótropas, lactótropas y tirótropas. Las mutaciones del gen *PROP1* ocasionan deficiencias de GH, PRL y TSH y pubertad tardía en algunos

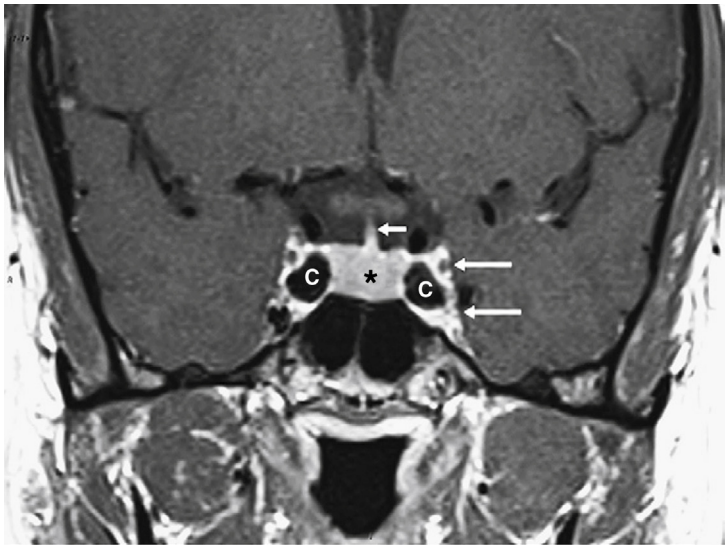

FIGURA 224-2. Resonancia magnética de una hipófisis normal. Imagen coronal tras la administración de contraste que muestra un realce homogéneo de la glándula *(*)* y el tallo *(flecha corta)*. Obsérvese el mayor grado de captación de contraste en los senos cavernosos, que contienen las arterias carótidas (C), que se reconocen con facilidad por los vacíos de flujo. Los pequeños puntos hipointensos *(flechas largas)* se corresponden con los pares craneales dentro de los senos cavernosos. (Tomado de Melmed S. *The Pituitary.* 3rd ed. London: Elsevier; 2011.)

pacientes afectados. La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (GH, PRL, TSH) tiene una incidencia de alrededor de 1 de cada 8.000 nacidos vivos y el 10% tienen un familiar afectado. Entre el 25 y el 50% de estos casos se deben a mutaciones de *PIT1* o *PROP1*. Tpit es específico de las células corticótropas y las mutaciones del gen *TPIT* causan una deficiencia aislada de ACTH. Se han descrito otras mutaciones infrecuentes de otros genes (*SOX3, OTX2, FGF8* y *GLI2*) como causa de hipopituitarismo, y la lista sigue aumentando.

RADIOLOGÍA DE LA HIPÓFISIS

La resonancia magnética (RM) ofrece una resolución excelente de la hipófisis, del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de las estructuras circundantes vasculares y del sistema nervioso central (fig. 224-2).[3] La exposición a la radiación es menor con la RM que con la TC, lo que permite repetir la técnica. Pero las estructuras óseas no se definen tan bien en la RM, en comparación con la TC. En la RM, la adenohipófisis normal aparece isointensa respecto a la sustancia blanca cerebral, mientras que la neurohipófisis es hiperintensa («punto brillante»). El quiasma óptico se identifica con facilidad, porque está rodeado por áreas hipodensas. Los adenomas hipofisarios suelen tener un aspecto hipointenso en las imágenes potenciadas en T1 y muestran menor refuerzo con gadolinio que el tejido normal circundante (figs. 224-3 y 224-4). Las áreas focales hipodensas también se ven en alrededor del 25% de las personas sanas, y pueden corresponder a quistes o adenomas pequeños no funcionantes, lo que subraya la relevancia de la evaluación endocrina.

REGULACIÓN DEL EJE HIPOFISARIO

La hipófisis integra las influencias de una serie de señales positivas y negativas que modulan la secreción hormonal. La PRL es la única de las principales hormonas hipofisarias que no está sujeta a inhibición por retroalimentación mediante hormonas producidas en los tejidos diana. Está controlada por señales positivas y negativas procedentes del hipotálamo, siendo dominantes estas últimas.

Los principios de la regulación por retroalimentación quedan reflejados en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) hipotalámica estimula la secreción hipofisaria de TSH que, a su vez, aumenta la secreción de hormonas tiroideas. Estas inhiben la secreción hipotalámica de TRH y por tanto, de TSH hipofisaria. Por tanto, un bucle de regulación típico consta de elementos tanto positivos (TRH, TSH) como negativos (tiroxina [T_4], triyodotironina [T_3]), que ejercen un control estricto de los niveles hormonales. La hipófisis integra las señales positivas de la TRH y los efectos negativos de las hormonas tiroideas. El concepto de regulación por retroalimentación tiene relevancia, no solo para comprender la fisiología de la hipófisis, sino también porque aporta la base para analizar la función de la hipófisis mediante las pruebas de estimulación y supresión.

Los sistemas de regulación por retroalimentación que se acaban de describir se superponen a los ritmos hormonales usados para la adaptación al entorno. Los cambios estacionales, los ciclos diarios luz-oscuridad y el estrés tienen una gran influencia en la secreción de hormonas hipofisarias (cap. 2). Como muchas hormonas se liberan de manera pulsátil y rítmica, hay que tener en cuenta estas características

booksmedicos.org

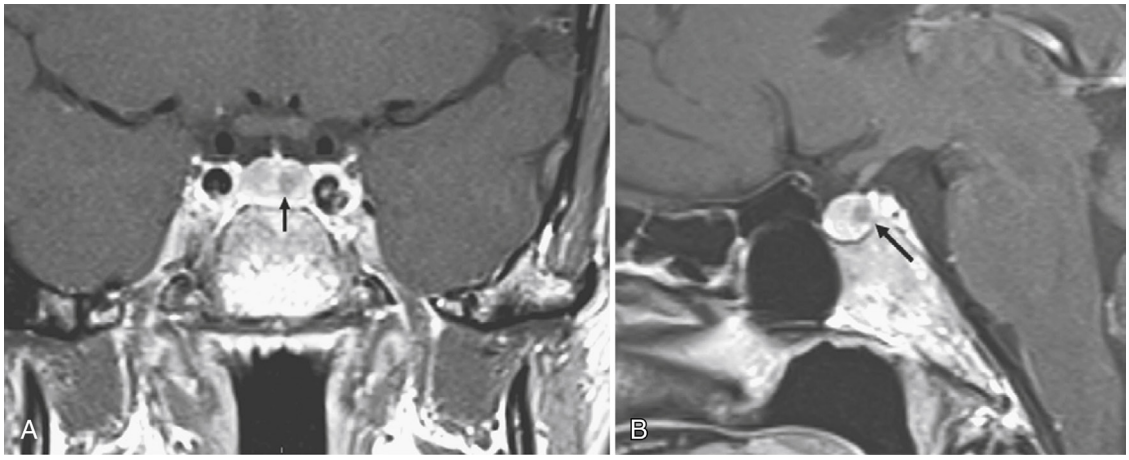

FIGURA 224-3. Resonancia magnética que muestra un microadenoma hipofisario. Imágenes potenciadas en T_1 coronal (A) y sagital (B) que muestran una lesión hipocaptante dentro de la hipófisis *(flechas)*. (Tomado de Melmed S. *The Pituitary.* 3rd ed. London: Elsevier; 2011.)

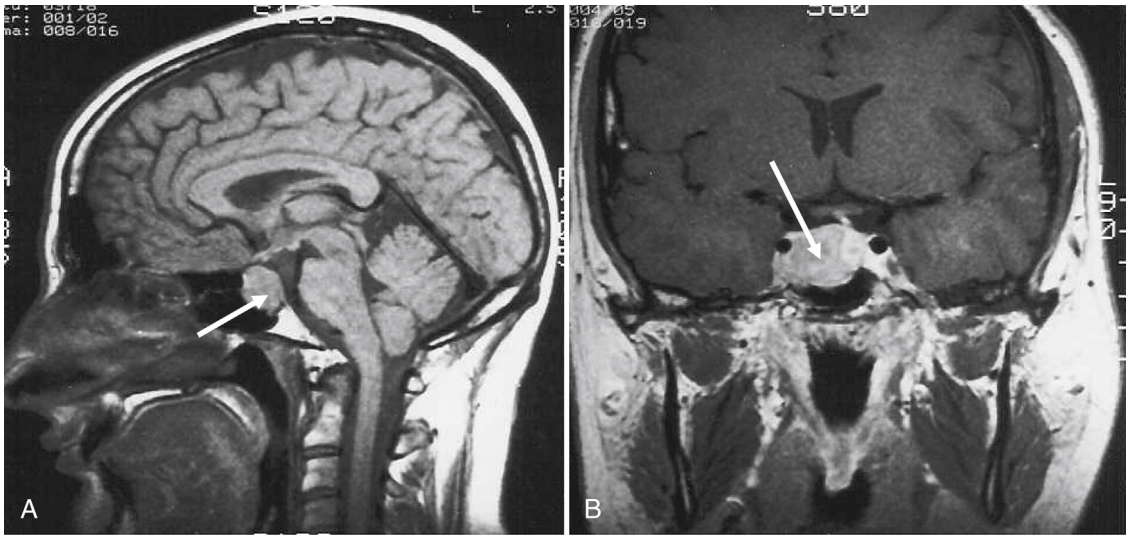

FIGURA 224-4. Resonancia magnética que muestra un macroadenoma hipofisario. Las *flechas* marcan el adenoma. Proyecciones sagital (A) y coronal (B).

de la secreción cuando se intentan relacionar las cantidades séricas con los valores normales. Aunque se pueden caracterizar los patrones pulsátiles de la secreción hormonal usando muestras sanguíneas frecuentes (cada 10 min), no resulta práctico en la clínica. Otras alternativas son las pruebas de estimulación e inhibición o el uso de mediciones «integradas» de la producción hormonal, como la determinación del cortisol libre en orina de 24 h como índice de la secreción de ACTH o el factor de crecimiento insulínico (IGF) I como marcador biológico de la acción de la GH.

HIPOPITUITARISMO

Las deficiencias de hormonas hipofisarias pueden deberse a la pérdida de la estimulación hipotalámica o a la pérdida directa de la función hipofisaria. Cuando el hipopituitarismo se acompaña de diabetes insípida o hiperprolactinemia, deben considerarse las causas hipotalámicas.

BIOPATOLOGÍA

Se han descrito diversas causas congénitas y adquiridas de hipopituitarismo (tabla 224-1). Las deficiencias congénitas de múltiples hormonas hipofisarias suelen deberse a mutaciones de los genes que codifican los factores de la transcripción mencionados anteriormente *(HESX1, LHX3, PIT1, PROP1)*. Se han encontrado mutaciones génicas en varias de las etapas de la secreción de hormonas hipofisarias, como las de los receptores de los factores de liberación hipofisótropos para GnRH, GHRH y TRH; las relacionadas con las estructuras de las hormonas hipofisarias para GH, ACTH y las subunidades β de FSH, TSH y LH; y las relacionadas con los receptores de los órganos diana para GH, ACTH, TSH y LH. Se ha demostrado que las mutaciones del gen de la GH son heterogéneas. Algunas consisten en deleciones amplias que se heredan de manera autosómica recesiva e implican la recombinación genética entre secuencias de ADN relacionadas en el grupo del gen de la GH duplicado. También se han descrito mutaciones puntuales y algunas de ellas pueden heredarse de manera autosómica dominante. Las mutaciones de los demás tipos que se han descrito suelen causar formas autosómicas recesivas de deficiencias selectivas de hormonas.

Las lesiones neoplásicas, sobre todo los macroadenomas hipofisarios, son las causas más frecuentes de hipopituitarismo adquirido. Los adenomas hipofisarios producen hipopituitarismo de diferentes maneras. En algunos casos, la hipófisis normal es destruida o comprimida directamente. La compresión del tallo hipofisario puede alterar el aporte sanguíneo a la hipófisis, así como disminuir la aferencia de las hormonas hipotalámicas. La hemorragia intratumoral puede provocar infarto hipofisario. Un grado leve de hiperprolactinemia (por lo general, < 200 ng/ml) es característico de los trastornos que causan compresión del tallo, y la hiperprolactinemia altera aún más la secreción de gonadotropinas. El hipopituitarismo también puede deberse a otras neoplasias que se localizan cerca de la silla turca, como los craneofaringiomas (v. tabla 224-1).

La radiación causa hipopituitarismo debido a sus efectos sobre la función hipotalámica, aunque las dosis altas de radiación (p. ej., haz de protones) también pueden provocar una lesión hipofisaria directa. La región de la silla turca está sometida a radiación en el tratamiento de los adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, gliomas ópticos, meningiomas, disgerminomas y neoplasias orofaríngeas. Los efectos de la radiación pueden retrasarse varios años y los pacientes con alto riesgo deben ser evaluados anualmente. Aunque las deficiencias de GH y gonadotropinas se desarrollan en primer lugar en la mayoría de los pacientes, a veces pueden producirse antes deficiencias de ACTH o TSH, lo que indica que debe valorarse cada uno de los ejes principales.

El síndrome de la silla turca vacía puede producirse como una enfermedad primaria o adquirida. Está causado por defectos del diafragma selar que permiten la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 224-1 CAUSAS DE HIPOPITUITARISMO

DEFECTOS GENÉTICOS
Defectos genéticos de la hormona hipofisótropa
Defectos genéticos del receptor de la hormona hipofisótropa
Defecto del receptor de la GHRH
Defecto del receptor de la GnRH
Defecto del receptor de la TRH
Defectos genéticos de la hormona hipofisaria
Gonadotropinas: defectos del gen de las subunidades β de LH y FSH
GH: defectos del gen de la GH
Tirotropina: defectos del gen de la subunidad β de la TSH
Defectos de varias hormonas (GH, PRL, TSH): debidos a la mutación de los genes *PIT1* y *PROP1*
Defectos genéticos del receptor de la hormonas hipofisaria
Defecto del receptor de la GH: síndrome de insensibilidad a la GH (enanismo de tipo Laron)
Defectos del receptor de la ACTH: insensibilidad congénita a la ACTH
Defecto del receptor de la LH
Defecto del receptor de la FSH
Defecto del receptor de la TSH
DEFECTOS EMBRIOPÁTICOS CONGÉNITOS
Anencefalia
Defectos de la hendidura de la línea media: displasia septoóptica, encefalocele basal, paladar hendido y labio leporino
Aplasia hipofisaria
Síndrome de Kallmann (defecto de la GnRH con anosmia)
DEFECTOS ADQUIRIDOS
Tumores: adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, disgerminomas, meningiomas, gliomas, tumores metastásicos, hamartomas, quistes de la bolsa de Rathke
Radiación
Traumatismos: cirugía, traumatismos contusos externos
Síndrome de la silla turca vacía
Trastornos vasculares
Apoplejía hipofisaria
Síndrome de Sheehan
Aneurisma de la carótida interna
Vasculitis
Hemorragia subaracnoidea
Enfermedades inflamatorias/infiltrantes
Sarcoidosis
Histiocitosis de las células de Langerhans (histiocitosis X, granuloma eosinofílico)
Tuberculosis, sífilis
Meningitis
Hipofisitis linfocítica, infundibulohipofisitis
Trastornos metabólicos
Hemocromatosis
Amiloidosis
Enfermedad crítica
Malnutrición
Anorexia nerviosa
Privación psicosocial
Trastornos idiopáticos

ACTH = corticotropina; FSH = hormona estimulante del folículo; GH = hormona del crecimiento; GHRH = hormona liberadora de hormona del crecimiento; GnRH = hormona liberadora de gonadotropinas; LH = hormona luteinizante; PRL = prolactina; TRH = hormona liberadora de tirotropina; TSH = tirotropina.

herniación de la membrana aracnoidea dentro de la fosa hipofisaria. En los casos de larga duración, se produce una dilatación de la silla turca, probablemente debido a una transmisión continua de la presión intracraneal. Con las pruebas de imagen, la hipófisis se ve como un ribete de tejido aplanado a lo largo del suelo de la silla turca. El síndrome primario de la silla turca vacía se observa sobre todo en mujeres y puede asociarse con características de hipertensión intracraneal benigna. La función hipofisaria suele ser normal, pero el 10% de los pacientes puede presentar hiperprolactinemia leve cuya causa probable es una distensión del tallo hipofisario. Las formas adquiridas pueden deberse a cirugía, radiación o infarto hipofisario (normalmente por un adenoma).

La apoplejía hipofisaria es un síndrome causado por hemorragia intratumoral con infarto asociado y salida de sangre al espacio aracnoideo, lo que produce fiebre y rigidez de nuca. Si la hemorragia es abundante puede haber un efecto de masa, con cefalea y compresión de los pares craneales en el seno cavernoso. Se observan infartos asintomáticos en alrededor del 10-15% de los adenomas hipofisarios. En ausencia de tumor, los factores que predisponen a la apoplejía pueden ser traumatismos, embarazo, anticoagulación, drepanocitosis y diabetes mellitus. El infarto hipofisario durante el período periparto (síndrome de Sheehan) suele asociarse con hemorragia obstétrica grave e hipovolemia. Aunque el síndrome de Sheehan puede manifestarse de forma aguda con colapso vascular, es más frecuente que se presente de manera subaguda en el posparto con incapacidad para la lactancia, amenorrea y síntomas de insuficiencia suprarrenal.

En la hipofisitis linfocítica hay una infiltración masiva de la hipófisis por linfocitos y células plasmáticas, con destrucción del parénquima; se cree que tiene una base autoinmunitaria. La lesión suele ser extensa y los pacientes presentan síntomas o signos de hipopituitarismo o de una masa (es decir, defectos campimétricos y/o cefaleas). Algunos pacientes pueden tener hiperprolactinemia leve y diabetes insípida. Casi todos los casos se han descrito en mujeres, sobre todo durante o después del embarazo. Debido a su presentación como una masa durante el embarazo, estas lesiones pueden confundirse con prolactinomas. La elevación leve de la PRL apunta a una lesión no secretora más que a un prolactinoma. La RM no puede diferenciar de manera fiable un adenoma hipofisario de una hipofisitis, aunque esta suele manifestarse como un aumento de tamaño difuso de la hipófisis que se realza con contraste, más que como una lesión focal. El diagnóstico suele establecerse mediante biopsia, pero puede sospecharse este tipo de lesión por la clínica si se produce durante el embarazo o justo después. Es obligatorio evaluar la función hipofisaria de manera detenida, ya que muchos pacientes fallecen por insuficiencia suprarrenal. Aunque el pronóstico no está claro, varios casos se han resuelto de manera espontánea. La infundibuloneurohipofisitis es un cuadro con características histológicas similares que afecta al tallo y a la neurohipófisis y que puede producir diabetes insípida. Una tercera variante, la panhipofisitis, afecta a los dos lóbulos de la hipófisis. Estas dos últimas formas se dan en ambos sexos y no suelen asociarse al embarazo. No se conocen las causas ni las interrelaciones entre estas entidades. En los últimos años se ha descrito la asociación entre la hipofisitis secundaria e ipilimumab, un anticuerpo bloqueante de CTLA-4 empleado como inmunoestimulador en los regímenes de quimioterapia oncológica, y una variante plasmocítica infiltrante en la que las células plasmáticas producen anticuerpos de la subclase IgG4.[4]

La hipófisis puede lesionarse por depósito de hierro en los pacientes con hemocromatosis (cap. 212) y fibrillas amiloides en pacientes con amiloidosis sistémica (cap. 188). El hipopituitarismo funcional y reversible de grado variable se produce en pacientes con enfermedad sistémica grave, privación psicosocial y emocional intensa y pérdida de peso muy marcada, sobre todo en caso de anorexia nerviosa.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO — Tto

El diagnóstico del hipopituitarismo se basa en las pruebas de estimulación que se resumen en la tabla 224-2. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de la deficiencia hormonal, así como de los criterios de valoración clínicos deseados. Los objetivos son reemplazar las hormonas de manera fisiológica y evitar las consecuencias de un exceso de sustitución. La tabla 224-3 aporta ejemplos de tratamientos de sustitución hormonal. El ajuste de las dosis hormonales se basa sobre todo en los signos clínicos; en pacientes con hipotiroidismo central, el nivel de TSH no es útil para ajustar las dosis de tiroxina. Incluso cuando se lleva a cabo una sustitución hormonal convencional (suprarrenal, tiroidea, gonadal) de manera adecuada, el riesgo de fallecimiento por exceso hormonal es de aproximadamente el doble. Aunque parece que la deficiencia no tratada de GH es la causa de este exceso de riesgo, no se ha podido probar. Otras causas de muerte en esta población incluyen infecciones por el aumento inadecuado de las dosis de esteroides y tumores cerebrales relacionados con la radioterapia previa.[5] Los beneficios de la terapia con GH son menos claros que los de otras hormonas hipofisarias e incluyen mejoras de la composición orgánica, ósea, lipídica y de la calidad de vida; aunque tiene pocos efectos adversos, el tratamiento requiere inyecciones diarias.[6]

TUMORES HIPOFISARIOS

BIOPATOLOGÍA

Los tumores hipofisarios se clasifican según las hormonas que producen y su tamaño: microadenomas, menores de 10 mm de diámetro; macroadenomas, mayores de 10 mm, y macroadenomas con extensión extraselar. En general, los niveles de hormonas producidos por los tumores se corresponden con su tamaño. La tabla 224-4 resume la prevalencia de los diferentes tipos de adenomas hipofisarios en función de los datos quirúrgicos. También se han utilizado estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos específicos de cada una de las principales hormonas hipofisarias para definir el fenotipo tumoral. Los adenomas hipofisarios pocas veces son malignos, pero pueden mostrar invasividad local.

La mayoría de los tumores hipofisarios son monoclonales. Esta característica no excluye un papel de la estimulación hormonal como factor predisponente para las

booksmedicos.org

TABLA 224-2 PRUEBAS DE INSUFICIENCIA HIPOFISARIA

HORMONA	PRUEBA	INTERPRETACIÓN
Hormona del crecimiento (GH)	*Prueba de tolerancia a la insulina:* se administra insulina regular (0,05-0,15 U/kg) i.v. y se obtienen muestras de sangre a los −30, 0, 30, 45, 60 y 90 min, para medir la glucosa y la GH *Prueba de la arginina-GHRH:* se administra un bolo i.v. de GHRH 1 µg/kg seguido por una infusión de L-arginina (30 g) durante 30 min *Prueba del glucagón:* se administra 1 mg i.m. y se mide la GH a los 0, 60, 90,120, 150 y 180 min	Si se produce hipoglucemia (glucosa < 40 mg/dl), la GH debe aumentarse a > 5 µg/l* Respuesta normal: GH > 4,1 µg/l Respuesta normal: GH > 3 µg/l
Corticotropina (ACTH)	*Prueba de tolerancia a la insulina:* se administra insulina regular (0,05-0,15 U/kg) i.v. y se obtienen muestras de sangre a los −30, 0, 30, 45, 60 y 90 min, para medir la glucosa y el cortisol *Prueba de la CRH:* 1 µg/kg de CRH ovina i.v. a las 08:00 y extracciones de sangre a los 0, 15, 30, 60, 90, 120 min para medir la ACTH y el cortisol *Prueba de estimulación con ACTH:* se administran 0,25 mg de $ACTH_{1-24}$ (cosintropina), i.m. o i.v. Se mide el cortisol a los 0, 30 y 60 min	Si se produce hipoglucemia (glucosa < 40 mg/dl), el cortisol debe aumentar más de 7 µg/dl o superar los 20 µg/dl En la mayoría de las personas sanas, la ACTH basal se multiplica por 2-4 y alcanza un máximo (20-100 pg/ml). Las respuestas de la ACTH pueden estar retrasadas en casos de disfunción hipotalámica. La concentración de cortisol suele llegar a 20-25 µg/dl Respuesta normal: cortisol > 18 µg/dl. Si se sospecha déficit hipotalámico-hipofisario, una dosis baja (1 µg) puede ser más sensible
Tirotropina (TSH)	*Prueba de la función tiroidea basal:* T_4 libre, T_3 libre, TSH	Niveles bajos de hormonas tiroideas libres en el contexto de niveles de TSH que no aumentan de forma adecuada
Hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH)	*Concentraciones basales de LH, FSH, testosterona, estrógenos*	La LH y FSH basales deben estar aumentadas en mujeres posmenopáusicas. La concentración de testosterona baja junto con LH y FSH baja o baja-normal es compatible con déficit de gonadotropina

*Los valores se obtienen con análisis policlonales.
CRH = hormona liberadora de corticotropina; GHRH = hormona liberadora de hormona del crecimiento; i.m. = vía intramuscular; i.v. = vía intravenosa; T_3 = triyodotironina; T_4 = tiroxina.

TABLA 224-3 TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN HORMONAL EN EL HIPOPITUITARISMO*

EJE HIPOFISARIO	SUSTITUCIÓN HORMONAL
Hormona del crecimiento (GH)	En niños, se administra GH (0,25 mg/kg) s.c. diariamente; en adultos, GH (0,3-1,2 mg) s.c. diariamente; la dosis se debe ajustar para conseguir niveles de IGF-I en la zona media-alta del intervalo normal; las mujeres que reciben estrógenos orales requieren dosis más altas
Prolactina	Ninguna
Corticotropina-cortisol	Hidrocortisona (10-15 mg v.o. cada mañana 5-10 mg v.o. cada tarde) o prednisona (2,5 mg v.o. cada mañana; 2,5 mg v.o. cada tarde). La dosis se ajustará en función de los síntomas. Dosis en casos de estrés: 50-75 mg de hidrocortisona i.v. cada 8 h
Tirotropina-tiroides	L-tiroxina (0,075-0,15 mg) v.o. al día
Gonadotropinas-gónadas	Pueden usarse FSH y LH (o HCG) para inducir la ovulación en mujeres. Puede usarse HCG sola o con FSH para inducir la espermatogenia en hombres En los hombres, enantato de testosterona (100-300 mg) i.m. cada 1-3 semanas o ciclopentilpropionato de testosterona (100-300 mg) i.m. cada 1-3 semanas; pueden usarse parches transdérmicos de testosterona (5 mg/día); gel de testosterona (5-10 g)/día En mujeres, estrógenos conjugados (0,625-1,25 mg) v.o. los días 1-25 de cada mes junto con acetato de medroxiprogesterona (5-10 mg) v.o. los días 15-25 de cada mes; también pueden usarse píldoras anticonceptivas con dosis bajas También existen parches transdérmicos que contienen estrógenos
Neurohipófisis	Desmopresina, 0,05-0,2 ml (5-20 µg) por vía intranasal una o dos veces al día, o comprimidos (0,1-0,4 mg cada 8-12 h) o 0,5 ml (2 µg) s.c.

*El tratamiento de sustitución se basa en los tipos de deficiencias hormonales y en las situaciones clínicas. En cada caso, las preparaciones y dosis recomendadas son representativas, pero deben ajustarse a cada paciente. También se dispone de otras preparaciones hormonales.
FSH = hormona estimulante del folículo; GnRH = hormona liberadora de gonadotropinas; HCG = gonadotropina coriónica humana; IGF-I = factor de crecimiento insulínico I; i.m. = vía intramuscular; i.v. = vía intravenosa; LH = hormona luteinizante; s.c. = vía subcutánea; v.o. = vía oral.

mutaciones somáticas, y el entorno hormonal también puede afectar a la tasa de crecimiento tumoral (p. ej., el crecimiento de tumores secretores de ACTH tras una suprarrenalectomía bilateral). El concepto de que las mutaciones somáticas conducen a oncogenia hipofisaria se respalda por el hecho de que un subconjunto (35-40%) de los adenomas somatótropos tiene mutaciones activadoras del gen para la subunidad Gsα, que causan las sustituciones de dos aminoácidos diferentes (Arg201 y Glu227).[7] Cada mutación hace que la subunidad Gsα estimule la adenililciclasa de manera constitutiva. El incremento de los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico provoca un aumento del crecimiento celular, así como de la producción de GH. Las mutaciones de otros oncogenes, como *ras, Rb* y *p53,* son infrecuentes en los tumores hipofisarios. Por tanto, sigue sin conocerse la naturaleza de las mutaciones somáticas causantes de la mayoría de estos tumores.

Se han establecido al menos cinco tipos de predisposiciones hereditarias para los tumores hipofisarios. Los pacientes con el síndrome de McCune-Albright (cap. 231) desarrollan en ocasiones adenomas hipofisarios, así como anomalías características en otros tejidos, sobre todo los ovarios, huesos y tiroides. Es interesante señalar que el síndrome de McCune-Albright también está causado por mutaciones del gen para la subunidad Gsα. Sin embargo, las mutaciones somáticas en el síndrome de McCune-Albright se producen en una fase temprana del desarrollo, de modo que se afectan múltiples tejidos. En la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1) (cap. 231), el gen de la menina está mutado, de modo que la predisposición a desarrollar tumores hipofisarios se hereda de manera autosómica dominante y se produce junto con tumores paratiroideos y pancreáticos.[8] El síndrome del adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA, del inglés *familial isolated pituitary adenoma*) es autosómico dominante y tiene una penetrancia baja o variable. Se han observado mutaciones de la línea germinal en gen de la proteína que interactúa con receptor del aril hidrocarburo (*AIP,* del inglés *aryl hydrocarbon receptor-interacting protein*) que actúa como supresor tumoral. Estas mutaciones se han encontrado en alrededor del 33% de las familias con FIPA, sobre todo en quienes presentan tumores productores de GH y de PRL. El complejo de Carney es un trastorno autosómico dominante que cursa con adenomas hipofisarios, mixomas auriculares, pigmentación puntiforme de la piel y schwannomas. La enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria que produce síndrome de Cushing afecta a un tercio de los pacientes con el complejo de Carney aproximadamente. El complejo se debe a una mutación inactivadora del gen de la subunidad reguladora de tipo 1A de la proteína cinasa A (PRKARIA).[7] La variante familiar descrita más recientemente se produce por mutaciones en los genes de la subunidad de la succinato deshidrogenasa y determina combinaciones de tumores hipofisarios y feocromocitomas/paragangliomas.[9] En general, los tumores que aparecen como parte de MEN 1 y FIPA suelen ser más agresivos, afectan a personas de menor edad y responden peor a las intervenciones terapéuticas. Actualmente se recomienda que,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 224-4 PREVALENCIA DE DIFERENTES TIPOS DE ADENOMAS HIPOFISARIOS

TIPO DE ADENOMA HIPOFISARIO	TRASTORNO	HORMONA PRODUCIDA	PREVALENCIA (%)*
Somatótropo	Acromegalia y gigantismo	Hormona del crecimiento	10-15
Lactótropo (prolactinoma)	Hipogonadismo, galactorrea	Prolactina	25-40
Corticótropo	Enfermedad de Cushing	Hormona corticótropa	10-15
Gonadótropo	Efectos de masa, hipopituitarismo	Hormona estimulante del folículo y hormona luteinizante	15-20
Tirótropo	Hipertiroidismo	Hormona tirótropa	< 3
No funcionante/células nulas	Efectos de masa, hipopituitarismo	Ninguna	10-25

*Las tasas de prevalencia representan intervalos descritos en varias series quirúrgicas grandes. Los tumores mixtos (p. ej., hormona de crecimiento y prolactina) y los adenomas plurihormonales no están incluidos. Las tasas varían según los métodos usados para establecer el diagnóstico. Los prolactinomas están subestimados en la mayoría de las series recientes, ya que en la mayoría de los casos su tratamiento es médico. La mayoría de los tumores hipofisarios productores de hormonas glucoproteicas se clasificaron como adenomas no funcionantes hasta el uso de estudios inmunohistoquímicos.

cuando un macroadenoma aparece en pacientes muy jóvenes o con antecedentes familiares de tumores hipofisarios o endocrinos de otro tipo, se realicen las pruebas de cribado genético pertinentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchas de las manifestaciones clínicas de los adenomas hipofisarios guardan relación con la hipersecreción hormonal. No obstante, los efectos de masa de los tumores de gran tamaño pueden producir signos y síntomas específicos (cap. 189). En especial, en el caso de los tumores no funcionantes o en los que producen gonadotropinas, las principales manifestaciones clínicas se relacionan con los efectos del tumor en las estructuras circundantes.

En los pacientes con macroadenomas son frecuentes las cefaleas, cuya causa parece ser la expansión del diafragma de la silla o la invasión del hueso. El inicio súbito de cefalea intensa asociada con náuseas, vómitos y alteración del nivel de conciencia también puede deberse a un infarto hemorrágico con aumento rápido del tamaño de un adenoma hipofisario. Los casos graves requieren tratamiento con glucocorticoides y una posible descompresión quirúrgica.

Los tumores hipofisarios con extensión superior pueden afectar a los campos visuales. La expansión a la región supraselar presiona el quiasma óptico, normalmente en la región central donde se cruzan los nervios que vienen de la parte inferior y medial de la retina (campos visuales superior y temporal), lo que ocasiona hemianopsia bitemporal, aunque la pérdida del campo visual es variable y está influida por la localización y la flexibilidad del quiasma, así como por la dirección y la extensión del crecimiento tumoral.[10] Los tumores grandes pueden invadir el seno cavernoso o rodear el nervio óptico, lo que provoca otros patrones de cambios en el campo visual o pérdida de la agudeza visual. La RM con gadolinio es la mejor técnica para evaluar el tamaño tumoral, la dirección y el grado de la extensión extraselar. Si el tumor es contiguo al quiasma en la RM, debe realizarse una campimetría visual reglada. Incluso la pérdida de visión de larga duración puede ser reversible.

La hipófisis normal suele quedar comprimida en un ribete delgado de tejido en el caso de los adenomas hipofisarios grandes. El hipopituitarismo se debe probablemente más a la compresión del tallo hipotalámico-hipofisario que a la presión directa sobre la hipófisis normal. Las deficiencias de GH y el hipogonadismo hipogonadótropo son especialmente frecuentes. En los casos de compresión del tallo se observa un aumento ligero de los niveles de PRL (por lo general, < 200 ng/ml) debido a una disminución de la inhibición por dopamina. No se deben confundir estos tumores con prolactinomas, ya que raramente disminuirán de tamaño tras el tratamiento médico con agonistas de la dopamina, a diferencia de los prolactinomas, que habitualmente lo hacen. Una peculiaridad de algunos inmunoanálisis con dos anticuerpos, denominada «efecto de gancho», puede en ocasiones elevar mucho la concentración de PRL, de forma que parece falsamente normal o solo un poco elevada; una dilución 1:100 de la muestra de suero revelará la verdadera concentración de la PRL.[11] El hipopituitarismo preoperatorio causado por una gran masa hipofisaria es reversible hasta en la mitad de los pacientes después de la descompresión quirúrgica.[9] Es infrecuente que la diabetes insípida (deficiencia de vasopresina) se deba a tumores hipofisarios y debe hacer sospechar la presencia de un craneofaringioma u otros trastornos hipotalámicos.[12]

TRATAMIENTO Tto

Cirugía

Excepto en los prolactinomas, la intervención quirúrgica es el principal tratamiento para los tumores hipofisarios que requieren intervención (vídeo 224-1). Las indicaciones quirúrgicas incluyen la reducción de los niveles hormonales y la descompresión para aliviar los efectos de masa o prevenir una mayor expansión tumoral. En la actualidad, se utiliza casi exclusivamente la vía transesfenoidal (habitualmente por endoscopia endonasal) para la descompresión o la extirpación de los tumores hipofisarios.[13] Debido a la mayor morbilidad de la craneotomía subfrontal, esta se reserva para los pacientes con tumores que requieran una exploración extensa de la región supraselar y de las estructuras circundantes. En manos experimentadas, la cirugía transesfenoidal es eficaz y las complicaciones son infrecuentes (< 5%), pero puede haber fístula de LCR, hemorragia, lesión del nervio óptico, hipopituitarismo y sinusitis. En alrededor del 5% de los pacientes operados, se produce diabetes insípida transitoria que no suele persistir a largo plazo. La mortalidad es inferior al 1% y la tasa de complicaciones aumenta a medida que lo hace el tamaño del tumor o cuando se realiza una craneotomía.

La tasa de curación quirúrgica depende en gran medida del tamaño y la localización de la masa hipofisaria. Cuando se utilizan criterios hormonales estrictos para valorar la tasa de éxito de la cirugía transesfenoidal, el 30-60% de los macroadenomas se curan, aunque se consiguen mejoras considerables de los niveles hormonales o de los efectos de masa. Por el contrario, la hipersecreción hormonal por microadenomas puede corregirse por completo en el 80-90% de los pacientes, aunque las tasas de curación muestran una variación considerable de unos centros a otros. Incluso con una curación quirúrgica aparente, el 10-20% de los tumores pueden recidivar con los años, ocasionando la reaparición del síndrome de exceso de secreción hormonal.

Radioterapia

La radiación suele usarse como tratamiento complementario después de la cirugía o en combinación con el tratamiento médico. Se suele administrar durante 5 semanas con una dosis de 45 Gy mediante cobalto 60 o un acelerador lineal. El tratamiento con haz de protones aplica dosis muy altas de radiación en una región localizada, pero se limita a las lesiones intraselares y no está disponible en todos los centros. Más recientemente, se ha empleado en muchos pacientes para los tumores hipofisarios una técnica de radioterapia denominada radioterapia estereotáxica. Con esta técnica, se administra más o menos la misma dosis de radiación en una dosis única, a través de múltiples accesos que emplean el ajuste informatizado de la radiación a la geometría tumoral.[14] Las tasas de respuesta son lentas (varios años, pero algo más rápidas con la terapia estereotáxica) y es infrecuente conseguir la remisión completa con cualquiera de estos tipos de radiación. Como el tiempo transcurrido hasta la recidiva de la mayoría de los macroadenomas no funcionantes es de 5-10 años, y no todos los tumores recidivan, muchas veces es razonable hacer un seguimiento de los pacientes con pruebas de imagen y reservar la radiación para aquellos con evidencia de tumor residual o recidiva si no se veía ningún tumor después de la operación.

Las complicaciones de la radiación se relacionan con la dosis, pero también pueden ser idiosincrásicas. El hipopituitarismo parcial o completo se produce en el 50-70% de los pacientes y se debe sobre todo a una lesión hipotalámica. La radiación convencional se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. En alrededor del 2% de los pacientes aparecen tumores secundarios en el área de radiación en un período de 20 años. Otras complicaciones menos frecuentes son la lesión del nervio óptico, necrosis cerebral y disfunción cognitiva. En la actualidad, se desconoce si la radioterapia estereotáxica tendrá tasas de complicaciones similares. Los estudios iniciales demuestran que el hipopituitarismo se desarrolla con una tasa similar a la observada con el tratamiento convencional.

Tratamiento médico

La aparición de tratamientos médicos para los tumores hipofisarios ha modificado drásticamente el tratamiento de estos pacientes. Los agonistas dopaminérgicos bromocriptina y cabergolina desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de los prolactinomas. Estos fármacos inducen un descenso rápido de los niveles de PRL y, lo que es relevante, una disminución del tamaño tumoral. Los agonistas de la dopamina también se utilizan en el tratamiento de la acromegalia, aunque las respuestas de la GH y los efectos sobre el tamaño tumoral son mucho menores que en los prolactinomas. Los análogos de somatostatina, como el octreótido, el lanreótido y el pasireotida, suprimen la secreción de una serie de hormonas, incluidas GH, TSH y ACTH, y se han empleado como tratamiento de la acromegalia, los tumores productores de TSH y la enfermedad de Cushing. Otros tratamientos médicos de la enfermedad de Cushing se han orientado principalmente a inhibir la biosíntesis de esteroides; entre estos fármacos se incluyen ketoconazol, metirapona, etomidato y mitotano. Debido a los graves efectos secundarios y a que los pacientes con enfermedad de Cushing tienden a no responder a los efectos supresores del cortisol de estos fármacos, el tratamiento médico se utiliza sobre todo como terapia complementaria o para reducir la concentración de colesterol antes de la intervención. Otro nuevo

booksmedicos.org

grupo de fármacos para tratar los tumores hipofisarios son los bloqueantes de los receptores. El pegvisomant en un análogo de la GH con alteración de la unión al receptor de GH que inhibe de manera competitiva la unión de la GH a su receptor y que se emplea en el tratamiento de la acromegalia. La mifepristona puede bloquear la acción del cortisol y de su receptor, y se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento del síndrome de Cushing.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

Las hormonas hipotalámicas son los reguladores principales de la GH: GHRH, que es estimuladora, y somatostatina, que es inhibidora. La GH aumenta la producción del IGF-I (antes denominado somatomedina C). La subunidad Gsα, que está acoplada al receptor de la GHRH, es una de las dianas de las mutaciones activadoras que conducen a la formación de adenomas somatótropos.

El IGF-I inhibe la secreción de la GH y actúa tanto a nivel hipofisario como hipotalámico. Además de reflejar la acción de la GH (sobre todo en el hígado), el IGF-I sérico también es sensible a los cambios nutricionales y metabólicos. En los casos de inanición, anorexia nerviosa y diabetes mal controlada, los niveles de IGF-I son bajos, lo que aumenta los niveles de GH. En la obesidad, los niveles de GH son bajos y las respuestas a la GHRH están atenuadas, pero los niveles de IGF-I suelen ser normales, y en realidad aumentan cuando la hace el índice de masa corporal. El estrés, el ejercicio y diversos estímulos neurógenos también aumentan la secreción de GH. Los estrógenos estimulan la secreción de GH, pero sus efectos son menos marcados que para la PRL, e inhiben el efecto estimulador de la GH sobre la producción de IGF-I.

Durante la noche, se producen de forma típica grandes aumentos de secreción de GH en asociación con el sueño de onda lenta. Los niveles de GH aumentan durante la pubertad y disminuyen de forma gradual en la edad adulta. La amplitud de los pulsos de GH es mayor en mujeres, lo que probablemente refleja los efectos de los estrógenos. Los pulsos espontáneos de GH pueden alcanzar 50 ng/ml, por lo que los niveles aleatorios de GH pueden ser muy variables. Las respuestas de la GH a la GHRH son también variables, incluso en un misma persona, debido a los cambios en el tono endógeno de somatostatina.

La GH actúa a través de un único receptor transmembrana que tiene relación estructural con la PRL y los receptores de citocinas. La molécula de GH tiene dos dominios de unión al receptor distinguibles que permiten que la molécula contacte con dos receptores separados para inducir la dimerización del receptor. Las mutaciones del gen del receptor de la GH causan resistencia a la GH y retraso del crecimiento grave, un estado denominado síndrome de insensibilidad a la GH (enanismo de tipo Laron). En estos pacientes, los niveles de GH están elevados mientras que los de IGF-I son bajos, lo que refleja la incapacidad del receptor mutante para transducir la señal de la GH. También se han encontrado mutaciones de los intermediarios de la transducción de señales (p. ej., transductores de la señal de los activadores de la transcripción del gen *STAT5b*) que median la acción de la GH.

Muchos de los efectos de crecimiento y metabólicos de la GH se transmiten indirectamente a través de las acciones del IGF-I. La GH estimula la producción de IGF-I en la mayoría de los tejidos donde ejerce efectos autocrinos o paracrinos. El IGF-I circulante procede principalmente del hígado y es un marcador útil de la acción de la GH porque tiene una semivida más larga e integra los efectos de los pulsos de GH. Aunque los niveles de IGF-I se usan en el diagnóstico de la acromegalia y para valorar la integridad del eje de la GH, otros factores distintos a la GH (p. ej., malnutrición) pueden alterar los niveles de IGF-I. Este actúa a través de receptores ampliamente distribuidos cuya estructura está relacionada con la de los receptores de insulina. Además de sus efectos anabólicos y de estimulación del crecimiento, el IGF-I también promueve la mitogenia en muchos tejidos. La actividad biológica del IGF-I está modulada por seis proteínas de unión al IGF (IGFBP). Estas proteínas pueden inhibir o potenciar las acciones del IGF-I. La IGFBP-3 es la principal IGFBP plasmática; está regulada por la GH y sus niveles suelen asemejarse a los del IGF-I.

Los efectos principales de la GH se observan en el crecimiento lineal, pero también actúa sobre diversas vías metabólicas. Algunos de estos efectos están mediados directamente por la GH, mientras que en otros interviene el IGF-I. Aunque se discuten los papeles relativos de la GH y del IGF-I, sus acciones se complementan en muchos casos. Los efectos de la GH sobre el crecimiento lineal parecen estar mediados por el IGF-I, que se ha utilizado para estimular el crecimiento en pacientes con síndrome de insensibilidad a la GH. El crecimiento lineal del feto y del recién nacido no depende de la GH, tal como se ilustra por el hecho de que los lactantes con déficit de GH tienen longitudes normales al nacer, aunque el IGF-I e IGF-II intrauterinos pueden ser relevantes para el crecimiento fetal independiente de la GH. Por el contrario, el crecimiento lineal posnatal requiere GH, tal como se ilustra por las manifestaciones clínicas de la deficiencia de GH. La GH y el IGF-I actúan juntos para acelerar en gran medida el crecimiento lineal, sobre todo durante la pubertad, cuando los esteroides sexuales estimulan los niveles de GH e IGF-I.

La GH también induce la lipólisis y estimula la actividad anabólica, incluida la recaptación de aminoácidos y la síntesis proteica. Como resultado, reduce la grasa corporal, aumenta la masa magra corporal y produce un equilibrio positivo de nitrógeno. Estas propiedades de la GH se observan sobre todo en los niños con déficit de GH sometidos a sustitución de la GH. Las acciones de la GH son contrarias en muchos casos a las de la insulina y pueden considerarse diabetógenas. En diabéticos, la secreción nocturna de GH explica gran parte del denominado fenómeno del alba, durante el que se produce una disminución del consumo de glucosa, que causa una tendencia hacia la hiperglucemia.

Deficiencia de hormona del crecimiento

BIOPATOLOGÍA

Las causas de deficiencia de GH incluyen trastornos hipotalámicos e hipofisarios, mutaciones del receptor de la GHRH, mutaciones del gen de la GH, deficiencias combinadas de las hormonas hipofisarias, mutaciones del receptor de la GH, mutaciones del receptor del IGF-I, radiación y privación psicosocial (cap. 223). Sin embargo, la deficiencia idiopática aislada de GH es la categoría más frecuente en niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de GH dependen del momento del inicio y de la gravedad de la deficiencia hormonal. Los niños con deficiencia completa de GH tienen velocidades lentas de crecimiento lineal (≈3 cm/año) y estas velocidades disminuyen rápidamente por debajo de los valores normales en los gráficos de crecimiento normalizados. Los niños con déficit de GH tienen proporciones esqueléticas normales y muchos presentan un aspecto regordete y juvenil, debido a la disminución de la lipólisis. Estos pacientes tienden a la hipoglucemia, sobre todo en caso de deficiencia de cortisol. Los adultos pueden desarrollar una deficiencia de GH por una enfermedad hipotalámica/hipofisaria, como tumores o procesos infiltrantes. Las manifestaciones de la deficiencia de GH en los adultos incluyen un aumento de la masa grasa, una reducción de la masa muscular, una menor densidad mineral ósea y una disminución de la calidad de vida.

DIAGNÓSTICO

La GH basal no constituye una medida fiable de la reserva de GH, mientras que unos niveles bajos de IGF-I concuerdan con una deficiencia de GH. Sin embargo, no todos los pacientes que presentan deficiencia de GH en la prueba de estimulación tienen niveles de IGF-I inferiores a los valores normales. La deficiencia de GH se evalúa mediante la hipoglucemia inducida por insulina, que activa las vías del sistema nervioso central y conduce a estimulación tanto de la GH como de la ACTH (v. tabla 224-2). La prueba de tolerancia a la insulina requiere una vigilancia cuidadosa de los síntomas de hipoglucemia grave, como confusión o disminución del nivel de conciencia. Esta prueba debe evitarse en pacientes con trastornos comiciales o coronariopatía. Puede ser necesario disminuir las dosis de insulina (0,1-0,15 U/kg) si se sospecha deficiencia de glucocorticoides o aumentarlas en casos de resistencia a la insulina (p. ej., obesidad). La combinación de arginina y GHRH por vía intravenosa o el glucagón por vía intramuscular son alternativas a la prueba de tolerancia de insulina para evaluar la función de la GH.

TRATAMIENTO

Tto

En niños con deficiencia de GH bien documentada, el tratamiento sustitutivo con GH es eficaz y esencial para aumentar la talla adulta final. Una posología típica es administrar diariamente 0,025 mg/kg de GH recombinante mediante inyecciones subcutáneas. La eficacia del tratamiento con GH depende del momento del inicio, así como de la sustitución de otras deficiencias hormonales, si se producen a la vez. En el caso de otras deficiencias hormonales, la sustitución de hormona tiroidea y de cortisol es necesaria para obtener una acción eficaz de la GH. Por otro lado, los esteroides sexuales causan un cierre epifisario y limitan el crecimiento lineal. Por tanto, la GH es más eficaz antes de la pubertad; si se administran esteroides sexuales exógenos, deben usarse dosis bajas. También se ha demostrado que la GH aumenta la talla final de las chicas con síndrome de Turner (enfermedad cromosómica XO) (cap. 236) y de los niños con enfermedad renal terminal.

Solo alrededor del 33% de los niños con deficiencia aislada e idiopática de GH tienen deficiencia de GH cuando se realizan las pruebas de nuevo en la edad adulta. Por tanto, todos estos pacientes deben ser valorados antes de continuar o reiniciar el tratamiento con GH, a menos que se demuestre que la causa de la deficiencia de GH son defectos moleculares. Los estudios demuestran que el tratamiento con GH puede aumentar la densidad ósea[A1] y la masa magra corporal, disminuir la masa adiposa y mejorar la sensación de bienestar en adultos con deficiencia de GH demostrada. En la mayoría de los estudios, los datos de seguridad para la administración de GH a largo plazo muestran efectos adversos insignificantes. Está por ver si el tratamiento con GH en adultos influye en el aumento de la mortalidad asociado con el hipopituitarismo. Los efectos adversos se producen con dosis menores en adultos en comparación con las de los niños: se ha recomendado una dosis inicial de 0,2-0,3 mg/día, con un ajuste gradual de la dosis en función de los beneficios clínicos, los efectos adversos y los niveles de IGF-I.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Exceso de hormona del crecimiento: acromegalia y gigantismo

BIOPATOLOGÍA

Los tumores hipofisarios productores de GH constituyen el 10-15% de los tumores hipofisarios (v. tabla 224-4). Muchas veces, los tumores productores de GH son mixtos y pueden secretar más de una hormona. La PRL se produce en alrededor del 40% de los adenomas somatótropos y algunos pacientes pueden acudir al médico por síntomas de hiperprolactinemia (como amenorrea, galactorrea, o ambas). La producción ectópica de GHRH (normalmente en los tumores carcinoides o de los islotes pancreáticos) es una causa bien documentada, aunque infrecuente (< 1%), de acromegalia que puede provocar hiperplasia somatótropa. Las mutaciones activadoras de la subunidad Gsα se producen en un 35-40% de los adenomas somatótropos. Siguen sin identificarse los defectos moleculares que se producen en el 60-65% restante de los adenomas somatótropos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tumores secretores de GH causan acromegalia en los adultos y gigantismo en los niños en los que el exceso de GH se produce antes del cierre epifisario. Afecta por igual a hombres y mujeres y suele detectarse cuando los pacientes tienen 30-49 años, por lo general después de una década de exceso de GH. Las características clínicas más llamativas de la acromegalia suelen afectar a la cara, las manos y los pies. El diagnóstico se sospecha a menudo por cambios del aspecto facial, como aumento del tamaño de la mandíbula (prognatismo), la nariz, los labios y los senos paranasales (con abombamiento frontal) (fig. 224-5). Los cambios de la cavidad bucal consisten en maloclusión, diastema interincisivo y engrosamiento de la lengua. La voz apagada y resonante se debe a los cambios de las cuerdas vocales y los tejidos blandos de la hipofaringe. Los pacientes pueden presentar apnea del sueño cuando se produce obstrucción de los tejidos blandos de la faringe o por un trastorno central. Además del crecimiento óseo, los tejidos blandos de las manos y los pies aumentan notablemente, por lo que las tallas de anillos, guantes y calzado aumentan de forma progresiva. En la acromegalia, es característico un apretón de manos húmedo, blando y envolvente. La artritis (manos, pies, caderas, rodillas) es habitual (75%) y está causada por sobrecrecimiento de los cartílagos y cápsulas sinoviales. Se observa algún grado de síndrome del túnel carpiano en alrededor de la mitad de los casos. Los cambios cutáneos consisten en un aumento de los pliegues cutáneos, sobre todo por encima de las cejas y en la frente. La piel suele ser grasa por un aumento de la actividad sebácea y de la sudoración. Los apéndices cutáneos son frecuentes y su presencia se correlaciona con la existencia de pólipos colónicos. Las mujeres pueden presentar galactorrea y se observa una disfunción reproductiva tanto en hombres como en mujeres cuando los niveles de PRL están aumentados. Según la localización y la extensión del crecimiento tumoral, se producen cefaleas, defectos campimétricos y otros síntomas neurológicos.

En la acromegalia, se duplica o triplica la mortalidad,[15] cuya principal causa son las enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, aunque también se relaciona en parte con la mayor prevalencia de hipertensión (25-35%) y de diabetes mellitus (10-25%) en estos pacientes. Se observa hipertrofia cardíaca en la mayoría de los pacientes y hay síntomas de cardiopatía, debidos a isquemia coronaria o insuficiencia cardíaca congestiva, o ambas, en un 15-20% de los pacientes. La apnea del sueño puede predisponer a los pacientes a padecer arritmias cardíacas. En algunos estudios se ha observado un aumento del riesgo de pólipos premalignos y de cáncer de colon, por lo que se suele recomendar la detección selectiva mediante colonoscopia. Debido a la desfiguración, a las complicaciones metabólicas y al aumento de la mortalidad asociados con la acromegalia, se debe realizar un diagnóstico precoz y establecer un tratamiento adecuado para disminuir los niveles de GH hasta normalizarlos.



FIGURA 224-5. Manifestaciones clínicas de la acromegalia. Serie de fotografías de una mujer de 64 años de edad con acromegalia. Durante un período de 11 años, las características faciales de la paciente fueron haciéndose más toscas, con aumento del tamaño de la nariz y los labios y desarrollo de prognatismo. También presentó hipertensión, artropatía y aumento del tamaño de las manos (no mostrado). (Tomado de Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21:597-614.)

DIAGNÓSTICO

Como la secreción de GH es pulsátil y la amplitud de los pulsos normales de GH puede ser grande (> 50 ng/ml), las mediciones aleatorias de los niveles de GH no son muy útiles para el diagnóstico de acromegalia. No obstante, los niveles de IGF-I aportan un índice integrado de la producción de GH y constituyen una prueba de cribado mejor para la acromegalia. Los niveles de IGF-I disminuyen con la edad, de modo que los intervalos normales deben ajustarse según este criterio. Estos niveles se correlacionan bien con las tasas de producción de GH durante las 24 h y con la actividad de la enfermedad. La prueba más estandarizada de acromegalia es la prueba de tolerancia a la glucosa (tabla 224-5). En esta enfermedad, el aumento de los niveles de glucosa no puede suprimir los niveles de GH menores de 1 ng/ml con los inmunoanálisis con anticuerpos policlonales y a niveles menores de 0,4 ng/ml usando los modernos análisis con dos anticuerpos monoclonales. Debe analizarse la secreción conjunta de PRL. Después del diagnóstico de acromegalia, deben usarse pruebas de imagen, preferiblemente RM, para valorar la extensión del crecimiento tumoral. A diferencia de las personas que padecen la enfermedad de Cushing y prolactinomas, la mayoría de los pacientes con acromegalia tienen macroadenomas.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento tiene como objetivos revertir o prevenir los efectos de masa del tumor y reducir la morbimortalidad a largo plazo debida al exceso de producción de GH. La corrección del trastorno evita mayores deformaciones físicas y puede lograr una resolución sustancial de los cambios de los tejidos blandos y mejorar los desajustes metabólicos. Aunque la disminución de los niveles de GH se asocia con una mejoría de los síntomas, el objetivo último es conseguir unos niveles normales de GH e IGF-I y prevenir la recidiva del tumor sin provocar hipopituitarismo.

La cirugía transesfenoidal produce niveles de GH inferiores a 2,5 ng/ml en el 80-90% de los pacientes con microadenomas, si la llevan a cabo neurocirujanos expertos. Este nivel, junto con la inhibición de la GH por debajo de 1 ng/ml durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa y un nivel normal de IGF-I se han asociado con una normalización de la mortalidad por acromegalia. Los pacientes con macroadenomas tienen menor éxito con la cirugía (< 30% de curación), pero suelen presentar una disminución de los niveles de GH.

Los tratamientos médicos de la acromegalia incluyen agonistas de la dopamina, como la cabergolina; análogos de somatostatina, como el octreótido, el lanreótido y la pasireotida, y el antagonista del receptor de GH, pegvisomant. Aunque la cabergolina puede reducir las concentraciones de GH e IGF-1 en muchos pacientes, solo un tercio consiguen que se normalicen las mismas. Los compuestos de acción prolongada de octreótido, lanreótido y sobre todo pasireotida que se pueden administrar mediante inyección intramuscular cada 4 semanas reducen las concentraciones de GH e IGF-1 en casi todos los pacientes, y aproximadamente el 50-60% consiguen concentraciones normales de IGF-1. Un reciente ensayo aleatorizado multicéntrico demostró que la administración de una dosis de 40 o 60 mg diarios del análogo de somatostatina pasireotida (liberación prolongada) cada 28 días durante 24 semanas aportaba una eficacia superior al tratamiento continuado con octreótido o lanreótido y podría convertirse en el nuevo tratamiento convencional para antagonizar la hipófisis en los pacientes acromegálicos que se controlaban de forma inadecuada con análogos de somatostatina de primera generación.[A2] El tamaño del tumor se reduce un poco en cerca de la mitad de los casos. De los que alcanzan concentraciones normales de GH e IGF-1, alrededor del 10-20% pueden suspender el

booksmedicos.org

TABLA 224-5 PRUEBAS SELECCIONADAS PARA EVALUAR EL EXCESO DE FUNCIÓN HIPOFISARIA

HORMONA	PRUEBA	INTERPRETACIÓN
Hormona del crecimiento (GH)	*IGF-I basal*	Los niveles elevados de IGF-I son compatibles con acromegalia si se tienen en cuenta la edad y el estado nutricional
	Prueba de supresión oral con glucosa: tras una carga con 75 g de glucosa, se mide la GH a los −30, 0, 30, 60, 90, 120 min	La GH debe suprimirse a < 1 µg/l en personas sanas con los radioinmunoanálisis policlonales y a < 0,4 µg/l en los ensayos monoclonales de 2 anticuerpos; la GH puede aumentar paradójicamente en la acromegalia
Prolactina	*Niveles basales de prolactina*	La elevación de la prolactina (> 200 µg/l) es compatible con un prolactinoma. Cuando la concentración de prolactina está entre 20 y 200 µg/l, hay que pensar en otras causas de la hiperprolactinemia
Corticotropina (ACTH)	*Medición del cortisol libre en orina de 24 h*	La elevación apunta al síndrome de Cushing, pero también puede deberse a otras causas
	Cortisol en saliva a medianoche: existen tubos especiales con torundas de algodón para recoger saliva entre las 23:00 y las 24:00	En personas sanas, el cortisol en saliva a medianoche es muy bajo, por la variación diurna normal. En pacientes con síndrome de Cushing, el cortisol de la saliva está aumentado
	Prueba de inhibición con dexametasona nocturna: dexametasona (1 mg) v.o. a medianoche seguida por cortisol plasmático a la 08:00	En personas sanas, el cortisol matutino debe ser < 5 µg/dl. Si la prueba es normal, descarta el síndrome de Cushing. Otros trastornos pueden impedir la inhibición normal
	Prueba de la CRH: se administra CRH ovina (1 µg/kg) i.v. y se miden la ACTH y cortisol a los −15, 0, 15, 30, 60, 90 y 120 min	En la enfermedad de Cushing suele haber un aumento del 50% de la ACTH y del 20% del cortisol. El adenoma suprarrenal se asocia a supresión de la ACTH. La ACTH ectópica se asocia con concentraciones basales de ACTH y cortisol elevadas, que no se ven afectadas por la CRH
	Muestra de sangre del seno petroso para medir la ACTH: se hace llegar un catéter al seno petroso inferior (en los dos lados) y se compara la ACTH plasmática con la de muestras periféricas simultáneas. Las muestras pueden obtenerse junto con estimulación con CRH	En la enfermedad de Cushing, la proporción entre la ACTH del seno petroso y la periférica es de al menos 2 en el momento basal y de al menos 3 después de la CRH. En la ACTH ectópica, dicha proporción es < 1,5
Tirotropina (TSH)	*Pruebas de la función tiroidea basal*	Una TSH inadecuadamente elevada o normal en el contexto de una elevación de la hormona tiroidea libre es compatible con un tumor productor de TSH o con otras causas de secreción inadecuada de TSH
	Concentración de la subunidad α libre	La elevación asociada a una elevación inadecuada de la TSH apunta a un tumor productor de TSH
Hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH)	*FSH, LH y testosterona basales*	El aumento de las concentraciones de LH y testosterona en hombres es compatible con tumores secretores de LH. El aumento de la FSH y la testosterona baja-normal son indicativos de tumor productor de FSH si no hay insuficiencia gonadal primaria. En las mujeres, es difícil evaluar el exceso de secreción hormonal debido a las variaciones del ciclo menstrual y de la menopausia

CRH = hormona liberadora de corticotropina; IGF-I = factor de crecimiento insulínico I; i.v. = vía intravenosa; TRH = hormona liberadora de tirotropina; v.o. = vía oral.

tratamiento al cabo de varios años. Los análogos de la somatostatina son útiles como tratamiento adyuvante en los pacientes que no se curan con cirugía o radioterapia; los efectos adversos consisten en diarrea y un aumento del riesgo de colelitiasis, aunque la colecistitis y la necesidad de colecistectomía son infrecuentes. Algunos pacientes experimentan efectos beneficiosos aditivos al combinar estas dos clases de medicamentos en una dosis lo bastante baja como para evitar los efectos adversos.

El pegvisomant es un análogo biosintético de la GH que impide la unión de esta con su receptor. Es capaz de normalizar los niveles del IGF-I en más del 90% de los pacientes con los correspondientes beneficios clínicos, pero no actúa sobre el propio tumor. Se administra mediante inyección subcutánea diaria; aunque por lo general se reserva para pacientes que no responden de forma óptima al resto de tratamientos, su mayor eficacia clínica y bioquímica ha justificado un uso creciente como tratamiento médico inicial en tumores que no tienen gran tamaño. También se ha administrado combinado con análogos de somatostatina. El efecto adverso más frecuente del pegvisomant es el aumento de las concentraciones de transaminasas séricas.

La radioterapia no se recomienda como tratamiento primario de la acromegalia debido al tiempo prolongado (5-10 años) necesario para reducir los niveles de GH, a la alta incidencia de hipopituitarismo y a otras complicaciones. Los pacientes con macroadenomas cuyos niveles de GH o efectos de masa persisten tras la cirugía transesfenoidal y el tratamiento médico pueden necesitar radioterapia coadyuvante. Los datos recientes sugieren que la radioterapia estereotáxica puede ser la forma de radioterapia más eficaz para la acromegalia.

PROLACTINA

La PRL y la GH parecen derivar de un gen ancestral común, lo que explica las similitudes de sus estructuras y un cierto solapamiento de sus propiedades funcionales. Aunque las formas de PRL de elevado peso molecular (debido a su unión a la inmunoglobulina [Ig] G, que se denominan *macroprolactinas*), reaccionan en los radioinmunoanálisis, su potencia biológica es menor. Los estrógenos estimulan la proliferación lactótropa, por lo que la cantidad de células lactótropas es mayor en mujeres que en hombres y durante el embarazo (≈70% de las células hipofisarias).

La secreción de PRL está controlada por la inhibición tónica de la dopamina, que actúa a través de los receptores de tipo D_2 sobre las células lactótropas. La biosíntesis y secreción de PRL están estimuladas por los péptidos hipotalámicos TRH y péptido intestinal vasoactivo (VIP). El hipotiroidismo incrementa la liberación de TRH y la sensibilidad de las células lactótropas a la TRH, y puede causar hiperprolactinemia. La inhibición de la dopamina es la influencia que predomina en la secreción de PRL, de modo que la PRL es la hormona hipofisaria que aumenta tras la sección del tallo hipofisario. La secreción de la PRL es pulsátil y aumenta con el sueño, el estrés, la estimulación de la pared torácica y el embarazo. Los niveles de PRL suelen ser menores de 15-20 ng/ml en las mujeres y de 10-15 ng/ml en los hombres. La función principal de la PRL es inducir y mantener la lactancia. Durante el embarazo, los niveles de PRL aumentan y estimulan, junto con otras hormonas (estrógenos, progesterona, hormona tiroidea, cortisol e insulina), la proliferación del epitelio mamario e inducen la síntesis de leche. Los niveles altos de estrógenos y progesterona inhiben la lactancia durante el embarazo, y su descenso rápido tras el parto permite la lactancia. Las vías neurales que conducen a la secreción de oxitocina proporcionan el reflejo de «bajada de la leche» que induce la lactancia en respuesta a la succión del lactante. En la fase inicial del posparto, la secreción de PRL está estimulada por dicha succión, pero esta respuesta disminuye con el tiempo, a medida que se reduce la frecuencia de los episodios de lactancia. La PRL también suprime las gonadotropinas. Como resultado, la lactancia puede inhibir la ovulación.

Deficiencia de prolactina

La deficiencia de PRL es infrecuente y se produce sobre todo en casos de deficiencias hormonales combinadas. La única consecuencia reconocida de deficiencia de PRL es la ausencia de lactancia en el posparto, y esta situación puede observarse en pacientes con infarto hipofisario debido a una hemorragia obstétrica (síndrome de Sheehan). No se han descrito efectos sobre el desarrollo de las mamas o en otros tejidos.

Hiperprolactinemia

BIOPATOLOGÍA

La hiperprolactinemia se produce como consecuencia de alteraciones farmacológicas en las vías que controlan la secreción de PRL, de efectos fisiológicos o metabólicos sobre la producción y eliminación de PRL, o de neoplasias. Los prolactinomas son crecimientos neoplásicos de células lactótropas y son el tipo de adenoma hipofisario más frecuente (25-40%). Los estrógenos son un estímulo potente para la proliferación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

lactótropa; no obstante, no existe una relación clara entre los estrógenos (p. ej., uso de anticonceptivos orales) y la incidencia de prolactinomas. Sin embargo, los niveles muy altos de estrógenos durante el embarazo pueden causar un aumento del tamaño en alrededor del 30% de los prolactinomas grandes. La disminución del tono dopaminérgico, como ocurre con el tratamiento prolongado con antipsicóticos, aumenta los niveles de PRL, pero no se ha observado que cause prolactinomas.

Los microprolactinomas constituyen la gran mayoría de tumores de las mujeres premenopáusicas. Por el contrario, los macroadenomas se observan con más frecuencia en hombres y en mujeres posmenopáusicas. El predominio de tumores menores en las mujeres premenopáusicas puede explicarse por sesgos de evaluación, ya que los niveles elevados de PRL en este grupo producen manifestaciones clínicas (amenorrea, galactorrea o infertilidad). Existen prolactinomas subclínicos en hombres y en muchas mujeres mayores y, alrededor del 5% de las personas aparentemente sanas tienen microadenomas positivos para la PRL en series de autopsias. Los prolactinomas en los niños suelen ser macroadenomas, posiblemente por la mayor prevalencia de mutaciones de *AIP* (v. anteriormente).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hiperprolactinemia causa galactorrea y oligomenorrea o amenorrea en las mujeres premenopáusicas. Los estrógenos facilitan la aparición de galactorrea inducida por PRL, lo que explica la menor frecuencia de este cuadro en mujeres posmenopáusicas. La amenorrea se debe sobre todo a la inhibición de la GnRH por la PRL, aunque esta también puede tener efectos inhibidores en la hipófisis y las gónadas. La amenorrea se asocia con infertilidad, y la medición de los niveles de PRL debe formar parte de la evaluación hormonal rutinaria en los casos de infertilidad. La deficiencia de estrógenos puede causar disminución de la libido, sequedad vaginal y dispareunia. La deficiencia de estrógenos de larga duración también provoca osteopenia en muchas mujeres. Los anticonceptivos orales pueden enmascarar la oligomenorrea o amenorrea inducida por PRL, que se observa cuando se interrumpe el uso de estos fármacos. En las mujeres posmenopáusicas, los prolactinomas suelen identificarse por los efectos de masa más que por los efectos hormonales.

En los hombres, la hiperprolactinemia causa hipogonadismo con disminución de los niveles de LH y FSH y niveles bajos de testosterona. El hipogonadismo se acompaña de disminución de la libido, impotencia, infertilidad y, en raras ocasiones, ginecomastia o galactorrea. La disminución de la libido también puede reflejar la supresión de la GnRH porque la sustitución de testosterona no es tan eficaz como la eliminación de la hiperprolactinemia. En el 1-2% de los hombres estudiados por disfunción sexual se encuentra hiperprolactinemia.

DIAGNÓSTICO

Deben distinguirse cuatro categorías principales de causas de hiperprolactinemia para poder aplicar el tratamiento correcto: 1) hiperprolactinemia fisiológica o metabólica; 2) hiperprolactinemia farmacológica; 3) compresión hipotalámica o del tallo hipofisario, y 4) prolactinoma (v. tabla 224-4).[16] A excepción del embarazo y la insuficiencia renal, las causas fisiológicas de aumento de la PRL ocasionan elevaciones leves de los niveles de PRL (normalmente < 50 ng/ml). Debe excluirse el hipotiroidismo primario como causa de hiperprolactinemia leve. En todos los pacientes con hiperprolactinemia debe realizarse una anamnesis detallada de los fármacos que toman, ya que muchos medicamentos pueden estimular la secreción de PRL. En especial, los fármacos psicotrópicos pueden aumentar los niveles de PRL, bien al reducir la producción de dopamina, bien al bloquear su acción. En la mayoría de los casos, el grado de hiperprolactinemia farmacológica es inferior a 150 ng/ml. Varios tipos de masas supraselares y paraselares causan hiperprolactinemia leve (por lo general, 20-100 ng/ml) debido a la compresión del hipotálamo o del tallo hipofisario. A menos que existan pruebas muy evidentes de hiperprolactinemia fisiológica o farmacológica, incluso los pacientes con una leve hiperprolactinemia deben ser estudiados con RM para distinguir entre hiperprolactinemia idiopática, microprolactinomas y otras masas voluminosas que compriman el tallo y disminuyan la cantidad de dopamina que llega a las células lactótropas. Sin embargo, es necesario ser cauteloso cuando se usan los análisis de doble anticuerpo, ya que puede parecer que los pacientes con niveles muy altos de PRL tienen niveles normales o solo moderadamente elevados, debido al efecto de gancho, por el que las concentraciones de PRL muy elevadas saturan los anticuerpos de la prueba. Para evitar este problema, los niveles de PRL siempre deben medirse de nuevo con una dilución 1:100 en pacientes con macroadenomas grandes (> 3 cm) y niveles de PRL normales o moderadamente elevados, porque las concentraciones de PRL aumentan de manera espectacular en las muestras que presentan el efecto de gancho. Cuando no se ven lesiones hipofisarias en los estudios radiológicos y no pueden identificarse causas fisiológicas y farmacológicas de hiperprolactinemia, se establece el diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática. Se puede tratar de microprolactinomas demasiado pequeños para ser detectados de forma precisa mediante las pruebas de imagen actuales o de una alteración de la regulación hipotalámica de la secreción de PRL. La decisión de tratar a estos pacientes depende de los efectos clínicos de la hiperprolactinemia. Pocos de estos pacientes desarrollan tumores grandes en un seguimiento de varios años, solo en el 10-15% se observa microadenomas en la RM y en un tercio de los casos la hiperprolactinemia desaparece.

TRATAMIENTO

Tto

Se ha estudiado la historia natural de los prolactinomas en varias series. Aunque los prolactinomas grandes deben desarrollarse a partir de lesiones menores, es infrecuente (≈7%) que los microprolactinomas evolucionen a macroadenomas. Como la velocidad de crecimiento es lenta, es razonable seguir a los pacientes con microprolactinomas sin tratamiento mediante mediciones periódicas de los niveles de PRL, a menos que la hiperprolactinemia cause síntomas que requieran tratamiento.

Cuando la hiperprolactinemia provoca hipogonadismo, osteopenia o infertilidad, el tratamiento de elección es un agonista dopaminérgico como la cabergolina o la bromocriptina. Los agonistas dopaminérgicos normalizan los niveles de PRL y corrigen la amenorrea y la galactorrea en el 80-90% de los pacientes. La cabergolina es más eficaz y tiene menos efectos adversos que la bromocriptina; otra ventaja adicional es que puede administrarse solo una o dos veces por semana. La dosis inicial de bromocriptina debe ser baja, con un aumento gradual para evitar los efectos secundarios (náuseas, mareos, somnolencia y congestión nasal).

La cabergolina puede reducir considerablemente el tamaño del tumor en los pacientes con macroprolactinomas (≈80-90% de los pacientes consiguen una reducción del tamaño tumoral > 50%), pero esta disminución solo se observa en alrededor del 66% de los pacientes tratados con bromocriptina. Se pueden conseguir mejorías del campo visual en el 90% de los pacientes con defectos tratados con cabergolina. Por tanto, resulta razonable utilizar la cabergolina como tratamiento de primera línea incluso en pacientes con defectos del campo visual, mientras la agudeza visual no esté amenazada por una progresión tumoral rápida o una hemorragia reciente del tumor. Muchos pacientes tratados con cabergolina, cuyos tumores disminuyen hasta no visualizarse en la RM y que presentan niveles de PRL normales, pueden mantener dichos niveles sin presentar un nuevo crecimiento del tumor tras interrumpir el tratamiento. En algunos casos, parece que los prolactinomas son resistentes a un agonista dopaminérgico. En estos casos, la sustitución de la bromocriptina por cabergolina puede tener éxito. Las dosis de cabergolina superiores a las habituales (> 2 mg/semana) pueden ser eficaces para normalizar la concentración de PRL. El uso de dosis muy elevadas en la enfermedad de Parkinson se ha asociado a anomalías valvulares cardíacas que no se observan con las dosis de cabergolina que se emplean habitualmente en pacientes con prolactinomas, pero puede ser prudente hacer un seguimiento por ecocardiografía en los pacientes que reciben dosis superiores a las habituales. También se puede utilizar cirugía transesfenoidal. Aunque las tasas de remisión iniciales (80-90%) de la cirugía transesfenoidal de microprolactinomas son buenas, alrededor del 20% de los pacientes presentan una recidiva a largo plazo de sus tumores. En el caso de los macroprolactinomas, las tasas de remisión iniciales con cirugía se acercan al 30%, con una tasa de recidiva similar. La radioterapia, normalmente estereotáxica, se reserva para los pacientes con macroadenomas que no responden al tratamiento médico o quirúrgico.

El tratamiento con agonistas de la dopamina para la infertilidad o cuando existe una posibilidad de embarazo merece una consideración especial. Estos fármacos pueden inducir la ovulación en el 80-90% de las pacientes con hiperprolactinemia. Aunque ni la bromocriptina ni la cabergolina se han asociado a malformaciones congénitas, debe interrumpirse su uso durante el embarazo. Suele recomendarse un método anticonceptivo de barrera hasta que se producen dos o tres ciclos menstruales regulares. Después, si se produce una falta de un ciclo menstrual, se puede confirmar el embarazo, por lo que se interrumpe el uso de la medicación, de manera que el feto solo ha estado expuesto al fármaco durante 3-5 semanas. En la actualidad, los datos de seguridad para la evolución del embarazo son más limitados para la cabergolina; por tanto, algunos médicos prefieren la bromocriptina cuando se desea conservar la fertilidad. Menos del 3% de los pacientes con microadenomas, pero el 23% de los pacientes con macroadenomas, desarrollan síntomas por el aumento de tamaño tumoral (cefaleas, defectos campimétricos) durante el embarazo (fig. 224-6). Si aparecen síntomas, debe realizarse una RM y un campo visual y, si se detecta una afectación campimétrica o crecimiento tumoral, debe reiniciarse el tratamiento con el agonista de la dopamina para reducir el tumor. Los niveles de PRL no son muy útiles porque suelen aumentar durante el embarazo, y un incremento del tamaño del tumor puede que no cause una elevación sustancial de la producción de PRL. Como los problemas de crecimiento tumoral se producen sobre todo en pacientes con macroadenomas, también debe tenerse en cuenta la opción de la descompresión transesfenoidal antes del embarazo en mujeres con tumores grandes, siempre que la fertilidad pueda conservarse. Si el embarazo estuviera muy avanzado cuando empieza a crecer el tumor, también se considerará la posibilidad de adelantar el parto.

HORMONA ADRENOCORTICÓTROPA

La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos que deriva del precursor polipeptídico proopiomelanocortina (POMC; 241 aminoácidos), que codifica varios péptidos, como la ACTH y la β-lipotropina (β-LP) (cap. 223). La porción con actividad biológica de la ACTH se localiza entre los primeros 18 aminoácidos de los 39 que la componen. Sin embargo, como el péptido sintético cosintropina, que incluye los primeros 24 aminoácidos, tiene una semivida mayor, se usa en la clínica para valorar

booksmedicos.org

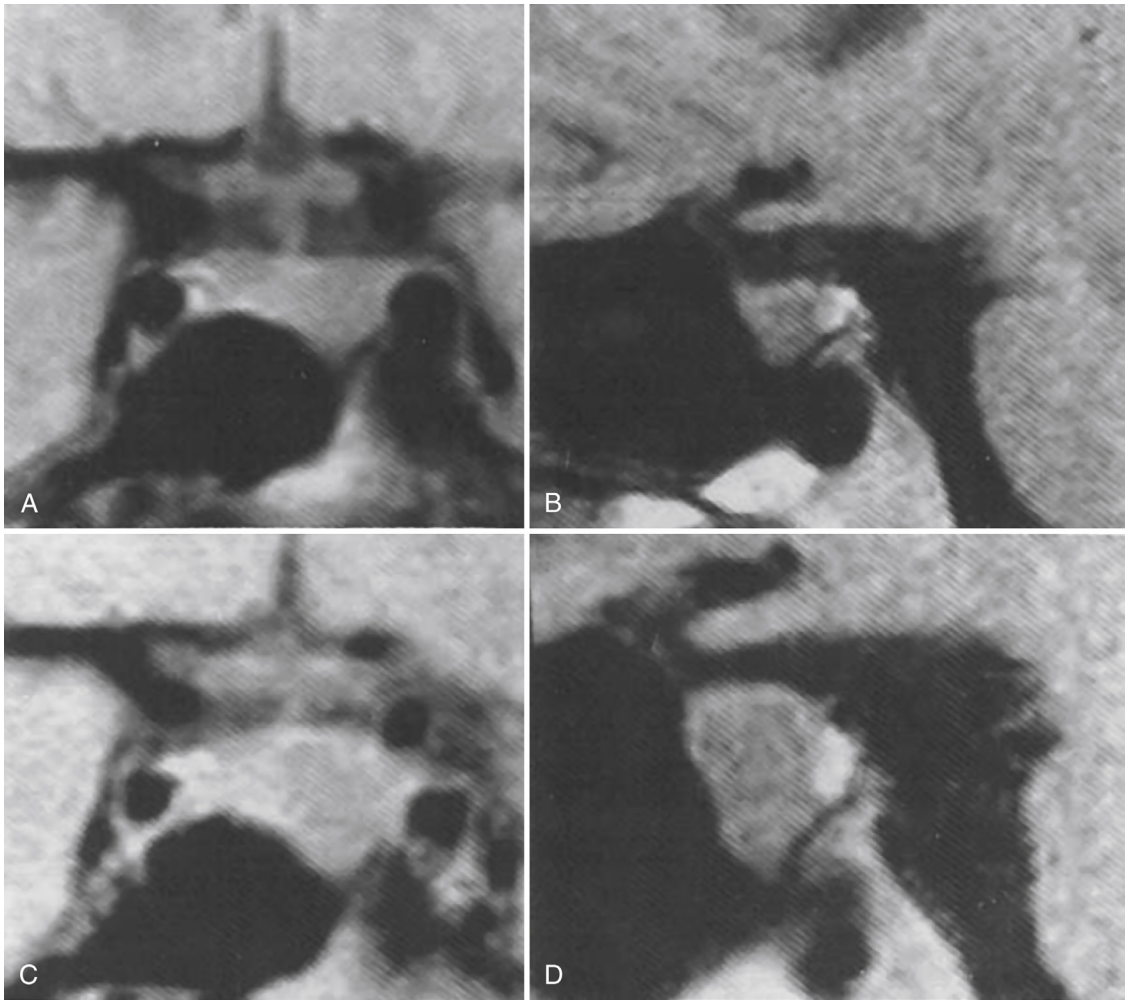

FIGURA 224-6. Resonancia magnética que muestra un aumento de tamaño de un prolactinoma durante el embarazo. *Arriba.* Proyecciones coronal (A) y sagital (B) de un macroadenoma secretor de prolactina intraselar antes de la gestación. *Abajo.* Proyecciones coronal (C) y sagital (D) que muestran un aumento de tamaño del prolactinoma a los 7 meses de embarazo. (Tomado de Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:143.)

la función corticosuprarrenal. En los casos de producción ectópica neoplásica de ACTH, los niveles de precursores peptídicos o de sus productos procesados pueden estar elevados.

La acción principal de la ACTH es estimular la glándula suprarrenal para producir cortisol. También estimula la secreción de andrógenos y mineralocorticoides suprarrenales, pero la producción de mineralocorticoides está controlada sobre todo por mecanismos que no dependen de la ACTH (es decir, el sistema renina-angiotensina) (cap. 227). Por consiguiente, la función mineralocorticoide está conservada en la deficiencia de ACTH, a diferencia de la insuficiencia suprarrenal primaria, que se caracteriza por la pérdida de la función glucocorticoide y mineralocorticoide. La estimulación a largo plazo con ACTH causa hiperplasia y aumento de tamaño de la glándula suprarrenal. Por otro lado, la deficiencia de ACTH produce atrofia suprarrenal.

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) hipotalámica es el principal factor estimulante de la secreción de ACTH. La estimulación crónica de la CRH causa hiperplasia de las células corticótropas, que se observa en casos de producción ectópica de CRH. El cortisol inhibe la secreción de ACTH, amortigua la respuesta de la ACTH a la CRH y bloquea la producción de CRH. Después de la supresión prolongada del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal con glucocorticoides, la cantidad de secreción endógena de CRH parece estar limitada y necesita varios meses para recuperarse.

La ACTH plasmática se segrega en pulsos discretos (10-80 pg/ml), por lo que las mediciones aleatorias tienen poco valor. Por tanto, la mayoría de las pruebas químicas se basan en los niveles de cortisol o sus metabolitos, que tienden a integrar los efectos de la ACTH. La secreción de ACTH y de cortisol presenta un ritmo diurno marcado, con un máximo durante la noche después de varias horas tras el inicio del sueño. Los niveles de cortisol son máximos a primeras horas de la mañana y alcanzan un nadir al final de la tarde y por la noche. En los pacientes con enfermedad de Cushing, el ritmo diurno de la secreción de ACTH y de cortisol desaparece o está atenuado. La secreción de ACTH puede estimularse por diversas formas de estrés, como por ejemplo los estímulos psicológicos como el miedo, la anticipación de una competición deportiva y la cirugía. La depresión se asocia con activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y alteración de la capacidad de inhibición de la dexametasona. La hipoglucemia induce la secreción de ACTH a través de un mecanismo central y el aumento resultante de la secreción de cortisol es uno de los diversos mecanismos de contrarregulación que incrementan la producción de glucosa. La hipoglucemia inducida por insulina es un mecanismo para probar la integridad del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (v. tabla 224-2). Los traumatismos graves y las infecciones activan varias citocinas que estimulan la secreción de CRH y ACTH. Como los niveles de cortisol muchas veces aumentan considerablemente en estas situaciones, es necesario hacer ajustes similares de las dosis de sustitución del cortisol en los pacientes con enfermedad grave e insuficiencia suprarrenal.

Deficiencia de hormona adrenocorticótropa: hipocortisolismo secundario

El hipocortisolismo secundario causa síntomas de deficiencia de glucocorticoides, como náuseas, vómitos, debilidad, fatiga, fiebre e hipotensión. Además de encontrar niveles reducidos de cortisol, en las pruebas de laboratorio también puede observarse hiponatremia, hipoglucemia y eosinofilia. Dependiendo de la causa, la gravedad de la deficiencia de cortisol en casos de insuficiencia suprarrenal secundaria no suele ser tan marcada como en la insuficiencia primaria. Además, la función mineralocorticoide está conservada en la deficiencia suprarrenal secundaria (cap. 227). Por tanto, las manifestaciones clínicas de la depleción de volumen son menos marcadas y la hiperpotasemia no es característica de la deficiencia de ACTH. Dado que los niveles de ACTH son bajos, no se observa hiperpigmentación como en la insuficiencia suprarrenal primaria. En las mujeres, la disminución de los andrógenos suprarrenales reduce la libido y produce pérdida del vello púbico y axilar.

La causa más frecuente de deficiencia de ACTH es el tratamiento con glucocorticoides exógenos, que causan la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. La suspensión rápida de los glucocorticoides o el aumento de las necesidades inducido por la aparición de una enfermedad grave puede provocar síntomas de deficiencia de glucocorticoides. Las formas congénitas de deficiencia de ACTH son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

escasas. Cuando se produce, la deficiencia de ACTH suele combinarse con la pérdida de otras hormonas hipofisarias, aunque se producen casos de deficiencia adquirida aislada de ACTH, sobre todo en mujeres con hipofisitis linfocítica.

La reserva de ACTH se evalúa normalmente con la CRH o la prueba de tolerancia de la insulina. Debe tenerse cuidado antes de inducir la hipoglucemia en los pacientes con sospecha de insuficiencia suprarrenal. La hipoglucemia inducida por insulina estimula las respuestas centrales a la neuroglucopenia (cap. 230) y simula algunos de los factores de estrés que activan la secreción de ACTH. Las pruebas de estimulación de ACTH que emplean $ACTH_{1-24}$ (cosintropina) permiten evaluar con precisión la insuficiencia suprarrenal primaria, pero puede que sean tan precisas en la insuficiencia suprarrenal secundaria. Algunos estudios han demostrado que una variación de la prueba de estimulación de ACTH que emplea una dosis baja (1 µg) es útil para diagnosticar la insuficiencia suprarrenal secundaria.

La deficiencia de ACTH se trata mediante sustitución con glucocorticoides. Las dosis deben individualizarse y se basan ampliamente en criterios clínicos, de modo que los síntomas de la deficiencia de glucocorticoides se equilibran con las características del exceso de estos. Las cantidades habituales de hidrocortisona son de 15-20 mg/día en dosis divididas. Estas dosis suelen duplicarse en caso de enfermedad leve o moderada. Los pacientes deben llevar etiquetas de alerta específicas y deben ser informados de los signos de aviso de la deficiencia de cortisol: náuseas, vómitos, dolor abdominal, febrícula, fatiga y mareo postural. Muchas veces se facilitan kits de inyección de hidrocortisona de urgencia para su uso domiciliario si el vómito impide tomar esteroides por vía oral, o en caso de situación estresante grave y repentina (p. ej., una fractura). Las dosis de estrés de esteroides deben usarse durante los períodos de enfermedad. En la actualidad, se recomienda utilizar dosis de 50-75 mg cada 8 h para el estrés grave. La sustitución con mineralocorticoides no es necesaria en pacientes con deficiencia de ACTH.

Enfermedad de Cushing

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Cushing está causada por un adenoma hipofisario que provoca una producción excesiva de ACTH. Debe diferenciarse de otras causas de síndrome de Cushing (exceso de glucocorticoides), como las causas suprarrenales (adenomas, carcinomas) de exceso de cortisol, la producción ectópica de ACTH y CRH, y estados fisiológicos que dan lugar a una sobreproducción de cortisol. La enfermedad de Cushing representa el 60-70% de los casos de síndrome de Cushing. El 10-15% de los tumores hipofisarios segregan ACTH. La enfermedad de Cushing es unas ocho veces más frecuente en mujeres que en hombres.

La mayor parte de las neoplasias hipofisarias productoras de ACTH, al igual que otros tumores hipofisarios, son monoclonales, lo que implica un defecto primario de las células corticótropas. Además, muy pocos casos de hiperplasia corticótropa que causan síndrome de Cushing son secundarios a la producción de CRH: gangliocitomas intraselares productores de CRH o cánceres productores de CRH ectópica. La mayoría (80-90%) de los tumores que segregan ACTH son microadenomas en el momento del diagnóstico. Los datos clínicos del exceso de cortisol pueden permitir detectar los adenomas corticótropos antes de que crezcan más. Las concentraciones elevadas de cortisol también pueden limitar el crecimiento tumoral. Los macroadenomas que segregan ACTH pueden ser localmente invasivos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Cushing se deben a los efectos del exceso de glucocorticoides y a la hipersecreción de ACTH y otros productos peptídicos de la POMC. La gravedad de las características de la enfermedad de Cushing varía mucho y parece reflejar no solo el nivel de cortisol libre, sino también la duración de la enfermedad y quizás la sensibilidad a la acción de los glucocorticoides. En los casos floridos de enfermedad de Cushing (fig. 224-7), la constelación de síntomas y características físicas se reconoce fácilmente. No obstante, al comienzo de la enfermedad o en los casos leves, puede resultar difícil distinguir las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Cushing de los rasgos similares que se observan en la población sana. La sospecha clínica es esencial. Por otro lado, se debe discriminar y no evaluar de forma sistemática a cualquier persona con obesidad, hipertensión e intolerancia a la glucosa. De las múltiples características indicadas en la tabla 224-6, algunas son relativamente específicas de enfermedad de Cushing, como la distribución centrípeta de la grasa, con la característica «giba de búfalo», «cara de luna llena» y depósito de grasa en la región supraclavicular pero no en las extremidades, que es mucho más específica que la obesidad generalizada. Las estrías anchas (> 1 cm) y de color púrpura reflejan el adelgazamiento de la dermis inducido por esteroides y pueden distinguirse de las «marcas de estiramiento», más frecuentes. También se producen numerosas equimosis espontáneas debido al adelgazamiento cutáneo y a la fragilidad capilar. La debilidad de los músculos proximales representa otra manifestación del exceso de glucocorticoides. Cuando están presentes, la osteopenia y la hipopotasemia son una prueba objetiva compatible con el exceso de ACTH. La hipopotasemia se debe a los efectos de la ACTH sobre la producción de mineralocorticoides, pero también a la capacidad que tienen los niveles altos de cortisol para saturar la 11β-deshidrogenasa, una enzima renal que inactiva el cortisol. Como resultado, el cortisol puede «rebosarse» y actuar sobre los receptores de los mineralocorticoides del túbulo distal. La hiperpigmentación que se asocia a la enfermedad de Cushing no es tan llamativa como la de la enfermedad de Addison o la del síndrome de ACTH ectópica, pero, cuando se asocia a otros datos, debe suscitar la sospecha de que se trate de una enfermedad de Cushing, y ayuda a distinguirla de las causas suprarrenales de hipercortisolemia. El aumento de la producción de andrógenos suprarrenales provoca hirsutismo y acné, que son más pronunciados en los pacientes con enfermedad de Cushing que en los que tienen adenomas suprarrenales, en quienes los glucocorticoides tienden a ser el producto predominante. Es probable que la oligomenorrea y la amenorrea tengan varias causas, como los efectos de los andrógenos sobre el eje



FIGURA 224-7. **A. Esta mujer de 30 años presentaba antecedentes de aumento del vello facial, redondeamiento de la cara, obesidad abdominal, hipertensión, diabetes y oligomenorrea de 3 años de evolución. No refería debilidad muscular ni estrías pigmentadas. B. Tras la resección transesfenoidal con éxito de un microadenoma secretor de ACTH que presentaba, mostró una espectacular mejoría de su aspecto clínico con resolución de la diabetes y la hipertensión.**

TABLA 224-6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

GENERALES
Obesidad (distribución centrípeta)
«Cara de luna llena» y proptosis leve
Aumento de la grasa supraclavicular y «joroba de búfalo»
Hipertensión
PIEL
Hiperpigmentación
Plétora facial
Hirsutismo
Estrías violáceas y adelgazamiento de la piel
Fragilidad capilar y facilidad para la aparición de hematomas
Acné
Edema
APARATO LOCOMOTOR
Debilidad muscular (proximal)
Osteoporosis y dolor de espalda
APARATO REPRODUCTOR
Disminución de la libido
Oligomenorrea y amenorrea
CAMBIOS NEUROPSIQUIÁTRICOS
Depresión
Irritabilidad y labilidad emocional
Psicosis
CAMBIOS METABÓLICOS
Hipopotasemia y alcalosis
Hipercalciuria y nefrolitiasis
Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus
Alteración de la cicatrización
Alteración de la resistencia a las infecciones
Granulocitosis y linfopenia
EFECTOS DE MASA DEL TUMOR
Cefalea
Defectos campimétricos
Hipopituitarismo

booksmedicos.org

TABLA 224-7 PRUEBAS QUE SE UTILIZAN EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE CUSHING*

ETIOLOGÍA	PRUEBA DE SUPRESIÓN CON DEXAMETASONA NOCTURNA	ACTH PLASMÁTICA	ESTIMULACIÓN DE LA ACTH CON LA HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA	PROPORCIÓN ENTRE LA ACTH EN EL SENO PETROSO Y EN LA PERIFERIA
Normal	Supresión	Normal	Normal	
Hipofisario	No suprime	Normal o elevada	Normal o elevada	> 2
Ectópico	No suprime	Elevada o normal	Sin respuesta	< 1,5
Suprarrenal	No suprime	Baja	Sin respuesta	

*Se indican las respuestas clásicas. Determinados casos de producción ectópica de corticotropina (ACTH) se suprimen con las dosis altas de dexametasona (no se muestra en esta tabla) o se observa estimulación con la hormona de liberación de corticotropina. En estos casos, la muestra del seno petroso es el método más fiable para distinguir fuentes hipofisarias y ectópicas de ACTH.

reproductor y la inhibición de la GnRH por los glucocorticoides, que también puede producir disminución de la libido. La hipertensión y la intolerancia a la glucosa se deben al exceso de glucocorticoides. La inmunodepresión, la tromboembolia venosa, las infecciones oportunistas y la alteración de la cicatrización pueden aumentar considerablemente la morbilidad y la mortalidad.[17] Los síntomas neuropsiquiátricos, como la depresión, pueden ser efectos marcados de la enfermedad de Cushing; la incidencia de suicidio es mayor en los pacientes que no reciben tratamiento para la enfermedad de Cushing.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de cribado y el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing representan unos de los mayores retos diagnósticos en endocrinología (cap. 227). La primera fase es determinar si un paciente presenta realmente exceso de cortisol. Después de confirmar el síndrome de Cushing, se debe distinguir entre: 1) causas suprarrenales del exceso de cortisol; 2) causas hipofisarias del exceso de ACTH (enfermedad de Cushing); 3) fuentes ectópicas de ACTH, y 4) CRH ectópica (tabla 224-7).

Para el cribado del hipercortisolismo, los niveles aleatorios de cortisol no son útiles, debido a la variación diurna de la hormona. La prueba de dexametasona nocturna ha sido la prueba de cribado más usada (v. tabla 224-5). Un resultado normal de la prueba de dexametasona excluye el síndrome de Cushing. No obstante, hay que señalar que se puede observar una inhibición anómala de la dexametasona nocturna hasta en el 30% de los pacientes hospitalizados y en muchos pacientes con depresión o durante la abstinencia alcohólica. Un valor elevado del cortisol libre en orina de 24 h representa una alternativa o una prueba de cribado adicional para el hipercortisolismo. Suelen recogerse dos muestras consecutivas debido a las variaciones de la producción hormonal de un día a otro. La sensibilidad y la especificidad de las mediciones del cortisol libre urinario son mayores que las de la prueba de supresión con dexametasona nocturna, sobre todo en pacientes hospitalizados. Una tercera prueba aprovecha el hecho de que la variación diurna de los niveles de cortisol se pierde en todas las formas de síndrome de Cushing. Esta prueba consiste en demostrar una elevación del nivel de cortisol a medianoche en la saliva. Los pacientes disponen de kits para obtener una muestra de cortisol en saliva a medianoche. La sensibilidad y la especificidad de las determinaciones de cortisol en la saliva a última hora de la noche son muy elevadas, y esta prueba se ha convertido en una de las más empleadas por los endocrinos.

Tras confirmar la presencia de un exceso de cortisol, el siguiente paso sería determinar el origen del exceso de ACTH o cortisol. Esto se consigue midiendo la concentración de ACTH y de cortisol, ya que las enfermedades suprarrenales primarias producen una supresión de la ACTH. El abordaje clásico que consistía en realizar una prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona y luego con dosis altas de este compuesto se ha abandonado en gran medida (v. tablas 224-5 y 224-7). La prueba con dosis altas de dexametasona es una de las diversas técnicas para distinguir las causas hipofisarias y por secreción ectópica del síndrome de Cushing dependiente de ACTH (v. tabla 224-7). Tanto las causas hipofisarias como las ectópicas de enfermedad de Cushing dependen de ACTH, pero responden de manera diferente a las dosis altas de dexametasona. Los adenomas hipofisarios tienen una alteración del punto de ajuste para la inhibición por glucocorticoides, pero conservan una capacidad parcial de respuesta a la dexametasona en dosis altas. Los criterios exactos de la inhibición con dexametasona en la prueba con dosis altas son motivo de discusión. En la mayoría de los pacientes con adenomas hipofisarios productores de ACTH, el cortisol libre urinario se suprime por debajo del 90% del nivel basal durante la prueba con dexametasona a dosis altas.

El síndrome de ACTH ectópica debe sospecharse en pacientes con neoplasias malignas conocidas, sobre todo en caso de carcinoma microcítico de pulmón, carcinoides bronquiales, tímicos o gastrointestinales, tumores de las células de los islotes pancreáticos y carcinoma medular de tiroides, entre otros. Los niveles plasmáticos de ACTH suelen ser muy elevados (> 200 pg/ml) y pueden asociarse con hiperpigmentación. Las características clínicas del síndrome de Cushing pueden alterarse por el inicio rápido de una hipercortisolemia extrema que coincide con signos de caquexia tumoral. Suele observarse una debilidad marcada, retención de líquidos, intolerancia a la glucosa, hipopotasemia y fragilidad cutánea. El síndrome de ACTH ectópica se reconoce fácilmente en su forma clásica. No obstante, un subgrupo de tumores, sobre todo carcinoides (cap. 232), presenta una supresión con la dexametasona similar a la observada en los adenomas hipofisarios. Cuando se sospeche la presencia de carcinoides, algunas veces se pueden detectar mediante TC o RM, pero muchos son demasiado pequeños para poder verse incluso con estas técnicas. Debido a estas excepciones de la prueba con dexametasona en dosis altas, se han diseñado varios procedimientos para intentar distinguir las causas ectópicas e hipofisarias de ACTH. La prueba con CRH también puede ser útil para los tumores hipofisarios que presentan un aumento de la ACTH, y la respuesta de los tumores con producción ectópica de ACTH es escasa o nula.

En los últimos años, se han utilizado las muestras del seno petroso inferior para distinguir las fuentes de ACTH hipofisarias de las ectópicas cuando el origen de la ACTH no es evidente basándose en las características clínicas, la evaluación bioquímica y las pruebas de imagen. Esta prueba debe realizarla un radiólogo experimentado para llevar a cabo el cateterismo de los senos petrosos de forma segura y eficaz. Las muestras de sangre se toman simultáneamente de los senos petrosos izquierdo y derecho y de la periferia antes y después de la estimulación con CRH. En los adenomas hipofisarios productores de ACTH existe un gradiente en los niveles de ACTH entre las muestras sanguíneas central y periférica. Cuando los estudios clínicos y bioquímicos sugieren la presencia de un adenoma hipofisario, debe realizarse una TC o RM. La mayoría de los adenomas hipofisarios secretores de ACTH son pequeños y en más de la mitad de los pacientes los resultados de las imágenes son normales.

TRATAMIENTO

Tto

La eficacia de la cirugía transesfenoidal en la enfermedad de Cushing aumenta en gran medida si se realiza un diagnóstico preoperatorio correcto. En manos experimentadas, los microadenomas productores de ACTH se curan con cirugía en el 75-90% de los pacientes sometidos a una primera operación. Al igual que para otros tumores hipofisarios, las remisiones completas en los macroadenomas son mucho menos frecuentes. En el caso de remisión o curación quirúrgica debe esperarse la aparición de hipocortisolismo postoperatorio debido a la supresión del eje hipotalámico-hipofisario. Después de tratar el síndrome de abstinencia de esteroides durante el período postoperatorio, debe disminuirse gradualmente la sustitución con cortisol para permitir la recuperación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal; la recuperación puede requerir hasta 1 año.

Si la cirugía transesfenoidal no tiene éxito, está indicada una reintervención, que puede lograr la remisión hasta en el 50% de los pacientes;[18] en estos casos, debe pensarse en la realización de una hipofisectomía total en la reintervención. Si no puede realizarse cirugía transesfenoidal o ha fracasado, deben usarse formas alternativas de tratamiento para prevenir las consecuencias a largo plazo del hipercortisolismo.[19] La irradiación hipofisaria a menudo es la segunda opción terapéutica en la enfermedad de Cushing. Es más eficaz en niños y en pacientes más jóvenes, pero incluso en adultos pueden lograrse remisiones en alrededor del 50% en el plazo de 2 años. No obstante, para prevenir los efectos continuos del hipercortisolismo durante este período suele administrarse tratamiento médico concomitante (v. más adelante). La adrenalectomía bilateral es otra alternativa para los pacientes con hipercortisolismo grave tras cirugía transesfenoidal. Disminuye de forma rápida y eficaz los niveles de cortisol, pero se asocia con tasas relativamente altas de morbimortalidad (de hasta el 5%) debido a las alteraciones sistémicas metabólicas e inmunitarias asociadas, causadas por el hipercortisolismo. La introducción de las técnicas laparoscópicas ha reducido la morbilidad en los últimos años. Tras la adrenalectomía, los pacientes deben tomar dosis de mantenimiento de glucocorticoides y mineralocorticoides, y corren el riesgo de desarrollar un síndrome de Nelson (v. más adelante).

La principal función del tratamiento médico de la enfermedad de Cushing es la preparación para la cirugía o el control del hipercortisolismo después de una cirugía que no ha tenido éxito. También se puede usar durante el intervalo hasta que la radioterapia hace su efecto (fig. 224-8). El antifúngico ketoconazol es eficaz para reducir la síntesis de glucocorticoides y también inhibe la secreción de ACTH, motivo por el cual se ha convertido en el tratamiento médico más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

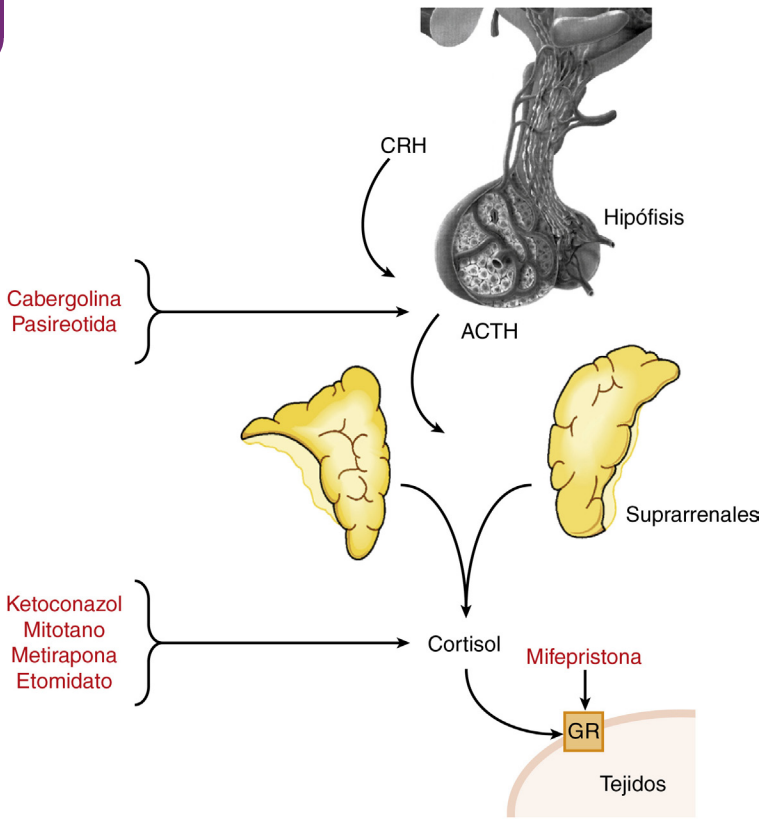

FIGURA 224-8. Tratamientos médicos de la enfermedad de Cushing. La cabergolina y la pasireotida reducen la secreción de ACTH en el tumor corticótropo. Varios fármacos (ketoconazol, metirapona, mitotano, etomidato) actúan sobre la suprarrenal para reducir la síntesis de cortisol. El mitotano actúa a nivel suprarrenal bloqueando la acción del cortisol sobre el receptor de glucocorticoides. ACTH = hormona adrenocorticótropa; CRH = hormona liberadora de corticotropina; GR = receptor de glucocorticoides. (Adaptado de Petersenn S. Medical management of Cushing's disease. In: Swearingen B, Biller BMK (eds) Endocrine updates vol. 31: Cushing's disease. 2011, Springer, New York, pp 167–182, Figure 1. Como adaptado de Petersenn S, Endocrine Updates, 2011, Springer Science+Business Media B.V.)

empleado; es hepatotóxico y no está aprobado para uso en el síndrome de Cushing. Otros fármacos que interfieren en la síntesis de cortisol (p. ej., mitotano, etomidato, metirapona) se han empleado con menos frecuencia. Unos pocos estudios han demostrado que la cabergolina consigue normalizar las concentraciones de cortisol en un tercio de los pacientes con enfermedad de Cushing, aunque este fármaco no está aprobado para esta indicación. Recientemente se han aprobado dos fármacos nuevos para tratar la enfermedad de Cushing. La mifepristona es un bloqueante del receptor de progesterona que también actúa como bloqueante del receptor de glucocorticoides y es muy eficaz para mejorar los signos y síntomas clínicos del síndrome de Cushing; dado su mecanismo de acción, durante el tratamiento se puede producir un incremento de las concentraciones de ACTH y cortisol, aunque los signos clínicos mejoren. Las concentraciones elevadas de cortisol podrían actuar sobre los receptores de mineralocorticoides y ocasionar un aumento de la presión arterial e hipopotasemia. Pueden aparecer síntomas por privación de glucocorticoides e incluso insuficiencia suprarrenal. El bloqueo del receptor de progesterona por mifepristona puede producir una menorragia. La pasireotida es un análogo del receptor de somatostatina que muestra una actividad muy superior sobre los adenomas corticótropos comparado con otros análogos de somatostatina, porque tiene actividad adicional sobre el receptor de somatostatina 5. Un gran estudio multicéntrico ha demostrado recientemente eficacia clínica y bioquímica en pacientes con enfermedad de Cushing;[A3] el principal efecto adverso es la hiperglucemia y el deterioro de una diabetes mellitus preexistente. Este empeoramiento de las concentraciones de glucosa posiblemente se deba a una reducción de las concentraciones de insulina y del péptido análogo al glucagón 1 (GLP-1).

Síndrome de Nelson

El síndrome de Nelson fue descrito inicialmente como la aparición de un adenoma hipofisario tras adrenalectomía bilateral. Además de la existencia de una masa hipofisaria expansiva, el síndrome se caracteriza por niveles muy altos de ACTH e hiperpigmentación. Está causado por un tumor productor de ACTH preexistente, que crece en ausencia de inhibición por retroalimentación de los niveles altos de glucocorticoides. La incidencia de síndrome de Nelson con relevancia clínica tras una adrenalectomía para tratar la enfermedad de Cushing es del 10-50% en las diferentes series.[20] Se debe hacer un seguimiento con pruebas de imagen y medición de los niveles plasmáticos de ACTH a los pacientes con enfermedad de Cushing sometidos a adrenalectomía, ya que los tumores que causan síndrome de Nelson pueden ser muy agresivos. Cuando las pruebas muestren efectos de masa o un crecimiento rápido, debe realizarse cirugía transesfenoidal. La radioterapia postoperatoria puede aportar beneficios adicionales, aunque parece menos eficaz que en otros adenomas productores de ACTH. En teoría, el síndrome de Nelson podría producirse también en los pacientes tratados con mifepristona, y estos pacientes también deberían ser monitorizados con RM hipofisarias periódicas, aunque los datos de seguimiento a corto plazo son tranquilizadores en este aspecto.

GONADOTROPINAS (HORMONA ESTIMULANTE DEL FOLÍCULO Y HORMONA LUTEINIZANTE)

Las hormonas glucoproteicas hipofisarias son la FSH, la LH y la TSH. La gonadotropina coriónica, cuya estructura es muy similar a la de la LH, se sintetiza en la placenta. Cada una de estas hormonas tiene una subunidad β específica que forma un dímero no covalente con la subunidad α común. Las subunidades α y β sufren glucosilación, que es relevante para el plegamiento correcto de la hormona, el transporte intracelular y la secreción. La glucosilación también es necesaria para la actividad biológica, debido probablemente a los efectos de la estructura terciaria de la hormona. Las gonadotropinas intervienen en la diferenciación sexual, la producción de esteroides sexuales y la gametogenia. La regulación y las funciones fisiológicas de las gonadotropinas difieren bastante entre hombres y mujeres.

En los hombres, los receptores de la FSH se encuentran en las células de Sertoli y en los túbulos seminíferos, mientras que los receptores de la LH se localizan en las células de Leydig en los testículos. La LH estimula la producción de andrógenos por las células de Leydig. La FSH participa sobre todo en la maduración de los espermatozoides en los túbulos seminíferos. Por consiguiente la FSH y la LH influyen de forma conjunta en la inducción de la espermatogenia (cap. 234).

En las mujeres, los receptores ováricos de la FSH se localizan en las células de la granulosa, donde inducen a las enzimas que están implicadas en la biosíntesis de estrógenos. Los receptores de LH se sitúan sobre todo en las células de la teca de los ovarios y estimulan la producción de andrógenos ováricos y de precursores esteroides que son transportados a las células de la granulosa, donde se convierten en estrógenos tras su aromatización. El patrón de la secreción de LH y FSH durante el ciclo menstrual produce un reclutamiento y una maduración foliculares (mediados en gran parte por la FSH), seguidos de la ovulación (mediada sobre todo por la LH) y la producción de esteroides por el cuerpo lúteo (cap. 235).

La secreción de gonadotropinas está regulada principalmente por el decapéptido hipotalámico GnRH. Las células gonadótropas son muy sensibles al patrón de estimulación de la GnRH: la exposición continua, más que pulsátil, a la GnRH causa desensibilización de las células gonadótropas y supresión de la LH y la FSH. La sensibilidad gonadótropa a la GnRH está modulada por los esteroides sexuales y probablemente por otros péptidos hipotalámicos, como el neuropéptido Y. El aumento de la secreción de GnRH, junto con una mayor densidad de receptores para la GnRH y un incremento de las concentraciones de estradiol, explican en parte la intensa liberación de gonadotropinas que induce la ovulación.

Hipogonadismo hipogonadótropo

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las características clínicas del hipogonadismo hipogonadótropo en mujeres se deben sobre todo a la deficiencia de estrógenos y consisten en atrofia mamaria, sequedad vaginal y disminución de la libido. Los sofocos son infrecuentes, a diferencia de en la deficiencia de estrógenos posmenopáusica. En las mujeres premenopáusicas, los ciclos menstruales normales demuestran que el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas está intacto. Los niveles de LH y FSH deben estar aumentados en las mujeres posmenopáusicas, por lo que unos niveles normales pueden indicar deficiencia. El hipogonadismo masculino causa disminución de la libido y disfunción sexual. En los hombres, un nivel bajo de testosterona sin elevación de la LH y la FSH refleja una alteración de la reserva hipotalámico-hipofisaria. La estimulación de la GnRH permite distinguir la deficiencia hipotalámica de la hipofisaria, pero puede requerir múltiples inyecciones para activar la hipófisis.

Una forma congénita de hipogonadismo hipogonadótropo se produce por una deficiencia de GnRH, lo que a su vez se traduce en deficiencias de LH y FSH. Cuando se asocia a anosmia (ausencia de sentido del olfato), este cuadro se denomina síndrome de Kallmann (cap. 223).

El hipogonadismo hipogonadótropo secundario es relativamente frecuente. En la mayor parte de los casos es reversible y se asocia a adelgazamiento, anorexia nerviosa, estrés, ejercicio intenso o enfermedades graves. Las formas reversibles de hipogonadismo hipogonadótropo se producen por una deficiencia de GnRH y son más frecuentes en las mujeres que en los hombres.

Diversas situaciones patológicas pueden producir un hipogonadismo hipogonadótropo secundario, a menudo asociado a deficiencias de otras hormonas hipofisarias

booksmedicos.org

(v. tabla 224-1). Entre ellas se incluyen las lesiones hipotalámicas y la radioterapia sobre el sistema nervioso central. Los tumores hipofisarios pueden suprimir la secreción de gonadotropinas por compresión del tallo e interrupción del aporte pulsátil de GnRH, y también por la destrucción directa del tejido hipofisario normal. La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH y conducir a una reducción de las concentraciones de gonadotropinas.

A diferencia de las causas antes descritas de hipogonadismo hipogonadótropo relacionadas con una deficiencia de GnRH, las deficiencias primarias de LH y FSH son infrecuentes. Una forma adquirida de deficiencia aislada de gonadotropina es poco frecuente y puede tener una base autoinmune. Se han publicado casos con mutaciones de los genes *LHβ* y *FSHβ*, que condicionan una pérdida selectiva de gonadotropinas individuales. También se han descrito mutaciones inactivadoras de los receptores de GnRH y LH y FSH como causa de hipogonadismo hipogonadótropo.

TRATAMIENTO

Tto

En las mujeres premenopáusicas, las preparaciones de estrógenos y progestágenos deben usarse para la sustitución hormonal y para permitir el crecimiento cíclico del endometrio. Se ha administrado GnRH de forma pulsátil (para las pacientes con déficit de esta hormona) para inducir la ovulación y lograr la fertilidad, pero ya no suele hacerse en la actualidad. Es más frecuente utilizar inyecciones de gonadotropinas cuando se desea lograr la fertilidad. En los hombres, la testosterona puede administrarse mediante inyecciones intramusculares a intervalos de 2-4 semanas. Las dosis y los intervalos entre las inyecciones deben ajustarse de forma individualizada, usando la libido y los niveles de testosterona antes de la siguiente inyección como guía. Deben evitarse las preparaciones orales de andrógenos debido a su hepatotoxicidad. Existen también parches transdérmicos y preparaciones en gel que mantienen más estable la concentración de testosterona, pero son más caros. Cuando se emplean geles, se debe tener cuidado de no exponer a la pareja o a los hijos. Aunque se puede inducir la espermatogenia mediante la administración de GnRH pulsátil (en pacientes con deficiencia de GnRH), se emplean con más frecuencia las inyecciones de gonadotropinas.

Se ha utilizado GnRH pulsátil para inducir la pubertad y la fertilidad tanto en hombres como en mujeres con síndrome de Kallmann y otras formas de deficiencia de GnRH, pero es más frecuente utilizar inyecciones de gonadotropinas.

La mejor forma de tratar el hipogonadismo hipogonadótropo secundario es corregir la causa subyacente.[21] Muchas mujeres tienen un umbral concreto para el peso o nivel de ejercicio que puede ocasionar pérdida de los períodos menstruales. Cuando no se puede corregir la anomalía subyacente, puede usarse la sustitución hormonal en las mujeres para proteger de la osteopenia y para reproducir el ciclo endometrial. También puede existir un hipogonadismo hipogonadótropo idiopático permanente en ambos sexos, que requiere sustitución hormonal.

Tumores productores de hormona estimulante del folículo y hormona luteinizante

BIOPATOLOGÍA

La mayoría (70-80%) de los tumores hipofisarios clasificados previamente como adenomas no funcionantes producen niveles bajos de hormonas glucoproteicas intactas o sus subunidades α o β no combinadas. Los defectos biosintéticos en las células tumorales originan una secreción hormonal relativamente ineficaz, así como una tendencia a producir subunidades no combinadas. La FSH se produce con más frecuencia que la LH y se observan más a menudo niveles elevados de subunidades α libres que de subunidades β libres.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tumores productores de gonadotropinas son algo más frecuentes en hombres que en mujeres y la prevalencia aumenta con la edad. Los tumores productores de FSH y LH no suelen causar un síndrome característico de exceso hormonal. Los tumores suelen ser macroadenomas voluminosos y se manifiestan como tumores no funcionantes con síntomas y signos relacionados con los efectos locales de masa. Más del 70% de los pacientes tienen defectos campimétricos. Muchos de estos tumores se detectan de forma accidental mediante TC y RM realizadas por otras indicaciones. Los síntomas de hipogonadismo con pérdida de la libido también son frecuentes. Los hombres con tumores que segregan principalmente FSH pueden presentar un aumento del tamaño testicular por hipertrofia de los túbulos seminíferos, pero también se puede observar hipogonadismo debido a unos niveles bajos de testosterona. Estos pacientes deben diferenciarse de los que tienen hipogonadismo primario por disfunción testicular. Los tumores que segregan principalmente LH son raros pero pueden causar un aumento de los niveles de testosterona. Las mujeres premenopáusicas con tumores productores de gonadotropinas pueden experimentar irregularidades menstruales o hipogonadismo secundario. Las mujeres posmenopáusicas suelen tener una disminución de los niveles de gonadotropinas, ya que los efectos de masa de los tumores productores de gonadotropinas comprimen el tallo, lo que altera la estimulación de las gonadotropinas de las células hipofisarias normales por parte de la GnRH.

DIAGNÓSTICO

Debido a la ausencia de un síndrome clínico en la mayoría de los pacientes, casi todos los tumores hipofisarios que producen gonadotropinas se diagnostican por inmunohistoquímica postquirúrgica, porque se habían manifestado por efectos de masa. Distinguir si un adenoma no funcionante es, en realidad, un adenoma gonadótropo no aporta ninguna ventaja clínica concreta. Algunos pacientes pueden presentar una elevación moderada de la concentración de PRL que se debe a los efectos de masa del tumor. Se debe distinguir este grupo de los pacientes con prolactinomas reales. Como se ha indicado antes, muchas mujeres, incluso las del grupo posmenopáusico, pueden tener paradójicamente niveles bajos de gonadotropinas. Por tanto, la ausencia de niveles elevados de gonadotropinas no excluye el diagnóstico de un tumor productor de gonadotropinas.

TRATAMIENTO

Tto

Como los síntomas principales de los tumores productores de gonadotropinas se deben a la extensión supraselar y a los efectos de masa locales, el objetivo principal del tratamiento es la reducción del tamaño tumoral. La cirugía permite lograr una reversión completa o parcial de los defectos campimétricos y del hipopituitarismo, a menos que estas alteraciones sean de larga duración. No obstante, la cirugía transesfenoidal solo es curativa en muy pocos casos debido al gran tamaño de los tumores. La radioterapia puede ser beneficiosa en los pacientes con un tumor residual considerable. Como la mayoría de los tumores son de crecimiento lento, cuando mediante RM no se ve el tumor después de la operación, se puede hacer un seguimiento del paciente con estudio campimétrico y TC o RM anual para detectar una posible recidiva tumoral. Si se dispone de marcadores tumorales, como los niveles de subunidades α o β libres, también pueden usarse para controlar la función tumoral. Cuando los estudios de seguimiento muestran un nuevo crecimiento del tumor está indicado reintervenir al paciente, usar radioterapia o ambas opciones. El tratamiento médico con agonistas de la dopamina y análogos de la somatostatina solo ha tenido éxito en una minoría de pacientes.

TIROTROPINA

Al igual que el resto de hormonas glucoproteicas, la TSH es un heterodímero compuesto por la subunidad α común y una subunidad β específica. Los niveles normales de TSH oscilan entre 0,4 y 4 μU/ml. El límite de detección para los análisis de TSH actuales es inferior a 0,01 μU/ml, lo que permite la medición de los niveles de TSH suprimidos en pacientes con hipertiroidismo. La TSH controla la síntesis y secreción de hormonas tiroideas (T_4 y T_3) en la glándula tiroides. La TRH hipotalámica estimula la síntesis y la producción de TSH. La somatostatina y la dopamina pueden inhibir la secreción de TSH, pero todavía no están claros sus papeles en la fisiología normal. Las hormonas tiroideas tienen un efecto inhibidor sobre la producción de TRH y TSH y constituyen un potente bucle de retroalimentación negativa que actúa a nivel hipotalámico e hipofisario. La secreción de TSH es pulsátil, pero la amplitud de los pulsos es relativamente pequeña y no genera la dificultad para medir la TSH que se encuentra con la medición de otras hormonas hipofisarias. Debido a la naturaleza integrada del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, las pruebas de función tiroidea se interpretan mejor cuando se conocen las concentraciones de TSH, y T_3 y T_4 libres. Excepto en condiciones de hipotiroidismo secundario o de tumores hipofisarios secretores de TSH (v. más adelante), los niveles de TSH representan una excelente prueba de cribado de la disfunción tiroidea.

Hipotiroidismo central

Las formas centrales de hipotiroidismo se deben a la deficiencia de TSH o de TRH.[22] Las mutaciones genéticas causan tres tipos diferentes de deficiencia congénita de TSH. El primer tipo implica mutaciones en el gen *TSHβ*. Un segundo tipo implica mutaciones en el gen *PIT1*, que causan deficiencias combinadas de GH, PRL y TSH (v. anteriormente). El tercer tipo implica una mutación en el gen de la TRH. Las formas adquiridas y centrales de hipotiroidismo se asocian normalmente con deficiencias de otras hormonas hipofisarias y el bocio suele estar ausente debido a los niveles bajos de TSH.

La mejor prueba para diagnosticar la deficiencia de TSH consiste en analizar los niveles de T_4 libres además de la TSH. Unos niveles bajos de T_4 libre sin aumento de la TSH son coherentes con hipotiroidismo central. En algunos pacientes con enfermedad hipotalámica, el nivel de TSH está parcialmente elevado en presencia de niveles bajos de T_4 libre, pero la actividad biológica de la TSH está reducida. Las formas centrales de hipotiroidismo deben distinguirse del estado del eutiroideo enfermo (cap. 226).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las pruebas de laboratorio en los pacientes con el síndrome del eutiroideo enfermo pasan por varias fases, pero pueden incluir períodos largos en los que tanto los niveles de TSH como los de hormona tiroidea libre son bajos. En estos pacientes puede ser muy difícil excluir el hipotiroidismo central de forma inequívoca. Además del contexto clínico en el que se miden las pruebas de función tiroidea, la presencia de pruebas normales de la función tiroidea antes de la enfermedad y la ausencia de enfermedad hipotalámica o hipofisaria conocida hacen improbable el diagnóstico de hipotiroidismo central verdadero. Los niveles elevados de T_3 inversa sugieren síndrome del eutiroideo enfermo, y los niveles de T_4 y T_3 libres pueden encontrarse en el intervalo normal o normal-bajo en los pacientes eutiroideos enfermos. Cuando se confirma la deficiencia de TSH, la hormona tiroidea se sustituye con dosis diarias de L-tiroxina (0,05-0,15 mg/día). Dado que la TSH no puede utilizarse como criterio de valoración, se deben controlar los síntomas del paciente y los niveles de T_4 y T_3 libres.

Tumores secretores de tirotropina

Los tumores secretores de TSH son infrecuentes y representan el 1-3% de los tumores hipofisarios. Un reciente análisis realizado en Suecia demostró una prevalencia de solo 2,8 por millón.[23] Hasta el 45% de los tumores productores de TSH pueden producir varias hormonas. En la mayoría de los casos, la GH y la PRL se segregan de forma conjunta, lo que refleja probablemente la estirpe celular común de las células tirótropas, somatótropas y lactótropas. El hipotiroidismo grave de larga duración puede causar hiperplasia tirótropa y aumento de tamaño de la hipófisis. Sin embargo, estas masas hiperplásicas involucionan con el tratamiento sustitutivo mediante hormona tiroidea. La mayoría de los tumores productores de TSH verdaderos son relativamente autónomos y responden poco o nada a la estimulación con TRH o a la supresión con hormona tiroidea.

Los tumores secretores de TSH suelen ser macroadenomas en el momento en que se realiza el diagnóstico. Por consiguiente, muchos pacientes presentan efectos de masa por el tumor e hipertiroidismo. Las manifestaciones clínicas de los tumores secretores de TSH se parecen a las de la enfermedad de Graves, excepto porque no están presentes las manifestaciones autoinmunitarias (p. ej., oftalmopatía). Los niveles circulantes de T_4 y T_3 varían en gran medida, pero pueden multiplicarse por 2-3. El bocio difuso está presente en la mayoría de los pacientes con tumores productores de TSH y la captación de yodo radiactivo a las 24 h está elevada.

Como la inhibición por retroalimentación de la TSH está alterada en los tumores productores de TSH, los niveles de TSH están aumentados de forma inadecuada en presencia de niveles elevados de T_4 y T_3. Los niveles de TSH producidos por los tumores oscilan desde cifras normales-bajas hasta valores de hasta 500 µU/ml, pero, en la mayoría de los casos, hay una elevación mínima. La mayoría de estos tumores (> 80%) segregan un exceso de subunidad α libre, y su evaluación puede ser muy útil para confirmar el diagnóstico. Por tanto, el diagnóstico puede realizarse mediante demostración de que un paciente hipertiroideo tiene un nivel sérico de TSH asociado con un exceso de secreción de la subunidad α libre. El hallazgo de una masa en la TC o RM confirma el diagnóstico. Deben considerarse otras causas de secreción inadecuada de TSH, como resistencia a la hormona tiroidea, hipertiroxinemia disalbuminémica familiar y otros trastornos que alteran las proteínas séricas de unión a la hormona tiroidea.

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos terapéuticos son tratar el tumor secretor de TSH subyacente y corregir el hipertiroidismo. La cirugía transesfenoidal por sí sola no suele ser curativa debido al gran tamaño de la mayoría de los tumores, pero puede aliviar los efectos de masa y disminuir los niveles de TSH. Al igual que en otros tumores hipofisarios grandes, puede ser necesaria radioterapia coadyuvante para controlar el crecimiento tumoral. Se han usado análogos de la somatostatina como tratamiento médico adyuvante, ya que disminuyen los niveles de TSH y subunidad α en alrededor del 80% de los pacientes con tumores secretores de TSH, pero no se han demostrado efectos destacados sobre el crecimiento tumoral. El hipertiroidismo debido a estos tumores también puede tratarse con fármacos antitiroideos o yodo radiactivo.

TUMORES HIPOFISARIOS CLÍNICAMENTE NO FUNCIONANTES

La mayor parte de los adenomas no funcionantes parecen producir niveles bajos de la subunidad α libre, las subunidades β libres de la FSH y la LH, así como FSH y LH intactas cuando se analizan mediante inmunocitoquímica o se estudia la expresión del ARN mensajero. Parece que una fracción menor produce niveles bajos de otras hormonas hipofisarias, sobre todo ACTH o GH, que escapaban a la detección con análisis endocrinos habituales.[24] Incluso con análisis detallados de la producción hormonal, parece que un subconjunto (10-20%) de los adenomas no funcionantes no produce ninguna de las hormonas hipofisarias conocidas.

Las características clínicas y el tratamiento de los tumores no funcionantes son similares a los de los tumores productores de gonadotropinas. Los principales signos y síntomas se deben a los efectos de masa del tumor que causan defectos campimétricos, cefaleas y otros síntomas neurológicos, así como hipopituitarismo. La cirugía transesfenoidal es el modo de tratamiento principal, y el objetivo es liberar el espacio del tumor para aliviar los efectos de masa. Como no se conocen marcadores tumorales séricos, se debe realizar un seguimiento de los pacientes con TC o RM, además de pruebas visuales.

Algunos tumores hipofisarios se descubren accidentalmente en TC o RM realizadas por otros motivos.[25] En estos tumores hay que descartar un exceso de secreción hormonal midiendo la PRL, la IGF-I y el cortisol en la saliva a medianoche, o realizar una prueba de supresión de dexametasona nocturna, pero la mayoría serán no funcionantes. Si el tumor contacta con el quiasma óptico, se hará una exploración campimétrica reglada. Con los años, alrededor del 10% de los microadenomas y el 20% de los macroadenomas descubiertos accidentalmente aumentan de tamaño. Las indicaciones de la cirugía son la compresión del quiasma óptico con o sin defectos campimétricos y el aumento de tamaño significativo del tumor. El hipopituitarismo también es una indicación relativa de la intervención (e-fig. 224-1). Cuando no existen indicaciones para la cirugía, es razonable seguir a estos pacientes con RM para valorar posibles cambios de tamaño; inicialmente se realiza de forma anual y luego a intervalos menos frecuentes.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:852-860.

A2. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:875-884.

A3. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 2012;366:914-924.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

225

NEUROHIPÓFISIS

JOSEPH G. VERBALIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANATOMÍA Y SÍNTESIS HORMONAL

Las hormonas de la neurohipófisis (lóbulo posterior de la glándula), vasopresina y oxitocina, se sintetizan en neuronas especializadas del hipotálamo denominadas neuronas neurohipofisarias. Estas neuronas destacan por su gran tamaño y se denominan *neuronas magnocelulares.* En el hipotálamo, las neuronas magnocelulares se concentran en el par de núcleos paraventricular y supraóptico (fig. 225-1). La vasopresina y la oxitocina también se sintetizan en las neuronas parvocelulares (es decir, células pequeñas) de los núcleos paraventriculares, y la vasopresina (a diferencia de la oxitocina) también se sintetiza en el núcleo supraquiasmático.

Los procesos completos de la transcripción del ARN mensajero de la vasopresina y la oxitocina y la traducción de las prohormonas de la vasopresina y la oxitocina tienen lugar por completo en los cuerpos celulares de las neuronas neurohipofisarias. Las prohormonas provasopresina y prooxitocina se juntan con las enzimas de procesamiento en los gránulos neurosecretores. Estos se transportan fuera del soma de las neuronas neurohipofisarias a través de microtúbulos a lo largo de los axones largos que forman la vía supraóptico-hipofisaria para acabar en la neurohipófisis. Durante el transporte, las enzimas de procesamiento escinden la provasopresina en vasopresina (9 aminoácidos), vasopresina-neurofisina (95 aminoácidos) y el glucopéptido de vasopresina o copeptina (39 aminoácidos). La prooxitocina se escinde de forma similar para producir oxitocina (que difiere de la vasopresina en solo dos de los nueve aminoácidos) y oxitocina-neurofisina. Las neurofisinas forman complejos neurofisina-hormona que estabilizan las hormonas. Los terminales neurotransmisores estimuladores (p. ej., glutamatérgicos, colinérgicos y angiotensina) e inhibidores (p. ej., ácido γ-aminobutírico y noradrenérgicos) controlan la liberación de vasopresina mediante la actividad de los contactos sinápticos en los cuerpos celulares neurohipofisarios. La liberación fisiológica de vasopresina o de oxitocina a la circulación general se produce a nivel de la neurohipófisis donde, en respuesta a un potencial de acción, aumenta el calcio intracelular, lo que causa la fusión de

booksmedicos.org

Las pruebas de laboratorio en los pacientes con el síndrome del eutiroideo enfermo pasan por varias fases, pero pueden incluir períodos largos en los que tanto los niveles de TSH como los de hormona tiroidea libre son bajos. En estos pacientes puede ser muy difícil excluir el hipotiroidismo central de forma inequívoca. Además del contexto clínico en el que se miden las pruebas de función tiroidea, la presencia de pruebas normales de la función tiroidea antes de la enfermedad y la ausencia de enfermedad hipotalámica o hipofisaria conocida hacen improbable el diagnóstico de hipotiroidismo central verdadero. Los niveles elevados de T_3 inversa sugieren síndrome del eutiroideo enfermo, y los niveles de T_4 y T_3 libres pueden encontrarse en el intervalo normal o normal-bajo en los pacientes eutiroideos enfermos. Cuando se confirma la deficiencia de TSH, la hormona tiroidea se sustituye con dosis diarias de L-tiroxina (0,05-0,15 mg/día). Dado que la TSH no puede utilizarse como criterio de valoración, se deben controlar los síntomas del paciente y los niveles de T_4 y T_3 libres.

Tumores secretores de tirotropina

Los tumores secretores de TSH son infrecuentes y representan el 1-3% de los tumores hipofisarios. Un reciente análisis realizado en Suecia demostró una prevalencia de solo 2,8 por millón.[23] Hasta el 45% de los tumores productores de TSH pueden producir varias hormonas. En la mayoría de los casos, la GH y la PRL se segregan de forma conjunta, lo que refleja probablemente la estirpe celular común de las células tirótropas, somatótropas y lactótropas. El hipotiroidismo grave de larga duración puede causar hiperplasia tirótropa y aumento de tamaño de la hipófisis. Sin embargo, estas masas hiperplásicas involucionan con el tratamiento sustitutivo mediante hormona tiroidea. La mayoría de los tumores productores de TSH verdaderos son relativamente autónomos y responden poco o nada a la estimulación con TRH o a la supresión con hormona tiroidea.

Los tumores secretores de TSH suelen ser macroadenomas en el momento en que se realiza el diagnóstico. Por consiguiente, muchos pacientes presentan efectos de masa por el tumor e hipertiroidismo. Las manifestaciones clínicas de los tumores secretores de TSH se parecen a las de la enfermedad de Graves, excepto porque no están presentes las manifestaciones autoinmunitarias (p. ej., oftalmopatía). Los niveles circulantes de T_4 y T_3 varían en gran medida, pero pueden multiplicarse por 2-3. El bocio difuso está presente en la mayoría de los pacientes con tumores productores de TSH y la captación de yodo radiactivo a las 24 h está elevada.

Como la inhibición por retroalimentación de la TSH está alterada en los tumores productores de TSH, los niveles de TSH están aumentados de forma inadecuada en presencia de niveles elevados de T_4 y T_3. Los niveles de TSH producidos por los tumores oscilan desde cifras normales-bajas hasta valores de hasta 500 µU/ml, pero, en la mayoría de los casos, hay una elevación mínima. La mayoría de estos tumores (> 80%) segregan un exceso de subunidad α libre, y su evaluación puede ser muy útil para confirmar el diagnóstico. Por tanto, el diagnóstico puede realizarse mediante demostración de que un paciente hipertiroideo tiene un nivel sérico de TSH asociado con un exceso de secreción de la subunidad α libre. El hallazgo de una masa en la TC o RM confirma el diagnóstico. Deben considerarse otras causas de secreción inadecuada de TSH, como resistencia a la hormona tiroidea, hipertiroxinemia disalbuminémica familiar y otros trastornos que alteran las proteínas séricas de unión a la hormona tiroidea.

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos terapéuticos son tratar el tumor secretor de TSH subyacente y corregir el hipertiroidismo. La cirugía transesfenoidal por sí sola no suele ser curativa debido al gran tamaño de la mayoría de los tumores, pero puede aliviar los efectos de masa y disminuir los niveles de TSH. Al igual que en otros tumores hipofisarios grandes, puede ser necesaria radioterapia coadyuvante para controlar el crecimiento tumoral. Se han usado análogos de la somatostatina como tratamiento médico adyuvante, ya que disminuyen los niveles de TSH y subunidad α en alrededor del 80% de los pacientes con tumores secretores de TSH, pero no se han demostrado efectos destacados sobre el crecimiento tumoral. El hipertiroidismo debido a estos tumores también puede tratarse con fármacos antitiroideos o yodo radiactivo.

TUMORES HIPOFISARIOS CLÍNICAMENTE NO FUNCIONANTES

La mayor parte de los adenomas no funcionantes parecen producir niveles bajos de la subunidad α libre, las subunidades β libres de la FSH y la LH, así como FSH y LH intactas cuando se analizan mediante inmunocitoquímica o se estudia la expresión del ARN mensajero. Parece que una fracción menor produce niveles bajos de otras hormonas hipofisarias, sobre todo ACTH o GH, que escapaban a la detección con análisis endocrinos habituales.[24] Incluso con análisis detallados de la producción hormonal, parece que un subconjunto (10-20%) de los adenomas no funcionantes no produce ninguna de las hormonas hipofisarias conocidas.

Las características clínicas y el tratamiento de los tumores no funcionantes son similares a los de los tumores productores de gonadotropinas. Los principales signos y síntomas se deben a los efectos de masa del tumor que causan defectos campimétricos, cefaleas y otros síntomas neurológicos, así como hipopituitarismo. La cirugía transesfenoidal es el modo de tratamiento principal, y el objetivo es liberar el espacio del tumor para aliviar los efectos de masa. Como no se conocen marcadores tumorales séricos, se debe realizar un seguimiento de los pacientes con TC o RM, además de pruebas visuales.

Algunos tumores hipofisarios se descubren accidentalmente en TC o RM realizadas por otros motivos.[25] En estos tumores hay que descartar un exceso de secreción hormonal midiendo la PRL, la IGF-I y el cortisol en la saliva a medianoche, o realizar una prueba de supresión de dexametasona nocturna, pero la mayoría serán no funcionantes. Si el tumor contacta con el quiasma óptico, se hará una exploración campimétrica reglada. Con los años, alrededor del 10% de los microadenomas y el 20% de los macroadenomas descubiertos accidentalmente aumentan de tamaño. Las indicaciones de la cirugía son la compresión del quiasma óptico con o sin defectos campimétricos y el aumento de tamaño significativo del tumor. El hipopituitarismo también es una indicación relativa de la intervención (e-fig. 224-1). Cuando no existen indicaciones para la cirugía, es razonable seguir a estos pacientes con RM para valorar posibles cambios de tamaño; inicialmente se realiza de forma anual y luego a intervalos menos frecuentes.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:852-860.

A2. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:875-884.

A3. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 2012;366:914-924.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

225

NEUROHIPÓFISIS

JOSEPH G. VERBALIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANATOMÍA Y SÍNTESIS HORMONAL

Las hormonas de la neurohipófisis (lóbulo posterior de la glándula), vasopresina y oxitocina, se sintetizan en neuronas especializadas del hipotálamo denominadas neuronas neurohipofisarias. Estas neuronas destacan por su gran tamaño y se denominan *neuronas magnocelulares.* En el hipotálamo, las neuronas magnocelulares se concentran en el par de núcleos paraventricular y supraóptico (fig. 225-1). La vasopresina y la oxitocina también se sintetizan en las neuronas parvocelulares (es decir, células pequeñas) de los núcleos paraventriculares, y la vasopresina (a diferencia de la oxitocina) también se sintetiza en el núcleo supraquiasmático.

Los procesos completos de la transcripción del ARN mensajero de la vasopresina y la oxitocina y la traducción de las prohormonas de la vasopresina y la oxitocina tienen lugar por completo en los cuerpos celulares de las neuronas neurohipofisarias. Las prohormonas provasopresina y prooxitocina se juntan con las enzimas de procesamiento en los gránulos neurosecretores. Estos se transportan fuera del soma de las neuronas neurohipofisarias a través de microtúbulos a lo largo de los axones largos que forman la vía supraóptico-hipofisaria para acabar en la neurohipófisis. Durante el transporte, las enzimas de procesamiento escinden la provasopresina en vasopresina (9 aminoácidos), vasopresina-neurofisina (95 aminoácidos) y el glucopéptido de vasopresina o copeptina (39 aminoácidos). La prooxitocina se escinde de forma similar para producir oxitocina (que difiere de la vasopresina en solo dos de los nueve aminoácidos) y oxitocina-neurofisina. Las neurofisinas forman complejos neurofisina-hormona que estabilizan las hormonas. Los terminales neurotransmisores estimuladores (p. ej., glutamatérgicos, colinérgicos y angiotensina) e inhibidores (p. ej., ácido γ-aminobutírico y noradrenérgicos) controlan la liberación de vasopresina mediante la actividad de los contactos sinápticos en los cuerpos celulares neurohipofisarios. La liberación fisiológica de vasopresina o de oxitocina a la circulación general se produce a nivel de la neurohipófisis donde, en respuesta a un potencial de acción, aumenta el calcio intracelular, lo que causa la fusión de

booksmedicos.org

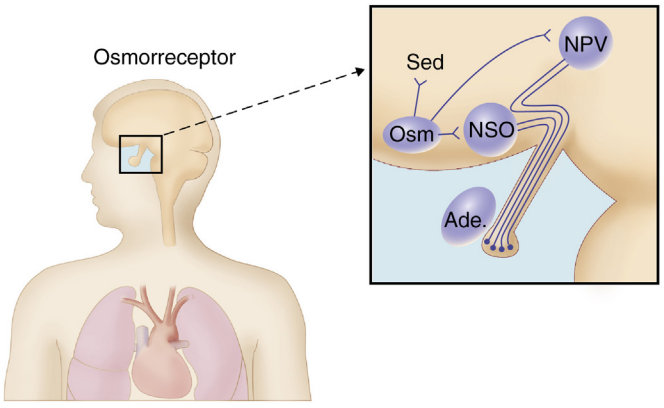

FIGURA 225-1. Vista sagital de la cabeza que muestra la posición de la neurohipófisis. Las neuronas magnocelulares se concentran en los dos núcleos paraventriculares (NPV) y los dos núcleos supraópticos (NSO). Solo se ilustra un núcleo de cada par. Los núcleos supraópticos se sitúan en posición lateral con respecto al borde del quiasma óptico, mientras que los paraventriculares tienen una posición central a lo largo de la pared del tercer ventrículo. Los axones de los cuatro núcleos se combinan para formar el tracto supraóptico-hipofisario en su paso por el tallo hipofisario hasta sus terminales de almacenamiento en la neurohipófisis. El osmostato (Osm) se localiza en el hipotálamo por delante del tercer ventrículo; el centro de la sed (Sed) se distribuye por diferentes áreas cerebrales. Ade. = adenohipófisis. (Tomado de Buonocore CM, Robinson AG. Diagnosis and management of diabetes insipidus during medical emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22:411-423.)

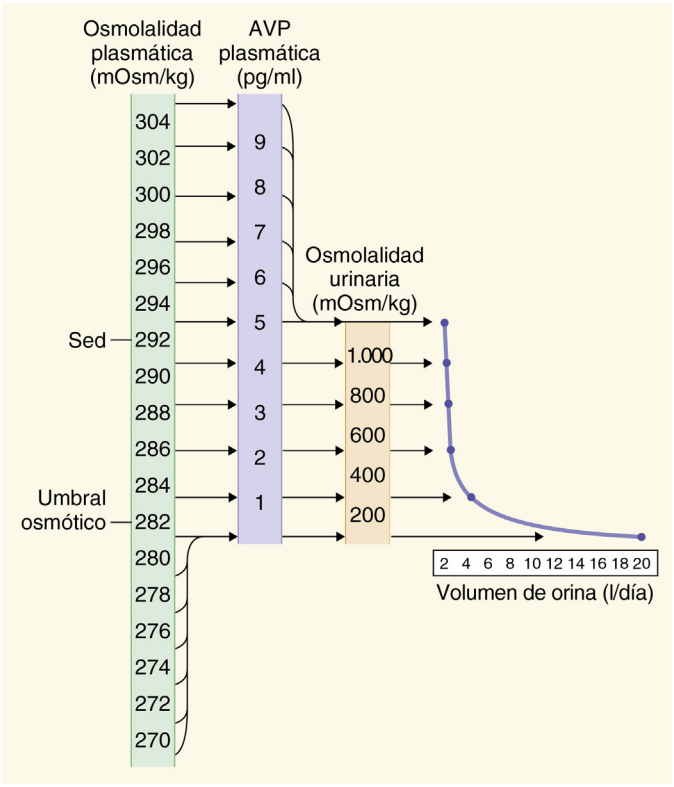

FIGURA 225-2. Esquema idealizado de las relaciones fisiológicas normales entre la osmolalidad plasmática, la vasopresina (AVP) plasmática, la osmolalidad urinaria y el volumen urinario. Todo el intervalo fisiológico de la osmolalidad urinaria se produce con los niveles de AVP plasmática de entre 0 y 5 pg/ml. Los aumentos de la osmolalidad plasmática por encima de los 290-295 mOsm/kg H_2O aproximadamente conllevan un incremento de la AVP plasmática, pero no una mayor concentración de la orina, que está limitada por la osmolalidad máxima de la médula interna. La relación de volumen (calculada en función de una carga osmolar constante) es inversamente exponencial a los otros parámetros. Debido a esta relación, el volumen urinario no cambia sustancialmente hasta que casi desaparece la secreción de AVP, después de lo cual el volumen urinario disminuye drásticamente. (Calculado a partir de fórmulas presentadas en Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int*. 1976;10:25-37. Figura reproducida por J.G. Verbalis, Georgetown University, Washington, DC.)

los gránulos neurosecretores con la membrana axónica, liberando cada una de las hormonas a la circulación general. Aunque cada uno de los demás fragmentos de prohormona se libera a la circulación, la vasopresina y la oxitocina son los únicos componentes de las prohormonas con actividad biológica. Los factores que estimulan la liberación de hormonas neurohipofisarias también estimulan su síntesis. Como la síntesis requiere más tiempo, es fundamental mantener una gran reserva de hormona en la adenohipófisis para la liberación instantánea de cada una de las hormonas que son necesarias en caso de hemorragia aguda (vasopresina) o durante el parto (oxitocina). En la mayoría de las especies, se almacena suficiente vasopresina en la neurohipófisis como para soportar una antidiuresis máxima durante varios días y para mantener los niveles basales de antidiuresis durante semanas.

Vasopresina

Vasopresina y regulación de la osmolalidad

La principal acción fisiológica de la vasopresina es su función como hormona de retención hídrica. El sistema de detección central (osmostato) para el control de la liberación de vasopresina se localiza desde el punto de vista anatómico en un área pequeña del hipotálamo, justo por delante del tercer ventrículo (v. fig. 225-1). El osmostato controla la liberación de vasopresina, que retiene agua y también estimula la sed para recuperar agua.

La regulación osmótica de la liberación de vasopresina y la de la sed suelen estar muy relacionadas, pero pueden disociarse en condiciones patológicas. El sodio es el principal osmolito extracelular al que responde el osmorreceptor. En condiciones fisiológicas normales, la glucosa y la urea atraviesan las membranas celulares de las neuronas y no estimulan la liberación de vasopresina. Aunque la osmolalidad basal en personas sanas oscila entre 280 y 295 mOsm/kg H_2O, la osmolalidad del líquido extracelular de cada persona se mantiene dentro de unos intervalos estrechos. Un aumento de la osmolalidad plasmática de tan solo un 1-2% es suficiente para estimular la liberación de vasopresina. Los niveles plasmáticos basales de vasopresina suelen ser de 0,5-2 pg/ml, lo que mantiene la osmolalidad urinaria por encima de la osmolalidad plasmática y para mantener el volumen urinario en el intervalo de 2-3 l/día. Cuando los niveles de vasopresina disminuyen por debajo de 0,5 pg/ml, la osmolalidad urinaria máxima desciende por debajo de 100 mOsm/kg H_2O y se produce una diuresis de agua libre (o «acuaresis») hasta niveles que próximos a los 800-1.000 ml/h (18-24 l/día). Los aumentos de la osmolalidad plasmática causan un incremento lineal de la vasopresina plasmática y un aumento lineal correspondiente de la osmolalidad urinaria. Con una osmolalidad plasmática de alrededor de 295 mOsm/kg H_2O, la osmolalidad urinaria se concentra al máximo hasta 1.000-1.200 mOsm/kg H_2O. Por tanto, todo el intervalo fisiológico de la osmolalidad urinaria se consigue con cambios relativamente pequeños de la vasopresina plasmática de 0-5 pg/ml (fig. 225-2).

Para mantener el balance hídrico, el agua no solo debe conservarse, sino también consumirse, para reemplazar las pérdidas de agua mínimas y forzar la diuresis. La sed no se estimula hasta que no se alcanza una osmolalidad plasmática algo mayor (5-10 mOsm/kg H_2O) que el umbral para la liberación de vasopresina. La mayoría de las personas obtienen suficiente agua a partir de la ingesta habitual de líquidos y del catabolismo de los alimentos para mantener la osmolalidad plasmática por debajo del umbral necesario para activar la sed. Por ello, en condiciones fisiológicas normales, el balance hídrico (y, por tanto, la osmolalidad plasmática) se regula más con la secreción de vasopresina que con la sed. Sin embargo, en casos graves de deshidratación, la sed es fundamental para restablecer las deficiencias hídricas del organismo.

La vasopresina actúa sobre los receptores de vasopresina de tipo V_2 en las células principales del conducto colector del riñón, provocando la retención de agua o antidiuresis. Los receptores V_2 de la vasopresina son receptores acoplados a la proteína G que activan la adenilato ciclasa, con el posterior aumento de los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) tras la activación del receptor por el ligando. El aumento del AMPc inicia el movimiento de los canales de agua acuaporina-2 (AQP2) hasta la membrana apical (luminal) de las células de los tubos colectores. Estos canales permiten el transporte facilitado rápido de agua desde la luz de los tubos colectores hasta el interior de la célula principal gracias a los gradientes osmóticos. Después, el agua sale de la célula a través de la membrana basolateral hasta la circulación medular renal a través de los canales de agua acuaporina-3 y acuaporina-4, expresados de forma constitucional.[1] Todo este proceso se denomina *antidiuresis*. En ausencia de vasopresina, los canales AQP2 se reinteriorizan desde la membrana apical hasta el interior de vesículas subapicales. De esta forma, se evita la reabsorción activa de agua desde la luz del tubo colector, lo que provocaría diuresis. Además de este «movimiento» rápido de los canales de la AQP2 para regular la reabsorción hídrica minuto a minuto, la vasopresina también actúa a través de los receptores V_2 para regular las reservas a largo plazo de AQP2; es decir, que el aumento de vasopresina estimula la síntesis de AQP2 y la ausencia de vasopresina provoca la disminución de dicha síntesis. El intersticio medular hipertónico determina la concentración máxima de orina, que se encuentra en equilibrio con la osmolalidad de la médula interna del riñón en condiciones de antidiuresis máxima (cap. 115).

Vasopresina y regulación de la presión y del volumen

Los barorreceptores de alta presión se localizan en la aorta y el seno carotídeo, mientras que los barorreceptores de baja presión se sitúan en las aurículas derecha e izquierda. Las disminuciones de la presión arterial o del volumen intravascular estimulan la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

liberación de vasopresina, mientras que las situaciones en las que aumenta el volumen sanguíneo o la presión en la aurícula izquierda (p. ej., respiración con presión negativa) disminuyen la secreción de vasopresina. La liberación de esta en respuesta a los cambios del volumen o de la presión es mucho menos sensible que la liberación como respuesta a los osmorreceptores y, por lo general, se necesita una disminución del 10-15% del volumen sanguíneo o de la presión arterial para estimular la liberación de vasopresina. Sin embargo, cuando la presión arterial desciende por debajo de este umbral, la respuesta a la estimulación es exponencial, lo que da lugar a niveles plasmáticos de vasopresina que son mucho mayores que los que se consiguen con estimulación osmótica.

Los efectos vasopresores de la vasopresina están mediados por un subtipo de receptor de la vasopresina específico, los receptores V_{1a}, que se encuentran en el músculo liso vascular. La regulación relativamente insensible de la secreción de vasopresina por cambios de volumen y de presión y el papel modesto de la vasopresina en la regulación de la presión arterial concuerdan con el concepto de que la regulación de la homeostasis sódica del organismo por el sistema de la renina-angiotensina-aldosterona (cap. 227) es más relevante para el control del volumen extracelular y sanguíneo que para la regulación de la homeostasis hídrica. No obstante, los efectos vasopresores de la vasopresina para aumentar la presión arterial puede hacerse prominentes cuando falla el resto de los sistemas de regulación de la presión arterial (p. ej., neuropatía autonómica o bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona) o en los estados de vasodilatación patológica (p. ej., cirrosis hepática, shock séptico).

Vasopresina y corticotropina

La vasopresina estimula la secreción de hormona adrenocorticótropa (ACTH) mediante la estimulación de los receptores de vasopresina V_{1b} presentes en las células corticótropas de la adenohipófisis. Aunque el principal regulador de la secreción de ACTH es la hormona de liberación de corticotropina (cap. 224), la vasopresina activa un sistema de transducción de señales diferente en las células corticótropas, por lo que estas hormonas tienen efectos sinérgicos en la secreción de ACTH.

Interacción de la regulación osmótica y del volumen

El sistema de la vasopresina ha evolucionado para aumentar al máximo la perfeccionar la homeostasis del agua en los mamíferos. El agua se consume según disponibilidad cuando no existe sed estimulada y la secreción de vasopresina regula la excreción de agua para mantener la osmolalidad del plasma. La sed sirve como mecanismo de defensa si la deshidratación es excesiva. Dado que la regulación por presión-volumen de la vasopresina es menos sensible, los cambios modestos de presión o volumen ocasionados por la posición de bipedestación no interfieren en la regulación de la osmolalidad. A pesar de todo, el efecto vasopresor de una concentración alta de vasopresina sirve para mantener la presión arterial si la depleción de volumen o la hipotensión resultan excesivas. Habitualmente, la regulación fisiológica de la osmolalidad y la presión-volumen son sinérgicas. La deshidratación aumenta la osmolalidad plasmática y reduce la volemia, y estos dos factores estimulan la liberación de vasopresina. Por el contrario, cuando se administra un volumen excesivo de líquido, disminuirá la osmolalidad del plasma y se producirá una expansión de la volemia, situaciones ambas que inhiben la secreción de vasopresina.

Otros factores también pueden modular la liberación osmótica y la acción de la vasopresina. En caso de expansión del volumen, los factores natriuréticos como el péptido natriurético auricular y el péptido natriurético cerebral se liberan de los miocitos auriculares y actúan en el riñón para inducir la natriuresis. El péptido natriurético cerebral también se sintetiza en el hipotálamo, donde puede actuar disminuyendo la secreción de vasopresina. Durante el embarazo se produce una reducción aproximada de 10 mOsm/kg H_2O de la osmolalidad plasmática como consecuencia del reajuste del osmostato para la secreción de la vasopresina y el osmostato de la sed se reajusta de forma paralela hacia abajo. Parece que estos efectos están mediados por la hormona placentaria relaxina.

Las anomalías en el balance hidroelectrolítico son frecuentes en ancianos. Esto se debe en parte a los cambios de la función renal y del volumen del organismo relacionados con la edad (a partir de los 75 años, el agua total del organismo disminuye hasta en un 50%). No obstante, las personas mayores pierden también parte de la sensación de sed; aunque la capacidad para secretar vasopresina es normal o está incluso aumentada con el paso de los años, disminuye la capacidad para conseguir una concentración máxima de orina para retener agua o una máxima dilución de la orina para excretarla. Por consiguiente, los ancianos tienen una tendencia especial a sufrir hipernatremia o hiponatremia en caso de enfermedades que afectan al balance hídrico o por los fármacos que utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades.[2]

Oxitocina

La prolactina es la hormona principal necesaria para la producción de leche, pero la oxitocina es fundamental para la secreción láctea. El lactante estimula los receptores táctiles, lo que envía una señal aferente hasta el hipotálamo que produce la liberación sincronizada de oxitocina desde la neurohipófisis. La oxitocina se une a sus receptores de la mama e induce la contracción de las células mioepiteliales que rodean los alvéolos y los conductillos para expulsar la leche. Además, la regulación al alza de los receptores uterinos de oxitocina aumenta de forma espectacular las contracciones del músculo liso uterino en respuesta a la secreción de oxitocina al final del embarazo. La máxima liberación de oxitocina se produce en el momento del parto, no antes, posiblemente de forma secundaria a la distensión de la pared vaginal. Dado que los ratones transgénicos que carecen de oxitocina o de receptores para la misma pueden tener un parto normal, la liberación de oxitocina parece más importante para inducir contracciones uterinas orientadas a reducir la pérdida de sangre tras el parto que para estimular el inicio del parto. No se han descrito todavía síndromes patológicos asociados a la reducción o el aumento de la secreción de oxitocina, pero los estudios experimentales relacionan la oxitocina con el comportamiento maternal y filial y con la formación de hueso.[3] Sin embargo, dado el parecido estructural entre la vasopresina y la oxitocina, cuando las concentraciones plasmáticas de oxitocina son elevadas, se pueden activar los receptores de vasopresina y la vasopresina puede activar los receptores de oxitocina, procesos ambos con posibles consecuencias patológicas.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

El exceso de secreción de vasopresina puede deberse a una secreción regulada de una forma anómala desde la neurohipófisis o a una síntesis y secreción ectópicas de la vasopresina por tumores. Una secreción inadecuada a nivel osmótico de vasopresina provoca una retención de agua a nivel renal con expansión del volumen de los líquidos corporales y la consiguiente hiponatremia por dilución. Este trastorno se denomina síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y se explica en el capítulo 116.

DIABETES INSÍPIDA

DEFINICIÓN

La diabetes insípida es la excreción de un gran volumen de orina hipotónica, insípida (sin sabor), que se manifiesta normalmente por poliuria (aumento de la producción de orina) y polidipsia (aumento de la sed).[4] El gran volumen de orina, por lo general superior a 50-60 ml/kg/día, debe distinguirse de la mayor frecuencia de pequeños volúmenes y de grandes volúmenes de orina isotónica o hipertónica, que tienen relevancia clínica diferente.

BIOPATOLOGÍA

Se deben considerar cinco mecanismos fisiopatológicos en el diagnóstico diferencial de la diabetes insípida.

1. La diabetes insípida central se debe a la incapacidad del eje hipotalámico-neurohipofisario de secretar (y normalmente de sintetizar) la vasopresina en respuesta a un aumento de la osmolalidad. En el tubo colector renal no se produce ninguna concentración del filtrado glomerular diluido y, por tanto, se excreta un gran volumen de orina hipotónica (es decir, diluida). Esto produce un aumento secundario de la osmolalidad sérica con estimulación de la sed y polidipsia secundaria. Los niveles plasmáticos de vasopresina no pueden medirse o son inadecuadamente bajos para la osmolalidad plasmática.
2. La diabetes insípida nefrógena se debe a la incapacidad de un riñón por lo demás sano para responder a la vasopresina. Al igual que en la diabetes insípida hipotalámica (central), el filtrado glomerular diluido que entra en el tubo colector se excreta como un gran volumen de orina hipotónica. El aumento de la osmolalidad plasmática estimula la sed y produce polidipsia. No obstante, a diferencia de la diabetes insípida central, los niveles plasmáticos de vasopresina son altos o adecuados para la osmolalidad plasmática.
3. La diabetes insípida gestacional es una enfermedad infrecuente producida por la elevación de los niveles o de la actividad de la cistina aminopeptidasa placentaria (oxitocinasa o vasopresinasa) durante el embarazo. La destrucción rápida de la vasopresina produce diabetes insípida con poliuria y estimulación secundaria de la sed con polidipsia. Debido a la vasopresinasa circulante, es frecuente que no se puedan medir los niveles plasmáticos de vasopresina.
4. La polidipsia primaria es un trastorno por ingestión excesiva de líquido más que de la secreción o actividad de la vasopresina. El exceso de agua ingerida produce una leve disminución de la osmolalidad plasmática que suprime la secreción de vasopresina. Cuando la vasopresina no actúa en el riñón, la orina no puede concentrarse y se excreta una gran cantidad de orina hipotónica. La cantidad de vasopresina plasmática no puede medirse o es baja, pero adecuada para la baja osmolalidad plasmática.
5. La disfunción de los osmorreceptores es una variante de diabetes insípida central en la que la neurohipófisis está intacta, pero las células osmorreceptoras del hipotálamo anterior han sufrido lesiones (v. fig. 225-1). Dado que las células osmorreceptoras son precisas para la secreción de vasopresina estimulada por mecanismo osmótico, el paciente sufrirá una poliuria. Sin embargo, como las células osmorreceptoras también controlan la sed, estos enfermos no presentan polidipsia. En consecuencia, presentarán de forma característica un incremento de la concentración de sodio en suero y la osmolalidad plasmática. Por este motivo,

booksmedicos.org

se ha denominado al proceso hipernatremia esencial e hipernatremia adípsica, reconociendo el profundo déficit de sed que presentan la mayoría de los afectados.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos de estos cinco trastornos son diferentes, los pacientes de las cuatro primeras categorías suelen presentar una poliuria con polidipsia y la concentración de sodio sérico es normal en general, porque el mecanismo de la sed conservado resulta lo suficientemente sensible como para mantener la homeostasis del agua en los tres primeros cuadros y el riñón normal tiene capacidad de excretar la sobrecarga de agua en el cuarto. La quinta categoría de disfunción de los osmorreceptores es la excepción, porque el defecto del mecanismo de la sed produce hipernatremia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Diabetes insípida central

Obviamente, la aparición repentina de poliuria hipotónica[5] tras cirugía transcraneal en la zona hipotalámica o después de un traumatismo craneoencefálico con fractura de la base del cráneo y lesión hipotalámica sugiere el diagnóstico de diabetes insípida central.[6] En estas situaciones, si el paciente está inconsciente y es incapaz de reconocer la sensación de sed, la hipernatremia es una manifestación frecuente. No obstante, incluso los pacientes con mayor progresión de una enfermedad específica o aquellos con diabetes insípida central idiopática presentan con frecuencia un inicio de la poliuria relativamente abrupto, que se produce durante varios días o semanas. La mayoría de los pacientes no refieren poliuria hasta que el exceso del volumen urinario supera los 4 l/día y, tal como se ilustra en la figura 225-2, el volumen de orina no supera los 4 l/día hasta que la capacidad para concentrar la orina se ve muy limitada y la vasopresina plasmática casi ha desaparecido. Basta con un 10-15% de la cantidad normal de neuronas vasopresinérgicas del hipotálamo para mantener un volumen de orina asintomático, pero una pérdida adicional de solo un número reducido de estas neuronas produce un rápido aumento del volumen urinario y una poliuria sintomática. Es raro que el volumen urinario supere la cantidad de líquido diluido que pasa por el tubo colector (≈18-24 l en el ser humano); en muchos casos, el volumen urinario es considerablemente menor, ya que los pacientes restringen de forma voluntaria el consumo de líquidos, lo que causa una leve contracción del volumen y aumenta la reabsorción de líquidos en el túbulo proximal. Los pacientes suelen expresar una preferencia por los líquidos fríos, que tienen más eficacia a la hora de saciar la sed. Tanto la sed como el aumento de la diuresis persisten durante la noche, lo que dificulta conciliar el sueño. Los pacientes con diabetes insípida central parcial tienen cierta capacidad para secretar vasopresina, pero esta secreción está muy atenuada cuando los niveles de la osmolalidad plasmática son normales. Por tanto, a menudo estos pacientes tienen síntomas y un volumen urinario similares a los de los pacientes con diabetes insípida central completa. Como la mayoría de los pacientes con diabetes insípida central tienen suficiente sed como para beber líquidos e igualar la diuresis, se observan pocas anomalías en las pruebas de laboratorio en la evaluación inicial. La natremia puede estar en la parte superior del rango de referencia, mientras que el nivel de nitrógeno ureico sanguíneo puede ser bajo debido al gran volumen urinario. El ácido úrico está relativamente elevado debido a la leve contracción del volumen y la falta de acción de la vasopresina sobre los receptores V_{1a} del riñón que estimulan el aclaramiento del ácido úrico. Los niveles de ácido úrico superiores a 5 mg/dl permiten distinguir la diabetes insípida de la polidipsia primaria.

Disfunción de los osmorreceptores

Una variante de la diabetes insípida central es el síndrome de disfunción de los osmorreceptores. Este síndrome se ha denominado hipernatremia esencial e hipernatremia adípsica, ya que estos pacientes presentan un aumento crónico de la natremia y una ausencia de sed. Las maniobras fisiológicas demuestran que, cuando los pacientes son euvolémicos, el aumento de la osmolalidad plasmática no produce ni secreción de vasopresina ni sensación de sed. Sin embargo, la vasopresina sigue sintetizándose en el hipotálamo y se almacena en la neurohipófisis, ya que la estimulación de los barorreceptores por la hipovolemia o la hipotensión produce secreción rápida de vasopresina; el riñón responde, ya que la liberación de vasopresina por estimulación de los receptores volumétricos causa concentración urinaria. Como los pacientes no tienen sed, presentan deshidratación crónica, a menudo con un incremento marcado de las concentraciones de sodio sérico. No obstante, lo que finalmente estimula la secreción de vasopresina es la disminución de volumen inducida por la deshidratación y no el aumento de la osmolalidad. El volumen de la diuresis depende del grado de secreción de vasopresina inducida por la deshidratación. Si la reposición de líquidos es suficiente para que el volumen de líquidos extracelulares sea normal, estos pacientes no son capaces de regular la vasopresina con la osmolalidad y de nuevo se vuelven poliúricos, lo que pone de manifiesto su diabetes insípida central subyacente. Las lesiones que producen una disfunción de los osmorreceptores son parecidas a las que producen una diabetes insípida central, pero, a diferencia de lo que ocurre en este proceso, las lesiones suelen ser más rostrales en el hipotálamo, lo que concuerda con la localización en el hipotálamo anterior de las células osmorreceptoras primarias (v. fig. 15-2). Una lesión propia de este trastorno es el aneurisma de la arteria cerebral comunicante anterior, sobre todo tras la resección del aneurisma.

La diabetes insípida central puede heredarse como una enfermedad autosómica dominante que se suele caracterizar por una lactancia asintomática y un inicio más adelante en la infancia. La mayoría de los defectos genéticos se localizan en el péptido señal de la preprohormona o en la porción neurofisina de la prohormona.[7] Hay pocas mutaciones que afecten a la propia secuencia de la vasopresina. La mayoría de los casos se deben a un fallo de la escisión del péptido señal o a un plegamiento anómalo de la neurofisina, lo que ralentiza la circulación de la prohormona mutante a través del retículo endoplásmico y motiva una disfunción de las células neuronales y/o su muerte. Este proceso es acumulativo, lo que explica el inicio tardío de la diabetes insípida central con estos tipos de mutaciones.

Tanto el mixedema como la insuficiencia suprarrenal alteran la capacidad para excretar agua libre por los mecanismos renales. La aparición simultánea de cualquiera de estas enfermedades con diabetes insípida central (al igual que puede producirse con un tumor hipotalámico o hipofisario) puede disminuir una diuresis por lo demás cuantiosa, lo que enmascara los síntomas de la diabetes insípida. El tratamiento sustitutivo para la deficiencia adenohipofisaria, sobre todo con glucocorticoides, puede producir una excreción súbita y masiva de orina diluida. De forma similar, el inicio tanto del hipotiroidismo como de la insuficiencia suprarrenal durante el curso de la diabetes insípida puede disminuir la necesidad de sustitución con vasopresina y, en algunos casos, incluso causar hiponatremia. La diabetes insípida central es muy común en pacientes con isquemia cerebral grave y a menudo indica muerte cerebral. Se puede utilizar el tratamiento de la diabetes insípida junto con el de cualquier deficiencia hormonal de la adenohipófisis para conservar los órganos donantes en esos casos.

Diabetes insípida nefrógena

La diabetes insípida nefrógena está causada por mutaciones del receptor V_2 de la vasopresina o del canal de agua inducido por vasopresina, AQP2, o por trastornos en el sistema de transducción de señales que relaciona la activación del receptor V_2 y la inserción de AQP2 en la membrana. La diabetes insípida nefrógena familiar es una enfermedad infrecuente y la mayoría de los casos (> 90%) se deben a mutaciones del receptor V_2. Se han descrito más de 100 mutaciones diferentes del receptor V_2, y pueden clasificarse en varias categorías generales según las diferencias en el transporte del receptor mutante hasta la superficie celular y la unión a la vasopresina o la estimulación de la adenilato ciclasa. Como el gen para el receptor V_2 se localiza en el cromosoma X, es una enfermedad recesiva asociada al cromosoma X. Los síntomas solo se manifiestan en los hombres afectados, que a menudo presentan vómitos, estreñimiento, retraso del crecimiento, fiebre y poliuria durante la primera semana de vida. Existe normalmente hipernatremia junto con orina hipotónica. El fenotipo es similar en los pacientes con mutaciones del canal de agua AQP2 (que suponen menos del 10%), pero como el gen de la AQP2 se localiza en el cromosoma 12, las mutaciones causan enfermedad autosómica recesiva; por consiguiente, es frecuente la consanguinidad y antecedentes familiares de enfermedad en hombres y mujeres. Este trastorno debe sospecharse cuando el probando sea una mujer.[8]

La diabetes insípida nefrógena también puede adquirirse durante el tratamiento con determinados fármacos, como la demeclociclina (que puede utilizarse para el tratamiento de la secreción inadecuada de hormona antidiurética), el carbonato de litio (usado para el tratamiento de los trastornos bipolares) y el fluoruro (utilizado antes en la anestesia con fluorocarbonos), así como en las anomalías electrolíticas como hipopotasemia e hipercalcemia graves. Todas las causas de diabetes nefrógena adquirida comparten una disminución de la síntesis y función de AQP2 debida a alteración de la señalización de vasopresina a partir de la unión y activación del receptor V_2. Otras nefropatías pueden producir poliuria e incapacidad para concentrar la orina debido a una alteración de la circulación sanguínea de la médula renal o a otros trastornos que inhiben el mantenimiento del gradiente de concentración hiperosmolar en la médula interna. Las manifestaciones renales de estos trastornos (p. ej., drepanocitosis, sarcoidosis, pielonefritis, mieloma múltiple, nefropatía por analgésicos) se describen en el capítulo 121.

Diabetes insípida gestacional

Durante el embarazo aumenta el metabolismo de la vasopresina debido a la cistina aminopeptidasa (oxitocinasa o vasopresinasa), una enzima que degrada la oxitocina circulante e impide las contracciones uterinas prematuras. Por lo general, esto se compensa aumentando la síntesis y la secreción de vasopresina. Es raro que las mujeres con regulación normal de la vasopresina desarrollen diabetes insípida debido a una elevación marcada de los niveles de vasopresinasa. En algunas de estas pacientes se asocian preeclampsia, hígado graso agudo y coagulopatías, pero no se han identificado las relaciones causales entre la diabetes insípida y estas anomalías. En general, la diabetes insípida no persiste cuando termina el embarazo y no reaparece en gestaciones normales posteriores.[9]

La poliuria también puede manifestarse en pacientes que tienen una reserva limitada de vasopresina (diabetes insípida central parcial), o que responden mal a la acción de la vasopresina (diabetes insípida nefrógena compensada). El tratamiento puede ser necesario solo durante el embarazo y la paciente suele volver a su función basal previa sin necesidad de tratamiento cuando finaliza el embarazo. Con menor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

frecuencia, la diabetes insípida central de otra etiología empieza a ser sintomática durante el embarazo y después persiste posteriormente, siguiendo la evolución habitual de la diabetes insípida.

Polidipsia primaria

La ingesta excesiva de líquidos también causa poliuria hipotónica y, por definición, polidipsia. Este trastorno debe diferenciarse de las diversas causas de diabetes insípida. A pesar de presentar una función hipofisaria y renal normal, los pacientes con este trastorno comparten muchas características tanto de la diabetes insípida central (la secreción de vasopresina está suprimida debido a la disminución de la osmolalidad plasmática) como de la diabetes insípida nefrógena (la expresión de la AQP2 renal está disminuida por la supresión de los niveles plasmáticos de vasopresina). Se han empleado muchos nombres distintos para esta ingesta de líquido excesiva, como diabetes insípida dipsógena, pero polidipsia primaria sigue siendo el que mejor la describe para evitar confundir este proceso con la diabetes insípida según se define clásicamente.

La polidipsia primaria se debe a veces a una enfermedad mental grave, como esquizofrenia, manía o un trastorno obsesivo-compulsivo, en cuyo caso se denomina polidipsia psicógena. Estos pacientes suelen negar una sed verdadera y atribuyen su polidipsia a motivos extraños, como necesidad de limpiar su organismo de toxinas. La incidencia en los hospitales psiquiátricos puede llegar al 40%, pero no existe una explicación evidente de la polidipsia. La polidipsia primaria también puede deberse a una anomalía del control osmorregulador de la sed, lo que se denomina diabetes insípida dipsógena. Estos pacientes no presentan una enfermedad psiquiátrica manifiesta y atribuyen siempre su polidipsia a una sed casi constante. La diabetes insípida dipsógena suele ser idiopática, pero también puede ser secundaria a lesiones estructurales orgánicas del hipotálamo idénticas a cualquiera de los trastornos que causan diabetes insípida central, como neurosarcoidosis hipotalámica, meningitis tuberculosa, esclerosis múltiple o traumatismos. Por consiguiente, todos los pacientes polidípsicos deben ser evaluados con resonancia magnética (RM) cerebral antes de concluir que el exceso de ingesta de agua se debe a una causa idiopática o psiquiátrica. La polidipsia primaria también puede estar producida por enfermedades o fármacos que causan sequedad bucal o por cualquier otro trastorno periférico causante grandes elevaciones de la renina o la angiotensina.

Por último, la polidipsia primaria está causada a veces por médicos, enfermeras, profesionales legos o escritores de libros sobre la salud que recomiendan un gran consumo de líquidos (p. ej., en caso de nefrolitiasis recidivante) o por razones sanitarias no confirmadas. Estos pacientes carecen de signos manifiestos de enfermedad mental, pero también niegan la sed y suelen atribuir su polidipsia a costumbres adquiridas durante años en su forma de beber. Las pruebas de laboratorio de estos pacientes suelen ser normales, aunque la natremia puede estar a veces en la zona inferior del rango de referencia y el nivel de ácido úrico es inferior que en pacientes con otras formas de diabetes insípida.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico fisiológico

Se debe sospechar una diabetes insípida en todos los pacientes que presenten poliuria significativa, definida como diuresis por encima de 50 ml/kg/día. Aunque la diuresis osmótica secundaria a hiperglucemia, los contrastes intravenosos o la lesión renal son una causa clínica más común de poliuria, la anamnesis, la osmolalidad urinaria isotónica y las pruebas de laboratorio rutinarias suelen distinguir estos trastornos de la diabetes insípida. Se puede realizar un diagnóstico de diabetes insípida cuando la osmolalidad urinaria es inadecuadamente baja en presencia de una osmolalidad plasmática elevada debida a hipernatremia. A veces, estos criterios se cumplen en la exploración inicial, sobre todo en casos de diabetes insípida aguda secundaria a traumatismos o cirugía en la que no ha sido adecuada la reposición de líquidos. En estos pacientes con hipernatremia y osmolalidad urinaria hipotónica con función renal normal basta con administrar un agonista de la vasopresina para diferenciar la diabetes insípida central, en la que se produce respuesta renal con disminución del volumen urinario y aumento de la osmolalidad urinaria, de la diabetes insípida nefrógena, en la que se observa una respuesta renal por debajo de lo normal. En ocasiones, se produce una diuresis hídrica en el período postoperatorio como resultado de la retención de agua durante el procedimiento quirúrgico. La vasopresina se segrega normalmente como respuesta al estrés quirúrgico, lo que motiva la retención del líquido administrado por vía intravenosa durante la intervención. Durante la recuperación, los niveles de vasopresina disminuyen y se produce diuresis del líquido retenido. En este caso la natremia es casi siempre normal; pero si se administra más líquido para compensar la diuresis, la poliuria persistente puede confundirse con diabetes insípida. En esta situación, el médico debe disminuir la cantidad de líquido administrado y monitorizar la diuresis y la natremia. Si disminuye la diuresis y el nivel plasmático de sodio permanece normal, no es necesario ningún tratamiento. Si el sodio aumenta por encima del rango de referencia y la orina permanece hipotónica, es probable que se trate de diabetes insípida y la respuesta a un agonista de la vasopresina confirmará el tipo (central frente a nefrógena).

La mayoría de los pacientes ambulatorios con diabetes insípida no tienen hipernatremia porque la polidipsia producida por una respuesta normal a la sed suele ser suficiente para mantener la homeostasis hídrica. En su lugar, presentarán poliuria, polidipsia y una natremia normal. En estos pacientes, es necesario realizar más pruebas para aumentar la osmolalidad sérica y después medir la vasopresina plasmática o la respuesta urinaria a la administración de un agonista de la vasopresina. La prueba mejor descrita es la de privación de agua (fig. 225-3),[10] que debe realizarse en el hospital con observación controlada o en un área ambulatoria adecuadamente equipada. El momento exacto de realizar la prueba depende de los síntomas del paciente. Si este tiene una gran poliuria durante la noche, es mejor empezar la prueba durante el día, ya que el paciente puede deshidratarse demasiado en el período nocturno. Sin embargo, si el paciente solo presenta 2-3 episodios de nicturia por noche, es mejor comenzar la prueba por la noche, de modo que la mayor parte de la deshidratación se produzca cuando el paciente está dormido. En cualquiera de los casos, el paciente se pesa antes de comenzar la prueba y a continuación se suspenden todos los líquidos. Se miden el volumen y la osmolalidad de toda la orina excretada y se vuelve a pesar el paciente después de cada litro de orina. Cuando tres muestras consecutivas de orina tengan una osmolalidad con una diferencia menor al 10% y el paciente haya perdido al menos un 2% del peso corporal, se obtiene una muestra de sangre para medir la osmolalidad sérica, el sodio y la vasopresina plasmática. Después, se administran 2 μg de desmopresina por vía intravenosa o intramuscular al paciente y se observa durante 2 h más.

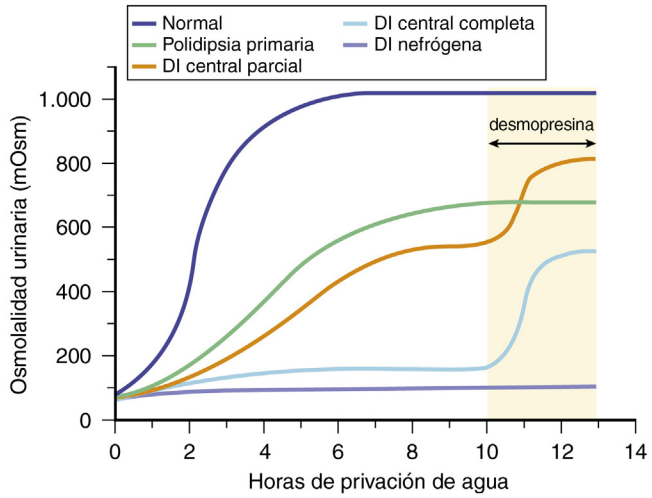

FIGURA 225-3. **Respuestas a la prueba de privación de agua para diferenciar varios tipos de diabetes insípida (DI) y polidipsia primaria** (según la descripción de Miller M, Dalakos T, Moses AM, et al. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* 1970;73:721-729). **La respuesta a la deshidratación alcanza una meseta. Se ilustra el cambio posterior en la osmolalidad urinaria en respuesta a la desmopresina administrada. Véase la explicación en el texto.**

Los adultos con secreción normal de vasopresina concentran la orina por encima de 800 mOsm/kg H_2O y presentan un aumento menor del 10% de la osmolalidad urinaria en respuesta a la desmopresina administrada. Los pacientes con diabetes insípida central completa tienen una concentración mínima de la orina con deshidratación y un gran aumento de la osmolalidad urinaria (por lo general, > 50%) en respuesta a la desmopresina administrada. Los pacientes con diabetes insípida nefrógena no suelen tener un aumento de la concentración urinaria en respuesta a la desmopresina administrada, aunque en algunos casos de diabetes insípida nefrógena adquirida se puede observar un cierto aumento de la concentración urinaria (pero por lo general < 10%). La mejor forma para distinguir la diabetes insípida nefrógena de la diabetes insípida central es la medición de la vasopresina plasmática: sus niveles están elevados en la diabetes insípida nefrógena, sobre todo después de la deshidratación.

En los pacientes con diabetes insípida central parcial y aquellos con polidipsia primaria, la orina suele estar más o menos concentrada en respuesta a la deshidratación, pero no al máximo de una persona sana, porque la reducción crónica de los niveles de vasopresina disminuye la síntesis de canales de agua AQP2 y el gran volumen de orina, con independencia de la causa, elimina el gradiente osmótico medular que determina la concentración máxima de orina. Cuando se administra desmopresina, los pacientes con diabetes insípida central parcial presentan un aumento adicional (por lo general, > 10% pero < 50%) de la osmolalidad urinaria, mientras que la mayoría de los pacientes con polidipsia primaria no presentan este aumento (es decir, < 10%). No obstante, la fiabilidad de la prueba de privación de agua a la hora de distinguir entre estos dos trastornos no es óptima. Algunos pacientes con polidipsia primaria pueden no deshidratarse lo suficiente con la prueba como para segregar una cantidad máxima de vasopresina y, por tanto, presentan un aumento de la osmolalidad urinaria en respuesta a la desmopresina administrada. De forma alternativa, algunos pacientes con diabetes insípida central parcial pueden

booksmedicos.org

deshidratarse lo suficiente como para alcanzar la concentración máxima de orina durante la prueba y no se observa una concentración adicional con la administración de desmopresina. Los niveles plasmáticos de vasopresina al final de la deshidratación ofrecen una manera mejor para discriminar entre estos dos trastornos, pero solo en caso de hipernatremia (es decir, > 145 mmol/l). Por consiguiente, algunos investigadores recomiendan una infusión limitada de solución hipertónica de cloruro sódico (al 3%) para conseguir estos niveles elevados de sodio, si no se consiguen con la propia privación de agua. La determinación del fragmento C terminal de la prohormona de la vasopresina copeptina puede ser una medida indirecta más fiable de la secreción de la vasopresina.[11]

En algunos casos difíciles, la respuesta al tratamiento con un agonista de la vasopresina puede ayudar al diagnóstico. Si se produce una disminución de la poliuria y la sed con mantenimiento de la natremia normal, es probable el diagnóstico de diabetes insípida central parcial; no obstante, si la polidipsia persiste y se desarrolla hiponatremia, se confirma el diagnóstico de polidipsia primaria.

Diagnóstico etiológico

Si la prueba de deshidratación confirma que la secreción inadecuada de hormona antidiurética es responsable de la poliuria, debe determinarse la causa subyacente. La RM del área hipotálamo-hipofisaria es la herramienta diagnóstica fundamental en estos casos. Las tres áreas de interés son la región inmediatamente supraselar del hipotálamo, el tallo hipofisario y la neurohipófisis dentro de la silla turca (v. la descripción anatómica previa). La mayoría de los tumores de crecimiento lento que están confinados a la silla turca no causan diabetes insípida. Para provocar diabetes insípida central, los tumores hipotalámicos justo por encima de la silla turca deben ser lo bastante grandes como para destruir el 80-90% de las células de vasopresina o deben localizarse en el origen del tallo hipofisario justo por encima del diafragma de la silla, lugar donde convergen las vías de los cuatro grupos nucleares. Los tumores primarios, sobre todo craneofaringiomas, germinomas supraselares, metástasis y enfermedades infiltrantes, también pueden causar diabetes insípida por infiltración del tallo hipofisario, que aparecerá engrosado (es decir, > 2 mm) en la RM. En las imágenes de RM potenciadas en T1, la vasopresina y la oxitocina almacenadas en los gránulos neurosecretores de la neurohipófisis se visualizan como una mancha brillante en la silla turca. La mayoría de las personas sanas presentan esta mancha brillante (falta con más frecuencia en ancianos y pacientes deshidratados); también, en la mayoría de los pacientes con diabetes insípida central, se pierde la mancha brillante. Por tanto, el engrosamiento del tallo y la ausencia de la mancha brillante son muy sugestivos de un proceso patológico hipotalámico.[12]

Los tumores que causan diabetes insípida central son tumores intracraneales primarios benignos en la mayoría de las ocasiones, como craneofaringiomas, ependimomas (germinoma supraselar) y pinealomas, que surgen en el tercer ventrículo. Los tumores primarios del lóbulo anterior de la hipófisis (cap. 224) causan diabetes insípida solo cuando existe una extensión supraselar considerable. Sin embargo, las lesiones intraselares de crecimiento rápido, como las metástasis de los carcinomas pulmonares, mamarios y de los melanomas, o las hemorragias de los adenomas hipofisarios, pueden causar diabetes insípida debido al poco tiempo que dejan a los axones de vasopresina para que se adapten mediante la liberación de la vasopresina del hipotálamo. Las metástasis hipotalámicas también pueden destruir la vía supraóptico-hipofisaria y producir diabetes insípida. Las enfermedades granulomatosas como la histiocitosis de células de Langerhans, la sarcoidosis, la tuberculosis y los infiltrados leucémicos y linfomas en el hipotálamo pueden causar diabetes insípida al destruir las células de vasopresina. En estos pacientes, el diagnóstico suele sospecharse por las manifestaciones periféricas de las respectivas enfermedades. La infundibuloneurohipofisitis linfocítica es una enfermedad autoinmunitaria similar a la hipofisitis linfocítica de la adenohipófisis (cap. 224) en la que los linfocitos infiltran la neurohipófisis para producir diabetes insípida. Los signos característicos de este proceso son un engrosamiento del tallo hipofisario y una ausencia de la mancha brillante en un paciente con inicio brusco de poliuria y polidipsia, sobre todo en mujeres durante el posparto. El diagnóstico se demostró en un primer momento por la biopsia hipofisaria, pero ahora suele establecerse por la regresión del engrosamiento del tallo con un seguimiento continuado por RM. Cuando no se identifica ninguna causa específica, el diagnóstico de exclusión es la diabetes insípida idiopática, pero la causa probable de la mayoría de estos casos es una enfermedad autoinmunitaria y se observan otras enfermedades autoinmunitarias, incluida una hipofisitis de la adenohipófisis,[13] en los pacientes afectados. Cuando se sospecha una enfermedad del sistema nervioso central, pero no se diagnostica mediante RM o exploración física general, el líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar puede ayudar a identificar las células tumorales o marcadores de tumores o procesos inflamatorios (p. ej., un aumento de la concentración de enzima convertidora de la angiotensina en la neurosarcoidosis, aumento de las concentraciones de β-HCG en los disgerminomas). Los antecedentes familiares sugestivos de diabetes insípida deberían ser analizados mediante pruebas genéticas para descartar mutaciones hereditarias en los genes de la vasopresina o su receptor según la localización del defecto.

TRATAMIENTO Tto

Como el exceso de la diuresis de agua es la principal manifestación de la diabetes insípida, la sustitución del agua en cantidades adecuadas evita las complicaciones metabólicas de todas las formas de esta enfermedad. No obstante, la administración por vía oral o intravenosa del volumen de líquido requerido para reemplazar las pérdidas urinarias normalmente abundantes en la diabetes insípida es difícil e incómoda. Por consiguiente, la finalidad del tratamiento es reducir la cantidad de poliuria y polidipsia hasta un nivel tolerable mientras se evita el exceso de tratamiento que puede producir retención de agua e hiponatremia.

Diabetes insípida central

El mejor agente terapéutico para el tratamiento de la diabetes insípida central es un agonista de la vasopresina, la desmopresina.[14] Esta difiere de la vasopresina porque el grupo amino del residuo de cistina del extremo amino se ha eliminado para prolongar la duración de acción y la L-arginina se ha sustituido por D-arginina en la posición 8 para disminuir los efectos vasopresores. En las dosis terapéuticas, este fármaco actúa principalmente en los receptores antidiuréticos o V_2 y tiene una actividad mínima en los receptores vasopresores o V_{1a}. La desmopresina está disponible en comprimidos de 0,1 o 0,2 mg para la administración por vía oral. También está disponible tanto en un frasco nebulizador que suministra una dosis fija de 10 µg en 100 µl como en una botella con un catéter nasal que puede suministrar 50-200 µl (5-20 µg) para la administración por vía intranasal. Cuando comienza el tratamiento, lo mejor suele ser empezar con una dosis baja (p. ej., mitad de un comprimido de 0,1 mg, 5 µg por el tubo nasal o una nebulización única de 10 µg en 100 µl) a la hora de acostarse para que el paciente pueda dormir toda la noche, y después determinar la duración de acción cuantificando la poliuria al día siguiente. La duración de acción de una dosis única es de 6-24 h, pero en la mayoría de los pacientes se puede lograr una respuesta terapéutica buena con una pauta cada 12 h para el nebulizador nasal o una pauta de 8 o 12 h para los comprimidos. La desmopresina también está disponible para su uso por vía parenteral en viales de 1 ml con 4 µg/ml. La administración parenteral es especialmente útil en el período postoperatorio o cuando el paciente es incapaz de tomar la preparación nasal. En los pacientes hospitalizados, algunos médicos añaden vasopresina directamente a una solución cristaloide para administrar dosis en el intervalo de 0,25-2,7 mUI/kg/h con el fin de causar una concentración urinaria leve pero persistente como tratamiento de la diabetes insípida. Con la administración de cualquier forma de desmopresina, debe hacerse un seguimiento regular de los niveles séricos de sodio para evitar el desarrollo de hiponatremia.[15]

Disfunción de los osmorreceptores

Dado que la diabetes insípida de los pacientes con disfunción de los osmorreceptores es central, responden a la desmopresina igual que los que tienen una diabetes insípida central. Sin embargo, como presentan un defecto en la sed, en general esto no resulta suficiente para mantener una osmolalidad plasmática normal. En consecuencia, se les debe «prescribir» la ingesta de una cantidad de líquido determinada en 24 h para que consigan mantener una concentración de sodio sérico y una osmolalidad plasmática normales. Es necesario individualizar la indicación en cada paciente, porque una ingesta excesiva de líquido asociada a la administración de desmopresina podría ocasionar una hiponatremia grave. Es útil medir el peso corporal con una báscula de precisión para prevenir la sobrehidratación o la deshidratación, aunque en general también se debe vigilar el sodio sérico.

Diabetes insípida nefrógena

Aunque la mayor parte de los pacientes con una diabetes insípida nefrógena no responden a la desmopresina, un pequeño número de ellos tienen una respuesta parcial a dosis elevadas (p. ej., 10-20 µg por vía subcutánea o intranasal). En la mayor parte de los pacientes que no responden a la desmopresina, algunos fármacos orales pueden ser útiles como tratamiento de la diabetes insípida nefrógena. Los diuréticos tiacídicos causan depleción del sodio, contracción del volumen y disminución de volumen de orina al aumentar la reabsorción de filtrado glomerular en el túbulo proximal. Los inhibidores de la prostaglandina sintasa (p. ej., indometacina) bloquean la acción de la prostaglandina E de inhibir la acción renal de la vasopresina. La clorotiacida, la amilorida y los inhibidores de la prostaglandina sintasa son útiles para reducir la poliuria en la diabetes insípida nefrógena. No obstante, ninguno de estos fármacos tiene la aprobación de la Food and Drug Administration estadounidense para el tratamiento de la diabetes insípida; por ello, el médico que prescribe los fármacos debe tener en cuenta los posibles efectos secundarios y la toxicidad. En los casos de diabetes insípida nefrógena inducida por fármacos, el tratamiento más directo es interrumpir el uso del fármaco, si fuera posible. La diabetes insípida nefrógena sintomática suele tratarse con un diurético tiacídico, cuyo efecto se potencia con la administración simultánea de un diurético ahorrador de potasio como la amilorida. Esta puede ser especialmente beneficiosa en casos de diabetes insípida nefrógena inducida por litio, ya que el fármaco disminuye la entrada de litio a las células del túbulo distal. Cuando se utilizan diuréticos para tratar la diabetes insípida nefrógena debe prestarse especial atención a la posibilidad de que la deshidratación inducida pueda aumentar la concentración de otros fármacos.

Diabetes insípida gestacional

Durante el embarazo, la vasopresinasa aumenta el metabolismo de la vasopresina, pero no de la desmopresina, de forma que este fármaco es de elección en estas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pacientes. La actividad de la vasopresinasa desaparece en unas pocas semanas tras el parto y las pacientes que tienen una diabetes insípida parcial que debuta durante el embarazo pueden quedar asintomáticas tras el parto. Una ventaja adicional de la desmopresina es que actúa poco sobre los receptores uterinos de oxitocina. Durante el embarazo, la osmolalidad plasmática normal disminuye aproximadamente 10 mOsm/kg H_2O por cambios en el sodio sérico, de forma que las gestantes con una diabetes insípida solo necesitan una cantidad de desmopresina adecuada para mantener el sodio sérico en el límite bajo de la normalidad.

Corrección de la hiperosmolalidad

Algunas situaciones requieren una especial atención durante el tratamiento. En raras ocasiones, si los pacientes con diabetes insípida no pueden beber o reciben una solución hipertónica, pueden desarrollar una hipernatremia grave de forma aguda. El equilibrio osmótico con el agua intracelular de las neuronas y de la glía produce retracción cerebral. El encéfalo está en una bóveda cerrada (es decir, el cráneo) y, cuando se retrae, la tracción sobre los vasos del sistema nervioso central puede causar rotura de dichos vasos y hemorragia subaracnoidea o intracerebral. Si la hipernatremia persiste más tiempo, las neuronas se adaptan con la producción de osmolitos orgánicos, antes denominados osmoles idiogénicos, que limitan el grado de retracción cerebral. Una vez se ha producido esta adaptación, un descenso demasiado rápido de la osmolalidad en el líquido extracelular producirá un desplazamiento del agua hacia el encéfalo, lo que causará edema cerebral. En este caso, puede administrarse desmopresina para producir antidiuresis constante y puede regularse la cantidad de agua administrada para disminuir la osmolalidad de modo que no supere alrededor de 12 mEq/l cada 24 h. La diabetes insípida postoperatoria o secundaria a un traumatismo craneoencefálico puede ser temporal (v. «Pronóstico») y no puede establecerse inmediatamente la necesidad de tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la diabetes insípida tratada de forma adecuada es excelente. Si se diagnostica una diabetes insípida nefrógena y se trata pronto, no se producen calcificación intracraneal ni retraso mental. Cuando la diabetes insípida es secundaria a una enfermedad conocida, es esta la que suele determinar el pronóstico definitivo. En algunas situaciones clínicas específicas, la evolución es diferente y característica. La diabetes insípida tras cirugía o lesión traumática de la neurohipófisis puede desarrollarse según varios patrones bien definidos (fig. 225-4). En algunos pacientes, la poliuria aparece 1-4 días después de la lesión y se resuelve de forma espontánea. En menos ocasiones, la diabetes insípida es permanente y continúa de forma indefinida. De forma más interesante, se puede observar una respuesta «trifásica» que se ha descrito bien tras la sección del tallo hipofisario. La primera fase de la diabetes insípida se debe a un shock axónico y a la ausencia de función de las neuronas dañadas. Esta fase dura varias horas o varios días y se sigue de una segunda fase antidiurética que se debe a la liberación incontrolada de vasopresina desde la neurohipófisis desconectada y en degeneración o desde las neuronas lesionadas restantes. La administración demasiado agresiva de líquidos durante esta segunda fase no suprime la liberación incontrolada de vasopresina desde la neurohipófisis dañada y puede provocar hiponatremia. La antidiuresis puede durar 2-14 días, tras los cuales la diabetes insípida recidiva cuando se agota la vasopresina procedente de la neurohipófisis en degeneración (tercera fase). Se ha descrito hiponatremia temporal sin diabetes insípida anterior o posterior tras cirugía transesfenoidal por microadenomas hipofisarios.

Cuando la deficiencia de secreción de vasopresina ha estado presente durante más de unas semanas, no suele mejorar aunque se elimine la causa subyacente de destrucción neurohipofisaria. La principal excepción a esto la constituyen los pacientes con diabetes insípida postoperatoria en quienes la resolución espontánea es la norma. Aunque la recuperación de la diabetes insípida que persiste más de varias semanas después de la operación es menos frecuente y es inhabitual después de 1 año de diabetes insípida continuada, se han descrito casos bien documentados de recuperación a largo plazo incluso después de 10 años del episodio inicial. La posible recuperación de la función es una razón para suspender de vez en cuando la terapia durante el tratamiento a largo plazo. No debe considerarse que la diabetes insípida es idiopática hasta que pasan al menos 4 años de seguimiento. Durante este intervalo, están indicadas la tomografía computarizada o la RM anuales para detectar la posible aparición de un tumor o una enfermedad infiltrante que no se haya detectado en una primera exploración.

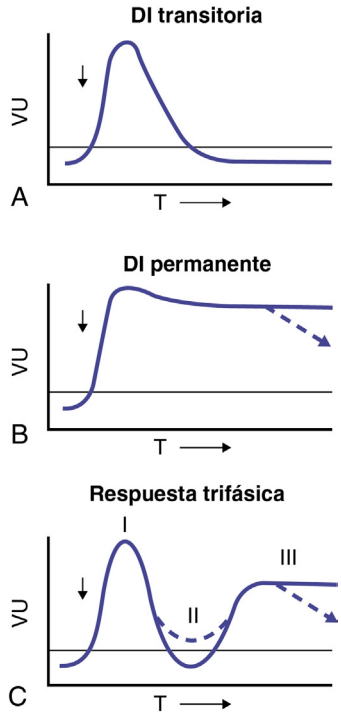

FIGURA 225-4. A-C. Resumen gráfico de los principales patrones de diabetes insípida (DI) postoperatoria y postraumática. El eje de las abscisas representa el tiempo (T) después de la lesión inicial *(flecha);* las ordenadas representan el volumen urinario (VU) en relación con una diuresis «normal» hipotética de 2-3 l/24 h *(línea continua)*. Véase la explicación en el texto. Durante la respuesta trifásica (C), la liberación incontrolada de vasopresina de la neurohipófisis desconectada o dañada causa una antidiuresis que puede provocar retención de agua e hiponatremia por dilución. La diabetes insípida regresa como tercera fase cuando la hormona almacenada en la neurohipófisis se ha agotado. (Tomado de Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM. Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. In: Czernichow AP, Robinson A, eds. *Diabetes Insipidus in Man: Frontiers of Hormone Research*. Basel: S Karger; 1985:247.)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

226

TIROIDES

MATTHEW KIM Y PAUL W. LADENSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La glándula tiroides adulta consta de dos lóbulos que envuelven las caras anterolaterales de la tráquea en un punto intermedio entre el cartílago tiroides y la escotadura yugular. Cada lóbulo se divide en los polos superior, medio e inferior. Los lóbulos derecho e izquierdo están conectados por un istmo en la cara anterior de la tráquea justo por debajo del cartílago cricoides. La terminación normal del conducto tirogloso puede persistir como lóbulo piramidal, que suele palparse cuando aumenta de tamaño en los trastornos tiroideos difusos, como la tiroiditis autoinmunitaria y la enfermedad de Graves.

Cuando aumenta el tamaño del tiroides, la inserción del músculo esternotiroideo a la tráquea limita la expansión ascendente de los lóbulos, pero el crecimiento en sentido lateral, posterior e inferior de la glándula condiciona que entre al mediastino superior con la consiguiente compresión de la tráquea y las venas en el estrecho torácico. Las glándulas paratiroides suelen localizarse por detrás de los polos superior e inferior de los lóbulos tiroideos. Los nervios laríngeos recurrentes se dirigen cranealmente a lo largo de la hendidura traqueoesofágica, desde la cual salen ramas por detrás de cada lóbulo tiroideo para inervar la laringe.

El tejido tiroideo se compone de folículos esféricos agrupados que contienen cada uno de ellos una única capa de células epiteliales foliculares, denominadas tirocitos, que rodean una luz rellena de sustancia coloide. El componente principal del coloide es la tiroglobulina, una proteína específica de los tirocitos. Las células C parafoliculares, que derivan del tejido de la cresta neural y producen calcitonina, están muy diseminadas entre los folículos.

FISIOLOGÍA

Síntesis y secreción de hormonas tiroideas

El yodo de la dieta en forma de yoduro (I^-) o yodato (IO_3^-) se absorbe por el aparato digestivo y se distribuye al líquido extracelular. La ingesta diaria de yodo en EE. UU. equivale o supera a la ingesta diaria recomendada de 150 µg gracias al uso extendido de la sal yodada y conservantes de yodato en los alimentos cocinados. El yoduro circulante llega al tirocito mediante transporte activo por el simportador de sodio y yoduro; dentro

booksmedicos.org

pacientes. La actividad de la vasopresinasa desaparece en unas pocas semanas tras el parto y las pacientes que tienen una diabetes insípida parcial que debuta durante el embarazo pueden quedar asintomáticas tras el parto. Una ventaja adicional de la desmopresina es que actúa poco sobre los receptores uterinos de oxitocina. Durante el embarazo, la osmolalidad plasmática normal disminuye aproximadamente 10 mOsm/kg H_2O por cambios en el sodio sérico, de forma que las gestantes con una diabetes insípida solo necesitan una cantidad de desmopresina adecuada para mantener el sodio sérico en el límite bajo de la normalidad.

Corrección de la hiperosmolalidad

Algunas situaciones requieren una especial atención durante el tratamiento. En raras ocasiones, si los pacientes con diabetes insípida no pueden beber o reciben una solución hipertónica, pueden desarrollar una hipernatremia grave de forma aguda. El equilibrio osmótico con el agua intracelular de las neuronas y de la glía produce retracción cerebral. El encéfalo está en una bóveda cerrada (es decir, el cráneo) y, cuando se retrae, la tracción sobre los vasos del sistema nervioso central puede causar rotura de dichos vasos y hemorragia subaracnoidea o intracerebral. Si la hipernatremia persiste más tiempo, las neuronas se adaptan con la producción de osmolitos orgánicos, antes denominados osmoles idiogénicos, que limitan el grado de retracción cerebral. Una vez se ha producido esta adaptación, un descenso demasiado rápido de la osmolalidad en el líquido extracelular producirá un desplazamiento del agua hacia el encéfalo, lo que causará edema cerebral. En este caso, puede administrarse desmopresina para producir antidiuresis constante y puede regularse la cantidad de agua administrada para disminuir la osmolalidad de modo que no supere alrededor de 12 mEq/l cada 24 h. La diabetes insípida postoperatoria o secundaria a un traumatismo craneoencefálico puede ser temporal (v. «Pronóstico») y no puede establecerse inmediatamente la necesidad de tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la diabetes insípida tratada de forma adecuada es excelente. Si se diagnostica una diabetes insípida nefrógena y se trata pronto, no se producen calcificación intracraneal ni retraso mental. Cuando la diabetes insípida es secundaria a una enfermedad conocida, es esta la que suele determinar el pronóstico definitivo. En algunas situaciones clínicas específicas, la evolución es diferente y característica. La diabetes insípida tras cirugía o lesión traumática de la neurohipófisis puede desarrollarse según varios patrones bien definidos (fig. 225-4). En algunos pacientes, la poliuria aparece 1-4 días después de la lesión y se resuelve de forma espontánea. En menos ocasiones, la diabetes insípida es permanente y continúa de forma indefinida. De forma más interesante, se puede observar una respuesta «trifásica» que se ha descrito bien tras la sección del tallo hipofisario. La primera fase de la diabetes insípida se debe a un shock axónico y a la ausencia de función de las neuronas dañadas. Esta fase dura varias horas o varios días y se sigue de una segunda fase antidiurética que se debe a la liberación incontrolada de vasopresina desde la neurohipófisis desconectada y en degeneración o desde las neuronas lesionadas restantes. La administración demasiado agresiva de líquidos durante esta segunda fase no suprime la liberación incontrolada de vasopresina desde la neurohipófisis dañada y puede provocar hiponatremia. La antidiuresis puede durar 2-14 días, tras los cuales la diabetes insípida recidiva cuando se agota la vasopresina procedente de la neurohipófisis en degeneración (tercera fase). Se ha descrito hiponatremia temporal sin diabetes insípida anterior o posterior tras cirugía transesfenoidal por microadenomas hipofisarios.

Cuando la deficiencia de secreción de vasopresina ha estado presente durante más de unas semanas, no suele mejorar aunque se elimine la causa subyacente de destrucción neurohipofisaria. La principal excepción a esto la constituyen los pacientes con diabetes insípida postoperatoria en quienes la resolución espontánea es la norma. Aunque la recuperación de la diabetes insípida que persiste más de varias semanas después de la operación es menos frecuente y es inhabitual después de 1 año de diabetes insípida continuada, se han descrito casos bien documentados de recuperación a largo plazo incluso después de 10 años del episodio inicial. La posible recuperación de la función es una razón para suspender de vez en cuando la terapia durante el tratamiento a largo plazo. No debe considerarse que la diabetes insípida es idiopática hasta que pasan al menos 4 años de seguimiento. Durante este intervalo, están indicadas la tomografía computarizada o la RM anuales para detectar la posible aparición de un tumor o una enfermedad infiltrante que no se haya detectado en una primera exploración.

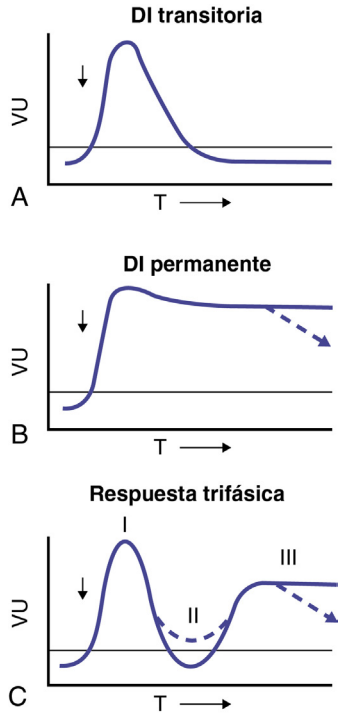

FIGURA 225-4. A-C. Resumen gráfico de los principales patrones de diabetes insípida (DI) postoperatoria y postraumática. El eje de las abscisas representa el tiempo (T) después de la lesión inicial *(flecha);* las ordenadas representan el volumen urinario (VU) en relación con una diuresis «normal» hipotética de 2-3 l/24 h *(línea continua)*. Véase la explicación en el texto. Durante la respuesta trifásica (C), la liberación incontrolada de vasopresina de la neurohipófisis desconectada o dañada causa una antidiuresis que puede provocar retención de agua e hiponatremia por dilución. La diabetes insípida regresa como tercera fase cuando la hormona almacenada en la neurohipófisis se ha agotado. (Tomado de Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM. Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. In: Czernichow AP, Robinson A, eds. *Diabetes Insipidus in Man: Frontiers of Hormone Research*. Basel: S Karger; 1985:247.)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

226

TIROIDES

MATTHEW KIM Y PAUL W. LADENSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La glándula tiroides adulta consta de dos lóbulos que envuelven las caras anterolaterales de la tráquea en un punto intermedio entre el cartílago tiroides y la escotadura yugular. Cada lóbulo se divide en los polos superior, medio e inferior. Los lóbulos derecho e izquierdo están conectados por un istmo en la cara anterior de la tráquea justo por debajo del cartílago cricoides. La terminación normal del conducto tirogloso puede persistir como lóbulo piramidal, que suele palparse cuando aumenta de tamaño en los trastornos tiroideos difusos, como la tiroiditis autoinmunitaria y la enfermedad de Graves.

Cuando aumenta el tamaño del tiroides, la inserción del músculo esternotiroideo a la tráquea limita la expansión ascendente de los lóbulos, pero el crecimiento en sentido lateral, posterior e inferior de la glándula condiciona que entre al mediastino superior con la consiguiente compresión de la tráquea y las venas en el estrecho torácico. Las glándulas paratiroides suelen localizarse por detrás de los polos superior e inferior de los lóbulos tiroideos. Los nervios laríngeos recurrentes se dirigen cranealmente a lo largo de la hendidura traqueoesofágica, desde la cual salen ramas por detrás de cada lóbulo tiroideo para inervar la laringe.

El tejido tiroideo se compone de folículos esféricos agrupados que contienen cada uno de ellos una única capa de células epiteliales foliculares, denominadas tirocitos, que rodean una luz rellena de sustancia coloide. El componente principal del coloide es la tiroglobulina, una proteína específica de los tirocitos. Las células C parafoliculares, que derivan del tejido de la cresta neural y producen calcitonina, están muy diseminadas entre los folículos.

FISIOLOGÍA

Síntesis y secreción de hormonas tiroideas

El yodo de la dieta en forma de yoduro (I^-) o yodato (IO_3^-) se absorbe por el aparato digestivo y se distribuye al líquido extracelular. La ingesta diaria de yodo en EE. UU. equivale o supera a la ingesta diaria recomendada de 150 µg gracias al uso extendido de la sal yodada y conservantes de yodato en los alimentos cocinados. El yoduro circulante llega al tirocito mediante transporte activo por el simportador de sodio y yoduro; dentro

booksmedicos.org

del tirocito, el yoduro se oxida rápidamente por el peróxido de hidrógeno en una reacción catalizada por la peroxidasa tiroidea. El producto intermedio reactivo formado se une de forma covalente a los residuos de tirosilo presentes en la tiroglobulina para generar residuos de monoyodotirosina y diyodotirosina a través de un proceso denominado organificación. La peroxidasa tiroidea también cataliza el acoplamiento de los residuos de monoyodotirosina y diyodotirosina para dar origen a los residuos de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) en la tiroglobulina, que se secretan hacia la luz folicular. Posteriormente, la tiroglobulina es pinocitada en la membrana apical y T_4 y T_3 son secretadas tras la proteólisis de la tiroglobulina. En condiciones normales, cada día se liberan directamente a la circulación alrededor de 100 µg de T_4 y 5 µg de T_3. Una cantidad farmacológica de yodo inhibe el atrapamiento y la organificación del yoduro y la liberación de hormona tiroidea. El litio también puede bloquear la liberación de hormona tiroidea.

Transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas

Más del 99% de las hormonas tiroideas circulantes están unidas a una de tres clases de proteínas plasmáticas. La globulina de unión a la tiroxina (TBG) es la principal proteína de transporte. La prealbúmina (denominada también transtiretina) y la albúmina transportadoras de tiroxina contribuyen menos al transporte de T_4 y T_3 en la sangre. El embarazo y la exposición a dosis farmacológicas de estrógenos pueden aumentar los niveles de TBG, al igual que la hepatitis, el exceso familiar de TBG y determinados fármacos como el 5-fluorouracilo, el tamoxifeno y la metadona. Por el contrario, se puede observar una disminución de los niveles de TBG en enfermedades sistémicas, hepatopatía grave, síndrome nefrótico, así como con el tratamiento con andrógenos, glucocorticoides y ácido nicotínico de liberación lenta. Mientras que los niveles totales de T_4 y T_3 aumentan y disminuyen con los cambios de la concentración de la TBG, los niveles de T_4 y T_3 libres permanecen constantes. La hipertiroxinemia disalbuminémica familiar es un trastorno autosómico dominante caracterizado por la producción de una fracción de albúmina que se une a T_4 con una afinidad superior a la normal. Los individuos afectados debutan con unas concentraciones elevadas de T_4 total con valores de tirotropina (TSH) anómalamente normales y de T_4 libre normales, cuando se mide mediante diálisis en equilibrio.

La unión al receptor y la actividad biológica de T_3 son ocho veces mayores que las de T_4. Más del 80% de la T_3 presente en los tejidos diana procede de la T_4 mediante la acción de unas enzimas desyodasa que eliminan un yodo del anillo externo y convierten T_4 en T_3, dando origen al depósito de esta última en los tejidos diana y contribuyendo a la T_3 que aparece en la sangre. La desyodasa de tipo 2 aparece en la hipófisis y el cerebro, mientras que la de tipo 1 predomina en otros tejidos periféricos, como el hígado y el riñón. La actividad de estas desyodasas puede inhibirse por enfermedades sistémicas, compuestos que contienen yoduro (como amiodarona o contrastes radiológicos), el tratamiento con glucocorticoides y la deficiencia de selenio. También es posible que la T_4 se convierta por la desyodación del anillo interno a una T_3 inversa sin actividad biológica (rT_3) por acción de la desyodasa de tipos 1 y 3 presente en las células gliales del sistema nervioso central. Desactiva la hormona tiroidea mediante una monodesyodación del anillo interno, proceso que convierte la T_4 en una T_3 inversa sin actividad (rT_3) y la T_3 en diyodotironina inactiva (T_2). La desyodasa de tipo 3 se expresa también en la placenta, lo que explica el aumento de las dosis de tiroxina necesarias en las gestantes.

Control de la función tiroidea

El crecimiento del tejido tiroideo y la producción de hormonas tiroideas están controlados por el hipotálamo y la hipófisis. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) es un tripéptido sintetizado por el hipotálamo y que se transporta a la hipófisis a través del sistema porta hipotalámico-hipofisario, para luego unirse a sus receptores en las células tirótropas para estimular la síntesis y secreción de TSH (tirotropina). La TSH es una glucoproteína heterodimérica compuesta por una única subunidad β acoplada a una subunidad α idéntica a la que está presente en la TSH, hormona luteinizante y gonadotropina coriónica (CG). La TSH se transporta por la circulación a la glándula tiroides, donde se une al receptor de la TSH de los tirocitos. La unión de TSH a su receptor estimula el crecimiento de los tirocitos y todos los pasos en la síntesis y secreción de la hormona tiroidea. Las hormonas T_4 y T_3 circulantes ejercen una retroalimentación negativa tanto a nivel del hipotálamo como de la hipófisis, inhibiendo la síntesis y la secreción de TRH y TSH, respectivamente.

Acción de las hormonas tiroideas

La hormona tiroidea se une a receptores pertenecientes a la superfamilia de los receptores nucleares, de modo que regula la expresión de los genes que responden a las hormonas tiroideas. Las isoformas de los receptores de las hormonas tiroide-as (α_1, β_1 y β_2) se unen a una secuencia oligonucleotídica hexamérica específica de la región de regulación de la transcripción de los genes que responden a las hormonas tiroideas. Por ejemplo, en el hígado, la T_3 aumenta la expresión del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que conlleva una aceleración del aclaramiento del colesterol-LDL. En el miocardio, la T_3 aumenta la contractilidad y la relajación de los miocitos al promover la expresión de la cadena pesada de la miosina α y la adenosina trifosfatasa del retículo sarcoplásmico (ATPasa), respectivamente. En el sistema de conducción cardíaca, la T_3 aumenta la frecuencia cardíaca al acelerar la despolarización y repolarización del nódulo sinoauricular. Otros efectos fisiológicos de la hormona tiroidea son el aumento de la tasa metabólica basal, del estado de alerta mental, del estímulo ventilatorio, de la motilidad gastrointestinal y del recambio óseo. Durante el desarrollo fetal, la hormona tiroidea desempeña un papel esencial en el desarrollo cerebral y la maduración del esqueleto.

DIAGNÓSTICO

Exploración física

La exploración del tiroides comienza con la inspección de la parte anteroinferior del cuello para comprobar si existe un aumento de tamaño difuso o asimétrico de la glándula, desviación de la tráquea, linfoadenopatía o distensión de la vena yugular. La palpación puede realizarse desde delante o desde detrás. La palpación desde delante se puede hacer con el pulgar de una mano para localizar el istmo de la glándula por debajo del cartílago cricoides. Se puede palpar el lóbulo derecho del tiroides colocando el pulgar izquierdo a lo largo del lado izquierdo de la tráquea para desplazar el lóbulo contralateral usando las puntas de los dedos de la mano derecha mediales al músculo esternocleidomastoideo derecho a nivel del istmo y usando los pulpejos de los dedos de la misma mano para delimitar, mientras el paciente traga, las características del lóbulo tiroideo de ese lado (es decir, tamaño, firmeza, contorno, movilidad e hipersensibilidad). Esta maniobra se realiza al contrario cuando se explora el lóbulo izquierdo.

Pruebas de laboratorio

Niveles de tirotropina y de hormonas tiroideas

El nivel sérico de TSH constituye un indicador sensible de una disfunción primaria de la glándula tiroides. Los inmunoanálisis actuales de TSH permiten una detección precisa de todas las causas frecuentes de deficiencia y exceso de hormonas tiroideas. De hecho, incluso los niveles de TSH se vuelven patológicos cuando las concentraciones de hormonas tiroideas del paciente permanecen dentro de los amplios intervalos de referencia; estas situaciones se denominan *hipotiroidismo subclínico* y *tirotoxicosis subclínica*. En la mayoría de los pacientes con disfunción primaria de la glándula tiroides, la medición simplemente del nivel de TSH permite realizar una clasificación precisa del estado tiroideo. Las limitaciones de las pruebas de la TSH aparecen en caso de disfunción tiroidea secundaria mediada por TSH, disminución de la actividad biológica de T_3 o de la propia TSH, desequilibrio temporal del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo o problemas analíticos que afectan al inmunoanálisis de TSH. Un estudio de cohortes longitudinal de base comunitaria ha demostrado que el envejecimiento se asocia a un aumento de las concentraciones de TSH sérica sin cambios en las concentraciones de T_4 libre.[1] Estos hallazgos sugieren que la TSH aumenta en muchos ancianos por una alteración vinculada a la edad en el punto de ajuste de TSH o una disminución de la actividad biológica de la misma, más que a una enfermedad tiroidea oculta.

Las mediciones de los niveles séricos de T_4 y T_3 confirman el significado de un nivel anómalo de TSH, definen la gravedad de la disfunción tiroidea y aportan información sobre la etiología subyacente. Aunque los análisis que miden los niveles totales de T_4 y T_3 son precisos, sus resultados no permiten distinguir entre las fracciones de cada hormona unidas a proteínas plasmáticas grandes o libres. Por consiguiente, los trastornos congénitos y adquiridos de la TBG (y en menor frecuencia de transtiretina y albúmina) pueden alterar los niveles totales de T_4 y T_3 pero no los niveles libres. Estas afecciones pueden diagnosticarse erróneamente como alteración de la función tiroidea, a menos que se detecte una discordancia en la TSH o que se sospeche una de las enfermedades subyacentes (tablas 226-1 y 226-2). Existen distintos métodos para calcular los niveles de T_4 y T_3 no unidas a proteínas. Los inmunoanálisis de T_4 libre y T_3 libre se emplean mucho en la actualidad con esta finalidad y permiten obtener resultados fiables en situaciones frecuentes que alteran los niveles de proteínas plasmáticas, como el exceso de TBG inducido por estrógenos. La medición de T_4 libre tras la diálisis de equilibrio del suero es el método más preciso, pero requiere una tecnología específica que no está siempre disponible fácilmente.

Otras pruebas de laboratorio

La medición de los títulos de autoanticuerpos tiroideos puede resultar útil para evaluar la disfunción tiroidea. Los títulos de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina pueden confirmar un diagnóstico de tiroiditis autoinmunitaria. Es posible emplear la unión al receptor de la TSH y la estimulación de las concentraciones de inmunoglobulinas para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Graves. La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede ayudar en el diagnóstico de tiroiditis subaguda y los niveles séricos de tiroglobulina y calcitonina se emplean como marcadores tumorales en pacientes tratados por cáncer de tiroides diferenciado y carcinoma medular de tiroides, respectivamente.

Pruebas de imagen

Pruebas de imagen anatómicas

La ecografía aporta imágenes que caracterizan el tamaño de la glándula tiroides, su simetría, vascularización, textura y alteraciones estructurales, como nódulos sólidos, quistes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 226-1 CAUSAS DE HIPERTIROXINEMIA EUTIROIDEA (AUMENTO DE LA T_4 TOTAL, TSH NORMAL Y T_4 LIBRE NORMAL)

- Aumento de la síntesis de globulina de unión a la tiroxina
  - Embarazo
  - Hepatitis
  - Porfiria intermitente aguda
  - Fármacos
    - Estrógenos
    - Tamoxifeno
    - Raloxifeno
    - Metadona
    - 5-fluorouracilo
- Aumento de la unión de la hormona tiroidea a la albúmina
  - Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar
- Aumento de la unión de la hormona tiroidea a la transtiretina
  - Variantes hereditarias
  - Tumores neuroendocrinos pancreáticos

T_4 = tiroxina; TSH = tirotropina.

TABLA 226-2 CAUSAS DE HIPOTIROXINEMIA EUTIROIDEA (DISMINUCIÓN DE LA T_4 TOTAL, TSH NORMAL Y T_4 LIBRE NORMAL)

- Aumento del metabolismo de la hormona tiroidea
  - Fármacos
    - Difenilhidantoína
    - Fenobarbital
    - Carbamacepina
    - Rifampicina
- Disminución de la síntesis de globulina de unión a la tiroxina
  - Hepatopatía grave
  - Malnutrición
  - Fármacos
    - Andrógenos
    - Danazol
    - L-asparaginasa
- Aumento del aclaramiento de globulina de unión a la tiroxina
  - Síndrome nefrótico
  - Enteropatía con pérdida de proteínas
- Disminución de la unión de hormona tiroidea a la globulina de unión a la tiroxina
  - Fármacos
    - Salicilatos (dosis altas)
    - Difenilhidantoína (dosis altas)
    - Furosemida (intravenosa)

T_4 = tiroxina; TSH = tirotropina.

simples o nódulos parcialmente quísticos. La heterogeneidad difusa sugiere una tiroiditis autoinmune. Algunas características de los nódulos (como número, ecogenicidad, regularidad de la cápsula, vascularización y patrones de calcificación) modifican la probabilidad de malignidad, pero es raro que permitan confirmar o descartar un carcinoma de tiroides con seguridad. La visualización de las estructuras circundantes permite identificar las adenopatías cervicales que no se pueden detectar mediante exploración física.

La utilidad de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) estriba en su capacidad para delinear la desviación de la tráquea, su estenosis y la extensión subesternal del tiroides en el mediastino. La TC cervical también ayuda a definir y localizar linfoadenopatías regionales. La tomografía por emisión de positrones (PET) se utiliza en la localización de cáncer de tiroides metastásico.

Pruebas de imagen funcionales

La gammagrafía isotópica aprovecha el hecho de que los trazadores, que emiten rayos γ y que son transportados a los tirocitos por el simportador de sodio-yoduro, pueden generar imágenes que reflejan la actividad regional del tejido tiroideo. Se usan con frecuencia el tecnecio-99m (^{99m}Tc) y el yodo-123 (^{123}I) con este fin. El ^{99m}Tc pertecnetato se atrapa con rapidez por los tirocitos y las imágenes que se obtienen con este trazador se pueden adquirir a los 20-30 min de la inyección. Las imágenes tiroideas con ^{123}I y ^{131}I aportan una representación que refleja de forma más precisa la función del tejido tiroideo (p. ej., pueden indicar si un nódulo es hipofuncionante [frío], hiperfuncionante [caliente] o tiene una función equivalente al tejido extranodular [tibio]). Sin embargo, la gammagrafía isotópica ya no desempeña un papel esencial en el diagnóstico diferencial de la mayoría de los nódulos tiroideos. Cuando es necesario, el trazador preferido es el ^{123}I, ya que la dosis de radiación tiroidea y de todo el organismo es menor.

Captación tiroidea

La fracción de dosis de yodo o tecnecio radiactivo administrado, captado y retenido por la glándula tiroides durante un período definido representa un índice de la actividad de la glándula. Por lo general, las captaciones de pertecnetato de tecnecio en 20 min oscilan entre el 0,5 y el 3%, mientras que las captaciones del yodo radiactivo en 24 h oscilan entre el 8 y el 28%. Estas captaciones tiroideas fraccionadas pueden resultar útiles en el diagnóstico diferencial de la tirotoxicosis. Los valores de la captación de yodo radiactivo también se emplean para calcular la dosis eficaz de ^{131}I que se debe administrar para el tratamiento del hipertiroidismo y del cáncer de tiroides.

TABLA 226-3 ETIOLOGÍAS DEL HIPOTIROIDISMO

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

- Tejido tiroideo funcionante insuficiente
  - Ausencia total congénita de tejido tiroideo
  - Destrucción autoinmunitaria del tejido tiroideo
    - Tiroiditis autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto)
  - Resección quirúrgica de tejido tiroideo
  - Radioablación del tejido tiroideo con yodo radiactivo o mediante radioterapia de haz externo
  - Destrucción infiltrante de tejido tiroideo
    - Hemocromatosis
    - Esclerodermia
    - Amiloidosis
- Alteración de la síntesis de hormona tiroidea
  - Deficiencia de yodo
  - Defectos enzimáticos congénitos que alteran la síntesis de hormona tiroidea
  - Inhibición farmacológica de la producción y liberación de hormona tiroidea
    - Tionamidas
    - Amiodarona
    - Litio
    - Aminoglutetimida
    - Determinados inhibidores de tirosina cinasa (p. ej., sunitinib)

HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO

- Secreción insuficiente de TRH o TSH
  - Trastornos hipotalámicos
    - Tumor (linfoma, germinoma, glioma)
    - Radiación
    - Inflamación (sarcoidosis, vasculitis)
  - Hipopituitarismo
    - Masas
    - Cirugía hipofisaria
    - Radiación hipofisaria
    - Apoplejía hemorrágica (síndrome de Sheehan)
    - Infiltración (hemocromatosis, tuberculosis, infección fúngica)
    - Hipofisitis linfocítica
- Síndrome de resistencia a la hormona tiroidea

HIPOTIROIDISMO

DEFINICIÓN

El término hipotiroidismo primario (denominado *mixedema* cuando es grave) hace referencia a la deficiencia hormonal causada por una disfunción intrínseca de la glándula tiroides que interrumpe la síntesis y secreción de T_4 y T_3 (tabla 226-3). El hipotiroidismo primario manifiesto se caracteriza por un nivel elevado de TSH (normalmente, > 10 mUI/l), junto con un nivel de T_4 libre por debajo del límite inferior del intervalo de referencia. En el hipotiroidismo subclínico, el nivel de TSH solo presenta un aumento moderado; el nivel de T_4 libre sigue en el intervalo bajo-normal a normal.

El término hipotiroidismo secundario o central hace referencia a una función deficitaria de la glándula tiroides que se debe a una estimulación inadecuada por la TSH, causada a su vez por una producción de TSH insuficiente o inactiva secundaria a numerosos trastornos hipotalámicos e hipofisarios congénitos o adquiridos (cap. 224).

EPIDEMIOLOGÍA

El hipotiroidismo primario es habitual y afecta a casi el 5% de las personas. Se observa hipotiroidismo leve hasta en el 15% de los adultos mayores y es más común en mujeres. La prevalencia es mayor en personas de raza blanca y latinoamericanos. El hipotiroidismo secundario es infrecuente y representa menos del 1% de los casos.

BIOPATOLOGÍA

La deficiencia de yodo en la dieta es causa de hipotiroidismo primario en regiones en las que existe una deficiencia de este micronutriente y no se corrige con suplementos de yoduro. La causa más frecuente de hipotiroidismo primario en los países desarrollados es la tiroiditis autoinmune (o de Hashimoto), un proceso en el que la pérdida de la tolerancia inmune condiciona la destrucción inflamatoria del tejido tiroideo con alteraciones en la función glandular.[2] La enfermedad se caracteriza por

booksmedicos.org

un infiltrado linfocítico y fibrosis. Los anticuerpos antitiroideos circulantes dirigidos contra la peroxidasa tiroidea y la tiroglobulina son marcadores de la enfermedad, pero la inflamación glandular se debe sobre todo a la alteración de la inmunidad mediada por linfocitos T. Existe una predisposición genética a presentar la enfermedad y los estudios de ligamiento sugieren una base poligénica. Los pacientes con tiroiditis autoinmunitaria pueden presentar otros trastornos autoinmunitarios endocrinos y no endocrinos. Puede ser un componente del síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 2 asociado con insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria y diabetes mellitus de tipo 1. En menos ocasiones es un componente del síndrome de tipo 1, consistente en insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea crónica (cap. 231). Otras enfermedades autoinmunitarias no endocrinas asociadas con tiroiditis autoinmunitaria son la gastritis atrófica, anemia perniciosa, esclerodermia, síndrome de Sjögren, enfermedad celíaca y vitíligo. Las personas tratadas con interferón α, un agente inmunomodulador, pueden desarrollar tiroiditis autoinmunitaria con hipotiroidismo temporal o permanente.

La resección quirúrgica de la glándula tiroides causa un hipotiroidismo previsible. El tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo destruye con frecuencia suficiente tejido tiroideo como para causar hipotiroidismo postablación. La radioterapia con haz externo para el cáncer de cabeza y cuello también causa a menudo insuficiencia de la glándula tiroides. La exposición a agentes farmacológicos y contrastes radiológicos que contienen grandes cantidades de yodo (p. ej., amiodarona, contrastes radiológicos, algunos expectorantes, desinfectantes por vía tópica) pueden alterar la producción de hormonas tiroideas. El litio inhibe la secreción de T_4 y T_3, lo que causa hipotiroidismo en el 10% de los pacientes tratados. Otros fármacos que producen hipotiroidismo incluyen estavudina, talidomida, lenalidomida, imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib, bexaroteno, ipilimumab y aminoglutetimida.

Existen otras causas infrecuentes de hipotiroidismo primario (v. tabla 226-3). El hipotiroidismo congénito puede deberse a agenesia o disgenesia del tiroides o a mutaciones de los genes que codifican las enzimas que catalizan la síntesis de hormonas tiroideas. Los trastornos infiltrantes pueden alterar la función tiroidea, como la hemocromatosis, la amiloidosis, la esclerodermia y la tiroiditis fibrosa invasiva (también denominada tiroiditis de Riedel). La inflamación de la glándula tiroides que cursa con tiroiditis subaguda y tiroiditis indolora (posparto) causa hipotiroidismo temporal, del que se recuperan la mayoría de los pacientes. Se puede producir un hipotiroidismo por consumo en pacientes con hemangiomas que expresan la desyodasa de tipo 3, que convierte T_4 en T_3 inversa sin actividad biológica.

El hipotiroidismo secundario o central puede deberse a numerosos trastornos que alteran el control hipotalámico o hipofisario normal de la glándula tiroides (cap. 224). Los trastornos infiltrantes que afectan al hipotálamo y que pueden interferir en la secreción de TRH son la sarcoidosis, hemocromatosis e histiocitosis. Las masas que comprimen el tallo hipofisario pueden impedir el transporte de TRH a través del sistema portal hipofisario. La compresión de las células tirótropas por adenomas hipofisarios u otras masas en la silla turca puede inhibir la síntesis y la secreción de TSH. La cirugía y la radioterapia para tratar los adenomas hipofisarios pueden destruir las células tirótropas y provocar un hipotiroidismo secundario que se desarrolla como un componente del panhipopituitarismo. Otros trastornos asociados con hipotiroidismo secundario son la hipofisitis linfocítica, metástasis hipofisarias de neoplasias malignas primarias, apoplejía, infarto causado por hemorragia durante el parto (también denominado síndrome de Sheehan [cap. 224]) y traumatismo craneoencefálico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Los síntomas de hipotiroidismo consisten en fatiga, letargo, aumento de peso a pesar de la pérdida del apetito, intolerancia al frío, disfonía, estreñimiento, debilidad, mialgias, artralgias, parestesias, sequedad de la piel y alopecia. Las mujeres pueden desarrollar pubertad precoz, menorragia, amenorrea y galactorrea. Las personas afectadas pueden tener depresión con iniciativa y sociabilidad limitadas. Las deficiencias cognitivas pueden oscilar entre lapsus leves de la memoria y el delirio, demencia, crisis comiciales y coma. La naturaleza inespecífica de la mayoría de estos síntomas dificulta el diagnóstico de hipotiroidismo frente a otras causas. Además, en la mayoría de los casos, el inicio del hipotiroidismo es insidioso, lo que dificulta más su detección. Es más probable que los síntomas que son nuevos, progresivos o que se presentan junto con otros se deban al hipotiroidismo.

Los hallazgos físicos asociados con el hipotiroidismo varían con la edad de inicio y con la gravedad de la enfermedad. Los niños pueden presentar retraso del crecimiento lineal a pesar del aumento de peso, la pubertad precoz o tardía y la seudohipertrofia de los músculos. Los adultos pueden tener bradicardia, hipertensión diastólica e hipotermia leve. La piel puede estar engrosada, seca, amarillenta y fría al tacto, debido a la vasoconstricción periférica. El adelgazamiento difuso del cuero cabelludo puede acompañarse de reducción de la zona lateral de las cejas. Las uñas pueden ser quebradizas y la exploración torácica puede revelar unos tonos cardíacos lejanos. Las extremidades pueden mostrar un edema difuso sin fóvea, causado por el depósito de glucosaminoglucanos. La exploración neurológica muestra un habla disártrica y lenta, así como ralentización difusa de los reflejos de los tendones profundos con un retraso marcado en la fase de relajación terminal.

La exploración cervical puede mostrar distintos signos. Las cicatrices de incisiones cervicales curadas en esta región pueden indicar antecedentes de resección quirúrgica de tejido tiroideo. En la tiroiditis autoinmunitaria, el tamaño de la glándula tiroides puede ser normal, o bien mostrar un aumento difuso o atrofia hasta el punto de ser difícil de palpar. Puede estar blanda y lisa con textura lobular, o firme e irregular con textura nodular variada.

Otras anomalías de las pruebas habituales

Los análisis de sangre rutinarios pueden mostrar anemia (normalmente macrocítica), hiponatremia, hipoglucemia y aumento de la creatina fosfocinasa, de la prolactina, de la homocisteína, de los triglicéridos y del colesterol-LDL y total. En el electrocardiograma puede observarse bradicardia sinusal con voltaje bajo en las derivaciones de las extremidades. La radiografía de tórax puede presentar dilatación de la silueta cardíaca y el ecocardiograma puede confirmar un derrame pericárdico.

DIAGNÓSTICO

La sospecha de hipotiroidismo primario se confirma por una concentración elevada de TSH (fig. 226-1). Los intervalos de referencia establecidos para los niveles de TSH se encuentran normalmente entre 0,5 y 4,5 mUI/l. No obstante, la distribución de

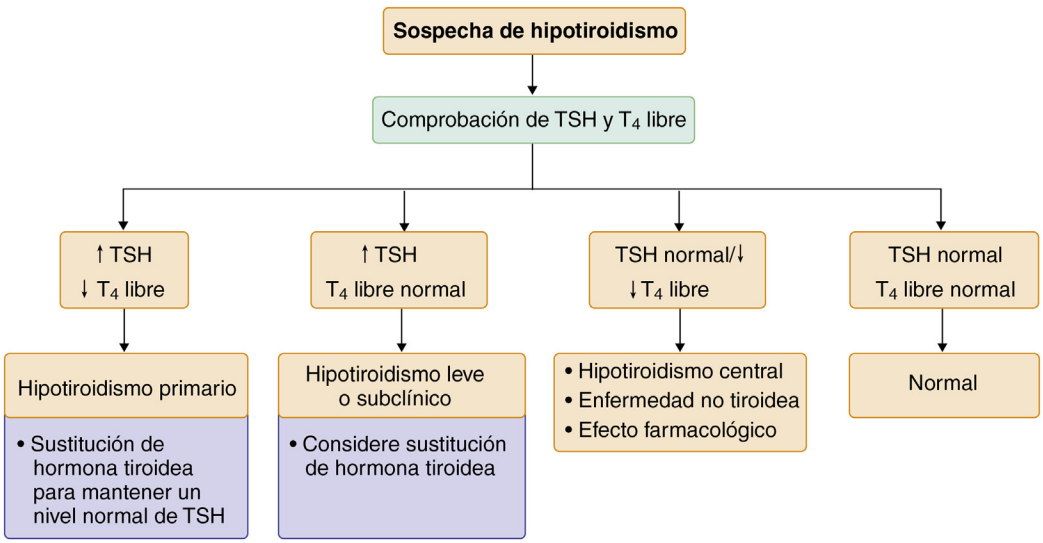

FIGURA 226-1. Evaluación de laboratorio ante la sospecha de hipotiroidismo. TSH = tirotropina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los valores dentro de este intervalo se desplaza hacia la mitad inferior, de modo que la media para el nivel de TSH en los adultos es de 1,5 mUI/l. La medición de los niveles de T_4 libre confirma el diagnóstico de hipotiroidismo primario y caracteriza su gravedad. Un nivel bajo de T_4 libre, junto con un nivel elevado de TSH de modo persistente, corresponde a un hipotiroidismo primario manifiesto, mientras que un nivel normal-bajo de T_4 libre con un nivel elevado de TSH se denomina *hipotiroidismo primario leve* o *subclínico*. Debe pensarse en otras causas infrecuentes de elevación aislada de TSH en determinadas situaciones, como la recuperación de una enfermedad sistémica grave, la insuficiencia renal y la insuficiencia suprarrenal.

La causa subyacente a un hipotiroidismo primario suele resultar evidente a nivel clínico y en la mayor parte de los casos no se necesitan pruebas de laboratorio. Cuando se tiene que confirmar (p. ej., para convencer a un paciente de que su trastorno es permanente), se pueden medir las concentraciones de anticuerpos antitiroideos en el suero. La determinación del anticuerpo frente a la peroxidasa tiroidea es más sensible para esta indicación que los anticuerpos frente a la tiroglobulina. Sin embargo, el 10% de los pacientes con tiroiditis autoinmunitaria documentada por histología no tienen anticuerpos antitiroideos circulantes.

Cuando los hallazgos clínicos (p. ej., masa selar, cirugía o irradiación hipofisaria previa u otras deficiencias de las hormonas del eje hipofisario) apuntan a la posibilidad de un hipotiroidismo secundario, no se puede confiar en la concentración de TSH para determinar la función tiroidea. En estas situaciones, debe valorarse el nivel sérico de T_4 libre y cuando es bajo o incluso en el intervalo normal-bajo, puede confirmar el diagnóstico. El nivel de TSH en pacientes con hipotiroidismo secundario puede ser bajo, normal o incluso estar moderadamente elevado.

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos de la terapia de sustitución hormonal son sencillos: reemplazar la producción endógena de hormonas tiroideas, evitar la tirotoxicosis yatrógena y, en escasas ocasiones, tratar las complicaciones sistémicas del hipotiroidismo grave. La levotiroxina sódica (en lo sucesivo, tiroxina) es el preparado hormonal de elección.[3] Las características farmacocinéticas favorables de la tiroxina son numerosas. Se absorbe bien y, gracias a su unión a las proteínas plasmáticas, su semivida es de 7 días, lo que permite la administración diaria. La tiroxina sufre desyodación fisiológica y se convierte en T_3 (dotada de mayor actividad biológica) en los tejidos periféricos. Sin embargo, la tiroxina tiene un índice terapéutico estrecho y una diferencia de tan solo un 12% en las dosis puede tener consecuencias clínicas. Existen comprimidos con diferentes dosis que oscilan entre 25 y 300 µg. Las normas de regulación garantizan la equivalencia farmacéutica en cuanto a la masa de la tiroxina, pero la biodisponibilidad puede variar hasta en un 12% entre los diferentes preparados. Por tanto, se aconseja tomar una única formulación de tiroxina.

La dosis óptima de tiroxina para la terapia de sustitución se relaciona con el peso corporal magro; la mayoría de adultos necesitan una dosis diaria de aproximadamente 1,8 µg/kg. Las personas mayores suelen requerir dosis inferiores (p. ej., 1 µg/kg/día) debido a la disminución del aclaramiento metabólico. Los pacientes con hipotiroidismo posquirúrgico o tras la ablación con yodo radiactivo suelen necesitar una dosis diaria superior que los pacientes con tiroiditis autoinmunitaria que pueden tener cierta función glandular residual. Los pacientes con trastornos de malabsorción asociados pueden necesitar dosis mayores y variables. Algunos fármacos, suplementos minerales y alimentos pueden interferir en la absorción de tiroxina, como el sulfato ferroso, el carbonato cálcico, el hidróxido de aluminio, el sucralfato, la colestiramina y los alimentos que contienen soja (tabla 226-4). Las dosis de tiroxina deben distanciarse de estas sustancias al menos 8 h.

Las necesidades de tiroxina pueden aumentar debido a una aceleración del aclaramiento metabólico en determinadas situaciones, como en los pacientes con síndrome nefrótico y otras enfermedades sistémicas. Estos pacientes necesitarán dosis diarias mayores. Dichas necesidades también aumentan en un media del 75% en la mayoría de las mujeres embarazadas como consecuencia del metabolismo desyodante de la tiroxina en la placenta.[4] El tratamiento simultáneo con difenilhidantoína, fenobarbital, carbamacepina o rifampicina también acelera el metabolismo de la tiroxina.

La mayoría de los adultos sin diagnóstico o sospecha de coronariopatía pueden comenzar con una dosis de sustitución total de tiroxina. La dosis inicial puede calcularse en función del peso y la edad del paciente, redondeando a la baja hasta la dosis disponible más cercana. En el caso de los pacientes con hipotiroidismo primario, se puede valorar si la terapia con tiroxina es adecuada mediante la medición de la TSH unas 4-6 semanas después de comenzar el tratamiento. El nivel deseado de TSH para la mayoría de personas tratadas debería estar en la mitad inferior del intervalo de referencia (es decir, entre 0,5 y 2 mUI/l). Una vez que se ha establecido una dosis adecuada, el nivel de TSH debe comprobarse anualmente. En los pacientes con hipotiroidismo secundario debe hacerse un seguimiento del nivel sérico de T_4 libre durante 2-4 semanas tras iniciar o ajustar el tratamiento con tiroxina; el nivel deseado de T_4 libre se sitúa en la mitad superior del intervalo de referencia.

TABLA 226-4 INTERFERENCIA EN LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN CON TIROXINA

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A UNA SUSTITUCIÓN INSUFICIENTE
Dosis prescrita inadecuada
Cumplimiento insuficiente
Disminución de la absorción debido a ingesta de agentes que se unen a la tiroxina
Sulfato ferroso
Carbonato cálcico
Hidróxido de aluminio
Sucralfato
Colestiramina
Proteína de soja
Aumento del metabolismo de la tiroxina
Embarazo
Fármacos
Difenilhidantoína
Fenobarbital
Carbamacepina
Rifampicina
Disminución de la función tiroidea residual
Cambio de formulaciones
FACTORES QUE CONTRIBUYEN A UN EXCESO DE SUSTITUCIÓN
Dosis prescrita excesiva
Ingesta accidental de dosis adicionales
Disminución del metabolismo de la tiroxina por la edad
Aumento de la función tiroidea residual
Cambio de formulaciones

Tratamiento de las complicaciones

Las complicaciones del tratamiento con tiroxina se limitan a tirotoxicosis yatrógena y a los escasos efectos secundarios al restablecer el estado eutiroideo. Los síntomas y signos típicos de tirotoxicosis normalmente aparecen con grados significativos de tratamiento excesivo. Sin embargo, incluso una dosis algo superior de tiroxina puede inducir una desmineralización ósea, sobre todo en las mujeres posmenopáusicas, y puede aumentar el riesgo de fibrilación auricular en las personas mayores. En los pacientes con coronariopatía subyacente, los efectos cronótropos e inótropos positivos de la tiroxina pueden empeorar la isquemia miocárdica.[5] En consecuencia, los adultos con sospecha o diagnóstico de cardiopatía isquémica deberían comenzar con una dosis baja que se va ajustando con pequeños aumentos una vez que se garantiza la tolerancia (p. ej., comienzo con 25 µg diarios y aumento de 12,5-25 µg cada 4-6 semanas). En algunos casos puede ser necesario intensificar el tratamiento con β-bloqueantes para contrarrestar la inducción de isquemia miocárdica. Sin embargo, debe evitarse una posología subóptima intencionada de tiroxina. En caso necesario, habrá que realizar una revascularización coronaria antes de conseguir el estado eutiroideo completo. Cuando se acelera el aclaramiento de cortisol al volver al estado eutiroideo, puede revelarse una insuficiencia suprarrenal coexistente asociada a hipopituitarismo o al síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo 2. Otros efectos secundarios que se producen de manera infrecuente en el tratamiento con tiroxina son la alopecia temporal, síntomas simpaticomiméticos agudos que se resuelven al reducir la dosis y seudotumor cerebral en niños.

Una minoría de los pacientes con hipotiroidismo tratado con tiroxina siguen refiriendo síntomas molestos a pesar de las pruebas bioquímicas de sustitución adecuada de la hormona tiroidea. Varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que las combinaciones de T_4 y T_3 (en forma de preparados de hormona tiroidea desecada o sintética) no son mejores que T_4 sola.[A1]

Hipotiroidismo leve y subclínico

No existe un acuerdo acerca de si el tratamiento con tiroxina en las personas diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico (es decir, un nivel elevado o normal-alto de TSH con un nivel de T_4 libre dentro del intervalo de referencia) es beneficioso.[6] En la práctica, muchos médicos optan por intentar el tratamiento en pacientes con hipotiroidismo leve que presentan síntomas, tienen hipercolesterolemia subyacente o presentan una gran probabilidad de evolucionar a hipotiroidismo manifiesto. Los factores predictivos de progresión a insuficiencia tiroidea son una edad superior a 65 años, un nivel de TSH superior a 10 mUI/l y la presencia de autoanticuerpos antitiroideos circulantes que indican una tiroiditis autoinmunitaria subyacente.

Coma mixedematoso

El hipotiroidismo grave puede acabar en coma mixedematoso, una afección potencialmente mortal, caracterizada por hipotermia, bradicardia, hipotensión, alteración del estado mental e insuficiencia multiorgánica. Los factores de riesgo son la edad avanzada, el acceso inadecuado a los servicios sanitarios y otras enfermedades sistémicas de los órganos principales. La mayoría de los pacientes presentan deficiencia de las hormonas tiroideas grave y de larga duración. El tratamiento debería incluir tiroxina (1,8 µg/kg/día, con o sin dosis de carga de 500 µg). Algunos expertos aconsejan administrar conjuntamente triyodotironina

booksmedicos.org

en dosis divididas para compensar la alteración de la conversión de T_4 a T_3. No se han realizado ensayos controlados para evaluar los beneficios y riesgos relativos de estas diferentes alternativas. Se deberían administrar glucocorticoides en dosis de estrés tras realizar una prueba de estimulación con cosintropina para comprobar la coexistencia de insuficiencia suprarrenal (cap. 227). Hay que procurar evitar la exposición a sedantes o analgésicos potentes que puedan agravar la alteración del estado mental. La hipotermia debe tratarse con sistemas externos de calentamiento para reducir el riesgo de colapso circulatorio.

Enfermedad no tiroidea

En los pacientes con enfermedad no tiroidea grave se produce una serie característica de cambios en las pruebas de función tiroidea que a veces parecen compatibles con hipotiroidismo (v. fig. 226-1).[7] El nivel de T_3 suele disminuir debido a una reducción de la conversión extratiroidea de T_4 a T_3. Cuando la enfermedad empeora, los niveles de T_4 total y de T_4 libre también disminuyen. Los niveles de TSH suelen estar bajos o normal-bajos. Durante la recuperación, el nivel de TSH puede aumentar por encima del límite superior del intervalo de referencia y producir un perfil que puede confundirse con hipotiroidismo primario. La correlación clínica es esencial para valorar la función tiroidea en pacientes con enfermedad grave (p. ej., antecedentes de enfermedad tiroidea o hipofisaria previa, presencia de bocio o características que sugieren otros elementos de hipopituitarismo). Como no se ha observado ningún beneficio del tratamiento con hormonas tiroideas en estos pacientes, el enfoque preferido es la observación y repetir las pruebas a las 6-8 semanas de la recuperación.

TIROTOXICOSIS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La tirotoxicosis es un síndrome sistémico causado por la exposición a cantidades excesivas de hormona tiroidea (tabla 226-5). Su prevalencia es de 1 caso por cada 2.000 adultos y afecta al 1% de todas las personas durante su vida.

BIOPATOLOGÍA

La tirotoxicosis es consecuencia de un exceso de hormona tiroidea circulante y sus efectos tisulares. En sentido estricto, hipertiroidismo alude a todas las variantes de tirotoxicosis que se producen por una excesiva producción de hormona tiroidea por la tiroides de forma secundaria a un estímulo tirótropo o una función autónoma del tejido tiroideo (v. tabla 226-5). En la enfermedad de Graves, que es la causa más frecuente de hipertiroidismo, la glándula tiroides es estimulada por autoanticuerpos que se unen al receptor de la TSH y lo activan. El exceso de secreción de TSH causa hipertiroidismo en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de TSH, que son infrecuentes (cap. 224). La CG, una glucoproteína que tiene gran similitud con la TSH, puede causar un hipertiroidismo gestacional transitorio durante el embarazo, cuando un coriocarcinoma o un tumor de las células germinales produce variantes de gonadotropina coriónica humana (hCG) que son más activas o cuando los receptores mutantes de TSH se unen a la hCG con mayor avidez, como en la tirotoxicosis gestacional familiar.

La producción autónoma de hormona tiroidea tiene lugar cuando los tirocitos funcionan de forma independiente de la activación del receptor de la TSH. Esto puede deberse al crecimiento de un adenoma tiroideo benigno funcionante, o al crecimiento de múltiples nódulos con función autónoma que forman un bocio multinodular tóxico. En casos infrecuentes, puede producirse en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado que presentan metástasis funcionantes. En algunos adenomas tóxicos, las mutaciones somáticas del gen del receptor de la TSH causan su activación constitutiva. En los pacientes cuyas glándulas pueden funcionar de manera autónoma, la exposición a cantidades excesivas de yodo a partir de amiodarona o de contrastes yodados puede provocar hipertiroidismo.

La tirotoxicosis transitoria también puede deberse a enfermedades inflamatorias que liberan cantidades excesivas de hormona tiroidea almacenada en la glándula (v. apartado «Tiroiditis»). Entre estas enfermedades, hay que citar la tiroiditis subaguda, que se atribuye a una infección viral, la tiroiditis aguda o supurada causada por infección bacteriana, la tiroiditis inducida por radiación y la tiroiditis farmacológica (p. ej., debido a amiodarona). La autoinmunidad también puede provocar una tiroiditis inflamatoria que causa tirotoxicosis transitoria. Esto se produce con frecuencia en caso de tiroiditis linfocítica (también denominada tiroiditis silente, indolora o posparto). Es raro que se produzca con una tiroiditis autoinmunitaria (también llamada tiroiditis de Hashimoto).

En pocas ocasiones, el exceso de hormona tiroidea puede secretarse por tejido tiroideo ectópico localizado en cualquier parte desde la base de la lengua hasta el mediastino, o por tejido tiroideo heterotópico que se desarrolla como parte de un teratoma ovárico (enfermedad denominada estruma ovárico).

La tirotoxicosis también puede estar causada por la ingesta de cantidades excesivas de hormona tiroidea y suele ocurrir cuando se prescriben dosis excesivas de preparados farmacológicos de dicha hormona, pero es raro que se deba a una ingesta encubierta o accidental.

TABLA 226-5 ETIOLOGÍAS DE LA TIROTOXICOSIS

HIPERTIROIDISMO
Estimulación del tejido tiroideo mediada por anticuerpos
Enfermedad de Graves
Función autónoma del tejido tiroideo
Bocio multinodular tóxico
Adenoma tóxico
Exposición a yodo
Función autónoma de tejido tiroideo heterotópico
Estruma ovárico
Cáncer de tiroides diferenciado metastásico
Secreción excesiva de TSH
Adenoma hipofisario secretor de TSH
TIROTOXICOSIS NO HIPERTIROIDEA
Ingesta de hormona tiroidea exógena
Farmacológica
Levotiroxina
Liotironina
Preparados combinados
No farmacológica
Suplementos dietéticos
Productos cárnicos incorrectamente procesados
Inflamación que causa liberación de hormona tiroidea endógena
Tiroiditis subaguda
Tiroiditis autoinmunitaria

TSH = tirotropina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Los síntomas clásicos de la tirotoxicosis consisten en pérdida de peso a pesar de un apetito voraz, intolerancia al calor, palpitaciones, temblor e hiperdefecación (aumento de la frecuencia de las deposiciones). La detección temprana de la tirotoxicosis puede fallar cuando se presenta con síntomas inespecíficos comunes como fatiga, insomnio, ansiedad, irritabilidad, debilidad, dolor torácico atípico o disnea de esfuerzo. También puede retrasarse el diagnóstico cuando los síntomas que dominan el cuadro clínico son atípicos, como cefalea, pérdida de peso, parálisis periódica o náuseas y vómitos. Los ancianos pueden desarrollar tirotoxicosis apática, que cursa con pérdida de peso y ausencia de síntomas y signos simpaticomiméticos.

Los signos de tirotoxicosis consisten en taquicardia en reposo, hipertensión sistólica con aumento de la presión diferencial, piel húmeda y caliente con textura aterciopelada, onicólisis y mirada fija con retraso palpebral (presente cuando se ve un borde de la esclerótica entre el párpado superior y el margen superior del iris en la mirada hacia abajo). La exploración cardíaca puede revelar un impulso apical prominente y un soplo de flujo sistólico. Los hallazgos neurológicos pueden incluir una conducta impaciente y agitada, taquilalia, debilidad de la musculatura proximal, temblor distal de las manos y reflejos tendinosos profundos exaltados.

Los hallazgos clínicos a menudo proporcionan pistas sobre la causa subyacente.[8] En la enfermedad de Graves, el aumento de tamaño de la glándula es difuso, el contorno es liso o ligeramente lobulado y puede detectarse un soplo audible en la auscultación o frémito palpable. La oftalmopatía y la dermopatía tiroideas también son patognomónicas de la enfermedad de Graves. En los pacientes con bocio nodular tóxico se observan uno o más nódulos, mientras que en la tiroiditis subaguda la glándula presenta un aumento de tamaño modesto, es muy hipersensible a la palpación y de consistencia firme. Un antecedente de embarazo reciente sugiere una tiroiditis indolora. La exposición reciente a la amiodarona, a otros compuestos que contienen yodo, a interferón α o a preparados farmacéuticos de hormona tiroidea puede hacer pensar en las formas características de tirotoxicosis asociadas a estos fármacos.

Enfermedad de Graves

DEFINICIÓN

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmunitario caracterizado por una combinación variable de hipertiroidismo, oftalmopatía (también denominada enfermedad ocular tiroidea) y dermopatía.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Graves es más frecuente en mujeres, aunque también afecta a los hombres. Puede desarrollarse a cualquier edad, pero comienza sobre todo entre los 30 y los 60 años.

BIOPATOLOGÍA

La causa inmediata de hipertiroidismo de la enfermedad de Graves es la producción de inmunoglobulinas que estimulan el tiroides y que se unen al receptor de la TSH y lo activan, lo que estimula la secreción de hormonas tiroideas y el crecimiento de la glándula. Los anticuerpos contra el receptor de la TSH de la variedad estimulante son la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

característica patognomónica del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves. En esta enfermedad, también se detectan con frecuencia otros autoanticuerpos antitiroideos, como los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos contra el receptor de la TSH. Aunque sigue sin conocerse la base patogénica de la enfermedad de Graves, una predisposición genética está implicada debido a una mayor incidencia de la enfermedad en gemelos monocigotos y familiares de primer grado de los pacientes. Entre los factores medioambientales que desencadenan el inicio de la enfermedad se encuentran la exposición al humo de los cigarrillos, una gran cantidad de yodo en la dieta y tal vez acontecimientos vitales estresantes y determinadas infecciones previas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las personas afectadas suelen presentar tirotoxicosis y un aumento difuso del tamaño de la glándula tiroides, que presenta una consistencia gomosa, contorno liso, un lóbulo piramidal definido y un soplo audible en la auscultación o un frémito palpable debido a un aumento del flujo sanguíneo. Cuando la oftalmopatía tiroidea se observa en la clínica, suele aparecer a los pocos meses del comienzo. De forma infrecuente, puede desarrollarse mucho antes, mucho después o sin una confirmación bioquímica de hipertiroidismo.

PRONÓSTICO

El hipertiroidismo asociado a esta enfermedad suele seguir una evolución persistente y progresiva, pero alrededor de una cuarta parte de los pacientes con enfermedad de Graves experimenta una remisión espontánea de la enfermedad.

OFTALMOPATÍA

DEFINICIÓN

La oftalmopatía tiroidea es un trastorno definido, caracterizado por inflamación e hinchazón de los músculos extraoculares y de la grasa orbitaria, retracción palpebral, edema periorbitario, inyección vascular epiesclerótica, inflamación conjuntival (quemosis) y proptosis (también denominada exoftalmos).[9] La inflamación de las partes blandas dentro de los límites orbitarios desencadenada por el crecimiento fibroblástico y la infiltración de células inflamatorias puede causar proptosis, atrapamiento de los músculos extraoculares y compresión del nervio óptico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las personas afectadas suelen referir un cambio del aspecto de los ojos, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño, sequedad e, irónicamente, lagrimeo excesivo. La afectación más grave puede provocar queratitis por exposición, con ulceración corneal, diplopía y visión borrosa. En la exploración, los pacientes pueden tener la mirada fija, un borde escleral visible entre el párpado superior y el margen superior del iris durante la mirada hacia abajo (retraso palpebral), signos de inflamación conjuntival, edema periorbitario y anomalías de la mirada conjugada, de la visión cromática y de la agudeza visual (fig. 226-2). El grado preciso de proptosis puede medirse mediante un exoftalmómetro. Las pruebas de imagen orbitarias mediante TC o ecografía pueden confirmar el diagnóstico, que en muchos casos debe distinguirse de otras causas de proptosis bilateral o unilateral.



FIGURA 226-2. Oftalmopatía de Graves. A. Mujer de 59 años con proptosis excesiva, edema palpebral moderado y eritema con retracción palpebral moderada que afecta a los cuatro párpados. Se observan quemosis (edema) conjuntival y eritema con edema bilateral de las carúnculas, con prolapso de la carúncula derecha. **B.** Mujer de 40 años con proptosis excesiva, mínima inyección bilateral y quemosis con leve eritema palpebral. Con la lámpara de hendidura, se aprecia también una queratoconjuntivitis límbica superior moderada. (Tomado de Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:726-738. Copyright 2010, Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la oftalmopatía tiroidea leve se centra en proteger la córnea de la exposición y la desecación con colirios y pomadas humectantes, gafas y a veces cerrar los párpados con cinta adhesiva al acostarse. Los suplementos de selenio pueden aliviar algunos de los síntomas asociados a la inflamación activa en casos leves a moderados.[A2] El tratamiento con dosis altas de glucocorticoides sistémicos puede atenuar la inflamación orbitaria en los casos más graves. La irradiación orbitaria puede ayudar a controlar los síntomas inflamatorios en algunos pacientes. La exposición corneal persistente, la diplopía, la alteración de la visión debida a la compresión del nervio óptico y los problemas estéticos pueden requerir cirugía para descomprimir las órbitas y reajustar los músculos extraoculares. Los inmunodepresores y la plasmaféresis se han usado en pacientes con afectación grave, con éxito ocasional.

DERMOPATÍA

La dermopatía infiltrante es la manifestación menos frecuente de la enfermedad de Graves y se desencadena por el depósito de glucosaminoglucanos en la dermis. Las personas afectadas suelen presentar un engrosamiento cutáneo de tipo piel de naranja, con prurito leve a lo largo de las caras anteriores de las espinillas, denominado mixedema pretibial. Las caras dorsales de los pies y los dedos de las manos, la superficie extensora de los codos y la cara se afectan con menos frecuencia.

El diagnóstico se puede confirmar mediante una biopsia cutánea. El tratamiento de la dermopatía infiltrante precoz con glucocorticoides por vía tópica debajo de un vendaje oclusivo puede limitar su evolución. El tratamiento con glucocorticoides intradérmicos o sistémicos, análogos de la somatostatina de larga acción, e incluso la resección quirúrgica del tejido blando ha tenido poco éxito.

Adenoma tóxico

Un adenoma tóxico es una neoplasia tiroidea solitaria, con función autónoma, que sintetiza y segrega cantidades excesivas de hormona tiroidea con independencia de la estimulación por la TSH. Estas neoplasias son casi siempre benignas. La mayoría crece lo suficiente como para palparse cuando el paciente consulta por la tirotoxicosis. Se han identificado mutaciones de genes somáticos que causan la activación constitutiva del receptor de la TSH y de la subunidad α de la proteína fijadora de nucleótido guanina estimuladora ($G_s\alpha$) en un subconjunto de adenomas tóxicos. El hipertiroidismo causado por un adenoma tóxico no remite espontáneamente, excepto en muy pocos casos que se complican con infarto hemorrágico de la neoplasia.

Bocio multinodular tóxico

Un bocio multinodular tóxico se compone de múltiples nódulos tiroideos con función autónoma que sintetizan y segregan cantidades excesivas de hormona tiroidea. En algunos pacientes con bocios multinodulares no tóxicos, el hipertiroidismo puede desencadenarse por exposición a cantidades excesivas de yodo. La mayor parte de las personas afectadas presentan un bocio con múltiples nódulos tiroideos palpables. El aumento de tamaño progresivo puede pasar desapercibido cuando el tejido nodular se extiende por debajo del esternón. El bocio multinodular tóxico es más frecuente en las personas mayores.

Adenoma hipofisario secretor de tirotropina

Los adenomas hipofisarios secretores de TSH representan menos del 1% de todos los tumores hipofisarios funcionantes (cap. 224). Los pacientes pueden presentar las manifestaciones clínicas típicas de tirotoxicosis, bocio difuso, síntomas y signos desencadenados por la expansión selar de la masa, síndromes asociados con secreción conjunta de otras hormonas de la adenohipófisis (hormona del crecimiento, prolactina o corticotropina), o síntomas y signos de hipopituitarismo. La clave para sospechar la enfermedad suele ser la detección de un nivel de TSH no inhibido en un paciente con tirotoxicosis (lo que resulta inadecuado). El diagnóstico se confirma en la mayoría de los casos cuando las pruebas de laboratorio revelan un nivel circulante elevado de la subunidad α de la glucoproteína hipofisaria además de una masa selar que puede definirse en las pruebas de imagen.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

Las anomalías detectadas en las pruebas de laboratorio solicitadas de forma rutinaria suelen ser la primera pista de la presencia de tirotoxicosis. Los pacientes con tirotoxicosis pueden tener hipercalcemia o hipercalciuria, aumento de los niveles de la fosfatasa alcalina, incremento moderado de los niveles de transaminasas y niveles bajos o en descenso de colesterol-LDL y total. Los niveles de ferritina y enzima

booksmedicos.org

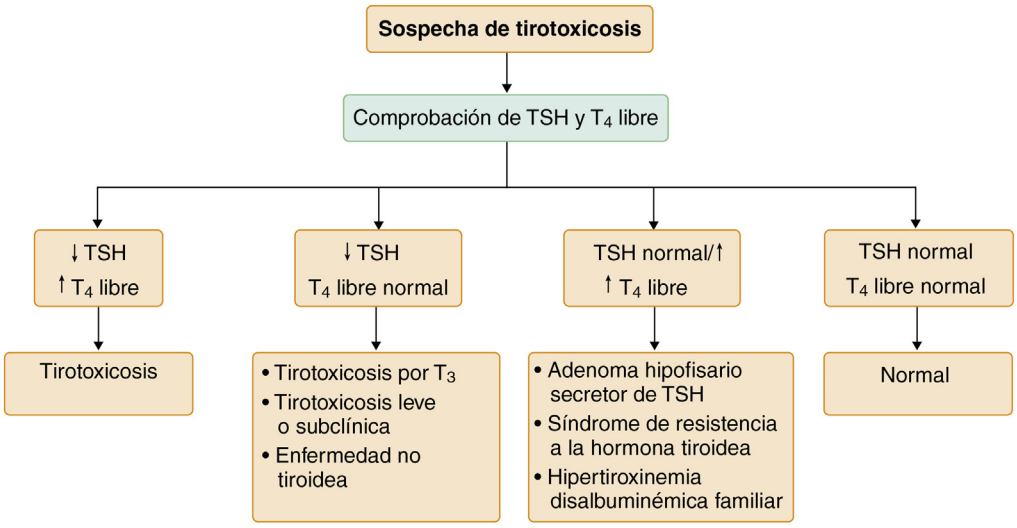

FIGURA 226-3. Evaluación de laboratorio ante la sospecha de tirotoxicosis. TSH = tirotropina.

convertidora de la angiotensina suelen estar aumentados. La electrocardiografía revela por lo general taquicardia sinusal en reposo u otras taquiarritmias auriculares, sobre todo fibrilación auricular con una respuesta ventricular rápida. En los casos graves, la radiografía de tórax puede mostrar cardiomegalia.

En la mayoría de los pacientes con sospecha de tirotoxicosis el diagnóstico puede confirmarse mediante medición de la TSH (fig. 226-3). Los inmunoanálisis sensibles de TSH con un límite de detección inferior a 0,02 mUI/l permiten diferenciar con precisión entre niveles de TSH claramente suprimidos, característicos de todas las formas comunes de tirotoxicosis, y niveles levemente suprimidos que están justo por debajo del intervalo de referencia, como puede suceder en personas con alguna otra enfermedad. Solo en los infrecuentes cuadros asociados a un hipertiroidismo mediado por TSH (tumores hipofisarios secretores de TSH y resistencia hipofisaria aislada a la hormona tiroidea) no se observa supresión de la TSH cuando se realizan pruebas por una tirotoxicosis. La medición de los niveles séricos de T_4 libre y de T_3 confirma el diagnóstico de tirotoxicosis, define su gravedad y, en ocasiones, ofrece una pista de la causa subyacente. La tirotoxicosis manifiesta se caracteriza por niveles de T_4 o T_3 libres por encima del límite superior del intervalo de referencia, mientras que la tirotoxicosis leve o subclínica se caracteriza por un nivel suprimido de TSH con niveles de T_4 y T_3 libres dentro del intervalo de referencia normal. Cuando solo aumentan las concentraciones de T_4 o T_3 libres, se aplican respectivamente los términos de *toxicosis por* T_4 y *toxicosis por* T_3.

Diagnóstico diferencial

Una vez confirmado el diagnóstico de tirotoxicosis, se debe definir su causa subyacente para determinar el tipo de tratamiento más adecuado. A veces, resultan útiles los grados relativos de aumento de T_4 y T_3. La toxicosis con predominio de T_3 es típica de la enfermedad de Graves y también puede observarse en el bocio nodular tóxico. Por el contrario, la toxicosis con predominio de T_4 es más típica de la tiroiditis subaguda o indolora. La toxicosis por T_4 también es más frecuente en pacientes con hipertiroidismo inducido por yodo.

En ocasiones, son útiles otras pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial. Los anticuerpos contra el receptor de tirotropina son patognomónicos de la enfermedad de Graves. Las concentraciones de dichos anticuerpos son especialmente altas en la dermopatía tiroidea, y muestran una correlación positiva con los datos clínicos y con el pronóstico de la oftalmopatía de Graves. En la tiroiditis subaguda es típico observar una elevación de la VSG.

Las pruebas de imagen pueden ser útiles para establecer el diagnóstico diferencial. La captación tiroidea fraccionada de trazadores radiactivos por la tiroides y su distribución en la glándula en la gammagrafía suele ayudar a establecer el diagnóstico definitivo (tabla 226-6). La ecografía tiroidea puede confirmar la presencia de nódulos tiroideos solitarios o múltiples, mientras que la radiografía de tórax y la TC ayudan a delimitar un bocio subesternal.

TABLA 226-6 EVALUACIÓN GAMMAGRÁFICA DE LA SOSPECHA DE TIROTOXICOSIS

ETIOLOGÍA	CAPTACIÓN FRACCIONADA DE YODO RADIACTIVO A LAS 24 H (%)	ASPECTO DE LA TIROIDES EN LA GAMMAGRAFÍA
Enfermedad de Graves	35-95	Captación homogénea difusa aumentada; lóbulo piramidal visible que se extiende desde el istmo
Adenoma tóxico	20-60	Foco solitario de captación intensa; supresión de la captación en el resto del tiroides
Bocio multinodular tóxico	20-60	Focos heterogéneos parcheados de mayor captación, entremezclados con regiones de captación disminuida
Tiroiditis subaguda	0-2	Captación mínima o ausente
Tiroiditis autoinmunitaria	0-2	Captación mínima o ausente; captación heterogénea parcheada durante la recuperación
Hipertiroidismo inducido por yodo	0-2	Captación mínima o ausente
Intoxicación por hormona tiroidea exógena	0-2	Captación mínima o ausente
Cáncer de tiroides diferenciado metastásico	0-5	Captación focal en las metástasis
Adenoma hipofisario secretor de TSH	30-80	Captación difusa homogénea aumentada

TSH = tirotropina.

TRATAMIENTO

Tto

La selección del tratamiento más eficaz para una enfermedad específica que causa tirotoxicosis requiere conocer el proceso fisiopatológico subyacente y la historia natural.[A3] Por ejemplo, un bocio multinodular tóxico no remite y requiere tratamiento definitivo con yodo radiactivo o cirugía; la tiroiditis subaguda desaparecerá de forma espontánea y solo requiere tratamiento sintomático temporal.

β-bloqueantes

Los β-bloqueantes alivian las manifestaciones simpaticomiméticas de la tirotoxicosis con independencia de la causa subyacente. Las palpitaciones, el temblor y la ansiedad se pueden controlar a menudo con rapidez. Sin embargo, algunas de las demás características clínicas de tirotoxicosis, como la pérdida de peso, la intolerancia al calor y la fatiga, no mejoran con estos fármacos. Los β-bloqueantes pueden usarse en los pacientes con tirotoxicosis que tienen taquicardia sinusal marcada o fibrilación auricular con una respuesta ventricular rápida, para controlar la frecuencia cardíaca. El propranolol también inhibe parcialmente la conversión extratiroidea de T_4 en T_3 y puede proporcionar ventajas adicionales en los pacientes con tirotoxicosis grave.

El tratamiento con propranolol se puede iniciar con una dosis de 20-40 mg cada 8 h, que se aumenta hasta una dosis diaria máxima de 240 mg, en función

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

del control de los síntomas. También pueden emplearse el propranolol de liberación sostenida o los β-bloqueantes de acción más larga, como el metoprolol y el atenolol. Los β-bloqueantes deben usarse con cuidado en los pacientes con tirotoxicosis con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva, fenómeno de Raynaud o insuficiencia cardíaca. Es posible emplear esmolol cuando se necesita un fármaco de acción rápida por vía parenteral para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con una insuficiencia cardíaca tirotóxica.

Para los pacientes con formas transitorias de tirotoxicosis (tiroiditis subaguda, tiroiditis autoinmunitaria o intoxicación por hormona tiroidea exógena), los β-bloqueantes pueden ser el único tratamiento necesario. En los pacientes con enfermedades más duraderas, como la enfermedad de Graves o el bocio nodular tóxico, los β-bloqueantes proporcionan un alivio inicial rápido de los síntomas mientras se pone en marcha el tratamiento definitivo con fármacos antitiroideos, yodo radiactivo o cirugía.

Fármacos antitiroideos

Las tionamidas inhiben la biosíntesis de hormonas tiroideas al inhibir de forma competitiva la organificación del yodo y el acoplamiento de yodotirosina. Estos fármacos se emplean en el tratamiento de la tirotoxicosis causada por sobreproducción de hormonas tiroideas. Como las tionamidas bloquean solo la síntesis de nuevas hormonas tiroideas, las reservas glandulares de hormonas tiroideas preexistentes deben agotarse antes de que sean completamente eficaces. Esto puede requerir 3-8 semanas en los pacientes con enfermedad de Graves o bocio multinodular tóxico. Aunque los fármacos antitiroideos controlan a largo plazo el hipertiroidismo, son más adecuados cuando existe una posibilidad de que remita la causa subyacente, como en la enfermedad de Graves, o cuando la tirotoxicosis debe atenuarse antes de iniciar el tratamiento con yodo radiactivo o cirugía.

En la actualidad se dispone de dos tionamidas, el metimazol y el propiltiouracilo. El metimazol se puede tomar en una dosis única diaria gracias a su mayor semivida y mayor concentración intratiroidea eficaz. Esto también puede incrementar el cumplimiento de los pacientes y la eficacia del fármaco. El propiltiouracilo también inhibe la conversión extratiroidea de T_4 a T_3, efecto que puede ser beneficioso en pacientes con tirotoxicosis grave complicada. El propiltiouracilo es el fármaco preferido para las gestantes hipertiroideas en el primer trimestre, dado que el metimazol se ha asociado de forma infrecuente a malformaciones congénitas, como la atresia coanal y la aplasia cutánea.[10] Sin embargo, la menor semivida del propiltiouracilo hace necesaria una administración en tres o cuatro dosis diarias. Además, el riesgo de hepatotoxicidad grave asociada al uso de propiltiouracilo ha llevado a recomendar el uso de metimazol como antitiroideo de primera línea en el hipertiroidismo de niños y adultos, incluidas las mujeres gestantes una vez superado el primer trimestre de gestación.[A4]

En los pacientes con hipertiroidismo leve o moderado, la dosis inicial de metimazol suele ser de 10-30 mg una vez al día, que puede aumentarse hasta 90 mg una vez al día. En los pacientes con hipertiroidismo más grave, tirotoxicosis complicada con cardiopatía o embarazo concomitante, la dosis inicial de propiltiouracilo debería ser de 50-200 mg cada 6-8 h. En caso necesario, el metimazol puede administrarse por vía rectal. La duración prevista del tratamiento depende de la causa subyacente. En los pacientes con bocio multinodular tóxico, los fármacos antitiroideos se usan por lo general solo para restablecer el estado eutiroideo antes del tratamiento definitivo. En un paciente con enfermedad de Graves, puede continuarse con la dosis eficaz durante 6-24 meses antes de ir disminuyéndola para determinar si la enfermedad tiroidea autoinmunitaria del paciente ha remitido. Los pacientes que tienen mayor probabilidad de responder son los que tienen un hipertiroidismo clínico y bioquímico leve, una glándula tiroides pequeña y no presentan oftalmopatía activa.

Se debe comprobar la función tiroidea cada 3-12 semanas en los pacientes tratados con fármacos antitiroideos mientras se ajusta la dosis para evitar un posible hipotiroidismo yatrógeno. Los efectos secundarios frecuentes son el eritema, el prurito, la fiebre y las artralgias, que afectan al 5% de los pacientes tratados con tionamidas. La agranulocitosis y la hepatitis son infrecuentes, pero pueden ser reacciones adversas mortales de las tionamidas. Su aparición es relativamente repentina e impredecible. El control del recuento leucocítico y las pruebas de función hepática no son una medida preventiva útil. Los pacientes que toman fármacos antitiroideos deben conocer la posibilidad de aparición de estas reacciones adversas y deberían saber que tienen que interrumpir el tratamiento y acudir al médico si desarrollan fiebre alta, faringitis, ictericia o dolor abdominal.

Yodo radiactivo

La captación y concentración selectivas de yoduro que tienen lugar en los tirocitos permiten la utilización del yodo radiactivo para tratar el hipertiroidismo.[11] Cuando se concentra en la glándula tras su administración oral, el ^{131}I destruye el tejido tiroideo y controla el hipertiroidismo, habitualmente en 1-2 meses. Se puede calcular la dosis de ^{131}I en función de la captación fraccionada de yodo radiactivo, pero el resultado de la dosimetría no es superior al que se obtiene con la administración de dosis empíricas. Los pacientes pueden ser tratados de forma ambulatoria, siempre que se tomen las precauciones de evitar la exposición a los demás. Alrededor del 75% de los pacientes se curan con una única dosis de yodo radiactivo.

El efecto secundario principal de la radioterapia con yodo es el hipotiroidismo postablación, que se desarrolla en la mayoría de los pacientes tratados por enfermedad de Graves y en una menor proporción en los pacientes tratados por bocio nodular tóxico. Se debe realizar un seguimiento de por vida de la función tiroidea, ya que cada año el 3% de los pacientes que inicialmente presentan un estado eutiroideo desarrollan hipotiroidismo postablación. Otra complicación menos frecuente es un empeoramiento transitorio de la tirotoxicosis, que se produce en el 25% de los pacientes durante el primer mes tras el tratamiento como resultado de una tiroiditis por radiación. Los estudios de seguimiento a largo plazo han mostrado que los pacientes con enfermedad de Graves tratados con yodo radiactivo no presentan un mayor riesgo de cáncer de tiroides o de otras neoplasias malignas. Sin embargo, los niños y adolescentes hipertiroideos tratados con yodo radiactivo tienen una mayor tendencia a desarrollar nódulos benignos. En el caso de las mujeres hipertiroideas tratadas con yodo radiactivo no aumenta la incidencia de infertilidad, abortos espontáneos y niños con defectos congénitos. El yodo radiactivo diagnóstico o terapéutico está contraindicado durante la gestación y las mujeres tratadas deben evitar quedarse embarazadas hasta que se haya confirmado el estado de eutiroidismo a los 3-6 meses desde la administración de una dosis.

Otros fármacos

Una solución saturada de yoduro potásico (SSKI) o solución de Lugol inhibe temporalmente la síntesis y liberación de hormona tiroidea desde la glándula. Puede usarse para acelerar la recuperación después del tratamiento con yodo radiactivo, para preparar a los pacientes para una tiroidectomía y para potenciar otros tratamientos usados en el control de la tirotoxicosis grave (v. más adelante). Los contrastes yodados radiológicos inhiben la liberación de hormona tiroidea a la vez que bloquean la conversión periférica de T_4 a T_3. El carbonato de litio también inhibe la liberación de hormona tiroidea. En raras ocasiones, estos fármacos se usan junto con las tionamidas para tratar a los pacientes con tirotoxicosis grave. También pueden ayudar a controlar de forma temporal el hipertiroidismo cuando existen alergias graves que impiden el uso de tionamidas. La colestiramina puede emplearse para unirse a la hormona tiroidea en el intestino, con el fin de interrumpir la circulación enterohepática en casos de sospecha de intoxicación por hormona tiroidea exógena.

Cirugía

La cirugía tiene un papel limitado, ya que existe un riesgo de lesionar los nervios laríngeos recurrentes y las glándulas paratiroideas contiguas. La resección de un adenoma tóxico mediante lobectomía es curativa y suele conservar el suficiente tejido tiroideo normal como para mantener el eutiroidismo, por lo que se recomienda a menudo en pacientes más jóvenes. Un tratamiento adecuado de los bocios multinodulares tóxicos que causan síntomas compresivos o desfiguraciones estéticas es la resección quirúrgica. Aunque en EE. UU. la cirugía no suele recomendarse para el tratamiento de la enfermedad de Graves hipertiroidea, puede ser adecuada cuando el resto de modalidades están contraindicadas, cuando ha habido una reacción adversa a un antitiroideo en el embarazo, cuando se cree que un nódulo tiroideo es maligno, o cuando un hiperparatiroidismo también requiere intervención quirúrgica.

Supuestos específicos de tratamiento

Embarazo

Las pacientes embarazadas con hipertiroidismo plantean dificultades especiales. El diagnóstico requiere una valoración detenida de los síntomas, sobre todo la intolerancia al calor, las palpitaciones y los vómitos, que también se producen en un embarazo normal. El nivel sérico total de T_4 está aumentado debido al incremento de la TBG, y el nivel de TSH puede estar suprimido en el primer trimestre debido a una estimulación del tiroides mediada por HCG. Está contraindicada la realización de gammagrafías con fines diagnósticos. Tras la confirmación diagnóstica, el hipertiroidismo debe tratarse, ya que se asocia con un mayor riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer y toxemia. Los β-bloqueantes solo deben usarse de forma temporal para controlar los síntomas graves. El propiltiouracilo es la tionamida preferida para el tratamiento de la enfermedad de Graves durante el primer trimestre del embarazo, porque atraviesa la placenta con menos facilidad que el metimazol y porque en este se ha vinculado con casos muy esporádicos de malformaciones congénitas (atresia de coanas y aplasia cutánea). Sin embargo, debido al riesgo de hepatitis relacionada con el propiltiouracilo, que es muy bajo pero potencialmente mortal, pasado el primer trimestre se prefiere el metimazol. Como la enfermedad de Graves suele remitir en una fase posterior del embarazo, las dosis necesarias de fármacos antitiroideos suelen disminuir a medida que avanza la gestación. La medición de los niveles maternos de inmunoglobulina estimulante del tiroides puede ayudar a predecir el riesgo de que el lactante desarrolle una enfermedad de Graves neonatal.

Hipertiroidismo subclínico y leve

Los pacientes con hipertiroidismo subclínico o leve (es decir, supresión de la TSH sérica con concentraciones séricas normales de T_3 y T_4) pueden tener síntomas que justifiquen el tratamiento. En los pacientes con niveles séricos de TSH suprimidos hasta menos de 0,1 mUI/l, la desmineralización ósea puede ocasionar osteoporosis, sobre todo en mujeres posmenopáusicas. La fibrilación auricular es más frecuente en los pacientes a partir de 60 años con hipertiroidismo leve y con supresión de la TSH a niveles por debajo de lo normal. No obstante, está menos claro que los pacientes jóvenes asintomáticos con niveles de TSH inhibidos de forma moderada (0,1-0,5 mUI/l) requieran algo más que seguimiento periódico.

Crisis tirotóxica

La crisis tirotóxica, también denominada tormenta tiroidea, es un síndrome potencialmente mortal que suele ser el resultado final de una tirotoxicosis grave

booksmedicos.org

y prolongada. Puede afectar a pacientes con otras afecciones que los hacen vulnerables a los efectos cardiovasculares, neuropsiquiátricos y digestivos de la exposición a cantidades excesivas de hormona tiroidea. La crisis tirotóxica se desarrolla por lo general en el contexto de una enfermedad de Graves tratada de forma inadecuada y puede precipitarse por una enfermedad intercurrente, una cirugía o el tratamiento con yodo radiactivo. Las personas afectadas presentan fiebre, taquiarritmias auriculares, insuficiencia cardíaca congestiva, náuseas y vómitos, diarrea y crisis comiciales. Los cambios del estado mental pueden consistir en agitación, delirio, psicosis y coma. La detección temprana y el tratamiento en un entorno monitorizado son fundamentales. Un tratamiento completo debe constar de antipiréticos, β-bloqueantes, tionamidas, contrastes yodados y glucocorticoides, así como una evaluación y tratamiento enérgicos de los problemas médicos subyacentes.

TIROIDITIS

Tiroiditis subaguda (de De Quervain)

BIOPATOLOGÍA

La tirotoxicosis transitoria se debe a una liberación incontrolada de hormona tiroidea desde la glándula inflamada. Después de 2-8 semanas, cuando se agotan las reservas de hormonas almacenadas, la tirotoxicosis desaparece de forma espontánea. A continuación se produce hipotiroidismo, ya que las capacidades de biosíntesis de la glándula siguen afectadas. También es transitoria (dura ≈1 mes), con la normalización posterior de la función tiroidea en la mayoría de los pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tiroiditis subaguda se caracteriza por el aumento de tamaño del tiroides acompañado de dolor, síntomas sistémicos de inflamación y tirotoxicosis transitoria que suele preceder a un hipotiroidismo transitorio. El patrón histológico muestra infiltrados de células inflamatorias que parecen deberse a una infección viral. Muchos pacientes con tiroiditis subaguda presentan antecedentes de infecciones de las vías respiratorias altas.

Los pacientes suelen acudir con dolor localizado en el tiroides o irradiado a la faringe, oídos o mandíbula. A menudo se observan síntomas constitucionales como fiebre, escalofríos, diaforesis y malestar. En ocasiones, estas características inflamatorias pueden dominar el cuadro. La exploración del tiroides muestra a menudo una glándula dura como la madera, con un moderado aumento de tamaño y con hipersensibilidad dolorosa a la palpación.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

En la evaluación de los pacientes que presentan dolor e hipersensibilidad a la palpación localizados en la parte anteroinferior del cuello, debe tenerse en cuenta el diagnóstico diferencial del dolor tiroideo. Además de la tiroiditis subaguda, otras causas posibles de dolor tiroideo son la tiroiditis aguda (supurada), la hemorragia de un nódulo tiroideo y el crecimiento rápido de un cáncer anaplásico de tiroides, de cáncer de tiroides con infiltración difusa o de un linfoma tiroideo.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas en pacientes con tiroiditis subaguda revelan tirotoxicosis. El aumento de los niveles de T_4 suele ser proporcionalmente superior al de los niveles de T_3. Los pacientes suelen presentar un aumento de la VSG, y la captación fraccionada de yodo radiactivo es por lo general inferior al 2% a las 24 h (v. tabla 226-6).

TRATAMIENTO Tto

Puede usarse una dosis alta de ácido acetilsalicílico o naproxeno sódico para tratar el dolor tiroideo y los síntomas sistémicos de la inflamación. Los pacientes que no respondan pueden requerir tratamiento con glucocorticoides, pero su dosis se debe reducir durante varias semanas para evitar recidivas, que prolongarían el curso general de la enfermedad. Los síntomas asociados a la tirotoxicosis transitoria pueden responder a un β-bloqueante administrado durante un tiempo limitado de 1-3 semanas. Los pacientes que desarrollan hipotiroidismo sintomático pueden necesitar un tratamiento de sustitución con tiroxina a corto plazo, pero la mayoría no necesitará la sustitución hormonal a plazo largo.

Tiroiditis linfocítica (posparto, indolora, silente)

EPIDEMIOLOGÍA

La tiroiditis linfocítica se produce sobre todo en mujeres después del parto y afecta hasta al 6% de mujeres a los 2-12 meses después del parto o de la interrupción del embarazo. En raras ocasiones, esta afección se produce en mujeres fuera del período posparto o en hombres. Entre los factores predisponentes se incluyen los antecedentes de episodios previos de tiroiditis posparto, diabetes mellitus de tipo 1 y anticuerpos antitiroideos circulantes.

BIOPATOLOGÍA

Esta inflamación indolora del tiroides puede causar tirotoxicosis transitoria seguida de hipotiroidismo transitorio o persistente. Estas fases de disfunción tiroidea suelen durar 2-8 se-manas. Se cree que esta afección refleja una situación de autoinmunidad transitoria.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de tiroiditis linfocítica suele pasarse por alto al confundir los síntomas inespecíficos de tirotoxicosis (p. ej., pérdida de peso, insomnio y ansiedad) o hipotiroidismo (p. ej., fatiga y depresión) con molestias comunes del período posparto. La glándula tiroides no está hipersensible a la palpación y su tamaño es normal o ligeramente aumentado. Una vez que se sospecha el diagnóstico de tiroiditis linfocítica, se puede confirmar o excluir fácilmente mediante pruebas de laboratorio, que revelarán la supresión del nivel de TSH durante las fases de tirotoxicosis, con elevación del mismo en las fases de hipotiroidismo. Este cuadro debe distinguirse de la enfermedad de Graves, que también puede debutar en el mismo intervalo del posparto. Los grados relativos de aumento de T_4 y T_3 a veces pueden ayudar en el diagnóstico diferencial: la tiroiditis linfocítica suele caracterizarse por un aumento predominante de los niveles de T_4. La captación fraccionada de yodo radiactivo está ausente o es muy baja en la tiroiditis linfocítica, mientras que está aumentada en la enfermedad de Graves activa (v. tabla 226-6).

TRATAMIENTO Tto

La tiroiditis linfocítica puede tratarse a menudo simplemente tranquilizando y observando a los pacientes. La tirotoxicosis sintomática puede tratarse con un ciclo de β-bloqueantes. El hipotiroidismo manifiesto puede requerir sustitución durante un corto período de tiempo con tiroxina.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con tiroiditis linfocítica recupera un estado eutiroideo, pero el 25% desarrollan hipotiroidismo persistente debido a una tiroiditis autoinmunitaria clásica.

Tiroiditis aguda (supurada)

La infección de la glándula tiroides es un cuadro infrecuente que suele cursar con dolor intenso en la glándula, fiebre y otras manifestaciones sistémicas de infección. La infección bacteriana del tejido tiroideo puede deberse a una diseminación directa de patógenos grampositivos o gramnegativos a través de fístulas que comunican con el seno piriforme o la piel. La diseminación hematógena de microorganismos bacterianos, micobacterias, hongos o parásitos, sobre todo *Pneumocystis jirovecii*, puede producirse en personas inmunodeprimidas. En la exploración, los pacientes afectados suelen estar febriles con inflamación asimétrica de un tiroides que aparece doloroso a la palpación, está caliente y tiene una consistencia fluctuante o firme por debajo de la piel eritematosa. La ecografía puede mostrar un absceso, que se puede aspirar para determinar el patógeno implicado. Los pacientes con tiroiditis supurada requieren tratamiento inmediato con los antibióticos adecuados. En ocasiones, puede ser necesario el drenaje quirúrgico de los abscesos.

Otras formas de tiroiditis

Determinados fármacos pueden causar inflamación de la glándula tiroides. La amiodarona provoca tiroiditis indolora asociada con tirotoxicosis. Siempre que se pueda, este cuadro debe distinguirse de la forma de tirotoxicosis inducida por yodo que también puede asociarse al tratamiento con amiodarona. La primera se trata con éxito mediante glucocorticoides, mientras que la segunda forma se trata con fármacos antitiroideos.[12] El interferón α puede causar tiroiditis indolora asociada con tirotoxicosis transitoria. Debe diferenciarse de la enfermedad de Graves inducida por interferón α, ya que la primera se trata con β-bloqueantes y la segunda con fármacos antitiroideos.

La tiroiditis de Riedel o estruma se caracteriza por una sustitución fibrosa del tiroides, con adherencia e infiltración de las estructuras adyacentes que causan síntomas compresivos locales. En este trastorno idiopático, el tiroides presenta un aumento de tamaño considerable y está indurado y fijo. Los pacientes afectados también pueden desarrollar fibrosis mediastínica y retroperitoneal, colangitis esclerosante o seudotumor orbitario. El diagnóstico requiere una biopsia abierta. La escisión quirúrgica es difícil o incluso imposible. El tratamiento con glucocorticoides y tamoxifeno ha resultado eficaz en casos aislados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BOCIO

DEFINICIÓN

Los bocios pueden clasificarse como difusos o nodulares, no tóxicos o tóxicos (es decir, asociados con sobreproducción de hormona tiroidea) y benignos o malignos. El aumento de tamaño del tiroides puede deberse a una proliferación de tirocitos estimulada por factores circulantes (p. ej., TSH y autoanticuerpos que estimulan el tiroides), a infiltración de la glándula por células inflamatorias o malignas, o a cambios neoplásicos benignos o malignos que se localizan en la propia glándula. En un paciente con bocio deben tenerse en cuenta tres problemas clínicos: aumento de tamaño que produce compresión local o alteraciones estéticas, hiperfunción o hipofunción glandular y posible malignización.

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia de yodo en la dieta representa la causa más frecuente de bocio en todo el mundo. En EE. UU., solo se observa entre los inmigrantes de regiones con déficit de yodo. Los pacientes más jóvenes presentan bocios difusos o simples que se reducen de tamaño en respuesta a los suplementos adecuados de yodo. En las personas mayores, los bocios por deficiencia de yodo se vuelven multinodulares y no disminuyen de tamaño con los suplementos de yodo. En estos pacientes, un exceso de yodo puede provocar tirotoxicosis.

BIOPATOLOGÍA

El bocio multinodular benigno o adenoma puede deberse a defectos genéticos que causan una dishormonogenia, como mutaciones de la tiroglobulina, de la peroxidasa tiroidea, de la oxidasa doble y de los genes de la pendrina. De forma similar, la exposición a sustancias bociógenas de los alimentos, agua o fármacos (como el carbonato de litio) que inhiben las fases normales de la síntesis de las hormonas tiroideas puede causar bocio. En la mayoría de los pacientes, la causa subyacente se desconoce.

La tiroiditis autoinmunitaria suele producir un bocio moderado debido a la infiltración glandular con linfocitos, cambios inflamatorios en los tirocitos y fibrosis. El estado hipotiroideo causado por la tiroiditis autoinmunitaria provoca un aumento de la TSH que estimula aún más el incremento de tamaño del tiroides. La enfermedad de Graves también se caracteriza por aumento difuso del tiroides debido a la acción de inmunoglobulinas que estimulan el tiroides. Otras formas de tiroiditis que cursan con aumento de tamaño de la glándula en forma de bocio son las tiroiditis subaguda, linfocítica y aguda (supurada) (v. apartados anteriores).

Las neoplasias malignas que afectan de forma difusa a la glándula, como el linfoma tiroideo y los cánceres tiroideos papilar infiltrante, medular y anaplásico, pueden aparecer como bocios de crecimiento rápido (v. apartados posteriores). Los pacientes afectados suelen experimentar dolor local y síntomas relacionados con la expansión tumoral.

DIAGNÓSTICO

Exploración clínica

El primer paso para evaluar una sospecha de bocio es confirmar si la tumefacción del cuello representa un aumento de tamaño del tiroides, para no confundirla con exceso de piel o de grasa subcutánea en la parte anteroinferior del cuello. La distinción puede realizarse mediante palpación de un tiroides normal por debajo del tejido blando que puede causar la confusión y mediante la observación de que la zona voluminosa no sube y baja con la deglución. La ecografía puede ayudar a resolver las dudas.

La anamnesis del paciente puede aportar información esencial para determinar la causa subyacente. Los antecedentes sociales de la infancia pueden confirmar una deficiencia previa de yodo. Los síntomas de hipotiroidismo pueden sugerir tiroiditis autoinmunitaria, mientras que los signos clínicos de tirotoxicosis pueden sugerir una enfermedad de Graves o un bocio multinodular tóxico. Los hallazgos clínicos pueden permitir reconocer una de las diferentes formas de tiroiditis (p. ej., dolor en caso de tiroiditis subaguda o período posparto en la tiroiditis linfocítica). Los síntomas que sugieren una invasión de las estructuras adyacentes suscitan las sospechas de una neoplasia maligna o de una tiroiditis de Riedel.

Durante la exploración, un aumento difuso de tamaño es más característico de una de las formas de tiroiditis, de enfermedad de Graves o de una neoplasia maligna con infiltración difusa. El aumento de tamaño nodular es más indicativo de un bocio multinodular benigno o de una neoplasia maligna. Debe determinarse el tamaño preciso de la glándula. Hay que observar si existe disfonía, desviación de la tráquea, linfoadenopatía cervical o ingurgitación de las venas cervicales. La obstrucción subtotal de la salida torácica puede detectarse cuando el paciente junta las manos por encima de la cabeza (maniobra de Pemberton) y se comprueba si existen signos de plétora facial y distensión venosa cervical.

Pruebas de laboratorio

El nivel de TSH determina si existe hipotiroidismo o tirotoxicosis primarios. Un aumento de los niveles de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea permite confirmar la sospecha de tiroiditis autoinmunitaria. En los pacientes asintomáticos con un bocio difuso moderado, no es necesario realizar más pruebas. Cuando la clínica sugiere diagnósticos específicos, pueden resultar útiles otras pruebas sanguíneas (p. ej., VSG en la tiroiditis subaguda o calcitonina en el cáncer medular de tiroides).

Pruebas de imagen

La ecografía cervical es la mejor prueba de imagen para definir la naturaleza y la extensión de un bocio limitado al cuello. Puede ayudar a determinar si el bocio es difuso o nodular, si el tiroides comprime otras estructuras cervicales y si existe alguna linfoadenopatía. La ecografía resulta también esencial para guiar la punción aspiración con aguja fina y permitir el diagnóstico diferencial citológico (v. más adelante). Cuando el bocio se extiende en sentido posterior o por debajo de la escotadura yugular hacia el tórax, puede ser necesario realizar una TC o una RM. La administración de contraste yodado normalmente debería evitarse para evaluar a pacientes con bocio, ya que la carga de yoduro estable podría interferir en las pruebas de imagen posteriores con yodo radiactivo o en el tratamiento con este. Las pruebas de captación de radioisótopos por el tiroides con ^{99m}Tc pertecnetato o ^{123}I pueden ayudar a caracterizar el estado funcional de la glándula. La gammagrafía permite diferenciar la causa de un bocio y determinar si una masa mediastínica superior se corresponde a tejido tiroideo. Los tránsitos baritados con marcadores de diámetro fijo y las pruebas de función pulmonar con curvas flujo-volumen pueden ayudar a determinar si los síntomas se relacionan directamente con la compresión del esófago o la tráquea, respectivamente. La laringoscopia es útil para evaluar la función de las cuerdas vocales en pacientes con posible afectación del nervio laríngeo recurrente.

TRATAMIENTO

Tto

Una vez que se ha excluido la presencia de una neoplasia maligna y la disfunción tiroidea, el tratamiento de los pacientes asintomáticos con bocio puede limitarse a su observación y valoración clínica periódica. La ecografía es una prueba fiable y reproducible para el seguimiento del tamaño del bocio. El tratamiento con tiroxina para inhibir los niveles de TSH solo es eficaz para reducir el tamaño del bocio en una minoría de pacientes. Además, el tratamiento crónico con hormona tiroidea conlleva riesgos de tirotoxicosis sintomática, fibrilación auricular y desmineralización ósea.

Los pacientes con bocios multinodulares benignos que causan síntomas compresivos locales o problemas estéticos pueden ser tratados con cirugía o con yodo radiactivo. Se suele preferir la cirugía cuando un paciente presenta una tiromegalia considerable que causa complicaciones compresivas, sobre todo cuando el bocio se extiende por debajo del esternón o existen síntomas obstructivos agudos. Cuando la cirugía está contraindicada por el estado de salud del paciente, se ha visto que el tratamiento con yodo radiactivo reduce el tamaño del bocio en un 50% de media durante un período de 12-24 meses.

NÓDULOS TIROIDEOS

EPIDEMIOLOGÍA

Los nódulos tiroideos son frecuentes y se detectan mediante palpación en el 6% de las mujeres y el 2% de los hombres. La ecografía de alta resolución actual identifica nódulos tiroideos hasta en el 50% de los adultos. Aunque la mayoría de estos nódulos son nódulos o quistes adenomatosos benignos, el 5-10% de los nódulos tiroideos son malignos. En menos ocasiones, algunos nódulos tiroideos pueden provocar problemas clínicos al ser hiperfuncionantes o al causar síntomas de compresión local o alteraciones estéticas.

DIAGNÓSTICO

Los nódulos tiroideos pueden ser detectados por el paciente o el médico y no suelen acompañarse de otras molestias.[13] También es frecuente que los nódulos tiroideos se detecten accidentalmente en pruebas de imagen, como ecografía carotídea o TC o RM de la columna cervical. Los síntomas de compresión o invasión de los tejidos adyacentes sugieren que el nódulo puede ser maligno. Estos síntomas consisten en dolor en la parte inferior y anterior del cuello, tos o disnea por compresión traqueal, hemoptisis debida a invasión de la tráquea, disfonía por compresión del nervio laríngeo recurrente y disfagia u odinofagia por compresión esofágica. Algunos otros síntomas y signos hacen pensar en enfermedades subyacentes específicas. Por ejemplo, debería sospecharse la presencia de un adenoma tóxico en un paciente con un nódulo tiroideo que presente las manifestaciones clínicas clásicas de tirotoxicosis. Los síntomas y signos de hipotiroidismo sugieren la posibilidad de una tiroiditis autoinmunitaria con aumento asimétrico del tamaño tiroideo. La hipercalcitoninemia asociada a la diseminación metastásica del cáncer medular de tiroides puede causar prurito, rubefacción y diarrea. La valoración clínica también debería buscar síntomas

booksmedicos.org

y signos relacionados con localizaciones frecuentes de metástasis del cáncer de tiroides, como dolor torácico, disnea, dolor óseo y manifestaciones neurológicas. De forma muy ocasional, los nódulos tiroideos se deben a metástasis de otras neoplasias malignas primarias, como cáncer de riñón, colon y mama.

Anamnesis

La predisposición especial al cáncer de tiroides se relaciona con unos antecedentes personales de irradiación terapéutica del cuello en la infancia. Los antecedentes familiares pueden aportar información sobre otros parientes con cáncer medular o papilar de tiroides, que son familiares en el 50 y el 10% de los casos, respectivamente. La posibilidad de cáncer medular de tiroides también debería considerarse cuando existan antecedentes personales o familiares de problemas clínicos asociados con la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN 2), que asocia hiperparatiroidismo y feocromocitoma (cap. 231).

Exploración física

La exploración física de un nódulo tiroideo debería intentar definir su tamaño, su consistencia, la textura de la superficie, la movilidad y la sensibilidad a la palpación. La presencia de enfermedad maligna se sospecha cuando se observa fijación, adenopatía regional ipsolateral o paresia de las cuerdas vocales. La multinodularidad de la glándula puede reflejar un bocio nodular benigno, pero no es lo bastante fiable como para prescindir de otras pruebas diagnósticas.[14] Esto es especialmente cierto en el denominado nódulo dominante, que es mayor, crece más rápido y produce más síntomas que los otros nódulos presentes en el tiroides.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio habituales son la medición de los niveles de TSH para identificar a pacientes con hiper- o hipotiroidismo. Cuando el nivel de TSH es bajo o no puede detectarse, la posibilidad de que exista un adenoma tóxico benigno con función autónoma puede concretarse con una gammagrafía tiroidea (v. tabla 226-6). Si un nivel elevado de TSH indica hipotiroidismo primario, pueden medirse los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea para confirmar si el paciente tiene tiroiditis autoinmunitaria. La ecografía permite distinguir entre el aumento de tamaño asimétrico causado por una tiroiditis autoinmunitaria y un nódulo bien definido. Los niveles de calcitonina deben medirse en los pacientes con antecedentes familiares conocidos o cuando se sospecha presencia de MEN 2 o de cáncer medular de tiroides familiar. La medición de los niveles séricos de tiroglobulina no es útil para distinguir entre las anomalías tiroideas benignas y malignas.

Pruebas de imagen

La ecografía cervical ayuda a confirmar que una masa es intratiroidea, define con precisión su tamaño, clasifica si es quística o sólida y determina si existen otros nódulos. La ecografía revela en ocasiones otros hallazgos sospechosos en los nódulos como calcificaciones finas, bordes irregulares de los nódulos y adenopatías cervicales.

La gammagrafía con yodo radiactivo o pertecnetato de tecnecio solo es útil en casos concretos, como en los pacientes con nódulo tiroideo y un nivel suprimido de TSH, en los que puede confirmar que el nódulo es hiperfuncionante o «caliente», en cuyo caso no suele ser necesaria la biopsia.

Evaluación invasiva

Biopsia por punción-aspiración con aguja fina

La biopsia por punción-aspiración con aguja fina es la prueba más precisa para excluir o confirmar un tumor maligno en pacientes que tienen un nódulo y un nivel normal de TSH (fig. 226-4). Se debe tomar una muestra de la mayoría de los nódulos sólidos y quistes complejos superiores a 1-1,5 cm de diámetro. Aunque la aspiración puede dirigirse simplemente con palpación cuando el nódulo puede definirse con facilidad, la ecografía es más precisa a la hora de tomar la muestra de lesiones mal localizadas, donde a menudo pone en evidencia otros nódulos que deberían analizarse.

La evaluación citológica del material aspirado debe confirmar primero que existe suficiente material adecuado para el análisis (p. ej., seis grupos de 10 células en dos muestras). Las biopsias con muestras inadecuadas, que son más frecuentes en las lesiones quísticas, deben repetirse. El guiado ecográfico y la evaluación citológica previa *in situ* pueden mejorar el rendimiento de la biopsia. Según el sistema de Bethesda para la notificación de la citopatología tiroidea, se puede determinar si el nódulo analizado es benigno, atípico, sospechoso de una neoplasia folicular, sospechoso de malignidad o maligno (tabla 226-7).[15]

A partir de los nódulos benignos se suelen obtener muestras que contienen grupos de células epiteliales foliculares de aspecto normal con coloide. Los quistes coloides puros pueden tener un epitelio escaso. Esta clasificación es sumamente precisa, con una tasa de falsos negativos inferior al 3% en muestras de biopsia obtenidas con control ecográfico, y no se necesita resección quirúrgica. En la mayoría de los casos, se recomienda el tratamiento conservador mediante observación basado en la reevaluación anual clínica o ecográfica. Si durante la observación se produce un nuevo aumento de tamaño (es decir, > 20% de aumento en dos o tres dimensiones), se debe repetir de inmediato la biopsia. Se debe considerar la resección quirúrgica si un nódulo considerado benigno por citología sigue creciendo, causa síntomas de compresión o desfiguración estética.

El material citológico considerado maligno suele tener abundantes células epiteliales con características nucleares atípicas, superposición y coloide escaso o ausente. Esto también es un rasgo sumamente fiable y el 98% de las lesiones de este tipo resultaron ser cánceres tiroideos al realizar la resección. Por tanto, la tiroidectomía bilateral está indicada en pacientes que no tienen contraindicaciones para la cirugía. Las muestras que contienen menores cantidades de células epiteliales con datos similares de núcleos atípicos pueden clasificarse como sospechosas de malignidad. Aproximadamente el 75% de los nódulos en esta categoría son cánceres tiroideos.

En una de cada cinco biopsias se obtiene material citológico adecuado, pero indeterminado desde el punto de vista diagnóstico.[16] Los hallazgos específicos que permiten clasificar un nódulo indeterminado como sospechoso de neoplasia folicular son la presencia de abundantes células foliculares o de Hürthle en los microfolículos, con poco o nada de coloide y grados leves de atipia nuclear, lo que es indicativo de cáncer papilar. Aunque la mayoría de estos nódulos indeterminados son adenomas foliculares benignos, el 15-30% son carcinomas tiroideos. Las biopsias que muestran rasgos nucleares o arquitecturales anómalas, pero no claramente sospechosos de malignidad o de neoplasia folicular, se clasifican dentro de la categoría de atipia de significado incierto. Los nódulos clasificados inicialmente dentro de esta categoría se corresponden a un proceso maligno con una frecuencia que oscila entre el 5 y el 25%. Una nueva toma de muestras consigue un diagnóstico más específico que permite orientar el tratamiento en el 75% de los casos.

Para determinar de forma definitiva si un nódulo sospechoso o atípico se corresponde con una zona de malignidad, es preciso realizar una cirugía que debe extirpar el lóbulo tiroideo donde se localiza el nódulo o toda la glándula tiroides para su posterior estudio histopatológico. La lobectomía tiroidea unilateral tiene la ventaja de una menor incidencia de complicaciones quirúrgicas y de hipotiroidismo postoperatorio cuando la lesión es benigna, pero requiere que se complete la tiroidectomía con posterioridad en la mayoría de los pacientes en los que se demuestra la presencia de cáncer.

Se dispone de pruebas de diagnóstico molecular que permiten reducir el número de cirugías realizadas por nódulos indeterminados desde un punto de vista citológico, dado que aproximadamente el 75% de estos resultan benignos en el estudio histopatológico. Existen dos estrategias generales: 1) determinar mutaciones oncógenas asociadas a tumores malignos tiroideos en el material aspirado, y 2) micromatrices clasificadoras de expresión génica orientadas a identificar los nódulos benignos. En una población típica de pacientes con nódulos indeterminados en el estudio citológico con una prevalencia de cáncer de tiroides del 20-35%, el valor predictivo negativo de las pruebas de oncogenes y la clasificación por expresión génica es aproximadamente del 85 y del 95%, respectivamente. Para los pacientes sin características clínicas de malignidad, sobre todo en mujeres de mediana edad o mayores con glándulas multinodulares en las que la prevalencia de una neoplasia maligna no supera el 5%, la observación atenta con ecografías seriadas es una alternativa.

CÁNCER DE TIROIDES

El comportamiento de los cánceres tiroideos oscila desde los microcarcinomas detectados accidentalmente y sin consecuencias clínicas hasta las neoplasias malignas anaplásicas agresivas y casi sin posibilidad de tratamiento. Cuando se diagnostica pronto, el tratamiento es eficaz en la mayor parte de los tipos. La mayoría de los cánceres tiroideos se presentan como nódulos asintomáticos o que se asocian con síntomas locales cervicales o adenopatías. Con menor frecuencia, los cánceres de tiroides se presentan por primera vez con manifestaciones de la enfermedad metastásica, como una masa pulmonar o dolor óseo.

Carcinomas de tiroides papilar y folicular (epiteliales)

Los cánceres papilar y folicular de tiroides se originan en el epitelio folicular y suelen conservar la respuesta a la TSH, producen tiroglobulina y concentran el yoduro. Se distinguen por su aspecto histológico y sus patrones característicos de progresión. El carcinoma de células de Hürthle del tiroides se compone de tirocitos con abundante citoplasma cargado de mitocondrias y se comporta como un cáncer folicular de tiroides, aunque no suele conservar la capacidad de concentrar yodo.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., se diagnostican alrededor de 60.000 casos nuevos anuales de cáncer de tiroides. Estos tumores son tres veces más frecuentes en las mujeres, en quienes la incidencia está aumentando en la actualidad más deprisa que la de cualquier otra neoplasia maligna. Se calcula que en EE. UU. hay unos 450.000 supervivientes de cáncer de tiroides, que precisan seguimiento de por vida de las posibles recidivas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

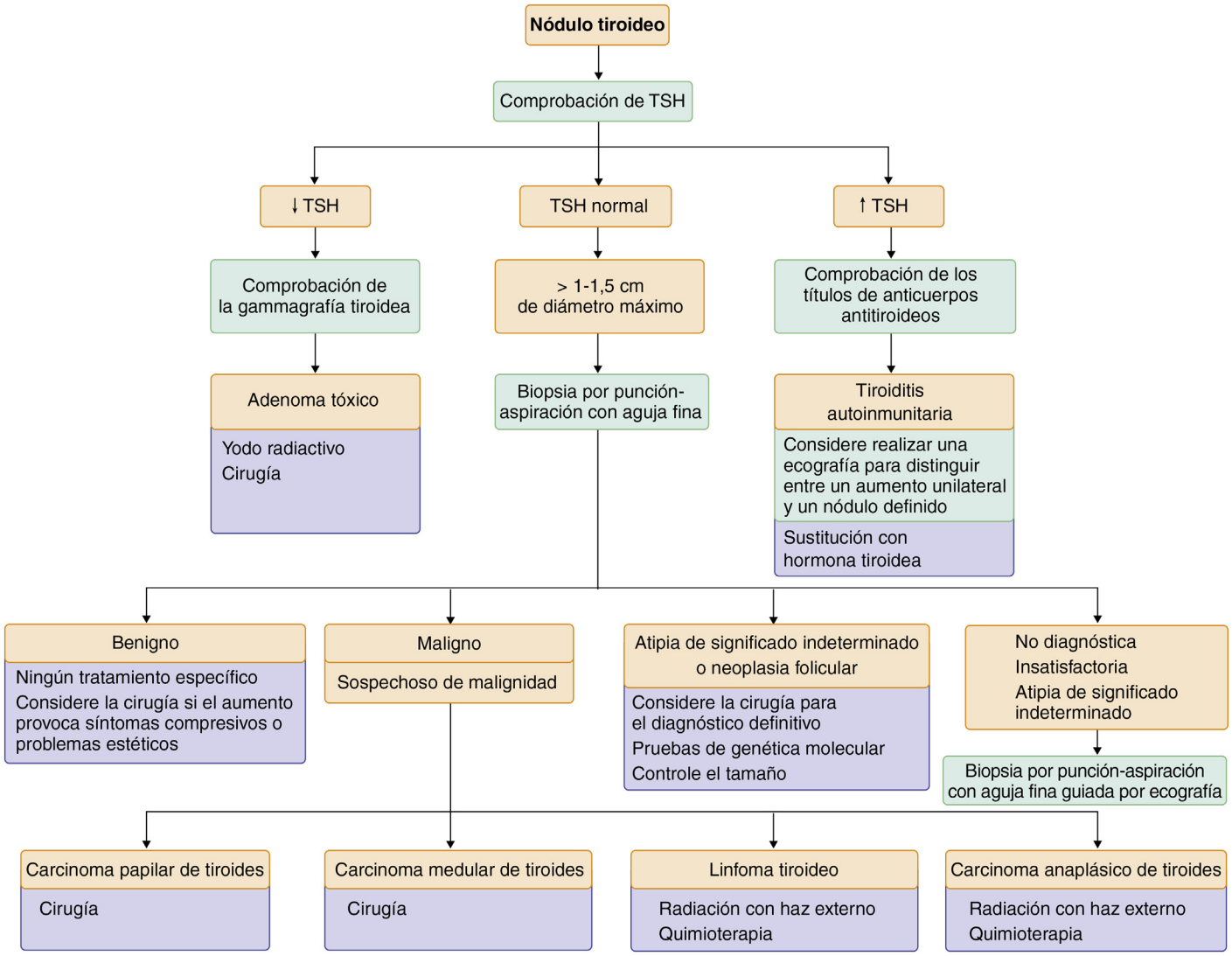

FIGURA 226-4. Evaluación de un nódulo tiroideo. TSH = tirotropina.

TABLA 226-7 SISTEMA DE BETHESDA PARA DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO*

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO	RIESGO DE MALIGNIDAD
Benigno	0-3%
Atipia de significado incierto	20-25%
Sospechoso de neoplasia folicular	15-30%
Sospechoso de malignidad	60-77%
Maligno	97-99%

*Categorías diagnósticas asociadas al riesgo de malignidad.
Adaptado de Bongiovanny M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56:333-339.

El carcinoma papilar de tiroides es la forma más frecuente de cáncer tiroideo y representa el 90% de los casos. Aunque el promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 45 años, el carcinoma papilar de tiroides se produce en la infancia y su incidencia aumenta con la edad.

BIOPATOLOGÍA

La irradiación de la glándula tiroides en la infancia es un factor de riesgo, como se demuestra por la epidemia de cáncer de tiroides que se produjo tanto tras la radioterapia con haz externo para enfermedades benignas de la infancia (p. ej., amigdalitis y acné), como tras la exposición a yodo radiactivo en los accidentes nucleares. En la actualidad, existe una evidencia acumulada considerable que señala a las mutaciones de los genes *RET/PTC* y *BRAF* que activan la vía de señalización de la MAP cinasa en la patogenia y progresión del cáncer papilar de tiroides. La mayoría de los carcinomas papilares de tiroides son de crecimiento lento y, o bien permanecen confinados a la glándula, o bien metastatizan a los ganglios linfáticos cervicales. Los microcarcinomas papilares son un hallazgo anatomopatológico accidental frecuente en el 5% de las glándulas tiroides resecadas por otras razones. Sin embargo, los carcinomas papilares de tiroides pueden ser más agresivos, extenderse a los tejidos adyacentes, tener una mayor afectación ganglionar y metastatizar a distancia, la mayoría de las veces a los pulmones. En general, este comportamiento agresivo es más frecuente en pacientes mayores.

Los carcinomas de tiroides foliculares y de células de Hürthle representan el 9% de todos los cánceres de tiroides. Cuando en la histología estos tumores solo invaden la cápsula del tumor, se denominan *mínimamente invasivos* y suelen comportarse como carcinomas papilares de tiroides. Sin embargo, es más probable que los carcinomas foliculares y de células de Hürthle con invasión vascular se asocien con enfermedad metastásica a distancia, que afecta sobre todo a los pulmones y al esqueleto.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del cáncer epitelial de tiroides consiste en cirugía, a menudo seguida de ablación del tejido tiroideo residual con yodo radiactivo.[A5] La tiroidectomía total o casi total con resección selectiva de los ganglios linfáticos del compartimento central suele ser la intervención quirúrgica inicial adecuada. La cirugía de tiroides puede complicarse con hipoparatiroidismo o lesión del nervio laríngeo recurrente, que causa disfonía si es unilateral y obstrucción de la vía respiratoria si es bilateral. La razón para la cirugía bilateral es la presencia frecuente de enfermedad bilateral en el cáncer papilar de tiroides y el menor riesgo de recidiva tras la extirpación bilateral de la glándula. Además, hay una mayor precisión en la detección de enfermedad residual tras la erradicación de todo el tejido tiroideo sano residual.

Un estudio de cohortes prospectivo sobre una base de datos nacional con un seguimiento a los 30 días de pacientes sometidos a tiroidectomía (por cáncer u otras indicaciones) demostró un aumento del riesgo de complicaciones pulmonares, cardíacas e infecciosas mayores en los ancianos.

booksmedicos.org

Los ancianos (65 a 79 años) tienen un riesgo doble que los pacientes más jóvenes (16 a 64 años) de presentar complicaciones sistémicas mayores, riesgo que llega a ser cinco veces superior en los ancianos de mayor edad (80 años en adelante).[17]

Seguimiento

La administración postoperatoria de ^{131}I tras la estimulación con TSH permite la ablación de la pequeña cantidad de tejido tiroideo normal que suele persistir tras una cirugía. Si este tejido no se destruye, el paciente tendrá todavía tiroglobulina circulante y se observará tejido capaz de concentrar yodo en la gammagrafía corporal total, y esto reducirá la precisión de estas pruebas a la hora de identificar una enfermedad residual. En ensayos controlados no aleatorizados se ha asociado el yodo radiactivo con una menor frecuencia de recidiva del tumor en los pacientes con enfermedad avanzada (estadios 3 y 4) al diagnóstico (v. más adelante), pero no se ha demostrado el beneficio clínico de la administración de yodo radiactivo en los pacientes con estadios más precoces de la enfermedad. La estimulación con TSH del tejido tiroideo residual, que es clave para que el tratamiento con yodo radiactivo resulte eficaz, se puede conseguir mediante una retirada temporal del tratamiento con hormona tiroidea para fomentar la producción endógena de TSH o bien mediante la administración de tirotropina recombinante, que evita la morbilidad causada por el hipotiroidismo.

El tratamiento con tiroxina resulta adecuado en todos los pacientes con un carcinoma de tiroides tratado, independientemente de la extensión de la cirugía y de si han recibido tratamiento ablativo con yodo radiactivo o no. La dosis sustitutiva de hormona tiroidea se puede incrementar con el fin de hacer bajar las concentraciones de TSH circulantes hasta valores bajos o en el rango bajo de la normalidad y reducir de este modo la probabilidad de recidiva de la enfermedad. A la hora de determinar el grado de inhibición que debe hacerse del nivel de TSH, debe sopesarse el riesgo de recidiva tumoral del paciente frente a las posibles complicaciones tirotóxicas, como desmineralización ósea en las mujeres posmenopáusicas y la fibrilación auricular en los pacientes mayores.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes conlleva la evaluación clínica periódica, la medición de los niveles séricos de tiroglobulina, gammagrafía con yodo radiactivo en la fase postoperatoria temprana y el uso ocasional de la ecografía. Desde el punto de vista clínico, debe evaluarse si el paciente presenta síntomas cervicales locales o masas cervicales recidivantes, así como para optimizar el tratamiento con hormona tiroidea. En los pacientes tratados con cánceres epiteliales de tiroides, la tiroglobulina es un marcador tumoral más específico si se ha destruido todo el tejido tiroideo sano residual. En los pacientes con niveles indetectables de tiroglobulina y que reciben tratamiento supresor de la TSH con hormona tiroidea, la medición de la tiroglobulina después de la estimulación con TSH recombinante puede mostrar a veces la presencia de enfermedad residual. La gammagrafía con yodo radiactivo tras la estimulación con TSH puede ser útil en pacientes que han sido sometidos previamente a ablación con yodo radiactivo, pero, una vez negativizada, la gammagrafía con yodo radiactivo ofrece muy pocas ventajas o ninguna con respecto a la medición de los niveles de tiroglobulina con estimulación. Esto es especialmente cierto en los cánceres papilares de tiroides recidivantes que suelen perder la capacidad para concentrar el yodo. Por desgracia, la prueba con tiroglobulina no es posible en el 20% de los pacientes que tienen anticuerpos antitiroglobulina circulantes que interfieren en los inmunoanálisis con tiroglobulina. Como la mayoría de las recidivas de los cánceres epiteliales de tiroides se producen en ganglios cervicales o en partes blandas, la ecografía es útil para el seguimiento postoperatorio, sobre todo en los pacientes con enfermedad cervical extensa o con niveles séricos detectables persistentes de tiroglobulina. La TC torácica debe emplearse para detectar enfermedad intratorácica en pacientes cuyos signos sugieran una recidiva extracervical. En los pacientes con niveles significativos de tiroglobulina detectables (> 10 ng/ml) y resultados negativos en las pruebas de imagen habituales, la PET puede identificar focos de enfermedad residual en más del 50% de los pacientes.

La localización de la enfermedad cervical recidivante suele ser una indicación de vaciamiento cervical compartimental exhaustivo. Las metástasis a distancia y no resecables que captan yodo, lo que es más frecuente en los pacientes con cáncer folicular de tiroides invasivo, pueden tratarse con dosis repetidas de ^{131}I. Las metástasis ganglionares hiliares y óseas sintomáticas pueden tratarse de forma paliativa mediante radioterapia con haz externo. En ocasiones, puede usarse la cirugía para focos de enfermedad metastásica aislada. La quimioterapia convencional tiene una eficacia limitada en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides, pero los fármacos biológicos más recientes que antagonizan las vías moleculares implicadas en la patogenia del cáncer tiroideo son prometedores.[18] Por ejemplo, se ha demostrado que el inhibidor de múltiples cinasas sorafenib duplicó la supervivencia libre de progresión hasta casi 11 meses en pacientes con carcinomas de tiroides que no captaban yodo metastásicos en un ensayo en fase 3 y redujo los focos de enfermedad en el 12% de los pacientes.[A6] Otro inhibidor de múltiples cinasas, vandetanib, también resulta eficaz frente a los cánceres de tiroides diferenciados localmente avanzados o metastásicos.[A7] Sin embargo, estos inhibidores de múltiples cinasas suelen tener efectos adversos y tienen que emplearse de forma continua, porque solo son tumorostáticos.

PRONÓSTICO

El sistema de estadificación TNM (tumor, ganglios *[nodes]*, metástasis) se usa con frecuencia para determinar el estadio de los cánceres epiteliales de tiroides. Además del tamaño tumoral, la extensión de la afectación ganglionar y la presencia de enfermedad metastásica a distancia, la edad del paciente en el momento de la presentación es un factor predictivo relevante del pronóstico. Los pacientes menores de 45 años tienen un pronóstico mejor que los mayores. Las tasas globales de supervivencia a los 10 años ajustadas para la edad en los pacientes con cáncer papilar y folicular de tiroides son del 98 y del 92%, respectivamente. Sin embargo, la recidiva de la enfermedad es relativamente frecuente, y se produce aproximadamente en el 33% de los pacientes con cáncer papilar de tiroides. Por tanto, debe realizarse un seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides tratados para detectar una posible recidiva de la enfermedad.

Carcinoma medular de tiroides

Los pacientes con cáncer medular de tiroides (cap. 246) suelen presentar un nódulo tiroideo, adenopatías cervicales, enfermedad metastásica o síntomas de rubefacción, diarrea y prurito cuando hay un aumento marcado de los niveles de calcitonina circulante. Deben buscarse características de los demás elementos de los síndromes MEN 2A (hipertensión) y MEN 2B (p. ej., hábito marfanoide, neuromas submucosos).

Carcinoma anaplásico de tiroides

El carcinoma anaplásico de tiroides es una neoplasia maligna infrecuente, de histología indiferenciada y agresiva desde el punto de vista clínico. Suele aparecer en pacientes mayores y el 25% de ellos presentan signos de un cáncer de tiroides de tipo diferenciado previo. Los pacientes afectados tienen una masa de crecimiento rápido en la parte anterior o lateral del cuello asociada con dolor, hipersensibilidad a la palpación y síntomas compresivos como disfagia, disfonía y disnea con estridor. La biopsia mediante punción-aspiración con aguja fina de la masa suele mostrar células grandes pleomorfas e indiferenciadas, pero en ocasiones se requiere una biopsia quirúrgica abierta para confirmar el diagnóstico.

La mayoría de los casos no pueden resecarse en el momento de la presentación debido a la invasión de las estructuras cervicales. La cirugía no es curativa y debería servir para garantizar la vía respiratoria del paciente. A veces se coloca un tubo percutáneo de gastrostomía para garantizar una nutrición adecuada en caso de compresión esofágica. El tratamiento convencional consiste en radioterapia mediante haz externo combinada con quimioterapia con doxorubicina con o sin cisplatino y produce una respuesta inicial en el 25% de los pacientes. Los pocos pacientes con enfermedad limitada al cuello pueden mostrar supervivencias prolongadas, pero casi todos recidivan al cabo de unos pocos meses y fallecen por la enfermedad, con unas tasas de supervivencia media de 3-7 meses. Las investigaciones actuales se centran en el uso de fármacos antiangiógenos dirigidos para tratar los casos refractarios.

Linfoma tiroideo

Los linfomas que aparecen en el tiroides son infrecuentes y suelen desarrollarse en personas mayores como un bocio difuso de crecimiento rápido y doloroso. Los pacientes a menudo tienen antecedentes de tiroiditis autoinmunitaria. El diagnóstico se sospecha además cuando la biopsia mediante punción-aspiración con aguja fina muestra abundantes linfocitos sin otras características celulares de tiroiditis autoinmunitaria. La tinción inmunohistoquímica y la citometría de flujo de muestras de material pueden poner de manifiesto una población linfocítica monoclonal. En ocasiones, se requiere una biopsia quirúrgica para establecer el diagnóstico. En el 50% de los casos se trata de un linfoma tiroideo primario, por lo general de tipo no hodgkiniano de grado intermedio (cap. 185).

La resección quirúrgica del tiroides normalmente no está indicada, aunque puede ser necesaria una traqueotomía si la compresión traqueal es inminente. La mayoría de los pacientes responden al tratamiento con radioterapia de haz externo combinada con quimioterapia. Las tasas de supervivencia sin enfermedad varían con el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y con la respuesta inicial a la terapia combinada.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. McDermott MT. Does combination T4 and T3 therapy make sense? *Endocr Pract*. 2012;18:750-757.
A2. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364:1920-1931.
A3. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21:593-646.
A4. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081-1125.
A5. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22:1104-1139.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A6. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:319-328.
A7. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:897-905.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

227

CORTEZA SUPRARRENAL

LYNNETTE K. NIEMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las glándulas suprarrenales pesan 6-8 g en los adultos (fig. 227-1). Cada una está formada por una corteza, que produce hormonas esteroideas, y una médula, que sintetiza catecolaminas. Las enfermedades de la médula suprarrenal se describen en el capítulo 228. En la corteza suprarrenal, la producción de las tres clases principales de esteroides tiene lugar en zonas específicas: la capa glomerular, la más externa, produce mineralocorticoides, sobre todo aldosterona; la capa media o fascicular produce glucocorticoides, principalmente cortisol; y la capa reticular, la más interna, produce «andrógenos» suprarrenales, sobre todo deshidroepiandrosterona (DHEA) y su conjugado sulfatado (DHEA-S) (fig. 227-2). Esta división refleja el hecho de que determinadas enzimas esenciales están restringidas a zonas específicas, con la capacidad o incapacidad resultante de sintetizar los productos finales específicos.

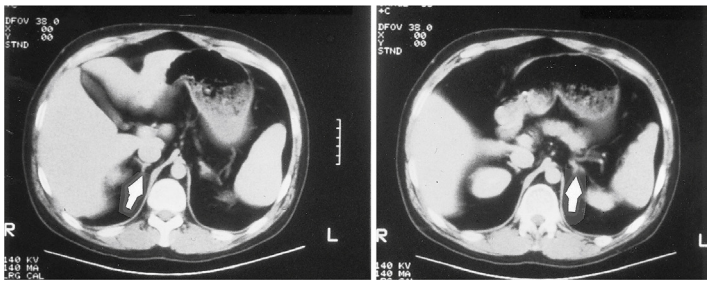

FIGURA 227-1. Imágenes de resonancia magnética del abdomen que muestran la posición y el tamaño relativo de las glándulas suprarrenales normales.

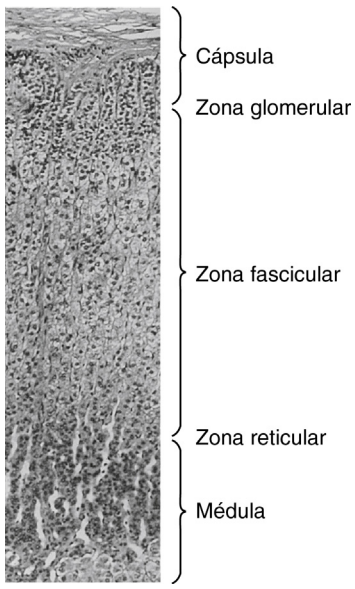

FIGURA 227-2. Corte histológico a través de una glándula suprarrenal normal de un adulto que muestra la progresión, de fuera hacia dentro, de las zonas glomerular, fascicular y reticular y la médula.

FUNCIÓN

Las acciones y la regulación de estas clases de esteroides son muy diversas. Los mineralocorticoides actúan a través del receptor renal de mineralocorticoides para favorecer la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. Además de esta acción clásica, los mineralocorticoides ejercen una importante acción sobre la vasculatura y pueden agravar el síndrome metabólico.[1] La secreción de aldosterona está estimulada sobre todo por la hiperpotasemia y por la angiotensina II (que a su vez está estimulada por la hipovolemia y el exceso de renina). Estos agentes aumentan la producción de aldosterona sintasa para restablecer la homeostasis a través de este bucle de retroalimentación. La producción de aldosterona se estimula en un grado mucho menor por la corticotropina (ACTH).

El cortisol y otros glucocorticoides actúan a través del receptor de glucocorticoides de tipo 2 y sus isoformas. Las acciones de esta clase de esteroides son mucho más numerosas e incluyen efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y el calcio, así como sobre los sistemas inmunitario y nervioso. La producción de cortisol está regulada sobre todo por ACTH, que se segrega según un ritmo circadiano en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH), de modo que los niveles de cortisol son máximos por la mañana y disminuyen a un mínimo alrededor de la medianoche. El cortisol coordina la producción de ACTH mediante retroalimentación negativa en la hipófisis (ACTH) y en el hipotálamo (CRH). La secreción de vasopresina también interviene en la estimulación de la liberación de ACTH.

La DHEA y la DHEA-S son los productos más abundantes de las glándulas suprarrenales. Ejercen sus efectos estrogénicos y androgénicos como prohormonas, que se convierten en estrógenos y testosterona en los tejidos periféricos y activan los receptores de andrógenos y estrógenos. No existe un regulador fisiológico conocido de la síntesis de DHEA, pero se ha observado que su producción disminuye con la edad.

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN SUPRARRENAL

La mayoría de los trastornos de la corteza suprarrenal causan un exceso o defecto de la elaboración de productos de una única zona de síntesis: cortisol, aldosterona y testosterona o estrógenos (fig. 227-3). Las hiperplasias suprarrenales congénitas son una excepción y presentan tanto un exceso de producción como un defecto de la misma. La alteración de la secreción se sospecha por las manifestaciones clínicas de cada trastorno y se refleja en los niveles plasmáticos o urinarios de las hormonas correspondientes o en el aumento o disminución consiguiente de los sistemas de retroalimentación, que representan la base para las pruebas diagnósticas bioquímicas.

Exceso de glucocorticoides: síndrome de Cushing

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Cushing es un complejo sintomático que se produce cuando un tejido se expone en exceso a la acción del cortisol. Sus manifestaciones clásicas consisten en aumento de peso, plétora, hipertensión y estrías (tabla 227-1). No todos los pacientes presentan todas las características; la cantidad y la gravedad de estas muestran una correlación aproximada con la duración y la gravedad del hipercortisolismo. Como muchos de los signos y síntomas son inespecíficos, el diagnóstico puede confundirse con trastornos psiquiátricos, síndrome de poliquistosis ovárica, síndrome metabólico, obesidad simple, fibromialgia o enfermedad aguda. No obstante, debido a que un empeoramiento del hipercortisolismo puede desencadenar hipertensión, intolerancia a la glucosa, infecciones, trastornos psiquiátricos, alteraciones cognitivas e hipercoagulabilidad, se debe identificar este trastorno tratable para prevenir su morbimortalidad asociada.[2]

Los cambios del estado de ánimo y las alteraciones cognitivas son marcadores útiles de hipercortisolismo. Consisten en irritabilidad, llanto e inquietud, estado de ánimo deprimido, disminución de la libido, insomnio, ansiedad, así como disminución de la concentración y alteración de la memoria.

DIAGNÓSTICO

Exploración física

Es más probable que la detección selectiva del síndrome de Cushing sea positiva en presencia de signos típicos de exceso de glucocorticoides, como anomalías de la distribución de la grasa en las fosas supraclavicular y temporal, debilidad muscular proximal, estrías púrpuras anchas (> 1 cm), irritabilidad de nueva aparición, deterioro cognitivo y disminución de la memoria a corto plazo. Las pruebas están indicadas cuando se observa progresión de las características clínicas con el tiempo. Por ejemplo, la oligomenorrea es más sugestiva de síndrome de Cushing si una mujer tenía previamente menstruaciones regulares. A la cabecera del enfermo, puede ser útil pedir al paciente que reste de siete en siete y que recuerde tres ciudades (u objetos) para identificar problemas de la cognición y de la memoria.

Pruebas de laboratorio

Debe descartarse la administración exógena de glucocorticoides antes del cribado del síndrome de Cushing endógeno. Cuando no existe un cuadro cushingoide (v. más adelante), los resultados de al menos dos pruebas de cribado distintas deberían ser patológicos para establecer el diagnóstico. No se deberían realizar pruebas de diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing para llegar a este diagnóstico.

booksmedicos.org

A6. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:319-328.
A7. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:897-905.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

227

CORTEZA SUPRARRENAL

LYNNETTE K. NIEMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las glándulas suprarrenales pesan 6-8 g en los adultos (fig. 227-1). Cada una está formada por una corteza, que produce hormonas esteroideas, y una médula, que sintetiza catecolaminas. Las enfermedades de la médula suprarrenal se describen en el capítulo 228. En la corteza suprarrenal, la producción de las tres clases principales de esteroides tiene lugar en zonas específicas: la capa glomerular, la más externa, produce mineralocorticoides, sobre todo aldosterona; la capa media o fascicular produce glucocorticoides, principalmente cortisol; y la capa reticular, la más interna, produce «andrógenos» suprarrenales, sobre todo deshidroepiandrosterona (DHEA) y su conjugado sulfatado (DHEA-S) (fig. 227-2). Esta división refleja el hecho de que determinadas enzimas esenciales están restringidas a zonas específicas, con la capacidad o incapacidad resultante de sintetizar los productos finales específicos.

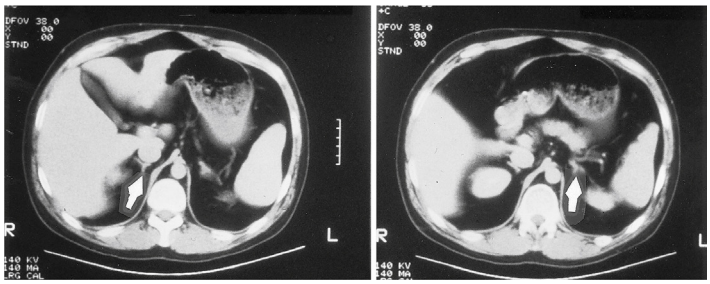

FIGURA 227-1. Imágenes de resonancia magnética del abdomen que muestran la posición y el tamaño relativo de las glándulas suprarrenales normales.

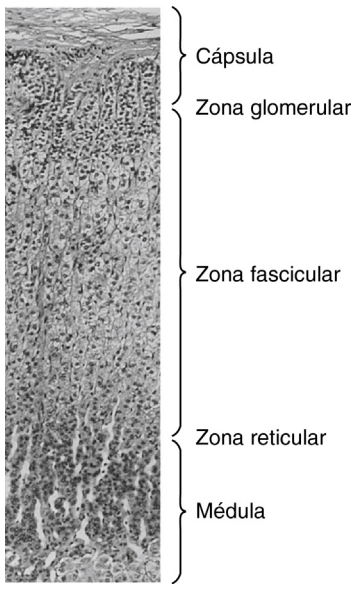

FIGURA 227-2. Corte histológico a través de una glándula suprarrenal normal de un adulto que muestra la progresión, de fuera hacia dentro, de las zonas glomerular, fascicular y reticular y la médula.

FUNCIÓN

Las acciones y la regulación de estas clases de esteroides son muy diversas. Los mineralocorticoides actúan a través del receptor renal de mineralocorticoides para favorecer la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. Además de esta acción clásica, los mineralocorticoides ejercen una importante acción sobre la vasculatura y pueden agravar el síndrome metabólico.[1] La secreción de aldosterona está estimulada sobre todo por la hiperpotasemia y por la angiotensina II (que a su vez está estimulada por la hipovolemia y el exceso de renina). Estos agentes aumentan la producción de aldosterona sintasa para restablecer la homeostasis a través de este bucle de retroalimentación. La producción de aldosterona se estimula en un grado mucho menor por la corticotropina (ACTH).

El cortisol y otros glucocorticoides actúan a través del receptor de glucocorticoides de tipo 2 y sus isoformas. Las acciones de esta clase de esteroides son mucho más numerosas e incluyen efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y el calcio, así como sobre los sistemas inmunitario y nervioso. La producción de cortisol está regulada sobre todo por ACTH, que se segrega según un ritmo circadiano en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH), de modo que los niveles de cortisol son máximos por la mañana y disminuyen a un mínimo alrededor de la medianoche. El cortisol coordina la producción de ACTH mediante retroalimentación negativa en la hipófisis (ACTH) y en el hipotálamo (CRH). La secreción de vasopresina también interviene en la estimulación de la liberación de ACTH.

La DHEA y la DHEA-S son los productos más abundantes de las glándulas suprarrenales. Ejercen sus efectos estrogénicos y androgénicos como prohormonas, que se convierten en estrógenos y testosterona en los tejidos periféricos y activan los receptores de andrógenos y estrógenos. No existe un regulador fisiológico conocido de la síntesis de DHEA, pero se ha observado que su producción disminuye con la edad.

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN SUPRARRENAL

La mayoría de los trastornos de la corteza suprarrenal causan un exceso o defecto de la elaboración de productos de una única zona de síntesis: cortisol, aldosterona y testosterona o estrógenos (fig. 227-3). Las hiperplasias suprarrenales congénitas son una excepción y presentan tanto un exceso de producción como un defecto de la misma. La alteración de la secreción se sospecha por las manifestaciones clínicas de cada trastorno y se refleja en los niveles plasmáticos o urinarios de las hormonas correspondientes o en el aumento o disminución consiguiente de los sistemas de retroalimentación, que representan la base para las pruebas diagnósticas bioquímicas.

Exceso de glucocorticoides: síndrome de Cushing

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Cushing es un complejo sintomático que se produce cuando un tejido se expone en exceso a la acción del cortisol. Sus manifestaciones clásicas consisten en aumento de peso, plétora, hipertensión y estrías (tabla 227-1). No todos los pacientes presentan todas las características; la cantidad y la gravedad de estas muestran una correlación aproximada con la duración y la gravedad del hipercortisolismo. Como muchos de los signos y síntomas son inespecíficos, el diagnóstico puede confundirse con trastornos psiquiátricos, síndrome de poliquistosis ovárica, síndrome metabólico, obesidad simple, fibromialgia o enfermedad aguda. No obstante, debido a que un empeoramiento del hipercortisolismo puede desencadenar hipertensión, intolerancia a la glucosa, infecciones, trastornos psiquiátricos, alteraciones cognitivas e hipercoagulabilidad, se debe identificar este trastorno tratable para prevenir su morbimortalidad asociada.[2]

Los cambios del estado de ánimo y las alteraciones cognitivas son marcadores útiles de hipercortisolismo. Consisten en irritabilidad, llanto e inquietud, estado de ánimo deprimido, disminución de la libido, insomnio, ansiedad, así como disminución de la concentración y alteración de la memoria.

DIAGNÓSTICO

Exploración física

Es más probable que la detección selectiva del síndrome de Cushing sea positiva en presencia de signos típicos de exceso de glucocorticoides, como anomalías de la distribución de la grasa en las fosas supraclavicular y temporal, debilidad muscular proximal, estrías púrpuras anchas (> 1 cm), irritabilidad de nueva aparición, deterioro cognitivo y disminución de la memoria a corto plazo. Las pruebas están indicadas cuando se observa progresión de las características clínicas con el tiempo. Por ejemplo, la oligomenorrea es más sugestiva de síndrome de Cushing si una mujer tenía previamente menstruaciones regulares. A la cabecera del enfermo, puede ser útil pedir al paciente que reste de siete en siete y que recuerde tres ciudades (u objetos) para identificar problemas de la cognición y de la memoria.

Pruebas de laboratorio

Debe descartarse la administración exógena de glucocorticoides antes del cribado del síndrome de Cushing endógeno. Cuando no existe un cuadro cushingoide (v. más adelante), los resultados de al menos dos pruebas de cribado distintas deberían ser patológicos para establecer el diagnóstico. No se deberían realizar pruebas de diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing para llegar a este diagnóstico.

booksmedicos.org

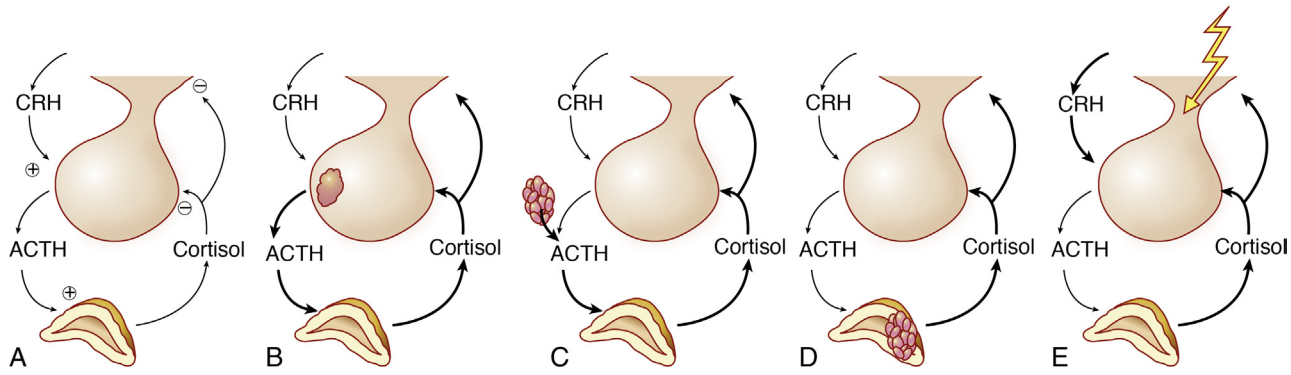

FIGURA 227-3. Fisiología del eje suprarrenal en una persona sana, en el síndrome de Cushing y en los estados cushingoides. A. En las personas sanas, la producción de cortisol está estimulada por el aumento de la liberación hipotalámica de CRH, que después llega al tallo hipofisario para estimular la secreción y liberación de corticotropina (ACTH). La ACTH circulante estimula la producción y secreción suprarrenales de cortisol. Este inhibe mediante un mecanismo de retroalimentación negativa tanto la CRH como la ACTH. **B.** En la enfermedad de Cushing, la presencia de un tumor hipofisario libera cantidades excesivas de ACTH que aumentan la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales. **C.** En la secreción ectópica de ACTH, un tumor no hipofisario secretor de ACTH libera cantidades excesivas de ACTH, lo que aumenta la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales. **D.** En las formas de síndrome de Cushing suprarrenales independientes de la ACTH, el tumor suprarrenal libera de forma autónoma cantidades excesivas de cortisol. En todas las formas de síndrome de Cushing, los efectos de la retroalimentación negativa producida por el exceso de cortisol inhiben la secreción endógena de CRH y ACTH, de modo que los niveles circulantes de ACTH reflejan la producción de cortisol por el tumor subyacente (niveles normales o aumentados) o independiente (niveles inhibidos). **E.** En los estados cushingoides, una estimulación central aumenta la secreción de CRH que, a su vez, incrementa la ACTH y, por tanto, la producción de cortisol. En este caso, los efectos de la retroalimentación negativa del exceso de cortisol inhiben la secreción endógena de CRH y ACTH, de modo que al final los niveles de cortisol están limitados, aunque a un nivel más elevado.

TABLA 227-1 FRECUENCIA DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS DEL SÍNDROME DE CUSHING

SIGNO O SÍNTOMA	PORCENTAJE
Disminución de la libido en hombres y mujeres	100
Obesidad o aumento de peso	97
Plétora	94
Cara redonda	88
Alteraciones menstruales	84
Hirsutismo	81
Hipertensión	74
Equimosis	62
Letargo, depresión	62
Estrías	56
Debilidad	56
Cambios electrocardiográficos o ateroesclerosis	55
Almohadilla grasa dorsal	54
Edema	50
Alteración de la tolerancia de la glucosa	50
Osteopenia o fractura	50
Cefaleas	47
Dolor de espalda	43
Infecciones recidivantes	25
Dolor abdominal	21
Acné	21
Alopecia femenina	13

La figura 227-4 recoge el algoritmo recomendado por la Endocrine Society para el estudio de los pacientes con sospecha de síndrome de Cushing.[3]

Medición del cortisol en la orina, en la saliva y en el suero

La excreción cortisol libre en orina (CLO) de 24 h es una buena prueba de cribado. Las técnicas de análisis específicas con base estructural, como la cromatografía líquida de alto rendimiento y la espectrometría de masas en tándem, son los métodos de referencia. El límite superior de referencia de estas pruebas es mucho menor y más específico que el de los análisis basados en anticuerpos, en los que pueden reaccionar de forma cruzada otros esteroides. Esta reactividad cruzada puede tener una ventaja para el cribado del hipercortisolismo.

La excreción de CLO también puede aumentar en los estados denominados *cushingoides,* como trastornos psiquiátricos (depresión, trastorno de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo), dolor crónico, ejercicio intenso, alcoholismo, diabetes no controlada y obesidad mórbida. En estos casos, se plantea la hipótesis de que las vías cerebrales superiores estimulan la liberación de CRH y la activación de todo el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (v. fig. 227-3E). La inhibición por retroalimentación negativa del cortisol sobre la liberación de la CRH y la ACTH hipofisaria mantiene la hipercortisoluria resultante por debajo del cuádruple de lo normal. Por tanto, el síndrome de Cushing no puede diagnosticarse con certeza a menos que los valores alcancen este umbral. A la inversa, los pacientes con síndrome de Cushing pueden tener una excreción de CLO normal debido al hipercortisolismo leve o intermitente o a la alteración del metabolismo renal del cortisol. Si la elevación del CLO es solo leve y las manifestaciones clínicas son mínimas, es mejor tratar cualquier estado cushingoide y volver a medir la excreción de CLO con la esperanza de que se normalice. De forma alternativa, si la excreción de CLO es normal pero la sospecha clínica es alta, la repetición de la medición puede revelar un hipercortisolismo intermitente.

La medición de la concentración plasmática de cortisol a medianoche distingue los estados cushingoides del síndrome de Cushing con una precisión diagnóstica del 95%. Se requiere un nivel superior a 7,5 µg/dl para el diagnóstico del síndrome de Cushing. La medición del cortisol salival al acostarse por la noche o a medianoche es eficaz y es más cómoda y puede ser la mejor herramienta de cribado en pacientes con un hipercortisolismo leve o intermitente.[4,5] Sin embargo, los criterios para su interpretación difieren, por lo que cada análisis debe validarse antes de utilizarla para este fin.

Pruebas de supresión con dexametasona

La prueba de supresión con dexametasona es un método sencillo de cribado que utiliza el efecto de retroalimentación negativa de los glucocorticoides para reducir la ACTH (y por tanto el cortisol sérico). Se administra 1 mg de dexametasona por vía oral entre las 23:00 y las 24:00 h y se mide la concentración plasmática de cortisol entre las 8:00 y las 9:00 h del día siguiente. La prueba tiene una tasa del 8% de falsos negativos en pacientes con enfermedad de Cushing y del 30% de falsos positivos en personas con enfermedades crónicas, obesidad, con trastornos psiquiátricos y personas sanas. Por tanto, el síndrome de Cushing no puede diagnosticarse solo con esta prueba a menos que el resultado sea muy anómalo.

La prueba de inhibición con 2 mg de dexametasona durante 2 días permite detectar a los pacientes con un estado cushingoide si se utilizan criterios de valoración del cortisol plasmático inferior a 1,4 y 2,2 µg/dl. Se administran 500 µg de dexametasona por vía oral cada 6 h durante ocho dosis y se mide el cortisol plasmático a las 2 h de la última dosis. La prueba tiene una sensibilidad (90-100%) y una especificidad (97-100%) excelentes para diagnosticar el síndrome de Cushing, pero es cara y el cumplimiento del paciente ha de ser excelente. La administración de CRH (1 µg por quilogramo de peso corporal por vía intravenosa) justo después con medición del cortisol a los 15 min aumentó la sensibilidad y especificidad hasta el 100% en un estudio pequeño, en el que se usaron valores superiores a 1,4 µg/dl para diagnosticar el síndrome de Cushing. Aunque esta prueba combinada de dexametasona-CRH tiene una precisión diagnóstica alta, presenta los mismos inconvenientes que la prueba de supresión con dexametasona durante 2 días y el coste añadido de la prueba con CRH. Debido a estos inconvenientes, estas pruebas suelen reservarse para pacientes con resultados ambiguos o confusos en otras pruebas de cribado. La CRH está disponible a nivel comercial y en su prospecto indica la aprobación de la Food and Drug Administration estadounidense para el diagnóstico diferencial del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

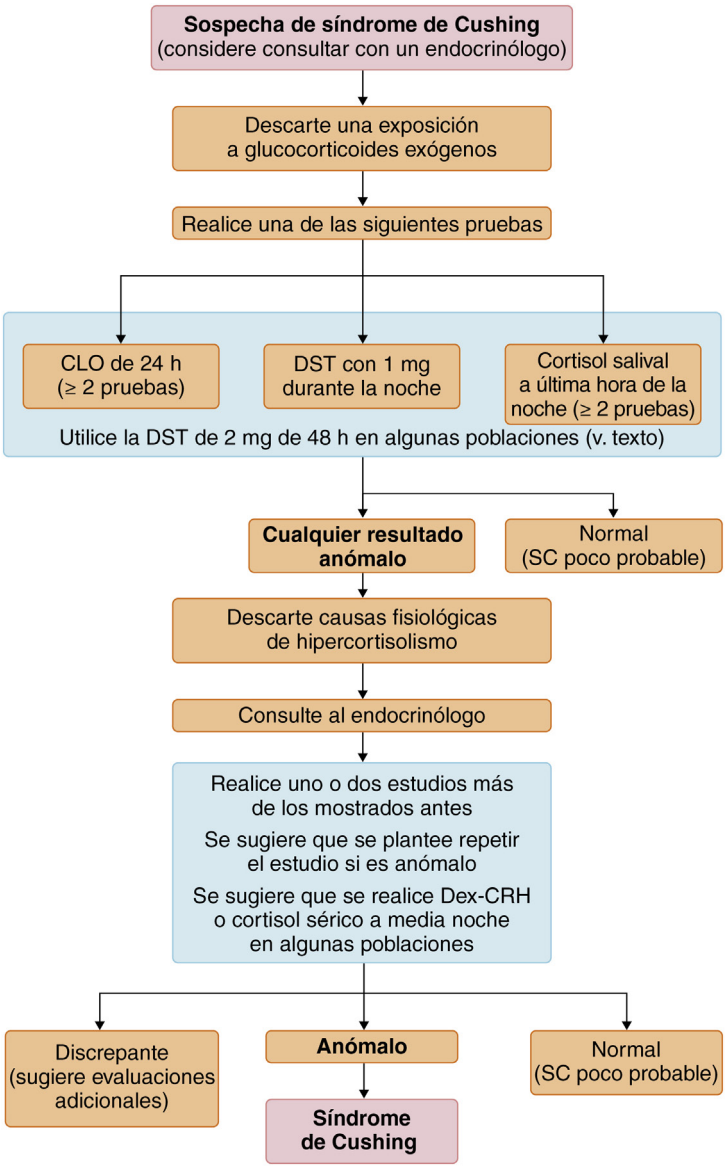

FIGURA 227-4. **Algoritmo para el estudio de los pacientes con sospecha de síndrome de Cushing (SC). Todas las afirmaciones son recomendaciones, salvo las que vienen precedidas por «se sugiere». Los criterios diagnósticos que sugieren un síndrome de Cushing incluyen un cortisol libre en orina (CLO) superior al normal para la prueba, un cortisol sérico superior a 1,8 µg/dl (50 nmol/l) tras la administración de 1 mg de dexametasona (1 mg de DST) y un cortisol en saliva a última hora de la noche superior a 145 ng/dl (4 nmol/l). Dex-CRH = prueba de dexametasona-hormona liberadora de corticotropina; DST = prueba de supresión con dexametasona. (Reproducido con autorización a partir de Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526-1540.)**

síndrome de Cushing. Su uso en la prueba de dexametasona-CRH se sale de las indicaciones aprobadas.

Cualquier prueba con dexametasona puede dar resultados falsos en pacientes con anomalías del aclaramiento metabólico del fármaco. Las sustancias que interfieren en las enzimas del citocromo P-450 CYP3A4 (alcohol, rifampicina, difenilhidantoína y fenobarbital) aumentan el aclaramiento de dexametasona, mientras que la insuficiencia renal o hepática lo disminuyen. La medición del nivel de dexametasona puede determinar si su aclaramiento se ha alterado.

Diagnóstico diferencial

Las causas de síndrome de Cushing endógeno pueden dividirse básicamente en las formas dependientes de ACTH (80%) y las independientes de ACTH (20%) (tabla 227-2). El hipercortisolismo debido a tumores suprarrenales con funcionamiento autónomo inhibe la ACTH, mientras que en los trastornos primarios con exceso de ACTH, la glándula suprarrenal responde a la ACTH elaborada por el tumor. La concentración plasmática de ACTH permite distinguir entre estas causas. La ACTH suele ser inferior a 10 pg/ml en los trastornos suprarrenales primarios, pero también está inhibida por esteroides exógenos, prescritos (síndrome de Cushing yatrógeno) o tomados de forma facticia. Los pacientes del último grupo suelen

TABLA 227-2 ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE CUSHING

EXÓGENO	ENDÓGENO
Causa más frecuente del síndrome de Cushing	Independiente de la ACTH: activación suprarrenal autónoma (20% de los casos)
Desencadenado por glucocorticoides o ACTH	Adenoma suprarrenal (40-50%)
Puede ser facticio o yatrógeno	Carcinoma suprarrenal (40-50%)
	Enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria
	Síndrome de McCune-Albright
	Enfermedad suprarrenal macronodular masiva
	Inducido por polipéptido inhibidor gástrico o por los alimentos
	Dependiente de ACTH: activación suprarrenal por exceso de ACTH (80% de los casos)
	Adenoma corticótropo (80%)
	Secreción ectópica de ACTH (20%)
	Secreción ectópica de CRH (infrecuente)

ACTH = corticotropina; CRH = hormona liberadora de corticotropina.

tener antecedentes de múltiples intervenciones quirúrgicas y ocultan que se están tomando esteroides por su cuenta. Por tanto, se debe insistir a los pacientes sobre la administración de esteroides exógenos, ya que tanto los esteroides por vía parenteral, los inhalados y los administrados por vía tópica pueden producir un exceso de glucocorticoides. En los pacientes con síndrome de Cushing endógeno y concentraciones bajas de ACTH deben realizarse pruebas de imagen de las glándulas suprarrenales para identificar la localización de la anomalía suprarrenal. El tejido suprarrenal no autónomo se atrofia cuando el aporte de ACTH es inferior al normal; por tanto, las formas frecuentes de síndrome de Cushing independiente de ACTH (adenomas y carcinomas suprarrenales) se presentan como una masa suprarrenal unilateral, con atrofia del tejido adyacente y contralateral en la resonancia magnética o la tomografía computarizada.

Las formas bilaterales de enfermedad suprarrenal primaria son infrecuentes y pueden cursar con nódulos suprarrenales pequeños o grandes.[6] La enfermedad suprarrenal nodular primaria pigmentada se produce sobre todo en niños y adultos jóvenes y se caracteriza por glándulas de tamaño pequeño-normal que contienen pequeños nódulos (< 5 mm) corticales de color negro-marrón. Alrededor de la mitad de estos pacientes tienen características adicionales, denominadas *complejo de Carney*, que suelen heredarse de forma autosómica dominante. Las características clínicas del complejo de Carney consisten en mixomas de la piel, mama y corazón, pigmentación punteada como lentigos y nevos azules, así como otros excesos de actividad endocrina, como acromegalia y tumores testiculares. Algunos de estos pacientes presentan mutaciones que causan una forma truncada de la subunidad 1α reguladora de la proteína cinasa A. El aumento resultante de la activación de la proteína cinasa A por el monofosfato de adenosina cíclico permite probablemente la formación de tumores. La hiperplasia nodular bilateral con síndrome de Cushing puede observarse en el contexto de un *síndrome de McCune-Albright*, sobre todo en lactantes o niños. La enfermedad suprarrenal macronodular masiva suele manifestarse después de 40 los años, con glándulas suprarrenales inmensas y la expresión aberrante de receptores «ilícitos» de varios ligandos (polipéptido inhibidor gástrico, β-adrenérgicos, vasopresina), que probablemente medie la producción autónoma de cortisol.

Un nivel plasmático normal o elevado de ACTH (> 15 pg/ml; 3,3 pmol/l) concuerda con un tumor productor de ACTH.[7] Unas concentraciones intermedias de ACTH entre 5 y 15 pg/ml (1,1-3,3 pmol/l) en la prueba de sándwich doble no se consideran diagnósticas. En estos pacientes, las respuestas subóptimas del cortisol a la estimulación por CRH pueden identificar la minoría de casos de síndrome de Cushing independiente de la ACTH con valores basales límite de ACTH. Además, un valor de DHEA-S plasmático suprimido apoya el diagnóstico de un trastorno de síndrome de Cushing independiente de la ACTH.

La enfermedad de Cushing[8] (un adenoma hipofisario secretor de ACTH) es la causa más frecuente de síndrome de Cushing. Es más habitual en mujeres que en hombres (proporción 6:1), con una media de edad al inicio en la cuarta década. La ACTH también puede deberse a una secreción ectópica por diversos tumores neuroendocrinos, como se muestra en la tabla 227-3.

En la resonancia magnética hipofisaria solo se observa un tumor en el 40-50% de los pacientes con enfermedad de Cushing, pero se realiza de forma rutinaria en los pacientes con enfermedad dependiente de ACTH para descartar un macroadenoma o una alteración de la anatomía antes de tomar muestras del seno petroso o de realizar la cirugía. Se encuentra una lesión hipofisaria menor de 6 mm hasta en el 10% de los individuos sanos, por lo que no siempre indica una enfermedad de Cushing. Las pruebas bioquímicas deben usarse para distinguir entre las causas de síndrome de Cushing dependientes de ACTH y deben realizarse tras 6-8 semanas de hipercortisolismo mantenido suficiente como para suprimir la función corticótropa normal.

La toma de muestras de sangre del seno petroso inferior es la mejor prueba para distinguir entre un origen hipofisario y ectópico de exceso de ACTH; la sensibilidad

booksmedicos.org

TABLA 227-3 INCIDENCIA Y TIPOS DE TUMORES QUE CAUSAN SÍNDROME DE SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH

TIPO DE TUMOR	PORCENTAJE
Carcinoma de pulmón (microcítico o de células de avena)	19-50
Carcinoide bronquial	2-37
Carcinoide tímico	8-12
Tumores pancreáticos, carcinoides y de las células de los islotes	4-12
Feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioma, paraganglioma	5-12
Carcinoma medular de tiroides	0-5
Varios*	< 1

*Entre los tumores que secretan ACTH, en 1 de cada 10 casos se encuentran el carcinoma ovárico, prostático, de mama, de tiroides, renal, de glándulas salivales, testicular, de la vesícula biliar, esofágico y del apéndice, el carcinoide gástrico y el renal, la leucemia mieloblástica aguda, el melanoma y el carcinoma basaloide anorrectal.
ACTH = corticotropina.

y especificidad globales son de alrededor del 94%. La prueba consiste en el cateterismo de una vena periférica y también de los senos petrosos que drenan la hipófisis, la medición simultánea de los niveles de ACTH en cada sitio antes y 3, 5 y 10 min después de la administración de CRH y el cálculo de la proporción ACTH central/periférica en cada momento. Las proporciones superiores a 2 antes de la administración de CRH o superiores a 3 después de la administración de CRH son compatibles con una enfermedad de Cushing.

Aunque es una prueba precisa en manos expertas, la obtención de muestras de sangre del seno petroso inferior conlleva un pequeño riesgo de ictus, es cara y no está disponible de forma generalizada. Otras pruebas, como la de CRH y la de supresión con 8 mg de dexametasona, pueden resultar útiles si las dos respuestas indican enfermedad de Cushing. En este contexto, la probabilidad de secreción ectópica de ACTH es baja. Sin embargo, el diagnóstico no está claro si las dos respuestas difieren, son ambas negativas o discordantes.

Si las pruebas hormonales sugieren una secreción ectópica de ACTH, se realizan pruebas de imagen para localizar el tumor. La tomografía computarizada y la resonancia magnética del tórax son las mejores pruebas de cribado iniciales, ya que estos tumores suelen situarse en la cavidad torácica. La gammagrafía con octreótido es una prueba complementaria útil. La medición de la calcitonina y gastrina séricas y la de las catecolaminas plasmáticas o urinarias pueden identificar un carcinoma medular de tiroides, un gastrinoma o un feocromocitoma. El proceso puede repetirse cada 6-12 meses, puesto que los tumores que producen ACTH de forma ectópica tienen un potencial maligno variable, por lo que las pruebas selectivas anuales deben continuar a pesar del tratamiento del hipercortisolismo.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento óptimo del síndrome de Cushing es la resección quirúrgica de la lesión que produce el exceso de ACTH o de cortisol. En el síndrome de Cushing dependiente de ACTH, si la cirugía no tiene éxito o no puede realizarse, la adrenalectomía bilateral es una opción.

La resección transesfenoidal de un microadenoma es el tratamiento óptimo para los pacientes con enfermedad de Cushing que tienen hasta un 90% de posibilidades de curarse en manos de un neurocirujano experto. Es menos probable que se consiga un resultado satisfactorio si la cirugía inicial no es curativa, en caso de recidiva y en los macroadenomas. Los criterios de remisión no están claros; aunque un nivel bajo de cortisol en el postoperatorio es alentador, no permite descartar una posible recidiva posterior. Si esta se produce, debe pensarse en una nueva resección o en tratamientos alternativos.

Los pacientes con una secreción ectópica de ACTH pueden curarse si se puede extirpar el tumor y no es metastásico. Si no, se opta por la suprarrenalectomía o tratamiento médico (v. más adelante). La suprarrenalectomía se considera adecuada cuando el paciente no puede tolerar la toxicidad, el coste médico o los efectos adversos fisiológicos del tratamiento y la monitorización a largo plazo; cuando se necesita una corrección rápida del hipercortisolismo, o cuando las dosis máximas diarias de ketoconazol (1.600 mg) y metirapona (2 g) combinadas no consiguen normalizar el cortisol del paciente.

Las causas suprarrenales primarias no malignas de síndrome de Cushing se curan mediante la resección del tejido anómalo. La laparoscopia es el abordaje preferido. La cirugía es la clave del tratamiento del cáncer suprarrenal. Pueden ser precisas múltiples cirugías para resecar las lesiones primarias, las recidivas locales y las metástasis hepáticas, torácicas e intracraneales. El tratamiento adrenolítico adyuvante con mitotano puede aportar beneficios terapéuticos.

Radioterapia

La radioterapia sobre la hipófisis junto con el tratamiento adyuvante con inhibidores de la esteroidogenia para normalizar las concentraciones de cortisol representa una buena opción en pacientes con una enfermedad de Cushing que no pueden someterse a cirugía, en los que se considera que existe un elevado riesgo de síndrome de Nelson (cap. 224) y en los que presentan enfermedad recidivante. Suele administrarse en dosis con incrementos de 200 rads diarios hasta una dosis total de 4.500 cGy. El inconveniente de la radioterapia es que necesita mucho tiempo para conseguir la respuesta completa (hasta 10 años), además de la posibilidad de hipopituitarismo. Todavía hay poca experiencia con la radiocirugía con energía elevada, como el bisturí de rayos γ, que tiene la ventaja de que precisa solo uno o dos tratamientos. Se prefiere la adrenalectomía si se necesita una normalización rápida del hipercortisolismo y esta puede ser la opción escogida por pacientes con temor de desarrollar un hipopituitarismo y esterilidad inducidos por la radiación.

Tratamiento médico

Es posible emplear tratamiento médico en los pacientes con tumores secretores de ACTH ectópica ocultos o combinarlo con radioterapia hipofisaria como tratamiento de la enfermedad de Cushing.

El tratamiento médico con inhibidores de la esteroidogenia aislados no suele ser apropiado para la enfermedad de Cushing, porque exige una monitorización estrecha y el ajuste de las dosis. La cabergolina o la pasireotida pueden normalizar la CLO en el 40 y el 20% de los pacientes, respectivamente.[A1] Existen datos limitados sobre la eficacia a largo plazo de cualquier tratamiento médico en la enfermedad de Cushing.

En los carcinomas corticosuprarrenales avanzados, la velocidad de respuesta y la supervivencia libre de progresión son significativamente mejores cuando se administra un tratamiento de primera línea con una combinación de etopósido (100 mg/m^2 los días 2 a 4), doxorubicina (40 mg/m^2 el día 1) y cisplatino (40 mg/m^2 los días 3 y 4) más mitotano oral (para conseguir una concentración en sangre de 14-20 mg/l) que cuando se emplea estreptozotocina más mitotano como tratamiento de primera línea, con una frecuencia de episodios tóxicos parecida. Dicho efecto no se encuentra sobre la supervivencia global.[A2]

Exceso de mineralocorticoides

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con exceso de mineralocorticoides suelen tener pocos síntomas clínicos aparte de la fatiga y de la debilidad muscular, o de los calambres relacionados con la hipopotasemia. La mayoría de las veces, la enfermedad se sospecha por la hipertensión, sobre todo si se produce a una edad temprana asociada con hipopotasemia espontánea o si es difícil de controlar.[9] El exceso de mineralocorticoides puede deberse a enfermedad suprarrenal primaria, en la que la aldosterona (u otro mineralocorticoide) se produce de forma autónoma (y los niveles de renina son bajos) o puede deberse a causas no relacionadas con las glándulas suprarrenales por un aumento de los niveles de renina que estimulan la secreción de aldosterona. Estas situaciones de hiperreninemia incluyen estados de contracción del volumen intravascular arterial como insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis con ascitis, disminución del flujo arterial renal y producción tumoral de renina (tabla 227-4).

EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES INDEPENDIENTE DE LA RENINA

DIAGNÓSTICO

Aunque la mayoría de estos trastornos se deben a una producción excesiva de aldosterona por una o las dos glándulas suprarrenales, debe descartarse la producción excesiva de otro mineralocorticoide o la activación constitutiva del canal de sodio renal. En estos trastornos, tanto el valor de la aldosterona como el de la renina están bajos, lo que da lugar al denominado síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides. En estos casos, la información diagnóstica se obtiene de la anamnesis (ingesta de regaliz) o de la medición de otros mineralocorticoides (v. tabla 227-4).

Se establece el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario cuando aumenta el cociente entre la aldosterona matutina y la actividad de renina plasmática (> 20) (fig. 227-5). Se emplea una de las cuatro pruebas (en general, la sobrecarga de sal) para confirmar el hiperaldosteronismo primario al demostrar la falta de supresión con aldosterona.[10]

Diagnóstico diferencial

Si se ha establecido el diagnóstico de exceso de mineralocorticoides dependiente de aldosterona, se debe diferenciar entre las dos causas suprarrenales más frecuentes, la hiperplasia y el adenoma, después de excluir las causas infrecuentes de hiperaldosteronismo. Dos variantes autosómicas dominantes poco frecuentes de hiperaldosteronismo familiar son la de tipo 1, un hiperaldosteronismo supresible con glucocorticoides, y la de tipo 2. El hiperaldosteronismo familiar de tipo 1 se produce por un intercambio genético del promotor de *CYP11B1* (11β-hidroxilasa) por *CYP11B2* (aldosterona sintasa), que genera un gen quimérico en el que la ACTH estimula la aldosterona sintasa. Se debería sospechar en pacientes con una enfermedad familiar, sobre todo cuando existen antecedentes de episodios cardiovasculares de aparición precoz, y se confirma con pruebas genéticas (v. http://www.brighamandwomens.org/Departments_and_Services/medicine/services/endocrine/Services/gra/default.aspx). Se desconoce la alteración genética del hiperaldosteronismo familiar de tipo 2;

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 227-4 CAUSAS DE EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO: ALDOSTERONA ALTA, RENINA BAJA
Adenomas productores de aldosterona (30-50%)
Hiperplasia bilateral de la zona glomerular
Hiperaldosteronismo familiar
Tipo 1: hiperaldosteronismo tratable con glucocorticoides. Se debe a la formación de un gen quimérico que contiene la porción reguladora de la 11β-hidroxilasa (normalmente regulada por ACTH) y la región sintética de la aldosterona sintasa; como resultado, la ACTH estimula la aldosterona sintasa y, por tanto, la producción de aldosterona
Tipo 2: adenomas suprarrenales o hiperplasia expresada en un patrón familiar
Tipo 3: causada por KCNJ5 mutante, que suele afectar más a sujetos jóvenes y ser más grave que la de tipo 2
Carcinoma suprarrenal productor de aldosterona
Secreción ectópica de aldosterona (infrecuente): riñón, ovario
HIPERALDOSTERONISMO SECUNDARIO: ALDOSTERONA ALTA, RENINA ALTA
Hipertensión vasculorrenal y estenosis aórtica
Uso de diuréticos
Tumores secretores de renina
Insuficiencia cardíaca grave
EXCESO APARENTE DE MINERALOCORTICOIDES: ALDOSTERONA BAJA, RENINA BAJA
Ingesta de regaliz: el regaliz (caramelos o tabaco con sabor a regaliz) que contiene ácido glicirretínico (o compuestos similares como carbenoxolona) inhibe la 11 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, lo que reduce la conversión de cortisol a cortisona y permite que el cortisol actúe como mineralocorticoide endógeno
Hipercortisolismo grave: es un mecanismo similar al de la ingesta de regaliz. Se cree que los niveles muy altos de cortisol superan la capacidad de la 11 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 para convertir el cortisol en cortisona en el riñón y el propio cortisol actúa como un potente mineralocorticoide
Síndrome de Liddle (la mutación de la subunidad β o γ del canal de sodio del tubo colector produce un aumento constitutivo de la reabsorción de sodio y de la excreción de potasio)
Hiperplasia suprarrenal congénita con deficiencia de 11β-hidroxilasa; el 11-desoxicortisol se acumula debido a la incapacidad de convertirlo en cortisol
Hiperplasia suprarrenal congénita con deficiencia de 17-hidroxilasa; aumentan la desoxicorticosterona y la corticosterona

su presentación clínica es parecida a la del hiperaldosteronismo esporádico. Estudios recientes demuestran mutaciones poco frecuentes en la línea germinal de un canal de potasio en el hiperaldosteronismo familiar y mutaciones somáticas en la suprarrenal aproximadamente en el 40% de los pacientes.

Para las enfermedades más frecuentes, la tomografía computarizada de las glándulas suprarrenales puede mostrar nódulos no funcionantes y sugerir de forma errónea la presencia de un adenoma.[11] Las respuestas a maniobras fisiológicas, como la bipedestación y la carga salina con sodio por vía oral o intravenosa, suelen reservarse para pacientes con hiperplasia, pero existe un gran solapamiento entre los grupos de pacientes. La mejor prueba diagnóstica consiste en medir el cortisol y la aldosterona en los retornos venosos suprarrenales bilaterales y en una vena periférica antes y durante una infusión de ACTH. El cortisol se usa para valorar la colocación del catéter en las venas suprarrenales, pues los niveles en ambos lados deberían ser similares. Cuando hay un adenoma, la proporción aldosterona/cortisol en un lado suele ser al menos cinco veces mayor que en el otro, que puede ser similar al nivel periférico, lo que indica supresión. La hiperplasia bilateral tiende a producir valores similares en cada lado.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del hiperaldosteronismo primario consiste en la resección laparoscópica de los adenomas,[12] tras lo que la hipopotasemia suele resolverse, pero la hipertensión persiste hasta en el 65% de los pacientes. Se emplea un antagonista de los mineralocorticoides, espironolactona o eplerenona, para tratar a los pacientes que no pueden realizarse una cirugía o que tienen hiperplasia. La eplerenona es un antagonista más selectivo de los mineralocorticoides (con menos efectos secundarios de disfunción sexual y ginecomastia que la espironolactona). Puede ser útil seguir con un antagonista de los canales de sodio (p. ej., amilorida) y antihipertensivos, según demanda.

Exceso de andrógenos

DEFINICIÓN

Las mujeres con exceso de andrógenos circulantes o aumento de la sensibilidad a los andrógenos presentan hirsutismo, acné y anovulación o infertilidad. Cuando se segrega un exceso de testosterona, las mujeres pueden adquirir rasgos viriles y una voz grave, clitoromegalia, hábito corporal masculinizado y alopecia.

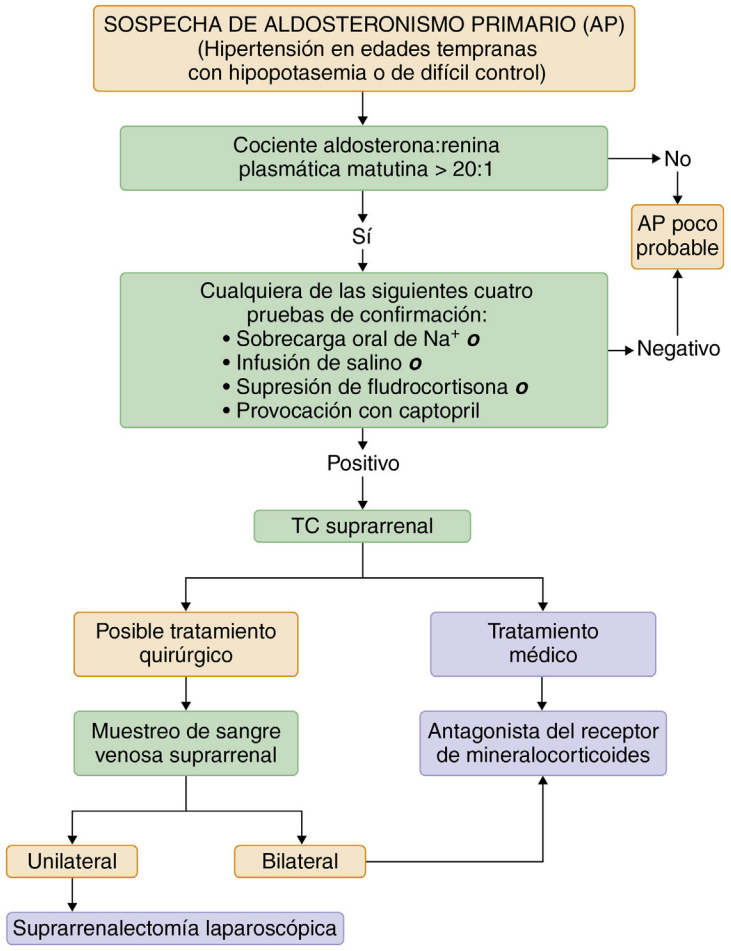

FIGURA 227-5. Algoritmo para la detección, la confirmación, el estudio de subtipos y el tratamiento del aldosteronismo primario (AP). Recomendamos la detección de casos de AP en grupos de pacientes con una prevalencia relativamente alta de AP. Entre ellos están los pacientes con hipertensión moderada, grave o resistente; hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos; hipertensión con un incidentaloma suprarrenal, o antecedentes familiares de hipertensión de inicio precoz o accidente cerebrovascular en edades tempranas (< 40 años). Recomendamos el uso del cociente aldosterona-renina plasmática (CAR) para detectar los casos de AP en estos grupos de pacientes. Recomendamos realizar pruebas a los pacientes con un CAR positivo usando cualquiera de las cuatro pruebas de confirmación para descartar o confirmar por completo el diagnóstico. Recomendamos realizar en todos los pacientes con AP una tomografía computarizada (TC) suprarrenal como prueba inicial en el análisis de subtipos y para descartar un carcinoma corticosuprarrenal. Cuando el paciente desee someterse a tratamiento quirúrgico y este sea factible, se deberá determinar si la afectación suprarrenal es uni- o bilateral mediante el muestreo de sangre venosa suprarrenal (MVS). Recomendamos ofrecer el tratamiento mediante suprarrenalectomía laparoscópica unilateral a los pacientes con un adenoma unilateral productor de aldosterona demostrado mediante MVS. Si el paciente no puede o no quiere someterse a cirugía, recomendamos realizar tratamiento médico con un antagonista de los receptores de mineralocorticoides (RM). En los pacientes con un AP secundario a enfermedad suprarrenal bilateral, recomendamos iniciar tratamiento médico con un antagonista de los RM. *En los pacientes con un AP confirmado que tengan antecedentes familiares de AP o accidente cerebrovascular en edades tempranas (< 40 años) o con hipertensión antes de los 20 años, sugerimos realizar pruebas genéticas para detectar aldosteronismo remediable con glucocorticoides. En este tipo de pacientes recomendamos emplear la menor dosis posible de un agonista del receptor de glucocorticoides que permita normalizar la presión arterial y las concentraciones de potasio sérico. (Reproducido, con ligeras modificaciones del texto, a partir de Funder JW, Carey R M, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3266-3281.)

DIAGNÓSTICO

Las causas suprarrenales de hiperandrogenismo (hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedad de Cushing, cáncer suprarrenal y adenoma suprarrenal productor de andrógenos) son infrecuentes. La mayoría de las mujeres no presenta una etiología clara (hirsutismo idiopático) o síndrome de poliquistosis ovárica. En raras ocasiones, los tumores ováricos secretores de andrógenos, la hiperprolactinemia, la resistencia a los glucocorticoides o los fármacos exógenos causan hiperandrogenismo. Las pacientes cuyo hiperandrogenismo tiene causa suprarrenal suelen mostrar un aumento de los niveles séricos de DHEA, de DHEA-S o de androstenodiona, a diferencia del

booksmedicos.org

exceso de testosterona, que es más típico de un origen ovárico. La DHEA y DHEA-S son andrógenos débiles que pueden convertirse a nivel local en testosterona en los folículos pilosos. Como los niveles de DHEA y DHEA-S disminuyen a lo largo de la vida adulta, estos valores deben interpretarse según los intervalos de referencia específicos para la edad. Aunque es más probable la existencia de un tumor cuando el nivel de DHEA-S es superior a 500 µg/dl o el de testosterona es superior a 200 ng/ml, no puede descartarse con niveles menores.

Las pruebas de imagen identifican casi todos los tumores suprarrenales, pero pueden pasar por alto un pequeño tumor intraovárico. El CLO puede estar elevado en las pacientes con carcinoma suprarrenal virilizante o enfermedad de Cushing (v. anteriormente) y en las que tienen resistencia a los glucocorticoides. Por el contrario, los adenomas suprarrenales secretores de andrógenos no presentan un exceso de glucocorticoides. En las mujeres en quienes se sospechan formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita deberían medirse los precursores y las hormonas antes y después de la administración de ACTH para confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de las causas suprarrenales de hiperandrogenismo varía según el trastorno. La hiperplasia suprarrenal congénita clásica se trata con glucocorticoides para normalizar la ACTH y, por tanto, los niveles de andrógenos (por lo general, con 0,125-0,375 mg de dexametasona a la hora de dormir). Las variantes no clásicas responden bien al tratamiento con anticonceptivos o antiandrógenos orales, y la dexametasona se reserva para inducir la ovulación. Se puede emplear la cirugía y el tratamiento médico adyuvante en el carcinoma suprarrenal (v. anteriormente).

Deficiencia mixta de mineralocorticoides y glucocorticoides: insuficiencia suprarrenal

BIOPATOLOGÍA

Insuficiencia suprarrenal primaria

Destrucción autoinmunitaria

La destrucción autoinmunitaria es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en los países industrializados y puede producirse de forma aislada o, en raras ocasiones, asociada a síndromes poliglandulares autoinmunitarios. Estos síndromes tienden a manifestarse en la infancia (tipo 1) junto con hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea o en la edad adulta (tipo 2) junto con diabetes mellitus insulinodependiente, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, alopecia *areata* o vitíligo. Las glándulas tienen un aspecto pequeño en las imágenes.

Adrenoleucodistrofia

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad infrecuente (1/25.000) ligada al cromosoma X, que se caracteriza por deficiencia de la proteína de la adrenoleucodistrofia de la membrana peroxisómica, que transporta los derivados activados de acil-coenzima A a los peroxisomas, donde se escinden mediante β-oxidación. Esta deficiencia produce una acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en el sistema nervioso central y otros tejidos, así como un aumento de los ácidos grasos $C_{26:0}$ en el plasma. La penetrancia incompleta del defecto genético y la acumulación variable de los ácidos grasos de cadena muy larga en la glándula suprarrenal, el encéfalo, los testículos y el hígado son los responsables de los distintos fenotipos clínicos, que difieren en la edad y la presentación.[13]

Sustitución del tejido suprarrenal

Las infecciones causan alrededor del 15% de los casos de insuficiencia suprarrenal primaria. Suelen consistir en tuberculosis y enfermedades fúngicas sistémicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis), en las que el tejido suprarrenal es sustituido por granulomas caseificantes. Las infecciones oportunistas asociadas a los estadios terminales del SIDA, como las infecciones por citomegalovirus o *Mycobacterium avium-intracellulare*, pueden reducir la función suprarrenal. El tejido suprarrenal puede sustituirse por metástasis bilaterales (sobre todo en los carcinomas primarios de pulmón, mama, riñón o intestino) o por un linfoma primario, aunque la insuficiencia suprarrenal es infrecuente. La hemorragia en el seno de las glándulas suprarrenales también puede causar una esteroidogenia insuficiente. La hemorragia suele producirse en un paciente hospitalizado con estrés que recibe anticoagulación profiláctica de larga duración y se acompaña a menudo de lumbalgia. Las glándulas suprarrenales se ven a menudo con aumento de tamaño en las pruebas de imagen.

Hiperplasias suprarrenales congénitas

Las hiperplasias suprarrenales congénitas[14] son un grupo variado de enfermedades causadas por una deficiencia genética de una de las enzimas necesarias para la esteroidogenia suprarrenal. Los pacientes con deficiencia casi completa de una enzima necesaria para la síntesis de cortisol presentan insuficiencia suprarrenal y crisis de pérdida salina en la lactancia. Esto es más problemático en los pacientes con mutación del gen de la 21-hidroxilasa *(CYP21A2)* o de la 11β-hidroxilasa *(CYP11B1)*. El aumento de los niveles de ACTH causado por la deficiencia de cortisol activa las vías intactas de la esteroidogenia, de modo que se observa una producción excesiva de los esteroides justo previos al bloqueo enzimático (17-hidroxiprogesterona y 11-desoxicortisol, respectivamente, en las deficiencias de 21-hidroxilasa y 11β-hidroxilasa). El incremento de los niveles de precursores de esteroides hace que aumente la síntesis de andrógenos suprarrenales, por lo que las niñas con afectación grave pueden virilizarse en el útero. Las niñas y las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica debutan más tarde. Tienen una actividad enzimática mayor, de modo que la producción de cortisol es adecuada, pero los niveles aumentados de ACTH causan hiperandrogenismo.

Causas infrecuentes

Otras causas infrecuentes de insuficiencia suprarrenal primaria son la resistencia a la ACTH, la hipoplasia suprarrenal congénita, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz y la amiloidosis. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria deben someterse a una evaluación adicional para determinar la etiología (tabla 227-5). La detección

TABLA 227-5 CAUSAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

CAUSAS ESPECÍFICAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SUGESTIVAS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ÚTILES
Insuficiencia suprarrenal primaria	Hiperpigmentación, hipotensión ortostática	Hiperpotasemia, ACTH alta
Destrucción autoinmunitaria idiopática	Principal causa (80%) en los países desarrollados; con o sin otra endocrinopatía	Presencia de anticuerpos contra la 21-hidroxilasa. En las pruebas de imagen, las glándulas suprarrenales son pequeñas
Insuficiencia poliglandular de tipo 1	Hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea, vitíligo; edad < 20 años	
Insuficiencia poliglandular de tipo 2	Diabetes insulinodependiente, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, alopecia *areata*, vitíligo; edad > 40 años	En las pruebas de imagen, estas glándulas suprarrenales son pequeñas
Infecciones: tuberculosis, enfermedades fúngicas sistémicas e infecciones oportunistas asociadas al sida (p. ej., citomegalovirus)	15% de los pacientes en las series estadounidenses	Estas glándulas suprarrenales tienden a ser grandes en la TC y pueden estar calcificadas
Lesiones suprarrenales ocupantes de espacio	Metástasis de carcinoma de pulmón, de mama, de riñón, de intestino; linfoma o hemorragia (uso de heparina)	Forma anómala de las glándulas suprarrenales en la TC; signos de hemorragia
Adrenalectomía bilateral o tratamiento con inhibidores de la esteroidogenia		El ketoconazol, el mitotano, la aminoglutetimida, el trilostano y la metirapona reducen los niveles de cortisol
Adrenoleucodistrofia	Ligada al cromosoma X, detección selectiva en hombres; en la infancia, trastornos cognitivos y de la marcha; en adultos, paraparesia espástica	La deficiencia de acil-coenzima A sintetasa de cadena muy larga peroxisómica incrementa los niveles plasmáticos de ácidos grasos $C_{26:0}$
Insuficiencia suprarrenal secundaria		
Supresión del eje suprarrenal por glucocorticoides exógenos o endógenos	Antecedentes farmacológicos; antecedentes de síndrome de Cushing	Glándulas suprarrenales pequeñas en las pruebas de imagen
Lesiones estructurales del hipotálamo o de la hipófisis (tumores, destrucción por trastornos infiltrantes, radiación e hipofisitis linfocítica)	Otras deficiencias hipofisarias	Glándulas suprarrenales normales o pequeñas en las pruebas de imagen; la RM o TC pueden mostrar una lesión hipofisaria o hipotalámica
Deficiencia aislada de ACTH		
Traumatismo craneal		

ACTH = corticotropina; RM = resonancia magnética; sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TC = tomografía computarizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de anticuerpos contra la 21-hidroxilasa identifica a casi todos los pacientes con enfermedad idiopática. En los hombres con resultados negativos, la determinación de los ácidos libres $C_{26:0}$ en plasma detecta la adrenoleucodistrofia. En conjunto, esta estrategia permite identificar la etiología de casi todos los pacientes adultos con insuficiencia suprarrenal idiopática. Se deben realizar pruebas en los pacientes con enfermedad autoinmunitaria para descartar otras deficiencias hormonales y los que presentan adrenoleucodistrofia requieren una evaluación neurológica.

Insuficiencia suprarrenal secundaria

Supresión del eje hipofisario

La supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal por glucocorticoides exógenos o endógenos es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal secundaria. Este fenómeno depende de la dosis, la duración y la posología de la administración de los glucocorticoides. Por tanto, la supresión suprarrenal es infrecuente con dosis «de sustitución» de glucocorticoides que son más o menos equivalentes a la producción diaria (p. ej., dosis diarias totales de 20 mg de hidrocortisona, 5 mg de prednisona o de 0,3-0,5 mg de dexametasona). Con dosis mayores, la inhibición suprarrenal no suele observarse antes de 3 semanas desde la administración, y una dosis única por la mañana es menos supresora que las dosis repartidas durante el día. Cuando se interrumpen las dosis de glucocorticoides que pueden provocar la supresión, los síntomas de insuficiencia suprarrenal pueden aparecer a las 48 h y todo el eje puede tardar hasta 18 meses en recuperarse. Durante este tiempo, el paciente debe recibir tratamiento de sustitución con glucocorticoides o esteroides adicionales en momentos de estrés fisiológico, según el grado de alteración (v. más adelante).

Lesiones del hipotálamo o de la hipófisis

La insuficiencia suprarrenal secundaria también puede deberse a lesiones estructurales del hipotálamo o de la hipófisis que alteran la producción o el transporte de CRH o la función corticótropa. Puede tratarse de tumores, traumatismos, destrucción por trastornos infiltrantes, radiación e hipofisitis linfocítica. En general, no se trata de enfermedades reversibles. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria no debida a los glucocorticoides deben someterse a pruebas de imagen de la hipófisis y del hipotálamo para descartar una lesión estructural o infiltrante, así como a pruebas de otra función hipofisaria para descartar deficiencias adicionales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la insuficiencia suprarrenal refleja la etiología y la duración de esta patología infrecuente. La insuficiencia suprarrenal primaria acaba destruyendo toda la corteza suprarrenal, con pérdida tanto de la actividad glucocorticoide como mineralocorticoide. Por el contrario, la insuficiencia suprarrenal secundaria refleja una incapacidad de la unidad hipotalámico-hipofisaria para liberar CRH o ACTH, lo que disminuye el aporte trófico a unas glándulas por lo demás normales. Como resultado, solo disminuye la producción de cortisol, ya que la producción de mineralocorticoides no depende demasiado de la ACTH (fig. 227-6).

La presentación clínica característica de la insuficiencia suprarrenal primaria aguda consiste en hipotensión ortostática, agitación, confusión, shock circulatorio, dolor abdominal y fiebre.[15] Es más probable que estas características se deban a hemorragia, metástasis o infección aguda y pueden causar el fallecimiento si no se tratan. En cambio, la anamnesis y las manifestaciones clínicas típicas de la insuficiencia suprarrenal primaria crónica consisten en malestar, fatiga, anorexia, pérdida de peso, dolor articular y de espalda, así como oscurecimiento de la piel (sobre todo en los pliegues de las manos, superficies extensoras, cicatrices recientes, mucosa bucal y vaginal, y pezones) durante más tiempo. Los pacientes pueden tener antojo de sal y desarrollar preferencias alimenticias inusuales, como beber la salmuera de los pepinillos en vinagre. Las características bioquímicas asociadas en ambas presentaciones (aguda y crónica) consisten en hiponatremia, hipoglucemia, hiperpotasemia, eosinofilia sin explicación aparente y leve uremia prerrenal.

La insuficiencia suprarrenal secundaria crónica se manifiesta de manera similar, pero sin hiperpigmentación ni anomalías de los mineralocorticoides.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas bioquímicas confirman el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. La medición del cortisol sérico matinal es una prueba de cribado barata, pero relativamente insensible, de insuficiencia suprarrenal en pacientes que no tienen una enfermedad aguda. El diagnóstico puede descartarse casi del todo si se obtienen valores superiores a 19 µg/dl (524 nmol/l) y es probable si el valor es inferior a 3 µg/dl (83 nmol/l). Sin embargo, tanto los pacientes sanos como los que presentan una insuficiencia suprarrenal pueden tener resultados indeterminados (3-19 µg/dl), que obligan a realizar una evaluación adicional.

En los pacientes con una insuficiencia suprarrenal aguda se deberían realizar pruebas adicionales orientadas a descartar una sepsis, metástasis suprarrenales y hemorragia. Los estudios radiológicos de la suprarrenal y otras pruebas pueden desvelar una causa infecciosa. En la insuficiencia suprarrenal aguda, un valor de cortisol sérico es inadecuadamente normal o inferior a lo normal en caso de hipotensión (en la que los valores de cortisol suelen estar muy por encima de 18 µg/dl).

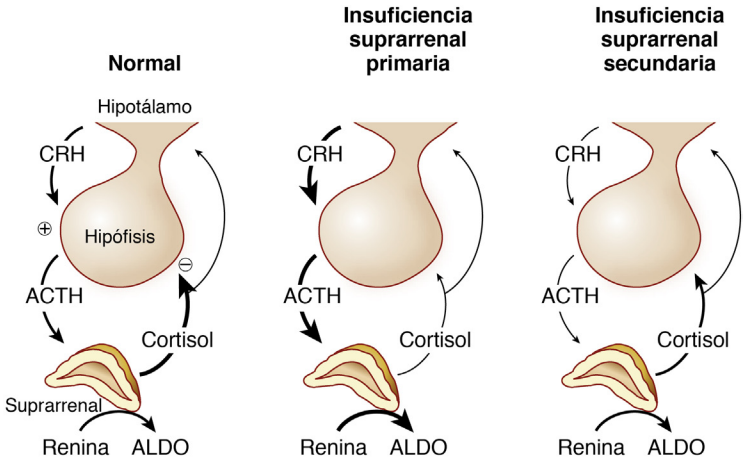

FIGURA 227-6. Fisiología del eje suprarrenal en individuos sanos y en caso de insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria. En *individuos sanos* (normales), la producción de cortisol se estimula por el aumento en la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que circula por el tallo hipofisario para estimular la secreción de hormona adrenocorticótropa (ACTH) y su liberación por las células corticótropas. La ACTH circulante estimula la producción y la secreción de cortisol en la suprarrenal, el cual ejerce, a su vez, un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la CRH y la ACTH, inhibiéndolas. *En pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria,* la destrucción o sustitución de toda la corteza suprarrenal determina una reducción de la secreción suprarrenal de cortisol, aldosterona y deshidroepiandrosterona (DHEA; no se muestra). En consecuencia, disminuye la retroalimentación negativa del cortisol, lo que aumenta la secreción de CRH y ACTH por parte del hipotálamo y de la hipófisis normales. La reducción de las concentraciones de aldosterona se traduce en un aumento de las de renina. *En pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria,* se reduce la secreción de ACTH o CRH por destrucción o sustitución del hipotálamo o de la hipófisis, o por la alteración del tallo hipofisario. La menor estimulación por ACTH disminuye la secreción de cortisol (y de DHEA, aunque no se muestra) en las suprarrenales. La producción de aldosterona solo resulta afectada de forma mínima por la estimulación de ACTH y las concentraciones siguen siendo normales. El hipotálamo y la hipófisis patológicos no incrementan la secreción de CRH y ACTH en respuesta a la reducción de la retroalimentación negativa del cortisol.

Existe controversia sobre cuál es la mejor prueba para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal crónica. Muchos autores usan la respuesta del cortisol a la ACTH exógena como método de referencia oro de la capacidad esteroidógena de la glándula suprarrenal. En la prueba clásica, se administran por vía intravenosa 250 µg de ACTH (1-24, cosintropina) en cualquier momento del día. Esta dosis de ACTH es un estímulo máximo para la glándula suprarrenal, de modo que el pico de cortisol sérico medido 30-60 min después es superior a 18 µg/dl. Si se obtienen valores inferiores, se establece el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Se ha propuesto que la hipoglucemia inducida por insulina, la estimulación con metirapona y las dosis menores de ACTH en la prueba de estimulación son pruebas mejores en los pacientes con insuficiencia suprarrenal leve o secundaria reciente, ya que estos pacientes pueden responder a dosis farmacológicas de ACTH. Ninguna de estas pruebas es ideal. Además, como no existe una formulación comercial de ACTH para las pruebas con dosis menores, el producto debe diluirse en el centro, lo que suscita dudas sobre la precisión de la dosis administrada y la validez de los resultados. Es difícil conseguir metirapona en EE. UU.

La adrenoleucodistrofia cerebral, que aparece en la infancia, se caracteriza por trastornos cognitivos y de la marcha; la forma adulta, la adrenomieloneuropatía, se caracteriza por desmielinización de la médula espinal y de los nervios periféricos. En ambas formas, la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en la corteza suprarrenal altera la función de la membrana e inhibe la transducción de las señales por la ACTH. Como una minoría considerable de pacientes de ambos grupos presenta en primer lugar insuficiencia suprarrenal, debe realizarse una prueba de detección selectiva a los pacientes de sexo masculino en la infancia y la adolescencia en caso de insuficiencia suprarrenal para descartar una adrenoleucodistrofia.

Diagnóstico diferencial

Las insuficiencias suprarrenales primaria y secundaria pueden distinguirse midiendo la ACTH plasmática. En la forma primaria, los niveles de ACTH suelen estar por encima del intervalo de referencia y pueden superarlo antes de que la respuesta del cortisol a la estimulación con ACTH exógena sea anómala. Además, la hiperpotasemia y el aumento de la renina son característicos de la insuficiencia suprarrenal primaria, pero no de la secundaria, que se identifica por una concentración de ACTH suprimida o inadecuadamente normal.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Insuficiencia suprarrenal aguda

Cuando se sospecha una insuficiencia suprarrenal aguda, la hidrocortisona es el tratamiento de elección, puesto que tiene actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide. El tratamiento con suero salino por vía intravenosa para expandir el volumen, con glucosa para tratar la hipoglucemia y con 100 mg de hidrocortisona intravenosa comienza justo después de colocar una vía intravenosa y de sacar sangre para analizar el nivel de cortisol.

Insuficiencia suprarrenal crónica

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal crónica[16] se dirige a aportar la sustitución fisiológica de los esteroides. La sustitución de los glucocorticoides se consigue con la administración de 10-12 mg/m^2 de hidrocortisona diarios en una o tres dosis por vía oral, que intentan imitar la variación diurna fisiológica de las concentraciones de cortisol. La hidrocortisona ofrece la ventaja de su presentación en comprimidos de múltiples dosis, lo que permite un ajuste muy preciso y repartir la dosis diaria. Lo ideal es administrar la dosis matinal lo antes posible tras despertarse; para los pacientes que se sienten sumamente fatigados por la mañana antes de que el fármaco se absorba, la estrategia de tomar la medicación 30 min antes de levantarse puede ser útil. Aunque muchos pacientes obtienen buenos resultados con una sola dosis diaria, otros refieren un cansancio intenso por la tarde y por la noche. En estos casos puede ser útil un régimen de dosis divididas, en el que se administra aproximadamente un tercio de la dosis diaria hacia las 16:00 h o se usan dos dosis por la tarde.

También pueden usarse otros glucocorticoides para el tratamiento de sustitución. La prednisona (5-7,5 mg/día) tiene la ventaja de una semivida larga y puede resultar útil en los pacientes con cansancio al atardecer y por la noche. Puede emplearse dexametasona, pero presenta un metabolismo interindividual variable, de modo que es difícil recomendar una dosis de sustitución específica; además, se dispone de pocas opciones para las dosis fijas, por lo que resulta complicado ajustar la dosis.

Se debe animar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria a que pongan sal en los alimentos y a que no limiten la ingesta de sal. La mayoría también necesita mineralocorticoides (p. ej., 50-300 µg/día de fludrocortisona). La dosis se ajusta hasta que la actividad plasmática de la renina sea normal. Se ajusta la dosis hasta que se normaliza la actividad de renina plasmática. Cuando no se administra un mineralocorticoide, se suele incrementar de forma inadecuada la dosis de hidrocortisona o de otros esteroides con actividad mineralocorticoide para reducir la sensación de malestar o la hiperpotasemia o el ansia de sal. Sin embargo, cuando el paciente recibe dosis suprafisiológicas, desarrollará rasgos cushingoides.

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria también tienen una reducción de los niveles plasmáticos de DHEA. Existe controversia sobre su tratamiento sustitutivo. En un metaanálisis se llegó a la conclusión de que los datos son insuficientes para recomendar su uso habitual en estos pacientes.[A3]

Garantizar la dosis adecuada

Educación del paciente

Todos los pacientes que reciben terapia de sustitución crónica con glucocorticoides deben ser instruidos sobre la obligación de tomar los glucocorticoides tal como se le han prescrito y sobre que, si se deja de tomar la medicación o existen problemas con su absorción, se puede producir una crisis suprarrenal y, posiblemente, el fallecimiento. Deben llevar una pulsera o un collar con información médica que identifique este requisito. Se debe educar a los pacientes y a sus familias sobre el ajuste de la dosis de glucocorticoides durante las situaciones de estrés fisiológico, como administración de urgencia de glucocorticoides por vía intramuscular mediante un kit que contenga jeringuillas precargadas con esteroides inyectables.

Dosis en casos de estrés

La dosis oral diaria suele duplicarse en situaciones fisiológicas «estresantes» como fiebre, náuseas y diarrea, aunque existen pocos datos que respalden esta estrategia. Además, esta práctica puede hacer que el paciente se sobremedique de forma crónica debido a la libre interpretación que se puede hacer de lo que constituye una situación de estrés físico. Por tanto, debe reforzarse periódicamente la educación sobre cuándo y cómo cambiar la dosis de esteroides, preferiblemente con material escrito y hay que hacer hincapié en los peligros de un exceso de esteroides. Si el paciente vomita, tiene diarrea grave o está en estado de shock deben administrarse glucocorticoides por vía intramuscular antes de llevarlo a un centro sanitario.

La dosis de glucocorticoides se aumenta en función de la situación de estrés. Por tanto, durante situaciones de estrés máximo (p. ej., crisis suprarrenal, cirugía mayor, traumatismos o parto), la dosis diaria de hidrocortisona será de 100-300 mg. Pocos datos respaldan Pocos datos apoyan la necesidad de emplear estas dosis suprafisiológicas, pero la seguridad de no hacerlo no se ha establecido. La dosis suele disminuirse un 50% cada día si el paciente se estabiliza. En casos de estrés más moderado, como en la colecistectomía, se administran 75-100 mg de hidrocortisona el día de la cirugía y la dosis se disminuye más deprisa. Los pacientes sometidos a un estrés mínimo, como extracción dental o intervenciones ortopédicas quirúrgicas cortas, pueden no necesitar ningún suplemento adicional.

Evaluación para asegurar la posología adecuada

La evaluación clínica es la mejor forma de juzgar si la dosis de glucocorticoides es correcta. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal mejoran con el tratamiento adecuado. El desarrollo de características cushingoides o de osteopenia sugiere un exceso considerable o leve de terapia sustitutiva, respectivamente. La presencia de síntomas de insuficiencia suprarrenal (fatiga, anorexia, pérdida de peso) indica que el tratamiento sustitutivo es deficiente. En las mujeres, la sustitución con DHEA aumenta los niveles de testosterona, de modo que el hirsutismo, el acné u otros signos de exceso de andrógenos pueden sugerir un exceso de la terapia sustitutiva. En la insuficiencia suprarrenal primaria, la sustitución adecuada reduce los niveles plasmáticos de ACTH, aunque permanecen elevados en el rango de 100-200 pg/ml. Sin embargo, los valores de renina se normalizan por completo y pueden usarse para valorar la idoneidad de la sustitución con mineralocorticoides. Aunque la hidrocortisona se metaboliza en cortisol, los valores del cortisol plasmático no deben usarse para controlar el tratamiento, porque el aclaramiento de la circulación sanguínea es rápido y los valores circulantes son bajos durante la mayor parte del día. El CLO no refleja la idoneidad del tratamiento: el aumento del cortisol plasmático tras una única dosis diaria puede superar la capacidad de unión de la globulina a los corticoides, lo que origina niveles excesivos en orina y una sobreestimación de la secreción integrada de cortisol.

Deficiencia de mineralocorticoides

El hipoaldosteronismo puede clasificarse como un estado con nivel de renina bajo-normal o alto midiendo la actividad de renina plasmática tras 4 h de bipedestación. La deficiencia de renina es la causa más frecuente de hipoaldosteronismo y la mayoría de las veces se produce en pacientes mayores con nefropatía leve no oligúrica y que suelen tener diabetes insulinodependiente y una posible nefropatía diabética. La indometacina y otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, así como la disfunción autonómica asociada con un encamamiento prolongado también pueden provocar un hipoaldosteronismo hiporreninémico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay pocas características clínicas que se asocien con la deficiencia de mineralocorticoides; por tanto, se suele sospechar cuando los resultados de laboratorio indican hiperpotasemia, hiponatremia y una leve alcalosis metabólica. Si se descarta una deficiencia de glucocorticoides, se establece el diagnóstico de hipoaldosteronismo aislado si el nivel circulante de aldosterona es inadecuadamente bajo.

Los estados de hipoaldosteronismo hiperreninémicos incluyen las hiperplasias suprarrenales congénitas con deficiencia de mineralocorticoides y la insuficiencia suprarrenal primaria, tratada con sustitución mediante glucocorticoides puros.

El tratamiento de estos trastornos consiste en la sustitución de sodio con al menos 10 mEq/kg/día, lo que equivale a alrededor de los 4 g de cloruro sódico de una dieta típica en EE. UU. Para las personas que no siguen esa dieta, por lo general los ancianos y los jóvenes, puede administrarse fludrocortisona en las mismas dosis usadas en la insuficiencia suprarrenal primaria.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing disease. *N Engl J Med*. 2012;366:914-924.

A2. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366:2189-2197.

A3. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3676-3681.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

228

MÉDULA SUPRARRENAL, CATECOLAMINAS Y FEOCROMOCITOMA

WILLIAM F. YOUNG, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MÉDULA SUPRARRENAL Y CATECOLAMINAS

La médula suprarrenal ocupa la zona central de la glándula suprarrenal. Las células suprarrenalomedulares se denominan células cromafines (se tiñen de marrón con sales de cromo). Las células cromafines se diferencian en el centro de la glándula

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Insuficiencia suprarrenal aguda

Cuando se sospecha una insuficiencia suprarrenal aguda, la hidrocortisona es el tratamiento de elección, puesto que tiene actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide. El tratamiento con suero salino por vía intravenosa para expandir el volumen, con glucosa para tratar la hipoglucemia y con 100 mg de hidrocortisona intravenosa comienza justo después de colocar una vía intravenosa y de sacar sangre para analizar el nivel de cortisol.

Insuficiencia suprarrenal crónica

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal crónica[16] se dirige a aportar la sustitución fisiológica de los esteroides. La sustitución de los glucocorticoides se consigue con la administración de 10-12 mg/m^2 de hidrocortisona diarios en una o tres dosis por vía oral, que intentan imitar la variación diurna fisiológica de las concentraciones de cortisol. La hidrocortisona ofrece la ventaja de su presentación en comprimidos de múltiples dosis, lo que permite un ajuste muy preciso y repartir la dosis diaria. Lo ideal es administrar la dosis matinal lo antes posible tras despertarse; para los pacientes que se sienten sumamente fatigados por la mañana antes de que el fármaco se absorba, la estrategia de tomar la medicación 30 min antes de levantarse puede ser útil. Aunque muchos pacientes obtienen buenos resultados con una sola dosis diaria, otros refieren un cansancio intenso por la tarde y por la noche. En estos casos puede ser útil un régimen de dosis divididas, en el que se administra aproximadamente un tercio de la dosis diaria hacia las 16:00 h o se usan dos dosis por la tarde.

También pueden usarse otros glucocorticoides para el tratamiento de sustitución. La prednisona (5-7,5 mg/día) tiene la ventaja de una semivida larga y puede resultar útil en los pacientes con cansancio al atardecer y por la noche. Puede emplearse dexametasona, pero presenta un metabolismo interindividual variable, de modo que es difícil recomendar una dosis de sustitución específica; además, se dispone de pocas opciones para las dosis fijas, por lo que resulta complicado ajustar la dosis.

Se debe animar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria a que pongan sal en los alimentos y a que no limiten la ingesta de sal. La mayoría también necesita mineralocorticoides (p. ej., 50-300 µg/día de fludrocortisona). La dosis se ajusta hasta que la actividad plasmática de la renina sea normal. Se ajusta la dosis hasta que se normaliza la actividad de renina plasmática. Cuando no se administra un mineralocorticoide, se suele incrementar de forma inadecuada la dosis de hidrocortisona o de otros esteroides con actividad mineralocorticoide para reducir la sensación de malestar o la hiperpotasemia o el ansia de sal. Sin embargo, cuando el paciente recibe dosis suprafisiológicas, desarrollará rasgos cushingoides.

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria también tienen una reducción de los niveles plasmáticos de DHEA. Existe controversia sobre su tratamiento sustitutivo. En un metaanálisis se llegó a la conclusión de que los datos son insuficientes para recomendar su uso habitual en estos pacientes.[A3]

Garantizar la dosis adecuada

Educación del paciente

Todos los pacientes que reciben terapia de sustitución crónica con glucocorticoides deben ser instruidos sobre la obligación de tomar los glucocorticoides tal como se le han prescrito y sobre que, si se deja de tomar la medicación o existen problemas con su absorción, se puede producir una crisis suprarrenal y, posiblemente, el fallecimiento. Deben llevar una pulsera o un collar con información médica que identifique este requisito. Se debe educar a los pacientes y a sus familias sobre el ajuste de la dosis de glucocorticoides durante las situaciones de estrés fisiológico, como administración de urgencia de glucocorticoides por vía intramuscular mediante un kit que contenga jeringuillas precargadas con esteroides inyectables.

Dosis en casos de estrés

La dosis oral diaria suele duplicarse en situaciones fisiológicas «estresantes» como fiebre, náuseas y diarrea, aunque existen pocos datos que respalden esta estrategia. Además, esta práctica puede hacer que el paciente se sobremedique de forma crónica debido a la libre interpretación que se puede hacer de lo que constituye una situación de estrés físico. Por tanto, debe reforzarse periódicamente la educación sobre cuándo y cómo cambiar la dosis de esteroides, preferiblemente con material escrito y hay que hacer hincapié en los peligros de un exceso de esteroides. Si el paciente vomita, tiene diarrea grave o está en estado de shock deben administrarse glucocorticoides por vía intramuscular antes de llevarlo a un centro sanitario.

La dosis de glucocorticoides se aumenta en función de la situación de estrés. Por tanto, durante situaciones de estrés máximo (p. ej., crisis suprarrenal, cirugía mayor, traumatismos o parto), la dosis diaria de hidrocortisona será de 100-300 mg. Pocos datos respaldan Pocos datos apoyan la necesidad de emplear estas dosis suprafisiológicas, pero la seguridad de no hacerlo no se ha establecido. La dosis suele disminuirse un 50% cada día si el paciente se estabiliza. En casos de estrés más moderado, como en la colecistectomía, se administran 75-100 mg de hidrocortisona el día de la cirugía y la dosis se disminuye más deprisa. Los pacientes sometidos a un estrés mínimo, como extracción dental o intervenciones ortopédicas quirúrgicas cortas, pueden no necesitar ningún suplemento adicional.

Evaluación para asegurar la posología adecuada

La evaluación clínica es la mejor forma de juzgar si la dosis de glucocorticoides es correcta. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal mejoran con el tratamiento adecuado. El desarrollo de características cushingoides o de osteopenia sugiere un exceso considerable o leve de terapia sustitutiva, respectivamente. La presencia de síntomas de insuficiencia suprarrenal (fatiga, anorexia, pérdida de peso) indica que el tratamiento sustitutivo es deficiente. En las mujeres, la sustitución con DHEA aumenta los niveles de testosterona, de modo que el hirsutismo, el acné u otros signos de exceso de andrógenos pueden sugerir un exceso de la terapia sustitutiva. En la insuficiencia suprarrenal primaria, la sustitución adecuada reduce los niveles plasmáticos de ACTH, aunque permanecen elevados en el rango de 100-200 pg/ml. Sin embargo, los valores de renina se normalizan por completo y pueden usarse para valorar la idoneidad de la sustitución con mineralocorticoides. Aunque la hidrocortisona se metaboliza en cortisol, los valores del cortisol plasmático no deben usarse para controlar el tratamiento, porque el aclaramiento de la circulación sanguínea es rápido y los valores circulantes son bajos durante la mayor parte del día. El CLO no refleja la idoneidad del tratamiento: el aumento del cortisol plasmático tras una única dosis diaria puede superar la capacidad de unión de la globulina a los corticoides, lo que origina niveles excesivos en orina y una sobreestimación de la secreción integrada de cortisol.

Deficiencia de mineralocorticoides

El hipoaldosteronismo puede clasificarse como un estado con nivel de renina bajo-normal o alto midiendo la actividad de renina plasmática tras 4 h de bipedestación. La deficiencia de renina es la causa más frecuente de hipoaldosteronismo y la mayoría de las veces se produce en pacientes mayores con nefropatía leve no oligúrica y que suelen tener diabetes insulinodependiente y una posible nefropatía diabética. La indometacina y otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, así como la disfunción autonómica asociada con un encamamiento prolongado también pueden provocar un hipoaldosteronismo hiporreninémico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay pocas características clínicas que se asocien con la deficiencia de mineralocorticoides; por tanto, se suele sospechar cuando los resultados de laboratorio indican hiperpotasemia, hiponatremia y una leve alcalosis metabólica. Si se descarta una deficiencia de glucocorticoides, se establece el diagnóstico de hipoaldosteronismo aislado si el nivel circulante de aldosterona es inadecuadamente bajo.

Los estados de hipoaldosteronismo hiperreninémicos incluyen las hiperplasias suprarrenales congénitas con deficiencia de mineralocorticoides y la insuficiencia suprarrenal primaria, tratada con sustitución mediante glucocorticoides puros.

El tratamiento de estos trastornos consiste en la sustitución de sodio con al menos 10 mEq/kg/día, lo que equivale a alrededor de los 4 g de cloruro sódico de una dieta típica en EE. UU. Para las personas que no siguen esa dieta, por lo general los ancianos y los jóvenes, puede administrarse fludrocortisona en las mismas dosis usadas en la insuficiencia suprarrenal primaria.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing disease. *N Engl J Med*. 2012;366:914-924.

A2. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366:2189-2197.

A3. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3676-3681.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

228

MÉDULA SUPRARRENAL, CATECOLAMINAS Y FEOCROMOCITOMA

WILLIAM F. YOUNG, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MÉDULA SUPRARRENAL Y CATECOLAMINAS

La médula suprarrenal ocupa la zona central de la glándula suprarrenal. Las células suprarrenalomedulares se denominan células cromafines (se tiñen de marrón con sales de cromo). Las células cromafines se diferencian en el centro de la glándula

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

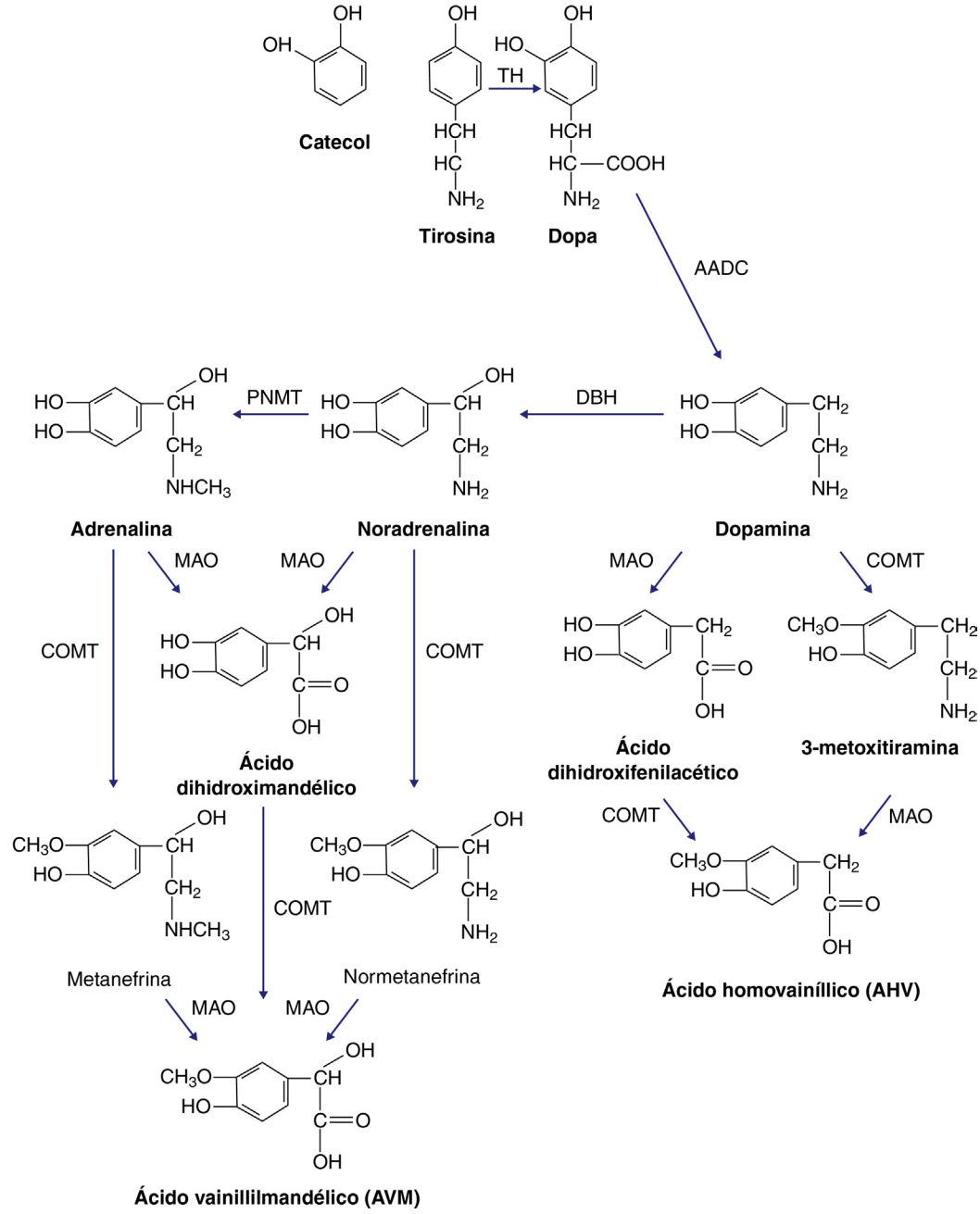

FIGURA 228-1. Vías de la biosíntesis y del metabolismo de las catecolaminas. El término *catecolamina* procede de la estructura catecol (*o*-dihidroxibenceno) y una cadena lateral con un grupo amino, el núcleo catecol *(parte superior izquierda)*. La tirosina se convierte en 3,4-dihidroxifenilalanina (dopa) mediante la tirosina hidroxilasa (TH), que constituye el paso limitante. La L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) convierte la dopa en dopamina. Esta se hidroxila para producir noradrenalina mediante la dopamina β-hidroxilasa (DBH). La noradrenalina se convierte en adrenalina por la feniletanolamina *N*-metiltransferasa (PNMT); el cortisol sirve como cofactor para la PNMT y esa es la razón por la que los feocromocitomas secretores de adrenalina se localizan casi exclusivamente en la médula suprarrenal. El metabolismo de las catecolaminas tiene lugar a través de dos vías enzimáticas. La catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) convierte la adrenalina en metanefrina y la noradrenalina en normetanefrina por meta-*O*-metilación. La metanefrina y la normetanefrina se oxidan por la monoaminooxidasa (MAO) para producir ácido vainillilmandélico mediante desaminación oxidativa. La monoaminooxidasa también puede oxidar la adrenalina y la noradrenalina para producir ácido dihidroximandélico que después se convierte por la COMT en ácido vainillilmandélico. La dopamina también se metaboliza por la monoaminooxidasa y la COMT para obtener el metabolito final, el ácido homovainíllico.

suprarrenal en respuesta al cortisol; algunas de estas células también migran para formar los paraganglios. La mayor acumulación de células cromafines fuera de la médula suprarrenal se localiza cerca del nivel de la arteria mesentérica inferior y se denomina órgano de Zuckerkandl.

El término *catecolamina* hace referencia a sustancias que contienen catecol (*o*-hidroxibenceno) y una cadena lateral con un grupo amino, el núcleo catecol (fig. 228-1). La adrenalina se sintetiza y almacena en la médula suprarrenal y se libera a la circulación sistémica. La noradrenalina se sintetiza y almacena no solo en la médula suprarrenal, sino también en los nervios simpáticos periféricos. La dopamina es el precursor de la noradrenalina y se encuentra en la médula suprarrenal y en los nervios simpáticos periféricos.

Las catecolaminas participan en muchos procesos cardiovasculares y metabólicos, como el aumento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la contractibilidad miocárdica y la velocidad de conducción cardíaca. Las acciones biológicas están mediadas por receptores específicos. Existen tres tipos de receptores adrenérgicos (α, β y DA) y sus correspondientes subtipos (α_1, α_2, β_1, β_2, β_3, DA_1 y DA_2). El subtipo α_1 es un receptor postsináptico que media la contracción vascular y del músculo liso; su estimulación causa vasoconstricción e hipertensión. Los receptores α_2 se localizan en las terminaciones nerviosas simpáticas presinápticas y, cuando se activan, inhiben la liberación de noradrenalina; su estimulación inhibe las señales simpáticas centrales y causa hipotensión. La estimulación del receptor β_1 produce efectos inótropos y cronótropos positivos en el corazón, aumento de la secreción de renina en el riñón y lipólisis en los adipocitos, así como broncodilatación, vasodilatación en el músculo esquelético, glucogenólisis y aumento de la liberación de noradrenalina a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas. El receptor β_3 regula el gasto energético y la lipólisis. Los receptores DA_1 se localizan en los vasos cerebrales, renales, mesentéricos y coronarios; su estimulación causa vasodilatación en esos lechos vasculares. Los receptores DA_2 son presinápticos y se localizan junto a los terminales de los nervios simpáticos, ganglios simpáticos y encéfalo; su estimulación inhibe la liberación de noradrenalina, la transmisión ganglionar y la liberación de prolactina.

booksmedicos.org

Las catecolaminas se sintetizan a partir de la tirosina mediante un proceso de hidroxilación y descarboxilación (v. fig. 228-1). La tirosina procede de los alimentos ingeridos o se sintetiza a partir de fenilalanina en el hígado y entra en las neuronas y en las células cromafines mediante transporte activo. La tirosina se convierte en 3,4-dihidroxifenilalanina (dopa) mediante la tirosina hidroxilasa, que constituye el paso limitante de la síntesis de catecolaminas. La α-metil-*p*-tirosina (metirosina) es un inhibidor de la tirosina hidroxilasa que puede utilizarse en el tratamiento de pacientes con tumores secretores de catecolaminas. La L-aminoácido aromático descarboxilasa cataliza la descarboxilación de dopa para dar dopamina. Esta se transporta de forma activa a vesículas granuladas, donde se hidroxilan para producir noradrenalina mediante la dopamina β-hidroxilasa. Estas reacciones se producen en la vesícula sináptica de las neuronas adrenérgicas y en las células cromafines de la médula suprarrenal. En esta última, la noradrenalina se libera del gránulo al citoplasma, donde la feniletanolamina *N*-metiltransferasa la convierte en adrenalina. La expresión de feniletanolamina *N*-metiltransferasa se regula de forma positiva por los glucocorticoides. Por tanto, los tumores secretores de catecolaminas que segregan sobre todo adrenalina se localizan en la médula suprarrenal. En el tejido medular normal, la adrenalina supone alrededor del 80% de las catecolaminas liberadas.

La semivida biológica inicial de las catecolaminas circulantes es de 10-100 s. Por tanto, las concentraciones plasmáticas de catecolaminas varían en gran medida. Las catecolaminas desaparecen de la circulación bien por recaptación en las terminaciones nerviosas simpáticas, bien por metabolismo a través de dos vías enzimáticas (v. fig. 228-1), seguido por sulfoconjugación y excreción renal. Casi el 90% de las catecolaminas liberadas en las sinapsis simpáticas se recuperan localmente por las terminaciones nerviosas (captación 1). La primera captación puede bloquearse por cocaína, antidepresivos tricíclicos y fenotiacinas. Los tejidos extraneuronales también captan catecolaminas (captación 2). La mayoría de estas catecolaminas se metabolizan por la catecol-*O*-metiltransferasa. La metanefrina y la normetanefrina son oxidadas por la monoaminooxidasa para producir ácido vainillilmandélico mediante desaminación oxidativa. La monoaminooxidasa también puede oxidar la adrenalina y la noradrenalina para producir ácido 3,4-dihidroximandélico que después se convierte por la catecol-*O*-metiltransferasa en ácido vainillilmandélico. En la vesícula de almacenamiento, la noradrenalina está protegida del metabolismo por la monoaminooxidasa. Tanto la monoaminooxidasa como la catecol-*O*-metiltransferasa metabolizan la dopamina para obtener ácido homovainíllico (v. fig. 228-1).

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

DEFINICIÓN

Los tumores secretores de catecolaminas que se originan en las células cromafines de la médula suprarrenal y los ganglios simpáticos se denominan feocromocitomas y paragangliomas secretores de catecolaminas extrasuprarrenales, respectivamente. Como los tumores tienen presentaciones clínicas similares y se tratan de forma parecida, muchos médicos utilizan el término *feocromocitoma* para denominar a ambos. No obstante, deben distinguirse, porque existen diferencias en cuanto al riesgo de neoplasias asociadas y de transformación maligna, así como en lo referente al tipo de pruebas genéticas que deben tenerse en cuenta.

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores secretores de catecolaminas son infrecuentes y su incidencia anual es de 2-8 casos por millón de personas. Sin embargo, hay que tenerlos en cuenta, confirmar su presencia, localizarlos y resecarlos. La hipertensión asociada se puede curar con la extirpación quirúrgica, aunque existe un riesgo de paroxismo mortal, y al menos el 10% de los tumores son malignos. Aproximadamente el 30% de los casos son familiares, por lo que la detección de este tumor en el probando puede permitir un diagnóstico precoz en otros familiares.

BIOPATOLOGÍA

Genética

Alrededor del 30% de los pacientes con tumores secretores de catecolaminas presentan mutaciones de las líneas germinales (mutaciones heredadas presentes en todas las células del organismo) en los genes asociados con enfermedad genética.[1] Los tumores secretores de catecolaminas hereditarios suelen aparecer a una edad más temprana que las neoplasias esporádicas. El feocromocitoma esporádico se diagnostica por lo general por los síntomas o se detecta de forma accidental en la tomografía computarizada, mientras que el feocromocitoma y el paraganglioma sindrómicos suelen diagnosticarse en un fase más temprana de la enfermedad debido a la monitorización bioquímica o a las pruebas genéticas.

Neoplasia endocrina múltiple

La neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 2A es un trastorno autosómico dominante (caps. 231 y 246). El fenotipo asocia un feocromocitoma suprarrenal en el 50% (normalmente bilateral, aunque puede ser asincrónico), carcinoma medular de tiroides en el 100%, hiperparatiroidismo en el 20-30% y amiloidosis liquenoide cutánea en el 5%.[2] El carcinoma medular de tiroides suele detectarse antes que el feocromocitoma. Se han descrito numerosas mutaciones activadoras en el protooncogén *RET* en personas con MEN de tipo 2A, que se describen con detalle en el capítulo 246.

La MEN de tipo 2B también es un trastorno autosómico dominante que representa alrededor de un 5% de todos los casos de MEN tipo 2. El fenotipo engloba feocromocitoma en el 50% (normalmente bilateral), carcinoma medular de tiroides agresivo en el 100%, neuromas mucosos (que suelen afectar a la lengua, los labios y los párpados) en la mayoría de los pacientes, engrosamiento de los nervios corneales, ganglioneuromatosis intestinal y hábito marfanoide. Los tumores asociados a la MEN de tipo 2B se deben a mutaciones en el dominio intracelular de la proteína *RET*, como se describe con detalle en el capítulo 246.

Enfermedad de von Hippel-Lindau

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por feocromocitoma (con frecuencia, bilateral), paraganglioma (mediastínico, abdominal, pélvico), hemangioblastoma (del cerebelo, la médula espinal o el tronco del encéfalo), angioma retiniano, carcinoma renal de células claras, tumor neuroendocrino pancreático, tumor del saco endolinfático del oído medio, cistoadenoma seroso del páncreas y cistoadenoma papilar del epidídimo y del ligamento ancho.[3] El feocromocitoma se describe en el 10-20% de los pacientes con enfermedad de VHL. Casi el 100% de los pacientes presentan una mutación génica identificada en el gen supresor tumoral VHL. Parece que algunas mutaciones de aminoácido se asocian con una forma de enfermedad de VHL que cursa «solo con feocromocitoma».

Neurofibromatosis

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por neurofibromas, múltiples manchas café con leche, efélides axilares e inguinales, hamartomas del iris (nódulos de Lisch), anomalías óseas, gliomas del sistema nervioso central, feocromocitoma y paraganglioma, macrocefalia y déficits cognitivos. La expresión de cada una de estas alteraciones es variable. Alrededor del 2% de los pacientes con NF1 desarrolla tumores secretores de catecolaminas. En estos pacientes, el tumor suele ser un feocromocitoma suprarrenal benigno solitario, a veces un feocromocitoma suprarrenal bilateral y en raras ocasiones un paraganglioma abdominal. El trastorno está causado por mutaciones inactivadoras del gen *NF1* (gen supresor tumoral NF1).

Paraganglioma familiar

El paraganglioma familiar es un trastorno autosómico dominante caracterizado por paragangliomas que se localizan en la base del cráneo y el cuello, tórax, abdomen y pelvis. La mayoría de los casos de paraganglioma familiar se deben a mutaciones de los genes (*SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2* y *SDHA*) de las subunidades de la succinato deshidrogenasa (SDH; succinato:ubiquinona oxidorreductasa), que componen porciones del complejo mitocondrial II. Se han identificado mutaciones inactivadoras de la línea germinal del gen *SDHD* en familias de múltiples generaciones con paragangliomas parasimpáticos de la cabeza y el cuello que suelen ser no funcionales y, en ocasiones, con feocromocitoma suprarrenal. En los pacientes con mutaciones del gen *SDHD,* la penetrancia depende del progenitor de origen de la mutación. Por tanto, la enfermedad no se manifiesta cuando la mutación se hereda de la madre, pero es muy penetrante cuando se hereda del padre. Este fenómeno se denomina impronta materna. Se precisan múltiples cofactores para la actividad normal del complejo SDH, como el dinucleótido de flavina-adenina (FAD) en la subunidad SDH1. El FAD se une de forma covalente a SDH1, y la deleción del gen *SDHAF2* causa la pérdida completa de la unión al cofactor FAD (flavinación) de SDH1. Las mutaciones con pérdida de función del gen *SDHAF2* (localizado en el cromosoma 11q13.1) en la línea germinal se han asociado a enfermedad en una familia con paraganglioma hereditario. Al igual que las familias con mutaciones del gen *SDHD,* las familias con mutaciones de *SDHAF2* también presentan impronta materna y paragangliomas parasimpáticos que suelen aparecer en la base el cráneo y el cuello. Las mutaciones inactivadoras del gen supresor tumoral *SDHB,* localizado en el cromosoma 1p35-36, se asocian con paragangliomas del abdomen, la pelvis y el mediastino. También pueden observarse feocromocitomas suprarrenales en los pacientes con mutaciones del gen *SDHB*. Los pacientes con estas mutaciones tienen un mayor riesgo de paraganglioma maligno.

Pruebas genéticas

Desde 1990 se han descrito 15 genes distintos de susceptibilidad al feocromocitoma y el paraganglioma: *NF1, RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB, EGLN1/PHD2, KIF1B, SDHAF2, IDH1, TMEM127, SDHA, MAX, HIF2A* y *FH,* que codifica la fumarato hidratasa.[4,5]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Debe plantearse la realización de pruebas genéticas si un paciente presenta uno o más de los siguientes criterios: paraganglioma, feocromocitomas suprarrenales bilaterales, feocromocitoma suprarrenal unilateral y antecedentes familiares de feocromocitoma o paraganglioma, feocromocitoma suprarrenal unilateral con inicio a una edad temprana (< 45 años), o bien otros hallazgos clínicos sugestivos de uno de los trastornos sindrómicos que se han explicado anteriormente.[6] Las pruebas genéticas pueden ser complejas, ya que la evaluación de un familiar tiene implicaciones para las personas relacionadas.[7] Se recomienda el consejo genético para ayudar a que las familias comprendan las implicaciones de los resultados de las pruebas genéticas, para coordinar las pruebas en las personas con riesgo de padecer la enfermedad y para ayudar a las familias a afrontar las cuestiones psicosociales que puedan surgir antes, durante y después de la realización de las pruebas. Se puede consultar una lista de los laboratorios de diagnóstico de genética molecular autorizados en www.genetests.org.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tumores secretores de catecolaminas se producen con la misma frecuencia en mujeres y en hombres, sobre todo en la tercera, cuarta y quinta décadas de la vida. Estos tumores son infrecuentes en niños; cuando se detectan, pueden ser multifocales y pueden asociarse a un síndrome hereditario. Cuando aparecen síntomas, se deben a los efectos farmacológicos de la concentración excesiva de catecolaminas circulantes (tabla 228-1). La hipertensión resultante puede ser mantenida (en alrededor de la mitad de los pacientes) o paroxística (en alrededor de un tercio de los pacientes). El resto de los pacientes tienen una presión arterial normal. Pueden producirse síntomas episódicos en forma de crisis o paroxismos, que pueden ser muy variables en su presentación, pero que suelen asociar latidos cardíacos hiperdinámicos, palidez, temblor, cefalea y diaforesis.[8] La crisis puede empezar con una sensación de «rubor» en el tórax y disnea, seguida de un latido «hiperdinámico» en el tórax que suele progresar a cefalea punzante. La vasoconstricción periférica con una crisis produce sensación de frialdad de las manos y los pies, así como palidez facial. El aumento de la sensación de calor corporal y la diaforesis son síntomas frecuentes que se producen al final de la crisis. Las crisis pueden ser espontáneas o estar desencadenadas por cambios posturales, ansiedad, fármacos (p. ej., metoclopramida, inhibidores β-adrenérgicos, fármacos anestésicos), ejercicio o maniobras que aumentan la presión intraabdominal (p. ej., cambio de postura, levantamiento de peso, defecación, ejercicio, colonoscopia, embarazo, traumatismo). Aunque los tipos de crisis son muy variables, tienden a ser estereotípicas para cada paciente. Pueden producirse varias veces al día o solamente una vez al mes. La duración típica de una crisis de feocromocitoma es de 15-20 min, pero puede ser mucho más corta o incluso durar varias horas. El médico debe saber que la mayoría de los pacientes con crisis no presentan un feocromocitoma.

TABLA 228-1 SIGNOS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS A TUMORES SECRETORES DE CATECOLAMINAS

RELACIONADOS CON LAS CRISIS
Ansiedad y miedo de muerte inminente
Diaforesis
Disnea
Dolor epigástrico y torácico
Cefalea
Hipertensión
Náuseas y vómitos
Palidez
Palpitación (latido hiperdinámico)
Temblor
CRÓNICOS
Ansiedad y miedo de muerte inminente
Frialdad de manos y pies
Insuficiencia cardíaca congestiva: miocardiopatía dilatada o hipertrófica
Estreñimiento
Diaforesis
Disnea
Síntomas que dependen de la secreción ectópica de hormonas (p. ej., CRH/ACTH, GHRH, PTH-RP, VIP)
Dolor epigástrico y torácico
Fatiga
Fiebre
Aumento general de la sudoración
Retinopatía de grados II a IV
Cefalea
Hiperglucemia
Hipertensión
Náuseas y vómitos
Hipotensión ortostática
Hematuria indolora (asociada a paraganglioma de la vejiga urinaria)
Palidez
Palpitaciones (latido hiperdinámico)
Temblor
Pérdida de peso
NO TÍPICO DE FEOCROMOCITOMA
Rubefacción

ACTH = corticotropina; CRH = hormona liberadora de corticotropina; GHRH = hormona liberadora de hormona del crecimiento; PTH-RP = péptido relacionado con la hormona paratiroidea; VIP = polipéptido intestinal vasoactivo.
Modificado de Young WF Jr. Pheochromocytoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab.* 1993;4:122-127.

Los signos clínicos adicionales de los tumores secretores de catecolaminas consisten en retinopatía hipertensiva, hipotensión ortostática, angina, náuseas, estreñimiento (el megacolon puede ser el síntoma inicial), hiperglucemia, diabetes mellitus, hipercalcemia, fenómeno de Raynaud, livedo reticular, eritrocitosis y efectos de masa del tumor. La hiperglucemia en ayunas y la diabetes mellitus están causadas en parte por la inhibición α-adrenérgica de la liberación de insulina. La hematuria indolora y los ataques paroxísticos inducidos por la micción y la defecación se asocian con paragangliomas de la vejiga urinaria. Algunas de las hormonas cosegregadas que pueden dominar la presentación clínica son: corticotropina (síndrome de Cushing), péptido relacionado con la hormona paratiroidea (hipercalcemia), vasopresina (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética), péptido intestinal vasoactivo (diarrea acuosa) y hormona liberadora de hormona del crecimiento (acromegalia) (v. tabla 228-1). La miocardiopatía y la insuficiencia cardíaca congestiva son las presentaciones sintomáticas causadas por el feocromocitoma que probablemente pasan más desapercibidas a los médicos. La miocardiopatía, tanto dilatada como hipertrófica, puede ser totalmente reversible con la resección del tumor. Algunos pacientes con feocromocitoma pueden estar asintomáticos a pesar de los altos niveles circulantes de catecolaminas, lo que refleja probablemente la desensibilización de los receptores adrenérgicos relacionada con la estimulación crónica.

Los feocromocitomas sintomáticos se localizan en las glándulas suprarrenales y tienen un diámetro medio de 4,5 cm (fig. 228-2). Los paragangliomas se encuentran donde hay tejido cromafín: a lo largo de la cadena simpática paraaórtica, dentro de los órganos de Zuckerkandl (en el origen de la arteria mesentérica inferior), en la pared de la vejiga urinaria y a lo largo de la cadena simpática cervical o mediastínica. Los paragangliomas de la región cefálica y cervical (p. ej., tumores de los cuerpos carotídeos, tumores glómicos, quemodectomas) suelen originarse en tejido parasimpático y no suelen segregar un exceso de catecolaminas y metanefrinas, mientras que los paragangliomas del mediastino, abdomen y pelvis suelen originarse en el tejido cromafín simpático y es frecuente que segreguen un exceso de catecolaminas y metanefrinas.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Muchos trastornos pueden causar síntomas y signos que obligan al médico a realizar pruebas para descartar un feocromocitoma. Estos trastornos afectan a numerosos aparatos y engloban trastornos endocrinos (p. ej., hipogonadismo primario), cardiovasculares (p. ej., hipotensión ortostática idiopática), psicológicos (p. ej., trastorno de

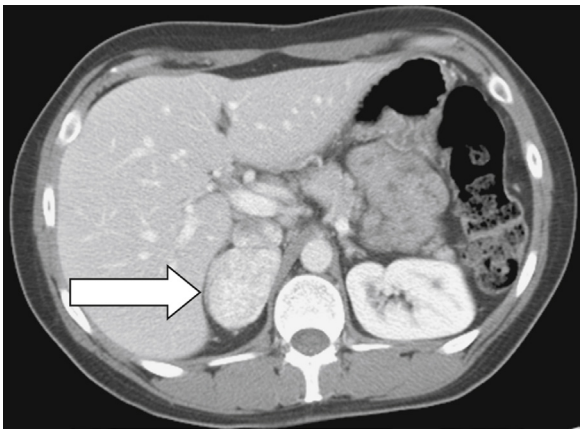

FIGURA 228-2. Imagen de tomografía computarizada con contraste del abdomen en una estudiante de Medicina de 32 años en la que se aprecia un feocromocitoma descubierto en el periparto. Las metanefrinas plasmáticas fraccionadas eran patológicas: metanefrina, 0,19 nmol/l (normal, < 0,5 nmol/l) y normetanefrina, 28,6 nmol/l (normal, < 0,9 nmol/l). Los niveles en orina de 24 h fueron patológicos: noradrenalina, 781 µg (normal, < 170 µg); adrenalina, 2,4 µg (normal, < 35 µg); dopamina, 197 µg (normal, < 700 µg); metanefrina, 117 µg (normal, < 400 µg); y normetanefrina, 8.760 µg (normal, < 900 µg). La imagen axial muestra una típica masa suprarrenal derecha de 5 cm, que se realza de manera heterogénea, compatible con un feocromocitoma *(flecha)*. Después del bloqueo α- y β-adrenérgico, se resecó un feocromocitoma de 5,3 × 5 × 2 cm y 40 g mediante laparoscopia.

booksmedicos.org

pánico), causas farmacológicas (p. ej., interrupción del tratamiento con inhibidores adrenérgicos), trastornos neurológicos (p. ej., síndrome de taquicardia ortostática postural) y afecciones diversas (p. ej., mastocitosis). De hecho, la mayoría de los pacientes evaluados por un feocromocitoma no lo presentan. Además, las catecolaminas y metanefrinas fraccionadas pueden estar aumentadas en diversas situaciones clínicas: interrupción del consumo de fármacos o drogas (p. ej., clonidina, alcohol), cualquier enfermedad aguda (p. ej., hemorragia subaracnoidea, migrañas, preeclampsia) y la administración de muchas drogas y fármacos (p. ej., antidepresivos tricíclicos, levodopa, cocaína, fenciclidina, dietilamida del ácido lisérgico, anfetaminas, efedrina, seudoefedrina, fenilpropanolamina, isoproterenol) (tabla 228-2).

Debe sospecharse la presencia de un feocromocitoma en los pacientes que tengan uno o más de los siguientes criterios: crisis hiperadrenérgicas (p. ej., episodios autolimitados de palpitaciones no relacionadas con el ejercicio, diaforesis, cefalea, temblor o palidez); hipertensión refractaria; un síndrome familiar que predisponga al desarrollo de tumores secretores de catecolaminas (p. ej., MEN 2, NF1, enfermedad de VHL); antecedentes familiares de feocromocitoma o antecedentes de resección de un feocromocitoma e historia actual de hipertensión recidivante o crisis hipertensivas; una masa suprarrenal descubierta accidentalmente; hipertensión y diabetes; respuesta vasopresora durante la anestesia, la cirugía o una angiografía; inicio de la hipertensión a una edad temprana (p. ej., antes de los 20 años); y miocardiopatía dilatada idiopática.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico debe confirmarse en un análisis de la bioquímica por el aumento de las concentraciones plasmáticas de metanefrinas fraccionadas o de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en la orina de 24 h (fig. 228-3).[9] En la actualidad, la mayoría de los laboratorios miden las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) y metanefrinas (metanefrina y normetanefrina) fraccionadas mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección electroquímica o espectroscopia de masas en tándem.[10] Estas técnicas evitan los problemas asociados con el análisis fluorométrico (p. ej., resultados falsos positivos causados por α-metildopa, labetalol, sotalol y contrastes radiológicos). Uno de los métodos de detección más fiables para identificar los tumores secretores de catecolaminas es la medición de las metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en la orina de 24 h (sensibilidad, 98%; especificidad, 98%).[11] Si la sospecha clínica es alta, también deben medirse las metanefrinas plasmáticas fraccionadas. Algunos grupos han recomendado que se midan las metanefrinas plasmáticas fraccionadas como prueba de primera línea para detectar feocromocitomas; el

TABLA 228-2 MEDICAMENTOS QUE PUEDEN AUMENTAR LAS CONCENTRACIONES DE CATECOLAMINAS Y METANEFRINAS

Antidepresivos tricíclicos (incluida la ciclobenzaprina)
Levodopa
Fármacos que contienen agonistas de los receptores adrenérgicos (p. ej., descongestionantes)
Anfetaminas
Buspirona y antipsicóticos
Proclorperacina
Reserpina
Interrupción del tratamiento con clonidina y otros fármacos
Etanol

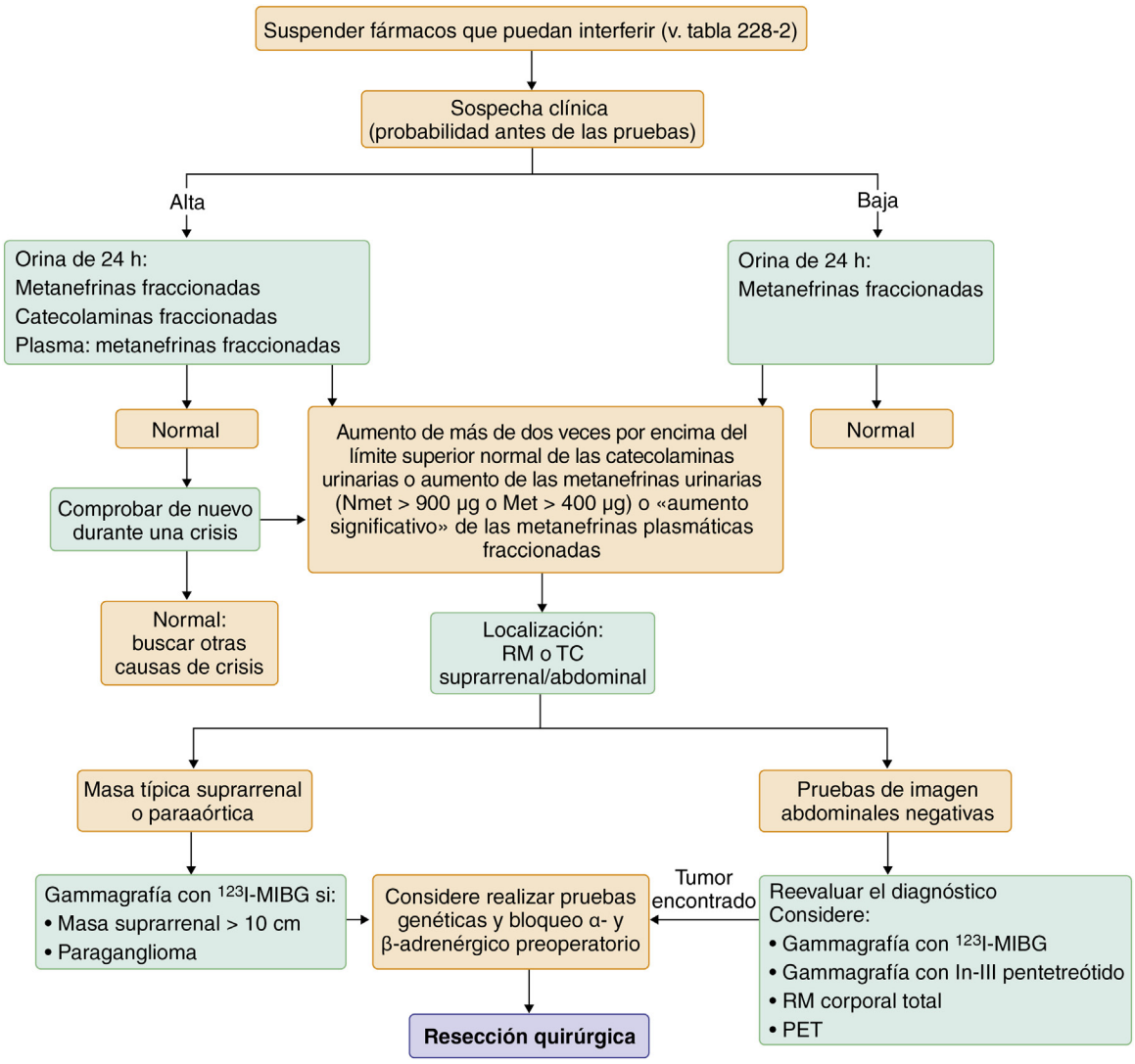

FIGURA 228-3. Evaluación y tratamiento de los tumores secretores de catecolaminas. La sospecha clínica está desencadenada por los siguientes criterios: síntomas paroxísticos (sobre todo hipertensión); hipertensión intermitente, anómalamente lábil o refractaria al tratamiento; antecedentes familiares de feocromocitoma o enfermedades asociadas; o detección accidental de una masa suprarrenal. Los detalles se explican en el texto. ^{123}I-MIBG = ^{123}I-metayodobencilguanidina; met = metanefrinas; Nmet = normetanefrinas; PET = tomografía por emisión de positrones; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada. (Modificado de Young WF Jr. Pheochromocytoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab*. 1993;4:122.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

valor predictivo de un resultado negativo de la prueba es sumamente alto y el hallazgo de niveles normales de metanefrinas plasmáticas fraccionadas excluye la presencia de feocromocitoma, excepto en pacientes con enfermedad preclínica temprana y en aquellos con neoplasias que solo segregan dopamina.[12] La prueba plasmática también es atractiva por su sencillez. Aunque la medición de las metanefrinas plasmáticas fraccionadas tiene una sensibilidad del 96-100%, la especificidad es solo del 85-89% y disminuye hasta el 77% en pacientes mayores de 60 años. Se estima que el 97% de los pacientes con hipertensión vistos en un centro de atención terciaria que presentan una medición anómala de las metanefrinas plasmáticas fraccionadas no tienen un feocromocitoma. Esta tasa elevada de resultados falsos positivos provoca un gasto sanitario excesivo debido a la realización posterior de pruebas de imagen, así como de cirugía que pueden no ser adecuadas. Por ello, las metanefrinas plasmáticas fraccionadas no tienen la especificidad necesaria para recomendarse como prueba de primera línea; esta medición se reserva para los casos en los que el índice de sospecha es alto. Sin embargo, la medición de la concentración plasmática de las metanefrinas fraccionadas es un buen análisis de primera línea para los niños, en los que es difícil obtener una muestra completa de orina de 24 h.

El índice de sospecha de feocromocitoma debe ser alto (v. fig. 228-3) en los pacientes con las situaciones clínicas descritas con anterioridad y en los pacientes en quienes se ha descubierto de forma accidental una masa suprarrenal con características concordantes con un feocromocitoma en las pruebas de imagen. Estos incluyen una densidad de la tomografía computarizada (TC) basal incrementada medida en unidades Hounsfield (p. ej., > 20 H), un marcado realce con el contraste intravenoso en la TC, intensidad de señal alta en la resonancia magnética (RM) potenciada en T_2, cambios quísticos y hemorrágicos, bilateralidad y tamaño grande (> 4 cm) (v. más adelante).

Aunque se prefiere que los pacientes no reciban medicación durante la evaluación diagnóstica, puede continuarse el tratamiento con la mayoría de los fármacos. Los antidepresivos tricíclicos interfieren en mayor frecuencia con la interpretación de los niveles de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas. Para que el cribado de los tumores secretores de catecolaminas sea eficaz, el tratamiento con antidepresivos tricíclicos y otros fármacos psicoactivos descritos en la tabla 228-2 debe disminuirse e interrumpirse al menos 2 semanas antes de cualquier valoración hormonal. Además, la secreción de catecolaminas puede aumentar normalmente en situaciones de estrés físico o de enfermedad (p. ej., accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, apnea obstructiva del sueño). Por tanto, en todos los casos deben valorarse las circunstancias clínicas en las que se miden las catecolaminas y metanefrinas.

Pruebas de imagen

No se deben iniciar los estudios de localización hasta que las pruebas bioquímicas hayan confirmado el diagnóstico de tumor secretor de catecolaminas (v. fig. 228-3). Las técnicas de imagen asistidas por ordenador de las glándulas suprarrenales y del abdomen con RM o TC deben ser la primera prueba de localización (sensibilidad > 95%, especificidad > 65%). Alrededor del 85% de estos tumores se localizan en las glándulas suprarrenales y el 95% en el abdomen. Si los resultados de las pruebas de imagen abdominales son normales, está indicada la localización gammagráfica con metayodobencilguanidina marcada con ^{123}I (^{123}I-MIBG) (v. fig. 228-3). Este radiofármaco se acumula preferentemente en los tumores productores de catecolaminas (sensibilidad, 88%; especificidad, 94%). Si se encuentra un feocromocitoma suprarrenal unilateral típico (< 10 cm) en la TC o RM, la gammagrafía con ^{123}I-MIBG es superflua y los resultados pueden incluso causar confusión. Si el feocromocitoma suprarrenal tiene un diámetro mayor de 10 cm o si el paraganglioma se identifica en la TC o RM, la gammagrafía con ^{123}I-MIBG está indicada, porque el paciente presenta un riesgo mayor de enfermedad maligna o de tener paragangliomas adicionales. La tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa es una excelente técnica de imagen para detectar la enfermedad metastásica.[13,14]

Otros procedimientos de localización que también pueden usarse, pero que no suelen solicitarse son las pruebas de imagen asistidas por ordenador del tórax y cuello, así como las pruebas de imagen de los receptores de somatostatina con [^{111}In]-pentetreótido (v. fig. 228-3). Debido a los notables gradientes que existen entre las glándulas suprarrenales en los pacientes sin feocromocitoma, no es útil tomar una muestra de sangre venosa suprarrenal para medir la concentración de catecolaminas en la investigación de un feocromocitoma suprarrenal.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Está indicado utilizar algún tipo de preparación farmacológica preoperatoria en todos los pacientes con neoplasias secretoras de catecolaminas. Sin embargo, ningún ensayo controlado y aleatorizado ha comparado las diferentes alternativas. El bloqueo combinado α- y β-adrenérgico es una alternativa para controlar la presión arterial y prevenir las crisis hipertensivas intraoperatorias. El bloqueo α-adrenérgico debe comenzarse 7-10 días antes de la operación para normalizar la presión arterial y expandir el volumen sanguíneo contraído. En los pacientes con infarto miocárdico reciente, miocardiopatía por catecolaminas y vasculitis inducida por catecolaminas está indicada una mayor duración del bloqueo α-adrenérgico preoperatorio. Debe controlarse la presión arterial con el paciente en sedestación y bipedestación dos veces al día. La presión arterial debe ser inferior a 120/80 mmHg (en sedestación), con una presión arterial sistólica superior a 90 mmHg (en bipedestación); ambos objetivos pueden modificarse en función de la edad del paciente y de las enfermedades concurrentes. En el segundo o tercer día del bloqueo α-adrenérgico, los pacientes deben comenzar una dieta con gran contenido en sodio (≥ 5.000 mg diarios) debido a la contracción del volumen inducida por las catecolaminas y al ortostatismo asociado con el bloqueo α-adrenérgico. Este grado de expansión del volumen puede estar contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal. Una vez que se ha conseguido un bloqueo α-adrenérgico adecuado, se inicia el bloqueo β-adrenérgico que suele producirse 2-3 días antes de la operación.

La fenoxibenzamina es el fármaco de elección para el control preoperatorio de la presión arterial y la arritmia.[15] Es un fármaco que bloquea los receptores α-adrenérgicos de manera irreversible, inespecífica y de larga duración. La dosis inicial es de 10 mg una o dos veces al día y la dosis se aumenta 10-20 mg en dosis divididas cada 2-3 días según sea necesario para el control de la presión arterial y de las crisis. La dosis final de fenoxibenzamina suele ser de 20-100 mg/día.

El antagonista β-adrenérgico solo debe administrarse una vez que el bloqueo α-adrenérgico sea eficaz, ya que solo con el bloqueo β-adrenérgico la hipertensión puede ser más grave por la estimulación α-adrenérgica sin oposición. El bloqueo β-adrenérgico preoperatorio está indicado para controlar la taquicardia asociada tanto con las concentraciones altas de catecolaminas circulantes como con el bloqueo α-adrenérgico. El médico debe ser cauteloso con los pacientes asmáticos o con insuficiencia cardíaca congestiva. El exceso crónico de catecolaminas puede producir una miocardiopatía que puede manifestarse al iniciar el bloqueo β-adrenérgico y causar un edema pulmonar agudo. Por tanto, cuando se administre el bloqueante β-adrenérgico, debe utilizarse con cuidado y en dosis bajas. Otros fármacos que pueden utilizarse para preparar al paciente para la cirugía del feocromocitoma son la α-metil-*p*-tirosina (metirosina) y los antagonistas del calcio. Las crisis hipertensivas agudas pueden producirse antes de la operación o durante esta y deben tratarse con nitroprusiato sódico, fentolamina o nicardipino por vía intravenosa.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección del feocromocitoma es la resección quirúrgica completa. Las tasas de supervivencia quirúrgica son del 98-100% y dependen mucho del equipo compuesto por el endocrinólogo, el cirujano endocrino y el anestesiólogo. Una preparación farmacológica preoperatoria cuidadosa es fundamental para el éxito del tratamiento. La mayoría de los tumores secretores de catecolaminas son benignos y pueden extirparse por completo. La escisión tumoral suele curar la hipertensión.

Previamente, solía utilizarse un abordaje quirúrgico abdominal por la línea media para extirpar los feocromocitomas suprarrenales. No obstante, en la actualidad se prefiere el abordaje laparoscópico en los pacientes con feocromocitoma solitario, localizado dentro de la glándula suprarrenal y con un diámetro menor de 8 cm.[16] La adrenalectomía laparoscópica para los feocromocitomas debe convertirse en una adrenalectomía abierta en caso de disección difícil, invasión, adherencias o falta de experiencia del cirujano. El abordaje abdominal por la línea media anterior está indicado en paragangliomas abdominales, pero la línea media debe inspeccionarse con atención. Los paragangliomas del cuello, el tórax y la vejiga urinaria requieren abordajes especializados.

Tratamiento de las complicaciones

Puede aparecer hipotensión durante la cirugía y después de la resección quirúrgica del feocromocitoma, y debe tratarse con líquidos y coloides, y después con fármacos vasopresores por vía intravenosa si fuera necesario. La hipotensión postoperatoria es menos frecuente en los pacientes que han recibido un tratamiento preoperatorio adecuado mediante bloqueo α-adrenérgico y expansión del volumen. Si se manipularon ambas glándulas suprarrenales durante la cirugía, la insuficiencia suprarrenal debe considerarse una causa posible de hipotensión postoperatoria. Dado que puede producirse hipoglucemia en el postoperatorio inmediato, debe controlarse la glucemia y administrarse líquidos por vía intravenosa que contengan un 5% de glucosa.

Alrededor de 1-2 semanas después de la cirugía, deben medirse los niveles de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en una muestra de orina de 24 h. Si los niveles son normales, debe considerarse que la resección del feocromocitoma ha sido completa. La persistencia de unos niveles postoperatorios aumentados es compatible con la existencia de tumor residual debido a una segunda lesión primaria o a metástasis ocultas. Los sitios frecuentes de las metástasis son los ganglios linfáticos, el hígado, los pulmones y los huesos.

Seguimiento

La excreción de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en la orina de 24 h o en el plasma debería comprobarse anualmente durante toda la vida. Las pruebas bioquímicas anuales valoran la presencia de enfermedad metastásica, de recidiva tumoral en el lecho suprarrenal o la aparición tardía de múltiples tumores primarios. No es necesario realizar un seguimiento con TC o RM a menos que los niveles de metanefrinas o catecolaminas aumenten o que el tumor original se asociara con un exceso mínimo o ausente de catecolaminas o metanefrinas.

booksmedicos.org

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA MALIGNOS

Resulta difícil distinguir entre tumores secretores de catecolaminas benignos y malignos en función de las características clínicas, bioquímicas o histopatológicas. La enfermedad maligna es infrecuente en pacientes con un síndrome familiar suprarrenal, pero es habitual en aquellos con paraganglioma familiar causado por mutaciones del gen *SDHB*. Aunque la supervivencia a los 5 años de los pacientes con feocromocitoma maligno es inferior al 50%, el pronóstico es variable;[17] alrededor del 50% de los pacientes presentan una forma indolente de la enfermedad, con una esperanza de vida de más de 20 años, y la enfermedad progresa de forma rápida en el otro 50% de los pacientes, que pueden fallecer 1-5 años después del diagnóstico. El médico debe valorar en primer lugar el ritmo del tumor maligno y establecer el nivel del tratamiento según la agresividad del comportamiento del tumor. Está indicada una estrategia multidisciplinaria individualizada para controlar los síntomas dependientes de las catecolaminas, los efectos de masa local y la carga general del tumor.

FEOCROMOCITOMA DURANTE EL EMBARAZO

El feocromocitoma durante el embarazo puede causar el fallecimiento tanto del feto como de la madre. El procedimiento de diagnóstico bioquímico es el mismo que para las pacientes no embarazadas. La RM sin gadolinio es la prueba de imagen preferida y la gammagrafía con ^{123}I-MIBG está contraindicada. El tratamiento de las crisis hipertensivas es el mismo que para las pacientes no embarazadas, excepto por el uso de nitroprusiato, que debe evitarse. Aunque existe controversia sobre el tratamiento más apropiado, los feocromocitomas suprarrenales deben resecarse con rapidez tras el bloqueo α o β adrenérgico, si el diagnóstico se realiza durante los primeros dos trimestres del embarazo.[18] La preparación preoperatoria es la misma que en mujeres no embarazadas. Si la paciente se encuentra en el tercer trimestre del embarazo, se recomienda una operación para una cesárea y extirpación del feocromocitoma suprarrenal al mismo tiempo. Debe evitarse el parto espontáneo. El tratamiento de los paragangliomas secretores de catecolaminas durante el embarazo puede requerir una modificación de estas directrices, en función de la localización del tumor.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

229

DIABETES MELLITUS

JILL CRANDALL Y HARRY SHAMOON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La diabetes mellitus es un trastorno crónico caracterizado por una regulación metabólica anómala y por el riesgo de complicaciones vasculares y neuropáticas. La diabetes comprende un conjunto de trastornos heterogéneos, que se caracterizan todos por el aumento de las concentraciones de glucosa en la sangre; sin embargo, los estudios moleculares y genéticos han sugerido que posiblemente en este grupo se incluyan muchas subcategorías, cada una de las cuales necesita unas medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento ajustadas. Según el contexto en el que se presenta el paciente, la diabetes puede ser un proceso agudo con riesgo vital, un trastorno asociado a la gestación o un cuadro crónico de evolución gradual con riesgo de complicaciones secundarias, que pueden acabar siendo más debilitantes que la propia hiperglucemia. Otros factores convierten a la diabetes en un reto clínico poco habitual, como es la necesidad de participación activa de los pacientes en su tratamiento, la variabilidad de las presentaciones en función de la edad, y la clínica inestable y evolutiva. Dado que la gravedad de los defectos metabólicos de base no es estática, el tratamiento de la diabetes siempre exige cambios según el estadio de la enfermedad. Estos patrones evolutivos se superponen sobre el fenotipo en el momento de presentación y dependen de una serie de factores del paciente, como la edad, el sexo, la raza y la situación social, entre otros.

Actualmente está establecido que las complicaciones vasculares y neuropáticas de la diabetes se deben a un tratamiento imperfecto de las alteraciones metabólicas, definidas principalmente por la hiperglucemia. También existe evidencia de que los factores genéticos pueden predisponer o proteger a los pacientes de los efectos negativos de la hiperglucemia. Independientemente del subtipo concreto de diabetes, todos comparten cierto grado de deficiencia de insulina. Esta puede ser absoluta en la diabetes de tipo 1 o relativa con presencia de una resistencia a la insulina asociada, como en la diabetes de tipo 2. La deficiencia de insulina es la principal responsable del trastorno en la homeostasis de los combustibles del organismo, mientras que la hiperglucemia juega el papel clave en las complicaciones ocasionadas por la enfermedad. Durante los últimos 40 años se han logrado grandes avances en el conocimiento de la diabetes y se han conseguido mejoras en las herramientas diagnósticas y terapéuticas.

TABLA 229-1 CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

	TIPO 1	TIPO 2
Edad de aparición	Infancia o adulto joven, aunque se puede manifestar a cualquier edad	Mediana edad o ancianos, pero puede aparecer en niños y adolescentes obesos
Antecedentes familiares/ factores genéticos	Riesgo genético definido, pero la mayor parte de los casos, esporádicos	Importante componente genético, poligénico en la mayoría de los casos
Desencadenantes ambientales	Desconocidos en gran medida	Obesidad, sedentarismo
Necesidad de tratamiento con insulina	Universal	Variable
Frecuencia entre los pacientes diabéticos	5-10%	~90%
Trastornos asociados	Autoinmunidad, sobre todo tiroidea, otros trastornos endocrinos	Hipertensión, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome del ovario poliquístico

DEFINICIONES

A pesar de la heterogeneidad de los fenotipos, se puede clasificar en general a la diabetes en dos subgrupos principales: la de tipo 1 (llamada antes de inicio juvenil o dependiente de insulina) y la de tipo 2 (llamada antes de inicio en la edad adulta o no dependiente de insulina). La tabla 229-1 resume las principales características clínicas de estos dos tipos, que se comentan en detalle en los correspondientes apartados.

Además de estas dos grandes categorías, la diabetes puede asociarse a otros trastornos, al uso de determinados fármacos o, con poca frecuencia, ser consecuencia de una mutación genética específica, como ocurre en la diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY, del inglés *maturity-onset diabetes of youth*).

Diabetes asociada a otros trastornos o síndromes

La diabetes puede aparecer como parte de varios síndromes hereditarios, entre otros los síndromes de Turner, Klinefelter, Prader-Willi, Down y Wolfram. Los defectos metabólicos y genéticos implicados son heterogéneos, aunque en general se deben a alteraciones en la función de las células β. La obesidad (y la consiguiente resistencia a la insulina) asociada a muchos de estos síndromes también participa. Las enfermedades del páncreas exocrino, como la pancreatitis, el cáncer de páncreas, la hemocromatosis y la fibrosis quística, también pueden asociarse a un trastorno de la función endocrina pancreática, con desarrollo de una diabetes por deficiencia de insulina. Varias endocrinopatías asociadas a resistencia a la insulina, como la acromegalia, el síndrome de Cushing y el feocromocitoma, pueden condicionar un trastorno de la tolerancia a la glucosa o una diabetes franca en los pacientes predispuestos. Las infecciones virales, como la rubéola congénita y el citomegalovirus, pueden producir diabetes por destrucción de las células β. Por último, la hiperglucemia puede asociarse al uso de algunos fármacos, entre otros los que empeoran la resistencia a la insulina (glucocorticoides, ácido nicotínico, diuréticos tiacídicos) y los que alteran la función de las células β (pentamidina, diazóxido, interferón γ).

Criterios diagnósticos de la diabetes

La diabetes se diagnostica cuando existe uno de diversos criterios, entre los que se incluyen una concentración de glucosa plasmática en ayunas, la concentración de glucosa plasmática tras una sobrecarga convencional de 75 g de glucosa oral (prueba de tolerancia a la glucosa oral) y el porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) (tabla 229-2). En la mayor parte de los casos, los resultados anómalos obligan a realizar una prueba de confirmación, aunque es posible diagnosticar la diabetes en presencia de una hiperglucemia indudable (concentración de glucosa plasmática medida al azar > 200 mg/dl) en presencia de síntomas típicos de poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

Dado que las concentraciones de glucosa plasmática se distribuyen en un continuo, la selección de un umbral diagnóstico específico es en cierto modo arbitraria. Los criterios actuales se basan en la presencia de una concentración de glucosa plasmática o HbA_{1c} por encima de la cual se produce un aumento perceptible del riesgo de complicaciones microvasculares específicas de la diabetes (p. ej., retinopatía).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA MALIGNOS

Resulta difícil distinguir entre tumores secretores de catecolaminas benignos y malignos en función de las características clínicas, bioquímicas o histopatológicas. La enfermedad maligna es infrecuente en pacientes con un síndrome familiar suprarrenal, pero es habitual en aquellos con paraganglioma familiar causado por mutaciones del gen *SDHB*. Aunque la supervivencia a los 5 años de los pacientes con feocromocitoma maligno es inferior al 50%, el pronóstico es variable;[17] alrededor del 50% de los pacientes presentan una forma indolente de la enfermedad, con una esperanza de vida de más de 20 años, y la enfermedad progresa de forma rápida en el otro 50% de los pacientes, que pueden fallecer 1-5 años después del diagnóstico. El médico debe valorar en primer lugar el ritmo del tumor maligno y establecer el nivel del tratamiento según la agresividad del comportamiento del tumor. Está indicada una estrategia multidisciplinaria individualizada para controlar los síntomas dependientes de las catecolaminas, los efectos de masa local y la carga general del tumor.

FEOCROMOCITOMA DURANTE EL EMBARAZO

El feocromocitoma durante el embarazo puede causar el fallecimiento tanto del feto como de la madre. El procedimiento de diagnóstico bioquímico es el mismo que para las pacientes no embarazadas. La RM sin gadolinio es la prueba de imagen preferida y la gammagrafía con ^{123}I-MIBG está contraindicada. El tratamiento de las crisis hipertensivas es el mismo que para las pacientes no embarazadas, excepto por el uso de nitroprusiato, que debe evitarse. Aunque existe controversia sobre el tratamiento más apropiado, los feocromocitomas suprarrenales deben resecarse con rapidez tras el bloqueo α o β adrenérgico, si el diagnóstico se realiza durante los primeros dos trimestres del embarazo.[18] La preparación preoperatoria es la misma que en mujeres no embarazadas. Si la paciente se encuentra en el tercer trimestre del embarazo, se recomienda una operación para una cesárea y extirpación del feocromocitoma suprarrenal al mismo tiempo. Debe evitarse el parto espontáneo. El tratamiento de los paragangliomas secretores de catecolaminas durante el embarazo puede requerir una modificación de estas directrices, en función de la localización del tumor.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

229

DIABETES MELLITUS

JILL CRANDALL Y HARRY SHAMOON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La diabetes mellitus es un trastorno crónico caracterizado por una regulación metabólica anómala y por el riesgo de complicaciones vasculares y neuropáticas. La diabetes comprende un conjunto de trastornos heterogéneos, que se caracterizan todos por el aumento de las concentraciones de glucosa en la sangre; sin embargo, los estudios moleculares y genéticos han sugerido que posiblemente en este grupo se incluyan muchas subcategorías, cada una de las cuales necesita unas medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento ajustadas. Según el contexto en el que se presenta el paciente, la diabetes puede ser un proceso agudo con riesgo vital, un trastorno asociado a la gestación o un cuadro crónico de evolución gradual con riesgo de complicaciones secundarias, que pueden acabar siendo más debilitantes que la propia hiperglucemia. Otros factores convierten a la diabetes en un reto clínico poco habitual, como es la necesidad de participación activa de los pacientes en su tratamiento, la variabilidad de las presentaciones en función de la edad, y la clínica inestable y evolutiva. Dado que la gravedad de los defectos metabólicos de base no es estática, el tratamiento de la diabetes siempre exige cambios según el estadio de la enfermedad. Estos patrones evolutivos se superponen sobre el fenotipo en el momento de presentación y dependen de una serie de factores del paciente, como la edad, el sexo, la raza y la situación social, entre otros.

Actualmente está establecido que las complicaciones vasculares y neuropáticas de la diabetes se deben a un tratamiento imperfecto de las alteraciones metabólicas, definidas principalmente por la hiperglucemia. También existe evidencia de que los factores genéticos pueden predisponer o proteger a los pacientes de los efectos negativos de la hiperglucemia. Independientemente del subtipo concreto de diabetes, todos comparten cierto grado de deficiencia de insulina. Esta puede ser absoluta en la diabetes de tipo 1 o relativa con presencia de una resistencia a la insulina asociada, como en la diabetes de tipo 2. La deficiencia de insulina es la principal responsable del trastorno en la homeostasis de los combustibles del organismo, mientras que la hiperglucemia juega el papel clave en las complicaciones ocasionadas por la enfermedad. Durante los últimos 40 años se han logrado grandes avances en el conocimiento de la diabetes y se han conseguido mejoras en las herramientas diagnósticas y terapéuticas.

TABLA 229-1 CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

	TIPO 1	TIPO 2
Edad de aparición	Infancia o adulto joven, aunque se puede manifestar a cualquier edad	Mediana edad o ancianos, pero puede aparecer en niños y adolescentes obesos
Antecedentes familiares/ factores genéticos	Riesgo genético definido, pero la mayor parte de los casos, esporádicos	Importante componente genético, poligénico en la mayoría de los casos
Desencadenantes ambientales	Desconocidos en gran medida	Obesidad, sedentarismo
Necesidad de tratamiento con insulina	Universal	Variable
Frecuencia entre los pacientes diabéticos	5-10%	~90%
Trastornos asociados	Autoinmunidad, sobre todo tiroidea, otros trastornos endocrinos	Hipertensión, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome del ovario poliquístico

DEFINICIONES

A pesar de la heterogeneidad de los fenotipos, se puede clasificar en general a la diabetes en dos subgrupos principales: la de tipo 1 (llamada antes de inicio juvenil o dependiente de insulina) y la de tipo 2 (llamada antes de inicio en la edad adulta o no dependiente de insulina). La tabla 229-1 resume las principales características clínicas de estos dos tipos, que se comentan en detalle en los correspondientes apartados.

Además de estas dos grandes categorías, la diabetes puede asociarse a otros trastornos, al uso de determinados fármacos o, con poca frecuencia, ser consecuencia de una mutación genética específica, como ocurre en la diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY, del inglés *maturity-onset diabetes of youth*).

Diabetes asociada a otros trastornos o síndromes

La diabetes puede aparecer como parte de varios síndromes hereditarios, entre otros los síndromes de Turner, Klinefelter, Prader-Willi, Down y Wolfram. Los defectos metabólicos y genéticos implicados son heterogéneos, aunque en general se deben a alteraciones en la función de las células β. La obesidad (y la consiguiente resistencia a la insulina) asociada a muchos de estos síndromes también participa. Las enfermedades del páncreas exocrino, como la pancreatitis, el cáncer de páncreas, la hemocromatosis y la fibrosis quística, también pueden asociarse a un trastorno de la función endocrina pancreática, con desarrollo de una diabetes por deficiencia de insulina. Varias endocrinopatías asociadas a resistencia a la insulina, como la acromegalia, el síndrome de Cushing y el feocromocitoma, pueden condicionar un trastorno de la tolerancia a la glucosa o una diabetes franca en los pacientes predispuestos. Las infecciones virales, como la rubéola congénita y el citomegalovirus, pueden producir diabetes por destrucción de las células β. Por último, la hiperglucemia puede asociarse al uso de algunos fármacos, entre otros los que empeoran la resistencia a la insulina (glucocorticoides, ácido nicotínico, diuréticos tiacídicos) y los que alteran la función de las células β (pentamidina, diazóxido, interferón γ).

Criterios diagnósticos de la diabetes

La diabetes se diagnostica cuando existe uno de diversos criterios, entre los que se incluyen una concentración de glucosa plasmática en ayunas, la concentración de glucosa plasmática tras una sobrecarga convencional de 75 g de glucosa oral (prueba de tolerancia a la glucosa oral) y el porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) (tabla 229-2). En la mayor parte de los casos, los resultados anómalos obligan a realizar una prueba de confirmación, aunque es posible diagnosticar la diabetes en presencia de una hiperglucemia indudable (concentración de glucosa plasmática medida al azar > 200 mg/dl) en presencia de síntomas típicos de poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

Dado que las concentraciones de glucosa plasmática se distribuyen en un continuo, la selección de un umbral diagnóstico específico es en cierto modo arbitraria. Los criterios actuales se basan en la presencia de una concentración de glucosa plasmática o HbA_{1c} por encima de la cual se produce un aumento perceptible del riesgo de complicaciones microvasculares específicas de la diabetes (p. ej., retinopatía).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 229-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES

	NORMAL	ALTERACIÓN (PREDIABETES)	DIABETES
Concentración de glucosa en ayunas (mg/dl)	< 100	100-125	≥ 126
Concentración de glucosa a las 2 h de la PTGO (mg/dl)	< 140	140-199	≥ 200
HbA_{1c} (%)	< 5,7	5,7-6,4	≥ 6,5

PTGO = prueba de tolerancia a la glucosa oral.
Modificado de American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S8-S16.

En situaciones que cursan con alteraciones del recambio de los eritrocitos y en determinadas hemoglobinopatías, puede que la HbA_{1c} no refleje de forma exacta las concentraciones medias de glucosa plasmática (v. comentario posterior sobre hemoglobina glucosilada), y se debería emplear una determinación directa de la glucosa. Existen unos criterios específicos de glucosa para diagnosticar la diabetes gestacional (v. comentario posterior sobre diabetes gestacional en «Manifestaciones clínicas» de la diabetes de tipo 2).

Se han definido también una serie de estados de alteración de la regulación de la glucosa, que no cumplen los criterios de diabetes (concentración de glucosa en ayunas de 100-125 mg/dl; concentración de glucosa a las 2 h de 140-199 mg/dl, o concentración de HbA_{1c} del 5,7-6,4%). Los pacientes de estas categorías tienen un mayor riesgo de diabetes, aunque no todos progresan y algunos pueden recuperar una regulación normal de la glucosa. Los trastornos de la tolerancia a la glucosa (concentración de glucosa tras la prueba de tolerancia a la glucosa oral de 2 h de 140-199 mg/dl) también se han asociado a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) ateroesclerótica, que puede ser independiente del futuro desarrollo de una diabetes.

Hemoglobina glucosilada

Las determinaciones de hemoglobina glucosilada se usan en clínica desde la década de los ochenta para valorar el control de la glucosa en los pacientes diabéticos y, de forma más reciente, se emplean también para diagnosticar los estados de diabetes y prediabetes. La hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) se forma por la glucosilación no enzimática de la hemoglobina y su porcentaje refleja la exposición de la molécula de hemoglobina A a la glucosa durante la vida de los eritrocitos (~120 días). Por tanto, la concentración de HbA_{1c} presenta una relación predecible (no lineal) con las concentraciones medias de glucosa plasmática durante los 3-4 meses previos, aunque una exposición más reciente (4 semanas previas) contribuye relativamente más al porcentaje de glucosilación. La relación entre las concentraciones de HbA_{1c} y medias de glucosa se basó inicialmente en los datos obtenidos en el ensayo clínico Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y se ha actualizado recientemente en función de los datos obtenidos en estudios que realizan una monitorización continua de la glucosa en pacientes ambulantes, tanto diabéticos como no diabéticos (tabla 229-3).

Aunque se emplean distintos tipos de ensayos (p. ej., cromatografía de afinidad, inmunoanálisis) para medir la HbA_{1c}, la mayor parte de los métodos se han adaptado a un estándar común y en general es posible emplear de forma intercambiable los resultados obtenidos en distintos laboratorios. La concentración de HbA_{1c} viene condicionada por una serie de factores, como los procesos que alteran la supervivencia de los eritrocitos (p. ej., anemia hemolítica) o que provocan interferencias en una prueba específica. En estos casos, la determinación de la fructosamina (proteínas séricas glucosiladas) o de la albúmina glucosilada, que reflejan las concentraciones medias de glucosa durante las 2-3 semanas previas, puede permitir una valoración más precisa de las concentraciones de glucosa reciente. Sin embargo, estas pruebas no están bien estandarizadas y la relación con las concentraciones medias de glucosa plasmática están peor establecidas (tabla 229-4).

BIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES

La figura 229-1 resume los efectos de la deficiencia de insulina sobre el metabolismo energético del organismo.

Dado el predominante papel de la insulina en el metabolismo de los hidratos de carbono, no resulta sorprendente que su disponibilidad y eficacia influyan en todos los tipos de diabetes. Sin embargo, dado que otros muchos factores diabetógenos pueden estar implicados y existe interdependencia entre los mecanismos homeostáticos, resulta virtualmente imposible determinar la participación individual de cada uno en un paciente determinado.

La fisiología normal de la insulina se organiza en una dinámica compleja que implica a los combustibles metabólicos, los neurotransmisores y otras hormonas. La insulina se sintetiza como preproinsulina en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso de las células β de los islotes pancreáticos y posteriormente se convierte en

TABLA 229-3 RELACIÓN ENTRE HbA_{1c} Y CONCENTRACIONES MEDIAS ESTIMADAS DE GLUCOSA DURANTE LOS 3 MESES PREVIOS

	CONCENTRACIÓN MEDIA ESTIMADA DE GLUCOSA	
HbA_{1c} (%)	*mg/dl*	*mmol/l*
5	97	5,4
6	126	7
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

Tomado de Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31:1473-1478.

TABLA 229-4 TRASTORNOS QUE PUEDEN INFLUIR SOBRE LA MEDICIÓN O INTERPRETACIÓN DE LA HbA_{1c}

MECANISMO DE INTERFERENCIA EN LA HbA_{1c}	PROCESO O ENFERMEDAD	EFECTO SOBRE LA HbA_{1c}
Menor vida de los eritrocitos	Anemia hemolítica Hemorragia aguda Hiperesplenismo	Falsamente bajo
Aumento de la vida de los eritrocitos	Anemia por deficiencia de hierro	Falsamente elevado
Alteración de la glucación	Suplementos con dosis altas de vitaminas (vitaminas A y C)	Falsamente bajo
Interferencia en la prueba	Hemoglobinas S, G, D, C y E Hemoglobina F	Falsamente elevado Falsamente bajo
Otros	Nefropatía crónica Hepatopatía crónica Transfusión de eritrocitos Origen africano	Falsamente elevado Falsamente bajo Falsamente bajo o elevado Falsamente elevado

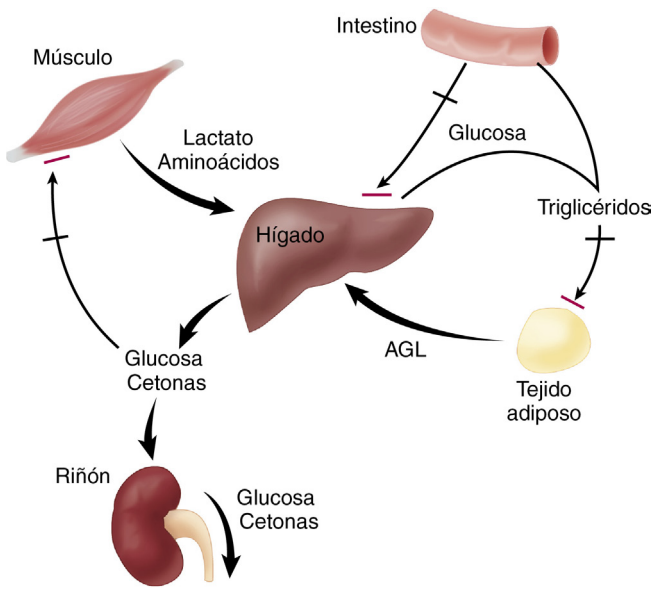

FIGURA 229-1. Efectos de la deficiencia de insulina sobre el metabolismo de los combustibles corporales. La falta de insulina determina la movilización de sustratos para la gluconeogenia y la cetogenia a partir del tejido muscular y adiposo, la producción acelerada de glucosa y cetonas en el hígado, y el trastorno en la eliminación de los combustibles exógenos y endógenos por parte de los tejidos que responden a la insulina. Los resultados netos son hiperglucemia e hipercetonemia importantes, que superan los mecanismos de eliminación renal. AGL = ácidos grasos libres.

booksmedicos.org

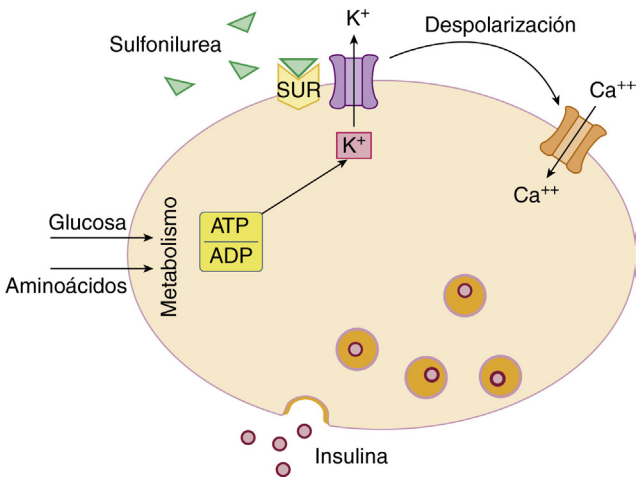

FIGURA 229-2. Regulación por los nutrientes de la secreción de insulina. La glucosa es captada por la célula β a través del transportador de glucosa GLUT2 y es metabolizada (inicialmente por fosforilación mediante la glucocinasa a glucosa-6-fosfato). De este modo aumenta el ATP intracelular (y el cociente ATP/ADP citoplásmico), con el consiguiente cierre de los canales de potasio dependientes de ATP, despolarización de la membrana y apertura de los canales de calcio regulados por voltaje. La entrada de calcio moviliza la fusión de los gránulos secretores de insulina con la membrana celular y la liberación de insulina al líquido extracelular. El receptor de sulfonilurea 1 (SUR1) es un componente del canal de potasio dependiente de ATP. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina.

proinsulina, que se transporta al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos de secreción. La proinsulina se rompe en cantidades equimolares de insulina y un segmento de conexión (péptido C) en los gránulos de secreción. La estimulación de la secreción de insulina determina la liberación de cantidades equimolares de insulina y péptido C (junto con una pequeña cantidad de proinsulina) hacia la vena porta hepática. Un elevado porcentaje de la insulina se une a su receptor hepático y se metaboliza durante el «primer paso» hepático, pero el péptido C muestra mucha menos tendencia a sufrir metabolismo hepático y refleja mejor la secreción de insulina, aunque a nivel cuantitativo tiene una utilidad limitada para el diagnóstico clínico o el tratamiento de la diabetes.

El principal regulador de la secreción de insulina es la glucosa. La figura 229-2 refleja de forma esquemática el proceso de secreción de insulina por las células β. Estas células captan la glucosa a través del sistema de transportador de la glucosa GLUT2 y luego la fosforilan a glucosa-6-fosfato por una glucocinasa específica de los islotes. Por eso, la glucocinasa se puede considerar el «sensor de glucosa» de las células β; las mutaciones de esta enzima pueden producir un síndrome de diabetes específico (MODY2), y existen pruebas de su implicación en las formas frecuentes de diabetes de tipo 2. La conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato condiciona un aumento secuencial del trifosfato de adenosina (ATP) intracelular, que determina el cierre de los canales de potasio dependientes de ATP (K_{ATP}) en la membrana de las células β, la despolarización de la membrana y la entrada de calcio, la migración de los gránulos de secreción de insulina hacia la membrana celular y su fusión con la misma y, por último, la liberación de insulina hacia el líquido extracelular. El canal K_{ATP} está constituido por el receptor de sulfonilurea 1 (SUR1) y una subunidad del canal de entrada de potasio, Kir6.2. Las mutaciones de los genes SUR1 o Kir6.2 condicionan la pérdida de actividad de K_{ATP} y, como consecuencia, se produce una despolarización de la célula, con liberación crónica de insulina y desarrollo de un síndrome llamado *hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia*. Las mutaciones de Kir6.2 y SUR1 se han descrito en pacientes con una diabetes mellitus neonatal permanente; el tratamiento con sulfonilurea puede normalizar la secreción de insulina en estos pacientes.

La magnitud de la respuesta secretora de insulina viene determinada por la concentración de glucosa en sangre y también por el modo de entrada de la misma. En comparación con la administración intravenosa de glucosa, las concentraciones más altas de insulina se consiguen cuando se toma glucosa oral, porque se produce una liberación simultánea de las incretinas de origen intestinal, como el péptido 1 parecido al glucagón (GLP-1) y el péptido insulinótropo dependiente de glucosa (GIP), sustancias que aumentan ambas la secreción de insulina. De hecho, los fármacos que imitan o potencian el efecto de la incretina son útiles como tratamiento de la diabetes de tipo 2.

Los incrementos rápidos de la concentración de glucosa en sangre (p. ej., tras la administración intravenosa de la misma) producen un pico de secreción de insulina, que alcanza el máximo en unos pocos minutos y disminuye con rapidez (la denominada secreción de insulina de primera fase). Cuando la concentración de glucosa plasmática se eleva de forma más persistente, la secreción de insulina se mantiene (la llamada secreción de insulina de segunda fase). El indicador fisiopatológico más precoz del defecto de la función de las células β puede ser la pérdida de la secreción de primera fase de insulina, que antecede años a la reducción de la reserva de insulina secretora en magnitud suficiente como para producir una intolerancia franca a la glucosa o una diabetes.

TABLA 229-5 EFECTOS METABÓLICOS DE LA INSULINA

EFECTO METABÓLICO	ESTIMULADO POR LA INSULINA	INHIBIDO POR LA INSULINA
Metabolismo de los hidratos de carbono	Transporte de glucosa Glucólisis Síntesis de glucógeno	Degradación de glucógeno Gluconeogenia
Metabolismo de las proteínas	Transporte de aminoácidos Síntesis de proteínas	Degradación de proteínas
Metabolismo de los lípidos	Captación de triglicéridos Lipogenia	Lipólisis Oxidación de los ácidos grasos

Acción de la insulina

Las acciones de la insulina sobre sus principales órganos diana (músculo, grasa, hígado) tienen efectos complejos y coordinados sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos, que vienen mediados por su interacción con el receptor de la insulina. La transmisión de señales del receptor de la insulina a través del sustrato 1 del receptor de la insulina y la fosfatidilinositol 3 cinasa es una vía clave en el transporte de glucosa estimulado por la insulina, de forma notable mediante la estimulación de la translocación del transportador de la glucosa GLUT4 a la membrana celular. Esta vía también es responsable de los efectos vasodilatadores de la insulina (por aumento de la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial), lo que puede contribuir a la utilización de la glucosa mediante un aumento del aporte de nutrientes a los tejidos. Los defectos de estas vías de transmisión de señales intracelulares son una causa importante de alteración en la acción de la insulina o «resistencia a la insulina» (v. «Alteraciones en la acción de la insulina (resistencia a la insulina)» en el apartado «Biopatología» sobre la diabetes de tipo 2).

Las acciones globales de la insulina tienden a fomentar la captación y depósito de nutrientes en estado de saciedad y su liberación a partir de los depósitos corporales en ayunas, según resume la tabla 229-5.

En el *período posprandial,* el aumento de las concentraciones de glucosa estimula de forma simultánea la secreción de insulina y suprime la liberación de glucagón. El aumento consiguiente de la relación insulina-glucagón aumenta la síntesis de glucógeno hepático e inhibe la liberación de glucosa por el hígado. La insulina estimula la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo, y fomenta la síntesis de proteínas y triglicéridos. En *ayunas,* la reducción de las concentraciones de glucosa inhibe la liberación de insulina, lo que aumenta la glucogenólisis y la gluconeogenia, y condiciona una mayor entrada de glucosa a la circulación. En situaciones de deficiencia absoluta o relativa de insulina, unas concentraciones basales inadecuadas de insulina permiten una producción no controlada de glucosa hepática, origen de la hiperglucemia en ayunas. Una insulina inadecuada en situaciones de saciedad dificulta la captación de glucosa periférica (sobre todo en el músculo esquelético), motivo por el que contribuye a la hiperglucemia posprandial. La alteración en la supresión de la producción de glucosa hepática también contribuye a la hiperglucemia posprandial en los pacientes diabéticos (v. también apartado «Diabetes de tipo 2»).

DIABETES DE TIPO 1

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes de tipo 1 puede manifestarse a cualquier edad, aunque suele aparecer en la infancia y sobre todo cerca de la pubertad. Sin embargo, los casos de diabetes de tipo 1 nuevos pueden aparecer en cualquier momento de la vida, y en EE. UU. aproximadamente el 30% de los pacientes se diagnostican en los primeros años adultos.[1]

La incidencia de diabetes de tipo 1 a nivel mundial varía entre 50 y 100 veces, y las frecuencias más elevadas se describen en pacientes de origen noreuropeo. Se afectan igual los dos sexos durante la infancia, pero en los primeros años adultos se afectan más los hombres. La incidencia de diabetes de tipo 1 infantil está aumentando de forma rápida en todas las poblaciones, pero sobre todo en los menores de 5 años, con un tiempo de duplicación inferior a 20 años en Europa. Este incremento de la incidencia de diabetes de tipo 1 sugiere una importante participación ambiental, aunque la implicación de los factores patógenos específicos todavía no está bien definida. En fases posteriores de la vida, la diferencia entre la diabetes de tipo 1 y la de tipo 2 no resulta tan nítida, y por eso se desconoce la verdadera incidencia a lo largo de la vida de este proceso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En Europa, las mayores tasas de diabetes infantil se encuentran en Escandinavia, y la incidencia en los niños desde el nacimiento hasta los 14 años oscila entre 57/100.000 en Finlandia y 4/100.000 en Macedonia. En EE. UU., la incidencia global anual en los jóvenes es aproximadamente de 19/100.000. La prevalencia es llamativamente distinta según el grupo étnico dentro de la misma región geográfica, posiblemente por diferencias genéticas en la susceptibilidad a la enfermedad. La diabetes de inicio precoz se asocia a un elevado riesgo familiar y es más probable que los padres transmitan la diabetes de tipo 1 a su descendencia que las madres afectadas, con un riesgo respectivo del 6-9 y del 1-3%.

Dado que en EE. UU. no se dispone de un registro de salud sistemático y que la población es multiétnica, las estimaciones previas sobre la prevalencia e incidencia de la diabetes de tipo 1 se habían basado en extrapolaciones de los datos obtenidos en cohortes limitadas. El estudio multicéntrico SEARCH for Diabetes in Youth (financiado por los Centers for Disease Control and Prevention y los National Institutes of Health) analizó la diabetes en niños y adolescentes de EE. UU. Durante el período 2008-2009 se estima que 18.436 personas menores de 20 años fueron diagnosticadas en este país por primera vez de diabetes de tipo 1 y 5.089 de diabetes de tipo 2. Entre los menores de 10 años, el número de casos de diabetes de tipo 1 fue muy superior al de tipo 2 (22,2/100.000 año en el primer caso frente a 0,8/100.000 en el segundo). En los pacientes de 10 años en adelante, la frecuencia de casos de diabetes de tipo 1 duplicó la de tipo 2 (21,9/100.000 casos al año de diabetes de tipo 1 frente a 11/100.000 de tipo 2). Los jóvenes blancos no hispanos presentaron la frecuencia más elevada de diabetes de tipo 1 en todos los grupos de edad. La figura 229-3 resume la incidencia de diabetes según la edad y la etnia/raza.

El índice de masa corporal (IMC) elevado se asocia a una menor edad en el momento del diagnóstico de la diabetes de tipo 1, aunque esto solo se cumple en los niños que ya tienen algún compromiso de la función de las células β. Además, un bajo peso al nacer puede acelerar la aparición de la diabetes de tipo 1, lo que sugiere que el medio ambiente intrauterino puede ser un determinante importante de la edad de aparición de la diabetes de tipo 1.

BIOPATOLOGÍA

En la diabetes de tipo 1 se produce una compleja interacción de factores ambientales, genéticos y autoinmunitarios frente a las células β productoras de insulina, que culmina en su destrucción completa. Hace tiempo que se reconoce la implicación de los factores genéticos en la diabetes de tipo 1, como se observa por la acumulación familiar con otros trastornos endocrinos autoinmunitarios y por la tasa de concordancia en gemelos idénticos del 30-40%. Dado que estas tasas de concordancia no son tan altas como en la diabetes de tipo 2 (es decir, > 80%), resulta evidente que los factores ambientales tienen que desempeñar un papel importante. Aunque es muy probable que exista un factor ambiental que origine la diabetes de tipo 1, incluso los gemelos idénticos no expresan genes del receptor de linfocito T y de las inmunoglobulinas idénticos, y por eso no cabe esperar una concordancia total. Los hermanos HLA idénticos respecto del probando tienen un riesgo del 12-15% de desarrollar diabetes antes de los 20 años.

Aunque muchos de los genes relacionados con la diabetes de tipo 1 todavía no se han identificado, algunos se conocen. Los genes HLA, localizados en el brazo corto del cromosoma 6, son responsables aproximadamente de un 50% de la susceptibilidad genética a la diabetes de tipo 1. Dos haplotipos de HLA de clase 2, DR4-DQ8 y DR3-DQ2, se describen aproximadamente en el 90% de los niños con diabetes de tipo 1. El genotipo que contiene estos dos haplotipos se asocia al máximo riesgo de diabetes (aproximadamente el 5%) y es más frecuente en la enfermedad de inicio precoz. Por el contrario, el haplotipo DR15-DQ6 es muy protector y solo se encuentra en el 1% de los niños con diabetes de tipo 1 frente al 20% de la población general. Los haplotipos de susceptibilidad HLA están sobrerrepresentados en la diabetes de tipo 1 de inicio en la edad adulta, aunque con una frecuencia inferior a la descrita en la diabetes juvenil. Otros genes parecen contribuir a la susceptibilidad genética a la diabetes de tipo 1, entre otros el gen de la insulina (cromosoma 11) y una serie de locus asociados a otros procesos autoinmunitarios, lo que sugiere que existen vías comunes que predisponen a la pérdida de la autotolerancia. Otro gen, *IFIH1*, localizado en el cromosoma 2, codifica una proteína implicada en la inmunidad innata y juega un papel en el reconocimiento de los genomas ARN de algunos virus. Se ha sugerido que unas concentraciones altas de IFIH1 pueden producir una respuesta inmunitaria antiviral exagerada, que predispone a la autoinmunidad. Se han implicado muchos otros genes, lo que confirma la naturaleza poligénica de esta enfermedad.

Históricamente, las causas ambientales de la diabetes de tipo 1 se atribuyeron sobre todo a virus por las asociaciones con pandemias estacionales de infección y raras veces por el aislamiento de un patógeno específico. Las epidemias de sarampión, rubéola e infección por el virus de Coxsackie se han asociado a un incremento de la frecuencia de diabetes de tipo 1. Además, se han publicado algunos casos poco frecuentes, pero específicos y convincentes, de diabetes inducida por virus. Sin embargo, se cree que las lesiones de las células β mediadas por virus no son responsables de la destrucción masiva de dichas células, sino que desencadenan una respuesta autoinmunitaria en individuos con predisposición genética. Por tanto, puede que los virus contengan moléculas que se parezcan a una proteína de las células β y la infección viral anule la autotolerancia y desencadene una respuesta autoinmunitaria.

Se sabe desde hace tiempo que aproximadamente el 80% de los pacientes con una diabetes de tipo 1 de reciente aparición presentan anticuerpos frente a diversas proteínas de las células de los islotes, como insulina, ácido glutámico descarboxilasa (GAD65 y GAD67) y el antígeno 512 de la proteína de los gránulos secretores de las células de los islotes (IA-2). Estos biomarcadores son herramientas importantes para estudiar la posible identificación precoz y prevención de la destrucción total de las células β en los individuos susceptibles a la diabetes de tipo 1. Hasta mediados de la década de los ochenta se asumió de forma equivocada que la destrucción autoinmunitaria de las células β estaba mediada por estos anticuerpos, en lugar de ser un epifenómeno, como se sabe ahora. La destrucción de las células β está mediada en realidad por diversas citocinas o por la actividad directa de los linfocitos T, que produce apoptosis o destrucción celular. Tanto los modelos animales como los estudios patológicos en personas han establecido que los infiltrados inflamatorios centrados en los islotes (llamados insulitis) y constituidos por linfocitos T $CD8^+$ y $CD4^+$, macrófagos y linfocitos B se relacionan con la aparición de la diabetes. Con el tiempo, los islotes quedan completamente deplecionados de células β e infiltrados inflamatorios; las células α, δ y productoras de polipéptido pancreático están respetadas, lo que confirma la especificidad del ataque autoinmunitario hacia las células β.

La importante participación de los linfocitos T queda sugerida por los estudios sobre trasplante pancreático en gemelos idénticos. Los gemelos monocigotos con diabetes que recibieron injertos de riñón y páncreas procedentes de hermanos idénticos a nivel genético no diabéticos necesitaron poca o nula inmunodepresión terapéutica. Sin embargo, estos pacientes terminaron presentando una insulitis, con la consiguiente reaparición de la diabetes. Las evidencias que relacionan a los linfocitos T con la autoinmunidad en la diabetes también proceden de ensayos clínicos con fármacos inmunodepresores. Los fármacos, como la ciclosporina o los anticuerpos frente a un componente del receptor de linfocitos T (anti-CD3) o que modifican la presentación antigénica por los linfocitos B (anti-CD20), retrasan la progresión de la diabetes de reciente aparición, pero este efecto no se mantiene si se retira la inmunodepresión.

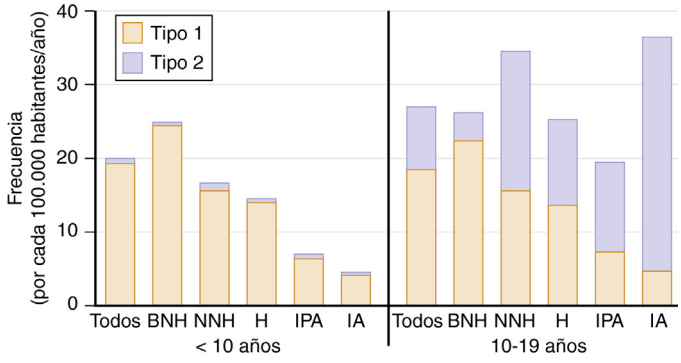

FIGURA 229-3. Frecuencia de casos nuevos de diabetes de tipos 1 y 2 entre las personas menores de 20 años en EE. UU. en función de la edad y de la raza/etnia, 2008-2009. BNH = blancos no hispanos; H = hispanos/latinos; IA = indios americanos; IPA = americanos de las islas del Pacífico/asiáticos; NNH = negros no hispanos. (Tomado de Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014. Fuente: SEARCH for Diabetes in Youth Study).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se ha establecido de forma clara que la diabetes clínica tiene una fase preclínica prolongada, que se describe en la figura 229-4. En el momento del diagnóstico clínico, aproximadamente el 10-20% de la masa original de células β sigue siendo funcional. En la mayor parte de los casos se puede precipitar una hiperglucemia franca (y cetosis si existe) por una enfermedad médica no relacionada o el estrés superpuesto sobre una reserva de los islotes ya limitada, lo que permite el diagnóstico. Es típico que la hiperglucemia sintomática, que se caracteriza a nivel clínico por poliuria, polidipsia, pérdida de peso y fatiga, aparezca de forma abrupta en un niño o adulto joven sano. En una minoría de los casos, la enfermedad debuta con una cetoacidosis diabética (CAD), que puede aparecer cuando se retrasa el reconocimiento de los síntomas de la diabetes. Aunque la enfermedad presenta una mayor incidencia durante los meses invernales, lo que se atribuye clásicamente a las infecciones por virus respiratorios, este patrón estacional puede ser consecuencia de las hormonas contrarreguladoras asociadas a la enfermedad, que producen hiperglucemia en los individuos que ya tienen una afectación de la función de las células β. De un modo parecido, la coincidencia de la diabetes de tipo 1 y la pubertad se ha explicado por la resistencia a la insulina asociada al aumento de la secreción de las hormonas sexuales y de crecimiento.

El diagnóstico de diabetes se establece en función de la glucosa (v. tabla 229-2). A veces se miden los anticuerpos frente a la ácido glutámico descarboxilasa, pero la

booksmedicos.org

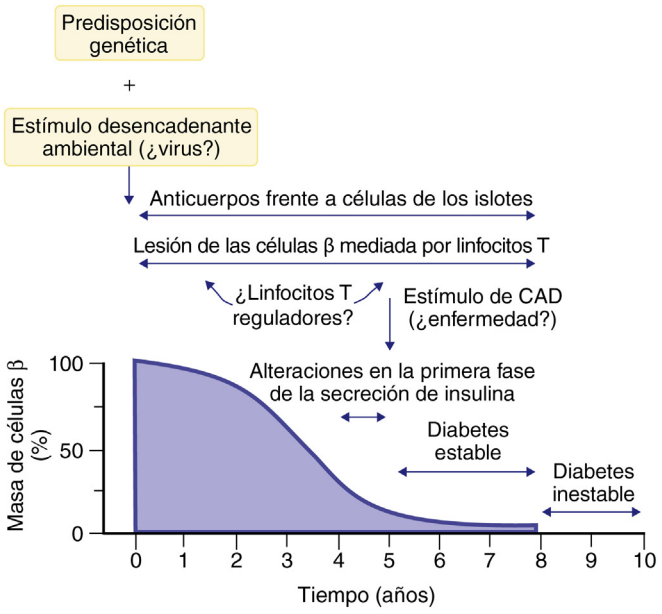

FIGURA 229-4. Resumen de la secuencia de acontecimientos que condiciona la pérdida de células β y la evolución clínica de la diabetes de tipo 1. CAD = cetoacidosis diabética.

clasificación del cuadro como de tipo 1 se suele hacer a partir de la clínica. Tras iniciar el tratamiento con insulina y estabilizar las concentraciones de glucosa plasmática, el paciente puede presentar un período de semanas a meses con una hiperglucemia relativamente leve y fácil de controlar. Esta es la denominada fase de luna de miel de la diabetes de tipo 1, que se debe a una mejora transitoria de la función de las células β y que refleja que se produce una destrucción grave de las mismas, pero no su total destrucción, lo que permite mantener una secreción (aunque reducida) de insulina. Al final, los diabéticos de tipo 1 sufren un deterioro progresivo de la producción de insulina y suelen tener concentraciones indetectables en unos pocos años. Sin embargo, con los ensayos de péptido C de alta sensibilidad se han detectado niveles bajos de producción de insulina en algunos pacientes con una diabetes de tipo 1 de larga evolución, que se asocian a un control más estable de las glucemias y menor riesgo de complicaciones vasculares.[2] En los pacientes con una diabetes de tipo 1 que debuta en la edad adulta, la clínica puede ser más indolente (llamada diabetes autoinmunitaria latente en adultos), quizá porque la disminución de la masa de células β se produce a una velocidad menor. De hecho, la diabetes de tipo 1 se puede diagnosticar de forma errónea como diabetes de tipo 2 en muchos de estos pacientes hasta que la progresión de la deficiencia de insulina revela el fenotipo de dependencia permanente y completa de la insulina.

TRATAMIENTO

Tto

La clave del éxito en el tratamiento de la diabetes de tipo 1 es conseguir la sustitución de la insulina fisiológica, de forma que se reproduzca la relación normal estrechamente regulada entre la glucosa plasmática y la secreción de insulina. Aunque la tecnología actual solo consigue imitar esta fisiología normal, se han realizado notables avances para mantener una relativa euglucemia en muchos pacientes. Para conseguir controlar con éxito la glucemia, tanto el paciente como el profesional sanitario deben mostrar un notable compromiso.

Tratamiento con insulina

Todos los diabéticos de tipo 1 necesitan el tratamiento con insulina para sobrevivir. El tipo de sustitución de la insulina en esta enfermedad debe tener en consideración tanto las necesidades basales de insulina (insulina necesaria para mantener la homeostasis en ayunas) como la insulina que se necesita para el aporte de alimentos que se asocia a la ingesta. Existen distintos preparados de insulina, que se diferencian en el patrón de absorción tras la inyección subcutánea. Los compuestos de insulina más empleados en la actualidad son análogos de la insulina humana modificados (en general mediante el cambio de uno o más aminoácidos) para cambiar la farmacocinética y conseguir acelerar o retrasar la absorción (tabla 229-6).

Los diabéticos de tipo 1 reciben una insulina «basal» de actividad prolongada y otra de acción más corta «prandial» en el momento de las comidas a través de un régimen de inyecciones múltiples de insulina diarias o con una bomba de infusión de insulina subcutánea continua. Es típico que las necesidades diarias de insulina en un diabético de tipo 1 oscilen entre 0,3 y 1 unidades/kg/día; la mitad se administra en forma de insulina basal y el resto en emboladas previas a la ingesta. Las dosis de insulina prandiales se determinan en función del contenido de hidratos de carbono de la dieta más un «factor de corrección» si la glucosa se eleva tras la ingesta. Por ejemplo, un frecuente abordaje es administrar 1 unidad por cada 10-15 g de hidratos de carbono en los alimentos más un factor de corrección de 1 unidad para reducir la concentración de glucosa plasmática en 20-50 mg/dl. Sin embargo, las necesidades de insulina vienen condicionadas por una serie de factores (p. ej., edad, tamaño corporal, sensibilidad a la insulina) y son muy distintas en cada paciente, lo que obliga a individualizar estos algoritmos. Se dispone de una serie de aplicaciones de teléfono móvil y programas de ordenador para facilitar el cálculo de las dosis a los pacientes. Un aspecto clave para conseguir reponer con éxito la insulina es que el paciente monitorice la glucemia, en general varias veces al día (v. más adelante).

TABLA 229-6 PREPARADOS DE INSULINA

TIPO DE INSULINA	INICIO DE LA ACCIÓN	EFECTO MÁXIMO	DURACIÓN DE LA ACCIÓN
INSULINA BASAL			
Glargina	~2 h	Ninguno	~24 h
Detemir	~2 h	3-9 h	6-24 h
Degludec	~2 h	Ninguno	~40 h
NPH/NPL	~2 h	6-12 h	14-24 h
INSULINA PRANDIAL			
Lispro, aspart, glulisina	5-15 min	45-75 min	2-4 h
Regular	~30 min	2-4 h	5-8 h

NPH = protamina neutra Hagedorn; NPL = protamina neutra lispro.

Es posible programar una bomba de infusión de insulina subcutánea continua que administra un análogo de la insulina de acción corta para administrar tanto la infusión basal como las emboladas preprandiales. La mayor parte de las bombas de insulina contienen un reservorio de insulina unido a un sistema de tubos flexibles y delgados que se conectan con un catéter muy pequeño que el paciente se pincha a nivel subcutáneo y se cambia cada 2-3 días para evitar la inflamación y la fibrosis local, que pueden interferir en la absorción de insulina. La velocidad de administración de la insulina basal puede programarse para que varíe a lo largo del día y puede tener especial utilidad en la prevención de la hiperglucemia asociada al «fenómeno del amanecer» (aumento de las concentraciones de glucosa en sangre en las primeras horas de la mañana, que se considera debido en gran parte al aumento de la secreción de hormona de crecimiento). La mayor parte de las bombas de insulina se pueden programar para que calculen las dosis de insulina prandiales, en función de las concentraciones de glucosa previas a la ingesta y el contenido de hidratos de carbono de la dieta, datos que introduce el paciente. Sin embargo, si la bomba funcionara mal, se podría producir una descompensación metabólica, incluida una CAD, en pocas horas, dado que no se dispone de un reservorio subcutáneo de insulina de acción prolongada. Para poder usar una bomba de insulina con éxito, el paciente debe estar bien formado y motivado, y además recibir el apoyo de un equipo especializado en diabetes, en el que participe un educador formado en diabetes. Cuando se emplean de forma adecuada, las infusiones de insulina subcutánea continuas permiten al paciente la máxima flexibilidad en su vida y la mejor opción de conseguir unas concentraciones de glucosa en sangre casi normales.[A1]

Algunos pacientes que encuentran difícil cumplir el régimen de inyecciones múltiples o el uso de una bomba de insulina pueden recibir tratamiento con combinaciones de insulina «bifásicas» premezcladas, como la mezcla de NPH e insulina regular dos veces al día. Este abordaje puede resultar adecuado en los pacientes con diabetes de tipo 1 de reciente diagnóstico, que todavía siguen manteniendo cierta producción de insulina endógena. Sin embargo, en la mayor parte de los pacientes, este régimen no suele ser óptimo, dada su falta de flexibilidad y el aumento del riesgo de hipoglucemia.

Dieta y forma de vida

En la diabetes de tipo 1, la planificación de la dieta se concentra en estimar de forma exacta el contenido en hidratos de carbono de los alimentos para poder administrar las dosis de insulina prandial adecuadas. Este cálculo se puede mejorar fomentando una «constancia en los hidratos de carbono» en las distintas comidas y mediante el uso de unas dosis de insulina previas a la ingesta relativamente fijas. Un abordaje más flexible consiste en que el paciente aprenda a «contar los hidratos de carbono», especificando una dosis de insulina por cantidad de hidratos de carbonos en los alimentos. En ambos casos, el paciente debe monitorizar el contenido de nutrientes de sus alimentos. Evitar el uso de dulces concentrados y dietas ricas en hidratos de carbono, incluidas las que tienen un «índice glucémico» elevado, suele facilitar una dosificación exacta de la insulina y reduce el riesgo de excursiones glucémicas posprandiales. A diferencia de lo que sucede en la diabetes de tipo 2, la mayor parte de los diabéticos de tipo 1 no son obesos ni tienen sobrepeso, y la restricción calórica no es útil ni necesaria. Se considera aceptable emplear diversos patrones de ingesta y las recomendaciones de dieta «cardiosaludable» son las mismas que en la población general (pobre en grasas saturadas y colesterol).[3]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Automonitorización de la glucosa

El éxito en el tratamiento de la diabetes de tipo 1 pasa por una automonitorización constante de la concentración de glucosa en sangre por parte del paciente o sus cuidadores varias veces al día. Los glucómetros portátiles pequeños que utilizan tiras reactivas desechables son fáciles de usar y permiten una precisión adecuada en la mayor parte de las situaciones ambulatorias. La realización de esta prueba con frecuencia (antes de las comidas y al acostarse) permite administrar las dosis de insulina prandial adecuadas y corregir las hiperglucemias inesperadas, al tiempo que se detectan o confirman las hipoglucemias. La mayor parte de los glucómetros actuales almacenan un gran número de lecturas, que pueden descargarse en el ordenador para que el paciente y los profesionales sanitarios que lo cuidan puedan analizarlas. Existen monitores de glucosa subcutánea que permiten una lectura continua de las concentraciones de glucosa intersticial y que se suelen combinar con una bomba de insulina. Estos monitores son muy útiles para determinar los patrones de la glucosa y se pueden programar para que salte una alarma cuando las concentraciones de glucosa superen un valor predeterminado o una velocidad de cambio determinada. Sin embargo, la precisión de los monitores actuales no permite sustituir todavía la monitorización de la glucosa en sangre convencional para la adopción de decisiones terapéuticas inmediatas. La investigación está avanzando hacia el desarrollo de un sistema de «circuito cerrado», que combine una bomba de insulina con un monitor de glucosa continuo muy preciso, lo que permite el ajuste de la dosis de insulina sin que el paciente tenga que hacer nada. El primer dispositivo de este tipo ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para los pacientes mayores de 16 años, pero la experiencia sobre este abordaje sigue siendo limitada.

Se debe enseñar a los diabéticos de tipo 1 a medir las cetonas urinarias (con una tira reactiva) en situaciones en las que la concentración de glucosa en sangre esté elevada de forma inesperada y persistente, sobre todo cuando tengan síntomas sugestivos de una CAD (v. apartado sobre CAD en estados hiperglucémicos en «Complicaciones metabólicas agudas de la diabetes»). La presencia de cetonas urinarias en cantidad pequeña o de traza no plantea preocupación, pero una cantidad moderada a importante puede indicar que se está desarrollando una CAD, y el paciente debería consultar con urgencia al médico.

Trasplante de páncreas y de células de los islotes

La «curación» definitiva de la diabetes de tipo 1 se podría conseguir con mayor probabilidad mediante el trasplante con éxito de las células β productoras de insulina. Se realizan trasplantes de páncreas completo desde hace más de dos décadas y la tasa de éxitos es razonable, ya que la supervivencia a los 5 años de los injertos es aproximadamente del 70%. Sin embargo, la cirugía es complicada y se necesita inmunodepresión durante toda la vida, como en todos los trasplantes de órganos. Por este motivo, el trasplante de páncreas se suele reservar para los pacientes que ya han recibido o se someten de forma simultánea a un trasplante renal. Cuando el trasplante renal no está indicado, se puede valorar un trasplante exclusivo de páncreas en los pacientes con antecedentes de complicaciones metabólicas agudas y graves frecuentes (sobre todo hipoglucemia grave) o problemas psicosociales graves e incapacitantes en relación con el tratamiento con insulina. Los trasplantes de células de los islotes pancreáticos pueden tener bastantes ventajas sobre el trasplante de toda la glándula. Sin embargo, en este momento se trata de una técnica experimental, que también exige una inmunodepresión sistémica, y solo se realiza en estudios de investigación controlados.

PREVENCIÓN DE LA DIABETES DE TIPO 1

Dado que la diabetes de tipo 1 es una enfermedad de mecanismo inmunológico, se ha supuesto durante mucho tiempo que la intervención inmune debería modificar la evolución natural e incluso prevenirla. Además, la notable heredabilidad de la diabetes de tipo 1 sugiere que el tratamiento podría realizarse solo en individuos susceptibles, y la existencia de biomarcadores conocidos (anticuerpos que reflejan la actividad de la enfermedad, así como las concentraciones de insulina o péptido C que reflejan la función de los islotes) también permite tener esperanza en los tratamientos inmunológicos experimentales. Sin embargo, y por desgracia, el principal reto de la mayor parte de este tipo de intervenciones inmunológicas ha sido la falta de especificidad frente a la insulitis de mecanismo inmune y el riesgo de que la supresión inmune se generalice en unas personas que están sanas. Dada la naturaleza experimental de todos los tratamientos analizados, solo resumiremos de forma breve algunos a continuación.[4]

La prevención de la diabetes de tipo 1 podría realizarse en tres estadios: 1) en los individuos susceptibles antes de que exista evidencia de ataque inmune frente a las células de los islotes (prevención primaria); 2) en personas no diabéticas que ya tengan evidencias de activación inmune (anticuerpos, defectos de insulina) para prevenir la progresión a una diabetes real (prevención secundaria), y 3) en pacientes recién diagnosticados con la finalidad de retrasar el proceso de destrucción de las células β (prevención terciaria).

Una opción es evitar los estímulos ambientales que pueden activar la autoinmunidad frente a los islotes (p. ej., leche de vaca), y se ha tratado de aportar suplementos en la dieta de nutrientes que pueden reducir la autoinmunidad frente a los islotes (p. ej., ácidos grasos omega 3 o vitamina D). A partir de los resultados positivos de un pequeño estudio de cohortes, en 2002 se inició el primer ensayo amplio sobre prevención primaria mediante la eliminación de la leche de vaca en la dieta de los lactantes, que debe terminar en 2017. También se han realizado ensayos de prevención secundaria con insulina oral, inhalada o inyectada, y nicotinamida, pero los resultados han sido dudosos. Se están realizando ensayos de prevención secundaria con teplizumab (un anticuerpo monoclonal frente a CD32 que no se une a FcR) y con abatacept (un modulador de la coestimulación). Se han publicado varios estudios de prevención terciaria (es decir, tras el diagnóstico de diabetes). Las intervenciones inmunitarias inespecíficas, como, por ejemplo, con ciclosporina, demuestran que la inmunoterapia puede incluso rescatar a las células β en fase de destrucción, pero no es una alternativa terapéutica aceptable, dado que solo conserva la función de estas células de forma transitoria y se asocia a un aumento del riesgo de efectos adversos, como la nefropatía. Los anticuerpos anti-CD3 son muy prometedores y se están evaluando en ensayos clínicos.

PRONÓSTICO

En las últimas décadas se han obtenido notables progresos en la mejora del pronóstico de los diabéticos de tipo 1. Esto se debe en gran medida a la realización de un control más intensivo de la glucosa y el uso de tratamientos no glucémicos más eficaces en los primeros estadios de la nefropatía y la retinopatía. Los datos tomados del seguimiento a largo plazo de una cohorte DCCT tratada de forma intensiva demostraron que, en diabetes de 30 años de evolución, la frecuencia de complicaciones graves era sustancialmente inferior a la descrita en los controles históricos y menos del 1% necesitaron tratamiento de sustitución renal, se quedaron ciegos o tuvieron que someterse a una amputación por la diabetes. Cuando no existe una nefropatía, la esperanza de vida de los diabéticos de tipo 1 es comparable a la de la población general en EE. UU.[5] Sin embargo, la mortalidad de todos los diabéticos de tipo 1 de 35 años o más es doble a la que presentan los no diabéticos, incluso cuando las concentraciones de HbA_{1c} son del 6,9% o menores, y aumenta de forma progresiva cuando dichas concentraciones superan el 7,9%.[6] El análisis de los datos de hospitalización y registros nacionales ha demostrado una importante reducción en la incidencia de complicaciones relacionadas con la diabetes de amplio espectro entre 1990 y 2010 en la población de adultos diabéticos norteamericanos; sin embargo, a pesar de esta notable reducción de la frecuencia de complicaciones relacionadas con la diabetes en las dos últimas décadas, persiste una gran carga de enfermedad, porque la prevalencia de diabetes sigue aumentando de forma continuada.[7]

DIABETES DE TIPO 2

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes de tipo 2 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes y afecta a más de 25 millones de personas en EE. UU., y se estima que a unos 366 millones a nivel mundial. La prevalencia de la diabetes de tipo 2 ha ido aumentando en EE. UU. y ha pasado del 3% aproximado en 1995 a más del 9% en 2012. Este incremento se debe en parte a los cambios demográficos (es decir, el envejecimiento de la población), pero la incidencia está aumentando y es paralela al incremento de la obesidad y el sobrepeso y de los hábitos de vida sedentarios. A nivel global se observa un patrón similar, y se estima que en 2030 existirán unos 550 millones de enfermos (la mitad aproximadamente no diagnosticados). Aunque cada vez se reconoce más la diabetes de tipo 2 en adolescentes y adultos jóvenes obesos, la edad avanzada sigue siendo el principal factor de riesgo de diabetes de tipo 2. Más de una cuarta parte de los adultos de 65 años o más presentan una diabetes, y otro 50% tienen unas concentraciones de glucosa o HbA_{1c} en el rango de alteración o prediabetes. La diabetes de tipo 2 es más frecuente en EE. UU. en algunos grupos raciales y étnicos, con unas prevalencias máximas en los negros no hispanos (13%), los hispanos (12%) y los indios americanos (16%), y mínimas en los blancos no hispanos (7%). Los pacientes del subcontinente indio (es decir, India, Paquistán y Bangladesh) y de las islas del Pacífico (p. ej., Hawái, Nauru, Samoa) también presentan una elevada frecuencia de diabetes de tipo 2. En general, los hombres y las mujeres presentan una prevalencia similar de diabetes de tipo 2.

BIOPATOLOGÍA

La diabetes de tipo 2 se caracteriza por defectos variables en la secreción y la acción de la insulina.[8] El fenotipo metabólico que subyace a la diabetes de tipo 2 es heterogéneo entre los pacientes afectados; algunos presentan un defecto más llamativo en la secreción de insulina, mientras que otros muestran una mayor resistencia a la acción de la misma. El perfil metabólico también varía en un paciente determinado a lo largo del tiempo, dado que la secreción de insulina disminuye de forma progresiva cuanto más dura la enfermedad. Aunque es heterogénea, la diabetes de tipo 2 se caracteriza en todos los casos por una secreción inadecuada de insulina para la concentración de glucosa existente y el grado de sensibilidad a la insulina.

Alteraciones de la secreción de insulina

La deficiencia relativa de insulina que caracteriza a la diabetes de tipo 2 parece consecuencia de factores tanto funcionales (es decir, menor respuesta a los secretagogos)

booksmedicos.org

como cuantitativos (es decir, reducción de la masa de células β). En las personas resulta difícil medir de forma directa la capacidad secretora de la insulina, pero se estima que en los diabéticos de tipo 2 se produce una reducción de hasta el 60% de la masa de células β. Sin embargo, esta reducción por sí sola no explica la deficiencia de insulina en la diabetes de tipo 2, dado que una pancreatectomía quirúrgica de hasta el 50% del órgano no produce hiperglucemia en los pacientes sanos. Los estudios clásicos sobre pacientes diabéticos han demostrado un fallo en la secreción de insulina en respuesta a la glucosa, pero una respuesta normal con el aminoácido arginina, lo que aporta evidencias adicionales sobre la existencia de un defecto funcional específico en la percepción de la glucosa. En la diabetes de tipo 2 se han demostrado alteraciones en los patrones pulsátiles y oscilatorios habituales de secreción de insulina y una biosíntesis ineficiente de insulina. Por ejemplo, el procesamiento anómalo de los péptidos se traduce en un aumento de la secreción de proinsulina intacta, que sirve como biomarcador del riesgo futuro de diabetes. En los islotes pancreáticos diabéticos también aumenta la acumulación de amiloide, lo que puede contribuir a alterar la función secretora. Por último, parece que los defectos de las células β en la diabetes de tipo 2 son multifactoriales, en parte por un mecanismo genético (v. más adelante), pero con influencias ambientales, como unas concentraciones elevadas de glucosa (glucotoxicidad) y lípidos (lipotoxicidad) circulantes. Además, los defectos de las células β no son estáticos, sino que empeoran al aumentar la duración de la diabetes.

Alteraciones en la acción de la insulina (resistencia a la insulina)

La resistencia a los efectos metabólicos de la insulina es un rasgo característico, aunque variable, de la diabetes de tipo 2. Es posible demostrar una hiperinsulinemia, que se considera una respuesta compensadora a la alteración de la acción de la insulina, en los pacientes con una prediabetes y en muchos diabéticos de tipo 2 establecidos, sobre todo en fases precoces de la enfermedad. Las técnicas más precisas para medir la acción de la insulina (p. ej., pinza hiperinsulinémica euglucémica) han demostrado resistencia a la acción de la insulina principalmente en los tejidos periféricos (menor capacidad de estimular la captación de glucosa en el músculo y la grasa), pero también en el hígado (menor capacidad de la insulina de suprimir la producción de glucosa hepática). La resistencia a la insulina se asocia de forma estrecha a la obesidad (v. más adelante), aunque también tiene determinantes genéticos, como demuestra que algunos obesos no tengan una resistencia a la insulina grave. La resistencia a la insulina suele ser parte de una constelación de características, conocida como síndrome metabólico y entre las que se encuentran la hipertensión, la obesidad abdominal, la dislipidemia, la intolerancia a la glucosa y el aumento del riesgo cardiovascular. La resistencia a la insulina también es una característica frecuente del síndrome del ovario poliquístico.

Existen múltiples mecanismos moleculares que pueden producir resistencia a la acción fisiológica de la insulina, como los defectos prerreceptor (p. ej., alteración en la molécula de insulina) y la existencia de receptores anómalos para la insulina (p. ej., por mutaciones genéticas). Sin embargo, las formas frecuentes de resistencia a la insulina asociadas a la diabetes de tipo 2 se suelen deber a defectos posreceptor, es decir, alteraciones en la transmisión de señales intracelulares. En los tejidos diana de la insulina, la transmisión de señales a través de la vía de fosfatidilinositol 3-cinasa es responsable de la translocación del transportador de glucosa GLUT4, que es necesario para que la célula capte la glucosa. Se han descrito varios defectos en esta vía en pacientes con resistencia a la insulina, entre otras alteraciones en el sustrato 1 del receptor de insulina y la proteína cinasa B/Akt2. Se han identificado algunas mutaciones genéticas específicas asociadas a la resistencia a la insulina, pero esta puede ser adquirida como consecuencia de la obesidad (v. más adelante), el aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes, algunos fármacos (p. ej., glucocorticoides, niacina) y estados inflamatorios.

Las evidencias tomadas de estudios sobre la evolución natural y la asociación genética (v. más adelante) indican que los defectos en la acción o la secreción de la insulina pueden permanecer silentes clínicamente. Por ejemplo, la resistencia a la insulina puede ser causa de una hiperinsulinemia compensadora, que es suficiente para mantener la euglucemia en las fases precoces de la enfermedad. Sin embargo, en los pacientes con defectos hereditarios o adquiridos de la función de las células β, esta compensación acaba fallando y se produce una hiperglucemia. Visto de otro modo, un defecto subclínico de las células β puede permanecer silente en pacientes con una sensibilidad normal a la insulina y manifestarse como hiperglucemia cuando se desarrolla una resistencia a la misma como consecuencia del aumento de peso, el envejecimiento u otro factor. Una teoría unificadora que explique la coexistencia de defectos en la acción y la secreción de insulina es atractiva, aunque hasta ahora ha sido esquiva.

Genética

Existen notables evidencias de agregación familiar de la diabetes de tipo 2, lo que apoya la existencia de una importante influencia genética. Un individuo con un padre diabético de tipo 2 presenta un riesgo durante la vida de desarrollar esta enfermedad de aproximadamente el 40%, pero este riesgo se incrementa hasta el 70% cuando son ambos progenitores los afectados. Además, la tasa de concordancia entre los gemelos monocigotos puede alcanzar el 70%. El mayor riesgo de diabetes de tipo 2 en determinados grupos étnicos y raciales también apoya un componente genético importante. Se estima que la heredabilidad global de la diabetes de tipo 2 oscila entre el 25 y el 50%, aunque no se han determinado los genes específicos responsables en último término de las formas frecuentes de diabetes de tipo 2.[9]

TABLA 229-7 MUTACIONES MONOGÉNICAS RESPONSABLES DE LAS FORMAS MÁS FRECUENTES DE DIABETES JUVENIL DE INICIO EN LA MADUREZ (MODY)

	MUTACIÓN	DEFECTO METABÓLICO	FENOTIPO CLÍNICO
MODY 2	Glucocinasa	Menor sensibilidad de las células β a la glucosa	Hiperglucemia leve no progresiva que puede no necesitar tratamiento farmacológico; las complicaciones de la diabetes son infrecuentes
MODY 3	Factor nuclear hepático 1α	Alteración en la regulación de la transcripción de los genes de las células β	Hiperglucemia leve que puede ser progresiva; glucosuria renal; aumento de la sensibilidad a las sulfonilureas; riesgo de complicaciones microvasculares

Mutaciones monogénicas ligadas al fenotipo de la diabetes de tipo 2

Se han reconocido una serie de síndromes, llamados diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), que se caracterizan por una alteración de la función de las células β y se relacionan con mutaciones monogénicas específicas. Los fenotipos varían en función de la mutación, pero en general incluyen una hiperglucemia de aparición precoz relativamente leve en niños y adultos jóvenes no obesos, y sigue una herencia autosómica dominante. Aunque no es frecuente (representa el 1-3% de los casos de diabetes a escala mundial), su descubrimiento ha aportado información sobre la implicación de la función de las células β en las variantes más frecuentes de la diabetes de tipo 2. La MODY-2 se asocia a una mutación de la glucocinasa, que actúa como sensor de la glucosa en las células β. En este caso se necesitan unas concentraciones de glucosa más altas para estimular la liberación de insulina por las células β. MODY 3 se debe a una mutación del gen del factor nuclear hepático 1α, implicado en el desarrollo precoz del páncreas y en la regulación de la expresión de los genes de la insulina. Otras variantes de MODY (1, 4, 5, 6) son mucho menos frecuentes y solo se han descrito en unas pocas familias (tabla 229-7).

Otros ejemplos de mutaciones monogénicas asociadas a síndromes de diabetes específicos incluyen las mutaciones activadoras de *KCNJ11* (que codifica una parte del receptor de sulfonilureas de las células β), que produce la diabetes neonatal grave, y *WFS1,* que codifica una proteína defectuosa en el síndrome de Wolfram (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera).

Diabetes de tipo 2 común poligénica

Posiblemente las formas habituales de diabetes de tipo 2 sean poligénicas y multifactoriales, y representan una interacción compleja entre los genes y el entorno. En los últimos años se han identificado más de 50 locus de riesgo genético para la diabetes de tipo 2 más frecuente en los estudios de asociación pangenómicos, aunque de forma colectiva estos explican solo el 15% aproximadamente de la heredabilidad del proceso. El gen con el máximo efecto descrito hasta la actualidad (razón de probabilidad de diabetes, 1,4), *TCF7L2,* se asocia a una reducción de la secreción de insulina, igual que la mayor parte de las demás variantes génicas reconocidas. Otros son el transportador de cinc de las células β (ZnT-8; razón de probabilidad, 1,15), el receptor de sulfonilureas (*KCNJ11;* razón de probabilidad, 1,1) y el receptor de melatonina 1B (*MTNR1B;* razón de probabilidad, 1,1). Se han identificado un número menor de variantes génicas asociadas a la resistencia a la insulina, entre las que se incluyen genes que codifican el receptor γ del factor proliferador de peroxisomas (razón de probabilidad, 1,2) y el sustrato 1 del receptor de insulina (razón de probabilidad, 1,1). Se descubrió que las variantes de secuencia de *SLC16A11,* un gen implicado en el metabolismo de los lípidos intracelulares, eran un alelo de riesgo relativamente frecuente (razón de probabilidad, 1,29) en la población mexicana. Los conocimientos actuales sobre las variantes genéticas asociadas al riesgo de diabetes de tipo 2 no son útiles para predecir la enfermedad clínica ni ofrecen ventajas sobre las herramientas clínicas sencillas basadas en los factores de riesgo tradicionales.

Existen cada vez más evidencias sobre el papel de los cambios epigenéticos en la aparición de la diabetes de tipo 2. Los estudios epidemiológicos sugieren que dentro del útero se puede producir una «programación metabólica» y que tanto el ayuno como la sobrenutrición fetal predisponen al desarrollo de diabetes durante la vida adulta. Un ejemplo procede de la experiencia con los indios pima, que muestran una prevalencia extremadamente elevada de diabetes de tipo 2. Los niños de madres diabéticas durante el embarazo presentan una frecuencia más elevada de diabetes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cuando son adultos que los niños de la misma madre antes de desarrollar la diabetes, lo que sugiere que la exposición intrauterina puede tener efectos metabólicos duraderos. Los estudios sobre la metilación del ADN en modelos animales apoyan esta hipótesis, aunque solo ahora se están empezando a realizar estudios en todo el epigenoma humano. Por el contrario, la infranutrición de la madre se asocia a diabetes en la descendencia. El bajo peso al nacer se ha relacionado con la predisposición a la ECV y la diabetes en la edad adulta. Según la hipótesis de Barker ampliamente citada, la deficiencia intrauterina de nutrientes (p. ej., por ayuno materno o insuficiencia placentaria) altera el desarrollo del páncreas endocrino y condiciona una producción inadecuada de insulina en las fases posteriores de la vida.[10] Los datos existentes sugieren que la nutrición materna puede jugar un importante papel en la programación metabólica y aumenta la susceptibilidad al desarrollo de diabetes en la edad adulta.

Obesidad

La presencia de sobrepeso u obesidad (cap. 220) aumenta de forma importante el riesgo de diabetes de tipo 2 y posiblemente explique el incremento espectacular de la prevalencia de diabetes durante las últimas décadas. De hecho, la presencia de sobrepeso u obesidad es el predictor clínico aislado más importante de diabetes de tipo 2, sobre todo en individuos jóvenes o de mediana edad. La relación entre el IMC y la diabetes de tipo 2 es lineal, y se puede observar un aumento del riesgo incluso dentro del rango de valores del IMC considerado normal (< 25 kg/m^2). Los factores relacionados, como la vida sedentaria y la dieta (aumento del consumo de alimentos de alta carga glucémica y de grasas *trans* y saturadas), pueden también contribuir al riesgo de diabetes independientemente del IMC. La distribución de la grasa corporal también juega un importante papel, y la obesidad visceral (que se mide con el perímetro de la cintura y el cociente entre cintura y cadera) es un factor de riesgo de diabetes especialmente importante en las poblaciones asiáticas, que tienden a desarrollar una diabetes de tipo 2 con valores de IMC inferiores a otros grupos raciales o étnicos. La acumulación ectópica de tejido adiposo en el hígado, que se suele manifestar como esteatosis hepática no alcohólica, se asocia también de forma importante a un aumento del riesgo de diabetes.

El aumento de la masa de tejido adiposo altera la acción de la insulina a través de una serie de mecanismos, entre los que se incluyen la alteración del metabolismo de los ácidos grasos, la acumulación de triglicéridos en el hígado y la inflamación sistémica de baja intensidad. Los macrófagos del tejido adiposo producen citocinas proinflamatorias, entre las que se incluyen el factor de necrosis tumoral α y la interleucina 6, que pueden interferir en la transmisión de señales por la insulina. La obesidad se asocia también a una menor concentración del péptido derivado de la grasa adiponectina, que tiene una actividad antiinflamatoria y sensibilizadora a la insulina. El aumento de los ácidos grasos libres circulantes característico del obeso puede interferir en la acción de la insulina en el músculo esquelético y el hígado, y el incremento de los lípidos dentro de las células musculares se asocia también a resistencia a la insulina. Además, el aumento de la acumulación de lípidos en los islotes pancreáticos también puede alterar la secreción de insulina. Es interesante que algunos obesos muestran una sensibilidad a la insulina y un metabolismo de la glucosa aparentemente normales, lo que se denomina a veces la paradoja de la obesidad. Los mecanismos que protegen a algunas personas de los efectos diabetógenos del exceso de grasa se desconocen, pero un buen estado cardiorrespiratorio puede tener influencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Diabetes de tipo 2 típica

Los síntomas clásicos de la hiperglucemia, que incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso, se producen cuando se supera el umbral renal de reabsorción de la glucosa (~180 mg/dl) y aparece glucosuria con diuresis osmótica. Por tanto, los pacientes pueden tener una concentración de glucosa plasmática elevada, pero por debajo de este umbral, durante años e incluso décadas sin que aparezcan síntomas específicos. En este momento se descubre que muchos pacientes tienen una diabetes en pruebas de cribado habituales o cuando se está investigando otro proceso (típicamente una ECV). La presentación inicial en algunos casos puede ser una hiperglucemia grave descompensada, con deshidratación importante, trastornos electrolíticos y concentraciones de glucosa de 400 mg/dl o superiores, aunque los ejemplos más llamativos son el síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH) y la CAD (v. apartados correspondientes más adelante).

Un rasgo clave de la diabetes de tipo 2 es que los defectos metabólicos no son estáticos, sino que empeoran con el tiempo. En las primeras fases de la diabetes de tipo 2, el paciente puede mantener un control de la glucosa aceptable con sencillos cambios en la dieta y con una pérdida modesta de peso. En muchos casos, estas medidas acaban fracasando con el tiempo y se hace necesario emplear combinaciones de fármacos orales y a menudo insulina para conseguir controlar la glucosa.

Aunque la característica que define la diabetes de tipo 2 desde un punto de vista clínico es la hiperglucemia, realmente son las complicaciones vasculares de este cuadro las responsables de la máxima morbimortalidad. En una minoría de casos, la presentación clínica inicial de la diabetes es la aparición de complicaciones microvasculares de la enfermedad (retinopatía, neuropatía y nefropatía), que suelen indicar que la hiperglucemia lleva muchos años sin ser diagnosticada. Lo más típico es que las complicaciones microvasculares aparezcan de forma insidiosa tras muchos años de sufrir la diabetes, sobre todo si está mal controlada.

Diabetes atípica

La CAD puede ser la forma de presentación clínica en una minoría de pacientes con diabetes de tipo 2, que posteriormente recuperan la función de las células β y no necesitan tratamiento con insulina. Esta entidad se denomina diabetes de tipo 2 tendente a la cetosis o diabetes Flatbush (este nombre alude al barrio de la ciudad de Nueva York en el que se describió por vez primera), y parece más frecuente en los afroamericanos y en algunas otras minorías étnicas. Estos pacientes no presentan típicamente los marcadores de autoinmunidad frente a las células β y refieren una importante historia familiar de diabetes de tipo 2. Cuando se trata el episodio inicial de CAD y se estabilizan las concentraciones de glucosa, los pacientes pueden tener remisiones con glucemias casi normales que duran muchos años. No está clara la patogenia de esta variante de la diabetes, pero se ha propuesto una predisposición única de las células β a la desensibilización frente a la glucosa («toxicidad de la glucosa»).

Diabetes gestacional

La diabetes que aparece por vez primera durante un embarazo y revierte típicamente tras el parto se llama diabetes gestacional (cap. 239). Las mujeres que desarrollan este tipo de diabetes suelen tener factores de riesgo, como sobrepeso u obesidad, edad avanzada (> 30 años) y antecedentes familiares de diabetes de tipo 2. La mayoría desarrollan una diabetes de tipo 2 permanente a lo largo de la vida. Los cambios hormonales (aumento del lactógeno placentario, los estrógenos y la progesterona) inducen resistencia a la insulina durante el embarazo y pueden poner de manifiesto defectos latentes en las células β en las mujeres predispuestas. Los hijos de madres con diabetes mellitus tienen un aumento del riesgo de una serie de complicaciones, sobre todo la macrosomía, aunque también los partos prematuros, la hipoglucemia neonatal y la hiperbilirrubinemia. Actualmente se recomienda el cribado habitual, mediante una prueba de tolerancia a la glucosa oral, de todas las gestantes entre las 24 y 28 semanas de embarazo. Como las glucemias suelen ser inferiores a las existentes fuera del embarazo, se han desarrollado unos criterios especiales para diagnosticar la diabetes durante el embarazo. Estos incluyen la presencia de cualquiera de las siguientes características: concentración de glucosa en ayunas de 92 mg/dl o superior; concentración de glucosa de 180 mg/dl o superior a la hora o 153 mg/dl o superior a las 2 h de administrar una sobrecarga de 75 g de glucosa oral. Se ha demostrado que un control intensivo de la glucemia reduce los malos resultados del embarazo, incluida la macrosomía y el parto traumático, aunque sus efectos sobre el pronóstico a largo plazo en la descendencia no se han establecido. Se recomienda un tratamiento con nutrición médica en todas las mujeres con diabetes gestacional, centrado en un consumo de hidratos de carbono moderado y en evitar el excesivo aumento de peso. Si la modificación de la dieta resulta inadecuada para mantener la euglucemia, tradicionalmente se consideraba que la insulina es el primer tratamiento farmacológico de la diabetes gestacional. Los antidiabéticos orales, como gliburida y metformina, se emplean cada vez más para tratar la diabetes gestacional, aunque no están aprobados en esta indicación por la Food and Drug Administration estadounidense. Tras el parto, se debería seguir observando a las mujeres con diabetes gestacional por si desarrollan una diabetes de tipo 2.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento eficaz de la diabetes de tipo 2 plantea retos únicos, porque incluye la modificación de hábitos (dieta, ejercicio y control del peso), el uso de múltiples fármacos orales o inyectables, la automonitorización de la concentración de glucosa en la sangre y el tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes. La participación del paciente en este complejo programa resulta fundamental para que el tratamiento tenga éxito, y muchos pacientes se benefician de la participación en un programa de formación para el autotratamiento de la diabetes.

Objetivos del tratamiento, incluidos los relativos a la glucosa

Los principales objetivos del tratamiento de la diabetes son prevenir la hiperglucemia y la hipoglucemia sintomáticas y prevenir las complicaciones vasculares asociadas a la diabetes (v. más adelante «Complicaciones vasculares crónicas»). Se ha demostrado que un control intensivo de la glucemia (casi normoglucemia) reduce las complicaciones microvasculares y neuropáticas de la diabetes, pero no la ECV o la mortalidad.[A2] La idea de consenso actual es que reducir la concentración de HbA_{1c} al 7% o menos es un objetivo adecuado en la mayor parte de los diabéticos. Un control más estricto de la glucemia (concentraciones de HbA_{1c} próximas a los valores normales) puede considerarse adecuado en algunos casos (p. ej., personas jóvenes con enfermedad de corta evolución) si se puede conseguir sin una hipoglucemia excesiva. Por el contrario, en los pacientes con una vasculopatía establecida, comorbilidades importantes

booksmedicos.org

TABLA 229-8 OBJETIVOS DE GLUCEMIA RECOMENDADOS EN ADULTOS CON DIABETES

	CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN AYUNAS	CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA POSPRANDIAL	HbA_{1c}
Adultas no gestantes	70-130 mg/dl	< 180 mg/dl	< 7%
Diabetes gestacional	≤ 95 mg/dl	<140 mg/dl (1 h después de la comida) o < 120 mg/dl (2 h después de la comida)	—
Prediabetes gestacional	60-99 mg/dl	100-129 mg/dl	< 6%

Modificado de American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl 1):S33-S40.

o baja esperanza de vida se pueden aceptar objetivos menos exigentes. En general, se acepta que las concentraciones de glucosa deseables son 70-130 mg/dl en ayunas y menos de 180 mg/dl en el período posprandial. Los valores de glucemia deseables durante el embarazo son distintos, en parte porque las concentraciones de glucosa plasmática son menores durante el embarazo y por el riesgo de mal pronóstico fetal incluso con una hiperglucemia modesta (tabla 229-8).

Dieta y forma de vida

Las recomendaciones dietéticas para los pacientes con una diabetes de tipo 2 se han modificado a lo largo de los años, y antes incluían una evitación estricta de los azúcares y el uso de planes dietéticos específicos (p. ej., «sistemas de intercambio») que aportaban las cantidades prescritas de hidratos de carbono, grasas y proteínas. El abordaje actual en la mayor parte de los casos se centra en la limitación del aporte calórico para conseguir una pérdida de peso modesta (aproximadamente el 5-10% del peso corporal) y mantenerla, una ingesta de hidratos de carbono moderada, y la prohibición de los azúcares concentrados y los alimentos ricos en grasas saturadas y colesterol. No se ha establecido la distribución óptima de macronutrientes en los diabéticos de tipo 2, por lo que se recomienda individualizar los planes de nutrición en función de factores, como la función renal, el peso y las preferencias de los pacientes. Las evidencias indican que las dietas pobres en grasa e hidratos de carbono (de tipo Atkins) y las dietas mediterráneas pueden reducir el peso y mejorar el control de la glucosa de forma eficaz en la diabetes. No se prohíbe un consumo moderado de alcohol, pero considerando el aporte calórico (7 kcal/g) y el riesgo de hipoglucemia si el alcohol no se consume con alimento, sobre todo si el paciente recibe insulina. Se debería plantear una derivación a un dietista titulado en nutrición médica en los pacientes recién diagnosticados de diabetes de tipo 2 y en los que no consiguen los objetivos de glucemia o peso.

Es importante el ejercicio regular, que con frecuencia no se contempla como parte del control de la diabetes. Tanto el ejercicio aeróbico como el entrenamiento en resistencia pueden mejorar el control de la glucosa, incluso sin conseguir cambios importantes en el peso. Las recomendaciones actuales incluyen un mínimo de 150 min a la semana de actividad física de intensidad moderada-intensa, como caminar rápidamente, montar en bicicleta o nadar, y la realización de ejercicios de fortalecimiento muscular dos o tres veces a la semana. Se debe valorar el estado cardiovascular antes de comenzar un programa de ejercicio en algunos pacientes seleccionados, pero no se recomienda el cribado sistemático (p. ej., mediante una prueba de esfuerzo) si el paciente está asintomático. La presencia de algunas complicaciones de la diabetes puede obligar a limitar determinadas actividades. Por ejemplo, en pacientes con una retinopatía proliferativa, el ejercicio aeróbico enérgico o los ejercicios de resistencia podrían precipitar una hemorragia o desprendimiento de la retina. La presencia de una pérdida sensitiva importante por una neuropatía periférica podría incrementar el riesgo de lesiones en el pie, como las úlceras cutáneas y la destrucción articular de Charcot. Se recomienda emplear un calzado adecuado y vigilar bien los pies, y en algunos pacientes de alto riesgo se debe evitar el ejercicio con carga de peso. Por último, en los pacientes tratados con insulina o algunos secretagogos (es decir, sulfonilureas) se puede desarrollar una hipoglucemia inducida por el ejercicio, que obligue a ajustar el régimen farmacológico o administrar hidratos de carbono antes del ejercicio.

Cirugía bariátrica

La pérdida de peso se considera clave en el tratamiento de los diabéticos de tipo 2, ya que la mayoría son obesos o tienen sobrepeso. Se ha demostrado de forma clara que esta medida mejora el control de la glucosa. Como cabía esperar, los diabéticos que se someten a cirugía bariátrica (para reducción del peso) (cap. 220) también consiguen un mejor control de la glucosa, en algunos casos de forma espectacular. La mejora de la glucemia suele producirse inmediatamente después de la intervención, antes de que se haya producido una pérdida de peso importante, y parece relacionada con cambios en las hormonas intestinales (incluidas GLP-1 y GIP) o en el metabolismo de los ácidos biliares. Muchos pacientes pueden abandonar el tratamiento con fármacos antidiabéticos, y se han descrito frecuencias de remisión de la diabetes superiores al 50%. En los obesos con una diabetes de tipo 2 no controlada se ha descrito que el tratamiento médico intensivo durante 3 años asociado a la cirugía bariátrica consiguió un control glucémico en un número significativamente superior de pacientes comparado con el tratamiento médico exclusivo; también se demostró que el peso, el uso de fármacos hipoglucemiantes y la calidad de vida eran mejores a los 3 años en los grupos operados.[A3]

Tratamiento farmacológico

Aunque el control del peso y la nutrición son la base del tratamiento eficaz, la mayor parte de los diabéticos de tipo 2 necesitan tratamiento farmacológico, a menudo múltiple, para mantener los niveles de control glucémico recomendados. Durante las dos últimas décadas, se han introducido varias clases de fármacos nuevos, que antagonizan distintas vías metabólicas, como tratamiento de la diabetes de tipo 2. Sin embargo, algunos de los fármacos más antiguos son los más eficaces y todavía se tiene que determinar cuál es el perfil de seguridad de los fármacos más recientes. Los medicamentos se pueden clasificar de forma amplia en los que aumentan la disponibilidad de insulina (insulina y secretagogos de insulina), los que aumentan la acción de la misma o un grupo mixto que actúa sobre otras dianas. El tratamiento con insulina se aborda más adelante y en el apartado «Diabetes de tipo 1».

Sensibilizantes a la insulina

Metformina

La biguanida metformina es el antidiabético más empleado y se considera el tratamiento inicial preferido para la diabetes de tipo 2. Los efectos pleótropos de la metformina se consideran mediados por la inhibición del complejo mitocondrial 1 (efectos sobre la fosforilación oxidativa mitocondrial y la carga de energía celular), y en parte por la regulación de la actividad de la proteína cinasa activada por 5′-adenosina monofosfato y la diana de rapamicina en los mamíferos. La metformina reduce las concentraciones de glucosa principalmente por la supresión de la producción de glucosa hepática, pero también puede aumentar la sensibilidad a la insulina (mejora la captación de glucosa mediada por insulina) y limitar la absorción de glucosa intestinal. La metformina se asocia con frecuencia a una pérdida de peso modesta y mantenida (~2-4 kg).[11] La metformina se administra por vía oral dos veces al día y se dispone de formas de liberación sostenida para la administración en una sola dosis diaria. Es raro que aparezca hipoglucemia, si es que alguna vez lo hace, con la metformina en monoterapia. El efecto adverso más frecuente es la intolerancia digestiva (dispepsia, diarrea), que puede reducirse al mínimo ajustando lentamente la dosis al alza. Se ha descrito malabsorción de vitamina B_{12}, que produce una deficiencia clínica de la misma. La aparición de una acidosis láctica es el efecto adverso más grave, aunque es infrecuente, y se produce casi de forma exclusiva en pacientes en insuficiencia renal y que tienen otro factor precipitante, como sepsis o shock. Se debe monitorizar de forma periódica la función renal; la metformina debería emplearse con cuidado en los pacientes con una filtración glomerular (FG) estimada de 45 ml/min o inferior y se debería suspender cuando la FG estimada sea 30 ml/min o inferior. De forma única entre los fármacos antidiabéticos existentes, la metformina reduce la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en el estudio U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS), un aspecto que aumenta su atractivo como fármaco de primera línea. También se ha demostrado que la metformina es útil para la prevención de la diabetes y el tratamiento del síndrome del ovario poliquístico.

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas, incluidas la rosiglitazona y la pioglitazona, mejoran la captación de glucosa mediada por insulina y reducen la producción hepática de glucosa. Se ligan al receptor nuclear, el receptor γ del peroxisoma activado por proliferador, y de este modo regulan la transcripción de diversos genes implicados en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos. El tratamiento con tiazolidinediona ejerce efectos pronunciados sobre el tejido adiposo, reduciendo la lipólisis, aumentando la masa grasa y determinando una redistribución de la grasa de los depósitos viscerales a los subcutáneos. El aumento de la adiponectina circulante, una adipocina con propiedades sensibilizadores a la insulina y antiinflamatorias, puede influir también en los efectos hipoglucemiantes de estos fármacos. Las tiazolidinedionas se administran por vía oral en una dosis única diaria. Los efectos adversos frecuentes incluyen aumento de peso y retención de líquidos, incluida la precipitación o deterioro de la insuficiencia cardíaca congestiva. También se ha descrito un aumento del riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas y de cáncer vesical. La posible toxicidad cardiovascular de la rosiglitazona es controvertida y su uso se ha limitado en muchos países; estos efectos no se han descrito en la pioglitazona.

Secretagogos de la insulina

Sulfonilureas

La clase sulfonilurea de secretagogos de la insulina es uno de los fármacos antidiabéticos orales más antiguos disponibles. Las sulfonilureas más utilizadas incluyen glipicida, gliburida y glimepirida; las sulfonilureas más antiguas (clorpropamida, tolbutamida) se siguen usando a veces fuera de EE. UU. El mecanismo de acción es ligarse a los canales de potasio sensibles a ATP de la membrana de las células β (en un lugar denominado receptor de sulfonilureas), lo que se traduce en una despolarización de la membrana y en último término en la liberación de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

insulina a partir de los gránulos secretores preformados. Por tanto, la presencia de una masa suficiente de células β intactas es necesaria para que estos fármacos sean eficaces. Se pueden emplear en monoterapia o combinada con otros fármacos. El principal efecto adverso de las sulfonilureas es el riesgo de hipoglucemia, porque se produce secreción de insulina independientemente de la glucosa plasmática ambiental. Es frecuente que el paciente aumente de peso de forma modesta. Los resultados de un estudio realizado en la década de los setenta (University Group Diabetes Program) sugirieron que estos fármacos pueden aumentar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y la mortalidad. Estos hallazgos no se confirmaron en otros ensayos, pero sigue siendo un aspecto controvertido. A pesar de ello, las sulfonilureas siguen siendo uno de los antidiabéticos más empleados.

Glinidas

La repaglinida y la nateglinida son secretagogos de la insulina químicamente distintos de las sulfonilureas que se ligan también a los canales de potasio sensibles al ATP en la membrana de la célula β. Su inicio y duración de acción son mucho más cortos que los de las sulfonilureas, y la frecuencia de hipoglucemia en ayunas puede ser menor. Se administran por vía oral antes de cada comida y esto los convierte en fármacos algo menos cómodos que los que se administran en una sola dosis diaria, pero pueden ser ventajosos en los pacientes que tienen horarios o dietas inconstantes.

Tratamientos basados en incretinas/agonistas de GLP-1

La exenatida y la liraglutida son análogos de la hormona de tipo incretina endógena GLP-1 y estimulan la secreción de insulina mediante la unión a los receptores de GLP-1 en las células β. Estos fármacos incrementan la secreción de insulina estimulada por la glucosa y por eso tienen menos riesgo de hipoglucemia que las sulfonilureas y las glinidas. Suprimen además la producción hepática de glucosa (mediante la reducción de la secreción de glucagón), retrasan el vaciamiento gástrico y suprimen el apetito, por lo que consiguen un modesto adelgazamiento en muchos pacientes. Los agonistas de GLP-1 se administran mediante una o dos inyecciones diarias y también se dispone de un preparado semanal de acción prolongada. Los principales efectos adversos son la intolerancia digestiva (náuseas y vómitos), que pueden reducirse empezando con una dosis baja y realizando un ajuste gradual. Se ha descrito un aumento del riesgo de pancreatitis aguda con los agonistas de GLP-1 (y los inhibidores de DPP-4; v. más adelante), pero se desconoce la magnitud de este riesgo, que debe ser mejor estudiado. Se ha descrito un aumento de la hiperplasia de células C y de carcinomas medulares de tiroides en animales de laboratorio, pero no está clara su importancia en las personas.

Tratamientos basados en incretinas/inhibidores de DPP-4

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), una proteasa de serina ubicua, actúan mediante la prevención de la degradación de la GLP-1 endógena, lo que consigue prolongar sus efectos. Los inhibidores de DPP-4, como la sitagliptina, la saxagliptina y la linagliptina, se administran por vía oral en una sola dosis diaria. Igual que los agonistas de GLP-1, es raro que produzcan hipoglucemia, pero en general no modifican el peso y provocan menos efectos secundarios a nivel digestivo. Se ha planteado también la duda ante el riesgo de pancreatitis y carcinoma medular de tiroides, pero no está confirmado.

Otros agentes farmacológicos

Inhibidores de SGLT2

La canagliflocina y la dapagliflocina son inhibidores del cotransportador de glucosa sodio 2 (SGLT2) en el túbulo renal proximal, y su inhibición permite la reabsorción de la glucosa filtrada y provoca glucosuria, que se asocia a una diuresis osmótica leve con una pérdida de peso modesta. La experiencia que se tiene hasta el momento con estos inhibidores de SGLT2 es limitada y se conoce poco sobre su eficacia y toxicidad a largo plazo. El efecto adverso más frecuente es el aumento de las infecciones genitales micóticas; se ha descrito hiperpotasemia, infecciones de las vías urinarias y reducción de la presión arterial.

Inhibidores de α-glucosidasa

La acarbosa y el miglitol son inhibidores de las enzimas α-glucosidasa en la luz intestinal, que son necesarias para la degradación y absorción de los hidratos de carbono complejos. El uso de inhibidores de α-glucosidasa retrasa la absorción de hidratos de carbono en el intestino delgado, lo que retrasa el aporte sistémico de la glucosa en el período posprandial y permite una mejor coordinación con una secreción endógena lenta de insulina. Los inhibidores de la α-glucosidasa se administran con las comidas, no modifican el peso y no producen hipoglucemia cuando se usan en monoterapia. El principal factor limitante para el uso de estos compuestos son sus efectos secundarios de tipo digestivo, sobre todo la flatulencia y los gases por acción de las bacterias colónicas sobre el contenido intestinal. Un ajuste extremadamente lento de la dosis puede evitar este efecto, aunque muchos pacientes no soportan este síntoma.

Pramlintida

La pramlintida es un análogo del péptido amilina, que se cosecreta por las células β junto con la insulina. Los principales efectos de la pramlintida son suprimir la producción de glucosa hepática en el período posprandial y retrasar el vaciamiento gástrico. Este fármaco se administra por inyección con las comidas y su uso está aprobado en los pacientes tratados con insulina. Es frecuente que produzca náuseas y anorexia leve, lo que se traduce en una pérdida de peso modesta en algunos pacientes.

Bromocriptina

El agonista de la dopamina bromocriptina se lleva usando muchos años como tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la hiperprolactinemia. Se vio un efecto hipoglucemiante de este compuesto, que ha llevado a aprobar su uso como antidiabético. El mecanismo de acción parece la reducción de la activación del sistema nervioso simpático, lo que determina una menor velocidad de producción de glucosa hepática y lipólisis. Su efecto hipoglucemiante es modesto y son frecuentes los efectos adversos (náuseas, mareos, debilidad).

Colesevelam

La resina transportadora de ácidos biliares, colesevelam, fue aprobada originalmente como fármaco hipocolesterolemiante y también se encontró un efecto hipoglucemiante. No se comprende bien el mecanismo de esta acción antidiabética, pero puede consistir en un aumento de la disponibilidad de hormonas de tipo incretina, incluida GLP-1. El tratamiento con colesevelam se realiza dos o tres veces al día y determina efectos secundarios de tipo digestivo, sobre todo estreñimiento. Este fármaco tiene un modesto efecto reductor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), pero es frecuente que aumente los triglicéridos, y esto puede ser limitante en algunos casos.

Tratamiento con insulina

El tratamiento con insulina se puede plantear en diabéticos de tipo 2 en cualquier momento de la evolución, aunque lo habitual es emplearlo cuando «fracasan» los tratamientos orales o de otro tipo distintos de la insulina. La insulina puede ser la opción de elección en algunas situaciones específicas, como, por ejemplo, durante los ingresos hospitalarios (sobre todo en el período perioperatorio) o el embarazo. A diferencia de lo que sucede a los diabéticos de tipo 1, los de tipo 2 pueden controlarse de forma adecuada con insulina basal sola o combinada con otros fármacos antidiabéticos. La insulina basal se suele combinar con fármacos orales (p. ej., metformina, inhibidores de DPP-4) o agonistas GLP-1 (exenatida, liraglutida). Sin embargo, y como reflejo de la heterogeneidad de la diabetes de tipo 2, algunos pacientes pueden necesitar un aporte de insulina fisiológico igual que se emplea en la diabetes de tipo 1, y el tratamiento mediante bomba de insulina es una opción segura y útil en los pacientes que necesitan múltiples inyecciones diarias.[A4] Las necesidades diarias de insulina suelen ser más altas en los pacientes diabéticos de tipo 2 que en los de tipo 1, lo que refleja la existencia de resistencia a la insulina. Se aporta información sobre los compuestos de insulina y los regímenes de administración disponibles en «Tratamiento con insulina», en el apartado «Diabetes de tipo 1» y en la tabla 229-6.

Algoritmos terapéuticos

En la diabetes de tipo 2 es frecuente usar regímenes de múltiples fármacos y se han desarrollado algoritmos para orientar el tratamiento; sin embargo, la evidencia actual que permite apoyar estas recomendaciones es limitada. En general, se acepta que la metformina debería ser el tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes y que se añaden más fármacos (si fuera preciso), pero no sustituyen a la metformina. La selección de una combinación de fármacos específica depende de una serie de factores, como la eficacia, el coste, el perfil de efectos secundarios (p. ej., hipoglucemia, aumento de peso) y la preferencia del paciente (fig. 229-5).

Monitorización metabólica

La evaluación mantenida del control glucémico es necesaria para garantizar una evolución óptima de los diabéticos. La determinación de HbA_{1c}, que refleja las concentraciones medias de glucosa durante el período de 2-3 meses previos, debería realizarse de forma habitual en todos los diabéticos, desde el momento del diagnóstico y de forma periódica posteriormente. Se deben realizar pruebas cuatrimestrales en los pacientes que hayan modificado recientemente su medicación o que no cumplan los objetivos glucémicos. Los pacientes más estables pueden ser valorados dos veces al año. Se recomienda una automonitorización de las concentraciones de glucosa en sangre en todos los pacientes que reciben insulina y puede ser útil en los que tratan de conseguir el control deseado de la glucosa. La monitorización de posibles complicaciones vasculares se analizará más adelante, en el apartado «Complicaciones vasculares crónicas».

Tratamiento hospitalario

Cada vez se reconoce más que el control de las concentraciones de glucosa en sangre durante el ingreso hospitalario es un aspecto clínico importante, sobre todo porque el 40-70% de los pacientes hospitalizados tienen un diagnóstico simultáneo de diabetes. Con frecuencia, la diabetes no es el motivo de ingreso y la atención al control de la glucosa es secundaria a problemas médicos más críticos de otro tipo. Sin embargo, la hiperglucemia y la hipoglucemia se asocian a una mala evolución de los pacientes hospitalizados, lo que ha estimulado el desarrollo de algoritmos y recomendaciones para el control hospitalario de la glucosa, aunque las evidencias que los apoyan son limitadas. Es evidente que todos los pacientes con una diabetes de tipo 1 deben seguir recibiendo insulina durante los ingresos hospitalarios.

Pacientes críticos

Tras un entusiasmo inicial por el control intensivo de la glucosa (mantenimiento de una situación cercana a la normoglucemia) en los pacientes críticos, las evidencias más recientes sugieren que puede resultar lesivo, sobre todo si se asocia a hipoglucemia.[A5] Las recomendaciones actuales incluyen la administración de insulina intravenosa en todos los enfermos críticos en unidades de vigilancia intensiva con el objetivo de mantener la concentración de glucosa

booksmedicos.org

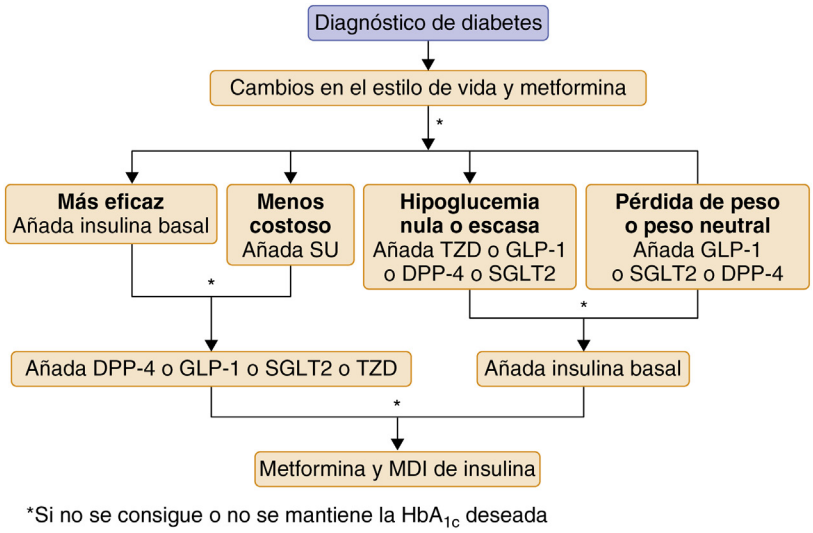

FIGURA 229-5. Algoritmo para el tratamiento farmacológico de la diabetes de tipo 2. DPP-4 = dipeptidil peptidasa 4; DPP-4-i = inhibidor de DPP-4; GLP-1 = péptido 1 parecido al glucagón; GLP-1-RA = agonista del receptor GLP-1; HbA_{1c} = hemoglobina glucosilada; MDI = múltiples inyecciones diarias; SGLT2 = cotransportador de glucosa sodio 2; SU = sulfonilurea; TZD = tiazolidinediona.

plasmática entre 140 y 180 mg/dl.[12] Se recomienda aplicar protocolos de infusión estandarizados, que incluyen una monitorización frecuente de la glucosa.

Pacientes no críticos

Las evidencias que apoyan las recomendaciones de tratamiento específicas en los pacientes hospitalizados que no están en situación crítica son débiles, porque esto no se ha estudiado de forma sistemática en los ensayos aleatorizados. Sin embargo, existe acuerdo de que la administración subcutánea de insulina es el tratamiento preferido para controlar la glucosa en la mayoría de los pacientes diabéticos ingresados (no críticos). En general, se aceptan valores inferiores a 140 mg/dl para la concentración de glucosa en ayunas e inferiores a 180 mg/dl en la concentración de glucosa posprandial o al azar, si se puede conseguir este valor con un riesgo mínimo de hipoglucemia. Es preciso evaluar de forma frecuente la situación del paciente y ajustar las dosis de insulina según necesidad para mantener estas glucosas. El uso de insulina basal (v. tabla 229-6) es suficiente en muchos diabéticos de tipo 2, aunque algunos pueden necesitar dosis prandiales o correctoras de insulina de acción corta. Sin embargo, se debería evitar la dependencia prolongada de «dosis deslizantes» de insulina para tratar la hiperglucemia, porque es raro que tenga éxito y se asocia a un aumento del riesgo de hipoglucemia. En los pacientes estables que siguen un protocolo de alimentación constante y están a punto de recibir el alta hospitalaria, se puede plantear el uso de los fármacos orales o inyectables distintos de la insulina que empleen habitualmente. La mayor parte de los diabéticos de tipo 1 se pueden tratar con un régimen de insulina inyectable habitual, pero se debería prestar atención extra al riesgo de hipoglucemia en el contexto de una comida retrasada u olvidada. El tratamiento con bomba de insulina puede mantenerse durante el ingreso si el paciente puede controlar el uso y el personal hospitalario tiene suficiente experiencia con este tipo de tratamiento.

PREVENCIÓN DE LA DIABETES DE TIPO 2

La notable carga humana y social que determina la diabetes de tipo 2 y la dificultad para tratarla de forma eficaz cuando está desarrollada la convierten en un objetivo adecuado para la prevención. Además, la existencia de un estado definido de aumento del riesgo, la prediabetes (es decir, alteración de la tolerancia a la glucosa y de la glucosa en ayunas), permite identificar a los pacientes con más probabilidad de obtener beneficio. Las intervenciones que se han estudiado hasta la fecha incluyen cambios en el estilo de vida (es decir, pérdida de peso y ejercicio) y varios fármacos antidiabéticos.

Cambios en el estilo de vida

El estudio de prevención de la diabetes más amplio y prolongado hasta la fecha fue el Diabetes Prevention Program, realizado en EE. UU. desde la década de los noventa. En este se asignó de forma aleatorizada a los individuos con alto riesgo de sufrir una diabetes de tipo 2 por presencia de sobrepeso u obesidad e hiperglucemia prediabética (glucosa en ayunas de 95-125 mg/dl y glucosa a las 2 h de 140-199 mg/dl) a un programa de estilo de vida intensivo o a un brazo de tratamiento medicamentoso (metformina o placebo), y se les observó durante una media de 3 años. La intervención sobre el estilo de vida se centró en conseguir una modesta reducción del peso (mínimo un 7% del peso corporal) con una dieta baja en calorías y grasas, y actividad física de intensidad moderada durante 150 min/semana. La diabetes incidente (determinada mediante la prueba de tolerancia a la glucosa oral) se redujo un 58% comparada con placebo, aunque la reducción del riesgo fue algo menor (34%) tras el seguimiento a más largo plazo de la cohorte. La pérdida de peso fue un predictor mayor de la prevención de diabetes y cada kilogramo de peso perdido redujo el riesgo de diabetes un 16%. Otros estudios han encontrado hallazgos parecidos, incluidos el estudio de prevención de la diabetes finlandés. Incluso los pacientes que no perdían peso redujeron su riesgo de diabetes si conseguían el objetivo de actividad física.

Medicación

Se han estudiado varias clases de fármacos antidiabéticos para la prevención de la diabetes, incluida la metformina, que redujo el riesgo de diabetes un 31% en el Diabetes Prevention Program. En estudios más pequeños, el inhibidor de la α-glucosidasa acarbosa consiguió reducir de forma modesta el riesgo de diabetes (~25%). Las tiazolidinedionas (p. ej., troglitazona y rosiglitazona) también han demostrado efectos preventivos de la diabetes, aunque no se emplean de forma generalizada con esta indicación por el temor a la seguridad a largo plazo. Ninguno de estos fármacos está aprobado por la Food and Drug Administration para prevenir la diabetes.

Recomendaciones

Se puede recomendar la modificación del estilo de vida y la metformina en los pacientes con alto riesgo de diabetes.[A6] Los candidatos a la prevención son los pacientes que tienen alteraciones definidas de la glucosa (trastorno de la tolerancia a la glucosa o glucosa en ayunas alterada) y los que presentan sobrepeso u obesidad más un factor de riesgo adicional, como los antecedentes familiares de diabetes. El currículum de las intervenciones sobre el estilo de vida empleado en el programa de prevención de la diabetes está disponible en Internet (http://www.bsc.gwu.edu/dpp/lifestyle/dpp_part.html) y se ha aplicado de forma amplia en entornos comunitarios, incluido el YMCA. Tanto la modificación del estilo de vida como la metformina han demostrado efectos positivos sobre los factores de riesgo cardiovascular, pero todavía se tiene que determinar si las intervenciones para prevenir la diabetes conseguirán una frecuencia menor de complicaciones micro- o macrovasculares.

Cribado de la diabetes de tipo 2

En los pacientes con factores de riesgo para desarrollar una diabetes de tipo 2 se debería plantear el cribado de la diabetes y el trastorno de la regulación de la glucosa. Esto resulta especialmente importante, dado que la hiperglucemia puede existir durante años sin síntomas específicos y hasta el 30% de las personas diabéticas en EE. UU. no están diagnosticadas. El cribado permite también identificar a los pacientes prediabéticos, que pueden beneficiarse de intervenciones preventivas (tabla 229-9).

Se puede realizar el cribado de la diabetes mediante la determinación de la concentración de HbA_{1c} o la glucosa en ayunas y la prueba de tolerancia a la glucosa oral, y la prueba elegida depende de la situación clínica y las preferencias del paciente. Se debería plantear el cribado también en niños asintomáticos cuyo IMC esté por encima del percentil 85 para la edad y sexo y que tengan dos de los siguientes factores de riesgo: antecedentes familiares de diabetes de tipo 2; raza/etnia de alto riesgo, o evidencia de resistencia a la insulina o rasgos asociados a la misma (acantosis *nigricans*, hipertensión, dislipidemia, síndrome del ovario poliquístico o bajo peso para la edad gestacional al nacimiento). En las gestantes con factores de riesgo de diabetes se debería descartar una diabetes en la primera visita prenatal. Si no es así, la prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g se debería realizar en todas las gestantes a las 24-28 semanas para descartar una diabetes gestacional.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 229-9 CRITERIOS PARA EL CRIBADO DE LA DIABETES EN ADULTOS ASINTOMÁTICOS

Se debería valorar la realización de pruebas en todos los adultos con sobrepeso (IMC > 25 kg/m^2) con al menos un factor de riesgo adicional
- Inactividad física
- Familiar de primer grado con diabetes de tipo 2
- Raza/etnia de alto riesgo (p. ej., afroamericano, latino, nativo americano, americano de las islas del Pacífico o asiático)
- Mujeres con antecedentes de diabetes gestacional o madres de un niño de > 4,5 kg al nacer
- Hipertensión
- Colesterol ligado a HDL < 35 mg/dl o triglicéridos > 250 mg/dl
- Mujeres con síndrome del ovario poliquístico
- Trastornos clínicos asociados a resistencia a la insulina (p. ej., obesidad importante, acantosis *nigricans*)

Si no existe ninguno de los factores de riesgo, las pruebas se deberían empezar a los 45 años

Si el resultado es normal, se debería repetir el cribado al menos cada 3 años

HDL = lipoproteína de alta densidad; IMC = índice de masa corporal.
Modificado de American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S8-S16.

TABLA 229-10 CLASIFICACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA YATRÓGENA EN DIABÉTICOS TRATADOS

	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Hipoglucemia grave	Episodio de trastorno neurocognitivo que obliga a otras personas a administrar el tratamiento
Hipoglucemia sintomática demostrada	Concentración de glucosa medida ≤ 70 mg/dl que coincide con síntomas simpaticosuprarrenales o neurológicos. El episodio se lo trata el propio paciente
Hipoglucemia asintomática	Concentración de glucosa medida ≤ 70 mg/dl, pero sin síntomas asociados. La ausencia de síntomas puede deberse a la falta de conciencia de la hipoglucemia o a un fallo del sistema nervioso autónomo en relación con la hipoglucemia
Seudohipoglucemia	Síntomas típicos de hipoglucemia, pero glucosa medida > 70 mg/dl. Los síntomas pueden deberse a un reajuste del sistema de contrarregulación en presencia de un mal control de la glucosa

PRONÓSTICO

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad crónica y en la mayor parte de los casos progresiva, que puede tener consecuencias graves para la salud. Sin embargo, es un proceso extremadamente sensible a los cambios nutricionales y de la forma de vida, que ha resultado eficaz para la prevención y el tratamiento de la diabetes. Además, se dispone de varias clases de fármacos antihiperglucemiantes eficaces. Se dispone de bastante evidencia de que una intervención precoz con un abordaje multifactorial para conseguir y mantener el control metabólico, unida a un control intensivo de los factores de riesgo de la ECV, reduce de forma importante la carga de complicaciones por la diabetes y mejora la calidad de vida.[A7]

COMPLICACIONES METABÓLICAS AGUDAS DE LA DIABETES

Hipoglucemia

La hipoglucemia yatrógena en los diabéticos es la causa más frecuente de disminución de la concentración de glucosa en sangre. La hipoglucemia (cap. 230) afecta a las vidas diarias de las personas diabéticas y puede tener un efecto espectacular sobre la calidad de vida. Puede generar gran temor, impedir una participación cómoda en actividades normales (p. ej., conducir, dormir de forma ininterrumpida), y llevar al paciente y al médico a establecer unos objetivos de glucemia más altos, de forma que empeore el control metabólico. Por tanto, la hipoglucemia sigue siendo un factor limitante principal en el tratamiento de la diabetes con la mayoría de los medicamentos, sobre todo con la insulina.[13]

Aunque las causas principales de hipoglucemia yatrógena inducida por fármacos son los fármacos estimuladores de la insulina (p. ej., sulfonilureas) y la insulina parenteral, los defectos asociados en alguna parte de la cascada contrarreguladora contribuyen a una mayor frecuencia y un mayor riesgo de morbimortalidad de la hipoglucemia en los diabéticos. La respuesta contrarreguladora normal frente a la hipoglucemia y los síntomas típicos de tipo adrenérgico y neuroglucopénico de la hipoglucemia se describen en el capítulo 230.

El umbral de glucosa plasmática que produce síntomas hipoglucémicos no es constante; es menor tras una hipoglucemia reciente y más alto en los pacientes con mal control de la glucemia. Sin embargo, en general se acepta que un valor de glucosa automonitorizada de 70 mg/dl o menor debe alertar al paciente o el cuidador, independientemente de la presencia de síntomas. Se ha establecido un sistema de clasificación más detallado para describir la hipoglucemia, que se emplea de forma generalizada en el ámbito de la investigación (tabla 229-10).

Sin embargo, estas variaciones no se suelen tener en cuenta en la práctica clínica y a menudo se confunde la gravedad de los síntomas con la gravedad del estado fisiológico. Sin embargo, el paciente puede tener síntomas intensos con una concentración de glucosa de 50-60 mg/dl, sin evidencia de trastorno cognitivo o peligro inminente, mientras que otros pueden tener glucemias de 20-40 mg/dl que pueden entrañar riesgos sin notarlo por no presentar los síntomas clásicos. Este hecho tiene implicaciones de cara a la epidemiología de la hipoglucemia; la mayor parte de los estudios han valorado solo la frecuencia de hipoglucemia grave, dado que los otros episodios tienen menos probabilidad de estar confirmados. En la diabetes de tipo 1, el DCCT describió 62 episodios de hipoglucemia grave por 100 años-paciente, aunque puede que el riesgo real sea más elevado en el entorno clínico. Un episodio de hipoglucemia grave puede ser la causa inmediata de muerte en los pacientes con diabetes de tipo 1, y la mortalidad recientemente publicada ha oscilado entre el 4 y el 10%. Sigue existiendo incertidumbre sobre la relación temporal entre la hipoglucemia y la muerte; aunque los episodios prolongados de glucosa circulante muy baja (< 15 mg/dl) pueden provocar la muerte cerebral, los episodios de hipoglucemia mortal pueden deberse a otros mecanismos, como las arritmias ventriculares. Los episodios de hipoglucemia grave son mucho menos frecuentes en los diabéticos de tipo 2 (v. más adelante).

En los pacientes con una diabetes tratada, el inicio del episodio de hipoglucemia se debe a un mal ajuste entre las concentraciones de insulina predominantes y la situación fisiológica basal del individuo. Por tanto, incluso en ausencia de una sobredosis franca de insulina, algunos factores, como la falta de una comida, el ejercicio, la pérdida de peso reciente, el alcohol o los fármacos sensibilizantes frente a la insulina, pueden ocasionar un desajuste y condicionar que la concentración plasmática de glucosa tenga tendencia a disminuir. Además, los sistemas de contrarregulación que deberían contrarrestar en condiciones normales la reducción de la glucosa hasta niveles peligrosos pueden estar alterados. En los diabéticos de tipo 1 se puede alterar la secreción de glucagón durante la hipoglucemia al poco tiempo de comenzar la diabetes, aunque se siga secretando glucagón en respuesta a otros secretagogos, lo que indica un defecto funcional. La liberación de adrenalina durante la hipoglucemia también se vuelve progresivamente defectuosa en la diabetes de tipo 1 y no se activa hasta que la concentración de glucosa plasmática es menor y la concentración máxima de adrenalina liberada se reduce de forma significativa. Esta reducción de la respuesta de la adrenalina a la hipoglucemia se acompaña de una respuesta neural autonómica atenuada, que provoca un síndrome clínico de *alteración de la conciencia de la hipoglucemia*. Sin síntomas autónomos, una hipoglucemia leve pasa desapercibida y alcanza fases más avanzadas y peligrosas. Los pacientes que tienen una alteración de la conciencia de hipoglucemia y una contrarregulación defectuosa tienen el máximo riesgo de sufrir una hipoglucemia grave.

Parece que la *insuficiencia autonómica asociada a hipoglucemia* en la diabetes de tipo 1 es consecuencia de episodios previos de hipoglucemia leve que degradan todavía más la respuesta contrarreguladora. En los experimentos con pacientes no diabéticos, los episodios repetidos o recientes de hipoglucemia se asocian a una reducción de las respuestas autonómicas (adrenalina y noradrenalina), sintomáticas y cognitivas funcionales a episodios posteriores de hipoglucemia, lo que altera los mecanismos defensivos endógenos y los signos clínicos necesarios para la detección de la hipoglucemia. Dado que los pacientes con diabetes de tipo 1 ya tienen una respuesta contrarreguladora reducida, la insuficiencia autonómica vinculada a la hipoglucemia puede influir en el círculo vicioso en el que la hipoglucemia favorece la hipoglucemia. Evitar de forma meticulosa la aparición de la hipoglucemia es la única forma de mejorar la respuesta de adrenalina y revertir la alteración en la conciencia de la hipoglucemia.

Si se compara con la diabetes de tipo 1, la de tipo 2 se asocia a un riesgo mucho menor de hipoglucemia. Sin embargo, la hipoglucemia sigue siendo un grave problema clínico en esta población. Los episodios de hipoglucemia grave se hacen progresivamente más frecuentes en los pacientes cuanto más prolongada es la duración de la diabetes de tipo 2, en parte por una insuficiencia progresiva de las células β y por una mayor dependencia de los tratamientos farmacológicos. El uso de sulfonilureas explica una notable proporción de casos de hipoglucemia inducida por fármacos, y se han descrito episodios graves caracterizados por coma con todos los fármacos de uso frecuente. El riesgo hipoglucémico de un fármaco se relaciona con su potencia, con la semivida plasmática y biológica, con su metabolismo y con el uso concomitante de otros fármacos. Por ejemplo, la hepatopatía prolonga las acciones hipoglucemiantes de gliburida y glipicida porque estos fármacos se metabolizan parcialmente en el hígado. La nefropatía también puede prolongar de un modo similar la acción de la insulina (porque se altera su eliminación) o potenciar los efectos de los fármacos hipoglucemiantes por otros mecanismos. Otros fármacos antidiabéticos, como la metformina, las tiazolidinedionas y los fármacos basados en incretinas, se han asociado a un riesgo medible, pero menor, de hipoglucemia; sin embargo, es raro que

booksmedicos.org

se produzca una hipoglucemia sintomática, salvo que estos fármacos se combinen con insulina. Los ancianos tienen un especial riesgo de hipoglucemia yatrógena, porque la intensidad de los síntomas adrenérgicos es menor y el trastorno cognitivo inducido por la hipoglucemia es mayor.

ABORDAJE CLÍNICO DE LA PREVENCIÓN Y DEL TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA

Tto

Los pacientes diabéticos deben estar bien informados sobre los síntomas de la hipoglucemia y los factores que predisponen a su desarrollo: el momento y contenido de las comidas, el ejercicio y el efecto a lo largo del tiempo de los fármacos utilizados (sobre todo de la insulina). Los pacientes también deberían ser conscientes de que la precisión de algunos glucómetros domésticos puede ser menor en los valores de hipoglucemia y que los síntomas simpaticosuprarrenales típicos pueden disminuir durante los años de diabetes. Se debería evaluar con cuidado el antecedente de hipoglucemia de repetición y tratar de determinar si el paciente ha presentado episodios no diagnosticados. Por ejemplo, la aparición de sudoración nocturna no explicada o un estado de obnubilación mental al levantarse por la mañana pueden relacionarse con una hipoglucemia nocturna y se deberían investigar. Se debe animar a los pacientes a documentar los episodios de hipoglucemia y contactar con los profesionales sanitarios ante la aparición de episodios inesperados o más frecuentes.

La tabla 229-11 enumera varios factores de riesgo de hipoglucemia grave. Los pacientes con estas características exigen una mayor vigilancia, tanto a la hora de elegir el régimen terapéutico como de reconocer y tratar los episodios agudos.

La mayor parte de los episodios de hipoglucemia leve o moderada los puede tratar el propio paciente mediante la ingesta de hidratos de carbono de acción rápida, como comprimidos o geles de glucosa o alimento (zumos, bebidas gaseosas azucaradas o una comida). La cantidad de hidratos de carbono que se debe ingerir son unos 15 g, lo que aumenta la glucemia unos 15 mg/dl. Es importante saber que los alimentos ricos en grasa retrasan la absorción de la glucosa y son menos eficaces. Si la concentración de glucosa plasmática sigue siendo inferior a 70 mg/dl y los síntomas no desaparecen en 15 min, el paciente debería tomar otros 15 g de hidratos de carbono más. Dado que la respuesta glucémica a la glucosa oral es relativamente transitoria, se recomienda comer un tentempié o una comida poco después de corregir la hipoglucemia.

Se recomienda el tratamiento parenteral de la hipoglucemia en los pacientes que no quieren o no pueden tomar hidratos de carbono (p. ej., por alteración del estado mental) o cuando presentan una hipoglucemia inducida por sulfonilureas (que puede ser prolongada). La administración de glucosa intravenosa (25 g) es el tratamiento preferido para la hipoglucemia. El glucagón parenteral (1 mg subcutáneo) es una alternativa, sobre todo en los diabéticos de tipo 1 que pueden tener que recibir tratamiento por una hipoglucemia grave administrado por sus familiares. Dado que el glucagón estimula la secreción de insulina, además de fomentar la producción de glucosa, es menos eficaz en los diabéticos de tipo 2.

La hipoglucemia nocturna puede plantear un problema especialmente importante en la diabetes de tipo 1. Puede ser asintomática y no sospecharse, porque es raro medir la concentración de glucosa plasmática durante la noche. Los factores de riesgo de hipoglucemia nocturna incluyen un aumento de la actividad física en las 24 h previas, algunos regímenes de insulina (p. ej., uso de NPH o insulina regular), el contenido de las comidas (p. ej., cantidad de grasa) y el consumo de alcohol. Además, el sueño se asocia a una reducción de la respuesta autonómica frente a la hipoglucemia. En este momento, el único abordaje práctico para detectar la hipoglucemia nocturna es la automonitorización regular durante la noche (3:00 h) o el uso de monitores de glucosa continuos con alarma. Algunos pacientes con hipoglucemia nocturna presentan alteraciones del sueño, cefalea matutina, fatiga crónica o depresión. Los niños, en concreto, pueden debutar con enuresis o convulsiones. Las estrategias orientadas a prevenir la hipoglucemia nocturna incluyen la ingesta de tentempiés «de acción prolongada» al acostarse (hidratos de carbono de absorción lenta, como maicena cruda) y la monitorización regular de la concentración de glucosa en sangre al acostarse. Se ha descrito que la glucosa en este momento es altamente predictiva de la aparición posterior de hipoglucemia durante el sueño.

TABLA 229-11 FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA GRAVE EN PACIENTES DIABÉTICOS

Juventud (niños)
Ancianos que reciben sulfonilureas o insulina
Alteración de la conciencia
Consumo de etanol
Ejercicio agotador en las 24 h previas
Antecedentes de hipoglucemia reciente
Uso de pentamidina, quinina o β-bloqueantes no selectivos
Enfermedad concomitante, como sepsis o insuficiencia hepática, renal o cardíaca
Diabetes de tipo 1 con antecedentes de hipoglucemia grave de repetición
Mejora rápida reciente de HbA_{1c} hasta normalizarse

Estados hiperglucémicos

La CAD y el SHH son las complicaciones hiperglucémicas agudas más graves de la diabetes. La CAD se asocia típicamente a estados de deficiencia grave de insulina (es decir, diabetes de tipo 1). Puede aparecer también en raras ocasiones en la diabetes de tipo 2 cuando existe un estrés extremo, como una infección grave o un traumatismo, o también como forma de presentación en una variante de diabetes de tipo 2 (la denominada tendente a la cetosis o diabetes de Flatbush). Por otro lado, el SHH aparece típicamente en la diabetes de tipo 2. Sin embargo, en ocasiones resulta dudosa la distinción entre estas dos situaciones clínicas (p. ej., los pacientes con un SHH pueden debutar con cetosis y acidosis), y estos dos procesos se consideran parte de un espectro de descompensación metabólica grave. A pesar de un tratamiento intensivo, la mortalidad sigue siendo elevada en ambos cuadros y se aproxima al 5% en la CAD y al 15% en el SHH. La mortalidad se asocia a las edades extremas (es decir, muy jóvenes y muy ancianos) y a la comorbilidad, pero también a la gravedad del episodio o a la enfermedad que la precipitó. Por tanto, además de corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos y administrar insulina, el tratamiento debe incluir un reconocimiento y un tratamiento rápidos de cualquier enfermedad o acontecimiento precipitante. En la tabla 229-12 se recoge una clasificación de los trastornos precipitantes que se asocian con mayor o menor frecuencia a la CAD y el SHH.

TABLA 229-12 PRECIPITANTES DE UNA CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y DE UN ESTADO DE HIPERGLUCEMIA HIPEROSMOLAR

MÁS FRECUENTES
Tratamiento inadecuado con insulina o falta de cumplimiento
Diabetes de nueva aparición
Infecciones
Infarto de miocardio
OTROS FACTORES PRECIPITANTES
Accidente cerebrovascular
Embolia pulmonar aguda
Pancreatitis aguda
Trombosis intestinal o mesentérica
Intoxicación alcohólica
Endocrinopatías: síndrome de Cushing, tirotoxicosis, acromegalia
Quemaduras graves
Hipertermia
Hipotermia
Fármacos: clozapina, olanzapina, cocaína, litio, simpaticomiméticos, corticoesteroides, diuréticos tiacídicos

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la CAD y del SHH depende del tipo de diabetes de base. Las tres características bioquímicas fundamentales de la CAD (hiperglucemia, cetosis y acidosis) son consecuencia de los efectos combinados de una deficiencia de insulina circulante y del exceso de hormonas contrarreguladoras. Este entorno hormonal favorece el aporte de sustratos procedentes del músculo (aminoácidos, lactato, piruvato) y del tejido adiposo (ácidos grasos libres, glicerol) al hígado, donde se convierten en glucosa o cuerpos cetónicos (β-hidroxibutirato, acetoacetato, acetona). Esto condiciona una liberación de glucosa y cetonas a la circulación a una velocidad mayor de la que se utilizan, lo que determina una hiperglucemia grave (> 250 mg/dl), cetoacidosis (pH arterial < 7,3) y diuresis osmótica, que fomenta la deshidratación y la pérdida de electrólitos. En el SHH, a pesar de que el glucagón está aumentado en niveles similares, la presencia de algo de insulina endógena modula la cetosis, aunque la concentración de glucosa plasmática en el SHH supera típicamente los 600 mg/dl, mientras que en la CAD suele superar los 250 mg/dl.

En ambos procesos, la depleción de líquidos juega un papel clave en el incremento espectacular de la glucosa circulante. De hecho, la hiperosmolalidad asociada a la CAD y el SHH se relaciona mejor con el nivel de función cognitiva y neurológica del paciente, y el tratamiento de estos dos procesos se basa en recuperar el equilibrio hídrico. Por último, se han invocado otros factores, como otras hormonas (como la adrenalina, la hormona del crecimiento y el cortisol), citocinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral α y las interleucinas 1β, 6 y 8) y marcadores de peroxidación lipídica, además del inhibidor 1 del activador del plasminógeno y la proteína C reactiva. No está claro si todos estos factores son sencillamente «marcadores de estrés», que reflejan el trastorno en el estado metabólico, o verdaderos factores patógenos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La CAD (cap. 118) puede suponer el debut de una diabetes de tipo 1, pero los cambios en la práctica médica en el mundo desarrollado durante las últimas décadas han permitido un diagnóstico más precoz de esta enfermedad, y ahora la mayor parte de los casos infantiles se detectan y tratan antes de que se produzca una cetoacidosis. Por eso, la CAD aparece con mayor frecuencia en los pacientes con una diabetes establecida, a menudo en presencia de una enfermedad coexistente o por un mal cumplimiento del tratamiento. Por ejemplo, un paciente puede no ser capaz de mantener una hidratación adecuada durante una enfermedad, como una gastroenteritis viral, y puede olvidarse de administrarse la insulina porque no puede comer. Un componente clave del programa de tratamiento de la diabetes es la educación sobre las reglas para los «días de enfermedad», que se centra en la prevención domiciliaria de la CAD (p. ej., monitorización frecuente de la glucosa en sangre, determinación de las cetonas en suero u orina, ingesta de líquidos, determinación de las dosis de insulina o de problemas de administración). También pueden estar implicados factores conductuales; algunos pacientes jóvenes pueden no administrarse de forma deliberada la insulina para tratar de perder peso o llamar la atención acerca de una situación disfuncional en su hogar. Esto se debería sospechar ante episodios repetidos de CAD.

La historia clínica de la CAD típicamente incluye un deterioro en varias horas a días, con poliuria, polidipsia y otros síntomas de hiperglucemia progresivos. Otros rasgos clínicos frecuentes son debilidad, obnubilación, náuseas y anorexia. El dolor abdominal alto sin localización concreta en los pacientes con una CAD puede recordar a un abdomen agudo. La reducción de la motilidad del tubo digestivo o, en casos graves, el íleo paralítico puede contribuir a la confusión diagnóstica. Las náuseas y los vómitos son síntomas que indican la necesidad de tratamiento hospitalario, porque impiden la ingesta de líquidos orales. Los hallazgos físicos en la CAD son principalmente secundarios a la deshidratación, a la hiperosmolalidad y a la acidosis y entre ellos están la sequedad de piel y mucosas, una menor presión venosa yugular, taquicardia, hipotensión ortostática, depresión de la función mental y respiraciones rápidas y profundas (respiración de Kussmaul).

DIAGNÓSTICO

En la CAD, las concentraciones de glucosa pueden variar desde elevaciones modestas a superar los 1.000 mg/dl, la concentración de bicarbonato sérico disminuye por debajo de 18 mEq/l y existe un exceso de hiato aniónico, que en general es proporcional a la reducción del bicarbonato sérico (tabla 229-13). Puede superponerse una hipercloremia si el paciente mantiene una FG adecuada y consigue intercambiar cetoácidos por cloruro a nivel renal. El grado de depresión del pH arterial depende principalmente de la compensación respiratoria. En los casos leves, el pH puede oscilar entre 7,2 y 7,3; en los casos graves, puede disminuir por debajo de 7. En ocasiones, un cierto grado de alcalosis metabólica superpuesta (p. ej., causada por los vómitos o por el uso de diuréticos) puede ocultar la verdadera gravedad de la cetoacidosis. Un hiato aniónico desproporcionado para la reducción del bicarbonato debería sugerir esta posibilidad. Otros trastornos analíticos frecuentes en la CAD son una reducción de la concentración de sodio medida en el suero (por la hiperosmolaridad y el consiguiente desplazamiento osmótico del agua intracelular al espacio intravascular), la uremia prerrenal y el aumento de la amilasa sérica. Esta última suele tener un origen no pancreático y puede llevar al diagnóstico erróneo de pancreatitis. Puede encontrarse una concentración de potasio, fosfato y magnesio normal, elevada o baja cuando se diagnostica una CAD; sin embargo, las deficiencias importantes de estos electrólitos se encuentran de forma invariable en relación con la diuresis osmótica y se hacen aparentes durante el tratamiento. La concentración de triglicéridos séricos a menudo está elevada, lo que refleja el trastorno del metabolismo de los lípidos en presencia de una deficiencia de insulina. El recuento de leucocitos está típicamente elevado; la hemoglobina y el hematocrito pueden estar altos, como reflejo de la contracción de volumen.

Se debería tener especial cuidado a la hora de interpretar los valores de cetonas en el suero u orina. Como no se dispone con facilidad de las determinaciones cuantitativas de β-hidroxibutirato y acetoacetato, el diagnóstico rápido suele exigir una evaluación cualitativa de las cetonas séricas mediante el uso de diluciones de suero y tiras reactivas (p. ej., Ketostix®) o comprimidos (p. ej., Acetest®), que dependen de la reacción del nitroprusiato con el acetoacetato. Sin embargo, la acetona reacciona débilmente con el nitroprusiato y el β-hidroxibutirato no reacciona en absoluto; por eso, los resultados de las pruebas cualitativas de cetonas pueden ser erróneamente bajos. Además, la presencia de acidosis intracelular determina que las concentraciones de β-hidroxibutirato sean en general mucho más altas que las de acetoacetato, lo que puede ocultar todavía más el grado de cetoacidosis real. Por el contrario, cuando se inicia el tratamiento con insulina, la reacción de nitroprusiato puede dar una impresión «falsa» de cetoacidosis mantenida durante horas e incluso días. Esto se debe a que la acetona no ácida se elimina lentamente de la circulación y porque, al mejorar la acidosis, el β-hidroxibutirato se convierte en acetoacetato, dando la falsa impresión de que la cetosis está empeorando.

TRATAMIENTO

Tto

La figura 229-6 resume el tratamiento de la CAD y el SHH.

En las primeras horas de tratamiento, las principales consideraciones son recuperar el volumen intravascular, corregir la hipoperfusión tisular y recuperar la sensibilidad a la insulina. En la CAD, pueden encontrarse grandes deficiencias de agua corporal total (5-10 l), de sodio (5-10 mEq/kg) y de otros electrólitos (cap. 118). Estas pérdidas pueden ser incluso más graves en el SHH, que se desarrolla típicamente durante un tiempo más prolongado. Aunque las pérdidas de agua suelen ser superiores a las de sodio, casi siempre resulta preferible comenzar la reposición de líquidos con salino normal isotónico (solución de NaCl al 0,9%) para conseguir recuperar el volumen intravascular de una forma eficiente. Los regímenes de reposición de líquido varían, aunque es frecuente administrar 1 l de salino normal durante la primera hora y luego seguir con una infusión continua de NaCl al 0,45 o al 0,9%, según la concentración de sodio corregida, el estado hemodinámico del paciente y la valoración clínica de la perfusión tisular. Además, se debería ajustar la velocidad de infusión (habitualmente 250-500 ml/h) según las respuestas bioquímicas, y la edad y situación clínica del paciente (p. ej., oliguria o ECV de base). En los niños se prefieren en general las soluciones isotónicas, porque es menos probable que aceleren el desplazamiento de agua desde el espacio intracelular en comparación con las soluciones hipotónicas, fenómeno que contribuye al edema cerebral. Cuando la concentración de glucosa en sangre disminuye por debajo de 250 mg/dl, se debería añadir dextrosa a los líquidos intravenosos para evitar la hipoglucemia inducida por insulina posterior, dado que puede ser necesario administrar insulina de forma continuada para corregir la acidemia persistente.

Aunque tanto en la CAD como en el SHH existe resistencia a la insulina, no es necesario administrar dosis suprafisiológicas de insulina y es probable que hacerlo induzca hipopotasemia, hipofosfatemia y una hipoglucemia tardía. El régimen de sustitución de insulina típico emplea una embolada intravenosa de 0,15 U/kg de insulina de acción rápida (p. ej., regular), seguida de 0,1 U/kg/h posteriormente. La administración intravenosa es la forma más predecible de conseguir que la insulina alcance los tejidos diana, sobre todo en los pacientes con una hipovolemia grave, que tienen una reducción del flujo de sangre periférico. Si no es posible administrar la insulina intravenosa, las vías intramuscular o subcutánea son una alternativa. Sería ideal que la concentración de glucosa se redujera a una velocidad constante y predecible (50-75 mg/dl/h), por lo que es importante monitorizar las concentraciones de glucosa cada hora durante el tratamiento con insulina para garantizar que la velocidad de disminución es adecuada. Las concentraciones de glucosa en sangre no deberían disminuir demasiado rápido, sobre todo en los niños pequeños, en los que una corrección acelerada de las concentraciones de glucosa plasmática se ha asociado a edema cerebral.

TABLA 229-13 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA (CAD) Y DEL SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR (SHH)

CRITERIO	CAD LEVE	CAD MODERADA	CAD GRAVE	SHH
Concentración de glucosa plasmática (mg/dl)	≥ 250	≥ 250	≥ 250	≥ 600
Osmolalidad efectiva del suero (mOsm/kg)	Variable	Variable	Variable	≥ 320
Cetonas en orina o suero (reacción de nitroprusiato)	Positivas	Positivas	Positivas	De negativas a bajas
pH arterial	7,25-7,3	7-7,24	< 7	> 7,3
Bicarbonato sérico (mEq/l)	15-18	10-15	< 10	> 15
Hiato aniónico (mEq/l)	> 10	> 12	> 12	Variable, en general < 12
Estado mental típico	Alerta	Obnubilado	Estupor o coma	Estupor o coma

booksmedicos.org

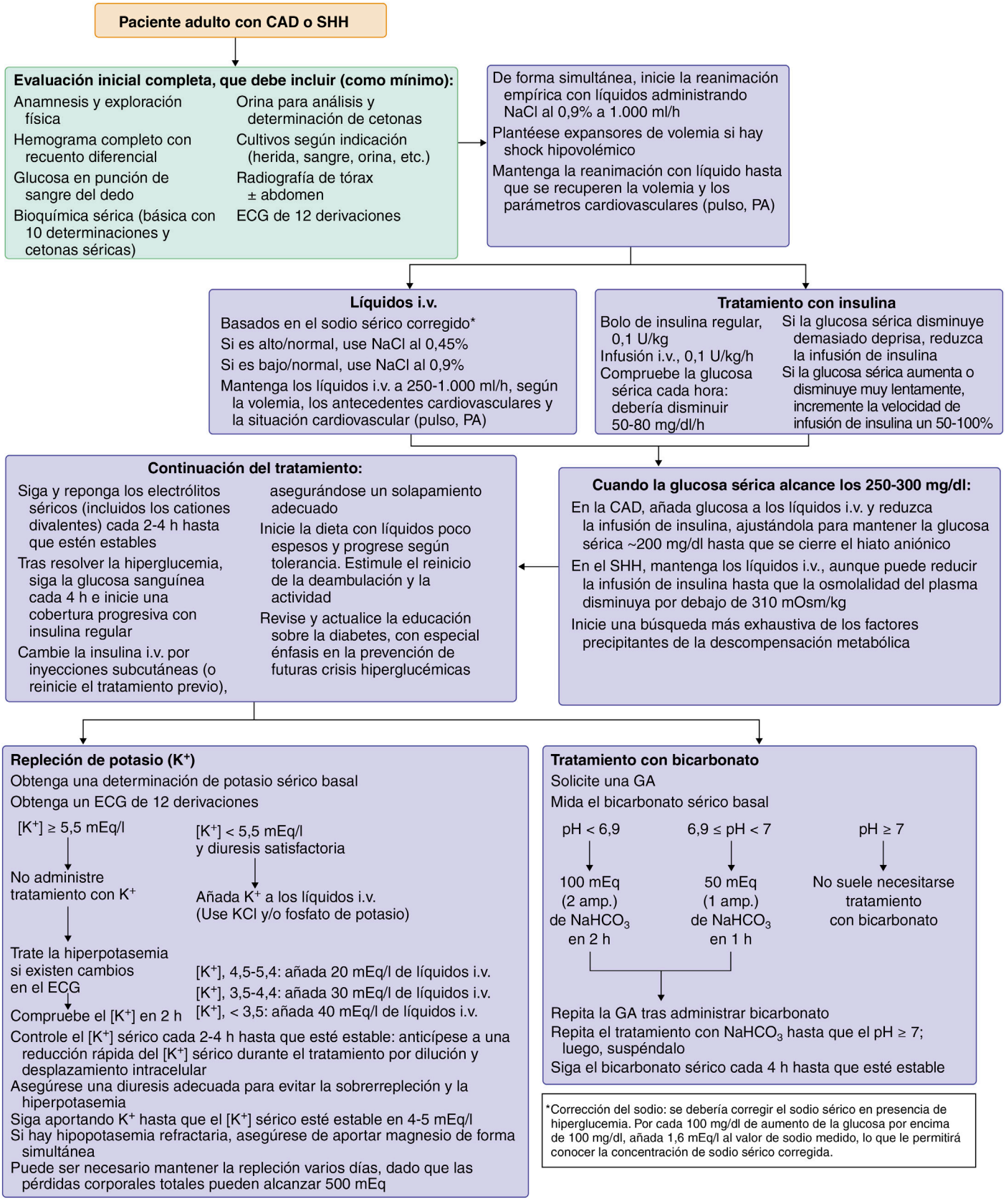

FIGURA 229-6. Tratamiento de la cetoacidosis diabética (CAD) y el síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH). amp. = ampolla; ECG = electrocardiograma; GA = gasometría arterial; i.v. = vía intravenosa; PA = presión arterial.

Cuando se consigue una concentración de glucosa estable de 150-250 mg/dl y se resuelve la acidosis con hiato aniónico, se podrá empezar a administrar insulina subcutánea y suspender la infusión intravenosa de la misma. En la CAD es importante solapar la administración intravenosa y subcutánea durante al menos 1-2 h para evitar la cetoacidosis por rebote cuando las concentraciones de insulina disminuyen de forma precipitada. Tras conseguir la estabilización y reiniciar la ingesta de alimentos orales, se debería iniciar (o retomar) el tratamiento médico con insulinas de acción prolongada y corta para acercarse al régimen ambulatorio deseado. Se debería evitar una «dosificación oscilante de insulina regular», porque este tratamiento es reactivo frente a la hiperglucemia y las oscilaciones en la glucemia no permitirán un alta segura del paciente. La dosis y la frecuencia de la insulina dependen de múltiples factores, como el peso corporal, la comorbilidad, la sensibilidad a la insulina y la eficacia de los regímenes terapéuticos previos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En general, es preciso reponer el potasio en la CAD. Una hipopotasemia franca puede producir debilidad muscular, calambres y náuseas; la hiperpotasemia y la hipopotasemia se asocian a arritmias cardíacas. Incluso en ausencia de una hipopotasemia grave, los pacientes presentan una deficiencia significativa de potasio corporal total (aproximadamente 3-7 mEq/kg), y las concentraciones de potasio sérico medidas pueden ser normales o altas, dado que la acidosis y la insuficiencia renal pueden enmascarar la deficiencia de potasio. Cuando se infunde insulina, el potasio se desplaza hacia el espacio intracelular, lo que reduce todavía más la concentración de potasio, que alcanza niveles que pueden desencadenar arritmias con riesgo vital. Además, el aporte de líquidos condiciona la dilución del potasio extracelular, y esto mejora la perfusión renal y aumenta la excreción urinaria de potasio. Por eso se debería iniciar el aporte de potasio en cuanto se establece que el paciente no se encuentra en insuficiencia renal. Un potasio bajo (< 3,5 mEq/l) necesita un tratamiento rápido con hasta 40 mEq/h, mientras que las concentraciones séricas «normales» (3,5-5 mEq/l) exigen una repleción menos intensiva del potasio (10-30 mEq/h), asumiendo que la diuresis sea adecuada. En los pacientes que pueden haber perdido potasio por motivos adicionales, como el uso de diuréticos o las pérdidas digestivas, será preciso administrar más suplementos de potasio.

En la mayor parte de los pacientes con una CAD leve a moderada, los cetoácidos se eliminan de forma espontánea con medidas terapéuticas convencionales y resulta innecesaria la corrección del pH con álcalis (como el bicarbonato). La supresión de la lipólisis con la insulina reduce el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado y bloquea la cetogenia, y los cetoácidos circulantes se eliminan y oxidan, con la consiguiente regeneración del bicarbonato y la recuperación del pH arterial. Sin embargo, en los casos de acidosis grave (pH < 6,9-7) puede estar indicado administrar bicarbonato si el cuadro clínico así lo exige (p. ej., hipotensión sin respuesta a los líquidos, disfunción cardíaca, agotamiento respiratorio). El tratamiento con bicarbonato se debería emplear con cuidado y solo en las dosis mínimas necesarias para estabilizar al paciente, porque puede agravar la hipopotasemia. Además, el bicarbonato produce un desplazamiento a la izquierda súbito de la curva de disociación de la oxihemoglobina, de forma que puede alterar el aporte de oxígeno a los tejidos. Por tanto, cuando se administra tratamiento con alcalinos, se deberían administrar cantidades pequeñas lentamente: 50 mEq de $NaHCO_3$ durante 1 h si el pH arterial es 6,9-7 y 100 mEq durante 2 h si el pH es inferior a 6,9. Tras administrar el bicarbonato, se debería controlar el pH arterial (y la concentración sérica de potasio) cada 2 h e interrumpir el tratamiento con alcalinos cuando el pH se incremente por encima de 7.

En presencia de una CAD, las pérdidas de potasio son como promedio 3-7 mmol/kg y las de magnesio llegan a 1-2 mEq/kg. El fosfato se desplaza extracelularmente durante los estados hiperosmolares, de forma que las concentraciones séricas iniciales pueden estar falsamente incrementadas y pueden disminuir con rapidez durante el tratamiento. Las complicaciones de la hipofosfatemia suelen aparecer cuando las concentraciones séricas son inferiores a 1 mg/dl y entre ellas están debilidad muscular y respiratoria, alteración de la función cardíaca sistólica y anemia hemolítica. La repleción de potasio se debería emplear en los pacientes con concentraciones de fosfato sérico inferiores a 1 mg/dl y en los casos con evidencia de afectación cardíaca o respiratoria, hipoxia o anemia hemolítica. Un método eficaz para reponer el fosfato es aportar entre un tercio y la mitad de las pérdidas de potasio (se ha comentado anteriormente) en forma de fosfato de potasio. En las hipofosfatemias graves, puede ser necesaria la administración cuidadosa de pequeñas cantidades adicionales de fosfato de potasio intravenoso. Como se une al calcio, la tetania hipocalcémica puede complicar el tratamiento con fosfatos, salvo que se aporten también suplementos de magnesio. Por este motivo, se deberían monitorizar las concentraciones de calcio, fosfato y magnesio sérico durante cualquier infusión de fosfato.

SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El estado metabólico que antes se conocía como estado o coma hiperosmolar hiperglucémico no cetósico ha sido rebautizado como *síndrome hiperosmolar hiperglucémico* (SHH) para descartar dos puntos importantes: 1) puede existir un grado variable de cetosis (y acidosis) en el SHH, y 2) las alteraciones del nivel de conciencia generalmente no llegan al coma. De hecho, solo el 10% de los pacientes con un SHH desarrollan un coma franco, y un porcentaje parecido no presentan signos de ningún cambio del estado mental. Los principales factores de riesgo del SHH incluyen edad avanzada (la mayor parte de los casos afectan a personas de 65 años o más) y trastornos cognitivos (es decir, alteración en la capacidad de reconocer la sed u obtener acceso al agua).

Como se muestra en la tabla 229-13, las características del SHH son hiperosmolaridad (> 320 mOsm/l) e hiperglucemia (> 600 mg/dl) graves. La hiperglucemia grave aparece porque los pacientes no consiguen consumir suficiente cantidad de líquido como para adaptarse a la enérgica diuresis osmótica. La consiguiente alteración de la función renal contribuye a reducir todavía más la excreción renal de glucosa y esto condiciona una notable elevación de la glucosa en sangre, que puede llegar a superar 1.000 mg/dl. A diferencia de lo que sucede en la CAD, aunque las concentraciones de glucosa suelen ser más elevadas, en el SHH no se suelen observar cetosis ni acidosis graves. Esto posiblemente se explique por la presencia de cierta capacidad residual de secretar insulina, suficiente para suprimir la lipólisis y evitar una producción significativa de cetoácidos. Sin embargo, algunos diabéticos de tipo 2 con depresión de la secreción de insulina endógena pueden ser incapaces de suprimir la producción de cetonas por completo en presencia de un aumento de las hormonas contrarreguladoras asociado a una enfermedad física. Sin embargo, como los pacientes con un SHH muestran unas concentraciones de insulina más elevadas en la vena porta que los pacientes con una CAD, la producción de cetoácidos hepáticos es cuantitativamente inferior y solo aparece una acidosis leve. En el SHH, cuando no existen alteraciones acidobásicas simultáneas, es raro que el pH arterial disminuya por debajo de 7,3 y las concentraciones de bicarbonato sérico típicamente no descienden por debajo de 18 mEq/l.

En el SHH, la gravedad clínica y el nivel de conciencia se suelen correlacionar con la gravedad y la duración de la hiperosmolaridad. Los signos clínicos indican una deshidratación grave; los síntomas digestivos son menos frecuentes que en la CAD. Se pueden encontrar una serie de alteraciones neurológicas, a menudo reversibles, incluidas crisis convulsivas de gran mal o focales, reflejos plantares extensores, afasia, deficiencias motoras o sensitivas en un hemicuerpo y deterioro de un síndrome mental orgánico previo. El cuadro analítico viene dominado por los efectos de una diabetes no controlada y de la deshidratación; se altera la función renal, la hemoglobina y el hematocrito se encuentran elevados, y las pruebas de función hepática pueden ser anómalas por la presencia de una esteatosis hepática de base. Aunque cabe esperar que una hiperglucemia grave reduzca la concentración de sodio sérico medida, no es infrecuente encontrar concentraciones de sodio normales e incluso altas por la gravedad de la deshidratación. Es posible medir de forma directa la osmolaridad o bien estimarla.

TRATAMIENTO

Tto

El abordaje terapéutico del SHH se parece al de la CAD y exige un control intensivo de los líquidos y electrólitos (v. fig. 229-6). Es importante recordar que los pacientes con un SHH suelen tener una contracción de volumen más llamativa y por definición no tienen acidosis o muestran un grado mínimo de la misma. Es importante realizar una reanimación con volumen adecuada antes de administrar la insulina, porque los desplazamientos de líquido intracelular que se producen cuando disminuyen las concentraciones de glucosa pueden empeorar la perfusión tisular sistémica. De hecho, las concentraciones de glucosa suelen reducirse de forma notable con la mera hidratación, en parte porque mejora la perfusión renal, lo que fomenta la glucosuria. En general no es necesaria la coadministración de dextrosa con la insulina, como se recomienda en los pacientes con una CAD para permitir la eliminación de las cetonas y la resolución de la acidosis. Además, como la acidosis de repetición es menos probable, los pacientes pueden pasar directamente de la insulina en infusión a inyecciones subcutáneas de la misma. Como las alteraciones del estado mental (y, en algunos casos, el coma) son un rasgo frecuente en el SHH, se debería prestar atención al estado respiratorio y la protección adecuada de la vía respiratoria. También se debería buscar de forma diligente la enfermedad precipitante de base, recordando que los pacientes con SHH típicos son ancianos y pueden tener una ECV franca o subclínica. La alteración de la función cardíaca, que también es frecuente en los ancianos, debe tenerse en consideración a la hora de reanimar a los pacientes con líquidos intravenosos.

Una vez resuelto el episodio de SHH, algunos pacientes pueden ser tratados con fármacos orales. Sin embargo, la aparición de un SHH implica un grado significativo de deficiencia de insulina y en consecuencia siempre se considera mejor prescribir inyecciones de insulina antes de dar de alta al paciente y reservarse la decisión sobre la idoneidad de emplear fármacos orales hasta que se pueda monitorizar y reevaluar la evolución del paciente en situación ambulatoria.

COMPLICACIONES VASCULARES CRÓNICAS

EPIDEMIOLOGÍA

La principal carga clínica asociada a la diabetes de larga evolución es la aparición de enfermedad vascular, que incluye las complicaciones microvasculares características (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y una ateroesclerosis acelerada de vasos medianos y grandes. La diabetes es la causa principal de insuficiencia renal, de amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores y de nuevos casos de ceguera en adultos de EE. UU. La diabetes es también una causa importante de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca e ictus y es la séptima causa de muerte en EE. UU. Las complicaciones microvasculares guardan una relación directa con la hiperglucemia, y los principales factores de riesgo son la duración de la diabetes y la intensidad del aumento de la glucosa. Otros factores, como la susceptibilidad genética, el tabaquismo y los trastornos concomitantes, como la hipertensión, también contribuyen al riesgo de complicaciones (fig. 229-7). Las complicaciones microvasculares diabéticas aparecen en la diabetes de tipos 1 y 2, pero, dado que la mayor parte de los diabéticos de tipo 1 desarrollan más jóvenes la enfermedad, el riesgo durante la vida de complicaciones es más elevado.

Durante mucho tiempo se ha sospechado un papel central de la hiperglucemia en la aparición de las complicaciones diabéticas, y al final se comprobó en el estudio

booksmedicos.org

de referencia DCCT, publicado en 1993.[14] En este estudio se asignó de forma aleatorizada a 1.441 adolescentes y adultos jóvenes con una diabetes de tipo 1 a recibir tratamiento convencional para evitar la hipoglucemia o hiperglucemia sintomáticas (tratamiento convencional en aquel momento) o un tratamiento experimental orientado a conseguir casi la normoglucemia. El grupo experimental fue tratado de forma intensiva con múltiples inyecciones diarias de insulina o mediante el uso de una bomba de insulina subcutánea continua; frecuentes autodeterminaciones de la glucosa en sangre, y adopción de algoritmos detallados para orientar al paciente a la hora de determinar la dosis de insulina durante las comidas y en respuesta a la glucosa y el ejercicio. Durante el estudio se observó que las concentraciones medias de HbA_{1c} fueron del 7,2% en el grupo de tratamiento intensivo frente al 9% en el grupo convencional. Los incuestionables resultados del DCCT demostraron una frecuencia sustancialmente inferior de retinopatía, nefropatía y neuropatía en el grupo de tratamiento intensivo, y esto generó cambios importantes en el abordaje del tratamiento de la diabetes en EE. UU. y a nivel mundial. Los resultados del UKPDS, realizado sobre una cohorte de pacientes con diabetes de tipo 2 recientemente diagnosticada, confirmaron más tarde los beneficios de un control más intensivo de la glucosa en la prevención de las complicaciones microvasculares. Estos estudios, entre otros, han aportado evidencias convincentes de que la hiperglucemia es la fuerza responsable de la enfermedad microvascular diabética. De hecho, el seguimiento a largo plazo de la cohorte DCCT ha demostrado que los beneficios encontrados en el grupo de tratamiento intensivo persistían durante al menos una década después de la finalización del estudio, aunque las concentraciones de HbA_{1c} acabaron convergiendo en los dos grupos de tratamiento. Esto sugiere que los mecanismos que determinan las complicaciones microvasculares están condicionados por el entorno metabólico predominante.

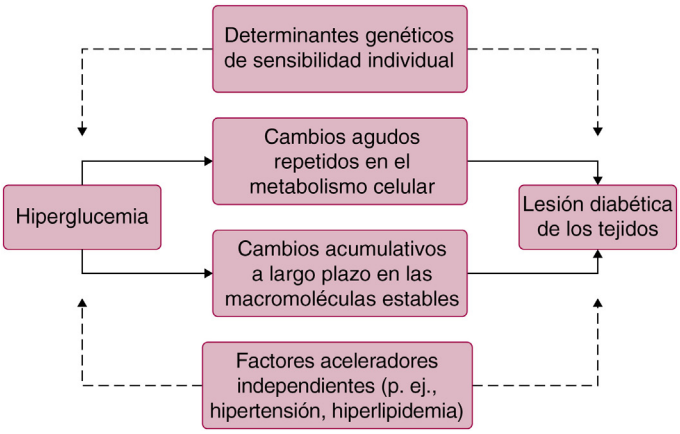

FIGURA 229-7. Factores relacionados con la patogenia de las complicaciones de la diabetes. (Tomado de Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615-1625.)

BIOPATOLOGÍA

Los mecanismos celulares y moleculares que influyen en las lesiones tisulares hiperglucémicas son complejos y todavía se están analizando. Ahora se sabe que participan múltiples vías interrelacionadas, incluidas cuatro que han recibido la máxima atención como mediadores claves en las vasculopatías (fig. 229-8).

Productos finales de la glucación avanzada

Los productos finales de la glucación avanzada (PFGA) son un grupo heterogéneo de compuestos, que se forman mediante la interacción no enzimática de la glucosa con los grupos amino de las proteínas. Este proceso se produce de forma continua *in vivo*, pero se acelera de forma importante en presencia de hiperglucemia. De hecho, el uso de la prueba de HbA_{1c} para medir el nivel de glucemia crónico es consecuencia de las observaciones de la glucosilación de las subfracciones de la hemoglobina adulta. Las concentraciones de los PFGA en suero y tejido (p. ej., en el colágeno de la piel) se correlacionan con las complicaciones vasculares diabéticas y las concentraciones medias de glucosa a lo largo del tiempo. Los PFGA pueden modificar las propiedades y las funciones de las proteínas de vida prolongada, como el colágeno y la elastina, ocasionando rigidez vascular y aumento del grosor de la membrana basal. Los PFGA se unen a receptores específicos en la superficie celular (p. ej., receptores de PFGA [RPFGA]), sobre todo en los macrófagos y las células endoteliales, y esto activa las cascadas de transmisión de señales, que fomentan la inflamación y el estrés oxidativo. Por ejemplo, la interacción entre los PFGA y sus receptores activa el factor de transcripción NF-κB, ocasionando múltiples cambios patológicos en la expresión génica. Además, los PFGA formados intracelularmente alteran la función de muchas proteínas celulares importantes. Los estudios en modelos animales aportan evidencias fuertes de que la formación de PFGA es un proceso clave implicado en la lesión hiperglucémica. Sin embargo, hasta la fecha, los estudios sobre compuestos anti-PFGA (p. ej., aminoguanidina) no han conseguido demostrar su eficacia en la prevención o reducción de las complicaciones diabéticas en las personas.

Aumento del flujo en la vía de los polioles

El metabolismo de la glucosa a través de la vía de la aldosa reductasa suele ser menor, porque esta enzima presenta una afinidad baja por la glucosa. Sin embargo, en presencia de hiperglucemia intracelular (que sucede con más frecuencia en los tejidos que no pueden regular a la baja la captación de glucosa, como las neuronas y las células endoteliales), aumenta el flujo a través de esta vía y esto determina la acumulación de sorbitol con actividad osmótica en el interior celular. Se produce así un aumento de la osmolaridad celular, además de un incremento del estrés oxidativo por depleción de la forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato y el glutatión reducido. Se ha propuesto usar inhibidores de la aldosa reductasa como estrategia terapéutica para reducir las complicaciones diabéticas. Las evidencias disponibles de ensayos clínicos no apoyan su uso, aunque se sigue investigando de forma activa en este tema.

Activación de la proteína cinasa C

La hiperglucemia intracelular condiciona un aumento de la síntesis de diacilglicerol *de novo*, que es un activador clave de la familia de enzimas de la proteína cinasa C. La activación de estas proteína cinasas C inicia una compleja red de transmisión de

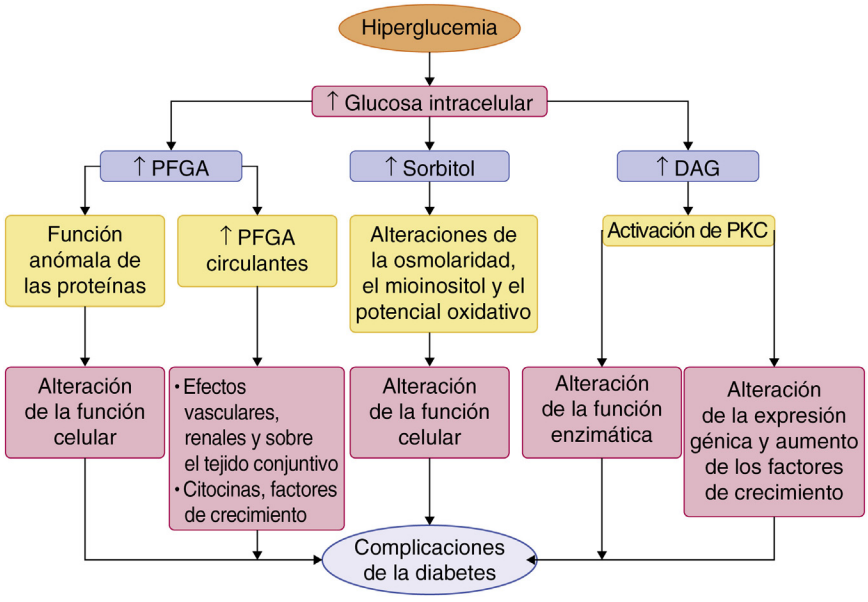

FIGURA 229-8. Mecanismos propuestos para las complicaciones vasculares inducidas por la hiperglucemia. Véase el comentario en el texto. DAG = diacilglicerol; PFGA = productos finales de la glucación avanzada; PKC = proteína cinasa C.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

señales intracelulares, que modifica la expresión génica y aumenta la angiogenia, la vasoconstricción y la permeabilidad vascular (por incremento del factor de crecimiento endotelial vascular), determina la activación de citocinas y conduce a la expansión de la matriz extracelular. Estas alteraciones de la función celular se han vinculado con la aparición de complicaciones microvasculares (sobre todo retinopatía) y ateroesclerosis. Se están realizando ensayos clínicos con inhibidores específicos de algunas isoformas de la proteína cinasa C como tratamientos específicos de la retinopatía diabética y el edema macular.

Aumento del flujo en la vía de hexosaminas

En presencia de hiperglucemia y una oxidación excesiva de ácidos grasos, se produce también un aumento del flujo de glucosa por la vía de las hexosaminas, con el consiguiente incremento de la glucosamina-6-fosfato y, en último término, la modificación tras la traducción de algunas proteínas citoplásmicas y nucleares. Asociado a esta se produce un aumento en la expresión de algunos genes clave, como los del factor de crecimiento transformante (α y β_1) y el inhibidor 1 del activador del plasminógeno, y la inhibición de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial. Aunque esta vía se ha relacionado con una acción defectuosa de la insulina, todavía no está clara su participación en las complicaciones específicas.

Estas vías múltiples y complejas no son mutuamente excluyentes, porque están interconectadas y pueden compartir algunos procesos comunes, como la sobreproducción de superóxido por la cadena de transporte de electrones mitocondrial. El superóxido determina la producción de otras especies reactivas del oxígeno, que pueden producir daños celulares por diversos mecanismos. Los datos obtenidos de modelos animales apoyan la posibilidad de que la corrección de la hiperproducción de superóxido inducida por la diabetes tenga efectos positivos distales sobre las diversas vías responsables de la lesión tisular por hiperglucemia, aunque todavía se tiene que confirmar este aspecto en estudios humanos.

Complicaciones microvasculares

RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética (cap. 423) es una complicación microvascular muy prevalente y patognomónica, que acaba afectando a más del 50% de los diabéticos de larga evolución, aunque produce trastornos visuales con menos frecuencia. La aparición de pérdida de visión secundaria a una retinopatía diabética ha disminuido en las últimas décadas al mejorar el control de la glucosa y la presión arterial en los diabéticos, pero sigue siendo una causa importante de ceguera prevenible, sobre todo en los pacientes con un mal control metabólico. Los tejidos vasculares y neurales de la retina se afectan por la hiperglucemia crónica. Inicialmente se observa una pérdida de células de soporte de la retina (pericitos), engrosamiento de la membrana basal y cambios en el flujo de sangre de la retina. Los capilares retinianos lesionados permiten la extravasación de proteínas, eritrocitos y lípidos y provocan edema de retina. La hipoxia retiniana crónica (secundaria a la oclusión de los capilares) induce la neovascularización; estos nuevos vasos son anómalos y tienden a romperse. Las hemorragias retinianas, la inflamación y las cicatrices acaban produciendo un desprendimiento por tracción de la retina con una pérdida permanente de la visión (tabla 229-14).

Es posible detectar la retinopatía diabética con una exploración del fondo de ojo tras dilatar la pupila, y los signos precoces incluyen la presencia de microaneurismas, exudados y hemorragias intrarretinianas. Algunas pruebas más, como la angiografía con fluoresceína y la tomografía de coherencia ocular, resultan útiles para detectar una permeabilidad anómala de los vasos y el edema de la mácula, que pueden poner en riesgo la visión. Se recomienda el cribado regular por un experto en cuidado de los ojos (oftalmólogo u optometrista) en todos los pacientes diabéticos, porque pueden sufrir una retinopatía importante con riesgo para su vista sin tener síntomas. El cribado debería comenzar cuando se diagnostica la diabetes en pacientes con una diabetes de tipo 2, porque la hiperglucemia lleva años de evolución antes de que se detecte clínicamente. En los diabéticos de tipo 1, el cribado puede empezarse a los 5 años del diagnóstico o tras la pubertad cuando la enfermedad debuta en la infancia. Dado que la retinopatía puede progresar con rapidez durante el embarazo, en este período se debería realizar un cribado y un seguimiento más intensivos (tabla 229-15).

Igual que sucede en otras complicaciones diabéticas, el control intensivo de la glucemia puede prevenir la retinopatía diabética y retrasar su progresión, pero tiene efectos limitados sobre la enfermedad retiniana evolucionada. El control de la presión arterial es importante también para prevenir el deterioro de la retinopatía; existen algunas evidencias de que los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA) puede ser especialmente beneficiosos.

El tratamiento de la retinopatía diabética (cap. 423) incluye la fotocoagulación con láser, que puede provocar la ablación de los vasos anómalos (reduciendo de este modo el riesgo de hemorragia) y tratar el edema de mácula. La fotocoagulación con láser puede realizarse de forma focal (para tratar el edema macular con clínica o la retinopatía diabética no proliferativa) o panretiniana (para tratar la retinopatía diabética no proliferativa grave o la retinopatía diabética proliferativa). La vitrectomía es una intervención quirúrgica para eliminar la hemorragia y el tejido cicatricial que dificulta la visión. Los tratamientos no quirúrgicos incluyen la inyección intravítrea de glucocorticoides o anticuerpos monoclonales frente al factor de crecimiento endotelial vascular (p. ej., ranibizumab) para tratar el edema macular.[A8] La eficacia establecida del tratamiento de la retinopatía, especialmente mediante fotocoagulación, para prevenir la pérdida de visión se considera una justificación suficiente para realizar un cribado rutinario de la retinopatía. Existen evidencias de que el tratamiento con fenofibrato reduce la progresión de la retinopatía,[A9] aunque este fármaco no está aprobado para esta indicación en EE. UU. Además de sus reconocidos efectos sobre el metabolismo de los lípidos, parece que el fenofibrato tiene importantes efectos antiinflamatorios, antiangiógenos y antioxidantes, importantes para la enfermedad retiniana. La presencia de una retinopatía no se considera una contraindicación para el uso de ácido acetilsalicílico en la prevención de la ECV.

Los diabéticos también pueden sufrir otros trastornos oculares. Es frecuente la aparición de errores de refracción transitorios de mecanismo osmótico, sobre todo cuando se diagnostica la diabetes, pero se resuelven cuando se controla la glucosa. Los trastornos oculares asociados al envejecimiento, como las cataratas y el glaucoma, suelen aparecer en edades más tempranas en los diabéticos. La diplopía y otros trastornos del movimiento ocular por una mononeuropatía aguda de los pares craneales (típicamente III o VI) son también más frecuentes en la diabetes.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

La nefropatía diabética (cap. 125) sigue siendo la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal, que produce hasta el 50% de los casos en las sociedades occidentales. Además, a pesar de los avances en el tratamiento de la hiperglucemia y la hipertensión, la prevalencia de nefropatía crónica en los diabéticos no ha disminuido en las últimas décadas. En general, el 20-30% de los diabéticos de tipos 1 y 2 desarrollan evidencias de nefropatía, aunque menos pacientes con diabetes de tipo 2 evolucionan a una nefropatía terminal (NT). Esto se puede explicar por la mortalidad causada por la ECV, lo que reduce el número de pacientes que sobreviven hasta desarrollar una NT. Sin embargo, dado que la frecuencia en esta población es mucho mayor, la mayoría de los diabéticos que consultan para tratamiento de la NT (diálisis o trasplante) son diabéticos de tipo 2. El principal factor de riesgo para el desarrollo de una neuropatía diabética es la duración y gravedad de la hiperglucemia, pero existe evidencia de variación en la susceptibilidad genética. Por ejemplo, los afroamericanos y los pacientes con antecedentes familiares de nefropatía diabética o no diabética tienen un riesgo mayor de nefropatía diabética. Se ha publicado de forma generalizada que un polimorfismo por inserción/deleción en el gen que codifica la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se asocia a un aumento del riesgo de nefropatía diabética, pero también se han identificado variantes en los genes implicados en la vía de los polioles, el metabolismo lipídico, las citocinas inflamatorias, la angiogenia y el estrés oxidativo.

La nefropatía diabética se desarrolla en muchos años a décadas, con un período «silente» prolongado previo a la detección clínica, que se sigue de una progresión más rápida a una nefropatía franca (cap. 125). Desde esta perspectiva clásica, la característica fundamental de la nefropatía diabética es la aparición de proteinuria, que se debe a una alteración de la permeabilidad de la membrana basal glomerular y al aumento de la presión intraglomerular. La primera evidencia clínica de una nefropatía incipiente es el desarrollo de albuminuria, que es cuantitativamente menor

TABLA 229-14 CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
RDNP leve	Al menos un microaneurisma
RDNP moderada	Microaneurismas, hemorragia intrarretiniana, exudados blandos, venas arrosariadas, alteraciones microvasculares intrarretinianas
RDNP grave	Hemorragias intrarretinianas más extensas (> 20 en cada uno de los cuadrantes) *o* venas arrosariadas en al menos dos cuadrantes *o* llamativas alteraciones microvasculares
RDP	Neovascularización y/o hemorragia vítrea o prerretiniana; desprendimiento de retina por tracción
Edema macular con repercusión clínica	Engrosamiento de la retina o exudados duros que se aproximan o afectan al centro de la mácula

RDNP = retinopatía diabética no proliferativa; RDP = retinopatía diabética proliferativa.

TABLA 229-15 INTERVALOS RECOMENDADOS PARA EL CRIBADO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

TIPO DE DIABETES	PRIMERA EXPLORACIÓN	SEGUIMIENTO
Tipo 1	5 años después del diagnóstico	Anual
Tipo 2	En el momento del diagnóstico	Anual
Diabetes establecida durante el embarazo	Antes o poco después de la concepción	Al menos cada 3 meses

booksmedicos.org

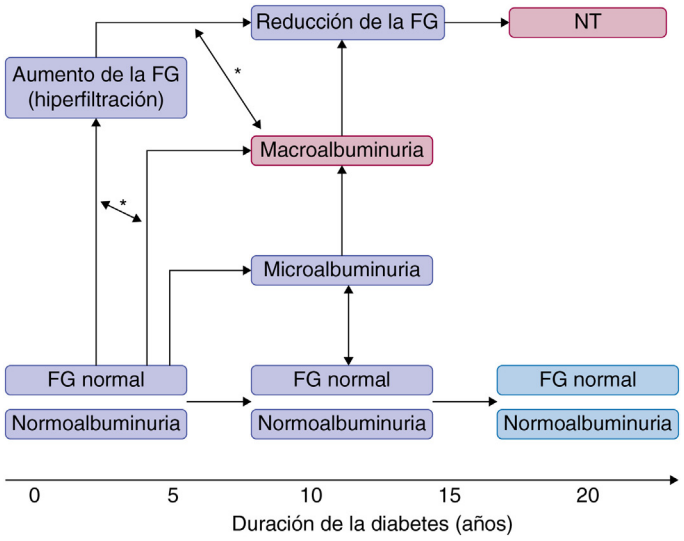

FIGURA 229-9. Desarrollo de una nefropatía diabética. Véase el comentario en el texto. FG = filtración glomerular; NT = nefropatía terminal. *La FG y la albuminuria pueden progresar de forma independiente, de forma que los pacientes pueden tener micro- o macroalbuminuria con una FG normal e incluso ligeramente elevada. Sin embargo, la macroalbuminuria suele asociarse a una reducción de la FG e implica un importante riesgo de NT progresiva. (Tomado de Boger CA, Sedor JR. GWAS of diabetic nephropathy: is the GENIE out of the bottle? *PLoS Genet*. 2012;8:e1002.)

al principio (microalbuminuria, cociente entre albúmina y creatinina en la orina de 30-300 mg/g) y luego progresa a una proteinuria franca, en ocasiones en el rango nefrótico (> 2 g/día). Durante la fase de microalbuminuria, la FG se conserva, pero empieza a deteriorarse en paralelo al aumento de la proteinuria y culmina en una NT a los 5-15 años de la primera identificación de una excreción anómala de albúmina. Sin embargo, las evidencias recientes sugieren que las nefropatías crónicas en los diabéticos son más heterogéneas de lo que se creía antes, y algunos pacientes evolucionan a estadios avanzados de nefropatía crónica en ausencia de albuminuria (fig. 229-9). La nefropatía diabética no albuminúrica parece más frecuente en los diabéticos de tipo 2 ancianos y puede reflejar, en parte, la concurrencia de múltiples factores de riesgo renal, como la hipertensión, la obesidad y la dislipidemia. Además, la microalbuminuria no progresa siempre y algunos pacientes se normalizan o conservan unas cantidades de albuminuria pequeñas, pero estables. Los cambios patológicos típicos de una nefropatía diabética incluyen un aumento del grosor de la membrana basal glomerular y una acumulación de matriz extracelular, que condiciona la expansión mesangial y la clásica lesión nodular de Kimmelstiel-Wilson.

En los pacientes diabéticos se debería realizar un cribado anual para descartar afectación renal (cap. 125) mediante la determinación de la albúmina en una muestra de orina aleatoria con un inmunoanálisis sensible para detectar la microalbuminuria y mediante la medida de creatinina sérica para calcular la FG estimada. La identificación de un cociente entre albúmina y creatinina urinaria moderadamente elevado (30-300 mg de albúmina por gramo de creatinina) se debería confirmar en dos de tres pruebas repetidas, porque no es raro que se produzcan incrementos transitorios, que no tienen repercusión clínica. Los datos procedentes del DCCT y otros estudios aportan evidencias importantes de que un control intensivo de la glucemia puede prevenir la aparición de la nefropatía diabética y retrasar la progresión de la microalbuminuria. Sin embargo, existen pocas evidencias de que el control de la glucemia permita modular la evolución cuando ya existe una albuminuria clínica (> 300 mg/día) y un deterioro de la FG. Un aspecto clave del tratamiento de los pacientes con albuminuria (microscópica o clínica) es un control intensivo de la presión arterial, preferentemente mediante el bloqueo del SRA. Los inhibidores de ECA y los bloqueantes de los receptores de angiotensina retrasan la progresión de la nefropatía diabética y se recomiendan en los pacientes con albuminuria, incluso sin hipertensión. A pesar del entusiasmo inicial, el tratamiento combinado con inhibidores de ECA y bloqueantes de los receptores de angiotensina no se recomienda por la elevada frecuencia de hiperpotasemia y daño renal agudo. En los pacientes hipertensos, es posible emplear otros fármacos, como los antagonistas de los canales de calcio, los diuréticos y los β-bloqueantes, como tratamiento adicional si fuera necesario para conseguir un control adecuado de la presión arterial.[A10] Existen pocas evidencias a favor del uso del bloqueo del SRA en diabéticos normotensos y normoalbuminúricos, aunque puede existir una base teórica para usar estos compuestos en pacientes que no consiguen un control adecuado de la glucemia. Antes se recomendaba restringir el contenido de proteínas en la dieta en los pacientes con una nefropatía, pero los estudios recientes no han conseguido demostrar que la dieta hipoproteica influya en la velocidad de deterioro de la FG.[15]

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética (cap. 420) es una complicación frecuente de la diabetes, con una prevalencia estimada a lo largo de la vida aproximadamente del 50%. La neuropatía diabética puede manifestarse con diversos síndromes, como una radiculoplexopatía y una neuropatía autónoma, aunque la forma más frecuente es la polineuropatía simétrica distal (PSD) característica, que se debe a las lesiones de las fibras nerviosas grandes. A pesar de su elevada prevalencia, no existe un síntoma neuropático ni una lesión específica de la diabetes, y puede resultar difícil distinguir la neuropatía diabética de otras causas de daño nervioso. Igual que sucede con otras complicaciones microvasculares, la etiología de la PSD se atribuye a una lesión hiperglucémica, algo que se confirma por la espectacular reducción de un 60% en la neuropatía en el grupo de tratamiento intensivo del estudio DCCT. Sin embargo, recientemente se ha planteado la posibilidad de que la patogenia de la PSD sea distinta en la diabetes de tipo 2, y también contribuyan la dislipidemia y la resistencia a la insulina. Esta perspectiva se ha visto apoyada por los resultados negativos de los ensayos clínicos sobre control intensivo de la glucosa a nivel de la neuropatía en la diabetes de tipo 2 (p. ej., ensayo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD], estudio cooperativo de los VA) y la observación de que la PSD ya está aumentada en pacientes con prediabetes y síndrome metabólico.

Las manifestaciones clínicas de una PSD son síntomas de dolor, parestesias y hormigueo, que típicamente comienzan en los pies y progresan en sentido más proximal con una distribución en «guantes y calcetines» (cap. 420). En algunos pacientes, el dolor neuropático puede ser intenso e incapacitante, con una gran reducción de la calidad de vida. La pérdida de sensibilidad, que puede pasar desapercibida al paciente, es un factor de riesgo importante para las caídas por la inestabilidad de la marcha. Pueden aparecer úlceras, infecciones incontroladas e incluso necesitarse una amputación por la alteración de la mecánica del pie y la incapacidad para percibir los traumatismos repetidos u otras lesiones del pie. La PSD se puede diagnosticar por la presencia de los síntomas clásicos y por la pérdida de capacidad para percibir la presión originada por un monofilamento de nailon (de Semmes-Weinstein). En ocasiones están indicadas pruebas adicionales, como los estudios de conducción nerviosa o la electromiografía, para diferenciar la PSD de una radiculopatía. Las opciones terapéuticas actuales se limitan básicamente al control de los factores de riesgo metabólico (es decir, glucosa, lípidos) y de los síntomas, aunque algunos fármacos estudiados en ensayos clínicos (p. ej., inhibidores de la aldosa reductasa) son prometedores. Puede resultar difícil tratar el dolor crónico de la PSD. Los tratamientos disponibles incluyen antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, antiepilépticos (como gabapentina y pregabalina) y opioides.

Otras formas de lesión nerviosa diabética (cap. 420)[16] incluyen la neuropatía con afectación predominante de fibras pequeñas, la radiculoplexopatía (amiotrofia diabética), la radiculopatía no compresiva y la mononeuritis múltiple. La neuropatía autónoma puede cursar como gastroparesia, retención urinaria, disfunción eréctil, disfunción sudomotora (típicamente anhidrosis de las extremidades asociada o no a hiperhidrosis del tronco), arritmias cardíacas y trastornos de la motilidad intestinal (diarrea o estreñimiento diabéticos). La neuropatía autónoma cardíaca es una forma especialmente ominosa de neuropatía autónoma diabética. Las manifestaciones clínicas típicas de una neuropatía autónoma cardíaca incluyen taquicardia en reposo, reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y cambios ortostáticos de la presión arterial. Los pacientes con una neuropatía autónoma cardíaca presentan un elevado riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita cardíaca.

PIE DIABÉTICO

La combinación de alteración sensitiva por una neuropatía periférica y reducción de la perfusión tisular en el contexto de una ateroesclerosis de grandes vasos (enfermedad arterial periférica) o disfunción microvascular puede producir úlceras, infecciones y, al final, la amputación del miembro inferior. Un caso típico sería la aparición de úlceras (a menudo rodeadas de un callo) en la superficie plantar del pie, con frecuencia por debajo de las cabezas de los metatarsianos. Las úlceras tardan en curarse por los traumatismos repetitivos en relación con la deambulación y el trastorno del flujo; la hiperglucemia puede alterar la cicatrización de las heridas por sus efectos sobre la migración y la función de los leucocitos. Cuando no se dispone de sensibilidad protectora, las infecciones pueden prolongarse durante semanas y al final invaden el hueso, con la consiguiente osteomielitis. La alteración de la mecánica del pie también puede provocar fracturas repetidas (en general no detectadas), que destruyen la arquitectura normal del pie y ocasionan la clásica deformidad de Charcot del pie.

Muchos pacientes diabéticos consideran la amputación del pie la complicación más temida de su enfermedad, pero por suerte se puede prevenir en la mayor parte de los casos, aunque necesita vigilancia por parte del paciente y el equipo sanitario. Se debería realizar una exploración regular de los pies, sobre todo en los pacientes con evidencia de pérdida sensitiva, en cada consulta médica, y se debería enseñar a los pacientes a inspeccionarse los pies todos los días para identificar fisuras, úlceras, grietas o inflamación. Los pacientes deberían evitar caminar descalzos (incluso en casa) y deberían emplear cubiertas protectoras (evitar las sandalias) en la calle. Las lesiones térmicas se pueden prevenir usando mantas eléctricas o botellas de agua

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

caliente sobre los pies. Se debería plantear la derivación a un especialista en cuidados de los pies en los pacientes con pérdida de la sensibilidad, deformidades del pie, formación extensa de callos y úlceras que no se curan. Las úlceras se tratan con desbridamiento agresivo del tejido necrótico y antibióticos sistémicos (elegidos en función del cultivo del tejido infectado) cuando existe una infección. El «alivio» de la presión mediante el uso de zapatos especiales, ortesis o la aplicación de férulas de contacto total es en ocasiones necesario para permitir la curación. Otros tratamientos incluyen el uso de factor de crecimiento derivado de las plaquetas tópico, sustitutos de la piel fabricados mediante bioingeniería, oxígeno hiperbárico y tratamiento de las heridas con presión negativa, aunque no se ha demostrado de forma concluyente que ninguno de ellos sea eficaz para conseguir mejorar la curación de las heridas.

OTROS TRASTORNOS ASOCIADOS

Aunque no se reconocen tradicionalmente como complicaciones de la diabetes, existen una serie de trastornos cuya frecuencia o gravedad están aumentadas en los diabéticos y que tienen una relación establecida o plausible con la hiperglucemia. Entre ellos destacan la enfermedad periodontal, la demencia de Alzheimer y los trastornos musculoesqueléticos, como la limitación de la movilidad articular, la capsulitis adhesiva, la contractura de Dupuytren y el dedo en gatillo (tenosinovitis de los flexores). Los pacientes con una diabetes mal controlada parecen tener un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, sobre todo por patógenos fúngicos. Los defectos de la función inmune (alteración de la quimiotaxis de los neutrófilos) se han descrito en la diabetes, pero no está claro si aparecen en la diabetes bien controlada o si contribuyen a la infección clínica. La incidencia de fracturas osteoporóticas parece aumentada en las mujeres diabéticas, a pesar de que existe una densidad ósea normal o incluso aumentada. También existen evidencias crecientes de que la frecuencia de algunos cánceres (p. ej., páncreas, endometrio, colorrectal, mama) está aumentada entre los diabéticos.

Enfermedad cardiovascular en la diabetes

La ECV ateroesclerótica es la causa principal de morbimortalidad en los pacientes diabéticos y contribuye en gran medida a los costes económicos. Las características clínicas y patológicas de la ECV en la diabetes no se pueden distinguir en general de las que aparecen en personas no diabéticas, pero se manifiestan en edades más tempranas, son más agresivas y se asocian a una mortalidad de dos a cuatro veces mayor en los diabéticos (cap. 52). Este aumento del riesgo de ECV se produce en la diabetes de tipos 1 y 2, pero en la primera se asocia de forma estrecha a la aparición simultánea de nefropatía. La diabetes también es un factor de riesgo importante para la enfermedad vascular periférica y el ictus, que se asocia a un mayor riesgo de mortalidad que en los pacientes no diabéticos.

BIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES

La patogenia de la ECV ateroesclerótica en la diabetes es compleja y multifactorial, y varios mecanismos juegan papeles importantes. Los *factores metabólicos,* incluida la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la dislipidemia y el aumento de la concentración de ácidos grasos libres circulantes, contribuyen a la formación de las placas de ateroesclerosis. El incremento de la *oxidación y glucoxidación* de las lipoproteínas aumenta su aterogenicidad y fomenta la formación de células espumosas. La *disfunción endotelial,* que es un acontecimiento precoz en el desarrollo de la ateroesclerosis, se ha descrito en relación con varios componentes del síndrome metabólico, como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipidemia. La *inflamación* sistémica, que contribuye a la formación acelerada de la placa, está aumentada en la diabetes y la obesidad como consecuencia del aumento de la producción de citocinas en el tejido adiposo. Por último, la diabetes se caracteriza por un estado *protrombótico* debido a una mayor reactividad de las plaquetas con alteraciones en los factores de la coagulación, incluido el aumento de las concentraciones circulantes de fibrinógeno e inhibidor 1 del activador del plasminógeno.

MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA E INSUFICIENCIA CARDÍACA

La miocardiopatía diabética se define como alteraciones en la estructura y función cardíaca, que no se pueden atribuir de forma directa a la enfermedad arterial coronaria o a la hipertensión (caps. 58 y 59). Los rasgos característicos incluyen hipertrofia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo (la diastólica puede anteceder a la sistólica) y alteración del metabolismo del miocardio. La diabetes es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de una insuficiencia cardíaca, incluso en los pacientes sin una cardiopatía ateroesclerótica. Por ejemplo, la frecuencia de insuficiencia cardíaca en el Framingham Heart Study fue doble en los hombres diabéticos y cinco veces más en las mujeres diabéticas en comparación con los controles de la misma edad, y persistió a pesar de corregir el dato en función de la hipertensión, la obesidad, la dislipidemia y la enfermedad arterial coronaria. Se considera que el aumento de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la formación de PFGA contribuyen a la fibrosis y rigidez del miocardio, y la alteración de la utilización de los sustratos (uso preferencial de ácidos grasos libres) puede contribuir a la disfunción de miocitos mediante el aumento de producción de especies reactivas del oxígeno y otros mecanismos. Los cambios característicos de la función y estructura miocárdica están descritos en la diabetes de tipo 1 en los estudios DCCT y Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) y se relacionaron con el control a largo plazo de la glucemia.

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES

Se recomienda el control intensivo de los factores de riesgo de ECV en la mayor parte de los pacientes diabéticos, recordando que la presencia de diabetes se considera un riesgo equivalente a los antecedentes de infarto de miocardio previo en la mayor parte de los algoritmos de valoración del riesgo (p. ej., escala de riesgo del Framingham, Adult Treatment Panel III Report del National Cholesterol Education Program). La valoración de la presión arterial, el perfil lipídico y el consumo de tabaco deberían ser incluidos como parte de la asistencia habitual de la diabetes. La determinación de las dianas óptimas para el control de los factores de riesgo ha sido sujeto de varios ensayos aleatorizados grandes, que tienen recomendaciones de consenso informado.

CONTROL DE LA GLUCOSA

La hiperglucemia es un factor de riesgo importante de ECV ateroesclerótica. En los estudios de poblaciones, incluidas cohortes de diabéticos y no diabéticos, se ha descrito que la HbA_{1c} es un predictor independiente de la mortalidad por todas las causas y por ECV, y dentro de los pacientes diabéticos, cada incremento de un 1% en su concentración se asocia a un aumento del 30% de la mortalidad por todas las causas y del 40% en la mortalidad por ECV. En el estudio DCCT/EDIC se obtuvieron resultados convincentes sobre los beneficios del control intensivo de la glucosa en diabéticos de tipo 1, en los que se redujeron los episodios de ECV un 58%. Sin embargo, en la diabetes de tipo 2, la hiperglucemia se acompaña de otros factores de riesgo de ECV, como hipertensión, dislipidemia y obesidad, que también aumentan el riesgo, de forma que no queda clara la aportación del control de la glucosa. Varios ensayos de gran tamaño en diabéticos de tipo 2 no han conseguido demostrar que el control de la hiperglucemia tenga efectos importantes sobre el pronóstico de la ECV (v. más adelante), lo que pone de manifiesto la compleja patogenia de la enfermedad vascular en la diabetes. Tampoco se ha demostrado que un programa de cambio de hábitos orientado a conseguir el adelgazamiento y unos objetivos de ejercicio tenga efectos significativos sobre el pronóstico de la ECV en la diabetes de tipo 2.[A11]

Las evidencias más sólidas a favor del control intensivo de la glucosa proceden del seguimiento a largo plazo del UKPDS, que demostró una reducción del 15% en la frecuencia de infarto de miocardio y del 13% en la mortalidad por todas las causas en el grupo de tratamiento intensivo comparado con el convencional. De forma más reciente, en el ensayo ACCORD se comparó un brazo de tratamiento intensivo, diseñado para mantener una concentración de HbA_{1c} por debajo del 6%, con otro tratamiento convencional que buscaba mantenerlas en el 7,5% en una cohorte de diabéticos de tipo 2 con alto riesgo de ECV. Este ensayo se tuvo que suspender de forma prematura por un aumento inesperado de la mortalidad, sobre todo en relación con la ECV, en el grupo de tratamiento intensivo. Los motivos de este aumento de la mortalidad con el tratamiento intensivo no se conocen con certeza, pero se ha propuesto una posible relación con el aumento de la frecuencia y gravedad de la hipoglucemia o la toxicidad de algunos fármacos o combinaciones específicas. El análisis secundario de los datos de ACCORD demostró una reducción de los infartos de miocardio no mortales en el grupo de tratamiento intensivo, lo que ha llevado a plantear que algunos pacientes pueden beneficiarse. Otros estudios diseñados para valorar este tema, incluidos el VA Cooperative Study y el ADVANCE, tampoco consiguieron demostrar beneficios sobre la ECV del control intensivo de la glucosa.[A12] Estos ensayos son algo distintos en relación con las características de los pacientes, los objetivos de HbA_{1c} y los regímenes terapéuticos específicos, y los resultados en gran medida negativos de los mismos han estimulado la controversia. Sin embargo, se han generado algunas perspectivas de consenso:[17] 1) en la época actual de tratamiento eficaz de otros factores de riesgo de ECV (con estatinas, bloqueantes del SRA, uso de antiagregantes), los beneficios adicionales de un control intensivo de la glucemia son modestos, como mucho; 2) es menos probable que los pacientes con una diabetes de larga evolución o ECV establecida se beneficien de una reducción intensiva de la glucosa; 3) los beneficios de la reducción de la glucosa para la prevención de las complicaciones microvasculares son un motivo independiente para mantener un control estricto de la glucosa en muchos pacientes, y 4) se deberían individualizar los objetivos de glucemia específicos en función de las características de los pacientes (p. ej., comorbilidades, esperanza de vida, riesgo de hipoglucemia) y sus preferencias.

HIPERTENSIÓN

La hipertensión (cap. 67) es una comorbilidad frecuente en la diabetes y afecta a la mayor parte de los diabéticos de tipo 2; representa un factor de riesgo de ECV modificable importante. Además, en los pacientes con nefropatía diabética (es decir, microalbuminuria), la hipertensión se acelera todavía más, incluso en los estadios más tempranos. En la diabetes de tipo 1, la hipertensión suele ser consecuencia de una nefropatía asociada y ambas contribuyen al riesgo de ECV. Varios ensayos

booksmedicos.org

importantes han comprobado la importancia de controlar la presión arterial para reducir los episodios de ECV y mejorar el pronóstico cardiovascular en los diabéticos, entre otros el UKPDS, el Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) y el Hypertension Optimal Treatment (HOT). Sin embargo, el análisis de estos y otros ensayos no ha conseguido demostrar que mejore el pronóstico (en términos de infarto de miocardio o mortalidad) cuando la presión arterial sistólica buscada es 130 mmHg o menos. Se demostró que un objetivo de presión arterial sistólica todavía más intensivo con valores inferiores a 120 mmHg no aportaba beneficios adicionales sobre la reducción de episodios de ECV en el ensayo ACCORD. El consenso actual dice que el objetivo de presión arterial debería ser menos estricto de lo recomendado antes. Las recomendaciones del Eighth Joint National Committee (JNC8) recogen un valor de presión arterial deseable inferior a 140/90 mmHg en todos los pacientes menores de 60 años, independientemente de su situación renal o de que tengan diabetes, y menos de 150/90 mmHg en los pacientes de 60 años o más.[18] Otras recomendaciones, como las de la American Diabetes Association (ADA), sugieren que el valor de presión arterial deseable debería ser inferior a 140/80 mmHg en los diabéticos, pero se incluye una recomendación de plantearse un objetivo todavía menor en los pacientes más jóvenes, si se puede conseguir sin una carga terapéutica excesiva. Sin embargo, muchas de estas recomendaciones se basan en la opinión de expertos, más que en evidencias derivadas de ensayos aleatorizados, y persisten las dudas.

La selección del fármaco antihipertensivo ha sido también muy estudiada, pero este análisis se complica porque muchos pacientes necesitan tratamiento con dos fármacos o más para conseguir el valor de presión arterial deseado. Los inhibidores de ECA y los bloqueantes del receptor de angiotensina se suelen considerar el tratamiento de primera línea en los pacientes diabéticos, en parte porque se han demostrado beneficios renoprotectores. Además, los resultados de varios ensayos aleatorizados, como el Heart Outcomes Protection Study (HOPE), el Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) y Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD), indicaron una mejor evolución cardiovascular con los inhibidores de la ECA en comparación con otros fármacos antihipertensivos, aunque esto no se observó en el estudio UKPDS, en el que los β-bloqueantes mostraron la misma eficacia. Los antagonistas de los canales de calcio y los diuréticos en dosis bajas se recomiendan también como tratamiento complementario si fuera necesario para conseguir los valores de presión arterial deseados. El uso de β-bloqueantes debería plantearse en presencia de una ECV establecida por sus beneficios demostrados en los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, estos fármacos deberían utilizarse con cuidado en los pacientes con alto riesgo de hipoglucemia, porque pueden amortiguar los síntomas autónomos de alerta asociados a una baja concentración de glucosa. Se ha descrito que los β-bloqueantes y los diuréticos tiacídicos aumentan el riesgo de desarrollar diabetes, aunque existen pocas evidencias de que se deteriore de forma significativa el control de la glucemia en la diabetes.

DISLIPIDEMIA

La dislipidemia característica de la diabetes de tipo 2 y los estados de resistencia a la insulina, que incluyen concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), aumento de los triglicéridos y pequeñas partículas de LDL densas, son muy aterógenas (cap. 206). Las LDL también muestran tendencia a la modificación oxidativa en presencia de hiperglucemia, lo que aumenta su aterogenicidad. Existen notables evidencias procedentes de ensayos clínicos favorables a la reducción de las concentraciones de colesterol ligado a LDL con estatinas en la mayor parte de los diabéticos mayores de 40 años. Estos hallazgos proceden de ensayos limitados a diabéticos (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study [CARDS]) y también de los análisis de subgrupos de diabéticos en ensayos más amplios (Heart Protection Study), todos los cuales refieren beneficios similares sobre la ECV al administrar estatinas en diabéticos y no diabéticos. Las recomendaciones de la ADA incluyen concentraciones de LDL inferiores a 100 mg/dl en la mayor parte de los pacientes diabéticos adultos e inferiores a 70 mg/dl en los diabéticos con una ECV establecida o múltiples factores de riesgo. Las recomendaciones recientes de la American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC) se han centrado en la estratificación del riesgo de ECV para determinar la necesidad e intensidad del tratamiento con estatinas.[19] Mediante este abordaje, virtualmente todos los pacientes diabéticos (de 40 a 75 años) serían candidatos al tratamiento con estatinas, con independencia de las concentraciones de colesterol ligado a LDL basal. Los diabéticos con una ECV ateroesclerótica establecida o un riesgo estimado de ECV a los 10 años superior al 7,5% deberían recibir tratamiento con estatinas de alta intensidad (régimen suficiente como para reducir el colesterol ligado a LDL en más de un 50% en relación con el valor basal sin tratamiento); todos los demás pacientes podrían ser candidatos para un tratamiento de intensidad moderada (reducción del colesterol ligado a LDL de entre un 30 y un 50%). Las evidencias que apoyan estas nuevas recomendaciones se consideran relativamente intensas. Aunque las recomendaciones de la ADA y AHA/ACC tienen una estructura distinta, las recomendaciones serán similares para la mayoría de los diabéticos en ambas aproximaciones.

Observaciones recientes de varios ensayos (p. ej., JUPITER) y estudios observacionales de cohortes que indican un aumento de la diabetes incidente cuando se administra tratamiento con estatinas han generado preocupación, aunque parece que la magnitud del riesgo es pequeña (razón de riesgos, ~1,2) y es inferior a los notables beneficios de protección frente a la ECV.[20] No se han demostrado efectos con importancia clínica de las estatinas sobre el control de la glucosa en los diabéticos establecidos. En los pacientes que no toleran las estatinas se puede emplear el ácido nicotínico (niacina), aunque los ensayos sobre la evolución de la ECV han sido poco alentadores a pesar de la notable mejoría de los parámetros lipídicos, incluida la reducción del colesterol ligado a LDL y el aumento de las concentraciones de colesterol ligado a HDL. Además, el ácido nicotínico puede empeorar la resistencia a la insulina y el control de la glucemia en algunos pacientes. Los quelantes de ácidos biliares, como el colesevelam o la colestiramina, puede emplearse también, aunque pueden agravar la hipertrigliceridemia característica de la dislipidemia diabética.

En contraposición con los beneficios definitivos de la reducción de LDL, se dispone de menos evidencias de que el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia o de unas concentraciones bajas de colesterol ligado a HDL reduzca el riesgo de ECV. Esto se debe en parte a la menor eficacia de los fármacos disponibles para modificar estas subfracciones de los lípidos. Los ensayos con derivados de los fibratos (gemfibrocilo y fenofibrato) han conseguido resultados mixtos y la adición de fenofibrato a la estatina no redujo la frecuencia de episodios de ECV mayor en comparación con las estatinas solas en el ensayo ACCORD. Dado que la mayor parte de las estatinas tienen algo de efecto reductor de los triglicéridos, se debería plantear aumentar al máximo las dosis de estatinas en los pacientes con concentraciones elevadas de triglicéridos. Los factores asociados a la forma de vida también son eficaces e incluyen la pérdida de peso y la modificación de la dieta (menor contenido en grasa, evitar el alcohol). Los suplementos de ácidos grasos omega 3 son otra opción para reducir las concentraciones de triglicéridos, aunque no se dispone de datos sobre la evolución de la ECV. El tratamiento farmacológico (es decir, con fibratos o suplementos de aceite de pescado) de la hipertrigliceridemia grave (concentraciones de triglicéridos, > 1.000 mg/dl) está indicado para prevenir una pancreatitis aguda.

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

El tratamiento con ácido acetilsalicílico profiláctico se emplea mucho para la prevención de los episodios cardiovasculares en los pacientes de alto riesgo (es decir, los que tienen antecedentes de infarto de miocardio o ictus previos), con una reducción del riesgo aproximadamente del 12% (cap. 38). Los resultados obtenidos de ensayos clínicos en pacientes diabéticos sugieren que el ácido acetilsalicílico puede ser algo menos eficaz para la prevención de la ECV que en los pacientes no diabéticos, aunque este hallazgo no es constante. Las recomendaciones actuales incluyen la administración de ácido acetilsalicílico en los diabéticos con antecedentes de un episodio de ECV previo (prevención secundaria) o con aumento del riesgo de ECV (riesgo a los 10 años, > 10%). En este grupo se incluyen la mayor parte de los hombres mayores de 50 años o las mujeres mayores de 60 años que además tienen uno o más factores de riesgo de ECV: fumadores, hipertensos, presencia de albuminuria, dislipidemia o antecedentes familiares de ECV. En los pacientes con un menor riesgo de ECV, los posibles efectos adversos secundarios a una hemorragia pueden ser superiores a los posibles beneficios y no se recomienda el uso habitual. No se ha establecido la dosis óptima de ácido acetilsalicílico (que permita equilibrar el riesgo de hemorragia y la prevención de la trombosis), y puede ser distinta según las características del paciente, aunque en general se recomiendan 75-162 mg/día. En pacientes de alto riesgo que no toleran el ácido acetilsalicílico, el clopidogrel es una alternativa eficaz.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA EN LA DIABETES

Tto

En general, el tratamiento de una ECV clínicamente establecida, incluidos los síndromes coronarios agudos y la angina estable, es similar en los pacientes diabéticos y en los no diabéticos. Existen algunas evidencias de que los síntomas isquémicos pueden ser menos intensos, atípicos o incluso faltar por completo en los diabéticos, lo que explicaría la elevada frecuencia de infartos de miocardio «silentes». Sin embargo, una estrategia de cribado de la cardiopatía isquémica con pruebas de esfuerzo mediante ejercicio en los pacientes asintomáticos no se tradujo en una reducción de la frecuencia de episodios o en una mejoría del pronóstico. Por tanto, las recomendaciones actuales incluyen el cribado de la enfermedad arterial coronaria solo en los pacientes con síntomas sugestivos de isquemia.

Unos pocos estudios han valorado el papel de la insulina intravenosa (asociada o no a infusión de potasio y glucosa) en los pacientes con un infarto agudo de miocardio. En el estudio Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI), los diabéticos con un infarto agudo de miocardio recibieron el tratamiento convencional o con infusión de insulina durante las primeras 48 h, seguido de insulina continua tras recibir el alta hospitalaria. La mortalidad al año se redujo un 30% en el grupo tratado con insulina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Sin embargo, se han discutido mucho las implicaciones de estos resultados, dado que algunos factores distintos del tratamiento con insulina eran diferentes entre los dos grupos (es decir, en el grupo sometido a tratamiento convencional se empleaban de forma habitual sulfonilureas, que no se administraban a los pacientes tratados con insulina). Un estudio de seguimiento posterior no confirmó estos hallazgos y este abordaje se ha abandonado en gran medida.

Varios estudios han valorado la utilidad del tratamiento médico y la revascularización en los diabéticos con una enfermedad arterial coronaria. Entre ellos, el estudio Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) demostró que la política de tratamiento médico (que incluye una modificación intensiva de los factores de riesgo) era igual de eficaz que la revascularización temprana en los diabéticos con angina estable. En el ensayo Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM), los diabéticos con enfermedad coronaria de múltiples vasos presentaron una mejor evolución (menor mortalidad de cualquier causa o infartos de miocardio no mortales) cuando se sometieron a una cirugía de derivación coronaria que cuando se realizó una intervención percutánea con endoprótesis liberadoras de fármacos, aunque la frecuencia de accidentes cerebrovasculares fue superior en el grupo tratado quirúrgicamente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Databse Syst Rev*. 2010;1:CD005103.
A2. Hemmingsen B, Lunc S, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD008143.
A3. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3 year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370:2002-2013.
A4. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1265-1272.
A5. Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. The NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012;367:1108-1118.
A6. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677-1686.
A7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-591.
A8. Nguyen Q, Brown D, Marcus D, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.
A9. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687-1697.
A10. Fried L, Emanuele N, Zhang J, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892-1903.
A11. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145-154.
A12. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1392-1406.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

230

HIPOGLUCEMIA Y TRASTORNOS DE LAS CÉLULAS DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

KHALID HUSSAIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

La hipoglucemia es una de las alteraciones bioquímicas más frecuentes en la práctica clínica. Se trata de un hallazgo bioquímico, pero no es un diagnóstico. Los trastornos hipoglucémicos son más frecuentes en los neonatos, los lactantes y los niños comparados con los adultos. El tratamiento inadecuado de una hipoglucemia puede acarrear consecuencias graves, como convulsiones, lesiones cerebrales permanentes o la muerte. Esto se describe principalmente en los neonatos con formas de hipoglucemia persistente, que tienen un elevado riesgo de lesión cerebral relacionada con retraso en el diagnóstico y tratamiento eficaz.

Los trastornos hipoglucémicos en los neonatos, los lactantes y los niños son distintos de los encontrados en los adultos en algunos aspectos importantes. En primer lugar, se suelen deber a trastornos congénitos o genéticos, como alteraciones de la secreción de insulina y también a una serie de enfermedades metabólicas y endocrinas. En segundo lugar, durante un período de transición de 1-3 días tras el nacimiento, es frecuente encontrar concentraciones de glucosa plasmática bajas en los neonatos normales, lo que dificulta la identificación de los escasos lactantes con una hipoglucemia persistente o un trastorno genético asociado a hipoglucemia. En tercer lugar, la importancia del reconocimiento precoz y el tratamiento de los trastornos por hipoglucemia persistente en los neonatos se pone de relieve en los casos publicados de retraso del desarrollo que podrían haberse evitado con un reconocimiento y tratamiento precoces y que se describen en el 25-50% de los casos de hiperinsulinismo congénito.[1]

No existe un valor absoluto para definir la hipoglucemia en los adultos y los niños. Las recomendaciones actuales para los adultos definen la hipoglucemia clínica como una concentración de glucosa plasmática (o sérica) lo bastante baja como para producir síntomas y/o signos, incluidos trastornos de la función cerebral. Dado que las manifestaciones clínicas y los síntomas de la hipoglucemia son inespecíficos, no es posible establecer una concentración de glucosa plasmática única que defina de forma categórica la hipoglucemia. La concentración de glucosa plasmática o sérica medida puede ser baja por un artefacto (p. ej., se recoge la sangre en un tubo que no tiene un inhibidor de la glucólisis o cuando se retrasa la separación del plasma o el suero de los elementos formes).

Por estos motivos, las recomendaciones en los adultos ponen de relieve la utilidad de la tríada de Whipple para confirmar la hipoglucemia: 1) síntomas y/o signos compatibles con hipoglucemia; 2) una concentración de glucosa plasmática medida baja, y 3) resolución de los signos y síntomas cuando aumentan las concentraciones de glucosa. Dado que el encéfalo puede emplear los combustibles circulantes, como los cuerpos cetónicos, puede aparecer una concentración de glucosa plasmática baja en individuos sanos, sobre todo en mujeres y niños, sin síntomas ni signos durante un ayuno prolongado. Por tanto, y por todos estos motivos, no se puede encontrar un valor único de glucosa plasmática que defina de forma categórica la hipoglucemia.

El objetivo de este capítulo es resumir los cambios fisiológicos y bioquímicos asociados al mantenimiento de la glucemia normal, describir la utilidad de las hormonas contrarreguladoras, revisar los diversos trastornos hipoglucémicos en los adultos y los niños y, por último, analizar las diversas estrategias terapéuticas.

BIOPATOLOGÍA

Cambios fisiológicos y bioquímicos durante el ayuno y la ingesta

Perspectiva general

La concentración de glucosa plasmática está controlada de forma estrecha por el equilibrio entre la producción y la utilización de la glucosa. La glucosa procede de tres fuentes: 1) absorción intestinal tras la digestión de los hidratos de carbono de la dieta; 2) glucogenólisis, o degradación del glucógeno, que es la forma polimerizada de depósito de la glucosa, y 3) gluconeogenia, o formación de glucosa a partir de precursores, como el lactato (y el piruvato), los aminoácidos (sobre todo alanina y glutamina) y, en menor medida, el glicerol. Normalmente se produce una estrecha coordinación entre la velocidad de entrada de glucosa endógena a la circulación y la salida desde la misma hacia los tejidos dependientes de insulina (músculo esquelético, tejido adiposo e hígado). Esta coordinación, a pesar de los períodos de ayuno e ingesta, mantiene la concentración de glucosa plasmática en un intervalo relativamente estrecho que oscila entre 70 y 110 mg/dl (3,8-6 mmol/l). La figura 230-1 resume de forma esquemática la fisiología de la glucosa.

La glucosa es un combustible metabólico obligado para el cerebro en condiciones fisiológicas. A diferencia de los demás tejidos corporales, el cerebro no puede oxidar los ácidos grasos ni tampoco sintetizar o almacenar glucosa para uso posterior. Depende del aporte continuo de glucosa procedente de la circulación. Dada la vital importancia de la función cerebral y las circunstancias descritas antes, no es sorprendente que se hayan desarrollado mecanismos fisiológicos para mantener las concentraciones de glucosa plasmática.

Cambios durante el ayuno

Durante el ayuno, la producción basal de glucosa a nivel hepático se ajusta de forma precisa a la captación de la misma por los diversos tejidos corporales. El valor medio corresponde a 2,2 mg/kg/min en los adultos sanos tras el ayuno nocturno. En los lactantes esta cantidad es muy superior (≈6 mg/kg/min), porque su masa cerebral es relativamente más grande en relación con el peso corporal. El cerebro consume casi dos tercios de la glucosa basal. El tercio restante lo utilizan los eritrocitos, la médula suprarrenal y, en cierta medida, el músculo y la grasa.

La producción de glucosa hepática es una combinación de glucogenólisis y gluconeogenia. La gluconeogenia renal también participa en la producción endógena de glucosa. La degradación del glucógeno hepático almacenado es una fuente fácilmente disponible de glucosa libre. Sin embargo, en un adulto promedio, este proceso solo aporta glucosa libre para un período inferior a 8 h (en los lactantes solo aporta glucosa libre para 4 h).

booksmedicos.org

Sin embargo, se han discutido mucho las implicaciones de estos resultados, dado que algunos factores distintos del tratamiento con insulina eran diferentes entre los dos grupos (es decir, en el grupo sometido a tratamiento convencional se empleaban de forma habitual sulfonilureas, que no se administraban a los pacientes tratados con insulina). Un estudio de seguimiento posterior no confirmó estos hallazgos y este abordaje se ha abandonado en gran medida.

Varios estudios han valorado la utilidad del tratamiento médico y la revascularización en los diabéticos con una enfermedad arterial coronaria. Entre ellos, el estudio Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) demostró que la política de tratamiento médico (que incluye una modificación intensiva de los factores de riesgo) era igual de eficaz que la revascularización temprana en los diabéticos con angina estable. En el ensayo Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM), los diabéticos con enfermedad coronaria de múltiples vasos presentaron una mejor evolución (menor mortalidad de cualquier causa o infartos de miocardio no mortales) cuando se sometieron a una cirugía de derivación coronaria que cuando se realizó una intervención percutánea con endoprótesis liberadoras de fármacos, aunque la frecuencia de accidentes cerebrovasculares fue superior en el grupo tratado quirúrgicamente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Databse Syst Rev*. 2010;1:CD005103.
A2. Hemmingsen B, Lunc S, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD008143.
A3. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3 year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370:2002-2013.
A4. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1265-1272.
A5. Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. The NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012;367:1108-1118.
A6. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677-1686.
A7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-591.
A8. Nguyen Q, Brown D, Marcus D, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.
A9. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687-1697.
A10. Fried L, Emanuele N, Zhang J, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892-1903.
A11. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145-154.
A12. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1392-1406.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

230

HIPOGLUCEMIA Y TRASTORNOS DE LAS CÉLULAS DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

KHALID HUSSAIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

La hipoglucemia es una de las alteraciones bioquímicas más frecuentes en la práctica clínica. Se trata de un hallazgo bioquímico, pero no es un diagnóstico. Los trastornos hipoglucémicos son más frecuentes en los neonatos, los lactantes y los niños comparados con los adultos. El tratamiento inadecuado de una hipoglucemia puede acarrear consecuencias graves, como convulsiones, lesiones cerebrales permanentes o la muerte. Esto se describe principalmente en los neonatos con formas de hipoglucemia persistente, que tienen un elevado riesgo de lesión cerebral relacionada con retraso en el diagnóstico y tratamiento eficaz.

Los trastornos hipoglucémicos en los neonatos, los lactantes y los niños son distintos de los encontrados en los adultos en algunos aspectos importantes. En primer lugar, se suelen deber a trastornos congénitos o genéticos, como alteraciones de la secreción de insulina y también a una serie de enfermedades metabólicas y endocrinas. En segundo lugar, durante un período de transición de 1-3 días tras el nacimiento, es frecuente encontrar concentraciones de glucosa plasmática bajas en los neonatos normales, lo que dificulta la identificación de los escasos lactantes con una hipoglucemia persistente o un trastorno genético asociado a hipoglucemia. En tercer lugar, la importancia del reconocimiento precoz y el tratamiento de los trastornos por hipoglucemia persistente en los neonatos se pone de relieve en los casos publicados de retraso del desarrollo que podrían haberse evitado con un reconocimiento y tratamiento precoces y que se describen en el 25-50% de los casos de hiperinsulinismo congénito.[1]

No existe un valor absoluto para definir la hipoglucemia en los adultos y los niños. Las recomendaciones actuales para los adultos definen la hipoglucemia clínica como una concentración de glucosa plasmática (o sérica) lo bastante baja como para producir síntomas y/o signos, incluidos trastornos de la función cerebral. Dado que las manifestaciones clínicas y los síntomas de la hipoglucemia son inespecíficos, no es posible establecer una concentración de glucosa plasmática única que defina de forma categórica la hipoglucemia. La concentración de glucosa plasmática o sérica medida puede ser baja por un artefacto (p. ej., se recoge la sangre en un tubo que no tiene un inhibidor de la glucólisis o cuando se retrasa la separación del plasma o el suero de los elementos formes).

Por estos motivos, las recomendaciones en los adultos ponen de relieve la utilidad de la tríada de Whipple para confirmar la hipoglucemia: 1) síntomas y/o signos compatibles con hipoglucemia; 2) una concentración de glucosa plasmática medida baja, y 3) resolución de los signos y síntomas cuando aumentan las concentraciones de glucosa. Dado que el encéfalo puede emplear los combustibles circulantes, como los cuerpos cetónicos, puede aparecer una concentración de glucosa plasmática baja en individuos sanos, sobre todo en mujeres y niños, sin síntomas ni signos durante un ayuno prolongado. Por tanto, y por todos estos motivos, no se puede encontrar un valor único de glucosa plasmática que defina de forma categórica la hipoglucemia.

El objetivo de este capítulo es resumir los cambios fisiológicos y bioquímicos asociados al mantenimiento de la glucemia normal, describir la utilidad de las hormonas contrarreguladoras, revisar los diversos trastornos hipoglucémicos en los adultos y los niños y, por último, analizar las diversas estrategias terapéuticas.

BIOPATOLOGÍA

Cambios fisiológicos y bioquímicos durante el ayuno y la ingesta

Perspectiva general

La concentración de glucosa plasmática está controlada de forma estrecha por el equilibrio entre la producción y la utilización de la glucosa. La glucosa procede de tres fuentes: 1) absorción intestinal tras la digestión de los hidratos de carbono de la dieta; 2) glucogenólisis, o degradación del glucógeno, que es la forma polimerizada de depósito de la glucosa, y 3) gluconeogenia, o formación de glucosa a partir de precursores, como el lactato (y el piruvato), los aminoácidos (sobre todo alanina y glutamina) y, en menor medida, el glicerol. Normalmente se produce una estrecha coordinación entre la velocidad de entrada de glucosa endógena a la circulación y la salida desde la misma hacia los tejidos dependientes de insulina (músculo esquelético, tejido adiposo e hígado). Esta coordinación, a pesar de los períodos de ayuno e ingesta, mantiene la concentración de glucosa plasmática en un intervalo relativamente estrecho que oscila entre 70 y 110 mg/dl (3,8-6 mmol/l). La figura 230-1 resume de forma esquemática la fisiología de la glucosa.

La glucosa es un combustible metabólico obligado para el cerebro en condiciones fisiológicas. A diferencia de los demás tejidos corporales, el cerebro no puede oxidar los ácidos grasos ni tampoco sintetizar o almacenar glucosa para uso posterior. Depende del aporte continuo de glucosa procedente de la circulación. Dada la vital importancia de la función cerebral y las circunstancias descritas antes, no es sorprendente que se hayan desarrollado mecanismos fisiológicos para mantener las concentraciones de glucosa plasmática.

Cambios durante el ayuno

Durante el ayuno, la producción basal de glucosa a nivel hepático se ajusta de forma precisa a la captación de la misma por los diversos tejidos corporales. El valor medio corresponde a 2,2 mg/kg/min en los adultos sanos tras el ayuno nocturno. En los lactantes esta cantidad es muy superior (≈6 mg/kg/min), porque su masa cerebral es relativamente más grande en relación con el peso corporal. El cerebro consume casi dos tercios de la glucosa basal. El tercio restante lo utilizan los eritrocitos, la médula suprarrenal y, en cierta medida, el músculo y la grasa.

La producción de glucosa hepática es una combinación de glucogenólisis y gluconeogenia. La gluconeogenia renal también participa en la producción endógena de glucosa. La degradación del glucógeno hepático almacenado es una fuente fácilmente disponible de glucosa libre. Sin embargo, en un adulto promedio, este proceso solo aporta glucosa libre para un período inferior a 8 h (en los lactantes solo aporta glucosa libre para 4 h).

booksmedicos.org

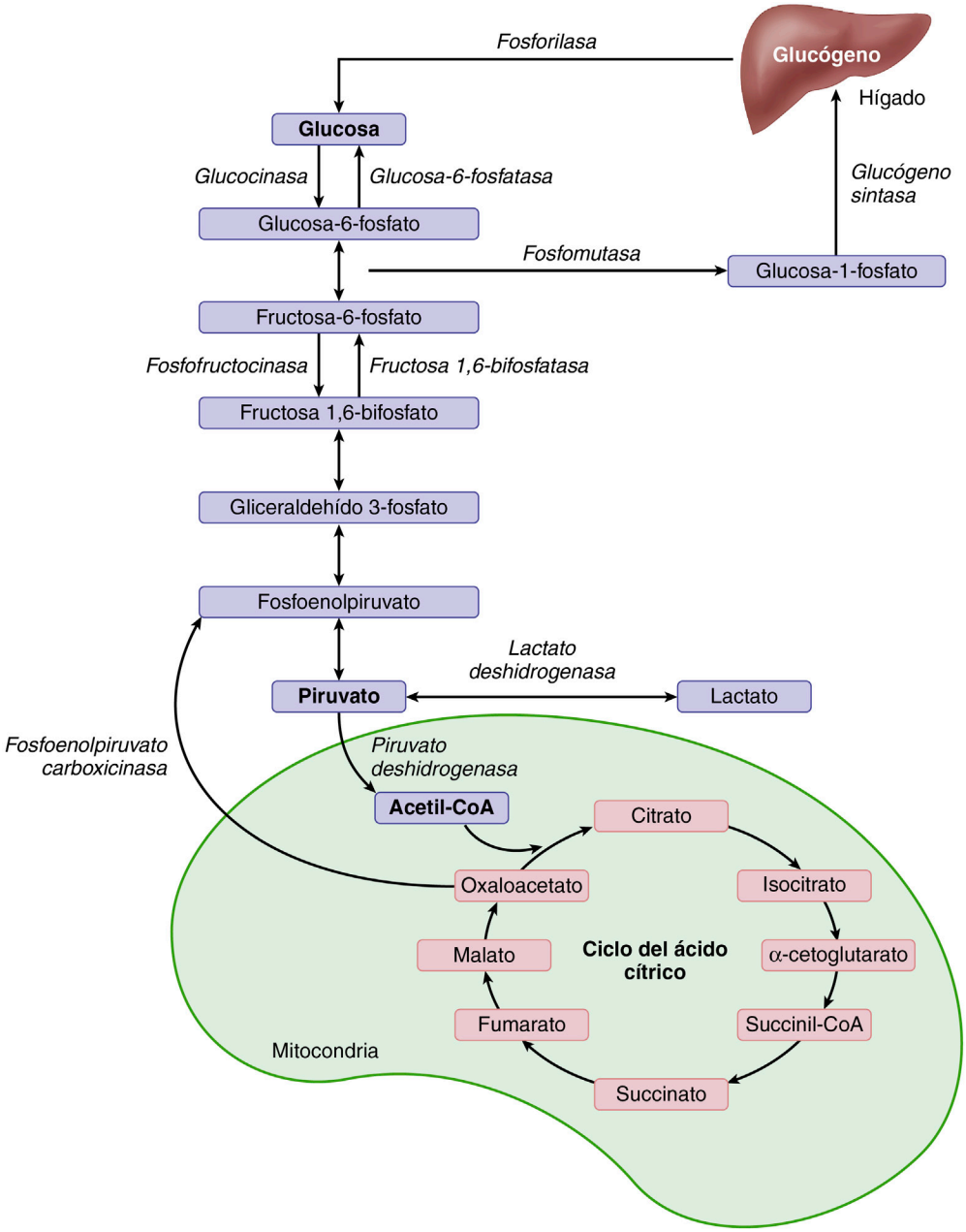

FIGURA 230-1. Esquema de las vías bioquímicas implicadas en la fisiología de la glucosa.

Dada la limitada capacidad de glucogenólisis, la gluconeogenia es muy importante para mantener los depósitos de glucógeno hepático durante el ayuno nocturno.

La gluconeogenia emplea una serie de enzimas clave: piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK) y fructosa-1,6-bifosfatasa y sus precursores, incluidos el lactato, la alanina, la glutamina, el glicerol y el piruvato. Los tejidos muscular y adiposo, que utilizan glucosa en estado de saciedad, responden a un ayuno prolongado reduciendo la captación de glucosa hasta prácticamente anularla por completo y satisfacen las necesidades energéticas mediante la β-oxidación de los ácidos grasos. Además, mediante el proceso de proteólisis, el tejido muscular aporta aminoácidos al hígado para que sirvan como precursores para la gluconeogenia en la formación neta de glucosa. Los cambios del medio hormonal durante el ayuno (supresión de la insulina e incremento de las hormonas contrarreguladoras) estimulan la cetogenia. Las cetonas se convierten en una fuente fundamental de energía para el cerebro cuando disminuye la utilización de glucosa por el cerebro. Esto se traduce en una reducción de la gluconeogenia necesaria para mantener la concentración de glucosa plasmática y, por tanto, disminuye la pérdida de proteínas.

Cambios durante la ingesta

Tras la ingesta, la absorción de glucosa hacia la circulación aumenta las concentraciones de glucosa, lo que estimula la secreción de insulina por las células β pancreáticas y suprime la secreción de glucagón por las células α pancreáticas. Este cambio del entorno hormonal inhibe la producción de glucosa endógena a nivel hepático y acelera la utilización de glucosa por el hígado, el músculo y el tejido adiposo. Luego, la concentración de glucosa vuelve de forma gradual a las concentraciones tras la absorción, momento en el que la producción de glucosa endógena equivale a la captación de glucosa en los tejidos periféricos.

Respuestas hormonales contrarreguladoras ante la hipoglucemia

Las hormonas contrarreguladoras juegan un papel clave en el mantenimiento de la glucemia normal.[2] Si la contrarregulación se conserva intacta, la hipoglucemia (sea cual sea su causa) determinará una reducción de la secreción de insulina y un aumento de la de glucagón, adrenalina, noradrenalina, cortisol y hormona del crecimiento (GH). La secreción de glucagón se incrementa con rapidez en respuesta a la hipoglucemia y los estudios han demostrado que la respuesta del glucagón es el principal mecanismo de defensa esencial frente a una hipoglucemia aguda. La GH y el cortisol ejercen muchos efectos sobre el metabolismo de la glucosa, incluido el aumento de la gluconeogenia y el antagonismo de los efectos de la insulina. En los adultos, los umbrales glucémicos para la activación de las hormonas contrarreguladoras de la glucosa, como la GH y el cortisol, se encuentran dentro de las concentraciones de glucosa en sangre fisiológica o ligeramente por debajo de las mismas y son ligeramente más altos que el umbral para la aparición de síntomas. Esto sugiere que la secreción de GH y cortisol aumenta en respuesta a las concentraciones de glucosa sanguínea dentro del intervalo normoglucémico, y estos incrementos son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

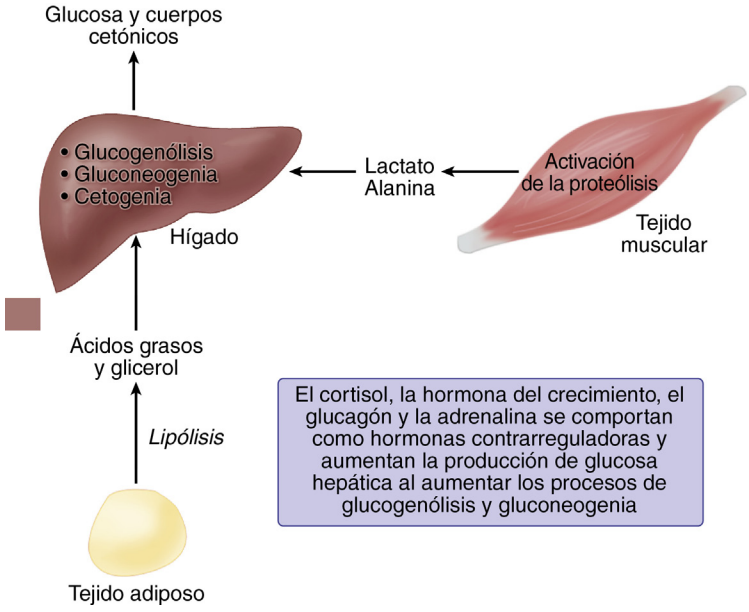

FIGURA 230-2. Papel de las hormonas contrarreguladoras, la glucogenólisis, la gluconeogenia y la lipólisis en la fisiología de la glucosa.

inversamente proporcionales al valle de glucosa en sangre. La figura 230-2 resume el papel de las hormonas contrarreguladoras.

La secreción de insulina en las células β pancreáticas en individuos sanos se inhibe cuando la concentración de glucosa en sangre disminuye por debajo de 72 mg/dl (4 mmol/l). Cuando se reduce la secreción de insulina, se pierde el efecto represor de la misma sobre la función de las células α pancreáticas, lo que aumenta con rapidez la secreción de glucagón. El glucagón actúa sobre el hígado y aumenta la glucogenólisis y la gluconeogenia hepática. Cuando la concentración de glucosa en sangre disminuye todavía más (≈68 mg/dl [3,8 mmol/l]), se libera adrenalina y noradrenalina de las glándulas suprarrenales y directamente al líquido intersticial desde las terminaciones nerviosas, lo que suprime todavía más la secreción de insulina, aumenta la secreción de glucagón y reduce la utilización periférica de la glucosa en el músculo y aumenta la lipólisis de los tejidos adiposos.

Las respuestas adicionales incluyen la secreción de GH y cortisol, que se producen cuando la concentración de glucosa sanguínea disminuye por debajo de unos 66 mg/dl (≈3,7 mmol/l) y son iniciadores de la respuesta adaptativa a la hipoglucemia (p. ej., durante el ayuno prolongado); las acciones que incrementan la glucosa se inician de una forma mucho más lenta (varias horas). Estas respuestas hormonales estimulan la lipólisis, la cetogenia y la gluconeogenia. Se necesitan cantidades permisivas de cortisol y GH para que la respuesta hepática al glucagón y la noradrenalina sea normal. En los individuos sanos, este sistema garantiza que la hipoglucemia es infrecuente y solo se pueda producir durante el ayuno o en deportes de ultrarresistencia. Los fármacos o las enfermedades que inhiben la secreción o la acción contrarreguladora predisponen a los pacientes a la hipoglucemia.

La activación de la contrarregulación depende de la detección eficaz de la disminución de la concentración de glucosa en sangre. Esto se consigue gracias a la integración compleja de los diversos sistemas de percepción de la glucosa en el sistema nervioso central y en la periferia.[3] Las fluctuaciones de las concentraciones de glucosa periférica se detectan por las neuronas sensibles a la glucosa en la cavidad oral, el intestino, la vena mesentérica/porta (VMP) y el cuerpo carotídeo. Las neuronas de la VMP detectan cambios en la glucosa sanguínea antes de que entre en el hígado procedente del intestino. Esta información es transmitida a través del nervio vago y la médula espinal al metencéfalo y luego al hipotálamo. Además, el hipotálamo, dada su localización adyacente al tercer ventrículo y la eminencia mediana, puede muestrear factores de la circulación periférica, incluida la glucosa, y también hormonas, como la insulina y la leptina. Aunque se ha descrito una compleja red de sensores de la glucosa en el sistema nervioso central y a nivel periférico, parece que el cerebro tiene un papel dominante durante la hipoglucemia y, de forma específica, la región ventromedial del hipotálamo (HVM). Las neuronas del HVM contienen los mismos mecanismos sensores de glucosa (p. ej., glucocinasa, canales de K^+ sensibles a trifosfato de adenosina) que se encuentran en las células β pancreáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas de la hipoglucemia

Los síntomas de la hipoglucemia reflejan las respuestas del cerebro a la reducción de la glucosa sanguínea; estos síntomas pueden ser inespecíficos y vagos, sobre todo durante la infancia. Los niños pueden ser incapaces de notificar los síntomas de hipoglucemia. Es posible clasificar estos síntomas en dos grupos principales: 1) los que se deben a la falta de glucosa en el sistema nervioso central (neuroglucopénicos), y 2) los que dependen de la percepción de los cambios fisiológicos causados por la descarga simpaticosuprarrenal mediada por el sistema nervioso central y desencadenada por la hipoglucemia (neurógena o autónoma).[4] Los síntomas neurógenos de la hipoglucemia son consecuencia en gran medida de la activación neural simpática, más que de la generada en la médula suprarrenal.

Los síntomas neuroglucopénicos (p. ej., mareo, confusión, cansancio, dificultad para hablar, cefalea, incapacidad de concentración, coma y convulsiones) se deben a la ausencia de función del propio cerebro y a un aporte deficiente de glucosa al cerebro.[5] Los síntomas neurógenos incluyen tanto respuestas adrenérgicas (síntomas producidos por las catecolaminas, como palpitaciones, temblor y ansiedad) como respuestas colinérgicas (síntomas mediados por acetilcolina, como sudoración, hambre y parestesias). La conciencia de la hipoglucemia depende principalmente de la percepción de los efectos centrales y periféricos de las respuestas neurógenas (en contraposición con las neuroglucopénicas) a la hipoglucemia.

En los adultos no diabéticos, durante la hipoglucemia aguda inducida por insulina, los síntomas autónomos se ponen de manifiesto con un umbral aproximado de 60 mg/dl (3,3 mmol/l) y la alteración de la función cerebral manifestada por síntomas neuroglucopénicos tiene lugar con un umbral aproximado de 50 mg/dl (2,8 mmol/l) en la sangre venosa arterializada (las concentraciones venosas deberían ser ≈3 mg/dl [0,16 mmol/l] menos). Sin embargo, en pacientes con una hipoglucemia de repetición, los umbrales glucémicos para las respuestas frente a la hipoglucemia se reajustan a concentraciones de glucosa plasmática menores. Los umbrales de la glucosa para la activación de los síntomas neuroglucopénicos y autónomos no están tan claramente definidos en los niños como en los adultos. Los síntomas y los signos de hipoglucemia no dependen de la velocidad de disminución de la glucosa sanguínea en los pacientes no diabéticos.

Abordaje clínico del paciente con hipoglucemia

Una anamnesis detallada, la descripción de los síntomas, la exploración física y el abordaje sistemático escalonado son las claves para establecer un diagnóstico. Los síntomas de hipoglucemia pueden ser bastante inespecíficos, de forma que en todos los niños y adultos sintomáticos se debe medir y recoger la concentración de glucosa en sangre.

La relación entre el episodio hipoglucémico y la ingesta más reciente puede tener importancia diagnóstica. La hipoglucemia que se produce tras un corto período de ayuno (2-3 h) puede sugerir un hiperinsulinismo o una glucogenosis. La hipoglucemia que aparece tras un ayuno prolongado (12-14 h) puede ser sugestiva de un trastorno de la gluconeogenia. La hipoglucemia posprandial puede indicar una galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, síndrome por vaciamiento rápido, insulinoma, síndrome autoinmunitario frente a la insulina y síndrome de hipoglucemia pancreatógena no asociada a insulinoma. Es importante documentar de forma clara los antecedentes de uso de fármacos tanto en niños como en adultos.

DIAGNÓSTICO

Tras realizar la anamnesis y completar la exploración, se precisa una cascada de pruebas diagnósticas adecuadas, que pueden elegirse según las causas más frecuentes de hipoglucemia que se recogen en la tabla 230-1.

Las actuales recomendaciones[6] para los adultos afirman que la evaluación y el tratamiento de la hipoglucemia solo deberían realizarse en pacientes en los que se demuestre la tríada de Whipple: síntomas o signos compatibles con hipoglucemia, una concentración de glucosa plasmática baja y la resolución de dichos síntomas o signos cuando se incrementa la concentración de glucosa plasmática. Sin embargo, esto no se puede aplicar en los niños por los motivos que se han comentado antes.

Causas de hipoglucemia

La hipoglucemia es más frecuente durante la infancia que en la edad adulta y puede deberse a una gran cantidad de causas. La tabla 230-1 resume el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia.

Hipoglucemia debida a una producción excesiva de hormonas

Una producción inadecuada y excesiva de determinadas hormonas puede producir una hipoglucemia. Los dos trastornos que se asocian con más frecuencia a una producción excesiva de hormonas son la hipoglucemia hiperinsulinémica (HH) y la hipoglucemia causada por tumores distintos de los de células de los islotes (HTDCI) o IGF-2-oma (tumor secretor de factor de crecimiento insulínico). La producción inadecuada de insulina puede ser origen de hipoglucemia en ayunas o posprandial.

Hipoglucemia hiperinsulinémica

La HH es un grupo de trastornos heterogéneos caracterizados por una secreción no regulada de insulina por las células β pancreáticas. Cuando existe una hipoglucemia,

booksmedicos.org

TABLA 230-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPOGLUCEMIA*

HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINÉMICA (INCLUIDA LA POSPRANDIAL)
Transitoria: lactante de madre diabética, asfixia perinatal, enfermedad Rhesus, retraso del crecimiento intrauterino, síndrome de Beckwith-Wiedemann
Congénita: *ABCC8, KCNJ11,* ***GCK,*** *GDH, HADH, HNF4A,* ***SLC16A1***
Síndrome por vaciamiento rápido
Mutaciones y anticuerpos frente al receptor de insulina
Insulinoma
Hipoglucemia pancreatógena distinta del insulinoma (adultos)
Cirugía de derivación gástrica por obesidad mórbida
Hipoglucemia por tumor distinto del de las células de los islotes (HTDCI) o IGF-2-oma
Síndrome autoinmunitario por insulina
Hipoglucemia facticia por insulina
DEFICIENCIA/RESISTENCIA HORMONAL
Hormona adrenocorticótropa
Cortisol
Hormona del crecimiento
Glucagón†
Adrenalina†
DEFECTOS DE LA LIBERACIÓN/ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO HEPÁTICO
Glucogenosis: deficiencia de **glucosa-6-fosfatasa,** de **amilo-1,6-glucosidasa** y de fosforilasa hepática, glucogenosis de tipo 0
DEFECTOS EN LA GLUCONEOGENIA
Deficiencia de fructosa-1,6-bifosfatasa, de fosfoenolpiruvato carboxicinasa o de piruvato carboxilasa
METABOLISMO DE LA CARNITINA
Deficiencia de carnitina (primaria y secundaria)
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT 1 y 2)
Defectos en los transportadores de carnitina
OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS
Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena intermedia (DACM)
Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (DACML)
Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (DACC)
Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA de cadena larga/corta (DHACL/C)
DEFECTOS EN LA SÍNTESIS/UTILIZACIÓN DE LOS CUERPOS CETÓNICOS
Deficiencia de HMG-CoA sintasa, deficiencia de HMG-CoA liasa
Deficiencia de succinil-CoA: 3-oxoácido-CoA transferasa (SCOT)
TRASTORNOS METABÓLICOS (FRECUENTES)
Acidemias orgánicas (propiónicas, metilmalónicas)
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, galactosemia, fructosemia, tirosinemia
Intolerancia hereditaria a la fructosa
Deficiencias del complejo de la cadena respiratoria mitocondrial
Trastornos congénitos de la glucosilación (TCG)
INDUCIDA POR FÁRMACOS
Sulfonilureas
Insulina
β-bloqueantes
Salicilatos
Alcohol
Quinina
Haloperidol
Pentamidina
Levofloxacino
Metadona
Disopiramida
Indometacina
Cibenzolina
Gatifloxacino
OTRAS CAUSAS (MECANISMOS NO CLAROS)
Hipoglucemia cetósica idiopática (diagnóstico de exclusión)
Infecciones (sepsis, paludismo), cardiopatía congénita

*La negrita indica más frecuencia en los adultos.
†No se ha publicado todavía ningún caso humano con deficiencia de glucagón o adrenalina.
HMG = 3-hidroxi-3-metilglutaril; IGF = factor de crecimiento insulínico.

los pacientes presentan concentraciones de insulina inadecuadas en el suero y una baja concentración de cuerpos cetónicos y ácidos grasos, y además presentan una respuesta glucémica frente al glucagón.[7]

Formas congénitas de hipoglucemia hiperinsulinémica

En los pacientes con formas congénitas de HH se encuentran mutaciones de genes clave (*ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, HNF4A, HNF1A* y *UCP2*) reguladores de la secreción de insulina.[8] Los niños con mutaciones inactivadoras de los genes *ABCC8* y *KCNJ11* presentan las formas más graves de HH, típicamente durante el período neonatal. El síndrome de hiperinsulinismo-hiperamonemia se debe a mutaciones activadoras del gen *GLUD1,* y se han descrito también mutaciones activadoras del gen *GCK,* que producen HH, en adultos y niños. La HH inducida por el ejercicio debida a mutaciones activadoras del gen *SLC16A1* se ha descrito también en adultos.

Insulinoma

El insulinoma es la causa más frecuente de HH endógena en los adultos. Estos tumores tienen una incidencia máxima en la quinta y sexta décadas de la vida.[9] Los insulinomas son tumores secretores de insulina de origen pancreático y su incidencia es de 1-4 casos por millón de habitantes. La mayor parte de ellos (90%) son benignos, solitarios e intrapancreáticos, y miden menos de 2 cm de diámetro. Los síntomas se ponen de relieve en ayuno o tras un ejercicio. Sin embargo, ahora se sabe que el insulinoma puede debutar también con síntomas posprandiales. El diagnóstico se basa en la identificación de unas concentraciones anormales de insulina y péptido C (también proinsulina) en el suero durante una hipoglucemia en ayunas. El insulinoma puede aparecer de forma aislada o asociarse a un síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1), con una prevalencia durante toda la vida del 10% en los adultos portadores de mutaciones en *MEN1* (cap. 231). Aproximadamente el 6% de todos los insulinomas aparecen en pacientes con MEN 1 y la mayoría son benignos, aunque un 5-10% se comportan de forma maligna.

Hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial

El término hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial (HHPP) alude a una hipoglucemia que se produce a las pocas horas de la ingesta, en relación con una secreción inadecuada de insulina en respuesta al alimento. Si se sospecha clínicamente una HHPP, se debería realizar una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) o una prueba de provocación con una comida mixta. (V. comentario posterior en el apartado «Pruebas complementarias para la hipoglucemia».) La reducción fisiológica de la glucemia en la PTGO puede ocasionar un error diagnóstico. Sin embargo, la correspondiente evidencia bioquímica de HH endógena y síntomas de neuroglucopenia durante un episodio de hipoglucemia debería ayudar a diferenciar entre la HHPP patológica y la hipoglucemia reactiva. Una reducción superior a 108 mg/dl (6 mmol/l) entre la glucemia máxima y mínima durante la PTGO se ha empleado como criterio diagnóstico del síndrome de vaciamiento rápido en los adultos.

SÍNDROME DE VACIAMIENTO RÁPIDO. El síndrome de vaciamiento rápido que aparece en lactantes tras una fundoplicatura de Nissen es un ejemplo clásico de HHPP. El vaciamiento precipitado de soluciones hiperosmolares con hidratos de carbono hacia el intestino delgado determina una absorción rápida de la glucosa, con hiperglucemia e hipoglucemia reactiva. Estos niños suelen presentar también una secreción anormalmente exagerada del péptido 1 parecido al glucagón (GLP-1), que puede contribuir a un pico exagerado de insulina, con la consiguiente hipoglucemia.[10]

SÍNDROME POR AUTOINMUNIDAD FRENTE A LA INSULINA (SAI). El SAI, o enfermedad de Hirata, es un proceso infrecuente caracterizado por HH asociada a títulos altos de anticuerpos frente a la insulina endógena en pacientes que no tienen trastornos patológicos de los islotes pancreáticos y antes de la exposición a la insulina exógena. La enfermedad es tremendamente infrecuente en los países occidentales. El SAI afecta por igual a los pacientes de ambos sexos y es más frecuente en los mayores de 40 años. Se cree que la cinética de unión a la insulina endógena de los anticuerpos determina unas concentraciones inadecuadas desde un punto de vista fisiológico de insulina biodisponible, y esto se traduce en hiper- o hipoglucemia.

En este síndrome, las concentraciones de insulina están muy aumentadas, en general por encima de 100 mU/l. Tras una comida o carga de glucosa, estos pacientes suelen tener una hiperglucemia inicial, seguida de hipoglucemia a las pocas horas. La hiperglucemia se debe a anticuerpos frente a la insulina, que se ligan a la insulina secretada en respuesta al incremento de la glucemia tras una comida. Esta unión reduce la biodisponibilidad de insulina secretada para los receptores hepáticos y de los tejidos periféricos, lo que condiciona hiperglucemia y una mayor secreción de insulina. Cuando la concentración de glucosa en sangre empieza a disminuir y también lo hace la secreción de insulina, se libera la insulina ligada a los anticuerpos, y esto produce unas concentraciones de insulina libre inadecuadamente elevadas para la glucemia e induce hipoglucemia.

HHPP EN PACIENTES CON MUTACIONES DEL RECEPTOR DE INSULINA. Se ha descrito una HHPP en pacientes portadores de una mutación heterocigota (Arg1174Gln) del gen del receptor de la insulina. Parece que el hiperinsulinismo se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

asocia a una menor degradación más que a un incremento de la secreción de insulina, lo que se traduce en un aumento de las concentraciones de insulina sérica en ayunas a pesar de que el péptido C sérico sea normal y se produzca una menor eliminación de insulina exógena durante los estudios de pinzamiento.

HHPP TRAS LA CIRUGÍA DE DERIVACIÓN GÁSTRICA. Una secuela de la epidemia de obesidad es que cada vez se realizan más cirugías de derivación gástrica para los pacientes con una obesidad grave con complicaciones médicas (cap. 220), lo que se traduce en un aumento de los casos de HH posprandial.[11] Una revisión del registro de cirugía bariátrica sueco indica que la incidencia de ingresos hospitalarios por hipoglucemia en los pacientes sometidos a esta intervención de derivación es inferior al 1%.

Se han sugerido una serie de explicaciones para justificar la hipoglucemia tras esta cirugía de derivación. Puede ser manifestación de un síndrome de vaciamiento rápido o de una mayor sensibilidad a la insulina tras el adelgazamiento, que pone de manifiesto un síndrome de hiperinsulinemia de base. La hipoglucemia podría ser también consecuencia de un efecto sobre el eje enteroinsular inducido por la derivación de nutrientes hacia el intestino delgado.

El principal motivo parece un aumento de la secreción de insulina posprandial, que se considera debido fundamentalmente a una mayor secreción del polipéptido insulinótropo dependiente de glucosa (GIP) y sobre todo de GLP-1. Las concentraciones de GLP-1 están aumentadas entre el doble y cinco veces tras la cirugía de derivación. El aumento de las incretinas suele ser precoz, tan solo 2 días después de la intervención, y su concentración puede disminuir cuando se produce pérdida suficiente de peso y se normaliza la sensibilidad a la insulina. En los pacientes con HHPP, las concentraciones de GIP y GLP-1 permanecen elevadas durante años tras la cirugía.

El incremento de la secreción de insulina posprandial por las incretinas viene mediado por una hipertrofia e hiperplasia de las células de los islotes. Se ha relacionado a GIP y GLP-1 con el aumento de la masa de células β pancreáticas en modelos murinos. GLP-1 regula el crecimiento de los islotes mediante la inducción del factor de transcripción de *homeobox* 1 para el páncreas y el duodeno (PDX-1).

Se ha descrito la sobreexpresión de IGF-2 y del receptor α de IGF-1 (IGF1Rα) en el tejido pancreático extirpado de pacientes con una HHPP persistente tras la cirugía de derivación gástrica en comparación con los controles. Estos datos sugieren que los factores de crecimiento están implicados en la hiperfunción de los islotes descrita en los pacientes sometidos a derivación.

SÍNDROME DE HIPOGLUCEMIA PANCREATÓGENA DISTINTO DEL INSULINOMA. El síndrome de hipoglucemia pancreatógena distinto del insulinoma (SHPDI) se caracteriza por una neuroglucopenia posprandial en presencia de pruebas de ayuno prolongado negativas y datos de localización perioperatoria de insulinoma negativos.[12] Sin embargo, en algunos pacientes la prueba de estimulación selectiva de calcio arterial es positiva y la histología del páncreas extirpado revela nesidioblastosis. La base genética de este síndrome se desconoce.

Estos pacientes no tienen mutaciones de *ABCC8/KCNJ11* y tienen una hipertrofia de los islotes en el estudio histológico (igual que se encuentra en la HH congénita difusa).

Los estudios inmunohistológicos del tejido pancreático extirpado no han conseguido demostrar un aumento de la velocidad de proliferación de las células β ni tampoco trastornos en la síntesis y/o el procesamiento de la proinsulina o la amilina. Tampoco se ha demostrado evidencia de sobreexpresión de los factores de diferenciación pancreática, PDX-1 y Nkx-6.1, ni del receptor sensor de calcio (CaSR).

Hipoglucemia facticia por insulina

También es posible inducir una hipoglucemia farmacológica, bien de forma intencionada como herramienta diagnóstica o accidental como complicación del tratamiento de la diabetes mellitus, o bien como secuela de una intoxicación con la propia insulina o con otros fármacos (p. ej., sulfonilureas) que estimulan la liberación de insulina. Siempre que se encuentre una hipoglucemia grave con hiperinsulinismo demostrado, se debería plantear un síndrome de Munchausen por poderes en los niños. La posibilidad de administración malintencionada de insulina o de una sulfonilurea oral se debería sospechar siempre en los pacientes con hipoglucemia de aparición súbita que antes estaban sanos. Cuando se administra insulina, la pista bioquímica será un aumento de la concentración de la misma con un péptido C normal.

Hipoglucemia por un tumor distinto del de células de los islotes o IGF-2-oma

El término HTDCI o IGF-2-oma alude al síndrome de hipoglucemia ocasionado por cualquier neoplasia distinta de un insulinoma. Se trata en general de tumores de origen mesenquimatoso y epitelial (incluidos hepatocarcinomas, fibromas y fibrosarcomas). El mecanismo de base de la hipoglucemia en casi todos estos pacientes es la sobreproducción de IGF-2 por el tumor, que incluye IGF-2 madura y formas procesadas de manera incompleta de IGF-2, que se denominan de forma conjunta IGF-2 «grande».[13] El incremento de los péptidos relacionados con IGF-2 recuerda a la hipoglucemia de ayuno, típica de los pacientes con tumores de células de los islotes productores de insulina. Es raro que unas concentraciones de IGF-2 marcadamente aumentadas produzcan cambios somáticos sugestivos de una acromegalia. Es típico que las concentraciones altas de IGF-2 se asocien a niveles plasmáticos disminuidos de insulina, IGF-1 y GH.

Hipoglucemia por deficiencia hormonal

Las deficiencias de glucagón, adrenalina, GH y cortisol pueden producir una hipoglucemia. Las deficiencias de glucagón y adrenalina son extremadamente infrecuentes y hasta ahora no se han descrito defectos demostrados genéticamente en personas en las deficiencias de glucagón o adrenalina. Los niños y los adultos pueden debutar con una hipoglucemia secundaria a la deficiencia de diversas hormonas, que puede ser aislada (deficiencia aislada de GH, hormona adrenocorticótropa [ACTH] o cortisol) o combinarse con otras hormonas, como sucede en el hipopituitarismo. La etiología de la hipoglucemia secundaria a la deficiencia de GH y cortisol es una combinación de factores, entre los que se incluyen una menor disponibilidad de sustratos gluconeogénicos (menor movilización de grasa y proteínas) y un aumento de la utilización de glucosa por la mayor sensibilidad a la insulina de los tejidos cuando faltan estas dos hormonas.

Se puede producir un hipopituitarismo adquirido por tumores (sobre todo craneofaringioma), radioterapia, infecciones, hidrocefalia, malformaciones vasculares y traumatismos. La enfermedad de Addison (EA) se debe a una hipofunción/disfunción de la corteza suprarrenal con una producción deficiente de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos, y concentraciones altas de ACTH y actividad de renina plasmática aumentada (cap. 227). La EA autoinmunitaria es la causa más frecuente en los adultos, en los que representa aproximadamente el 80% de los casos, seguida de la EA tras una tuberculosis, que causa el 10-15%. El 5% de los casos restantes se deben a variantes de origen vascular, neoplásico o las infrecuentes formas genéticas.

Los marcadores de una EA autoinmunitaria son los autoanticuerpos frente a la corteza suprarrenal (ACA) o la 21-hidroxilasa (21-OHAcs) y aparecen en más del 90% de los casos en el momento del diagnóstico. En la EA autoinmunitaria, la corteza suprarrenal se encuentra infiltrada por linfocitos y células plasmáticas, y las glándulas están esclerosadas y tienen un menor volumen. La EA autoinmunitaria aparece sobre todo en las mujeres de mediana edad, sola o asociada a otras enfermedades autoinmunitarias (clínicas, subclínicas o posibles), lo que se denomina síndrome autoinmunitario poliglandular. El tratamiento sustitutivo con glucocorticoides o mineralocorticoides puede salvar la vida de los pacientes con una insuficiencia suprarrenal crónica.

Hipoglucemia debida a defectos en la liberación/almacenamiento de glucógeno hepático

La deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (glucogenosis de tipo 1, enfermedad de von Gierke) es la variante más frecuente de glucogenosis que produce hipoglucemia (cap. 207). La deficiencia de esta enzima condiciona incapacidad para liberar la glucosa a partir de glucosa-6-fosfato con la consiguiente hepatomegalia en relación con el depósito de glucógeno. Estos niños y adultos presentan una hipoglucemia de repetición asociada a acidosis láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia.[14] Las otras dos glucogenosis que se asocian a hipoglucemia se deben a deficiencias de las enzimas amilo-1,6-glucosidasa (tipo III) y fosforilasa hepática (tipo VI). Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con una glucogenosis de tipo III son bastante heterogéneas.

Hipoglucemia por defectos en la gluconeogenia

La gluconeogenia o formación de glucosa a partir de lactato/piruvato, glicerol, glutamina y alanina juega un papel clave en el mantenimiento de la normoglucemia durante el ayuno. Se describen deficiencias congénitas para las cuatro enzimas de la vía glucolítica-gluconeogénica que garantiza el flujo unidireccional de piruvato a glucosa: piruvato carboxilasa; fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK); fructosa-1,6-bifosfatasa, y glucosa-6-fosfatasa. La gluconeogenia se puede considerar como una inversión de la glucólisis, pero con unas diferencias importantes. Los pacientes con defectos de la gluconeogenia consultan con hipoglucemia de ayuno y acidosis láctica. La deficiencia de piruvato carboxilasa puede producir una clínica más extensa, con acidosis láctica, retraso mental y del desarrollo grave, y acidosis tubular proximal renal.

Hipoglucemia por trastornos del metabolismo de la carnitina y defectos en la oxidación de los ácidos grasos

Se pueden encontrar graves secuelas clínicas cuando se altera la oxidación de los ácidos grasos (OAG), incluidas convulsiones por hipoglucemia, lesiones musculares, miocardiopatía, acidosis metabólica y disfunción hepática. Los hepatocitos y el músculo captan los ácidos grasos y los activan a ésteres de coenzima A (CoA). Los trastornos de la OAG son infrecuentes de forma individual, pero en conjunto

booksmedicos.org

son frecuentes porque se afectan muchas enzimas distintas. Cuando los defectos afectan a la degradación de los ácidos grasos, se acumula un exceso de productos de acilcarnitina intermedios en los tejidos, incluido el corazón, el hígado y el músculo esquelético, y esto puede producir una disfunción orgánica. La derivación de los intermediarios de acil-CoA hacia la β-oxidación se traduce en la acumulación de ácidos dicarboxílicos tóxicos. Las acilcarnitinas pasan luego a la sangre y sirven como marcadores diagnósticos.

La deficiencia primaria de carnitina es un trastorno autosómico recesivo de la oxidación de los ácidos grasos que puede aparecer en distintas edades con una hipoglucemia hipocetósica y miocardiopatía y/o miopatía esquelética (cap. 205). Esta enfermedad se sospecha en presencia de concentraciones bajas de carnitina en plasma y se confirma midiendo el transporte de esta sustancia en los fibroblastos del paciente. El transporte de carnitina está muy reducido (normalmente, < 5% del normal) en los fibroblastos de pacientes con una deficiencia primaria de carnitina. Los pacientes con una deficiencia de la isoforma hepática de carnitina palmitoiltransferasa (CPT-1) presentan una hipoglucemia hipocetósica en el período neonatal.

El trastorno más frecuente de la β-oxidación de los ácidos grasos es la deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena intermedia (DACM), proceso autosómico recesivo que afecta a niños que están asintomáticos salvo en períodos de ayuno y estrés metabólico, en general asociados a una enfermedad viral, momento en el que presentan una hipoglucemia no cetósica de ayuno; si no se diagnostica, el 20-25% de los pacientes afectados fallecerán en el primer episodio.

Enfermedades metabólicas

Una serie de trastornos metabólicos pueden producir también hipoglucemia (cap. 205), como la galactosemia, la fructosemia, la tirosinemia, las acidemias orgánicas, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, la aciduria glutárica de tipo II y los defectos en la cadena respiratoria mitocondrial. La intolerancia hereditaria a la fructosa, que se debe a una deficiencia catalítica de la aldolasa B (fructosa-1,6-fosfato aldolasa), es un trastorno hereditario recesivo en el que los homocigotos desarrollan hipoglucemia y síntomas abdominales graves tras ingerir alimentos que contienen fructosa y azúcares que la contienen. La ingesta continuada de azúcares nocivos provoca daño renal y hepático, y retraso del crecimiento.

Tumores de células de los islotes distintos del insulinoma

Los tumores de células de los islotes son un importante reto para los clínicos por sus variadas manifestaciones y riesgo de mortalidad. Estos tumores pueden ser silentes o activos (funcionantes) desde un punto de vista clínico. Es clave el diagnóstico precoz, que depende del reconocimiento de los síndromes clínicos clásicos y sus variantes, seguido de una confirmación diagnóstica mediante la determinación de concentraciones elevadas de los péptidos con radioinmunoanálisis.[15] El glucagonoma, el gastrinoma, el VIPoma (VIP = péptido intestinal vasoactivo), el somatostatinoma y el ACTHoma son tumores funcionantes que pueden aparecer de forma aislada, pero también pueden formar parte del síndrome MEN 1 (cap. 231) y de la enfermedad de von Hippel-Lindau (cap. 417).

La determinación de los marcadores tumorales aporta información útil para el seguimiento y tratamiento de los pacientes con tumores de células de los islotes distintos del insulinoma (tumores neuroendocrinos). Los marcadores tumorales que se emplean en este momento son la enolasa neuronal específica (NSE) y la cromogranina A (CgA). La precisión clínica de estos biomarcadores depende de la histología y la extensión de la enfermedad. Se piensa que la CgA es el marcador óptimo para la mayor parte de los tumores neuroendocrinos, al ser independiente de las características biológicas de los mismos.

Glucagonoma

Los glucagonomas son tumores de las células α, que, cuando son activos, producen un síndrome caracterizado por eritema necrolítico migratorio, diabetes mellitus, pérdida de peso, anemia, glositis, tromboembolia, trastornos neuropsiquiátricos e hiperglucagonemia. La caracterización del tumor se realiza con tomografía computarizada (TC) y/o ecografía endoscópica (EE) pancreática y *octreoscan* marcado con indio. El diagnóstico se establece demostrando una hiperglucemia y se considera diagnóstica una concentración superior a 500 pg/ml en general (normal, < 120). Es importante recordar que otras enfermedades pueden producir también hiperglucagonemia, como la cirrosis, la pancreatitis, la diabetes mellitus, el ayuno prolongado, la sepsis, las quemaduras, la insuficiencia renal, la acromegalia y la hiperglucagonemia familiar. La cirugía es el principal componente del tratamiento, en ocasiones asociada a quimioterapia.

Gastrinoma

Los gastrinomas son tumores poco frecuentes del sistema endocrino que se localizan en el páncreas y el duodeno. La hiperproducción de la hormona gastrina en estos tumores determina un aumento mantenido de la secreción de ácido gástrico, con las consiguientes complicaciones derivadas de la úlcera péptica que se denominan síndrome de Zollinger-Ellison (SZE). Los gastrinomas pueden ser esporádicos o tener un patrón familiar, como parte del síndrome MEN 1. Los gastrinomas pueden provocar metástasis en los ganglios linfáticos regionales, el hígado y otros sitios lejanos.

VIPoma

El VIPoma es muy infrecuente y el 80% de estos tumores se originan en el páncreas, sobre todo en la cola. La mayor parte de los casos son esporádicos. Aproximadamente el 50-60% de los casos han producido metástasis cuando se establece el diagnóstico. La mayor parte de los pacientes cursan con una diarrea secretora acuosa, que determina alteraciones electrolíticas, como hipopotasemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica (síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático, síndrome WDHA [del inglés *watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria,* «diarrea acuosa-hipopotasemia, aclorhidria»]). Se describe hipoclorhidria o aclorhidria en el 75% de los casos por inhibición de la producción de ácido gástrico por el VIP. Puede aparecer también acidosis hiperclorémica como consecuencia de una baja concentración de bicarbonato por una pérdida intestinal importante. En ocasiones puede aparecer hipercalcemia, intolerancia a la glucosa e hipotensión. La concentración de VIP está elevada en casi todos los casos, pero puede ser normal entre los episodios de diarrea.

Somatostatinoma

Los somatostatinomas son tumores neuroendocrinos poco frecuentes con una incidencia de 1 de cada 40 millones. Estos infrecuentes tumores se originan principalmente en el páncreas y el duodeno peripancreático, y los pacientes debutan con frecuencia con síntomas inespecíficos. En raras ocasiones, los pacientes presentan un síndrome por somatostatinoma (diabetes, cálculos biliares y esteatorrea) cuando el tumor es secretor.

Pruebas complementarias para la hipoglucemia

La anamnesis, la descripción de los síntomas y la exploración física pueden aportar datos importantes sobre la causa de base de la hipoglucemia y es posible ajustar las pruebas complementarias a la causa concreta. Sin embargo, en algunos casos, la anamnesis y la exploración no aportan datos y en estos casos será preciso realizar pruebas más amplias.

Las tiras reactivas combinadas con un sistema para medir reflectancia son el método más frecuente para medir la glucemia a la cabecera del paciente. Sin embargo, es importante recordar que estas son solo una orientación (pueden ser imprecisas) y siempre se debería confirmar la concentración de glucosa sanguínea en el laboratorio. La glucosa en sangre completa es aproximadamente un 15% inferior a la glucosa sérica, porque los eritrocitos contienen menos glucosa y más agua intracelular. Las concentraciones de glucosa en la sangre venosa son aproximadamente un 10% inferiores a las arteriales. La muestra de sangre para determinación de la glucosa se debería recoger en un envase con fluoruro para inhibir la glucólisis. Además, se debería analizar de forma inmediata, porque, incluso en presencia de fluoruro, la concentración de glucosa en sangre disminuye con el tiempo.

En una situación ideal, se debería medir la concentración de glucosa en sangre en el momento de aparición de un episodio de hipoglucemia espontáneo, y se deben obtener muestras para medir la glucosa, la insulina, el péptido C, la proinsulina y el β-hidroxibutirato en plasma, así como realizar un cribado toxicológico para descartar el uso de antidiabéticos orales. La glucosa en sangre siempre se debería interpretar en el contexto de la economía energética en su conjunto y en función de las concentraciones de otras hormonas. Sin embargo, esto no siempre es posible y algunos pacientes pueden necesitar más técnicas (p. ej., determinación en ayuno, con una comida mixta o pruebas de provocación) para revelar la causa de la hipoglucemia. A continuación se describen las distintas pruebas para valorar la hipoglucemia en los adultos y los niños. La tabla 230-2 muestra las pruebas basales habituales que se deberían realizar en los adultos y los niños con una hipoglucemia.

TABLA 230-2 PRUEBAS BASALES HABITUALES EN LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE HIPOGLUCEMIA

SANGRE	ORINA
Glucosa	Cetonas
Insulina	Sustancias reductoras
Cortisol	Ácidos orgánicos
Lactato	
Hormona del crecimiento	
Ácidos grasos no esterificados	
3β-hidroxibutirato	
Carnitina (libre y total)	
Acilcarnitina puntual en sangre	
Amoníaco	

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 230-3 PROTOCOLO PARA EL AYUNO DE 72 H EN ADULTOS

1. Inicie el ayuno tras la última ingesta de alimentos. Suspenda todos los fármacos que puedan interferir en la prueba.
2. El paciente puede beber agua durante la prueba.
3. El paciente debe estar activo durante las horas de vigilia.
4. Determine los niveles de glucosa, insulina, péptido C y β-hidroxibutirato plasmáticos (en la misma muestra venosa) cada 6 h hasta que la glucosa plasmática llegue a 60 mg/dl (3,3 mM). A continuación realice la determinación cada 1-2 h.
5. Termine el ayuno cuando la cifra de glucosa plasmática sea de 45 mg/dl (2,5 mM) y el paciente tenga signos o síntomas de hipoglucemia, o cuando la cifra de glucosa plasmática sea de 55 mg/dl si se había demostrado previamente la tríada de Whipple.
6. Al final del ayuno, determine los niveles de glucosa, insulina, péptido C, β-hidroxibutirato y sulfonilurea plasmáticos (en la misma muestra venosa). Posteriormente, inyecte 1 mg intravenoso de glucagón y mida la glucosa plasmática cada 10 min tres veces. Tras terminar el ayuno, permita al paciente comer con normalidad.

Adaptado de Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-728.

TABLA 230-4 PROTOCOLO SUGERIDO PARA LA PRUEBA DIAGNÓSTICA DE COMIDA MIXTA EN ADULTOS

1. Deje al paciente en ayunas toda la noche. Suspenda todos los fármacos que puedan interferir en la prueba.
2. Use una comida mixta parecida a la que produce síntomas en el paciente.
3. Recoja muestras para glucosa, insulina, péptido C y proinsulina plasmáticos antes de la ingesta y cada 30 min durante 300 min tras la ingesta del alimento.
4. Observe al paciente por si desarrolla síntomas y/o signos de hipoglucemia y pídale que lleve un registro por escrito de todos los síntomas, desde el momento en que empezó a comer.
5. La prueba de comida mixta se debería interpretar en función de las concentraciones de glucosa plasmática medidas en el laboratorio, no de las estimadas con un monitor de glucemia en el lugar de asistencia. Si considera necesario tratar antes de los 300 min por la presencia de síntomas graves, obtenga muestras para todo lo siguiente *antes* de administrar hidratos de carbono: insulina, péptido C y proinsulina plasmáticos (remita para análisis solo las muestras cuya glucosa plasmática sea < 60 mg/dl [3,3 mmol/l]), y también para medir los antidiabéticos orales. Si se demuestra la tríada de Whipple, se debería determinar también la presencia de anticuerpos frente a la insulina.

Adaptado de Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-728.

Pruebas en ayunas

Las pruebas de ayuno controladas son importantes para dilucidar la causa de hipoglucemia en los niños y los adultos. En estos últimos se recomienda realizar un ayuno supervisado prolongado (72 h) de forma estandarizada (tabla 230-3). Durante el ayuno, si los pacientes desarrollan síntomas o signos de hipoglucemia con una glucemia baja confirmada en la sangre, se debería interrumpir el ayuno. En la actualidad se recomienda no prolongar el ayuno más de 72 h si los pacientes no presentan signos o síntomas de hipoglucemia y no se dispone de una medición de la hipoglucemia. La monitorización de los síntomas o signos de la hipoglucemia durante el ayuno es esencial, porque los pacientes pueden presentar síntomas, pero tener glucemias superiores al valor que define la hipoglucemia. Algunas mujeres (delgadas y atléticas) y hombres sanos pueden tener glucemias de 40 mg/dl (2,2 mmol/l) durante el ayuno prolongado. Algunos pacientes tienen umbrales glucémicos más bajos sin signos o síntomas de hipoglucemia.

En un paciente adulto en el que se demuestra la tríada de Whipple, el ayuno de 72 h puede interrumpirse cuando la concentración de glucosa plasmática sea 55 mg/dl (3 mmol/l) o inferior. La interpretación de las concentraciones de insulina, péptido C y proinsulina sérica durante el ayuno de 72 h dependerá de la concentración de glucosa plasmática simultánea. La secreción de insulina por las células β pancreáticas se hace indetectable en las personas sanas cuando la concentración de glucosa plasmática llega a 55 mg/dl (3 mmol/l). La mayor parte de los pacientes con un insulinoma tendrán hipoglucemia antes de 72 h. Sin embargo, es preciso mantener el ayuno durante 72 h para descartar una posible hipoglucemia orgánica.

La HH en los adultos se caracteriza por concentraciones de insulina plasmática de 3 μU/ml o superiores (péptido C de 200 pmol/l o más y proinsulina 5 pmol/l o más). Los pacientes con un insulinoma tienen concentraciones de insulina plasmática que no suelen superar 100 μU/ml y unas concentraciones de insulina plasmática superiores a 1.000 μU/ml sugieren la administración de insulina exógena o la existencia de anticuerpos frente a la insulina. Durante la infancia, cualquier insulina plasmática detectable en presencia de hipoglucemia es inadecuada y muy sugestiva de HH.

La determinación de la concentración de β-hidroxibutirato plasmática es un marcador indirecto de la acción de la insulina al final del período de ayuno de 72 h en los adultos sanos y cuando se cumple la tríada de Whipple en los pacientes sometidos a un ayuno diagnóstico. En los pacientes con HH, y dada la acción supresora de la insulina sobre la cetogenia, las concentraciones plasmáticas de β-hidroxibutirato son típicamente inferiores a 2,7 mmol/l, algo que contrasta con los individuos sanos, que tienen un incremento progresivo de la concentración de β-hidroxibutirato durante el ayuno de 72 h. Si se demuestra una concentración superior a 2,7 mmol/l en cualquier momento durante el ayuno, será posible terminar la prueba. En la infancia no se ha definido un punto de corte claro para la β-hidroxibutirato plasmática que permita confirmar la HH.

Otro marcador útil de la acción de la insulina en los adultos y los niños es el aumento glucémico en respuesta a la inyección intravenosa/intramuscular de glucagón (dosis de 1 mg en adultos). Los pacientes con HH tendrán un aumento de las reservas de glucógeno y la administración de glucagón producirá glucogenólisis. La respuesta máxima se define como un aumento máximo de al menos 25 mg/dl (1,3 mmol/l) superior a la glucemia sérica terminal en ayunas.

Durante el ayuno prolongado de 72 h, se debería recoger sangre también para medir las sulfonilureas y las meglitinidas cuando el paciente desarrolla una hipoglucemia. Las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina y péptido C por las células β, y el patrón bioquímico se parece al del insulinoma.

Prueba con una comida mixta

Se realiza una comida mixta en los pacientes con antecedentes sugestivos de síntomas neuroglucopénicos hasta 5 h después de la ingesta de alimentos (tabla 230-4). La prueba se define como positiva cuando los síntomas neuroglucopénicos aparecen asociados a una glucemia baja confirmada (p. ej., ≤ 50 mg/dl). En la HH posprandial puede encontrarse un aumento inadecuado de las concentraciones de insulina y péptido C en plasma. Los síntomas neuroglucopénicos tras la ingesta se describen en los pacientes con insulina, en casos de HTDCI y en las personas sometidas a cirugía como tratamiento de la obesidad.

La combinación de una prueba de comida mixta positiva y un ayuno a las 72 h negativo puede indicar insulinoma o HTDCI. La prueba de tolerancia a la glucosa oral de 5 h no se debería emplear como herramienta diagnóstica en la hipoglucemia, porque un porcentaje importante de personas sanas pueden tener una concentración de glucosa sérica de 50 mg/dl (2,7 mmol/l) o menor.

Anticuerpos frente a la insulina

El SAI es una causa infrecuente de HH caracterizada por autoanticuerpos frente a la insulina endógena en pacientes sin antecedentes de exposición a la insulina exógena. El SAI es la tercera causa más frecuente de hipoglucemia espontánea en Japón y cada vez se reconoce más en poblaciones no asiáticas a nivel mundial. En los pacientes con una hipoglucemia autoinmunitaria por insulina por generación espontánea de anticuerpos frente a la insulina, estos anticuerpos pueden ser monoclonales o policlonales y están presentes en títulos muy altos, lo que contrasta con los títulos mucho menores de la diabetes tratada con insulina. Es importante determinar la presencia de anticuerpos frente a la insulina, porque incluso en títulos bajos (que pueden no tener significado diagnóstico) pueden determinar resultados falsos en la prueba de insulina. La hipoglucemia secundaria a un SAI se produce típicamente en el período de ayuno, aunque también puede ocurrir durante el período posprandial.

Pruebas radiológicas

Algunas pruebas radiológicas no invasivas, como la TC o la resonancia magnética (RM), se emplean cuando se ha establecido el diagnóstico de insulinoma para localizar el origen de la secreción patológica de insulina. Las pruebas invasivas, como la EE y el muestreo de sangre venosa tras estimulación arterial (MSVEA), son muy precisas para la localización preoperatoria de los insulinomas y con frecuencia se ha demostrado que son mejores que las técnicas de localización no invasivas.[16] La palpación manual intraoperatoria del páncreas por un cirujano experto y la ecografía intraoperatoria son métodos sensibles que pueden confirmar la localización de los insulinomas.

La sensibilidad de la ecografía transabdominal para localizar los insulinomas es mala (con valores entre el 9 y el 64%). Sin embargo, los insulinomas tienen rasgos característicos cuando se visualizan con TC y RM, y la sensibilidad de estas técnicas oscila entre el 33-64 y el 40-90%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de la RM suele ser superior a la de la TC, igual que lo es la detección de extensión extrapancreática. Los insulinomas suelen presentar una intensidad de señal baja en las RM potenciadas en T1 y alta en las potenciadas en T2.

Las técnicas invasivas, como la EE y el MSVEA, han resultado muy precisas para la localización preoperatoria de los insulinomas y a menudo se ha demostrado que son mejores que la localización con técnicas no invasivas. La EE es actualmente la prueba de elección en la mayor parte de los centros occidentales y se describen tasas de detección del 86,6-92,3%.

booksmedicos.org

El MSVEA ha facilitado mucho la regionalización exacta de los insulinomas menores de 2 cm, que con frecuencia no se localizan con estudios no invasivos, como la ecografía, la TC y la RM. Esta prueba obliga a acceder a los vasos intraabdominales, incluida la vena hepática derecha, la arteria esplénica, la arteria gastroduodenal y la arteria mesentérica superior. Un aumento al doble o triple de la concentración de insulina en la vena hepática derecha en respuesta a la inyección de calcio en una o más de las arterias que irrigan el páncreas sugiere que la región irrigada por esta arteria puede contener células β con una función anormal, que pueden corresponder a un insulinoma o a una hipertrofia de los islotes o nesidioblastosis. La inyección de calcio puede estimular una respuesta breve a la insulina, el péptido C y la proinsulina de forma simultánea, y la magnitud de este aumento de insulina y péptido C parece correlacionarse bien con el grado de diferenciación de las células tumorales.

Los insulinomas expresan una elevada densidad de GLP-1R y se han empleado pruebas radiológicas para GLP-1R para localizar el insulinoma en algunos casos. La tomografía por emisión de positrones (PET) con flúor-18-L-dihidroxifenilalanina (18F-dopa) también se ha empleado para localizar los tumores neuroendocrinos. En los niños con una HH congénita, la PET/TC con 18F-dopa es la prueba de referencia para localizar las lesiones focales antes de la cirugía. La PET con 18F-dopa es útil en algunos pacientes con un insulinoma, que tienen resultados negativos en la TC, la RM y la ecografía.

Las respuestas positivas a la estimulación arterial selectiva con calcio en algunos pacientes con HTDCI a pesar de los resultados negativos en las pruebas radiológicas de localización hacen recomendable la realización de esta prueba en todos los adultos con una HH de etiología desconocida.

Pruebas de sensibilidad a proteínas/leucina

Se observa sensibilidad a las proteínas en algunos pacientes con una HH congénita. Es típico que las mutaciones de los genes *ABCC8/KCNJ11, GDH* y *HADH* produzcan una hipoglucemia inducida por proteínas. Estos pacientes tendrán una hipoglucemia grave en respuesta a la carga de proteínas o leucina.

Prueba de esfuerzo

En algunos pacientes, el ejercicio puede estimular una secreción no regulada de insulina, que se denomina hiperinsulinismo inducido por el esfuerzo. Las mutaciones activadoras del promotor inducen la expresión del gen *SLC16A1* en las células β, en las que este gen no se suele transcribir, lo que permite la captación de piruvato y la liberación de insulina estimulada por el piruvato a pesar de la hipoglucemia resultante. La prueba de esfuerzo físico identificará a este grupo de pacientes.

Estudios genéticos

Se deberían realizar pruebas genéticas en los niños diagnosticados de HH congénita e hipoglucemia de otras causas con posible base genética. Las mutaciones de los genes *ABCC8/KCNJ11* son la causa más frecuente de una HH congénita que no responde a tratamiento médico. En todos los pacientes con insulinomas o tumores de células de los islotes distintos del insulinoma se debería analizar la presencia de mutaciones del gen *MEN1*.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento correcto de la hipoglucemia dependerá de la causa de base. Por tanto, es fundamental establecer el diagnóstico correcto en los niños y los adultos.

Tratamiento de urgencia

El tratamiento agudo de la hipoglucemia consiste en administrar emboladas de glucosa intravenosa (en adultos un bolo de solución glucosada al 50%) para corregir la glucemia. Posteriormente será preciso administrar una infusión de solución glucosada al 10% para mantener la glucemia normal. Se puede administrar glucagón en el tratamiento de urgencia de la hipoglucemia (en urgencia se inyecta 1 mg intramuscular). El glucagón puede ocasionar una hipoglucemia de rebote y por eso es preciso monitorizar la glucemia durante la administración de glucagón.

Tratamiento de las causas específicas de hipoglucemia

El tratamiento a largo plazo de la hipoglucemia depende de la causa de base. A continuación se resume el tratamiento de las distintas variantes de hipoglucemia.

Hipoglucemia hiperinsulinémica

El diazóxido (5-20 mg/kg/día orales tres veces al día) es el tratamiento médico de primera línea en los niños y los adultos con una HH. La retención de líquidos es un efecto secundario importante. Puede combinarse diazóxido con un diurético para reducir este efecto secundario. Los tratamientos de segunda línea son el octreótido (5-35 µg/kg/día en infusión o inyección tres o cuatro veces al día) y el glucagón (1-10 µg/kg/h en infusión subcutánea o intravenosa).

En los pacientes adultos con un insulinoma, el tratamiento de elección es la pancreatectomía.[17] Sin embargo, se han publicado casos de insulinoma de adultos que han respondido al tratamiento con diazóxido y octreótido (incluido el de acción prolongada). El inhibidor de mTOR everolimús es eficaz en el control de la hipoglucemia en pacientes con insulinomas malignos o que no pueden someterse a una resección quirúrgica. Los pacientes adultos con una HHPP tras la cirugía de derivación gástrica pueden ser tratados con diazóxido y octreótido, pero algunos necesitarán una pancreatectomía.[18] El SAI responderá al tratamiento con glucocorticoides, pero algunos pacientes han respondido a diazóxido y octreótido. Los pacientes con HTDCI o IGF-2-oma deben ser sometidos a la resección del tumor primario.

Hipoglucemia debida a deficiencias hormonales

Los adultos y niños con deficiencia de GH y cortisol necesitan tratamiento sustitutorio con GH recombinante e hidrocortisona (prednisolona), respectivamente. El tratamiento de sustitución con glucocorticoides y mineralocorticoides puede salvar la vida de los pacientes con una insuficiencia suprarrenal.

Hipoglucemia por glucogenosis

Los pacientes con una hipoglucemia por trastornos en el almacenamiento y liberación de glucógeno hepático deben evitar los períodos prolongados de ayuno. Los niños deben ser alimentados de forma continua durante la noche. Se suele emplear el almidón de maíz crudo como fuente de glucosa de liberación lenta, lo que ayuda a prolongar el período de ayuno.

Hipoglucemia por defectos en la oxidación de ácidos grasos, trastornos de la gluconeogenia y trastornos del metabolismo de los cuerpos cetónicos

Los principios que ya se han comentado se aplican también a estos pacientes. Sin embargo, cuando existe un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos, se deberían administrar suplementos de carnitina.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

231

TRASTORNOS POLIGLANDULARES

LYNNETTE K. NIEMAN Y ALLEN M. SPIEGEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN E IMPORTANCIA CLÍNICA

Los síndromes poliglandulares son procesos en los que se produce una disfunción y afectación patológica de más de una glándula endocrina. Estos trastornos pueden clasificarse en: a) síndromes neoplásicos en los que existe una proliferación anormal de las células endocrinas y a menudo, aunque no siempre, hipersecreción de hormonas, y b) síndromes autoinmunitarios en los que existe evidencia de destrucción inmunitaria de las células endocrinas, que a menudo se traduce en una hipofunción con reducción de la secreción hormonal. Tanto en los síndromes poliglandulares neoplásicos como en los autoinmunitarios es frecuente encontrar manifestaciones no endocrinas, que son relativamente específicas de cada síndrome.

Con pocas excepciones, los síndromes poliglandulares se producen por mutaciones en la línea germinal de algunos genes reguladores del crecimiento clave (síndromes neoplásicos) o de genes reguladores de la inmunidad (síndromes autoinmunitarios).[1] Es importante reconocer estos trastornos y distinguirlos de las enfermedades esporádicas que afectan a una sola glándula endocrina por diversos motivos. En primer lugar, reconocer un síndrome poliglandular específico debería alertar a los clínicos para que busquen las demás manifestaciones endocrinas y extraendocrinas del mismo. Aunque algunos pacientes presentarán múltiples manifestaciones de las glándulas endocrinas, algunos se presentarán inicialmente con afectación de una sola glándula. Es importante en estos casos realizar una anamnesis detenida de la familia y pruebas de cribado para las diversas manifestaciones endocrinas y extraendocrinas características. En segundo lugar, el tratamiento de la enfermedad poliglandular puede ser diferente del empleado en la enfermedad de una sola glándula. En tercer lugar, dada la base genética de la mayoría de estos síndromes, está indicada la realización de una cuidadosa anamnesis familiar y, en algunos casos, las pruebas de cribado en otros familiares para prevenir la enfermedad en los individuos afectados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El MSVEA ha facilitado mucho la regionalización exacta de los insulinomas menores de 2 cm, que con frecuencia no se localizan con estudios no invasivos, como la ecografía, la TC y la RM. Esta prueba obliga a acceder a los vasos intraabdominales, incluida la vena hepática derecha, la arteria esplénica, la arteria gastroduodenal y la arteria mesentérica superior. Un aumento al doble o triple de la concentración de insulina en la vena hepática derecha en respuesta a la inyección de calcio en una o más de las arterias que irrigan el páncreas sugiere que la región irrigada por esta arteria puede contener células β con una función anormal, que pueden corresponder a un insulinoma o a una hipertrofia de los islotes o nesidioblastosis. La inyección de calcio puede estimular una respuesta breve a la insulina, el péptido C y la proinsulina de forma simultánea, y la magnitud de este aumento de insulina y péptido C parece correlacionarse bien con el grado de diferenciación de las células tumorales.

Los insulinomas expresan una elevada densidad de GLP-1R y se han empleado pruebas radiológicas para GLP-1R para localizar el insulinoma en algunos casos. La tomografía por emisión de positrones (PET) con flúor-18-L-dihidroxifenilalanina (18F-dopa) también se ha empleado para localizar los tumores neuroendocrinos. En los niños con una HH congénita, la PET/TC con 18F-dopa es la prueba de referencia para localizar las lesiones focales antes de la cirugía. La PET con 18F-dopa es útil en algunos pacientes con un insulinoma, que tienen resultados negativos en la TC, la RM y la ecografía.

Las respuestas positivas a la estimulación arterial selectiva con calcio en algunos pacientes con HTDCI a pesar de los resultados negativos en las pruebas radiológicas de localización hacen recomendable la realización de esta prueba en todos los adultos con una HH de etiología desconocida.

Pruebas de sensibilidad a proteínas/leucina

Se observa sensibilidad a las proteínas en algunos pacientes con una HH congénita. Es típico que las mutaciones de los genes *ABCC8/KCNJ11, GDH* y *HADH* produzcan una hipoglucemia inducida por proteínas. Estos pacientes tendrán una hipoglucemia grave en respuesta a la carga de proteínas o leucina.

Prueba de esfuerzo

En algunos pacientes, el ejercicio puede estimular una secreción no regulada de insulina, que se denomina hiperinsulinismo inducido por el esfuerzo. Las mutaciones activadoras del promotor inducen la expresión del gen *SLC16A1* en las células β, en las que este gen no se suele transcribir, lo que permite la captación de piruvato y la liberación de insulina estimulada por el piruvato a pesar de la hipoglucemia resultante. La prueba de esfuerzo físico identificará a este grupo de pacientes.

Estudios genéticos

Se deberían realizar pruebas genéticas en los niños diagnosticados de HH congénita e hipoglucemia de otras causas con posible base genética. Las mutaciones de los genes *ABCC8/KCNJ11* son la causa más frecuente de una HH congénita que no responde a tratamiento médico. En todos los pacientes con insulinomas o tumores de células de los islotes distintos del insulinoma se debería analizar la presencia de mutaciones del gen *MEN1*.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento correcto de la hipoglucemia dependerá de la causa de base. Por tanto, es fundamental establecer el diagnóstico correcto en los niños y los adultos.

Tratamiento de urgencia

El tratamiento agudo de la hipoglucemia consiste en administrar emboladas de glucosa intravenosa (en adultos un bolo de solución glucosada al 50%) para corregir la glucemia. Posteriormente será preciso administrar una infusión de solución glucosada al 10% para mantener la glucemia normal. Se puede administrar glucagón en el tratamiento de urgencia de la hipoglucemia (en urgencia se inyecta 1 mg intramuscular). El glucagón puede ocasionar una hipoglucemia de rebote y por eso es preciso monitorizar la glucemia durante la administración de glucagón.

Tratamiento de las causas específicas de hipoglucemia

El tratamiento a largo plazo de la hipoglucemia depende de la causa de base. A continuación se resume el tratamiento de las distintas variantes de hipoglucemia.

Hipoglucemia hiperinsulinémica

El diazóxido (5-20 mg/kg/día orales tres veces al día) es el tratamiento médico de primera línea en los niños y los adultos con una HH. La retención de líquidos es un efecto secundario importante. Puede combinarse diazóxido con un diurético para reducir este efecto secundario. Los tratamientos de segunda línea son el octreótido (5-35 µg/kg/día en infusión o inyección tres o cuatro veces al día) y el glucagón (1-10 µg/kg/h en infusión subcutánea o intravenosa).

En los pacientes adultos con un insulinoma, el tratamiento de elección es la pancreatectomía.[17] Sin embargo, se han publicado casos de insulinoma de adultos que han respondido al tratamiento con diazóxido y octreótido (incluido el de acción prolongada). El inhibidor de mTOR everolimús es eficaz en el control de la hipoglucemia en pacientes con insulinomas malignos o que no pueden someterse a una resección quirúrgica. Los pacientes adultos con una HHPP tras la cirugía de derivación gástrica pueden ser tratados con diazóxido y octreótido, pero algunos necesitarán una pancreatectomía.[18] El SAI responderá al tratamiento con glucocorticoides, pero algunos pacientes han respondido a diazóxido y octreótido. Los pacientes con HTDCI o IGF-2-oma deben ser sometidos a la resección del tumor primario.

Hipoglucemia debida a deficiencias hormonales

Los adultos y niños con deficiencia de GH y cortisol necesitan tratamiento sustitutorio con GH recombinante e hidrocortisona (prednisolona), respectivamente. El tratamiento de sustitución con glucocorticoides y mineralocorticoides puede salvar la vida de los pacientes con una insuficiencia suprarrenal.

Hipoglucemia por glucogenosis

Los pacientes con una hipoglucemia por trastornos en el almacenamiento y liberación de glucógeno hepático deben evitar los períodos prolongados de ayuno. Los niños deben ser alimentados de forma continua durante la noche. Se suele emplear el almidón de maíz crudo como fuente de glucosa de liberación lenta, lo que ayuda a prolongar el período de ayuno.

Hipoglucemia por defectos en la oxidación de ácidos grasos, trastornos de la gluconeogenia y trastornos del metabolismo de los cuerpos cetónicos

Los principios que ya se han comentado se aplican también a estos pacientes. Sin embargo, cuando existe un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos, se deberían administrar suplementos de carnitina.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

231

TRASTORNOS POLIGLANDULARES

LYNNETTE K. NIEMAN Y ALLEN M. SPIEGEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN E IMPORTANCIA CLÍNICA

Los síndromes poliglandulares son procesos en los que se produce una disfunción y afectación patológica de más de una glándula endocrina. Estos trastornos pueden clasificarse en: a) síndromes neoplásicos en los que existe una proliferación anormal de las células endocrinas y a menudo, aunque no siempre, hipersecreción de hormonas, y b) síndromes autoinmunitarios en los que existe evidencia de destrucción inmunitaria de las células endocrinas, que a menudo se traduce en una hipofunción con reducción de la secreción hormonal. Tanto en los síndromes poliglandulares neoplásicos como en los autoinmunitarios es frecuente encontrar manifestaciones no endocrinas, que son relativamente específicas de cada síndrome.

Con pocas excepciones, los síndromes poliglandulares se producen por mutaciones en la línea germinal de algunos genes reguladores del crecimiento clave (síndromes neoplásicos) o de genes reguladores de la inmunidad (síndromes autoinmunitarios).[1] Es importante reconocer estos trastornos y distinguirlos de las enfermedades esporádicas que afectan a una sola glándula endocrina por diversos motivos. En primer lugar, reconocer un síndrome poliglandular específico debería alertar a los clínicos para que busquen las demás manifestaciones endocrinas y extraendocrinas del mismo. Aunque algunos pacientes presentarán múltiples manifestaciones de las glándulas endocrinas, algunos se presentarán inicialmente con afectación de una sola glándula. Es importante en estos casos realizar una anamnesis detenida de la familia y pruebas de cribado para las diversas manifestaciones endocrinas y extraendocrinas características. En segundo lugar, el tratamiento de la enfermedad poliglandular puede ser diferente del empleado en la enfermedad de una sola glándula. En tercer lugar, dada la base genética de la mayoría de estos síndromes, está indicada la realización de una cuidadosa anamnesis familiar y, en algunos casos, las pruebas de cribado en otros familiares para prevenir la enfermedad en los individuos afectados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 231-1 SÍNDROMES DE NEOPLASIAS POLIGLANDULARES

SÍNDROME	BASE GENÉTICA*	TUMORES ENDOCRINOS	CARACTERÍSTICAS NO ENDOCRINAS
MEN 1	*MEN1*	Paratiroides Adenohipófisis Islotes pancreáticos	Lipomas subcutáneos Colagenomas cutáneos
MEN 2 (A y B)	*RET*	Carcinoma medular de tiroides Feocromocitoma Paratiroides (2A)	Neuromas mucosos (2B) Megacolon (2B)
MEN 4	*CDNK1B*	Adenohipófisis Paratiroides	Tumores renales
Complejo de Carney	*PKAR1A*	Corteza suprarrenal Adenohipófisis Tiroides	Mixomas auriculares Lentigos cutáneos
Enfermedad de von Hippel-Lindau	*VHL*	Feocromocitoma Islotes pancreáticos	Carcinoma de células renales Hemangioblastoma del SNC
Síndrome de McCune-Albright	*GNAS* (mosaico)	Tiroides Adenohipófisis Corteza suprarrenal Gónadas	Displasia fibrosa Manchas café con leche cutáneas

*Salvo el síndrome de McCune-Albright, todos los síndromes están causados por mutaciones heterocigotas en línea germinal de los genes descritos y siguen un patrón de herencia autosómico dominante.
SNC = sistema nervioso central.

En este capítulo se comentan los trastornos poliglandulares mejor caracterizados. Se deberían consultar los capítulos sobre adenohipófisis (cap. 224), tiroides (cap. 226), corteza suprarrenal (cap. 227), médula suprarrenal (cap. 228), islotes pancreáticos (caps. 195 y 230) y paratiroides (cap. 245) para encontrar un comentario más detallado sobre las enfermedades de cada glándula.

SÍNDROMES NEOPLÁSICOS

Seis síndromes neoplásicos definidos afectan a más de una glándula endocrina. Estos son la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1), de tipo 2A (MEN 2) y 2B (llamada en ocasiones MEN 3) y de tipo 4 (MEN 4), el complejo de Carney,[2] la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) y el síndrome de McCune-Albright (SMA) (tabla 231-1).[3] Todos estos síndromes, salvo el último, se deben a mutaciones heterocigotas en línea germinal y se heredan de forma autosómica dominante. Los genes responsables del MEN 1 y 4, del complejo de Carney y de la enfermedad de VHL se comportan como genes supresores de tumores. Las mutaciones con pérdida de función en línea germinal de uno de los alelos se siguen de mutaciones somáticas que inactivan el segundo alelo normal y permiten la oncogenia. La base de la expresión específica en cada tejido de las manifestaciones endocrinas y extraendocrinas de estos síndromes no se comprende bien, pero el origen en línea germinal de la mutación y la expresión del gen afectado en más de una glándula endocrina explican el carácter poliglandular del trastorno. Por el contrario, los síndromes MEN 2A y 2B se deben a mutaciones activadoras en línea germinal del oncogén *RET*. El patrón de expresión de este gen, que afecta a las células cromafines, ayuda a explicar las manifestaciones clínicas específicas. El SMA se debe a una mutación somática y no de la línea germinal, que condiciona la activación constitutiva del gen *GNAS* que se expresa de forma ubicua. Esta mutación, que puede producirse en etapas precoces de la embriogenia, condiciona una formación no regulada de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en las células afectadas. La consiguiente distribución en mosaico del gen mutante ayuda a explicar las manifestaciones tan variadas de esta enfermedad.

Los pacientes con síndromes de neoplasia poliglandular debutan típicamente con los correspondientes tumores endocrinos en una edad más temprana que los pacientes con tumores endocrinos esporádicos que afectan a una sola glándula. El tratamiento de los síndromes neoplásicos poliglandulares representa un reto mayor, tanto en lo que respecta al componente neoplásico como a la hipersecreción hormonal, que el tratamiento de los tumores endocrinos inviduales.[4] En los procesos que se asocian a un riesgo elevado de cáncer mortal, como el carcinoma medular de tiroides en el MEN 2, estará indicado el diagnóstico genético precoz y la extirpación quirúrgica profiláctica del tiroides.[5] En otros procesos, como el MEN 1 y el complejo de Carney, puede resultar más adecuado una resección selectiva del tumor y un tratamiento farmacológico orientado a reducir la hipersecreción hormonal. Se puede encontrar un comentario más detallado sobre las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de estos síndromes neoplásicos en otros capítulos (MEN 1 en el capítulo 245; MEN 2 y 3 en el capítulo 246; SMA en los capítulos 233 y 235).

SÍNDROMES AUTOINMUNITARIOS

La enfermedad autoinmunitaria específica de un órgano, que se caracteriza por infiltrados linfocíticos y autoanticuerpos específicos frente a un órgano, suele producir una hipofunción endocrina. No es raro, sin embargo, que los trastornos de más de una glándula endocrina aparezcan en familias o pacientes concretos. Los patrones característicos de presentación de la enfermedad y herencia genética permiten definir dos síndromes con manifestaciones solapadas (tabla 231-2).[6]

TABLA 231-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES AUTOINMUNITARIOS POLIGLANDULARES

CARACTERÍSTICA	TIPO 1	TIPO 2
Candidiasis mucocutánea	Muy frecuente	No aparece
Hipoparatiroidismo	Frecuente	Infrecuente
Enfermedad de Addison	Frecuente	Frecuente
Hipogonadismo primario	Frecuente	Aparece
Enfermedad tiroidea autoinmunitaria	Infrecuente	Frecuente
Diabetes autoinmunitaria	Aparece	Frecuente
Hipofisitis	Aparece	Aparece
Hepatitis autoinmunitaria	Aparece	No aparece
Anemia perniciosa	Aparece	Aparece
Vitíligo	Aparece	Aparece
Síndrome de malabsorción	Aparece	Aparece como enfermedad celíaca
Alopecia	Frecuente	Aparece
Miastenia grave	No aparece	Aparece
Queratopatía	Frecuente	No aparece
Calcificación de la membrana timpánica	Frecuente	No aparece
Herencia	Autosómica recesiva	Asociación al HLA
Edad de aparición	En general, en la infancia	En general, en la edad adulta

HLA = antígeno leucocítico humano.

Síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo 1

DEFINICIÓN

El síndrome autoinmunitario poliglandular (SAP) de tipo 1 es una enfermedad infrecuente, también conocida como síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y distrofia ectodérmica. Se manifiesta típicamente en la primera infancia.

PATOGENIA

El SAP es un trastorno autosómico recesivo causado por diversas mutaciones inactivadoras del gen que codifica el regulador 1 de la autoinmunidad (AIRE-1),[7] que controla la expresión de autoantígenos por las células epiteliales de la médula tímica. Estos antígenos se expresan también en los tejidos periféricos. La expresión en el timo tiene importancia para la selección negativa (eliminación) de los linfocitos T autorreactivos, base para el desarrollo de la (auto)tolerancia. Estos linfocitos T autorreactivos se

booksmedicos.org

escapan hacia la periferia en ausencia de AIRE y, cuando se activan, inducen la destrucción autoinmunitaria del tejido específico. La aparición de estos autoanticuerpos específicos frente a un órgano antecede al desarrollo de la enfermedad y predice el desarrollo de lesiones en un órgano diana. Sin embargo, se desconoce su papel.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aparece una candidiasis mucocutánea (cap. 338) virtualmente en todos los pacientes y suele ser la primera manifestación de la enfermedad. Las manifestaciones endocrinas más frecuentes incluyen el hipoparatiroidismo y la enfermedad de Addison, que aparecen cada una en el 70-80% de los pacientes. El hipoparatiroidismo suele anteceder a la enfermedad de Addison y ambos cuadros se manifiestan típicamente antes de los 15 años de edad. La insuficiencia prematura del ovario (en el 60% de las mujeres afectadas) suele determinar una amenorrea secundaria; la insuficiencia testicular es menos frecuente. Existe una diabetes mellitus dependiente de insulina en el 12% de los pacientes, en general adultos, pero el hipotiroidismo es poco frecuente.

Los componentes no endocrinos de este síndrome, además de la candidiasis mucocutánea, incluyen alopecia, vitíligo, opacidades corneales, hepatitis autoinmunitaria, hipoplasia del esmalte dentario, calcificación del tímpano, distrofia ungueal que se correlaciona poco con la candidiasis franca, atrofia de células parietales y malabsorción de vitamina B_{12}, y, en general, malabsorción intestinal con esteatorrea. Varios pacientes han presentado asplenia, con cuerpos de Howell-Jolly en los frotis de sangre periférica (cap. 157). Se deben buscar todos los componentes de la enfermedad en cualquier paciente que debuta con hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal primaria o candidiasis mucocutánea.[8]

TRATAMIENTO

Tto

El hipoparatiroidismo se trata con calcio oral y 1,25-dihidroxivitamina D, igual que los casos esporádicos, aunque la malabsorción intestinal puede representar un reto terapéutico especial. La candidiasis se puede controlar de forma satisfactoria con ketoconazol. La insuficiencia suprarrenal primaria se trata con glucocorticoides y mineralocorticoides.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los diversos trastornos hormonales con expresiones variables es parecido al de las variantes esporádicas. Cuando se establece el diagnóstico de SAP de tipo 1, se deberían buscar de forma precoz los demás componentes del síndrome para permitir un tratamiento más temprano en caso de aparecer.

Síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo 2

PATOGENIA

El SAP de tipo 2 se suele heredar en familias con variantes características (normales) de los genes que regulan la presentación de antígenos a los linfocitos T y la consiguiente función de los mismos. Los locus genéticos más frecuentes asociados a este síndrome son el antígeno leucocítico común (HLA) y, sobre todo, los alelos B8, DR3 y D4.[9] Las asociaciones HLA no predicen de forma absoluta la enfermedad, ni siquiera en los gemelos idénticos, de forma que los factores ambientales deben contribuir a la presentación de la enfermedad. La expresión anormal del gen que codifica el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) puede predisponer también al desarrollo de un SAP de tipo 2. El gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora de tipo 22 que codifica una tirosina fosfatasa linfocítica se opone a la transmisión de señales por el receptor del linfocito T activado. Una variante de este gen está enriquecida en las familias con diabetes mellitus de tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Los estudios de asociación pangenómicos han identificado un gran número de genes asociados a la diabetes de tipo 1. Aunque este abordaje no se ha empleado todavía para el SAP de tipo 2, parece probable que muchos de los genes identificados en estos estudios resulten importantes, porque un elevado porcentaje de ellos parece influir sobre la respuesta inmunitaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SAP de tipo 2 es bastante más frecuente que el de tipo 1 y se manifiesta típicamente en la cuarta década de la vida. Las manifestaciones más frecuentes incluyen diabetes mellitus dependiente de insulina y disfunción tiroidea, que puede ser un hipotiroidismo autoinmunitario o una enfermedad de Graves. La enfermedad de Addison (cap. 227) es el tercer componente endocrino más importante en este trastorno. Aunque la mayor parte de los pacientes que debutan con diabetes o enfermedad tiroidea autoinmunitaria solo presentan afectación clínica de una glándula, muchos pacientes con enfermedad de Addison autoinmunitaria desarrollan evidencia de enfermedad en las demás glándulas endocrinas. Otros componentes menos frecuentes del SAP de tipo 2 son el hipogonadismo primario y la hipofisitis. También se puede asociar a anemia perniciosa, vitíligo, enfermedad celíaca, alopecia y miastenia grave.

Los anticuerpos específicos de órganos aparecen antes que la enfermedad clínica y predicen la enfermedad posterior. Sin embargo, no está todavía establecido el papel de estos anticuerpos en la hipofunción de los órganos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los diversos componentes de este síndrome es idéntico al empleado en cada trastorno de forma aislada, aunque se debe recordar la probabilidad de que se acumulen enfermedades durante la valoración y seguimiento de todos los pacientes con un trastorno individual concreto. El tratamiento con hormonas tiroideas puede precipitar los síntomas de insuficiencia suprarrenal en los pacientes que tienen ambos cuadros. En consecuencia, la anamnesis detallada (incluida la familiar), la exploración física y un umbral bajo para la realización de pruebas de laboratorio específicas para descartar una insuficiencia suprarrenal deberían ser parte de la valoración de todos los pacientes con un hipotiroidismo autoinmunitario. Además, la combinación de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo puede confundirse con un hipopituitarismo, aunque las pruebas hormonales específicas (cap. 224) permiten distinguir con facilidad estos procesos. Dado que los múltiples componentes de este síndrome pueden aparecer de forma asincrónica, está indicada una evaluación periódica para descartar de forma precoz la aparición de enfermedades adicionales.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los componentes individuales del SAP de tipo 2 es el mismo que el observado en las variantes esporádicas de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

232

TUMORES NEUROENDOCRINOS Y SÍNDROME CARCINOIDE

KENNETH R. HANDE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES NEUROENDOCRINOS: DESCRIPCIÓN, INCIDENCIA Y PRESENTACIÓN

Los tumores neuroendocrinos son cánceres originados en las células enterocromafines presentes por todo el organismo. El «tumor carcinoide» se corresponde con un tumor neuroendocrino bien diferenciado y se descartan los tumores neuroendocrinos de alto grado o poco diferenciados. Aunque existen en la actualidad varios sistemas de clasificación de los tumores neuroendocrinos, se ha producido un abandono del término *tumor carcinoide* en favor del término *tumor neuroendocrino bien diferenciado*.[1]

Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados o carcinoides son más frecuentes en los pulmones (30% de todos los tumores carcinoides), el intestino delgado (25%), el recto (15%), el apéndice (10%) y el estómago (5%), pero pueden aparecer en muchos otros órganos. Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados típicos muestran un patrón histológico constituido por nidos densos de células de tamaño y núcleo de aspecto uniforme, que contienen gránulos secretores. Los gránulos neurosecretores contienen diversas aminas, como 5-hidroxitriptamina (serotonina), péptidos, taquicininas y prostaglandinas. Los tumores neuroendocrinos de bajo grado presentan una frecuencia baja de mutaciones en comparación con la mayoría de las neoplasias. Se han identificado mutaciones en algunas vías oncógenas clave, como PI3K/AKT/mTOR.[2] La incidencia de tumores carcinoides (2-5 por 100.000 habitantes) ha ido aumentando en los últimos 20 años.[3] Dado que los tumores carcinoides crecen de manera relativamente lenta, su prevalencia es superior a la de los cánceres esofágicos, gástricos o pancreáticos. Los tumores carcinoides pueden asociarse al síndrome de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1) (cap. 231). La aparición de tumores carcinoides tímicos en pacientes con MEN 1 indica un peor pronóstico.[4]

Los pacientes con tumores neuroendocrinos consultan por síntomas relacionados con la masa tumoral o secundarios a la liberación de péptidos con actividad biológica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

escapan hacia la periferia en ausencia de AIRE y, cuando se activan, inducen la destrucción autoinmunitaria del tejido específico. La aparición de estos autoanticuerpos específicos frente a un órgano antecede al desarrollo de la enfermedad y predice el desarrollo de lesiones en un órgano diana. Sin embargo, se desconoce su papel.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aparece una candidiasis mucocutánea (cap. 338) virtualmente en todos los pacientes y suele ser la primera manifestación de la enfermedad. Las manifestaciones endocrinas más frecuentes incluyen el hipoparatiroidismo y la enfermedad de Addison, que aparecen cada una en el 70-80% de los pacientes. El hipoparatiroidismo suele anteceder a la enfermedad de Addison y ambos cuadros se manifiestan típicamente antes de los 15 años de edad. La insuficiencia prematura del ovario (en el 60% de las mujeres afectadas) suele determinar una amenorrea secundaria; la insuficiencia testicular es menos frecuente. Existe una diabetes mellitus dependiente de insulina en el 12% de los pacientes, en general adultos, pero el hipotiroidismo es poco frecuente.

Los componentes no endocrinos de este síndrome, además de la candidiasis mucocutánea, incluyen alopecia, vitíligo, opacidades corneales, hepatitis autoinmunitaria, hipoplasia del esmalte dentario, calcificación del tímpano, distrofia ungueal que se correlaciona poco con la candidiasis franca, atrofia de células parietales y malabsorción de vitamina B_{12}, y, en general, malabsorción intestinal con esteatorrea. Varios pacientes han presentado asplenia, con cuerpos de Howell-Jolly en los frotis de sangre periférica (cap. 157). Se deben buscar todos los componentes de la enfermedad en cualquier paciente que debuta con hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal primaria o candidiasis mucocutánea.[8]

TRATAMIENTO

Tto

El hipoparatiroidismo se trata con calcio oral y 1,25-dihidroxivitamina D, igual que los casos esporádicos, aunque la malabsorción intestinal puede representar un reto terapéutico especial. La candidiasis se puede controlar de forma satisfactoria con ketoconazol. La insuficiencia suprarrenal primaria se trata con glucocorticoides y mineralocorticoides.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los diversos trastornos hormonales con expresiones variables es parecido al de las variantes esporádicas. Cuando se establece el diagnóstico de SAP de tipo 1, se deberían buscar de forma precoz los demás componentes del síndrome para permitir un tratamiento más temprano en caso de aparecer.

Síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo 2

PATOGENIA

El SAP de tipo 2 se suele heredar en familias con variantes características (normales) de los genes que regulan la presentación de antígenos a los linfocitos T y la consiguiente función de los mismos. Los locus genéticos más frecuentes asociados a este síndrome son el antígeno leucocítico común (HLA) y, sobre todo, los alelos B8, DR3 y D4.[9] Las asociaciones HLA no predicen de forma absoluta la enfermedad, ni siquiera en los gemelos idénticos, de forma que los factores ambientales deben contribuir a la presentación de la enfermedad. La expresión anormal del gen que codifica el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) puede predisponer también al desarrollo de un SAP de tipo 2. El gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora de tipo 22 que codifica una tirosina fosfatasa linfocítica se opone a la transmisión de señales por el receptor del linfocito T activado. Una variante de este gen está enriquecida en las familias con diabetes mellitus de tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Los estudios de asociación pangenómicos han identificado un gran número de genes asociados a la diabetes de tipo 1. Aunque este abordaje no se ha empleado todavía para el SAP de tipo 2, parece probable que muchos de los genes identificados en estos estudios resulten importantes, porque un elevado porcentaje de ellos parece influir sobre la respuesta inmunitaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SAP de tipo 2 es bastante más frecuente que el de tipo 1 y se manifiesta típicamente en la cuarta década de la vida. Las manifestaciones más frecuentes incluyen diabetes mellitus dependiente de insulina y disfunción tiroidea, que puede ser un hipotiroidismo autoinmunitario o una enfermedad de Graves. La enfermedad de Addison (cap. 227) es el tercer componente endocrino más importante en este trastorno. Aunque la mayor parte de los pacientes que debutan con diabetes o enfermedad tiroidea autoinmunitaria solo presentan afectación clínica de una glándula, muchos pacientes con enfermedad de Addison autoinmunitaria desarrollan evidencia de enfermedad en las demás glándulas endocrinas. Otros componentes menos frecuentes del SAP de tipo 2 son el hipogonadismo primario y la hipofisitis. También se puede asociar a anemia perniciosa, vitíligo, enfermedad celíaca, alopecia y miastenia grave.

Los anticuerpos específicos de órganos aparecen antes que la enfermedad clínica y predicen la enfermedad posterior. Sin embargo, no está todavía establecido el papel de estos anticuerpos en la hipofunción de los órganos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los diversos componentes de este síndrome es idéntico al empleado en cada trastorno de forma aislada, aunque se debe recordar la probabilidad de que se acumulen enfermedades durante la valoración y seguimiento de todos los pacientes con un trastorno individual concreto. El tratamiento con hormonas tiroideas puede precipitar los síntomas de insuficiencia suprarrenal en los pacientes que tienen ambos cuadros. En consecuencia, la anamnesis detallada (incluida la familiar), la exploración física y un umbral bajo para la realización de pruebas de laboratorio específicas para descartar una insuficiencia suprarrenal deberían ser parte de la valoración de todos los pacientes con un hipotiroidismo autoinmunitario. Además, la combinación de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo puede confundirse con un hipopituitarismo, aunque las pruebas hormonales específicas (cap. 224) permiten distinguir con facilidad estos procesos. Dado que los múltiples componentes de este síndrome pueden aparecer de forma asincrónica, está indicada una evaluación periódica para descartar de forma precoz la aparición de enfermedades adicionales.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los componentes individuales del SAP de tipo 2 es el mismo que el observado en las variantes esporádicas de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

232

TUMORES NEUROENDOCRINOS Y SÍNDROME CARCINOIDE

KENNETH R. HANDE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES NEUROENDOCRINOS: DESCRIPCIÓN, INCIDENCIA Y PRESENTACIÓN

Los tumores neuroendocrinos son cánceres originados en las células enterocromafines presentes por todo el organismo. El «tumor carcinoide» se corresponde con un tumor neuroendocrino bien diferenciado y se descartan los tumores neuroendocrinos de alto grado o poco diferenciados. Aunque existen en la actualidad varios sistemas de clasificación de los tumores neuroendocrinos, se ha producido un abandono del término *tumor carcinoide* en favor del término *tumor neuroendocrino bien diferenciado*.[1]

Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados o carcinoides son más frecuentes en los pulmones (30% de todos los tumores carcinoides), el intestino delgado (25%), el recto (15%), el apéndice (10%) y el estómago (5%), pero pueden aparecer en muchos otros órganos. Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados típicos muestran un patrón histológico constituido por nidos densos de células de tamaño y núcleo de aspecto uniforme, que contienen gránulos secretores. Los gránulos neurosecretores contienen diversas aminas, como 5-hidroxitriptamina (serotonina), péptidos, taquicininas y prostaglandinas. Los tumores neuroendocrinos de bajo grado presentan una frecuencia baja de mutaciones en comparación con la mayoría de las neoplasias. Se han identificado mutaciones en algunas vías oncógenas clave, como PI3K/AKT/mTOR.[2] La incidencia de tumores carcinoides (2-5 por 100.000 habitantes) ha ido aumentando en los últimos 20 años.[3] Dado que los tumores carcinoides crecen de manera relativamente lenta, su prevalencia es superior a la de los cánceres esofágicos, gástricos o pancreáticos. Los tumores carcinoides pueden asociarse al síndrome de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1) (cap. 231). La aparición de tumores carcinoides tímicos en pacientes con MEN 1 indica un peor pronóstico.[4]

Los pacientes con tumores neuroendocrinos consultan por síntomas relacionados con la masa tumoral o secundarios a la liberación de péptidos con actividad biológica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

hacia la sangre. El dolor abdominal secundario a una masa tumoral o a la obstrucción intestinal ocasionada por la reacción desmoplásica en el mesenterio circundante es un síntoma de presentación frecuente. Se cree que la reacción desmoplásica se desarrolla en respuesta a la secreción de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento insulínico, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformante β. En raras ocasiones los tumores primarios provocan hemoptisis o hemorragia digestiva. Puede aparecer hepatomegalia en el diagnóstico. Otros pacientes pueden consultar por síntomas relacionados con la liberación sistémica de péptidos por las células tumorales, cuadro que se llama síndrome carcinoide.

SÍNDROME CARCINOIDE

El término *síndrome carcinoide* alude a los signos y síntomas sistémicos asociados a la liberación de mediadores neuroendocrinos por algunos tumores carcinoides. Las manifestaciones cutáneas más frecuentes de este síndrome incluyen enrojecimiento cutáneo, diarrea y lesiones valvulares cardíacas. Solo el 8-10% de todos los tumores neuroendocrinos se asocian al síndrome carcinoide, sobre todo los carcinoides ileales con metástasis hepáticas. Los carcinoides de diversos orígenes primarios presentan características clínicas únicas. Los tumores carcinoides originados en órganos del intestino anterior embrionario (p. ej., bronquio, estómago, páncreas o tiroides) no suelen asociarse a síndrome carcinoide; los tumores del intestino grueso distal pueden producir metástasis, pero no determinan efectos endocrinos.

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME CARCINOIDE

El síndrome carcinoide deriva de la producción de diversas sustancias con actividad biológica por parte de las células del tumor neuroendocrino, entre otras serotonina, taquicininas, histamina y prostaglandinas. La mayoría de los tumores neuroendocrinos de bajo grado contienen la enzima triptófano hidroxilasa, que cataliza la formación de 5-hidroxitriptamina (5-HTP) a partir del triptófano (fig. 232-1). El tumor carcinoide típico también contiene la descarboxilasa de los L-aminoácidos aromáticos, que cataliza la conversión de 5-HTP en 5-hidroxitriptamina (5-HT o serotonina). Tras ser liberada, la serotonina se oxida a 5-hidroxiindolacetaldehído y se convierte con rapidez en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) por la aldehído deshidrogenasa. Este ácido se excreta en la orina y casi toda la serotonina circulante se convierte en 5-HIAA. Los tumores neuroendocrinos también almacenan taquicininas. De estas, en los tumores y la sangre de los pacientes con síndrome carcinoide se han identificado neuropéptido K, neurocininas A y B, y sustancia P. Algunos tumores carcinoides, sobre todo los de origen gástrico, liberan cantidades excesivas de histamina. También se ha demostrado la secreción de diversas prostaglandinas en los carcinoides. Los tumores neuroendocrinos, sobre todo los de origen tímico y pulmonar, se han asociado a la producción ectópica de hormona adrenocorticótropa y hormona liberadora de la hormona de crecimiento.

La serotonina contribuye a la hipermotilidad intestinal y la diarrea asociada al síndrome carcinoide. Un efecto secundario de la hiperproducción de serotonina se produce cuando una gran cantidad del triptófano de la dieta se deriva a la vía de la hidroxilación, de forma que queda menos triptófano disponible para la formación de ácido nicotínico y proteínas. Cuando la excreción urinaria de 5-HIAA supera los 100 mg/día, pueden aparecer concentraciones bajas de triptófano plasmático y evidencias de deficiencia de ácido nicotínico (pelagra). La interacción entre la serotonina y las plaquetas y el endotelio cardíaco se considera la causa de la cardiopatía carcinoide. Esta hipótesis se confirma por la identificación de una cardiopatía valvular en los pacientes que toman fármacos anorexígenos, como la fenfluramina, que liberan serotonina. El riesgo de cardiopatía valvular en los pacientes con síndrome carcinoide se correlaciona con la cantidad de 5-HIAA que se excreta en la orina.

La mayor parte de las evidencias sugieren que las taquicininas son mediadores en el enrojecimiento asociado al carcinoide, dado que son vasodilatadores conocidos. Las concentraciones de taquicininas están aumentadas en el enrojecimiento inducido por pentagastrina; cuando este enrojecimiento inducido por pentagastrina se inhibe por la somatostatina, se bloquea también el aumento de las concentraciones de taquicininas. No parece que la serotonina sea un mediador en el enrojecimiento. Los ataques de enrojecimiento pueden atribuirse a la histamina en algunos carcinoides gástricos. Este enrojecimiento puede desencadenarse por las catecolaminas, y esto posiblemente explique la asociación entre este síntoma y el ejercicio y los estímulos emocionales. La inyección de isoproterenol o pentagastrina también puede inducir crisis de enrojecimiento, una acción que puede explicar que en algunos casos este síntoma se provoque por la ingesta. El síndrome carcinoide sucede cuando los mediadores elaborados por el tumor y que normalmente se metabolizan por el hígado se escapan hacia la circulación sistémica. Por tanto, la mayor parte de los pacientes con síndrome carcinoide presentan metástasis hepáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME CARCINOIDE

PAROXISMOS VASODILATADORES. El enrojecimiento cutáneo, que aparece en el 80% de los pacientes con síndrome carcinoide, es la característica clínica más frecuente. En su forma típica es un enrojecimiento rojo oscuro a violáceo y afecta a la cabeza, el cuello y la parte superior del tronco. Este enrojecimiento suele durar de 30 s a 3 min. Los tumores neuroendocrinos del intestino anterior se asocian a un enrojecimiento algo distinto, que es típicamente rosa asalmonado brillante o rojo. Las crisis prolongadas de enrojecimiento pueden acompañarse de lagrimeo y edema periorbitario. Además, puede aparecer taquicardia. La presión arterial suele disminuir o no cambia. El aumento de la presión arterial durante el enrojecimiento es infrecuente y el síndrome carcinoide no es una causa de hipertensión mantenida. El enrojecimiento puede provocarse por la excitación, el cansancio, la ingesta o el consumo de etanol. En los pacientes con un carcinoide bronquial, este enrojecimiento puede durar horas. Además de los paroxismos de vasodilatación cutánea, algunos pacientes desarrollan telangiectasias, que son más llamativas en la región malar. Estos enfermos pueden presentar las características típicas de una rosácea.

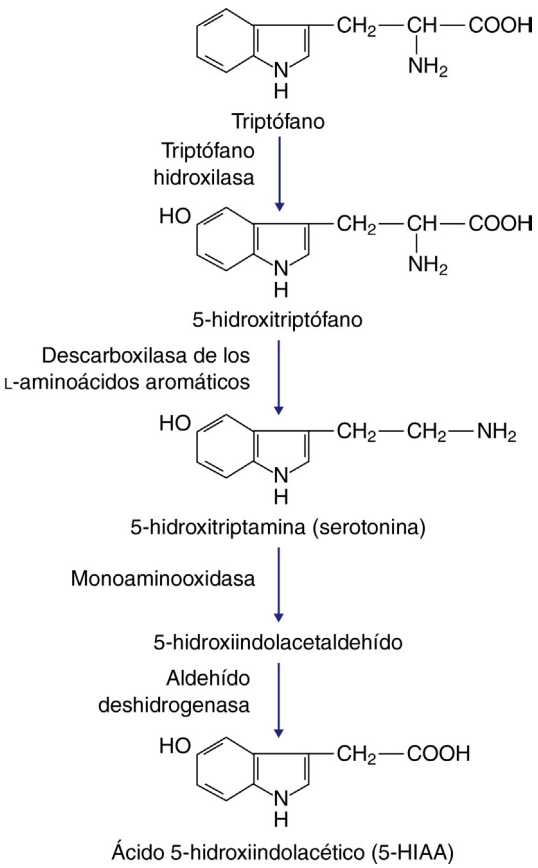

FIGURA 232-1. Síntesis y degradación de la serotonina.

SÍNTOMAS DIGESTIVOS. El 50-70% de los pacientes con hipermotilidad intestinal presentan borborigmos y dolores cólicos abdominales. Pueden sufrir una diarrea secretora explosiva, aunque es más frecuente la diarrea crónica con un componente secretor. Cuando la diarrea es grave, puede desarrollarse una malabsorción. El tiempo de tránsito digestivo por el intestino delgado y grueso es 2-6 veces más rápido que en los pacientes con fisiología normal.

PELAGRA. El triptófano se emplea normalmente para elaborar ácido nicotínico. En los pacientes con síndrome carcinoide se puede emplear hasta el 60% del triptófano de la dieta para sintetizar 5-HTP y 5-HT. En ocasiones se consume el ácido nicotínico y aparecen síntomas de pelagra (dermatitis, diarrea y demencia) (cap. 218).

MANIFESTACIONES CARDÍACAS. La cardiopatía valvular afecta al 15-20% de los pacientes con síndrome carcinoide (cap. 60). Hasta un 50% de los pacientes tienen evidencia ecocardiográfica de cardiopatía.[5] El engrosamiento a modo de placa del endocardio de las cúspides valvulares y las cámaras cardíacas afecta de forma predominante al lado derecho del corazón, aunque en raros casos puede afectar al izquierdo (< 10%). Existen lesiones de la válvula tricúspide (en general insuficiencia) en el 65% de los pacientes con una cardiopatía carcinoide, y aparece una afectación de la válvula pulmonar (sobre todo insuficiencia) en el 20%.

OTROS SÍNTOMAS. La fatiga y la debilidad generalizada son rasgos infravalorados del síndrome carcinoide. La broncoconstricción, que suele ser más intensa durante las crisis de enrojecimiento, es un rasgo menos habitual del síndrome, aunque, cuando aparece, puede ser grave. Las crisis de enrojecimiento grave y mantenido con deterioro hemodinámico y broncoconstricción que pueden afectar a la vida se denominan crisis carcinoides. Los factores precipitantes incluyen anestesia, cirugía, necrosis tumoral e infusión de catecolaminas. Los trastornos cognitivos se han asociado a síndrome carcinoide.[6]

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

Cuando existen todos los rasgos clínicos, es fácil reconocer el síndrome carcinoide. El diagnóstico se debería plantear también cuando aparece alguna de las manifestaciones clínicas. La característica diagnóstica es la hiperproducción de 5-hidroxiindoles asociada a un aumento de la excreción urinaria de 5-HIAA en un paciente con un tumor carcinoide confirmado en una biopsia. Normalmente, la excreción de 5-HIAA no supera 10 mg/día. La ingesta de alimentos que contienen serotonina puede complicar el diagnóstico bioquímico de síndrome carcinoide; los plátanos, las nueces y algunos otros alimentos contienen una cantidad suficiente de serotonina como para aumentar de forma anormal la excreción urinaria de 5-HIAA tras ingerirlos. Algunos fármacos (p. ej., guaifenesina, paracetamol) pueden incrementar de forma falsa las determinaciones de 5-HIAA urinario. Cuando se excluyen los 5-hidroxiindoles de la dieta, la excreción urinaria de 25 mg/día de 5-HIAA es diagnóstica de síndrome carcinoide. Un incremento del orden de 9-25 mg/día puede asociarse al síndrome carcinoide, al esprúe no tropical, a los vómitos o a la obstrucción intestinal aguda. La determinación de serotonina en la sangre o las plaquetas tiene interés, pero es menos útil para el diagnóstico que la determinación del principal metabolito de la serotonina en la orina. Las concentraciones plasmáticas de cromogranina A suelen estar aumentadas en los pacientes con carcinoide, incluso en los que no sufren el síndrome carcinoide, y pueden servir como marcadores de una masa tumoral. Sin embargo, la utilidad diagnóstica de la cromogranina A plasmática es relativamente baja, porque esta sustancia está aumentada en los pacientes con insuficiencia renal, gastritis atrófica y consumidores de inhibidores de la bomba de protones. La valoración de la extensión y localización del tumor primario y metastásico se facilita por la tomografía computarizada torácica y abdominal, y también por la gammagrafía con ligandos del receptor de somatostatina radiomarcados.

El síndrome carcinoide típico se suele deber a tumores originados en el intestino medio, que secretan de forma casi constante serotonina. Por el contrario, los tumores originados en el intestino anterior embrionario presentan una concentración menor de serotonina y pueden secretar 5-HTP. Los pacientes con un carcinoide gástrico pueden tener una forma de enrojecimiento especial, que debuta con un eritema brillante y parcheado con límites netos serpenteantes que confluyen conforme se agrava el exantema. La ingesta de alimento se asocia a un riesgo especialmente alto de provocar enrojecimiento. En los tumores carcinoides de origen bronquial, las crisis de enrojecimiento suelen ser prolongadas y graves, y pueden asociarse a edema periorbitario, lagrimeo y salivación excesivos, hipotensión, taquicardia, ansiedad y temblor. Este grupo es único desde la perspectiva terapéutica, dado que las crisis de enrojecimiento grave pueden prevenirse con corticoesteroides.

Diagnóstico diferencial del síndrome carcinoide

Las crisis de enrojecimiento en un paciente con una excreción urinaria normal de 5-HIAA plantean otras opciones diagnósticas. Los trastornos por activación sistémica de los mastocitos, incluida la mastocitosis sistémica (cap. 255) y la anafilaxia idiopática (cap. 253), producen enrojecimiento y diarrea, y se deben valorar cuando la excreción de 5-HIAA no está elevada. El enrojecimiento también aparece en personas predispuestas genéticamente tras la ingesta de etanol, en la posmenopausia (cap. 240) y en asociación a otros tumores neuroendocrinos, como los VIPomas y los carcinomas medulares de tiroides.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del síndrome carcinoide se divide en medidas farmacológicas frente a los síntomas mediados por mecanismos humorales y los tratamientos orientados a reducir la masa tumoral.

Análogos de somatostatina

Más del 80% de los tumores neuroendocrinos expresan receptores de somatostatina en la superficie celular. La somatostatina se puede ligar a estos receptores y prevenir el enrojecimiento y otros síntomas endocrinos. El desarrollo de análogos de la somatostatina con semividas biológicas más prolongadas que la hormona nativa ha posibilitado la administración subcutánea e intramuscular, y ha representado un gran avance en el tratamiento de estos pacientes.

Aproximadamente el 70% de los pacientes con síndrome carcinoide tienen una reducción del 50% o superior en la frecuencia de diarrea y/o enrojecimiento cuando se administra octreótido, uno de los análogos de somatostatina. El tratamiento se suele asociar a una reducción de la excreción de 5-HIAA urinario y las concentraciones de taquicinina plasmática. La mejora de los síntomas endocrinos y la fatiga condiciona una mejoría notable de la calidad de vida. El control de los síntomas con octreótido puede ser duradero y el 50-60% de los pacientes tienen una mejoría mantenida de la diarrea y el enrojecimiento tras 12 meses de tratamiento.[7] Se han desarrollado análogos de somatostatina de acción prolongada (octreótido LAR y lanreótido), que permiten la administración mensual. Pueden necesitarse 2-4 semanas para conseguir concentraciones estables de octreótido tras la administración de octreótido LAR, tiempo durante el cual puede ser necesaria la administración de suplementos subcutáneos de este compuesto. En general, el octreótido se tolera bien. Sin embargo, puede suprimir la función exocrina del páncreas y provocar esteatorrea, alteraciones en el control de la glucosa e inhibición de la liberación de colecistocinina. Se encuentra hiperglucemia, colelitiasis sintomática, esteatorrea e hipoglucemia en el 9, 15, 3 y 2% de los pacientes, respectivamente. Se debería administrar octreótido para prevenir las crisis carcinoides que se asocian a la liberación masiva de mediadores que puede ocurrir durante las intervenciones quirúrgicas. En los pacientes con tumores neuroendocrinos gástricos secretores de histamina, el bloqueo de los receptores de histamina $(H)_1$ y H_2 reduce el enrojecimiento. En los pacientes tratados con octreótido es rara la regresión de la masa tumoral. Sin embargo, este compuesto reduce la velocidad de crecimiento de los tumores neuroendocrinos de bajo grado. El tratamiento con octreótido consigue estabilizar la enfermedad en el 65% de los pacientes a los 6 meses de seguimiento, en comparación con solo el 35% de los pacientes no tratados con este compuesto.[A1]

Cirugía

El diagnóstico precoz de síndrome carcinoide permite la curación quirúrgica completa en los pocos tumores neuroendocrinos que liberan de forma directa sus mediadores humorales a la circulación sistémica (p. ej., carcinoides bronquiales). Por el contrario, los tumores que liberan las sustancias humorales hacia la circulación portal solo producen este síndrome cuando existen ya metástasis hepáticas. Dada la lenta velocidad de crecimiento de los tumores neuroendocrinos de bajo grado, una reducción eficaz de la masa tumoral permite reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida incluso en los pacientes con metástasis. En algunos pacientes seleccionados es posible conseguir este objetivo mediante una reducción de masa tumoral quirúrgica, que incluye la hepatectomía parcial en las metástasis unilobulares, la resección de grandes metástasis hepáticas superficiales y la extirpación del tumor primario y los ganglios regionales. En series seleccionadas,[8] más del 90% de los pacientes muestran alivio sintomático del dolor y/o el síndrome carcinoide tras la cirugía de citorreducción (50-70% de alivio completo). El tiempo mediano hasta la reaparición de los síntomas son 3 años y la supervivencia global supera los 5 años. La colecistectomía programada durante la intervención quirúrgica previene la colelitiasis que se puede asociar al tratamiento con octreótido. Dado que el riego de las metástasis hepáticas es principalmente arterial, la embolización percutánea del riego arterial hepático del lóbulo hepático más afectado permite reducir el tamaño de las metástasis hepáticas no operables; sin embargo, este procedimiento se asocia a un riesgo de complicaciones graves y una mortalidad hasta del 6%.[9] En series seleccionadas, el 90% de los pacientes describen la mejoría de los síntomas durante un tiempo medio de 2 años. La mediana de supervivencia de los pacientes embolizados ha sido de 24-30 meses. Está indicada la cirugía de sustitución valvular en la enfermedad grave, situación en la que puede mejorar en general la esperanza de vida (cap. 60).[10]

Quimioterapia

A diferencia de lo que sucede en los tumores neuroendocrinos de alto grado poco diferenciados, la quimioterapia con un solo agente citotóxico o con una combinación de agentes citotóxicos no suele conseguir la regresión de los tumores neuroendocrinos de bajo grado. Sin embargo, estudios recientes sugieren que varios fármacos, incluidos los antiangiógenos bevacizumab y sunitinib, y el inhibidor de mTOR everolimús, retrasan la velocidad de crecimiento de los tumores neuroendocrinos de bajo grado. Un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo[A2] demostró que 10 mg/día de everolimús aumentaban la supervivencia libre de progresión de 11 meses en los pacientes control a 16 meses (razón de riesgos, 0,77). Sin embargo, no se describió mejoría de la supervivencia global y entre los efectos secundarios del tratamiento aparecieron estomatitis, exantema, fatiga y diarrea. En los pacientes que presentan progresión de la enfermedad o un síndrome clínico sin respuesta a la citorreducción y el octreótido, se puede plantear el tratamiento paliativo con everolimús.

PRONÓSTICO

La capacidad metastásica de los tumores carcinoides localizados se correlaciona con el tamaño tumoral, la localización y el grado histológico. Incluso en los tumores neuroendocrinos típicos con metástasis, la velocidad de crecimiento es lenta y muchos pacientes sobreviven durante años tras el diagnóstico de la enfermedad metastásica. Antes de que se desarrollaran tratamientos para el síndrome carcinoide, se producía morbilidad en relación con las manifestaciones endocrinas de esta neoplasia. Sin embargo, el tratamiento actual permite en general controlar los síntomas del síndrome carcinoide. Los fallecimientos a consecuencia de tumores neuroendocrinos habituales se deben a complicaciones causadas por el crecimiento de la masa tumoral, como obstrucción intestinal o insuficiencia hepática. Una estrategia coordinada que combine la resección del tumor primario, la disminución de la masa tumoral y la administración de octreótido puede conseguir una mejoría importante de los síntomas, con mejora de la calidad de vida, reducción de la liberación de sustancias hormonales que condicionan la aparición de lesiones cardíacas y prolongación de la supervivencia.[11] La mediana de supervivencia de los pacientes con tumores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

neuroendocrinos metastásicos y síndrome carcinoide supera en la actualidad 5 años en los pacientes tratados de forma cuidadosa, y los pacientes que tienen un primario de intestino delgado sobreviven más que los que sufren primarios pulmonares o cólicos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study of the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol*. 2009;27:4656-4663.

A2. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2005-2012.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

233 TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL

PERRIN C. WHITE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

En este capítulo se revisan los conceptos implicados en la evaluación inicial y el tratamiento de los pacientes con trastornos del desarrollo sexual (TDS). Por definición, en estos pacientes no existe concordancia entre varios aspectos de su género, entre los que se encuentran el sexo cromosómico (46,XX, 46,XY u otros), el sexo gonadal o reproductivo (ovarios, trompas de Falopio y útero frente a testículos, vesículas seminales, próstata y conductos eyaculadores), el sexo genital (vagina y clítoris frente a escroto y pene) y la conducta específica de género. Los pacientes pueden clasificarse en función del sexo cromosómico como hombres 46,XY con masculinización incompleta, mujeres 46,XX con virilización excesiva y pacientes con anomalías del sexo cromosómico, como la disgenesia gonadal mixta. (Antiguamente, los pacientes con TDS 46,XY y 46,XX se denominaban seudohermafroditas masculinos y femeninos, pero estos términos ya no se utilizan.) Hay muchas afecciones que provocan TDS (tabla 233-1).

TABLA 233-1 TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL*

VIRILIZACIÓN O REVERSIÓN SEXUAL EN MUJERES XX
Formas virilizantes de hiperplasia suprarrenal congénita
Déficit de 21-hidroxilasa (1:16.000 nacimientos) *[CYP21]*: formas con pérdida de sal o virilizante simple
Déficit de 11β-hidroxilasa *[CYP11B1]*
Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa *[HSD3B2]*
Déficit de citocromo P-450 oxidorreductasa (también tiene efecto materno) *[POR]*
Andrógenos maternos o exógenos
Fármacos (danazol, progestágenos)
Luteoma
Déficit de aromatasa *[CYP19]*
Mutaciones del factor de transcripción
Mutaciones en genes que afectan la diferenciación gonadal
SRY (translocación a X)
SOX9 (duplicación)
WT1 (síndrome de Denys-Drash)
Estructural/idiopática
HIPOVIRILIZACIÓN O REVERSIÓN SEXUAL EN HOMBRES XY
Defectos biosintéticos
Hiperplasia suprarrenal lipoide *[STAR]*
17α-Hidroxilasa/17,20 liasa *[CYP17]*
3β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa *[HSD3B2]*
17-Cetosteroide reductasa *[HSD17B3]*
5α-Reductasa *[SRD5A2]*
Déficit de citocromo P-450 oxidorreductasa *[POR]*
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (1:20.000) *[DHCR7]*
Insensibilidad a los andrógenos (1:20.000) *[AR]*: completa o parcial
Insensibilidad a LH *[LHR]*
Mutaciones en genes que afectan a la diferenciación gonadal
SRY
SOX9 (displasia campomélica)
SF1 (asociado en ocasiones con hipoplasia suprarrenal)
WT1 (Síndromes WAGR y de Denys-Drash)
Duplicaciones de DAX1 o WNT4
DHH (asociada con neuropatía periférica)
Exposición a inhibidores de la 5α-reductasa, otra interferencia endocrina
MICROPENE
Panhipopituitarismo [incluidas las mutaciones de *PROP1*]
Displasia septo-óptica [incluidas las mutaciones de *HESX*]
Hipogonadismo hipogonadótropo
Síndrome de Kallmann *[KAL1]*
Síndrome de Prader-Willi [deleción del cromosoma paterno 15q11]
Hipoplasia suprarrenal congénita *[DAX1]*
Testículo evanescente (también puede causar genitales ambiguos)
OTROS SÍNDROMES QUE AFECTAN A LOS SISTEMAS REPRODUCTORES
Aneuploide cromosómica
Síndrome de Turner (1:2.500): 45,X, mosaicismo 45,X/46,XX, 46,XXr, 46,XXq–
Síndrome de Klinefelter (1:1.000): 47,XXY
Disgenesia gonadal mixta (1:20.000): 45,X/46,XY, 45,X/47,XXY
Otras: trisomía 13, trisomía 18, triploidía, 4p–, 13q–
Síndrome de persistencia del conducto de Müller en hombres XY
Tipo 1 *[AMH]*
Tipo 2 *[AMHR2]*
Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (atresia vaginal) (1:6.000)

*Las frecuencias de las enfermedades relativamente comunes (al menos 1:20.000) se indican entre paréntesis. Cuando las mutaciones genéticas causales no han sido identificadas, el locus afectado se expone entre corchetes.
WAGR = tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias o gonadoblastoma y retraso mental.

Diferenciación sexual normal

Diferenciación gonadal

A las 5-6 semanas de gestación, los primordios gonadales (crestas gonadales) se desarrollan a partir del epitelio celómico que recubre la superficie medial del mesonefros (riñones primitivos; fig. 233-1). Estas gónadas primitivas son iguales en ambos sexos. Las células germinales se forman a las 3-4 semanas de gestación y migran a través del mesenterio intestinal hasta alcanzar las gónadas en esta etapa precoz bipotencial. La diferenciación de las células germinales hacia una gametogenia masculina o femenina depende en gran parte del ambiente generado por las células somáticas circundantes, más que de factores intrínsecos de las células germinales.

Durante la séptima semana, las gónadas masculinas XY comienzan a diferenciarse bajo la influencia de una serie de genes determinantes del testículo.[1,2] El primero en expresarse es *SRY*, el gen clave del cromosoma Y que controla la diferenciación masculina y que inicia el desarrollo de las células de Sertoli. Estas células rodean a las células germinales para formar cordones testiculares, que nutren a las células germinales y las orientan en la dirección de la gametogenia masculina. El reclutamiento de células endoteliales da lugar al desarrollo de un sistema vascular específico del testículo, que es necesario para la organización testicular normal.

Las células esteroidógenas se desarrollan a partir del mesonefros y migran hacia la corteza suprarrenal y el testículo en desarrollo en la semana 8 de la gestación. En el testículo, se transforman en células de Leydig, que secretan la testosterona necesaria para el desarrollo posterior del sistema reproductor masculino. En el primer trimestre, la secreción de testosterona se encuentra controlada sobre todo por la gonadotropina coriónica humana (HCG), mientras que después se precisa la hormona luteinizante (LH) secretada por la adenohipófisis fetal.

Los ovarios son reconocibles aproximadamente la semana 10. La molécula de señalización WNT4 desempeña un papel activo en el desarrollo ovárico, reprimiendo la expresión de genes específicos del testículo y el desarrollo vascular.[3] Las células germinales del ovario entran en la primera profase meiótica que comienza en la semana 12 de la gestación y continúa hasta el séptimo mes de embarazo.

Desarrollo de los aparatos reproductores internos masculino y femenino

Los aparatos reproductores derivan del mesodermo intermedio. El aparato reproductor masculino se desarrolla a partir de los conductos mesonéfricos (de Wolff) y el femenino deriva de los conductos paramesonéfricos (de Müller) (fig. 233-2). Los embriones normales poseen ambos tipos de conductos.

El desarrollo de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff o de Müller depende de la presencia o ausencia de testículos funcionantes con normalidad. Las

booksmedicos.org

neuroendocrinos metastásicos y síndrome carcinoide supera en la actualidad 5 años en los pacientes tratados de forma cuidadosa, y los pacientes que tienen un primario de intestino delgado sobreviven más que los que sufren primarios pulmonares o cólicos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study of the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol*. 2009;27:4656-4663.

A2. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2005-2012.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

233 TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL

PERRIN C. WHITE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

En este capítulo se revisan los conceptos implicados en la evaluación inicial y el tratamiento de los pacientes con trastornos del desarrollo sexual (TDS). Por definición, en estos pacientes no existe concordancia entre varios aspectos de su género, entre los que se encuentran el sexo cromosómico (46,XX, 46,XY u otros), el sexo gonadal o reproductivo (ovarios, trompas de Falopio y útero frente a testículos, vesículas seminales, próstata y conductos eyaculadores), el sexo genital (vagina y clítoris frente a escroto y pene) y la conducta específica de género. Los pacientes pueden clasificarse en función del sexo cromosómico como hombres 46,XY con masculinización incompleta, mujeres 46,XX con virilización excesiva y pacientes con anomalías del sexo cromosómico, como la disgenesia gonadal mixta. (Antiguamente, los pacientes con TDS 46,XY y 46,XX se denominaban seudohermafroditas masculinos y femeninos, pero estos términos ya no se utilizan.) Hay muchas afecciones que provocan TDS (tabla 233-1).

TABLA 233-1 TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL*

VIRILIZACIÓN O REVERSIÓN SEXUAL EN MUJERES XX
Formas virilizantes de hiperplasia suprarrenal congénita
Déficit de 21-hidroxilasa (1:16.000 nacimientos) *[CYP21]*: formas con pérdida de sal o virilizante simple
Déficit de 11β-hidroxilasa *[CYP11B1]*
Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa *[HSD3B2]*
Déficit de citocromo P-450 oxidorreductasa (también tiene efecto materno) *[POR]*
Andrógenos maternos o exógenos
Fármacos (danazol, progestágenos)
Luteoma
Déficit de aromatasa *[CYP19]*
Mutaciones del factor de transcripción
Mutaciones en genes que afectan la diferenciación gonadal
SRY (translocación a X)
SOX9 (duplicación)
WT1 (síndrome de Denys-Drash)
Estructural/idiopática
HIPOVIRILIZACIÓN O REVERSIÓN SEXUAL EN HOMBRES XY
Defectos biosintéticos
Hiperplasia suprarrenal lipoide *[STAR]*
17α-Hidroxilasa/17,20 liasa *[CYP17]*
3β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa *[HSD3B2]*
17-Cetosteroide reductasa *[HSD17B3]*
5α-Reductasa *[SRD5A2]*
Déficit de citocromo P-450 oxidorreductasa *[POR]*
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (1:20.000) *[DHCR7]*
Insensibilidad a los andrógenos (1:20.000) *[AR]*: completa o parcial
Insensibilidad a LH *[LHR]*
Mutaciones en genes que afectan a la diferenciación gonadal
SRY
SOX9 (displasia campomélica)
SF1 (asociado en ocasiones con hipoplasia suprarrenal)
WT1 (Síndromes WAGR y de Denys-Drash)
Duplicaciones de DAX1 o WNT4
DHH (asociada con neuropatía periférica)
Exposición a inhibidores de la 5α-reductasa, otra interferencia endocrina
MICROPENE
Panhipopituitarismo [incluidas las mutaciones de *PROP1*]
Displasia septo-óptica [incluidas las mutaciones de *HESX*]
Hipogonadismo hipogonadótropo
Síndrome de Kallmann *[KAL1]*
Síndrome de Prader-Willi [deleción del cromosoma paterno 15q11]
Hipoplasia suprarrenal congénita *[DAX1]*
Testículo evanescente (también puede causar genitales ambiguos)
OTROS SÍNDROMES QUE AFECTAN A LOS SISTEMAS REPRODUCTORES
Aneuploide cromosómica
Síndrome de Turner (1:2.500): 45,X, mosaicismo 45,X/46,XX, 46,XXr, 46,XXq–
Síndrome de Klinefelter (1:1.000): 47,XXY
Disgenesia gonadal mixta (1:20.000): 45,X/46,XY, 45,X/47,XXY
Otras: trisomía 13, trisomía 18, triploidía, 4p–, 13q–
Síndrome de persistencia del conducto de Müller en hombres XY
Tipo 1 *[AMH]*
Tipo 2 *[AMHR2]*
Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (atresia vaginal) (1:6.000)

*Las frecuencias de las enfermedades relativamente comunes (al menos 1:20.000) se indican entre paréntesis. Cuando las mutaciones genéticas causales no han sido identificadas, el locus afectado se expone entre corchetes.
WAGR = tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias o gonadoblastoma y retraso mental.

Diferenciación sexual normal

Diferenciación gonadal

A las 5-6 semanas de gestación, los primordios gonadales (crestas gonadales) se desarrollan a partir del epitelio celómico que recubre la superficie medial del mesonefros (riñones primitivos; fig. 233-1). Estas gónadas primitivas son iguales en ambos sexos. Las células germinales se forman a las 3-4 semanas de gestación y migran a través del mesenterio intestinal hasta alcanzar las gónadas en esta etapa precoz bipotencial. La diferenciación de las células germinales hacia una gametogenia masculina o femenina depende en gran parte del ambiente generado por las células somáticas circundantes, más que de factores intrínsecos de las células germinales.

Durante la séptima semana, las gónadas masculinas XY comienzan a diferenciarse bajo la influencia de una serie de genes determinantes del testículo.[1,2] El primero en expresarse es *SRY*, el gen clave del cromosoma Y que controla la diferenciación masculina y que inicia el desarrollo de las células de Sertoli. Estas células rodean a las células germinales para formar cordones testiculares, que nutren a las células germinales y las orientan en la dirección de la gametogenia masculina. El reclutamiento de células endoteliales da lugar al desarrollo de un sistema vascular específico del testículo, que es necesario para la organización testicular normal.

Las células esteroidógenas se desarrollan a partir del mesonefros y migran hacia la corteza suprarrenal y el testículo en desarrollo en la semana 8 de la gestación. En el testículo, se transforman en células de Leydig, que secretan la testosterona necesaria para el desarrollo posterior del sistema reproductor masculino. En el primer trimestre, la secreción de testosterona se encuentra controlada sobre todo por la gonadotropina coriónica humana (HCG), mientras que después se precisa la hormona luteinizante (LH) secretada por la adenohipófisis fetal.

Los ovarios son reconocibles aproximadamente la semana 10. La molécula de señalización WNT4 desempeña un papel activo en el desarrollo ovárico, reprimiendo la expresión de genes específicos del testículo y el desarrollo vascular.[3] Las células germinales del ovario entran en la primera profase meiótica que comienza en la semana 12 de la gestación y continúa hasta el séptimo mes de embarazo.

Desarrollo de los aparatos reproductores internos masculino y femenino

Los aparatos reproductores derivan del mesodermo intermedio. El aparato reproductor masculino se desarrolla a partir de los conductos mesonéfricos (de Wolff) y el femenino deriva de los conductos paramesonéfricos (de Müller) (fig. 233-2). Los embriones normales poseen ambos tipos de conductos.

El desarrollo de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff o de Müller depende de la presencia o ausencia de testículos funcionantes con normalidad. Las

booksmedicos.org

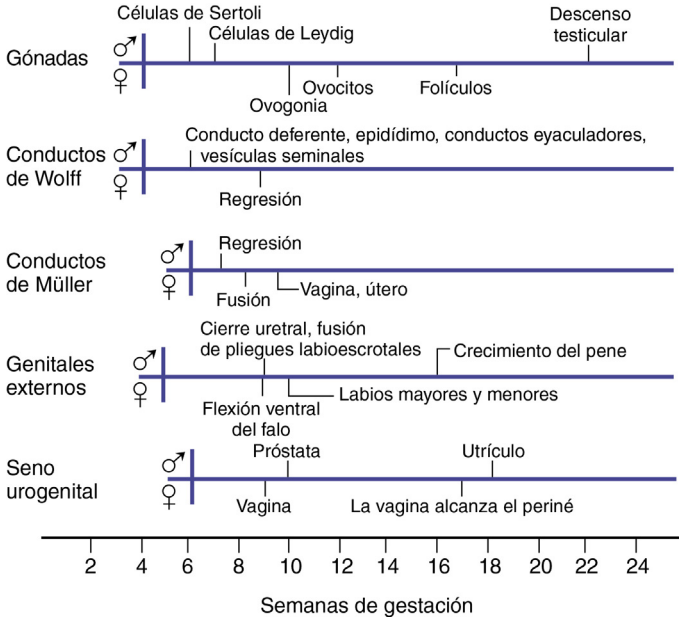

FIGURA 233-1. Cronología de la diferenciación sexual prenatal en los fetos masculinos y femeninos. (Modificado de Barthold JS, Gonzalez R. Intersex states. In: Gonzales ET, Bauer SB, eds. *Pediatric Urology Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.)

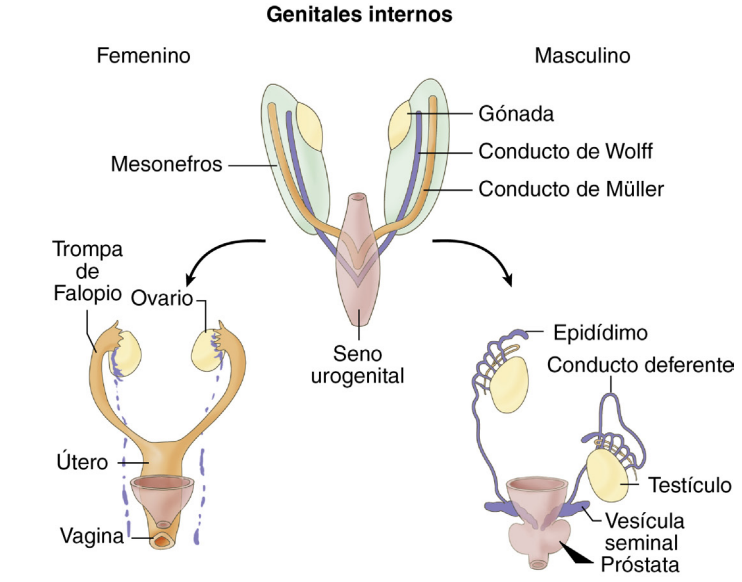

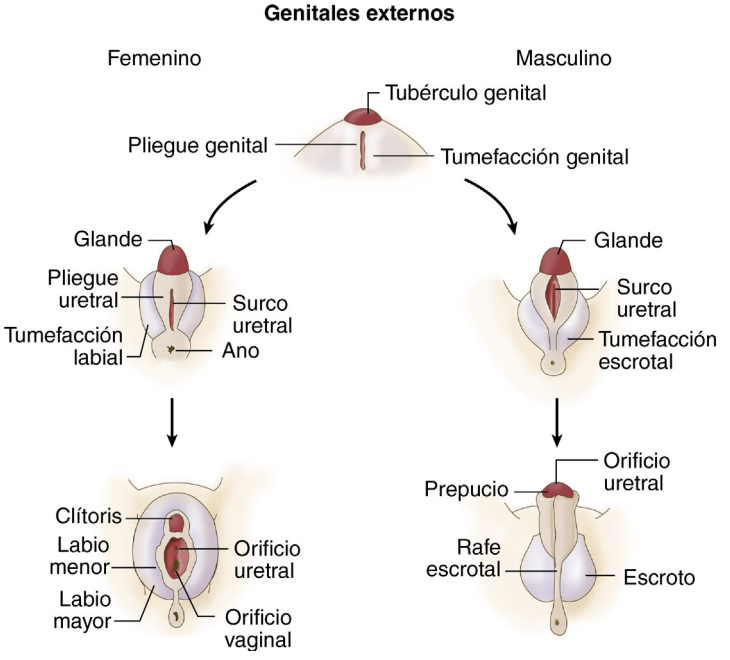

FIGURA 233-2. Diferenciación de los genitales internos y externos del feto humano. (Modificado de Griffen JE, Ojeda SR, eds. *Textbook of Endocrine Physiology*. New York: Oxford University Press; 1996.)

células de Sertoli comienzan a secretar hormona antimülleriana (AMH, denominada también sustancia inhibidora de Müller) cuando los testículos se diferencian.[4] La expresión de la AMH está controlada por varios factores de transcripción: las acciones de SF1 y WT1 (locus del tumor de Wilms) son sinérgicas para estimular la transcripción, mientras que DAX1 la antagoniza. El efecto global de la AMH es la inducción de la regresión de las estructuras de Müller entre las semanas 8 y 12 de la gestación. En su ausencia, se desarrollan los conductos de Müller y se forman los genitales internos femeninos (trompas de Falopio, útero, cuello uterino y tercio superior de la vagina).

El desarrollo de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff (como el epidídimo, los conductos deferentes, los conductos eyaculadores y los túbulos seminíferos) requiere concentraciones locales elevadas de testosterona, secretada por las células de Leydig testiculares aproximadamente la semana 7 de la gestación. Si no existe testosterona, los conductos de Wolff involucionan. La concentración de testosterona circulante es insuficiente para el desarrollo de las estructuras derivadas del conducto de Wolff. Por tanto, en los casos en los que las gónadas se desarrollan de forma asimétrica (p. ej., hermafroditismo verdadero o disgenesia gonadal mixta; v. más adelante), las estructuras derivadas del conducto de Wolff también tienen un desarrollo asimétrico. El desarrollo de las estructuras que se derivan de los conductos de Wolff precisa que el receptor de andrógenos esté intacto.

Desarrollo de los genitales externos

Las estructuras genitales externas también son bipotenciales al inicio de la gestación. Entre las mismas se encuentran el tubérculo genital, los pliegues genitales (que después serán los pliegues uretrolabiales) y la tumefacción genital (que después dará lugar a los pliegues labioescrotales) (v. fig. 233-2). La diferenciación en genitales masculinos se produce aproximadamente en las semanas 8-14 de gestación bajo la influencia de la dihidrotestosterona, que debe interaccionar con un receptor de andrógenos intacto. El tubérculo genital se transforma en el glande del pene; los pliegues genitales se fusionan para formar el cuerpo del pene y la uretra peniana, mientras que los pliegues labioescrotales (derivados de la tumefacción genital) se fusionan para formar el escroto. Sin andrógenos, estas estructuras darán lugar al clítoris, los labios menores y los labios mayores, respectivamente.

Esteroidogenia suprarrenal y gonadal normal

Los defectos de la biosíntesis esteroidea en los testículos o en la corteza suprarrenal, o los defectos del metabolismo de los esteroides en la placenta o en los órganos diana producen numerosos tipos de ambigüedad genital[5] (fig. 233-3 y e-fig. 233-1).

La biosíntesis esteroidea en los testículos y en las suprarrenales comienza con la entrada de colesterol en la mitocondria, un proceso muy regulado, controlado en gran parte por la proteína reguladora aguda de la esteroidogenia (StAR); la concentración de StAR está controlada en la corteza suprarrenal por la corticotropina (ACTH) y en el testículo por la HCG durante el primer trimestre y por la LH en etapas posteriores del embarazo.

En el interior mitocondrial, la enzima colesterol desmolasa (CYP11A, una enzima del citocromo P-450) escinde la cadena lateral del colesterol entre los carbonos 20 y 22. El producto es la pregnenolona, que es transportada al retículo endoplásmico. Parte de la pregnenolona es convertida por la 17α-hidroxilasa (CYP17) en 17-hidroxipregnenolona. Tanto la 17-hidroxipregnenolona como la pregnenolona restante son convertidas por acción de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B2) en 17-hidroxiprogesterona y progesterona, respectivamente. Las cadenas laterales de la 17-hidroxipregnenolona son escindidas por la actividad 17,20-liasa de la CYP17, dando lugar a deshidroepiandrosterona (DHEA). Esta también puede convertirse en androstenodiona por la HSD3B2.

Todos los pasos descritos pueden tener lugar en la corteza suprarrenal, en las células de Leydig testiculares y (después de la pubertad) en las células tecales de los folículos ováricos. Los pasos biosintéticos siguientes son específicos de las diferentes glándulas. En la corteza suprarrenal, la 17-hidroxiprogesterona se convierte por la 21-hidroxilasa (CYP21, una P-450 microsómica) en 11-desoxicortisol, que a su vez se convierte en la mitocondria en cortisol por acción de la 11β-hidroxilasa (CYP11B1). Además, la progesterona se convierte en desoxicorticosterona por acción de la CYP21, y después es transformada en aldosterona por medio de la aldosterona sintasa (CYP11B2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

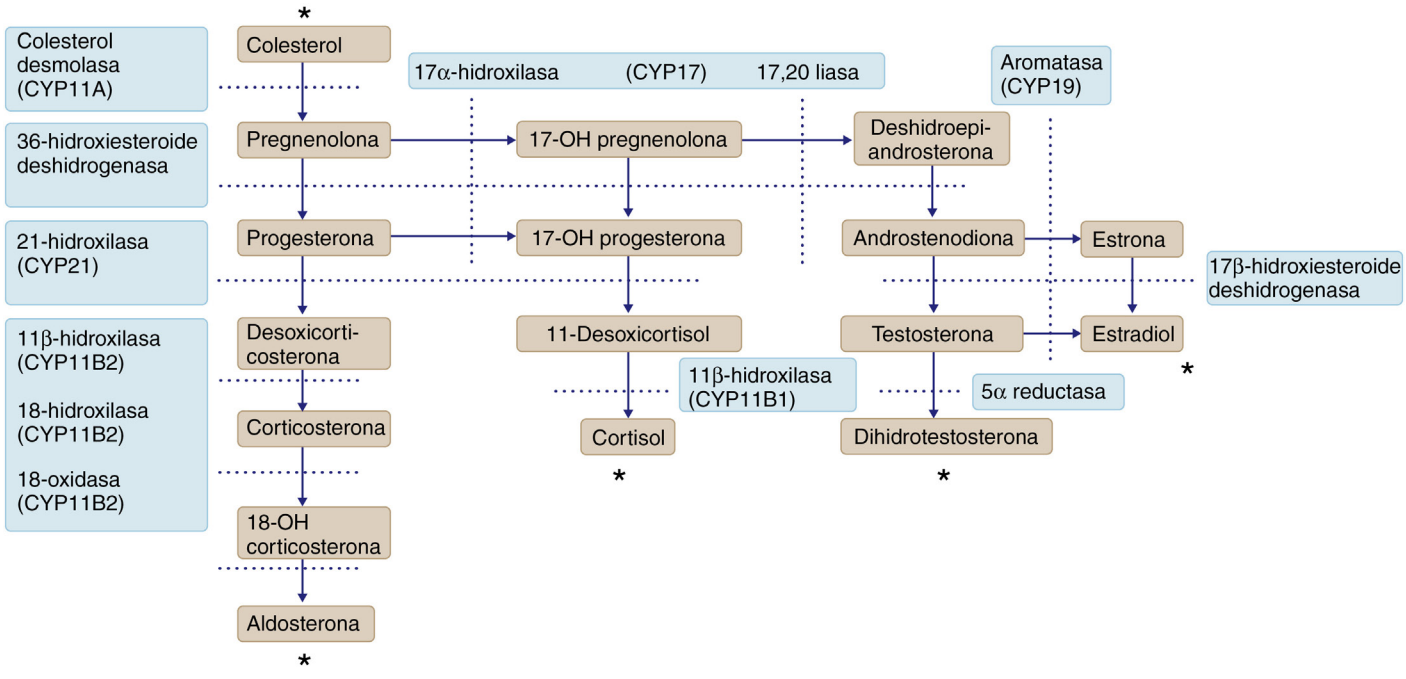

FIGURA 233-3. Esteroidogenia. De izquierda a derecha se exponen las vías de la síntesis de progesterona y mineralocorticoides (aldosterona), glucocorticoides (cortisol), andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona) y estrógenos (estradiol). Las actividades enzimáticas que catalizan cada bioconversión aparecen en recuadros. Las actividades mediadas por subtipos específicos de citocromo P-450 se exponen entre paréntesis con el nombre sistemático de la enzima (CYP seguido por un número). Las actividades de la CYP11B2 y la CYP17 son múltiples. *Se puede consultar una versión ampliada de esta imagen, con las estructuras planares del colesterol y de los productos finales de cada vía en la e-figura 233-1.

En las células de Leydig testiculares, la androstenodiona se convierte en testosterona por acción de la 17-cetosteroide reductasa (17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 [HSD17B3]). Esta misma reacción tiene lugar en las células tecales del ovario, catalizada por la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (HSD17B1). En las células granulosas ováricas (después de la pubertad), la androstenodiona y la testosterona se convierten por aromatasas (CYP19) en estrona y estradiol, respectivamente. En la piel de los genitales externos masculinos en desarrollo, la 5α-reductasa (SRD5A2) convierte la testosterona en un andrógeno más potente, la dihidrotestosterona.

La placenta es un tejido que también sintetiza y metaboliza esteroides; posee una elevada actividad esteroide sulfatasa que convierte la DHEA sulfato originada en la glándula suprarrenal fetal de nuevo en DHEA, que después se transforma sucesivamente por acción de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (HSD3B1) y la aromatasa (CYP19) en androstenodiona y estrona, respectivamente, que a continuación se convierten en estradiol por la HSD17B1.

DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Defectos de la esteroidogenia

BIOPATOLOGÍA

La ambigüedad genital en las mujeres genéticas suele deberse a la exposición a concentraciones excesivas de andrógenos. La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) virilizante es la causa más frecuente de ambigüedad genital en lactantes de sexo femenino, y se presenta en 1 de cada 16.000 nacimientos.[6]

Por el contrario, si el déficit grave de andrógenos está presente desde una etapa inicial de la gestación, dará lugar a genitales externos ambiguos o de aspecto femenino en los lactantes de sexo masculino. Por lo general, las estructuras de Müller, como el útero, el cuello uterino y la parte superior de la vagina, no se encuentran presentes porque los testículos son capaces de secretar sustancia inhibidora de Müller. Por tanto, los pacientes que sufren estos trastornos poseen una vagina corta que termina en un saco ciego.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

El defecto fundamental en los pacientes con cualquier forma de HSC es la síntesis inadecuada de cortisol (v. fig. 233-3 y e-fig. 233-1). La síntesis ineficaz de cortisol estimula el hipotálamo y la hipófisis para que aumenten la síntesis de hormona liberadora de corticotropina y ACTH, respectivamente (cap. 223). Por consiguiente, las glándulas suprarrenales se vuelven hiperplásicas y los precursores esteroideos se acumulan antes del punto de bloqueo de la biosíntesis. En algunos trastornos estos precursores pueden convertirse en andrógenos.

Hiperplasia lipoide

La hiperplasia lipoide se debe a mutaciones del gen *STAR*. La mitocondria no importa el colesterol con eficacia, por lo que se acumula en las células. Se produce una drástica disminución en la biosíntesis esteroidea debido a la falta de sustrato, y la acumulación de lípidos destruye con rapidez las células que sintetizan esteroides, tanto en las glándulas suprarrenales como en los testículos. Por tanto, los hombres afectados nacen con fenotipo femenino porque no pueden sintetizar testosterona. Las mujeres afectadas pueden presentar una pubertad espontánea transitoria, porque las células de la granulosa del ovario humano no sintetizan hormonas esteroideas (y, por tanto, no acumulan colesterol) hasta la pubertad. Ambos sexos sufren insuficiencia suprarrenal y son incapaces de sintetizar cortisol o aldosterona.

Déficit de 17α-hidroxilasa/17,20 liasa

Las mutaciones graves del gen *CYP17* impiden la síntesis de todas las hormonas sexuales. Los hombres afectados poseen genitales externos de aspecto femenino pero carecen de estructuras de Müller porque los testículos sintetizan AMH. Las mujeres afectadas presentan rasgos sexuales infantiles si no se administra tratamiento hormonal sustitutivo. Las mutaciones más leves producen genitales ambiguos en los pacientes del sexo masculino. Aunque la síntesis de cortisol también se encuentra abolida, incluso los pacientes más gravemente afectados son capaces de sintetizar corticosterona, un glucocorticoide activo, así como aldosterona. Por tanto, no sufren insuficiencia suprarrenal. Por el contrario, secretan cantidades excesivas de desoxicorticosterona, que posee actividad mineralocorticoide, por lo que son propensos a sufrir hipertensión.

Aunque la mayor parte de las mutaciones de *CYP17* afectan tanto a la actividad hidroxilasa como liasa, algunas mutaciones poco frecuentes solo afectan a la actividad liasa. Además, las mutaciones en genes distintos de *CYP17* pueden tener el mismo fenotipo que la deficiencia de 17,20 liasa (es decir, una síntesis deficiente de andrógenos con una síntesis de cortisol normal). Incluyen una proteína de transferencia de electrones accesorios, el citocromo b_5 y mutaciones en los genes de las dos aldocetorreductasas, AKR1C2 y AKR1C4. Estas isoenzimas AKR1C normalmente catalizan la actividad de la 3α-hidroxiesteroide deshidrogenasa, que permite la síntesis del potente andrógeno dihidrotestosterona, a través de una vía biosintética alternativa que no incluye la testosterona como producto intermedio.

Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

Las mutaciones graves del gen *HSD3B2* impiden la síntesis de aldosterona, cortisol, testosterona y estrógenos. Como la DHEA, un andrógeno débil, se sintetiza y se secreta en concentraciones elevadas, es posible que exista cierto grado de crecimiento

booksmedicos.org

fálico. Por tanto, los hombres afectados poseen ambigüedad genital grave, pero las mujeres afectadas pueden tener clitoromegalia. Ambos sexos sufren insuficiencia suprarrenal si no se administra tratamiento.

Como muchos niños con adrenarquia prematura (aparición precoz de vello púbico y axilar), así como muchas mujeres con síndrome de ovario poliquístico, presentan concentraciones elevadas de DHEA, hubo un tiempo en el que se consideraba que dichos pacientes podrían presentar una forma leve de déficit de HSD3B2. Sin embargo, las mutaciones de *HSD3B2* son muy infrecuentes o inexistentes en dichos pacientes, en los que, en cambio, existe un desequilibrio de las concentraciones relativas de actividad de HSD3B2 y CYP17 en la corteza suprarrenal.

Déficit de 21-hidroxilasa

Más del 90% de los casos de HSC están causados por déficit de 21-hidroxilasa, debido a mutaciones del gen *CYP21* (o *CYP21A2*). *CYP21* y un seudogén muy homólogo, *CYP21P* (o *CYP21A1P*), se localizan en el complejo mayor de histocompatibilidad del cromosoma 6p21.3, una región genómica caracterizada por su elevado índice de recombinación. Más del 90% de todas las mutaciones se deben a recombinaciones intergénicas entre *CYP21* y *CYP21P*. La mayoría representa transferencias de mutaciones nocivas de *CYP21P* a *CYP21*, mientras que el 20% son deleciones netas de *CYP21*, debidas a un entrecruzamiento meiótico desigual.

En los pacientes con déficit de 21-hidroxilasa, las suprarrenales producen un exceso de 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona y progesterona, que se metabolizan en DHEA y androstenodiona. Una vez secretadas, estas sustancias prosiguen su metabolismo para producir andrógenos activos (testosterona y dihidrotestosterona) y, en menor grado, estrógenos (estrona y estradiol).

La secreción suprarrenal de un exceso de precursores de andrógenos no afecta de modo significativo la diferenciación sexual masculina, pero el seno urogenital de las mujeres afectadas se encuentra en fase de tabicación cuando la glándula suprarrenal fetal comienza a producir el exceso de andrógenos, lo que impide la formación de conductos uretrales y vaginales separados. Los nuevos andrógenos de origen suprarrenal actúan sobre los receptores de andrógenos de la piel de los genitales e inducen el aumento de tamaño del clítoris, estimulan la fusión de los pliegues labiales y producen la migración rostral del orificio perineal vaginal/uretral. Sin embargo, las estructuras internas derivadas del conducto de Wolff, como la próstata y los conductos espermáticos, no suelen virilizarse, debido supuestamente a que el desarrollo de las estructuras derivadas del conducto de Wolff requiere unas concentraciones locales mucho más elevadas de testosterona que los genitales externos. Sin embargo, las mujeres con afectación grave en ocasiones pueden presentar cierto desarrollo de estructuras genitales internas típicamente masculinas.

Por tanto, las niñas con afectación grave suelen presentar genitales externos ambiguos o de aspecto masculino con hipospadias perineal y encordamiento, pero sin testículos palpables (fig. 233-4). La gravedad de la virilización a menudo se cuantifica mediante la escala de cinco grados de Prader (fig. 233-5). No todas las mujeres con HSC clásica presentan el mismo grado de ambigüedad genital. Podría especularse que los signos físicos del exceso androgénico dependen no solo de la secreción suprarrenal directa de precursores de andrógenos, sino también de la eficiencia con la que dichas hormonas se convierten en productos más potentes, como la dihidrotestosterona, por enzimas periféricas como la 5α-reductasa. Además, la concentración y la actividad de la transcripción de los receptores androgénicos pueden intervenir en la determinación del fenotipo genital.

La mayoría (75%) de los pacientes no pueden sintetizar suficiente aldosterona para mantener el balance del sodio y se denominan *perdedores de sal*. Estos pacientes están predispuestos al desarrollo de deshidratación hiponatrémica episódica y potencialmente mortal. Los pacientes con una producción de aldosterona suficiente para evitar la pérdida de sal y que presenten signos de virilización prenatal y/o una producción muy elevada de sustratos hormonales de la 21-hidroxilasa (p. ej., 17-hidroxiprogesterona) se denominan *virilizadores simples*.

Déficit de 11β-hidroxilasa

Los pacientes con déficit de 11β-hidroxilasa sufren mutaciones del gen *CYP11B1*. Presentan concentraciones elevadas de desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol, así como de precursores precoces del cortisol, como la 17-hidroxiprogesterona. Estos pacientes secretan un exceso de andrógenos suprarrenales, con consecuencias similares a las observadas en el déficit de 21-hidroxilasa. Sin embargo, los pacientes con déficit de 11β-hidroxilasa sintetizan aldosterona con normalidad y no presentan problemas de pérdida de sal. Por el contrario, pueden volverse hipertensos por las elevadas concentraciones de desoxicorticosterona y sus metabolitos.



FIGURA 233-4. Genitales externos virilizados en una lactante con hiperplasia suprarrenal congénita producida por déficit de 21-hidroxilasa. No existían gónadas en el escroto.

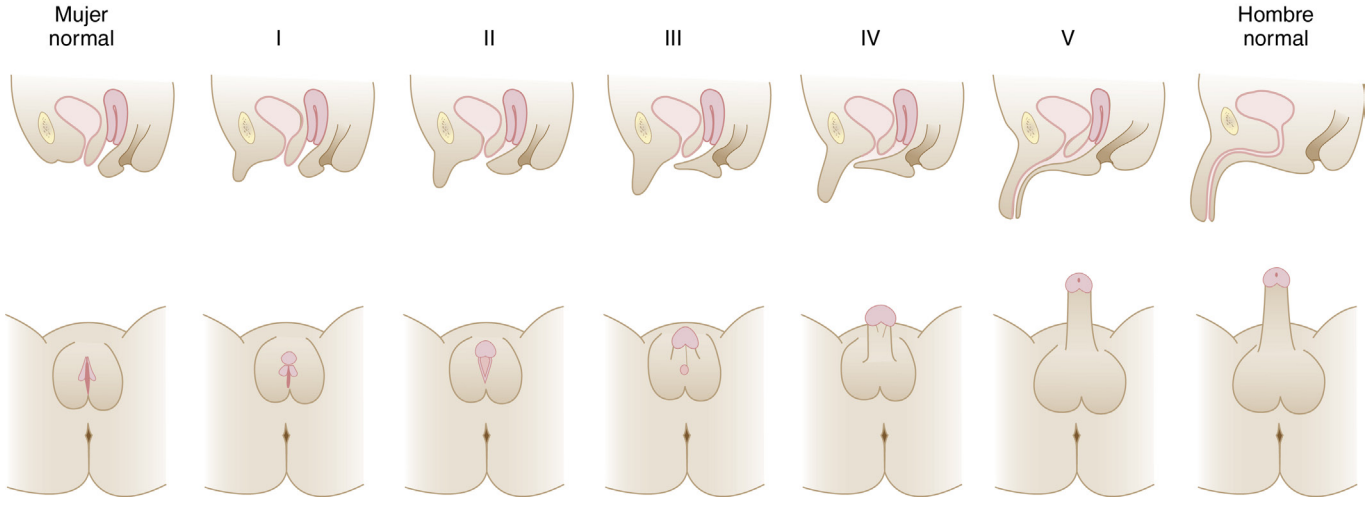

FIGURA 233-5. Diferenciación anómala del seno urogenital y de los genitales externos. Las representaciones esquemáticas de las anatomías masculina y femenina normales flanquean una serie de dibujos en los que se ilustran los diferentes grados de virilización o feminización, clasificados según la escala de Prader. El útero *(sombreado)* persiste en las pacientes virilizadas incluso cuando los genitales externos poseen un aspecto completamente masculino (grado V de Prader). (Modificado de Prader A. Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditismus femininus der kengenitalen adrenogenitalen Syndroms. *Helv Paediatr Acta.* 1954;9:231-248.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DEFECTOS DE LA BIOSÍNTESIS DE ANDRÓGENOS

La hiperplasia lipoide, el déficit de 17-hidroxilasa/17,20 liasa y el déficit de HSD3B2 afectan a la biosíntesis tanto de corticoides como de hormonas sexuales. Por el contrario, existen dos déficits enzimáticos que afectan únicamente a la biosíntesis de andrógenos y cursan con fenotipos similares. Los hombres afectados nacen con genitales ambiguos, pero se virilizan durante la pubertad y a menudo optan por adoptar el género masculino en caso de haber sido criados como niñas. Carecen de estructuras de Müller debido a la secreción de AMH por los testículos.

Déficit de 17-cetosteroide reductasa (17-hidroxiesteroide deshidrogenasa 3)

Esta enfermedad se debe a mutaciones del gen *HSD17B3*. Aunque la síntesis de testosterona no es correcta, se sintetiza androstenodiona, un andrógeno activo. Como existen otras isoenzimas con actividad 17-cetosteroide reductasa en otros tejidos, siempre existe cierta síntesis de testosterona, en especial en la pubertad, cuando aumenta la concentración de androstenodiona circulante.

Déficit de 5α-reductasa

Los pacientes con déficit de 5α-reductasa debido a mutaciones del gen *SRD5A2* sintetizan cantidades completamente normales de testosterona, pero no pueden sintetizar cantidades adecuadas de dihidrotestosterona, el andrógeno natural más potente. Esta enzima no se expresa en concentraciones elevadas en los testículos (las concentraciones circulantes de dihidrotestosterona son relativamente bajas), pero sí se expresa en la piel de los genitales. Las estructuras internas derivadas del conducto de Wolff no precisan esta enzima y se encuentran intactas; el aumento de la concentración de testosterona en la pubertad induce un crecimiento fálico considerable sin que exista actividad de la 5α-reductasa.

OTROS DEFECTOS DE LA ESTEROIDOGENIA

Déficit de aromatasa

Las mutaciones del gen *CYP19* producen déficit de aromatasa tanto en el feto como en la placenta. La placenta puede transformar normalmente la DHEA sulfato en androstenodiona y testosterona, pero no puede convertir estos andrógenos en estrona y estradiol. Estos andrógenos se acumulan en las circulaciones materna y fetal, y virilizan tanto a la madre como al feto afectado, si es de sexo femenino. El fenotipo de los lactantes del sexo masculino afectados es normal. La virilización de las niñas afectadas aumenta aún más en la pubertad si no reciben tratamiento. La falta de actividad de la aromatasa en los huesos da lugar a una talla alta en ambos sexos (porque los estrógenos son necesarios para cerrar los cartílagos de crecimiento) y más adelante a osteoporosis.

Déficit de citocromo P-450 oxidorreductasa

Este déficit es una forma del síndrome de Antley-Bixler, que se caracteriza por alteraciones esqueléticas y craneoestenosis, y la mayoría de los pacientes presentan, además, genitales ambiguos asociados con mutaciones del gen *POR*. El síndrome de Antley-Bixler sin alteraciones genitales se debe a mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF; *FGFR2)*.

Como esta enfermedad afecta a la actividad de todos los subtipos de citocromo P-450 microsómicos, el déficit completo de la oxidorreductasa del citocromo P-450 (POR) es mortal, por lo que las mutaciones identificadas en el ser humano dan lugar a una POR con una actividad parcial. Las mutaciones del gen *POR* pueden producir alteraciones esqueléticas por su interferencia con la síntesis del colesterol. La ambigüedad genital se debe a diversos mecanismos. La disminución de la actividad de la 17α-hidroxilasa/17,20 liasa (CYP17) afecta a la síntesis de andrógenos y produce hipovirilización en los pacientes del sexo masculino. Por el contrario, la disminución de la actividad de la 21-hidroxilasa (CYP21) puede virilizar a las pacientes de sexo femenino. Estos dos déficits también pueden producir insuficiencia suprarrenal. Por último, la disminución de la actividad de la aromatasa (CYP19) placentaria viriliza tanto a la madre como al feto (si este es femenino).

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Este trastorno relativamente frecuente (1 de cada 20.000 europeos del norte) del paso final de la biosíntesis del colesterol (conversión a partir de 7-deshidrocolesterol) está causado por mutaciones del gen *DHCR7* que codifica la 7-deshidrocolesterol reductasa. El síndrome se caracteriza por múltiples anomalías congénitas, como tamaño pequeño para la edad gestacional, talla baja, microcefalia, retraso mental, conducta agresiva, crisis comiciales, hipotonía, polidactilia, paladar hendido, defectos cardíacos, hipoplasia pulmonar y anomalías renales. Los hombres presentan genitales ambiguos. El grado de la afectación clínica es muy variable y depende del tipo de mutación. Los mecanismos patogénicos responsables de la ambigüedad genital pueden consistir en la provisión insuficiente de colesterol para la biosíntesis de hormonas esteroideas o los efectos tóxicos del precursor, 7-deshidrocolesterol, sobre las células esteroidógenas.

ENFERMEDADES MATERNAS QUE AFECTAN AL FETO

LUTEOMA DEL EMBARAZO

Los luteomas son la causa más frecuente de virilización materna. A menudo son bilaterales. Aunque muchos se descubren casualmente durante una cesárea o una ligadura tubárica tras el parto, el 25% de las madres sufren virilización durante la última mitad del embarazo, y la mitad de las lactantes de sexo femenino nacidas de estas madres también muestran signos de virilización, sobre todo clitoromegalia y fusión labial. La regresión espontánea del luteoma comienza por lo general días después del parto.

EXPOSICIÓN A FÁRMACOS

Dependiendo del agente, la exposición materna a fármacos puede afectar a los fetos masculinos o femeninos. Los fetos de sexo femenino pueden virilizarse por andrógenos como la 19-nortestosterona o progestágenos administrados para evitar abortos espontáneos. La exposición materna a inhibidores de la 5α-reductasa, como la finasterida, puede dar lugar a hipovirilización de los fetos de sexo masculino. El fluconazol, un fármaco antifúngico, puede inhibir numerosas enzimas del citocromo P-450 y puede producir un cuadro muy parecido al síndrome de Antley-Bixler.

El dietilestilbestrol, un estrógeno sintético, se utilizaba hace décadas para evitar abortos espontáneos (aunque en realidad era ineficaz para este fin). Los hombres expuestos a este fármaco durante la vida intrauterina nacían con hipoplasia testicular, criptorquidia, hipospadias y/o micropene. Las lactantes de sexo femenino nacían con anomalías uterinas, cervicales y vaginales, y presentaban un riesgo superior de sufrir adenocarcinoma vaginal de células claras. Si se tiene en cuenta que muchos casos de ambigüedad genital son idiopáticos, es probable que existan otras interferencias endocrinas en el ambiente todavía no identificadas.[7]

SÍNDROMES DE INSENSIBILIDAD HORMONAL Y OTROS DÉFICITS HORMONALES

INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS

Los hombres suelen poseer una única copia del gen del receptor de andrógenos (RA) ligado al cromosoma X.[8] Por tanto, una única mutación puede inactivar por completo el receptor en los hombres y puede dar lugar a un cuadro de insensibilidad completa a andrógenos (denominado antiguamente *síndrome de feminización testicular*). Esta es una de las formas más frecuentes de TDS 46,XY y se produce en alrededor de 1 de cada 20.000 nacimientos de hombres.[9]

Los pacientes con la forma completa de insensibilidad a los andrógenos poseen genitales externos femeninos normales. A no ser que se sospeche por el conocimiento previo del cariotipo del lactante, el trastorno pocas veces se descubre antes de la pubertad, a menos que se palpen los testículos en la ingle o los labios en una exploración rutinaria. Como los testículos secretan AMH, las estructuras de Müller, incluidos el útero, las trompas de Falopio y el cuello uterino, se encuentran ausentes. Por tanto, la vagina suele ser poco profunda y termina en un saco ciego. Las estructuras derivadas del conducto de Wolff también se encuentran ausentes. Los testículos pueden localizarse en el abdomen o en los labios mayores y no presentan espermatogenia. Las concentraciones de AMH se encuentran elevadas durante el primer año y (si no se han extirpado los testículos) después de la pubertad. Las concentraciones de testosterona y LH se encuentran elevadas durante la lactancia y en la pubertad, debido a un defecto de la regulación por retroalimentación producido por la resistencia a los andrógenos en el hipotálamo.

En la pubertad, el vello púbico y axilar es escaso o ausente. La testosterona puede ser aromatizada a estradiol por la CYP19 en la grasa mamaria. Los receptores estrogénicos no se ven afectados en esta enfermedad. Por tanto, el desarrollo mamario es el de una mujer normal.

La insensibilidad parcial a los andrógenos (síndrome de Reifenstein) se caracteriza por un grado variable de ambigüedad genital, y aparición de virilización y desarrollo mamario al alcanzar la pubertad. La insensibilidad leve a los andrógenos también puede cursar con fenotipo masculino, con ginecomastia y esterilidad como únicas manifestaciones. Las mutaciones del receptor de los andrógenos no se detectan en muchos casos leves, que pueden deberse a defectos en otros factores de transcripción que afectan a las acciones del receptor.

AGENESIA DE LAS CÉLULAS DE LEYDIG

La agenesia de las células de Leydig es un síndrome autosómico recesivo infrecuente, producido por mutaciones del gen *LHGCR,* que codifica el receptor de LH. Sin la estimulación de la LH (o de la HCG al inicio de la gestación), las células de Leydig no se diferencian normalmente y no secretan testosterona. Por tanto, los hombres afectados nacen con genitales externos ambiguos o de aspecto femenino. Las estructuras derivadas del conducto de Müller se encuentran ausentes debido a que la secreción de AMH por las células de Sertoli no se afecta. Las concentraciones de LH se encuentran aumentadas durante la infancia y la pubertad, y responden

booksmedicos.org

normalmente a la hormona liberadora de gonadotropinas, mientras que la concentración de testosterona es baja y no responde a la estimulación por la HCG. Las afectadas poseen un fenotipo normal, pero pueden padecer oligomenorrea, debido a la disfunción ovárica primaria.

SÍNDROME DE PERSISTENCIA DEL CONDUCTO DE MÜLLER

El síndrome de persistencia del conducto de Müller (SPCM) es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente, debida a mutaciones de los genes de la AMH (SPCM de tipo I) o del receptor de AMH (gen *AMHR2,* SPCM de tipo II). Los dos tipos se distinguen clínicamente por las concentraciones bajas o ausentes de AMH en los pacientes con mutaciones de la AMH y por los niveles de AMH en el rango normal-alto en los pacientes con mutaciones del receptor de AMH.

Los hombres afectados presentan una secreción normal de testosterona, por lo que sus genitales externos y las estructuras derivadas del conducto de Wolff son normales. Sin embargo, la falta de acción de la AMH impide la regresión de las estructuras de Müller, por lo que estos pacientes poseen útero y trompas de Falopio. Estas estructuras a menudo se encuentran muy cerca de los conductos deferentes. Las estructuras de Müller suelen ser arrastradas hacia el conducto inguinal por el descenso testicular. Sin embargo, estas estructuras a menudo impiden el descenso testicular al escroto, por lo que dan lugar a hernias inguinales bilaterales (con el útero en un lado) y criptorquidia bilateral, o en ocasiones unilateral. La enfermedad suele descubrirse durante el acto quirúrgico. La fertilidad de los pacientes afectados puede ser normal o alterada, con un riesgo mayor de sufrir neoplasias malignas en los testículos no descendidos de localización abdominal.

HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO

Los defectos más leves o de aparición más tardía de la biosíntesis de los andrógenos (tras la semana 13 o 14) pueden permitir la fusión completa de los pliegues labioescrotales y la posición normal del conducto externo de la uretra, pero el crecimiento subsiguiente del pene es menor y dichos pacientes presentan un micropene. La causa más frecuente es la falta de secreción de gonadotropinas (específicamente, de LH); incluso cuando no existe LH, el desarrollo masculino inicial es normal porque la secreción de testosterona está controlada sobre todo por la HCG durante el primer trimestre.

Puede haber una secreción defectuosa de LH y tirotropina cuando las neuronas que secretan normalmente la hormona liberadora de gonadotropinas no migran al hipotálamo.[10] En la mayoría de los casos, esta enfermedad, denominada *síndrome de Kallmann,* se hereda ligada al cromosoma X y se debe a mutaciones en el gen *KAL1.* A menudo se asocia con anosmia. Otras enfermedades que afectan al desarrollo hipotalámico y producen hipogonadismo hipogonadótropo son el *síndrome de Prader-Willi,* que se debe a deleciones paternas, los defectos de la metilación y la disomía uniparental materna de locus con impronta situados en el cromosoma 15q12. El aspecto de los niños que sufren este síndrome es característico, con una disminución del diámetro bitemporal, ojos almendrados con hendidura antimongoloide y manos y pies pequeños. Suelen presentar una hipotonía intensa durante la lactancia y después sufren un retraso moderado del desarrollo y crecimiento somático lento. La obesidad hipotalámica se desarrolla durante la infancia. Los pacientes con hipoplasia suprarrenal congénita debida a mutaciones del factor de transcripción DAX1 también presentan defectos del desarrollo del hipotálamo ventromedial, con el consiguiente hipogonadismo hipogonadótropo, asociado con insuficiencia suprarrenal que cursa por lo general con deficiencia de aldosterona y pérdida de sal. El factor esteroidógeno 1 (SF-1), codificado por el gen *NR5A1,* es un receptor nuclear huérfano que resulta clave para el desarrollo y la función de las glándulas suprarrenales, las gónadas, las gonadótropas hipofisarias, el núcleo ventromedial del hipotálamo y la diferenciación sexual masculina. Las mutaciones nulas heterocigotas o más leves homocigotas se han descrito principalmente en los individuos 46,XY infravirilizados y en mujeres 46,XX con una insuficiencia ovárica prematura. Solo una minoría tienen insuficiencia suprarrenal.

El hipogonadismo hipogonadótropo suele deberse al desarrollo insuficiente de toda la adenohipófisis, o de ciertas poblaciones celulares.[11] Las alteraciones hipofisarias pueden asociarse con otros defectos de la línea media, como la hipoplasia de los nervios ópticos y del *septum pellucidum,* una enfermedad denominada *displasia septoóptica.* Puede haber déficits asociados de hormonas hipofisarias, como de hormona de crecimiento, ACTH y tirotropina. Estas deficiencias pueden presentarse en el período neonatal como hipoglucemia o hipotiroidismo, que se detecta mediante los programas de cribado neonatal. La disfunción del nervio óptico es difícil de detectar en las exploraciones rutinarias del período neonatal, pero produce un nistagmo errático característico unos meses después.

Aunque el panhipopituitarismo suele ser esporádico, se han documentado mutaciones en los factores de transcripción que controlan el desarrollo hipofisario (cap. 224), en especial PROP1, y la displasia septo-óptica se ha asociado con mutaciones del gen *HESX.* En raras ocasiones, las mutaciones del gen que codifica la subunidad β de la LH pueden producir un fenotipo similar al hipogonadismo hipogonadótropo.

OTRAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

ANEUPLOIDÍA DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Síndrome de Turner

Las pacientes con síndrome de Turner poseen genitales externos femeninos, útero y trompas de Falopio normales, pero tienen ovarios disgénicos en cintilla.[12] La mayoría de los fetos con síndrome de Turner sufren abortos espontáneos, pero la incidencia en recién nacidos vivos es de alrededor de 1 de cada 2.500. El cariotipo clásico es 45,X, pero muchas pacientes conservan un segundo cromosoma X anómalo o incluso un fragmento de un cromosoma Y sin gen *SRY.* Otras pacientes son mosaicos con células 46,XX y 45,X y pueden presentar fenotipos relativamente leves.

Las pacientes no tratadas tienen talla baja. Muchas presentan características dismórficas típicas, como linfedema cervical al nacer, cuello membranoso, implantación baja del pelo a nivel posterior, cúbito valgo, tórax en escudo con pezones muy separados, implantación baja de las orejas y micrognatia. Las pacientes suelen tener amenorrea primaria y son estériles, pero en ocasiones pueden presentar menarquia seguida de insuficiencia ovárica prematura.

Síndrome de Klinefelter

Los hombres que sufren esta enfermedad poseen un desarrollo normal del pene y el escroto, pero los testículos son pequeños y duros. Los pacientes suelen ser altos. La ginecomastia es frecuente en los adolescentes. Más de la mitad de los adultos afectados presentan signos de déficit de testosterona y la mayoría sufren azoospermia. El cariotipo típico es 47,XXY. Las alteraciones hormonales consisten en la presencia de concentraciones séricas elevadas de gonadotropinas y reducidas de testosterona. El síndrome de Klinefelter es una enfermedad frecuente que afecta a 1 de cada 500-1.000 hombres.

Disgenesia gonadal mixta

La disgenesia gonadal mixta es una causa común de ambigüedad sexual. Se presenta en alrededor de 1/20.000 nacimientos.[13] El cariotipo suele ser un mosaico 45,X/46,XY. Las características anatomopatológicas gonadales pueden variar desde unas cintillas fibrosas indistinguibles del síndrome de Turner a un desarrollo testicular y un fenotipo masculino normales. Los pacientes suelen tener un testículo en un lado y una cintilla fibrosa en el otro. Algunos pacientes pueden presentar un fenotipo parecido al del síndrome de Turner. En el lado de la gónada en cintilla suele existir una trompa de Falopio. La función de la célula de Leydig, evaluada por la respuesta de la testosterona a la HCG, y la función de la célula de Sertoli, evaluada por las concentraciones séricas de AMH, varían de escasas a normales.

SÍNDROME DEL HOMBRE XX

Los hombres con cariotipo 46,XX poseen genitales masculinos internos y externos normales; sin embargo, se parecen a los pacientes con síndrome de Klinefelter por presentar testículos pequeños, azoospermia e infertilidad. En el 75-90% de los casos esporádicos, se detectan translocaciones del gen *SRY* al cromosoma X; este defecto puede producirse porque el gen se localiza muy cerca de la región seudoautosómica, en la que los brazos cortos de los cromosomas X e Y son homólogos, por lo que es posible la recombinación meiótica. La duplicación del factor de transcripción SOX9 puede ser responsable de algunos casos familiares de reversión sexual XX.

SÍNDROMES DE MUJERES XY

Las pacientes con disgenesia gonadal XY pura (síndrome de Swyer) poseen un fenotipo femenino normal, con útero y trompas de Falopio, pero poseen gónadas en cintilla. Estas pacientes no presentan las malformaciones del síndrome de Turner y poseen una estatura normal. Se han identificado mutaciones del gen *SRY* en el 15% de los casos. A diferencia de las pacientes 45,X con síndrome de Turner, estas pacientes presentan un riesgo mayor de sufrir gonadoblastomas.

Pueden observarse fenotipos similares como consecuencia de la duplicación de la región del cromosoma X que contiene el gen *DAX1,* de la duplicación del gen *WNT4* o por haploinsuficiencia del factor de transcripción SF1 (v. anteriormente). La reversión sexual XY también puede deberse a mutaciones del factor de transcripción SOX9, asociado con la displasia campomélica (una forma de enanismo). Las mutaciones del gen *DHH* producen disgenesia gonadal XY, asociada con neuropatía periférica.

Algunos pacientes 46,XY con ausencia gonadal presentan grados variables de ambigüedad sexual y carecen de estructuras derivadas del conducto de Müller. La implicación de que una parte de tejido testicular era funcional hasta al menos la semana 10 de la gestación y regresó posteriormente dio lugar al denominado *síndrome de regresión testicular fetal.* La regresión testicular puede producirse al final del embarazo o incluso en el período posnatal. Estos hombres con virilización completa presentan anorquidia aislada.

ATRESIA VAGINAL

El término *síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser* alude a una aplasia del útero y la parte superior de la vagina, que aparece aproximadamente en 1 de cada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

5.000 mujeres. En un tercio de estos casos se asocia a otras alteraciones, como la aplasia renal unilateral y la displasia de los somitas cervicotorácicos (asociación MURCS). Se desconoce la base genética de la mayor parte de los casos. Un pequeño número de pacientes afectadas presentan mutaciones heterocigotas de *WNT4*; estas pacientes suelen tener signos clínicos y bioquímicos derivados de un exceso de andrógenos.

HERMAFRODITISMO VERDADERO (TRASTORNO DEL DESARROLLO SEXUAL OVOTESTICULAR)

El hermafroditismo verdadero (TDS ovotesticular) es una enfermedad infrecuente y por lo general esporádica, que se define como la coexistencia de túbulos seminíferos y folículos ováricos. La mayoría de los pacientes poseen un ovariotestis en un lado, con un ovario o un testículo en el lado opuesto; una gónada en el escroto suele ser un testículo, pero puede ser un ovariotestis.

Los genitales suelen ser ambiguos, pero pueden poseer un aspecto completamente masculino o femenino. La anatomía del aparato reproductor interno depende de la naturaleza de las gónadas, en especial de la secreción de AMH. El 90% de los pacientes poseen útero o un cuerno uterino. La respuesta de la testosterona a la HCG es variable, y las concentraciones de AMH suelen ser bajas. La mayoría de los pacientes presentan desarrollo mamario, ovulación e incluso menstruación al alcanzar la pubertad; los embarazos y los partos son posibles en los casos en los que se pueda realizar una extirpación selectiva del tejido testicular. A menos que los padres hayan optado por un sexo determinado para su hijo, la asignación masculina debe reservarse para los pacientes sin útero y con testículos descendidos, ya que el tejido testicular suele ser disgénico y propenso a la transformación maligna. El cariotipo de la mayoría de los pacientes con TDS ovotesticular es 46,XX. A pesar de la presencia de tejido testicular, estos pacientes suelen carecer del gen *SRY*, lo que indica que la enfermedad se debe a la activación constitutiva de un gen activado normalmente por el gen *SRY*.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL: IDENTIDAD Y ROL DE GÉNERO

La influencia sobre la personalidad de la exposición prenatal a los esteroides sexuales o cambios epigenéticos en el receptor de estrógenos[14] es un tema controvertido.[15] A la hora de considerar este tema, se debe diferenciar el rol de género, la orientación sexual y la identidad de género.

Rol de género

El rol de género hace referencia a las conductas estereotipadas en cada género, como la elección del tipo de juguete en los niños pequeños. Por ejemplo, los padres de niñas pequeñas con HSC a menudo comentan que sus hijas prefieren jugar con camiones en vez de con muñecas y que suelen ser poco femeninas en etapas posteriores de la infancia. Es frecuente que muestren poco interés en la conducta materna, comenzando con la poca frecuencia con la que juegan con muñecas y extendiéndose a la falta de interés por criar hijos en las etapas posteriores de la infancia y en la edad adulta.

Orientación sexual

La orientación sexual se refiere a la tendencia homosexual o heterosexual. En muchos estudios, se ha observado que una minoría significativa de mujeres con HSC presentan una conducta homosexual o bisexual activa, o una mayor tendencia a tener fantasías homoeróticas. Estas características son más frecuentes en las mujeres con la forma de déficit de 21-hidroxilasa con pérdida de sal, lo que sugiere que es consecuencia de la exposición prenatal del cerebro a los andrógenos. Sin embargo, la inmensa mayoría de los homosexuales masculinos y femeninos no presentan ninguna alteración endocrinológica identificable.

Identidad de género

La identidad de género se refiere a la autoidentificación como hombre o como mujer. Se han descrito casos de autorreasignación de género masculino en caso de pacientes hombres con traumatismos penianos o extrofia vesical que fueron criados como niñas. Esto también puede ocurrir en pacientes con TDS 46,XY que fueron criados como niñas, en especial en los casos de déficit de 5α-reductasa o 17-cetosteroide reductasa, en los que el cerebro pudo haber estado expuesto a concentraciones circulantes elevadas de andrógenos. La autorreasignación al género masculino es poco frecuente en las mujeres con HSC. Cuando se produce, puede deberse a retrasos en la asignación de género, a cirugía genital o a la supresión inadecuada de los andrógenos suprarrenales con el tratamiento con glucocorticoides.

Los individuos transexuales no suelen tener alteraciones hormonales identificables; los mecanismos no hormonales que regulan la identidad sexual se comprenden poco. Los trastornos de la identidad sexual son mucho más probables en los gemelos idénticos que en los dicigotos, lo que sugiere un alto grado de heredabilidad. Los estudios neuroanatómicos indican que el núcleo del techo de la estría terminal es más grande en los hombres y en los transexuales de mujer a hombre y más pequeño en las mujeres y los transexuales de hombre a mujer. La resonancia magnética ha identificado hallazgos parecidos en otras regiones del cerebro con dimorfismo sexual. Por eso se podrían considerar los trastornos de la identidad sexual como una forma limitada al cerebro de TDS.

DIAGNÓSTICO

El tratamiento de los niños que nacen con genitales ambiguos plantea un reto difícil al personal médico.[16] Hay que abstenerse de asignar el sexo hasta contar con toda la información diagnóstica. Por lo general, los resultados de las pruebas pueden tardar 24-48 h, momento en el que se puede informar a los progenitores acerca del sexo cromosómico y gonadal de su hijo, así como de la anatomía de las estructuras sexuales internas.

Además, el médico debe tener en cuenta que los TDS pueden asociarse con anomalías anatómicas o bioquímicas potencialmente mortales. En especial, la forma de HSC con pérdida de sal debida al déficit de esteroide 21-hidroxilasa, que es la causa más común de genitales externos con masculinización grave en niñas, puede causar hiponatremia, hiperpotasemia, hipovolemia y shock. Por el contrario, los pacientes hombres con genitales ambiguos pueden sufrir una hiperplasia suprarrenal lipoide o una forma de déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B2) con pérdida de sal. Los hombres con micropene pueden tener panhipopituitarismo, en este caso presentan un riesgo de sufrir hipoglucemia e hiponatremia intensas debido a la concentración baja de cortisol (secundario a los niveles bajos de ACTH) y de hormona de crecimiento, o pueden padecer hipoplasia suprarrenal congénita, en cuyo caso pueden presentar insuficiencia suprarrenal. Por último, los pacientes con genitales ambiguos poseen un riesgo mayor de sufrir anomalías renales o pueden presentar síndromes cromosómicos con otras anomalías asociadas.

Anamnesis

La anamnesis gestacional debe centrarse en la posible exposición a fármacos que pueden interferir con la diferenciación sexual normal. En el caso de una lactante con genitales virilizados, se deben tener en cuenta los fármacos progestacionales, mientras que en un hombre con masculinización incompleta de sus genitales debe pensarse en una posible exposición de su madre a un inhibidor de la 5α-reductasa utilizado por su marido, como los tratamientos para combatir la alopecia androgénica masculina o la hipertrofia prostática. Debe determinarse si se ha practicado una amniocentesis y un cariotipo. Si en los antecedentes familiares existen casos similares de ambigüedad genital o de muerte súbita, debe sospecharse una forma no diagnosticada de HSC con pérdida de sal o hipoplasia suprarrenal congénita.

Exploración física

La exploración física debe documentar el tamaño del falo (clítoris o pene), el grado de encordamiento (curvatura ventral del falo) y el grado de fusión de los pliegues labioescrotales. El orificio externo de la uretra debe identificarse y se deben palpar cuidadosamente las gónadas en el conducto inguinal, los labios o el escroto. Ante un caso de criptorquidia bilateral, incluso si se trata de un hallazgo aislado en un paciente con fenotipo masculino, siempre debe realizarse un estudio para descartar un posible TDS.

Pruebas bioquímicas de la mujer virilizada

Como mínimo, las pruebas diagnósticas deben incluir la determinación de la concentración sérica basal de 17-hidroxiprogesterona, androstenodiona y testosterona. Lo ideal es obtener un perfil completo de hormonas corticosuprarrenales antes y 1 hora después de la estimulación de la corteza suprarrenal con 125-250 μg de cosintropina ($ACTH_{1-24}$). Estos análisis deben posponerse hasta pasadas las primeras 24 h de vida. Estas pruebas identificarán defectos potenciales de la esteroidogenia suprarrenal (es decir, HSC); el déficit de 21-hidroxilasa se identifica por la elevación de la 17-hidroxiprogesterona, mientras que el déficit de 11β-hidroxilasa se acompaña de elevaciones de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona.

Pruebas bioquímicas del hombre hipovirilizado

En los pacientes con TDS 46,XY es necesario explorar la función gonadal y suprarrenal, así como el metabolismo extragonadal de los andrógenos. Con respecto a los defectos suprarrenales, el 11-desoxicortisol y la proporción pregnenolona/17-hidroxipregnenolona se encuentran elevados en el déficit de 17α-hidroxilasa; la 17-hidroxipregnenolona y la DHEA se encuentran elevadas en el déficit de HSD3B2, y las concentraciones de todos los esteroides se encuentran reducidas en la hiperplasia lipoide.

La mejor forma de evaluar los defectos de la esteroidogenia gonadal es tras la estimulación con HCG (1.500 UI por vía i.m. los días 1, 3 y 5; extrayendo la sangre el día 6). Sin embargo, los déficits de 17-hidroxilasa y de HSD3B2 afectan tanto a las gónadas como a la corteza suprarrenal, por lo que a menudo se diagnostican mediante la prueba de estimulación con cosintropina. La disminución de las concentraciones de todos los precursores de los andrógenos apunta a hiperplasia lipoide, déficit de 17α-hidroxilasa/17,20 liasa o un defecto generalizado de la función testicular, como el síndrome del testículo evanescente (síndrome de regresión

booksmedicos.org

testicular) o la insensibilidad a las gonadotropinas. La presencia de una proporción androstenodiona/testosterona elevada es indicativa del déficit de 17-cetosteroide reductasa (HSD17B3), y el aumento de la proporción testosterona/dihidrotestosterona es diagnóstico del déficit de 5α-reductasa. El diagnóstico de síndrome de insensibilidad a los andrógenos se sospecha cuando un paciente 46,XY posee genitales externos ambiguos o de aspecto femenino a pesar de tener concentraciones circulantes de testosterona y dihidrotestosterona normales o elevadas.

Biopsias gonadales

En los pacientes con disgenesia gonadal mixta, hermafroditismo verdadero o diagnósticos confusos deben realizarse biopsias gonadales bilaterales, pues la histología de las dos gónadas suele diferir. Las gónadas disgénicas poseen un gran potencial de sufrir transformación maligna, por lo que a menudo deben extirparse en la infancia.

TRATAMIENTO Tto

Tratamiento médico inicial

Los pacientes con HSC debida a déficit de 21-hidroxilasa o de HSD3B2, o los que presentan hiperplasia lipoide o hiperplasia suprarrenal congénita precisan tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides, por lo general con hidrocortisona (15-20 mg/m^2/día en dosis repartidas) y fludrocortisona (por lo general, 0,1 mg/día, pero en los recién nacidos con crisis de pérdida de sal deben administrarse hasta 0,4 mg/día). Los recién nacidos con pérdida de sal grave pueden requerir suplementos de cloruro sódico (≤ 8 mEq/kg/día). La biosíntesis de aldosterona es normal en los pacientes con déficits de 11β-hidroxilasa o 17α-hidroxilasa, por lo que solo precisan tratamiento con glucocorticoides. Los pacientes con panhipopituitarismo suelen requerir tratamiento con hidrocortisona, tiroxina y hormona de crecimiento.

Todos los lactantes hombres con genitales ambiguos o micropene que hayan sido criados como niños deben recibir durante 3-4 meses inyecciones de testosterona de liberación retardada (25 mg) con el fin de intentar aumentar el tamaño del pene durante la infancia. Este tratamiento puede mejorar la aceptación social de sus genitales en etapas posteriores de la infancia y en la adolescencia y/o puede facilitar la cirugía reconstructiva. Cuando se sospeche insensibilidad parcial a los andrógenos, este tratamiento también documentará hasta qué grado responde el paciente a los andrógenos, lo que puede proporcionar información útil acerca de si se debe criar al niño como un hombre. En estas circunstancias pueden utilizarse dosis más elevadas de testosterona (75 mg cada 4 semanas).

Consideraciones relacionadas con la asignación de sexo

En los centros médicos grandes, el diagnóstico debe revisarlo rápidamente un equipo compuesto por un neonatólogo, un endocrinólogo pediátrico, un urólogo y preferiblemente un trabajador social con experiencia y/o un psiquiatra o psicólogo infantil, para recomendar a la familia con qué sexo deben criar a su hijo y aconsejar los tratamientos médicos y/o quirúrgicos posibles. Estas recomendaciones deben basarse tanto en el conocimiento actual del desarrollo psicosexual de los TDS como en la posibilidad de tratamiento quirúrgico (v. más adelante).[17]

Por lo general, la asignación de sexo recomendada se basa en el sexo genético/gonadal, aunque solo sea con el fin de conservar la posibilidad de mantener la función reproductiva. Esto es fundamental en lactantes de sexo femenino con HSC que poseen estructuras genitales internas normales y posibilidades de tener descendencia. Una excepción a lo expuesto es el caso de los lactantes con un sexo genético femenino, pero que presentan genitales de aspecto completamente masculino, en especial si han sido criados como niños durante un período superior a unos pocos meses. Estos niños deben ser sometidos a una castración en la pubertad para evitar que sufran feminización.

Por el contrario, los lactantes de sexo genético masculino que presenten genitales externos completamente femeninos (debido por lo general al síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos, aunque también puede observarse en los defectos graves de la biosíntesis de testosterona) deben ser criados como niñas, por la baja probabilidad de poder reconstruir los genitales masculinos. Estos pacientes también deben ser castrados al inicio de la vida adulta para evitar la transformación maligna de los testículos. Sin embargo, los lactantes del sexo masculino con déficit de 17-cetosteroide reductasa o de 5α-reductasa deben ser criados por lo general como niños, porque poseen concentraciones normales de androstenodiona o testosterona, respectivamente, y a menudo se virilizan de manera significativa durante la pubertad. De hecho, muchos de estos pacientes eligen el sexo masculino ellos mismos cuando conocen el diagnóstico. Las mismas consideraciones pueden aplicarse a los pacientes hombres con biosíntesis de testosterona normal que sufren traumatismos penianos o anomalías anatómicas, como extrofia vesical.

Además, las recomendaciones sobre la asignación de sexo se ven influidas en cierta medida por factores culturales específicos. En las culturas que valoran más a los niños que a las niñas, los padres pueden resistirse con firmeza a criar a un lactante de sexo femenino con genitales ambiguos como una niña, y muchas niñas con genitales externos muy virilizados serán criadas como niños.

Tratamiento quirúrgico

Cirugía de los genitales ambiguos

La decisión acerca de si las anomalías genitales se deben corregir con cirugía, así como cuándo y cómo hacerlo, es un tema de continuo debate. Algunos pacientes adultos con TDS se encuentran insatisfechos con su asignación de género o con el resultado quirúrgico. Algunos médicos aconsejan retrasar la cirugía genital hasta que el paciente sea capaz de proporcionar el consentimiento informado, manteniendo de este modo todas las opciones abiertas para que el paciente decida si prefiere tener una vida sexual con genitales anómalos, aunque con una sensibilidad no modificada por la cirugía o si opta por cambiar de género. La decisión de retrasar o descartar la cirugía no debe equivaler a criar al hijo con un género indeterminado, un concepto que se encuentra muy alejado del pensamiento general. La opción de posponer la cirugía siempre debe presentarse como parte del proceso del consentimiento informado. Sin embargo, la mayoría de los padres quieren que su hijo parezca todo lo «normal» que sea posible, y a menudo ignoran las recomendaciones para retrasar la cirugía genital.

Para abordar este tema, lo mejor es tener en cuenta por separado los diferentes tipos generales de cirugía genital. Los mayores cambios en la práctica que han tenido lugar en las últimas décadas han incumbido probablemente a los lactantes del sexo masculino con genitales externos ambiguos (pero no completamente femeninos). En la actualidad, los médicos son cada vez menos propensos a recomendar criar a estos niños como niñas, porque es un hecho conocido que muchos de estos pacientes eligen ellos mismos el género masculino al llegar a la pubertad. Por tanto, los genitales ambiguos de dichos pacientes raramente deben ser «corregidos» para crear genitales femeninos. Por el contrario, las técnicas quirúrgicas para la corrección del hipospadias han avanzado de modo considerable y la reconstrucción de los genitales masculinos se practica más a menudo, en especial si el lactante responde al tratamiento con testosterona con un crecimiento peniano considerable.

La cirugía de los lactantes de sexo femenino con genitales ambiguos debe englobar la clitoromegalia, la ausencia de introito vaginal, así como la presencia del seno urogenital. En muchas lactantes, el clítoris puede encontrarse aumentado de tamaño de forma fisiológica. En las niñas con HSC y clitoromegalia, puede evitarse que el clítoris siga creciendo mediante la supresión adecuada de los andrógenos suprarrenales mediante tratamiento con glucocorticoides, y se volverá menos prominente a medida que la paciente crece. Por ello, el tratamiento quirúrgico no es el más indicado para tratar la clitoromegalia leve o moderada. Cuando se opte por un tratamiento quirúrgico, la clitoroplastia debe realizarse teniendo en cuenta el papel clave de la sensibilidad del clítoris en la respuesta sexual femenina. Esta cirugía deben realizarla solo cirujanos con experiencia, prestando una atención meticulosa a la conservación de la inervación del clítoris.

Todavía no existe un consenso acerca de cuál es la mejor edad para realizar la vaginoplastia. Aunque muchos cirujanos aconsejan realizar una primera cirugía en la infancia, es difícil mantener un introito funcionalmente adecuado en ausencia de exposición a estrógenos y dilatación mecánica (con dilatadores o por medio de relaciones sexuales), y muchas pacientes requieren reintervenciones en la vida adulta. Por el contrario, muchas mujeres con atresia de la parte superior de la vagina (debida a una insensibilidad completa a los andrógenos o a un síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) pueden emplear dilatadores para alargar la vagina sin necesidad de cirugía.

Existen pocos estudios longitudinales a gran escala que comparen los resultados de las pacientes sometidas a cirugía genital precoz frente a las pacientes no operadas o las intervenidas en la adolescencia. Según las encuestas realizadas entre las mujeres sexualmente activas con HSC sometidas a cirugía genital, la mayoría disfrutan de relaciones sexuales satisfactorias. La mejora de los tratamientos médicos y quirúrgicos en los últimos años ha permitido que cada vez más mujeres se queden embarazadas de forma espontánea, consigan embarazos a término y den a luz. Lo más frecuente es que el parto sea por cesárea debido a las alteraciones del introito, pero en algunos casos los partos vaginales son posibles.

La corrección del hipospadias suele comenzar en el primer año de vida, tras iniciar el tratamiento con testosterona (en caso de que sea necesario aumentar el tamaño del pene). En función del grado de hipospadias, puede ser necesaria más de una intervención quirúrgica.

Extirpación de los testículos intraabdominales en pacientes con trastornos del desarrollo sexual 46,XY

El riesgo de sufrir transformación maligna de los testículos intraabdominales aumenta con el tiempo. En un niño con criptorquidia que está siendo criado como hombre, la orquiopexia debe realizarse tan pronto como sea posible; de este modo también aumentarán las posibilidades de fertilidad cuando la enfermedad subyacente no lo impida. Las gónadas disgénicas que no puedan ser trasladadas al escroto deben ser extirpadas poco tiempo después del diagnóstico, debido a que el riesgo de sufrir transformación maligna en la infancia es relativamente elevado.

No existe un consenso respecto al tratamiento de los testículos no disgénicas en los lactantes del sexo masculino con hipovirilización marcada en quienes se planifica su crianza como niñas. En los pacientes con insensibilidad completa a los andrógenos o con defectos completos de la biosíntesis de la testosterona, la fertilidad es imposible, por lo que no parecen existir motivos para conservar los testículos. Por el contrario, el riesgo de transformación maligna de dichas gónadas es bajo antes de la pubertad, y los pacientes con insensibilidad completa a los andrógenos pueden presentar un desarrollo mamario espontáneo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

al alcanzar la pubertad. En ese momento, los propios pacientes pueden aceptar o consentir la gonadectomía, que suele poder efectuarse por vía laparoscópica. Este planteamiento resulta fundamental en los pacientes con genotipo masculino y que tienen insensibilidad parcial a los andrógenos o defectos incompletos de la biosíntesis de testosterona, ya que estos pacientes con el tiempo pueden desear un rol de género masculino.

Los pacientes con SPCM poseen un potencial reducido, aunque todavía apreciable, de ser fértiles, y la virilización no se encuentra afectada. Por tanto, los testículos solo deben extirparse si no pueden ser trasladados al escroto. Como las estructuras derivadas de los conductos de Wolff y Müller están muy cercanas en estos pacientes, la extirpación quirúrgica del útero y las trompas de Falopio puede producir lesiones isquémicas y/o traumáticas en los conductos deferentes y los testículos, por lo que la histerectomía y salpingectomía solo están indicadas en aquellos pacientes cuyas estructuras de Müller impidan el desplazamiento de los testículos al escroto.

No disponemos de espacio suficiente para comentar de forma extensa el tratamiento quirúrgico de los adultos transexuales; las opciones para la conversión de un hombre transexual en mujer incluyen la genitoplastia y, en los casos no sometidos a tratamiento hormonal durante la adolescencia (v. siguiente apartado), aumento del tamaño de las mamas, contorneado del cuerpo y cirugía facial y/o laríngea para conseguir un aspecto más femenino. Los transexuales que desean cambiar de mujeres a hombres suelen requerir una cirugía para reducción del tamaño de las mamas o una mastectomía completa.

Tratamiento de los transexuales

Niños y adolescentes

Los transexuales deberían recibir tratamiento por parte de equipos multidisciplinares, que pueden realizar la valoración y apoyo psicosocial.[18,19] Los niños prepuberales no precisan tratamiento médico. La mayor parte de estos niños no persisten en su identificación con el sexo opuesto, aunque muchos terminarán siendo homosexuales de adultos. Los niños transexuales de forma permanente pueden presentar una disforia de género importante (malestar al tener que comportarse como su sexo de nacimiento) cuando se inicia la pubertad, y tienen un riesgo aumentado de autolesionarse o cometer suicidio al progresar la adolescencia. Si es posible, se debería recomendar a estos niños que se comporten como el género que ellos desean. La norma de tratamiento actual en muchos centros para los niños que han vivido con un papel transexual durante al menos 6 meses es retrasar la progresión de la pubertad hasta la mitad de la adolescencia (~16 años de edad) mediante la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), como las inyecciones de leuprorelina depot o implantes de histrelina. Estas medidas pueden evitar el desarrollo de unas características sexuales secundarias que causan malestar al paciente y que pueden ser conceptuadas como una barrera estética para poder actuar en el sexo deseado distinto al de nacimiento. Entre ellas se incluye el aumento de tamaño de las mamas, el ensanchamiento de las caderas y la distribución ginoide de la grasa en las mujeres, o el aumento de tamaño del pene, la aparición de vello facial y corporal, el aumento de tamaño de la laringe y la voz profunda y la mandíbula prominente en los hombres de nacimiento.

Cuando se confirma al paciente en el papel del sexo que desea (p. ej., que lleve al menos 1 año desarrollándolo), puede iniciarse el tratamiento con las correspondientes hormonas sexuales. En dosis altas, este tratamiento suprime por sí mismo la secreción de gonadotropina y se podría suspender el tratamiento con agonistas de GnRF. Los transexuales de mujer a hombre pueden recibir testosterona depot, mientras que los transexuales de hombre a mujer pueden recibir formas parentales de estradiol. Se deberían evitar los compuestos de estrógenos orales, porque suelen aumentar la formación de factores de la coagulación en el hígado, con el consiguiente aumento del riesgo de tromboembolia.

Adultos

El tratamiento médico de los adultos transexuales sigue los mismos principios descritos para los adolescentes, salvo porque las características sexuales secundarias ya se han desarrollado y el tratamiento prolongado con agonistas de GnRH es innecesario. Sin embargo, mantener este tratamiento en los transexuales de hombre a mujer permite emplear dosis mucho menores de estradiol, con la consiguiente reducción del riesgo asociado al tratamiento con dosis altas de estrógenos. A pesar de todo, el coste es una barrera para el uso prolongado de agonistas de GnRH.

Diagnóstico y tratamiento prenatales

Muchas enfermedades causantes de genitales ambiguos pueden detectarse mediante el estudio del cariotipo o con biopsia de vellosidades coriónicas (en busca de anomalías cromosómicas) o mediante pruebas directas de genética molecular. En la mayoría de los casos, esta información solo resulta útil para proporcionar consejo genético. En las formas virilizantes de HSC (en especial el déficit de 21-hidroxilasa), la madre de un feto femenino afectado puede tomar dexametasona (20 µg/kg/día), que puede atravesar la placenta y suprimir la glándula suprarrenal fetal, lo que reduce la secreción de andrógenos y disminuye la virilización de los genitales externos. Para aumentar su eficacia, este tratamiento debe iniciarse la sexta semana de gestación, antes de conocer el sexo o el genotipo del feto. Por tanto, se deben tratar siete fetos no afectados u hombres con dexametasona para evitar la ambigüedad genital en una mujer afectada, hasta que pueda realizarse la biopsia de las vellosidades coriónicas. Aunque sea eficaz para reducir la virilización prenatal, esta dosis de dexametasona puede producir un síndrome de Cushing en la madre, y no se conocen las secuelas a largo plazo en el feto. Recientes declaraciones de consenso sugieren emplear este tratamiento solo en protocolos de investigación aprobados, que permitan disponer de registros de los casos y seguimiento prolongado.

Apoyo psicosocial

Los pediatras y/o los endocrinólogos pediátricos deben valorar inicialmente el estado emocional de los familiares de los pacientes con TDS. Se debe ofrecer a los progenitores apoyo psicológico poco después de conocer el diagnóstico. La evaluación intermitente del funcionamiento familiar puede ser un método útil para predecir problemas en el futuro. Los padres y los médicos deben informar de forma reiterada a los niños acerca de su enfermedad a medida que maduran, con delicadeza y de un modo adecuado para su edad. Cuando se instaura un tratamiento de psicoterapia, el equipo médico y psiquiátrico debe mantener una comunicación fluida de modo que ambas partes conozcan la situación del paciente y de la familia. Por desgracia, muchos centros carecen de profesionales de salud mental con experiencia para aconsejar a los familiares y a los pacientes con TDS.

Aunque el desarrollo psicosexual de los pacientes con TDS no puede predecirse con seguridad, las familias de los pacientes deben recibir consejos anticipatorios. Por ejemplo, en el asesoramiento de los progenitores de niñas con HSC, se debe abordar la elevada probabilidad de que dichas niñas presenten conductas poco femeninas, preferencia por juegos masculinos y, quizás, cuando sean mayores, preferencia por una carrera profesional en lugar de por las actividades domésticas. El endocrino y/o profesional de salud mental (según su inclinación y experiencia) que se ocupa de los adolescentes con TDS deberían valorar la orientación sexual, tanto fantaseada como real. Por ejemplo, algunas mujeres con HSC se sienten más cómodas como homosexuales; estas pacientes deberían recibir un apoyo psicosocial adecuado. Los adultos también deberían conocer la existencia de grupos importantes de defensa de este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

234

TESTÍCULO E HIPOGONADISMO, INFERTILIDAD Y DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINOS

RONALD S. SWERDLOFF Y CHRISTINA WANG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FISIOLOGÍA

El testículo es un órgano bifuncional, ya que se encarga de la síntesis de los esteroides sexuales (es decir, la testosterona) y de la producción de espermatozoides. Los andrógenos y sus metabolitos (incluidos los estrógenos) también actúan sobre órganos ajenos a la reproducción y desempeñan funciones fundamentales en los tejidos muscular, adiposo, óseo, en el metabolismo y en las funciones cerebrales.

El sistema reproductor masculino se compone de seis elementos principales: 1) el sistema nervioso central (SNC) extrahipotalámico; 2) el hipotálamo; 3) la hipófisis; 4) los testículos; 5) los órganos diana sensibles a los esteroides sexuales, y 6) el sistema de transporte y metabolismo de los andrógenos (fig. 234-1). Los componentes de este sistema funcionan de modo integrado para controlar las concentraciones de los esteroides gonadales circulantes requeridos para la función y el desarrollo sexuales masculinos normales, así como para los efectos metabólicos mediados por andrógenos y estrógenos sobre órganos diana críticos. El eje reproductor también es responsable de la maduración normal de las células germinales. Los órganos sexuales accesorios, incluido el epidídimo, las vesículas seminales y la próstata, son esenciales para la maduración de los espermatozoides (epidídimo) y la producción de líquido seminal. Se necesita un sistema de transporte del espermatozoide y eyaculación con capacidad funcional a nivel anatómico para garantizar la fertilidad masculina.

Función hipotalámico-hipofisaria

El hipotálamo es responsable de la secreción pulsátil normal de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (cap. 224). Esta liberación pulsátil de GnRH proporciona las señales para la cronología de la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH), que se produce cada 60-90 min en los hombres. La secreción de GnRH está regulada por aferencias neuronales de centros cognitivos y sensoriales superiores, así como por las concentraciones circulantes de

booksmedicos.org

al alcanzar la pubertad. En ese momento, los propios pacientes pueden aceptar o consentir la gonadectomía, que suele poder efectuarse por vía laparoscópica. Este planteamiento resulta fundamental en los pacientes con genotipo masculino y que tienen insensibilidad parcial a los andrógenos o defectos incompletos de la biosíntesis de testosterona, ya que estos pacientes con el tiempo pueden desear un rol de género masculino.

Los pacientes con SPCM poseen un potencial reducido, aunque todavía apreciable, de ser fértiles, y la virilización no se encuentra afectada. Por tanto, los testículos solo deben extirparse si no pueden ser trasladados al escroto. Como las estructuras derivadas de los conductos de Wolff y Müller están muy cercanas en estos pacientes, la extirpación quirúrgica del útero y las trompas de Falopio puede producir lesiones isquémicas y/o traumáticas en los conductos deferentes y los testículos, por lo que la histerectomía y salpingectomía solo están indicadas en aquellos pacientes cuyas estructuras de Müller impidan el desplazamiento de los testículos al escroto.

No disponemos de espacio suficiente para comentar de forma extensa el tratamiento quirúrgico de los adultos transexuales; las opciones para la conversión de un hombre transexual en mujer incluyen la genitoplastia y, en los casos no sometidos a tratamiento hormonal durante la adolescencia (v. siguiente apartado), aumento del tamaño de las mamas, contorneado del cuerpo y cirugía facial y/o laríngea para conseguir un aspecto más femenino. Los transexuales que desean cambiar de mujeres a hombres suelen requerir una cirugía para reducción del tamaño de las mamas o una mastectomía completa.

Tratamiento de los transexuales

Niños y adolescentes

Los transexuales deberían recibir tratamiento por parte de equipos multidisciplinares, que pueden realizar la valoración y apoyo psicosocial.[18,19] Los niños prepuberales no precisan tratamiento médico. La mayor parte de estos niños no persisten en su identificación con el sexo opuesto, aunque muchos terminarán siendo homosexuales de adultos. Los niños transexuales de forma permanente pueden presentar una disforia de género importante (malestar al tener que comportarse como su sexo de nacimiento) cuando se inicia la pubertad, y tienen un riesgo aumentado de autolesionarse o cometer suicidio al progresar la adolescencia. Si es posible, se debería recomendar a estos niños que se comporten como el género que ellos desean. La norma de tratamiento actual en muchos centros para los niños que han vivido con un papel transexual durante al menos 6 meses es retrasar la progresión de la pubertad hasta la mitad de la adolescencia (~16 años de edad) mediante la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), como las inyecciones de leuprorelina depot o implantes de histrelina. Estas medidas pueden evitar el desarrollo de unas características sexuales secundarias que causan malestar al paciente y que pueden ser conceptuadas como una barrera estética para poder actuar en el sexo deseado distinto al de nacimiento. Entre ellas se incluye el aumento de tamaño de las mamas, el ensanchamiento de las caderas y la distribución ginoide de la grasa en las mujeres, o el aumento de tamaño del pene, la aparición de vello facial y corporal, el aumento de tamaño de la laringe y la voz profunda y la mandíbula prominente en los hombres de nacimiento.

Cuando se confirma al paciente en el papel del sexo que desea (p. ej., que lleve al menos 1 año desarrollándolo), puede iniciarse el tratamiento con las correspondientes hormonas sexuales. En dosis altas, este tratamiento suprime por sí mismo la secreción de gonadotropina y se podría suspender el tratamiento con agonistas de GnRF. Los transexuales de mujer a hombre pueden recibir testosterona depot, mientras que los transexuales de hombre a mujer pueden recibir formas parentales de estradiol. Se deberían evitar los compuestos de estrógenos orales, porque suelen aumentar la formación de factores de la coagulación en el hígado, con el consiguiente aumento del riesgo de tromboembolia.

Adultos

El tratamiento médico de los adultos transexuales sigue los mismos principios descritos para los adolescentes, salvo porque las características sexuales secundarias ya se han desarrollado y el tratamiento prolongado con agonistas de GnRH es innecesario. Sin embargo, mantener este tratamiento en los transexuales de hombre a mujer permite emplear dosis mucho menores de estradiol, con la consiguiente reducción del riesgo asociado al tratamiento con dosis altas de estrógenos. A pesar de todo, el coste es una barrera para el uso prolongado de agonistas de GnRH.

Diagnóstico y tratamiento prenatales

Muchas enfermedades causantes de genitales ambiguos pueden detectarse mediante el estudio del cariotipo o con biopsia de vellosidades coriónicas (en busca de anomalías cromosómicas) o mediante pruebas directas de genética molecular. En la mayoría de los casos, esta información solo resulta útil para proporcionar consejo genético. En las formas virilizantes de HSC (en especial el déficit de 21-hidroxilasa), la madre de un feto femenino afectado puede tomar dexametasona (20 µg/kg/día), que puede atravesar la placenta y suprimir la glándula suprarrenal fetal, lo que reduce la secreción de andrógenos y disminuye la virilización de los genitales externos. Para aumentar su eficacia, este tratamiento debe iniciarse la sexta semana de gestación, antes de conocer el sexo o el genotipo del feto. Por tanto, se deben tratar siete fetos no afectados u hombres con dexametasona para evitar la ambigüedad genital en una mujer afectada, hasta que pueda realizarse la biopsia de las vellosidades coriónicas. Aunque sea eficaz para reducir la virilización prenatal, esta dosis de dexametasona puede producir un síndrome de Cushing en la madre, y no se conocen las secuelas a largo plazo en el feto. Recientes declaraciones de consenso sugieren emplear este tratamiento solo en protocolos de investigación aprobados, que permitan disponer de registros de los casos y seguimiento prolongado.

Apoyo psicosocial

Los pediatras y/o los endocrinólogos pediátricos deben valorar inicialmente el estado emocional de los familiares de los pacientes con TDS. Se debe ofrecer a los progenitores apoyo psicológico poco después de conocer el diagnóstico. La evaluación intermitente del funcionamiento familiar puede ser un método útil para predecir problemas en el futuro. Los padres y los médicos deben informar de forma reiterada a los niños acerca de su enfermedad a medida que maduran, con delicadeza y de un modo adecuado para su edad. Cuando se instaura un tratamiento de psicoterapia, el equipo médico y psiquiátrico debe mantener una comunicación fluida de modo que ambas partes conozcan la situación del paciente y de la familia. Por desgracia, muchos centros carecen de profesionales de salud mental con experiencia para aconsejar a los familiares y a los pacientes con TDS.

Aunque el desarrollo psicosexual de los pacientes con TDS no puede predecirse con seguridad, las familias de los pacientes deben recibir consejos anticipatorios. Por ejemplo, en el asesoramiento de los progenitores de niñas con HSC, se debe abordar la elevada probabilidad de que dichas niñas presenten conductas poco femeninas, preferencia por juegos masculinos y, quizás, cuando sean mayores, preferencia por una carrera profesional en lugar de por las actividades domésticas. El endocrino y/o profesional de salud mental (según su inclinación y experiencia) que se ocupa de los adolescentes con TDS deberían valorar la orientación sexual, tanto fantaseada como real. Por ejemplo, algunas mujeres con HSC se sienten más cómodas como homosexuales; estas pacientes deberían recibir un apoyo psicosocial adecuado. Los adultos también deberían conocer la existencia de grupos importantes de defensa de este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

234

TESTÍCULO E HIPOGONADISMO, INFERTILIDAD Y DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINOS

RONALD S. SWERDLOFF Y CHRISTINA WANG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FISIOLOGÍA

El testículo es un órgano bifuncional, ya que se encarga de la síntesis de los esteroides sexuales (es decir, la testosterona) y de la producción de espermatozoides. Los andrógenos y sus metabolitos (incluidos los estrógenos) también actúan sobre órganos ajenos a la reproducción y desempeñan funciones fundamentales en los tejidos muscular, adiposo, óseo, en el metabolismo y en las funciones cerebrales.

El sistema reproductor masculino se compone de seis elementos principales: 1) el sistema nervioso central (SNC) extrahipotalámico; 2) el hipotálamo; 3) la hipófisis; 4) los testículos; 5) los órganos diana sensibles a los esteroides sexuales, y 6) el sistema de transporte y metabolismo de los andrógenos (fig. 234-1). Los componentes de este sistema funcionan de modo integrado para controlar las concentraciones de los esteroides gonadales circulantes requeridos para la función y el desarrollo sexuales masculinos normales, así como para los efectos metabólicos mediados por andrógenos y estrógenos sobre órganos diana críticos. El eje reproductor también es responsable de la maduración normal de las células germinales. Los órganos sexuales accesorios, incluido el epidídimo, las vesículas seminales y la próstata, son esenciales para la maduración de los espermatozoides (epidídimo) y la producción de líquido seminal. Se necesita un sistema de transporte del espermatozoide y eyaculación con capacidad funcional a nivel anatómico para garantizar la fertilidad masculina.

Función hipotalámico-hipofisaria

El hipotálamo es responsable de la secreción pulsátil normal de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (cap. 224). Esta liberación pulsátil de GnRH proporciona las señales para la cronología de la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH), que se produce cada 60-90 min en los hombres. La secreción de GnRH está regulada por aferencias neuronales de centros cognitivos y sensoriales superiores, así como por las concentraciones circulantes de

booksmedicos.org

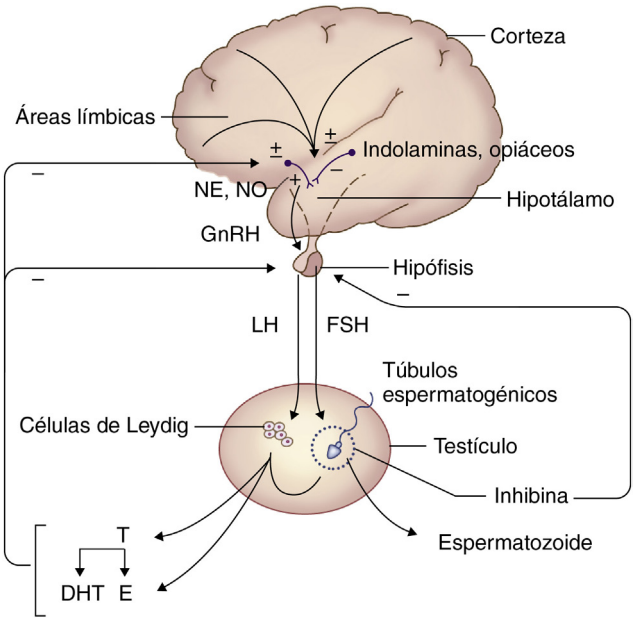

FIGURA 234-1. Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal masculino. DHT = dihidrotestosterona; E = estrógeno; FSH = hormona estimulante del folículo; GnRH = hormona liberadora de gonadotropinas; LH = hormona luteinizante; NE = noradrenalina; NO = óxido nítrico; T = testosterona.

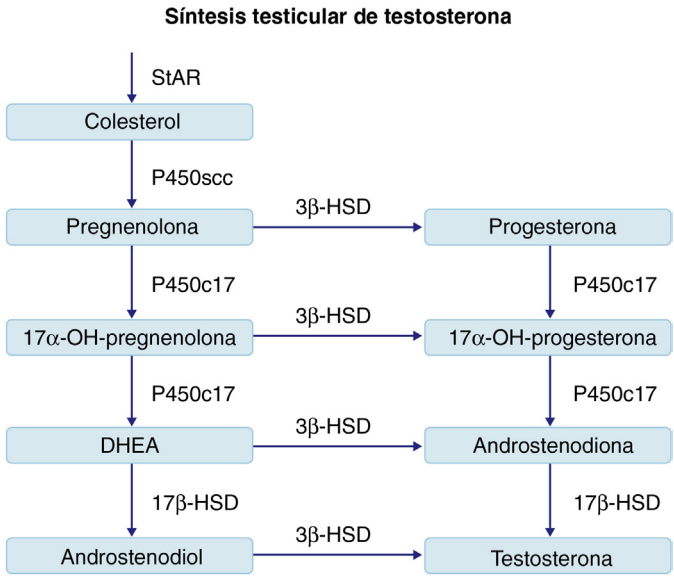

FIGURA 234-2. La proteína reguladora aguda de la esteroidogenia (StAR) moviliza el colesterol desde los depósitos celulares hasta la mitocondria. Vías esteroidógenas intratesticulares de la síntesis de testosterona. Aunque existen vías Δ^5 *(izquierda)* y Δ^4 *(derecha)*, la vía predominante en el testículo es la vía Δ^5. DHEA = deshidroepiandrosterona; HSD = hidroxiesteroide deshidrogenasa.

esteroides sexuales y hormonas peptídicas como la prolactina y la leptina (cap. 223). La testosterona o sus productos metabólicos (es decir, estradiol y dihidrotestosterona [DHT]) inhiben la secreción y la liberación de GnRH, LH y FSH. La prolactina también es un potente inhibidor de la secreción de GnRH.

La LH y la FSH están compuestas por dos subunidades (α y β). Se precisan las dos para ejercer su actividad biológica; las subunidades pueden detectarse en el suero y sus concentraciones pueden aumentar en ciertas afecciones (p. ej., los niveles de subunidad α aumentan cuando existen adenomas hipofisarios secretores de gonadotropinas). La LH tiene una semivida más corta que la FSH. La regulación por retroalimentación de la secreción de LH y FSH también se produce en la hipófisis, donde la testosterona, la DHT y los estrógenos inhiben la síntesis o la liberación de ambas gonadotropinas. La inhibina (un péptido testicular circulante) sintetizada por las células de Sertoli también produce una inhibición selectiva de la FSH. La LH y la FSH actúan en los testículos a través de receptores específicos de la superficie de las células de Leydig y Sertoli, respectivamente.

Testosterona

El testículo es un órgano complejo compuesto por: 1) túbulos seminíferos que contienen células de Sertoli y células germinales, y 2) el intersticio, donde residen las células secretoras de esteroides (Leydig), que sintetizan hormonas esteroideas bajo la regulación de la LH. Los receptores de LH de la superficie de las células de Leydig participan en la activación de la proteína G, la adenilciclasa y el monofosfato de adenosina cíclico.

La testosterona es la principal hormona masculina secretada por los testículos. El hombre adulto produce alrededor de 5-10 mg al día. La síntesis de testosterona en el testículo humano se produce por la vía Δ^4 o la Δ^5; esta última es predominante. Los pasos limitantes de la reacción enzimática son la proteína reguladora aguda de la esteroidogenia (StAR) inducible por LH y la conversión de colesterol a pregnenolona por la enzima P450SCC, que participa en la escisión de la cadena lateral del colesterol (fig. 234-2).

La testosterona circula principalmente unida a dos proteínas plasmáticas, la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y la albúmina. En los hombres adultos jóvenes, alrededor del 54% de la testosterona se encuentra unida a albúmina, el 44% a SHBG y el 2-3% circula libre. La testosterona biodisponible consiste en la suma de la testosterona unida a albúmina y la testosterona libre, y se mide separando la testosterona unida a SHBG de la testosterona total. La concentración sérica de SHBG se encuentra elevada en los estados hiperestrogénicos, el hipertiroidismo, el envejecimiento, los pacientes tratados con difenilhidantoína, la anorexia nerviosa y el estrés prolongado. Las concentraciones de SHBG disminuyen en situaciones de hiperandrogenia (endógenas o exógenas, como sucede al administrar tratamiento con andrógenos), la obesidad, la acromegalia y el hipotiroidismo. En la mayoría de los casos, la medición de la testosterona sérica total aporta un respaldo bioquímico al diagnóstico del déficit androgénico. En situaciones con unas concentraciones anormales de SHBG, sin embargo, la determinación de la concentración de testosterona total puede inducir a error y la medición de la testosterona no ligada a SHBG puede permitir una mejor interpretación de las concentraciones de testosterona

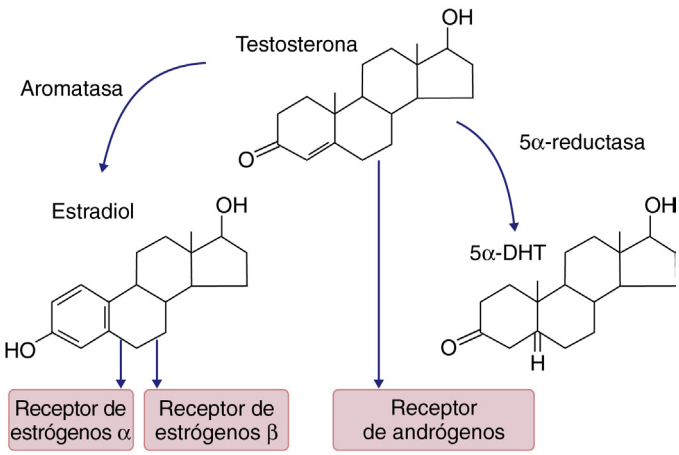

FIGURA 234-3. La acción de la testosterona está mediada directamente (receptor de andrógenos), tras su conversión a estradiol (receptor de estrógenos α o β) o tras su conversión a DHT (receptor de andrógenos). (Tomado de Kuiper GCJM, Carlquist M, Gustafsson JA. Estrogen is a male and female hormone. *Sci Med*. 1998;5:36-45.)

activa. Esto se puede conseguir midiendo directamente la testosterona libre con el método de la diálisis en equilibrio, determinando la testosterona biodisponible o calculando la testosterona libre con una fórmula que incluye la testosterona sérica y la concentración de SHBG. La mayor parte de las recomendaciones se oponen a la medición de la testosterona libre con un método «directo» o por desplazamiento de análogos, porque no garantiza una suficiente precisión vinculada a una referencia.

La testosterona ejerce sus efectos bien de forma directa o tras su conversión en DHT por acción de dos isoenzimas 5α-reductasa distintas (1 y 2) o en estradiol, por acción de la enzima aromatasa (fig. 234-3). Por tanto, la testosterona puede actuar directamente sobre el receptor de andrógenos, o como un precursor de la DHT que también se une de manera eficiente al receptor de andrógenos. Los diferentes tejidos poseen coactivadores o coinhibidores que modifican la acción del complejo andrógeno-receptor, lo que proporciona selectividad tisular y amplificación. La testosterona también puede ser precursora del estradiol en algunos tejidos, y, tras su conversión, el estrógeno se une a los receptores estrogénicos (α o β) para inducir sus efectos. Los diferentes órganos diana difieren en sus concentraciones y/o actividad de la isoenzima 5α-reductasa y de la aromatasa. Los defectos congénitos y adquiridos de estas dos enzimas, así como de los receptores de andrógenos y estrógenos, producirán diversos síndromes con fenotipos característicos que son experimentos de la naturaleza y permiten comprender las acciones de receptores específicos y actividades enzimáticas (cap. 233).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Espermatogenia

El compartimento espermatogénico del testículo está compuesto por las células de Sertoli y las células germinales, que se encuentran estrechamente relacionadas con el compartimento intersticial. Las células de Sertoli ocupan todo el espacio entre la membrana basal y la luz de los túbulos. Estas células son el objetivo de la estimulación de la espermatogenia por parte de los andrógenos y la FSH y también son la fuente de una gran variedad de reguladores paracrinos de la espermatogenia (p. ej., inhibina, activina, factores de crecimiento, citocinas).

El desarrollo y la maduración de las células germinales dependen de los factores hormonales (FSH) y paracrinos (testosterona) adecuados. Tanto la testosterona como la FSH estimulan la progresión de las espermatogonias a espermatozoides maduros, limitan la intensidad de la muerte de células germinales (apoptosis) y regulan la liberación de espermatozoides desde el epitelio germinal.

Tras completar la espermatogenia, los espermatozoides maduros son liberados al sistema excretor y viajan a través de la red testicular y el epidídimo, donde maduran funcionalmente y adquieren capacidad fertilizante antes de alcanzar el conducto deferente. En la composición del líquido seminal participan las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales antes de la eyaculación.

Función sexual y fisiología de la erección

La función sexual masculina requiere la existencia de deseo sexual (libido) y de capacidades eréctil, eyaculadora y orgásmica normales. El proceso es complejo y su función normal depende de la integración de acciones cognitivas, sensitivas, hormonales, neuronales autonómicas y vasculares penianas. Puede haber defectos en múltiples niveles.

El cerebro es el centro integrador del sistema de respuesta sexual. Procesa las aferencias sensitivas y las señales hormonales para crear el mensaje neuronal hipotalámico que atraviesa la médula espinal hasta las vías eferentes simpática T9-T12 y parasimpática sacra. Los plexos nerviosos autonómicos no adrenérgicos-no colinérgicos inician la vasodilatación de las arterias cavernosas y de los sinusoides de los cuerpos cavernosos del pene mediante la liberación de vasodilatadores locales (p. ej., el óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo) del endotelio vascular y las células musculares lisas de los sinusoides (fig. 234-4). El óxido nítrico produce dilatación del músculo liso por medio de la generación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y la modificación del flujo de calcio. Los mecanismos neurógenos que producen la vasodilatación de las arteriolas y sinusoides cavernosos dan lugar a un rápido incremento del flujo sanguíneo del pene y a la expansión de los conductos vasculares, lo que a su vez inhibe el retorno venoso por la compresión de los conductos venosos contra la túnica albugínea y limita el drenaje venoso.

El principal efecto de la testosterona sobre la función eréctil es el aumento de la libido. La testosterona también aumenta la actividad de la óxido nítrico sintasa peniana y fomenta el crecimiento de las células musculares lisas. El deseo sexual y las fantasías sexuales son muy sensibles a la testosterona, lo que explica la conservación de la capacidad eréctil en muchos hombres con déficit parcial de andrógenos.[1]

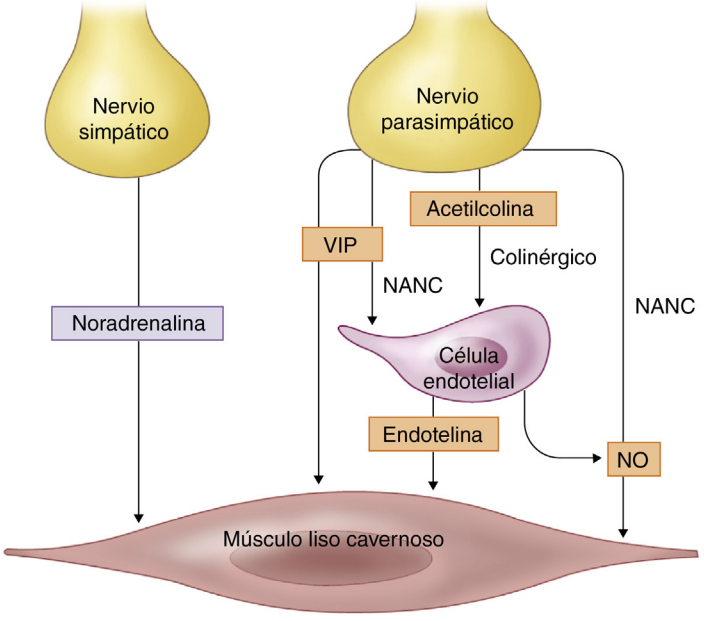

FIGURA 234-4. Interacción entre las vías neuronales colinérgicas, adrenérgicas y no adrenérgicas-no colinérgicas (NANC) y su contribución a la contracción y dilatación *(flechas)* del músculo liso del pene. NO = óxido nítrico; VIP = polipéptido intestinal vasoactivo. (Tomado de Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh P, Retick A, Vaughn E, Wein A, eds. *Campbell's Urology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:1164.)

Fisiología durante el desarrollo y el envejecimiento

Desarrollo del eje reproductor durante la infancia y la pubertad

Adrenarquia y pubertad

La adrenarquia se produce alrededor de los 7-8 años de edad, cuando madura la zona reticular de la glándula suprarrenal, lo que aumenta la secreción de androstenodiona, deshidroepiandrosterona (DHEA) y DHEA sulfato (DHEA-S). El proceso está controlado por la corticotropina, no por la LH o la FSH. La androstenodiona y la DHEA son técnicamente prehormonas androgénicas. El estirón prepuberal y el desarrollo inicial del vello púbico y axilar están mediados, en gran parte, por la conversión de estos precursores en testosterona y DHT en los tejidos periféricos.

El comienzo de la pubertad está determinado por el aumento del patrón pulsátil de secreción hipotalámica de GnRH. Este fenómeno se acompaña de secreción nocturna de picos de LH. A medida que la pubertad progresa, disminuye la sensibilidad hipotalámica e hipofisaria a la retroalimentación por los esteroides circulantes, lo que aumenta la secreción de gonadotropinas. La concentración creciente de testosterona intratesticular y de FSH circulante estimula la producción por parte de las células de Sertoli de factores que intervienen en la maduración de la espermatogenia. La mayoría de los fenómenos que tienen lugar durante la pubertad en los órganos diana extratesticulares son secundarios al aumento de la concentración de testosterona y de sus productos metabólicos (DHT y estradiol) (tabla 234-1). El pene y el escroto aumentan de tamaño y se pigmentan. A medida que avanza la espermatogenia, los testículos aumentan de tamaño de 1-2 ml al inicio de la pubertad a 15-35 ml del adulto. Hay un incremento progresivo del vello facial, axilar, torácico, abdominal, en los muslos y en la región púbica; la línea de implantación del pelo de la región frontal retrocede y la voz se hace más grave (fig. 234-5). El desarrollo del vello sexual y de los genitales, así como el retroceso del pelo de la región temporal del cuero cabelludo, requieren DHT. El aumento de las concentraciones de esteroides sexuales produce el cierre de las epífisis y que se alcance la talla adulta.

TABLA 234-1 ESTADIOS DE LA PUBERTAD EN LOS NIÑOS

ESTADIO	VELLO PÚBICO	GENITALES
1	Ausencia de vello púbico	Pene, testículos y escroto infantiles (testículo de 2 ml)
2	Vello ralo, poco pigmentado, principalmente en la base del pene	El escroto aumenta de tamaño y comienza a arrugarse y pigmentarse; los testículos comienzan a aumentar de tamaño (3-5 ml)
3	El vello se hace más tosco, se oscurece, se riza, se vuelve tosco y aumenta en cantidad	El pene crece en longitud y diámetro; testículos de 8-10 ml; escroto más arrugado
4	Vello como el del adulto, pero no se distribuye por la parte interna de los muslos	El pene sigue creciendo y se desarrolla el glande; sigue aumentando el tamaño escrotal y testicular (10-13 ml)
5	Vello como el del adulto y se extiende por los muslos	Pene y escroto adultos; testículos ≥ 15 ml

Modificado de Marshall WA, Tanner JM. Variation in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.

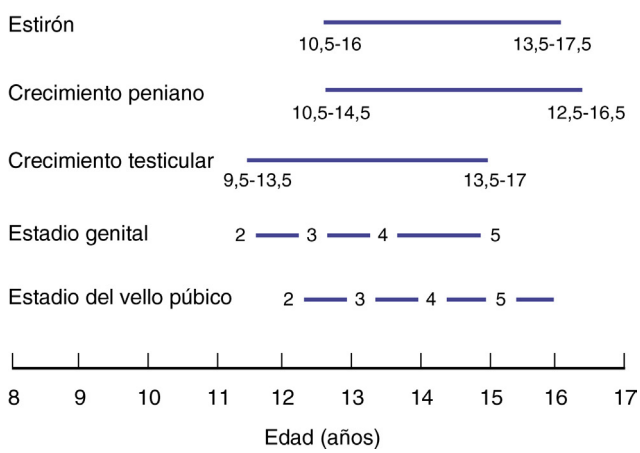

FIGURA 234-5. Diagrama de la cronología de los diferentes componentes de la pubertad. En las barras se muestra el rango de edades a las que comienza y se completa cada parámetro. Estos datos se obtuvieron hace 40 años a partir de niños europeos. Desde entonces, puede haber una leve tendencia hacia un inicio más temprano de la pubertad. (Tomado de Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.)

booksmedicos.org

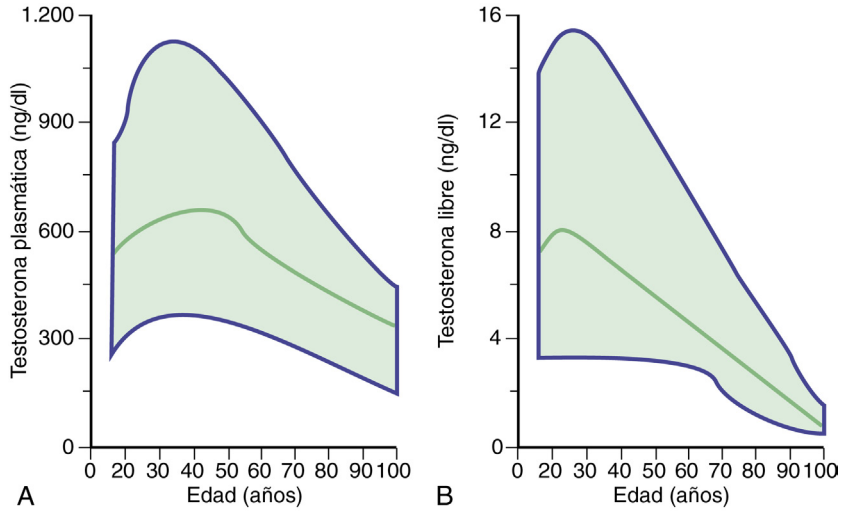

FIGURA 234-6. Relación entre los niveles de testosterona plasmática (A) y testosterona libre (B) y la edad en hombres sanos. (Tomado de Baker HWG, Berger HG, DeKretser DM, et al. Changes in the pituitary-testicular system with age. *Clin Endocrinol.* 1996;5:349-372.)

Alteraciones de la cronología de la pubertad

El retraso puberal, que es más frecuente en los niños que en las niñas, suele definirse como una forma temporal de hipogonadismo hipogonadótropo hipotalámico, en el que el desarrollo sexual no se ha iniciado a los 13,5 años de edad. La edad estatural (edad representativa del 50% de los niños normales con la estatura del paciente) está retrasada respecto a su edad cronológica, pero concuerda con su edad ósea. Una vez iniciada, normalmente la pubertad debe completarse en 4,5 años. La mayoría de los niños con retraso del desarrollo alcanzarán el desarrollo sexual adulto con el tiempo. A menudo existen antecedentes familiares de desarrollo tardío en un progenitor o un hermano. El gen *GPR54* codifica un receptor acoplado a una proteína G respondedora a kisspeptina cuya ausencia produce hipogonadismo hipogonadótropo debido a una alteración de la secreción de GnRH. La documentación cuidadosa de los hallazgos físicos cambiantes y las mediciones de las concentraciones séricas de LH, FSH y testosterona pueden proporcionar pistas valiosas acerca del comienzo de la pubertad. El aumento del tamaño testicular hasta más de 3 ml suele preceder a otros signos del comienzo de la pubertad. La anamnesis y los análisis para descartar la presencia de hiposmia o anosmia y otros defectos de la línea media pueden indicar la existencia de una variante común de hipogonadismo hipogonadótropo congénito (síndrome de Kallmann). La decisión de iniciar un tratamiento precoz depende del grado percibido de estrés psicológico asociado con el retraso de la maduración. El principal problema es la fusión epifisaria precoz inducida por el tratamiento con testosterona, que pone en peligro el logro de una estatura óptima, aunque esto es infrecuente si se utilizan las dosis correctas y se monitoriza la edad ósea. El tratamiento se suspende periódicamente en los niños adolescentes con retraso de la pubertad y concentraciones bajas de gonadotropinas, con el fin de determinar si la pubertad se produce de forma espontánea. Muchos hombres adultos diagnosticados y tratados como adolescentes debido a un supuesto diagnóstico de hipogonadismo hipogonadótropo consiguen una función reproductora normal cuando suspenden el tratamiento.

La pubertad precoz masculina se define como el inicio del desarrollo puberal (genital y caracteres sexuales secundarios) antes de los 9 años de edad. La precocidad sexual puede subclasificarse en pubertad precoz isosexual verdadera (completa e incompleta) y seudopubertad precoz. La diferencia es que la pubertad precoz verdadera se asocia con incrementos de la secreción de LH y FSH estimulada por la GnRH (origen hipotalámico-hipofisario), mientras que la seudopubertad precoz no depende de la estimulación de la secreción de LH y FSH por la GnRH. La pubertad precoz verdadera en chicos se suele asociar con enfermedades del SNC (dos tercios de los niños), como tumores hipotalámicos, quistes, cuadros inflamatorios y trastornos comiciales. El diagnóstico se basa en el hallazgo de precocidad sexual, niveles inapropiadamente aumentados de LH sérica y elevación asociada de la concentración de testosterona. La exploración del SNC mediante resonancia magnética puede localizar la mayoría de las lesiones. Otra causa de pubertad precoz central son los germinomas secretores de gonadotropina coriónica humana (tumores testiculares, hepáticos, hipotalámicos o de la pineal). La seudopubertad precoz se caracteriza por la elevación de la testosterona con inhibición de la LH. Entre las causas de la seudopubertad precoz están la hiperplasia suprarrenal virilizante congénita, las neoplasias testiculares secretoras de testosterona y las mutaciones constitutivamente activas del receptor de LH, estas últimas causan una secreción incontrolada de testosterona (testotoxicosis). El tratamiento de la pubertad precoz verdadera consiste en la eliminación o la corrección (con cirugía o radioterapia) de la lesión del SNC siempre que sea posible y el tratamiento con análogos de GnRH para suprimir temporalmente la secreción de LH y FSH. El tratamiento de la seudopubertad precoz depende de la etiología, pero se realiza con glucocorticoides para la hiperplasia suprarrenal virilizante congénita y ketoconazol (para suprimir la esteroidogenia) con o sin antiandrógenos (p. ej., espironolactona y flutamida).

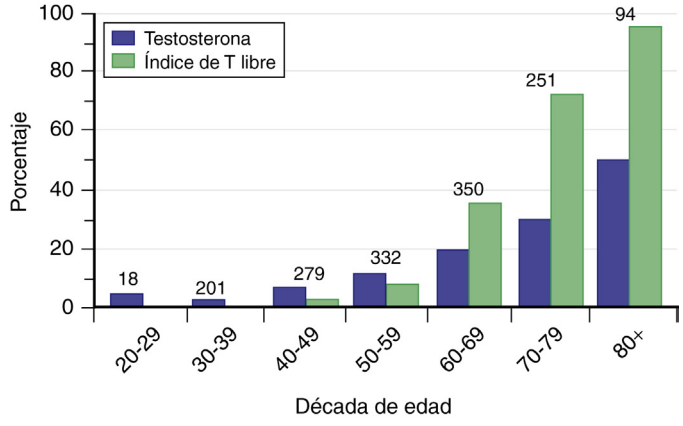

FIGURA 234-7. Hipogonadismo durante el envejecimiento masculino. La altura de las barras indica el porcentaje de hombres en cada intervalo de 10 años, desde la tercera a la novena década, con al menos un valor de testosterona en el rango del hipogonadismo. Los criterios empleados para estas determinaciones son una concentración de testosterona total inferior a 11,3 nmol/l (325 ng/dl) y una concentración de testosterona y SHBG (índice de T libre) inferior a 0,153 nmol/nmol. Los números sobre cada par de barras indican el número de hombres estudiados en cada década. La fracción de hombres con hipogonadismo aumenta de forma progresiva después de los 50 años de edad en cada criterio. Después de los 50 años, más hombres presentan hipogonadismo en función del índice de T libre que según la testosterona total, y parece existir una diferencia progresivamente mayor al avanzar la edad entre ambos criterios.

Senescencia masculina: disminución de la testosterona y de otras hormonas anabólicas

Déficit de testosterona en ancianos

Las concentraciones sanguíneas de testosterona, de otras hormonas anabólicas (p. ej., la hormona de crecimiento) y de prohormonas (p. ej., DHEA y DHEA-S) se encuentran mucho más reducidas en los hombres de edad avanzada que en los hombres adultos jóvenes. Se observa una disminución progresiva con el envejecimiento tanto de la concentración sérica de testosterona total, como de la forma biodisponible (libre) (fig. 234-6). Se ha calculado que la disminución del porcentaje de testosterona sérica es del 1-2% anual. La concentración sérica de SHBG también aumenta con la edad, lo que se traduce en que un mayor porcentaje de testosterona se encontrará unida y habrá menos biodisponible. Entre el 20 y el 80% de los hombres mayores de 70 años poseen niveles séricos de testosterona libre o biodisponible por debajo del rango normal de los adultos jóvenes (fig. 234-7). Muchos hombres mayores con testosterona sérica por debajo del intervalo de referencia de los adultos jóvenes no presentan síntomas atribuibles a la disminución de la testosterona. En los hombres de 30 a 70 años se estima que la prevalencia bruta de deficiencia de testosterona sintomática es aproximadamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

del 6%. Unas concentraciones bajas de testosterona se asocian a comorbilidades, como obesidad, síndrome metabólico, y los síntomas más frecuentes asociados a una concentración de testosterona total o libre en ancianos son de tipo sexual.[2]

Muchos de los efectos de la menor concentración de testosterona en los hombres de edad avanzada son similares a los observados en los hombres más jóvenes con hipogonadismo, como la disminución de la libido, la función eréctil, la masa muscular, la fuerza muscular, la masa ósea, así como las alteraciones del estado de ánimo y de la sensación de bienestar. Los hombres de edad avanzada poseen más grasa corporal, en especial más grasa visceral. El beneficio del tratamiento con testosterona de los hombres mayores sintomáticos que presentan concentraciones bajas de testosterona sérica es un tema controvertido. Se dispone de recomendaciones para el diagnóstico, investigación y tratamiento del hipogonadismo de inicio tardío, pero no se cuenta con evidencia procedente de estudios de intervención a gran escala aleatorizados controlados nacionales o internacionales. Un ensayo aleatorizado que comparaba la aplicación de un gel de testosterona frente a placebo en ancianos con una elevada prevalencia de enfermedad crónica se tuvo que interrumpir de forma precoz por el aumento del riesgo de episodios cardiovasculares en los tratados con testosterona, aunque el pequeño tamaño del ensayo y las características específicas de la población impidieron obtener conclusiones más amplias sobre la seguridad del tratamiento con testosterona.[A1] En un estudio más reciente sobre hombres del sistema sanitario de la Veterans Administration sometidos a coronariografías y que tenían unas concentraciones de testosterona sérica bajas, se demostró que el uso de testosterona se asociaba a un aumento del riesgo de resultados adversos.[3] Se han demostrado los efectos beneficiosos del tratamiento con testosterona en hombres ancianos con concentraciones de testosterona sérica relativamente bajas. El tratamiento sustitutivo con testosterona (hasta 3 años) disminuye la grasa corporal, aumenta la masa magra, mejora la fuerza y aumenta la densidad mineral ósea.[A2] En estudios más recientes y de mayores dimensiones sobre el tratamiento con testosterona mejoró la fuerza muscular y la función física en hombres ancianos frágiles.[A3,4] La disfunción eréctil suele ser multifactorial en los ancianos (v. más adelante), aunque en la mayor parte de los casos predomina la alteración en la función vasodilatadora del pene. Por eso, el tratamiento sustitutivo con testosterona puede mejorar la libido, pero con frecuencia no mejora la disfunción eréctil. En este momento no se recomienda el tratamiento con testosterona en los hombres con un cáncer de próstata confirmado o probable, que tengan una insuficiencia cardíaca moderada a grave, una apnea del sueño grave y no corregida o una masa eritrocítica elevada. Se debería realizar el tacto rectal, medir las concentraciones del antígeno prostático específico y evaluar los síntomas de obstrucción urinaria grave antes de iniciar el tratamiento con testosterona.[5]

Déficit de andrógenos suprarrenales en hombres de edad avanzada

Se ha descubierto que en los hombres y en las mujeres de edad avanzada se produce una disminución marcada de las concentraciones séricas de andrógenos suprarrenales, sobre todo DHEA y DHEA-S (cap. 234). La concentración sérica máxima de DHEA y DHEA-S se alcanza alrededor de la tercera década de la vida y a continuación disminuye a un ritmo del 2% anual, alcanzando valores del 10-20% respecto al valor basal a los 80 años. La DHEA es un precursor de andrógenos como la testosterona y la DHT. Los estudios han demostrado que la administración oral de 50 mg de DHEA a hombres de edad avanzada eleva las concentraciones séricas de DHEA y DHEA-S hasta los niveles encontrados en los hombres jóvenes sin alterar las concentraciones séricas de testosterona, pero no se acompaña de efectos beneficiosos sobre la calidad de vida, la función sexual, el estado de ánimo, la composición corporal o la capacidad para el ejercicio. En EE. UU., la DHEA puede adquirirse sin receta médica como suplemento para la salud y es muy utilizada, lo que dificulta la realización de un ensayo multicéntrico, prospectivo, a gran escala y controlado con placebo.

HIPOGONADISMO MASCULINO

DEFINICIÓN

El hipogonadismo (deficiencia de andrógenos) se diagnostica en hombres con síntomas y signos compatibles y concentraciones de testosterona circulante indudablemente bajas.[6] La mayor parte de los hombres con una deficiencia grave de andrógenos presentan unas concentraciones de testosterona intratesticular muy bajas y son infértiles. El hipogonadismo primario indica que la alteración tiene un origen testicular; se caracteriza por un aumento de las concentraciones séricas de LH y FSH. El hipogonadismo secundario indica un defecto en el hipotálamo o en la hipófisis, que causa una disminución de gonadotropinas (LH y/o FSH). La asociación de hipogonadismo primario y secundario se produce durante el envejecimiento y en diversas enfermedades sistémicas, como alcoholismo, hepatopatías, síndrome metabólico, diabetes mellitus de tipo 2, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hemocromatosis y drepanocitosis. La obesidad se acompaña de concentraciones bajas de testosterona libre y total. Los mayores descensos se observan en la concentración de testosterona total, ya que la obesidad no solo reduce la secreción de testosterona, sino que también disminuye la concentración de SHBG. La disminución de la acción de los andrógenos, con concentraciones normales o elevadas de testosterona, simulando un cuadro de déficit androgénico, puede observarse en pacientes con defectos de los receptores de andrógenos (resistencia a andrógenos), anomalías de la señalización posreceptor e incapacidad para convertir la testosterona en el metabolito activo DHT (anomalías de la 5α-reductasa).

En las tablas 234-2 y 234-3 (v. también cap. 233) se enumeran muchas de las etiologías del hipogonadismo primario y secundario.

TABLA 234-2 CAUSAS DE INSUFICIENCIA TESTICULAR PRIMARIA Y RESISTENCIA DEL ÓRGANO DIANA

Trastornos congénitos
Enfermedades cromosómicas
Síndrome de Klinefelter y relacionados (p. ej., hombres XXY, XXY/XY, XYY, XX)
Defectos enzimáticos de la biosíntesis de testosterona
Distrofia miotónica
Trastornos del desarrollo
Síndrome del dietilestilbestrol prenatal
Criptorquidia
Defectos adquiridos
Orquitis
Parotiditis viral y otros virus
Enfermedades granulomatosas (p. ej., tuberculosis, lepra)
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Enfermedades infiltrantes (p. ej., hemocromatosis, amiloidosis)
Quirúrgicos, lesiones traumáticas y torsión testicular
Irradiación
Toxinas (p. ej., alcohol, fungicidas, insecticidas, metales pesados, aceite de semilla de algodón, DDT y otros «perturbadores endocrinos»)
Fármacos
Fármacos citotóxicos
Inhibidores de la síntesis de testosterona y antiandrógenos (p. ej., ketoconazol, cimetidina, flutamida, ciproterona, espironolactona)
Etanol, opiáceos y otras drogas
Insuficiencia testicular autoinmunitaria
Aislada
Asociada con otras enfermedades específicas de órgano (p. ej., enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto, diabetes insulinodependiente)
Síndromes de resistencia a andrógenos
Déficit de 5α-reductasa
Enfermedades sistémicas* (p. ej., cirrosis, insuficiencia renal crónica, drepanocitosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, amiloidosis)
Envejecimiento*

*Las enfermedades sistémicas y el envejecimiento producen un patrón mixto de disfunción testicular e hipotalámico-hipofisaria.

TABLA 234-3 CAUSAS DE HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO

IDIOPÁTICAS O CONGÉNITAS
Déficit aislado de hormona liberadora de gonadotropinas
Con anosmia (síndrome de Kallmann)
Con otras anomalías (síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, encefalocele basal)
Déficit parcial de hormona liberadora de gonadotropinas (síndrome del eunuco fértil)
Déficit de múltiples hormonas hipofisarias e hipotalámicas
Aplasia o hipoplasia hipofisaria
ADQUIRIDAS
Traumatismo craneal, tras cirugía o radioterapia
Neoplásica
Adenomas hipofisarios (prolactinomas, otros tumores funcionales y no funcionales)
Craneofaringioma, germinoma, glioma, leucemia, linfoma
Infarto hipofisario, aneurisma carotídeo
Enfermedades infecciosas e infiltrantes de la hipófisis y el hipotálamo (sarcoidosis, tuberculosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, sífilis, abscesos, histiocitosis X, hemocromatosis)
Hipofisitis autoinmunitaria
Envejecimiento y enfermedades sistémicas*
Obesidad
Malnutrición
Anorexia nerviosa, inanición, insuficiencia renal, insuficiencia hepática
Hormonas exógenas y fármacos
Antiandrógenos, estrógenos y antiestrógenos, progestágenos, glucocorticoides, cimetidina, espironolactona, digoxina, hiperprolactinemia inducida por fármacos (metoclopramida, tranquilizantes, antihipertensivos)

*El envejecimiento y las enfermedades sistémicas producen un patrón mixto de disfunción central y testicular.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

La anamnesis debe centrarse en el descenso testicular, el desarrollo puberal, la frecuencia del afeitado, los cambios en el vello corporal y las enfermedades sistémicas pasadas y presentes. La anamnesis sexual completa debe estudiar los cambios de la libido, la función eréctil y eyaculadora, la frecuencia de la masturbación, la actividad coital y la fertilidad (incluida la de la pareja actual o las anteriores). Se debe preguntar por antecedentes de orquitis, enfermedades sinopulmonares, enfermedades de transmisión sexual, estado respecto al VIH, infecciones genitourinarias e intervenciones quirúrgicas previas que pudieran afectar al aparato reproductor (p. ej., vasectomía, herniorrafia, prostatectomía, ligadura de varicocele). Entre los antecedentes sociales se debe incluir el tabaquismo y la ingesta de alcohol. La anamnesis de fármacos y drogas autoprescritas debe recoger la toma de cualquier sustancia recreativa, opiáceos, esteroides anabolizantes, inhibidores de la 5α-reductasa; y psicofármacos, antihipertensivos, antiandrógenos, citotóxicos y tratamientos de medicinas alternativas, toxinas ambientales y exposición al calor (incluidas las saunas y jacuzzis), así como a irradiación.

Exploración física

La exploración física general debe prestar atención a la medición de la talla y la envergadura, la caracterización de la distribución del vello corporal, púbico y facial, la presencia de acné y arrugas faciales, la exploración mamaria en busca de ginecomastia, la valoración de la masa muscular y la adiposidad, la medición de la longitud del pene y la localización del meato uretral, la exploración prostática mediante tacto rectal y la evaluación de los campos visuales si se sospecha hipogonadismo secundario. Al explorar el escroto se debe valorar la fusión de la línea media (p. ej., escroto bífido, hipospadias), la consistencia y el tamaño testiculares, la presencia de masas intratesticulares, alteraciones del epidídimo, la presencia bilateral de conducto deferente y varicocele, hidrocele o hernias. El tamaño testicular normal es de 3,6-5,5 cm de longitud, 2,1-3,2 cm de anchura y 15-35 ml de volumen tanto en los hombres de raza blanca como en la raza negra. El tamaño testicular medio de los hombres asiáticos es ligeramente inferior. La disminución del volumen testicular suele implicar una disminución de las células espermatogénicas, ya que los túbulos seminíferos representan más del 80% del volumen testicular.

Pruebas de laboratorio

Como el marcado ritmo diurno de la secreción de testosterona en hombres jóvenes hace que sea máxima por la mañana, la medición de la testosterona, la LH y la FSH suele realizarse en muestras de sangre obtenidas por la mañana. Existe una amplia gama de valores de referencia para estas hormonas, en parte por variabilidad en las medidas, pero también condicionada por los criterios de selección de la población de referencia. La mayoría de los laboratorios de los hospitales utilizan inmunoanálisis para medir la testosterona sérica, que puede carecer de precisión cuando sus cifras son bajas. En estudios recientes, se indica que los métodos basados en cromatografía líquida o gaseosa y la espectrometría de masas pueden arrojar resultados más precisos incluso con concentraciones séricas muy bajas de testosterona. El aumento de la concentración de LH y FSH diferencia el hipogonadismo primario del secundario (la concentración de testosterona se encuentra reducida en ambos), pero muchos hombres de edad avanzada con concentraciones séricas bajas de testosterona presentan concentraciones normales de LH. Se deberían medir las concentraciones de prolactina sérica en todos los casos que tienen una testosterona y una LH bajas (hipogonadismo hipogonadótropo) y también en los hombres con lesiones de tipo masa hipofisaria o galactorrea. La DHT se determina en los casos con alteraciones en la diferenciación de los genitales y cuando se sospeche una deficiencia de la 5α-reductasa. El estradiol sérico debe determinarse en casos de ginecomastia. La valoración de otros precursores y productos de la testosterona puede ser necesaria en circunstancias especiales, como cuando se sospechan defectos enzimáticos congénitos. El seminograma es la principal prueba de laboratorio en el estudio de la esterilidad masculina.

Hipogonadismo testicular primario

El hipogonadismo primario es un déficit androgénico, con o sin esterilidad, de origen testicular. En la tabla 234-2 se expone una lista de las etiologías frecuentes.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

La malformación congénita más frecuente se debe a alteraciones cromosómicas (síndrome de Klinefelter), y la tabla 234-2 recoge otras causas, que se describen en el capítulo 233.

DEFECTOS ADQUIRIDOS

Parotiditis viral, orquitis, lepra, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y hemocromatosis

Tras la pubertad, la parotiditis viral (cap. 369) se asocia con orquitis clínica en el 25% de los casos, y el 60% de los mismos se vuelven estériles. Durante la orquitis, los testículos se inflaman y aparecen dolorosos y tumefactos. Esto se sigue de una reducción gradual del tamaño. El testículo puede recuperar su tamaño y funcionamiento normales o bien puede atrofiarse. Los defectos espermatogénicos son más frecuentes y se producen antes que la disfunción de las células de Leydig. Por tanto, los pacientes con esterilidad postorquitis pueden presentar concentraciones normales de testosterona y LH con elevación de los niveles séricos de FSH. Con el tiempo, puede elevarse la concentración sérica de LH y disminuir la de testosterona. La lepra (cap. 326) también puede producir orquitis e insuficiencia gonadal. La infección por el VIH a menudo se asocia con hipogonadismo, que puede ser hipogonadótropo o hipergonadótropo. La hemocromatosis (cap. 212) puede afectar al hipotálamo-hipófisis y directamente a los testículos.

Traumatismos

La posición expuesta de los testículos en el escroto los vuelve especialmente vulnerables a sufrir traumatismos. Las lesiones quirúrgicas producidas durante el tratamiento de hernias, varicoceles y vasectomía pueden producir daños testiculares permanentes.

Irradiación

La exposición de los testículos a la radioterapia como tratamiento de las enfermedades malignas produce lesiones en las células germinales testiculares y, con menos frecuencia, en las células de Leydig.

FÁRMACOS Y TOXINAS

La quimioterapia, en especial con agentes alquilantes como la ciclofosfamida, el busulfano, con frecuencia produce lesiones irreversibles en las células germinales. Los metales pesados (plomo, cadmio) y el aceite de semilla de algodón (gosipol) lesionan las células germinales. Las células de Leydig son relativamente más resistentes a la mayoría de los fármacos quimioterápicos que las células de Sertoli y las células germinales. Algunos fármacos pueden interferir con la biosíntesis de testosterona (p. ej., ketoconazol, espironolactona) o con su acción (p. ej., ciproterona, flutamida). El etanol, con independencia de su participación en las hepatopatías, inhibe la biosíntesis de testosterona. La marihuana, la heroína, la metadona, el acetato de medroxiprogesterona, otros progestágenos y los estrógenos disminuyen los niveles de testosterona, sobre todo al reducir la LH. El tratamiento médico con andrógenos, como testosterona, DHT y esteroides anabolizantes sintéticos, o su uso ilegal (p. ej., en deportistas o en culturistas) disminuye las concentraciones séricas de LH y FSH y reduce el recuento de espermatozoides. La concentración de testosterona sérica se encuentra reducida tras el uso de DHT o de esteroides anabolizantes sistémicos. Las toxinas ambientales, como los fungicidas e insecticidas (p. ej., DBCP, metabolitos del DDT, vinclozolina) y los productos intermedios de la industria del plástico (p. ej., ftalatos, bisfenol A) se denominan «perturbadores endocrinos», porque pueden tener efectos estrogénicos o antiandrogénicos débiles, y se ha demostrado que causan disgenesia testicular en los descendientes hombres cuando se administran en dosis elevadas a roedores gestantes. Los datos que vinculan los «factores de disrupción endocrinos» con la disfunción reproductora masculina en humanos son principalmente estudios de asociación, que no demuestran causalidad.[7]

INSUFICIENCIA TESTICULAR AUTOINMUNITARIA

Los autoanticuerpos frente a la fracción microsómica de las células de Leydig pueden representar un trastorno aislado o ser parte de una enfermedad multiglandular (cap. 231) que afecte en grado variable al tiroides, la hipófisis, las glándulas suprarrenales, el páncreas y otros órganos.

RESISTENCIA A LOS ANDRÓGENOS (DEFICIENCIA DE ÓRGANOS TERMINALES SENSIBLE A ANDRÓGENOS)

Determinados procesos presentan fenotipos clínicos que recuerdan a una deficiencia de testosterona sin que existan unas concentraciones bajas de esta sustancia. Estos cuadros de resistencia a andrógenos pueden ser inducidos por fármacos (antiandrógenos) o tratarse de defectos de sensibilidad del receptor de andrógenos de origen genético, alteraciones en la transmisión de señales del receptor de andrógenos de tipo congénito o adquirido, o deficiencias de la 5α-reductasa (cap. 233).

Hipogonadismo asociado a enfermedades sistémicas

Las alteraciones del eje hipotalámico-hipofisario-testicular pueden producirse en diversas enfermedades sistémicas, como la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal, la malnutrición grave, la drepanocitosis, las enfermedades malignas avanzadas, la obesidad grave, el síndrome metabólico, la diabetes de tipo 2, la fibrosis quística y la amiloidosis, así como en quienes reciben hemodiálisis crónica. Los efectos de la cirrosis hepática sobre la función testicular son complejos y pueden ser independientes o asociarse con los efectos tóxicos directos de la ingesta continuada de alcohol. La ginecomastia, la atrofia testicular y la impotencia son signos acompañantes de la cirrosis. La disminución de la espermatogenia con fibrosis peritubular se produce al menos en el 50% de los casos. La concentración de estradiol suele encontrarse aumentada, lo que aumenta la proporción sérica estradiol/testosterona, que muchas veces se asocia a ginecomastia. En la anemia falciforme y la talasemia mayor, los niños

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

muestran alteraciones de la maduración sexual y los hombres son con frecuencia infértiles. La diabetes y la obesidad son dos causas principales de hipogonadismo. Hay nuevos datos indicativos de que la diabetes de tipo 2 se asocia con concentraciones bajas de testosterona sérica debido principalmente a disfunción hipotalámica-hipofisaria; esta disminución se correlaciona con el grado de hiperglucemia.

Insuficiencia gonadal secundaria (hipogonadismo hipogonadótropo)

HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO CONGÉNITO

El hipogonadismo hipogonadótropo se caracteriza por la disminución de la secreción de gonadotropinas (LH y FSH) debido a un defecto intrínseco o funcional en el hipotálamo o en la hipófisis (v. anteriormente; cap. 233). Estos defectos producen una disfunción secundaria de las células de Leydig (v. tabla 234-3). Las manifestaciones clínicas dependen de la edad del paciente al comienzo de la enfermedad.

TRASTORNOS HIPOGONADÓTROPOS ADQUIRIDOS Y TRASTORNOS FUNCIONALES

Anorexia nerviosa y pérdida de peso

La anorexia nerviosa (cap. 219) y la pérdida de peso son ejemplos de defectos funcionales que reducen la concentración de testosterona sérica. Los hombres y las mujeres que padecen anorexia nerviosa presentan manifestaciones de hipogonadismo hipogonadótropo. La inanición también puede reducir la secreción de gonadotropinas. El ejercicio intenso tiene efectos mínimos sobre la función testicular en el hombre.

Estrés y enfermedad

El estrés intenso (p. ej., intervenciones quirúrgicas, traumatismos) y las enfermedades sistémicas graves también reducen las concentraciones de testosterona y gonadotropinas. Entre las enfermedades orgánicas hipotalámico-hipofisarias, se encuentran las neoplasias, las enfermedades granulomatosas e infiltrantes, así como las lesiones postraumáticas del hipotálamo y la hipófisis.

Tumores hipofisarios

La presentación de los prolactinomas es diferente en los hombres y en las mujeres (cap. 224). En los hombres, estos tumores suelen ser grandes (> 1 cm de diámetro [macroadenomas]) cuando se detectan. Los hombres con macroadenomas secretores de prolactina suelen presentar hipogonadismo, disfunción eréctil y manifestaciones visuales por la extensión supraselar. En los tumores pequeños, el hipogonadismo hipogonadótropo puede deberse a los efectos supresores sobre la GnRH descritos con anterioridad, pero en tumores grandes también puede deberse al efecto lesivo de la masa sobre los gonadótropos no neoplásicos.

Los tumores hipofisarios de gran tamaño no secretores de prolactina (hormona de crecimiento, corticotropina, glucopéptidos y células nulas) también pueden producir insuficiencia de gonadotropinas debido a la lesión de la hipófisis contigua sana (cap. 224), lo que reduce las concentraciones séricas de LH y testosterona.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los síntomas y los signos clínicos y en la disminución de la concentración sérica de testosterona. El intervalo normal de la concentración sérica de testosterona total en el hombre adulto joven varía según los laboratorios, pero debe encontrarse dentro del intervalo de 300-1.000 ng/dl (10-35 nmol/l). La medición más exacta de testosterona en el rango del hipogonadismo grave se realiza mejor mediante cromatografía gaseosa o líquida seguida por espectrometría de masas en tándem. La medición de la testosterona total puede ser un indicador engañoso del estado secretor de las células de Leydig cuando existen alteraciones de la concentración de la SHBG (v. apartado anterior). En estas circunstancias, la medición de la testosterona libre (por el método de diálisis en equilibrio), la testosterona biodisponible (libre y unida a albúmina) o la testosterona libre calculada (mediante medición de la testosterona total y la SHBG) pueden resultar útiles.

Las siguientes reglas para medir la testosterona sérica se pueden aplicar a la mayor parte de los hombres jóvenes o de mediana edad con sospecha de hipogonadismo. Si se mide una concentración de testosterona sérica total matutina por debajo de 230 ng/dl (8 nmol/l) de forma repetida y el paciente presenta signos o síntomas compatibles con una situación de testosterona baja, el paciente posiblemente sufra un hipogonadismo y estará indicado aportar tratamiento sustitutivo con testosterona. Si la concentración oscila entre 230 y 320 ng/dl con unas concentraciones de LH sérica normales, el paciente puede presentar hipogonadismo clínico o no, y puede que el tratamiento androgénico no mejore los síntomas (p. ej., disfunción sexual). Por tanto, cuando la concentración sérica de testosterona total sea límite y la LH no se encuentre aumentada, está indicado realizar determinaciones de la concentración de una de las formas de testosterona bioactiva (p. ej., testosterona libre). Las recomendaciones para los hombres mayores de 60 años están menos establecidas. Dado que la concentración de SHBG se encuentra aumentada a menudo, la concentración de testosterona total puede sobrestimar las formas biológicamente activas de testosterona circulante. Unas concentraciones de testosterona sérica total por encima de 350-400 ng/dl indican que es muy poco probable que el hipogonadismo ocasione los síntomas, y el clínico debería buscar otras causas para los mismos.

TRATAMIENTO

Tto

La principal indicación médica del tratamiento sustitutivo con andrógenos es el hipogonadismo masculino (tabla 234-4). En alrededor del 10% de los hombres con hipogonadismo idiopático revertido con testosterona, la reversión se mantiene después de suspender el tratamiento. Esto sugiere que en algunos de los pacientes con testosterona sérica baja la causa de la deficiencia puede ser transitoria. La administración de testosterona en hombres ancianos con concentraciones de testosterona en el rango bajo-normal aumenta la masa magra corporal y reduce la masa grasa. No se dispone de datos suficientes para determinar si el tratamiento con testosterona mejora la situación funcional o la capacidad cognitiva. Se están llevando a cabo estudios muy bien diseñados sobre la eficacia de la testosterona en hombres ancianos.

Entre las contraindicaciones absolutas del tratamiento sustitutivo androgénico se encuentran el carcinoma de próstata y el carcinoma de mama en el hombre. Los andrógenos deben utilizarse con precaución en hombres ancianos con hipertrofia prostática y síntomas urinarios, elevación del hematocrito y trastornos respiratorios relacionados con el sueño. La tabla 234-5 resume los diversos métodos de administración de testosterona.

Los ésteres de testosterona, como las inyecciones de testosterona enantato (o cipionato), se utilizan mucho en EE. UU. y el resto del mundo. La dosis

TABLA 234-4 INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON ANDRÓGENOS

Déficit androgénico (hipogonadismo)
Micropene (neonatal)
Retraso de la pubertad en niños
Hombres de edad avanzada con concentraciones bajas de testosterona libre, biodisponible o total y síntomas
Edema angioneurótico
Otras causas posibles o en estudio
Anticoncepción hormonal masculina
Sarcopenia asociada al cáncer, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o infecciones crónicas, fragilidad en hombres y mujeres ancianos
Trastorno sexual hipoactivo en las mujeres posmenopáusicas

TABLA 234-5 PREPARACIONES DE ANDRÓGENOS

VÍA	PREPARACIÓN	DOSIS Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN
Oral*	Testosterona (no disponible en EE. UU.; disponible en Canadá, México, Europa y Asia)	40-80 mg v.o./8-12 h
Bucal	Testosterona transbucal, comprimidos mucoadhesivos	30 mg/12 h
Inyección	Testosterona enantato y cipionato	100 mg/semana i.m. o 150-200 mg i.m. cada 2-3 semanas
	Testosterona (no se comercializa en EE. UU.)	750-1.000 mg i.m. cada 10-12 semanas
Implante	Implantes de testosterona	Miniesferas de 75 mg (en EE. UU.), con inserción de 6-10 cada 4-6 meses
Transdérmica	Parche escrotal	Un parche libera 4-6 mg/día de testosterona
	Parche no escrotal	Dos parches; cada uno libera 2,5 mg/día de testosterona, o uno solo que libera 5 mg/día de testosterona
	Parche transdérmico	Un parche, que libera 5 mg/día de testosterona
Geles transdérmicos	Geles de testosterona	Aplicación de gel al 1-2% una vez diaria con administración de 50-100 mg de testosterona sobre la piel y 5-10 mg sobre el cuerpo

*El uso de andrógenos 17α-alquilados modificados para su administración por vía oral, como la metiltestosterona, fluoximesterona, oximetolona, estanozolol y oxandrolona, no se recomienda para tratar los estados de déficit androgénico, debido al riesgo de hepatotoxicidad y los efectos adversos sobre los lípidos séricos
i.m. = intramuscular; v.o. = vía oral.

booksmedicos.org

recomendada es de 150-200 mg por vía intramuscular una vez cada 2-3 semanas. En muchos países se comercializan inyecciones de testosterona cada 10-12 semanas, pero no en EE. UU.

El uso de andrógenos modificados 17α-alquilados (metiltestosterona y numerosos esteroides anabolizantes), disponibles como preparaciones para uso por vía oral, no se recomienda para realizar tratamientos sustitutivos de andrógenos. Estos fármacos pueden producir alteraciones de la función hepática, reducir en gran medida la concentración de colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad y aumentar los niveles de colesterol total en comparación con los ésteres de testosterona. En muchas partes del planeta se han comercializado cápsulas de testosterona durante más de 20 años, pero no en EE. UU. La liberación transbucal de testosterona mediante comprimidos mucoadhesivos (30 mg aplicados dos veces al día) proporciona niveles fisiológicos de testosterona tras su absorción directa en la circulación sistémica, lo que evita el efecto de primer paso hepático. Estos comprimidos pueden despegarse de la mucosa oral. Otros fármacos orales se encuentran en fase de ensayo clínico en EE. UU.

Se comercializan implantes de testosterona cristalina *(pellets)* para el tratamiento crónico del hipogonadismo. Las concentraciones de testosterona sérica se mantienen en niveles fisiológicos durante 4-6 meses. Los implantes no se suelen emplear, aunque están ganando cierta popularidad entre los urólogos norteamericanos; se emplean de forma generalizada en Australia y el Reino Unido.

En EE. UU. está disponible la administración de testosterona transdérmica mediante parches y geles cutáneos desde hace 15 años. Los parches no escrotales liberan 5 mg/día de testosterona, lo que equivale a la tasa de producción fisiológica. Estos parches aportan concentraciones de testosterona en el rango normal, pero conllevan una incidencia elevada de irritabilidad cutánea (enrojecimiento, tumefacción y ampollas). Han aparecido geles hidroalcohólicos y no alcohólicos de testosterona para aplicación transdérmica, que se han convertido en la formulación de testosterona más utilizada en EE. UU. Las dosis habituales son 50-100 mg de un gel de testosterona al 1, 1,62 y 2%, que se deben aplicar diariamente sobre la piel y que administran 5-10 mg de testosterona sobre el cuerpo. Proporciona una concentración sérica más consistente y produce poca irritación cutánea. Puede producirse una transferencia del usuario a otras personas en su empleo habitual y puede ser un problema si existe contacto cutáneo directo con mujeres y niños. Es necesario utilizar ropa protectora o ducharse para no transferir la testosterona de esta forma.

En la tabla 234-6 se exponen los beneficios y los efectos secundarios posibles del tratamiento androgénico. En los hombres con hipogonadismo, el tratamiento sustitutivo androgénico se acompaña del desarrollo y el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios. La testosterona ejerce efectos anabólicos significativos sobre el músculo y el hueso y mejora la libido y la disfunción sexual. Posee menos efecto sobre la disfunción eréctil. No tiene efectos relevantes a corto plazo en el tejido prostático.[8] Los estudios epidemiológicos indican que una concentración baja de testosterona es un factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular. Muchos estudios de pequeño tamaño han demostrado beneficios o ausencia de efecto sobre la enfermedad cardiovascular, pero estudios recientes sugieren que el tratamiento sustitutivo con testosterona puede incrementar el riesgo de episodios cardiovasculares en los hombres ancianos, sobre todo frágiles y con múltiples comorbilidades.[9]

TABLA 234-6 TRATAMIENTO CON ANDRÓGENOS: RIESGOS Y BENEFICIOS

BENEFICIOS	RIESGOS
Desarrollo o mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios	Retención de líquidos
Mejoría de la libido y de la función sexual	Ginecomastia
Aumento de la masa y la fuerza musculares	Acné, piel grasa
Aumento de la densidad mineral ósea	Aumento del hematocrito
Disminución de la grasa corporal y visceral	Disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (los derivados 17α-alquilados producen el mayor efecto)
Mejoría del estado de ánimo	Apnea del sueño
Efectos sobre la cognición (¿?)	Conducta agresiva (¿?)
Efectos sobre la vitalidad y calidad de vida (¿?)	Enfermedades prostáticas
Reducción del riesgo cardiovascular (estudios epidemiológicos); en algunos estudios clínicos no se observa una buena relación beneficio/riesgo	Hiperplasia benigna prostática (¿?)
	Carcinoma de próstata (agravamiento de cáncer preexistente)
	Aumento de los episodios adversos cardiovasculares en un estudio con hombres ancianos frágiles con múltiples comorbilidades

ESTERILIDAD MASCULINA

DEFINICIÓN

La esterilidad se define como la incapacidad de una pareja para lograr un embarazo después de mantener relaciones sexuales no protegidas durante al menos 1 año. Si no se logra un embarazo pasados 3 años, lo más probable es que la esterilidad persista si no se instaura un tratamiento médico.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios realizados en EE. UU. y Europa han observado una prevalencia de esterilidad durante 1 año en el 15% de las parejas. La prevalencia en los países en vías de desarrollo probablemente sea más alta debido a la mayor prevalencia de infecciones del aparato genital. El 30-35% de los casos de esterilidad pueden deberse a factores de predominio femenino, el 25-30% a factores masculinos y el 25-30% a problemas en ambos miembros de la pareja.

BIOPATOLOGÍA

Los trastornos hipotalámicos-hipofisarios son causas poco frecuentes de esterilidad masculina y se describieron en el apartado sobre hipogonadismo y déficit androgénico. Los trastornos testiculares son la causa identificable más frecuente de esterilidad (v. tabla 234-2). Cada vez se detectan más microdeleciones del cromosoma Y como causa genética de la azoospermia y oligozoospermia grave. Hasta el 25% de los hombres estériles presentan microdeleciones en el brazo largo del cromosoma Y, muchas de las cuales se encuentran en la región Yq11 del cromosoma, que se denomina factor azoospérmico (AZF). Las mutaciones de las regiones a y b del AZF se asocian a azoospermia, mientras que las mutaciones de la región AFZc pueden hacerlo a oligozoospermia.[10]

DIAGNÓSTICO

El enfoque diagnóstico de una pareja estéril abarca el estudio tanto del hombre como de la mujer (figs. 234-8 y 234-9).

El seminograma es la prueba fundamental en el estudio de un hombre estéril (tabla 234-7). Las muestras de semen deben obtenerse en la consulta o en el domicilio, preferiblemente después de 2-7 días de abstinencia de la actividad eyaculatoria. En la tabla 234-8 se exponen los valores de referencia aceptados de forma general para un seminograma. La concentración normal de espermatozoides es mayor de 15 millones/ml, con una cifra superior a 39 millones por eyaculación; sin embargo, los hombres con recuentos de espermatozoides más bajos pueden ser fértiles. Más del 40% de los espermatozoides deben ser móviles y más del 32% deben presentar un patrón de motilidad progresiva. Si se usan criterios estrictos para evaluar la morfología de los espermatozoides, el porcentaje de formas con morfología normal debe ser superior al 4%. Existe un solapamiento considerable en la calidad del semen entre los hombres fértiles y los estériles. Una baja concentración de espermatozoides y/o una mala morfología de los mismos se asocian a una menor probabilidad de fecundación natural en la pareja femenina. En los pacientes con seminograma patológico, está indicado medir las concentraciones séricas de testosterona, LH y FSH (v. fig. 234-7). La elevación de la concentración de FSH suele indicar una lesión grave del epitelio germinal. La disminución de los niveles séricos de inhibina β también refleja una alteración funcional de las células de Sertoli y puede indicar una disfunción de la espermatogenia. La elevación de las concentraciones séricas de FSH y LH asociada con unos niveles bajos de testosterona sérica indican la existencia de un fallo pantesticular que produce hipogonadismo e infertilidad. La presencia de concentraciones séricas bajas de FSH, LH y testosterona sugiere una disfunción hipotalámica hipofisaria; en estos casos, debe medirse la concentración sérica de prolactina y puede que se requieran pruebas adicionales. Los recuentos bajos de espermatozoides y la supresión de la LH, con concentraciones séricas de testosterona bajas, normales o aumentadas (sin manifestaciones clínicas de déficit de andrógenos) pueden sugerir el uso de andrógenos exógenos. El patrón hormonal de la insensibilidad a andrógenos (una causa poco frecuente de esterilidad masculina) se caracteriza por niveles elevados de LH, FSH normal y concentraciones séricas de testosterona elevadas o en el límite alto de la normalidad. La presencia de un patrón hormonal normal en un hombre azoospérmico (sin espermatozoides en el semen eyaculado) con testículos de tamaño normal puede sugerir la existencia de una obstrucción congénita o adquirida en el epidídimo o en el conducto deferente.

TRATAMIENTO

Tto

En las figuras 234-8 y 234-9 se expone un algoritmo terapéutico para la esterilidad masculina. Los principios terapéuticos de la esterilidad masculina pueden resumirse del siguiente modo: 1) los hombres con oligozoospermia leve o moderada, con o sin disminución de la motilidad de los espermatozoides y ciertas alteraciones de la motilidad, se consideran subfértiles más que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

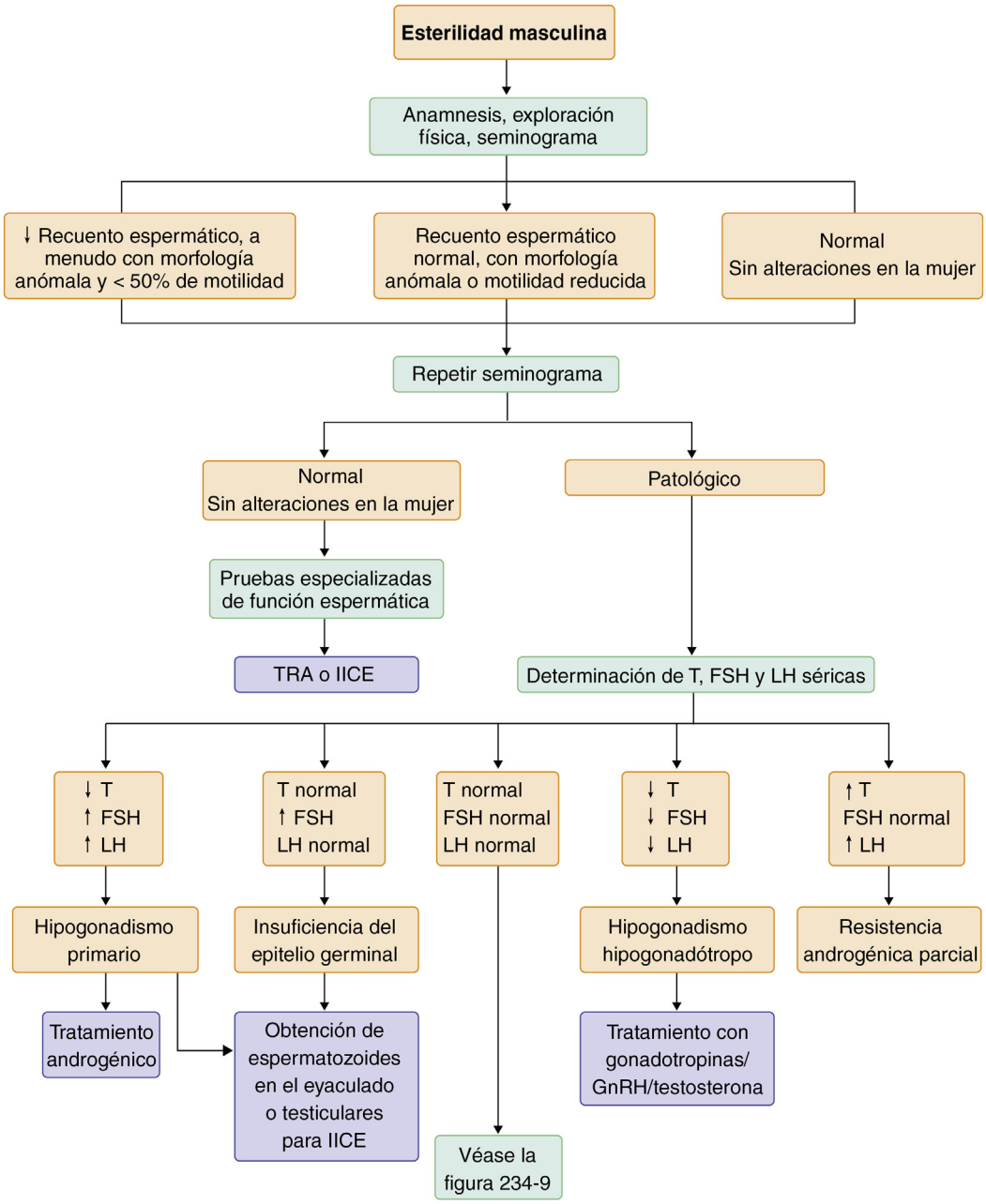

FIGURA 234-8. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la esterilidad masculina. FSH = hormona estimulante del folículo; GnRH = hormona liberadora de gonadotropinas; IICE = inyección intracitoplásmica de espermatozoides; LH = hormona luteinizante sérica; T = testosterona sérica; TRA = técnicas de reproducción asistida.

estériles; los hombres de este grupo pueden lograr embarazos espontáneos; 2) los tratamientos farmacológicos fiables se limitan al 1-2% de hombres estériles con insuficiencia de gonadotropinas; 3) las técnicas de reproducción asistida, incluida la fecundación *in vitro* y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides, han mejorado considerablemente la tasa de embarazos; 4) en la infertilidad por factor masculino secundaria a azoospermia (ausencia de espermatozoides en el semen eyaculado) puede ocurrir en hombres con obstrucción del sistema eyaculador; en estos pacientes, la fecundación *in vitro* y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides tras la extracción percutánea o microquirúrgica de espermatozoides epididimarios tienen muy buenos resultado, y 5) la azoospermia debida a alteraciones de la espermatogenia puede no tratarse de un estado de esterilidad, ya que pueden existir espermatozoides en los testículos; estos espermatozoides pueden extraerse y pueden realizarse inyecciones intracitoplásmicas de espermatozoides, con buenos resultados, incluso en pacientes con síndrome de Klinefelter.

DISFUNCIÓN SEXUAL

La disfunción sexual puede dividirse en cuatro categorías principales: 1) pérdida de deseo (libido); 2) disfunción eréctil; 3) insuficiencia eyaculatoria, y 4) estados anorgásmicos.

Disminución de la libido

La pérdida de la libido se refiere a la disminución del interés e iniciativa sexuales y de la frecuencia e intensidad de las respuestas a estímulos eróticos internos o externos. Los factores causales pueden ser psicógenos, enfermedades del SNC, déficit y resistencia a andrógenos y efectos secundarios de ciertas medicaciones (p. ej., antihipertensivos, psicótropos, alcohol, opiáceos, bloqueantes dopaminérgicos, antiandrógenos y posiblemente inhibidores de la 5α-reductasa). El tratamiento debe dirigirse hacia el mecanismo causal.

Insuficiencia eyaculatoria y alteraciones del orgasmo

La insuficiencia eyaculatoria se refiere a la disminución o ausencia de emisión seminal o a las alteraciones de la contracción eyaculatoria. Suele asociarse con enfermedades neurológicas y ciertos tratamientos médicos. La anorgasmia es un trastorno angustiante, pero relativamente infrecuente en los hombres, caracterizado porque se producen una erección y eyaculación normales, pero la eyaculación no se acompaña de una sensación subjetiva placentera. La eyaculación precoz es la disfunción sexual masculina más frecuente. La prevalencia estimada es variable, pero unas cifras del 25-30% parecen ser una estimación razonable. En el recién publicado *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (2013)* se define la eyaculación precoz como toda aquella que se produce en el minuto siguiente a la penetración vaginal antes de que la persona lo desee en el 75% de las ocasiones durante al menos 6 meses con aparición de malestar personal. Se desconoce la biopatología de la eyaculación

booksmedicos.org

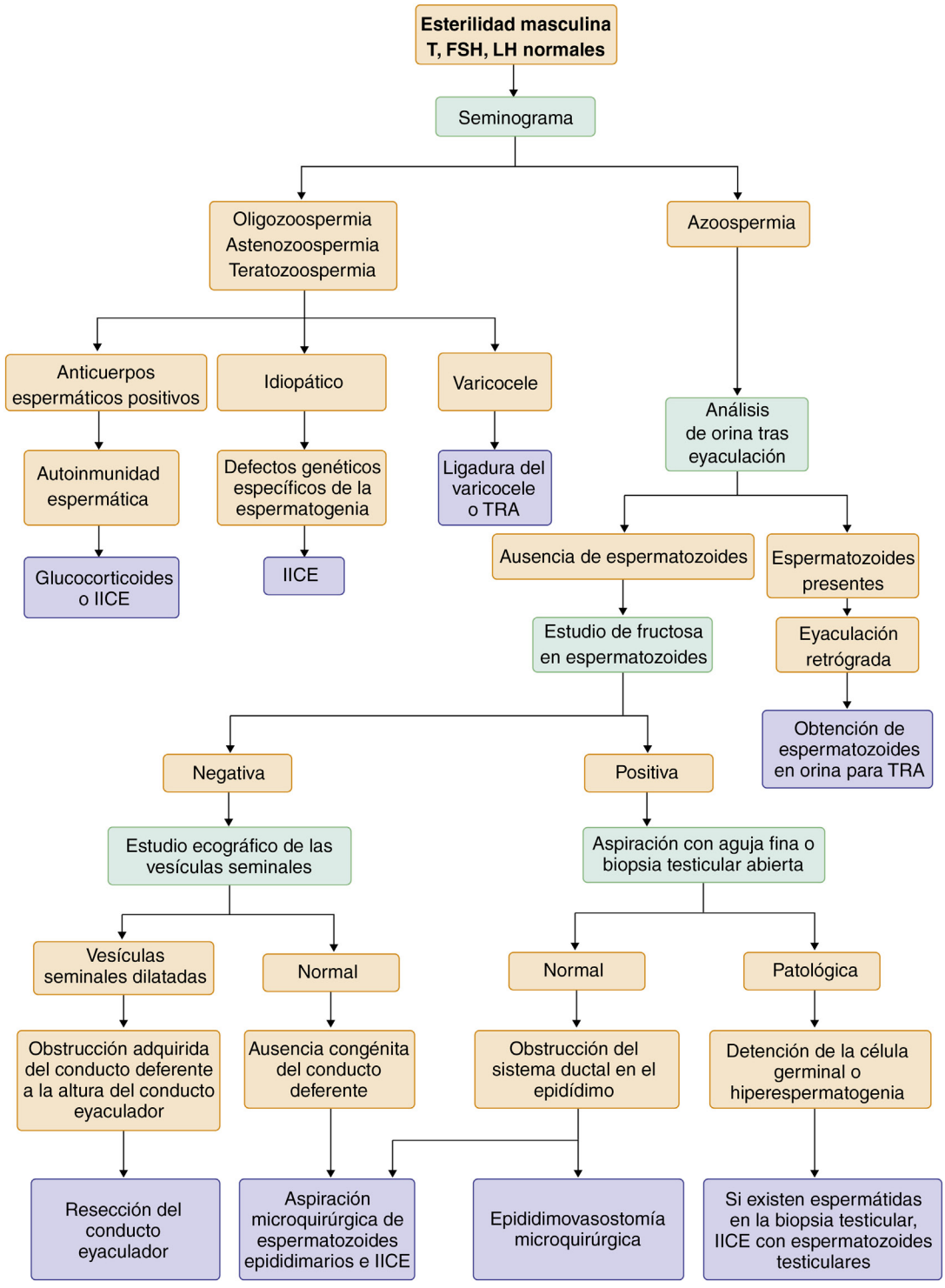

FIGURA 234-9. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la esterilidad masculina en pacientes con concentraciones séricas normales de hormonas. FSH = hormona estimulante del folículo; GnRH = hormona liberadora de gonadotropinas; IICE = inyección intracitoplásmica de espermatozoides; LH = hormona luteinizante sérica; T = testosterona sérica; TRA = técnicas de reproducción asistida.

precoz. Puede asociarse a un malestar profundo o dificultades en las relaciones interpersonales, y no es un efecto directo del abuso de sustancias, como la privación de opiáceos. El diagnóstico depende básicamente de la historia sexual e incluye el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal, el control percibido, el malestar y las dificultades interpersonales. El tratamiento de primera línea se realiza con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o de su transporte (p. ej., dapoxetina 60 mg a demanda),[A4] además de terapia conductual y asesoramiento de pareja. Las cremas de anestésicos tópicos pueden emplearse como alternativas.[11]

Disfunción eréctil

DEFINICIÓN

La disfunción eréctil puede definirse como la incapacidad de un hombre para obtener la rigidez suficiente que permita un coito de duración adecuada que logre su satisfacción y la de su pareja.

EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones actuales sugieren que el 10-15% de todos los hombres estadounidenses sufren disfunción eréctil, con un aumento progresivo de la incidencia con el envejecimiento. Los datos del estudio sobre envejecimiento de Massachusetts indican que el 52% de los hombres de 40-70 años de edad sufren grados variables de disfunción eréctil. La prevalencia de disfunción eréctil es incluso más elevada en diabéticos de tipo 2 y tras una prostatectomía radical por un cáncer de próstata. Recientes estudios epidemiológicos realizados en EE. UU. y Europa sobre hombres de 50 a 80 años indican que la disfunción eréctil se asocia a los síntomas obstructivos de la vía urinaria baja/hiperplasia benigna de próstata.

BIOPATOLOGÍA

Las causas de la disfunción eréctil son múltiples, aunque en general se pueden clasificar como vasculógenas, psicológicas, endocrinas, neurológicas, yatrógenas (tras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 234-7 ESTERILIDAD MASCULINA: PRUEBAS DE LABORATORIO BÁSICAS

SEMINOGRAMA	ANÁLISIS HORMONAL (EN PACIENTES CON SEMINOGRAMA ANÓMALO)
Volumen, pH	LH y FSH séricas
Microscopia: aglutinación, residuos	Testosterona sérica
Espermatozoides: concentración, motilidad, morfología, vitalidad	Prolactina sérica (si las concentraciones de LH y testosterona son bajas)
Leucocitos	
Células germinales inmaduras	
Autoanticuerpos espermáticos (bioquímica del semen y los espermatozoides, pruebas de función espermática)	

TABLA 234-8 SEMINOGRAMA: INTERVALO DE REFERENCIA EN HOMBRES FÉRTILES*

PARÁMETRO	INTERVALO DE REFERENCIA
Volumen seminal	> 1,5 ml
Espermatozoides	
Concentración	> 15 millones/ml
Recuento total	> 39 millones/eyaculación
Motilidad	> 40% móviles
	> 32% movilidad rápidamente progresiva
Morfología	> 4% normales†
Vitalidad (vivos)	> 58%
Leucocitos	< 1 millón/ml

*Se eligieron hombres cuyas parejas se quedaron embarazadas en ≤ 12 meses para obtener las distribuciones de referencia de los parámetros seminales.
†Este valor se basa en criterios estrictos de valoración de la morfología de los espermatozoides en estudios que utilizan las técnicas de fertilización *in vitro* como criterio de valoración.

una prostatectomía radical), secundarias a fármacos, enfermedades sistémicas o por envejecimiento. La disfunción eréctil es frecuente en ancianos, aunque las concentraciones séricas de testosterona sean normales; este efecto parece consecuencia de una alteración en la capacidad vasodilatadora del pene como resultado de la disfunción endotelial. La menor actividad de los nervios no adrenérgicos ni colinérgicos y la menor producción de óxido nítrico en las células endoteliales contribuyen a disminuir la relajación del músculo liso cavernoso y reducir el llenado de los sinusoides de los cuerpos cavernosos, y también la menor compresión del plexo venoso contra la túnica condiciona un fracaso en la erección. Los hombres que consultan por una disfunción eréctil muestran muchos de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular (tabaquismo, obesidad, síndrome metabólico, hiperlipidemia y diabetes mellitus de tipo 2).[12] Evidencias recientes indican que los hombres que consultan por una disfunción eréctil leve deben ser valorados para descartar una enfermedad cardiovascular, sobre todo si presentan otros factores de riesgo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la disfunción eréctil se basa fundamentalmente en la anamnesis general y sexual detallada tanto del paciente como de su pareja. La anamnesis puede mostrar una causa de base u otros trastornos frecuentes asociados a la disfunción eréctil. La exploración física debería centrarse en los sistemas genitourinario, cardiovascular, endocrino y neurológico. La exploración prostática es importante, dado que la disfunción eréctil se suele asociar a síntomas de una hiperplasia benigna de próstata sintomática. La analítica debería incluir una concentración de testosterona sérica a primera hora de la mañana y, en caso de existir indicación, una determinación del antígeno prostático específico, la glucemia en ayunas (o la hemoglobina A_{1c}) y el colesterol. Es raro que se necesiten más pruebas diagnósticas específicas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la disfunción eréctil incluye identificar la causa y tratarla cuando se encuentre.[13] Los síntomas se pueden controlar de forma eficaz mediante la administración oral de los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 5 peniana (sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo).[A5] En la figura 234-10 se resume un algoritmo terapéutico de la disfunción eréctil. Las intervenciones sobre la forma de vida reducen la obesidad y mejoran la función eréctil.[14] La deficiencia combinada de andrógenos con una reducción de la libido y de la respuesta del pene por alteraciones de la actividad óxido nítrico sintasa es frecuente en los ancianos. La introducción de fármacos vasodilatadores eficaces a nivel peniano orientados a garantizar la capacidad eréctil permite tratar de forma eficaz la reducción de la libido con suplementos de andrógenos.

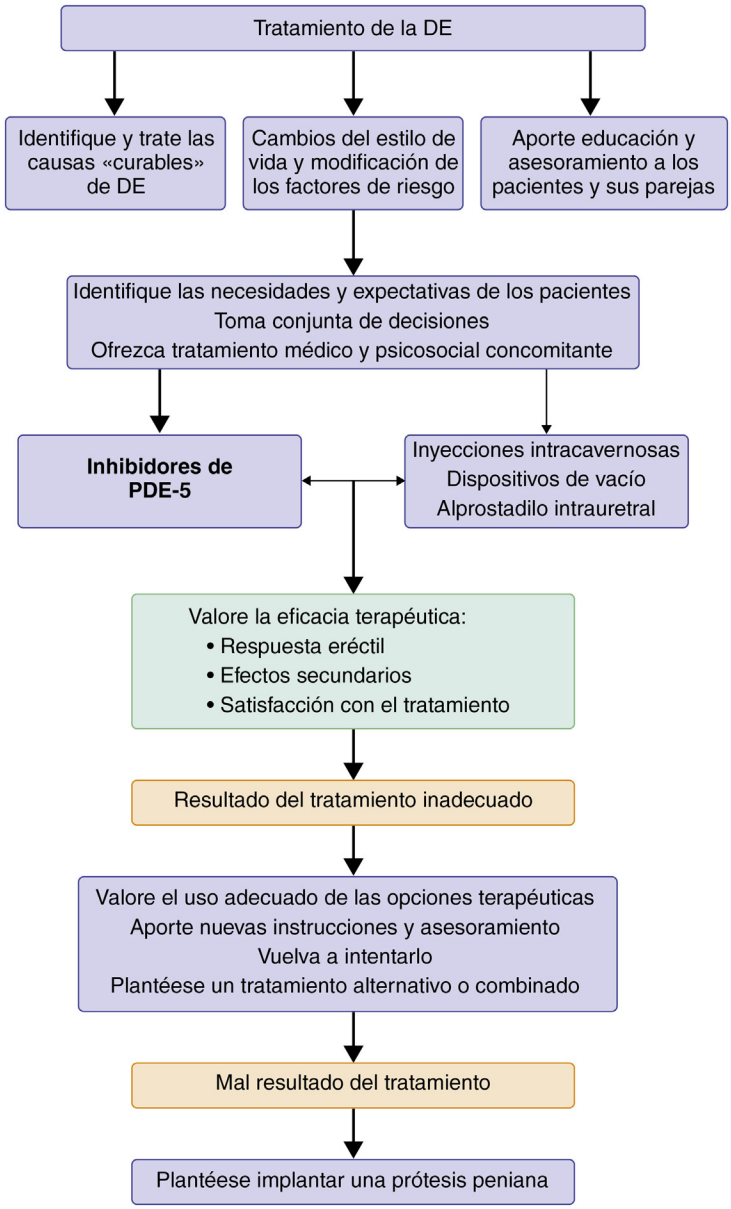

FIGURA 234-10. Algoritmo terapéutico para la disfunción eréctil (DE). PDE-5 = fosfodiesterasa 5 del monofosfato de guanosina cíclico. (Reproducido con autorización a partir de Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*. 2010;57:804-814. Actualización de 2015: http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/. Acceso 26 de marzo, 2015.)

Tratamiento médico

Fármacos orales

La administración por vía oral de inhibidores selectivos de la GMPc fosfodiesterasa 5 (la principal fosfodiesterasa del tejido cavernoso del pene) es eficaz en al menos el 60% de los hombres. La inhibición de la fosfodiesterasa 5 se acompaña de la persistencia del GMPc estimulado en condiciones normales (sexualmente) en el cuerpo cavernoso, lo que aumenta la tumescencia y la rigidez de este. Los pacientes con diabetes mellitus, lesiones de la médula espinal, cirugía prostática e irradiación pélvica también se benefician de los efectos de este tipo de fármacos, pero la tasa de respuesta suele ser menor. La dosis inicial de sildenafilo suele ser de 50 mg, aumentando en incrementos de 25 mg hasta un máximo de 100 mg. Debido a su mecanismo de acción, el sildenafilo se utiliza a demanda; debe administrarse 20-60 min antes de las relaciones sexuales. Existen otros dos potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (vardenafilo y tadalafilo) muy utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil y que parecen ser igual de eficaces. El vardenafilo (5, 10 y 20 mg) tiene una duración de acción relativamente más prolongada (4-6 h) y el tadalafilo

booksmedicos.org

(10 o 20 mg) todavía dura un poco más (hasta 36 h). Los ensayos aleatorizados controlados demostraron que la administración diaria de tadalafilo (5 mg) mejoraba la función eréctil en comparación con el tratamiento a demanda. La administración diaria de tadalafilo se tolera bien y consigue eficacia. Por tanto, la administración de dosis a partir de 2,5 mg de tadalafilo diarios puede ser una alternativa a la administración a demanda si se prevé una mayor frecuencia de coitos, por ejemplo más de dos veces a la semana. Los hombres hipogonadales con disfunción eréctil y disminución de la libido pueden beneficiarse de un tratamiento combinado con testosterona e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5). Sin embargo, la incorporación de testosterona, además de sildenafilo, no mejora más la disfunción eréctil.[A6] Los inhibidores de PDE-5 no se deberían administrar con nitratos, dado que la acumulación de GMPc puede traducirse en una disminución de la presión arterial e hipotensión. Los inhibidores de la PDE-5 pueden interaccionar también con los fármacos antihipertensivos, incluidos los α-bloqueantes, con la consiguiente hipotensión ortostática.

Inyección intracavernosa

El tratamiento de segunda línea de la disfunción eréctil obliga a realizar inyecciones intracavernosas de vasodilatadores, como prostaglandina E_1 sola o asociada a otros vasodilatadores (papaverina, fentolamina). Estos fármacos se inyectan en el espacio cavernoso con una aguja de 27-30 G y pueden ser útiles en los pacientes que no responden a los fármacos orales. Los principales efectos secundarios de la inyección intrapeniana son el dolor y la fibrosis cavernosa, que se suele resolver al suspender las inyecciones. La presencia de fibrosis de la túnica puede sugerir una enfermedad de Peyronie[15] precoz y se deberían interrumpir las inyecciones. Se cree que la administración intrauretral de supositorios de prostaglandina E_1 con alprostadilo actúa a nivel local sobre los cuerpos cavernosos como fármaco vasodilatador. Este supositorio parece tener buenos resultados sobre la disfunción eréctil en el 30-66% de los casos.

Prótesis de pene

La implantación quirúrgica de prótesis de pene, que pueden ser dispositivos hinchables o maleables, es la tercera línea de tratamiento de los hombres que desean una solución permanente del problema o que no responden a otros tratamientos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109-122.

A2. Corona G, Rastrelli G, Giagulli VA, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: a meta-analysis study of placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3615-3626.

A3. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:639-650.

A4. De Hong C, Ren LL, Yu H, et al. The role of dapoxetine hydrochloride on-demand for the treatment of men with premature ejaculation. *Sci Rep*. 2014;4:7269.

A5. Yuan J, Zhang R, Yang Z, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*. 2013;63:902-912.

A6. Spitzer M, Basaria S, Travison TG, et al. Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:681-691.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

235 OVARIOS Y DESARROLLO PUBERAL

ROBERT W. REBAR Y WILLIAM H. CATHERINO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los ovarios o gónadas femeninas liberan de forma periódica gametos femeninos (ovocitos u óvulos) y segregan hormonas esteroideas sexuales, sobre todo androstenodiona, estradiol y progesterona. Los ovocitos se liberan solo durante los años de vida adulta fértil, cuando la secreción de esteroides sexuales alcanza también su máximo, pero los ovarios tienen actividad fisiológica durante toda la vida.

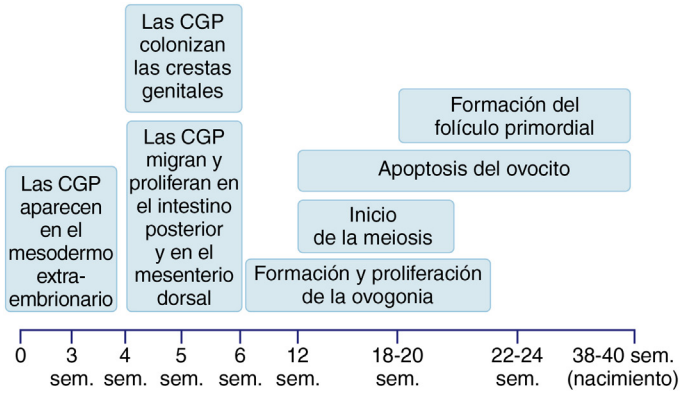

FIGURA 235-1. Diagrama que ilustra el calendario de desarrollo de los principales acontecimientos que llevan, en último término, a la formación de los folículos primordiales durante el proceso de organogenia del ovario humano. CGP = célula germinal primordial.

Los esteroides sexuales afectan al crecimiento, diferenciación y función de diversos tejidos y órganos de todo el cuerpo; por tanto, todos los médicos deben ser capaces de identificar las anomalías de los ovarios y de la secreción de esteroides sexuales. Un enfoque racional para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos reproductores femeninos requiere un profundo conocimiento de las funciones de los ovarios y de su unidad fundamental, el folículo, a lo largo de la vida.

FISIOLOGÍA

Embriología

Embriogenia y diferenciación

La organogenia de los ovarios se produce durante la vida fetal. Las células de los ovarios derivan de dos fuentes diferentes: 1) las células germinales primordiales (CGP), que se originan en una zona externa a lo que serán las futuras gónadas, y 2) las células somáticas, que derivan del epitelio celómico y del mesénquima gonadal. En las mujeres, las CGP se convierten en ovocitos, mientras que las células somáticas se diferencian en distintos tipos celulares, como células de la granulosa, de la teca y vasculares.

En el embrión humano, las CGP pueden distinguirse ya en la fase de gástrula (fig. 235-1). Poco después de su formación, las CGP migran a través del mesenterio dorsal hasta las crestas genitales. La quimiotaxis interviene en el proceso de encaminar a las CGP hasta las gónadas. Durante la migración, las CGP proliferan en respuesta a factores de crecimiento, sobre todo el ligando de Kit. La relevancia de Kit quedó demostrada con el hallazgo de que las mutaciones con pérdida de función provocan una escasez de CGP, lo que a su vez ocasiona una insuficiencia ovárica prematura.

Las crestas genitales se caracterizan por un engrosamiento del epitelio celómico y del mesénquima primario subyacente. Al principio, las gónadas son sexualmente indiferentes. La diferenciación de las gónadas masculinas se desencadena por el factor determinante testicular codificado en el cromosoma Y, denominado SRY. La expresión de SRY produce la diferenciación de las células de Sertoli y la secreción de una sustancia inhibidora de Müller, que induce la regresión de los conductos de Müller. Las células intersticiales testiculares se diferencian a células de Leydig, que segregan testosterona, lo que a su vez estimula el desarrollo de los conductos de Wolff. En la mujer, la ausencia de sustancia inhibidora de Müller y de testosterona y la activación de la vía WNT4 provocan la degeneración de los conductos de Wolff y el desarrollo de los conductos de Müller.[1,2] Por tanto, el desarrollo de los ovarios y el sistema reproductor femenino se considera una vía «por defecto».

Cuando las CGP llegan a las crestas genitales, comienzan la gametogenia (v. fig. 235-1). En las mujeres, este proceso se denomina *ovogenia* y conlleva la diferenciación de las CGP en ovogonias y ovocitos. Cuando se inicia la diferenciación sexual específica del ovario, se activa el cromosoma X inactivo de las CGP. Esto denota la formación de ovogonias con actividad mitótica. La relevancia de contar con dos cromosomas X funcionales durante la ovogenia se pone de manifiesto por el hecho de que las mujeres 45,X carecen de ovocitos y sufren una menopausia prematura.

Tras repetidas mitosis, las ovogonias inician la meiosis y se convierten en ovocitos (v. fig. 235-1). Aproximadamente al mismo tiempo, las células de la granulosa se diferencian dentro del mesénquima gonadal y establecen asociaciones íntimas con los ovocitos. Cuando los ovocitos quedan rodeados por células de la granulosa, detienen la meiosis tras la fase de diploteno, y los bivalentes entran en un estado de interfase denominado dictioteno. Si un ovocito no queda rodeado por células de la granulosa, la meiosis continúa hasta la fase de diacinesis y el ovocito muere por apoptosis, aunque esto no siempre es cierto.[3] Por tanto, las células de la granulosa son críticas para la supervivencia del ovocito. La mayoría de los ovocitos mueren durante el desarrollo fetal del ovario (fig. 235-2), aparentemente por falta de contacto con células de la granulosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(10 o 20 mg) todavía dura un poco más (hasta 36 h). Los ensayos aleatorizados controlados demostraron que la administración diaria de tadalafilo (5 mg) mejoraba la función eréctil en comparación con el tratamiento a demanda. La administración diaria de tadalafilo se tolera bien y consigue eficacia. Por tanto, la administración de dosis a partir de 2,5 mg de tadalafilo diarios puede ser una alternativa a la administración a demanda si se prevé una mayor frecuencia de coitos, por ejemplo más de dos veces a la semana. Los hombres hipogonadales con disfunción eréctil y disminución de la libido pueden beneficiarse de un tratamiento combinado con testosterona e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5). Sin embargo, la incorporación de testosterona, además de sildenafilo, no mejora más la disfunción eréctil.[A6] Los inhibidores de PDE-5 no se deberían administrar con nitratos, dado que la acumulación de GMPc puede traducirse en una disminución de la presión arterial e hipotensión. Los inhibidores de la PDE-5 pueden interaccionar también con los fármacos antihipertensivos, incluidos los α-bloqueantes, con la consiguiente hipotensión ortostática.

Inyección intracavernosa

El tratamiento de segunda línea de la disfunción eréctil obliga a realizar inyecciones intracavernosas de vasodilatadores, como prostaglandina E_1 sola o asociada a otros vasodilatadores (papaverina, fentolamina). Estos fármacos se inyectan en el espacio cavernoso con una aguja de 27-30 G y pueden ser útiles en los pacientes que no responden a los fármacos orales. Los principales efectos secundarios de la inyección intrapeniana son el dolor y la fibrosis cavernosa, que se suele resolver al suspender las inyecciones. La presencia de fibrosis de la túnica puede sugerir una enfermedad de Peyronie[15] precoz y se deberían interrumpir las inyecciones. Se cree que la administración intrauretral de supositorios de prostaglandina E_1 con alprostadilo actúa a nivel local sobre los cuerpos cavernosos como fármaco vasodilatador. Este supositorio parece tener buenos resultados sobre la disfunción eréctil en el 30-66% de los casos.

Prótesis de pene

La implantación quirúrgica de prótesis de pene, que pueden ser dispositivos hinchables o maleables, es la tercera línea de tratamiento de los hombres que desean una solución permanente del problema o que no responden a otros tratamientos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109-122.

A2. Corona G, Rastrelli G, Giagulli VA, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: a meta-analysis study of placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3615-3626.

A3. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:639-650.

A4. De Hong C, Ren LL, Yu H, et al. The role of dapoxetine hydrochloride on-demand for the treatment of men with premature ejaculation. *Sci Rep*. 2014;4:7269.

A5. Yuan J, Zhang R, Yang Z, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*. 2013;63:902-912.

A6. Spitzer M, Basaria S, Travison TG, et al. Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:681-691.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

235 OVARIOS Y DESARROLLO PUBERAL

ROBERT W. REBAR Y WILLIAM H. CATHERINO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los ovarios o gónadas femeninas liberan de forma periódica gametos femeninos (ovocitos u óvulos) y segregan hormonas esteroideas sexuales, sobre todo androstenodiona, estradiol y progesterona. Los ovocitos se liberan solo durante los años de vida adulta fértil, cuando la secreción de esteroides sexuales alcanza también su máximo, pero los ovarios tienen actividad fisiológica durante toda la vida.

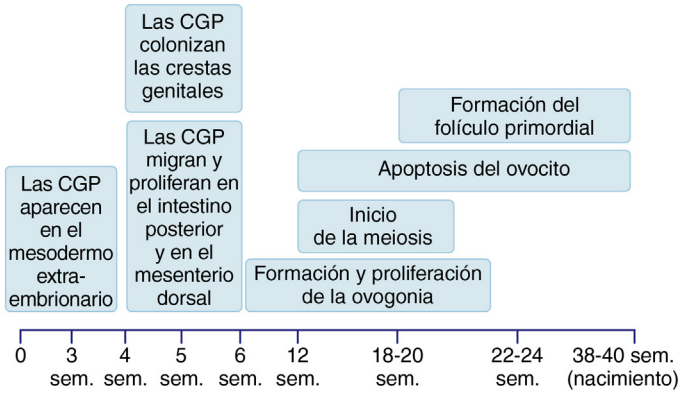

FIGURA 235-1. Diagrama que ilustra el calendario de desarrollo de los principales acontecimientos que llevan, en último término, a la formación de los folículos primordiales durante el proceso de organogenia del ovario humano. CGP = célula germinal primordial.

Los esteroides sexuales afectan al crecimiento, diferenciación y función de diversos tejidos y órganos de todo el cuerpo; por tanto, todos los médicos deben ser capaces de identificar las anomalías de los ovarios y de la secreción de esteroides sexuales. Un enfoque racional para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos reproductores femeninos requiere un profundo conocimiento de las funciones de los ovarios y de su unidad fundamental, el folículo, a lo largo de la vida.

FISIOLOGÍA

Embriología

Embriogenia y diferenciación

La organogenia de los ovarios se produce durante la vida fetal. Las células de los ovarios derivan de dos fuentes diferentes: 1) las células germinales primordiales (CGP), que se originan en una zona externa a lo que serán las futuras gónadas, y 2) las células somáticas, que derivan del epitelio celómico y del mesénquima gonadal. En las mujeres, las CGP se convierten en ovocitos, mientras que las células somáticas se diferencian en distintos tipos celulares, como células de la granulosa, de la teca y vasculares.

En el embrión humano, las CGP pueden distinguirse ya en la fase de gástrula (fig. 235-1). Poco después de su formación, las CGP migran a través del mesenterio dorsal hasta las crestas genitales. La quimiotaxis interviene en el proceso de encaminar a las CGP hasta las gónadas. Durante la migración, las CGP proliferan en respuesta a factores de crecimiento, sobre todo el ligando de Kit. La relevancia de Kit quedó demostrada con el hallazgo de que las mutaciones con pérdida de función provocan una escasez de CGP, lo que a su vez ocasiona una insuficiencia ovárica prematura.

Las crestas genitales se caracterizan por un engrosamiento del epitelio celómico y del mesénquima primario subyacente. Al principio, las gónadas son sexualmente indiferentes. La diferenciación de las gónadas masculinas se desencadena por el factor determinante testicular codificado en el cromosoma Y, denominado SRY. La expresión de SRY produce la diferenciación de las células de Sertoli y la secreción de una sustancia inhibidora de Müller, que induce la regresión de los conductos de Müller. Las células intersticiales testiculares se diferencian a células de Leydig, que segregan testosterona, lo que a su vez estimula el desarrollo de los conductos de Wolff. En la mujer, la ausencia de sustancia inhibidora de Müller y de testosterona y la activación de la vía WNT4 provocan la degeneración de los conductos de Wolff y el desarrollo de los conductos de Müller.[1,2] Por tanto, el desarrollo de los ovarios y el sistema reproductor femenino se considera una vía «por defecto».

Cuando las CGP llegan a las crestas genitales, comienzan la gametogenia (v. fig. 235-1). En las mujeres, este proceso se denomina *ovogenia* y conlleva la diferenciación de las CGP en ovogonias y ovocitos. Cuando se inicia la diferenciación sexual específica del ovario, se activa el cromosoma X inactivo de las CGP. Esto denota la formación de ovogonias con actividad mitótica. La relevancia de contar con dos cromosomas X funcionales durante la ovogenia se pone de manifiesto por el hecho de que las mujeres 45,X carecen de ovocitos y sufren una menopausia prematura.

Tras repetidas mitosis, las ovogonias inician la meiosis y se convierten en ovocitos (v. fig. 235-1). Aproximadamente al mismo tiempo, las células de la granulosa se diferencian dentro del mesénquima gonadal y establecen asociaciones íntimas con los ovocitos. Cuando los ovocitos quedan rodeados por células de la granulosa, detienen la meiosis tras la fase de diploteno, y los bivalentes entran en un estado de interfase denominado dictioteno. Si un ovocito no queda rodeado por células de la granulosa, la meiosis continúa hasta la fase de diacinesis y el ovocito muere por apoptosis, aunque esto no siempre es cierto.[3] Por tanto, las células de la granulosa son críticas para la supervivencia del ovocito. La mayoría de los ovocitos mueren durante el desarrollo fetal del ovario (fig. 235-2), aparentemente por falta de contacto con células de la granulosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

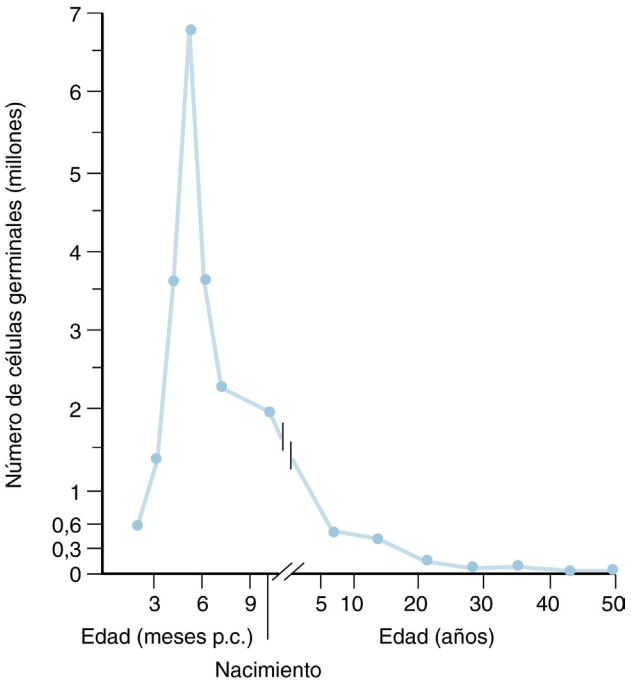

FIGURA 235-2. Cambios del número total de células germinales en los ovarios humanos con la edad. Entre el inicio y la mitad de la gestación, el número de células germinales aumenta hasta casi siete millones; poco después, ese número disminuye rápidamente hasta unos dos millones al nacimiento. El número continúa disminuyendo hasta que a los 50 años ya no se detectan ovocitos. p.c. = posconcepción. (Tomado de Baker TG. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110:746-761.)

Durante el desarrollo posterior, el complejo ovocito-granulosa se convierte en el folículo primordial. Esto se produce entre el sexto y el noveno mes de gestación (fig. 235-3). Un folículo primordial consiste en una sola capa de células escamosas de la granulosa, un pequeño ovocito en dictioteno (alrededor de 15 µm de diámetro) y una delgada lámina basal (v. fig. 235-3). En el momento del nacimiento de los fetos femeninos humanos, todos los futuros óvulos potenciales ya han entrado en la fase de diploteno de la meiosis.

Anatomía

Ovario adulto

Los ovarios, que normalmente miden 2,5-5 cm de largo, 1,5-3 cm de ancho y 0,6-1,5 de grosor en las mujeres adultas, están organizados en dos partes principales. Una zona central, la médula, rodeada por otra zona periférica más prominente, la corteza (fig. 235-4). En la corteza hay folículos en crecimiento en diferentes estadios de desarrollo. Por lo general, en cada ciclo alcanza la madurez un folículo que termina expulsando su óvulo. Tras la ovulación, el folículo se transforma en cuerpo lúteo. El cuerpo lúteo del ciclo permanece durante 14 días, tras los cuales muere y se convierte en un nódulo de tejido conjuntivo denso, el cuerpo albicans (v. fig. 235-4).

La médula está compuesta por tejido conjuntivo laxo con numerosos vasos sanguíneos y nervios asociados. La irrigación arterial del ovario procede de dos fuentes principales, la arteria ovárica y la arteria uterina. Estos dos vasos, que penetran en la médula desde direcciones opuestas, forman un tronco anastomótico y se convierten en un vaso común denominado rama ovárica. Esta arteria da lugar a una serie de ramas principales (arterias espirales) que penetran en el hilio. Allí, se divide en numerosas ramas secundarias y terciarias que irrigan la médula, los folículos y el tejido lúteo de la corteza (v. fig. 235-4). El hilio también contiene las células hiliares (v. fig. 235-4) que, al igual que las células de Leydig del testículo, contienen cristales de Reinke y segregan testosterona. Se desconoce todavía el papel fisiológico de las células hiliares.

Función de los ovarios durante la infancia y la pubertad

Cambios físicos en la pubertad

La pubertad se extiende desde los primeros signos de maduración sexual hasta la consecución de la madurez física, mental y emocional. Los cambios en la pubertad de las niñas son consecuencia directa o indirecta de la maduración de la unidad hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO).[4] La pubertad humana se caracteriza desde el punto de vista hormonal por un reajuste del circuito de retroalimentación negativa de los esteroides gonadales, el establecimiento de unos nuevos ritmos circadianos y ultradianos (frecuentes) de gonadotropinas y la adquisición en la mujer de un circuito de retroalimentación positiva de estrógenos que controla el ciclo menstrual como

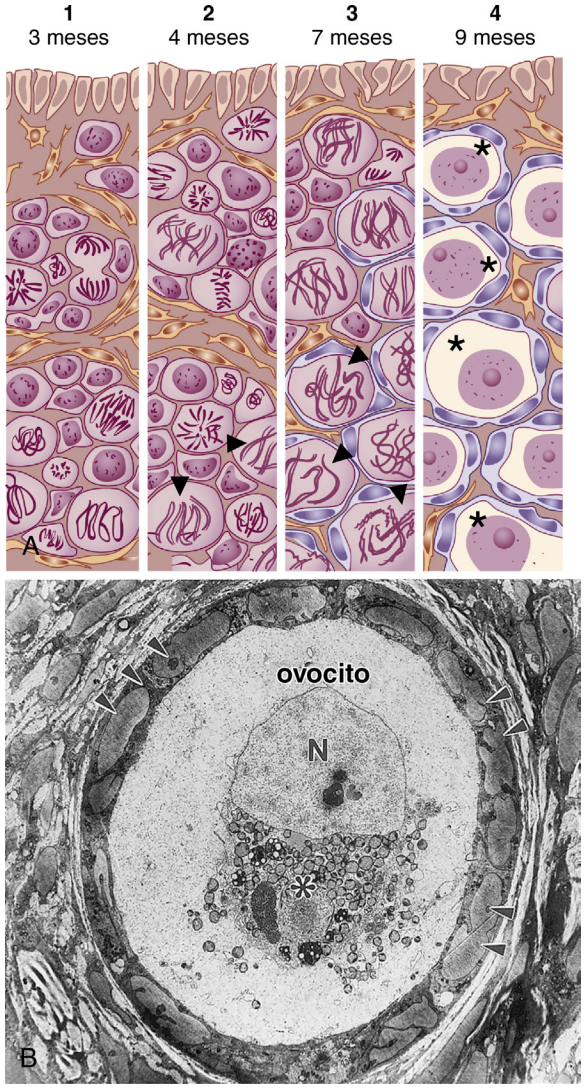

FIGURA 235-3. A. Diagrama de la gametogenia del ovario fetal humano que termina con la formación de los folículos primordiales. A los 3 meses (1), la ovogonia se divide por mitosis. A los 4 meses (2), algunas ovogonias situadas en el interior de los cordones corticales entran en meiosis *(puntas de flecha)*. A los 7 meses (3), los cordones ya no se distinguen y todas las células germinales están en la profase I de la meiosis. A los 9 meses (4), algunos ovocitos se asocian con células de la granulosa y aparecen como folículos primordiales *(asteriscos)*. **B.** Microfotografía electrónica de un folículo primordial humano. Se muestran células de la granulosa *(puntas de flecha)*, el núcleo de un ovocito (N), y un cuerpo de Balbiani *(asterisco)*. (Tomado de Erickson GF. The ovary: basic principles and concepts. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, et al, eds. *Endocrinology and Metabolism,* 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1995.)

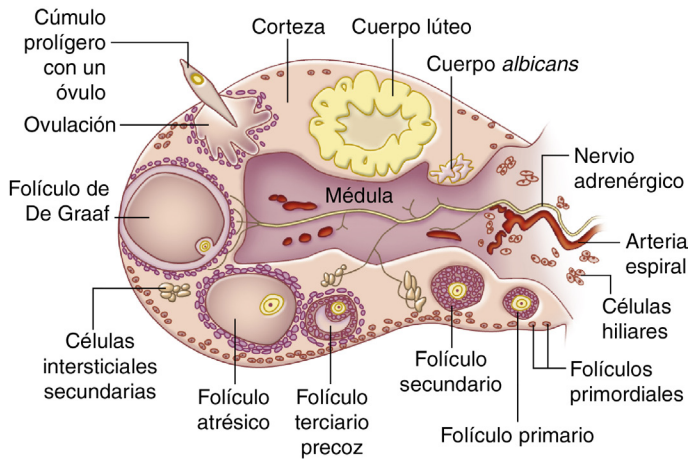

FIGURA 235-4. Diagrama que muestra la anatomía del ovario humano durante la edad fértil. Los folículos en desarrollo y el cuerpo lúteo están situados en la corteza; las células hiliares, los nervios del sistema autónomo y las arterias espirales se encuentran en la médula. (Tomado de Erickson GF. The ovary: basic principles and concepts. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, et al, eds. *Endocrinology and Metabolism,* 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1995.)

booksmedicos.org

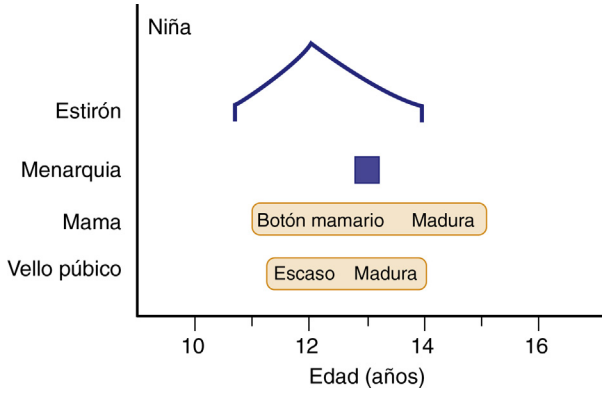

FIGURA 235-5. Secuencia temporal de acontecimientos durante la pubertad de una niña «promedio». (Tomado de Rebar RW. Practical evaluation of hormonal status. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management,* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999:710.)

expresión interdependiente de las gonadotropinas y los esteroides ováricos. En las niñas, el desarrollo puberal se suele producir entre los 7 y los 14 años. La edad de comienzo y la velocidad de progreso durante la pubertad son variables y dependen de factores genéticos, socioeconómicos, nutricionales, físicos y psicológicos. Parece que existen diferencias raciales en el inicio del desarrollo de la pubertad en EE. UU., donde el desarrollo empieza antes en las afroamericanas que en las chicas de raza blanca.

Los cambios físicos se producen en una secuencia ordenada durante un determinado marco de tiempo en la pubertad (fig. 235-5).[5] En las niñas, la aparición del botón mamario suele ser el primer cambio puberal, seguido poco después por la aparición de vello púbico, mientras que la menarquia se produce al final del desarrollo puberal. El tiempo que transcurre entre la aparición del botón mamario (media de edad de 10 años en niñas de raza blanca y de 8,9 años en las afroamericanas) hasta la menarquia es de 2 años. El desarrollo de las mamas se debe al aumento de la producción de estrógenos ováricos, y el vello púbico y axilar al aumento de la producción de andrógenos. Los estrógenos también son necesarios para el crecimiento del vello púbico.

Los esteroides sexuales ováricos actúan junto con la hormona del crecimiento y los andrógenos suprarrenales para producir el «estirón» de la adolescencia. La velocidad máxima de crecimiento se adquiere relativamente pronto, mientras que tras la menarquia el crecimiento observado es menor. Se ha calculado que intervienen más de 50 genes en la determinación de la estatura adulta final. En la actualidad, está claro que son los estrógenos, y no la testosterona, las hormonas principales que intervienen en el crecimiento óseo de la pubertad en ambos sexos. La masa magra corporal, la masa ósea y la grasa corporal son iguales en los niños y niñas antes de la pubertad, pero, al llegar a la madurez, las mujeres tienen el doble de grasa corporal que los hombres y una menor masa magra corporal y masa ósea, debido a las diferencias en la secreción de esteroides sexuales. Los estrógenos son necesarios para la formación, mineralización y maduración óseas normales. Existen estándares bien establecidos para determinar si la edad ósea se corresponde con la edad cronológica, por lo general con la evaluación de una radiografía de los huesos de la muñeca. El déficit de estrógenos retrasa, mientras que su exceso aumenta la edad ósea en relación con la edad cronológica.

Cambios hormonales

Los ovarios son funcionales incluso ya al inicio de la infancia. Los bajos niveles de hormona luteinizante (LH) y de hormona estimulante del folículo (FSH) que se encuentran presentes habitualmente aumentan si los ovarios se extirpan antes de la pubertad, igual que en fases posteriores de la vida, lo que indica una exquisita sensibilidad del eje hipotalámico-hipofisario a niveles circulantes muy bajos de esteroides sexuales. A medida que se acerca la pubertad, se produce una disminución progresiva de la sensibilidad del eje hipotalámico-hipofisario a los esteroides sexuales, lo que causa un incremento de la secreción de gonadotropinas hipofisarias, un estímulo de la liberación de esteroides sexuales y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. La mayor secreción tanto de LH como de FSH se produce inicialmente por la noche durante el sueño y se asocia con una mayor secreción de estradiol a la mañana siguiente (fig. 235-6). Como también sucede con la mayoría de las hormonas, la LH y FSH se segregan más de forma episódica o pulsátil que continua. Al final de la pubertad, la secreción de LH y FSH está aumentada a lo largo de todo el día, salvo durante la fase folicular precoz, cuando aún se producen incrementos nocturnos. Los niveles basales de estradiol, principal estrógeno segregado por los ovarios, aumentan a lo largo de la pubertad. Puede que sea necesaria una «masa crítica corporal» para que se produzca una retroalimentación positiva y la ovulación. Durante los primeros 2 años tras la menarquia, hasta el 90% de los ciclos menstruales pueden ser anovulatorios por un retraso de la sincronización del eje HHO.

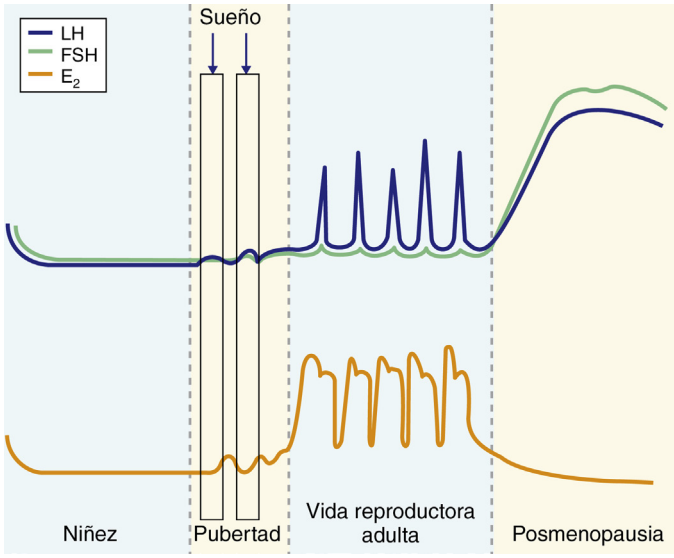

FIGURA 235-6. Patrones cambiantes de las concentraciones de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) y estradiol (E2) en la sangre periférica a lo largo de la vida de una mujer. No se muestra el hecho de que tanto la LH como la FSH se segregan de forma pulsátil. Se ha expandido el período puberal para ilustrar los incrementos de LH y FSH relacionados con el sueño y que van seguidos por aumentos matinales de E_2, que se observan durante la pubertad. (Reproducido con autorización a partir de Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry Inc.)

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO PUBERAL

Las anomalías del desarrollo puberal pueden dividirse en las siguientes cuatro categorías principales (tabla 235-1):

1. Pubertad precoz, que representa cualquier cambio puberal antes de los 9 años de edad en niñas blancas y antes de los 8 años en niñas afroamericanas. Esta definición sigue siendo objeto de debate. Algunos clínicos creen que solo estaría justificado realizar una evaluación cuando el desarrollo puberal comience antes de los 7 años en niñas blancas y de los 6 años en niñas afroamericanas. Una solución intermedia puede consistir en realizar un cribado minucioso mediante la anamnesis y la exploración física de las niñas con inicio precoz de la pubertad, en busca de síntomas del sistema nervioso central (SNC), problemas conductuales y cualquier otro hallazgo anómalo que pudiera precisar una investigación adicional. Cuanto más cerca comience el desarrollo puberal respecto al promedio de edad de comienzo de la pubertad, menos probable será que tenga una base patológica. El desarrollo precoz es isosexual cuando es el habitual del sexo fenotípico del individuo y heterosexual cuando el desarrollo es característico del sexo opuesto. La pubertad precoz central o verdadera se debe a una maduración prematura del eje hipotalámico-hipofisario. En ausencia de un aumento de la actividad hipotalámico-hipofisaria, se habla de seudopubertad precoz.
2. Retraso (o interrupción) puberal, definido como la ausencia de cualquier carácter sexual secundario a los 13 años, la ausencia de menarquia a los 16 años, o cuando transcurren 5 años o más desde la aparición del botón mamario hasta la menarquia.
3. Retraso puberal asincrónico, que se produce cuando existe una desviación del patrón normal de desarrollo puberal.
4. Desarrollo puberal heterosexual, que es aquel que se produce a la edad adecuada, pero con algunas características del sexo opuesto.

Pubertad precoz

DIAGNÓSTICO

Se ha calculado que la incidencia mundial de pubertad precoz es de 1 caso por cada 5.000-10.000 niños. Las mujeres se afectan 10 veces más que los hombres.

Diagnóstico diferencial

La secuencia temporal con la que se manifiestan los signos y síntomas del exceso de producción de hormonas sexuales esteroideas parece ser el factor fundamental. La *pubertad precoz isosexual incompleta* consiste en un desarrollo prematuro de una sola característica puberal. Si el desarrollo de los botones mamarios se produce antes de los 8 años en ausencia de cualquier otro signo de desarrollo, el diagnóstico puede ser *telarquia prematura,* que se atribuye a un aumento transitorio de la secreción de estrógenos o a un aumento de la sensibilidad mamaria a pequeñas cantidades de estrógenos circulantes presentes antes de la pubertad. Algunas niñas con este trastorno pueden tener quistes ováricos simples, que en algunos casos pueden deberse a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 235-1 ANOMALÍAS DEL DESARROLLO PUBERAL

DESARROLLO PRECOZ

- Precocidad isosexual
  - Precocidad sexual incompleta
    - Telarquia prematura
    - Pubarquia prematura
    - Adrenarquia prematura
  - Pubertad precoz verdadera (central)
    - Idiopática (constitucional)
    - Secundaria a lesiones del sistema nervioso central
    - Hipotiroidismo primario
    - Síndrome de Silver-Russell
  - Seudopubertad precoz (de causa periférica)
    - Neoplasias ováricas
    - Neoplasias suprarrenales
    - Yatrógena (preparados que contienen estrógenos)
    - Neoplasias secretoras de gonadotropina coriónica humana distintas de tumores ováricos y del sistema nervioso central
    - Síndrome de McCune-Albright
- Precocidad heterosexual
  - Neoplasias ováricas
  - Neoplasias suprarrenales
  - Hiperplasia suprarrenal congénita
  - Otros trastornos infrecuentes de la diferenciación sexual

RETRASO DEL DESARROLLO PUBERAL*

- Anomalías anatómicas
  - Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
  - Obstrucción del tracto genital distal
    - Tabique vaginal transverso
    - Himen imperforado
    - Agenesia vaginal
- Hipogonadismo hipergonadótropo (FSH > 30-40 mUI/ml)
  - Disgenesia gonadal
    - Con estigmas de Síndrome de Turner
    - Pura (46,XX o 46,XY)
    - Mixta
  - Insuficiencia ovárica con desarrollo ovárico normal
    - Trastornos genéticos
    - Trastornos autoinmunitarios
    - Anomalías del receptor o posreceptor de gonadotropina (¿ovario resistente o síndrome de Savage?)
    - Anomalías enzimáticas (déficit de 17α-hidroxilasa, galactosemia)
    - Causas físicas
      - Radiación
      - Agentes quimioterápicos
      - Agentes virales
    - Idiopático
- Hipogonadismo hipogonadótropo normogonadótropo (LH y FSH < 10 mUI/ml o LH y FSH = 6-25 mUI/ml con al menos una < 10 mUI/ml)
  - Déficit aislado de gonadotropina
  - Asociado a anomalías de la línea media (síndrome de Kallmann)
    - Independiente de otros trastornos asociados
  - Neoplasias del eje hipotalámico-hipofisario
    - Craneofaringiomas
    - Tumores hipofisarios
    - Otros
  - Procesos infiltrantes (histiocitosis de tipo Langerhans)
  - Hipopituitarismo idiopático
  - Formas «hipotalámicas» de amenorrea
    - Psicógenas
    - Asociadas al ejercicio
    - Asociadas a desnutrición
    - Anorexia nerviosa
  - Trastornos diversos
    - Síndrome de Prader-Labhart-Willi
    - Síndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Biedl
    - Hipotiroidismo primario
  - Retraso puberal constitucional

DESARROLLO PUBERAL ASINCRÓNICO

- Formas incompletas de insensibilidad a los andrógenos
- Formas completas de insensibilidad a los andrógenos

DESARROLLO PUBERAL HETEROSEXUAL

- Síndrome del ovario poliquístico
- Hiperplasia suprarrenal congénita (seudohermafroditismo femenino)
  - Déficit de 21-hidroxilasa
  - Déficit de 11β-hidroxilasa
  - Déficit de 3β-ol-hidroxiesteroide deshidrogenasa
- Seudohermafroditismo masculino por déficit de 5α-reductasa
- Seudohermafroditismo masculino por insensibilidad parcial a los andrógenos
- Disgenesia gonadal mixta
- Neoplasias productoras de andrógenos
  - Ováricas
  - Suprarrenales
- Síndrome de Cushing

*Ausencia de desarrollo a los 13 años; ausencia de menarquia a los 15 años; ≥ 5 años sin menarquia desde la aparición del botón mamario.
FSH = hormona estimulante del folículo; LH = hormona luteinizante.

la misma anomalía genética que se encuentra en las niñas con síndrome de McCune-Albright (caps. 231 y 248). Si se desarrolla vello axilar o púbico de forma aislada y persistente, se debería considerar la posibilidad de *pubarquia* y *adrenarquia prematuras*. Estas anomalías se asocian con un ligero incremento de la secreción de andrógenos suprarrenales, pero no con clitoromegalia ni otros signos de virilización. Estos síndromes no requieren tratamiento y las niñas afectadas suelen comenzar una pubertad verdadera a la edad habitual. Es necesario efectuar un seguimiento cuidadoso para distinguir estos trastornos de la pubertad precoz verdadera.

Cuando el desarrollo precoz es isosexual, el propósito de la evaluación es determinar si la causa es central (pubertad precoz verdadera) o periférica, en cuyo caso se considera que es una pubertad precoz independiente de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o seudopubertad precoz. Una anamnesis exhaustiva de la paciente y de sus padres puede indicar la ingestión o absorción inadvertida de esteroides sexuales (de forma yatrógena o facticia). Hasta el 20% de las personas con pubertad precoz verdadera presentan alguna enfermedad orgánica cerebral, como neoplasias, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, encefalitis, meningitis, malformaciones vasculares e hidrocefalia. La gravedad de las lesiones intracraneales obliga a que las niñas con pubertad precoz sean evaluadas con pruebas de imagen del SNC, siendo la resonancia magnética (RM) la más eficaz. Sin embargo, en al menos el 75% de las niñas con pubertad precoz verdadera no se logra identificar ninguna causa (pubertad precoz idiopática o constitucional).

La exploración física también puede proporcionar información esencial sobre la causa del desarrollo precoz. La presencia de manchas cutáneas de color café con leche, asimetría facial, displasia poliostótica fibrosa y otras anomalías óseas, déficits de los nervios craneales y múltiples quistes foliculares del ovario sugieren un síndrome de McCune-Albright (caps. 231 y 248) en una niña con pubertad precoz. En la actualidad, se sabe que varios clones de células de las glándulas endocrinas de las niñas con este trastorno funcionan de forma autónoma con respecto a la producción de monofosfato de adenosina cíclico como consecuencia de una mutación en el exón 8 del gen *GNAS*, que codifica la subunidad α de la proteína G_s. Es probable que esta misma mutación sea la responsable de las lesiones óseas y de la hiperpigmentación café con leche. Puede haber una afectación similar de otras células endocrinas que ocasione adenomas hipofisarios (que suelen segregar hormona del crecimiento), hipertiroidismo y, en raras ocasiones, hiperplasia suprarrenal.

Se están realizando estudios sobre la etiología de la pubertad precoz. Las mutaciones heterocigotas del gen *MKRN3* paterno son una causa que se puede diagnosticar de pubertad precoz familiar central.[6] Otra molécula, la kisspeptina, participa en el desarrollo puberal. La kisspeptina y su receptor GPR54 son reguladores clave de la secreción de gonadotropinas inducida por GnRH y la aparición de la pubertad. La activación estimula el eje HHO, y el aumento de las concentraciones de kisspeptina se asocia a pubertad precoz. Además, las mutaciones con pérdida de función de kisspeptina producen un hipogonadismo hipogonadótropo idiopático normoósmico.

La exploración abdominal y rectal puede revelar una masa sugestiva de la existencia de un tumor ovárico o suprarrenal. Como en raras ocasiones de pubertad precoz verdadera pueden desarrollarse quistes ováricos palpables antes de la ovulación, la presencia de una masa de estas características no confirma el diagnóstico de seudopubertad precoz.

Cuando la hemorragia vaginal es el único signo de desarrollo, se debe sospechar el diagnóstico de precocidad sexual. Entre las causas habituales de hemorragia en este grupo de edad se encuentran la irritación por infección vaginal o por un cuerpo

booksmedicos.org

extraño, agresión sexual, prolapso del meato uretral e ingestión de medicamentos que contengan estrógenos (la mayoría de las veces, anticonceptivos orales). La presencia de una neoplasia vaginal o del cuello cervical es también una rara posibilidad. Por tanto, antes de proceder a más evaluaciones, una colporragia requiere que se realice una exploración vaginal, que suele ser mejor efectuar bajo anestesia.

La precocidad heterosexual en una niña aparentemente prepuberal se debe casi siempre a hiperplasia suprarrenal congénita o a una neoplasia ovárica o suprarrenal secretora de andrógenos. Solo en raras ocasiones se debe considerar la posibilidad de otros trastornos de la diferenciación sexual (cap. 233). Se deben explorar de forma detallada los genitales externos, pues la hiperplasia suprarrenal congénita suele asociarse a algún grado de ambigüedad sexual.

El exceso de andrógenos producidos de forma endógena durante el período intrauterino por anomalía de las glándulas suprarrenales del feto o por difusión desde la madre a través de la placenta puede virilizar los genitales externos y provocar un seudohermafroditismo femenino. La intensidad de la virilización varía desde solo una clitoromegalia hasta la suficiente ambigüedad sexual como para que sea difícil determinar el sexo del feto.

La secreción excesiva de andrógenos maternos, habitualmente por una neoplasia ovárica o suprarrenal, puede causar la virilización de un feto femenino. Esto solo se produce en contadas ocasiones, por la gran capacidad de la placenta de aromatizar los andrógenos naturales a estrógenos. La virilización de un feto femenino es mucho más probable que se produzca en una mujer gestante que haya ingerido un preparado de esteroides sintéticos con propiedades androgénicas, porque los compuestos sintéticos no se suelen poder aromatizar.

La secreción excesiva de andrógenos que comienza en el período intrauterino se suele relacionar con una anomalía de la síntesis de cortisol. Como consecuencia, aumenta la secreción de corticotropina hipofisaria, lo que provoca hiperplasia suprarrenal congénita y una secreción excesiva de andrógenos. En el capítulo 233 se describen las tres anomalías enzimáticas diferentes de la esteroidogenia que pueden causar la virilización del feto femenino. La forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita es el déficit de 21-hidroxilasa, que causa el 90% de los casos de dicho trastorno. La anomalía puede variar desde un déficit parcial a completo de la enzima.

Pruebas diagnósticas

Determinación de hormonas peptídicas y esteroideas

La presencia de cifras elevadas de gonadotropina coriónica humana (HCG) inmunorreactiva puede sugerir una neoplasia secretora de HCG, la mayoría de las veces un teratoma o un disgerminoma ovárico. En esos casos, la HCG, que es similar desde los puntos de vista antigénico y biológico a la LH, estimula la secreción ovárica de esteroides y un desarrollo seudopuberal. Como incluso los inmunoanálisis específicos de la LH muestran una cierta reactividad cruzada con la HCG, los valores de LH sérica pueden estar elevados en personas con tumores secretores de HCG. Cuando existen tales tumores, la HCG inmunorreactiva siempre está elevada. La presencia de unas cifras y proporciones respectivas de FSH y LH típicas de la pubertad en comparación con las niñas prepuberales ayuda al diagnóstico de pubertad precoz verdadera. Si fuera necesario, se pueden utilizar muestras de orina obtenidas en momentos determinados en vez de muestras de sangre para medir la secreción de gonadotropina. La utilización de GnRH exógena para estimular la secreción endógena de LH y FSH puede ayudar a diferenciar la pubertad precoz dependiente de gonadotropina de la que es independiente de esta hormona y se considera como el método de referencia en el diagnóstico de la pubertad precoz central.[7] Si no se dispone de GnRH, puede utilizarse un análogo. Los niveles circulantes excesivamente elevados de estrógenos (> 100 pg de estradiol) sugieren la existencia de una neoplasia productora de estrógenos o un quiste ovárico funcionante. Las cifras elevadas de testosterona sérica sugieren una fuente ovárica del exceso de andrógenos en niñas con desarrollo heterosexual, mientras que los niveles elevados de deshidroepiandrosterona o de su derivado sulfato (los principales precursores de 17-cetosteroides) sugieren una fuente suprarrenal. Las cifras elevadas de 17-hidroxiprogesterona sérica implican la existencia de hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a déficit de 21-hidroxilasa, mientras que la elevación sérica de 11-desoxicortisol indica un déficit de 11β-hidroxilasa (cap. 233). En la hiperplasia suprarrenal congénita, estas cifras hormonales pueden disminuir bruscamente tras la administración oral de dosis supresoras de dexametasona. La supresión en respuesta a corticoides exógenos se produce de forma menos constante en pacientes con adenomas y carcinomas corticosuprarrenales (cap. 227) y solo raramente en casos con neoplasias ováricas secretoras de andrógenos.

Pruebas complementarias

Las pruebas de imagen del SNC son las fundamentales en caso de pubertad precoz verdadera, o si se observa algún déficit neurológico. Para confirmar las sospechas clínicas, puede estar indicado realizar una ecografía de las glándulas suprarrenales y los ovarios, o una tomografía computarizada (TC) de las suprarrenales. En niñas con neoplasias ováricas o suprarrenales, el tumor casi siempre puede localizarse con técnicas radiológicas. Solo cuando la TC, la ecografía o la RM son incapaces de identificar la lesión está indicado realizar un cateterismo de las venas ováricas y suprarrenales con medición del flujo aferente de esteroides de cada glándula. También está indicado realizar una estimación radiográfica de la edad ósea, pues constituye una herramienta útil para monitorizar el resultado del tratamiento.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de la pubertad precoz debe iniciarse pronto, de forma que la talla final de la paciente no se vea comprometida por un cierre epifisario prematuro inducido por los esteroides sexuales, y que se eviten o se atenúen los trastornos emocionales de la paciente y de sus progenitores.[8]

Para suprimir la secreción de gonadotropina y prevenir también la maduración ósea prematura, el tratamiento de elección actual son los análogos de la GnRH. No se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados, pero se acepta de forma generalizada que los análogos de la GnRH aumentan la talla adulta final en las niñas que empiezan a recibirla antes de los 6 años. Quedan dos temas por resolver: si se debe iniciar el tratamiento con análogos de la GnRH en niñas de 6-8 años y cuándo debe detenerse el tratamiento. Además, algunos datos sugieren que la metformina puede prevenir el hirsutismo y la oligomenorrea en las adolescentes cuando se empieza a administrar en niñas de 8 a 12 años con antecedentes de peso al nacer en el límite inferior de la normalidad y pubertad precoz,[A1] aunque estos hallazgos no se han confirmado por otros grupos. Estos análogos no son eficaces en niños con síndrome de McCune-Albright, y otros compuestos como el ketoconazol y la testolactona solo han tenido éxito de forma marginal. Para suprimir la secreción de gonadotropina, también puede utilizarse el acetato de medroxiprogesterona acuoso de liberación retardada (100-200 mg i.m. cada 2-4 semanas), pero no siempre evita el cierre epifisario prematuro y la consiguiente talla baja. Parece que el tratamiento eficaz mejora la fertilidad en la vida adulta.[9]

En caso de neoplasias del SNC o secretoras de esteroides, se deben aplicar los tratamientos adecuados para cada lesión concreta. Como se perfila en el capítulo 233, el tratamiento adecuado de las niñas con hiperplasia suprarrenal son los glucocorticoides (más mineralocorticoides cuando esté indicado).

Retraso puberal

Las niñas que no presentan indicios de telarquia a los 13 años o que no tienen menarquia a los 15 presentan un retraso puberal y deben ser evaluadas.[10] En series extensas de pacientes, la insuficiencia ovárica, la ausencia congénita de útero y vagina, y el retraso constitucional constituyen alrededor del 66% de los casos. La ansiedad generada por un retraso puberal siempre justifica realizar algún tipo de evaluación, con independencia de la edad de la paciente.

Cuando el desarrollo puberal progresa normalmente pero la menstruación no comienza, se debe considerar la posibilidad de anomalías de las vías genitales. Las malformaciones congénitas de los conductos de Müller son infrecuentes y solo se producen en el 0,02% de todas las mujeres. La mayoría no provoca amenorrea y en muchos casos no se altera la reproducción. Las anomalías asociadas con amenorrea varían en gravedad desde un himen imperforado a la aplasia completa de todas las estructuras derivadas de los conductos de Müller, con atresia vaginal. Aunque la aplasia suele afectar a todas las estructuras derivadas del conducto de Müller, puede que los defectos solo afecten a una parte de las vías genitales distales. Pueden producirse varios casos familiares de los trastornos más comunes de la diferenciación de los conductos de Müller en las mujeres (aplasia y fusión incompleta del conducto de Müller), que se explican mejor por herencia poligénica o multifactorial. Se sabe con claridad que los genes *HOX*, una familia de genes reguladores que codifican factores de transcripción, son esenciales para el desarrollo adecuado del conducto de Müller.

Se debe pensar en una anomalía del conducto de Müller cuando se observan: 1) cifras séricas normales de gonadotropinas y esteroides; 2) un tracto genital anómalo; 3) antecedentes de dolor abdominal cíclico con o sin masa palpable, y 4) un desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios. La función ovárica normal todavía induce el crecimiento y la descamación endometrial tras la menarquia si el útero es normal. Sin embargo, en ausencia de un tracto genital normal, el flujo menstrual se retiene y puede salir o no a la cavidad abdominal. Si logra salir a la cavidad abdominal, el flujo menstrual puede producir endometriosis. Si queda atrapado en la cavidad uterina, el flujo provoca hematómetra y una masa abdominal de gran tamaño. En ausencia de masa abdominal o de dolor cíclico, está indicado efectuar un cariotipo a las niñas con evidencia de anomalías de las vías genitales para descartar la presencia de trastornos de la diferenciación sexual (cap. 233). Sin embargo, esos trastornos casi nunca se producen junto a un desarrollo puberal totalmente normal. En niñas con un cariotipo normal y alguna anomalía de las vías genitales, se debe llevar a cabo una exploración bajo anestesia y una laparoscopia diagnóstica para delimitar la extensión de la anomalía. Cuando esta se limita a un himen imperforado o un tabique vaginal transverso, puede lograrse la restauración quirúrgica con relativa sencillez. Si no existe cuello cervical, no se deben intentar procedimientos para crear un tracto genital distal al útero por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el elevado riesgo de infección pelviana recidivante. Incluso con un cuello cervical funcional, es poco probable que se pueda construir un tracto genital que permita un embarazo con éxito. Se puede construir una vagina funcional por métodos quirúrgicos o con el uso diario de dilatadores progresivamente mayores. Para evitar la posibilidad de retracción y aparición de cicatrices, la cirugía debe retrasarse hasta que la paciente esté dispuesta a utilizar dilatadores diarios o que vaya a empezar sus relaciones sexuales.

Otras causas de retraso puberal y amenorrea primaria son las que también producen amenorrea en mujeres mayores (cap. 236). Cuando no se encuentre una causa aparente de retraso del desarrollo, se debe contemplar la posibilidad de retraso puberal constitucional como diagnóstico de exclusión.[11] Unos antecedentes familiares muy claros de retraso de la maduración respaldan esta suposición. Con el fin de inducir algún desarrollo puberal, se pueden administrar pequeñas dosis de estrógenos, pero pueden ocultar la causa patológica del retraso y comprometer el crecimiento lineal y la talla final.[12]

Desarrollo puberal asincrónico

El desarrollo puberal asincrónico es característico del seudohermafroditismo masculino por insensibilidad a los andrógenos, sobre todo la feminización testicular completa. Este síndrome de insensibilidad a los andrógenos se hereda bien como carácter recesivo ligado al cromosoma X o como rasgo autosómico dominante limitado por el sexo. A pesar de la existencia de testículos inguinales o intraabdominales, se produce un fallo completo de la virilización. Las personas afectadas desarrollan mamas (pero solo hasta el estadio 3 de Tanner) y un hábito femenino típico, con genitales externos femeninos no ambiguos, pero con ausencia de estructuras femeninas internas y por lo general con solo una vagina acortada y en fondo de saco. Apenas hay vello púbico o axilar, que incluso puede no llegar a desarrollarse en absoluto. En estas personas, el cariotipo es 46,XY. Los niveles circulantes de testosterona son equivalentes o mayores que los observados en hombres normales y los niveles de LH están elevados, mientras que los de FSH son normales en comparación con los de las mujeres menstruantes. En el capítulo 233 se expone una descripción más detallada.

Desarrollo puberal heterosexual

SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome del ovario poliquístico (SOP), la causa más frecuente con gran diferencia de desarrollo puberal heterosexual, se asocia con la aparición de algunos rasgos sexuales secundarios característicos de los hombres a la edad normal de la pubertad. En las niñas afectadas, se produce feminización, y desarrollan mamas normales y un hábito femenino típico, pero también se produce masculinización (por el contrario, las niñas con hiperplasia suprarrenal congénita suelen mostrar un desarrollo femenino escaso o nulo durante la pubertad). El SOP es un síndrome heterogéneo y suele comenzar en la pubertad o muy cerca de ella, con hirsutismo y con menstruaciones irregulares desde la menarquia. Muchas niñas con SOP tienen sobrepeso durante la infancia, y la obesidad es un factor de riesgo claro. Actualmente parece que muchas niñas que desarrollan un SOP tienen alteraciones en la transmisión de señales a través de la insulina.[13] La menarquia también puede verse retrasada en unos pocos casos, de forma que las mujeres jóvenes pueden presentar amenorrea primaria. Las cifras basales de LH tienden a estar ligeramente elevadas en alrededor de dos tercios de los casos y los niveles circulantes de todos los andrógenos están moderadamente elevados. También se observa normalmente algún grado de resistencia a la insulina y la hipercolesterolemia puede predisponer a enfermedad cardiovascular en edades posteriores. Esto se describe de forma más completa en el capítulo 236.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La hiperplasia suprarrenal congénita se suele diagnosticar antes de la pubertad y la existencia de seudopubertad precoz heterosexual es típica. Sin embargo, si la anomalía es leve y las alteraciones de los genitales externos son mínimas, la masculinización puede producirse a la edad esperada de la pubertad. Esta forma atenuada o no clásica de déficit de 21-hidroxilasa parece ocurrir en familias con fuertes antecedentes de hirsutismo. Las niñas afectadas suelen presentar una cierta falta de feminización, con escasa prominencia mamaria, hirsutismo intenso, talla relativamente baja y obesidad. En el capítulo 233 se expone una descripción más exhaustiva.

DISGENESIA GONADAL MIXTA

La disgenesia gonadal mixta es un desarrollo gonadal asimétrico, con un tumor de las células germinales o un testículo en un lado y una gónada rudimentaria en cintilla e indiferenciada, o ausencia total de gónada en el otro. En este trastorno infrecuente, la magnitud de la virilización genital antes de la pubertad es variable. La mayoría de estos pacientes son criados como niñas, en quienes la virilización se produce durante la pubertad; en algunos casos también puede haber desarrollo mamario. Las personas afectadas suelen tener un cariotipo en mosaico, siendo lo más frecuente el 45,X/46,XY. En los pacientes con tumores, la existencia de talla baja y de otros estigmas asociados con el cariotipo 45,X del síndrome de Turner es menos frecuente que en los pacientes con testículos. La gonadectomía está indicada en todos los pacientes con un cromosoma Y, para eliminar la elevada posibilidad de neoplasia de esas gónadas disgénicas, y en todos aquellos en quienes se produce virilización en la pubertad, para eliminar la fuente de andrógenos. Tras la gonadectomía, está justificada la terapia de sustitución con estrógenos. En el capítulo 233 se describen otras causas de seudohermafroditismo masculino asociado a desarrollo puberal heterosexual.

OTRAS CAUSAS

Durante los años de la pubertad, pueden producirse casos esporádicos de neoplasias suprarrenales productoras de andrógenos o síndrome de Cushing que causan un desarrollo heterosexual (cap. 227).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, et al. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1262-E1267.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

236

ENDOCRINOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN E INFERTILIDAD

ROBERT W. REBAR Y WILLIAM H. CATHERINO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CICLO MENSTRUAL NORMAL

Entre la menarquia y la menopausia, los órganos reproductores de una mujer sana experimentan una serie de cambios estrechamente coordinados con intervalos de 1 mes y que constituyen el ciclo menstrual normal. Este ciclo es la expresión de las interacciones coordinadas del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, que conlleva unos cambios en determinados tejidos diana (endometrio, cuello uterino, vagina) del aparato reproductor.

Un ciclo menstrual comienza el primer día de hemorragia genital (día 1; menstruación) y termina justo antes del siguiente período menstrual. La mediana de duración de un ciclo menstrual es de 28 días, pero normalmente oscila de 21 a 35 días. La variación de los ciclos menstruales es mayor en los años justo posteriores a la menarquia y en los previos a la menopausia, en parte por un aumento de los ciclos anovulatorios. Otras irregularidades de la duración del ciclo menstrual pueden deberse a cambios de la dieta, el ejercicio, alteraciones emocionales y a partos o abortos. El ciclo menstrual puede dividirse en tres fases bien diferenciadas: folicular, ovulatoria y lútea.

Fase folicular (preovulatoria)

La fase folicular comienza el primer día de hemorragia y se extiende hasta el día antes del pico preovulatorio de la hormona luteinizante (LH). Al final de la fase lútea del ciclo menstrual previo, comienza una elevación de los niveles séricos de la hormona estimulante del folículo (FSH) y continúa hasta el inicio de la fase folicular. Esto inicia el desarrollo de un grupo de folículos (fig. 236-1). De esta cohorte se selecciona un folículo preovulatorio destinado a la ovulación. Después del comienzo de la fase folicular, la concentración de FSH disminuye y la de LH aumenta lentamente. Unos 7 días antes del pico preovulatorio de LH, el estradiol y la estrona aumentan hasta el día previo a dicho pico de la LH. La divergencia de las concentraciones de LH y FSH puede estar relacionada con la secreción de inhibina B, que inhibe la liberación de FSH. Unos días antes del pico de LH, los niveles plasmáticos de andrógenos comienzan a elevarse. Alcanzan su máximo el mismo día del pico de LH. Por su parte, la progesterona no aumenta hasta justo antes de iniciarse el pico de LH.

Fase ovulatoria

Durante esta fase, el óvulo es liberado del folículo de De Graaf maduro entre 32 y 34 h tras el inicio del pico preovulatorio de LH. La fase ovulatoria se extiende desde 1 día antes del pico de LH hasta 1 día después de este pico (v. fig. 236-1). Algunas mujeres experimentan un breve dolor pélvico unilateral cerca del momento de la ovulación, denominado *mittelschmerz*, que puede notarse antes o después de la ovulación. Durante la fase ovulatoria, la rápida elevación plasmática de LH en respuesta a la

booksmedicos.org

el elevado riesgo de infección pelviana recidivante. Incluso con un cuello cervical funcional, es poco probable que se pueda construir un tracto genital que permita un embarazo con éxito. Se puede construir una vagina funcional por métodos quirúrgicos o con el uso diario de dilatadores progresivamente mayores. Para evitar la posibilidad de retracción y aparición de cicatrices, la cirugía debe retrasarse hasta que la paciente esté dispuesta a utilizar dilatadores diarios o que vaya a empezar sus relaciones sexuales.

Otras causas de retraso puberal y amenorrea primaria son las que también producen amenorrea en mujeres mayores (cap. 236). Cuando no se encuentre una causa aparente de retraso del desarrollo, se debe contemplar la posibilidad de retraso puberal constitucional como diagnóstico de exclusión.[11] Unos antecedentes familiares muy claros de retraso de la maduración respaldan esta suposición. Con el fin de inducir algún desarrollo puberal, se pueden administrar pequeñas dosis de estrógenos, pero pueden ocultar la causa patológica del retraso y comprometer el crecimiento lineal y la talla final.[12]

Desarrollo puberal asincrónico

El desarrollo puberal asincrónico es característico del seudohermafroditismo masculino por insensibilidad a los andrógenos, sobre todo la feminización testicular completa. Este síndrome de insensibilidad a los andrógenos se hereda bien como carácter recesivo ligado al cromosoma X o como rasgo autosómico dominante limitado por el sexo. A pesar de la existencia de testículos inguinales o intraabdominales, se produce un fallo completo de la virilización. Las personas afectadas desarrollan mamas (pero solo hasta el estadio 3 de Tanner) y un hábito femenino típico, con genitales externos femeninos no ambiguos, pero con ausencia de estructuras femeninas internas y por lo general con solo una vagina acortada y en fondo de saco. Apenas hay vello púbico o axilar, que incluso puede no llegar a desarrollarse en absoluto. En estas personas, el cariotipo es 46,XY. Los niveles circulantes de testosterona son equivalentes o mayores que los observados en hombres normales y los niveles de LH están elevados, mientras que los de FSH son normales en comparación con los de las mujeres menstruantes. En el capítulo 233 se expone una descripción más detallada.

Desarrollo puberal heterosexual

SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome del ovario poliquístico (SOP), la causa más frecuente con gran diferencia de desarrollo puberal heterosexual, se asocia con la aparición de algunos rasgos sexuales secundarios característicos de los hombres a la edad normal de la pubertad. En las niñas afectadas, se produce feminización, y desarrollan mamas normales y un hábito femenino típico, pero también se produce masculinización (por el contrario, las niñas con hiperplasia suprarrenal congénita suelen mostrar un desarrollo femenino escaso o nulo durante la pubertad). El SOP es un síndrome heterogéneo y suele comenzar en la pubertad o muy cerca de ella, con hirsutismo y con menstruaciones irregulares desde la menarquia. Muchas niñas con SOP tienen sobrepeso durante la infancia, y la obesidad es un factor de riesgo claro. Actualmente parece que muchas niñas que desarrollan un SOP tienen alteraciones en la transmisión de señales a través de la insulina.[13] La menarquia también puede verse retrasada en unos pocos casos, de forma que las mujeres jóvenes pueden presentar amenorrea primaria. Las cifras basales de LH tienden a estar ligeramente elevadas en alrededor de dos tercios de los casos y los niveles circulantes de todos los andrógenos están moderadamente elevados. También se observa normalmente algún grado de resistencia a la insulina y la hipercolesterolemia puede predisponer a enfermedad cardiovascular en edades posteriores. Esto se describe de forma más completa en el capítulo 236.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La hiperplasia suprarrenal congénita se suele diagnosticar antes de la pubertad y la existencia de seudopubertad precoz heterosexual es típica. Sin embargo, si la anomalía es leve y las alteraciones de los genitales externos son mínimas, la masculinización puede producirse a la edad esperada de la pubertad. Esta forma atenuada o no clásica de déficit de 21-hidroxilasa parece ocurrir en familias con fuertes antecedentes de hirsutismo. Las niñas afectadas suelen presentar una cierta falta de feminización, con escasa prominencia mamaria, hirsutismo intenso, talla relativamente baja y obesidad. En el capítulo 233 se expone una descripción más exhaustiva.

DISGENESIA GONADAL MIXTA

La disgenesia gonadal mixta es un desarrollo gonadal asimétrico, con un tumor de las células germinales o un testículo en un lado y una gónada rudimentaria en cintilla e indiferenciada, o ausencia total de gónada en el otro. En este trastorno infrecuente, la magnitud de la virilización genital antes de la pubertad es variable. La mayoría de estos pacientes son criados como niñas, en quienes la virilización se produce durante la pubertad; en algunos casos también puede haber desarrollo mamario. Las personas afectadas suelen tener un cariotipo en mosaico, siendo lo más frecuente el 45,X/46,XY. En los pacientes con tumores, la existencia de talla baja y de otros estigmas asociados con el cariotipo 45,X del síndrome de Turner es menos frecuente que en los pacientes con testículos. La gonadectomía está indicada en todos los pacientes con un cromosoma Y, para eliminar la elevada posibilidad de neoplasia de esas gónadas disgénicas, y en todos aquellos en quienes se produce virilización en la pubertad, para eliminar la fuente de andrógenos. Tras la gonadectomía, está justificada la terapia de sustitución con estrógenos. En el capítulo 233 se describen otras causas de seudohermafroditismo masculino asociado a desarrollo puberal heterosexual.

OTRAS CAUSAS

Durante los años de la pubertad, pueden producirse casos esporádicos de neoplasias suprarrenales productoras de andrógenos o síndrome de Cushing que causan un desarrollo heterosexual (cap. 227).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, et al. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1262-E1267.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

236

ENDOCRINOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN E INFERTILIDAD

ROBERT W. REBAR Y WILLIAM H. CATHERINO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CICLO MENSTRUAL NORMAL

Entre la menarquia y la menopausia, los órganos reproductores de una mujer sana experimentan una serie de cambios estrechamente coordinados con intervalos de 1 mes y que constituyen el ciclo menstrual normal. Este ciclo es la expresión de las interacciones coordinadas del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, que conlleva unos cambios en determinados tejidos diana (endometrio, cuello uterino, vagina) del aparato reproductor.

Un ciclo menstrual comienza el primer día de hemorragia genital (día 1; menstruación) y termina justo antes del siguiente período menstrual. La mediana de duración de un ciclo menstrual es de 28 días, pero normalmente oscila de 21 a 35 días. La variación de los ciclos menstruales es mayor en los años justo posteriores a la menarquia y en los previos a la menopausia, en parte por un aumento de los ciclos anovulatorios. Otras irregularidades de la duración del ciclo menstrual pueden deberse a cambios de la dieta, el ejercicio, alteraciones emocionales y a partos o abortos. El ciclo menstrual puede dividirse en tres fases bien diferenciadas: folicular, ovulatoria y lútea.

Fase folicular (preovulatoria)

La fase folicular comienza el primer día de hemorragia y se extiende hasta el día antes del pico preovulatorio de la hormona luteinizante (LH). Al final de la fase lútea del ciclo menstrual previo, comienza una elevación de los niveles séricos de la hormona estimulante del folículo (FSH) y continúa hasta el inicio de la fase folicular. Esto inicia el desarrollo de un grupo de folículos (fig. 236-1). De esta cohorte se selecciona un folículo preovulatorio destinado a la ovulación. Después del comienzo de la fase folicular, la concentración de FSH disminuye y la de LH aumenta lentamente. Unos 7 días antes del pico preovulatorio de LH, el estradiol y la estrona aumentan hasta el día previo a dicho pico de la LH. La divergencia de las concentraciones de LH y FSH puede estar relacionada con la secreción de inhibina B, que inhibe la liberación de FSH. Unos días antes del pico de LH, los niveles plasmáticos de andrógenos comienzan a elevarse. Alcanzan su máximo el mismo día del pico de LH. Por su parte, la progesterona no aumenta hasta justo antes de iniciarse el pico de LH.

Fase ovulatoria

Durante esta fase, el óvulo es liberado del folículo de De Graaf maduro entre 32 y 34 h tras el inicio del pico preovulatorio de LH. La fase ovulatoria se extiende desde 1 día antes del pico de LH hasta 1 día después de este pico (v. fig. 236-1). Algunas mujeres experimentan un breve dolor pélvico unilateral cerca del momento de la ovulación, denominado *mittelschmerz*, que puede notarse antes o después de la ovulación. Durante la fase ovulatoria, la rápida elevación plasmática de LH en respuesta a la

booksmedicos.org

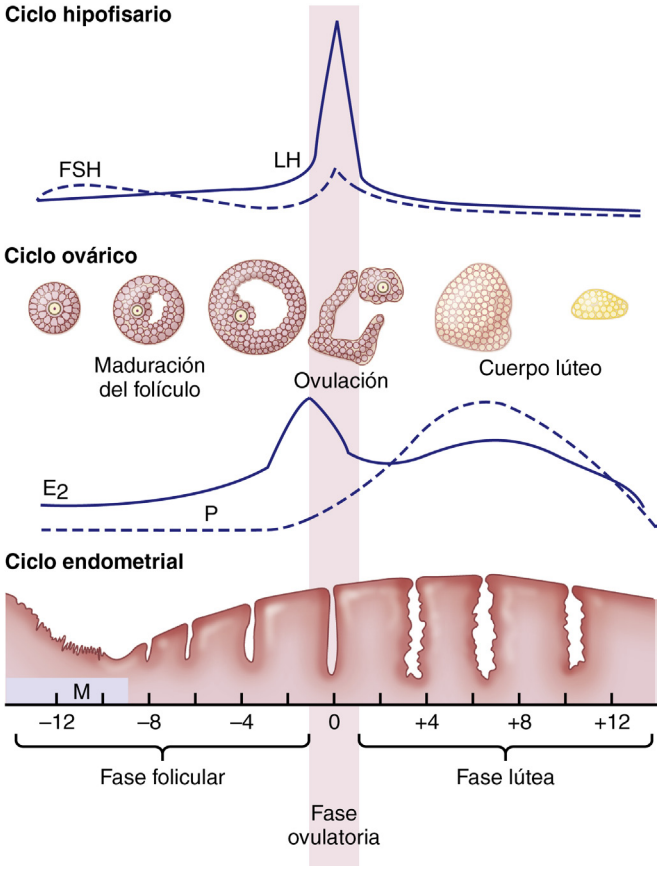

FIGURA 236-1. Cambios cíclicos idealizados que se observan en las gonadotropinas, el estradiol (E2), la progesterona (P) y el endometrio uterino durante el ciclo menstrual normal. Los datos se centran en el día del pico de la hormona luteinizante (LH) (día 0). Los días de hemorragia menstrual están indicados por la letra M. FSH = hormona estimulante del folículo; LH = hormona luteinizante. (Tomado de Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc.)

retroalimentación positiva estrogénica produce la ovulación. Conforme se alcanzan los niveles máximos de LH, disminuyen las cifras de estradiol, pero los niveles de progesterona aumentan.

Fase lútea (postovulatoria)

La fase lútea dura unos 14 días y termina con el comienzo de la menstruación (v. fig. 236-1). Esta fase incluye el período de vida funcional del cuerpo lúteo que, con su secreción de progesterona, mantiene al óvulo liberado del folículo. La secreción de progesterona aumenta hasta 8 días después del pico de LH. Se producen aumentos de menor intensidad de las concentraciones de 17α-hidroxiprogesterona, estradiol y estrona. Los niveles de progesterona disminuyen antes del inicio de la menstruación, a menos que el óvulo haya sido fecundado y la mujer haya quedado embarazada. El hallazgo de concentraciones séricas de progesterona mayores de 3 ng/ml 1 semana antes de la menstruación es un probable dato diagnóstico de ovulación normal.

CAMBIOS CÍCLICOS EN LOS ÓRGANOS DIANA

Endometrio

El endometrio experimenta cambios histológicos y citológicos que culminan con la hemorragia menstrual cuando el cuerpo lúteo deja de segregar progesterona (v. fig. 236-1). La capa basal del endometrio regenera a continuación la capa superficial de células epiteliales compactas que tapizan la cavidad uterina y una capa intermedia de esponjosa. Ambas capas superficiales se eliminan con cada menstruación. Las glándulas endometriales proliferan bajo influencia de los estrógenos y la mucosa aumenta de espesor. En la fase lútea, las glándulas adoptan una forma espiral y se hacen secretoras, con aumento de la vascularización y edema del estroma. Cuando tanto el estradiol como la progesterona disminuyen, el estroma se vuelve edematoso, se necrosa el endometrio y los vasos sanguíneos y, como consecuencia, se produce la hemorragia. La liberación local de prostaglandinas puede iniciar un vasoespasmo, con necrosis isquémica y las contracciones uterinas que acompañan al flujo menstrual. Los inhibidores de la prostaglandina sintetasa pueden aliviar los dolores menstruales. Los cambios histológicos son característicos, por lo que se pueden utilizar biopsias endometriales para caracterizar la fase del ciclo y para valorar la respuesta tisular a los esteroides gonadales.

Cuello uterino y moco del cuello uterino

Durante la fase folicular, la vascularización, la congestión y el edema del cuello uterino aumentan bajo influencia de los estrógenos. El moco del cuello uterino aumenta de cantidad (10-30 veces) y de elasticidad. La arborización del moco (en forma de helechos) se hace más patente. La progesterona estimula el espesamiento del moco del cuello uterino y su pérdida de elasticidad y de capacidad de ramificarse en forma de helecho. Estas características son útiles para evaluar la fase del ciclo y la cantidad de estrógenos presentes.

Vagina

Una hiposecreción de estrógenos ováricos se asocia con un epitelio vaginal pálido y fino. Cuando aumentan los estrógenos, se incrementa el número de células epiteliales maduras cornificadas. Después, la progesterona reduce el porcentaje de células cornificadas y aumenta el número de células intermedias precornificadas. También existe una mayor cantidad de detritos celulares y aglomeración de las células descamadas. Los cambios histológicos del epitelio vaginal son indicadores sensibles de la situación estrogénica.

Ovario

Los ovarios producen un único folículo de De Graaf dominante que crece y se desarrolla hasta el estadio preovulatorio durante la fase folicular. Este proceso tiene lugar por las acciones combinadas de la FSH y la LH sobre la pared del folículo, para aumentar la biosíntesis de estradiol. El pico de LH actúa sobre el folículo preovulatorio y provoca la secreción de un ovocito maduro susceptible de ser fecundado. Tras la ovulación, la pared del folículo se transforma en el cuerpo lúteo, que sintetiza progesterona y estradiol. Si no se produce la implantación, el cuerpo lúteo sufre luteólisis y detiene la producción hormonal. Al final de la fase lútea, se desarrolla otro folículo dominante y comienza un nuevo ciclo menstrual.

Cronología de la foliculogenia

El folículo preovulatorio comienza su desarrollo cuando el folículo primordial es reclutado al conjunto de folículos en crecimiento. En la foliculogenia existen dos fases principales, el período preantral (independiente de gonadotropina) y el período antral (dependiente de gonadotropina). La primera fase se caracteriza por el crecimiento del ovocito y por la proliferación de la granulosa. La foliculogenia preantral es lenta y requiere al menos 300 días. Durante la segunda fase, las células de la granulosa y de la teca proliferan y el antro aumenta de tamaño. El folículo de De Graaf aumenta con relativa rapidez conforme se desarrolla. El folículo de De Graaf maduro que terminará ovulando requiere 40-50 días para completar la fase antral.

Selección

El folículo dominante se selecciona a partir de una cohorte al final de la fase lútea del ciclo menstrual previo. El folículo seleccionado requiere unos 20 días para desarrollarse hasta el estadio ovulatorio.

Poco después del punto medio de la fase lútea del ciclo, las células de la granulosa muestran un abrupto incremento de la tasa de mitosis. La primera indicación de la selección es que las células de la granulosa continúan dividiéndose con elevada frecuencia. Como consecuencia de la elevada y mantenida tasa mitótica y de la acumulación progresiva de líquido folicular, el folículo dominante experimenta un crecimiento considerable. El aumento de los niveles plasmáticos de FSH que comienza al final de la fase lútea y continúa a lo largo de la fase folicular precoz es el que provoca la selección del folículo. La concentración de FSH aumenta en el líquido folicular del folículo sano (dominante), pero no en los folículos atrésicos no dominantes. Se desconoce la forma en la que se controla este incremento selectivo de la FSH. Más del 99,9% de los folículos no se seleccionan y sufren atresia.

Mecanismo de acción de la hormona estimulante del folículo

La FSH ejerce su influencia sobre el crecimiento y desarrollo del folículo al estimular la mitosis y la citodiferenciación de las células de la granulosa. La FSH activa receptores específicos de alta afinidad situados en la célula granulosa. La unión al receptor se transduce en una señal intracelular a través de la vía de transducción de la proteína cinasa A dependiente de monofosfato de adenosina cíclico. Esto provoca un aumento del número de células y de la diferenciación celular.

Las células granulosas del folículo elegido continúan dividiéndose relativamente deprisa durante toda la fase folicular del ciclo, y aumentan de 1×10^6 a 50×10^6 células durante la ovulación. La FSH induce la diferenciación celular de la granulosa en el folículo dominante. La expresión de la citocromo P-450 aromatasa (P450arom) está inducida por FSH. El patrón temporal de expresión de la P450arom determina cuándo y cuánto estradiol se produce. También induce la expresión de receptores de LH. Esta expresión se retrasa hasta que el folículo dominante está totalmente diferenciado alrededor del día 12.°. Para que el pico de la LH desencadene la ovulación, es esencial que exista un gran número de receptores de LH en las células de la granulosa. La diferenciación terminal de las células de la granulosa se caracteriza por la acumulación de otros productos génicos regulados por FSH, como inhibina B, activina y folistatina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Mecanismo de acción de la hormona luteinizante

La principal función de la LH en el desarrollo del folículo es estimular la producción de andrógenos por las células intersticiales de la teca. La LH se une a receptores de LH- gonadotropina coriónica humana (HCG) situados en las células de la teca, que interaccionan con proteínas G y activan la adenilato ciclasa, lo que da lugar a la síntesis de monofosfato de adenosina cíclico, que estimula la expresión génica a través de la proteína cinasa A. Esto incrementa la conversión de colesterol en androstenodiona. Las células de la teca expresan receptores de insulina y la insulina estimula la producción de andrógenos en la teca. La interferencia en las vías de señalización del receptor de insulina y de LH tiene su relevancia clínica por la relación existente entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo en las mujeres.

Una de las principales consecuencias de la actividad de FSH y LH sobre el folículo dominante es la producción de estradiol. Este proceso fisiológico relevante se denomina *concepto de dos células, dos gonadotropinas* para la producción de estrógenos foliculares.

Ovulación

A mitad del ciclo menstrual, los picos preovulatorios de LH y FSH actúan sobre el folículo preovulatorio para iniciar los acontecimientos que conducen a la ovulación. La elevación de LH induce la maduración meiótica, un proceso que convierte al ovocito en un óvulo fertilizable detenido en la segunda metafase de la meiosis. Durante la maduración meiótica, las células de la granulosa próximas al ovocito son estimuladas por la FSH para que se produzca la expansión del cúmulo prolígero, que es un requisito previo para la recogida y transporte del ovocito por el oviducto. El pico de LH también estimula la producción de enzimas proteolíticas en la vecindad del supuesto estigma. Este proceso requiere la estimulación por LH de la progesterona y las prostaglandinas, obligatorias para la formación del estigma. Tras un período de 36 h, el óvulo fertilizable y las células del cúmulo circundante son segregados a través del estigma.

Luteogenia

La ovulación conlleva cambios en las células de la granulosa y de la teca del folículo que ha ovulado, lo que culmina en un aumento de la producción de progesterona y estradiol durante la primera semana de la fase lútea. Este hecho, denominado *luteinización,* es relevante para la formación y desarrollo de un endometrio secretor. Tres mecanismos fisiológicos principales son los responsables de la luteinización: eliminación de los inhibidores de la luteinización, secreción de LH por la hipófisis y suministro de concentraciones elevadas de colesterol. La inducción de proteína StAR, P450c22 y 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa en las células luteínicas de la granulosa ocasiona la producción de progesterona por el cuerpo lúteo. El mecanismo dos células-dos gonadotropinas es el responsable de la producción de estradiol. Si no se produce la implantación, el cuerpo lúteo pone en marcha la luteólisis, que conlleva la disminución de la progesterona y del estradiol, y la apoptosis. Cuando se produce la luteólisis se selecciona otro folículo dominante y comienza un nuevo ciclo menstrual.

Regulación neuroendocrina de los ovarios

En el hipotálamo se encuentran neuronas que contienen diversas hormonas peptídicas capaces de estimular o inhibir la secreción de gonadotropinas (cap. 223). Las células que contienen la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se localizan en el núcleo arqueado, la eminencia media y el área preóptica. Los axones de estas neuronas discurren por el tracto tuberoinfundibular y terminan en capilares situados en la eminencia media, lo que permite la liberación de sus productos en la adenohipófisis. Los neurotransmisores como noradrenalina, dopamina y serotonina, así como algunos neuromoduladores, como opiáceos endógenos y prostaglandinas, influyen en la secreción de GnRH. Los estrógenos y los andrógenos se unen a las células del hipotálamo y de la adenohipófisis y los progestágenos se unen a las células hipotalámicas para influir sobre la regulación hipotalámico-hipofisaria de la función ovárica.

La GnRH se segrega de forma pulsátil y es la responsable de la liberación pulsátil de gonadotropinas que, a su vez, es responsable de la secreción pulsátil de esteroides sexuales por los ovarios. A continuación, estos esteroides sexuales ováricos actúan por retroalimentación sobre el eje hipotalámico-hipofisario para modular tanto la frecuencia como la amplitud del pulso de gonadotropinas (fig. 236-2). Los pulsos de gonadotropinas varían a lo largo del ciclo menstrual. Los pulsos se producen a intervalos de alrededor de 60-90 min en la fase folicular y de 180 min durante la fase lútea.

Los esteroides gonadales pueden ejercer retroalimentación tanto positiva como negativa sobre la secreción de gonadotropinas. El 17β-estradiol es el inhibidor más potente de la secreción de gonadotropinas. Para que la mujer ovule, el estradiol también debe ejercer un efecto de retroalimentación positiva sobre la liberación de gonadotropinas. Los efectos de retroalimentación son dependientes tanto del tiempo como de la dosis. En el ciclo menstrual normal, la retroalimentación positiva del estradiol que provoca el pico de la LH va precedida por un período de niveles bajos de estradiol.

Parece que el ovario sería el «reloj» que marca la cronología de la ovulación, mientras que el hipotálamo estimularía la liberación pulsátil de gonadotropinas. El complejo del folículo y el cuerpo lúteo se desarrollan como respuesta a la estimulación de las gonadotropinas. Para lograr una regulación ovárica adecuada de la acción reproductora en la mujer son necesarias tres características biológicas: secuencia y equilibrio adecuados entre acciones positivas y negativas de retroalimentación, efectos de retroalimentación diferencial sobre la liberación de LH y FSH, así como controles locales intraováricos sobre el crecimiento y maduración del folículo.

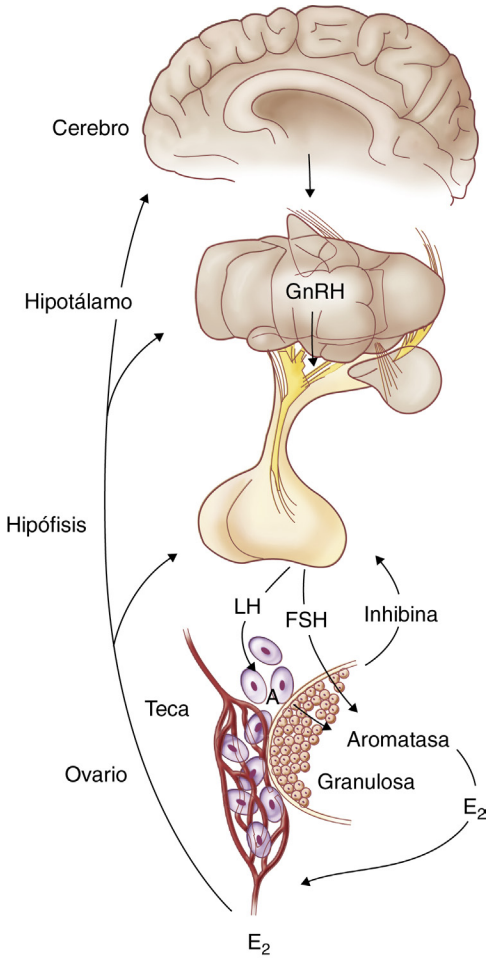

FIGURA 236-2. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario en la regulación de la maduración folicular y de la esteroidogenia. A = andrógenos; E_2 = estradiol; FSH = hormona estimulante del folículo; GnRH = hormona liberadora de gonadotropina; LH = hormona luteinizante. (Modificado de Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc.)

ANOMALÍAS DURANTE LOS AÑOS DE VIDA FÉRTILES

Dismenorrea y endometriosis

DEFINICIÓN

La *dismenorrea,* que se define como una menstruación dolorosa, afecta a alrededor del 50% de las mujeres después de la pubertad[1] y puede clasificarse como primaria o secundaria. La *endometriosis,* que puede provocar dismenorrea, infertilidad y dispareunia (coito doloroso), es la aparición ectópica de tejido endometrial, la mayoría de las veces dentro de la cavidad abdominal, pero en ocasiones en cicatrices quirúrgicas, en la vulva, en el ombligo y en otros lugares.[2]

BIOPATOLOGÍA

La dismenorrea primaria solo se produce en ciclos ovulatorios. Las prostaglandinas producen dismenorrea al iniciar unas contracciones uterinas exageradas e isquemia del miometrio. Entre los síntomas sistémicos asociados, se observan náuseas, diarrea, cefalea y cambios emocionales. En la dismenorrea secundaria, la etiología es patológica y la más frecuente es la endometriosis. Otras causas son la enfermedad pélvica inflamatoria, algunas anomalías congénitas (como atresia de alguna porción del tracto genital distal y duplicación quística de los conductos paramesonéfricos) y la estenosis del cuello uterino. En estudios recientes se indica la posibilidad de que el dolor de la endometriosis se deba a la presencia de fibras nerviosas en el endometrio ectópico.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Los inhibidores de la prostaglandina sintetasa (cap. 37), como naproxeno, ibuprofeno, ácido mefenámico e indometacina, se utilizan en el tratamiento de la dismenorrea primaria.[3] Si la dismenorrea persiste, suele ser eficaz añadir un anticonceptivo oral para inhibir la ovulación y limitar la liberación de prostaglandinas. Cuando el dolor pélvico sea refractario, está justificado realizar una evaluación adicional. Si una evaluación completa de las vías urinarias y del aparato digestivo no muestra una causa definitiva, podría estar indicado realizar una exploración bajo anestesia y una laparoscopia diagnóstica.

Si se diagnostica una endometriosis en la laparoscopia, el tratamiento varía según la gravedad de la enfermedad y los objetivos de la paciente con respecto a su fertilidad.[4] Es posible fulgurar los implantes o liberar las adherencias. Los datos disponibles no demuestran beneficios de la resección sobre la ablación en el momento del diagnóstico inicial como abordaje preferido para controlar los síntomas.[A1] De aquí en adelante, los esfuerzos deben dirigirse al tratamiento médico de la endometriosis, posponiendo otras intervenciones quirúrgicas hasta que se manifieste la infertilidad (si es que existe).[A2] El tratamiento médico puede consistir en la supresión continua con anticonceptivos orales, progestágenos (orales, inyectables o implantables), análogos de la GnRH o danazol durante 3-6 meses. En la actualidad, los análogos de la GnRH constituyen el tratamiento médico supresor más frecuente.[A3] Tras un ciclo terapéutico, es probable que se deba continuar con anticonceptivos orales hasta que se desee una situación de fertilidad. La resección quirúrgica conservadora del tejido endometriósico debería retrasarse casi siempre hasta que se establezca como la causa de la infertilidad. Sin embargo, la cirugía puede ser necesaria en casos de dolor intenso continuado, endometriosis grave o grandes quistes ováricos con tejido endometriósico (endometriomas). Si los síntomas continúan a pesar del tratamiento adecuado o si se sospecha la superposición de un factor psicológico, podría estar indicado realizar una evaluación psiquiátrica. Sin embargo, antes deben eliminarse todas las causas médicas de dismenorrea.

Síndrome premenstrual

DEFINICIÓN

El *síndrome premenstrual* (SPM), también denominado *tensión premenstrual*, consiste en una serie de síntomas físicos y emocionales que se producen de forma repetida y cíclica antes de la menstruación y que disminuyen o desaparecen con esta menstruación.[5]

DIAGNÓSTICO

Los síntomas cíclicos suelen ser lo bastante intensos como para interferir en algunos aspectos de la vida. En la actualidad, se cree que más de 150 síntomas diferentes varían con el ciclo menstrual (tabla 236-1). Las estimaciones sobre la prevalencia del SPM oscilan entre el 25 y el 100%. La quinta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) clasifica el SPM grave como trastorno disfórico premenstrual (TDPM). En la mayoría de las mujeres, el SPM es simplemente molesto; el SPM grave (o TDPM) produce dificultades intensas en el 3-5% de las mujeres en edad fértil. La mejor forma de establecer el diagnóstico de SPM y TDPM se realiza pidiendo a las mujeres que mantengan un registro prospectivo diario de sus síntomas durante un período de 2-3 meses. Cuando se examinan esos registros, se encuentra que menos del 50% de las mujeres que referían síntomas de TDPM presentan realmente dicho síndrome.

TABLA 236-1 SÍNTOMAS FRECUENTES DEL SÍNDROME PREMENSTRUAL CÍCLICO

SÍNTOMAS SOMÁTICOS	
Distensión abdominal	Estreñimiento o diarrea
Acné	Cefalea
Intolerancia del alcohol	Edemas periféricos
Turgencia e hipersensibilidad mamarias	Ganancia de peso
Torpeza	
SÍNTOMAS MENTALES Y EMOCIONALES	
Inquietud	Insomnio por ansiedad
Cambios de la libido	Irritabilidad
Depresión	Letargo
Agotamiento	Cambios de humor
Antojos alimentarios (especialmente de sal y azúcar)	Ataques de pánico
Hostilidad	Paranoia
Incapacidad para concentrarse	Violencia hacia sí misma y hacia otros
Aumento del apetito	Retraimiento de los demás

La mayoría de las mujeres solicitan ayuda para el SPM en la treintena, tras 10 años o más de síntomas. Muchas refieren que sus síntomas comenzaron con la menarquia; alrededor de la mitad afirman que los síntomas empezaron después de tener hijos. A menudo, las mujeres refieren que la intensidad y la duración de los síntomas aumentan después de cada nuevo embarazo y que se agravan con la edad. Las mujeres con SPM intenso de larga duración describen casi siempre reacciones psicológicas asociadas, incluidas dificultades sociales, como desavenencias de pareja, dificultad para relacionarse con sus hijos, dificultad para mantener amistades y abandono de sus actividades sociales.

TRATAMIENTO Tto

Medidas generales

Se desconoce la causa del SPM, y se debe informar a las pacientes de que ningún tratamiento ha sido eficaz en todos los casos. Las mujeres con síntomas premenstruales leves se benefician a menudo de cambios simples del estilo de vida, como la realización de ejercicio aeróbico diario moderado, reducción de la ingesta de bebidas que contengan cafeína, sal y azúcar refinado, sobre todo durante la fase lútea, reducción del estrés y descanso adecuado.

Tratamiento médico

Las mujeres con SPM de mayor intensidad pueden beneficiarse de un tratamiento sintomático. Los anticonceptivos orales de forma mantenida tienen un beneficio terapéutico inconstante, aunque en general positivo.[6] La bromocriptina (por lo general, 2,5 mg/12 h) o el danazol (100-400 mg/día divididos en dos dosis) se pueden administrar de forma continua para el alivio de la mastalgia (dolor mamario), aunque este uso no consta en la ficha técnica del fabricante ni está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, y no se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados rigurosos. Los inhibidores de la prostaglandina sintetasa pueden ayudar a reducir la dismenorrea y aliviar la cefalea. Los sedantes y tranquilizantes suaves pueden ayudar a reducir el insomnio y la ansiedad. Las dosis bajas de fluoxetina (20 mg) y de otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, administrados a diario o durante las últimas 2 semanas de cada ciclo menstrual, son muy eficaces para reducir los síntomas emocionales asociados con el SPM.[A4] Los diuréticos suaves (sobre todo la espironolactona en dosis de hasta 100 mg cada mañana) pueden aliviar el edema cíclico.

Se ha utilizado la progesterona natural en forma de supositorios vaginales, pero los resultados de ensayos con doble enmascaramiento controlados con placebo no han demostrado su eficacia.[A5] Asimismo, no se ha comprobado la utilidad de megadosis de preparados multivitamínicos o de aceite de onagra, que contiene el ácido graso esencial γ-linolénico, un precursor de las prostaglandinas.

Tratamiento quirúrgico

Como el SPM requiere la existencia de ovulación cíclica, en ocasiones se ha considerado la ovariectomía en las pacientes con síntomas especialmente refractarios. Sin embargo, la ovariectomía puede crear nuevos problemas relacionados con el déficit de estrógenos en las mujeres con SPM tratadas de esta forma irreversible. Varios ensayos clínicos en los que se ha utilizado un agonista de la GnRH junto con esteroides exógenos han descrito una reducción del SPM. Queda todavía por determinar si dicho tratamiento puede utilizarse a largo plazo.

Hemorragia uterina anómala

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Existe una confusión considerable en cuanto a la terminología de la *hemorragia uterina anómala*, por lo que se deben delimitar los términos distintos a este.[7] La hemorragia posmenárquica en adolescentes secundaria a inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (que ocasiona anovulación) es responsable de alrededor del 20% de los casos, y la hemorragia perimenopáusica debida a insuficiencia ovárica incipiente constituye más del 50%.

Entre las causas de hemorragia uterina anómala durante los años de vida fértil se encuentran las complicaciones del uso de anticonceptivos orales; complicaciones del embarazo, especialmente temidas, como el aborto incompleto o el aborto diferido y el embarazo ectópico; los trastornos de la coagulación, sobre todo la púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 172) y la enfermedad de von Willebrand (cap. 173), y las enfermedades pélvicas, como la poliposis intrauterina, los leiomiomas y los tumores de la vagina y del cuello uterino. En mujeres expuestas a dietilestilbestrol durante la vida fetal puede desarrollarse un adenocarcinoma de células claras de la vagina o del cuello uterino (cap. 199). Las mujeres afectadas también pueden presentar anomalías congénitas de la zona superior de la vagina, del cuello uterino y del útero. Las mujeres con antecedentes de exposición al dietilestilbestrol deben ser tranquilizadas e informadas de que la incidencia de transformación maligna es ínfima. Otros procesos, como traumatismos (coitales o por otras causas), cuerpos extraños, enfermedades sistémicas incluidas varias endocrinopatías (p. ej., diabetes mellitus, hipotiroidismo e hipertiroidismo, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison), leucemia y nefropatías también se pueden asociar con hemorragia anómala como manifestación principal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La hemorragia uterina anómala sin causa orgánica demostrable genital ni extragenital (75% de los casos) se asocia la mayoría de las veces con ciclos anovulatorios y podría ser más apropiado denominarla *hemorragia anovulatoria* (en ocasiones denominada *hemorragia disfuncional*). La mayoría de las veces, la hemorragia anovulatoria se debe a supresión estrogénica o a hemorragia intermenstrual por estrógenos. En las mujeres anovulatorias, los estrógenos estimulan al endometrio sin la oposición de la progesterona. El endometrio prolifera, aumenta de grosor y puede desprenderse de forma irregular. La hemorragia anovulatoria tiende a ocurrir a intervalos menos frecuentes, mientras que las lesiones orgánicas tienden a producir hemorragia con más frecuencia que las menstruaciones cíclicas.

Evaluación clínica

Todos los casos de hemorragia anómala deben ser evaluados mediante una anamnesis completa, con énfasis en la cantidad y duración de las pérdidas de sangre. Con el fin de evaluar el patrón de hemorragia, puede ser necesario solicitar a la paciente que realice una gráfica prospectiva de los días en los que presente hemorragia. Siempre se deben descartar las complicaciones del embarazo o una diátesis hemorrágica.

Los hallazgos de la exploración (incluidos los resultados del frotis de Papanicolaou) son normales en la hemorragia anovulatoria, excepto los signos de anemia que se pueden observar en los casos más graves. Entre las pruebas de laboratorio, se debe incluir un hemograma completo, recuento de plaquetas, estudios de coagulación, pruebas de función tiroidea y glucemia en ayunas. La hemorragia uterina anovulatoria debe ser un diagnóstico de exclusión, cuyo tratamiento dependerá de la edad de la enferma y de la intensidad de la hemorragia. En las mujeres mayores de 35 años y en aquellas con mayor riesgo de carcinoma endometrial por hemorragia anovulatoria prolongada, se debe obtener una muestra de endometrio por biopsia o por dilatación y legrado.

TRATAMIENTO

Tto

Incluso las hemorragias abundantes en mujeres anovulatorias hemodinámicamente estables pueden ser tratadas casi siempre de forma satisfactoria con la administración de una píldora de anticonceptivos orales combinados cada 6 h durante 5-7 días, aunque esta indicación no consta en la ficha técnica del fabricante ni está aprobada por la FDA. La hemorragia debe cesar en 24 h, pero se debe advertir a las pacientes sobre la posibilidad de hemorragia intensa entre 2 y 4 días después de interrumpir el tratamiento. Si los signos de anemia son intensos, puede ser necesaria una transfusión sanguínea. Si la hemorragia persiste a pesar del tratamiento, se puede realizar un legrado. Se pueden prevenir las recidivas administrando anticonceptivos orales combinados de forma cíclica si no se desea el embarazo. Si la mujer desea quedarse embarazada, puede inducirse la ovulación.

Los episodios agudos de hemorragia anovulatoria pueden tratarse también con la administración intravenosa de estrógenos conjugados (25 mg cada 4 h, con un máximo de tres dosis) hasta que cese la hemorragia, aunque esta indicación no consta en la ficha técnica del fabricante ni está aprobada por la FDA. Debería iniciarse simultáneamente el tratamiento con progestágenos (acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg por vía oral durante 10 días). Tras la interrupción del tratamiento, se produce una hemorragia por supresión, y la paciente puede ser tratada entonces con anticonceptivos orales durante al menos tres ciclos.

Para las mujeres con hemorragia anovulatoria sin episodios profusos, se puede recurrir al tratamiento con anticonceptivos orales cíclicos o con progestágenos, a menos que desee quedarse embarazada, en cuyo caso debe inducirse la ovulación.

Cada vez con más frecuencia se utiliza la ablación endometrial por cualquier método disponible para tratar una hemorragia persistente, aunque no es eficaz al 100%, y el tratamiento médico sigue siendo la terapia de primera línea para la mayoría de las mujeres. En un pequeño número de casos, la histerectomía puede ser una elección adecuada.

Amenorrea

DEFINICIÓN

La amenorrea es la ausencia de menstruación durante 3 meses o más en mujeres con ciclos menstruales previos (amenorrea secundaria) o la ausencia de menarquia a los 15 años de edad, con independencia de la ausencia o presencia de caracteres sexuales secundarios (amenorrea primaria).[8]

BIOPATOLOGÍA

Si las vías genitales están intactas y no se observa una patología uterina primaria, la amenorrea es un signo de insuficiencia del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en la producción cíclica de las hormonas necesarias para provocar la menstruación. La amenorrea es fisiológica en la niña prepuberal, durante el embarazo y al inicio de la lactancia, y después de la menopausia. En cualquier otro momento de la vida es patológica y requiere evaluación. La utilización del término *amenorrea postanticonceptivos* para referirse a la falta de reinicio menstrual en los tres meses siguientes a la interrupción de los anticonceptivos orales es inadecuada. Las mujeres afectadas por esta situación deben ser evaluadas de la misma forma que cualquier otra mujer con amenorrea. De forma similar, las mujeres con menstruaciones a intervalos infrecuentes de más de 40 días o que tengan menos de nueve menstruaciones al año, lo que se denomina *oligomenorrea,* deben ser evaluadas de forma idéntica que las mujeres con amenorrea.

DIAGNÓSTICO

Evaluación clínica

En las pacientes con amenorrea, incluso las anomalías hormonales más sutiles pueden manifestarse con signos y síntomas evidentes. El desarrollo mamario indica exposición a los estrógenos y la presencia de vello púbico y axilar indica una estimulación androgénica.

Se debe interrogar a las pacientes con especial atención para detectar evidencias de trastornos psicológicos, hábitos dietéticos y de ejercicio físico, estilo de vida, motivos de estrés ambiental, antecedentes familiares de anomalías genéticas, así como sobre anomalías de su crecimiento y desarrollo, signos de hiperandrogenismo, como hirsutismo, alopecia temporal, voz grave, aumento de la masa muscular, clitoromegalia e incremento de la libido, y signos de pérdida de la feminización, como disminución del tamaño mamario y atrofia vaginal. Es necesario identificar cualquier antecedente de galactorrea e investigar cualquier antecedente de síntomas relacionados con disfunción tiroidea y suprarrenal (caps. 224, 226 y 227).

La exploración física debe enfocarse a la evaluación del hábito y de las dimensiones corporales, extensión y distribución del vello corporal, así como desarrollo y secreciones mamarias y de los genitales. En la mujer adulta sana, la envergadura de los brazos es similar a la talla; en las mujeres con hipogonadismo, esa envergadura suele sobrepasar en más de 5 cm a su talla. La distribución y cantidad del vello corporal deben evaluarse teniendo en cuenta los antecedentes familiares. Se registrará la magnitud de cualquier hirsutismo, preferiblemente con fotografías. También se deben buscar de forma exhaustiva otros signos de virilización. El desarrollo mamario debe clasificarse según el método de Tanner (tabla 236-2).[9] La secreción mamaria se investigará aplicando una cierta presión sobre las mamas mientras la paciente está sentada. Cualquier secreción que se obtenga deberá examinarse al microscopio para observar los glóbulos grasos perfectamente redondeados de tamaño variable, que indican galactorrea. Por último, se examinarán cuidadosamente los genitales femeninos, porque son unos indicadores muy sensibles del ambiente hormonal. También se registrará el estadio de Tanner en lo referente al desarrollo del vello púbico (v. tabla 236-2).

Como la sensibilidad de los genitales a los andrógenos disminuye a lo largo del tiempo desde el comienzo del desarrollo fetal, se debe observar la magnitud de

TABLA 236-2 CRITERIOS PARA DISTINGUIR LOS ESTADIOS 1 A 5 DE TANNER DURANTE LA MADURACIÓN PUBERAL

ESTADIO DE TANNER	MAMAS	VELLO PÚBICO
1 (prepuberal)	Ausencia de tejido glandular palpable o de pigmentación de la aréola; solo elevación de la aréola	Ausencia de vello púbico; solo vello púbico corto y fino
2	Tejido glandular palpable con elevación conjunta de la mama y la aréola como un pequeño montículo; aumento del diámetro areolar	Vello ralo, largo, con pigmentación terminal principalmente a lo largo de los labios mayores
3	Crecimiento adicional sin separación de la mama y la aréola; aunque la aréola aparece pigmentada algo más oscura, todavía se observa pálida e inmadura; pezón generalmente en o por encima del plano medio del tejido mamario cuando la niña está sentada en posición erecta	Vello oscuro, tosco y rizado, escasamente poblado sobre el monte de Venus
4	Montículo secundario de la aréola y la papila por encima de la mama	Vello de tipo adulto, abundante pero limitado al monte de Venus y a los labios mayores
5 (adulto)	Recesión de la aréola al contorno de la mama; desarrollo de las glándulas y conductos de Montgomery en la aréola; pigmentación adicional de la aréola; pezón generalmente por debajo del plano medio del tejido mamario cuando la mujer está sentada en posición erecta; maduración independiente del tamaño de la mama	Vello de tipo adulto en cantidad y distribución; extendido a las caras mediales de los muslos en la mayoría de los grupos raciales

Datos tomados de Ross GT. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Textbook of Endocrinology,* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1985:206; Speroff L, Glass RH, Kase N. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility,* 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983:377; y Kustin J, Rebar RW. Menstrual disorders in the adolescent age group. *Primary Care.* 1987;14:139-166.

booksmedicos.org

cualquier virilización. En mujeres expuestas a los andrógenos durante los primeros 3 meses del desarrollo fetal, se observa fusión de los labios mayores y la hipertrofia del clítoris con o sin formación de una uretra peniana (cap. 233). La existencia de una clitoromegalia significativa sin otros signos de ambigüedad sexual y en presencia de otros signos de virilización requiere un estímulo androgénico intenso y señala con fuerza la posibilidad de una neoplasia secretora de andrógenos. El desarrollo de los labios menores en las mujeres después de la pubertad indica influencia de los estrógenos. Se deben buscar anomalías francas de las vías genitales distales y cualquier evidencia de obstrucción al flujo de la sangre menstrual. Bajo la influencia estrogénica, la mucosa vaginal cambia durante la maduración sexual desde un tejido brillante de color rojo vivo con finas secreciones aisladas a una superficie mate, rugosa de color gris-rosado con secreciones abundantes y espesas.

La anamnesis y la exploración distinguen enseguida las diversas causas de amenorrea (tabla 236-3). Los distintos trastornos de la diferenciación sexual y las otras causas anatómicas suelen ser visibles en la inspección. La obstrucción de las vías genitales distales debería identificarse durante la exploración pélvica incluso si no hay anomalías específicas obvias. Por lo general, los estigmas físicos del síndrome de Turner, descrito más adelante, simplifican el diagnóstico. Cualquier tipo de ambigüedad sexual indica la necesidad de un estudio cromosómico y la medición de la cifra de 17α-hidroxiprogesterona para descartar una hiperplasia suprarrenal congénita. La existencia de gestación o de una enfermedad trofoblástica gestacional puede diagnosticarse por determinación de la HCG. Se debe tener en cuenta la posibilidad de sinequias o adherencias intrauterinas (síndrome de Asherman) en mujeres cuya amenorrea se desarrolle tras un legrado o endometritis. La endometritis tuberculosa puede dar lugar a este trastorno, sobre todo en mujeres jóvenes. Si no se miden las cifras hormonales, puede ser imposible distinguir entre la anovulación crónica (en la que la función hipotálamo-hipófisis-ovario está poco coordinada para producir ovulación cíclica) y la insuficiencia ovárica, aunque suele ser posible formarse una impresión clínica sobre la causa de la amenorrea. Se puede detectar si el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios es nulo, incompleto o completo. La presencia de vello corporal excesivo o de galactorrea puede proporcionar evidencias clínicas sobre la patogenia de la amenorrea. La existencia de signos y síntomas de disfunción suprarrenal o tiroidea también puede ser relevante. Para valorar el nivel de estrógenos de origen endógeno, se ha recomendado la administración de un progestágeno (por lo general, acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg v.o. durante 5-10 días, o progesterona oleosa, 100 mg por vía i.m.). Sin embargo, esta prueba tiene una utilidad limitada, porque casi la mitad de las mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica prematura experimentan una hemorragia por supresión en respuesta al progestágeno.

Para determinar la integridad de las vías genitales, podría administrarse un estrógeno activo por vía oral, como 2,5 mg/día de estrógeno conjugado durante 21 días, con 5-10 mg de acetato de medroxiprogesterona por vía oral durante los últimos 5-10 días. Si el endometrio es normal, debe aparecer una hemorragia por supresión. Puede que la histerosalpingografía y la histeroscopia sigan siendo necesarias para diagnosticar un síndrome de Asherman porque algunas pacientes con un endometrio normal pueden no presentar una hemorragia por privación en relación con la obstrucción del agujero del cuello uterino por tejido cicatricial.

TABLA 236-3 CAUSAS DE AMENORREA

CAUSAS ANATÓMICAS
Embarazo
Trastornos diversos de la diferenciación sexual
Obstrucción distal del tracto genital (agenesia o disgenesia de Müller)
Disgenesia gonadal*
Ambigüedad de los genitales externos (seudohermafroditismo masculino y femenino)
Sinequias intrauterinas (síndrome de Asherman)
Enfermedad trofoblástica gestacional
ANOVULACIÓN CRÓNICA
Por disfunción del SNC-hipotalámico-hipofisaria
Con retroalimentación esteroidea inadecuada (p. ej., síndrome del ovario poliquístico)
Por trastornos suprarrenales o tiroideos
«INSUFICIENCIA» OVÁRICA
Menopausia
Anomalías genéticas
Causas físicas y ambientales (p. ej., agentes quimioterápicos, radiación)
Enfermedades autoinmunitarias
Idiopática

*La disgenesia gonadal puede considerarse tanto un trastorno de la diferenciación sexual como un tipo de «insuficiencia gonadal».
SNC = sistema nervioso central.

Pruebas de laboratorio

Para confirmar la impresión clínica, se deben medir las cifras basales de FSH, prolactina y tirotropina (TSH) en todas las mujeres con amenorrea y oligomenorrea (fig. 236-3).[10]

El aumento de las cifras de TSH con o sin incremento de los niveles de prolactina indica un hipotiroidismo primario y estaría indicado realizar una evaluación más completa para confirmarlo (cap. 226). Aunque el hipotiroidismo suele provocar anovulación, la amenorrea solo se produce en algunas mujeres hipotiroideas. También puede aparecer menorragia y oligomenorrea. Los enzimoinmunoanálisis sensibles empleados para medir la TSH también permiten identificar a las mujeres con hipertiroidismo, porque en ellas la TSH está suprimida.

Si la concentración de prolactina estuviese mínimamente elevada y la cifra de TSH fuese normal, se debe repetir la medición de la concentración de prolactina antes de llevar a cabo evaluaciones más amplias, porque los niveles de prolactina están elevados por estímulos inespecíficos de estrés, sueño e ingestión de alimentos. Las concentraciones de prolactina pueden estar elevadas hasta en un tercio de las mujeres con amenorrea.

Las cifras elevadas de FSH (por lo general, > 30-40 mUI/ml) implican una insuficiencia ovárica y requieren más evaluación. Hay que tener en cuenta la insuficiencia ovárica incipiente en mujeres con FSH basal de 15 mUI/ml o más, salvo que se encuentren en el pico de FSH de mitad del ciclo. Muchos médicos piensan que está indicada la evaluación cromosómica en todas las mujeres con elevación de la FSH antes de los 40 años, y está indicada sin duda en la amenorrea hipergonadótropa antes de los 30 años.

Si las concentraciones de FSH son bajas o normales, la medición de las cifras totales de testosterona podría ayudar tanto si hay como si no evidencia de hirsutismo o virilización. Las mujeres hiperandrogénicas no tienen por qué presentar hirsutismo, ya que algunas tienen una relativa insensibilidad de los folículos pilosos a los andrógenos. Una elevación leve de las cifras de testosterona (y quizá también del sulfato de deshidroepiandrosterona) sugiere un síndrome del ovario poliquístico (SOP). Sin embargo, los niveles totales de andrógenos circulantes no tienen por qué estar elevados, debido a las alteraciones de la velocidad de eliminación metabólica y de la globulina de unión a hormonas sexuales presentes en el SOP. Por tanto, algunos clínicos prefieren medir la concentración de testosterona libre circulante.

Las cifras de LH y FSH circulantes pueden ayudar a diferenciar el SOP de la disfunción hipotalámico-hipofisaria. Con frecuencia, las cifras de LH están elevadas en el SOP, de forma que la proporción LH/FSH está aumentada; sin embargo, los niveles de LH pueden ser idénticos a los observados en mujeres sanas durante la fase folicular. Por el contrario, los niveles de LH y FSH son normales o ligeramente reducidos en la disfunción hipotalámico-hipofisaria. Existe un cierto solapamiento entre mujeres con trastornos «similares al ovario poliquístico» y aquellas con disfunción hipotalámico-hipofisaria. En todas las mujeres con amenorrea y concentraciones siempre bajas de LH y de FSH (ambas < 10 mUI/ml) está indicado hacer una valoración radiológica de la silla turca para excluir una neoplasia hipofisaria o parahipofisaria (cap. 224). En cualquier mujer con alteración significativa de la secreción de LH y FSH, también deberían evaluarse otras funciones hipofisarias. En caso de hirsutismo o virilización, se deben medir los niveles de testosterona y de sulfato de deshidroepiandrosterona. Las cifras de testosterona mayores de 200 ng/dl obligan a buscar posibles neoplasias productoras de andrógenos, con mayor probabilidad de origen ovárico. Una concentración de sulfato de deshidroepiandrosterona mayor de 7 µg/ml requiere descartar la presencia de una neoplasia suprarrenal, y unos niveles de 5-7 µg/ml obligan a evaluar la presencia de hiperplasia suprarrenal congénita de inicio en el adulto.

Amenorrea hipergonadótropa (supuesta insuficiencia ovárica, hipogonadismo primario, insuficiencia ovárica primaria)

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

La insuficiencia gonadal puede comenzar en cualquier momento durante el desarrollo embrionario o posnatal y puede deberse a muchas causas. Por lo general, la insuficiencia ovárica se produce en la menopausia, cuando ya casi no quedan folículos funcionantes. Sin embargo, puede producirse una pérdida prematura de ovocitos antes de los 40 años que conlleva una insuficiencia ovárica prematura. Las cifras de gonadotropinas circulantes aumentan siempre que se produce insuficiencia ovárica, por la menor retroalimentación negativa estrogénica sobre la unidad hipotálamo-hipófisis.

BIOPATOLOGÍA

Hay varias causas de insuficiencia ovárica prematura, como las genéticas (una lista que no cesa de aumentar, con anomalías del cariotipo, mutaciones monogénicas y herencia poligénica multifactorial compleja), causas físicas y ambientales, así como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

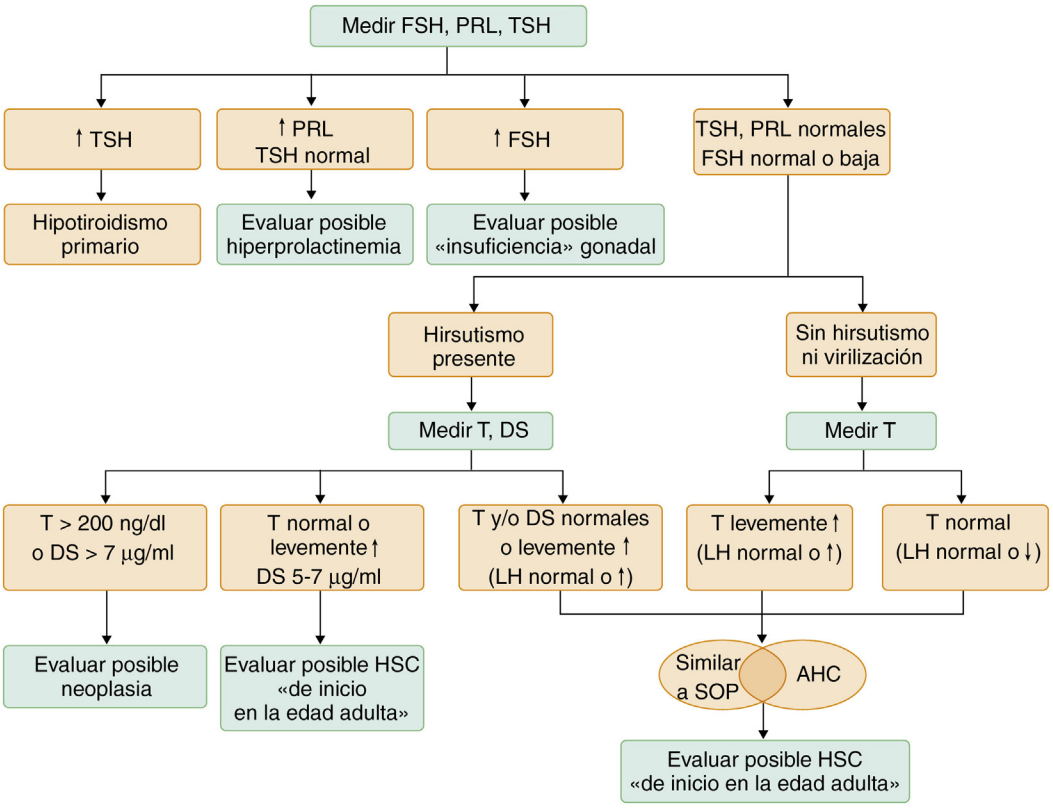

FIGURA 236-3. Evaluación bioquímica de la amenorrea. Este esquema debe considerarse un anexo de la evaluación clínica de la paciente. Véase el texto para más detalles. AHC = anovulación hipotalámica crónica; DS = sulfato de deshidroepiandrosterona; FSH = hormona estimulante del folículo; HSC = hiperplasia suprarrenal congénita; LH = hormona luteinizante; SOP = síndrome del ovario poliquístico; PRL = prolactina; T = testosterona; TSH = tirotropina.

trastornos autoinmunitarios. Además, puede que en algunas familias la menopausia empiece antes de la edad prevista sin que haya causas patológicas.

Anomalías genéticas

Varias situaciones patológicas con gónadas disgénicas se manifiestan con cifras elevadas de gonadotropinas y amenorrea, así como con anomalías del cromosoma X. El término *disgenesia gonadal* se refiere a los pacientes con gónadas en cintilla indiferenciadas sin otra asociación con estigmas extragonadales ni aberraciones cromosómicas. Como las mujeres con disgenesia gonadal presentan el contingente normal de ovocitos a las 20 semanas de edad fetal, pero casi ninguno al nacer, este trastorno es una forma de insuficiencia ovárica prematura.

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner (cap. 233) describe a las enfermas con gónadas en cintilla compuestas por estroma fibroso y cuatro características cardinales: fenotipo femenino, infantilismo sexual, talla baja y diversas anomalías anatómicas, que incluyen a veces cuello membranoso, orejas de implantación baja, múltiples nevos pigmentados, pestañas dobles, micrognatia, pliegues epicánticos, tórax en escudo con microtelia, cuartos metacarpianos cortos, cúbito valgo y determinadas anomalías renales y cardiovasculares (la mayoría de las veces coartación de aorta y estenosis aórtica) (fig. 236-4).[11] El diagnóstico puede realizarse a veces ya al nacimiento por la existencia de linfedema no explicado de manos y pies. El síndrome se debe a una anomalía del número de cromosomas sexuales, de su morfología o de ambos. En la mayoría de los casos, no existe el segundo cromosoma sexual (45,X). El síndrome de Turner es el trastorno cromosómico aislado más frecuente en el ser humano, aunque más del 95% de estos fetos se abortan, por lo que la incidencia en recién nacidos es de alrededor de 1 de cada 3.000-5.000 personas. También se producen roturas cromosómicas y mosaicismo. En las pacientes mosaicos con una línea celular normal 46,XX pueden persistir suficientes folículos después del nacimiento como para iniciar los cambios puberales y producir ovulación, de forma que sea posible el embarazo. Las deleciones del gen *SHOX* ligado al cromosoma X explican muchas de las características esqueléticas dismórficas que se observan, como la talla baja. Se cree que el número de hallazgos fenotípicos puede estar relacionado con el porcentaje de células que son 45,X. Puede haber también un efecto de impronta y la variación del fenotipo se explica en parte por el origen parental del cromosoma X restante.

Disgenesia gonadal pura

La *disgenesia gonadal pura* es el término que se aplica a los casos de fenotipo femenino que tienen gónadas en cintilla, estatura normal y ninguno de los estigmas anatómicos asociados con el síndrome de Turner. Estas personas pueden tener un cariotipo 46,XX o 46,XY. La anomalía en las pacientes 46,XX puede heredarse de forma autosómica recesiva, y el 10% presentan sordera neurosensorial asociada. La anomalía en las pacientes 46,XY puede heredarse de forma recesiva ligada al cromosoma X, con clitoromegalia en el 10-15% de los casos y desarrollo de tumores gonadales en el 25% si no se extirpan las gónadas.

Mutaciones del cromosoma X que se asocian a insuficiencia ovárica prematura

En la actualidad, se sabe que varias regiones del cromosoma X contienen mutaciones de genes que pueden causar insuficiencia ovárica prematura. Hay que destacar sobre todo el gen del retraso mental X frágil *(FMR1)*. Más del 5% de las mujeres con insuficiencia ovárica prematura espontánea 46,XX presentan mutaciones del gen *FMR1*. Este riesgo aumenta si existen antecedentes familiares de insuficiencia ovárica prematura. Los antecedentes familiares de síndrome del cromosoma X frágil, retraso mental sin explicación, demencia, retraso del desarrollo del niño o síndrome de temblor-ataxia son motivo para buscar consejo genético. Se sabe que las mutaciones del gen *FMR1* se asocian a un trastorno neurodegenerativo. Las mujeres con mutaciones del gen *FMR1* corren el riesgo de tener un hijo con retraso mental, si pertenecen al 6-8% de las mujeres con insuficiencia ovárica prematura que conciben de manera espontánea. En el gen *FMR1* existe una secuencia repetida CGG, y es normal que haya hasta 60 repeticiones. Si se superan las 200 repeticiones, se produce el síndrome del X frágil; el elevado número de repeticiones causa la hipermetilación del gen promotor y se silencia el gen. Las mujeres portadoras de la permutación tienen un número intermedio e inestable de repeticiones (es decir, 60-199) y una predisposición a la insuficiencia ovárica prematura.

Trisomía X

La trisomía X (cariotipo 46,XXX) también se asocia con menopausia prematura, aunque muchas de estas pacientes tienen una vida reproductiva normal. También se puede producir menopausia prematura en pacientes mosaicos que tienen líneas celulares con un exceso de cromosomas X. Cuando las anomalías gonadales se producen en mujeres con exceso de cromosomas X, parece que ocurren tras la diferenciación del ovario, de forma que es posible que exista algún tipo de función ovárica. Esas mujeres solo desarrollan amenorrea secundaria e insuficiencia ovárica prematura con el transcurso de los años.

booksmedicos.org



FIGURA 236-4. Mujer adulta con síndrome de Turner. Esta mujer consultó a los 56 años al autor de este capítulo (Dr. Rebar) y se corresponde con el caso número 2, que era una adolescente en aquella época, en la publicación original del Dr. Henry Turner donde se describió el síndrome.

Alteraciones genéticas conocidas de genes específicos

En las niñas con el raro síndrome del déficit de 17α-hidroxilasa que afecta al gen *p450c17* y que sobreviven hasta la edad esperada de la pubertad, se produce un infantilismo sexual y amenorrea primaria, junto con cifras elevadas de gonadotropinas (cap. 233). Las anomalías de las enzimas 20,22-liasa *(p450scc)* o aromatasa *(p450arom)* también pueden causar insuficiencia ovárica. Las mujeres con galactosemia también presentan insuficiencia ovárica precoz, incluso aunque se introduzca una dieta baja en galactosa desde el inicio de la lactancia.

Las mutaciones de varios genes específicos producen un insuficiencia ovárica prematura. Entre estas mutaciones (que no cesan de aumentar) se incluyen las que afectan a los genes *FSHR* (gen del receptor de FSH), *FOXL2* (un factor de transcripción de la familia Forkhead asociado con el síndrome blefarofimosis/ptosis/epicanto inverso), *INHA* (gen de la inhibina α), *E1F2B* (una familia de genes asociados con leucodistrofia del sistema nervioso central e insuficiencia ovárica), *PMM2* (gen de la fosfomanomutasa), *GALT* (gen de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa) y *AIRE* (causante del síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica). La distrofia miotónica (cap. 421) se debe a una mutación de repetición triple autosómica, como el síndrome del cromosoma X frágil, que también se asocia a la pérdida prematura de células germinales del ovario. La lista de mutaciones asociadas a una insuficiencia ovárica precoz sigue aumentando conforme se va determinando la función de más genes.

Mutaciones que afectan a las hormonas de la reproducción, a sus receptores y a sus acciones

El síndrome del ovario refractario (de Savage) se produce en mujeres jóvenes amenorreicas que presentan concentraciones periféricas elevadas de gonadotropina, folículos normales (aunque inmaduros) en la biopsia ovárica, cariotipo 46,XX sin evidencia de mosaicismo, caracteres sexuales secundarios totalmente desarrollados y resistencia ovárica a la estimulación con gonadotropinas humanas menopáusicas o hipofisarias. Al menos algunas de estas mujeres presentan mutaciones del receptor de FSH. Posiblemente resulte inadecuado hablar de «síndrome de resistencia ovárica», porque es probable que se trate de un trastorno heterogéneo relacionado con distintas mutaciones genéticas.

Otras causas

Físicas y ambientales

La radiación y los agentes quimioterápicos que se utilizan para tratar diversas enfermedades malignas pueden causar también insuficiencia ovárica prematura. En algunas de estas pacientes, la ovulación y las menstruaciones cíclicas reaparecen incluso tras intervalos prolongados de amenorrea hipergonadótropa asociada con signos y síntomas de hipoestrogenismo intenso. En general, cuanto más joven es la paciente cuando se trata, menos probable será que desarrolle una insuficiencia ovárica permanente tras terminar el tratamiento. En raras ocasiones, la parotiditis vírica afecta a los ovarios y produce insuficiencia ovárica.

Trastornos autoinmunitarios

La insuficiencia ovárica prematura puede asociarse a diversos trastornos autoinmunitarios. El síndrome mejor conocido (síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1) consta de actividad suprarrenal baja, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea junto a la insuficiencia ovárica (cap. 231). Las pruebas para detectar anticuerpos suprarrenales por inmunofluorescencia indirecta identifican a alrededor del 4% de mujeres con insuficiencia ovárica prematura espontánea que presentan autoinmunidad celular esteroidógena y riesgo de insuficiencia suprarrenal. La tiroiditis es la anomalía que se asocia con más frecuencia. En algunos casos, se han identificado anticuerpos frente al receptor de FSH. Estas asociaciones obligan a descartar otras endocrinopatías potencialmente mortales en mujeres jóvenes con amenorrea hipergonadótropa.

TRATAMIENTO

Tto

Las mujeres con amenorrea hipergonadótropa e insuficiencia ovárica deben ser tratadas de forma idéntica tanto si tienen como si no signos de hipoestrogenismo o desean quedarse embarazadas. Si se diagnostica una insuficiencia ovárica prematura, debe ofrecerse consejo genético y apoyo psicológico. No está indicado realizar una biopsia ovárica para documentar la existencia de folículos, porque solo se pueden obtener muestras de una pequeña porción de cada ovario y porque se han producido embarazos en pacientes que presentaban biopsias desprovistas de folículos. Para prevenir la pérdida ósea acelerada que se produce en las mujeres afectadas (cap. 243) está justificado administrar terapia estrogénica sustitutiva. Para evitar la hiperplasia endometrial, el estrógeno debe administrarse de forma secuencial con un progestágeno. Las mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica pueden necesitar hasta el doble de estrógenos que las mujeres posmenopáusicas para aliviar los signos y síntomas de hipoestrogenismo. Sin razón aparente, las mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica prematura pueden concebir mientras reciben estrógenos exógenos, aun en forma de anticonceptivos orales, con la misma frecuencia que quienes no los reciben, por lo que hay que recomendar los anticonceptivos de barrera si no se desea un embarazo.

Las mujeres con amenorrea hipergonadótropa pocas veces quedan embarazadas. No está claro por qué pueden producirse embarazos de forma ocasional

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en estas mujeres, pero la frecuencia de embarazos y partos oscila entre el 6 y el 8%. El tratamiento de la infertilidad de las mujeres jóvenes con amenorrea hipergonadótropa conlleva la restitución hormonal con el fin de imitar el ciclo menstrual normal y la transferencia de un embrión utilizando ovocitos de donante. Se debate actualmente si se debe ofrecer la posibilidad de embarazo utilizando ovocitos de donante a las mujeres con disgenesia gonadal, porque se ha detectado un aumento llamativo de la incidencia de rotura aórtica secundaria a necrosis de la media durante la gestación.

Las mujeres con síndrome de Turner que contemplan la posibilidad de quedarse embarazadas deben ser aconsejadas acerca de estos riesgos. La coordinación de la asistencia sanitaria de las mujeres adultas con síndrome de Turner suele ser responsabilidad del endocrinólogo, porque muchas de las complicaciones de este proceso tienen este origen: hipotiroidismo, diabetes, hipertensión, obesidad, osteoporosis e hipogonadismo. Sin embargo, se han publicado recomendaciones sobre la vigilancia de otros procesos multisistémicos que tienen un riesgo aumentado en el síndrome de Turner, como problemas psicosociales relevantes, cardiopatías congénitas, hipoacusia, y trastornos hepáticos y digestivos.

ANOVULACIÓN CRÓNICA

La anovulación crónica es la forma más frecuente de amenorrea observada en mujeres de edad fértil e implica que sigue habiendo folículos ováricos funcionales y que se puede inducir ovulación cíclica con el tratamiento adecuado (tabla 236-4). Es preciso determinar la causa de la anovulación. Se desconocen las bases fisiopatológicas de varias formas de anovulación, pero se sabe que puede interrumpirse de forma transitoria por inducción inespecífica de la ovulación en la mayoría de las mujeres afectadas. La anovulación puede provocar amenorrea o menstruaciones irregulares (esto último suele ser menos frecuente).

Anovulación hipotalámica crónica

DEFINICIÓN

La anovulación hipotalámica crónica (AHC) es un grupo heterogéneo de trastornos con manifestaciones similares. El estrés emocional y físico, el ejercicio excesivo, las deficiencias nutricionales, la pérdida de peso, la reducción de la grasa corporal y otros factores no identificados pueden contribuir en diverso grado a la anovulación. Las mujeres con AHC son normales desde el punto de vista neuroanatómico.

TABLA 236-4 CAUSAS DE ANOVULACIÓN CRÓNICA

- Anovulación crónica de causa hipotalámico-hipofisaria
  - Anovulación crónica hipotalámica
    - Psicógena
    - Asociada al ejercicio
    - Asociada con la dieta, con pérdida de peso o desnutrición
    - Anorexia nerviosa y bulimia
    - Seudociesis
  - Formas aisladas (idiopáticas) de déficit de gonadotropina (incluido el síndrome de Kallmann)
  - Por lesión hipotalámico-hipofisaria
    - Tumores hipofisarios y parahipofisarios
    - Síndrome de la silla turca vacía
    - Posquirúrgica
    - Postirradiación
    - Postraumática
    - Postinfecciosa
    - Postinfarto
  - Hipopituitarismo idiopático
  - Disfunción o insuficiencia hipotalámico-hipofisaria con hiperprolactinemia (causas múltiples)
  - Por enfermedades sistémicas
- Anovulación crónica por retroalimentación inadecuada (es decir, síndrome del ovario poliquístico)
  - Producción extraglandular excesiva de estrógenos (es decir, obesidad)
  - Desequilibrios relacionados con la globulina de unión a hormonas sexuales (incluidas las hepatopatías)
  - Exceso de función androgénica (suprarrenal u ovárica)
  - Neoplasias productoras de andrógenos o estrógenos
  - Neoplasias productoras de gonadotropina coriónica
- Anovulación crónica por otros trastornos endocrinos y metabólicos
  - Hiperfunción suprarrenal
    - Síndrome de Cushing
    - Hiperplasia suprarrenal congénita (seudohermafroditismo femenino)
  - Disfunción tiroidea
    - Hipertiroidismo
    - Hipotiroidismo
  - Exceso de prolactina o de hormona del crecimiento
    - Disfunción hipotalámica
    - Disfunción hipofisaria (microadenomas y macroadenomas)
    - Inducido por fármacos
  - Desnutrición

ANOREXIA NERVIOSA

En las mujeres con amenorrea y pérdida significativa de peso, se debe investigar la posibilidad de anorexia nerviosa (cap. 219).

HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO AISLADO

Las personas afectadas no presentan desarrollo puberal espontáneo. La mayoría tiene una deficiencia de GnRH, pero algunas presentan anomalías de la gonadotropina localizadas en la hipófisis.

El síndrome de Kallmann es un trastorno hereditario consistente en déficit de gonadotropinas, anosmia o hiposmia, así como daltonismo en hombres o, más raramente, en mujeres (cap. 223). En la autopsia se observa la agenesia parcial o completa del bulbo olfatorio, lo que explica la utilización del término *displasia olfatogenital.* También puede aparecer un déficit aislado de gonadotropina en ausencia de anosmia. El infantilismo sexual con hábito eunucoide es el signo clínico característico de este trastorno, pero también puede existir un desarrollo mamario moderado. Las concentraciones de LH y FSH circulantes son bajas, pero casi siempre detectables. Se han descrito mutaciones de *KAL1, FGFR1, FGF8, PROK2, ROKR2, HS6ST1, WDR11* o *CHD7* en una minoría de casos de síndrome de Kallmann. La inducción de la ovulación requiere el uso de gonadotropinas exógenas y de HCG o de GnRH pulsátil. En estas mujeres, está indicado el tratamiento de reposición con estrógenos hasta que se desee el embarazo. No siempre es posible distinguir entre un déficit parcial de gonadotropina aislado y una AHC funcional.

HIPOPITUITARISMO

El hipopituitarismo puede ser evidente ya desde la inspección superficial o lo bastante sutil como para requerir pruebas endocrinológicas (cap. 224). La presentación clínica depende de la edad de comienzo, de la causa y de la situación nutricional del paciente. La imposibilidad de desarrollar caracteres sexuales secundarios debe hacer que se sospeche siempre la posibilidad de hipopituitarismo. Cuando la paciente desea quedar embarazada, se puede inducir satisfactoriamente la ovulación con gonadotropinas exógenas y después se trata de forma adecuada el hipopituitarismo. Está indicado administrar tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos.

HIPERPROLACTINEMIA

La galactorrea asociada con hiperprolactinemia, con independencia de su causa, se asocia casi siempre a amenorrea debida a disfunción o insuficiencia hipotalámico-hipofisaria. El exceso de secreción de prolactina puede estar producido por numerosos trastornos (cap. 224). Hay que descartar el prolactinoma. En ocasiones, puede observarse hirsutismo asociado con amenorrea-galactorrea e hiperprolactinemia. También pueden detectarse cifras elevadas de andrógenos suprarrenales (deshidroepiandrosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona), que podrían ser los responsables de los ovarios de tipo poliquístico presentes en algunas mujeres con hiperprolactinemia.

INSUFICIENCIA DE LA UNIDAD HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS

La función normal de la unidad hipotálamo-hipófisis también puede fracasar en diversas enfermedades sistémicas estresantes y debilitantes, que interfieren en el crecimiento y desarrollo somáticos. Los ejemplos más destacados son la insuficiencia renal crónica, las enfermedades hepáticas y la diabetes mellitus.

DIAGNÓSTICO

La interrupción brusca de la menstruación en mujeres menores de 30 años sin anomalías anatómicas del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y ninguna otra alteración endocrina sugiere el diagnóstico de AHC. Las mujeres afectadas tienden a ser brillantes, educadas e involucradas en ocupaciones intelectuales y pueden presentar antecedentes de problemas psicosexuales y traumatismos socioambientales. La AHC se caracteriza por niveles bajos o normales de gonadotropinas y un hipoestrogenismo relativo. Sin embargo, en raras ocasiones, las mujeres afectadas presentan signos y síntomas de déficit de estrógenos. Se debe descartar una lesión central como causa del hipogonadismo hipogonadótropo en mujeres que parecen tener AHC.

TRATAMIENTO

Tto

El consejo psicológico o los cambios del estilo de vida, sobre todo para las mujeres que practican programas de ejercicios extenuantes, puede ser eficaz para inducir la ovulación cíclica y la menstruación en mujeres con AHC funcional. El tratamiento cognitivo-conductual es eficaz en algunas mujeres con AHC funcional. En aquellas que deseen quedarse embarazadas, la ovulación

booksmedicos.org

también puede inducirse con citrato de clomifeno (50-100 mg/día durante 5 días comenzando en el 3-5.° día de la hemorragia por supresión). En las mujeres que no ovulen en respuesta al clomifeno puede ser eficaz el tratamiento con gonadotropinas exógenas para inducir la maduración folicular, seguido de HCG para inducir la ruptura del folículo. Como las mujeres con AHC presentan concentraciones bajas de leptina circulante, algunos investigadores han administrado leptina recombinante y han documentado que la ovulación puede reaparecer en algunas mujeres afectadas. Dada la naturaleza heterogénea de este trastorno, no es sorprendente que la leptina exógena no sea eficaz en todas las mujeres.

La mayoría de los médicos recomiendan el uso de esteroides gonadales exógenos para prevenir la osteoporosis. Un régimen puede consistir en estrógenos conjugados o esterificados administrados diariamente por vía oral (0,625-1,25 mg), etinilestradiol (20 µg), o bien 17β-estradiol micronizado (1-2 mg) o 17β-estradiol transdérmico (0,05-0,1 mg) diario, con acetato de medroxiprogesterona oral (5-10 mg) añadido durante los primeros 12-14 días de cada mes. Las mujeres que tengan relaciones sexuales pueden recibir anticonceptivos orales como alternativa. Si se administra tratamiento esteroideo, se debe informar a las pacientes de la posible aparición de amenorrea al suspender la terapia. Otros médicos creen que solo está indicado realizar observación periódica y recomendar métodos anticonceptivos de barrera para el control de la natalidad. Con independencia del tratamiento elegido, se debe garantizar una ingesta adecuada de calcio. En las mujeres que tengan relaciones sexuales y AHC, es necesario utilizar métodos anticonceptivos, porque la anomalía funcional es leve en estos trastornos y puede resolverse espontáneamente en cualquier momento, con ovulaciones antes de cada episodio de menstruación.

Anovulación crónica relacionada con una retroalimentación inadecuada

DEFINICIÓN

El SOP es un trastorno heterogéneo con una variabilidad clínica y bioquímica considerable en las mujeres afectadas. (Véase la SOP como causa más frecuente de desarrollo puberal heterosexual en el capítulo 235.) En la actualidad, se considera que existe SOP en mujeres con dos de las siguientes situaciones: 1) oligoovulación o anovulación; 2) hiperandrogenismo, o 3) ovarios poliquísticos en la ecografía, y en las que se ha eliminado la posibilidad de otras etiologías. El SOP es el trastorno clásico que cursa con amenorrea u oligomenorrea secundaria a una retroalimentación inadecuada de los esteroides gonadales de origen ovárico.

BIOPATOLOGÍA

Los datos actuales apuntan a que la unidad hipotálamo-hipófisis está intacta y que una alteración funcional, que tal vez afecte a factores de crecimiento insulínicos (IGF), como IGF-I intraováricos, provoca una secreción anómala de gonadotropina. El SOP se caracteriza por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria. (Véase la asociación entre el SOP, la resistencia a la insulina y la obesidad en el capítulo 220.) Esta resistencia a la insulina se ha observado en mujeres afectadas de muchos grupos raciales y étnicos, lo que implica que es una característica universal y que puede existir una anomalía común. Cada vez hay más datos de anomalías genéticas específicas en algunas mujeres con SOP.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque las pacientes suelen presentar amenorrea, hirsutismo y obesidad, algunas mujeres afectadas pueden referir una hemorragia uterina irregular y profusa, pueden no tener hirsutismo y tal vez presenten un peso normal (fig. 236-5). El exceso de andrógenos de cualquier origen o el aumento de la conversión extraglandular de andrógenos en estrógenos pueden dar lugar a los signos típicos de SOP. Puede tratarse de trastornos tan diversos como el síndrome de Cushing, la hiperplasia suprarrenal congénita leve, tumores virilizantes de origen ovárico o suprarrenal, hipertiroidismo e hipotiroidismo, obesidad y SOP primario sin otra causa identificable.

En el síndrome primario, las irregularidades de la menstruación, la obesidad moderada y el hirsutismo comienzan durante la pubertad y suelen agravarse con el tiempo, aunque cada vez existen más evidencias de mejoría en los años previos a la menopausia. La obesidad puede provocar por sí sola un síndrome similar al SOP, aunque el grado de obesidad necesario para provocar anovulación es muy variable. El aumento de la prevalencia de la obesidad está incrementando la prevalencia del SOP. Todas estas pacientes mantienen un nivel de estrógenos adecuado, con independencia de que presenten amenorrea primaria o secundaria, o hemorragia disfuncional. Las concentraciones de LH tienden a estar elevadas, con cifras relativamente bajas y constantes de FSH, pero ambas pueden estar dentro del rango normal durante la fase folicular del ciclo menstrual. Las concentraciones de la mayoría de los andrógenos circulantes, sobre todo la testosterona, tienden a estar algo elevadas.

DIAGNÓSTICO

Tras la exclusión de otras etiologías, son necesarios dos de los tres signos siguientes para el diagnóstico de SOP: 1) hiperandrogenismo (clínico o bioquímico); 2) oligoovulación o anovulación, o 3) ovarios poliquísticos en la ecografía o durante la cirugía.[12]

Esta definición puede ser confusa para los clínicos, porque implica que se debe considerar que las mujeres con hirsutismo, ovarios poliquísticos en la ecografía y ovulación con regularidad tendrían un SOP. Además, está claro que los ovarios





FIGURA 236-5. Mujer adulta con síndrome de ovario poliquístico (SOP). Esta mujer de 28 años tenía un SOP demostrado con aumento de las concentraciones de hormona luteinizante, menstruaciones irregulares e hirsutismo desde la pubertad. Obsérvese el aumento de vello en la línea media, que se extiende hasta el ombligo y por encima de él. Otros hallazgos (no necesariamente anómalos) son el vello periareolar y la hipertricosis de los brazos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

poliquísticos pueden identificarse por ecografía en algunas mujeres sanas. En cualquier caso, el objetivo de la evaluación diagnóstica es descartar cualquier otra causa (como neoplasias) que requieran un tratamiento definitivo. El hirsutismo debería evaluarse como se detalla en el capítulo 442.

Un subconjunto de mujeres con una afectación especialmente grave presenta obesidad marcada, anovulación, intolerancia moderada a la glucosa y cifras elevadas de insulina circulante, acantosis *nigricans,* hiperuricemia, hirsutismo intenso y niveles elevados de andrógenos circulantes. Estas mujeres presentan hipertrofia tecal de los ovarios, donde las células productoras de andrógenos de las regiones hiliar, estromal y de la teca del ovario se encuentran en un número mucho mayor del habitual. Es probable que la hipertrofia tecal deba considerarse como parte del espectro de trastornos que constituyen el SOP.

TRATAMIENTO

Tto

Por lo general, las pacientes requieren tratamiento para el hirsutismo, para la inducción de la ovulación si desean quedar embarazadas y para la prevención de la hiperplasia endometrial y del cáncer inducidos por estrógenos. No existe ningún tratamiento ideal; el enfoque terapéutico debe ser individualizado. Los riesgos de síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus son mayores en mujeres con SOP, al menos en parte por el aumento de andrógenos y la resistencia a la insulina. Además, muchas mujeres presentan hipercolesterolemia.

Tratamiento médico

En las mujeres anovulatorias sin hirsutismo que no deseen quedar embarazadas, se puede administrar un tratamiento intermitente con progestágenos (p. ej., acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg v.o. durante 10-14 días al mes) o anticonceptivos orales para reducir el mayor riesgo de carcinoma endometrial que presentan dichas mujeres sin una oposición a los estrógenos. Se debe advertir a todas las mujeres que utilicen la administración intermitente de progestágenos sobre la necesidad de una anticoncepción eficaz si mantienen relaciones sexuales, porque el uso intermitente de estos agentes no inhibe la ovulación.

Cualquier mejora de la sensibilidad a la insulina en mujeres con ovarios poliquísticos, bien a través de cambios del estilo de vida (p. ej., ejercicio y dieta), bien por medio de intervenciones farmacológicas, mejora siempre las anomalías reproductoras y metabólicas. La ovulación se puede reanudar hasta en el 60-70% de las mujeres afectadas.

De los productos para mejorar la sensibilidad a la insulina en el SOP, la metformina, una biguanida que actúa sobre todo suprimiendo la gluconeogenia hepática y que también mejora la sensibilidad periférica a la insulina, cuenta con la experiencia más amplia y prolongada de las publicadas.[A6] Su utilización en mujeres con SOP disminuye los niveles de insulina y de andrógenos y permite la reanudación de las menstruaciones en algunas mujeres. Las dosis divididas de 1.500-2.000 mg/día han demostrado ser eficaces.

Algunos clínicos recomiendan administrar metformina a todas las mujeres con ovarios poliquísticos, mientras que otros administrarían alguno de estos agentes solo en caso de resistencia documentada a la insulina. Algunos clínicos también sugieren administrar primero la metformina a las mujeres que desean quedarse embarazadas y después añadir un agente para inducir la ovulación si la metformina es ineficaz. Estos productos no están aprobados para su uso en mujeres embarazadas ni para la inducción de la ovulación.

Tratamiento en función del deseo de gestación

Los anticonceptivos orales son el tratamiento de primera línea para las mujeres con hirsutismo y anovulación que no desean quedarse embarazadas y protegen frente a la hiperplasia endometrial. En las mujeres con SOP que desean quedarse embarazadas, se puede utilizar el citrato de clomifeno o el letrozol para inducir la ovulación.[A7,A8] El letrozol no está aprobado con esta indicación por la FDA, pero un amplio ensayo aleatorizado multicéntrico ha demostrado que es mejor que el clomifeno en las mujeres obesas con SOP.[A9] Alrededor del 75-80% de ellas logran concebir con esta terapia. Además de los agentes sensibilizantes a la insulina, otros posibles métodos para inducir la ovulación son el uso de gonadotropinas y HCG exógenas, y cirugía laparoscópica ovárica con múltiples punciones del ovario por diatermia o láser. En un ensayo clínico a gran escala, se documentó que el citrato de clomifeno es más eficaz que la metformina para inducir la ovulación y lograr el embarazo; no se observaron mejoras adicionales con el uso conjunto de ambos agentes.[A10]

Tratamiento quirúrgico

La cirugía laparoscópica ovárica puede lograr la ovulación de un solo folículo, o facilitarla para la inducción médica de la ovulación, pero aumenta el riesgo de que se produzcan sinequias ováricas (que por sí mismas producen infertilidad). Puede tener buenos resultados en un pequeño subgrupo de mujeres con SOP que están alejadas por motivos geográficos de una buena asistencia médica.

Anovulación crónica relacionada con otros trastornos endocrinos y metabólicos

La hiperfunción suprarrenal parece producir anovulación crónica al inducir un síndrome similar al SOP secundario a un aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales. Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo se asocian con diversas alteraciones menstruales, como la hemorragia uterina disfuncional y la amenorrea debida a alteraciones del metabolismo de los andrógenos y los estrógenos. Estos cambios metabólicos causan a su vez una retroalimentación inadecuada de los esteroides y anovulación crónica.

Síndrome del folículo luteinizado no roto

El síndrome del folículo luteinizado no roto se refiere al desarrollo de un folículo dominante sin la subsiguiente ruptura y liberación del óvulo. Esta anomalía puede diagnosticarse por ecografía o por la falta de evidencia de ovulación cuando se observa el ovario durante la laparoscopia. Este trastorno se produce con poca frecuencia y no es una causa significativa de infertilidad. Los ciclos menstruales en los que no se libera un óvulo se caracterizan por signos supuestos de ovulación, como temperatura basal corporal bifásica, endometrio secretor, pico normal de LH y producción normal de progesterona durante la fase lútea.

Disfunción de la fase lútea

BIOPATOLOGÍA

La secreción de progesterona durante la fase lútea puede verse reducida en duración *(insuficiencia de la fase lútea)* o en cantidad *(inadecuación de la fase lútea)*. En menos casos, el endometrio puede ser incapaz de responder a la progesterona segregada por la ausencia de receptores específicos para esta hormona. Estos trastornos causan infertilidad (por incapacidad del óvulo fecundado para implantarse) en menos del 5% de las parejas infértiles. Las anomalías de la fase folicular, sobre todo en cuanto a la frecuencia de los pulsos de gonadotropina, pueden causar la mayoría de los trastornos de la fase lútea. En mujeres con ovulación normal, también pueden producirse anomalías esporádicas de la fase lútea.

DIAGNÓSTICO

La disfunción de la fase lútea puede asociarse a diversas entidades clínicas, como hiperprolactinemia leve o intermitente, ejercicio físico extenuante, déficit de 21-hidroxilasa tratado de forma incorrecta y aborto recurrente. La disfunción luteínica es más frecuente en los extremos de la vida fértil y en los primeros ciclos menstruales tras un parto a término, aborto o interrupción de anticonceptivos orales. También puede aparecer durante ciclos ovulatorios inducidos con citrato de clomifeno o con gonadotropinas y HCG exógenas.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la disfunción luteínica es motivo de controversia. Cualquier anomalía subyacente debe ser tratada. Si la función lútea posterior depende de un desarrollo previo del folículo, se puede modificar el desarrollo folicular con citrato de clomifeno (25-100 mg/día v.o. durante 5 días comenzando en el día 3-5 del ciclo) o FSH (75-300 UI i.m. durante 3-5 días comenzando en el día 3-5 del ciclo); también puede utilizarse HCG (2.500-5.000 UI por vía i.m. a intervalos de 2-3 días comenzando con el cambio de la temperatura basal) o progesterona (12,5 mg/día i.m. en forma oleosa o 25 mg/12 h en forma de supositorios rectales o vaginales). La bromocriptina puede corregir la anomalía en mujeres con hiperprolactinemia. Los trastornos de la fase lútea no se deben tratar con progestágenos sintéticos, por su posible relación con anomalías congénitas. Además, los progestágenos sintéticos producen anomalías del endometrio. No se ha visto que ninguno de estos agentes incremente la tasa de gestaciones.

INFERTILIDAD

DEFINICIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la *infertilidad* como «un trastorno del sistema reproductor que se define por la imposibilidad de lograr un embarazo clínico tras 12 meses o más de relaciones sexuales habituales sin protección». La *esterilidad* es la incapacidad total para reproducirse. Más del 10% de las parejas en EE. UU. buscan asistencia médica por infertilidad.

Existen varios requisitos para que se produzca el embarazo:

- El hombre debe producir un número adecuado de espermatozoides móviles y normales.
- El hombre debe ser capaz de eyacular el esperma a través de un sistema ductal permeable.
- El esperma debe ser capaz de atravesar una vía genital reproductora femenina sin obstrucciones.
- La mujer debe ovular y liberar un óvulo.
- El esperma debe ser capaz de fertilizar el óvulo.
- El óvulo fertilizado debe ser capaz de desarrollarse e implantarse en un endometrio adecuadamente preparado.

booksmedicos.org

TABLA 236-5 CAUSAS DE INFERTILIDAD Y SU INCIDENCIA APROXIMADA (DONDE ESTÉ DISPONIBLE)*

Factores masculinos (40%)
Producción disminuida de espermatozoides
Varicocele
Insuficiencia testicular
Trastornos endocrinos
Criptorquidia
Estrés, tabaquismo, cafeína, nicotina, drogas
Obstrucción ductal
Del epidídimo (tras infección)
Ausencia congénita de conductos deferentes
De los conductos eyaculadores (tras infección)
Posvasectomía
Incapacidad para depositar espermatozoides en la vagina
Alteraciones de la eyaculación
Hipospadias
Problemas sexuales (p. ej., impotencia), médicos o psicológicos
Anomalías del semen
Por infección
Volumen anómalo
Viscosidad anómala
Factores inmunológicos
Anticuerpos inmovilizantes de los espermatozoides
Anticuerpos aglutinantes de los espermatozoides
Factores femeninos
Afecciones de las trompas de Falopio (20-30%)
Enfermedad pélvica inflamatoria o infección puerperal
Anomalías congénitas
Endometriosis
Secundaria a peritonitis previa de causa no genital
Amenorrea y anovulación (15%)
Alteraciones ovulatorias leves (< 5%)
Factores del cuello uterino y uterinos (10%)
Leiomiomas y pólipos
Anomalías uterinas
Sinequias intrauterinas (síndrome de Asherman)
Destrucción de las glándulas endocervicales (tras cirugía o infección)
Factores vaginales (< 5%)
Ausencia congénita de vagina
Himen imperforado
Vaginismo
Vaginitis
Factores inmunológicos (< 5%)
Anticuerpos inmovilizantes de los espermatozoides
Anticuerpos aglutinantes de los espermatozoides
Factores nutricionales y metabólicos (5%)
Trastornos tiroideos
Diabetes mellitus
Alteraciones nutricionales graves
Idiopáticas o inexplicadas (< 10%)

*La definición de infertilidad de la Organización Mundial de la Salud es ≥ 12 meses de relaciones coitales regulares no protegidas. Aproximadamente en un tercio de las parejas, existe más de una causa que contribuye a la infertilidad.

En alrededor del 40% de los casos, la infertilidad tiene su origen en el hombre (tabla 236-5). En el 33% de las parejas, existe más de una causa que contribuye a la infertilidad.

La edad a la que se alcanza el máximo de fertilidad en la mujer son los 25 años. En las mujeres nulíparas de esta edad, el tiempo medio durante el que se producen relaciones sexuales no protegidas hasta el embarazo es de 5,3 meses. En las mujeres que ya han tenido hijos, la duración media de las relaciones sexuales hasta la concepción es de 2,7 meses. El rendimiento reproductor de las parejas se ve influenciado por la edad de la mujer y del hombre, la frecuencia de las relaciones sexuales y la duración del tiempo que la pareja ha estado intentando concebir. Tanto en el hombre como en la mujer, se produce un declive del rendimiento reproductor después de los 25 años.

DIAGNÓSTICO

Las parejas que refieren infertilidad requieren una evaluación, con independencia de la duración de esa infertilidad. Se debe evaluar a todas las mujeres al cabo de 12 meses y a las mujeres de 35 años de edad en adelante tras 6 meses de relaciones sexuales habituales sin protección.

Esta evaluación comienza con una anamnesis detallada obtenida de ambos miembros de la pareja y con sendas exploraciones físicas. Si es posible, se debe ver a ambos miembros de la pareja juntos. Cada pareja debe ser interrogada cuando estén juntos y por separado, porque las entrevistas separadas pueden revelar información que podría no ser transmitida en presencia del otro miembro de la pareja.

La evaluación inicial por infertilidad abarca la valoración del semen, la documentación de la ovulación mediante la temperatura corporal basal, la determinación de progesterona sérica 6-8 días antes de la menstruación, la hormona tiroidea sérica o (en pocas ocasiones) una biopsia endometrial obtenida menos de 3 días antes del comienzo de la menstruación, así como la evaluación de la vía genital femenina por histerosalpingografía o ecohisterografía. Si el resultado de todas las pruebas anteriores es normal, puede realizarse una laparoscopia diagnóstica con instilación de colorante en las trompas, porque durante la evaluación quirúrgica se encuentra que el 30-50% de las mujeres tienen endometriosis o alguna enfermedad de las trompas; como alternativa, las pacientes con hallazgos iniciales normales pueden recibir tratamiento para la infertilidad idiopática.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento debe basarse en las características encontradas durante la evaluación de la infertilidad. Las anomalías de los espermatozoides son difíciles de tratar. El mejor tratamiento para las concentraciones bajas de espermatozoides o su escasa movilidad es la inseminación con espermatozoides de donante o la fecundación *in vitro* con inyección intracitoplásmica de un único espermatozoide viable en cada ovocito. La obstrucción de las trompas de Falopio puede ser susceptible de intervención quirúrgica, pero las tasas de éxito suelen ser mayores con la fecundación *in vitro*. La endometriosis causante de infertilidad puede tratarse con cirugía o diversos fármacos supresores si estuviera indicado; sin embargo, en estos casos también podría estar más indicada la fecundación *in vitro*.

La inducción de la ovulación es una de las terapias más satisfactorias cuando se utiliza en mujeres anovulatorias.

La inducción de la ovulación nunca debe intentarse hasta que se haya descartado o tratado cualquier trastorno grave que impida la gestación. Además, la inducción de la ovulación no debe utilizarse en mujeres con insuficiencia ovárica, porque no responden a ninguna forma de inducción de la ovulación.

El citrato de clomifeno es el fármaco que suele inducir la ovulación con mayor facilidad. El clomifeno debe utilizarse en mujeres sin hiperprolactinemia que tengan capacidad de segregar LH y FSH. Un ciclo típico de tratamiento con clomifeno comienza a los 3-5 días de hemorragia uterina, tanto espontánea como inducida. La dosis inicial es de 50 mg/día durante 5 días. El clomifeno parece actuar como antiestrógeno y estimula la secreción hipofisaria de gonadotropina para iniciar el desarrollo folicular. Si en el primer ciclo de tratamiento no se logra la ovulación, se incrementa la dosis diaria hasta 100 mg. Si tampoco se logra la ovulación, se aumenta la dosis de forma paulatina en incrementos de 50 mg hasta un máximo de 200-250 mg/día durante 5 días. Antes de considerar que la paciente no responde al clomifeno, se mantendrá la dosis más elevada durante 3-6 meses. Como se sugiere aquí, la cantidad de fármaco y la duración del tratamiento que puede utilizarse son mayores de lo que consideran los fabricantes y la FDA, pero se ajusta a lo publicado en varias series. A pesar de que la FDA no lo ha aprobado, el letrozol se emplea cada vez más en lugar del clomifeno.

El pico ovulatorio de LH puede producirse 5-12 días (media, 7 días) tras la finalización del tratamiento con clomifeno. Se aconseja a las parejas que mantengan relaciones sexuales en días alternos durante este intervalo. La ovulación puede documentarse monitorizando los cambios de la temperatura corporal basal o, preferiblemente, midiendo la progesterona sérica 14 días después de tomar la última dosis de clomifeno. La menstruación debe aparecer 3 semanas después. Si la paciente no presenta menstruación en un período de 4 semanas de tratamiento y si los niveles séricos de HCG demuestran que no está embarazada, se puede inducir una hemorragia por supresión con progestágenos. Para determinar el momento de la ovulación, también puede ser útil un análisis urinario para detectar el pico de LH.

Algunos clínicos administran 5.000-10.000 UI de HCG por vía intramuscular 7 días después del último tratamiento con clomifeno para desencadenar la ovulación, pero no se ha establecido que este sistema sea más eficaz. Sin embargo, la administración de HCG sirve para determinar el momento de la ovulación y puede ser útil en determinadas parejas. Cabe esperar que la ovulación se produzca unas 36 h tras la administración de HCG.

De las pacientes adecuadamente seleccionadas, el 75-80% ovulan y es de esperar que el 40-50% queden embarazadas. Es previsible lograr alrededor del 15% de embarazos con cada ciclo ovulatorio. La tasa de embarazos múltiples es de alrededor del 8%, siendo casi todos gemelos. No se ha observado un incremento de la incidencia de anomalías congénitas.

Los efectos secundarios del clomifeno son infrecuentes y pocas veces graves. Entre los más graves, se encuentran los sofocos vasomotores (10%), molestias abdominales (5%), hipersensibilidad mamaria (2%), náuseas y vómitos (2%), síntomas visuales (1,5%) y cefalea (1%). Se puede producir hipertrofia del ovario, pero es infrecuente (5%). Ha surgido cierta preocupación sobre la posibilidad de que el clomifeno aumentase el riesgo de cáncer epitelial del ovario. La mayor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

parte de la evidencia indica en la actualidad que el clomifeno no incrementa este riesgo.

En las mujeres hiperandrogénicas que no consiguen ovular en respuesta al clomifeno puede ser útil añadir dexametasona, 0,5 mg por vía oral al acostarse, para atenuar la secreción nocturna de corticotropina. Otras pacientes que no responden al clomifeno suelen requerir gonadotropinas y HCG exógenas, o quizá GnRH pulsátil para inducir la ovulación.

Tanto la bromocriptina como la cabergolina son eficaces para inducir la ovulación en mujeres hiperprolactinémicas. El fármaco debe interrumpirse cuando se confirma el embarazo. En alrededor del 80% de las pacientes con galactorrea e hiperprolactinemia, se consiguen menstruaciones ovulatorias y la gestación. La mayoría de las mujeres con tumores hipofisarios secretores de prolactina permanecen asintomáticas durante el embarazo. Es raro que una paciente con un microadenoma o un macroadenoma hipofisarios desarrolle algún problema relacionado con el tumor que afecte a la madre o al feto durante la gestación. La vigilancia durante el embarazo consistirá solo en interrogar a la paciente sobre la aparición de síntomas visuales y cefaleas. En cualquier paciente que experimente síntomas sugestivos, se llevará a cabo una valoración reglada de los campos visuales y una tomografía computarizada o una resonancia magnética. Los síntomas suelen desaparecer tras instaurar tratamiento con un agonista dopaminérgico. No se han descrito efectos adversos de los agonistas de la dopamina sobre el feto o la gestación. Han surgido temores de que los agonistas dopaminérgicos derivados de la ergotamina, en las dosis elevadas que se usan para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, puedan aumentar el riesgo de insuficiencia valvular cardíaca. Aunque no hay evidencia de riesgo en mujeres tratadas con dosis mucho menores en los casos de hiperprolactinemia, se debe advertir a las pacientes acerca de este efecto secundario potencial.

En la actualidad, se pueden utilizar diversos preparados de gonadotropinas purificadas y sintéticas diseñadas con técnicas bioquímicas para inducir la ovulación. Los preparados sintéticos consisten solo en FSH, mientras que la mayoría de los preparados purificados también contienen una pequeña cantidad de LH. Por lo general, cada vial contiene 75 UI de gonadotropina. Las mujeres con déficit de gonadotropina requieren un preparado que contenga una cierta cantidad de LH. Las gonadotropinas exógenas se administran habitualmente en dosis de dos a cuatro viales (por vía intramuscular o subcutánea, dependiendo de cada preparado) durante 5-12 días para conseguir un desarrollo folicular que se monitoriza por ecografía y por medición de las concentraciones urinarias o séricas de estradiol; la HCG (5.000-10.000 UI) se administra en dosis única intramuscular cuando la maduración folicular se hace evidente. La HCG debe interrumpirse si se observa la maduración simultánea de más de tres folículos. En la actualidad, se utilizan análogos de la GnRH para suprimir la actividad folicular endógena antes de iniciar el tratamiento con gonadotropinas exógenas y se continúan hasta que se administra HCG en las mujeres de mayor edad y en aquellas con mala respuesta a las gonadotropinas exógenas. La utilización de estos análogos exige la administración de dosis mayores de gonadotropinas exógenas. Sin embargo, las tasas de éxito parecen ser algo mejores con esta terapia combinada. Como consecuencia de los costes y de las tasas de complicaciones, antes de utilizar gonadotropinas y HCG exógenas se debe llevar a cabo una evaluación completa para excluir otras causas de infertilidad. La ovulación puede inducirse en casi el 100% de las pacientes, pero la gestación solo se logra en el 50-70% de los casos. No existe un mayor riesgo de anomalías congénitas con la utilización de gonadotropinas y HCG exógenas. La tasa de embarazos múltiples con gonadotropinas y HCG exógenas puede llegar al 30%, con un 5% de trillizos o de mayor multiplicidad.

La hiperestimulación ovárica (*síndrome de hiperestimulación ovárica* [SHO]) es el principal efecto secundario y puede ser potencialmente mortal. Los ovarios presentan un aumento llamativo de tamaño y muestran varios quistes foliculares, edema del estroma y múltiples cuerpos lúteos. Se produce un transvase de líquido desde el espacio intravascular a la cavidad abdominal con la consiguiente hipovolemia y hemoconcentración. Se desconoce la causa de la ascitis. Las complicaciones más grave del SHO son la tromboembolia, insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y hemorragia por rotura ovárica. El tratamiento es conservador, con monitorización del estado hidroelectrolítico. No se deben realizar exploraciones pélvicas por el riesgo de ruptura de los ovarios. La hiperestimulación se resuelve por lo general en unos 7 días, pero dura más tiempo si el ciclo acaba en un embarazo.

En mujeres con infertilidad no explicada, se puede usar el citrato de clomifeno o las gonadotropinas exógenas junto con la inseminación intrauterina de espermatozoides, lo que se denomina hiperestimulación ovárica controlada (HOC). La intención es estimular la ovulación de varios ovocitos, aunque existe un riesgo significativo de gestaciones múltiples (a veces de orden muy elevado). En un ensayo aleatorizado se ha observado que el riesgo de gestación múltiple y los costes disminuyen si no se utiliza HOC con gonadotropinas y las pacientes empiezan a recibir de inmediato tratamiento mediante fecundación *in vitro*.

Técnicas de reproducción asistida

Las técnicas de reproducción asistida, en las que por definición se manipulan fuera del cuerpo tanto los óvulos como los espermatozoides, se están utilizando de manera habitual para tratar a las parejas infértiles con enfermedad tubárica, endometriosis, oligospermia y azoospermia, anticuerpos frente a los espermatozoides e infertilidad inexplicada. El procedimiento consiste en la fecundación *in vitro* con diversas variantes. La fecundación *in vitro* consiste en la hiperestimulación ovárica, recuperación del ovocito, fertilización, cultivo del embrión y transferencia de este. La hiperestimulación ovárica con citrato de clomifeno y gonadotropinas exógenas, gonadotropinas solas o bien un agonista de la GnRH o un antagonista más gonadotropinas suele lograr la maduración de entre 1 y 20 ovocitos, dependiendo de la edad y de la «reserva» ovárica de la paciente. Cuando se considera por exploración ecográfica que el crecimiento folicular es suficiente, se administra HCG para inducir la maduración final del folículo. Alrededor de 34 h tras la administración de HCG, se recuperan los ovocitos de cada folículo por punción directa con aguja, habitualmente por vía transvaginal con guiado ecográfico. A continuación, los ovocitos se inseminan *in vitro* con espermatozoides lavados, o se inyecta un único espermatozoide directamente en un óvulo (lo que se denomina inyección intracitoplásmica de espermatozoides). Después, los embriones se cultivan durante unas 40-120 h, tras lo cual se transfiere uno o más embriones a la cavidad uterina. Los embriones se pueden cultivar hasta la fase de blastocisto (a las 120 h) antes de la transferencia. Los embriones restantes pueden congelarse en nitrógeno líquido para su transferencia en un ciclo natural posterior. La tasa de éxito depende sobre todo de la edad de la madre. En EE. UU., el porcentaje de ciclos que dan lugar a nacidos vivos oscila del 40,1% en mujeres menores de 35 años de edad al 12,2% en mujeres de 41-42 años de edad. Alrededor del 30% son gemelos y el 1% son trillizos o más hermanos.

En la actualidad, es posible realizar pruebas en el embrión precoz para detectar anomalías genéticas mediante la obtención *in vitro* de una única célula (es decir, blastómero) o de un cuerpo polar del embrión que se analiza mediante sondas con hibridación fluorescente *in situ,* por reacción en cadena de la polimerasa o más recientemente con hibridación genómica comparada. La identificación de embriones normales o anómalos permite transferir solo los que sean normales en familias con anomalías genéticas reconocidas y que pueden detectarse por pruebas de laboratorio.

FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN SEXUAL

Función sexual

DEFINICIÓN

Desde el punto de vista histórico, las respuestas sexuales se han dividido en cuatro fases: excitación, meseta, orgasmo y resolución. Durante el deseo y la excitación sexuales, hay un aumento progresivo de la congestión vascular y la tensión muscular, sobre todo en la zona genital, lo que se manifiesta por lubricación vaginal en la mujer. La lubricación se debe a la formación de un trasudado en la vagina. La excitación sexual se inicia por cualquiera de diversos estímulos sexuales de origen psíquico o somático y debe reforzarse para llegar al orgasmo. Con la estimulación continuada, la fase de excitación aumenta de intensidad hasta llegar a una fase de meseta durante la cual se mantiene un estado intenso de interés sexual. La fase de meseta puede ser corta o prolongada, y desde esta fase el individuo puede llegar al orgasmo. La fase orgásmica tiende a ser breve y se caracteriza por una resolución rápida de la congestión vascular y de la tensión muscular que se habían producido. La descarga orgásmica se denomina también clímax, porque se alcanza el máximo de intensidad física y psicológica y se produce una sensación acompañante de satisfacción. Durante el orgasmo femenino puede fluir una gran cantidad de secreciones y trasudado. Durante estas fases, se producen respuestas genitales y extragenitales características. Los estrógenos magnifican las respuestas sexuales, pero estas también pueden producirse en mujeres con déficit estrogénico. En las mujeres, estos cambios se producen en las mamas y en la región pudenda y son variables de un ciclo de respuestas a otro. Para algunas mujeres, la excitación avanza rápidamente a la fase de meseta y al orgasmo, y este es explosivo y va acompañado de vocalización y contracciones involuntarias de los músculos esqueléticos de la pelvis. Para otras mujeres, las respuestas se constituyen despacio, son de amplitud controlada y muy duraderas. En unas pocas, nunca se produce el orgasmo, mientras que en muchas, está ausente de forma intermitente.

El foco somático de las sensaciones que permiten la descarga del orgasmo es variable y puede incluir la estimulación de las mamas, la vagina o el clítoris. El aspecto psicológico del coito puede involucrar la concentración en la pareja o en la actividad del momento o fantasear sobre ocasiones previas y sobre otras personas. Aunque los orgasmos pueden variar en intensidad fisiológica, lo fundamental es la satisfacción psicológica. Tanto los hombres como las mujeres pueden obtener satisfacción sin orgasmo.

Muchos médicos han apuntado varias limitaciones de este ciclo tradicional de respuesta sexual humana. Muchos clínicos e investigadores ven este ciclo en forma circular, con estímulos de diferentes tipos que causan la excitación sexual. Los clínicos que trabajan en este campo han ampliado actualmente esta teoría para incluir el deseo y la excitación sexuales. Las mujeres buscan experiencias sexuales para obtener intimidad además de por gratificación sexual. Las mujeres pueden ser receptivas o buscar estímulos sexuales para incrementar su intimidad. Diversos factores biológicos y psicológicos contribuyen al procesamiento de estos estímulos y pueden incrementar la excitación sexual y el deseo simultáneamente.

booksmedicos.org

Disfunción sexual

Las mujeres pueden consultar por trastornos de la excitación sexual normal o del orgasmo.[13] Dicha disfunción sexual puede deberse a anomalías orgánicas o funcionales.

Varias enfermedades que afectan a la función neurológica, como la diabetes mellitus y la esclerosis múltiple, pueden impedir la excitación sexual. También puede deberse a algunos trastornos pélvicos locales, como endometriosis y vaginitis, que producen dispareunia y hacen que se evite la actividad sexual. El déficit de estrógenos que origina atrofia vaginal y dispareunia es una causa relativamente frecuente de disfunción sexual. Algunas enfermedades sistémicas debilitantes, como el cáncer, pueden afectar también de forma indirecta a la función sexual.

En muchos casos, la causa de la disfunción sexual es psicológica.[14] Por ejemplo, el vaginismo conlleva contracciones involuntarias de los músculos que rodean el introito y causa dispareunia. Es una respuesta condicionada debida a una experiencia sexual previa traumática, real o imaginaria. Los sentimientos de culpabilidad (p. ej., causados por incesto o violación), de inadecuación (debido a una histerectomía o una mastectomía) o de depresión o ansiedad pueden impedir la excitación sexual de la mujer. La imposibilidad de alcanzar el orgasmo puede considerarse una disfunción si la mujer está frustrada o insatisfecha.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la disfunción sexual debe descartar las causas funcionales y proporcionar a la paciente, a menudo junto con su pareja, el consejo psicológico adecuado.[15] Las modificaciones conductuales son eficaces para tratar a muchas mujeres con disfunción sexual psicológica. En un ensayo aleatorizado, la satisfacción sexual según las pacientes aumentó en las tratadas con testosterona,[16] aunque las directrices posológicas no están claras, y no se puede considerar el estándar de asistencia, a la luz de los datos disponibles.

Bibliografía de grado A

A1. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blind trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril*. 2010;94:2536-2540.

A2. Alkatout I, Mettler L, Beteta C, et al. Combined surgical and hormonal therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:473-481.

A3. Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril*. 2011;95:1568-1573.

A4. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD001396.

A5. Ford O, Lethaby A, Roberst H, et al. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD003415.

A6. Kjøtrød SB, Carlsen SM, Rsmussen PE, et al. Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, multi-centre study. *Hum Reprod*. 2011;26:2045-2053.

A7. Roy KK, Baruah J, Singla S, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy of letrozole and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5:20-25.

A8. Badawy A, Gibreal A. Clomiphene citrate versus tamoxifen for ovulation induction in women with PCOS: a prospective randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159:151-154.

A9. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:119-129.

A10. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356:551-566.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

237

APROXIMACIÓN A LA SALUD DE LA MUJER

KAREN FREUND

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La aproximación al cuidado de las mujeres debe ir más allá del conocimiento de las diferencias en la incidencia de la enfermedad entre hombres y mujeres. El personal sanitario tiene que tener en cuenta el impacto que tienen las diferencias entre ambos sexos (las basadas en las diferencias genéticas y hormonales) y entre ambos géneros (las atribuibles a las funciones propias que la sociedad asigna a hombres y mujeres). En la toma de decisiones terapéuticas se deben tener en cuenta las diferencias tanto genéticas como ambientales en la presentación de la enfermedad y en la efectividad de las opciones terapéuticas, la etapa reproductiva en la que se encuentre la paciente y el contexto asistencial sociocultural. Las evidencias empíricas sobre la asistencia a la mujer han crecido mucho desde 1994, cuando los National Institutes of Health instaron a la inclusión de las mujeres como sujetos de investigación. El número creciente de mujeres que participan en investigación clínica junto con las iniciativas desarrolladas a través de la Office on Research and Women's Health han permitido ampliar nuestros conocimientos; sin embargo, hay una necesidad continua de disponer de análisis de datos específicos de la mujer para evaluar el impacto de cualquier intervención terapéutica.

GRUPOS SEGÚN LA EDAD

Muchos de los temas importantes de salud para las mujeres están relacionados con el contexto social, psicológico y biológico en determinadas edades y etapas de la vida. A la hora de considerar las medidas preventivas y las causas más frecuentes de mortalidad y morbilidad, las distintas etapas vitales proporcionan el contexto para organizar la asistencia (tabla 237-1).

Para la mayoría de las mujeres, el inicio de la edad adulta (15-44 años) está marcado por la transición social en la estructura familiar, como formar la propia familia y ser madre y entrar en el mundo laboral. Las tasas de mortalidad son bajas y las consultas médicas se pueden centrar en decisiones conductuales que influirán en el riesgo de desarrollar patologías en el futuro, como son las relacionadas con la conducta sexual, el tabaquismo, el consumo de alcohol y drogas y el ejercicio. La morbilidad a esta edad está causada principalmente por lesiones voluntarias o accidentales, incluyendo la violencia de pareja (cap. 241) y los accidentes de tráfico. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una importante causa de morbilidad y de mortalidad en este grupo de edad. La depresión y la ansiedad son frecuentes en esta y en todas las edades. Hay que tener en cuenta los problemas relacionados con la reproducción al tomar la mayoría de las decisiones terapéuticas.

Las mujeres de mediana edad (45-65 años) aún están bajo el influjo de decisiones conductuales, como dietas, ejercicio, y consumo de alcohol y sustancias de abuso. El contexto social incluye los cambios de rol, a medida que los niños alcanzan la edad adulta; responsabilidades de cuidado de hijos dependientes y posiblemente nietos, así como padres ancianos. El paso de la menopausia puede acompañarse de nuevas molestias. Las causas más frecuentes de morbilidad, como son la diabetes y la obesidad, reflejan ahora las decisiones conductuales tomadas en el pasado. El cáncer es la principal causa de mortalidad.

Los problemas de salud de las mujeres mayores (a partir de los 65 años) se presentan en el contexto de la pérdida de función y de independencia, y tienen más probabilidades de estar solas, y más aisladas, porque habitualmente sobreviven a sus parejas del sexo masculino. La enfermedad cardiovascular (ECV) es ahora la causa principal de mortalidad, seguida por el cáncer, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la neumonía. La pérdida de la independencia se debe fundamentalmente al deterioro cognitivo, la artrosis, las fracturas osteoporóticas y la incontinencia.

DIFERENCIAS EN EL ESTADO DE SALUD ENTRE LAS MUJERES

Al estudiar el estado de salud de las mujeres es fundamental tener en cuenta la influencia de las diferencias raciales y étnicas en las causas más frecuentes de mortalidad y morbilidad. Las mujeres estadounidenses, con minorías raciales o étnicas con ascendencia africana (nacidas en EE. UU. o en otros países), las procedentes de muchos países de Asia e islas del Pacífico, las nativas americanas y las mujeres de origen latino comparten peores resultados en una variedad de problemas de salud. Estos resultados en grupos étnicos y raciales muy diferentes indican la cada vez menor influencia de diferencias genéticas específicas, anuladas por los determinantes sociales de salud. La pertenencia a una minoría racial y étnica se correlaciona con menores logros educativos, ingresos más bajos, residencia en barrios de criminalidad mayor y más peligros ambientales para la salud, menor acceso a seguros sanitarios completos y menor acceso a la asistencia incluso cuando hay seguro sanitario. Las recomendaciones habituales para la promoción de la salud, como una dieta baja en grasas y azúcares refinados y rica en cereales integrales, frutas y verduras junto al ejercicio regular, como caminar, pueden ser difíciles de seguir en vecindarios con alto índice de criminalidad o cuando no existe un mercado con opciones nutritivas a buen precio. Las barreras para el acceso a la salud y el escaso cumplimiento del tratamiento médico son más frecuentes en mujeres de nivel socioeconómico bajo. Por ejemplo, pueden tener problemas para programar las citas de forma que no interfieran en su calendario laboral o con el tiempo libre no remunerado en su trabajo administrativo o de servicios. La necesidad de cuidar a niños y ancianos dependientes también interfiere en la disposición de la mujer de atender sus propias necesidades de salud. La ausencia de conocimientos sobre el tema y las barreras culturales aumentan las dificultades (cap. 5).

CAUSAS FRECUENTES DE MORTALIDAD EN LAS MUJERES

Enfermedad cardiovascular

La ECV (cap. 52) es la principal causa de muerte en las mujeres. Sin embargo su efecto pasa desapercibido, o es subestimado, ya que las muertes de origen CV son más frecuentes en mujeres mayores de 65 años. La etnia o la raza son importantes para el riesgo de ECV: las mujeres afroamericanas tienen tasas de ECV y muerte por ECV mucho mayores que las de cualquier otra raza o grupo étnico, y las mujeres latinas y asiáticas también tienen tasas más altas de ECV y muerte por ECV que las poblaciones blancas.

La tasa de incidencia de ECV en las mujeres lleva un retraso de 10 años con respecto a las de los hombres entre los 40 y los 70 años, es decir, las mujeres de 65 años tienen un riesgo similar al de los hombres de 55 años. La llegada de la menopausia no implica un incremento brusco del riesgo de ECV, lo que indica que esa etapa y los cambios en el estado de estrógenos o progesterona que conlleva no explican esa diferencia entre los sexos. Además, en estudios clínicos aleatorizados se ha confirmado que el tratamiento hormonal sustitutivo de las mujeres no previene la ECV y, por lo tanto, no está indicado para prevención de ECV.[A1] Al repetirse el análisis de la Women's Health Initiative se confirmó el aumento de riesgo de ECV *con* el tratamiento hormonal, incluso cuando este comenzó a los 10 años de iniciarse la menopausia.[1] Ha suscitado cierta controversia el impacto de los suplementos de calcio para los huesos y la salud sobre un mayor riesgo de infarto de miocardio, no así fallecimientos por ECV. Sin embargo, la mayoría de los estudios observacionales no encuentran asociaciones en las mujeres, y se siguen recomendando los suplementos de calcio y vitamina D para las mujeres, independientemente del riesgo de ECV (cap. 243).[2-4] Otros factores de riesgo de ECV en las mujeres son los mismos que en los hombres: lípidos elevados, ausencia de actividad física, obesidad, tabaquismo, hipertensión y diabetes. Las mujeres con diabetes tienen el mismo riesgo de ECV que los hombres de la misma edad con diabetes. Como las tasas de tabaquismo en las cohortes actuales de mujeres jóvenes continúan aumentando, el consumo de cigarrillos sigue siendo un importante factor de riesgo conductual de ECV, especialmente en las mujeres de menor edad, mujeres indias americanas y las que tienen ingresos bajos y escaso nivel educativo. La incidencia de muchos otros factores de riesgo conocidos, como la obesidad, la hipertensión y la hipercolesterolemia es mayor en mujeres afroamericanas que en las de raza blanca. Además, los datos apuntan a que las mujeres tienen menos probabilidad de recibir el tratamiento de reducción de los factores de riesgo, reflejo de la inercia causada por la percepción errónea de clínicos y pacientes sobre el riesgo de cardiopatía.

La presentación de la enfermedad coronaria es diferente en las mujeres que en los hombres. Aunque el dolor torácico es la forma de presentación más frecuente en las mujeres, con más frecuencia que en los hombres es un dolor atípico y no cardíaco, y menos a menudo refieren opresión o presión torácica típicas. Por este y otros motivos, se producen demoras en la búsqueda y prestación de asistencia urgente en todos los puntos, desde el domicilio hasta la llegada al hospital, en las mujeres, comparado con los hombres, hecho que puede limitar ciertas opciones terapéuticas y aumentar la gravedad de las complicaciones, como insuficiencia cardíaca congestiva.

Las directrices de tratamiento de los trastornos de los lípidos (cap. 206) no son distintas por sí mismas según el sexo, pero sí tienen en cuenta este factor en los modelos de riesgo usados para dirigir el tratamiento. La decisión de instaurar estatinas se basa en la concentración absoluta de lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como en la edad y en la presencia de diabetes. Se recomienda el tratamiento de alta intensidad con estatinas a mujeres con enfermedad vascular clínica menores de 75 años, como prevención primaria si la LDL es mayor de 190 mg/dl, y a mujeres con un riesgo calculado de ECV ateroesclerótica en 10 años superior al 7,5%.

El tratamiento médico es similar para hombres y mujeres con síndromes coronarios agudos, incluida la angina inestable y el infarto agudo de miocardio (cap. 72). Las recomendaciones para el uso de ácido acetilsalicílico, β-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), heparina y terapia trombolítica, y para el uso de pruebas no invasivas son idénticas parea mujeres y hombres. Los datos obtenidos en estudios clínicos aleatorizados y controlados también demuestran que la utilización temprana de la revascularización no ofrece beneficios en las mujeres de bajo riesgo con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, y en esas situaciones está indicado el tratamiento médico.[A2]

booksmedicos.org

TABLA 237-1 ASPECTOS DE SALUD IMPORTANTES PARA LAS MUJERES A LO LARGO DE SU VIDA

ASPECTO	EDAD		
	15-44 años	*45-65 años*	*+65 años*
Aspectos conductuales	Conductas de riesgo Conducta sexual Tabaquismo Consumo de alcohol y sustancias Ejercicio Dieta	Conductas de riesgo Tabaquismo Consumo de alcohol y sustancias Ejercicio Dieta	Conductas de riesgo Tabaquismo Ejercicio
Roles sociales	Entrar en el mercado laboral Transiciones en las relaciones Maternidad	Cuidado de varias generaciones Transiciones en los entornos familiar y laboral	Pérdidas y aislamiento social
Reproducción	Salud de la reproducción	Transición en la menopausia	
Lesiones	Violencia de pareja voluntaria e involuntaria Accidentes de tráfico		Caídas
Causas frecuentes de mortalidad y morbilidad	Depresión Ansiedad VIH/sida	Cáncer Obesidad Diabetes Depresión Ansiedad	Enfermedad cardiovascular Cáncer Deterioro cognitivo Osteoporosis Artrosis Incontinencia Depresión Ansiedad

Diabetes de tipo 2

Las tasas de diabetes de tipo 2 (cap. 229) continúan en aumento, siendo el riesgo mayor en las mujeres con sobrepeso u obesidad y físicamente inactivas. Las tasas son mayores en muchos grupos raciales o étnicos que entre las de raza blanca, incluyendo las afroamericanas, asiáticas, nativas americanas y latinas. Hasta la fecha, ningún estudio clínico aleatorizado en poblaciones de riesgo bajo o moderado ha mostrado que el cribado logre beneficios sobre la mortalidad, y la mayoría de las directrices no recomiendan actualmente el cribado universal. Algunos autores abogan por utilizar esta estrategia en mujeres con factores de riesgo conocidos (p. ej., hipertensión [presión arterial > 130/85 mmHg], obesidad, antecedentes familiares). En cuanto a las mujeres que desarrollan diabetes gestacional (cap. 239), su riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 en el futuro es cinco veces mayor; por este motivo, algunos recomiendan realizar el cribado con hemoglobina A_{1c} a las 6-12 semanas posparto y cada 3 años después.

La incidencia de diabetes está en aumento en mujeres cada vez más jóvenes, lo que tiene implicaciones muy importantes en el período perinatal. En las mujeres diabéticas en edad fértil es esencial discutir el control de la fertilidad y la planificación familiar. Es de gran importancia mantener el control estricto de la glucemia antes de la concepción y en el primer trimestre para reducir el riesgo de defectos congénitos, y al final del embarazo para reducir el riesgo de efectos adversos en el feto, incluida la macrosomía (feto grande para la edad gestacional) y el parto pretérmino (cap. 239). Lo ideal sería que las mujeres que tienen previsto quedarse embarazadas cambien los fármacos orales por insulina, con monitorización estricta de la glucosa en el domicilio (tabla 237-2).

Cáncer

El cáncer es la principal causa de muerte en las mujeres de 40 a 65 años, y también es la principal causa de años de vida perdidos en las mujeres menores de 65 años. El cáncer de mama (cap. 198) es el tipo más frecuente de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres, si bien la mayoría de las mujeres que desarrollan cáncer de mama sobreviven. Parece que muchas mujeres sobreestiman muchísimo su riesgo personal de padecer esta enfermedad. No se han conseguido los efectos deseados en el control del cáncer de mama, quizá por la falta de conocimientos sobre la causa de la mayoría de los cánceres de mama o quizá por las limitaciones que plantean los estudios radiológicos utilizados como pruebas de cribado. Datos recientes que apuntan a un diagnóstico excesivo de cáncer de mama, especialmente en mujeres de 40 a 50 años, han motivado un interés creciente en la toma de decisiones conjunta sobre el cribado en este grupo de edad.[5] Después de décadas de aumento de incidencia de cáncer de mama en EE. UU., las tasas de incidencia en ese país han disminuido en los últimos 12 años. La causa de este descenso es desconocida, aunque parecen ser importantes la reducción del tratamiento hormonal posmenopáusico y el descenso reciente de la utilización de pruebas de cribado.

El cáncer de pulmón (cap. 191) es actualmente la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres, y la incidencia continúa en aumento en relación con el número de mujeres que comenzaron a fumar en las décadas de los cuarenta y los cincuenta y con las tasas menores de abandono del tabaquismo en las mujeres en comparación con los hombres. La mayoría de los cánceres de pulmón están relacionados con el tabaquismo, si bien las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de tener cánceres de pulmón que no están relacionados con el tabaco. Se ha demostrado que la tomografía torácica en dosis baja reduce la muerte por cáncer de pulmón en quienes tienen antecedentes de tabaquismo superiores a 30 paquetes-año que siguen fumando o han abandonado el hábito en los 15 años previos; los riesgos son tomografías falsas positivas y posible sobrediagnóstico.[A3] El National Lung Screening Trial incorporó un 41% de mujeres, pero hasta ahora no ha aportado análisis específicos de sexo. Un estudio basado en los quintiles del riesgo de cáncer de pulmón, sexo incluido, mostró que el sexo femenino se asociaba con menor riesgo de cáncer. Este subanálisis indica que las mujeres podrían beneficiarse menos que los hombres de las pruebas de cribado, independientemente de los paquetes-año de tabaquismo. Debido a los riesgos de la detección sistemática, la estrategia más eficaz para prevenir el cáncer de pulmón siguen siendo las campañas dirigidas a dejar de fumar.

El cáncer colorrectal (cap. 193) tiene una incidencia similar en hombres y mujeres. El estudio de sangre oculta en heces con la prueba inmunoquímica fecal, la sigmoidoscopia y la colonoscopia son eficaces para la detectar lesiones precancerosas y por tanto para reducir las tasas tanto de cánceres nuevos como de enfermedad en estadios avanzados.

El cáncer de ovario (cap. 199) es relativamente infrecuente: se diagnostican 21.500 casos en EE. UU. cada año, pero su mortalidad es alta debido a su presentación en estadios avanzados en la mayoría de los casos. El dolor abdominal bajo o pélvico, los síntomas urinarios y los cambios en los hábitos intestinales son tan inespecíficos como frecuentes en muchas mujeres, limitando las posibilidades de detectar este cáncer en una etapa inicial. No hay una prueba de cribado inicial para las mujeres que presentan un riesgo medio y la exploración pélvica de cribado ya no está recomendada para mujeres asintomáticas.[6] El CA-125 tiene una sensibilidad y una especificidad bajas, con concentraciones normales en las primeras etapas de la enfermedad o valores elevados en patologías no malignas del ovario. Un estudio clínico aleatorizado con mujeres de riesgo promedio no mostró beneficios sobre la mortalidad y sí mayores riesgos en cuanto a resultados falsos positivos y complicaciones secundarias a intervenciones quirúrgicas.[A4] Mientras esperamos los resultados de otro estudio aleatorizado y controlado de gran tamaño, las recomendaciones actuales son plantear el asesoramiento genético y las pruebas en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de ovario.

El avance reciente más importante en la prevención del cáncer es el desarrollo de vacunas frente a los subtipos más carcinógenos del virus del papiloma humano (VPH) asociado al cáncer de cuello uterino (caps. 199 y 373) y al cáncer anal. La vacuna puede reducir significativamente la morbilidad causada por el tratamiento de las lesiones premalignas, incluido el riesgo de incompetencia cervical y parto pretérmino. Las tasas de vacunación en EE. UU. son bajas, especialmente en las minorías. A pesar de esto, hay indicios de que la prevalencia de VPH ha disminuido desde la introducción de la vacuna. Aunque los padres han mencionado su preocupación por la aprobación tácita que provoca una mayor actividad sexual en los adolescentes jóvenes como motivo para retrasar la vacunación, los indicios no demuestran que estas dudas tengan fundamento. Las normas ahora proponen retrasar la prueba de cribado de Papanicolaou en las mujeres hasta los 21 años y prolongar el intervalo del cribado a cada 2 años en las mujeres de 20 a 29 años y a cada 3-5 años en las mujeres de 30 años y mayores, si el cribado previo ha detectado subtipos de VPH que no sean de alto riesgo y serología de VPH negativa.[7] La prueba de Papanicolaou no está recomendada en las mujeres sometidas a histerectomía por indicaciones distintas de neoplasias malignas ni en las mayores de 65 con pruebas de cribado recientes correctas y ausencia de factores de riesgo.

Osteoporosis

La fractura de cadera por osteoporosis (cap. 243) es una de las causas principales de discapacidad, pérdida de independencia y mortalidad en las mujeres mayores. La prevención de la osteoporosis mediante la ingestión de calcio y vitamina D y ejercicios con soporte de peso comienza en la pubertad, y se prolonga durante toda la edad adulta. Las mujeres necesitan una ingesta de calcio de 1.000 mg/día, cifra que aumenta hasta 1.300 mg en la pubertad y durante la lactancia y 1.200 mg después de la menopausia, para mantener la fuerza estructural del hueso. La vitamina D es un elemento necesario para la absorción del calcio (cap. 218), y puede obtenerse a través de la exposición solar directa o con el suplemento de vitamina D de la leche (y no de la mayoría de los demás productos lácteos) y de algunos zumos. Los datos epidemiológicos indican una deficiencia generalizada de vitamina D en las mujeres de EE. UU., atribuida a los bajos niveles de reposición en la dieta, al descenso de la exposición al sol por el uso de los protectores solares y la falta de producción de vitamina D en la piel (incluso con la exposición al sol) en climas nórdicos durante los meses

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 237-2 MEDICAMENTOS DE ELECCIÓN EN LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL

AFECCIONES FRECUENTES EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL	ASPECTOS QUE DEBEN TENERSE EN CUENTA	MEDICAMENTOS O GRUPOS DE MEDICAMENTOS DE ELECCIÓN
Depresión	Se deben tener en cuenta los efectos de la depresión no tratada en la madre y el lactante	Evitar nuevos medicamentos cuando no se disponga de fármacos más antiguos con más información Los ISRS se consideran seguros en general; la fluoxetina tiene la mayor parte de los datos de seguridad
Ansiedad	Se asocia habitualmente a depresión en las mujeres	Las benzodiacepinas se suelen considerar seguras
ERGE	No hay datos sobre efectos nocivos con bloqueantes H_2 o IBP El misoprostol está contraindicado: puede causar aborto, muerte fetal o anomalías congénitas	Los antiácidos que contienen calcio son el tratamiento de primera línea Se prefiere usar bloqueantes H_2 frente a IBP
Acné	El uso de isotretinoína oral y tazaroteno tópico está contraindicado, debido a los defectos congénitos que provocan	La mayoría de los fármacos tópicos se consideran de clase B y C
Asma	Existen muchos datos de seguridad sobre las categorías de los fármacos más utilizados: los efectos beneficiosos superan con mucho el riesgo del tratamiento en las mujeres	Inhaladores de cortisona Prednisona sistémica en los brotes Broncodilatadores de acción corta y larga
Trastornos convulsivos	Es difícil separar los efectos de la medicación de los efectos de la convulsión en el desarrollo fetal Todos los fármacos implican un cierto aumento del riesgo de anomalía fetal (4-8%, comparado con el 1-2% en población general). El valproato y el fenobarbital tienen los riesgos más altos	Se recomienda monoterapia con las dosis más bajas Evitar cambiar la medicación en el primer trimestre Suplemento de folatos antes de la concepción
Hipertensión (no preeclampsia)	Los inhibidores de la ECA y los ARA están contraindicados en el embarazo; posiblemente, se asocian a anomalías cardiovasculares y neurológicas en el primer trimestre; pueden causar anomalías de la hemodinámica renal en el tercer trimestre La mayoría de los datos indican que los diuréticos del grupo de las tiacidas son seguros si el uso se mantiene estable durante la gestación	Los β-bloqueantes, especialmente el labetalol, y la metildopa son los fármacos de primera línea Los antagonistas del calcio también se consideran seguros
Trastornos lipídicos	Las concentraciones de lípidos circulantes están elevadas en el embarazo y la lactancia	Ningún medicamento durante el embarazo; idealmente, las estatinas se interrumpen antes de la concepción
Analgésicos para la fiebre y el dolor	Hay controversias sobre si los AINE aumentan ligeramente el riesgo de aborto en el primer trimestre	Se prefiere el paracetamol; el ácido acetilsalicílico también se considera seguro
Cefalea	Hay controversias sobre si los AINE aumentan ligeramente el riesgo de aborto en el primer trimestre	Se prefiere el paracetamol; el ácido acetilsalicílico también se considera seguro
Diabetes	Las sulfonilureas de primera generación están contraindicadas en el embarazo; pueden causar hiperinsulinemia fetal y defectos congénitos	Conversión a insulina antes de una concepción programada La insulina, la metformina y la gliburida son los preferidos en las mujeres en edad fértil
Enfermedades autoinmunitarias	Se deben sopesar los beneficios de la inmunodepresión frente a los riesgos potenciales para la madre y para el lactante El uso de metotrexato está contraindicado en el embarazo, ya que induce abortos No hay datos sobre la seguridad o el riesgo de los inhibidores del TNF y de la IL-1	La prednisona se considera segura durante el embarazo La azatioprina, la sulfasalacina, la ciclosporina y la hidroxicloroquina son los preferidos cuando se necesita uno de ellos
Control del tabaco	El consumo de cigarrillos posee efectos nocivos demostrados en el feto En un pequeño estudio clínico aleatorizado y controlado, la reposición de nicotina se asoció a concentraciones menores de nicotina y mejoró el resultado del parto Se ha asociado el uso de bupropión a anomalías fetales en algunas publicaciones	Probar métodos no farmacológicos para dejar de fumar Es probable que un ciclo corto de reposición de nicotina sea mejor para el feto que el tabaquismo
Ovarios poliquísticos	La metformina puede restaurar los ciclos ovulatorios; utilizar con anticoncepción	
Infecciones bacterianas	Las tetraciclinas se acumulan en el hueso fetal y los dientes Las sulfamidas aumentan el riesgo de defectos del tubo neural cuando se usan en el primer trimestre y de quernícteros en el tercer trimestre El trimetoprim interfiere en el metabolismo del ácido fólico La estreptomicina y la kanamicina se asocian a sordera bilateral	Penicilinas, cefalosporinas, eritromicina y azitromicina

AINE = antiinflamatorios no esteroideos; ARA = antagonistas del receptor de la angiotensina; ECA = enzima convertidora de la angiotensina; ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP = inhibidores de la bomba de protones; IL-1 = interleucina 1; ISRS = inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; TNF = factor de necrosis tumoral.

invernales. El cribado de una concentración basal aislada de 25-hidroxivitamina D puede aportar una información útil sobre la idoneidad de la dieta, y se considera que las concentraciones mayores de 20 ng/ml son suficientes o ideales. Se recomienda una reposición diaria de vitamina D con 600 UI en las mujeres en general, y con 800 UI después de los 70 años.

Aunque no existen datos de resultados a largo plazo sobre el beneficio de utilizar la densitometría de rayos X con doble nivel de energía (DXA) (densitometría ósea con DEXA), la mayoría de las directrices recomiendan DXA de cribado a los 65 años en las mujeres, y en las de 50 a 65 años que presenten un factor de riesgo (tabaquismo, antecedentes familiares, índice de masa corporal [IMC] < 22 o consumo de alcohol). A través de la Organización Mundial de la Salud puede obtenerse un algoritmo que permite evaluar el riesgo de fractura ósea basado en la DXA y en los factores de riesgo individuales y puede guiar la toma de decisiones sobre el tratamiento preventivo.[8] Para la prevención de la osteoporosis no se recomienda administrar estrógenos a largo plazo. Las complicaciones del tratamiento con bisfosfonatos son erosiones digestivas, evitables en la mayoría de las mujeres con dosis semanales tomadas en ayunas y sentadas a continuación en posición erecta durante 30 min. Excepcionalmente ha aparecido osteonecrosis de la mandíbula, complicación incapacitante (cap. 248), en mujeres con y sin factores de riesgo, como enfermedad dental. La administración de raloxifeno, un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, ofrece la ventaja de prevenir la osteoporosis y reducir el riesgo de cáncer de mama sin aumentar el riesgo de ECV. Ha sido poco utilizado como fármaco preventivo.

CAUSAS FRECUENTES DE MORBILIDAD EN LAS MUJERES

Obesidad

Las tasas de obesidad continúan en aumento y la prevalencia de la obesidad es mayor en las mujeres que en los hombres, especialmente en mujeres pertenecientes a minorías y con bajos ingresos (cap. 220). Las tasas de obesidad en las mujeres se han duplicado desde 1976-1980, cuando eran del 17%, hasta el 35% en 2007-2010. La reducción de las calorías de la dieta y el aumento en el gasto calórico mediante ejercicio aeróbico son los métodos de control idóneos a corto y largo plazo. También se ha demostrado que no hay ninguna dieta mejor que otras, y el peso se puede reducir con muchas dietas corrientes. El aumento de la actividad durante la rutina cotidiana es tan eficaz como los períodos más breves de actividad más agotadora. Además

booksmedicos.org

de la dieta y el ejercicio, los programas más eficaces incluyen terapia conductual, individualizada o en grupos para abordar los patrones conductuales de la ingesta de alimentos. La pérdida de 0,5-1 kg por semana y una pérdida total de hasta el 5-10% del peso son objetivos realistas. Incluso los pequeños cambios de peso y los pequeños incrementos de la actividad física reducen la morbilidad y la mortalidad en estudios poblacionales.

Muchas personas tienen problemas para lograr cambios en su nivel de ejercicio y su dieta, por muchos motivos. Las características físicas del entorno pueden no favorecer la actividad física debido a la naturaleza sedentaria de la mayoría de los centros de trabajo, a la ausencia de zonas seguras para hacer ejercicio y a las características del diseño arquitectónico, como la ausencia de un acceso sencillo a las escaleras en lugar de ascensores. El uso de alimentos preparados y el consumo de comida rápida, ricos en grasas y calorías y con un contenido bajo de nutrientes, aumenta el riesgo de obesidad.

Actualmente, no hay intervenciones basadas en la evidencia que apoyen la reducción de peso en el contexto de visitas breves a la consulta. La mayoría de las guías se basan en medir el IMC en todas las mujeres y en recomendar la reducción del peso con restricción alimentaria y ejercicio, utilizando la terapia conductual para apoyar estos cambios. Orlistat y sibutramina son fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense con eficacia moderada para la reducción de peso, y deberían usarse junto a un programa de ejercicio y dieta, no como único tratamiento. La cirugía bariátrica (cap. 220) está indicada en mujeres obesas con un IMC mayor de 40, o en las que tienen un IMC mayor de 35 y enfermedades asociadas como diabetes, apnea del sueño o artrosis, después del fracaso de otros métodos para perder peso. La cirugía bariátrica aporta beneficios a corto y largo plazo en relación con mejor control de las comorbilidades, con el descenso consecuente de la mortalidad. Para el éxito de esta intervención es fundamental el abordaje en equipo, con evaluación psicofisiológica y programas de dieta y ejercicio que empiezan antes de la cirugía y continúan después. El tratamiento de la obesidad en general se describe con detalle en el capítulo 220.

Depresión

La depresión mayor y otros trastornos relacionados, incluida la distimia, predominan en las mujeres (cap. 434). Para identificar la depresión se han desarrollado varias herramientas breves de cribado. Las mujeres afectadas acuden a solicitar asistencia al sistema sanitario. La depresión es una comorbilidad importante de muchas dolencias crónicas. Las molestias somáticas son una presentación frecuente de los trastornos depresivos. Cualquier especialista atiende a pacientes con síntomas de origen no explicado, como dolor torácico, cefalea, dolor abdominal y otras dolencias y es fundamental incluir la depresión como diagnóstico primario o secundario y tratar la depresión como parte del plan terapéutico global.

Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad también predominan en las mujeres. Incluido el trastorno de estrés postraumático, estos trastornos normalmente coexisten con trastornos depresivos y pueden ser consecuencia de la violencia contra las mujeres, una causa a menudo no identificada (cap. 241). Las benzodiacepinas han sido seguras y eficaces en pruebas de uso a corto plazo, mientras que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y las terapias conductuales son eficaces para el tratamiento a largo plazo de los trastornos de ansiedad.

Artrosis

La artrosis (cap. 262) es una de las causas más frecuentes de morbilidad y limitación del estado funcional, en especial cuando las mujeres envejecen. La evaluación del dolor y del estado funcional es el núcleo del tratamiento. La fisioterapia y la terapia ocupacional para restaurar el estado funcional son un componente esencial de la asistencia. La artroplastia (cap. 276) se recomendará cuando el estado funcional interfiera en las actividades de la vida diaria y cuando hayan fracasado el tratamiento de soporte y otras estrategias de control de los síntomas.

Tabaquismo

El tabaquismo, principalmente el consumo de cigarrillos, sigue siendo una de las principales causas prevenibles de morbilidad y mortalidad en las mujeres (cap. 32). Si bien se han hecho grandes avances en las políticas para abandonar este hábito, las mujeres de nivel socioeconómico bajo y las mujeres más jóvenes continúan empezando a fumar y no son capaces de dejarlo en un elevado porcentaje. El personal sanitario puede lograr tasas de abandono del tabaquismo del 1-2%, preguntando a los pacientes sobre ello y dando recomendaciones simples que alienten el abandono. Se pueden alcanzar objetivos más ambiciosos con consejos dirigidos que implican la evaluación de la disposición del paciente a cambiar su estado y la administración de consejos relevantes para cada situación.

La reposición de nicotina es igualmente eficaz en ambos sexos. Los fumadores con adicción fisiológica a la nicotina (los que fuman más de un paquete al día o que fuman antes de 20 min después de despertarse) son los que más se benefician de la reposición de la nicotina. Muchas mujeres refieren el aumento de peso como la principal barrera para abandonar el tabaquismo. En el capítulo 32 se describen detalladamente los métodos utilizados para dejar de fumar.

Consumo de alcohol y sustancias de abuso

La frecuencia de alcoholismo femenino se calcula en el 5%, pero este problema se subestima en la práctica clínica (cap. 33). Está bien establecido que en las mujeres la hepatopatía alcohólica y otras enfermedades aparecen con cantidades menores de alcohol que en los hombres; además, aumenta el riesgo de cáncer de mama. También resulta preocupante la frecuencia de consumo esporádico de alcohol en grandes cantidades (definido como cuatro o más bebidas de una sola vez) por parte de las mujeres: se ha descrito que una de cada ocho bebe de esta manera, con el riesgo de escaso juicio sobre su seguridad personal.

Aunque las mujeres globalmente tienen tasas menores de abuso de la mayoría de las sustancias que los hombres, presentan tasas similares de uso no médico de opiáceos (en torno al 2% de la población), un problema cuya incidencia ha pasado a ser más del doble en la última década, y las muertes por sobredosis de opiáceos en las mujeres se han multiplicado por cinco en este período. Las recomendaciones actuales consisten en formación específica para todos los médicos prescriptores; además, todos los pacientes no oncológicos que reciban opiáceos durante más de 30 días deberían formar parte de un programa de opiáceos, con consentimiento firmado sobre riesgos y beneficios, acuerdo de obtener los medicamentos de un solo centro y aceptación de la vigilancia, incluidos recuentos aleatorios de pastillas y detección de los compuestos, en busca de la presencia de la medicación prescrita y ausencia de otras.[9]

El abuso de alcohol y alcoholismo, y el consumo de drogas y la drogadicción se describen y abordan con detalle en los capítulos 33 y 34, respectivamente.

Incontinencia

La incontinencia urinaria (cap. 26) es una causa de limitación funcional importante que a menudo se pasa por alto en las mujeres de mediana edad y mayores. Hasta la mitad de las mujeres afectadas no comunica debidamente este problema a sus médicos y altera su estilo de vida para adaptarse al problema, con disminución de la ingestión de líquidos, evitando actividades que exacerben el problema e incluso restringiendo viajes en los que el acceso a un baño pueda estar limitado. La incontinencia puede clasificarse en dos categorías generales, incontinencia de esfuerzo e incontinencia de urgencia, si bien las mujeres presentan normalmente ambos tipos. La incontinencia de esfuerzo se define como pérdidas que aumentan con la presión intraabdominal, por ejemplo, al estornudar o toser, y también al correr o caminar. El motivo más frecuente es la laxitud del suelo pélvico, a menudo después del parto. Se recomiendan los ejercicios de Kegel, aunque sus resultados son escasos. Existen varios procedimientos quirúrgicos que abordan esta afección. Primero pueden probarse los menos invasivos, como el ajuste de un pesario vaginal o de inyecciones periuretrales con materiales biodegradables, como el colágeno, o no biodegradables. La incontinencia de urgencia, descrita como la inestabilidad del músculo detrusor, da lugar a la urgencia para orinar con pequeños volúmenes. Los medicamentos anticolinérgicos y el entrenamiento vesical son eficaces. El estudio urodinámico debe plantearse si la historia clínica no identifica una causa clara. El problema de la incontinencia se trata más detalladamente en el capítulo 26.

Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana

Los factores de riesgo de la enfermedad por el VIH en las mujeres son el contacto heterosexual en el 80% de los casos nuevos y el consumo de sustancias por vía intravenosa en el otro 20%. El VIH afecta aún a mujeres de algunas minorías étnicas de forma desproporcionada, con el 61% de casos incidentes en mujeres afroamericanas. Las tasas de incidencia siguen siendo más bajas en las mujeres que en los hombres, y solo el 27% de los casos incidentes afecta a las mujeres, en gran parte, esta diferencia se debe a que el contacto sexual entre hombres sigue siendo el responsable del 72% de los casos nuevos entre los hombres. No obstante, el número absoluto de infecciones nuevas por contacto heterosexual es 2 veces mayor en las mujeres que en los hombres. La supervivencia de las mujeres con el VIH/sida sigue siendo peor que la de los hombres, a pesar de la disponibilidad de los tratamientos antirretrovirales. No hay datos de eficacia diferente del tratamiento según el sexo, ni recomendaciones específicas de sexo respecto a la temporalidad y tipo de tratamiento antirretroviral. Según algunos datos, las mujeres cumplen peor esos tratamientos. En un estudio, la diferencia entre sexos en la adherencia al tratamiento se asoció al cuidado de los hijos dependientes, lo que indicaba que sus funciones de cuidadoras pueden suponer una barrera para su propio cuidado. La displasia y el cáncer en cuello uterino y ano son más frecuentes en las mujeres con VIH que en las que no lo padecen, por tanto, se recomienda hacer una prueba de Papanicolaou en todas las mujeres infectadas por el VIH incluso en ausencia de un resultado positivo para el VPH. No existen indicios suficientes que apoyen el cribado anal de la displasia, aunque los profesionales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sanitarios deberían ser conscientes del aumento de riesgo y realizar una exploración externa en busca de lesiones.

La profilaxis y el tratamiento de las complicaciones del VIH/sida se tratan detalladamente en el capítulo 389, y otros aspectos del VIH/sida se estudian en capítulos específicos de la sección XXIV.

ABORDAJE A LA SALUD REPRODUCTIVA

Los profesionales sanitarios que atienden a mujeres en edad fértil deben tener en cuenta las implicaciones que sus decisiones preventivas y terapéuticas tendrán en la reproducción de la mujer. La mitad de las gestaciones que se producen en EE. UU. no son programadas, por lo que se deberá preguntar siempre sobre los métodos anticonceptivos utilizados, y tenerlos en cuenta en la planificación asistencial.

Además, sería conveniente que los profesionales sanitarios de atención primaria se sientan cómodos al aconsejar a las pacientes sobre sus opciones anticonceptivas y prescribir anticonceptivos orales. Las contraindicaciones absolutas a los anticonceptivos orales son los antecedentes personales de ECV, enfermedad tromboembólica, migraña con aura y cáncer de mama o ginecológico. Los antecedentes familiares de cáncer no se consideran una contraindicación, de hecho, parece que su uso reduce el riesgo de cáncer de ovario o endometrio. El consumo de cigarrillos junto a los anticonceptivos orales aumenta el riesgo de episodios tromboembólicos en todas las mujeres, pero especialmente en las mayores de 30 años. El uso de anticonceptivos orales se considera seguro en las mujeres no fumadoras hasta la menopausia. Si bien el factor V de Leiden y otras trombofilias (cap. 176) se han asociado a un aumento de riesgo de trombosis venosa profunda en las mujeres que toman anticonceptivos orales, el riesgo absoluto de cualquier mujer aún es muy bajo; por tanto, no procede el cribado de esta u otras trombofilias genéticas. La hipertensión preexistente es una contraindicación relativa al uso de anticonceptivos orales. La presión arterial aumenta en algunas mujeres cuando toman anticonceptivos orales, lo que obliga a vigilar la presión arterial a los 3 meses de iniciar el tratamiento y después cada año.

El médico tendrá en cuenta las implicaciones reproductivas de todos los medicamentos crónicos en mujeres en edad fértil (cap. 239). Como los efectos teratógenos de los medicamentos pueden producirse durante el primer trimestre y antes de la primera evaluación obstétrica, el principio que rige la elección de fármacos para uso crónico en las mujeres en edad fértil se basa en el máximo perfil de seguridad posible durante el primer trimestre de la gestación.[10] En la tabla 237-2 se resumen las principales categorías de fármacos y las recomendaciones de uso durante el embarazo.

Los medicamentos antidepresivos merecen una atención especial, ya que existen datos contradictorios sobre su uso en el embarazo.[11] Algunas descripciones iniciales indicaron que los antidepresivos, especialmente la paroxetina, se asociaban con defectos congénitos, prematuridad y mortalidad neonatal. Sin embargo, en estudios que lograron determinar si las recetas se materializaban o no y tenían en cuenta la gravedad de la depresión y otros factores de riesgo de defectos en el nacimiento, tabaquismo específicamente, los riesgos de los antidepresivos no son mayores que los presentes en la población general. En las mujeres que no desean tomar medicación durante el embarazo se recomienda reducir gradualmente la dosis a lo largo de varias semanas, sin dejar de tomar bruscamente la medicación. El riesgo de depresión no tratada durante la gestación y el riesgo de depresión posparto en las mujeres y sus hijos son notables. Por tanto, los objetivos terapéuticos deben ser administrar una dosis correcta, incluso mayor, para prevenir el empeoramiento de la depresión durante este período y seguir de cerca a las pacientes, suspendan o no los antidepresivos.

Bibliografía de grado A

A1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333.

A2. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71-80.

A3. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med*. 2013;369:245-254.

A4. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305:2295-2303.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

238

ANTICONCEPCIÓN

BEVERLY WINIKOFF Y DANIEL GROSSMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

USO DE ANTICONCEPTIVOS

La anticoncepción permite a hombres y mujeres evitar la fertilidad indeseada al impedir la gestación. Los métodos pueden clasificarse de muchas formas distintas. Algunas clasificaciones diferencian los mecanismos (p. ej., barreras al contacto entre espermatozoides y óvulo frente a métodos que previenen la ovulación); otras categorías hacen hincapié en el momento de uso (durante el coito o mantenidos); otras más se centran en la permanencia del método (esterilización, planteada como método permanente, métodos prolongados que duran años y métodos a corto plazo que dependen del cumplimiento del usuario periódicamente, todos los días o en cada exposición a la gestación). Cada método anticonceptivo tiene sus ventajas y desventajas, que hay que explicar exhaustivamente para que la persona o pareja elija el método más aceptable que se adapte a su estilo de vida y sea utilizado con la máxima eficacia. Como las contraindicaciones médicas a los métodos individuales son infrecuentes en las mujeres jóvenes, en la mayoría de los casos la elección del método anticonceptivo depende sobre todo de las preferencias del usuario.

En EE. UU. hay cerca de 62 millones de mujeres en edad fértil (15-44 años) y aproximadamente 38 millones (62%) están utilizando un método anticonceptivo.[1] Del resto, la mayoría era estéril sin anticoncepción (en torno al 2%), estaba embarazada o intentando concebir (8%), o no había tenido actividad sexual nunca o recientemente (19%). Aproximadamente el 8% de las mujeres tuvieron actividad sexual en los 3 meses anteriores, pero no estaban usando un método anticonceptivo. Cerca del 50% de las gestaciones de EE. UU. no son intencionadas,[2] y más de la mitad de esas gestaciones se producen en mujeres que no emplean anticoncepción.[3]

En EE. UU., de 2006 a 2010 los métodos más frecuentes de prevención de embarazos fueron los anticonceptivos orales (ACO) y la esterilización femenina, empleados por el 17,1 y el 16,5% de las mujeres de 15 a 44 años de edad, respectivamente.[4] El siguiente método en frecuencia de uso fue el preservativo masculino (10,2%), seguido de la esterilización masculina (6,2%). La progesterona inyectable fue utilizada por el 2,4%. Sin embargo, el dispositivo intrauterino (DIU), el método anticonceptivo reversible más eficaz, solo lo usaba el 3,5%, aunque esta cifra es unas tres veces mayor que la proporción correspondiente en 2002. Entre 1982 y 2006-2010 se produjo un notable descenso del uso del diafragma y un incremento del empleo de preservativos.

Eficacia de la anticoncepción

A pesar de un mayor uso de métodos anticonceptivos por parte de las mujeres estadounidenses desde 1982, cerca de la mitad de los embarazos son inintencionados, en el sentido de no deseados en cuanto a su producción o momento. De los 6,6 millones de gestaciones ocurridas en EE. UU. en 2006 (el dato más reciente disponible), el 49% fueron inintencionadas, y el 43% de ellas terminaron por aborto provocado. De las mujeres con un embarazo no intencionado, el 50% declararon que estaban utilizando un método anticonceptivo en el mes en que concibieron. En los últimos años, las tasas de embarazo en adolescentes han disminuido, y las mujeres de 18 a 24 años tienen las tasas de gestación inintencionada más elevadas. Las mujeres pobres y las que no están casadas y viven con su pareja tienen una tasa significativamente mayor de gestaciones no previstas que las que tienen ingresos más altos y las que están casadas o no conviven con su pareja. La investigación ha identificado distintos factores asociados con la ausencia de uso de anticoncepción o empleo inconstante, como efectos secundarios (reales y temidos), no gustar un método, motivos religiosos o personales, y obstáculos al acceso, incluidos problemas para obtener una prescripción o el propio método y el coste elevado de un método.

La necesidad más acuciante en el mundo es que los métodos anticonceptivos altamente eficaces ya disponibles deberían ser asequibles para la mayoría de la población, y también que esos métodos tienen que satisfacer las necesidades de mujeres de distintas edades con requisitos reproductivos diferentes.[5]

Uso perfecto y uso habitual

Los términos *uso perfecto* y *uso habitual* describen aspectos diferentes de la eficacia de los distintos métodos anticonceptivos. Uso perfecto significa el uso del método tal como está previsto y cobertura de todos los actos de exposición a la gestación. Así pues, para los métodos dependientes del usuario, como píldoras orales o preservativos, por ejemplo, esta medida solo puede aplicarse a las situaciones en las que el usuario emplee con fiabilidad el método todos los días o en todos los coitos. El uso perfecto es una medida de la máxima eficacia posible de un método. El *uso habitual*, por otra parte, es una medida de cuán eficaces son los métodos cuando se

booksmedicos.org

sanitarios deberían ser conscientes del aumento de riesgo y realizar una exploración externa en busca de lesiones.

La profilaxis y el tratamiento de las complicaciones del VIH/sida se tratan detalladamente en el capítulo 389, y otros aspectos del VIH/sida se estudian en capítulos específicos de la sección XXIV.

ABORDAJE A LA SALUD REPRODUCTIVA

Los profesionales sanitarios que atienden a mujeres en edad fértil deben tener en cuenta las implicaciones que sus decisiones preventivas y terapéuticas tendrán en la reproducción de la mujer. La mitad de las gestaciones que se producen en EE. UU. no son programadas, por lo que se deberá preguntar siempre sobre los métodos anticonceptivos utilizados, y tenerlos en cuenta en la planificación asistencial.

Además, sería conveniente que los profesionales sanitarios de atención primaria se sientan cómodos al aconsejar a las pacientes sobre sus opciones anticonceptivas y prescribir anticonceptivos orales. Las contraindicaciones absolutas a los anticonceptivos orales son los antecedentes personales de ECV, enfermedad tromboembólica, migraña con aura y cáncer de mama o ginecológico. Los antecedentes familiares de cáncer no se consideran una contraindicación, de hecho, parece que su uso reduce el riesgo de cáncer de ovario o endometrio. El consumo de cigarrillos junto a los anticonceptivos orales aumenta el riesgo de episodios tromboembólicos en todas las mujeres, pero especialmente en las mayores de 30 años. El uso de anticonceptivos orales se considera seguro en las mujeres no fumadoras hasta la menopausia. Si bien el factor V de Leiden y otras trombofilias (cap. 176) se han asociado a un aumento de riesgo de trombosis venosa profunda en las mujeres que toman anticonceptivos orales, el riesgo absoluto de cualquier mujer aún es muy bajo; por tanto, no procede el cribado de esta u otras trombofilias genéticas. La hipertensión preexistente es una contraindicación relativa al uso de anticonceptivos orales. La presión arterial aumenta en algunas mujeres cuando toman anticonceptivos orales, lo que obliga a vigilar la presión arterial a los 3 meses de iniciar el tratamiento y después cada año.

El médico tendrá en cuenta las implicaciones reproductivas de todos los medicamentos crónicos en mujeres en edad fértil (cap. 239). Como los efectos teratógenos de los medicamentos pueden producirse durante el primer trimestre y antes de la primera evaluación obstétrica, el principio que rige la elección de fármacos para uso crónico en las mujeres en edad fértil se basa en el máximo perfil de seguridad posible durante el primer trimestre de la gestación.[10] En la tabla 237-2 se resumen las principales categorías de fármacos y las recomendaciones de uso durante el embarazo.

Los medicamentos antidepresivos merecen una atención especial, ya que existen datos contradictorios sobre su uso en el embarazo.[11] Algunas descripciones iniciales indicaron que los antidepresivos, especialmente la paroxetina, se asociaban con defectos congénitos, prematuridad y mortalidad neonatal. Sin embargo, en estudios que lograron determinar si las recetas se materializaban o no y tenían en cuenta la gravedad de la depresión y otros factores de riesgo de defectos en el nacimiento, tabaquismo específicamente, los riesgos de los antidepresivos no son mayores que los presentes en la población general. En las mujeres que no desean tomar medicación durante el embarazo se recomienda reducir gradualmente la dosis a lo largo de varias semanas, sin dejar de tomar bruscamente la medicación. El riesgo de depresión no tratada durante la gestación y el riesgo de depresión posparto en las mujeres y sus hijos son notables. Por tanto, los objetivos terapéuticos deben ser administrar una dosis correcta, incluso mayor, para prevenir el empeoramiento de la depresión durante este período y seguir de cerca a las pacientes, suspendan o no los antidepresivos.

Bibliografía de grado A

A1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333.

A2. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71-80.

A3. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med*. 2013;369:245-254.

A4. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305:2295-2303.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

238

ANTICONCEPCIÓN

BEVERLY WINIKOFF Y DANIEL GROSSMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

USO DE ANTICONCEPTIVOS

La anticoncepción permite a hombres y mujeres evitar la fertilidad indeseada al impedir la gestación. Los métodos pueden clasificarse de muchas formas distintas. Algunas clasificaciones diferencian los mecanismos (p. ej., barreras al contacto entre espermatozoides y óvulo frente a métodos que previenen la ovulación); otras categorías hacen hincapié en el momento de uso (durante el coito o mantenidos); otras más se centran en la permanencia del método (esterilización, planteada como método permanente, métodos prolongados que duran años y métodos a corto plazo que dependen del cumplimiento del usuario periódicamente, todos los días o en cada exposición a la gestación). Cada método anticonceptivo tiene sus ventajas y desventajas, que hay que explicar exhaustivamente para que la persona o pareja elija el método más aceptable que se adapte a su estilo de vida y sea utilizado con la máxima eficacia. Como las contraindicaciones médicas a los métodos individuales son infrecuentes en las mujeres jóvenes, en la mayoría de los casos la elección del método anticonceptivo depende sobre todo de las preferencias del usuario.

En EE. UU. hay cerca de 62 millones de mujeres en edad fértil (15-44 años) y aproximadamente 38 millones (62%) están utilizando un método anticonceptivo.[1] Del resto, la mayoría era estéril sin anticoncepción (en torno al 2%), estaba embarazada o intentando concebir (8%), o no había tenido actividad sexual nunca o recientemente (19%). Aproximadamente el 8% de las mujeres tuvieron actividad sexual en los 3 meses anteriores, pero no estaban usando un método anticonceptivo. Cerca del 50% de las gestaciones de EE. UU. no son intencionadas,[2] y más de la mitad de esas gestaciones se producen en mujeres que no emplean anticoncepción.[3]

En EE. UU., de 2006 a 2010 los métodos más frecuentes de prevención de embarazos fueron los anticonceptivos orales (ACO) y la esterilización femenina, empleados por el 17,1 y el 16,5% de las mujeres de 15 a 44 años de edad, respectivamente.[4] El siguiente método en frecuencia de uso fue el preservativo masculino (10,2%), seguido de la esterilización masculina (6,2%). La progesterona inyectable fue utilizada por el 2,4%. Sin embargo, el dispositivo intrauterino (DIU), el método anticonceptivo reversible más eficaz, solo lo usaba el 3,5%, aunque esta cifra es unas tres veces mayor que la proporción correspondiente en 2002. Entre 1982 y 2006-2010 se produjo un notable descenso del uso del diafragma y un incremento del empleo de preservativos.

Eficacia de la anticoncepción

A pesar de un mayor uso de métodos anticonceptivos por parte de las mujeres estadounidenses desde 1982, cerca de la mitad de los embarazos son inintencionados, en el sentido de no deseados en cuanto a su producción o momento. De los 6,6 millones de gestaciones ocurridas en EE. UU. en 2006 (el dato más reciente disponible), el 49% fueron inintencionadas, y el 43% de ellas terminaron por aborto provocado. De las mujeres con un embarazo no intencionado, el 50% declararon que estaban utilizando un método anticonceptivo en el mes en que concibieron. En los últimos años, las tasas de embarazo en adolescentes han disminuido, y las mujeres de 18 a 24 años tienen las tasas de gestación inintencionada más elevadas. Las mujeres pobres y las que no están casadas y viven con su pareja tienen una tasa significativamente mayor de gestaciones no previstas que las que tienen ingresos más altos y las que están casadas o no conviven con su pareja. La investigación ha identificado distintos factores asociados con la ausencia de uso de anticoncepción o empleo inconstante, como efectos secundarios (reales y temidos), no gustar un método, motivos religiosos o personales, y obstáculos al acceso, incluidos problemas para obtener una prescripción o el propio método y el coste elevado de un método.

La necesidad más acuciante en el mundo es que los métodos anticonceptivos altamente eficaces ya disponibles deberían ser asequibles para la mayoría de la población, y también que esos métodos tienen que satisfacer las necesidades de mujeres de distintas edades con requisitos reproductivos diferentes.[5]

Uso perfecto y uso habitual

Los términos *uso perfecto* y *uso habitual* describen aspectos diferentes de la eficacia de los distintos métodos anticonceptivos. Uso perfecto significa el uso del método tal como está previsto y cobertura de todos los actos de exposición a la gestación. Así pues, para los métodos dependientes del usuario, como píldoras orales o preservativos, por ejemplo, esta medida solo puede aplicarse a las situaciones en las que el usuario emplee con fiabilidad el método todos los días o en todos los coitos. El uso perfecto es una medida de la máxima eficacia posible de un método. El *uso habitual*, por otra parte, es una medida de cuán eficaces son los métodos cuando se

booksmedicos.org

emplean como el grupo de personas estudiadas los usa realmente. Estas tasas pueden ser notablemente menores que las tasas de uso perfecto, especialmente si existe la posibilidad de no utilizar el método en todas las relaciones sexuales o hay otras formas de no emplearlo como está previsto. Los métodos utilizados en el momento del coito tienen mayores tasas de fracaso que los ACO, los implantes, las inyecciones, los DIU y la esterilización. Los DIU, los implantes y la esterilización tienen tasas de fracaso menores que las píldoras, los parches y las inyecciones, porque actúan a lo largo de un período de tiempo mayor y el usuario no tiene que hacer nada para seguir empleándolos. La tabla 238-1 muestra las diferencias de las tasas de fracaso de los métodos anticonceptivos en condiciones de uso perfecto y habitual.

Las tasas de fracaso acumuladas para el uso de los métodos de acción prolongada son bajas. La eficacia de la anticoncepción reversible de acción prolongada es superior a la de las píldoras anticonceptivas, los parches o los anillos y no varía en adolescentes y mujeres jóvenes.[6] Las tasas de fracaso acumuladas de todos los tipos de esterilización tubárica son del 1,31% durante los primeros 5 años después de la intervención y del 1,85% tras 10 años; las tasas son mayores para la fulguración tubárica y mínimas con la resección segmentaria. La tasa de gestaciones acumuladas con el uso a 5 años del DIU liberador de levonorgestrel es del 0,5%, y con 10 años de uso del DIU T380 de cobre es del 1,7%.

La Organización Mundial de la Salud ha creado una lámina que representa elegantemente las tasas de fracaso con el uso real (habitual) de la mayoría de los anticonceptivos, dividiéndolos en tres clases principales de eficacia (fig. 238-1).

Contraindicaciones, riesgos y beneficios

La mayoría de los anticonceptivos pueden ser usados con seguridad por la mayor parte de las personas, pero algunos trastornos o medicamentos concomitantes se consideran contraindicaciones para su uso. Los Centers for Disease Control and Prevention estadounidenses han desarrollado unos criterios de elegibilidad médicos (CEM) para el uso de anticonceptivos, basándose en un documento similar generado por la Organización Mundial de la Salud.[7,8] Los CEM dividen las situaciones o medicamentos en cuatro grupos para cada método anticonceptivo: 1) sin restricción al uso; 2) las ventajas del uso superan por lo general los riesgos teóricos o demostrados; 3) los riesgos teóricos o demostrados superan por lo general las ventajas de usar el método, y 4) la situación representa un riesgo de salud inaceptable si se usa el método. En las situaciones que representan contraindicaciones relativas (grupo 3 del CEM) es importante tener en cuenta que la gestación también puede suponer un riesgo, y si el método es la mejor elección para evitar una gestación no intencionada, podría merecer la pena correr ese riesgo.

TABLA 238-1 PORCENTAJE DE MUJERES CON UNA GESTACIÓN NO INTENCIONADA DURANTE EL PRIMER AÑO DE USO HABITUAL Y EL PRIMER AÑO DE USO PERFECTO DE ANTICONCEPCIÓN, Y PORCENTAJE DE LAS QUE CONTINÚAN UTILIZANDO EL MÉTODO AL FINAL DEL PRIMER AÑO (EE. UU.)

MÉTODO	*MUJERES CON UNA GESTACIÓN NO INTENCIONADA EN EL PRIMER AÑO DE USO (%)*		MUJERES CON USO CONTINUADO DURANTE 1 AÑO (%)[‡]
	USO TÍPICO[*]	USO PERFECTO[†]	
Ningún método[§]	85	85	—
Espermicidas[‖]	28	18	42
Métodos basados en la detección de la fertilidad[¶]	24	—	47
Días estándar	—	5	—
Método de 2 días	—	4	—
Método de ovulación	—	3	—
Método sintotérmico	—	0,4	—
Retirada	22	4	46
Esponja			
Mujeres con hijos	24	20	36
Mujeres nulíparas	12	9	—
Preservativo[**]			
Femenino	21	5	41
Masculino	18	2	43
Diafragma[††]	12	6	57
Píldora combinada y píldora solo con progestágeno	9	0,3	67
Parche (estrógeno y progestágeno)	9	0,3	67
Anillo	9	0,3	67
Acetato de medroxiprogesterona	6	0,2	56
Dispositivos intrauterinos			
De cobre	0,8	0,6	78
Liberador de levonorgestrel	0,2	0,2	80
Implante	0,05	0,05	84
Esterilización femenina	0,5	0,5	100
Esterilización masculina	0,15	0,1	100
Método lactancia-amenorrea[‡‡]	—	—	—

[*]Entre las parejas promedio que inician el uso de un método (no necesariamente por primera vez), el porcentaje de las que presentan una gestación accidental durante el primer año si no dejan de usarlo por otro motivo. Las estimaciones de la probabilidad de gestación durante el primer año de uso típico para espermicidas y diafragma están tomadas de la National Survey Growth (NSFG) de 1995 y corregidas según la infranotificación de abortos; las estimaciones para los métodos basados en la detección de la fertilidad, retirada, preservativo masculino, píldora y acetato de medroxiprogesterona están tomadas de la NSFG de 1995-2002 corregidas según la infranotificación de abortos.

[†]En parejas que inician el uso de un método (no necesariamente por primera vez) y lo usan perfectamente (todo el tiempo y correctamente), porcentaje que presenta una gestación accidental durante el primer año si no dejan de usarlo por otro motivo.

[‡]En parejas que intentan evitar una gestación, porcentaje que continúa usando un método durante 1 año.

[§]El porcentaje que tuvo una gestación en la segunda y tercera columnas se basa en datos de poblaciones que no utilizan anticonceptivos y mujeres que dejan de usar la anticoncepción para quedarse embarazadas. En esas poblaciones, cerca del 89% tienen una gestación en 1 año. Esta estimación se redujo ligeramente (hasta el 85%) para representar el porcentaje que lograría una gestación antes de 1 año entre las mujeres que no dependieran de métodos anticonceptivos reversibles si abandonaran totalmente la anticoncepción.

[‖]Espumas, cremas, gel, supositorios vaginales y capa vaginal.

[¶]Los métodos de ovulación y de 2 días se basan en la evaluación del moco del cuello del útero. El método de días estándar evita el coito en los días 8 a 19 del ciclo. El método sintotérmico es un método de comprobación doble basado en la evaluación del moco del cuello del útero para determinar el primer día fértil y la evaluación del moco del cuello del útero y la temperatura con el fin de valorar el último día fértil.

[**]Sin espermicidas.

[††]Con crema o gel espermicida.

[‡‡]Este es un método anticonceptivo temporal altamente eficaz. No obstante, para mantener una protección eficaz frente a la gestación, debe utilizarse otro método anticonceptivo en cuanto se reanude la menstruación, disminuya la frecuencia o duración de las tomas, se introduzca el biberón o el bebé cumpla 6 meses de edad.

Adaptado de Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011;83:397-404.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Eficacia de los métodos de planificación familiar

Máxima eficacia

Menos de una gestación por cada 100 mujeres en 1 año

6-12 gestaciones por cada 100 mujeres en 1 año

18 o más gestaciones por cada 100 mujeres en 1 año

Mínima eficacia

Reversibles

Implante

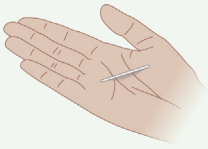

0,05%*

Dispositivo intrauterino (DIU)

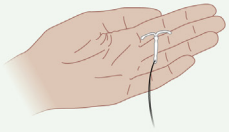

LNG: 0,2%; cobre T: 0,8%

Permanentes

Esterilización masculina (vasectomía)

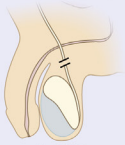

0,15%

Esterilización femenina (abdominal, laparoscopia, histeroscopia)



0,5%

Inyectables



6%

Píldora

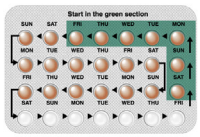

9%

Parche



9%

Anillo



9%

Diafragma



12%

Preservativo masculino



18%

Preservativo femenino



21%

Retirada

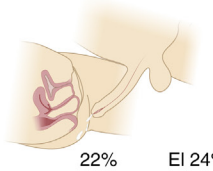

22%

Esponja



El 24% entre las mujeres con hijos
El 12% entre las mujeres nulíparas

Métodos basados en la detección de la fertilidad



24%

Espermicida

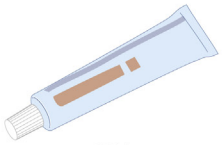

28%

*Los porcentajes indican el número por cada 100 mujeres que presentaron una gestación no intencionada en el primer año de uso habitual de cada método anticonceptivo.

Cómo lograr la máxima eficacia con su método

Tras la intervención, apenas hay nada que hacer o recordar.

Vasectomía y esterilización mediante histeroscopia: use otro método los primeros 3 meses.

Inyectables: recuerde ponerse las inyecciones a tiempo.

Píldoras: tome una píldora todos los días.

Parche, anillo: manténgalo en su lugar, cámbielo cuando corresponda.

Diafragma: úselo correctamente en todas las relaciones sexuales.

Preservativos, esponja, retirada, espermicidas: úselos correctamente en todas las relaciones sexuales.

Métodos basados en la detección de la fertilidad: absténgase o use preservativos los días fértiles. Los nuevos métodos (método de días estándar y de 2 días) podrían ser más sencillos de usar y, por tanto, más eficaces.

Siempre deben usarse preservativos para reducir el riesgo de infecciones de transmisión sexual.

Otros métodos anticonceptivos

Método lactancia-amenorrea: es un método anticonceptivo temporal muy eficaz.

Anticoncepción urgente: las píldoras anticonceptivas de urgencia o un DIU de cobre tras relaciones sexuales sin protección reducen significativamente el riesgo de gestación.

FIGURA 238-1. Lámina detallada de la eficacia de los métodos de planificación familiar con instrucciones para los usuarios. (Adaptado de World Health Organization (WHO) Department of Reproductive Health and Research, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), Knowledge for Health Project. *Family Planning: A Global Handbook for Providers.* 2011 updates. Baltimore, Geneva: CCP y OMS; 2011, y Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011;83:397-404.)

Además de prevenir embarazos no intencionados, muchos métodos anticonceptivos tienen beneficios adicionales. Algunos de los beneficios no anticonceptivos más importantes son un riesgo reducido de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otras infecciones de transmisión sexual con el uso de los preservativos masculino y femenino, así como la disminución de dismenorrea y menorragia asociada al empleo de anticonceptivos hormonales combinados.

TIPOS DE ANTICONCEPTIVOS

Métodos naturales

Los métodos basados en la infertilidad natural de distintos períodos del ciclo menstrual o vital suelen llamarse «naturales». Estos métodos no son realmente más naturales que otros, porque suponen alteraciones del deseo «natural» de relaciones sexuales; sin embargo, no dependen de ninguna tecnología externa específica para crear un estado de bajo potencial de fertilidad. Como el esperma masculino solo sobrevive 5 días en el aparato genital femenino y los óvulos femeninos apenas duran unas 24 h, el intervalo para la fecundación es únicamente de 5-6 días al mes. En teoría, si las parejas evitan el coito sin protección en esos 5-6 días, el potencial de gestación disminuye notablemente. El método del calendario cuenta los días del ciclo con el fin de predecir los días fértiles e infértiles, y el método sintotérmico se basa en el calendario más los signos biológicos de ovulación inminente (cambios del moco vaginal) y de la propia ovulación (aumento de la temperatura corporal basal) para potenciar la predicción de los días «seguros» de cara al coito. La lactancia materna en el posparto también reduce la fertilidad y se considera otro método natural de anticoncepción. La lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses después del parto constituye un buen nivel de protección frente a los embarazos. Sin embargo, cuando el lactante tiene más de 6 meses o si se introducen otros alimentos en su dieta aparte de la leche materna, la mujer tendrá un riesgo mucho mayor de ovulación y una posible gestación.

La retirada o *coitus interruptus*, en la que el pene se retira de la vagina antes de la eyaculación, es un método muy usado; hasta el 60% de las mujeres refieren haberlo empleado alguna vez. Aunque podría ser eficaz con el uso perfecto, con una tasa de gestación de solo el 4% en el primer año de uso, el fracaso es mucho más frecuente con el uso habitual. Un estudio reciente describió que, en mujeres estadounidenses de 15 a 24 años que utilizaban la retirada como método principal, el 21% tuvieron un embarazo no intencionado, tasa significativamente mayor que la de usuarias de otros métodos anticonceptivos.

Métodos de barrera

Los métodos de barrera se llaman así porque su mecanismo de acción consiste en interponer una barrera física o química entre el óvulo y los espermatozoides de modo

booksmedicos.org

que no sea posible la fecundación. Los métodos de barrera incluyen espermicidas, diafragma, y preservativos masculinos y femeninos, entre otros.

Espermicidas

Todos los compuestos espermicidas contienen un surfactante (en los productos de EE. UU. esta sustancia es nonoxinol-9) que inmoviliza o destruye los espermatozoides al contacto. Los productos espermicidas están disponibles en espumas, cremas y supositorios vaginales que deben insertarse en la vagina antes de cada coito, y aplicarse de nuevo incluso si el coito sigue inmediatamente a otro. La eficacia de los espermicidas con el uso habitual como anticonceptivos exclusivos es de las menores de los métodos modernos (cerca del 28% de las mujeres que emplean este método refieren una gestación no intencionada durante 1 año de uso). No hay un riesgo mayor de defectos del nacimiento en los hijos de mujeres que se quedan embarazadas usando espermicidas.

Diafragma

El diafragma es un dispositivo de látex o silicona en forma de cúpula con un anillo flexible que sella el aparato genital superior impidiendo su contacto con el semen depositado. Habitualmente se usa con un espermicida aplicado dentro del anillo y alrededor de este. El dispositivo debe ajustarlo un profesional sanitario empleando el tamaño mayor que no cause molestias ni una presión excesiva en la vagina. La mujer tendrá que insertarse el diafragma antes de cada coito. Debe permanecer colocado 6 h después del coito, pero no hay que dejarlo más de 24 h porque puede causar úlceras del epitelio vaginal. Con el uso habitual, el diafragma es más eficaz que otros métodos de barrera (tasa de gestaciones no intencionadas del 12% en el primer año de uso) y logra una protección anticonceptiva casi tan eficaz como las píldoras hormonales con el uso real. El tamaño del diafragma de una mujer puede variar tras un parto o aborto posterior a las 14 semanas, cirugía abdominal o pélvica, o cambio de peso superior al 20%. Es posible que el diafragma aporte cierta protección frente a infecciones por gonococo y *Chlamydia*, pero no para el VIH y herpes. Se recomienda usar preservativo si hay dudas sobre infecciones. Las usuarias del diafragma tienen un riesgo mayor de infección de las vías urinarias.

Preservativo masculino

El preservativo masculino es uno de los anticonceptivos más antiguos conocidos. Es seguro, fácil de usar y está muy extendido. La versión moderna consiste en una vaina de látex o plástico extensible que se ajusta sobre el pene erecto y captura el material eyaculado durante el coito. Se trata del modo más eficaz de prevenir la transmisión de infecciones (incluidas las infecciones por el VIH) durante las relaciones sexuales y puede utilizarse en el coito vaginal, anal y sexo oral. Sin embargo, los preservativos de membrana natural (fabricados a partir de intestino ovino) no previenen las infecciones de transmisión sexual. Los preservativos pueden usarse como protección frente a las infecciones incluso aunque se esté empleando otro método para prevenir embarazos. Si el preservativo se utiliza en exclusividad para la anticoncepción, con el uso habitual cerca del 18% de las mujeres tendrán una gestación no intencionada en 1 año. Para lograr una protección óptima, el preservativo debe usarse en todos los actos sexuales y requiere la participación activa del hombre. Los lubricantes con productos oleosos pueden debilitar los preservativos de látex y no deberían usarse con estos; los lubricantes con base de agua son seguros. El preservativo masculino no causa efectos secundarios, excepto posible irritación o alergia.

Preservativo femenino

El preservativo femenino es una bolsa blanda y suelta prelubricada con dos anillos de poliuretano flexibles, uno en cada extremo. El anillo de menor tamaño situado en el extremo cerrado se inserta en la profundidad de la vagina, creando una barrera al esperma. El anillo más grande permanece fuera de la vagina, cubriendo la vulva y proporcionando más protección. El preservativo femenino puede insertarse antes de comenzar la actividad sexual y permanecer en su lugar más tiempo que el masculino después de la eyaculación. Como el poliuretano es más fuerte que el látex empleado en la mayoría de los preservativos masculinos, es menos probable que el preservativo femenino se rompa. El poliuretano y el látex previenen la transmisión de virus y deberían reducir el riesgo de contagio por el VIH.

Anticoncepción hormonal (esteroides)

Los anticonceptivos con hormonas esteroideas existen desde la década de los sesenta. El uso de hormonas (o derivados/análogos hormonales) producidas naturalmente en el ciclo reproductor femenino puede alterar el sistema reproductor para que no se produzca la ovulación, de modo que los factores físicos (como producción de moco, movilidad tubárica y espesor del endometrio) que aumentan la probabilidad de fecundación o implantación se ven alterados. Todas las formulaciones hormonales modernas se producen a partir de esteroides sintéticos. Las hormonas son una combinación de un estrógeno y un progestágeno o, en algunas formulaciones, solo un progestágeno. Hay dos tipos principales de progestágenos sintéticos: derivados de la 19-nortestosterona (usados en los ACO) y derivados de la 17α-acetoxiprogesterona (pregnanos). Los pregnanos se relacionan estructuralmente con la progesterona y se usan en los anticonceptivos inyectables, no en las píldoras.

Tras la suspensión de los anticonceptivos hormonales, la tasa de retorno de la fertilidad es ligeramente menor para las usuarias de ACO que la correspondiente a los métodos de barrera, pero mayor que con acetato de medroxiprogesterona. Los ACO no causan infertilidad permanente ni afectan negativamente a las gestaciones producidas tras su suspensión. Los ACO no son teratógenos si se ingieren accidentalmente durante la gestación.

En lo que respecta a la usuaria, las diferencias principales son la vía de administración, la duración de la acción, cuánta atención hay que prestar a la administración del fármaco y los efectos secundarios. Todos estos métodos son muy eficaces y, si se usan constantemente, tienen tasas de gestación muy bajas. Incluso con el uso habitual, están entre los métodos más eficaces, aunque, con la excepción de los implantes, son menos eficaces que la esterilización o el DIU. El más usado de estos métodos es el ACO («la píldora»), que fue además el primer anticonceptivo hormonal y el más usado globalmente.

Anticonceptivos orales

Hay tres grandes tipos de formulaciones de ACO: combinación de dosis fijas, combinación fásica y progestágeno diario. Las formulaciones de combinación son las más usadas y eficaces. Consisten en comprimidos que contienen un estrógeno y un progestágeno, y habitualmente se administran todos los días durante 3 semanas. Por lo general, no se toman esteroides en la cuarta semana. Hay tres tipos de ACO, que consisten en comprimidos activos durante 24 días, y 4 días de comprimidos inactivos. Otros aportan comprimidos activos para 84 días, seguido de 7 días sin comprimidos activos o con una dosis baja de estrógeno para permitir la hemorragia por suspensión. El endometrio suele comenzar a desprenderse de 1 a 3 días después de suspender la ingesta de esteroides, causando la hemorragia por privación, que habitualmente dura 3-4 días (y que las usuarias interpretan como sangrado menstrual). La hemorragia uterina con el uso de ACO llega de media a unos 25 ml cada ciclo, por debajo del promedio de 35 ml para los ciclos ovulatorios.

En los ACO combinados se emplean tres estrógenos (etinilestradiol y su éster 3-metilo, mestranol, así como un compuesto con valerato de estradiol). Se combinan con uno de los tipos principales de progestágenos a base de 19-nortestosterona, estranos y gonanos, ambos con actividad androgénica. Los estranos usados actualmente en varios ACO son la noretisterona y sus acetatos, el acetato de noretisterona y el diacetato de etinodiol. Los gonanos tienen mayor actividad progestágena por unidad de peso que los estranos, de modo que en las formulaciones de ACO se usa una cantidad menor de estos progestágenos. Se ha formulado otro progestágeno distinto relacionado estructuralmente con la espironolactona en un ACO. Este progestágeno se denomina drospirenona y tiene acciones antimineralocorticoideas y antiandrógenas, así como actividad progestágena sin actividad androgénica. También hay formulaciones diarias solo con progestágenos compuestas por noretisterona, levonorgestrel o desogestrel.

Los ACO combinados, que contienen estrógenos y progestágenos, inhiben constantemente el pico de gonadotropina de mitad del ciclo, e impiden así la ovulación. La formulación con progestágenos únicamente tiene una dosis menor de progestágenos que los combinados, y no inhibe constantemente la ovulación, aunque se tome todos los días. Las píldoras solo con progestágenos que contienen desogestrel parecen inhibir la ovulación más constantemente que las de otras formulaciones a base de progestágenos. Tanto los ACO combinados como los preparados con progestágenos exclusivamente actúan sobre el moco del cuello del útero y la motilidad tubárica interfiriendo en el transporte de los espermatozoides. Los progestágenos también alteran el endometrio, de modo que, si se produce fecundación, es posible que se impida la implantación. Para que se mantenga la eficacia anticonceptiva con las formulaciones de combinación, es importante que el intervalo sin píldoras esté limitado a 7 días como máximo. Esto es más sencillo de recordar con la inclusión de placebos en la caja para los 7 días sin hormonas. Los ACO combinados de ciclo continuo o prolongado parecen ser una opción igualmente segura para las mujeres que los prefieran.[A1]

Efectos secundarios

Los esteroides sintéticos en los preparados de ACO tienen muchos efectos metabólicos además de sus acciones anticonceptivas. Estos efectos pueden causar los efectos secundarios más frecuentes y menos graves, además de las complicaciones infrecuentes y graves. La magnitud de estos efectos está relacionada directamente con la dosis y la potencia de los esteroides de la formulación.

Los síntomas más frecuentes producidos por el componente estrógeno son náuseas, hipersensibilidad mamaria y retención de líquidos (hinchazón). Los progestágenos pueden producir ciertos efectos andrógenos, como aumento de peso, acné y depresión. Sin embargo, como los estrógenos reducen la producción de sebo, las mujeres con acné pueden notar una mejoría de los síntomas. Una cantidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

insuficiente de estrógeno, demasiado progestágeno o la combinación de ambos provoca en ocasiones hemorragias no programadas (intermenstruales). Este problema es más frecuente con los preparados que contienen 20 µg de estrógeno que con los de 30-35 µg y aumenta en las mujeres que, además, fuman cigarrillos. Acortar el intervalo sin píldoras a 3-4 días podría disminuir la incidencia de hemorragias intermenstruales con las formulaciones bajas en estrógeno.

Los estrógenos sintéticos usados en los ACO causan un incremento en la producción hepática de varias proteínas. Algunas de las proteínas que aumenta el etinilestradiol, como los factores V, VIII y X y el fibrinógeno tienen el potencial de fomentar las trombosis (v. más adelante), y una elevación de las concentraciones de angiotensinógeno podría aumentar la presión arterial en algunas mujeres. La incidencia de trombosis venosas y arteriales es mayor con las formulaciones de 50 µg de estrógeno que con los preparados que contienen 20-35 µg. Hay que vigilar la presión arterial en todas las usuarias de ACO combinados y suspender el fármaco si se produce una elevación clínicamente relevante. Los progestágenos no afectan a la síntesis de proteínas excepto en que reducen las concentraciones de globulina de fijación de hormonas sexuales.

Los preparados con una cantidad elevada de progestágeno tienen un efecto adverso sobre el perfil de lípidos. Sin embargo, el estrógeno ejerce un efecto beneficioso sobre la pared arterial y los lípidos séricos, de modo que las mujeres que toman estos fármacos no presentan un riesgo mayor de enfermedades cardiovasculares. Las nuevas formulaciones combinadas con menos progestágenos andrógenos tienen un efecto más favorable sobre el perfil de lípidos. El efecto de los ACO sobre el metabolismo de la glucosa está relacionado directamente con la dosis, la potencia y el tipo de progestágeno. Aunque los preparados con más progestágeno causaban resistencia periférica a la insulina, las formulaciones con progestágeno bajo usadas actualmente no alteran significativamente las concentraciones de glucosa, insulina ni glucagón tras una sobrecarga de glucosa.

Complicaciones y factores de riesgo

Trombosis

La tasa de fondo de trombosis venosa y embolia en mujeres de edad fértil es aproximadamente 3 por 10.000 mujeres-año. Las mujeres en edad fértil que no estén embarazadas ni usen ACO presentan trombosis con una tasa de 1,9-3,7 por 10.000 mujeres-año. En las consumidoras de ACO, el riesgo relativo es 3,5 (intervalo de confianza al 95%, 2,9-4,3) comparado con las que no toman ACO, pero está por debajo de la tasa de 5 a 20 por 10.000 mujeres-año correspondiente a la gestación.[A2] El riesgo de trombosis venosa y embolia es mayor para las mujeres que usan ACO con 50 µg de etinilestradiol que con 30-35 µg. En presencia de un estado de hipercoagulabilidad hereditario (cap. 176), el riesgo de trombosis venosa es varias veces mayor. No se recomienda la evaluación de posibles déficits de la coagulación antes de pautar ACO por primera vez a una mujer, a no ser que tenga antecedentes personales o familiares significativos de trombosis. Las mujeres con trastornos trombógenos hereditarios o adquiridos conocidos no deben usar anticonceptivos esteroides con estrógenos en píldoras, anillos ni parches, porque todos ellos tienen efectos trombógenos. Algunos estudios epidemiológicos han encontrado que el riesgo de tromboembolia venosa es mayor en las personas que toman ACO con los nuevos progestágenos, menos andrógenos, que con los que contienen levonorgestrel con la misma cantidad de estrógeno. Sin embargo, otros estudios describen que el riesgo es similar para los preparados que contienen estos dos tipos de progestágenos. Todos esos estudios son observacionales y, por tanto, sujetos a sesgos.

Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular

El infarto de miocardio es infrecuente en mujeres de edad fértil, con una tasa de 10,1 por 100.000 personas-año en una cohorte danesa reciente. Aunque se encontró que los riesgos absolutos de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular trombótico asociados al uso de anticoncepción hormonal eran bajos, el riesgo se incrementaba en un factor de 0,9-1,7 para los ACO que incluían etinilestradiol en dosis de 20 µg, y en un factor de 1,3-2,3 con los compuestos por etinilestradiol en dosis de 30-40 µg, con diferencias relativamente pequeñas en el riesgo según el tipo de progestágeno. El uso de ACO de dosis altas por las mujeres que fuman cigarrillos aumenta el riesgo de infarto de miocardio unas 10 veces. Por tanto, no deben prescribirse ACO de combinación a mujeres mayores de 35 años consumidoras de cigarrillos o de otras formas de nicotina. Los estudios epidemiológicos indican que el uso de ACO en dosis bajas por mujeres no fumadoras sin hipertensión no se asocia con una incidencia significativamente mayor de infarto de miocardio ni accidente cerebrovascular trombótico o hemorrágico.

Cánceres del sistema reproductivo

Un análisis de datos epidemiológicos mundiales en 1988 mostró que el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama aumentaba en cerca del 25% en las mujeres jóvenes que estaban usando ACO en ese momento, pero este riesgo mayor ya no estaba presente 10 años o más después de haber dejado de tomar los ACO. Varios estudios han descrito que el uso de ACO por mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama no aumenta el riesgo de desarrollar esta neoplasia. Un estudio de gran tamaño con mujeres de 35 a 64 años en EE. UU. señaló que el riesgo de cáncer de mama no era significativamente mayor en las consumidoras actuales y previas de ACO, comparado con las mujeres que no habían usado ACO. Un estudio de cohortes de tamaño muy grande en Gran Bretaña con usuarias de ACO y mujeres equiparables que no habían tomado ACO comenzó en 1968. Los datos acumulados hasta 2004 mostraron una incidencia de cáncer de mama similar en los dos grupos.[A3]

Los datos epidemiológicos son contradictorios respecto al uso de ACO y riesgo de cáncer invasivo o neoplasia intraepitelial de cuello uterino. La mayoría de los estudios bien controlados indican que no hay variaciones en el riesgo de neoplasia intraepitelial con el uso de ACO. El único estudio más exhaustivo apunta actualmente a un incremento significativo en el riesgo de cáncer de cuello uterino entre las usuarias de ACO, que aumenta con la duración del consumo y disminuye con el intervalo después del último uso.

Varios estudios han mostrado que el uso de ACO ejerce un efecto protector frente al cáncer de endometrio. Además, la disminución del riesgo persiste muchos años después de dejar de tomarlos. Este efecto protector está relacionado con la duración del uso y se incrementa desde una reducción del 20% con 1 año de uso hasta una disminución del 60% con 4 años. El nivel de protección desciende con el tiempo tras dejar de tomar ACO.

Además, los ACO reducen el riesgo de desarrollar cáncer epitelial de ovario, así como cánceres de escaso potencial de malignidad. La magnitud del descenso del riesgo es directamente proporcional a la duración del uso de ACO, pasando de una reducción de aproximadamente el 40% con 4 años de uso al 60% con 12 años. El efecto protector continúa durante al menos 20 años después de finalizar el uso de ACO. Al igual que en el cáncer de endometrio, el efecto protector solo se produce en mujeres con pocos hijos (menos de cuatro), que tienen el riesgo más alto de este tipo de cáncer.

Los estudios han descrito que los ACO reducen significativamente el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en cerca del 20%.

Adenoma hepatocelular benigno

El desarrollo de un adenoma hepatocelular benigno fue un acontecimiento excepcional en usuarias a largo plazo de ACO en dosis altas que contenían mestranol, pero no aumenta con el uso de ACO con etinilestradiol. No hay un riesgo mayor de cáncer hepático asociado al uso de ACO.

Contraindicaciones

Los ACO pueden prescribirse a la mayoría de las mujeres en edad fértil. Según los CEM, varias situaciones se consideran contraindicaciones absolutas al uso de anticonceptivos hormonales combinados (categoría 4), como fumar 15 o más cigarrillos al día, con 35 años de edad o más, e hipertensión grave, entre otros. No hay indicios de que las mujeres con prolapso de la válvula mitral asintomático deban evitar los ACO. La presencia de jaquecas sin aura tampoco es una contraindicación para el uso de ACO, pero, si hay aura, no deben prescribirse ACO de combinación por un posible riesgo mayor de accidente cerebrovascular. El uso de ACO no aumenta el riesgo de desarrollar melanoma maligno ni adenomas hipofisarios secretores de prolactina.

Tratamiento con anticonceptivos orales

Si una mujer sana no tiene contraindicaciones al uso de ACO, es innecesario solicitar pruebas de laboratorio, citología del cuello del útero incluida, antes de comenzar su uso. No es precisa una exploración ginecológica. Comenzar las píldoras en el día de la consulta se asocia con un mejor uso a largo plazo del método. No hay motivos para suspender los ACO a menos que se desee una gestación. La suspensión intermitente es innecesaria y pone a las mujeres en riesgo de un embarazo no deseado.

Aunque los esteroides sexuales sintéticos pueden demorar la biotransformación de ciertos fármacos (p. ej., fenazona y meperidina) como resultado de la competición por el sustrato, esa interferencia no suele ser clínicamente relevante. Sin embargo, algunos fármacos sí interfieren clínicamente en la acción de los ACO al inducir enzimas hepáticas que convierten a los esteroides en metabolitos más polares y menos activos biológicamente. Estos medicamentos son barbitúricos, sulfonamidas, ciclofosfamida, griseofulvina y rifampicina. Hay una alta incidencia de fracaso de los ACO en mujeres que toman rifampicina, así como griseofulvina sistémica, y ninguno de ellos debería administrarse al mismo tiempo que los ACO. Los productos que contienen hierba de San Juan reducen la eficacia anticonceptiva y causan hemorragias intermenstruales. Las mujeres que toman ciertos fármacos antiepilépticos deberían recibir los formulados con 50 µg de estrógeno, porque muchos antiepilépticos reducen las concentraciones de etinilestradiol y causan hemorragias intermenstruales, que pueden provocar la suspensión prematura del uso.

Debido a sus múltiples beneficios para la salud, como reducción del riesgo de cáncer de endometrio y ovario e inducción de hemorragias uterinas cíclicas y regulares, el uso de ACO puede mantenerse hasta la menopausia en mujeres normotensas no fumadoras sin contraindicaciones.

booksmedicos.org

Una cuestión clínica frecuente es qué hacer si se olvida tomar un comprimido. La recomendación estándar para los ACO combinados es tomar la primera píldora olvidada en cuanto sea posible y el resto de las píldoras en su momento habitual, aunque esto signifique tomar dos el mismo día (descartando posibles píldoras olvidadas adicionales). Si se han olvidado dos o más píldoras, se debe tomar la más recientemente olvidada en cuanto sea posible, y seguir tomando las restantes en el momento habitual, aunque esto signifique tomar dos o más el mismo día, y utilizar anticonceptivos de seguridad (p. ej., preservativos) o evitar las relaciones sexuales hasta que las píldoras se hayan tomado durante 7 días consecutivos. Si las píldoras se olvidaron en la última semana de las píldoras hormonales (tercera semana del ciclo), se omite el intervalo sin hormonas, comenzando una caja nueva al día siguiente. Hay que considerar la anticoncepción urgente. Los vómitos y la diarrea durante 48 h como máximo cuentan como una píldora olvidada; si duran más de 48 h, hay que tratarlos como dos o más píldoras olvidadas. En el caso de los ACO exclusivamente con progestágenos de noretisterona, una píldora se considera «olvidada» si se retrasa más de 3 h.

Anticoncepción urgente

Actualmente hay una forma de que las mujeres eviten la gestación incluso tras relaciones sexuales sin protección. El método se denomina *anticoncepción urgente,* porque debe emplearse tan pronto como sea posible después del sexo sin protección. Un preparado de 1.500 µg (1,5 mg) de levonorgestrel en un solo comprimido previene cerca del 85% de las gestaciones esperables, si se usa en las 72 h posteriores al coito.[9,10] Otro compuesto recientemente aprobado para la anticoncepción urgente es el modulador selectivo de los receptores de progesterona acetato de ulipristal, administrado en dosis individual de 30 mg. Este fármaco es tan eficaz como el levonorgestrel y resulta útil durante 5 días después del coito.[A4]

Anticonceptivos esteroideos transdérmicos e intravaginales

Parche transdérmico

En EE. UU. hay un parche anticonceptivo transdérmico que contiene estrógeno y progestágeno. El parche tiene un área de 20 cm^2 y administra 150 µg del progestágeno norelgestromina, el metabolito activo del norgestimato, y 20 µg de etinilestradiol al día. Puede aplicarse en las nalgas, la parte inferior del abdomen, el brazo o la porción superior del torso (no en las mamas). El parche se retira a los 7 días y se coloca uno nuevo en un área de la piel distinta. Las mujeres que empleen este método usan tres parches consecutivos, 7 días cada uno. Una vez retirado el tercero, esperan 7 días antes de aplicarse el siguiente, remedando así el ciclo de 28 días de los ACO combinados (21 días de hormonas, seguidos de 7 días sin hormonas, en los que se produce la hemorragia por privación). Como el parche no requiere atención diaria, el cumplimiento es ligeramente mayor que el de los ACO. La eficacia anticonceptiva, los patrones de hemorragia y los efectos secundarios son similares a los asociados a los ACO, y las contraindicaciones también son parecidas. Aunque la eficacia del parche podría disminuir en las mujeres con más de 90 kg de peso, no parece existir una asociación entre riesgo de gestación e índice de masa corporal (IMC). Para todos los anticonceptivos hormonales combinados, los CEM consideran un IMC igual o superior a 30 kg/m^2 como categoría 2 (los beneficios del uso superan los riesgos potenciales).

Anillo intravaginal

Otra opción de anticoncepción hormonal no oral es el anillo vaginal. Este anillo blando y flexible mide 58 mm de diámetro y 4 mm de anchura. Está compuesto por acetato de etinilvinilo y contiene el progestágeno etonogestrel, metabolito principal del desogestrel, y etinilestradiol. Es la propia mujer quien inserta y retira el anillo. No hay posiciones o inserciones «incorrectas» del anillo siempre que esté dentro de la vagina. Cada anillo permanece inserto 3 semanas; después de este tiempo se retira 1 semana para permitir la hemorragia por privación. Cada día se liberan 120 µg de etonogestrel y 15 µg de etinilestradiol, y son infrecuentes las hemorragias con el anillo colocado. La eficacia anticonceptiva y los efectos secundarios son similares a los correspondientes a los ACO combinados, al igual que las contraindicaciones. Las mujeres pueden dejarse puesto el anillo durante las relaciones sexuales o bien retirarlo con seguridad durante 3 h como máximo y después volver a insertarlo. Es posible usar tampones al mismo tiempo que el anillo sin afectar a su eficacia.

Anticonceptivos esteroideos inyectables

Componentes y uso

Aunque en el mundo existen varios tipos de preparados con esteroides inyectables para su uso como anticonceptivos, actualmente el único inyectable disponible en EE. UU. es el acetato de medroxiprogesterona depot (AMPD). La formulación inicial de este anticonceptivo se administraba en inyección intramuscular de 1 ml de una suspensión oleosa que contenía 150 mg de acetato de medroxiprogesterona cristalino cada 3 meses. Un preparado recientemente desarrollado que se administra por vía subcutánea (AMPD-SC) contiene 104 mg de AMPD en 0,65 ml de solución. Esta formulación, con menos dosis, tiene una concentración máxima de acetato de medroxiprogesterona más baja que el AMPD y mayor duración de acción, y suprime la ovulación durante al menos 13 semanas; además, no se ve afectado por la masa corporal. El preparado para la administración subcutánea permite que la propia mujer se inyecte la medicación. Otros anticonceptivos inyectables son el enantato de noretisterona, en una dosis de 200 mg cada 2 meses, y varias inyecciones mensuales de combinaciones de distintos progestágenos y estrógenos.

El AMPD tiene una tasa de fracaso baja, del 0,1% a 1 año y del 0,4% a 2 años. La acción anticonceptiva principal de este compuesto es la inhibición de la ovulación, y también obstaculiza el transporte de los espermatozoides al espesar el moco del cuello del útero. Con AMPD y AMPD-SC, las concentraciones séricas de medroxiprogesterona aumentan rápidamente hasta valores eficaces como anticonceptivos (> 0,5 ng/ml) en las 24 h siguientes a la inyección. Con AMPD, las concentraciones de medroxiprogesterona alcanzan una meseta durante unos 3 meses; después de este tiempo se produce un descenso gradual hasta que las concentraciones llegan a ser indetectables de 7 a 9 meses después de la inyección. Con AMPD-SC, las concentraciones de medroxiprogesterona disminuyen paulatinamente tras el máximo inicial y llegan a 0,2 ng/ml de 3 a 4 meses después de la inyección.

Efectos secundarios

Con ambos preparados, las concentraciones medias de estradiol endógeno permanecen por encima del intervalo posmenopáusico (40-60 pg/ml) y no se producen síntomas de déficit de estrógenos. Aunque es posible que el AMPD disminuya la densidad mineral ósea durante el uso, no es necesario medir este parámetro ni administrar compuestos antirreabsorción ósea a las usuarias de AMPD, porque la pérdida de hueso es temporal y reversible una vez suspendido el AMPD.

Debido al tiempo necesario para eliminar el AMPD de la circulación, la reanudación de la ovulación se retrasa un período variable después de la última inyección. Los ciclos ovulatorios pueden tardar hasta 1 año en volver a producirse. Tras esta demora inicial, la fecundidad se restablece con una velocidad similar a la presente tras la suspensión de un anticonceptivo de barrera.

El efecto secundario principal del AMPD es la alteración completa del ciclo menstrual. Como este preparado solo contiene un progestágeno, sin estrógeno, la integridad endometrial no se mantiene, y habitualmente aparecen hemorragias uterinas ligeras con intervalos irregulares e impredecibles. A medida que aumenta la duración del tratamiento, la incidencia de hemorragias frecuentes disminuye gradualmente y aumenta paulatinamente la incidencia de amenorrea, de modo que, tras 2 años de uso, cerca del 70% de las mujeres tendrán amenorrea. Puesto que el motivo principal para suspender todos los anticonceptivos inyectables con progestágenos son las irregularidades menstruales, se han desarrollado varios inyectables con estrógeno y progestágeno combinados que se administran una vez al mes y producen hemorragias por privación regulares, pero no están comercializados en EE. UU.

La mayoría de las usuarias de AMPD aumentan de peso entre 1,5 y 4 kg el primer año de uso, y siguen ganando peso después. Si se produce ese incremento de peso, hay que reducir la ingesta de calorías. Como no hay estrógenos en el AMPD, su uso no causa hipertensión ni tromboembolia. El uso de AMPD se asocia con una reducción de las crisis en las mujeres con epilepsia, así como con una disminución de las crisis de dolor en las mujeres con drepanocitosis.

Implantes subdérmicos

Componentes y uso

El único implante subdérmico existente actualmente en EE. UU. es una varilla de 4 cm por 2 mm de acetato de etilenvinilo que contiene 68 µg de etonogestrel, el metabolito activo del desogestrel (radiopaco). Logra una anticoncepción eficaz durante 3 años. La varilla se presenta precargada en un trocar de metal desechable y no requiere una incisión de la piel para su inserción, solo para su retirada. La ovulación se inhibe por las concentraciones de etonogestrel circulantes, y tres estudios clínicos de gran tamaño no comunicaron ninguna gestación. Al igual que sucede con otros implantes con progestágenos exclusivamente, las hemorragias irregulares son el efecto secundario más frecuente. Como los implantes no dependen de la conducta de la usuaria, las tasas de fracaso con el uso habitual y perfecto son idénticas y muy bajas, lo que hace que este método sea básicamente tan eficaz como los DIU y la esterilización. Otro preparado consiste en dos varillas de 4,3 cm que contienen 75 mg de levonorgestrel cada una y está aprobado para 5 años de anticoncepción; aún no se ha comercializado en EE. UU.

Dispositivos intrauterinos

Hay dos opciones de anticonceptivos intrauterinos en EE. UU.: el DIU de cobre y el sistema intrauterino con levonorgestrel (SIU-LNG). Ambos métodos con extremadamente eficaces, con tasas de fracaso inferiores al 1% con el uso perfecto y habitual.

El DIU de cobre T380A está aprobado en EE. UU. para usarse durante 10 años y mantiene su alto nivel de eficacia como mínimo 12 años. El SIU-LNG está aprobado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para 5 años de uso y libera una dosis de 20 µg de levonorgestrel del dispositivo a la cavidad endometrial diariamente. Esto causa atrofia del revestimiento endometrial, lo que reduce notablemente la cuantía de las hemorragias uterinas, y está aprobado como tratamiento de la menorragia. Un DIU con LNG nuevo se ha comercializado recientemente en EE. UU., de menor tamaño y diseñado para utilizarse en mujeres nulíparas.

El mecanismo de acción principal del DIU de cobre es espermicida. Este efecto está causado por una respuesta leucocítica estéril local producida por el cobre, así como el DIU de plástico. El DIU liberador de levonorgestrel actúa principalmente impidiendo el transporte de espermatozoides a través del moco del cuello del útero e impidiendo así la fecundación del óvulo. Además, algunas mujeres no ovulan por la absorción sistémica del levonorgestrel. Tras la retirada de ambos tipos de DIU, la reacción inflamatoria desaparece rápidamente y la fertilidad se restablece en muy poco tiempo.

La diferencia principal entre los dos DIU es el patrón de hemorragia menstrual. Con el DIU de cobre, las mujeres siguen teniendo por lo general un período menstrual regular, que puede asociarse con más dolor y hemorragias más cuantiosas. Con el SIU-LNG son frecuentes las hemorragias irregulares en los primeros 4-6 meses de uso, pero, después de ese período, la mayoría de las mujeres desarrollan amenorrea.

Ambos DIU son sencillos de insertar por clínicos formados. No son necesarias pruebas especiales antes de su colocación y, si se está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada, puede insertarse el mismo día que acude a consulta a solicitarlo. No es necesario esperar al siguiente período menstrual. Prácticamente todas las mujeres, nulíparas y jóvenes incluidas, se consideran buenas candidatas al DIU. La perforación uterina es una complicación infrecuente de la inserción del DIU: aparece en menos del 0,1% de los casos. La expulsión espontánea del DIU tras su colocación también es infrecuente y sucede en menos del 5% de las usuarias. El DIU puede insertarse con seguridad inmediatamente después de un parto o aborto, aunque es posible que la tasa de expulsión sea ligeramente mayor.[A5]

El desarrollo de salpingitis aguda más de 1 mes después de la inserción del DIU se debe a infección por un patógeno de transmisión sexual y no está relacionada con la presencia del dispositivo. Todas las infecciones del aparato genital superior relacionadas con el DIU se producen únicamente durante el proceso de inserción. Si hay una sospecha clínica de cervicitis, hay que realizar una prueba endocervical para *Chlamydia* y gonococo y retrasar la inserción hasta obtener resultados negativos. No se recomienda administrar antibióticos universalmente en la inserción de un DIU.

Esterilización

Si se consideran en conjunto la ligadura de trompas de las mujeres y la vasectomía de los hombres, la esterilización es el método anticonceptivo más frecuente usado por las parejas en EE. UU. La esterilización femenina puede realizarse por vía abdominal, por ejemplo durante una cesárea; a través de una incisión de minilaparotomía inmediatamente después del parto; por laparoscopia, o por histeroscopia. Es posible realizar la ligadura de trompas laparoscópica y la esterilización mediante histeroscopia en consultas ambulatorias. La oclusión tubárica mediante histeroscopia con el dispositivo Essure® requiere una evaluación mediante histerosalpingografía 3 meses después de la intervención para confirmar la oclusión de las trompas.

La vasectomía es una intervención ambulatoria sencilla que puede realizarse con anestesia local. Aunque a muchos hombres les preocupa la posibilidad, la función sexual no se ve afectada por la vasectomía. Existen programas frecuentes que ofrecen servicios anticonceptivos a mujeres de ingresos bajos, pero suele resultar más difícil que los hombres con pocos ingresos accedan a la vasectomía.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Edelman A, Micks E, Gallo MF, et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7. CD004695.

A2. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5298.

A3. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception*. 2013;88:678-683.

A4. Piaggio G, Kapp FN, von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trails. *Contraception*. 2011;84:35-39.

A5. Hohmann HL, Reeves MF, Chen BA, et al. Immediate versus delayed insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine device following dilation and evacuation: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2012;85:240-245.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

239

PROBLEMAS MÉDICOS COMUNES DURANTE EL EMBARAZO

KAREN ROSENE-MONTELLA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En EE. UU. hay 62 millones de mujeres en edad fértil, el 85% de las cuales habrá dado a luz antes de los 44 años. La mayoría de ellas no habrá recibido asistencia preventiva en ningún momento y más de la mitad de los embarazos serán no planeados o no deseados. Al menos el 25% de las mujeres llegará al embarazo con un problema médico crónico y más de la mitad tendrá sobrepeso u obesidad, lo que convierte al internista en un profesional clave para el manejo de la salud materna. En la Confidential Enquiry más reciente sobre mortalidad materna en el Reino Unido, más de la mitad de las mujeres que fallecieron por causas directas o indirectas tenían sobrepeso u obesidad y más del 15% de todas las muertes se produjeron en mujeres con obesidad mórbida. El 16% de las mujeres gestantes tienen depresión en el período perinatal y las tasas de depresión son aún mayores en caso de enfermedades crónicas, como diabetes o asma.

Cuando las mujeres embarazadas son vistas por sus médicos obstetras ya se han producido la mayoría de las anomalías teratógenas (fig. 239-1) y ha pasado el plazo para intentar mantener un embarazo estable con el perfil farmacológico más seguro. Por este motivo, los internistas que atienden a las mujeres en edad fértil tienen una enorme responsabilidad al proporcionar la asistencia preconcepción en un momento en el que las intervenciones tendrán el máximo beneficio tanto para el feto como para la madre. En la tabla 239-1 se describen las intervenciones preconcepción para las mujeres que presenten enfermedades médicas crónicas.

A continuación se revisan los principios básicos de la asistencia a las mujeres embarazadas que presentan patologías médicas, para ofrecer a continuación algunos comentarios más detallados sobre enfermedades seleccionadas por su contribución a la mortalidad materna o por su frecuencia de presentación.

PRINCIPIOS BÁSICOS

El embarazo se asocia a cambios fisiológicos, importantes pero normales, que afectan al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y a la farmacocinética de la mayoría de los fármacos (tabla 239-2).[1] Los cambios fisiológicos necesarios durante el embarazo pueden alterar la capacidad de adaptación de la mujer, en particular en presencia de una enfermedad subyacente. La respuesta de la madre al embarazo desenmascara a menudo otras enfermedades o predice su riesgo futuro, por lo que se convierte en una oportunidad para identificar a las mujeres con riesgo de presentar otras enfermedades no relacionadas con la gestación. Por ejemplo, la presencia de la diabetes gestacional predice un aumento de riesgo de diabetes de tipo 2, la preeclampsia es un factor predictivo del aumento de riesgo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular,[2] y la trombosis, la pérdida fetal tardía o la preeclampsia pueden desenmascarar una trombofilia subyacente.

El bienestar fetal depende del bienestar materno. Aunque a menudo se concibe una especie de dicotomía entre las necesidades de la madre y del feto, normalmente son solo una, y la misma para ambos. El feto depende de la madre para su perfusión, oxigenación y nutrición. Por tanto, en ocasiones puede ser más perjudicial posponer o retirar tratamientos y estudios que son necesarios para las mujeres gestantes que administrarlos. Los síntomas no investigados pueden hacer que progrese una enfermedad no tratada, y una enfermedad materna no tratada compromete la seguridad, el crecimiento y el desarrollo del feto. La principal causa de las reagudizaciones de asma y de las crisis convulsivas durante el embarazo es la retirada brusca de medicamentos, que expone al feto a hipoxemia y acidosis cuando se lo intenta resguardar de la exposición al fármaco. Un análisis poblacional de las prescripciones de medicamentos para el asma en los Países Bajos mostró que las recetas de fármacos controladores disminuían un 30% durante los primeros meses de gestación.[3] En la Confidential Enquiry del Reino Unido, en más de la mitad de los casos de muerte materna por embolia de pulmón (EP), el fracaso en establecer el diagnóstico se debió a un miedo infundado a realizar un estudio diagnóstico que podría ser nocivo para el feto. La mayoría de los estudios radiológicos pueden hacerse de forma segura durante la gestación. Los efectos de la radiación en el útero dependen tanto de la edad gestacional como de la exposición y del nivel de exposición. En la tabla 239-3 se resumen las recomendaciones sobre la exposición fetal de la National Commission on Radiation Protection. La exposición a la radiación de las pruebas diagnósticas específicas se resume en la tabla 239-4.

El efecto de los medios de contraste está relacionado con la biodisponibilidad del yodo, y en este caso existen dudas sobre el efecto en el tiroides fetal. La disponibilidad

booksmedicos.org

para 5 años de uso y libera una dosis de 20 µg de levonorgestrel del dispositivo a la cavidad endometrial diariamente. Esto causa atrofia del revestimiento endometrial, lo que reduce notablemente la cuantía de las hemorragias uterinas, y está aprobado como tratamiento de la menorragia. Un DIU con LNG nuevo se ha comercializado recientemente en EE. UU., de menor tamaño y diseñado para utilizarse en mujeres nulíparas.

El mecanismo de acción principal del DIU de cobre es espermicida. Este efecto está causado por una respuesta leucocítica estéril local producida por el cobre, así como el DIU de plástico. El DIU liberador de levonorgestrel actúa principalmente impidiendo el transporte de espermatozoides a través del moco del cuello del útero e impidiendo así la fecundación del óvulo. Además, algunas mujeres no ovulan por la absorción sistémica del levonorgestrel. Tras la retirada de ambos tipos de DIU, la reacción inflamatoria desaparece rápidamente y la fertilidad se restablece en muy poco tiempo.

La diferencia principal entre los dos DIU es el patrón de hemorragia menstrual. Con el DIU de cobre, las mujeres siguen teniendo por lo general un período menstrual regular, que puede asociarse con más dolor y hemorragias más cuantiosas. Con el SIU-LNG son frecuentes las hemorragias irregulares en los primeros 4-6 meses de uso, pero, después de ese período, la mayoría de las mujeres desarrollan amenorrea.

Ambos DIU son sencillos de insertar por clínicos formados. No son necesarias pruebas especiales antes de su colocación y, si se está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada, puede insertarse el mismo día que acude a consulta a solicitarlo. No es necesario esperar al siguiente período menstrual. Prácticamente todas las mujeres, nulíparas y jóvenes incluidas, se consideran buenas candidatas al DIU. La perforación uterina es una complicación infrecuente de la inserción del DIU: aparece en menos del 0,1% de los casos. La expulsión espontánea del DIU tras su colocación también es infrecuente y sucede en menos del 5% de las usuarias. El DIU puede insertarse con seguridad inmediatamente después de un parto o aborto, aunque es posible que la tasa de expulsión sea ligeramente mayor.[A5]

El desarrollo de salpingitis aguda más de 1 mes después de la inserción del DIU se debe a infección por un patógeno de transmisión sexual y no está relacionada con la presencia del dispositivo. Todas las infecciones del aparato genital superior relacionadas con el DIU se producen únicamente durante el proceso de inserción. Si hay una sospecha clínica de cervicitis, hay que realizar una prueba endocervical para *Chlamydia* y gonococo y retrasar la inserción hasta obtener resultados negativos. No se recomienda administrar antibióticos universalmente en la inserción de un DIU.

Esterilización

Si se consideran en conjunto la ligadura de trompas de las mujeres y la vasectomía de los hombres, la esterilización es el método anticonceptivo más frecuente usado por las parejas en EE. UU. La esterilización femenina puede realizarse por vía abdominal, por ejemplo durante una cesárea; a través de una incisión de minilaparotomía inmediatamente después del parto; por laparoscopia, o por histeroscopia. Es posible realizar la ligadura de trompas laparoscópica y la esterilización mediante histeroscopia en consultas ambulatorias. La oclusión tubárica mediante histeroscopia con el dispositivo Essure® requiere una evaluación mediante histerosalpingografía 3 meses después de la intervención para confirmar la oclusión de las trompas.

La vasectomía es una intervención ambulatoria sencilla que puede realizarse con anestesia local. Aunque a muchos hombres les preocupa la posibilidad, la función sexual no se ve afectada por la vasectomía. Existen programas frecuentes que ofrecen servicios anticonceptivos a mujeres de ingresos bajos, pero suele resultar más difícil que los hombres con pocos ingresos accedan a la vasectomía.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Edelman A, Micks E, Gallo MF, et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7. CD004695.

A2. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5298.

A3. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception*. 2013;88:678-683.

A4. Piaggio G, Kapp FN, von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trails. *Contraception*. 2011;84:35-39.

A5. Hohmann HL, Reeves MF, Chen BA, et al. Immediate versus delayed insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine device following dilation and evacuation: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2012;85:240-245.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

239

PROBLEMAS MÉDICOS COMUNES DURANTE EL EMBARAZO

KAREN ROSENE-MONTELLA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En EE. UU. hay 62 millones de mujeres en edad fértil, el 85% de las cuales habrá dado a luz antes de los 44 años. La mayoría de ellas no habrá recibido asistencia preventiva en ningún momento y más de la mitad de los embarazos serán no planeados o no deseados. Al menos el 25% de las mujeres llegará al embarazo con un problema médico crónico y más de la mitad tendrá sobrepeso u obesidad, lo que convierte al internista en un profesional clave para el manejo de la salud materna. En la Confidential Enquiry más reciente sobre mortalidad materna en el Reino Unido, más de la mitad de las mujeres que fallecieron por causas directas o indirectas tenían sobrepeso u obesidad y más del 15% de todas las muertes se produjeron en mujeres con obesidad mórbida. El 16% de las mujeres gestantes tienen depresión en el período perinatal y las tasas de depresión son aún mayores en caso de enfermedades crónicas, como diabetes o asma.

Cuando las mujeres embarazadas son vistas por sus médicos obstetras ya se han producido la mayoría de las anomalías teratógenas (fig. 239-1) y ha pasado el plazo para intentar mantener un embarazo estable con el perfil farmacológico más seguro. Por este motivo, los internistas que atienden a las mujeres en edad fértil tienen una enorme responsabilidad al proporcionar la asistencia preconcepción en un momento en el que las intervenciones tendrán el máximo beneficio tanto para el feto como para la madre. En la tabla 239-1 se describen las intervenciones preconcepción para las mujeres que presenten enfermedades médicas crónicas.

A continuación se revisan los principios básicos de la asistencia a las mujeres embarazadas que presentan patologías médicas, para ofrecer a continuación algunos comentarios más detallados sobre enfermedades seleccionadas por su contribución a la mortalidad materna o por su frecuencia de presentación.

PRINCIPIOS BÁSICOS

El embarazo se asocia a cambios fisiológicos, importantes pero normales, que afectan al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y a la farmacocinética de la mayoría de los fármacos (tabla 239-2).[1] Los cambios fisiológicos necesarios durante el embarazo pueden alterar la capacidad de adaptación de la mujer, en particular en presencia de una enfermedad subyacente. La respuesta de la madre al embarazo desenmascara a menudo otras enfermedades o predice su riesgo futuro, por lo que se convierte en una oportunidad para identificar a las mujeres con riesgo de presentar otras enfermedades no relacionadas con la gestación. Por ejemplo, la presencia de la diabetes gestacional predice un aumento de riesgo de diabetes de tipo 2, la preeclampsia es un factor predictivo del aumento de riesgo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular,[2] y la trombosis, la pérdida fetal tardía o la preeclampsia pueden desenmascarar una trombofilia subyacente.

El bienestar fetal depende del bienestar materno. Aunque a menudo se concibe una especie de dicotomía entre las necesidades de la madre y del feto, normalmente son solo una, y la misma para ambos. El feto depende de la madre para su perfusión, oxigenación y nutrición. Por tanto, en ocasiones puede ser más perjudicial posponer o retirar tratamientos y estudios que son necesarios para las mujeres gestantes que administrarlos. Los síntomas no investigados pueden hacer que progrese una enfermedad no tratada, y una enfermedad materna no tratada compromete la seguridad, el crecimiento y el desarrollo del feto. La principal causa de las reagudizaciones de asma y de las crisis convulsivas durante el embarazo es la retirada brusca de medicamentos, que expone al feto a hipoxemia y acidosis cuando se lo intenta resguardar de la exposición al fármaco. Un análisis poblacional de las prescripciones de medicamentos para el asma en los Países Bajos mostró que las recetas de fármacos controladores disminuían un 30% durante los primeros meses de gestación.[3] En la Confidential Enquiry del Reino Unido, en más de la mitad de los casos de muerte materna por embolia de pulmón (EP), el fracaso en establecer el diagnóstico se debió a un miedo infundado a realizar un estudio diagnóstico que podría ser nocivo para el feto. La mayoría de los estudios radiológicos pueden hacerse de forma segura durante la gestación. Los efectos de la radiación en el útero dependen tanto de la edad gestacional como de la exposición y del nivel de exposición. En la tabla 239-3 se resumen las recomendaciones sobre la exposición fetal de la National Commission on Radiation Protection. La exposición a la radiación de las pruebas diagnósticas específicas se resume en la tabla 239-4.

El efecto de los medios de contraste está relacionado con la biodisponibilidad del yodo, y en este caso existen dudas sobre el efecto en el tiroides fetal. La disponibilidad

booksmedicos.org

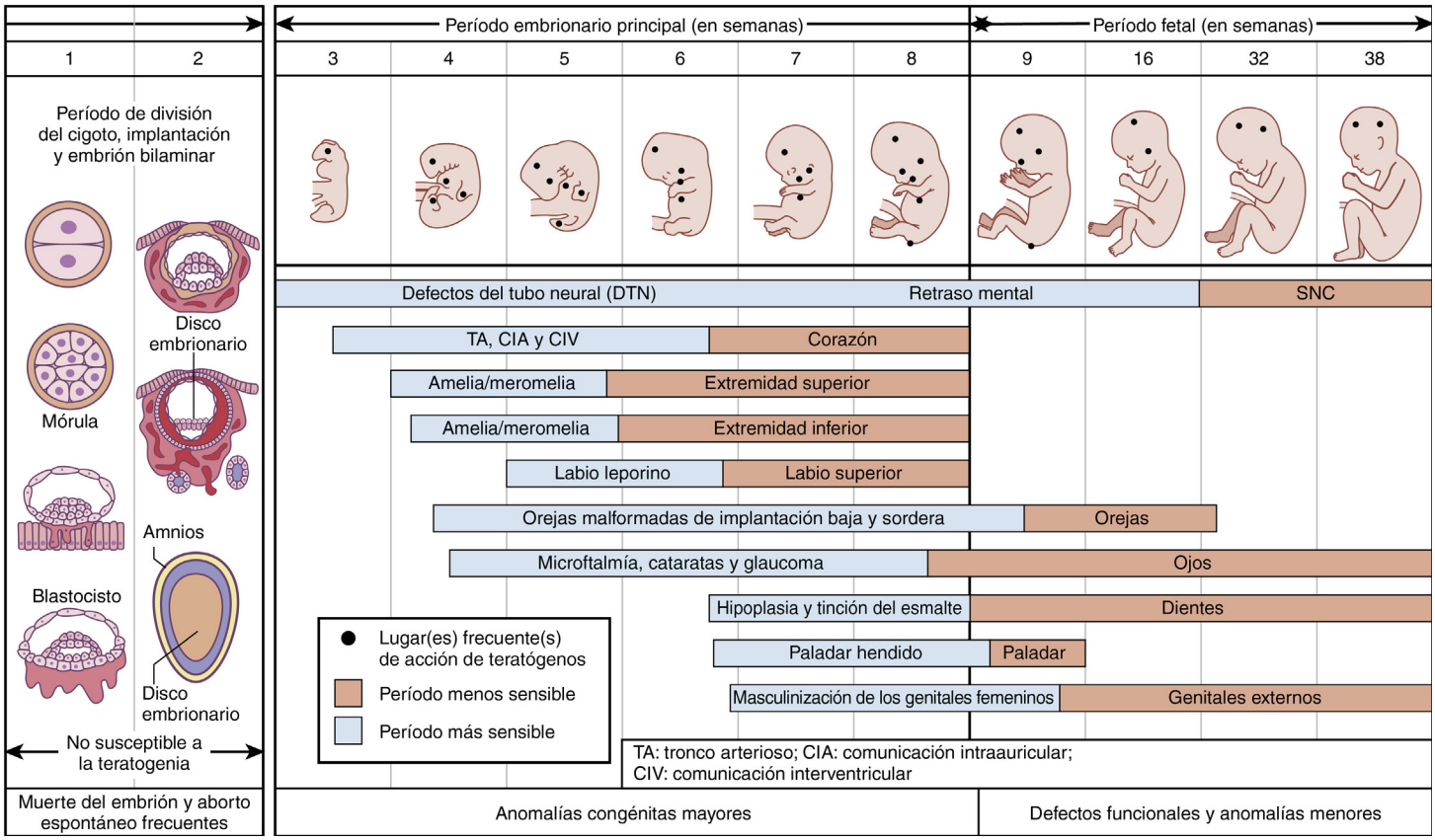

FIGURA 239-1. Desarrollo del feto. SNC = sistema nervioso central. (Tomado de Moore K. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia: WB Saunders; 1982, con autorización de Annals of Internal Medicine.)

del yodo es muy baja y es improbable que las exposiciones a dosis únicas sean nocivas, aunque sean elevadas. Por tanto, los medios de contraste pueden usarse cuando sean necesarios. No hay muchos datos sobre el gadolinio, por tanto, la recomendación actual es evitar la exposición a gadolinio siempre que sea posible.

El uso de medicamentos para tratar a las mujeres gestantes requiere un análisis racional beneficio-riesgo y un profundo conocimiento de las indicaciones maternas. Para tomar la decisión, es útil analizar si el tratamiento está o no justificado, más que revisar su seguridad. Es importante valorar si la afección es autolimitada o inocua, las consecuencias que tendrá la retirada de un medicamento para la madre y para el feto, y los datos de seguridad del fármaco. Los datos sobre la seguridad de las distintas categorías de fármacos proporcionados por la Food and Drug Administration estadounidense pueden ser equívocos y a menudo no incluye los datos adecuados para el análisis adecuado de riesgo-beneficio. Se puede obtener una información más completa utilizando recursos como el Teratology Information Service, que puede consultarse en http://depts.washington.edu/terisweb/teris.

La lista de fármacos teratógenos conocidos para el hombre es pequeña e incluye warfarina, ciclofosfamida, dietilestilbestrol, litio, talidomida, penicilamina, isotretinoína, metotrexato, acetazolamida y los fármacos antiepilépticos fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y ácido valproico. De los fármacos antiepilépticos, el valproato presenta los datos más importantes y es el único fármaco antiepiléptico del cual se recomienda la retirada durante el embarazo, si existe alguna alternativa eficaz.[4] A esta lista deben sumarse los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA) a partir de los datos que confirman que la exposición en el primer trimestre se asocia a agenesia renal e insuficiencia renal en el feto. Hay que evitar el uso de tetraciclinas debido a sus efectos posteriores en los dientes y los huesos del feto.

TRASTORNOS PROVOCADOS POR LA HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO

DEFINICIÓN

La hipertensión en el embarazo se define como una presión arterial (PA) de 140/90 mmHg o mayor. Se define como hipertensión crónica cuando ya estaba presente antes del embarazo, se diagnostica antes de la semana 20 de la gestación o persiste en el posparto. La hipertensión tardía o gestacional transitoria se presenta cerca del término de la gestación y se resuelve en el posparto en ausencia de otros signos o síntomas de preeclampsia.

EPIDEMIOLOGÍA

La hipertensión crónica es el problema médico más frecuente que se detecta en mujeres en edad fértil. La incidencia aumenta paralelamente al incremento de la obesidad, la resistencia a la insulina y los embarazos en mujeres mayores de 30 años. La hipertensión complica del 5 al 8% de las gestaciones y se asocia a un riesgo de desarrollo de preeclampsia del 20%.

BIOPATOLOGÍA

La PA disminuye entre 10 y 15 mmHg durante la gestación normal, con un descenso mayor de la presión diastólica probablemente debido al descenso de la sensibilidad a la angiotensina II que se ha demostrado en mujeres gestantes. La PA comienza a bajar en el primer trimestre, alcanzando el nadir hacia el final del segundo trimestre y volviendo al valor basal al término. Este descenso puede ser exagerado en mujeres con hipertensión crónica, lo que hace que el diagnóstico de la hipertensión crónica sea muy difícil durante el embarazo y afecta a las consideraciones tanto diagnósticas como terapéuticas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hipertensión se basa, simplemente, en la medición de la PA en sedestación a la altura del corazón, con valores de 140/90 o mayor en dos ocasiones con un intervalo de 6 h. En fases más avanzadas de la gestación la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido reduce la PA sustancialmente en decúbito supino, por lo que es fundamental medir la PA en sedestación. La evaluación inicial también debe incluir la detección de lesiones de órganos diana, como la hipertrofia ventricular izquierda, la enfermedad renal (concentración de creatinina, análisis de orina y concentración de potasio) y la retinopatía, para establecer una situación basal. En personas jóvenes es necesario plantear causas secundarias (cap. 67), pero su diagnóstico se complica por los cambios habituales del embarazo.[5] El diagnóstico del síndrome de Cushing se complica por las concentraciones elevadas de cortisol y la producción placentaria de hormona adrenocorticótropa y de hormona liberadora de corticotropina, así que la mejor prueba analítica es determinar el cortisol libre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 239-1 INTERVENCIONES PREVIAS A LA CONCEPCIÓN EN MUJERES CON ENFERMEDADES MÉDICAS

DIABETES DE TIPOS 1 Y 2

Comentar la importancia de una hemoglobina A_{1c} normal antes de la concepción y la importancia de la anticoncepción hasta que se consiga
Evaluar las complicaciones microvasculares
- Obtener la remisión de la retinopatía proliferativa
- Resaltar la necesidad de suspender el inhibidor de la ECA después de la primera falta

Suspender las tiazolidinedionas y las estatinas
Valorar cambiar al tratamiento con insulina de pacientes diabéticas de tipo 2 que reciben fármacos orales, a menos que se utilice metformina para la inducción de la ovulación en el SOP
Comentar la necesidad probable de reducir la dosis de insulina en el primer trimestre

ENFERMEDAD TIROIDEA

Cribado de hipotiroidismo en mujeres de riesgo
Normalizar la TSH y la T_4 libre antes del embarazo
Aconsejar a las mujeres que toman levotiroxina sobre la necesidad probable de aumentar la dosis poco después de la concepción
Diagnosticar la causa del hipertiroidismo y valorar el tratamiento ablativo si hay una enfermedad de Graves que requieran dosis altas de PTU

HIPERTENSIÓN CRÓNICA/ENFERMEDAD RENAL

Descartar causas secundarias de hipertensión, si procede
Descartar lesiones de órgano diana
Cuantificar la FG y la proteinuria
Comentar los fármacos de elección para la hipertensión y remplazar el inhibidor de la ECA
Comentar el riesgo de preeclampsia superpuesta y el uso de ácido acetilsalicílico en dosis bajas en mujeres con riesgo importante de preeclampsia

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Valorar descartar trombofilias congénitas o adquiridas en mujeres con TEV previa, desenlaces obstétricos adversos previos o antecedentes familiares
Comentar el riesgo de usar warfarina en la gestación, la necesidad de retirar la warfarina a las 4-6 semanas de gestación y la conversión a heparina no fraccionada o de bajo peso molecular
Comentar las alternativas a los anticonceptivos orales combinados

EPILEPSIA

Determinar si se pueden retirar los fármacos antiepilépticos
Valorar la monoterapia con el fármaco más eficaz en la dosis más baja posible
Prescribir folatos en dosis de 1-4 mg/día
Comentar la posible ineficacia de los anticonceptivos en dosis bajas si se utiliza fenobarbital, fenitoína o carbamacepina
Valorar la retirada de valproato

ENFERMEDAD CARDÍACA

Obtener una ecocardiografía basal si se sospecha una enfermedad congénita, una lesión estenótica o hipertensión pulmonar
Evaluar la arteriopatía coronaria en mujeres con varios factores de riesgo

ASMA

Verificar el plan de acción para el asma del paciente y el uso del espirómetro
Comentar la seguridad relativa de todos los medicamentos utilizados para el asma, excepto los modificadores de los leucotrienos

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Evaluar la enfermedad renal y cardiopulmonar y la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, anti-Ro y anti-La
Evitar el embarazo si la enfermedad es activa
Comentar la seguridad relativa de la mayoría de los inmunodepresores

ECA = enzima convertidora de angiotensina; FG = filtración glomerular; PTU = propiltiouracilo; SOP = síndrome de ovarios poliquísticos; T_4 = tiroxina; TEV = tromboembolia venosa; TSH = hormona estimuladora del tiroides.
Tomado de Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient.* 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

de 24 h usando intervalos de referencia más altos, específicos para la gestación. El hiperaldosteronismo primario (cap. 227) también es difícil de diagnosticar cuando se tienen en cuenta la elevación de la actividad de renina plasmática y de la aldosterona en relación con el embarazo normal, porque la progesterona mejora la hipertensión y los efectos potasiuréticos de la aldosterona. Se debe descartar un hiperaldosteronismo primario en cualquier paciente que tenga hipertensión crónica cuando se detecte un incremento importante de la PA cerca del término o en el posparto. El feocromocitoma (cap. 228) se asocia a una tasa de mortalidad materna y fetal muy alta, en gran parte debido al retraso del diagnóstico. Durante la gestación pueden usarse de forma segura tanto la resonancia magnética como la angiografía con resonancia magnética (que no necesita gadolinio) para evaluar las glándulas suprarrenales y las arterias renales.

TABLA 239-2 CAMBIOS FISIOLÓGICOS NORMALES EN EL EMBARAZO

CARDÍACOS

Aumento del gasto cardíaco en un 40%
Aumento del volumen sanguíneo en un 30-50%
Aumento de la frecuencia cardíaca en 10-20 latidos/min
Descenso de la presión arterial en 10-15 mmHg
Modificaciones del ECG en relación con el ensanchamiento del tórax, dextrorrotación cardíaca y elevación del diafragma

PULMONARES

Hiperemia de vías respiratorias altas e hiperactividad glandular que aumentan el edema y la friabilidad
Congestión nasal, rinitis gestacional, ronquido
Dificultad para el tratamiento de las vías respiratorias e intubación fallida
Aumento de la ventilación por minuto (debido al aumento del volumen corriente, *no* de la frecuencia respiratoria, que se mantiene sin cambios), que provoca alcalosis respiratoria relativa (pH 7,4-7,45)
- Pao_2 normal: 100-105 mmHg
- $Paco_2$ normal: 28-32 mmHg

RENALES

Aumento del FG hasta 150-180 ml/min/1,73 m^2
Creatinina sérica normal < 0,8 mg/dl
Aumento de la excreción renal de bicarbonato, que limita la capacidad de taponamiento en pacientes que desarrollan acidosis
Descenso de la presión oncótica

ALTERACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA

Aumento de la eliminación renal y hepática
Alteración de la eliminación de fármacos
Alteración de la unión a proteínas
Aumento del volumen de distribución

Estos cambios fisiológicos suelen evolucionar a lo largo de la gestación.
ECG = electrocardiograma; FG = filtración glomerular.

TABLA 239-3 RECOMENDACIONES PARA EL EMBARAZO DE LA NATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION (NCRP)

EXPOSICIÓN TOTAL DURANTE EL EMBARAZO (rads)	RECOMENDACIONES DE LA NCRP
≤ 5	Aceptable; probabilidad baja de problemas
5-10	Riesgo bajo de problemas
10-15 (≤ 8 semanas de gestación)	Riesgo más alto; valorar la terminación
> 15	Se recomienda la terminación de la gestación

Tomado de Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient.* 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

TABLA 239-4 EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN

ESTUDIO	EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN (rads)
Radiografía de tórax	< 0,001
Gammagrafía pulmonar	0,01-0,02 ventilación 0,01-0,03 perfusión
Angiograma pulmonar	< 0,05 vía braquial 0,2-0,3 vía femoral
Angiograma con TC	0,2-0,3
Ecografía	Ninguna
RM/ARM/VRM	Ninguna
Series gastrointestinales altas	0,1
Series de columna lumbar	0,9
Enema de bario	1
PIV completo	0,5
TC de cabeza	< 0,01
TC de abdomen	2-3

ARM = angiografía por resonancia magnética; PIV = pielograma intravenoso; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada; VRM = venograma con resonancia magnética.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Las pacientes que recibían tratamiento farmacológico antes de la gestación pueden a menudo suspender los antihipertensivos y reintroducirlos cuando la PA aumenta gradualmente hasta los valores previos a la gestación cerca del término. Es difícil determinar si el aumento de la PA representa el retorno fisiológico normal a una PA anterior o el desarrollo de preeclampsia. Serán necesarios el estudio de laboratorio basal de la preeclampsia (v. más adelante), un seguimiento muy estricto y el abordaje del caso en colaboración con su obstetra. Las pacientes que mantienen un buen control de la PA pueden preferir continuar con medicamentos seguros o cambiar a otro régimen. Los fármacos con evidencias de grado A de eficacia y seguridad son metildopa y labetalol (v. tabla 67-5). También se han estudiado el nifedipino, la hidralacina y otros β-bloqueantes, especialmente los que tienen actividad simpaticomimética intrínseca, y son fármacos de segunda y tercera línea aceptables.

En el cálculo de la dosis debe tenerse en cuenta el aumento del aclaramiento renal y hepático y el aumento del volumen de distribución, lo que puede requerir dosis más altas o menores intervalos posológicos durante el embarazo. Los inhibidores de la ECA y los ARA deben suspenderse al diagnosticar la gestación, debido a su capacidad teratógena y a su asociación a agenesia renal fetal y neonatal y a insuficiencia renal incluso cuando se usan en etapas más avanzadas del embarazo.

El objetivo del tratamiento antihipertensivo en el embarazo no está claro. En la mayoría de las recomendaciones de consenso, en las que se abordan solo problemas fetales y aspectos de seguridad de la madre a corto plazo, se recomienda mantener la PA por debajo de 160/100 mmHg. Basándose en los datos a largo plazo, en la mayoría de centros se prefiere mantenerla por debajo de 140/90 mmHg, en especial en caso de diabetes o insuficiencia renal. Las recomendaciones de consenso están de acuerdo en que es necesario mantenerla por encima de 120/80 mmHg para preservar la perfusión placentaria. No hay evidencias que demuestren que la restricción de sal o los cambios de la dieta mejoren el control de la PA en la gestación, y no se recomienda perder peso. Asimismo, no hay indicios claros de que el control de la PA disminuya el riesgo de preeclampsia. Es importante obtener la analítica basal antes de la preeclampsia (hemograma completo con plaquetas, concentración de creatinina, nivel de ácido úrico, nivel de aspartato transaminasa y análisis de orina) en todas las pacientes con hipertensión, dado que el riesgo de preeclampsia es del 20% y se valorará añadir ácido acetilsalicílico y suplementos de calcio para prevenir la preeclampsia (v. más adelante). Se recomienda realizar monitorización fetal con ecografía seriada para supervisar el crecimiento y el volumen de líquido amniótico y un estudio sin esfuerzo añadido (aceleración de la frecuencia cardíaca fetal en respuesta al movimiento) una o dos veces por semana después de la semana 32 y plantear la utilización de velocimetría Doppler.

Se aconsejará mantener la lactancia materna, ya que la mayoría de los fármacos antihipertensivos son seguros durante esta etapa. Las hidroclorotiacidas, α-metildopa, nifedipino, acebutolol y metoprolol son fármacos aprobados por la American Academy of Pediatricians. No hay evidencias que indiquen que las hidroclorotiacidas afecten al volumen de la leche, pero el propranolol y el atenolol se concentran en la leche materna, por lo que deberían evitarse. El enalapril y el captopril son los inhibidores de la ECA preferidos en las mujeres que dan el pecho, pero en vista de los datos adversos sobre el embarazo podría ser prudente retrasar su uso durante las primeras semanas de la vida del niño y recién nacidos prematuros.

PRONÓSTICO

La hipertensión puede aumentar el riesgo de desprendimiento de placenta, de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y de bajo peso al nacer. Sin embargo, su principal riesgo es su contribución al riesgo de preeclampsia y el incremento asociado de la morbimortalidad perinatal. Además, la hipertensión crónica en pacientes con otros trastornos concomitantes aumenta significativamente el riesgo de complicaciones maternas y fetales[6] (tabla 239-5).

Las mujeres que desarrollen hipertensión durante la gestación tienen un aumento del riesgo vital de desarrollar hipertensión crónica, aunque la PA se normalice en el posparto.[7]

PREECLAMPSIA

DEFINICIÓN

La preeclampsia es un trastorno multisistémico que se define como una PA de 140/90 mmHg o mayor, acompañada por proteinuria mayor de 300 mg/24 h después de la semana 20 de gestación en una paciente previamente normotensa. Cuando se diagnostica en una paciente con hipertensión crónica preexistente se denomina hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta.

El cociente proteínas-creatinina en orina de al menos 0,3 puede convertirse en un criterio de proteinuria, aunque el American College of Obstetricians and Gynecologists aún no ha añadido este parámetro a la definición. El edema y la hiperreflexia ya no se consideran criterios diagnósticos y también se han caído de la lista de criterios de hipertensión el incremento de 30 mmHg de la presión sistólica o de 15 mmHg de la presión diastólica. La preeclampsia grave se define como la presencia de uno de los siguientes signos o síntomas en presencia de preeclampsia: presión sistólica de 160 mmHg o mayor, o presión diastólica de 110 mmHg o mayor, en dos ocasiones con un intervalo al menos de 6 h; una proteinuria mayor de 5 g en un período de 24 h; edema de pulmón; oliguria (< 400 ml en 24 h); cefaleas persistentes; dolor epigástrico o alteración de la función hepática; trombocitopenia, y RCIU.

EPIDEMIOLOGÍA

La preeclampsia complica el 6-8% de las gestaciones de todo el mundo. La preeclampsia/eclampsia es la principal causa de mortalidad materna en los países en desarrollo y sigue contribuyendo a la mortalidad materna en EE. UU. a pesar de la disponibilidad de medicamentos antihipertensivos y anticonvulsivantes. De hecho, en ese país se cree que la preeclampsia es responsable del 15% de los partos prematuros y del 17,6% de las muertes maternas y se calcula que, en todo el mundo, la preeclampsia y la eclampsia son responsables del 14% de las muertes maternas cada año (entre 50.000 y 75.000).

Las mujeres primigrávidas y multíparas con nuevas parejas tienen mayor riesgo, lo que indicaría la participación de los antígenos paternos. Otros factores de riesgo son antecedentes de preeclampsia, raza negra, diabetes o resistencia a la insulina, obesidad, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad renal, hipertensión, trombofilia, obesidad, embarazo con mola, gestación múltiple y edades extremas (menores de 20 o mayores de 40 años).

BIOPATOLOGÍA

La preeclampsia es un trastorno que se debe a un desarrollo anormal de la placenta y que comienza en etapas tempranas de la gestación, mucho antes de que sus manifestaciones sean clínicamente evidentes. En un embarazo normal las arterias espirales uterinas sufren remodelado cuando son invadidas por células citotrofoblásticas fetales, lo que da lugar a un desplazamiento de los receptores de adhesión desde las células con características epiteliales a otras de fenotipo endotelial, con la transformación de los vasos sanguíneos uterinos maternos estrechos y de alta resistencia en otros dilatados de alta capacitancia. Las porciones proximales de las arterias espirales se dilatan aún más por los efectos hormonales de los estrógenos y la progesterona, con lo que se aumenta el flujo sanguíneo uterino global desde 45 ml/min durante la menstruación hasta 750 ml/min a término. En la preeclampsia no se produce este cambio celular y la invasión superficial de las células fetales hacia la vasculatura materna solo provoca una perfusión escasa de la placenta. La placentación defectuosa produce hipoxia relativa e isquemia a medida que la gestación avanza, ya que este flujo sanguíneo comprometido no puede satisfacer las demandas crecientes del feto y la placenta. El resultado es la disfunción endotelial difusa, que se manifiesta como el síndrome clínico de la preeclampsia (fig. 239-2).

Un trabajo reciente sobre el posible mecanismo de la disfunción endotelial que subyace en esta enfermedad se ha centrado en el desequilibrio entre los factores pro- y antiangiógenos, a partir de estudios que demuestran concentraciones elevadas de la tirosina cinasa similar a fms soluble 1 placentaria en el plasma de mujeres con preeclampsia. Esta proteína impide la interacción del factor de crecimiento placentario y el factor de crecimiento endotelial vascular con los receptores endoteliales, con lo que se induce la disfunción endotelial. Un correceptor del factor de crecimiento transformador β procedente de la placenta, denominado endoglina soluble, está elevado en el suero de pacientes con preeclampsia e induce la permeabilidad vascular y la hipertensión. El grado de elevación se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y las concentraciones disminuyen después del parto. Otros factores que se están investigando actualmente son ADAM12 trofoblástico y marcadores de angiogenia, proteína A plasmática asociada a la gestación, proteína 13 placentaria y factor de crecimiento placentario.[8] Hasta ahora no se ha establecido ningún modelo predictivo definitivo. Se están llevando a cabo estudios que abordan tanto la causa como el mecanismo que vincula la preeclampsia con el riesgo de enfermedad cardiovascular, centrados en la disfunción endotelial.[9]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la preeclampsia se basa en una PA de 140/90 mmHg o mayor y una proteinuria mayor de 300 mg/24 h después de 20 semanas de gestación. La eclampsia se diagnostica cuando una paciente con preeclampsia tiene una convulsión. Otras anomalías que contribuyen al diagnóstico son la hiperuricemia, la hemoconcentración, la elevación de la creatinina o de las pruebas de función hepática y la trombocitopenia. El síndrome HELLP (del inglés *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets*, «hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas») (cap. 172) parece ser una forma más grave de preeclampsia. El diagnóstico de preeclampsia grave depende de los criterios que se acaban de comentar.

La evaluación diagnóstica debe incluir una historia detallada, interrogando sobre la presencia de cefalea, molestias visuales, dolor epigástrico, aumento de peso y edema, y revisión de la presencia de factores de riesgo. La exploración física debe incluir una exploración neurológica detallada, con búsqueda de cambios en el fondo de ojo (vasoespasmo de la retina, edema o hemorragia) o hiperreflexia, así como de cualquier indicio focal que sugiera la presencia de un efecto de masa, sensibilidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 239-5 COCIENTES DE PROBABILIDADES DE COMPLICACIONES FETALES Y MATERNAS: 1995-2008

VARIABLE	DIABETES PREGESTACIONAL		ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA		ENFERMEDAD COLAGENOVASCULAR		TRASTORNOS TIROIDEOS	
	Con hipertensión crónica	*Sin hipertensión crónica*	*Con hipertensión crónica*	*Sin hipertensión crónica*	*Con hipertensión crónica*	*Sin hipertensión crónica*	*Con hipertensión crónica*	*Sin hipertensión crónica*
RESULTADOS FETALES								
Muerte fetal tardía[a]	4,3 (3,81-4,85)	3,05 (2,88-3,23)	7,29 (5,59-9,52)	1,74 (1,51-2,02)	7,42 (5,37-10,25)	2,74 (2,35-3,2)	1,86 (1,48-2,33)	0,98 (0,92-1,05)
Escaso crecimiento fetal[a]	2,66 (2,4-2,94)	1,2 (1,14-1,27)	7,94 (6,67-9,44)	2,29 (2,12-2,49)	7,99 (6,44-9,91)	3,87 (3,55-4,22)	3,59 (3,2-4,02)	1,29 (1,25-1,34)
Parto espontáneo con < 37 semanas de gestación[a]	4,88 (4,63-5,15)	2,9 (2,83-2,98)	8,6 (7,64-9,67)	2,25 (2,15-2,35)	7,19 (6,22-8,3)	3,15 (2,98-3,33)	3,24 (3,02-3,48)	1,24 (1,21-1,27)
RESULTADOS MATERNOS								
Preeclampsia[a]	13,96 (13,29-14,66)	3,8 (3,69-3,91)	27,87 (24,85-31,25)	3,28 (3,1-3,47)	17,41 (15,09-20,09)	2,96 (2,76-3,18)	9,74 (9,15-10,35)	1,38 (1,35-1,42)
ACV/complicaciones cerebrovasculares[a]	7,14 (4,9-10,4)	1,85 (1,41-2,44)	13,73 (6,63-28,44)	3,52 (2,34-5,31)	23 (11,47-46,14)	7,6 (5,26-10,97)	3,87 (2,07-7,23)	1,58 (1,29-1,94)
Insuficiencia renal aguda[a]	35,41 (28,39-44,16)	4,43 (3,57-5,48)	253,4 (199,5-321,9)	62,4 (54,37-71,63)	191,5 (141,4-259,4)	12,6 (8,88-17,88)	14,17 (9,65-20,82)	1,27 (0,97-1,65)
Edema de pulmón[a]	11,97 (7,86-18,24)	4,01 (3,07-5,25)	23,29 (10,32-52,56)	9,06 (5,84-14,06)	15,52 (4,92-48,95)	6,08 (3,46-10,69)	9,85 (5,64-17,19)	1,54 (1,16-2,05)
Ventilación[a]	11,87 (9,22-15,26)	3,34 (2,8-4)	19,29 (11,36-32,76)	8,25 (6,43-10,6)	26,2 (15,04-45,63)	11,09 (8,46-14,52)	5,71 (3,69-8,86)	1,84 (1,55-2,18)
Parto por cesárea[b]	5,75 (5,46-6,05)	3,33 (3,26-3,41)	5,73 (5,03-6,53)	1,74 (1,68-1,81)	4,38 (3,74-5,12)	1,89 (1,8-1,98)	3,16 (2,97-3,36)	1,27 (1,25-1,29)
Ingreso > 6 días[c]	14,74 (13,68-15,89)	5,34 (5,09-5,6)	42,16 (36,78-48,32)	6,52 (6,12-6,95)	30,29 (25,45-36,04)	6,18 (5,69-6,71)	8,4 (7,6-9,28)	1,77 (1,71-1,84)
Mortalidad intrahospitalaria[a]	6,02 (2,71-13,4)	2,58 (1,59-4,17)	27,02 (8,72-83,73)	6,88 (3,56-13,29)	88,81 (41,9-188,2)	23,81 (14,67-38,66)	1,74 (0,24-12,4)	1,72 (1,06-2,77)

En todos los análisis, el grupo de referencia fue el de ingresos para parto sin hipertensión crónica y sin la enfermedad en cuestión. Las ingresadas con hipertensión crónica sin la enfermedad en cuestión fueron incluidas como grupo en cada análisis. No se muestran los resultados por la similitud de las asociaciones estimadas en estos grupos con las obtenidas al analizar el efecto de la hipertensión crónica global.

[a]Ajustado según nacimiento múltiple, año de estudio, tipo de seguro sanitario, región y edad.

[b]Ajustado según cesáreas previas, nacimiento múltiple, año de estudio, tipo de seguro sanitario, región y edad.

[c]Ajustado según tendencia, situación del ingreso, nacimiento múltiple, año de estudio, tipo de seguro sanitario, región y edad.

ACV = accidente cerebrovascular.

Tomado de Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:134.e1-134.e8, 2012.

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

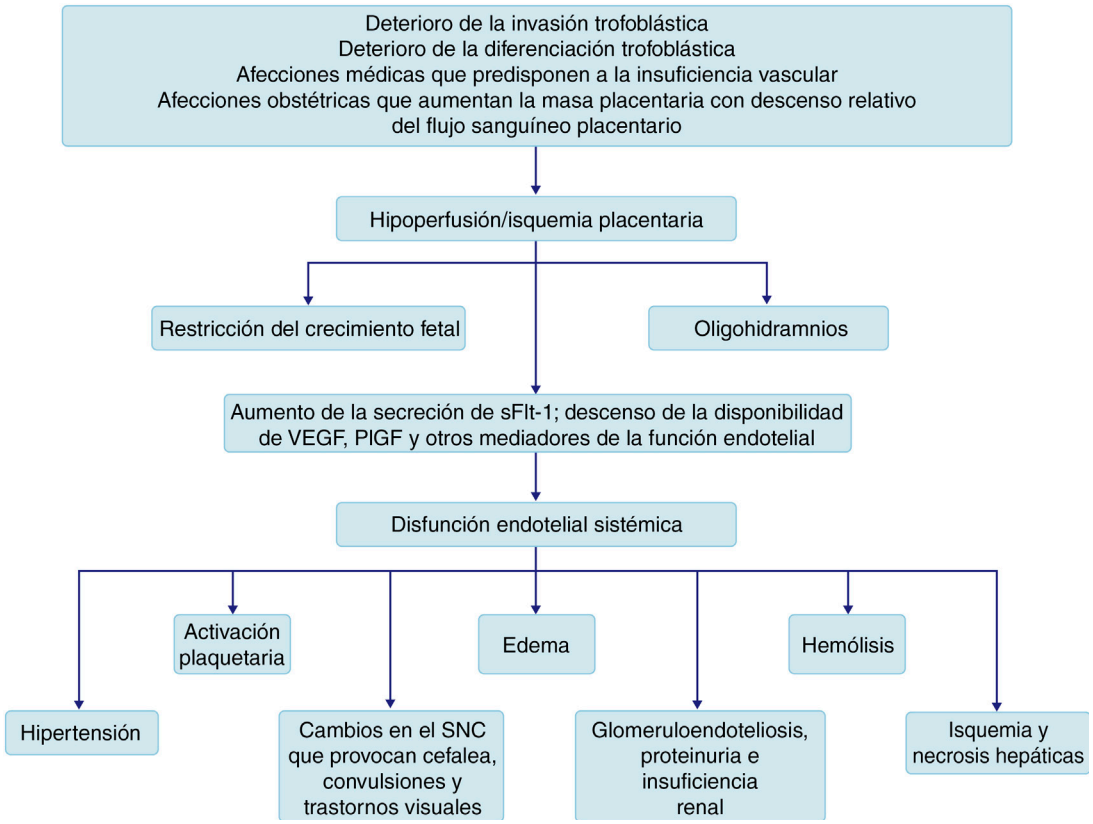

FIGURA 239-2. Modelo de patogenia de la preeclampsia. PlGF = factor de crecimiento de la placenta; sFlt-1= tirosina cinasa similar a fms soluble 1; SNC = sistema nervioso central; VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular. (Tomado de Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient.* 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.)

hepática a la palpación y edema. El estudio de laboratorio de la preeclampsia debe incluir un hemograma completo con recuento de plaquetas, cociente proteínas-creatinina en orina o proteínas en orina de 24 h, pruebas hepáticas, concentración de creatinina y nivel de ácido úrico. Por último, se debe revisar el estado del feto y vigilar estrechamente en la madre las consecuencias que pondrían su vida en peligro, como hipertensión grave, convulsiones, edema de pulmón, hemorragia cerebral, infarto o rotura del hígado, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal.

Actualmente, el diagnóstico se basa en el desarrollo del síndrome clínico completo, pero el diagnóstico puede establecerse antes utilizando los biomarcadores. Es probable que un modelo combinado que utilice las concentraciones de endoglina soluble, tirosina cinasa similar a fms soluble 1 placentaria, proteína A plasmática asociada a la gestación, ADAM12 y factor de crecimiento placentario sea un instrumento de predicción mejor antes de la semana 20 de gestación que cualquier otro marcador individual.

El diagnóstico diferencial de cada manifestación individual de la preeclampsia es amplio, por tanto, el diagnóstico se centra en la constelación de signos y síntomas que indican la existencia de la preeclampsia. Las enfermedades que pueden imitar a la preeclampsia son el LES con nefritis (cap. 266), la púrpura trombótica trombocitopénica y el síndrome urémico hemolítico (cap. 172). La distinción entre la preeclampsia y un brote de LES con nefritis (cap. 266) es muy difícil, ya que ambos pueden causar hipertensión, proteinuria, trombocitopenia y aumento de la concentración de creatinina sérica. Las características del diagnóstico diferencial que señalan la existencia del LES son el descenso de las concentraciones séricas de complemento, la elevación de los anticuerpos anti-ADN y las manifestaciones extrarrenales del LES como erupción cutánea y artralgias. La proteinuria y la hipertensión de la preeclampsia son probablemente de inicio más súbito.

TRATAMIENTO

Tto

Cuando se presenta, el único tratamiento conocido de la preeclampsia es inducir el parto en cuanto sea obstétricamente viable.[A1] No obstante, la preeclampsia puede manifestarse en el posparto, y que tanto la preeclampsia como la eclampsia se han descrito hasta 21 días después del parto. El tratamiento de la preeclampsia consiste en tratar la hipertensión, administrar profilaxis para las convulsiones y limitar los líquidos, debido al riesgo de edema pulmonar. El tratamiento de la hipertensión grave de la preeclampsia se revisa en la tabla 239-6. Se recomienda el sulfato de magnesio como tratamiento de primera línea de la eclampsia, así como para la profilaxis de la eclampsia en mujeres con preeclampsia grave o no

TABLA 239-6 TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN GRAVE EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA

FÁRMACO	INICIO Y DURACIÓN DE LA ACCIÓN	DOSIS AGUDA PARA LA HIPERTENSIÓN GRAVE	DOSIS DE MANTENIMIENTO
Labetalol	Comienza a actuar en 5-10 min Dura 3-6 h	Administrar en bolo i.v. hasta que la PA alcance el nivel deseado: 10 mg i.v. en bolo; después en 10 min, 20 mg i.v. en bolo; después en 10 min, 40 mg i.v. en bolo; después en 10 min, 80 mg i.v. en bolo; después en 10 min, 80 mg i.v. en bolo, hasta una dosis total de no más de 300 mg Seguir con labetalol v.o. o labetalol en infusión i.v.	100-200 mg v.o. 2-3 veces al día (100-600 mg 2-3 veces al día; máx. 2.400 mg/día) Infusión i.v. de 0,5-2 mg/min (labetalol se presenta en viales de 100 mg/20 ml) Poner 5 viales (100 ml) de labetalol en 150 ml de líquido i.v. (glucosado al 5%, LR o SSN) para obtener una solución con 2 mg/ml; empezar con 15 ml/h (0,5 mg/min); ajustar hasta un máximo de 60 ml/h (2 mg/min)
Nifedipino	Comienza a actuar en < 30 min Dura 4-5 h	10-20 mg v.o. cada 30 min hasta un máximo de 50 mg	10-20 mg v.o. 3 veces al día de nifedipino de acción corta, o 30-120 mg 1 vez al día de la formulación de acción prolongada
Hidralacina	Comienza a actuar en 10-20 min Dura 3-6 h	2,5-10 mg i.v. cada 30 min	Comenzar con 10 mg v.o. 4 veces al día; puede aumentarse gradualmente hasta 50 mg v.o. 4 veces al día

G5% = solución de glucosa al 5% en agua; LR = solución de Ringer lactato; PA = presión arterial; SSN = solución salina normal.
Tomado de Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient.* 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

grave.[A2] La fenitoína y las benzodiacepinas no deben usarse para la profilaxis o tratamiento de la eclampsia, salvo si hay alguna contraindicación al sulfato de magnesio o este es ineficaz. En dos estudios clínicos aleatorizados y controlados se ha demostrado que el magnesio es mejor que la fenitoína para la prevención de las convulsiones tanto primarias como recurrentes de la eclampsia.

El tratamiento de las convulsiones agudas de la eclampsia consiste en proteger la vía respiratoria, la monitorización fetal, magnesio, control de la PA y benzodiacepinas según necesidades para detener las crisis convulsivas en el momento agudo. El tratamiento de la hipertensión grave se resume en la tabla 239-6.

Las manifestaciones graves de la preeclampsia en la madre que podrían justificar un parto prematuro son convulsiones, insuficiencia renal, hipertensión grave, trombocitopenia o hemólisis graves, elevación de la aspartato transaminasa o de la alanina transaminasa mayor de dos o tres veces la normalidad, edema de pulmón, hemorragia retiniana u otros síntomas que indiquen el daño de órganos diana (cefalea, trastornos visuales y dolor en epigastrio o cuadrante superior derecho). Las indicaciones fetales para adelantar el parto pueden incluir un RCIU significativo, oligohidramnios o un estudio fetal preocupante. Las mujeres con preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación deberían recibir un corticoide que atraviese la placenta, como betametasona o dexametasona, para acelerar la maduración fetal pulmonar.

PREVENCIÓN

El tratamiento de prueba con antihipertensivos, suplemento de antioxidantes con vitaminas C y E, magnesio,[A3] restricción de proteínas o sal, aceite de pescado y otros cambios en la dieta no ha podido prevenir la preeclampsia. El ácido acetilsalicílico en dosis bajas administrado a poblaciones de alto riesgo es la única intervención sobre la que existen datos que apoyen un efecto positivo. Los primeros estudios mostraron efectos limitados, pero en un metaanálisis posterior se demostró que la administración de ácido acetilsalicílico a dosis bajas (< 100 mg/día) disminuye tanto el riesgo de preeclampsia como la mortalidad fetal y neonatal.[A4] Recomendamos administrar 81 mg/día de ácido acetilsalicílico en todas las pacientes que tengan factores de riesgo para preeclampsia. Las pruebas con suplemento de calcio han obtenido resultados contradictorios, pero dada la relación inversa que existe entre la ingesta de calcio en la dieta y la PA en población general se recomienda administrar suplemento de calcio con al menos 1 g/día cuando la ingesta de calcio en la dieta es baja (< 600 mg/día). Una alternativa al suplemento podría ser el incremento del calcio en la dieta, tomando al menos tres o cuatro raciones al día de productos lácteos (suponiendo un contenido de 250 a 300 mg de calcio por ración).

PRONÓSTICO

Las mujeres que han tenido preeclampsia tienen un mayor riesgo de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular. La preeclampsia también es un marcador del aumento de riesgo de nefropatía terminal. Un año después del parto, las pacientes con preeclampsia observadas en un estudio longitudinal por Smith et al. tenían signos de aumento de la resistencia a la insulina, PA, colesterol y triglicéridos, que podrían ser las primeras manifestaciones del síndrome metabólico. El mismo grupo ha publicado recientemente el riesgo calculado a 10 años, 30 años y toda la vida de enfermedades cardiovasculares en esta cohorte.[10] El riesgo a 10 años, 30 años y toda la vida de desarrollar enfermedades cardiovasculares fue del 18,2 frente al 1,7%, el 31,3 frente al 5,1% y el 41,4 frente al 17,8%, comparado con controles equiparables que no tuvieron preeclampsia. No está claro si estamos ante una patogenia compartida, el desenmascaramiento de una enfermedad establecida o una contribución al desarrollo de la enfermedad. Es posible que la función endotelial anómala preexistente predisponga a la enfermedad renal y vascular en años posteriores y, de hecho, se trata de la misma anomalía que altera la implantación, provocando preeclampsia y pérdida fetal. También es posible que la propia preeclampsia contribuya al desarrollo de la enfermedad en el futuro.

Se recomienda encarecidamente continuar la asistencia después de las 6 semanas posparto. Si hay antecedentes de preeclampsia grave deberá descartarse la existencia previa de hipertensión, una enfermedad renal subyacente, trombofilia e incluso causas secundarias de hipertensión. Las mujeres deberán estar informadas del riesgo de presentar preeclampsia en embarazos posteriores, en particular cuando el intervalo entre partos sea menor de 2 o mayor de 10 años. Se aconsejará a las mujeres con sobrepeso que normalicen su índice de masa corporal antes del siguiente embarazo y que reduzcan su riesgo a largo plazo. La evaluación global del riesgo cardiovascular, que incluya el perfil lipídico, el abandono del tabaquismo y las intervenciones precoces de reducción del riesgo, será beneficiosa para las mujeres, tanto si la PA se normaliza como si había hipertensión previa.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA, EMBOLIA DE PULMÓN Y TROMBOFILIA (caps. 81, 98 y 176)

La EP es la principal causa médica de mortalidad materna en el mundo desarrollado y se considera responsable del 30% de las muertes maternas directas según la Confidential Enquiry más reciente de Reino Unido. A pesar de que se hace todo lo posible, las tasas de mortalidad por EP no se han modificado en más de 20 años y su incidencia en EE. UU. sigue en aumento, debido, probablemente, al aumento de la obesidad y de los partos por cesárea. Las estrategias actuales de reducción del riesgo por EP deben incluir la extensión del uso de la profilaxis adecuada, la detección precoz de la tromboembolia venosa (TEV) y el tratamiento rápido, seguro y eficaz.[11]

EPIDEMIOLOGÍA

Más de la mitad de los episodios de TEV en mujeres menores de 40 años se presentan en relación con un embarazo. La TEV es 10 veces más frecuente en mujeres gestantes que en las no gestantes de edades equivalentes y se presenta en 5-12 de cada 10.000 embarazos antes del parto y en 3-7 de cada 10.000 en el posparto. El riesgo de TEV durante el embarazo aumenta en presencia de otros factores de riesgo como reposo en cama prolongado, cesárea, preeclampsia, tres o más hijos, tabaquismo, obesidad, antecedentes de tromboflebitis superficial o TEV, trombofilia y antecedentes familiares de TEV.

BIOPATOLOGÍA

El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad (cap. 176) que se caracteriza por estasis venosa, un desequilibrio protrombótico de la madre por el cual la activación del sistema de la coagulación supera a la respuesta fibrinolítica progresivamente a lo largo de la gestación y alteraciones endoteliales. La estasis venosa aparece como consecuencia de la venodilatación que provoca la progesterona al comienzo de la gestación, y aumenta posteriormente debido al efecto compresor que ejerce el útero grávido. La compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha aumenta más la estasis venosa en el lado izquierdo y explicaría por qué más del 90% de los casos de trombosis venosa profunda (TVP) que se producen el embarazo tienen lugar en la pierna izquierda. En caso de preeclampsia y tanto durante el parto vaginal como en el parto instrumental hay daño endotelial que aumenta el riesgo de TEV.

Trombofilias genéticas y adquiridas

Los antecedentes familiares positivos de TEV (un posible marcador de trombofilia) o de trombofilia diagnosticada aumentan significativamente el riesgo de TEV durante el embarazo (cap. 176). Las trombofilias genéticas mejor descritas comprenden las deficiencias de proteína C, proteína S y antitrombina III, todas ellas de herencia autosómica dominante de penetrancia variable, y la presencia de mutaciones monogénicas, factor V de Leiden y protrombina G202010. Entre estas, las mujeres homocigotas con deficiencia de antitrombina (infrecuentes) y las heterocigotas compuestas tienen el máximo riesgo de presentar TEV en el embarazo. Las trombofilias también se han asociado a complicaciones obstétricas, como RCIU, desprendimiento de placenta, pérdida de la gestación tanto precoz como tardía y preeclampsia (precoz, grave o recurrente). El síndrome antifosfolipídico es la principal trombofilia adquirida, y disponemos de datos convincentes que apoyan tanto su relación con el riesgo de trombosis y de complicaciones obstétricas durante la gestación como el uso de profilaxis de la trombosis para prevenir desenlaces obstétricos desfavorables (cap. 176). En estos momentos se está llevando un estudio multicéntrico internacional de gran tamaño, el Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis Study, en el que se está aleatorizando a pacientes con trombofilia y desenlaces obstétricos desfavorables para seguimiento o para recibir profilaxis de la trombosis. El análisis preliminar de datos no ha logrado demostrar la eficacia de la tromboprofilaxis para la prevención de los resultados adversos de la gestación descritos, y el último boletín técnico del American College of Obstetricians and Gynecologists se posiciona en contra de la profilaxis destinada a prevenir resultados adversos de la gestación en los pacientes con trombofilias distintas del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.[12]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la TEV durante el embarazo se complica tanto por los propios cambios fisiológicos normales como por la renuencia a utilizar estudios de imagen durante este período. Los signos clínicos no son fiables y tanto la hinchazón de la pierna como la disnea son frecuentes durante el embarazo, lo que hace que sea difícil decidir cuándo hay que descartar una posible TEV. El hecho de que el 90% de las TVP afecten a la pierna izquierda hizo pensar que la combinación de síntomas en la pierna izquierda, la diferencia en el perímetro de la pantorrilla de 2 cm o mayor y la presentación en el primer trimestre (en el que es menos probable la hinchazón de las piernas) sería un factor altamente predictivo de TVP. La mayoría de las TVP se presenta antes del parto y su incidencia se distribuye homogéneamente durante la gestación. La mayoría de las EP mortales observadas en los estudios se produjeron en el período posparto, por tanto, la vigilancia debe ser prolongada después del parto. Para el diagnóstico de la TVP se necesita una ecografía con compresión que abarque hasta las venas ilíacas y la vena cava inferior a la altura del hígado (cap. 81), que deberá ser repetida si los hallazgos son normales pero la probabilidad pretest es alta y los síntomas persisten. Se recomienda realizar una resonancia magnética o una resonancia magnética con venografía cuando se sospeche una trombosis venosa ilíaca o pélvica y los estudios ecográficos sean negativos.

booksmedicos.org

El diagnóstico de la EP es incluso más problemático, debido a la frecuencia de la disnea, la probabilidad de oxigenación normal en pacientes jóvenes sin enfermedad cardiopulmonar subyacente y el carácter invasivo del estudio diagnóstico. La gasometría arterial no es útil, ya que el gradiente A-a fue normal en el 60% de las pacientes gestantes con EP diagnosticada en una revisión retrospectiva realizada en dos centros.

La exposición a la radiación en los estudios radiológicos necesarios para el diagnóstico de la EP es muy inferior a la permitida por la National Commission on Radiation Protection (v. tabla 239-3), por tanto, el estudio nunca se omitirá por evitar la exposición al feto. La gammagrafía con ventilación-perfusión (V/Q) sigue siendo la prueba diagnóstica de elección en la mayoría de los centros situados fuera de EE. UU.: se trata de la prueba mejor validada en el embarazo, no implica la administración de contraste y presenta un valor predictivo negativo bueno en estudios normales y en los de probabilidad baja cuando se equipara a los estudios de las piernas. Si se usa la V/Q, debe entenderse que el riesgo de EP sigue siendo importante cuando el resultado es de probabilidad «intermedia» o «indeterminada» y que, por tanto, en esos casos se requieren otros estudios. La angiografía con tomografía computarizada (TC) ha reemplazado a la gammagrafía de V/Q en la mayoría de los centros estadounidenses, basándose en los resultados obtenidos en pacientes no gestantes. La técnica depende del gasto cardíaco y del volumen plasmático, factores ambos aumentados durante la gestación. Esto puede hacer que empeore la opacificación de los vasos, provocando artefactos que se interpretarán como defectos de llenado o que impidan ver los coágulos; por tanto los parámetros de la técnica deben ajustarse en caso de embarazo. Se trata de una prueba sensible y rentable que constituye una alternativa diagnóstica en el 25-40% de los casos y es la preferida cuando la radiografía de tórax muestra anomalías. Se tolera bien y requiere un tiempo de apnea menor que la gammagrafía con V/Q, por lo que es de elección también en pacientes inestables, especialmente si se sospecha un diagnóstico alternativo. Es importante mencionar que la angiografía con TC expone las mamas de la madre a 2-3,5 rads, y la exposición a 1 rad aumenta el riesgo vital de cáncer de mama en un 13%. El uso de escudos para las mamas disminuye la exposición en un 50% sin comprometer la integridad de la prueba, por lo que se recomienda encarecidamente su uso.

Aún no se ha determinado el papel que juega el análisis del dímero D en la gestación, ya que está elevado durante el embarazo normal. Puede tener alguna utilidad por su valor predictivo negativo, pero los estudios no son adecuados para recomendar su uso en este momento.

TRATAMIENTO

Tto

Es de sobra conocida la seguridad para el feto de la heparina no fraccionada (HNF) y de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) (cap. 38), por tanto, son los fármacos de elección para el tratamiento y la prevención de la TEV. La warfarina es un teratógeno que atraviesa la placenta y se ha asociado a hemorragia fetal y anomalías del sistema nervioso central al final de la gestación, por lo que no se utiliza en esta indicación en el embarazo. El tratamiento inicial de la TEV en la gestación consiste en administrar HNF por vía intravenosa seguida por HNF o HBPM por vía subcutánea, o con una directamente con HBPM ajustada al peso, que después se mantendrá. Ambos procedimientos son aceptables.

Las HBPM tienen una incidencia menor de trombopenia inducida por heparina (cap. 172) y menos osteoporosis, de modo que son los fármacos preferidos por la prolongada administración en la gestación. Las directrices de consenso de 2012 del American College of Chest Physicians recomiendan actualmente las HBPM como fármaco de elección en la gestación.[13] Esta misma conferencia de consenso indica reservar el fondaparinux y los inhibidores directos de trombina por vía parenteral a pacientes con reacciones alérgicas graves a la heparina (p. ej., trombocitopenia inducida por heparina) que no puedan recibir danaparoide. No está recomendado el uso de inhibidores directos de trombina y anti-Xa orales (tabla 239-7). La HBPM ofrece una biodisponibilidad mayor, pero la facilidad de administración en el embarazo se atenúa porque debe hacerse dos veces al día y requiere una monitorización frecuente. Las necesidades de administración aumentan a medida que avanza la gestación y es necesario vigilar las concentraciones de anti-Xa. Como la HBPM presenta una reversibilidad limitada con protamina, y su uso se ha asociado a la aparición de hematomas epidurales en pacientes no gestantes que reciben anestesia espinal o epidural, la mayoría de los centros recomienda cambiar a HNF hacia las semanas 34 o 36. De esta forma, las pacientes pueden recibir anestesia epidural para el parto y en caso de parto urgente, la HNF puede revertirse con protamina antes de suspender temporalmente la anticoagulación. Las recomendaciones específicas de tratamiento se exponen en la tabla 239-8.

PREVENCIÓN

El riesgo global de recurrencia de TEV durante la gestación varía entre el 5 y el 20%, dependiendo en parte de las circunstancias del coágulo índice. Las pacientes con TEV idiopática previa (aún no embarazadas) o con TEV secundaria producida durante un embarazo previo o mientras recibían anticonceptivos orales y las pacientes con antecedentes familiares o diagnóstico de trombofilia tienen el riesgo más alto. Las trombofilias con el riesgo de recurrencia más alto son el síndrome antifosfolipídico y la homocigosidad o heterocigosidad compuesta con más de una mutación y deficiencia de antitrombina. En todos esos grupos es necesario utilizar la profilaxis de la trombosis, y su intensidad dependerá de la importancia del riesgo (v. tabla 239-8). Según los datos retrospectivos, el riesgo menor de recurrencia se detecta en pacientes sin antecedentes familiares ni trombofilia en las que la TEV previa se presentó en relación con un factor de riesgo transitorio distinto de la gestación o del uso de anticonceptivos orales. Las directrices de consenso del American College of Chest Physicians plantean actualmente la vigilancia con tromboprofilaxis posparto en este grupo, pero muchos centros estadounidenses también ofrecen tromboprofilaxis anteparto. La profilaxis deberá continuar al menos durante 6 u 8 semanas posparto, cuando los cambios hemostáticos del embarazo vuelven a los valores previos a la gestación. Otros grupos en los que deberá valorarse la profilaxis de la trombosis son los formados por pacientes sometidas a cesárea, en particular si tienen algún factor de riesgo adicional de TEV y pacientes con reposo en cama prolongado. Las pacientes que continúan con dosis profilácticas o terapéuticas después del parto tienen la opción de cambiar a warfarina, que es un fármaco seguro durante la lactancia.

PRONÓSTICO

La TEV durante la gestación puede ser la primera manifestación de un estado de hipercoagulabilidad, ya que el embarazo actúa como una «prueba de estrés» para la trombofilia. El 50% de los episodios iniciales de TEV en mujeres menores de 40 años se presentan asociados a un embarazo. La evaluación de la trombofilia está indicada en todas las pacientes que acuden con TEV durante el embarazo para evaluar el riesgo materno y familiar a largo plazo y para orientar las recomendaciones profilácticas secundarias en el futuro. Las pacientes con trombofilia diagnosticada y un desenlace adverso de un embarazo tienen riesgo de presentar un desenlace similar en una gestación futura, deben recibir consejo sobre este riesgo y se valorará la profilaxis de la trombosis.

Las pacientes que han tenido TVP durante el embarazo tienen un riesgo alto de presentar un síndrome posflebítico e insuficiencia venosa. En dos estudios aleatorizados y controlados se demostró una reducción del riesgo del 50% en los síntomas de síndrome postrombótico cuando se usaron medias de compresión en el mes siguiente al diagnóstico y hasta un mínimo de 1 año después del diagnóstico.

ASMA (cap. 87)

Para un buen desenlace materno y del feto es importante mantener el control adecuado del asma durante la gestación. El asma puede asociarse a un aumento de la mortalidad perinatal, parto pretérmino, RCIU, diabetes gestacional y preeclampsia. El buen control del asma reduce la probabilidad de esos resultados adversos hasta los valores basales, por tanto, es más seguro tanto para la madre como para el feto tratar el asma de la madre que permitir que se presenten reagudizaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

El asma es la enfermedad respiratoria más frecuente en el embarazo. Afecta a entre el 3,7-8,4% de los embarazos en EE. UU. y en el 12-13% de los embarazos en Australia y Reino Unido. Cerca del 10% de las mujeres estadounidenses en edad fértil tienen asma, y las tasas de asma comunicadas durante el parto y el nacimiento se han duplicado en la última década.

Efecto del embarazo en el asma

La evolución del asma en la gestación es impredecible y en la mayoría de los estudios se ha demostrado que un tercio de los casos mejora, un tercio empeora y un tercio se mantiene estable. El factor predictivo más fiable en una paciente es su evolución durante un embarazo anterior. En la mayoría de los estudios, la mayor parte de las reagudizaciones se produjo entre 17 y 32 semanas, y se describió alguna mejoría hacia las 36 semanas de gestación. Las pacientes con asma leve evolucionan favorablemente durante el parto y el alumbramiento, pero casi el 50% de los casos con asma grave empeora durante ambos procesos. Los factores de riesgo para las reagudizaciones incluyen el asma grave, el mal cumplimiento con los medicamentos, especialmente los corticoides inhalados, la obesidad, las infecciones virales, la rinitis, el reflujo gastroesofágico y la asistencia prenatal insuficiente. Las tasas de morbilidad y mortalidad son más altas en pacientes afroamericanas.

Efecto del asma en el embarazo

El desenlace del embarazo y el parto mejoran cuando el asma está bien controlada. Un asma mal controlada aumenta el riesgo de aborto espontáneo, peso bajo al nacer, RCIU y cesárea. El parto pretérmino, la diabetes gestacional y la preeclampsia también se han asociado a asma mal controlada, pero se desconoce cómo contribuyen los esteroides sistémicos a esas complicaciones. Los esteroides sistémicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 239-7 SEGURIDAD Y FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTICOAGULANTES EN LA GESTACIÓN

	HNF	HBPM	HEPARINOIDES SEMISINTÉTICOS (DANAPAROIDE)	HEPARINAS SINTÉTICAS E INHIBIDORES DEL FACTOR Xa (FONDAPARINUX, RIVAROXABÁN)	INHIBIDORES DE TROMBINA (HIRUDINAS RECOMBINANTES)	INHIBIDORES DE TROMBINA (ARGATROBÁN, DABIGATRÁN)	WARFARINA
Vigilancia	TTPa	Concentración de anti-Xa	Concentración de anti-Xa	Concentración de anti-Xa	TTPa	TTPa	INR
Semivida	1,5 h	Enoxaparina: 4,5-7 h Tinzaparina: 3-4 h Dalteparina: 3-5 h Todas aumentan en la insuficiencia renal	24 h Prolongada en la insuficiencia renal grave	17-21 h Prolongada en la insuficiencia renal grave	Lepirudina: 1,3 h Bivalirudina: 25 min Desirudina: 2 h Todas aumentan en la insuficiencia renal	Argatrobán: 39-51 min Dabigatrán: 12-17 h	20-60 h
Eliminación	Hígado, sistema reticuloendotelial	Hígado Excreción urinaria: 40%	Plasma Excreción urinaria	Metabolismo desconocido Excreción urinaria	Lepirudina: metabolismo desconocido; excreción urinaria: 48% Bivalirudina: plasma (80%), excreción urinaria (20%) Desirudina: riñón	Argatrobán: hígado; excreción urinaria y fecal Dabigatrán: hígado, excreción urinaria	Hígado Excreción urinaria: 92%
Seguridad	No atraviesa la placenta Sin riesgo de teratogenia conocido	Enoxaparina, tinzaparina y dalteparina: no parecen atravesar la placenta y se cree que no aumentan el riesgo de defectos congénitos de acuerdo con estudios en animales y algunos resultados de estudios humanos	Ya no están comercializados en EE. UU. Muchas descripciones de casos sobre su uso en la gestación con dosis y duraciones variadas han mostrado resultados exitosos de la gestación	Fondaparinux: de acuerdo con estudios experimentales en animales, no es de esperar que su uso en la gestación aumente el riesgo de malformaciones. Atraviesa la placenta en pequeñas cantidades, pero se desconoce la relevancia clínica Rivaroxabán: en estudios con animales se ha observado aborto postimplantación, mayor toxicidad fetal y complicaciones hemorrágicas maternas. No hay estudios humanos correctos y bien controlados	Lepirudina: de acuerdo con estudios experimentales en animales, no es de esperar que aumente el riesgo de malformaciones congénitas, aunque se ha detectado que atraviesa la placenta de rata. Las descripciones de casos de uso en distintas etapas de la gestación no mostraron acontecimientos adversos en los neonatos expuestos Bivalirudina: no se han descrito estudios epidemiológicos de anomalías congénitas en lactantes nacidos de mujeres tratadas con bivalirudina en la gestación Desirudina: se observaron efectos teratógenos en algunos estudios reproductivos de animales	Argatrobán: no produjo malformaciones en ratas y conejos, pero la dosis era baja en comparación con las dosis humanas terapéuticas. Hay algunos casos descritos de su uso en la gestación sin resultados adversos en el recién nacido Dabigatrán: se observaron acontecimientos adversos en algunos estudios reproductivos de animales. No hay estudios correctos y bien controlados en mujeres gestantes	La warfarina atraviesa la barrera placentaria. Riesgo de defectos congénitos con la exposición temprana; potencial de hemorragia mortal del feto *in utero*
Lactancia	Segura	Enoxaparina: excreción en la leche desconocida Tinzaparina, dalteparina: no hay datos	En la leche materna apenas hay danaparoide, el cual probablemente será inactivado en el estómago del lactante	Fondaparinux: aparece en la leche de rata. No se han descrito posibles efectos adversos de la exposición por la leche Rivaroxabán: no hay datos	Lepirudina: en un caso descrito, se usó en la lactancia sin efectos adversos. No era detectable en la leche Bivalirudina y desirudina: no hay datos	Argatrobán, dabigatrán: no hay datos	Segura
Administración	i.v. y s.c.	i.v. y s.c.	i.v. y s.c.	Fondaparinux: i.v. Rivaroxabán: v.o.	i.v.	Argatrobán: i.v. Dabigatrán: v.o.	v.o.

HBPM = heparina de bajo peso molecular; HNF = heparina no fraccionada; INR = índice normalizado internacional; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado.
Tomado de Mazer J, Zouein J, Bourjeily G. Treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *US Respir* 2012;8:30-35.

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TABLA 239-8 TRATAMIENTO DE LA TROMBOEMBOLIA VENOSA EN EL EMBARAZO: ANTICOAGULACIÓN ANTEPARTO

	PROFILAXIS		PROFILAXIS INTENSIVA		
FÁRMACO	*Primeras 20 semanas*	*20-37 semanas*	*Primeras 20 semanas*	*20 semanas a término*	DOSIS TERAPÉUTICAS
Dalteparina	5.000 U/día	5.000 U cada 12 h	100 U/kg/día	100 U/kg/día	100 U/kg cada 12 h con vigilancia del anti-Xa
Enoxaparina	30 mg/día	30 mg cada 12 h	1 mg/kg/día	1 mg/kg/día	1 mg/kg cada 12 h con vigilancia del anti-Xa
Tinzaparina	4.500 U/día	4.500 U cada 12 h	88 U/kg/día	88 U/kg/día	88 U/kg cada 12 h con vigilancia del anti-Xa
Heparina	Alternativa si la HBPM es inasequible: 750 U dos veces al día las primeras 20 semanas; 10.000 U dos veces al día en las semanas 20-37		Alternativa si la HBPM es inasequible: 10.000 U dos veces al día para alcanzar una concentración de anti-Xa de 0,1-0,3 U/ml		Ajustar hasta un valor medio del intervalo de anti-Xa de 0,35-0,67 con inyecciones s.c. cada 12 h

HBPM = heparina de bajo peso molecular.
Modificado de Bourjeily G, Rosene-Montella K, eds. Venous thromboembolism in pregnancy. In: *Pulmonary Problems in Pregnancy, Respiratory Medicine.* New York: Humana Press; 2009.

se han asociado a un mayor riesgo de rotura prematura de membranas, preeclampsia, prematuridad y peso bajo al nacer y diabetes gestacional. Un estudio retrospectivo indicó que algunas complicaciones podrían aumentar incluso en pacientes con asma leve o bien controlada.

BIOPATOLOGÍA

Los cambios fisiológicos normales que se producen durante el embarazo contribuyen a las variaciones en la intensidad del asma. Los factores que empeoran el asma son la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la rinitis o sinusitis, desencadenantes del asma que son frecuentes durante la gestación. La enfermedad por reflujo gastroesofágico puede debutar durante el embarazo o bien empeorar una enfermedad por reflujo gastroesofágico previa por efectos tanto hormonales como mecánicos. La progesterona actúa como dilatador del músculo liso, lo que reduce la presión del esfínter esofágico inferior y contribuye al retraso del vaciamiento gástrico. En etapas posteriores de la gestación el aumento de tamaño del útero contribuye al desplazamiento gástrico y al aumento del reflujo. La rinitis y la sinusitis contribuyen claramente a las reagudizaciones en pacientes no gestantes. La rinitis gestacional relacionada con los efectos hormonales se presenta en la mayoría de las mujeres embarazadas y su comportamiento parece ser paralelo al del asma. La sinusitis bacteriana es cinco o seis veces más frecuente en el embarazo y debe ser tratada intensivamente.

Los efectos hormonales en las vías respiratorias también contribuyen al estado asmático. Se produce un incremento progresivo del cortisol y estradiol en suero que afecta a la calidad de la producción del moco, y de la progesterona, que disminuye la contractilidad del músculo liso y, por tanto, provoca la dilatación de las vías respiratorias y mejora la ventilación por minuto. Los factores inmunitarios que se modifican durante la gestación normal también contribuyen a la evolución del asma, con supresión de la inmunidad celular con predominio del entorno T_H2 y aumento de interleucina 5 y ARN mensajero del factor de necrosis tumoral. En las mujeres gestantes con asma (que no reciben corticoides inhalados) la relación T_H2/T_H1 es aún mayor, lo que podría contribuir a las reagudizaciones.

El mecanismo por el que las reagudizaciones del asma afectan a la evolución perinatal está relacionado con la hipoxia crónica materna, con la consecuente disfunción de la placenta y el descenso del flujo uteroplacentario, lo que contribuye al descenso del crecimiento fetal. El asma mal controlada aumenta en 2,5 veces la frecuencia de peso bajo al nacer. La isquemia placentaria relativa del asma, en particular cuando la enfermedad estaba mal controlada antes de la concepción, es el nexo probable con un aumento de riesgo de preeclampsia. Las placentas de las mujeres con asma muestran cambios en la respuesta a los vasodilatadores y constrictores *in vitro*, parecido al proceso observado en la preeclampsia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asma durante el embarazo es el mismo que en sujetos no gestantes (cap. 87): un volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS)/capacidad vital forzada normal en las pruebas de función pulmonar basal con una fisiología obstructiva durante las reagudizaciones que es reversible, espontáneamente o con medicamentos. La hiperreactividad de las vías respiratorias, demostrada porque la estimulación con metacolina causa un descenso del 20% en el VEMS respecto al valor basal, también es útil para el diagnóstico en la gestación. La clasificación de la intensidad del asma en el embarazo es la misma que en pacientes no gestantes y se aplica la nueva clasificación de gravedad del asma que incorpora el uso de agonistas β de acción corta junto al nivel de deterioro (frecuencia diurna y nocturna, calidad de vida e interferencia con las actividades normales, función pulmonar) y añade el riesgo de reagudizaciones basado en la frecuencia e intensidad de reagudizaciones previas.

Diagnóstico diferencial

La disnea del embarazo es una situación benigna frecuente al final del embarazo y se caracteriza por una mayor conciencia del trabajo respiratorio que resulta molesta para muchos pacientes. No es probable que sea aguda, se presenta menos con reposo y no debería interferir con las actividades diarias normales. La disnea de la gestación no debe acompañarse del incremento de la frecuencia respiratoria, sibilancias o hipoxia. Es importante descartar el edema de pulmón en todas las mujeres gestantes que se quejan de disnea (cap. 69). Las causas de edema de pulmón y del síndrome de dificultad respiratoria aguda relacionadas con el embarazo son el uso de tocolíticos (fármacos que frenan las contracciones), preeclampsia, aspiración gástrica, embolia de líquido amniótico, sepsis (relacionada con pielonefritis, corioamnionitis, endometritis o aborto séptico), desprendimiento de placenta y hemorragia obstétrica. Se sospecharán causas cardíacas cuando el edema de pulmón se presenta durante el máximo de la volemia (28-32 semanas), cuando es más probable desenmascarar una enfermedad valvular oculta (cap. 75). Otras enfermedades cardíacas que hay que tener en cuenta son la miocardiopatía periparto, la preeclampsia y la cardiopatía isquémica, que en el embarazo también puede deberse a la disección coronaria.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del asma durante la gestación no difiere mucho del que se utiliza en pacientes no gestantes (cap. 87).[15] No obstante, la PA normal del dióxido de carbono ($PaCO_2$) en el embarazo es de 28 a 32 mmHg, por lo que una paciente gestante con taquipnea y una $PaCO_2$ por encima de este intervalo podría estar ante una insuficiencia respiratoria inminente. La ventilación por minuto en la gestación aumenta gracias al aumento del volumen corriente pero la frecuencia respiratoria no se modifica durante el embarazo, es decir, la taquipnea siempre es un hallazgo anormal.

El objetivo del tratamiento del asma durante la gestación es mantener el control adecuado y garantizar la salud de la madre y del feto. Siempre es más seguro que las mujeres gestantes con asma reciban tratamiento con medicamentos para el asma que dejar que sufran los síntomas y reagudizaciones de la enfermedad.[A5] Para garantizar la oxigenación apropiada del feto se necesita la monitorización minuciosa durante todas las visitas prenatales, preferiblemente con espirometría y ajuste consecuente de la medicación. Para mantener la oxigenación fetal, la saturación de oxígeno arterial en la madre debe mantenerse en el 95% o mayor, o la PA de oxígeno (PaO_2) debe mantenerse en 80 mmHg o mayor. En la e-fig. 239-1 se resume la clasificación del asma y la asistencia de las pacientes embarazadas con asma. También pueden consultarse otras recomendaciones más detalladas para el tratamiento domiciliario de las reagudizaciones y para la hospitalización y tratamiento de urgencia de las pacientes embarazadas en el *National Asthma Education and Prevention Program Working Group Report for Managing Asthma during Pregnancy.*

El salbutamol es el agonista β de acción corta preferido, ya que presenta un perfil de seguridad excelente y la mayoría de los datos relacionados con la seguridad durante la gestación humana. Los corticoides inhalados son el tratamiento de elección para el control a largo plazo. Por su parte, la budesonida es el corticoide inhalado preferido, únicamente porque existe una cantidad razonable de datos sobre su uso en pacientes gestantes. Sin embargo, no hay datos negativos sobre el uso de otros corticoides inhalados. Los datos sobre la efectividad y la seguridad de los agonistas β de acción prolongada durante el embarazo son escasos, aunque parece razonable asumir que tienen un perfil de seguridad similar al del salbutamol. El salmeterol es el fármaco preferido, por su amplia experiencia de uso y porque no se han descrito acontecimientos adversos en los embarazos expuestos. El cromoglicato tiene un perfil de seguridad excelente, pero con una efectividad limitada en comparación con los corticoides inhalados.

Las publicaciones sobre el uso en el embarazo de antagonistas del receptor de los leucotrienos son muy escasas, si bien los datos de seguridad obtenidos en animales son tranquilizadores. En las guías actuales no se recomienda utilizar estos fármacos debido a la escasez de datos, a menos que el asma de la paciente estuviera bien controlada con este tipo de fármacos antes de la gestación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Para el tratamiento de la rinitis alérgica se recomienda usar corticoides intranasales (cap. 251), por su efecto sistémico limitado. Los antihistamínicos no sedantes actuales de elección son la loratadina y la cetiricina.

Las pacientes con riesgo de asma mortal son las que presentan una respuesta broncodilatadora importante, dependen excesivamente de broncodilatadores de acción corta, muestran una variación circadiana importante de la función pulmonar, tienen antecedentes de hospitalización o intubación y utilizan esteroides sistémicos con frecuencia. Hay algunas consideraciones específicas dependientes de la propia fisiología del embarazo que se deben tener en cuenta en las pacientes gestantes que requieren intubación, como son la capacidad funcional residual y la reserva de oxígeno bajas, una respuesta más profunda a los sedantes, edema de vías respiratorias y vías respiratorias más grandes. El fracaso de la intubación es mucho más frecuente en las mujeres gestantes, por lo que el procedimiento debe quedar en manos del profesional disponible con mayor experiencia.

Se alentará la lactancia en todas las pacientes con asma, ya que hay datos que señalan el descenso de la atopia en el niño. Los datos sobre el desarrollo de asma en los hijos son contradictorios.

DIABETES (cap. 229)

La diabetes afecta a 1,85 millones de mujeres en edad fértil, y se calcula que el manejo adecuado antes de la concepción podría reducir el riesgo de 113.000 partos cada año. Todas las mujeres en edad fértil con diabetes deben recibir consejo sobre la relación entre el control de la glucosa y las anomalías congénitas. La hiperglucemia es teratógena y la incidencia de anomalías congénitas está relacionada directamente con la concentración de hemoglobina A_{1c} en el momento de la concepción (fig. 239-3). La tasa de anomalías fue hasta del 11% en mujeres que no recibieron asistencia previa a la concepción, incluyendo anomalías cardíacas, defectos del tubo neural y agenesia sacra. El factor contribuyente aislado más importante que el internista puede manipular para prevenir anomalías congénitas es comentar el riesgo de la gestación con todas las mujeres en edad fértil con diabetes. La responsabilidad de normalizar la hemoglobina A_{1c} antes de la concepción recae en el personal médico, ya que los efectos teratógenos ya se han producido cuando se diagnostica en el embarazo y la paciente es atendida por su obstetra.

DEFINICIÓN

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como una intolerancia a la glucosa que aparece o se identifica por primera vez durante la gestación. Tanto la diabetes de tipo 1 como la de tipo 2 en una paciente gestante se denominan diabetes preexistente o pregestacional.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de la DMG está en aumento en EE. UU. Actualmente, se presenta en el 4-14% de todos los embarazos, dependiendo de las características de la paciente. La epidemia de diabetes de tipo 2 ha dado lugar a una mayor prevalencia en edades más tempranas. En EE. UU. se ha encontrado un incremento del 70% de la prevalencia de diabetes en el grupo de edad de 30 a 39 años, frente al 33% en la población general. También ha aumentado la proporción de mujeres con diabetes de tipo 2 pregestacional frente a la de tipo 1, desde el 26% en 1980 al 65% en 2000, y aún sigue en aumento. La morbimortalidad perinatal asociada a la diabetes de tipo 2 es al menos tan importante como la asociada a la diabetes de tipo 1 durante el embarazo.

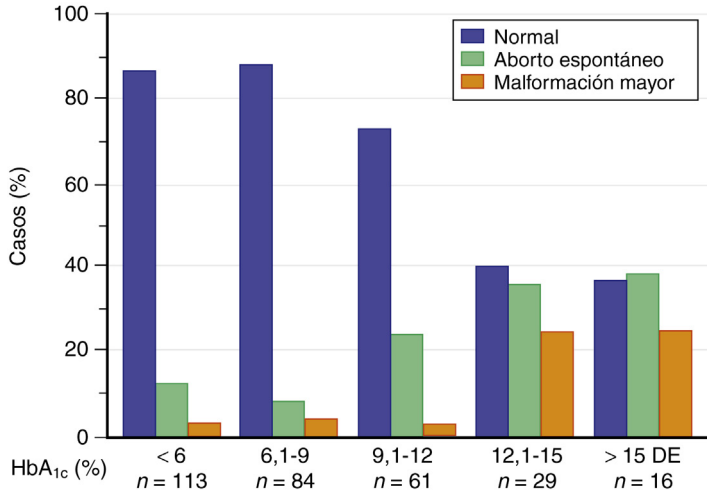

FIGURA 239-3. Relación entre hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), anomalías congénitas y aborto espontáneo.

BIOPATOLOGÍA

La diabetes de tipo 1 se debe a la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, con la consecuente deficiencia absoluta de insulina. El 90% de los casos se diagnostican antes de los 25 años de edad, y a menudo se asocian a otras enfermedades autoinmunes o a antecedentes familiares de una enfermedad autoinmune, incluidos los trastornos tiroideos, la enfermedad de Addison y la enfermedad celíaca. La diabetes de tipo 2 forma parte del síndrome metabólico que incluye la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, dislipidemia, obesidad abdominal e hipertensión con ateroesclerosis prematura; es probable que tenga un componente genético. La DMG también puede ser una manifestación del síndrome metabólico, desenmascarada por el estado de resistencia a la insulina propio de la gestación. Las pacientes con DMG tienen un 50% de posibilidades de desarrollar diabetes de tipo 2 en los 5 o 10 años siguientes y un riesgo aproximado del 70% a largo plazo.

El embarazo es un estado de ayuno acelerado con una importante resistencia a la insulina. Se ven concentraciones de glucosa en ayunas más bajas en el primer trimestre, y es frecuente la hipoglucemia nocturna. La paciente es menos consciente de su hipoglucemia debido al descenso de la liberación de adrenalina y noradrenalina, con caídas de la glucemia y aumento de la cetogenia que aumentan el riesgo de cetoacidosis diabética. Las necesidades de insulina pueden disminuir en un 20% entre las semanas 7 a 12, pero después vuelven a aumentar, lo que hace necesario aumentar la dosis de insulina hacia la semana 16. La elevada resistencia a la insulina está relacionada con la presencia de concentraciones altas de cortisol, prolactina, lactógeno placentario humano y hormona de crecimiento placentaria humana. La sensibilidad a la insulina está disminuida en el 50% en el tercer trimestre, por lo que aumentan la insulina sérica y la glucemia posprandial y explicaría el momento de inicio de la DMG.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de diabetes pregestacional se basa en una glucemia en ayunas mayor de 125 mg/dl o una glucemia 2 h posprandial o aleatoria de 200 mg/dl o mayor. La American Diabetes Association ha añadido recientemente una concentración de hemoglobina A_{1c} del 6,5% o mayor como un criterio diagnóstico alternativo aceptable. La DMG se basa en los resultados del cribado de la glucemia después de una prueba de sobrecarga con 50 g de glucosa (≥ 140 mg/dl), seguida por una prueba de tolerancia oral con 100 g de glucosa 3 h después. Los resultados positivos son dos glucemias cualesquiera de las siguientes: en ayunas, 95 mg/dl o mayor; a 1 h, 180 mg/dl; a 2 h, 155 mg/dl; y a 3 h, 140 mg/dl. Puede ser difícil distinguir entre la DMG y una diabetes de tipo 2 que no ha sido diagnosticada antes del embarazo. La elevación de la glucemia en ayunas antes de las 24 semanas de gestación y la elevación de la hemoglobina A_{1c} indican diabetes de tipo 2. Toda diabetes que se diagnostique durante la gestación se denomina DMG; si persiste en el posparto, se reclasifica como diabetes de tipo 2.

TRATAMIENTO

Las recomendaciones alimentarias son de 30 kcal/kg, con un 40-50% de hidratos de carbono, divididas entre tres comidas y tres refrigerios. El ejercicio aeróbico puede disminuir la resistencia a la insulina y reduce la glucemia materna, y puede ser un adyuvante eficaz en pacientes con DMG. El ajuste del tratamiento farmacológico debe incluir la retirada de los inhibidores de la ECA, los ARA y las estatinas y la introducción de folatos y vitaminas prenatales. La evaluación de la enfermedad basal en todas las pacientes con diabetes debe incluir la hemoglobina A_{1c}, exploración oftalmológica, electrocardiograma, evaluación de la excreción de proteínas en orina, concentración de creatinina sérica y nivel de hormona estimuladora del tiroides. También se recomienda obtener la analítica basal de preeclampsia.

El plan de evaluación fetal comprende la ecografía, para confirmar fechas y la viabilidad, lo que será responsabilidad del obstetra de la paciente. También se hará un cribado cuádruple con estudio de marcadores séricos que indiquen defectos del tubo neural o síndrome de Down, una ecografía de nivel 2 para evaluar anomalías congénitas y un ecocardiograma fetal.

Control de la glucemia

El objetivo del tratamiento de la diabetes pregestacional es obtener la mejor concentración de hemoglobina A_{1c} posible, sin una hipoglucemia excesiva. Para ello, es necesario realizar ajustes frecuentes de la insulina y autocontroles de la glucosa sanguínea al menos cuatro veces al día. Los objetivos específicos en la DMG y en la diabetes pregestacional son obtener una concentración de glucosa en ayunas de 65 a 95 mg/dl, una concentración de glucosa 1 h posprandial menor de 140 mg/dl y concentración de glucosa menor de 120 mg/dl a las 2 h. Para ello, lo mejor es administrar varias dosis de insulina basal, de acción intermedia o larga, e insulina de acción rápida preprandial para cubrir la sobrecarga esperada de hidratos de carbono. Este régimen requiere automonitorización de la glucosa sanguínea seis o siete veces al día, un régimen difícil de cumplir. Además, el riesgo de hipoglucemia grave limita estos objetivos de glucemia, en

booksmedicos.org

particular en mujeres con diabetes de tipo 1. Se necesita una vigilancia extrema para evitar la hipoglucemia grave, en particular entre las semanas 7 y 12, cuando las necesidades de insulina son las más bajas de todo el embarazo.[16] Cuando disminuye la sensación de hipoglucemia existe riesgo importante de hipoglucemia nocturna, y se debe asesorar a la pareja sobre esta situación.

Cada vez es más frecuente usar análogos de insulina. Entre los análogos de acción rápida, parece que lispro no atraviesa la placenta pero aún no hay datos sobre aspart. Aunque se usa glargina de acción prolongada en la gestación, se desconoce si atraviesa la placenta y hay dudas sobre la posibilidad, al menos teórica, de unión al receptor del factor de crecimiento insulinoide y efecto mitógeno.

De los fármacos orales que disponen de datos al efecto, la glibenclamida es segura y eficaz en las mujeres con DMG y es más eficaz que la metformina en este contexto.[A6] Los fármacos orales son menos útiles si la resistencia a la insulina es marcada y en caso de diabetes de tipo 2, por lo que la insulina sigue siendo el patrón de tratamiento en este grupo. Si bien parece que la administración de metformina no aumenta el riesgo de anomalías congénitas o aborto espontáneo, sí atraviesa la placenta. Las mujeres que tienen un síndrome de ovarios poliquísticos tratado con metformina pueden recuperar la fertilidad, y se recomendará usar anticoncepción. En estudios recientes se apoya la seguridad de metformina en el segundo y tercer trimestres pero en EE. UU. aún no se recomienda usar este fármaco en la diabetes de tipo 2 en el embarazo o en la DMG. No hay datos suficientes para recomendar meglitinidas y glitazonas en la gestación.

Monitorización materna y fetal

Durante el embarazo se debe aumentar la vigilancia y la evaluación continuada del desarrollo de complicaciones como hipertensión, preeclampsia o empeoramiento de la nefropatía y la retinopatía. La incidencia de retinopatía en las mujeres gestantes con diabetes de tipos 1 y 2 es del 34-50 y del 3-5%, respectivamente, mientras que se detecta una nefropatía en el 4% de las gestaciones diabéticas, y se asocia a una mayor morbilidad materna y perinatal. La mayoría de los estudios coincide en señalar que la gestación puede acelerar la progresión de la nefropatía, aunque no hay acuerdo sobre la reversibilidad de esta complicación. En la mayoría de los estudios se demuestra un empeoramiento de la retinopatía en las pacientes gestantes similar a la que se produce en el mismo período de tiempo en pacientes no gestantes. La intensidad de la retinopatía antes del embarazo es el principal factor predictivo de empeoramiento durante la gestación y se recomienda su tratamiento antes de la concepción.

Parto y alumbramiento

Durante el parto y el alumbramiento es necesario mantener un control estricto de la glucosa para evitar la hipoglucemia neonatal por hiperinsulinemia en el momento del parto, con el objetivo de mantener una concentración de glucosa sérica de 72-144 mg/dl. Se recomienda usar un gotero con insulina y solución glucosada durante la fase activa de la dilatación y el parto. Las necesidades de insulina disminuyen inmediatamente después del alumbramiento, volviendo a los valores previos a la gestación. En ese momento, serán la mitad o dos tercios de las establecidas antes del embarazo, y disminuirán aún más durante la lactancia.

Consideraciones en el posparto

Entre el 15 y el 25% de las diabéticas de tipo 1 desarrollarán tiroiditis en el posparto, por tanto, es necesario medir la tirotropina en el posparto y 6 meses después. Otras recomendaciones útiles en el posparto son reintroducir los inhibidores de la ECA y vigilar de cerca el desarrollo de infecciones. También es importante comentar las medidas para la prevención de la diabetes en los hijos y plantear las necesidades de anticoncepción. Lo más importante es recomendar un método anticonceptivo eficaz que sea aceptable para la paciente. Los estrógenos orales aumentan los triglicéridos y los anticonceptivos orales o inyectables que contienen solo progesterona pueden incrementar la resistencia a la insulina. Los anticonceptivos orales combinados en dosis bajas y el dispositivo intrauterino con liberación de progesterona parecen tener pocos efectos en la glucosa.

El uso de insulina durante la lactancia está aceptado, y hay algunos datos, aunque pocos, que indican que también es seguro usar glibenclamida y metformina. En un pequeño estudio se encontró que glibenclamida no se excreta en la leche materna y que se excreta metformina en pequeñas cantidades que, probablemente, carecen de importancia clínica.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Las complicaciones de la diabetes para la madre pueden verse afectadas por el embarazo y a su vez pueden afectar al curso de la gestación. Las pacientes con nefropatía presentan un aumento de la proteinuria y riesgo de progresión de la enfermedad renal, en especial cuando la concentración de creatinina sérica es mayor de 1,4 mg/dl. Además, existe un aumento del riesgo de hipertensión, que se detecta en el 30% de las mujeres durante el primer trimestre y en el 75% en el tercer trimestre. La neuropatía autónoma puede empeorar y se manifiesta por aumento de la gastroparesia, hipotensión ortostática y descenso en la percepción de síntomas de hipoglucemia. En las pacientes con diabetes de larga evolución puede ser necesario descartar una cardiopatía isquémica, que deteriora la capacidad del corazón para cubrir las demandas cardiovasculares del embarazo. Las pacientes gestantes tienen riesgo de desarrollar hiperlipidemia y preeclampsia. La diabetes aumenta el riesgo de parto instrumental y de infecciones, sobre todo en relación con la herida, las vías urinarias y el aparato respiratorio.

La cetoacidosis diabética puede precipitarse por el uso de esteroides para estimular la madurez pulmonar fetal, la hiperemesis, las infecciones y el incumplimiento de las pautas de insulina. La acidosis se desarrolla con mayor rapidez y con concentraciones de glucosa más bajas en las pacientes gestantes que en las no gestantes. También existe una tasa alta de mortalidad fetal en relación con la cetoacidosis diabética (9-10%), lo que exige la monitorización en cuidados intensivos.

Efectos en el feto y el recién nacido (fig. 239-4)

En las pacientes con diabetes existe un mayor riesgo de aborto espontáneo, pérdida fetal, anomalías congénitas, preeclampsia y parto pretérmino. El control insuficiente

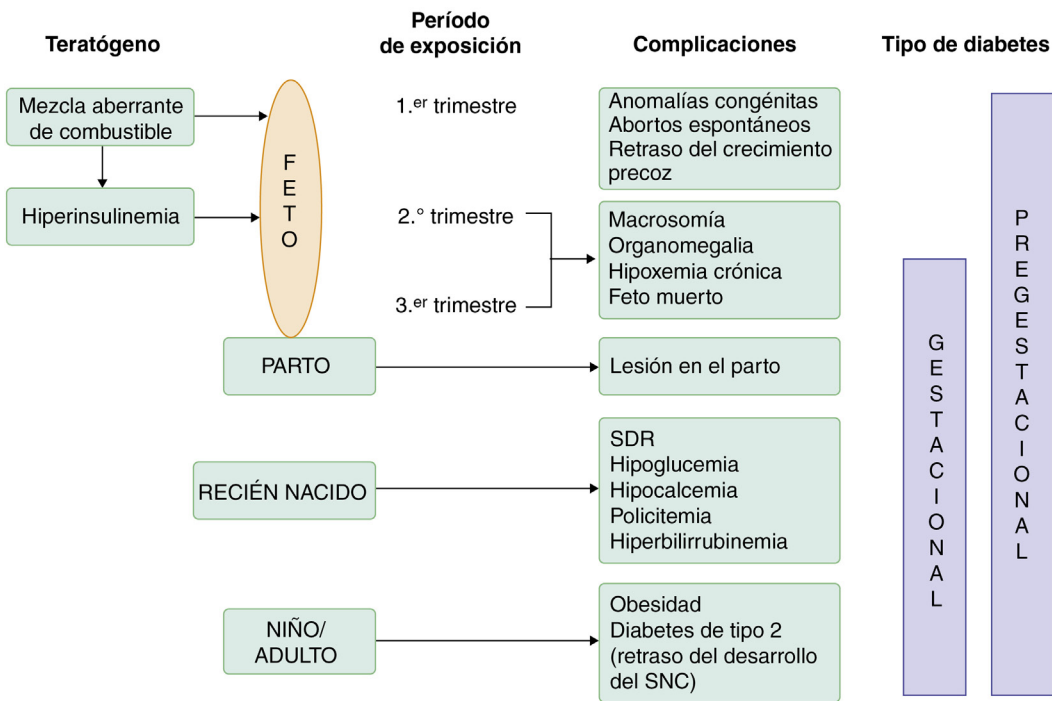

FIGURA 239-4. Efectos fetales, neonatales e infantiles de la exposición a la hiperglucemia. SDR = síndrome de dificultad respiratoria; SNC = sistema nervioso central.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de la glucemia durante la gestación, en especial en la diabetes de tipo 2 y en la DMG, también se asocia a macrosomía (peso del recién nacido, > 4.000 g) e hipertrofia del tabique interventricular fetal, así como a otros efectos causados por la vasculopatía, la nefropatía y la cetoacidosis de la madre, como pérdida fetal, preeclampsia y peso bajo al nacer. Un estudio que examinó las diferencias respecto a las causas de aborto entre madres con diabetes de tipos 1 y 2 comparó la histología placentaria de las pacientes con diabetes de tipos 1 y 2, y encontró un aumento de los infartos histológicos en las diabéticas de tipo 2, lo que apunta a una causa vascular más que glucémica de las complicaciones de la gestación y signos de desarrollo anómalo de las placentas de las pacientes con diabetes de tipo 1.[17]

Las complicaciones para el recién nacido incluyen el síndrome de dificultad respiratoria, hipoglucemia, hipocalcemia, hipertrofia cardíaca, hiperbilirrubinemia y policitemia. El riesgo de hipoglucemia mejora si la glucemia materna se controla minuciosamente durante el parto y el alumbramiento. La normalización de la glucosa materna previene la hiperinsulinemia del feto y mitiga el riesgo de hipoglucemia neonatal.

Efectos en la madre

La DMG es un marcador de diabetes de tipo 2: el 50% de las mujeres desarrollará diabetes de tipo 2 en un plazo de 7 a 10 años y, en conjunto, el 70% desarrollará la enfermedad, de manera que se hace necesario estudiar a las pacientes que hayan tenido DMG cuando vuelvan para la visita posparto a las 6 semanas, y después anualmente, y se darán recomendaciones para modificar su estilo de vida y reducir el riesgo cardiovascular. Los descendientes de las pacientes con DMG y diabetes de tipo 2 tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad e intolerancia a la glucosa.

HEPATOPATÍAS EN LA GESTACIÓN

Una hepatopatía detectada durante la gestación puede ser exclusiva de esta, representar una hepatopatía subyacente desenmascarada en ese período o desarrollarse durante el embarazo. La mayoría de las pruebas de función hepática no resultan modificadas por la gestación, con la excepción de un incremento en la fosfatasa alcalina (producida por la placenta), aumento de fibrinógeno y reducción de la albúmina sérica.

La tabla 239-9 recoge las hepatopatías relacionadas con la gestación. Esta sección se dedica a las enfermedades exclusivas de la gestación y aquellas para las que existen consideraciones específicas sobre su tratamiento durante el embarazo.

Hepatopatías exclusivas de la gestación

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO (COLESTASIS OBSTÉTRICA)

DIAGNÓSTICO

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) o colestasis obstétrica afecta al 0,5-2% de las gestantes, aunque en Bolivia y Chile se han observado tasas del 4 al 28%. La CIE se manifiesta con más frecuencia al final del segundo trimestre o en el tercero, con prurito intenso acompañado de elevación de los ácidos biliares séricos y a menudo también de las transaminasas y el tiempo de protrombina. La CIE es probablemente una enfermedad metabólica de etiología multifactorial caracterizada en la mayoría de los casos por una variación genética en los transportadores biliares y receptores encargados de la homeostasis de los ácidos biliares.[18] Resulta más frecuente en pacientes con hepatitis C subyacente, de modo que es importante evaluar a todas las pacientes con serología de hepatitis C. La CIE se asocia con parto pretérmino, líquido manchado de meconio, hipoxia fetal y muerte súbita del feto.

TABLA 239-9 HEPATOPATÍAS Y GESTACIÓN

EXCLUSIVAS DE LA GESTACIÓN
Hígado graso agudo de la gestación
Síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas)
Hiperemesis gravídica
Colestasis intrahepática del embarazo
Preeclampsia y eclampsia
MAYOR INCIDENCIA DURANTE LA GESTACIÓN
Síndrome de Budd-Chiari
Hepatotoxicidad inducida por fármacos
Colelitiasis
Trasplante de hígado
Sepsis
Hepatitis viral
TRASTORNO SUBYACENTE QUE PUEDE PONERSE DE MANIFIESTO
Hepatitis autoinmune
Cirrosis
Hepatitis B y C
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Enfermedad de Wilson

Modificado de Mufti AR, Reau N. Liver disease in pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2012;16: 247-269.

TRATAMIENTO Tto

Como ninguna prueba antenatal ha sido capaz de predecir las pacientes en riesgo de muerte fetal, las directrices de consenso recomiendan forzar el nacimiento a las 37-38 semanas de gestación en las pacientes con un aumento significativo de los ácidos biliares séricos (≥ 40 µmol/l). El tratamiento de elección consiste en ácido ursodesoxicólico, 10-15 mg/kg, que logra mejorías sintomáticas y bioquímicas. No hay estudios que demuestren un efecto beneficioso sobre el resultado de la gestación.

PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA

Como describimos previamente, la preeclampsia puede asociarse con anomalías hepáticas, incluidos edema e infarto del hígado, hematoma subcapsular, laceración hepática y síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetas bajas).

HIPEREMESIS GRAVÍDICA

La hiperemesis gravídica, definida como náuseas y vómitos graves y persistentes del embarazo con pérdida de peso, cetosis o deshidratación, se asocia con elevación de las transaminasas en el 50-60% de los casos.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento es de soporte, con rehidratación, antieméticos y reposición de vitaminas;[19] a menudo requiere ingreso. Con frecuencia es posible lograr la reposición oral de líquidos, ya las vías intravenosas permanentes se han relacionado con un riesgo significativo de infecciones y trombosis. La hiperemesis gravídica suele ser un trastorno reversible sin daño hepático permanente.

HÍGADO GRASO AGUDO DE LA GESTACIÓN

DIAGNÓSTICO

El hígado graso agudo de la gestación es un trastorno infrecuente que aparece en 5 de cada 100.000 embarazos, según se ha estimado. Se presenta con más frecuencia en el tercer trimestre y posparto; en su forma más grave puede asociarse con insuficiencia hepática fulminante y necesidad de trasplante hepático. Anteriormente, se creía que las tasas de mortalidad materna alcanzaban el 20%, pero un estudio británico más reciente señaló una tasa de mortalidad materna del 2% y perinatal del 11%. Los criterios de Swansea han sido validados recientemente como herramienta diagnóstica para la detección del hígado graso agudo de la gestación (tabla 239-10).

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad materna estimada es del 18%. El hígado graso agudo de la gestación se asocia con un defecto heredado en la oxidación B mitocondrial de los ácidos grasos. El defecto provoca la acumulación de metabolitos tóxicos producidos por el feto y la placenta, que, tras pasar a la circulación materna, se depositan en el hígado de la madre. El diagnóstico es clínico, basado en el grupo de hallazgos descritos en la tabla 239-10. Las anomalías de la función hepática pueden ser graves, y la hipoglucemia es un signo de mal pronóstico. Cualquier paciente con indicios de insuficiencia hepática debe ser evaluada en un centro de trasplantes tan pronto como sea posible.

TABLA 239-10 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SWANSEA DEL HÍGADO GRASO AGUDO DE LA GESTACIÓN

Seis o más de las siguientes características en ausencia de otra explicación:

- Vómitos
- Dolor abdominal
- Polidipsia/poliuria
- Encefalopatía
- Bilirrubina alta
- Hipoglucemia
- Urato elevado
- Leucocitosis
- Ascitis o hígado claro en la ecografía
- Elevación de las transaminasas
- Amoníaco alto
- Insuficiencia renal
- Coagulopatía
- Esteatosis microvesicular en la biopsia hepática

Tomado de Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut.* 2002;51:876-880.

booksmedicos.org

Hepatopatías previas o de inicio durante la gestación

La relevancia principal de la detección de hepatopatías subyacentes en la gestación es la salud materna y las enfermedades que sin tratamiento provocan una tasa elevada de transmisión vertical al feto o neonato.

HEPATITIS VIRAL

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC; cap. 148) se ha convertido en una cuestión cada vez más importante y prevalente en la gestación; la tasa de transmisión vertical de VHC de madre a hijo es del 5-10%, y llega hasta el 22% en caso de coinfección por el VIH. Las nuevas directrices de cribado conducirán a una detección sistemática más universal en este grupo de edad. El tipo de parto no influye en la transmisión vertical. Cuanto más alta sea la carga viral y mayor la duración de la bolsa rota, más alto es el riesgo de transmisión. La infección por el virus de la hepatitis E y herpes simple tiene muchas más probabilidades de ser grave en las mujeres embarazadas. Especialmente en el tercer trimestre puede asociarse con enfermedad fulminante y elevada mortalidad materna y perinatal. En todas las pacientes gestantes con hepatitis *de novo* hay que buscar también la presencia de citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.

TRATAMIENTO Tto

En EE. UU. se realiza a todas las mujeres gestantes el cribado del virus de la hepatitis B (VHB) mediante el antígeno de superficie de hepatitis B (cap. 148). Todos los neonatos nacidos de madres positivas son tratados con inmunoglobulina antihepatitis B en las 12 h siguientes al nacimiento, y se les administra la primera dosis de vacuna de hepatitis B en cuanto nacen. Este régimen es menos eficaz en madres con una carga viral alta o en presencia de antígeno e de hepatitis B.

Los riesgos fetales asociados al uso de interferón durante la gestación superan sus beneficios. Todos los fármacos orales anti-VHB actuales (incluidos la lamivudina, el entecavir y el adefovir) pertenecen a la categoría C de la gestación de la Food and Drug Administration, excepto la telbivudina y el tenofovir, fármacos de la categoría B.[20] Sí hay transmisión vertical del VHC, pero los datos a favor de recomendaciones preventivas son limitados. La ribavirina y el interferón están contraindicados en la gestación.

HEPATOPATÍA CRÓNICA

La hepatopatía crónica puede asociarse con anovulación, amenorrea e infertilidad. Por este motivo, no es frecuente atender pacientes embarazadas con descompensación hepática importante y cirrosis. Las pacientes con hipertensión portal, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, masas hepáticas y trasplante de hígado exitoso sí se observarán durante la gestación.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de estas pacientes exige conocer su evolución en la gestación y el reconocimiento de la importancia de continuar el tratamiento previo.

La hipertensión portal (cap. 153) de cualquier causa se verá afectada por el incremento del volumen sanguíneo durante la gestación, obligando a un seguimiento minucioso y al tratamiento de las varices esofágicas y los aneurismas de la arteria esplénica. Hay que mantener los β-bloqueantes y realizar precozmente una endoscopia basal para plantear el tratamiento con bandas de las varices de mayor tamaño.

La hepatitis autoinmune (cap. 149) mejora espectacularmente con inmunodepresores, de modo que muchas mujeres recuperan la fertilidad con el tratamiento.[21] Debe mantenerse la inmunodeupresión con corticoides y azatioprina para prevenir recaídas y progresión de la enfermedad. La colestasis asociada a la cirrosis biliar primaria se trata con ácido ursodesoxicólico, como mencionamos en la CIE.

Del mismo modo que las mujeres con hepatitis autoinmune, las pacientes con enfermedad de Wilson tratada (cap. 211) vuelven a ser fértiles. Los quelantes deben mantenerse, ya que su suspensión se asocia con un aumento notable de la concentración de cobre y puede provocar insuficiencia hepática fulminante.

Las masas hepáticas en las mujeres en edad fértil son con más frecuencia adenomas benignos, hiperplasia nodular focal o hemangiomas. Es importante realizar un seguimiento exhaustivo de estas masas sensibles a los estrógenos, porque pueden aumentar de tamaño y sangrar como complicaciones de la gestación.

RESUMEN

Las mujeres de edad fértil con problemas médicos crónicos obtienen grandes beneficios de consejos e intervenciones previos a la gestación dirigidos al control de su enfermedad y a la seguridad del uso de sus medicamentos. En las pacientes gestantes con enfermedades médicas agudas o crónicas se requiere disponer de equipos multidisciplinarios que comprendan los riesgos maternales y fetales relacionados tanto con la propia enfermedad subyacente como con la ausencia de su tratamiento. El embarazo brinda la oportunidad de abordar la salud de la madre, y su respuesta ante el embarazo puede ser un factor predictivo del riesgo futuro. La visita que se realiza a las 6 semanas en el posparto debería representar, más que el final de la asistencia de la gestación, el comienzo de la asistencia médica de larga duración para la mujer.

Bibliografía de grado A

A1. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:979-988.

A2. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, et al. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med*. 2003;348:304-341.

A3. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362:1282-1291.

A4. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160:695-703.

A5. Bain E, Pierides KL, Clifton VL, et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD010660.

A6. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115:55-59.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

240

MENOPAUSIA

DEBORAH GRADY Y ELIZABETH BARRETT-CONNOR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Todas las mujeres sanas realizan una transición desde un período reproductor o premenopáusico marcado por ovulación regular y sangrado menstrual cíclico a un período posmenopáusico con infertilidad y amenorrea (fig. 240-1). El comienzo de la transición menopáusica viene generalmente definido por reducciones sutiles en la longitud de los ciclos y cambios en la duración y volumen del flujo menstrual. Conforme progresa la transición a la menopausia, se van perdiendo algunos ciclos menstruales hasta llegar a una completa amenorrea, aunque el patrón de la pérdida de ciclos no es predecible. La amenorrea durante unos pocos meses no es un buen indicador de menopausia, porque entre la mitad y las tres cuartas partes de las mujeres de mediana edad con amenorrea de 6 meses vuelven a reiniciar los ciclos menstruales. Por tanto, la menopausia se define habitualmente de forma retrospectiva tras 12 meses de amenorrea.

EPIDEMIOLOGÍA

La transición a la menopausia comienza habitualmente hacia la mitad o el final de la década de los 40 años y dura aproximadamente 4 años, mientras que la menopausia se produce a una mediana de edad de 51 años con un rango que oscila aproximadamente entre los 45 y los 57 años. La edad de la menopausia no ha cambiado de forma significativa a lo largo del último siglo. Sin embargo, el incremento gradual en la esperanza de vida hasta algo más de los 80 años significa ahora que la mujer media es posmenopáusica durante más de un tercio de su vida. La edad de la menopausia no varía significativamente en las distintas razas o etnias, pero en promedio, las mujeres que fuman cigarrillos entran en la menopausia aproximadamente 2 años antes que las no fumadoras.

BIOLOGÍA

Durante las fases iniciales de la transición menopáusica, los niveles de estrógenos son generalmente normales (50 a 200 pg/ml, dependiendo de la fase del ciclo menstrual) o incluso ligeramente elevados, mientras que las concentraciones de hormona estimulante del folículo (FSH) y de hormona luteinizante (LH) empiezan a incrementarse (v. fig. 240-1). Los niveles de estrógenos disminuyen considerablemente conforme progresa la transición menopáusica, mientras que continúa aumentando la FSH. Tras la menopausia, las mujeres no ovulan y sus ovarios no producen estradiol ni progesterona. Sin embargo, se puede producir una pequeña cantidad de estrógenos por transformación metabólica de los esteroides suprarrenales a estradiol en el tejido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Hepatopatías previas o de inicio durante la gestación

La relevancia principal de la detección de hepatopatías subyacentes en la gestación es la salud materna y las enfermedades que sin tratamiento provocan una tasa elevada de transmisión vertical al feto o neonato.

HEPATITIS VIRAL

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC; cap. 148) se ha convertido en una cuestión cada vez más importante y prevalente en la gestación; la tasa de transmisión vertical de VHC de madre a hijo es del 5-10%, y llega hasta el 22% en caso de coinfección por el VIH. Las nuevas directrices de cribado conducirán a una detección sistemática más universal en este grupo de edad. El tipo de parto no influye en la transmisión vertical. Cuanto más alta sea la carga viral y mayor la duración de la bolsa rota, más alto es el riesgo de transmisión. La infección por el virus de la hepatitis E y herpes simple tiene muchas más probabilidades de ser grave en las mujeres embarazadas. Especialmente en el tercer trimestre puede asociarse con enfermedad fulminante y elevada mortalidad materna y perinatal. En todas las pacientes gestantes con hepatitis *de novo* hay que buscar también la presencia de citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.

TRATAMIENTO Tto

En EE. UU. se realiza a todas las mujeres gestantes el cribado del virus de la hepatitis B (VHB) mediante el antígeno de superficie de hepatitis B (cap. 148). Todos los neonatos nacidos de madres positivas son tratados con inmunoglobulina antihepatitis B en las 12 h siguientes al nacimiento, y se les administra la primera dosis de vacuna de hepatitis B en cuanto nacen. Este régimen es menos eficaz en madres con una carga viral alta o en presencia de antígeno e de hepatitis B.

Los riesgos fetales asociados al uso de interferón durante la gestación superan sus beneficios. Todos los fármacos orales anti-VHB actuales (incluidos la lamivudina, el entecavir y el adefovir) pertenecen a la categoría C de la gestación de la Food and Drug Administration, excepto la telbivudina y el tenofovir, fármacos de la categoría B.[20] Sí hay transmisión vertical del VHC, pero los datos a favor de recomendaciones preventivas son limitados. La ribavirina y el interferón están contraindicados en la gestación.

HEPATOPATÍA CRÓNICA

La hepatopatía crónica puede asociarse con anovulación, amenorrea e infertilidad. Por este motivo, no es frecuente atender pacientes embarazadas con descompensación hepática importante y cirrosis. Las pacientes con hipertensión portal, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, masas hepáticas y trasplante de hígado exitoso sí se observarán durante la gestación.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de estas pacientes exige conocer su evolución en la gestación y el reconocimiento de la importancia de continuar el tratamiento previo.

La hipertensión portal (cap. 153) de cualquier causa se verá afectada por el incremento del volumen sanguíneo durante la gestación, obligando a un seguimiento minucioso y al tratamiento de las varices esofágicas y los aneurismas de la arteria esplénica. Hay que mantener los β-bloqueantes y realizar precozmente una endoscopia basal para plantear el tratamiento con bandas de las varices de mayor tamaño.

La hepatitis autoinmune (cap. 149) mejora espectacularmente con inmunodepresores, de modo que muchas mujeres recuperan la fertilidad con el tratamiento.[21] Debe mantenerse la inmunodeupresión con corticoides y azatioprina para prevenir recaídas y progresión de la enfermedad. La colestasis asociada a la cirrosis biliar primaria se trata con ácido ursodesoxicólico, como mencionamos en la CIE.

Del mismo modo que las mujeres con hepatitis autoinmune, las pacientes con enfermedad de Wilson tratada (cap. 211) vuelven a ser fértiles. Los quelantes deben mantenerse, ya que su suspensión se asocia con un aumento notable de la concentración de cobre y puede provocar insuficiencia hepática fulminante.

Las masas hepáticas en las mujeres en edad fértil son con más frecuencia adenomas benignos, hiperplasia nodular focal o hemangiomas. Es importante realizar un seguimiento exhaustivo de estas masas sensibles a los estrógenos, porque pueden aumentar de tamaño y sangrar como complicaciones de la gestación.

RESUMEN

Las mujeres de edad fértil con problemas médicos crónicos obtienen grandes beneficios de consejos e intervenciones previos a la gestación dirigidos al control de su enfermedad y a la seguridad del uso de sus medicamentos. En las pacientes gestantes con enfermedades médicas agudas o crónicas se requiere disponer de equipos multidisciplinarios que comprendan los riesgos maternales y fetales relacionados tanto con la propia enfermedad subyacente como con la ausencia de su tratamiento. El embarazo brinda la oportunidad de abordar la salud de la madre, y su respuesta ante el embarazo puede ser un factor predictivo del riesgo futuro. La visita que se realiza a las 6 semanas en el posparto debería representar, más que el final de la asistencia de la gestación, el comienzo de la asistencia médica de larga duración para la mujer.

Bibliografía de grado A

A1. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:979-988.

A2. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, et al. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med*. 2003;348:304-341.

A3. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362:1282-1291.

A4. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160:695-703.

A5. Bain E, Pierides KL, Clifton VL, et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD010660.

A6. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115:55-59.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

240

MENOPAUSIA

DEBORAH GRADY Y ELIZABETH BARRETT-CONNOR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Todas las mujeres sanas realizan una transición desde un período reproductor o premenopáusico marcado por ovulación regular y sangrado menstrual cíclico a un período posmenopáusico con infertilidad y amenorrea (fig. 240-1). El comienzo de la transición menopáusica viene generalmente definido por reducciones sutiles en la longitud de los ciclos y cambios en la duración y volumen del flujo menstrual. Conforme progresa la transición a la menopausia, se van perdiendo algunos ciclos menstruales hasta llegar a una completa amenorrea, aunque el patrón de la pérdida de ciclos no es predecible. La amenorrea durante unos pocos meses no es un buen indicador de menopausia, porque entre la mitad y las tres cuartas partes de las mujeres de mediana edad con amenorrea de 6 meses vuelven a reiniciar los ciclos menstruales. Por tanto, la menopausia se define habitualmente de forma retrospectiva tras 12 meses de amenorrea.

EPIDEMIOLOGÍA

La transición a la menopausia comienza habitualmente hacia la mitad o el final de la década de los 40 años y dura aproximadamente 4 años, mientras que la menopausia se produce a una mediana de edad de 51 años con un rango que oscila aproximadamente entre los 45 y los 57 años. La edad de la menopausia no ha cambiado de forma significativa a lo largo del último siglo. Sin embargo, el incremento gradual en la esperanza de vida hasta algo más de los 80 años significa ahora que la mujer media es posmenopáusica durante más de un tercio de su vida. La edad de la menopausia no varía significativamente en las distintas razas o etnias, pero en promedio, las mujeres que fuman cigarrillos entran en la menopausia aproximadamente 2 años antes que las no fumadoras.

BIOLOGÍA

Durante las fases iniciales de la transición menopáusica, los niveles de estrógenos son generalmente normales (50 a 200 pg/ml, dependiendo de la fase del ciclo menstrual) o incluso ligeramente elevados, mientras que las concentraciones de hormona estimulante del folículo (FSH) y de hormona luteinizante (LH) empiezan a incrementarse (v. fig. 240-1). Los niveles de estrógenos disminuyen considerablemente conforme progresa la transición menopáusica, mientras que continúa aumentando la FSH. Tras la menopausia, las mujeres no ovulan y sus ovarios no producen estradiol ni progesterona. Sin embargo, se puede producir una pequeña cantidad de estrógenos por transformación metabólica de los esteroides suprarrenales a estradiol en el tejido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Último período menstrual

	Reproductor			Transición a la menopausia		Posmenopausia	
Estadio reproductor	Precoz	Máximo	Tardío	Precoz	Tardío	Precoz	Tardío
				Perimenopausia			
Ciclo menstrual	Variable o regular		Regular	Longitud del ciclo variable, uno o dos ciclos perdidos al año	Tres o más ciclos perdidos	Ninguno	
Edad (duración)	Desde la pubertad hasta la mitad de la quinta década de la vida			Desde la mitad de la quinta década de la vida hasta la mitad de la sexta (4 años)		Desde una media de 51 años hasta la muerte	
Hormonas esteroideas	Estradiol, de 50 a 200 pg/ml			Igual o ligeramente más elevadas		40 pg/ml	0-15 pg/ml
	Testosterona, 400 pg/ml			Igual		Igual	Igual
Hormonas hipofisarias	FSH, 10 mUI/ml los días 2-4			Igual o más elevadas		> 100 mUI/ml	
	LH, 10 mUI/ml, los días 2-4			Igual o más elevadas		> 100 mUI/ml	

FIGURA 240-1. Fases de la transición menopáusica. FSH = hormona estimulante del folículo; LH = hormona luteinizante.

graso periférico. Durante el período posmenopáusico precoz, los niveles medios de estradiol se sitúan aproximadamente en 40 pg/ml, y disminuyen a menos de 15 pg/ml en fases tardías del período posmenopáusico. Según el método de medición, el estradiol es indetectable aproximadamente en el 15-30% de las mujeres posmenopáusicas de más edad. Tras la menopausia, las concentraciones de testosterona pueden reducirse ligeramente, pero por lo general son similares a las premenopáusicas.

No queda claro qué es lo que origina la menopausia, pero se han propuesto dos grandes teorías.[1] El agotamiento de los folículos ováricos relacionado con la edad podría llevar a una menor producción de estrógenos e inhibirla, lo que provocaría la alteración de la retroalimentación hipotalámico-hipofisaria que acaba con la menopausia. Alternativamente, los cambios relacionados con la edad en la producción hipotalámica de hormona liberadora de gonadotropina y los consiguientes efectos sobre la FSH y la LH podrían ser los responsables de la mayor tasa de pérdida de folículos ováricos, con el declive de la función ovárica, y la menopausia.

SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS

La menopausia es un acontecimiento positivo en la vida de muchas mujeres. Marca el final del sangrado cíclico y la necesidad de control de la natalidad. Generalmente, se produce a una edad en que los hijos ya se han hecho adultos independientes, por lo que se reducen las responsabilidades familiares y de cuidados infantiles. Por el contrario, la menopausia es un signo notable de envejecimiento en una cultura que valora la juventud. Además, se produce a menudo junto a otras cargas como la necesidad de cuidar de familiares ancianos o enfermos. Habitualmente, las mujeres en la transición menopáusica refieren una amplia variedad de síntomas, como sofocos, sudores nocturnos, sequedad vaginal, dificultad para dormir, disfunción sexual, depresión, ansiedad, labilidad emocional, pérdida de memoria, cansancio, cefaleas, dolores articulares, ganancia de peso e incontinencia urinaria.

Solo los síntomas vasomotores, la sequedad vaginal, y las alteraciones del sueño se asocian de forma constante con la transición a la menopausia. Otros síntomas descritos podrían ser secundarios al envejecimiento o al estrés asociado con la menopausia. Algunos síntomas, como la depresión, la ansiedad, la pérdida de memoria, y el cansancio podrían ser consecuencia de los frecuentes sofocos o de la mala calidad del sueño.

Síntomas vasomotores

DEFINICIÓN

Entre los síntomas vasomotores se incluyen sofocos, escalofríos y sudores.[2] Un sofoco es una sensación repentina de calor, generalmente más intensa en la cara, el cuello y el tórax. La duración es variable, pero permanece durante una media de 4 min aproximadamente. Con frecuencia, se acompaña de sudores que pueden ser profusos y van seguidos de un escalofrío.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de sofocos es máxima al final de la transición menopáusica y se produce aproximadamente en el 50% de las mujeres (fig. 240-2).[3] Sin embargo, la prevalencia varía considerablemente, dependiendo de la definición de sofoco (cualquier tipo de sofoco, sofocos diarios, sofocos problemáticos que interfieren en la actividad normal) y de la población estudiada. La prevalencia más baja se describe en las mujeres de China, Japón y otros países asiáticos. No está clara la razón de estas variaciones, pero algunos investigadores han sugerido que puede ser consecuencia de

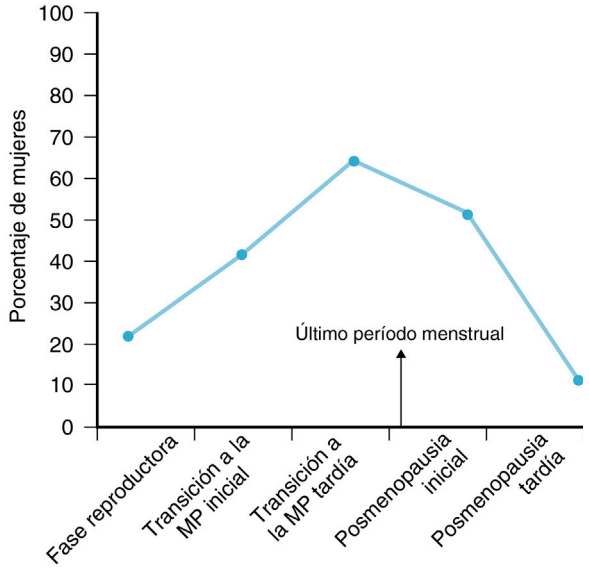

FIGURA 240-2. Prevalencia de sofocos durante la transición a la menopausia (MP).

diferencias biológicas, de influencias culturales al sufrir o expresar los sofocos, o en la dieta y el estilo de vida. En EE. UU., los sofocos son más frecuentes en las mujeres afroamericanas y latinas y menos frecuentes en las mujeres chinas y japonesas en comparación con las de raza blanca. Aproximadamente el 15% de las mujeres con síntomas menopáusicos consultan a un médico.

El hábito de fumar cigarrillos aumenta la probabilidad de sofocos, aunque también se han asociado de forma inconstante otros potenciales factores de riesgo como la menopausia quirúrgica, la actividad física, el índice de masa corporal, el consumo de alcohol y el estatus socioeconómico. Actualmente, no hay forma de predecir si una mujer concreta sufrirá sofocos.

En la mayoría de las mujeres, los sofocos son transitorios. Aproximadamente el 50% de las mujeres refiere la resolución de los síntomas al cabo de unos pocos años, y los síntomas se resuelven en el 90% en 8 años. Sin embargo, algunas mujeres continúan teniendo sofocos frecuentes e intensos muchos años después de la menopausia. Aproximadamente el 10% de las mujeres en la mitad o al final de su séptima década de la vida refieren sofocos significativos. No está claro por qué persisten los sofocos en algunas mujeres durante muchos años y desaparecen en otras.

BIOPATOLOGÍA

La termorregulación es anómala en las mujeres menopáusicas con sofocos. En los humanos, la temperatura corporal se regula induciendo vasodilatación y sudoración para liberar el calor y vasoconstricción y tiritona para conservarlo. La termorregulación es compleja y depende de estímulos centrales del hipotálamo anterior y cambios locales de vasoconstricción o dilatación en la piel (caps. 223 y 418). Un sofoco es muy similar a una respuesta encaminada a disipar calor, porque

booksmedicos.org

en ambos casos se produce vasodilatación, sudoración, y reducción de la temperatura corporal central. No está claro el mecanismo de la alteración de la termorregulación. La vasodilatación aguda asociada a los sofocos está precedida por un aumento notable de la actividad simpática cutánea, que media la vasodilatación mediante varias sustancias, como óxido nítrico, péptido intestinal vasoactivo, prostaglandinas y sustancia P. El bloqueo local de la actividad simpática cutánea previene la vasodilatación, al igual que el bloqueo local del óxido nítrico.

Una teoría apunta a que las anomalías de la neurotransmisión adrenérgica en el sistema nervioso central causan los sofocos. Esta teoría se ve apoyada por estudios que demuestran que la administración sistémica de yohimbina, un antagonista α_2-adrenérgico que incrementa la liberación de noradrenalina, provoca sofocos, mientras que la administración de clonidina, un agonista α_2-adrenérgico que disminuye la liberación de noradrenalina, reduce la frecuencia de sofocos. Alternativamente, algunas evidencias indican que los cambios en la neurotransmisión serotoninérgica podrían causar sofocos. El declive de las concentraciones de estrógenos está relacionado con menores niveles sanguíneos de serotonina (5-hidroxitriptamina), lo que provoca una mayor sensibilidad de los receptores 5-hidroxitriptamina de tipo 2A en el hipotálamo. La estimulación de estos receptores puede alterar el punto termorregulador de referencia en animales. Los estresantes moderados, como el calor o la ansiedad, originan una breve liberación de 5-hidroxitriptamina que podría estimular los receptores 5-hidroxitriptamina de tipo 2A centrales, rebajarían el punto termorregulador de referencia, y provocarían los sofocos. Esta hipótesis está apoyada por el hallazgo de que los fármacos que aumentan las concentraciones centrales de serotonina son moderadamente eficaces en el tratamiento de los sofocos.

El tratamiento con estrógenos alivia de forma efectiva los sofocos, pero no está claro el papel exacto que desempeñan los estrógenos en este proceso. Las fluctuaciones en las concentraciones de los estrógenos en cada mujer no se correlacionan con el inicio de los sofocos. Las niñas prepuberales con niveles muy bajos de estrógenos endógenos, las mujeres premenopáusicas con acusadas fluctuaciones en los estrógenos durante el ciclo menstrual, y la mayoría de las mujeres posmenopáusicas con cifras bajas mantenidas de estradiol no sufren sofocos. Sin embargo, las mujeres con disgenesia gonadal (cap. 233) tratadas con estrógenos durante varios meses sí experimentan sofocos cuando se interrumpe el tratamiento. Por tanto, más que su concentración absoluta, es la supresión del estrógeno la que parece desempeñar un papel fundamental en la etiología de los sofocos.

Además de los cambios producidos en la concentración de estradiol, la menopausia va asociada a otros muchos cambios hormonales. En el estudio realizado con una gran cohorte de mujeres en EE. UU. y denominado Study of Women's Health Across the Nation, las concentraciones más bajas de estradiol se relacionaron con la aparición de sofocos en modelos univariables realizados con mujeres de mediana edad. Sin embargo, tras el ajuste multivariable para otros niveles hormonales, una concentración más elevada de FSH fue la única medida asociada de forma independiente con los sofocos. Los sofocos se correlacionan con aumentos pulsátiles de la LH, pero la supresión de esta hormona con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina no logra eliminarlos. Los andrógenos también podrían tener su papel, porque los hombres tratados con terapia de privación de andrógenos por cáncer de próstata refieren con frecuencia sofocos.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas vasomotores son manifestaciones clásicas de la transición a la menopausia, y el diagnóstico es por lo general obvio por la edad de la mujer y la descripción de los síntomas. Los sofocos no se asocian con signos físicos exploratorios. Durante la transición a la menopausia, las concentraciones de estradiol, FSH y LH pueden estar en el rango normal premenopáusico (v. fig. 240-1). Una mujer con edad entre la mitad de la cuarentena y la mitad de la cincuentena que refiere sofocos típicos no requiere ninguna evaluación específica exploratoria o de laboratorio a menos que exista una buena razón para sospechar otra causa para los sofocos (tabla 240-1). Sin embargo, una determinación de FSH puede ayudar a valorar el riesgo de embarazo. Una mujer con edad entre la mitad de la cuarentena y la mitad de la cincuentena con una cifra de FSH mayor de 20 IU/l obtenida al tercer día después de la menstruación tiene un riesgo muy bajo de quedar embarazada.

TABLA 240-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS SOFOCOS

Consumo de alcohol
Síndrome carcinoide
Síndrome posgastrectomía
Hipertiroidismo
Privación de narcóticos
Feocromocitoma
Medicamentos
Inhibidores de la aromatasa
Agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina
Ácido nicotínico
Nitratos
Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (tamoxifeno y raloxifeno)

TRATAMIENTO Tto

Como la frecuencia e intensidad de los sofocos que refieren las propias mujeres mejora llamativamente con placebo, es necesario utilizar ensayos ciegos aleatorizados para obtener evidencias definitivas sobre la eficacia de los distintos tratamientos.

Medidas generales

Terapias conductuales y alternativas

Muchas mujeres presentan sofocos leves y obtienen el alivio adecuado con medidas sencillas como disminuir la temperatura ambiental y vestir ropa ligera. Se ha demostrado que la pérdida de peso mejora los sofocos, pero el ejercicio moderado no es útil.

No existe evidencia convincente de que la acupuntura, el yoga, los productos chinos de herbolario, la hierba *dong quai,* el aceite de onagra, el *ginseng,* la kava, los ácidos grasos omega 3 o el extracto de trébol rojo mejoren los sofocos, aunque un estudio más reciente descubrió que en las mujeres menopáusicas sedentarias sanas, el yoga parece mejorar la calidad de vida en la menopausia.[A1] Con respecto al *cohosh* negro (cimicífuga o hierba de la chinche), las evidencias son contradictorias pero principalmente negativas. También se han realizado múltiples ensayos clínicos con diferentes preparados fitoestrogénicos. Aunque algunos de estos estudios han descrito que se obtienen beneficios, el peso de la evidencia, especialmente en los ensayos clínicos de calidad con comparaciones ciegas, sugieren que esos beneficios serían escasos. En un ensayo clínico con suplementos de vitamina E se obtuvo mejoría de los sofocos, pero la disminución fue de solo un sofoco al día. Muchas mujeres prefieren medicamentos alternativos porque creen que esos tratamientos son inocuos, pero los fitoestrógenos y posiblemente el *cohosh* negro se unen a los receptores de los estrógenos y teóricamente podrían provocar resultados adversos similares a los observados con los estrógenos. Ninguno de los estudios realizados con estos preparados ha tenido el tamaño o duración adecuados para documentar su seguridad.

Tratamiento médico

Estrógenos

Muchos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que los estrógenos mejoran considerablemente la frecuencia e intensidad de los sofocos.[4,5] Son eficaces todos los tipos, preparados, y vías de administración de los estrógenos, que reducen la frecuencia de los sofocos en un 60-95%, dependiendo de la dosis. Las dosis más altas de estrógenos pueden controlar los síntomas con mayor rapidez, pero también se relacionan con una tasa más elevada de efectos secundarios entre los que se incluye sangrado uterino, dolorimiento mamario y cefaleas.

A dosis similares en cuanto a su actividad biológica, los estrógenos orales y los transdérmicos tienen una eficacia aproximadamente igual para el tratamiento de los síntomas vasomotores. Los estrógenos orales sufren un metabolismo de primer paso en el hígado que provoca cambios en las proteínas y enzimas hepáticas. Los efectos hepáticos son responsables de los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre las lipoproteínas (reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad) pero también pueden causar efectos adversos como el aumento de factores que favorecen la coagulación. La vía transdérmica podría ser más segura porque minimiza estos cambios.

Para el tratamiento de los síntomas vasomotores se han probado numerosos preparados estrogénicos (tabla 240-2).[6] Con el fin de individualizar el tratamiento, los médicos deben estar familiarizados con varios de estos preparados.

El tratamiento con estrógenos solos aumenta notablemente el riesgo de hiperplasia y cáncer de útero. El riesgo de anomalías del endometrio no parece aumentar con la utilización de estrógenos vaginales que proporcionan dosis sistémicas bajas, especialmente si se utilizan, como se recomienda habitualmente, solo unas pocas veces a la semana (tabla 240-3).

La adición de una progestina al régimen de estrógenos previene el aumento de riesgo de cáncer de útero. Por esta razón, las mujeres no histerectomizadas que toman estrógenos deben recibir también una progestina.[7] No hay razón para añadir progestinas al régimen hormonal en mujeres que han sido sometidas a histerectomía. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado varias progestinas con esta indicación y están disponibles de forma aislada para añadir a los estrógenos o en preparados combinados con estos (v. tabla 240-2). Al prescribir las progestinas se utilizan dos pautas generales encaminadas a proteger el endometrio. Aproximadamente en el 80% de las mujeres, la terapia secuencial (estrógeno administrado diariamente con una progestina añadida durante los últimos 10 o 14 días de un ciclo de 28 días) produce descamación endometrial y sangrado cíclico semejante al período menstrual. Con el fin de evitar hemorragias mensuales parecidas a la menstruación, puede añadirse un progestágeno al estrógeno cada 3-6 meses. No obstante, los datos referentes a la seguridad de esta estrategia de «ciclo largo» para prevenir la hiperplasia endometrial son contradictorios, y a las mujeres que usen este régimen debería realizarse una ecografía vaginal o una biopsia endometrial si presentan hemorragias vaginales anómalas.

Alternativamente, la progestina se puede añadir al estrógeno diariamente. Este régimen continuo produce atrofia endometrial y pequeñas pérdidas o sangrados uterinos que pueden ser difíciles de anticipar y manejar para la mujer. El sangrado se produce en los primeros 6 meses de tratamiento continuo aproximadamente en el 80% de las mujeres. Con el uso prolongado, la amenorrea se hace más frecuente pero algunas mujeres continúan sangrando o manchando durante muchos años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 240-2 PREPARADOS DE ESTRÓGENOS Y PROGESTINAS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES MENOPÁUSICOS

HORMONAS	NOMBRE GENÉRICO	MARCA REGISTRADA	DOSIS (mg/día)
ESTRÓGENOS*			
Oral	Estrógenos conjugados	Premarin	0,3, 0,45, **0,625,** 0,9, 1,25
	17β-estradiol	Estrace/genéricos	0,5, **1,0,** 2,0
Transdérmico	17β-estradiol	Alora parche†	0,025, **0,05,** 0,075, 0,1
		Climara parche‡	0,025, 0,0375, **0,05,** 0,075, 0,1
		Menostar parche†	0,014
		Evamist espray	1,53/espray
		Elestrin gel	0,025/bomba
Vaginal	Acetato de estradiol	Anillo vaginal Femring§	**0,05,** 0,1
PROGESTINAS			
Oral	Acetato de medroxiprogesterona	Provera/genéricos	2,5, 5,0, 10,0
	Progesterona micronizada	Prometrium	100, 200 (en aceite de cacahuete)
Vaginal	Progesterona	Prochieve 4%	45 en días alternos
PREPARADOS COMBINADOS			
Oral secuencial‖	Estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona	Premphase	0,625 + 5,0
Oral continuo¶	Estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona	Prempro	0,625 + 2,5 o 5,0; 0,45 + 2,5 o 1,5; 0,3 + 1,5
	17 β-estradiol y acetato de noretindrona	Activella	1,0 + 0,5; 0,5 + 0,1
	Estrógenos conjugados y bazedoxifeno	Duavee	0,45 + 20
Transdérmico continuo¶	17 β-estradiol y levonorgestrel	ClimaraPro‡	0,045 + 0,015
	17 β-estradiol y acetato de noretindrona	CombiPatch†	0,05 + 0,14 o 0,25

*Las dosis aproximadas equivalentes de estrógenos se muestran en negrita.
†El parche se aplica dos veces por semana.
‡El parche se aplica una vez por semana.
§El anillo vaginal se inserta cada 90 días: nótese que, a diferencia de los preparados vaginales listados en la tabla 240-3, Femring proporciona niveles sistémicos de estrógeno que deben ser contrapuestos por una progestina en mujeres con útero.
‖Cada píldora contiene estrógeno desde los días 1 a 14 y estrógeno con progestina los días 15 a 28.
¶Cada píldora o parche contiene estrógeno y progestina.

TABLA 240-3 PREPARADOS VAGINALES DE ESTRÓGENOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA SEQUEDAD VAGINAL*

PREPARADO	NOMBRE GENÉRICO	MARCA REGISTRADA	DOSIS
Crema vaginal	Estrógenos conjugados	Premarin	0,625 mg/2 g de crema: 2 g/día durante 2 semanas, después 1-2 g de dos a tres veces/semana
	17β-estradiol	Estrace	0,1 mg/2 g de crema: 2 g/día durante 2 semanas, después 1-2 g de dos a tres veces/semana
Tabletas vaginales	Estradiol hemihidrato	Vagifem	0,025 mg tableta: 1 tableta/día durante 2 semanas, después 1 tableta dos veces/semana
Anillo vaginal	17β-estradiol	Estring†	0,0075 mg/día

*La mayoría de los productos orales vaginales y transdérmicos descritos en la tabla 240-2 para el tratamiento de los síntomas vasomotores han sido también aprobados para el tratamiento de la sequedad vaginal.
†El anillo vaginal se inserta cada 90 días.

TABLA 240-4 RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS WOMEN'S HEALTH INITIATIVE SOBRE LOS EFECTOS DE LA TERAPIA HORMONAL POSMENOPÁUSICA EN EL DESENLACE DE DIVERSAS ENFERMEDADES

	RIESGO RELATIVO E INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
RESULTADOS	***Estrógeno y progestina****	***Estrógeno**†*
Episodios coronarios	1,29 (1,02-1,63)	0,91 (0,75-1,12)
Ictus	1,41 (1,07-1,85)	1,39 (1,1-1,77)
Embolia pulmonar	2,13 (1,39-3,25)	1,34 (0,87-2,06)
Cáncer de mama	1,26 (1-1,59)	0,77 (0,59-1,01)
Cáncer de colon	0,63 (0,43-0,92)	1,08 (0,75-1,55)
Fractura de cadera	0,66 (0,45-0,98)	0,61 (0,41-0,91)
Demencia	2,05 (1,21-3,48)	1,49 (0,83-2,66)
Muerte	0,98 (0,82-1,18)	1,04 (0,88-1,22)

*Resultados del ensayo clínico aleatorizado Women's Health Initiative con estrógeno más progestina: 16.608 mujeres posmenopáusicas sin histerectomía fueron asignadas aleatoriamente para recibir 0,625 mg de estrógeno conjugado más 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona al día o placebo idéntico y a las que se observó durante 5,2 años.
†Resultados del ensayo clínico aleatorizado Women's Health Initiative con estrógeno solo: 10.739 mujeres posmenopáusicas con histerectomía asignadas aleatoriamente para recibir 0,625 mg de estrógeno conjugado al día o un placebo idéntico y a las que se observó durante 6,8 años.

En los regímenes secuenciales, las progestinas utilizadas con más frecuencia por mujeres con dosis estándar de estrógenos (0,625 mg orales de estrógenos conjugados, 1 mg de estradiol oral o 0,05 mg de estradiol transdérmico) son el acetato de medroxiprogesterona (5 mg) y la progesterona micronizada (200 mg) durante 10 a 14 días al mes. Generalmente, los regímenes continuos incluyen alrededor de la mitad de estas dosis de progestina administradas diariamente. En algunas situaciones, puede ser ligeramente menos costoso prescribir los estrógenos y las progestinas por separado, pero la comodidad de tomar una sola píldora y la seguridad de que el estrógeno está siendo adecuadamente contrapuesto por la progestina hace que los preparados combinados sean los preferidos.

La FDA ha aprobado una combinación de estrógenos equinos conjugados (0,45 mg) y bazedoxifeno (20 mg) para el tratamiento de los sofocos en las mujeres que conservan el útero. El bazedoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno que, al igual que los progestágenos, bloquea aparentemente los efectos carcinógenos de los estrógenos sobre el útero. En estudios clínicos, los estrógenos conjugados más bazedoxifeno reducían la frecuencia de sofocos en cerca del 80%, mejoraban la dispareunia y aumentaban la densidad ósea con pocos efectos secundarios.[A2] En estudios de hasta 2 años no se han identificado otros efectos adversos importantes, como cáncer de endometrio, mama, tromboembolia venosa o accidente cerebrovascular, pero la experiencia con este preparado es limitada.

El uso de «hormonas bioidénticas» se basa en la idea de que los estrógenos (estradiol, estrona y estriol) y las progestinas (progesterona) elaboradas a partir de extractos vegetales son idénticos a las hormonas endógenas de la mujer, y, por tanto, más naturales, seguras y eficaces que los preparados hormonales aprobados por la FDA. Para administrar las hormonas bioidénticas se utilizan dosis y combinaciones en función de los síntomas o las concentraciones séricas de hormonas de la paciente, y la prescripción se cumplimenta en general a partir de farmacias localizadas en internet que preparan las fórmulas magistrales. No existe una base científica sólida para confirmar las mezclas y proporciones de hormonas utilizadas, ni hay estudios clínicos adecuados que apoyen su seguridad o eficacia, incluso algunas formulaciones incluyen dosis muy grandes de estradiol. La FDA no ha aprobado el uso de hormonas bioidénticas para el tratamiento de los síntomas de la menopausia.

Efectos secundarios y riesgos de la terapia hormonal posmenopáusica

Generalmente, los estrógenos se toleran bien, pero pueden producir cefalea (especialmente en mujeres con antecedentes de migraña) y dolorimiento mamario. Las progestinas añadidas tienden a hacer más intensos estos efectos secundarios y también producen sangrado uterino.

Los ensayos clínicos aleatorizados Women's Health Initiative (WHI) han evaluado los efectos de la terapia hormonal en el desenlace de otras enfermedades en mujeres sanas posmenopáusicas (tabla 240-4). Tanto el estrógeno como el estrógeno combinado con progestina reducen el riesgo de fractura de cadera en un 35-40%. Ni el estrógeno solo ni el estrógeno con progestina redujeron el riesgo de episodios coronarios, y ambos incrementaron el riesgo de ictus aproximadamente en un 40%.

En comparación con el estrógeno solo, la progestina añadida parece incrementar el riesgo de episodios coronarios, embolia pulmonar, cáncer de mama y demencia (v. tabla 240-4). Estos hallazgos sugieren que debe evitarse la adición de progestina, aunque el tratamiento con estrógenos sin hormona contrapuesta en mujeres no histerectomizadas aumenta considerablemente el riesgo de

booksmedicos.org

hiperplasia y cáncer de útero, así como la tasa de operaciones ginecológicas y de histerectomía. La reposición de progestágenos con bazedoxifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, es una estrategia novedosa destinada a bloquear los efectos carcinógenos de los estrógenos en el útero, pero hasta ahora el bazedoxifeno no ha demostrado ser más seguro que los progestágenos.

El exceso de riesgo de cualquiera de los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos WHI descritos en la tabla 240-4 fue aproximadamente de 2 por cada 1.000 mujeres tratadas durante 1 año con estrógeno en combinación con progestina (4 por 1.000/año en mujeres mayores de 65 años si se incluye la demencia), y 1 ictus por 1.000 mujeres tratadas con estrógenos sin contraposición hormonal.[A3] Estos riesgos son relativamente pequeños, pero se acumulan de forma que el tratamiento durante 5 años se asocia con un exceso de riesgo de 1 episodio por cada 100 mujeres tratadas con estrógenos en combinación con progestina y de 3 ictus por cada 1.000 mujeres tratadas con estrógeno sin contraposición hormonal. Dados estos posibles daños y la disponibilidad de otros fármacos eficaces y seguros para la prevención de las fracturas osteoporóticas, la terapia hormonal posmenopáusica no tiene actualmente lugar en la prevención de la enfermedad, sobre todo en las mujeres mayores.

El promedio de edad de las mujeres incluidas en los estudios WHI era de 63 años. Por el contrario, la mayoría de las mujeres que usan tratamiento hormonal para los sofocos está habitualmente en la cincuentena. Los análisis de subgrupos según edad de los estudios WHI que incorporaban mujeres con hormonoterapia durante 5-7 años muestran que el riesgo *relativo* de cualquier acontecimiento adverso en las mujeres que tomaban estrógenos más progestágeno era similar para las de menos edad (50-59 años) y las mayores (70-79 años); pero debido a la tasa más baja de acontecimientos en las mujeres de menor edad, el incremento *absoluto* en la tasa de todos los acontecimientos adversos importantes en las más jóvenes era aproximadamente de 1 por 1.000 y año, comparado con 4 por 1.000 y año en las mujeres de más edad. De las mujeres que solo tomaban estrógenos, el riesgo *relativo* era menor en las mujeres de menor edad que en las mayores, y la tasa *absoluta* de acontecimientos adversos disminuyó en 2 por 1.000 y año, comparado con un aumento de 5 por 1.000 y año en las mujeres de más edad. Estos datos indican que el riesgo de las mujeres en la cincuentena que toman estrógenos más progestágenos durante unos años como tratamiento de los sofocos es muy bajo, y es posible que no haya riesgos asociados con la administración de estrógenos exclusivamente.

A pesar de estos hallazgos, la terapia hormonal está relativamente contraindicada en mujeres con antecedentes de ictus, cáncer de mama o episodios de tromboembolia venosa y debe evitarse en mujeres con riesgo elevado de estas patologías.

Interrupción de la terapia hormonal

Teniendo en cuenta los posibles efectos adversos de la terapia hormonal, las actuales pautas de tratamiento recomiendan la utilización de la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo que sea necesario. En la mayoría de las mujeres, los síntomas vasomotores mejoran o se resuelven espontáneamente en el transcurso de unos pocos años desde el comienzo, lo que sugiere que la mayoría de las pacientes deberían poder interrumpir el tratamiento hormonal al cabo de unos años desde su inicio. Las mujeres que utilicen terapia hormonal como tratamiento sintomático deberían interrumpirlo cada 6 a 12 meses para determinar si han mejorado hasta el punto de que ya no sea necesario seguir con el tratamiento. Una pequeña proporción de mujeres no puede interrumpir la terapia hormonal por la persistencia de los síntomas vasomotores durante muchos años.

Las mujeres que experimenten síntomas intolerables tras interrumpir el tratamiento hormonal pueden reiniciar la terapia y comenzar enseguida una lenta reducción o esperar 6 meses antes de intentar suspenderla de nuevo. La reducción progresiva puede llevarse a cabo disminuyendo la dosis hormonal, pero puede ser más fácil disminuir el número de días semanales en que se utiliza el tratamiento. La *reducción de la dosis* implica una progresiva reducción de la dosificación hormonal, disminuyendo por ejemplo la dosis de estrógenos conjugados desde 0,625 mg/día a 0,45-0,3 mg/día para interrumpir finalmente el tratamiento. Si se producen síntomas tolerables al cambiar a una dosis más baja, no se debe intentar la siguiente reducción de la dosis hasta que mejore la sintomatología y esta sea fácilmente tolerable, lo que puede requerir de 3 a 6 meses en algunas mujeres. La *reducción diaria* implica una reducción del número de días que se utiliza la terapia hormonal cada semana lo que, en último caso, disminuye la dosis semanal total. Por ejemplo, se puede continuar con la misma dosis de hormona pero solo de lunes a viernes. Si se tolera esta dosis semanal reducida, se puede interrumpir el tratamiento los viernes, y así sucesivamente. Al igual que con la reducción de dosis, si aparecen síntomas se mantendrá la dosis semanal hasta que se logre mejoría. Ambos planteamientos de reducción progresiva de la terapia pueden requerir muchos meses o incluso años hasta lograr la interrupción del tratamiento. La reducción diaria tiene las ventajas de permitir una menor reducción de la dosis semanal, permitiendo asegurar que la dosis de estrógenos está siendo adecuadamente contrapuesta por una progestina en las mujeres que utilizan tratamiento continuo y no requiere nuevas prescripciones múltiples para las diferentes dosis de terapia hormonal. En las mujeres que no pueden tolerar incluso una lenta reducción del tratamiento, el valor del alivio sintomático que se obtiene probablemente compensa suficientemente los riesgos de la terapia hormonal.

Otros fármacos con receta que se pueden administrar

Las progestinas megestrol y acetato de medroxiprogesterona son eficaces para el tratamiento de los sofocos, pero producen frecuentes efectos secundarios y, en los ensayos clínicos WHI, se observó un aumento del riesgo de efectos adversos con el uso de progestina. También se ha estudiado la gabapentina y varios inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y de serotonina-noradrenalina (tabla 240-5). La paroxetina[A4] y el escitalopram[A5] reducen la frecuencia de los sofocos aproximadamente en 0,5-1 sofocos/día más que placebo; estos fármacos tienen los efectos secundarios típicos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La paroxetina mesilato en dosis bajas (7,5 mg/día) reduce la frecuencia de los sofocos en cerca de 1 sofoco/día más que placebo, y los efectos secundarios fueron infrecuentes.[A6] Este es el único fármaco no hormonal aprobado actualmente por la FDA para el tratamiento de los sofocos. En un estudio aleatorizado y doble ciego, la eficacia del estradiol oral en dosis bajas (0,5 mg/día) resultó solo ligeramente superior a la obtenida con la venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (liberación prolongada, 75 mg/día) para aliviar los síntomas vasomotores.[A7] Del mismo modo, la gabapentina solo alcanza una eficacia discreta (reduce la frecuencia de sofocos en 0,5-1 sofocos/día más que placebo), pero se asocia con mareo, somnolencia, cefaleas y náuseas. La gabapentina de liberación prolongada ha sido estudiada en tres estudios aleatorizados de fase III, pero no se han publicado sus resultados y la FDA no aprobó el fármaco para el tratamiento de los sofocos. Los estudios clínicos de estos medicamentos con receta han durado por lo general solo 3 meses, y no han contado con la duración ni el tamaño adecuados para detectar efectos adversos infrecuentes.

Resumen de estrategias para el tratamiento de los síntomas vasomotores

Las mujeres con síntomas vasomotores leves pueden encontrar alivio adecuado vistiendo ropa ligera y manteniendo una temperatura fresca en la casa y el dormitorio. Las mujeres con síntomas moderados pueden elegir una dosis baja de estrógenos o un tratamiento no estrogénico. La paroxetina en dosis bajas es modestamente eficaz y probablemente tiene el mejor perfil de efectos secundarios de todos los fármacos no hormonales, y está aprobada por la FDA para esta indicación. Para las mujeres con síntomas graves, la terapia hormonal es el tratamiento más eficaz.

Síntomas vaginales

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de sequedad vaginal, incomodidad, picor, y dispareunia aumenta conforme la mujer efectúa la transición hacia la menopausia. Hasta el 30% de las mujeres peri- y posmenopáusicas y una gran proporción de las mujeres menopáusicas de mayor edad aquejan estos síntomas. Los síntomas urológicos como polaquiuria, tenesmo, disuria e incontinencia no están claramente relacionados con la transición a la menopausia.

BIOPATOLOGÍA

Generalmente, los síntomas vaginales tienen una relación recíproca con los signos exploratorios (denominados a veces atrofia vaginal) entre los que se incluye palidez, sequedad, friabilidad y menor rugosidad de la mucosa vaginal. El exudado vaginal en la mujer premenopáusica es ácido, con un intervalo de pH entre aproximadamente 4,5 y 5,5 y una leve alcalinización hasta aproximadamente 6 antes de la ovulación. La acidez está producida por la excreción de protones desde las células del epitelio vaginal y por el metabolismo del glucógeno almacenado en esas células por especies de *Lactobacillus*, que forman parte de la flora vaginal normal. El ambiente ácido de la vagina inhibe el crecimiento de *Escherichia coli* y de otras bacterias gramnegativas entéricas que son una causa potencial de infección de las vías urinarias. El pH vaginal se puede medir fácilmente a partir del exudado que fluye por las paredes laterales de la vagina.

En mujeres posmenopáusicas, el pH vaginal es generalmente neutro, y la flora predominante está formada a menudo por *E. coli* y otras bacterias gramnegativas. Este hecho parece producirse porque el déficit de estrógenos asociado con la menopausia provoca una disfunción de las células del epitelio vaginal, incluyendo un menor almacenamiento del glucógeno, menor capacidad de acidificar el exudado vaginal, y una menor producción de lubricación vaginal. Las células epiteliales de la vagina, que son fundamentalmente células superficiales e intermedias en las mujeres premenopáusicas, cambian a células predominantemente parabasales inmaduras en las mujeres posmenopáusicas. El tratamiento con estrógenos mejora o alivia la sequedad vaginal, disminuye el pH vaginal, y aumenta la proporción de células superficiales en el epitelio vaginal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa fundamentalmente en los síntomas típicos de sequedad vaginal, molestias, picor, o dispareunia en mujeres que experimentan transición a la menopausia o en las mujeres posmenopáusicas de mayor edad. La exploración pélvica se debe realizar para excluir otras causas de síntomas, como infecciones, lesiones y traumatismos. Los signos exploratorios de sequedad vaginal, palidez, friabilidad, y pH vaginal mayor de 5,5 apoyan el diagnóstico. También apoya el diagnóstico una citología para medir la proporción entre células superficiales, intermedias, y parabasales en una muestra de raspado de las paredes laterales de la vagina (índice de maduración vaginal) en la que principalmente se observan células parabasales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 240-5 EVIDENCIAS OBTENIDAS CON ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS Y CONTROLADOS SOBRE LA EFICACIA DE FÁRMACOS NO ESTROGÉNICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SOFOCOS MENOPÁUSICOS

TRATAMIENTO	EVIDENCIA DE BENEFICIOS	COMENTARIOS	REFERENCIAS	EFECTOS SECUNDARIOS*
ANTIDEPRESIVOS				
Citalopram	No	Sin beneficio con 30 mg de citalopram en comparación con placebo	Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, et al. *Menopause.* 2005;12:18-26	Inhibidores de la recaptación de serotonina como fluoxetina, paroxetina, y citalopram: náuseas, vómitos, diarrea, insomnio o somnolencia, ansiedad, disminución de la libido, sequedad de boca, empeoramiento de la depresión, manía, ideas suicidas, síndrome serotoninérgico, síndrome de privación y posible disminución de la eficacia del tamoxifeno
Escitalopram	Sí	Entre mujeres sanas en general, la frecuencia de los sofocos se redujo un 47% con escitalopram 10-20 mg/día frente al 33% con placebo	Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. *JAMA.* 2011;305: 267-274	
Fluoxetina	Mixta	Entre mujeres supervivientes de cáncer de mama se encontró que la frecuencia de sofocos se redujo un 50% con 20 mg/día de fluoxetina en comparación con el 36% en las tratadas con placebo No se encontró beneficio entre mujeres con cáncer de mama tratadas con 30 mg de fluoxetina en comparación con el placebo	Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. *J Clin Oncol.* 2002:20:1578-1583 Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, et al. *Menopause.* 2005;12:18-26	
Paroxetina	Sí	Entre mujeres sanas en general, la frecuencia de sofocos se redujo un 62% con 12,5 mg y un 65% con 25 mg de paroxetina CR comparada con 38% en el grupo placebo En un ensayo cruzado en el que 81% de las participantes tenía antecedentes de cáncer de mama se observó que 10 mg de paroxetina reducían la frecuencia de sofocos en un 41% comparado con un 14% con el placebo y que 20 mg de paroxetina reducían la frecuencia de sofocos en un 52% en comparación con un 27% en las tratadas con placebo En dos estudios de diseño similar que compararon paroxetina mesilato, 7,5 mg/día, con placebo, la paroxetina reducía la frecuencia de sofocos aproximadamente en 1 sofoco/día más que el placebo	Steans V, Beebe KL, Lyengar M, et al. *JAMA.* 2003;289: 2827-2834 Stearns V, Slack R, Greep N, et al. *J Clin Oncol.* 2005;23: 6919-6930 Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, et al. *Menopause.* 2013;20:1027-1035	
Sertralina	No	Entre mujeres con antecedentes de cáncer de mama no se encontró beneficio con 50 mg de sertralina comparada con placebo Entre mujeres sanas en general, no se encontró beneficio del tratamiento con 100 mg de sertralina en comparación con placebo	Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, et al. *Breast J.* 2006;12:114-122 Grady D, Cohen B, Tice J, et al. *Obstet Gynecol.* 2007;109: 823-830	
Venlafaxina	Mixta	Entre mujeres supervivientes de cáncer de mama la frecuencia de sofocos se reducía un 61% con 75 o 150 mg de venlafaxina en comparación con una reducción del 27% con placebo Entre mujeres sin cáncer de mama, no se encontraron efectos sobre la frecuencia de sofocos con 75 mg de venlafaxina, pero las mujeres tratadas con venlafaxina referían con más frecuencia que los sofocos mejoraron en comparación con las que recibieron placebo	Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. *Lancet.* 2003;356:2059-2063 Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, et al. *Obstet Gynecol.* 2005;105:161-166	Además de los efectos secundarios descritos más arriba, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina/noradrenalina venlafaxina también puede producir hipertensión
Desvenlafaxina	Sí	El metaanálisis de los resultados de seis estudios aleatorizados mostró que el tratamiento con 100-150 mg/día de desvenlafaxina reduce la frecuencia de sofocos en cerca de 0,3-0,5 más que el placebo	Umland EM, Falconieri L. *Int J Womens Health.* 2012;4: 305-319	
ANTIHIPERTENSIVOS				
Clonidina	Mixta	Varios ensayos con muestras de pequeño tamaño sugieren poco o ningún beneficio	Nelson HD, Haney E, Humphrey L, et al. AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005 Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, et al. *J Clin Oncol.* 1994;12:155-158 Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. *Ann Intern Med.* 2000;132:78-93	Antagonistas α-adrenérgicos: sequedad de boca, somnolencia, vértigo, hipotensión, hipertensión por rebote
Metildopa	No		Nelson HD, Haney E, Humphrey L, et al. AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005	

booksmedicos.org

TABLA 240-5 EVIDENCIAS OBTENIDAS CON ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS Y CONTROLADOS SOBRE LA EFICACIA DE FÁRMACOS NO ESTROGÉNICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SOFOCOS MENOPÁUSICOS *(cont.)*

TRATAMIENTO	EVIDENCIA DE BENEFICIOS	COMENTARIOS	REFERENCIAS	EFECTOS SECUNDARIOS*
HORMONAS				
Acetato de medroxiprogesterona	Sí	La frecuencia de sofocos se redujo un 74% con 20 mg de acetato de medroxiprogesterona comparado con una reducción del 26% en las que recibieron placebo	Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, et al. *JAMA*. 1980;244: 1443-1445	Progestinas megestrol y medroxiprogesterona: náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, depresión, dolorimiento mamario, sangrado uterino; posible aumento del riesgo de tromboembolia venosa, episodios cardiovasculares y cáncer de mama
Megestrol	Sí	Entre mujeres supervivientes de cáncer de mama, la frecuencia de sofocos se redujo un 74% con 20 mg de megestrol dos veces/día comparado con una reducción del 27% en las tratadas con placebo	Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. *N Engl J Med*. 1994;331:347-352	
OTROS FÁRMACOS				
Gabapentina	Sí	Entre mujeres sanas en general, la frecuencia de sofocos se reducía un 45% con 300 mg de gabapentina tres veces/día comparada con una reducción del 29% en las tratadas con placebo La frecuencia de sofocos se redujo un 31% más que con el placebo en mujeres supervivientes de cáncer de mama	Guttuso TJ, Kurlan R, McDermott MP, et al. *Obstet Gynecol*. 2003;101:337-345 Pandya JK, Morrow GR, Rosco JA, et al. *Lancet* 2005;366:818-824	Náuseas, vómitos, somnolencia, vértigo, exantema, ataxia, agotamiento, leucopenia

*Efectos secundarios descritos en ensayos clínicos con esos tratamientos o a partir de las referencias de los fármacos en Epocrates Rx (disponible en http://www.epocrates.com).

En la práctica clínica, no es necesario medir el pH o el índice de maduración vaginal para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tto

Algunas mujeres con dispareunia leve obtienen el alivio que necesitan con lubricantes vaginales vendidos sin receta y usados a discreción en el coito.[8] Los hidratantes vaginales sin receta, como Replens® (gel vaginal policarbófilo bioadhesivo usado diariamente o tres veces por semana), han demostrado que mejoran los síntomas y hallazgos vaginales. La terapia estrogénica es muy efectiva.[9] La terapia tópica es eficaz[10] y es preferible al tratamiento oral o transdérmico porque generalmente produce un menor aumento de las concentraciones sistémicas de estrógenos.[A8] En la tabla 240-3 se describen las cremas, tabletas, y anillos con estrógenos aprobados para el tratamiento de la sequedad vaginal.

La mayoría de los clínicos no añaden una progestina para proteger el útero en las mujeres tratadas con estrógenos vaginales, aunque las evidencias que apoyan la seguridad para el útero de los estrógenos vaginales se limitan a estudios a corto plazo. El tratamiento intermitente a dosis bajas (p. ej., 1 a 2 g de crema con estrógenos conjugados o una tableta con 0,025 mg de estradiol dos veces a la semana) produce incrementos pequeños de las cifras de estrógenos sistémicos que parecen no provocar estimulación endometrial. Sin embargo, se ha observado que el tratamiento diario con dosis plenas aumenta los niveles de estradiol hasta 50 pg/ml o más en aproximadamente la mitad de las mujeres tratadas y se ha relacionado con sangrado e hiperplasia del útero.

El ospemifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos oral, está aprobado por la FDA para el tratamiento de la sequedad vaginal y la dispareunia menopáusica. El tratamiento con 60 mg/día en una sola toma reduce las molestias de los síntomas vaginales cerca del 10-15% más que placebo, pero se asocia con sofocos, infección urinaria y vaginal.[A9] En estudios de pequeño tamaño y duración inferior a 1 año no se ha demostrado un riesgo mayor de cáncer de mama, endometrio, tromboembolia venosa o accidente cerebrovascular, pero como el ospemifeno es un agonista estrogénico selectivo, hay dudas sobre estos posibles efectos adversos.

Trastornos del sueño

La prevalencia de trastornos del sueño referidos por las propias pacientes aumenta desde alrededor del 40% en las mujeres premenopáusicas a aproximadamente el 60% en las posmenopáusicas. Entre los trastornos del sueño, las mujeres menopáusicas refieren tanto dificultad para conciliar el sueño como despertar precoz, aunque este último parece ser el más molesto.

No ha sido aclarada todavía la etiología de los trastornos del sueño asociados con la menopausia. Las mujeres posmenopáusicas con sofocos sufren trastornos del sueño con más frecuencia que las mujeres que no padecen sofocos, y refieren habitualmente que se despiertan con esos sofocos. Sin embargo, en estudios realizados con polisomnografía se ha observado que los sofocos nocturnos no aparecen de forma consistente a la par que los trastornos del sueño. Por tanto, la alteración del sueño parece ser parte de un síndrome menopáusico, pero probablemente no es consecuencia de los sofocos.

Los trastornos del sueño relacionados con la menopausia se pueden tratar utilizando los habituales mecanismos de higiene del sueño y fármacos apropiados. Tanto los preparados estrogénicos orales como los transdérmicos mejoran el sueño en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas con sofocos.

Bibliografía de grado A

A1. Reed SD, Guthrie KA, Newton KM, et al. Menopausal quality of life: RCT of yoga, exercise, and omega-3 supplements. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:244.e1-244.e11.
A2. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, et al. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2009;16:1116-1124.
A3. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310:1353-1368.
A4. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, et al. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Menopause*. 2013;20:1027-1035.
A5. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:267-274.
A6. Hayes LP, Carroll DG, Kelley KW. Use of gabapentin for the management of natural or surgical menopausal hot flashes. *Ann Pharmacother*. 2011;45:388-394.
A7. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1058-1066.
A8. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD001500.
A9. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA, Ospemifene. a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2013;20:623-630.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

241 VIOLENCIA DE PAREJA

GENE FEDER Y HARRIET L. MACMILLAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La violencia de pareja (VP) se define como cualquier conducta que se produce en el marco de una relación íntima actual o pasada que provoca daños físicos, psicológicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 240-5 EVIDENCIAS OBTENIDAS CON ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS Y CONTROLADOS SOBRE LA EFICACIA DE FÁRMACOS NO ESTROGÉNICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SOFOCOS MENOPÁUSICOS *(cont.)*

TRATAMIENTO	EVIDENCIA DE BENEFICIOS	COMENTARIOS	REFERENCIAS	EFECTOS SECUNDARIOS*
HORMONAS				
Acetato de medroxiprogesterona	Sí	La frecuencia de sofocos se redujo un 74% con 20 mg de acetato de medroxiprogesterona comparado con una reducción del 26% en las que recibieron placebo	Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, et al. *JAMA*. 1980;244: 1443-1445	Progestinas megestrol y medroxiprogesterona: náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, depresión, dolorimiento mamario, sangrado uterino; posible aumento del riesgo de tromboembolia venosa, episodios cardiovasculares y cáncer de mama
Megestrol	Sí	Entre mujeres supervivientes de cáncer de mama, la frecuencia de sofocos se redujo un 74% con 20 mg de megestrol dos veces/día comparado con una reducción del 27% en las tratadas con placebo	Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. *N Engl J Med*. 1994;331:347-352	
OTROS FÁRMACOS				
Gabapentina	Sí	Entre mujeres sanas en general, la frecuencia de sofocos se reducía un 45% con 300 mg de gabapentina tres veces/día comparada con una reducción del 29% en las tratadas con placebo La frecuencia de sofocos se redujo un 31% más que con el placebo en mujeres supervivientes de cáncer de mama	Guttuso TJ, Kurlan R, McDermott MP, et al. *Obstet Gynecol*. 2003;101:337-345 Pandya JK, Morrow GR, Rosco JA, et al. *Lancet* 2005;366:818-824	Náuseas, vómitos, somnolencia, vértigo, exantema, ataxia, agotamiento, leucopenia

*Efectos secundarios descritos en ensayos clínicos con esos tratamientos o a partir de las referencias de los fármacos en Epocrates Rx (disponible en http://www.epocrates.com).

En la práctica clínica, no es necesario medir el pH o el índice de maduración vaginal para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tto

Algunas mujeres con dispareunia leve obtienen el alivio que necesitan con lubricantes vaginales vendidos sin receta y usados a discreción en el coito.[8] Los hidratantes vaginales sin receta, como Replens® (gel vaginal policarbófilo bioadhesivo usado diariamente o tres veces por semana), han demostrado que mejoran los síntomas y hallazgos vaginales. La terapia estrogénica es muy efectiva.[9] La terapia tópica es eficaz[10] y es preferible al tratamiento oral o transdérmico porque generalmente produce un menor aumento de las concentraciones sistémicas de estrógenos.[A8] En la tabla 240-3 se describen las cremas, tabletas, y anillos con estrógenos aprobados para el tratamiento de la sequedad vaginal.

La mayoría de los clínicos no añaden una progestina para proteger el útero en las mujeres tratadas con estrógenos vaginales, aunque las evidencias que apoyan la seguridad para el útero de los estrógenos vaginales se limitan a estudios a corto plazo. El tratamiento intermitente a dosis bajas (p. ej., 1 a 2 g de crema con estrógenos conjugados o una tableta con 0,025 mg de estradiol dos veces a la semana) produce incrementos pequeños de las cifras de estrógenos sistémicos que parecen no provocar estimulación endometrial. Sin embargo, se ha observado que el tratamiento diario con dosis plenas aumenta los niveles de estradiol hasta 50 pg/ml o más en aproximadamente la mitad de las mujeres tratadas y se ha relacionado con sangrado e hiperplasia del útero.

El ospemifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos oral, está aprobado por la FDA para el tratamiento de la sequedad vaginal y la dispareunia menopáusica. El tratamiento con 60 mg/día en una sola toma reduce las molestias de los síntomas vaginales cerca del 10-15% más que placebo, pero se asocia con sofocos, infección urinaria y vaginal.[A9] En estudios de pequeño tamaño y duración inferior a 1 año no se ha demostrado un riesgo mayor de cáncer de mama, endometrio, tromboembolia venosa o accidente cerebrovascular, pero como el ospemifeno es un agonista estrogénico selectivo, hay dudas sobre estos posibles efectos adversos.

Trastornos del sueño

La prevalencia de trastornos del sueño referidos por las propias pacientes aumenta desde alrededor del 40% en las mujeres premenopáusicas a aproximadamente el 60% en las posmenopáusicas. Entre los trastornos del sueño, las mujeres menopáusicas refieren tanto dificultad para conciliar el sueño como despertar precoz, aunque este último parece ser el más molesto.

No ha sido aclarada todavía la etiología de los trastornos del sueño asociados con la menopausia. Las mujeres posmenopáusicas con sofocos sufren trastornos del sueño con más frecuencia que las mujeres que no padecen sofocos, y refieren habitualmente que se despiertan con esos sofocos. Sin embargo, en estudios realizados con polisomnografía se ha observado que los sofocos nocturnos no aparecen de forma consistente a la par que los trastornos del sueño. Por tanto, la alteración del sueño parece ser parte de un síndrome menopáusico, pero probablemente no es consecuencia de los sofocos.

Los trastornos del sueño relacionados con la menopausia se pueden tratar utilizando los habituales mecanismos de higiene del sueño y fármacos apropiados. Tanto los preparados estrogénicos orales como los transdérmicos mejoran el sueño en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas con sofocos.

Bibliografía de grado A

A1. Reed SD, Guthrie KA, Newton KM, et al. Menopausal quality of life: RCT of yoga, exercise, and omega-3 supplements. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:244.e1-244.e11.
A2. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, et al. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2009;16:1116-1124.
A3. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310:1353-1368.
A4. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, et al. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Menopause*. 2013;20:1027-1035.
A5. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:267-274.
A6. Hayes LP, Carroll DG, Kelley KW. Use of gabapentin for the management of natural or surgical menopausal hot flashes. *Ann Pharmacother*. 2011;45:388-394.
A7. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1058-1066.
A8. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD001500.
A9. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA, Ospemifene. a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2013;20:623-630.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

241 VIOLENCIA DE PAREJA

GENE FEDER Y HARRIET L. MACMILLAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La violencia de pareja (VP) se define como cualquier conducta que se produce en el marco de una relación íntima actual o pasada que provoca daños físicos, psicológicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

o sexuales. En esta definición se incluyen la agresión física, como golpes, patadas y puñetazos; la violencia psicológica, como la intimidación o la humillación constante; las conductas de control, como el aislamiento de la familia y los amigos, la vigilancia de las actividades, el control financiero y la restricción del acceso a los servicios; y la violencia sexual, incluidas las relaciones forzadas y otras coerciones sexuales. La prevalencia de actos violentos aislados a lo largo de la vida en el marco de una relación es comparable entre ambos sexos, pero la violencia reiterada coercitiva, sexual o física grave es perpetrada principalmente por los hombres contra las mujeres. Aunque la VP también se produce en las relaciones homosexuales, los estudios indican que las consecuencias para la salud de la VP y la asistencia de las supervivientes se concentran en su mayor parte en las mujeres que mantienen relaciones heterosexuales.

Históricamente, hemos creado el estereotipo de un hombre abusador violento como aquel que utiliza la violencia intensa, repetida y unilateral frente a una víctima femenina no violenta. Ahora, sabemos que la *violencia bilateral* es una forma frecuente de VP, incluso cuando la carga abrumadora de la morbimortalidad relacionada con la VP recae en las mujeres. La violencia bilateral, que a veces se denomina *violencia de pareja habitual,* se considera menos grave que el patrón de abuso que se conoce como *apaleamiento* o *terrorismo conyugal,* una forma grave y creciente de VP que se caracteriza por amenazas, intimidación, varias formas de abuso y conducta controladora por parte del abusador. Según estudios actuales, las mujeres raramente someten a los hombres a un apaleamiento.

La VP es un factor de riesgo para un amplio abanico de afecciones médicas y psiquiátricas y, por tanto, puede entenderse como una exposición epidemiológica. La violencia perpetrada por la pareja o expareja consiste esencialmente en una violación de los derechos humanos y es un problema psicosocial prevenible que debe ser abordado mediante políticas sociales y educativas.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la VP contra las mujeres es variable en cada país, pero es alta en todos ellos y comparable a la de afecciones crónicas como la diabetes y el asma. En el estudio comparativo más robusto (24.097 mujeres procedentes de 15 lugares de 10 países), realizado por la Organización Mundial de la Salud, se encontró una prevalencia a lo largo de la vida de violencia física, sexual o de ambos tipos que varió entre el 15-71%,[1] con una prevalencia de la violencia física o sexual en los últimos 12 meses del 15-54%. En todos los centros, excepto en uno, las mujeres tenían un riesgo mayor de sufrir violencia por una pareja o expareja que por otras personas. Una revisión sistemática con datos de 66 países descubrió que uno de cada siete homicidios está cometido globalmente por una pareja; esta cifra es seis veces mayor para los homicidios de mujeres, comparado con los masculinos.[2]

Causalidad

A lo largo de los años se han propuesto varias teorías sobre las causas de VP. Según la teoría del aprendizaje social, la VP es una conducta aprendida. El hecho de que la probabilidad de referir antecedentes de exposición a la violencia en la infancia sea mayor en los agresores masculinos y sus víctimas femeninas apoya esta teoría. No obstante, la mayoría de los sujetos expuestos a la violencia en la infancia no son violentos en la edad adulta, y no todos los maltratadores refieren una educación familiar violenta. Además, la relación entre una paternidad negativa, incluido el abandono, y la VP ulterior en la edad adulta sugiere que el efecto no se limita solamente al ajuste de un modelo de conducta abusiva. La exposición a una paternidad de rechazo o abandono se asocia a efectos negativos en el desarrollo intrapersonal (p. ej., valía personal) e interpersonal, que se asocian a la VP.

Desde la perspectiva feminista, la VP contra las mujeres es una forma de control social que se produce como consecuencia de la estructura patriarcal de la sociedad, que provoca desigualdades en las relaciones de poder entre hombres y mujeres. Esta perspectiva se apoya en el hecho de que la VP es menos frecuente en sociedades más democráticas y económicamente menos polarizadas. Aunque la VP es más frecuente en entornos en los que se apoya la autoridad masculina en la familia y las mujeres tienen un menor acceso a la seguridad económica, se desconoce por qué algunas personas son más proclives a ser violentas en esas condiciones que otras.

Con respecto a la teoría psicológica, también hay opiniones contradictorias sobre la asociación entre la VP y la psicopatología. En opinión de algunos investigadores, los hombres maltratadores tienen carencias en uno o más mecanismos de adaptación, control del enfado y habilidades de comunicación, mientras que otros sugieren que la VP es consecuencia de los patrones de interacción disfuncionales existentes entre la pareja. Los tipos de VP varían en cada pareja, por tanto, probablemente haya múltiples causas para su manifestación. La mayor parte de la investigación se centra en los factores asociados con mayor riesgo de que los hombres abusen de las mujeres (tabla 241-1);[3] sin embargo, aún no se sabe si esos factores son verdaderamente «causantes».

TABLA 241-1 FACTORES ASOCIADOS AL RIESGO DE QUE UN HOMBRE ABUSE DE SU PAREJA

INDIVIDUALES	RELACIONES	COMUNIDAD	SOCIEDAD
Joven	Funcionalidad familiar baja	Sanciones comunitarias débiles frente a la violencia de pareja	Normas de género tradicionales
Bebedor importante	Inestabilidad matrimonial	Pobreza	Normas sociales que apoyan la violencia
Depresión	Conflictos matrimoniales	Desigualdad económica	
Trastornos de personalidad	Dominio masculino	Bajo capital social	
Logros académicos bajos	Estrés económico		
Ingresos escasos			
Exposición a violencia en la infancia			

Modificado de World Health Organization: *World Report on Violence and Health.* Geneva: World Health Organization; 2002.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La información de esta sección se centra en las mujeres, ya que la mayor parte de la investigación que estudia las manifestaciones clínicas asociadas a la exposición a la VP se ha centrado en ellas. No obstante, en estudios de víctimas masculinas se sugiere que los hombres también tendrían un mayor riesgo de mala salud y de presentar de forma crónica lesiones y problemas de salud físicos y emocionales.[4]

Las pacientes no se presentan normalmente con la VP como motivo de consulta. Las lesiones son la manifestación más evidente y el médico debe mantener un índice de sospecha alto de VP si observa lesiones múltiples, la historia de presentación de las lesiones no es compatible con la exploración física y se observa un retraso en la búsqueda de asistencia médica para ellas. Las pacientes expuestas a la violencia física se pueden presentar con lesiones que varían desde abrasiones leves a traumatismos que pueden poner en peligro su vida. Aunque también puede existir cierta superposición entre las lesiones que se producen como consecuencia de la VP y las lesiones debidas a otras causas, las primeras consisten habitualmente en traumatismos craneales, faciales o cervicales, mientras que las segundas son más típicamente lesiones que afectan a las extremidades.[5] La presencia de múltiples lesiones faciales hace pensar en VP más que en otras causas. Las lesiones que son más específicas de la VP son las fracturas zigomáticas complejas, fracturas orbitarias por estallido y perforación de la membrana timpánica. Aunque las lesiones faciales son las más frecuentes en la VP, la especificidad es baja. Las lesiones osteomusculares se consideran el segundo tipo de lesión más frecuente, con esguinces, fracturas y luxaciones.[6] Un traumatismo cerrado en los antebrazos debe hacer sospechar la VP, ya que se suele producir cuando se intenta bloquear un golpe.

Las víctimas de la VP a menudo sufren varios mecanismos lesionales. Ser golpeada con la mano es la más frecuente, seguida por el uso de un objeto doméstico. Las lesiones producidas por armas, como cuchillos o pistolas, son mucho menos frecuentes (< 1%) pero se asocian a un riesgo mayor de mortalidad. La estrangulación también es frecuente,[7] pero se sabe poco sobre las manifestaciones clínicas de esta forma de VP. Otras lesiones que hacen sospechar la VP son las fracturas de columna o tronco, mordeduras, tirones de pelo y heridas abiertas. Las víctimas expuestas a abuso sexual pueden mostrar signos de traumatismos en las zonas genitales, pero la agresión sexual se asocia a signos de lesión en menos de un tercio de los casos.

La mayoría de las víctimas de VP que acuden a un centro médico no tienen signos evidentes de traumatismo, sino una constelación de problemas de salud físicos y mentales superpuestos. Un paciente que acude con signos y síntomas imprecisos o molestias somáticas crónicas, incluido el dolor, debe hacer pensar en la posibilidad de VP. Otras conductas que indican VP son el retraso en la búsqueda de asistencia o varias cancelaciones de las citas e incumplimiento de medicamentos vitales (p. ej., insulina).

No existen revisiones sistemáticas de estudios realizados sobre las consecuencias físicas generales de la VP, pero en una revisión de estudios se ha indicado un aumento de la frecuencia de afecciones físicas crónicas, en particular de trastornos ginecológicos, gastrointestinales y en el sistema nervioso central, así como del riesgo cardiovascular, si bien la mayoría de esos estudios era de pequeño tamaño y con un ajuste insuficiente según otros factores de riesgo. En esa revisión también se estableció que las mujeres con antecedentes de abusos, en particular de violencia física y sexual, tenían más probabilidades de presentar dolor crónico y síntomas inespecíficos, aunque la asociación entre el abuso y el número de síntomas físicos también se encuentra en mujeres que sufren abuso emocional sin abuso físico. En el estudio de la Organización Mundial de la Salud se describieron asociaciones significativas entre las experiencias vitales de las mujeres con la violencia de pareja y una salud deficiente y problemas de salud específicos autorreferidos en las 4 semanas precedentes, como dificultad para caminar, dificultad con las actividades diarias, dolor, pérdida de memoria, mareos y secreción vaginal. Otras afecciones que deben hacer sospechar una VP son los síntomas ginecológicos o digestivos crónicos, como el síndrome de intestino irritable o el dolor pélvico crónico. No obstante, no debe asumirse que existe una asociación específica entre los trastornos funcionales como el síndrome de intestino irritable o la fibromialgia por encima de síndromes físicos en general. La exposición a la VP se asocia a un aumento de riesgo de infecciones de transmisión sexual, incluido el virus del papiloma humano.

La exposición a cualquier tipo de VP puede asociarse a una amplia variedad de síntomas emocionales y conductuales;[8] la depresión y el trastorno de estrés postraumático

booksmedicos.org

(TEPT) son los dos problemas emocionales asociados con mayor frecuencia, pero otros trastornos de ansiedad y de abuso de sustancias también se asocian a la exposición a la VP. En el estudio de la Organización Mundial de la Salud las mujeres que refirieron VP al menos una vez en su vida informaron de problemas emocionales con una frecuencia tres o cuatro veces mayor de angustia, pensamientos suicidas e intentos de suicidio que las mujeres que no son objeto de abuso. Existen indicios importantes de un aumento de riesgo de depresión, ansiedad, abuso de sustancias y TEPT, describiéndose en los estudios longitudinales el aumento de la morbilidad después de la violencia. Un metaanálisis reciente que estudió la asociación entre VP contra mujeres adultas y trastornos depresivos encontró un riesgo 2-3 veces mayor de trastorno depresivo mayor y 1,5-2 veces mayor de depresión posparto y de síntomas depresivos elevados.[9] El diseño transversal de la mayoría de los estudios sobre las consecuencias asociadas con la VP impide extraer conclusiones sobre la función causal de la VP en esas situaciones, pero los escasos estudios longitudinales publicados demuestran el inicio o empeoramiento de la depresión, el TEPT y el abuso de sustancias *después* de la exposición a la VP.

Las mujeres embarazadas merecen una mención aparte, ya que la VP amenaza la salud tanto de la madre como del feto. Los patrones de las lesiones que se producen durante la gestación son de carácter más central, como el traumatismo cerrado de cabeza, tórax, abdomen, mamas y genitales. Las agresiones dirigidas al abdomen provocan desenlaces adversos de la gestación y muerte perinatal. Aunque las evidencias sobre una asociación directa entre la VP en el embarazo y el peso bajo al nacer han sido contradictorias, el aumento de riesgo de parto pretérmino y otros factores, como el estrés psicosocial, pueden ser importantes para la mala evolución de los recién nacidos. No obstante, se necesitan más estudios.

Cada vez hay más datos que indican que la exposición de los niños a la VP se asocia significativamente a problemas de internalización y externalización, incluidos los síntomas de traumatismos, retraso del desarrollo, problemas educativos y problemas de salud mental a largo plazo.[10]

Identificación

A pesar de que algunas directrices recomiendan un cribado universal de la VP, los estudios aleatorizados y controlados han mostrado que, aunque el cribado aumenta la identificación de las mujeres con VP, no ha demostrado mejorar los resultados de salud de las mujeres ni reducir la aparición de VP.[A1-A3] De acuerdo con las directrices de la Organización Mundial de la Salud mencionadas anteriormente, no se recomienda el cribado de la VP en las mujeres de ningún grupo de edad.[11] No obstante, es importante mantenerse alerta sobre los signos y síntomas asociados a la VP, incluidos los que se asocian con la amplia variedad de afecciones físicas y mentales que hemos comentado con anterioridad, y que los clínicos mantengan un umbral bajo para inquirir sobre malos tratos. Los indicadores que señalan una mayor probabilidad de VP son los síntomas de depresión, somatización y TEPT en la mujer, y antecedentes de abuso de alcohol o drogas y desempleo en su pareja masculina (o expareja). Cuando se pregunta sobre la exposición a la VP, es importante hacerlo en privado, sin que haya otras personas presentes, por ejemplo los niños (que ya no sean lactantes) y la pareja. Si la respuesta trascendiera por casualidad, podría suponer un riesgo de nueva VP para la paciente. En un metaanálisis de estudios cualitativos sobre las expectativas y experiencias de las mujeres se describió que los pacientes desean un interrogatorio imparcial, compasivo y cariñoso cuando se plantea el tema de la VP.[11] Las mujeres desean ser preguntadas por la VP cuando se garantiza la confidencialidad, pero no desean ser presionadas para contestar. Sin embargo, en algunas jurisdicciones la detección de la VP cuando un paciente tiene hijos a su cargo puede dar lugar a la notificación obligatoria a los servicios de protección infantil. Antes de preguntar a los pacientes sobre la exposición a la VP, es importante que estén informados sobre los límites de la confidencialidad.

Las posibles preguntas que pueden hacerse cuando se sospecha VP son las siguientes:

A veces, las parejas o exparejas utilizan la fuerza física. ¿Le ha pasado esto alguna vez?
¿Se ha sentido humillada o dañada emocionalmente por su pareja o expareja?
¿Tiene o ha tenido miedo alguna vez de su pareja o expareja?
¿Ha sido alguna vez amenazada o agredida físicamente por su pareja o expareja?
¿Ha sido alguna vez forzada a mantener alguna clase de actividad sexual por su pareja o expareja?
¿Ha intentado alguna vez su pareja o expareja controlar su comportamiento, por ejemplo, controlando dónde va o a quién ve?

La primera respuesta clínica tras identificar una VP debería ser validar la experiencia (todo el mundo merece sentirse seguro en su domicilio), para después afirmar que la violencia es inaceptable y expresar su apoyo. El profesional sanitario debe ser conocedor de la complejidad de la VP y respetar las dudas y las decisiones de cada paciente. La valoración debe incluir aspectos de seguridad y se preguntará al paciente si cree que es seguro que él, ella o los niños vuelvan a casa. Estos son algunos ejemplos de problemas de seguridad:

¿Ha aumentado la frecuencia o la intensidad de la violencia?
¿Está la pareja o expareja obsesionada con la paciente?
¿Hasta qué punto se siente segura?
¿Tiene la pareja o expareja un arma, o acceso a ella?
¿Ha sido la paciente amenazada con un arma?

Hacer una discusión más amplia sobre la violencia con armas de fuego queda fuera del ámbito de este capítulo, pero disponer en la vivienda de armas de fuego se asocia a un aumento de riesgo de homicidio relacionado con la VP. Otro factor predictivo del homicidio doméstico es la expresión verbal de amenazas de muerte.

TRATAMIENTO Tto

Interrogatorio y revelación

La respuesta inicial del médico ante el reconocimiento de VP en las pacientes, tanto si lo hacen de forma espontánea como si es consecuencia del interrogatorio clínico, es crucial para lograr su confianza y es la base del tratamiento futuro. La VP es una situación altamente estigmatizante, paralela a una infección de transmisión sexual o al abuso de sustancias, con la dimensión añadida del riesgo de sufrir nuevos daños por haber roto la confidencialidad. En diversos estudios cualitativos sobre expectativas y experiencias de las mujeres (847 informantes) se describieron mensajes coherentes sobre la forma en que los médicos pueden responder de forma más apropiada ante la revelación. *Antes de conocer o preguntar sobre este asunto,* el médico debe haber entendido el problema, incluso debe conocer los recursos disponibles en la comunidad y los procedimientos de derivación pertinentes. Además, debe garantizar que el entorno médico es un lugar de apoyo en el que la paciente es bienvenida, y no un lugar amenazante. Se deberían instalar pósteres relacionados y poner algunos folletos, se intentará garantizar la continuidad de la asistencia y se tranquilizará a las mujeres que han sido objeto de abuso sobre las cuestiones de privacidad, seguridad y confidencialidad. El médico se mantendrá alerta sobre los signos de abuso y se planteará esta cuestión cuando parezca indicado. Aplicará habilidades de comunicación verbal y no verbal para desarrollar la confianza y se mostrará compasivo y respetuoso, ofreciendo su apoyo a las mujeres que han sufrido abusos. *Cuando se plantea el tema de la VP* debe mantenerse imparcial, compasivo y atento durante el interrogatorio sobre el abuso, mostrándose seguro y tranquilo al preguntar sobre la violencia doméstica, sin presionar a las mujeres para que desvelen el abuso porque el mero hecho de plantear el tema puede servir de ayuda. El interrogatorio sobre el abuso puede hacerse a lo largo de varias visitas, porque la mujer puede confesarlo abiertamente en una cita posterior. En todo momento se garantizará un entorno privado y confidencial. Y se dará tiempo al tiempo. La *respuesta inmediata a esta revelación* debe ser imparcial, compasiva, con manifestaciones de apoyo y de creer en las situaciones sufridas. Se reconocerá la complejidad del problema y se respetarán las dudas y decisiones que tome la mujer, y que dependen exclusivamente de ella. Se antepondrán las necesidades identificadas por la paciente y se garantizará que se van a cubrir sus necesidades sociales y psicológicas. Se tomará el tiempo necesario para escuchar, aportar información y ofrecer derivaciones a especialistas, se aceptarán las experiencias, no se dará nada por sentado, se animará a seguir con el proceso, y se responderá a cualquier duda sobre la seguridad. *La respuesta en consultas posteriores* deberá ser paciente y de apoyo, dejando que la paciente evolucione a su propio ritmo en el proceso. Se debe entender la cronicidad del problema, se facilitará el seguimiento y se brindará apoyo continuado. Se respetarán los deseos de la mujer y no se la presionará para que tome ninguna decisión. Tampoco se mostrará crítico si la mujer no desea ser derivada inmediatamente a otro especialista y se dejará la puerta abierta para que revele la situación de abuso en otra cita, más adelante.

Servicios de derivación y asesoramiento

Más allá de la primera respuesta y del tratamiento de las secuelas médicas del abuso, la mayoría de los generalistas no tienen ni la formación ni la capacidad necesarias para cubrir las necesidades específicas de las mujeres que sufren VP, ya que abarcan aspectos tan variados como la situación legal o financiera, el alojamiento y las necesidades de seguridad. Un paso clave en el contexto de la violencia actual o reciente es ofrecer la derivación a algún tipo de soporte especializado. Se han evaluado dos tipos principales de servicios: los programas de apoyo y las intervenciones psicológicas (individualmente o en grupos). En general, los servicios de apoyo reciben a las pacientes que son objeto de abuso de forma individualizada, con el objetivo de fortalecerlas y vincularlas a los servicios comunitarios. Las actividades centrales de soporte consisten en administrar asesoría legal y financiera, brindar alojamiento, facilitar el acceso y la utilización de los recursos comunitarios, por ejemplo, los refugios (albergues, casas seguras y pisos francos), alojamiento de urgencia y ayuda para elaborar un plan de seguridad. Los asesores también pueden aportar soporte continuado y consejos informales. En una revisión Cochrane de 10 estudios clínicos aleatorizados y controlados (1.527 participantes) sobre asesoramiento de casos de violencia doméstica se llegó a la conclusión de que los datos sobre si el asesoramiento de las mujeres reclutadas en albergues específicos para ellas (refugios) tenía efectos favorables en su bienestar físico o psicosocial eran dudosos, y no se pudieron extraer conclusiones respecto a las mujeres que recibían asesoría en los centros médicos o eran derivadas desde ellos.[A4] En una revisión sistemática más amplia en la que se incluyeron todos los estudios controlados sobre asesoramiento de casos de violencia doméstica se llegó a la conclusión de que, en la mayoría, se demostraba la reducción del abuso, el aumento del apoyo social y una mejor calidad de vida, así como el aumento de las conductas de seguridad y del acceso a los recursos comunitarios.[A5] Solo en dos de los estudios los participantes fueron derivados desde centros médicos. Los médicos deben contar con la capacidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de derivar a sus pacientes a los centros especializados de asesoría de VP y, probablemente, harían más preguntas sobre abusos si dispusieran del apoyo de esos servicios. Si el acceso a esos servicios no es inmediato, las mujeres que se han trasladado a residencias o que utilizan otro tipo de recurso de ayuda pueden obtenerlos a través de los albergues y refugios.

Intervenciones psicológicas individuales y grupales

En una revisión sistemática de estudios controlados sobre intervenciones psicológicas a supervivientes de VP se identificaron 17 estudios, 7 sobre intervenciones individuales y 10 sobre intervenciones de grupo. Se describió un amplio abanico de intervenciones psicológicas individuales con las que se demostraron mejorías de parámetros psicológicos como la depresión, el TEPT y la autoestima. Estudios de diseño correcto sobre intervenciones basadas en terapia cognitiva individualizada para mujeres con TEPT que ya no eran víctimas de violencia aportaron indicios razonables para recomendar el uso de esta intervención, aunque estos resultados no pueden extrapolarse a las mujeres que aún sufren la relación de abuso.[A6,A7] Prácticamente en todos los estudios de intervenciones psicológicas de grupo se demostró la mejoría de uno o más criterios de valoración psicológicos o de salud mental, con la excepción de uno de realización más deficiente. Por tanto, la efectividad de este tipo de intervención sigue siendo incierta, en particular en las mujeres que aún sufren VP.

Tratamiento del maltratador y terapia de pareja

Aunque la evaluación y el tratamiento del abusador deben estar en manos de profesionales de salud mental con experiencia en este campo, puede ser útil que los médicos generales sean conscientes de algún modo de los efectos del tratamiento. Los datos sobre el tratamiento del maltratador son contradictorios, indicando en general los estudios con mejores diseños que el beneficio es escaso o nulo o que se produce un daño (es decir, aumento de la reincidencia).[A8] Hasta la fecha, no hay indicios suficientes para recomendar un tratamiento específico a los perpetradores de VP. Los datos sobre el tratamiento de la pareja también son contradictorios y los resultados obtenidos en estudios no indican beneficios en una muestra de origen militar.[A9] La mayoría de los autores alerta acerca de la falta de seguridad de esos programas de terapia de pareja para muchas de las mujeres que han sido objeto de abuso, en particular las que sufren «terrorismo conyugal». Además, es importante proporcionar a las mujeres asesoramiento y soporte simultáneamente cuando los maltratadores son incluidos en programas de tratamiento. Algunos datos indican que las órdenes de protección civil permanentes pueden ser eficaces reduciendo la violencia en el futuro, pero no las temporales.

PREVENCIÓN

Desde la perspectiva de la salud pública, la prevención primaria de la VP es deseable, si bien la mayor parte de las investigaciones existentes se centran en la respuesta de la asistencia sanitaria a las supervivientes a la VP, tanto si se trata de una mujer que aún está expuesta al abuso (prevención secundaria) como si sufre los problemas a largo plazo asociados a la VP (prevención terciaria).

Los trabajos dirigidos a la prevención primaria de la VP mediante programas educativos se han centrado por lo general en cambios de actitud, conocimientos, habilidades o comunicaciones propias de violencia en las citas románticas (relaciones). Hasta la fecha, ningún estudio ha medido los resultados de salud física y emocional. Un metaanálisis abordó la eficacia de las intervenciones dirigidas a la prevención de la violencia en citas o relaciones en los adolescentes y los adultos jóvenes; con frecuencia, esa violencia se considera un precursor de la VP en la etapa adulta.[A10] Los autores concluyeron que no había indicios de que las intervenciones fueran eficaces para mejorar las actitudes, comportamientos o habilidades asociados con la violencia en las relaciones ni reducir los episodios de esta violencia; sí había una ligera mejora en el conocimiento sobre las relaciones. No obstante, como los estudios eran muy heterogéneos y se excluyeron los considerados de riesgo alto de sesgo de selección, el único estudio restante no mostraba efectos sobre el conocimiento; la conclusión global fue la ausencia de indicios sobre el efecto de las intervenciones.

No existen datos obtenidos de estudios clínicos sobre la efectividad de las intervenciones proporcionadas en servicios médicos generales con el objetivo de mejorar la prevención secundaria. Una revisión sistemática concluyó que no hay indicios suficientes para determinar la eficacia de las intervenciones en la prevención de la VP contra las mujeres embarazadas.[A11] No obstante, un programa de asesoramiento y fortalecimiento impartido en consultas prenatales redujo la violencia psicológica y la violencia física leve,[A12] mientras que un programa dirigido a embarazadas afroamericanas basado en sesiones de asesoramiento individuales redujo la violencia y mejoró los resultados de la gestación.[A13] En un entorno de medicina de familia en Australia, se obtuvieron beneficios ambiguos en lo que respecta a la salud mental y seguridad con una intervención de asesoramiento breve realizada por médicos.[A14] Fuera del entorno asistencial, el asesoramiento intensivo (con una duración de 12 h o mayor) puede reducir el abuso físico entre las mujeres que abandonan los albergues o los refugios después de 12 o 24 meses de seguimiento, aunque no con seguimientos más breves o más prolongados. Hay indicios de que un programa de formación y apoyo para clínicos de atención primaria mejora la identificación de las mujeres que sufren malos tratos y su derivación a los servicios de asesoramiento.[A15] La Organización Mundial de la Salud ha publicado directrices de respuesta de la asistencia sanitaria a la VP con recomendaciones ligadas a la base científica actual. La tabla 241-2

TABLA 241-2 RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES SELECCIONADAS SOBRE LA VIOLENCIA DE PAREJA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

CATEGORÍA	RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE LA EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Asistencia centrada en la mujer	A las mujeres que revelen cualquier tipo de violencia por parte de su pareja (u otro miembro de la familia) hay que ofrecerles inmediatamente apoyo por parte de los clínicos, como mínimo. Si los clínicos no pueden proporcionar este apoyo de primera línea, tienen que garantizar que otra persona (en su centro sanitario o bien alguien fácilmente accesible) pueda hacerlo al momento	Indirecta	Sólida
Identificación de supervivientes	No se recomienda el cribado universal	Baja-moderada	Condicional
	Pregunte por la exposición a VP en la evaluación de trastornos que puedan estar causados o se vean complicados por los malos tratos	Indirecta	Sólida
	En todos los centros sanitarios debe existir información por escrito sobre la VP	Sin evidencia relevante	Condicional
Atención a supervivientes	Las mujeres con trastornos mentales previamente diagnosticados o relacionados con VP deben recibir tratamiento de salud mental por profesionales sanitarios familiarizados con la violencia contra las mujeres	Indirecta	Sólida
	A las mujeres con trastorno por estrés postraumático que ya no estén sufriendo la violencia hay que ofrecerles terapia cognitivo-conductual o desensibilización mediante movimientos oculares por parte de profesionales sanitarios familiarizados con la violencia contra las mujeres	Baja-moderada	Sólida
	A las mujeres que hayan pasado al menos una noche en un albergue, un refugio o una casa de acogida hay que ofrecerles un programa estructurado de asesoramiento, apoyo y/o empoderamiento	Baja	Condicional
	Debe ofrecerse una intervención psicoterapéutica a los niños expuestos a la VP en casa	Moderada	Condicional
Formación de los clínicos	Los clínicos (especialmente médicos, personal de enfermería y matronas) deben recibir formación en los estudios de pregrado sobre el apoyo de primera línea a las mujeres que han sufrido VP	Muy baja	Sólida
	Los clínicos que atienden a mujeres tienen que recibir formación interna integrada en el aprendizaje del abordaje de las agresiones sexuales	Baja-moderada	Sólida
Política de asistencia sanitaria	La asistencia a las mujeres que sufren VP debería estar integrada en los servicios sanitarios existentes, en vez de constituir un servicio independiente	Muy baja	Sólida
Declaración obligatoria	No se recomienda la declaración obligatoria a la Policía por parte de los clínicos; estos deberían ofrecerse a declarar el incidente a las autoridades adecuadas (Policía incluida) si la mujer así lo desea y conoce sus derechos	Muy baja	Sólida

VP = violencia de pareja.
Tomado de Feder G, Wathen CN, MacMillan HL. An evidence-based response to intimate partner violence: WHO guidelines. *JAMA* 2013;310:479-480.

booksmedicos.org

recoge las recomendaciones clave relacionadas con la prevención de la VP y el tratamiento de los trastornos asociados a esta. Merece la pena destacar especialmente la recomendación sobre la formación de clínicos en el apoyo de primera línea a las mujeres que han revelado VP y las recomendaciones contra el cribado y la declaración obligatoria.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la VP con y sin intervención es desconocido. En los estudios de intervención se utilizan muestras pequeñas y seguimientos a corto plazo, y la mayoría indica un agotamiento sustancial de los participantes. En lo que refiere a la «evolución natural» del problema, los estudios de cohortes son poco frecuentes y los estudios transversales podrían inducir a error. En un estudio de seguimiento a 3 años de participantes que recibieron apoyo después de abandonar el albergue, el 36% de las mujeres habían sido agredidas por su pareja original o por una nueva pareja en los 6 meses previos a la entrevista. La diferencia en la recaída como víctima a los 2 años entre los grupos de intervención y control no persistió, pero aún había una diferencia significativa en la calidad de vida y el apoyo social entre las mujeres que recibieron apoyo. En un estudio de cohortes estadounidense, el 44% de las participantes aún sufría abusos después de 3,5 años.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. MacMillan HL, Wathen CN, Jamieson E, et al. Screening for intimate partner violence in health care settings: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302:493-501.

A2. Klevens J, Kee R, Trick W, et al. Effect of screening for partner violence on women's quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:681-689.

A3. O'Doherty LJ, Taft A, Hegarty K, et al. Screening women for intimate partner violence in healthcare settings: abridged Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g2913.

A4. Ramsay J, Carter Y, Davidson L, et al. Advocacy interventions to reduce or eliminate violence and promote the physical and psychosocial well-being of women who experience intimate partner abuse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD005043.

A5. Feder G, Ramsay J, Dunne D, et al. How far does screening women for domestic (partner) violence in different health-care settings meet criteria for a screening programme? Systematic reviews of nine UK National Screening Committee criteria. *Health Technol Assess*. 2009;13:137-347. iii-iv, xi-xiii, 1-113.

A6. Kubany ES, Hill EE, Owens JA, et al. Cognitive trauma therapy for battered women with PTSD (CTT-BW). *J Consult Clin Psychol*. 2004;72:3-18.

A7. Tirado-Munoz J, Gilchrist G, Farre M, et al. The efficacy of cognitive behavioural therapy and advocacy interventions for women who have experienced intimate partner violence: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2014;46:567-586.

A8. Babcock JC, Green CE, Robie C. Does batterers' treatment work? A meta-analytic review of domestic violence treatment. *Clin Psychol Rev*. 2004;23:1023-1053.

A9. Dunford FW. The San Diego Navy experiment: an assessment of interventions for men who assault their wives. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68:468-476.

A10. Fellmeth GLT, Heffernan C, Nurse J, et al. Educational and skills-based interventions for preventing relationship and dating violence in adolescents and young adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD004534.

A11. Jahanfar S, Janssen PA, Howard LM, et al. Interventions for preventing or reducing domestic violence against pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD009414.

A12. Tiwari A, Leung WC, Leung TW, et al. A randomised controlled trial of empowerment training for Chinese abused pregnant women in Hong Kong. *Br J Obstet Gynaecol*. 2005;112:1249-1256.

A13. Kiely M, El-Mohandes AA, El-Khorazaty MN, et al. An integrated intervention to reduce intimate partner violence in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115:273-283.

A14. Hegarty K, O'Doherty L, Taft A, et al. Screening and counselling in the primary care setting for women who have experienced intimate partner violence (WEAVE): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:249-258.

A15. Feder G, Davies RA, Baird K, et al. Identification and Referral to Improve Safety (IRIS) of women experiencing domestic violence with a primary care training and support programme: a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:1788-1795.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

242

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON OSTEOPATÍA METABÓLICA

THOMAS J. WEBER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

Los pacientes con osteopatía metabólica pueden acudir al médico con diferentes cuadros, de distintas maneras, desde asintomáticos hasta con dolor osteomuscular incapacitante, según la naturaleza del trastorno subyacente. Las enfermedades más frecuentes, osteoporosis e hiperparatiroidismo primario, abarcan un espectro clínico que va de una enfermedad asintomática (diagnosticada por densidad ósea baja y por hipercalcemia, respectivamente)[1] a enfermedad grave (fracturas y dolor óseo intenso). Otras enfermedades menos frecuentes, como la osteomalacia, tienen presentaciones más previsibles. En la osteoporosis son claramente evidentes las fracturas de huesos largos (húmero, antebrazo distal, fémur, tibia), mientras que las de otros huesos (vértebras, costillas, pelvis) son menos llamativas (v. más adelante y cap. 243).[2] Los pacientes con osteomalacia pueden presentan dolor óseo profundo o molestias, aunque a menudo es difícil para ellos distinguir dicho dolor del muscular. También experimentan a veces debilidad muscular proximal, que disminuye su capacidad para subir escaleras. La carencia de vitamina D, la causa más frecuente de osteomalacia, puede producir también síntomas óseos y musculares parecidos. En el hiperparatiroidismo, el cansancio subjetivo o provocado es frecuente, junto con el deterioro cognitivo y de la memoria. Un antecedente de nefrolitiasis recurrente es signo distintivo de hiperparatiroidismo primario.

Exploración física

Los pacientes presentan en general indicios físicos de su osteopatía. Una pérdida de altura de más de 5 cm respecto al máximo referido por el paciente, medida con precisión con un estadímetro calibrado, indica la presencia de fracturas vertebrales por compresión, que son clínicamente asintomáticas hasta en el 75% de los pacientes. Es posible la cifosis correspondiente, y el dolor a la palpación o a la percusión sobre la apófisis espinosa puede indicar una fractura vertebral reciente. La cifosis dorsal produce también características físicas cuantificables, como disminución y aumento de las distancias costilla-pelvis y pared-occipucio, respectivamente, que se someten a seguimiento clínico y predicen en buena medida eventuales fracturas vertebrales. En la figura 242-1 se muestra el método para medir la distancia costilla-pelvis. La distancia pared-occipucio es el espacio entre la pared y el occipucio de la cabeza con el paciente levantado, manteniendo los talones, las nalgas y la espalda contra la pared: refleja el grado de cifosis. Los pacientes pueden presentar también signos de causas secundarias de osteoporosis (p. ej., escleróticas azules por osteogenia imperfecta, bocio y exoftalmos por hipertiroidismo, congestión facial y estrías moradas por síndrome de Cushing). Los pacientes con enfermedad de Paget pueden tener una deformidad ósea y aumento de temperatura en las regiones afectadas. Los pacientes con osteomalacia presentan con frecuencia dolor a la palpación sobre la tibia u otros huesos largos debido a la expansión del espacio subperióstico por osteoide poco mineralizado con irritación nerviosa. Estos pacientes pueden tener también una marcha «de pato» con base amplia debido al dolor. Los afectados de hiperparatiroidismo padecen dolor lumbar a la palpación en presencia de nefrolitiasis activa y, en ocasiones inhabituales, presentan calcificación corneal si la hipercalcemia es grave y prolongada. Es infrecuente en estos pacientes la presencia de un adenoma paratiroideo palpable. Sin embargo, si está presente, debe descartarse el diagnóstico de carcinoma paratiroideo.

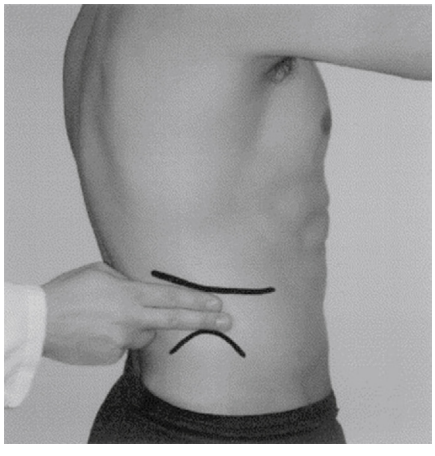

FIGURA 242-1. Método para medir la distancia costilla-pelvis. De pie detrás del paciente, quien efectúa la exploración mantiene sus manos horizontales y las coloca en el espacio entre el borde inferior de las costillas y el borde superior de la pelvis en la línea axilar media. A continuación se mide la distancia vertical en dedos.

Pruebas de laboratorio y radiológicas

Las pruebas de laboratorio son un complemento útil en la evaluación de la osteopatía metabólica, aunque su especificidad depende en cierta medida de la enfermedad en cuestión. En concreto, las pruebas realizadas en la evaluación de la osteoporosis no son por lo general solo diagnósticas sino también indicativas de etiologías secundarias que pueden contribuir a la pérdida ósea. Algunos ejemplos son las concentraciones de tirotropina, 25(OH)D y testosterona (tabla 242-1). Además de una evaluación diagnóstica somera como la señalada, pueden estar indicadas pruebas adicionales en función del cuadro clínico y en personas con déficit de densidad ósea en la absorciometría de doble energía (DEXA) mayor de la prevista para la edad (v. más adelante y cap. 243).[3] Por el contrario, el diagnóstico de otras enfermedades se basa de modo más fiable en valores anómalos en pruebas de laboratorio, como los de fosfatasa alcalina (alta en la enfermedad de Paget y baja en la hipofosfatasia) y la paratirina (alta en el hiperparatiroidismo). Algunas pruebas diagnósticas más modernas de diagnóstico específico se basan en la anamnesis y en la exploración (es decir, pruebas genéticas para osteogenia imperfecta). Los marcadores de recambio óseo, que son productos celulares de formación y resorción ósea que pueden medirse en la sangre y en la orina de los pacientes, pueden proporcionar información no invasiva sobre el recambio óseo (es decir, alto o bajo), pero no pueden utilizarse para el diagnóstico. También presentan una variabilidad biológica y de medición inaceptable que descarta su utilidad clínica en este momento.

Las pruebas de imagen son cruciales para el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes. Con frecuencia está indicada la obtención de radiografías simples, ya que los episodios clínicos más usuales son las fracturas.[4] Es importante recordar que las radiografías son relativamente insensibles para identificar fracturas de estrés y también pueden tener un retraso de horas a días para detectar una fractura patente. Por estos motivos, para confirmar una fractura pueden emplearse modalidades más sensibles, como tomografía computarizada y resonancia magnética. Estas modalidades muestran también patrones característicos de afectación ósea en ciertas enfermedades (es decir, enfermedad de Paget). La gammagrafía ósea corporal total con tecnecio-99m es la modalidad más sensible para identificar un proceso óseo activo, aunque es inespecífica en relación con la naturaleza del proceso subyacente (p. ej., fractura, infección, cáncer). La determinación de la densidad mineral ósea (DMO), por lo general mediante DEXA, es probablemente la más utilizada y fundamental para el tratamiento de la osteoporosis. Como se detalla en el capítulo 243, la DEXA es una exploración con poca radiación y no invasiva de la columna vertebral, fémur proximal y antebrazo distal que puede emplearse para identificar y hacer un seguimiento de la respuesta al tratamiento farmacológico o conservador. Por último, aunque no suele ser necesaria, la biopsia ósea transcortical de la cresta ilíaca marcada con tetraciclina, seguida del consiguiente análisis histomorfométrico, a veces es útil. La biopsia ósea, generalmente a cargo de un cirujano ortopédico con sedación consciente, sirve para guiar mejor el tratamiento en pacientes con fragilidad ósea excesiva que no puede definirse de manera adecuada con pruebas no invasivas (p. ej., pacientes con osteodistrofia renal, sospecha de osteomalacia, fracturas con DMO normal mediante DEXA).

TABLA 242-1 PRUEBAS DE LABORATORIO PARA LA OSTEOPOROSIS

TODOS LOS PACIENTES CON OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS	SEGÚN INDICACIÓN CLÍNICA
Creatinina sérica, calcio, proteínas totales, albúmina, fósforo, fosfatasa alcalina, pruebas funcionales hepáticas	Electroforesis de proteínas en suero y orina (si la proporción proteína/albúmina es > 2)
Hemograma completo	Paratirina íntegra
Tirotropina	Cortisol en orina de 24 h
Calcio y creatinina en orina de 24 h	Pruebas celíacas (antigliadina/anticuerpos antiendomisio)
25(OH)D sérica	Testosterona matinal en ayunas (hombres)

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los pacientes con osteopatía metabólica es orientado generalmente por el proceso de la enfermedad, aunque existen algunos aspectos terapéuticos comunes. Los pacientes con osteoporosis deben mantener una ingesta adecuada de calcio, habitualmente mediante una combinación de dieta y de suplementos. En la osteomalacia relacionada con vitamina D baja está indicada una dosis alta de vitamina D, y el fósforo con análogos de vitamina D (es decir, calcitriol) es necesario para curar la osteomalacia y facilitar un crecimiento longitudinal normal en niños y adolescentes con ciertas variantes de esta enfermedad (p. ej., raquitismo hipofosfatémico o hipofosfatemia ligados al cromosoma X). El apoyo en carga y el ejercicio contra resistencia son aconsejables también en pacientes osteoporóticos, aunque en ocasiones se recomienda consulta de fisioterapia en pacientes con riesgo alto de fractura (fracturas previas, caídas frecuentes). El tratamiento farmacológico con bisfosfonatos orales y parenterales es uno de los más utilizados en pacientes con osteoporosis y enfermedad de Paget, por su efecto anticatabólico en la resorción ósea osteoclástica excesiva subyacente en estas enfermedades. Además, otros fármacos antirresortivos, como el raloxifeno y el denosumab, están aprobados para tratar la osteoporosis. Los bisfosfonatos parenterales y el denosumab son efectivos también contra la osteopatía relacionada con cáncer (p. ej., cáncer de mama metastásico, mieloma múltiple). Por último, la teriparatida, análogo recombinante de la paratirina con efecto anabólico óseo, es útil para «aumentar» la densidad ósea y disminuir el riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis grave, definida como DMO muy baja y riesgo alto de fractura aislada o fracturas múltiples. Fármacos nuevos en desarrollo dirigidos contra procesos de la fisiología ósea identificados recientemente (p. ej., la vía Wnt de formación ósea), así como intervenciones específicas en enfermedades menos frecuentes (p. ej., anticuerpo FGF-23 en la hipofosfatemia ligada al cromosoma X), mejorarán en el futuro el tratamiento de la osteopatía metabólica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

243

OSTEOPOROSIS

THOMAS J. WEBER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La osteoporosis se define como un trastorno óseo caracterizado por alteración de la resistencia ósea, que predispone a un aumento del riesgo de fractura. Las consecuencias clínicas relevantes de esta enfermedad son fracturas, dolor óseo, pérdida de altura y deformidad física. Esta definición fue establecida por los National Institutes of Health en 2000 para ayudar a los médicos a diagnosticar y tratar mejor la enfermedad. El concepto de resistencia ósea es fundamental para comprender el trastorno, porque los pacientes que sufren una fractura osteoporótica o por fragilidad pueden padecer osteoporosis o no según los criterios de densidad mineral ósea (DMO). La Organización Mundial de la Salud define la osteoporosis como una DMO equivalente o superior a 2 o más desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de una persona en el momento de alcanzar la masa ósea máxima (por lo general, a los 20-30 años de edad, según el hueso medido). Sin embargo, se sabe con certeza que la mayoría de las fracturas por fragilidad, definidas como fracturas causadas por una caída desde la propia altura o más baja, ocurren en personas con DMO baja (osteopenia) o incluso normal. La osteopenia, o densidad ósea baja, se define como una DMO entre –1 y –2,5 DE por debajo de la media de una persona joven sana. Esta observación es coherente con la ausencia de un umbral de DMO específico de fractura. Ante estas observaciones, queda claro que otros factores deben influir también de manera considerable en el riesgo de fractura. Sin duda, las caídas y los traumatismos son un factor de riesgo independiente y relevante de fractura. Sin embargo, aparte de estos datos, los estudios realizados hasta ahora han identificado también factores cualitativos esenciales para la resistencia ósea, como microarquitectura ósea, recambio óseo, acumulación de daño (p. ej., microfracturas) y tipo o grado de mineralización. En la actualidad están en desarrollo nuevas tecnologías destinadas a comprender mejor cómo influyen en la resistencia ósea estos cambios cualitativos en la composición del hueso. Cabe citar entre ellas la tomografía computarizada (TC) cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT, del inglés *high-resolution peripheral quantitative computed tomography*) y la resonancia magnética (RM) de alta resolución (fig. 243-1).[1] Aunque resultan prometedoras, la disponibilidad de estas tecnologías nuevas es limitada y, lo que es más importante, hasta ahora no han mejorado la predicción de las fracturas en comparación con los factores de riesgo conocidos y la DMO. De hecho, la disponibilidad y la aplicación generalizada de métodos de predicción de fracturas basados en internet, como el FRAX, que incorpora factores de riesgo clínicos independientes y aditivos de fractura con o sin DMO de la cadera, son en la actualidad los mejores recursos para identificar a las personas de riesgo y con más probabilidad de beneficiarse del tratamiento preventivo de las fracturas por fragilidad.

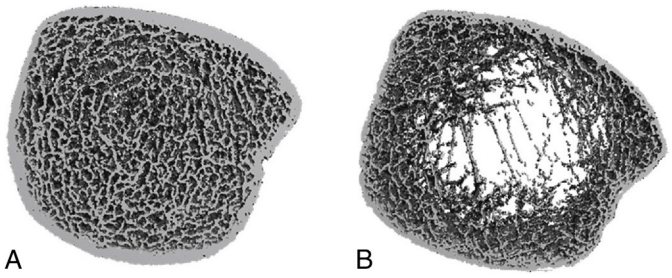

FIGURA 243-1. Tomografía computarizada periférica de alta resolución (Xtreme CT) de la tibia distal de una persona con densidad ósea normal (A) y de otra con osteoporosis grave (B). En la persona osteoporótica se aprecia con facilidad deterioro de la arquitectura trabecular con disminución del número de trabéculas, adelgazamiento trabecular, aumento del espacio intertrabecular, adelgazamiento cortical generalizado y aumento de la porosidad cortical. (Tomado de Griffith JF, Genant HK. New advances in imaging osteoporosis and its complications. *Endocrine.* 2012;42:39-51.)

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor de la mitad de las mujeres blancas sufrirán una fractura relacionada con la osteoporosis a lo largo de su vida, con riesgo más alto que el de cáncer de mama o el de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular combinados. También uno de cada cinco hombres sufrirá una fractura.[2] En EE. UU. se producen cada año más de dos millones de fracturas, con un coste directo total estimado de 17.000 millones de dólares. Casi el 75% afectan a mujeres, la mayor parte a mujeres de raza blanca. No obstante, no hay exclusiones raciales que descarten la enfermedad. La localización más frecuente de la fractura osteoporótica es la columna vertebral, con más de 750.000 fracturas al año. Las fracturas del fémur proximal, que causan un coste desproporcionadamente elevado en comparación con el generado por otras fracturas osteoporóticas, suponen el 14% de las fracturas nuevas, pero casi el 75% del coste. Otras regiones con fracturas frecuentes son el antebrazo distal, el húmero proximal y la pelvis, estas dos últimas más frecuentes en ancianos. El riesgo de fractura aumenta sensiblemente con la edad, aunque el patrón difiere según la localización. El riesgo de fractura de Colles aumenta de manera exponencial hasta los 65 años y después se estabiliza, mientras que el de fractura de cadera aumenta de manera exponencial en la mujer a partir de los 65 años. El riesgo de fractura vertebral aumenta antes que el de cadera, aunque muchas fracturas vertebrales no producen síntomas y solo se identifican mediante pruebas de imagen. Aunque asintomáticas, dichas fracturas son un factor de riesgo independiente y relevante de fracturas futuras, sobre todo si son recientes.[3] Los hombres registran también un aumento del riesgo de fractura dependiente de la edad, pero el aumento de incidencia se retrasa al menos de 5 a 10 años con respecto a la mujer (fig. 243-2). La razón de esta diferencia entre sexos en la incidencia de fracturas está relacionada probablemente con diferencias anatómicas, dado que, a pesar de que los hombres y las mujeres tienen una densidad ósea volumétrica parecida en una región ósea determinada, el tamaño óseo es mayor en el hombre y confiere protección mecánica independiente frente a la fractura. No obstante, la contribución independiente de la edad al riesgo de fractura predice necesariamente una morbilidad y un coste elevados relacionados con la osteoporosis en los hombres y en las mujeres, con un aumento previsto que supera los tres millones de fracturas en EE. UU. hacia el año 2025 y un coste anual asociado de 25.300 millones de dólares.

También existen diferencias étnicas y geográficas considerables en la tasa de fracturas osteoporóticas. Los afroamericanos están expuestos a un riesgo de padecer una fractura osteoporótica a lo largo de su vida equivalente aproximadamente a la mitad que el de las personas de raza blanca. Las diferencias en el tamaño óseo, microarquitectura ósea (trabéculas más gruesas en personas de raza negra), composición corporal, absorción de calcio en la juventud y esperanza de vida son posibles razones de este dato. Los estadounidenses de origen asiático o hispano están expuestos a un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los pacientes con osteopatía metabólica es orientado generalmente por el proceso de la enfermedad, aunque existen algunos aspectos terapéuticos comunes. Los pacientes con osteoporosis deben mantener una ingesta adecuada de calcio, habitualmente mediante una combinación de dieta y de suplementos. En la osteomalacia relacionada con vitamina D baja está indicada una dosis alta de vitamina D, y el fósforo con análogos de vitamina D (es decir, calcitriol) es necesario para curar la osteomalacia y facilitar un crecimiento longitudinal normal en niños y adolescentes con ciertas variantes de esta enfermedad (p. ej., raquitismo hipofosfatémico o hipofosfatemia ligados al cromosoma X). El apoyo en carga y el ejercicio contra resistencia son aconsejables también en pacientes osteoporóticos, aunque en ocasiones se recomienda consulta de fisioterapia en pacientes con riesgo alto de fractura (fracturas previas, caídas frecuentes). El tratamiento farmacológico con bisfosfonatos orales y parenterales es uno de los más utilizados en pacientes con osteoporosis y enfermedad de Paget, por su efecto anticatabólico en la resorción ósea osteoclástica excesiva subyacente en estas enfermedades. Además, otros fármacos antirresortivos, como el raloxifeno y el denosumab, están aprobados para tratar la osteoporosis. Los bisfosfonatos parenterales y el denosumab son efectivos también contra la osteopatía relacionada con cáncer (p. ej., cáncer de mama metastásico, mieloma múltiple). Por último, la teriparatida, análogo recombinante de la paratirina con efecto anabólico óseo, es útil para «aumentar» la densidad ósea y disminuir el riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis grave, definida como DMO muy baja y riesgo alto de fractura aislada o fracturas múltiples. Fármacos nuevos en desarrollo dirigidos contra procesos de la fisiología ósea identificados recientemente (p. ej., la vía Wnt de formación ósea), así como intervenciones específicas en enfermedades menos frecuentes (p. ej., anticuerpo FGF-23 en la hipofosfatemia ligada al cromosoma X), mejorarán en el futuro el tratamiento de la osteopatía metabólica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

243

OSTEOPOROSIS

THOMAS J. WEBER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La osteoporosis se define como un trastorno óseo caracterizado por alteración de la resistencia ósea, que predispone a un aumento del riesgo de fractura. Las consecuencias clínicas relevantes de esta enfermedad son fracturas, dolor óseo, pérdida de altura y deformidad física. Esta definición fue establecida por los National Institutes of Health en 2000 para ayudar a los médicos a diagnosticar y tratar mejor la enfermedad. El concepto de resistencia ósea es fundamental para comprender el trastorno, porque los pacientes que sufren una fractura osteoporótica o por fragilidad pueden padecer osteoporosis o no según los criterios de densidad mineral ósea (DMO). La Organización Mundial de la Salud define la osteoporosis como una DMO equivalente o superior a 2 o más desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de una persona en el momento de alcanzar la masa ósea máxima (por lo general, a los 20-30 años de edad, según el hueso medido). Sin embargo, se sabe con certeza que la mayoría de las fracturas por fragilidad, definidas como fracturas causadas por una caída desde la propia altura o más baja, ocurren en personas con DMO baja (osteopenia) o incluso normal. La osteopenia, o densidad ósea baja, se define como una DMO entre –1 y –2,5 DE por debajo de la media de una persona joven sana. Esta observación es coherente con la ausencia de un umbral de DMO específico de fractura. Ante estas observaciones, queda claro que otros factores deben influir también de manera considerable en el riesgo de fractura. Sin duda, las caídas y los traumatismos son un factor de riesgo independiente y relevante de fractura. Sin embargo, aparte de estos datos, los estudios realizados hasta ahora han identificado también factores cualitativos esenciales para la resistencia ósea, como microarquitectura ósea, recambio óseo, acumulación de daño (p. ej., microfracturas) y tipo o grado

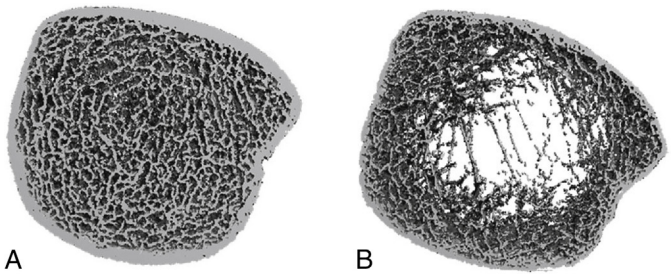

FIGURA 243-1. Tomografía computarizada periférica de alta resolución (Xtreme CT) de la tibia distal de una persona con densidad ósea normal (A) y de otra con osteoporosis grave (B). En la persona osteoporótica se aprecia con facilidad deterioro de la arquitectura trabecular con disminución del número de trabéculas, adelgazamiento trabecular, aumento del espacio intertrabecular, adelgazamiento cortical generalizado y aumento de la porosidad cortical. (Tomado de Griffith JF, Genant HK. New advances in imaging osteoporosis and its complications. *Endocrine.* 2012;42:39-51.)

de mineralización. En la actualidad están en desarrollo nuevas tecnologías destinadas a comprender mejor cómo influyen en la resistencia ósea estos cambios cualitativos en la composición del hueso. Cabe citar entre ellas la tomografía computarizada (TC) cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT, del inglés *high-resolution peripheral quantitative computed tomography*) y la resonancia magnética (RM) de alta resolución (fig. 243-1).[1] Aunque resultan prometedoras, la disponibilidad de estas tecnologías nuevas es limitada y, lo que es más importante, hasta ahora no han mejorado la predicción de las fracturas en comparación con los factores de riesgo conocidos y la DMO. De hecho, la disponibilidad y la aplicación generalizada de métodos de predicción de fracturas basados en internet, como el FRAX, que incorpora factores de riesgo clínicos independientes y aditivos de fractura con o sin DMO de la cadera, son en la actualidad los mejores recursos para identificar a las personas de riesgo y con más probabilidad de beneficiarse del tratamiento preventivo de las fracturas por fragilidad.

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor de la mitad de las mujeres blancas sufrirán una fractura relacionada con la osteoporosis a lo largo de su vida, con riesgo más alto que el de cáncer de mama o el de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular combinados. También uno de cada cinco hombres sufrirá una fractura.[2] En EE. UU. se producen cada año más de dos millones de fracturas, con un coste directo total estimado de 17.000 millones de dólares. Casi el 75% afectan a mujeres, la mayor parte a mujeres de raza blanca. No obstante, no hay exclusiones raciales que descarten la enfermedad. La localización más frecuente de la fractura osteoporótica es la columna vertebral, con más de 750.000 fracturas al año. Las fracturas del fémur proximal, que causan un coste desproporcionadamente elevado en comparación con el generado por otras fracturas osteoporóticas, suponen el 14% de las fracturas nuevas, pero casi el 75% del coste. Otras regiones con fracturas frecuentes son el antebrazo distal, el húmero proximal y la pelvis, estas dos últimas más frecuentes en ancianos. El riesgo de fractura aumenta sensiblemente con la edad, aunque el patrón difiere según la localización. El riesgo de fractura de Colles aumenta de manera exponencial hasta los 65 años y después se estabiliza, mientras que el de fractura de cadera aumenta de manera exponencial en la mujer a partir de los 65 años. El riesgo de fractura vertebral aumenta antes que el de cadera, aunque muchas fracturas vertebrales no producen síntomas y solo se identifican mediante pruebas de imagen. Aunque asintomáticas, dichas fracturas son un factor de riesgo independiente y relevante de fracturas futuras, sobre todo si son recientes.[3] Los hombres registran también un aumento del riesgo de fractura dependiente de la edad, pero el aumento de incidencia se retrasa al menos de 5 a 10 años con respecto a la mujer (fig. 243-2). La razón de esta diferencia entre sexos en la incidencia de fracturas está relacionada probablemente con diferencias anatómicas, dado que, a pesar de que los hombres y las mujeres tienen una densidad ósea volumétrica parecida en una región ósea determinada, el tamaño óseo es mayor en el hombre y confiere protección mecánica independiente frente a la fractura. No obstante, la contribución independiente de la edad al riesgo de fractura predice necesariamente una morbilidad y un coste elevados relacionados con la osteoporosis en los hombres y en las mujeres, con un aumento previsto que supera los tres millones de fracturas en EE. UU. hacia el año 2025 y un coste anual asociado de 25.300 millones de dólares.

También existen diferencias étnicas y geográficas considerables en la tasa de fracturas osteoporóticas. Los afroamericanos están expuestos a un riesgo de padecer una fractura osteoporótica a lo largo de su vida equivalente aproximadamente a la mitad que el de las personas de raza blanca. Las diferencias en el tamaño óseo, microarquitectura ósea (trabéculas más gruesas en personas de raza negra), composición corporal, absorción de calcio en la juventud y esperanza de vida son posibles razones de este dato. Los estadounidenses de origen asiático o hispano están expuestos a un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

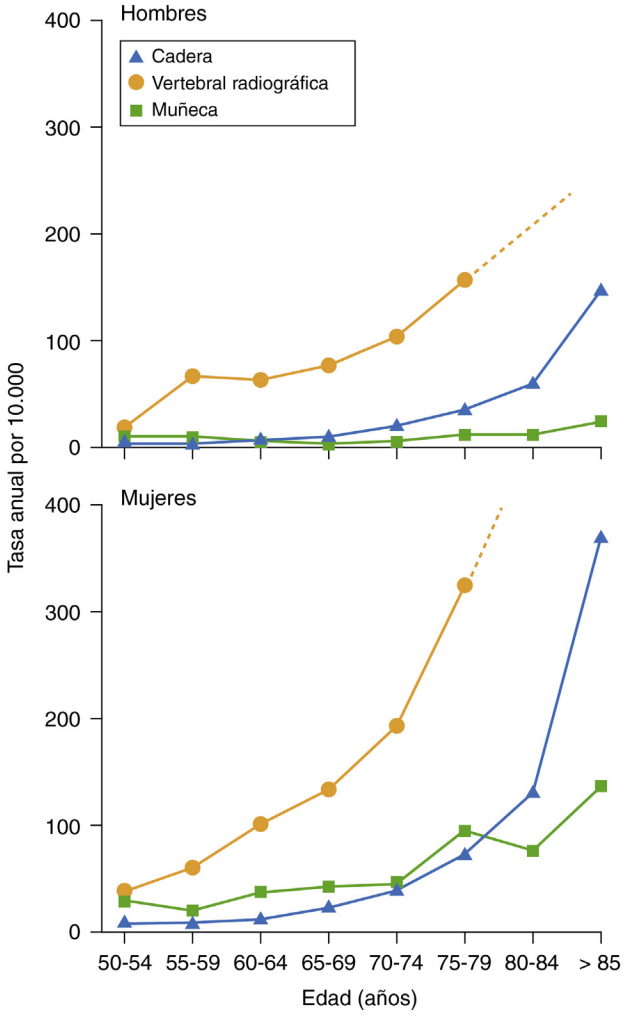

FIGURA 243-2. Incidencia específica por edad y por sexo de fracturas radiográficas vertebrales, de cadera y de antebrazo distal. (Datos derivados del European Prospective Osteoporosis Study and General Practice Research Database; tomado de Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367:2010-2018.)

riesgo de fractura intermedio entre el de los blancos y los negros, a pesar de que los asiáticos tienen una DMO que por lo general se aproxima a la de los blancos. De hecho, el riesgo de fractura de cadera en los hombres y las mujeres estadounidenses de origen asiático es en realidad igual o menor que el de los afroamericanos. Los datos estadounidenses coinciden también con la experiencia global, porque la incidencia de fractura de cadera en China es menor que en EE. UU., a pesar de la densidad ósea en la cadera equiparable. Las posibles explicaciones propuestas son diferencias en la geometría de la articulación, en la actividad física y en la alimentación. A pesar de ello, la incidencia de fractura de cadera ha aumentado realmente en Extremo Oriente, mientras que en EE. UU. ha descendido por causas no conocidas. Los cambios en la alimentación y en la actividad física pueden ser responsables en el primer caso, pero no existe una explicación clara para esta última observación.

BIOPATOLOGÍA

Biología ósea normal

En los adultos, la DMO es determinada por la magnitud de la adquisición ósea durante la adolescencia y la etapa de adulto joven, y por la tasa de disminución de la masa ósea a partir de entonces. Estos procesos se denominan por lo general modelación y remodelación ósea. Los factores hereditarios, como el sexo y la raza, son responsables del 60-80% de la variabilidad en factores asociados a la formación ósea, como masa ósea máxima, tamaño óseo y geometría ósea, aunque la alimentación, el estilo de vida y otros factores ejercen también una influencia considerable. La mayoría de las personas alcanzan la masa ósea máxima en la tercera década de vida, aunque varía según la localización (18-20 años en el fémur proximal, 25-30 años en la columna vertebral). La modelación del esqueleto se produce durante este período y representa un aumento real de la masa y del tamaño óseos mediante osificación endocondral en los huesos de la cabeza y del tronco, y aposición perióstica en los huesos de las extremidades.

Para entender mejor la fisiopatología subyacente en la osteoporosis, en primer lugar debe comprenderse el concepto de remodelación ósea. La remodelación ósea

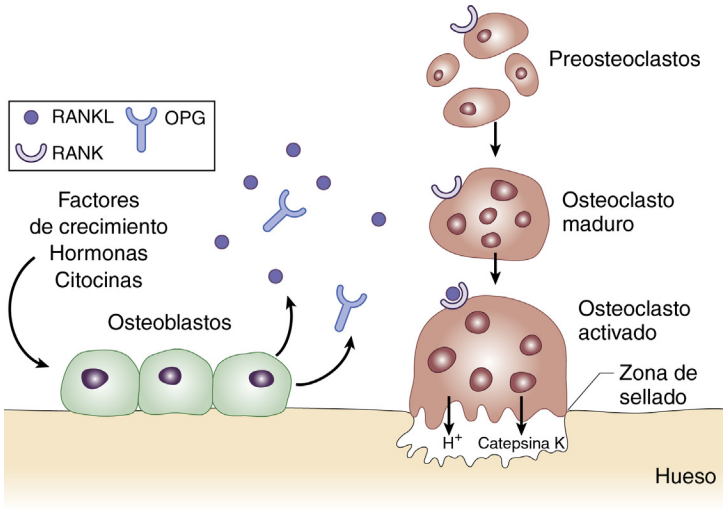

FIGURA 243-3. El RANKL expresado por las células de la estirpe del osteoblasto se une a RANK sobre la superficie de los preosteoclastos y de los osteoclastos maduros, aumentando la resorción ósea mediante un incremento de la diferenciación, la actividad y la supervivencia del osteoclasto. La osteoprotegerina (OPG) es un «receptor trampa», producido también por los osteoblastos, que se une a RANKL impidiendo la unión de RANKL a RANK e inhibiendo de este modo la resorción ósea osteoclástica. El equilibrio entre RANKL y OPG determina la tasa definitiva de resorción ósea. (Adaptado de Lewiecki EM. New targets for intervention in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:631-638.)

es un proceso coordinado de resorción ósea seguida de formación ósea. Es una función fisiológica necesaria que repara el hueso dañado y redistribuye el hueso para adaptarlo a cambios en las fuerzas mecánicas y aportar a la circulación general calcio imprescindible para procesos celulares cruciales. Hallazgos recientes indican que el osteocito, que representa el 90-95% de todas las células óseas, es la célula fundamental que regula la formación y la resorción óseas. Los osteocitos proceden de los osteoblastos inmersos en la matriz ósea. Durante esta fase de maduración, esta célula «osteoide-osteocito» segrega y calcifica activamente material de la matriz ósea. Los osteocitos maduros en el interior del hueso contienen expansiones dendríticas que regulan directamente la atracción de osteoblastos y la formación ósea. Estudios recientes indican también que los osteocitos maduros pueden formar hueso nuevo dentro de sus lagunas. Además, los osteocitos producen proteínas que regulan la mineralización, tanto factores positivos (PHEX, DMP-1) como negativos (FGF-23).

Los osteocitos regulan también la resorción ósea, tanto de manera directa, mediante apoptosis cerca de microfisuras óseas o lesión por fatiga que precisa reparación, como de modo indirecto, mediante estimulación del desarrollo de preosteoblasto o de célula estromal mesenquimatosa (CEM). Las CEM se desarrollan también en adipocitos, condrocitos y células musculares, según los estímulos de desarrollo. Estos procesos conducen a la producción, expresión y liberación de citocinas cruciales para la atracción y el desarrollo del osteoclasto, como interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6), osteoprotegerina (OPG) y ligando del receptor del activador del factor nuclear κB (RANKL). El receptor análogo para RANKL, RANK, se expresa en la superficie del osteoclasto en desarrollo y maduro, que, a su vez, procede de células de la estirpe monocito-macrófago. El RANKL es un determinante crucial de la atracción, desarrollo y supervivencia del osteoclasto, de manera que la alteración de la señalización RANKL provoca trastornos por fragilidad con densidad ósea alta (p. ej., osteopetrosis). La OPG, producida también por los preosteoblastos, es un receptor trampa para RANK que se une a RANKL, evitando la unión de RANKL a RANK y actuando así como inhibidor endógeno de la función del osteoclasto. Básicamente, RANKL/OPG representan un paradigma que podría asimilarse a la noción de «yin-yang», en el que la biología del osteoclasto y la resorción ósea son reguladas y dirigidas de manera compleja (fig. 243-3).

Factores que afectan a la masa ósea máxima y a la remodelación

Como se ha comentado, la masa ósea máxima se alcanza hacia la tercera década de vida. Estudios longitudinales en niños y adolescentes indican que en este proceso son importantes factores hormonales, de actividad física, nutricionales y genéticos. La influencia hereditaria es el determinante más importante y, hasta ahora, el menos conocido. La hormona de crecimiento y las hormonas sexuales desempeñan papeles cruciales en el crecimiento de los huesos de las extremidades (huesos largos) y del tronco (vértebras), si bien los primeros maduran antes que los segundos (final de la pubertad y edad adulta joven). Los hombres tienen los huesos más grandes, como

booksmedicos.org

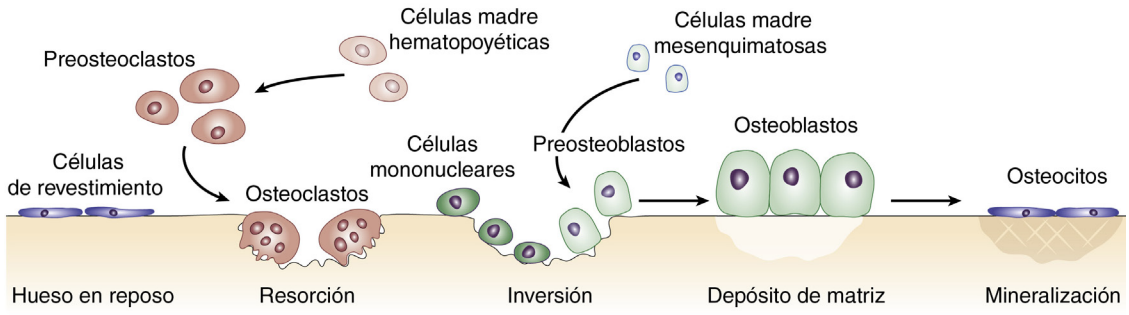

FIGURA 243-4. Desplazamiento de unidades multicelulares básicas (UMB) a través del tejido óseo. En primer lugar, de 10 a 20 osteoclastos reabsorben el tejido envejecido o dañado; después, atraen de 1.000 a 2.000 osteoblastos, que producen matriz ósea nueva. Las UMB se desplazan a una velocidad de 20 a 40 µm/día y sobreviven hasta 6 meses. (Tomado de Kapinas K, Delany AM. MicroRNA biogenesis and regulation of bone remodeling. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:220.)

consecuencia de una mayor expansión perióstica (superficie externa del hueso). Datos recientes indican un efecto positivo del ejercicio y de la carga sobre el tamaño óseo y la densidad mineral, aunque no se ha demostrado un potencial efecto protector antifractura más adelante en la edad adulta. La alimentación inadecuada y las enfermedades concomitantes afectan también a la acumulación de hueso, principalmente mediante retraso del inicio y de la progresión de la pubertad, aunque los estudios indican la posibilidad de «recuperar» el crecimiento, que depende del grado de agresión y del momento de la resolución.

Aunque todos estos factores son importantes, los genéticos son responsables del 60-80% de la discrepancia en la DMO máxima. Los estudios de asociación del genoma completo han detectado 62 locus distintos asociados significativamente a DMO.[4] Este tipo de estudios han identificado tres vías obligatorias del metabolismo óseo, denominadas Wnt, RANK-RANKL-OPG y osificación endocondral. La vía RANK se ha explicado con anterioridad. La vía de señalización Wnt es imprescindible para la formación ósea, debido a su participación en la proliferación y diferenciación del osteoblasto. Se descubrió inicialmente en estudios en gemelos con masa ósea alta y síndrome de osteoporosis seudoganglioma, que presentan, respectivamente, mutaciones activadoras e inactivadoras en el receptor LRP5 de la vía Wnt. La osificación endocondral, un proceso en el que participa el cartílago de crecimiento con osificación ulterior del esqueleto cartilaginoso, depende de factores de transcripción (SOX6, RUNX2) y proteínas (péptido relacionado con la paratirina, sialoproteína ósea 2 y osteopontina) necesarios para el desarrollo del cartílago de crecimiento, la mineralización de la matriz ósea y la diferenciación del osteoblasto. De hecho, las dos primeras vías son destinatarias de tratamientos existentes y en fase de desarrollo de la osteoporosis. A pesar de estos avances, nuestro conocimiento de la relación entre genes y acumulación de masa ósea sigue siendo escaso, tal como lo refleja el hecho de que menos del 6% de la discrepancia en la DMO del cuello femoral se explica por los locus identificados en estudios de asociación del genoma completo.

En los adultos, la remodelación ósea es un proceso fisiológico de reparación y adaptación a los cambios en las fuerzas biomecánicas. La unidad multicelular básica (UMB), formada por osteoclastos que reabsorben hueso, osteoblastos que lo forman, células de revestimiento óseo y osteocitos inmersos, es la estructura celular que lleva a cabo la remodelación (fig. 243-4). Después de los 30 años de edad, este proceso está razonablemente equilibrado, con una tasa de disminución de la masa ósea de tan solo un 0,3-0,5% al año de la tercera a la quinta décadas de vida. Al ir incrementándose la edad se desequilibra la remodelación ósea por disminución de la formación, aumento de la resorción o una combinación de ambos, que provoca una aceleración de la osteopenia. Algunos cambios biológicos, como la menopausia y el envejecimiento, enfermedad sistémica, hábitos perjudiciales y medicamentos (sobre todo glucocorticoides), contribuyen a este desequilibrio. Hay indicios de que los factores genéticos influyen también en la tasa de disminución de masa ósea y de fractura. Aunque no tan pronunciada como la influencia en la DMO máxima, los estudios en gemelos y en familias indican que los factores genéticos contribuyen en un 30-50% a la discrepancia en los índices de pérdida ósea en la columna vertebral, la cadera y el antebrazo. Sin embargo, hasta el momento, los estudios orientados a identificar genes específicos asociados a una tasa acelerada de disminución de la masa ósea han obtenido resultados dispares, y algunos han identificado el gen del colágeno *(COLIA1),* el gen del receptor de vitamina D *(VDR),* el gen del receptor de estrógenos 1 *(ESR1),* la IL-6 y el alelo de apoproteína AOE*4 como candidatos posibles. Esta disparidad puede estar causada por conjuntos de datos insuficientes sin repetición de la medición de la densidad ósea. Cabe reseñar que existe una transmisión genética ciertamente significativa en lo que respecta al inicio de la menarquia y de la menopausia, quizá correlacionada con observaciones sobre *ESR1* e IL-6 (cuya producción se inhibe por estrógenos), y que hace sospechar que las vías hormonales son el destinatario de la pérdida ósea mediada genéticamente.

Aunque es importante conocer mejor las influencias genéticas en la acumulación de masa ósea y en la pérdida subsiguiente, quizá es más importante ampliar estos análisis a la consecuencia clínica más relevante de esta enfermedad: la fractura. Ello se ve respaldado, además, por la considerable discrepancia descrita con anterioridad entre DMO y riesgo de fractura. Por desgracia, esta línea de trabajo ha arrojado hasta el momento resultados desalentadores, probablemente en parte porque la transmisión genética del riesgo de fractura disminuye de modo significativo al envejecer. Además, las contribuciones de variantes genéticas individuales al riesgo de fractura son bastante pequeñas y posiblemente resulten ser falsos negativos al estudiarlas. No obstante, existen indicios preliminares de que la determinación simulada de la huella genética con un número más elevado de variantes podría aumentar el valor discriminante de los modelos de predicción de fractura existentes y volver a estratificar de manera significativa a las personas con o sin necesidad de tratamiento antifractura.[5]

Mecanismos de disminución de la masa ósea

Disminución de la masa ósea «natural» y relacionada con el envejecimiento

Como ya se ha comentado, durante la vida adulta es previsible una disminución de la masa ósea aunque la tasa de esta tiende a aumentar en las últimas décadas, debido a varios factores. Probablemente más importante en mujeres, esa disminución ósea se incrementa sensiblemente en los años perimenopáusicos y posmenopáusicos iniciales, con una pérdida anual del 1-5%. Por desgracia, en la actualidad no hay marcadores biológicos que ayuden a determinar con antelación qué mujeres son más propensas a la «pérdida rápida». La evolución es más lenta en las mujeres obesas, probablemente por una concentración más alta de estrógenos producida mediante aromatización en el tejido adiposo. El descenso de la concentración de estrógenos circulantes es uno de los responsables principales de la disminución de la masa ósea después de la menopausia natural o quirúrgica, mediada principalmente por aumento de citocinas (sobre todo RANKL) y aumento consiguiente del número, actividad y profundidad de las zonas de resorción ósea mediada por osteoclastos. Además, disminuye la producción de OPG, lo que aumenta todavía más la resorción, aunque la reposición de estrógenos puede restablecer la producción de OPG y disminuir la expresión de RANKL, ayudando así a aminorar la pérdida ósea durante este período. Aunque la resorción y la formación ósea son secuenciales en esta fase, la resorción va más deprisa que la formación por la potenciación de la primera, debido a la liberación de citocinas solubles que producen un desacoplamiento considerable de la remodelación ósea y aceleran el proceso. Por fortuna, la fase de pérdida ósea rápida suele durar solo 5-7 años en la mayoría de las mujeres.

Las actuales evidencias indican un papel fundamental en la disminución de masa ósea de la disminución de la concentración de estrógenos en los hombres, probablemente por disminución de la actividad de la aromatasa en el tejido graso. La concentración de factor de crecimiento insulínico 1 circulante disminuye también con la edad y puede inhibir la producción de CEM y de preosteoblastos, además de limitar la expansión ósea perióstica. Este último es un proceso adaptativo normal al envejecimiento que aumenta el tamaño óseo, más en el hombre que en la mujer, y atenúa en cierta medida el aumento observado del riesgo de fractura al envejecer. La pérdida ósea en las últimas décadas de vida es causada también por un descenso de la concentración de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) relacionado con disminución de la exposición al sol y de la capacidad para generar provitamina D en la piel al envejecer, así como por una ingesta escasa de vitamina D y calcio. De hecho, más del 75% de las personas en EE. UU. presentan carencia o insuficiencia de vitamina D (25[OH]D < 30 ng/ml). La vitamina D baja provoca hiperparatiroidismo secundario, que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

acelera la pérdida cortical y, probablemente, eleva el riesgo de caídas. El aumento del tejido graso en la médula ósea guarda asimismo una correlación inversa y significativa con la pérdida ósea relacionada con el envejecimiento. Este proceso disminuye la formación de hueso mediante la producción de menos precursores de osteoclastos, que comparten con los adipocitos una estirpe común de células madres mesenquimatosas. También se debe probablemente al aumento de activación del receptor activador del proliferador de peroxisoma γ (PPARG), que dirige las células madre hacia la diferenciación en adipocitos en vez de en osteoclastos. Además, las adipocinas procedentes de la grasa (adiponectina y leptina) afectan negativamente la remodelación ósea mediante una conexión «hueso-grasa», disminuyendo la formación de hueso y aumentando todavía más la pérdida ósea.[6] Por último, la pérdida de peso y de masa muscular (sarcopenia) se asocia a disminución ósea, con indicios de un factor común identificado recientemente (miostatina) que puede aportar nueva información sobre esta interacción músculo-hueso.[7]

Causas secundarias y consecuencias clínicas de la disminución de la masa ósea

La disminución de la masa ósea es consecuencia, por otro lado, de procesos secundarios, como enfermedades y fármacos. De hecho, tales procesos están presentes en más de un cuarto de las personas con osteoporosis y pueden ser más probables con grados mayores de déficit óseo. En la tabla 243-1 se muestra una lista de las causas secundarias de osteoporosis agrupadas por sistemas. Como es previsible, predominan los trastornos endocrinos, como el hipogonadismo y el síndrome de Cushing. No obstante, en algunas enfermedades, la reducción es mediada indirectamente por efectos concomitantes en el metabolismo de la vitamina D (p. ej., malabsorción, hepatopatía crónica), como ocurre también con ciertos fármacos (antiepilépticos como fenitoína y fenobarbital). En la carencia de vitamina D, la mineralización escasa del hueso complica el cuadro clínico de pérdida ósea y debe tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento con fármacos activos en el hueso (v. más adelante). Es infrecuente que la causa principal de la osteoporosis sea el cáncer, y el ejemplo más representativo en tal contexto es el mieloma múltiple (cap. 187). El mieloma produce disminución de la masa ósea mediante desacoplamiento de la resorción y la formación ósea, esta última mediante inhibición de Wnt por la proteína Dickkopf. Los fármacos generan asimismo reducción ósea mediante activación osteoclástica e inhibición osteoblástica. La disminución de la formación ósea es el mecanismo por el que los glucocorticoides producen osteopenia, tanto mediante administración exógena como mediante un exceso de producción endógena. Estudios previos han confirmado una atenuación de la función y de la supervivencia de osteoblastos y osteocitos como mecanismo principal de la osteoporosis por glucocorticoides. La anorexia nerviosa interfiere probablemente en el efecto anabólico óseo del factor de crecimiento insulínico 1. El exceso de alcohol puede suprimir la función osteoblástica, probablemente tanto de manera directa como indirecta por la malnutrición asociada, pero también puede hacerlo mediante hipogonadismo, que acelera el recambio óseo. Por último, algunos trastornos del tejido conjuntivo relativamente infrecuentes, como la osteogenia imperfecta y el síndrome de Marfan, favorecen la fragilidad ósea mediante alteraciones en la matriz ósea y en la integridad mecánica en vez de por alteración de la remodelación ósea.

TABLA 243-1 CAUSAS SECUNDARIAS DE OSTEOPOROSIS

ENFERMEDADES ENDOCRINAS
Hipogonadismo: femenino y masculino
Hipercortisolismo: endógeno y exógeno
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hipercalciuria idiopática
Diabetes mellitus: tipos 1 y 2
TRASTORNOS ALIMENTARIOS Y DIGESTIVOS
Malabsorción: enfermedad celíaca, derivación digestiva
Carencia de vitamina D
Cirrosis (incluida cirrosis biliar primaria)
Insuficiencia pancreática
Enfermedad intestinal inflamatoria
Fibrosis quística
Anorexia nerviosa, bulimia
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS Y ONCOLÓGICOS
Mieloma múltiple
Anemia hemolítica
Hemoglobinopatías: talasemia, drepanocitosis
Neoplasias mieloproliferativas
Metástasis óseas
Enfermedad de Pompe
Mastocitosis
TRASTORNOS METABÓLICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO
Osteogenia imperfecta
Síndrome de Ehlers-Danlos
Síndrome de Marfan
Homocistinuria
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Pompe
FÁRMACOS
Glucocorticoides
Tiroxina (en exceso)
Antiepilépticos
Heparina
Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina
Acetato de medroxiprogesterona
Inmunodepresores: tacrolimús, ciclosporina
Quimioterapia
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*
Inhibidores de la bomba de protones*
Tiazolidinedionas*
Alcohol
OTRAS
Artritis reumatoide
Inmovilización
Osteoporosis juvenil
Osteoporosis asociada a embarazo

*Basado en asociación.

Las consecuencias clínicas de la disminución de la masa ósea y de la persistencia del efecto dependen de varios factores, tanto modificables como inmodificables. La edad a la que se produce tal disminución (p. ej., adulto joven o anciano de 80 años) influye en la posibilidad de recuperar la DMO al curar o tratar la enfermedad (la gente joven tiene una recuperación más pronunciada que los ancianos) y también es así en circunstancias con resorción ósea acelerada (p. ej., inmovilización) o formación ósea escasa (p. ej., glucocorticoides). Basada en y paralela a esta observación, la respuesta de la DMO al tratamiento es por lo general más pronunciada en personas con una tasa más alta de recambio óseo, lo que refleja probablemente en cierta medida un «relleno» del espacio de remodelación ósea. En mujeres, la menopausia influye en la tasa de disminución de la masa ósea, como se indicó previamente, con una tasa mayor de deterioro en los primeros 5-7 años de la menopausia (cap. 240). La carencia de vitamina D concomitante con el consiguiente hiperparatiroidismo secundario potencia la tasa de pérdida de DMO, sobre todo en ancianos; se cree que este es uno de los principales factores que contribuyen al aumento de incidencia de fractura de cadera en este grupo de edad. El consumo excesivo de tabaco y de alcohol acelera, asimismo, la disminución de masa ósea por efectos globales, como reducción de las hormonas sexuales, alteración del metabolismo del calcio, pérdida de peso y debilidad, que desacoplan la remodelación ósea. Por tanto, para lograr un diagnóstico y un tratamiento adecuado de los pacientes con osteoporosis es fundamental valorar con precisión el contexto clínico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Históricamente, el diagnóstico de osteoporosis se venía estableciendo cuando una persona sufría una fractura por fragilidad o por un traumatismo de baja energía, generalmente en las vértebras o las caderas. Las clásicas representaciones de mujeres con la denominada joroba de viuda o cifosis eran descripciones frecuentes de esta enfermedad. Sin embargo, en la actualidad, la afección se valora por sus manifestaciones tanto clínicas como subclínicas, debido al advenimiento de las pruebas de densidad ósea y a la apreciación de que muchas fracturas vertebrales son asintomáticas. Este método es parecido al de los modelos que identifican un marcador indirecto, tanto para diagnosticar como para estratificar el riesgo, como la hipertensión en el accidente cerebrovascular y la hiperlipidemia en el infarto de miocardio.

Un antecedente de fractura por fragilidad es altamente indicativo de osteoporosis, aunque hay datos que apuntan a que un antecedente de fractura por traumatismo de alta energía identifica también a las personas con DMO baja y a las que corren alto riesgo alto de fracturas por un traumatismo de baja energía. La National Osteoporosis Foundation considera como fracturas osteoporóticas «principales» las de la columna vertebral, el fémur proximal, el antebrazo distal y el húmero proximal, aunque otras regiones del esqueleto son propensas también a fracturas por fragilidad, como la pelvis, las costillas y la tibia proximal, y existe controversia sobre si deben incluirse entre ellas también las de tobillo. Las fracturas de la columna vertebral se localizan por lo general desde la región dorsal intermedia hasta la región lumbar baja, con frecuencia máxima entre D11 y L2.[8] A menudo las consultas (o presentaciones en urgencias) en este contexto se registran tras una caída o un episodio de carga-flexión de la columna vertebral en el que se puede oír un «chasquido» y notar un dolor intenso en la línea media de la espalda, a veces irradiado a los costados. Los pacientes pueden presentar también síntomas como «fatiga» de espalda, que mejora al sentarse

booksmedicos.org

o tumbarse. Este síntoma está relacionado con debilidad o espasmo paravertebral por alteración de la curvatura normal de la columna producida por una compresión vertebral crónica. El dolor de espalda puede estar relacionado con frecuencia con otra patología, como discopatía degenerativa o una espondiloartropatía concomitante. Es importante identificar esta patología, ya que la disminución de la masa ósea no produce dolor, a menos que se deba a osteomalacia (v. más adelante). También es posible que las fracturas vertebrales no produzcan síntomas agudos, como se explica más adelante. Por el contrario, las fracturas no vertebrales siempre producen síntomas clínicos. Las fracturas de cadera se producen por lo general por caídas, aunque en ocasiones obedecen a una carga leve, como la producida en un giro.

La exploración física indica a menudo presencia de osteoporosis y de fracturas asociadas, además de identificar procesos secundarios que contribuyen al proceso. Una pérdida de altura de más de 4 cm con respecto a la altura máxima de un adulto joven, preferentemente si se confirma con un aparato calibrado, por ejemplo un estadímetro, es indicativa de fracturas vertebrales previas. La pérdida de altura se produce también por escoliosis y envejecimiento (aproximadamente 1,25 cm por década a partir de los 50 años). Otro posible signo es la cifosis de la columna dorsal alta, aunque es importante distinguirla de una lordosis cervical acentuada asociada a prominencia de D1. El dolor en la palpación y en la percusión de la columna vertebral puede indicar una fractura vertebral aguda por compresión. El dolor en la palpación de los huesos largos puede indicar osteomalacia subyacente, por expansión perióstica e irritación nerviosa. La disminución de la distancia costilla-pelvis y el aumento de la distancia pared-occipucio se correlacionan igualmente con fracturas vertebrales.

Además de la anamnesis y la exploración física, los hallazgos radiológicos identifican la presencia de osteoporosis, a veces de modo encubierto. Las radiografías simples detectan disminución de la masa ósea por acentuación de las estrías verticales en las radiografías de la columna vertebral, que corresponde a pérdida de la trabéculas horizontales, aunque por lo general indica una pérdida de DMO del 25% o más. Puede haber cifosis y fracturas por compresión, y muchos pacientes no son conscientes de las deformidades, ya que casi las tres cuartas partes de estas fracturas no provocan dolor agudo. Además, el informe radiográfico no siempre detecta estas fracturas, lo que hace que, si es posible, el médico deba analizar las radiografías laterales de tórax digitalizadas disponibles, e incluso imágenes de exploración a menudo obtenidas por TC, a fin de para identificar estas fracturas (fig. 243-5). Ello resulta fundamental para que el tratamiento sea apropiado, debido al riesgo señalado de fracturas futuras atribuible a fracturas previas. También es importante el grado de compresión causado por la fractura, porque las fracturas más graves (pérdida, > 25% de altura vertebral) predicen mejor las fracturas futuras, al igual que las no vertebrales. Si se sospecha una fractura, puede emplearse TC o RM, porque las radiografías simples tienen poca sensibilidad en la fase aguda y en las fracturas de estrés. La RM puede utilizarse también para definir mejor una fractura vertebral con tumefacción y edema persistentes en T2, que permite identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de vertebroplastia o cifoplastia (v. más adelante). Por último, la gammagrafía ósea corporal total es la prueba de imagen más sensible para la fractura, aunque en ocasiones determina falsos positivos, por inflamación, infección o tumor y, habitualmente, continúa siendo positiva de 6 a 12 meses después de producirse la fractura.

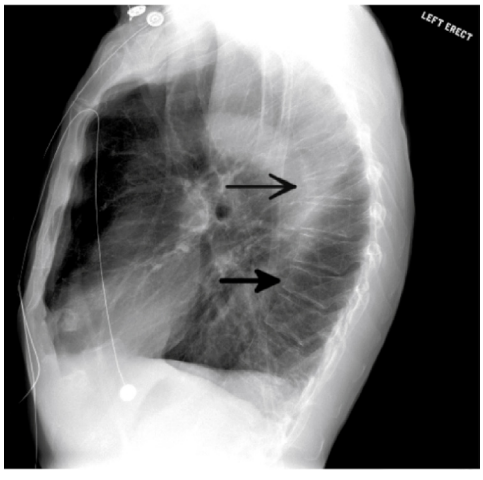

FIGURA 243-5. Descubrimiento accidental de fracturas vertebrales por compresión en la radiografía de tórax. Radiografía lateral de tórax de un hombre de 74 años que presenta tos. La radiografía anteroposterior era normal (no mostrada). La exploración de la columna dorsal muestra presencia de una fractura por compresión en cuña ligera anterior de D9 *(flecha gruesa)* y una fractura en cuña moderada anterior de D6 *(flecha delgada)*. Ninguna de estas fracturas estaba reflejada en el informe radiográfico.

DIAGNÓSTICO

Aunque una fractura por fragilidad reciente es un criterio razonable para diagnosticar osteoporosis, cabe considerar otras enfermedades óseas, como osteomalacias hereditarias y adquiridas, y fracturas patológicas por cáncer. Estos trastornos se distinguen a menudo en la anamnesis y la exploración física, si bien puede ser necesario realizar pruebas diagnósticas adicionales. Esta distinción es esencial, dado que el tratamiento es muy diferente según el trastorno. La mayoría de los pacientes con osteoporosis se diagnostican mediante la medición de la DMO, por lo general con absorciometría de doble energía (DEXA). La DEXA es una medición radiológica de la densidad ósea regional (g/cm^2) en la columna lumbar, el fémur proximal y el radio distal que utiliza poca radiación. Puede diagnosticarse osteoporosis si la DMO de una mujer posmenopáusica o de un hombre mayor de 50 años está más de 2,5 DE por debajo de la media normal en jóvenes (puntuación T $\leq -2,5$). Una puntuación T de entre –1 y –2,5 se considera densidad ósea baja u osteopenia, y una puntuación Z (DMO ajustada por edad) en una mujer premenopáusica y en un hombre menor de 50 años más de 2 DE por debajo de la media de personas de la misma edad se considera densidad ósea baja para la edad. La DMO es un factor predictivo independiente para riesgo de fractura, de modo que el riesgo relativo de esta se multiplica por 1,5 o 2 por cada 1 DE de disminución de la puntuación T. Además, el riesgo aumenta de manera exponencial con una puntuación T por debajo de –2,5. La DMO del cuello femoral puede utilizarse en los modelos de predicción de fractura como el FRAX para definir mejor el riesgo individual de fractura subsiguiente (v. más adelante). Además de la DEXA, también se utilizan otras modalidades para diagnosticar osteoporosis, como la TC cuantitativa (QCT, del inglés *quantitative CT*) de la columna vertebral, y de la muñeca y la tibia (pQCT), DEXA del dedo y ecografía del calcáneo o de la muñeca. La medición de la DMO con cualquiera de estas modalidades predice de manera global las fracturas, igual que la DEXA. La QCT y la pQCT aportan información adicional sobre los compartimentos óseos cortical y trabecular, pero aumentan la exposición a la radiación y son menos reproducibles que la DEXA. La ecografía no emplea radiación ionizante y es fácil de realizar, pero es menos sensible para diagnosticar osteoporosis y no mide el cambio de manera fiable en respuesta a la edad o al tratamiento, lo que hace que sea útil para el cribado, pero no para el seguimiento.

Aunque la DEXA es una prueba diagnóstica efectiva, el médico debe tener en cuenta algunas limitaciones y advertencias. La primera es que la DEXA no distingue entre densidad ósea baja y mineralización escasa de la matriz ósea, esta última presente en la osteomalacia (cap. 244). La DMO es también bastante dispar en distintas regiones corporales hasta en un tercio de las personas. Esta disparidad se debe a varios factores, como diferencias en la composición del hueso (predominio de hueso trabecular en la columna y de hueso cortical en el radio) con las variaciones consiguientes en la disminución de masa ósea por envejecimiento o enfermedad (pérdida trabecular con la menopausia y tratamiento con glucocorticoides frente a pérdida cortical en el hiperparatiroidismo). Los cambios degenerativos por envejecimiento, como la artrosis facetaria y la calcificación aórtica, aumentan de manera ficticia la DMO en la columna vertebral. Por ello, para el diagnóstico debe utilizarse la región ósea más baja. Por último, la DMO ha de medirse a lo largo del tiempo con el mismo aparato de DEXA si es posible, porque las diferencias entre aparatos y entre fabricantes pueden alterar la capacidad para validar los cambios de DMO con el tiempo. A pesar de estas advertencias, la DEXA sigue siendo la mejor prueba de imagen para diagnosticar y tratar la osteoporosis mediante evaluación de la densidad ósea.

A pesar de su utilidad, la densidad ósea ha tenido desde el principio un uso limitado en la predicción del riesgo de fractura en pacientes individuales. Además, la DMO no tiene en cuenta factores clínicos que predicen la fractura de manera independiente. Bajo esta premisa, se han elaborado modelos de predicción de fractura que combinan la DMO y los factores de riesgo para estratificar mejor el riesgo de fractura. El modelo de predicción mejor conocido y utilizado es el FRAX. Este fue diseñado por la Organización Mundial de la Salud, en colaboración con fundaciones de osteoporosis nacionales e internacionales, como algoritmo informático basado en Internet para definir el riesgo a 10 años de que una persona sufra una fractura de cadera o una fractura osteoporótica principal (cadera, columna vertebral sintomática, antebrazo y húmero proximal combinadas). El modelo usa datos específicos del país referidos a factores de riesgo clínicos y la DMO del cuello femoral para calcular la probabilidad de fractura y está disponible en internet, de modo que los médicos pueden aplicarlo a sus pacientes para tomar decisiones fundadas sobre el tratamiento de la osteoporosis (http://www.shef.ac.uk/FRAX/). También puede usarse para definir los umbrales de diagnóstico y tratamiento recomendados para cada país. Un ejemplo es la recomendación de la National Osteoporosis Foundation estadounidense, en el sentido de que un riesgo a 10 años ≥ 3 y uno del 20% de fractura de cadera y principal, respectivamente, justifica la valoración de un tratamiento farmacológico, basada en criterios de rentabilidad. Además, permite determinar el número de individuos que es necesario tratar (NNT) para informar mejor a los pacientes de su riesgo previsto y de los beneficios del tratamiento (p. ej., el uso de bisfosfonatos [BF] reduce aproximadamente a la mitad el riesgo de fractura, o un 10-5%, con un NNT de 1/0,05

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

o 20 pacientes tratados para prevenir una fractura de cadera). A pesar de su utilidad y facilidad de uso, el FRAX tiene limitaciones, como la imposibilidad de usarlo en pacientes que ya han recibido tratamiento, la subestimación del riesgo de fractura en personas con DMO muy inferior en la columna vertebral que en la cadera, la ausencia de antecedente de caída/riesgo de caída en el modelo y el uso de factores clínicos de riesgo fijos. Se han propuesto modificaciones de las últimas recomendaciones, como subir o bajar la puntuación FRAX según la dosis de glucocorticoide. Además, aunque existen calculadores del riesgo de fractura que incluyen el riesgo de caída (p. ej., del Garvan Institute), no incluyen el riesgo concurrente de mortalidad como hace el FRAX. Por tanto, el FRAX no debe considerarse instrumento ideal sino complementario de la DMO para definir mejor el riesgo de fractura de una persona y la idoneidad de una intervención farmacológica.

Por último, todos los pacientes con osteoporosis precisan valoración de las causas secundarias de disminución de la masa ósea, ya que el 20-25% de las mujeres y, probablemente, un porcentaje todavía mayor de los hombres tienen causas adicionales identificables que contribuyen a tal disminución (v. tabla 243-1). En la mayoría de los casos, se realizan análisis bioquímicos, hematológicos y tiroideos anuales. Como ya se ha indicado, por diversas razones es necesario medir la concentración de 25(OH)D en todos los pacientes. También es conveniente realizar otras pruebas diagnósticas, en función de la anamnesis y la exploración física. Además, un grado elevado de déficit de DMO (es decir, una puntuación Z más baja) indica la necesidad de evaluación diagnóstica más profunda, al crecer la probabilidad de causas secundarias. Los marcadores de recambio óseo (MRO) son productos séricos y urinarios de formación o resorción ósea que también pueden aplicarse en la mejora del tratamiento. Los análisis disponibles son fosfatasa alcalina ósea específica, osteocalcina, propéptido aminoterminal de procolágeno de tipo I y propéptido carboxiterminal de procolágeno de tipo I como marcadores de formación ósea, y péptidos C y N terminal de colágeno de tipo I en el suero y la orina como marcadores de resorción ósea, entre otros. Su uso se basa en estudios que demuestran que un recambio óseo elevado aumenta el riesgo de fractura, con independencia de la DMO. Además, la disminución del riesgo de fractura se correlaciona con la disminución del recambio óseo en estudios clínicos con fármacos anticatabólicos. No obstante, su utilidad clínica ha sido escasa por diversos motivos. El primero es que existe una variabilidad biológica considerable por factores inmodificables (p. ej., edad, sexo, enfermedad concomitante subyacente, fármacos) y modificables (p. ej., hora del día, ingesta de alimentos, presencia de fractura), que limitan la capacidad para detectar cambios significativos en el tiempo en un paciente individual. El segundo es la necesidad de un procesamiento adecuado de la muestra para que los resultados y la interpretación sean válidos. Por último, y probablemente secundario en parte a estos motivos y a otros, los indicios disponibles hasta ahora no demuestran un efecto beneficioso apreciable de los MRO en pacientes individuales para predecir con seguridad el aumento de la DMO, la disminución del riesgo de fractura o la rentabilidad mediante respuesta del paciente y la mejora del cumplimiento terapéutico. Por tanto, en la actualidad los MRO no se utilizan de manera habitual en la práctica clínica, aunque en ocasiones ayudan a fundamentar el tratamiento en los casos más complicados de osteopatía metabólica.[9]

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Calcio

La ingesta adecuada de calcio es fundamental para la acumulación y el mantenimiento de la DMO. Los suplementos de calcio tienen una repercusión significativa en la DMO y en la disminución del riesgo de fractura, aunque esta última es mucho más dudosa. La DMO aumenta solo en un 1-2% y, hasta el momento, no hay indicios de una disminución definitiva del riesgo de fractura de cadera o no vertebral cuando se administra sin vitamina D, aunque estudios previos han señalado una tendencia a la disminución del riesgo de fractura vertebral. Es aconsejable que los adultos con osteoporosis ingieran de 1.200 a 1.500 mg de calcio de una combinación de suplementos y alimentos, debido al aumento confirmado de la tasa de nefrolitiasis y al posible, aunque no conformado, aumento de los episodios cardíacos no mortales con suplementos de calcio en dosis mayores.

Vitamina D

Para conseguir una absorción intestinal de calcio y una acumulación y mantenimiento óseos adecuados, es necesaria una concentración sérica apropiada de 25(OH)D. A pesar de ello, un porcentaje considerable de niños y adultos presentan una concentración de vitamina D insuficiente (25[OH]D < 20 ng/ml). Los datos en adultos con osteoporosis confirman el efecto beneficioso de los suplementos de vitamina D en lo que respecta a la disminución del riesgo de fractura, aunque este efecto depende del tipo de paciente y de la dosis del suplemento. Dosis de entre 400 y 800 UI de vitamina D, combinadas con 1.000 mg de calcio, aminoran el riesgo de fractura de cadera en mujeres posmenopáusicas y en hombres de 65 años o más, aunque el beneficio es más dudoso en personas de edad avanzada que viven en casa que en los ingresados en residencias.[A1] Además, para disminuir el riesgo de fractura, la concentración de 25(OH)D debe ser 30 ng/ml como mínimo,[A2] aunque existe cierta controversia sobre esta recomendación, en virtud de los resultados de otros metaanálisis desarrollados con metodologías probablemente diferentes. Una ingesta diaria de vitamina D de al menos 8.000 UI disminuye también el riesgo de caídas, al incrementar probablemente la fuerza muscular y atenuar el balanceo corporal.[A3] Conviene recordar que la recomendación reciente de la Preventive Services Task Force estadounidense contra el uso de calcio y vitamina D[10] se refería a la población general y no a pacientes con osteoporosis. Por último, aunque los análogos activos de la vitamina D como el calcitriol y el α-calcidiol disminuyen el riesgo de fractura, no están indicados por lo general, por el riesgo inasumible de hipercalcemia. La excepción para usar análogos de vitamina D son probablemente los pacientes con nefropatía crónica en estadio 3 y 4, en los que el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario puede tener un efecto óseo favorable.

Ejercicio y estilo de vida

La actividad física es también un elemento crucial del tratamiento de la osteoporosis, como se deduce indirectamente del intenso efecto sobre la densidad ósea de la disminución de la fuerza de gravedad (p. ej., inmovilización, paraplejía, ausencia de gravedad en el espacio). La actividad tiene probablemente efectos beneficiosos adicionales, al aumentar la fuerza muscular, mejorar del estado cardiovascular y aminorar el riesgo de caída. Los metaanálisis han confirmado un escaso efecto favorable del ejercicio en la DMO en la columna lumbar (diferencia media = 0,85%) y trocantérea (diferencia media = 1,03%) en las mujeres posmenopáusicas, en comparación con placebo, aunque no se registraron cambios significativos de DMO en el cuello femoral ni en la cadera total.[A4] Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora no han confirmado un aumento de la resistencia ósea con el ejercicio en este grupo de pacientes. Los estudios en hombres de mediana edad y mayores son mucho más limitados en número y en calidad, pero los indicios preliminares señalan que el ejercicio contra resistencia con o sin actividades de carga-impacto es el que más aumenta la DMO. Es importante señalar que, si bien ninguno de estos estudios ha constatado un claro efecto antifractura del ejercicio, hay abundantes datos que indican que las intervenciones de ejercicio dirigido múltiple disminuyen el riesgo de caídas (taichí), o tanto la incidencia como el riesgo de caídas (programas de ejercicio en grupo y domiciliario),[A5] y este último factor es el más relevante en pacientes mayores que sufren una fractura osteoporótica. Por último, en casos de osteoporosis está indicada la modificación de los estilos de vida inadecuados, especialmente el abandono del consumo de tabaco y cafeína y de bebidas azucaradas y alcohol. Sin embargo, no hay datos sobre si todo ello atenúa el riesgo global de fractura.

Fármacos

Hay indicios sólidos de que el tratamiento farmacológico disminuye significativamente el riesgo de fractura osteoporótica, con el consiguiente incremento de la rentabilidad, tanto clínica como económica.[11] Los fármacos aprobados para la osteoporosis pueden diferenciarse por su mecanismo de acción en anticatabólicos (es decir, antirresortivos) y anabólicos (es decir, formadores de hueso).

Fármacos anticatabólicos

Los fármacos anticatabólicos, o antirresortivos, como ser solían denominar en el pasado, inhiben la atracción, la función y/o la supervivencia de osteoclastos, lo que aminora el recambio óseo y la disminución de masa ósea. Estos fármacos, según la potencia y la persistencia del efecto óseo, reducen el número de puntos de activación nuevos (UMB) y el espacio de remodelación ósea, mejorando así la DMO, fortaleciendo la microestructura ósea y atenuando el riesgo de fractura.

Bisfosfonatos

Los BF son los fármacos más recetados y utilizados para tratar la osteoporosis, debido en gran medida a su buena tolerabilidad y a la comodidad de la posología (desde una vez a la semana hasta una vez al año, según el fármaco). Los BF son análogos manipulados químicamente de la molécula natural de pirofosfato, en la que el carbono se sustituye por oxígeno. Como consecuencia de ello, tienen una afinidad muy alta por los cristales de hidroxiapatita en el interior del hueso. Después de incorporarse a este, los BF son captados por los osteoclastos e inhiben la adhesión, la función y la supervivencia celular. Las moléculas de la cadena lateral de carbono determinan en gran medida la afinidad ósea y la potencia del efecto de los BF. El etidronato, un BF de primera generación, que en la actualidad no está aprobado en EE. UU. para tratar la osteoporosis, es el menos potente de esta clase farmacológica. Además, debe administrarse de modo intermitente durante 2 semanas cada 3 meses, por el potencial riesgo de osteomalacia focal y de síntomas digestivos inferiores (dolor abdominal y diarrea). No obstante, se ha comprobado que disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, aunque no el de fracturas no vertebrales o de cadera.

En la actualidad, en EE. UU. se utilizan tres BF orales aprobados por la Food and Drug Administration (FDA): alendronato, risedronato e ibandronato, enumerados según el orden de aprobación por la FDA. Existen preparados genéricos de estos tres fármacos, aunque hay algunas diferencias entre los originales y los genéricos en lo que se refiere a los excipientes inactivos. Los BF orales pueden administrarse una vez a la semana (alendronato y risedronato) o una vez al mes (ibandronato y risedronato), en ayunas por la mañana solo con agua, y el paciente debe permanecer en ayunas sentado o levantado durante 30-60 min tras la ingestión. Hace poco tiempo se ha aprobado un preparado de risedronato de liberación prolongada que se toma inmediatamente después del desayuno. El efecto colateral más frecuente

booksmedicos.org

TABLA 243-2 FUERZA PROBATORIA DE LA DISMINUCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA MEDIANTE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN MUJERES CON OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA

	LOCALIZACIONES DE LA FRACTURA			
	VERTEBRAL	**NO VERTEBRAL**	**CADERA**	**MUÑECA**
Alendronato	•••	•••	•••	•
Ibandronato	•••	••	•	▮
Risedronato	•••	•••	•••	•
Ácido zoledrónico	•••	•••	•••	▮
Denosumab	•••	•••	•••	▮
Teriparatida	•••	••	•	▮
Raloxifeno	•••	▮	▮	▮

Símbolo de fuerza probatoria: ▮ = fuerza probatoria insuficiente; • = fuerza probatoria baja; •• = fuerza probatoria moderada; ••• = fuerza probatoria alta.
Adaptado con autorización de Levis S, Theodore G. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(4 Suppl B):S1-S15, discussion S13.

es el inicio o el empeoramiento del reflujo gastroesofágico, aunque la mayoría de los pacientes toleran bien estos fármacos. Debido a este efecto colateral y al posible riesgo de irritación y úlcera esofágica, estos fármacos están contraindicados en pacientes con trastornos funcionales o anatómicos del tránsito esofágico (p. ej., estenosis, acalasia). Todos estos fármacos reducen significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, y existen indicios firmes de disminución del riesgo de fractura de cadera y no vertebral con el alendronato y el risedronato, pero no con el ibandronato (tabla 243-2).[A6] Además, los estudios confirman un efecto favorable en la DMO y antifractura después de 5 años de tratamiento.

También hay BF parenterales aprobados y disponibles para tratar la osteoporosis, aunque deben considerarse de segunda línea por detrás de los BF orales, basándose en una valoración global de riesgo/beneficio en la mayoría de los pacientes osteoporóticos. Se emplean en pacientes con contraindicaciones para los BF orales (p. ej., enfermedad esofágica, imposibilidad para sentarse erguido y/o para ayunar después de la administración), cumplimiento inadecuado previsible o confirmado con BF orales, o ausencia de respuesta a los BF orales o a otros tratamientos aprobados por la FDA (fracturas recurrentes, menor DMO). Puede administrarse ácido zoledrónico, 5 mg una vez al año, o ibandronato, 3 mg con periodicidad trimestral, aunque existen sólidos indicios favorables al ácido zoledrónico, debido a su efecto indiscutible en la disminución del riesgo de fractura vertebral, de cadera y no vertebral.[A6] De manera sorprendente, el ácido zoledrónico disminuye la mortalidad en las mujeres y en los hombres después de una fractura de cadera por un traumatismo de baja energía,[A7] aunque se desconoce el mecanismo de este efecto. Por último, la DMO permanece estable y el efecto antifractura persiste probablemente durante 3 años después de tres dosis anuales de ácido zoledrónico.[A8] Ambos fármacos se asocian a una probabilidad del 15-20% de reacción seudogripal, por lo general con fiebre, artralgias y mialgias, habitualmente limitada a la primera inyección, y en general con una duración de 24 a 48 h, aunque se ha comunicado a la FDA la persistencia de estos síntomas durante semanas o meses en un número reducido de pacientes. Ambos fármacos aumentan el riesgo de retraso de consolidación del hueso expuesto en la cavidad oral, en comparación con los BF orales (v. más adelante).

Los BF orales y los intravenosos se han asociado a efectos adversos bastante más graves en un reducido número de pacientes. La osteonecrosis de la mandíbula, que se define como la exposición de hueso en el interior de la cavidad oral durante más de 8 semanas después de una intervención dental invasiva (p. ej., extracción dental, implante dental) o la pérdida espontánea de un diente, afecta a 1 de cada 10.000-100.000 pacientes tratados con BF orales, y probablemente a 1 de cada 1.000-10.000 pacientes con osteoporosis tratados con BF intravenosos. Los indicios recientes señalan que en la aparición de este trastorno puede estar implicada la formación de biopelícula microbiana sobre una superficie ósea acelular, facilitada probablemente por los BF y por el denosumab, un fármaco distinto de los BF (v. más adelante). Por tanto, los pacientes tratados con BF intravenosos han de mantener una higiene oral óptima, y a veces es conveniente retrasar o evitar la dosis de BF si está prevista una intervención dental invasiva. En los últimos años se han observado fracturas femorales atípicas en pacientes tratados a largo plazo con BF, por lo general después de 5 años o más de tratamiento. Los afectados presentan normalmente dolor prodrómico en el muslo o inguinal, atribuido a una fractura por sobrecarga en la cortical femoral lateral engrosada por debajo del trocánter mayor. Estas fracturas pueden ser bilaterales y se identifican con radiografías simples, RM o TC. Estos pacientes están expuestos a riesgo de fracturas transversales (en «barra de tiza»), oblicuas, graves por un traumatismo de baja energía, que a menudo resultan problemáticas para la osteosíntesis y la consolidación. Por suerte, la prevalencia estimada de fracturas femorales atípicas es baja (~1 de cada 5.000-10.000). No obstante, las manifestaciones graves, como la osteonecrosis de la mandíbula y las fracturas femorales atípicas, hacen que convenga que los médicos consideren la interrupción temporal del tratamiento con BF, sobre todo porque existen fuertes evidencias de que el efecto beneficioso persiste al interrumpir el tratamiento.

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos

Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE) son fármacos que se unen al receptor estrogénico y de este modo alteran la biología reproductora y ósea. Igual que el estrógeno (v. más adelante), los MSRE tienen efecto anticatabólico en el hueso, por disminución de las citocinas (RANKL, factor de necrosis tumoral α) que aumentan la activación y la función de los osteoclastos. El raloxifeno es el único de estos fármacos aprobado por la FDA para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, aunque el tamoxifeno, utilizado en el cáncer de mama, también ejerce probablemente efectos favorables en el hueso. Ambos fármacos tienen efectos antiestrogénicos en la mama y están aprobados por la FDA para la prevención del cáncer de mama en pacientes de riesgo alto. El raloxifeno disminuye el riesgo de fracturas vertebrales en un 30-50%, pero no el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales. Este perfil antifractura lo convierte en una alternativa a los BF en mujeres posmenopáusicas con osteopenia y un riesgo relativamente bajo de fracturas de cadera y otras no vertebrales. Los efectos colaterales más frecuentes son sofocos y calambres en las piernas en el 10-15% y en el 5% de las pacientes, respectivamente. Los MSRE aumentan también el riesgo de trombosis venosa profunda, con un riesgo absoluto de 1 de cada 400, igual que el tratamiento sustitutivo con estrógenos (TSE) orales. El raloxifeno se ha asociado también a aumento del riesgo de accidente cerebrovascular mortal en mujeres con un riesgo basal de accidente cerebrovascular más alto de lo normal, lo que probablemente desaconseja su uso en mujeres mayores de 65 años.

Estrógenos

El TSE solo o combinado con un progestágeno en mujeres con útero intacto ha sido clásicamente uno de los principales tratamientos de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (cap. 240). El TSE previene la pérdida si se administra a las mujeres en la menopausia y aumenta significativamente la DMO en un 3-5% en la mujer menopáusica avanzada. Se ha comprobado la eficacia de las dosis habituales de estrógenos (0,625 mg de estrógeno equino conjugado y 1 mg de etinilestradiol), aunque dosis más bajas de estrógenos pueden tener un efecto óseo favorable. El tratamiento prolongado con estrógenos disminuye un 27% el riesgo de todas las fracturas sintomáticas según los indicios de calidad científica intermedia.[A9] El TSE es también la más eficaz para tratar los síntomas vasomotores. A pesar de estos datos, el TSE se asocia a aumento del riesgo de accidente cerebrovascular (aumento del 34%),[A9] y el uso continuo de tratamiento sustitutivo hormonal (TSH) combinado implica un riesgo global inaceptable más alto que el beneficio en la mujer que inicia el TSH según los resultados de la Woman's Health Initiative. Sin embargo, es posible que estos resultados no sean aplicables a la población más joven de mujeres posmenopáusicas, debido a las diferencias en el riesgo cardiovascular, aunque por ahora no hay datos que lo confirmen. Tanto el TSE como el TSH se asocian a un riesgo de dos a tres veces más alto de enfermedad tromboembólica venosa. Por tanto, el TSE/TSH se recomienda solo en mujeres posmenopáusicas con riesgo considerable de fractura en las que otros tratamientos antifractura son inapropiados.

Denosumab

Como se ya se ha indicado, el aumento de la activación de los osteoclastos mediante la vía RANKL es un mecanismo clave de la disminución de la masa ósea en la menopausia y en otras circunstancias osteoporóticas. Lógicamente, sería deseable un tratamiento dirigido contra este proceso. El denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano anti-RANKL aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas y en los hombres, así como en casos de cáncer de mama o próstata para disminuir la osteopenia asociada al tratamiento hormonal de bloqueo. Se administra dos veces al año mediante inyección subcutánea en la consulta y disminuye claramente el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales.[A10] El denosumab no se metaboliza por el riñón ni por el hígado y, por esta razón, puede emplearse en pacientes con disfunción renal avanzada, a diferencia de los BF. En contraste con los BF, es reversible, de modo que al suspender el tratamiento se produce una disminución de la masa ósea notable. La tolerabilidad del denosumab ha sido óptima en los estudios clínicos, aunque con él se observó una incidencia elevada de enfermedades cutáneas (eccema y erisipela) y de infecciones, incluyendo infecciones graves con necesidad de ingreso hospitalario, en personas tratadas con el fármaco comparado con placebo. Por tanto, este fármaco es inapropiado probablemente en pacientes con tratamiento inmunodepresor que tienen un riesgo basal de infección alto.

Fármacos anabólicos

Aunque los fármacos anticatabólicos son efectivos para retrasar la pérdida de masa ósea y disminuir el riesgo de fractura, son preferibles los fármacos anabólicos o «formadores de hueso». La teriparatida (TPTD) es un análogo recombinante de la paratirina que contiene los aminoácidos 1 a 34, aprobado por la FDA en 2002. Se lo administra el propio paciente una vez al día mediante inyección subcutánea y es realmente anabólico, como lo atestigua el notable incremento de la densidad ósea (~10% durante 2 años en la columna lumbar) y de la formación de hueso determinada mediante biopsias óseas y otras técnicas avanzadas de imagen. Es reseñable el hecho de que la TPTD reduce

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

significativamente el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales alrededor de dos tercios y la mitad, respectivamente. Al suspender el tratamiento se produce por lo general disminución de masa ósea, ya que, junto con la formación, aumenta la resorción ósea, lo que obliga a iniciar la administración de un fármaco anticatabólico óseo para preservar el aumento de la DMO facilitado por la TPTD. Por último, aunque es razonable considerar que una combinación de TPTD y fármaco anticatabólico es más efectiva que cualquiera de los dos por separado, los resultados de estudios comparativos aleatorizados no han logrado confirmar este dato hasta el momento. Sin embargo, estudios recientes indican que la combinación de TPTD y denosumab ejerce un efecto sinérgico real en la DMO.

La TPTD es más costosa que otros tratamientos de la osteoporosis, aunque por lo general está cubierta por los seguros médicos en pacientes con osteoporosis grave (según la DMO y/o el riesgo de fractura) que no toleran o con contraindicaciones para otros fármacos antifractura. Este fármaco tiene buena tolerabilidad por lo general, y los efectos adversos más frecuentes son mareo y calambres en las piernas. La TPTD cuenta con una advertencia de precaución en el prospecto, dado que los estudios toxicológicos realizados con el fármaco en ratas registraron un aumento del riesgo de osteosarcoma en animales tratados con dosis suprafarmacológicas del fármaco, sobre todo en animales en fase de crecimiento. Por esta razón, la TPTD está contraindicada en pacientes con alto riesgo basal de osteosarcoma, como los pacientes con enfermedad de Paget y radioterapia previa, así como en personas más jóvenes con epífisis abiertas. Por suerte, hasta ahora no se ha observado en pacientes tratados con TPTD un aumento de la tasa de osteosarcoma superior a la previsible en la población general.

Otros tratamientos y consideraciones terapéuticas

Tratamientos disponibles en la actualidad y novedosos

En el momento de la redacción del presente texto, la calcitonina nasal estaba aprobada por la FDA y disponible para tratar la osteoporosis posmenopáusica, aunque es considerada el fármaco antifractura más débil con diferencia, por su escaso efecto marginal en la fractura vertebral. Estudios recientes en el ser humano han revelado, por otro lado, un posible vínculo con el cáncer, que reduce todavía más su utilidad clínica y su disponibilidad futura en EE. UU. El ranelato de estroncio está aprobado en Europa para tratar la osteoporosis, y ejerce un efecto doble anticatabólico y formador de hueso. Se ha observado que disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, así como de fracturas osteoporóticas sintomáticas.[A11] No está disponible en EE. UU. y no hay razones para presumir que otras sales de estroncio tengan el mismo efecto. Además, es imposible hacer un seguimiento de la DMO mediante DEXA en pacientes tratados con estroncio, dado que produce un aumento ficticio de la DMO relacionado con la incorporación de la sal de estroncio al hueso.

Los tratamientos novedosos que se perfilan serán probablemente alternativas óptimas para tratar esta enfermedad debilitante, y entre ellos se cuentan nuevos fármacos anticatabólicos (p. ej., inhibidores de catepsina K) y nuevos fármacos anabólicos (p. ej., anticuerpo antiesclerostina). El odanacatib es una pequeña molécula que se administra por vía oral que inhibe de manera reversible la catepsina K, producida por los osteoclastos activados y responsable principal de la degradación del colágeno de tipo 1. El odanacatib no suprime la formación ósea de manera apreciable, probablemente por «desacoplamiento» del recambio óseo favorable a la formación que potencia el aumento de la DMO. La esclerostina es un inhibidor natural de la vía Wnt y de la formación de hueso, y los estudios clínicos preliminares confirman un efecto anabólico considerable y un aumento de la DMO con administración intermitente de un anticuerpo monoclonal antiesclerostina.[A12] Es interesante resaltar que, a diferencia de la TPTD, la inhibición de la esclerostina no estimula la resorción ósea, lo que favorece posiblemente un aumento más pronunciado y persistente de la DMO. Son necesarios estudios clínicos en marcha y futuros para confirmar un efecto beneficioso antifractura de este fármaco.

Osteoporosis por glucocorticoides y osteoporosis masculina

Como se ha apuntado con anterioridad, los glucocorticoides son una de las causas principales y más frecuentes de osteoporosis secundaria a fármacos. Se utilizan en numerosas enfermedades inflamatorias, a menudo en tratamiento crónico a largo plazo. Son potentes inhibidores de la formación ósea y, en dosis altas, aumentan probablemente la resorción ósea, sobre todo mediante supresión central de la producción de esteroides sexuales. Este «desacoplamiento» resultante del recambio óseo puede provocar un descenso notable de la DMO en los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento. Además de la pérdida ósea, hay indicios firmes de que las personas tratadas con glucocorticoides pueden presentar fracturas con una DMO más alta que las personas que no toman glucocorticoides. Las tasas de fractura aumentan también con dosis de prednisona tan bajas como 2,5 mg diarios, aunque el aumento del riesgo puede mitigarse si se interrumpe el tratamiento glucocorticoide. El tratamiento de la osteoporosis por glucocorticoides es parecido al de la osteoporosis general, con la excepción de la necesidad de reducir la dosis de glucocorticoide al mínimo que permita la enfermedad subyacente.[12] El calcio y la vitamina D son complementos importantes pero insuficientes para prevenir la disminución de la masa ósea o las fracturas. Aunque no hay indicios claros que lo confirmen, la reposición de los esteroides sexuales deficientes es una medida razonable en personas jóvenes, con menor riesgo de fractura. El alendronato, el risedronato y el ácido zoledrónico están aprobados por la FDA para la osteoporosis por glucocorticoides en mujeres y en hombres, aunque el efecto beneficioso confirmado está basado principalmente en un aumento de la DMO.

Un tratamiento más lógico y apropiado de la osteoporosis por glucocorticoides es la TPTD, que como fármaco anabólico actúa directamente en el mecanismo principal de la osteoporosis por glucocorticoides: la inhibición del osteoblasto. La TPTD está aprobada por la FDA para tratar la osteoporosis por glucocorticoides en mujeres y en hombres, y es mejor que el alendronato para aumentar la DMO y disminuir el riesgo de fractura vertebral.[A13] Aunque este fármaco se usó durante 36 meses en este estudio cara a cara, se recomienda no prolongar el tratamiento más de 24 meses por las consideraciones sobre seguridad señaladas con anterioridad.

Hasta hace poco, los médicos de atención primaria y los pacientes pasaban por alto e infravaloraban la osteoporosis masculina, aunque datos recientes indican que es un trastorno prevalente y clínicamente relevante. En EE. UU., más de dos millones de hombres padecen osteoporosis, y uno de cada cuatro hombres mayores de 50 años sufre una fractura por fragilidad en etapas posteriores de su vida. Alrededor del 30% de las fracturas vertebrales y de cadera combinadas afectan a hombres, y son las fracturas más frecuentes en hombres ancianos. Además, los hombres tienen una mortalidad bastante más alta que las mujeres después de una fractura de cadera. Igual que en las mujeres, el envejecimiento, el peso corporal escaso y las fracturas por fragilidad previas son factores predictivos independientes para fractura. Sin embargo, en cierta contraposición a las mujeres, la osteoporosis en los hombres tiene con más frecuencia una etiología multifactorial y las causas secundarias más frecuentes son exceso de glucocorticoides, hipogonadismo y consumo excesivo de alcohol. A pesar de estas y otras asociaciones (tabaquismo persistente, antecedentes de caídas), en la actualidad no hay datos suficientes que justifiquen la realización de pruebas diagnósticas o un cribado específico para identificar a los hombres con un riesgo alto de fractura. Las pruebas de laboratorio para la osteoporosis masculina son parecidas a las de la mujer, con excepción de la concentración de testosterona matinal en ayunas. A veces la osteoporosis es también idiopática, sobre todo en hombres jóvenes sin causa aparente. Los factores genéticos pueden ser importantes también en estos hombres, y los estudios indican una asociación a descenso de la producción y de la concentración sérica de estrógenos. Igual que en la mujer, el tratamiento principal de la osteoporosis masculina consiste en la introducción de cambios en el estilo de vida, alimentación adecuada (calcio y vitamina D) y ejercicio. Los BF (por vía oral o intravenosa), el denosumab y la TPTD aumentan la DMO en los hombres. Aunque de menos alcance, el denosumab ejerce una acción antifractura en hombres con cáncer de próstata tratados con terapia hormonal antiandrogénica. La eficacia real antifractura de los otros fármacos es menos convincente o nula según los escasos datos obtenidos en estudios comparativos aleatorizados, aunque no debe considerarse una razón para no tratar. La reposición de testosterona en hombres con hipogonadismo bioquímico considerable (testosterona total, < 200 ng/dl) aumenta la densidad ósea, aunque no se dispone de datos sobre disminución del riesgo de fractura. En hombres mayores (> 50 años), con riesgo considerable de fractura según la anamnesis y los factores de riesgo, la reposición de andrógenos debe considerarse como tratamiento de segunda línea, basándose en la relación global riesgo-beneficio y en los datos de ausencia de fractura.

Vertebroplastia, cifoplastia y vibración de intensidad baja

Aunque con frecuencia son asintomáticas, las fracturas vertebrales causan a menudo dolor de espalda agudo e intenso. Además, hasta un tercio de ellas producen dolor crónico, probablemente relacionado con consolidación incompleta o inestabilidad de la fractura. En la última década se han empleado la vertebroplastia y la cifoplastia para disminuir la morbilidad asociada a fracturas vertebrales agudas. Estas técnicas invasivas introducen, a través de los pedículos vertebrales, una sustancia parecida al cemento (polimetilmetacrilato) en el cuerpo vertebral comprimido, con (cifoplastia) o sin (vertebroplastia) balones que se inflan con suero salino y permiten levantar varios milímetros los platillos vertebrales. Los estudios aleatorizados iniciales señalaron un efecto beneficioso de la vertebroplastia comparada con el tratamiento conservador en pacientes con fracturas vertebrales agudas, pero un metaanálisis reciente de dos estudios comparativos aleatorizados no ha confirmado este hallazgo.[A14] Además, puede haber riesgo de fractura de vértebras adyacentes después de la aplicación de estas técnicas, lo que subraya la necesidad de realizar más estudios clínicos de alcance y diseño adecuados.

La vibración de baja intensidad está investigándose también como intervención anticatabólica y, posiblemente, anabólica para la osteoporosis. Los estudios en animales con este tipo de vibración muestran aumento del desarrollo del osteoblasto y disminución del desarrollo del osteoclasto con «acoplamiento» de la remodelación ósea. Los estudios clínicos indican un efecto beneficioso escaso, aunque significativo, en la DMO en mujeres posmenopáusicas y en otros grupos (niños con parálisis cerebral, adultos con reposo en cama prolongado), si bien se necesitan más estudios para confirmar un efecto beneficioso clínico real e idealmente antifractura de esta intervención.

PRONÓSTICO

La información y los datos aquí analizados indican que es posible disminuir la carga de enfermedad para los pacientes individuales y para la sociedad en conjunto mediante una combinación de intervenciones diagnósticas, preventivas y terapéuticas. Aunque no existe una «cura» real para la osteoporosis, el tratamiento farmacológico actual disminuye el riesgo de fractura aproximadamente a la mitad. Esta reducción resulta primordial, puesto que se dispone de sólidas evidencias de la existencia de

booksmedicos.org

un aumento independiente de la mortalidad tras sufrir una fractura osteoporótica en la columna vertebral, el húmero, la tibia y la pelvis, además del fémur proximal. Los datos disponibles, procedentes principalmente de estudios comparativos aleatorizados con BF, confirman una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad gracias al tratamiento farmacológico de la osteoporosis, aunque no se conoce el mecanismo de este efecto.[13] Tales datos subrayan la importancia de identificar y tratar a los pacientes con osteoporosis.

Bibliografía de grado A

A1. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;14: CD000227.
A2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169:551-561.
A3. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692.
A4. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7: CD000333.
A5. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007146.
A6. Levis S, Theodore G. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report. *J Manag Care Pharm.* 2012;18:S1-S15.
A7. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-1809.
A8. Black DM, Rein IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27:243-254.
A9. Marjoribanks J, Farguhar C, Roberts H, et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7: CD004143.
A10. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.
A11. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX(®). *Osteoporos Int.* 2011;22:2347-2355.
A12. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014;370:412-420.
A13. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3346-3355.
A14. Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA, et al. Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis. *BMJ.* 2011;343:d3952.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

TABLA 244-1 CAUSAS DE OSTEOMALACIA

DÉFICIT DE VITAMINA D
Privación dietética y falta de exposición a la luz solar
MALABSORCIÓN DE VITAMINA D
Posgastrectomía Derivación gástrica por obesidad Enteropatía por gluten Enfermedad o resección del intestino delgado Insuficiencia pancreática Tratamiento con colestiramina por enfermedad hepática colestásica Abuso de laxantes
ALTERACIÓN DE LA 1-HIDROXILACIÓN DE 25-HIDROXIVITAMINA D
Raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I Hipofosfatemia ligada al cromosoma X Raquitismo/osteomalacia hipofosfatémicos autosómicos dominantes Osteomalacia oncogénica
ALTERACIÓN DE LA RESPUESTA DE ÓRGANOS DIANA A LA 1,25-DIHIDROXIVITAMINA D
Raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II
HIPOFOSFATEMIA
Hipofosfatemia ligada al cromosoma X Raquitismo/osteomalacia hipofosfatémicos autosómicos dominantes Hipofosfatemia esporádica Displasia fibrosa Osteomalacia oncogénica Osteomalacia inducida por antiácidos Acidosis metabólica crónica Paraproteinemia Óxido férrico sacarosado Tenofovir Cadmio
INHIBIDORES DE LA MINERALIZACIÓN
Etidronato Flúor Aluminio Hierro
OTRAS
Hipofosfatasia Osteomalacia axial Fibrogenia ósea imperfecta

244

OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO

ROBERT S. WEINSTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Raquitismo hace referencia a la deficiencia de la mineralización del cartílago de crecimiento y a una formación anormal de hueso endocondral y, por tanto, no se puede producir en adultos después del cierre epifisario.[1] Osteomalacia, significa literalmente reblandecimiento del hueso, hace referencia a un defecto o retraso de la mineralización de la matriz orgánica del hueso, u osteoide, en la interfase entre el hueso calcificado y el osteoide, y se puede producir a cualquier edad. Tanto el raquitismo como la osteomalacia se pueden presentar en un niño en crecimiento, pero la mineralización defectuosa solo produce la osteomalacia en adultos; por tanto, este capítulo se centrará en la osteomalacia. A pesar de los avances en nuestra comprensión del metabolismo de la vitamina D y a la mejor sensibilidad de las determinaciones de la 25-hidroxivitamina D sérica, la osteomalacia continúa siendo un trastorno frecuente pero a menudo infravalorado en el mundo. El tratamiento óptimo precisa la identificación de la alteración de la mineralización, lo que puede representar un problema, ya que existen numerosas causas (tabla 244-1). Sin embargo, una vez se ha realizado el diagnóstico correcto, el tratamiento suele ser gratificante y a menudo espectacular. La detección precoz de la osteomalacia depende de la familiarización con las manifestaciones clínicas y presentaciones típicas. Resulta de utilidad apreciar que la enfermedad ósea casi siempre se manifiesta de la misma forma, independientemente de la causa de la osteomalacia.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente el 20% de las mujeres de EE. UU. que reciben tratamiento para la osteoporosis presentan concentraciones de 25-hidroxivitamina D por debajo de 20 ng/ml (los valores normales son superiores a 30 ng/ml) y el 8% presenta niveles inferiores a 15 ng/m. Esto indica que al menos la alteración de la mineralización ósea puede ser un factor de confusión en el tratamiento de la osteoporosis y, a lo peor, el diagnóstico correcto es osteomalacia (un defecto en la mineralización) en vez de osteoporosis (una disminución de la cantidad de hueso de mineralización normal). Una respuesta inadecuada al tratamiento con bisfosfonatos utilizado con frecuencia para la osteoporosis posmenopáusica es cuatro veces más probable cuando la concentración de 25-hidroxivitamina D es inferior a la normal que con una concentración por encima de 30 ng/ml.[2] La carencia de vitamina D es más frecuente en los ancianos, sobre todo en los que no salen al exterior durante el invierno, en áreas de latitud altas y con escasa exposición solar. La carencia de vitamina D es frecuente también en pacientes ingresados en hospitales, personas que viven en residencias y mujeres posmenopáusicas con fractura aguda de cadera.[3]

La prevalencia de osteomalacia debida al déficit de vitamina D varía según el entorno de donde procede el grupo de pacientes. El trastorno es más frecuente en los pacientes remitidos por los geriatras, gastroenterólogos (hasta en el 30% de los pacientes con cirugía gástrica o derivación por obesidad), residencias de ancianos o por cirujanos ortopédicos preocupados por fracturas simétricas o que no consolidan. La osteomalacia hipofosfatémica más frecuente es la enfermedad hereditaria hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX), aunque es poco frecuente que los adultos afectados acudan a los internistas y solo lo hacen cuando presentan molestias por dolor óseo intenso o consolidación viciosa de fracturas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

un aumento independiente de la mortalidad tras sufrir una fractura osteoporótica en la columna vertebral, el húmero, la tibia y la pelvis, además del fémur proximal. Los datos disponibles, procedentes principalmente de estudios comparativos aleatorizados con BF, confirman una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad gracias al tratamiento farmacológico de la osteoporosis, aunque no se conoce el mecanismo de este efecto.[13] Tales datos subrayan la importancia de identificar y tratar a los pacientes con osteoporosis.

Bibliografía de grado A

A1. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;14: CD000227.
A2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169:551-561.
A3. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692.
A4. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7: CD000333.
A5. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007146.
A6. Levis S, Theodore G. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report. *J Manag Care Pharm.* 2012;18:S1-S15.
A7. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-1809.
A8. Black DM, Rein IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27:243-254.
A9. Marjoribanks J, Farguhar C, Roberts H, et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7: CD004143.
A10. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.
A11. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX(®). *Osteoporos Int.* 2011;22:2347-2355.
A12. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014;370:412-420.
A13. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3346-3355.
A14. Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA, et al. Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis. *BMJ.* 2011;343:d3952.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

TABLA 244-1 CAUSAS DE OSTEOMALACIA

DÉFICIT DE VITAMINA D
Privación dietética y falta de exposición a la luz solar
MALABSORCIÓN DE VITAMINA D
Posgastrectomía Derivación gástrica por obesidad Enteropatía por gluten Enfermedad o resección del intestino delgado Insuficiencia pancreática Tratamiento con colestiramina por enfermedad hepática colestásica Abuso de laxantes
ALTERACIÓN DE LA 1-HIDROXILACIÓN DE 25-HIDROXIVITAMINA D
Raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I Hipofosfatemia ligada al cromosoma X Raquitismo/osteomalacia hipofosfatémicos autosómicos dominantes Osteomalacia oncogénica
ALTERACIÓN DE LA RESPUESTA DE ÓRGANOS DIANA A LA 1,25-DIHIDROXIVITAMINA D
Raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II
HIPOFOSFATEMIA
Hipofosfatemia ligada al cromosoma X Raquitismo/osteomalacia hipofosfatémicos autosómicos dominantes Hipofosfatemia esporádica Displasia fibrosa Osteomalacia oncogénica Osteomalacia inducida por antiácidos Acidosis metabólica crónica Paraproteinemia Óxido férrico sacarosado Tenofovir Cadmio
INHIBIDORES DE LA MINERALIZACIÓN
Etidronato Flúor Aluminio Hierro
OTRAS
Hipofosfatasia Osteomalacia axial Fibrogenia ósea imperfecta

244

OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO

ROBERT S. WEINSTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Raquitismo hace referencia a la deficiencia de la mineralización del cartílago de crecimiento y a una formación anormal de hueso endocondral y, por tanto, no se puede producir en adultos después del cierre epifisario.[1] Osteomalacia, significa literalmente reblandecimiento del hueso, hace referencia a un defecto o retraso de la mineralización de la matriz orgánica del hueso, u osteoide, en la interfase entre el hueso calcificado y el osteoide, y se puede producir a cualquier edad. Tanto el raquitismo como la osteomalacia se pueden presentar en un niño en crecimiento, pero la mineralización defectuosa solo produce la osteomalacia en adultos; por tanto, este capítulo se centrará en la osteomalacia. A pesar de los avances en nuestra comprensión del metabolismo de la vitamina D y a la mejor sensibilidad de las determinaciones de la 25-hidroxivitamina D sérica, la osteomalacia continúa siendo un trastorno frecuente pero a menudo infravalorado en el mundo. El tratamiento óptimo precisa la identificación de la alteración de la mineralización, lo que puede representar un problema, ya que existen numerosas causas (tabla 244-1). Sin embargo, una vez se ha realizado el diagnóstico correcto, el tratamiento suele ser gratificante y a menudo espectacular. La detección precoz de la osteomalacia depende de la familiarización con las manifestaciones clínicas y presentaciones típicas. Resulta de utilidad apreciar que la enfermedad ósea casi siempre se manifiesta de la misma forma, independientemente de la causa de la osteomalacia.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente el 20% de las mujeres de EE. UU. que reciben tratamiento para la osteoporosis presentan concentraciones de 25-hidroxivitamina D por debajo de 20 ng/ml (los valores normales son superiores a 30 ng/ml) y el 8% presenta niveles inferiores a 15 ng/m. Esto indica que al menos la alteración de la mineralización ósea puede ser un factor de confusión en el tratamiento de la osteoporosis y, a lo peor, el diagnóstico correcto es osteomalacia (un defecto en la mineralización) en vez de osteoporosis (una disminución de la cantidad de hueso de mineralización normal). Una respuesta inadecuada al tratamiento con bisfosfonatos utilizado con frecuencia para la osteoporosis posmenopáusica es cuatro veces más probable cuando la concentración de 25-hidroxivitamina D es inferior a la normal que con una concentración por encima de 30 ng/ml.[2] La carencia de vitamina D es más frecuente en los ancianos, sobre todo en los que no salen al exterior durante el invierno, en áreas de latitud altas y con escasa exposición solar. La carencia de vitamina D es frecuente también en pacientes ingresados en hospitales, personas que viven en residencias y mujeres posmenopáusicas con fractura aguda de cadera.[3]

La prevalencia de osteomalacia debida al déficit de vitamina D varía según el entorno de donde procede el grupo de pacientes. El trastorno es más frecuente en los pacientes remitidos por los geriatras, gastroenterólogos (hasta en el 30% de los pacientes con cirugía gástrica o derivación por obesidad), residencias de ancianos o por cirujanos ortopédicos preocupados por fracturas simétricas o que no consolidan. La osteomalacia hipofosfatémica más frecuente es la enfermedad hereditaria hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX), aunque es poco frecuente que los adultos afectados acudan a los internistas y solo lo hacen cuando presentan molestias por dolor óseo intenso o consolidación viciosa de fracturas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

Una revisión de la remodelación ósea y de la mineralización del osteoide (matriz ósea) normales nos sirve de introducción para la comprensión de las características de la mineralización anormal de la osteomalacia. La remodelación o el recambio óseo la realizan equipos de osteoclastos y osteoblastos yuxtapuestos que forman estructuras anatómicas temporales que se conocen como unidades multicelulares básicas (UMB). En el hueso cortical, las UMB perforan túneles o «conos de corte» a través del tejido compacto, mientras que en el hueso esponjoso hacen orificios por la superficie de las trabéculas, formando zanjas serpentiginosas. El recambio óseo comienza con la conversión de una superficie esquelética quiescente en un lugar de remodelación, un proceso que se denomina activación. La activación consiste en la proliferación de nuevos vasos sanguíneos, precisos para llevar los progenitores de osteoclastos reclutados a la zona de remodelación y la retracción de las células de recubrimiento interior del hueso planas, a modo de pavimento, que recubren las superficies quiescentes para exponer la superficie ósea mineralizada. Las células reclutadas se convierten en osteoclastos multinucleados, que se unen a la nueva superficie ósea expuesta con un anillo de proteínas contráctiles que sellan un compartimento de resorción subosteoclástico. A través de las microvellosidades del borde fruncido de la parte inferior de los osteoclastos se segregan enzimas lisosómicas, hidrogeniones y colagenasas, y estas sustancias químicas comienzan a excavar una cavidad de resorción. Los osteoclastos eliminan tanto el mineral como la matriz ósea. Atribuir a estas células o a la acidosis metabólica la capacidad de eliminar solo el mineral dejando el osteoide desmineralizado es un malentendido. Hablar de hueso desmineralizado en vivo es incorrecto. Solo se produce hueso desmineralizado o descalcificado cuando se coloca el hueso en soluciones ácidas (HCl 1 N) o quelantes (etilenodiaminotetraacetato [EDTA]). Los osteoclastos son células móviles capaces de resorber más que solo la cavidad dentro de la que se les identifica. Una vez que un osteoclasto excava una cavidad, puede desprenderse del hueso y moverse a una nueva zona de resorción o puede morir por apoptosis y ser eliminado rápidamente por fagocitosis. Cuando los osteoclastos se han desplazado, los osteoblastos se reúnen para reconstruir la cavidad previamente resorbida con hueso nuevo. En cualquier UMB establecida, ambos sucesos ocurren al mismo tiempo; la formación de hueso comienza a producirse mientras la resorción ósea avanza.

Entre el final de la resorción ósea y el comienzo de la formación ósea se encuentra la fase de reversión, en la que los fagocitos mononucleares regularizan las bahías de erosión irregulares. Durante esta fase, el hueso viejo es recubierto por una fina capa de sustancia de cemento, una matriz pobre en colágeno y minerales y rica en glucosaminoglucanos, glucoproteínas y fosfatasa ácida, a la que se unen los osteoblastos nuevos. En los adultos, los osteoblastos nuevos se unen solo en las zonas en las que los osteoclastos han estado recientemente erosionando el hueso, un fenómeno que se conoce como *acoplamiento*. La llegada de los osteoblastos al lugar correcto en el momento correcto y en número suficiente para reconstruir la cavidad se denomina *equilibrio de remodelación* y es posible que se deba a la producción proporcional de osteoblastos y osteoclastos en la médula ósea, la liberación de sustancias que producen el reclutamiento de osteoblastos por el hueso reabsorbido y la quimiotaxia por las sustancias del cemento. Conforme los osteoblastos completan la síntesis de la matriz ósea y se van alejando de la línea de cemento, se van aplanando gradualmente. Algunos osteoblastos se convierten en células de revestimiento del hueso y otros se convierten en osteocitos, pero hasta el 65% de los osteoblastos que se reunieron originalmente en la zona de remodelación mueren por apoptosis. El equilibrio entre la proliferación de las células y la apoptosis es lo que determinará la magnitud del trabajo que realizan estas células.

Normalmente, hasta el 70% de la mineralización del osteoide depositado por los osteoblastos se inicia entre el día 4 y el 12 y avanza a aproximadamente 1 µm por día; pero en la osteomalacia, la deposición mineral se enlentece o detiene completamente mientras que los osteoblastos continúan produciendo osteoide, que se acumula en cantidades excesivas. Por tanto, el espesor normal del osteoide es de 4 a 12 µm aunque en la osteomalacia el osteoide puede aumentar de forma espectacular. Dependiendo de la magnitud del retraso en la mineralización, puede tardar años en desarrollarse una osteomalacia franca. En los sujetos normales, la nueva mineralización avanza lentamente durante meses o años y al coste del desplazamiento del agua de los cristales de hidroxiapatita, lo que da lugar a un moderado aumento de la fragilidad y a la eventual necesidad de otra tanda de remodelación. A pesar de que cada día se remodelan un millón de UMB, en un adulto sano la masa ósea se conserva gracias a un equilibrio muy estricto entre cantidad de hueso reabsorbido y formado durante cada ciclo de remodelación. De este modo, el esqueleto adulto se regenera casi completamente cada 10 años.

Para la mineralización se precisa la disponibilidad en la zona de remodelación de suficiente calcio y fósforo, la presencia de una matriz de colágeno ósea normal, la ausencia de inhibidores de la mineralización y una cantidad adecuada de actividad de la fosfatasa alcalina esquelética. Los defectos en estos requisitos constituyen la causa de la mayoría de las formas de la osteomalacia. El déficit de vitamina D se ha incriminado tradicionalmente como causa de la osteomalacia, pero actualmente existe una importante evidencia que indica que la mineralización anormal asociada al déficit de vitamina D depende más del déficit de calcio y fósforo que de la ausencia de un efecto directo de la vitamina D sobre las células óseas. La función principal de la vitamina D es proporcionar niveles adecuados de calcio y fósforo aumentando su absorción intestinal. La acidosis metabólica crónica se ha identificado también como causa de osteomalacia, aunque la evidencia sugiere que la enfermedad ósea asociada con la acidosis metabólica crónica se debe principalmente a la hipofosfatemia asociada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la osteomalacia depende de la superposición de tres manifestaciones. Las debidas al trastorno subyacente como enfermedad o cirugía gastrointestinal (especialmente problemas como resección, reducción o derivación gástrica para el tratamiento de la obesidad y la malabsorción intestinal); las debidas a hipocalcemia o hipofosfatemia; y las debidas directamente a la enfermedad ósea. Los síntomas y signos más frecuentes son dolor óseo, debilidad muscular y dolor a la palpación del hueso. El dolor óseo suele ser inespecífico y mal localizado. Debido a la escasez de hallazgos clínicos, los dolores se suelen atribuir a reumatismos o neurosis. Pueden empeorar por la noche y tras movimientos bruscos como girarse en la cama o pasar de estar sentado a bipedestación. El dolor suele estar localizado con más frecuencia en la región lumbosacra, la pelvis y las piernas y empeora con el apoyo, lo que da lugar a la marcha característica anadina de pie plano, sin saltos, que empeora aún más por la debilidad muscular proximal. A esta marcha se le denomina «marcha de la madre pingüino». Los pacientes pueden referir que solo pueden subir escaleras tirando de ellos hacia arriba agarrándose en el pasamanos o se pueden levantar desde sentados en una silla o en el retrete usando sus manos para empujarse. La disminución de fuerza suele ser superior al grado correspondiente de desgaste muscular. No existen fasciculaciones y tanto los reflejos como la sensación permanecen normales. Los músculos bulbares, faciales y oculares no se afectan nunca. No obstante, la debilidad muscular está llamativamente ausente cuando la osteomalacia es debida a HLX (v. tabla 244-1). A menudo, se puede reproducir el dolor óseo al comprimir la caja torácica o presionando sobre las tibias, las muñecas, las ramas púbicas o las crestas ilíacas. La hipocalcemia suele ser leve o moderada pero, en raras ocasiones, puede ser lo suficientemente grave como para manifestarse con parestesias, calambres musculares, un signo de Chvostek positivo o convulsiones. Si se diagnostica erróneamente la osteomalacia como osteoporosis y se inicia el tratamiento con un bisfosfonato, el/la paciente puede experimentar la aparición de parestesias, calambres musculares y palpitaciones de nueva instauración. Este no es un escenario infrecuente, ya que el tratamiento antirresortivo interfiere en el hiperparatiroidismo compensador secundario y agrava la hipocalcemia.

DIAGNÓSTICO

Los cambios bioquímicos dependen del estadio de la enfermedad y su etiología. En la carencia de vitamina D, la hipofosfatemia precede y es más grave que la hipocalcemia debido al hiperparatiroidismo secundario o compensatorio (cap. 245) que acompaña casi inevitablemente a la enfermedad en el momento en el que se ha producido la osteomalacia. En la malabsorción, la hipomagnesemia puede contribuir a la hipocalcemia y la hipoalbuminemia puede llevar a un falso diagnóstico de hipocalcemia. Aunque el aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica se asocia clásicamente con la osteomalacia debida a déficit de vitamina D, este no constituye un indicio precoz o fiable ya que algunos pacientes pueden presentar niveles normales o límite. Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D suelen ser inferiores a 10-15 ng/ml. En contraste, los niveles séricos de 1,25-dihidroxivitamina D suelen estar elevados debido al hiperparatiroidismo concomitante y no contribuyen al diagnóstico de osteomalacia excepto en las raras alteraciones de resistencia a la vitamina D (en las que los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D pueden ser extraordinariamente altos) o cuando la 1-hidroxilación está alterada (y los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D son bajos). Un patrón muy diferente se produce en la hipofosfatemia hereditaria: la 25-hidroxivitamina D y el calcio séricos son normales, las concentraciones de fósforo y de vitamina B_6 son normales o bastante altas, y la actividad de la fosfatasa alcalina está por debajo del límite normal.[4]

En la osteomalacia en fases iniciales pueden estar ausentes los hallazgos radiológicos, y solo observan márgenes borrosos del hueso esponjoso con la cortical. La presencia de bandas finas (2-3 mm) radiotransparentes que se conocen como *seudofracturas* (fig. 244-1) que se encuentran perpendiculares a la superficie perióstica en las costillas, las ramas pubianas e isquiáticas, el cuello del fémur y los metatarsianos, y por debajo de la fosa glenoidea del borde externo de la escápula, y se consideraban generalmente como patognomónicas de la osteomalacia, aunque actualmente este signo radiológico clásico se ve con muy poca frecuencia. En muy raras ocasiones, puede verse en afecciones en las que no existe el exceso de osteoide. Estas seudofracturas (a veces denominadas *zonas de Looser* o *fracturas de Milkman*) muestran un aumento de captación ósea en las gammagrafías (fig. 244-2) y puede conducir a estudios incorrectos en busca de una neoplasia primaria. Los *T-score* de densidad mineral ósea suelen ser –3 o –4, y la densidad de la diáfisis radial es inferior que la de la columna lumbar o la del fémur proximal total.

booksmedicos.org



FIGURA 244-1. Evidencia radiográfica de una seudofractura del cuello femoral sospechosa de osteomalacia *(flecha)*.

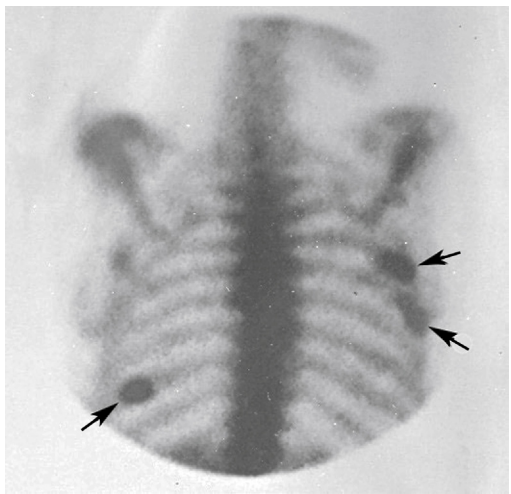

FIGURA 244-2. En la osteomalacia, un aumento focal de la captación de radionúclido en la gammagrafía puede sugerir erróneamente enfermedad metastásica *(flechas)*.

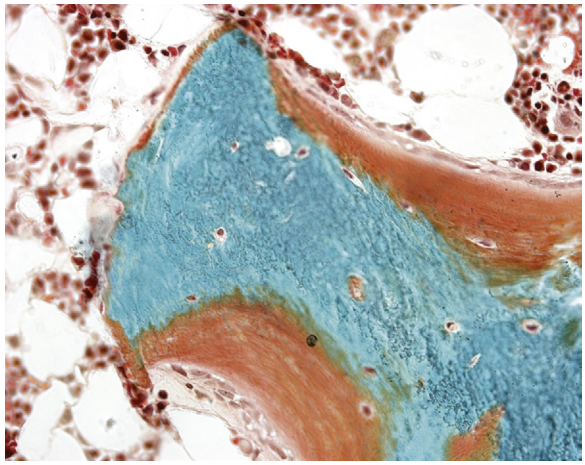

FIGURA 244-3. Muestra de biopsia ósea descalcificada en la que se observa la característica abundancia de osteoide y osteoblastos aplanados de la osteomalacia (normalmente, el hueso mineralizado es *azul* y el osteoide es *rojo*).

Aunque los hallazgos clínicos, radiológicos y bioquímicos característicos pueden sugerir osteomalacia, la ausencia de estos hallazgos no puede excluir el diagnóstico. Por tanto, para establecer la presencia inequívoca de osteomalacia, será preciso el estudio histológico cuantitativo de hueso descalcificado (fig. 244-3). Son precisos criterios cinéticos rigurosos para el diagnóstico histológico de osteomalacia para poder preservar las connotaciones clínicas, bioquímicas y terapéuticas tradicionales del término. Por tanto, es útil realizar una revisión de los hallazgos histológicos óseos cuantitativos o de la histomorfometría en la osteomalacia.[5] El diagnóstico histomorfométrico de la osteomalacia precisa la presencia simultánea de tres hallazgos: 1) exceso de osteoide (zona de osteoide > 10% del área de hueso esponjoso; normal, < 4%); 2)aumento del espesor del osteoide (> 15 µm; normal, de 4 a 12 µm), y 3) prolongación del tiempo de retraso de mineralización (> 100 días; normal, de 9 a 20 días), determinado por el espesor del osteoide dividido por la distancia entre y la extensión lineal de las marcas dobles de tetraciclinas observadas en el hueso tras haber administrado al paciente dos tandas separadas en el tiempo de tetraciclina oral. La tetraciclina se deposita de forma precoz en la evolución de la formación de los cristales de hidroxiapatita y genera franjas brillantes en la interfase entre el hueso mineralizado y el osteoide cuando se visualiza con microscopia de fluorescencia. Si se separan las dos tandas de tetraciclina (1 g/día durante 3 días) por un intervalo de 14 días, se puede calcular la tasa o velocidad de mineralización (µm/día) determinando la distancia promedio entre las marcas dobles dividida por el número de días entre los dos cursos. Cuando las marcas dobles son numerosas y están muy espaciadas, la mineralización está intacta y el exceso de osteoide puede ser debido a un aumento del recambio óseo. Una escasez de marcas de tetraciclina con espacios estrechos indica que si existe un exceso de osteoide, puede ser debido a un retraso o detención de la mineralización de la osteomalacia (fig. 244-4).

Por tanto, se deduce que el exceso de osteoide puede producirse a partir de dos mecanismos diferentes. La osteomalacia es la consecuencia de la mineralización defectuosa mientras que la producción de osteoide continúa. Sin embargo, también se acumularía osteoide con la formación ósea acelerada si la tasa de deposición del osteoide excede a la tasa de mineralización como ocurre en los estados de aumento importante del recambio óseo, como en el hiperparatiroidismo (cap. 245), la enfermedad de Paget (cap. 247) o la tirotoxicosis (cap. 226). Incluso aunque los osteoblastos en la osteomalacia suelen ser poco numerosos y aplanados, mientras que en los estados con elevado recambio óseo son numerosos, engrosados y cuboidales, estos dos grupos de trastornos se pueden distinguir de forma precisa utilizando solo el marcaje con tetraciclinas. El tratamiento del recambio óseo acelerado y del defecto de mineralización es completamente diferente y esto es por lo que son necesarios los tres criterios histomorfométricos. Además, la evaluación de cada uno de los criterios por separado presenta limitaciones. En cuanto al primer requisito, en la osteoporosis se puede producir un pequeño aumento del área de osteoide en relación con el área total del hueso con una disminución de la cantidad de hueso mineralizado. En el segundo requisito, en algunas muestras obtenidas de pacientes con hiperparatiroidismo secundario grave, como los que están en tratamiento de mantenimiento con hemodiálisis, se pueden observar franjas anchas de osteoide (cap. 131). En el tercer requisito, la reducción de la tasa de aposición mineral y el aumento del tiempo de retraso de mineralización son índices inespecíficos de la alteración de la síntesis de matriz por los osteoblastos, como se encuentra con frecuencia en los pacientes con osteoporosis involutiva. Solo cuando se cumplen los tres requisitos es irrefutable el diagnóstico de osteomalacia.

Diversas supuestas causas de osteomalacia (fármacos antiepilépticos, acidosis metabólica sin hipofosfatemia, seudohipoparatiroidismo e insuficiencia renal crónica) no han cumplido con todos estos requisitos y pueden representar principalmente un hiperparatiroidismo secundario. Los pacientes con síndrome nefrótico pierden albúmina y vitamina D por la orina, pero la evidencia indica que los niveles séricos de calcio iónico y los niveles de hormona paratiroidea son normales y que en los adultos con síndrome nefrótico la enfermedad ósea metabólica está ausente. La debilidad muscular y el dolor óseo son significativamente más frecuentes en los pacientes en los que se ha establecido un diagnóstico histológico riguroso de osteomalacia. Sin embargo, no siempre es necesaria la biopsia ósea para tener un diagnóstico cierto de osteomalacia. Cuando se necesita la biopsia, el anatomopatólogo local debe estar familiarizado con el procesamiento de especímenes óseos descalcificados y la inclusión en plástico; por tanto, la mejor solución es remitir al paciente a un centro de histomorfometría para la biopsia. Esto garantiza la comunicación satisfactoria entre el médico, el cirujano y el anatomopatólogo y es el mejor seguro para evitar especímenes óseos incompletos, rotos, fragmentados o descalcificados accidentalmente. Esta derivación puede ser indispensable en la evaluación de un paciente con una enfermedad inusualmente dolorosa o pérdida de densidad mineral ósea, particularmente cuando los resultados de la exploración física, las radiografías y los hallazgos bioquímicos son ambiguos. También puede estar indicada la biopsia en los pacientes con hipofosfatemia crónica inexplicada.

El mejor enfoque consiste en evitar pasar por alto el diagnóstico de osteomalacia manteniendo un alto grado de sospecha en el entorno clínico típico.[6] Esto resulta especialmente importante puesto que la osteomalacia se puede tratar de forma satisfactoria. En los pacientes de edad avanzada con dolor óseo y debilidad muscular está indicado realizar un estudio en busca de posible osteomalacia, al igual que en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

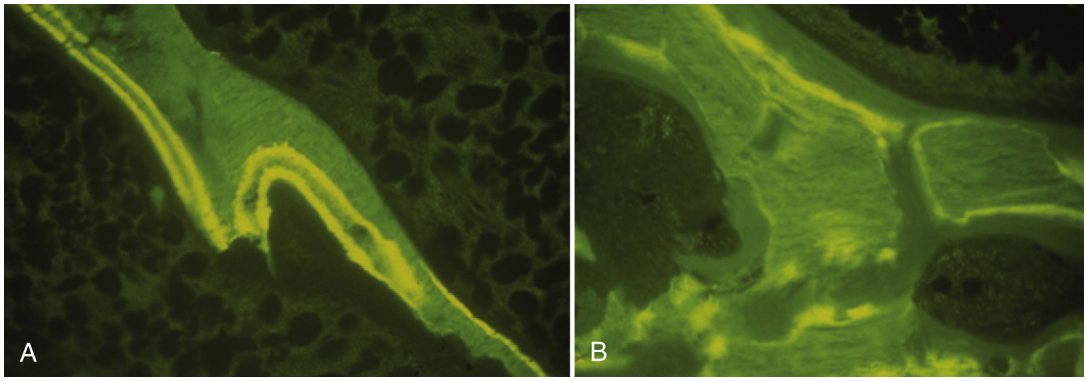

FIGURA 244-4. Diagnóstico histomorfométrico de la osteomalacia mediante imagen fluorescente con marcado doble con tetraciclina. A. Las marcas dobles de tetraciclina son numerosas, independientes y ampliamente separadas, como es característico de la mineralización normal. **B.** La mayoría de las marcas de tetraciclina son individuales a pesar de la administración de dos dosis, separadas en el tiempo, de tetraciclina oral, lo que indica retraso o detención de la mineralización, como es característico de la osteomalacia.

pacientes con antecedentes de cirugía gástrica y baja densidad mineral ósea o dolor óseo, y en pacientes con hipofosfatemia persistente. Las elevaciones inexplicadas de la actividad de la fosfatasa alcalina suelen ser debidas a fármacos (p. ej., antiepilépticos, esteroides anabólicos, fenotiacinas o antibióticos) o a osteopatía de Paget (cap. 247), pero rara vez es el único indicio bioquímico de osteomalacia en un paciente con molestias esqueléticas variables. Las fracturas bilaterales o de consolidación lenta también son indicación de estudio de osteomalacia.

TRATAMIENTO

Tto

La comprensión del tratamiento de la osteomalacia se ve facilitada si se divide la enfermedad en cuatro subgrupos. El *primer subgrupo* es la osteomalacia debida a trastornos de la absorción o del metabolismo de la vitamina D; el *segundo* es la osteomalacia debida a hipofosfatemia crónica. La mayoría de los pacientes con osteomalacia se encontrarán en esos dos primeros subgrupos. El tratamiento de la osteomalacia causada por estos dos subgrupos se expone con detalle en los dos apartados siguientes. El *tercer subgrupo* incluye la osteomalacia producida por inhibidores de la mineralización como el etidronato (el primer bisfosfonato oral, actualmente utilizado rara vez en EE. UU.); dosis elevadas de flúor; y la acumulación de depósitos de aluminio en el esqueleto del agua utilizada para la hemodiálisis o como contaminante en las soluciones utilizadas para la nutrición parenteral (se observa con poca frecuencia en la actualidad); sobrecarga de hierro como en las talasemias, y de cadmio, que induce la lesión tubular proximal del síndrome de Fanconi y produce osteomalacia debido a la hipofosfatemia resultante. El *cuarto subgrupo* incluye causas misceláneas de osteomalacia que carecen de tratamiento específico, pero afortunadamente son muy raras. Este último subgrupo incluye las formas variables de hipofosfatasia hereditaria, producida por un déficit de la isoenzima no específica de tejidos (hepática, ósea, renal) de la fosfatasa alcalina (aunque los estudios terapéuticos han demostrado que la reposición enzimática es efectiva); la osteomalacia axial, un trastorno osteoporótico esporádico que afecta principalmente a hombres de edad media que se presenta con dolor leve o moderado en la columna vertebral o en la pelvis (pero sin fracturas), aparentemente debida a la producción por los osteoblastos de matriz ósea anómala y poco mineralizada; y la fibrogenia ósea imperfecta, otro trastorno esporádico que se presenta con dolor óseo rebelde al tratamiento y fracturas principalmente en mujeres y hombres de mediana edad, aparentemente debido a la producción de una matriz ósea anormal por los osteoblastos. En la osteomalacia axial y la fibrogenia ósea imperfecta, los niveles séricos de calcio, fósforo y vitamina D son normales, aunque la actividad sérica de la fosfatasa alcalina puede estar elevada. En este último subgrupo, las medidas generales incluyen consejo nutricional rutinario y evitar nuevas pérdidas óseas debidas a osteoporosis posmenopáusica o involutiva. En estos trastornos, el tratamiento con dosis elevadas de vitamina D ha producido nefrocalcinosis, nefrolitiasis e insuficiencia renal, por lo que debe evitarse.

Osteomalacia debida a trastornos de la vitamina D

La anemia por déficit de hierro, hipocalcemia, pérdida de peso, glositis o exantema pruriginoso y molestias óseas en un paciente con una baja densidad mineral ósea sugiere enfermedad celíaca, incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales. Estos signos indican que es necesario un análisis de anticuerpos inmunoglobulina A antiendomisio y antitransglutaminasa tisular. El tratamiento con colestiramina de la hepatopatía colestásica puede aumentar la malabsorción de la vitamina D al quelar las sales biliares. El abuso de laxantes puede producir osteomalacia y resistencia grave a los suplementos de vitamina D, incluido el tratamiento con calcitriol. El consejo sobre nutrición y exposición solar, suspensión de los fármacos dañinos, adherencia a una dieta sin gluten y la sustitución con enzimas pancreáticas pueden curar el defecto de mineralización en los casos leves sin necesidad de tratamientos adicionales.

Los pacientes con enfermedad grave suelen precisar suplementos de vitamina D y de calcio. Las dosis de sustitución dependen de las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D, como se muestra en la tabla 244-2. Las dosis farmacológicas de cualquier preparación de vitamina D pueden producir riesgo de intoxicación por vitamina D, por lo que los aumentos de dosis deben realizarse de forma cuidadosa. El intervalo entre los aumentos de dosis debe ser al menos el tiempo preciso para alcanzar el efecto máximo más aproximadamente un 50%. Sin embargo, la experiencia con las dosis que se presentan en la tabla 244-2 indica que los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D no suelen alcanzar los 80-100 ng/ml. La intoxicación por vitamina D no es probable incluso con niveles de 200-250 ng/ml. El objetivo es aumentar el nivel sérico de 25-hidroxivitamina D por encima de los 30 ng/ml y restaurar el aumento de concentración de hormona paratiroidea a la normalidad sin hipercalcemia ni hipercalciuria. Cuando el tratamiento ha normalizado la concentración sérica de calcio se debe monitorizar la excreción urinaria de calcio. La relación calcio/creatinina en orina (mg/mg) se debe mantener por debajo de 0,22. Una dosis

TABLA 244-2 PREPARACIONES DE VITAMINA D PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOMALACIA

	VITAMINA D_2 (COLECALCIFEROL)	CALCITRIOL ($1,25[OH]_2D_3$)
Forma de dosificación	Cápsulas: 50.000 unidades = 1,25 mg	Cápsulas: 0,25 y 0,5 µg
Dosis		0,5-2 µg/día
Si 25(OH)D sérica = 20-30 ng/ml	50.000 unidades una vez a la semana × 10 semanas* y posteriormente una vez al mes	
Si 25(OH)D sérica = 10-20 ng/ml	50.000 unidades dos veces a la semana × 10 semanas* y posteriormente dos veces al mes	
Si 25(OH)D sérica = inferior a 10 ng/ml	50.000 unidades tres veces a la semana × 10 semanas* y tres veces al mes posteriormente	
Posología en casos resistentes	Hasta 50.000 unidades al día	5-20 µg/día
Tiempo hasta alcanzar el efecto máximo	4-10 semanas	3-7 días
Persistencia del efecto tras el cese de la administración	6-30 semanas	3-7 días
Coste en EE. UU.	40 dólares/100 cápsulas de 50.000 unidades	130 dólares/100 cápsulas de 0,25 µg 150 dólares/100 cápsulas de 0,5 µg

*Si no > 30 ng/ml después de 10 semanas, excluir malabsorción, enteropatía por gluten y falta de cumplimiento. Puede obtenerse colecalciferol de calidad alta, sin gluten, huevo, lácteos, pescado, frutos secos, soja o colorantes artificiales. Si fracasa el tratamiento con vitamina oral, se pueden utilizar tratamientos semanales en cama de bronceado o puede ser preciso cambiar al tratamiento con calcitriol, más caro.
25(OH)D = 25-hidroxivitamina D.

booksmedicos.org

inicial razonable es aproximadamente de 1 a 1,5 g/día de calcio elemental oral. La administración en dosis pequeñas con más frecuencia (tres veces al día) es más eficaz y tolerable que mayores dosis menos frecuentes, y la absorción de los suplementos de calcio mejora con las comidas. La mayoría de los pacientes toleran bien las preparaciones de calcio utilizadas para la osteoporosis, como el carbonato cálcico (40% de calcio) o citrato cálcico (21% de calcio). Algunos pacientes que no pueden tolerar el carbonato o citrato cálcico presentan menos síntomas adversos con el uso de formulaciones con sabor a chocolate o café (500 mg de calcio por comprimido). El contenido de vitamina D de esos suplementos de calcio es trivial en el tratamiento de la osteomalacia.

En los pacientes con malabsorción, los requerimientos de vitamina D pueden aumentar durante los períodos de diarreas más intensas y, en estos pacientes, el calcitriol puede absorberse mejor. Su rápido inicio de acción y fin de acción tras el cese de la administración se unen a la seguridad del tratamiento, aunque a un coste mucho mayor. En los pacientes con malabsorción también pueden ser beneficiosos el calcio, el fósforo, el potasio, el magnesio, los multivitamínicos y los esteroides gonadales. Algunos pacientes no toleran ninguna forma oral de vitamina D y las preparaciones parenterales de ergocalciferol en EE. UU. no son eficaces. Se puede mejorar a estos pacientes, aunque no devolverles a la normalidad, mediante el uso de tratamientos en camas de bronceado semanales de las zonas del cuerpo no expuestas normalmente al sol, intentando reducir la incidencia de cáncer de piel inducido por la luz solar. El calcitriol es el fármaco de elección en los pacientes con la enfermedad autosómica recesiva raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I, en el que existe un déficit de la enzima 1α-hidroxilasa necesaria para convertir la 25-hidroxivitamina D a 1,25-dihidroxivitamina D. En el raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II, otra enfermedad autosómica recesiva poco frecuente que se presenta con alopecia y disminución de la sensibilidad de los órganos diana a la 1,25-dihidroxivitamina D, pueden ser precisas dosis extraordinariamente altas de calcitriol. En los casos en los que fracasa el tratamiento oral, se han mostrado beneficiosas las infusiones nocturnas de calcio y fósforo, lo que ofrece evidencia adicional de que la osteomalacia es debida a niveles inadecuados de calcio y fósforo y no al defecto del metabolismo de la vitamina D.

Los primeros signos de que un tratamiento es eficaz son un aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica (el «brote» de la curación) y un pequeño aumento de los niveles séricos y urinarios de calcio. Por tanto, los niveles de actividad de la fosfatasa alcalina sérica disminuyen progresivamente conforme se produce la curación. Al inicio del tratamiento, se deberían determinar los niveles séricos de calcio a intervalos semanales. Si existe hipoalbuminemia, son más útiles las determinaciones séricas de calcio iónico. Cuando el tratamiento parece conseguir la estabilización, suelen ser suficientes intervalos quincenales o mensuales durante los primeros 3-4 meses, pero incluso durante el tratamiento a largo plazo, se deberían realizar las determinaciones al menos dos o tres veces al año. En algunos pacientes con osteomalacia grave, durante las primeras semanas del tratamiento pueden aumentar el dolor óseo y las parestesias y disminuir las concentraciones séricas del calcio. Esto se debe al aumento de la avidez del esqueleto por el mineral durante la curación e indica la necesidad de nuevos suplementos de calcio.

Osteomalacia debida a hipofosfatemia

El tratamiento de la hipofosfatemia crónica está dirigido a mantener concentraciones séricas de fósforo normales sin inducir hiperparatiroidismo secundario o nefrocalcinosis. Esta tarea considerablemente difícil precisa dosis divididas de suplementos de fósforo (1-3 g/día) y de calcitriol (1-4 µg/día) para aumentar la absorción de fósforo e intentar evitar el aumento de hormona paratiroidea (tabla 244-3; v. tabla 244-2). Si se desarrolla hiperparatiroidismo secundario inducido por fósforo, los suplementos de fósforo se excretan rápidamente y el tratamiento no es únicamente inútil sino que también produce la enfermedad ósea adicional del hiperparatiroidismo. Son precisas exploraciones mediante ecografía al inicio del tratamiento y anuales para detectar de forma precoz la nefrocalcinosis o la nefrolitiasis.

TABLA 244-3 PREPARACIONES DE FOSFATO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOMALACIA

PREPARACIÓN	MARCAS Y FORMA DE LOS COMPRIMIDOS	CONTENIDO EN SODIO (mEq)	CONTENIDO EN POTASIO (mEq)	CANTIDAD QUE CONTIENE 1 g DE FÓSFORO ELEMENTAL
Neutra-Phos®	0	28,5	28,5	4 cápsulas, dosis unitaria*
Neutra-Phos-K®	0	0	57	4 cápsulas, dosis unitaria*
K-Phos Neutral®	«Señal 11-25» ovalado	50,4	4,6	4 comprimidos
K-Phos Original®	«Señal 1111» alargado	0	33	9 comprimidos

*Cada cápsula de dosis unitaria se reconstituye con 75 ml de agua, zumo de frutas o refresco de cola, y este preparado es más apropiado en los niños. La cápsula de dosis unitaria contiene el polvo concentrado y no se debe deglutir sin diluir. Los adultos prefieren los comprimidos K-Phos Neutral®.

La HLX es la causa más frecuente de hipofosfatemia crónica, y la presencia de antecedentes familiares, inicio infantil y extremidades inferiores arqueadas suele corroborar el diagnóstico. El tratamiento con un anticuerpo anti-FG23 puede aumentar la concentración sérica de fósforo y de 1,25 vitamina D,[A1] aunque todavía no se conocen los efectos beneficiosos a largo plazo. Sin embargo, algunos pacientes con hipofosfatemia tienen un antecedente familiar autosómico dominante y sufren la osteomalacia en la edad adulta sin deformidades en las extremidades inferiores. Igual que los pacientes con HLX, estos pacientes pueden presentar dolor óseo, seudofracturas y unas concentraciones normales o bastante altas de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), una proteína fosfatúrica que interfiere en la 1-hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D.[7] Los pacientes con osteomalacia hipofosfatémica autosómica dominante (OHAD) pueden comenzar a experimentar pérdida renal de fósforo en la adolescencia o en la edad adulta, mientras que otros pacientes con OHAD la inician al avanzar su edad. Surge un problema diagnóstico cuando el paciente con hipofosfatemia crónica presenta antecedentes familiares o extremidades inferiores arqueadas, ya que esta presentación es parecida a la de los pacientes con osteomalacia oncógena. Este trastorno se asocia a diversos tumores mesenquimatosos benignos, pequeños y difíciles de detectar, que segregan FGF-23.[8,9] El dolor muscular, la debilidad, las fracturas y la osteomalacia características de este síndrome son debidos a la hipofosfatemia que se ve agravada por las concentraciones inapropiadamente bajas de 1,25-dihidroxivitamina D. La osteomalacia oncogénica se trata también con suplementos de fosfato y calcitriol hasta que se puede localizar y extirpar el tumor causante. La tomografía por emisión de positrones y la tomografía computarizada localizan mejor los tumores.[9-11] La corrección quirúrgica de las deformidades se debe posponer hasta que el tratamiento médico consigue niveles persistentemente normales de calcio, fosfato y fosfatasa alcalina. Una excepción a esta regla son las fracturas agudas del cuello femoral. En este caso es esencial la reparación quirúrgica inmediata para evitar la osteonecrosis. La osteomalacia oncógena es infrecuente en tumores malignos que segregan FGF-23, aunque, a menos que la resección quirúrgica sea completa, la osteomalacia persistirá. Datos recientes indican que los tumores localizados en zonas de difícil acceso quirúrgico pueden tratarse mediante ablación por radiofrecuencia.[12] La hipofosfatemia inducida por antiácidos debida a la ingestión de grandes cantidades de antiácidos que se unen al fosfato se ha convertido en poco frecuente con el aumento de la disponibilidad de los inhibidores de la bomba de protones, aunque aún se produce en algunas ocasiones.

PREVENCIÓN

Los consejos sobre los suplementos de vitamina D deberían ser útiles para evitar la osteomalacia producida por el déficit de vitamina D, aunque esto ha demostrado ser difícil ya que los suplementos de rutina pueden ser inapropiados y el cumplimiento con los suplementos nutricionales es malo. La dosis óptima de suplementos de vitamina D no está clara aunque la mayoría de los problemas óseos y minerales se evitan administrando 50.000 unidades de ergocalciferol una vez al mes. Las excepciones más notables se producen en pacientes con enfermedad celíaca, cirugía gástrica o derivaciones por obesidad, que a menudo precisan cantidades mucho mayores (v. tabla 244-2). En los pacientes con osteomalacia secundaria a hipofosfatemia, la necesidad de suplementos de fósforo pueden ser de por vida. En la osteomalacia oncógena hay pocas excepciones si se ha conseguido la resección quirúrgica o la destrucción completa del tumor.

PRONÓSTICO

En la mayoría de las formas de osteomalacia, la respuesta al tratamiento apropiado suele ser excelente. A los 2-3 meses se suele producir mejoría del dolor óseo y la debilidad muscular, y la cicatrización de las lesiones esqueléticas suele producirse a los 6-18 meses. En función de la cantidad de exceso de osteoide, las determinaciones de la densidad mineral ósea repetidas pueden mostrar ganancias de hasta un 20% en la columna lumbar y del fémur proximal total. Sin embargo, la densidad ósea a nivel de la diáfisis radial podría no mejorar debido a la pérdida irreversible de hueso cortical resultante del hiperparatiroidismo secundario de larga evolución. Además, si existe una disminución del volumen óseo añadido al exceso de osteoide, la recuperación del esqueleto puede ser incompleta, y el riesgo de fracturas continúa siendo alto.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest*. 2014;124:1587-1597.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

245

GLÁNDULAS PARATIROIDEAS, HIPERCALCEMIA E HIPOCALCEMIA

RAJESH V. THAKKER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

METABOLISMO DEL CALCIO

El cuerpo de un adulto sano contiene 1 kg de calcio; aproximadamente el 99% en el interior de la estructura cristalina mineral ósea y menos del 1% en forma soluble en los compartimentos líquidos extracelular (LEC) e intracelular. En el compartimento de LEC, alrededor de la mitad del calcio total es iónico, y el resto está unido principalmente a la albúmina o forma complejos con otros contraiones. El calcio iónico en el LEC desempeña una función destacada en muchas vías fisiológicas, como contracción muscular, secreción de neurotransmisores y hormonas, y en la vía de la coagulación. La concentración sérica de calcio iónico varía entre 4,65 y 5,25 mg/dl (1,16-1,31 mmol/l), mientras que la de calcio total lo hace entre 8,5 y 10,5 mg/dl (2,12-2,62 mmol/l).[1] Sin embargo, la proporción 2:1 normal entre calcio total y calcio iónico se altera en trastornos como la acidosis metabólica, que disminuye la unión de calcio a las proteínas, o por cambios en la concentración de proteínas, causada por cirrosis, deshidratación, insuficiencia venosa o mieloma múltiple. Por este motivo, la concentración sérica de calcio total se ajusta, o «corrige», para una concentración de albúmina de referencia: la cifra real de calcio sérico total se ajusta añadiendo o restando 0,8 mg/dl (0,016 mmol/l) por cada 1 g/dl (10 g/l) de albúmina por abajo o por arriba de una concentración de albúmina de referencia de 4 g/dl (40 g/l), respectivamente.

La regulación del calcio corporal implica equilibrio entre las cantidades absorbidas en el intestino, depositadas en el hueso y en las células, y las excretadas por el riñón (fig. 245-1).[2] Este equilibrio preciso, en el que participan tres órganos, es regulado principalmente por la hormona paratiroidea (PTH), sintetizada y segregada por las glándulas paratiroideas. La hipocalcemia aumenta la secreción de PTH y la hipercalcemia la reduce. La regulación del calcio extracelular se realiza mediante interacciones complejas (fig. 245-2) en los órganos en los que actúa la principal hormona reguladora del calcio, la PTH, y la vitamina D y sus metabolitos activos, 1,25-dihidroxivitamina D (1,25$[OH]_2$D).

GLÁNDULAS PARATIROIDEAS, HORMONA PARATIROIDEA, GEN *PTH* Y ACCIONES DE LA HORMONA PARATIROIDEA

Glándulas paratiroideas

La mayoría de las personas tienen cuatro glándulas paratiroideas, muy próximas a los polos superior e inferior de los lóbulos de la glándula tiroidea. Las paratiroideas superiores derivan del endodermo de los cuartos arcos faríngeos embrionarios, y las inferiores derivan, con el timo del endodermo, de los terceros arcos faríngeos. Es frecuente la presencia de glándulas paratiroideas adicionales en localizaciones anómalas a lo largo de su trayecto migratorio, y también en el interior del timo y de la glándula tiroidea. Las células paratiroideas expresan un receptor acoplado a la proteína G (GPCR), denominado *receptor sensor de calcio* (CaSR), que detecta cambios en el calcio extracelular y modifica la secreción de PTH.[3] Por ejemplo, la activación del CaSR, expresado también en células tubulares renales, como consecuencia del aumento de la concentración extracelular de calcio, produce una estimulación dependiente de la proteína G de la actividad fosfolipasa C mediante Gαq y Gα11, que induce acumulación de inositol 1,4,5-trifosfato y aumento de la concentración intracelular de calcio.[4] A su vez, estos cambios disminuyen la concentración de PTH circulante y elevan la excreción urinaria de calcio. Los trastornos de las glándulas paratiroideas pueden causar hipercalcemia o hipocalcemia, y pueden diferenciarse en exceso de PTH, carencia de PTH o insensibilidad a sus efectos (tabla 245-1; v. fig. 245-2).

Hormona paratiroidea y gen *PTH*

El péptido PTH maduro es codificado por el gen *PTH* y lo segregan las células principales paratiroideas como péptido de 84 aminoácidos; sin embargo, en la primera traducción del ARNm *PTH*, es un péptido prepro-PTH. La secuencia «pre» es un péptido señal de 25 aminoácidos (secuencia guía) responsable de dirigir el péptido emergente al interior del retículo endoplásmico para prepararlo para la secreción por parte de la célula. La secuencia «pro» tiene una longitud de seis aminoácidos y, aunque su función no está tan clara como la de la secuencia «pre», también es fundamental para un procesamiento y una secreción correctos de la PTH. Después de que el péptido PTH maduro de 84 aminoácidos es segregado por la célula paratiroidea, con una semivida corta de 2 min aproximadamente, se extrae de la circulación mediante captación hepática insaturable y excreción renal.

Acciones de la hormona paratiroidea

La PTH comparte un receptor con el péptido relacionado con la PTH (PTHrP); este PTH/PTHrP (v. fig. 245-2) pertenece al subgrupo de la familia del receptor

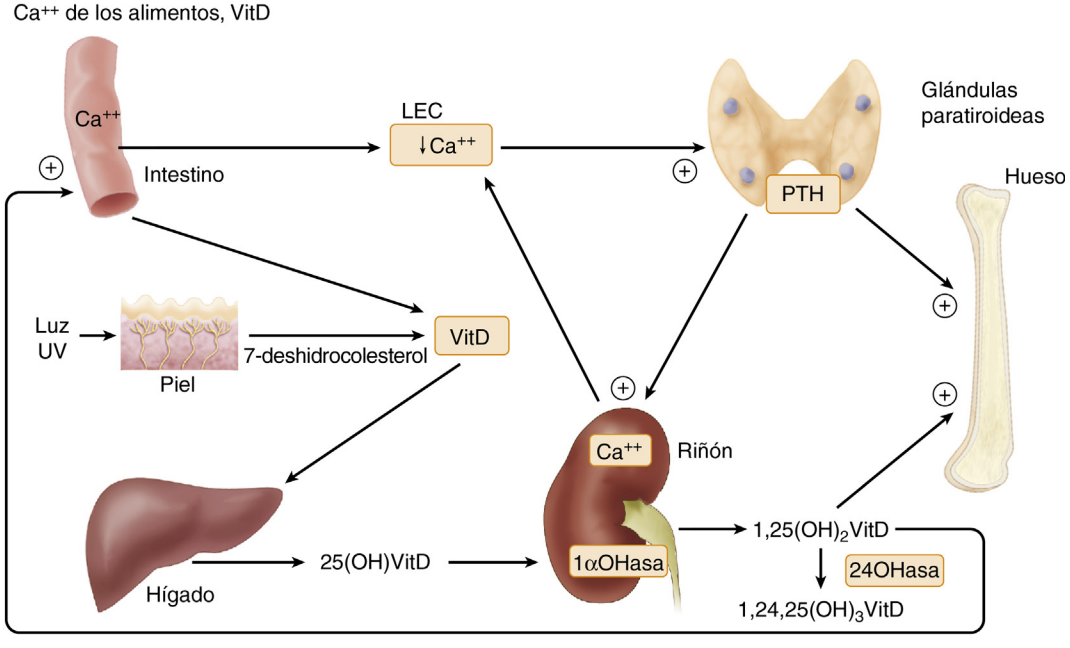

FIGURA 245-1. Regulación del calcio (Ca^{2+}) en el líquido extracelular (LEC) por acción de la hormona paratiroidea (PTH) en los riñones, los huesos y los intestinos. La disminución de Ca^{2+} en el LEC es detectada por el receptor-sensor de calcio (v. fig. 245-2), y ello provoca un aumento de la secreción de PTH y una reducción de la degradación de PTH. El aumento de la PTH circulante actúa predominantemente de manera directa en el riñón y en el hueso que poseen el receptor PTH (PTHR; v. fig. 245-2). Los efectos óseos de la PTH tienden a incrementar (+) la resorción ósea osteoclástica. Sin embargo, dado que los osteoclastos no tienen PTHR, esta acción es mediada por los osteoblastos, que sí tienen PTHR, y como respuesta liberan citocinas y factores que a su vez activan los osteoclastos. En el riñón, la PTH estimula (+) la 1α-hidroxilasa (1αOHasa) para aumentar la conversión de 25-hidroxivitamina D [25(OH)VitD] en el metabolito activo 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$VitD]. Además, la PTH incrementa (+) la reabsorción de Ca^{2+} en el túbulo renal distal e inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal, lo que provoca hipercalcemia e hipofosfatemia. Por otra parte, la PTH inhibe la actividad cotransportadora bidireccional Na^+, K^+ y la reabsorción de bicarbonato, y causa de este modo una acidosis hiperclorémica leve. La 1,25$(OH)_2$VitD elevada actúa en el intestino para aumentar (+) la absorción de calcio y fósforo de los alimentos. Es importante señalar que la PTH no tiene acción intestinal directa. Por tanto, en respuesta a la hipocalcemia y al aumento de la secreción de PTH, todas estas acciones directas e indirectas de la PTH en los riñones, los huesos y los intestinos ayudan a aumentar el Ca^{2+} en el LEC, que a su vez actúa a través del receptor sensor de calcio para disminuir la secreción de PTH. UV = ultravioleta. (Tomado de Thakker RV, Bringhurst FR, Jüppner HH. Regulation of calcium homeostasis and genetic disorders that affect calcium metabolism. In: Jameson JL, De Groot LJ, Giudice LC, et al., eds. *Endocrinology: Adult & Pediatric.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.)

booksmedicos.org

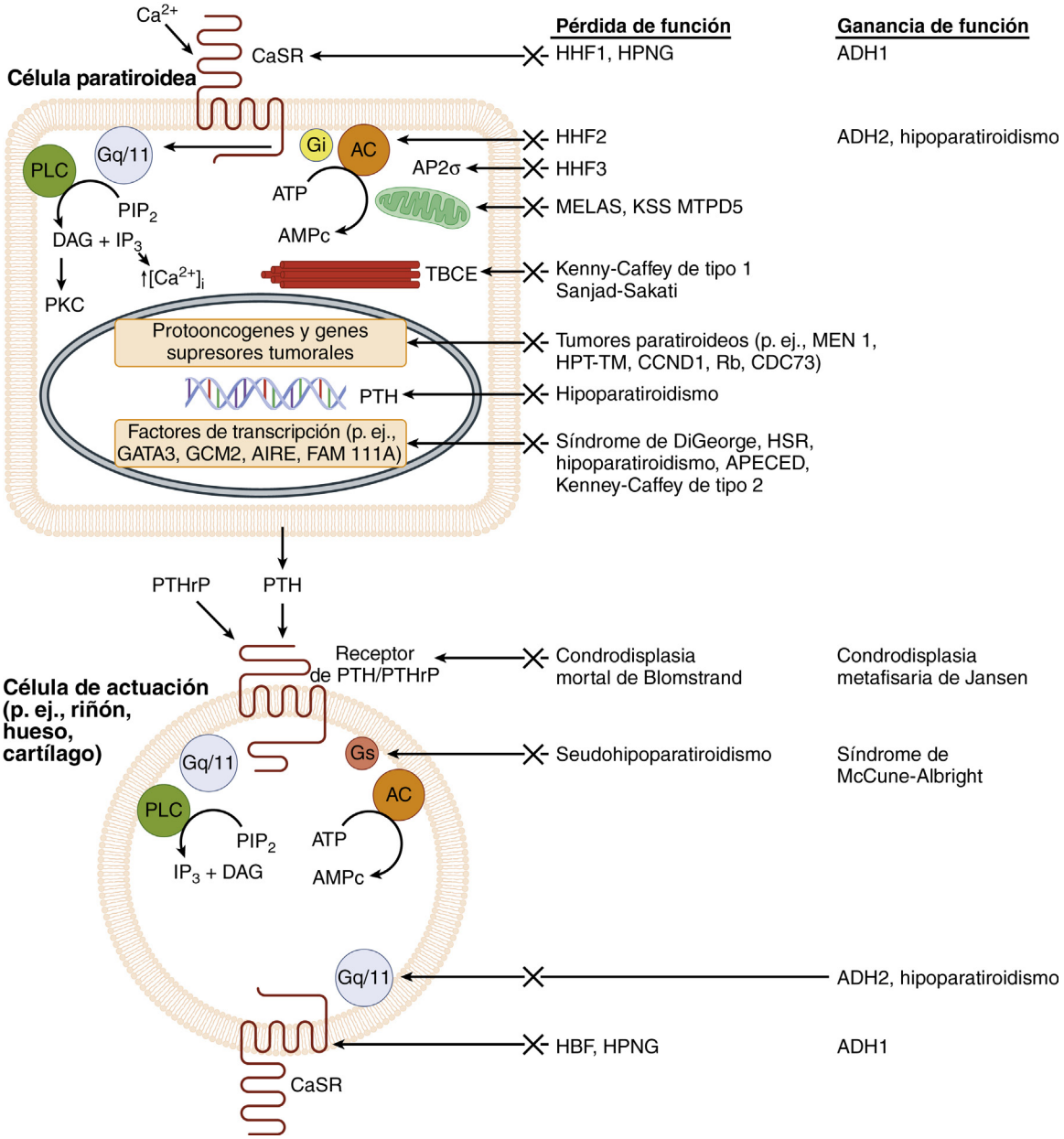

FIGURA 245-2. Representación esquemática de algunos de los componentes implicados en la homeostasis del calcio. Las alteraciones del calcio extracelular son detectadas por el receptor sensor de calcio (CaSR), un receptor acoplado a la proteína G de 1.078 aminoácidos. El receptor de hormona paratiroidea (PTH)/péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), que interviene en las acciones de PTH y PTHrP, es también un receptor acoplado a la proteína G. Por tanto, Ca^{2+}, PTH y PTHrP implican vías de señalización acopladas a la proteína G, y la interacción con sus receptores específicos puede activar Gs, Gi y Gq, respectivamente. Gs estimula la adenilciclasa (AC), que cataliza la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) a partir de trifosfato de adenosina (ATP). Gi inhibe la actividad de la AC. El AMPc estimula la proteína cinasa A (PKA), que fosforila sustratos específicos de célula. La activación de Gq estimula la fosfolipasa C (PLC), que cataliza la hidrólisis del fosfoinosítido (PIP_2) en trifosfato de inositol (IP_3), que a continuación aumenta el calcio intracelular, y diacilglicerol (DAG), activando la proteína cinasa C (PKC). Estas señales proximales regulan vías anterógradas que producen efectos fisiológicos específicos. Se ha identificado pérdida de función en varios genes, mostrada a la derecha con sus sitios de acción respectivos, en trastornos específicos de la homeostasis del calcio (v. también tabla 245-1). (Tomado de Thakker RV, Bringhurst FR, Jüppner H. Regulation of calcium homeostasis and genetic disorders that affect calcium metabolism. In: Jameson JL, De Groot LJ, Giudice LC, et al., eds. *Endocrinology: Adult & Pediatric.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.)

acoplado a la proteína G.[5] Los receptores PTH/PTHrP se expresan en el riñón y en el hueso, donde son predominantemente agonistas, y, por tanto, la PTH actúa de manera directa en el riñón y en las células óseas, e indirecta en las células intestinales (v. fig. 245-1) para aumentar la reabsorción de calcio, liberar al LEC de calcio almacenado en los huesos y aumentar la absorción intestinal de calcio, respectivamente. El receptor PTH/PTHrP también se expresa en el encéfalo, el corazón, la piel, los pulmones, el hígado y los testículos, localizaciones en las que interviene en las acciones del PTHrP. Las mutaciones que afectan a los genes que codifican estas proteínas y receptores en esta vía reguladora del calcio (v. fig. 245-2) se asocian a trastornos hiper- e hipocalcémicos (v. tabla 245-1).

Acciones renales

El calcio se absorbe en distintos puntos del túbulo renal mediante diferentes mecanismos, como el transporte paracelular pasivo o el transporte transcelular activo.[2] Las acciones renales de la PTH son: 1) estimular la actividad 1α-hidroxilasa celular tubular proximal; 2) incrementar la reabsorción de calcio por las células del túbulo distal, túbulos colectores y rama ascendente gruesa del asa de Henle, y 3) inhibir la reabsorción de fósforo por las células tubulares proximales (v. fig. 245-1). La PTH aumenta la formación de $1,25(OH)_2D$ a partir de su precursor, 25-OH-D, mediante estimulación de la actividad 1α-hidroxilasa renal e inhibición de 24-hidroxilasa, que metaboliza $1,25(OH)_2D$ a la forma inactiva $24,25[OH]_2D$ (v. fig. 245-1). La PTH regula la reabsorción de calcio por las células tubulares distales, a través de un incremento de la expresión del receptor transitorio potencial vainilloide 5 (TRPV5), promoviendo así la entrada de calcio en la célula y aumentando la expresión de calbindina-D28K para elevar la reabsorción transcelular de calcio mediante un aumento del amortiguamiento de iones Ca^{2+} subapicales. En la rama ascendente gruesa del asa de Henle, la PTH intensifica el transporte transcelular activo de calcio y el transporte paracelular de calcio mediante un incremento del gradiente de voltaje transepitelial. El transporte de fósforo en las células tubulares proximales está mediado por cotransportadores sodio-fósforo de membrana luminal 2a y 2c (NPT2a y NPT2c), y las acciones de la PTH conducen a la internalización y la degradación de NPT2a y NPT2c, lo que disminuye la reabsorción de fósforo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 245-1 ENFERMEDADES PARATIROIDEAS Y LOCALIZACIONES CROMOSÓMICAS CORRESPONDIENTES

ANOMALÍA METABÓLICA	ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN/PRODUCTO GÉNICO	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA
HIPERCALCEMIA				
	Neoplasia endocrina múltiple 1	Autosómica dominante	MENIN	11q13
	Neoplasia endocrina múltiple 2	Autosómica dominante	*RET*	10q11.2
	Hiperparatiroidismo primario y tumores mandibulares (HPT-TM)	Autosómica dominante	PARAFIBROMINA	1q31.2
	Hiperparatiroidismo esporádico	Esporádica	*PRAD1/CCND1*	11q13
			Retinoblastoma	13q14
			Desconocido	1p32-pter
	Carcinoma paratiroideo	Autosómica dominante o esporádica	PARAFIBROMINA	1q31.2
			Retinoblastoma	13q14
	Hipercalcemia benigna familiar (HBF)			
	HBF1	Autosómica dominante	*CaSR*	3q21.1
	HBF2	Autosómica dominante	Gα11	19p13
	HBF3	Autosómica dominante	*AP2S1*	19q13
	Hipoparatiroidismo neonatal grave (HPNG)	Autosómica recesiva o autosómica dominante	*CaSR*	3q21.1
	Enfermedad de Jansen	Autosómica dominante	Receptor PTH/PTHrP	3p21.3
	Síndrome de Williams	Autosómica dominante	*Elastin, LIMK* (y otros genes)	7q11.23
	Hipercalcemia del lactante	Autosómica recesiva	*CYP24A*	20q13.2-q13.3
	Síndrome de McCune-Albright	¿Mutaciones al principio del desarrollo embrionario?	Gsα	20q13.3
HIPOCALCEMIA				
	Hipoparatiroidismo aislado	Autosómica dominante	*PTH, GCMB*	11p15*
		Autosómica recesiva	*PTH, GCMB*	11p15,* 6p24.2
		Recesiva ligada al cromosoma X	*SOX3*	Xq26-27
	Hipocalcemia autosómica dominante de tipo 1 (HAD1)	Autosómica dominante	*CaSR*	3q21.1
	Hipocalcemia autosómica dominante de tipo 2 (HAD2)	Autosómica dominante	Gα11	19p13
	Hipoparatiroidismo asociado a síndrome autoinmune poliglandular (APECED)	Autosómica recesiva	*AIRE-1*	21q22.3
	Hipoparatiroidismo asociado a síndromes de Kearns-Sayre y MELAS	Materna	Genoma mitocondrial	
	Hipoparatiroidismo asociado a síndromes congénitos complejos			
	Síndrome de DiGeorge	Autosómica dominante	*TBX1*	22q11.2/10p
	Síndrome HSR	Autosómica dominante	*GATA3*	10p15
	Condrodisplasia mortal de Blomstrand	Autosómica recesiva	Receptor de PTH/PTHrP	3p21.3
	Síndrome de Kenney-Caffey de tipo 1, síndrome de Sanjad-Sakati	Autosómica dominante	*TBCE*	1q42.3
	Síndrome de Kenney-Caffey de tipo 2	Autosómica recesiva	*FAM111A*	11q12.1
	Síndrome de Barakat	Autosómica recesiva†	Desconocido	¿?
	Linfedema	Autosómica recesiva	Desconocido	¿?
	Nefropatía, sordera nerviosa	Autosómica dominante†	Desconocido	¿?
	Sordera nerviosa sin displasia renal	Autosómica dominante	Desconocido	¿?
	Seudohipoparatiroidismo (tipo 1a)	Autosómica dominante con sellado paterno	*GNAS exones 1-3*	20q13.3
	Seudohipoparatiroidismo (tipo 1b)	Autosómica dominante con sellado paterno	*GNAS* Deleción anterior	20q13.3

*Mutaciones del gen *PTH* solo en algunas familias.
†Herencia más probable.
HSR = hipoparatiroidismo, sordera y displasia renal; MELAS = encefalopatía mitocondrial, episodios parecidos a accidente cerebrovascular y acidosis láctica; ¿? = localización desconocida.

Acciones óseas

La PTH actúa de forma directa en los osteoblastos e indirectamente en los osteoclastos, para aumentar su número y actividad, incrementando así el recambio óseo y la liberación de calcio almacenado. Por tanto, la PTH aumenta el tamaño del conjunto de precursores de osteoblasto, intensifica la actividad formadora de hueso de los osteoblastos maduros y estimula los osteoblastos para liberar citocinas como el factor estimulante de colonias 1 y el ligando del receptor del activador del factor nuclear (NF-κB) (RANKL), que estimulan la formación de osteoclastos nuevos y activan los osteoclastos maduros. Además, la PTH inhibe la producción por el osteoblasto de osteoprotegerina (OPG), un receptor trampa soluble para RANKL, que inhibe el desarrollo del osteoclasto. TRPV4 y TRPV5 participan en el transporte de calcio en las células óseas; TRPV4 regula la concentración intracelular de calcio en los osteoblastos y los osteoclastos, mientras que el TRPV5 expresado en los osteoclastos elimina la matriz ósea mineral.[2] El resultado neto de una elevación persistente de la PTH está vinculado a un aumento de la actividad del osteoclasto más que a la actividad del osteoblasto, liberando el calcio almacenado al LEC (v. fig. 245-1).

Acciones intestinales

El calcio se absorbe a lo largo del intestino por vías paracelulares pasivas y transcelulares activas, en las que intervienen TRPV6 y calbindina D9K. La PTH ejerce acciones directas en la absorción intestinal de calcio mediante aumento de la concentración sérica de $1,25(OH)_2D$ (v. fig. 245-1). La elevación de la concentración de $1,25(OH)_2D$ incrementa la expresión TRPV6, que facilita un aumento de entrada de calcio en la célula desde la luz y la expresión de calbindina D9K citosólica, que estimula el transporte transcelular de calcio.

HIPERCALCEMIA

DEFINICIÓN

La *hipercalcemia* se define como una concentración sérica de calcio más de 2 desviaciones estándar superior a la media normal, lo que supone por lo general un calcio total sérico por encima de 10,5 mg/dl (2,62 mmol/l) y de calcio iónico sérico por encima de 5,25 mg/dl (1,31 mmol/l). No hay un sistema de graduación formal para definir el grado de hipercalcemia, aunque, respectivamente, se consideran leves, moderadas y graves concentraciones totales séricas menores de 12 mg/dl (3 mmol/l), de entre 12 y 14 mg/dl (3-3,5 mmol/l), y mayores de 14 mg/dl (3,5 mmol/l).

BIOPATOLOGÍA

La hipercalcemia obedece a tres mecanismos: aumento de resorción ósea, aumento de absorción digestiva de calcio y disminución de excreción renal de calcio (v. fig. 245-1). Por ejemplo, las metástasis óseas líticas aumentan la resorción ósea; los diuréticos

booksmedicos.org

tiacídicos disminuyen la excreción de calcio, y el exceso de PTH, de manera directa o indirecta, incrementando la producción de $1,25(OH)_2D$, estimula la resorción ósea y la absorción de calcio en el intestino y en los túbulos renales.[6] Las causas de hipercalcemia son distintas si la concentración sérica de PTH es alta (es decir, por hiperparatiroidismo primario y terciario por tumores paratiroideos) o si es baja (es decir, no por tumores paratiroideos, sino más bien por exceso de producción de PTHrP por parte de un cáncer; por defecto en el receptor PTH [p. ej., del receptor PTH/PTHrP]; por exceso de producción de mediadores anterógrados, como, por ejemplo, $1,25[OH]_2D$, o por alteración del punto de ajuste del receptor sensor de calcio) (tabla 245-2; v. fig. 245-2). El hiperparatiroidismo primario y el cáncer son las causas más frecuentes y están presentes en más del 90% de los pacientes con hipercalcemia. Una anamnesis y una exploración clínica minuciosas ayudan por lo general a distinguir entre estos dos diagnósticos. En el hiperparatiroidismo primario, la hipercalcemia suele ser menor de 12 mg/dl (3 mmol/l) y asintomática, y está presente durante meses o años. Si produce síntomas, como nefrolitiasis, es probable que el cuadro haya perdurado desde hace meses. Sin embargo, los pacientes con cáncer suelen estar muy enfermos, a menudo con síntomas neurológicos; la hipercalcemia es mayor de 12 mg/dl (3 mmol/l) y el cáncer (p. ej., pulmón, mama o mieloma) da lugar a manifestaciones aparentes. La hipercalcemia obedece también a otras causas (v. tabla 245-2), y para establecer el diagnóstico es fundamental realizar una anamnesis (sobre ingesta de vitamina D, fármacos, nefropatía) y una exploración (hipertiroidismo, enfermedad suprarrenal, enfermedades granulomatosas) meticulosas, además de pruebas diagnósticas apropiadas (tabla 245-3 y fig. 245-3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico de la hipercalcemia varía de una anomalía bioquímica leve asintomática detectada durante un cribado ordinario a una urgencia médica a veces potencialmente mortal. En general, la presencia o ausencia de síntomas se correlaciona con la gravedad y la rapidez de inicio de la hipercalcemia. Por tanto, no es habitual la presencia de síntomas si el calcio sérico es menor de 12 mg/dl (3 mmol/l), que siempre están presentes si la hipercalcemia supera los 14 mg/dl (3,5 mmol/l). Sin embargo, existe una variabilidad considerable y algunos pacientes presentan síntomas con hipercalcemia leve. Aunque hay múltiples causas de hipercalcemia (v. tabla 245-2), los signos y síntomas son parecidos, con independencia de la etiología. De hecho, en las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia están implicados diversos sistemas de órganos, como el genitourinario, el locomotor, el digestivo, el nervioso y el cardiovascular (tabla 245-4). Las pruebas diagnósticas deben ir encaminadas a confirmar la presencia de hipercalcemia y a determinar la causa (tabla 245-5; v. también tabla 245-3).

TABLA 245-2 CAUSAS DE HIPERCALCEMIA

CONCENTRACIONES ELEVADAS DE HORMONA PARATIROIDEA
Hiperparatiroidismo primario* (adenoma, hiperplasia o carcinoma): no familiar o familiar, p. ej., MEN 1, MEN 2, HPT-TM, HPAF
Hiperparatiroidismo terciario (hiperplasia o adenoma en insuficiencia renal crónica)
CONCENTRACIONES BAJAS DE HORMONA PARATIROIDEA
Neoplasia maligna*
Primaria
• Péptido relacionado con hormona paratiroidea (PTHrP): carcinoma de pulmón, esófago, células renales, ovario y vejiga urinaria
• Exceso de producción de $1,25(OH)_2D$ (linfoma)
Secundaria
• Metástasis óseas líticas* (mieloma múltiple* y cáncer de mama*)
• Otra localización, factores ectópicos (p. ej., citocinas)
Exceso de vitamina D
Efecto secundario de vitamina D por compuesto de vitamina D original, 25(OH) vitamina D_3 o $1,25(OH)_2$ vitamina D_3 en preparados vitamínicos, aceite de hígado de bacalao, hierbas medicinales
Producción endógena de $1,25(OH)_2$ vitamina D_3-síndrome de Williams
Producción endógena de $1,25(OH)_2$ vitamina D_3, p. ej., trastornos granulomatosos (sarcoidosis, VIH, TB, histoplasmosis, coccidioidomicosis, lepra), linfoma e hipercalcemia del lactante
Medicamentos y tratamientos
Diuréticos tiacídicos
Litio
Nutrición parenteral total
Estrógenos/antiestrógenos, testosterona
Fármacos para el síndrome de leche y alcalinos
Vitamina A (toxicidad)
Aluminio (intoxicación en insuficiencia renal crónica)
Aminofilina
Trastornos endocrinos extraparatiroideos
Hipertiroidismo
Feocromocitoma
Insuficiencia suprarrenal aguda
Tumor productor de hormona de polipéptido intestinal vasoactivo (VIPoma)
Inmovilización
CONCENTRACIÓN INAPROPIADA DE HORMONA PARATIROIDEA POR ALTERACIÓN DEL PUNTO DE AJUSTE
Hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (HBF o HHF)

*Causas más frecuentes.
HPAF = hiperparatiroidismo aislado familiar; HPT-TM = hiperparatiroidismo con tumores mandibulares; MEN = neoplasia endocrina múltiple; TB = tuberculosis; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 245-3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS INICIALES PARA HIPERCALCEMIA

SANGRE
Dos o tres determinaciones de calcio, fósforo, albúmina, urea y electrólitos, creatinina, fosfatasa alcalina en suero y pruebas funcionales hepáticas
Hormona paratiroidea
Hemograma completo
Electroforesis de proteínas en tira reactiva o electroforesis de proteínas séricas
25-OH-D_3 (y si está indicado, $1,25[OH]_2D_3$)
Pruebas funcionales tiroideas
Magnesio
Péptido relacionado con la hormona paratiroidea (si hay sospecha de cáncer)
ORINA
Dos o tres determinaciones de calcio urinario y de aclaramiento de creatinina en 24 h, e índices de aclaramiento
Pruebas de imagen
Radiografía de tórax
Radiografía de las manos
Ecografía renal

TABLA 245-4 SIGNOS CLÍNICOS DE HIPERCALCEMIA

Renales
Cálculos (nefrolitiasis) y nefrocalcinosis, poliuria, polidipsia
Musculoesqueléticos
Dolor óseo, osteopenia, fractura, debilidad muscular, especialmente miopatía proximal
Digestivos
Náuseas, vómitos, anorexia, estreñimiento, úlceras pépticas y pancreatitis
Neurológicos
Cansancio, letargo, incapacidad para concentrarse, somnolencia, depresión, confusión, coma
Cardíacos
Bradicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, arritmias, intervalo QT corto

TABLA 245-5 RESUMEN DE LAS DIRECTRICES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Se recomienda tratamiento quirúrgico* si el paciente cumple alguno de los criterios siguientes:

- Calcio sérico > 1 mg/dl (0,25 mmol/l) por encima del límite normal
- Cualquier complicación de hiperparatiroidismo primario (p. ej., nefrolitiasis† o erosiones óseas de osteítis fibrosa quística)
- Episodio de hiperparatiroidismo primario agudo con hipercalcemia potencialmente mortal
- Reducción considerable del aclaramiento de creatinina (es decir, < 60 ml/min)
- Disminución de la densidad mineral ósea (es decir, puntuación T < –2,5 y/o fractura por fragilidad previa)
- Edad < 50 años

*El tratamiento quirúrgico está indicado también si no es posible la supervisión médica o si el paciente la rechaza.
†Algunos médicos siguen considerando como indicación de tratamiento quirúrgico la hipercalciuria notable (> 9 mmol/l por 24 h o > 400 mg/24 h).
Adaptado de Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:335-339.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

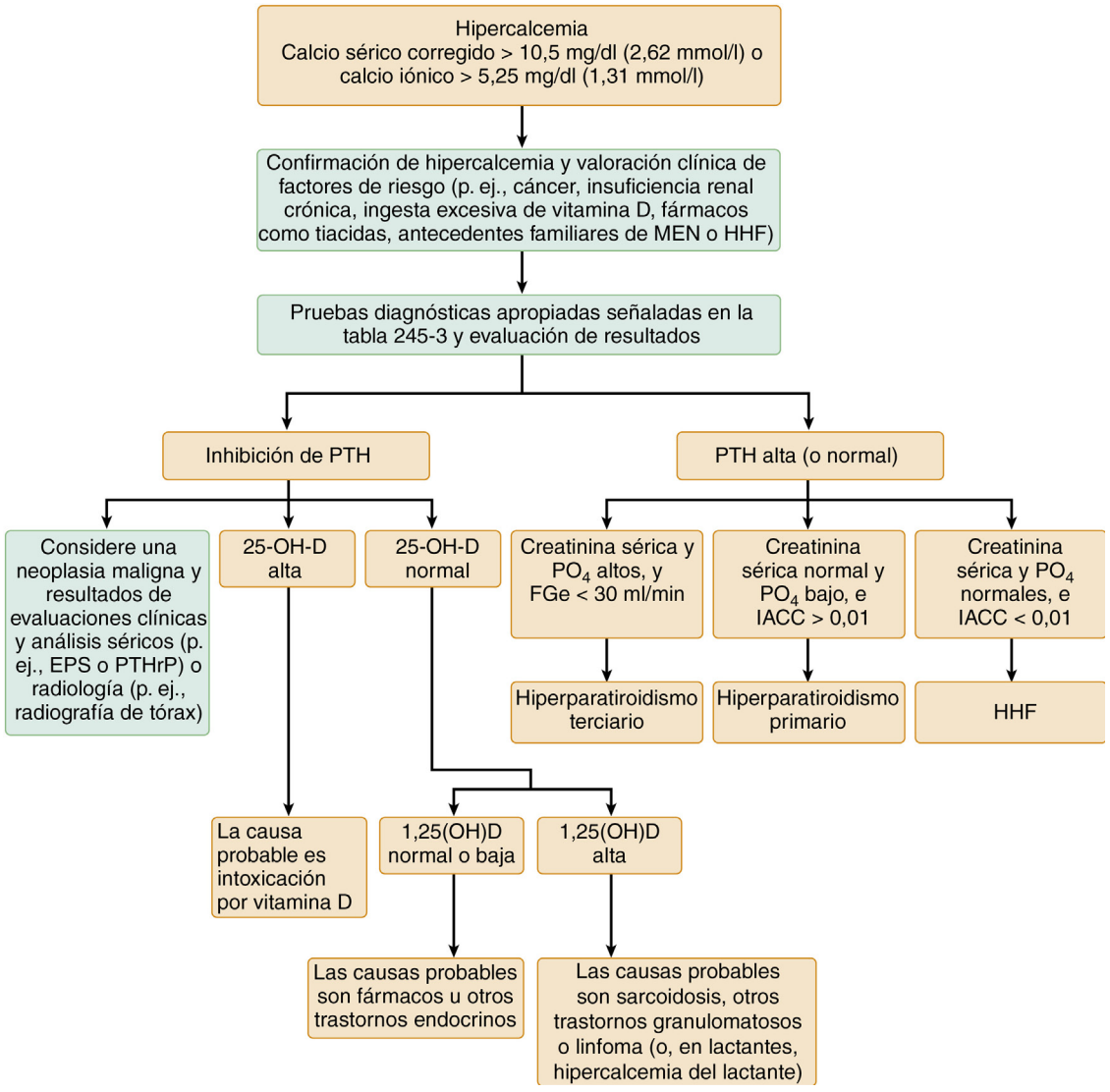

FIGURA 245-3. Método clínico para investigar las causas de hipercalcemia. $1,25(OH)_2D$ = 1,25-dihidroxivitamina D; 25-OH-D = 25-hidroxivitamina D; EPS = electroforesis de proteínas séricas; FGe = filtración glomerular estimada; HHF = hipercalcemia hipocalciúrica familiar; IACC = índice de aclaramiento urinario calcio-creatinina en 24 h; MEN = neoplasia endocrina múltiple; PTH = hormona paratiroidea; PTHrP = péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la hipercalcemia depende de su grado y de la presencia de síntomas. Por tanto, los pacientes asintomáticos con hipercalcemia leve no requieren habitualmente tratamiento urgente, mientras que los casos de hipercalcemia grave precisan tratamiento, con independencia de los síntomas, en tanto que los moderados precisan tratamiento urgente si están sintomáticos. Antes de iniciar el tratamiento, es importante analizar siempre la causa subyacente (v. tabla 245-2) y realizar pruebas diagnósticas (v. tabla 245-3). Además, deben suspenderse fármacos como las tiacidas y la vitamina D, que producen hipercalcemia, y, si procede, debe restringirse el calcio en la alimentación.

El tratamiento agudo de la hipercalcemia comprende medidas generales para mejorar la hidratación y la diuresis, y medidas farmacológicas específicas para bajar el calcio sérico. Es muy frecuente la deshidratación por síntomas hipercalcémicos, como anorexia, náuseas, vómitos y poliuria por alteración de la concentración urinaria, y los pacientes pueden precisar de 5 a 10 l de solución salina al 0,9% en un período de 24 a 48 h. Esta hidratación intensiva con suero fisiológico reduce hasta 1-3 mg/dl (0,25-0,75 mmol/l) el calcio sérico; también aumenta la excreción urinaria de calcio mediante incremento de la filtración glomerular y reducción de la reabsorción tubular renal proximal y distal de calcio y sodio. Esta diuresis salina puede precisar tratamiento complementario con un diurético de asa (p. ej., furosemida, 10-20 mg), según sea necesario para evitar complicaciones por sobrecarga de volumen, especialmente en ancianos y en pacientes con deterioro de las funciones cardiovascular y renal. Conviene recordar que el uso excesivo de furosemida antes de restablecer el volumen intravascular empeora la hipercalcemia al aumentar la hipovolemia. La diuresis salina puede causar hipopotasemia, hipomagnesemia y desequilibrio hidroelectrolítico, que deben corregirse.

Si la diuresis salina no es eficaz, especialmente si la hipercalcemia es muy grave, en ocasiones son necesarias medidas más específicas, como diálisis y/o fármacos. Los fármacos de elección son pamidronato y ácido zoledrónico, que son bisfosfonatos potentes, pero que no deben utilizarse si la hipercalcemia es causada por hiperparatiroidismo primario o terciario. El tratamiento recomendado consiste en administrar pamidronato (15-60 mg según la concentración sérica de calcio, en una sola infusión i.v. o en varias dosis, según la función renal y las respuestas, durante 2-4 días; máximo 90 mg por ciclo de tratamiento) o ácido zoledrónico (4 mg en una sola infusión i.v.). En el pasado se usaban otros bisfosfonatos (p. ej., etidronato y clodronato) y distintos fármacos, como la mitramicina, la calcitonina y el nitrato de galio. El tratamiento con glucocorticoides (p. ej., hidrocortisona, 120 mg/día repartidos en tres dosis, en adultos) es especialmente efectivo si la hipercalcemia es mediada por las acciones de $1,25(OH)_2D$, por ejemplo, enfermedades granulomatosas, linfoma o mieloma. Si estos tratamientos no son efectivos o si el paciente presenta insuficiencia renal, a veces es apropiada la diálisis con solución de diálisis con escaso o nulo contenido de calcio. Al finalizar el tratamiento agudo de la hipercalcemia debe aplicarse un tratamiento apropiado de la causa subyacente.

HIPERPARATIROIDISMO

DEFINICIÓN

El hiperparatiroidismo se caracteriza por una concentración sérica alta de PTH inmunorreactiva, y se distinguen tres tipos: primario, secundario y terciario. El hiperparatiroidismo primario y el terciario se asocian a hipercalcemia (v. tabla 245-2), mientras que el secundario se vincula a hipocalcemia (v. más adelante). El hiperparatiroidismo

booksmedicos.org

primario es, por lo general, una endocrinopatía no sindrómica aislada y pocas veces forma parte de síndromes complejos, como la neoplasia endocrina múltiple (MEN)[7] y el hiperparatiroidismo con tumores mandibulares (HPT-TM). Las formas sindrómicas y no sindrómicas de hiperparatiroidismo primario pueden ser trastornos hereditarios (familiares), habitualmente autosómicos dominantes, o enfermedades no familiares (esporádicas). El hiperparatiroidismo terciario se asocia con frecuencia a insuficiencia renal crónica.

Hiperparatiroidismo primario

EPIDEMIOLOGÍA

El hiperparatiroidismo primario, que afecta a 3 de cada 1.000 adultos, es una de las causas más frecuentes de hipercalcemia y obedece a una secreción excesiva de PTH por uno o más tumores paratiroideos. Los estudios han calculado que la prevalencia global de tumores paratiroideos es de cuatro millones. El hiperparatiroidismo primario es habitualmente una endocrinopatía aislada no sindrómica, que aparece entre los 40 y los 65 años, y es tres veces más frecuente en las mujeres que en los hombres.

BIOPATOLOGÍA

El 80% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen un adenoma paratiroideo solitario, y el 15-20% de los pacientes presentan una hiperplasia de las cuatro glándulas paratiroideas. Menos del 0,5% de los casos de hiperparatiroidismo primario se relacionan con carcinoma paratiroideo. Se desconocen las causas subyacentes del hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, más del 10% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario no familiar clínicamente antes de los 45 años de edad tienen una mutación de línea germinal en uno de 11 genes, como MEN 1 *(MEN1),* ciclo de división celular 73 *(CDC73)* y *CaSR*. Los estudios de los adenomas paratiroideos esporádicos no familiares han mostrado que el 35-50% de ellos presentan mutaciones somáticas del gen *MEN1;* el 15%, sobreexpresión de ciclina D1, y más del 85%, una anomalía en la vía Wnt/β-catenina.[8,9]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos pacientes con hiperparatiroidismo primario son asintomáticos y la hipercalcemia, que suele ser leve, se detecta accidentalmente al realizar análisis bioquímicos por otros motivos.[10,11] Sin embargo, es importante recordar que casi la mitad de los pacientes tienen síntomas neuromusculares poco llamativos, como cansancio y debilidad, que se hacen aparentes solo tras una paratiroidectomía con resultado satisfactorio.

La hipercalcemia sintomática (v. tabla 245-4) afecta predominantemente a los sistemas locomotor, genitourinario y digestivo; pueden aparecer úlceras pépticas y pancreatitis. En la actualidad, los cambios óseos de osteítis fibrosa quística por resorción subperióstica de las falanges distales, afilamiento de la región distal de las clavículas, imagen en sal y pimienta del cráneo, quistes óseos y tumores pardos de los huesos largos están presentes en menos del 5% de los pacientes. Sin embargo, el 25% de los casos presentan osteopenia, determinada por medición de la densidad mineral ósea. La nefropatía por cálculos (nefrolitiasis y nefrocalcinosis) afecta al 20% de los pacientes y el 30% de los afectados registran hipercalciuria; la disfunción renal es una potencial complicación de esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Una concentración sérica alta de PTH en presencia de hipercalcemia es diagnóstica, ya que la PTH está elevada en el 90% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, que siempre tienen hipercalcemia (v. fig. 245-3). Sin embargo, es importante asegurarse de que se emplean análisis inmunorradiométricos (IRMA, del inglés *immunoradiometric assays*) e inmunoquimioluminométricos (ICMA, del inglés *immunochemiluminometric assays*) para medir la molécula intacta de PTH en lugar de los radioinmunoanálisis más antiguos, no tan fiables. Aparte del hiperparatiroidismo, los únicos trastornos hipercalcémicos en los que la PTH está elevada ocasionalmente son los relacionados con la hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (HBF o hipercalcemia hipocalciúrica familiar [HHF]), la inmovilización, o el tratamiento con litio o tiacida (v. tabla 245-2); una anamnesis exhaustiva y la interrupción de la administración de estos fármacos ayudan a descartar estas posibilidades.[12,13] La hipercalcemia del hiperparatiroidismo primario, a diferencia de la del cáncer o de la de la enfermedad granulomatosa, no suele corregirse con un ciclo de 10 días de hidrocortisona oral (120 mg/día repartidos en tres dosis). Esta prueba, denominada *prueba de supresión con corticoides,* se usaba anteriormente para distinguir el hiperparatiroidismo primario de otras causas de hipercalcemia; sin embargo, con la llegada de análisis de la PTH más fiables, en la actualidad apenas se utiliza. Alrededor de un tercio de los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen una concentración sérica de potasio baja (v. fig. 245-3), y otros están en la parte inferior del intervalo de normalidad. Además, algunos pacientes registran un leve aumento de la concentración sérica de cloro y un descenso concomitante de la concentración de bicarbonato. La actividad sérica de la fosfatasa alcalina puede estar elevada en algunos pacientes y el 30% de ellos tienen una excreción urinaria de calcio alta. La concentración sérica de $1,25(OH)_2D$ está elevada en algunos pacientes con hiperparatiroidismo primario, aunque el hallazgo tiene valor diagnóstico por estar igualmente elevada en otros trastornos hipercalcémicos, como la sarcoidosis y los linfomas (v. fig. 245-3). La concentración sérica de 25-OH-D es normal. La densitometría se usa para detectar cambios óseos tempranos. Los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen una densidad mineral ósea baja (osteopenia) principalmente del hueso cortical (p. ej., en el tercio distal del antebrazo) en comparación con la observada en el hueso esponjoso (p. ej., de la columna lumbar). Los huesos de la cadera, con una proporción parecida de hueso cortical y esponjoso, registran una disminución moderada de la densidad mineral ósea. En general, el riesgo de fractura ósea en pacientes con hiperparatiroidismo primario leve es parecido al de controles sanos equiparables. Sin embargo, una paratiroidectomía satisfactoria aumenta la densidad mineral ósea durante un período de 6-12 meses, incremento que perdura durante 10 años. De hecho, en la evaluación de los pacientes con hiperparatiroidismo primario y para decidir entre tratamiento conservador o quirúrgico se realizan mediciones de la densidad mineral ósea (v. tabla 245-5).

Puede realizarse una localización preoperatoria para definir la ubicación de los tumores paratiroideos.[14] Las pruebas de imagen no invasivas son ecografía, tomografía computarizada (TC) y gammagrafía con tecnecio-99m sestamibi. En la actualidad se considera que la gammagrafía con sestamibi es la prueba de imagen más apropiada y conveniente; puede realizarse con técnicas de TC (p. ej., tomografía computarizada por emisión monofotónica [SPECT]) para obtener una imagen tridimensional con más resolución anatómica. Es importante señalar que hay un porcentaje apreciable de resultados positivos falsos con todas las pruebas de localización no invasivas, por lo que es preferible confirmarla con dos técnicas distintas. Las pruebas de imagen de localización invasiva son la arteriografía y la obtención de una muestra venosa selectiva en las venas que drenan la región tiroidea para determinar la PTH. Estas pruebas diagnósticas son laboriosas, costosas y complejas, y dependen de la capacidad del radiólogo. Se acepta por lo general que estas pruebas preoperatorias están indicadas en caso de intervención quirúrgica cervical previa. Sin embargo, no se ha determinado su utilidad en pacientes en los que esta no se haya realizado y, por ahora, las preferencias y la experiencia de los equipos médicos, radiológicos y quirúrgicos locales determinan habitualmente el uso de las técnicas de obtención de una muestra venosa.

TRATAMIENTO

Tto

La paratiroidectomía, que consigue la curación definitiva, es por lo general una técnica eficaz y segura si la realiza un cirujano experto. También se han logrado avances quirúrgicos importantes que permiten realizar la intervención con anestesia local en vez de general. Un ejemplo de ello es la técnica de paratiroidectomía mínimamente invasiva en pacientes con enfermedad localizada en una sola glándula, mediante una combinación de gammagrafía sestamibi y ecografía. Se recomienda tratamiento quirúrgico en los pacientes sintomáticos y en los que padecen complicaciones óseas y renales (v. tabla 245-5). Las complicaciones de la cirugía de paratiroidectomía son lesión del nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo permanente. Sin embargo, la decisión de recomendar tratamiento quirúrgico resulta a menudo comprometida en pacientes asintomáticos, que pueden ser más del 50% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. La evolución natural del hiperparatiroidismo primario en la mayoría de los casos es de progresión lenta o nula. Por ejemplo, solo el 25% de los pacientes asintomáticos tienen una enfermedad progresiva, que se manifiesta habitualmente por disminución de la densidad mineral ósea en un período de 10 años. Ello ha generado controversias relacionadas con las indicaciones de tratamiento quirúrgico. A tal respecto, el Third International Workshop (2008) on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism publicó una serie de recomendaciones (v. tabla 245-5). Sin embargo, es posible que estas recomendaciones influyan no solo en la decisión a favor o en contra de tratamiento quirúrgico, por lo que en general la mayoría de los equipos médicos y quirúrgicos realizan, junto con los pacientes, una evaluación y una valoración previa y detallada de los riesgos y beneficios. Sin duda, algunos pacientes no quieren seguir viviendo con una enfermedad curable y prefieren tratamiento quirúrgico a pesar de las recomendaciones (v. tabla 245-5), mientras que otros rechazan el tratamiento quirúrgico a pesar de estar indicado, porque pueden tener enfermedades concomitantes que les hacen pensar que el riesgo quirúrgico es excesivo.

Los pacientes a los que no se realiza una paratiroidectomía precisan una evaluación clínica y un seguimiento del calcio, la creatinina y la PTH séricos en intervalos anuales, y de la densidad mineral ósea en intervalos de 12-24 meses. Además, se aconsejan las siguientes recomendaciones médicas. La primera es que deben evitar la deshidratación y deben andar a menudo. La segunda es que deben moderar la ingesta de calcio en la alimentación, es decir, 1.000 mg/día o menos, y que deben evitar los diuréticos tiacídicos. Por último, han de evitar productos de herbolario y tónicos que contengan vitamina D o vitamina A.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los fármacos utilizados para tratar el hiperparatiroidismo primario son fósforo oral, estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE) en mujeres posmenopáusicas; bisfosfonatos, y cinacalcet, un calcimimético. El fósforo no se usa por problemas relacionados con la calcificación ectópica de tejidos blandos. Los estrógenos y los MSRE (p. ej., raloxifeno) aumentan la densidad ósea en las mujeres posmenopáusicas con hiperparatiroidismo primario, pero tienen poco efecto en la concentración sérica de calcio y de PTH. Los bisfosfonatos (p. ej., alendronato y ácido zoledrónico) inhiben la resorción ósea y reducen el calcio sérico. Sin embargo, estos efectos no son duraderos. En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, el cinacalcet fue eficaz en la reducción de la concentración sérica de calcio hasta valores normales y en la de la concentración de PTH en pacientes con hiperparatiroidismo primario.[A1] Estos efectos se mantuvieron con tratamiento a largo plazo sin efectos adversos importantes. La densidad mineral ósea permaneció inalterada en los pacientes tratados, aunque disminuyeron los marcadores bioquímicos de resorción y de formación ósea. Por tanto, el cinacalcet puede ser un tratamiento no quirúrgico efectivo del hiperparatiroidismo primario. Una dosis alta diaria (70 mg o 2.800 U) de colecalciferol aminora también la PTH y mejora la densidad ósea si se administra 6 meses antes y después de la paratiroidectomía.[A2]

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO FAMILIAR

El hiperparatiroidismo primario es mayoritariamente un trastorno no familiar (esporádico). Sin embargo, alrededor del 10% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan una forma hereditaria que puede estar incluida en los síndromes MEN 1, MEN 2, MEN 3 y MEN 4 o en el síndrome HPT-TM. Además, el hiperparatiroidismo primario hereditario es en ocasiones una endocrinopatía solitaria que también se denomina hiperparatiroidismo aislado familiar. Los pacientes con estas formas familiares de hiperparatiroidismo primario, como los síndromes MEN, tienen diferencias importantes con los que tienen formas no familiares, entre las que destacan una edad de inicio más temprana (20-25 frente a 55 años) y una proporción hombre:mujer igual (1:1 frente a 1:3). Además, los síndromes MEN se asocian a tumores paratiroideos múltiples en lugar de a los adenomas paratiroideos solitarios característicos de la forma esporádica, y el HPT-TM se asocia a carcinoma paratiroideo en el 15% de los pacientes. Esto tiene implicaciones en el tratamiento de los tumores paratiroideos en los pacientes con estos trastornos. De este modo, la paratiroidectomía mínimamente invasiva es inapropiada para los pacientes MEN debido a la enfermedad multiglandular, y los pacientes con HPT-TM precisan probablemente un tratamiento quirúrgico más temprano, ante el mayor riesgo de carcinoma paratiroideo. Las investigaciones sobre las formas hereditarias y esporádicas de hiperparatiroidismo primario han ayudado a identificar algunos genes y regiones cromosómicas implicados en la etiología de los tumores paratiroideos (v. tabla 245-1 y fig. 245-2). Se ha detectado hiperparatiroidismo aislado familiar en varios parientes, algunos con mutaciones de los genes *MEN1, CDC73* o *CaSR*. Los síndromes familiares asociados a tumores paratiroideos son MEN 1, MEN 2, MEN 3 y MEN 4 y se analizan con detalle en el capítulo 231.

SÍNDROME HIPERPARATIROIDISMO-TUMOR MAXILAR

Este síndrome es un trastorno autosómico dominante caracterizado por presencia de tumores paratiroideos, que pueden ser carcinomas en el 15% de los pacientes y fibromas osificantes, habitualmente en el maxilar superior o inferior. Además, algunos pacientes pueden presentar también tumores de Wilms, quistes renales, hamartomas renales, adenomas corticales renales, carcinomas renales papilares, tumores uterinos que pueden ser malignos, adenocarcinomas pancreáticos, tumores de células germinales mixtos testiculares, con un componente principal de seminoma, y adenomas tiroideos de células de Hürthle. Las mutaciones del gen *CDC73,* localizado en el cromosoma 1q31.2 y que codifica una proteína de 531 aminoácidos, la parafibromina, causan este síndrome. Se ha observado que la parafibromina está asociada al homólogo humano del complejo de proteína Paf1, que interactúa con la ARN polimerasa II y, como parte de este complejo proteico, la parafibromina regula episodios postranscripcionales y la modificación de la histona. Los pacientes con carcinomas paratiroideos tienen con frecuencia mutaciones *CDC73* de línea germinal.

HIPERPARATIROIDISMO URÉMICO

BIOPATOLOGÍA

La concentración sérica de PTH aumenta en respuesta a la hipocalcemia, y este hiperparatiroidismo secundario se corrige habitualmente al tratar la causa subyacente de hipocalcemia (tabla 245-6). Sin embargo, en la insuficiencia renal crónica (cap. 130), el hiperparatiroidismo secundario persiste más tiempo y, con el paso del tiempo, las células paratiroideas adquieren una función autónoma, segregando PTH en exceso a pesar de la hipercalcemia; este estado se denomina hiperparatiroidismo terciario (v. tabla 245-2). No se conoce la causa de la progresión desde la hiperplasia inicial secundaria, probablemente policlonal, de las paratiroides a los tumores tardíos, probablemente monoclonales, aunque en el proceso están implicados probablemente genes diferentes de los relacionados con las etiologías de las formas esporádicas y familiares de hiperparatiroidismo primario (v. tabla 245-2).

TABLA 245-6 CAUSAS DE HIPOCALCEMIA

CONCENTRACIONES BAJAS DE HORMONA PARATIROIDEA (HIPOPARATIROIDISMO)
Agenesia paratiroidea
Aislada o parte de anomalía del desarrollo compleja (p. ej., síndrome de DiGeorge)
Destrucción paratiroidea
Cirugía*
Radiación
Infiltración por metástasis o enfermedad sistémica (p. ej., hemocromatosis, amiloidosis, sarcoidosis, enfermedad de Wilson, talasemia)
Autoinmune
Aislada
Poliglandular (tipo 1)
Hipofunción paratiroidea (es decir, secreción de hormona paratiroidea)
Defectos en los genes de la hormona paratiroidea
Hipomagnesemia*
Hipocalcemia neonatal (puede asociarse a hipercalcemia materna)
Enfermedad del hueso hambriento (posparatiroidectomía)
Mutaciones en el receptor-detector de calcio o Gα11
CONCENTRACIONES ALTAS DE HORMONA PARATIROIDEA (HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO)
Carencia de vitamina D*
Por carencia alimentaria,* malabsorción,* hepatopatía o defectos en el receptor de vitamina D
Producción inadecuada de vitamina D activa ($1,25[OH]_2D$) por insuficiencia renal crónica*
Resistencia a la vitamina D (raquitismo)
Por disfunción tubular renal (síndrome de Fanconi) o defectos en el receptor de vitamina D
Resistencia a la hormona paratiroidea (p. ej., seudohipoparatiroidismo, hipomagnesemia)
Medicamentos
Quelantes de calcio (p. ej., transfusiones de sangre con citrato, leche de vaca rica en fósforo)
Inhibidores de la resorción ósea (p. ej., bisfosfonatos, calcitonina, plicamicina)
Fenitoína, ketoconazol, etc. (metabolismo de vitamina D alterado)
Foscarnet
Otras
Pancreatitis aguda
Rabdomiólisis aguda
Lisis tumoral masiva
Metástasis osteoblásticas (p. ej., carcinoma de próstata o mama)
Síndrome de shock tóxico
Hiperventilación

*Causas más frecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

Tto

En la insuficiencia renal crónica, la consiguiente retención de fósforo y disminución de la producción de $1,25(OH)_2D$ producen hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario. Esta combinación de anomalías bioquímicas causa una osteopatía grave con características combinadas de hiperparatiroidismo y carencia de vitamina D (es decir, osteomalacia). Por tanto, en la osteodistrofia renal se observan al mismo tiempo erosiones óseas y osteomalacia. El tratamiento consiste en corregir la hipocalcemia, por ejemplo, con sales de calcio por vía oral, que además mejoran la hiperfosfatemia mediante quelación intestinal de fósforo, y con calcitriol $(1,25[OH]_2D)$. No se ha determinado qué quelante del fósforo es más apropiado, pero está claro que deben evitarse los que contienen aluminio. El aluminio en estos preparados y como contaminante de las soluciones de diálisis ha contribuido en los últimos años al desarrollo de osteopatía osteomalácica y a otros

booksmedicos.org

aspectos de la toxicidad por metal en pacientes con insuficiencia renal (p. ej., anemia hipocrómica y encefalopatía). El tratamiento precoz de la alteración metabólica previene o retrasa el inicio de hiperparatiroidismo secundario grave o de hiperparatiroidismo terciario, que precisan paratiroidectomía. En pacientes con insuficiencia renal avanzada tratados con diálisis puede utilizarse cinacalcet, activador alostérico de CaSR, para tratar el hiperparatiroidismo secundario grave. El cinacalcet disminuye la concentración de PTH y puede tener además un efecto antiproliferativo.

TRASTORNOS Y SÍNDROMES ASOCIADOS A HIPERCALCEMIA

Causas endocrinas de hipercalcemia distintas del hiperparatiroidismo

Varios trastornos no paratiroideos (v. tabla 245-2) están asociados a hipercalcemia; cabe citar los siguientes: hipertiroidismo, feocromocitoma, enfermedad de Addison, tumor productor de polipéptido intestinal vasoactivo (VIPoma), hipercalcemia hipocalciúrica familiar, enfermedad de Jansen y síndrome de Williams.

HIPERTIROIDISMO

En el hipertiroidismo es frecuente una hipercalcemia moderada (< 12 mg/dl o 3 mmol/l) que aumenta el recambio óseo y la resorción ósea. La hipercalcemia puede responder al tratamiento con β-bloqueantes.

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA BENIGNA FAMILIAR

La HBF, también denominada HHF, es un trastorno autosómico dominante caracterizado por hipercalcemia asintomática, presente durante toda la vida, asociada a una excreción urinaria de calcio excesivamente baja (es decir, índice aclaramiento de calcio-aclaramiento de creatinina [ICC] < 0,01) y una concentración sérica de PTH normal en el 80% de los pacientes. También es habitual la presencia de hipermagnesemia. Aunque la mayoría de los pacientes con HBF están asintomáticos, en ocasiones se ha observado condrocalcinosis y pancreatitis aguda. Los pacientes con HHF se han diagnosticado de manera equivocada de hiperparatiroidismo primario, porque el 20% de ellos pueden tener una concentración plasmática alta de PTH. Además, hasta el 20% de los casos de HHF presentan un ICC > 0,01 y, por tanto, son indistinguibles de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. En pacientes con hiperparatiroidismo primario y carencia de vitamina D, insuficiencia renal, o de origen afroamericano, se observan ICC bajos. Es importante distinguir los pacientes con HHF de los que tienen hiperparatiroidismo primario, porque en la HHF, la hipercalcemia es benigna por lo general y no deja secuelas (v. tabla 245-4). Es más, la paratiroidectomía no corrige la hipercalcemia en la HHF. El análisis de mutaciones puede ayudar a identificar los pacientes con HHF frente a los que padecen hiperparatiroidismo primario.

La HHF es genéticamente heterogénea, con tres variantes detectadas (HHF1, HHF2 y HHF3), cuyos locus están en los cromosomas 3q21.1, 19p y 19q13, respectivamente (v. tabla 245-1). La HHF1 se debe a mutaciones heterocigotas con pérdida de función de CaSR, que es un GPCR que señaliza a través de Gαq y Gα11. El CaSR humano, un GPCR de superficie celular de 1.078 aminoácidos codificado por el gen *CaSR* localizado en el cromosoma 3q21.1, se expresa en las células paratiroideas, las células tiroideas y el riñón (v. fig. 245-2). Alrededor de dos tercios de los familiares con HHF tienen mutaciones heterocigotas exclusivas de CaSR, y los estudios de expresión de estas mutaciones han revelado pérdida de la función de CaSR, mientras que se produce un aumento del punto de ajuste dependiente del ion calcio para la liberación de PTH por la célula paratiroidea. La HHF2 se debe a mutaciones con pérdida de función en la subunidad α11 de la proteína G (Gα11) (v. fig. 245-2), que disminuye la sensibilidad de las células que expresan CaSR, probablemente alterando la liberación de difosfato de guanosina. Dichas mutaciones con pérdida de función Gα11 están presentes en menos del 5% de los pacientes con HHF.

La HHF3 se debe a mutaciones con pérdida de función de la subunidad σ (AP2σ) de la proteína adaptadora 2 (AP2) (v. fig. 245-2). La AP2 es un componente central de las vesículas recubiertas de clatrina (CCV, del inglés *clathrin-coated vesicles*) y es esencial en la endocitosis mediada por clatrina, que internaliza constituyentes de la membrana plasmática, como GPCR. La AP2 es un heterotetrámero de subunidades α, β, μ y σ, une la clatrina a las membranas de las vesículas y se une a unidades basadas en tirosina y en dileucina de las proteínas cargo asociadas a la membrana. Las mutaciones AP2σ asociadas a HHF3, que afectan al residuo Arg15, formador de contactos clave con las unidades basadas en dileucina de las proteínas cargo CCV, disminuyen la sensibilidad de las células que expresan CaSR al calcio extracelular y la endocitosis CaSR, probablemente mediante pérdida de interacción con la unidad basada en dileucina CaSR C-terminal, cuya interrupción reduce también la señalización intracelular. Dichas mutaciones de pérdida de función AP2σ están presentes en más del 5% de los pacientes con HHF. HHF1, HHF2 y HHF3 tienen características clínicas parecidas, por lo que es necesario un análisis genético para identificar las mutaciones relevantes.

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA AUTOINMUNE

Algunos pacientes con características clínicas de HHF1, pero sin mutaciones CaSR, pueden tener una hipercalcemia hipocalciúrica autoinmune (HHA). Estos pacientes presentan varias manifestaciones clínicas autoinmunes, como anticuerpos antitiroideos, antigliadina o antiendomisio. Se ha observado que estos pacientes tienen anticuerpos circulantes contra el dominio extracelular de CaSR y que tales anticuerpos estimulan la liberación de PTH por células paratiroideas dispersas *in vitro*, probablemente mediante inhibición de la activación de CaSR por calcio extracelular. Los efectos del tratamiento con glucocorticoides han sido variables, con respuesta de la hipercalcemia en un paciente, pero no en otro. Por tanto, la HHA es un trastorno de la detección del calcio extracelular que debe tenerse en cuenta en pacientes con HHF1 sin mutaciones CaSR.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NEONATAL GRAVE

El hiperparatiroidismo primario neonatal grave (HPNG) se define como una hipercalcemia asintomática con manifestaciones óseas de hiperparatiroidismo en los primeros 6 meses de vida.[5] Los niños con HPNG a menudo presentan en los primeros días o semanas de vida retraso del desarrollo, deshidratación, hipotonía, estreñimiento, deformidades de la jaula torácica y fracturas múltiples por inframielinización ósea. Con frecuencia tienen una hipercalcemia potencialmente mortal y precisan una paratiroidectomía urgente que corrige la hipercalcemia dependiente de PTH y la desmineralización ósea. La HBF o HHF es causada por mutaciones inactivadoras heterocigotas de CaSR, y el HPNG se asocia a menudo a mutaciones de CaSR homocigotas inactivadoras cuando los lactantes son de progenitores consanguíneos con HHF1 (v. fig. 245-2). Sin embargo, se ha observado también HPNG en niños en los que uno de los progenitores tenía HBF clínicamente aparente y muchos otros pacientes con HPNG pueden ser esporádicos, es decir, con ambos progenitores con concentración sérica de calcio normal. En estos pacientes con HPNG y mutaciones CaSR heterocigotas, el CaSR mutante puede tener una acción negativa dominante sobre el CaSR normal.

ENFERMEDAD DE JANSEN

La enfermedad de Jansen es una afección autosómica dominante caracterizada por enanismo, con extremidades cortas por condrodisplasia metafisaria, hipercalcemia grave e hipofosfatemia a pesar de una concentración sérica normal o indetectable de PTH. Estas anomalías se asocian a mutaciones activadoras del receptor PTH (v. fig. 245-2) y, por tanto, representan una activación independiente del receptor PTH (PTHR).

SÍNDROME DE WILLIAMS

Este es un trastorno autosómico dominante caracterizado por estenosis aórtica supravalvular, aspecto facial «élfico», retraso psicomotor e hipercalcemia del lactante. Se desconoce la anomalía subyacente que produce hipercalcemia en un porcentaje comprendido entre el 5 y el 50% de los pacientes, pero se ha propuesto una anomalía del metabolismo de $1,25(OH)_2D_3$ y una disminución de la producción de calcitonina, aunque ninguna de estas anomalías se ha demostrado de manera sistemática. En pacientes con síndrome de Williams se ha observado hemicigosidad por microdeleción del cromosoma 7q11.23 que afecta a los genes *ELASTIN* y *LIM-KINASE*, que puede explicar las características cardiovasculares y neurológicas respectivas. Sin embargo, el gen del receptor de calcitonina, localizado en el cromosoma 7q21 y cerca de la región delecionada en el síndrome de Williams, no está implicado en la deleción observada en cuatro pacientes con síndrome de Williams, lo que indica que es improbable su implicación en la hipercalcemia de estos niños. Es posible que otro gen todavía sin definir situado en esta región delecionada contigua esté implicado en las anomalías del metabolismo del calcio.

HIPERCALCEMIA DEL LACTANTE

La hipercalcemia del lactante se asocia a retraso del crecimiento y se caracteriza por hipercalcemia grave, hipercalciuria, nefrocalcinosis y concentración sérica alta de $1,25(OH)_2D$. Algunos lactantes con este trastorno tienen mutaciones homo- o heterocigotas complejas del gen que codifica la enzima 24-hidroxilasa (CYP24A1), que metaboliza la $1,25(OH)_2D$ activa a la forma inactiva $1,24,25(OH)_3D$ (v. fig. 245-1).

Neoplasia maligna

La hipercalcemia está presente en el 20-30% de los pacientes con cáncer y se debe habitualmente a aumento de la resorción ósea, que puede estar causada de manera directa, por metástasis óseas, o indirecta, por la producción por el tumor de un factor humoral que estimula la resorción ósea osteoclástica (cap. 179). Los cánceres que suelen generar metástasis óseas líticas son el cáncer de mama, los linfomas o el mieloma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

múltiple (v. tabla 245-2). La osteólisis asociada, mediada por atracción y activación de osteoclastos, implica a las citocinas. Para prevenir la atracción y la activación de osteoclastos puede utilizarse denosumab, un anticuerpo monoclonal neutralizante humanizado anti-RANKL. Los cánceres asociados habitualmente a hipercalcemia humoral oncológica (HHO) son carcinomas epidermoides pulmonares, esofágicos, de cuello uterino, vulva, piel, cabeza o cuello, aunque también cabe reseñar otros tipos, de riñón, vejiga urinaria, ovario y mama. La HHO supone el 80% de los casos de hipercalcemia asociada a cáncer. El factor causal de HHO más frecuente es PTHrP, que puede medirse en suero mediante inmunoanálisis. Sin embargo, estos análisis son relativamente insensibles y la incapacidad para detectar la PTHrP sérica no descarta el diagnóstico de HHO. Por lo general, los pacientes con HHO tienen hipercalcemia asociada a una concentración sérica baja o indetectable de PTH, hipercalcemia notable y una concentración plasmática baja de $1,25(OH)_2D$. El tratamiento de la HHO va dirigido a: 1) disminuir la masa tumoral mediante cirugía, radioterapia y/o quimioterapia; 2) disminuir la resorción ósea osteoclástica con bisfosfonatos (p. ej., ácido zoledrónico), calcitonina o denosumab, y 3) aumentar la eliminación renal de calcio mediante diuresis salina.

Trastornos granulomatosos

Varios trastornos granulomatosos se asocian a hipercalcemia (v. tabla 245-2) y siempre se asocian a concentración sérica elevada de $1,25(OH)_2D$ por síntesis extrarrenal. La sarcoidosis es el trastorno granulomatoso que con más frecuencia se relaciona con la hipercalcemia; el 10% de los pacientes con sarcoidosis padecen hipercalcemia, y alrededor de la mitad, hipercalciuria. El aumento de la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina ayuda a confirmar el diagnóstico. Los glucocorticoides (p. ej., 40-60 mg de prednisolona) disminuyen la producción de $1,25(OH)_2D$ y normalizan la concentración de calcio. Si la concentración sérica de calcio no se normaliza en 10 días de tratamiento glucocorticoide (p. ej., 40 mg de hidrocortisona tres veces al día) o con una prueba de supresión con corticoides, debe sospecharse otra causa de hipercalcemia, como hiperparatiroidismo primario o neoplasia maligna.

Fármacos

Algunos fármacos (v. tabla 245-2) causan hipercalcemia por mecanismos diferentes. Los que contienen vitamina A o D se utilizan con frecuencia y a menudo se asocian a hipercalcemia. Los diuréticos tiacídicos también generan hipercalcemia a menudo. Se trata de una hipercalcemia en gran parte de origen renal, ya que las tiacidas aumentan la reabsorción tubular renal distal de calcio. La hipercalcemia remite rápidamente al interrumpir el fármaco.

El síndrome de leche y alcalinos se describió por primera vez en los años treinta del pasado siglo, por lo general en el contexto del tratamiento de la úlcera péptica con grandes cantidades de leche y bicarbonato sódico. En la actualidad, el fármaco responsable suele ser el carbonato cálcico, aunque también se ve implicado el consumo elevado de lácteos (leche, queso y yogur). Las características típicas son hipercalcemia moderada o grave con alcalosis y disfunción renal. La cantidad de calcio ingerida por los pacientes con este síndrome es habitualmente de 5 a 15 g/día. El tratamiento consiste en: 1) suspender la ingesta de fármacos y antiácidos con calcio; 2) rehidratación, y 3) diuresis salina.

HIPOCALCEMIA

DEFINICIÓN

La hipocalcemia se define como concentración sérica de calcio por debajo del límite inferior del intervalo normal, lo que corresponde habitualmente a un calcio iónico sérico menor de 4,65 mg/dl (1,16 mmol/l) y a un calcio total sérico menor de 8,5 mg/dl (2,12 mmol/l). La hipocalcemia leve se define como calcio total sérico de 8 a 8,5 mg/dl (2-2,12 mmol/l), y la hipocalcemia grave, como un calcio total sérico menor de 7,6 mg/dl (1,9 mmol/l).

BIOPATOLOGÍA

La hipocalcemia (v. tabla 245-6) se clasifica según la causa en función de si la concentración sérica de PTH es baja (es decir, trastornos hipoparatiroideos) o alta (es decir, trastornos asociados a hiperparatiroidismo secundario). La hipocalcemia es provocada con más frecuencia por hipoparatiroidismo, una carencia o una alteración del metabolismo de la vitamina D, insuficiencia renal aguda o crónica, o hipomagnesemia. Las enfermedades hipocalcémicas (v. tabla 245-6) pueden producirse por destrucción de las glándulas paratiroideas, alteración del desarrollo de las glándulas paratiroideas, o disminución de la secreción de PTH o de las acciones mediadas por la PTH en los tejidos de actuación. Por tanto, se diferencian en causadas por carencia de PTH, por defecto en el receptor PTH (es decir, receptor PTH/PTHrP) o por resistencia a la PTH por defectos anterógrados en el receptor PTH/PTHrP (v. fig. 245-2). Las enfermedades pueden encuadrarse también como parte de los trastornos hipoparatiroideos, de las anomalías CaSR o de los trastornos seudohipoparatiroideos.

TABLA 245-7 SIGNOS CLÍNICOS HIPOCALCÉMICOS DE IRRITABILIDAD NEUROMUSCULAR

Parestesia, habitualmente en los dedos de las manos y los pies, y alrededor de la boca
Tetania, espasmo carpopedio, calambres musculares
Signo de Chvostek*
Signo de Trousseau†
Convulsiones de todo tipo (es decir, focales o ausencias, tónico-clónicas generalizadas o síncope)
Intervalo QT largo en el electrocardiograma
Laringoespasmo
Broncoespasmo

*El signo de Chvostek es la fasciculación de los músculos alrededor de la boca en respuesta a un golpe suave sobre el nervio facial justo delante del oído; puede estar presente en el 10% de las personas sanas.
†El signo de Trousseau es un espasmo carpiano causado al inflar un manguito de presión arterial a 20 mmHg por encima de la presión sistólica del paciente durante 3 min.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico de la hipocalcemia varía de una anomalía bioquímica asintomática a un trastorno grave y potencialmente mortal. Los pacientes con hipocalcemia leve pueden ser asintomáticos. Los que padecen hipocalcemia más grave y prolongada presentan síntomas agudos de irritabilidad neuromuscular (tabla 245-7), calcificación ectópica (p. ej., en los ganglios basales, potencialmente asociada a síntomas neurológicos extrapiramidales), catarata subcapsular, papiledema y dentición anómala. Las pruebas diagnósticas deben orientarse a confirmar la presencia de hipocalcemia y a determinar la causa (fig. 245-4).

En el hipoparatiroidismo, el calcio sérico está bajo, el fósforo alto y la PTH es indetectable; por lo general, la función renal y las concentraciones de los metabolitos 25-hidroxi y 1,25-hidroxi de la vitamina D son normales (v. fig. 245-4). Las características del seudohipoparatiroidismo (SHP) son parecidas a las del hipoparatiroidismo, salvo por la notable elevación de la PTH.[15] En la insuficiencia renal crónica, la causa más frecuente de hipocalcemia, el fósforo, la fosfatasa alcalina, la creatinina y la PTH están elevados, con 25-OH-D_3 normal y $1,25(OH)_2D_3$ baja (v. fig. 245-1). En la osteomalacia por carencia de vitamina D, el calcio y el fósforo sérico están bajos, la fosfatasa alcalina y la PTH altas, la función renal es normal y la 25-OH-D_3, baja (v. fig. 245-4). La causa más frecuente de hipocalcemia por artefacto es la hipoalbuminemia, como ocurre en la hepatopatía o en el síndrome nefrótico.

TRATAMIENTO

Tto

Hipocalcemia aguda

El tratamiento de la hipocalcemia aguda depende del grado de hipocalcemia, la rapidez de aparición y el grado de irritabilidad neuromuscular (v. tabla 245-7). Deben tratarse los pacientes sintomáticos (p. ej., convulsiones o tetania) y los asintomáticos con calcio sérico menor de 7,6 mg/dl (1,9 mmol/l) y riesgo alto de sufrir complicaciones. El mejor tratamiento de la hipocalcemia sintomática aguda es el gluconato cálcico, 10 ml al 10% de masa/volumen (2,2 mmol de calcio) intravenoso, diluido en 50 ml de solución glucosada al 5% o de solución salina al 0,9% mediante inyección lenta (> 5 min); puede repetirse según sea necesario para neutralizar los síntomas. Debe medirse la concentración sérica de calcio de manera regular. La hipocalcemia persistente debe tratarse de manera intensiva mediante administración de una infusión de gluconato cálcico; por ejemplo, se diluyen 10 ampollas de gluconato cálcico, 10 ml al 10% de masa/volumen (22 mmol/l de calcio) en 1 l de suero glucosado al 5% o de solución salina al 0,9%, iniciando la infusión a 50 ml/h y ajustándola después para mantener una concentración sérica de calcio normal. Por lo general, de 1,2 a 1,6 mg/kg (0,3-0,4 mmol/kg) de calcio elemental administrados en 4-6 h aumentan de 2 a 3 mg/dl (0,5-0,75 mmol/l) el calcio sérico. Si se prevé persistencia de la hipocalcemia, debe administrarse también vitamina D oral (v. más adelante). En pacientes con hipomagnesemia asociada a la hipocalcemia es preciso corregir la hipomagnesemia antes de que se resuelva la hipocalcemia. Ello ocurre en el período posparatiroidectomía o en pacientes con malabsorción grave, por ejemplo, los que padecen enfermedad celíaca confirmada (cap. 140).

Hipocalcemia crónica

Los dos fármacos principales disponibles para tratar la hipocalcemia crónica (a largo plazo) son el calcio, de 10 a 20 mmol de calcio cada 6-12 h, y la vitamina D. Pocos pacientes con hipoparatiroidismo necesitan suplementos de calcio después de las fases iniciales de estabilización con vitamina D. Se han usado diversos preparados de vitamina D, como vitamina D_3 (colecalciferol) o

booksmedicos.org

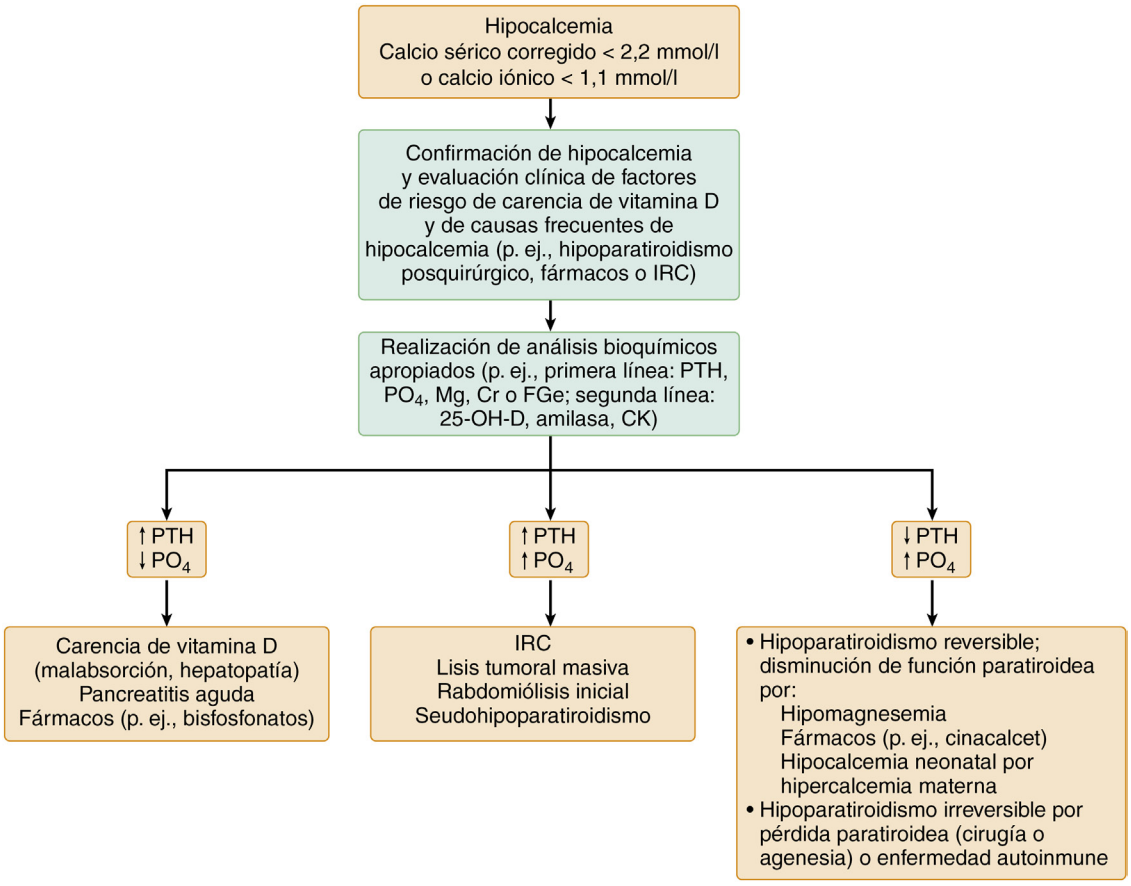

FIGURA 245-4. Método clínico para investigar las causas de hipocalcemia. 25-OH-D = 25-hidroxivitamina D; CK = creatinina cinasa; Cr = creatinina; FGe = filtración glomerular estimada; IRC = insuficiencia renal crónica; PTH = hormona paratiroidea.

vitamina D_2 (ergocalciferol), de 10.000 a 50.000 unidades (0,25 a 1,25 mg/día); dihidrotaquisterol (poco empleado en la actualidad), de 0,25 a 1,25 mg/día; α-calcidiol (1-α-hidroxicolecalciferol), de 0,25 a 1 µg/día, y calcitriol (1,25-hidroxicolecalciferol), de 0,25 a 2 µg/día. En los niños, estos preparados se prescriben en dosis basadas en el peso. El colecalciferol y el ergocalciferol son los más baratos, pero su duración de acción es más prolongada y pueden provocar efectos secundarios duraderos; no obstante, son los más apropiados para tratar la hipocalcemia asociada a carencia de vitamina D (v. tabla 245-6). Los otros preparados, que no precisan 1α-hidroxilación renal, tienen la ventaja de presentar una semivida más corta y, por tanto, menos riesgo de efectos secundarios duraderos. El calcitriol es el fármaco más apropiado en la hipocalcemia por hipoparatiroidismo o insuficiencia renal crónica, ya que es el metabolito activo y, a diferencia del α-calcidiol, no precisa 25-hidroxilación hepática. Al principio es necesaria una supervisión intensiva (a intervalos de 1-2 semanas) de la concentración sérica y urinaria de calcio, que se puede ampliar a intervalos de 3-6 meses al conseguir la estabilización. El objetivo es evitar hipercalcemia, hipercalciuria, nefrolitiasis e insuficiencia renal. Conviene señalar que puede haber hipercalciuria en ausencia de hipercalcemia. Se ha observado que el uso de PTH (1-84) en pacientes hipoparatiroideos mejora los índices bioquímicos y óseos, así como al estado psíquico y físico.[16]

HIPOPARATIROIDISMO

DEFINICIÓN

El hipoparatiroidismo se caracteriza por hipocalcemia e hiperfosfatemia como consecuencia de una carencia en la secreción o en la acción de la PTH.[17] La concentración sérica de PTH inmunorreactiva es baja o indetectable, y la concentración de $1,25(OH)_2D_3$ es generalmente normal-baja o baja, aunque la actividad fosfatasa alcalina no se altera (v. fig. 245-4). En esta enfermedad, la excreción urinaria diaria de calcio disminuye, pero la excreción fraccionaria de calcio aumenta, en tanto que la excreción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) se reduce, elevándose la reabsorción tubular renal de fósforo. El AMPc urinario, el AMPc plasmático y la excreción urinaria de fósforo aumentan mucho después de administrar PTH bioactiva exógena (pruebas de Chase-Aurbach y de Ellsworth-Howard).

BIOPATOLOGÍA

El hipoparatiroidismo es causado por agenesia (p. ej., síndrome de DiGeorge) o destrucción de las glándulas paratiroideas (p. ej., tras cirugía cervical, en enfermedades autoinmunes), por disminución de la secreción de PTH (p. ej., hipocalcemia neonatal o hipomagnesemia) o por resistencia a la PTH (a veces un trastorno primario, p. ej., SHP o secundario a hipomagnesemia) (v. tabla 245-6). En ocasiones es, asimismo, un trastorno sindrómico hereditario (v. tabla 245-1) que puede formar parte de un defecto congénito complejo (p. ej., síndrome de DiGeorge) o de un trastorno autoinmune poliglandular (v. tabla 245-6 y fig. 245-2). El hipoparatiroidismo asume igualmente la forma de una endocrinopatía solitaria no sindrómica, que se ha denominado hipoparatiroidismo idiopático o aislado. Se han detectado casos familiares de hipoparatiroidismo aislado con herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y recesiva ligada al cromosoma X.

Hipoparatiroidismo aislado

El hipoparatiroidismo aislado es hereditario o adquirido por lesión de las glándulas paratiroideas por cirugía, metástasis infiltrante o enfermedad sistémica (v. tabla 245-6).

FORMAS ADQUIRIDAS DE HIPOPARATIROIDISMO

El hipoparatiroidismo puede aparecer después de una cirugía del cuello, radioterapia o por infiltración por metástasis o enfermedad sistémica, por ejemplo, hemocromatosis, amiloidosis, sarcoidosis, enfermedad de Wilson o talasemia (v. tabla 245-6). La lesión quirúrgica de las glándulas paratiroideas es más frecuente durante la disección cervical radical, como la realizada para un carcinoma laríngeo o esofágico, después de tiroidectomía total o después de paratiroidectomías repetidas por enfermedad poliglandular (p. ej., MEN 1 o 2, citadas anteriormente). Los síntomas hipocalcémicos empiezan de 12 a 24 h después de la operación quirúrgica y precisan tratamiento con calcio oral o intravenoso. La función paratiroidea se recupera a menudo, pero la hipocalcemia persistente requiere tratamiento con preparados de vitamina D.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En el lactante de una madre con hipercalcemia causada por hiperparatiroidismo primario es posible el desarrollo de hipoparatiroidismo neonatal con hipocalcemia (v. tabla 245-6). La hipercalcemia materna aumenta la liberación de calcio al feto, y esta hipercalcemia fetal suprime la secreción fetal de PTH. Después del parto, las glándulas paratiroideas del lactante son incapaces de mantener la normocalcemia. El trastorno suele remitir de modo espontáneo, si bien en ocasiones es necesario aplicar tratamiento. Además, la leche de vaca, rica en fósforo, es causa potencial de hipocalcemia en algunos lactantes.

El hipoparatiroidismo funcional se debe a hipomagnesemia grave (< 0,4 mmol/l), que puede ser consecuencia de un trastorno con malabsorción intestinal grave (p. ej., enfermedad de Crohn) o a un trastorno tubular renal (v. tabla 245-6). Se asocia a hipoparatiroidismo porque se necesita magnesio para que las glándulas paratiroideas liberen PTH y también para la acción de la PTH a través de la adenilciclasa. Para restablecer la normomagnesemia es preciso a veces administrar repetidamente cloruro magnésico, 35-50 mmol por vía intravenosa en 1 l de glucosa al 5% u otra solución isotónica durante 12 a 24 h.

HIPOPARATIROIDISMO HEREDITARIO

Los pacientes con formas hereditarias de hipoparatiroidismo presentan a menudo convulsiones hipocalcémicas en el período neonatal o lactante y precisan tratamiento de por vida con preparados orales de vitamina D, como calcitriol. Se han observado patrones hereditarios autosómicos dominantes, autosómicos recesivos y recesivos ligados al cromosoma X (v. tabla 245-1). Algunas formas autosómicas son causadas por mutaciones en el gen *PTH,* el CaSR (v. más adelante), la subunidad Gα11 (v. más adelante) y el factor transcripcional *GCMB* (células gliales sin B). Las formas ligadas al cromosoma X alteran la regulación de SOX3 (v. fig. 245-4).

Hipocalcemia autosómica dominante de tipos 1 y 2

La hipocalcemia autosómica dominante de tipo 1 (HAD1) se caracteriza por hipocalcemia leve o grave durante toda la vida asociada a concentración sérica normal de PTH en alrededor del 40% de los pacientes y baja en el 60% restante. La concentración sérica de magnesio y de fósforo es baja o alta, respectivamente, en cada uno de los grupos. En torno al 50% de los pacientes con HAD1 tienen hipocalcemia asintomática, y el otro 50% presentan parestesias, calambres musculares, espasmos carpopedios y convulsiones, a veces asociados a una enfermedad febril. Además, alrededor del 10% de los pacientes con HAD1 presentan hipercalciuria absoluta, asociada a nefrocalcinosis y a cálculos renales en el 35% de los pacientes. Los preparados de vitamina D y los suplementos de calcio para corregir la hipocalcemia pueden empeorar la hipercalciuria y causar disfunción renal. Más del 35% de los pacientes tienen calcificación ectópica o en los ganglios basales. Alrededor del 20% de estos pacientes no tienen un antecedente familiar registrado, porque presentan mutaciones *de novo.* La HAD1 es provocada por mutaciones de ganancia de función en CaSR (v. tabla 245-1 y fig. 245-2). La HAD2 es causada por mutaciones de ganancia de función en la subunidad Gα11, y los pacientes tienen características clínicas parecidas a las de los pacientes con HAD1.

Síndromes complejos asociados a hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo forma parte de un síndrome complejo que puede estar asociado a una anomalía congénita del desarrollo o a un síndrome autoinmune. Las anomalías congénitas del desarrollo asociadas a hipoparatiroidismo, que afectan a 1 de cada 4.000 nacidos vivos, son síndrome de DiGeorge, síndrome de hipoparatiroidismo, sordera y anomalías renales (HSR), síndromes de Kenney-Caffey y de Barakat, y también síndromes asociados a linfedema o a rasgos dismórficos y retraso de crecimiento (v. tabla 245-1 y fig. 245-2).

HIPOPARATIROIDISMO AUTOINMUNE POLIGLANDULAR

El hipoparatiroidismo autoinmune poliglandular comprende hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, candidiasis y dos o tres de los siguientes cuadros: diabetes mellitus de tipo 1, hipogonadismo primario, enfermedad autoinmune tiroidea, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa, esteatorrea (malabsorción), alopecia (total o circunscrita) y vitíligo. Esta variante de hipoparatiroidismo se denomina también síndrome de distrofia ectodérmica, candidiasis y poliendocrinopatía autoinmune (APECED, del inglés *autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*) o síndrome autoinmune glandular de tipo 1 (v. tabla 245-1). El suero de algunos pacientes contiene anticuerpos contra las glándulas suprarrenales, tiroideas y paratiroideas. El síndrome autoinmune poliglandular de tipo 2 se caracteriza por insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus de tipo 1 y enfermedad tiroidea sin hipoparatiroidismo. Altos niveles de incidencia de APECED, con herencia autosómica recesiva, se han detectado en Finlandia y en judíos de origen iraní. El gen *APECED,* localizado en el cromosoma 21q22.3, codifica una proteína con 545 aminoácidos que contiene motivos asociados a un factor transcripcional y contiene dos unidades de cinc, una región rica en prolina y tres unidades LXXLL. Este gen se denomina *AIRE* (regulador autoinmune) (v. fig. 245-2). Las familias APECED presentan con frecuencia cuatro mutaciones *AIRE* que, probablemente, anulan la actividad ligasa ubicuitina E3 de la proteína AIRE1. Se ha observado que AIRE1 regula la eliminación de linfocitos T específicos de órgano en el timo, y es probable que APECED esté causado por un fallo de este mecanismo especializado para anular linfocitos prohibidos y producir tolerancia inmunológica.

HIPOPARATIROIDISMO ADQUIRIDO AUTOINMUNE

El 20% de los pacientes con hipoparatiroidismo adquirido (HA) asociado a hipoparatiroidismo autoinmune tienen autoanticuerpos contra el dominio extracelular de CaSR (v. tabla 245-1 y fig. 245-2). Los autoanticuerpos CaSR no persisten mucho tiempo; el 72% de los pacientes con HA hace menos de 5 años presentaban autoanticuerpos CaSR detectables frente a solo un 14% de los pacientes con HA de más de 5 años. La mayoría de los pacientes con autoanticuerpos CaSR eran mujeres, un hallazgo parecido al observado en otras enfermedades mediadas por autoanticuerpos. De hecho, pocos pacientes con HA habían tenido características de un síndrome poliglandular autoinmune de tipo 1. Los epítopos para anticuerpos anti-CaSR estaban localizados en la región N-terminal del dominio extracelular del receptor. Estos hallazgos indican que CaSR es un autoantígeno en el HA.

SÍNDROME DE DIGEORGE

Los pacientes con este síndrome sufren hipoparatiroidismo neonatal, inmunodeficiencia de linfocitos T, cardiopatías congénitas y deformidades en el oído, la nariz y la boca (p. ej., labio leporino y/o paladar hendido). Muchos de estos niños mueren por infecciones relacionadas con la inmunodeficiencia. El trastorno obedece a un fallo congénito en el desarrollo de los derivados del tercer y del cuarto arcos faríngeos, con la consiguiente ausencia o hipoplasia de las glándulas paratiroideas y del timo. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han observado herencia autosómica dominante y asociación entre este síndrome y una translocación no equilibrada y deleciones en el cromosoma 22q11.2 (v. tabla 245-1). En algunos pacientes se han detectado deleciones de otro locus en el cromosoma 10p13-p14 asociadas a este síndrome, que se denomina DGS2, mientras que los pacientes con deleciones 22q11.2 se consideran DGS1. Los estudios sobre la región delecionada DGS1 en el cromosoma 22q11.2 han hallado cuatro genes implicados (*RNEX40, NEX2.2-NEX3, UDFIL y TBX1*). Sin embargo, en pacientes con DGS1 solo se han detectado mutaciones puntuales en el gen *TBX1,* y en la actualidad se considera que *TBX1* es el gen que causa el DGS1 (v. tabla 245-1 y fig. 245-2). *TBX1* codifica un factor transcripcional de unión a ADN, de la familia T-BOX, que se sabe que desempeña un papel importante en la organogenia y en la formación del patrón en vertebrados e invertebrados. El gen *TBX1* está delecionado en el 96% de los pacientes con DGS1, y algunos de los que no tienen deleciones son portadores de mutaciones de *TBX1.*

SÍNDROME DE HIPOPARATIROIDISMO, SORDERA Y ANOMALÍAS RENALES

El síndrome HSR es un trastorno autosómico dominante en el que los pacientes padecen con frecuencia hipocalcemia asintomática con una concentración sérica de PTH excesivamente baja o indetectable. Sufren sordera neurosensitiva, simétrica y bilateral, que afecta a todas las frecuencias, y las anomalías renales son principalmente quistes bilaterales que comprimen los glomérulos y los túbulos y producen disfunción renal. Se han identificado anomalías citogenéticas en el cromosoma 10p14-10pter en pacientes con HSR, y estos pacientes tienen deleciones o mutaciones del factor de transcripción cinc-dedo *GATA3* (v. tabla 245-1 y fig. 245-2).

MITOCONDRIOPATÍAS ASOCIADAS A HIPOPARATIROIDISMO

Se ha observado hipoparatiroidismo en tres trastornos asociados a disfunción mitocondrial: síndrome de Kearns-Sayre, síndrome MELAS y síndrome de carencia de proteína trifuncional mitocondrial (MTPDS, del inglés *mitochondrial trifunctional protein deficiency syndrome*) (v. tabla 245-1 y fig. 245-2). El síndrome de Kearns-Sayre se caracteriza por oftalmoplejía externa progresiva y retinopatía pigmentaria antes de los 20 años de edad, asociada con frecuencia a bloqueo cardíaco o a miocardiopatía. El síndrome MELAS comienza en la infancia con encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios parecidos a un accidente cerebrovascular. Además, ambos trastornos pueden producir grados diversos de miopatía proximal. Tanto el síndrome MELAS como el de Kearns-Sayre están asociados a diabetes mellitus de tipo 1 e hipoparatiroidismo, y, en algunos pacientes, se han identificado anomalías génicas mitocondriales. La carencia de proteína trifuncional mitocondrial es un trastorno de la oxidación de ácidos grasos asociado a neuropatía periférica, retinopatía pigmentaria y degeneración de la grasa hepática aguda en embarazadas con un feto afectado. Se ha observado asimismo hipoparatiroidismo en un paciente con carencia de proteína trifuncional.

booksmedicos.org

TABLA 245-8 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y GENÉTICAS DE LOS TRASTORNOS HIPOPARATIROIDEOS Y SEUDOHIPOPARATIROIDEOS

		SEUDOHIPOPARATIROIDISMO				
	HIPOPARATIROIDISMO	***SHP 1A***	***SSHP***	***SHP 1B***	***SHP 1C***	***SHP 2***
Manifestaciones de la OHA	No	Sí	Sí	No	Sí	No
Calcio sérico	↓	↓	N	↓	↓	↓
PO_4 sérico	↑	↑	N	↑	↑	↑
PTH sérica	↓	↑	N	↑	↑	↑
Respuesta a PTH:						
AMPc urinario* (prueba de Chase-Aurbach)	↑	↓	↑	↓	↓	↑
PO_4 urinario (prueba de Ellsworth-Howard)	↑	↓	↑	↓	↓	↓
Actividad de Gsα	N	↓	↓	N	N	N
Herencia	AD, AR, X	AD	AD	AD	AD	Esporádica
Defecto molecular	PTH, CaSR, GATA3, Gcm2, otros	GNAS1	GNAS1	GNAS1†	¿Adenilciclasa?	¿Dianas de AMPc?
Otra resistencia hormonal	No	Sí	No	No	Sí	No

*Las respuestas del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) plasmático son parecidas a las del AMPc urinario.
†Implica deleciones anteriores de GNAS1.
↓ = bajo; ↑ = alto; ¿…? = supuesto, pero no demostrado; AD = autosómico dominante; AR = autosómico recesivo; N = normal; OHA = osteodistrofia hereditaria de Albright; PTH = hormona paratiroidea; SHP = seudohipoparatiroidismo; SSHP = seudoseudohipoparatiroidismo; X = ligado al cromosoma X.

SÍNDROMES DE KENNEY-CAFFEY, SANJAD-SAKATI Y KIRK-RICHARDSON

Se ha detectado hipoparatiroidismo en más del 50% de los pacientes con síndrome de Kenney-Caffey, asociado a talla baja, osteoesclerosis, engrosamiento cortical de los huesos largos, cierre tardío de la fontanela anterior, calcificación de los ganglios basales, nanoftalmía e hipermetropía. No fue posible encontrar tejido paratiroideo en una autopsia exhaustiva de un paciente, y esto indica que el hipoparatiroidismo puede estar causado por un defecto embriológico del desarrollo paratiroideo. En los síndromes de Kirk-Richardson y de Sanjad-Sakati, que son parecidos, el hipoparatiroidismo se relaciona con retraso de crecimiento grave y rasgos dismórficos. Se han observado en pacientes de origen en Oriente Próximo de padres consanguíneos, lo que indica que son trastornos autosómicos recesivos. Los análisis genéticos moleculares han identificado mutaciones de chaperona específica de tubulina *(TBCE)* localizada en el cromosoma 1q42-q43, asociadas a síndromes de Kenney-Caffey de tipo 1 y de Sanjad-Sakati (v. tabla 245-1 y fig. 245-2). *TBCE* codifica una de las varias proteínas chaperona necesarias para el plegamiento apropiado de las subunidades α-tubulina y la formación de heterodímeros αβ-tubulina. El síndrome Kenney-Caffey de tipo 2 está causado por mutaciones en un miembro de la familia con similitud de secuencia 111 del gen *(FAM111A)*, localizado en el cromosoma 11q12.1.

SEUDOHIPOPARATIROIDISMO

Los pacientes con SHP, heredado como trastorno autosómico dominante, se caracterizan por hipocalcemia e hiperfosfatemia por resistencia de la PTH en vez de por carencia de PTH (v. tabla 245-6). Se reconocen cinco variantes según las características bioquímicas y somáticas (tabla 245-8), y tres de estas (SHP de tipo 1a [SHP 1a], SHP de tipo 1b [SHP 1b] y seudoseudohipoparatiroidismo [SSHP]) se explican con más detalle. Los pacientes con SHP 1a tienen resistencia a la PTH (hipocalcemia, hipofosfatemia, PTH sérica alta y ausencia de aumento del AMPc sérico y urinario y del fósforo urinario tras infusión intravenosa de PTH humana), además de las características de la osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), como talla baja, obesidad, calcificación subcutánea, retraso mental, cara redonda, hipoplasia dental y braquidactilia (es decir, acortamiento de los metacarpianos, sobre todo el tercero, el cuarto y el quinto). Además de braquidactilia hay otras anomalías óseas de los huesos largos y acortamiento de los metatarsianos. Los pacientes con SHP 1b tienen resistencia a la PTH solo sin rasgos somáticos de OHA, mientras que los pacientes con SSHP sí tienen los rasgos somáticos de OHA en ausencia de resistencia a la PTH. La ausencia de un incremento normal de la excreción urinaria de AMPc tras la infusión de PTH en el SHP 1a indica un defecto en algún punto del sistema receptor PTH-adenilatociclasa (v. fig. 245-2). Este sistema receptor está regulado al menos por dos proteínas G, una de las cuales estimula (Gsα) y la otra inhibe (Giα) la actividad de la enzima unida a la membrana que cataliza la formación del AMPc segundo mensajero intracelular. Los pacientes con SHP 1a pueden tener también resistencia a otras hormonas, como tirotropina, folitropina y lutropina, que actúan mediante GPCR. Se han identificado mutaciones inactivadoras del gen Gsα (denominadas *GNAS1*), localizado en el cromosoma 20q13.2, en pacientes con SHP 1a y SSHP (v. tabla 245-1 y fig. 245-2). Sin embargo, las mutaciones *GNAS1* no explican en su totalidad los fenotipos SHP 1a o SSHP. Estudios de SHP 1a y SSHP en una misma familia revelaron que la resistencia hormonal corresponde a un fenómeno de sellado genómico de tipo parental. Por tanto, el SHP 1a aparece en un niño solo cuando la mutación se hereda de una madre afectada por SHP 1a o SSHP, en tanto que el SSHP solo se da cuando la mutación se hereda de un padre afectado por SHP 1a o SSHP. El SHP 1b está causado por deleciones en dirección 5' del gen *GNAS1*. Además, en personas afectadas, la deleción afectaba el alelo materno, mientras que su presencia en el alelo paterno estaba relacionada con portadores sanos no afectados. Ello concuerda con el sellado genómico parental de la anomalía *GNAS1* causante de SHP 1b.

Bibliografía de grado A

A1. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, et al. Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E9-E18.
A2. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1072-1080.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

246

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

SAMUEL A. WELLS, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

DEFINICIÓN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un cáncer poco frecuente originado en la cresta neural, derivado de células C de la glándula tiroidea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 245-8 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y GENÉTICAS DE LOS TRASTORNOS HIPOPARATIROIDEOS Y SEUDOHIPOPARATIROIDEOS

		SEUDOHIPOPARATIROIDISMO				
	HIPOPARATIROIDISMO	***SHP 1A***	***SSHP***	***SHP 1B***	***SHP 1C***	***SHP 2***
Manifestaciones de la OHA	No	Sí	Sí	No	Sí	No
Calcio sérico	↓	↓	N	↓	↓	↓
PO_4 sérico	↑	↑	N	↑	↑	↑
PTH sérica	↓	↑	N	↑	↑	↑
Respuesta a PTH:						
AMPc urinario* (prueba de Chase-Aurbach)	↑	↓	↑	↓	↓	↑
PO_4 urinario (prueba de Ellsworth-Howard)	↑	↓	↑	↓	↓	↓
Actividad de Gsα	N	↓	↓	N	N	N
Herencia	AD, AR, X	AD	AD	AD	AD	Esporádica
Defecto molecular	PTH, CaSR, GATA3, Gcm2, otros	GNAS1	GNAS1	GNAS1†	¿Adenilciclasa?	¿Dianas de AMPc?
Otra resistencia hormonal	No	Sí	No	No	Sí	No

*Las respuestas del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) plasmático son parecidas a las del AMPc urinario.
†Implica deleciones anteriores de GNAS1.
↓ = bajo; ↑ = alto; ¿…? = supuesto, pero no demostrado; AD = autosómico dominante; AR = autosómico recesivo; N = normal; OHA = osteodistrofia hereditaria de Albright; PTH = hormona paratiroidea; SHP = seudohipoparatiroidismo; SSHP = seudoseudohipoparatiroidismo; X = ligado al cromosoma X.

SÍNDROMES DE KENNEY-CAFFEY, SANJAD-SAKATI Y KIRK-RICHARDSON

Se ha detectado hipoparatiroidismo en más del 50% de los pacientes con síndrome de Kenney-Caffey, asociado a talla baja, osteoesclerosis, engrosamiento cortical de los huesos largos, cierre tardío de la fontanela anterior, calcificación de los ganglios basales, nanoftalmía e hipermetropía. No fue posible encontrar tejido paratiroideo en una autopsia exhaustiva de un paciente, y esto indica que el hipoparatiroidismo puede estar causado por un defecto embriológico del desarrollo paratiroideo. En los síndromes de Kirk-Richardson y de Sanjad-Sakati, que son parecidos, el hipoparatiroidismo se relaciona con retraso de crecimiento grave y rasgos dismórficos. Se han observado en pacientes de origen en Oriente Próximo de padres consanguíneos, lo que indica que son trastornos autosómicos recesivos. Los análisis genéticos moleculares han identificado mutaciones de chaperona específica de tubulina *(TBCE)* localizada en el cromosoma 1q42-q43, asociadas a síndromes de Kenney-Caffey de tipo 1 y de Sanjad-Sakati (v. tabla 245-1 y fig. 245-2). *TBCE* codifica una de las varias proteínas chaperona necesarias para el plegamiento apropiado de las subunidades α-tubulina y la formación de heterodímeros αβ-tubulina. El síndrome Kenney-Caffey de tipo 2 está causado por mutaciones en un miembro de la familia con similitud de secuencia 111 del gen *(FAM111A)*, localizado en el cromosoma 11q12.1.

SEUDOHIPOPARATIROIDISMO

Los pacientes con SHP, heredado como trastorno autosómico dominante, se caracterizan por hipocalcemia e hiperfosfatemia por resistencia de la PTH en vez de por carencia de PTH (v. tabla 245-6). Se reconocen cinco variantes según las características bioquímicas y somáticas (tabla 245-8), y tres de estas (SHP de tipo 1a [SHP 1a], SHP de tipo 1b [SHP 1b] y seudoseudohipoparatiroidismo [SSHP]) se explican con más detalle. Los pacientes con SHP 1a tienen resistencia a la PTH (hipocalcemia, hipofosfatemia, PTH sérica alta y ausencia de aumento del AMPc sérico y urinario y del fósforo urinario tras infusión intravenosa de PTH humana), además de las características de la osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), como talla baja, obesidad, calcificación subcutánea, retraso mental, cara redonda, hipoplasia dental y braquidactilia (es decir, acortamiento de los metacarpianos, sobre todo el tercero, el cuarto y el quinto). Además de braquidactilia hay otras anomalías óseas de los huesos largos y acortamiento de los metatarsianos. Los pacientes con SHP 1b tienen resistencia a la PTH solo sin rasgos somáticos de OHA, mientras que los pacientes con SSHP sí tienen los rasgos somáticos de OHA en ausencia de resistencia a la PTH. La ausencia de un incremento normal de la excreción urinaria de AMPc tras la infusión de PTH en el SHP 1a indica un defecto en algún punto del sistema receptor PTH-adenilatociclasa (v. fig. 245-2). Este sistema receptor está regulado al menos por dos proteínas G, una de las cuales estimula (Gsα) y la otra inhibe (Giα) la actividad de la enzima unida a la membrana que cataliza la formación del AMPc segundo mensajero intracelular. Los pacientes con SHP 1a pueden tener también resistencia a otras hormonas, como tirotropina, folitropina y lutropina, que actúan mediante GPCR. Se han identificado mutaciones inactivadoras del gen Gsα (denominadas *GNAS1*), localizado en el cromosoma 20q13.2, en pacientes con SHP 1a y SSHP (v. tabla 245-1 y fig. 245-2). Sin embargo, las mutaciones *GNAS1* no explican en su totalidad los fenotipos SHP 1a o SSHP. Estudios de SHP 1a y SSHP en una misma familia revelaron que la resistencia hormonal corresponde a un fenómeno de sellado genómico de tipo parental. Por tanto, el SHP 1a aparece en un niño solo cuando la mutación se hereda de una madre afectada por SHP 1a o SSHP, en tanto que el SSHP solo se da cuando la mutación se hereda de un padre afectado por SHP 1a o SSHP. El SHP 1b está causado por deleciones en dirección 5' del gen *GNAS1*. Además, en personas afectadas, la deleción afectaba el alelo materno, mientras que su presencia en el alelo paterno estaba relacionada con portadores sanos no afectados. Ello concuerda con el sellado genómico parental de la anomalía *GNAS1* causante de SHP 1b.

Bibliografía de grado A

A1. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, et al. Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E9-E18.
A2. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1072-1080.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

246

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

SAMUEL A. WELLS, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

DEFINICIÓN

El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un cáncer poco frecuente originado en la cresta neural, derivado de células C de la glándula tiroidea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EPIDEMIOLOGÍA

El CMT incluye el 5% de los cánceres tiroideos, y se preveía que en 2015 se hubieran registrado unos 3.000 nuevos casos del mismo en EE. UU. Puede ser esporádico (75% de los casos) o formar parte de síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN), MEN 2A (Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] #171400) o MEN 2B (OMIM # 162300), o del síndrome relacionado con carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF) (OMIM #155240).[1] La incidencia combinada de MEN 2A y CMTF es de 1 caso por cada 100.000 nacidos vivos, y la de MEN 2B, de 1 caso de cada 2 millones de nacidos vivos.

BIOPATOLOGÍA

Cuando el complejo tiroideo lateral se cierra durante la embriogenia, las células C se incorporan a las porciones superior y media de los lóbulos tiroideos. El CMT se considera un tumor tiroideo, debido a su localización anatómica, pero, si se tiene en cuenta su origen en la cresta neural en vez de en las células foliculares tiroideas, se trata, en realidad, de un tumor neuroendocrino. Los CMT esporádicos suelen ser tumores solitarios en un lóbulo tiroideo, mientras que el CMT hereditario afecta a ambos lóbulos y es multicéntrico. En pacientes con CMT hereditario, la primera manifestación de trastorno de las células C es la hiperplasia de células C (HCC), que, con el tiempo, progresa a CMT microinvasivo y después a CMT invasivo.[2]

La masa de células C es mucho mayor en la glándula tiroidea masculina que en la femenina y es responsable de que la concentración sérica de calcitonina sea más alta en los hombres que en las mujeres.

Las células C desarrollan diversas actividades biosintéticas y segregan calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA), que son excelentes marcadores séricos de la presencia de trastornos de las células C. Antes se creía que la calcitonina era importante en la homeostasis del calcio, aunque en la actualidad tiende a ponerse en duda su importancia fisiológica. El protooncogén *RET* codifica un receptor transmembrana de paso único de la familia de proteínas tirosina cinasa. En varios estadios del desarrollo, se expresa en células derivadas de los arcos branquiales (glándulas paratiroideas), la cresta neural (encéfalo, ganglios simpáticos y parasimpáticos, células C tiroideas, médula suprarrenal y ganglios digestivos) y el sistema genitourinario. En casi todos los CMT hereditarios existen mutaciones puntuales de línea germinal activadoras en *RET,* y en la mitad aproximadamente de los CMT esporádicos hay mutaciones somáticas *RET.*[3,4] Hace poco tiempo se descubrieron mutaciones somáticas en los genes *HRAS, KRAS* y, con menos frecuencia, *NRAS* en el CMT esporádico, casi siempre mutuamente excluyentes con presencia de mutaciones somáticas *RET.*[5]

Se han registrado aproximadamente 75 mutaciones *RET* asociadas a MEN 2A, MEN 2B y CMTF. Las mutaciones de MEN 2A y CMTF están localizadas en los exones 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16. Las de MEN 2A se localizan principalmente en la región extracelular rica en cisteína del exón 10 (que comprende los codones 609, 611, 618 y 620) y del exón 11 (que comprende los codones 630 y 634). En torno al 85% de las mutaciones asociadas a MEN 2A afectan al codón *RET* 634 y alrededor de la mitad son mutaciones *C634R RET.* Las mutaciones *RET* en MEN 2B producen una activación constitutiva, que altera la especificidad de sustrato, presumiblemente por un cambio conformacional en el bolsillo de unión de la cinasa. En torno al 95% de las mutaciones que causan MEN 2B están en el codón M918T y el 5% en el codón A883F. Pocos casos de MEN 2B están causados por mutaciones *RET* somáticas dobles en el codón V804M y en el codón Y806C, S904C o E805K.

En un 50% de los pacientes con MEN 2B y en un 10% de los pacientes con MEN 2A y CMTF, la enfermedad surge *de novo.* En dichos casos iniciales, la mutación *de novo* procede casi siempre del alelo paterno.[6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incidencia de CMT esporádico alcanza su máximo en la quinta década de vida, y la mayoría de los pacientes presentan un nódulo tiroideo solitario y metástasis ganglionares linfáticas. Clínicamente, estos tumores son más agresivos que los carcinomas de tiroides papilar y folicular de tiroides, pero menos que el carcinoma anaplásico de tiroides (cap. 226). La tasa de supervivencia a 10 años es del 75%. Con el objetivo de detectar el CMT en fase inicial, los médicos europeos determinan la concentración sérica de calcitonina en pacientes con nódulos tiroideos sin antecedente de CMT hereditario. La tasa de detección de CMT es menor del 0,5% y por ello los facultativos estadounidenses no han adoptado esta medida. La tabla 246-1 muestra las manifestaciones clínicas de MEN 2A, MEN 2B y CMTF.

MEN 2A (80% de los casos), MEN 2B (5% de los casos) y CMTF (15% de los casos) son autosómicos dominantes con penetración casi completa y, en el caso de MEN 2A y MEN 2B, con expresividad variable. Alrededor del 50% de los pacientes con MEN 2A (y una mutación en el codón 634) presentan feocromocitoma (caps. 228 y 231), pero la frecuencia es muy inferior en asociación a mutaciones en los codones 609, 611, 618 y 620.[7] Antes de disponer de cribado bioquímico y genético en familias con MEN 2A, la causa más habitual de muerte era el feocromocitoma, no el CMT. Las muertes se producían a menudo durante el parto o al aplicar técnicas intervencionistas. Por tanto, en pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de CMT hereditario debe descartarse un feocromocitoma (cap. 228). En pacientes que padecen CMT debe extirparse primero el feocromocitoma, con pocas excepciones.

Hasta el 30% de los casos de MEN 2A presentan hiperplasia paratiroidea, asociada generalmente a una mutación *RET* en el codón 634. La enfermedad es asintomática en muchos pacientes, y la única anomalía es una concentración sérica de calcio alta.[8]

Los afectados de MEN 2A sufren también liquen cutáneo amiloide (LCA) o enfermedad de Hirschsprung.[9] El LCA está presente en el 25% de los pacientes y afecta a la región interescapular de la espalda, en correspondencia con los dermatomas T2 a T6. El prurito, síntoma dominante, provoca rascado repetitivo y cambios cutáneos secundarios caracterizados por depósito de amiloide. La lesión puede ser aparente en la lactancia y actúa como marcador precursor de MEN 2A. El LCA se asocia casi siempre a mutación *RET* en el codón 634.

En 30 o más familias con MEN 2A o CMTF se ha detectado enfermedad de Hirschsprung, manifestada por ausencia de células ganglionares intrínsecas en la región distal del tubo digestivo y asociada a mutaciones en el exón 10 *RET* que afectan a los codones 609 (15%), 611 (4%), 618 (30%) y 620 (50%). En estudios funcionales, la expresión en la superficie celular de *RET* con estas mutaciones es menor que con una mutación en el codón 634. Ello es indicativo de un mecanismo nuevo en el que las mutaciones *RET* especificadas tienen poca actividad transformadora, suficiente para desencadenar la aparición de CMT y de feocromocitoma, pero insuficiente para estimular la diferenciación de células ganglionares intestinales. Cabe reseñar que el 50% de los pacientes con enfermedad de Hirschsprung familiar y el 30% de los afectados por enfermedad de Hirschsprung esporádica registran mutaciones *RET* de línea germinal.

Los pacientes con MEN 2B presentan neuromas mucosos, ganglioneuromatosis en el aparato respiratorio y digestivo, hipotonía, malformaciones óseas y nervios corneales mielínicos. También padecen disfunción de colon, manifestada por dolor abdominal y en ocasiones obstrucción intestinal. Los afectados exhiben un aspecto físico característico, en ocasiones poco llamativo en las primeras etapas de la vida. El error en el diagnóstico de MEN 2B a edad temprana puede ser catastrófico, puesto que el CMT suele ser evidente poco después de nacer y en escaso tiempo produce metástasis regionales o a distancia. El CMT asociado a MEN 2B es mucho más agresivo que el asociado a MEN 2A o a CMTF. El fundamento principal de esta diferencia es que las mutaciones en MEN 2B están asociadas a una actividad cinasa basal bastante más alta que las mutaciones en MEN 2A y en CMTF. Los pacientes con CMTF presentan solo CMT, con un crecimiento más lento que en los pacientes con MEN 2A y MEN 2B. Muchos médicos consideran el CMTF una variante de MEN 2A.

TABLA 246-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES 2A Y 2B, Y DEL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES FAMILIAR

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE (MEN) 2A
Carcinoma medular de tiroides (~100%)
Feocromocitoma (incidencia del 50% en familias con una mutación de línea germinal *RET* en el codón 634 y menos en familias con otras mutaciones del codón *RET*)
Hiperparatiroidismo (incidencia del 30% en familias con una mutación de línea germinal *RET* en el codón 634 y menos en familias con otras mutaciones del codón *RET*)
VARIANTES DE MEN 2A
MEN 2A con liquen cutáneo amiloide (asociada casi siempre a mutación de la línea germinal en el codón 634 *RET*)
MEN 2A con enfermedad de Hirschsprung (más habitual en familias con mutación de la línea germinal *RET,* que suele estar presente en el codón 620)
CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES FAMILIAR (CMTF)
Desde la descripción original de este síndrome se han registrado confusiones sobre la designación CMTF. En la actualidad, la mayoría de los médicos lo consideran una variante de MEN 2A
MEN 2B
Carcinoma medular de tiroides (~100%)
Feocromocitoma (50%)
Neuroma mucoso, ganglioneuromatosis, hábito marfanoide, anomalías del colon, aspecto físico característico (~100%)

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

La medición de la concentración sérica de calcitonina, en estado basal o después de administración intravenosa de secretagogos como calcio, pentagastrina o ambos, fue en principio la prueba principal para diagnosticar un trastorno de células C. Gracias al descubrimiento de que MEN 2A, MEN 2B y CMTF se deben a mutaciones en el protooncogén *RET*, el análisis directo del ADN se ha convertido en la prueba diagnóstica más apropiada para identificar miembros de la familia afectados que han heredado el alelo *RET* mutado. En la actualidad, la determinación de calcitonina se usa principalmente para detectar CMT persistente o recidivante después de una tiroidectomía o para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con diseminación regional o metastásica. Sin embargo, al ampliarse el conocimiento de la expresión clínica variable de MEN 2A en familias con mutación *RET* idéntica, la medición de la concentración sérica basal y estimulada de calcitonina ha adquirido importancia para programar una tiroidectomía temprana en miembros jóvenes de la familia con mutaciones *RET*.[10] La técnica más apropiada para cuantificar la concentración sérica de calcitonina es el análisis inmunométrico quimioluminiscente en dos puntos y en dos pasos, altamente específico de calcitonina monomérica.

En la actualidad, el análisis directo de ADN de RET es la prueba más adecuada para detectar mutaciones *RET* en familias con CMT hereditario. La guía Gene Tests comprende una lista de 63 laboratorios que realizan análisis de ADN para mutaciones *RET* (http://www.genetests.org). Casi todos ellos efectúan análisis de secuencia directo para evaluar mutaciones en los exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16, y algunos incluyen el exón 8. Si no se encuentran mutaciones en estos exones, es posible secuenciar toda la región codificante del *RET*. Es importante hacer un análisis directo de ADN para mutaciones *RET* a todos los pacientes con sospecha de CTM esporádico, porque en torno al 7% padecen CMT hereditario. Un diagnóstico de CMT en este contexto obliga a aplicar un plan terapéutico diferente al paciente y a sus familiares, a los que debe ofrecerse la oportunidad de someterse a evaluación clínica y análisis genéticos.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento principal de los pacientes con CMT, esporádico o hereditario, es la tiroidectomía total. En ella se lleva a cabo una resección de los ganglios linfáticos del compartimento central para todos los adultos y niños con MEN 2B, pero no para los jóvenes aparentemente sanos o con MEN 2A y CMTF, que se someten a tiroidectomía precoz basada en el análisis directo de ADN. En presencia de adenopatías cervicales visibles en la ecografía preoperatoria o durante la intervención quirúrgica, debe extirparse también el compartimento ganglionar anatómico afectado. Durante la tiroidectomía es importante preservar las glándulas paratiroideas, los nervios laríngeos recurrentes y la rama externa del nervio laríngeo superior. En el postoperatorio, la calcitonina sérica es normal solo en el 10% de los pacientes con ganglios positivos, frente al 60% de los casos que registran ganglios negativos. Sin embargo, muchos pacientes con metástasis ganglionares linfáticas regionales presentan pronóstico favorable con supervivencias a 5 y 10 años del 80 y 70%, respectivamente.

En pacientes con complicaciones por recidiva tumoral que comprime o invade estructuras vitales, como la médula espinal, las vías respiratorias o el esófago, está indicada la repetición de la intervención quirúrgica después de la tiroidectomía inicial. Además, los pacientes con diarrea resistente al tratamiento por secreciones hormonales altas generadas por el tumor, presumiblemente de calcitonina, logran alivio sintomático disminuyendo la masa tumoral. Los pacientes que presentan CMT persistente o recidivante tras una tiroidectomía, indicada por una concentración sérica elevada de calcitonina o de CEA, también son candidatos a reintervención; sin embargo, no está clara la efectividad de dichas operaciones quirúrgicas, ya que no hay datos a largo plazo sobre la calidad de vida o la supervivencia de los pacientes intervenidos. Pocos afectados por CMT presentan síndrome de Cushing (cap. 227) por secreción inapropiada de corticotropina (ACTH) o de hormona liberadora de corticotropina. Estos pacientes tienen un CMT avanzado, y en ocasiones es necesaria la suprarrenalectomía bilateral, si los inhibidores de la esteroidogenia son inefectivos. La secreción inapropiada de ACTH es indicativa de pronóstico y se asocia a una supervivencia media de 2 años.

El tratamiento del feocromocitoma es la suprarrenalectomía, como se describe en el capítulo 228. El hiperparatiroidismo (cap. 245) se corrige mediante paratiroidectomía subtotal o paratiroidectomía total con autotrasplante heterotópico.

En pacientes con CMT localmente avanzado o metastásico, los protocolos de quimioterapia simple o combinada han tenido poca eficacia y se han caracterizado por una tasa de respuesta escasa y de corta duración. La radioterapia de haz externo está indicada principalmente para tratar metástasis localizadas, sobre todo en el sistema nervioso central o en el hueso.

Al comprobar que el imatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa, lograba remisiones en pacientes con leucemia mielógena crónica y tumores del estroma digestivo, surgió la esperanza de encontrar tratamientos dirigidos moleculares (TDM) para otros tumores sólidos, como el CMT. En un estudio de fase III, doble ciego, comparativo con placebo, aleatorizado y prospectivo, los pacientes tratados con vandetanib, un TDM, lograron una supervivencia prolongada sin progresión en comparación con el grupo placebo.[A1] A la vista de este estudio, la FDA estadounidense aprobó el vandetanib para tratar a pacientes con CMT avanzado.[11] La FDA también ha aprobado en los últimos años otro TDM, cabozantinib,[12] basándose en resultados parecidos de un estudio de fase III.[A2] Por tanto, existen fármacos sistémicos disponibles para los pacientes con CMT avanzado, y hace poco tiempo se han iniciado estudios adicionales de otros TDM.

PREVENCIÓN

En pacientes con síndrome de cáncer hereditario debe valorarse la extirpación de un órgano predestinado a sufrir cáncer analizando cinco factores. Deben existir: 1) una penetrancia casi completa del gen mutado; 2) una técnica fiable para detectar a los miembros de la familia que han heredado un alelo mutado; 3) una mínima morbilidad asociada a la extirpación del órgano expuesto a riesgo; 4) un excelente tratamiento sustitutivo de la función del órgano extirpado, y 5) una prueba fiable para determinar si la intervención quirúrgica ha sido curativa. Pocos cánceres hereditarios cumplen todos estos criterios; por fortuna, MEN 2A, MEN 2B y CMTF sí los cumplen. Los miembros jóvenes de una familia con CMT hereditario que presentan un alelo *RET* mutado en el cribado genético presentan una probabilidad máxima de curación mediante tiroidectomía precoz. Cirujanos de varios países han logrado buenos resultados con esta técnica, y la pregunta ya no es si debe hacerse sino a qué edad.

El Consensus Committee of the 7th International Workshop on MEN, la National Comprehensive Cancer Network y la American Thyroid Association han propuesto directrices para determinar el momento apropiado para la tiroidectomía profiláctica en pacientes con MEN 2A, MEN 2B y CMTF.[13] Las recomendaciones de los tres grupos coindicen en que los niños con MEN 2B (o con mutaciones en los codones 918 u 882) deben tratarse mediante tiroidectomía en el momento del diagnóstico, incluso en los primeros meses de vida. Los niños con MEN 2A y mutaciones en los codones 611, 618, 620 o 634 deben ser tratados con tiroidectomía en o antes de los 5 años. En niños con mutaciones en otros codones *RET* no está tan claro el momento apropiado de la tiroidectomía, aunque por lo general se recomienda practicarla entre los 5 y los 10 años.

PRONÓSTICO

Varios factores predicen un pronóstico adverso en pacientes con CMT.[14] El pronóstico desfavorable está asociado a edad avanzada, enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico de un tumor primario de grandes dimensiones, metástasis en ganglios linfáticos, concentración preoperatoria de calcitonina y CEA muy elevada, invasión extratiroidea de la tráquea o los tejidos blandos, y metástasis a distancia. Los pacientes con MEN 2B y los afectados por MEN 2A que presentan mutaciones *RET* en el codón 634 presentan peor pronóstico que los que tienen mutaciones en otros codones. Además, en pacientes con CMT esporádico, la presencia de una mutación *RET M918T* se asocia a un tumor más agresivo y a peor pronóstico en comparación con otras mutaciones de codón. A los pacientes curados aparentemente mediante tiroidectomía se les realiza un seguimiento en intervalos de 6 meses, con medición de la concentración sérica de calcitonina y de CEA. Los tiempos de duplicación de la calcitonina sérica son especialmente útiles para predecir la evolución de la enfermedad. Los tiempos de duplicación inferiores a 6 meses (comparados con más de 24 meses) se asocian a pronóstico muy desfavorable.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:134-141.

A2. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3639-3646.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

247

OSTEOPATÍA DE PAGET

STUART H. RALSTON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La osteopatía de Paget es un trastorno caracterizado por aumento y desorganización de la remodelación ósea en uno o más huesos. Los huesos afectados aumentan de tamaño, se deforman y están expuestos a mayor riesgo de fracturas patológicas.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global de la enfermedad de Paget es de en torno al 1% en EE. UU. y de alrededor del 2% en el Reino Unido. También es frecuente en otros países de Europa occidental y en emigrantes de origen europeo. La enfermedad es en cambio poco habitual en escandinavos, africanos y asiáticos. Se cree que estas diferencias tienen un origen genético y son causadas por mutaciones iniciadoras que ocurrieron en europeos hace muchos siglos, con la propagación consiguiente al resto del mundo a través de la emigración. La enfermedad de Paget está estrechamente relacionada con la edad; en el Reino Unido, la incidencia es de 0,3-0,5 casos por cada 10.000 personas/año entre los 55 y los 59 años, si bien se duplica cada década a partir de esa edad hasta alcanzar una incidencia de 5,4 y 7,6 casos por cada 10.000 personas/año, respectivamente, en mujeres y en hombres de 85 años o más. Su prevalencia y su gravedad han disminuido en la mayoría de los países durante los últimos 25 años.[1] No están claras las causas de ello, aunque las explicaciones propuestas son la llegada de inmigrantes a algunos países desde regiones con prevalencia baja, la mejora de la alimentación, un estilo de vida más sedentario asociado a menos lesiones óseas y el descenso de la exposición a infecciones.[2]

BIOPATOLOGÍA

La predisposición a la enfermedad de Paget está determinada genéticamente, aunque los factores ambientales desempeñan un destacado papel en la regulación de su inicio y en su gravedad. La importancia de la genética queda reflejada en el hecho de que el 15-40% de los pacientes presentan antecedentes familiares, y el riesgo de sufrir enfermedad de Paget en un familiar de primer grado de un paciente es siete veces mayor aproximadamente que en la población general.[3] En muchas familias se transmite con un patrón autosómico dominante, aunque la penetrancia es incompleta. El gen de predisposición más importante de la enfermedad de Paget típica es *SQSTM1*. Las mutaciones de *SQSTM1* están presentes hasta en el 40% de los pacientes con antecedente familiar y en el 5-10% de las personas con enfermedad esporádica. El gen *SQSTM1* codifica una proteína denominada p62 que participa en la regulación de la transducción anterógrada de la señal del receptor del activador del factor nuclear κB (NF-κB; RANK), que desempeña un papel crucial en la regulación de la osteoclastogenia cuando es activado por el ligando RANK (RANKL) (fig. 247-1). Estas mutaciones causantes de la enfermedad se agrupan en el dominio asociado a la ubicuitina, aumentan la señalización del NF-κB y estimulan la osteoclastogenia mediante complejos mecanismos, analizados con detalle en otro capítulo. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado otros siete locus que predisponen a la enfermedad de Paget y que, individualmente, multiplican el riesgo

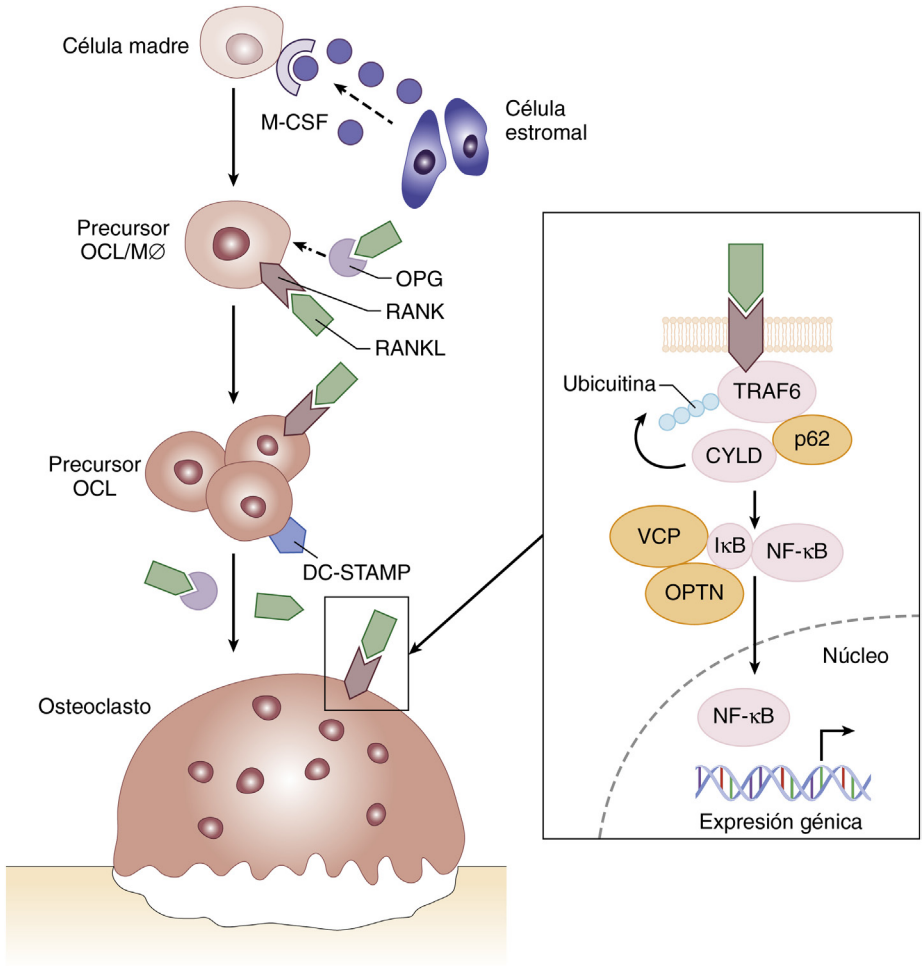

FIGURA 247-1. Reguladores de la disfunción de los osteoclastos en la enfermedad de Paget. Se muestran algunas de las moléculas clave implicadas en la patogenia de la enfermedad de Paget. El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) codificado por *CSF1* es necesario para la diferenciación de células madre de la estirpe osteoclasto/macrófago (OCL/MØ). La diferenciación y la actividad de los osteoclastos aumentan cuando RANK (codificado por *TNFRSF11A*) es activado por RANKL, aunque inhibido por la osteoprotegerina (OPG; codificada por *TNFRS11B*). La fusión de precursores de osteoclastos para formar osteoclastos maduros requiere DC-STAMP (codificado por *TM7SF4*). Dentro de la célula *(recuadro)* es necesaria p62 (codificada por *SQSTM1*) para la traducción anterógrada de la señal del receptor RANK; también está implicada en la regulación de la autofagia. Tanto la proteína contenedora valosina (VCP; codificada por *VCP*) como la optineurina (OPTN; codificada por *OPTN*) participan en la regulación de la señalización del factor nuclear κB (NF-κB) y en la autofagia.

booksmedicos.org

TABLA 247-1 GENES QUE PREDISPONEN A SÍNDROMES PAGETOIDES

SÍNDROME	GEN (PROTEÍNA)	FUNCIÓN DEL GEN	HERENCIA/MUTACIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Osteólisis expansiva familiar Osteopatía de Paget familiar de inicio precoz Hiperplasia ósea masiva	*TNFRSF11A* (RANK)	Aumenta la diferenciación de osteoclastos y la resorción ósea	Autosómica dominante Mutaciones de inserción en el exón 1	Inicio en la adolescencia, lesiones óseas extensas, sordera, caída de dientes
Enfermedad de Paget juvenil	*TNFRSF11B* (OPG)	Inhibe la diferenciación de osteoclastos y la resorción ósea	Autosómica recesiva Distintas mutaciones de pérdida de función	Inicio en la infancia, lesiones óseas extensas, sordera, fracturas, deformidad, enfermedad cardiovascular prematura
Miopatía con cuerpos de inclusión, enfermedad de Paget y demencia frontotemporal	*VCP* (p97)	Varias funciones celulares, como señalización del NF-κB y autofagia	Autosómica dominante Mutaciones de pérdida de función en el dominio UBA	Inicio en la tercera y cuarta décadas de la vida con miopatía, enfermedad de Paget, y demencia en la quinta y sexta décadas

NF-κB = factor nuclear κB; OPG = osteoprotegerina; RANK = receptor del activador del factor nuclear κB.

por 1,4 y 1,7.[4,5] Estos locus tienen efectos aditivos, de manera que las personas portadoras de varios alelos predisponentes tienen un riesgo bastante más alto de presentar una enfermedad de Paget. Muchos de estos locus están cerca de genes importantes en la función de los osteoclastos, como *CSF1,* que codifica el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), *TNFRSF11A,* que codifica RANK, *TM7SF4,* que codifica DC-STAMP, y *OPTN,* que codifica la optineurina (v. fig. 247-1). También se han descrito varias enfermedades hereditarias con características clínicas parecidas a la enfermedad de Paget (tabla 247-1). Estos síndromes son causados también por mutaciones en genes que regulan la función de los osteoclastos.

En circunstancias normales, el hueso se renueva y se repara de manera ordenada y estrictamente regulada mediante el proceso de remodelación ósea, muy alterado en la enfermedad de Paget. En ella aumenta el número y el volumen de los osteoclastos que contienen más núcleos. Algunos contienen cuerpos de inclusión nucleares. Al principio se pensó que eran nucleocápsides de paramixovirus, aunque en los últimos años se cree que pueden ser agregados de proteínas sin degradar causados por defectos en la vía de la autofagia. También está aumentada la formación ósea, de modo que la cantidad de hueso nuevo formado es mucho mayor que la cantidad de hueso reabsorbida mediante actividad osteoclástica, lo que produce aumento de tamaño y deformidad de los huesos afectados (fig. 247-2). El hueso formado se deposita de manera desorganizada (hueso reticular) y tiene menos resistencia mecánica. Otras características son aumento de la vascularización y fibrosis de la médula ósea. La naturaleza focal de la enfermedad de Paget sigue siendo un enigma. Las explicaciones propuestas son la presencia de mutaciones somáticas en los huesos afectados, que aumentan localmente la actividad osteoclástica, una carga mecánica excesiva o lesiones óseas en los primeros años de vida, que, al causar lesiones microscópicas, actúan como foco para el aumento localizado de la remodelación ósea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se calcula que entre el 7 y el 16% de los pacientes con enfermedad de Paget solicitan asistencia sanitaria, con una presentación muy variable.[6] Muchos pacientes son asintomáticos y la enfermedad de Paget se detecta por una fosfatasa alcalina (ALP) sérica alta o una radiografía anómala en pacientes atendidos por otro motivo. El 75% de los pacientes con manifestaciones clínicas presentan síntomas atribuibles a la enfermedad de Paget. El más frecuente es el dolor, que puede ser provocado por aumento del recambio óseo o por complicaciones como artrosis, estenosis vertebral, seudofracturas o síndromes de compresión nerviosa. Los pacientes con afectación craneal presentan en ocasiones sordera, habitualmente de conducción en vez de por compresión del nervio auditivo. Menos del 0,5% de los pacientes pueden presentar un osteosarcoma, pero este debe sospecharse en pacientes que sufren un aumento repentino del dolor óseo o tumefacción en la región afectada. Otras complicaciones poco frecuentes son hidrocefalia obstructiva, insuficiencia cardíaca con gasto elevado e hipercalcemia en pacientes inmovilizados. El riesgo de enfermedad cardiovascular es más alto en pacientes con enfermedad de Paget que en personas sanas del mismo sexo y edad, probablemente por aumento de la prevalencia de calcificación vascular. La mayoría de los pacientes no tienen signos clínicos, pero algunos presentan deformidad ósea (v. fig. 247-2) o aumento de la temperatura de la piel sobre el hueso afectado.

DIAGNÓSTICO

Por lo general, el diagnóstico se establece a partir de radiografías que muestran cambios característicos de osteólisis focal con alteración del patrón trabecular, expansión ósea y engrosamiento cortical (v. fig. 247-2). A veces la enfermedad puede ser predominantemente lítica (v. fig. 247-2). La manera más sensible de determinar la extensión de la enfermedad de Paget es una gammagrafía, en la que la captación del marcador es muy intensa en las zonas afectadas (v. fig. 247-2). No suele ser necesario realizar una tomografía computarizada ni una resonancia magnética, salvo en caso de sospecha de complicaciones, como estenosis vertebral u osteosarcoma. Las pruebas de laboratorio deben comprender una evaluación de la función renal, calcio, albúmina, ALP y 25(OH)D; es necesario analizar la función hepática para descartar la posibilidad de elevación de la ALP de origen hepático. Normalmente, la enfermedad de Paget se asocia a ALP alta, con el resto de parámetros normales, aunque una concentración normal de ALP no descarta el diagnóstico. La carencia de vitamina D es un hallazgo frecuente, pero lo más probable es que refleje el hecho de que la enfermedad de Paget afecta de modo predominante a personas ancianas en las que la carencia de vitamina D es prevalente. Algunos marcadores especializados, como ALP ósea específica o propéptido N-terminal de procolágeno de tipo 1, pueden ser útiles en pacientes con hepatopatía coexistente, pero por lo demás no ofrecen ventajas frente a la ALP total para el diagnóstico ni para valorar la respuesta al tratamiento. La predisposición a la enfermedad de Paget puede evaluarse en familiares de los pacientes afectados mediante análisis genéticos de las mutaciones *SQSTM1,* aunque no se realiza con frecuencia en la práctica clínica cotidiana.

El diagnóstico diferencial comprende hiperostosis frontal interna (enfermedad benigna caracterizada por osteoesclerosis de los huesos frontales del cráneo), displasia fibrosa, artroosteítis pustulosa (que produce lesiones mixtas osteoescleróticas y osteolíticas en la clavícula y las costillas)[7] y metástasis osteoescleróticas, con más frecuencia de carcinoma de próstata. Por lo general, es posible distinguir la enfermedad de Paget de estas enfermedades mediante pruebas diagnósticas bioquímicas y de imagen, pero en ocasiones puede ser necesaria una biopsia de la región afectada.

TRATAMIENTO

Tto

La indicación más frecuente de tratamiento farmacológico de la enfermedad de Paget es el dolor óseo localizado en una región afectada.[8] Aunque dicho dolor puede obedecer a una elevación de la actividad metabólica, también se ven implicadas a veces otras causas, como síndromes de compresión nerviosa, seudofracturas, artrosis secundaria y otras enfermedades osteomusculares. Por este motivo es necesaria una evaluación minuciosa del paciente para elegir el tratamiento más apropiado. El dolor óseo causado por un aumento de la actividad metabólica se localiza en la región afectada y, normalmente, va acompañado de una concentración alta de ALP. Muchos pacientes con dolor presentan artrosis, deformidad ósea u otras enfermedades osteomusculares concomitantes. En estos pacientes puede ser difícil estar seguro del origen del dolor y muchos médicos realizan una prueba terapéutica con bisfosfonatos. Si el dolor mejora, cabe suponer que está causado por una actividad metabólica alta y, si no, debe ampliarse la evaluación para identificar la causa y tratar al paciente de manera apropiada. Las seudofracturas plantean un reto terapéutico distinto. Se trata de zonas de osteólisis focal que atraviesan la cortical lateral de los huesos de carga de las extremidades inferiores. Algunas permanecen estables durante períodos prolongados sin causar síntomas, otras desaparecen de manera espontánea y otras avanzan a fractura patológica, asociada a menudo a un aumento localizado del dolor en la zona afectada.[9]

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son fármacos de primera línea para tratar el dolor causado por una actividad metabólica alta. En la actualidad se usan bisfosfonatos que contienen nitrógeno (aminobisfosfonatos) en vez de los bisfosfonatos antiguos, por su mayor potencia (tabla 247-2).

Estudios comparativos con placebo han mostrado que la mayoría de los bisfosfonatos mejoran el dolor óseo en la enfermedad de Paget. Se ha observado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

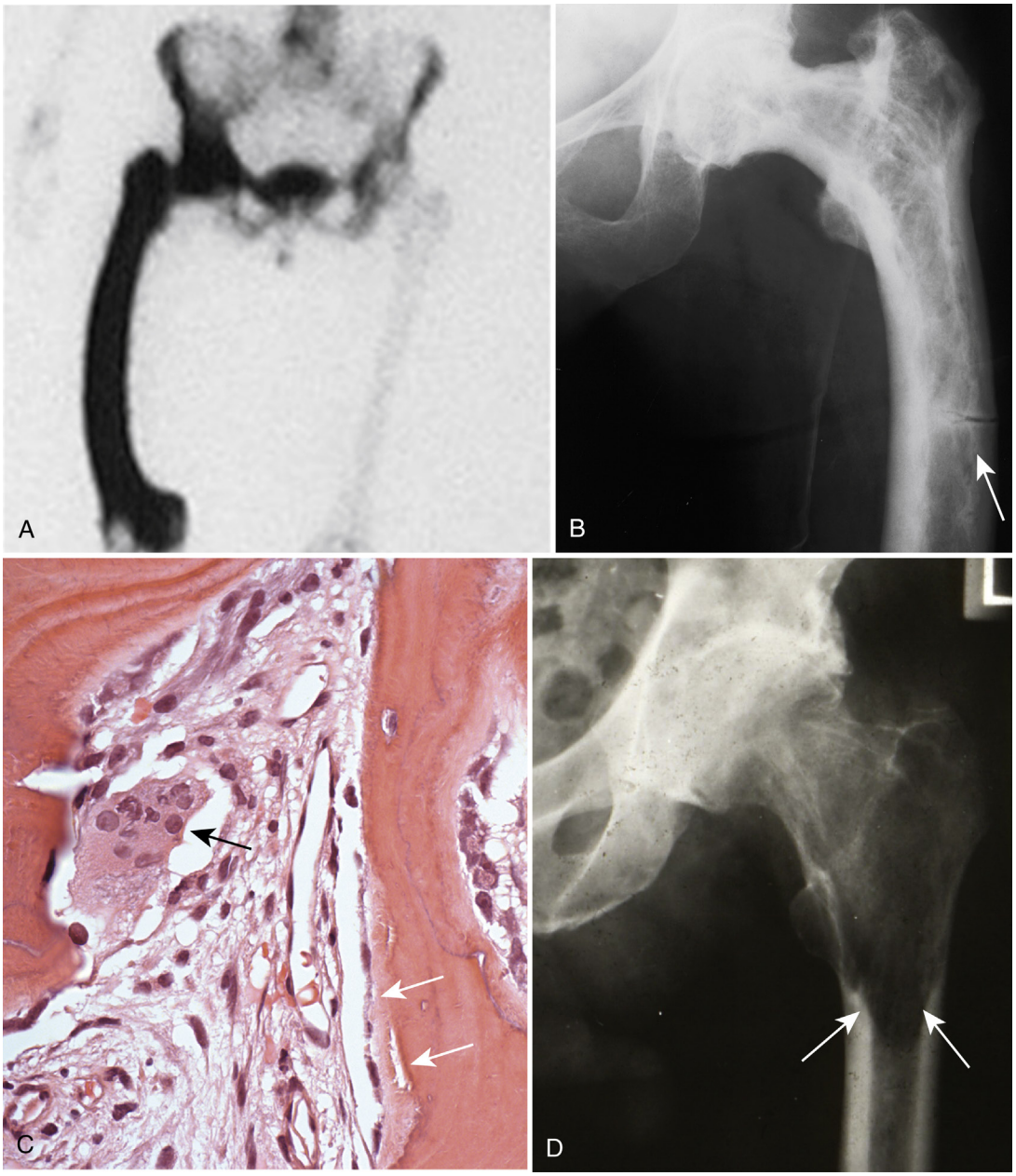

FIGURA 247-2. Signos radiográficos e histológicos de enfermedad de Paget. A. La imagen de gammagrafía muestra una intensa captación del marcador, característica de la osteopatía de Paget en el fémur derecho. **B.** En la radiografía del fémur izquierdo afectado se observan expansión ósea con zonas mixtas osteolíticas/osteoescleróticas y desaparición del patrón trabecular normal. Se aprecia una seudofractura en la cortical lateral *(flecha)*. **C.** Signos histológicos en un corte teñido con hematoxilina y eosina. Se observa un osteoclasto grande *(flecha negra)* cerca de una zona de formación de hueso nuevo *(flechas blancas)*. Hay fibrosis extensa de la médula ósea. En la derecha del corte se observan líneas de cemento irregulares características del hueso reticular. **D.** Enfermedad de Paget predominantemente lítica en el fémur izquierdo. La zona lítica está en la región intertrocantérea y se extiende hacia abajo por la diáfisis femoral *(flechas blancas)*.

cierta superioridad de los aminobisfosfonatos, con respecto al etidronato y al tiludronato, en la reducción de la concentración de ALP, aunque con pocas diferencias en la respuesta del dolor. Hay pocos datos comparativos entre diferentes aminobisfosfonatos. En un estudio abierto comparativo entre pamidronato (180 mg por vía intravenosa en dosis de 30 mg semanales o de 60 mg cada 2 semanas) y alendronato (40 mg/día por vía oral en ciclos de 3 meses durante un período de 2 años) no había diferencias significativas en la proporción de pacientes que lograron una concentración normal de ALP (86 y 91%, respectivamente) ni en la repuesta sintomática.[A1] Otro estudio que comparó una infusión única de 5 mg de ácido zoledrónico con 30 mg de risedronato al día durante 2 meses registró una superioridad significativa del ácido zoledrónico en la reducción de la ALP. Los pacientes aleatorizados a ácido zoledrónico mejoraron más en algunos apartados de calidad de vida relacionada con la salud, pero las diferencias entre los grupos fueron pequeñas (1-2 puntos) y por debajo del límite de 5 puntos, lo que se considera clínicamente relevante.[A2] Otro estudio aleatorizado comparó los efectos de un ciclo repetido de bisfosfonatos (principalmente risedronato) con el objetivo de normalizar la ALP (tratamiento intensivo) y los del tratamiento dirigido principalmente a aliviar los síntomas (tratamiento sintomático) en la enfermedad de Paget.[A3] No había diferencias en la respuesta al dolor, calidad de vida ni complicaciones entre los grupos, lo que indica que intentar normalizar la ALP no tiene ventajas clínicas en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Paget.

Después de iniciar el tratamiento con bisfosfonato, la concentración de ALP empieza a disminuir a los 10 días y alcanza un mínimo entre los 3 y los 6 meses. La concentración de ALP permanece reducida muchos meses, o incluso años, a partir de entonces, en especial con ácido zoledrónico. Los síntomas suelen mejorar mientras la concentración de ALP sigue bajando, si bien es frecuente una respuesta clínica óptima en pacientes en los que la concentración de fosfatasa no se normaliza.

Es posible que los bisfosfonatos intravenosos provoquen dolor óseo transitorio, mialgia, cefalea, náuseas, fiebre y cansancio de 1 a 3 días después de la infusión en el 25% de los pacientes (respuesta de fase aguda). Estos síntomas mejoran con paracetamol administrado antes y varios días después de la infusión, aunque casi siempre remiten en 7 días incluso sin tratamiento. La respuesta de fase aguda es mucho menos frecuente después de la segunda infusión y las siguientes. En ocasiones se registra hipocalcemia, sobre todo en los pacientes con un aumento considerable del recambio óseo y carencia de vitamina D. Es posible bajar el riesgo corrigiendo la carencia de vitamina D antes

booksmedicos.org

TABLA 247-2 BISFOSFONATOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PAGET

FÁRMACO	DOSIS	EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES
VÍA ORAL		
Etidronato*	400 mg/día durante 3-6 meses	Diarrea, náuseas, dolor abdominal
Tiludronato	400 mg/día durante 3 meses	Diarrea, náuseas, dispepsia
Risedronato	30 mg/día durante 2 meses	Dispepsia, esofagitis
Ácido alendrónico†	40 mg/día durante 6 meses	Dispepsia, esofagitis
VÍA INTRAVENOSA		
Pamidronato	180 mg en dosis individuales de 30 mg semanales o 60 mg quincenales	Respuesta de fase aguda, hipocalcemia
Ácido zoledrónico	5 mg	Respuesta de fase aguda, hipocalcemia

*Apenas se usa en la actualidad.
†No aprobado en el Reino Unido ni en otros países europeos para la enfermedad de Paget. Deben evitarse el etidronato, el tiludronato y el risedronato con filtración glomerular estimada (FGe) < 30; debe evitarse el ácido zoledrónico y el ácido alendrónico con FGe < 35.

del tratamiento y administrando suplementos de calcio y vitamina D durante 1 o 2 semanas después de la infusión.

Los pacientes que toman bisfosfonatos orales deben ayunar durante 30 min (risedronato, alendronato) o 120 min (etidronato, tiludronato) antes y después para que la absorción sea adecuada. Los efectos adversos más frecuentes son dispepsia (risedronato y ácido zoledrónico) y diarrea (tiludronato y etidronato). Otros efectos secundarios menos usuales son uveítis, exantemas, fibrilación auricular y osteonecrosis mandibular, además de fracturas subtrocantéreas. Los bisfosfonatos causan a veces lesión renal y están contraindicados en pacientes con disfunción renal importante.

Otros fármacos

Los analgésicos, antiinflamatorios y antineuropáticos son necesarios con frecuencia en pacientes con enfermedad de Paget, sobre todo en presencia de artrosis o de síndrome de compresión nerviosa concomitante. La calcitonina puede mejorar el dolor óseo por aumento de la actividad metabólica en la enfermedad de Paget, aunque se usa poco, excepto en pacientes en los que están contraindicados los bisfosfonatos. Efectos adversos tales como náuseas y rubor pueden ser problemáticos y cabe la posibilidad de desarrollo de resistencia por formación de anticuerpos neutralizantes. Algunos casos clínicos publicados indican que el denosumab, inhibidor de los osteoclastos, es eficaz en la reducción de la concentración de ALP en la osteopatía de Paget, aunque no está aprobado para esta indicación.

Tratamientos no farmacológicos

Los tratamientos no farmacológicos (acupuntura, fisioterapia, hidroterapia, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea) se usan con frecuencia para neutralizar el dolor, aunque no se ha investigado su eficacia de manera específica en estudios comparativos. La experiencia clínica indica que algunos problemas específicos, como el acortamiento y la deformidad de una extremidad, mejoran con ayudas y recursos tales como muletas y alzas en el calzado.

Seguimiento de la actividad de la enfermedad y efectos del tratamiento

La actividad metabólica y la respuesta al tratamiento se valoran normalmente midiendo la ALP, aunque la concentración puede ser normal en pacientes con enfermedad localizada y activa metabólicamente. En ocasiones es conveniente administrar ciclos adicionales de tratamiento en pacientes con dolor recurrente o persistente en los que la concentración de ALP aumenta o permanece elevada.

Tratamiento quirúrgico

Puede ser necesaria alguna técnica de cirugía ortopédica o de traumatología para tratar la artrosis, las seudofracturas, las fracturas, la deformidad ósea y la estenosis vertebral coexistentes. Pocas veces se realizan osteotomías, aunque los análisis de estudios con un número reducido de casos han obtenido resultados óptimos en el 60% de los pacientes. El tratamiento quirúrgico es necesario con frecuencia para reparar fracturas y realizar artroplastias en presencia de artrosis avanzada. El tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Paget puede plantear dificultades técnicas por deformidad, osteoesclerosis y aumento de la vascularización, pero los indicios obtenidos en series de casos indican que las fracturas en hueso pagético consolidan con normalidad y que las artroplastias consiguen buenos resultados. Se ha señalado que debe administrarse un bisfosfonato antes de una intervención quirúrgica ortopédica o de la columna vertebral a fin de disminuir la hemorragia durante la intervención, aunque no se ha estudiado si es efectivo. Existe el problema teórico de que el tratamiento con bisfosfonatos dificulte la consolidación de una fractura y la reparación ósea, si bien se cuenta con escasas evidencias de que este sea un problema clínico real.[10] A veces es necesaria una intervención quirúrgica ortopédica en pacientes que presentan un osteosarcoma, pero el pronóstico es malo incluso con tratamiento quirúrgico agresivo.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad de Paget es muy variable. Algunos pacientes permanecen completamente asintomáticos a lo largo de su vida, aunque los que presentan síntomas sufren complicaciones con frecuencia y sufren un notable deterioro de la calidad de vida.[A3] Aunque los bisfosfonatos nuevos son muy efectivos para inhibir el recambio óseo en la enfermedad de Paget,[11] no se ha demostrado todavía su utilidad para modificar la evolución natural de la enfermedad ni para prevenir las complicaciones. Es posible predecir la gravedad y la extensión de la enfermedad mediante genotipificación de las mutaciones *SQSTM1* y otros alelos de riesgo, y en la actualidad están realizándose estudios para determinar si los análisis genéticos pueden combinarse con profilaxis con bisfosfonato para prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad.

Bibliografía de grado A

A1. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget disease of bone. *Bone*. 2004;34:747-754.
A2. Reid IR, Miller P, Lyles K. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget disease. *N Engl J Med*. 2005;353:898-908.
A3. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, et al. Randomised trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2010;25:20-31.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

248

OSTEONECROSIS, OSTEOESCLEROSIS/HIPEROSTOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES ÓSEAS

MICHAEL P. WHYTE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

OSTEONECROSIS

DEFINICIÓN

La *osteonecrosis* (necrosis aséptica, avascular o isquémica del hueso) hace referencia al infarto esquelético. Los infartos óseos pueden ser asintomáticos, producir molestias autolimitadas o causar colapso doloroso del hueso subarticular con destrucción de la articulación.

BIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

La osteonecrosis se asocia con muchas entidades (tabla 248-1). En los adultos la causa más frecuente es el consumo excesivo de alcohol y el tratamiento esteroideo a largo plazo. En ambos casos los efectos son dependientes de la dosis.

El infarto óseo ocurre por destrucción de los vasos sanguíneos (p. ej., en una luxación articular o una fractura), por obstrucción del flujo sanguíneo (p. ej., por tromboembolia, anemia de células falciformes, émbolos grasos o síndrome por descompresión) y, teóricamente, por compresión como consecuencia de la expansión local del tejido graso (p. ej., en el alcoholismo, el tratamiento esteroideo y la diabetes mellitus). Sin embargo, los síntomas pueden no aparecer hasta varias semanas después, cuando la resorción del hueso muerto durante el proceso de reparación del esqueleto produce una fractura patológica. Algunos lugares del esqueleto (a menudo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 247-2 BISFOSFONATOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PAGET

FÁRMACO	DOSIS	EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES
VÍA ORAL		
Etidronato*	400 mg/día durante 3-6 meses	Diarrea, náuseas, dolor abdominal
Tiludronato	400 mg/día durante 3 meses	Diarrea, náuseas, dispepsia
Risedronato	30 mg/día durante 2 meses	Dispepsia, esofagitis
Ácido alendrónico†	40 mg/día durante 6 meses	Dispepsia, esofagitis
VÍA INTRAVENOSA		
Pamidronato	180 mg en dosis individuales de 30 mg semanales o 60 mg quincenales	Respuesta de fase aguda, hipocalcemia
Ácido zoledrónico	5 mg	Respuesta de fase aguda, hipocalcemia

*Apenas se usa en la actualidad.
†No aprobado en el Reino Unido ni en otros países europeos para la enfermedad de Paget. Deben evitarse el etidronato, el tiludronato y el risedronato con filtración glomerular estimada (FGe) < 30; debe evitarse el ácido zoledrónico y el ácido alendrónico con FGe < 35.

del tratamiento y administrando suplementos de calcio y vitamina D durante 1 o 2 semanas después de la infusión.

Los pacientes que toman bisfosfonatos orales deben ayunar durante 30 min (risedronato, alendronato) o 120 min (etidronato, tiludronato) antes y después para que la absorción sea adecuada. Los efectos adversos más frecuentes son dispepsia (risedronato y ácido zoledrónico) y diarrea (tiludronato y etidronato). Otros efectos secundarios menos usuales son uveítis, exantemas, fibrilación auricular y osteonecrosis mandibular, además de fracturas subtrocantéreas. Los bisfosfonatos causan a veces lesión renal y están contraindicados en pacientes con disfunción renal importante.

Otros fármacos

Los analgésicos, antiinflamatorios y antineuropáticos son necesarios con frecuencia en pacientes con enfermedad de Paget, sobre todo en presencia de artrosis o de síndrome de compresión nerviosa concomitante. La calcitonina puede mejorar el dolor óseo por aumento de la actividad metabólica en la enfermedad de Paget, aunque se usa poco, excepto en pacientes en los que están contraindicados los bisfosfonatos. Efectos adversos tales como náuseas y rubor pueden ser problemáticos y cabe la posibilidad de desarrollo de resistencia por formación de anticuerpos neutralizantes. Algunos casos clínicos publicados indican que el denosumab, inhibidor de los osteoclastos, es eficaz en la reducción de la concentración de ALP en la osteopatía de Paget, aunque no está aprobado para esta indicación.

Tratamientos no farmacológicos

Los tratamientos no farmacológicos (acupuntura, fisioterapia, hidroterapia, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea) se usan con frecuencia para neutralizar el dolor, aunque no se ha investigado su eficacia de manera específica en estudios comparativos. La experiencia clínica indica que algunos problemas específicos, como el acortamiento y la deformidad de una extremidad, mejoran con ayudas y recursos tales como muletas y alzas en el calzado.

Seguimiento de la actividad de la enfermedad y efectos del tratamiento

La actividad metabólica y la respuesta al tratamiento se valoran normalmente midiendo la ALP, aunque la concentración puede ser normal en pacientes con enfermedad localizada y activa metabólicamente. En ocasiones es conveniente administrar ciclos adicionales de tratamiento en pacientes con dolor recurrente o persistente en los que la concentración de ALP aumenta o permanece elevada.

Tratamiento quirúrgico

Puede ser necesaria alguna técnica de cirugía ortopédica o de traumatología para tratar la artrosis, las seudofracturas, las fracturas, la deformidad ósea y la estenosis vertebral coexistentes. Pocas veces se realizan osteotomías, aunque los análisis de estudios con un número reducido de casos han obtenido resultados óptimos en el 60% de los pacientes. El tratamiento quirúrgico es necesario con frecuencia para reparar fracturas y realizar artroplastias en presencia de artrosis avanzada. El tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Paget puede plantear dificultades técnicas por deformidad, osteoesclerosis y aumento de la vascularización, pero los indicios obtenidos en series de casos indican que las fracturas en hueso pagético consolidan con normalidad y que las artroplastias consiguen buenos resultados. Se ha señalado que debe administrarse un bisfosfonato antes de una intervención quirúrgica ortopédica o de la columna vertebral a fin de disminuir la hemorragia durante la intervención, aunque no se ha estudiado si es efectivo. Existe el problema teórico de que el tratamiento con bisfosfonatos dificulte la consolidación de una fractura y la reparación ósea, si bien se cuenta con escasas evidencias de que este sea un problema clínico real.[10] A veces es necesaria una intervención quirúrgica ortopédica en pacientes que presentan un osteosarcoma, pero el pronóstico es malo incluso con tratamiento quirúrgico agresivo.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad de Paget es muy variable. Algunos pacientes permanecen completamente asintomáticos a lo largo de su vida, aunque los que presentan síntomas sufren complicaciones con frecuencia y sufren un notable deterioro de la calidad de vida.[A3] Aunque los bisfosfonatos nuevos son muy efectivos para inhibir el recambio óseo en la enfermedad de Paget,[11] no se ha demostrado todavía su utilidad para modificar la evolución natural de la enfermedad ni para prevenir las complicaciones. Es posible predecir la gravedad y la extensión de la enfermedad mediante genotipificación de las mutaciones *SQSTM1* y otros alelos de riesgo, y en la actualidad están realizándose estudios para determinar si los análisis genéticos pueden combinarse con profilaxis con bisfosfonato para prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad.

Bibliografía de grado A

A1. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget disease of bone. *Bone*. 2004;34:747-754.
A2. Reid IR, Miller P, Lyles K. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget disease. *N Engl J Med*. 2005;353:898-908.
A3. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, et al. Randomised trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2010;25:20-31.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

248

OSTEONECROSIS, OSTEOESCLEROSIS/HIPEROSTOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES ÓSEAS

MICHAEL P. WHYTE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

OSTEONECROSIS

DEFINICIÓN

La *osteonecrosis* (necrosis aséptica, avascular o isquémica del hueso) hace referencia al infarto esquelético. Los infartos óseos pueden ser asintomáticos, producir molestias autolimitadas o causar colapso doloroso del hueso subarticular con destrucción de la articulación.

BIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

La osteonecrosis se asocia con muchas entidades (tabla 248-1). En los adultos la causa más frecuente es el consumo excesivo de alcohol y el tratamiento esteroideo a largo plazo. En ambos casos los efectos son dependientes de la dosis.

El infarto óseo ocurre por destrucción de los vasos sanguíneos (p. ej., en una luxación articular o una fractura), por obstrucción del flujo sanguíneo (p. ej., por tromboembolia, anemia de células falciformes, émbolos grasos o síndrome por descompresión) y, teóricamente, por compresión como consecuencia de la expansión local del tejido graso (p. ej., en el alcoholismo, el tratamiento esteroideo y la diabetes mellitus). Sin embargo, los síntomas pueden no aparecer hasta varias semanas después, cuando la resorción del hueso muerto durante el proceso de reparación del esqueleto produce una fractura patológica. Algunos lugares del esqueleto (a menudo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 248-1 CAUSAS DE NECROSIS ISQUÉMICA DEL CARTÍLAGO Y DEL HUESO

Endocrinológicas/metabólicas
Alcoholismo
Tratamiento con corticoides
Enfermedad de Cushing
Diabetes mellitus
Hiperuricemia
Osteomalacia
Hiperlipidemia
Tratamiento antirresortivo óseo (osteonecrosis maxilar)
Enfermedades de depósito (p. ej., enfermedad de Gaucher)
Hemoglobinopatías (p. ej., anemia falciforme)
Traumatismo (p. ej., luxación, fractura)
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Condiciones disbáricas (p. ej., enfermedad por descompresión)
Enfermedades vasculares del colágeno
Radiación
Pancreatitis
Trasplante de órganos
Hemodiálisis
Quemaduras
Coagulación intravascular
Idiopática, familiar
Embarazo



FIGURA 248-1. La osteonecrosis de la mandíbula se caracteriza por hueso necrótico expuesto.

zonas subarticulares) presentan una predisposición a la osteonecrosis pero con diferencias entre si hay traumatismo, o no, y entre niños y adultos. La *osteocondrosis* es la necrosis de los centros de osificación y se han identificado más de 50 tipos. La susceptibilidad de los niños a la osteocondrosis y su patogenia no se conoce con precisión. La cabeza del fémur es, sin embargo, especialmente susceptible al infarto óseo en todos los grupos de edad. La osteonecrosis no asociada a traumatismo afecta frecuentemente también la cabeza del húmero, los cóndilos femorales, el extremo distal de la tibia, la cabeza del húmero y el astrágalo. Aunque la patogenia es dudosa, la administración de fármacos antirresortivos potentes, sobre todo a pacientes con enfermedad maligna, se ha asociado a osteonecrosis maxilar (fig. 248-1).[1]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En caso de colapso óseo aparece dolor agudo. La artralgia crónica es consecuencia de la descamación del tejido necrótico y la destrucción articular.

DIAGNÓSTICO

La resonancia magnética pone de manifiesto la presencia de edema de la médula ósea y es especialmente sensible para la detección precoz de la osteonecrosis. La gammagrafía ósea muestra la reconstrucción del esqueleto con o sin fractura. Las radiografías muestran en una fase relativamente tardía del proceso patológico áreas parcheadas de osteopenia y osteoesclerosis que reflejan la reparación ósea. La presencia de una línea subcondral radiotransparente (signo de la media luna) indica la presencia de colapso óseo.

TRATAMIENTO

Tto

Es recomendable no cargar sobre el miembro afectado. La descompresión mediante la inserción de una trefina se realiza en algunos centros. A veces es necesaria la realización de artrotomía para limpiar los restos, osteotomía por transposición, artroplastia o recambio articular.

OSTEOESCLEROSIS/HIPEROSTOSIS

Un gran número de enfermedades se asocia con evidencia radiológica de aumento de la densidad ósea. Las displasias esqueléticas, algunas enfermedades del metabolismo y otras entidades pueden producir un aumento generalizado o focal de la masa ósea (tabla 248-2). Las aberraciones en el crecimiento, el modelado y/o el remodelado óseos pueden ser las causas. La *osteoesclerosis* consiste en el engrosamiento del hueso trabecular (esponjoso). La *hiperostosis* se define como el engrosamiento del hueso cortical (compacto). El aumento en el hueso trabecular, el cortical o en ambos se asocia con un aumento de la densidad ósea.

Osteoesclerosis

Los procesos neoplásicos, hematológicos y metabólicos producen sobre todo esclerosis en el hueso trabecular porque es donde se asienta la médula ósea y el remodelado es más rápido que en el hueso cortical.

TABLA 248-2 ALTERACIONES ASOCIADAS A HUESOS DENSOS

DISPLASIAS
Disosteoesclerosis
Displasia craneodiafisaria
Displasia craneometafisaria
Displasia diafisaria progresiva (enfermedad de Engelmann)
Displasia frontometafisaria
Displasia metafisaria (enfermedad de Pyle)
Displasia oculodentoósea
Distrofia ósea esclerosante mixta
Enfermedad de Paget juvenil
Hiperostosis cortical infantil (enfermedad de Caffey)
Hiperostosis del endostio
Enfermedad de van Buchem
Esclerosteosis
De tipo Worth (activación LRP5)
Melorreostosis
Osteodisplasia de Melnick y Needles
Osteoesclerosis central con displasia ectodérmica
Osteopatía estriada
Osteopetrosis (varios tipos)
Osteopoiquilosis
Picnodisostosis
Síndrome de Lenz-Majewski
ENFERMEDADES METABÓLICAS
Deficiencia de anhidrasa carbónica II
Fluorosis
Hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo y seudohipoparatiroidismo
Hipervitaminosis A, D
Intoxicación por metales pesados
Osteodistrofia renal
Osteoesclerosis asociada a hepatitis C
Raquitismo u osteomalacia hipofosfatémica
Síndrome de leche y alcalinos
OTROS TRASTORNOS
Esclerosis tuberosa
Enfermedad de Paget ósea
Fibrogenia imperfecta ósea
Linfoma
Mastocitosis
Metástasis esqueléticas
Mielofibrosis
Mieloma múltiple
Osteomielitis
Osteonecrosis
Radiación ionizante
Sarcoidosis

Tomado de Whyte MP. Skeletal disorders characterized by osteosclerosis or hyperostosis. In: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic Bone Disease.* 3rd ed. San Diego: Academic Press; 1998.

booksmedicos.org

FIBROGENIA IMPERFECTA ÓSEA

DEFINICIÓN

Este trastorno esporádico e infrecuente se caracteriza por osteopenia generalizada, pero el engrosamiento de las trabéculas restantes lo sitúa entre los trastornos que producen osteoesclerosis.

BIOPATOLOGÍA

La causa es desconocida. La formación de hueso subperióstico y la síntesis de colágeno en los tejidos no óseos parecen normales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De forma típica el comienzo consiste en dolor óseo progresivo que no responde a tratamiento en la edad media de la vida o después. La progresión es rápida y aparece debilidad e incluso inmovilidad. Las fracturas espontáneas son una complicación muy prominente. En la exploración es evidente una hipersensibilidad ósea muy marcada.

DIAGNÓSTICO

En el estudio radiológico solo el cráneo parece respetado. Al principio se aprecia osteopenia y un aspecto ligeramente alterado del hueso trabecular. Posteriormente los hallazgos radiológicos sugieren la presencia de osteomalacia. Las uniones corticomedulares se hacen indistinguibles, ya que el hueso compacto se sustituye por un patrón trabecular anormal. La osteopenia generalizada hace que el hueso esponjoso restante tenga un aspecto más compacto y denso en patrón de red de pescar con áreas mixtas de lisis y esclerosis. La actividad sérica de la fosfatasa alcalina está aumentada.

La lesión esquelética consiste en una forma localizada de osteomalacia con un grado de afectación variable en función del área.

Hiperostosis

DISPLASIA DIAFISARIA PROGRESIVA (ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGELMANN)

BIOPATOLOGÍA

La displasia diafisaria progresiva (enfermedad de Camurati-Engelmann) afecta a personas de cualquier raza y se hereda con rasgo autosómico dominante con expresividad variable. La formación de hueso nuevo envuelve de forma gradual tanto el periostio como el endostio de las diáfisis de los huesos largos. En los casos con enfermedad grave ocurre también osteoesclerosis en el esqueleto axial.

Las mutaciones comprometen el gen que codifica el factor de crecimiento transformador β1. La diferenciación de los osteoblastos también puede ser anormal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Durante la infancia aparece cojera o marcha de ánade con base amplia. A veces se puede confundir con la distrofia muscular. Los individuos con enfermedad grave presentan un fenotipo característico con cabeza grande, frente prominente, proptosis y miembros delgados con tejido subcutáneo y masa muscular escasos, así como huesos engrosados y sensibles. También pueden verse parálisis de los pares craneales y aumento de la presión intracraneal. Algunos pacientes presentan hepatoesplenomegalia y fenómeno de Raynaud. Los síntomas pueden remitir después de la pubertad.

DIAGNÓSTICO

La hiperostosis irregular de las diáfisis de los huesos largos aparece lentamente como consecuencia de la formación de hueso nuevo sobre el periostio y el endostio. El fémur y la tibia son los huesos que se afectan con más frecuencia. En algunos casos se afectan las metáfisis. La edad de inicio, la velocidad de progresión y la gravedad son variables. Los hallazgos clínicos, radiológicos y gammagráficos suelen ser concordantes. La actividad de fosfatasa alcalina, los marcadores bioquímicos de recambio óseo y la velocidad de sedimentación globular pueden estar aumentados. El estudio patológico muestra hueso neoformado reticular que madura y se incorpora al hueso cortical. Con el microscopio electrónico se aprecian cambios miopáticos en los músculos y alteraciones vasculares.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento con glucocorticoides (típicamente una dosis baja de prednisona a días alternos) puede aliviar el dolor óseo y normalizar la histología esquelética. Los bisfosfonatos también se pueden utilizar en estos casos.

HIPEROSTOSIS DEL ENDOSTIO

BIOPATOLOGÍA

La esclerosteosis y la enfermedad de van Buchem, ambas con herencia autosómica recesiva, son los dos tipos más graves de hiperostosis del endostio. La esclerosteosis se debe a mutaciones inactivadoras en un gen llamado *SOST*. La enfermedad de Van Buchem implica una deleción anterógrada de *SOST*. El aumento de la actividad osteoblástica por deficiencia de esclerostina, con insuficiencia de los osteoclastos para compensar el exceso de formación ósea, provoca cambios óseos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esclerosteosis (hiperostosis cortical con sindactilia) ocurre predominantemente en pacientes con ancestros de origen holandés. La distribución por sexos es similar. Los pacientes son altos y de peso elevado desde la infancia, tienen la mandíbula prominente y cuadrada, y sordera y parálisis facial por atrapamiento de los pares craneales. El aumento de la presión intracraneal y las frecuentes cefaleas son consecuencia de una cavidad craneal pequeña, que puede acortar la esperanza de vida. En los pacientes con enfermedad de Van Buchem ocurre un aumento progresivo asimétrico de la mandíbula durante la pubertad. Es posible que la enfermedad curse sin síntomas, o también que se manifieste desde la infancia con parálisis faciales recurrentes, sordera y atrofia óptica por estrechamiento de los agujeros craneales. Los huesos largos son dolorosos a la presión, pero son fuertes.

DIAGNÓSTICO

En la esclerosteosis el esqueleto es radiológicamente normal en la infancia, excepto si existe sindactilia, que es frecuente y afecta sobre todo a los dedos índice y corazón. El engrosamiento óseo progresivo ensancha el cráneo y produce prognatismo. La osteoesclerosis afecta a la base del cráneo, los huesos faciales, las vértebras, la pelvis y las costillas. El engrosamiento endóstico ensancha de manera homogénea las corticales diafisarias y estrecha el conducto medular. La tomografía computarizada muestra fusión de los huesecillos y estrechamiento de los canales auditivos internos y los acueductos cocleares. La actividad de la fosfatasa alcalina sérica aumenta por el aumento de la formación de hueso.

TRATAMIENTO Tto

La descompresión quirúrgica de los agujeros estrechos alivia las parálisis de los pares craneales.

PAQUIDERMOPERIOSTOSIS

BIOPATOLOGÍA

La paquidermoperiostosis (osteoartropatía hipertrófica, primaria o idiopática) es un defecto autosómico dominante que se caracteriza por dedos en palillos de tambor, hiperhidrosis con engrosamiento de la piel (sobre todo de la cara) y formación de hueso perióstico nuevo, sobre todo en los extremos distales de los miembros inferiores. No todos los pacientes presentan los tres rasgos principales de la enfermedad.[2] Se ha observado una mutación inactivadora en el gen que codifica la 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa. También puede ocurrir la herencia autosómica recesiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hombres se afectan más que las mujeres y los negros más que los blancos. Los síntomas empiezan de forma típica durante la adolescencia y se intensifican durante la siguiente década de la vida, pero luego la enfermedad entra en un estado quiescente. La artralgia y la astenia son frecuentes. La rigidez y la limitación del movimiento ocurren tanto en el esqueleto apendicular como en el axial. Las acropaquias, con aumento progresivo del tamaño de las manos y los pies, producen una apariencia en zarpa. Los cambios cutáneos consisten en engrosamiento, aparición de surcos, erosión y piel grasa, sobre todo en el cuero cabelludo y la cara.

DIAGNÓSTICO

La periostitis produce un engrosamiento de las porciones distales de la tibia, el peroné, el radio y el cúbito. Las acropaquias son evidentes y puede ocurrir acroosteólisis. El periostio prolifera de forma exuberante con una textura irregular y a menudo afecta a las epífisis, mientras que la osteoartropatía hipertrófica secundaria (pulmonar o de otras localizaciones) produce una reacción perióstica suave y en ondas. La anquilosis de las articulaciones, sobre todo en las manos y los pies, produce molestias en los pacientes mayores. La gammagrafía ósea muestra en todas las entidades captación simétrica, difusa, regular a lo largo de los bordes corticales de los huesos largos, sobre todo en las piernas, signo de la línea doble.

TRATAMIENTO Tto

Los pacientes con derrames sinoviales dolorosos pueden responder a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En caso de contracturas o de compresión neurovascular puede ser necesaria la cirugía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

OSTEOESCLEROSIS CON HIPEROSTOSIS

Osteopetrosis

DEFINICIÓN

La osteopetrosis (enfermedad marmórea de los huesos) es un grupo de trastornos poco frecuentes que se caracterizan por un aumento de la masa ósea debido a disfunción o ausencia de osteoclastos durante el crecimiento. Hay dos categorías principales: la autosómica recesiva o tipo «maligno», que a menudo produce la muerte durante la infancia si no se trata; y la autosómica dominante o tipo «benigno», que produce complicaciones menores. Las formas autosómicas recesivas pueden presentar grados variables de gravedad, enfermedad de depósito neuronal, o acidosis tubular renal con calcificación cerebral secundaria a déficit de anhidrasa carbónica II. También se ha descrito la osteopetrosis inducida por bisfosfonatos.

PATOGENIA

El gen deficitario que produce la osteopetrosis autosómica dominante codifica un canal de cloruro fundamental para la actividad de los osteoclastos. Las mutaciones bialélicas en este gen o en los que codifican una bomba protónica vacuolar causan osteopetrosis maligna. El déficit de anhidrasa carbónica II ocurre por mutaciones desactivadoras en el gen que codifica la isoenzima. Los casos autosómicos recesivos especialmente infrecuentes implican osteoclastogenia defectuosa por mutaciones con pérdida de función en los genes del receptor activador del factor nuclear κB (RANK) o de su ligando (RANKL).

Los estudios patológicos demuestran que todas las formas verdaderas de osteopetrosis se caracterizan por déficit marcado de la actividad de los osteoclastos. La esponjosa primaria inmersa en el hueso (cartílago calcificado depositado durante la formación de hueso endocondral) persiste fuera de las placas de crecimiento, lo que constituye el signo patognomónico. El defecto en la resorción de hueso endóstico altera la formación del espacio medular. El remodelado óseo quiescente produce fragilidad ósea por la disminución de las interconexiones de las osteonas y por el retraso en la conversión de hueso inmaduro (plexiforme) en maduro (compacto). La enfermedad por depósito neuronal (lipofuscina ceroide) puede tener como origen un defecto en los lisosomas. Se ha considerado que la producción deficitaria de superóxido (necesario para la resorción ósea) desempeña un papel relevante en la patogenia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La osteopetrosis maligna se presenta durante la infancia como taponamiento nasal por la falta de desarrollo de la mastoides y los huesos paranasales. Los pequeños agujeros craneales producen parálisis de los nervios óptico, oculomotor o facial. Las alteraciones en el crecimiento, el retraso en la dentición y las fracturas son frecuentes. El hiperesplenismo, las infecciones de repetición, la tendencia a la aparición de hematomas y hemorragias son consecuencia de la mieloptisis. Los rasgos físicos característicos son talla baja, cabeza grande, frente prominente, nistagmo, hepatoesplenomegalia y rodilla valga. Los niños que no reciben tratamiento mueren generalmente durante la primera década de la vida por hemorragia, neumonía, anemia grave o sepsis. La osteopetrosis benigna produce fracturas, parálisis facial, sordera, osteomielitis mandibular, fallo medular, alteraciones en la visión, retraso psicomotor, síndrome del túnel del carpo o artrosis. El déficit de anhidrasa carbónica II causa alteraciones del crecimiento, fracturas, retraso en el desarrollo, discapacidad mental y talla baja. La calcificación cerebral se desarrolla durante la infancia, pero el defecto en el modelado esquelético y la osteoesclerosis se pueden corregir. Se ha descrito también la aparición de acidosis tubular renal tanto proximal como distal.

DIAGNÓSTICO

El aumento generalizado en la densidad ósea es el rasgo radiológico característico de la osteopetrosis. En la enfermedad grave, los defectos en el modelado de los huesos largos producen una «deformación en matraz de Erlenmeyer» (fig. 248-2). En las metáfisis y en la pelvis se ve con frecuencia la aparición de bandas alternantes radiodensas y radiotransparentes. El cráneo está generalmente engrosado y denso, sobre todo en la base, y los senos paranasales y las mastoides se encuentran escasamente neumatizadas. Las vértebras muestran en la proyección lateral una imagen de «hueso dentro del hueso» (endohueso) o esclerosis del platillo distal produciendo una imagen en «jersey de rugby». La gammagrafía ósea revela la presencia de fracturas y osteomielitis. La resonancia magnética sirve para la monitorización de la respuesta al trasplante de médula ósea.

Las concentraciones séricas de fosfatasa ácida y de creatina cinasa (isoenzima cerebral) suelen estar aumentadas. En la osteopetrosis maligna, la hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario y concentraciones elevadas de calcitriol se asocian con los cambios radiológicos similares al raquitismo. En la osteopetrosis benigna, los valores bioquímicos del metabolismo mineral suelen ser normales, aunque las concentraciones séricas de la hormona paratiroidea pueden estar elevadas.



FIGURA 248-2. Osteopetrosis. Radiografía anteroposterior del extremo distal del fémur que muestra un ensanchamiento de la región metadiafisaria con las típicas bandas radiodensas y radiotransparentes. (Tomado de Whyte MP, Murphy WA. Osteopetrosis and other sclerosing bone disorders. In: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic Bone Disease.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990.)

TRATAMIENTO

Tto

Es esencial un diagnóstico preciso, ya que el origen, la patogenia molecular, el pronóstico y el tratamiento de los más de 10 tipos de osteopetrosis son variables.[3] En la actualidad, los análisis de mutaciones comercializados diferencian los distintos tipos de pacientes. En la forma maligna, el uso inmediato de trasplante de médula ósea HLA-idéntica para proporcionar osteoclastos funcionales ha tenido un efecto beneficioso notable en algunos niños. Se ha intentado aplicar una pauta de alimentación con escaso contenido en calcio, aunque este recurso implica riesgo de hipocalcemia y de raquitismo, con eficacia por lo demás dudosa. Las dosis farmacológicas de calcitriol (1,25-hidroxivitamina D_3) por vía oral combinadas con restricción alimentaria de calcio (para evitar la hipercalcemia y la hipercalciuria) o el interferón γ humano, que se cree que aumentan la producción de superóxido, pueden estimular la actividad osteoclástica. La prednisona sola o junto con una dieta pobre en calcio y rica en fosfatos también puede ser eficaz. El tratamiento con glucocorticoides estabiliza la pancitopenia y la hepatoesplenomegalia. La oxigenación hiperbárica sirve tratar la osteomielitis. La descompresión quirúrgica de los nervios óptico y facial es útil en algunos casos.

Picnodisostosis

EPIDEMIOLOGÍA

Se piensa que el impresionista francés Henri de Toulouse-Lautrec (1864-1901) padeció picnodisostosis. La mayoría de los casos descritos proceden de Europa y de EE. UU., sin embargo, es especialmente frecuente en Japón.

BIOPATOLOGÍA

Esta dolencia autosómica recesiva se produce por mutaciones de pérdida de función en *CTSK*, el gen que codifica la catepsina K.[4] Como consecuencia, se produce una disminución en la velocidad de degradación del colágeno y del remodelado óseo. En los condrocitos y los osteoblastos se pueden apreciar inclusiones anormales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los rasgos típicos de la picnodisostosis que aparecen durante la infancia son cráneo relativamente grande, prominencia frontooccipital, proptosis, escleróticas azuladas, nariz afilada, cara y barbilla pequeñas, ángulo mandibular obtuso, bóveda del paladar alta y arqueada, maloclusión dental, retención de la primera dentición y talla baja desproporcionada. Las suturas craneales permanecen abiertas. Los dedos de la mano son cortos y con acropaquias por acroosteólisis o por aplasia de las falanges terminales, y las manos son pequeñas y cuadradas. Las fracturas de repetición causan deformidad de la rodilla en valgo. Se detecta retraso mental en el 10% de los pacientes. La talla en los adultos varía entre 1,30 y 1,50 m. La esperanza de vida está limitada por las

booksmedicos.org

infecciones respiratorias de repetición y por la aparición de insuficiencia cardíaca derecha debida a obstrucción superior de la vía respiratoria secundaria a micrognatia.

DIAGNÓSTICO

La osteoesclerosis es uniforme, aparece durante la infancia y aumenta con la edad. No hay defectos en el modelado esquelético, aunque los huesos largos parecen tener la cortical engrosada debido a un estrechamiento de los canales medulares. Las clavículas son finas e hipoplásicas en su parte lateral. El cráneo y su base son escleróticos, las cuencas orbitarias densas y están presentes los huesos wormianos.

TRATAMIENTO Tto

No hay descrito ningún tratamiento eficaz. Las fracturas de los huesos largos se curan de forma satisfactoria. La fijación interna de los huesos largos es muy trabajosa por su espacio medular estrecho y dureza ósea. La extracción dentaria es difícil. La osteomielitis de la mandíbula se trata con antibióticos, cirugía y/o terapia hiperbárica.

Osteoesclerosis asociada a la hepatitis C

En raras ocasiones los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C presentan periódicamente dolor e hipersensibilidad en los miembros. En el estudio radiológico se aprecia un aumento marcado generalizado de la masa ósea por osteoesclerosis e hiperostosis. Las alteraciones en el sistema del factor del crecimiento similar insulínico son responsables del aumento en la formación de hueso. El tratamiento con calcitonina o bisfosfonatos para ralentizar el recambio óseo o el tratamiento antiviral han sido efectivos en algunos pacientes.

OSTEOESCLEROSIS/HIPEROSTOSIS FOCAL

Osteopoiquilosis

La osteopoiquilosis («huesos punteados») habitualmente consiste en una curiosidad radiológica que se produce por una mutación desactivadora del gen *LEMD3* y se hereda con un patrón autosómico dominante con alta penetrancia. Las lesiones óseas suelen ser asintomáticas. Sin embargo, la imagen puede plantear el diagnóstico diferencial con otras entidades más graves, incluidas metástasis óseas.[5] Algunos pacientes presentan nevo del tejido conjuntivo llamado *dermatofibrosis lenticular diseminada* (síndrome de Buschke-Ollendorff). En la radiografía se observan numerosos focos ovales o redondos pequeños de esclerosis ósea en el hueso esponjoso de los huesos tubulares del tarso, el carpo, la pelvis y las regiones metafisarias.

Osteopatía estriada

Este hallazgo suele ser una curiosidad de tipo autosómico dominante representada por estrías lineales asintomáticas en las regiones metafisarias de los huesos largos y del ilion. Sin embargo, dos trastornos dominantes clínicamente importantes ligados al cromosoma X con osteopatía estriada predominan en la mujer: osteopatía estriada con esclerosis craneal por mutación del gen *WTX*[6] y osteopatía estriada con zonas lineales diseminadas de hipoplasia dérmica y distintos defectos óseos en las extremidades por mutación del gen *PORCN* (síndrome de Goltz).

Melorreostosis

DEFINICIÓN

La melorreostosis es un trastorno esporádico que presenta alteraciones óseas con aspecto de la cera que gotea de una vela. No se ha podido establecer un patrón de herencia mendeliano. La distribución anatómica sugiere que se trata de un defecto segmentario poscigoto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente, se observa una afectación monomélica. La enfermedad bilateral es asimétrica. Los cambios cutáneos sobre los huesos afectados son frecuentes (áreas lineales como esclerodermia e hipertricosis) y suelen aparecer antes que la hiperostosis. La enfermedad se suele presentar en la infancia con dolor y rigidez como síntomas principales. Las articulaciones se contraen y deforman a partir del hueso ectópico. Las contracturas de las partes blandas y el cierre prematuro de las epífisis producen desigualdad en la longitud de las piernas. Los cambios esqueléticos progresan rápidamente durante la infancia. En los adultos la melorreostosis se disemina gradualmente en algunos casos y el dolor es especialmente frecuente.

DIAGNÓSTICO

En la radiografía se observa hiperostosis irregular, densa, excéntrica, en el periostio y el endostio, que afecta un hueso aislado o varios huesos adyacentes. Los miembros inferiores se afectan con más frecuencia. El engrosamiento del endostio predomina en los niños, mientras que la formación de hueso perióstico nuevo es más frecuente en los adultos. La formación de hueso ectópico puede ocurrir, sobre todo en las articulaciones adyacentes.

TRATAMIENTO Tto

La corrección quirúrgica de las contracturas es difícil. Es frecuente que aparezcan deformidades recurrentes.

Distrofia ósea esclerosante mixta

En esta enfermedad de aparición esporádica se combinan rasgos de osteopoiquilosis, osteopatía estriada, melorreostosis, esclerosis craneal y otras alteraciones óseas en el mismo individuo. Las complicaciones derivan de los tipos específicos de osteoesclerosis o hiperostosis, como parálisis de pares craneales en la esclerosis craneal y dolor óseo con la melorreostosis.

OTRAS ENFERMEDADES ÓSEAS

Displasia fibrosa

Esta enfermedad de desarrollo esporádico se caracteriza por una o varias lesiones fibrosas en expansión dentro del hueso. La enfermedad poliostótica se ve sobre todo antes de los 10 años, mientras que la enfermedad monostótica comienza en la adolescencia o al principio de la edad adulta. El *síndrome de McCune-Albright* consiste en displasia fibrosa poliostótica, manchas de color café con leche (fig. 248-3) e hiperfunción metabólica.[7]

BIOPATOLOGÍA

La displasia fibrosa y el síndrome de McCune-Albright son causados por el mosaicismo poscigoto de una mutación activadora en el gen que codifica la subunidad α de la subunidad del receptor/proteína G acoplada a la adenilato ciclasa, *GNAS*. Dado que las células mesenquimatosas no se diferencian completamente de los osteoblastos, se forma hueso anómalo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La displasia fibrosa monostótica es más frecuente que la enfermedad poliostótica. El cráneo y los huesos largos son los más afectados. Las lesiones óseas producen deformidades, fracturas y ocasionalmente atrapamiento de los nervios. La degeneración sarcomatosa es infrecuente (incidencia, < 1%), ocurre sobre todo en los huesos faciales o en el fémur y es más frecuente en presencia de enfermedad poliostótica. Durante el embarazo se pueden reactivar lesiones quiescentes. El síndrome de McCune-Albright suele causar pubertad seudoprecoz en las niñas. Menos frecuentemente



FIGURA 248-3. Síndrome de McCune-Albright. Mancha pigmentada de color café con leche con los bordes irregulares típicos («costa de Maine»). (Tomado de Whyte MP. Metabolic and dysplastic disorders. In: Coe FL, Favus MJ, eds. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York: Raven Press; 1992.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

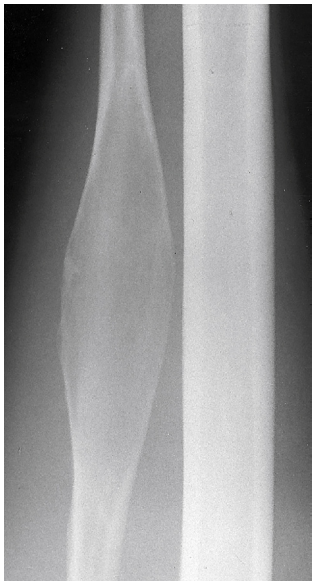

FIGURA 248-4. Displasia fibrosa. Una lesión expansiva característica con aspecto de vidrio esmerilado ha producido el adelgazamiento de la cortical en el segmento medio de la diáfisis del peroné. (Tomado de Whyte MP. Fibrous dysplasia. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.)

se observa pubertad seudoprecoz en los niños. También puede haber, tirotoxicosis, enfermedad de Cushing, acromegalia, hiperprolactinemia o hiperparatiroidismo. En algunos pacientes, la pérdida renal de fosfatos adquirida produce raquitismo hipofosfatémico y osteomalacia.

DIAGNÓSTICO

Las lesiones óseas producen una imagen radiográfica característica. En los huesos largos se localizan en la metáfisis o en la diáfisis, habitualmente bien delimitadas con corticales finas y aspecto de vidrio esmerilado (fig. 248-4). Al avanzar la edad, los defectos pueden transformarse en lobulados, con zonas trabeculares radiotransparentes.

TRATAMIENTO

Tto

En pacientes con enfermedad leve, es posible que la expansión de las lesiones óseas se detenga. En los casos graves, las lesiones progresan y aparecen otras nuevas durante la infancia. La curación espontánea no se ha descrito, pero las fracturas patológicas suelen curar normalmente. Sin embargo, las fracturas por estrés son difíciles de detectar y tratar. Si el cráneo está afectado, las compresiones nerviosas pueden precisar tratamiento quirúrgico. En el síndrome de McCune-Albright a menudo es importante conseguir el control farmacológico de las endocrinopatías asociadas. El tratamiento antirresortivo óseo ha resultado de utilidad en algunos pacientes.

Exostosis múltiple hereditaria

Esta enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia y relativamente frecuente se caracteriza por excrecencias óseas irregulares que sobresalen desde las metáfisis. Se han identificado mutaciones en los genes *EXT1* y *EXT2*. Las exostosis osteocartilaginosas proceden de los discos de crecimiento y aumentan su tamaño hasta que cesa el crecimiento lineal. Las lesiones se desprenden o no del hueso de donde proceden. Su estructura es poco llamativa con cortical externa y hueso esponjoso en la parte interior. La discapacidad es consecuencia sobre todo de la diferente longitud de los miembros cuando se afecta el crecimiento lineal a expensas de la expansión transversal. Ocasionalmente puede ocurrir compresión de los nervios, de la médula espinal o de los vasos sanguíneos. La degeneración sarcomatosa (0,5-2% de los pacientes) se debe sospechar cuando una exostosis crece rápidamente, sobre todo en los adultos.

Encondromatosis (discondroplasia, enfermedad de Ollier)

Se trata de una enfermedad de aparición esporádica que se caracteriza por la presencia de masas cartilaginosas que crecen desde los cartílagos de crecimiento. Se presenta en la infancia como inflamaciones localizadas que interfieren en el crecimiento lineal de los huesos. En la pubertad la expansión de las masas cartilaginosas se detiene y las masas se convierten en hueso maduro. El aspecto radiológico de los encondromas es en forma de lesiones radiotransparentes sobre los huesos planos o en las metáfisis de los huesos tubulares, a menudo con un punteado de calcificaciones en el centro. Si el cuadro de encondromatosis ocurre con hemangiomas múltiples (síndrome de Maffucci), los encondromas o los hemangiomas sufren una transformación maligna en aproximadamente el 15% de los casos. La enfermedad de Ollier y el síndrome de Maffucci son causados por mutaciones mosaicosomáticas en los genes *IDH1* e *IDH2*.

Acondroplasia

Las condrodistrofias son alteraciones del crecimiento del cartílago que resultan en una talla baja desproporcionada. La acondroplasia es la más frecuente. El origen es un defecto en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos de tipo 3. En torno al 80% de los casos se debe a mutaciones de este defecto autosómico dominante y son más frecuentes cuanto mayor es la edad paterna. La osificación endocondral anormal en las extremidades produce huesos tubulares cortos. En el condrocráneo la osificación membranosa está respetada, por lo que la bóveda craneal es normal. Sin embargo, la base craneal y el *foramen magnum* son pequeños. La cabeza es grande con prominencia frontal e hipoplasia de la parte media de la cara. Existe una exageración de la lordosis lumbar, y el conducto medular se estrecha desde los segmentos superiores hasta los inferiores de la columna vertebral. En la radiografía se aprecia una disminución de la distancia entre los pedículos. El tronco es de tamaño relativamente normal, pero las articulaciones muestran un acortamiento rizomélico y las manos tienen una configuración en tridente. Los huesos largos tienen una apariencia compacta por la anchura desproporcionadamente normal. Las placas de crecimiento no están muy desorganizadas y los condrocitos parecen normales. Las complicaciones incluyen hidrocefalia o compresión del tronco cerebral, de la médula ósea o de las raíces nerviosas. El mínimo pinzamiento del pequeño canal espinal por un disco o un osteófito puede producir problemas neurológicos.[8] A pesar de las complicaciones, la acondroplasia es compatible con una buena salud y una esperanza de vida normal.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

249

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDADES ALÉRGICAS O INMUNITARIAS

STEPHEN I. WASSERMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades y trastornos alérgicos del sistema inmunitario afectan a múltiples sistemas orgánicos y pueden surgir de diferentes maneras. Se remite al lector a la sección VII para una exposición detallada del sistema inmunitario y de trastornos autoinmunitarios e inmunitarios adquiridos específicos. Este capítulo aborda los trastornos alérgicos, la manifestación más frecuente de la disfunción del sistema inmunitario y las inmunodeficiencias primarias, que son manifestaciones infrecuentes de la disfunción inmunitaria. En aras de la claridad, estos dos temas se tratan por separado.

ENFERMEDADES ALÉRGICAS

DEFINICIÓN

Los trastornos alérgicos son frecuentes y su prevalencia está aumentando, en particular en las sociedades occidentales urbanizadas. Se dice que las enfermedades alérgicas son el trastorno más frecuente que ven los médicos de asistencia primaria. Además, incluso en pacientes no alérgicos, la consideración de la alergia entra con frecuencia en el diagnóstico diferencial de un problema. Por tanto, conocer cómo abordar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes alérgicos tiene una gran importancia para la práctica de la medicina interna. Los trastornos alérgicos se deben a la interacción entre un huésped sensibilizado (uno que produce anticuerpos de tipo inmunoglobulina E [IgE] que reconocen un antígeno específico) y un alérgeno específico. No todos los pacientes que poseen anticuerpos IgE específicos reaccionan de forma adversa ante la interacción con el alérgeno, y tales sujetos son sensibilizados pero no alérgicos. Los trastornos alérgicos primarios son la rinitis alérgica estacional (fiebre del heno), la rinitis alérgica perenne o la sinusitis, el asma, la anafilaxia (en especial secundaria a alimentos, medicamentos y picaduras de himenópteros), la urticaria o el angioedema, la dermatitis atópica (eccema) y la alergia a los alimentos.

EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad se calcula que más del 50% de la población es atópica (es decir, capaz de montar una respuesta inmunitaria IgE y de mostrar una respuesta de hipersensibilidad inmediata positiva en la prueba de la punción con los aeroalérgenos comunes). Desde el punto de vista clínico, el 10-20% de la población general sufrirá rinitis alérgica; el 5-7%, asma activa, y el 20%, urticaria en algún momento. La incidencia de la rinitis y del asma alérgicas está aumentando en todo el mundo y de manera más rápida en las zonas con una incidencia anterior baja de estos trastornos.

El aumento de las enfermedades alérgicas notado en los últimos dos decenios se considera resultado de la mejora de las condiciones higiénicas, la reducción de las infecciones en los lactantes y los niños, y el aumento del estilo de vida sedentario y en interiores con su exposición acompañante a los alérgenos de interior y el riesgo de obesidad. Estos cambios parecen asociarse a una activación menos eficaz del sistema inmunitario innato, lo que por tanto altera la maduración protectora del sistema inmunitario adquirido. El sesgo inmunitario dentro del útero y en la lactancia es hacia la respuesta inmunitaria dirigida por el linfocito T cooperador de tipo 2 (T_H2), que es la vía inmunitaria necesaria para la expresión de las enfermedades alérgicas. La generación ineficaz de linfocitos T reguladores subyace a la génesis y persistencia de la alergia. Se propone por tanto que sin una exposición inmunitaria (p. ej., infección) suficiente al principio de la infancia para inducir un cambio hacia una respuesta inmunitaria T_H1 eficaz y protectora, las enfermedades alérgicas tienen más probabilidades de aparecer durante la infancia. Se han obtenido pruebas epidemiológicas importantes que apoyan esta idea, ahora denominada hipótesis de la higiene. De este modo, la alergia es más prevalente en los sujetos con estado socioeconómico más alto, en los que viven en zonas urbanas, en las comunidades menos contaminadas (p. ej., Alemania Occidental), en los niños nacidos en primer lugar en lugar de en los hermanos posteriores, en los que han recibido múltiples vacunas y en los que están libres de enfermedades micobacterianas. Por el contrario, los niños que viven en granjas, en comunidades rurales y en zonas más contaminadas, así como los niños con infección por micobacterias y los que han experimentado múltiples infecciones al principio de la infancia tienen menos probabilidades de sufrir trastornos alérgicos. Parece existir una relación dependiente de la concentración entre la exposición a la endotoxina (como un marcador de la higiene) y la incidencia de sensibilización alérgica. Los valores bajos y muy altos de exposición a la endotoxina se asocian a una maduración anormal del sistema inmunitario y a la expresión de la alergia, mientras que los valores moderados de exposición predisponen al fenotipo no alérgico.

BIOPATOLOGÍA

La persistencia o activación aberrante de los linfocitos T_H2 lleva a la generación de citocinas (p. ej., interleucinas 4, 5, 13) que estimulan la síntesis en los linfocitos B de anticuerpos IgE y la producción de leucocitos polimorfonucleares eosinofílicos. La expresión de los trastornos alérgicos se debe a la interacción entre el alérgeno específico y la IgE reactiva con el alérgeno unida a receptores de afinidad alta situados en los mastocitos y los basófilos. Esta interacción lleva a la activación de las células diana y a que liberen mediadores preformados asociados a los gránulos (cuyo ejemplo es la histamina), la síntesis de mediadores lipídicos a partir de los lípidos de la membrana (leucotrienos sulfidopeptídicos) y la transcripción y secreción de citocinas como el factor de necrosis tumoral α y las interleucinas 4, 5 y 13. Estos mediadores inducen directamente la contracción del músculo liso, la dilatación vascular y la fuga de líquido a través del endotelio; también provocan la expresión de moléculas de adhesión vascular y atraen y activan leucocitos inflamatorios, en particular linfocitos T $CD4^+$, basófilos y eosinófilos. Estos y otros mediadores dependientes de la IgE se consideran responsables de la estimulación de la proliferación del músculo liso y de la reestructuración tisular.

DIAGNÓSTICO

La alergia es un trastorno inmunitario sistémico, por lo que su expresión puede ser multifocal. Es fundamental recordar este hecho al estudiar al paciente con sospecha de problemas alérgicos porque centrarse solo en el síntoma de presentación principal puede ser insuficiente para identificar todos los aspectos médicos pertinentes en un paciente dado.

Anamnesis

Las enfermedades alérgicas tienen un grado alto de carácter hereditario, y hay un mayor grado de concordancia en los gemelos idénticos. El riesgo de expresar enfermedades alérgicas es mayor si los dos progenitores son atópicos. La herencia de manifestaciones específicas de la alergia y del alérgeno específico al que se sensibiliza el paciente es menos sencilla. Con frecuencia, el diagnóstico de los trastornos alérgicos es fácil y puede hacerse preguntando sobre la naturaleza de los síntomas del paciente, cuándo y dónde se producen las reacciones y qué tipo de exposición considera relevante el paciente para la inducción o exacerbación de los síntomas (tabla 249-1).

Rinitis estacional y perenne

Los pacientes con rinitis estacional y perenne (cap. 251) suelen presentar síntomas de prurito nasal y palatino, estornudos, rinorrea acuosa, prurito, enrojecimiento y quemazón ocular y obstrucción nasal que, cuando son intensos, pueden causar anosmia. En la evaluación de las posibles causas de la rinitis estacional o de la sinusitis, el momento del año en que aparecen los síntomas es importante para asociar los síntomas a la floración de los árboles (principio de la primavera), las gramíneas (final de la primavera y verano) y las malezas (otoño). Existen diferencias geográficas importantes en la concentración de los alérgenos y en la exposición; por ejemplo, hay poca ambrosía en el oeste de EE. UU., y las gramíneas presentes en Nueva Inglaterra y Florida son muy diferentes. En algunos pacientes con síntomas perennes, las múltiples estaciones solapadas del polen son responsables de sus síntomas. Sin embargo, las exposiciones de interior en el hogar, el colegio, el trabajo o las zonas recreativas a animales con pelo, ácaros del polvo o insectos y hongos deberían abordarse en el estudio de las causas adicionales de los síntomas perennes. Debemos esperar la presencia de hongos y ácaros en ambientes húmedos, y los ácaros son prácticamente ubicuos en las camas y en las casas con mascotas, alfombras y muebles tapizados. Pueden tener importancia exposiciones laborales o lúdicas en ciertas situaciones (p. ej., panaderos, profesionales sanitarios, manipuladores de alimentos, criadores de caballos, manipuladores de animales de laboratorio), en las que pueden identificarse los alérgenos provocadores. Como muchos pacientes con rinitis tienen, además, asma, es importante obtener información sobre la presencia de esta enfermedad en los pacientes con rinitis. La aparición conjunta de asma y rinitis ha llevado al concepto de «una sola vía respiratoria» en la que las lesiones y respuestas en una parte de la vía respiratoria (es decir, la superior) pueden reflejarse en la otra (es decir, la inferior).

Asma

Los pacientes con asma (cap. 87) pueden presentar tos o sibilancias con disnea, que revierten espontáneamente o con tratamiento. Además de la asociación con la rinitis, son particularmente importantes la influencia del ejercicio, la exposición al humo del tabaco, el efecto de las infecciones respiratorias (en particular las virales), las exposiciones laborales (p. ej., ≤ 30% de los manipuladores atópicos de animales presentan asma) y el consumo de medicamentos (p. ej., β-bloqueantes). Como la mayoría de los pacientes con asma tienen, además, rinitis, es fundamental que el médico evalúe este aspecto en todos los pacientes asmáticos. Las sibilancias pueden

booksmedicos.org

TABLA 249-1 SÍNTOMAS, SIGNOS Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

SÍNTOMAS Y SIGNOS	ABORDAJE TERAPÉUTICO
SÍNTOMAS	
Cutáneos: picor, exantema	Antihistamínico H_1
Oculares: sensación de arenilla, picor	Antihistamínico H_1 tópico o estabilizador del mastocito
Vía respiratoria alta: prurito palatino, rinorrea clara, estornudo, obstrucción nasal	Corticoide tópico, antihistamínico H_1 oral, antileucotrieno, antihistamínico H_1 tópico nasal
Vía respiratoria baja: sibilancias, tos, disnea	Agonista β_2, corticoide inhalado, agonista β_2 inhalado, antileucotrieno, metilxantina oral, corticoide parenteral, anti-IgE parenteral
Gastrointestinales: náuseas, vómitos, retortijones	Adrenalina (si está causada por anafilaxia), corticoide oral, cromoglicato oral
SIGNOS	
Cutáneos: enrojecimiento, urticaria, angioedema, eccema	
Oculares: eritema conjuntival, quemosis	
Vía respiratoria alta: palidez, edema, rinorrea clara, pólipos	
Vía respiratoria baja: sibilancias	

acompañar a otros trastornos, como el edema pulmonar en la insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad embólica pulmonar.

Urticaria y angioedema

Los pacientes con urticaria (cap. 252) describen lesiones cutáneas pruriginosas y eritematosas con bordes regulares o irregulares que aparecen en cualquier lugar del cuerpo; pueden tener un tamaño variable, desde pequeñas (1 × 1 mm) a sumamente grandes. Las lesiones cutáneas están precedidas a menudo por un prurito intertriginoso intenso y eritema. Cada lesión urticarial persiste generalmente varias horas y raramente más de 24 h.[1] Sin embargo, muchos trastornos pueden provocar una sensación de prurito (para más información sobre enfermedades cutáneas y sistémicas asociadas al prurito, v. cap. 436). El angioedema (cap. 252) suele notarse en la cara, las manos y otras partes blandas y se acompaña generalmente de síntomas de tensión, hormigueo y tirantez en la piel en lugar de prurito. Las lesiones, en especial en la cara, suelen durar de 24 a 36 h. Aunque la mayoría de los casos de urticaria o angioedema no está mediada por la IgE (sobre todo en la urticaria crónica), es importante identificar los alimentos y medicamentos usados por los pacientes con urticaria o angioedema agudos, en particular los ingeridos en las 2 a 4 h previas a la aparición de las lesiones, y preguntar sobre las picaduras de insectos. La urticaria crónica está mediada con menos frecuencia por la IgE; deben abordarse las cuestiones sobre los medicamentos, en especial los antiinflamatorios no esteroideos, las infecciones recientes (en especial por el virus de Epstein-Barr) y la presencia de autoanticuerpos frente al receptor para la IgE. Alrededor de la mitad a los dos tercios de los pacientes con tales autoanticuerpos tiene también anticuerpos frente a antígenos tiroideos. En el angioedema hay que investigar el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, con especial atención cuando la ascendencia es afroamericana. La dermatitis atópica es otro trastorno cutáneo alérgico en el que los pacientes se quejan de un prurito intenso, en especial en las superficies de flexión. En los adultos, los alimentos (mediado por IgE) y la infección cutánea por *Staphylococcus aureus* (mediada por superantígeno) son los acontecimientos precipitantes más frecuentemente identificados de la dermatitis atópica.

Anafilaxia

La anafilaxia (cap. 253) es la urgencia alérgica más importante y puede ser mortal. Es una respuesta alérgica aguda asociada a síntomas cutáneos (urticaria, angioedema, enrojecimiento), respiratorios (edema laríngeo, asma), cardiovasculares (arritmias, hipotensión, pérdida extravascular de líquido), digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea) e inespecíficos (sabor metálico, sensación de muerte inminente) que pueden aparecer aislados o juntos. La información relevante para la anamnesis comprende todos los medicamentos, los alimentos y otros encuentros en las 2 h previas a la reacción. Los datos epidemiológicos indican que los alimentos (en especial los cacahuetes, los frutos secos, el marisco, la leche y el huevo), las picaduras de los himenópteros y los medicamentos (los antibióticos, los relajantes musculares, los contrastes radiográficos) son las causas más frecuentemente identificadas de este importante problema. Los pacientes con concentraciones basales elevadas de triptasa tienen un mayor riesgo de anafilaxia, especialmente con las picaduras de los himenópteros, y a todos los pacientes que sufren una anafilaxia después de este tipo de exposición se les debe determinar la triptasa basal; si está elevada, hay que llevar a cabo un estudio en busca de trastornos ocultos de los mastocitos.

Alergia a los alimentos

Los pacientes que acuden con alergia a los alimentos[2] se quejan a menudo de prurito oral, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. El eccema, la urticaria y la anafilaxia, como ya se ha dicho, también pueden ser consecuencias de la alergia a los alimentos. Los síntomas alérgicos consecuencia de los alimentos suelen ocurrir al cabo de minutos a 2 h de la ingestión del alimento causal; es improbable que los síntomas tardíos se deban a una interacción entre la IgE y el alérgeno. La esofagitis eosinofílica se ha añadido recientemente a la lista de trastornos en los que se considera la intervención de la alergia alimentaria. Otros síntomas atribuibles a los alimentos son más difíciles de explicar por mecanismos alérgicos y se denominan intolerancia a los alimentos.

Exploración física

La exploración física de un paciente con sospecha de enfermedad alérgica debe subrayar los sistemas orgánicos relacionados con los síntomas del paciente. Debe explorarse la piel en busca de lesiones urticariales o angioedematosas y de signos de dermatitis atópica como las pápulas, las excoriaciones y la liquenificación en las zonas de flexión. La queratosis pilar, en particular en la cara externa del brazo, acompaña con frecuencia a la dermatitis atópica. La urticaria suele consistir en pequeñas lesiones rosadas e irregulares que blanquean al ejercer presión y que desaparecen dejando la piel normal. En un paciente con urticaria debe hacerse una prueba simple de dermografismo Las lesiones angioedematosas son mayores, más difusas y pálidas y suelen encontrarse en la cara y las zonas acras.

Hay que explorar los ojos, los oídos, la nariz y la faringe en todos los pacientes con sospecha de padecer enfermedades alérgicas, en particular en los que tienen síntomas que hacen pensar en una rinitis-sinusitis alérgica estacional o perenne o asma. En las enfermedades alérgicas, las conjuntivas están a menudo inyectadas y pueden estar edematosas. Puede haber «empedrado» del epitelio. Los tejidos periorbitarios pueden estar tumefactos y oscurecidos. La exploración de las narinas puede mostrar una mucosa nasal pálida y edematosa, unos cornetes tumefactos y pueden verse pólipos. Pueden verse secreciones, generalmente transparentes, en las vías nasales o en la retrofaringe. Tales secreciones contienen generalmente un número alto de eosinófilos (v. más adelante) y su falta va en contra de una causa alérgica. La fiebre y las secreciones con otro color, en particular las que son espesas y amarillentas o verdes, en presencia de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos indican infección. La percusión sobre los senos maxilares o frontales puede provocar dolor en la sinusitis aguda. En la sinusitis crónica, la exploración física puede ser normal. En la otitis media aguda, los pacientes pueden tener eritema o abombamiento o perforación del tímpano con líquido en el conducto; en los casos crónicos, el tímpano puede estar cicatrizado y retraído. También puede notarse una alteración en la conducción aérea y ósea.

Los pacientes con asma aguda pueden mostrar taquipnea y sibilancias y pueden ser incapaces de decir frases completas debido a la falta de respiración. Deben buscarse el uso de músculos accesorios de la respiración y los signos de cianosis. La exploración del tórax comprende la inspección en busca de hiperinsuflación crónica y la auscultación en busca de sibilancias (que, si son unilaterales, pueden indicar un cuerpo extraño o un tumor). En el asma leve, los hallazgos de la exploración pueden ser normales, o la única observación física pueden ser las sibilancias en la espiración forzada y una ligera prolongación de la fase espiratoria.

Los pacientes que experimentan anafilaxia aguda suelen mostrar enrojecimiento y a menudo hay urticaria y angioedema concomitantes. La evaluación de las constantes vitales puede revelar hipotensión y taquicardia. En algunas situaciones pueden identificarse ronquera o estridor relacionados con edema laríngeo o sibilancias secundarias al asma. Pueden notarse sonidos intestinales hiperactivos. Pueden surgir hipoxia progresiva y cianosis. En la anafilaxia grave, el colapso cardiovascular secundario a la hipoxia y la hipotensión puede dar lugar a la muerte.

Pruebas de laboratorio

En la evaluación de los pacientes con trastornos alérgicos, el laboratorio puede ayudar a identificar y cuantificar la disfunción orgánica específica, así como a evaluar la presencia y especificidad del anticuerpo IgE.[3]

Evaluación de la inmunoglobulina E total y específica frente al alérgeno

Casi todos los anticuerpos IgE (> 95%) están unidos a receptores de afinidad alta en los mastocitos cutáneos y en los basófilos de la sangre periférica. La pequeña cantidad de anticuerpos IgE séricos libres circula en nanogramos y puede identificarse solo con técnicas de suficiente sensibilidad. Una gran proporción de la IgE en un sujeto dado puede dirigirse contra un solo antígeno. Por tanto, las concentraciones de IgE total pueden ser normales en presencia de enfermedades alérgicas y la medida de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 249-2 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS DIVERSOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO EN ALERGIA

MÉTODO	SELECCIÓN DEL PACIENTE	VENTAJAS CLÍNICAS	INCONVENIENTES CLÍNICOS
Pruebas cutáneas	Indicación clínica que sugiera enfermedad alérgica	Resultado rápido (15-30 min) Sensible y específico; punción *prick* para los aeroalérgenos, punción *prick* seguida de pruebas intradérmicas para los fármacos, los sueros y los venenos	El paciente no debe estar tomando antihistamínicos H_1 durante 5-7 días No interpretables si hay dermografismo Requiere una cantidad suficiente de piel sana para permitir realizar la prueba
Pruebas *in vitro*	Indicación clínica que sugiera enfermedad alérgica	El tratamiento antihistamínico no está contraindicado El dermografismo no es un problema Sensible y específico; igual a las pruebas cutáneas de punción *prick*	Requiere la extracción de sangre Resultado lento (7-14 días)

la IgE sérica total raramente ayuda al diagnóstico. En pocas situaciones, como la dermatitis atópica del adulto o la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la medida de las concentraciones séricas de IgE total puede proporcionar información sobre la gravedad de la enfermedad o el riesgo de exacerbación.

Es más importante la identificación de la IgE específica frente al alérgeno en un paciente en que se sospecha una enfermedad alérgica (tabla 249-2).[4] Tal IgE específica puede identificarse en el laboratorio o en vivo. Una búsqueda de IgE específica frente al alérgeno es particularmente útil en la evaluación de los pacientes con sospecha de rinitis alérgica, asma, eccema, reacciones a alimentos y anafilaxia. La evaluación de laboratorio es similar a la cuantificación de la IgE total, excepto por que la captura inicial del reactivo en una fase sólida es un alérgeno específico de polen, hongo, insecto, veneno, alimento u otro material. El desarrollo del análisis es idéntico al que se usa para cuantificar la IgE total y los resultados suelen comunicarse de forma semicuantitativa. La magnitud de la reacción se correlaciona débilmente con el grado de sensibilización y expresión de la alergia, aunque en el caso de ciertos alimentos existen datos de correlación más precisos sobre el riesgo de alergia y la cantidad de IgE específica frente al alérgeno detectado. Para evaluar en vivo la IgE específica frente al alérgeno, se introduce en la piel una cantidad minúscula del alérgeno en cuestión mediante una técnica de punción *(prick)* y se explora la respuesta cutánea de 15 a 30 min después. Una respuesta positiva es aquella en que aparece un habón y eritema al menos 2 mm mayor que el causado por un control salino en la zona de la inyección. Las pruebas en vivo son rápidas y baratas; su empleo exige que no haya dermografismo, que los pacientes no estén tomando medicamentos antihistamínicos y que muestren una respuesta positiva frente a la histamina como control. En algunas situaciones (p. ej., alergia a la penicilina o a la picadura de himenóptero) se inyecta un alérgeno más diluido por vía intradérmica y se evalúa la respuesta de habón y eritema de forma análoga. Son necesarias la presencia de la IgE específica frente al alérgeno y una clara relación temporal entre la exposición al alérgeno y la génesis de los síntomas para concluir que un paciente es alérgico a un alérgeno específico. Sin los síntomas, el paciente con IgE específica frente al alérgeno se denomina sensibilizado pero no alérgico.

También pueden usarse pruebas de provocación específicas para identificar la respuesta al alérgeno. Tales pruebas en presencia del anticuerpo IgE específico pueden ser útiles en el marco de la investigación, o pueden usarse en la clínica para aclarar la relación exacta entre la exposición y los síntomas. Sin embargo, estas pruebas pueden ser peligrosas porque introducen el alérgeno frente al cual se supone que es alérgico el paciente. En la alergia a los alimentos, tales provocaciones es mejor hacerlas a doble ciego y controladas con placebo; pueden ser útiles para separar la alergia de la sensibilización o eliminar el alimento sospechoso de la consideración. Sin embargo, las pruebas de provocación con alimentos no son necesarias en el caso de una anafilaxia y una respuesta a la prueba positiva del anticuerpo IgE frente al alérgeno putativo. Debido a que muchos pacientes creen falsamente que los alimentos son responsables de sus síntomas, estas provocaciones a doble ciego pueden ser útiles para dirigir las preocupaciones de los pacientes hacia áreas más productivas. Las pruebas de inhalación que emplean alérgenos o sustancias químicas específicas han resultado útiles para aclarar algunos casos de alergia o asma ocupacional.

Otras pruebas de laboratorio en las enfermedades alérgicas

En un paciente con asma aguda, las radiografías de tórax suelen mostrar una hiperinsuflación. En algunos casos puede haber signos de bronquiectasias, una observación que plantea el espectro de la aspergilosis broncopulmonar alérgica. En la radiografía de tórax puede notarse la presencia de un tumor o un cuerpo extraño radiopaco, lo que debe buscarse en un paciente con sibilancias unilaterales localizadas. En la exploración de un paciente con asma, la evaluación del flujo aéreo y los volúmenes puede dar un cuadro claro de la gravedad del asma y su respuesta al tratamiento. Las curvas de flujo y volumen también pueden identificar la presencia de una disfunción de las cuerdas vocales o traqueomalacia. Cuando se evalúa a los pacientes con una obstrucción de la vía respiratoria, su respuesta a los medicamentos inhalados agonistas β_2 (o un anticolinérgico de acción corta) puede ser útil para aclarar la naturaleza reversible de su trastorno. La gran mayoría de los pacientes asmáticos que muestran broncoconstricción manifiestan una respuesta broncodilatadora a la inhalación de tales sustancias. En los casos de sospecha de asma en los que la función pulmonar es normal, puede hacerse una provocación con histamina o metacolina. Estas sustancias aprovechan la ventaja de la hiperreactividad bronquial inespecífica característica de los pacientes con asma. La falta de broncoconstricción con la inhalación de cualquiera de estas sustancias va fuertemente en contra del diagnóstico de asma.

También pueden ser útiles otras herramientas de laboratorio para identificar y clasificar los trastornos alérgicos. La audiometría puede aclarar el grado de pérdida de audición causado por la otitis media en un paciente con rinitis alérgica. Cuando se sospecha una sinusitis, la tomografía computarizada de los senos ofrece la prueba de imagen más completa y tiene el mayor grado de sensibilidad para la identificación del engrosamiento de la mucosa, la opacificación de los espacios aéreos y la presencia de pólipos y erosiones óseas. La tomografía computarizada es particularmente útil para explorar los senos etmoidales y esfenoidales, que se ven afectados a menudo en las enfermedades alérgicas crónicas y son difíciles de evaluar en la exploración física o con las radiografías simples. Sin embargo, las pruebas de imagen no están indicadas en la mayoría de los casos de sinusitis aguda.

La cuantificación de la eosinofilia en la sangre, el esputo, el moco nasal o los tejidos y la respuesta al tratamiento con corticoides son correlatos útiles en la identificación y el tratamiento de las enfermedades alérgicas. La cuantificación de la triptasa, una proteasa específica del mastocito con una semivida en el suero de 2 h, puede ayudar al diagnóstico de la anafilaxia si se realiza en suero o plasma obtenido en las horas siguientes a la respuesta sistémica con hipotensión asociada. Se ha cuantificado el óxido nítrico espirado para evaluar la inflamación de la vía respiratoria en el asma, y es sobre todo un reflejo de la inflamación eosinofílica.

ENFERMEDADES INMUNITARIAS

EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades relacionadas con la alteración de la función inmunitaria (inmunodeficiencia) son mucho menos frecuentes que los trastornos alérgicos.[5] La más frecuente es el déficit de IgA, que aparece en alrededor de 1 cada 1.000 sujetos y es a menudo asintomática. Los siguientes en frecuencia son los trastornos de los linfocitos B y T como la hipogammaglobulinemia variable común y otros trastornos como el síndrome de DiGeorge y la inmunodeficiencia combinada grave (cap. 250). Son mucho menos frecuentes los defectos de la función del neutrófilo o del complemento.

DIAGNÓSTICO

La expresión clínica de los trastornos por inmunodeficiencias es sobre todo la infección relacionada con una alteración de las defensas del huésped. De este modo, el diagnóstico de una inmunodeficiencia sospechada es la evaluación de infecciones recidivantes, persistentes, graves, inusuales e inexplicadas de otro modo. La mayoría, aunque no todos, de los trastornos inmunitarios surgen en la primera infancia, y con la mejora del tratamiento muchos pacientes que debutan en la infancia viven hasta la vida adulta. Es importante para el internista general y el subespecialista en medicina interna ser conscientes de la presentación de estos trastornos.

Anamnesis

La información más importante para la anamnesis incluye las siguientes: la edad de inicio del problema en cuestión; el antecedente familiar de infecciones frecuentes o muertes a una edad temprana por infección; el número, localizaciones y tipo de infecciones, y la presencia de otras anomalías físicas (tabla 249-3). Cuanto antes empiecen las infecciones, más grave será probablemente el defecto inmunitario. Los defectos de los linfocitos T, con o sin defectos del linfocito B, suelen aparecer en los primeros 3 a 5 meses de vida, mientras que la función del linfocito B está apoyada por los anticuerpos maternos durante los primeros 6 meses de vida. Muchos trastornos inmunitarios están ligados al cromosoma X y en tales situaciones son fundamentales los antecedentes familiares. La muerte relacionada con infecciones de un hermano hombre del paciente o de la madre del paciente debe llevar a cuestionarse un trastorno ligado al cromosoma X.

booksmedicos.org

TABLA 249-3 PUNTOS CLAVE SOBRE LOS TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS

TRASTORNOS POR DEFICIENCIA DE ANTICUERPOS
Inicio pasados los primeros 6 meses de vida
Infecciones respiratorias recurrentes
Infecciones bacterianas, especialmente por microorganismos encapsulados
Ausencia de isohemaglutininas
Evaluación de la función de los linfocitos B, no de su población
DEFECTOS INMUNOLÓGICOS CELULARES
Inicio antes de los 6 meses de edad
Infecciones virales, fúngicas o parasitarias (oportunistas) recurrentes
Respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada defectuosas
Malabsorción o diarrea
DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO
Infección bacteriana recurrente
Infección recurrente por *Neisseria* (deficiencia de los últimos componentes)
Trastorno reumático asociado (particularmente, lupus eritematoso sistémico)
FACTORES SUGESTIVOS DE UNA DISFUNCIÓN DE NEUTRÓFILOS
Caída tardía del cordón umbilical
Leucocitosis neutrófila persistente
Gingivitis o periodontitis recurrente o persistente
Infección bacteriana recurrente con formación de granuloma

En un paciente con un trastorno del linfocito T, las infecciones más frecuentes son las virales, micóticas, micobacterianas y oportunistas de otros tipos *(Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii)*, y las vacunas con virus vivos pueden asociarse a una enfermedad viral diseminada y progresiva. La candidiasis oral persistente, la diarrea, la malabsorción y el retraso del crecimiento al principio de la infancia pueden indicar la presencia de anomalías en los linfocitos T.

En el déficit de linfocitos B o anticuerpos predominan las infecciones bacterianas piógenas, en particular las infecciones por microorganismos encapsulados. Tales infecciones suelen afectar a la vía respiratoria superior e inferior y a la piel, y son graves, recidivantes y, a menudo, persistentes. Las infecciones por microorganismos inusuales, con complicaciones inesperadas o que afectan a múltiples zonas (pulmón, seno, articulación, hueso o las meninges, con formación de abscesos o septicemia) deben hacer sospechar. En los adultos, el trastorno más frecuente de esta clase se denomina inmunodeficiencia variable común.

Como en cualquier paciente con infección, debe buscarse información sobre la exposición a sujetos enfermos o a irritantes como el humo del tabaco, la higiene del ambiente al que el paciente se ha expuesto y la presencia de una alteración anatómica o alergia que pudiera predisponer a la infección.

Exploración física

La exploración física que va más allá de la necesaria para evaluar la extensión y gravedad de una infección en particular debe centrarse en los órganos inmunitarios. Es importante la evaluación del tejido amigdalino y la determinación de la presencia y tamaño de los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado. Los pacientes con inmunodeficiencia variable común presentan a menudo hepatoesplenomegalia e hiperplasia de los ganglios linfáticos, mientras que en la hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X suele faltar el tejido linfático. Las telangiectasias (ataxia-telangiectasia), los defectos cardíacos (síndrome de DiGeorge), el eccema crónico (síndrome de Wiskott-Aldrich) y la periodontitis crónica (defectos del neutrófilo) indican un síndrome por una inmunodeficiencia.

Pruebas de laboratorio

El uso adecuado del laboratorio es fundamental para aclarar la sospecha de una inmunodeficiencia.[6] Las pruebas de cribado adecuadas para el abordaje inicial del médico son un hemograma completo, un recuento de neutrófilos y linfocitos, las concentraciones cuantitativas de inmunoglobulinas y la evaluación de las isohemaglutininas (en especial cuando se sospecha una inmunodeficiencia variable común). En algunas situaciones puede aconsejarse la cuantificación de las subclases de IgG para identificar un déficit de subclases específicas. Respecto a los defectos del linfocito T, es importante contar los linfocitos T totales y los subgrupos específicos de linfocitos T. También es útil la prueba cutánea de hipersensibilidad tardía frente a antígenos de recuerdo con el fin de evaluar la inmunidad celular. Cuando se sospechan defectos del neutrófilo puede hacerse una prueba de nitroazul de tetrazolio o una medida de la potencia fagocítica. Los defectos del complemento se abordan mejor obteniendo el valor CH_{50}. El CH_{50} es la cantidad necesaria de suero del paciente para provocar la lisis del 50% de los eritrocitos de prueba. Se compara con la cantidad de una mezcla de sueros normales de provocar el mismo grado de lisis. También pueden hacerse pruebas de componentes individuales del complemento, o de las proteínas reguladoras del complemento, en circunstancias especiales (p. ej., componentes tardíos del complemento en los pacientes con infecciones recurrentes por especies de *Neisseria*).

Las pruebas adicionales de producción de anticuerpos en respuesta a estímulos definidos, como las vacunas, pueden ser útiles cuando se sospecha un déficit selectivo de anticuerpos o cuando se encuentran concentraciones de inmunoglobulinas en el límite en presencia de infecciones frecuentes. En algunos casos puede ser beneficiosa la evaluación de la proliferación de los linfocitos T frente a mitógenos o antígenos. Otras pruebas podrían ser la evaluación de la función del linfocito citolítico espontáneo y la producción de citocinas por linfocitos activados. En general, estas pruebas de laboratorio adicionales deben realizarse previa consulta con un experto en trastornos inmunitarios.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

250 ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

CHARLOTTE CUNNINGHAM-RUNDLES

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Desde las descripciones en los años cuarenta de los primeros defectos inmunitarios génicos, la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX), el número de defectos inmunitarios primarios (más de 175) se ha expandido exponencialmente.[1] Para mantener el ritmo, cada pocos años la International Union of Immunological Societies compila estos defectos en ocho categorías generales: defectos combinados de linfocitos T y B, defectos de linfocitos B o anticuerpos, trastornos del complemento, defectos fagocíticos, defectos con manifestaciones sindrómicas, enfermedades por alteración de la regulación inmunitaria, síndromes autoinflamatorios y defectos de la inmunidad innata (tabla 250-1).[2] Los síndromes autoinflamatorios se tratan en el capítulo 261. En este capítulo se consideran nuestros conocimientos actuales sobre estos defectos inmunitarios primarios, poniendo énfasis en los defectos inmunitarios que se encuentran en los adultos. Los trastornos del complemento y de los fagocitos se exponen con detalle en los capítulos 50 y 169, respectivamente.

APROXIMACIÓN A LA EVALUACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

Debido al número y a los tipos de inmunodeficiencias, puede ser difícil reconocer muchos fenotipos clínicos, lo que en muchos casos retrasa el diagnóstico. El espectro de defectos inmunitarios que se encuentra en las poblaciones varía con la edad del paciente y con los defectos inmunitarios combinados de linfocitos T y B, los defectos de la función fagocítica, los defectos con manifestaciones sindrómicas, las enfermedades por la alteración de la regulación inmunitaria y los defectos de la inmunidad innata; algunas infecciones son más frecuentes en la infancia, mientras que los defectos del complemento y de la producción de anticuerpos son más característicos de los adultos. No obstante, hay muchas excepciones a esta observación general; además, aunque se haya diagnosticado un defecto inmunitario en la infancia, su tratamiento adecuado ha permitido a estos pacientes acudir cada vez más a las consultas de los internistas y los especialistas cuando son adultos.

En la mayoría de los pacientes, el primer síntoma de un defecto inmunitario es una serie de infecciones relativamente infrecuentes, en particular de la vía respiratoria. Entre ellas pueden estar la sinusitis crónica, la otitis y la neumonía bacteriana. En los adultos con defectos inmunitarios, las infecciones tienen más probabilidades de durar más tiempo y de exigir más ciclos de antibióticos, y tienden a recurrir. Las infecciones pueden conducir a complicaciones o intervenciones adicionales, como el empiema tras la neumonía bacteriana o la necesidad de colocar drenajes transtimpánicos en los adultos con otitis crónica. En los lactantes y los niños, las infecciones crónicas dan lugar a una pérdida del apetito y a un retraso obvio del crecimiento; en los adultos puede producirse cierta pérdida de peso, pero es menos notable. Debido a la falta de inmunidad, el herpes (cap. 375) es relativamente frecuente en los pacientes con defectos de los linfocitos T o déficits de anticuerpos. Otras presentaciones clínicas frecuentes son las infecciones digestivas agudas por microorganismos característicos como *Giardia* (cap. 351) y enfermedades inflamatorias intestinales crónicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 249-3 PUNTOS CLAVE SOBRE LOS TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS

TRASTORNOS POR DEFICIENCIA DE ANTICUERPOS
Inicio pasados los primeros 6 meses de vida
Infecciones respiratorias recurrentes
Infecciones bacterianas, especialmente por microorganismos encapsulados
Ausencia de isohemaglutininas
Evaluación de la función de los linfocitos B, no de su población
DEFECTOS INMUNOLÓGICOS CELULARES
Inicio antes de los 6 meses de edad
Infecciones virales, fúngicas o parasitarias (oportunistas) recurrentes
Respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada defectuosas
Malabsorción o diarrea
DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO
Infección bacteriana recurrente
Infección recurrente por *Neisseria* (deficiencia de los últimos componentes)
Trastorno reumático asociado (particularmente, lupus eritematoso sistémico)
FACTORES SUGESTIVOS DE UNA DISFUNCIÓN DE NEUTRÓFILOS
Caída tardía del cordón umbilical
Leucocitosis neutrófila persistente
Gingivitis o periodontitis recurrente o persistente
Infección bacteriana recurrente con formación de granuloma

En un paciente con un trastorno del linfocito T, las infecciones más frecuentes son las virales, micóticas, micobacterianas y oportunistas de otros tipos *(Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii)*, y las vacunas con virus vivos pueden asociarse a una enfermedad viral diseminada y progresiva. La candidiasis oral persistente, la diarrea, la malabsorción y el retraso del crecimiento al principio de la infancia pueden indicar la presencia de anomalías en los linfocitos T.

En el déficit de linfocitos B o anticuerpos predominan las infecciones bacterianas piógenas, en particular las infecciones por microorganismos encapsulados. Tales infecciones suelen afectar a la vía respiratoria superior e inferior y a la piel, y son graves, recidivantes y, a menudo, persistentes. Las infecciones por microorganismos inusuales, con complicaciones inesperadas o que afectan a múltiples zonas (pulmón, seno, articulación, hueso o las meninges, con formación de abscesos o septicemia) deben hacer sospechar. En los adultos, el trastorno más frecuente de esta clase se denomina inmunodeficiencia variable común.

Como en cualquier paciente con infección, debe buscarse información sobre la exposición a sujetos enfermos o a irritantes como el humo del tabaco, la higiene del ambiente al que el paciente se ha expuesto y la presencia de una alteración anatómica o alergia que pudiera predisponer a la infección.

Exploración física

La exploración física que va más allá de la necesaria para evaluar la extensión y gravedad de una infección en particular debe centrarse en los órganos inmunitarios. Es importante la evaluación del tejido amigdalino y la determinación de la presencia y tamaño de los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado. Los pacientes con inmunodeficiencia variable común presentan a menudo hepatoesplenomegalia e hiperplasia de los ganglios linfáticos, mientras que en la hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X suele faltar el tejido linfático. Las telangiectasias (ataxia-telangiectasia), los defectos cardíacos (síndrome de DiGeorge), el eccema crónico (síndrome de Wiskott-Aldrich) y la periodontitis crónica (defectos del neutrófilo) indican un síndrome por una inmunodeficiencia.

Pruebas de laboratorio

El uso adecuado del laboratorio es fundamental para aclarar la sospecha de una inmunodeficiencia.[6] Las pruebas de cribado adecuadas para el abordaje inicial del médico son un hemograma completo, un recuento de neutrófilos y linfocitos, las concentraciones cuantitativas de inmunoglobulinas y la evaluación de las isohemaglutininas (en especial cuando se sospecha una inmunodeficiencia variable común). En algunas situaciones puede aconsejarse la cuantificación de las subclases de IgG para identificar un déficit de subclases específicas. Respecto a los defectos del linfocito T, es importante contar los linfocitos T totales y los subgrupos específicos de linfocitos T. También es útil la prueba cutánea de hipersensibilidad tardía frente a antígenos de recuerdo con el fin de evaluar la inmunidad celular. Cuando se sospechan defectos del neutrófilo puede hacerse una prueba de nitroazul de tetrazolio o una medida de la potencia fagocítica. Los defectos del complemento se abordan mejor obteniendo el valor CH_{50}. El CH_{50} es la cantidad necesaria de suero del paciente para provocar la lisis del 50% de los eritrocitos de prueba. Se compara con la cantidad de una mezcla de sueros normales de provocar el mismo grado de lisis. También pueden hacerse pruebas de componentes individuales del complemento, o de las proteínas reguladoras del complemento, en circunstancias especiales (p. ej., componentes tardíos del complemento en los pacientes con infecciones recurrentes por especies de *Neisseria*).

Las pruebas adicionales de producción de anticuerpos en respuesta a estímulos definidos, como las vacunas, pueden ser útiles cuando se sospecha un déficit selectivo de anticuerpos o cuando se encuentran concentraciones de inmunoglobulinas en el límite en presencia de infecciones frecuentes. En algunos casos puede ser beneficiosa la evaluación de la proliferación de los linfocitos T frente a mitógenos o antígenos. Otras pruebas podrían ser la evaluación de la función del linfocito citolítico espontáneo y la producción de citocinas por linfocitos activados. En general, estas pruebas de laboratorio adicionales deben realizarse previa consulta con un experto en trastornos inmunitarios.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

250 ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

CHARLOTTE CUNNINGHAM-RUNDLES

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Desde las descripciones en los años cuarenta de los primeros defectos inmunitarios génicos, la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX), el número de defectos inmunitarios primarios (más de 175) se ha expandido exponencialmente.[1] Para mantener el ritmo, cada pocos años la International Union of Immunological Societies compila estos defectos en ocho categorías generales: defectos combinados de linfocitos T y B, defectos de linfocitos B o anticuerpos, trastornos del complemento, defectos fagocíticos, defectos con manifestaciones sindrómicas, enfermedades por alteración de la regulación inmunitaria, síndromes autoinflamatorios y defectos de la inmunidad innata (tabla 250-1).[2] Los síndromes autoinflamatorios se tratan en el capítulo 261. En este capítulo se consideran nuestros conocimientos actuales sobre estos defectos inmunitarios primarios, poniendo énfasis en los defectos inmunitarios que se encuentran en los adultos. Los trastornos del complemento y de los fagocitos se exponen con detalle en los capítulos 50 y 169, respectivamente.

APROXIMACIÓN A LA EVALUACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

Debido al número y a los tipos de inmunodeficiencias, puede ser difícil reconocer muchos fenotipos clínicos, lo que en muchos casos retrasa el diagnóstico. El espectro de defectos inmunitarios que se encuentra en las poblaciones varía con la edad del paciente y con los defectos inmunitarios combinados de linfocitos T y B, los defectos de la función fagocítica, los defectos con manifestaciones sindrómicas, las enfermedades por la alteración de la regulación inmunitaria y los defectos de la inmunidad innata; algunas infecciones son más frecuentes en la infancia, mientras que los defectos del complemento y de la producción de anticuerpos son más característicos de los adultos. No obstante, hay muchas excepciones a esta observación general; además, aunque se haya diagnosticado un defecto inmunitario en la infancia, su tratamiento adecuado ha permitido a estos pacientes acudir cada vez más a las consultas de los internistas y los especialistas cuando son adultos.

En la mayoría de los pacientes, el primer síntoma de un defecto inmunitario es una serie de infecciones relativamente infrecuentes, en particular de la vía respiratoria. Entre ellas pueden estar la sinusitis crónica, la otitis y la neumonía bacteriana. En los adultos con defectos inmunitarios, las infecciones tienen más probabilidades de durar más tiempo y de exigir más ciclos de antibióticos, y tienden a recurrir. Las infecciones pueden conducir a complicaciones o intervenciones adicionales, como el empiema tras la neumonía bacteriana o la necesidad de colocar drenajes transtimpánicos en los adultos con otitis crónica. En los lactantes y los niños, las infecciones crónicas dan lugar a una pérdida del apetito y a un retraso obvio del crecimiento; en los adultos puede producirse cierta pérdida de peso, pero es menos notable. Debido a la falta de inmunidad, el herpes (cap. 375) es relativamente frecuente en los pacientes con defectos de los linfocitos T o déficits de anticuerpos. Otras presentaciones clínicas frecuentes son las infecciones digestivas agudas por microorganismos característicos como *Giardia* (cap. 351) y enfermedades inflamatorias intestinales crónicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con pérdida de peso y malabsorción (cap. 140). En la tabla 250-2 se presentan las guías generales para abordar la evaluación de laboratorio de los principales defectos inmunitarios señalados en este capítulo, que se basan en las presentaciones clínicas.[3] Se han publicado diagramas de flujo del estudio de los defectos inmunitarios, que se presentan en la tabla 250-1, y que se basan en los fenotipos clínicos.[4]

TABLA 250-1 CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Deficiencias combinadas de linfocitos T y B
Deficiencias de anticuerpos
Trastornos del complemento
Defectos de los fagocitos
Defectos bien definidos con manifestaciones sindrómicas
Síndromes por alteración de la regulación inmunitaria
Defectos autoinflamatorios
Defectos de la inmunidad innata

DEFECTOS COMBINADOS DE LOS LINFOCITOS T Y B

DEFINICIÓN

Los defectos inmunitarios combinados son enfermedades en las que están muy afectados los compartimentos de los linfocitos T y B. Con el comienzo muy temprano y la naturaleza grave de estos defectos, este grupo contiene todas las formas de IDCG y otros síndromes en los que las dos ramas T y B del sistema inmunitario están muy afectadas.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de IDCG ha sufrido un retroceso desde una cifra estimada de 1:100.000 hace algunos años debido al cribado neonatal que se realiza actualmente en alrededor de la mitad de todos los recién nacidos de EE. UU.[5] La incidencia agregada de estas formas, presentada en la tabla 250-3, parece ser de alrededor de 1:54.000. Cuando también se incluye un espectro mayor de defectos inmunitarios combinados, es probable que la incidencia sea mayor.

TABLA 250-2 PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVALUACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DEFECTOS	DEFECTOS INMUNITARIOS	TRASTORNOS	PRUEBAS DE LABORATORIO
Infecciones bacterianas, virales o micóticas recurrentes o crónicas Infecciones oportunistas	Inmunidad celular	Alteración de la actividad microbicida de los microorganismos intracelulares Alteración de la inmunidad contra los virus Hipogammaglobulinemia	IDCG	Número absoluto de linfocitos Número de linfocitos T y de subgrupos de linfocitos T Pruebas proliferativas para medir la función de los linfocitos T
Infecciones bacterianas Infecciones virales Autoinmunidad Enfermedades inflamatorias Enteropatía Giardiasis	Linfocitos B	Hipogammaglobulinemia Reducción de lisis de bacterias Reducción de eliminación de virus o toxinas	Hipogammaglobulinemia Agammaglobulinemia Deficiencia de IgA IDVC Defectos de subclases de IgG Deficiencia de anticuerpos	Recuento de linfocitos B IgG, IgA e IgM séricas Pruebas de anticuerpos (es decir, tétanos, difteria) Administración de vacuna y pruebas de anticuerpos (vacuna contra neumococo)
Infecciones bacterianas Predisposición a enfermedad meningocócica Autoinmunidad Angioedema	Complemento	Alteración de la opsonización Reducción de lisis de bacterias No se eliminan los inmunocomplejos	Deficiencia de C2 del complemento Otros defectos del complemento AEH	CH_{50} AH_{50} Medida de componentes individuales Proteína inhibidora de C1 y función
Infecciones bacterianas Mala cicatrización de las heridas Infecciones micóticas Estomatitis Enfermedad periodontal	Células fagocíticas	Alteración de la movilización de neutrófilos Alteración de la opsonización Reducción de lisis de bacterias	Neutropenia crónica Neutropenia cíclica Neutropenia autoinmunitaria DAL EGC	Número absoluto de neutrófilos Estallido oxidativo del neutrófilo estudiado mediante prueba de dihidrorodamina por citometría de flujo Examen de extensión de sangre Anticuerpos contra el neutrófilo

AEH = angioedema hereditario; DAL = deficiencia de la adhesión del leucocito; EGC = enfermedad granulomatosa crónica; IDCG = inmunodeficiencia combinada grave; IDVC = inmunodeficiencia variable común.

TABLA 250-3 EJEMPLOS DE DEFECTOS INMUNITARIOS COMBINADOS

TIPO DE IDCG	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
Defectos de recombinación V(D)J	*RAG1, RAG2* ARTEMIS ADN-PKc	AR	Número muy bajo de linfocitos con pérdida de linfocitos T y B; hipogammaglobulinemia	Infecciones graves, retraso del crecimiento; las versiones incompletas pueden tener linfocitos T autorreactivos (síndrome de Omenn)
Deficiencia de adenosina desaminasa	Adenosina desaminasa	AR	Número muy bajo de linfocitos con pérdida de linfocitos T y B; también reducción de linfocitos NK; hipogammaglobulinemia	Infecciones graves, retraso del crecimiento; a menudo con ensanchamiento de la unión costocondral, hipoacusia, manifestaciones neurológicas, manifestaciones pulmonares y hepáticas
IDCG ligada al cromosoma X	Cadena γ común de receptores para citocinas	LX	Número bajo de linfocitos con pérdida de linfocitos T; hay linfocitos B; reducción muy acentuada de linfocitos NK; hipogammaglobulinemia	Infecciones graves, retraso del crecimiento; los casos leves pueden presentarse con número bajo de linfocitos T o NK, o síndrome de Omenn
Deficiencia de JAK3	*JAK3*	AR	Número bajo de linfocitos con pérdida de linfocitos T; hay linfocitos B; hipogammaglobulinemia	Infecciones graves, retraso del crecimiento; los casos leves pueden presentarse con un número variable de linfocitos T o NK
Deficiencia de IL-7	Cadena α de receptor para la IL-7	AR	Número bajo de linfocitos con pérdida de linfocitos T; hay linfocitos B; linfocitos NK normales; hipogammaglobulinemia	Infecciones graves, retraso del crecimiento; los casos leves pueden presentarse con un número bajo de linfocitos T o NK, o síndrome de Omenn
Defectos en cadenas del receptor del linfocito T	Mutaciones en cadenas γ, ε y ζ	AR	Número bajo de linfocitos por pérdida de linfocitos T; linfocitos B y NK normales; hipogammaglobulinemia	Infecciones graves, retraso del crecimiento; los casos leves pueden presentarse con un número bajo de linfocitos T o NK, o síndrome de Omenn

ADN-PKc = subunidades de proteína cinasa dependientes del ADN; AR = autosómica recesiva; IDCG = inmunodeficiencia combinada grave; IL-7 = interleucina 7; JAK3 = cinasa Jano 3; LX = ligada al cromosoma X; NK = citolítico natural.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA Y GENÉTICA

La principal característica de los defectos combinados es que eliminan o deterioran mucho el desarrollo del linfocito T, lo que en la mayoría de los casos conduce a una linfopenia profunda. Los lactantes con defectos que afectan a la formación de los receptores de los linfocitos T y B, como los defectos de los genes activadores de la recombinasa *RAG1* y *RAG2,* que entorpecen la recombinación VDJ, tienen pocos linfocitos T y B, si es que tienen alguno. De forma análoga, otros defectos de la recombinación del ADN o de genes de reparación (ARTEMIS, proteína cinasa dependiente del ADN [ADN-PKc]) tendrán un fenotipo parecido. Cuando falta la inmunidad del linfocito T, puede haber linfocitos B, pero no ejercerán ninguna función. Este es el caso de la forma más frecuente de IDCG, la forma ligada al cromosoma X, debida a mutaciones en la cadena γ de las citocinas, el componente transmisor de señales de seis receptores para citocinas: interleucina (IL) 2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 y IL-21. De forma análoga, los defectos en el gen *JAK3,* cuyo producto se sitúa a continuación de la cadena γ de las citocinas, o del propio receptor para la IL-7 llevan a un perfil inmunitario similar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con la pérdida de las dos ramas esenciales del sistema inmunitario adaptativo, los lactantes con defectos inmunitarios combinados tienen infecciones graves y recurrentes debidas a bacterias, virus y hongos. Otras manifestaciones frecuentes son la diarrea, la dermatitis y el retraso del crecimiento. La mayoría de los pacientes debutan antes de los 3 meses de edad, pero hay un número significativo de excepciones y los lactantes debutan más tarde, aunque habitualmente antes del primer año de vida. Sin intervención, la IDCG suele dar lugar a infecciones graves y a la muerte a los 2 años de edad. En algunos casos, el defecto inmunitario es tal que pueden desarrollarse algunos linfocitos T, pero estos suelen ser autorreactivos; a estos casos se les denomina a menudo IDCG parcial. Cuando la presentación de estos casos comprende exantemas y signos de autoinmunidad, se dice que los lactantes tienen un síndrome de Omenn.

DIAGNÓSTICO

Los recién nacidos tienen normalmente un recuento absoluto de linfocitos de 4.000/mm^3 o mayor. De este modo, la primera medida en la sospecha de IDCG es solicitar un hemograma completo; la mayoría de los lactantes tienen una linfopenia significativa. Cuando las manifestaciones clínicas hacen pensar en una IDCG, se utiliza un grupo de reactivos en citometría de flujo para enumerar los linfocitos T, B y citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer)*; esto también indicará los genes que puedan ser responsables. Pueden realizarse más pruebas genéticas, pero solo después de que se hayan acometido los abordajes para el trasplante de células madre.[6] Varios estados han introducido recientemente el cribado de la IDCG en el recién nacido, que se basa en las tarjetas de la prueba del talón (de Guthrie) para determinar si puede detectarse en números normales la firma de ADN de los linfocitos T nuevos que migran del timo del lactante. Este método se ha mostrado muy sensible y específico, y es probable que se adopte de manera universal.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Sin la reconstitución del sistema inmunitario, los lactantes con IDCG morirán y por ello su reconocimiento es esencial. Es obligada la reconstitución temprana con células madre procedentes de médulas o de células madre movilizadas de la sangre periférica con el antígeno leucocítico humano (HLA) compatible. Cuando el diagnóstico se realiza pronto y no se han producido infecciones graves, es probable que el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH; cap. 178) sea curativo en el 90% de los casos. El tratamiento génico, o genoterapia, está adquiriendo en algunos casos un nuevo papel y probablemente sea una nueva opción en el futuro.

DEFECTOS DE ANTICUERPOS

DEFINICIÓN

Los defectos de anticuerpos se deben a que no se desarrollan los linfocitos B, a que no se producen uno o más isotipos de inmunoglobulinas (Ig) o a que no se producen anticuerpos funcionales.

EPIDEMIOLOGÍA

Como grupo, los defectos de anticuerpos son el defecto inmunitario más frecuente y se encuentran en pacientes de cualquier edad. La deficiencia selectiva de IgA es la más frecuente en los pacientes de raza blanca, pero la incidencia varía con la población estudiada de 1:400 a más de 1:10.000. La deficiencia de IgA se encuentra en 1:400 en Finlandia, pero es mucho menos frecuente en estadounidenses de raza negra y en asiáticos (1:14.000 o menor). La inmunodeficiencia variable común (IDVC) tiene una incidencia estimada de 1 caso por cada 50.000 habitantes; también son frecuentes los defectos de subclases de IgG, pero se desconoce su incidencia.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque se han aclarado las causas génicas de muchas de las formas combinadas de inmunodeficiencia, todavía no se conocen los genes de muchos de los defectos más frecuentes de los linfocitos B (tabla 250-4). Los defectos de anticuerpos pueden considerarse en tres formas principales: no hay linfocitos B; hay linfocitos B, pero no producen uno o más isotipos de inmunoglobulinas, y las cifras de linfocitos B e inmunoglobulinas son normales, pero las inmunoglobulinas producidas no ejercen ninguna función.

Falta de linfocitos B que conduce a la agammaglobulinemia

El primer defecto grave de anticuerpos descrito fue la ALX. El gen afectado, una tirosina cinasa (BTK) localizada en el cromosoma X, es esencial para la transmisión de señales desde el receptor del linfocito B. Sin estas señales, los linfocitos B no sobreviven, lo que conduce a una profunda hipogammaglobulinemia. La incidencia de esta enfermedad es de aproximadamente 1 de cada 100.000. Las principales manifestaciones clínicas aparecen en el primer año de vida, pero los niños del sexo masculino pueden llamar la atención más tarde, en algunos casos no antes de la segunda década. Mientras que la herencia ligada al cromosoma X es una característica central, el antecedente familiar puede ser o no positivo debido a las mutaciones nuevas. Las infecciones suelen ser bacterianas, generalmente por microorganismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus* y especies de *Pseudomonas.* Se ha observado desde hace tiempo una propensión particular a las infecciones por *Mycoplasma* en la ALX; esto puede ocurrir en las articulaciones o en la vía urinaria y pueden ser difíciles de diagnosticar, dado que se carece, en general, de técnicas de cultivo apropiadas.

Además de la ALX, hay otras formas génicas de agammaglobulinemia. Estos son defectos génicos del propio receptor del linfocito B, como la cadena pesada μ, el sustituto de cadena ligera λ5, la Igα y la Igβ. De forma análoga, las mutaciones en las proteínas empleadas en la transmisión de señales situadas inmediatamente a continuación del receptor del linfocito B dan lugar al mismo resultado, con la pérdida de todos los linfocitos B. Como estos genes no están en el cromosoma X, estos defectos, aunque infrecuentes, se encuentran en los dos sexos.

Síndrome de Good

Un caso especial de agammaglobulinemia con pérdida de linfocitos B en los adultos es un defecto inmunitario de mecanismo poco conocido que se asocia a los timomas (síndrome de Good). Parece un defecto inmunitario secundario, pero es importante incluirlo aquí porque la pérdida de linfocitos B, con agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia, lleva a muchas de las mismas manifestaciones infecciosas que los defectos profundos de anticuerpos. El síndrome de Good, bastante infrecuente, aparece en adultos, la mayoría después de los 40 años de edad, y comprende una mayor incidencia de infecciones oportunistas, como las infecciones por *Pneumocystis jirovecii,* las ungueales y cutáneas por *Candida,* infecciones virales y complicaciones inflamatorias, como el liquen plano. Sigue sin entenderse la conexión entre el timoma, la pérdida de la función de los linfocitos B y las infecciones inusuales.

Hipogammaglobulinemia con linfocitos B

Inmunodeficiencia variable común

Los pacientes con IDVC tienen grados variables de hipogammaglobulinemia, que van desde la pérdida casi total de inmunoglobulinas a reducciones más moderadas de la IgG y la IgA o de la IgM. Desde el punto de vista clínico, la IDVC es un trastorno notable debido que es relativamente frecuente (de 1:25.000 a 1:50.000), comienza después que otros defectos inmunitarios (generalmente entre los 20 y los 40 años de edad) y tiene una presentación clínica muy heterogénea. Son frecuentes los retrasos diagnósticos. Antes del diagnóstico, alrededor del 80% de los sujetos con IDVC habrán pasado uno o más episodios de neumonía, que a veces provocan empiemas. Con el tiempo pueden aparecer bronquiectasias. Las especies bacterianas más frecuentemente encontradas son *S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus* y especies de *Mycoplasma.* No es infrecuente que se afecte el tubo digestivo; puede ser de origen infeccioso (p. ej., *Giardia, Campylobacter,* norovirus [virus de Norwalk]) o inflamatorio, incluidas la hiperplasia linfática y formas de enfermedad inflamatoria intestinal que llevan a la malabsorción. Sin embargo, una biopsia mostrará una pérdida de células plasmáticas en la mucosa digestiva. Alrededor de una cuarta parte de los sujetos con IDVC tienen trastornos autoinmunitarios, como trombocitopenia, anemia hemolítica, aclorhidria, anemia perniciosa y enfermedad granulomatosa indicativa de una sarcoidosis.[7] En la exploración clínica es frecuente la linfoadenopatía, y se encuentra esplenomegalia en el 28%. También están aumentadas las neoplasias malignas, habitualmente los linfomas B, pero también parecen más frecuentes otras formas de cáncer. En la última década se han descubierto algunas de las mutaciones génicas responsables de una minoría de los casos, las cuales se muestran en la tabla 250-4. Sin embargo, en este momento, la mayoría de los sujetos con hipogammaglobulinemia no tienen ningún defecto génico conocido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 250-4 EJEMPLOS DE DEFECTOS DE ANTICUERPOS

TIPO	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
FALTAN LOS LINFOCITOS B: REDUCCIONES ACENTUADAS DE IgG, IgA E IgM				
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	Tirosina cinasa de Bruton	LX	IgG, IgA e IgM muy bajas o nulas	Infecciones bacterianas graves
Formas autosómicas de agammaglobulinemia	Defectos del receptor del linfocito B o de sus vías transmisoras de señales; λ5, Igα, Igβ	AR	IgG, IgA e IgM muy bajas o nulas	Infecciones bacterianas graves
Síndrome de Good	Desconocidos	Desconocida	Hipogammaglobulinemia variable	Asociada a timoma; puede haber infecciones oportunistas
HAY LINFOCITOS B, PERO CON CIFRAS DE IgG, IgA Y/O IgM SÉRICAS BAJAS				
Inmunodeficiencia variable común	Desconocidos	Desconocida	IgG, IgA y/o IgM bajas	Infecciones bacterianas y otras complicaciones inflamatorias
Deficiencia de ICOS	ICOS	AR	IgG, IgA y/o IgM bajas	Infecciones recurrentes; autoinmunidad
Defectos del receptor del linfocito B	CD19, CD81, CD20, CD21	AR	IgG, IgA y/o IgM bajas	Infecciones recurrentes
Defectos de otros receptores del linfocito B	TACI, BAFFr, TWEAK	AD y esporádica	IgG, IgA y/o IgM bajas de forma variable; defectos de anticuerpos	Infecciones recurrentes y autoinmunidad; expresión clínica variable
HAY LINFOCITOS B: REDUCCIÓN ACENTUADA DE IgG E IgA SÉRICAS, PERO CON CIFRA DE IgM NORMAL O ELEVADA				
Síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X	Ligando de CD40	LX	IgG e IgA reducidas; la IgM puede ser normal o elevada; el número de linfocitos B puede ser normal o alto	Infecciones bacterianas y oportunistas, neutropenia, enfermedad autoinmunitaria
Deficiencia de CD40	CD40	AR	IgG e IgA bajas; IgM normal o elevada	Infecciones bacterianas y oportunistas, neutropenia, enfermedad autoinmunitaria
Defectos de la recombinación del ADN	AID y UNG	AR	IgG y IgA reducidas; IgM elevada	Infecciones bacterianas; aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y centros germinales
HAY LINFOCITOS B: DEFICIENCIAS DE ISOTIPOS				
Deficiencia selectiva de IgA	Desconocidos	Desconocida	IgA ausente	Habitualmente asintomática; la alergia y la autoinmunidad pueden ser más frecuentes
Deficiencia de IgA y subclases de IgG	Desconocidos	Desconocida	IgA reducida con disminución de una o más subclases de IgG	Infecciones en algunos sujetos con pérdida de anticuerpos
Deficiencia de subclase de IgG	Desconocidos	Desconocida	Reducción de una o más subclases de IgG	Asintomática en muchos casos; infecciones en algunos con pérdida de anticuerpos
HAY LINFOCITOS B: CIFRAS DE IgG, IgA E IgM NORMALES				
Deficiencia de anticuerpos	Desconocidos	Desconocida	Inmunoglobulinas séricas normales, pero ninguna respuesta a las vacunas de proteínas o hidratos de carbono	Puede conducir a infecciones recurrentes

AD = autosómica dominante; AR = autosómica recesiva; ICOS = coestimulador del linfocito T inducible; LX = ligada al cromosoma X.

Síndromes con hiperinmunoglobulinemia M

Los síndromes con hiperinmunoglobulinemia M (hiper-IgM) son defectos en los que se pierde el cambio de isotipo; es decir, aunque los linfocitos B producen IgM, no secretan IgG ni IgA. La forma prototípica es la versión ligada al cromosoma X, en la que un receptor activador esencial del linfocito T, el ligando del CD40 que se codifica en el cromosoma X, falta o no es funcional. Las mutaciones en el gen de su receptor correspondiente, el CD40 situado en los linfocitos B, llevan a un defecto similar. Otros defectos génicos diversos conducen a un fenotipo inmunitario parecido, como los defectos del gen de la enzima citidina desaminasa inducida por la activación *(AICDA)* y de la uracilo-ADN-glucosilasa, ambas importantes para la recombinación del ADN. Las complicaciones de los síndromes de hiper-IgM son las infecciones bacterianas, la autoinmunidad y la enteropatía similar a la IDVC, pero también la neumonía por *P. jirovecii,* la neutropenia y cánceres inusuales. Se ha observado una predilección por las infecciones por *Cryptosporidium* en los síndromes con hiper-IgM, que lamentablemente pueden provocar una hepatopatía irreversible.

Deficiencia de inmunoglobulina A

La deficiencia selectiva de IgA (IgA < 7 mg/dl con los demás isotipos normales) es la más frecuente de las enfermedades por inmunodeficiencias primarias, pero la mayoría de los sujetos son asintomáticos. La falta de infecciones en la mayoría de los sujetos se adscribe generalmente al papel solapado y compensador de otras funciones inmunitarias, pero esto no se entiende claramente. Sin embargo, se encuentran con mayor frecuencia alergias, autoinmunidad, aumento de la IgE sérica, asma, artritis reumatoide, intolerancia al gluten y enfermedad inflamatoria intestinal en los sujetos con una deficiencia selectiva de IgA que en otras poblaciones.[8] Probablemente debido a la falta de IgA secretoria pueden surgir infecciones por *Giardia* (cap. 351). Los tratamientos usados en los sujetos con deficiencia de IgA se basan en las condiciones clínicas halladas. Algunos sujetos con deficiencia de IgA tienen deficiencias de IgG2 y de IgG4, con una pérdida de los anticuerpos antibacterianos que conduce a infecciones graves y, en algunos casos, a una enfermedad pulmonar crónica.

Deficiencias de subclases de inmunoglobulina G

Otra inmunodeficiencia variable la constituyen las deficiencias de subclases de IgG. La incidencia de ellas es difícil de determinar, en parte porque los rangos de laboratorio normales varían. Las consecuencias clínicas dependen de cuánta función de anticuerpos se pierda. Aunque hay diferencias estructurales en los isotipos de IgG, sus papeles funcionales muestran un considerable solapamiento; por ello puede ser discutida la importancia de los defectos de los isotipos, especialmente si no es demostrable la pérdida de anticuerpos. En los adultos, la deficiencia de IgG3 parece la más frecuente, pero es probable que no tenga ninguna relevancia. Sin embargo, la IgG2 o la IgG4 bajas, más frecuentes en los sujetos con deficiencia selectiva de IgA, pueden provocar una deficiencia profunda en la producción de anticuerpos, especialmente frente a antígenos glucídicos como los contenidos en la vacuna antineumocócica.

Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales

Más complejo y heterogéneo es el defecto descrito con poca precisión que se denomina deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas séricas normales. Se desconoce su incidencia; se afectan todas las edades, pero, en general, los niños menores de 5 años no se incluyen para permitir que se resuelvan las formas transitorias de inmunodeficiencia fisiológica. Aunque hay linfocitos B y concentraciones normales de IgG, IgA e IgM,

booksmedicos.org

estos sujetos no forman concentraciones protectoras de anticuerpos séricos después de exponerse a una infección o vacuna con preparados proteicos o glucídicos. En los casos de mayor gravedad son ineficaces incluso inmunógenos potentes, como las vacunas contra el herpes zóster o el tétanos; en los casos más leves, la vacuna antineumocócica no da lugar a títulos de anticuerpos considerados suficientes para la protección.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los defectos de anticuerpos se basa en las pruebas de laboratorio que determinan el número de linfocitos B, las concentraciones séricas de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y una evaluación de la respuesta a un grupo de vacunas para determinar las concentraciones de anticuerpos funcionales.[9] Si no hay linfocitos B y las concentraciones de inmunoglobulinas son muy bajas, ya no son necesarias otras pruebas de detección de anticuerpos. En un hombre joven con un antecedente familiar de inmunodeficiencia, puede investigarse el diagnóstico de ALX o de hiper-IgM con un citómetro de flujo (para determinar el número de linfocitos B en la ALX) o mediante pruebas genéticas (hiper-IgM). En los sujetos más mayores (generalmente de más de 45 años), puede buscarse un timoma mediante una tomografía computarizada torácica, que puede mostrar una masa en el mediastino. La mayoría de los sujetos con hipogammaglobulinemia tendrán linfocitos B en la sangre periférica y cierta cantidad de IgG, IgA o IgM en el suero. En estos casos, la pérdida de anticuerpos funcionales debe estudiarse con laboratorios comerciales para determinar si pueden detectarse títulos protectores de anticuerpos frente a antígenos vacunales frecuentes (es decir, tétanos, difteria, *H. influenzae* y neumococos). En algunos casos puede ser necesario volver a vacunar para ver si se produce alguna respuesta (volver a estudiar a las 4-6 semanas). La mayoría de los autores utilizan rangos protectores estipulados por el laboratorio respecto a las vacunas proteínas y las vacunas contra los neumococos, habitualmente 1,3 µg/ml para serotipos individuales. Cuando se encuentran un número elevado de linfocitos B en adultos, hay que considerar la posibilidad de una expansión clonal de los linfocitos B (p. ej., leucemia linfocítica crónica). En los sujetos con defectos de las subclases de IgG o concentraciones normales de inmunoglobulinas, también se recomienda usar un grupo de títulos de anticuerpos para entender claramente la competencia inmunitaria o el defecto inmunitario.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento esencial de los defectos significativos de anticuerpos IgG es con inmunoglobulinas intravenosas o subcutáneas, administradas habitualmente en dosis mensuales de 400 a 600 mg/kg de peso corporal. Las formas intravenosas suelen administrarse cada 3-4 semanas, y las formas subcutáneas, semanal o quincenalmente, dependiendo del peso corporal. No son necesarios puertos permanentes ni se recomiendan. La mayoría de los pacientes también precisan ciclos de antibióticos, elegidos sobre la base de los resultados de los cultivos, a intervalos determinados por los acontecimientos clínicos. En relación con la tabla 250-4, los defectos que exigen la restitución de la IgG son aquellos en los que faltan los linfocitos B (ALX, otras agammaglobulinemias, los síndromes con hiper-IgM, los defectos de subclases de IgG con pérdida demostrable de la función de los anticuerpos y algunos casos de pérdida de anticuerpos con inmunoglobulinas normales). Los sujetos con deficiencia de IgA no precisan la reposición de inmunoglobulinas a no ser que haya una clara pérdida de anticuerpos. Por razones que no están claras, algunos de los defectos de anticuerpos muestran una mayor incidencia de complicaciones autoinmunitarias o inflamatorias. Estos precisan los tratamientos que se recetan habitualmente a los sujetos inmunocompetentes, pero con la idea de minimizar los ciclos de inmunodepresores. Las citopenias inmunitarias pueden tratarse con rituximab con cierto éxito; debe evitarse la esplenectomía. Dado que muchos sujetos con defectos de anticuerpos han experimentado uno o más episodios de neumonía, la función pulmonar puede ser anómala y ser necesarios antibióticos intermitentes o profilácticos, pero no hay consenso sobre los medicamentos, las dosis ni los intervalos.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los sujetos con defectos de anticuerpos es variable y depende de la importancia del defecto, la respuesta al tratamiento, si se ha producido o no daño orgánico y si han surgido otras complicaciones. Los sujetos con pérdida de linfocitos B tienen un defecto puro de linfocitos B; cuando se diagnostican y tratan pronto con suficientes inmunoglobulinas, el pronóstico parece excelente. Los sujetos con una deficiencia selectiva de IgA pueden ser indistinguibles de sus correlatos sanos de la misma edad. Los sujetos con IDVC con grados variables de hipogammaglobulinemia desde la casi pérdida total de inmunoglobulinas a reducciones más leves de IgG e IgA o IgM tienen a menudo más complicaciones, en algunos casos debido a que el diagnóstico se ha retrasado y se han producido lesiones pulmonares o de otros órganos. La enfermedad pulmonar crónica, la hiperplasia linfática y la enteropatía pueden ser difíciles de tratar, lo que incrementa la morbilidad. La mejora de la supervivencia respecto a los años anteriores es probablemente general en la IDVC, pero las complicaciones inflamatorias aún constituyen un desafío adicional.[10] En los sujetos con defectos de las subclases de IgG o de anticuerpos, si es necesaria la reconstitución inmunitaria, no es de esperar que aumenten la morbilidad ni la mortalidad.

TRASTORNOS DEL COMPLEMENTO

DEFINICIÓN

El sistema del complemento es una red de proteínas que amplifica y controla muchas acciones del sistema inmunitario. Se considera generalmente que tiene tres ramas principales, las vías clásica, alternativa y de la lectina; las deficiencias de componentes individuales llevan a una mayor propensión a las infecciones, la autoinmunidad y las enfermedades inflamatorias (tabla 250-5). Consulte más detalles de estos trastornos en el capítulo 50.

EPIDEMIOLOGÍA

Se encuentra una deficiencia del C2 en 1:10.000 sujetos de raza blanca y, habitualmente, en sujetos con un haplotipo conservado del complejo principal de histocompatibilidad debido a un efecto fundador; más del 95% de los sujetos con

TABLA 250-5 EJEMPLOS DE DEFECTOS DEL COMPLEMENTO

TIPO	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO	FUNCIONES ALTERADAS	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
Deficiencia de C1q, C1r, C1s	*C1qA, C1qB, C1qC; C1r, C1s*	AR	No hay actividad hemolítica del CH_{50}	Pérdida de la activación de los primeros pasos del complemento; alteración de la disolución de inmunocomplejos; alteración de la eliminación de células apoptósicas	Infecciones bacterianas; síndrome de tipo LES, enfermedad reumatoide, múltiples enfermedades autoinmunitarias, infecciones
Deficiencia de C4	*C4A* y *C4B*	AR	No hay actividad hemolítica del CH_{50}	Pérdida de la activación de los primeros pasos del complemento	Infecciones bacterianas
Deficiencia de C2	*C2*	AR	No hay actividad hemolítica del CH_{50}	Pérdida de la activación de los primeros pasos del complemento	Infecciones bacterianas; síndrome de tipo LES, vasculitis, ateroesclerosis temprana, polimiositis, glomerulonefritis
Deficiencia de C3	*C3*	AR	No hay actividad hemolítica del CH_{50}	Pérdida de las vías clásica y alternativa de la activación del complemento	Infecciones piógenas peligrosas para la vida; enfermedad de tipo LES; glomerulonefritis; síndrome urémico hemolítico atípico
Deficiencia de C5, C6, C7, C8	*C5*	AR	No hay actividad hemolítica del CH_{50}	Pérdida de la activación del complemento	Infecciones por *Neisseria,* LES
Deficiencia de C9	*C9*	AR	Reducción de la actividad hemolítica del CH_{50} y AP_{50}	Pérdida parcial de la activación del complemento	Algunas infecciones por *Neisseria*
Deficiencia de inhibidor de C1	Inhibidor de C1	AD	Activación del complemento; concentraciones bajas de C4 y C2	Pérdida de la regulación de las actividades del complemento C1	Angioedema

AD = autosómica dominante; AR = autosómica recesiva; LES = lupus eritematoso sistémico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

deficiencias de C2 son homocigotos respecto a la misma mutación de *C2*. Los demás defectos de los componentes del complemento son infrecuentes, pero se encuentran con una distribución desigual en poblaciones seleccionadas; la deficiencia de C6 es más frecuente en las personas de origen africano y la de C9 en las asiáticas, con una incidencia estimada del 0,036-0,095%. Aquí se exponen los trastornos de los miembros de estas vías; la deficiencia del inhibidor de C1 se expone por separado.

BIOPATOLOGÍA

La vía clásica se activa por la interacción de la porción Fc de un anticuerpo IgG1, IgG2, IgG3 o IgM con el C1q, con la consiguiente unión de C1r, C1s, C2 y C3, que lleva a una activación de C4, C5, C6, C7, C8 y C9, y que provoca la lisis de la bacteria (cap. 50). Como la opsonización de las bacterias es esencial para la función del anticuerpo, los pacientes con estos defectos tienen infecciones similares a las de los sujetos con una pérdida de inmunoglobulinas. La vía alternativa se activa de una forma independiente de los anticuerpos e implica la opsonización de las bacterias, con la consiguiente participación de C3. La vía de la lectina comprende otras proteínas de unión séricas que cubren las bacterias o los hongos y provocan una activación secuencial del complemento y el ensamblaje del complejo de ataque de la membrana, los componentes C7, C8 y C9 responsables de la lisis microbiana. Los genes del sistema del complemento se localizan en muchos cromosomas y, en general, los defectos son de herencia autosómica recesiva, con una excepción, los defectos de la properdina ligados al cromosoma X. Además de las tres vías de activación, el sistema del complemento también incluye un número incluso mayor de proteínas de control que, cuando se ven afectadas por defectos génicos, también conducen a infecciones graves, el síndrome urémico hemolítico, la eclampsia grave, la glomerulonefritis, la trombosis y la degeneración macular, que están fuera de los objetivos de este capítulo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con la pérdida de genes de las vías clásica y alternativa son probables las infecciones bacterianas graves; esto es particularmente cierto en los sujetos con defectos de C3, que se dispone en la convergencia de las tres vías. Por razones que no están claras, con la pérdida de C6, C7, C8 y C9 o de la properdina, las infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* o *Neisseria meningitidis* son más frecuentes. Más complejo, pero igualmente potente, es el papel que las proteínas del complemento desempeñan en la regulación de la inmunidad. Con la pérdida de los primeros componentes del sistema clásico, C1q, C1r, C1s, C2 y C4, es frecuente la autoinmunidad, especialmente el lupus eritematoso sistémico; se calcula que esta complicación aparece en el 93% de los sujetos con defectos de C1q y en el 75% de aquellos con defectos de C4. El complemento es importante para eliminar inmunocomplejos y posiblemente células apoptósicas, lo que podría explicar esta observación.

DIAGNÓSTICO

Las deficiencias del complemento se diagnostican mediante el estudio del complemento hemolítico sérico total (CH_{50}) y del complemento hemolítico alternativo (AP_{50}). El CH_{50} estudia las deficiencias de la vía clásica al determinar si el suero del paciente puede lisar eritrocitos de cordero cubiertos de anticuerpos; será nulo si las proteínas de la vía clásica son defectuosas. El AP_{50} estudia la actividad de la vía alternativa. Otras pruebas pueden ser la medida y función de proteínas individuales del complemento sérico para determinar el diagnóstico que mejor se aplique. (Obsérvese que la razón más frecuente de los valores bajos del CH_{50} y del AP_{50} es una manipulación inadecuada de la sangre.)

TRATAMIENTO

Tto

No hay ningún tratamiento para las deficiencias del complemento. Mientras que la pérdida de componentes de la vía clásica puede tener consecuencias clínicas graves, en el caso de C2 en particular, pero también de C4 y C5-C9, puede no haber ninguna enfermedad. Las medidas terapéuticas importantes son el tratamiento antibiótico temprano de las infecciones agudas y el control de la autoinmunidad. Sin embargo, las vacunaciones periódicas frente al neumococo, *H. influenzae* y el meningococo pueden ser útiles para reactivar los títulos de anticuerpos con el fin de potenciar la eliminación de las bacterias.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los defectos del complemento es muy variable debido a las complicaciones clínicas; además, la mayoría de estos defectos se han encontrado en sujetos sanos. Sin embargo, en los defectos de la vía clásica, serían importantes el reconocimiento y el tratamiento tempranos de las infecciones bacterianas y posiblemente la administración preventiva de las vacunas adecuadas. El pronóstico de los sujetos con autoinmunidad dependerá de la manifestación de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. Aunque la deficiencia de C2 suele verse como asintomática, algunos datos indican una mayor incidencia de cardiopatía arterioesclerótica prematura.

DEFICIENCIA DEL INHIBIDOR DE C1

DEFINICIÓN

La deficiencia del inhibidor de C1 (C1 INH) se expone con detalle en el capítulo 252. Se clasifica en génica o adquirida. La forma génica se denomina angioedema hereditario (AEH), debida a mutaciones de C1 INH, y se hereda de forma autosómica dominante. Sin embargo, aproximadamente el 25% de los pacientes con AEH tienen una mutación espontánea en C1 INH, sin antecedentes familiares. Los defectos de C1 INH se clasifican en tipo I, debido a la pérdida de la proteína C1 INH, o II, en el que la proteína está presente, pero no funciona. Se ha descubierto otra forma hereditaria dependiente de los estrógenos de AEH debida a mutaciones en el factor XII. La forma adquirida de deficiencia de C1 INH puede deberse a la interferencia de los autoanticuerpos y a menudo se parece en la clínica a las formas génicas, excepto en que suele manifestarse en fases más tardías de la vida.

BIOPATOLOGÍA Y GENÉTICA

Los defectos de C1 INH se heredan de forma autosómica dominante, pero el resultado en las familias puede variar considerablemente, desde ningún angioedema en algunos miembros a episodios frecuentes en otros. La proteína C1 INH es el principal regulador de los primeros pasos de la activación de la vía clásica del complemento. Se une al C1r y al C1s del complejo C1 de la vía clásica y lo inactiva, y cuando hay cantidades insuficientes puede activarse la vía clásica. La proteína C1 INH también inhibe las proteasas de las vías de la bradicinina, lo que incrementa la producción de bradicinina y lleva al angioedema. Con la pérdida de la actividad de C1 INH, sale líquido del endotelio vascular y se produce un edema localizado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de la deficiencia de C1 INH lo indica el antecedente de crisis recurrentes de angioedema o en algunos casos (25%) de episodios de dolor abdominal recurrente debido al edema. El edema no deja fóvea, no pica y se localiza en una zona regional, como los labios y la boca, las manos, los genitales o el abdomen, lo que hace pensar en una colitis o una apendicitis aguda. La presencia de urticaria con angioedema hace pensar en un proceso mediado por la IgE y no es típica. Como estos defectos se heredan de forma autosómica dominante, es probable el antecedente familiar, pero no siempre se identifica. Las formas hereditarias suelen manifestarse al principio de la adolescencia, pero el angioedema puede aparecer antes o después, y el primer episodio puede aparecer en la vida adulta. Las crisis pueden estar precedidas de «pródromos» de eritema, náuseas o una sensación de hormigueo. Aunque la causa del comienzo de una crisis es a menudo impredecible, hay ciertos desencadenantes del AEH, como las intervenciones dentales, los accidentes, las operaciones quirúrgicas, el estrés emocional y la infección. Al contrario que el angioedema alérgico, el angioedema debido a una deficiencia de C1 INH no responde al tratamiento con antihistamínicos ni corticoesteroides y se resuelve lentamente a lo largo de 3 a 5 días. Algunos medicamentos (estrógenos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) pueden exacerbar o causar las crisis y deben evitarse.

DIAGNÓSTICO

Una concentración sérica baja de C4 debe hacer pensar en el diagnóstico. En el AEH I hay una reducción de la proteína C1 INH; en el AEH II, la proteína C1 INH es normal, pero tiene una función reducida. La forma adquirida la indica un descenso de la concentración de C4, una proteína y función de C1 INH reducidas y un descenso de C1q. El diagnóstico de esta forma debe llevarnos a realizar una evaluación adicional de la presencia de neoplasias malignas o enfermedades autoinmunitarias subyacentes. Las pruebas sanguíneas del AEH o de la forma adquirida deben repetirse para confirmar el diagnóstico, porque concentraciones falsamente reducidas de C1 INH pueden deberse a una manipulación inadecuada de la sangre.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la deficiencia hereditaria de C1 INH comprende el tratamiento de las crisis y la profilaxis frente al angioedema. Esto se describe en el capítulo 252.

DEFECTOS DE LOS FAGOCITOS

DEFINICIÓN

Las anomalías del sistema fagocítico se presentan con detalle en los capítulos 167 y 169. Se clasifican en la neutropenia, la forma anómala del neutrófilo, los defectos de adhesión y migración celular o los defectos en la actividad microbicida (e-tabla 250-1). La neutropenia (cap. 167) se define como un recuento menor de 1.000×10^9/l.

booksmedicos.org

EPIDEMIOLOGÍA

Mientras que la neutropenia es un hallazgo de laboratorio frecuente (debido a los trastornos descritos en el capítulo 167), son inusuales los defectos génicos que afectan al desarrollo, la adhesión, la locomoción o la actividad microbicida intracelular del neutrófilo. La más frecuente es la enfermedad granulomatosa crónica (EGC), con una incidencia calculada de 1:100.000 a 1:200.000.

BIOPATOLOGÍA Y GENÉTICA

Los neutrófilos circulantes se ven atraídos a las zonas de inflamación por los componentes del complemento C5a, las quimiocinas y los productos bacterianos, pero el viaje a estos lugares les exige migrar a través de los capilares hacia el interior de los tejidos. Las enfermedades mejor conocidas en las que se altera la adhesión del neutrófilo son los defectos de la adhesión del leucocito (DAL de tipos 1, 2 y 3), que se exponen en el capítulo 169. Otros defectos de la motilidad del neutrófilo son la periodontitis juvenil, el síndrome de Shwachman-Diamond y el síndrome de Chédiak-Higashi.

Alrededor de dos terceras partes de los pacientes con EGC son del sexo masculino, dado que tienen defectos en el gen que codifica gp91^{phox} que está ligado al cromosoma X. Los defectos autosómicos en p47^{phox} son la siguiente forma más frecuente y se dan en el 20% de los pacientes y a menudo debido a la misma eliminación. Otras formas autosómicas se deben a defectos en el gen que codifica las subunidades p22^{phox} o p67^{phox} (alrededor del 5% cada una).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los trastornos génicos del neutrófilo muestran asociaciones clínicas específicas: separación tardía del cordón umbilical y mala cicatrización de las heridas en el DAL-1; retraso del crecimiento, retraso mental y grupo sanguíneo Bombay en el DAL-2; defectos en la conducción del nervio periférico, dilución pigmentaria con albinismo oculocutáneo parcial, formación fácil de hematomas y riesgo de enfermedad hemofagocítica en el síndrome de Chédiak-Higashi; e insuficiencia pancreática (malabsorción de grasa), retraso del crecimiento y anomalías esqueléticas en el síndrome de Shwachman-Diamond. En el síndrome de Shwachman-Diamond y en las neutropenias congénitas graves hay un riesgo de sufrir una enfermedad mielodisplásica y una leucemia.

Las manifestaciones clínicas de la EGC suelen comprender las infecciones bacterianas o micóticas. Los hombres con la forma ligada al cromosoma X acuden generalmente en la primera década de la vida, mientras que los sujetos con formas autosómicas pueden tener un comienzo más tardío de los síntomas (en la segunda década). Independientemente de la causa génica, la mayoría de los pacientes con EGC tendrán uno o más episodios de neumonía; las causas más frecuentes de infección son especies de *Staphylococcus, Burkholderia cepacia* y especies de *Klebsiella, Aspergillus, Serratia* y *Nocardia.* Entre las manifestaciones clínicas frecuentes están la linfoadenitis aguda o crónica, la colitis que conduce a la diarrea recurrente, el absceso hepático por *Staphylococcus,* la osteomielitis y el absceso rectal. Los pacientes con EGC también tienden a padecer infecciones por microorganismos inusuales, por ejemplo, *Chromobacterium violaceum, Trichosporon inkin, Francisella philomiragia* y *Granulibacter bethesdensis.* Por esta razón, la exposición a agua contaminada o a plantas en descomposición (compost, materia orgánica) presenta un riesgo significativo para los sujetos con EGC.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial de la neutropenia se presenta en la tabla 167-4; el diagnóstico genético de los síndromes congénitos con neutropenia, en la tabla 167-5, y el abordaje genético de una sospecha de defecto del fagocito, en la figura 169-4.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los pacientes con neutropenia se expone en el capítulo 167. El tratamiento de la EGC se resume en el capítulo 169.

DEFECTOS BIEN DEFINIDOS CON MANIFESTACIONES SINDRÓMICAS

Otro grupo de defectos inmunitarios primarios son los que tienen características sistémicas distintivas junto con las anomalías obvias del sistema inmunitario (tabla 250-6). Los mejor conocidos son el síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA), la ataxia-telangiectasia (AT), el síndrome de DiGeorge, el síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E (SHIE; Buckley-Job) y la hipoplasia de pelo-cartílago (HPC). Como son diferentes los unos de los otros, se exponen por separado.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El SWA es una enfermedad infrecuente ligada al cromosoma X caracterizada por eccema, trombocitopenia e inmunodeficiencia. El SWA es infrecuente y se calcula en 1 y 10 casos por millón de hombres. No se conocen diferencias étnicas.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SWA se hereda en forma de rasgo ligado al cromosoma X y las principales manifestaciones al principio de la infancia son el eccema, la trombocitopenia crónica, que a veces lleva a una diarrea sanguinolenta, y la inmunodeficiencia con infecciones recurrentes.[11] No es infrecuente que aparezcan fenómenos de autoinmunidad o enfermedades inflamatorias, como la anemia hemolítica autoinmunitaria, la esplenomegalia, la artritis, la enfermedad inflamatoria intestinal y la vasculitis. Hay un claro incremento en la incidencia de linfoma en el SWA. El síndrome se debe a

TABLA 250-6 DEFECTOS BIEN DEFINIDOS DE LA INMUNIDAD CON MANIFESTACIONES SINDRÓMICAS

TIPO	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO	FUNCIONES ALTERADAS	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
Síndrome de Wiskott-Aldrich	*SWA*	LX	Trombocitopenia, plaquetas pequeñas	Alteración de la activación celular y de la movilidad	Eccema; linfoma; enfermedad autoinmunitaria; infecciones bacterianas y virales
Ataxia-telangiectasia	*ATM*	AR	Deficiencia de IgA en algunos casos; defectos de IgG, linfopenia en otros	Alteración de la reparación de las roturas del ADN bicatenario	Ataxia; telangiectasia; infecciones pulmonares; neoplasias linforreticulares y de otros tipos; aumento de la α-fetoproteína; sensibilidad a los rayos X
Anomalía de DiGeorge	Eliminación de 22q11.2; pocas veces eliminación en 10p	*De novo* (la mayoría) o AD	Linfopenia; número bajo de linfocitos T; eliminación grande en el cromosoma 22 en la prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia	Alteración de la inmunidad de los linfocitos T	Anomalías cardíacas; hipoparatiroidismo, anomalías faciales
Síndrome de hiper-IgE (síndrome de Buckley-Job)	*STAT3*	AD, *de novo*	Eosinofilia, IgE alta	Pérdida de la activación normal por citocinas, IL-17 defectuosa	Infecciones bacterianas; eccema, características faciales distintivas, osteoporosis, fracturas, escoliosis, desprendimiento tardío de los dientes primarios, articulaciones hiperextensibles, candidiasis
Hipoplasia de pelo-cartílago	*RMRP*	AR	Linfopenia, número bajo de linfocitos T	Alteración del procesamiento del ARN mitocondrial	Enanismo con extremidades cortas, escasez de vello, enfermedad celíaca, enfermedad de Hirschsprung, fracaso de la médula ósea, autoinmunidad, propensión al linfoma

AD = autosómica dominante; AR = autosómica recesiva; IL = interleucina; LX = ligada al cromosoma X.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mutaciones en el gen *WAS*, que codifica la proteína llamada WASP, una proteína citoplásmica estructural intracelular importante para la activación y movilidad de todas las células sanguíneas. WASP está implicada en la polimerización de la actina y en el establecimiento de una interfase entre las células inmunitarias (la sinapsis inmunitaria). Dependientes en parte de la localización de la mutación en el gen *WAS* se conocen variantes menos importantes que producen una trombocitopenia ligada al cromosoma X en algunas cohortes. Otra variante mucho menos frecuente produce una neutropenia ligada al cromosoma X.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace con frecuencia en los primeros años de vida en niños del sexo masculino con los síntomas característicos del eccema con trombocitopenia que produce petequias. Las concentraciones de IgM suelen ser bajas, mientras que las de IgA (y a veces las de IgE) están elevadas. El tamaño plaquetario es menor de lo normal y la retracción del coágulo es mala. Puede haber antecedentes familiares de hombres con SWA o trombocitopenia. El diagnóstico puede indicarlo la falta de la proteína WAS en la citometría de flujo realizada en laboratorios de referencia, pero el diagnóstico definitivo exige pruebas genéticas.

TRATAMIENTO Tto

Las estrategias terapéuticas en el SWA son diversas y suelen considerarse en función de cada caso. El tratamiento médico comprende los antibióticos profilácticos, la inmunización con vacunas de polisacáridos conjugadas y las inmunoglobulinas intravenosas o subcutáneas en los sujetos con infecciones repetidas. Para el eccema se utilizan las medidas estándar (cap. 438). Para la trombocitopenia significativa (cap. 172) se ha realizado una esplenectomía, pero no se aconseja porque la septicemia posterior a la esplenectomía constituye un riesgo significativo durante toda la vida. En estos sujetos es obligada la profilaxis antibiótica durante toda la vida. Las transfusiones de plaquetas deben reservarse para la hemorragia activa que no puede tratarse con los métodos usuales (p. ej., ácido aminocaproico) y evitarse en los sujetos en los que se considera el trasplante. La autoinmunidad puede ser difícil de controlar y la inmunodepresión debe usarse con precaución. El tratamiento de los linfomas se hace con los regímenes estándares (cap. 185). El tratamiento definitivo es con el TCMH, que ha resultado exitoso en muchos sujetos. Se están realizando ensayos con genoterapia.

PRONÓSTICO

El pronóstico en el SWA es muy heterogéneo. Algunos sujetos tienen una trombocitopenia leve que lleva a hemorragias nasales ocasionales, mientras que otros tienen una enfermedad inflamatoria u otras complicaciones que requieren un tratamiento médico adicional, a veces intensivo. El TCMH (cap. 178) puede curar la enfermedad, pero es mejor hacerlo pronto y exige un emparejamiento cuidadoso y protocolos estandarizados.

Ataxia-telangiectasia

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La AT es una enfermedad neurodegenerativa infrecuente que conduce a una atrofia cerebelosa, telangiectasias cutáneas y defectos inmunitarios. Se calcula que la AT aparece en 1 de cada 40.000-100.000 habitantes, pero es más frecuente en ciertas poblaciones aisladas. Se afectan por igual los dos sexos.

BIOPATOLOGÍA

La AT se debe a mutaciones recesivas en el gen que codifica la proteína ATM, importante en la división celular y en la reparación del ADN. Con la pérdida de la proteína ATM no pueden repararse las roturas del ADN, lo que lleva a la muerte celular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las manifestaciones clínicas está la dificultad para caminar, y la ataxia comienza alrededor de los 5 años de edad. Aparecen telangiectasias cutáneas en la conjuntiva bulbar y por detrás de los pabellones auriculares. Los defectos inmunitarios comprenden la deficiencia de IgA, los defectos de las subclases de IgG y los defectos celulares que llevan a las infecciones pulmonares recurrentes y al daño pulmonar en algunos casos. Los sujetos con AT tienen radiosensibilidad y es frecuente la aparición de linfomas al aumentar la edad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede hacerse en función del fenotipo clínico característico, unido a un incremento de la α-fetoproteína en la sangre. La radiosensibilidad puede evaluarse en el laboratorio en líneas celulares de fibroblastos. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la secuenciación del gen *ATM*.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO Tto

El tratamiento de la AT comprende medidas de apoyo y fisioterapia cuando es necesario. La esperanza de vida de los sujetos con AT varía mucho, pero la mayoría llega hasta el principio de la fase adulta.

Síndrome de DiGeorge

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de DiGeorge es un defecto autosómico dominante y uno de los miembros del síndrome de la eliminación de 22q11.2 que comprende el síndrome velocardiofacial, el síndrome de la anomalía facial y conotroncal, la aplasia tímica congénita y la hipoplasia tímica congénita. El síndrome de DiGeorge es uno de los defectos inmunitarios más frecuentes, estimado en 1:4.000. Se afectan los dos sexos por igual.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque se clasifica como un defecto inmunitario debido a la hipoplasia o la aplasia tímicas, los pacientes con síndrome de DiGeorge tienen mayores probabilidades de tener una cardiopatía congénita, un paladar hendido o defectos en el cierre de las bolsas faríngeas, unos rasgos faciales característicos, hipocalcemia debida a insuficiencia paratiroidea y dificultades para el aprendizaje. Los defectos cardíacos más frecuentes son la tétrada de Fallot, la interrupción del cayado aórtico, los defectos del tabique interventricular, los anillos vasculares y el retorno anómalo de las arterias braquiales. Se ha aplicado la regla nemotécnica CATCH-22: problemas cardíacos *(cardiac issues)*, anomalías faciales, aplasia tímica *(thymic aplasia)*, paladar hendido *(cleft palate)* e hipocalcemia. Con la pérdida del tejido tímico, la inmunidad celular se ve moderadamente alterada, lo que lleva a infecciones recurrentes. La hipogammaglobulinemia no es infrecuente y puede asociarse a citopenias autoinmunitarias, especialmente a la trombocitopenia.[12]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de DiGeorge se basa en la mayoría de los pacientes en la prueba genética de la hibridación *in situ* con sondas fluorescentes, que detecta la pérdida del segmento génico 22q11.2 o, de manera menos frecuente, la pérdida de 10p14-p13. Sin embargo, alrededor del 10% no tienen ningún defecto génico, pero padecen el síndrome debido a una diabetes materna, un síndrome alcohólico fetal o una exposición prenatal a la isotretinoína.

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de DiGeorge se basa en las necesidades individuales y puede exigir una intervención quirúrgica cardíaca, una reparación del paladar hendido y complementos de calcio y vitamina D si se encuentra una hipocalcemia. Algunos sujetos son hipotiroideos y precisan complementos tiroideos. El defecto inmunitario en el síndrome de DiGeorge varía ampliamente, desde la pérdida completa del desarrollo tímico sin linfocitos T circulantes a un número normal de linfocitos T. En la mayoría, el timo es hipoplásico y, mientras que el número de linfocitos T puede ser subnormal para la edad, queda suficiente función de linfocitos T y no es necesario ningún tratamiento específico. Puede no ser necesario suspender las vacunas de virus vivos, ya que los informes de efectos adversos son inusuales y es probable que la protección aportada supere cualquier riesgo. En la pérdida completa de timo, el trasplante de timo, el TCMH o, en algunos, la infusión de linfocitos T periféricos con un HLA compatible pueden aportar suficiente reconstitución.

PRONÓSTICO

En la mayoría de los sujetos, el pronóstico depende de aspectos médicos concomitantes, como los resultados de la operación cardíaca, la reparación quirúrgica del paladar hendido, el tratamiento de las dificultades deglutorias y los recursos para potenciar la fuerza muscular y superar las dificultades para hablar y los problemas de aprendizaje. En la mayoría, el defecto de los linfocitos T es un componente secundario y es probable una esperanza de vida normal; pero, con la edad, la autoinmunidad puede hacerse más destacada.

Síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E

DEFINICIÓN

El SHIE, también llamado síndrome de Buckley-Job, es un síndrome por inmunodeficiencia caracterizado por eccema, abscesos cutáneos y pulmonares, articulaciones hiperextensibles y fracturas óseas recurrentes, características faciales toscas particulares, eosinofilia y concentraciones séricas altas de IgE.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con SHIE, pero no todos, tienen un defecto autosómico dominante en el gen *STAT3* que codifica un factor de transcripción, el

booksmedicos.org

transductor de la señal y el activador de la transcripción 3. Tras la activación por ciertas citocinas y factores de crecimiento, la proteína STAT3 se fosforila y pasa al núcleo celular. Aunque la pérdida de las señales transmitidas por STAT3 influye en muchos procesos celulares, el propio síndrome es a menudo reconocible por los hallazgos clínicos característicos del eccema, los abscesos cutáneos recurrentes, la cara inusual con nariz tubular, las neumonías con formación de quistes debidos a menudo a *S. aureus* y el aumento de la IgE en el suero. Otras manifestaciones frecuentes son el exantema en el período neonatal; la candidiasis mucocutánea, y las anomalías esqueléticas, como la escoliosis, la osteoporosis, las fracturas ante mínimos traumatismos y el desprendimiento tardío de los dientes primarios. Se han encontrado las características del síndrome SHIE en algunos pacientes con defectos autosómicos recesivos inusuales en genes que codifican la tirosina cinasa 2 (Tyk2) y la proteína dedicada a la citocinesis 8 (DOCK8), pero, en ambos, las infecciones virales son también prominentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede sospecharse con fuerza con los datos clínicos, pero se ha demostrado que un sistema de puntuación útil de un grupo de características de laboratorio y clínicos ayuda a separar a los sujetos con hiperinmunoglobulinemia E de otros sujetos con concentraciones séricas altas de IgE, por ejemplo, de los sujetos muy atópicos. Las concentraciones séricas de IgE van de las 1.000 a las 40.000 UI o más; algunas referencias notan que las concentraciones de IgE pueden normalizarse en los sujetos mayores. Es frecuente la eosinofilia. Sin embargo, es mejor hacer un diagnóstico definitivo identificando una mutación en *STAT3*.

TRATAMIENTO Tto

No hay ningún tratamiento definitivo para el síndrome SHIE. Debido a la propensión a las infecciones estafilocócicas, se usa con frecuencia la profilaxis con los antibióticos apropiados (trimetoprim-sulfametoxazol, 5 mg/kg/día de trimetoprim, dividido en dos veces al día), junto con antimicóticos orales como el itraconazol, 100 mg al día en los pacientes menores de 13 años o que pesen menos de 50 kg; 200 mg diarios en los mayores de 13 años o que pesen más de 50 kg. Asimismo, es importante el drenaje quirúrgico de los abscesos, pero la curación de las heridas puede ser mala. Para el cuidado de la piel con eccema pueden incluirse los baños con lejía con el fin de reducir la carga bacteriana, así como los antihistamínicos, con el objetivo de controlar el prurito. Puede ser útil optimizar las concentraciones de calcio y vitamina D para fortalecer los huesos.

PRONÓSTICO

El SHIE es una enfermedad que dura toda la vida, y las infecciones o las complicaciones requieren un cuidado individualizado. Con el aumento de la edad es probable una mayor disfunción respiratoria. Informes recientes notan anomalías vasculares, especialmente arteriales, que es importante definir.

Hipoplasia de pelo-cartílago

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La HPC es una forma autosómica recesiva infrecuente de enanismo con extremidades cortas asociado a una inmunodeficiencia celular variable. En la población *amish* de la Orden Antigua, la HPC afecta a 1 de cada 1.300 recién nacidos; en los de descendencia finlandesa, la incidencia es de alrededor de 1 caso por cada 20.000 habitantes. Es frecuente una mutación puntual en el gen en las poblaciones particularmente afectadas.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El defecto génico en la HPC está situado en el gen *RMRP,* que codifica el ARN en una endorribonucleasa procesadora del ARN mitocondrial que ayuda a copiar el ADN mitocondrial y procesa el ARN ribosómico. En la HPC, el ARN codificado es inestable, lo que provoca una displasia esquelética, una escasez de vello y una deficiencia de linfocitos T predominante. Por razones que no están claras, el defecto celular es variado, desde una inmunidad ligeramente alterada a defectos acentuados que exigen un TCMH. Otras manifestaciones clínicas de la HPC son la estatura corta, la anemia, la autoinmunidad, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Hirschsprung y varios cánceres, como el linfoma.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede sospecharse por los patrones de herencia y el fenotipo clínico, pero el diagnóstico definitivo se realiza mediante la secuenciación del gen *RMRP.*

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO Tto

En los pacientes con defectos acentuados de los linfocitos T e infecciones (fenotipo de IDCG esencialmente) que señalen una alteración significativa del sistema inmunitario, es necesario el TCMH. Junto con el defecto celular, el tratamiento se dirige a otras manifestaciones clínicas presentes. El pronóstico de la HPC es variado y depende de la profundidad del defecto celular, los tratamientos necesarios y las complicaciones clínicas asociadas. Como el defecto es tan variable, puede vivirse una vida de duración normal.

SÍNDROMES CON ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA

Agrupados en un grupo aparte de enfermedades por inmunodeficiencia se encuentran síndromes cuyo principal problema es una alteración en la regulación del sistema inmunitario. Estas enfermedades, sobre todo monogénicas, tienen en común la proliferación linfática, la activación inmunitaria y las complicaciones inflamatorias o autoinmunitarias. Entre ellas están las enfermedades con linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) (cap. 169), los síndromes linfoproliferativos ligados a la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), la poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED, del inglés *autoimmune poliendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*), los síndromes linfoproliferativos autoinmunitarios (SLPA) y los defectos de los linfocitos T reguladores (tabla 250-7).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia estimada de síndromes génicos LHH es de 1:50.000; la incidencia de enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X es de uno a tres casos por millón de habitantes, y la incidencia de APECED es alta en Finlandia (1 por cada 25.000) y en judíos sardos e iraníes (1 por cada 9.000), pero mucho más inusual en el resto. Se desconoce la incidencia de SLPA y de defectos de los linfocitos T reguladores.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La LHH es una forma de activación inmunitaria extrema y en potencia mortal. Se expone con mayor detalle en el apartado «Linfohistiocitosis hemofagocítica y síndrome de activación macrofágica» en el capítulo 169. Hay dos formas: génica, debida a mutaciones en genes que controlan la citotoxicidad celular; y secundaria, debida a enfermedades virales agudas, activación autoinmunitaria o enfermedades malignas subyacentes.[13] La forma familiar es un trastorno heterogéneo autosómico recesivo debido a mutaciones en uno de los cinco genes esenciales para controlar la citotoxicidad del linfocito T. La activación inmunitaria lleva a la expansión de linfocitos T citotóxicos y macrófagos mal controlados, lo que conduce a la liberación de interferón (IFN) γ, IL-1, IL-6 e IL-10. Los pacientes tienen fiebre alta, citopenias, disfunción hepática, coagulopatía y a veces síntomas neurológicos. La LHH puede ser mortal a no ser que se trate con medidas intensivas y puede exigir un TCMH. Los síndromes por activación inmunitaria acelerada peligrosos para la vida son también característicos de otros defectos génicos que alteran la citotoxicidad, como el síndrome de Chédiak-Higashi.

Los defectos monogénicos que alteran la inmunidad frente al VEB producen otro grupo de síndromes debidos a una alteración de la regulación del sistema inmunitario. El primero descrito (y el más frecuente, 70-80%) es el trastorno proliferativo ligado al cromosoma X (XLP, del inglés *X-linked proliferative disorder*) debido a mutaciones del gen *SH2D1A* situado en el cromosoma X, que codifica el gen *SAP,* una proteína asociada a la molécula de activación de la transducción de señales en los linfocitos (SLAM). Otras causas génicas de la pérdida del control del VEB se deben a mutaciones en *XIAP* (20-30%) o, pocas veces, en *ITK* y *CD27. XLP* y *XIAP* están en el cromosoma X; los demás defectos se heredan de forma autosómica recesiva. En cada caso, la infección por el VEB lleva a una enfermedad aguda con proliferación linfática, hipogammaglobulinemia progresiva pero variable y linfoma en los defectos de *XLP, ITP* y *CD27.* Un aspecto unificador de estos síndromes es la pérdida de la función de los linfocitos NK-T, un subgrupo de linfocitos T importantes en la inmunidad contra los virus.

Un miembro único de las enfermedades génicas por alteración de la regulación inmunitaria es APECED o síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1 (cap. 231). Aunque la presentación clínica suele deberse a la enfermedad endocrina (hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, hipogonadismo y amenorrea secundaria), la enfermedad se debe a una pérdida del reconocimiento tímico de antígenos propios debido a mutaciones en el gen regulador autoinmunitario *(AIRE).*[14] La candidiasis mucocutánea crónica es frecuente, probablemente debido a anticuerpos anticitocínicos circulantes (interferón e IL-17). El factor de transcripción codificado por el gen *AIRE,* que se encuentra en las células epiteliales tímicas, participa en la selección temprana negativa de las células con potencial autoinmunitario. La candidiasis cutánea o el defecto endocrino pueden ser el primer signo clínico del síndrome; por razones que no están claras también es frecuente la diarrea crónica con malabsorción. Otras complicaciones autoinmunitarias pueden ser la hepatitis, la alopecia, el vitíligo, la diabetes mellitus, la anemia y la anemia perniciosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 250-7 ENFERMEDADES POR ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA

TIPO	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO	FUNCIÓN ALTERADA	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
Síndromes con linfohistiocitosis hemofagocítica familiar	*PRF1, UNC13D, STX11* y *STXBP2*	AR	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, alteración de las enzimas hepáticas, ferritina y receptor para IL-2 en suero altos, hemofagocitosis en la médula ósea y el hígado	Reducción a ningún linfocito NK y actividades citotóxicas	Fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias, linfohistiocitosis hemofagocítica, enfermedad neurológica en algunos casos
Síndrome de Chédiak-Higashi	*LYST*	AR	Neutrófilos con inclusiones gigantes; pelo: matas de pelos hiperpigmentados	Alteración de la quimiotaxia	Albinismo parcial, infecciones recurrentes, encefalopatía primaria de comienzo tardío, aumento del riesgo de linfoma
Síndromes linfoproliferativos	*SAP, XIAP (ITK, CD27)*	LX, AR	Infección por el virus de Epstein-Barr; reducción de linfocitos NK y activación de CTL $CD8^+$; deficiencia de linfocitos NK-T; anemia; hipogammaglobulinemia en algunos casos	Pérdida de la función de los linfocitos NK-T, que lleva a una alteración del control de los virus	Manifestaciones clínicas e inmunitarias desencadenadas por la infección por el virus de Epstein-Barr; proliferación linfática, linfoma
Poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica	*AIRE*	AR	Disfunción endocrina; hepatitis	Pérdida de la autotolerancia tímica	Autoinmunidad que lleva a hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, diabetes, disfunción suprarrenal y gonadal; candidiasis cutánea; hepatitis
Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario	*FAS*, ligando de FAS; (caspasa 10; *KRAS; NRAS;* proteína cinasa Cδ)	AD	Aumento de linfocitos T ($CD4^-/CD8^-$) doblemente negativos, aumento de vitamina B_{12} sérica	Defectos en la apoptosis del linfocito	Esplenomegalia, linfoadenopatía, citopenias autoinmunitarias; mayor riesgo de linfoma
Defectos génicos de linfocitos T reguladores	*FOXP3* (CD25, *STAT5B* e *ITCH, STAT1*)	LX, AR	Diabetes, anemia, eosinofilia, IgE sérica elevada, hipergammaglobulinemia, pérdida de la expresión de *FOXP3* en la forma LX	Falta (o alteración funcional) de linfocitos T reguladores $CD4^+$, $CD25^+$, $FOXP3^+$ (Treg)	Enteropatía, dermatitis, eccema, diabetes de comienzo temprano, tiroiditis, anemia hemolítica, trombocitopenia, aumento de IgE e IgA

AD = autosómica dominante; AR = autosómica recesiva; CTL = linfocito T citotóxico; IL = interleucina; LX = ligada al cromosoma X; Treg = linfocito T regulador.

Los defectos en la apoptosis del linfocito llevan a otra alteración inmunitaria; en estos sujetos, debido a la alteración de la muerte de los linfocitos, los ganglios linfáticos y el bazo aumentan de tamaño y se produce la autoinmunidad, especialmente la trombocitopenia y la anemia hemolítica. Juntos se les denomina con frecuencia SLPA. Los más frecuentes de estos defectos se deben a mutaciones autosómicas dominantes en el gen *FAS,* que codifica el importante receptor mortal FAS, y con menor frecuencia en el ligando de FAS. Ambos son dominantes, pero tienen una penetrancia variable. Formas mucho menos frecuentes de proliferación linfática autoinmunitaria se deben a mutaciones en la caspasa 10 o incluso menos veces en los oncogenes *KRAS* y *NRAS* o en la proteína cinasa Cδ.[15]

Los defectos de los linfocitos T reguladores son los últimos miembros de este grupo de defectos génicos que llevan a una pérdida de la regulación.[16] El primero que se describió fue el síndrome con alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas al cromosoma X (IPEX, del inglés *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*), una enfermedad generalmente mortal en los hombres, caracterizada por una diabetes mellitus insulinodependiente de comienzo temprano, una enteropatía con diarrea acentuada y una dermatitis eccematosa. Otras manifestaciones son la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia, así como la enfermedad autoinmunitaria hepática o renal. El defecto se debe generalmente a mutaciones en el gen de la proteína de cabeza de horquilla 3 *(FOXP3)* situado en el cromosoma X, un gen esencial para el desarrollo de los linfocitos T reguladores. Sin embargo, otros defectos génicos pueden dar lugar a un síndrome clínico parecido.[16]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estos síndromes puede sospecharse por las manifestaciones clínicas, los antecedentes familiares y los datos del laboratorio, pero es necesaria la validación genética para llegar a un diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

Tto

Para las enfermedades LHH y los síndromes relacionados es necesaria la supresión inmunitaria rápida mediante los protocolos establecidos y una asistencia de apoyo intensa. Para las formas génicas, a menudo es necesario el TCMH. Los síndromes linfoproliferativos asociados al VEB se parecen en que es necesaria la asistencia de apoyo y en que el trasplante podría ser curativo. Se ha utilizado el rituximab en estos defectos para reducir el número de linfocitos B y la carga del VEB si se produce la infección. El tratamiento de las citopenias en el SLPA comprende los corticoesteroides, la rapamicina y otros fármacos. Por razones que no están claras, el rituximab puede llevar a una hipogammaglobulinemia permanente en el SLPA y hay que evitar la esplenectomía. Los pacientes con APECED suelen precisar un tratamiento endocrino y posiblemente nutricional, así como el tratamiento de la candidiasis cutánea. Para los defectos de los linfocitos T reguladores debidos a mutaciones en IPEX, el TCMH es la única medida curativa.

PRONÓSTICO

Las enfermedades con alteración de la regulación inmunitaria tienen un pronóstico variado. Para los síndromes LHH génicos, las enfermedades linfoproliferativas relacionadas con el VEB y la IPEX es necesaria la reconstitución inmunitaria. Debido al amplio espectro de manifestaciones del SLPA y el APECED, el tratamiento de las manifestaciones clínicas puede ser suficiente.

DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INNATA QUE PROVOCAN INFECCIONES ESPECÍFICAS

DEFINICIÓN

A diferencia del sistema inmunitario adaptativo (en el que es necesaria una exposición anterior para formar memoria inmunitaria; cap. 46), muchos componentes del sistema inmunitario actúan con rapidez sin una exposición previa. Estos componentes del sistema inmunitario innato (cap. 45) son, por ejemplo, el complemento, las células fagocíticas y los linfocitos citolíticos naturales. El cribado de grandes poblaciones en busca de ciertas enfermedades microbianas ha revelado varios defectos nuevos de la inmunidad innata. Algunos de estos defectos se exponen aquí (tabla 250-8).

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los defectos innatos parecen infrecuentes y se desconoce su incidencia. Uno de los primeros que se reconocieron fue la displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia, un síndrome debido a mutaciones en el gen *IKBKG* que codifica el modulador esencial del factor nuclear κB (NF-κB; NEMO, del inglés *NF-κB essential modulator*). Es una enfermedad ligada al cromosoma X y se asignó en primer lugar a la categoría de síndromes con hipergammaglobulinemia M. Sin embargo, el fenotipo actual es amplio debido a que se altera el NEMO, que es esencial para las vías transmisoras de señales de las citocinas y de los receptores de tipo *toll.* La alteración de este gen conduce a infecciones bacterianas graves y por micobacterias,

booksmedicos.org

TABLA 250-8 EJEMPLOS DE ENFERMEDADES DE LA INMUNIDAD INNATA

ENFERMEDAD	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO	FUNCIÓN ALTERADA	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS
Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia	*NEMO (IKBKG), IKBA*	LX, AD	Hipogammaglobulinemia variable en NEMO con aumento de IgM en algunos casos; falta de respuesta de los anticuerpos a los polisacáridos	Vía transmisora de señales NF-κB defectuosa	Infecciones bacterianas y por micobacterias Displasia ectodérmica, pérdida de pelo, intolerancia al calor debida a la pérdida de glándulas sudoríparas Anomalías dentales
Deficiencia de IRAK4	*IRAK4*	AR	Alteración de las respuestas de las citocinas a los receptores activadores de tipo *toll*	Vías transmisoras de señales TIR-IRAK defectuosas	Infecciones bacterianas, especialmente por *Staphylococcus* y *S. pneumoniae*
Deficiencia de MyD88	*MYD88*	AR	Alteración de las respuestas de las citocinas a los receptores activadores de tipo *toll*	Vía transmisora de señales TIR-MyD88 defectuosa	Infecciones bacterianas, especialmente por *Staphylococcus* y *S. pneumoniae*
Encefalitis por herpes simple	*TLR3* *UNC93B1* *TRAF3*	AD AR	Alteración de las respuestas de las citocinas a los activadores de TLR3	Inducción defectuosa de IFN-α, IFN-β e IFN-γ	Encefalitis por el virus del herpes simple de tipo 1
Predisposición a enfermedades micóticas	*CARD9*	AR	Cultivos de hongos positivos	Vía trasmisora de señales CARD9 defectuosa	Candidiasis invasiva y otras enfermedades micóticas
Candidiasis mucocutánea crónica	*IL17RA* *IL17F* *STAT1*	AR, AD	Cultivos de hongos positivos	Vías transmisoras de señales de IL-17R defectuosas	Candidiasis mucocutánea
Deficiencia del receptor para IL-12, IL-23	*IL12RB* *IL12* *IL23*	AR	Cultivos de micobacterias positivos	Unión al receptor para citocinas y transmisión de señales defectuosas	Infecciones por micobacterias y salmonelas
Deficiencia de receptores 1 y 2 para IFN-γ	*IFNGR1* *IFNGR2*	AR	Cultivos de micobacterias positivos	Unión al IFN-γ y transmisión de señales defectuosas	Infecciones por micobacterias y salmonelas
Deficiencia de GATA2	*GATA2*	AR, AD	Citopenias de múltiples líneas; número de monocitos muy bajo		Infecciones por micobacterias, virus del papiloma, histoplasmosis, proteinosis alveolar, pero también mielodisplasia y leucemias

AD = autosómica dominante; AR = autosómica recesiva; IFN = interferón; IL = interleucina; IL-17R = receptor para la interleucina 17; LX = ligada al cromosoma X; NF-κB = factor nuclear-κB; TIR = *toll* intracitoplásmico y receptor para la IL-1; TLR = receptor de tipo *toll*.

así como a las características de la displasia ectodérmica: escasez de pelo, desarrollo dental anómalo y falta de glándulas sudoríparas. Después del reconocimiento de los defectos de NEMO se han reconocido otros defectos génicos en los receptores de tipo *toll* y sus vías transmisoras de señales, por ejemplo, los defectos autosómicos recesivos en IRAK4 y MyD88, que dan lugar a infecciones graves por neumococos y estafilococos. Por el contrario, los efectos de la vía del TLR3 conducen a una encefalitis temprana por herpes simple. Mucho más heterogénea es la expresión de los defectos génicos que llevan a la candidiasis mucocutánea crónica. Estos defectos pueden ser autosómicos dominantes o recesivos y provocar desde una onicomicosis simple a infecciones micóticas invasivas en otros. Pacientes de cualquier edad pueden tener defectos en estas vías. La patogenia de algunos de ellos tiene relación con genes que interrumpen la vía de la dectina 1. La dectina 1 es un receptor de lectina de superficie que reconoce el glucano β1-3 de los hongos; las mutaciones en *CARD9* alteran la secreción de IL-17A, IL-17F e IL-22, citocinas esenciales para la eliminación de los hongos.[17]

Una categoría aparte y única de defectos innatos la constituyen las mutaciones de citocina/receptor que alteran las funciones de las citocinas IL-12, IL-23 e IFN-γ, que son necesarias para el control de las infecciones intracelulares por micobacterias y otros microorganismos, como salmonelas. Las infecciones crónicas por micobacterias también pueden darse en pacientes con mutaciones autosómicas recesivas en el gen del transductor de la señal y activador de la transcripción 1 *(STAT1)*, un gen situado en sentido 3' de los genes de los receptores para el IFN-γ y el IFN-α. Sin embargo, como se ven alteradas las funciones de las dos citocinas, estos pacientes pueden padecer infecciones virales o micóticas graves. Por otra parte, las mutaciones dominantes (activadoras) en *STAT1* pueden conducir a una candidiasis cutánea simple o a resultados clínicos más complejos en otros. Más complejo es el síndrome de la deficiencia de GATA2, en el que pueden surgir además enfermedades por micobacterias, pero que son precedidas por infecciones por otros microorganismos (virus del papiloma, hongos) y complicaciones graves (citopenias, mielodisplasia, proteinosis alveolar pulmonar, edema periférico). Mientras que los defectos de *GATA2* se heredan de forma dominante, miembros de la misma familia con las mismas mutaciones pueden tener manifestaciones clínicas muy distintas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los defectos innatos se basa primero en la exclusión de otras causas y después se confirma con pruebas genéticas. Los antecedentes familiares pueden ser útiles, pero en los pacientes con mutaciones en *STAT1* o *GATA2*, aunque es probable la herencia dominante, el abanico amplio de fenotipos clínicos puede oscurecer su pronto reconocimiento.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de los defectos de la inmunidad innata comprende el tratamiento antimicrobiano para eliminar las infecciones activas y probablemente el tratamiento profiláctico relevante de forma continua. En los defectos de mayor gravedad es necesario el TCMH.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

251 RINITIS ALÉRGICA Y SINUSITIS CRÓNICA

LARRY BORISH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RINITIS ALÉRGICA

El termino rinitis alérgica (RA) se refiere a los síntomas nasales y oculares que aparecen debido a una reacción de hipersensibilidad inflamatoria a aeroalérgenos depositados en la mucosa nasal y en la conjuntiva.

EPIDEMIOLOGÍA

La RA, la enfermedad crónica más frecuente en EE. UU., afecta a entre el 10 y el 30% de los adultos y hasta al 40% de los niños. Cada año casi 80 millones de personas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 250-8 EJEMPLOS DE ENFERMEDADES DE LA INMUNIDAD INNATA

ENFERMEDAD	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO	FUNCIÓN ALTERADA	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS
Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia	*NEMO (IKBKG), IKBA*	LX, AD	Hipogammaglobulinemia variable en NEMO con aumento de IgM en algunos casos; falta de respuesta de los anticuerpos a los polisacáridos	Vía transmisora de señales NF-κB defectuosa	Infecciones bacterianas y por micobacterias Displasia ectodérmica, pérdida de pelo, intolerancia al calor debida a la pérdida de glándulas sudoríparas Anomalías dentales
Deficiencia de IRAK4	*IRAK4*	AR	Alteración de las respuestas de las citocinas a los receptores activadores de tipo *toll*	Vías transmisoras de señales TIR-IRAK defectuosas	Infecciones bacterianas, especialmente por *Staphylococcus* y *S. pneumoniae*
Deficiencia de MyD88	*MYD88*	AR	Alteración de las respuestas de las citocinas a los receptores activadores de tipo *toll*	Vía transmisora de señales TIR-MyD88 defectuosa	Infecciones bacterianas, especialmente por *Staphylococcus* y *S. pneumoniae*
Encefalitis por herpes simple	*TLR3* *UNC93B1* *TRAF3*	AD AR	Alteración de las respuestas de las citocinas a los activadores de TLR3	Inducción defectuosa de IFN-α, IFN-β e IFN-γ	Encefalitis por el virus del herpes simple de tipo 1
Predisposición a enfermedades micóticas	*CARD9*	AR	Cultivos de hongos positivos	Vía trasmisora de señales CARD9 defectuosa	Candidiasis invasiva y otras enfermedades micóticas
Candidiasis mucocutánea crónica	*IL17RA* *IL17F* *STAT1*	AR, AD	Cultivos de hongos positivos	Vías transmisoras de señales de IL-17R defectuosas	Candidiasis mucocutánea
Deficiencia del receptor para IL-12, IL-23	*IL12RB* *IL12* *IL23*	AR	Cultivos de micobacterias positivos	Unión al receptor para citocinas y transmisión de señales defectuosas	Infecciones por micobacterias y salmonelas
Deficiencia de receptores 1 y 2 para IFN-γ	*IFNGR1* *IFNGR2*	AR	Cultivos de micobacterias positivos	Unión al IFN-γ y transmisión de señales defectuosas	Infecciones por micobacterias y salmonelas
Deficiencia de GATA2	*GATA2*	AR, AD	Citopenias de múltiples líneas; número de monocitos muy bajo		Infecciones por micobacterias, virus del papiloma, histoplasmosis, proteinosis alveolar, pero también mielodisplasia y leucemias

AD = autosómica dominante; AR = autosómica recesiva; IFN = interferón; IL = interleucina; IL-17R = receptor para la interleucina 17; LX = ligada al cromosoma X; NF-κB = factor nuclear-κB; TIR = *toll* intracitoplásmico y receptor para la IL-1; TLR = receptor de tipo *toll*.

así como a las características de la displasia ectodérmica: escasez de pelo, desarrollo dental anómalo y falta de glándulas sudoríparas. Después del reconocimiento de los defectos de NEMO se han reconocido otros defectos génicos en los receptores de tipo *toll* y sus vías transmisoras de señales, por ejemplo, los defectos autosómicos recesivos en IRAK4 y MyD88, que dan lugar a infecciones graves por neumococos y estafilococos. Por el contrario, los efectos de la vía del TLR3 conducen a una encefalitis temprana por herpes simple. Mucho más heterogénea es la expresión de los defectos génicos que llevan a la candidiasis mucocutánea crónica. Estos defectos pueden ser autosómicos dominantes o recesivos y provocar desde una onicomicosis simple a infecciones micóticas invasivas en otros. Pacientes de cualquier edad pueden tener defectos en estas vías. La patogenia de algunos de ellos tiene relación con genes que interrumpen la vía de la dectina 1. La dectina 1 es un receptor de lectina de superficie que reconoce el glucano β1-3 de los hongos; las mutaciones en *CARD9* alteran la secreción de IL-17A, IL-17F e IL-22, citocinas esenciales para la eliminación de los hongos.[17]

Una categoría aparte y única de defectos innatos la constituyen las mutaciones de citocina/receptor que alteran las funciones de las citocinas IL-12, IL-23 e IFN-γ, que son necesarias para el control de las infecciones intracelulares por micobacterias y otros microorganismos, como salmonelas. Las infecciones crónicas por micobacterias también pueden darse en pacientes con mutaciones autosómicas recesivas en el gen del transductor de la señal y activador de la transcripción 1 *(STAT1)*, un gen situado en sentido 3' de los genes de los receptores para el IFN-γ y el IFN-α. Sin embargo, como se ven alteradas las funciones de las dos citocinas, estos pacientes pueden padecer infecciones virales o micóticas graves. Por otra parte, las mutaciones dominantes (activadoras) en *STAT1* pueden conducir a una candidiasis cutánea simple o a resultados clínicos más complejos en otros. Más complejo es el síndrome de la deficiencia de GATA2, en el que pueden surgir además enfermedades por micobacterias, pero que son precedidas por infecciones por otros microorganismos (virus del papiloma, hongos) y complicaciones graves (citopenias, mielodisplasia, proteinosis alveolar pulmonar, edema periférico). Mientras que los defectos de *GATA2* se heredan de forma dominante, miembros de la misma familia con las mismas mutaciones pueden tener manifestaciones clínicas muy distintas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los defectos innatos se basa primero en la exclusión de otras causas y después se confirma con pruebas genéticas. Los antecedentes familiares pueden ser útiles, pero en los pacientes con mutaciones en *STAT1* o *GATA2*, aunque es probable la herencia dominante, el abanico amplio de fenotipos clínicos puede oscurecer su pronto reconocimiento.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de los defectos de la inmunidad innata comprende el tratamiento antimicrobiano para eliminar las infecciones activas y probablemente el tratamiento profiláctico relevante de forma continua. En los defectos de mayor gravedad es necesario el TCMH.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

251 RINITIS ALÉRGICA Y SINUSITIS CRÓNICA

LARRY BORISH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RINITIS ALÉRGICA

El termino rinitis alérgica (RA) se refiere a los síntomas nasales y oculares que aparecen debido a una reacción de hipersensibilidad inflamatoria a aeroalérgenos depositados en la mucosa nasal y en la conjuntiva.

EPIDEMIOLOGÍA

La RA, la enfermedad crónica más frecuente en EE. UU., afecta a entre el 10 y el 30% de los adultos y hasta al 40% de los niños. Cada año casi 80 millones de personas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

experimentan en EE. UU. 7 días o más de síntomas nasales u oculares debido a la RA. Aunque no es un trastorno grave, los costes socioeconómicos de la RA son importantes. La RA es una de las principales razones de visita al médico de asistencia primaria; influye de forma adversa en la productividad laboral y el rendimiento escolar y limita la socialización. La influencia de la RA también se refleja en su asociación con diversos trastornos coexistentes, como el asma (cap. 87), la sinusitis aguda y crónica, la poliposis nasal, la otitis media secretoria y los trastornos del sueño. El tratamiento adecuado de la RA exige un conocimiento exhaustivo de su fisiopatología, su relación con estos trastornos coexistentes y los efectos de varias opciones terapéuticas sobre la RA y sus trastornos asociados.

BIOPATOLOGÍA

Alérgenos transportados por el aire

Las enfermedades alérgicas respiratorias se deben a una reacción inmunitaria de hipersensibilidad a alérgenos transportados por el aire. Entre ellos se encuentran pólenes y hongos responsables de la RA estacional (RAE) y alérgenos del interior, como los ácaros del polvo, los hongos de interior y las proteínas de los animales, responsables de la RA perenne (RAP) (tabla 251-1).

En muchas zonas, los pólenes específicos que probablemente provoquen síntomas pueden predecirse a partir del número de días que un polen está en el aire en gran cantidad. Todos estos pólenes utilizan el viento para conseguir la fecundación. Los pólenes transportados por los insectos, en concreto los producidos por las flores, no pasan al aire en cantidades significativas y por tanto no se inhalan en suficiente cantidad como para generar respuestas inmunitarias. En EE. UU., los pólenes de las gramíneas (mayo a junio) y la ambrosía (mediados de agosto a octubre) son las causas más importantes de RAE. Los pólenes de los árboles varían en cada zona pero suelen empezar a finales de febrero y continuar hasta abril. Los principales árboles implicados en la alergia son el abedul en el norte, el roble en la región media atlántica, el roble perenne en el sur y el cedro de montaña en el sudoeste. Además de los pólenes, los hongos del exterior, en particular *Alternaria* y *Cladosporium*, pueden producir síntomas. Estos hongos tienen estaciones variables, dependiendo del clima; las concentraciones altas de hongos en el aire pueden ser frecuentes en cualquier momento entre marzo y octubre. En los últimos años, el cambio climático ha influido en la duración y la regionalidad de las estaciones polínicas.

TABLA 251-1 ALÉRGENOS CAUSANTES DE RINITIS ALÉRGICA

NOMBRE COMÚN	ESTACIÓN
ALÉRGENOS ESTACIONALES	
Árboles	
Abedul	Marzo-mayo
Álamo negro	Abril-mayo
Olmo	Febrero-mayo
Cedro	Marzo-mayo
Roble	Mayo-junio
Arce	Marzo-mayo
Gramíneas	
Poa de los prados	Mitad de mayo-junio
Hierba timotea	Mitad de mayo-junio
Caracolillos	Mitad de mayo-junio
Hierba de San Vicente	Mitad de mayo-junio
Cañuela	Mitad de mayo-junio
Grama común	Mitad de mayo-junio
Malezas	
Ambrosía	Agosto-septiembre
Kochia	Julio-septiembre
Salsola	Julio-septiembre
Salvia	Julio-septiembre
Iva	Julio-septiembre
Llantén	Julio-septiembre
Hongos de exterior	
Alternaria	Primavera-otoño
Cladosporium	Primavera-otoño
ALÉRGENOS PERENNES	
Alérgenos domésticos	
Cucarachas (alemana y americana)	
Ácaros del polvo: *Dermatophagoides farinae, D. pteronyssinus, Blomia tropicalis*	Más activos en verano y en los meses húmedos
Otros insectos (arañas, mariquitas)	
Animales	
Gatos	
Perros	
Otras mascotas (cobayas, hurones, hámsteres, caballos)	
Roedores	
Hongos de interior	
Aspergillus	
Cladosporium	
Penicillium	

La RAP puede ocurrir durante todo el año, pero el término se aplica a cualquier rinitis que no tenga un patrón estacional claramente definido. Las causas más frecuentes son: 1) hongos de interior, que se relacionan con períodos de humedad elevada en interiores; 2) epitelios de animales, especialmente los gatos, aunque también pueden ser significativos los roedores (ratones, ratas, cobayas, hurones, hámsteres), los conejos, los perros y los pájaros; 3) ácaros del polvo del género *Dermatophagoides* que crecen en la ropa de cama y almohadas y que son semiestacionales, con concentraciones máximas de agosto a diciembre, y 4) otros insectos (el mejor estudiado es la cucaracha, pero procesionarias, grillos, mariquitas, arañas y cucarachas pueden ser importantes en ciertas zonas). Los ácaros del polvo y los gatos producen los alérgenos de interior más importantes. Los ácaros del polvo crecen bien solo con una humedad relativa superior al 50%. La alergia a los ácaros del polvo es probablemente relevante en todas las zonas con más de 6 meses húmedos al año.

Inmunoglobulina E y activación del mastocito y del basófilo

El concepto tradicional es que la RA está causada por una desgranulación del mastocito por el entrecruzado de moléculas de inmunoglobulina (Ig) E presentes en la superficie por el aeroalérgeno. Como en todas las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos, la exposición inicial al antígeno da lugar a la secreción por el linfocito B de anticuerpos IgM con afinidad baja. La exposición posterior al alérgeno, en los sujetos con una predisposición génica, lleva a una respuesta inmunitaria secundaria caracterizada por el cambio de isotipo a la IgE. Se discuten los mecanismos específicos subyacentes al cambio de isotipo hacia la IgE, incluida la localización exacta donde esto tiene lugar y la extensión con la que esto exige una IgG intermediaria. De forma análoga, se conoce muy poco la producción relativa de linfocitos B o de células plasmáticas productoras de IgE de vida larga, aunque la experiencia obtenida con las picaduras de abeja y la alergia a los fármacos indica la síntesis activa de IgE durante por lo menos 10 años tras una exposición alergénica aislada.[1] La liberación resultante de anticuerpos IgE a la circulación no produce síntomas alérgicos. Solo tras la unión de los anticuerpos IgE a sus receptores de afinidad alta situados en los basófilos y los mastocitos los síntomas aparecen con las exposiciones posteriores al alérgeno. Se necesita el entrecruzado de alrededor de 300 receptores de IgE y células para estimular la desgranulación; por tanto, y con el gran número de mastocitos dispersos por casi todos los tejidos, a menudo se necesitan varias estaciones de alergia antes de que haya un número suficiente de moléculas de IgE específicas frente al alérgeno sobre la superficie de un determinado mastocito para provocar su desgranulación. Esto significa que la aparición de la RA sintomática es por tanto un proceso largo, que generalmente exige al menos tres o cuatro exposiciones. Como resultado, la RAE no suele observarse en los niños hasta que tienen unos 4 años de edad. De forma análoga, en los adultos pueden no aparecer respuestas sintomáticas a los alérgenos locales hasta unos 4 años después de trasladarse a una región. La RAP, sin embargo, puede aparecer mucho antes.

Al cabo de unos minutos de la exposición al alérgeno, los mastocitos sensibilizados con IgE se desgranulan y liberan mediadores preformados y recién sintetizados, como histamina, proteasas (triptasa y quimasa), leucotrienos cisteinílicos, prostaglandinas, factor activador de las plaquetas y citocinas. Algunos de estos mediadores producen los síntomas característicos de la fase temprana de la RA, sobre todo los estornudos, el prurito, la rinorrea y, hasta cierto punto, la congestión. Otros mediadores estimulan la infiltración de la mucosa nasal por células inflamatorias, incluidos basófilos, eosinófilos, neutrófilos, otros mastocitos y células mononucleares. Esta infiltración de células inflamatorias y la consiguiente liberación de una onda secundaria de mediadores mantienen la reacción inflamatoria y producen la respuesta de fase tardía de la RA. Esta respuesta inflamatoria de instauración lenta se caracteriza sobre todo por congestión nasal. La inflamación que aparece a lo largo de una estación de alergia se asocia a un incremento aproximado de unas 10 veces del número de mastocitos presentes en el epitelio nasal y el tejido submucoso. Esto refleja la migración de mastocitos preexistentes al interior del epitelio y la diferenciación y llegada de nuevos mastocitos bajo la influencia de factores de crecimiento citocínicos. En el curso de la estimulación continua con alérgenos, estos mastocitos también muestran una mayor *imprimación* que refleja el aumento del número de receptores para la IgE y de IgE unida a la superficie, así como la potenciación de las vías de transducción de la señal. A medida que progresa la estación del alérgeno, es necesaria menor cantidad de alérgeno (unión a un número cada vez menor de receptores para la IgE) para activar la desgranulación del mastocito.

Activación de la célula presentadora de antígeno y del linfocito T cooperador

Además de su interacción con los mastocitos, los alérgenos se comportan como otros antígenos extraños y son procesados y presentados por las células presentadoras de antígeno a los linfocitos T cooperadores (T_H). La activación de estas células

booksmedicos.org

presentadoras de antígeno, como las células mononucleares fagocíticas, los linfocitos B y en especial las células dendríticas, es una fuente importante de citocinas, en especial de las asociadas a la inmunidad innata como la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α). El conocimiento reciente del fenómeno de la imitación molecular de los alérgenos ha expandido mucho nuestro conocimiento del papel de los receptores para los patrones moleculares asociados a los microorganismos patógenos en la activación de la célula dendrítica, como la unión de *Dermatophagoides* al receptor de tipo *toll* 4 y de una forma análoga de *Aspergillus* al receptor de tipo lectina llamado dectina 2.[2] La unión de estos receptores a su ligando promueve una respuesta inflamatoria frente a estas partículas inhaladas, por lo demás inocuas. Con el consiguiente desarrollo de la inflamación alérgica se aprecia una mayor presencia de linfocitos B que expresan inmunoglobulinas de superficie específicas frente al alérgeno y de células dendríticas que expresan IgE en su superficie. Estos anticuerpos pueden funcionar como receptores que «capturan» el alérgeno y aumentan la eficacia de estas células en el procesamiento del antígeno. Los linfocitos T recién activados tienden a parecerse a los linfocitos T_H2, caracterizados por la producción de IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Estas citocinas también son componentes importantes de la respuesta inflamatoria en la RA y contribuyen a aumentar la producción, el reclutamiento y la activación de eosinófilos, mastocitos y basófilos. Un ambiente rico en IL-4 e IL-13 dirige el cambio al isotipo IgE y contribuye a una mayor producción de IgE específica frente al alérgeno. La IL-13 también dirige la diferenciación metaplásica de las células epiteliales nasales en células caliciformes que se caracterizan no solo por la producción de moco sino también, de manera importante, de quimiocinas, como CCL5, CCL11, CCL24 y CCL26, que median la quimiotaxia de basófilos y eosinófilos.

Células linfocíticas innatas de tipo 2 como fuentes adicionales de citocinas de tipo 2

Recientemente se ha definido otro tipo celular, la célula linfocítica innata de tipo 2 (ILC2, del inglés *type 2 innate lymphoid cell*), que tiene características comunes con los linfocitos NK, como la falta del receptor del linfocito T, que destaca por su secreción de IL-5 e IL-13 preformadas.[3] Las ILC2 pueden activarse a través de varias vías, pero cada vez somos más conscientes de que las propias células epiteliales nasales responden a los alérgenos secretando dos citocinas, IL-25 e IL-33, que son centrales en este proceso. Este mecanismo celular define una vía que engarza la unión del alérgeno a los receptores situados en el epitelio que darán lugar a la secreción de IL-25 e IL-33, lo que forma a su vez un ambiente inflamatorio alérgico dirigido por la IL-5 y la IL-13 procedentes de las ILC2. Esto constituye una vía paralela para el desarrollo de la inflamación inducida por el alérgeno que no exige la participación del sistema inmunitario adaptativo (es decir, IgE específica frente al alérgeno ni linfocitos T efectores específicos frente al alérgeno).

Mediante estos mecanismos, durante el curso estacional de exposición al alérgeno, la rinitis evoluciona y se hace más dependiente de los mediadores asociados a la infiltración por eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células mononucleares y linfocitos T_H, así como de un número cada vez mayor de mastocitos imprimados. Los síntomas de la rinitis aguda como los estornudos, el prurito y la rinorrea reflejan en gran medida la liberación de mediadores vasoactivos, en especial histamina. Pero a medida que la RAE o la RAP persisten, estas células infiltrantes siguen produciendo citocinas y otros mediadores inflamatorios que llevan a la hipersecreción de moco, el edema tisular, la hiperplasia de las células caliciformes y la lesión tisular, que se convierten en fuentes primarias de los síntomas de alergia del paciente. Como la intervención de la histamina disminuye a medida que la RA progresa (v. más adelante) los antihistamínicos pierden eficacia progresivamente.

Los eosinófilos son un componente importante de la inflamación que aparece en la RAP. Los eosinófilos liberan una amplia variedad de mediadores proinflamatorios, como los leucotrienos cisteinílicos (leucotrienos C4, D4 y E4), la proteína catiónica del eosinófilo, la peroxidasa del eosinófilo, la proteína principal básica, la IL-3, la IL-4, el interferón γ, el GM-CSF y el factor activador de las plaquetas. Los mediadores derivados del eosinófilo son componentes importantes de la respuesta alérgica crónica y producen muchos de los síntomas de la RA, en especial la congestión nasal. La evolución natural de la RA es hacia un empeoramiento inexorable de los síntomas durante varias semanas en presencia de una exposición continua al alérgeno. Los síntomas no adquieren a menudo su máxima expresión hasta mucho después de que se alcancen concentraciones máximas de pólenes y persisten después de que los recuentos de polen se hayan reducido. Estas observaciones reflejan la franja temporal del inicio de la inflamación nasal y la lesión tisular. La llegada de eosinófilos a la mucosa nasal se correlaciona con el desarrollo y la progresión de los síntomas. En resumen, la evolución natural de la RA representa una evolución desde un proceso agudo mediado sobre todo por el mastocito que responde a los antihistamínicos a un proceso inflamatorio crónico, que está mediado sobre todo por los eosinófilos y responde mucho menos a los antihistamínicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de la RA se basa en la presencia de estornudos, que son a menudo paroxísticos; rinorrea de secreciones transparentes acuosas; congestión nasal; y prurito en las fosas nasales y el paladar. Estos síntomas se asocian generalmente a la conjuntivitis alérgica manifestada por prurito ocular, lagrimeo e inyección conjuntival. La conjuntivitis intensa es menos frecuente en la RAP que en la RAE. La mejor explicación para esta diferencia es que los granos de polen afectan a los ojos cuando son empujados a su interior. Con la excepción de los alérgenos derivados del gato, que tienen una fuerte tendencia a permanecer en el aire, es menos probable que los alérgenos de interior, como los derivados del perro y de los ácaros domésticos, entren en los ojos, porque están en partículas pesadas que no permanecen en suspensión. En cambio, estos aeroalérgenos de interior pasan a la nariz mediante la respiración.

Lo que se ha apreciado menos (en la literatura científica, pero no en quienes padecen RA) es que la RA es una enfermedad sistémica asociada a los linfocitos T activados circulantes y a las células mononucleares fagocíticas. La activación de estas células se demuestra por su producción de citocinas asociadas a la inmunidad innata como la IL-1, el TNF-α y la IL-6. Estas citocinas son responsables del letargo, la astenia, las artralgias y las mialgias que acompañan con frecuencia a la RA. Estos síntomas sistémicos, que son a menudo la principal queja de los alérgicos, contribuyen a una menor calidad de vida y son a menudo lo suficientemente intensos como para dificultar las actividades normales, como el trabajo o la escuela.[4] Aunque la fiebre no se considera una manifestación de la RA, resulta enigmático que el término profano de este trastorno sea *fiebre del heno,* un nombre que refleja la naturaleza gripal pronunciada de esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO

La RA es sobre todo un diagnóstico clínico basado en los síntomas y en la exposición. Es un trastorno génico complejo y los pacientes afectados tienen generalmente antecedentes familiares. Los mediadores vasoactivos inducen las secreciones glandulares y la permeabilidad vascular junto con la ingurgitación de los sinusoides venosos de capacitancia. Así pues, la exploración física revela una mucosa nasal cianótica y tumefacta con secreciones transparentes. Las extensiones de las secreciones nasales (tinción de Hansel) raramente son necesarias, pero cuando se realizan suelen mostrar eosinófilos.

El diagnóstico de la RA se confirma demostrando anticuerpos IgE específicos reactivos frente al alérgeno relevante mediante pruebas cutáneas de la alergia o inmunoanálisis de IgE positivos (vídeo 251-1). Además de confirmar el diagnóstico de RA, la identificación del alérgeno desencadenante específico es fundamental para la instauración de las medidas ambientales adecuadas. Las pruebas cutáneas intraepidérmicas son seguras, específicas y rápidas y la prueba diagnóstica de elección para identificar los alérgenos relevantes. Una prueba intradérmica positiva en presencia de una prueba intraepidérmica negativa es a menudo un falso resultado positivo. Por tanto, rara vez se indican las pruebas intradérmicas y se asocian con reacciones sistémicas potencialmente mortales. Si las pruebas intraepidérmicas no está disponibles o no se pueden realizar (p. ej., pacientes con eccema o dermografismo, pacientes que toman antihistamínicos, antieméticos o antipsicóticos), una alternativa adecuada son los inmunoanálisis de IgE. Al igual que con las pruebas intraepidérmicas, los inmunoanálisis de IgE positivos se correlacionan con los síntomas producidos por la exposición natural, establecen el diagnóstico de RA y puede formar la base del tratamiento ambiental; por tanto estos ensayos deberían usarse extensamente por los médicos de asistencia primaria que tratan a pacientes con RA. Sin embargo, un inmunoanálisis de IgE negativo con una fuerte sospecha clínica indica la necesidad de derivar al paciente al especialista.

Diagnóstico diferencial

En la tabla 251-2 se muestran otras causas de rinitis y en la figura 251-1 el enfoque del paciente con estornudos y rinorrea.

La rinitis viral puede ser difícil de distinguir de la RAE. La rinitis viral no se asocia a la liberación de mediadores del mastocito. Los principales mediadores presentes en las secreciones nasales de los pacientes con catarro común son las cininas; la histamina y los leucotrienos cisteinílicos son menos frecuentes. A diferencia de la eosinofilia dominante en la RA, la rinitis infecciosa se define por la presencia de leucocitos polimorfonucleares, reflejo en parte de la secreción de IL-8 por el epitelio infectado. La presencia de tales mediadores diferentes está de acuerdo con la observación de que el prurito, los estornudos paroxísticos y las secreciones transparentes ayudan a distinguir la RAE de la rinitis viral, junto a la naturaleza recurrente especial de la RAE. La rinitis viral produce secreciones espesas y purulentas, con neutrófilos en la extensión nasal. Los síntomas conjuntivales son menos pronunciados, y en la exploración física la mucosa nasal es eritematosa y tumefacta.

Las influencias hormonales que pueden producir congestión nasal crónica y rinorrea son el hipotiroidismo, el consumo de anticonceptivos orales, el embarazo y la menopausia. El consumo de demasiados descongestionantes nasales tópicos (p. ej., oximetazolina) con una vasodilatación crónica refleja ha sido la causa más frecuente de rinitis medicamentosa; sin embargo, el consumo de cocaína y narcóticos nasales es otra causa frecuente de este trastorno. El bloqueo nasal unilateral crónico indica un defecto anatómico, habitualmente una desviación o fractura del tabique nasal, pero tal bloqueo puede deberse también a pólipos, cuerpos extraños y tumores, que pueden ser malignos. Esta información anamnésica exige la remisión del paciente para la realización de una rinoscopia (vídeo 251-2) y posiblemente de una tomografía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

computarizada (TC) de la nariz y los senos. La desviación del tabique nasal es una causa poco probable de congestión nasal bilateral y el tratamiento quirúrgico obtiene pocos éxitos en el tratamiento de la rinitis que está produciendo una congestión sintomática.

Una respuesta neurógena anómala a irritantes (p. ej., aire frío, contaminantes, humo de tabaco, olores fuertes, alcohol, alimentos) es la manifestación predominante de la rinitis vasomotora. Este trastorno se caracteriza por una disfunción de los nervios autónomos nasales. Los pacientes con rinitis vasomotora suelen tener congestión nasal crónica y drenaje faríngeo posterior, pero carecen de los estornudos paroxísticos, la rinorrea, el prurito, la conjuntivitis y los síntomas sistémicos de los pacientes con RA. Además, no hay eosinófilos en el moco nasal. Los antihistamínicos tópicos (acelastina u olopatadina nasales) son a menudo eficaces en la rinitis vasomotora. Los pacientes con este trastorno también responden al tratamiento con corticoesteroides tópicos o atropina (ipratropio nasal).

TABLA 251-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA RINITIS

ALÉRGICA
Rinitis alérgica estacional (RAE)
Rinitis alérgica perenne (RAP)
INFLAMATORIA
Rinitis infecciosa (viral)
Síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia (NARES)
Sinusitis crónica con o sin poliposis nasal
Reflujo laringofaríngeo
HORMONAL
Embarazo, anticonceptivos orales, perimenopausia
Hipotiroidismo
Hipertiroidismo
MEDICAMENTOSA
Descongestivos tópicos o, con menos frecuencia, orales
Antihipertensivos
Antidepresivos
Cocaína
VASOMOTORA
Inducida por irritante (contaminación, humo de cigarrillo)
Inducida por aire frío
Gustativa (inducida por alimento)
ANATÓMICA
Desviación del tabique nasal
Tumor, neoplasia
Cuerpo extraño
Fuga de líquido cefalorraquídeo
Atrófica (posquirúrgica o traumática)

Una causa cada vez más conocida de congestión nasal perenne y de drenaje faríngeo posterior que aparece a menudo junto con la tos y la ronquera puede ser el reflujo laringofaríngeo. Estos pacientes no tienen a menudo otros síntomas por el reflujo gastroesofágico («silente»), lo que dificulta su reconocimiento. El eritema intraaritenoideo en la laringoscopia se adscribe tradicionalmente al reflujo; sin embargo, nunca se ha determinado la especificidad de este hallazgo, y otras causas de tos crónica pueden producir hallazgos idénticos. Como los síntomas pueden no resolverse hasta varios meses después de tratamiento intensivo del reflujo y porque los propios inhibidores de la bomba de protones pueden no evitar el reflujo de enzimas digestivas (p. ej., pepsina) u otros irritantes derivados del estómago, el diagnóstico adecuado puede ser difícil. Técnicas más recientes, como la prueba de impedancia esofágica y las extensiones laríngeas en busca de pepsina, constituyen avances diagnósticos prometedores.

La sinusitis crónica (v. siguiente apartado) con o sin poliposis nasales puede producir un espectro de síntomas que incluyen la rinorrea, el drenaje faríngeo posterior mucopurulento y la congestión nasal que pueden confundirse con RAP. Sin embargo, la sinusitis crónica, particularmente si es eosinofílica (v. más adelante) a menudo es asintomática y el único síntoma puede ser el olfato disminuido o ausente. Al contrario que en la sinusitis aguda (infecciosa), las cefaleas son una manifestación infrecuente de la rinitis perenne (alérgica o no alérgica) o de la sinusitis crónica y prácticamente todos los pacientes que se quejan de «cefaleas sinusales» padecen migrañas atípicas u otros síndromes de cefalea.[5] De forma rutinaria, las migrañas atípicas producen cefaleas con una distribución bilateral que afectan a las ramas maxilar u oftálmica del nervio trigémino; esta distribución, especialmente cuando se combina con síntomas vasomotores como la congestión nasal, la rinorrea y la inyección conjuntival, conduce a un diagnóstico erróneo de sinusitis crónica o rinitis. Este complejo se hace más confuso con el reconocimiento de que los mediadores vasoactivos liberados en la RA (o en la rinitis no alérgica) (p. ej., histamina) pueden desencadenar migrañas. Dado este solapamiento de síntomas entre la sinusitis crónica, la rinitis perenne y la migraña

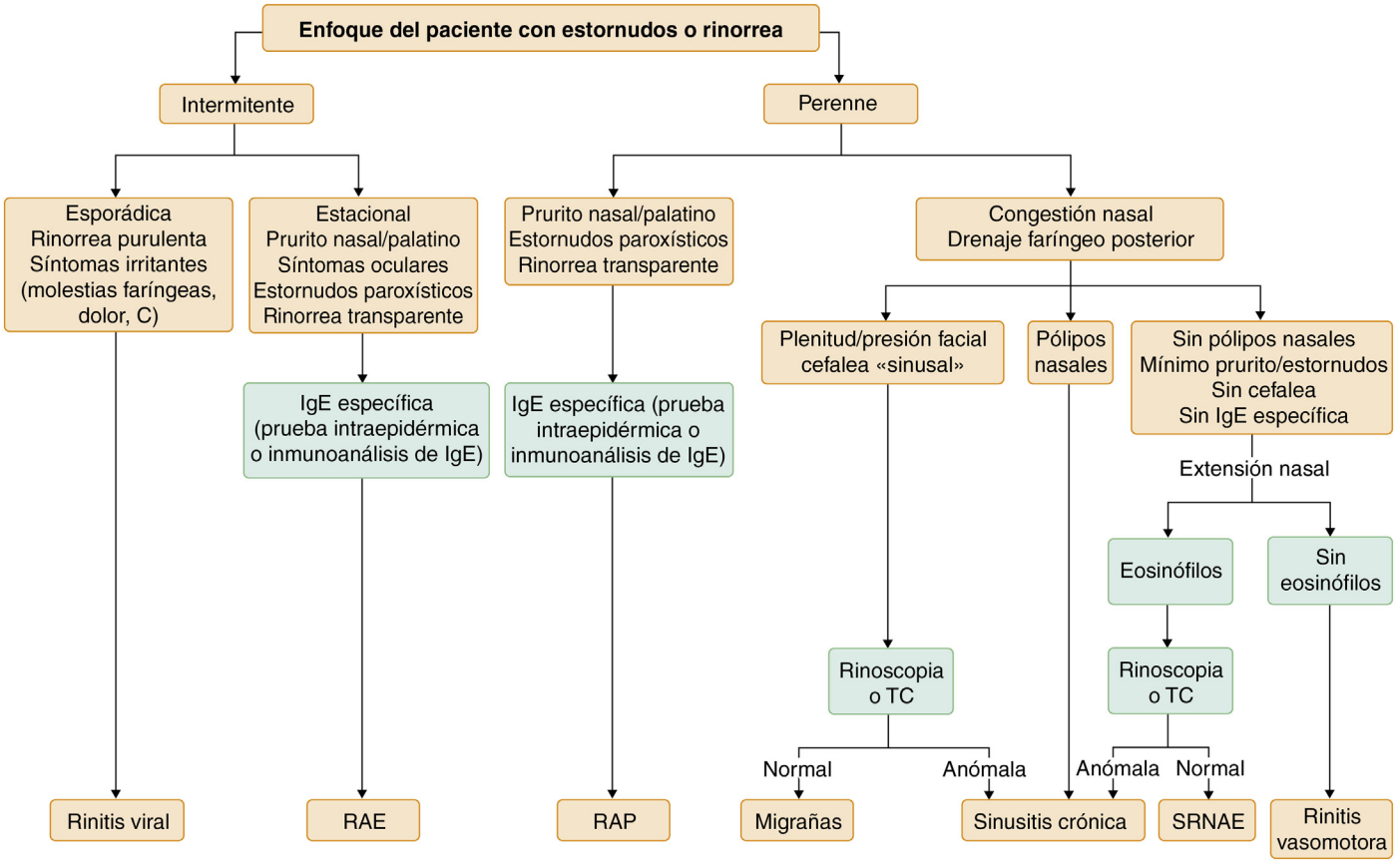

FIGURA 251-1. Aproximación al paciente con síntomas de rinitis. C = cefalea; IgE = inmunoglobulina E; RAE = rinitis alérgica estacional; RAP = rinitis alérgica perenne; SRNAE = síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia; TC = tomografía computarizada.

booksmedicos.org

atípica y las influencias sinérgicas entre sí, frecuentemente se requiere la evaluación objetiva con TC o rinoscopia para establecer el diagnóstico de sinusitis crónica.

La rinitis atrófica se caracteriza por una atrofia del epitelio nasal y se asocia a síntomas de congestión nasal y a la percepción de un olor desagradable. Se observa en pacientes ancianos, pero la causa más frecuente es la desvascularización secundaria a una intervención quirúrgica o traumatismo nasal.

Finalmente se ha descrito una enfermedad nasal no alérgica caracterizada por una inflamación eosinofílica prominente y denominada síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia (NARES, del inglés *non-AR with eosinophilia syndrome*). Al hacer un análisis adicional se demuestra que muchos de estos pacientes tienen sinusitis crónica y pólipos nasales. Los pacientes con NARES acuden con síntomas similares a los de la rinitis vasomotora. El NARES se diagnostica realizando una extensión nasal (tinción de Hansel) en busca de eosinófilos; sin embargo, se necesitan un TC o una rinoscopia para descartar la sinusitis crónica o los pólipos nasales puesto que estas afecciones pueden producir síntomas mínimos. Al contrario que la rinitis vasomotora, el NARES responde mejor al cromoglicato y los corticoesteroides intranasales.

SINUSITIS CRÓNICA

La sinusitis crónica representa muchos procesos morbosos como los causados por infecciones bacterianas crónicas, la fibrosis quística, el síndrome del cilio inmóvil, las inmunodeficiencias, la inflamación inespecífica, la hipersensibilidad a los hongos colonizadores (sinusitis fúngica alérgica), la enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico (tríada de Samter) y una manifestación denominada sinusitis eosinofílica hiperplásica crónica (SEHC) (tabla 251-3).[6] Sin inmunodeficiencia ni fibrosis quística, la infección es una causa *muy* inusual de sinusitis crónica. Las formas no eosinofílicas de sinusitis crónica suelen reflejar en la mayoría de los casos variantes anatómicas congénitas o trastornos nasales adquiridos (p. ej., RA) que conducen a una oclusión orificial, con el desarrollo secundario de infecciones agudas frecuentes y prolongadas. Esto produce finalmente una reestructuración tisular dentro de los senos (con o, más a menudo, sin pólipos nasales). Estos pacientes suelen responder de forma característica a las intervenciones quirúrgicas que abordan el precipitante anatómico subyacente.

La SEHC, que suele aparecer asociada a la poliposis nasal, es un trastorno inflamatorio caracterizado por la acumulación de eosinófilos, fibroblastos, mastocitos y otras células estromales y linfocitos de tipo T_H2 junto con metaplasia de células caliciformes e hipertrofia de las glándulas mucosas. Pero la acumulación intensa de eosinófilos es la característica diagnóstica de este trastorno. El tejido inflamado expresa citocinas responsables de la hematopoyesis de eosinófilos (IL-5), su supervivencia (IL-3, IL-5 y GM-CSF), su reclutamiento (CCL11 [eotaxina]) y su activación (CCL11, CCL5 [RANTES], IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF y TNF-α). Este aspecto histológico y el perfil inmunitario de la SEHC se parecen mucho a los del asma. De hecho, alrededor de la mitad de los pacientes con SEHC tienen asma, y casi todos los asmáticos tienen algún componente de la SEHC. Estas observaciones indican en su conjunto que la SEHC y el asma son enfermedades similares que afectan a las porciones superior e inferior de la vía respiratoria (el concepto de la vía respiratoria «unificada»). Mientras que la cirugía puede ser un complemento terapéutico útil, como en el asma, el tratamiento exige fármacos antiinflamatorios durante toda la vida. Los tratamientos útiles en el asma, como los corticoesteroides tópicos y las sustancias biológicas terapéuticas que se dirigen contra la IgE y la IL-5, también parecen serlo en la SEHC.[7,8]

TABLA 251-3 HETEROGENEIDAD DE LA SINUSITIS CRÓNICA

FENOTIPO	CARACTERÍSTICA
Infecciosa	Muy infrecuente como causa de sinusitis crónica Ocurre en asociación con la fibrosis quística, inmunodeficiencia, discinesia ciliar
Inflamatoria	Refleja el remodelado secundario a la sinusitis aguda recurrente frecuente Se desarrolla de forma secundaria a la obstrucción anatómica de los meatos sinusales; a menudo se resuelve tras la corrección quirúrgica El examen anatomopatológico muestra fibrillas de colágeno densas, metaplasia de células caliciformes e hipertrofia glandular y un infiltrado mononuclear crónico, con o sin neutrófilos Las biopelículas bacterianas contribuyen a su presencia y a la gravedad Con menos frecuencia asociada con los pólipos nasales
Eosinofílica hiperplásica	Infiltrado eosinofílico prominente con eosinofilia sistémica El examen anatomopatológico muestra edema, engrosamiento de la submembrana basal Asociación frecuente con alergias y el asma Habitualmente asociada con poliposis nasal
Alérgica fúngica	A menudo unilateral; se presenta como un infiltrado expansivo y denso en el escáner por TC Asociada con elevación de la IgE total con IgE específica a los hongos colonizantes
Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (tríada de Samter)	Intenso infiltrado eosinofílico Frecuentemente asociada con pólipos nasales y asma Exacerbaciones de la enfermedad respiratoria alta y baja (asma) tras la toma de ácido acetilsalicílico e inhibidores no selectivos de la COX-1

COX-1 = ciclooxigenasa 1; IgE = inmunoglobulina E; TC = tomografía computarizada.

PREVENCIÓN

Evitación y control ambiental

Cuando es factible, la evitación o eliminación de la fuente del alérgeno es el tratamiento de elección de los pacientes con RA. Los estudios de evitación en la RA son limitados y se desconoce el grado de reducción de alérgeno necesario para disminuir los síntomas. Los estudios de evitación en el asma (cap. 87) proporcionan pruebas convincentes de sus efectos beneficiosos sobre la hiperreactividad bronquial, la intensidad de los síntomas y la necesidad de tratamiento de rescate agonista β.

La evitación de los ácaros del polvo implica cuatro principios: 1) eliminar los reservorios para el crecimiento de los ácaros (es decir, uso de fundas impermeables a los alérgenos para cubrir el colchón y las almohadas); 2) mantener la humedad relativa por debajo del 50%; 3) lavar la ropa de cama en agua caliente (54,4 °C) para matar los ácaros, y 4) llevar una mascarilla simple en los momentos en que se levante polvo. Muchas de las medidas aconsejadas para los ácaros son también útiles para los hongos, en especial la deshumidificación. Las ventanas, las cortinas de la ducha y las plantas de interior son lugares importantes para el crecimiento de los hongos y pueden tratarse con fungicidas suaves (lejía diluida).

En algunas casas y en particular en bloques de pisos urbanos hay cucarachas y es frecuente la sensibilidad IgE. Aunque puede ser difícil matar cucarachas en un piso, suele ser posible mantenerlo libre de ellas usando pulverizadores químicos y trampas. Hay que tener cuidado cuando se usen pulverizadores químicos porque pueden ser irritantes para los pacientes asmáticos.

El aire acondicionado con las ventanas cerradas es útil para reducir los alérgenos estacionales y la deshumidificación proporcionada por el aire acondicionado también mitiga la carga de ácaros y hongos de interior.

Las mascotas, en especial los gatos, son la fuente más evitable de enfermedades alérgicas. El epitelio del animal se acumula en las casas a lo largo de un período prolongado y tarda muchos meses en desaparecer tras retirar a la mascota. Aunque es difícil persuadir a los pacientes de que se deshagan de los animales, es posible trasladarlos al garaje o limitar su campo de acción en la casa. Los perros a los que se mantienen en el exterior y se permiten permanecer en la casa solo ocasionalmente no parecen ser una causa importante de síntomas. La alergia a los gatos es un problema mucho más grave porque un solo gato deposita una enorme cantidad de alérgenos y los alérgenos del gato permanecen en el aire durante períodos prolongados. Los dueños de los gatos pueden, a su vez, depositar cantidades suficientes de alérgeno en aulas y ambientes laborales como para inducir síntomas en sus compañeros alérgicos. El alérgeno dominante de los roedores es una proteína urinaria y, como los gatos, los roedores pueden depositar grandes cantidades de alérgeno en una casa.

TRATAMIENTO

Tto

Aunque las medidas de evitación pueden reducir significativamente las concentraciones de alérgenos, con frecuencia no consiguen una mejora clínica significativa. Por ello a menudo es necesaria la farmacoterapia.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos son los fármacos más antiguos usados para tratar la RA y se consideran el tratamiento de primera línea. Compiten con la histamina por los receptores H_1 que contribuyen a los estornudos, el prurito, la rinorrea y la conjuntivitis. Los antihistamínicos orales reducen estos síntomas de RA pero en general no mejoran la congestión nasal. También inhiben la activación del mastocito manifestada en forma de una menor secreción de histamina, leucotrienos cisteinílicos y triptasa del mastocito. Los antihistamínicos de primera generación atraviesan la barrera hematoencefálica y tienen efectos sedantes y anticolinérgicos significativos. Además de provocar somnolencia, interfieren en la actividad escolar, el trabajo, la conducción o el uso de maquinaria, y por eso ya no se recomienda el uso de estos fármacos. Los antihistamínicos de segunda generación tienen una acción más duradera, no atraviesan la barrera hematoencefálica y no son sedantes. Estos fármacos son la cetiricina, la levocetiricina, la fexofenadina, la descarboxiloratadina y la loratadina. Aunque es menos sedante que su compuesto progenitor hidroxicina, la cetiricina y la levocetiricina pueden producir en ocasiones sedación. Los antihistamínicos intranasales acelastina y olopatadina tienen un inicio de acción más rápido que los antihistamínicos orales y, reflejo de las concentraciones locales altas que pueden alcanzar, tienen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

eficacia descongestionante. También se distinguen de los antihistamínicos orales en que resultan eficaces en las formas no alérgicas de rinitis. Ningún estudio ha demostrado de forma convincente la superioridad de un antihistamínico oral sobre otro.

Como se expuso antes, la importancia de la histamina disminuye a lo largo de la estación de la alergia o en la RAP, y esto hace perder eficacia a los antihistamínicos. Los antihistamínicos son eficaces para las reacciones alérgicas agudas que estén mediadas sobre todo por la histamina procedente del mastocito y como tales son más beneficiosos en los pacientes con exposiciones intermitentes a los alérgenos como la exposición ocasional en el exterior durante la estación del polen. Pero en los pacientes con una exposición continua al alérgeno, como la RAP causada por alérgenos de interior o tras varios días de exposición continua a alérgenos estacionales, estos fármacos demuestran ser poco mejores que el placebo.

Descongestionantes

Los descongestionantes como la seudoefedrina tratan la congestión nasal pero son ligeramente estimulantes e incluso en preparados orales pueden producir congestión de rebote y cefalea. Estos fármacos suelen usarse combinados con los antihistamínicos para controlar el espectro completo de síntomas de la RA. Los antihistamínicos y los descongestionantes no proporcionan generalmente un alivio satisfactorio en los pacientes con RA moderada a intensa.

Modificadores de los leucotrienos

Los modificadores de los leucotrienos (zileutón, zafirlukast, montelukast) han confirmado una eficacia en la RA comparable a la de los antihistamínicos, pero mejoran significativamente los estornudos, la rinorrea, la congestión nasal y la calidad de vida en los pacientes con RAE y RAP. Esta eficacia refleja la presencia e importancia de estos mediadores vasoactivos proinflamatorios en la RA.

Cromoglicato nasal

El cromoglicato nasal estabiliza los mastocitos y media actividades antiinflamatorias adicionales. Aunque no tan eficaz como los corticoesteroides intranasales, el cromoglicato alivia a los pacientes con síntomas leves a moderados. El valor del cromoglicato está menoscabado por la necesidad de dosis frecuentes (cuatro veces al día), una falta de eficacia en alrededor del 30 al 40% de los receptores y la eficacia superior de los corticoesteroides intranasales en estudios controlados. El cromoglicato puede ser especialmente útil como preventivo (p. ej., inmediatamente antes de la exposición). El cromoglicato ocular ha sido especialmente útil en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. No se asocia ningún efecto significativo a su uso.

Corticoesteroides intranasales

Los corticoesteroides intranasales (fluticasona, beclometasona, triamcinolona, flunisolida, budesonida, mometasona y ciclesonida) son los tratamientos más eficaces de RA y se consideran los tratamientos de elección para los pacientes con RAE o RAP moderada a intensa.[A1] Los estudios comparativos entre antihistamínicos y corticoesteroides intranasales siempre favorecen a los corticoesteroides.[A2] En estudios bien realizados y controlados con placebo, los corticoesteroides intranasales proporcionaron una reducción de los síntomas del 50-90% (comparado con el 20-30% con los antihistamínicos). Al contrario que los antihistamínicos orales, los corticoesteroides tópicos reducen la congestión nasal, además de aliviar el prurito, la rinorrea, los estornudos y la conjuntivitis alérgica.[9] Pocos estudios han abordado de forma directa la influencia de los corticoesteroides sobre los efectos sistémicos de la RA, incluidos días de trabajo y escuela perdidos, mala productividad, reducción del nivel cognitivo y astenia, que son a menudo los síntomas dominantes de los pacientes con RA; sin embargo, los corticoesteroides intranasales mejoran significativamente la calidad de vida, lo cual refleja el alivio de estos síntomas. Aunque tienen un comienzo de acción más lento que los antihistamínicos, los corticoesteroides intranasales producen cierta mejora clínica en tan solo 6-8 h y consiguen una eficacia completa transcurridos varios días.

El tratamiento con corticoesteroides tópicos no inhibe la síntesis de IgE ni la desgranulación del mastocito, considerados tradicionalmente los dos determinantes del desarrollo de la RA. Sin embargo, los corticoesteroides inhiben la proliferación del linfocito T, la producción de quimiocinas y citocinas, el reclutamiento de eosinófilos y basófilos, la secreción de moco, la permeabilidad vascular y la proliferación del mastocito. El uso de corticoesteroides intranasales se asocia por tanto a una menor eosinofilia nasal, un menor número de mastocitos y una menor expresión de citocinas. La eficacia de los corticoesteroides intranasales subraya la importancia de los mecanismos no histamínicos en la fisiopatología de la RA.

Disponemos en la actualidad de varios preparados de corticoesteroides intranasales que difieren en función de la dosis, de la edad mínima de uso y del propulsor (tabla 251-4). Ningún estudio ha demostrado la eficacia superior de ninguno de los diferentes preparados de corticoesteroides nasales. La experiencia clínica con el asma (cap. 87) indica que a los pacientes refractarios a un corticoesteroide intranasal se les puede cambiar a un corticoesteroide de mayor potencia; sin embargo, la mejor prueba es que todos estos fármacos tienen un valor similar cuando los pacientes desean cumplir su uso. Las elecciones deben basarse sobre todo en la preferencia del paciente.

TABLA 251-4 CORTICOESTEROIDES INTRANASALES*

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS (POR APLICACIÓN)	EDAD MÍNIMA APROBADA	DOSIS HABITUAL
Beclometasona acuosa	42 µg	6 años	Dos veces al día
Beclometasona HFA	80 µg	12 años	Una vez al día
Flunisolida	25 µg	6 años	Dos veces al día
Triamcinolona	55 µg	2 años	Una vez al día
Budesonida	32 µg	6 años	Dos veces al día
Furoato de fluticasona	27,5 µg	2 años	Una vez al día
Propionato de fluticasona	50 µg	4 años	Una vez al día
Mometasona	50 µg	2 años	Una vez al día
Ciclesonida	50 µg	6 años	Una vez al día
Ciclesonida HFA	37 µg	12 años	Una vez al día

*Por lo general, los corticoesteroides intranasales se administran con dos aplicaciones por cada fosa nasal.

No existen pruebas convincentes de una absorción sistémica clínicamente significativa ni de efectos adversos sistémicos por los corticoesteroides intranasales. Dados la hidrofobia, el metabolismo local y la falta de absorción a partir del tejido pulmonar de estos fármacos, la absorción sistémica clínicamente significativa desde las vías nasales es improbable. Los corticoesteroides intranasales, incluso en dosis mayores de las recomendadas, no suprimen significativamente las concentraciones séricas ni urinarias de cortisol. Hay un efecto pequeño pero estadísticamente significativo sobre la velocidad de crecimiento a corto plazo en los niños con RAP, pero con mínima influencia o sin ella en la altura final de adulto. Los corticoesteroides nasales causan mínimos efectos adversos tópicos, como irritación local, sequedad y epistaxis. La perforación nasal se ha comunicado, pero principalmente en el marco de una desvascularización subyacente (traumatismo, intervención quirúrgica o consumo de cocaína previos).

Inmunoterapia

La eficacia clínica de la inmunoterapia subcutánea en la RA causada por pólenes de gramíneas, ambrosía, otros muchos pólenes, epitelio de gato y ácaros del polvo se ha establecido de forma categórica en innumerables estudios controlados con un buen diseño.[10] La inmunoterapia reduce la intensidad de la RA, reduce la necesidad de farmacoterapia y mejora de manera significativa la calidad de vida. En los pacientes con RA intensa y conjuntivitis mal controlada con antihistamínicos y corticoesteroides intranasales, la inmunoterapia puede reducir la sensibilidad al alérgeno en más de 10 veces, así como disminuyó de forma significativa los síntomas totales y el consumo de fármacos antialérgicos. La eficacia depende de la elección del antígeno correcto, las inyecciones regulares durante 3-5 años y la administración de una dosis adecuada del alérgeno (10-15 µg), una dosis muy superior a la utilizada históricamente.

La inmunoterapia se indica sobre todo en pacientes con rinitis refractaria o en aquellos que sufren efectos adversos inaceptables derivados de los medicamentos estándar. Como los corticoesteroides intranasales no son siempre eficaces ni proporcionan un alivio completo en todos los pacientes, es necesario considerar la inmunoterapia. Además, a pesar del excelente perfil de seguridad de los corticoesteroides intranasales, muchos pacientes siguen rechazando su uso. Los pacientes deben pasar al menos a través de una estación polínica completa antes de considerar la inmunoterapia. La inmunoterapia es el único tratamiento que produce una modulación inmunitaria a largo plazo. La evitación y la farmacoterapia son eficaces solo mientras se mantienen. Los efectos de la inmunoterapia, por el contrario, persisten durante muchos años tras la terminación de un ciclo de 3 a 5 años de tratamiento y podrían durar toda la vida. Así, un ciclo de inmunoterapia de 5 años tiene ventajas económicas frente a una farmacoterapia para toda la vida. A muchos pacientes les atrae la inmunoterapia por su potencial de modulación inmunitaria prolongada, la remisión de los síntomas y su capacidad para suspender la farmacoterapia diaria.

La inmunoterapia se asocia a un pequeño riesgo de anafilaxia mortal (cerca de tres muertes al año en EE. UU. por cada dos millones de personas que reciben esta forma de tratamiento). Debido a este riesgo, la inmunoterapia debe administrarse solo en una institución donde se disponga de equipo de reanimación y de personal entrenado. Los pacientes asmáticos tienen un riesgo especial de anafilaxia mortal y por ello la inmunoterapia debe recomendarse con precaución a estos pacientes.

Debido al riesgo de anafilaxia y a las molestias que supone tener que recibir la inmunoterapia subcutánea en un centro médico donde se disponga de medios para evaluar y tratar la anafilaxia, se ha generado un entusiasmo creciente en formas alternativas de inmunoterapia, en concreto en la sublingual. La inmunoterapia sublingual se ha estudiado ampliamente y se ha demostrado su beneficio clínico significativo junto con una menor necesidad de tratamiento farmacológico con numerosos alérgenos, incluidos las gramíneas, la ambrosía

booksmedicos.org

y los ácaros del polvo.[A3-A6] En comparación con la administración subcutánea, la inmunoterapia sublingual es suficientemente segura como para permitir que se administre en el hogar. Como con la inmunoterapia subcutánea, se observan beneficios clínicos prolongados después de su suspensión, aunque las recidivas son frecuentes tras 5-10 años. Aunque se han realizado pocos estudios comparativos directos, las pruebas predominantes indican que la inmunoterapia subcutánea proporciona beneficios mayores y de mayor duración.[11]

Resumen

Muchos pacientes tienen sensibilidad a múltiples antígenos y la inmunoterapia específica en dosis eficaces puede no ser práctica. Además, la inmunoterapia muestra poca eficacia para muchos antígenos, como los hongos. Estos aspectos han llevado a investigar nuevos tratamientos inmunitarios capaces de atenuar la inflamación alérgica. Muchos enfoques experimentales para el asma, como varios tratamientos anticitocínicos, podrían ser eficaces en la RA.

En general, sin embargo, los tratamientos disponibles en la actualidad proporcionan un alivio adecuado para prácticamente todas las personas que padecen RA. La persistencia de los síntomas nasales a pesar de una farmacoterapia adecuada dirigida a la RA debe sugerir el diagnóstico de una forma alternativa de rinitis (v. fig. 251-1) o la presencia de sinusitis o –sobre todo si hay cefaleas– de migrañas atípicas y cefaleas de rebote. Dada la frecuencia elevada de RA en la población (y la incluso mayor prevalencia de sensibilización alérgica), el tratamiento se vuelve particularmente difícil cuando un paciente acude con síntomas nasales no alérgicos y una RA concomitante o una sensibilización alérgica asintomática (pruebas intraepidérmicas o inmunoanálisis de IgE positivos) sin una RA real.

Bibliografía de grado A

A1. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD005149.

2A. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. Report No.: 13-EHC098-EF.

A3. Aasbjerg K, Backer V, Lund G, et al. Immunological comparison of allergen immunotherapy tablet treatment and subcutaneous immunotherapy against grass allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:417-428.

A4. Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI, et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1342-1349.

A5. Wang DH, Chen L, Cheng L, et al. Fast onset of action of sublingual immunotherapy in house dust mite–induced allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Laryngoscope*. 2013;123:1334-1340.

A6. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA*. 2013;309:1278-1288.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

252

URTICARIA Y ANGIOEDEMA

STEPHEN C. DRESKIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

URTICARIA

La urticaria consiste en pápulas pruriginosas, edematosas, eritematosas y que blanquean a la presión, de forma redonda u oval, con centros pálidos elevados (habones), de varios milímetros a unos centímetros de tamaño y transitorias, de forma que duran de minutos a días (fig. 252-1). El angioedema aparece como un edema sin fóvea y carnoso, habitualmente sin márgenes bien definidos ni eritema. El angioedema puede acompañarse de una sensación de quemazón, presión o dolor pero no de prurito y se distingue de otros estados edematosos por la afectación frecuente de los labios, la lengua, los párpados, las manos, los pies o los genitales y raramente de las zonas en declive del cuerpo. Los episodios (diarios o casi) de habones o angioedema recidivantes que duran menos de 6 semanas se consideran agudos y los que duran más se consideran crónicos. Típicamente, los pacientes presentan solamente urticaria o urticaria con angioedema. Rara vez los pacientes presentan únicamente angioedema y esto se convierte en un dilema diagnóstico, porque el angioedema como hallazgo aislado puede deberse a la activación del sistema de las cininas o de los mastocitos (v. más adelante). Los términos *urticaria* y *urticaria/angioedema* se usan aquí de forma intercambiable para referirnos a las enfermedades caracterizadas por urticaria o angioedema en las que están activados los mastocitos.



FIGURA 252-1. Urticaria extensa. Muchas presentaciones son más sutiles. (Tomado de Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. *Immunology*. 6th ed. London: Mosby; 2001.)

EPIDEMIOLOGÍA

La urticaria/angioedema aparece en el 15 a 25% de los sujetos en algún momento de su vida y puede afectar a los dos sexos y a todas las razas. La urticaria aguda es más frecuente en los adultos jóvenes y los niños. La urticaria crónica es más frecuente en los adultos, y afecta más a las mujeres (75% de los casos) que a los hombres.[1]

BIOPATOLOGÍA

Los mastocitos, las principales células efectoras en la urticaria/angioedema, se encuentran en números altos por todo el cuerpo, en particular dentro del tejido subcutáneo. Tras la activación de los mastocitos se produce una liberación rápida (< 10 min) de histamina, leucotrieno C_4 y prostaglandina D_2, que lleva a la vasodilatación, la fuga subcutánea e intradérmica de plasma de las vénulas poscapilares y el prurito. Además hay una producción y secreción tardías (4-8 h) de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α, la interleucina 4 y la interleucina 5, que llevan a un infiltrado inflamatorio y a la perpetuación de las lesiones de vida larga. El angioedema se forma por una extravasación parecida de líquido, no superficial en la piel sino en localizaciones más profundas de la dermis y la hipodermis.

Las lesiones de la urticaria aguda suelen mostrar un edema subcutáneo con papilas dérmicas ensanchadas, fibras de colágeno tumefactas y raramente células inflamatorias. La mayoría de los episodios de urticaria aguda/angioedema se debe a reacciones inmediatas de hipersensibilidad a los fármacos o los alimentos o son el resultado de procesos inflamatorios iniciados por enfermedades virales. Los fármacos más frecuente que producen urticaria/angioedema agudo son las penicilinas, las sulfamidas, los relajantes musculares, los diuréticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque cualquier fármaco que actúe como hapteno puede generar una respuesta alérgica. Los alimentos alergénicos predominantes son la leche, el huevo y el cacahuete en los niños, y el cacahuete, los frutos secos, el pescado y el marisco en los adultos, aunque puede haber sensibilizaciones a muchos otros alimentos. Estos alérgenos entrecruzan la inmunoglobulina (Ig) E unida al receptor de afinidad alta para la IgE (FcεRI), lo que lleva a la activación de los mastocitos. Algunos fármacos (p. ej., opiáceos, vancomicina, AINE) y contrastes radiográficos pueden activar a los mastocitos mediante mecanismos independientes de la IgE (seudoalérgicos). La ingestión de pescado contaminado por bacterias que producen histamina lleva a la aparición de habones como parte de una reacción tóxica a la histamina (intoxicación por pescado escombroide).

Las lesiones de la urticaria crónica se caracterizan por lesiones edematosas similares, con la adición de un infiltrado inflamatorio perivascular denso compuesto de linfocitos T $CD4^-$ y $CD8^+$ positivos, eosinófilos, basófilos y neutrófilos. Una minoría de los pacientes tiene vasculitis urticarial con lesiones caracterizadas por destrucción vascular con leucocitoclasia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y los ácaros del polvo.[A3-A6] En comparación con la administración subcutánea, la inmunoterapia sublingual es suficientemente segura como para permitir que se administre en el hogar. Como con la inmunoterapia subcutánea, se observan beneficios clínicos prolongados después de su suspensión, aunque las recidivas son frecuentes tras 5-10 años. Aunque se han realizado pocos estudios comparativos directos, las pruebas predominantes indican que la inmunoterapia subcutánea proporciona beneficios mayores y de mayor duración.[11]

Resumen

Muchos pacientes tienen sensibilidad a múltiples antígenos y la inmunoterapia específica en dosis eficaces puede no ser práctica. Además, la inmunoterapia muestra poca eficacia para muchos antígenos, como los hongos. Estos aspectos han llevado a investigar nuevos tratamientos inmunitarios capaces de atenuar la inflamación alérgica. Muchos enfoques experimentales para el asma, como varios tratamientos anticitocínicos, podrían ser eficaces en la RA.

En general, sin embargo, los tratamientos disponibles en la actualidad proporcionan un alivio adecuado para prácticamente todas las personas que padecen RA. La persistencia de los síntomas nasales a pesar de una farmacoterapia adecuada dirigida a la RA debe sugerir el diagnóstico de una forma alternativa de rinitis (v. fig. 251-1) o la presencia de sinusitis o –sobre todo si hay cefaleas– de migrañas atípicas y cefaleas de rebote. Dada la frecuencia elevada de RA en la población (y la incluso mayor prevalencia de sensibilización alérgica), el tratamiento se vuelve particularmente difícil cuando un paciente acude con síntomas nasales no alérgicos y una RA concomitante o una sensibilización alérgica asintomática (pruebas intraepidérmicas o inmunoanálisis de IgE positivos) sin una RA real.

Bibliografía de grado A

A1. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD005149.

2A. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. Report No.: 13-EHC098-EF.

A3. Aasbjerg K, Backer V, Lund G, et al. Immunological comparison of allergen immunotherapy tablet treatment and subcutaneous immunotherapy against grass allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:417-428.

A4. Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI, et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1342-1349.

A5. Wang DH, Chen L, Cheng L, et al. Fast onset of action of sublingual immunotherapy in house dust mite–induced allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Laryngoscope*. 2013;123:1334-1340.

A6. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA*. 2013;309:1278-1288.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

252

URTICARIA Y ANGIOEDEMA

STEPHEN C. DRESKIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

URTICARIA

La urticaria consiste en pápulas pruriginosas, edematosas, eritematosas y que blanquean a la presión, de forma redonda u oval, con centros pálidos elevados (habones), de varios milímetros a unos centímetros de tamaño y transitorias, de forma que duran de minutos a días (fig. 252-1). El angioedema aparece como un edema sin fóvea y carnoso, habitualmente sin márgenes bien definidos ni eritema. El angioedema puede acompañarse de una sensación de quemazón, presión o dolor pero no de prurito y se distingue de otros estados edematosos por la afectación frecuente de los labios, la lengua, los párpados, las manos, los pies o los genitales y raramente de las zonas en declive del cuerpo. Los episodios (diarios o casi) de habones o angioedema recidivantes que duran menos de 6 semanas se consideran agudos y los que duran más se consideran crónicos. Típicamente, los pacientes presentan solamente urticaria o urticaria con angioedema. Rara vez los pacientes presentan únicamente angioedema y esto se convierte en un dilema diagnóstico, porque el angioedema como hallazgo aislado puede deberse a la activación del sistema de las cininas o de los mastocitos (v. más adelante). Los términos *urticaria* y *urticaria/angioedema* se usan aquí de forma intercambiable para referirnos a las enfermedades caracterizadas por urticaria o angioedema en las que están activados los mastocitos.



FIGURA 252-1. Urticaria extensa. Muchas presentaciones son más sutiles. (Tomado de Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. *Immunology*. 6th ed. London: Mosby; 2001.)

EPIDEMIOLOGÍA

La urticaria/angioedema aparece en el 15 a 25% de los sujetos en algún momento de su vida y puede afectar a los dos sexos y a todas las razas. La urticaria aguda es más frecuente en los adultos jóvenes y los niños. La urticaria crónica es más frecuente en los adultos, y afecta más a las mujeres (75% de los casos) que a los hombres.[1]

BIOPATOLOGÍA

Los mastocitos, las principales células efectoras en la urticaria/angioedema, se encuentran en números altos por todo el cuerpo, en particular dentro del tejido subcutáneo. Tras la activación de los mastocitos se produce una liberación rápida (< 10 min) de histamina, leucotrieno C_4 y prostaglandina D_2, que lleva a la vasodilatación, la fuga subcutánea e intradérmica de plasma de las vénulas poscapilares y el prurito. Además hay una producción y secreción tardías (4-8 h) de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α, la interleucina 4 y la interleucina 5, que llevan a un infiltrado inflamatorio y a la perpetuación de las lesiones de vida larga. El angioedema se forma por una extravasación parecida de líquido, no superficial en la piel sino en localizaciones más profundas de la dermis y la hipodermis.

Las lesiones de la urticaria aguda suelen mostrar un edema subcutáneo con papilas dérmicas ensanchadas, fibras de colágeno tumefactas y raramente células inflamatorias. La mayoría de los episodios de urticaria aguda/angioedema se debe a reacciones inmediatas de hipersensibilidad a los fármacos o los alimentos o son el resultado de procesos inflamatorios iniciados por enfermedades virales. Los fármacos más frecuente que producen urticaria/angioedema agudo son las penicilinas, las sulfamidas, los relajantes musculares, los diuréticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque cualquier fármaco que actúe como hapteno puede generar una respuesta alérgica. Los alimentos alergénicos predominantes son la leche, el huevo y el cacahuete en los niños, y el cacahuete, los frutos secos, el pescado y el marisco en los adultos, aunque puede haber sensibilizaciones a muchos otros alimentos. Estos alérgenos entrecruzan la inmunoglobulina (Ig) E unida al receptor de afinidad alta para la IgE (FcεRI), lo que lleva a la activación de los mastocitos. Algunos fármacos (p. ej., opiáceos, vancomicina, AINE) y contrastes radiográficos pueden activar a los mastocitos mediante mecanismos independientes de la IgE (seudoalérgicos). La ingestión de pescado contaminado por bacterias que producen histamina lleva a la aparición de habones como parte de una reacción tóxica a la histamina (intoxicación por pescado escombroide).

Las lesiones de la urticaria crónica se caracterizan por lesiones edematosas similares, con la adición de un infiltrado inflamatorio perivascular denso compuesto de linfocitos T $CD4^-$ y $CD8^+$ positivos, eosinófilos, basófilos y neutrófilos. Una minoría de los pacientes tiene vasculitis urticarial con lesiones caracterizadas por destrucción vascular con leucocitoclasia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El mayor subgrupo de urticaria/angioedema crónico es la urticaria idiopática, que es responsable de alrededor del 70-80% de los casos. Recientemente se ha realizado un esfuerzo para reemplazar el término *urticaria idiopática crónica* por el más descriptivo de *urticaria crónica espontánea.* Estos pacientes tienen síntomas sin un desencadenante físico específico, exposición a alérgenos ni enfermedades coexistentes. La mitad de los pacientes con urticaria idiopática presentan datos de autoinmunidad sobre la base de anticuerpos IgG que pueden entrecruzar FcεRI o de anticuerpos antitiroideos. Algunos expertos consideran que estos pacientes tienen una entidad diferenciada, denominada urticaria autoinmunitaria, mientras que otros consideran que estos pacientes tienen una urticaria idiopática con signos de autoinmunidad.[2]

Los estímulos físicos activan a los mastocitos por mecanismos desconocidos y son responsables de alrededor del 20-30% de los casos de urticaria crónica. La más frecuente de las urticarias físicas es el dermografismo (también llamado dermatografismo), en el que pueden «escribirse sobre la piel» habones mediante simple presión o rascado. La urticaria colinérgica se incluye a menudo como una urticaria física en la que el desencadenante que lleva a la activación del mastocito se relaciona con estímulos colinérgicos que tienen lugar después de la exposición al calor o el ejercicio. Otros estímulos físicos pueden causar urticaria, como el frío, la radiación solar, la presión, la vibración y el agua. La urticaria inducida por el frío raramente se debe a crioglobulinas. La urticaria inducida por el frío debe distinguirse de los síndromes de fiebre periódica asociados a la criopirina, como el síndrome autoinflamatorio familiar al frío y el síndrome de Muckle-Wells (v. más adelante y cap. 261).

En alrededor del 1-2% de los pacientes con urticaria/angioedema crónico, los síntomas parecen causados por sustancias ingeridas (p. ej., alimentos, medicamentos, complementos dietéticos), sustancias con las que se entra en contacto (p. ej., jabones, detergentes, cosméticos, productos capilares o para las uñas, látex), infecciones concomitantes, cambios hormonales o enfermedades sistémicas. Un alimento debe consumirse de forma regular para producir una urticaria crónica. El trigo se encuentra rara vez como desencadenante. Los parásitos multicelulares (p. ej., los que producen la estrongiloidosis o la filariasis) desencadenan fuertes respuestas IgE y son causas importantes de urticaria crónica en zonas endémicas. Algunas pacientes señalan que su urticaria aparece solo durante las menstruaciones o empeora con ellas. Aunque la variación hormonal se asocia a menudo al empeoramiento de la urticaria, una anamnesis detallada puede revelar la ingestión de AINE motivada por los calambres uterinos. La urticaria crónica/angioedema puede asociarse a reactivaciones de trastornos reumáticos, otros trastornos autoinmunitarios (como la tiroiditis de Hashimoto) o trastornos neoplásicos. La neoplasia oculta es una causa sumamente improbable de urticaria crónica.

TABLA 252-1 CLASIFICACIÓN DE LA URTICARIA Y DEL ANGIOEDEMA

I. Urticaria/angioedema agudo
  A. Reacciones de hipersensibilidad
    1. Alergia a fármacos
    2. Alergia a alimentos
    3. Alergia a insectos
  B. Idiopático
  C. Reacciones seudoalérgicas
    1. Fármacos
    2. Medios de contraste radiológicos
  D. Reacciones tóxicas
  E. Inmunocomplejos
    1. Enfermedad del suero
    2. Relacionados con transfusión
    3. Posviral
II. Urticaria/angioedema crónicos
  A. Idiopáticos
    1. Asociados a autoanticuerpos
      a. Antirreceptor de la IgE (FcεRI)
      b. Anti-IgE
      c. Antitiroideos
      d. Otros
    2. No asociados con autoanticuerpos
  B. Física
    1. Dermografismo
    2. Colinérgica
    3. Retardada por presión
    4. Solar
    5. Fría
    6. Vibratoria
    7. Acuágena
  C. Inmunocomplejos
    1. Urticaria vasculitis
    2. Asociada a enfermedad del colágeno vascular
III. Urticaria pigmentaria y mastocitosis sistémica
IV. Angioedema relacionado con el complemento y mediado por cininas
  A. Angioedema hereditario
  B. Angioedema adquirido
  C. Angioedema inducido por el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
  D. Angioedema inducido por el inhibidor de renina
V. Urticaria pigmentaria y mastocitosis sistémica

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes comunican a menudo que la primera sensación de urticaria es un prurito mal localizado que aparece con rapidez en las lesiones típicas de urticaria. La intensidad del prurito varía de una mínima molestia a una sensación intolerable que puede llevar a erosionarse la piel. A menudo aparecen juntos grupos de habones a lo largo de un período corto y pueden surgir habones en forma de oleadas varias veces al día. Los pacientes con urticaria colinérgica suelen tener una presentación clínica especial de lesiones urticariales difusas, que miden unos pocos milímetros de diámetro, al hacer un ejercicio suficiente para producir sudoración. El prurito es particularmente intenso y todos los síntomas se limitan generalmente a la piel. Un estudio de calidad de vida puntuada por los propios pacientes con urticaria crónica reveló un deterioro espectacular en términos de pérdida de sueño, astenia y trastornos emocionales. El angioedema, cuando aparece, puede originarse cerca de un habón o independientemente en otras partes del cuerpo. Los síntomas varían desde una molestia ligera a una sensación intensa de presión y pueden conducir a otros problemas, como la disnea intensa si se afecta a la vía respiratoria. Los pacientes refieren en algunos casos infrecuentes un angioedema que empieza 4-6 h después de la aplicación de presión en la zona, y a esto se le llama urticaria por presión tardía. Es un trastorno debilitante difícil de tratar.

DIAGNÓSTICO

El primer episodio de urticaria/angioedema agudo puede aparecer sin un estímulo identificable. Si los habones aparecen a los 5-30 min de la ingestión de un fármaco o alimento, el paciente puede identificar a menudo la asociación. Si se consulta al médico, el mejor enfoque es recoger una anamnesis cuidadosa prestando atención a las sustancias ingeridas y las enfermedades intercurrentes. Los fármacos y complementos alimenticios innecesarios deben suspenderse, y cualquier medicamento añadido recientemente debe cambiarse por otro con una estructura diferente. Lo más frecuente es que no se identifique ninguna causa y que los habones se traten de forma sintomática (v. más adelante) durante días o semanas antes de su resolución espontánea.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la urticaria/angioedema crónico comprende los subgrupos de urticaria expuestos antes: idiopática, autoinmunitaria, físicas, mediadas por alimentos y asociadas a diversas enfermedades sistémicas.[3] Otros trastornos que pueden confundirse con la urticaria/angioedema crónico son el prurito difuso complicado con dermografismo, los trastornos que cursan con enrojecimiento generalizado, la vasculitis urticarial, la urticaria pigmentaria, la mastocitosis sistémica, la anafilaxia inducida por ejercicio, la anafilaxia asociada a alimentos e inducida por el ejercicio, la anafilaxia idiopática, el angioedema hereditario, el angioedema adquirido y el angioedema asociado a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (tabla 252-1).

Aproximadamente el 95% de los pacientes con urticaria/angioedema no reaccionan a una sustancia ingerida ni tiene otra enfermedad que provoque sus habones. Sin embargo, a veces es difícil para los pacientes (y algunos médicos) aceptar este hecho, lo que les lleva a realizar estudios extensos, cruentos, caros e innecesarios. La mejor «prueba» para identificar a los pacientes con una causa específica subyacente (es decir, desencadenante físico, trastorno autoinmunitario, alérgeno o enfermedad sistémica) es una anamnesis cuidadosa y detallada y una exploración física realizadas por un especialista versado en enfermedades urticariales.

Una buena forma de empezar es excluir un posible desencadenante físico. Disponemos de pruebas específicas para establecer el diagnóstico de la mayoría de las urticarias físicas, como el rascado de la piel y la exposición de la piel al calor, el hielo, la vibración, la presión, la radiación ultravioleta o el agua. La urticaria por frío debe distinguirse de los síndromes de fiebre periódica asociada a la criopirina, que se caracterizan por un exantema papular inducido por el frío (no urticaria) y ahora se clasifican en la familia de síndromes con fiebre periódica hereditaria. La urticaria solar debe distinguirse de otros tipos de sensibilidad a la luz, como las alteraciones metabólicas (p. ej., porfiria eritrógena) y la fotosensibilidad debida a los fármacos.

Aunque los alimentos y los fármacos son causas infrecuentes de urticaria crónica, muchos pacientes se centran en sustancias que ingieren y no se sienten satisfechos hasta que se excluyen estas causas. Como en la evaluación de la urticaria aguda, el paciente debe suspender todos los complementos alimenticios y medicamentos

booksmedicos.org

que no sean absolutamente necesarios y, si es posible, cambiar los medicamentos fundamentales por compuestos sin ninguna relación estructural. El paciente mantiene entonces un diario de los alimentos para identificar los alimentos sospechosos que puedan eliminarse. Algunos alergólogos usan pruebas cutáneas con alimentos para identificar «sospechas» (cap. 249), pero este método no está confirmado. En los pacientes muy motivados se recomiendan 2 semanas de una dieta muy estricta, a menudo con cordero y arroz. Los antihistamínicos y otros medicamentos usados para controlar la urticaria deben suspenderse. Si la urticaria se resuelve, es fundamental reintroducir los alimentos de una forma controlada, para identificar el alimento específico que provoca la urticaria y reinstaurar una dieta saludable.

Las infecciones crónicas, como las infecciones sinusales, el absceso dental, la infección gástrica por *Helicobacter pylori,* la colecistitis, la onicomicosis y la tiña del pie se han asociado con urticaria. Informes de casos clínicos indican la resolución de la urticaria tras un tratamiento de estas infecciones, aunque carecemos de pruebas rigurosas de tal asociación. La evolución natural de la urticaria crónica es probablemente responsable de la mejora espontánea coincidente tras el tratamiento de estos trastornos, al menos en algunos casos.

La evaluación de laboratorio de un paciente con una urticaria típica debe incluir siempre un hemograma completo con recuento diferencial, un grupo metabólico básico, las enzimas hepáticas y un análisis de orina. Los especialistas no se ponen completamente de acuerdo con la necesidad de hacer pruebas de laboratorio adicionales. Pueden medirse las concentraciones de tirotropina y anticuerpos antitiroideos en pacientes con un aspecto eutiroideo en busca de una tiroiditis de Hashimoto oculta. Pueden solicitarse pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata frente a alimentos en pacientes con una anamnesis indicativa. Algunos especialistas no solicitan ninguna prueba de cribado en absoluto. A medida que las pruebas de laboratorio de detección de autoanticuerpos frente a FcεRI estén más disponibles, muchos especialistas las solicitarán. La presencia de una prueba positiva de autoanticuerpos anti-FcεRI es útil, porque esto tranquiliza al paciente en el sentido de que la urticaria se debe a un proceso interno y no a algo que se ingiera o a una enfermedad oculta. Solo deben solicitarse otras pruebas si hay observaciones positivas en la anamnesis y en la exploración física.[4]

Aunque no se indica siempre en todos los casos de urticaria crónica, una biopsia de la piel puede proporcionar información útil. La indicación más frecuente de este procedimiento es excluir la vasculitis urticarial cuando los habones son más dolorosos que pruriginosos, duran más de 24 h o dejan la piel con un color diferente. La presencia de destrucción vascular, necrosis fibrinoide y depósito de inmunocomplejos en el estudio microscópico (incluida la inmunofluorescencia) debe llevar a considerar las causas específicas de la vasculitis urticarial (p. ej., lupus eritematoso sistémico) y la iniciación rápida de un tratamiento más intensivo.

Los trastornos primarios del mastocito raramente se manifiestan como una urticaria crónica (cap. 255). La mastocitosis sistémica es un trastorno muy raro caracterizado por un aumento del número de mastocitos atípicos en la médula ósea, la piel y otros órganos. Las concentraciones de triptasa (una enzima específica de los mastocitos) suelen estar elevadas en el suero. Este trastorno se acompaña con frecuencia de enrojecimiento episódico, urticaria pigmentaria, síntomas digestivos prominentes, síntomas neuropsiquiátricos o anafilaxia recidivante. La urticaria pigmentaria se caracteriza por lesiones cutáneas pigmentadas que contienen nidos de mastocitos y no se confunde fácilmente con la urticaria/angioedema.

El angioedema hereditario, el angioedema adquirido y el angioedema asociado a los inhibidores de la ECA se exponen más adelante en este capítulo. Brevemente, estos síndromes se caracterizan por una tumefacción episódica sin urticaria y se identifican mejor mediante una anamnesis cuidadosa, una exploración física y una evaluación de laboratorio dirigida.[5] En la figura 252-2 se resume un abordaje para la evaluación y el tratamiento de los pacientes con urticaria o angioedema.

TRATAMIENTO

Tto

La urticaria aguda suele ser autolimitada y responde bien a los antihistamínicos de tipo 1 (H_1). Los antihistamínicos actúan mejor si se toman de forma profiláctica en lugar de después de que la histamina se haya liberado y unido al receptor. Los pacientes toman a menudo por su cuenta o se les receta difenhidramina (25-50 mg cada 6 h) o hidroxicina (25-50 mg cada 6 h), pero pueden experimentar una sedación significativa. Los antihistamínicos de segunda generación como la cetiricina (10 mg por la noche antes de irse a la cama), la fexofenadina (180 mg al día) y la loratadina (10 mg al día) se toleran mucho mejor y pueden ser eficaces, aunque a veces son necesarias dosis de dos a cuatro veces mayores que la estándar. En ocasiones se aconseja un ciclo corto de corticoesteroides para controlar los síntomas intensos. La adrenalina (0,3 ml a 1:1.000, i.m.) revierte con rapidez (pero de forma transitoria) los signos y síntomas de la urticaria y el angioedema. Los pacientes que han experimentado un angioedema o anafilaxia que ponga en peligro la vida deben tener un acceso fácil a la adrenalina autoinyectable y conocer sus indicaciones, administración y duración corta de acción. Los β-bloqueantes no solo pueden agravar la urticaria sino también interferir en la acción de la adrenalina. Los AINE y la codeína pueden provocar una activación del mastocito independiente de la IgE. Estos medicamentos deben suspenderse si es seguro hacerlo.

Los antihistamínicos H_1 son la piedra angular del tratamiento de la urticaria/angioedema crónico pero con frecuencia resultan inadecuados para controlar los síntomas. Ciertos antihistamínicos H_1 se consideran «preferidos» para subtipos particulares de urticaria crónica, como la hidroxicina (25-50 mg de tres a cuatro veces al día) para la urticaria colinérgica o la ciproheptadina (2-4 mg cada 6 h) para la urticaria inducida por el frío. Algunos han aconsejado usar múltiples antihistamínicos H_1, cambiando o «rotando» los fármacos, o usarlos en dosis muy superiores a las aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense.[6]

Aproximadamente el 15% de los receptores de la histamina de la piel son del subtipo H_2; por tanto la adición de un antihistamínico H_2, como la ranitidina (150 mg dos veces al día) o la famotidina (20 mg dos veces al día), es un complemento lógico al tratamiento con antihistamínicos H_1 y proporciona un beneficio clínico adicional. El antidepresivo tricíclico doxepina (10-100 mg por la noche antes de irse a la cama) tiene una potente actividad antihistamínica H_1 y H_2, con una afinidad por el receptor H_1 casi 800 veces mayor que la difenhidramina y una afinidad por el receptor H_2 6 veces mayor que la cimetidina, pero su uso puede verse limitado por una sedación significativa y su tendencia a estimular el apetito, lo que provoca un aumento significativo del peso.

Los síntomas persisten a menudo a pesar del uso de dosis máximas o supramáximas de antihistamínicos. Esto no es sorprendente considerando el número de mediadores vasoactivos y pruritógenos liberados por los mastocitos, de los que la histamina es solo uno. Pueden añadirse medicamentos antileucotriénicos, como el montelukast (10 mg al día) o el zafirlukast (20 mg dos veces al día), con cierto éxito. En especial los síntomas intensos pueden exigir corticoesteroides sistémicos (prednisona, 10-60 mg al día) para conseguir el control sintomático, pero la importante preocupación por los efectos adversos limita su utilidad.

Los síntomas refractarios se han tratado con una amplia variedad de otros medicamentos. Se cree que algunos de estos medicamentos (fármacos adrenérgicos, antagonistas del calcio) reducen la capacidad de los mastocitos de liberar mediadores. Otros fármacos son los antiinflamatorios (hidroxicloroquina, sulfasalacina, dapsona, colchicina), los inmunomoduladores (ciclosporina, tacrolimús, micofenolato) o los antimetabólicos (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato). Otros tratamientos de la urticaria crónica autoinmunitaria refractaria son las inmunoglobulinas intravenosas, el recambio plasmático y el omalizumab (anti-IgE).

Tratamientos basados en la evidencia

Múltiples estudios controlados con placebo y con asignación aleatoria de la urticaria/angioedema crónico han demostrado la eficacia de los antihistamínicos sedantes y no sedantes.[7] Si hay que usar antihistamínicos sedantes, la doxepina es más eficaz que la difenhidramina, pero debe ajustarse cuidadosamente para evitar una sedación significativa. Los antagonistas del receptor H_2 son ineficaces por sí solos, pero un metaanálisis de cuatro estudios con un total de 144 sujetos demostró que son eficaces cuando se combinan con antagonistas del receptor H_1.[A1] La prednisona se acepta generalmente como piedra angular del tratamiento en casos difíciles pero no se ha estudiado formalmente. La ciclosporina (4 mg/kg/día) se ha mostrado eficaz en un estudio paralelo, controlado con placebo y con asignación aleatoria de 30 pacientes con urticaria autoinmunitaria.[8] Los antagonistas del receptor del leucotrieno C_4 (montelukast, zafirlukast) no aportan ningún beneficio cuando se añaden a un antihistamínico. Se ha demostrado que el omalizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE y la inactiva; 300 mg s.c. cada 4 semanas) es eficaz en un gran ensayo con asignación aleatoria y controlado con placebo.[A2] Aunque se ha descrito bien en los estudios de casos y los expertos los emplean, la sulfasalacina, la hidroxicloroquina, la dapsona, la colchicina, el metotrexato, la azatioprina y la gammaglobulina intravenosa son agentes inmunomoduladores que parecen ser efectivos, pero no se han estudiado formalmente.

PREVENCIÓN

Es fundamental animar a los pacientes con urticaria crónica a aceptar la naturaleza larga de su enfermedad y a centrarse en conseguir un control sintomático razonable con tratamientos eficaces que produzcan los menos efectos adversos posibles. Muchos pacientes con urticaria física pueden aprender a evitar o minimizar los desencadenantes. Los pocos pacientes cuya urticaria sea un componente de una enfermedad sistémica pueden encontrar alivio a su urticaria si se trata adecuadamente el trastorno subyacente. Un ejemplo excelente es que la urticaria crónica en pacientes con enfermedades tiroideas clínicas se resuelve a menudo una vez que se trata la enfermedad tiroidea. En muchos pacientes, se pueden identificar otros factores que exacerban sus síntomas específicos, lo que incluye el estrés o la ansiedad, las fluctuaciones hormonales, el ácido acetilsalicílico y otros AINE y factores que causan la vasodilatación cutánea (p. ej., alcohol, baños o duchas calientes, ejercicio, camas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

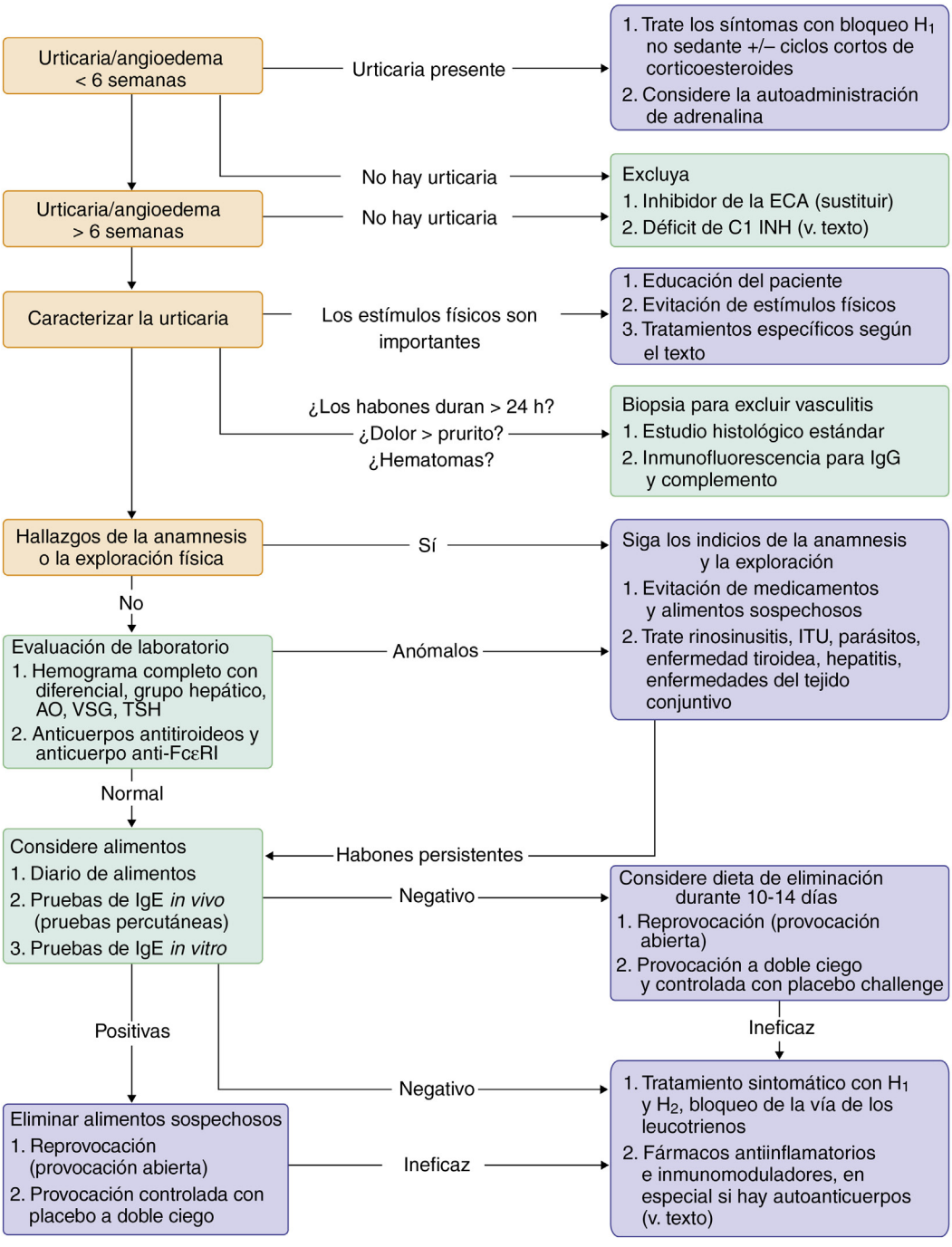

FIGURA 252-2. Evaluación y tratamiento de la urticaria/angioedema. El tratamiento de la urticaria con o sin angioedema (AE) puede ser similar. Sin embargo, el tratamiento del AE sin urticaria depende de la causa. Si el AE está causado por un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), es necesaria la interrupción del medicamento. El tratamiento del AE causado por la deficiencia o disfunción del C1 inhibidor (C1 INH) se expone en el texto. El AE idiopático a menudo responde a los tratamientos descritos para la urticaria/angioedema. AO = analítica de orina; FcεRI = receptor de afinidad alta para la IgE; H_1 = antagonista del receptor de histamina 1; H_2 = antagonista del receptor de histamina 2; IgE = inmunoglobulina E; IgG = inmunoglobulina G; ITU = infección del tracto urinario; RSC = recuento sanguíneo completo; TSH = tirotropina; VSG = velocidad de sedimentación globular.

de agua caliente). El estrés psicosocial es un desencadenante que se menciona con frecuencia como factor que empeora los síntomas. Un mecanismo bioquímico plausible puede ser el aumento de la liberación de neuropéptidos cutáneos que sabemos reducen el umbral del mastocito para su desgranulación.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la mayoría de los pacientes con urticaria/angioedema crónico es excelente. La resolución espontánea se produce en menos de 12 meses en el 50% de los pacientes y en menos de 5 años en un 20% adicional. Sin embargo, del 10 al 20% de los pacientes, en particular los que padecen urticarias físicas o autoinmunitarias, continúa teniendo síntomas durante hasta 20 años. Los pacientes que sufrieron un episodio de urticaria crónica que duró meses o años y luego se resolvió pueden experimentar una o más recidivas similares en fases posteriores.

ORIENTACIONES FUTURAS

La tendencia actual en el tratamiento de la urticaria/angioedema es usar múltiples antihistamínicos y otro fármaco que bloquee las acciones de los mediadores producidos por los mastocitos. En un futuro cercano, es probable que los pacientes reciban tratamiento antes con fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Algunos fármacos en desarrollo para el asma y la rinitis pueden ser útiles para el tratamiento de la urticaria/angioedema, como los inhibidores de la lipooxigenasa 5, los antagonistas del receptor de la prostaglandina D_2 y antihistamínicos no sedantes más potentes. Los fármacos que reducen la sensibilidad de los mastocitos a la desgranulación, como los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 y los inhibidores de la tirosina cinasa esplénica (Syk), podrían tener un lugar en el tratamiento de este trastorno. A pesar del hecho de que se piensa que la urticaria/angioedema crónico no está mediado por la IgE, como ya se ha mencionado, el omalizumab (anti-IgE)

booksmedicos.org

ha mostrado ser muy eficaz. Esto puede ser debido a unos efectos inesperados de la IgE en la activación mastocítica. Este hallazgo podría tener un impacto significativo en los tratamientos futuros.[9]

ANGIOEDEMA HEREDITARIO Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

DEFINICIÓN

El angioedema hereditario (AEH) y las enfermedades relacionadas se caracterizan por crisis recidivantes de angioedema mediadas por péptidos vasoactivos como la bradicinina.[10]

EPIDEMIOLOGÍA

El AEH afecta a aproximadamente 1 de cada 50.000 personas. Es una enfermedad autosómica dominante y por tanto afecta al 50% de la descendencia de los dos sexos. Se obtiene con frecuencia el antecedente de varias generaciones con esta enfermedad, pero hay mutaciones nuevas y no es infrecuente que no haya antecedentes familiares. El angioedema adquirido (AEA) es más raro y afecta a personas mayores que tienen a menudo una gammapatía monoclonal o una neoplasia maligna, como el linfoma. El angioedema asociado a los inhibidores de la ECA aparece en el 0,1 al 0,2% de los pacientes tratados.[11]

BIOPATOLOGÍA

El AEH y el AEA se deben a concentraciones bajas o a la función anormal de una proteína reguladora del plasma, el inhibidor de C1 (déficit de C1 INH), que controla el complemento y las vías fibrinolítica y generadora de cininas. Como hay un gen normal, son detectables concentraciones de C1 INH pero, debido al gen anómalo, no son suficientes para controlar la generación de cininas. La fracción esterasa de C1, cuando se activa, escinde dos productos del complemento, el C4 y el C2. Sin una inhibición adecuada, esto da lugar a concentraciones bajas de C4 y C2 circulantes. El C1 INH también es un modulador fundamental de la vía de la bradicinina y la reducción de la función del C1 INH lleva a un aumento de las concentraciones de bradicinina. La mayor generación de bradicinina (no de mediadores de los mastocitos ni la activación del complemento) lleva a la fuga capilar y al angioedema. Los cambios en las concentraciones de C4 y C2, aunque sin importancia en el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, tienen utilidad diagnóstica.[12]

En el AEH de tipo I (85% de los pacientes), el gen anormal no produce C1 INH. En el AEH de tipo II (15%) se produce una proteína C1 INH detectable, pero no es funcional. En el AEH de tipo III (muy infrecuente), hay C1 INH y es funcional, pero hay otra alteración todavía no definida en la generación de compuestos vasoactivos. En el AEA, factores desconocidos activan el C1 y agotan la actividad de C1 INH en el plasma, o hay un autoanticuerpo frente al C1 INH que interfiere en su función. El angioedema asociado al inhibidor de la ECA es debido a la inhibición inintencionada de la enzima que inactiva la bradicinina; la vía del complemento no se afecta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con AEH pueden tener crisis poco después del nacimiento, pero tienden a ser leves. En la mayoría de los pacientes, la gravedad de las crisis empeora en la pubertad, con episodios de tumefacción que pueden afectar a la superficie externa del cuerpo, como los genitales. Las superficies mucosas también se afectan, y los pacientes pueden tener una tumefacción de la úvula y la pared posterior de la faringe que lleve a la asfixia. La tumefacción de la submucosa del tubo digestivo puede causar síntomas de «abdomen agudo», que originen una laparotomía exploratoria innecesaria. Alrededor de la mitad de los pacientes señala que un traumatismo, en particular el traumatismo asociado a presión local, precipita una crisis y alrededor de la mitad nota una mayor frecuencia de crisis durante los momentos de estrés emocional. Las crisis en los pacientes con AEA tienen unas características clínicas parecidas a las de los pacientes con AEH. En los pacientes que toman inhibidores de la ECA, el angioedema puede manifestarse en forma de tumefacción intensa o simplemente como una tos crónica que empieza días a meses después de iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA.

DIAGNÓSTICO

Las mejores pruebas para apoyar el diagnóstico de AEH o AEA son las medidas de la concentración de C1 INH, la función de C1 INH y la concentración de C4, en particular durante una crisis. Las manifestaciones definidoras del AEA son el inicio más tardío y la presencia de una neoplasia maligna o de una paraproteinemia. Sin embargo, además de tener un C2 y C4 bajos, los pacientes con AEA pueden tener depresiones profundas de la concentración de C1, una proteína que suele ser normal en el AEH. Los pacientes con angioedema asociado a un inhibidor de la ECA pueden debutar al cabo de horas de iniciar el tratamiento o pasados muchos meses e incluso años. El angioedema que se observa en la urticaria/angioedema destaca en que suele asociarse a un exantema urticarial pruriginoso, la evaluación de laboratorio es normal, no hay antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ECA, y responde a los antihistamínicos, los esteroides y la adrenalina.

TRATAMIENTO

Tto

Ataques agudos del angioedema hereditario

La FDA ha aprobado para las crisis agudas de AEH el concentrado purificado de C1 INH procedente de plasma humano (20 unidades/kg i.v.), el icatibant, un antagonista del receptor 2 para la bradicinina (30 mg s.c.), y la ecalantida, un inhibidor de la calicreína (30 mg s.c.). Si estos fármacos no están disponibles, el tratamiento del angioedema de la vía respiratoria debe incluir la adrenalina racémica (1:1.000) administrada en la vía respiratoria por nebulización y mediante inyecciones intramusculares (0,2-0,3 ml al 1:1.000 a intervalos de 20-30 min). La adición de antihistamínicos para la sedación puede ser útil. Los médicos que tratan este proceso deben estar preparados para realizar una intubación nasotraqueal, preferiblemente en el quirófano en condiciones en que pueda realizarse la traqueotomía si es necesario. La crisis aguda puede terminarse administrando 2 unidades de plasma fresco congelado (PFC) para suplir el C1 INH que falta, aunque en casos raros los pacientes pueden volverse más edematosos, probablemente reflejo de la mayor disponibilidad de sustrato para la generación de cininas. Por tanto, aunque el PFC puede ser útil para tratar las crisis agudas que no amenacen la vida, no se recomienda en el edema laríngeo peligroso para la vida.[13]

Tratamiento a largo plazo del angioedema hereditario

Los andrógenos atenuados, como el danazol (50-200 mg hasta dos veces al día), aumentan la producción de C1 INH y llevan a una reducción acentuada de los síntomas en los pacientes con AEH. Los efectos adversos virilizadores suelen ser leves pero pueden ser problemáticos. Estos fármacos están absolutamente contraindicados en el embarazo. El concentrado de C1 INH (1.000 unidades i.v. cada 3-4 días) está aprobado para el tratamiento a largo plazo pero es muy caro. Muchos pacientes con una enfermedad relativamente leve o crisis infrecuentes son tratados con tratamiento «a demanda» con C1 INH, icatibant o ecalantida.[14]

Profilaxis

Se debe tratar profilácticamente a los pacientes antes de procedimientos dentales o de otro tipo que impliquen un traumatismo tisular. Los tratados con andrógenos, agentes antifibrinolíticos, PFC (2 unidades intravenosas) o el concentrado de C1 INH (500 unidades subcutáneamente) tienen menos ataques.

Angioedema adquirido

El tratamiento del AEA es análogo al del AEH, pero el tratamiento definitivo exige la reducción de las enfermedades subyacentes.

Angioedema asociado a un inhibidor de la ECA

El tratamiento del angioedema asociado al uso de un inhibidor de la ECA comprende antihistamínicos, adrenalina, o ambos, cuando sea oportuno, y la suspensión del inhibidor de la ECA. El inhibidor directo de la renina, el aliskirén, también se asocia con un riesgo significativo de angioedema. Algunos casos raros tendrán angioedema cuando tomen bloqueantes del receptor de la angiotensina. Estos pacientes tienen más probabilidades de tener un angioedema idiopático que un angioedema debido a un bloqueante del receptor para la angiotensina.

Tratamientos basados en la evidencia

El tratamiento actual del AEH en EE. UU. comprende el profiláctico y el tratamiento a demanda de los ataques centrado en el paciente. En un ensayo doble ciego y controlado con placebo se ha demostrado que la administración profiláctica de esteroides anabólicos y de concentrado de C1 INH[A3] reduce mucho el número de ataques agudos. El tratamiento a demanda de los ataques agudos ha resultado eficaz con C1 INH,[A4] icatibant,[A5,A6] y ecalantida.[A7] La ecalantida proporciona solo un beneficio marginal en el tratamiento del angioedema agudo inducido por inhibidores de la ECA en el departamento de urgencias.[A8]

PRONÓSTICO

El pronóstico a largo plazo de los pacientes con AEH depende mucho del fenotipo de la enfermedad (frecuencia de las crisis laríngeas), de la capacidad del paciente de tolerar los andrógenos atenuados y del acceso del paciente al concentrado de C1 INH, ya sea icatibant o ecalantida. El uso repetido de estos medicamentos para los ataques agudos recurrentes parece seguro y eficaz.[15] Para la mayoría de los pacientes, la esperanza de vida debería ser normal. El AEA suele resolverse con el tratamiento del trastorno subyacente, pero el pronóstico final depende de la naturaleza de la enfermedad. El angioedema asociado al uso de un inhibidor de la ECA se resuelve después de suspender el medicamento.

ORIENTACIONES FUTURAS

En los últimos años se ha realizado un progreso espectacular en la disponibilidad de medicamentos para el AEH.[16] En un futuro cercano, el objetivo estará en el ajuste del tratamiento a cada paciente y en el control de los costes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Fedorowicz Z, van Zuren EJ, Hu N. Histamine H_2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD008596.
A2. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924-935.
A3. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:513-522.
A4. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:163-169.
A5. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:532-541.
A6. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B_2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:529-537.
A7. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:523-531.
A8. Lewis LM, Graffeo C, Crosley P, et al. Ecallantide for the acute treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2014;65:204-213.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

253

ANAFILAXIA SISTÉMICA, ALERGIA A LOS ALIMENTOS Y ALERGIA A LAS PICADURAS DE INSECTOS

LAWRENCE B. SCHWARTZ

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La anafilaxia sistémica, una forma de hipersensibilidad inmediata, surge cuando se provoca la secreción por los mastocitos y posiblemente los basófilos de mediadores con potentes actividades vasoactivas y contráctiles del músculo liso que suscitan una respuesta sistémica. Aunque pueden estar implicados los mastocitos de cualquier sistema orgánico, dependiendo de la distribución del estímulo instigador, las principales dianas son los sistemas cardiovascular, cutáneo, respiratorio y digestivo, lugares donde son más abundantes los mastocitos. La anafilaxia sistémica puede ocurrir cuando estas células se activan por un alérgeno que se une a la inmunoglobulina (Ig) E, o hipersensibilidad inmediata clásica, y cuando se activan por vías alternativas.

EPIDEMIOLOGÍA

Las evaluaciones de la incidencia anual de anafilaxia sistémica y la prevalencia de aquellos con riesgo de anafilaxia sistémica están afectadas por medidas diagnósticas imprecisas. En EE. UU. se atribuyen alrededor de 1.500 a 2.000 muertes anuales a la anafilaxia sistémica. La incidencia de casos no mortales se ha estimado entre 10 y 100 casos por 100.000 personas y año. Una encuesta telefónica aleatoria realizada en 1.000 adultos en 2011, diseñada para estimar la prevalencia a lo largo de la vida de la anafilaxia sistémica, obtuvo una anamnesis positiva en el 7,7% de los participantes, que disminuyó al 1,6% usando criterios estrictos basados en la gravedad (hospitalización y «sensación de peligro de muerte») y al menos dos sistemas orgánicos afectados, incluidos el respiratorio, el cardiovascular o ambos.[1] En los niños y los adolescentes,[2] debido a que la alergia alimentaria es más frecuente, es probable que la incidencia de anafilaxia sea mayor. También se llevó a cabo otro estudio en unos 1.000 pacientes con riesgo, que se centró en sujetos que tenían antecedentes de algún tipo de reacción alérgica generalizada, que identificó alguna anafilaxia sistémica en alrededor de una tercera parte. En ambos estudios, de población general y de pacientes, se produjeron síntomas respiratorios o cutáneos en más del 50%, mientras que se reconocieron síntomas cardiovasculares, neurológicos o digestivos en menos del 50%. Entre los pacientes, los medicamentos fueron el desencadenante más frecuente, seguido de las picaduras de insectos, los alimentos, los alérgenos ambientales y el látex, pero la lista de sustancias causales era larga, y en algunos casos era desconocido. Alrededor de la mitad de las reacciones ocurrieron en el hogar, el 14% en un hospital o una clínica y el 6-7% en la casa de un familiar o amigo, en el trabajo o en un restaurante. Entre los adolescentes se calcula que una de cada cuatro primeras reacciones se produce fuera del hogar, y que, por tanto, es esencial formar al personal de los colegios y las universidades.[2] Los antibióticos y los medios de contraste radiológicos son los desencadenantes más frecuentes en los hospitales. En el contexto perioperatorio, las reacciones anafilácticas sistémicas se producen con una frecuencia de alrededor de 1 caso por cada 3.500, y los relajantes musculares son la causa más frecuente, pero también pueden ser culpables los antibióticos, el látex, los fármacos de inducción y otros fármacos.[3]

La anafilaxia a los alimentos y las picaduras de insectos es responsable cada una de ellas de unas 100 muertes al año. La mayoría de las reacciones anafilácticas mortales a proteínas del veneno inyectadas comienza en los 30 min siguientes a la picadura. La mayoría de las reacciones mortales por alimentos y picaduras de insectos y muchas reacciones por fármacos vienen precedidas de una reacción de hipersensibilidad leve al mismo alérgeno. El reconocimiento de que estos acontecimientos iniciales son un factor de riesgo importante para una anafilaxia mortal futura debe conducir al establecimiento de un plan de acción para evitar y tratar tales reacciones.

La alergia a los alimentos se encuentra en alrededor del 6% de los niños menores de 3 años de edad y en la mitad de ese porcentaje en los adultos; estos sujetos tienen riesgo de sufrir una anafilaxia inducida por el alimento. La mayoría de los niños pierde su sensibilidad alérgica a la leche de vaca, el huevo, el trigo o la soja a los 5 años de edad, mientras que la sensibilidad al cacahuete, los frutos secos o el marisco suele ser duradera. Alrededor del 20% de los niños pierde la sensibilidad al cacahuete en la edad escolar, pero una pequeña proporción de ellos recupera la sensibilidad al cacahuete más tarde, particularmente si siguen evitando este alimento.

El látex provoca anafilaxia en un grupo pequeño pero significativo de sujetos, en particular en pacientes sometidos a múltiples procedimientos quirúrgicos al principio de la vida, como los que padecen espina bífida o trastornos congénitos de la vía urinaria, y los que se exponen con frecuencia al látex en fases posteriores de la vida, como el personal médico. Los cálculos de la prevalencia de hipersensibilidad al látex van del 1 al 6% en la población general y de alrededor del 10% entre profesionales sanitarios expuestos habitualmente. En un período de 5 años, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. recogió unos 1.100 informes de anafilaxias inducidas por el látex, con 15 muertes. La eliminación de los guantes de látex empolvados y la disponibilidad de guantes sin látex han disminuido la prevalencia de este problema. La hipersensibilidad por contacto se diagnostica mediante pruebas del parche y la hipersensibilidad inmediata mediante pruebas de IgE específica al látex realizadas en el laboratorio. La FDA todavía no ha autorizado los reactivos del látex para las pruebas cutáneas.

BIOPATOLOGÍA

Etiología

Los mediadores liberados por los mastocitos y los basófilos activados inician muchos de los signos y síntomas de la anafilaxia. Estas células expresan de forma constitutiva en su superficie el receptor de afinidad alta para la IgE, FcεRI. En consecuencia, estas células estarán siempre armadas con la IgE específica de antígeno, que es producida por los individuos sensibles y capacita a las células para responder a los antígenos que agregan complejos IgE-FcεRI en su superficie. Las intervenciones terapéuticas van dirigidas a evitar la activación de estas células y bloquear la producción o las acciones de sus mediadores. Indudablemente, otras células diferentes de los mastocitos y los basófilos también participan en la anafilaxia sistémica, concretamente aquellas que expresan FcεRI. Los eosinófilos, los monocitos, las células presentadoras de antígeno y las células epiteliales pueden inducirse para expresar este receptor y así influir en la intensidad, duración o el carácter de las reacciones anafilácticas.

La mayoría de los acontecimientos activadores del mastocito dependientes de la IgE se producen de forma local y se deben a enfermedades locales. Por ejemplo, la conjuntivitis alérgica, la rinitis alérgica o el asma alérgica se producen cuando el alérgeno va a parar a la superficie mucosa correspondiente de un sujeto sensible y difunde hasta el tejido donde reside el mastocito. La anafilaxia sistémica exige probablemente que el alérgeno (o agonista no alergénico) se distribuya por todo el organismo para activar a los mastocitos en lugares alejados. Esto ocurre probablemente cuando el alérgeno se administra por vía parenteral; es menos probable tras la ingestión oral, la inhalación o el contacto tópico cutáneo u ocular. La activación de los mastocitos en localizaciones perivasculares debe ejercer el mayor efecto sobre las respuestas vasculares sistémicas. Además, la reactividad de varios sistemas orgánicos a los mediadores mastocíticos puede depender de factores locales. Aunque los mediadores liberados en una zona podrían, en teoría, pasar a la circulación y afectar a zonas alejadas, la mayoría de ellos se metabolizan rápidamente.

Alérgenos

Los alérgenos más frecuentes causantes de reacciones anafilácticas son los fármacos, los venenos de los insectos, los alimentos, los contrastes radiográficos, las inyecciones de inmunoterapia con alérgeno y el látex (tabla 253-1). La mayoría de los alérgenos son proteínas o glucoproteínas que actúan como antígenos completos, con al menos dos epítopos que reconocen diferentes anticuerpos IgE, y capaces de desencadenar

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Fedorowicz Z, van Zuren EJ, Hu N. Histamine H_2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD008596.
A2. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924-935.
A3. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:513-522.
A4. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:163-169.
A5. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:532-541.
A6. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B_2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:529-537.
A7. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:523-531.
A8. Lewis LM, Graffeo C, Crosley P, et al. Ecallantide for the acute treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2014;65:204-213.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

253

ANAFILAXIA SISTÉMICA, ALERGIA A LOS ALIMENTOS Y ALERGIA A LAS PICADURAS DE INSECTOS

LAWRENCE B. SCHWARTZ

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La anafilaxia sistémica, una forma de hipersensibilidad inmediata, surge cuando se provoca la secreción por los mastocitos y posiblemente los basófilos de mediadores con potentes actividades vasoactivas y contráctiles del músculo liso que suscitan una respuesta sistémica. Aunque pueden estar implicados los mastocitos de cualquier sistema orgánico, dependiendo de la distribución del estímulo instigador, las principales dianas son los sistemas cardiovascular, cutáneo, respiratorio y digestivo, lugares donde son más abundantes los mastocitos. La anafilaxia sistémica puede ocurrir cuando estas células se activan por un alérgeno que se une a la inmunoglobulina (Ig) E, o hipersensibilidad inmediata clásica, y cuando se activan por vías alternativas.

EPIDEMIOLOGÍA

Las evaluaciones de la incidencia anual de anafilaxia sistémica y la prevalencia de aquellos con riesgo de anafilaxia sistémica están afectadas por medidas diagnósticas imprecisas. En EE. UU. se atribuyen alrededor de 1.500 a 2.000 muertes anuales a la anafilaxia sistémica. La incidencia de casos no mortales se ha estimado entre 10 y 100 casos por 100.000 personas y año. Una encuesta telefónica aleatoria realizada en 1.000 adultos en 2011, diseñada para estimar la prevalencia a lo largo de la vida de la anafilaxia sistémica, obtuvo una anamnesis positiva en el 7,7% de los participantes, que disminuyó al 1,6% usando criterios estrictos basados en la gravedad (hospitalización y «sensación de peligro de muerte») y al menos dos sistemas orgánicos afectados, incluidos el respiratorio, el cardiovascular o ambos.[1] En los niños y los adolescentes,[2] debido a que la alergia alimentaria es más frecuente, es probable que la incidencia de anafilaxia sea mayor. También se llevó a cabo otro estudio en unos 1.000 pacientes con riesgo, que se centró en sujetos que tenían antecedentes de algún tipo de reacción alérgica generalizada, que identificó alguna anafilaxia sistémica en alrededor de una tercera parte. En ambos estudios, de población general y de pacientes, se produjeron síntomas respiratorios o cutáneos en más del 50%, mientras que se reconocieron síntomas cardiovasculares, neurológicos o digestivos en menos del 50%. Entre los pacientes, los medicamentos fueron el desencadenante más frecuente, seguido de las picaduras de insectos, los alimentos, los alérgenos ambientales y el látex, pero la lista de sustancias causales era larga, y en algunos casos era desconocido. Alrededor de la mitad de las reacciones ocurrieron en el hogar, el 14% en un hospital o una clínica y el 6-7% en la casa de un familiar o amigo, en el trabajo o en un restaurante. Entre los adolescentes se calcula que una de cada cuatro primeras reacciones se produce fuera del hogar, y que, por tanto, es esencial formar al personal de los colegios y las universidades.[2] Los antibióticos y los medios de contraste radiológicos son los desencadenantes más frecuentes en los hospitales. En el contexto perioperatorio, las reacciones anafilácticas sistémicas se producen con una frecuencia de alrededor de 1 caso por cada 3.500, y los relajantes musculares son la causa más frecuente, pero también pueden ser culpables los antibióticos, el látex, los fármacos de inducción y otros fármacos.[3]

La anafilaxia a los alimentos y las picaduras de insectos es responsable cada una de ellas de unas 100 muertes al año. La mayoría de las reacciones anafilácticas mortales a proteínas del veneno inyectadas comienza en los 30 min siguientes a la picadura. La mayoría de las reacciones mortales por alimentos y picaduras de insectos y muchas reacciones por fármacos vienen precedidas de una reacción de hipersensibilidad leve al mismo alérgeno. El reconocimiento de que estos acontecimientos iniciales son un factor de riesgo importante para una anafilaxia mortal futura debe conducir al establecimiento de un plan de acción para evitar y tratar tales reacciones.

La alergia a los alimentos se encuentra en alrededor del 6% de los niños menores de 3 años de edad y en la mitad de ese porcentaje en los adultos; estos sujetos tienen riesgo de sufrir una anafilaxia inducida por el alimento. La mayoría de los niños pierde su sensibilidad alérgica a la leche de vaca, el huevo, el trigo o la soja a los 5 años de edad, mientras que la sensibilidad al cacahuete, los frutos secos o el marisco suele ser duradera. Alrededor del 20% de los niños pierde la sensibilidad al cacahuete en la edad escolar, pero una pequeña proporción de ellos recupera la sensibilidad al cacahuete más tarde, particularmente si siguen evitando este alimento.

El látex provoca anafilaxia en un grupo pequeño pero significativo de sujetos, en particular en pacientes sometidos a múltiples procedimientos quirúrgicos al principio de la vida, como los que padecen espina bífida o trastornos congénitos de la vía urinaria, y los que se exponen con frecuencia al látex en fases posteriores de la vida, como el personal médico. Los cálculos de la prevalencia de hipersensibilidad al látex van del 1 al 6% en la población general y de alrededor del 10% entre profesionales sanitarios expuestos habitualmente. En un período de 5 años, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. recogió unos 1.100 informes de anafilaxias inducidas por el látex, con 15 muertes. La eliminación de los guantes de látex empolvados y la disponibilidad de guantes sin látex han disminuido la prevalencia de este problema. La hipersensibilidad por contacto se diagnostica mediante pruebas del parche y la hipersensibilidad inmediata mediante pruebas de IgE específica al látex realizadas en el laboratorio. La FDA todavía no ha autorizado los reactivos del látex para las pruebas cutáneas.

BIOPATOLOGÍA

Etiología

Los mediadores liberados por los mastocitos y los basófilos activados inician muchos de los signos y síntomas de la anafilaxia. Estas células expresan de forma constitutiva en su superficie el receptor de afinidad alta para la IgE, FcεRI. En consecuencia, estas células estarán siempre armadas con la IgE específica de antígeno, que es producida por los individuos sensibles y capacita a las células para responder a los antígenos que agregan complejos IgE-FcεRI en su superficie. Las intervenciones terapéuticas van dirigidas a evitar la activación de estas células y bloquear la producción o las acciones de sus mediadores. Indudablemente, otras células diferentes de los mastocitos y los basófilos también participan en la anafilaxia sistémica, concretamente aquellas que expresan FcεRI. Los eosinófilos, los monocitos, las células presentadoras de antígeno y las células epiteliales pueden inducirse para expresar este receptor y así influir en la intensidad, duración o el carácter de las reacciones anafilácticas.

La mayoría de los acontecimientos activadores del mastocito dependientes de la IgE se producen de forma local y se deben a enfermedades locales. Por ejemplo, la conjuntivitis alérgica, la rinitis alérgica o el asma alérgica se producen cuando el alérgeno va a parar a la superficie mucosa correspondiente de un sujeto sensible y difunde hasta el tejido donde reside el mastocito. La anafilaxia sistémica exige probablemente que el alérgeno (o agonista no alergénico) se distribuya por todo el organismo para activar a los mastocitos en lugares alejados. Esto ocurre probablemente cuando el alérgeno se administra por vía parenteral; es menos probable tras la ingestión oral, la inhalación o el contacto tópico cutáneo u ocular. La activación de los mastocitos en localizaciones perivasculares debe ejercer el mayor efecto sobre las respuestas vasculares sistémicas. Además, la reactividad de varios sistemas orgánicos a los mediadores mastocíticos puede depender de factores locales. Aunque los mediadores liberados en una zona podrían, en teoría, pasar a la circulación y afectar a zonas alejadas, la mayoría de ellos se metabolizan rápidamente.

Alérgenos

Los alérgenos más frecuentes causantes de reacciones anafilácticas son los fármacos, los venenos de los insectos, los alimentos, los contrastes radiográficos, las inyecciones de inmunoterapia con alérgeno y el látex (tabla 253-1). La mayoría de los alérgenos son proteínas o glucoproteínas que actúan como antígenos completos, con al menos dos epítopos que reconocen diferentes anticuerpos IgE, y capaces de desencadenar

booksmedicos.org

TABLA 253-1 CAUSAS DE ANAFILAXIA SISTÉMICA

MEDIADAS POR IgE	NO MEDIADAS POR IgE
Picaduras de insectos	Ácido acetilsalicílico
Alimentos	Medios de contraste radiológicos
Fármacos	Ejercicio
Látex	Narcóticos, vancomicina
Extractos alergénicos	Autoinmunitaria
	Idiopática

IgE = inmunoglobulina E.

reacciones inmediatas de hipersensibilidad en un sujeto sensibilizado sin mayor procesamiento. La actividad proteasa de algunos alérgenos, como Der p1 de los ácaros del polvo doméstico, puede facilitar su penetración en las mucosas. Otros tienen dominios de unión a lípidos, como Der p2, que aumentan su potencia antigénica. Las reacciones anafilácticas al anticuerpo monoclonal humanizado cetuximab pueden producirse después de la primera exposición, debido a la IgE existente frente a la fracción glucídica no humana α-gal, que sintetizan las células animales y conjugan con el anticuerpo humanizado recombinante que expresan. Este anticuerpo IgE parece formarse frente al α-gal presente en las secreciones de las garrapatas, lo que también provoca reacciones anafilácticas tardías (3-6 h) tras la ingestión de carnes rojas, que contienen α-gal.

Al contrario que los antígenos completos, la mayoría de los fármacos actúa como hapteno. Se unen mediante enlaces covalentes a proteínas propias en la circulación, en los tejidos o en las células, y surgen como alérgenos multivalentes. La multivalencia es importante para la hipersensibilidad inmediata, porque el entrecruzamiento de al menos dos moléculas de IgE sobre la superficie de las células agrega las moléculas de FcεRI, lo que transmite entonces una señal activadora a la célula. Los antígenos monovalentes no provocan la liberación de mediadores porque se unen a las moléculas de IgE sin entrecruzarlas.

La exposición al alérgeno debe llevar a la sensibilización antes de que se produzca una reacción de hipersensibilidad inmediata. Este proceso, que lleva al menos 1, conlleva el procesamiento del antígeno por células presentadoras de antígeno, que después presentan antígenos peptídicos a los linfocitos T_H2 (linfocitos T cooperadores), lo que a su vez selecciona, educa e instruye a los linfocitos B específicos frente al alérgeno a cambiar desde la producción de IgM o IgG específicas del alérgeno a la de IgE. La producción de interleucina 4 (IL-4) o de IL-13 por los linfocitos T_H2 y la unión del ligando del CD40 del linfocito T_H2 al CD40 del linfocito B son esenciales para este cambio de clase de anticuerpo. En consecuencia, la anafilaxia no suele producirse después de la primera exposición a un alérgeno (fase de sensibilización), porque es probable que el antígeno haya desaparecido en el momento en que se produzca IgE específica frente a él, pero puede producirse después de futuras exposiciones.

Alimentos

La mayoría de los casos de *anafilaxia inducida por alimentos* en niños ocurre en respuesta al huevo, el cacahuete, la leche de vaca, el trigo o la soja, mientras que los cacahuetes, los frutos secos y el marisco son responsables de la mayoría de las reacciones en los adultos. La importancia de las reacciones a las semillas como el sésamo parece estar creciendo, y varios alimentos diferentes han demostrado ser importantes alérgenos en sujetos específicos. Algunos pacientes tienen el *síndrome de la alergia oral,* que suele aparecer en sujetos sensibles a los alérgenos de los pólenes, porque la IgE específica frente al polen reacciona de forma cruzada con ciertos alérgenos alimentarios, como la ambrosía con el melón y el abedul con el melocotón o la manzana. Además, los epítopos de los alimentos implicados suelen ser tridimensionales (en lugar de lineales) y son por ello más fáciles de destruir por el calentamiento (cocinado), el ácido del estómago o las proteasas intestinales, y por este motivo pocas veces inducen reacciones sistémicas.

La *anafilaxia asociada a alergia a los alimentos y dependiente del ejercicio* se produce cuando un sujeto sensibilizado realiza esfuerzo físico en las horas siguientes a haber comido el alimento al que está sensibilizado, pero no cuando come el alimento sin el esfuerzo físico. Con mayor frecuencia están implicados la gamba y el trigo. Parece que el ejercicio aumenta la permeabilidad intestinal a los antígenos alimentarios que penetran en la circulación sistémica. El ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos también actúan aumentando la permeabilidad intestinal. Se recomienda evitar el alimento implicado durante las 4 a 6 h previas a la realización de ejercicio.

Picaduras de insectos

Las principales familias de himenópteros responsables de reacciones anafilácticas son *Apidae* (abejas de la miel y abejorros), *Vespidae* (avispones, avispa chaqueta amarilla y avispas del papel) y *Formicidae* (hormiga de fuego). Los alérgenos principales de las abejas de la miel son la fosfolipasa A_2 (Api m 1), la hialuronidasa (Api m 2) y la melitina (Api m 4). Las proteínas del veneno del abejorro muestran reactividad cruzada inmunitaria con las de la abeja de la miel, aunque carezca de melitina. Los venenos de los véspidos muestran reactividad cruzada entre sí, y son una proteína llamada antígeno 5, la fosfolipasa y la hialuronidasa; este último alérgeno muestra reactividad cruzada con la hialuronidasa de la abeja. La toxicidad del veneno de la hormiga de fuego se debe sobre todo a varios alcaloides, que no son alergénicos. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata al veneno de la hormiga de fuego se dirigen contra una fosfolipasa que muestra reactividad cruzada con la enzima similar de los véspidos y otras proteínas que son antígenos propios. Los alérgenos del veneno de la hormiga de fuego muestran reactividad cruzada con los del veneno del escorpión. Una persona puede mostrar una reacción anafiláctica ante la primera exposición a la picadura de un insecto si está sensibilizada previamente a un veneno de otro insecto con el que presenta reactividad cruzada. Al contrario que los insectos picadores, los alérgenos de los insectos que muerden del orden *Diptera* (mosquitos, jején, moscas pequeñas, moscas verdaderas) son de origen salival y no muestran reactividad cruzada con los alérgenos del veneno de los himenópteros. La anafilaxia a estas proteínas salivales parece infrecuente, pero carecemos de datos epidemiológicos precisos porque las personas no son a menudo conscientes de la picadura del mosquito y no disponemos de reactivos diagnósticos comerciales de buena calidad.

Látex

Los alérgenos del látex derivan del árbol de la goma, *Hevea brasiliensis.* La dermatitis irritativa es la reacción más frecuente por contacto y no se debe a ninguna inmunidad adquirida. La hipersensibilidad por contacto, que se debe a una inmunidad celular a sustancias químicas hapténicas añadidas al látex durante su procesamiento, produce una reacción local análoga a la de la hiedra venenosa que puede aparecer al día siguiente de que el sujeto sensibilizado se haya expuesto. Por el contrario, la hipersensibilidad inmediata se produce cuando se sintetiza IgE contra proteínas que se encuentran de forma natural en este producto vegetal. Se han registrado las vías de exposición cutánea (materiales elásticos), mucosa o intravascular (catéteres), oral (balón) e inhalada (guantes de látex empolvados) y, por lo general, inducen signos y síntomas a los pocos minutos de la exposición. Se ha descrito la reactividad cruzada mediada por IgE entre las proteínas del látex y alérgenos de ciertos alimentos frescos como el plátano, la castaña, el aguacate, el kiwi, el melocotón, la pimienta y el tomate, y muchos deben evitar tales alimentos.

Agonistas no dependientes de la inmunoglobulina E

La mayoría de las sustancias extrañas que provocan anafilaxia no dependiente de la IgE no precisan el procesamiento del antígeno y pueden provocar una activación del mastocito ante una primera exposición. Entre ellas están los contrastes radiográficos, los opiáceos como la codeína y la morfina, y la vancomicina (v. tabla 253-1). La dosis y la velocidad de administración y las variaciones individuales de la sensibilidad son determinantes de la gravedad. En los contrastes radiográficos, los de potencia iónica baja e isoosmolaridad tienen menos probabilidades de provocar reacciones sistémicas que los de potencia iónica alta e hiperosmolaridad. La vancomicina produce una activación del mastocito no dependiente de la IgE conocida como *síndrome del hombre rojo,* normalmente con enrojecimiento y en ocasiones urticaria, pero sin afectación cardiovascular a no ser que se infunda con demasiada rapidez; y estas reacciones suelen evitarse reduciendo la velocidad de administración del antibiótico, lo que disminuye las concentraciones máximas.

Los activadores endógenos del mastocito son neuropéptidos como la sustancia P, la neurocinina A, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y las anafilotoxinas del complemento C3a y C5a. No se ha demostrado si la activación mastocítica de la magnitud suficiente como para causar una anafilaxia sistémica está provocada por la secreción endógena o por la propia generación de tales péptidos. Por ejemplo, se ha producido un síndrome similar al choque anafiláctico en pacientes en hemodiálisis expuestos a membranas de hemodiálisis contaminadas que se asociaron a la activación del complemento sin ninguna activación detectable de los mastocitos, y la infusión de heparina contaminada con sulfato de condroitina excesivamente sulfatada produjo un choque al activar la vía de contacto y generar probablemente bradicinina.

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos

La hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico se manifiesta habitualmente en forma de reacción respiratoria o cardiovascular, aunque a veces se observa solapamiento.[4] Las reacciones respiratorias comprenden el broncoespasmo, la congestión nasal y la rinorrea y pueden extenderse más allá de la vía respiratoria hasta incluir el dolor cólico abdominal, la diarrea acuosa y la urticaria. También pueden aparecer reacciones cardiovasculares que son idénticas a las de la anafilaxia sistémica y el choque inducidos por alérgenos. En la mayoría de los casos, tales reacciones parecen estar mediadas por mecanismos farmacológicos (no IgE) y en los sujetos sensibles pueden surgir en respuesta a cualquier inhibidor de la ciclooxigenasa (COX) 1 (COX-1). Aunque los inhibidores de la COX pueden desviar el metabolismo del ácido araquidónico hacia la vía de la lipooxigenasa, todavía no disponemos de mecanismos que expliquen la activación del mastocito. Los inhibidores selectivos de la COX-2 parecen relativamente seguros en los pacientes asmáticos intolerantes al ácido acetilsalicílico, si bien pueden seguir causando reacciones cardiovasculares en las personas que presentan esta manifestación. Es menos frecuente que la sensibilidad se deba solo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

a uno de los fármacos de esta clase y esté causada por IgE contra una estructura química propia de ese fármaco concreto. Los mastocitos humanos también expresan el receptor de afinidad baja para la IgG, FcγRIIa, que cuando se agrega por la acción de los inmunocomplejos que contienen IgG puede activar a los mastocitos y, al menos en teoría, participar en algunos episodios de anafilaxia.[5]

Estímulos físicos

Los estímulos físicos pueden producir una anafilaxia sistémica en algunas personas. Los episodios pueden ocurrir en respuesta al ejercicio, el calor, la radiación solar, la vibración, la presión o el frío. La anafilaxia dependiente del ejercicio se asocia a veces a la ingestión de cualquier alimento a pesar de que no se pueda documentar una sensibilización a algún alimento; ocurre varias horas después de comer y puede evitarse retrasando la realización de ejercicio durante varias horas después de las comidas.

Autoinmunidad y mutaciones activadoras de Kit

Algunos pacientes tienen crisis espontáneas de anafilaxia sin un estímulo evidente. Las personas con mastocitosis sistémica (cap. 255) tienen una predisposición especial a padecer una anafilaxia sistémica, quizás porque tengan demasiados mastocitos y porque estas células comportan una mutación activadora adquirida somáticamente de la tirosina cinasa Kit que favorece su estado activado.[6] Un corolario de esto es que la anafilaxia sistémica debida a picaduras de insectos puede ser una manifestación inicial de una mastocitosis, en particular si la concentración sérica basal de triptasa está elevada (v. más adelante).[7] Un trastorno relacionado, el *síndrome de activación del mastocito,* incluye pacientes con enfermedades clonales de los mastocitos, reflejo de esta misma mutación de Kit, que tienen brotes recurrentes de anafilaxia, pero que no cumplen los criterios diagnósticos de mastocitosis sistémica.[8] Una cohorte de pacientes, descrita en 2014, tenía concentraciones séricas basales altas de triptasa, atopia y enfermedades del tejido conjuntivo, y anafilaxia espontánea o anafilaxia desencadenada por el calor, el ejercicio, la vibración, el estrés emocional, alimentos inespecíficos o traumatismos físicos leves, con una herencia de este fenotipo autosómica dominante, pero sin mutaciones discernibles en el gen *c-Kit,* lo que lleva a pensar que la mutación de otros genes podría aumentar el riesgo de anafilaxia.

Algunos casos de urticaria crónica se saben asociados a anticuerpos IgG e IgM contra el FcεRI o la IgE.[9] En tales casos se ha propuesto que la activación del complemento que lleva a la generación de las anafilotoxinas del complemento en la superficie de los mastocitos potencia la activación mediada por el FcεRI. Estas reacciones pueden aparecer sobre todo en la piel debido a la expresión de receptores de anafilotoxinas en tipo de mastocito que predomina en la piel pero no en el tipo predominante en el pulmón. Un proceso autoinmunitario análogo, aunque especulativo, podría activar a los mastocitos localizados en las paredes de los vasos sanguíneos, lo que produciría la anafilaxia.

La anafilaxia autoinmunitaria inducida por progesterona, *anafilaxia catamenial,* que tiende a ocurrir justo antes de las menstruaciones, es infrecuente pero está bien estudiada y puede responder a intervenciones médicas o quirúrgicas para evitar las menstruaciones.[10]

Fisiopatología

Los mastocitos participan en las formas de inmunidad adquirida e innata (cap. 255). Se desarrollan en los tejidos periféricos a partir de progenitores de la médula ósea, sobre todo bajo la influencia del factor de célula troncal, el ligando del receptor de la tirosina cinasa llamado Kit. Armados con IgE específica frente al alérgeno, los mastocitos son activados por alérgenos multivalentes que entrecruzan IgE y agregan moléculas de FcεRI en la superficie celular. Esto puede ser importante en la defensa contra ciertos parásitos que desencadenan una fuerte respuesta IgE. Los experimentos realizados en roedores indican que los productos microbianos pueden activar también directamente a los mastocitos, lo que lleva a la secreción de mediadores que reclutan neutrófilos. Esta respuesta inmunitaria innata puede restringir la diseminación de bacterias hasta que se desarrolle una respuesta inmunitaria adquirida más potente. La activación de los mastocitos por péptidos endógenos como la sustancia P o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina puede influir en procesos biológicos básicos como la curación de las heridas y la angiogenia. No está claro si los mastocitos humanos desempeñan una función crítica y única en estos procesos biológicos e inmunitarios. Sin embargo, su función central en la hipersensibilidad inmediata está clara.

Los mediadores liberados por los mastocitos son mediadores preformados almacenados en los gránulos secretorios, algunos de los cuales se producen de forma preferente o exclusiva en los mastocitos, productos lipídicos recién generados, que no son biomarcadores precisos de los mastocitos y comprenden metabolitos del ácido araquidónico y una gran cantidad de citocinas y quimiocinas. La histamina, formada a partir de la histidina por la acción de la histidina descarboxilasa, es la única amina biógena almacenada en todos los gránulos de los mastocitos y basófilos humanos. La histamina liberada por los mastocitos o los basófilos se difunde libremente e interactúa con los receptores H_1, H_2, H_3 y H_4. Los receptores H_1 se encuentran en las células endoteliales, las células musculares lisas y los nervios sensitivos; cuando se estimulan pueden ocurrir una contracción del músculo liso bronquial y digestivo, una relajación del músculo liso vascular, un aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares, una vasoconstricción coronaria y prurito –signos y síntomas asociados a menudo a la anafilaxia sistémica–. En el sistema nervioso central (SNC), el bloqueo de los receptores H_1 parece producir somnolencia. Los receptores H_2 residen en las células parietales gástricas y en menor concentración en las células inflamatorias, el epitelio bronquial y el endotelio y en el SNC. Durante la anafilaxia sistémica puede producirse un aumento transitorio de la producción gástrica de ácido mediada por el receptor H_2, pero es más probable que tenga relevancia clínica si las concentraciones de histamina se elevan de forma continua, como ocurre en la mastocitosis sistémica. Los receptores H_3 se encuentran sobre todo en las células del SNC. Los receptores H_4 se encuentran en las células hematopoyéticas como los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos y los linfocitos y pueden modular ciertos aspectos de la inflamación, como el reclutamiento de eosinófilos así como el prurito. La histamina, tras su secreción por los mastocitos y los basófilos, se metaboliza rápidamente en metilhistamina inactiva y ácido metilimidazol acético.

La prostaglandina D_2 (PGD_2) es el principal producto catalizado por la COX del ácido araquidónico secretado por los mastocitos activados, pero no la producen los basófilos. Se une a receptores acoplados a la proteína G, CRTH2 y DP. Tanto la COX-1 como la COX-2 participan en la producción de PGD_2 por los mastocitos. En consecuencia, un inhibidor de la COX que actuara sobre las dos enzimas podría ser mejor que uno que fuera selectivo en el bloqueo de las respuestas mediadas por la PGD_2 durante la anafilaxia, que pueden incluir la hipotensión, el broncoespasmo, la inhibición de la agregación plaquetaria y el eritema cutáneo asintomático prolongado.

El leucotrieno C_4 (LTC_4) se libera de los mastocitos y los basófilos tras su formación a partir del ácido araquidónico y el glutatión; su formación está catalizada de forma secuencial por la lipooxigenasa 5 y la proteína activadora de la lipooxigenasa 5 y después por la LTC sintasa. La conversión en LTD_4 y LTE_4, que también tienen actividad biológica, se produce en el espacio extracelular. Estos leucotrienos sulfidopeptídicos se unen a los receptores acoplados a la proteína G de leucotrienos cisteinílicos 1 ($CysLT_1$), en células musculares lisas, epiteliales y endoteliales bronquiales y en los leucocitos, y $CysLT_2$, en las células musculares lisas, endoteliales y epiteliales vasculares, los leucocitos y el músculo cardíaco. El LTE_4 puede tener afinidad selectiva por el receptor P2Y, grp99. Los leucotrienos sulfidopeptídicos causan broncoconstricción, secreción de moco, reclutamiento de eosinófilos, permeabilidad vascular, reducción de la contractilidad cardíaca, vasoconstricción de las arterias coronarias y periféricas, vasodilatación de las vénulas y una respuesta de habón y eritema quemante. En la actualidad disponemos de antagonistas de $CysLT_1$ (montelukast, zafirlukast), pero no de $CysLT_2$, así como un inhibidor de la lipooxigenasa 5 (zileutón), para los pacientes.

El factor activador plaquetario (PAF) se genera a partir de la 2-liso-glicero-3-fosforilcolina, cuando un grupo acetilo se sitúa el carbono sn-2 del glicerol por la acetiltransferasa. El PAF activa las plaquetas pero también es un mediador vasoactivo potente que aumenta la vasodilatación y la permeabilidad vascular y un constrictor del músculo liso que pueden inducir broncoespasmo. El PAF se genera por los mastocitos y los basófilos, así como por otros tipos celulares. Las concentraciones altas de PAF y las concentraciones bajas de la acetilhidrolasa de PAF, que convierte el PAF a su forma inactiva liso-PAF al eliminar la estructura acetil sn-2, se han asociado con anafilaxia sistémica más grave inducida por alimento. La esfingosina-1-fosfato (S1P) se genera a partir de la esfingosina cinasa de los mastocitos activados así como por otros tipos celulares, y puede afectar la respuesta vascular durante la anafilaxia sistémica.

Los mastocitos también son la única o principal fuente de heparina proteoglucano y ciertas proteasas. Todos expresan la triptasa β y un subgrupo expresa además la quimasa, la carboxipeptidasa del mastocito y la catepsina G (como los neutrófilos y los monocitos). Los mastocitos que expresan solo triptasa se llaman mastocitos MC_T; los que además expresan otras proteasas se llaman mastocitos MC_{TC}. La triptasa madura se almacena en los gránulos secretorios de todos los mastocitos y se libera durante la desgranulación de las células activadas; las elevaciones agudas de la concentración sérica sirven de biomarcador de la activación mastocítica. Por el contrario, las formas precursoras de la triptasa (protriptasa) las secretan de forma espontánea los mastocitos en reposo; las concentraciones basales en el suero reflejan la carga corporal total de mastocitos, sirven de criterio diagnóstico secundario de mastocitosis sistémica y sirven de biomarcador del riesgo de anafilaxia en los sujetos sensibilizados a un alérgeno. Las células MC_{TC}, pero no las MC_T, expresan CD88, el receptor para el C5a, y, por tanto, el C5a del complemento las activa. Los basófilos tienen una carencia relativa de estas proteasas, pero también expresan CD88.

Las citocinas (factor de necrosis tumoral α [TNF-α]; IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 e IL-16; el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]; el factor de crecimiento del fibroblasto básico [bFGF]; el factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]) y las quimiocinas (IL-8, proteína quimiotáctica del monocito 1, proteína 1α inflamatoria del monocito) constituyen otra dimensión de los mediadores liberados por los mastocitos y los basófilos. Aunque estos mediadores no los producen de forma selectiva estos tipos celulares, su potencial vasoactivo e inflamatorio puede influir en la gravedad y duración de la anafilaxia. A medida que vayamos disponiendo de antagonistas selectivos de citocinas y quimiocinas relevantes con beneficios terapéuticos comprobados se comprenderán mejor las funciones de estos mediadores en la patogenia de la anafilaxia.

booksmedicos.org

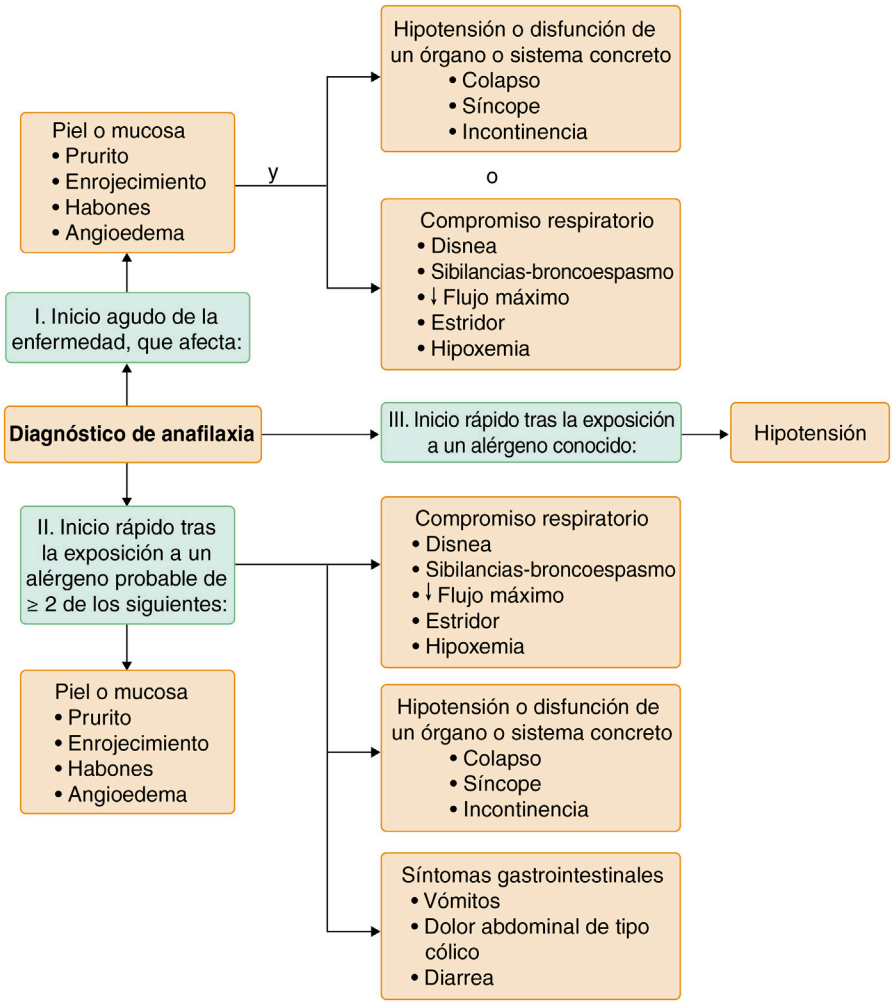

FIGURA 253-1. Diagnóstico clínico de la anafilaxia sistémica. El inicio agudo de la anafilaxia sistémica en ausencia aparente de una exposición alergénica significa que los signos y síntomas comienzan en minutos a varias horas después de dicha exposición. Está basado en el Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. (Tomado de Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391-397.)

DIAGNÓSTICO

La anafilaxia sistémica puede diagnosticarse clínicamente en tiempo real mediante los criterios de consenso reseñados en la figura 253-1.[11-13] El inicio agudo de los signos cutáneos de hipersensibilidad inmediata junto con ya sea hipotensión o compromiso respiratorio con ausencia aparente de exposición alergénica; el inicio rápido de signos de hipersensibilidad que implican al menos a dos órganos de los sistemas cutáneo, gastrointestinal, respiratorio o cardiovascular tras la exposición a un alérgeno probable; o el inicio rápido de hipotensión tras la exposición a un alérgeno conocido se pueden emplear para diagnosticar la anafilaxia sistémica –que, en ocasiones, se puede confirmar de forma precisa en el laboratorio al demostrar IgE específica frente al antígeno (sensibilización) y una concentración sérica aguda de triptasa total (madura y pro) (activación mastocítica) que es mayor que la concentración basal obtenida al menos 24 h después de la resolución de todos los signos y síntomas–. Las pruebas cutáneas o las medidas en el laboratorio de la IgE específica frente al antígeno deben posponerse al menos durante 2 semanas después de un acontecimiento precipitante para evitar falsos resultados negativos. Las alergias por veneno de insectos también se han valorado mediante picaduras experimentales, pero tales provocaciones no se recomiendan para la evaluación de rutina. Para las alergias alimentarias, las mayores respuestas de pápula y eritema en las pruebas intraepicutáneas y los mayores títulos de IgE frente a alérgenos específicos se asocian con reacciones más graves. Las provocaciones orales con alimentos se realizan en algunas circunstancias con cuidado de minimizar el riesgo de una anafilaxia sistémica. Estas reacciones alérgicas a los alimentos implican una sensibilización IgE y mecanismos dependientes de la IgE y deben diferenciarse de otra variedad de tipos de reacciones adversas a alimentos que incluyen la intolerancia a la lactosa por deficiencias de lactasa, la enterocolitis del lactante inducida por alimentos (como reacción a la leche de vaca, la soja o los cereales) y la celiaquía asociada a la ingesta de gluten de trigo y otros cereales.

Una concentración elevada de triptasa total en el suero (por encima de la basal), que es máxima 15-60 min después del comienzo de los signos o síntomas de anafilaxia y después declina, con una semivida de unas 2 h (concentraciones basales normales, 1-11 ng/ml), indica que se ha producido una activación mastocítica. Durante un estudio de anafilaxia experimental inducida por picaduras de insectos, la concentración aumentada de triptasa se correlacionó estrechamente con la reducción de la presión arterial media, lo que indica que la magnitud de la activación mastocítica es un determinante primario de la gravedad clínica. Aunque un aumento de la concentración sérica total de triptasa durante una supuesta anafilaxia sistémica puede ser útil para distinguir la anafilaxia de otros trastornos en el diagnóstico diferencial, pueden no detectarse elevaciones después de episodios de anafilaxia desencadenados por la ingestión de alimentos o, en general, si la gravedad de la anafilaxia es modesta (sin hipotensión) o la anafilaxia es local (edema laríngeo), o si se da la circunstancia de que la muestra de la fase aguda se recogió fuera del período óptimo. Se desconoce la existencia o no de vías anafilácticas dependientes de la IgE que no exijan la activación de los mastocitos, pero sí la de los basófilos, pero se ha considerado en la anafilaxia desencadenada por la ingestión de alérgenos alimentarios. La histamina plasmática, debido a que se metaboliza rápidamente, no es tan práctica como la triptasa sérica o plasmática para detectar la anafilaxia. Sin embargo, las concentraciones urinarias de histamina o metilhistamina también pueden reflejar las concentraciones generales de histamina liberada, que se acumula en la orina durante la anafilaxia y se almacena en la vejiga hasta la micción; pero las concentraciones se ven afectadas por la ingestión de alimentos que contienen histamina, por bacterias presentes en las mucosas productoras de histamina y por la variabilidad en el metabolismo de la histamina. La PGD_2, que producen varios tipos de células, incluidos los mastocitos activados, se metaboliza rápidamente en $PGF_{2\alpha}$, y las concentraciones urinarias de este metabolito deben estar elevadas en la orina formada durante la anafilaxia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Una concentración basal elevada de triptasa sérica total también parecen ser un factor de riesgo para una mayor gravedad de la anafilaxia sistémica mediada por el veneno de insectos, quizás en parte debido a un trastorno clonal de mastocitos subyacente con una mutación de c-kit activadora. Los estudios futuros determinarán si las concentraciones basales de triptasa sérica deberían guiar el tratamiento en los sujetos sensibilizados al veneno así como en aquellas otras sensibilizaciones alérgicas. Otros factores de riesgo para la anafilaxia sistémica grave incluyen un acontecimiento alérgico previo con ese alérgeno y la presión sanguínea elevada, especialmente si se trata con β-bloqueantes inespecíficos o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).

Las concentraciones bajas de acetilhidrolasa de PAF, que metaboliza el PAF, y de ECA, que metaboliza la bradicinina, se han relacionado con anafilaxia sistémica inducida por alimentos más grave. Sigue sin determinarse si el metabolismo lento del PAF y de la bradicinina permite que estos mediadores desempeñen un papel en tales reacciones y si tratamientos específicos de mediador serían clínicamente útiles para estas reacciones.

Diagnóstico diferencial

La anafilaxia debe distinguirse de diversos trastornos con presentaciones que se solapan. El síncope vasovagal produce sudoración, náuseas, hipotensión y bradicardia, pero sin urticaria y taquicardia. Los trastornos que cursan con enrojecimiento generalizado pueden ser benignos y no relacionarse con la anafilaxia, o pueden ser una manifestación de trastornos patológicos como el síndrome carcinoide (cap. 232), que típicamente no se acompaña de urticaria ni hipotensión profunda, o el feocromocitoma (cap. 228), que produce hipertensión episódica. La detección precisa de estos últimos trastornos está fuera del objetivo de este capítulo. Las crisis de pánico y la disfunción de las cuerdas vocales pueden ser difíciles de distinguir de la anafilaxia, en especial solo con la anamnesis, pero deben tenerse en cuenta. Las crisis agudas de angioedema hereditario y adquirido (cap. 252) causadas por una deficiencia del inhibidor de la fracción esterasa de C1 no se asocian a la urticaria pruriginosa y persisten más tiempo que las crisis de anafilaxia. El choque debido a la activación del complemento por tubos de hemodiálisis contaminados, que genera las anafilotoxinas C3a y C5a, o a la activación del sistema de contacto por un contaminante de tipo sulfato de condroitina excesivamente sulfatado en los preparados de heparina, que lleva a la producción de bradicinina, puede tener lugar sin la activación de los mastocitos. La escombroidosis (intoxicación por pescados que contienen histamina) aparece de 5 a 90 min después de la ingestión de histamina, habitualmente en pescado mal almacenado, y se manifiesta con enrojecimiento, palpitaciones, cefalea y síntomas digestivos. El trastorno dura varias horas, y la duración y la gravedad dependen de la cantidad de histamina ingerida; suele responder a los antihistamínicos del receptor H_1 y H_2, aunque en ocasiones requiere adrenalina y líquidos intravenosos. La enfermedad del suero aguda, varios síndromes de activación celular, el choque séptico mediado por endotoxina y el choque tóxico mediado por superantígeno se manifiestan con fiebre, que no es característica de la anafilaxia. Además hay que considerar la hipoglucemia, las convulsiones y los acontecimientos pulmonares o cardíacos primarios.

En algunos casos, la anafilaxia sistémica se produce junto con otro trastorno. Por ejemplo, un hombre de 65 años, después de ser picado por una avispa, refirió mareo y dificultad respiratoria, se quedó hipotenso y presentó una urticaria, y respondió al tratamiento con adrenalina intramuscular, pero también refirió opresión torácica; el electrocardiograma indicó un infarto de la pared inferior. Las concentraciones séricas en fase aguda de triptasa y enzimas cardíacas estaban elevadas, lo que indica que se habían producido una anafilaxia y un infarto de miocardio.

La mastocitosis sistémica (cap. 255) es un trastorno importante a considerar en el contexto de una anafilaxia. En los adultos, una mutación somática activadora en el gen de Kit en los progenitores de los mastocitos da lugar a una carga excesiva de mastocitos. La enfermedad puede remitir de forma espontánea en los niños con este trastorno, pero esto es infrecuente en los adultos. Los pacientes con demasiados mastocitos tienen un mayor riesgo de anafilaxia, y la anafilaxia puede ser una manifestación de presentación de la mastocitosis sistémica. Por ejemplo, la anafilaxia en respuesta a la picadura de un insecto, en particular sin IgE específica frente al veneno (debida a agonistas directos del mastocito), debe plantear la posibilidad de la mastocitosis sistémica. Las pruebas diagnósticas de la mastocitosis sistémica podrían incluir una biopsia de la lesión cuando se sospeche una urticaria pigmentaria y una biopsia de la médula ósea, ambas teñidas en busca de mastocitos mediante tinciones inmunohistoquímicas contra la triptasa y Kit (CD117). La mastocitosis sistémica se diagnostica mediante los hallazgos de granulomas de mastocitos (criterio principal) y numerosos mastocitos fusiformes (criterio secundario) en la biopsia de la médula ósea, junto con mastocitos que expresan CD2 o CD25, una mutación D816V Kit y una concentración sérica basal elevada de triptasa total (> 20 ng/ml) durante un intervalo asintomático (criterio secundario). La Organización Mundial de la Salud recomienda un criterio principal y uno secundario o tres secundarios para realizar el diagnóstico. El síndrome de activación del mastocito puede diagnosticarse cuando se produce una anafilaxia espontánea asociada a solo dos de estos criterios secundarios.

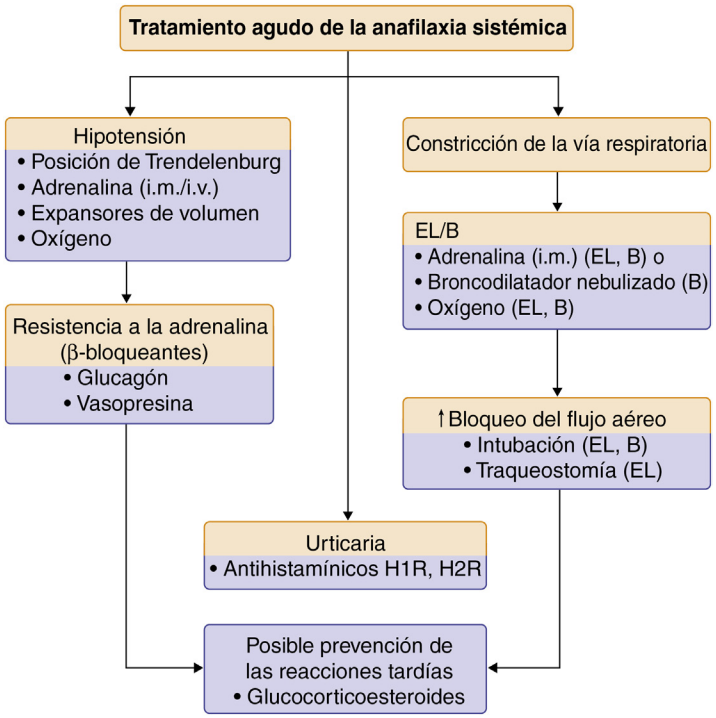

FIGURA 253-2. Tratamiento agudo de la anafilaxia sistémica. B = broncoespasmo; EL = edema laríngeo; H1R = receptor 1 de la histamina; H2R = receptor 2 de la histamina; i.m. = intramuscular.

TRATAMIENTO

Las muertes por la anafilaxia son sobre todo el resultado de una constricción de la vía respiratoria o de una hipotensión. Por ello, el tratamiento agudo de la anafilaxia sistémica exige abordar la permeabilidad de la vía respiratoria, la tensión arterial y el estado del corazón (fig. 253-2).[14] Pueden ser necesarios adrenalina, la intubación, la traqueotomía, los expansores del volumen y los vasopresores. Los pacientes que exhiben cualquier signo o síntoma de hipotensión deben asumir de inmediato la posición de Trendelenburg, lo que puede evitar la progresión a un choque anafiláctico o lo que se ha llamado en las autopsias el *síndrome del ventrículo vacío,* porque casi todas las muertes por anafilaxia hipotensa estuvieron precedidas de un síncope que se produjo en posición sentada o erguida. La adrenalina inyectada por vía intramuscular en el muslo (0,2 a 0,5 mg en adultos, 0,01 mg/kg hasta 0,3 mg en niños, repetida cada 5 a 30 min si está indicado) es el fármaco más importante que debe administrarse, cuanto antes mejor, en el curso de la anafilaxia. También puede considerarse la administración intravenosa de una solución de adrenalina (1 mg por cada 100 ml de solución comenzando a 30-100 ml/h), ajustada a la menor velocidad de infusión eficaz. La adrenalina relaja el músculo liso bronquial y mejora el tono vasomotor y la permeabilidad vascular, lo que combate el broncoespasmo, la hipotensión y el edema tisular. Sin embargo, hay que sopesar los beneficios de la adrenalina frente a sus desventajas en los ancianos y en los que padecen enfermedades cerebrovasculares o coronarias, hipertensión, diabetes, hipertiroidismo, miocardiopatía o glaucoma de ángulo estrecho, en los que se puede precipitar un acontecimiento adverso como un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o un edema pulmonar. Además, los pacientes que toman un β-bloqueante pueden ser resistentes a la adrenalina; en tal caso pueden usarse glucagón (1-5 mg/h intravenoso [i.v.]) o vasopresina (2-40 IU i.v.). El oxígeno debe administrarse mediante cánula nasal. Los broncodilatadores inhalados pueden aliviar el broncoespasmo. La administración parenteral de antihistamínicos del receptor H_1 (difenhidramina, 1-2 mg/kg hasta 50 mg) y del receptor H_2 (ranitidina, 50 mg en adultos y 1 mg/kg en niños, en cada caso administración i.v. en 5 min) puede evitar la progresión de algunos signos y síntomas, en particular de la urticaria y del prurito, pero no es probable que revierta la hipotensión ni el edema tisular. La prednisona (20 mg v.o.) o metilprednisolona (40 mg i.v.) pueden reducir el riesgo de una reacción prolongada o de una fase tardía de una anafilaxia bifásica, pero es improbable que ejerzan ningún efecto beneficioso a corto plazo.

PREVENCIÓN

Los pacientes que han experimentado una reacción anafiláctica tienen mayor riesgo de sufrir otro episodio. Tales sujetos deben llevar un brazalete de alerta médica o recibir instrucción sobre el uso de la adrenalina, que deben llevar consigo. Se recomienda

booksmedicos.org

evitar los β-bloqueantes y los inhibidores de la ECA, porque pueden empeorar la gravedad del episodio anafiláctico, y los β-bloqueantes interfieren claramente en el tratamiento agonista β. En sujetos con anafilaxia recidivante es beneficioso el uso profiláctico de antihistamínicos del receptor H_1 y H_2. Un antagonista de los leucotrienos y un inhibidor de la COX deberían en teoría añadir un beneficio adicional, pero esto no se ha estudiado bien. Finalmente, la ciclosporina (3-5 mg/kg al día) podría considerarse en casos difíciles de anafilaxia recidivante por su capacidad de inhibir la activación del mastocito en el laboratorio y en vivo en la urticaria crónica. El omalizumab neutraliza la IgE libre, e informes anecdóticos muestran el beneficio en el control de la urticaria y de los episodios espontáneos de anafilaxia en los pacientes con mastocitosis, pero no está aprobado actualmente por la FDA para esta indicación. Los glucocorticoesteroides no inhiben la activación del mastocito en el laboratorio ni las respuestas cutáneas inmediatas a los alérgenos en vivo, pero a pesar de ello pueden ser beneficiosos en pacientes seleccionados con anafilaxia recidivante.

Los síndromes anafilácticos específicos tienen consideraciones especiales. El tratamiento con anti-IgE en los sujetos alérgicos al cacahuete puede aumentar el umbral de sensibilidad, en promedio, desde el equivalente a la mitad de un cacahuete a casi nueve cacahuetes.[A1] La sensibilidad al veneno de los insectos puede tratarse de forma selectiva mediante inmunoterapia con venenos,[A2] que reduce espectacularmente el riesgo de anafilaxia en respuesta a futuras picaduras.[15] Las reacciones a los contrastes radiográficos pueden evitarse o atenuarse mediante la administración previa de prednisona y antihistamínicos de los receptores H_1 y H_2. Los pacientes hipersensibles a la penicilina deben evitar los antibióticos β-lactámicos en general pero pueden desensibilizarse si es necesario de forma crítica un antibiótico de esta clase (p. ej., penicilina para la neurosífilis). Sin embargo, la desensibilización es temporal; una vez eliminado el fármaco es probable que la sensibilidad vuelva. La anafilaxia catamenial puede responder al análogo de la hormona liberadora de lutropina, a la ovariectomía o a los estrógenos conjugados. Los pacientes con mastocitosis sistémica deben, además de seguir las medidas farmacológicas profilácticas, evitar el uso de agonistas directos del mastocito como la codeína, la morfina y la vancomicina. Los sujetos intolerantes al ácido acetilsalicílico pueden desensibilizarse, pero después deben continuar tomando una dosis diaria de ácido acetilsalicílico para mantener su desensibilización, beneficiándose, por tanto, de un mejor control del asma y de la regresión de los pólipos nasales que puedan estar presentes. Los sujetos sensibles a alimentos y látex deben evitar las sustancias provocadoras, aunque datos preliminares sobre la neutralización con anti-IgE y la inmunoterapia oral indican que estas medidas pueden conseguir cierta protección frente a exposiciones pequeñas e inadvertidas de alérgeno alimentario. Futuras investigaciones deben obtener intervenciones más eficaces y duraderas que reduzcan el riesgo de anafilaxia (incluidos mejores regímenes de desensibilización) y que reviertan de forma más eficaz los signos y síntomas de este trastorno en potencia mortal.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Anagnostou K, Islam S, King Y, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1297-1304.

A2. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD008838.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

254 ALERGIA A LOS FÁRMACOS

LESLIE C. GRAMMER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las reacciones adversas a los fármacos (RAF) se consideran un problema de salud pública importante, ya que dan lugar a morbilidad y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud define una RAF como una respuesta nociva y no intencionada a un fármaco que se produce con una dosis de las prescritas habitualmente a pacientes humanos. La definición clásica de RAF de Rawlins y Thompson las separa en dos tipos principales: las reacciones de tipo A, que son predecibles y dependen de la dosis, y las reacciones de tipo B, que son impredecibles y no dependen de la dosis. Las reacciones de tipo B suponen del 10 al 25% de todas las RAF e incluyen la alergia a los fármacos. El Nomenclature Review Committee de la Organización Mundial de la Salud define la *alergia a los fármacos* se refiere a una reacción de hipersensibilidad en la que se documentan mecanismos inmunitarios definidos, ya sea por un proceso mediado por un linfocito B (anticuerpo) o un linfocito T. La mayoría de los estudios epidemiológicos publicados se refieren a la RAF en general y no a la alergia a los fármacos en concreto porque la demostración de un mecanismo mediado por un linfocito T o B específico frente a un fármaco es a menudo difícil y el culpable inmunitario puede ser un metabolito del fármaco.

EPIDEMIOLOGÍA

La alergia a los fármacos es responsable de una mortalidad, morbilidad y costes socioeconómicos significativos que probablemente están infravalorados. Los datos actuales deben evaluarse con cuidado, porque afectan a poblaciones diferentes e implican definiciones diferentes de RAF y de alergia a los fármacos y métodos diferentes, en especial en términos de análisis de los datos. El Boston Collaborative Drug Surveillance Program recogió información sobre todas las RAF en 4.031 pacientes hospitalizados durante un período de 6 meses. Se comunicó una incidencia del 6,1%, con un 42% de reacciones graves; el 1% de las reacciones graves provocaron la muerte del paciente. Usando un sistema de detección automático en un hospital de Salt Lake City, Claussen et al. identificaron 731 RAF en 36.653 pacientes hospitalizados. Hay que señalar que solo el 12,3% de ellas las comunicaron los médicos en el hospital. En un metaanálisis de 33 estudios estadounidenses prospectivos desde 1966 a 1996, Lazarou señaló que el 15% de los pacientes hospitalizados sufrió una RAF y que la frecuencia de ingresos relacionados con fármacos varió entre el 3 y el 6%. La mayoría de los estudios subsiguientes comunicó datos parecidos.[1] La información epidemiológica sobre la alergia a los fármacos en personas no hospitalizadas y en la población general es incluso más restringida y se limita sobre todo a estudios de antibióticos.

Factores de riesgo

Se han identificado algunos factores de riesgo de aparición de la alergia a los fármacos.[2] Ciertos fármacos producen con más frecuencia reacciones adversas y algunos de ellos provocan reacciones más graves (tabla 254-1). La posología y la vía de administración de un fármaco pueden ser también factores de riesgo; las administraciones intermitentes y repetidas de un fármaco pueden ser más sensibilizadoras que el tratamiento continuo. La alergia a los fármacos se comunica con mayor frecuencia en mujeres y en pacientes con una infección por el VIH[3] o una reactivación de algunos virus herpes. Algunos grupos étnicos parecen más proclives a ciertas RAF. Por ejemplo, los estadounidenses de raza blanca tienen un mayor riesgo que otros grupos étnicos de sufrir reacciones de hipersensibilidad al abacavir, un inhibidor de la transcriptasa inversa. En el caso de la alergia debida a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, la población más vulnerable es la estadounidense de raza negra.

En EE. UU., alrededor del 10% de los sujetos que buscan asistencia sanitaria tiene antecedentes de alergia a la penicilina. Sin embargo, si se estudian con un grupo adecuado de pruebas cutáneas, menos del 10% de esos sujetos tendrá alergia a la penicilina. Los sujetos con una anamnesis positiva y pruebas cutáneas negativas toleran los antibióticos del tipo de las penicilinas con la misma frecuencia que la población general con una anamnesis negativa; además, hay una frecuencia muy baja de resensibilización.

TABLA 254-1 FÁRMACOS IMPLICADOS CON FRECUENCIA EN LAS REACCIONES ALÉRGICAS A MEDICAMENTOS

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos
Alopurinol
Amiodarona
Antibióticos (β-lactámicos, sulfamidas, nitrofuranos)
Anticonvulsivos (hidantoína, fenobarbital, carbamacepina)
Antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina)
Antisueros (antitoxinas, antivirales)
Contrastes radiológicos
Enzimas (L-asparaginasa, estreptocinasa, quimopapaína)
Fármacos antiarrítmicos (procainamida, quinidina)
Fármacos antituberculosos (isoniacida, rifampicina)
Metales pesados (sales de oro)
Quimioterápicos (cisplatino, doxorubicina, taxanos)
Relajantes musculares (rocuronio, suxametonio)
Sustancias biológicas (anticuerpos monoclonales como los producidos contra el factor de necrosis tumoral y otros productos proteicos del ADN recombinante)
Tranquilizantes antipsicóticos
Vacunas (basadas en huevo, gelatina)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

evitar los β-bloqueantes y los inhibidores de la ECA, porque pueden empeorar la gravedad del episodio anafiláctico, y los β-bloqueantes interfieren claramente en el tratamiento agonista β. En sujetos con anafilaxia recidivante es beneficioso el uso profiláctico de antihistamínicos del receptor H_1 y H_2. Un antagonista de los leucotrienos y un inhibidor de la COX deberían en teoría añadir un beneficio adicional, pero esto no se ha estudiado bien. Finalmente, la ciclosporina (3-5 mg/kg al día) podría considerarse en casos difíciles de anafilaxia recidivante por su capacidad de inhibir la activación del mastocito en el laboratorio y en vivo en la urticaria crónica. El omalizumab neutraliza la IgE libre, e informes anecdóticos muestran el beneficio en el control de la urticaria y de los episodios espontáneos de anafilaxia en los pacientes con mastocitosis, pero no está aprobado actualmente por la FDA para esta indicación. Los glucocorticoesteroides no inhiben la activación del mastocito en el laboratorio ni las respuestas cutáneas inmediatas a los alérgenos en vivo, pero a pesar de ello pueden ser beneficiosos en pacientes seleccionados con anafilaxia recidivante.

Los síndromes anafilácticos específicos tienen consideraciones especiales. El tratamiento con anti-IgE en los sujetos alérgicos al cacahuete puede aumentar el umbral de sensibilidad, en promedio, desde el equivalente a la mitad de un cacahuete a casi nueve cacahuetes.[A1] La sensibilidad al veneno de los insectos puede tratarse de forma selectiva mediante inmunoterapia con venenos,[A2] que reduce espectacularmente el riesgo de anafilaxia en respuesta a futuras picaduras.[15] Las reacciones a los contrastes radiográficos pueden evitarse o atenuarse mediante la administración previa de prednisona y antihistamínicos de los receptores H_1 y H_2. Los pacientes hipersensibles a la penicilina deben evitar los antibióticos β-lactámicos en general pero pueden desensibilizarse si es necesario de forma crítica un antibiótico de esta clase (p. ej., penicilina para la neurosífilis). Sin embargo, la desensibilización es temporal; una vez eliminado el fármaco es probable que la sensibilidad vuelva. La anafilaxia catamenial puede responder al análogo de la hormona liberadora de lutropina, a la ovariectomía o a los estrógenos conjugados. Los pacientes con mastocitosis sistémica deben, además de seguir las medidas farmacológicas profilácticas, evitar el uso de agonistas directos del mastocito como la codeína, la morfina y la vancomicina. Los sujetos intolerantes al ácido acetilsalicílico pueden desensibilizarse, pero después deben continuar tomando una dosis diaria de ácido acetilsalicílico para mantener su desensibilización, beneficiándose, por tanto, de un mejor control del asma y de la regresión de los pólipos nasales que puedan estar presentes. Los sujetos sensibles a alimentos y látex deben evitar las sustancias provocadoras, aunque datos preliminares sobre la neutralización con anti-IgE y la inmunoterapia oral indican que estas medidas pueden conseguir cierta protección frente a exposiciones pequeñas e inadvertidas de alérgeno alimentario. Futuras investigaciones deben obtener intervenciones más eficaces y duraderas que reduzcan el riesgo de anafilaxia (incluidos mejores regímenes de desensibilización) y que reviertan de forma más eficaz los signos y síntomas de este trastorno en potencia mortal.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Anagnostou K, Islam S, King Y, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1297-1304.

A2. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD008838.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

254 ALERGIA A LOS FÁRMACOS

LESLIE C. GRAMMER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las reacciones adversas a los fármacos (RAF) se consideran un problema de salud pública importante, ya que dan lugar a morbilidad y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud define una RAF como una respuesta nociva y no intencionada a un fármaco que se produce con una dosis de las prescritas habitualmente a pacientes humanos. La definición clásica de RAF de Rawlins y Thompson las separa en dos tipos principales: las reacciones de tipo A, que son predecibles y dependen de la dosis, y las reacciones de tipo B, que son impredecibles y no dependen de la dosis. Las reacciones de tipo B suponen del 10 al 25% de todas las RAF e incluyen la alergia a los fármacos. El Nomenclature Review Committee de la Organización Mundial de la Salud define la *alergia a los fármacos* se refiere a una reacción de hipersensibilidad en la que se documentan mecanismos inmunitarios definidos, ya sea por un proceso mediado por un linfocito B (anticuerpo) o un linfocito T. La mayoría de los estudios epidemiológicos publicados se refieren a la RAF en general y no a la alergia a los fármacos en concreto porque la demostración de un mecanismo mediado por un linfocito T o B específico frente a un fármaco es a menudo difícil y el culpable inmunitario puede ser un metabolito del fármaco.

EPIDEMIOLOGÍA

La alergia a los fármacos es responsable de una mortalidad, morbilidad y costes socioeconómicos significativos que probablemente están infravalorados. Los datos actuales deben evaluarse con cuidado, porque afectan a poblaciones diferentes e implican definiciones diferentes de RAF y de alergia a los fármacos y métodos diferentes, en especial en términos de análisis de los datos. El Boston Collaborative Drug Surveillance Program recogió información sobre todas las RAF en 4.031 pacientes hospitalizados durante un período de 6 meses. Se comunicó una incidencia del 6,1%, con un 42% de reacciones graves; el 1% de las reacciones graves provocaron la muerte del paciente. Usando un sistema de detección automático en un hospital de Salt Lake City, Claussen et al. identificaron 731 RAF en 36.653 pacientes hospitalizados. Hay que señalar que solo el 12,3% de ellas las comunicaron los médicos en el hospital. En un metaanálisis de 33 estudios estadounidenses prospectivos desde 1966 a 1996, Lazarou señaló que el 15% de los pacientes hospitalizados sufrió una RAF y que la frecuencia de ingresos relacionados con fármacos varió entre el 3 y el 6%. La mayoría de los estudios subsiguientes comunicó datos parecidos.[1] La información epidemiológica sobre la alergia a los fármacos en personas no hospitalizadas y en la población general es incluso más restringida y se limita sobre todo a estudios de antibióticos.

Factores de riesgo

Se han identificado algunos factores de riesgo de aparición de la alergia a los fármacos.[2] Ciertos fármacos producen con más frecuencia reacciones adversas y algunos de ellos provocan reacciones más graves (tabla 254-1). La posología y la vía de administración de un fármaco pueden ser también factores de riesgo; las administraciones intermitentes y repetidas de un fármaco pueden ser más sensibilizadoras que el tratamiento continuo. La alergia a los fármacos se comunica con mayor frecuencia en mujeres y en pacientes con una infección por el VIH[3] o una reactivación de algunos virus herpes. Algunos grupos étnicos parecen más proclives a ciertas RAF. Por ejemplo, los estadounidenses de raza blanca tienen un mayor riesgo que otros grupos étnicos de sufrir reacciones de hipersensibilidad al abacavir, un inhibidor de la transcriptasa inversa. En el caso de la alergia debida a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, la población más vulnerable es la estadounidense de raza negra.

En EE. UU., alrededor del 10% de los sujetos que buscan asistencia sanitaria tiene antecedentes de alergia a la penicilina. Sin embargo, si se estudian con un grupo adecuado de pruebas cutáneas, menos del 10% de esos sujetos tendrá alergia a la penicilina. Los sujetos con una anamnesis positiva y pruebas cutáneas negativas toleran los antibióticos del tipo de las penicilinas con la misma frecuencia que la población general con una anamnesis negativa; además, hay una frecuencia muy baja de resensibilización.

TABLA 254-1 FÁRMACOS IMPLICADOS CON FRECUENCIA EN LAS REACCIONES ALÉRGICAS A MEDICAMENTOS

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos
Alopurinol
Amiodarona
Antibióticos (β-lactámicos, sulfamidas, nitrofuranos)
Anticonvulsivos (hidantoína, fenobarbital, carbamacepina)
Antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina)
Antisueros (antitoxinas, antivirales)
Contrastes radiológicos
Enzimas (L-asparaginasa, estreptocinasa, quimopapaína)
Fármacos antiarrítmicos (procainamida, quinidina)
Fármacos antituberculosos (isoniacida, rifampicina)
Metales pesados (sales de oro)
Quimioterápicos (cisplatino, doxorubicina, taxanos)
Relajantes musculares (rocuronio, suxametonio)
Sustancias biológicas (anticuerpos monoclonales como los producidos contra el factor de necrosis tumoral y otros productos proteicos del ADN recombinante)
Tranquilizantes antipsicóticos
Vacunas (basadas en huevo, gelatina)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

Las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos pueden clasificarse en función del tipo de reacción inmunitaria, como originalmente describieron Gell y Coombs con modificaciones posteriores de Janeway, Kay y Pichler. Una respuesta inmunitaria a cualquier antígeno puede ser diversa y la reacción resultante compleja: los fármacos no son una excepción. Los fármacos que son causantes más frecuentes de alergia significativa se enumeran en la tabla 254-1.

La mayoría de las sustancias farmacológicas son estructuras simples con masas moleculares menores de 1.000 Da. Solas son incapaces de inducir respuestas inmunitarias de hipersensibilidad. Sin embargo, la mayoría de estos fármacos tiene la capacidad de unirse a proteínas mediante enlaces covalentes, formando complejos hapteno-transportador, donde la sustancia de masa molecular baja actúa como el hapteno y la proteína como el transportador. Los complejos hapteno-portador pueden inducir respuestas inmunitarias, la mayoría dirigidas contra el hapteno. Además de la actuación como haptenos de los fármacos de baja masa molecular, hay pruebas de que pueden activar a los receptores inmunitarios uniéndose directamente a ellos. A esto se le conoce como el concepto de la interacción farmacológica con receptores inmunitarios (o p-I).[4]

Un ejemplo bien conocido de un fármaco de bajo peso molecular es la penicilina. La bencilpenicilina tiene una masa molecular de aproximadamente 300 Da y se metaboliza en una porción hapténica peniciloil. La porción peniciloil, que constituye alrededor del 95% de todos los metabolitos de la penicilina, se denomina determinante principal porque es el principal metabolito en términos cuantitativos. Se ha conjugado con poli-D-lisina para formar peniciloil polilisina, que en la actualidad se comercializa como Pre-Pen para las pruebas cutáneas. El otro 5% de metabolitos de la penicilina se denomina determinantes secundarios. Aunque están presentes en menor cantidad, estos determinantes causan en realidad la mayoría de las reacciones anafilácticas de tipo inmediato, mientras que el principal determinante se asocia a reacciones menos graves y más tardías. Nunca se han comercializado en EE. UU. reactivos de determinantes secundarios. Los médicos estadounidenses no emplean ampliamente las pruebas cutáneas con penicilina;[5] al año se venden solo 40.000 dosis del determinante principal.

Al contrario que los fármacos simples de baja masa molecular, las sustancias terapéuticas que son proteínas mayores de 5.000 Da de masa molecular pueden ser reconocidas por el sistema inmunitario humano y provocar la sensibilización y reacciones de hipersensibilidad en posteriores exposiciones. Como estas proteínas son antígenos completos, pueden usarse como reactivos para las pruebas cutáneas o como antígenos o alérgenos en los análisis de laboratorio. Entre los reactivos proteicos terapéuticos que se han descrito como causa de hipersensibilidad están la insulina porcina, la globulina antitimocítica (de conejo o caballo), la estreptocinasa, el látex y vacunas como el toxoide tetánico Las sustancias biológicas, incluidos los anticuerpos monoclonales, cada vez se consideran más como causas de hipersensibilidad a los fármacos. Como se había previsto, los anticuerpos múridos son los más inmunógenos, seguidos de los quiméricos y de los humanizados. De una forma que nadie esperaba, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad a diversas proteínas humanas biotecnológicas como la insulina y los anticuerpos monoclonales completamente humanizados. Además de las reacciones de hipersensibilidad, los agentes biológicos como los anticuerpos monoclonales pueden causar otras reacciones inmunológicas (cap. 36). Una de tales reacciones es el *síndrome de liberación de citocinas,* en el que las concentraciones de citocinas producen síntomas sistémicos como fiebre, artralgias y fuga capilar; la interleucina 2 es el agente biológico original con el que se describió esto.[6] El desequilibrio inmunitario es otra reacción inmunológica, que se ilustra con el tratamiento con factor de necrosis tumoral que produce una desregulación inmunitaria que consiste en un aumento de la susceptibilidad a la infección o la autoinmunidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la alergia a los fármacos incluyen a menudo un componente cutáneo (cap. 440). Se calcula que del 80 al 90% de la alergia a los fármacos da lugar a alguna de las siguientes manifestaciones cutáneas: erupción exantemática o morbiliforme; urticaria, angioedema o ambos; dermatitis de contacto; erupción fija a un fármaco; erupción de tipo eritema multiforme; o fotosensibilidad.[7] Las reacciones adversas cutáneas graves (RACG) suelen inducirlas los fármacos y engloban los trastornos del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica; el síndrome sistémico con eosinofilia inducido por fármacos, también conocido como síndrome de hipersensibilidad a múltiples fármacos, y la pustulosis exantemática generalizada aguda. Estos trastornos, aunque inusuales, producen una morbilidad significativa e incluso mortalidad, razón por la que es importante que los médicos responsables reconozcan pronto las RACG y suspendan los fármacos implicados. Algunas manifestaciones de las RACG que las distinguen de las reacciones cutáneas que no son graves son la afectación de otros órganos (p. ej., hígado, riñones); la fiebre; la eosinofilia; la afectación de las mucosas, y las lesiones que son dolorosas, forman ampollas o son pústulas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la alergia a los fármacos puede ser sencillo si un paciente ha comenzado recientemente tratamiento con un único fármaco que se sabe que puede producir hipersensibilidad, como un antibiótico β-lactámico. Por el contrario, en un paciente hospitalizado en el que múltiples fármacos se han iniciado e interrumpido, la identificación del fármaco causal puede ser difícil, y exige una anamnesis completa y exhaustiva, junto a la exploración física. También exige manifestaciones clínicas compatibles y relaciones temporales. Las pruebas de laboratorio raramente son útiles. Las pruebas en vivo, como las pruebas cutáneas y las de provocación, pueden estar indicadas en algunas situaciones.

Diagnóstico diferencial

Para distinguir la alergia a los fármacos de otras RAF son útiles varios criterios.[8] Las reacciones alérgicas aparecen en una pequeña fracción de los sujetos que reciben el fármaco y no pueden predecirse. Los efectos clínicos observados no se parecen a las acciones farmacológicas conocidas del fármaco. Sin una exposición previa al fármaco, los síntomas alérgicos o de hipersensibilidad raramente aparecen antes de 1 semana de tratamiento continuo. Los fármacos usados de forma consistente, durante varios meses o más, raramente son responsables.

La alergia a los fármacos se parece a menudo a otras reacciones alérgicas o de hipersensibilidad como la anafilaxia, la urticaria y las de tipo de la enfermedad del suero. Aunque la mayoría de las reacciones a los fármacos presenta manifestaciones cutáneas, algunas solo afectan a otros sistemas orgánicos: por ejemplo los infiltrados pulmonares con eosinofilia, la hepatitis y la nefritis intersticial aguda. En la tabla 254-2 se proporciona una lista de los fármacos que causan reacciones específicas de órgano. Se han identificado anticuerpos o receptores de linfocitos T específicos que reaccionan con los fármacos sospechosos o metabolitos relevantes del fármaco. Como en las RAF en general, la reacción desaparece a menudo tras retirar el fármaco. Sin embargo, una reacción de hipersensibilidad puede persistir e incluso intensificarse debido a la formación de metabolitos del fármaco, que actúan como haptenos y se unen a proteínas transportadoras, como la albúmina sérica humana.

TABLA 254-2 REACCIONES ESPECÍFICAS DE ÓRGANO Y FÁRMACOS IMPLICADOS

REACCIÓN	FÁRMACOS IMPLICADOS
MANIFESTACIONES PULMONARES	
Infiltrados pulmonares con eosinofilia	Minociclina, nitrofurantoína
Neumonitis y fibrosis	Bleomicina, amiodarona
Edema pulmonar no cardiogénico	Hidroclorotiacida, cocaína, heroína, metadona
MANIFESTACIONES AUTOINMUNITARIAS	
Lupus inducido por fármacos	Hidralacina, procainamida
CITOPENIAS INMUNITARIAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS	
Trombocitopenia	Quinidina, sales de oro, sulfamidas, heparina
Anemia hemolítica	Penicilina, metildopa
Agranulocitosis	Sulfamidas, propiltiouracilo, quinidina, procainamida, fenitoína
MANIFESTACIONES HEPÁTICAS	
Colestasis	Ácido aminosalicílico, dapsona
Lesión hepatocelular	Fenotiacinas, eritromicina
Patrón mixto	Halotano, isoniacida, diclofenaco
	Fenitoína, sulfamidas
MANIFESTACIONES RENALES	
Síndrome nefrótico	Sales de oro, captopril, AINE, penicilamina
Nefritis intersticial aguda	Antibióticos β-lactámicos, AINE, sulfamidas
MANIFESTACIONES DEL SISTEMA LINFÁTICO	
Seudolinfoma	Fenitoína
Síndrome de tipo mononucleosis infecciosa	Ácido aminosalicílico, dapsona
MANIFESTACIONES CARDÍACAS	Sulfamidas, antibióticos β-lactámicos
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	
Neuritis periférica	Colchicina, nitrofurantoína, sulfamidas

AINE = fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

booksmedicos.org

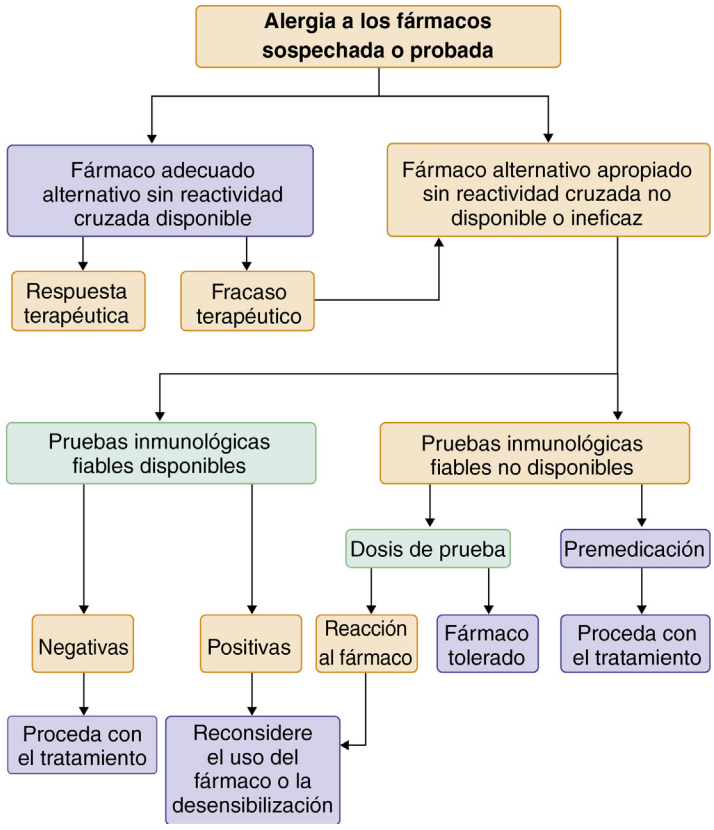

FIGURA 254-1. Directrices para el tratamiento de los pacientes con antecedentes de alergia a fármacos. En los pacientes con una alergia a fármacos sospechada o conocida, la primera opción es usar un fármaco apropiado sin reactividad cruzada. Si este fármaco no está disponible o si el paciente no responde al mismo, la evaluación subsiguiente está basada en una prueba inmunológica fiable para detectar la hipersensibilidad al fármaco.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamientos basados en la evidencia

Existen pocos datos basados en la evidencia respecto a la alergia a los fármacos, una enfermedad que suele ser yatrógena. Un estudio evaluó a pacientes infectados por el VIH que habían sufrido reacciones adversas al cotrimoxazol; se concluyó que la desensibilización daba lugar a menos reacciones adversas y a menos suspensiones de los tratamientos en los pacientes con el antecedente de una hipersensibilidad leve o moderada.[A1] Un segundo estudio, que evaluó el tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica, concluyó que no existen ensayos controlados con asignación aleatoria de los tratamientos usados con mayor frecuencia (es decir, los esteroides sistémicos, la ciclosporina, las inmunoglobulinas intravenosas).

Hay guías clínicas publicadas para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad causadas por la administración de tratamientos quimioterápicos o biológicos. Estas guías se elaboraron como parte de una iniciativa de mejora y dieron lugar a un enfoque estandarizado del tratamiento y la comunicación de las RAF.

PREVENCIÓN

Aunque el resultado de las RAF suele ser favorable, la prevención es el objetivo obvio. El médico debe recetar medicamentos solo si son adecuados para el cuadro clínico y debe evitar, si es posible, los fármacos conocidos por producir reacciones de hipersensibilidad significativas (v. tabla 254-1). Antes de la administración de un medicamento, debe preguntarse al paciente sobre RAF previas al medicamento o a otros que tengan una relación farmacológica. Si es adecuada, la administración oral es probablemente preferible a la administración parenteral; la anafilaxia es menos probable, como la sensibilización. Disponemos de protocolos para las pruebas cutáneas con antisueros extraños y para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos (p. ej., premedicación, dosis de prueba, desensibilización).[9,10] Las guías terapéuticas sobre el tratamiento de las RAF más importantes y frecuentes también se revisan en las referencias bibliográficas.[11] En la figura 254-1 se proporciona un algoritmo general.

TABLA 254-3 RIESGO DE REACCIÓN ANAFILÁCTICA A LA PENICILINA U OTROS AGENTES FARMACOTERAPÉUTICOS

FACTOR	RIESGO BAJO	RIESGO ELEVADO
Inicio de la reacción previa	> 24 h	< 30 min
Signos y síntomas de la reacción previa	Erupción morbiliforme Urticaria aislada	Síntomas que amenazan la vida: hipotensión, angioedema de la vía respiratoria alta, broncoespasmo
Tiempo transcurrido desde la reacción previa	> 20 años	< 1 año

El riesgo de una reacción anafiláctica a un fármaco como la penicilina depende del inicio, gravedad y proximidad (tabla 254-3). Si un sujeto experimentó una reacción de tipo inmediato que tuvo un inicio rápido, presentó síntomas o signos que amenazaron la vida y ocurrió hace relativamente poco tiempo, el sujeto tiene un riesgo alto de sufrir una reacción anafiláctica grave en una posterior exposición.

Incluso con una prueba cutánea negativa con Pre-Pen, un paciente podría tener reactividad frente a los determinantes; por tanto, el enfoque del paciente que necesita un antibiótico β-lactámico depende del riesgo, como se lista en la tabla 254-3. Los riesgos y beneficios deben exponerse y registrarse exhaustivamente. En un sujeto con un riesgo alto pueden utilizarse dosis de prueba prudentes. Si hay reacción, se puede considerar la desensibilización si los riesgos y beneficios clínicos así lo aconsejan.

PRONÓSTICO

La mayoría de las alergias a los fármacos se acompaña de erupciones cutáneas que son autolimitadas y se resuelven poco después de que se haya suspendido la sustancia causal. Sin embargo, se producen reacciones graves peligrosas para la vida en aproximadamente 1 de cada 1.000 pacientes hospitalizados. Es especialmente probable que las RACG produzcan morbilidad y mortalidad. En 1998, la mortalidad de los pacientes hospitalizados de Medicare fue un 20% superior en aquellos que padecieron una RAF. La proporción de RAF que fueron reacciones alérgicas no se determinó en este estudio pero podría calcularse en alrededor de una quinta parte. La incidencia de reacciones cutáneas adversas a los fármacos es superior en las mujeres que en los hombres. También hay una mayor incidencia de RAF en los ancianos.

Una de las reacciones más graves asociadas a la alergia a los fármacos es el choque anafiláctico (cap. 253). Suele estar mediado por la inmunoglobulina E (IgE), pero puede aparecer en reacciones a los fármacos no mediadas por la IgE, como los antiinflamatorios no esteroideos o los contrastes radiográficos. Se calcula que aproximadamente 1.500 personas mueren anualmente en EE. UU. por anafilaxia por medicamentos. En el Reino Unido, los fármacos son la principal causa de muertes por anafilaxia.

ORIENTACIONES FUTURAS

La farmacogenómica será un método importante para identificar a aquellos sujetos con un riesgo de sufrir una reacción alérgica significativa frente a un fármaco dado.[12] Se ha publicado que la genotipificación del antígeno leucocítico humano (HLA) identifica a los sujetos con mayor riesgo de presentar hipersensibilidad a los fármacos. Por ejemplo, los sujetos con HLA-B*5701 tienen un mayor riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad a abacavir, un inhibidor de la transcriptasa del VIH. Las reacciones cutáneas adversas graves al alopurinol se asocian en gran medida al marcador génico HLA-B*5801. En pacientes de ascendencia asiática, el HLA-B*1508 está muy asociado al desarrollo de síndrome de Stevens-Johnson cuando se les prescribe carbamacepina. No está claro por qué esta variante genética no es un factor de riesgo en pacientes con ascendencia africana o europea.[13] Otros caminos mediante los cuales puede identificarse a los sujetos susceptibles incluyen los polimorfismos en los genes de las moléculas del reconocimiento inmunitario, las enzimas metabolizadoras de los fármacos y los sistemas de reparación de aductos macromoleculares.

Bibliografía de grado A

A1. Lin D, Li WK, Rieder MJ. Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2:CD005646.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

255

MASTOCITOSIS

CEM AKIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La mastocitosis es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la acumulación patológica de mastocitos en tejidos como la piel y la médula ósea. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se basa en la presentación clínica y las observaciones anatomopatológicas, hay siete categorías diferentes de mastocitosis (tabla 255-1). El término *mastocitosis cutánea* describe la afectación exclusiva de la piel sin ningún signo de afectación de órganos internos, mientras que el término *mastocitosis sistémica* describe el trastorno que afecta a los órganos internos (la mayor parte de las veces la médula ósea) con o sin enfermedad cutánea.

EPIDEMIOLOGÍA

La mastocitosis puede diagnosticarse a cualquier edad.[1] Las formas de inicio en la infancia y de inicio en el adulto se distinguen en función de la edad del paciente en el momento del diagnóstico inicial. Estas formas muestran diferencias en su evolución clínica, trastorno molecular y pronóstico. El escenario clínico más frecuente que lleva al diagnóstico en la población infantil es un niño que acude con lesiones en la piel de mastocitosis cutánea dentro del primer año de vida. Los pacientes con un inicio más tardío de lesiones en la piel tienen más probabilidades de tener una mastocitosis sistémica, como la mayoría de los pacientes en los que la mastocitosis empieza en la edad adulta. La enfermedad se ha diagnosticado en todas las poblaciones étnicas. Los cálculos de la prevalencia de pacientes con mastocitosis cutánea van de 1 de cada 500 a 1 de cada 8.000 pacientes que acuden a clínicas de dermatología. La prevalencia de mastocitosis sistémica es más difícil de calcular, porque el diagnóstico exige una biopsia de un tejido afectado y un grado alto de sospecha clínica, sobre todo si no hay lesiones cutáneas. Es probable que no se diagnostiquen todas las mastocitosis sistémicas considerando el hecho de que no hay signos físicos ni alteraciones sanguíneas ni bioquímicas habituales que se asocien específicamente a la enfermedad. En consecuencia, no es inusual encontrar un retraso de varios años tras el inicio de los síntomas en muchos pacientes antes de alcanzar el diagnóstico de mastocitosis. La enfermedad es esporádica, aunque se han descrito algunos casos raros de aparición familiar.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

La patogenia de la mastocitosis implica la acumulación de mastocitos en los tejidos, con la liberación de mediadores de los mastocitos activados. La principal razón del aumento del número de mastocitos en los tejidos parece ser un defecto en la apoptosis en lugar de una proliferación descontrolada. Es inusual ver una actividad mitótica aumentada en las muestras de biopsias de los pacientes con mastocitosis y, en la mayoría de los pacientes, la enfermedad sigue una evolución silenciosa. El microambiente tisular y la alteración de la quimiotaxia también podrían contribuir a la carga final de mastocitos en los tejidos.

Aspectos genéticos

Los mastocitos derivan de progenitores hematopoyéticos (cap. 156). La mastocitosis sistémica se asocia a mutaciones puntuales con ganancia de función en el gen *KIT* (antes *c-kit*) del progenitor del mastocito, lo que conduce a una expansión clonal de los mastocitos. *KIT* codifica un receptor transmembrana (Kit), cuya porción intracelular actúa como una enzima cinasa de tirosinas. La porción extracelular de Kit se une a la citocina factor de célula troncal (SCF o ligando de Kit). La interacción entre SCF y Kit proporciona el estímulo aislado más importante para el crecimiento y la diferenciación de los mastocitos a partir de sus progenitores. En condiciones fisiológicas, el SCF homodimérico se une a dos moléculas del receptor Kit y las entrecruza, lo que lleva a la autofosforilación de los aminoácidos tirosina de la porción intracelular de la molécula de Kit. Las tirosinas fosforiladas actúan a su vez como lugares dársena para moléculas adaptadoras y transductoras de señales que regulan la diferenciación, proliferación, quimiotaxia y activación funcional de los mastocitos.

La mutación más frecuente comunicada en la mastocitosis[2] afecta al codón 816 en *KIT* (localizado en el exón 17), que da lugar a la sustitución de un ácido aspártico por una valina (D816V) en la proteína Kit, y conduce a una autofosforilación independiente del ligando. La mutación D816V se ha demostrado en mastocitos de las lesiones cutáneas o del tejido medular en más del 90% de los adultos y en aproximadamente el 40% de los pacientes pediátricos con mastocitosis. Otro 40% de los pacientes pediátricos son portadores de mutaciones en otros exones de *KIT,* sobre todo en los exones 8 y 9. Las mutaciones en *KIT* pueden demostrarse en linajes hematopoyéticos no mastocíticos en variantes avanzadas de mastocitosis sistémica, de forma análoga a la afectación de múltiples linajes que se observa en las neoplasias mieloproliferativas (cap. 166). La sensibilidad para detectar la mutación es mucho mayor cuando se analiza un tejido lesionado como la médula ósea o la piel en comparación con la sangre periférica. Otros factores patogénicos, algunos todavía por determinar, parecen responsables del fenotipo final de la enfermedad, porque la mera presencia de la mutación D816V de *KIT* no explica por sí sola la acentuada heterogeneidad de la presentación clínica y el pronóstico de la enfermedad. Las aberraciones moleculares en *TET2, SRSF2, ASXL1, CBL, RUNX1* y *DNMT3A* fueron las otras mutaciones más frecuentemente identificadas en las formas avanzadas de mastocitosis sistémica. En la mastocitosis sistémica avanzada, la mayoría de los pacientes son portadores de tres o más mutaciones.

TABLA 255-1 CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE LA MASTOCITOSIS

Mastocitosis cutánea
Mastocitosis sistémica indolente
Mastocitosis sistémica con enfermedad clonal de línea sanguínea diferente a la del mastocito
Mastocitosis sistémica muy activa
Leucemia de mastocitos
Sarcoma mastocítico
Mastocitoma extracutáneo

Tomado de Horny HP, Metcalfe DD, Bennett JM, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, France: IARC Press; 2008:54-63.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas

Los síntomas de la mastocitosis están relacionados sobre todo con la liberación de mediadores mastocíticos y raramente por una infiltración destructiva de los mastocitos en los tejidos. La activación del mastocito da lugar a la liberación de varios mediadores preformados almacenados en los gránulos del mastocito, la síntesis nueva de leucotrienos sulfopeptídicos como LTC_4 y prostaglandinas (sobre todo PGD_2) de los lípidos de la membrana y la síntesis de citocinas. Los mediadores preformados almacenados en los gránulos del mastocito son la histamina; proteasas como la triptasa, la quimasa y la carboxipeptidasa A; y proteoglucanos como la heparina y el sulfato de condroitina. Los mediadores vasoactivos como la histamina, el LTC_4 y la PGD_2 en tejidos locales o distantes causan vasodilatación, lo que puede provocar enrojecimiento, taquicardia, hipotensión, presíncope y síncope. La histamina también causa prurito y estimula la hipersecreción de ácido gástrico en las células parietales. Los mastocitos son ricos en citocinas. Se han encontrado concentraciones séricas elevadas del factor de necrosis tumoral α y la interleucina 6 en pacientes con mastocitosis que pueden contribuir a la astenia y la osteoporosis acelerada observada en algunos pacientes. Categorías muy activas y raras de mastocitosis pueden asociarse a una infiltración destructiva extensa de mastocitos en tejidos como el tubo digestivo, lo que puede provocar malabsorción, y el hígado, lo que puede causar fibrosis portal con hipertensión portal asociada.

La activación del mastocito y la liberación de mediadores pueden producirse tras desencadenantes como los cambios de temperatura (p. ej., duchas calientes); el ejercicio; la ingestión de alcohol o alimentos picantes; el estrés emocional; las picaduras de insectos; la exposición a ciertos fármacos (como los analgésicos opiáceos, los antiinflamatorios no esteroideos o los relajantes musculares), y a veces de forma espontánea sin un desencadenante obvio. La prevalencia de enfermedades atópicas en pacientes con mastocitosis es parecida a la de la población general y la concentración sérica de inmunoglobulina E es a menudo baja. Sin embargo, parece que los pacientes con sensibilización anafiláctica a los venenos de himenópteros tienen una incidencia desproporcionadamente alta de mastocitosis.[3]

La mastocitosis es una enfermedad con manifestaciones clínicas variadas. Aunque en algunos pacientes la única queja es el aspecto estético de las lesiones de la urticaria pigmentaria, otros sufren episodios frecuentes de inestabilidad vascular o tienen una enfermedad sanguínea que pone en peligro su vida. En general, los pacientes con mastocitosis pertenecen a una de dos categorías amplias, según la zona de tejido afectada: los que solo tienen una enfermedad cutánea o los que tienen una enfermedad sistémica con o sin afectación de la piel. La mastocitosis cutánea (es decir, la enfermedad limitada a la piel sin afectación de órganos internos) es frecuente en niños menores de 1 año, mientras que la mastocitosis sistémica se diagnostica más en los adultos mediante una biopsia y aspirado de la médula ósea.

booksmedicos.org

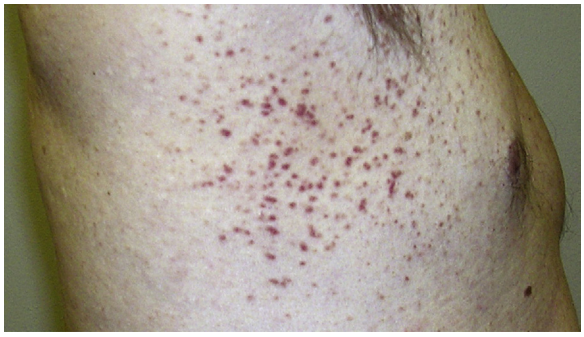

FIGURA 255-1. Urticaria pigmentaria.

Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas de la urticaria pigmentaria son la presentación más frecuente de la mastocitosis cutánea (fig. 255-1). También están presentes en el 50-90% de los pacientes con mastocitosis sistémica, dependiendo de la categoría de la enfermedad. Muy diferentes a la urticaria o los habones, las lesiones de la urticaria pigmentaria son lesiones fijas, de un color marrón a salmón y de un tamaño de varios milímetros a unos centímetros. Se observan más en el tronco y las extremidades y tienden a respetar la cara y las zonas de la piel expuestas al sol, aunque puede verse la afectación facial en los niños. La vesiculación de las lesiones puede darse en niños en los primeros 3 años de vida. Las lesiones no suelen ser pruriginosas en reposo pero pueden volverse urticariformes tras exponerse a varios desencadenantes (v. «Biopatología»). Muchos pacientes observan que las lesiones cutáneas se hacen más prominentes tras la exposición al calor o una irritación física como el roce. Las lesiones pueden encontrarse concentradas en zonas de la piel tendentes a la irritación, como las axilas y las ingles.

Las presentaciones infrecuentes de la mastocitosis cutánea son los mastocitomas, la mastocitosis cutánea difusa y la telangiectasia macular eruptiva persistente (TMEP). Los mastocitomas son benignos y generalmente tumores mastocíticos solitarios, aunque se sabe que preceden a las lesiones de urticaria pigmentaria en algunos casos. Aparecen casi exclusivamente en niños y la irritación física de la lesión puede provocar un enrojecimiento generalizado y otros síntomas de la liberación de mediadores mastocíticos. La mastocitosis cutánea difusa (MCD) es otra forma de afectación cutánea que se ve exclusivamente en los niños. Se caracteriza por un engrosamiento difuso de la piel y anejos con aspecto de piel de naranja sin lesiones individuales de urticaria pigmentaria. La TMEP es una forma rara de mastocitosis cutánea caracterizada por la presencia de máculas telangiectásicas difusas. Como las lesiones de la TMEP suelen verse en presencia de urticaria pigmentaria, hay un debate sobre si la TMEP representa una forma diferente de mastocitosis cutánea.

Los pacientes con mastocitosis cutánea pueden manifestar síntomas sistémicos como dolor abdominal, diarrea o enrojecimiento.

Manifestaciones sistémicas

Los síntomas causados por la desgranulación del mastocito pueden experimentarse en forma de episodios cortos, recidivantes y autolimitados con manifestaciones multiorgánicas o como síntomas crónicos a lo largo de un período prolongado. Un episodio típico de desgranulación del mastocito puede provocar de forma variable enrojecimiento, hiperemia conjuntival, náuseas, vómitos, dolor cólico abdominal, diarrea, taquicardia y mareo. Puede aparecer hipotensión y el episodio puede progresar a una pérdida completa de la conciencia en algunos pacientes. Por tanto, la mastocitosis debe excluirse en todos los pacientes con anafilaxia recidivante antes de hacer el diagnóstico de anafilaxia idiopática.[4] La triptasa, una proteasa almacenada en los gránulos del mastocito, puede estar elevada por encima del valor basal en el suero o el plasma si se mide antes de pasadas 3 h del inicio del episodio en pacientes con sospecha de desgranulación del mastocito o anafilaxia, independientemente de la causa. El angioedema, los habones y las sibilancias son infrecuentes en la mastocitosis, al contrario que en la anafilaxia idiopática. El enrojecimiento suele afectar a la cara y a la región superior del tórax. Puede identificarse un desencadenante constante solo en un pequeño número de pacientes (v. «Biopatología»). Los episodios suelen durar 30 min a algunas horas. Los episodios de hipotensión pueden poner en peligro la vida, en particular en presencia de otros trastornos como alteraciones cardíacas o pulmonares. La mastocitosis sistémica debe sospecharse en todos los pacientes con reacciones sistémicas a las picaduras de los himenópteros, especialmente en los que tienen un síncope hipotensor o un casi síncope.

Síntomas digestivos

Los síntomas digestivos se observan en más del 50% de los pacientes con mastocitosis. El dolor epigástrico, el dolor cólico abdominal inferior, las náuseas, los vómitos o la diarrea pueden aparecer de forma episódica en el contexto de un episodio agudo de desgranulación del mastocito o de forma crónica. La secreción ácida gástrica inducida por la histamina derivada del mastocito puede provocar una esofagitis, una gastritis y una enfermedad ulcerosa péptica, aunque las medidas de la producción basal de ácido han mostrado una gran variabilidad en diferentes estudios, desde una hipersecreción en las cifras del síndrome de Zollinger-Ellison a una aclorhidria. Pueden observarse edema de la mucosa, pliegues mucosos gástricos o duodenales engrosados o lesiones nodulares en evaluaciones radiográficas o endoscópicas. Puede verse diarrea alternando con estreñimiento. La diarrea intensa persistente puede complicarse con una malabsorción significativa en pacientes con una mastocitosis sistémica muy activa. La hematoquecia, la hematemesis y las melenas son infrecuentes y deben llevar a un estudio endoscópico rápido para excluir trastornos coexistentes. Los mastocitos son constituyentes de la lámina propia normal de la mucosa digestiva, y su número puede estar aumentado en estados inflamatorios que influyen en el tubo digestivo. Sin embargo, la cuantificación del número de mastocitos en las muestras de biopsias digestivas no suele ser generalmente útil y debe evitarse el diagnóstico de la mastocitosis mediante biopsias gastrointestinales basado únicamente en un aumento del número de mastocitos sin la presencia de otros criterios de la OMS. Puede observarse una hepatomegalia leve a moderada con o sin alteraciones de las transaminasas séricas, aunque la hipertensión portal y la ascitis son raras e indican la presencia de categorías avanzadas de mastocitosis. En algunos pacientes se han comunicado ictericia y signos en la colangiografía que recuerdan a los de la colangitis esclerosante primaria.

Síntomas osteomusculares

El dolor osteomuscular es frecuente en los pacientes con mastocitosis y suele deberse a un dolor de partes blandas que recuerda al de la fibromialgia. Puede observarse una osteoporosis acelerada en un subgrupo de pacientes, en particular en los que tienen otros factores de riesgo, como las mujeres posmenopáusicas y los que reciben tratamiento glucocorticoide. Las fracturas patológicas por compresión pueden ser el hallazgo inicial en algunos pacientes.[5] Se recomienda una densitometría ósea como parte de la evaluación estándar de las mujeres con mastocitosis y de cualquier paciente con antecedente de fracturas patológicas. Se han descrito alteraciones radiográficas en hasta el 75% de los pacientes con mastocitosis. Además de la osteoporosis generalizada, los estudios óseos pueden mostrar una mezcla de lesiones escleróticas o líticas y la gammagrafía esquelética puede revelar una captación focal o difusa del radiomarcador.

Manifestaciones sanguíneas

Se han observado alteraciones en la sangre periférica en hasta el 50% de los pacientes con mastocitosis sistémica. La anemia normocrómica normocítica leve es la alteración más frecuente, seguida de la trombocitopenia, la eosinofilia, la monocitosis y la leucopenia. La eosinofilia en la mastocitosis raramente causa daño orgánico, como se observa en la leucemia eosinofílica crónica o el síndrome hipereosinofílico (cap. 170). Es importante diferenciar un trastorno eosinofílico primario de la mastocitosis con eosinofilia. Algunos casos de leucemia eosinofílica crónica se asocian al gen de fusión *FIP1L1-PDGFRA* y responden al fármaco imatinib, mientras que la mastocitosis sistémica se asocia a mutaciones puntuales en el codón 816 del gen *KIT,* lo que confiere resistencia a este fármaco.

En varias series de casos se ha publicado que aproximadamente el 20% de los pacientes con mastocitosis sistémica muestra signos de otra enfermedad sanguínea clonal no relacionada con el mastocito. Las neoplasias sanguíneas clonales no mastocíticas asociadas a la mastocitosis suelen ser de naturaleza mielocítica (neoplasias mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos o leucemias mielocíticas) pero también pueden ser trastornos linfoproliferativos como los linfomas, los mielomas y las leucemias linfocíticas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico y clasificación de la mastocitosis se realizan en función de las directrices publicadas por la OMS. En la figura 255-2 se aconseja un algoritmo para el diagnóstico de la mastocitosis.

Mastocitosis cutáneas

El diagnóstico de la mastocitosis cutánea se hace observando las lesiones maculopapulares hiperpigmentadas típicas de la urticaria pigmentaria y se confirma con una biopsia cutánea, que muestra una infiltración por mastocitos de la porción superior de la dermis, en particular alrededor de los vasos. Se pueden observar aumentos leves del número de mastocitos en enfermedades inflamatorias y neoplásicas de la piel y que debe evitarse el diagnóstico de mastocitosis cutánea en una biopsia cutánea a ciegas o en una biopsia de una lesión que no tiene el aspecto típico de una urticaria pigmentaria. Una reacción localizada de habón y eritema limitada a la piel lesionada al cabo de unos minutos de frotarla o arañarla se conoce como signo de Darier. El diagnóstico de la urticaria pigmentaria en los adultos debe llevar siempre a investigar una posible mastocitosis sistémica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

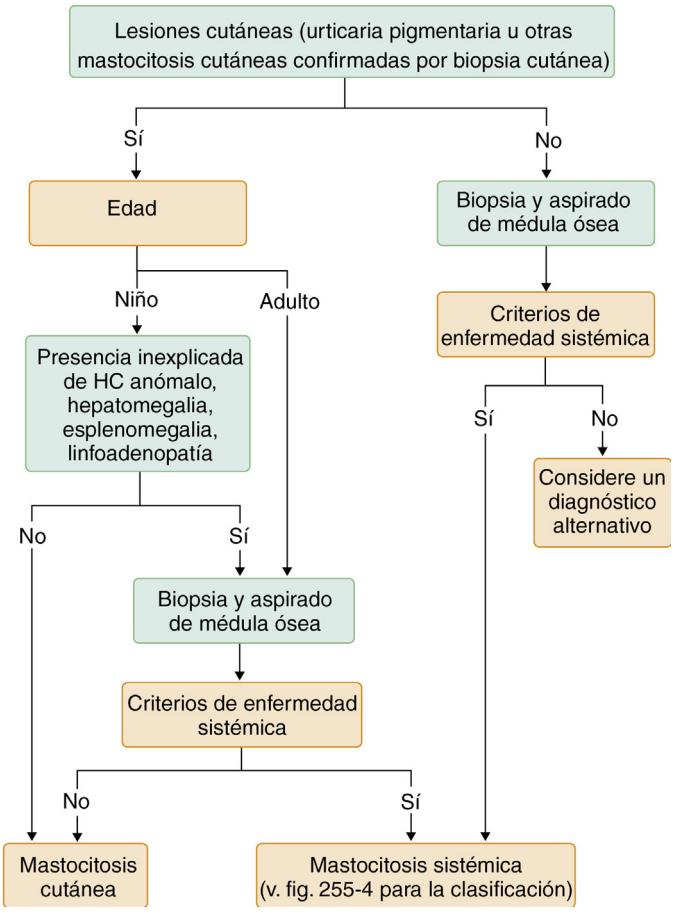

FIGURA 255-2. **Sugerencia de algoritmo diagnóstico para la mastocitosis.** HC = hemograma completo.

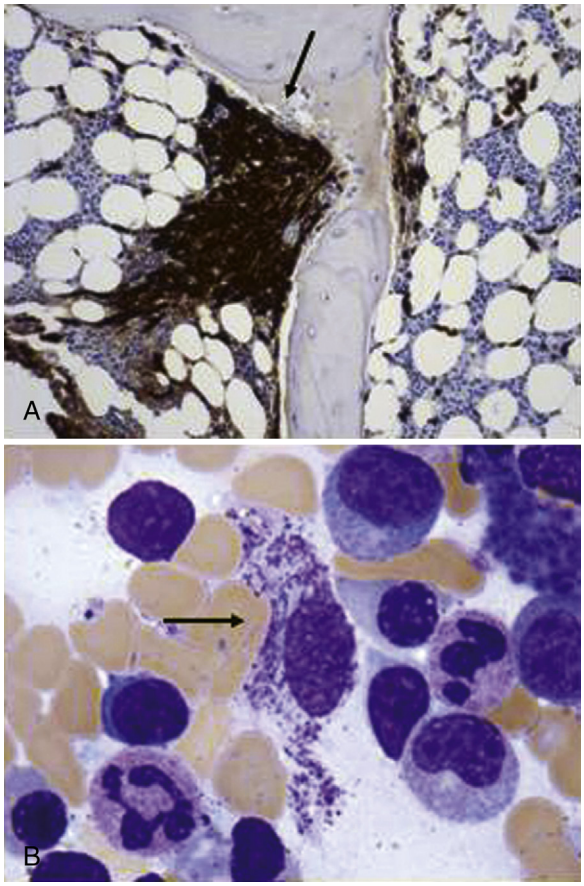

FIGURA 255-3. **Hallazgos diagnósticos de la muestra de biopsia y de la extensión del aspirado de la médula ósea. A.** Agregados característicos de mastocitos con una tinción para triptasa (criterio principal) en el corte de la biopsia *(flecha)*. **B.** Mastocitos con las formas atípicas en huso en la extensión del aspirado *(flecha)*.

Mastocitosis sistémica

Biopsia

El procedimiento diagnóstico recomendado para evaluar la presencia de los criterios diagnósticos de la OMS de la enfermedad sistémica (expuestos más adelante) es una biopsia y aspiración de la médula ósea. Este procedimiento se recomienda en todos los pacientes con una urticaria pigmentaria de inicio en el adulto, los pacientes con síntomas recidivantes indicativos de una desgranulación del mastocito (como el enrojecimiento y la hipotensión acompañados de síntomas abdominales), los pacientes con una osteoporosis inexplicada y los pacientes con sospecha de enfermedades sanguíneas (v. «Manifestaciones clínicas»). Los niños que presentan lesiones durante el primer año de edad no necesitan una biopsia de la médula ósea a no ser que tengan un recuento sanguíneo anómalo, linfoadenopatía, hepatomegalia o esplenomegalia. En los niños con lesiones cutáneas de inicio tardío y en aquellos en los que la urticaria pigmentaria persiste hasta la vida adulta debe considerarse la evaluación diagnóstica de una enfermedad sistémica.

Criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud

Las directrices de la OMS para el diagnóstico de la mastocitosis sistémica consisten en un criterio principal y cuatro secundarios (tabla 255-2). Es necesaria la presencia del criterio principal con al menos un criterio secundario, o la demostración de tres criterios secundarios sin el criterio principal, para establecer el diagnóstico de mastocitosis sistémica y distinguirla de la hiperplasia reactiva del mastocito. El criterio diagnóstico principal es la presencia de agregados multifocales y densos de 15 o más mastocitos en la médula ósea u otras secciones de biopsia tisular extracutánea (fig. 255-3A). Tales agrupaciones se observan con frecuencia alrededor de los vasos sanguíneos y a continuación de las trabéculas óseas en las biopsias de la médula ósea. La tinción inmunohistoquímica de la triptasa es el método recomendado para visualizar los mastocitos. Las tinciones habituales con hematoxilina y eosina o metacromática como el de azul de toluidina no son suficientemente sensibles para demostrar infiltrados sutiles de mastocitos o características morfológicas anómalas de los mastocitos dentro de los infiltrados en secciones de biopsia de médula ósea descalcificadas.

La forma del mastocito en la médula ósea proporciona pistas importantes sobre el diagnóstico de la mastocitosis sistémica. Los mastocitos de la médula ósea en la mastocitosis sistémica muestran a menudo una forma atípica, como una forma alargada (fusiforme), hipogranularidad y un núcleo excéntrico o lobulado (fig. 255-3B). Estos mastocitos atípicos suelen observarse estrechamente asociados a espículas de médula ósea en la extensión del aspirado. Los mastocitos en la leucemia mastocítica (LM) pueden tener una granulación muy escasa.

El análisis mediante citometría de flujo en un aspirado de la médula ósea, cuando se realiza adecuadamente, es una ayuda diagnóstica sensible. El porcentaje medio de mastocitos en un aspirado de médula ósea sana es de aproximadamente un 0,02% y no supera el 1% en la mayoría de los pacientes con mastocitosis. Por tanto, para visualizar correctamente la población de mastocitos, el número total de células analizadas por citometría de flujo debe ser significativamente superior al de otras evaluaciones más habituales (p. ej., fenotipificación de leucemia). La observación

TABLA 255-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE LA MASTOCITOSIS SISTÉMICA

PRINCIPAL
Infiltrados densos y multifocales de mastocitos consistentes de 15 o más mastocitos en agregados detectados en los cortes transversales de la médula ósea y/o otros órganos extracutáneos, confirmado por inmunohistoquímica para triptasa u otras tinciones especiales
SECUNDARIOS
Más del 25% de los mastocitos en los cortes transversales de las biopsias o de las extensiones de los aspirados de la medula ósea que muestran una morfología en huso o atípica
Detección de una mutación puntual en el codón 816 de *KIT* en la médula ósea, la sangre u otros órganos extracutáneos
Expresión del CD2, el CD25 o ambos por los mastocitos de la médula ósea, la sangre o los órganos extracutáneos
Elevación persistente de la triptasa sérica total > 20 ng/ml*

*Criterio no válido si existe un trastorno mieloide clonal asociado.
Tomado de Horny HP, Metcalfe DD, Bennett JM, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, France: IARC Press; 2008:54-63.

booksmedicos.org

característica en la citometría de flujo en la mastocitosis sistémica es la expresión aberrante de CD25 o CD2 en los mastocitos $CD117^+$. El CD25 es más sensible que el CD2, ya que este último puede faltar o expresarse débilmente en algunos casos de mastocitosis avanzada. La expresión aberrante de CD25 también puede demostrarse mediante tinción inmunohistoquímica de muestras de biopsia de médula ósea.[6] La concentración sérica de triptasa puede estar elevada en los pacientes con mastocitosis.[7] Los inmunoanálisis comerciales actuales de triptasa miden concentraciones de triptasa total, la suma de la triptasa madura y los precursores de la triptasa. La triptasa madura es una serina proteasa almacenada en los gránulos del mastocito que aumenta de forma transitoria en el suero o el plasma tras episodios de desgranulación del mastocito como la anafilaxia. Por el contrario, las proenzimas precursoras de la triptasa (protriptasas α y β) se secretan de forma constitutiva fuera de la célula y sus concentraciones séricas se correlacionan con la carga de mastocitos. La mediana de la concentración sérica de triptasa en una población sana es de aproximadamente 5 ng/ml. Una concentración sérica de triptasa mayor de 20 ng/ml plantea la sospecha de mastocitosis sistémica en el marco clínico adecuado. Una concentración normal de triptasa no excluye el diagnóstico de mastocitosis y que pueden verse concentraciones aumentadas de triptasa en otros trastornos, como los síndromes mielodisplásicos, las leucemias mielocíticas agudas, la leucemia eosinofílica crónica y la insuficiencia renal crónica. Los metabolitos de la histamina, como la *N*-metilhistamina, y la prostaglandina D_2 se encuentran elevados en una muestra de orina de 24 h pero no son sensibles ni más específicos que la medida basal de la triptasa sérica en la mastocitosis.

La demostración de una mutación en el codón 816 de *KIT* (D816V) puede ser necesaria para cumplir los criterios diagnósticos en los pacientes que carecen del criterio principal (v. «Biopatología»).[8] El estudio de los tejidos afectados como la piel y la médula ósea consigue la mayor sensibilidad. Se han detectado mutaciones del codón 816 de *KIT* en otras enfermedades neoplásicas, como las leucemias mielocíticas agudas con factor ligador del centro y los seminomas, además de la mastocitosis.

Se ha descrito una variante inusual con agrupamiento de mastocitos redondos maduros sin la expresión de CD25 que se denomina mastocitosis sistémica bien diferenciada. Estos pacientes tienen generalmente antecedentes de mastocitosis de comienzo en la infancia sin la mutación D816V *KIT* y, por tanto, pueden responder al imatinib, a diferencia de los que tienen una mastocitosis sistémica portadores de la mutación D816V (v. «Tratamiento»).

Categorías de la enfermedad de la Organización Mundial de la Salud

Todo paciente diagnosticado de mastocitosis debe asignarse a una categoría de la enfermedad según la clasificación de la OMS (v. tabla 255-1). La *mastocitosis cutánea* sin afectación de la médula ósea ni de órganos internos es la categoría más frecuente en los pacientes con la enfermedad de inicio en la infancia.

La mastocitosis sistémica se divide en las categorías de mastocitosis sistémica indolente, mastocitosis sistémica con enfermedad clonal de línea sanguínea diferente a la del mastocito (MS-ECLSDM), mastocitosis sistémica muy activa y LM. En la figura 255-4 se presenta un algoritmo para la clasificación de la mastocitosis sistémica. La *mastocitosis sistémica indolente* es la categoría más frecuente en los adultos. Los pacientes de esta categoría suelen tener una esperanza de vida normal comparados con sujetos de la misma edad de la población general, aunque experimentan síntomas relacionados con la liberación de mediadores de los mastocitos.[9] La mastocitosis sistémica indolente sigue una evolución persistente y la progresión a una categoría más avanzada es inusual (< 5% de los casos). La *MS-ECLSDM* es la segunda categoría más frecuente en los adultos y suele diagnosticarse una enfermedad sanguínea no mastocítica en el momento de diagnosticar la mastocitosis. Por tanto, en todos los pacientes con una mastocitosis sistémica recién diagnosticada hay que evaluar con cuidado las muestras de la biopsia y el aspirado de la médula ósea en busca de la presencia de otra enfermedad sanguínea. La *mastocitosis sistémica muy activa* es una categoría rara caracterizada por la presencia de una disfunción orgánica resultado de la infiltración destructiva por mastocitos. La mastocitosis sistémica muy activa puede afectar a los sistemas hematopoyético, digestivo y esquelético en forma de citopenias, hiperesplenismo, malabsorción con pérdida de peso, hepatomegalia con hipertensión portal y ascitis y lesiones osteolíticas grandes con fracturas patológicas; estos constituyen los hallazgos de tipo C según los definen los criterios de la OMS. La LM se caracteriza por un 10% o más de mastocitos en la circulación periférica o un 20%, más de mastocitos en las extensiones de aspirados de la médula ósea o ambos. Para diagnosticar la LM, el porcentaje de mastocitos en la extensión del aspirado de médula ósea debe evaluarse en una zona del porta que esté suficientemente lejos de las espículas. El *sarcoma mastocítico* y el *mastocitoma extracutáneo* son diagnósticos raros caracterizados por grupos sólidos malignos y benignos de mastocitos, respectivamente.

Estudios recientes identificaron un subgrupo de pacientes con anafilaxia recurrente idiopática o inducida por veneno de himenópteros con una demostración de mastocitos clonales que comportan la mutación D816V de *KIT* o que expresan de forma aberrante en su superficie el CD25, sin reunir por completo los criterios diagnósticos de la OMS y sin tener las lesiones cutáneas de la urticaria pigmentaria. Provisionalmente se dice que estos pacientes tienen un síndrome de activación mastocítica monoclonal.

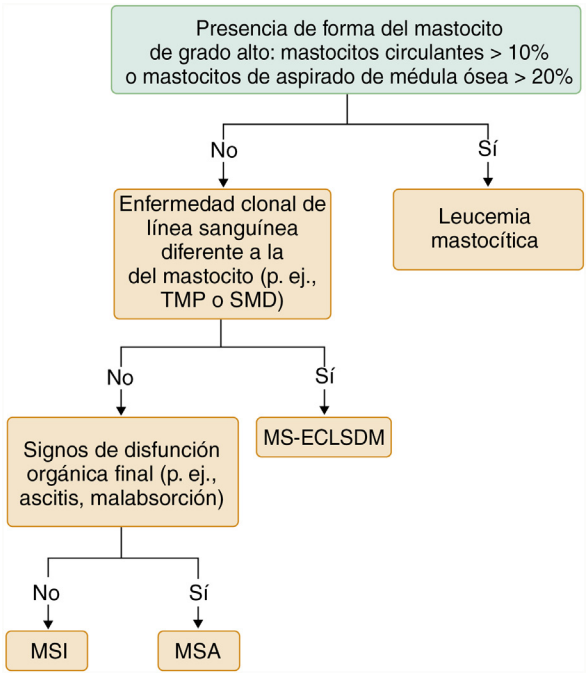

FIGURA 255-4. Algoritmo para la clasificación de la mastocitosis sistémica. MSA = mastocitosis sistémica muy activa; MSI = mastocitosis sistémica indolente; SMD = síndromes mielodisplásicos; TMP = trastornos (neoplasias) mieloproliferativos; MS-ECLSDM = mastocitosis sistémica con enfermedad clonal de línea sanguínea diferente a la del mastocito.

TRATAMIENTO

Tto

El principal objetivo del tratamiento de todas las categorías de mastocitosis es el control de los síntomas. Se considera una reducción del número de mastocitos solo en las categorías de enfermedad con un mal pronóstico (es decir, MS-ECLSDM, mastocitosis sistémica muy activa, LM y sarcoma mastocítico).[10,11] No se ha demostrado que las modalidades terapéuticas actuales cambien la evolución natural de la enfermedad.[12]

Tratamiento médico

A los pacientes con mastocitosis cutánea o mastocitosis sistémica indolente se les trata de forma sintomática. El prurito en la mastocitosis suele responder a dosis pautadas de antihistamínicos bloqueantes del receptor 1 para la histamina, como la fexofenadina o la cetiricina. Los antihistamínicos sedantes como la hidroxicina o la difenhidramina pueden usarse antes de irse a la cama. La fotoquimioterapia (psoraleno oral más ultravioleta A) o la fototerapia pueden ser útiles en pacientes con prurito refractario; obtienen una mejora sintomática y un aclarado temporal de las lesiones cutáneas pigmentadas en hasta el 50% de los pacientes. Cuando se considere este tratamiento deben tenerse en cuenta los efectos adversos de la fototerapia, como el mayor riesgo de cáncer cutáneo.

Los antihistamínicos bloqueantes del receptor 1 para la histamina, como la ranitidina o la famotidina, suelen recetarse como tratamiento de primera línea para los pacientes con síntomas digestivos como pirosis, náuseas y dolor abdominal. Pueden añadirse inhibidores de la bomba de protones en los pacientes cuyos síntomas abdominales sean refractarios a los bloqueantes del receptor 2 para la histamina. El cromoglicato sódico por vía oral (dosis del adulto de 200 mg cuatro veces al día) ha reducido el dolor abdominal, la diarrea, las náuseas, los vómitos y el prurito en varios estudios, aunque los efectos beneficiosos son variables entre los pacientes. Finalmente, las dosis bajas a moderadas de glucocorticoides sistémicos pueden ser beneficiosas en casos inusuales de mastocitosis muy activa que debute con diarrea resistente al tratamiento asociada a malabsorción o hepatomegalia con ascitis.

Se cree que los leucotrienos cisteinílicos, como el LTC_4, que se producen después de la activación del mastocito, contribuyen a los síntomas en la mastocitosis. Por tanto, suelen añadirse fármacos dirigidos contra la síntesis de leucotrienos o la unión a su receptor al régimen terapéutico de los pacientes con un alivio subóptimo del prurito y del dolor abdominal con el tratamiento bloqueante de los receptores de histamina. Sin embargo, no hay estudios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

controlados que evalúen la eficacia clínica de esta clase de fármacos en los pacientes con mastocitosis.

Se debe considerar la adrenalina autoinyectable en todos los pacientes, incluso sin que haya antecedentes de episodios de hipotensión o anafilácticos que provoquen un presíncope o síncope por una desgranulación aguda del mastocito. Estos episodios deben tratarse como una anafilaxia sistémica (cap. 253).

El tratamiento citorreductor, considerado en las variantes de las enfermedades muy activas asociadas a un mal pronóstico, ha conseguido resultados decepcionantes hasta ahora. Algunos pacientes con episodios recurrentes peligrosos para la vida de liberación de mediadores mastocíticos que no responden al tratamiento tradicional pueden ser también candidatos al tratamiento citorreductor después de considerar con atención sus riesgos y beneficios. Las formas de tratamiento citorreductor de la mastocitosis han incluido el interferón α2b (IFN-α2b) y el análogo de nucleósido 2-clorodesoxiadenosina. Se ha publicado que el IFN-α2b (de 0,5 a 5 millones de unidades, de tres a cinco veces a la semana), solo o con prednisona, mejora parcialmente las alteraciones clínicas y de laboratorio en alrededor del 50% de los pacientes con una mastocitosis sistémica muy activa, los pacientes con osteoporosis y fracturas patológicas y los pacientes con anafilaxia recidivante resistente al tratamiento, aunque las remisiones histopatológicas y moleculares completas parecen raras. El IFN-α es difícil de tolerar por sus muchos efectos adversos, como síntomas gripales, dolor óseo y depresión. Se ha publicado que un régimen de 2-clorodesoxiadenosina (0,10-0,17 mg/kg/día durante 5 días, repetido a intervalos de 4 a 8 semanas) obtiene respuestas parciales y transitorias en los pacientes con categorías avanzadas de enfermedad en casos clínicos y en pequeñas series. La LM suele tratarse con poliquimioterapia, como la leucemia mielocítica aguda (cap. 183), aunque no se ha identificado ningún régimen terapéutico satisfactorio.

El imatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa con actividad frente al *KIT* nativo, el *PDGFR* y el *abl*, ha sido eficaz en un número pequeño de pacientes sin la mutación D816V *KIT* o con el gen de fusión *FIP1L1-PDGFRA* que presentan leucemia eosinofílica crónica (cap. 170) con un aumento modesto de los mastocitos de la médula ósea. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con mastocitosis posee la mutación D816V *KIT* que confiere resistencia al imatinib y, por tanto, no son candidatos adecuados para este tratamiento.[13]

Tratamientos complementarios y de otro tipo

La evitación de los desencadenantes de la desgranulación del mastocito es otro complemento importante del tratamiento farmacológico de los síntomas. Estos muestran una variación individual acentuada entre los pacientes (v. «Biopatología»), y la anamnesis individual puede ser útil para identificar tales desencadenantes. La anestesia general y la cirugía imponen un riesgo adicional a los pacientes con mastocitosis, porque varios fármacos usados a lo largo de la intervención como los relajantes musculares, los analgésicos opiáceos y los antiinflamatorios no esteroideos pueden inducir una desgranulación aguda del mastocito. Deben obtenerse registros quirúrgicos y anestésicos previos si están disponibles y debe determinarse una estrategia adecuada para la anestesia, con una comunicación estrecha entre el paciente, el anestesiólogo, el cirujano y un alergólogo.

Los trastornos sanguíneos clonales no mastocíticos asociados a la mastocitosis deben tratarse siguiendo los modelos de asistencia descritos para esos trastornos, independientemente de la presencia de la mastocitosis. El trasplante de médula ósea (cap. 178) ha obtenido resultados variables en el tratamiento de las enfermedades del mastocito, y en algunos casos han conseguido la remisión completa.

Se recomienda la inmunoterapia con venenos en los que tienen antecedentes de reacciones sistémicas a los himenópteros y signos de sensibilización mediada por la inmunoglobulina E (por pruebas de alergia cutáneas o sanguíneas). La mayoría de los expertos recomiendan que la duración del tratamiento sea indefinida, puesto que se han descrito muertes después de la suspensión de la inmunoterapia.

Debido a la elevada prevalencia de osteoporosis y de fracturas óseas patológicas en la mastocitosis, debe considerarse la densitometría ósea como intervención diagnóstica estándar en los pacientes adultos con mastocitosis. Si se detecta una osteoporosis, debe tratarse siguiendo las recomendaciones estándares (cap. 243).

PRONÓSTICO

El pronóstico de la mastocitosis varía en función de la categoría de la enfermedad. Al menos el 50% de los pacientes con la mastocitosis cutánea de inicio en la infancia consiguen una resolución completa de la enfermedad en la adolescencia y la mayor parte del resto de los pacientes experimenta una mejora o aclarado de las lesiones de la piel. La mastocitosis sistémica indolente es una enfermedad persistente pero tiene un buen pronóstico sin una reducción de la esperanza de vida y la progresión a una categoría de la enfermedad más grave es infrecuente.[14] Se han descrito factores asociados a un peor pronóstico, como la falta de urticaria pigmentaria, la edad mayor al inicio de los síntomas, la lactato-deshidrogenasa o la fosfatasa alcalina séricas elevadas, la trombocitopenia, la anemia, las alteraciones en la extensión de la sangre periférica y la detectabilidad de la mutación D816V de *KIT* en la sangre periférica. El pronóstico del MS-ECLSDM está determinado por el pronóstico del trastorno sanguíneo asociado. La mastocitosis sistémica muy activa y la LM tienen malos pronósticos, con una mediana de supervivencia de menos de 3 años y menos de 1 año, respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

256

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD REUMÁTICA

VIVIAN P. BYKERK Y MARY K. CROW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades reumáticas son una causa importante y frecuente de disminución de la calidad de vida, aumento de las enfermedades concomitantes y disminución de la esperanza de vida. Provocan una carga socioeconómica considerable y exigen experiencia a todos los médicos que tratan a estos pacientes. El presente capítulo proporciona un sistema para la evaluación de los pacientes que presentan signos y síntomas indicativos de enfermedad reumática. En él se expone un enfoque algorítmico que permite al médico incorporar los signos y síntomas iniciales, las características del paciente, las estructuras anatómicas y las pruebas diagnósticas para facilitar el diagnóstico y el plan terapéutico.

DEFINICIÓN Y CATEGORIZACIÓN

Las enfermedades reumáticas son trastornos del tejido conectivo, en las que una inflamación localizada o generalizada se manifiesta a menudo con dolor atribuible a las articulaciones periféricas, la columna vertebral o los músculos. Algunos signos generales, como rigidez, fiebre o pérdida de peso, y numerosos signos ajenos al aparato locomotor, desde exantemas a disfunción renal, acompañan con frecuencia a las afecciones reumáticas. En la mayoría de los pacientes se conoce la anatomía patológica subyacente, aunque no se cumple a veces en los trastornos dolorosos aislados o asociados a enfermedad reumática (cap. 30). En la mayoría de las enfermedades reumáticas no se conocen por completo los mecanismos moleculares subyacentes, alterados por una combinación de desencadenantes ambientales y predisposición genética, para provocar una enfermedad reumática concreta en una persona. Estas enfermedades reumáticas se diferencian en líneas generales en las que son principalmente degenerativas con inflamación secundaria y en las que la inflamación es el mediador principal de la enfermedad. En estas últimas, la patogenia es con frecuencia mediada por respuestas inmunitarias anómalas o por anomalías metabólicas.

Histopatología

Las enfermedades reumáticas se denominan también con frecuencia *enfermedades del tejido conectivo,* de manera incoherente, ya que el tejido conectivo es el tejido más abundante en el organismo, y sustenta y conecta distintos tejidos y órganos. Los tejidos conectivos laxos y densos tienen componentes celulares y matriz extracelular. El tejido conectivo laxo ocupa espacios entre las vainas musculares, recubre los vasos sanguíneos y linfáticos, y contiene fibroblastos que sintetizan fibras de colágeno. También contiene fibras reticulares que forman el esqueleto de las células musculares, los nervios y los capilares. Por su parte, el tejido conectivo denso sustenta los tejidos blandos del cuerpo y contiene más fibras de colágeno y menos células. Se encuentra en la dermis, las cápsulas articulares, el cartílago, el hueso y la fascia muscular, y forma tendones, ligamentos y puntos de conexión en su inserción en el hueso (aponeurosis). Las células presentes en el tejido conectivo pueden ser células errantes, como mastocitos o macrófagos, o células residentes, como fibroblastos, fibrocitos y células reticulares. Los fibroblastos sintetizan colágeno, fibras reticulares elásticas y sustancia fundamental de la matriz extracelular, incluyendo líquidos tisulares y fibras de colágeno. Es importante recordar que el tejido conectivo está integrado por células asociadas al sistema de defensa del organismo: linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, células dendríticas y eosinófilos. La estrecha proximidad entre el tejido conectivo y los vasos sanguíneos y las células del sistema inmunitario crea el entorno para el desarrollo de un grupo de trastornos mediados por una alteración de la regulación del sistema inmunitario y por alteraciones del sistema vascular.

Clasificación de las enfermedades reumáticas

Se han descrito más de 100 tipos de enfermedades reumáticas. Aunque se considera que están basadas principalmente en uno o dos procesos globales degenerativos o inflamatorios, las enfermedades reumáticas se subdividen del modo siguiente (que se muestra también en la tabla 256-1): 1) asociadas a degeneración de los tejidos conectivos atribuible a: a) traumatismo, b) desequilibrios estructurales/mecánicos o c) muerte precoz inherente de componentes celulares; 2) asociadas a autoinmunidad sistémica,[1] vinculadas con frecuencia a autoanticuerpos cuantificables que pueden manifestarse principalmente por: a) sinovitis, b) afectación orgánica generalizada, c) inflamación de vasos sanguíneos, o d) inflamación del músculo; 3) otras enfermedades inflamatorias del tejido conectivo que afectan a tejidos más densos, sin formación de autoanticuerpos y por tanto denominadas *enfermedades reumáticas seronegativas* o *espondiloartropatías;* 4) enfermedades en las que predomina la inflamación de la vasculatura, en especial de las arterias, de calibre pequeño, mediano o grande; 5) enfermedades autoinflamatorias que se asocian a depósito de cristales o a mutaciones genéticas en las vías de citocina, y 6) síndromes dolorosos que deben considerarse a menudo en el contexto de estas enfermedades, en las que algunos son concurrentes y están muy vinculados a la enfermedad reumática subyacente, como el dolor difuso asociado a síndrome de Sjögren, la hipermovilidad del tejido conectivo o los síndromes dolorosos regionales vinculados anatómicamente a alteración mecánica. Los pacientes que presentan síndromes dolorosos generalizados han de someterse a investigación para descartar una enfermedad del tejido conectivo. Va en aumento la identificación de genotipos asociados a enfermedades incluidas en estas categorías y, en ciertos casos, las vías inmunitarias específicas han permitido agrupar un conjunto de enfermedades reumáticas que antes se consideraban más dispares.

Existen cuadros patológicos que se asemejan a las enfermedades reumáticas y que el médico debe tener en cuenta al evaluar a un paciente. Por ejemplo, son posibles las artropatías y síndromes parecidos a una enfermedad reumática en un contexto de infección o de cáncer. Están identificándose con frecuencia creciente fenómenos autoinmunitarios en el ámbito del cáncer.[2] En la evaluación de un paciente con posible enfermedad reumática hay que tener en cuenta los signos de alarma específicos.

Ninguna clasificación de las enfermedades reumáticas explica por completo su patogenia. Sin embargo, agruparlas en un sistema de clasificación ayuda a evaluar a un paciente en el que se sospecha una patología de esta índole (v. tabla 256-1).

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque las enfermedades del tejido conectivo se clasifican en general según se indica en la tabla 256-1, en los adultos hay seis enfermedades reumáticas prototípicas valoradas y tratadas con más frecuencia por los reumatólogos: artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica (ES), espondiloartropatías (EP) (principalmente espondilitis anquilosante [EA]), síndrome de Sjögren (SS) y vasculitis. Estas enfermedades están extendidas por todo el mundo (tabla 256-2) y la mayoría tienen una incidencia y una prevalencia mundial parecida. Cada una de ellas se asocia a alteraciones inmunitarias y mecanismos de lesión inflamatoria diferentes, aunque se desconocen la causa y las razones de la cronicidad. Las enfermedades reumáticas autoinmunitarias son también una de las causas principales de morbimortalidad en el mundo industrializado, relacionadas en parte con enfermedades concurrentes asociadas, sobre todo enfermedades cardiovasculares. Suponen una carga socioeconómica considerable. Van en aumento los indicios de que su patogenia se asocia a factores ambientales y socioeconómicos, y exposición a microorganismos infecciosos, radiaciones ultravioleta y contaminantes. El tabaquismo, en concreto, se ha asociado a aumento del riesgo de LES y AR en personas con predisposición genética en la cultura occidental. Los efectos de la emigración ponen de relieve algunos de estos riesgos. Por ejemplo, los africanos que emigran lejos de su ambiente nativo y de sus orígenes culturales son más propensos al LES. Además, algunos estudios han vinculado la exposición laboral a sustancias tales como el polvo de sílice, el mercurio, los pesticidas, los disolventes y los metales, con aumento del riesgo de LES y AR.

En algunos casos, las concentraciones geográficas de una enfermedad autoinmunitaria poco frecuente hacen sospechar determinantes genéticos. Por ejemplo, se ha observado una incidencia, una prevalencia y una mortalidad más altas por ES en afroamericanos que en blancos, con mayor prevalencia en el sur de Europa, en concreto en Italia (prevalencia de 7 a 33 por 100.000). Además, ciertos factores sociales y demográficos contribuyen a la epidemiología de las enfermedades reumáticas. Por ejemplo, la prevalencia de LES es muy alta en Georgia (EE. UU.), mientras que la prevalencia de EA es baja en regiones endémicas de paludismo, en las que los genotipos HLA-B27 son poco frecuentes. Las artropatías inflamatorias, como la AR y la EA, registran mayor prevalencia en poblaciones de indios nativos de Norteamérica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es importante conocer las posibles manifestaciones clínicas y la evolución natural de las enfermedades reumáticas. Los médicos de atención primaria y los de atención hospitalaria suelen ser los primeros en evaluar a un paciente con enfermedad reumática en evolución y deben conocer bien los signos y síntomas de presentación para hacer un diagnóstico diligente. En muchos casos, el cuadro clínico indica una enfermedad con riesgo orgánico o vital. La evaluación de síntomas inespecíficos, generales y articulares debe incluir siempre las enfermedades reumáticas en el diagnóstico diferencial.

Síntomas articulares como presentación inicial frecuente

Casi todas las enfermedades reumáticas se presentan con síntomas articulares como manifestación inicial, relevante y frecuente. Entre ellos cabe citar dolor,

booksmedicos.org

TABLA 256-1 CLASIFICACIÓN GENERAL DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS FRECUENTES SEGÚN LA PATOGENIA

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE HUESOS Y ARTICULACIONES	ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SISTÉMICAS	ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS	ENFERMEDADES REUMÁTICAS VASCULARES	ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS	TRASTORNOS DOLOROSOS
Artrosis	Artritis reumatoide	Espondilitis anquilosante	Vasculitis asociada a ANCA	Enfermedad de Still de inicio adulto	Síndromes de dolor miofascial regional
HEID	Lupus eritematoso sistémico	Artritis psoriásica	Vasculitis de la arteria temporal	Enfermedades por cristales	Tendinitis/bursitis
Discopatía degenerativa	Síndrome de Sjögren	Artritis reactiva	Polimialgia reumática	Síndromes de fiebre periódica pediátrica	Capsulitis adhesiva
Estenosis vertebral	Miopatías inflamatorias (polimiositis, dermatomiositis)	Artritis enteropática	Enfermedad de Behçet		Distrofia simpática refleja
Osteoporosis	Esclerosis sistémica				Síndromes de dolor con hipermovilidad
					Fibromialgia*

*Único trastorno doloroso no asociado a inflamación.
ANCA = anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos; HEID = hiperostosis esclerosante idiopática difusa (vinculada también a factores metabólicos, como elevación de la hormona de crecimiento).

TABLA 256-2 PREVALENCIA E INCIDENCIA MUNDIAL* DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS ASOCIADAS A AUTOINMUNIDAD

ENFERMEDAD	NORTEAMÉRICA	CENTROAMÉRICA	SUDAMÉRICA	EUROPA	ORIENTE PRÓXIMO	ASIA	ÁFRICA SUBSAHARIANA	AUSTRALIA
AR	600-1.000 (40)	400-2.000	100-500	200-900 (2-7)	200-1.500	100-800 (40-90)	Infrecuente: 900	2.000
LES	20-60 (2-7)	50-60 (5)	ND	20-70 (2-7)	ND	20-70 (3)	Infrecuente	20-80 (11)
ES	13-28	ND	ND	< 10-15 (< 2)	ND	< 10	ND	23 (2)
EP	50-130 (7)	ND	ND	100-850 (2-9)	500	10-240	Infrecuente	ND
SS	320 (4)	ND	ND	200-600 (4-5)	ND	330-700 (China)	ND	ND

*Prevalencia (incidencia anual) por 100.000 por región mundial.
AR = artritis reumatoide; EP = espondiloartropatía (principalmente espondilitis anquilosante); ES = esclerosis sistémica; LES = lupus eritematoso sistémico; ND, no disponible; SS = síndrome de Sjögren.
Datos tomados de Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(8):468-476; y Chaaya M, Slim ZN, Habib RR, et al. High burden of rheumatic diseases in Lebanon: a COPCORD study. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(2):136-143.

rigidez, inflamación y eritema en las enfermedades autoinflamatorias como la gota o la seudogota. El tipo de afectación articular, en especial la duración y el momento de mayor intensidad de los síntomas, ayuda al médico a identificar a los pacientes que presentan una espondiloartropatía o una artritis inflamatoria, con independencia de la clasificación patogénica. Por ejemplo, el dolor articular que empeora por la mañana, se asocia a rigidez prolongada y mejora con la actividad es una presentación típica de dolor inflamatorio. Por el contrario, el dolor que empeora con la actividad, mejora en reposo y se asocia a un período muy corto de rigidez suele tener una causa degenerativa. La localización aporta pistas para una clasificación general. El paciente que describe «dolor en todo el cuerpo» puede padecer un síndrome doloroso primario. Sin embargo, el dolor de tipo inflamatorio localizado en la columna vertebral o en una entesis (zona de inserción ligamentosa) corresponde con mayor probabilidad a una espondiloartropatía. Un paciente con síntomas de tipo inflamatorio en las articulaciones pequeñas de manos y pies puede tener una enfermedad reumática autoinmunitaria asociada a anticuerpo antinuclear (ANA) o a factor reumatoide (FR). Por tanto, el tipo de síntomas articulares es crucial en la evaluación de cualquier enfermedad reumática.

Presentaciones clínicas inespecíficas

Todas las enfermedades reumáticas pueden estar asociadas a afectación articular. Sin embargo, muchas de ellas no presentan siempre síntomas articulares. Por este motivo es importante conocer otros tipos de presentaciones. La fiebre o las manifestaciones cutáneas, como los exantemas, son frecuentes en la vasculitis y al inicio del LES. Los síntomas de sequedad son patognomónicos de síndrome de Sjögren. Este y la inflamación de los vasos sanguíneos coexisten en pacientes con LES. Algunos síntomas generales, como mialgias o fatiga, son frecuentes en casi todas las enfermedades reumáticas con independencia de su clasificación, mientras que la verdadera debilidad puede ser el único síntoma de presentación de una miopatía inflamatoria. La afectación renal es frecuente en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas seropositivas y en la vasculitis, y puede producir anasarca si la proteinuria es intensa o prolongada. Por consiguiente, deben identificarse signos y síntomas específicos e inespecíficos asociados a distintas enfermedades del tejido conectivo para hacer un diagnóstico diferencial apropiado que se adapte a la clasificación descrita en la tabla 256-1. Los signos y síntomas aparecen a menudo de manera secuencial a lo largo del tiempo; por tanto, en un paciente cuya enfermedad no se ha diagnosticado todavía, deben considerarse a menudo enfermedades reumáticas de más de un tipo, calificándola como enfermedad del tejido conectivo inespecífica o indiferenciada. La mayoría de las enfermedades reumáticas obedecen a criterios de clasificación específicos. Si no se cumplen, se analizan los signos y síntomas en el contexto de las clasificaciones generales y mientras tanto pueden utilizarse términos como *poliartritis inflamatoria indiferenciada* o *espondiloartropatía indiferenciada* para facilitar el diagnóstico y el tratamiento. Cuando todavía no se ha diagnosticado la enfermedad de un paciente, las pruebas diagnósticas y el seguimiento a lo largo del tiempo, como se indica en la figura 256-1, pueden ayudar a identificar en última instancia una enfermedad reumática emergente.

Manifestaciones cutáneas

Aunque las manifestaciones cutáneas son frecuentes en pacientes con enfermedades autoinmunitarias seropositivas, sobre todo LES, se trata de síntomas importantes en todas las enfermedades autoinmunitarias. Un exantema purpúrico sin blanqueamiento es indicativo en ocasiones de vasculitis, y los exantemas en regiones extensoras específicas son frecuentes en la dermatomiositis. En el LES o en la dermatomiositis, los exantemas aparecen o empeoran por exposición a la luz ultravioleta y presentan a menudo una distribución en zonas expuestas a la luz. Los exantemas vasculíticos indican a veces presencia de una enfermedad autoinmunitaria como el LES o de una enfermedad vascular inflamatoria como la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Suelen estar presentes varios días y a menudo son palpables, y una biopsia de las lesiones es muy útil para el diagnóstico. Los exantemas pueden ser transitorios. En la enfermedad de Still del adulto (una forma de artritis inflamatoria sistémica del adulto clasificada como enfermedad autoinflamatoria), los pacientes presentan fiebre en agujas, que alcanza el máximo al final del día, asociada a un exantema evanescente color salmón con blanqueamiento que dura solo 1-2 h. La localización específica de un exantema ayuda a establecer el diagnóstico. Un exantema facial que respeta los pliegues nasolabiales es característico de lupus, en tanto que el que no respeta dichos pliegues es indicativo de rosácea. La psoriasis está presente casi siempre en la artritis psoriásica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

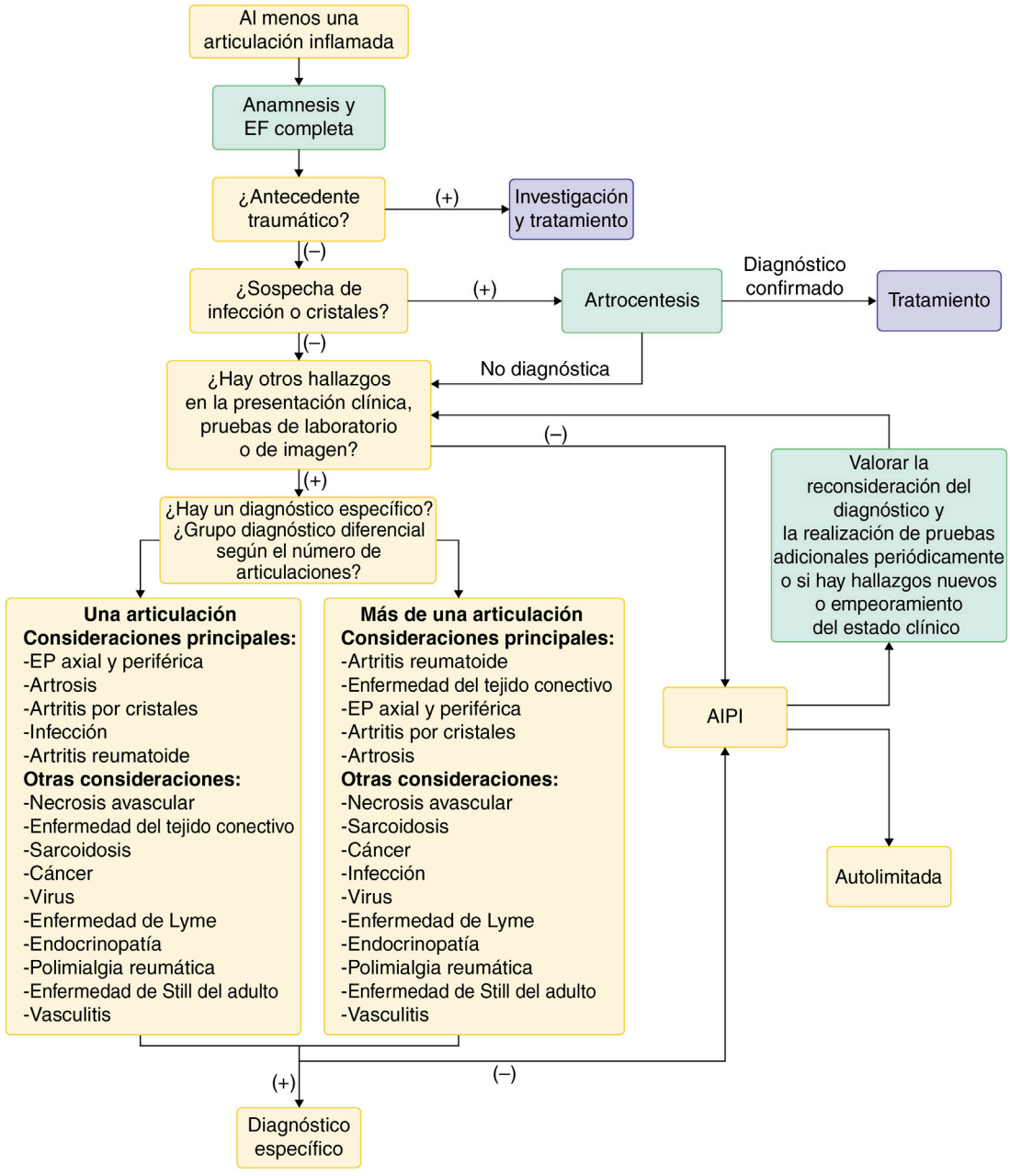

FIGURA 256-1. Algoritmo para identificar artritis inflamatorias periféricas indiferenciadas. Pruebas diagnósticas mínimas recomendadas en todos los pacientes: factor reumatoide y/o anticuerpos antipéptido citrulinado, velocidad de sedimentación globular y/o proteína C reactiva, hemograma completo y radiografías de las articulaciones afectadas. AIPI = artritis inflamatoria periférica indiferenciada; EF = exploración física; EP = espondiloartritis. (Tomado de Hazlewood G, Alethaha D, Carmona L, et al. Algorithm for identification of undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a multinational collaboration through the 3e initiative. *J Rheumatol Suppl.* 2011;87:54-58.)

(una variante de espondiloartropatía). Aunque la psoriasis suele ser diseminada y afectar a las superficies extensoras, puede pasar desapercibida si hay pocas lesiones, si se localiza en zonas poco visibles (pliegues como los del oído, el ombligo, las nalgas o el cuero cabelludo) o si solo afecta las uñas. El exantema de la psoriasis está presente en cualquier variante de espondiloartropatía. En ocasiones, la AR produce nódulos o exantemas en las superficies extensoras, aunque estos son cada vez menos frecuentes. Sin embargo, la presencia de nódulos en las superficies extensoras es indicativa también de posibles tofos gotosos. En la ES se observan retracción distal de la piel, telangiectasias y úlceras digitales, presentes asimismo en el contexto de un síndrome de Raynaud, caracterizado por espasmo vascular en las manos.

Forma de inicio de las enfermedades reumáticas según el tipo

La mayoría de las enfermedades reumáticas aparecen de manera espontánea y a menudo gradual o con inicio subagudo. No todas presentan las manifestaciones habituales al comienzo, y el diagnóstico puede retrasarse hasta que aparecen las manifestaciones definitorias. Se han publicado criterios de clasificación para casi todas las enfermedades reumáticas, que incluyen las características habituales y específicas de cada patología (detalladas en otros capítulos). Aunque los criterios de clasificación se publican por lo general para lograr una inclusión homogénea de participantes en estudios de investigación, también son útiles para el diagnóstico. Sin embargo, es posible establecer el diagnóstico sin cumplir todos los criterios de clasificación, porque algunas características de una enfermedad reumática son muy específicas y no están asociadas a otras dolencias. Por ejemplo, el LES es la única enfermedad que produce exantema malar típico y un autoanticuerpo concreto, anti-Sm, en el suero.

La evolución natural de cada enfermedad reumática está relacionada con la gravedad inicial, los órganos adicionales específicos afectados más adelante y la aparición de enfermedades concurrentes. La AR se presenta con una o dos articulaciones inflamadas o con dolor en el antepié. Sin embargo, si el paciente tiene un título alto de anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico (ACPA), asociado a la aparición de artropatía erosiva, el diagnóstico se establece de inmediato y da paso al pertinente tratamiento. Las enfermedades reumáticas autoinmunitarias y vasculares están asociadas a morbimortalidad alta si no se tratan, y están justificadas las medidas para investigar sin demora todas las manifestaciones.

Enfermedades reumáticas degenerativas

Son las enfermedades reumáticas habitualmente asociadas a edad avanzada. La artropatía degenerativa (AD) comprende por lo general la artrosis y la discopatía

booksmedicos.org

degenerativa (DD). La AD se caracteriza por degradación de las estructuras colágenas articulares (cartílago o discos intervertebrales) y aparición de hipertrofia ósea. Se mantiene la controversia sobre qué es lo que sucede con anterioridad. Al degradarse las estructuras de colágeno es frecuente una inflamación asociada. El dolor resultante por distintas causas contribuye a la inmovilidad, enfermedades concurrentes secundarias e incapacidad. La AD, con diferencia la más frecuente de las enfermedades reumáticas, se describe con detalle en el capítulo 262. En general, estas enfermedades no se asocian a exantemas ni a síntomas inespecíficos generales.

Enfermedades reumáticas autoinmunitarias

Estas enfermedades son LES, AR, ES, síndrome de Sjögren primario, miositis inflamatoria idiopática y vasculitis sistémicas. Afectan a numerosos órganos, sus manifestaciones clínicas son heterogéneas[3] y se caracterizan parcialmente por la presencia de autoanticuerpos que pueden cuantificarse en el suero (tablas 256-3 y 256-4). Muchas de estas enfermedades afectan a las mujeres más que a los hombres. La más llamativa es el LES (cap. 266), que afecta a 8-10 mujeres por cada hombre y habitualmente empieza en los años fértiles. Como se ha señalado, las manifestaciones cutáneas, los síntomas de sequedad (ojos o boca), las úlceras mucosas, la fiebre, la alopecia y el síndrome de Raynaud son frecuentes y son referidos a menudo por los pacientes. Aparecen solos o asociados a síntomas en articulaciones y músculos. La AR (cap. 264) registra una proporción mujer:hombre de 3:1 aproximadamente y suele empezar en la etapa adulta avanzada, con artritis simétrica como síntoma inicial característico. La retracción cutánea en las extremidades es un síntoma específico de ES (cap. 267), a menudo denominada esclerodermia. Se asocia con frecuencia a inflamación digital, seguida de retracción en las manos y con el paso del tiempo retracción en la piel. Además, la retracción cutánea puede afectar a la cara, las extremidades superiores y, en el caso de la ES difusa, el tronco, la espalda y las extremidades inferiores. Aunque estas enfermedades tienen en ocasiones una presentación típica, que facilita el diagnóstico rápido, las manifestaciones pueden solaparse. Por ejemplo, es posible que se registre un síndrome de Sjögren (cap. 268), con síntomas de sequedad y autoanticuerpos característicos, al mismo tiempo que un LES o una AR. Las vasculitis autoinmunitarias y el LES comparten manifestaciones parecidas en distintos órganos, como pulmones, riñones, piel y sistema nervioso. La mayoría de los casos presentan alteraciones constitucionales, artralgia y artritis, y mialgias. El solapamiento de síntomas amplía el diagnóstico diferencial y a menudo no es inmediata una distinción clara, incluso después de la realización de pruebas serológicas. La biopsia tisular puede ayudar a lograr una respuesta definitiva.

Espondiloartropatías

La EA (cap. 265) es más frecuente en los hombres que en las mujeres. La localización de los síntomas en la espalda, articulaciones sacroilíacas y articulaciones grandes de la extremidad inferior permite distinguir la EA de la AR. La presencia frecuente de lesiones cutáneas psoriásicas en pacientes con artritis psoriásica puede ser una característica diferencial con la AR.

Formas de vasculitis

Hay muchos síndromes de vasculitis que se agrupan según el tamaño del vaso afectado (cap. 270). Algunas se clasifican como tales, aunque no siempre se demuestra un origen vascular. La polimialgia reumática (PMR) (cap. 271) es una enfermedad reumática inflamatoria frecuente en la vejez y comparte muchas características patogénicas y epidemiológicas con la arteritis de células gigantes (ACG), una forma de vasculitis senil.[4] Los pacientes refieren dolor alrededor del cuello y afectación bilateral de la cintura escapular y pélvica, además de rigidez considerable, más intensa por la mañana. El inicio de los síntomas es repentino o gradual, a lo largo de semanas o meses. El diagnóstico de PMR es principalmente clínico, aunque se han propuesto criterios diagnósticos basados en el cuadro clínico característico y en datos de laboratorio de reactivos de fase aguda. La PMR puede confundirse con AR senil, por lo que a veces se efectúan pruebas para distinguirlas. Más importante al considerar una PMR es considerar siempre la posibilidad de ACG, que a menudo implica inflamación de las arterias temporales, porque las consecuencias de esta enfermedad pueden ser perjudiciales y graves, en ocasiones con ceguera.

Enfermedades autoinflamatorias

Las enfermedades autoinflamatorias poco frecuentes basadas en mutaciones en genes implicados en las vías inflamatorias se diagnostican habitualmente en los niños y se analizan con detalle en el capítulo 261. La gota (cap. 273) es frecuente en los hombres de mediana edad o de edad avanzada y su prevalencia va en aumento. Los síntomas iniciales son dolor muy intenso, eritema e inflamación articular. Los tofos presentes pueden confundirse con nódulos reumatoides.

Dolor y síndromes dolorosos

El dolor (v. también cap. 30) es un síntoma frecuente e inespecífico, pero muy importante, fundamental en todas las enfermedades reumáticas. El dolor es la manifestación inicial clave de artropatía percibida por el paciente. En los síndromes dolorosos regionales, la distribución del dolor es la clave para el diagnóstico. El dolor difuso sin signos de patología subyacente asociado a un grado excesivo de fatiga, dificultad de afrontamiento y descripciones intrincadamente detalladas del dolor con analogías extravagantes hacen sospechar fibromialgia (cap. 274). La fibromialgia se define como dolor generalizado que afecta a ambos lados del cuerpo y a las extremidades superiores e inferiores, además del cuello y la espalda. La mayoría de los síndromes dolorosos son síndromes dolorosos regionales. Por

TABLA 256-3 PISTAS DIAGNÓSTICAS PARA CADA GRUPO DE ENFERMEDAD REUMÁTICA

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE HUESOS Y ARTICULACIONES	ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SISTÉMICAS	ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS	ENFERMEDADES REUMÁTICAS VASCULARES	ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS	TRASTORNOS DOLOROSOS
Investigue si hay síntomas persistentes > 6 semanas o fracaso de medidas conservadoras (fisioterapia, paracetamol, AINE) Si hay riesgo de pérdida ósea y posible fractura por fragilidad, considere osteoporosis	Asociadas con frecuencia a dolor articular inflamatorio y/o inflamación con o sin síntomas inespecíficos y afectación de otro órgano Determine ANA, FR, VSG y CRP	Considere en presencia de psoriasis o si el dolor de espalda tiene características inflamatorias; considere en presencia de signos y síntomas extraarticulares (p. ej., uveítis, enfermedad intestinal inflamatoria, uretritis, entesitis, dactilitis)	Siempre que haya infarto de tejido o exantemas vasculíticos, hemorragia pulmonar o síndromes renales agudos o subagudos	Todas pueden producir fiebre En los niños suelen ser síndromes genéticos mediados por interleucina 1 o TNF-α En adultos, considere enfermedades por cristales	Si el dolor es desproporcionado respecto a los signos objetivos, con antecedente de traumatismo pasado o esfuerzo repetitivo, dolor referido, dolor difuso o descripción minuciosa del dolor
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS INICIALES PARA CONFIRMAR LA SOSPECHA DE ENFERMEDAD REUMÁTICA EN CADA GRUPO					
Imágenes de la región concreta con dolor persistente (el dolor es a veces referido) Si hay posible osteoporosis, debe determinar la DMO e investigar osteopatías metabólicas	Las pruebas diagnósticas deben ir dirigidas específicamente a las enfermedades sospechadas, por ejemplo, CPK si hay debilidad o mialgia; anti-CCP (ACPA) si es posible una AR; ANA, ADNds, C3, C4, ENA si es posible un LES	Imágenes de articulaciones sacroilíacas (radiográficas si hay síntomas prolongados, RM si el inicio es más reciente) HLA-B27 con dolor de espalda inflamatorio o dolor sacroilíaco, sospecha clínica alta de dolor de espalda inflamatorio, pero pruebas de imagen normales	ANCA Anti-PR3 Anti-MPO Reactivos de fase aguda (VSG, CRP) Muestras de tejido de órganos afectados para facilitar la clasificación anatomopatológica	Si hay sospecha de cristales, aspiración de líquido sinovial o tofo y análisis mediante microscopia de luz polarizada	Habitualmente es un diagnóstico por exclusión En distrofia simpática refleja, tendinitis o entesitis, signos físicos o de imagen específicos pueden facilitar el diagnóstico

ACPA = anticuerpos antipéptido citrulinado; ADNds = ADN de doble cadena; AINE = antiinflamatorio no esteroideo; ANA = anticuerpos antinucleares; ANCA = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; anti-CCP = antipéptido citrulinado cíclico; anti-MPO = antimieloperoxidasa; Anti-PR3 = antiproteinasa 3; CPK = creatina cinasa; CRP = proteína C reactiva; DMO = densidad mineral ósea; ENA = anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles (p. ej., Ro, La, Sm, RNP, Scl-70, Jo-1); FR = factor reumatoide; LES = lupus eritematoso sistémico; RM, = resonancia magnética; TNF-α = factor de necrosis tumoral α; VSG = velocidad de sedimentación globular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 256-4 AUTOANTICUERPOS ASOCIADOS A CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SISTÉMICAS SEROPOSITIVAS

	PREVALENCIA DE ANTICUERPO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ASOCIACIONES PRINCIPALES
LES		
ADN de doble cadena	70-80	Nefropatía, dermopatía
Nucleosomas	60-90	Nefropatía, dermopatía
Smith	10-30	Nefropatía
Ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (espliceosomas, U1-RNP, 70 kDa, A, C)	15-25	Síndrome de Raynaud, dedos inflamados, miositis e hipergammaglobulinemia
Receptor *N*-metil-D-aspartato	33-50	Lupus, SNC
Fosfolípidos (cardiolipina, β2 GP1, protrombina)	20-30	Trombosis, pérdida de embarazo, cardiopatía valvular engrosada y livedo reticular
α-actinina	20	Nefropatía
Ribosomas P0, P1, P2	4-12	Manifestaciones hepáticas, SNC
C1q	40-50	Nefropatía, asociada a actividad de la enfermedad
LES Y SÍNDROME DE SJÖGREN		
Ro/SSA	30-40	Nefropatía en LES en ausencia de anti-La/SSB, dermopatía en LES y fotosensibilidad; bloqueo cardíaco congénito y lupus eritematoso neonatal, síntomas secos; lupus cutáneo subagudo, hipergammaglobulinemia, leucopenia; nefritis intersticial y aumento del riesgo de linfoma no hodgkiniano en pacientes con síndrome de Sjögren
La/SSB	15-20	Bloqueo cardíaco congénito y lupus eritematoso neonatal, síntomas secos; fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo subagudo, hipergammaglobulinemia, leucopenia; aumento del riesgo de linfoma no hodgkiniano en pacientes con síndrome de Sjögren
α-fodrina	46-100 en síndrome de Sjögren y 30 en LES	Síntomas secos
MIOSITIS INFLAMATORIA IDIOPÁTICA		
Jo-I, PI-7, PI-12, OJ, EJ	20-30	Síndrome antisintetasa
Partícula de reconocimiento	2-8	Miopatía necrosante
Mi-2	8-12 en miositis inflamatoria idiopática, 15-20 en dermatomiositis	Dermatomiositis y miositis idiopática inflamatoria
TRIM33	10-30 de dermatomiositis	Dermatomiositis, cáncer
U1-RNP/U2-RNP	8-15	Enfermedad mixta del tejido conectivo con más frecuencia que lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y trastorno del tejido conectivo indiferenciado
PM/scl	12-16	Dermatomiositis y esclerosis sistémica solapadas, esclerosis sistémica y dermatomiositis
Ku	1-7	Miositis mixta, LES, miositis inflamatoria idiopática y esclerosis sistémica
CADM-140/anti-MDA-5 (clínicamente dermatomiositis amiopática/gen asociado a diferenciación antimelanoma 5)	Infrecuente	Dermatomiositis amiopática (53%) con enfermedad intersticial
ESCLEROSIS SISTÉMICA		
Centrómero	15-40	Esclerosis sistémica limitada, hipertensión pulmonar
Scl-70/topoisomerasa	10-40	Esclerosis sistémica cutánea difusa, fibrosis pulmonar
ARN polimerasa III	5-25	Esclerosis sistémica cutánea difusa, crisis renal, hipertensión
AUTOANTICUERPOS SIN ESPECIFICIDAD DE ENFERMEDAD		
Factor reumatoide	30-40, 90-95 y 10-20	LES, síndrome de Sjögren y miositis
Anticuerpos antisubunidades de proteosoma	40-60, 50-60 y 40	Miositis inflamatoria idiopática, LES y síndrome de Sjögren

LES = lupus eritematoso sistémico; SNC = sistema nervioso central.
Tomado de Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet.* 2013;382(9894):797-808.

ejemplo, el síndrome doloroso regional relacionado con síndrome mecánico en el cuello y el hombro hace que el paciente sienta dolor en las localizaciones afectadas, pero también en el trapecio, la región superior del tórax y la región distal del brazo y la mano. Un porcentaje elevado de pacientes con dolor en el aparato locomotor tienen dolor regional relacionado con desequilibrios musculares con o sin artritis degenerativa, tenopatía o entesopatía subyacente. Como ejemplo, los síndromes dolorosos en la región del trapecio, irradiados hasta el deltoides o incluso el antebrazo, pueden ser multifactoriales y asociados a una combinación de espasmo muscular, artritis degenerativa subyacente en la columna cervical o pinzamiento del manguito de los rotadores, relacionados con frecuencia con actividades repetitivas. El dolor en una extremidad después de un traumatismo o de una intervención quirúrgica asociado a una extremidad fría es indicativo de distrofia simpática refleja. La causa se descubre mediante anamnesis detallada del dolor, anamnesis general, exploración física y exclusión de «signos de alarma» o factores indicativos de patología orgánica subyacente. El dolor en un paciente con cáncer debe suscitar sospecha de metástasis. Una picadura de garrapata es un posible indicio de enfermedad de Lyme. La mayoría de los síndromes dolorosos precisan una evaluación médica completa antes de definir el diagnóstico definitivo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Es necesaria una anamnesis exhaustiva para completar la evaluación de un paciente con enfermedad reumática. Además de tener en cuenta la edad y el sexo, una anamnesis personal del paciente, con estado civil, profesión y factores psicosociales, ayuda a determinar el diagnóstico, el pronóstico y las opciones terapéuticas. La tabla 256-3 contiene indicaciones útiles para establecer el diagnóstico de cualquier enfermedad reumática.

La clave del diagnóstico es valorar los signos y los síntomas clínicos. La mayoría de las enfermedades reumáticas producen síntomas que afectan, o parecen afectar, a las articulaciones. Puede ser solo dolor en una articulación específica o en un grupo de articulaciones o de estructuras periarticulares. Pedir al paciente que determine el tipo de síntomas –dolor, inflamación o rigidez asociados a las articulaciones– es clave para delimitar el diagnóstico diferencial de una enfermedad reumática. Los síntomas

booksmedicos.org

articulares pueden tener características inflamatorias, como rigidez prolongada o dolor en reposo, o características mecánicas o no inflamatorias, como inestabilidad o fallo, bloqueo o aumento de los síntomas con el uso. Los tipos de afectación articular –principalmente articulaciones pequeñas de las manos, las muñecas y los pies; articulaciones grandes de los codos, las rodillas, los tobillos o de las «raíces» (hombros o caderas); o afectación vertebral– ayudan a delimitar los diagnósticos posibles. Además, las preguntas sobre enfermedades recientes, exposición a posibles microorganismos infecciosos y presencia o ausencia de manifestaciones sistémicas, como fiebre, fatiga o pérdida de peso, aportan información importante. La apreciación de signos y síntomas que indican características extraarticulares, sobre todo manifestaciones cutáneas, pulmonares, renales, neurológicas o vasculares, ayuda no solo a establecer el diagnóstico, sino también el pronóstico, y a determinar la intensidad necesaria del tratamiento.

La presencia de una enfermedad reumática se asocia a veces a manifestaciones de enfermedades concurrentes no relacionadas con el tejido conectivo. Por ejemplo, el infarto de miocardio es más frecuente en muchos pacientes con enfermedades reumáticas. La inmovilidad o ciertos factores relacionados con el tratamiento que producen obesidad pueden aumentar el riesgo de diabetes y de artropatía degenerativa inferior.

Factores de la anamnesis que contribuyen al diagnóstico y al pronóstico

Edad y sexo

Algunas enfermedades reumáticas se manifiestan habitualmente en la infancia. Entre ellas destacan trastornos genéticos, como la hemofilia asociada a artritis y varias enfermedades autoinflamatorias, infantiles por definición. La artritis idiopática juvenil es una forma de artritis que se manifiesta antes de los 16 años. Las enfermedades reumáticas autoinmunitarias y las enfermedades reumáticas inflamatorias, como espondiloartropatías, AR y LES, pueden empezar en la edad adulta joven, mientras que los trastornos degenerativos, como la artrosis, suelen manifestarse en la mediana edad y al final de la mediana edad. El inicio de la AR es más frecuente al final de la mediana edad, pero puede hacerlo casi en cualquier etapa de la vida. Las personas ancianas son más propensas a la artrosis y a la PMR, aunque esta última presenta un amplio diagnóstico diferencial, por lo que debe tenerse en cuenta a cualquier edad. Las enfermedades autoinmunitarias son más frecuentes en las mujeres, mientras que las espondiloartropatías tienen una frecuencia parecida en las mujeres y los hombres. La artritis gotosa es más frecuente en los hombres y casi nunca afecta a las mujeres premenopáusicas.

Ocupación y ocio

Las actividades laborales y recreativas pueden producir sobrecarga física y psicológica. Deben conocerse las exigencias de la profesión de un paciente, sobre todo cuando actividades repetitivas pueden contribuir a la aparición de AD o de síndromes dolorosos regionales. Del mismo modo, los traumatismos deportivos, incluyendo las lesiones previas, pueden contribuir de manera considerable a la AD.

Antecedentes familiares

Es importante realizar una anamnesis familiar, porque las enfermedades autoinmunitarias, las espondiloartropatías y la gota tienen una incidencia familiar alta. Es frecuente ver familias con formas diferentes de autoinmunidad entre sus miembros. Ello no significa que toda enfermedad autoinmunitaria tenga un patrón de herencia específico. Además, la artrosis generalizada que afecta a las manos y otras articulaciones es frecuente en algunas familias.

Medicación concomitante

La medicación concomitante puede contribuir a la patogenia de una enfermedad reumática. Por ejemplo, los diuréticos pueden causar hiperuricemia y aumentar el riesgo de artritis gotosa. La minociclina puede estar asociada a seudolupus. Las fluoroquinolonas se han asociado a entesopatías. Al valorar pacientes con enfermedades reumáticas, hay que tener en cuenta toda la medicación.

Hábitos y circunstancias sociales

El tabaquismo se ha asociado de manera creciente a AR y LES. Además, unas circunstancias socioeconómicas y psicosociales desfavorables o la sobrecarga física pueden contribuir a la intensidad de los síntomas y deben considerarse al planificar las medidas terapéuticas. Del mismo modo, los pacientes de diferentes orígenes étnicos y culturales pueden tener diferencias en su capacidad para describir los síntomas y en sus preferencias terapéuticas.

Inicio y evolución de los síntomas

El conocimiento del tipo de inicio, localización y evolución de los síntomas es esencial para hacer un diagnóstico preciso de una enfermedad reumática. Los síntomas que aparecen en horas a días indican habitualmente un proceso inflamatorio o, posiblemente, infeccioso o traumático. Si persisten más de 6 semanas, el inicio de los síntomas se considera subagudo y la enfermedad crónica. Al principio de algunas enfermedades reumáticas, los síntomas pueden ser intermitentes o palindrómicos antes de hacerse constantes. El inicio repentino de dolor e inflamación articular, sobre todo en una o en pocas articulaciones, debe hacer sospechar una causa infecciosa o por cristales en el curso de la investigación.

Dolor y rigidez

La valoración del dolor debe incluir una descripción de su inicio, constancia/cronicidad, intensidad, cualidad, factores desencadenantes o que lo mejoran, y localización e irradiación del mismo. La rigidez, que a menudo se describe como tensión o vinculada a dificultad de movimiento o de función, debe determinarse según la localización (p. ej., en una articulación concreta o más difusa), la evolución temporal y la duración (p. ej., después de un período de reposo). La rigidez que desaparece en 10-15 min es más característica de artrosis. En la enfermedad inflamatoria, la rigidez suele ser prolongada, con frecuencia más de 1 h, o incluso todo el día.

Afectación articular

La distribución de la afectación articular es clave para precisar el diagnóstico de una enfermedad reumática. La monoartritis describe síntomas en una sola articulación, la oligoartritis (o pauciartritis) se manifiesta con síntomas en dos, tres o cuatro articulaciones, y la poliartritis indica afectación de cinco articulaciones como mínimo. La artritis periférica afecta a una extremidad, mientras que la afectación vertebral se denomina *enfermedad axial*. La artropatía periférica simétrica se asocia con más frecuencia a enfermedades reumáticas autoinmunitarias, mientras que la artritis asimétrica se correlaciona con espondiloartropatías o artrosis. Del mismo modo, la afectación predominante en articulaciones pequeñas es más frecuente en la AR o el LES, mientras que la afectación de las articulaciones grandes es característica de las espondiloartropatías. Además, la presencia de entesitis asociada y de síntomas axiales indica espondiloartropatía. Los síntomas articulares o vertebrales asociados a causas inflamatorias se caracterizan a menudo por predominio de los síntomas por la mañana, asociados a rigidez durante más de 60 min, empeoramiento en reposo y mejoría a lo largo del día y con la actividad. Los síntomas articulares o vertebrales asociados a artropatía degenerativa empeoran habitualmente con la actividad, son más intensos al final del día y se asocian a rigidez, y por lo general desaparecen con rapidez en 15-30 min. El dolor articular se localiza habitualmente en las articulaciones (algunas excepciones son el dolor de hombro que se localiza en el deltoides y el dolor de cadera que se localiza en la ingle). El dolor articular por causas degenerativas o inflamatorias varía en intensidad. La mayoría de los pacientes describen el dolor articular como un dolor sordo y pocas veces lo puntúan por encima de 8/10 en una escala de intensidad creciente. El dolor relacionado con síndromes dolorosos miofasciales localizados, como tenopatías y entesopatías, se localiza cerca de las articulaciones y se acentúa con movimientos concretos. En las personas con síndromes dolorosos generalizados, el dolor suele ser muy intenso (10/10), poco localizado, en las regiones superior e inferior del cuerpo y con descripciones que comprenden calificativos para subrayar la intensidad del dolor («como si me pasara un camión por encima»).

También es importante distinguir entre artralgia (dolor articular subjetivo sin signos objetivos) y artritis, en la que el dolor espontáneo y en la palpación se asocia a signos objetivos de inflamación y aumento de temperatura articular (sinovitis), deformidad o disminución de la movilidad. Para hacer un diagnóstico de artritis deben identificarse hallazgos objetivos en la exploración física.

Función

La función suele estar alterada en los pacientes con enfermedad reumática. Aunque a menudo se relaciona con fatiga o debilidad muscular, en el caso de las enfermedades reumáticas sin afectación articular, la disfunción está relacionada más a menudo con afectación articular. La función debe valorarse en términos de capacidad del paciente para hacer actividades cotidianas, trabajo y participación. Existen cuestionarios funcionales homologados para identificar limitaciones funcionales.

Exploración física

Conceptos básicos

Para identificar y clasificar una enfermedad reumática es necesaria una exploración completa por un médico. Esta exploración debe incluir una valoración de la temperatura, índice de masa corporal, afecto, conductas dolorosas, marcha y postura, además de una exploración de cuero cabelludo, piel, ojos, ganglios linfáticos, sistema cardiovascular, pulmones, abdomen, articulaciones, columna vertebral y músculos esqueléticos. Una exploración articular sistemática es clave para la exploración de una enfermedad reumática y debe abarcar todas las regiones, con comparación entre el lado derecho y el izquierdo. Hay que registrar el tipo de afectación articular, incluyendo la simetría, y la afectación axial o periférica. El uso de un dibujo articular (homúnculo) ayuda a sistematizar la afectación articular. La exploración articular

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

debe incluir la confirmación de la presencia o ausencia de dolor en la palpación, atrofia periarticular, eritema, inflamación, disminución de la amplitud de movimiento (ADM), zonas de traumatismo o de intervención quirúrgica previa y deformidad articular para permitir la comparación a lo largo del tiempo y entre diferentes médicos. Usar un método sistemático en cuatro pasos para la exploración articular facilita una exploración exhaustiva. Estos pasos son: 1) inspección (observar asimetría, eritema, inflamación y deformidad); 2) palpación (dolor, específicamente dolor al palpar la línea articular, aumento de temperatura, engrosamiento sinovial o derrame, hipertrofia ósea y crepitación); 3) ADM (tanto activa como pasiva en cada articulación), y 4) pruebas específicas para cada articulación o región. Una exploración completa debe valorar también posibles manifestaciones extraarticulares relevantes.

Ejemplos de signos y síntomas osteoarticulares que ayudan a clasificar una enfermedad reumática

Respecto a la exploración articular, la presencia de enrojecimiento (eritema) indica en ocasiones una inflamación más aguda y/o intensa. El eritema es más frecuente en el caso de infección o de artritis por cristales. El aumento de temperatura articular indica también inflamación subyacente. La inflamación articular, un signo definitivo de inflamación articular o artritis, puede indicar la presencia de derrame articular (exceso de líquido sinovial) por inflamación de la membrana sinovial (sinovitis). Cualquier tipo de síndrome doloroso específico por enfermedad reumática es una potencial causa de sinovitis. El engrosamiento óseo palpable alrededor de una articulación indica inflamación relacionada con osteófitos, una característica de la artrosis. La crepitación es una sensación de roce bajo la mano del explorador durante la movilidad activa o pasiva. La crepitación fina o uniforme suele indicar sinovitis proliferativa crónica, mientras que la áspera indica rugosidad de la superficie cartilaginosa o pérdida completa de cartílago hialino. La lesión articular se manifiesta como pérdida de cartílago o hipertrofia ósea. En algunas enfermedades, como AR, artritis psoriásica o artropatía de Jaccoud (una forma de artropatía deformante relacionada con LES), la deformidad se produce como consecuencia de subluxación o contractura articular relacionada con las fuerzas naturales en las articulaciones y en los tendones, y donde la sinovitis crónica ha causado distensión de la cápsula articular, laxitud ligamentosa, rotura tendinosa o contractura.

Exploración de la amplitud de movimiento

Para apreciar la función articular debe explorarse tanto la amplitud de movimiento pasiva como la activa. Por lo general, se explora primero la ADM activa, pidiendo al paciente que mueva la articulación lo máximo posible; la ADM activa precisa fuerza, inervación, función muscular y tendinosa y movilidad articular intactas. La ADM pasiva la explora el médico y en su mayor parte valora la movilidad articular, o en algunos casos el pinzamiento ligamentoso o tendinoso. En primer lugar, explorar la ADM activa permite al médico apreciar las posibles zonas de dolor y los puntos en los que debe explorar con delicadeza. Si la movilidad es completa en la ADM pasiva, es posible considerar otras causas de disminución de la movilidad.

Determinación del diagnóstico

Los hallazgos de la anamnesis y la exploración física meticulosas se utilizan para orientar un conjunto apropiado de pruebas diagnósticas. La tabla 256-3 y la figura 256-1 proporcionan pistas clínicas útiles para establecer el diagnóstico basándose en las clasificaciones generales de la tabla 256-1. Usando el algoritmo y la tabla 256-3, los médicos definen un diagnóstico diferencial más limitado y utilizan las pruebas diagnósticas apropiadas para confirmar el diagnóstico de sospecha.

Pruebas de laboratorio y de imagen en las enfermedades reumáticas

La identificación de hallazgos de laboratorio o de imagen específicos sirve de base a menudo para sustentar un diagnóstico y ayudar a establecer una clasificación específica de una enfermedad reumática.[5] Por ejemplo, para establecer el diagnóstico en la vasculitis es fundamental determinar los ANCA u obtener imágenes del árbol vascular de una región afectada. Del mismo modo, en las espondiloartropatías seronegativas es esencial obtener imágenes radiográficas de las articulaciones sacroilíacas si los síntomas son prolongados, o una RM si la enfermedad es de inicio más reciente. Las radiografías y la RM de regiones articulares específicas en la AD ayudan no solo a establecer el diagnóstico, sino también a estadificar la enfermedad. En el caso de la AR, es crucial determinar el factor reumatoide y el ACPA. Al considerar otras enfermedades reumáticas sistémicas seropositivas, la lista de autoanticuerpos posibles es mucho más amplia y, según el grado de dificultad para precisar el diagnóstico o para determinar la extensión de la enfermedad y la afectación orgánica asociada, es útil determinar dichos autoanticuerpos, que se enumeran en la tabla 256-4. Conviene recordar que el diagnóstico de una enfermedad reumática no debe basarse en una sola prueba, sino que los resultados de una prueba solo sirven para sustentar el diagnóstico.

TRATAMIENTO Tto

Las medidas terapéuticas para cada enfermedad reumática se explican con detalle en los siguientes capítulos. Una de las medidas terapéuticas que se aplica a las enfermedades reumáticas degenerativas sigue siendo calmar los síntomas con antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Para mejorar los síntomas se emplean también distintos tipos de fisioterapia e infiltraciones de corticoide o de otros fármacos. Si estas medidas conservadoras fracasan, se recurre con frecuencia a la cirugía ortopédica. Sin embargo, el tratamiento de las enfermedades reumáticas sistémicas e inflamatorias precisa habitualmente medidas más intensas y fármacos inmunomoduladores. Los corticoides son uno de los elementos principales a este respecto, sobre todo cuando existe riesgo de afectación de un órgano, cuando otros fármacos tardan tiempo en ser efectivos y en circunstancias en las que no hay otras opciones terapéuticas. Sin embargo, implican cierto riesgo que debe explicarse al paciente. Según la enfermedad, el tratamiento empieza habitualmente con fármacos que disminuyen la dosis necesaria de corticoide, cuya potencia se adapta a la gravedad y al riesgo de la propia enfermedad. Por ejemplo, los pacientes con LES que solo presentan exantema o sinovitis pueden tratarse con hidroxicloroquina, mientras que los pacientes con nefropatía deben tratarse con micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida u otros fármacos para tratar de manera efectiva dicha manifestación de la enfermedad. Del mismo modo, los pacientes con AR que tienen un título alto de ACPA, numerosas articulaciones inflamadas y erosiones en las radiografías iniciales de las manos y los pies se tratan con dosis rápidamente crecientes de metotrexato con o sin otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y uso temprano de inhibidores del factor de necrosis tumoral. Las medidas específicas y los tratamientos para disminuir el uso de corticoides se exponen en los capítulos de cada enfermedad reumática. En casi todas las enfermedades reumáticas se usan corticoides como tratamiento provisional con el objetivo de disminuir la dosis de manera gradual y usarlos de nuevo solo para las reagudizaciones de la enfermedad.

RESUMEN

Un amplio conjunto de clasificaciones de las enfermedades reumáticas proporcionan un marco global para analizar muchas de ellas. Cuando las clasificaciones se basan en mecanismos patogénicos y en características clínicas, facilitan la identificación de signos y síntomas específicos y orientan las futuras líneas de investigación. Aunque no todas las enfermedades reumáticas se ajustan a esta clasificación, un análisis sistemático y directo ayuda a establecer antes el diagnóstico correcto del paciente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

257

PRUEBAS DE LABORATORIO EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

DAVID S. PISETSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades reumáticas son un grupo heterogéneo de trastornos que se deben a mecanismos fisiopatológicos diversos y afectan al sistema osteomuscular así como a otros órganos. Estos trastornos van desde el dolor muscular y articular leve y difuso al fracaso renal grave y el accidente cerebrovascular. Aunque las enfermedades reumáticas tienen muchos orígenes, los trastornos inmunitarios que dan lugar a la inflamación local y sistémica son con frecuencia la base subyacente para la manifestación de la enfermedad. El enfoque diagnóstico conlleva por tanto una amplia gama de pruebas de laboratorio que pretenden evaluar los trastornos funcionales de órganos individuales y su relación con la inflamación y la autoinmunidad.

Las pruebas de laboratorio en pacientes con enfermedad reumática comprenden la determinación de biomarcadores de los siguientes tipos: antecedentes (riesgo de enfermedad), cribado (enfermedad subclínica), diagnóstico (enfermedad manifiesta), estadificación (gravedad o actividad de la enfermedad) y pronóstico (evolución de la enfermedad, respuesta al tratamiento, seguimiento del tratamiento). Algunas pruebas

booksmedicos.org

debe incluir la confirmación de la presencia o ausencia de dolor en la palpación, atrofia periarticular, eritema, inflamación, disminución de la amplitud de movimiento (ADM), zonas de traumatismo o de intervención quirúrgica previa y deformidad articular para permitir la comparación a lo largo del tiempo y entre diferentes médicos. Usar un método sistemático en cuatro pasos para la exploración articular facilita una exploración exhaustiva. Estos pasos son: 1) inspección (observar asimetría, eritema, inflamación y deformidad); 2) palpación (dolor, específicamente dolor al palpar la línea articular, aumento de temperatura, engrosamiento sinovial o derrame, hipertrofia ósea y crepitación); 3) ADM (tanto activa como pasiva en cada articulación), y 4) pruebas específicas para cada articulación o región. Una exploración completa debe valorar también posibles manifestaciones extraarticulares relevantes.

Ejemplos de signos y síntomas osteoarticulares que ayudan a clasificar una enfermedad reumática

Respecto a la exploración articular, la presencia de enrojecimiento (eritema) indica en ocasiones una inflamación más aguda y/o intensa. El eritema es más frecuente en el caso de infección o de artritis por cristales. El aumento de temperatura articular indica también inflamación subyacente. La inflamación articular, un signo definitivo de inflamación articular o artritis, puede indicar la presencia de derrame articular (exceso de líquido sinovial) por inflamación de la membrana sinovial (sinovitis). Cualquier tipo de síndrome doloroso específico por enfermedad reumática es una potencial causa de sinovitis. El engrosamiento óseo palpable alrededor de una articulación indica inflamación relacionada con osteófitos, una característica de la artrosis. La crepitación es una sensación de roce bajo la mano del explorador durante la movilidad activa o pasiva. La crepitación fina o uniforme suele indicar sinovitis proliferativa crónica, mientras que la áspera indica rugosidad de la superficie cartilaginosa o pérdida completa de cartílago hialino. La lesión articular se manifiesta como pérdida de cartílago o hipertrofia ósea. En algunas enfermedades, como AR, artritis psoriásica o artropatía de Jaccoud (una forma de artropatía deformante relacionada con LES), la deformidad se produce como consecuencia de subluxación o contractura articular relacionada con las fuerzas naturales en las articulaciones y en los tendones, y donde la sinovitis crónica ha causado distensión de la cápsula articular, laxitud ligamentosa, rotura tendinosa o contractura.

Exploración de la amplitud de movimiento

Para apreciar la función articular debe explorarse tanto la amplitud de movimiento pasiva como la activa. Por lo general, se explora primero la ADM activa, pidiendo al paciente que mueva la articulación lo máximo posible; la ADM activa precisa fuerza, inervación, función muscular y tendinosa y movilidad articular intactas. La ADM pasiva la explora el médico y en su mayor parte valora la movilidad articular, o en algunos casos el pinzamiento ligamentoso o tendinoso. En primer lugar, explorar la ADM activa permite al médico apreciar las posibles zonas de dolor y los puntos en los que debe explorar con delicadeza. Si la movilidad es completa en la ADM pasiva, es posible considerar otras causas de disminución de la movilidad.

Determinación del diagnóstico

Los hallazgos de la anamnesis y la exploración física meticulosas se utilizan para orientar un conjunto apropiado de pruebas diagnósticas. La tabla 256-3 y la figura 256-1 proporcionan pistas clínicas útiles para establecer el diagnóstico basándose en las clasificaciones generales de la tabla 256-1. Usando el algoritmo y la tabla 256-3, los médicos definen un diagnóstico diferencial más limitado y utilizan las pruebas diagnósticas apropiadas para confirmar el diagnóstico de sospecha.

Pruebas de laboratorio y de imagen en las enfermedades reumáticas

La identificación de hallazgos de laboratorio o de imagen específicos sirve de base a menudo para sustentar un diagnóstico y ayudar a establecer una clasificación específica de una enfermedad reumática.[5] Por ejemplo, para establecer el diagnóstico en la vasculitis es fundamental determinar los ANCA u obtener imágenes del árbol vascular de una región afectada. Del mismo modo, en las espondiloartropatías seronegativas es esencial obtener imágenes radiográficas de las articulaciones sacroilíacas si los síntomas son prolongados, o una RM si la enfermedad es de inicio más reciente. Las radiografías y la RM de regiones articulares específicas en la AD ayudan no solo a establecer el diagnóstico, sino también a estadificar la enfermedad. En el caso de la AR, es crucial determinar el factor reumatoide y el ACPA. Al considerar otras enfermedades reumáticas sistémicas seropositivas, la lista de autoanticuerpos posibles es mucho más amplia y, según el grado de dificultad para precisar el diagnóstico o para determinar la extensión de la enfermedad y la afectación orgánica asociada, es útil determinar dichos autoanticuerpos, que se enumeran en la tabla 256-4. Conviene recordar que el diagnóstico de una enfermedad reumática no debe basarse en una sola prueba, sino que los resultados de una prueba solo sirven para sustentar el diagnóstico.

TRATAMIENTO Tto

Las medidas terapéuticas para cada enfermedad reumática se explican con detalle en los siguientes capítulos. Una de las medidas terapéuticas que se aplica a las enfermedades reumáticas degenerativas sigue siendo calmar los síntomas con antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Para mejorar los síntomas se emplean también distintos tipos de fisioterapia e infiltraciones de corticoide o de otros fármacos. Si estas medidas conservadoras fracasan, se recurre con frecuencia a la cirugía ortopédica. Sin embargo, el tratamiento de las enfermedades reumáticas sistémicas e inflamatorias precisa habitualmente medidas más intensas y fármacos inmunomoduladores. Los corticoides son uno de los elementos principales a este respecto, sobre todo cuando existe riesgo de afectación de un órgano, cuando otros fármacos tardan tiempo en ser efectivos y en circunstancias en las que no hay otras opciones terapéuticas. Sin embargo, implican cierto riesgo que debe explicarse al paciente. Según la enfermedad, el tratamiento empieza habitualmente con fármacos que disminuyen la dosis necesaria de corticoide, cuya potencia se adapta a la gravedad y al riesgo de la propia enfermedad. Por ejemplo, los pacientes con LES que solo presentan exantema o sinovitis pueden tratarse con hidroxicloroquina, mientras que los pacientes con nefropatía deben tratarse con micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida u otros fármacos para tratar de manera efectiva dicha manifestación de la enfermedad. Del mismo modo, los pacientes con AR que tienen un título alto de ACPA, numerosas articulaciones inflamadas y erosiones en las radiografías iniciales de las manos y los pies se tratan con dosis rápidamente crecientes de metotrexato con o sin otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y uso temprano de inhibidores del factor de necrosis tumoral. Las medidas específicas y los tratamientos para disminuir el uso de corticoides se exponen en los capítulos de cada enfermedad reumática. En casi todas las enfermedades reumáticas se usan corticoides como tratamiento provisional con el objetivo de disminuir la dosis de manera gradual y usarlos de nuevo solo para las reagudizaciones de la enfermedad.

RESUMEN

Un amplio conjunto de clasificaciones de las enfermedades reumáticas proporcionan un marco global para analizar muchas de ellas. Cuando las clasificaciones se basan en mecanismos patogénicos y en características clínicas, facilitan la identificación de signos y síntomas específicos y orientan las futuras líneas de investigación. Aunque no todas las enfermedades reumáticas se ajustan a esta clasificación, un análisis sistemático y directo ayuda a establecer antes el diagnóstico correcto del paciente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

257

PRUEBAS DE LABORATORIO EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

DAVID S. PISETSKY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades reumáticas son un grupo heterogéneo de trastornos que se deben a mecanismos fisiopatológicos diversos y afectan al sistema osteomuscular así como a otros órganos. Estos trastornos van desde el dolor muscular y articular leve y difuso al fracaso renal grave y el accidente cerebrovascular. Aunque las enfermedades reumáticas tienen muchos orígenes, los trastornos inmunitarios que dan lugar a la inflamación local y sistémica son con frecuencia la base subyacente para la manifestación de la enfermedad. El enfoque diagnóstico conlleva por tanto una amplia gama de pruebas de laboratorio que pretenden evaluar los trastornos funcionales de órganos individuales y su relación con la inflamación y la autoinmunidad.

Las pruebas de laboratorio en pacientes con enfermedad reumática comprenden la determinación de biomarcadores de los siguientes tipos: antecedentes (riesgo de enfermedad), cribado (enfermedad subclínica), diagnóstico (enfermedad manifiesta), estadificación (gravedad o actividad de la enfermedad) y pronóstico (evolución de la enfermedad, respuesta al tratamiento, seguimiento del tratamiento). Algunas pruebas

booksmedicos.org

son útiles en cualquier circunstancia, en tanto que otras tienen usos más específicos, relacionados con sus características de rendimiento, especificidad y patrón de expresión durante la enfermedad. Debido a la eficacia creciente del tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide (AR) y a la disponibilidad de pruebas serológicas más específicas para el diagnóstico precoz, el cribado de laboratorio puede ser importante para mejorar el pronóstico identificando personas que tienen síntomas (p. ej., artralgias) que pueden representar las primeras manifestaciones de la enfermedad (autoinmunidad preclínica). El cribado serológico es útil también para identificar personas con riesgo de enfermedad (p. ej., hermanos o familiares de primer grado). En general, la evaluación del deterioro se basa en pruebas específicas de función o de estructura de un órgano terminal en vez de en marcadores del proceso. Para tratar al paciente es importante distinguir entre actividad y lesión, sobre todo en lo que respecta al uso de tratamientos asociados a efectos secundarios. En muchas enfermedades, el pronóstico refleja actividad continua de la enfermedad, así como lesión por actividad previa de la enfermedad y por efectos del tratamiento, por lo que son necesarias pruebas de laboratorio para evaluar los distintos procesos.

MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN

En muchos pacientes, el objetivo inicial de la evaluación es determinar la presencia de inflamación. La inflamación es la respuesta del cuerpo a la lesión y se caracteriza por una cascada de acontecimientos celulares y moleculares que surgen independientemente del estímulo o escenario (cap. 48). La respuesta inmediata a los estímulos inflamatorios se denomina *respuesta de fase aguda* e incluye un grupo de proteínas producidas sobre todo por el hígado en respuesta a citocinas como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la IL-1. Estas citocinas las producen los macrófagos y las células dendríticas tras el estímulo de los receptores de reconocimiento del patrón (PRR) que incluyen los receptores de tipo *toll* (TLR) y otros sistemas de detección distintos a los TLR que activan un sistema llamado *inflamasoma;* los PRR reconocen los productos intracelulares y los extracelulares bacterianos y virales, así como moléculas grandes y pequeñas (p. ej., trifosfato de adenosina, ácido úrico) liberadas por las células dañadas. El resultado es la estimulación de la inmunidad innata (caps. 46 y 48). Muchas proteínas de la respuesta de la fase aguda muestran grandes aumentos de las concentraciones séricas, aunque algunas disminuyen. Como las concentraciones de estas proteínas pueden aumentar de magnitud de forma llamativa, proporcionan un grupo sensible y poderoso de marcadores para la inflamación, ya se hayan inducido por infecciones, traumatismos o autoinmunidad.

De las proteínas estimuladas durante la respuesta de fase aguda, la proteína C reactiva (CRP) ha recibido la mayor parte de la atención como marcador de la inflamación en las enfermedades reumáticas y no reumáticas. La CRP es un miembro de la familia de las pentraxinas; aunque su función no se conoce del todo, su capacidad para unirse a la fosfocolina indica una función basurero para eliminar productos bacterianos o células dañadas y para atenuar las consecuencias de la infección o la lesión tisular.[1] Otras moléculas, como la proteína del amiloide sérico (SAP), el fibrinógeno y el complemento, también muestran elevaciones acentuadas de sus concentraciones durante la respuesta de fase aguda, lo que traduce un esfuerzo amplio de las defensas del huésped.

La concentración de CRP proporciona una medida muy útil de la inflamación y puede proporcionar información para clasificar el proceso clínico (p. ej., artritis inflamatoria frente a no inflamatoria) así como para evaluar la actividad de la enfermedad o el pronóstico (p. ej., actividad de AR o probabilidad de erosión articular). La ventaja de la medida de la CRP en la sangre, en lugar de las citocinas, es que las concentraciones de la proteína son mucho mayores. Además, las concentraciones de CRP permanecen elevadas durante un período más largo (días) que las de las citocinas; estas últimas aparecen solo de forma transitoria en la sangre y por tanto evitan su detección. Las concentraciones de CRP son determinadas en parte por factores genéticos y las iniciales son importantes para determinar la relevancia de cualquier incremento que se asocie a actividad de la enfermedad. Aunque la determinación de la CRP se realiza con frecuencia para evaluar el riesgo de ateroesclerosis, una complicación frecuente de la enfermedad reumática sistémica, su uso en el cribado de un paciente con una enfermedad inflamatoria debe tener en cuenta los distintos determinantes de este marcador, sobre todo durante la enfermedad activa.

Otra prueba de laboratorio sencilla que refleja la respuesta de fase aguda es la velocidad de sedimentación globular (VSG). En esta prueba, llamada con frecuencia *sedimentación,* se coloca sangre anticoagulada dentro de un tubo fino y largo y se la deja precipitar bajo la influencia de la gravedad durante 1 h. La distancia que la sangre recorre depende de varios factores, como la concentración de proteínas séricas como las inmunoglobulinas y el fibrinógeno, un reactante de fase aguda. La velocidad de sedimentación es inespecífica respecto a su asociación a enfermedades, y también depende de la edad y el sexo. Los límites superiores de normalidad varían entre mujeres y hombres. Otras pruebas de laboratorio simples señalan una respuesta de fase aguda. Por ejemplo, los pacientes con inflamación muestran con frecuencia una leucocitosis o trombocitosis, probablemente reflejo de la acción de citocinas y otros mediadores, como los glucocorticoides, durante este proceso. Con la inflamación crónica puede aparecer también una anemia de enfermedad crónica, y el hematocrito junto a los recuentos de leucocitos y plaquetas señalan la presencia de un proceso inflamatorio. En este sentido, en el lupus eritematoso sistémico (LES), la linfopenia, la trombocitopenia y los valores bajos de CRP caracterizan a menudo a la enfermedad activa, con una discordancia entre las observaciones de laboratorio y clínicas para el diagnóstico.

EVALUACIÓN DE LABORATORIO DE LAS ENFERMEDADES OSTEOMUSCULARES

La presentación más frecuente de las enfermedades osteomusculares es el dolor articular y periarticular asociado a un deterioro funcional. A las enfermedades que producen síntomas articulares se les llama en conjunto artritis, lo que implica inflamación. Pero la extensión de la inflamación en estas enfermedades varía mucho, de forma que algunas formas como la artrosis (cap. 262) solo muestran signos limitados de inflamación local o sistémica.

La artritis se debe a muchas enfermedades diferentes y aparece en varios patrones definidos por el número y tamaño de articulaciones afectadas, la simetría y la afectación de las articulaciones axiales y periféricas. Para cada patrón (p. ej., poliartritis crónica), un aspecto clave del diagnóstico tiene que ver con su lugar en el espectro de artritis inflamatorias frente a no inflamatorias. Además, aunque muchas enfermedades pueden producir artritis, su prevalencia varía mucho. La artrosis o enfermedad articular degenerativa es la forma más frecuente de artritis no inflamatoria y la AR la forma más frecuente de artritis inflamatoria.

El diagnóstico diferencial de la artritis se basa en una anamnesis y exploración física exhaustivas para evaluar síntomas indicativos de inflamación (p. ej., rigidez matutina y astenia), la presencia de sinovitis y los resultados de las pruebas de laboratorio que señalan una inflamación. De estas pruebas, la VSG y la CRP son indicadores inespecíficos de inflamación. Sin embargo, según el estadio de la enfermedad y el tratamiento previo del paciente, la CRP y la VSG pueden ser normales en el momento de la evaluación inicial, dado que numerosos tratamientos, sobre todo los dirigidos contra las citocinas, disminuyen de forma eficaz la respuesta de fase aguda. Diversos análisis de otros mediadores permiten demostrar actividad de la enfermedad en estas circunstancias. Dos pruebas de autoanticuerpos, el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos frente a las proteínas citrulinadas, proporcionan información diagnóstica más específica. Dadas las características demográficas de la artritis inflamatoria, las pruebas de anticuerpos antinucleares forman también a menudo parte de esta evaluación.

Factor reumatoide

El FR comprende una familia de especificidades que se une a la molécula de inmunoglobulina G (IgG). Estos FR se dirigen sobre todo contra la región constante o porción Fc de la IgG, reaccionando con determinantes antigénicos que probablemente sean de origen tridimensional. Los FR IgM son los más abundantes de estos anticuerpos y han sido los más fáciles de medir mediante análisis de aglutinación con eritrocitos o esferas de látex cubiertas de IgG. Recientemente se ha usado un análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) y la nefelometría para detectar FR.

Los FR aparecen aproximadamente en el 80% de los pacientes con AR (cap. 264) y representan un criterio para la clasificación o diagnóstico de esta enfermedad. Además, las concentraciones altas de FR se asocian a menudo a un peor pronóstico, a la aparición de erosiones articulares en las radiografías y a la deformidad. A pesar de estas asociaciones, el FR aparece en los sueros de pacientes con una amplia variedad de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias así como en sujetos normales, en especial con la edad (tabla 257-1). La aparición frecuente de FR puede reflejar su origen y función en las respuestas inmunitarias innatas para favorecer la unión de la IgG al antígeno por el entrecruzamiento de los Fc. Aunque los FR pueden aparecer en muchas enfermedades distintas de la AR, dependiendo de la probabilidad previa a la prueba, la prueba es con todo eficaz en la evaluación de los pacientes con artritis inflamatoria.

Anticuerpos frente a proteínas citrulinadas

Los anticuerpos frente a proteínas citrulinadas son otros autoanticuerpos específicos importantes en el diagnóstico de la AR (cap. 264). La citrulina es una modificación postranslacional del aminoácido arginina debida a una desimidación. Esta reacción química la cataliza la enzima peptidilo arginina desiminasa (PAD) y puede aparecer en el marco de la inflamación; se desconoce la función de esta modificación. La citrulinación puede afectar a muchas proteínas diferentes, lo que crea lugares antigénicos sobre proteínas como vimentina, enolasa y filagrina.[2]

Aunque los anticuerpos se dirigen contra residuos citrulinados en proteínas intactas, pueden medirse cómodamente usando péptidos sintéticos que contienen citrulina. Entre estos antígenos sintéticos, una proteína que contenga citrulina con una estructura cíclica proporciona análisis sensibles y específicos en un formato de ELISA. Los anticuerpos dirigidos contra este tipo antígeno se llaman anti-CCP *(cyclic citrullinated protein)* y pueden distinguirse formalmente de los anticuerpos frente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 257-1 ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y ENFERMEDADES NO REUMÁTICAS ASOCIADAS AL FACTOR REUMATOIDE POSITIVO

ENFERMEDADES	FRECUENCIA
Artritis reumatoide	50-90%
Lupus eritematoso sistémico	15-35%
Síndrome de Sjögren	75-95%
Esclerosis sistémica	20-30%
Polimiositis/dermatomiositis	5-10%
Crioglobulinemia	40-100%
Enfermedad mixta del tejido conectivo	50-60%
Envejecimiento (> 70 años)	10-25%
Infección	
Endocarditis bacteriana	25-50%
Enfermedad del hepática	15-40%
Tuberculosis	8%
Sífilis	Hasta 13%
Enfermedades parasitarias	20-90%
Lepra	5-58%
Infección viral	15-65%
Enfermedad pulmonar	
Sarcoidosis	3-33%
Fibrosis pulmonar intersticial	10-50%
Silicosis	30-50%
Asbestosis	30%
Diversas enfermedades	
Cirrosis biliar primaria	45-70%
Tumores malignos	5-25%

Modificado de Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med.* 1991;91:530.

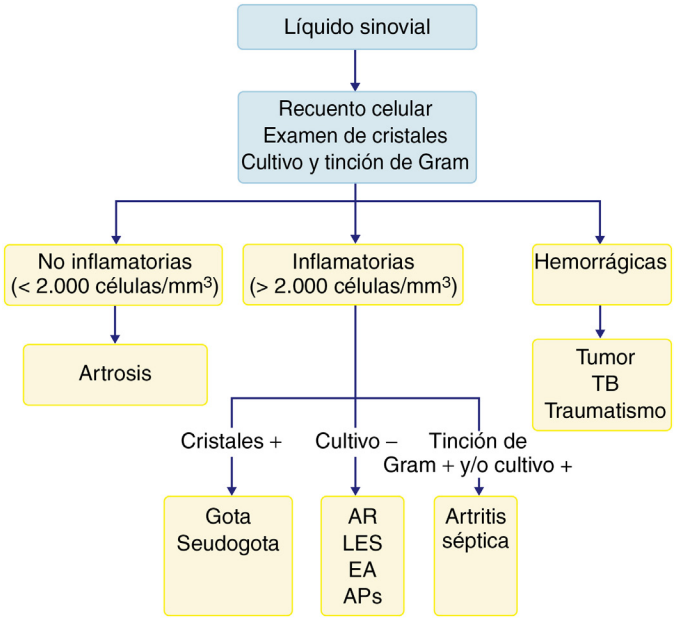

FIGURA 257-1. Algoritmo para el análisis del líquido articular. Se indican ejemplos de artritis inflamatoria, aunque muchas enfermedades pueden producir estos síntomas. APs = artritis psoriásica; AR = artritis reumatoide; EA = espondilitis anquilosante; LES = lupus eritematoso sistémico; TB = tuberculosis.

a las propias proteínas citrulinadas (ACPA, o *anti-citrullinated protein antibodies*). Suele usarse el término *anti-CCP* para estas especificidades, aunque formalmente no es sinónimo de ACPA. Los ACPA se evalúan con diversas técnicas analíticas, utilizando como antígenos proteínas modificadas o conjuntos de péptidos. Para detectar anticuerpos anti-CCP, la formulación de péptidos ha cambiado con los años como designa la generación del análisis. Además, los resultados varían entre los distintos análisis comercializados, lo que hace importante conocer las características de rendimiento para interpretar los resultados de las pruebas.

Los anticuerpos anti-CCP están estrechamente asociados a la AR y son uno de los criterios de clasificación de los pacientes afectados por esta enfermedad.[3] Según la técnica de análisis, estos anticuerpos están presentes en el 60-70% de los pacientes con AR y son infrecuentes en otras formas de artritis inflamatoria, lo que hace que su presencia sea importante para el diagnóstico. De manera notable, los anticuerpos anti-CCP pueden estar presentes antes que otros signos y síntomas de AR, lo que indica la utilidad del cribado en pacientes de riesgo. Además, en pacientes con artralgias sin signos clínicos de sinovitis en la exploración, la presencia de anti-CCP predice la aparición consiguiente de artritis. Por tanto, debido a la especificidad de los anti-CCP para la AR, su presencia en pacientes con signos y síntomas iniciales de enfermedad puede indicar el diagnóstico de AR y permitir un inicio más temprano del tratamiento antes de que la enfermedad se manifieste por completo. A este respecto, aunque en la AR los anti-CCP a veces están ausentes, su presencia define subgrupos de la enfermedad con diferencias en la etiología, la evolución clínica y la respuesta al tratamiento.

Análisis del líquido articular

El análisis del líquido articular puede proporcionar datos decisivos en la evaluación de la artritis y, en algunos casos, un diagnóstico definitivo. Este análisis es esencial en el marco de la monoartritis aguda para investigar la posibilidad de infección; en las formas crónicas de artritis, el líquido articular debe analizarse si hay incertidumbre sobre el diagnóstico y la afectación desproporcionada de una articulación frente a las otras. La artrocentesis es un procedimiento estéril que se realiza con un anestésico local. Aunque el líquido puede analizarse para estudiar su viscosidad y contenido en mucina, los más informativos son el recuento celular, el estudio de los cristales y las tinciones y cultivos para evaluar la infección.

En función de los recuentos celulares, los líquidos articulares pueden clasificarse en cuatro tipos principales: no inflamatorios, inflamatorios, sépticos y hemorrágicos. Un líquido no inflamatorio tiene menos de 2.000 células/mm^3 con un predominio mononuclear. Un líquido inflamatorio tiene más de 2.000 células/mm^3, y con frecuencia se usa como límite superior de este tipo de líquido las 50.000 células/mm^3, con un predominio polimorfonuclear. Un líquido séptico es un líquido inflamatorio en el que el cultivo o la tinción en busca de microorganismos demuestra infección. La sospecha de infección es especialmente alta en líquidos con recuentos celulares superiores a los 50.000/mm^3. No obstante, la artritis inducida por cristales puede dar lugar a recuentos celulares de esta magnitud, y un líquido infectado puede tener recuentos inferiores a esta cifra. Los líquidos hemorrágicos tienen un predominio de eritrocitos que puede acercarse al de la sangre.

En el marco de una monoartritris aguda, la enfermedad inducida por cristales es mucho más frecuente que la infección, y la presencia de cristales se demuestra por microscopia con luz polarizada. Con esta técnica, los cristales de urato monosódico en la gota aparecen en forma de aguja y tienen birrefringencia negativa. Por el contrario, los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en la seudogota son de forma romboidal y tienen una birrefringencia débilmente positiva. La infección puede coexistir con la enfermedad inducida por cristales, lo que exige un estudio microbiológico incluso cuando se encuentren cristales. Los líquidos hemorrágicos también pueden deberse a la infección, aunque su presencia indica una neoplasia maligna o un traumatismo. La figura 257-1 proporciona un algoritmo para el análisis del líquido articular.

Dependiendo de las observaciones clínicas y los resultados de las pruebas de laboratorio iniciales, pueden realizarse otros estudios para investigar posibilidades diagnósticas menos frecuentes como las enfermedades metabólicas o las neoplasias malignas. La evaluación de laboratorio de la artritis inflamatoria también puede precisar pruebas serológicas para infecciones como la enfermedad de Lyme, la infección por el VIH o la hepatitis.

EVALUACIÓN DE LABORATORIO DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS SISTÉMICAS

Entre las enfermedades reumáticas, algunas se caracterizan por una inflamación sistémica grave que puede dar lugar a manifestaciones que amenacen los órganos y la vida. Estas enfermedades pueden tener artritis como uno de sus componentes y síntoma de presentación, aunque la prominencia de las manifestaciones extraarticulares, especialmente en cómo evolucionan con el tiempo y afectan a órganos como el riñón, apunta a su naturaleza sistémica. Estas enfermedades pueden clasificarse en función de las observaciones clínicas, serológicas y anatomopatológicas, y de la presencia de vasculitis, independientemente del tamaño del vaso sanguíneo, lo que proporciona una característica unificadora para la clasificación de la enfermedad.

Los términos *enfermedad del tejido conectivo* (ETC) y *enfermedad vascular del colágeno* denotan un grupo de enfermedades que comprende la AR, el LES, el síndrome de Sjögren, la polimiositis, la dermatomiositis y la esclerosis sistémica progresiva. Las enfermedades de este grupo pueden mostrar manifestaciones clínicas frecuentes o solapadas, en especial al principio de su evolución, cuando sus presentaciones pueden ser muy parecidas. En este estadio de la enfermedad, el trastorno puede llamarse *ETC indiferenciada*, y los marcadores serológicos son a veces predictivos del diagnóstico final.

booksmedicos.org

Anticuerpos antinucleares

La expresión de anticuerpos frente a los componentes del núcleo celular (anticuerpos antinucleares, o ANA) es característica de la ETC y es prácticamente constante en los pacientes con LES (cap. 266). Estos anticuerpos se dirigen contra macromoléculas nucleares, como el ADN, el ARN y proteínas, así como complejos de proteínas con el ácido nucleico. Estos antígenos se expresan de forma ubicua en las células y ayudan en procesos críticos relacionados con la estructura cromosómica, la división celular, la transcripción y la traducción. Se desconoce la base de la antigenicidad de estas moléculas, aunque el ADN y el ARN tienen actividades inmunitarias intrínsecas y pueden estimular la producción de citocinas mediante la acción en los TLR y los PRR frente a TLR especialmente cuando es en forma de complejos inmunitarios. Además, estos antígenos pueden sufrir modificación postraduccional, así como reacciones de escisión enzimática durante la muerte celular, aumentando probablemente su inmunogenia.

Los ANA se miden frecuentemente mediante análisis de inmunofluorescencia (IF) en los que se incuban los sueros con cultivos de células tisulares (p. ej., células Hep2) fijadas al porta de vidrio. La unión del anticuerpo se revela mediante microscopia de fluorescencia tras incubar el porta con una antiinmunoglobulina fluorescente. Los resultados se comunican refiriendo el patrón de fluorescencia así como el título final de sueros en que puede observarse la fluorescencia. Los patrones de unión difieren en función de la localización del objetivo macromolecular particular, aunque predominan unos pocos patrones. Estos patrones son el homogéneo, el anular, el nucleolar y el moteado; además, las pruebas de ANA pueden detectar anticuerpos frente a antígenos citoplásmicos. A pesar de algunas asociaciones a enfermedades, estos patrones no tienen importancia diagnóstica. La tabla 257-2 presenta una lista de los principales ANA con su patrón y enfermedades asociadas.

Una limitación importante de los análisis de los ANA tiene que ver con la reactividad positiva frecuente en los sueros de sujetos por lo demás normales que carecen de pruebas de una ETC. Según el título para cribado, los sueros de hasta el 20% de las personas sanas expresan reactividad en la prueba ANA IF.[4] No se conoce bien el fundamento de esta reactividad, que es más frecuente en las mujeres que en los hombres, pero puede reflejar una predisposición a la autoinmunidad, que se manifiesta en la producción de ANA en ausencia de otras alteraciones inmunopatológicas para el desarrollo completo de una ETC. Como las pruebas de ANA se realizan a menudo para evaluar síntomas inespecíficos como las artralgias, la astenia y la fiebre, una prueba positiva debe interpretarse con precaución y no usarse como prueba de una ETC sin un correlato clínico o pruebas de laboratorio.

Gracias a estudios bioquímicos detallados ahora conocemos la identidad molecular de muchos ANA, lo que permite el desarrollo de análisis inmunoquímicos específicos que usan técnicas que pueden eliminar la necesidad de la inspección visual de una preparación marcada con fluorescencia. Estas pruebas (p. ej., ELISA) pueden realizarse de forma individual, aunque los análisis múltiples evalúan de forma simultánea múltiples especificidades. Con los análisis múltiples puede generarse una versión de la prueba de ANA midiendo anticuerpos frente a un equipo seleccionado de autoantígenos más dirigidos, de manera que la unión positiva a cualquiera de ellos se considere indicativa de un valor positivo de ANA. Como el suero de los pacientes con LES y otras enfermedades inflamatorias sistémicas contiene numerosos ANA, centrarse en un grupo limitado de especificidades puede pasar por alto algunos sueros positivos. Además no se ha aclarado el significado de las concentraciones bajas de anticuerpos detectadas con los análisis inmunoquímicos. Así, aunque los análisis múltiples son más sencillos de realizar que las pruebas de ANA habituales mediante tinción inmunofluorescente, en ciertas situaciones clínicas, el análisis IF sigue siendo una prueba de laboratorio importante para evaluar a los pacientes.

Entre las muchas especificidades de los ANA identificadas ahora, solo algunas se estudian habitualmente por su valor para el diagnóstico y el pronóstico. En ciertas ETC, el diagnóstico puede determinarse con facilidad a partir de las observaciones clínicas u otras pruebas de laboratorio. En estos casos, la determinación de los ANA proporciona información confirmatoria así como pistas de la aparición de ciertas manifestaciones clínicas.

Anticuerpos frente al ADN

Los anticuerpos frente al ADN (anti-ADN) son marcadores serológicos del LES y representan un criterio en la clasificación de los pacientes con esta enfermedad (cap. 266). Estos anticuerpos se unen a lugares en el ADN unicatenario (ss) y bicatenario (ds), aunque los anticuerpos anti-ADNds son más específicos del LES y por tanto los que se miden habitualmente. Aunque estos anticuerpos pueden unirse al ADN libre, el ADN de la célula está unido a histonas para formar una estructura llamada *nucleosoma*, donde el ADN rodea a un centro de histona. Luego el anti-ADN puede considerarse un subgrupo de anticuerpos frente a los nucleosomas, donde los nucleosomas probablemente sirven de antígeno rector de esta respuesta.[5]

En la práctica clínica, la medida de los anticuerpos anti-ADN es un elemento importante en la evaluación de los pacientes con una amplia variedad de síntomas clínicos, dada la heterogeneidad y naturaleza multisistémica del LES. Las determinaciones de anti-ADN, además de su valor en diagnóstico, también proporcionan información pronóstica y sirven de índice de la actividad de la enfermedad. La asociación a la actividad de la enfermedad parece más fuerte en la glomerulonefritis, probablemente por la función de los inmunocomplejos de ADN-anti-ADN en la inmunopatogenia. La asociación de anticuerpos anti-ADN a otras manifestaciones de la enfermedad es menos cierta, lo que limita el uso de este marcador como una medida de la actividad general de la enfermedad. No obstante, la presencia de anti-ADN es importante para evaluar la probabilidad de respuesta a tratamientos como belimumab (anti-BLyS o anti-BAFF), un fármaco indicado para tratar pacientes con enfermedad activa manifestada por la presencia de anticuerpos anti-ADN o una prueba ANA positiva.

Pueden usarse varios métodos inmunoquímicos para detectar anticuerpos anti-ADN, aunque los análisis de ELISA en fase sólida son prácticos y sensibles y eliminan la necesidad de radiactividad. El análisis varía en función del espectro de los anticuerpos anti-ADN detectados y los resultados entre los análisis pueden no correlacionarse.[6] No obstante, dentro de cada análisis, el rango dinámico de la prueba es amplio. Con el tratamiento y la inactividad de la enfermedad, los anticuerpos anti-ADN pueden desaparecer prácticamente; con la reactivación, las concentraciones pueden aumentar de forma espectacular. Esta propiedad distingue los anticuerpos anti-ADN de otros ANA en el LES, cuyas concentraciones tienden a ser más constantes en el tiempo.

TABLA 257-2 SELECCIÓN DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES Y ENFERMEDADES REUMÁTICAS

PATRÓN DE LA ENFERMEDAD	ANTICUERPO	ANTÍGENO	ASOCIACIÓN
Homogéneo	Antihistona	Histonas H1, H2A, H2B, H3, H4	Lupus inducido por fármacos (> 95%)
Anular	Anti-ADN bicatenario	ADN bicatenario	LES (50%)
Moteado	Anti-Sm	Proteínas snRNP	LES (30%)
	Anti-U1-RNP	Proteínas snRNP U1	LES (30%); EMTC (> 95%)
	Anti-Ro (SS-A)	Dos proteínas unidas al ARN pequeño Y1-Y5	LES (30%); síndrome de Sjögren (70-80%)
	Anti-La (SS-B)	Proteína aislada más el transcripto de la ARN-polimerasa III	LES (15%); síndrome de Sjögren (50-70%)
	Anti-Ku	Proteína de unión al ADN	LES (10%)
	Anti-SCL-70	ADN-topoisomerasa I	ESP (40-70%); CREST (10-20%)
Nucleolar	Anti-PM-Scl	Complejo proteico nucleolar	ESP (3%); PM (8%)
	Anti-Mi-2	Complejo proteico nuclear	DM (15-20%)
	Anti-ARN-polimerasa	Subunidades de ARN-polimerasa I	ESP (4%)
Células en división	Anticentrómero	Centrómero/proteína cinetocoro	CREST (80%); ESP (30%)
	Antiantígeno nuclear de la célula en proliferación nucleares	Proteína auxiliar de ADN-polimerasa δ	LES (3%)
Citoplásmico	Anti-Jo-1	Histidilo ARNt-sintetasa	EPI en PM/DM (18-25%)
	Anti-PL-7	Treonilo ARNt-sintetasa	PM/DM (3%)
	Anti-PL-12	Alanilo ARNt-sintetasa	PM (4%)
	Anti-SRP	Partícula de reconocimiento de la señal	LES (10%)
	Anti-P ribosómico	Subunidad ribosómica grande	PM/DM (3%)

ARNt = ARN de transferencia; CREST = calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia; DM = dermatomiositis; EMTC = enfermedad mixta del tejido conectivo; EPI = enfermedad pulmonar intersticial; ESP = esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia difusa); LES = lupus eritematoso sistémico; PM = polimiositis; snRNP = ribonucleoproteína nuclear pequeña.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Como es el caso de otros ANA, la aparición de los anticuerpos anti-ADN en el suero puede preceder a otras manifestaciones del LES, lo que aconseja la vigilancia si estos anticuerpos están presentes en pacientes con síntomas indicativos de una ETC pero que carecen de otros signos para establecer un diagnóstico firme.

Otros anticuerpos antinucleares

Los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP se relacionan con especificidades que suelen aparecer juntas en los sueros de los pacientes con LES, un fenómeno llamado *ligamiento.* Estos anticuerpos se unen a proteínas en partículas subcelulares llamadas *snRNP* (ribonucleoproteínas nucleares pequeñas) que están compuestas de un grupo de proteínas y de ARN rico en uridina. Los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP difieren en su especificidad y en su capacidad para provocar la inmunoprecipitación de las moléculas de ARN ligadas. Los anticuerpos anti-Sm aparecen solo en pacientes con LES y representan un marcador serológico en la clasificación de la enfermedad. Por el contrario, pueden aparecer anticuerpos anti-RNP en los sueros de los pacientes con otras presentaciones clínicas y, sin anti-Sm, pueden caracterizar a los pacientes con manifestaciones solapadas de ETC, la también llamada ETC mixta o EMTC. En el LES, las frecuencias de los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP varían entre grupos raciales y étnicos, aunque no se ha establecido ninguna asociación clara a manifestaciones clínicas particulares.

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La (o anti-SS-A y anti-SS-B), otro grupo de ANA ligados, se dirigen contra los complejos proteína-ARN que participan en el metabolismo celular del ARN. Estos anticuerpos se expresan más ampliamente en pacientes con ETC y aparecen en el suero de los pacientes con LES, AR y síndrome de Sjögren, entre otras. La evaluación de estos anticuerpos es importante por su asociación al síndrome del lupus neonatal, que se debe al paso transplacentario de anticuerpos y causa un bloqueo cardíaco congénito así como un exantema en el recién nacido. Aunque Sm/RNP y Ro/La son complejos de proteínas y ARN, estos anticuerpos están expresados en distintos subgrupos de pacientes, lo que indica mecanismos de inducción y asociaciones clínicas diferentes.[7]

Aunque los ANA se dirigen a antígenos ubicuos, se expresan no obstante en patrones específicos de enfermedad y pueden asociarse a manifestaciones específicas de órganos particulares. Estas asociaciones incluyen los anticuerpos frente al ribosoma P asociados a la afectación del sistema nervioso central en el LES, los anticuerpos frente a la ADN-topoisomerasa 1 (anti-SCL-70) asociados a la esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia difusa), los anticuerpos frente a los centrómeros asociados al síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), y los anticuerpos frente a la sintetasa de ARN de transferencia de histidilo (anti-Jo-1) asociados a la enfermedad pulmonar intersticial en la esclerodermia (cap. 267). En las miopatías inflamatorias, la presencia de ciertos autoanticuerpos puede estar asociada a patrones particulares de enfermedad, con presencia de anticuerpos contra la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa en un síndrome de miositis necrosante. Este síndrome se da en pacientes tratados con estatinas, que inhiben esta enzima.[8]

Además de su asociación a manifestaciones específicas de la enfermedad, los anticuerpos frente a las proteínas de unión al ADN y al ARN como el Sm y el RNP pueden contribuir a la mala regulación inmunitaria global de pacientes con enfermedades autoinmunitarias debido a la formación de complejos inmunitarios que contienen ADN o ARN. Estos complejos pueden estimular la producción del interferón de tipo 1 al activar los detectores de ácido nucleico TLR y no TLR así como otros receptores celulares (p. ej., receptores del Fc). Debido a que los inmunoanálisis del interferón en el suero del paciente son limitados, se observa con más claridad en el patrón de expresión génica conocido como firma del interferón en las células sanguíneas periféricas. Este distintivo puede evaluarse con análisis de micromatrices de ADN y medición de conjuntos más limitados de moléculas de ARN mensajero inducidos por interferón. Como los anticuerpos frente a las proteínas de unión al ARN en particular pueden promover este patrón, el análisis serológico de estos ANA puede permitir evaluar la probabilidad de que se produzcan alteraciones inmunitarias específicas e inespecíficas.[9]

Anticuerpos frente a fosfolípidos

Definidos originalmente por sus efectos sobre las pruebas de coagulación hechas en el laboratorio, los anticuerpos frente a los fosfolípidos (APL) se asocian a la trombosis *in vivo* y se han llamado *anticoagulantes lúpicos* (LAC). Los pacientes con estos anticuerpos muestran un trastorno clínico, denominado *síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos,* que se caracteriza por trombosis arterial o venosa, trombocitopenia y aborto espontáneo en el primer trimestre (cap. 176). Este síndrome puede aparecer por sí mismo o en el contexto del LES, donde puede contribuir a la aceleración de la ateroesclerosis, el accidente cerebrovascular prematuro y el infarto de miocardio. La evaluación de laboratorio de esta enfermedad consiste en análisis específicos de anticuerpos frente a fosfolípidos y proteínas relacionadas, así como análisis funcionales de la coagulación. Debido a que la expresión de estos anticuerpos puede variar con el paso del tiempo, hay que realizar las pruebas en más de una ocasión al menos separadas 6 semanas. Es más, puede que los resultados de los análisis inmunoquímicos y funcionales no sean congruentes, lo que está relacionado probablemente con la heterogeneidad de los anticuerpos.

La serología de los APL es complicada, porque está relacionada con la naturaleza de los antígenos destinatarios, así como con la heterogeneidad de los pacientes.[10,11] Estos antígenos comprenden fosfolípidos como la cardiolipina. Sin embargo, esta puede unirse a la β_2-glucoproteína 1, que también es un destinatario de los anticuerpos en esta enfermedad. La evaluación serológica comprende análisis con un complejo de cardiolipina y β_2-glucoproteína 1, así como β_2-glucoproteína 1 en formato ELISA utilizando reactivos para medir IgG e IgM. La asociación de anticuerpos y trombosis es más sólida con anticuerpos IgG; la determinación del isotipo de IgA también aporta información, dependiendo de los resultados de los análisis de IgG y de IgM. Los análisis ELISA para estos anticuerpos no están unificados todavía, lo que hace importante especificar las características del análisis relacionadas con la cuantificación como los límites usados para definir la positividad y los valores que se consideran significativos.

Los análisis funcionales de los LAC son pruebas dirigidas a la inhibición de la coagulación en el laboratorio (p. ej., tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de veneno de víbora de Russell diluido), que reconocen las discordancias entre la trombosis *in vivo* y la anticoagulación en el laboratorio. Los análisis funcionales para detectar los anticoagulantes lúpicos conllevan un paso previo en el cual el plasma del paciente se mezcla con plasma normal para determinar la presencia de un inhibidor (p. ej., un anticuerpo) en lugar de un estado de déficit. Los mecanismos por los que los anticuerpos frente a los fosfolípidos y las proteínas afines pueden provocar la trombosis *in vivo* son desconocidos, aunque estos anticuerpos pueden interactuar con la superficie de las células (p. ej., el endotelio) para promover un estado protrombótico. La mejor manera de evaluar la probabilidad de este síndrome es considerar los resultados de los análisis inmunológicos y de los análisis funcionales en cada paciente individual, ya que ambos factores favorecen los episodios trombóticos.

Complemento

La evaluación del sistema del complemento puede proporcionar información valiosa sobre la actividad de enfermedades en las que el depósito de inmunocomplejos puede promover la inflamación y la lesión tisular (cap. 50). Este sistema se compone de un gran número de proteínas que funcionan en una cascada enzimática para generar productos de degradación que amplifican las reacciones inmunitarias y favorecen la destrucción o retirada de microorganismos extraños así como de células dañadas. En el marco del LES y en ciertas formas de vasculitis y glomerulonefritis, los complejos inmunitarios activan el complemento para promover la inflamación local. Esta activación puede medirse mediante la concentración del complemento total en la sangre mediante análisis funcionales de la actividad hemolítica; mediante la medida de componentes individuales del complemento como el C3 y el C4, cuyas concentraciones se reducen por escisión durante la activación; mediante la medida de los productos de escisión de los componentes del complemento; y mediante la medida de los fragmentos del complemento unidos a los eritrocitos durante la activación del complemento. Las proteínas del sistema del complemento son reactantes de fase aguda y pueden aumentar con la inflamación, incluida la enfermedad activa. En correspondencia, las concentraciones bajas pueden reflejar un déficit hereditario del complemento en lugar de su consumo; el déficit génico de C1q, por ejemplo, se asocia mucho al LES.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son autoanticuerpos que reaccionan frente a determinantes del neutrófilo y aparecen sobre todo en pacientes con ciertas formas de vasculitis necrosante o glomerulonefritis rápidamente progresiva. Como reflejo de la serología, estos trastornos se han denominado vasculitis asociada a ANCA (VAA). Se distinguen dos formas principales de ANCA en función de los antígenos diana y del patrón de inmunofluorescencia de los neutrófilos fijados: PR3-ANCA (C-ANCA), que reaccionan con la proteinasa 3 (PR3) y MPO-ANCA (P-ANCA), que reaccionan con la mieloperoxidasa (MPO). Mediante inmunofluorescencia, los PR3-ANCA tiñen el citoplasma; la tinción de los MPO-ANCA se localiza en la zona perinuclear. También se han identificado ANCA frente a otras proteínas, pero pueden aparecer en trastornos diferentes a las vasculitis.

Al evaluar una enfermedad inflamatoria multisistémica grave, es importante determinar los ANCA para analizar las posibilidades diagnósticas.[12] Los ANCA se asocian a distintas manifestaciones clínicas en pacientes con VAA y ayudan a definir patrones de afectación clínica en términos de afectación de un sistema de órganos, así como de histopatología (p. ej., presencia de inflamación granulomatosa). El PR3-ANCA es frecuente en pacientes con granulomatosis con polivasculitis (GPV, antes granulomatosis de Wegener) y en la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (GEPV, antes enfermedad de Churg-Strauss). El MPO-ANCA marca la evolución de la vasculitis causada por polivasculitis microscópica.[13] Aunque existe superposición entre la serología y las manifestaciones clínicas, PR3-ANCA es más frecuente en los pacientes con enfermedad de las vías respiratorias altas y MPO-ANCA es más frecuente en los pacientes con nefropatía rápidamente progresiva (cap. 270).

booksmedicos.org

En los pacientes con glomerulonefritis asociada a ANCA, el riñón carece de depósitos inmunitarios, como indica la falta de tinción de las inmunoglobulinas o el complemento. La enfermedad renal es este tipo se denomina *glomerulonefritis pauciinmunitaria*. Aunque las pruebas de ANCA son útiles para el diagnóstico inicial, su papel en la evaluación de la actividad de la enfermedad está menos claro. En ocasiones, en pacientes muy afectados y que no pueden tolerar una biopsia pulmonar o renal, la presencia de un ANCA puede usarse como prueba preliminar para el diagnóstico con el fin de iniciar el tratamiento inmunodepresor. La prueba de ANCA es útil también para evaluar la probabilidad de recidiva, porque los pacientes que expresan PR3-ANCA están expuestos a riesgo de enfermedad recurrente.

Crioglobulinas

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas séricas que precipitan con el frío y favorecen la patogenia de enfermedades inflamatorias sistémicas a través de su depósito tisular. La presencia de una crioglobulina se detecta permitiendo a la sangre, que se recoge caliente, permanecer a 2-4 °C durante 1 o más días. Tras la centrifugación, la cantidad de crioprecipitado se mide y expresa en forma de criocrito. Antes del análisis, es importante que la sangre permanezca a una temperatura de 37 °C durante todos los pasos, desde que se extrae hasta la separación de la fracción sérica después de la coagulación. Existen termos con arena o agua precalentada y otros aparatos especiales para mantener los tubos de sangre a 37 °C durante el transporte. Si no se toman estas precauciones, puede producirse crioprecipitación incluso a temperatura ambiente antes de separar el suero de las células sanguíneas, causando posiblemente un resultado falso negativo.[14]

El análisis posterior del crioprecipitado por análisis inmunoquímico permite detectar sus componentes. Las crioglobulinas pueden clasificarse en tres tipos principales en función de su composición: 1) simples o de tipo I; 2) mixtas de tipo II; y 3) mixtas de tipo III. Una crioglobulina de tipo I consta solo de una inmunoglobulina monoclonal que precipita con el frío. Una crioglobulina mixta contiene FR unido a IgG policlonal para formar un inmunocomplejo. En las crioglobulinas de tipo II, el FR IgM es monoclonal, y en el tipo III el FR IgM es policlonal.

Las crioglobulinas de tipo I aparecen en pacientes con trastornos linfoproliferativos como la macroglobulinemia de Waldenström, el mieloma múltiple o el linfoma linfocítico crónico (caps. 184 y 187). Por el contrario, los pacientes con crioglobulinas mixtas pueden presentar una amplia variedad de signos y síntomas debidos a la vasculitis. Estas manifestaciones son la púrpura (un signo de una vasculitis leucocitoclástica), la debilidad, la artritis y la neuropatía; representan un síndrome conocido como *crioglobulinemia mixta esencial*. La mayoría de los pacientes con este trastorno tiene una infección por el virus de la hepatitis C, y hay componentes del virus en estos complejos. Estos pacientes tienen pruebas serológicas de esta infección así como manifestaciones atribuibles a la hepatopatía subyacente. Como en el caso de otras ETC y enfermedades inflamatorias sistémicas, la evaluación de los pacientes con crioglobulinemia mixta esencial exige prestar atención a todo el paciente y a la influencia de la enfermedad sobre múltiples órganos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

258

PRUEBAS DE IMAGEN EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

RONALD S. ADLER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tradicionalmente, las enfermedades reumáticas se han tipificado bien mediante las pruebas de imagen habituales. La evaluación radiográfica ha sido suficiente para describir las anomalías y para proporcionar un número relativamente pequeño de posibilidades diagnósticas diferentes, ya que estos trastornos se manifiestan a menudo con distribuciones características y presentan alteraciones específicas en el esqueleto del tronco o de las extremidades y en los tejidos blandos adyacentes. El ejemplo mejor estudiado es la artritis reumatoide (AR), en la que son patognomónicas la afectación simétrica de las articulaciones metacarpofalángicas, el pinzamiento uniforme del espacio articular, la osteopenia periarticular y las erosiones yuxtaarticulares, además de las «zonas desnudas».

El descubrimiento de nuevas opciones terapéuticas para las artritis inflamatorias, los denominados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), y de medidas condroprotectoras en el caso de la artrosis, hace necesario disponer de técnicas para diagnosticar estas enfermedades en una fase más temprana, describir el grado de inflamación y proporcionar un sistema de medición útil para valorar la respuesta terapéutica.[1] En la actualidad es, pues, preciso valorar posibles anomalías articulares y en los tejidos blandos antes de que el daño tisular sea irreversible, como sucede a menudo cuando se observan cambios radiográficos. Por suerte, la necesidad de conseguir un diagnóstico más precoz ha discurrido en paralelo a los pertinentes avances en las pruebas de imagen. La ecografía y la resonancia magnética (RM) han sustituido en gran medida a la evaluación radiográfica tradicional en el diagnóstico por imagen de los pacientes con sospecha de enfermedades reumáticas y radiografías normales.[2,3] Se ha aplicado el término *imagen molecular,* sobre todo en el caso de la RM y la tomografía por emisión de positrones (PET), ya que estas modalidades reflejan el ambiente tisular local o la actividad metabólica.

EVALUACIÓN RADIOGRÁFICA

La evaluación radiográfica es una de las primeras pruebas diagnósticas en pacientes con sospecha de enfermedad reumática. En la moderna era digital, las radiografías analógicas tradicionales han sido reemplazadas en gran medida por la radiografía computarizada. Las imágenes se representan habitualmente en ordenadores con monitores de alta resolución en el contexto de un sistema de archivo de imágenes (PACS). Las radiografías digitales tienen una resolución espacial elevada, pero relativamente poco contraste de tejidos blandos. Estas imágenes se procesan con distintos métodos que mejoran la definición de las superficies corticales y del hueso esponjoso, lo que resulta útil para representar erosiones tenues.

Es importante tener presente que las radiografías son imágenes de proyección. Para detectar una anomalía a veces es necesario visualizar una articulación u otra estructura con un ángulo específico. Por ejemplo, es posible que las erosiones tenues solo se vean en imágenes tangenciales y no en imágenes frontales. Por eso es necesario disponer de protocolos de imagen específicos que representen bien la articulación, la superficie cortical o una estructura de tejidos blandos. La mayoría de las evaluaciones radiográficas emplean al menos dos proyecciones perpendiculares. A veces es preciso añadir una proyección oblicua u otra proyección especial para un problema clínico concreto.

La naturaleza y la distribución del pinzamiento del espacio articular, presencia de osteopenia, formación de hueso nuevo, inflamación o calcificación de tejidos blandos, condrocalcinosis, presencia y tipo de erosiones, y valoración de la desalineación articular permiten un diagnóstico específico y ayudan a determinar la gravedad de la enfermedad (fig. 258-1). Por ejemplo, la presencia de erosión yuxtaarticular con extensión a una región vecina de inflamación de tejidos blandos ligeramente hiperdensos con mineralización ósea normal y conservación del espacio articular adyacente es diagnóstica de gota, a diferencia de la AR antes señalada. Las artritis seronegativas, como la psoriásica, tienen imágenes características en las articulaciones pequeñas de las manos y los pies, como predilección por las articulaciones distales, asimetría y formación de hueso nuevo por aposición.

La tabla 258-1 resume algunos signos radiográficos de varias de las enfermedades reumáticas más frecuentes en la práctica clínica.

Por último, las radiografías proporcionan una vía directa para localizar la aguja en las intervenciones percutáneas, predominantemente inyecciones articulares, artrocentesis y algunas biopsias. Estas intervenciones se realizan por lo general con imagen en directo (radioscopia) utilizando descargas breves de intensidad baja de rayos X amplificadas mediante un intensificador de imagen. La inyección de articulaciones con guía radioscópica permite asegurar la administración intraarticular de fármacos o realizar una artrocentesis diagnóstica. La posición intraarticular se verifica mediante inyección de un volumen pequeño de medio de contraste yodado. La artrografía con guía radioscópica puede utilizarse como técnica diagnóstica primaria, aunque su aplicación ha sido sustituida casi por completo por la inyección intraarticular de contraste seguida de tomografía computarizada (TC) o RM.

Según la localización de la anomalía, en algunas intervenciones es más apropiada la TC. Las desventajas principales de la radioscopia se asocian a uso de radiación ionizante y al escaso contraste de tejidos blandos. Este último es todavía más importante al colocar una aguja cerca de estructuras vasculonerviosas que pueden dañarse si la posición es inadecuada. La TC permite controlar mejor la posición de la aguja, a expensas de una exposición más alta a la radiación. La ecografía ha reemplazado a la radioscopia y a la TC en numerosas intervenciones percutáneas. La RM es otra técnica para realizar diversas intervenciones sin necesidad de radiación ionizante. Estas opciones se exponen con más detalle a continuación.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La tomografía computarizada proporciona un mapa bidimensional de atenuación tisular obtenido con una o varias fuente externas de rayos X situada en un pórtico *(gantry)* rotatorio, cuya radiación es detectada por una serie de detectores situados frente a la fuente. La generación actual de aparatos de TC

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En los pacientes con glomerulonefritis asociada a ANCA, el riñón carece de depósitos inmunitarios, como indica la falta de tinción de las inmunoglobulinas o el complemento. La enfermedad renal es este tipo se denomina *glomerulonefritis pauciinmunitaria*. Aunque las pruebas de ANCA son útiles para el diagnóstico inicial, su papel en la evaluación de la actividad de la enfermedad está menos claro. En ocasiones, en pacientes muy afectados y que no pueden tolerar una biopsia pulmonar o renal, la presencia de un ANCA puede usarse como prueba preliminar para el diagnóstico con el fin de iniciar el tratamiento inmunodepresor. La prueba de ANCA es útil también para evaluar la probabilidad de recidiva, porque los pacientes que expresan PR3-ANCA están expuestos a riesgo de enfermedad recurrente.

Crioglobulinas

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas séricas que precipitan con el frío y favorecen la patogenia de enfermedades inflamatorias sistémicas a través de su depósito tisular. La presencia de una crioglobulina se detecta permitiendo a la sangre, que se recoge caliente, permanecer a 2-4 °C durante 1 o más días. Tras la centrifugación, la cantidad de crioprecipitado se mide y expresa en forma de criocrito. Antes del análisis, es importante que la sangre permanezca a una temperatura de 37 °C durante todos los pasos, desde que se extrae hasta la separación de la fracción sérica después de la coagulación. Existen termos con arena o agua precalentada y otros aparatos especiales para mantener los tubos de sangre a 37 °C durante el transporte. Si no se toman estas precauciones, puede producirse crioprecipitación incluso a temperatura ambiente antes de separar el suero de las células sanguíneas, causando posiblemente un resultado falso negativo.[14]

El análisis posterior del crioprecipitado por análisis inmunoquímico permite detectar sus componentes. Las crioglobulinas pueden clasificarse en tres tipos principales en función de su composición: 1) simples o de tipo I; 2) mixtas de tipo II; y 3) mixtas de tipo III. Una crioglobulina de tipo I consta solo de una inmunoglobulina monoclonal que precipita con el frío. Una crioglobulina mixta contiene FR unido a IgG policlonal para formar un inmunocomplejo. En las crioglobulinas de tipo II, el FR IgM es monoclonal, y en el tipo III el FR IgM es policlonal.

Las crioglobulinas de tipo I aparecen en pacientes con trastornos linfoproliferativos como la macroglobulinemia de Waldenström, el mieloma múltiple o el linfoma linfocítico crónico (caps. 184 y 187). Por el contrario, los pacientes con crioglobulinas mixtas pueden presentar una amplia variedad de signos y síntomas debidos a la vasculitis. Estas manifestaciones son la púrpura (un signo de una vasculitis leucocitoclástica), la debilidad, la artritis y la neuropatía; representan un síndrome conocido como *crioglobulinemia mixta esencial*. La mayoría de los pacientes con este trastorno tiene una infección por el virus de la hepatitis C, y hay componentes del virus en estos complejos. Estos pacientes tienen pruebas serológicas de esta infección así como manifestaciones atribuibles a la hepatopatía subyacente. Como en el caso de otras ETC y enfermedades inflamatorias sistémicas, la evaluación de los pacientes con crioglobulinemia mixta esencial exige prestar atención a todo el paciente y a la influencia de la enfermedad sobre múltiples órganos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

258

PRUEBAS DE IMAGEN EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

RONALD S. ADLER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tradicionalmente, las enfermedades reumáticas se han tipificado bien mediante las pruebas de imagen habituales. La evaluación radiográfica ha sido suficiente para describir las anomalías y para proporcionar un número relativamente pequeño de posibilidades diagnósticas diferentes, ya que estos trastornos se manifiestan a menudo con distribuciones características y presentan alteraciones específicas en el esqueleto del tronco o de las extremidades y en los tejidos blandos adyacentes. El ejemplo mejor estudiado es la artritis reumatoide (AR), en la que son patognomónicas la afectación simétrica de las articulaciones metacarpofalángicas, el pinzamiento uniforme del espacio articular, la osteopenia periarticular y las erosiones yuxtaarticulares, además de las «zonas desnudas».

El descubrimiento de nuevas opciones terapéuticas para las artritis inflamatorias, los denominados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), y de medidas condroprotectoras en el caso de la artrosis, hace necesario disponer de técnicas para diagnosticar estas enfermedades en una fase más temprana, describir el grado de inflamación y proporcionar un sistema de medición útil para valorar la respuesta terapéutica.[1] En la actualidad es, pues, preciso valorar posibles anomalías articulares y en los tejidos blandos antes de que el daño tisular sea irreversible, como sucede a menudo cuando se observan cambios radiográficos. Por suerte, la necesidad de conseguir un diagnóstico más precoz ha discurrido en paralelo a los pertinentes avances en las pruebas de imagen. La ecografía y la resonancia magnética (RM) han sustituido en gran medida a la evaluación radiográfica tradicional en el diagnóstico por imagen de los pacientes con sospecha de enfermedades reumáticas y radiografías normales.[2,3] Se ha aplicado el término *imagen molecular,* sobre todo en el caso de la RM y la tomografía por emisión de positrones (PET), ya que estas modalidades reflejan el ambiente tisular local o la actividad metabólica.

EVALUACIÓN RADIOGRÁFICA

La evaluación radiográfica es una de las primeras pruebas diagnósticas en pacientes con sospecha de enfermedad reumática. En la moderna era digital, las radiografías analógicas tradicionales han sido reemplazadas en gran medida por la radiografía computarizada. Las imágenes se representan habitualmente en ordenadores con monitores de alta resolución en el contexto de un sistema de archivo de imágenes (PACS). Las radiografías digitales tienen una resolución espacial elevada, pero relativamente poco contraste de tejidos blandos. Estas imágenes se procesan con distintos métodos que mejoran la definición de las superficies corticales y del hueso esponjoso, lo que resulta útil para representar erosiones tenues.

Es importante tener presente que las radiografías son imágenes de proyección. Para detectar una anomalía a veces es necesario visualizar una articulación u otra estructura con un ángulo específico. Por ejemplo, es posible que las erosiones tenues solo se vean en imágenes tangenciales y no en imágenes frontales. Por eso es necesario disponer de protocolos de imagen específicos que representen bien la articulación, la superficie cortical o una estructura de tejidos blandos. La mayoría de las evaluaciones radiográficas emplean al menos dos proyecciones perpendiculares. A veces es preciso añadir una proyección oblicua u otra proyección especial para un problema clínico concreto.

La naturaleza y la distribución del pinzamiento del espacio articular, presencia de osteopenia, formación de hueso nuevo, inflamación o calcificación de tejidos blandos, condrocalcinosis, presencia y tipo de erosiones, y valoración de la desalineación articular permiten un diagnóstico específico y ayudan a determinar la gravedad de la enfermedad (fig. 258-1). Por ejemplo, la presencia de erosión yuxtaarticular con extensión a una región vecina de inflamación de tejidos blandos ligeramente hiperdensos con mineralización ósea normal y conservación del espacio articular adyacente es diagnóstica de gota, a diferencia de la AR antes señalada. Las artritis seronegativas, como la psoriásica, tienen imágenes características en las articulaciones pequeñas de las manos y los pies, como predilección por las articulaciones distales, asimetría y formación de hueso nuevo por aposición.

La tabla 258-1 resume algunos signos radiográficos de varias de las enfermedades reumáticas más frecuentes en la práctica clínica.

Por último, las radiografías proporcionan una vía directa para localizar la aguja en las intervenciones percutáneas, predominantemente inyecciones articulares, artrocentesis y algunas biopsias. Estas intervenciones se realizan por lo general con imagen en directo (radioscopia) utilizando descargas breves de intensidad baja de rayos X amplificadas mediante un intensificador de imagen. La inyección de articulaciones con guía radioscópica permite asegurar la administración intraarticular de fármacos o realizar una artrocentesis diagnóstica. La posición intraarticular se verifica mediante inyección de un volumen pequeño de medio de contraste yodado. La artrografía con guía radioscópica puede utilizarse como técnica diagnóstica primaria, aunque su aplicación ha sido sustituida casi por completo por la inyección intraarticular de contraste seguida de tomografía computarizada (TC) o RM.

Según la localización de la anomalía, en algunas intervenciones es más apropiada la TC. Las desventajas principales de la radioscopia se asocian a uso de radiación ionizante y al escaso contraste de tejidos blandos. Este último es todavía más importante al colocar una aguja cerca de estructuras vasculonerviosas que pueden dañarse si la posición es inadecuada. La TC permite controlar mejor la posición de la aguja, a expensas de una exposición más alta a la radiación. La ecografía ha reemplazado a la radioscopia y a la TC en numerosas intervenciones percutáneas. La RM es otra técnica para realizar diversas intervenciones sin necesidad de radiación ionizante. Estas opciones se exponen con más detalle a continuación.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La tomografía computarizada proporciona un mapa bidimensional de atenuación tisular obtenido con una o varias fuente externas de rayos X situada en un pórtico *(gantry)* rotatorio, cuya radiación es detectada por una serie de detectores situados frente a la fuente. La generación actual de aparatos de TC

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

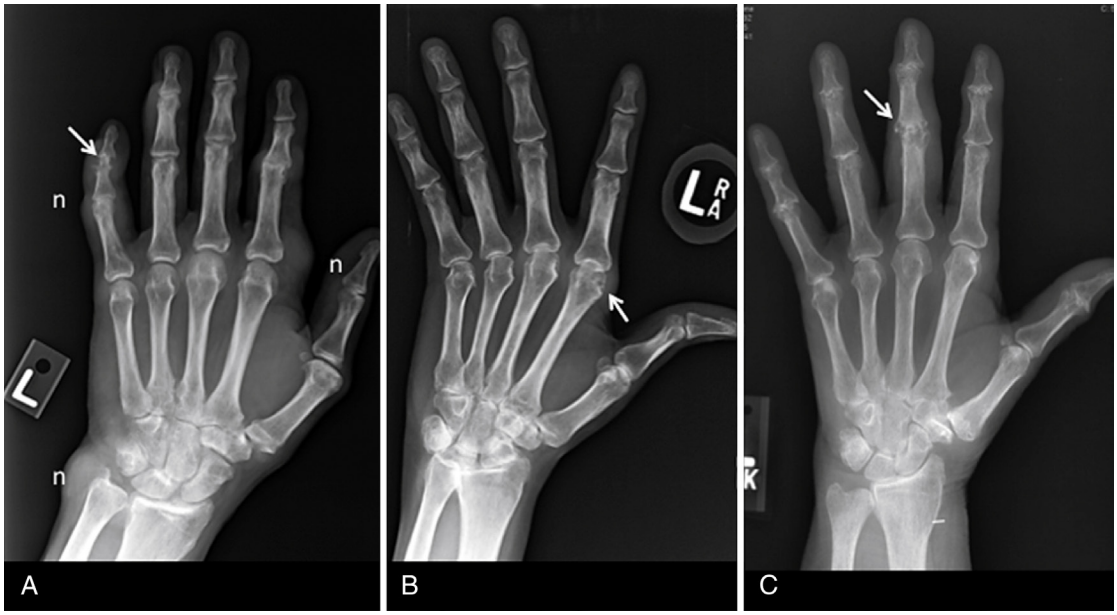

FIGURA 258-1. Tres manos con diagnósticos diferentes. A. Gota. La radiografía de la mano izquierda muestra varios nódulos de tejido blando denso (n) con numerosas erosiones pequeñas en la apófisis estiloides cubital, el hueso piramidal y el quinto radio. Una erosión grande *(flecha)* en la quinta articulación interfalángica distal (IFD) presenta una formación ósea con extensión circunferencial alrededor del depósito tofáceo adyacente característica de un borde saliente. La mineralización ósea y los espacios articulares son normales. **B. Artritis reumatoide.** Hay desviación cubital de la segunda a la quinta articulación metacarpofalángica (MCF) con pérdida uniforme del espacio articular de las articulaciones MCF y del carpo. Las articulaciones IFD son normales. Se observa desmineralización periarticular con erosiones pequeñas en la región radial y volar de la segunda articulación MCF *(flecha)*. **C. Artrosis.** Se observa inflamación de los tejidos blandos en el tercer dedo con pinzamiento del espacio articular y formación de hueso en las articulaciones IFD, tercera y quinta articulación interfalángica proximal (IFP), articulación trapeciometacarpiana del pulgar y articulación escafotrapeciotrapezoide. Hay cambios quísticos subcondrales en la tercera articulación IFP de tipo erosivo *(flecha)*. La mineralización es normal, igual que los espacios articulares radiocarpiano y MCF.

TABLA 258-1 SIGNOS RADIOGRÁFICOS DIFERENCIALES DE VARIAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS FRECUENTES

ENFERMEDAD	LOCALIZACIONES FRECUENTES	DISTRIBUCIÓN	SIGNOS RADIOGRÁFICOS
Artritis reumatoide	Manos: MCF, IFP; intercarpianas, ARCD, apófisis estiloides radial; pies: quinta articulación MTF, columna cervical (atloaxoidea, apofisarias)	Bilateral, simétrica, poliarticular	Osteopenia periarticular, inflamación periarticular, subluxaciones (p. ej., cubital, palmar), pinzamiento uniforme del espacio articular, erosiones (zonas desnudas)
Artrosis (primaria)	Manos (IFD), muñecas (articulación trapeciometacarpiana del pulgar, ETT), pies (primera MTF), caderas (superolateral), rodillas (interno), columna vertebral (discos, facetas, apofisarias, uncovertebrales)	Simétrica, articulaciones de carga	Densidad normal o alta, pinzamiento desigual del espacio articular, esclerosis subcondral, quistes, formación ósea (osteófitos) Pinzamiento del espacio intervertebral, esclerosis de platillos vertebrales y formación ósea
Artritis psoriásica	Manos (IFD, penachos), pies (articulaciones IF), entesis (calcáneo: plantar, posterior), columna vertebral, articulaciones sacroilíacas	Asimétrica (un solo radio), poliarticular, segmentaria (intervertebral, apofisaria)	Densidad normal o alta, formación ósea perióstica, inflamación de tejidos blandos, anquilosis (articulaciones sacroilíacas), columna con hiperostosis gruesa (sindesmofitos no marginales), erosiones yuxtaarticulares y periarticulares
Espondilitis anquilosante	Columna vertebral, articulaciones sacroilíacas, articulaciones fibrosas (sínfisis púbica), entesis (de origen aductor), articulaciones rizomélicas (caderas, hombros)	Simétrica, continua (puede afectar a toda la columna vertebral, anquilosis vertebral)	Densidad normal o alta, erosiones (cuadratura vertebral, ángulo brillante) con formación ósea superpuesta (anquilosis sacroilíaca), sindesmofitos delgados (marginales)
Gota	Pies (primera MTF), otras articulaciones dañadas, codo, rodilla, retropié	Asimétrica, superficies extensoras (codo), articulaciones anómalas (p. ej., articulaciones artrósicas)	Espacio articular normal, densidad normal o alta; nódulos de tejidos blandos densos (tofos), erosiones paraarticulares y subcondrales con formación de hueso junto a los tofos (borde saliente)
Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado	Manos (segunda, tercera MCF), muñecas (radiocarpiana), FCT, rodillas (compartimento externo y femororrotuliano, meniscos)	Simétrica, articulaciones fibrocartilaginosas	Densidad normal o alta, formación de hueso hipertrófico, quistes subcondrales o periarticulares, condrocalcinosis (cartílago hialino, fibrocartílago), calcificación periarticular, peritendinosa, periligamentosa
Infección	Cualquier articulación, bacteriana, TB	Monoarticular (la mayoría), cualquier articulación	Bacteriana (osteopenia; 8-10 días), espacio articular ensanchado (principio), pérdida de espacio articular (desarrollo rápido), inflamación de tejidos blandos, erosiones (ambos lados de la articulación), secuestros, periostitis, TB (espacio articular y mineralización son a veces normales), erosiones yuxtaarticulares, pinzamiento del espacio intervertebral y erosión del platillo vertebral

ARCD = articulación radiocubital distal; ETT = escafotrapeciotrapezoide; FCT = fibrocartílago triangular; IF = interfalángica; IFD = interfalángica distal; IFP = interfalángica proximal; MCF = metacarpofalángica; MTF = metatarsofalángica; TB = tuberculosis.

booksmedicos.org

utiliza numerosos detectores (16, 32, 64 y así sucesivamente), que permiten una adquisición rápida de la imagen que se representa en un solo plano en directo (TC-radioscopia) o en forma de cortes muy finos, contiguos o solapados en el plano axial. Las imágenes adquiridas se reconstruyen en varios planos con elementos de resolución (vóxeles) equivalentes (isotrópicos) o como reconstrucción tridimensional. Algunos aparatos utilizan dos fuentes de energía que aprovechan la ventaja de las diferencias en las características de atenuación de los distintos tejidos a distintas energías. Ello resulta de gran utilidad en el caso de la gota, ya que proporciona un diagnóstico definitivo y muestra los depósitos tofáceos en localizaciones anatómicas que no se aprecian con radiografías ni con ecografía.[4]

La tomografía computarizada es la técnica más apropiada para evaluar el hueso esponjoso y el hueso cortical, y resulta excelente para valorar fracturas y erosiones, la presencia de formación de hueso nuevo (p. ej., callo de fractura) y la artritis degenerativa o inflamatoria. También permite definir bien la mineralización de los tejidos blandos, aportando información importante sobre sus causas. Las articulaciones difíciles de visualizar con radiografías, como las articulaciones sacroilíacas, temporomandibulares, esternoclaviculares y las muñecas, se ven bien con TC (fig. 258-2).

La TC tiene por lo general poco contraste de tejidos blandos. No obstante, es muy útil en numerosas intervenciones guiadas, debido a su naturaleza tomográfica y a la adquisición rápida de la imagen. Es posible mejorar el contraste de tejidos blandos con medio de contraste yodado. Diversos tumores de tejidos blandos, la sinovitis inflamatoria y las infecciones presentan realce anómalo después de administrar contraste. La TC se utiliza asimismo para obtener imágenes angiográficas (ATC) si se combina con medio de contraste, proporcionando un pormenorizado detalle de las enfermedades vasculares centrales y periféricas, como en los pacientes con sospecha de vasculitis. El medio de contraste se administra habitualmente por vía intravenosa y produce características de realce bien definidas. La ATC se ha convertido en la técnica más apropiada para evaluar pacientes con sospecha de embolia pulmonar. Del mismo modo, se utilizan medios de contraste para mejorar el contraste intraarticular (artrografía por TC), que en la actualidad es la técnica más apropiada para evaluar lesiones intraarticulares en el hombro, en la rodilla y en otras articulaciones en pacientes a los que no puede realizarse una RM (p. ej., con claustrofobia, grapas vasculares o marcapasos cardíaco). La obtención de imágenes de las anomalías del cartílago y de los tejidos blandos depende con frecuencia de la imbibición anómala de medio de contraste, un signo de degeneración o de rotura. Una limitación de esta técnica es el hecho de que algunas anomalías pueden permanecer ocultas. Un ejemplo es la imposibilidad de detectar una rotura en el lado bursal del manguito de los rotadores mediante artrografía por TC del hombro.

La dosis de radiación de la TC puede ser alta, sobre todo cuando se utilizan aparatos modernos. Ello resulta relevante cuando se intenta disminuir la exposición, como ocurre en los niños; tal es la razón por la que se establecen protocolos específicos para la población pediátrica. El uso de medios de contraste yodados intravenosos (i.v.) está contraindicado en pacientes con disfunción renal o antecedente de reacción alérgica. Los medios de contraste no iónicos pueden disminuir los riesgos asociados, pero incluso así deben utilizarse con precaución.

ECOGRAFÍA

La ecografía aprovecha la ventaja de la velocidad casi uniforme del sonido y las características previsibles de atenuación de la propagación del sonido en los tejidos blandos. En general, las imágenes anatómicas proceden de superficies especulares cuyas dimensiones superan la longitud de onda del ultrasonido; el ruido inherente (punto) en el interior de la imagen procede de dispersores pequeños, más pequeños que el elemento de resolución del transductor. Los aparatos de ecografía modernos disponen de diversas funciones para disminuir el punto en la imagen que permiten obtener una representación más anatómica de los tejidos blandos. La adquisición y el procesamiento rápidos de la imagen permiten realizar la ecografía en directo (≈30 imágenes por segundo). La ecografía es apropiada también para evaluar el flujo sanguíneo y permite calcular la velocidad del flujo mediante la ecuación Doppler. La información Doppler se representa habitualmente mediante cálculo continuo de la velocidad a una profundidad determinada (Doppler espectral) o mediante un mapa bidimensional con código de colores (Doppler color o de potencia).

La ecografía es muy útil en las enfermedades reumáticas. No usa radiación ionizante, se hace en directo, es barata, relativamente portátil y se tolera bien. Sin embargo, tradicionalmente la ecografía ha tenido solo una utilidad puntual en la evaluación diagnóstica y en el tratamiento de pacientes con sospecha de anomalías del aparato locomotor, y se ha utilizado para distinguir entre masas líquidas y sólidas. La detección de un quiste de Baker en la rodilla o la presencia de derrame articular eran dos de las aplicaciones principales. También se ha utilizado poco la ecografía para realizar artrocentesis y biopsias. En concreto, en EE. UU., el desarrollo de la RM limitó todavía más las aplicaciones de la ecografía en el aparato locomotor.

La disponibilidad de transductores lineales de alta frecuencia para articulaciones pequeñas, las nuevas opciones de imagen de los ecógrafos y la evolución de un tipo nuevo de ecógrafos portátiles y compactos con una calidad de imagen excelente han modificado sensiblemente las aplicaciones de la ecografía en los últimos años.[5,6] Estas aplicaciones nuevas han coincidido con la aparición de nuevas clases de FARME para los que es útil el diagnóstico de sinovitis inflamatoria antes de la destrucción articular.

La generación actual de aparatos de ecografía permite explorar las articulaciones pequeñas de las manos y los pies y la detección temprana de sinovitis (fig. 258-3). Normalmente se usa un transductor lineal con una frecuencia de 10 MHz o más alta. El desplazamiento de la cápsula articular por tejido blando hipoecoico (oscuro), que presenta vascularización en la imagen Doppler o que no se comprime mediante presión directa del transductor, es característico y permite distinguir la sinovitis del derrame. Además de detectar la sinovitis, la ecografía es más sensible que las radiografías tradicionales en la detección de erosiones. Estas se aprecian como discontinuidades irregulares aisladas en las superficies corticales reflectantes hiperecoicas (claras) normalmente lisas, a menudo en continuidad con el tejido blando inflamatorio adyacente. Existen ciertas diferencias en la imagen de la sinovitis entre distintas artritis. La distribución, presencia o ausencia de simetría y otros hallazgos concomitantes pueden ser necesarios para establecer un diagnóstico específico.

El grado de vascularización en la imagen de flujo-color refleja a veces inflamación activa, correlacionada con parámetros clínicos y bioquímicos. Normalmente se usa una imagen paramétrica que codifica el desplazamiento Doppler medio (Doppler color) o la amplitud (Doppler de potencia) como mapa Doppler de referencia. Ambos mapas se usan para detectar grados anómalos de vascularización. Mien-



FIGURA 258-2. Sacroilitis infecciosa en un niño de 12 años con dolor lumbar y en la cadera izquierda durante 2 semanas. A. Imagen axial de TC de la pelvis a la altura de las articulaciones sacroilíacas (SI), con ajustes de ventana optimizados para detalle óseo. Hay una asimetría clara de ambas articulaciones SI, con la izquierda más irregular. Los bordes corticales del ala sacra izquierda son más irregulares y hay un fragmento óseo aislado *(flecha)* rodeado de tejido blando con sospecha de secuestro. **B.** La artrocentesis guiada por TC de la articulación SI izquierda confirmó un origen infeccioso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

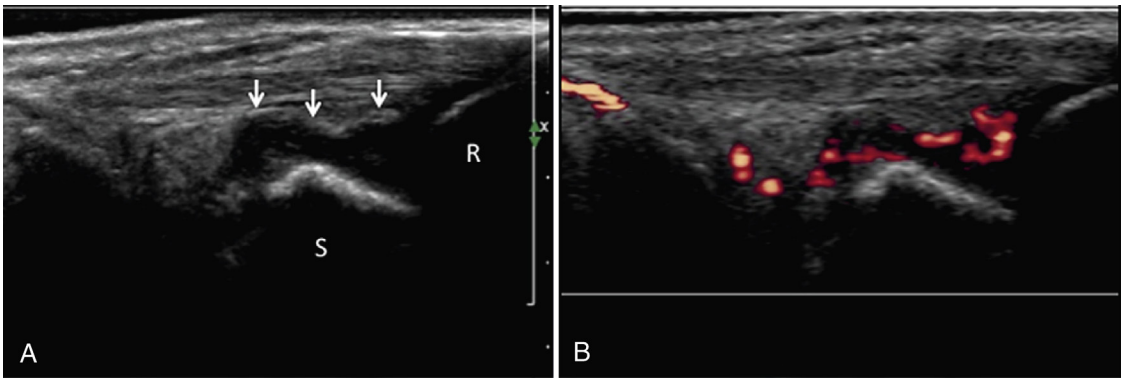

FIGURA 258-3. Sinovitis en la ecografía de una mujer con radiografías de las manos normales. A. Imagen ecográfica en escala de grises obtenida a lo largo de la cara posterior de la articulación radioescafoidea, en la que se aprecia tejido blando hipoecoico *(flechas)* que distiende el fondo de saco posterior. Los bordes corticales del escafoides (S) y del radio (R) se ven como reflectores claros en la ecografía. **B.** La imagen Doppler de potencia muestra la abundante vascularización *(tonos rojos)* del tejido blando, que refleja el grado de actividad de la enfermedad.

tras que el Doppler de potencia proporciona una medición indirecta del número de dispersores en movimiento dentro de la región explorada, el Doppler color proporciona un mapa de la velocidad, y por tanto es más propenso a artefactos (errores por dependencia del ángulo y del muestreo). Cuando se combina con imagen flujo-color, es posible valorar la actividad de la sinovitis. Los medios de contraste ecográficos pueden mostrar flujo capilar, lo que mejora de manera notable la sensibilidad de detección de inflamación sinovial, y se usan mucho en Europa. Son microburbujas inmersas en una cubierta de lípido o de polisacárido que pueden inyectarse en bolo o en infusión continua, de manera que la cubierta se metaboliza en el hígado y el gas se exhala por los pulmones. Estos medios de contraste tienen semividas biológicas de minutos y son más apropiados para explorar articulaciones específicas. Estos medios de contraste han sido aprobados por la FDA para aplicaciones cardiovasculares y, por tanto, solo se aplican a otras indicaciones para evaluar la sinovitis.

El cartílago articular y el fibrocartílago producen una imagen característica en la ecografía. Mientras que el cartílago articular se observa como una banda hipoecoica delgada paralela a la superficie articular, el fibrocartílago es hiperecoico. La condrocalcinosis se ve como focos hiperecoicos discontinuos con la sustancia del cartílago, cuya presencia es indicativa de enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico. La calcificación junto al borde del cartílago articular produce el signo de línea doble observado en la gota.

Los tendones y los músculos exhiben una imagen ecográfica característica. La presencia de tendinosis, roturas tendinosas, edema o inflamación muscular, atrofia y roturas es a menudo diagnóstica. La ecografía es muy sensible, pero inespecífica, para detectar pequeños grados de calcificación o de osificación. Se trata de un excelente medio de evaluación de la peritendinitis cálcica y para orientar el tratamiento. La distensión anómala por líquido de estructuras revestidas de sinovial puede evaluarse y tratarse con guía ecográfica. La ecografía es una técnica excelente para la guía por imagen de artrocentesis terapéutica e inyección en articulaciones pequeñas y grandes, vainas tendinosas y quistes (p. ej., bolsas sinoviales, ganglión, quistes paralabrales, hematomas, abscesos) (fig. 258-4). La capacidad de imagen en directo de la ecografía es útil para demostrar la presencia de subluxaciones o de resaltes dolorosos, para confirmar la distribución de material inyectado y para evaluar adherencias. La ecografía se considera la técnica más apropiada para detectar cuerpos extraños.

Los nervios tienen también una imagen ecográfica característica. En sección transversal, un nervio presenta a menudo aspecto de «racimo de uvas», con los fascículos nerviosos hipoecoicos y rodeados de grasa endoneural y epineural hiperecoica. En el eje longitudinal, los nervios tienen un aspecto característico de vías del tranvía. La ecografía ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y el tratamiento del síndrome del túnel carpiano y del síndrome del túnel cubital. Es una técnica excelente para valorar la presencia de neuromas postraumáticos o posquirúrgicos e interdigitales y para guía por imagen del tratamiento, como inyecciones terapéuticas y resección.

Aunque la ecografía es muy apropiada para evaluar estructuras superficiales, lo es menos para las estructuras profundas. La frecuencia y la penetración tienen una relación recíproca: a mayor frecuencia, mejor resolución axial, pero menor grado de penetración. Un transductor lineal de 15 MHz es apropiado para la mano, pero no para la cadera. En la exploración de la cadera es a veces necesario un transductor de 5 MHz de geometría curva, con peor calidad de imagen. El exceso de grasa abdominal disminuye aún más la penetración acústica y distorsiona el haz de ultrasonidos, reduciendo la calidad de imagen. La ecografía diagnóstica no atraviesa el hueso, por lo que tiene peor acceso acústico a las estructuras articulares. En determinadas circunstancias, el contraste de tejidos blandos puede ser escaso. Un ecografista con poca experiencia puede tener dificultades para distinguir las inserciones ligamentosas y tendinosas de las estructuras fibrograsas adyacentes.

RESONANCIA MAGNÉTICA

La abundancia natural de hidrógeno en los sistemas biológicos y una propiedad intrínseca del hidrógeno, denominada *espín,* son el fundamento de la RM convencional. Cuando se someten a un campo magnético potente, los protones tienden a alinearse en la dirección del campo. La potencia del campo magnético se expresa en teslas y varía en los diferentes aparatos clínicos. La mayoría de los aparatos de RM de uso clínico tienen entre 1 y 3 teslas. La aplicación de un pulso de radiofrecuencia (RF) al sistema de protones induce los espines a rotar en dirección contraria al campo y durante este tiempo realizan un movimiento de precesión en torno a la dirección del campo magnético, con una frecuencia característica, denominada frecuencia de Larmor. Cuando se interrumpe el pulso de RF, los espines se relajan de vuelta a su estado inicial en un proceso determinado por dos tiempos de relajación dependientes del tejido, T_1 y T_2, que varían con la potencia del campo. T_1 (también denominado relajación red-espín), T_2 (o tiempo de relajación transversal) y la densidad protónica son los determinantes principales de la intensidad de señal. La imagen puede potenciar las características T_1 o T_2 del tejido, y esto influye en el contraste tisular. Diferentes tejidos tienen aspecto diverso, a menudo por el contenido variable de grasa y agua, reflejado por sus tiempos de relajación intrínsecos T_1 y T_2. La morfología tisular se caracteriza a menudo por su aspecto en las imágenes potenciadas en T_1 o en densidad protónica: tendón, músculo, grasa, médula ósea, hueso cortical, cartílago articular y fibrocartílago tienen aspectos característicos. Por el contrario, muchos estados patológicos se caracterizan por aumento del agua móvil o alargamiento T_2 efectivo. Algunos ejemplos son el edema de tejidos blandos, los infiltrados inflamatorios y las neoplasias (fig. 258-5). Las imágenes que potencian el contraste T_2 son útiles, por tanto, para representar la mayoría de los estados patológicos. Se han utilizado mapas selectivos de T_2 para describir el estado del cartílago articular en la fase inicial de la enfermedad degenerativa.[7] Otras propiedades específicas del cartílago relacionadas con el contenido de agua, glucosaminoglucanos (GAG) e integridad de la estructura de colágeno pueden evaluarse utilizando T_2 y otros mapas paramétricos que pueden obtenerse a partir de los datos de RM (fig. 258-6).

Un medio de contraste utilizado con profusión en la RM es una sal hidrófila del quelato de gadolinio, ácido dietilentriaminopentaacético de gadolinio (Gd-DTPA). El gadolinio se inyecta por vía intravenosa o directamente en la articulación. La inyección intravenosa (artrografía indirecta por resonancia magnética) lleva el contraste desde el sistema vascular a zonas de hiperemia e inflamación (fig. 258-7). Puede usarse para evaluar la actividad sinovial en artropatías inflamatorias.[8] La sinovial inflamada capta gadolinio y ello permite visualizar el tejido de granulación engrosado. La pendiente inicial de la curva tiempo-intensidad de señal es una medida de la perfusión tisular y puede cuantificar la actividad inflamatoria. El medio de contraste excretado en el líquido sinovial permite visualizar muy bien las estructuras intraarticulares, y se emplea en lugar de las técnicas artrográficas directas. En el cartílago con menos contenido de GAG se registra en ocasiones captación diferida de contraste que en condiciones normales estaría inhibida por las moléculas de GAG con carga negativa.

booksmedicos.org

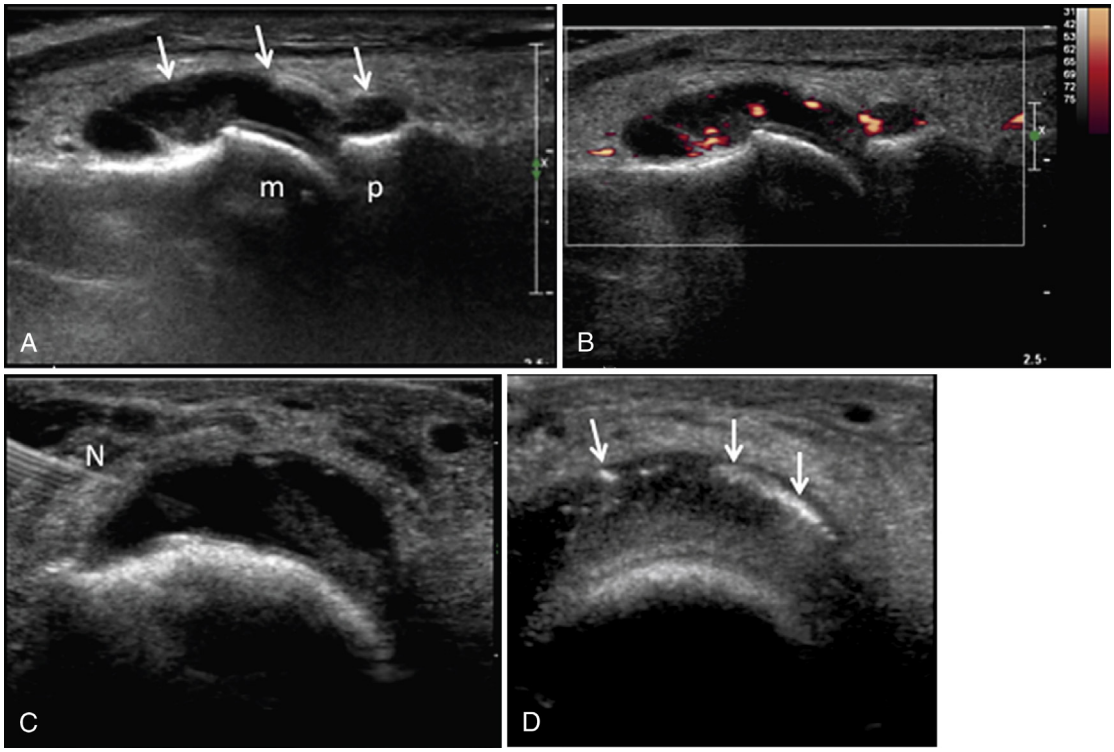

FIGURA 258-4. Tratamiento guiado por ecografía en la primera articulación metatarsofalángica (MTF) de un paciente con dolor e inflamación. A. Imagen longitudinal en escala de grises del fondo de saco posterior de la primera articulación MTF. La cápsula está distendida por líquido y tejido blando *(flechas)*. Están marcados el metatarsiano (m) y la falange proximal (p). Obsérvese la banda hipoecoica (oscura) delgada paralela a la superficie de la cabeza metatarsiana, que corresponde al cartílago articular. **B.** Aumento de vascularización *(tonos rojos)* en la imagen Doppler de potencia en el interior del fondo de saco posterior que indica el grado de actividad de la enfermedad. **C.** Imagen ecográfica transversal en escala de grises en la que se observa una aguja (N) dentro del fondo de saco posterior distendido donde se aspiraron varias gotas de líquido sinovial y se realizó una inyección terapéutica. **D.** Ecografía transversal después de la inyección en la que se ven ecos de nivel bajo (focos ecógenos pequeños en el fondo de saco posterior) y microburbujas *(flechas)* dentro de la cápsula articular distendida por el material inyectado. Mientras las microburbujas se agrupan a lo largo de la porción más alta de la cápsula articular distendida, el material inyectado tiende a depositarse en la porción baja del fondo de saco.

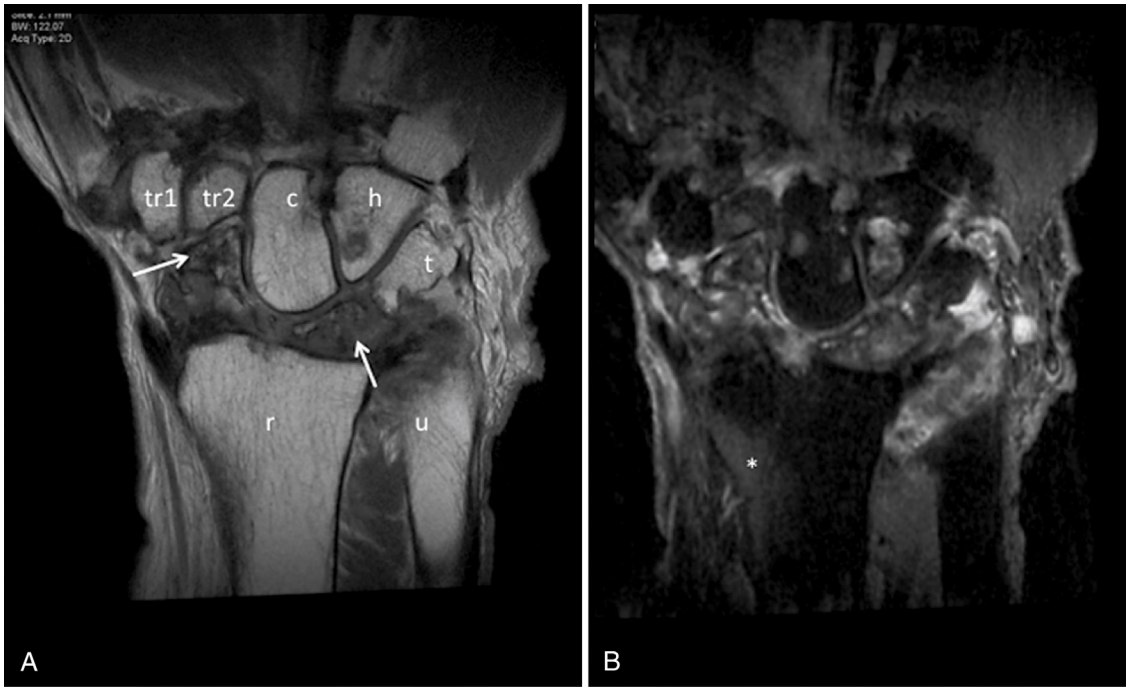

FIGURA 258-5. Imagen de resonancia magnética de la muñeca derecha de una mujer con artritis reumatoide avanzada. A. La imagen frontal en densidad protónica muestra pérdida de la señal clara normal de la médula ósea en el escafoides y el semilunar *(flechas)*. La región proximal del escafoides está erosionada y el semilunar deformado, desplazado e inclinado en dirección volar (no se muestra), lo que hace que parezca triangular. La región distal del cúbito (u) se visualiza mal por una erosión grande. El material de intensidad intermedia (gris oscuro) dentro del carpo y de la articulación radiocubital distal es difícil de separar del cúbito distal, el semilunar y el escafoides. Están marcados los huesos piramidal (t), ganchoso (h), trapecio (tr1), trapezoide (tr2), grande (c) y radio (r). **B.** La imagen frontal sensible al líquido potenciada en la relajación T_2 muestra hiperintensidad (clara) en el tejido de granulación inflamatorio indicativa de aumento del agua móvil asociado a inflamación. La hiperintensidad es evidente en el semilunar, el escafoides y el cúbito distal, con zonas focales en la fila distal del carpo, correspondientes a erosiones pequeñas. La hiperintensidad difusa en el radio distal refleja probablemente edema de médula ósea reactivo *(asterisco)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

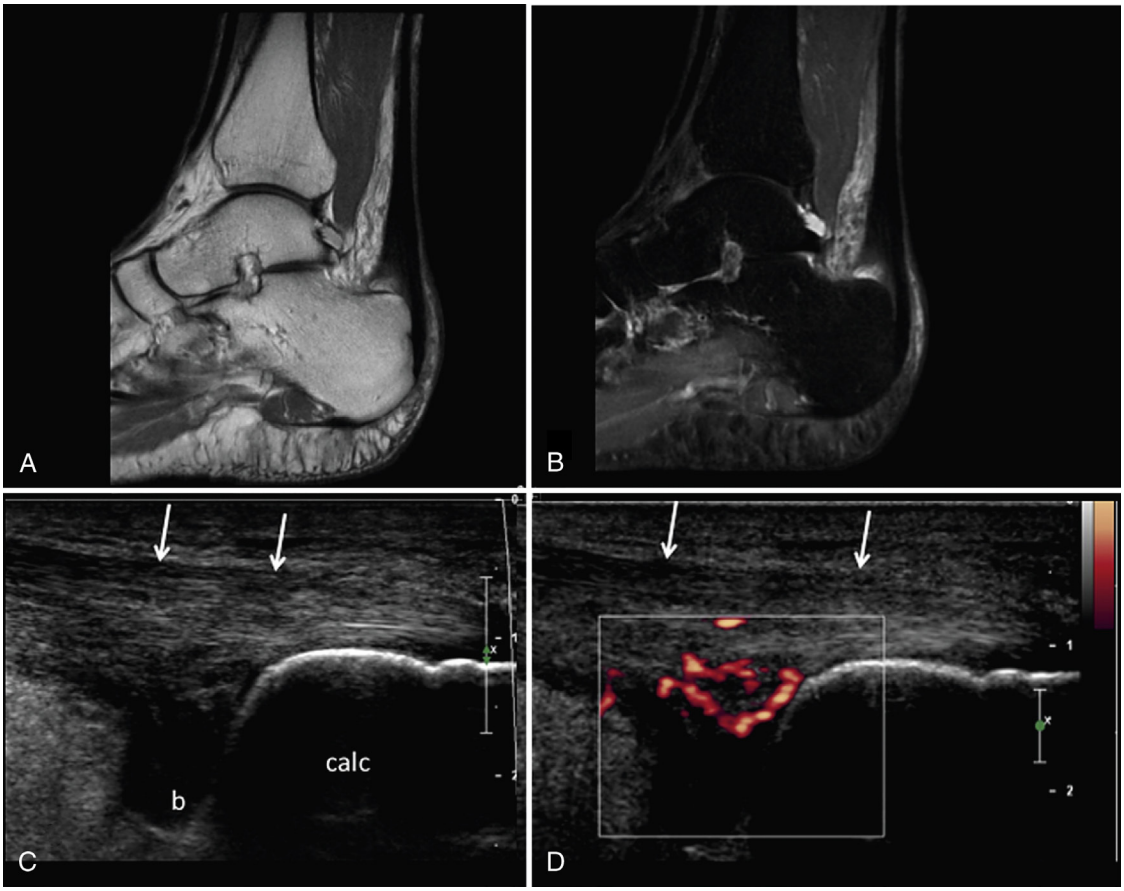

FIGURA 258-6. Imagen de los tejidos blandos en un paciente con dolor retrocalcáneo que demuestra la naturaleza complementaria de la resonancia magnética y la ecografía. Mientras que la imagen sagital en densidad protónica **(A)** destaca el detalle anatómico, la imagen sensible a líquido **(B)** muestra engrosamiento e hiperintensidad en la región distal del tendón de Aquiles, un signo de tendinosis, bursitis retrocalcánea o una rotura en la cara profunda del tendón. La hiperintensidad circundante (zonas claras) en el tejido blando adyacente indica edema de tejidos blandos. Imágenes longitudinales en escala de grises **(C)** y Doppler de potencia **(D)** del mismo paciente obtenidas cuando el paciente acudió para inyección terapéutica guiada por ecografía. El tendón *(flechas)* es heterogéneo. Una colección hipoecoica prominente profunda al tendón es indicativa de bursitis retrocalcánea (b). Hay un aumento de vascularización prominente en la imagen Doppler de potencia en el borde de la bolsa y del tendón. Está marcado el calcáneo (calc).

Los pacientes con nefropatía a los que se inyecta gadolinio por vía intravenosa pueden presentar una fibrosis sistémica nefrógena (FSN) (v. también «Fibrosis sistémica nefrógena», cap. 267). Si el riñón no elimina adecuadamente el gadolinio, este produce fibrosis de muchos tejidos, como piel, músculo, corazón, nervios y pleura. Hasta ahora, la FSN solo se ha observado en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica a los que se ha administrado gadolinio por vía intravenosa. Los cambios cutáneos en la FSN suelen ser bilaterales y simétricos, principalmente en las extremidades y el tronco. Estos cambios se asemejan en ocasiones a los de la esclerosis sistémica, aunque diferenciándose de ellos en que no se registran en la cara. Si mejora la función renal, las lesiones cutáneas se estabilizan o remiten, aunque en algunos pacientes el proceso avanza, afectando la movilidad y causando dolor intenso.

La inyección de gadolinio diluido en una articulación (artrografía directa por resonancia magnética) es útil para describir estructuras con el fin de determinar si existe daño morfológico. La inyección se realiza habitualmente con guiado radioscópico o ecográfico. Esta técnica es especialmente efectiva para ver estructuras pequeñas como el rodete de la cadera o el hombro, si no hay derrame articular. También es útil para demostrar una lesión de estructuras de tejidos blandos que en circunstancias normales impiden la comunicación entre compartimentos articulares como el manguito de los rotadores, el fibrocartílago triangular de la muñeca y los ligamentos de distintas articulaciones. Nuevas técnicas, que permiten adquirir la imagen casi en directo, y la disponibilidad de agujas compatibles con RM permiten en la actualidad diversas intervenciones percutáneas con guía RM directa.

GAMMAGRAFÍA

La gammagrafía es, por su propia naturaleza, una imagen fisiológica, ya que procede del marcado de sustancias fisiológicas con radionúclidos emisores gamma (γ) y usa detectores en forma de gammacámaras dispuestas en configuración plana o circunferencial para determinar la distribución del radionúclido dentro del tejido. La gammagrafía permite efectuar una evaluación global de la captación anómala del marcador o puede realizarse con una técnica dirigida (fig. 258-8). Las imágenes tienen a menudo mucho contraste tisular, pero una resolución espacial relativamente escasa. Los marcadores utilizados habitualmente varían desde eritrocitos marcados para evaluar el flujo sanguíneo, radionúclidos que reflejan el metabolismo óseo (tecnecio-99m-metileno difosfato [Tc-MDP]), radionúclidos que reflejan el metabolismo de la glucosa (18-fluorodesoxiglucosa [18-FDG]) en el caso de la PET hasta células que se concentran en zonas de inflamación como leucocitos autólogos marcados con ^{111}In (indio) o citrato de ^{67}Ga (galio). Las aplicaciones clínicas son detección de diversos cánceres, enfermedades inflamatorias como AR, vasculitis, enfermedad intestinal inflamatoria, sarcoidosis, fiebre idiopática e infección de prótesis articulares.

La medicina nuclear clásica implica el uso de emisiones γ monofotónicas como producto de la desintegración nuclear. La información se representa en forma de imagen plana, mediante una cámara estenopeica única (o múltiple) o de manera tomográfica parecida a la TC (tomografía computarizada por emisión monofotónica [SPECT]). La gammagrafía ósea usa Tc-MDP como marcador radiactivo. El isótopo llega a zonas de recambio óseo alto y flujo vascular abundante, así como a zonas donde se deposita calcio o hueso. Las gammagrafías óseas en tres fases se realizan a intervalos diferentes después de la inyección, reflejando la fase vascular inicial, la fase de acumulación sanguínea intermedia y la fase tardía. Cada fase permite describir mejor el proceso de enfermedad. Se observa una captación anómala de marcador en zonas de inflamación, infección, neoplasia, osteonecrosis y fractura. La gammagrafía es más útil para identificar la localización de lesiones en el esqueleto, aunque es inespecífica.

La tomografía por emisión de positrones se basa en el aspecto de dos rayos γ de 511 keV producidos simultáneamente después de la aniquilación de un par positrón-electrón para localizar la distribución del radionúclido. La detección casi simultánea de fotones (recuento de coincidencia) proporciona una estimación de la concentración del marcador. Los aparatos de PET nuevos se combinan a menudo con TC o RM para mejorar el registro espacial, permitir estimaciones precisas de la atenuación de tejidos blandos, obtener imágenes anatómicas de calidad alta y cuantificar la actividad metabólica.[9] La PET-TC o la PET-RM combinadas proporcionan imágenes de alta resolución de la actividad metabólica anómala y en última instancia proporcionan

booksmedicos.org

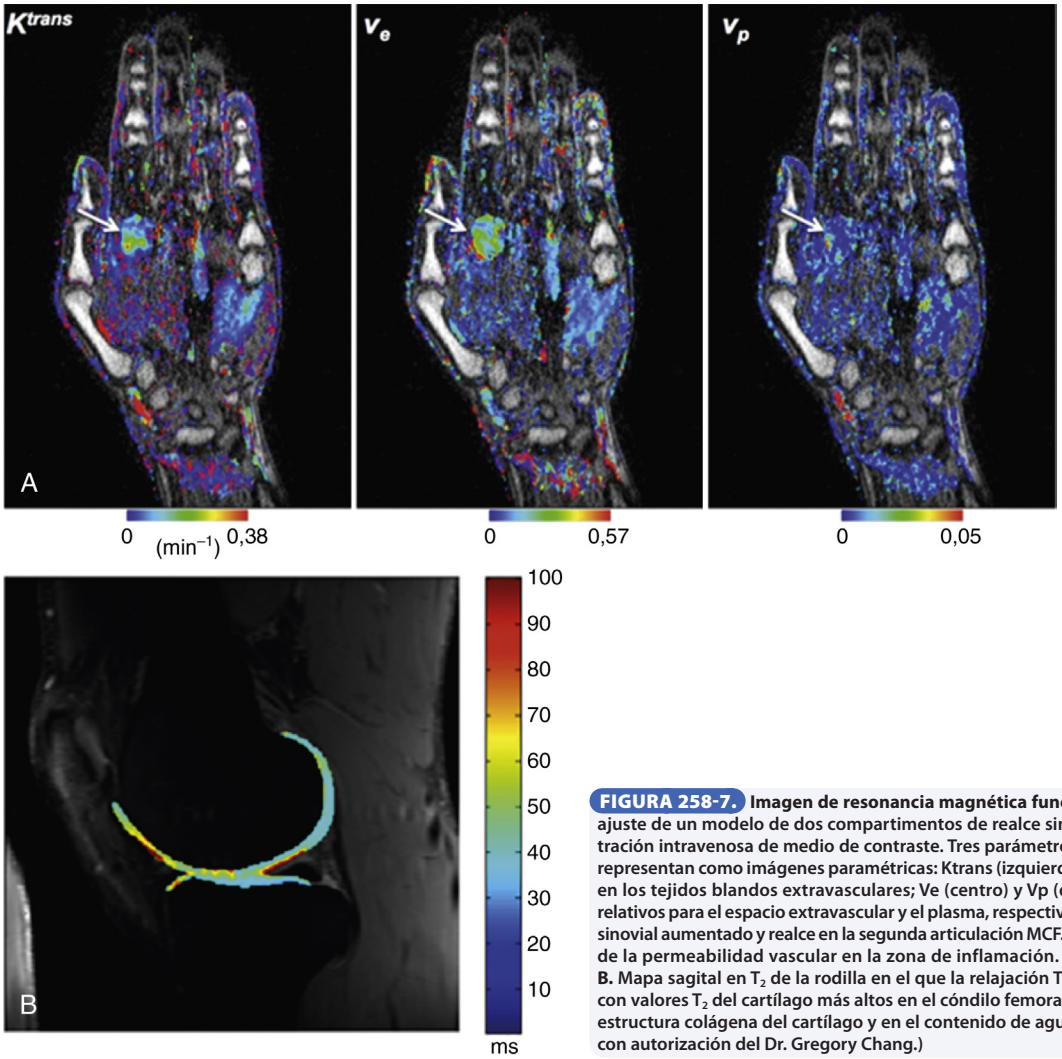

FIGURA 258-7. Imagen de resonancia magnética funcional. A. Imagen paramétrica obtenida mediante ajuste de un modelo de dos compartimentos de realce sinovial y de tejidos blandos después de la administración intravenosa de medio de contraste. Tres parámetros extraídos de las curvas de tiempo-intensidad se representan como imágenes paramétricas: Ktrans (izquierda) ofrece una medida del intercambio de contraste en los tejidos blandos extravasculares; Ve (centro) y Vp (derecha) muestran los volúmenes de distribución relativos para el espacio extravascular y el plasma, respectivamente. Las *flechas* señalan una región de volumen sinovial aumentado y realce en la segunda articulación MCF. Los valores altos de Ktrans y de Ve indican aumento de la permeabilidad vascular en la zona de inflamación. (Publicado con autorización del Dr. Luis Beltran.) **B.** Mapa sagital en T_2 de la rodilla en el que la relajación T_2 relativa se codifica en color, mostrando regiones con valores T_2 del cartílago más altos en el cóndilo femoral y en la meseta tibial. Ello indica alteraciones en la estructura colágena del cartílago y en el contenido de agua, y probablemente artrosis incipiente. (Publicado con autorización del Dr. Gregory Chang.)

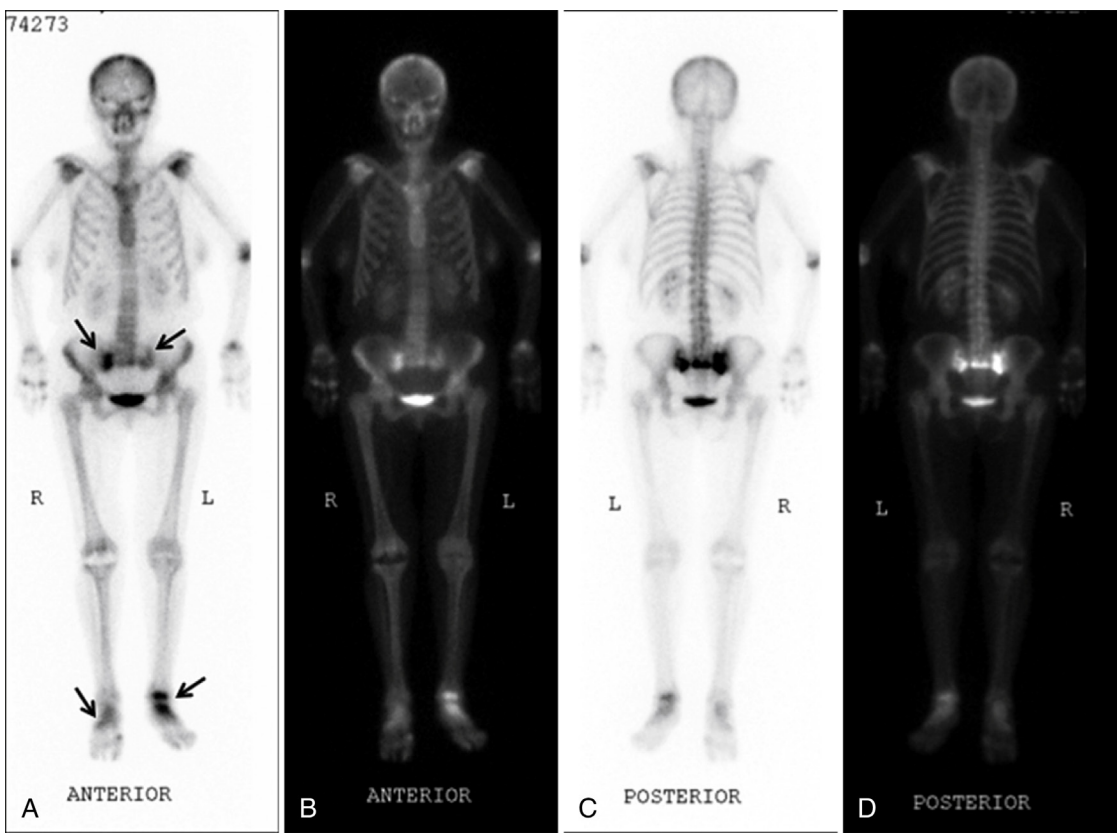

FIGURA 258-8. Gammagrafía ósea rectilínea en un paciente con dolor de espalda. Las imágenes diferidas anterior (**A** y **B**) y posterior (**C** y **D**) del esqueleto del tronco y de las extremidades muestran aumento de captación del marcador en la región de las alas sacras, el tobillo izquierdo y el mediopié derecho *(flechas)*. Las radiografías de seguimiento confirmaron la presencia de fracturas bilaterales en las alas sacras. Obsérvese que la acumulación central del marcador en la posición de la vejiga urinaria es normal. Las gammagrafías óseas son una técnica sensible, pero inespecífica, para evaluar el esqueleto del tronco y de las extremidades. El aumento de captación en los pies de este paciente se atribuyó a cambios degenerativos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los mapas más precisos de actividad inflamatoria en pacientes con enfermedad reumática.[10] Los resultados iniciales hasta ahora han sido prometedores y se espera que permitan una evaluación sensible de la respuesta a los FARME en pacientes con artritis inflamatoria.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

259

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL TEJIDO CONECTIVO

SUNEEL S. APTE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los tejidos conectivos son aquellos cuya función principal es mecánica o estructural. Normalmente son tejidos óseos u osteoarticulares, como hueso, cartílago, tendón, ligamento, fascia, disco intervertebral y estructuras articulares, como membrana sinovial y meniscos fibrocartilaginosos, aunque también se incluye el tejido adiposo (tabla 259-1). Sin embargo, todas las vísceras y glándulas, y el tejido nervioso y el vascular contienen cantidades variables de elementos de tejido conectivo que mantienen relaciones espaciales adecuadas entre sus células, las organizan en unidades funcionales y proporcionan un esqueleto fibroso interno o una cápsula protectora externa. Estos elementos de tejido conectivo consisten principalmente en una matriz extracelular (MEC), que se organiza como membrana basal o como matriz intersticial. Algunos ejemplos son las fibras elásticas en la aorta y el pulmón, que intervienen en el estiramiento y en la retracción, la membrana basal glomerular, que participa en la filtración, y el endoesqueleto fibroso, que conecta las válvulas cardíacas y transmite la contracción miocárdica. De hecho, las válvulas cardíacas y las cuerdas tendinosas tienen similitudes estructurales regionales con el cartílago y los tendones.

Además de su función estructural, los tejidos conectivos participan en el almacenamiento y en la activación de factores de crecimiento, citocinas y morfógenos. Algunas moléculas del tejido conectivo intervienen en la inflamación cuando se liberan como moléculas íntegras, o adquieren propiedades nuevas como fragmentos formados mediante proteólisis (matricinas).[1] Los tejidos conectivos, como los de hueso, cartílago y tendón, contienen células similares a las células madre mesenquimatosas (CMM) que presentan expansión y diferenciación durante el crecimiento, la reparación y la regeneración, y tienen utilidad terapéutica. El hueso contribuye a la homeostasis del calcio y del fósforo. Por ello es fundamental tener una perspectiva amplia del tejido conectivo, con objeto de comprender la presentación clínica compleja de los trastornos hereditarios del tejido conectivo, las vías de reparación y regeneración tisular, y la patogenia de las enfermedades degenerativas y autoinmunitarias.

CÉLULAS DEL TEJIDO CONECTIVO, SU MATRIZ EXTRACELULAR Y BIOMECÁNICA ESPECÍFICA DEL TEJIDO

Los tejidos conectivos contienen células, habitualmente derivadas del mesodermo o, en la región craneofacial, derivadas de la cresta neural, y MEC que segregan y reúnen a su alrededor. Las propiedades morfológicas y biosintéticas específicas de las células diferenciadas dan lugar a osteoblastos, osteoclastos y osteocitos (en el hueso), condrocitos (en el cartílago) y tenocitos (en los tendones), así como fenotipos mixtos como las células del fibrocartílago (en el disco intervertebral, algunas inserciones tendinosas y ligamentosas, y meniscos articulares). Los condrocitos alteran su función biosintética al alcanzar la diferenciación final en condrocitos hipertróficos en el cartílago de crecimiento, disminuyendo la expresión de agrecano y de colágeno II, y sintetizando colágeno X como producto especializado.[2] Cuando la placa epifisaria se transforma en hueso, las células hipertróficas mueren, los vasos sanguíneos invaden el cartílago y la matriz del cartílago se sustituye gradualmente por hueso. Los fibroblastos, que segregan colágenos como producto principal, son las células dominantes en los tendones, la fascia, los ligamentos y la dermis. La MEC abundante de los tejidos conectivos es la característica definitoria principal, aunque en otros tejidos y órganos, los fibroblastos permanecen relativamente inactivos y la MEC intersticial está menos organizada y no es tan abundante. Sin embargo, con estímulos apropiados, los fibroblastos sufren una transición a miofibroblastos muy contráctiles y con actividad biosintética, que están asociados a cicatrices hipertróficas y fibrosis.

Durante el desarrollo embrionario, las células del tejido conectivo indiferenciado (células mesenquimatosas) producen una MEC hidratada, laxa y provisional, adecuada para la migración, ramificación y plegamiento de células individuales y de grupos de células, como las láminas epiteliales. Al avanzar la embriogenia, la MEC provisional es remodelada por proteinasas, que la degradan, y es sustituida por tejidos conectivos especializados, cuyas propiedades[3] son más adecuadas para soportar carga, moverse y aumentar la presión circulatoria. Esta necesidad de aumento de la resistencia mecánica no se cumple en las formas más graves de los trastornos hereditarios del tejido conectivo que afectan a la vasculatura, el hueso o el cartílago, con mortalidad neonatal, juvenil o adulta temprana.

Los tejidos conectivos perciben su entorno mecánico, adaptándose continuamente a él. En la actualidad se sabe que la respuesta anabólica de muchos tejidos conectivos a grados óptimos de presión mecánica es un determinante fundamental y corregible de la salud. Este concepto se manifiesta en la ley de Wolff de remodelación ósea, que señala que el hueso se remodela en respuesta a las fuerzas mecánicas que soporta. La composición de tejidos conectivos específicos refleja adaptaciones en respuesta a su entorno mecánico o a necesidades para otras funciones especializadas. Por ejemplo, el

TABLA 259-1 DIVERSIDAD DE LOS TEJIDOS CONECTIVOS

ESTRUCTURA	FUNCIÓN	CÉLULAS	COMPONENTES CLAVE DE LA MATRIZ
Tejido adiposo	Metabolismo energético Protección física	Adipocitos, fibroblastos, células endoteliales	Colágeno I, colágeno III, microfibrillas, colágeno IV, laminina
Membranas basales	Soporte epitelial Polaridad celular Barrera de filtración Barrera celular Transparencia (cristalino)	Células epiteliales y endoteliales, miotubos, adipocitos, fibras del cristalino	Colágeno IV, laminina, nidógenos, perlecano
Hueso	Soporte estructural Hematopoyesis Almacenamiento mineral	Osteoblastos, osteoclastos, osteocitos	Colágeno I, osteocalcina, sialoproteína ósea, hidroxiapatita
Cartílago	Crecimiento óseo Movilidad articular Transmisión de carga	Condrocitos	Colágeno II, agrecano
Dermis	Elasticidad y resistencia	Fibroblastos	Colágeno I, elastina
Ligamento	Conexión entre huesos	Fibroblastos	Colágeno I, SLRP
Tendón	Conexión músculo a hueso	Fibroblastos	Colágeno I, SLRP, fibrilinas
Estroma visceral	Soporte interno y cápsula	Fibroblastos	Colágeno I, colágeno III, versicano, fibronectina
Membrana sinovial	Producción de líquido sinovial	Fibroblastos, macrófagos	Colágeno I, colágeno III
Pared vascular	Barrera, retracción elástica	Endotelio, células musculares lisas vasculares	Colágeno III, colágeno IV, elastina, fibrilinas, fibulinas, versicano

SLRP = proteínas ricas en repeticiones de leucina pequeñas.

booksmedicos.org

los mapas más precisos de actividad inflamatoria en pacientes con enfermedad reumática.[10] Los resultados iniciales hasta ahora han sido prometedores y se espera que permitan una evaluación sensible de la respuesta a los FARME en pacientes con artritis inflamatoria.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

259

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL TEJIDO CONECTIVO

SUNEEL S. APTE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los tejidos conectivos son aquellos cuya función principal es mecánica o estructural. Normalmente son tejidos óseos u osteoarticulares, como hueso, cartílago, tendón, ligamento, fascia, disco intervertebral y estructuras articulares, como membrana sinovial y meniscos fibrocartilaginosos, aunque también se incluye el tejido adiposo (tabla 259-1). Sin embargo, todas las vísceras y glándulas, y el tejido nervioso y el vascular contienen cantidades variables de elementos de tejido conectivo que mantienen relaciones espaciales adecuadas entre sus células, las organizan en unidades funcionales y proporcionan un esqueleto fibroso interno o una cápsula protectora externa. Estos elementos de tejido conectivo consisten principalmente en una matriz extracelular (MEC), que se organiza como membrana basal o como matriz intersticial. Algunos ejemplos son las fibras elásticas en la aorta y el pulmón, que intervienen en el estiramiento y en la retracción, la membrana basal glomerular, que participa en la filtración, y el endoesqueleto fibroso, que conecta las válvulas cardíacas y transmite la contracción miocárdica. De hecho, las válvulas cardíacas y las cuerdas tendinosas tienen similitudes estructurales regionales con el cartílago y los tendones.

Además de su función estructural, los tejidos conectivos participan en el almacenamiento y en la activación de factores de crecimiento, citocinas y morfógenos. Algunas moléculas del tejido conectivo intervienen en la inflamación cuando se liberan como moléculas íntegras, o adquieren propiedades nuevas como fragmentos formados mediante proteólisis (matricinas).[1] Los tejidos conectivos, como los de hueso, cartílago y tendón, contienen células similares a las células madre mesenquimatosas (CMM) que presentan expansión y diferenciación durante el crecimiento, la reparación y la regeneración, y tienen utilidad terapéutica. El hueso contribuye a la homeostasis del calcio y del fósforo. Por ello es fundamental tener una perspectiva amplia del tejido conectivo, con objeto de comprender la presentación clínica compleja de los trastornos hereditarios del tejido conectivo, las vías de reparación y regeneración tisular, y la patogenia de las enfermedades degenerativas y autoinmunitarias.

CÉLULAS DEL TEJIDO CONECTIVO, SU MATRIZ EXTRACELULAR Y BIOMECÁNICA ESPECÍFICA DEL TEJIDO

Los tejidos conectivos contienen células, habitualmente derivadas del mesodermo o, en la región craneofacial, derivadas de la cresta neural, y MEC que segregan y reúnen a su alrededor. Las propiedades morfológicas y biosintéticas específicas de las células diferenciadas dan lugar a osteoblastos, osteoclastos y osteocitos (en el hueso), condrocitos (en el cartílago) y tenocitos (en los tendones), así como fenotipos mixtos como las células del fibrocartílago (en el disco intervertebral, algunas inserciones tendinosas y ligamentosas, y meniscos articulares). Los condrocitos alteran su función biosintética al alcanzar la diferenciación final en condrocitos hipertróficos en el cartílago de crecimiento, disminuyendo la expresión de agrecano y de colágeno II, y sintetizando colágeno X como producto especializado.[2] Cuando la placa epifisaria se transforma en hueso, las células hipertróficas mueren, los vasos sanguíneos invaden el cartílago y la matriz del cartílago se sustituye gradualmente por hueso. Los fibroblastos, que segregan colágenos como producto principal, son las células dominantes en los tendones, la fascia, los ligamentos y la dermis. La MEC abundante de los tejidos conectivos es la característica definitoria principal, aunque en otros tejidos y órganos, los fibroblastos permanecen relativamente inactivos y la MEC intersticial está menos organizada y no es tan abundante. Sin embargo, con estímulos apropiados, los fibroblastos sufren una transición a miofibroblastos muy contráctiles y con actividad biosintética, que están asociados a cicatrices hipertróficas y fibrosis.

Durante el desarrollo embrionario, las células del tejido conectivo indiferenciado (células mesenquimatosas) producen una MEC hidratada, laxa y provisional, adecuada para la migración, ramificación y plegamiento de células individuales y de grupos de células, como las láminas epiteliales. Al avanzar la embriogenia, la MEC provisional es remodelada por proteinasas, que la degradan, y es sustituida por tejidos conectivos especializados, cuyas propiedades[3] son más adecuadas para soportar carga, moverse y aumentar la presión circulatoria. Esta necesidad de aumento de la resistencia mecánica no se cumple en las formas más graves de los trastornos hereditarios del tejido conectivo que afectan a la vasculatura, el hueso o el cartílago, con mortalidad neonatal, juvenil o adulta temprana.

Los tejidos conectivos perciben su entorno mecánico, adaptándose continuamente a él. En la actualidad se sabe que la respuesta anabólica de muchos tejidos conectivos a grados óptimos de presión mecánica es un determinante fundamental y corregible de la salud. Este concepto se manifiesta en la ley de Wolff de remodelación ósea, que señala que el hueso se remodela en respuesta a las fuerzas mecánicas que soporta. La composición de tejidos conectivos específicos refleja adaptaciones en respuesta a su entorno mecánico o a necesidades para otras funciones especializadas. Por ejemplo, el

TABLA 259-1 DIVERSIDAD DE LOS TEJIDOS CONECTIVOS

ESTRUCTURA	FUNCIÓN	CÉLULAS	COMPONENTES CLAVE DE LA MATRIZ
Tejido adiposo	Metabolismo energético Protección física	Adipocitos, fibroblastos, células endoteliales	Colágeno I, colágeno III, microfibrillas, colágeno IV, laminina
Membranas basales	Soporte epitelial Polaridad celular Barrera de filtración Barrera celular Transparencia (cristalino)	Células epiteliales y endoteliales, miotubos, adipocitos, fibras del cristalino	Colágeno IV, laminina, nidógenos, perlecano
Hueso	Soporte estructural Hematopoyesis Almacenamiento mineral	Osteoblastos, osteoclastos, osteocitos	Colágeno I, osteocalcina, sialoproteína ósea, hidroxiapatita
Cartílago	Crecimiento óseo Movilidad articular Transmisión de carga	Condrocitos	Colágeno II, agrecano
Dermis	Elasticidad y resistencia	Fibroblastos	Colágeno I, elastina
Ligamento	Conexión entre huesos	Fibroblastos	Colágeno I, SLRP
Tendón	Conexión músculo a hueso	Fibroblastos	Colágeno I, SLRP, fibrilinas
Estroma visceral	Soporte interno y cápsula	Fibroblastos	Colágeno I, colágeno III, versicano, fibronectina
Membrana sinovial	Producción de líquido sinovial	Fibroblastos, macrófagos	Colágeno I, colágeno III
Pared vascular	Barrera, retracción elástica	Endotelio, células musculares lisas vasculares	Colágeno III, colágeno IV, elastina, fibrilinas, fibulinas, versicano

SLRP = proteínas ricas en repeticiones de leucina pequeñas.

booksmedicos.org

cartílago articular y otros cartílagos hialinos contienen agregados de proteoglucano, que aplican presión de turgencia, y un entramado de fibrillas de colágeno de tipo II que los retienen, contribuyendo a la resistencia a la compresión y a la absorción de fuerzas.[4] La zona superficial del cartílago articular, por el contrario, presenta numerosas fibrillas de colágeno dispuestas en paralelo a la superficie para soportar las fuerzas de cizallamiento. Una glucoproteína mucinosa, la lubricina, presente en las superficies articulares, consigue un coeficiente de fricción bajo en las articulaciones sinoviales. En los tendones, el componente principal de la MEC es colágeno I, con resistencia a la tracción elevada, pero en el hueso, una combinación de colágeno I e hidroxiapatita cálcica proporciona resistencia a la tracción y a la compresión. El aparato contráctil del músculo esquelético está conectado a la membrana basal del músculo por el complejo distrofina-glucoproteína y, mediante ensamblajes ordenados de matriz intersticial (endomisio, perimisio y epimisio), a los tendones y, en última instancia, al hueso, transmitiendo de manera eficiente las fuerzas de contracción musculares.[5] En el disco intervertebral, el núcleo pulposo contiene una cantidad elevada de agrecano, que ejerce una presión de turgencia limitada por las laminillas concéntricas circundantes de colágeno fibrilar en el anillo fibroso. Esta estructura mixta absorbe fuerzas verticales en la columna vertebral y limita la deformación del núcleo pulposo. Las superficies de contacto entre tejidos conectivos distintos presentan transiciones estructuradas, representadas por el fibrocartílago existente en las inserciones tendinosas y por las fibras de Sharpey, que en una transición suave integran el colágeno perimisial de las fibras musculares con el colágeno óseo. En los meniscos de la rodilla, las células y la MEC del tercio interno son cartilaginosas y contienen abundantes proteoglucanos, las células del tercio externo, vascularizado y conectado a ligamentos, son fibroblásticas con el predominio correspondiente de colágenos fibrilares, y las del tercio central tienen un fenotipo de fibrocondrocito intermedio.

COMPONENTES PRINCIPALES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

La matriz extracelular contiene colágenos, el glucosaminoglucano (GAG) hialuronano, proteoglucanos, diversas glucoproteínas, fosfoproteínas (sobre todo en el hueso y los dientes) y proteínas de la matriz celular, como la trombospondina, la tenascina y la periostina, que regulan las funciones celulares a través de la MEC, pero carecen de función estructural. La distribución de las moléculas y macromoléculas en la MEC se regula de manera estricta para conseguir microambientes que controlan la proliferación, diferenciación, polaridad y migración de las células, y proporciona nichos para las células madre posnatales. Los colágenos, las proteínas más abundantes del cuerpo, comprenden varias moléculas distintas, cada una con un dominio triple hélice como mínimo, formado por cadenas α con una secuencia Gly-X-Y repetida. Se forman 28 tipos de colágeno a partir de productos de más de 40 genes que codifican las cadenas α de colágeno. La presencia de glicina, el aminoácido más pequeño, en cada tercera posición permite la formación de la triple hélice. El aminoácido prolina, modificado con frecuencia para formar hidroxiprolina en posición Y, asegura la estabilidad de la triple hélice. Los colágenos fibrilares (p. ej., I-III, V, XI) tienen regiones de triple hélice (colagenosas) largas y por eso forman estructuras en forma de bastón. El colágeno I, el más abundante y con una distribución más amplia, es un heterotrímero que contiene dos cadenas α1 (I) y una cadena α2 (I); el colágeno II y el III son homotrímeros de cadenas α1 (II) y α1 (III), respectivamente. Las mutaciones de la cadena I de colágeno causan la mayoría de los casos de osteogenia imperfecta (cap. 260) y con poca frecuencia pueden causar también subtipos infrecuentes del síndrome de Ehlers-Danlos (SED) (cap. 260). Las triples hélices de colágenos no fibrilares son más cortas y están intercaladas con interrupciones de la secuencia Gly-X-Y o dominios no colagenosos que introducen regiones flexibles. Los colágenos XIII, XVII, XXIII y XXV son proteínas transmembrana. Los colágenos fibrilares se sintetizan como procolágenos con propéptidos terminales grandes. El plegamiento de la triple hélice se produce intracelularmente y avanza desde la posición C terminal a la N terminal para formar triples hélices homotriméricas o heterotriméricas. A continuación, los propéptidos son separados por proteinasas específicas que dan lugar al tropocolágeno en forma de seudobastón que puede ensamblarse en fibrillas compactas escalonadas por cuartos. El fallo de separación del propéptido N del colágeno I altera el ensamblaje de las fibrillas y causa tipos específicos de SED con fragilidad cutánea grave (tipo VIIc). Mientras que el colágeno I es el componente principal del hueso, la dermis, los tendones, los ligamentos y la esclerótica ocular, el colágeno III es abundante en la piel, el pulmón y la vasculatura, lo que explica la asociación entre genes que codifican estos colágenos y osteogenia imperfecta y SED vascular (denominado también de tipo IV). El colágeno II, junto con cantidades pequeñas de colágeno IX y colágeno XI, predomina en el cartílago, el vítreo ocular y el núcleo pulposo del disco intervertebral, y las mutaciones de cualquiera de estos genes del colágeno pueden causar un síndrome de Stickler (tríada de anomalías en el cartílago, el ojo y la audición). Las fibrillas de colágeno pueden tener más de un tipo de colágeno. Por ejemplo, el colágeno V está presente en fibrillas heterotípicas con colágeno I y es necesario para la nucleación de la fibrilogenia para formar fibrillas más grandes de colágeno I.

Las membranas basales están formadas por colágeno IV, con contenido considerable de lamininas, nidógenos y perlecano, un proteoglucano de sulfato de heparano, que también es un constituyente importante del cartílago. Las membranas basales desarrollan funciones esenciales de regulación del transporte molecular, como en la filtración glomerular, y en el establecimiento y mantenimiento de la polaridad epitelial. El colágeno IV está ampliamente distribuido, en forma de microfibrillas en rosario que forman matrices pericelulares en los fibroblastos y, junto con fibrillas de anclaje de colágeno VII, conectan las membranas basales con la MEC intersticial. El hialuronano, un polímero con unidades disacáridas repetidas, puede alcanzar un peso molecular de millones de daltons. Es un componente clave de la matriz del cartílago, matriz pericelular de muchos tipos de células y mediador inflamatorio. Los proteoglucanos se caracterizan por la unión covalente de glucosaminoglucanos, como sulfato de condroitina, heparano y queratano, a una proteína central. El agrecano y el versicano son proteoglucanos de sulfato de condroitina grandes que forman agregados gigantes con hialuronano en los condrocitos o en las células del núcleo pulposo y los fibroblastos, respectivamente. Por el contrario, algunas proteínas ricas en repeticiones de leucina pequeñas (SLRP), como decorina, biglucano y lumicano, son proteoglucanos con una o dos cadenas de glucosaminoglucano. Esta clase de moléculas, en la que se incluye también la fibromodulina, interactúan con las fibrillas de colágeno para el entrecruzamiento y la regulación del diámetro de la fibrilla. Se ha observado que se unen al factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y, cuando son liberadas por el tejido conectivo, emiten señales de advertencia al sistema inmunitario. Durante la reparación del tejido conectivo, la fibrina y la fibronectina proporcionan una MEC de transición que favorece la migración celular, la diferenciación y otros aspectos del proceso reparador.

Las fibras elásticas se forman mediante coacervación de un precursor soluble denominado tropoelastina. El ensamblaje de las fibras elásticas está guiado por microfibrillas tisulares formadas por tres glucoproteínas grandes denominadas fibrilinas.[6] La fibrilina 1 es abundante en la aorta, la zónula ocular y el pericondrio óseo, y está mutada en el síndrome de Marfan (cap. 260), causando aneurismas, ectopia del cristalino y crecimiento óseo excesivo. Las mutaciones de la fibrilina 2 provocan síndrome de Beals, con crecimiento óseo excesivo y contracturas en las extremidades como características principales, aunque generalmente sin problemas cardíacos ni oculares graves. El entramado fibra elástica-microfibrilla contiene además versicano, glucoproteínas asociadas a microfibrilla, proteínas de unión TGF-β latente y fibulinas. La hiperlaxitud cutánea, que afecta principalmente a la piel, pero también puede afectar a la vasculatura y a los órganos internos, puede estar causada por mutaciones que afectan a la elastina y a la fibulina 5.

La mayoría de las moléculas de la MEC sufren una o más modificaciones postraduccionales, como formación enzimática de enlaces disulfuro intracatenarios e intercatenarios, fosforilación y varios tipos de glucosilación, como adición de azúcares ligados a N y a O, o glucosaminoglucanos, como sulfatos de condroitina, heparano y queratano. Mientras que los azúcares ligados a N en algunas proteínas son esenciales para el plegamiento y la secreción de proteínas, las cadenas de GAG proporcionan propiedades biofísicas fundamentales (como las del agrecano) e intervienen en las interacciones moleculares. Durante su biosíntesis, el colágeno sufre hidroxilación lisilo y prolilo. Algunos residuos lisilo y prolilo se modifican extracelularmente por acción de la lisiloxidasa y forman enlaces transversales estables entre moléculas adyacentes de colágeno, que fortalecen el hueso, los tendones y la piel.[7] Los defectos génicos que afectan a las enzimas modificadoras del colágeno o a las subunidades de los complejos moleculares que dirigen causan distintas formas recesivas de osteogenia imperfecta o SED. El ácido L-ascórbico es un cofactor para la lisilhidroxilasa y la prolilhidroxilasa, y estimula la síntesis de procolágeno. Su carencia en la dieta produce escorbuto, al disminuir la síntesis de colágeno, la estabilidad de la triple hélice y el entrecruzamiento de tropocolágeno. El latirismo (enfermedad neurotóxica, excepcional en la actualidad) es causado por consumo excesivo de β-aminopropionitrilo, que inhibe la formación mediada por la lisiloxidasa de aldehídos de lisina, que son los precursores de los enlaces transversales principales del colágeno y la elastina, y causa fragilidad del tejido conectivo. La lisiloxidasa necesita cobre como cofactor, y su carencia también puede causar latirismo.

INTERACCIONES CÉLULA-MATRIZ EN LA REGULACIÓN DEL TEJIDO CONECTIVO

Los receptores celulares de la MEC participan en las interacciones célula-matriz, que aseguran la transmisión de fuerza desde las células a la MEC.[8] La reciprocidad dinámica entre las células y la MEC es fundamental para la percepción del entorno y las respuestas adaptativas. Los receptores proporcionan información a las células respecto a calidad, contenido o propiedades mecánicas de la matriz (señalización fuera-dentro) para generar respuestas apropiadas, como proliferación o migración celular, o alteran la síntesis o la degradación de la MEC. Otra posibilidad es que las señales citoplásmicas alteren las interacciones célula-matriz (señalización dentro-fuera). Las integrinas son un grupo extenso de receptores heterodiméricos con preferencias de unión específicas que comprenden subunidades α y β con dominios citoplásmicos cortos. Las integrinas son cruciales para el ensamblaje de la fibronectina y la activación del TGF-β. Las señales intracelulares activan integrinas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para promover la unión de afinidad alta a proteínas MEC, y la unión a proteínas MEC mediante secuencias específicas de unión a la integrina, como Arg-Gly-Asp, inicia el agrupamiento de complejos de adhesión celular y señalización intracelular que, entre efectos diversos, puede activar la producción de citocinas inflamatorias. La integrina $\alpha_v\beta_6$ transmite tracción celular al TGF-β latente unido a la matriz, exponiendo el factor de crecimiento activo. Dado que la unión del osteoclasto y la propagación en las superficies óseas dependen de $\alpha_v\beta_3$, este es un objetivo terapéutico en la osteoporosis (cap. 243) con antagonistas químicos o anticuerpos bloqueantes. Los sindecanos son proteoglucanos de sulfato de heparano transmembrana que actúan como correceptores junto con receptores MEC de afinidad alta como las integrinas. Los receptores del dominio discoidina son receptores tirosina cinasa activados por unión al colágeno natural con triple hélice.[9] DDR1 y DDR2 se unen a los colágenos fibrilares I-III y al colágeno V. El colágeno IV activa DDR1, pero no DDR2, mientras que el colágeno X activa DDR2. Con su estructura extendida, modificación postraduccional extensa y exposición de numerosos puntos de unión, algunas moléculas de la MEC, como colágenos, fibrilinas y fibronectina (proteína de unión celular típica), se unen a diversos tipos de receptores. Entre las diversas moléculas de unión al hialuronano en la superficie celular, como las hialuronano sintasas, CD44 es un receptor principal de hialuronano que interviene en el ensamblaje de la matriz pericelular y en la inflamación.

REDES DE MATRIZ EXTRACELULAR Y TRASTORNOS DEL TEJIDO CONECTIVO

Las moléculas y las macromoléculas de la matriz extracelular se ensamblan para formar complejos y redes de orden superior (supramoleculares) cuya variedad de geometría y composición diversifica aún más los tejidos conectivos. Algunos ejemplos son las disposiciones paralelas de fibrillas de colágeno con entrecruzamiento extenso, que confieren resistencia elevada a la tracción a tendones, ligamentos y hueso, por la disposición multidireccional o en «trenzado de canasta» del colágeno en la dermis, que permite y limita la movilidad multiaxial, y por laminillas elásticas concéntricas y colágeno ondulado en la aorta, que regulan la hemodinámica. En el ojo, las fibrillas de colágeno con orientación perpendicular en el estroma corneal y la estructura reticular del colágeno VIII en la membrana de Descemet favorecen la transparencia y son cruciales para la visión normal.

La MEC del cartílago y del núcleo pulposo contiene agregados grandes de hialuronano y agrecano, con cientos de moléculas de agrecano unidas a cada polímero hialuronano mediante el dominio N-terminal, y dejando libre el dominio C-terminal para interacciones con fibrilinas, fibulinas y otras redes de la MEC. Cada molécula de agrecano tiene aproximadamente 100 cadenas de sulfato de condroitina y varias cadenas de sulfato de queratano. Su alta densidad de carga fija crea un ambiente osmótico que favorece la retención de agua y limita el flujo de la misma en el cartílago. A través de la conexión del hialuronano a los receptores en la superficie celular, la red agrecano-hialuronano es retenida por el condrocito como matriz pericelular patente (o glucocáliz). En las células del tejido conectivo distintas de los condrocitos, las matrices pericelulares utilizan versicano o proteoglucanos con sulfato de heparano en lugar de agrecano. La matriz pericelular ocupa la superficie de contacto crucial entre las células y su microambiente, e influye en la conducta celular. Es una MEC provisional en un microcosmos, porque es metabólicamente más activa que la matriz eliminada adicional, que es más estable. Parte de la elastina y del colágeno intersticial puede ser estable durante décadas.

Los trastornos del tejido conectivo se originan por defectos congénitos que afectan a las células o a la MEC, así como por disfunción celular causada por lesión repetitiva, inflamación o procesos metabólicos o de envejecimiento. Dado que la MEC es un componente esencial del tejido conectivo, la mayoría de los trastornos hereditarios o adquiridos del tejido conectivo son provocados por moléculas de la MEC mutantes, matriz insuficiente, pero básicamente normal (p. ej., osteoporosis), o exceso de matriz depositada de manera inapropiada (p. ej., adherencias, fibrosis y esclerodermia). La artrosis afecta a todas las estructuras que forman la articulación, como la membrana sinovial y el hueso subcondral, y puede estar causada por una combinación de factores genéticos y no genéticos (cap. 262). La artrosis de la cadera y las manos presenta un componente genético más significativo que la artrosis de la rodilla. Dado que la función del cartílago es absorber el impacto y distribuirlo al hueso sin una carga anómala de las estructuras de la articulación, las variaciones en los genes que afectan a la congruencia y la alineación articular o la integridad meniscal o cartilaginosa predisponen al desarrollo de artrosis. Por ejemplo, las variaciones en los genes que codifican los componentes de la MEC del cartílago mutados en las condrodisplasias (cap. 205), como colágeno II, IX, proteína oligomérica del cartílago o matrilinas, se han asociado a artrosis prematura, lo que indica un vínculo genético y un espectro que se extiende desde la predisposición a la artrosis en el extremo más leve hasta la condrodisplasia grave. Hay otra correlación genética con los mecanismos que influyen en la formación de las articulaciones, relacionados con la asociación entre desalineación articular y artrosis. Las variaciones en los genes asociados a la vía de la superfamilia TGF-β, como *GDF5* (que codifica un morfógeno necesario para el desarrollo articular), *ASPN* (que codifica una proteína de la MEC que se une a TGF-β) y SMAD3 (que codifica un intermediario de señalización citoplasma-núcleo) están asociadas a la artrosis.[10] Los factores que influyen en la distribución de la carga en las articulaciones, como roturas ligamentosas y meniscales o displasia de cadera, predisponen a artrosis. La degradación del cartílago en la artritis no está causada por desgaste y rotura, sino por alteración de las interacciones celulares que inducen digestión enzimática. La pérdida de agrecano, seguida de la pérdida de SLRP y de otras moléculas en la superficie de las fibrillas de colágeno, es un cambio inicial que hace que dichas fibrillas sean susceptibles de destrucción por acción de las colagenasas. Sea cual sea el tipo de lesión original, la respuesta de los condrocitos o de la membrana sinovial puede crear un círculo vicioso de destrucción articular, ya que las células pueden responder produciendo un exceso de MEC y proteasas que degradan la MEC, con liberación de moléculas íntegras y fragmentadas que potencian aún más la inflamación. Los modelos de artritis inmunitaria en roedores han puesto de relieve la implicación de una vía alternativa del complemento en la artritis, y las proteínas del cartílago y sus fragmentos liberados por degradación proteolítica tienen en ocasiones efectos complejos en las vías del complemento generadoras de activación e inhibición.

Las interacciones célula-matriz están muy alteradas en las distrofias musculares (cap. 421), lo que conforma una continuidad fundamental para la transmisión de fuerza desde el citoesqueleto a la matriz intersticial. Las mutaciones que afectan a los componentes del complejo distrofina-glucoproteína, como el distroglucano, un receptor que conecta el citoesqueleto muscular con la laminina en la membrana basal muscular (laminina y colágeno IV), y filamentos de colágeno VI en la MEC, causan diversas distrofias musculares. Algunos complejos de adhesión específicos, como los hemidesmosomas en la epidermis, intervienen en la fijación a las membranas basales y a la MEC intersticial subyacente. Los autoanticuerpos anticolágeno XVII y VII, o las mutaciones laminina 5, afectan a componentes importantes de estos complejos y causan dermopatías vesicantes (cap. 439).

PROTEASAS Y RECAMBIO DE TEJIDO CONECTIVO

Los tejidos conectivos disponen de mecanismos intrínsecos que garantizan la renovación de la MEC (mediante síntesis y degradación coordinadas), lo que refleja una adaptación continua a su entorno. Las moléculas de la MEC son sustratos para diversas clases de proteinasas, principalmente metaloproteinasas de la matriz (MMP), MMP astacina, como BMP1 y tolloides, catepsinas y un dominio tipo desintegrina A y metaloproteinasa con repeticiones trombospondina de tipo 1 (ADAMTS).[11] Aunque estas proteasas se consideran habitualmente catabólicas, algunas son fundamentales también para la maduración de proteínas precursoras; cabe citar entre estas últimas la ADAMTS2, que separa el propéptido amino de los protocolágenos I, II y III, y es defectuosa en el SED de tipo VIIc. La BMP1, que separa los propéptidos C del procolágeno I, II y III, y fragmenta la lisiloxidasa y algunas otras proteínas, es deficiente en un tipo de osteogenia imperfecta recesiva. Aunque la mayoría de las MMP se segregan, una clase de MMP tipo membrana está unida a la superficie celular. La mayoría de las MMP necesitan activación proteolítica por acción de otras MMP o proteinasas serina, como plasmina y furina, y son inhibidas por inhibidores tisulares de MMP (TIMP) y α_2-macroglobulina. Mientras que la MT1-MMP es fundamental para la proteólisis del colágeno I en el hueso, la MMP-13 es una enzima de degradación principal del colágeno II en la artritis. Las MMP de superficie celular, como MT1-MMP y las de tipo desintegrina A y MMP (ADAM), son responsables de la eliminación ectodominio de receptores de la MEC, citocinas de superficie celular y receptores de citocina, que en conjunto regulan diversos estados inflamatorios y oncogénicos. ADAMTS4 y ADAMTS5, denominados también agrecanasa 1 y 2, respectivamente, son proteasas principales de degradación de agrecano implicadas en la artrosis y, junto con MMP-13, son posibles objetivos farmacológicos en este trastorno. Sin embargo, MMP, ADAM y ADAMTS tienen dominios catalíticos estructuralmente parecidos y mecanismos proteolíticos dependientes del cinc y el calcio, que dificultan la inhibición selectiva de cualquiera de las proteinasas de esta clase. De hecho, uno de los efectos colaterales principales de los inhibidores MMP usados en estudios clínicos sobre el cáncer fue la rigidez y la inflamación del tejido conectivo, presumiblemente por disminución del recambio fisiológico de colágeno y de otras proteínas de la MEC. Entre otras proteinasas, la catepsina K, producida por los osteoclastos, es activa con pH ácido, a diferencia de las MMP, y por tanto digiere eficazmente el colágeno óseo en la superficie de contacto ácida osteoclasto-hueso. La elastasa del neutrófilo (una proteinasa serina), la MMP-9 y la MMP-12 (metaloelastasa) degradan la elastina. La proteólisis de proteínas de la MEC puede liberar fragmentos bioactivos (matricinas), como endostatina (del colágeno XVIII) o endorrepelina (del perlecano), que son antiangiogénicas; algunos fragmentos de fibronectina liberados en la artrosis son proinflamatorios. Los anticuerpos antihidroxiprolina que reconocen fragmentos de la MEC con extremos separados específicos (anticuerpos neoepítopo) y fragmentos de colágeno entrecruzado liberados por actividad proteolítica son biomarcadores útiles de recambio óseo y cartilaginoso.

booksmedicos.org

ENVEJECIMIENTO DEL TEJIDO CONECTIVO

Algunos factores visibles del envejecimiento son provocados no solo por senescencia celular, sino también por una disminución de la síntesis y un aumento del catabolismo de la MEC, así como por una mayor fragilidad del tejido conectivo. Ello induce, por ejemplo, disminución de la masa ósea u osteoporosis, adelgazamiento y pérdida de las propiedades elásticas de la MEC dérmica, generadora de arrugas y piel flácida, disminución de volumen de los discos intervertebrales y aumento de la fragilidad capilar. La pérdida de hialuronano y de GAG aminora la hidratación tisular, y la pérdida de colágeno y de elastina disminuye la resistencia a la tracción y la elasticidad, respectivamente. Los productos de la proteólisis de la MEC estimulan la liberación celular de radicales libres y citocinas que aceleran todavía más la degradación de la MEC o producen muerte celular. Factores extrínsecos, como las quemaduras solares y la radiación ultravioleta, producen citocinas que aceleran este proceso. Además, el colágeno envejecido puede entrecruzarse por la reacción de Maillard, sobre todo cuando la concentración de glucosa es alta, lo que provoca su modificación por productos finales de glucación avanzada (PFGA), que lo hacen más rígido, alteran la velocidad de recambio y afectan a la unión a los receptores de la matriz.[12] La unión de PFGA a un receptor celular causa disfunción celular, agresión oxidativa e inflamación.

En resumen, los tejidos conectivos proporcionan el armazón del aparato locomotor y constituyen un soporte estructural para los órganos internos, al tiempo que actúan como depósito de factores de crecimiento, citocinas y células precursoras similares a las células madre. Los trastornos hereditarios del tejido conectivo pueden alterar estas funciones de manera específica. Los trastornos adquiridos, como la artrosis y la fibrosis, reflejan perturbaciones de diversas redes y vías fisiológicas, con alteración de las interacciones célula-matriz en el centro.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

260 ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL TEJIDO CONECTIVO

REED E. PYERITZ

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MUCOPOLISACARIDOSIS

DEFINICIÓN

Los proteoglucanos son componentes ubicuos de la matriz extracelular (MEC) y de las superficies de las células, y se encuentran entre las moléculas humanas más grandes y complejas. Los proteoglucanos constan de un núcleo proteico al cual se unen de forma covalente glucosaminoglucanos (los GAG; antes llamados mucopolisacáridos) de varios tipos: sulfato de dermatano, sulfato de heparano, sulfato de queratano y sulfato de condroitina. Estas cuatro moléculas poliméricas son separadas de sus núcleos proteicos dentro de los lisosomas; después, junto al hialuronano (un GAG que carece de núcleo proteico), son catabolizadas aún más en los lisosomas y de una forma escalonada por más de una docena de enzimas. Los defectos génicos en una de estas enzimas conducen a la acumulación de metabolitos de GAG en los lisosomas, con una ruptura profunda del funcionamiento celular. Los fenotipos resultantes de los déficits de estas enzimas catabólicas se denominan *mucopolisacaridosis* (MPS) y se clasifican en siete tipos (tabla 260-1). Varias tesaurismosis adicionales, denominadas *mucolipidosis* (ML), se deben a defectos génicos en la modificación posterior a la traducción de las enzimas lisosómicas y comparten características con las MPS.

EPIDEMIOLOGÍA

Todas las MPS son raras, cada una con una incidencia de 1 o menos casos por 100.000 nacimientos y sin predilección étnica.

BIOPATOLOGÍA

Con la excepción de la MPS II (síndrome de Hunter), que está ligada al cromosoma X, todos estos trastornos son autosómicos recesivos. Todas las MPS se deben a un déficit de una sola enzima lisosómica responsable de un paso específico en el metabolismo de los GAG. El catabolismo de los GAG procede normalmente hasta el paso que requiere la enzima que falta, cuando se detiene el metabolismo normal. Aunque se produce un grado leve de catabolismo inespecífico (lo que da lugar a una excreción urinaria de GAG escindidos que pueden tener utilidad diagnóstica) la acumulación de GAG dentro de los lisosomas de las células de origen mesenquimatoso, el endotelio y, en la mayoría de los casos, las neuronas causan una disfunción celular generalizada y progresiva y efectos clínicos. Las enzimas lisosómicas están dirigidas hacia los lisosomas mediante la adición postraducción de manosa 6-fosfato. El déficit de la fosfotransferasa que cataliza el primer paso de esta reacción da lugar a una incapacidad para catabolizar cualquier molécula de GAG. Las enzimas catabólicas, que normalmente son transportadas al interior de los lisosomas, se secretan fuera de la célula y se encuentran en concentraciones inusualmente elevadas en el plasma, lo que proporciona una prueba diagnóstica para la ML.[1]

Anatomía patológica

Todas las manifestaciones anatomopatológicas de las MPS y las ML empeoran con la edad, y algunas están presentes desde épocas muy tempranas del desarrollo. Las manifestaciones macroscópicas son la hepatoesplenomegalia, las alteraciones esqueléticas acentuadas (denominadas *disostosis múltiples*)[2] que dan lugar a una estatura corta y a una deformidad de la caja torácica, el engrosamiento y estrechamiento de las vías respiratorias y de las arterias y las características faciales toscas. Aunque el retraso mental es una característica prominente de algunos de estos trastornos, el encéfalo puede mostrar solo una ventriculomegalia secundaria a una hidrocefalia comunicante. En la microscopia, las células mesenquimatosas muestran un citoplasma lleno de vacuolas aparentemente vacías; se trata de lisosomas de los que se han eliminado los GAG con la fijación. Las células cultivadas de los pacientes muestran lisosomas muy grandes con material granular. En la forma grave de ML hay inclusiones densas, lo que da lugar al nombre frecuente de *enfermedad de célula I.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cada uno de los trastornos de la tabla 260-1 muestra un amplio espectro de gravedades clínicas. Este espectro amplio ha llevado a una clasificación que da la impresión de trastornos separados dentro de algunos de los tipos de MPS y ML, pero que representa los extremos aparentes de un espectro continuo. Algunos de los trastornos dan lugar a la muerte en la adolescencia (síndrome de Hurler, síndrome de Hunter grave, ML II), pero otros son con frecuencia compatibles con la supervivencia hasta la vida adulta. Aquí se hace hincapié en el principal grupo de trastornos.

El extremo más leve del espectro de la MPS I, el síndrome de Scheie, puede no diagnosticarse hasta la vida adulta; los pacientes presentan articulaciones rígidas, turbidez corneal y glaucoma, síndrome del túnel del carpo y valvulopatía aórtica. La estatura y la inteligencia no se afectan. Los principales riesgos son la afectación valvular, el engrosamiento meníngeo que puede dar lugar a una mielopatía y el engrosamiento de las vías respiratorias superiores que puede producir síntomas obstructivos y apnea del sueño.

La forma más leve de la MPS II, el síndrome de Hunter, se distingue porque está ligado al cromosoma X (afecta casi exclusivamente a hombres) y la córnea muestra poca turbidez manifiesta. La mielopatía cervical, la enfermedad obstructiva de la vía respiratoria y la cardiopatía pulmonar son preocupaciones importantes. Es frecuente una hipoacusia conductiva y neurosensitiva combinada.

Ni la MPS IV (síndrome de Morquio) ni la MPS VI (síndrome de Maroteaux-Lamy) afectan a la inteligencia. Ambos síndromes se asocian a menudo a cambios esqueléticos graves, que son característicos en los estudios radiográficos pero producen problemas análogos a los de la cifoescoliosis, el tórax en quilla, la enfermedad pulmonar restrictiva, la estatura corta acentuada y la degeneración articular. La mielopatía cervical resultado del engrosamiento de la duramadre es común en los dos trastornos y se acentúa con la hipoplasia odontoidea en la MPS IV. El engrosamiento de las válvulas aórtica y mitral puede producir una disfunción grave que exija su sustitución. La anestesia general es especialmente peligrosa por las vías respiratorias superior e inferior estrechas y la inestabilidad cervical.

Los pacientes con ML III (seudopolidistrofia de Hurler) se parecen a los pacientes con MPS VI pero tienen a menudo un retraso mental leve a moderado. La insuficiencia aórtica es frecuente.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de estos trastornos es difícil en niños pequeños, antes de que la mayoría de las manifestaciones clínicas haya progresado, pero debe considerarse en cualquier persona con hepatoesplenomegalia y características faciales toscas. La evaluación exige un análisis del árbol genealógico, un examen oftalmológico, un estudio radiográfico esquelético, un ecocardiograma y un análisis de la orina en busca de la excreción de GAG. A menudo la MPS específica es evidente con las radiografías, por la presencia o falta de turbidez corneal y por el patrón de mucopolisacariduria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ENVEJECIMIENTO DEL TEJIDO CONECTIVO

Algunos factores visibles del envejecimiento son provocados no solo por senescencia celular, sino también por una disminución de la síntesis y un aumento del catabolismo de la MEC, así como por una mayor fragilidad del tejido conectivo. Ello induce, por ejemplo, disminución de la masa ósea u osteoporosis, adelgazamiento y pérdida de las propiedades elásticas de la MEC dérmica, generadora de arrugas y piel flácida, disminución de volumen de los discos intervertebrales y aumento de la fragilidad capilar. La pérdida de hialuronano y de GAG aminora la hidratación tisular, y la pérdida de colágeno y de elastina disminuye la resistencia a la tracción y la elasticidad, respectivamente. Los productos de la proteólisis de la MEC estimulan la liberación celular de radicales libres y citocinas que aceleran todavía más la degradación de la MEC o producen muerte celular. Factores extrínsecos, como las quemaduras solares y la radiación ultravioleta, producen citocinas que aceleran este proceso. Además, el colágeno envejecido puede entrecruzarse por la reacción de Maillard, sobre todo cuando la concentración de glucosa es alta, lo que provoca su modificación por productos finales de glucación avanzada (PFGA), que lo hacen más rígido, alteran la velocidad de recambio y afectan a la unión a los receptores de la matriz.[12] La unión de PFGA a un receptor celular causa disfunción celular, agresión oxidativa e inflamación.

En resumen, los tejidos conectivos proporcionan el armazón del aparato locomotor y constituyen un soporte estructural para los órganos internos, al tiempo que actúan como depósito de factores de crecimiento, citocinas y células precursoras similares a las células madre. Los trastornos hereditarios del tejido conectivo pueden alterar estas funciones de manera específica. Los trastornos adquiridos, como la artrosis y la fibrosis, reflejan perturbaciones de diversas redes y vías fisiológicas, con alteración de las interacciones célula-matriz en el centro.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

260 ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL TEJIDO CONECTIVO

REED E. PYERITZ

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MUCOPOLISACARIDOSIS

DEFINICIÓN

Los proteoglucanos son componentes ubicuos de la matriz extracelular (MEC) y de las superficies de las células, y se encuentran entre las moléculas humanas más grandes y complejas. Los proteoglucanos constan de un núcleo proteico al cual se unen de forma covalente glucosaminoglucanos (los GAG; antes llamados mucopolisacáridos) de varios tipos: sulfato de dermatano, sulfato de heparano, sulfato de queratano y sulfato de condroitina. Estas cuatro moléculas poliméricas son separadas de sus núcleos proteicos dentro de los lisosomas; después, junto al hialuronano (un GAG que carece de núcleo proteico), son catabolizadas aún más en los lisosomas y de una forma escalonada por más de una docena de enzimas. Los defectos génicos en una de estas enzimas conducen a la acumulación de metabolitos de GAG en los lisosomas, con una ruptura profunda del funcionamiento celular. Los fenotipos resultantes de los déficits de estas enzimas catabólicas se denominan *mucopolisacaridosis* (MPS) y se clasifican en siete tipos (tabla 260-1). Varias tesaurismosis adicionales, denominadas *mucolipidosis* (ML), se deben a defectos génicos en la modificación posterior a la traducción de las enzimas lisosómicas y comparten características con las MPS.

EPIDEMIOLOGÍA

Todas las MPS son raras, cada una con una incidencia de 1 o menos casos por 100.000 nacimientos y sin predilección étnica.

BIOPATOLOGÍA

Con la excepción de la MPS II (síndrome de Hunter), que está ligada al cromosoma X, todos estos trastornos son autosómicos recesivos. Todas las MPS se deben a un déficit de una sola enzima lisosómica responsable de un paso específico en el metabolismo de los GAG. El catabolismo de los GAG procede normalmente hasta el paso que requiere la enzima que falta, cuando se detiene el metabolismo normal. Aunque se produce un grado leve de catabolismo inespecífico (lo que da lugar a una excreción urinaria de GAG escindidos que pueden tener utilidad diagnóstica) la acumulación de GAG dentro de los lisosomas de las células de origen mesenquimatoso, el endotelio y, en la mayoría de los casos, las neuronas causan una disfunción celular generalizada y progresiva y efectos clínicos. Las enzimas lisosómicas están dirigidas hacia los lisosomas mediante la adición postraducción de manosa 6-fosfato. El déficit de la fosfotransferasa que cataliza el primer paso de esta reacción da lugar a una incapacidad para catabolizar cualquier molécula de GAG. Las enzimas catabólicas, que normalmente son transportadas al interior de los lisosomas, se secretan fuera de la célula y se encuentran en concentraciones inusualmente elevadas en el plasma, lo que proporciona una prueba diagnóstica para la ML.[1]

Anatomía patológica

Todas las manifestaciones anatomopatológicas de las MPS y las ML empeoran con la edad, y algunas están presentes desde épocas muy tempranas del desarrollo. Las manifestaciones macroscópicas son la hepatoesplenomegalia, las alteraciones esqueléticas acentuadas (denominadas *disostosis múltiples*)[2] que dan lugar a una estatura corta y a una deformidad de la caja torácica, el engrosamiento y estrechamiento de las vías respiratorias y de las arterias y las características faciales toscas. Aunque el retraso mental es una característica prominente de algunos de estos trastornos, el encéfalo puede mostrar solo una ventriculomegalia secundaria a una hidrocefalia comunicante. En la microscopia, las células mesenquimatosas muestran un citoplasma lleno de vacuolas aparentemente vacías; se trata de lisosomas de los que se han eliminado los GAG con la fijación. Las células cultivadas de los pacientes muestran lisosomas muy grandes con material granular. En la forma grave de ML hay inclusiones densas, lo que da lugar al nombre frecuente de *enfermedad de célula I.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cada uno de los trastornos de la tabla 260-1 muestra un amplio espectro de gravedades clínicas. Este espectro amplio ha llevado a una clasificación que da la impresión de trastornos separados dentro de algunos de los tipos de MPS y ML, pero que representa los extremos aparentes de un espectro continuo. Algunos de los trastornos dan lugar a la muerte en la adolescencia (síndrome de Hurler, síndrome de Hunter grave, ML II), pero otros son con frecuencia compatibles con la supervivencia hasta la vida adulta. Aquí se hace hincapié en el principal grupo de trastornos.

El extremo más leve del espectro de la MPS I, el síndrome de Scheie, puede no diagnosticarse hasta la vida adulta; los pacientes presentan articulaciones rígidas, turbidez corneal y glaucoma, síndrome del túnel del carpo y valvulopatía aórtica. La estatura y la inteligencia no se afectan. Los principales riesgos son la afectación valvular, el engrosamiento meníngeo que puede dar lugar a una mielopatía y el engrosamiento de las vías respiratorias superiores que puede producir síntomas obstructivos y apnea del sueño.

La forma más leve de la MPS II, el síndrome de Hunter, se distingue porque está ligado al cromosoma X (afecta casi exclusivamente a hombres) y la córnea muestra poca turbidez manifiesta. La mielopatía cervical, la enfermedad obstructiva de la vía respiratoria y la cardiopatía pulmonar son preocupaciones importantes. Es frecuente una hipoacusia conductiva y neurosensitiva combinada.

Ni la MPS IV (síndrome de Morquio) ni la MPS VI (síndrome de Maroteaux-Lamy) afectan a la inteligencia. Ambos síndromes se asocian a menudo a cambios esqueléticos graves, que son característicos en los estudios radiográficos pero producen problemas análogos a los de la cifoescoliosis, el tórax en quilla, la enfermedad pulmonar restrictiva, la estatura corta acentuada y la degeneración articular. La mielopatía cervical resultado del engrosamiento de la duramadre es común en los dos trastornos y se acentúa con la hipoplasia odontoidea en la MPS IV. El engrosamiento de las válvulas aórtica y mitral puede producir una disfunción grave que exija su sustitución. La anestesia general es especialmente peligrosa por las vías respiratorias superior e inferior estrechas y la inestabilidad cervical.

Los pacientes con ML III (seudopolidistrofia de Hurler) se parecen a los pacientes con MPS VI pero tienen a menudo un retraso mental leve a moderado. La insuficiencia aórtica es frecuente.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de estos trastornos es difícil en niños pequeños, antes de que la mayoría de las manifestaciones clínicas haya progresado, pero debe considerarse en cualquier persona con hepatoesplenomegalia y características faciales toscas. La evaluación exige un análisis del árbol genealógico, un examen oftalmológico, un estudio radiográfico esquelético, un ecocardiograma y un análisis de la orina en busca de la excreción de GAG. A menudo la MPS específica es evidente con las radiografías, por la presencia o falta de turbidez corneal y por el patrón de mucopolisacariduria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 260-1 MUCOPOLISACARIDOSIS Y MUCOLIPIDOSIS

TIPO	NOMBRE O EPÓNIMO FRECUENTE	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HERENCIA	OMIM*	DEFECTO ENZIMÁTICO
MPS IH	Síndrome de Hurler	DM y corta estatura; RM; opacidad corneal; HS; insuficiencia cardíaca; muerte en la infancia	AR	252800	α-L-iduronidasa
MPS IS	Síndrome de Scheie	Cara tosca; articulaciones rígidas; opacidad corneal; enfermedad de las válvulas aórticas; esperanza de vida e inteligencia normales	AR	252800	α-L-iduronidasa
MPS II	Síndrome de Hunter	Forma grave: cara tosca, DM y estatura corta; HS; RM; no hay opacidad corneal; muerte al final de la adolescencia Forma leve: cara tosca, estatura corta; inteligencia normal; supervivencia hasta la edad adulta	LX	309900	Iduronato sulfatasa
MPS IIIA	De Sanfilippo A	RM grave e hiperactividad; cambios somáticos leves	AR	252900	Heparano *N*-sulfatasa
MPS IIIB	De Sanfilippo B	Igual que MPS IIIA	AR	252920	α-*N*-acetilglucosaminidasa
MPS IIIC	De Sanfilippo C	Igual que MPS IIIA	AR	252930	Acetil coenzima A: α-glucosaminida acetiltransferasa
MPS IIID	De Sanfilippo D	Igual que MPS IIIA	AR	252940	*N*-acetilglucosamina 6-sulfatasa
MPS IVA	De Morquio A	Estatura corta y displasia esquelética distintiva con hipoplasia odontoidea y mielopatía; opacidad corneal; inteligencia normal; cardiopatía valvular	AR	253000	Galactosa 6-sulfatasa
MPS IVB	De Morquio B	Igual que MPS IVA	AR	253010	β-galactosidasa
MPS VI	Maroteaux-Lamy	DM y estatura corta; opacidad corneal; inteligencia normal; estenosis aórtica; inclusiones de leucocitos; hidrocefalia en la forma grave	AR	253200	*N*-acetilgalactosamina
MPS VII	Síndrome de Sly	DM; HS; ampliamente variable, incluye RM	AR	253220	β-glucuronidasa
MPS IX	–	Estatura corta; masas de tejidos blandos periarticulares	AR	601492	Hialuronidasa
ML II	Enfermedad de células I	Similar pero más grave que el MPS IH pero con inclusiones celulares; sin mucopolisacariduria	AR	252500	UDP-*N*-acetilglucosamina: enzima lisosómica *N*-acetilglucosaminil-1-fosfotransferasa
ML III	Seudopolidistrofia de Hurler	Estatura corta y DM leve; articulaciones rígidas, RM leve; esperanza de vida hasta la edad adulta	AR	252500	Igual que artropatía por ML II, cara tosca; variable, pero más leve

*Entradas en Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. http://omim.org.
AR = autosómico recesivo; DM = disostosis múltiple; HS = hepatoesplenomegalia; LX = ligado al cromosoma X; RM = retraso mental.

El análisis enzimático de los leucocitos confirma el diagnóstico. Los pacientes con ML no muestran mucopolisacariduria pero tienen una elevación acentuada de todas las enzimas lisosómicas catabólicas de GAG en el plasma.

TRATAMIENTO

Tto

La derivación ventriculoperitoneal es necesaria si la presión intracraneal está elevada. Es fundamental prestar mucha atención a la audición y a los problemas visuales a lo largo de toda la vida. Muchos adultos con MPS o ML requieren una intervención quirúrgica por un síndrome del túnel del carpo. Puede ser necesaria la cirugía cardiovascular para una enfermedad valvular o coronaria. Cualquier uso de la anestesia es muy arriesgado debido a la estrechez de las vías respiratorias y, en el caso de la MPS IV, a la inestabilidad atloaxoidea. En los pacientes que pueden caminar puede ser beneficiosa una artroplastia selectiva. Debido a la morbilidad asociada a la deformidad de la caja torácica, hay que considerar la estabilización de la deformidad vertebral antes de que se acentúe.

La reposición de la enzima deficiente mediante infusión intravenosa se está estudiando en la mayoría de las MPS. La laronidasa se ha aprobado en EE. UU. para el tratamiento de la MPS I. Una infusión cada 2 semanas durante 1 año en pacientes adolescentes y adultos consiguió una reducción sustancial de la hepatoesplenomegalia y una mejoría moderada de la función pulmonar, la apnea del sueño y la movilidad articular. No se sabe si la institución temprana de tratamiento en un niño pequeño modularía el retraso mental en la variante de Hurler de MPS I. La galsulfasa se ha aprobado para el tratamiento de la MPS VI, en la que predominan los síntomas somáticos sobre los neurológicos. Se ha intentado el trasplante de médula ósea en muchas MPS, con un éxito variable. Cuanto antes se realice el trasplante, mejor es el resultado en cuanto a problemas somáticos, pero no se ha evitado el retraso mental. Las directrices actuales basadas en el consenso europeo recomiendan el trasplante de células madres hematopoyéticas en pacientes con síndrome de Hurler antes de los 2,5 años de edad. La reposición enzimática debe iniciarse en el momento del diagnóstico en todos los pacientes.[3]

SÍNDROME DE MARFAN

DEFINICIÓN

El síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante y pleótropo causado por defectos en el principal componente de las microfibrillas extracelulares, la glucoproteína grande fibrilina 1. La enfermedad se manifiesta en múltiples sistemas, en especial el ojo, el esqueleto, el corazón, la aorta, el pulmón y la piel. Las manifestaciones notables son la luxación del cristalino, la estatura alta con miembros y dedos particularmente largos, la deformidad de la caja torácica por un tórax excavado con una curvatura anormal de la columna, el prolapso de las válvulas mitral y tricúspide, la dilatación de los senos de Valsalva y la predisposición a la disección aórtica, el neumotórax espontáneo, las marcas cutáneas anormales por estiramiento, las hernias y la ectasia dural. Si no se trata, los pacientes mueren a menudo antes de los 30 o 40 años de edad por una disección aórtica o una insuficiencia cardíaca congestiva.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Marfan es un trastorno mendeliano frecuente, con una incidencia calculada de alrededor de 1 por 5.000 nacimientos. El síndrome de Marfan se encuentra en todo el mundo, sin predilección por ningún grupo étnico ni geográfico.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

Las mutaciones en *FBN1*, que se sitúa en el cromosoma humano 15q21.1 y codifica la fibrilina 1, producen el síndrome de Marfan y trastornos relacionados del tejido conectivo. Se han encontrado más de 1.000 mutaciones distintas y pocas aparecen en más de una familia. Los pacientes son heterocigotos respecto a las mutaciones de *FBN1*, lo que lleva a una herencia autosómica dominante. Las microfibrillas extracelulares son polímeros de muchas moléculas de fibrilina 1 y son ubicuas en la MEC de la mayoría de los tejidos. La proteína de unión al factor de crecimiento transformante β (TGF-β) latente, que mantiene la citocina inactiva, presenta una homología llamativa con regiones de la fibrilina. Las alteraciones en la calidad o cantidad de las microfibrillas interrumpen las señales normales emitidas por el TGF-β, especialmente durante el desarrollo embrionario y el crecimiento posnatal.

booksmedicos.org

Estudios recientes realizados en ratones modificados para albergar mutaciones en *FBN1* mostraron que el exceso de señales de TGF-β causa una tabicación anómala del pulmón (el precursor del neumotórax), un prolapso de la válvula mitral, una hipoplasia muscular y una dilatación aórtica. Este cambio fundamental en el conocimiento de la patogenia del síndrome de Marfan ha dado lugar a nuevos tratamientos, como las moléculas pequeñas que influyen en la actividad del TGF-β o su señalización anterógrada.

Las manifestaciones del síndrome de Marfan son muy variables, incluso entre familiares que comparten la misma mutación en *FBN1*. Esta variabilidad persiste tras descontar los efectos de la edad. Los hombres tienden a afectarse de forma más grave por razones que no están claras.

Anatomía patológica

Las manifestaciones del síndrome de Marfan dependen de la edad. Algunos lactantes muy afectados tienen manifestaciones muy claras y fallecen a menudo de una insuficiencia mitral y de una insuficiencia cardíaca a pesar de un tratamiento radical. En el otro extremo del espectro clínico, el síndrome de Marfan se parece a varios trastornos relacionados, y los pacientes pueden no buscar atención médica, por lo que no reciben un diagnóstico definitivo hasta la fase adulta.

Ninguno de los cambios anatomopatológicos macroscópicos o microscópicos es específico del síndrome de Marfan. La degeneración medial de la pared aórtica, caracterizada por una desorganización y fragmentación de las fibras elásticas y un aumento de proteoglucano (a menudo llamada inadecuadamente *necrosis quística de la media*), también puede verse en otros trastornos y en ancianos con hipertensión. La disección aórtica (cap. 78) comienza habitualmente justo superior a la válvula aórtica (tipo A) y progresa a menudo a la bifurcación. La muerte suele deberse a una disección retrógrada y un hemopericardio. Alrededor del 10% de las disecciones comienza en la porción descendente de la aorta torácica (tipo B).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cristalino tiende a desplazarse hacia arriba y habitualmente las zónulas permanecen intactas. La retina tiene un mayor riesgo de desprendimiento, en especial en los pacientes con mucha miopía. Los huesos tubulares crecen en exceso, lo que es responsable de la estatura desproporcionadamente alta (dolicostenomelia), los dedos largos (aracnodactilia) y la deformidad esternal. Los ligamentos pueden ser laxos, lo que provoca escoliosis y movilidad articular excesiva. Por otro lado son frecuentes las contracturas congénitas, en especial en los codos. El paladar suele ser muy arqueado y la dentadura puede estar hacinada y con mala oclusión. El prolapso de la válvula mitral aparece en alrededor del 80% de los casos, y las valvas se engruesan de forma progresiva (mixomatosas en el estudio de histoanatomía) (cap. 75). El anillo mitral puede dilatarse y calcificarse. La dilatación de la raíz aórtica comienza en los senos de Valsalva y progresa con la edad, aunque a velocidades muy variables (cap. 78).[4] La mayoría de los hombres con síndrome de Marfan tiene una medida de la raíz aórtica superior al límite superior de normalidad para su superficie corporal en la adolescencia. Algunas mujeres muestran una progresión más lenta y pueden tener un diámetro de la raíz cercano al límite superior de lo normal ya bien entrada la vida adulta. La dilatación no afecta habitualmente a la parte distal de la aorta ascendente. Se produce un neumotórax espontáneo, debido a la rotura de los espacios apicales, en alrededor del 5% de los pacientes. Las marcas de estiramiento (estrías atróficas) aparecen sobre zonas sometidas a una sobrecarga flexural, como los hombros, las mamas y la parte inferior de la espalda. El conducto neural de la región lumbosacra está aumentado de tamaño en la mayoría de las personas con síndrome de Marfan; puede verse en las radiografías simples, en especial si los agujeros intervertebrales están ensanchados. La tomografía computarizada o la resonancia magnética son diagnósticas y deben usarse en pacientes con dorsalgia y síntomas radiculares. La ectasia dural avanza con la edad. Los meningoceles anteriores grandes en la pelvis constituyen una manifestación grave.[5] Los quistes simples hepáticos y renales, bastante frecuentes, aumentan su incidencia con la edad, aunque pocas veces producen problemas clínicos. Los adultos tienen una frecuencia elevada de apnea del sueño.[6]

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Los trastornos que se solapan desde una perspectiva clínica y genética con el síndrome de Marfan son el aneurisma aórtico familiar, ectopia familiar del cristalino, prolapso valvular mitral, dilatación aórtica leve, estrías, fenotipo esquelético (MASS) (que comprende muchas familias con síndrome del prolapso de la válvula mitral) y el síndrome de Loeys-Dietz. La mayoría de estos trastornos se diagnostica por las manifestaciones clínicas, de manera que la diferenciación entre ellos es arbitraria. Unos antecedentes familiares cuidadosos son fundamentales para este proceso. Las pruebas genéticas moleculares tienen aquí una utilidad limitada. Pero si se conoce la mutación en *FBN1* en una familia, puede usarse el análisis del ADN de forma eficaz para el diagnóstico presintomático o prenatal. El síndrome de Loeys-Dietz, que se asocia a una tortuosidad arterial generalizada y a una tendencia a la disección, se debe a una mutación en los dos receptores para TGF-β, *TGFBR1* y *TGFBR2*, y disponemos de análisis moleculares para uso clínico.

En el síndrome de Marfan surgen con frecuencia dudas en el adolescente alto y larguirucho que tiene varias manifestaciones esqueléticas leves, miopía y aspiraciones deportivas. Una exploración oftalmológica detallada con una dilatación pupilar completa y un ecocardiograma transtorácico son componentes fundamentales en la evaluación. Si estas pruebas son negativas y nadie en la familia tiene antecedentes de síndrome de Marfan ni disección aórtica, probablemente pueda tranquilizarse al paciente.[7]

TRATAMIENTO

Tto

La esperanza de vida para quienes tienen el síndrome de Marfan ha mejorado mucho, hasta el punto de que muchos pacientes pueden esperar sobrevivir hasta una edad avanzada. A todos los pacientes les debe ver al menos una vez al año un médico que pueda prestar asistencia general. La mayoría de los pacientes requiere una consulta oftalmológica y cardiológica anual y una consulta ortopédica cuando lo requieran problemas específicos. Suele ser necesaria una corrección quirúrgica de la subluxación del cristalino.[8] Varios estudios, aunque solo uno con asignación aleatoria, apoyan el uso profiláctico de β-bloqueantes adrenérgicos β desde una edad temprana para reducir la velocidad dilatación de la raíz aórtica y proteger frente a la disección aórtica. Basándose en modelos de ratón de Marfan, están estudiándose en el ser humano tratamientos que interfieren con el exceso de señalización por las vías mediadas por TGF-β. Un estudio europeo realizado con numerosos pacientes halló un efecto beneficioso del losartán, un antagonista de los receptores de angiotensina, en la tasa de dilatación de la raíz aórtica,[A1] aunque otro estudio internacional, en el que intervinieron también numerosos pacientes, no constató un efecto beneficioso del losartán comparado con el atenolol.[A2] La reparación quirúrgica profiláctica de la raíz aórtica ha ejercido la mayor influencia beneficiosa. El injerto compuesto, con una prótesis valvular en un tubo de dacrón con la implantación de los orificios coronarios dentro del injerto, fue el primer método que produjo una mejora muy acentuada de la supervivencia en estos pacientes. En años recientes se ha mostrado prometedora la reparación del aneurisma y la conservación de la válvula aórtica original, y debería considerarse en primer lugar.[9,10] En el adulto, la intervención sobre la raíz aórtica debe recomendarse cuando el máximo diámetro aórtico alcanza los 45 mm, y unos antecedentes familiares de disección aórtica deben llevar a una reparación temprana (cap. 78).

SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS

DEFINICIÓN

Los síndromes de Ehlers-Danlos (SED) son variables desde el punto de vista clínico y heterogéneos desde el punto de vista génico. Los diagnósticos se basan todavía en gran medida en la exploración del paciente. Las características unificadoras entre estos trastornos son la fragilidad de los tejidos, la movilidad articular excesiva y la hiperextensibilidad cutánea.[11]

EPIDEMIOLOGÍA

No existe ningún dato preciso, pero una incidencia de alrededor de 1 cada 5.000 nacimientos es un cálculo razonable de cómo los sujetos cumplen los criterios de alguno de los diagnósticos de SED. Cada tipo representa una parte de un espectro clínico, y el extremo leve se funde con lo que podría considerarse una variación normal. Como los criterios diagnósticos son arbitrarios, así lo sería cualquier determinación de la prevalencia basada en criterios fenotípicos. La extensión con la cual la variación normal en la movilidad articular excesiva, la elasticidad cutánea y la fragilidad tisular representan una variación génica en el locus que codifican colágeno u otros genes de la MEC requiere una investigación importante.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

Defectos del colágeno y otras proteínas de la MEC de varios tejidos subyacen a todas las formas de SED que se han definido hasta ahora. Las mutaciones específicas se producen en diversos genes, con el efecto de alterar la estructura, la síntesis, las modificaciones posteriores a la traducción o la estabilidad de los colágenos implicados. Los defectos moleculares conocidos se listan en la tabla 260-2.

Anatomía patológica

Pocas observaciones obtenidas en la evaluación anatomopatológica habitual distinguen entre los diferentes tipos de SED e incluso entre ciertos tipos y la normalidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 260-2 SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS

TIPO	NOMBRE ANTERIOR	MANIFESTACIONES CLÍNICAS*	HERENCIA	OMIM†	DEFECTO MOLECULAR
Clásico	SED I y II	Hipermovilidad articular; hiperextensibilidad cutánea; cicatrices atróficas; piel lisa, aterciopelada; esferoides subcutáneos	AD	130000 130010	Estructura de tipo colágeno V por las mutaciones en *COL5A1, COL5A2*
Hipermovilidad	SED III	Hipermovilidad articular; cierta hiperextensibilidad cutánea, con o sin textura lisa, aterciopelada	AD AR	130020 225320	¿? Tenascina X *(TNX)*
Vascular	SED IV	Piel fina; formación de hematoma fácil; nariz afilada; acrogeria; rotura de las arterias de calibre grande y mediano, útero e intestino grueso	AD	130050 (225350) (225360)	Deficiencia de colágeno de tipo III *(COL3A1)*
Cifoescoliótico	SED VI	Hipermovilidad articular; rotura congénita y progresiva; escoliosis; fragilidad esclerótica con rotura globular; fragilidad tisular, dilatación aórtica, PVM	AR	225400	Deficiencia de lisilhidroxilasa
Artrocalasia	SED VII A	Hipermovilidad articular, grave, con subluxaciones, luxación congénita de la cadera; hiperextensibilidad cutánea; fragilidad tisular	AD	130060	No hay escisión del amino terminal del procolágeno de tipo I por mutaciones en *COL1A1* o *COL1A2*
Dermatosparaxis	SED VII C	Fragilidad cutánea intensa; disminución de la elasticidad cutánea, formación fácil de hematomas; hernias; rotura prematura de las membranas fetales	AR	225410	No hay escisión del amino terminal del procolágeno de tipo I por la carencia de peptidasa
Tipos no clasificados	SED V	Características clásicas	LX	305200	¿?
	SED VIII	Características clásicas y enfermedad periodontal	AD	130080	¿?
	SED X	Características clásicas leves, PVM	¿?	225310	¿?
	SED XI	Inestabilidad articular	AD	147900	¿?
	SED IX	Características clásicas; cuernos occipitales	LX	309400	Síndrome alélico de Menkes
	SED, forma progeroide	Características clásicas y envejecimiento prematuro	AR	130700	Deficiencia de galactosiltransferasa I

*Enumerado según la importancia diagnóstica.
†Entradas en Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. http://omim.org.
AD = autosómico dominante; AR = autosómico recesivo; LX = ligado al cromosoma X; PVM = prolapso de la válvula mitral; SED = síndrome de Ehlers-Danlos.

El espesor de la dermis se reduce en algunas formas, en especial el tipo vascular, y el espesor de las paredes de las arterias disminuye en este tipo. Mediante microscopia electrónica, los tipos clásico, hipermóvil y cifoescoliótico tienen fibras de colágeno anormales, en especial cuando se ven en su sección transversal (diámetro de la fibra variable y a menudo aumentado con un borde irregular). En el tipo vascular, algunos pacientes han dilatado el retículo endoplásmico en consonancia con la secreción aberrante de moléculas de colágeno de tipo III.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones importantes y secundarias de cada SED se detallan en la tabla 260-2. Los lactantes con el SED clásico nacen a menudo de forma prematura en unas 4-8 semanas debido a la rotura de las membranas fetales. El diagnóstico de los tipos vascular y cifoescoliótico es importante debido a sus manifestaciones cardiovasculares. El tipo vascular, antes denominado *SED IV,* se caracteriza por la rotura espontánea de arterias grandes y órganos huecos, en especial el colon y el útero, y neumotórax. Debido a que estos acontecimientos conllevan una considerable morbilidad, la esperanza de vida se reduce de media en más de la mitad. Durante el embarazo, las mujeres con esta forma de SED son especialmente vulnerables a la rotura de las arterias importantes y del útero. En el tipo cifoescoliótico puede dilatarse la raíz aórtica y producirse una insuficiencia aórtica. Los pacientes con la mayoría de las formas de SED tienden a presentar un prolapso de la válvula mitral, y la progresión a la insuficiencia mitral (cap. 75) es más frecuente que en la forma común de prolapso de la válvula mitral.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Siguiendo con atención las manifestaciones clínicas mostradas en la tabla 260-2 y mediante el uso juicioso de las pruebas de laboratorio, pueden diferenciarse los diferentes tipos definidos de SED. Es necesario excluir muchos síndromes específicos que no son SED. El tipo cifoescoliótico de SED en los lactantes comparte algunas manifestaciones con el síndrome de Marfan grave. Los pacientes con el síndrome de Larsen pueden parecerse a los pacientes con el tipo de artrocalasia del SED. La redundancia cutánea y la pérdida de elasticidad de tipo dermatosparaxis de SED son reminiscencias de la piel laxa autosómica dominante, que no se asocia a hematomas fáciles ni fragilidad de los tejidos.

La decisión más difícil es si está asegurado cualquiera de los diagnósticos de SED. Los pacientes que solo tienen movilidad articular aumentada sin cambios en la piel no deben etiquetarse de SED; sería más adecuado un diagnóstico de hipermovilidad articular familiar. La inestabilidad articular familiar implica una predisposición a las luxaciones de articulaciones importantes que es rara en la mayoría de los tipos de SED excepto la artrocalasia.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de la mayoría de los problemas cutáneos y articulares debe ser conservador y preventivo. Es necesario colocar las suturas con cuidado para aproximar los bordes y evitar tensión; las suturas que hay que quitar después deben dejarse al menos el doble del tiempo habitual. La mayoría de los casos de movilidad articular aumentada y dolor en el SED no requieren tratamiento quirúrgico. La fisioterapia diseñada para fortalecer los músculos que proporcionan apoyo a los ligamentos laxos resulta beneficiosa. Todos los pacientes deben recibir consejo genético sobre el modo de herencia y el riesgo de tener niños afectados de SED. Existe la posibilidad del diagnóstico prenatal en todos los tipos de SED con defectos moleculares o bioquímicos definidos.

El tipo vascular de SED requiere un cuidado quirúrgico particular; las arterias rotas son difíciles de reparar por la fragilidad vascular pronunciada. Los cirujanos vasculares con experiencia están logrando buenos resultados mediante reparación profiláctica de los vasos en riesgo de disección o rotura.[12] Un estudio clínico obtuvo mejores resultados con el β-bloqueo profiláctico.[A3] La rotura del intestino es una urgencia quirúrgica. Como el riesgo de rotura uterina y vascular es especialmente alto durante el embarazo en las mujeres con la forma vascular, a las mujeres afectadas se les debe advertir de que tienen un riesgo importante de morir en el embarazo y el parto. A los pacientes se les debe avisar que eviten deportes de contacto y que traten intensamente las elevaciones de la tensión arterial. Hay que evitar las arteriografías y las vías arteriales si es posible. Los cribados bioquímicos y genéticos pueden tranquilizar a los familiares en riesgo en el sentido de que no tienen un defecto en el colágeno de tipo III.

El tipo cifoescoliótico de SED puede mejorar con dosis grandes de vitamina C (1-4 g/día) porque la vitamina C es un cofactor para la enzima que falta. Ningún otro tratamiento metabólico o genético es eficaz en otras formas de SED.

SÍNDROMES CON OSTEOGENIA IMPERFECTA

DEFINICIÓN

El grupo heterogéneo de trastornos llamado *osteogenia imperfecta* (OI) comprende, en un extremo de gravedad del espectro, un tipo que es mortal antes del nacimiento o en el período neonatal y, en el otro, manifestaciones leves tales que hacen difícil distinguir a los sujetos afectados de la población general. La característica unificadora

booksmedicos.org

TABLA 260-3 OSTEOGENIA IMPERFECTA

TIPO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HERENCIA	OMIM*	DEFECTOS BÁSICOS
I	Número variable de fracturas; pequeñas deformidades; estatura normal o casi; esclerótica azul; pérdida de audición frecuente pero no se produce siempre; DI poco frecuente	AD	166200	Es característico un alelo *COL1A1* disfuncional
II	Mortal en el útero o poco después del nacimiento; muchas fracturas durante el nacimiento que suelen afectar a las costillas (pueden aparecer «en forma de cuentas») y a otros huesos largos; calota pequeña; hipertensión pulmonar	AD	166210	*COL1A1* o *COL1A2*: sustitución de residuos glicil; en ocasiones eliminación de una parte del dominio triple helicoidal
		AR	259400	Eliminación en *COL1A2* más un alelo disfuncional
III	Fracturas frecuentes, pero los huesos largos se deforman progresivamente empezando en el útero; estatura notablemente reducida; las escleróticas suelen ser azules pero se vuelven más claras con la edad; DI y frecuente pérdida de audición	AD	259420	Sustitución de un solo aminoácido
		AR (raro)	259440	Dos mutaciones en *COL1A1* y *COL1A2* (poco frecuente)
IV	Fracturas frecuentes; la estatura suele estar reducida; deformidad ósea frecuente pero no suele ser grave; tono esclerótico entre normal y grisáceo; pérdida de audición variable; DI frecuente	AD	166220	Mutaciones puntuales en *COL1A1* o *COL1A2*
			166240	Mutaciones de exón salteadas en *COL1A2*
V	Similar al tipo IV sin DI ni esclerótica azulada; las fracturas evolucionan en callos hiperplásicos; calcificación de la membrana interósea entre el radio y el cúbito	AD	610967	¿?
VI	Similar al tipo IV sin DI, esclerótica azul ni huesos wormianos; exceso osteoide presente en el hueso	¿?	610968	¿?
VII	Similar a los tipos II o III con fracturas en el nacimiento, esclerótica azul, no hay DI; presencia de acortamiento rizomélico de las extremidades y cadera en varo	AR	610682	Mutaciones en *CRTAP*
VIII	Similar a los tipos II o III con fracturas en el nacimiento	AR	610915	Mutaciones en *LEPRE1*
IX	Similar a los tipos II o III con fracturas en el nacimiento	AR	259440	Mutaciones en *PPIB*

*Entradas en in Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. http://omim.org.
AD = autosómico dominante; AR = autosómico recesivo; DI = dentinogenia imperfecta.

es la osteopenia hereditaria (hueso insuficiente), con defectos primarios en la matriz proteica del hueso y otros tejidos. Todos los síndromes clínicos presentan osteoporosis con tendencia a la fractura (cap. 243).

EPIDEMIOLOGÍA

No se ha realizado ningún estudio epidemiológico, y las formas más leves de OI de tipo I se funden con los fenotipos de la osteoporosis familiar, la tendencia a la fractura y la movilidad articular excesiva de la población general. Un cálculo bruto de la prevalencia global de OI es de 1 a 2 por 20.000 nacimientos. La forma mortal neonatal (tipo II), que casi siempre se debe a una mutación nueva en un gameto de uno de los progenitores, tiene una incidencia de alrededor de 1 cada 50.000 nacimientos.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

La mayoría de los pacientes en los que se han encontrado mutaciones suelen tener defectos en dos genes que codifican las cadenas de procolágeno del colágeno de tipo I, *COL1A1* y *COL1A2*. El colágeno de tipo I está compuesto de dos cadenas de procolágeno $\alpha 1(I)$ y una $\alpha 2(I)$; la fibra madura requiere una considerable modificación posterior a la traducción, que solo es adecuada si se entremezclan tres cadenas de procolágeno para formar una triple hélice que es perfecta y se completa a la velocidad correcta. Una mutación que afecte a la formación de la triple hélice, como una sustitución de una de las glicinas obligadas que aparece cada tercera posición, también tiene efectos adversos sobre las modificaciones que hacen a la molécula capaz de formar fibras maduras eficaces. Como resultado de ello, el cambio de un solo nucleótido produce una mutación de cambio de aminoácido que tiene efectos profundos en la MEC y produce un trastorno grave.[13] Una alternativa y a primera vista paradójica, una mutación que elimina todo un alelo, o al menos la producción de cualquier producto capaz de entremezclarse con las cadenas de procolágeno normales, tiene un efecto mucho más leve sobre la MEC y sobre la gravedad de la OI. Se ofrecen ejemplos de las clases más frecuentes de mutaciones en la tabla 260-3. Se han descrito centenares de mutaciones. Los pacientes con mutaciones en *COL1A1* o *COL1A2* son heterocigotos, y por esto las formas más frecuentes de OI se heredan como rasgos autosómicos dominantes. Varias formas autosómicas recesivas de OI se producen por mutaciones en los genes que codifican las enzimas que procesan el colágeno de tipo I en las fibrillas maduras.[14]

Anatomía patológica

Aparte de las alteraciones anatomopatológicas asociadas a las manifestaciones clínicas, la alteración más característica es una reducción primaria de la matriz ósea con una mineralización insuficiente secundaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones fenotípicas de la OI se muestran en la tabla 260-3. Entre las formas más frecuentes, el tipo más grave es el II, seguido en orden decreciente de los tipos III, IV y I. En el tipo II, los niños nacen muertos o fallecen poco después del nacimiento de insuficiencia pulmonar secundaria a un tórax pequeño, lo que habitualmente se ve empeorado por diversas fracturas costales. Algunos niños sobreviven unos años, pero requieren una enorme atención a sus necesidades médicas.

El tipo III de OI puede confundirse con el tipo II en el nacimiento, pero la sola supervivencia ayuda a distinguirlos. La deformidad ósea es pronunciada y no se debe necesariamente a las fracturas. La movilidad se ve afectada y la mayoría de los pacientes requiere una silla de ruedas a una edad temprana. La estatura puede verse muy reducida. Debido a la deformidad progresiva de la columna vertebral y a las fracturas costales, la enfermedad pulmonar restrictiva es un problema frecuente a medida que los pacientes aumentan en edad; muchos fallecen de complicaciones pulmonares. La impresión basilar que comprime el tronco del encéfalo y la unión craneocervical puede producir una apnea central del sueño, cefalea y signos de motoneurona superior.

Los pacientes con el tipo IV de OI tienen generalmente una estatura reducida, cierta deformidad ósea y dientes anormales que son opalescentes y se desgastan con facilidad (dentinogenia imperfecta). Como en el tipo I de OI, la tendencia a la fractura es mayor en la infancia y disminuye en la adolescencia. Una característica distintiva del tipo IV de OI es un tono esclerótico normal.

La OI de tipo I es probablemente la forma más frecuente y se asocia a un tono azulado o azulado grisáceo de la esclerótica. Las personas con el tipo I de OI que tienen dentinogenia imperfecta tienden a tener más problemas esqueléticos graves. El riesgo de fractura disminuye durante la vida adulta pero reaparece como una preocupación importante para las mujeres tras la menopausia. La hipoacusia es frecuente en todas las formas de OI y se relaciona con la edad, de forma que es rara antes de la adolescencia. Los déficits son mixtos o de predominio conductivo.

Las formas recesivas de OI (tipos VI a IX) varían en cuanto a su gravedad desde el tipo IV al tipo II y pueden tener características radiológicas o histopatológicas distintivas.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

La amplitud de posibilidades diagnósticas en una persona con múltiples fracturas depende en gran medida de la edad. En la lactancia hay que excluir los trastornos génicos hipofosfatasia, osteocondrodisplasias graves (p. ej., acondrogenia y formas de displasia espondiloepifisaria) y síndrome de Menkes cuando se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

considera un diagnóstico de OI de tipo II o de tipo III. Las características radiográficas se hacen finalmente completamente diagnósticas, pero a menudo el neonatólogo tiene que llegar a una respuesta definitiva en un período corto. El análisis de la fosfatasa alcalina y el cobre séricos puede ser útil. En la infancia, la situación más frecuente que lleva a considerar una forma leve de OI es la de los malos tratos infantiles. En esta situación, el patrón de fractura es habitualmente característico, y la mineralización ósea debe ser normal si el niño es objeto de un traumatismo no accidental o accidental repetido. El tono anormal de la esclerótica, la dentinogenia imperfecta y los huesos wormianos (microfracturas a lo largo de las suturas craneales) apoyan el diagnóstico de OI. Los sistemas legales y protectores de los niños exigen a menudo excluir la OI mediante el análisis de la producción de colágeno a partir de fibroblastos cutáneos cultivados o análisis de mutación del ADN.

En los niños mayores, el trastorno osteoporosis idiopática juvenil debe considerarse en cualquier paciente visto por primera vez con fracturas repetidas. Muchas osteocondrodisplasias se asocian a una estatura corta, una deformidad esquelética y una tendencia a la fractura. La picnodisostosis y la osteopetrosis se asocian a huesos escleróticos en lugar de osteoporóticos. En la fase adulta, la osteoporosis temprana puede confundirse con la OI (cap. 243). Las mutaciones del colágeno de tipo I también producen la osteoporosis familiar, y los fenotipos esqueléticos convergen; los pacientes con una OI verdadera pueden tener alteraciones escleróticas, auditivas o dentales y antecedentes familiares positivos.

El análisis de las enzimas específicas defectuosas en las formas recesivas de la OI es útil para establecer el diagnóstico y posibilita el asesoramiento para la reproducción y el diagnóstico prenatal si se solicitan.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de las complicaciones esqueléticas depende en gran medida de enfoques ortopédicos, físicos y ocupacionales. El risedronato (2,5 o 5 mg/día) aumenta la densidad mineral ósea y disminuye la primera y las siguientes fracturas en niños con OI.[A4] Los objetivos a largo plazo para el paciente son mantener la función y la independencia como individuo. Estos objetivos pueden avanzarse en algunos pacientes mediante un uso prudente de varillas intramedulares en los huesos largos de las piernas; si pueden mantenerse la movilidad y en especial la deambulación, podrá evitarse la desmineralización asociada a la inactividad.

Los padres no afectados de un niño con OI y todos los sujetos afectados deben recibir consejo genético. En los padres de un niño con una OI de tipo II no debe pasarse por alto la posibilidad de un mosaicismo germinal (que se ha demostrado en este trastorno). Si uno de los progenitores tiene una mutación «nueva» en uno de los genes del procolágeno de tipo I y múltiples células gonadales portan esta mutación, el riesgo de recidiva en los futuros niños no es despreciable. Si puede definirse la mutación en el niño afectado, el riesgo de recidiva puede cuantificarse (a través del análisis molecular del esperma) si la mutación surgió en el padre.

SEUDOXANTOMA ELÁSTICO

DEFINICIÓN

El seudoxantoma elástico (SXE) es un trastorno hereditario del tejido conectivo con manifestaciones pleótropas en cualquier lugar donde haya fibras elásticas, pero sobre todo en la piel, los ojos y los vasos.[15] La esperanza de vida se reduce, de media, por una predisposición al infarto de miocardio y a las hemorragias digestivas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la frecuencia exacta de SXE, pero probablemente esté poco diagnosticada. Algunas aproximaciones señalan una prevalencia de 1 por cada 25.000 a 100.000 nacimientos. Se afectan por igual hombres y mujeres, aunque las mujeres tienen más probabilidades de buscar atención médica por los cambios cutáneos.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

En la mayoría de las familias, el SXE aparece como un rasgo autosómico recesivo, lo que significa que en familias relativamente pequeñas, muchos pacientes no tendrán familiares afectados. La herencia autosómica dominante aparente puede reflejar la expresión en heterocigotos ocasionales. El gen de la SXE se sitúa en el cromosoma humano 16 y codifica uno de los transportadores con bloque ligador de trifosfato de adenosina (ATP) *(ABCC6)*. Debido a la manifestación histopatológica prominente de la calcificación del tejido elástico, este gen puede ser importante en la homeostasis del calcio. Pero no está claro si la calcificación es un fenómeno primario o secundario en el SXE.

Anatomía patológica

La característica principal del SXE, y una pista diagnóstica importante, es la observación histopatológica de fibras elásticas muy proliferadas en la región media de la dermis; estas fibras se fragmentan, agrupan y calcifican. Se produce una esclerosis arteriolar en la media de las arterias y arteriolas musculares; la luz puede estrecharse de forma progresiva y concéntrica. También pueden formarse microaneurismas. En algunos pacientes se produce un engrosamiento del endocardio, en especial del auricular. En el ojo, la membrana de Bruch se calcifica y fragmenta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debido a la naturaleza pleótropa del SXE, el diagnóstico lo pueden sospechar al principio muchos médicos, en especial dermatólogos, oftalmólogos, cardiólogos y gastroenterólogos. El trastorno debe su nombre a la manifestación cutánea de las pápulas amarillentas que aparecen en zonas sometidas a sobrecarga flexural, en especial el cuello, la ingle y las fosas poplíteas y cubitales; en las regiones periumbilical; y en la mucosa bucal. Este aspecto de la piel afectada se ha relacionado con el de una «gallina desplumada». Con el tiempo, las zonas afectadas se unen y engruesan.

Los cambios oculares comienzan como un patrón generalizado, sutil y moteado en la retina *(peau d'orange)* y progresan a las bandas angioides características. Estos últimos cambios son inespecíficos del SXE y pueden verse en la diabetes mellitus, la anemia falciforme y diversos trastornos. Las bandas representan roturas de la membrana de Bruch, una lámina elástica que se dispone entre los vasos retinianos y la coroides. Las hemorragias espontáneas, en especial las que afectan a la mácula, llevan a una pérdida progresiva de la visión.[16]

La afectación de las arterias de diversos calibres produce problemas por la oclusión y la hemorragia.[17] El riesgo a lo largo de la vida de hemorragias digestivas graves desde cualquier lugar, pero en especial del estómago, es de alrededor del 10%. La hipertensión es relativamente frecuente, en parte por la afectación de los vasos renales. La oclusión progresiva de las arterias periféricas lleva a la falta de pulsos; la isquemia acra es rara por el desarrollo de colaterales. El riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina abdominal y claudicación intermitente está aumentado independientemente de otros factores de riesgo. En adultos es frecuente la disfunción ventricular izquierda.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

La secuenciación completa del exoma es una técnica eficaz y sensible para establecer el diagnóstico.[18] Se ha descrito una forma adquirida de SXE que tiene un origen desconocido. Esta forma es difícil de diferenciar de un caso esporádico en una familia debido a la heterocigosidad en los padres, pero tiende a afectar solo a la piel. Como indica su nombre, las manifestaciones cutáneas del SXE deben diferenciarse de las del verdadero xantoma, que se debe a un trastorno del metabolismo lipídico (cap. 206). Es necesario diferenciar las manifestaciones cutáneas del elastoma de Miescher, los nevos del tejido elástico (síndrome de Buschke-Ollendorff) y la elastosis solar.

TRATAMIENTO Tto

No se conoce ninguna cura ni medio de evitar el SXE. En muchos casos, la atención cuidadosa de las manifestaciones oculares por parte de un especialista en la retina con experiencia en el SXE puede retrasar pero no evitar la pérdida de visión. El riesgo de hemorragia digestiva indica que los pacientes deben evitar irritantes gástricos como el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos y el consumo excesivo de alcohol. Las heces deben estudiarse periódicamente en busca de sangre oculta, y puede ser necesaria la angiografía para detectar la fuente de la hemorragia. Todos los factores de riesgo habituales de la ateroesclerosis deben tratarse intensamente. El dolor torácico debe llevar a un estudio rápido y riguroso de una enfermedad de las arterias coronarias. No se ha descrito que la angioplastia sea eficaz, y las lesiones coronarias tienden a ser difusas. Se han llevado a cabo intervenciones de derivación de arteria coronaria, pero no se han publicado los resultados a largo plazo. Sería ventajoso en teoría usar injertos venosos en lugar de arteria mamaria interna para la derivación. Las arrugas excesivas y el seudoxantoma en las zonas expuestas pueden mejorarse con cirugía plástica.

booksmedicos.org

ORIENTACIONES FUTURAS

Cada uno de estos trastornos posee consideraciones especiales en el diagnóstico clínico, la utilidad de las pruebas moleculares, el consejo genético y el tratamiento. En las tesaurismosis, varias compañías farmacéuticas están investigando la utilidad clínica de la reposición enzimática. En varios de los otros trastornos, el tratamiento con células troncales somáticas se ofrece prometedor pero está lejos del uso clínico habitual. En el síndrome de Marfan se están preparando ensayos clínicos de fármacos que modulen la actividad del TGF-β. Además, el tratamiento médico estrecho de los sujetos con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, esqueléticas y oculares seguirá siendo la piedra angular.

Bibliografía de grado A

A1. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3491-3500.

A2. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:2061-2071.

A3. Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective, randomized, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2010;376:1476-1484.

A4. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1424-1432.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

261 ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS SISTÉMICAS

RICHARD M. SIEGEL Y DANIEL L. KASTNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas (tabla 261-1) son un grupo de enfermedades caracterizadas por una inflamación sin provocación aparente, sin indicios de títulos altos de autoanticuerpos ni de linfocitos T específicos frente a antígenos, lo que las distingue de las enfermedades autoinmunitarias más clásicas. Los primeros trastornos reconocidos como autoinflamatorios fueron las fiebres periódicas recurrentes, un grupo de trastornos mendelianos caracterizados por fiebre episódica o fluctuante e inflamación localizada. El ámbito de las enfermedades autoinflamatorias se ha ampliado para incluir otras enfermedades hereditarias, como los trastornos en que predomina una inflamación purulenta o granulomatosa, así como los trastornos hereditarios del sistema del complemento (cap. 50).[1-6] Además, en numerosos trastornos autoinflamatorios, algunos de los cuales debutan en la infancia y otros que ocurren más adelante, hay una interacción compleja de predisposición génica y factores ambientales. Estas enfermedades son la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (enfermedad de Still), la enfermedad de Behçet e incluso las artritis cristalinas. Avances recientes en los aspectos génicos y fisiopatológicos de las enfermedades autoinflamatorias hereditarias indican que estos trastornos son errores innatos de la inmunidad innata, la parte más primitiva del sistema inmunitario desde una perspectiva filogénica y que usa receptores de membrana e intracelulares en línea germinal expresados en granulocitos y macrófagos para montar la primera línea de defensa del cuerpo frente a los microorganismos patógenos (caps. 45 y 48).

SÍNDROMES CON FIEBRE PERIÓDICA RECURRENTE

Fiebre mediterránea familiar

DEFINICIÓN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad de herencia recesiva que suele manifestarse con episodios de 12 a 72 h de fiebre e inflamación serosa, sinovial o cutánea localizada. Entre las crisis, los pacientes se sienten habitualmente completamente bien, aunque pueden permanecer signos bioquímicos de inflamación y algunos pacientes sufren finalmente una amiloidosis sistémica. Antes de la identificación del gen causal, la FMF se definía de una forma puramente clínica; las manifestaciones clínicas siguen siendo una parte importante del diagnóstico, porque algunos pacientes con la enfermedad típica tienen solo una mutación demostrable en *MEFV,* el único gen causal conocido, y a veces ninguna.

EPIDEMIOLOGÍA

La FMF es más frecuente en sujetos de origen judío, árabe, armenio, turco e italiano. La frecuencia de portadores asintomáticos de una sola mutación en *MEFV* en estas poblaciones de hasta 1 a 5, una observación que indica una ventaja selectiva para los heterocigotos. Con las pruebas genéticas, la FMF se detecta ahora con frecuencia en poblaciones de judíos askenazíes (europeos del este) y no askenazíes, así como en poblaciones mediterráneas que antes se consideraba que no tenían riesgo. Se han encontrado en todo el mundo sujetos con la mutación y los síntomas típicos. La FMF se manifiesta habitualmente en la infancia, a veces incluso en la lactancia, aunque aproximadamente el 10% de los pacientes experimenta su primera crisis en la edad adulta; en pocos casos, la FMF aparece por primera vez en personas mayores de 40 años.

BIOPATOLOGÍA

MEFV, el gen de la FMF, se identificó mediante clonación por posición en 1997, y codifica una proteína de 781 aminoácidos denominada pirina (o marenostrina) que se expresa en los granulocitos, los monocitos y las células dendríticas, así como en los fibroblastos peritoneales, sinoviales y dérmicos. Los 92 aminoácidos N terminales de la pirina son el prototipo de una estructura definida, el dominio PIRINA, que participa en las interacciones entre proteínas; este dominio define una familia de más 20 de proteínas humanas, incluida la propia pirina, implicadas en la regulación de la producción de citocinas (en particular la familia de la interleucina 1 [IL-1]), la activación del factor nuclear kappa B (NF-κB) y la apoptosis. Se han identificado más de 50 mutaciones de la pirina asociadas a la FMF, muchas de las cuales residen en el dominio C terminal codificado por el exón 10 de *MEFV.* Se han descrito más variantes de importancia desconocida en ciertos pacientes con un espectro de fenotipos inflamatorios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es más adecuado decir que los episodios de FMF son recidivantes en lugar de periódicos, y algunos pacientes asocian las crisis al estrés psicológico o el ejercicio físico. Las mujeres en edad fértil experimentan a veces sus crisis en las menstruaciones y presentan remisiones durante el embarazo. Algunos pacientes no son conscientes de la fiebre durante las crisis, pero casi siempre se observa cuando se busca.

La afectación serosa en la FMF es habitualmente peritoneal o pleural. Las crisis abdominales son las más frecuentes y pueden variar desde molestias leves a una peritonitis franca, con abdomen en tabla, dolor directo y de rebote y niveles hidroaéreos en las radiografías del abdomen tomadas en posición erecta. Independientemente de la gravedad de la crisis abdominal, el estreñimiento es mucho más frecuente que la diarrea. Cuando se realiza una laparotomía o una laparoscopia durante una crisis, se encuentra una pequeña cantidad de exudado estéril rico en leucocitos polimorfonucleares. Excepto en la inflamación serosa, el apéndice es normal. Las crisis abdominales repetidas pueden dar lugar a adherencias peritoneales, pero la ascitis es rara. La pleuresía, habitualmente unilateral, puede acompañar al dolor abdominal o aparecer de forma independiente. Entre las observaciones físicas, si las hay, pueden estar una disminución de los ruidos respiratorios y un roce de fricción pleural, mientras que las radiografías pueden mostrar un pequeño derrame o atelectasias. Con múltiples crisis, puede aparecer un engrosamiento pleural. Se ha publicado la afectación pericárdica no urémica sintomática en la FMF, aunque es inusual.

En los adultos, la artritis de la FMF suele manifestarse como una afectación monoarticular de la rodilla, la cadera o el tobillo, y las crisis de artritis pueden persistir hasta 1 semana. En los niños puede haber una afectación oligoarticular o poliarticular. A veces hay grandes derrames articulares y el líquido sinovial puede tener hasta 100.000 leucocitos/mm^3. En alrededor del 5% de los pacientes no tratados con colchicina profiláctica puede aparecer una artritis crónica (habitualmente de la cadera o la rodilla), que a menudo precisa una artroplastia. Independientemente del tratamiento con colchicina o del tipo de antígeno leucocítico humano particular (HLA-B27), algunos pacientes con FMF presentan una sacroilitis. Las artralgias sin artritis franca son frecuentes en la FMF.

Las manifestaciones cutáneas de la FMF tienden a ser menos frecuentes que la afectación serosa o sinovial. La lesión cutánea característica de la FMF es el eritema erisipeloide, una zona dolorosa y eritematosa bien delimitada que suele verse en la parte inferior de la pierna, el tobillo o el dorso del pie. Este exantema puede aparecer de forma independiente, o puede acompañar a un episodio de artritis. En el estudio histológico se ve un infiltrado celular perivascular mixto. Otras manifestaciones agudas de la FMF son la inflamación escrotal unilateral (la túnica vaginal es un resto embriológico de la membrana peritoneal) y las mialgias, bien con fiebre o, en especial en los niños, sin fiebre e inducida por un ejercicio intenso. Varias formas de vasculitis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ORIENTACIONES FUTURAS

Cada uno de estos trastornos posee consideraciones especiales en el diagnóstico clínico, la utilidad de las pruebas moleculares, el consejo genético y el tratamiento. En las tesaurismosis, varias compañías farmacéuticas están investigando la utilidad clínica de la reposición enzimática. En varios de los otros trastornos, el tratamiento con células troncales somáticas se ofrece prometedor pero está lejos del uso clínico habitual. En el síndrome de Marfan se están preparando ensayos clínicos de fármacos que modulen la actividad del TGF-β. Además, el tratamiento médico estrecho de los sujetos con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, esqueléticas y oculares seguirá siendo la piedra angular.

Bibliografía de grado A

A1. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3491-3500.

A2. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:2061-2071.

A3. Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective, randomized, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2010;376:1476-1484.

A4. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1424-1432.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

261 ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS SISTÉMICAS

RICHARD M. SIEGEL Y DANIEL L. KASTNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas (tabla 261-1) son un grupo de enfermedades caracterizadas por una inflamación sin provocación aparente, sin indicios de títulos altos de autoanticuerpos ni de linfocitos T específicos frente a antígenos, lo que las distingue de las enfermedades autoinmunitarias más clásicas. Los primeros trastornos reconocidos como autoinflamatorios fueron las fiebres periódicas recurrentes, un grupo de trastornos mendelianos caracterizados por fiebre episódica o fluctuante e inflamación localizada. El ámbito de las enfermedades autoinflamatorias se ha ampliado para incluir otras enfermedades hereditarias, como los trastornos en que predomina una inflamación purulenta o granulomatosa, así como los trastornos hereditarios del sistema del complemento (cap. 50).[1-6] Además, en numerosos trastornos autoinflamatorios, algunos de los cuales debutan en la infancia y otros que ocurren más adelante, hay una interacción compleja de predisposición génica y factores ambientales. Estas enfermedades son la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (enfermedad de Still), la enfermedad de Behçet e incluso las artritis cristalinas. Avances recientes en los aspectos génicos y fisiopatológicos de las enfermedades autoinflamatorias hereditarias indican que estos trastornos son errores innatos de la inmunidad innata, la parte más primitiva del sistema inmunitario desde una perspectiva filogénica y que usa receptores de membrana e intracelulares en línea germinal expresados en granulocitos y macrófagos para montar la primera línea de defensa del cuerpo frente a los microorganismos patógenos (caps. 45 y 48).

SÍNDROMES CON FIEBRE PERIÓDICA RECURRENTE

Fiebre mediterránea familiar

DEFINICIÓN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad de herencia recesiva que suele manifestarse con episodios de 12 a 72 h de fiebre e inflamación serosa, sinovial o cutánea localizada. Entre las crisis, los pacientes se sienten habitualmente completamente bien, aunque pueden permanecer signos bioquímicos de inflamación y algunos pacientes sufren finalmente una amiloidosis sistémica. Antes de la identificación del gen causal, la FMF se definía de una forma puramente clínica; las manifestaciones clínicas siguen siendo una parte importante del diagnóstico, porque algunos pacientes con la enfermedad típica tienen solo una mutación demostrable en *MEFV,* el único gen causal conocido, y a veces ninguna.

EPIDEMIOLOGÍA

La FMF es más frecuente en sujetos de origen judío, árabe, armenio, turco e italiano. La frecuencia de portadores asintomáticos de una sola mutación en *MEFV* en estas poblaciones de hasta 1 a 5, una observación que indica una ventaja selectiva para los heterocigotos. Con las pruebas genéticas, la FMF se detecta ahora con frecuencia en poblaciones de judíos askenazíes (europeos del este) y no askenazíes, así como en poblaciones mediterráneas que antes se consideraba que no tenían riesgo. Se han encontrado en todo el mundo sujetos con la mutación y los síntomas típicos. La FMF se manifiesta habitualmente en la infancia, a veces incluso en la lactancia, aunque aproximadamente el 10% de los pacientes experimenta su primera crisis en la edad adulta; en pocos casos, la FMF aparece por primera vez en personas mayores de 40 años.

BIOPATOLOGÍA

MEFV, el gen de la FMF, se identificó mediante clonación por posición en 1997, y codifica una proteína de 781 aminoácidos denominada pirina (o marenostrina) que se expresa en los granulocitos, los monocitos y las células dendríticas, así como en los fibroblastos peritoneales, sinoviales y dérmicos. Los 92 aminoácidos N terminales de la pirina son el prototipo de una estructura definida, el dominio PIRINA, que participa en las interacciones entre proteínas; este dominio define una familia de más 20 de proteínas humanas, incluida la propia pirina, implicadas en la regulación de la producción de citocinas (en particular la familia de la interleucina 1 [IL-1]), la activación del factor nuclear kappa B (NF-κB) y la apoptosis. Se han identificado más de 50 mutaciones de la pirina asociadas a la FMF, muchas de las cuales residen en el dominio C terminal codificado por el exón 10 de *MEFV.* Se han descrito más variantes de importancia desconocida en ciertos pacientes con un espectro de fenotipos inflamatorios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es más adecuado decir que los episodios de FMF son recidivantes en lugar de periódicos, y algunos pacientes asocian las crisis al estrés psicológico o el ejercicio físico. Las mujeres en edad fértil experimentan a veces sus crisis en las menstruaciones y presentan remisiones durante el embarazo. Algunos pacientes no son conscientes de la fiebre durante las crisis, pero casi siempre se observa cuando se busca.

La afectación serosa en la FMF es habitualmente peritoneal o pleural. Las crisis abdominales son las más frecuentes y pueden variar desde molestias leves a una peritonitis franca, con abdomen en tabla, dolor directo y de rebote y niveles hidroaéreos en las radiografías del abdomen tomadas en posición erecta. Independientemente de la gravedad de la crisis abdominal, el estreñimiento es mucho más frecuente que la diarrea. Cuando se realiza una laparotomía o una laparoscopia durante una crisis, se encuentra una pequeña cantidad de exudado estéril rico en leucocitos polimorfonucleares. Excepto en la inflamación serosa, el apéndice es normal. Las crisis abdominales repetidas pueden dar lugar a adherencias peritoneales, pero la ascitis es rara. La pleuresía, habitualmente unilateral, puede acompañar al dolor abdominal o aparecer de forma independiente. Entre las observaciones físicas, si las hay, pueden estar una disminución de los ruidos respiratorios y un roce de fricción pleural, mientras que las radiografías pueden mostrar un pequeño derrame o atelectasias. Con múltiples crisis, puede aparecer un engrosamiento pleural. Se ha publicado la afectación pericárdica no urémica sintomática en la FMF, aunque es inusual.

En los adultos, la artritis de la FMF suele manifestarse como una afectación monoarticular de la rodilla, la cadera o el tobillo, y las crisis de artritis pueden persistir hasta 1 semana. En los niños puede haber una afectación oligoarticular o poliarticular. A veces hay grandes derrames articulares y el líquido sinovial puede tener hasta 100.000 leucocitos/mm^3. En alrededor del 5% de los pacientes no tratados con colchicina profiláctica puede aparecer una artritis crónica (habitualmente de la cadera o la rodilla), que a menudo precisa una artroplastia. Independientemente del tratamiento con colchicina o del tipo de antígeno leucocítico humano particular (HLA-B27), algunos pacientes con FMF presentan una sacroilitis. Las artralgias sin artritis franca son frecuentes en la FMF.

Las manifestaciones cutáneas de la FMF tienden a ser menos frecuentes que la afectación serosa o sinovial. La lesión cutánea característica de la FMF es el eritema erisipeloide, una zona dolorosa y eritematosa bien delimitada que suele verse en la parte inferior de la pierna, el tobillo o el dorso del pie. Este exantema puede aparecer de forma independiente, o puede acompañar a un episodio de artritis. En el estudio histológico se ve un infiltrado celular perivascular mixto. Otras manifestaciones agudas de la FMF son la inflamación escrotal unilateral (la túnica vaginal es un resto embriológico de la membrana peritoneal) y las mialgias, bien con fiebre o, en especial en los niños, sin fiebre e inducida por un ejercicio intenso. Varias formas de vasculitis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 261-1 ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS SISTÉMICAS: LISTADO PARCIAL

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS HEREDITARIAS	HERENCIA/ETIOLOGÍA	GENES O FACTORES DE RIESGO	OMIM*
SÍNDROMES DE FIEBRE HEREDITARIA RECURRENTE			
Fiebre mediterránea familiar (FMF)	Autosómico recesivo	*MEFV*†	249100
Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis (TRAPS)	Autosómico dominante	*TNFRSF1A*†	142680
Hipergammaglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica (HIDS)	Autosómico recesivo	*MVK*†	260920
Síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF)	Autosómico dominante	*NLRP3* (antes *CIAS1*)†	120100
Síndrome de Muckle-Wells (SMW)	Autosómico dominante	*NLRP3* (antes *CIAS1*)†	191900
Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (EIMIN)/síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CANIC)	Esporádico, autosómico dominante	*NLRP3* (antes *CIAS1*)†	607115
TRASTORNOS GRANULOMATOSOS			
Artritis inflamatoria granulomatosa, dermatitis y uveítis (síndrome de Blau)	Autosómico dominante	*NOD2/CARD15*†	186580
Sarcoidosis de inicio temprano	Esporádico, autosómico dominante	*NOD2/CARD15*†	609464
Enfermedad de Crohn	Herencia compleja	*NOD2/CARD15*†	266600
TRASTORNOS PIOGÉNICOS			
Síndrome de artritis piógena con piodermia gangrenosa y acné (APPA)	Autosómico dominante	*PSTPIP1*†	604416
TRASTORNOS AUTOINFLAMATORIOS DE LA PIEL Y LOS HUESOS			
Carencia del antagonista del receptor de la IL-1 (CARI)	Autosómico recesivo	*IL1RN*	612852
Osteomielitis crónica recurrente multifocal (OCRM)	Esporádico, autosómico recesivo	*LPIN2*†, cuando está asociado a la anemia congénita diseritropoyética (síndrome de Majeed)	259680
Síndrome de sinovitis-acné-pustulosis-hiperostosis-osteomielitis (SAPHO)	Idiopático	—	—
TRASTORNOS DEL COMPLEMENTO			
Angioedema hereditario	Autosómico dominante	*C1NH*	106100
Síndrome hemolítico-urémico	Autosómico dominante, esporádico	HF1 (factor H del complemento)	235400
Degeneración macular relacionada con la edad	Herencia compleja	HF1 (factor H del complemento)	603075
OTROS SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS			
Síndrome de fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenopatía cervical (PFAPA)	Idiopático	—	—
Síndrome de autoinflamación, lipodistrofia y dermatosis (síndrome Nakajo-Nishimura, síndrome JMP, síndrome CANDLE)	Autosómico recesivo	PSMB8	256040
Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS)	Herencia compleja	IL-6, polimorfismos de *MIF*	604302
Enfermedad de Still de inicio adulto	Idiopático	—	—
Síndrome de Schnitzler	Idiopático	—	—
Enfermedad de Behçet	Herencia compleja	HLA-B51, polimorfismos en *IL10, IL23R, CCR1, STAT4, KLRC4, ERAP1, MEFV, TLR4*	109650
Artropatías cristalinas	Herencia compleja	*SLC2A9/GLUT9, ABCG2*	—

*Online Mendelian Inheritance in Man, catálogo en línea de trastornos génicos, disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM. Acceso 29 septiembre, 2014.
†Existe un listado actualizado de mutaciones asociadas a la enfermedad en http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers. Acceso 29 septiembre, 2014.

se han asociado también a la FMF; la púrpura de Henoch-Schönlein puede aparecer en los niños con FMF; con menor frecuencia, la panarteritis nudosa.

COMPLICACIONES

Antes del uso generalizado de la profilaxis con colchicina, la amiloidosis sistémica AA (cap. 188) era una complicación frecuente de la FMF, provocada por el depósito ectópico de un fragmento mal plegado de amiloide sérico A (SAA), un reactante de fase aguda, en el aparato digestivo, los riñones, el bazo, el pulmón, los testículos y las glándulas suprarrenales. La malabsorción y la proteinuria nefrótica que llevan a la insuficiencia renal son las manifestaciones más frecuentes de la amiloidosis AA. La miocardiopatía es menos frecuente, y la neuropatía y la artropatía son raras. Se han identificado varios factores de riesgo en la aparición de la amiloidosis en la FMF, como el diagnóstico tardío de la FMF, la falta de cumplimiento del tratamiento con colchicina, el sexo masculino y genotipos específicos de los genes *MEFV* y *SAA*. La amiloidosis en la FMF es menos frecuente en EE. UU. que en Oriente Medio. Los aspirados de la grasa abdominal son mucho menos sensibles que la biopsia rectal o renal para detectar la amiloidosis de la FMF. Puede preferirse el último procedimiento, debido al reconocimiento creciente de la enfermedad glomerular no amiloidea en la FMF. Un diagnóstico temprano, la supresión radical de la respuesta de fase aguda con colchicina o sustancias complementarias puede conducir a una mejoría, pero en los pacientes con insuficiencia renal se prefiere el trasplante renal temprano.

DIAGNÓSTICO

Basándonos en un modelo recesivo simple de herencia deben identificarse dos mutaciones en *MEFV* en *trans* para establecer el diagnóstico genético de la FMF. No obstante, la interpretación de las pruebas genéticas se complica por los alelos complejos que forman las diversas combinaciones de mutaciones en *cis*, así como por las observaciones de que hasta un tercio de los pacientes con FMF clínica típica tiene solo una mutación demostrable en *MEFV* y pocos pacientes con la enfermedad típica tiene mutaciones no identificables en *MEFV*. Estas dos últimas observaciones indican que, en ciertas circunstancias, una mutación en *MEFV* puede ser suficiente para que haya síntomas y/o que existen genes adicionales de la FMF.

Por estas razones, los datos clínicos siguen siendo una parte fundamental del diagnóstico de la FMF, y las pruebas genéticas son complementarias en marcos en que la experiencia clínica es limitada.[7] Los criterios clínicos subrayan la duración de la crisis (12-72 h); la recidiva de los síntomas (tres o más episodios); la fiebre registrada (temperatura rectal > 38 °C); las manifestaciones dolorosas en el abdomen, el tórax, las articulaciones o la piel y la falta de otros factores causales. El diagnóstico diferencial comprende otros síndromes que cursan con fiebre recurrente hereditaria (tabla 261-2), así como otros trastornos específicos del marco clínico. En pacientes con dolor abdominal recidivante hay que tener en cuenta los trastornos ginecológicos, la porfiria (cap. 210; que puede distinguirse por la hipertensión durante las crisis, la herencia dominante y las porfirinas en la orina) y el angioedema hereditario (cap. 252; que no suele provocar fiebre). El síndrome de fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenopatía cervical es probablemente la causa más frecuente de fiebre recurrente inexplicada en los niños y también está incluida en el diagnóstico diferencial. En los pacientes que acuden sobre todo con una monoartritis recidivante, la artrocentesis para cultivos y estudio de cristales puede ayudar a excluir la artritis bacteriana y cristalina, respectivamente.

La enfermedad de Still en los niños (artritis idiopática juvenil de inicio sistémico) y en los adultos (enfermedad de Still de inicio en el adulto) también se considera en el diagnóstico diferencial. La *enfermedad de Still de inicio en el adulto*[8] (v. tabla 261-1) es una enfermedad autoinflamatoria poco frecuente de causa desconocida que no se considera hereditaria. Se caracteriza por picos febriles, un exantema maculopapular salmón-rosáceo evanescente, artritis y leucocitosis neutrofílica. Se puede distinguir desde el punto de vista clínico de la FMF por el patrón de la fiebre (cotidiana e intermitente en la enfermedad de Still frente a episodios aislados en la FMF), el patrón de la artritis (poliartritis crónica frente a monoartritis intermitente), la afectación cutánea característica (exantema evanescente frente a eritema erisipeloide) y la presencia de linfoadenopatía (más frecuente en la enfermedad de Still).

booksmedicos.org

TABLA 261-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ALGUNOS SÍNDROMES CON FIEBRES PERIÓDICAS RECURRENTES

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	FMF	TRAPS	HIDS	SAFF	SMW	NOMID/CINCA
Diferencia étnica típica	Árabes, armenios, italianos, judíos, turcos	Cualquier etnia	Holandeses, otros europeos del norte	Europeos	Europeos	Cualquiera
Duración de la crisis	12-72 h	Días o semanas	3-7 días	12-24 h	1-2 días	Continua, con exacerbaciones
Crisis abdominales	Peritonitis aséptica, estreñimiento más frecuente que diarrea	Dolor intenso, vómitos, peritonitis	Peritonitis aséptica, diarrea, raramente estreñimiento	Náuseas	Dolor abdominal	No son frecuentes
Crisis pleurales	Frecuentes	Frecuentes	Raras	No están descritas	Raras	Raras
Afectación articular/ósea	Monoartritis, raramente artritis prolongada en la rodilla o la cadera	Artritis en las articulaciones grandes, artralgia	Artralgia, panarteritis simétrica	Poliartralgia	Poliartralgia, oligoartritis, acropaquia	Crecimiento epifisario excesivo, contracturas, artritis intermitente o crónica, acropaquias
Exantema cutáneo	Eritema erisipeloide en la parte inferior de la pierna, el tobillo, el pie	Exantema migratorio, mialgia subyacente	Exantema maculopapular difuso, urticaria	Exantema parecido al de la urticaria inducida por frío	Exantema urticariforme	Exantema urticariforme
Afectación linfática	Esplenomegalia, linfoadenopatía esporádica	Esplenomegalia, linfoadenopatía esporádica	Adenopatía cervical en los niños	No está descrita	Rara	Hepatoesplenomegalia, adenopatía
Afectación neurológica	¿Meningitis aséptica?	Discutible	Cefalea	Cefalea	Sordera neurosensitiva	Sordera neurosensitiva, meningitis aséptica crónica, déficit intelectual, cefalea
Afectación oftalmológica	Rara	Conjuntivitis, edema periorbitaria, raramente uveítis	Poco frecuente	Conjuntivitis	Conjuntivitis, epiescleritis	Uveítis, conjuntivitis, pérdida de visión progresiva
Vasculitis	Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), panarteritis nudosa	PHS, vasculitis linfocítica	Vasculitis cutánea frecuente, raramente PHS	No está descrita	No está descrita	Esporádica
Amiloidosis sistémica	El riesgo depende de los genotipos *MEFV* y *SAA;* más frecuente en Oriente Medio	Ocurre en el ~10%; el riesgo aumenta con las mutaciones de cisteína	Rara	Rara	Ocurre en el ~25%	Puede desarrollarse en algunas personas, especialmente en los adultos

FMF = fiebre mediterránea familiar; HIDS = hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica; EIMIN/CINCA = enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal/síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico; SAFF = síndrome autoinflamatorio familiar por frío; SMW = síndrome de Muckle-Wells; TRAPS = síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.

TRATAMIENTO

Tto

La piedra angular del tratamiento de la FMF es la colchicina diaria por vía oral, que puede evitar las crisis agudas de la FMF y la aparición de la amiloidosis sistémica. La colchicina actúa probablemente a través de varios mecanismos, como la inhibición de la adhesión del leucocito y la modulación de la producción de citocinas. En los adultos, la dosis terapéutica es de 1,2 a 1,8 mg/día, y casi el 90% de los pacientes nota una mejora significativa con esta dosis. Los principales efectos adversos son digestivos y pueden minimizarse habitualmente aumentando la dosis de forma gradual y evitando los derivados lácteos en los pacientes que presentan intolerancia a la lactosa. La mayoría de los expertos continúa recetando colchicina a las pacientes durante el embarazo, y recomiendan realizar la amniocentesis para excluir la trisomía 21, para la que puede haber un ligero aumento del riesgo. El uso de colchicina en mujeres en período de lactancia se considera seguro. La colchicina por vía intravenosa debe usarse con precaución extrema en la FMF, si es que debe hacerse, porque se han publicado muertes en pacientes que ya recibían colchicina por vía oral a los que se administró el fármaco por vía intravenosa. Los inhibidores de la IL-1[9] son eficaces en los pacientes que responden mal a la colchicina o que no pueden tolerar dosis terapéuticas.

Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral

DEFINICIÓN

En todo el mundo, el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) es el segundo síndrome con fiebre recurrente hereditario más diagnosticado, por detrás de la FMF. El TRAPS se define por episodios recidivantes de fiebre e inflamación localizada; en muchos sentidos recuerda a la FMF, pero presenta diferencias en detalles clave (que se señalan más adelante). Se debe a mutaciones en el receptor de 55 kDa para el receptor del factor de necrosis tumoral (TNFRSF1A, TNFR1, p55, CD120a). Mientras que no es necesaria ninguna prueba genética para diagnosticar la FMF, el diagnóstico del TRAPS exige de forma específica la identificación de una mutación en el receptor del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF). Una de las primeras familias bien caracterizadas con lo que se denominó más tarde TRAPS era de origen irlandés, y el trastorno se denominó *fiebre irlandesa familiar* para subrayar el fondo étnico y las diferencias clínicas con la FMF. Pero, con el descubrimiento de las mutaciones del receptor del TNF en familias de otros orígenes, se propuso un nombre neutro desde el punto de vista étnico (TRAPS).

BIOPATOLOGÍA

El receptor del TNF p55 está compuesto por cuatro dominios extracelulares ricos en cisteína, una región transmembrana y un dominio de muerte intracelular. Hasta la fecha, casi la totalidad de las 90 mutaciones descritas están en los dominios extracelulares, y aproximadamente un tercio son sustituciones con cambio de aminoácido de cisteína que anulan los enlaces disulfuro muy conservados. La descripción inicial de TRAPS registró un defecto en la escisión del ectodominio inducida por la activación del receptor p55 en los pacientes con la mutación C52F de *TNFRSF1A,* lo que posiblemente lleva a un defecto en la homeostasis al alterar la disminución de los receptores de membrana y reducir el desprendimiento de moléculas receptoras solubles potencialmente antagonistas. Los estudios más recientes indican un cuadro patogénico más complejo, porque no todos los receptores mutados muestran este efecto de desprendimiento. Mecanismos adicionales por los que las mutaciones de p55 pueden llevar a la autoinflamación son la alteración de la apoptosis del leucocito y la alteración del tráfico intracelular del receptor, con una posible activación constitutiva de proteína cinasas activadas por el mitógeno (MAP) mediante agregados intracelulares de receptores mutados.[10]

DIAGNÓSTICO

Aunque las pruebas genéticas son necesarias para el diagnóstico de TRAPS, ciertos indicios clínicos pueden ayudar a distinguir el TRAPS de la FMF. Entre ellos están la etnia (la FMF se ha visto sobre todo en poblaciones mediterráneas y de Oriente Medio, mientras que el TRAPS tiene una distribución más amplia), el modo de herencia (autosómica recesiva en la FMF, dominante en el TRAPS) y la duración

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de las crisis, que tiende a ser mayor en el TRAPS y a veces se acerca a los síntomas continuos. El exantema de la FMF suele ser un eritema erisipeloide en la extremidad inferior, mientras que los pacientes con el TRAPS tienen a menudo un exantema eritematoso característico, con frecuencia con mialgias subyacentes, que puede migrar en el tronco o de forma centrífuga en las extremidades. La afectación ocular, con edema periorbitario, conjuntivitis y en ocasiones incluso uveítis, se observa en el TRAPS pero no en la FMF. Finalmente, mientras que la colchicina es mucho más eficaz que los corticoides en la FMF, lo opuesto es cierto en el TRAPS. No obstante, junto a la diferencia en duración y sensibilidad a la intervención farmacológica, las manifestaciones abdominales, pleurales, sinoviales e incluso escrotales de las dos enfermedades son muy parecidas. La edad habitual de inicio del TRAPS es también en la infancia, y se ve una amiloidosis AA sistémica en aproximadamente el 10% de los pacientes no tratados con TRAPS. Como en la FMF, la esperanza de vida en el TRAPS es normal en los pacientes cuya enfermedad no se complica con la amiloidosis.

Como se dijo antes, el diagnóstico del TRAPS se establece mediante la identificación de mutaciones en *TNFRSF1A* en el marco clínico adecuado. Una variante, la sustitución de la arginina por glutamina en el residuo 92 (R92Q), está presente en más del 1% de los blancos y puede asociarse a un espectro amplio de síntomas que suelen verse en el TRAPS, como la artritis inflamatoria temprana o, en algunos casos, ningún síntoma en absoluto. La sustitución de la prolina por lisina en el residuo 46 (P46L) es frecuente entre los pacientes negros estadounidenses con TRAPS y se asocia a un defecto en el desprendimiento del receptor, aunque también se ve en controles negros estadounidenses sanos. Estas observaciones establecen una «zona gris» en el diagnóstico del TRAPS y subrayan la posible participación de los polimorfismos en los genes de la fiebre recurrente en otros fenotipos más frecuentes.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento del TRAPS depende de la frecuencia y gravedad de las crisis. Los pacientes con episodios relativamente infrecuentes y leves pueden responder a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los pacientes con crisis más graves que son infrecuentes pueden tratarse con corticoides, aunque pueden ser necesarias dosis mayores a medida que los episodios se hacen más frecuentes y verse limitadas por los efectos tóxicos. En los pacientes con crisis graves que aparecen una vez al mes o más puede aconsejarse el tratamiento con etanercept, la proteína de fusión receptor p75 soluble del TNF:Fc. Este puede ser un efecto específico del etanercept, ya que se dispone de datos esporádicos que indican que, en realidad, los anticuerpos monoclonales anti-TNF empeoran en ocasiones el TRAPS. También se ha observado que los inhibidores IL-1 son efectivos en el síndrome, en consonancia con un modelo de implicación de varias citocinas en su patogenia.[11]

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS ASOCIADAS A LA INTERLEUCINA 1

Las enfermedades autoinflamatorias asociadas a la IL-1 están vinculadas por una expresión o una sensibilidad celular significativamente aumentadas apara esta citocina, y desaparición importante de los síntomas al bloquear la IL-1. La interleucina 1α y la interleucina 1β (IL-1α e IL-1β) guardan relación estructural con las citocinas segregadas por células activadas por algunos estímulos inflamatorios, como un lipopolisacárido. Intervienen en las respuestas inflamatorias mediante la unión a un receptor común presente en la superficie de una amplia variedad de tipos celulares y señales para activar los genes inflamatorios mediante la transcripción del complejo del factor nuclear kappa B (NF-κB). La IL-1 forma parte de una familia más amplia de citocinas, como IL-18, IL-33 e IL-36, que se unen a los receptores relacionados y comparten la propiedad de que no tienen un péptido de señal característico, que en condiciones normales dirige las citocinas a las vesículas secretoras. Por este motivo, las citocinas de la familia IL-1 solo pueden segregarlas las células muertas o en proceso de muerte, y funcionan como marcadores moleculares del estrés celular que desencadenan respuestas inflamatorias beneficiosas contra la infección y la lesión. La IL-1β y la IL-18 son específicas, porque no tienen actividad biológica hasta que son descompuestas por la proteasa caspasa 1. La caspasa 1 se activa en complejos de proteínas citoplásmicos que contienen distintas proteínas detectoras, como NLRP3 y la proteína adaptadora ASC. Estos complejos se denominan *inflamasomas* por su capacidad para desencadenar la inflamación mediada por la IL-1. Más adelante se describen las enfermedades autoinflamatorias causadas por mutaciones en los genes que codifican proteínas que procesan o detectan la IL-1.

Síndromes periódicos asociados a la criopirina: las criopirinopatías

Tres trastornos febriles recidivantes raros que suelen comenzar al principio de la vida se han asociado a mutaciones en *NRLP3* (formalmente *CIAS1*), el gen que codifica una proteína que se ha denominado criopirina, NLRP3, NALP3, PYPAF1 o CATERPILLER 1.1, un componente clave del inflamasoma NLRP3 que activa la caspasa 1. Estos trastornos se denominan criopirinopatías o síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). El fenotipo clínico menos grave es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF; antes llamado urticaria familiar por frío), que se hereda de forma dominante y se caracteriza por crisis que duran todo el día de escalofríos, fiebre, cefalea, exantema urticariforme difuso, artralgias y conjuntivitis precipitadas por una exposición generalizada al frío. La amiloidosis es rara en el SAFF. Tiene una gravedad intermedia el síndrome de Muckle-Wells (SMW), también de herencia dominante, en el que se producen episodios de 1 a 2 días de escalofríos, fiebre, exantema urticariforme, dolor en las extremidades y artritis independientemente de la exposición al frío. Es frecuente una hipoacusia neurosensitiva en el SMW, y también puede aparecer una amiloidosis sistémica. El fenotipo más grave asociado al *NLRP3* es la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (EIMIN), conocida en Europa como síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CANIC). Suele ser esporádico debido a la reducida capacidad reproductiva de la mayoría de los sujetos afectados. La fiebre y los síntomas constitucionales se producen casi a diario y a menudo desde el nacimiento, con exantema urticariforme generalizado, una artropatía peculiar caracterizada por crecimiento epifisario acentuado en los huesos largos y una afectación del sistema nervioso central (SNC) que incluye una meningitis aséptica crónica, una uveítis y una inflamación coclear, lo que puede llevar a la discapacidad intelectual, la ceguera y la sordera. En las tres criopirinopatías, el exantema no es una verdadera urticaria porque hay un infiltrado de neutrófilos en lugar de mastocitos, y las concentraciones séricas de histamina son normales.

La proteína mutada en los tres trastornos es NLRP3, componente esencial del inflamasoma epónimo NLRP3, que sirve como plantilla intracelular para el procesamiento de IL-1β. El nombre alternativo de esta proteína, criopirina, se refiere a su dominio PIRINA aminoterminal, que es el fundamento de una relación estructural y funcional con la proteína mutada en la FMF. Se cree que las mutaciones de criopirina asociadas a enfermedad reducen el umbral de activación del inflamasoma, y aumentan así la producción de IL-1β. El descubrimiento de que el inflamasoma NLRP3 es necesario también para la producción de IL-1β en respuesta a las formas cristalinas de urato monosódico y pirofosfato de calcio conecta la fisiopatología de estas enfermedades autoinflamatorias poco frecuentes con la de la artritis por cristales (cap. 273), que comparte con las enfermedades autoinflamatorias algunas manifestaciones clínicas, como las crisis episódicas de remisión espontánea.

Debido a que hay pacientes con SAFF, SMW y EIMIN/CANIC sin mutaciones demostrables en *NLRP3*, estos diagnósticos siguen siendo clínicos, aunque las pruebas genéticas sirven de complemento valioso y han aumentado mucho el reconocimiento de los tres trastornos. La secuenciación profunda ha identificado mutaciones somáticas *NLRP3* en pacientes con síntomas indicativos de CAPS sin mutaciones en los análisis genéticos ordinarios. Además se han descrito síndromes solapados que son intermedios entre el SAFF y el SMW y entre el SMW y la EIMIN/CANIC.

TRATAMIENTO Tto

El bloqueo con anakinra, antagonista recombinante del receptor de IL-1, es efectivo para neutralizar la fiebre y los reactantes de fase aguda en las tres criopirinopatías, y el análisis longitudinal de una serie numerosa de pacientes en los National Institutes of Health puso de manifiesto que el tratamiento a largo plazo con anakinra reduce sensiblemente la inflamación del SNC y el daño en órganos terminales en la EIMIN/CANIC, lo que condujo a la aprobación de la anakinra como tratamiento de este trastorno en EE. UU. y Europa. Estudios recientes han demostrado también la eficacia del rilonacept, otro bloqueante soluble de IL-1, y del canakinumab, anticuerpo monoclonal anti-IL-1β, en el SAFF y el SMW, aunque estos fármacos pueden ser menos efectivos contra la EIMIN/CANIC por su menor penetración en el SNC. La eficacia del canakinumab indica que el efecto biológico principal de la criopirina en el ser humano está mediado por IL-1β y no por IL-1α u otras vías inflamatorias diferentes.

Carencia del antagonista del receptor de interleucina 1

La carencia de antagonista del receptor de IL-1 (CARI) se caracteriza por el inicio neonatal de un exantema cutáneo pustuloso, osteomielitis multifocal, periostitis y, raramente, vasculitis.[12] La fiebre no es un rasgo prominente, aunque los reactantes en fase aguda están muy elevados. La CARI está provocada por las mutaciones de pérdida de función en *IL1RN* heredadas de forma recesiva, que codifican el

booksmedicos.org

antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1Ra). Los pacientes suelen presentar en las primeras 2 semanas de vida lesiones cutáneas que varían de brotes aislados de pústulas a pustulosis intensa generalizada o lesiones ictiosiformes. La exploración histológica muestra los extensos infiltrados neutrofílicos en la dermis y la epidermis. Los rasgos radiográficos típicos son las lesiones osteolíticas multifocales, la elevación perióstica de los huesos largos, la osificación heterotópica de la parte proximal de los fémures y el ensanchamiento de los extremos anteriores de las costillas. Las biopsias óseas muestran osteomielitis purulenta estéril, fibrosis y esclerosis. Hasta la fecha, se han identificado cinco mutaciones diferentes de *IL1RN,* tres de las cuales son mutaciones truncadas en un punto que reducen drásticamente el ARN mensajero de IL-1Ra y los niveles de proteína. La cuarta es una deleción intramarco 15 bp y la quinta es una eliminación genómica de 175 kilobases en el cromosoma 2q que subsume a *IL1RN* y a otros cinco genes en la familia de la IL-1. En la CARI, la falta de IL-1Ra lleva a la señalización sin oposición de IL-1β e IL-1α, mientras que en las criopirinopatías, las mutaciones en *NLRP3* llevan a la activación de la inflamasoma y al aumento de la producción de IL-1β. Los pacientes con CARI responden muy bien a anakinra, la forma recombinada de la proteína de la que carecen.

OTRAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS SISTÉMICAS HEREDITARIAS

Síndrome de la artritis piógena con piodermia gangrenosa y acné

El síndrome de la artritis piógena con piodermia gangrenosa y acné (APPA) es una rara enfermedad autoinflamatoria de herencia dominante caracterizada por episodios intermitentes de artritis piógena estéril, piodermia gangrenosa y acné quístico intenso. Se debe a mutaciones en la proteína 1 que interacciona con la prolina-serina-treonina-fosfatasa (PSTPIP1), también conocida como CD2BP1. PSTPIP1 es una proteína del citoesqueleto que interactúa con ciertas proteínas implicadas en la respuesta inmunitaria, incluida CD2, la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP); una fosfatasa denominada PTP-PEST y la pirina, la proteína de la FMF. Las mutaciones del APPA anulan la unión de PSTPIP1 a PTP-PEST, lo que lleva a una hiperfosforilación de PSTPIP1 y aumenta la unión a la pirina. Tanto en los pacientes como en las líneas celulares, esta observación se asocia a una producción muy aumentada de IL-1β. Al principio de la vida, el APPA tiende a presentarse con una artritis piógena monoarticular o pauciarticular, a veces inducida por un traumatismo. Sin tratamiento, la artritis progresa a una lesión articular grave y a una anquilosis. A medida que los pacientes alcanzan la pubertad empiezan a predominar las manifestaciones cutáneas, incluido el acné quístico desfigurante. También puede aparecer la patergia, y una piodermia gangrenosa extensa puede exigir opiáceos para controlar el dolor. El diagnóstico del APPA se hace demostrando las mutaciones en *PSTPIP1* en el marco clínico adecuado. En el APPA se han usado dosis altas de corticoides, con un éxito variable, y los pacientes con artritis requieren a veces una artrocentesis, corticoides intraarticulares o un drenaje abierto. Los nuevos enfoques investigadores del síndrome APPA se centran en el uso de inhibidores de citocinas. Pruebas anecdóticas apoyan el uso de anakinra en la artritis y de anticuerpos anti-TNF monoclonales para la piodermia gangrenosa del APPA.

Artritis, dermatitis y uveítis inflamatorias granulomatosas (síndrome de Blau)

El síndrome de Blau es una enfermedad rara con herencia dominante caracterizada por las siguientes manifestaciones: sinovitis granulomatosa de inicio temprano complicada a menudo con la formación de quistes y una camptodactilia (contracturas en flexión de los dedos de las manos y los pies); uveítis granulomatosa anterior y posterior que a veces provoca desprendimiento de retina, glaucoma, cataratas y ceguera; y un exantema papular intermitente con granulomas no caseificantes. No suele haber afectación pulmonar ni de otras vísceras. La afectación hepática y esplénica de las primeras fases de la sarcoidosis (cap. 95) tiene un fenotipo parecido al del síndrome de Blau. El síndrome de Blau y algunos casos de sarcoidosis de inicio temprano se deben a mutaciones en *NOD2/CARD15*. Diferentes variantes de *NOD2/CARD15* se han asociado a una mayor susceptibilidad a padecer enfermedad de Crohn, que se manifiesta como una inflamación granulomatosa del tubo digestivo (cap. 141). La proteína codificada por este gen se considera un sensor intracelular de los productos bacterianos. Las mutaciones asociadas a la enfermedad de Crohn en la región de las proteínas ricas en repeticiones de leucina de unión a ligando alteran las respuestas a productos bacterianos en el aparato digestivo para causar inflamación, mientras que las mutaciones del síndrome de Blau en el dominio de unión a nucleótido pueden causar inflamación extradigestiva constitutiva. En la actualidad, los corticoides tópicos y sistémicos son la pieza clave del tratamiento del síndrome de Blau. Se han publicado casos clínicos sobre la eficacia de los inhibidores del TNF y de la IL-1 en esta enfermedad.

Síndrome de fiebre periódica con hiperinmunoglobulinemia D

El síndrome de fiebre periódica con hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) fue descrito por primera vez en 1984 como enfermedad parecida a la FMF en seis pacientes con antepasados holandeses. Aparte de la diferencia étnica, una distinción fundamental fue la observación de una concentración extremadamente alta de inmunoglobulina D (IgD) en el suero de estos pacientes, lo que llevó a la denominación de HIDS. En la actualidad, el HIDS presenta una distribución étnica más amplia, aunque sigue predominando en personas del norte de Europa. En general, el síndrome continúa siendo muy poco frecuente. Los estudios familiares demostraron una herencia autosómica recesiva. En 1999 se observó que los pacientes con HIDS presentan mutaciones en *MVK,* gen que codifica la enzima mevalonato cinasa implicada en la biosíntesis de colesterol y de isoprenos no esteroles. La actividad de esta enzima es muy baja en los pacientes, pero no está ausente. La concentración alta de inmunoglobulina D (IgD) en el HIDS puede ser un epifenómeno y no estar correlacionada con la gravedad de la enfermedad entre distintos pacientes o en un mismo paciente en distintos momentos, aunque la IgD contribuye a la liberación de citocinas proinflamatorias *in vitro.* Además, se observan concentraciones ligeramente elevadas de IgD en varios trastornos inflamatorios, como infecciones crónicas, y en otros síndromes hereditarios de fiebre recurrente. Hasta el 20% de los pacientes (sobre todo niños pequeños) con fiebre recurrente característica y mutaciones *MVK* tienen una concentración sérica normal de IgD. Los datos recientes indican que la deficiencia de isoprenoide puede tener un papel patogénico importante en la fisiopatología del HIDS. Varios estudios de laboratorio indican que la carencia de isoprenoide puede aumentar la producción de IL-1β, y que el aumento de temperatura corporal disminuye la actividad enzimática de la mevalonato cinasa, creando así un círculo vicioso en el que la infección o la vacunación pueden precipitar las crisis de HIDS. Una de las características clínicas contrastadas del HIDS es la provocación de las crisis mediante vacunación. Otras manifestaciones clínicas distintivas son una edad de inicio muy temprana (media de edad, 6 meses), una duración de las crisis intermedia entre la de la FMF y la del TRAPS (3-7 días), adenopatía cervical prominente durante las crisis, afectación poliarticular, exantema maculopapuloso difuso, predominio de la diarrea sobre el estreñimiento con crisis abdominales y escasa frecuencia de crisis pleuríticas o de amiloidosis sistémica.

El diagnóstico de HIDS puede establecerse en un paciente con episodios recurrentes de fiebre y de manifestaciones características asociadas, mediante comprobación de dos mutaciones en *MVK* o de una concentración urinaria elevada de ácido mevalónico, el sustrato de la mevalonato cinasa, durante las crisis. Alrededor del 10% de los pacientes con una enfermedad por lo demás característica tienen solo una mutación *MVK* identificable. Se desconoce la trascendencia de la elevación de la IgD sin cambios genéticos o bioquímicos. Los AINE y los corticoides son útiles en ocasiones para las manifestaciones artríticas del HIDS. La colchicina no suele ser efectiva. Están investigándose numerosos fármacos para tratar el HIDS, como estatinas, inhibidores del TNF e inhibidores de la IL-1. Los pacientes con HIDS tienen una esperanza de vida normal y las crisis tienden a ser menos frecuentes en la edad adulta.

Enfermedades inflamatorias sistémicas asociadas al proteosoma

En los últimos años se ha descrito un conjunto de enfermedades vinculadas a mutaciones recesivas con pérdida de función en el gen *PSMB8,* que codifica la subunidad β5i del proteosoma, también denominada LMP7. Un síndrome autosómico recesivo en adultos caracterizado por fiebre recurrente, lipodistrofia progresiva, contracturas articulares y manifestaciones cardíacas estaba ligado a mutaciones de sentido erróneo homocigotas en *PSMB8.*[13] Los pacientes con un síndrome infantil denominado CANDLE (dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada) presentaban mutaciones de sentido erróneo y mutaciones sin sentido en *PSMB8,* y algunos de ellos presentaban solo una mutación *PSMB8* conocida. Todavía no está claro si estos síndromes representan enfermedades idénticas relacionadas con pérdida de función de β5i. La subunidad β5i del proteosoma es una de las subunidades inducidas en las células inmunitarias mediante estímulos inmunitarios, como los interferones, alterando el proteosoma de modo que procese de manera más eficiente los péptidos para la presentación del antígeno a los linfocitos T. Sin embargo, no existen datos de un componente de linfocitos T en esta enfermedad, y los estudios han constatado que la subunidad β5i del proteosoma puede estar expresada en células no inmunitarias, como los adipocitos. En células sanguíneas circulantes de pacientes con CANDLE se observó una sorprendente firma transcripcional del interferón, parecida a la observada en el lupus eritematoso sistémico. La degradación defectuosa de proteínas en las células sin β5i provoca en ocasiones acumulación de proteínas ubicuitinadas, que en cierto modo activa la producción de interferón, o bien la carencia de PSMB8 tiende a aumentar la señalización de interferón mediante componentes de estabilización de la maquinaria de transducción de la señal de interferón regulados negativamente por la degradación de proteosoma-ubicuitina. Sea cual sea el mecanismo, el vínculo con la hiperactividad del interferón indica que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el bloqueo de los interferones con anticuerpos o con inhibidores de la transducción de la señal de interferón puede ser efectivo para tratar el síndrome CANDLE y, probablemente, otros asociados a PSMB8.

Síndromes autoinflamatorios nuevos y expectativas prometedoras de secuenciación del exoma completo

En los últimos años se ha acelerado sustancialmente el ritmo de descubrimiento de enfermedades inflamatorias hereditarias nuevas, como consecuencia de la disponibilidad de la secuenciación del exoma completo, que permite una identificación sin sesgo de mutaciones causantes de enfermedad en secuencias de codificación de proteínas, aunque conviene recordar que la descripción clínica precisa de estos síndromes es tan importante como las técnicas genéticas destinadas a identificar síndromes nuevos. Estos descubrimientos han confirmado el papel de los productos génicos en la inflamación humana detectados en otros modelos animales y han permitido identificar proteínas y genes nuevos que anteriormente no se sabía que participaban en la regulación de la inflamación. Los casos de inicio temprano y en apariencia esporádicos de síndromes inflamatorios se consideran causados por mutaciones *de novo* en un niño cuando se realiza un cribado del ADN parental. Por ejemplo, las mutaciones hereditarias con ganancia de función en *CARD14,* que codifica una proteína adaptadora en la detección de la inmunidad inespecífica, provocan psoriasis familiar hereditaria dominante, y una mutación con ganancia de función más grave en el mismo gen causó psoriasis pustulosa grave de inicio infantil. También se han identificado mediante secuenciación del exoma completo mutaciones recesivas inductoras de enfermedad autoinflamatoria sistémica en un reducido número de familias. Los ejemplos recientes de enfermedades nuevas descubiertas con estas técnicas son un síndrome caracterizado por fiebre, accidentes cerebrovasculares prematuros y vasculopatía o vasculitis manifiesta causado por mutaciones autosómicas recesivas en *CECR1,* que codifica la adenosina desaminasa 2 (ADA2), una proteína sérica con efectos identificados recientemente en la diferenciación de los macrófagos y en el desarrollo vascular.[14] Las mutaciones recesivas en *HOIL1* que alteran la adición de cadenas lineales de ubicuitina a los complejos de señalización del receptor causan un síndrome complejo marcado por autoinflamación e inmunodeficiencia y depósito intramuscular de glucógeno. Las mutaciones con ganancia de función en *PLCG2,* que codifica la fosfolipasa Cγ2, una enzima con funciones esenciales en la señalización del receptor del linfocito B y del receptor Fc, causan un síndrome autoinflamatorio hereditario autosómico dominante caracterizado por lesiones ampollosas en la piel, bronquiolitis, artralgia, inflamación ocular y enterocolitis en ausencia de autoanticuerpos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

262

ARTROSIS

JOEL A. BLOCK Y CARLA SCANZELLO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La artrosis es una enfermedad heterogénea a la que se le asignan diversos nombres, como artropatía degenerativa y osteoartritis. Es una artropatía caracterizada clínicamente por dolor y deterioro funcional. Aunque es frecuente la inflamación local de las articulaciones afectadas, no se asocia a un proceso inflamatorio general, a diferencia de otras artritis. Es la forma más frecuente de artritis y supone la inmensa mayoría de los casos de esta patología, y es previsible un notable aumento de su prevalencia durante los próximos 20 años por el envejecimiento de la población. A la artrosis se le da a veces escasa importancia, por no ser una enfermedad mortal o porque muchos médicos consideran que es un proceso de envejecimiento normal y no tiene tratamiento. Sin embargo, provoca un gasto sanitario directo inmenso y un número ingente de bajas laborales. Es la indicación principal de artroplastia total y una de las causas principales de incapacidad laboral. Las definiciones formales de artrosis han evolucionado conforme ha avanzado el conocimiento de su fisiopatología. Aunque antes se consideraba principalmente un proceso degenerativo del cartílago, ahora está claro que la artrosis afecta a toda la articulación. Por tanto, una definición moderna de artrosis es un proceso degenerativo *doloroso* con deterioro progresivo de todas las estructuras articulares y remodelación del hueso subcondral sin inflamación primaria. Es importante distinguir la artrosis verdadera de la degeneración estructural asintomática de las articulaciones, que es casi universal durante el envejecimiento normal.

EPIDEMIOLOGÍA

Como enfermedad relacionada con la edad, la prevalencia de la artrosis ha aumentado sustancialmente en la población envejecida de los países industrializados. Se calcula que en 2005 27 millones de personas padecían artrosis diagnosticada en EE. UU., y que en 2030 esta cifra aumentará a 67 millones de pacientes con artrosis con repercusión clínica. En los estudios epidemiológicos, la artrosis se define a menudo radiográficamente por la presencia de osteófitos, pinzamiento del espacio articular y esclerosis subcondral. Sin embargo, un número considerable de personas presentan estos cambios radiográficos, aunque permanecen clínicamente asintomáticas. Por tanto, los cálculos sobre la prevalencia de la artrosis varían según se considera la artrosis *radiográfica* o *sintomática.* En cualquier caso, el riesgo de sufrirla a lo largo de la vida es muy alto. Los estudios epidemiológicos en la población de Norteamérica, Asia y Europa coinciden en general en que la prevalencia de la artrosis radiográfica de rodillas, caderas y manos es bastante baja antes de los 45 años y aumenta de modo sensible al envejecer, de manera que la mayoría de las personas mayores de 60 años tienen signos radiográficos de artrosis al menos en una articulación. La artrosis sintomática de rodilla afecta al 7-17% de los mayores de 44 años, y este porcentaje aumenta con la edad. En EE. UU., las mujeres exhiben una prevalencia más alta que los hombres, y los afroamericanos, una mayor que los blancos. La artrosis sintomática de cadera es menos prevalente que la de rodilla, con un porcentaje global del 6,7-9,7% en los mayores de 44 años. Igual que la artrosis de rodilla, la prevalencia es más alta en los ancianos, las mujeres y los afroamericanos.[1] La artrosis sintomática de la mano afecta al 6,8% de los mayores de 25 años, más del doble en las mujeres que en los hombres. La artrosis de la mano puede ser menos frecuente en los afroamericanos que en los blancos.

Se han estudiado en profundidad los factores de riesgo de sufrir artrosis y de afectación articular específica. El más sólido de los no modificables es el envejecimiento. Esto es así tanto para los cambios radiográficos de artrosis como para la afectación sintomática. Además, el sexo femenino es un factor de riesgo de prevalencia y gravedad de la artrosis, sobre todo después de la menopausia. Existe un componente hereditario considerable, en especial para la artrosis de mano y la artrosis de cadera. Se calcula que este componente es del 48-65% en la denominada artrosis generalizada, caracterizada por osteófitos en las articulaciones interfalángicas distales (nódulos de Heberden) o en las proximales (nódulos de Bouchard).

Los factores de riesgo de artrosis modificables aportan pistas para instaurar las pertinentes medidas preventivas. El más importante es la obesidad, que por sí sola multiplica aproximadamente por tres el riesgo de artrosis de nuevo desarrollo. Las actividades laborales y de estilo de vida que implican traumatismos repetidos o cargas excesivas pueden estar asociadas a aumento del riesgo de artrosis; cabe citar entre ellas agacharse, inclinarse y levantar peso, las de operarios de almacén y obreros, que tienen más afectada la rodilla y, de modo característico, las de trabajadores que manejan perforadoras neumáticas, que sufren artrosis de muñeca y codo. Un traumatismo importante, causante de una lesión grave de rodilla o tobillo, presenta un elevado grado de asociación a desarrollo subsiguiente de artrosis en la articulación lesionada. La carga anómala de las articulaciones es un factor de riesgo significativo de aparición y avance de la artrosis. Por ejemplo, la carga excesiva de la rodilla aumenta de manera considerable el riesgo de progresión a artrosis de rodilla avanzada. Además, la alineación articular es un parámetro importante en la artrosis, y la desalineación de la rodilla es uno de los principales factores predictivos de avance de la enfermedad.[2]

BIOPATOLOGÍA

Aunque la degeneración del cartílago articular es la vía común central en la artrosis, también están alterados varios tejidos articulares y periarticulares que contribuyen a las manifestaciones clínicas. Son frecuentes los cambios anatomopatológicos en la membrana sinovial, los ligamentos, la musculatura de sostén y las estructuras de fibrocartílago, como los meniscos en la rodilla.[3] A diferencia de las artritis autoinmunitarias, la artrosis no afecta a órganos extraarticulares. Sin embargo, el dolor artrósico crónico implica tanto al sistema nervioso central (SNC) como al periférico, y la incapacidad relacionada con la artrosis deteriora el estado general de salud física y mental del paciente. Apreciar los efectos globales de la afectación tiene implicaciones importantes para las medidas terapéuticas presentes y futuras.

Tejidos fundamentales en el proceso artrósico

Cartílago

El rasgo distintivo de la artrosis es el deterioro progresivo del cartílago articular. El cartílago sano distribuye las cargas a través de las superficies articulares y permite la movilidad articular casi sin fricción. Estas funciones dependen de la matriz extracelular, que supone más de 90% del volumen de tejido y está organizada como una red de fibras de colágeno de tipo II que proporcionan resistencia a la tracción y retienen

booksmedicos.org

el bloqueo de los interferones con anticuerpos o con inhibidores de la transducción de la señal de interferón puede ser efectivo para tratar el síndrome CANDLE y, probablemente, otros asociados a PSMB8.

Síndromes autoinflamatorios nuevos y expectativas prometedoras de secuenciación del exoma completo

En los últimos años se ha acelerado sustancialmente el ritmo de descubrimiento de enfermedades inflamatorias hereditarias nuevas, como consecuencia de la disponibilidad de la secuenciación del exoma completo, que permite una identificación sin sesgo de mutaciones causantes de enfermedad en secuencias de codificación de proteínas, aunque conviene recordar que la descripción clínica precisa de estos síndromes es tan importante como las técnicas genéticas destinadas a identificar síndromes nuevos. Estos descubrimientos han confirmado el papel de los productos génicos en la inflamación humana detectados en otros modelos animales y han permitido identificar proteínas y genes nuevos que anteriormente no se sabía que participaban en la regulación de la inflamación. Los casos de inicio temprano y en apariencia esporádicos de síndromes inflamatorios se consideran causados por mutaciones *de novo* en un niño cuando se realiza un cribado del ADN parental. Por ejemplo, las mutaciones hereditarias con ganancia de función en *CARD14,* que codifica una proteína adaptadora en la detección de la inmunidad inespecífica, provocan psoriasis familiar hereditaria dominante, y una mutación con ganancia de función más grave en el mismo gen causó psoriasis pustulosa grave de inicio infantil. También se han identificado mediante secuenciación del exoma completo mutaciones recesivas inductoras de enfermedad autoinflamatoria sistémica en un reducido número de familias. Los ejemplos recientes de enfermedades nuevas descubiertas con estas técnicas son un síndrome caracterizado por fiebre, accidentes cerebrovasculares prematuros y vasculopatía o vasculitis manifiesta causado por mutaciones autosómicas recesivas en *CECR1,* que codifica la adenosina desaminasa 2 (ADA2), una proteína sérica con efectos identificados recientemente en la diferenciación de los macrófagos y en el desarrollo vascular.[14] Las mutaciones recesivas en *HOIL1* que alteran la adición de cadenas lineales de ubicuitina a los complejos de señalización del receptor causan un síndrome complejo marcado por autoinflamación e inmunodeficiencia y depósito intramuscular de glucógeno. Las mutaciones con ganancia de función en *PLCG2,* que codifica la fosfolipasa Cγ2, una enzima con funciones esenciales en la señalización del receptor del linfocito B y del receptor Fc, causan un síndrome autoinflamatorio hereditario autosómico dominante caracterizado por lesiones ampollosas en la piel, bronquiolitis, artralgia, inflamación ocular y enterocolitis en ausencia de autoanticuerpos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

262

ARTROSIS

JOEL A. BLOCK Y CARLA SCANZELLO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La artrosis es una enfermedad heterogénea a la que se le asignan diversos nombres, como artropatía degenerativa y osteoartritis. Es una artropatía caracterizada clínicamente por dolor y deterioro funcional. Aunque es frecuente la inflamación local de las articulaciones afectadas, no se asocia a un proceso inflamatorio general, a diferencia de otras artritis. Es la forma más frecuente de artritis y supone la inmensa mayoría de los casos de esta patología, y es previsible un notable aumento de su prevalencia durante los próximos 20 años por el envejecimiento de la población. A la artrosis se le da a veces escasa importancia, por no ser una enfermedad mortal o porque muchos médicos consideran que es un proceso de envejecimiento normal y no tiene tratamiento. Sin embargo, provoca un gasto sanitario directo inmenso y un número ingente de bajas laborales. Es la indicación principal de artroplastia total y una de las causas principales de incapacidad laboral. Las definiciones formales de artrosis han evolucionado conforme ha avanzado el conocimiento de su fisiopatología. Aunque antes se consideraba principalmente un proceso degenerativo del cartílago, ahora está claro que la artrosis afecta a toda la articulación. Por tanto, una definición moderna de artrosis es un proceso degenerativo *doloroso* con deterioro progresivo de todas las estructuras articulares y remodelación del hueso subcondral sin inflamación primaria. Es importante distinguir la artrosis verdadera de la degeneración estructural asintomática de las articulaciones, que es casi universal durante el envejecimiento normal.

EPIDEMIOLOGÍA

Como enfermedad relacionada con la edad, la prevalencia de la artrosis ha aumentado sustancialmente en la población envejecida de los países industrializados. Se calcula que en 2005 27 millones de personas padecían artrosis diagnosticada en EE. UU., y que en 2030 esta cifra aumentará a 67 millones de pacientes con artrosis con repercusión clínica. En los estudios epidemiológicos, la artrosis se define a menudo radiográficamente por la presencia de osteófitos, pinzamiento del espacio articular y esclerosis subcondral. Sin embargo, un número considerable de personas presentan estos cambios radiográficos, aunque permanecen clínicamente asintomáticas. Por tanto, los cálculos sobre la prevalencia de la artrosis varían según se considera la artrosis *radiográfica* o *sintomática.* En cualquier caso, el riesgo de sufrirla a lo largo de la vida es muy alto. Los estudios epidemiológicos en la población de Norteamérica, Asia y Europa coinciden en general en que la prevalencia de la artrosis radiográfica de rodillas, caderas y manos es bastante baja antes de los 45 años y aumenta de modo sensible al envejecer, de manera que la mayoría de las personas mayores de 60 años tienen signos radiográficos de artrosis al menos en una articulación. La artrosis sintomática de rodilla afecta al 7-17% de los mayores de 44 años, y este porcentaje aumenta con la edad. En EE. UU., las mujeres exhiben una prevalencia más alta que los hombres, y los afroamericanos, una mayor que los blancos. La artrosis sintomática de cadera es menos prevalente que la de rodilla, con un porcentaje global del 6,7-9,7% en los mayores de 44 años. Igual que la artrosis de rodilla, la prevalencia es más alta en los ancianos, las mujeres y los afroamericanos.[1] La artrosis sintomática de la mano afecta al 6,8% de los mayores de 25 años, más del doble en las mujeres que en los hombres. La artrosis de la mano puede ser menos frecuente en los afroamericanos que en los blancos.

Se han estudiado en profundidad los factores de riesgo de sufrir artrosis y de afectación articular específica. El más sólido de los no modificables es el envejecimiento. Esto es así tanto para los cambios radiográficos de artrosis como para la afectación sintomática. Además, el sexo femenino es un factor de riesgo de prevalencia y gravedad de la artrosis, sobre todo después de la menopausia. Existe un componente hereditario considerable, en especial para la artrosis de mano y la artrosis de cadera. Se calcula que este componente es del 48-65% en la denominada artrosis generalizada, caracterizada por osteófitos en las articulaciones interfalángicas distales (nódulos de Heberden) o en las proximales (nódulos de Bouchard).

Los factores de riesgo de artrosis modificables aportan pistas para instaurar las pertinentes medidas preventivas. El más importante es la obesidad, que por sí sola multiplica aproximadamente por tres el riesgo de artrosis de nuevo desarrollo. Las actividades laborales y de estilo de vida que implican traumatismos repetidos o cargas excesivas pueden estar asociadas a aumento del riesgo de artrosis; cabe citar entre ellas agacharse, inclinarse y levantar peso, las de operarios de almacén y obreros, que tienen más afectada la rodilla y, de modo característico, las de trabajadores que manejan perforadoras neumáticas, que sufren artrosis de muñeca y codo. Un traumatismo importante, causante de una lesión grave de rodilla o tobillo, presenta un elevado grado de asociación a desarrollo subsiguiente de artrosis en la articulación lesionada. La carga anómala de las articulaciones es un factor de riesgo significativo de aparición y avance de la artrosis. Por ejemplo, la carga excesiva de la rodilla aumenta de manera considerable el riesgo de progresión a artrosis de rodilla avanzada. Además, la alineación articular es un parámetro importante en la artrosis, y la desalineación de la rodilla es uno de los principales factores predictivos de avance de la enfermedad.[2]

BIOPATOLOGÍA

Aunque la degeneración del cartílago articular es la vía común central en la artrosis, también están alterados varios tejidos articulares y periarticulares que contribuyen a las manifestaciones clínicas. Son frecuentes los cambios anatomopatológicos en la membrana sinovial, los ligamentos, la musculatura de sostén y las estructuras de fibrocartílago, como los meniscos en la rodilla.[3] A diferencia de las artritis autoinmunitarias, la artrosis no afecta a órganos extraarticulares. Sin embargo, el dolor artrósico crónico implica tanto al sistema nervioso central (SNC) como al periférico, y la incapacidad relacionada con la artrosis deteriora el estado general de salud física y mental del paciente. Apreciar los efectos globales de la afectación tiene implicaciones importantes para las medidas terapéuticas presentes y futuras.

Tejidos fundamentales en el proceso artrósico

Cartílago

El rasgo distintivo de la artrosis es el deterioro progresivo del cartílago articular. El cartílago sano distribuye las cargas a través de las superficies articulares y permite la movilidad articular casi sin fricción. Estas funciones dependen de la matriz extracelular, que supone más de 90% del volumen de tejido y está organizada como una red de fibras de colágeno de tipo II que proporcionan resistencia a la tracción y retienen

booksmedicos.org

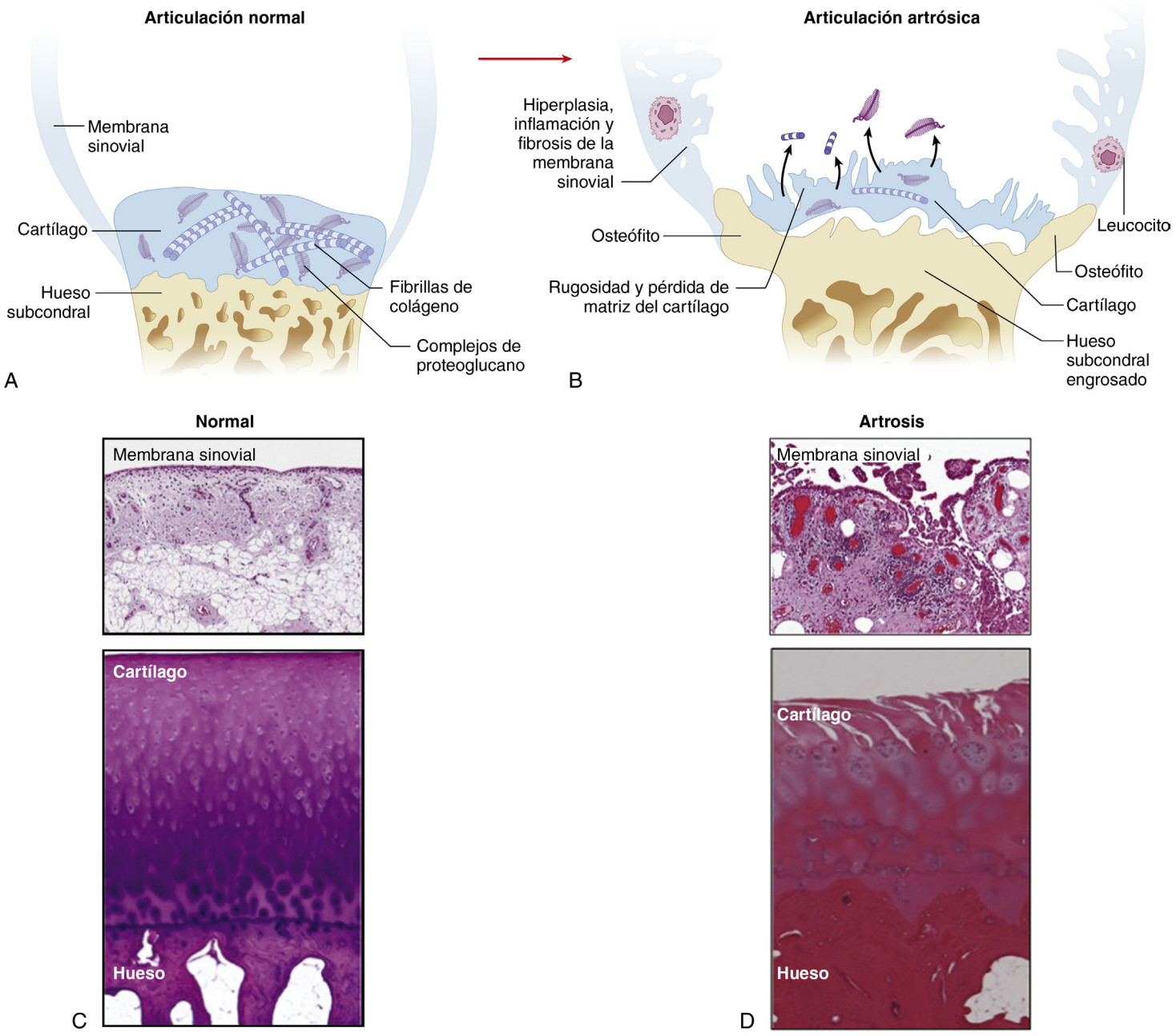

FIGURA 262-1. Características anatomopatológicas de los tejidos articulares en la artrosis. A. Características de una articulación sinovial adulta normal. El cartílago articular adulto sano se caracteriza por una superficie lisa y por una matriz extracelular (MEC) formada por una red fibrilar de colágeno de tipo II y complejos grandes de proteoglucano. Los condrocitos, los componentes celulares del cartílago, producen y mantienen la MEC. El hueso subcondral está formado por una capa cortical delgada y por hueso esponjoso subyacente. La membrana sinovial tapiza la cápsula articular y se inserta en la superficie de contacto cartílago-hueso. En estado normal, está formada por una capa de revestimiento de una o dos células de grosor con tejido conectivo laxo vascularizado subyacente. **B.** Cambios característicos en los tejidos observados en la artrosis. Las actividades enzimáticas (ADAMTS-4,5 y MMP-13, en concreto) escinden los proteoglucanos y los componentes colágenos de la MEC, con pérdida de estas moléculas en la matriz. Al avanzar el proceso, el cartílago articular adelgaza y forma flecos fibrosos y, finalmente, se agrieta hasta que se observa el hueso subyacente. Al mismo tiempo se observa una respuesta de remodelación en el hueso. Se produce engrosamiento de la capa ósea subcondral cortical, y el crecimiento de hueso nuevo en los bordes forma osteófitos. Los cambios en la membrana sinovial observados en los pacientes con artrosis son hiperplasia de la capa de revestimiento, inflamación en forma de infiltración leucocítica y fibrosis en diversos grados. **C** (tejidos sanos) y **D** (tejidos artrósicos) son microfotografías de los tejidos articulares humanos en las que se observan estas características. (**C y D**, por cortesía de Edward F. DiCarlo, MD. Hospital for Special Surgery, New York, NY).

complejos de agrecano, un proteoglucano que confiere resistencia a la compresión y elasticidad (fig. 262-1A y C). La célula principal es el condrocito, que sintetiza estos componentes de la matriz. En el cartílago maduro, el recambio de moléculas de la matriz extracelular, sobre todo colágeno de tipo II, es lento.

En la artrosis, los cambios en el cartílago empiezan con edema de la matriz, después avanzan pasando por fases de rugosidad de la superficie, fibrilación, agrietamiento y, en última instancia, derivan en una erosión de grosor completo. Ello se acompaña de activación de los condrocitos para aumentar la síntesis de enzimas proteolíticas que degradan la matriz.[4] La metaloproteinasa de la matriz 13 (MMP-13; colagenasa 3) desempeña una función destacada en la degradación del colágeno de tipo II, mientras que las proteasas ADAMTS-4 y 5 (una desintegrina y una metaloproteinasa con secuencias trombospondina 4 y 5) son importantes para la pérdida de agrecano, aunque también intervienen otras enzimas (fig. 262-1B y D). Al mismo tiempo, los condrocitos activados proliferan para formar conglomerados clonales y producir mediadores inflamatorios, como interleucina 1α y 1β (IL-1α e IL-1β), IL-6, factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y óxido nítrico (NO), que aceleran el ciclo de degradación y estimulan la apoptosis del condrocito. Por tanto, conforme avanza el proceso se pierden componentes celulares *y* moleculares del cartílago.[5]

Hueso

El hueso cortical situado por debajo del cartílago articular (hueso subcondral) soporta la carga y transmite señales mecánicas a los condrocitos articulares. En la artrosis está aumentada la remodelación, probablemente en respuesta a una carga biomecánica anómala. Ello puede provocar adelgazamiento (abrasión) y disminución de la densidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

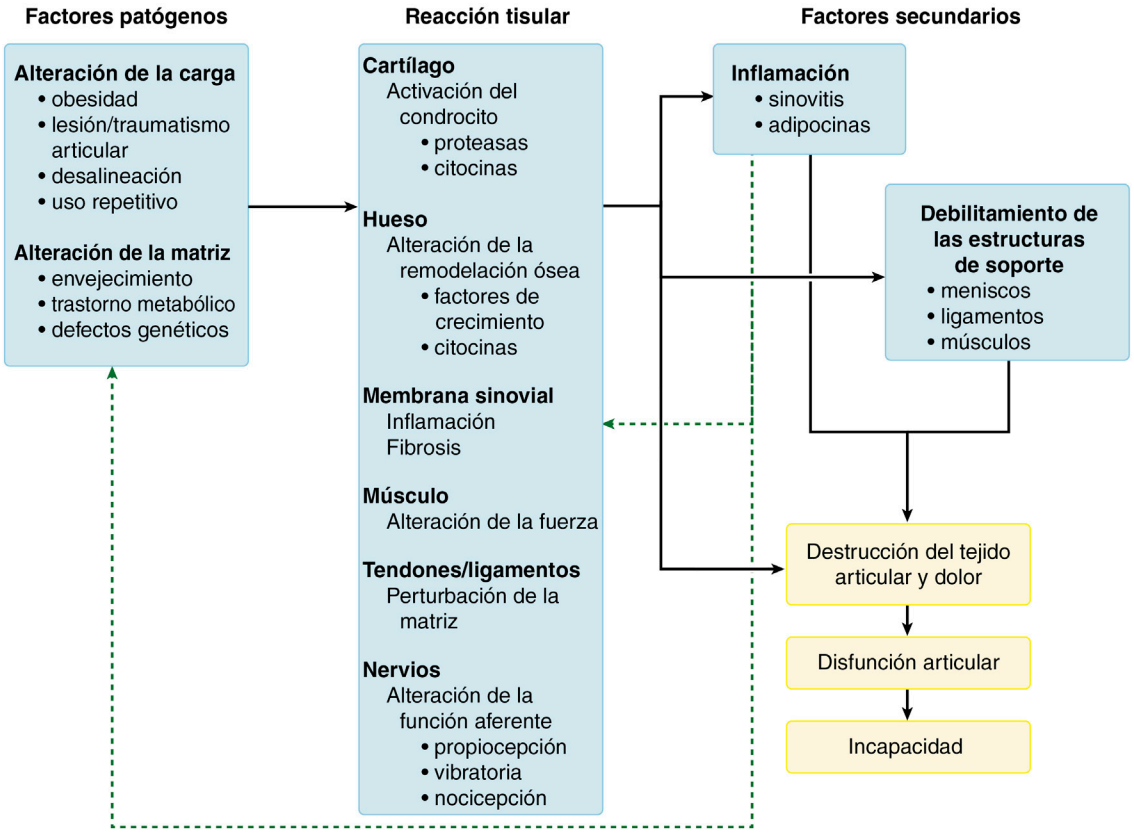

FIGURA 262-2. Esquema de la fisiopatología de la artrosis. Diversos estímulos pueden alterar los patrones de carga biomecánica de los tejidos articulares o ejercer presión biológica en la matriz extracelular. Ello produce respuestas específicas en los distintos tejidos articulares, que, junto con factores secundarios, conducen a degeneración tisular, dolor y, con el tiempo, disfunción articular.

ósea, que conducen a la formación de quistes subcondrales al principio de la enfermedad, pero el proceso progresa a esclerosis subcondral cuando la formación excede a la resorción ósea (v. fig. 262-1B y D).[6] La remodelación en los bordes articulares y en las entesis forma osteófitos (espolones óseos). En modelos animales se ha observado una implicación importante del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) de factores de crecimiento y de la proteína morfógena ósea 2 (BMP-2) en la formación de osteófitos.

Membrana sinovial

La afectación de la membrana sinovial en la artrosis es más variable que la de la artritis reumatoide, si bien es frecuente una sinovitis leve, caracterizada por infiltración de macrófagos y linfocitos, aumento de la vascularización, hiperplasia del revestimiento sinovial y fibrosis, presente hasta en el 75% de los pacientes (v. fig. 262-1B y D). Aunque es probable que esta reacción sinovial sea una respuesta secundaria a los productos de degradación molecular presentes en la articulación artrósica, el proceso provoca liberación de citocinas (p. ej., IL-6, TNF-α), quimiocinas (IL-8, proteína quimiotáctica de monocito 1 [MCP-1], quimiocina secuencia C-C 19 [CCL19]), mediadores enzimáticos del catabolismo del cartílago y factores de crecimiento implicados en la remodelación ósea, y su presencia se asocia a síntomas más intensos y, posiblemente, a avance más rápido de la degradación del cartílago.[7]

Meniscos y ligamentos

Las lesiones traumáticas y deportivas de los meniscos y los ligamentos son factores de riesgo conocidos de artrosis de nuevo desarrollo. Sin embargo, las anomalías meniscales y ligamentosas son frecuentes en pacientes con artrosis, incluso sin lesión, y están presentes en el 80 y el 30% (respectivamente) de los pacientes a los que se les realiza resonancia magnética (RM). Estas estructuras son sensibles a los mismos mediadores inflamatorios y enzimáticos que promueven el deterioro del cartílago en la artrosis, y su alteración favorece las lesiones degenerativas, la erosión acelerada del cartílago, la inestabilidad articular y los síntomas mecánicos (bloqueo o seudobloqueo).

Músculos

La debilidad y la atrofia muscular periarticular son características de la artrosis de cadera y rodilla. Dicha debilidad está asociada a alteración de la cinemática de la marcha y a carga articular anómala, aunque no está claro si es una causa o un efecto de la propia artrosis.

Sistema nervioso periférico y central

Se han descrito déficits somatosensitivos asociados a la función neuromuscular, como los déficits propioceptivos y vibratorios generalizados.[8] Además, los pacientes con artrosis presentan signos de sensibilización del SNC y periférico en forma de hiperalgesia y alodinia. Se ha implicado a mediadores inflamatorios (p. ej., MCP-1) y a factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento nervioso [NGF]) en las vías del dolor en la artrosis.[9] Es necesario realizar más estudios para conocer a fondo los mecanismos que conducen a la artrosis sintomática, si bien el dolor artrósico es claramente multifactorial, e intervienen en él los sistemas nerviosos central y periférico, además de los tejidos articulares y la inflamación.

Factores patógenos (fig. 262-2)

Biomecánica

La carga anómala de las articulaciones interviene en la evolución de la degeneración articular estructural y contribuye al inicio del proceso. Ello es evidente en el elevado riesgo que implica la desalineación de la rodilla para el avance de la artrosis rotuliana. Las regiones de carga de las articulaciones artrósicas soportan más carga de la normal al caminar, y estos patrones de carga son factores predictivos de avance longitudinal subsiguiente de artropatía en la extremidad inferior. Desde una perspectiva mecanicista, la carga biomecánica anómala favorece la activación, también anómala, de los condrocitos y la remodelación ósea, y entre las causas desencadenantes cabe mencionar lesión articular, displasias congénitas, desalineación, inestabilidad articular (p. ej., en un contexto de envejecimiento o de enfermedades hereditarias del tejido conectivo) o regulación neuromuscular anómala (p. ej., enfermedades neuropáticas), todos ellos factores de riesgo de artrosis.

Factores metabólicos

Varias afecciones metabólicas, como alcaptonuria, acromegalia, hemocromatosis y síndrome metabólico, entre otras, predisponen a padecer artrosis prematura, aunque tienen mecanismos y patrones de enfermedad diferentes. En el síndrome metabólico, la obesidad aumenta las cargas en las articulaciones de carga, si bien su asociación a artrosis en las articulaciones sin carga de las manos indica también una causa no mecánica. Un posible mecanismo se relaciona con la producción excesiva de adipocinas, IL-6 y leptina, que provoca inflamación sistémica crónica leve que puede potenciar el deterioro molecular de los tejidos articulares y contribuir al desarrollo de síntomas articulares.[10]

Factores genéticos

Algunos defectos monogénicos infrecuentes causan artrosis prematura o agresiva. Se han identificado algunos defectos hereditarios en el gen del colágeno II en familias con condrodisplasias, así como defectos en la lubricina. Sin embargo, es probable que en la mayoría de los casos de artrosis estén implicadas variaciones poligénicas. Los estudios de asociación del genoma completo han detectado polimorfismos en los genes implicados en la proliferación y desarrollo del esqueleto (p. ej., GDF-5) y en la regulación del peso corporal, asociados a riesgo de artrosis radiográfica de rodilla y cadera.[11] También se han identificado otros polimorfismos relacionados con dolor artrósico (p. ej., *PACE4* y *TRPV1*).

booksmedicos.org

Envejecimiento

Los cambios moleculares y celulares relacionados con la edad contribuyen probablemente a la patogenia de la artrosis.[12] Al avanzar la edad se producen modificaciones de los componentes de la matriz extracelular, como acumulación de productos finales de glucación avanzada y carboxilación asociada a estrés oxidativo. Estas modificaciones alteran el plegamiento de proteínas, debilitan los tejidos y aumentan la propensión a escisión proteolítica. Los cambios relacionados con la edad en los condrocitos y en otras células comprenden el «fenotipo secretor asociado a senescencia» relacionado con disminución de la capacidad proliferativa e incremento de la actividad secretora, y posible inductor de respuestas anómalas del condrocito a la lesión y a la alteración de la carga. No obstante, no se conoce bien el nexo entre cambios relacionados con el envejecimiento y síntomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ARTROSIS

Síntomas

El dolor es el síntoma más destacado de artrosis. Aunque suele limitarse a las articulaciones afectadas, con el tiempo puede generalizarse.[13] La cualidad del dolor sufrido es variable, desde dolor articular «sordo» a dolor periarticular menos localizado o irradiado. El dolor empeora generalmente por el uso de la articulación, mientras que la rigidez se agrava por la inactividad prolongada. A veces hay rigidez matinal, generalmente breve, de menos de 30 min de duración. Otros síntomas son inestabilidad articular, disminución de la movilidad, bloqueo y crepitación con el movimiento. La intensidad de los síntomas varía con el tiempo, pero, en la enfermedad avanzada, el dolor se hace persistente y puede alterar el sueño.

Patrones de afectación articular

El patrón articular puede ayudar a distinguir la artrosis de otras formas de artritis (fig. 262-3).

Extremidades inferiores

Las articulaciones de carga grandes (rodillas y caderas) son las afectadas con más frecuencia. La artrosis de rodilla puede dañar cualquiera de los tres compartimentos. El compartimento interno está afectado en la mayoría de los pacientes y causa una deformidad en varo (piernas arqueadas o en O). La artrosis del compartimento externo induce deformidad en valgo (piernas en X), y la artrosis femorrotuliana produce por lo general dolor, que empeora al bajar escaleras. La degeneración meniscal o ligamentosa es habitual en la artrosis y empeora la inestabilidad de rodilla. En ocasiones hay derrames, quistes sinoviales (Baker) y bursitis anserina o prerrotuliana, potenciales inductores de dolor adicional. La artrosis de cadera suele empezar con disminución de la rotación interna, y progresa a disminución de la movilidad en todas direcciones y diferencia de longitud de las extremidades inferiores. El dolor se localiza en la región inguinal y a veces irradia a la región anterior del muslo y la rodilla, y se confunde con dolor rotuliano. También debe distinguirse del dolor lateral del muslo, que se origina con más probabilidad en otras estructuras (p. ej., bolsa trocantérea, cintilla iliotibial, columna lumbar). En el pie, la artrosis afecta con frecuencia a la primera articulación metatarsofalángica, y provoca deformidad en juanete.

Columna vertebral

La espondiloartrosis afecta normalmente a las articulaciones apofisarias (carillas) y uncovertebrales (articulaciones de Luschka) en las regiones lumbar y cervical. La inflamación leve y la remodelación ósea producen dolor local, y la compresión de la raíz nerviosa por osteófitos causa dolor radicular irradiado. La discopatía degenerativa coexiste a menudo con la espondiloartrosis, y juntas contribuyen a la estenosis vertebral inductora de debilidad muscular, parestesias y entumecimiento. En los casos graves hay en ocasiones pinzamiento medular espinal con mielopatía.

Extremidades superiores

En las extremidades superiores, la artrosis afecta más frecuentemente a las articulaciones pequeñas de las manos, en concreto a las articulaciones interfalángicas distales (IFD) y proximales (IFP) y la primera carpometacarpiana (CMC). Los osteófitos de las IFD e IFP producen nódulos óseos palpables de Heberden y Bouchard, respectivamente. Este cuadro clínico es más frecuente en las mujeres blancas y se denomina *artrosis generalizada primaria.* Los pacientes pueden tener dificultad para sujetar, abrir tarros, abrochar botones y girar los pomos de las puertas. La artrosis erosiva o inflamatoria es un tipo menos frecuente de afectación, con erosiones en las articulaciones IFD e IFP, y los pacientes sufren episodios repetidos de síntomas inflamatorios agudos.

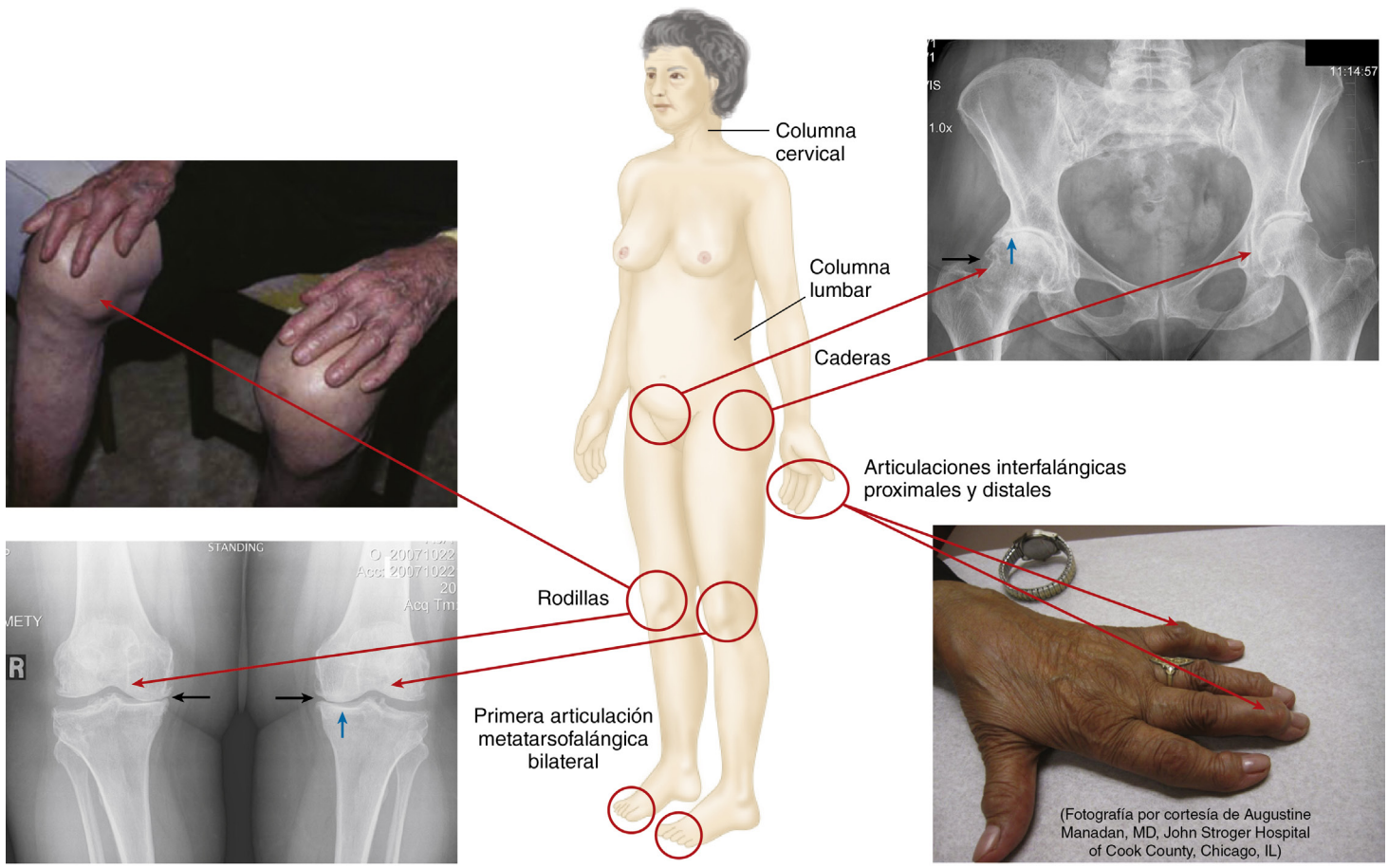

FIGURA 262-3. Articulaciones afectadas con más frecuencia en la artrosis. Las articulaciones que sufren normalmente artrosis sintomática se señalan en el dibujo central. Las articulaciones interfalángicas distales y proximales de las manos presentan de manera características prominencias óseas *(abajo a la derecha).* En la rodilla pueden verse derrames sinoviales y excrecencias óseas (osteófitos) *(arriba a la izquierda).* La afectación radiográfica de la rodilla *(abajo a la izquierda)* o de la cadera *(arriba a la derecha)* muestra signos característicos de pinzamiento del espacio articular, osteófitos *(flechas negras)* y esclerosis subcondral *(flechas azules).*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de artrosis depende principalmente del cuadro clínico y, a diferencia de lo que sucede en otras enfermedades reumáticas, las pruebas de imagen y de laboratorio tienen poca utilidad diagnóstica. Las pruebas de laboratorio son más útiles para descartar otros diagnósticos que para establecer el diagnóstico de artrosis, porque la enfermedad afecta principalmente a los tejidos articulares y no implica inflamación sistémica.

Exploración física

Cuando las superficies de cartílago se vuelven rugosas, en ocasiones se nota crepitación (crujido palpable o audible) en la exploración física. Al alterarse más el cartílago pueden desprenderse fragmentos pequeños que, si alcanzan el tamaño suficiente, reducen la movilidad articular y generan bloqueo.

En las articulaciones superficiales es posible palpar los osteófitos como proyecciones óseas, a veces causantes de deformidades. Su crecimiento es inflamatorio en ocasiones, con eritema, dolor con la palpación e inflamación. Son característicos los nódulos de Heberden y de Bouchard en las articulaciones IFD e IFP, respectivamente, pero también son frecuentes la cuadratura de la primera articulación CMC y los osteófitos palpables en la rodilla. Con el tiempo, estas deformidades limitan la amplitud de movimiento articular. De manera característica, no se aprecia inflamación articular notable, pero son frecuentes los derrames y pueden aumentar ligeramente la temperatura local.

Pruebas de laboratorio

Análisis de sangre

La artrosis se limita a las articulaciones, por lo que suelen ser normales los valores analíticos de inflamación sistémica y los que evalúan la función de un órgano, como la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva con técnica ordinaria y otros reactantes de fase aguda, así como el hemograma y las pruebas metabólicas completas. No obstante, la artrosis es prevalente en la vejez y algunas enfermedades concomitantes interfieren en la interpretación de las pruebas de laboratorio. Los análisis de anticuerpos no arrojan valores reseñables, si bien en la población de edad avanzada normal pueden detectarse títulos bajos de factores reumatoides inespecíficos y de anticuerpo antinuclear (ANA).

Líquido sinovial

Cuando se obtiene una muestra, la cifra total de leucocitos es generalmente menor de 1.500 a 2.000 células/mm^3 con predominio de los linfocitos frente a los neutrófilos. En ocasiones se produce un hallazgo casual de cristales, como pirofosfato cálcico dihidratado, o de fragmentos de cartílago.

Biomarcadores

Se han buscado con insistencia macromoléculas cuantificables en la sangre, el líquido sinovial o la orina con utilidad diagnóstica o pronóstica. Se han identificado, además, diversas macromoléculas, por lo general productos de degradación o de escisión del cartílago o de la matriz ósea, que guardan correlación estadística con el avance de la artrosis o el dolor. La OA Initiative es un estudio longitudinal en curso desarrollado en varios miles de personas, patrocinado por los National Institutes of Health, para identificar nuevos marcadores en líquidos y marcadores de imagen que aporten información predictiva sobre el inicio y el avance de la artrosis. No obstante, hasta ahora ninguno ha demostrado su utilidad en la evaluación clínica.

Pruebas de imagen

Radiografía

La radiografía simple es la base del diagnóstico por imagen de la artrosis. Los signos característicos son pinzamiento del espacio articular, osteófitos y esclerosis del hueso subcondral (v. fig. 262-3). No todos los pacientes presentan estos tres signos y hay una relación variable entre imagen radiográfica y síntomas clínicos. El avance de la enfermedad puede determinarse con pruebas de imagen sucesivas, tanto mediante gradación cualitativa como mediante valoración cuantitativa del pinzamiento del espacio articular.

Resonancia magnética

La RM proporciona las imágenes más detalladas de las estructuras articulares y, a diferencia de la radiografía, detecta defectos mínimos en el cartílago articular.[14] Además, la RM identifica lesiones en la médula ósea subcondral asociadas a enfermedad sintomática. Esta técnica mantiene su vigencia diagnóstica para la investigación de la artrosis, campo en el que ha resultado útil para localizar alteraciones en los tejidos blandos y para evaluar la alteración inicial del cartílago; sin embargo, en el ámbito clínico tiene escasa utilidad en la evaluación y el abordaje habitual de la artrosis. La RM se usa a menudo para descartar otras causas posibles de dolor, como degeneración meniscal, roturas ligamentosas y otras lesiones intraarticulares.

Ecografía

Aunque depende del operador, una ecografía minuciosa muestra detalles destacados de la estructura articular y no expone al paciente a radiación ionizante. Puede identificar osteófitos indetectables en las radiografías simples y a menudo se observan en ella lesiones del cartílago. Es posible que su principal utilidad sea la detección de sinovitis local prevalente en la artrosis, aunque no está claro si es realmente útil para el diagnóstico.

Gammagrafía

Aunque en el pasado se empleó en el estudio de la artrosis, ha sido reemplazada casi por completo por modalidades más sensibles y específicas en la detección de patologías articulares.

TRATAMIENTO Tto

Muchos médicos persisten en indicar a los pacientes sintomáticos que no se puede hacer nada y que la artrosis es un signo inevitable de «hacerse mayor». Aunque ninguna intervención modifica la evolución natural de la degeneración articular estructural, la artrosis sintomática no es inevitable, y muchas medidas terapéuticas alivian y mantienen la función, incluso en las personas con artrosis avanzada.[15] La información y el apoyo al paciente son fundamentales. Se ha comprobado que los programas de autoayuda mejoran los resultados. Los pacientes deben recibir información amplia sobre la evolución natural de la artrosis, su implicación en el tratamiento y las expectativas reales. En general, los objetivos terapéuticos en la artrosis son parecidos a los de cualquier enfermedad: mantener o recuperar la función, aliviar los síntomas y evitar el avance de la enfermedad.

Conservación de la función

Las medidas para conservar la función y la independencia en los pacientes con artrosis se centran en aparatos de ayuda para andar, como bastones y andadores, que proporcionan estabilidad, además de reducir la carga a través de las articulaciones artrósicas. Los carritos motorizados ayudan a las personas con artrosis avanzada de cadera o rodilla a conservar su autonomía. La fisioterapia contribuye a conservar la fuerza y la amplitud de movimiento, y la terapia ocupacional utiliza aparatos de asistencia y férulas individualizadas. Siempre que sea posible, hay que recomendar a los pacientes con sobrepeso u obesos que adelgacen, ya que ello mejora el dolor y la funcionalidad.[A1]

Alivio sintomático

Entre los medios destinados a aliviar eficazmente el dolor artrósico se cuentan medidas físicas, tratamiento farmacológico e intervenciones quirúrgicas.[16]

Medidas físicas

El ejercicio es especialmente importante en la artrosis, tanto para mejorar la función como para aliviar el dolor.[17] El ejercicio para fortalecer los músculos alrededor de las articulaciones afectadas tiene utilidad fisiológica y se ha comprobado de manera sistemática que logra un alivio considerable del dolor. Hay que animar a los pacientes a que hagan ejercicio de manera regular, y pueden asimismo beneficiarse de la fisioterapia a fin de aprender a desarrollar un entrenamiento de fuerza apropiado y a mejorar y mantener la amplitud de movimiento. También es de utilidad aplicar calor o frío en las articulaciones afectadas durante las reagudizaciones del dolor e inmediatamente después del ejercicio.

El dolor suele ser mediado por una carga biomecánica anómala. Por tanto, los bastones y los andadores, que disminuyen bastante las cargas que soporta la rodilla al andar, atenúan el dolor y mejoran la estabilidad. Del mismo modo, las rodilleras de descarga, si el paciente las tolera, son efectivas en la artrosis de rodilla.

Medicación

La mayoría de los pacientes necesitan un alivio del dolor más pronunciado que el conseguido mediante medidas físicas. En los ancianos, la elección de la medicación depende a menudo de las enfermedades concurrentes. Los fármacos tópicos implican menos riesgo de efectos adversos sistémicos y son apropiados cuando los síntomas se limitan a pocas articulaciones. La capsaicina tópica está aprobada para la artrosis de rodilla, aunque su uso requiere aplicación frecuente y lavado exhaustivo de las manos después del contacto. Existen antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos, como el ácido acetilsalicílico y el diclofenaco.

Si las medidas físicas y los fármacos tópicos son insuficientes, se recurre a los analgésicos orales. Muchas organizaciones sanitarias, como el American College of Rheumatology,[18] señalan que el paracetamol es eficaz, sobre todo en los pacientes con contraindicaciones para los AINE, como disfunción renal o cardiopatía. No obstante, es probable que no sea efectivo para la analgesia a largo plazo, y el uso crónico implica el riesgo de efectos secundarios, como lesión hepática e hipertensión. Por tanto, el paracetamol debe utilizarse para las reagudizaciones de corta duración del dolor por artrosis, que generalmente duran pocas semanas. Otros medicamentos aprobados son el tramadol y los opiáceos, que alivian el dolor por artrosis, pero también aumentan la morbilidad en los ancianos, sobre todo el riesgo de caídas. Por último, los psicofármacos son también profusamente empleados para el dolor por artrosis. Uno de ellos, el clorhidrato de duloxetina,

booksmedicos.org

inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), fue aprobado por la FDA estadounidense en 2010 para el dolor osteoarticular, incluyendo la artrosis, basándose en los resultados positivos observados en estudios clínicos.[A2]

Los AINE son efectivos contra el dolor artrósico y mantienen su eficacia durante años.[A3] Estos fármacos siguen siendo la clave del tratamiento farmacológico de la artrosis, aunque no resultan apropiados en muchos pacientes con afecciones renales, cardíacas o digestivas. Los inhibidores de la bomba de protones o el misoprostol pueden proporcionar protección gástrica en los pacientes de mediana edad, ancianos o con riesgo de hemorragia digestiva. También se utilizan inhibidores de la ciclooxigenasa 2. En EE. UU., el celecoxib es el único representante de esta clase farmacológica disponible. También es efectivo un ciclo de 6 semanas de prednisolona oral en dosis baja (7,5 mg diarios), cuyo efecto persiste 6 semanas más como mínimo.[A4]

Tratamiento intraarticular

Los corticoides intraarticulares proporcionan alivio a corto plazo del dolor por artrosis, a menudo durante meses.[A5] Su uso se limita a tres o cuatro veces al año en cada articulación por problemas teóricos de toxicidad sobre el cartílago articular. Existen diversos derivados inyectables del ácido hialurónico para aliviar el dolor por artrosis, si bien se mantiene la controversia sobre si son más efectivos que el placebo. Se desarrollaron originalmente para reforzar la viscosidad del líquido sinovial con la intención de mejorar la lubricación articular, pero el tiempo de permanencia en la articulación es demasiado breve para lograr este efecto.

Tratamiento quirúrgico

Las artroplastias con prótesis restablecen la función y alivian el dolor en la mayoría de los pacientes, y hasta ahora son el avance terapéutico más importante para la artrosis (cap. 276). Deben utilizarse solo si el dolor o la disfunción articular limitan considerablemente las actividades cotidianas, a pesar de la aplicación de un tratamiento farmacológico y físico apropiado. La presencia de degeneración estructural avanzada en las articulaciones, sin síntomas intensos, no debe ser una indicación para una artroplastia. Esta se realiza con más frecuencia en las rodillas y en las caderas, aunque en la actualidad se han logrado resultados óptimos en otras articulaciones. La durabilidad de una prótesis articular es limitada, por lo que, si es posible, la artroplastia debe retrasarse en los pacientes jóvenes. Además de la artroplastia total existen otras técnicas quirúrgicas provisionales útiles en las articulaciones con menos degeneración estructural, como las osteotomías de realineación en la rodilla y la hemiartroplastia.

Retraso del avance de la enfermedad

Se han realizado denodados esfuerzos para identificar fármacos modificadores de la enfermedad en la artrosis que retrasen su avance y modifiquen la morbilidad por artrosis. Hasta ahora no se ha identificado ninguno, aunque continúa la investigación con fármacos que actúan en el metabolismo del cartílago y de los tejidos blandos, y en la inflamación. Se mantiene el optimismo basado en el principio de que, al conocer mejor el mecanismo de degeneración articular, será posible descubrir fármacos efectivos de este tipo. Además, las técnicas de bioingeniería de tejidos y la tecnología de células madre mesenquimatosas pueden permitir la obtención de sustitutos funcionales del tejido articular en el futuro. Las técnicas modernas de sustitución del cartílago no están indicadas para tratar la artrosis, porque solo son útiles en los pacientes con defectos condrales aislados.

Medidas biomecánicamente activas

El avance de la artrosis depende, al menos de manera parcial, de la carga anómala de las articulaciones, por lo que la mejora de los patrones de carga debe alterar la progresión estructural. Hasta ahora ninguna medida de alteración de la carga modifica de manera apreciable el avance de la artrosis, si bien están investigándose activamente el calzado especializado, las modificaciones de la marcha y los programas de ejercicios diseñados mecánicamente.

Medidas complementarias y alternativas

De manera parecida a lo que sucede en otras afecciones dolorosas crónicas, la inmensa mayoría de los pacientes con artrosis prueba medidas complementarias (cap. 39). Entre las más utilizadas están el uso de glucosamina, la condroitina y la acupuntura. Ninguna ha demostrado con claridad un retraso notable de la degeneración articular y los estudios de financiación independiente han sido negativos, si bien muchos pacientes notan alivio del dolor. En cualquier estudio ciego sobre dolor artrósico se observa normalmente un efecto placebo considerable. Se han estudiado de manera sistemática muchas medidas complementarias, y persiste la controversia respecto al mayor alivio del dolor con estas medidas respecto al logrado con placebo. En cualquier caso, los pacientes que obtienen alivio con estas medidas pueden usarlas con seguridad.

PRONÓSTICO

Una vez presente el daño articular estructural, es probable que progrese, aunque a una velocidad variable. Es posible que la enfermedad estructural, lentamente progresiva en ausencia de síntomas intensos, no precise nunca intervención quirúrgica, mientras que la enfermedad sintomática rápidamente progresiva puede requerir una intervención temprana. No se conocen bien las causas de esta variabilidad, aunque son varios los factores que condicionan el pronóstico individual. El sexo femenino, la obesidad y la intensidad del dolor se asocian a incidencia y progresión de la artrosis radiográfica de rodilla, y la desalineación articular (en varo o en valgo) es un factor predictivo sólido del avance de la enfermedad. Desde una perspectiva sintomática, el engrosamiento sinovial o el derrame detectado mediante RM o ecografía predicen defectos progresivos en el cartílago e intensidad del dolor. En la cadera, la forma de la articulación es un factor predictivo de progresión radiográfica, igual que la patología meniscal (roturas, extrusión y maceración). Las lesiones de la médula ósea subcondral identificadas mediante RM se asocian a intensidad del dolor y a pérdida progresiva de cartílago.

PREVENCIÓN

Ningún tratamiento actual altera de manera notable el avance de la artrosis, pero algunas medidas disminuyen el riesgo de padecerla y mejoran la progresión sintomática. La obesidad puede ser el más modificable de los principales factores de riesgo de artrosis. Adelgazar en la vida adulta disminuye el riesgo de artrosis de nuevo desarrollo radiográfica y sintomática, y la intensidad del dolor en pacientes que ya la padecen.[A6] El ejercicio es un elemento importante de las medidas de peso y mejora el dolor, si bien los tipos específicos de ejercicio no han demostrado efectos preventivos uniformes. Las medidas para evitar lesiones articulares en los deportistas jóvenes son fundamentales para prevenir la artrosis postraumática,[19] y se ha constatado que el acondicionamiento físico adecuado disminuye las lesiones de rodilla en las mujeres futbolistas.[A7] Es previsible que en los próximos años nuevos descubrimientos sobre la biología y la biomecánica de la artrosis permitan obtener recursos novedosos para prevenir el inicio y el avance de la enfermedad.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Bliddal H, Leeds AR, Stigsgaard L, et al. Weight loss as treatment for knee osteoarthritis symptoms in obese patients: 1-year results from a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1798-1803.

A2. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain*. 2009;146:253-260.

A3. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, et al. Analgesics for osteoarthritis: an update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. Report No.: 11(12)-EHC076-EF.

A4. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Khadrawi T, et al. Effect of low-dose oral prednisolone on symptoms and systemic inflammation in older adults with moderate to severe knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2014;41:53-59.

A5. Yavuz U, Sokucu S, Albayrak A, et al. Efficacy comparisons of the intraarticular steroidal agents in the patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32:3391-3396.

A6. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1263-1273.

A7. Steffen K, Emery CA, Romiti M, et al. High adherence to a neuromuscular injury prevention programme (FIFA 11+) improves functional balance and reduces injury risk in Canadian youth female football players: a cluster randomised trial. *Br J Sports Med*. 2013;47:794-802.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

263

BURSITIS, TENDINITIS, OTROS TRASTORNOS PERIARTICULARES Y LESIONES DE MEDICINA DEL DEPORTE

JOSEPH J. BIUNDO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Hay una serie de síndromes osteomusculares dolorosos y a veces incapacitantes que no son de origen articular sino que surgen de los tendones y las bolsas serosas. Estos trastornos se conocen por varios nombres, además de los de *tendinitis* y *bursitis*, como los términos *reumatismo no articular, enfermedad de los tejidos blandos, síndromes con dolor reumático regional, síndromes por uso excesivo* y *síndromes por uso repetitivo* (tablas 263-1 y 263-2). Estas entidades a menudo se ignoran, se diagnostican erróneamente como artritis o se atribuyen al envejecimiento; ser conscientes de la existencia de estos trastornos y conocer las características anatómicas básicas osteomusculares (figs. 263-1 y 263-2) son los requisitos fundamentales para su diagnóstico. Este conocimiento está unido a técnicas diagnósticas físicas breves pero específicas. El diagnóstico preciso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), fue aprobado por la FDA estadounidense en 2010 para el dolor osteoarticular, incluyendo la artrosis, basándose en los resultados positivos observados en estudios clínicos.[A2]

Los AINE son efectivos contra el dolor artrósico y mantienen su eficacia durante años.[A3] Estos fármacos siguen siendo la clave del tratamiento farmacológico de la artrosis, aunque no resultan apropiados en muchos pacientes con afecciones renales, cardíacas o digestivas. Los inhibidores de la bomba de protones o el misoprostol pueden proporcionar protección gástrica en los pacientes de mediana edad, ancianos o con riesgo de hemorragia digestiva. También se utilizan inhibidores de la ciclooxigenasa 2. En EE. UU., el celecoxib es el único representante de esta clase farmacológica disponible. También es efectivo un ciclo de 6 semanas de prednisolona oral en dosis baja (7,5 mg diarios), cuyo efecto persiste 6 semanas más como mínimo.[A4]

Tratamiento intraarticular

Los corticoides intraarticulares proporcionan alivio a corto plazo del dolor por artrosis, a menudo durante meses.[A5] Su uso se limita a tres o cuatro veces al año en cada articulación por problemas teóricos de toxicidad sobre el cartílago articular. Existen diversos derivados inyectables del ácido hialurónico para aliviar el dolor por artrosis, si bien se mantiene la controversia sobre si son más efectivos que el placebo. Se desarrollaron originalmente para reforzar la viscosidad del líquido sinovial con la intención de mejorar la lubricación articular, pero el tiempo de permanencia en la articulación es demasiado breve para lograr este efecto.

Tratamiento quirúrgico

Las artroplastias con prótesis restablecen la función y alivian el dolor en la mayoría de los pacientes, y hasta ahora son el avance terapéutico más importante para la artrosis (cap. 276). Deben utilizarse solo si el dolor o la disfunción articular limitan considerablemente las actividades cotidianas, a pesar de la aplicación de un tratamiento farmacológico y físico apropiado. La presencia de degeneración estructural avanzada en las articulaciones, sin síntomas intensos, no debe ser una indicación para una artroplastia. Esta se realiza con más frecuencia en las rodillas y en las caderas, aunque en la actualidad se han logrado resultados óptimos en otras articulaciones. La durabilidad de una prótesis articular es limitada, por lo que, si es posible, la artroplastia debe retrasarse en los pacientes jóvenes. Además de la artroplastia total existen otras técnicas quirúrgicas provisionales útiles en las articulaciones con menos degeneración estructural, como las osteotomías de realineación en la rodilla y la hemiartroplastia.

Retraso del avance de la enfermedad

Se han realizado denodados esfuerzos para identificar fármacos modificadores de la enfermedad en la artrosis que retrasen su avance y modifiquen la morbilidad por artrosis. Hasta ahora no se ha identificado ninguno, aunque continúa la investigación con fármacos que actúan en el metabolismo del cartílago y de los tejidos blandos, y en la inflamación. Se mantiene el optimismo basado en el principio de que, al conocer mejor el mecanismo de degeneración articular, será posible descubrir fármacos efectivos de este tipo. Además, las técnicas de bioingeniería de tejidos y la tecnología de células madre mesenquimatosas pueden permitir la obtención de sustitutos funcionales del tejido articular en el futuro. Las técnicas modernas de sustitución del cartílago no están indicadas para tratar la artrosis, porque solo son útiles en los pacientes con defectos condrales aislados.

Medidas biomecánicamente activas

El avance de la artrosis depende, al menos de manera parcial, de la carga anómala de las articulaciones, por lo que la mejora de los patrones de carga debe alterar la progresión estructural. Hasta ahora ninguna medida de alteración de la carga modifica de manera apreciable el avance de la artrosis, si bien están investigándose activamente el calzado especializado, las modificaciones de la marcha y los programas de ejercicios diseñados mecánicamente.

Medidas complementarias y alternativas

De manera parecida a lo que sucede en otras afecciones dolorosas crónicas, la inmensa mayoría de los pacientes con artrosis prueba medidas complementarias (cap. 39). Entre las más utilizadas están el uso de glucosamina, la condroitina y la acupuntura. Ninguna ha demostrado con claridad un retraso notable de la degeneración articular y los estudios de financiación independiente han sido negativos, si bien muchos pacientes notan alivio del dolor. En cualquier estudio ciego sobre dolor artrósico se observa normalmente un efecto placebo considerable. Se han estudiado de manera sistemática muchas medidas complementarias, y persiste la controversia respecto al mayor alivio del dolor con estas medidas respecto al logrado con placebo. En cualquier caso, los pacientes que obtienen alivio con estas medidas pueden usarlas con seguridad.

PRONÓSTICO

Una vez presente el daño articular estructural, es probable que progrese, aunque a una velocidad variable. Es posible que la enfermedad estructural, lentamente progresiva en ausencia de síntomas intensos, no precise nunca intervención quirúrgica, mientras que la enfermedad sintomática rápidamente progresiva puede requerir una intervención temprana. No se conocen bien las causas de esta variabilidad, aunque son varios los factores que condicionan el pronóstico individual. El sexo femenino, la obesidad y la intensidad del dolor se asocian a incidencia y progresión de la artrosis radiográfica de rodilla, y la desalineación articular (en varo o en valgo) es un factor predictivo sólido del avance de la enfermedad. Desde una perspectiva sintomática, el engrosamiento sinovial o el derrame detectado mediante RM o ecografía predicen defectos progresivos en el cartílago e intensidad del dolor. En la cadera, la forma de la articulación es un factor predictivo de progresión radiográfica, igual que la patología meniscal (roturas, extrusión y maceración). Las lesiones de la médula ósea subcondral identificadas mediante RM se asocian a intensidad del dolor y a pérdida progresiva de cartílago.

PREVENCIÓN

Ningún tratamiento actual altera de manera notable el avance de la artrosis, pero algunas medidas disminuyen el riesgo de padecerla y mejoran la progresión sintomática. La obesidad puede ser el más modificable de los principales factores de riesgo de artrosis. Adelgazar en la vida adulta disminuye el riesgo de artrosis de nuevo desarrollo radiográfica y sintomática, y la intensidad del dolor en pacientes que ya la padecen.[A6] El ejercicio es un elemento importante de las medidas de peso y mejora el dolor, si bien los tipos específicos de ejercicio no han demostrado efectos preventivos uniformes. Las medidas para evitar lesiones articulares en los deportistas jóvenes son fundamentales para prevenir la artrosis postraumática,[19] y se ha constatado que el acondicionamiento físico adecuado disminuye las lesiones de rodilla en las mujeres futbolistas.[A7] Es previsible que en los próximos años nuevos descubrimientos sobre la biología y la biomecánica de la artrosis permitan obtener recursos novedosos para prevenir el inicio y el avance de la enfermedad.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Bliddal H, Leeds AR, Stigsgaard L, et al. Weight loss as treatment for knee osteoarthritis symptoms in obese patients: 1-year results from a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1798-1803.

A2. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain*. 2009;146:253-260.

A3. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, et al. Analgesics for osteoarthritis: an update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. Report No.: 11(12)-EHC076-EF.

A4. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Khadrawi T, et al. Effect of low-dose oral prednisolone on symptoms and systemic inflammation in older adults with moderate to severe knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2014;41:53-59.

A5. Yavuz U, Sokucu S, Albayrak A, et al. Efficacy comparisons of the intraarticular steroidal agents in the patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32:3391-3396.

A6. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1263-1273.

A7. Steffen K, Emery CA, Romiti M, et al. High adherence to a neuromuscular injury prevention programme (FIFA 11+) improves functional balance and reduces injury risk in Canadian youth female football players: a cluster randomised trial. *Br J Sports Med*. 2013;47:794-802.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

263

BURSITIS, TENDINITIS, OTROS TRASTORNOS PERIARTICULARES Y LESIONES DE MEDICINA DEL DEPORTE

JOSEPH J. BIUNDO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Hay una serie de síndromes osteomusculares dolorosos y a veces incapacitantes que no son de origen articular sino que surgen de los tendones y las bolsas serosas. Estos trastornos se conocen por varios nombres, además de los de *tendinitis* y *bursitis*, como los términos *reumatismo no articular, enfermedad de los tejidos blandos, síndromes con dolor reumático regional, síndromes por uso excesivo* y *síndromes por uso repetitivo* (tablas 263-1 y 263-2). Estas entidades a menudo se ignoran, se diagnostican erróneamente como artritis o se atribuyen al envejecimiento; ser conscientes de la existencia de estos trastornos y conocer las características anatómicas básicas osteomusculares (figs. 263-1 y 263-2) son los requisitos fundamentales para su diagnóstico. Este conocimiento está unido a técnicas diagnósticas físicas breves pero específicas. El diagnóstico preciso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 263-1 ENFERMEDADES OSTEOMUSCULARES SEGÚN SU ETIOLOGÍA

TENDINITIS	ROTURA DE TENDÓN	BURSITIS
Manguito de los rotadores	Manguito de los rotadores	Subacromial
Bicipital	Bicipital	Olécranon
Flexor palmar	Cuádriceps	Trocantéreo
De Quervain	Rotuliano	Isquiático
Rotuliano	Tibial posterior	Iliopsoas
Tibial posterior	Aquiles	Pata de ganso
Aquiles		Prerrotuliano
Epicondilitis		Retrocalcáneo

TABLA 263-2 TENDINITIS Y BURSITIS POR REGIÓN

HOMBRO
Tendinitis del manguito de los rotadores
Rotura del manguito de los rotadores
Tendinitis bicipital
Bursitis subacromial
Capsulitis adhesiva
CODO
Bursitis del olécranon
Epicondilitis medial
Epicondilitis lateral
MUÑECA Y MANO
Tenosinovitis de De Quervain
Tenosinovitis del flexor palmar
Ganglión
CADERA
Bursitis trocantérea
Bursitis del iliopsoas
Bursitis isquiática
Coccidinia
RODILLA
Bursitis prerrotuliana
Bursitis de pata de ganso
Quiste poplíteo (quiste de Baker)
Tendinitis rotuliana
Rotura del tendón rotuliano/cuádriceps
TOBILLO Y PIE
Tendinitis de Aquiles
Rotura del tendón de Aquiles
Tendinitis posterior de la tibia
Rotura del tendón posterior de la tibia
Bursitis retrocalcánea
Fascitis plantar

y el tratamiento satisfactorio de estos trastornos son gratificantes para el médico, porque se puede aliviar a muchas personas con estos síndromes dolorosos crónicos.

Hay varios términos referidos a las lesiones tendinosas que pueden llevar a confusión. El principal término usado es el de *tendinitis. Tendinosis* se ha propuesto como término correcto, porque hay cambios degenerativos en el tendón pero muy pocas células inflamatorias. Además se produce una degeneración mucoide grasa y características hialinas en estos síndromes tendinosos. Estos trastornos tendinosos los describen algunos como *tendinopatía,* porque el uso de este término evita la necesidad de decidir si hay inflamación. Además, los tendones pueden *romperse* o *desgarrarse,* parcial o completamente. El término *insuficiencia tendinosa* se usa cuando el tendón se estira y se rompe parcial o incluso completamente. Los términos *tenosinovitis* y *peritendinitis* se refieren a una respuesta inflamatoria de la tenosinovial o del peritendón, respectivamente.

Los síndromes tendinosos son básicamente lesiones por «uso excesivo». La tendinitis puede aparecer cuando el tendón soporta de forma repetida más carga de la que puede aguantar. Esto puede deberse a cargas excesivamente altas a través de tendones normales o a cargas normales a través de tendones degenerados. Además de la carga y el carácter repetitivo, pueden intervenir los cambios tendinosos debidos a la inmovilidad y el envejecimiento, como el uso de ciertos medicamentos como las fluoroquinolonas y los corticoides.[1]

Las bolsas serosas son sacos cerrados recubiertos de sinovial que sirven de acolchado. Se localizan entre el tendón y el hueso, el tendón y el tendón o el hueso y la piel, y permiten un deslizamiento suave entre estas estructuras. Una bolsa serosa, que tiene normalmente una cantidad pequeña de líquido, puede inflamarse por un traumatismo o un uso excesivo, o infectarse, lo que produce una bursitis. Cuando esto ocurre puede haber cierta inflamación y dolor de la bolsa serosa.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de síndromes no articulares de bursitis y tendinitis es alta. Son más frecuentes que la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES). Por ejemplo, la incidencia de dolor en el hombro, en gran medida debido a una tendinitis del manguito de los rotadores y a una rotura del manguito de los rotadores, fue de aproximadamente el 20% en una población anciana de más de 70 años.

DIAGNÓSTICO

Es necesaria una anamnesis precisa para identificar los trastornos presentes, y puede haber más de un síndrome a la vez. El conocimiento práctico de las características anatómicas regionales y un enfoque basado en el diagnóstico diferencial regional ayudarán a obtener un diagnóstico específico. Debe realizarse una exploración osteomuscular completa, subrayando una palpación cuidadosa, la amplitud de movimiento (ADM) pasiva y la ADM activa sola o a veces con resistencia. Hay que considerar las causas sistémicas e infecciosas. La ecografía y la resonancia magnética (RM) diagnósticas son a veces pruebas de imagen útiles para confirmar un diagnóstico.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de la tendinitis y la bursitis comprende el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el reposo relativo de la zona lesionada, el estiramiento y los ejercicios de fortalecimiento, el masaje con fricción, el uso de modalidades (calor, hielo y ultrasonidos), las férulas, las inyecciones de corticoides[A1] y la cirugía. Debe hacerse un tratamiento exhaustivo de estos síndromes regionales, en lugar de apoyarnos solo en medicamentos por vía oral. Deben evaluarse los aspectos causales y debe aconsejarse una modificación de la actividad si es

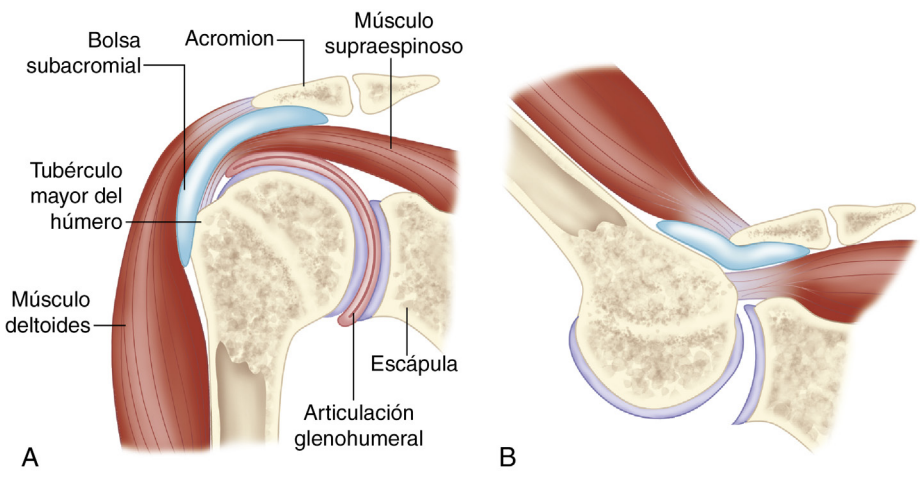

FIGURA 263-1. Relación de la bolsa subacromial (mostrada en *color azul*) con el músculo supraespinoso y la prolongación del acromion. A. En la posición de aducción del húmero. Para mostrar esta bolsa con más claridad, la membrana sinovial de la articulación glenohumeral no aparece de *color azul.* **B.** En la posición de abducción del húmero, el acromion fricciona la bolsa subacromial y la inserción del tendón supraespinoso. (Tomado de Polley HF, Hunder GG, eds. *Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1978:65.)

booksmedicos.org

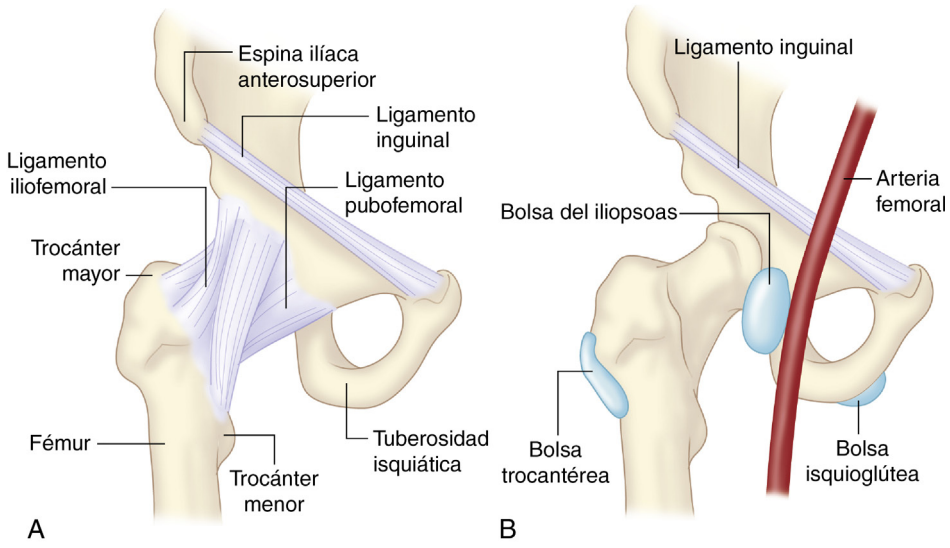

FIGURA 263-2. Anatomía osteomuscular de la cadera. **A.** Cara anterior de la articulación de la cadera y las estructuras óseas. **B.** Relación del iliopsoas distendido, las bolsas trocantéreas e isquioglúteas (mostradas en *color azul*) con la articulación de la cadera y las estructuras adyacentes. (Tomado de Polley HF, Hunder GG, eds. *Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1978:183.)

necesario. Los objetivos del ejercicio terapéutico son aumentar la flexibilidad mediante el estiramiento, aumentar la fuerza muscular por los ejercicios contra resistencia y mejorar la resistencia muscular mediante algún régimen repetitivo. Hay que ser cautos al administrar inyecciones de corticoides; las inyecciones no deben ponerse en el propio tendón, sino en la vaina peritendinosa. La solución inyectada debe situarse por debajo del tejido subcutáneo, para evitar la atrofia cutánea y de la grasa subcutánea, y las inyecciones no deben administrarse con demasiada frecuencia, para evitar la posibilidad de debilitamiento y rotura del tendón. La precisión de las inyecciones puede mejorar con el uso concomitante de la ecografía diagnóstica para ayudar a determinar el lugar correcto donde poner la aguja. Además, las inyecciones guiadas con radioscopia pueden aumentar la precisión.

LESIONES DE LA MEDICINA DEL DEPORTE

Hay cierto solapamiento entre los trastornos frecuentes de la tendinitis y la bursitis y los atribuidos a las lesiones deportivas (tabla 263-3). Por ejemplo, la epicondilitis, llamada con frecuencia *codo del tenista,* muchas veces es secundaria a causas no relacionadas con el deporte. Por el contrario, el síndrome de la banda iliotibial se relaciona habitualmente con los deportes. Otras entidades que aparecen con mayor frecuencia en relación con los deportes son las lesiones ligamentosas de la rodilla, la tendinitis rotuliana, los esguinces del tobillo, el dedo de gramilla y las separaciones acromioclaviculares. Es importante en las dos categorías conocer las características anatómicas y biomecánicas del trastorno, de manera que se pueda diagnosticar y tratar mejor el problema. Las lesiones deportivas pueden mejorarse con el tratamiento clásico RICE, que consiste en *r*eposo, *h*ielo, *c*ompresión y *e*levación. A menudo se usan antiinflamatorios y analgésicos. Pero se usan menos las inyecciones de corticoides en las lesiones deportivas que en los casos habituales de tendinitis y bursitis.

TABLA 263-3 OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL DEPORTE

HOMBRO
Separación acromioclavicular
Rotura del rodete glenoideo (lesión SLAP)
Inestabilidad glenohumeral con luxación
CODO
Tendinopatía del tríceps
Codo de la Pequeña Liga (apofisitis)
Tendinitis de la parte distal del bíceps
MUÑECA Y MANO
Pulgar de guardabosques (pulgar de esquiador)
Dedo en martillo (dedo del jugador de béisbol)
Tendinitis del extensor cubital del carpo
Rotura del tendón del flexor profundo de los dedos
Lesión del fibrocartílago triangular
CADERA
Distensión del aductor (tracción inguinal)
Cadera indicadora
Distensión en los tendones isquiotibiales
RODILLA
Rotura del ligamento cruzado anterior
Rotura del ligamento cruzado posterior
Rotura/distensión del ligamento colateral medial
Rotura/distensión del ligamento colateral lateral
Tendinitis poplítea
Rotura del menisco medial y lateral
Tendinitis rotuliana
Síndrome de la banda iliotibial
TOBILLO Y PIE
Esguince de tobillo
Dedo del césped
Fractura por sobrecarga

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DEL HOMBRO

El dolor en el hombro es uno de los síntomas osteomusculares más frecuentes en las personas mayores de 40 años. En las personas más jóvenes, las lesiones deportivas son una fuente frecuente de este tipo de dolor.

La tendinitis del manguito de los rotadores, o síndrome por compresión, es la causa más frecuente de dolor en el hombro.[2] La tendinitis (y no bursitis) es la principal causa de dolor, pero en algunos casos hay una afectación secundaria de la bolsa subacromial. El trastorno puede ser agudo o crónico y puede asociarse o no a depósitos calcificados dentro del tendón. El dato clave es el dolor en el manguito de los rotadores en la abducción activa, en especial entre 60 y 120°, y a veces cuando se baja el brazo. En los casos más graves, el dolor puede empezar al principio de la abducción y continuar a través de la ADM. La tendinitis crónica del manguito de los rotadores se manifiesta como un dolor en el hombro, habitualmente sobre la región lateral del deltoides, y aparece con varios movimientos, especialmente la abducción y la rotación interna. Otros síntomas son la dificultad para vestirse y el dolor nocturno debido a la dificultad para colocar los hombros. Las observaciones físicas son el dolor y la pérdida de la abducción y rotación interna activas, el menor dolor con el movimiento pasivo, el dolor a la palpación en la zona de inserción del supraespinoso y un signo de compresión positivo (fig. 263-3; signo de Neer), que es el dolor con la flexión forzada.[3] Las causas de la tendinitis del manguito de los rotadores son multifactoriales, pero con frecuencia se habla del uso excesivo relativo, en especial el derivado de la actividad por encima de la cabeza, que provoca una compresión del manguito de los rotadores. El tratamiento consiste en reposo y modalidades como las bolsas calientes, los ultrasonidos o las aplicaciones de frío, con ejercicios de ADM específicos según la tolerancia. Los AINE son a menudo beneficiosos, pero el tratamiento más frecuente es la inyección de un corticoide de liberación lenta[A2] en la bolsa subacromial, cuyo suelo es contiguo al manguito de los rotadores. Se ha comprobado que el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) disódico administrado por fonoforesis y mesoterapia a los pacientes con tendinitis calcificada del hombro reduce el dolor, mejora la función del hombro y hace desaparecer las calcificaciones.[A3] El tratamiento con ondas de choque extracorpóreas a veces es beneficioso también en la tendinitis cálcica crónica.[A4]

En la rotura del manguito de los rotadores, es fácil detectar una rotura aguda tras un traumatismo. El traumatismo puede superponerse a un manguito ya degenerado y posiblemente incluso parcialmente roto. En casos de traumatismo que provoque una rotura del manguito, hay que considerar la fractura de la cabeza del húmero y la luxación de la articulación. Pero la mayoría de los pacientes con una rotura no recuerda ningún traumatismo. En estos casos, la degeneración del manguito de los rotadores se produce gradualmente, lo que al final da lugar a una rotura completa. Las roturas del manguito de los rotadores se clasifican en pequeñas ($\leq$ 1 cm), medias (1 a 3 cm), grandes (3 a 5 cm) o masivas ($>$ 5 cm). El dolor en el hombro, la debilidad en la abducción y la pérdida del movimiento se producen en grados diversos, desde un dolor intenso y una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

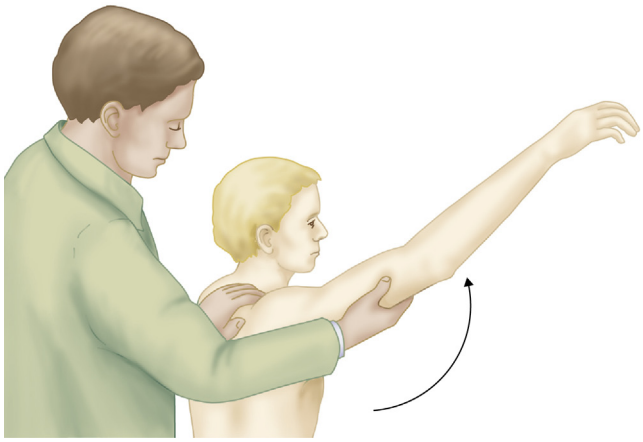

FIGURA 263-3. El signo de la fricción se produce en respuesta a la flexión forzada del brazo. El dolor se debe a la tuberosidad mayor que fricciona el acromion. Las manos del examinador evitan la rotación escapular. Esta maniobra puede ser positiva en otros trastornos periarticulares. (Tomado de Neer CS II. Impingement lesions. *Clin Orthop*. 1983;173:70-77.)

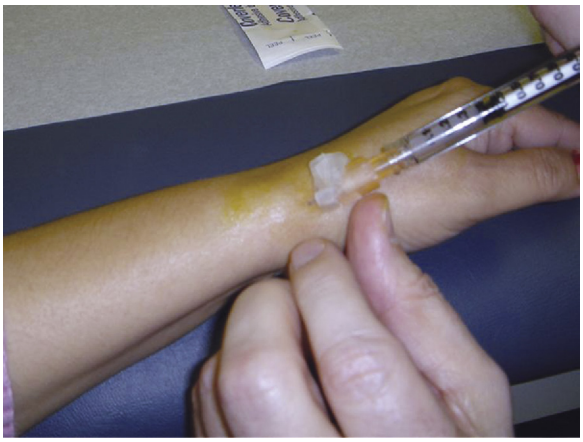

FIGURA 263-4. Infiltración de la tenosinovitis de De Quervain.

debilidad leve a ningún dolor y una debilidad acentuada. En los pacientes con roturas grandes o masivas puede positivizarse el signo del brazo caído, con una incapacidad para mantener activamente 90° de abducción pasiva del hombro. Las roturas pequeñas completas y las roturas incompletas del manguito de los rotadores se tratan de forma conservadora con reposo, fisioterapia y AINE. Aunque su eficacia no se ha establecido con estudios cuidadosos, una inyección subacromial de un corticoide puede aliviar el dolor. La reparación quirúrgica está indicada en los pacientes más jóvenes.

La tendinitis del bicipital se manifiesta por dolor, sobre todo en la región anterior del hombro y en ocasiones de forma más difusa. El dolor puede ser agudo pero es habitualmente crónico y se relaciona con la compresión del tendón del bíceps por el acromion. Hay una tenosinovitis de la cabeza larga del bíceps y el tendón puede estar desgastado y fibrótico. La palpación sobre el surco del bicipital revela dolor localizado a la palpación. La respuesta del paciente debe compararse con la respuesta a la palpación del lado opuesto (es decir, tendón con palpación normal). El dolor puede reproducirse sobre el tendón del bicipital en algunos casos supinando el antebrazo contra resistencia (signo de Yergason), la flexión del hombro contra resistencia (prueba de Speed) o la extensión del hombro. El tratamiento de la tendinitis del bicipital consiste en reposo, bolsas calientes, ultrasonidos y, cuando el dolor disminuye, ejercicios en ADM pasivos y después activos. Los AINE pueden ser útiles, y en ocasiones puede ser beneficiosa la inyección cuidadosa de una pequeña cantidad de corticoides en la vaina del tendón. La rotura del tendón del bíceps puede producirse en el borde superior del surco del bicipital, lo que lleva a un aumento de tamaño bulboso característico de la mitad lateral del vientre muscular.

La capsulitis adhesiva (hombro congelado) se asocia a un dolor generalizado espontáneo y a la presión y a una pérdida acentuada del movimiento activo y pasivo en todos los planos. Es rara antes de los 40 años de edad pero puede ser secundaria a cualquier tipo de problema en el hombro. Sin embargo, no todo hombro rígido y doloroso es necesariamente una capsulitis adhesiva. La artritis inflamatoria y la diabetes pueden causar una capsulitis adhesiva. Los factores adicionales como la inmovilidad, el bajo umbral al dolor, la depresión y el tratamiento inicial descuidado o inadecuado también favorecen el desarrollo de un hombro congelado. Pero muchos casos son idiopáticos. La cápsula articular se adhiere al cuello anatómico y el pliegue axilar se une a sí mismo, lo que limita el movimiento. La cápsula se engruesa y contrae. La artrografía puede ayudar a confirmar este diagnóstico al demostrar una reducción del volumen de la cápsula de la articulación del hombro. Los esteroides por vía oral mejoran el dolor y la amplitud de movimiento a corto plazo, pero probablemente sea mejor tratar el hombro congelado con un programa integral con AINE e inyecciones de corticoides en la articulación glenohumeral y en la bolsa subacromial. La fisioterapia consiste en bolsas de hielo, ultrasonidos, estimulación eléctrica transcutánea y ejercicios suaves en la ADM, comenzando con ejercicios en péndulo y trepando por la pared con los dedos y progresando a ejercicios activos en la ADM y de fortalecimiento.

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DEL CODO

La bursitis del olécranon es frecuente y afecta a la bolsa subcutánea del olécranon en forma de trastorno secundario a un traumatismo o idiopático. La bolsa está inflamada y dolorosa a la presión, pero el dolor puede ser mínimo y habitualmente no se pierde el movimiento. La artrocentesis puede obtener un líquido transparente o teñido de sangre con una viscosidad baja, o un líquido muy hemorrágico. La bursitis inflamatoria del olécranon puede deberse a la gota, la AR o la enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio, y la infección también puede provocar una bursitis. La artrocentesis y la protección frente a los traumatismos suelen ser suficientes para resolver el trastorno. Puede inyectarse una pequeña inyección de corticoides en la bolsa. En la bursitis séptica del olécranon, el eritema localizado es el principal indicio. El calor, el dolor y el cultivo positivo también son frecuentes.

La epicondilitis lateral, o codo del tenista, es un trastorno frecuente en los sujetos que usan mucho los brazos.[4] El dolor a la presión localizado directamente sobre el epicóndilo lateral o ligeramente anterior a él es la principal característica de este trastorno. El dolor puede aparecer al darse las manos, al levantar un maletín o con otras actividades parecidas. Probablemente menos del 10% de los pacientes adquiere en realidad una epicondilitis lateral jugando al tenis. El trabajo y las actividades recreativas, incluidas la jardinería y los deportes, son las causas habituales. En el análisis anatomopatológico el trastorno consiste en una degeneración del tendón del extensor común, en particular del tendón del extensor corto radial del carpo.[5] El tratamiento pretende modificar las actividades y evitar el uso excesivo de los músculos del antebrazo. Las bolsas de hielo, el calor y los AINE aportan cierto beneficio. También puede usarse una ortesis en el antebrazo. Una inyección local de corticoides con una aguja del calibre 25 sobre el epicóndilo lateral consigue a menudo un alivio inicial. El fortalecimiento isométrico es importante como parte inicial de un programa de rehabilitación.

La epicondilitis, o codo del golfista, que afecta sobre todo al flexor radial del carpo, es menos frecuente y menos incapacitante que la epicondilitis lateral. Hay dolor espontáneo y a la presión sobre el epicóndilo medial, y la resistencia a la flexión de la muñeca exacerba el dolor.

TRASTORNOS DE LA MUÑECA Y DE LA MANO

Un ganglión es una inflamación quística que surge de una articulación o una vaina tendinosa, y es más frecuente sobre el dorso de la muñeca. Está recubierto de sinovial y contiene un líquido espeso parecido a la gelatina. Los gangliones surgen en apariencia secundarios a un traumatismo o una extensión prolongada de la muñeca. El único síntoma suele ser la inflamación, pero en ocasiones un ganglión grande produce molestias al extender la muñeca.

La tenosinovitis de De Quervain puede deberse a una actividad repetitiva que implique sobre todo coger con la pinza del pulgar mientras se mueve la muñeca. Los síntomas son el dolor espontáneo, el dolor a la presión y en ocasiones la inflamación sobre la estiloides radial. Las observaciones anatomopatológicas son la inflamación y estrechamiento de la vaina tendinosa alrededor del abductor largo del pulgar y el extensor corto del pulgar. Suele verse un resultado positivo en la prueba de Finkelstein: el dolor aumenta cuando se dobla el pulgar a través de la palma y se flexionan los dedos sobre el pulgar a medida que el explorador desvía de forma pasiva la muñeca hacia el lado cubital. Sin embargo, esta prueba también puede ser positiva en los pacientes con artrosis de la primera articulación carpometacarpiana y debe diferenciarse de este trastorno frecuente. El tratamiento consiste en férulas, inyección local de corticoides (fig. 263-4) y AINE cuando estén indicados. En casos raros es necesario extirpar la tenosinovial inflamada.

La tenosinovitis flexora volar consiste en una inflamación de las vainas tendinosas de los tendones del flexor superficial de los dedos y el flexor profundo de los dedos en la palma. Es sumamente frecuente pero a menudo no se detecta. El dolor en la palma se percibe con la flexión del dedo, pero en algunos casos el dolor se irradia a las articulaciones interfalángica proximal (IFP) y metacarpofalángica (MCF) en el lado dorsal, lo que confunde al explorador. El diagnóstico se hace mediante palpación e identificación del dolor localizado y la inflamación de las vainas tendinosas volares. Los dedos segundo y tercero son los más afectados, pero el cuarto y quinto también pueden verse implicados. A menudo puede palparse un nódulo compuesto de tejido fibroso en la palma justo proximal a la articulación MCF en el lado volar. El nódulo interfiere con el deslizamiento normal del tendón y puede causar un disparo o bloqueo, que pueden ser intermitentes y pueden producir una sensación incómoda. Puede producirse una afectación análoga en el tendón flexor del pulgar. La causa más frecuente es el traumatismo por uso excesivo de las manos por agarre con aumento de la polea sobre los tendones flexores. Puede formar parte de los trastornos inflamatorios, como la AR, la artritis psoriásica o la enfermedad por depósito de cristales de apatita. Se ve con

booksmedicos.org

frecuencia junto a la artrosis de las manos. La inyección de un esteroide de acción larga en la vaina tendinosa alivia habitualmente el problema, aunque puede ser necesaria una intervención quirúrgica sobre la vaina tendinosa en casos que no remiten.

El pulgar del guardabosque (pulgar del esquiador) se debe a un traumatismo en el pulgar que da lugar a una inestabilidad de la primera articulación MCF. Esta inestabilidad se debe a una laxitud o rotura del ligamento colateral cubital. Se trata con inmovilización, pero puede ser necesaria la reparación quirúrgica.

La avulsión del flexor profundo de los dedos (dedo del jersey) puede ser el resultado de un traumatismo, habitualmente en el fútbol americano, cuando un jugador se agarra a un jersey. La falange distal, habitualmente la cuarta, se hiperextiende mientras el profundo de los dedos se contrae al máximo. La avulsión del tendón da lugar a una incapacidad para flexionar la falange distal de ese dedo. Es necesaria una intervención quirúrgica para corregir el problema.

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DE LA CADERA

Aunque la bursitis trocantérea es frecuente, muchas veces no se diagnostica. Aparece sobre todo en personas de mediana edad y ancianos, y es algo más frecuente en las mujeres. El principal síntoma es el dolor sobre la zona trocantérea y la región lateral del muslo. Caminar, diversos movimientos de la cadera y tumbarse sobre la cadera afectada pueden intensificar el dolor. El inicio puede ser agudo, pero suele ser gradual, con síntomas que duran meses. En los casos crónicos, el paciente puede no localizar o no describir el dolor adecuadamente, o el médico puede no apreciar los síntomas o interpretarlos incorrectamente. En ocasiones, el dolor tiene una calidad de seudorradiculopatía, con una irradiación por la cara lateral del muslo. En pocos casos, el dolor es tan intenso que el paciente no puede caminar y se queja de dolor difuso en todo el muslo. La mejor forma de diagnosticar una bursitis trocantérea es palpar sobre la zona trocantérea y desencadenar un dolor puntual. Además del dolor específico ante la presión profunda sobre el trocánter pueden observarse otros puntos dolorosos en la cara lateral del músculo del muslo. El dolor puede empeorar con la rotación externa y la abducción contra resistencia. Aunque la bursitis se consideraba el problema principal, el trastorno se origina en realidad en las inserciones de los tendones del glúteo medio y del glúteo menor.[6] El traumatismo local y la regeneración participan en la patogenia, y causan tendinopatía y/o roturas tendinosas, trastornos que pueden contribuir a la bursitis trocantérea, en apariencia por sobrecargar la zona, son la artrosis de la columna lumbar o de la cadera, la discrepancia en la longitud de las piernas y la escoliosis. El tratamiento consiste en la inyección local de corticoides de liberación lenta con una aguja del calibre 22 y de 9 cm para asegurar el alcance de la zona de la bolsa (fig. 263-5). Los AINE, la pérdida de peso y el fortalecimiento y estiramiento del músculo glúteo medio y de la banda iliotibial ayudan en el tratamiento.

La coccidinia se manifiesta por dolor en la zona del cóccix cuando se aplica presión en la zona. Esto se produce sobre todo al sentarse. El paciente varía el apoyo de una nalga a la otra para aliviar la presión y el consiguiente dolor, y a menudo prefiere sentarse sobre un cojín. Los síntomas pueden ser crónicos e intensos. El trastorno puede relacionarse con una caída sobre el cóccix, dejarse caer sobre una silla dura al sentarse o algún traumatismo relacionado en el cóccix. Sin embargo, a veces no puede detectarse ninguna causa obvia. Las mujeres se afectan mucho más, quizás porque la lordosis que ocurre a menudo en las mujeres expone el cóccix a más traumatismos. El diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de un dolor localizado sobre el cóccix a la palpación. Puede solicitarse una radiografía simple para excluir una fractura o luxación del cóccix. El tratamiento con una inyección local de 1 ml de un corticoide de acción larga y 2 ml de solución de lidocaína al 2% es habitualmente muy eficaz. La naturaleza exacta del trastorno de la coccidinia no se ha estudiado, pero se cree que es un hematoma óseo.

En la bursitis del iliopsoas hay dolor en la ingle y en la región anterior del muslo que empeora con la hiperextensión pasiva de la cadera y a veces con la flexión, especialmente contra resistencia. Se palpa dolor sobre la bolsa afectada. El paciente puede mantener la cadera en flexión y rotación externa para eliminar el dolor y puede cojear para evitar la hiperextensión de la cadera. La bolsa del iliopsoas se dispone por detrás del músculo iliopsoas, anterior a la articulación de la cadera y lateral a los vasos femorales. Se comunica con la cadera en el 15% de casos. El diagnóstico es más claro si se ve una masa quística (~30% de los casos); sin embargo, hay que excluir primero otras causas de inflamación quística en la zona femoral. Una masa en la bolsa puede provocar una obstrucción femoral o una compresión del nervio femoral. Como en la mayoría de los casos de bursitis, el traumatismo agudo o recidivante y los trastornos inflamatorios como la AR pueden llevar a una bursitis del iliopsoas (también llamada *bursitis iliopectínea*). La tendinitis del psoas ilíaco se solapa con la bursitis o es independiente, con un cuadro clínico parecido. El diagnóstico se confirma mediante radiografía simple con inyección de medio de contraste en la bolsa, o mediante ecografía, tomografía computarizada o RM. La bursitis/tendinitis del psoas ilíaco responde habitualmente al tratamiento conservador mediante fisioterapia e infiltraciones de corticoides. Si el trastorno es recurrente, a veces es necesario extirpar la bolsa.

La bursitis isquiática o isquioglútea es causada por traumatismo o por permanecer sentado durante un tiempo prolongado sobre superficies duras, como indica uno de los términos por los que se la conoce, *nalga del tejedor.* El dolor suele ser intenso al sentarse o tumbarse. Los músculos isquiotibiales se originan en la tuberosidad isquiática, y la bolsa isquioglútea es superficial a la tuberosidad. Como la bolsa es superficial a la tuberosidad, si se separa el glúteo mayor de la tuberosidad, el dolor puede irradiarse por la cara posterior del muslo. Hay dolor en la palpación sobre la tuberosidad isquiática. El uso de cojines, los estiramientos de los isquiotibiales y la infiltración local de corticoides son medidas útiles.

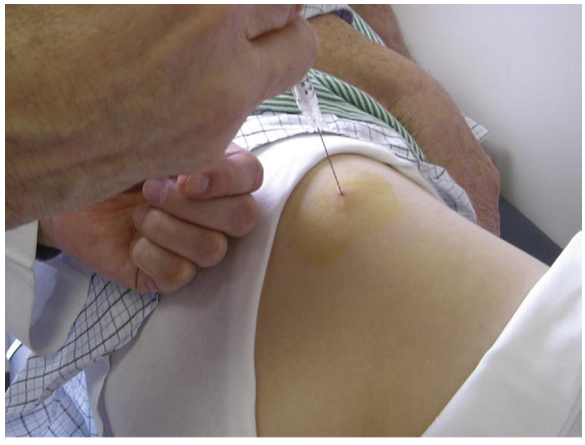

FIGURA 263-5. Infiltración de la bursitis trocantérea.

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DE LA RODILLA

La bursitis de la pata de ganso se ve sobre todo en mujeres de mediana edad con exceso de peso, piernas grandes y artrosis en las rodillas. Los síntomas son dolor espontáneo y a la palpación sobre la cara medial de la rodilla a unos 5 cm por debajo del borde de la articulación, y el dolor empeora al subir escaleras. La pata de ganso (en latín *pes anserinus*) está compuesta de los tendones de los músculos sartorio, grácil y semitendinoso. La bolsa serosa se extiende por encima de los tendones y el ligamento colateral tibial. La causa predominante del síndrome es la tendinitis de estos tendones, no la bursitis. El diagnóstico se realiza desencadenando un dolor acentuado sobre el área de la bolsa. La bursitis de la pata de ganso se pasa a menudo por alto, porque aparece con frecuencia a la vez que la artrosis de la rodilla que, cuando está presente, se supone la causa del dolor; sin embargo, en algunos casos de afectación dual, la bursitis de la pata de ganso es la principal fuente de dolor. El tratamiento es con reposo, estiramiento de los músculos aductor cuádriceps y una inyección de corticoides en el interior de la bolsa y en la inserción del tendón.

La bursitis prerrotuliana se manifiesta en forma de una inflamación superficial a la rótula y se debe a un traumatismo tan frecuente como el producido por arrodillarse, lo que lleva al nombre de *rodilla del ama de casa.* La bolsa prerrotuliana se dispone anterior a la mitad inferior de la rótula y la mitad superior del ligamento rotuliano. El dolor suele ser leve a no ser que se aplique presión directamente sobre la bolsa. La bolsa infrarrotuliana, que se dispone entre el ligamento rotuliano y la tibia, también está sometida al traumatismo y la inflamación. La bursitis prerrotuliana crónica puede tratarse protegiendo la rodilla de un traumatismo irritante.

La tendinitis rotuliana (rodilla del saltador) se ve predominantemente en deportistas que participan en actividades como correr, saltar o dar patadas de forma repetida. Hay dolor espontáneo y a la presión sobre el tendón rotuliano.

El síndrome de la banda iliotibial se manifiesta por un dolor lateral en la rodilla causado por la fricción entre la banda iliotibial y el cóndilo femoral lateral. Es una lesión por uso excesivo y se ve en corredores, ciclistas y otros deportistas que realizan flexiones repetidas de la rodilla.

Los quistes poplíteos,[7] también conocidos como quistes de Baker, no son infrecuentes, y el médico debe ser bien consciente de la posibilidad de que se disequen o rompan. Una inflamación quística por detrás de la rodilla con molestias leves o nulas puede ser el único signo inicial. Con una mayor distensión del quiste, sin embargo, se percibe su presencia y se experimentan molestias, en particular con la flexión o la extensión completas. El quiste se ve mejor cuando el paciente está de pie y se le explora desde detrás. Cualquier trastorno de la rodilla que tenga un derrame sinovial puede evolucionar a un quiste poplíteo. Los quistes poplíteos son con más frecuencia secundarios a la AR, la artrosis o las desestructuraciones internas de la rodilla. Se han publicado pocos casos secundarios a la gota y el síndrome de Reiter. Puede surgir un síndrome de seudotromboflebitis debido a la disección del quiste en la pantorrilla o su rotura real. Entre las observaciones encontradas tenemos la inflamación difusa de la pantorrilla, el dolor y a veces el eritema y el edema del tobillo. Una ecografía o artrografía de la rodilla confirma el quiste y la posible disección o rotura. Un quiste relacionado con una artritis inflamatoria se trata con la inyección de un corticoide de liberación lenta en la articulación de la rodilla y posiblemente en el propio quiste, lo que habitualmente resuelve el problema. Si el quiste se debe a una artrosis o a una desestructuración interna de la rodilla, suele ser necesaria la reparación de la lesión articular subyacente para evitar la recidiva del quiste.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En la rodilla, pueden producirse roturas de la zona tendinosa, y el tendón del cuádriceps se rompe en alrededor del 50% de las veces; también se produce la rotura del tendón rotuliano. La rotura del tendón del cuádriceps se debe generalmente a contracciones violentas bruscas del músculo cuádriceps cuando se flexiona la rodilla. Puede seguir una hemartrosis de la articulación de la rodilla. Se ha publicado que los pacientes con insuficiencia renal crónica, AR, hiperparatiroidismo o gota y los pacientes con LES que toman esteroides sufren roturas espontáneas del tendón del cuádriceps. El paciente experimenta un dolor agudo brusco y no puede extender la pierna. Los estudios radiográficos pueden mostrar una rótula alta. El tendón se encuentra habitualmente degenerado y a menudo está indicada la reparación quirúrgica. La rotura del tendón rotuliano se ha asociado a un traumatismo específico, traumatismos repetidos por actividades deportivas y a enfermedades sistémicas.

Las roturas meniscales son causa frecuente de «bloqueo» de la rodilla y dolor. La exploración física revela dolor, con o sin chasquido, al flexionar 90° la cadera y la rodilla. La resonancia magnética es la prueba diagnóstica de elección. En muchos pacientes, la fisioterapia es tan efectiva como el tratamiento quirúrgico.[A5,A6]

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DEL TOBILLO Y DEL PIE

La tendinitis de Aquiles suele deberse a un traumatismo, una actividad deportiva excesiva o un ajuste inadecuado del calzado con un talón rígido, pero también puede deberse a trastornos inflamatorios como la espondilitis anquilosante, el síndrome de Reiter, la gota, la AR y la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado.[9] Hay dolor espontáneo, inflamación y dolor a la palpación en el tendón de Aquiles en su inserción y en la zona proximal a la inserción. Puede haber crepitación con el movimiento y dolor en la flexión dorsal. El tratamiento comprende AINE, reposo, correcciones del calzado, un tacón alto, estiramientos suaves y a veces una férula con una ligera flexión plantar. La inyección local de plasma rico en plaquetas (PRP) se ha convertido en un tratamiento cada vez más usado para liberar factores de crecimiento en los tendones degenerativos; sin embargo, estudios aleatorizados comparativos con placebo más recientes sobre tratamiento de la tendinopatía crónica de Aquiles y otras tendinopatías han mostrado que las inyecciones de PRP no mejoran el dolor ni la actividad.[A7] El tendón de Aquiles es vulnerable a la rotura cuando se ve afectado por una tendinitis, y el tratamiento con una inyección de corticoides podría aumentar esta posibilidad.

La rotura del tendón de Aquiles se conoce bien y se produce con el inicio brusco de dolor durante la flexión dorsal forzada. Puede escucharse un ruido seco seguido de una dificultad para caminar y ponerse de pie sobre los dedos. Suelen aparecer inflamación y edema sobre la zona. El diagnóstico puede hacerse con la prueba de Thompson, con el paciente de rodillas sobre una silla con los pies extendidos sobre el borde y el explorador comprimiendo la pantorrilla y empujando hacia la rodilla. Normalmente esto produce una flexión plantar, pero en la rotura del tendón no se produce tal flexión. La rotura del tendón de Aquiles suele producirse durante acontecimientos deportivos o por un traumatismo al saltar o caerse. El tendón tiende más a romperse en personas con una enfermedad previa del tendón de Aquiles y en los que toman corticoides. Debe consultarse con un traumatólogo y pueden seleccionarse la inmovilización o la intervención quirúrgica, dependiendo de la situación.

En un esguince del tobillo agudo intenso, una escayola por debajo de la rodilla o Aircast inducen una recuperación más rápida que un vendaje de compresión tubular, pero no hay diferencia en los resultados a los 9 meses.[A8] La fascitis plantar, que se ve sobre todo en personas de 40 a 60 años de edad, se caracteriza por dolor en la zona plantar del talón. El inicio puede ser gradual, o puede aparecer con un traumatismo o una actividad que imponga un uso excesivo, como deportes, paseos largos, uso de calzado inadecuado o golpeteo del talón con alguna fuerza. La fascitis plantar puede ser idiopática; también es probable que esté presente en pacientes más jóvenes con espondiloartritis (cap. 265). El dolor aparece de forma característica por la mañana al levantarse y es más intenso durante los primeros pasos. Tras una mejora inicial, el dolor puede empeorar al final del día, en especial después de permanecer de pie o caminar de forma prolongada. El dolor es quemante, agudo y en ocasiones lacerante. La palpación revela a menudo el dolor anteromedial en el tubérculo medial del calcáneo en el origen de la fascia plantar. El tratamiento comprende el reposo relativo con una reducción de las actividades estresantes, los AINE, el uso de una talonera acolchada o de una ortesis de copa para el talón, el apoyo del arco y el estiramiento del tendón de Aquiles y la fascia plantar. A menudo es útil una inyección local de corticoides con una aguja del calibre 25.

En la tendinitis del tibial posterior, el dolor espontáneo y a la presión aparecen justo posterior al maléolo medial; pueden causarlo traumatismos, una pronación acentuada, la AR o una espondiloartropatía. La extensión y la flexión pueden ser normales, pero hay dolor en la inversión contra resistencia o la eversión pasiva. Esta molestia empeora habitualmente tras las actividades deportivas, y puede haber inflamación y dolor localizado a la palpación. El tratamiento incluye habitualmente reposo, AINE y posiblemente la inyección local de corticoides. A veces es necesario inmovilizar en una férula.

La rotura del tendón del tibial posterior, que con frecuencia no se detecta, es una causa de pie equino progresivo. Puede deberse a un traumatismo, una degeneración crónica del tendón o a una AR. Puede apreciarse un dolor espontáneo y a la presión de inicio lento a lo largo del trayecto del tendón justo distal al maléolo medial, junto a una inflamación medial al retropié. La deformidad unilateral del retropié en valgo y la abducción del antepié es una observación importante. La abducción del antepié puede verse mejor desde detrás; desde esta posición se ven más dedos de los que suelen verse normalmente. El resultado de la prueba de elevación del talón es positivo cuando el paciente es incapaz de elevarse sobre el talón del pie afectado mientras el otro pie está levantado del suelo. El tratamiento suele incluir reposo, AINE y, posiblemente, una ortesis. En ocasiones está indicada la reparación quirúrgica del tendón. Las manifestaciones de la bursitis retrocalcánea son el dolor espontáneo en la parte posterior del talón, el dolor a la palpación en la zona anterior al tendón de Aquiles y el dolor con la flexión dorsal. Hay inflamación local, con una protuberancia en las caras medial y lateral del tendón. La bursitis retrocalcánea, también llamada bursitis sub-Aquiles, puede coexistir con la tendinitis de Aquiles, y a veces es difícil distinguir entre las dos. Este trastorno puede ser secundario a la AR, la espondilitis, una artritis reactiva, la gota o un traumatismo.

El dedo de gramilla es una lesión del dedo gordo descrita originalmente durante el juego en un césped artificial. Se debe a la hiperextensión de la primera articulación metatarsofalángica (MTF) cuando un pie fijo y en flexión dorsal se fuerza hacia el suelo. El ligamento capsular plantar puede sufrir un esguince o romperse.

La fractura por sobrecarga también se conoce como fractura de la marcha o fractura por fatiga, porque se asociaba en primer lugar a una fractura espontánea tras marchas largas en reclutas. El dolor espontáneo, la inflamación, el dolor a la palpación y en ocasiones el eritema aparecen sobre la zona metatarsiana, habitualmente sin un antecedente claro de traumatismo. Pero al interrogar, en algunos casos puede identificarse el dolor espontáneo relacionado con el inicio de la fractura. El cuello del segundo hueso metatarsiano es la parte más afectada, pero el tercer metatarsiano también es una zona de fractura. Junto a la marcha prolongada son frecuentes otros acontecimientos deportivos con una actividad excesiva, como la carrera. Las fracturas por sobrecarga pueden verse en pacientes con AR y en las personas mayores. La dificultad para diagnosticar las fracturas por sobrecarga estriba en que las radiografías iniciales no suelen mostrar anomalías o, en el mejor de los casos, solo una tenue línea de fractura. Una nueva radiografía varias semanas después muestra la consolidación con la formación del callo. Las gammagrafías óseas ayudan en el diagnóstico temprano de las fracturas por sobrecarga al mostrar un aumento de la captación en la zona de la fractura. Habitualmente estas fracturas consolidan espontáneamente y son útiles el reposo y el vendaje del pie. En ocasiones es necesaria una escayola.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;376:1751-1767.
A2. Rhon DI, Boyles RB, Cleland JA. One-year outcome of subacromial corticosteroid injection compared with manual physical therapy for the management of the unilateral shoulder impingement syndrome: a pragmatic randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:161-169.
A3. Cacchio A, De Blasis E, Desiati P, et al. Effectiveness of treatment of calcific tendinitis of the shoulder by disodium EDTA. *Arthritis Rheum*. 2009;61:84-91.
A4. Bannuru RR, Flavin NE, Vaysbrot E, et al. High-energy extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:542-549.
A5. Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE, et al. Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2013;368:1675-1684.
A6. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med*. 2013;369:2515-2524.
A7. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, et al. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4. CD010071.
A8. Lamb SE, Marsh JL, Hutton JL, et al. Mechanical supports for acute, severe ankle sprain: a pragmatic multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:575-581.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

264 ARTRITIS REUMATOIDE

JAMES R. O'DELL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de causa desconocida que afecta sobre todo a los tejidos sinoviales. Es relativamente frecuente, con una prevalencia ligeramente inferior al 1% en los adultos de todo

booksmedicos.org

En la rodilla, pueden producirse roturas de la zona tendinosa, y el tendón del cuádriceps se rompe en alrededor del 50% de las veces; también se produce la rotura del tendón rotuliano. La rotura del tendón del cuádriceps se debe generalmente a contracciones violentas bruscas del músculo cuádriceps cuando se flexiona la rodilla. Puede seguir una hemartrosis de la articulación de la rodilla. Se ha publicado que los pacientes con insuficiencia renal crónica, AR, hiperparatiroidismo o gota y los pacientes con LES que toman esteroides sufren roturas espontáneas del tendón del cuádriceps. El paciente experimenta un dolor agudo brusco y no puede extender la pierna. Los estudios radiográficos pueden mostrar una rótula alta. El tendón se encuentra habitualmente degenerado y a menudo está indicada la reparación quirúrgica. La rotura del tendón rotuliano se ha asociado a un traumatismo específico, traumatismos repetidos por actividades deportivas y a enfermedades sistémicas.

Las roturas meniscales son causa frecuente de «bloqueo» de la rodilla y dolor. La exploración física revela dolor, con o sin chasquido, al flexionar 90° la cadera y la rodilla. La resonancia magnética es la prueba diagnóstica de elección. En muchos pacientes, la fisioterapia es tan efectiva como el tratamiento quirúrgico.[A5,A6]

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DEL TOBILLO Y DEL PIE

La tendinitis de Aquiles suele deberse a un traumatismo, una actividad deportiva excesiva o un ajuste inadecuado del calzado con un talón rígido, pero también puede deberse a trastornos inflamatorios como la espondilitis anquilosante, el síndrome de Reiter, la gota, la AR y la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado.[9] Hay dolor espontáneo, inflamación y dolor a la palpación en el tendón de Aquiles en su inserción y en la zona proximal a la inserción. Puede haber crepitación con el movimiento y dolor en la flexión dorsal. El tratamiento comprende AINE, reposo, correcciones del calzado, un tacón alto, estiramientos suaves y a veces una férula con una ligera flexión plantar. La inyección local de plasma rico en plaquetas (PRP) se ha convertido en un tratamiento cada vez más usado para liberar factores de crecimiento en los tendones degenerativos; sin embargo, estudios aleatorizados comparativos con placebo más recientes sobre tratamiento de la tendinopatía crónica de Aquiles y otras tendinopatías han mostrado que las inyecciones de PRP no mejoran el dolor ni la actividad.[A7] El tendón de Aquiles es vulnerable a la rotura cuando se ve afectado por una tendinitis, y el tratamiento con una inyección de corticoides podría aumentar esta posibilidad.

La rotura del tendón de Aquiles se conoce bien y se produce con el inicio brusco de dolor durante la flexión dorsal forzada. Puede escucharse un ruido seco seguido de una dificultad para caminar y ponerse de pie sobre los dedos. Suelen aparecer inflamación y edema sobre la zona. El diagnóstico puede hacerse con la prueba de Thompson, con el paciente de rodillas sobre una silla con los pies extendidos sobre el borde y el explorador comprimiendo la pantorrilla y empujando hacia la rodilla. Normalmente esto produce una flexión plantar, pero en la rotura del tendón no se produce tal flexión. La rotura del tendón de Aquiles suele producirse durante acontecimientos deportivos o por un traumatismo al saltar o caerse. El tendón tiende más a romperse en personas con una enfermedad previa del tendón de Aquiles y en los que toman corticoides. Debe consultarse con un traumatólogo y pueden seleccionarse la inmovilización o la intervención quirúrgica, dependiendo de la situación.

En un esguince del tobillo agudo intenso, una escayola por debajo de la rodilla o Aircast inducen una recuperación más rápida que un vendaje de compresión tubular, pero no hay diferencia en los resultados a los 9 meses.[A8] La fascitis plantar, que se ve sobre todo en personas de 40 a 60 años de edad, se caracteriza por dolor en la zona plantar del talón. El inicio puede ser gradual, o puede aparecer con un traumatismo o una actividad que imponga un uso excesivo, como deportes, paseos largos, uso de calzado inadecuado o golpeteo del talón con alguna fuerza. La fascitis plantar puede ser idiopática; también es probable que esté presente en pacientes más jóvenes con espondiloartritis (cap. 265). El dolor aparece de forma característica por la mañana al levantarse y es más intenso durante los primeros pasos. Tras una mejora inicial, el dolor puede empeorar al final del día, en especial después de permanecer de pie o caminar de forma prolongada. El dolor es quemante, agudo y en ocasiones lacerante. La palpación revela a menudo el dolor anteromedial en el tubérculo medial del calcáneo en el origen de la fascia plantar. El tratamiento comprende el reposo relativo con una reducción de las actividades estresantes, los AINE, el uso de una talonera acolchada o de una ortesis de copa para el talón, el apoyo del arco y el estiramiento del tendón de Aquiles y la fascia plantar. A menudo es útil una inyección local de corticoides con una aguja del calibre 25.

En la tendinitis del tibial posterior, el dolor espontáneo y a la presión aparecen justo posterior al maléolo medial; pueden causarlo traumatismos, una pronación acentuada, la AR o una espondiloartropatía. La extensión y la flexión pueden ser normales, pero hay dolor en la inversión contra resistencia o la eversión pasiva. Esta molestia empeora habitualmente tras las actividades deportivas, y puede haber inflamación y dolor localizado a la palpación. El tratamiento incluye habitualmente reposo, AINE y posiblemente la inyección local de corticoides. A veces es necesario inmovilizar en una férula.

La rotura del tendón del tibial posterior, que con frecuencia no se detecta, es una causa de pie equino progresivo. Puede deberse a un traumatismo, una degeneración crónica del tendón o a una AR. Puede apreciarse un dolor espontáneo y a la presión de inicio lento a lo largo del trayecto del tendón justo distal al maléolo medial, junto a una inflamación medial al retropié. La deformidad unilateral del retropié en valgo y la abducción del antepié es una observación importante. La abducción del antepié puede verse mejor desde detrás; desde esta posición se ven más dedos de los que suelen verse normalmente. El resultado de la prueba de elevación del talón es positivo cuando el paciente es incapaz de elevarse sobre el talón del pie afectado mientras el otro pie está levantado del suelo. El tratamiento suele incluir reposo, AINE y, posiblemente, una ortesis. En ocasiones está indicada la reparación quirúrgica del tendón. Las manifestaciones de la bursitis retrocalcánea son el dolor espontáneo en la parte posterior del talón, el dolor a la palpación en la zona anterior al tendón de Aquiles y el dolor con la flexión dorsal. Hay inflamación local, con una protuberancia en las caras medial y lateral del tendón. La bursitis retrocalcánea, también llamada bursitis sub-Aquiles, puede coexistir con la tendinitis de Aquiles, y a veces es difícil distinguir entre las dos. Este trastorno puede ser secundario a la AR, la espondilitis, una artritis reactiva, la gota o un traumatismo.

El dedo de gramilla es una lesión del dedo gordo descrita originalmente durante el juego en un césped artificial. Se debe a la hiperextensión de la primera articulación metatarsofalángica (MTF) cuando un pie fijo y en flexión dorsal se fuerza hacia el suelo. El ligamento capsular plantar puede sufrir un esguince o romperse.

La fractura por sobrecarga también se conoce como fractura de la marcha o fractura por fatiga, porque se asociaba en primer lugar a una fractura espontánea tras marchas largas en reclutas. El dolor espontáneo, la inflamación, el dolor a la palpación y en ocasiones el eritema aparecen sobre la zona metatarsiana, habitualmente sin un antecedente claro de traumatismo. Pero al interrogar, en algunos casos puede identificarse el dolor espontáneo relacionado con el inicio de la fractura. El cuello del segundo hueso metatarsiano es la parte más afectada, pero el tercer metatarsiano también es una zona de fractura. Junto a la marcha prolongada son frecuentes otros acontecimientos deportivos con una actividad excesiva, como la carrera. Las fracturas por sobrecarga pueden verse en pacientes con AR y en las personas mayores. La dificultad para diagnosticar las fracturas por sobrecarga estriba en que las radiografías iniciales no suelen mostrar anomalías o, en el mejor de los casos, solo una tenue línea de fractura. Una nueva radiografía varias semanas después muestra la consolidación con la formación del callo. Las gammagrafías óseas ayudan en el diagnóstico temprano de las fracturas por sobrecarga al mostrar un aumento de la captación en la zona de la fractura. Habitualmente estas fracturas consolidan espontáneamente y son útiles el reposo y el vendaje del pie. En ocasiones es necesaria una escayola.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;376:1751-1767.
A2. Rhon DI, Boyles RB, Cleland JA. One-year outcome of subacromial corticosteroid injection compared with manual physical therapy for the management of the unilateral shoulder impingement syndrome: a pragmatic randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:161-169.
A3. Cacchio A, De Blasis E, Desiati P, et al. Effectiveness of treatment of calcific tendinitis of the shoulder by disodium EDTA. *Arthritis Rheum*. 2009;61:84-91.
A4. Bannuru RR, Flavin NE, Vaysbrot E, et al. High-energy extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:542-549.
A5. Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE, et al. Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2013;368:1675-1684.
A6. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med*. 2013;369:2515-2524.
A7. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, et al. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4. CD010071.
A8. Lamb SE, Marsh JL, Hutton JL, et al. Mechanical supports for acute, severe ankle sprain: a pragmatic multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:575-581.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

264 ARTRITIS REUMATOIDE

JAMES R. O'DELL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de causa desconocida que afecta sobre todo a los tejidos sinoviales. Es relativamente frecuente, con una prevalencia ligeramente inferior al 1% en los adultos de todo

booksmedicos.org

el mundo. La AR acorta la supervivencia e influye significativamente en la calidad de vida de muchos pacientes. Prácticamente todos los afectados muestran alguna manifestación sistémica como astenia, febrícula, anemia y elevaciones de los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG] o proteína C reactiva [CRP]). Se cree que esta inflamación sistémica es responsable del daño endotelial vascular y de un notable aumento del riesgo de cardiopatía isquémica y de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con AR.[1] Sin embargo, la diana principal de la AR es la membrana sinovial, y esto es responsable de la mayoría de sus manifestaciones clínicas variadas. Los tejidos sinoviales proliferan de forma descontrolada, lo que da lugar a una producción excesiva de líquido, una destrucción de cartílago, la erosión del hueso marginal y estiramiento y lesiones de los tendones y los ligamentos.

En las dos últimas décadas, el tratamiento de la AR ha cambiado radicalmente. Las estrategias terapéuticas actuales permiten que más del 50% de los pacientes logren una remisión clínica mediante tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) apropiados o combinaciones de FARME.

EPIDEMIOLOGÍA

La AR aparece en todo el mundo, con una prevalencia del 0,5 al 1% de los adultos y con algunas diferencias en ciertos grupos de población. Por razones que todavía no están claras, la prevalencia en las mujeres es dos a tres veces mayor que en los hombres. La AR puede aparecer en cualquier edad, pero es infrecuente su inicio antes de los 45 años en los hombres. El número relativamente escaso de cohortes bien seguidas desde el comienzo indica que la incidencia anual de AR es de aproximadamente 40 por 100.000 en las mujeres y alrededor de la mitad en los hombres. Estas cifras varían significativamente en función de la edad de la cohorte. Los mejores datos disponibles indican que la incidencia de AR en las mujeres aumenta con la edad hasta alrededor de los 60 años de edad, y después alcanza un valor estable. La incidencia es mucho menor en los hombres jóvenes, de aproximadamente un tercio que en las mujeres, pero aumenta de forma constante con la edad y se acerca a la de las mujeres mayores de 65 años. Como la incidencia de AR aumenta o se estabiliza con la edad y la AR es una enfermedad que dura toda la vida, la prevalencia de AR aumenta con cada decenio. Datos recientes indican que la incidencia de AR, en particular de AR sin factor reumatoide, se puede estar reduciendo. Las razones no están claras, pero podrían proporcionar información valiosa sobre las causas y la patogenia de la AR y permitir poner en marcha estrategias para evitar la enfermedad clínica.

La AR tiene un componente génico significativo; por tanto, no es sorprendente que la AR sea muy inusual en ciertas poblaciones y más frecuente en otras. En concreto se han descrito cohortes en la Nigeria rural en las que no hay casos de AR; por el contrario, se ha encontrado una prevalencia de AR del 5% en algunos estudios de tribus nativas americanas Chippewa, Yakima e Inuit.

BIOPATOLOGÍA

Genética

Los genes desempeñan una función significativa en la determinación del riesgo de presentar AR y en la gravedad de la enfermedad.[2] Los estudios realizados en gemelos revelan una concordancia de AR del 15% de media en los gemelos monocigotos y de aproximadamente el 5% en los gemelos dicigotos. Estos datos en gemelos monocigotos revelan el significado de los factores génicos y el hecho de que no son claramente el único factor importante, o la concordancia se acercaría a la unidad.

Se ha demostrado claramente que la AR es una enfermedad multigénica con contribuciones importantes de los alelos del antígeno leucocítico humano (HLA) y de otros genes. La asociación de ciertos alelos del HLA, en concreto del HLA-DR4, a un mayor riesgo de sufrir AR y de tener una enfermedad más grave se conoce desde hace tiempo. Esta asociación se explica por una secuencia de aminoácidos particular en la tercera región hipervariable de la cadena DRβ1. Las moléculas de HLA-DR están presentes en la superficie de las células presentadoras de antígeno y permiten a los linfocitos T reconocer el antígeno en el contexto del DR. Las regiones hipervariables en la molécula DR tienen una importancia particular para el reconocimiento del antígeno. La e-tabla 264-1 detalla la secuencia de aminoácidos de varias cadenas DRβ1 que se asocian a la AR y algunas que no. La secuencia de aminoácidos asociada a la AR se ha llamado *epítopo compartido* o *alelo de riesgo.* Varios investigadores han demostrado que los pacientes con el epítopo compartido tienen una AR más grave y más manifestaciones extraarticulares que los que no lo tienen. Además, los sujetos con dos copias del epítopo compartido, en particular aquellos con el HLA-DR4, tienen un mayor riesgo de presentar una AR grave. Esta asociación al reconocimiento de un antígeno en particular puede ayudar finalmente a conocer el antígeno o antígenos que son importantes para desencadenar la AR. Las proteínas en las que la arginina se ha convertido en citrulina se unen con mayor avidez al epítopo compartido. La importancia de ciertos alelos DRβ1 en la AR apoya la idea de que los linfocitos T están implicados de forma central en la patogenia.

Los estudios poblacionales han señalado que solo alrededor del 30-50% del riesgo génico de la AR lo explican genes localizados en la región del HLA. Un polimorfismo funcional del gen que codifica la tirosina fosfatasa intracelular no receptora 22 *(PTPN22)* se ha asociado a la AR y a otras enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes tipo 1, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto. Estudios de asociación pangenómicos han identificado al menos 80 genes candidatos distintos que están asociados a la AR, y entre ellos están los polimorfismos del transductor de la señal y activador de la transcripción (STAT4), el factor 1 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF-1) y el CD40. Para complicar aún más el cuadro, HLA-DRB1 03 se asocia a títulos más bajos de anticuerpos antipéptido citrulinado (ACPA) y a mayor riesgo de AR negativa para el péptido citrulinado cíclico.

El epítopo compartido está presente en cerca del 25-35% de la población blanca, pero las posibilidades de sufrir una AR entre los sujetos que portan este alelo es solo de aproximadamente 1:25. Por tanto, a pesar de haber identificado el factor de riesgo génico más importante para la AR, esta prueba tiene poca o ninguna utilidad clínica. En la actualidad está siendo objeto de atención el papel de la epigenética en la AR, que puede proporcionar revelaciones importantes.

Etiología

Además de los factores génicos existen factores de otro tipo que precipitan o desencadenan la AR. Así, la AR parece requerir la interacción compleja de factores génicos y ambientales con el sistema inmunitario y, en última instancia, con los tejidos sinoviales de todo el cuerpo (fig. 264-1).[3] El análisis del suero obtenido antes del desarrollo de la AR clínica pone de manifiesto que los cambios inmunitarios preceden a las manifestaciones clínicas en años. Los autoanticuerpos, en especial los anticuerpos frente al ACPA y el factor reumatoide (FR), aparecen en el suero de muchos sujetos 5-10 años antes del inicio clínico de la enfermedad. El seguimiento de cohortes de sujetos con un riesgo alto de AR ha permitido aprender mucho sobre estos cambios inmunitarios tempranos y también sobre los desencadenantes de la enfermedad.

El consumo de anticonceptivos orales se ha asociado a un descenso de la incidencia de AR; como el efecto parece más fuerte con los anticonceptivos orales que tienen un elevado contenido de estrógenos, se ha propuesto que los estrógenos son responsables de este efecto protector. Algunos estudios que han intentado abordar la cuestión del consumo posmenopáusico de estrógenos y su efecto sobre la AR han dado resultados conflictivos.

El tabaco se ha asociado desde hace mucho tiempo a un incremento significativo del riesgo de AR, pero más recientemente se ha demostrado que esto es así solo en los pacientes con ACPA y no se asocia a la enfermedad sin ACPA. El tabaquismo es un factor de riesgo de AR solo en los pacientes positivos para el epítopo compartido. Los presuntos desencadenantes de la AR además del tabaquismo son bacterias *(Mycobacteria, Streptococcus, Mycoplasma, Escherichia coli, Helicobacter pylori)*, virus (rubéola, virus de Epstein-Barr, parvovirus) y enfermedad periodontal.



FIGURA 264-1. Inicio de la artritis reumatoide (AR). HLA = antígeno leucocítico humano.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Patogenia

La patogenia de la AR es compleja y existen casi con total certeza múltiples mecanismos desencadenantes entre los que se encuentran, aunque no de forma exclusiva, el tabaco, las infecciones, el mimetismo molecular, los complejos inmunitarios, el repertorio alterado de linfocitos T y la reactividad de los linfocitos T. Además, es probable que los desencadenantes puedan ser diferentes en función del fondo génico. Como se ha mencionado antes, el tabaquismo es un desencadenante bien conocido en algunas personas pero parece un factor de riesgo solo en los pacientes que poseen epítopos compartidos.

La fiebre reumática, la artritis reactiva (anteriormente llamada *síndrome de Reiter*) y, más recientemente, la artritis de Lyme son ejemplos de síndromes artríticos en los que se han demostrado con claridad desencadenantes infecciosos, pero estos desencadenantes son a menudo difíciles o imposibles de aislar en el momento en que aparece el síndrome artrítico. Hay otros muchos ejemplos de artritis en modelos animales, como los síndromes inducidos por micobacterias y estreptococos. Se ha demostrado claramente que la artritis reactiva (cap. 265) aparece cuando cualquiera de una miríada de desencadenantes infecciosos diferentes pero específicos se presenta en una localización específica en el cuerpo (el tubo digestivo o la vía genitourinaria) de los sujetos con unos determinados antecedentes génicos, en la mayoría de los casos el HLA-B27. Además, en este síndrome, la edad y sexo del sujeto, y de ahí la madurez del sistema inmunitario, pueden ser fundamentales en la aparición de esta enfermedad clínica, que aparece sobre todo entre los 15 y 40 años de edad en los hombres. Una vez desenmarañados, es probable que los aspectos fisiopatológicos de la AR sean igualmente complejos.

A pesar de la falta de pruebas claras que liguen algún microorganismo infeccioso con la AR, se cree que finalmente se atribuirá un papel desencadenante importante a algún factor infeccioso o ambiental. Una vez que se identifiquen los desencadenantes de la AR podrán abordarse estrategias para la prevención, pero esta información puede no ayudar a los sujetos con una enfermedad establecida. Es posible que las infecciones que implican al sistema inmunitario innato sean causales en una fase temprana subclínica de la artritis reumatoide, y que desaparezcan en el momento en que aparezca la enfermedad clínica.

Las funciones relativas del sistema inmunitario celular frente al humoral en la iniciación y perpetuación de la AR son objeto de un gran debate; ambos parecen importantes. Es probable que los mecanismos de iniciación de la enfermedad sean diferentes de los que perpetúan la enfermedad crónica. Los linfocitos T, en particular los de tipo T_H1 activado y T_H17, parecen predominar en los tejidos sinoviales. Estos linfocitos T, probablemente activados por algún antígeno todavía desconocido presentado por los linfocitos B o los sinoviocitos en el contexto del HLA-DR, secretan citocinas que provocan una mayor proliferación sinovial. Muchos creen que aunque la AR pueden desencadenarla inicialmente antígenos exógenos, el proceso, una vez iniciado, pueden perpetuarlo autoantígenos. Las citocinas derivadas del macrófago, en particular la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), desempeñan funciones centrales en este proceso inflamatorio continuo. Como prueba definitiva, se ha visto que los productos biológicos dirigidos contra estas citocinas son un tratamiento eficaz de la AR.

El sistema inmunitario humoral también interviene. El FR ha sido desde hace tiempo un marcador serológico de la AR y se sabe bien que se correlaciona con la enfermedad más grave, lo que comprende las erosiones del hueso y la presencia de manifestaciones extraarticulares. La razón por la que el FR se produce en exceso y la función exacta que desempeña siguen siendo desconocidas. La producción de FR puede aumentar la activación del complemento y dar lugar a la liberación de enzimas lisosómicas, cininas y radicales libres del oxígeno. Los anticuerpos ACPA presentan una elevada especificidad (95-99%) respecto a la AR, aunque su sensibilidad en la AR con los análisis disponibles actualmente es solo de aproximadamente el 70%. Aunque se ha visto que el FR y los anticuerpos ACPA también se correlacionan con una enfermedad erosiva más intensa, este vínculo es más fuerte en los anticuerpos ACPA.

Anatomía patológica

Los tejidos sinoviales son el objetivo principal del proceso inflamatorio autoinmunitario que es la AR; la razón aún no está clara. Sin embargo, la inflamación generalizada de la AR afecta también al endotelio vascular y produce una ateroesclerosis prematura notable. Una vez que la AR se ha iniciado, los tejidos sinoviales de todo el cuerpo se convierten en el escenario de una interacción compleja de linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y células sinoviales (fig. 264-2). La proliferación resultante de los tejidos sinoviales (sinovitis) provoca la producción de cantidades excesivas de líquido sinovial y la infiltración del paño sinovial en el hueso y el cartílago adyacentes. La sinovitis provoca la destrucción del cartílago y el hueso marginal y el ensanchamiento o rotura de la cápsula articular o de los tendones y los ligamentos. En los pacientes, estos efectos se manifiestan con deformidades (fig. 264-3 y e-fig. 264-1) e incapacidades que constituyen el cuadro clínico de la AR.



FIGURA 264-3. Artritis reumatoide avanzada grave de las manos. Hay una gran tumefacción tendinosa en la superficie dorsal de ambas muñecas, atrofia muscular acentuada, desviación cubital de las articulaciones metacarpofalángicas y deformidad en cuello de cisne de los dedos. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

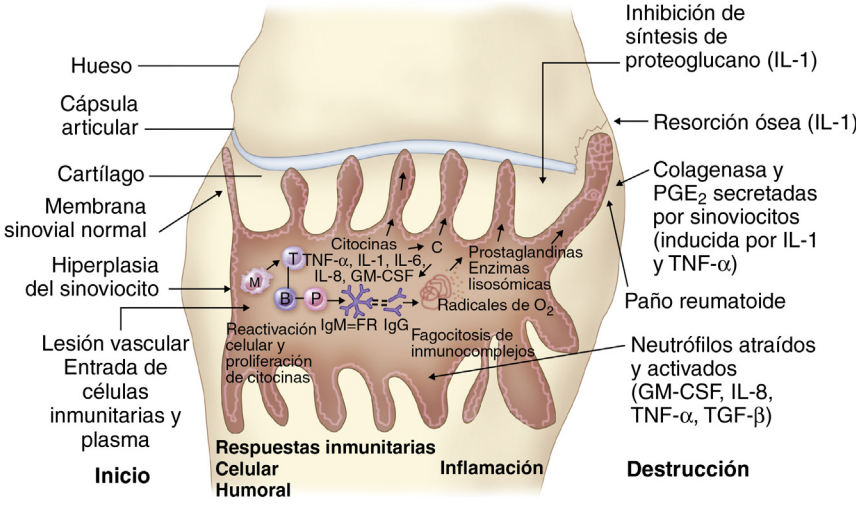

FIGURA 264-2. Acontecimientos implicados en la patogenia de la sinovitis reumatoide (progresa de *izquierda* a *derecha*). B = linfocito B; C = complemento; FR = factor reumatoide; GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IgG, IgM = inmunoglobulina G, M; IL = interleucina; M = macrófago; P = célula plasmática; PGE_2 = prostaglandina E2; T = linfocito T; TGF-β = factor de crecimiento transformante β; TNF-α = factor de necrosis tumoral α.

booksmedicos.org

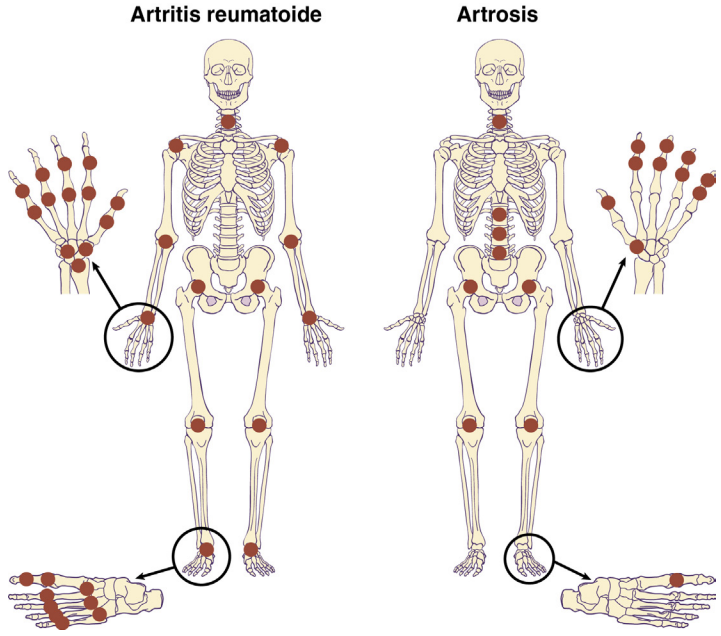

FIGURA 264-4. Distribución de las articulaciones afectadas en las dos formas más frecuentes de artritis: artritis reumatoide y artrosis. Los *círculos sombreados* se sitúan sobre las zonas articulares afectadas.

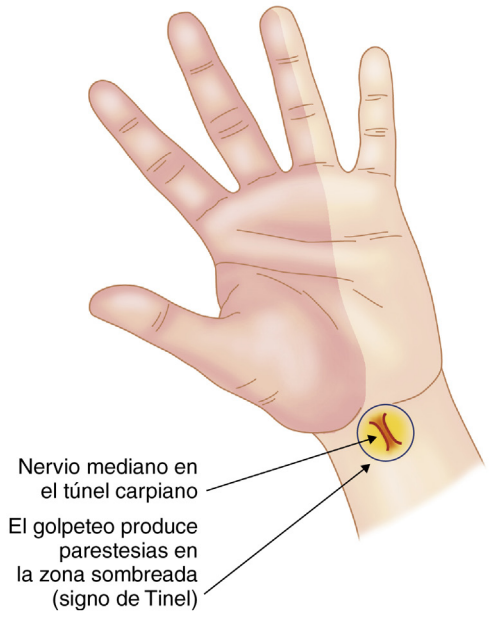

FIGURA 264-5. Síndrome del túnel carpiano. Distribución del dolor y/o las parestesias *(zona sombreada)* cuando el edema en la muñeca (túnel carpiano) comprime el nervio mediano.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones articulares

La AR puede afectar a cualquier articulación sinovial (diartródica) (fig. 264-4). Lo más frecuente es que la enfermedad comience en las articulaciones metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP) y metatarsofalángicas (MTF), seguidas de las muñecas, las rodillas, los codos, los tobillos, las caderas y los hombros en un orden aproximado. El tratamiento temprano limita las articulaciones afectadas. Con menor frecuencia y habitualmente más tarde, la AR puede afectar a las articulaciones temporomandibulares, cricoaritenoideas y esternoclaviculares. La AR puede afectar a la parte superior de la columna cervical, en particular a la articulación C1-C2, pero al contrario que las espondiloartropatías (cap. 265), no implica el reposo de la columna. Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de osteoporosis (cap. 243), y este riesgo debe considerarse y tratarse en fases tempranas.

Manos

Las manos son una zona importante de afectación y una parte significativa de la incapacidad que la AR causa se debe a la lesión y disfunción de las manos. La enfermedad suele empezar con una tumefacción de las IFP y las MCF. Las articulaciones interfalángicas distales (IFD) casi nunca se afectan; una afectación significativa de las articulaciones IFD debe señalar la posibilidad de un diagnóstico diferente (p. ej., artrosis o artritis psoriásica). La figura 264-3 ilustra la clásica desviación cubital de las articulaciones MCF y las deformidades en cuello de cisne (hiperextensión de las articulaciones IFP) que se ven con frecuencia en una fase tardía de la enfermedad. Las deformidades en ojal (en *boutonnière*) también se deben a una hiperflexión de las articulaciones IFP. Si la enfermedad clínica continúa activa, la función de la mano se deteriora. Puede perderse bruscamente la función de algunos dedos de la mano por una rotura del tendón, lo que requiere la experiencia de un cirujano de la mano para su reparación.

Pies

Los pies, en particular las articulaciones MTF, se afectan pronto en la mayoría de los pacientes con AR. Las erosiones radiográficas aparecen al menos tan pronto en los pies como en las manos. La subluxación de los dedos de los pies es frecuente y lleva al problema dual de la rotura de la piel y las úlceras en la parte superior de los dedos y a la mala alineación de las cabezas de las MTF. La deambulación dolorosa aparece por la pérdida de las almohadillas amortiguadoras que habitualmente protegen las cabezas de las articulaciones MTF.

Muñecas

Las articulaciones de la muñeca se afectan en la mayoría de los pacientes con AR; la desviación radial es la regla, y los pacientes con una afectación grave pueden progresar a la subluxación volar. Incluso pronto en el curso de la enfermedad, la proliferación sinovial dentro y alrededor de las muñecas puede comprimir el nervio mediano, lo que produce el síndrome del túnel del carpo (fig. 264-5). Más adelante, esta proliferación sinovial puede invadir tendones y romper tendones extensores.

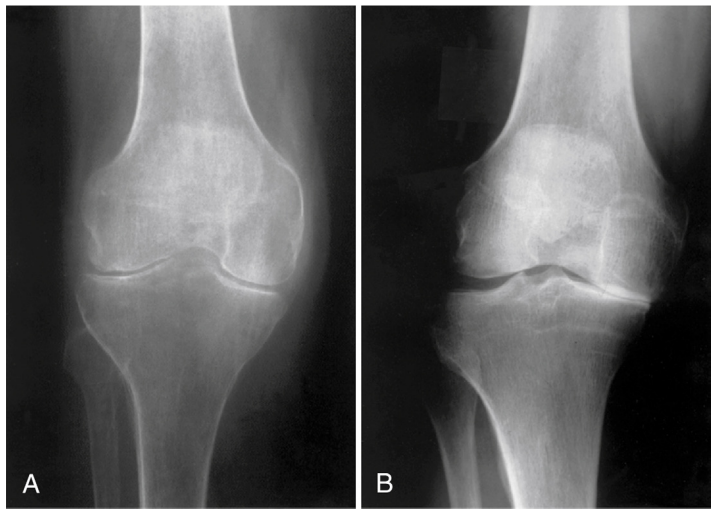

FIGURA 264-6. Radiografías de las rodillas en las dos formas más frecuentes de artritis: artritis reumatoide y artrosis. A. Afectación grave en la artritis reumatoide, con una pérdida simétrica casi completa del espacio articular en los compartimentos medial y lateral, pero con una pequeña esclerosis subcondral o formación de osteófitos. **B.** Artrosis típica, con una pérdida acentuada, casi total, del espacio articular de un compartimento y un espacio articular normal o aumentado del otro compartimento. Se observa además la esclerosis subcondral significativa en la zona afectada, típica de la artrosis.

Articulaciones grandes

La afectación de las rodillas, los tobillos, los codos, las caderas y los hombros es frecuente. Es característica la afectación de toda la superficie articular de una forma simétrica. Por tanto, la AR no es simétrica solo en un lado del cuerpo respecto al otro sino dentro de cada articulación. En el caso de la rodilla (fig. 264-6A), los compartimentos medial y lateral se ven muy estrechados en la AR; por el contrario, en los pacientes con artrosis (fig. 264-6B), normalmente solo se afecta un compartimento de la rodilla.

Los quistes sinoviales pueden aparecer alrededor de cualquiera de las articulaciones (grandes o pequeñas) y en ocasiones se manifiestan como masas fluctuantes que presentan desafíos diagnósticos. Cuando la rodilla produce un exceso de líquido sinovial, puede acumularse en el espacio poplíteo (quiste poplíteo o de Baker) (e-fig. 264-2). Estos quistes pueden causar problemas al comprimir el nervio poplíteo, arterias o venas. Los quistes de Baker pueden disecar los tejidos de la pantorrilla (habitualmente por detrás) o romperse en la parte superior de la pantorrilla. La disección puede producir solo síntomas leves, como una sensación de pesadez; la rotura del quiste con extravasación del contenido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inflamatorio produce dolor y tumefacción significativos y puede confundirse con la tromboflebitis (síndrome seudotromboflebítico). La ecografía de la fosa poplítea y de la pantorrilla es útil para establecer el diagnóstico correcto y excluir la tromboflebitis, que puede precipitar los quistes poplíteos. El tratamiento de los quistes poplíteos o de cualquier otro quiste debe dirigirse a la interrupción del proceso inflamatorio mediante la inyección intraarticular de corticoides en la articulación asociada.

Cuello

Aunque la AR respeta la mayor parte del esqueleto axial, afecta con frecuencia a la columna cervical, particularmente a la articulación C1-C2. Pueden producirse erosiones óseas y lesiones ligamentosas en esta zona que pueden llevar a la subluxación (v. e-fig. 264-1). Lo más frecuente es que la subluxación de C1-C2 sea leve y no presente síntomas; los pacientes y los cuidadores deben tener cuidado y evitar forzar activamente el cuello en posiciones de flexión. En ocasiones, la subluxación de C1-C2 es grave; comprime la médula cervical y provoca síntomas y en algunos casos la muerte.

Otras articulaciones

En cualquier lugar en que haya tejido sinovial, la AR puede causar problemas. Las articulaciones temporomandibular, cricoaritenoidea y esternoclavicular son ejemplos de otras articulaciones que pueden afectarse en la AR. La articulación cricoaritenoidea es responsable de la abducción y aducción de las cuerdas vocales. La afectación de esta articulación puede provocar una sensación de pesadez en la garganta, ronquera y, raramente, cuando las cuerdas se fusionan en posición cerrada, un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con o sin estridor. En esta última situación, una traqueotomía urgente puede salvar la vida.

Manifestaciones extraarticulares

Son frecuentes las manifestaciones sistémicas de la AR como la astenia, la pérdida de peso y la febrícula. Como en todas las demás manifestaciones extraarticulares, son más frecuentes en los pacientes con el FR, anticuerpos ACPA o ambos (tabla 264-1) y responden al tratamiento de la AR.

Piel

Se ven nódulos subcutáneos en aproximadamente una quinta parte de los pacientes con AR, casi exclusivamente en los que tienen el FR. En los pacientes con nódulos que no tienen FR se debe buscar con cuidado otro diagnóstico, como una gota tofácea crónica. Los nódulos pueden aparecer en cualquier parte (p. ej., pulmones, corazón, ojos), pero suelen hacerlo a nivel subcutáneo en las superficies extensoras (en particular en los antebrazos) (fig. 264-7), sobre las articulaciones o sobre los puntos de presión. Los nódulos reumatoides son duros a la exploración, habitualmente no son dolorosos, tienen un aspecto histológico característico y se piensa que se inician con una vasculitis de vasos pequeños. Se ha descrito un síndrome con aumento de la nodulosis, a pesar de un buen control de la enfermedad articular, con el tratamiento con metotrexato (fig. 264-8).

En la AR puede aparecer una vasculitis de los vasos pequeños,[4] que se manifiesta en forma de infartos en los dedos o vasculitis leucocitoclástica (fig. 264-9), y debe llevar a un tratamiento intensivo con FARME. También puede verse con la AR una vasculitis de arterias pequeña y mediana que es indistinguible de la panarteritis nudosa y que exige un tratamiento sistémico radical. Finalmente, la piodermia gangrenosa aparece con mayor frecuencia en la AR.

TABLA 264-1 MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Piel	Nódulos, fragilidad, vasculitis, piodermia gangrenosa
Corazón	Pericarditis, ateroesclerosis prematura, vasculitis, enfermedad valvular y nódulos en el anillo valvular
Pulmones	Derrames pleurales, enfermedad intersticial del pulmón, bronquiolitis obliterante, nódulos reumatoides, vasculitis
Ojos	Queratoconjuntivitis seca, epiescleritis, escleritis, escleromalacia perforante, queratopatía ulcerosa periférica
Neurológicas	Neuropatía por compresión, mielopatía cervical, mononeuritis múltiple (vasculitis), neuropatía periférica
Hematopoyéticas	Anemia, trombocitosis, linfoadenopatía, síndrome de Felty
Riñón	Amiloidosis, vasculitis
Huesos	Osteopenia

Afectación cardiovascular

Es infrecuente la afectación cardíaca relacionada directamente con la AR. Sin embargo, los pacientes con AR registran un aumento considerable de morbimortalidad por enfermedad arterial coronaria y por insuficiencia cardíaca congestiva. Un metaanálisis de estudios de observación ha mostrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular nueva aumenta un 48% en los pacientes con AR comparados con la población general. No están claras las razones, pero la causa principal se relaciona con la inflamación crónica. Algunos medicamentos usados para tratar la AR y un estilo de vida sedentario son factores de riesgo adicionales de enfermedad arterial coronaria. En la AR son frecuentes los derrames pericárdicos (el 50% mediante ecografía), que, sin embargo, suelen ser asintomáticos. Pocas veces una enfermedad pericárdica de larga evolución provoca una pericarditis fibrinosa, en tanto que en ocasiones se registra una pericarditis constrictiva (cap. 77). Una cohorte inicial de población general de pacientes con AR en Olmstead County, Minnesota, mostró un aumento de la incidencia de tromboembolia venosa en comparación con una de personas sin AR.



FIGURA 264-7. Nódulos reumatoides. Se ven nódulos reumatoides grandes en una localización clásica junto a la superficie extensora del antebrazo y en la bolsa del olécranon.



FIGURA 264-8. Nodulosis reumatoide. En esta paciente hay múltiples nódulos reumatoides sobre las articulaciones. En algunos casos, los nódulos pueden dominar el cuadro clínico. Raramente, puede darse como un efecto secundario al tratamiento con metotrexato.



FIGURA 264-9. Vasculitis de los vasos pequeños. A y B. Vasculitis reumatoide con pequeños infartos marrones en las palmas y los dedos en la artritis reumatoide crónica. (Por cortesía del Dr. Martin Lidsky, Houston, TX.)

booksmedicos.org



FIGURA 264-10. Nódulos reumatoides en el pulmón. La radiografía de tórax muestra nódulos reumatoides separados en los lóbulos inferiores derecho e izquierdo. (Por cortesía del Dr. Martin Lidsky, Houston, TX.)

Manifestaciones pulmonares

Las manifestaciones pulmonares de la AR son los derrames pleurales, los nódulos reumatoides y la enfermedad del parénquima pulmonar (caps. 84 y 92). Los derrames pleurales son más frecuentes en los hombres y suelen ser pequeños y asintomáticos. Tiene interés que el líquido pleural en la AR se caracteriza por concentraciones bajas de glucosa y un pH bajo y, por tanto, puede confundirse a veces con el empiema. Los nódulos reumatoides pueden aparecer en el pulmón, en especial en los hombres (fig. 264-10); suelen ser sólidos pero pueden calcificarse, cavitarse o infectarse. En raras circunstancias los nódulos pulmonares se rompen y producen un neumotórax. Si los pacientes con AR se exponen al polvo de carbón o de sílice, pueden aparecer densidades nodulares difusas (síndrome de Caplan). Diferenciar los nódulos reumatoides del cáncer de pulmón puede ser problemático, en particular si la lesión es solitaria. Por tanto, la presencia de nódulos pulmonares en un paciente con AR debe precipitar una evaluación diagnóstica intensiva.

En la AR se produce una fibrosis intersticial difusa que puede progresar a un aspecto en panal de abeja en las radiografías con un incremento de la disnea. En casos raros puede verse una bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizativa.

Manifestaciones oculares

La manifestación más frecuente de la AR en el ojo es la queratoconjuntivitis seca (sequedad ocular) por un síndrome de Sjögren secundario (cap. 268). Los pacientes pueden tener xerostomía asociada (boca seca), tumefacción parotídea o, en ocasiones, linfoadenopatía. Puede haber escleritis que puede ser dolorosa, con una progresión al adelgazamiento de la esclerótica que deja ver el pigmento profundo en la exploración física y puede progresar hasta la perforación de la órbita (escleromalacia perforante). En casos raros la tendinitis de los músculos oblicuos superiores puede provocar una visión doble (síndrome de Brown).

Manifestaciones neurológicas

Los síndromes de compresión de nervios periféricos, como el síndrome del túnel del carpo (nervio mediano en la muñeca), y el síndrome del túnel del tarso (nervio tibial anterior en el tobillo), son frecuentes en la AR. La vasculitis induce neuropatía en guante y calcetín o mononeuritis múltiple, y ambas precisan tratamiento intensivo. Las subluxaciones en C1-C2 pueden producir una mielopatía (v. e-fig. 264-1). Se han descrito nódulos reumatoides en el sistema nervioso central pero son raros y habitualmente asintomáticos.

Síndrome de Felty

El síndrome de Felty es la tríada de AR, esplenomegalia y neutropenia. Esta complicación se ve en pacientes con una enfermedad grave y FR/ACPA y puede acompañarse de hepatomegalia, trombocitopenia, linfoadenopatía y fiebre. La mayoría de los pacientes con síndrome de Felty no requiere un tratamiento especial; en cambio, el tratamiento debe dirigirse a su AR grave. Si hay una neutropenia acentuada (cap. 167) (< 500 células/μl) y se acompaña de infecciones bacterianas recidivantes o de úlceras crónicas en las piernas que no cicatrizan, en raras ocasiones puede estar indicada la esplenectomía.

Algunos pacientes con AR, que antes se pensaba que tenían síndrome de Felty, tienen cifras de leucocitos periféricos dominados por linfocitos granulares grandes con una ausencia casi completa de neutrófilos. Este trastorno se conoce como *síndrome del linfocito granular grande* y se cree que es una variante de la leucemia de linfocitos T. En el marco de la AR, este síndrome tiene un buen pronóstico, y la neutropenia responde a menudo de forma espectacular al tratamiento con metotrexato.

TABLA 264-2 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE*

Rigidez matutina (≥ 1 h)
Edema (tejidos blandos) de tres o más articulaciones
Edema (tejidos blandos) de las articulaciones de las manos (IFP, MCF o muñeca)
Edema simétrico (tejidos blandos)
Nódulos subcutáneos
Factor reumatoide sérico
Erosiones y osteopenia periarticular en las articulaciones de la mano o la muñeca observadas en la radiografía

*Los criterios del 1 al 4 tienen que estar presentes de manera continua durante 6 semanas o más, y los criterios del 2 al 5 tiene que observarlos un médico. Una clasificación de artritis reumatoide requiere que se cumplan cuatro de los siete criterios.
IFP = interfalángica proximal; MCF = metacarpofalángica.

Evolución clínica

Aunque la presentación es variable, la mayoría de los pacientes con AR manifiestan de forma gradual dolor, rigidez, edema en múltiples articulaciones pequeñas a lo largo de semanas o meses. Rasgos sistémicos como la astenia, las febrículas y la pérdida de peso también pueden estar presentes. Con menor frecuencia, el inicio puede ser fulminante, casi siempre durante la noche, o los pacientes pueden mostrar oligoartritis o monoartritis persistente durante períodos prolongados antes de la manifestación del patrón más típico de afectación articular. En pocos casos, en especial hombres, presentan manifestaciones extraarticulares de la AR antes de que aparezcan los problemas articulares.

La distribución de las articulaciones afectadas es una pista decisiva para el diagnóstico subyacente. Varían las articulaciones afectadas en los pacientes con AR en su presentación; de forma característica, los síntomas empiezan en las articulaciones pequeñas de las manos (articulaciones IFP y MCF) y en los dedos de los pies (articulaciones MTF). Hay que destacar que la AR suele limitarse a las articulaciones IFP y a las articulaciones pequeñas de los dedos de los pies (v. fig. 264-4). Más adelante, la AR se mueve, o podríamos decir «metastatiza» a las articulaciones más grandes: muñecas, rodillas, codos, tobillos, caderas y hombros (aproximadamente en este orden). Aunque los antecedentes de los síntomas articulares del paciente (artralgia) son importantes, el diagnóstico de la AR requiere la presencia de inflamación (edema, calor o ambos) durante la exploración de las articulaciones.

La rigidez matutina es una característica distintiva de la artritis inflamatoria y es un rasgo prominente de la AR. Los pacientes con AR suelen estar peor por la mañana o después de períodos prolongados de reposo. Esta rigidez en y alrededor de las articulaciones suele durar horas, y cuantificarla es una manera de medir la mejoría. La rigidez se alivia con calor y actividad física, y reducir o eliminar la rigidez articular es un objetivo claro del tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Todos los paradigmas de tratamiento actuales para la AR destacan el uso intensivo y temprano de los FARME. Por tanto, es muy importante un diagnóstico temprano preciso de la AR. No hay un solo rasgo en la exploración física o en las pruebas de laboratorio que sea patognomónico de la AR. En cambio, el diagnóstico requiere un agrupamiento de rasgos físicos y anamnésicos así como un médico alerta e informado.

Clasificación

En la actualidad hay dos sistemas de clasificación de la AR: uno para uso clínico y otro para estudios. La tabla 264-2 enumera la clasificación clínica actual de la AR. Aunque pensados a efectos de clasificación, estos criterios se han usado ampliamente como ayuda diagnóstica. Los cinco primeros criterios son clínicos; en otras palabras, se establecen mediante una exploración física o hablando con el paciente. Solo los dos últimos criterios requieren pruebas de laboratorio o radiografías. Los primeros cuatro criterios tienen que presentarse durante al menos 6 semanas antes de que pueda hacerse un diagnóstico de AR. Esta salvedad es importante porque una gran cantidad de enfermedades, entre ellas muchos síndromes asociados a virus, pueden provocar síndromes con panarteritis autolimitada que parecen idénticos a la AR, a veces con FR. Estas enfermedades suelen durar solo 2-3 semanas. Se han elaborado nuevos criterios de clasificación de la AR para su uso en estudios clínicos y, aunque menos específicos, mejoran la clasificación previa.[5] Estos criterios del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism no precisan 6 semanas de enfermedad y valoran la presencia de un título alto de FR o la positividad para ACPA. La presencia de anticuerpos ACPA, incluso en las primeras semanas de una artritis inflamatoria, es altamente sospechosa de AR agresiva en curso.[6] En la e-figura 264-3 se muestran los criterios de clasificación conjuntos de 2010 del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism para la AR.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 264-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

TRASTORNO	NÓDULOS SUBCUTÁNEOS	FACTOR REUMATOIDE
Artritis viral (hepatitis B y C, parvovirus, rubéola, otros)	–	±
Endocarditis bacteriana	±	+
Fiebre reumática	+	–
Sarcoidosis	+	+
Artritis reactiva	–	–
Artritis psoriásica	–	–
Lupus eritematoso sistémico	±	+
Síndrome primario de Sjögren	–	+
Gota crónica	+	–
Enfermedad por pirofosfato de calcio	–	–
Polimialgia reumática	–	–
Artrosis (erosiva)	–	–

– = no presente; + = presente con frecuencia; ± = presente algunas veces.

Pruebas de laboratorio

La alteración de laboratorio más característica en la AR ha sido la presencia del FR, que se encuentra aproximadamente en el 80% de pacientes. El FR fue descrito por primera vez en los años treinta. Es un anticuerpo que reconoce la porción Fc de la inmunoglobulina G como su antígeno. La presencia de FR se asocia fuertemente a una afectación articular más grave así como a todas las manifestaciones extraarticulares expuestas antes. Es importante señalar que el FR se asocia a muchas enfermedades diferentes a la AR, en particular a procesos morbosos que estimulan de forma continua al sistema inmunitario (tabla 264-3). Los anticuerpos ACPA, que se encuentran aproximadamente en el 75% de los pacientes con AR, tienen una alta especificidad (93-98%), están presentes a menudo antes de que se diagnostique la enfermedad clínica y se asocian a una enfermedad erosiva muy activa. Aproximadamente el 15% de los pacientes con AR son negativos para FR y ACPA (seronegativos). La AR se asocia a muchos otros autoanticuerpos, como los anticuerpos antinucleares (~30%) y los anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo, en particular los de tipo perinuclear (~30%) (cap. 257).

La mayoría de los pacientes con AR tiene una anemia de enfermedad crónica y el grado es proporcional a la actividad de la enfermedad. El tratamiento que controle la enfermedad normalizará las concentraciones de hemoglobina; en la AR también deberían considerarse otras causas de anemia, especialmente la anemia por déficit de hierro por hemorragias digestivas. La trombocitosis es frecuente, y los recuentos de plaquetas se normalizan al controlar la inflamación. Los reactantes de fase aguda como la VSG y la CRP van paralelas a la actividad de la enfermedad, y su elevación persistente conlleva un mal pronóstico, en cuanto a destrucción articular y mortalidad. Los recuentos de leucocitos pueden estar elevados, ser normales o, en el caso del síndrome de Felty, reducirse mucho. Hay eosinofilia en algunos pacientes con AR.

El líquido sinovial en la AR se caracteriza por recuentos de leucocitos entre 5.000 y 100.000/mm^3, y aproximadamente dos tercios de las células son leucocitos polimorfonucleares. No hay características del líquido sinovial que sean patognomónicas de la AR.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico preciso de la AR al principio de su evolución, aunque difícil, resulta fundamental para que los pacientes obtengan el máximo beneficio del procedimiento terapéutico. Una vez que se ha presentado la enfermedad y está activa durante años y una vez que han aparecido los cambios radiográficos y las deformidades características, el diagnóstico ya es demasiado obvio. Cuando la AR ha progresado hasta este punto, las deformidades pueden no responder al tratamiento médico.

Muchas enfermedades pueden imitar a la AR (v. tabla 264-3). Al inicio del curso de la enfermedad, es necesario considerar los síndromes virales autolimitados, especialmente la hepatitis B y C, el parvovirus, la rubéola (infección o inoculación) y el virus de Epstein-Barr. El lupus eritematoso sistémico, la artritis psoriásica y la artritis reactiva pueden presentar desafíos al diagnóstico diferencial en cualquier momento. En el caso de estos tres imitadores, es importante que la anamnesis y la exploración estén enfocadas a aclarar sus rasgos clínicos asociados, como los exantemas, las aftas orales, los cambios ungueales, la dactilitis, la uretritis y los problemas renales, pulmonares, digestivos u oftalmológicos. Especialmente en pacientes mayores con AR de inicio fulminante, deberían considerarse la sinovitis simétrica remitente con FR negativo y edema con fóvea (el llamado síndrome RS3PE) y los síndromes paraneoplásicos. La gota tofácea crónica también puede imitar a la AR nodular grave. El hipotiroidismo no solo provoca muchas manifestaciones reumáticas sino que suele aparecer junto a la AR y, por tanto, debería tenerse en cuenta.

TABLA 264-4 CLAVES PARA OPTIMIZAR EL RESULTADO DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Diagnóstico temprano y preciso
Tratamiento temprano con FARME
Búsqueda de la remisión en todos los pacientes
Observar detalladamente los efectos tóxicos del tratamiento
Considerar y tratar las enfermedades acompañantes*

*Las enfermedades acompañantes importantes son las enfermedades cardiovasculares, el aumento de la predisposición a las infecciones y la osteoporosis.
FARME = fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Tto

Medidas generales

La AR es una enfermedad que dura toda la vida y que no tiene cura conocida; el diagnóstico se basa en criterios clínicos y hay muchas opciones terapéuticas diferentes. Estos factores magnifican la importancia de la relación entre el médico y el paciente y acentúan el papel del arte de la medicina más que el de la ciencia. El cuidado óptimo de los pacientes con AR exige interacciones eficaces continuas entre los médicos de asistencia primaria y los reumatólogos y en algunos casos entre los fisioterapeutas, los terapeutas ocupacionales y los cirujanos ortopédicos.[7] Debido a la naturaleza grave de la enfermedad, la introducción rápida de nuevos tratamientos y la necesidad de experiencia en la vigilancia de estos tratamientos, un reumatólogo debería evaluar pronto el caso y realizar un seguimiento atento a todos los pacientes con AR.

El objetivo del tratamiento es la remisión de la enfermedad (tabla 264-4) o una actividad muy baja de la enfermedad.[8] Cuando la AR se trata pronto, la remisión es posible en más del 50% de los pacientes. Sin embargo, las remisiones exigen el uso continuo de FARME y no siempre son duraderas. Esencialmente todos los pacientes con AR deberían tratarse con FARME.[9,10] Es necesaria alguna combinación de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), esteroides y FARME en muchos de los pacientes. En muchos de los pacientes con AR, son necesarias combinaciones de diferentes FARME (tradicionales y biológicos) para un control óptimo.[A1] El tratamiento debe aumentarse rápidamente para asegurar la máxima supresión de la enfermedad mientras se minimizan los efectos adversos y el gasto. A los pacientes con AR se les debe educar sobre su enfermedad y su tratamiento. Los pacientes deben tener la oportunidad de emplear tiempo con los fisioterapeutas y los terapeutas ocupacionales para aprender ejercicios en la amplitud de movimiento, la protección de la articulación y los dispositivos de asistencia.

Tratamiento médico

En el tratamiento de la AR se usan tres tipos de tratamientos médicos: AINE, glucocorticoides y FARME (tradicionales y biológicos). El tratamiento inicial debería incluir siempre un FARME.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE son importantes para el alivio sintomático de los pacientes con AR; sin embargo, solo modifican ligeramente el proceso morboso subyacente (cap. 37). Por tanto, los AINE deben usarse solo en casos raros, si es que en alguno, para tratar la AR sin el uso concomitante de los FARME. Muchos médicos malgastan tiempo valioso cambiando de un AINE a otro antes de comenzar el tratamiento con FARME.

Se ha escrito mucho sobre los efectos adversos digestivos de los AINE, y estos son particularmente relevantes para los pacientes con AR, que tienen a menudo factores de riesgo significativos como la edad y el consumo concomitante de esteroides. Por tanto, los fármacos selectivos sobre la ciclooxigenasa 2 (COX-2) se han hecho populares para los pacientes con AR. La prueba del nexo entre estos fármacos y el aumento de efectos adversos cardiovasculares ha sido particularmente problemático para estos pacientes con AR, que ya tenían un riesgo alto de infarto de miocardio. Por tanto, si se usan fármacos selectivos sobre la COX-2, deben mantenerse en dosis bajas. Hay que considerar las dosis bajas de ácido acetilsalicílico como profilaxis en la AR, pero esto puede aumentar el riesgo de efectos adversos digestivos de los AINE. Hay que considerar el uso simultáneo de misoprostol o inhibidores de la bomba de protones en todos los pacientes con AR que están tomando AINE. Además hay que tener en cuenta la posibilidad de que los AINE reduzcan el flujo sanguíneo renal y aumenten la tensión arterial.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides han desempeñado una función significativa en el tratamiento de la AR durante más de medio siglo (cap. 35). De hecho, la AR se eligió

booksmedicos.org

TABLA 264-5 DIRECTRICES PARA EL USO DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Evitar el uso de glucocorticoides sin FARME
No suelen estar indicados > 10 mg/día de prednisona para la enfermedad articular
Bajar gradualmente hasta la menor dosis eficaz
Usar como «tratamiento puente» hasta que los FARME sean eficaces
Recordar la profilaxis contra la osteoporosis

FARME = fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

como la primera enfermedad que debía tratarse con este nuevo tratamiento, en parte porque se pensaba que la AR era una enfermedad por un déficit en glucocorticoides (un aspecto que sigue sin resolverse). Como ocurrió con el primer paciente tratado en 1948, los glucocorticoides son espectacular y rápidamente eficaces en los pacientes con AR. No solo son útiles los glucocorticoides para la mejora sintomática, sino que además reducen significativamente la progresión radiográfica de la AR.[A2] Sin embargo, los efectos tóxicos del tratamiento prolongado son extensos y potencialmente devastadores. Por tanto, el uso óptimo de estos fármacos exige conocer varios principios (tabla 264-5).

Los glucocorticoides siguen estando entre los tratamientos antiinflamatorios más potentes disponibles; por esta razón y por su rápido inicio de acción, son adecuados para ayudar a controlar la inflamación en la AR mientras los FARME, que tienen una acción más lenta, empiezan a actuar. La prednisona, el glucocorticoide más usado, raramente se usa en dosis superiores a los 10 mg/día para tratar la rigidez y las manifestaciones articulares de la AR. Con esta dosis al inicio del tratamiento basado en metotrexato, la adición de prednisona disminuye el daño articular erosivo, la actividad de la enfermedad, la incapacidad física y el uso de tratamiento biológico a los 2 años. La dosis debe reducirse lentamente hasta la dosis eficaz menor y hay que ajustar el tratamiento concomitante con FARME para hacerlo posible. Los glucocorticoides deben usarse en pocos casos sin un tratamiento concomitante con FARME. El paradigma es cortar la inflamación con rapidez con glucocorticoides y después reducirlos hasta que los FARME hagan efecto («tratamiento puente»). En todos los pacientes que reciben glucocorticoides, deben tomarse medidas sólidas para evitar la osteoporosis. Los bisfosfonatos se han mostrado particularmente eficaces a este respecto, pero están contraindicados en las mujeres en edad fértil. Pueden ser necesarias dosis mayores de glucocorticoides para tratar las manifestaciones extraarticulares, en especial la vasculitis y la escleritis.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Los FARME son un grupo de medicamentos que pueden detener el proceso de la enfermedad en la membrana sinovial y modificar el potencial incapacitante de la AR. Asimismo, detienen o ralentizan el avance radiográfico de la AR.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales

Pertenecen a este grupo el metotrexato, la sulfasalacina, los compuestos de oro, los antipalúdicos (hidroxicloroquina y otros), la leflunomida, la azatioprina, la minociclina y el tofacitinib, aprobado recientemente. Es fundamental que los médicos y los pacientes comprendan que los FARME tradicionales tardan de 2 a 6 meses en ejercer su máximo efecto, y que todos precisan algún grado de vigilancia (tabla 264-6). Por tanto, pueden ser necesarias otras medidas como el tratamiento glucocorticoide para controlar la enfermedad mientras estos medicamentos empiezan a actuar.

Estos FARME se han mostrado eficaces en el tratamiento de la AR temprana y más avanzada. Hasta que estudios adicionales aclaren los factores que permiten seleccionar el mejor tratamiento inicial para cada paciente, la elección dependerá de los efectos adversos y aspectos relacionados con su vigilancia que consideren el paciente y el médico, así como de la actividad de la enfermedad y la presencia de los trastornos asociados. El factor crítico no es con qué FARME empezar sino más bien empezar el tratamiento con los FARME en una fase temprana del proceso de la enfermedad.

Metotrexato

El metotrexato es el FARME preferido de inicio por la mayoría de los reumatólogos, en parte porque los pacientes tienen una respuesta más duradera y porque, con una vigilancia correcta, los efectos tóxicos importantes son raros.[A3] El metotrexato es muy eficaz para reducir la progresión radiográfica, y se da habitualmente por vía oral en dosis de 5 a 30 mg por semana en una sola dosis. Esta administración semanal merece un comentario; la experiencia previa con el tratamiento diario en la psoriasis ha demostrado la importancia de dejar tiempo al hígado para que se recupere entre las dosis. La absorción oral de metotrexato es variable; las inyecciones subcutáneas de metotrexato pueden ser eficaces si el tratamiento oral no lo es. Los efectos adversos del metotrexato son las úlceras orales, las náuseas, las alteraciones hepáticas, la supresión de la médula ósea y la neumonitis. Con la excepción de la neumonitis, estos efectos tóxicos responden a los ajustes de la dosis. Los hemogramas y las pruebas sanguíneas hepáticas (albúmina y aspartato aminotransferasa [SGOT] o alanina aminotransferasa [SGPT]) deben hacerse cada 4-8 semanas inicialmente y, cuando se estabilice, cada 3 meses, con ajustes en la dosis de metotrexato cuando es necesario. La función renal es fundamental para la eliminación del metotrexato; los pacientes previamente estables pueden

TABLA 264-6 ADVERTENCIAS PARA LA VIGILANCIA DE LOS TRATAMIENTOS CON FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD*

FÁRMACO	ADVERTENCIAS
Prednisona	Uso como puente a un tratamiento eficaz con FARME. ¿Profilaxis para la osteoporosis? (v. tabla 264-5)
Hidroxicloroquina	Mantener la dosis por debajo de 6,5 mg/kg/día. Control anual ocular por oftalmólogo
Sulfasalacina	Hemograma por la neutropenia, al principio todos los meses, después cada 6 meses
Metotrexato	Hemograma y SGOT/SGPT cada 8-12 semanas cuando la dosis es estable. Muchos efectos tóxicos responden al ácido fólico o a una pequeña reducción de la dosis. Si hay neumonitis, parar y no volver a comenzar. La disminución de la función renal puede precipitar efectos tóxicos. Absolutamente contraindicado durante la gestación
Leflunomida	Hemograma y SGOT/SGPT cada 4-8 semanas; su larga semivida puede requerir lavados de colestiramina; absolutamente contraindicada durante la gestación
Inhibidores del TNF	Si hay fiebre o síntomas infecciosos de cualquier tipo, parar hasta que los síntomas desaparezcan; estudio diagnóstico intensivo y tratar las posibles infecciones. Puede precipitarse una insuficiencia cardíaca congestiva, síndromes desmielinizantes o síndromes lúpicos

*A los pacientes que reciben FARME, tradicionales o biológicos, debería controlarlos un reumatólogo.
FARME = fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; SGOT = transaminasa de oxaloacetato glutamato sérica (aspartato aminotransferasa); SGPT = transaminasa de piruvato glutamato sérica (alanina aminotransferasa); TNF = factor de necrosis tumoral.

experimentar efectos tóxicos graves si la función renal se deteriora. La neumonitis, aunque rara, es menos predecible y puede ser mortal, en particular si el metotrexato no se detiene o se reinicia. El ácido fólico, 1 a 4 mg/día, puede reducir significativamente la mayoría de los efectos tóxicos del metotrexato sin interferir con su eficacia. Si el metotrexato solo no es suficiente para el control de la enfermedad, se combina con otro FARME.[A4] El metotrexato combinado con casi cualquier otro FARME (tradicional o biológico) se ha mostrado más eficaz que el fármaco solo.

Leflunomida

La leflunomida, un antagonista de la pirimidina, tiene una semivida muy larga y suele comenzarse en dosis de 10-20 mg/día por vía oral. La diarrea es el efecto tóxico más frecuente de este fármaco y responde a la reducción de la dosis suelen administrarse 10-20 mg de tres a cinco veces por semana. Además, debido a la semivida larga y al potencial teratógeno de la leflunomida, a las mujeres que desean quedarse embarazadas y han recibido antes leflunomida, aunque el tratamiento se detuviera años antes, se les deben determinar las concentraciones sanguíneas. Si se producen efectos adversos o si se está considerando el embarazo, la leflunomida puede eliminarse con rapidez del cuerpo mediante un tratamiento con colestiramina. Durante el tratamiento con leflunomida deben vigilarse mediante pruebas de laboratorio los efectos adversos sanguíneos y hepáticos, como se recomendó con el metotrexato.

Fármacos antipalúdicos

Los fármacos antipalúdicos hidroxicloroquina y cloroquina se usan con frecuencia para el tratamiento de la AR. Tienen menos efectos adversos que cualquier otro FARME y no es necesaria su vigilancia con pruebas sanguíneas. Se recomienda un control anual por un oftalmólogo tras 5 años de tratamiento para detectar cualquier signo de toxicidad retiniana (rara). La hidroxicloroquina es el preparado más usado y se da por vía oral en dosis de 200-400 mg/día. Estos fármacos se usan con frecuencia combinados con otros FARME, en particular metotrexato. La hidroxicloroquina disminuye los niveles de colesterol y hace poco se ha demostrado que disminuye la incidencia de diabetes en los pacientes con AR.

Sulfasalacina

La sulfasalacina es un tratamiento eficaz cuando se da en dosis de 1 a 3 g/día. Se recomienda la vigilancia con hemogramas, en particular de los recuentos de leucocitos, en los primeros 6 meses. La sulfasalacina y la hidroxicloroquina suelen combinarse con el metotrexato; esto es lo que llamamos un tratamiento triple.

Minociclina

La minociclina, 100 mg dos veces al día, se ha revelado como un tratamiento eficaz para la AR, sobre todo cuando se usa en fases tempranas en la enfermedad con FR positivo. El tratamiento continuo (> 2 años) con minociclina puede provocar hiperpigmentación cutánea. La minociclina se ha asociado al lupus inducido por fármacos.

Oro

El oro, el FARME más antiguo, es efectivo, pero difícil de manejar, y en la actualidad se usa poco.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tofacitinib

El tofacitinib ha sido aprobado hace poco tiempo para el tratamiento de la AR en EE. UU. Es el primer inhibidor de la Jak cinasa aprobado para la AR. Se administra por vía oral en dosis de 5 mg dos veces al día, y requiere seguimiento del hemograma y de las pruebas de función hepática. Otros efectos secundarios son las infecciones, como tuberculosis, y el cáncer. El tofacitinib ha sido efectivo como FARME inicial[A5] combinado con metotrexato, en los pacientes con respuestas incompletas a este, y en los pacientes con fracaso de los inhibidores del TNF. No ha sido aprobado todavía en Europa.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

La investigación reciente ha seguido analizando el importante papel de las citocinas, sobre todo TNF-α, IL-1 e IL-6, en la fisiopatología de la AR (cap. 36). Ello ha llevado directamente a la preparación y el uso clínico de fármacos biológicos contra el TNF-α[11] (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab), la IL-1 (anakinra) y la IL-6 (tocilizumab). Además, los anticuerpos monoclonales que eliminan los linfocitos B (anti-CD20, rituximab) y bloquean la segunda señal para la activación de los linfocitos T (abatacept) son efectivos en el tratamiento de la AR. Todos los pacientes con AR tratados con fármacos biológicos precisan seguimiento a cargo del reumatólogo y sus médicos deben conocer el riesgo de infecciones, generalmente atípicas.[12] Todos los fármacos biológicos, comparados con el metotrexato, disminuyen la actividad de la enfermedad y ralentizan el avance radiográfico en pacientes con AR con enfermedad activa a pesar del metotrexato.[A6] En la AR erosiva temprana, el tratamiento temprano con abatacept más metotrexato logró mejores resultados clínicos, funcionales y radiográficos prolongados que el metotrexato solo, con seguridad y tolerabilidad aceptables. En la actualidad no deben combinarse fármacos biológicos entre sí, porque todos los estudios han mostrado un aumento considerable de las infecciones. Consulte el capítulo 36 para obtener más detalles sobre el uso de los fármacos biológicos en el tratamiento de la AR.

Orden del tratamiento en la artritis reumatoide

Varios estudios aleatorizados doble ciego han analizado el orden del tratamiento en la AR. El estudio Treatment of Early Aggresive Rheumatoide Arthritis (TEAR) mostró que el tratamiento inicial con metotrexato en pacientes con AR de mal pronóstico no fue inferior a los 2 años que las combinaciones iniciales de FARME convencionales o la combinación de metotrexato y etanercept.[A7] El estudio Rheumatoid Arthritis: Comparison of Active Therapies (RACAT) ha mostrado también que en los pacientes que no están estabilizados con metotrexato solo, la adición inicial de sulfasalacina e hidroxicloroquina al metotrexato (terapia triple) no fue inferior que la adición de etanercept al metotrexato.[A8] Por tanto, debido a las ingentes ventajas económicas, el paciente con AR característica debe empezar el tratamiento con metotrexato y, si no se estabiliza después de 3 meses con la dosis máxima de metotrexato, debe avanzar a terapia triple. Cuando no se consigue una estabilización adecuada después de 3 a 6 meses de terapia triple, debe añadirse un inhibidor del TNF o abatacept al metotrexato.

Tratamiento de los trastornos subyacentes

El tratamiento óptimo de los pacientes con AR requiere reconocer los trastornos asociados, como el mayor riesgo de muerte cardiovascular, osteoporosis, infecciones (en especial neumonía) y ciertos cánceres.

Enfermedad cardiovascular

Con frecuencia creciente están identificándose enfermedades cardiovasculares como causas de gran parte del exceso de mortalidad en la AR. A esta mortalidad elevada contribuyen diversos factores, como un estilo de vida sedentario y el tratamiento con glucocorticoides. Sin embargo, se ha identificado una firme correlación entre inflamación crónica y enfermedades cardiovasculares, y es probable que este sea el factor más relevante. Es previsible que los tratamientos que neutralizan antes y mejor la AR disminuyan la morbimortalidad cardiovascular. Tanto el metotrexato como los inhibidores del TNF han reducido la mortalidad cardiovascular en la AR. Los médicos deben considerar la AR como un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y deben abordar de manera intensiva otros factores de riesgo cardiovascular (cap. 52) en sus pacientes con AR.[13]

Otras enfermedades asociadas

La osteoporosis es frecuente en los pacientes con AR, y el tratamiento temprano ofrece dividendos duraderos. Los pacientes con AR tienen mayor riesgo de infecciones y algunas formas de tratamiento aumentan más este riesgo. Debe advertirse a los pacientes que busquen atención médica pronto incluso por síntomas leves indicativos de infección, en especial si reciben tratamiento biológico. Todos los pacientes con AR deben recibir una vacuna neumocócica a intervalos apropiados y vacunas de la gripe anuales. Finalmente, los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de linfoma. En ocasiones, los linfomas de linfocitos B se asocian a la inmunodepresión y remiten después de suspenderla. Los pacientes con AR tienen un riesgo significativamente menor de sufrir cáncer de colon. Se cree que esto es secundario a la inhibición crónica de la COX por los AINE.

PRONÓSTICO

La AR no es una enfermedad benigna y no se limita a las articulaciones. Una vez establecida, la AR es una enfermedad progresiva que dura toda la vida y que produce una morbilidad significativa en la mayoría de los pacientes y la muerte prematura en muchos. Los estudios prolongados han encontrado que el 50% de los pacientes con AR ha tenido que dejar de trabajar 10 años después (~10 veces la frecuencia media). Los pacientes con FR o ACPA y los que tienen el epítopo compartido tienen un peor pronóstico con más erosiones y mayor afectación extraarticular (v. tabla 264-1). Una vez que se encuentran deformidades en la exploración o erosiones en la radiografía, el daño es en gran medida irreversible. Se ha mostrado claramente que las erosiones se producen en la mayoría de los pacientes en los primeros 1 o 2 años y que el índice del daño radiográfico puede verse afectado por el tratamiento temprano. Un estudio de cohortes reciente ha mostrado que el uso intensivo de fármacos modificadores de la enfermedad y la introducción de fármacos biológicos se asocian a una disminución considerable de la incapacidad. Por tanto, es importante el tratamiento temprano con FARME. Aunque están disponibles datos limitados a largo plazo, la información actual hace pensar firmemente que los pacientes tienen la oportunidad de beneficiarse en gran medida si se ponen en práctica los nuevos principios terapéuticos.

ORIENTACIONES FUTURAS

Se han producido avances significativos en el tratamiento eficaz de la AR gracias al conocimiento del desequilibrio citocínico que acompaña a esta enfermedad. Casi toda la investigación está centrada en el desarrollo futuro de productos biológicos para modular este desequilibrio. Sigue existiendo una gran necesidad de un termostato citocínico que podría permitir el ajuste del equilibrio citocínico deseado para el control de la enfermedad sin alterar las funciones inmunitarias fundamentales.

Incluso con los tratamientos existentes, hay distintas opciones eficaces para los pacientes con AR. El reto para el médico es elegir la opción correcta para cada paciente. Actualmente disponemos de pocos datos que ayuden a tomar esta decisión, y el establecimiento de los parámetros, génicos o de otro tipo, que permitieran seleccionar la mejor opción inicial para cada paciente sería un progreso importante. Por último, aclarar el desencadenante o desencadenantes de la AR podría permitir el desarrollo de estrategias para evitar el inicio de la enfermedad clínica.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:406-415.

A2. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156:329-339.

A3. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6. CD000957.

A4. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. TEAR Investigators. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2824-2835.

A5. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2377-2386.

A6. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:516-528.

A7. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1985-1994.

A8. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369:307-318.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

265

ESPONDILOARTROPATÍAS

ROBERT D. INMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LAS ESPONDILOARTROPATÍAS

DEFINICIÓN

Las espondiloartritis (EpA) engloban un grupo de síndromes clínicos ligados entre sí por las manifestaciones de la enfermedad y la proclividad génica. Los subgrupos clínicos más frecuentemente reconocidos son la espondilitis anquilosante (EA),

booksmedicos.org

Tofacitinib

El tofacitinib ha sido aprobado hace poco tiempo para el tratamiento de la AR en EE. UU. Es el primer inhibidor de la Jak cinasa aprobado para la AR. Se administra por vía oral en dosis de 5 mg dos veces al día, y requiere seguimiento del hemograma y de las pruebas de función hepática. Otros efectos secundarios son las infecciones, como tuberculosis, y el cáncer. El tofacitinib ha sido efectivo como FARME inicial[A5] combinado con metotrexato, en los pacientes con respuestas incompletas a este, y en los pacientes con fracaso de los inhibidores del TNF. No ha sido aprobado todavía en Europa.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

La investigación reciente ha seguido analizando el importante papel de las citocinas, sobre todo TNF-α, IL-1 e IL-6, en la fisiopatología de la AR (cap. 36). Ello ha llevado directamente a la preparación y el uso clínico de fármacos biológicos contra el TNF-α[11] (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab), la IL-1 (anakinra) y la IL-6 (tocilizumab). Además, los anticuerpos monoclonales que eliminan los linfocitos B (anti-CD20, rituximab) y bloquean la segunda señal para la activación de los linfocitos T (abatacept) son efectivos en el tratamiento de la AR. Todos los pacientes con AR tratados con fármacos biológicos precisan seguimiento a cargo del reumatólogo y sus médicos deben conocer el riesgo de infecciones, generalmente atípicas.[12] Todos los fármacos biológicos, comparados con el metotrexato, disminuyen la actividad de la enfermedad y ralentizan el avance radiográfico en pacientes con AR con enfermedad activa a pesar del metotrexato.[A6] En la AR erosiva temprana, el tratamiento temprano con abatacept más metotrexato logró mejores resultados clínicos, funcionales y radiográficos prolongados que el metotrexato solo, con seguridad y tolerabilidad aceptables. En la actualidad no deben combinarse fármacos biológicos entre sí, porque todos los estudios han mostrado un aumento considerable de las infecciones. Consulte el capítulo 36 para obtener más detalles sobre el uso de los fármacos biológicos en el tratamiento de la AR.

Orden del tratamiento en la artritis reumatoide

Varios estudios aleatorizados doble ciego han analizado el orden del tratamiento en la AR. El estudio Treatment of Early Aggresive Rheumatoide Arthritis (TEAR) mostró que el tratamiento inicial con metotrexato en pacientes con AR de mal pronóstico no fue inferior a los 2 años que las combinaciones iniciales de FARME convencionales o la combinación de metotrexato y etanercept.[A7] El estudio Rheumatoid Arthritis: Comparison of Active Therapies (RACAT) ha mostrado también que en los pacientes que no están estabilizados con metotrexato solo, la adición inicial de sulfasalacina e hidroxicloroquina al metotrexato (terapia triple) no fue inferior que la adición de etanercept al metotrexato.[A8] Por tanto, debido a las ingentes ventajas económicas, el paciente con AR característica debe empezar el tratamiento con metotrexato y, si no se estabiliza después de 3 meses con la dosis máxima de metotrexato, debe avanzar a terapia triple. Cuando no se consigue una estabilización adecuada después de 3 a 6 meses de terapia triple, debe añadirse un inhibidor del TNF o abatacept al metotrexato.

Tratamiento de los trastornos subyacentes

El tratamiento óptimo de los pacientes con AR requiere reconocer los trastornos asociados, como el mayor riesgo de muerte cardiovascular, osteoporosis, infecciones (en especial neumonía) y ciertos cánceres.

Enfermedad cardiovascular

Con frecuencia creciente están identificándose enfermedades cardiovasculares como causas de gran parte del exceso de mortalidad en la AR. A esta mortalidad elevada contribuyen diversos factores, como un estilo de vida sedentario y el tratamiento con glucocorticoides. Sin embargo, se ha identificado una firme correlación entre inflamación crónica y enfermedades cardiovasculares, y es probable que este sea el factor más relevante. Es previsible que los tratamientos que neutralizan antes y mejor la AR disminuyan la morbimortalidad cardiovascular. Tanto el metotrexato como los inhibidores del TNF han reducido la mortalidad cardiovascular en la AR. Los médicos deben considerar la AR como un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y deben abordar de manera intensiva otros factores de riesgo cardiovascular (cap. 52) en sus pacientes con AR.[13]

Otras enfermedades asociadas

La osteoporosis es frecuente en los pacientes con AR, y el tratamiento temprano ofrece dividendos duraderos. Los pacientes con AR tienen mayor riesgo de infecciones y algunas formas de tratamiento aumentan más este riesgo. Debe advertirse a los pacientes que busquen atención médica pronto incluso por síntomas leves indicativos de infección, en especial si reciben tratamiento biológico. Todos los pacientes con AR deben recibir una vacuna neumocócica a intervalos apropiados y vacunas de la gripe anuales. Finalmente, los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de linfoma. En ocasiones, los linfomas de linfocitos B se asocian a la inmunodepresión y remiten después de suspenderla. Los pacientes con AR tienen un riesgo significativamente menor de sufrir cáncer de colon. Se cree que esto es secundario a la inhibición crónica de la COX por los AINE.

PRONÓSTICO

La AR no es una enfermedad benigna y no se limita a las articulaciones. Una vez establecida, la AR es una enfermedad progresiva que dura toda la vida y que produce una morbilidad significativa en la mayoría de los pacientes y la muerte prematura en muchos. Los estudios prolongados han encontrado que el 50% de los pacientes con AR ha tenido que dejar de trabajar 10 años después (~10 veces la frecuencia media). Los pacientes con FR o ACPA y los que tienen el epítopo compartido tienen un peor pronóstico con más erosiones y mayor afectación extraarticular (v. tabla 264-1). Una vez que se encuentran deformidades en la exploración o erosiones en la radiografía, el daño es en gran medida irreversible. Se ha mostrado claramente que las erosiones se producen en la mayoría de los pacientes en los primeros 1 o 2 años y que el índice del daño radiográfico puede verse afectado por el tratamiento temprano. Un estudio de cohortes reciente ha mostrado que el uso intensivo de fármacos modificadores de la enfermedad y la introducción de fármacos biológicos se asocian a una disminución considerable de la incapacidad. Por tanto, es importante el tratamiento temprano con FARME. Aunque están disponibles datos limitados a largo plazo, la información actual hace pensar firmemente que los pacientes tienen la oportunidad de beneficiarse en gran medida si se ponen en práctica los nuevos principios terapéuticos.

ORIENTACIONES FUTURAS

Se han producido avances significativos en el tratamiento eficaz de la AR gracias al conocimiento del desequilibrio citocínico que acompaña a esta enfermedad. Casi toda la investigación está centrada en el desarrollo futuro de productos biológicos para modular este desequilibrio. Sigue existiendo una gran necesidad de un termostato citocínico que podría permitir el ajuste del equilibrio citocínico deseado para el control de la enfermedad sin alterar las funciones inmunitarias fundamentales.

Incluso con los tratamientos existentes, hay distintas opciones eficaces para los pacientes con AR. El reto para el médico es elegir la opción correcta para cada paciente. Actualmente disponemos de pocos datos que ayuden a tomar esta decisión, y el establecimiento de los parámetros, génicos o de otro tipo, que permitieran seleccionar la mejor opción inicial para cada paciente sería un progreso importante. Por último, aclarar el desencadenante o desencadenantes de la AR podría permitir el desarrollo de estrategias para evitar el inicio de la enfermedad clínica.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:406-415.

A2. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156:329-339.

A3. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6. CD000957.

A4. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. TEAR Investigators. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2824-2835.

A5. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2377-2386.

A6. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:516-528.

A7. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1985-1994.

A8. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369:307-318.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

265

ESPONDILOARTROPATÍAS

ROBERT D. INMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LAS ESPONDILOARTROPATÍAS

DEFINICIÓN

Las espondiloartritis (EpA) engloban un grupo de síndromes clínicos ligados entre sí por las manifestaciones de la enfermedad y la proclividad génica. Los subgrupos clínicos más frecuentemente reconocidos son la espondilitis anquilosante (EA),

booksmedicos.org

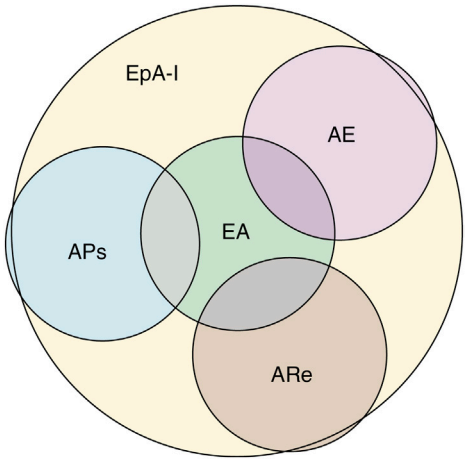

FIGURA 265-1. Relaciones esquemáticas entre los diferentes subgrupos de espondiloartritis (EpA). Espondilitis anquilosante (EA), considerada la clásica EpA, abarca los rasgos esenciales de esta familia de enfermedades. La EA puede solaparse con la artritis psoriásica (APs), la artritis enteropática (AE) o la artritis reactiva (ARe). Muchos pacientes tienen rasgos clínicos de EpA que no han cumplido los criterios diagnósticos para alguno de los cuatro subgrupos definidos. Estos casos se denominan *EpA indiferenciada* (EpA-I).

la artritis reactiva (ARe), la artritis psoriásica (APs) y la artritis enteropática (AE) (fig. 265-1). Además, un número considerable de pacientes no se ajusta a ninguna de estas categorías diagnósticas definidas pero comparte algunas de las manifestaciones clínicas frecuentes descritas en este capítulo. Presentan lo que se denomina *espondiloartritis indiferenciada* (EpAI), que con el tiempo puede evolucionar a un patrón clásico como la EA, o puede detenerse en un patrón indiferenciado en estudios de seguimiento a largo plazo.

BIOPATOLOGÍA

Los estudios familiares que detectan múltiples individuos con EpA han subrayado algunas de las manifestaciones frecuentes que hay en los cuatro subgrupos diferentes. La impresión que dejan tales estudios es que hay una vía frecuente compartida de predisposición inmunógena, con influencias génicas y ambientales que llevan a subgrupos clínicos característicos. De este modo, la AE puede aparecer en una de estas familias, pero en otra familia la enfermedad puede ser una APs. En este sentido, los subgrupos de EpA parecen «engendrarse». Algunas manifestaciones clínicas pueden ser muy similares en unas y otras (p. ej., la psoriasis en gotas y la queratodermia blenorrágica) lo que dificulta su discriminación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay varias manifestaciones frecuentes en los subgrupos clínicos de EpA que sirven para ligarlas entre sí y distinguirlas de otro proceso importante que lleva a la poliartritis crónica, la artritis reumatoide (AR) (cap. 264). Las EpA tienen una fuerte predilección por la columna, en particular las articulaciones sacroilíacas. Hay una tendencia compartida a la formación de hueso nuevo en las zonas de inflamación crónica, y una consecuencia es la anquilosis articular. Cuando se produce una artritis periférica, suele hacerlo con frecuencia en las extremidades inferiores y es asimétrica. Hay predilección por las zonas de inserción tendinosa (entesis), de forma que la entesitis es en una de las manifestaciones clínicas más específicas de las EpA. Las teorías que proponen la base de esta afectación han invocado factores biomecánicos, de inervación, de vascularización local y de mediadores inflamatorios derivados de la médula ósea, pero no se ha definido completamente el mecanismo preciso. Cualquiera que sea la razón, la inflamación en la entesis y el hueso subcondral contiguo es una característica de esta forma de artritis, y la aparición de esta inflamación en la resonancia magnética (RM) es suficientemente característica como para aplicar esta técnica cada vez en mayor medida con fines diagnósticos, sobre todo si las radiografías no son diagnósticas.

Una predilección por la inflamación ocular, en particular la uveítis anterior aguda, es una característica frecuente de la EpA. De hecho, algunos investigadores consideran la uveítis anterior una manifestación de la EpA por su propio derecho porque puede aparecer en la misma población proclive de pacientes incluso sin la afectación articular y puede tener una predisposición génica especial. Finalmente, todos los subgrupos de EpA muestran una asociación al alelo B27 del antígeno leucocítico humano (HLA) de la clase I, y la fuerza de esta asociación varía algo entre ellos. Nuevas asociaciones de riesgo genético, como la presencia del gen *IL23R*, compartidas entre la EpA, la artritis psoriásica y la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), vinculan todavía más los subgrupos clínicos de EpA.

TABLA 265-1 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA ASAS DE LA ESPONDILOARTRITIS AXIAL

Sacroilitis*		HLA-B27
Más	O	*Más*
≥ característica de EpA†		≥ otras dos características de EpA†
*Sacroilitis (radiografía o RM)		†Características de EpA
• Sacroilitis radiográfica confirmada según los criterios de Nueva York modificados (v. tabla 265-3) *O* • Inflamación activa (aguda) en RM muy sospechosa de sacroilitis asociada a EpA		• Lumbalgia inflamatoria • Artritis • Entesitis (talón) • Dactilitis • Psoriasis • Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa • Buena respuesta a los AINE • Antecedentes familiares de EpA • CRP elevada • HLA-B27

AINE = antiinflamatorios no esteroideos; ASAS = Assessment in Spondyloarthritis International Society; CRP = proteína C reactiva; EpA = espondiloartritis; RM = resonancia magnética.

DIAGNÓSTICO

Cada vez se usan más criterios diagnósticos (tabla 265-1 [criterios de la Assessment in Spondyloarthritis International Society]) que subrayan las manifestaciones clínicas frecuentes, en concreto el dolor inflamatorio vertebral o la sinovitis asimétrica de la extremidad inferior. Varias manifestaciones especiales diferencian la EpA de la AR, la otra enfermedad importante incluida en el diagnóstico diferencial de las poliartritis crónicas (tabla 265-2). Estas manifestaciones incluyen la predilección por el sexo, la asociación al HLA, el patrón de afectación articular y la presencia de factor reumatoide, que distinguen entre la enfermedad seropositiva (AR) y la seronegativa (EpA).

En la anatomía patológica de la articulación, las zonas de inflamación crónica en la AR se asocian a erosiones, pero en la EpA tales lugares se asocian a la formación de hueso nuevo. Esta distinción indica una diferencia fundamental en el perfil de las citocinas del microambiente de la articulación, pero el asunto no se ha resuelto, y no se han identificado los mediadores de la nueva osificación. La pérdida de la regulación de la vía de la catenina wnt/β puede desempeñar una función clave en el proceso anquilosante. El estudio anatomopatológico de la EpA se caracteriza por abundantes neutrófilos, macrófagos e hipervascularidad, mientras que en la AR las manifestaciones destacadas son los agregados linfáticos, las células dendríticas, la hiperplasia de las células que recubren la articulación y las proteínas citrulinadas. Estas diferencias indican que la EpA refleja una alteración fundamental en la inmunidad innata, mientras que la AR refleja la pérdida del control de la inmunidad adaptativa.

TRATAMIENTO

Tto

Medidas generales

Las EpA necesitan un enfoque terapéutico global en el que la educación de los pacientes sea la piedra angular.[1-3] Debido que el inicio típico se produce durante la fase adulta joven, estos pacientes pueden experimentar una frustración o depresión significativas si la artritis aguda pasa a una enfermedad crónica que reduzca de una forma significativa sus capacidades funcionales y su calidad de vida. Un médico que trate pacientes con EpA debe ser consciente de que estos aspectos psicosociales son una parte importante de la carga de la enfermedad. De forma análoga, pueden tener implicaciones importantes en el lugar de trabajo, en particular si un trabajo exige inclinarse o girarse de forma significativa. Es importante incluir las exigencias mecánicas del lugar de trabajo en la valoración global de los pacientes con EpA.

El ejercicio es una parte importante del plan de tratamiento para los pacientes con EA.[4] En general deben evitarse los deportes de impacto alto, mientras que la natación es un ejercicio ideal. Hay que hacer hincapié en el estiramiento para mantener la movilidad y la postura, y un fisioterapeuta con experiencia puede ayudar mucho a enseñar a los pacientes ejercicios diarios. Los viajes largos en coche o avión deben contemplar un estiramiento periódico. La posición durante el sueño debe hacer hincapié en una posición recta de la espalda en lugar de encorvada sobre un lado. Hay que fomentar los ejercicios con respiraciones profundas y la evitación del tabaco.

Un área clave que preocupa a los pacientes es el pronóstico, porque las EpA, en particular la ARe, aparecen a menudo en sujetos jóvenes y activos para los que la actividad deportiva es una prioridad. Hay un reconocimiento general de que la ARe tiene una mayor tendencia a la cronicidad de lo que se pensaba antes, y esto debe llevar a moderar una proyección demasiado optimista de la evolución natural de la enfermedad. A los 5 años de seguimiento de una cohorte

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 265-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA POLIARTRITIS CRÓNICA

RASGO	ARTRITIS REUMATOIDE	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	ARTRITIS ENTEROPÁTICA	ARTRITIS PSORIÁSICA	ARTRITIS REACTIVA
Proporción hombre:mujer	1:3	3:1	1:1	1:1	10:1
Asociación al HLA	DR4	B27	B27 (axial)	B27 (axial)	B27
Patrón articular	Simétrica, periférica	Axial	Axial y periférica	Axial y asimétrica periférica	Axial y asimétrica periférica
Sacroilíaco	0	Simétrica	Simétrica	Asimétrica	Asimétrica
Sindesmofitos	0	Liso, marginal	Liso, marginal	Tosco, no marginal	Tosco, no marginal
Ojos	Escleritis	Iritis	+/−	0	Iritis y conjuntivitis
Piel	Vasculitis	0	0	Psoriasis	Queratodermia
Factor reumatoide	> 80%	0	0	0	0

HLA = antígeno leucocítico humano.

de pacientes con una ARe inducida por *Salmonella,* dos tercios continuaron presentando síntomas subjetivos y un tercio mostró cambios objetivos en las articulaciones. La variabilidad en el pronóstico para el gran grupo de pacientes que se encuadra dentro del grupo EpAI es desconcertante. En este momento carecemos de factores pronósticos fiables sobre la progresión de los pacientes con este grupo heterogéneo de manifestaciones articulares y extraarticulares.

Tratamiento médico

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

En general, la inflamación articular en las EpA mejora significativamente después de la introducción de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La indometacina y el diclofenaco (hasta 150 mg/día en dosis divididas) o naproxeno (más de 1.000 mg/día en dosis divididas) suelen tolerarse bien en esta población. Estos fármacos deben usarse con precaución en la AE porque puede exacerbar una posible EII subyacente. En el caso de la EA, el objetivo de este tratamiento antiinflamatorio es conseguir el suficiente alivio del dolor y la rigidez para permitir un programa activo y mantenido de ejercicio y actividad física que mantenga la postura y mejore la calidad de vida. Algunos estudios han indicado que los AINE tienen capacidad modificadora de la enfermedad, aunque su efecto puede limitarse a los pacientes con proteína C reactiva (CRP) o velocidad de sedimentación globular (VSG) elevadas.

Corticoides

La respuesta a las infiltraciones intraarticulares de esteroides en las articulaciones periféricas de los pacientes con EpA no es a menudo tan llamativa ni mantenida como en los pacientes con AR. La infiltración de corticoides en las articulaciones sacroilíacas se realiza habitualmente con la guía de pruebas de imagen (radioscopia o tomografía computarizada [TC]). Un estudio estableció que tales infiltraciones consiguieron una buena respuesta en el 79% de pacientes y que la mejora persistió durante muchos meses. Los corticoides sistémicos (por vía oral o un protocolo de bolo intravenoso) se han usado para reagudizaciones sintomáticas intensas, pero hay pocos estudios controlados que validen su eficacia. El objetivo debe ser una reducción rápida y progresiva de la dosis cuando se consigan controlar los síntomas. El reconocimiento de que la osteoporosis (cap. 243) es un problema significativo en la EA proporciona un mayor ímpetu al uso conservador de los corticoides. Los esteroides tópicos suelen ser eficaces en el tratamiento de las manifestaciones mucosas y cutáneas de la ARe. Para la uveítis, los colirios de corticoides son un componente integral del tratamiento, y debe ser controlada por un oftalmólogo.

Sulfasalacina

Ensayos clínicos controlados con placebo y con asignación aleatoria han proporcionado cierto apoyo al uso de la sulfasalacina (SSC), en particular en la APs. Se realizaron tres estudios multicéntricos de 36 semanas con asignación aleatoria y a doble ciego con EA, APs y ARe, respectivamente, para comparar la SSC (2 g/día) con el placebo en cada caso. Un análisis de estos estudios estratificó a los pacientes en los que tenían una enfermedad axial y los que tenían una enfermedad periférica. En los pacientes que solo tenían una enfermedad axial, los criterios de respuesta se cumplieron por igual en el grupo de SSC y placebo. En pacientes con artritis periférica, se vieron respuestas significativamente superiores en el 59% del grupo de SSC y en el 43% del grupo placebo ($P < 0{,}0005$).[A1] Estas observaciones son útiles para guiar la selección de pacientes para el tratamiento con SSC. Un estudio reciente comparativo entre SSC y etanercept en la EA demostró la superioridad del tratamiento con inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) en la mejora sintomática y en los signos de inflamación en la RM.[A1]

Metotrexato

Al mismo tiempo que se ha generalizado el tratamiento de la AR con metotrexato (MTX), ha aumentado el uso del fármaco en los pacientes con EpA, si bien las respuestas solo han sido buenas en la artropatía periférica. No hay datos de que el MTX sea efectivo en la inflamación vertebral característica de la EA, ni de que el MTX cambie la evolución de la afectación axial en la EA. La experiencia del tratamiento a largo plazo con MTX en los pacientes con APs ha aumentado, aunque se dispone de pocos estudios comparativos aleatorizados. En ocasiones es necesario un seguimiento a largo plazo para saber si el MTX ejerce un efecto protector articular en la APs.

Fármacos modificadores de la enfermedad

Se han utilizado otros enfoques terapéuticos para neutralizar la APs. La impresión clínica del tratamiento con leflunomida ha sido positiva en general, aunque hay pocos estudios formales que ratifiquen esta impresión. No se conoce el mecanismo de acción de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) en la EpA. La respuesta a la SSC de los pacientes con EpA es atribuible a la fracción antibiótica de este fármaco (sulfapiridina) o a la fracción antiinflamatoria (ácido 5-aminosalicílico).

Tratamiento antibiótico

La actual concepción de la patogenia de la ARe indica que una infección bacteriana, habitualmente digestiva o genitourinaria, es el factor desencadenante en un huésped con predisposición inmunogenética. En los otros tipos de EpA, hay menos evidencias concluyentes de la función etiológica de la infección. Es adecuado tratar todos los casos de uretritis por clamidias confirmada mediante cultivo, así como a las correspondientes parejas sexuales. Para esta indicación, una dosis única de 1 g de azitromicina es tan efectiva como una dosis de doxiciclina de 100 mg dos veces al día durante 7 días. Existe controversia sobre la utilidad de los antibióticos en el tratamiento de la ARe. Un metaanálisis concluyó que hay pocos datos a favor de la eficacia del tratamiento antibiótico en la ARe.[A2] Sin embargo, un estudio reciente comparó rifampicina/azitromicina, rifampicina/doxiciclina y placebo en la ARe crónica causada por *Chlamydia* y mostró que las articulaciones inflamadas y dolorosas en la palpación respondieron significativamente mejor a la combinación de antibióticos que al placebo.[A3] Todavía no se ha determinado el papel preciso de los antibióticos en la ARe crónica tras la infección por *Chlamydia*.

Tratamiento antifactor de necrosis tumoral

No se ha aclarado la función de las citocinas inmunorreguladoras en la patogenia de la EpA, aunque el descubrimiento de los fármacos biológicos ha cambiado el panorama en la EpA.[5,6] Se han usado fármacos biológicos, como los anticuerpos monoclonales frente al TNF-α (infliximab, adalimumab, golimumab) o el receptor soluble del TNF (etanercept), en el tratamiento de la EpA. Hasta el momento estos cuatro fármacos frente al TNF han mostrado una eficacia comparable en ensayos de EA y APs.[A4-A7] Estos estudios comunicaron en general una respuesta rápida en las medidas del resultado clínico y en los indicadores de laboratorio de la inflamación, y las evaluaciones con RM han mostrado una mejora de la inflamación local en las articulaciones sacroilíacas y en la columna. Los tratamientos contra el TNF se han tolerado bien, sin una incidencia significativa de acontecimientos adversos graves, pero parece que los pacientes recaen cuando se suspende el tratamiento. La experiencia con el tratamiento más largo con fármacos contra el TNF ha sido alentadora en lo que respecta a la persistencia del efecto terapéutico y a la escasa frecuencia de efectos adversos tardíos. Se ha observado que los fármacos biológicos retrasan el avance radiográfico de la APs, y un estudio reciente indica un efecto parecido en la EA.[7] Datos adicionales de RM pueden ser útiles para evaluar la capacidad de estos fármacos en la modificación del pronóstico estructural y funcional a largo plazo de la EA.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Estudios recientes de asociación pangenómicos en la EA han identificado otros marcadores de predisposición génica de las EA. Los polimorfismos del gen *IL-23R* se asocian a la EA, y estas variantes particulares son las mismas que las vistas en la EII y la psoriasis.[8] Así la convergencia clínica de estas dos enfermedades distintas, bien conocidas por los médicos, parece tener ahora un elemento génico común. Los polimorfismos del gen de la aminopeptidasa del retículo endoplásmico (ERAP) constituyen el factor de riesgo génico más importante de EA después del HLA-B27[9]

booksmedicos.org

y la asociación a EA se limita a los pacientes con EA HLA-B27$^+$, lo que indica una interacción gen a gen. La ERAP desempeña una función clave en el recorte de péptidos en el retículo endoplásmico antes de cargar estos complejos peptídicos en una molécula del MHC de la clase I incipiente. Estos datos continúan atribuyendo una función central a la presentación del péptido en la clase I del MHC en la patogenia de la EA. Al ampliar su número, la lista de los genes candidatos que predisponen a la EA se ha extendido a más de 20, pero el cociente de probabilidades de cualquiera de estos genes es bajo, con la excepción notable de HLA-B27.

Se cree que la prevalencia de EA en varias partes del mundo va paralela a la prevalencia de B27 en esa población y en general, este patrón es válido. Lo que introduce complejidad en esta idea es el reconocimiento de que hay más de 30 subtipos de B27. El HLA-B2705 se considera el subtipo primordial que ha variado con el tiempo por alteraciones del ADN genómico. Algunos subtipos, sobre todo el B2706 y el B2709, no parecen conferir una mayor propensión al desarrollo de la EA. Esta observación ha llevado a buscar «péptidos artritógenos» que son presentados por subtipos asociados a la enfermedad como el B2705 y el B2704 pero no por subtipos que no se asocian a la enfermedad. Hasta la fecha no se ha demostrado ninguna relación entre algún péptido y la propensión, pero esta es una pista importante sobre la función patogénica del B27 y se están realizando estudios para explorar esta relación. Estudios recientes han señalado que ciertos subtipos B27 registran interacciones específicas con ERAP, que pueden alterar de manera fundamental la estructura y la función del MHC.

Se están haciendo estudios genómicos amplios de múltiples familias con EpA, en particular con EA, en varios países para identificar otros genes implicados en la predisposición a estas enfermedades. La asociación más fuerte en la EpA sigue siendo hasta ahora la del HLA, de forma que en la EA familiar, el B27 puede ser hasta cierto punto necesario (pero no suficiente) para conferir la predisposición a la enfermedad. Los estudios de RM en sujetos asintomáticos que tienen el B27 indican que hay una prevalencia mucho mayor de sacroilitis de lo que se creía, y se continúan haciendo estudios para definir esa prevalencia y la prevalencia de EpA en la población general. Algunos investigadores han concluido que las EpA son tan frecuentes como la AR.

SUBGRUPOS CLÍNICOS DE ESPONDILOARTROPATÍAS

Espondilitis anquilosante

EPIDEMIOLOGÍA

La EA es el trastorno inflamatorio más frecuente del esqueleto axial.[10] La siguiente es una regla sencilla: la EA se produce en el 0,2% de la población general, en el 2% de la población que expresa el B27 y en el 20% de los sujetos con el B27 y un familiar afectado. Hay un predominio masculino de la enfermedad, con un cociente hombre:mujer de 2,5:1 a 5:1; sin embargo, estudios epidemiológicos recientes han encontrado una mayor afectación femenina que la indicada en estos cálculos anteriores. No se ha resuelto la base del sesgo en el sexo. Pero se mantiene que la EA no se detecta lo suficiente en las mujeres, quizás por una afectación axial más leve y un inicio de la enfermedad más tardío, aunque los diagnósticos alternativos de dolor pélvico y lumbar en las mujeres pueden ocultar la conciencia del médico sobre esta enfermedad en las pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EA comienza habitualmente en la primera fase de la vida adulta, pero los síntomas pueden aparecer en la adolescencia o antes. Hasta al 15% de los niños con artritis idiopática juvenil se les clasifica como poseedores de una EA juvenil. Tales niños pueden tener un patrón pauciarticular, con una predilección por las articulaciones del tarso y con frecuencia mínimos síntomas vertebrales. Durante los años de adolescencia hay una mayor prevalencia de sacroilitis radiográfica, y una proporción significativa de los pacientes manifiesta esta característica al final de los años de la adolescencia. En el otro extremo del espectro de edad, un pequeño número de pacientes con EA de inicio tardío puede tener sacroilitis y oligoartritis. La afectación axial y la afectación asimétrica de las extremidades inferiores pueden servir para diferenciar a tales pacientes de los que tienen una AR de inicio tardío, aunque las manifestaciones clínicas pueden solaparse. Estudios recientes indican que la velocidad de progresión radiográfica puede ser menor en la EA de inicio juvenil que en la EA de inicio en el adulto.

La manifestación clásica de la EA es el inicio de una lumbalgia que persiste más de 3 meses, se acompaña de rigidez matutina y mejora de forma característica con el ejercicio, pero no con el reposo (tabla 265-3). Algunos estudios incluirían la respuesta al tratamiento con AINE como una característica adicional para diferenciar la EA de la lumbalgia mecánica. El dolor de espalda que despierta al paciente es a menudo una pista de la presencia de un dolor de espalda inflamatorio que puede haberse diagnosticado erróneamente como una discopatía degenerativa, que es una causa mucho más frecuente de lumbalgia en la población. El dolor se produce típicamente en las articulaciones de la región sacroilíaca, con o sin una ligera radiación a la zona de la nalga. El dolor en la región torácica media y cervical, particularmente por la noche, es menos frecuente pero indica con fuerza un dolor de origen inflamatorio. La astenia también es un síntoma indicativo y suele ser una preocupación importante del típico paciente varón joven, que da mucha importancia al objetivo funcional en cuanto a deporte y actividades recreativas. Si la inflamación se controla de forma inadecuada, cada vez hay una mayor rigidez, que puede persistir la mayor parte del día, así como una pérdida progresiva de movilidad y flexibilidad.

TABLA 265-3 CRITERIOS DE NUEVA YORK MODIFICADOS PARA LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (1984)

CRITERIOS CLÍNICOS
Dolor y rigidez lumbar durante > 3 meses que mejora con el ejercicio pero no se alivia con el reposo
Limitación del movimiento de la columna lumbar en los planos frontal y sagital
Limitación de la expansión del tórax
CRITERIOS RADIOGRÁFICOS
Sacroilitis: grado ≥ 2 bilateral, o grado 3 o 4 unilateral
GRADO
EA definitiva si el criterio radiográfico se asocia al menos a uno clínico variable
EA probable si:
Si hay tres criterios clínicos
Si hay un criterio radiográfico sin el criterio clínico

EA = espondilitis anquilosante.

La oligoartritis periférica se ve en hasta el 30% de los pacientes con EA. Suele ser una oligoartritis asimétrica con predilección por las extremidades inferiores. Es importante preguntar sobre tendinitis concurrentes o previas (p. ej., tendinitis de Aquiles) o dolor en el talón (p. ej., fascitis plantar) porque pueden reflejar una entesitis que es parte del cuadro clínico. La afectación de la cadera puede surgir en cualquier momento de la evolución de la EA y puede progresar hasta destruir la articulación. Una contractura en flexión de la cadera en esta situación puede contribuir a aumentar la inclinación mientras se permanece de pie o se camina, lo que podría por otro lado atribuirse a una afectación vertebral de la enfermedad.

Las manifestaciones extraarticulares afectan con más frecuencia al ojo. El ojo puede afectarse en hasta el 40% de los pacientes con EA, sobre todo en forma de uveítis anterior aguda (iritis). La uveítis se manifiesta a menudo por un ligero deterioro de la agudeza visual y puede ir acompañada de fotofobia y dolor. Suele ser unilateral y recurrente. La EII y la psoriasis aparecen en aproximadamente el 10% de los estudios de cohortes de la EA. Con menor frecuencia hay manifestaciones como la insuficiencia aórtica, los defectos de la conducción cardíaca y la fibrosis pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Exploración física

La exploración física de la columna indica de un modo característico la restricción del movimiento, lo que en las primeras fases puede reflejar en parte el espasmo de los músculos paravertebrales; en fases posteriores se refleja la anquilosis de las articulaciones cigapofisarias y los puentes de sindesmofitos de los cuerpos vertebrales. La flexión hacia delante está restringida y puede vigilarse mediante la prueba de Schober. Esta prueba se usaba para medir la movilidad en la parte inferior de la espalda: con el paciente erguido se marca un espacio de 10 cm desde la quinta vértebra lumbar hacia arriba. En la flexión máxima hacia delante vuelve a medirse la distancia entre las marcas. Con una movilidad normal de la columna la distancia flexionada debe ser de 15 cm, o un incremento de 5 cm. La afectación torácica se mide en la expansión torácica, de forma que la circunferencia torácica, con la máxima inspiración, es mayor de 5 cm que la circunferencia con la máxima espiración. Los cambios en la movilidad cervical pueden medirse en forma de distancia desde el occipucio a la pared, con los talones del paciente contra la pared mientras el paciente intenta tocar la pared con la parte posterior de la cabeza. La restricción de la movilidad de la columna al principio del curso de la enfermedad se detecta muy bien mediante la flexión vertebral lateral, medida como la diferencia en la distancia del dedo al suelo en posición erecta comparada con la inclinación máxima hacia un lado. La inflamación de la articulación sacroilíaca produce dolor en la palpación de la línea articular mediante presión directa o con la maniobra de FABERE (flexión, abducción, rotación externa y extensión) o la maniobra de Gaenslen. En la primera, el paciente se coloca en decúbito supino mientras el explorador flexiona y rota en sentido externo la cadera. En la última, el explorador extiende la cadera dejando colgar la pierna por fuera de la camilla de exploración. En ambos casos, se ejerce una sobrecarga sobre la articulación sacroilíaca y puede reproducirse el dolor de espalda si procede de esta zona.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio en la evaluación del dolor de espalda inflamatorio son relativamente inespecíficas. La VSG y la CRP suelen estar elevadas, pero las cifras normales no excluyen un dolor de espalda inflamatorio y el grado de elevación suele ser menor de lo que sería de esperar en una AR aguda. Puede observarse anemia de enfermedad crónica si el trastorno ha durado mucho. El HLA-B27 raramente es el factor definitivo para el diagnóstico, y las frecuencias de falsos positivos y falsos negativos ya se han expuesto; sin embargo en el marco de unos síntomas de espalda característicos, la prueba tiene una sensibilidad y especificidad razonablemente altas.

Pruebas de imagen

La evaluación radiográfica es importante para confirmar la enfermedad, aunque en las primeras fases puede no haber cambios radiográficos en las articulaciones sacroilíacas. Si el médico tiene un índice alto de sospecha en tales casos, una RM puede mejorar la sensibilidad de las radiografías simples porque los cambios inflamatorios en la RM preceden a los cambios radiográficos.[11,12] Al solicitar radiografías pueden pedirse proyecciones específicas de las articulaciones sacroilíacas. La radiografía diagnóstica de referencia es por lo general una proyección anteroposterior de la pelvis. Las observaciones clásicas son cambios bilaterales en las articulaciones sacroilíacas (fig. 265-2). Entre las alteraciones están las erosiones en la línea articular, el seudoensanchamiento, la esclerosis subcondral y, finalmente, la anquilosis que refleja una sustitución ósea completa de las articulaciones sacroilíacas.

Las radiografías de la columna pueden revelar una forma cuadrada de los cuerpos vertebrales (pérdida de la concavidad anterior normal de las vértebras lumbares) y «esquinas brillantes» (esclerosis subcondral en el borde superior del cuerpo vertebral), que son manifestaciones de la entesitis. Los sindesmofitos, que representan puentes marginales de las vértebras (figs. 265-3 y 265-4), aparecen finalmente y dejan claro el diagnóstico. Como puede producirse una anquilosis de las articulaciones apofisarias sin la formación de sindesmofitos, es importante evaluar las articulaciones posteriores en las proyecciones laterales de la región lumbosacra de la columna, así como el borde anterior de las vértebras. Finalmente, los cambios pueden dar lugar a una «columna de bambú», llamada así porque los puentes de sindesmofitos pueden imitar el aspecto del bambú. Ahora sabemos que la osteoporosis (cap. 243) es una manifestación significativa de la EA, probablemente reflejo de la inflamación local crónica y de las cargas biomecánicas anormales sobre las vértebras a medida que la enfermedad progresa.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EA comprende lo siguiente: la osteítis condensante ilíaca; la hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID); el síndrome de la sinovitis, el acné, la pustulosis, la hiperostosis y la osteomielitis (SAPHO); y algunos estados de hiperostosis inducidos (intoxicación por vitamina A, fluorosis). La formación de hueso nuevo se produce en la enfermedad discal degenerativa, pero el aspecto voluminoso y horizontal de los osteófitos es normalmente fácil de distinguir de los sindesmofitos, y el estrechamiento del espacio discal no es una característica de la EA. Hace poco se ha reconocido que la artrosis de la articulación sacroilíaca tiene una prevalencia superior que la apreciada antes.

La evolución clínica y la gravedad de la EA son muy variables. El dolor de espalda inflamatorio y la rigidez dominan el cuadro en las primeras fases, mientras que el dolor crónico y la deformidad pueden aparecer con el tiempo. En las fases temprana y tardía de la enfermedad, la incapacidad laboral puede tener una influencia significativa en la calidad de vida. Solo en una minoría de los pacientes se desarrolla al final el cuadro completo de la columna de bambú, pero en la actualidad hay pocas variables que puedan ayudar de forma fiable a pronosticar la evolución. Actualmente, el indicador más fuerte de la formación de sindesmofitos nuevos es la presencia de sindesmofitos al inicio. En los pacientes con EA en los que aparece un dolor vertebral nuevo y refractario hay que considerar una fractura intervertebral, que puede aparecer solo después de un traumatismo mínimo.

Otras complicaciones tardías adicionales pueden ser el síndrome de la cola de caballo, las fracturas por compresión osteoporóticas, la espondilodiscitis y la enfermedad pulmonar restrictiva.

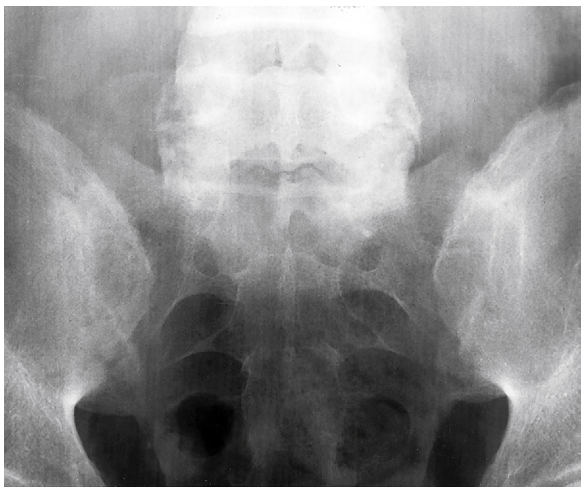

FIGURA 265-2. Sacroilitis bilateral simétrica en la espondilitis anquilosante.



FIGURA 265-3. *Izquierda.* Espondilitis lumbar en la espondilitis anquilosante con sindesmofitos puente marginales, simétricos y calcificación del ligamento vertebral. *Derecha.* Sindesmofitos abultados, no marginales, asimétricos de la artritis reactiva con espondilitis lumbar.



FIGURA 265-4. Hombre de 34 años que tuvo espondilitis anquilosante durante 9 años y dolor en el cuello. Las radiografías muestran el estrechamiento de las articulaciones apofisarias C2-C3 en la parte anterior y posterior de los sindesmofitos marginales puente que se extienden desde C2 a C5.

booksmedicos.org

Artritis reactiva

DEFINICIÓN

La ARe es una artritis séptica que aparece después de una infección extraarticular, sobre todo en el tubo digestivo o la vía genitourinaria. En la primera, los microorganismos patógenos clave son *Salmonella typhimurium, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri* y *Campylobacter jejuni*. En la segunda, la causa más frecuente es *Chlamydia trachomatis*.

EPIDEMIOLOGÍA

No se han definido bien la verdadera incidencia y prevalencia de la ARe. En epidemias de *Salmonella* (cap. 308) o *Yersinia* (cap. 312), se calcula que la ARe aparece en el 2-7% de los sujetos infectados pero en hasta el 20% de los sujetos infectados que expresan el B27. En tales estudios epidémicos, el B27 confiere riesgo no solo para el inicio de la artritis sino también para la afectación axial y la cronicidad. Las variantes génicas en el receptor 2 de tipo *toll* (TLR-2) se asocian a la ARe aguda, lo que implica el papel central de la inmunidad innata del huésped en la ARe. La variabilidad en la frecuencia de ARe está determinada por la heterogeneidad de las cohortes publicadas, lo que introduce variables de confusión de diferentes fondos génicos en la población y diferentes especies de microorganismos patógenos. Incluso en el marco de un brote epidémico en una sola fuente, el inóculo varía ampliamente entre los sujetos expuestos y el trasfondo génico de la población en riesgo (p. ej., la prevalencia de B27) puede diferir mucho entre diferentes estudios. La certeza sobre el caso y el riesgo relativo son incluso más difíciles de determinar en la ARe posterior a *Chlamydia*. Los adultos jóvenes de EE. UU. tienen una prevalencia alta de estado de portador asintomático de *Chlamydia* en la vía genitourinaria y puede ser difícil establecer un nexo causal entre *Chlamydia* y la sinovitis. No obstante la ARe tras *Chlamydia* es la que más se ha estudiado.

BIOPATOLOGÍA

Aunque los estudios de inmunofluorescencia han identificado antígenos bacterianos en las articulaciones de los pacientes con ARe tras infecciones digestivas y genitourinarias, es sobre todo en la ARe posterior a *Chlamydia* donde resultan positivos los estudios de la reacción en cadena de la polimerasa, lo que indica que *Chlamydia* viable puede persistir en las articulaciones de tales pacientes, aunque en un estado de alteración metabólica.

De forma característica, el inicio de la artritis ocurre de 1 a 3 semanas después de la infección digestiva o genitourinarias, pero los detalles temporales son a menudo difíciles de definir con precisión.

Aunque la definición de artritis séptica tras una infección extraarticular puede incluir un espectro amplio de microorganismos patógenos (p. ej., *Chlamydia pneumoniae*), zonas de infección (p. ej., faringitis estreptocócica) y tipos de infecciones (p. ej., infecciones por *Giardia* del tubo digestivo), estos escenarios clínicos no se han incluido generalmente en la categoría de la ARe. Carecen de otras manifestaciones clínicas asociadas del grupo de EpA y de la asociación al B27.

DIAGNÓSTICO

El patrón de afectación articular en la ARe es el de una oligoartritis asimétrica con predilección por la extremidad inferior, un patrón compartido por la mayoría de los síndromes de EpA. La entesitis puede presentarse como una tendinitis de Aquiles o una fascitis plantar. También puede verse una dactilitis, que aparece como un dedo en salchicha. La dactilitis es el resultado neto de los cambios inflamatorios que afectan a la cápsula articular, las entesis, las estructuras periarticulares y el hueso perióstico. La sacroilitis puede verse en la fase aguda, pero los cambios radiográficos suelen verse en pacientes con una evolución más crónica.[13]

Cuando la ARe se acompaña de ciertas manifestaciones extraarticulares como la uretritis, la conjuntivitis o las lesiones mucocutáneas, se ha aplicado habitualmente el término *síndrome de Reiter,* pero este término ya no se emplea para uso común. La uretritis puede manifestarse con disuria o secreción y el exantema como una balanitis circinada, que aparece como vesículas o úlceras superficiales en el glande del pene. También pueden verse úlceras linguales u orales indoloras. El hecho de que la cervicitis pueda ser menos sintomática podría ser parcialmente responsable de su menor diagnóstico en mujeres. La manifestación cutánea clásica de la ARe es la queratodermia blenorrágica, una erupción papuloescamosa indolora en las palmas o las plantas (fig. 265-5). En ocasiones puede verse una distrofia ungueal con punteado y onicólisis o queratosis subungueal. La conjuntivitis puede ser bilateral y dolorosa; en contraste, la uveítis anterior aguda que también puede verse en este marco, suele ser menos dolorosa y unilateral.

Pueden observarse cambios radiográficos de la ARe en las articulaciones periféricas afectadas, con signos tempranos que consisten en la inflamación de tejidos blandos y osteopenia yuxtaarticular. En las articulaciones periféricas pueden surgir zonas de periostitis y de formación de hueso nuevo. Cuando se ven cambios en las articulaciones sacroilíacas, suelen ser asimétricos (fig. 265-6), en contraste con el patrón simétrico de la EA. En la fase crónica pueden surgir sindesmofitos, pero se describen como formaciones voluminosas, no marginales y a menudo asimétricas que difieren de los sindesmofitos clásicos de la EA. La frecuencia con la que evoluciona la EA a una EA auténtica no se ha determinado definitivamente.



FIGURA 265-5. Queratodermia blenorrágica del pie en la artritis reactiva.

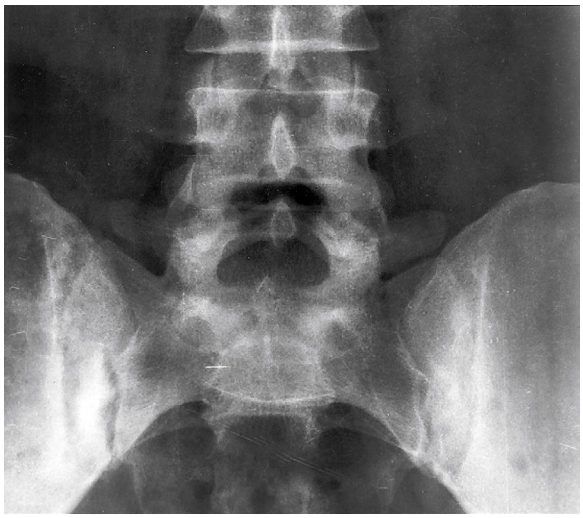

FIGURA 265-6. Sacroilitis asimétrica en la parte bilateral en la artritis reactiva. Hay erosiones, seudoensanchamiento y esclerosis ileal.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial más importante de estas artropatías reactivas es la artritis séptica. Tanto *Yersinia* como *Salmonella* pueden causar una artritis séptica, de forma que un cultivo adecuado del líquido sinovial debe preceder al diagnóstico de ARe siempre que sea posible. La evolución de la ARe es variable, y disponemos de pocos marcadores pronósticos para predecir la evolución en un caso individual. La mayoría de los pacientes tiene episodios iniciales que duran 2-3 meses, pero la sinovitis puede persistir 1 año o más. En un seguimiento de 5 años de una cohorte tras ARe por un brote único de *Salmonella,* el 20% de los pacientes tenía una enfermedad articular inflamatoria, y se observó algún grado de incapacidad funcional en el 30% de los pacientes 5 años después del inicio de la enfermedad.

ARTRITIS REACTIVA Y VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Puede verse una forma muy intensa de EpA en pacientes infectados por el VIH.[14] No hay una mayor frecuencia de ARe en los pacientes con el VIH, pero el VIH puede alterar el curso de estas artropatías, con una tendencia a una afectación articular más grave y refractaria. La afectación cutánea y articular grave puede verse en pacientes en los que aparece una APs en el marco de una infección por el VIH. La mayoría de los pacientes estadounidenses con ARe y VIH expresa el B27, pero estudios en pacientes africanos comparables han encontrado una fracción considerable sin el B27 en estos pacientes. La artritis en estos pacientes se encuadra en dos patrones clínicos: 1) una poliartritis aditiva y asimétrica, o 2) una oligoartritis intermitente que afecta con más frecuencia a las extremidades inferiores. En tales pacientes pueden observarse entesitis, fascitis, conjuntivitis y uretritis. Puede aparecer una sacroilitis, aunque no es frecuente que se formen muchos sindesmofitos vertebrales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Artritis psoriásica

EPIDEMIOLOGÍA

La APs aparece en el 5-7% de los pacientes con psoriasis. Aunque la mayoría de los casos surge en pacientes con una enfermedad cutánea establecida, algunos pacientes (en particular los niños) tienen una artritis que antecede a la aparición de las lesiones cutáneas.[15] Aunque la extensión de la psoriasis cutánea se correlaciona poco con la aparición de la artritis, el riesgo de APs aumenta con el antecedente familiar de EpA. La edad de inicio puede ir de los 30 a los 55 años, con la misma predilección por APs en mujeres y hombres. La espondilitis psoriásica tiene un ligero predominio masculino. Dos estudios prospectivos que incluyeron un elevado número de pacientes indican que la obesidad es un factor de riesgo relevante de APs.[16,17]

BIOPATOLOGÍA

Las asociaciones génicas en la APs son complejas. La propia psoriasis se asocia a diferentes locus HLA; se han descrito algunos alelos B, pero el elemento dominante es HLA-Cw6. El HLA-B39 y el HLA-B27 se han asociado a la sacroilitis y a la afectación axial. No se ha encontrado ninguna causa de la APs, aunque algunos investigadores han propuesto que el proceso morboso representa la ARe en respuesta a bacterias cutáneas. La anatomía patológica de la sinovitis de la APs es comparable a la de otras formas de EpA, y la falta de la producción local de inmunoglobulinas y de factor reumatoide diferencia esta enfermedad de la AR. Hay posibilidad de una osteólisis intensa, una anquilosis fibrosa y la formación de hueso nuevo heterotópico en la APs. Como se mencionó antes, la coexistencia de VIH y APs parece sentar las bases para una evolución grave de la destrucción articular en algunos pacientes.

DIAGNÓSTICO

La APs tiene manifestaciones y evolución variables, pero se han identificado varios patrones clínicos en cohortes de pacientes vigiladas de forma prospectiva. Los subgrupos clínicos no son mutuamente excluyentes, ni estáticos en el tiempo. La forma más frecuente, que afecta del 30 al 50% de los pacientes, es una oligoartritis asimétrica que puede afectar a las articulaciones grandes y pequeñas. Puede verse una dactilitis, en forma de dedos en salchicha, en los dedos de las manos y de los pies que en realidad representa una entesitis. En el segundo subgrupo hay una afectación selectiva de las articulaciones interfalángicas distales, que se ve en el 10-15% de los pacientes. Estos cambios se asocian con fuerza a la distrofia ungueal, que se manifiesta con onicólisis, queratosis subungueal, punteado y tinción en forma de gota (fig. 265-7). El tercer subgrupo (15-30% de los pacientes) tiene una poliartritis simétrica que se parece a la de la AR en muchas formas, excepto en la falta de nódulos reumatoides y factor reumatoide. La cuarta variante clínica es la espondilitis psoriásica, que aparece en el 20% de los pacientes; el 50% de ellos expresa el B27. Finalmente, la artritis mutilante (5% de los pacientes) es una artritis erosiva destructiva que afecta a las articulaciones grandes y pequeñas y puede asociarse a deformidades acentuadas e incapacidad significativa.

Los cambios radiográficos en la APs son la inflamación de los tejidos blandos (en particular en el caso de la dactilitis), las erosiones y la periostitis. La afectación axial puede llevar a la aparición de una sacroilitis asimétrica con sindesmofitos que son voluminosos, asimétricos y no marginales. La deformidad clásica en «bolígrafo en su funda» puede verse en pacientes con una enfermedad de las articulaciones interfalángicas distales o la artritis mutilante. La acroosteólisis se observa en una minoría de los pacientes y refleja un proceso erosivo intenso.



FIGURA 265-7. Punteado ungueal en la psoriasis. Los puntos son más discretos y regulares en comparación con los puntos que afectan a la placa ungueal en la dermatitis.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la APs depende de la observación de cambios cutáneos o ungueales típicos asociados a una de las variantes articulares descritas antes. El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas puede incluir la dermatitis seborreica, el eccema dishidrótico, las infecciones micóticas, la queratodermia blenorrágica y la pustulosis palmoplantar.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes suelen recibir un tratamiento intensivo para la psoriasis (cap. 438). La llegada de los fármacos biológicos ha tenido una repercusión importante en el tratamiento de la APs. Los fármacos frente al TNF se han estudiado de forma más extensa; se ha observado la eficacia de infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab. En un estudio aleatorizado comparativo con placebo de fase III, el tratamiento de la APs con golimumab subcutáneo (50-100 mg cada 4 semanas) inhibió el avance del daño estructural y mantuvo la eficacia clínica continua y la seguridad a lo largo de 1 año.[A8] En un estudio de pacientes con APs, ustekinumab, un anticuerpo monoclonal frente a la interleucina 12/23, bien tolerado, redujo la extensión y la gravedad de la psoriasis, y fue inocuo.[A9] El brodalumab, un anticuerpo monoclonal humano antirreceptor A de interleucina 17 (IL17RA), mejoró significativamente la tasa de respuesta en los pacientes con APs en un estudio aleatorizado doble ciego comparativo con placebo de fase 2.[A10] La European League Against Rheumatism publicó en 2012 unas recomendaciones para el tratamiento de la APs con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y sintomáticos, sistémicos y locales (no tópicos). Se recomendaron antiinflamatorios no esteroideos para los signos y síntomas osteoarticulares, fármacos modificadores de la enfermedad, como metotrexato, sulfasalacina o leflunomida, en los pacientes con articulaciones inflamadas, daño estructural en presencia de inflamación o manifestaciones extraarticulares clínicamente relevantes, y fármacos anti-TNF en los pacientes con entesitis activa y/o dactilitis y respuesta insuficiente a otros fármacos. Los pacientes deben cambiar a otro fármaco anti-TNF si el primero no es efectivo.

Artritis enteropática

DEFINICIÓN

La AE se refiere a las artritis asociadas a la enfermedad de Crohn (EC) o la colitis ulcerosa (CU) (cap. 141; tabla 265-4).

BIOPATOLOGÍA

Todas las manifestaciones extraentéricas, incluida la artritis, son más frecuentes en la EC que en la CU. La artritis periférica aparece en el 10-20% de los pacientes con EC y en el 2-7% de los pacientes con CU. Este patrón de artritis es más frecuente en pacientes con otras manifestaciones extraentéricas (p. ej., eritema nudoso, iritis). Es de forma característica una poliartritis inflamatoria no erosiva, predominantemente de articulaciones grandes. En general, la actividad clínica de la artritis periférica va

TABLA 265-4 ARTRITIS ENTEROPÁTICA

RASGO	ARTRITIS PERIFÉRICA	SACROILITIS, ESPONDILITIS
ENFERMEDAD DE CROHN (EC)		
Frecuencia en la EC	10-20%	2-7%
Asociado al HLA-B27	No	Sí
Patrón	Transitorio, simétrico	Crónico
Evolución	Relacionada con la actividad de la EC	No relacionada con la actividad de la EC
Resultado de la intervención quirúrgica	Remisión de la artritis infrecuente	Sin resultado
Resultado del tratamiento frente al TNF	Eficaz	Eficaz
COLITIS ULCEROSA (CU)		
Frecuencia en la CU	5-10%	2-7%
Asociada al HLA-B27	No	Sí
Patrón	Transitorio	Crónico
Evolución	Más frecuente en la pancolitis que en la proctitis; se relaciona con la actividad de la CU	No tiene relación
Resultado de la intervención quirúrgica	Remisión de la artritis	Sin resultado

HLA = antígeno leucocítico humano; TNF = factor de necrosis tumoral.

booksmedicos.org

paralela a la actividad de la inflamación intestinal, y las medidas que controlan la afectación digestiva controlan habitualmente también la afectación articular. La artritis periférica de la AE no se asocia al B27. Como se mencionó antes, la EII y la EA comparten una predisposición génica asociada a numerosos genes.

Por el contrario, la sacroilitis o espondilitis de la AE sigue un patrón en el que la inflamación articular aumenta y disminuye independientemente de la inflamación intestinal. La afectación axial se produce en el 2-7% de pacientes con EC y CU. El HLA-B27 se encuentra en el 50% de los pacientes con artritis axial. La evolución tiende a ser crónica, a diferencia de la evolución transitoria de la artritis periférica.

La asociación entre la inflamación intestinal y la artritis se apoya en estudios ileocolonoscópicos en los que se ha demostrado una inflamación subclínica del intestino en enfermedades que cubren todo el espectro de las EpA. La evaluación histológica demuestra que se ven cambios de ileítis aguda en la ARe posdisentérica, mientras que los cambios inflamatorios crónicos son más probables en los pacientes con EA. Como se mencionó antes, las alteraciones intestinales de las ratas transgénicas que expresan el B27 son muy parecidas a las lesiones de la EC, y un ambiente libre de gérmenes minimiza los cambios inflamatorios en el intestino y en las articulaciones. Esta observación apoya el argumento de que una permeabilidad intestinal alterada, con un aumento de la bacteriemia o la antigenemia, puede ser un nexo en los dos casos.

DIAGNÓSTICO

Es importante reconocer que las manifestaciones osteomusculares de la AE pueden preceder a cualquier síntoma o signo digestivo. Al contrario, la diarrea que precede al inicio de una artritis periférica o axial en un paciente joven podría representar probablemente un microorganismo patógeno vehiculizado por el alimento (p. ej., *Salmonella, Yersinia*) con una ARe secundaria o una EII y una EA acompañante. En la evaluación inicial de tales pacientes, es importante realizar coprocultivos completos y cuidadosos. Si los síntomas digestivos persisten, a menudo es necesaria una colonoscopia diagnóstica para resolver la situación.

Espondiloartritis indiferenciada

A pesar de una evaluación clínica y radiográfica cuidadosa, todavía hay un número importante de pacientes que no se encuadran en ninguno de los subgrupos diagnósticos clásicos de EpA señalados antes. Estos pacientes se definen a menudo como poseedores de una EpAI con entesitis periférica, artritis asimétrica o sacroilitis o iritis sin ningún antecedente identificable de infección o EII concurrente ni psoriasis. La evolución natural de la EpAI no se ha definido bien, y la heterogeneidad de los casos y los dilemas diagnósticos dificultan un enfoque sistemático o multicéntrico del problema. Cuando se estudia la evolución clínica, varios pacientes pueden cumplir finalmente los criterios diagnósticos de la EA, pero muchos retienen un patrón de EpAI diferente durante períodos prolongados.[18]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Braun J, van der Horst-Bruinsma F, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis patients: a randomized, double-blind study (ASCEND Trial). *Arthritis Rheum*. 2011;63:1543-1551.

A2. Barber CE, Kim J, Inman RD, et al. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2013;40:916-928.

A3. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic *Chlamydia*-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1298-1307.

A4. Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled GO-RAISE trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3402-3412.

A5. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:101-107.

A6. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2091-2102.

A7. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Consistently good clinical response in patients with early axial spondyloarthritis after 3 years of continuous treatment with etanercept: longterm data of the ESTHER trial. *J Rheumatol*. 2014;41:2034-2040.

A8. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, et al. Golimumab in psoriatic arthritis. One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2504-2517.

A9. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373:633-640.

A10. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2295-2306.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

266

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

MARY K. CROW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica debida a una lesión tisular mediada por el sistema inmunitario. Las manifestaciones del LES pueden afectar a la piel, las articulaciones, el riñón, el sistema nervioso central (SNC), el sistema cardiovascular, las serosas y los sistemas sanguíneo e inmunitario. La enfermedad es muy heterogénea, con pacientes que manifiestan combinaciones variables de manifestaciones clínicas. En la mayoría de los pacientes con LES la enfermedad se caracteriza por una evolución clínica con reactivaciones y remisiones, aunque algunos muestran un patrón de actividad crónica. Los desencadenantes moleculares de la enfermedad son desconocidos, pero se sabe que en la patogenia interviene la producción de autoanticuerpos que muestran múltiples especificidades, entre los que son frecuentes los que tienen reactividad por proteínas ligadoras de ácidos nucleicos. Los inmunocomplejos, junto a las células y mediadores solubles del sistema inmunitario, generan inflamación y lesión tisular. Los métodos de tratamiento suelen consistir en la inmunodepresión.

EPIDEMIOLOGÍA

Una característica notable del LES es que aparece con mucha mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres. Además de la tiroiditis de Hashimoto y el síndrome de Sjögren, la relación mujer:hombre es de aproximadamente 8:1 a 10:1 en los adultos, y en la mayoría de los casos se diagnostica entre las edades de 15 a 44 años. En niños y mujeres mayores de 55, el cociente es cercano a 2:1. La prevalencia de LES se calcula en aproximadamente 73 por 100.000 en EE. UU., y la incidencia de casos nuevos es de 5,5 por 100.000 por año. La prevalencia, gravedad y características de la enfermedad difieren en diferentes grupos étnicos, y el LES es 2,3 veces más frecuente en los estadounidenses de raza negra que en la población blanca. La gravedad de la enfermedad es mayor en los hispanos que en los blancos, aunque hay menos datos sobre las poblaciones hispanas. Los asiáticos también pueden tener una mayor prevalencia de la enfermedad que los blancos. Estudios recientes del lupus en poblaciones minoritarias indican que los factores socioeconómicos contribuyen de manera importante a la mayor prevalencia y gravedad de la enfermedad en los estadounidenses de raza negra y en los hispanos estadounidenses.

BIOPATOLOGÍA

El conocimiento actual de la patogenia del lupus incorpora el papel de la predisposición génica basada en un modelo de umbral en el que participan múltiples genes;[1] desencadenantes ambientales, como la infección microbiana, la luz del sol y ciertos fármacos; y la alteración de la función del sistema inmunitario. Avances recientes en la inmunología han centrado su atención en los mecanismos que son responsables de la activación del sistema inmunitario innato.[2] Es probable que al menos algunos de los contribuyentes génicos y ambientales al lupus favorezcan la activación del sistema inmunitario innato y la consiguiente autoinmunidad. Otros pueden contribuir a la inflamación y la lesión tisular. La inducción de respuestas de estrés celular, como la modificación oxidativa de las proteínas celulares, tiene interés en la actualidad como mecanismo que vincula los desencadenantes ambientales y la disfunción inmunitaria.

Los modelos múridos han resultado útiles para identificar genes que podrían contribuir a la proclividad al lupus o definir patrones de enfermedad. La producción de autoanticuerpos característica del LES y el desarrollo de la nefritis y la muerte acelerada se han demostrado en numerosas cepas múridas en las que se habían modificado genes del sistema inmunitario. En la mayoría de los casos no se han observado alteraciones en genes humanos homólogos. La fácil inducción de la enfermedad lúpica en modelos múridos indica que hay numerosas posibles vías patogénicas que podrían conducir a las manifestaciones clínicas del lupus. Se desconoce si estas vías moleculares son responsables del LES humano, aunque los mediadores de la respuesta inmunitaria a la infección viral, sobre todo los componentes de la respuesta de interferón de tipo I, están asociados a lupus, tanto en sistemas murinos como humanos, y es probable que sean importantes en la patogenia de la enfermedad.[3]

Genética

La importante contribución génica a la proclividad al lupus señala la alta concordancia de la enfermedad que hay en los gemelos monocigotos (14-57%). Los genes que podrían ser responsables de la mayor proclividad al lupus o a su gravedad son

booksmedicos.org

paralela a la actividad de la inflamación intestinal, y las medidas que controlan la afectación digestiva controlan habitualmente también la afectación articular. La artritis periférica de la AE no se asocia al B27. Como se mencionó antes, la EII y la EA comparten una predisposición génica asociada a numerosos genes.

Por el contrario, la sacroilitis o espondilitis de la AE sigue un patrón en el que la inflamación articular aumenta y disminuye independientemente de la inflamación intestinal. La afectación axial se produce en el 2-7% de pacientes con EC y CU. El HLA-B27 se encuentra en el 50% de los pacientes con artritis axial. La evolución tiende a ser crónica, a diferencia de la evolución transitoria de la artritis periférica.

La asociación entre la inflamación intestinal y la artritis se apoya en estudios ileocolonoscópicos en los que se ha demostrado una inflamación subclínica del intestino en enfermedades que cubren todo el espectro de las EpA. La evaluación histológica demuestra que se ven cambios de ileítis aguda en la ARe posdisentérica, mientras que los cambios inflamatorios crónicos son más probables en los pacientes con EA. Como se mencionó antes, las alteraciones intestinales de las ratas transgénicas que expresan el B27 son muy parecidas a las lesiones de la EC, y un ambiente libre de gérmenes minimiza los cambios inflamatorios en el intestino y en las articulaciones. Esta observación apoya el argumento de que una permeabilidad intestinal alterada, con un aumento de la bacteriemia o la antigenemia, puede ser un nexo en los dos casos.

DIAGNÓSTICO

Es importante reconocer que las manifestaciones osteomusculares de la AE pueden preceder a cualquier síntoma o signo digestivo. Al contrario, la diarrea que precede al inicio de una artritis periférica o axial en un paciente joven podría representar probablemente un microorganismo patógeno vehiculizado por el alimento (p. ej., *Salmonella, Yersinia*) con una ARe secundaria o una EII y una EA acompañante. En la evaluación inicial de tales pacientes, es importante realizar coprocultivos completos y cuidadosos. Si los síntomas digestivos persisten, a menudo es necesaria una colonoscopia diagnóstica para resolver la situación.

Espondiloartritis indiferenciada

A pesar de una evaluación clínica y radiográfica cuidadosa, todavía hay un número importante de pacientes que no se encuadran en ninguno de los subgrupos diagnósticos clásicos de EpA señalados antes. Estos pacientes se definen a menudo como poseedores de una EpAI con entesitis periférica, artritis asimétrica o sacroilitis o iritis sin ningún antecedente identificable de infección o EII concurrente ni psoriasis. La evolución natural de la EpAI no se ha definido bien, y la heterogeneidad de los casos y los dilemas diagnósticos dificultan un enfoque sistemático o multicéntrico del problema. Cuando se estudia la evolución clínica, varios pacientes pueden cumplir finalmente los criterios diagnósticos de la EA, pero muchos retienen un patrón de EpAI diferente durante períodos prolongados.[18]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Braun J, van der Horst-Bruinsma F, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis patients: a randomized, double-blind study (ASCEND Trial). *Arthritis Rheum*. 2011;63:1543-1551.

A2. Barber CE, Kim J, Inman RD, et al. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2013;40:916-928.

A3. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic *Chlamydia*-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1298-1307.

A4. Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled GO-RAISE trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3402-3412.

A5. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:101-107.

A6. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2091-2102.

A7. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Consistently good clinical response in patients with early axial spondyloarthritis after 3 years of continuous treatment with etanercept: longterm data of the ESTHER trial. *J Rheumatol*. 2014;41:2034-2040.

A8. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, et al. Golimumab in psoriatic arthritis. One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2504-2517.

A9. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373:633-640.

A10. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2295-2306.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

266

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

MARY K. CROW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica debida a una lesión tisular mediada por el sistema inmunitario. Las manifestaciones del LES pueden afectar a la piel, las articulaciones, el riñón, el sistema nervioso central (SNC), el sistema cardiovascular, las serosas y los sistemas sanguíneo e inmunitario. La enfermedad es muy heterogénea, con pacientes que manifiestan combinaciones variables de manifestaciones clínicas. En la mayoría de los pacientes con LES la enfermedad se caracteriza por una evolución clínica con reactivaciones y remisiones, aunque algunos muestran un patrón de actividad crónica. Los desencadenantes moleculares de la enfermedad son desconocidos, pero se sabe que en la patogenia interviene la producción de autoanticuerpos que muestran múltiples especificidades, entre los que son frecuentes los que tienen reactividad por proteínas ligadoras de ácidos nucleicos. Los inmunocomplejos, junto a las células y mediadores solubles del sistema inmunitario, generan inflamación y lesión tisular. Los métodos de tratamiento suelen consistir en la inmunodepresión.

EPIDEMIOLOGÍA

Una característica notable del LES es que aparece con mucha mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres. Además de la tiroiditis de Hashimoto y el síndrome de Sjögren, la relación mujer:hombre es de aproximadamente 8:1 a 10:1 en los adultos, y en la mayoría de los casos se diagnostica entre las edades de 15 a 44 años. En niños y mujeres mayores de 55, el cociente es cercano a 2:1. La prevalencia de LES se calcula en aproximadamente 73 por 100.000 en EE. UU., y la incidencia de casos nuevos es de 5,5 por 100.000 por año. La prevalencia, gravedad y características de la enfermedad difieren en diferentes grupos étnicos, y el LES es 2,3 veces más frecuente en los estadounidenses de raza negra que en la población blanca. La gravedad de la enfermedad es mayor en los hispanos que en los blancos, aunque hay menos datos sobre las poblaciones hispanas. Los asiáticos también pueden tener una mayor prevalencia de la enfermedad que los blancos. Estudios recientes del lupus en poblaciones minoritarias indican que los factores socioeconómicos contribuyen de manera importante a la mayor prevalencia y gravedad de la enfermedad en los estadounidenses de raza negra y en los hispanos estadounidenses.

BIOPATOLOGÍA

El conocimiento actual de la patogenia del lupus incorpora el papel de la predisposición génica basada en un modelo de umbral en el que participan múltiples genes;[1] desencadenantes ambientales, como la infección microbiana, la luz del sol y ciertos fármacos; y la alteración de la función del sistema inmunitario. Avances recientes en la inmunología han centrado su atención en los mecanismos que son responsables de la activación del sistema inmunitario innato.[2] Es probable que al menos algunos de los contribuyentes génicos y ambientales al lupus favorezcan la activación del sistema inmunitario innato y la consiguiente autoinmunidad. Otros pueden contribuir a la inflamación y la lesión tisular. La inducción de respuestas de estrés celular, como la modificación oxidativa de las proteínas celulares, tiene interés en la actualidad como mecanismo que vincula los desencadenantes ambientales y la disfunción inmunitaria.

Los modelos múridos han resultado útiles para identificar genes que podrían contribuir a la proclividad al lupus o definir patrones de enfermedad. La producción de autoanticuerpos característica del LES y el desarrollo de la nefritis y la muerte acelerada se han demostrado en numerosas cepas múridas en las que se habían modificado genes del sistema inmunitario. En la mayoría de los casos no se han observado alteraciones en genes humanos homólogos. La fácil inducción de la enfermedad lúpica en modelos múridos indica que hay numerosas posibles vías patogénicas que podrían conducir a las manifestaciones clínicas del lupus. Se desconoce si estas vías moleculares son responsables del LES humano, aunque los mediadores de la respuesta inmunitaria a la infección viral, sobre todo los componentes de la respuesta de interferón de tipo I, están asociados a lupus, tanto en sistemas murinos como humanos, y es probable que sean importantes en la patogenia de la enfermedad.[3]

Genética

La importante contribución génica a la proclividad al lupus señala la alta concordancia de la enfermedad que hay en los gemelos monocigotos (14-57%). Los genes que podrían ser responsables de la mayor proclividad al lupus o a su gravedad son

booksmedicos.org

los que codifican componentes de la vía del complemento, como C1q, C2 y C4A (e-tabla 266-1). La producción alterada de los primeros componentes del complemento puede reducir la eliminación de células apoptósicas, lo que hace que aumente el grupo de autoantígenos disponibles, o se reduzca la solubilidad de los inmunocomplejos. Las variantes polimórficas en los componentes de las vías del receptor de tipo *toll* (TLR) que regulan la producción de interferones de tipo I, incluido el factor regulador del interferón 5 *(IRF5),* se han asociado a un diagnóstico de LES y aumentan la actividad del interferón en el plasma en algunas poblaciones. La asociación del LES a los alelos de la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) antígeno leucocítico humano (HLA) DR2 y HLA-DR3 se ha demostrado en muchos estudios y es más llamativa en los pacientes que expresan autoanticuerpos con especificidades particulares. Los polimorfismos en los genes del receptor para el Fc *FCGR2A* y *FCGR3A* se han asociado a la nefritis del LES, posiblemente por una alteración en la eliminación de los inmunocomplejos. Variantes del gen *PTPN22,* que codifica una fosfatasa que regula la activación del linfocito T, también se asocian al LES. Los estudios de asociación pangenómicos han expandido la lista de las variantes de genes asociadas al lupus entre las que se encuentran reguladores de la activación del sistema inmunitario innato *(TNFAIP3, ITGAM, IRAK1)* y moléculas transmisoras de señales importantes en la activación de los linfocitos (*STAT4, BANK1, BLK* y *LYN*). Se han identificado mutaciones poco frecuentes en genes que codifican proteínas que regulan la integridad y la degradación de ácido nucleico. Cabe citar entre ellas las de los genes *TREX1,* que codifica una ADNasa; *SAMHD1,* una trifosfato hidrolasa; *RNASEH2A, B* y *C;* y *ADAR,* una adenosina hidrolasa específica de ARN en algunos pacientes con un síndrome parecido al lupus denominado síndrome de Aicardi-Goutieres, caracterizado por lesiones cutáneas, alteración del SNC, autoanticuerpos y una concentración alta de interferón. También se han detectado mutaciones en estos genes en un reducido número de pacientes con LES, y ello ha proporcionado información novedosa sobre la contribución probable de los ácidos nucleicos endógenos a la activación del sistema inmunitario inespecífico y a la patogenia del lupus.[4] Los datos disponibles indican un aspecto común: los genes asociados al lupus confieren una mayor activación o una alteración en la regulación de las respuestas inmunitarias innatas o adaptativas, con un aumento del interferón de tipo I observado a menudo asociado al genotipo de riesgo.

Desencadenantes ambientales

Se han estudiado varios posibles desencadenantes ambientales del lupus.[5] Aunque el predominio femenino del LES implica la participación de factores hormonales en la enfermedad, conceptos recientes señalan una posible contribución de la modificación epigenética o efectos de dosis del cromosoma X como responsables de al menos una parte del sesgo sexual. Se han propuesto los desencadenantes microbianos, en particular las infecciones virales, compatibles con los síntomas constitucionales que a menudo caracterizan la primera fase de la enfermedad. El virus de Epstein-Barr ha generado un particular interés entre los investigadores porque la frecuencia de infección previa en los pacientes con LES es significativamente superior a la de la población general (99 frente a 94%). Las pruebas de exposición a otros virus, como el citomegalovirus, son equivalentes entre los pacientes con LES y los sujetos control sanos. La exposición a la luz ultravioleta es un desencadenante bien descrito de las reactivaciones del lupus. Los posibles mecanismos son el daño del ADN, inducción de respuestas de estrés celular y la inducción de la apoptosis de las células cutáneas, lo que da lugar a la concentración de ácidos nucleicos y proteínas asociadas en vesículas de la membrana celular y a una mayor disponibilidad para su procesamiento por las células presentadoras de antígeno. Los datos también apoyan una asociación entre el consumo actual de tabaco y los anticuerpos contra el ADN bicatenario y la actividad del lupus. Ciertos fármacos, como la procainamida y la hidralacina, pueden inducir un síndrome análogo al lupus, pero los síntomas disminuyen habitualmente tras suspender el fármaco. Estas sustancias pueden favorecer la desmetilación del ADN, lo que altera la expresión de los genes y potencialmente aumenta la disponibilidad de ADN inmunoestimulador. Se ha publicado que las sulfamidas antibióticas inducen la reactivación del lupus en algunos pacientes. La administración de interferón α recombinante a los pacientes con neoplasias malignas sanguíneas o hepatitis C se ha asociado a la inducción de un síndrome lúpico. Además, los fármacos contra el factor de necrosis tumoral han inducido autoanticuerpos lúpicos y en ocasiones el lupus clínico en los pacientes con artritis reumatoide.

Desencadenantes inmunitarios

Los factores génicos y ambientales que aumentan la probabilidad de aparición del LES actúan probablemente sobre el sistema inmunitario para inducir la autoinmunidad y la inflamación y lesión tisular consiguiente. Además de los mecanismos que aumentan la disponibilidad de autoantígenos (como la luz ultravioleta), la expresión alterada de los productos génicos que median o regulan la apoptosis o la alteración en la eliminación de restos apoptósicos, dan lugar a la activación generalizada del sistema inmunitario y contribuye a la autoinmunidad en el lupus. En paralelo con los acontecimientos responsables de las respuestas inmunitarias eficaces dirigidas a microorganismos exógenos, la autoinmunidad que aparece en los pacientes con LES exige probablemente la activación de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. La respuesta inmunitaria innata se activa primero por patrones moleculares frecuentes expresados en el microbio y da lugar a una capacidad aumentada de la célula presentadora de antígeno y a la generación satisfactoria de una respuesta inmunitaria adaptativa específica frente al antígeno. La caracterización de la familia de TLR de receptores de reconocimiento del patrón ha proporcionado un punto de vista nuevo de los mecanismos a través de los cuales estímulos exógenos y endógenos, entre ellos los inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos, activan al sistema inmunitario innato y promueven la inducción de una respuesta inmunitaria adaptativa frente a lo propio.[6]

Interferón de tipo I

Estudios recientes de la expresión génica en las células mononucleares de la sangre periférica de pacientes con LES empleando la tecnología de las micromatrices han demostrado que la activación de los genes que regula el interferón de tipo I es una característica frecuente en los pacientes con una enfermedad activa y que podría representar una activación del sistema inmunitario innato. El interferón (IFN)-α podría ser responsable de muchas alteraciones inmunitarias observadas en el LES y se le identifica como un posible objetivo terapéutico. Se plantea que los inmunocomplejos que contienen ADN o ARN contribuyen a la producción de interferón de tipo I en el LES. El ADN desmetilado rico en CpG o el ARN asociado a proteínas ligadoras de ácidos nucleicos pueden activar las células dendríticas plasmocitoides y otras células del sistema inmunitario a través del TLR y así inducir la producción de interferón de tipo I (IFN-α o IFN-β) y otras citocinas proinflamatorias (e-fig. 266-1). Diversos efectos del interferón de tipo I sobre la función del sistema inmunitario son compatibles con la alteración de las respuestas inmunitarias observadas en los pacientes con LES, como la maduración de las células dendríticas, el aumento del cambio de clase de inmunoglobulina a isotipos de inmunoglobulina maduros (inmunoglobulina [Ig]G e IgA) y la inducción de mediadores solubles que aumentan la diferenciación del linfocito B y las respuestas inflamatorias, como el estimulador del linfocito B (BLyS) y el IFN-γ.[7] La inducción de un microambiente inmunoestimulador por el IFN-α puede apoyar el desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral dirigida a autoantígenos, en particular partículas intracelulares que contienen ácidos nucleicos y proteínas ligadoras de ácidos nucleicos. No se sabe por qué algunos sujetos inician la activación del sistema inmunitario dirigida contra autoantígenos y otros no. Además de sus efectos sobre la función del sistema inmunitario, el interferón de tipo I se ha asociado a disfunción celular endotelial y puede contribuir a la aparición de patología vascular ateroesclerótica en pacientes con lupus.[8]

Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos lúpicos más característicos se dirigen contra partículas intracelulares que contienen ácidos nucleicos y proteínas ligadoras de ácidos nucleicos. El conocimiento del significado de la inducción de estos autoanticuerpos particulares puede proporcionar pistas sobre la causa del LES. Un análisis reciente del espectro de autoanticuerpos presente en los sueros de sujetos a los que después se diagnosticó un LES ha señalado que los autoanticuerpos reactivos frente a ciertas proteínas ligadoras del ARN, como la proteína Ro, aparecen pronto en la fase preclínica de la enfermedad, junto a la positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA). A estos les siguen con frecuencia los anticuerpos contra el ADN y, finalmente, la aparición de anticuerpos específicos frente a las proteínas espliceosómicas Smith (Sm) y la ribonucleoproteína (RNP) aproximadamente en el momento del diagnóstico (fig. 266-1). Estas observaciones indican que las personas con progresión de proteínas contra la inmunidad humoral asociadas a ARN a anticuerpos que se unen al ADN y a otras especificidades son las que registran una autoinmunidad suficiente para manifestar síntomas clínicos. Aproximadamente un tercio de los pacientes con LES tiene autoanticuerpos reactivos con los fosfolípidos o las proteínas asociadas a ellos, en particular la β_2-glucoproteína I (β_2-GPI). Estos autoanticuerpos también pueden estar presentes independientemente del LES en el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 174).

Inmunocomplejos y complemento

La lesión en los tejidos y órganos en el LES está mediada por el depósito o formación en el mismo lugar de inmunocomplejos y la consiguiente activación del complemento y la inflamación. El sistema del complemento (cap. 50), compuesto de más de 30 proteínas que actúan en concierto para proteger al huésped frente a los microorganismos invasores, inicia la inflamación y lesión tisular. La activación del complemento favorece la quimiotaxia de células inflamatorias y genera fragmentos proteolíticos que potencian la fagocitosis por los neutrófilos y los monocitos. La vía clásica se activa cuando los anticuerpos se unen al antígeno y generan efectores potentes. Los mecanismos de activación de la vía alternativa difieren en que los inicia la unión de componentes del complemento activados espontáneamente en las superficies de los microorganismos patógenos o los propios tejidos. El C3a, una anafilotoxina que se

booksmedicos.org

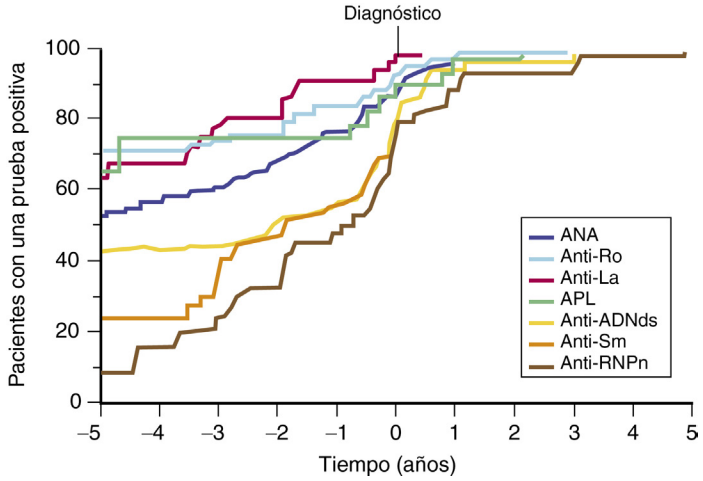

FIGURA 266-1. Proporción de pacientes con pruebas de anticuerpos positivas en relación con el momento del diagnóstico o a la aparición de la primera manifestación clínica del lupus eritematoso sistémico (LES). Para cada autoanticuerpo, se evaluó la proporción de pacientes con un resultado positivo en las pruebas en relación con el momento del diagnóstico o el momento de aparición del primer criterio clínico. En los análisis temporales desde el desarrollo del anticuerpo hasta el diagnóstico del LES, los anticuerpos antinucleares (ANA) aparecieron significativamente antes que los anticuerpos anti-Sm y los anticuerpos frente a la ribonucleoproteína nuclear (anti-RNPn), pero no significativamente antes que los antifosfolipídicos (APL), los anti-Ro, anti-La o anti-ADN bicatenario (anti-ADNds). (Tomado de Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:16.)

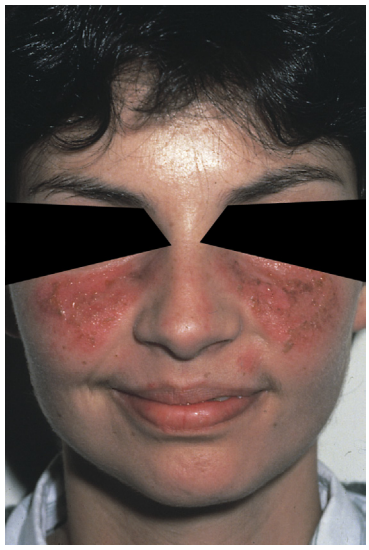

FIGURA 266-2. Exantema malar en una paciente con lupus eritematoso sistémico. Se observa que el exantema no sobrepasa el pliegue nasolabial. (Tomado de Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus: clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby; 1998.)

une a receptores en los leucocitos y otras células, causa la activación y liberación de mediadores inflamatorios. El C5a es una potente molécula soluble inflamatoria, anafilotóxica y quimiotáctica que promueve el reclutamiento y activación de neutrófilos y monocitos y media la activación de la célula endotelial a través de su receptor. La liberación de intermediarios reactivos del oxígeno y del nitrógeno es un mecanismo adicional que contribuye a la lesión del tejido.

Los tejidos atacados por la actividad del sistema inmunitario en el lupus son la piel, donde los inmunocomplejos y el complemento se depositan en un patrón lineal (como se demostró en la prueba de banda del lupus, en la que se identificaban anticuerpos depositados por medio de un marcado fluorescente), los glomérulos y las válvulas cardíacas. Los anticuerpos reactivos frente a las neuronas del hipocampo en el encéfalo pueden mediar la muerte excitotóxica. Los mecanismos inmunitarios e inflamatorios responsables de la vasculopatía del lupus son multifactoriales y no se han definido claramente. Se observa una lesión microvascular en las arterias esplénicas que se caracteriza por el típico patrón en piel de cebolla de depósito concéntrico de tejido conectivo. Además de la lesión vascular mediada por la inflamación, la trombosis, incluidos los microtrombos, contribuyen a la isquemia y la necrosis celular en el encéfalo y otros órganos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Síntomas constitucionales

El LES es una enfermedad que afecta a casi todos los componentes del sistema inmunitario y puede acompañarse de síntomas constitucionales similares a los que se ven en el marco de una infección microbiana. Son frecuentes la astenia, la cefalea, la pérdida de peso y la fiebre, junto a las artralgias generalizadas, las mialgias y la linfoadenopatía. El nivel de actividad del LES suele seguir un patrón de reactivaciones y remisiones, aunque algunos pacientes mantienen una enfermedad activa durante períodos prolongados. Es importante una vigilancia cuidadosa en busca de la aparición de una afectación de órganos importantes para asegurar un ajuste oportuno del tratamiento médico.

Piel y mucosas

La piel y las mucosas se afectan en la mayoría de los pacientes con lupus (tabla 266-1). El exantema facial eritematoso con una distribución en forma de mariposa a través de las prominencias malar y nasal y que respeta los pliegues nasolabiales es el exantema clásico del LES y se ve en el 30-60% de los pacientes (fig. 266-2). El exantema en mariposa lo desencadena a menudo la exposición al sol, pero la fotosensibilidad también puede demostrarse de forma difusa en otras zonas del cuerpo.

Las lesiones cutáneas discoides son placas eritematosas con cicatriz central y pueden estar cubiertas por una escama. Estas lesiones se ven en alrededor del 25% de los pacientes, afectan al cuero cabelludo o la cara y los pabellones auriculares, y pueden asociarse a la alopecia. Las lesiones discoides pueden estar presentes sin las manifestaciones sistémicas del LES (lupus discoide). Además de la alopecia cicatricial del lupus discoide, una alopecia más transitoria puede ser un signo clínico de aumento de la actividad de la enfermedad y se asocia a una apoptosis de las células en el folículo piloso.

La inflamación de la dermis profunda y la grasa subcutánea puede provocar una paniculitis lúpica, con nódulos duros dolorosos que a veces se adhieren a la epidermis para provocar irregularidades en la superficie de la piel. El lupus eritematoso cutáneo subagudo se ve en zonas expuestas al sol y puede consistir en placas eritematosas o lesiones psoriasiformes. Se asocia a autoanticuerpos frente a la proteína Ro (SSA) ligadora de ARN. Las úlceras mucosas, en especial en la mucosa bucal y la zona superior del paladar, se deben a una mucositis y son típicas del LES. Las manifestaciones de la vasculopatía también son frecuentes en el LES, incluido el espasmo arteriolar o los infartos en los pliegues ungueales, un patrón reticular difuso sobre la piel descrito como lívido reticular y lesiones petequiales y purpúricas o urticariales en las extremidades. La vasculopatía en el LES se asocia a menudo a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos.

Sistema osteomuscular

Las artralgias y la artritis no erosiva se encuentran entre las manifestaciones clínicas más frecuentes del LES y las experimentan más del 85% de los pacientes. Las

TABLA 266-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

MANIFESTACIÓN	FRECUENCIA APROXIMADA (%)
Cutánea	88
Artritis/artralgias	76
Neuropsiquiátrica	66
Pleuresía/pericarditis	63
Anemia	57
Fenómeno de Raynaud	44
Vasculitis	43
Ateroesclerosis	37
Nefritis	31
Trombocitopenia	30
Neuropatía sensitivomotora	28
Cardiopatía valvular	18
Hemorragia pulmonar alveolar	12
Pancreatitis	10
Miositis	5
Miocarditis	5

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas de la mano son las que con mayor frecuencia son sintomáticas, junto a las rodillas y las muñecas. En algunos pacientes (≈10%) pueden aparecer deformidades debidas a la lesión del tejido periarticular, un trastorno denominado *artropatía de Jaccoud*. El uso intenso de corticoesteroides en muchos pacientes con lupus puede acompañarse de la aparición de una osteoporosis, incluidas las fracturas osteoporóticas, o de osteonecrosis, más frecuente en las caderas, aunque la vasculopatía subyacente también puede contribuir al daño articular.

La inflamación de los músculos con aumento de la creatina fosfocinasa puede aparecer raramente en el LES, y la miopatía puede observarse como consecuencia del tratamiento con corticoesteroides. La fibromialgia, caracterizada por puntos gatillo dolorosos en localizaciones características, acompaña con frecuencia al LES y puede contribuir a la astenia y la depresión.

Sistema renal

La afectación renal es frecuente en el LES, y un 74% de los pacientes se afecta en algún momento de la evolución de su enfermedad y es un mal indicador pronóstico. La lesión renal se atribuye generalmente al depósito de inmunocomplejos circulantes o a la formación local de estos complejos en los glomérulos, y da lugar a la activación del complemento y al consiguiente reclutamiento de células inflamatorias. Además de la inflamación glomerular, la necrosis y la cicatrización, la lesión renal se caracteriza por lesiones vasculares, como la microangiopatía trombótica y la vasculitis extraglomerular. La enfermedad tubulointersticial con infiltración del intersticio por células mononucleares, atrofia tubular y fibrosis intersticial se detecta con frecuencia creciente, asociada a mal pronóstico de nefritis persistente y supervivencia renal. La hipertensión puede ser una consecuencia de una afectación renal significativa.

La mayoría de los casos de nefritis lúpica presenta un cuadro inmunopatológico complejo, pero, en general, el patrón de afectación renal refleja la zona de depósito de inmunoglobulinas y la calidad de los mecanismos efectores inducidos. El depósito mesangial de inmunoglobulinas induce la proliferación de la célula mesangial y se asocia a una hematuria microscópica y a una proteinuria leve (fig. 266-3). El depósito subendotelial de inmunocomplejos da lugar a una inflamación proliferativa y a una inflamación exudativa, junto a la hematuria, la proteinuria leve a moderada y la filtración glomerular reducida. El depósito subepitelial de inmunocomplejos adyacente a los podocitos y a lo largo de la membrana basal glomerular puede dar lugar a una nefritis membranosa con proteinuria en los límites nefróticos. Además, los anticuerpos antifosfolipídicos pueden apoyar el desarrollo de lesiones vasculares trombóticas o inflamatorias por dentro o por fuera de los glomérulos.

En 1975 se publicó por primera vez una clasificación de la nefritis lúpica de la Organización Mundial de la Salud con revisiones posteriores. Estas clasificaciones revisaron y reevaluaron de forma rigurosa los criterios de clasificación de la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society de la glomerulonefritis lúpica (GN) (e-tabla 266-2; v. tabla 121-7). La GN de la clase I y II implica el depósito mesangial de inmunocomplejos (clase I sin hipercelularidad mesangial y clase II con ella), la clase III describe la GN focal que afecta a menos del 50% de todos los glomérulos, la clase IV incluye la GN difusa que afecta al 50% o más de los glomérulos, la clase V designa la nefritis lúpica membranosa y la clase VI se caracteriza por lesiones escleróticas avanzadas. Las clases III y IV tienen subdivisiones para las lesiones activas y escleróticas, y la clase IV también tiene subdivisiones para la afectación segmentaria y global. El diagnóstico anatomopatológico incluye descripciones de la enfermedad tubulointersticial y vascular, así como de la afectación glomerular.

El pronóstico de la enfermedad de la clase I y la clase II es habitualmente bueno, mientras que la clase IV, la más frecuente forma de nefritis lúpica, tiene el peor pronóstico, en particular cuando la concentración sérica de creatinina está elevada en el momento del diagnóstico. La nefritis de la clase V ocurre en 10-20% de los pacientes, y el pronóstico a largo plazo depende del grado de proteinuria, de modo que la proteinuria leve tiene un buen pronóstico y el síndrome nefrótico con edema crónico un pronóstico más negativo. Hay que señalar que las venas renales pueden en ocasiones afectarse con una trombosis, lo que también contribuye al síndrome nefrótico. Esta complicación puede evaluarse mediante una ecografía renal (cap. 121).

Sistema cardiovascular

La pericarditis y los nódulos en las valvas se encontraban entre las primeras manifestaciones clínicas descritas en el LES. Solo de forma reciente se ha registrado bien la ateroesclerosis prematura. La pericarditis (cap. 77) es la manifestación cardíaca más frecuente, pero a veces solo se detecta en estudios de imagen o en necropsias. Es un componente de la serositis generalizada que forma parte a menudo del LES y se asocia a autoanticuerpos e inmunocomplejos locales. La pericarditis suele manifestarse en forma de dolor torácico subesternal que mejora inclinándose hacia delante y que puede exacerbarse con la inspiración o la tos. Los síntomas y los derrames asociados a la pericarditis responden bien a dosis moderadas (20-30 mg/día de prednisona) de tratamiento con corticoesteroides.

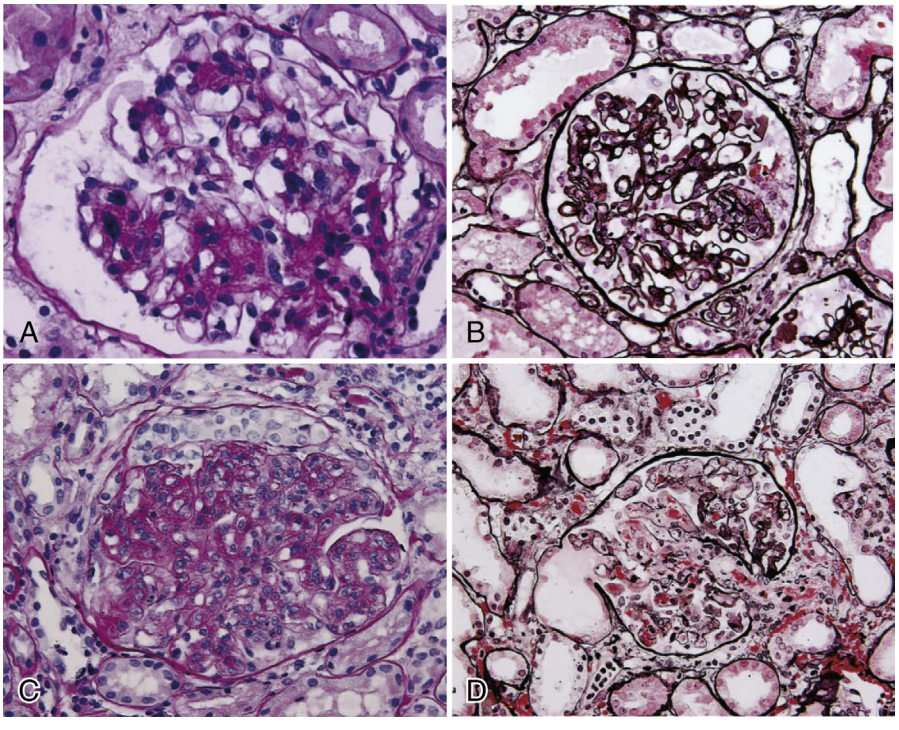

FIGURA 266-3. Aspecto anatomopatológico de la nefritis lúpica. A. Nefritis lúpica de clase II. Una microfotografía de microscopia óptica de un glomérulo que muestra una leve hipercelularidad mesangial (ácido peryódico de Schiff). **B.** Nefritis lúpica de clase III (A). Microfotografía de microscopia óptica que muestra un glomérulo con hipercelularidad segmentaria endocapilar, hipercelularidad mesangial, engrosamiento capilar de la pared y necrosis segmentaria capilar temprana (metenamina argéntica). **C.** Nefritis lúpica de clase IV-G (A/C). Un glomérulo presenta la proliferación global endocapilar, la afluencia de leucocitos y cuerpos apoptósicos, contornos dobles, formación de medias lunas con transformación tubular, esclerosis temprana y rotura de la cápsula de Bowman (ácido peryódico de Schiff). **D.** Microangiopatía trombótica en un paciente con lupus eritematoso sistémico y anticoagulante circulante. Un glomérulo muestra una trombosis capilar y arteriolar intensa, necrosis y edema de las células endoteliales, una afluencia de neutrófilos y estasis de eritrocitos. No hay signos de sedimentos inmunitarios (metenamina argéntica). (Tomado de Wenning JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241.)

booksmedicos.org

Las alteraciones valvulares en el LES van desde nódulos estériles que describieron inicialmente Libman y Sacks a engrosamientos valvulares inespecíficos (cap. 75). Los nódulos son inmóviles y habitualmente se localizan en el lado auricular de la válvula mitral y a veces en el lado arterial de la válvula aórtica. Las lesiones en el lado derecho son raras. Estos cambios estructurales pueden dar lugar en algunos casos a la insuficiencia valvular. Aunque los nódulos valvulares se detectan en la mayoría de los pacientes con LES en la necropsia, la valvulopatía clínica significativa es mucho menos frecuente (1-18%). Lo más probable es que las lesiones valvulares verrugosas de Libman y Sacks sean de naturaleza inflamatoria y pueden acompañarse de anticuerpos antifosfolipídicos.

La ateroesclerosis prematura y acelerada es un factor prevalente en los pacientes con lupus, y se ha demostrado una placa ateroesclerótica carotídea preclínica en el 37% de los pacientes con LES a diferencia del 15% en los controles con una edad y sexo parecidos. Se aplican los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, pero el diagnóstico de LES es en sí mismo un factor de riesgo significativo de ateroesclerosis prematura (cap. 70). Entre los mecanismos relacionados con el lupus que implican riesgo adicional de ateroesclerosis, el IFN-α y la modificación oxidativa de las proteínas asociadas a lípido contribuyen a la acumulación de daño vascular.[9] La mortalidad por la ateroesclerosis puede ser hasta 10 veces mayor en los pacientes con LES que en los controles con una edad y sexo similares.

Aunque no es específico del LES, el fenómeno de Raynaud (cap. 80), caracterizado por vasoespasmo episódico y oclusión de las arterias de los dedos en respuesta al frío y al estrés emocional, es una manifestación en hasta el 60% de los pacientes con LES y contribuye al dolor y a veces la necrosis de los extremos distales de las extremidades. La coloración de los dedos cambia clásicamente de la palidez a la cianosis y después al rubor a medida que la perfusión vascular se deteriora y a continuación se produce la reperfusión. Además, las pequeñas arterias, arteriolas y capilares pueden verse afectadas por la vasculitis y la necrosis fibrinoide con manifestaciones clínicas que incluyen las telangiectasias periungueales, el dolor abdominal y los síntomas neuropsiquiátricos.

Sistema pulmonar

La pleuritis es la manifestación más frecuente de la afectación pulmonar en el LES y aparece en alrededor del 30% de los pacientes en algún momento de su enfermedad. La pleuritis se caracteriza por dolor con la respiración y derrames exudativos (cap. 99). La afectación parenquimatosa es menos frecuente, pero puede basarse en diferentes mecanismos, como la neumonitis sin infección demostrada y a veces la hemorragia alveolar (en hasta el 12% de los pacientes), la embolia pulmonar secundaria a la trombosis venosa o la hipertensión pulmonar con aumento de la resistencia pulmonar y reducción de la capacidad de difusión.

Afectación neuropsiquiátrica

Las manifestaciones clínicas del LES relacionadas con el sistema nervioso son neurológicas y psiquiátricas. La enfermedad puede afectar a los sistemas nerviosos central y periférico. El American College of Rheumatology ha identificado 19 síndromes neuropsiquiátricos que pueden asociarse al LES, y la validación de estas observaciones neuropsiquiátricas se ha apoyado en varios estudios independientes. Las manifestaciones más frecuentes que son probablemente atribuibles a la cerebritis del LES son la disfunción cognitiva, presente en el 17-66% de los pacientes con LES; la psicosis o los trastornos del humor, la primera descrita en hasta el 8% de los pacientes; la enfermedad cerebrovascular en el 5-18% de los pacientes; y las convulsiones, presentes en el 6-51% de los pacientes. La cefalea también es frecuente. Como ninguna de estas manifestaciones del SNC se encuentra exclusivamente en el LES, puede ser difícil estar seguro de que un cierto síntoma neuropsiquiátrico deba atribuirse al LES.

La evaluación del lupus neuropsiquiátrico depende de una anamnesis y una exploración cuidadosas y de un estudio de laboratorio y, en algunos casos, de estudios de imagen y análisis del líquido cefalorraquídeo para excluir una infección. La resonancia magnética es útil para detectar alteraciones intracraneales, que se ven en el 19-70% de los pacientes y son lesiones en la sustancia blanca, infartos cerebrales, trombosis de senos venosos y a veces atrofia. Pueden usarse pruebas de imagen más avanzadas como la angiografía por resonancia magnética y la espectroscopia por resonancia magnética para evaluar el flujo sanguíneo cerebral o el metabolismo neuronal.

La afectación de los nervios craneales y ocular, probablemente debida a una vasculopatía y a una isquemia focal, puede afectar a veces a la visión. La exploración ocular de la retina puede revelar manchas algodonosas como resultado de la isquemia o necrosis retiniana. Aunque rara, la mielopatía transversa, asociada con frecuencia a los anticuerpos antifosfolipídicos, puede tener consecuencias devastadoras, incluida la paraplejía. Las neuropatías sensitivomotoras, a menudo asimétricas, son más frecuentes (hasta el 28%) y se deben a una lesión de las fibras nerviosas pequeñas por la vasculopatía en las arterias pequeñas que las irrigan.

Como ocurre en la nefritis lúpica, los mecanismos fisiopatológicos responsables de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES son diversos y complejos. Datos recientes indican que los autoanticuerpos que muestran reactividad cruzada con los receptores para el glutamato de la superficie de la neurona y el ADN pueden mediar la muerte excitotóxica de las neuronas, y se ha propuesto que contribuyen a la disfunción cognitiva. Los anticuerpos dirigidos contra la proteína P ribosómica también se han asociado al lupus neuropsiquiátrico, y los anticuerpos antifosfolipídicos pueden contribuir a un estado de procoagulación, trombosis vascular e isquemia cerebral. Se ha demostrado claramente la vasculopatía cerebral mediante estudios angiográficos y anatomopatológicos. La vasculopatía no inflamatoria de los vasos pequeños es la lesión más frecuente y puede asociarse a microinfartos. Los mediadores inflamatorios, como las citocinas interleucina (IL)-6 e IFN-α y las metaloproteinasas de la matriz también contribuyen a las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES.

Aparato digestivo

Aunque infrecuente, la vasculitis del tubo digestivo o del mesenterio puede provocar dolor y necrosis intestinal. Menos frecuente que la pleuritis y la pericarditis, la peritonitis puede manifestarse en forma de derrame peritoneal y dolor abdominal. La pancreatitis aparece en menos del 10% de los pacientes, pero puede deberse también a trastornos vasculares. La hepatitis lupoide, un síndrome que se llamó así por la presencia de ANA en pacientes con hepatitis activa crónica, es un nombre confuso porque raramente se observan transaminasas elevadas en los pacientes con lupus.

Linfoadenopatía

Alrededor de un tercio de los pacientes con LES muestra una linfoadenopatía difusa en algún momento de la evolución de su enfermedad. Los ganglios no son dolorosos a menudo y a veces se considera el linfoma en el diagnóstico diferencial. La biopsia revela habitualmente una hiperplasia folicular, aunque algunas observaciones histopatológicas parecen similares a las de la linfoadenitis necrosante histiocítica, que es una manifestación de la enfermedad de Kikuchi, un síndrome autolimitado caracterizado por fiebre y linfoadenopatía. Estudios multicéntricos recientes han determinado la frecuencia de neoplasias malignas en pacientes con LES y han encontrado un aumento significativo de neoplasias malignas sanguíneas, en particular de linfoma no hodgkiniano. A veces se ve una esplenomegalia en el LES y la afectación del bazo se caracteriza por un aspecto histológico clásico en piel de cebolla que aparece en forma de círculos concéntricos de matriz de colágeno rodeando a las arterias esplénicas y a las arteriolas.

Sistema sanguíneo

Además de los autoanticuerpos bastante específicos del LES (anti-ADN, anti-Sm), también son frecuentes anticuerpos que se dirigen contra los elementos celulares de la sangre. Hay anemia en alrededor del 50% de los pacientes y es multifactorial. Puede asociarse a una prueba de Coombs positiva o a una hemólisis microangiopática (cap. 160) o refleja una enfermedad crónica (normocrómica, normocítica) (cap. 158). Se observa leucopenia, en particular la linfopenia, con un recuento de linfocitos que disminuye en el marco del aumento de la actividad de la enfermedad. Se han descrito anticuerpos que se unen a los linfocitos y los neutrófilos, y una mayor tendencia de los linfocitos a sufrir una apoptosis espontánea podría contribuir a la linfopenia. La púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 172) puede ser una manifestación temprana del LES, y la trombocitopenia, inducida a veces por autoanticuerpos antiplaquetarios, puede provocar una hemorragia que ponga en peligro la vida. También puede haber autoanticuerpos frente a factores de la coagulación y contribuir a una alteración para que se forme el coágulo y a las hemorragias.

Embarazo en el lupus y lupus neonatal

El debate sobre si el embarazo aumenta la probabilidad de que se exacerbe el lupus suscita diferencias entre los diferentes investigadores. Sin embargo, datos abundantes indican que los pacientes con LES tienen embarazos con resultados fetales peores que los sujetos sanos.[10] La hipertensión gestacional, el retraso del crecimiento fetal y la dificultad respiratoria del feto aumentan en los pacientes con LES y pueden llevar a una pérdida o parto prematuro del feto. La preeclampsia puede contribuir a un mal pronóstico de la madre y el feto y puede ser difícil de distinguir de una reactivación del lupus asociada a una nefritis lúpica.

El lupus neonatal es una entidad propia que puede aparecer en niños de madres con o sin un diagnóstico de LES.[11] El síndrome se caracteriza por lesiones cutáneas y bloqueo cardíaco congénito en el niño y la presencia de anticuerpos frente a las proteínas ligadoras de ARN Ro (SSA) o La (SSB) (o ambas) en la madre. La mortalidad en los niños con un bloqueo congénito es del 15-31%. En muestras de necropsia se ha demostrado el depósito de IgG anti-Ro en el corazón fetal, indicativo de la transferencia transplacentaria de autoanticuerpos maternos, y el tejido conectivo denso rodeando el sistema de conducción. Las pruebas prenatales en madres con lupus en busca de anticuerpos anti-Ro y anti-La son adecuadas, y la monitorización fetal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 266-2 ACTUALIZACIÓN DE LOS CRITERIOS REVISADOS DE 1982 PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

CRITERIO*	DEFINICIÓN
1. Exantema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares que no suele afectar a los pliegues nasolabiales
2. Exantema discoide	Manchas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; pueden aparecer cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas
3. Fotosensibilidad	Exantema como consecuencia de una reacción inusual a la luz del sol, por anamnesis u observación física
4. Aftas orales	Úlcera oral o nasofaríngea, generalmente indolora, observada por un médico
5. Artritis	Artritis no erosiva que afecta a 2 o más articulaciones periféricas y se caracteriza por dolor con la palpación, edema o derrame
6. Serositis	A. Pleuritis: antecedentes convincentes de dolor pleurítico o roce escuchado por un médico o pruebas de derrame pleural o B. Pericarditis: demostrada con electrocardiografía, roce o prueba de derrame pericárdico
7. Trastorno renal	A. Proteinuria persistente > 0,5 g/día o > 3+ si no se realiza la cuantificación o B. Moldes celulares: pueden ser eritrocitos, hemoglobina, granular, tubular o mixtos
8. Trastorno neurológico	A. Convulsiones: sin fármacos causales ni trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis, desequilibrio electrolítico) o B. Psicosis: sin fármacos causales ni trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis, desequilibrio electrolítico)
9. Trastorno hematológico	A. Anemia hemolítica: con reticulocitosis o B. Leucopenia: < 4.000/mm^3 totales en 2 o más ocasiones o C. Linfopenia: < 1.500/mm^3 en 2 o más ocasiones o D. Trombocitopenia: < 100.000/mm^3 sin fármacos causales
10. Trastorno inmunitario	A. Eliminada en actualización de 1997 B. Anti-ADN: anticuerpo frente a ADN natural con valores anómalos o C. Anti-Sm: presencia de anticuerpos frente al antígeno nuclear Sm o D. Indicios positivos de anticuerpos antifosfolipídicos basados en: 1) una concentración sérica anómala de anticuerpos anticardiolipínicos inmunoglobulina (Ig)G o IgM; 2) un resultado positivo en la prueba de detección del anticoagulante lúpico con un método estándar, o 3) un falso resultado serológico positivo a la sífilis que se sabe que es positivo durante al menos 6 meses y se confirma mediante la prueba de inmovilización de *Treponema pallidum* o la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescente (modificado en la actualización de 1997)
11. Anticuerpo antinuclear	Un valor anómalo del anticuerpo antinuclear mediante inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier momento y sin los fármacos conocidos por su asociación al síndrome del lupus inducido por fármacos

*La clasificación propuesta se basa en 11 criterios. Para identificar a los pacientes en estudios clínicos, se dirá que una persona tiene lupus eritematoso sistémico si hay 4 o más criterios de los 11, en serie o simultáneamente, durante cualquier período de observación.
Modificado de Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271.

cuidadosa desde la semana 16.ª de embarazo puede detectar defectos de conducción. Los corticoesteroides fluorados como la dexametasona han revertido el bloqueo cardíaco en algunos casos. Está investigándose la utilidad de la hidroxicloroquina en la prevención de las manifestaciones del lupus neonatal.

Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos

Los anticuerpos antifosfolipídicos representan una clase especial de autoanticuerpos que se ven en alrededor de un tercio de los pacientes con LES pero que pueden aparecer en sujetos que no tienen un diagnóstico de LES (cap. 171). Aunque al principio se pensó que estos anticuerpos eran específicos frente a los fosfolípidos expuestos en las membranas celulares, en particular tras el «vuelco» de las membranas de las células apoptósicas, datos extensos apoyan su reactividad primaria frente a las proteínas ligadoras de fosfolípidos, en particular β_2GPI. Ya sea en un síndrome antifosfolipídico primario o en el LES, los anticuerpos antifosfolipídicos se han asociado a trombosis venosas y arteriales.[12] Además de las trombosis vasculares, las manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolipídico son la enfermedad glomerular microangiopática trombótica, las lesiones valvulares cardíacas, la lividez reticular, la trombocitopenia, la anemia hemolítica y la afectación del SNC. Datos recientes indican que estos autoanticuerpos pueden contribuir a la pérdida del feto y a la restricción de su crecimiento al unirse a la placenta, lo que activa el sistema del complemento e induce inflamación. El síndrome antifosfolipídico catastrófico, desencadenado por el inicio agudo de una trombosis multisistémica (tres o más órganos), es resistente al tratamiento anticoagulante y es mortal en aproximadamente el 50% de los casos.[13]

DIAGNÓSTICO

Clasificación

Los criterios para la clasificación de los pacientes con LES con el fin de realizar estudios clínicos los ideó el American College of Rheumatology, y la revisión completa más reciente se publicó en 1982, con una actualización en 1997 (tabla 266-2). Los criterios son 11 características que engloban manifestaciones de la afectación cutánea y mucosa, la artritis, la serositis, la afectación renal, el trastorno neurológico, el trastorno sanguíneo, el trastorno inmunitario y un título anormal en la prueba del ANA, y se exigen al menos cuatro criterios para diagnosticar el LES. Los ANA tienen una especificidad baja pero fortalecen la sensibilidad de los criterios porque es positiva en casi todos los pacientes con lupus. Estos criterios no pretenden ser criterios diagnósticos porque más del 50% de los pacientes con LES no cumple cuatro criterios en ningún momento, aunque todos cumplen estos criterios en algún momento de la evolución de la enfermedad. Los criterios son útiles para recordar al médico las manifestaciones más características del LES, pero una anamnesis cuidadosa con una revisión detallada de sistemas y factores desencadenantes, así como los antecedentes familiares, es esencial para plantear la sospecha que lleve a un diagnóstico de LES. Como los fármacos pueden desencadenar un síndrome lúpico, hay que realizar una anamnesis farmacológica detallada. La procainamida y la hidralacina presentan un gran riesgo de aparición de lupus, y la quinidina, la isoniacida, la minociclina y el interferón α recombinante tienen un riesgo inferior. Al inicio de los síntomas clínicos, el diagnóstico de LES puede ser incierto porque muchas de las manifestaciones sistémicas del lupus pueden parecerse a las de otros trastornos, en particular infecciones virales o neoplasias malignas, y solo algunos de los síntomas clínicos típicos pueden expresarse en cualquier momento. Las manifestaciones importantes del LES son su naturaleza multisistémica y sus manifestaciones serológicas características. El diagnóstico diferencial del LES comprende otros trastornos reumáticos, como la artritis reumatoide y las vasculitis; las infecciones, como la artritis gonocócica, por el parvovirus B19 y la mononucleosis; la enfermedad inflamatoria intestinal; la púrpura trombocitopénica trombótica; las reacciones a los fármacos; y las neoplasias malignas, en particular el linfoma. Hay que tener en cuenta que las manifestaciones clínicas del lupus se solapan con las de otras enfermedades reumáticas autoinmunitarias y pueden evolucionar con el tiempo. Muchos factores genéticos, ambientales e inmunitarios asociados a lupus se asocian también a otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas, y contribuyen con frecuencia a la configuración de un cuadro clínico complejo.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio pueden ser muy útiles para apoyar el diagnóstico de LES. Todos los elementos celulares de la sangre pueden verse afectados en el lupus, de manera que los hemogramas completos son pruebas esenciales que ayudan en el diagnóstico y el tratamiento. Un tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado (TTPa) puede indicar la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos

booksmedicos.org

patogénicos (cap. 171). Estos anticuerpos también se asocian a un falso resultado positivo en la prueba serológica de la sífilis, una observación que tiene sobre todo un interés histórico.

La evaluación de la enfermedad renal en el LES consta de un análisis de orina con análisis microscópico del sedimento, el nitrógeno ureico y la creatinina séricas, y la obtención de una muestra de orina a las 24 h (o bien, índice proteína:creatinina en una muestra de orina) para calcular la depuración de proteína y de creatinina. La albúmina sérica baja podría ser compatible con una proteinuria persistente y una GN membranosa, mientras que los moldes celulares de eritrocitos y leucocitos en el sedimento urinario indican una GN proliferativa. Aunque la biopsia renal solo suele realizarse cuando el resultado puede influir en las decisiones terapéuticas, la clasificación anatomopatológica de las características de la enfermedad renal puede proporcionar información pronóstica.

La velocidad de sedimentación globular (VSG), aunque un indicador muy inespecífico de inflamación sistémica, se determina a menudo y en muchos pacientes puede ser una indicación de la actividad de la enfermedad. Resulta interesante que la proteína C reactiva, un reactante de fase aguda, sea relativamente poco informativa en el LES porque es a menudo baja comparada con la VSG realizada al mismo tiempo.

Analizar y controlar las pruebas serológicas características del lupus puede apoyar con fuerza el diagnóstico de LES y, en algunos casos, puede ayudar a evaluar la actividad de la enfermedad. La prueba de ANA es positiva en casi todos los pacientes y no debe repetirse una vez que se ha demostrado que es positiva (tabla 266-3). Los anticuerpos contra el ADN bicatenario son frecuentes en el LES, y en algunos estudios se ha encontrado que vigilar su título puede ser útil para evaluar la actividad de la nefritis lúpica. Los autoanticuerpos específicos frente a las proteínas que se asocian a los ácidos nucleicos en partículas intracelulares están presentes en muchos pacientes y pueden apoyar el diagnóstico del LES. Los anticuerpos anti-Sm son muy específicos del LES y, junto a los anticuerpos anti-RNP, reaccionan con la partícula espliceosoma. Los anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB) son específicos frente a proteínas presentes en una partícula que contiene ARN y son frecuentes en pacientes con el síndrome de Sjögren y en madres de niños con lupus neonatal, y es una característica del LES. Es útil demostrar la presencia de anticuerpos anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro y anti-La cuando se está haciendo el diagnóstico de LES, pero los títulos de estos autoanticuerpos no ayudan a vigilar la actividad de la enfermedad.

Las proteínas del sistema del complemento las activan inmunocomplejos, como los que se forman en los pacientes con LES. Los productos de la activación debidos a la escisión enzimática de los componentes del complemento promueven la inflamación directamente, al unirse a receptores de la superficie celular presentes en los fagocitos mononucleares, e indirectamente, actuando como sustancias quimiotácticas para reclutar células inflamatorias. La reducción de las concentraciones de dos de los componentes más estables del complemento, C3 y C4, es típica en el suero, y la reducción de C3 y C4 es a menudo un indicador de su mayor consumo y de la mayor actividad de la enfermedad. Algunos laboratorios usan además una medida funcional de la actividad hemolítica total del complemento (CH_{50}).

Es el cuadro global aportado por una anamnesis cuidadosa, una exploración física y los datos sanguíneos, urinarios y serológicos el que apoya el diagnóstico de LES. Debe reconocerse que hay una heterogeneidad considerable entre los pacientes y que diferentes combinaciones de manifestaciones clínicas caracterizarán a un sujeto. Como es el caso de muchas enfermedades sistémicas, la infección y algunas neoplasias malignas pueden tener un cuadro análogo y deben incluirse en el diagnóstico diferencial hasta que el diagnóstico de LES sea seguro.

TABLA 266-3 AUTOANTICUERPOS ASOCIADOS AL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

ANTÍGENO DIANA	FRECUENCIA APROXIMADA
Antígenos nucleares	99
ADN bicatenario	70
Sm	38
RNP (U1-RNP)	33
Ro (SSA)	49
La (SSB)	35
Fosfolípidos	21
P ribosómico	10

TRATAMIENTO

Tto

Aunque el conocimiento actual de los factores de riesgo génicos del LES no es suficiente para predecir en quiénes se desarrollará la enfermedad, una vez hecho el diagnóstico son fundamentales el asesoramiento y educación periódicos para tratar a los pacientes con LES. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten los desencadenantes conocidos de las exacerbaciones de la enfermedad, como la luz ultravioleta, y se les debe instruir respecto a la necesidad de un reposo adecuado. El embarazo debe llevarse con precaución y con una vigilancia cuidadosa. Los pacientes con lupus deben ser informados de que existen datos que indican que los anticonceptivos orales[A1] y el tratamiento restitutivo con estrógenos[A2] no contribuyen a las exacerbaciones de la enfermedad.

Tratamiento médico tradicional

Las manifestaciones clínicas del lupus que no afectan a sistemas orgánicos importantes pueden tratarse a menudo con antiinflamatorios no esteroideos, dosis bajas de corticoesteroides y antipalúdicos. Los corticoesteroides (cap. 35) son inmunodepresores que modulan muchas funciones de los linfocitos y los monocitos, como la producción de citocinas proinflamatorias. La prednisona por vía oral en dosis de 5 a 30 mg diarios es eficaz para los síntomas constitucionales, las artralgias, la pericarditis y la pleuritis, y la afectación cutánea. A veces se aplican corticoesteroides tópicos a las lesiones cutáneas. Aunque eficaces, los corticoesteroides también tienen efectos tóxicos que complican la morbilidad asociada al lupus. La inmunodepresión amplia mediada por estos fármacos contribuye a la proclividad a la infección que es inherente al LES. La osteonecrosis, las fracturas osteoporóticas, la cataratas subcapsulares posteriores, la diabetes, la miopatía, la hipertensión, la insuficiencia suprarrenal y los trastornos emocionales son efectos perjudiciales adicionales de los corticoesteroides.

Los fármacos antipalúdicos, con más frecuencia la hidroxicloroquina administrada en dosis de 200 a 400 mg/día, se han usado desde hace tiempo para controlar la afectación cutánea y las artralgias y se usan habitualmente en la mayoría de los pacientes con lupus. Un importante estudio canadiense que demostró una mayor frecuencia de reactivación de la enfermedad en los pacientes que habían suspendido la hidroxicloroquina contribuyó a su uso reciente en el lupus para una amplia variedad de manifestaciones clínicas. La hidroxicloroquina se ha asociado a una menor incidencia de trombosis, un mecanismo que podría influir en la vasculopatía y la lesión de órganos finales. Un mecanismo adicional de acción es a través de la vía del TLR, que es responsable de la activación de las respuestas inmunitarias innatas.[14] Los efectos de los fármacos antipalúdicos sobre la acidificación de las vesículas intracelulares donde el TLR se asocia a sus ligandos puede inhibir la activación de la célula inmunitaria mediada por ácidos nucleicos estimuladores. Los antipalúdicos se toleran bien. Debido a que en casos raros pueden producir efectos adversos oculares, las exploraciones oculares deben preceder a la iniciación del tratamiento y repetirse cada 6-12 meses.

Tratamiento de enfermedad grave de un sistema orgánico

Si la enfermedad es más grave, como nefritis activa, enfermedad del SNC o vasculitis sistémica, una dosis diaria de 60 mg de prednisona o de 1 g de metilprednisolona intravenosa durante 3 días neutraliza en ocasiones la actividad patológica. En diversas circunstancias es necesario un tratamiento inmunodepresor, citotóxico o biológico adicional. Es útil el algoritmo que describe las directrices de tratamiento farmacológico de la nefritis del lupus elaborado por el Task Force Panel, constituido en el marco del American College of Rheumatology, porque la nefritis del lupus es la manifestación clínica más grave del LES en un sistema orgánico (fig. 266-4).[15] Puede aplicarse un método parecido para otras reagudizaciones clínicas importantes de la enfermedad. Las reagudizaciones del lupus, con descompensación rápida de la función renal, enfermedad del SNC (convulsiones, accidentes cerebrovasculares o psicosis), vasculopatía o vasculitis diseminada, pueden ser mortales y deben identificarse con prontitud y tratarse de manera intensiva.[16] Una atención meticulosa a la vigilancia para detectar una infección concurrente o sobreañadida es una prioridad importante durante el tratamiento de una reagudización grave del lupus y puede ser bastante difícil distinguir entre sepsis, lupus activo o síndrome antifosfolipídico. Por lo general, al tratamiento con dosis altas de corticoesteroides se le añade ciclofosfamida en el contexto de una reagudización grave, aunque está aumentando el uso de micofenolato de mofetilo en circunstancias en las que el médico o el paciente prefieren evitar los efectos secundarios de la ciclofosfamida.[A3,A4] Varios estudios comparativos aleatorizados han investigado las opciones para mantener la mejoría en los pacientes que responden al tratamiento de inducción en el contexto de una reagudización de la nefritis del lupus, y los datos recientes son favorables al micofenolato de mofetilo frente a la azatioprina.[A5,A6] La FDA ha aprobado un fármaco biológico, el belimumab, anticuerpo monoclonal que reacciona con BLyS, para el tratamiento del LES activo autoanticuerpo-positivo junto con tratamiento convencional; sin embargo, el fármaco aún no se ha probado en los pacientes con nefritis lúpica u otras manifestaciones graves de lupus. A continuación se analizan los fármacos utilizados en el tratamiento del lupus.

Fármacos inmunodepresores

Fármacos alquilantes

Aproximadamente el 33% de los pacientes con lupus recibe tratamiento citotóxico durante el curso de su enfermedad. La ciclofosfamida es un fármaco

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

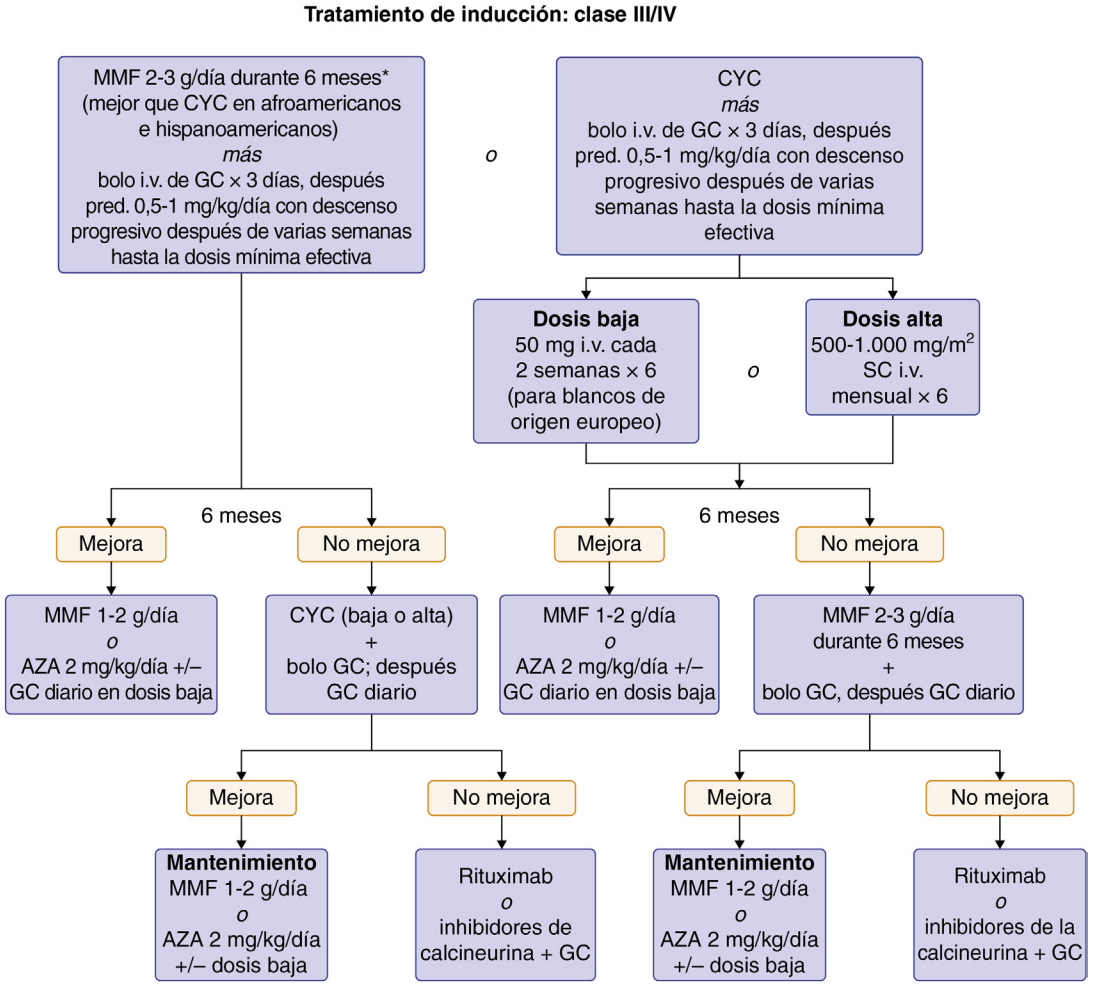

FIGURA 266-4. Algoritmo para el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica. Directrices elaboradas por el Task Force Panel del American College of Rheumatology para el tratamiento de la nefritis lúpica de clase III/IV. Consúltese la referencia bibliográfica 15 para las directrices de tratamiento de la nefritis lúpica de clase III/IV con semilunas y la nefritis lúpica membranosa de clase V sin cambios proliferativos y proteinuria en grado nefrótico. *El TASK Force Panel prefirió el micofenolato de mofetilo (MMF) a la ciclofosfamida (CYC) en pacientes que desean conservar la fertilidad. AZA = azatioprina; GC = glucocorticoide; i.v. = intravenoso; pred. = prednisona; SC = superficie corporal. (Tomado de Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:797-808.)

citotóxico que ha sido uno de los tratamientos más fiables y estudiados para las manifestaciones orgánicas sistémicas del lupus, en particular la nefritis lúpica y la afectación del SNC.

Los estudios realizados en los National Institutes of Health en los años ochenta llevaron a recomendar un régimen estándar de ciclofosfamida, 0,5-1 g/m^2 de superficie corporal por vía intravenosa una vez al mes durante 6 meses, seguido de un cuarto de esa dosis durante 2 años. La ciclofosfamida suele darse con prednisona por vía oral en dosis decrecientes o a veces con pulsos de metilprednisolona. Aunque este régimen controla a menudo la GN, no se ha demostrado que aumente la supervivencia global de los pacientes, y la ciclofosfamida se asocia a efectos adversos significativos, como la citopenia, la infección, el fracaso gonadal y las neoplasias malignas. Estudios clínicos recientes han incluido regímenes inmunodepresores modificados, como una inducción de 6 meses seguida del mantenimiento con fármacos inmunodepresores menos tóxicos, como la azatioprina o, mejor aún, el micofenolato de mofetilo (MMF). La ciclofosfamida está relativamente contraindicada en las mujeres embarazadas.

Inhibidores de la síntesis de purinas

La azatioprina se ha usado para el tratamiento de la nefritis lúpica y ha sido un fármaco ahorrador de esteroides en el LES durante muchos años. La azatioprina inhibe la síntesis de ADN e inhibe las vías transmisoras de señales clave en los linfocitos T. La azatioprina se administra con frecuencia en dosis de 2 a 3 mg/kg/día administradas en forma de comprimidos. Los efectos tóxicos de la azatioprina afectan a la médula ósea y dan lugar a citopenias, así como a problemas hepáticos, que a veces producen transaminitis. Su uso se ha asociado en casos raros al linfoma no hodgkiniano (cap. 185). Se ha usado con seguridad en mujeres embarazadas.

El MMF es un inhibidor que se une a la isoforma de la monofosfato de inosina deshidrogenasa que media la síntesis de purinas en los linfocitos activados. Ha mostrado un buen resultado en la inhibición del rechazo de aloinjertos. Ensayos clínicos recientes han comparado el MMF con la ciclofosfamida intravenosa para el tratamiento de inducción en la nefritis lúpica; los resultados demostraron la equivalencia del MMF y la ciclofosfamida en los pacientes con nefritis lúpica.[A7] En un estudio aleatorizado, el MMF (1 g dos veces al día) fue más efectivo que la azatioprina como tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica, con una disminución del porcentaje de fracaso terapéutico del 32 al 16%.[A8]

Metotrexato

El metotrexato es un antagonista del folato que se usa con frecuencia en la artritis reumatoide. Un ensayo a doble ciego, controlado con placebo y con asignación aleatoria de metotrexato por vía oral (15-25 mg/semana durante 6 meses) en el LES controló la enfermedad y permitió reducir la prednisona. Las manifestaciones clínicas que más respondieron fueron cutáneas y articulares.

Tratamientos complementarios y de otro tipo

Gammaglobulinas intravenosas

Aunque no disponemos de datos positivos de ensayos controlados de gammaglobulinas intravenosas, los casos clínicos y la experiencia clínica indican que la administración de mezclas de fracciones de IgG puede a veces recuperar el control del lupus refractario a otros tratamientos. Un régimen frecuente es el de 2 g/kg en dosis divididas durante un período de 3 a 5 días. Se han propuesto varios mecanismos para este tratamiento, como el bloqueo de los receptores para el Fc, la modulación de la función linfocítica a través de receptores para el Fc, el aumento del catabolismo de las inmunoglobulinas patogénicas y las acciones de anticuerpos antiidiotípicos que forman parte de la IgG administrada.

Recambio plasmático

La eliminación de anticuerpos e inmunocomplejos patogénicos es el objetivo del recambio plasmático, pero hay pocos datos que apoyen la utilidad de este tratamiento. Sin embargo, el recambio plasmático ha resultado útil en ocasiones en pacientes con lupus y complicaciones que ponían en peligro su vida en los que las manifestaciones clínicas podían atribuirse claramente a autoanticuerpos patogénicos. En particular, el recambio plasmático ha sido eficaz en casos de púrpura trombocitopénica trombótica asociada al LES (cap. 172).

Tratamientos biológicos

Se están investigando de forma activa tratamientos biológicos (cap. 36) en ensayos clínicos, pero solo un fármaco se ha mostrado eficaz en la fase III de los estudios.

booksmedicos.org

El belimumab, un anticuerpo monoclonal, bloquea la supervivencia del linfocito B y la señal de diferenciación. Con una dosis de 1 o 10 mg/kg por vía intravenosa los días 1 y 28 y después cada 28 días durante 48 semanas, el belimumab redujo la actividad de la enfermedad con medidas confirmadas y con una evaluación médica global y disminuyó las concentraciones de autoanticuerpos.[A9] En un segundo estudio, el belimumab, 10 mg/kg por vía intravenosa los días 0, 14 y 28, y después cada 28 días –la pauta posológica recomendada en la actualidad, durante 72 semanas, añadido al tratamiento convencional–, mejoró significativamente el porcentaje de respuesta, actividad de la enfermedad y reagudizaciones graves, con una tolerabilidad por lo general óptima en el LES.[A10] Los subgrupos clínicos que son más apropiados para el uso del belimumab, aprobado recientemente por la FDA, se determinarán mediante futuros ensayos clínicos y la experiencia clínica. Otros fármacos en investigación se dirigen a los linfocitos B, la activación de los linfocitos T y las citocinas.[17] El rituximab un anticuerpo monoclonal específico frente a la molécula CD20 de la superficie del linfocito B, está autorizado para los linfomas B y se ha usado en algunos pacientes con LES que responden mal a otros tratamientos. El rituximab elimina los linfocitos B, a menudo durante muchos meses, y puede limitar la activación del linfocito T al eliminar los linfocitos B activados que pueden servir de células presentadoras de antígeno. Sin embargo, los ensayos clínicos controlados con rituximab en el lupus no han demostrado su eficacia. En un estudio aleatorizado doble ciego comparativo con placebo de fase III en pacientes con nefritis lúpica proliferativa activa, el rituximab aumentó el número de pacientes con respuesta y la disminución de la concentración de anti-ADNds y de C3/C4, pero no mejoró los criterios de valoración clínicos después de 1 año de tratamiento.[A11] Se están estudiando otros fármacos que bloquean la supervivencia de los linfocitos B y los factores de diferenciación o se dirigen contra moléculas de la superficie de los linfocitos B. Las dianas en los linfocitos T son el CD28 y el coestimulador inducible (ICOS), una molécula de la superficie del linfocito T de la misma familia molecular que el CD28 y el CTLA4. El bloqueo de la activación de los linfocitos T mediante CTLA4-Ig, un inhibidor soluble de la unión del CD28 a su ligando, o la interacción de la inhibición del ligando ICOS-ICOS podría inhibir la diferenciación de los linfocitos B en el centro germinal. Están estudiándose anticuerpos monoclonales específicos para la mayoría de las isoformas de IFN-α, porque son un método racional a la vista del notable papel genético e inmunitario del interferón de tipo I en muchos pacientes con LES.[18] La IL-6 y el IFN-γ son otras citocinas contra las que pueden ir dirigidas los fármacos en estudio.

Tratamientos complementarios

Además de neutralizar la autoinmunidad y la inflamación en el LES, cuando está presente, es esencial neutralizar la hipertensión de manera adecuada. En las personas con nefritis lúpica, el tratamiento con un inhibidor de la angiotensina o con un antagonista de los receptores de angiotensina reduce la presión intraglomerular y, por tanto, disminuye la proteinuria. En los pacientes con antecedente de trombosis, que habitualmente tendrán anticuerpos antifosfolipídicos, se recomienda la warfarina a largo plazo. La posibilidad de utilizar estatinas en el lupus es interesante, porque tienen efectos antiinflamatorios e hipolipidemiantes, aunque todavía no se ha demostrado su eficacia para neutralizar la actividad de la enfermedad del lupus en estudios comparativos. Está estudiándose la utilidad de los suplementos de vitamina D en el lupus.

Orientaciones futuras

Los avances recientes en la inmunología básica, junto a una caracterización molecular y clínica detallada de cohortes de pacientes con LES, han dirigido la atención al papel que los factores de tipo adyuvante desempeñan en la activación de la respuesta inmunitaria innata a través del TLR. Los desencadenantes primarios de esa respuesta son desconocidos, pero datos abundantes apoyan la producción de interferón de tipo I como una consecuencia importante de la activación inmunitaria que influye en muchos aspectos de la función linfocítica, incluida probablemente la inducción de respuestas inmunitarias frente a antígenos propios. Además de los tratamientos biológicos en estudio en la actualidad que se dirigen contra los linfocitos T y B, pueden diseñarse futuros tratamientos que pueden inhibir la activación del TLR, los componentes de la transmisión de señales situados por debajo del TLR, detectores citoplásmicos de ácidos nucleicos estimuladores, o el propio interferón de tipo I. El reconocimiento de que el sistema del complemento contribuye de forma esencial a la inflamación desencadenada por los anticuerpos antifosfolipídicos, así como por los inmunocomplejos, proporciona dianas adicionales que podrían inhibirse con tratamientos y limitar la lesión tisular. La investigación continua de los factores génicos y ambientales que contribuyen a la proclividad a la enfermedad puede permitir la identificación de sujetos con riesgo de padecer LES y aclarar los principales estímulos que llevan a la autoinmunidad. La identificación de marcadores biológicos informativos que reflejen e incluso predigan las exacerbaciones de la enfermedad debería mejorar el tratamiento médico de los pacientes con lupus.

PRONÓSTICO

Aunque la supervivencia de los pacientes con un diagnóstico de LES es buena, el lupus sigue siendo una enfermedad en potencia mortal. El LES muestra un patrón de mortalidad bimodal, con muertes dentro del primer año atribuibles a un lupus activo y a infecciones y las muertes tardías atribuibles a una enfermedad ateroesclerótica cardiovascular. Estudios de cohortes recientes han calculado una supervivencia a los 5 años superior al 90%, y la mejora del tratamiento médico contribuye probablemente a los mejores resultados a diferencia de los primeros estudios, y una supervivencia a los 10 años del 85%. Sin embargo, una vez realizado el diagnóstico de LES, la remisión prolongada es rara. De 702 pacientes registrados en una clínica del lupus en Canadá, el 6,5% consiguió la remisión completa (puntuación de 0 en el SLE Disease Activity Index) y solo el 1,7% mantuvo la remisión durante al menos 5 años sin tratamiento. La presencia de cualquier lesión orgánica permanente dentro del primer año tras un diagnóstico de LES se asocia a una mala supervivencia a los 10 años (un 75% comparado con un 95% en los que no tienen una lesión orgánica permanente). Respecto al pronóstico renal, un aumento de la creatinina sérica en el momento del diagnóstico se ha correlacionado con un resultado adverso.

Estudios recientes de poblaciones minoritarias de EE. UU. han indicado que los factores pronósticos de una elevada actividad del lupus son las etnias hispana tejana y negra, la falta de seguros sanitarios y un escaso apoyo social. La raza negra y los anticuerpos contra el ADN bicatenario también pronostican una enfermedad muy activa, como la actividad previa de la enfermedad.

Los datos de un estudio multicéntrico de casi 10.000 pacientes han apoyado un incremento del riesgo de neoplasias malignas sanguíneas en los pacientes con LES, en particular del linfoma no hodgkiniano. Los factores pronósticos de un resultado fetal adverso en las madres con lupus son la afectación renal materna y la hipertensión.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2550-2558.
A2. Sanchez-Guerrero J, Gonzalez-Perez M, Durand-Carbajal M, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3070-3079.
A3. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Crus D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:61-64.
A4. Arends S, Grootscholten C, Derksen RH, Dutch Working Party on systemic lupus erythematosus.. et al. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:966-973.
A5. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2083-2089.
A6. Feng L, Deng J, Huo DM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18:104-110.
A7. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1103-1112.
A8. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365:1886-1895.
A9. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721-731.
A10. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918-3930.
A11. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1215-1226.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

267 ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

JOHN VARGA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica del tejido conectivo de causa desconocida. Aunque afecta con más frecuencia a mujeres de mediana edad, la ES aparece a cualquier edad y se asocia a morbilidad considerable y a aumento de la mortalidad. La enfermedad tiene una heterogeneidad clínica notable, con manifestaciones clínicas diversas y, por lo general, es de evolución progresiva.[1] El hallazgo característico de ES es el engrosamiento y el endurecimiento de la piel (esclerodermia), pero en la mayoría de los pacientes afecta también a los pulmones, el tubo digestivo, los riñones y el corazón. En las fases iniciales, se asocia a inflamación y autoinmunidad manifiestas, así como a disfunción microvascular. Con el tiempo, las alteraciones estructurales progresivas en los vasos sanguíneos pequeños y la fibrosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El belimumab, un anticuerpo monoclonal, bloquea la supervivencia del linfocito B y la señal de diferenciación. Con una dosis de 1 o 10 mg/kg por vía intravenosa los días 1 y 28 y después cada 28 días durante 48 semanas, el belimumab redujo la actividad de la enfermedad con medidas confirmadas y con una evaluación médica global y disminuyó las concentraciones de autoanticuerpos.[A9] En un segundo estudio, el belimumab, 10 mg/kg por vía intravenosa los días 0, 14 y 28, y después cada 28 días –la pauta posológica recomendada en la actualidad, durante 72 semanas, añadido al tratamiento convencional–, mejoró significativamente el porcentaje de respuesta, actividad de la enfermedad y reagudizaciones graves, con una tolerabilidad por lo general óptima en el LES.[A10] Los subgrupos clínicos que son más apropiados para el uso del belimumab, aprobado recientemente por la FDA, se determinarán mediante futuros ensayos clínicos y la experiencia clínica. Otros fármacos en investigación se dirigen a los linfocitos B, la activación de los linfocitos T y las citocinas.[17] El rituximab un anticuerpo monoclonal específico frente a la molécula CD20 de la superficie del linfocito B, está autorizado para los linfomas B y se ha usado en algunos pacientes con LES que responden mal a otros tratamientos. El rituximab elimina los linfocitos B, a menudo durante muchos meses, y puede limitar la activación del linfocito T al eliminar los linfocitos B activados que pueden servir de células presentadoras de antígeno. Sin embargo, los ensayos clínicos controlados con rituximab en el lupus no han demostrado su eficacia. En un estudio aleatorizado doble ciego comparativo con placebo de fase III en pacientes con nefritis lúpica proliferativa activa, el rituximab aumentó el número de pacientes con respuesta y la disminución de la concentración de anti-ADNds y de C3/C4, pero no mejoró los criterios de valoración clínicos después de 1 año de tratamiento.[A11] Se están estudiando otros fármacos que bloquean la supervivencia de los linfocitos B y los factores de diferenciación o se dirigen contra moléculas de la superficie de los linfocitos B. Las dianas en los linfocitos T son el CD28 y el coestimulador inducible (ICOS), una molécula de la superficie del linfocito T de la misma familia molecular que el CD28 y el CTLA4. El bloqueo de la activación de los linfocitos T mediante CTLA4-Ig, un inhibidor soluble de la unión del CD28 a su ligando, o la interacción de la inhibición del ligando ICOS-ICOS podría inhibir la diferenciación de los linfocitos B en el centro germinal. Están estudiándose anticuerpos monoclonales específicos para la mayoría de las isoformas de IFN-α, porque son un método racional a la vista del notable papel genético e inmunitario del interferón de tipo I en muchos pacientes con LES.[18] La IL-6 y el IFN-γ son otras citocinas contra las que pueden ir dirigidas los fármacos en estudio.

Tratamientos complementarios

Además de neutralizar la autoinmunidad y la inflamación en el LES, cuando está presente, es esencial neutralizar la hipertensión de manera adecuada. En las personas con nefritis lúpica, el tratamiento con un inhibidor de la angiotensina o con un antagonista de los receptores de angiotensina reduce la presión intraglomerular y, por tanto, disminuye la proteinuria. En los pacientes con antecedente de trombosis, que habitualmente tendrán anticuerpos antifosfolipídicos, se recomienda la warfarina a largo plazo. La posibilidad de utilizar estatinas en el lupus es interesante, porque tienen efectos antiinflamatorios e hipolipidemiantes, aunque todavía no se ha demostrado su eficacia para neutralizar la actividad de la enfermedad del lupus en estudios comparativos. Está estudiándose la utilidad de los suplementos de vitamina D en el lupus.

Orientaciones futuras

Los avances recientes en la inmunología básica, junto a una caracterización molecular y clínica detallada de cohortes de pacientes con LES, han dirigido la atención al papel que los factores de tipo adyuvante desempeñan en la activación de la respuesta inmunitaria innata a través del TLR. Los desencadenantes primarios de esa respuesta son desconocidos, pero datos abundantes apoyan la producción de interferón de tipo I como una consecuencia importante de la activación inmunitaria que influye en muchos aspectos de la función linfocítica, incluida probablemente la inducción de respuestas inmunitarias frente a antígenos propios. Además de los tratamientos biológicos en estudio en la actualidad que se dirigen contra los linfocitos T y B, pueden diseñarse futuros tratamientos que pueden inhibir la activación del TLR, los componentes de la transmisión de señales situados por debajo del TLR, detectores citoplásmicos de ácidos nucleicos estimuladores, o el propio interferón de tipo I. El reconocimiento de que el sistema del complemento contribuye de forma esencial a la inflamación desencadenada por los anticuerpos antifosfolipídicos, así como por los inmunocomplejos, proporciona dianas adicionales que podrían inhibirse con tratamientos y limitar la lesión tisular. La investigación continua de los factores génicos y ambientales que contribuyen a la proclividad a la enfermedad puede permitir la identificación de sujetos con riesgo de padecer LES y aclarar los principales estímulos que llevan a la autoinmunidad. La identificación de marcadores biológicos informativos que reflejen e incluso predigan las exacerbaciones de la enfermedad debería mejorar el tratamiento médico de los pacientes con lupus.

PRONÓSTICO

Aunque la supervivencia de los pacientes con un diagnóstico de LES es buena, el lupus sigue siendo una enfermedad en potencia mortal. El LES muestra un patrón de mortalidad bimodal, con muertes dentro del primer año atribuibles a un lupus activo y a infecciones y las muertes tardías atribuibles a una enfermedad ateroesclerótica cardiovascular. Estudios de cohortes recientes han calculado una supervivencia a los 5 años superior al 90%, y la mejora del tratamiento médico contribuye probablemente a los mejores resultados a diferencia de los primeros estudios, y una supervivencia a los 10 años del 85%. Sin embargo, una vez realizado el diagnóstico de LES, la remisión prolongada es rara. De 702 pacientes registrados en una clínica del lupus en Canadá, el 6,5% consiguió la remisión completa (puntuación de 0 en el SLE Disease Activity Index) y solo el 1,7% mantuvo la remisión durante al menos 5 años sin tratamiento. La presencia de cualquier lesión orgánica permanente dentro del primer año tras un diagnóstico de LES se asocia a una mala supervivencia a los 10 años (un 75% comparado con un 95% en los que no tienen una lesión orgánica permanente). Respecto al pronóstico renal, un aumento de la creatinina sérica en el momento del diagnóstico se ha correlacionado con un resultado adverso.

Estudios recientes de poblaciones minoritarias de EE. UU. han indicado que los factores pronósticos de una elevada actividad del lupus son las etnias hispana tejana y negra, la falta de seguros sanitarios y un escaso apoyo social. La raza negra y los anticuerpos contra el ADN bicatenario también pronostican una enfermedad muy activa, como la actividad previa de la enfermedad.

Los datos de un estudio multicéntrico de casi 10.000 pacientes han apoyado un incremento del riesgo de neoplasias malignas sanguíneas en los pacientes con LES, en particular del linfoma no hodgkiniano. Los factores pronósticos de un resultado fetal adverso en las madres con lupus son la afectación renal materna y la hipertensión.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2550-2558.
A2. Sanchez-Guerrero J, Gonzalez-Perez M, Durand-Carbajal M, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3070-3079.
A3. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Crus D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:61-64.
A4. Arends S, Grootscholten C, Derksen RH, Dutch Working Party on systemic lupus erythematosus.. et al. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:966-973.
A5. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2083-2089.
A6. Feng L, Deng J, Huo DM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18:104-110.
A7. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1103-1112.
A8. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365:1886-1895.
A9. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721-731.
A10. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918-3930.
A11. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1215-1226.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

267 ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

JOHN VARGA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica del tejido conectivo de causa desconocida. Aunque afecta con más frecuencia a mujeres de mediana edad, la ES aparece a cualquier edad y se asocia a morbilidad considerable y a aumento de la mortalidad. La enfermedad tiene una heterogeneidad clínica notable, con manifestaciones clínicas diversas y, por lo general, es de evolución progresiva.[1] El hallazgo característico de ES es el engrosamiento y el endurecimiento de la piel (esclerodermia), pero en la mayoría de los pacientes afecta también a los pulmones, el tubo digestivo, los riñones y el corazón. En las fases iniciales, se asocia a inflamación y autoinmunidad manifiestas, así como a disfunción microvascular. Con el tiempo, las alteraciones estructurales progresivas en los vasos sanguíneos pequeños y la fibrosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en varios órganos producen insuficiencia orgánica. Aunque no hay ningún tratamiento modificador de la enfermedad aprobado para la ES, las medidas terapéuticas actuales neutralizan los síntomas, ralentizan el avance de la enfermedad, mejoran la calidad de vida y prolongan la supervivencia. La presencia de esclerodermia (piel dura) distingue la ES de otras enfermedades autoinmunitarias y reumáticas, si bien la induración de la piel es también relevante en formas localizadas de esclerodermia y en varias enfermedades sin relación con esta (tabla 267-1).

Clasificación

Esclerosis sistémica

La ES se clasifica clínicamente en dos subgrupos: esclerosis sistémica cutánea difusa (ESCD) y esclerosis sistémica cutánea limitada (ESCL), definidas por el patrón de afectación cutánea y asociadas a manifestaciones clínicas y analíticas diferentes, y por su evolución natural (tabla 267-2). En la ESCL, la afectación cutánea se limita a los dedos de las manos y de los pies, la región distal de las extremidades y la cara, sin afectar al tronco ni a la región proximal de las extremidades. La ESCD se caracteriza por afectación de la piel proximal a los codos y las rodillas, incluyendo el tronco, y la región distal de las extremidades. En pacientes con ESCL, el fenómeno de Raynaud precede a menudo a otras manifestaciones de la enfermedad. A diferencia de la ESCL, la ESCD es, por lo general, rápidamente progresiva y puede complicarse con fibrosis pulmonar temprana, hipertensión acelerada e insuficiencia renal aguda. La combinación de calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia (esclerodermia de los dedos de la mano) y telangiectasias en un subgrupo de pacientes con ESCL se denomina *síndrome CREST*. Los pacientes con este síndrome presentan, por lo general, una evolución lenta y un pronóstico relativamente bueno. El fenómeno de Raynaud y otras características clínicas y analíticas de ES en ausencia de engrosamiento cutáneo patente son el elemento fundamental de la ES sin esclerodermia.

TABLA 267-1 ENFERMEDADES CON ENDURECIMIENTO CUTÁNEO DE TIPO ESCLERODÉRMICO

- Esclerosis sistémica (ES)
  - ES cutánea limitada
  - ES cutánea difusa
- Esclerodermia localizada
  - Morfea (placas, en gotas, generalizada)
  - Morfea panesclerótica
  - Esclerodermia lineal, «esclerodermia en golpe de sable» *(coup de sabre)*
- Escleredema y escleredema diabético
- Escleromixedema (mucinosis papular)
- Síndrome fibrosante nefrógeno (fibrosis sistémica nefrógena)
- Enfermedad crónica del injerto contra el huésped
- Fascitis difusa con eosinofilia (enfermedad de Shulman, fascitis eosinofílica)
- Síndrome eosinofilia-mialgia
- Enfermedades parecidas a la esclerodermia inducidas por sustancias químicas
  - Enfermedad inducida por el cloruro de vinilo, otros disolventes
  - Fibrosis cutánea inducida por pentazocina
  - Otras asociaciones farmacológicas
- Síndrome paraneoplásico

TABLA 267-2 CLASIFICACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

CARACTERÍSTICAS	ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA LIMITADA	ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA DIFUSA
Endurecimiento cutáneo	Limitado a los dedos, la parte distal de los codos, la cara; progresión lenta	Difuso: dedos, extremidades, cara, tronco; progresión rápida; fricciones en el tendón
Fenómeno de Raynaud	Precede a la afectación cutánea; a menudo grave; asociado a isquemia crítica	El inicio coincide o sigue a la afectación cutánea
Fibrosis pulmonar	Ocasional, moderadamente grave	Frecuente, temprana, puede ser progresiva e intensa
Hipertensión arterial pulmonar	Frecuente, tardía, puede ser aislada	Ocasional, normalmente asociada a la fibrosis pulmonar
Crisis de esclerodermia renal	Poco frecuentes	Ocurren hasta en el 15%; al principio
Calcinosis cutánea	Frecuente, prominente	Infrecuente
Autoanticuerpos característicos	Frente al centrómero	Frente a la topoisomerasa I (Scl-70) y polimerasa III del ARN

Trastorno mixto del tejido conectivo

El trastorno mixto del tejido conectivo (TMTC) es un síndrome de solapamiento que se describió por primera vez en 1971 y se caracteriza por rasgos del lupus eritematoso sistémico (LES), de la ES y la miositis, todos ellos en el mismo paciente. En la primera fase, la mayoría de los pacientes tiene el fenómeno de Raynaud asociado a edema en las manos y a signos de una enfermedad inflamatoria muscular. Con el paso del tiempo, estos pacientes manifiestan de forma secuencial otras características de enfermedades del tejido conectivo, entre ellas la pericarditis, la alteración de la motilidad esofágica, la esclerodactilia, la neuropatía y la hipertensión arterial pulmonar (HAP). No hay artritis erosiva. Por otro lado, algunos pacientes presentan una afectación renal aguda similar a las crisis de esclerodermia renal. En las fases tempranas de este trastorno suele ser difícil predecir si el paciente llegará a tener una enfermedad definida del tejido conectivo como la ES o el LES o si finalmente será diagnosticado de TMTC. Una característica diagnóstica del TMTC es la presencia en el suero de un autoanticuerpo muy característico específico frente a la proteína ribonuclear U1 (U1-RNP). La mayoría de los pacientes con un TMTC tiene valores muy altos (a menudo > 1:1.000) del autoanticuerpo frente a la U1-RNP. Algunos rasgos del TMTC podrían responder al tratamiento con corticoides. En conjunto, los pacientes con un TMTC suelen tener un pronóstico mejor que los que tienen ES.

Esclerodermia localizada

La esclerodermia localizada hace referencia a una familia de enfermedades cutáneas benignas que afectan principalmente a los niños. Estas enfermedades se caracterizan por zonas poco llamativas de endurecimiento cutáneo sin que haya fenómeno de Raynaud ni afectación sistémica. La piel con lesiones está descolorida y endurecida y desde el punto de vista histológico puede ser indistinguible de la ES. La esclerodermia localizada presenta varias formas. Cuando produce placas solitarias únicas o múltiples de induración, se denomina morfea. Si estas placas confluyen, se conoce como morfea generalizada. Las lesiones suelen tener una distribución asimétrica y no afectan a los dedos. Algunas personas tienen un endurecimiento amplio e incapacitante (morfea panesclerótica). El endurecimiento de la piel puede seguir una distribución lineal, con mayor frecuencia en las extremidades inferiores (esclerodermia lineal). En los niños, la esclerodermia lineal puede complicarse con un retraso del crecimiento y contracturas articulares.

EPIDEMIOLOGÍA

La ES es una enfermedad esporádica con una distribución mundial. La incidencia es de 9 a 19 casos por millón al año, con una estimación de 100.000 casos en EE. UU. Estudios realizados en diversos países hacen pensar que la incidencia de la ES está aumentando. Como otras enfermedades del tejido conectivo, la ES muestra un predominio femenino, en particular acentuado en la edad fértil. El pico de edad de inicio es de 30 a 50 años en las formas cutáneas limitada y difusa. Los sujetos de raza negra tienen una incidencia mayor y una edad de inicio más temprana que los de raza blanca, y es más probable que tengan la forma cutánea difusa de la ES asociada a la afectación pulmonar intersticial y a un pronóstico peor.

Etiología y exposiciones ambientales y laborales

Aunque se desconoce la causa de la ES, el inicio suele atribuirse a una interacción entre factores ambientales y predisposición génica. Los desencadenantes ambientales probables son laborales, alimentarios, médicos y relacionados con el estilo de vida y, posiblemente, algunos microorganismos infecciosos. Debido a que algunos autoanticuerpos de la ES presentan una reacción cruzada con ciertos epítopos asociados al virus, se ha propuesto el mimetismo molecular como un posible nexo patogénico entre la infección viral y la ES.

Los brotes epidémicos de los síndromes de tipo ES están ligados a exposiciones a tóxicos. Una epidemia del síndrome del aceite tóxico en los años ochenta afectó a más de 20.000 personas en España. El síndrome se caracterizaba por un endurecimiento cutáneo crónico y neuropatía, y el brote estaba ligado a la ingestión de aceites reprensados contaminados empleados para cocinar. Un brote del síndrome eosinofilia-mialgia (SEM) una década más tarde se ligó a la ingestión de suplementos dietéticos de L-triptófano sin prescripción empleados para el insomnio, la pérdida de peso y otras indicaciones. El síndrome se caracterizó por una eosinofilia de la sangre periférica y una mialgia grave en la fase aguda, seguida por un endurecimiento cutáneo difuso e intratable de tipo esclerodérmico. Ni el síndrome del aceite tóxico ni el SEM se asociaron al fenómeno de Raynaud ni a los autoanticuerpos específicos de la ES.

Las exposiciones laborales ligadas provisionalmente a la ES son el silicio (en los mineros), el cloruro de polivinilo, las resinas epoxi y los hidrocarburos aromáticos como el tolueno y el tricloroetileno. Ciertos fármacos, como la bleomicina, la pentazocina, el tratamiento hormonal restitutivo, la cocaína y los supresores del apetito, se han ligado a la ES o a la HAP. Aunque estudios recientes han indicado una posible asociación de la ES con los implantes mamarios de silicona, las investigaciones epidemiológicas a gran escala no establecieron un incremento del riesgo.

booksmedicos.org

Factores génicos

La contribución génica a la predisposición a la ES la indica el hecho de que el 1,6% de los pacientes tiene un pariente de primer grado con ES, una prevalencia sustancialmente mayor que en la población general (0,026). De hecho, los antecedentes familiares son el factor de riesgo identificado más importante de la ES. Además, los pacientes con ES tienen más probabilidad de que sus familiares de primer grado presenten fenómeno de Raynaud y neumopatía intersticial, así como otras enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y tiroiditis. Los estudios de asociación del genoma completo y de genes candidatos en la ES han identificado una asociación a diversos locus HLA, así como a locus no HLA, como *STAT4, IRF4, PTPN22, TNIP-1, IRAK1, CD247* y *BANK1*, cada uno de los cuales codifica genes implicados en la regulación inmunitaria o en la autoinmunidad. Además, la mayoría de estos alelos de riesgo asociados a ES están vinculados también a otras enfermedades autoinmunitarias, sobre todo el LES.

BIOPATOLOGÍA

Las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de la ES reflejan una biopatología subyacente compleja que abarca tres procesos cardinales interrelacionados: la autoinmunidad y la inflamación, la lesión y obstrucción vasculares, y la fibrosis y acumulación excesiva de matriz en varios tejidos y órganos (fig. 267-1).[2] Esta tríada convencional está presente en mayor o menor grado en todos los pacientes con ES, y la contribución relativa variable de cada proceso al fenotipo individual es responsable de la heterogeneidad observada de esta enfermedad.

Anatomía patológica

La característica anatomopatológica distintiva de la ES es la constelación de la pérdida capilar (rarefacción) y la vasculopatía obliterante que coexisten con la fibrosis en la piel y en los órganos internos. En los primeros estadios de la enfermedad, puede detectarse la inflamación perivascular en muchos órganos antes de la aparición de la fibrosis. La lesión vascular se caracteriza por la proliferación de la íntima en las arterias de tamaño medio y pequeño, lo que provoca el estrechamiento luminal y la obliteración.[3] En las fases posteriores de la ES, la fibrosis es prominente en la piel, los pulmones, el tubo digestivo, el corazón, las vainas tendinosas, el tejido perifascicular que rodea el músculo esquelético y algunos órganos endocrinos.[4] La acumulación de tejido conectivo rico en colágeno, fibronectina, proteína de la matriz del cartílago oligomérico (COMP) y proteoglucanos desorganiza la estructura normal, lo que provoca el deterioro funcional de los órganos afectados.

En la piel, el depósito del colágeno dérmico provoca la obliteración de los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y otros anejos, así como la invasión de la capa adiposa subyacente con la compresión de los adipocitos. La epidermis es atrófica y afecta a las crestas interpapilares. En las últimas fases de la enfermedad, hay escasez de endotelio vascular y linfático. En los pulmones, el intersticio y los espacios alveolares están infiltrados con células inflamatorias al principio de la enfermedad. A medida que progresa, la fibrosis intersticial y el daño vascular, que a menudo coexisten dentro de las mismas lesiones, dominan el cuadro anatomopatológico. El patrón histológico más frecuente en la enfermedad pulmonar asociada a ES es la neumonitis intersticial inespecífica (NII). El engrosamiento progresivo de los tabiques alveolares provoca la obliteración de los espacios de aire, la formación de colmenas y la pérdida de los vasos sanguíneos pulmonares.

El engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares (fig. 267-2), que se observa mejor mediante tinción de elastina, subyace en la HAP (cap. 68). Estas lesiones vasculares recuerdan, aunque son distintas, las de la HAP idiopática, mientras que las lesiones plexiformes características son infrecuentes en la ES. Puede haber cambios histopatológicos en cualquier punto del tubo digestivo, desde la boca hasta el recto. La fibrosis de la lámina propia y la submucosa con atrofia de las capas musculares son prominentes en la parte inferior del esófago, mientras que suele respetarse el músculo estriado en el tercio superior del esófago (cap. 138). La sustitución de la estructura normal del intestino lleva a una actividad peristáltica desordenada con reflujo gastroesofágico y alteración de la motilidad, gastroparesia y obstrucción del

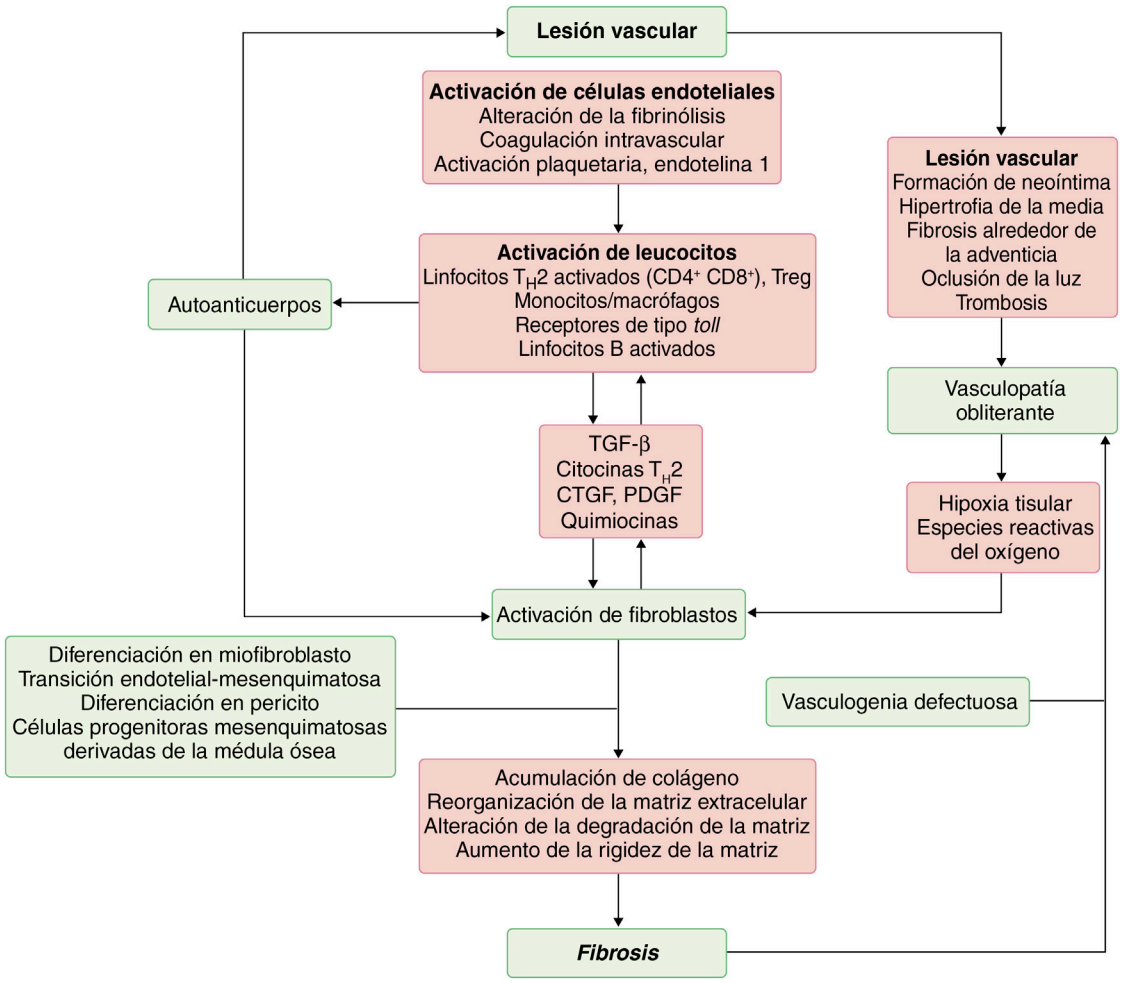

FIGURA 267-1. Tríada patógena de la esclerosis sistémica: vasculopatía, autoinmunidad, fibrosis. La lesión inicial del endotelio en un sujeto con predisposición génica lleva al deterioro vascular, la inflamación y la autoinmunidad. Las respuestas inflamatorias e inmunitarias inician la activación de los fibroblastos, lo que provoca una fibrosis resistente al tratamiento. La vasculopatía, la pérdida de la microvasculatura y la reducción del flujo sanguíneo dan lugar a la isquemia y a la generación de especies reactivas del oxígeno que contribuyen, y además agravan la lesión vascular, la fibrosis y la atrofia del tejido. CTGF = factor de crecimiento del tejido conectivo; PDGF = factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β = factor de crecimiento transformante β.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

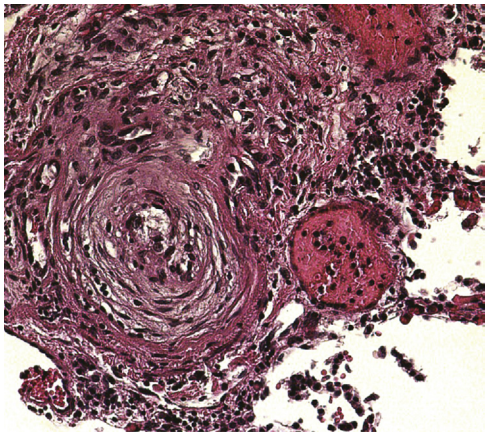

FIGURA 267-2. Vasculopatía pulmonar arterial obliterante. Hiperplasia notable en la íntima y estrechamiento de la luz de una arteria pulmonar pequeña, que coexiste con la fibrosis pulmonar intersticial, en un paciente con esclerosis sistémica cutánea difusa.

intestino delgado. El reflujo crónico se asocia a la inflamación esofágica, las úlceras, la formación de estenosis y la metaplasia de Barrett.

Los cambios anatomopatológicos en el corazón son frecuentes en la ES, con afectación del miocardio y del pericardio. Las lesiones microvasculares características son hipertrofia concéntrica de la íntima y estrechamiento luminal. La necrosis con contracción en banda reflejo de la lesión de isquemia-reperfusión en el miocardio es prominente y puede ir acompañada por una fibrosis miocárdica parcheada. En los riñones hay lesiones no inflamatorias en las arterias interlobulares. Las crisis de esclerodermia renal (cap. 125) se asocian a cambios notables en las arterias renales pequeñas con duplicación de la lámina elástica, proliferación notable de la íntima y estrechamiento concéntrico de la luz dando lugar al aspecto de piel de cebolla, que a menudo va acompañado de trombosis y hemólisis microangiopática.[5]

Tríada fisiopatológica: vasculopatía, desregulación autoinmunitaria y fibrosis

Vasculopatía

La lesión vascular es un episodio temprano y, presumiblemente, primario en la patogenia de la ES. Afecta principalmente a las arterias pequeñas y medianas y las arteriolas en varios lechos vasculares, y es responsable de las complicaciones clínicas graves. La lesión endotelial vascular inicial es causada por virus y otros microorganismos infecciosos, radicales de oxígeno, factores citotóxicos circulantes, activación del complemento o autoanticuerpos. La lesión y la apoptosis celular endotelial alteran la producción de moléculas derivadas del endotelio vasodilatadoras (óxido nítrico y prostaciclina) y vasoconstrictoras (endotelina 1). La disfunción endotelial causa incremento de la permeabilidad vascular asociado a aumento de las moléculas de adhesión con diapédesis leucocítica transendotelial, así como agregación plaquetaria, activación de coagulación intravascular, fibrinólisis defectuosa y trombosis. Los vasos sanguíneos pequeños presentan hiperplasia de la íntima con engrosamiento y reduplicación de la membrana basal. En la capa media vascular proliferan las células de la mioíntima, mientras que las capas de la adventicia presentan fibrosis. El resultado de todo ello es la estenosis progresiva y la obstrucción de los capilares, arteriolas e incluso vasos grandes. La alteración del flujo sanguíneo produce isquemia tisular diseminada, que es un estímulo potente para la fibrogenia. La isquemia-reperfusión recurrente se asocia a generación de especies reactivas del oxígeno, que dañan aún más el endotelio. Paradójicamente, a pesar de la presencia de hipoxia tisular y, en ocasiones, de una concentración muy alta de factores angiogénicos, la vasculogenia compensadora está alterada por disminución de la producción, movilización o maduración de las células progenitoras endoteliales. La combinación de pérdida capilar diseminada, vasculopatía obliterante de arterias pequeñas y medianas y fallo de la regeneración de los vasos sanguíneos dañados es característica de la ES subyacente a fenómeno de Raynaud, úlceras digitales isquémicas, telangiectasia cutánea, HAP y otras manifestaciones vasculares graves.

Fenómeno de Raynaud

La complicación vascular inicial y más frecuente de la ES, el fenómeno de Raynaud, refleja una regulación térmica anómala del flujo sanguíneo y, en ocasiones, precede en años a otras manifestaciones de la enfermedad.[6] En la ES, el fenómeno de Raynaud se caracteriza por cambios en el sistema nervioso periférico y autónomo, que alteran la producción de péptido relacionado con la calcitonina por parte de los nervios aferentes sensitivos y aumentan la sensibilidad de los receptores α_2-adrenérgicos en las células musculares lisas vasculares. A diferencia del fenómeno de Raynaud primario, trastorno frecuente y relativamente benigno, el fenómeno de Raynaud en la ES suele ser progresivo y se complica por remodelación vascular, con cambios estructurales irreversibles que dañan el tejido.

TABLA 267-3 AUTOANTICUERPOS CARACTERÍSTICOS EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

AUTOANTICUERPO (FRECUENCIA EN LA ES)	SUBGRUPO DE ESCLEROSIS SISTÉMICA	ASOCIACIÓN CLÍNICA
Topoisomerasa I (10-40%)	Cutánea difusa (con menos frecuencia limitada)	Roces en el tendón, EIP, afectación cardíaca, crisis de esclerodermia renal; HAP aislada poco frecuente
Centrómero (15-40%)	Cutánea limitada	Isquemia digital, calcinosis cutánea, HAP aislada, CBP; la neumopatía intersticial y la cris renal esclerodérmica graves son poco frecuentes
Polimerasa III del ARN (4-25%)	Cutánea difusa	Afectación cutánea generalizada; roces en el tendón, crisis de esclerodermia renal, aumento del riesgo de cáncer
U3-RNP/fibrilarina (1-5%)	Cutánea difusa	HAP, EIP, miositis
Th/To (1-7%)	Cutánea limitada	EIP, HAP aislada
PM/Scl (0-6%)	Cutánea limitada	Calcinosis, miositis, artritis
U1-RNP (5-35%)	TMTC	HAP grave, miositis

CBP = cirrosis biliar primaria; EIP = enfermedad intersticial pulmonar; HAP = hipertensión arterial pulmonar; TMTC = trastorno mixto del tejido conectivo.

Inflamación y autoinmunidad

Inmunidad celular

La desregulación inmunitaria es una característica que la ES comparte con otros trastornos autoinmunitarios. En la fase inicial de la enfermedad se acumulan en los tejidos afectados linfocitos T, linfocitos B y monocitos-macrófagos activados. Estudios recientes, con determinación del perfil transcripcional de genoma completo, indican que un subgrupo de pacientes con ES tiene un patrón genético inflamatorio relevante en la piel afectada, con signos de activación de la señalización inmunitaria innata y adaptativa, y aumento de la expresión de muchas quimiocinas y citocinas inflamatorias.

Los linfocitos T $CD4^+$ infiltrantes presentan patrones de receptor TcR restringidos que indican su expansión oligoclonal en respuesta a antígenos desconocidos. Además, estos linfocitos T muestran polarización T_H2 con secreción de interleucina (IL)-4, IL-13 e IL-21, y una concentración baja de interferón (IFN)-γ. Las citocinas T_H2 inducen TGF-β y promueven la síntesis de colágeno y de otras moléculas de la matriz extracelular. La concentración elevada de IL-17 detectada en el suero indica la implicación de los linfocitos T_H17 en la ES. La frecuencia de linfocitos T reguladores circulantes es alta, aunque su función inmunodepresora es defectuosa. Las células dendríticas mieloides producen una secreción excesiva de citocinas y quimiocinas inflamatorias, como CXCL.[7] Además, en respuesta a la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), que está elevada en la ES, las células dendríticas contribuyen a la persistencia de la respuesta inmunitaria profibrótica T_H2-polarizada. Los macrófagos muestran signos de activación alternativa asociada a fibrogenia patológica. En la ES, es posible que las respuestas inmunitarias innatas anómalas en las células dendríticas y en los fibroblastos tisulares sean desencadenadas por ácidos nucleicos y macromoléculas de la matriz asociados a la lesión tisular. Estas respuestas son mediadas por receptores tipo *toll* (TLR) y, probablemente, contribuyen al desarrollo de autoinmunidad y la fibrosis progresiva.[8] La expresión elevada de genes regulados por interferón de tipo I (patrón de IFN) en la ES es coherente con la activación inmunitaria innata y puede contribuir a la lesión vascular.

Autoanticuerpos y linfocitos B

Aunque los autoanticuerpos circulantes tienen utilidad clínica contrastada en la ES como marcadores diagnósticos y pronósticos, no se conoce bien su implicación en la patogenia ni en el daño tisular. Además de los anticuerpos antinucleares (ANA) detectados casi en todos los pacientes con ES, existen varios autoanticuerpos muy específicos de la enfermedad y mutuamente excluyentes (tabla 267-3). La mayoría de los autoanticuerpos específicos de ES se dirigen contra proteínas intracelulares, como

booksmedicos.org

topoisomerasa I y centrómero, y ARN polimerasas I y III. Estudios recientes han identificado autoanticuerpos en la ES dirigidos contra epítopos de célula endotelial o de neurona mientérica, o bien que reconocen receptores de la superficie celular (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGFR], receptor de angiotensina II y receptor muscarínico-3-acetilcolina) y contribuyen de modo directo a la lesión vascular, la atrofia y la dismotilidad de la pared intestinal o fibrosis tisular. Los linfocitos B participan como mediadores en los componentes autoinmunitario y fibrótico de la ES. Además de su implicación en la producción de anticuerpos, los linfocitos B también presentan antígeno, producen IL-6 y otras citocinas profibróticas, y regulan la función de los linfocitos T y de las células dendríticas. El perfil de expresión génica en biopsias cutáneas de ES ha identificado patrones de expresión de ARN mensajero característicos de la activación de los linfocitos B.

Fibrosis

La fibrosis cutánea y de varios órganos internos es uno de los más significativos rasgos distintivos de la ES. De manera característica aparece después, y probablemente como consecuencia, de la inflamación y la lesión vascular. La fibrosis se caracteriza por sustitución de la estructura tisular normal por matriz extracelular rica en colágeno, segregada por fibroblastos y miofibroblastos residentes.[9] En circunstancias fisiológicas, estas células mesenquimatosas sufren una activación regulada desencadenada por TGF-β, IL-6, PDGF, hipoxia, radicales de oxígeno y otros factores. Los fibroblastos proliferan, migran, sintetizan y segregan colágenos y matriz extracelular, y se diferencian en miofibroblastos contráctiles, que pueden reparar el tejido dañado con regeneración completa. Cuando esta secuencia estrictamente regulada de cicatrización de una herida se prolonga y amplifica, se forma demasiado tejido cicatricial, lo que induce una fibrosis resistente al tratamiento.

Células efectoras en la fibrosis

Los miofibroblastos son células mesenquimatosas con propiedades biosintéticas y contráctiles parecidas a las musculares lisas. Los miofibroblastos están presentes de manera transitoria en las heridas, donde contribuyen a la cicatrización, produciendo colágeno y TGF-β, y la contracción de la matriz extracelular circundante. En la ES se acumulan miofibroblastos activados en el tejido afectado, que persisten a través de una de las tres vías siguientes: 1) activación local de fibroblastos residentes inactivos; 2) transdiferenciación a partir de células epiteliales, células endoteliales o pericitos dañados, o 3) migración y diferenciación terminal de células progenitoras mesenquimatosas derivadas de médula ósea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Perspectiva general

En la ES están afectados varios órganos, aunque la frecuencia, momento y grado de afectación tienen una variabilidad considerable de paciente a paciente. Los afectados por ESCD presentan de manera característica una induración cutánea extensa asociada a afectación de órganos internos temprana y progresiva. Por el contrario, los pacientes con ESCL presentan con frecuencia fenómeno de Raynaud de larga evolución, cambios cutáneos limitados a la región distal de las extremidades y la cara, y avance lento de la afectación de órganos internos. Sin embargo, muchos pacientes con ES son difíciles de subclasificar o presentan una superposición de características típicas de ES con datos clínicos y analíticos de otra enfermedad autoinmunitaria, como polimiositis, síndrome de Sjögren, poliartritis o LES.

Presentación clínica inicial

Esclerosis sistémica cutánea difusa

Los pacientes con ESCD suelen tener edema de tejidos blandos, eritema y prurito, a menudo acompañados de astenia, rigidez y malestar. Aunque las artralgias, la debilidad muscular y el síndrome del túnel carpiano son frecuentes, puede que el fenómeno de Raynaud no aparezca hasta el final de la enfermedad. En las siguientes semanas o meses, la fase inflamatoria edematosa evoluciona a una fase «fibrótica» crónica con endurecimiento cutáneo e hiperpigmentación, pérdida del vello corporal y alteraciones en la sudoración. Las muñecas, los codos, los hombros, las rodillas y los tobillos se vuelven rígidos por la fibrosis de las estructuras articulares. Los cambios cutáneos progresivos suelen ir acompañados por el inicio de la afectación de los órganos internos, que progresa más rápido durante los primeros 4 años de la enfermedad. El riesgo de afectación de órganos nuevos declina después de este tiempo.

Esclerosis sistémica cutánea limitada

En la ESCL el diagnóstico generalmente se hace en fases avanzadas de la enfermedad. Estos pacientes tienen antecedentes del fenómeno de Raynaud desde hace tiempo, algunas veces complicado con úlceras isquémicas en las puntas de los dedos. La evolución de la enfermedad es indolora, con un inicio retrasado y una progresión lenta del reflujo esofágico, las telangiectasias o la calcinosis cutánea. Las manifestaciones vasculares de la ESCL suelen ser más pronunciadas en comparación con la ESCD y la isquemia digital. Las telangiectasias cutáneas y la HAP progresiva son manifestaciones tardías frecuentes. Por el contrario, las crisis de esclerodermia renal son infrecuentes en la ESCL.

Afectación orgánica

Piel

El engrosamiento de la piel, la característica principal de la ES, empieza habitualmente en los dedos de la mano y avanza de forma centrípeta desde la región distal a la proximal de las extremidades. Se produce hiperpigmentación de la piel, aunque las personas de piel oscura pueden presentar una hipopigmentación parecida al vitíligo o cambios en «sal y pimienta», más patentes en la región superior de la espalda y el tórax. La obstrucción de las glándulas sudoríparas ecrinas y de las glándulas sebáceas disminuye la sudoración y la secreción grasa, y da lugar a una piel seca y pruriginosa. La cara asume a menudo un aspecto característico, con nariz en forma de pico, adelgazamiento y retracción de los labios, arrugas finas (surcos radiales) alrededor de la boca y, en ocasiones, expresión de máscara por disminución de la movilidad de los párpados, mejillas y boca (fig. 267-3). La disminución de la apertura bucal (microstomía) interfiere con la masticación y con la higiene bucal.

En pacientes con ES de larga evolución, la piel es atrófica y está adherida al tejido subcutáneo. Las telangiectasias son prominentes en la cara, las manos, los labios y la mucosa bucal. Se parecen a las lesiones cutáneas de la telangiectasia hemorrágica hereditaria y son causadas por dilatación de las vénulas poscapilares en la dermis superficial. La dehiscencia de la piel atrófica produce úlceras dolorosas en las superficies extensoras de las articulaciones interfalángicas, puntas de los dedos y prominencias óseas, como codos y maléolos. Las úlceras pueden presentar infección secundaria con osteomielitis. Las úlceras isquémicas en las puntas de los dedos cicatrizan lentamente y en ellas aparecen «pocillos» característicos. La pérdida de tejido blando isquémico en las puntas de los dedos se asocia a resorción de las falanges distales (acroosteólisis) (fig. 267-4).

En la piel y en los tejidos blandos se desarrollan depósitos de calcio formados por cristales de hidroxiapatita. Estos depósitos, de tamaño variable entre lesiones puntiformes diminutas y masas de conglomerados grandes, se aprecian con facilidad en las radiografías simples. Las localizaciones frecuentes son las yemas de los dedos, las superficies extensoras de los antebrazos y el olécranon y la bolsa prerrotuliana. Los depósitos calcificados pueden formar úlceras en la piel que los cubre, lo que produce el drenaje del material calcáreo blanco, dolor e inflamación local.

Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud (cap. 80) es una vasoconstricción episódica en los dedos que aparece en casi todos los pacientes con ES.[8] Las crisis típicas empiezan con pali-

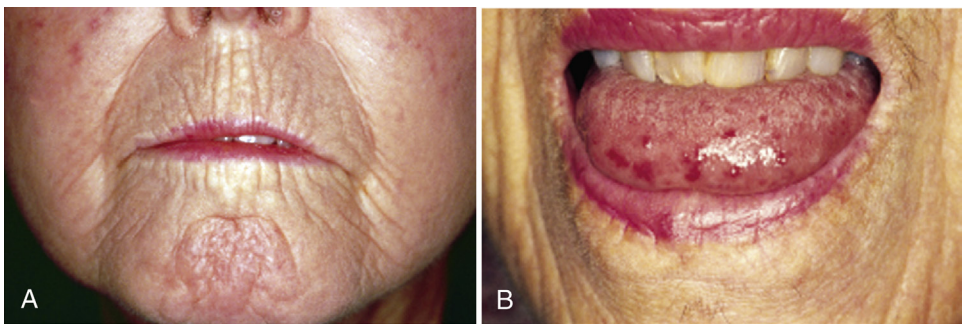

FIGURA 267-3. Rasgos faciales en la esclerosis sistémica. A. Surcos peribucales. Se observan líneas verticales alrededor de la boca en una paciente con esclerosis sistémica cutánea difusa. **B.** Telangiectasias en los labios y en la lengua en una paciente con esclerosis sistémica cutánea limitada de larga duración.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

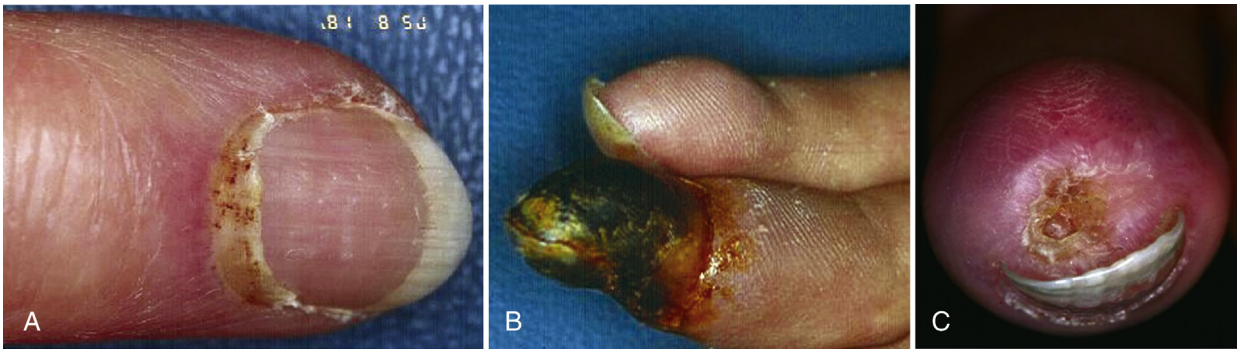

FIGURA 267-4. Complicaciones vasculares de la esclerosis sistémica en los dedos. A. Cambios microvasculares en el pliegue ungueal. **B.** Infarto digital. Necrosis muy bien delimitada de la punta del dedo en un paciente con esclerosis sistémica cutánea limitada asociada al fenómeno de Raynaud grave. **C.** Úlceras y lesiones punteadas en la punta del dedo.

dez (vasoconstricción), seguida de cianosis (isquemia) y eritema (revascularización), suelen desencadenarse por la exposición al frío o por estrés emocional. El fenómeno de Raynaud primario, una enfermedad benigna que representa una respuesta fisiológica exagerada al frío, aparece en el 3-5% de la población y es más frecuente en las mujeres. El fenómeno de Raynaud secundario tiene lugar en la ES pero también en otras enfermedades del tejido conectivo, enfermedades hematológicas y endocrinas y trastornos laborales, y con el uso de β-bloqueantes y fármacos antineoplásicos como el cisplatino y la bleomicina.

Distinguir el fenómeno de Raynaud primario del secundario puede suponer un reto. El fenómeno de Raynaud secundario suele aparecer a una edad más avanzada (> 30 años), suele ser más grave y con frecuencia se complica con isquemia intensa. La capilaroscopia del pliegue ungueal permite visualizar los capilares cutáneos con una gota de aceite de inmersión usando un oftalmoscopio. Los pacientes con el fenómeno de Raynaud primario tienen capilares normales en los pliegues ungueales que aparecen como asas vasculares paralelas a una distancia regular, mientras que en la ES, los capilares están deformados con asas ensanchadas e irregulares, luces dilatadas y zonas de «hueco» vascular.

Afectación digestiva

La afectación digestiva es muy frecuente tanto en la ESCL como en la ESCD y puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Se observa un cuadro histopatológico de atrofia del músculo liso y vasculopatía obliterante de vasos pequeños, con o sin fibrosis a lo largo del tubo digestivo, que altera la actividad peristáltica y causa las complicaciones consiguientes. La afectación digestiva grave y la malnutrición están asociadas a mortalidad elevada.

Porción superior del tubo digestivo

Las manifestaciones orofaríngeas de la ES son xerostomía, disminución de la apertura bucal, enfermedad periodontal y resorción de los cóndilos mandibulares. El frenillo lingual puede estar acortado. El órgano digestivo afectado con más frecuencia es el esófago. El reflujo gastroesofágico se asocia a pirosis, regurgitación y disfagia, aunque en ocasiones cursa de modo asintomático (cap. 138). La disminución de la presión del esfínter esofágico inferior con reflujo gastroesofágico coexiste a menudo con alteración del vaciado esofágico de contenido gástrico, refluido por disminución de la motilidad en los dos tercios distales del esófago. El retraso del vaciado gástrico agrava el problema. En la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) del tórax, el esófago está dilatado y contiene aire intraluminal. La endoscopia detecta la esofagitis erosiva grave en pacientes con síntomas mínimos de reflujo. Las estenosis esofágicas y el esófago de Barret (cap. 138) pueden complicar el reflujo de larga evolución. En los pacientes con ES es conveniente realizar una endoscopia periódica con biopsia de la mucosa, ya que el esófago de Barret se asocia a aumento del riesgo de adenocarcinoma. La ronquera y la tos crónica son a veces manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). La microaspiración crónica de contenido gástrico empeora la neumopatía intersticial subyacente. Algunos pacientes con ES presentan un patrón específico de neumopatía intersticial denominado fibrosis centrolobulillar, asociado a dilatación esofágica y reflujo gastroesofágico crónico.

Estómago

La gastroparesia contribuye a retrasar la evacuación gástrica con saciedad rápida, distensión abdominal y empeoramiento de los síntomas de reflujo. La ectasia vascular antral gástrica (EVAG) aparece en el 5% de los pacientes y tiene la misma prevalencia en la enfermedad cutánea limitada y en la difusa. En la endoscopia, se observan en el antro pliegues paralelos longitudinales de la mucosa parecidos a las rayas de la cáscara de una sandía. Los rasgos histológicos de los capilares trombosados dilatados de la mucosa y la displasia fibromuscular de la lámina propia reflejan la vasculopatía difusa en los vasos pequeños de la ES. Los pacientes con EVAG pueden sufrir hemorragias digestivas recurrentes y suelen presentar anemia ferropénica idiopática.

Porción distal del tubo digestivo

El deterioro de la motilidad en el intestino delgado en la ES puede provocar diarrea crónica debido a un crecimiento excesivo de bacterias. A esto le puede seguir una malabsorción de grasas y proteínas, una carencia de vitamina B_{12} y D y malnutrición, lo que se asocia a mortalidad elevada. La malabsorción se diagnostica con la prueba de hidrógeno respiratorio o prueba de la 14C-D-xilosa, y la prealbúmina sérica (transtiretina) es útil para el seguimiento de la malnutrición (cap. 140). La alteración de la función intestinal motora también puede provocar episodios recurrentes de seudoobstrucción intestinal con dolor abdominal agudo, náuseas y vómitos. La diferencia entre la seudoobstrucción, que responde a las medidas de apoyo y a los suplementos nutricionales intravenosos, y la obstrucción intestinal mecánica es un desafío diagnóstico complejo. Es frecuente la afectación colónica y anorrectal con estreñimiento, prolapso rectal e incontinencia fecal, causante de un notable malestar. En las fases posteriores de la ES, pueden formarse sacos de boca ancha en el colon que pueden dar lugar a una perforación y a hemorragias. Un hallazgo radiográfico ocasional es la neumatosis cistoide intestinal debida a la presencia de aire en la pared intestinal. Estas lesiones pueden ocasionar roturas y provocar un neumoperitoneo. La ES no suele afectar al hígado. Sin embargo, puede aparecer una cirrosis biliar primaria asociada a anticuerpos frente a las mitocondrias.

Afectación pulmonar

Las dos formas principales de afectación pulmonar en la ES son la neumopatía intersticial y la HAP, que coexisten en muchos pacientes. Las manifestaciones pulmonares menos frecuentes son la neumonitis por aspiración como complicación del reflujo gastroesofágico, la hemorragia pulmonar, la bronquiolitis obliterante, las reacciones pleurales, la enfermedad respiratoria restrictiva debida a la fibrosis de la pared torácica, el neumotórax espontáneo y la toxicidad pulmonar inducida por fármacos. Aumenta la incidencia del cáncer de pulmón, particularmente de carcinoma broncoalveolar (cap. 191).

Enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar

La enfermedad pulmonar intersticial (cap. 92) en la ES puede ser asintomática hasta que esté muy avanzada.[10] Los síntomas de presentación más frecuentes son la disnea de esfuerzo, la astenia y la reducción de la tolerancia al ejercicio. Puede haber una tos seca crónica. La exploración física puede revelar crepitantes que suenan a «velcro» en la base de los pulmones. La prueba de función pulmonar (cap. 85) es un método sensible para detectar la enfermedad pulmonar intersticial temprana. Las anomalías más frecuentes son las reducciones en la capacidad vital forzada (CVF) o en la capacidad de difusión de una sola respiración (DLCO). Sin embargo, una reducción en la DLCO desproporcionada respecto a la CVF (cociente CVF/DLCO > 1,6) hace pensar en una enfermedad pulmonar vascular.

Pueden encontrarse signos de enfermedad pulmonar intersticial en casi todos los pacientes con ES, y tiene relevancia clínica en más del 50%. Los factores de riesgo son el sexo masculino, la raza negra, la afectación cutánea difusa, el reflujo gastroesofágico intenso y la presencia de anticuerpos contra la topoisomerasa I. La progresión más rápida en la enfermedad pulmonar intersticial se produce en los primeros 3 años de enfermedad.

La radiografía de tórax es útil para descartar infecciones y otras causas de afectación pulmonar, pero es relativamente poco sensible para detectar la enfermedad pulmonar intersticial temprana. Por el contrario, la TCAR es muy sensible (cap. 84). Los hallazgos relevantes en la TCAR son opacidades intersticiales lineales reticulares,

booksmedicos.org

predominantes en la periferia del lóbulo inferior, aisladas o combinadas con opacificación en vidrio esmerilado. Otros hallazgos son adenopatía mediastínica y, en ocasiones infrecuentes, imagen en panal. La extensión de la neumopatía en la TCAR inicial se correlaciona con el avance y el pronóstico de la neumopatía intersticial y puede proporcionar información útil sobre la necesidad de iniciar el tratamiento. El lavado broncoalveolar (cap. 85) está indicado para descartar una infección profunda. La biopsia pulmonar no suele ser útil.

Hipertensión arterial pulmonar

Alrededor de 15% de los pacientes con ES presentan HAP, definida como presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg, con una presión enclavada capilar pulmonar ≤ 15 mmHg (cap. 68). En la ES, la HAP es una anomalía aislada (grupo I de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) o coexiste con neumopatía intersticial (grupo III de la OMS). Aunque la evolución natural de la HAP asociada a ES es variable, los pacientes experimentan, por lo general, una evolución progresiva, con aparición de insuficiencia cardíaca derecha y con mortalidad elevada. Los factores de riesgo de HAP asociada a ES son enfermedad cutánea limitada, inicio tardío de la enfermedad, fenómeno de Raynaud grave, telangiectasias cutáneas numerosas y autoanticuerpos anticentrómero, U1-RNP, U3-RNP (fibrilarina), Th/To, B23 y β_2-glucoproteína I.

Los primeros síntomas de HAP son disnea de esfuerzo y disminución de la capacidad de ejercicio, aunque la fase inicial de la enfermedad suele ser asintomática. Al avanzar, aparecen angina, síncope, y síntomas y signos de insuficiencia cardíaca derecha. La exploración física muestra taquipnea, un tono cardíaco S_2 pulmonar prominente, impulso ventricular derecho palpable, presión venosa yugular elevada y edema postural. Una presión sistólica arterial pulmonar > 40 mmHg (registrada mediante ecografía Doppler) indica HAP, igual que una DLCO baja o un índice CVF/DLCO > 1,6. Es necesario un cateterismo cardíaco derecho para confirmar el diagnóstico de HAP, evaluar su gravedad y determinar la función ventricular. La concentración sérica de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) está elevada en la HAP y se correlaciona con la gravedad y la supervivencia.

Afectación renal

Las crisis de esclerodermia renal son poco frecuentes pero suponen una complicación grave de la ES que pone en peligro la vida, aunque también se produce enfermedad renal crónica e indolora.

Crisis de esclerodermia renal

Las crisis de esclerodermia renal, la complicación más temida de la ES, aparece en el 10-15% de los pacientes, y casi siempre ocurre en los 4 primeros años del comienzo.[11] Antes de que aparecieran los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en los años ochenta, las crisis de esclerodermia renal eran siempre mortales, a menudo en semanas. La patogenia conlleva una vasculopatía obliterante y un estrechamiento luminal de las arterias renales arciformes. La reducción progresiva del flujo sanguíneo renal, agravado por el vasoespasmo, lleva a la hiperplasia yuxtaglomerular y al aumento de la secreción de renina, con una vasoconstricción renal adicional que da lugar a un círculo vicioso que culmina en la hipertensión maligna (caps. 67 y 125).

La crisis de esclerodermia renal es una urgencia médica. Aunque la mayoría de los pacientes tiene una hipertensión brusca e insuficiencia renal progresiva, en algunos casos, la presión arterial permanece normal o se eleva ligeramente. Las crisis renales normotensas se asocian a un peor resultado. Pueden complicar una crisis renal esclerodérmica la encefalopatía y retinopatía hipertensivas, pericarditis y arritmias. Los análisis de orina muestran proteinuria ligera, cilindros granulares y hematuria microscópica. Cuando se detectan trombocitopenia y hemólisis microangiopática con eritrocitos fragmentados, algunas veces se considera el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 172). En muchos pacientes, la insuficiencia renal oligúrica aparece a lo largo de varias semanas. La biopsia renal puede ser útil para el diagnóstico y el pronóstico, pero las lesiones características de proliferación íntima y medial y estrechamiento luminal son indistinguibles de los cambios de la hipertensión acelerada.

Los factores de riesgo de una crisis renal esclerodérmica son fase inicial de la enfermedad, afectación cutánea rápidamente progresiva y presencia de roces por fricción tendinosa, raza afroamericana, sexo masculino y autoanticuerpos anti-ARN polimerasa I y III. Por el contrario, la presencia de anticuerpos frente al centrómero se asocia a un riesgo bajo de crisis de esclerodermia renal. El derrame pericárdico, la anemia de nuevo inicio y la trombocitopenia pueden ser el preludio de una crisis de esclerodermia renal inminente, y los antecedentes de un uso reciente de corticoides se asocian a un incremento del riesgo de más de 10 veces. De acuerdo con esto, a los pacientes con ES con una enfermedad cutánea temprana y progresiva se les debería aconsejar que todos los días determinen la presión arterial. En estos pacientes solo deberían usarse corticoides cuando fuera absolutamente necesario y en dosis bajas.

Una vez establecida la crisis renal esclerodérmica, son fundamentales el ingreso hospitalario y la administración inmediata de inhibidores de la ECA de acción corta. El objetivo es estabilizar la presión arterial antes de que se desarrolle la insuficiencia renal. A pesar de una intervención oportuna, más de la mitad de los pacientes con crisis renal esclerodérmica precisan hemodiálisis, pero algunos recuperan con el tiempo una función renal adecuada que permite interrumpirla. La oliguria o una concentración de creatinina en el suero mayor de 3 mg/dl en la presentación predicen un mal resultado. El uso «profiláctico» de los inhibidores de la ECA para evitar las crisis de esclerodermia renal se asocia a un resultado peor y no se recomienda.

Enfermedad renal crónica

La biopsia renal de los pacientes con ES muestra con frecuencia cambios crónicos, como reduplicación de fibras elásticas, glomérulos esclerosados, atrofia tubular y fibrosis intersticial. En un estudio se detectó disfunción renal o proteinuria en más de un tercio de los pacientes, ninguno de los cuales progresó a insuficiencia renal terminal. Son infrecuentes la glomerulonefritis asociada a serología de lupus o la vasculitis renal con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

Afectación cardíaca

La afectación cardíaca se detecta con frecuencia mediante pruebas diagnósticas sensibles, aunque suele ser clínicamente asintomática. Es más común en pacientes con ESCD, aparece pronto la evolución de la enfermedad y es un factor indicador de mal pronóstico. Puede afectar al endocardio, el miocardio y el pericardio por separado o a todos juntos. Las manifestaciones clínicas son las taquicardias, las anomalías en la conducción, la insuficiencia valvular, la insuficiencia cardíaca diastólica y el derrame pericárdico. La hipertensión arterial sistémica y pulmonar y la afectación pulmonar y renal también afectan al corazón. La ecocardiografía tradicional tiene una sensibilidad baja en la detección de la afectación cardíaca en la ES. La ecocardiografía tisular Doppler, la tomografía computarizada por emisión de fotones y en especial la resonancia magnética cardíaca (RMC) revelan una prevalencia alta de anomalías miocárdicas como una relajación ventricular anómala y defectos de perfusión reversibles. La concentración sérica elevada de NT-proBNP es un marcador sensible del incremento de la presión arterial pulmonar, pero también puede indicar una afectación cardíaca primaria. Puede aparecer miocarditis asociada a la inflamación muscular. El derrame pericárdico ocurre en más del 15% de los pacientes con ES, pero no suele ser significativo.

Complicaciones osteomusculares

El síndrome del túnel carpiano (cap. 420) ocurre con frecuencia y puede ser una manifestación de presentación de la ES. La movilidad articular se deteriora progresivamente, especialmente en las manos. Las contracturas de las articulaciones grandes pueden ir acompañadas de movimientos de fricción del tendón que pueden oírse o palparse que se deben a la fibrosis extensa y a la adhesión de las vainas del tendón y de las caras fasciales de la articulación afectada. La presencia de roces por fricción tendinosa indica con frecuencia una enfermedad agresiva. La inflamación articular evidente es infrecuente en la ES; sin embargo, puede aparecer una panarteritis erosiva en las manos. La debilidad muscular puede ser un signo del deterioro físico, atrofia por uso inadecuado y malnutrición. Con menor frecuencia se produce una miositis inflamatoria indistinguible de la polimiositis idiopática (cap. 269) al principio de la enfermedad. Al final de la enfermedad puede producirse una miopatía no inflamatoria, caracterizada por atrofia y fibrosis sin concentraciones elevadas de enzimas musculares. La reabsorción ósea afecta a las cabezas distales de las falanges terminales (acroosteólisis), los cóndilos mandibulares, las costillas y la parte distal de las clavículas.

Otras manifestaciones clínicas

Además de la microangiopatía, en la ES es frecuente la afectación de vasos sanguíneos más grandes (> 100 µm). La manifestación más habitual de la enfermedad macrovascular es la oclusión de las arterias digitales y cubitales, que produce úlceras isquémicas, e incluso pérdida de dedos o de la extremidad. Los estudios epidemiológicos indican aumento del riesgo de cardiopatía isquémica en pacientes con ES. Los ojos y la boca secos son frecuentes en la ES, pero, a diferencia de lo que sucede en el síndrome de Sjögren (cap. 268), la biopsia de glándula salival en estos pacientes revela fibrosis en vez de infiltración linfocítica focal. Es frecuente el hipotiroidismo por fibrosis tiroidea, a menudo asociado a autoanticuerpos antitiroideos. Aunque la ES respeta por lo general el encéfalo y el sistema nervioso central, puede producir neuropatía autónoma y neuropatía sensitiva primaria del nervio trigémino por fibrosis o vasculopatía. El embarazo en mujeres con ES activa se asocia a aumento de la tasa de complicaciones fetales. Además, durante el embarazo se agrava en ocasiones la afectación cardiopulmonar y puede producirse una crisis renal esclerodérmica. La imposibilidad para conseguir o mantener una erección peniana se debe a insuficiencia vascular y fibrosis. Es este un problema frecuente que muchas veces es la manifestación inicial de la enfermedad en hombres con ES.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Esclerosis sistémica y cáncer

Los pacientes con ES están expuestos a mayor riesgo de cáncer. En ellos, el cáncer de pulmón y el adenocarcinoma esofágico aparecen habitualmente en el contexto de una neumopatía intersticial o de una ERGE de larga evolución, y la inflamación crónica y la reparación tisular pueden ser factores implicados en el proceso. Por el contrario, en la ES, el carcinoma de mama, pulmón y ovario y el linfoma presentan una evidente correlación temporal con el inicio clínico de la ES y a menudo se asocian a anticuerpos anti-ARN polimerasa III. En estos pacientes, la ES puede ser un síndrome paraneoplásico desencadenado por la respuesta inmunitaria antitumoral.

DIAGNÓSTICO

La induración cutánea de los dedos de la mano o proximal (asociada a fenómeno de Raynaud) y las manifestaciones características de órganos viscerales son suficientes para establecer el diagnóstico de ES. A veces es necesaria una biopsia de piel de espesor total para descartar otras enfermedades parecidas a la esclerodermia, como escleredema, escleromixedema o fibrosis sistémica nefrógena (v. tabla 267-1). El fenómeno de Raynaud primario se distingue de la ES por el aspecto normal de los capilares en el pliegue ungueal y la ausencia de autoanticuerpos. El diagnóstico de la ES es difícil en las fases iniciales de la enfermedad, ya que los primeros síntomas y signos suelen ser inespecíficos y pueden confundirse con artritis reumatoide, LES, miositis o enfermedad del tejido conectivo indiferenciada. Ocasionalmente, los pacientes con ES presentan hipertensión acelerada o hemorragia digestiva causada por estómago en sandía como manifestación inicial.

Pruebas de laboratorio

Es frecuente la anemia, indicativa de inflamación crónica, hemorragia digestiva por ectasia vascular antral gástrica, gastritis erosiva o esofagitis crónica, o carencia de folato y vitamina B_{12} por proliferación bacteriana en el intestino delgado y malabsorción. La anemia hemolítica microangiopática (cap. 160) causada por traumatismo mecánico y fragmentación de eritrocitos es característica de la crisis renal esclerodérmica. A diferencia de lo que sucede en otras enfermedades del tejido conectivo, la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva solo suelen estar ligeramente elevadas. En pacientes con proliferación bacteriana en el intestino delgado y malabsorción es útil la determinación periódica de la concentración sérica de vitamina K y prealbúmina.

Los autoanticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en casi todos los pacientes con ES y pueden detectarse al inicio de la enfermedad o incluso antes. En la tabla 267-3 se describen los autoanticuerpos específicos de ES. Los anticuerpos anticentrómero están asociados a HAP, aunque en estos pacientes son poco frecuentes la afectación cardíaca, la fibrosis pulmonar avanzada o la crisis renal esclerodérmica. La presencia de anticuerpos antitopoisomerasa I se asocia a disminución de la supervivencia, mientras que los pacientes con anticuerpos anticentrómero tienen una supervivencia más prolongada que los pacientes sin este anticuerpo. Los anticuerpos anti-ARN polimerasa III (detectados por su patrón de inmunofluorescencia con puntos) se asocian a aumento del riesgo de crisis renal esclerodérmica. Los anticuerpos anti-β_2-glucoproteína I son inespecíficos, pero en la ES indican aumento del riesgo de isquemia crítica.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

Con excepción de los inhibidores de la ECA en la crisis renal esclerodérmica, hasta ahora ningún tratamiento altera de manera considerable la evolución natural de la ES. Por el contrario, los tratamientos basados en órganos son efectivos para aliviar los síntomas y ralentizar el avance de la afectación del daño orgánico acumulativo. En los últimos 25 años se ha producido una disminución notable de la mortalidad relacionada con la enfermedad. El tratamiento debe adaptarse a las necesidades concretas de cada paciente. Es primordial una evaluación inicial individualizada, debido a la notable heterogeneidad de la presentación clínica. El tratamiento adecuado sigue los principios siguientes: diagnóstico precoz, clasificación y estratificación del riesgo precisas, identificación y evaluación tempranas de las complicaciones orgánicas, y vigilancia de la progresión, actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento. El tratamiento de las complicaciones debe ser dinámico, con cribado periódico e intervención apropiada lo antes posible. Debido a la naturaleza multiorgánica de la ES, es deseable un abordaje integral en equipo. Dicho equipo ha de estar formado por médicos especialistas apropiados. Los pacientes deben recibir información sobre las complicaciones posibles, opciones terapéuticas y evolución natural de la enfermedad.

Tratamiento modificador de la enfermedad

Fármacos inmunodepresores

Los fármacos inmunodepresores muy eficaces en el tratamiento de otras enfermedades del tejido conectivo no han mostrado por lo general poco o ningún beneficio en la ES.[12] Los corticoides pueden aliviar la rigidez y el dolor en las fases iniciales de la ESCD, pero no reducen la progresión cutánea ni la afectación de los órganos internos y se asocian a un aumento del riesgo de crisis de esclerodermia renal. Por tanto, en la medida de lo posible habría que evitar los corticoides; cuando sean absolutamente necesarios, deberán administrarse en la menor dosis posible y solo durante períodos cortos.

Se demostró que la ciclofosfamida reducía la progresión de la enfermedad pulmonar intersticial sintomática al principio de la ES.[A1,A2] En comparación con el placebo, los pacientes tratados con ciclofosfamida oral se estabilizaron y, raramente, mejoraron de forma moderada respecto a sus síntomas respiratorios, la función pulmonar y las anomalías torácicas en la TCAR después de 1 año de tratamiento, pero estos efectos beneficiosos duraron poco tiempo. Hay que equilibrar el uso de la ciclofosfamida en la ES frente a sus posibles efectos adversos, como la supresión de la médula ósea, las infecciones oportunistas, la cistitis hemorrágica, el cáncer de vejiga y la insuficiencia ovárica prematura.

En estudios clínicos de pequeño tamaño, el metotrexato se asoció a escasa mejora de la afectación cutánea. El micofenolato de mofetilo mejora la afectación cutánea y estabiliza la neumopatía. La bibliografía científica avala en cierta medida el uso de fármacos inmunorreguladores y medidas como administración de rituximab o inmunoglobulina intravenosa y fotoféresis extracorpórea para tratar la ES. Estudios recientes indican que el rituximab es eficaz en la mejora de la afectación cutánea y pulmonar. En pacientes con ES grave que no responden a otros tratamientos (cap. 178), el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) autólogo mejora la supervivencia sin complicaciones a largo plazo, a pesar de un aumento de la mortalidad relacionada con el tratamiento en el primer año.[A3] En la actualidad se considera que el TCMH está en fase de investigación para la ES, debido a su morbimortalidad y su coste elevado.

Tratamiento antifibrótico

Debido a que la fibrosis provoca una afectación orgánica progresiva e irreversible, los fármacos que bloquean o ralentizan los procesos fibróticos son un enfoque terapéutico racional. La penicilamina D se ha usado ampliamente como fármaco antifibrótico. En estudios retrospectivos, la penicilamina D estabilizó y mejoró el endurecimiento cutáneo, evitó que órganos nuevos se vieran afectados y mejoró la supervivencia. Sin embargo, en un ensayo clínico controlado y aleatorizado no hubo diferencias en la extensión de la afectación cutánea entre los pacientes tratados con dosis estándar de penicilamina D (750 mg/día) o con dosis muy bajas (125 mg cada 2 días). La minociclina, el bosentán, la relaxina recombinante, el interferón γ y los inhibidores del factor de necrosis tumoral son supuestos fármacos antifibróticos que no han aportado ningún beneficio significativo en los ensayos clínicos de la ES. Los inhibidores de molécula pequeña de las cinasas de tirosinas empleados en los tumores malignos (p. ej., el imatinib, el nilotinib y el dasatinib) bloquean la producción de señales a partir del TGF-β y el PDGF, y por tanto evitan las respuestas fibróticas en el laboratorio y en vivo. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con estos fármacos para la ES.

Tratamiento de las complicaciones específicas de órganos

Complicaciones digestivas

Debido a que puede haber reflujo gastroesofágico significativo aunque no haya síntomas, todos los pacientes con ES deberían tratar esta complicación. Puede que sea necesario administrar inhibidores de la bomba de protones en dosis relativamente altas y durante períodos prolongados, y debería instruirse a los pacientes para que eleven la cabecera de la cama y coman con frecuencia pequeñas cantidades. La hemorragia digestiva recurrente por EVAG se trata mediante fotocoagulación láser o plasma de argón. La proliferación bacteriana por hipomotilidad del intestino delgado produce meteorismo y diarrea, y malabsorción, pérdida de peso y malnutrición. El tratamiento con ciclos cortos rotatorios de antibióticos de amplio espectro, como metronidazol, eritromicina y tetraciclina, puede erradicar la proliferación bacteriana, aunque el problema recidiva con frecuencia al suspender los antibióticos. En los pacientes con malnutrición, pero una función normal del intestino delgado, es a veces eficaz la nutrición enteral por yeyunostomía. En otros puede estar indicada la nutrición parenteral total. La hipomotilidad del intestino delgado resistente al tratamiento responde en ocasiones a las inyecciones subcutáneas de octreótido. Las complicaciones anorrectales pueden responder a la neurorregulación sacra.

Tratamiento vascular y fenómeno de Raynaud

El objetivo del tratamiento es reducir la frecuencia y la duración de los episodios vasoespásticos, evitar las complicaciones isquémicas y mejorar su curación y hacer más lenta la progresión de la vasculopatía obliterante. Los pacientes deben abrigarse, minimizar la exposición al frío y evitar los fármacos que podrían precipitar o exacerbar los episodios vasoespásticos. Se usan con frecuencia antagonistas del canal de calcio como el nifedipino y el diltiacem para el fenómeno de Raynaud, pero solo muestran un beneficio moderado y su uso suele limitarse por los efectos adversos (palpitaciones, edema en partes en declive, mareo). Los inhibidores de la ECA no reducen la frecuencia ni la gravedad de los episodios, pero los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II como el losartán son eficaces y en general se toleran bien. Los pacientes con fenómeno de Raynaud grave requieren bloqueadores del receptor adrenérgico α_1 (p. ej., prazosina), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (p. ej., sildenafilo), nitroglicerina tópica o prostaglandinas intravenosas. El ácido acetilsalicílico en dosis bajas y el dipiridamol evitan la agregación de las plaquetas y pueden servir de fármacos complementarios, pero debe usarse con precaución por el riesgo de hemorragia por lesiones EVAG. El bosentán, un antagonista del receptor de endotelina 1, disminuye la aparición de nuevas úlceras isquémicas. La infusión intravenosa de prostaciclina, las inyecciones locales de toxina botulínica y la simpatectomía digital son opciones útiles en algunos pacientes con isquemia crítica de los dedos. Los pacientes con úlceras isquémicas digitales pueden precisar desbridamiento quirúrgico, sobre todo

booksmedicos.org

en presencia de tejido necrótico. El tratamiento provisional a largo plazo con estatinas y antioxidantes ralentiza en ocasiones el avance del daño vascular.

Hipertensión arterial pulmonar

Todos los pacientes con ES deben someterse a un estudio de cribado de la HAP en la evaluación inicial, y los pacientes con riesgo elevado una vez al año. El tratamiento para la HAP sintomática debería empezar con un antagonista del receptor de la endotelina 1 o un inhibidor de la fosfodiesterasa 5. Pueden utilizarse los diuréticos, los anticoagulantes orales y la digoxina cuando sea apropiado. Si se describe hipoxemia, debería administrarse oxígeno complementario. Si la respuesta clínica es inadecuada, pueden usarse inhibidores de la fosfodiesterasa 5 combinados con antagonistas del receptor de la endotelina 1. Pueden administrase por vía intravenosa análogos de la prostaciclina, mediante infusión subcutánea continua o inhalaciones frecuentes. El trasplante de pulmón sigue siendo una opción para determinados pacientes con HAP asociada a ES que no han respondido al tratamiento médico.

Tratamiento y prevención de las crisis de esclerodermia renal

Es esencial reconocer cuanto antes las crisis de esclerodermia renal incapacitantes o tempranas. Debido a que los pacientes con ES en fases iniciales y afectación cutánea progresiva tienen un riesgo más alto, habría que controlar su presión arterial diariamente y anotar las alteraciones significativas inmediatamente. Debería usarse la dosis más baja posible de corticoides y solo cuando fuera absolutamente necesario. Cuando tiene lugar una crisis de esclerodermia renal, hay que hospitalizar al paciente y comenzar de inmediato el tratamiento con inhibidores de la ECA de acción corta para conseguir una normalización rápida de la presión arterial. No hay pruebas de que el uso «profiláctico» de los inhibidores de la ECA pueda evitar el desarrollo de las crisis de esclerodermia renal ni mejorar su gravedad. Aunque más de dos tercios de los pacientes que tienen crisis renales necesitan diálisis, puede que haya un retraso en la recuperación de la función renal. El trasplante de riñón es apropiado en los pacientes incapaces de interrumpir la diálisis después de 2 años. La supervivencia con un trasplante renal en la ES es comparable a la de otras enfermedades del tejido conectivo, y es infrecuente la recurrencia de las crisis de esclerodermia renal.

Cuidado de la piel

La afectación cutánea en la ES de inicio temprano es inflamatoria y puede controlarse con antihistamínicos sistémicos o corticoides en dosis bajas y a corto plazo. Debido al aumento del riesgo de las crisis de esclerodermia renal, hay que vigilar de forma cautelosa la presión arterial. La ciclofosfamida, el metotrexato, la penicilamina D y el micofenolato se han asociado a una mejora moderada del endurecimiento cutáneo en las fases iniciales de la ES. La sequedad cutánea puede tratarse con pomadas hidrófilas y aceites de baño emolientes. Hay que proteger las úlceras de las puntas de los dedos con vendajes oclusivos para ayudar a la curación y evitar infecciones. Las úlceras cutáneas infectadas se tratan con antibióticos tópicos u orales y pueden exigir un desbridamiento quirúrgico. Ningún tratamiento médico ha evitado la calcificación de los tejidos blandos ni ha estimulado su disolución, y el tratamiento quirúrgico solo es eficaz en ocasiones.

PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN NATURAL

Los pacientes con ESCD experimentan una evolución más rápidamente progresiva, más afectación de órganos internos y peor pronóstico que los pacientes con ESCL. No obstante, es difícil predecir el pronóstico de la enfermedad.

Los síntomas inflamatorios iniciales de la ESCD, como fatiga, edema, artralgia y prurito, remiten por lo general después de 2-4 años, y el engrosamiento cutáneo se estabiliza y después remite lentamente, siguiendo por lo general un orden inverso característico al de las manifestaciones iniciales, con reblandecimiento en el tronco seguido de la región proximal y después la distal de las extremidades. La esclerodactilia y las contracturas en los dedos de la mano persisten habitualmente. Es infrecuente la recidiva o la recurrencia del engrosamiento cutáneo. La afectación de órganos viscerales se produce y avanza más rápidamente durante los 2-4 primeros años de la enfermedad. La afectación de un nuevo órgano es infrecuente después de estabilizarse la afectación cutánea. Del mismo modo, la crisis renal esclerodérmica se produce casi siempre en los primeros 4 años de la enfermedad. En pacientes con ESCL, el fenómeno de Raynaud puede aparecer años o incluso décadas antes que otras manifestaciones de la enfermedad, y las complicaciones en órganos viscerales, como la HAP y la cirrosis biliar primaria, aparecen por lo general en una fase tardía.

Las tasas de mortalidad ajustadas por sexo y edad en pacientes con ES son más de cinco veces más altas que las de la población general. La supervivencia a los 10 años es del 55% en pacientes con ESCD y del 75% en pacientes con ESCL. La supervivencia se correlaciona con la extensión de la afectación cutánea, que representa un indicador indirecto de la afectación de órganos viscerales. Las causas principales de muerte son fibrosis pulmonar, HAP, afectación digestiva grave y cardiopatía. Los indicadores de mal pronóstico son sexo masculino, raza afroamericana, edad avanzada al inicio de la enfermedad, índice de masa corporal bajo, engrosamiento cutáneo extenso con afectación del tronco y signos patentes de afectación de órganos viscerales o progresiva. Los autoanticuerpos antitopoisomerasa I o la ausencia de anticuerpos anticentrómero son indicativos de mal pronóstico. En un estudio, los pacientes con ES y afectación cutánea extensa, capacidad vital < 55% de la previsible, afectación digestiva considerable y afectación cardíaca con repercusión clínica o crisis renal esclerodérmica registraron una disminución del 40% de la supervivencia a los 10 años. La gravedad de la HAP se correlaciona con la mortalidad, y los pacientes con ES y presión arterial pulmonar media ≥ 45 mmHg presentaban un índice de supervivencia del 33% a los 3 años. En la crisis renal esclerodérmica, el tratamiento con inhibidores de la ECA ha logrado un efecto notable en la supervivencia, aumentándola de menos del 10% a 1 año en la época previa a su uso hasta una supervivencia a los 3 años > 70% en el momento actual.

FIBROSIS SISTÉMICA NEFRÓGENA

La fibrosis sistémica nefrógena (FSN) es una complicación nueva de la insuficiencia renal con ciertos rasgos clínicos que se parecen a los de la ES.[13] La primera vez que se describió la enfermedad fue en el año 2000 y ahora se reconoce como un problema emergente en pacientes con insuficiencia renal crónica. Se cree que el 2% de los pacientes en hemodiálisis prolongada podrían presentar una FSN. Inicialmente se consideró una enfermedad parecida al escleromixedema puramente dermatológica y se denominó *dermatopatía fibrosante nefrógena*. Ahora sabemos que la FSN se asocia a la afectación de órganos viscerales y por tanto la denominación más precisa es la de *fibrosis sistémica nefrógena*. Las manifestaciones cutáneas de la FSN comparten rasgos histopatológicos y clínicos con otros trastornos que pertenecen al espectro de la esclerodermia, especialmente la fascitis y el escleromixedema. En la mayoría de los pacientes con FSN, la enfermedad aparece mientras están sometiéndose a una diálisis durante mucho tiempo. Sin embargo, no se ha demostrado una asociación a un tipo o vía particular de tratamiento renal sustitutivo. Es más, también se ha descrito la FSN en pacientes que nunca han recibido diálisis. Las características histológicas son la fibrosis cutánea con depósitos de mucina y acumulación de células en forma de huso, entre ellas numerosas células que expresan CD34, en la piel lesionada.

La característica clínica de la FSN es el engrosamiento y la tirantez «leñosa» de la piel sobre las extremidades inferiores, y con menor frecuencia, las superiores y las contracturas en las articulaciones grandes. En el 2006 se apuntó a un nexo entre la FSN y la exposición a contrastes de gadolinio para la RM, lo que llevó a la Food and Drug Administration a advertir sobre el uso de estos fármacos en pacientes con insuficiencia renal. A esto le siguió un descenso sustancial en la incidencia de FSN. La evolución de la FSN es generalmente progresiva y el pronóstico es malo. Algunos pacientes mejoran cuando se adaptan al tratamiento renal sustitutivo y otros responden al trasplante renal. Publicaciones anecdóticas describen el tratamiento con fototerapia, mesilato de imatinib y fármacos inmunodepresores. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con FSN, el endurecimiento es resistente al tratamiento y provoca un endurecimiento progresivo, contracturas articulares y movilidad reducida.

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina (Ig)G4 se expone en el capítulo 275.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655-2666.

A2. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3962-3970.

A3. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2490-2498.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

268 SÍNDROME DE SJÖGREN

XAVIER MARIETTE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmunitaria general caracterizada por infiltrados linfocíticos en las glándulas salivales y lagrimales, que produce sequedad bucal y ocular, y por secreción de autoanticuerpos. Es una enfermedad aislada (síndrome de Sjögren primario [SSP]) o asociada a otras enfermedades autoinmunitarias sis-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en presencia de tejido necrótico. El tratamiento provisional a largo plazo con estatinas y antioxidantes ralentiza en ocasiones el avance del daño vascular.

Hipertensión arterial pulmonar

Todos los pacientes con ES deben someterse a un estudio de cribado de la HAP en la evaluación inicial, y los pacientes con riesgo elevado una vez al año. El tratamiento para la HAP sintomática debería empezar con un antagonista del receptor de la endotelina 1 o un inhibidor de la fosfodiesterasa 5. Pueden utilizarse los diuréticos, los anticoagulantes orales y la digoxina cuando sea apropiado. Si se describe hipoxemia, debería administrarse oxígeno complementario. Si la respuesta clínica es inadecuada, pueden usarse inhibidores de la fosfodiesterasa 5 combinados con antagonistas del receptor de la endotelina 1. Pueden administrase por vía intravenosa análogos de la prostaciclina, mediante infusión subcutánea continua o inhalaciones frecuentes. El trasplante de pulmón sigue siendo una opción para determinados pacientes con HAP asociada a ES que no han respondido al tratamiento médico.

Tratamiento y prevención de las crisis de esclerodermia renal

Es esencial reconocer cuanto antes las crisis de esclerodermia renal incapacitantes o tempranas. Debido a que los pacientes con ES en fases iniciales y afectación cutánea progresiva tienen un riesgo más alto, habría que controlar su presión arterial diariamente y anotar las alteraciones significativas inmediatamente. Debería usarse la dosis más baja posible de corticoides y solo cuando fuera absolutamente necesario. Cuando tiene lugar una crisis de esclerodermia renal, hay que hospitalizar al paciente y comenzar de inmediato el tratamiento con inhibidores de la ECA de acción corta para conseguir una normalización rápida de la presión arterial. No hay pruebas de que el uso «profiláctico» de los inhibidores de la ECA pueda evitar el desarrollo de las crisis de esclerodermia renal ni mejorar su gravedad. Aunque más de dos tercios de los pacientes que tienen crisis renales necesitan diálisis, puede que haya un retraso en la recuperación de la función renal. El trasplante de riñón es apropiado en los pacientes incapaces de interrumpir la diálisis después de 2 años. La supervivencia con un trasplante renal en la ES es comparable a la de otras enfermedades del tejido conectivo, y es infrecuente la recurrencia de las crisis de esclerodermia renal.

Cuidado de la piel

La afectación cutánea en la ES de inicio temprano es inflamatoria y puede controlarse con antihistamínicos sistémicos o corticoides en dosis bajas y a corto plazo. Debido al aumento del riesgo de las crisis de esclerodermia renal, hay que vigilar de forma cautelosa la presión arterial. La ciclofosfamida, el metotrexato, la penicilamina D y el micofenolato se han asociado a una mejora moderada del endurecimiento cutáneo en las fases iniciales de la ES. La sequedad cutánea puede tratarse con pomadas hidrófilas y aceites de baño emolientes. Hay que proteger las úlceras de las puntas de los dedos con vendajes oclusivos para ayudar a la curación y evitar infecciones. Las úlceras cutáneas infectadas se tratan con antibióticos tópicos u orales y pueden exigir un desbridamiento quirúrgico. Ningún tratamiento médico ha evitado la calcificación de los tejidos blandos ni ha estimulado su disolución, y el tratamiento quirúrgico solo es eficaz en ocasiones.

PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN NATURAL

Los pacientes con ESCD experimentan una evolución más rápidamente progresiva, más afectación de órganos internos y peor pronóstico que los pacientes con ESCL. No obstante, es difícil predecir el pronóstico de la enfermedad.

Los síntomas inflamatorios iniciales de la ESCD, como fatiga, edema, artralgia y prurito, remiten por lo general después de 2-4 años, y el engrosamiento cutáneo se estabiliza y después remite lentamente, siguiendo por lo general un orden inverso característico al de las manifestaciones iniciales, con reblandecimiento en el tronco seguido de la región proximal y después la distal de las extremidades. La esclerodactilia y las contracturas en los dedos de la mano persisten habitualmente. Es infrecuente la recidiva o la recurrencia del engrosamiento cutáneo. La afectación de órganos viscerales se produce y avanza más rápidamente durante los 2-4 primeros años de la enfermedad. La afectación de un nuevo órgano es infrecuente después de estabilizarse la afectación cutánea. Del mismo modo, la crisis renal esclerodérmica se produce casi siempre en los primeros 4 años de la enfermedad. En pacientes con ESCL, el fenómeno de Raynaud puede aparecer años o incluso décadas antes que otras manifestaciones de la enfermedad, y las complicaciones en órganos viscerales, como la HAP y la cirrosis biliar primaria, aparecen por lo general en una fase tardía.

Las tasas de mortalidad ajustadas por sexo y edad en pacientes con ES son más de cinco veces más altas que las de la población general. La supervivencia a los 10 años es del 55% en pacientes con ESCD y del 75% en pacientes con ESCL. La supervivencia se correlaciona con la extensión de la afectación cutánea, que representa un indicador indirecto de la afectación de órganos viscerales. Las causas principales de muerte son fibrosis pulmonar, HAP, afectación digestiva grave y cardiopatía. Los indicadores de mal pronóstico son sexo masculino, raza afroamericana, edad avanzada al inicio de la enfermedad, índice de masa corporal bajo, engrosamiento cutáneo extenso con afectación del tronco y signos patentes de afectación de órganos viscerales o progresiva. Los autoanticuerpos antitopoisomerasa I o la ausencia de anticuerpos anticentrómero son indicativos de mal pronóstico. En un estudio, los pacientes con ES y afectación cutánea extensa, capacidad vital < 55% de la previsible, afectación digestiva considerable y afectación cardíaca con repercusión clínica o crisis renal esclerodérmica registraron una disminución del 40% de la supervivencia a los 10 años. La gravedad de la HAP se correlaciona con la mortalidad, y los pacientes con ES y presión arterial pulmonar media ≥ 45 mmHg presentaban un índice de supervivencia del 33% a los 3 años. En la crisis renal esclerodérmica, el tratamiento con inhibidores de la ECA ha logrado un efecto notable en la supervivencia, aumentándola de menos del 10% a 1 año en la época previa a su uso hasta una supervivencia a los 3 años > 70% en el momento actual.

FIBROSIS SISTÉMICA NEFRÓGENA

La fibrosis sistémica nefrógena (FSN) es una complicación nueva de la insuficiencia renal con ciertos rasgos clínicos que se parecen a los de la ES.[13] La primera vez que se describió la enfermedad fue en el año 2000 y ahora se reconoce como un problema emergente en pacientes con insuficiencia renal crónica. Se cree que el 2% de los pacientes en hemodiálisis prolongada podrían presentar una FSN. Inicialmente se consideró una enfermedad parecida al escleromixedema puramente dermatológica y se denominó *dermatopatía fibrosante nefrógena*. Ahora sabemos que la FSN se asocia a la afectación de órganos viscerales y por tanto la denominación más precisa es la de *fibrosis sistémica nefrógena*. Las manifestaciones cutáneas de la FSN comparten rasgos histopatológicos y clínicos con otros trastornos que pertenecen al espectro de la esclerodermia, especialmente la fascitis y el escleromixedema. En la mayoría de los pacientes con FSN, la enfermedad aparece mientras están sometiéndose a una diálisis durante mucho tiempo. Sin embargo, no se ha demostrado una asociación a un tipo o vía particular de tratamiento renal sustitutivo. Es más, también se ha descrito la FSN en pacientes que nunca han recibido diálisis. Las características histológicas son la fibrosis cutánea con depósitos de mucina y acumulación de células en forma de huso, entre ellas numerosas células que expresan CD34, en la piel lesionada.

La característica clínica de la FSN es el engrosamiento y la tirantez «leñosa» de la piel sobre las extremidades inferiores, y con menor frecuencia, las superiores y las contracturas en las articulaciones grandes. En el 2006 se apuntó a un nexo entre la FSN y la exposición a contrastes de gadolinio para la RM, lo que llevó a la Food and Drug Administration a advertir sobre el uso de estos fármacos en pacientes con insuficiencia renal. A esto le siguió un descenso sustancial en la incidencia de FSN. La evolución de la FSN es generalmente progresiva y el pronóstico es malo. Algunos pacientes mejoran cuando se adaptan al tratamiento renal sustitutivo y otros responden al trasplante renal. Publicaciones anecdóticas describen el tratamiento con fototerapia, mesilato de imatinib y fármacos inmunodepresores. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con FSN, el endurecimiento es resistente al tratamiento y provoca un endurecimiento progresivo, contracturas articulares y movilidad reducida.

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina (Ig)G4 se expone en el capítulo 275.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655-2666.

A2. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3962-3970.

A3. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2490-2498.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

268 SÍNDROME DE SJÖGREN

XAVIER MARIETTE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmunitaria general caracterizada por infiltrados linfocíticos en las glándulas salivales y lagrimales, que produce sequedad bucal y ocular, y por secreción de autoanticuerpos. Es una enfermedad aislada (síndrome de Sjögren primario [SSP]) o asociada a otras enfermedades autoinmunitarias sis-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

témicas (síndrome de Sjögren secundario [SSS]), como artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), miositis inflamatoria y esclerosis sistémica. El SS asociado a AR aparece varios años después de diagnosticar la AR y se manifiesta principalmente por queratoconjuntivitis seca, con alteraciones generales poco frecuentes. Cuando se asocia a otra enfermedad autoinmunitaria sistémica, el SSS es muy parecido al SSP. Es destacable que el SSP se asocia también a enfermedades autoinmunitarias generales específicas de órgano, tales como tiroiditis autoinmunitaria y cirrosis biliar primaria.

EPIDEMIOLOGÍA

El SS primario es una enfermedad frecuente, que afecta al 0,1-0,6% de la población femenina adulta general.[1] Se ha observado una prevalencia más alta (0,5-2%), que sin embargo debe ser interpretada con precaución, ya que la prevalencia registrada de SS depende de los criterios de clasificación usados en los distintos estudios, y la prevalencia de síntomas secos es alta en la población general. Por el contrario, en estudios recientes con criterios estrictos, se ha hallado una prevalencia más baja, del 1,02 cada 10.000 adultos.[2] El SSP presenta predominio femenino (proporción mujer:hombre de 9:1 como mínimo). La enfermedad tiene una incidencia máxima después de la menopausia, hacia la mitad de la sexta década de vida.

FISIOPATOLOGÍA

En los últimos años se han logrado avances importantes en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad. Varios estudios han confirmado el papel de la inmunidad inespecífica, la genética, la activación de los linfocitos B y la relación entre anomalías en todas ellas.

Se ha detectado una presencia distintiva de interferón (IFN) en las glándulas salivales y en la sangre.[3] Las células dendríticas plasmocitoides, que son las que segregan IFN de tipo 1, están presentes dentro de las glándulas. Los genes dependientes de IFN de tipo 2 son a veces sobreexpresados en las glándulas salivales. Los linfocitos citolíticos naturales (NK), otros de los elementos de la inmunidad inespecífica capaces de segregar IFN de tipo 2, están presentes en las glándulas salivales de los pacientes y están involucrados en la enfermedad.[4]

En línea con este patrón de IFN, se han citado varios virus como factores etiológicos en la aparición o la regulación del SS, como virus de Epstein-Barr, retrovirus y virus de Coxsackie, pero en todos los casos los datos siguen siendo controvertidos.[5]

La genética del SSP se conoce mejor en la actualidad, gracias a los hallazgos en dos estudios de asociación del genoma completo (GWAS).[6] Igual que en otros trastornos autoinmunitarios sistémicos, el HLA es la región más importante asociada a la enfermedad, en especial HLA-DR-DQ1 en los pacientes con autoanticuerpos. Es interesante el hecho de que otros genes asociados a la enfermedad están implicados en la respuesta del IFN, como el factor regulador de IFN 5 *(IRF-5)*, un factor de transcripción crucial en la vía del IFN de tipo 1, y el transductor de señal y activador de transcripción 4 *(STAT-4)*, e *IL-12A*, implicados en la vía del IFN de tipo 2. Otros genes asociados a la enfermedad son *TNIP1*, que participa en el control de la activación del factor nuclear (NF)-κB, y *CXCR5*, implicado en la formación del centro germinal.

La presencia de centros germinales ectópicos en las glándulas salivales demuestra la importancia de la activación de los linfocitos B en el SSP. Diferentes citocinas explican esta activación de linfocitos B. Varios estudios se han centrado en el papel del BAFF (factor activador de linfocito B de la familia del factor de necrosis tumoral [TNF]), una citocina que promueve la maduración, proliferación y supervivencia del linfocito B. Se ha comprobado que el BAFF está aumentado en el suero y en las glándulas salivales de pacientes con SSP. Es interesante el hecho de que las células epiteliales de las glándulas salivales, destinatarias de la autoinmunidad, segreguen BAFF después de la estimulación por acción del sistema inmunitario inespecífico (IFN de tipo 1 o de tipo 2, o infecciones virales). Por tanto, es probable que esta citocina sea un nexo entre la inmunidad inespecífica y la autoinmunidad.

El marco hipotético actual para la aparición del SSP está basado en la activación sucesiva de los sistemas inmunitarios inespecífico y específico (fig. 268-1). Factores ambientales tales como infecciones virales o desequilibrio hormonal actúan en la fase inicial de la enfermedad mediante la activación de células epiteliales. Esta activación celular epitelial se ve favorecida en portadores en los genes de factores de predisposición para las proteínas de la vía del IFN. Estos pacientes presentan un

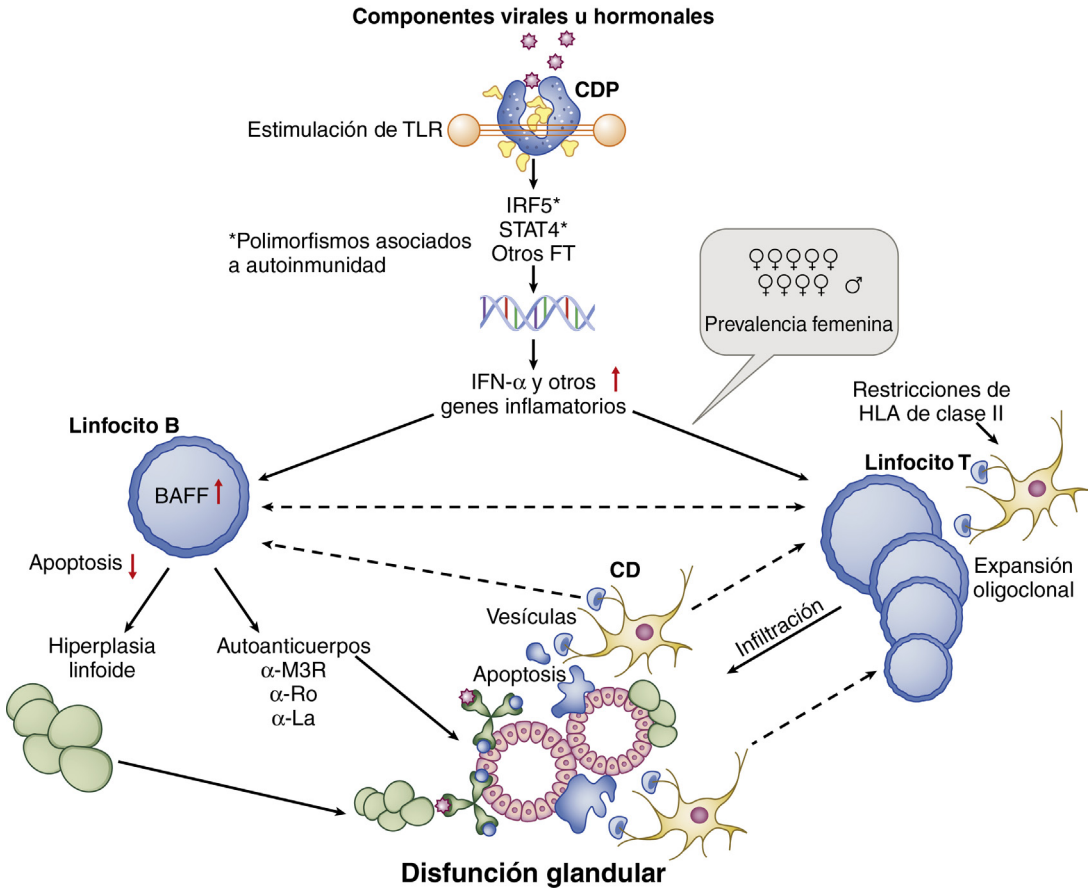

FIGURA 268-1. Hipótesis del desarrollo del síndrome de Sjögren primario. Un factor ambiental (p. ej., virus) activa la célula epitelial y la célula dendrítica (CD). Las CD plasmocitoides también se activan por inmunocomplejos, promoviendo la activación de la vía del interferón (IFN), que conduce a sobreproducción de BAFF y a activación de los linfocitos B y T. La activación de linfocitos B induce producción de autoanticuerpos en las estructuras parecidas al centro germinal. La interleucina 12 segregada por las CD mieloides da lugar a la activación de los linfocitos citolíticos naturales y los linfocitos T1 cooperadores, que promueven la lesión tisular y la producción de IFN-γ. El IFN-α y el IFN-γ aumentan la secreción de BAFF. Las células epiteliales liberan autoantígenos, que participan en la formación de inmunocomplejos y perpetúan el círculo vicioso de hiperactivación del sistema inmunitario. BAFF = factor activador de linfocito B de la familia del factor de necrosis tumoral; CDP = célula dendrítica plasmocitoide; FT = factores de transcripción; IRF5 = factor regulador del interferón 5; STAT4 = transductor de señal y activador de transcripción 4; TLR = receptores de tipo *toll*.

booksmedicos.org

grado más elevado de activación de la vía del IFN, lo que induce sobreproducción de BAFF, activación de linfocitos B y T, y secreción de autoanticuerpos, sobre todo en los pacientes predispuestos. Estos autoanticuerpos forman inmunocomplejos que participan en el mantenimiento de la producción de IFN-α. En conjunto, estos pasos promueven el establecimiento de un círculo vicioso de activación del sistema inmunitario que daña los tejidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Glandulares

La disminución de la secreción salival causa sequedad en la boca y aumenta la incidencia de infecciones bucales, friabilidad mucosa y caries dental, por pérdida de las propiedades lubricantes, amortiguadoras y antimicrobianas de la saliva.[7] También son frecuentes las infecciones fúngicas (candidiasis primaria). Asimismo, es posible que se registre un aumento de tamaño de la glándula parótida o de otras glándulas salivales principales. Si este es persistente, debe vigilarse con atención la evolución para descartar sobreinfección bacteriana y, lo que es más importante, aparición de linfoma.

La disminución del flujo lagrimal y la alteración de la composición lagrimal dañan los epitelios corneal y conjuntival, generando una afección denominada queratoconjuntivitis seca. Como consecuencia de la queratoconjuntivitis seca, los pacientes con SS experimentan sensación de cuerpo extraño, arenilla, irritación, fotosensibilidad y secreciones parecidas a un hilo grueso en el canto interno, todas las cuales aumentan el malestar y posiblemente deterioran la visión, con una considerable incapacidad funcional. Pueden aparecer otras complicaciones oculares, como ulceración y fibrosis corneal, queratitis bacteriana e infecciones palpebrales, que precisan asistencia y tratamiento oftalmológicos continuos.

Generales

Además de los signos de sequedad, alrededor del 20-30% de los pacientes con SSP presentan manifestaciones generales. Cada vez está más claro que las manifestaciones extraglandulares en el SS se agrupan en dos tipos principales, según el mecanismo fisiopatológico subyacente. Así, la infiltración linfocítica del epitelio de órganos distintos de las glándulas exocrinas (p. ej., células epiteliales renales, hepáticas y bronquiales) produce nefritis intersticial, colangitis autoinmunitaria y bronquiolitis obstructiva, respectivamente. Estas manifestaciones clínicas aparecen pronto y normalmente son de evolución benigna. Por el contrario, el depósito de inmunocomplejos como consecuencia de la hiperreactividad de los linfocitos B ocasiona manifestaciones extraepiteliales –púrpura palpable, glomerulonefritis, neumonitis intersticial y neuropatía periférica– vinculadas a un aumento de la morbilidad y riesgo de linfoma. Las manifestaciones sistémicas principales se enumeran en la tabla 268-1. La neuropatía periférica obedece a distintos mecanismos. Puede estar presente una vasculitis con crioglobulinemia, que produce síntomas sensitivos y motores. Es más frecuente la neuropatía sensitiva pura, a veces exclusivamente atáxica y en ocasiones en forma de neuropatía de fibras pequeñas. Esta última entidad es difícil de diagnosticar, porque la exploración clínica y la electromiográfica son normales. Es posible establecer el diagnóstico mediante biopsia cutánea, en la que se observa un enrarecimiento de las fibras sensitivas pequeñas.

Síndrome de Sjögren y linfomas no hodgkinianos

La activación policlonal crónica de los linfocitos B es frecuente en el SSP, lo que explica la razón por la que esta enfermedad guarda una estrecha correlación con la aparición de linfoma de linfocitos B (riesgo relativo, 15 a 20). Estudios más recientes han calculado que el riesgo es más bajo: 6 en Dinamarca y en Suecia, 7 en Taiwán y 9 en Noruega.

Los linfomas como complicación del SSP tienen características específicas (cap. 185). La mayoría son linfomas no hodgkinianos de linfocitos B con predominio del tipo histológico diferenciado de zona marginal. Predomina la localización mucosa, de manera notable como linfomas del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT). Es interesante reseñar que los linfomas aparecen a menudo en órganos en los que el SSP está activo, como las glándulas salivales.

En el seno del SS, la activación autoinmunitaria crónica de los linfocitos B es el fenómeno principal en el proceso de linfomagenia, y los factores predictivos identificados de aparición de linfoma en el SSP están en consonancia con este fenómeno. Los factores predictivos clínicos principales son inflamación permanente de las glándulas salivales, esplenomegalia, adenopatía y púrpura palpable. Los factores predictivos biológicos más destacados son positividad del factor reumatoide (FR), crioglobulinemia, linfocitopenia (en especial linfocitopenia CD4), concentración baja de complemento y componente monoclonal en el suero u orina. Recientemente se han descrito tres factores predictivos nuevos de aparición de linfoma: 1) presencia de centros germinales ectópicos asociados a la aparición de linfoma en pacientes con SSP;[8] 2) constatación de una concentración elevada de BAFF en los pacientes con SSP con linfoma presente o pasado comparados con pacientes sin linfoma,[9] y 3) anomalías del gen *TNFAIP3*, codificante de la proteína A20, que regula la activación de NF-κB, presente hasta en el 77% de los linfomas MALT como complicación del SSP.[10] En la mitad de estos casos hay deleciones o mutaciones de *TNFAIP3* en las células de linfoma, y en el 50% restante son mutaciones *TNFAIP3* de línea germinal con consecuencias funcionales.

TABLA 268-1 MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

SÍNTOMAS INESPECÍFICOS
Fatiga
Febrícula
CUTÁNEAS Y VASCULARES
Vasculitis de vasos pequeños
Fenómeno de Raynaud
Reacciones de fotosensibilidad parecidas al lupus eritematoso sistémico cutáneo
Xerosis
VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES E INFERIORES
Sialoadenitis o parotiditis bacteriana
Fibrosis o neumonitis intersticial
Bronquitis crónica
Bronquiectasias
Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
MUSCULOESQUELÉTICAS
Poliartralgia, poliartritis
Miopatía, polimiositis
RENALES
Acidosis tubular renal de tipo I
Nefritis intersticial tubular
Glomerulonefritis
NEUROLÓGICAS
Neuropatía sensitivomotora periférica
Neuropatía sensitiva pura (incluye neuropatía atáxica pura)
Neuropatía sensitiva de fibra pequeña
Múltiples lesiones focales de tipo esclerosis
Disfunción medular espinal, incluye mielitis transversa
NEOPLASIA
Adenopatía, linfoma MALT (tejido linfoide asociado a las mucosas)

Pruebas de laboratorio

El hallazgo serológico más frecuente en el SSP es una hipergammaglobulinemia. Estas gammaglobulinas contienen varios anticuerpos contra antígenos inespecíficos de órgano, como FR y anticuerpo antinuclear (ANA). Se detectan ANA específicos, anti-SSA/Ro y anti-SSB/La en el 60-80% y en el 30-40% de los pacientes, respectivamente, y anti-SSB/La no está presente nunca sin anti-SSA/Ro. Es destacable que la presencia de anti-SSA/Ro, posiblemente con anti-SSB/La, se ve implicada en el bloqueo cardíaco completo en recién nacidos por mimetismo cruzado entre antígenos miocárdicos fetales y epítopos del complejo SSa/Ro-SSB/La.

Es frecuente una anemia por inflamación crónica y la velocidad de sedimentación alta (por hipergammaglobulinemia), mientras que la concentración de proteína C reactiva suele ser normal. También se registran citopenias (con más frecuencia linfocitopenia y neutropenia). En el seno de una nefritis intersticial, la presencia de acidosis hiperclorémica hipopotasémica es indicativa de acidosis tubular renal distal.

Es posible detectar una inmunoglobulina monoclonal en el 10-15% de los pacientes con SS, según la técnica usada. Alrededor del 20% de los afectados por SS presentan crioglobulinas séricas. La concentración de complemento puede ser baja, en especial la de C4. Esta concentración baja de C4 está determinada genéticamente o es secundaria a consumo (en inmunocomplejos o por crioglobulinemia).

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

La definición de SSP ha carecido durante mucho tiempo de criterios diagnósticos precisos y consensuados. Ello resulta importante, ya que los síntomas principales del paciente (sequedad, fatiga y dolor) son frecuentes en la población general. Pueden deberse a numerosos medicamentos (tabla 268-2), ansiedad y/o depresión, enfermedades concurrentes o envejecimiento (tabla 268-3). La sarcoidosis se asemeja en ocasiones al cuadro clínico del SS. Sin embargo, la biopsia de las glándulas salivales en la sarcoidosis presenta granulomas no caseificantes y no hay autoanticuerpos, generalmente. Otros cuadros similares al SS son enfermedad del injerto contra el huésped crónica, amiloidosis, infección por el VIH, virus linfocítico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 268-2 FÁRMACOS Y TOXINAS QUE PUEDEN DISMINUIR LA SECRECIÓN LAGRIMAL Y SALIVAL

EFECTO INTENSO	EFECTO MODERADO
Atropina, fármacos antiparkinsonianos atropínicos, antihistamínicos anticolinérgicos	β-bloqueantes adrenérgicos
Antidepresivos: imipramínicos (amitriptilina) e inhibidores de la monoaminooxidasa	α-bloqueantes adrenérgicos
Neurolépticos	Antagonistas del calcio
Morfina, codeína, tramadol	Benzodiacepinas
Toxina botulínica de tipo A	Inhibidores de la recaptación de serotonina (efecto muy débil)
Antiarrítmico de clase IA (disopiramida)	Antihistamínicos H_1
Isotretinoína	Diuréticos
Toxinas y drogas psicotrópicas: tabaco, éxtasis, cannabis, cocaína	Algunos antirretrovirales

TABLA 268-3 DIFERENTES CAUSAS DE LOS SÍNTOMAS SECOS

Fármacos, en especial psicofármacos (v. tabla 268-2)
Envejecimiento, carencia de estrógeno posmenopáusica
Uso prolongado de lentillas
Fibromialgia y síndrome de fatiga crónica
Síndromes ansiodepresivos
Radioterapia de la cabeza y el cuello
Diabetes (inestable)
Hiperlipidemia grave
Amiloidosis
Sarcoidosis
Linfoma
Enfermedad del injerto contra el huésped
Algunas infecciones virales (VIH, VHC, HTLV-1)
Sialoadenitis relacionada con IgG4
Síndrome de Sjögren

VHC = virus de la hepatitis C; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV-1 = virus linfocítico T humano 1.

T humano 1 (HTLV-1) y virus de la hepatitis C (VHC), y enfermedad relacionada con IgG4 (cap. 275). Esta última enfermedad es importante en el diagnóstico diferencial del SS. Es más frecuente en hombres con aumento de tamaño de las glándulas salivales o lagrimales (antes enfermedad de Mickuliz) con enfermedad autoinmunitaria específica de órgano previa (como pancreatitis autoinmunitaria) sin anticuerpos anti-SSA/SSB. Los síntomas secos sin infiltrado linfoide en las glándulas salivales y sin anticuerpos anti-SSA/SSB forman en ocasiones parte del síndrome de fibromialgia (cap. 274), y se han propuesto varios acrónimos para designar estos pacientes: síndrome seco de astenia y polialgia (SSAP) o síndrome de boca y ojos secos (SBOS).

Criterios diagnósticos

El acuerdo internacional ha elaborado una definición del SS basada en los criterios del American-European Consensus Group (AECG), que requieren la presencia de infiltrados linfocíticos locales en las glándulas salivales secundarias con una puntuación focal de 1 o más, o de autoanticuerpos anti-SSA/SSB (tabla 268-4). Un grupo de expertos (American College of Rheumatology [ACR]-Sjögren International Collaborative Clinical Alliance [SICCA]) han propuesto un nuevo conjunto de criterios preliminares para clasificar el SS. Según estos criterios, la clasificación de un paciente como SSP requiere la presencia de dos de los tres hallazgos objetivos siguientes: 1) presencia en suero de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB o de factor reumatoide (FR) y anticuerpo antinuclear (ANA) (título > 1:320); 2) presencia de queratoconjuntivitis seca, definida por una puntuación de tinción mayor de 3, y 3) presencia de sialoadenitis linfocítica focal, definida por una puntuación focal de 1 foco/4 mm^2 o más en una biopsia de una glándula salival labial.[11]

Evaluación de la actividad de la enfermedad

Un grupo de expertos internacional patrocinado por la European League Against Rheumatism (EULAR) elaboró hace poco tiempo una puntuación de actividad SS. Se han creado dos índices: 1) un cuestionario autocumplimentado por el paciente para evaluar signos objetivos, el EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI), basado en tres puntuaciones analógicas visuales diferentes: sequedad, fatiga y dolor en extremidad,[12] y 2) un índice de actividad general para evaluar las complicaciones generales, el EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index

TABLA 268-4 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

I. SÍNTOMAS OCULARES

Respuesta positiva al menos a una de las tres preguntas siguientes:
1. ¿Ha experimentado sequedad ocular incómoda, persistente, diaria, durante más de 3 meses?
2. ¿Tiene sensación recurrente de arena o gravilla en los ojos?
3. ¿Utiliza lágrimas artificiales más de tres veces al día?

II. SÍNTOMAS BUCALES

Respuesta positiva al menos a una de las tres preguntas siguientes:
1. ¿Ha experimentado sensación diaria de sequedad de la boca durante más de 3 meses?
2. ¿Ha padecido inflamación recurrente o persistente de las glándulas salivales siendo adulto?
3. ¿Bebe líquidos con frecuencia para ayudar a tragar la comida?

III. SIGNOS OCULARES

Datos objetivos de afectación ocular, definida por un resultado positivo como mínimo en una de las dos pruebas siguientes:
1. Prueba de Schirmer (≤ 5 mm en 5 min)
2. Puntuación con rosa de Bengala (≥ 4 con el sistema de puntuación de van Bijsterveld)

IV. HISTOPATOLOGÍA

Puntuación focal ≥ 1 en una muestra de biopsia de una glándula salival secundaria (se define un foco como un conglomerado de 50 células mononucleares como mínimo; la puntuación de foco se define como el número de focos en 4 mm^2 de tejido glandular)

V. AFECTACIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Datos objetivos de afectación de las glándulas salivales, definida como resultado positivo como mínimo en una de las tres pruebas diagnósticas siguientes:
1. Gammagrafía salival
2. Sialografía parotídea
3. Flujo salival sin estimulación (≤ 1,5 ml en 15 min)

VI. AUTOANTICUERPOS

Presencia en el suero de los autoanticuerpos siguientes: anticuerpos contra antígenos Ro (SSA) o La (SSB), o ambos

NORMAS DE CLASIFICACIÓN

En los pacientes sin enfermedad asociada se diagnostica síndrome de Sjögren primario si:
Se cumplen cuatro de los seis criterios, incluyendo IV o VI o
Tres de cuatro criterios de III, IV, V y VI
En el síndrome de Sjögren secundario deben cumplirse los criterios I o II más cualquiera de los criterios III, IV y V

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Linfoma previo, sida, sarcoidosis, enfermedad del injerto contra el huésped, radioterapia de cabeza y cuello previa, uso de fármacos anticolinérgicos y hepatitis C

Tomado de Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554-558.

(ESSDAI).[13] Este último índice contiene 12 apartados con tres o cuatro grados de actividad en cada apartado. Está en marcha la determinación del umbral de actividad moderada, así como de la mejoría mínima con relevancia clínica, con el objetivo de determinar los criterios de inclusión y los criterios principales de valoración de estudios clínicos futuros sobre los grados ESSDAI.

TRATAMIENTO

Tratamiento sintomático

Un análisis exhaustivo reciente de la bibliografía al respecto confirma los efectos beneficiosos de los agonistas muscarínicos (clorhidrato de pilocarpina y, desde hace menos tiempo, clorhidrato de cevimelina) en los síntomas secos (sequedad bucal y, en menor medida, sequedad ocular).[A1] El colirio de ciclosporina (0,05%) también fue efectivo en la sequedad y en la inflamación ocular moderada o intensa en un estudio comparativo aleatorizado con placebo, igual que las gotas oculares de butirato de clobetasona al 0,1%.[A2] Las medidas ambientales (evitar sistemas de calefacción por aire caliente o el aire acondicionado a potencia excesiva, uso de humidificador, gafas adecuadas para proteger los ojos del flujo de aire evaporado) y las «medidas menores» (chicles sin azúcar, beber agua con frecuencia, sustitutos de la saliva) son a veces útiles. La exploración dental regular y la higiene bucal son esenciales para evitar problemas subsiguientes de salud bucal (es decir, caries y enfermedad periodontal asociadas a xerostomía). Para tratar el dolor

booksmedicos.org

debe empezarse por analgésicos simples, en especial paracetamol, que no produzcan sequedad.

Fármacos inmunomoduladores

Hasta ahora ningún fármaco inmunomodulador ha sido eficaz en el SSP. Las manifestaciones orgánicas graves del SSP deben tratarse igual que en el LES o en otras enfermedades del tejido conectivo. Los estudios aleatorizados han evaluado la hidroxicloroquina en el SSP, sin apreciar eficacia clínica.[A3] A pesar de estos resultados negativos en los criterios de valoración clínicos, la hidroxicloroquina se utiliza con frecuencia en el SSP, en especial para tratar la artralgia, con o sin sinovitis o púrpura. Se necesitan estudios comparativos que evalúen el uso de metotrexato, leflunomida, micofenolato sódico, azatioprina y ciclosporina. Se ha usado gammaglobulina intravenosa (IgIV) en el tratamiento de las neuropatías sensitivomotoras asociadas a SS o en la neuropatía sensitiva sin ataxia ni vasculitis necrosante.

Fármacos biológicos

Dos estudios comparativos aleatorizados con infliximab y etanercept no constataron eficacia de los inhibidores TNF en el SSP en un criterio de valoración principal compuesto con escalas visuales analógicas (EVA) de dolor en las extremidades, fatiga y sequedad visual.[A4] La actuación sobre los linfocitos B es una medida prometedora en el SSP. Tres estudios comparativos aleatorizados evaluaron la eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab). En el primero, se observó una mejora significativa respecto al inicio en la EVA de fatiga en el grupo de rituximab, pero no en el grupo placebo.[A5] En el segundo, el rituximab logró una eficacia significativa comparado con placebo en la mejora del flujo salival estimulado, el criterio principal de valoración, pero también en la sequedad bucal y ocular, la EVA de fatiga y las complicaciones sistémicas.[A6] En el tercer estudio, logró el criterio principal de valoración compuesto, con cuatro EVA a las 6 semanas, pero no a los 6 meses.[A7] Por último, datos recientes del estudio French Autoimmune and Rituximab (AIR), desarrollado en 78 pacientes con SSP con manifestaciones principalmente sistémicas, indican eficacia del rituximab en las manifestaciones sistémicas en dos tercios de los pacientes aproximadamente.[14] En general, el rituximab es útil en casos de inflamación parotídea persistente o complicaciones sistémicas, en especial en la vasculitis por crioglobulinemia. Se han utilizado inhibidores de BAFF, sobre todo el anticuerpo monoclonal anti-BAFF belimumab (aprobado para el LES), en el SSP en un primer estudio abierto de fase 2, con resultados prometedores.[15]

ORIENTACIONES FUTURAS

El SS es un modelo de enfermedad autoinmunitaria, ya que puede ser primario o asociado a otras enfermedades autoinmunitarias. Representa una pauta de autoinmunidad en la que el riesgo de linfoma es lo más importante. En el SS no se dispone con facilidad del tejido afectado por la autoinmunidad, y es necesaria una biopsia labial para el diagnóstico. Avances recientes en la fisiopatología han subrayado el número de similitudes con el LES favorables a considerar el SS una forma de lupus de la mucosa. A pesar de que se desconocen gran parte de los mecanismos patógenos de la enfermedad, la mejora del conocimiento de los mecanismos efectores permitirá identificar nuevos objetivos para el tratamiento futuro. De hecho, con las puntuaciones compuestas de actividad homologadas recientemente de ESSPRI y ESSDAI, los métodos disponibles en la actualidad para empezar estudios clínicos nuevos con fármacos novedosos para esta enfermedad mejorarán la insatisfactoria calidad de vida asociada a la misma en la actualidad.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010;304:452-460.

A2. Aragona P, Spinella R, Rania L, et al. Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjogren syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23:368-376.

A3. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:249-258.

A4. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum*. 2004;50:1270-1276.

A5. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1541-1544.

A6. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:960-968.

A7. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Jolin S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160:233-242.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

269

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

STEVEN A. GREENBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de trastornos adquiridos en los que se cree que el sistema inmunitario desempeña una función patógena importante. Aunque algunas alteraciones genéticas que afectan al músculo tienen también una implicación considerable del sistema inmunitario y se tratan con inmunodepresores como patrón de referencia (p. ej., en el caso del tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne con corticoesteroides), no se suelen clasificar como miopatías inflamatorias. Los cuatro tipos principales de miopatía inflamatoria son: dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miopatía necrosante inmunitaria (MNI) y miositis con cuerpos de inclusión (MCI, también denominada miositis con cuerpos de inclusión esporádica [MCIE]). Estos trastornos tienen características anatomopatológicas y fisiopatologías diferenciales (tabla 269-1). Mientras que la DM y la PM están descritas en la bibliografía médica desde hace más de 100 años, la MNI y la MCI se han configurado como síndromes diferentes de la PM en las últimas décadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha calculado que la prevalencia de la DM es de 100[1] a 210 por millón. La prevalencia calculada de la PM es confusa, por el diagnóstico erróneo frecuente de MCI y de distrofias musculares similares a ella. Clásicamente, se ha considerado más prevalente la PM (70 por millón[2]), aunque estudios comparativos con la MCI han hallado una prevalencia de PM de 35 por millón, alrededor de la mitad de la prevalencia de la MCI, de 70 por millón. Se desconoce la prevalencia de la MNI.

La prevalencia de la DM alcanza un máximo en la infancia (7 a 15 años) y otro en la mediana edad (30 a 50 años), mientras que la PM registra una prevalencia máxima en la mediana edad. La MCI se diagnostica pocas veces antes de los 40 años y es más frecuente después de los 50. La DM y la PM presentan predominio femenino, y la MCI, predominio masculino. La raza y la distribución mundial influyen en la aparición de distintas miopatías inflamatorias.

BIOPATOLOGÍA

No se conocen bien las fisiopatologías de las distintas formas de miopatía inflamatoria. Estos trastornos tienen como elemento común la lesión muscular causada por el sistema inmunitario. Gran parte de la teoría sobre la fisiopatología de estos trastornos procede del análisis microscópico de biopsias musculares y de los distintos hallazgos anatomopatológicos específicos (fig. 269-1).

La anatomía patológica muscular de la DM consiste en pérdida de vasos sanguíneos musculares y lesión de miofibras en los bordes de los fascículos musculares (es decir, atrofia perifascicular; v. fig. 269-1). La relación entre estas dos anomalías es dudosa, si bien se ha postulado que se debe a una lesión primaria de los capilares musculares, seguida de una lesión isquémica de las miofibras. Otra posibilidad es que un factor común lesiona tanto las miofibras como los capilares.[3] La anatomía patológica de la piel muestra características parecidas a las del músculo, con una dermatitis en la superficie de contacto con lesión en la capa basal de queratinocitos.

Muchos datos indican que en la DM interviene la familia de citocinas del interferón de tipo 1, formada principalmente por interferón (IFN)-α e IFN-β.[4,5] Numerosos estudios sobre DM con muestras de piel y de músculo ponen de manifiesto un notable aumento de las proteínas y de los transcritos inducibles por IFN 1, singularmente en la DM, entre las enfermedades musculares, y de modo similar al del lupus eritematoso sistémico, entre las afecciones cutáneas. La presencia de autoanticuerpos en algunos pacientes con DM, como anticuerpos contra la proteína MDA5 inducible por IFN de tipo 1, tiene un significado dudoso, pero probablemente se debe a una reacción inmunitaria ante las proteínas que normalmente no se expresan en concentraciones altas o no están expuestas al sistema inmunitario. Las asociaciones paraneoplásicas de la DM indican que, en estos pacientes, una reacción inmunitaria contra un cáncer subyacente produce una lesión presencial accidental en el músculo y la piel.

Dado que la PM forma un grupo diverso de trastornos, es probable que los mecanismos implicados sean variados. En el examen anatomopatológico se observa invasión de las fibras musculares por células del sistema inmunitario específico (linfocitos T), que puede ser inducida por antígenos, lo que avala la hipótesis de la autoinmunidad por linfocitos T citotóxicos dirigida contra un destinatario desconocido. No se conocen los antígenos destinatarios ni la causa fundamental de este proceso.

booksmedicos.org

debe empezarse por analgésicos simples, en especial paracetamol, que no produzcan sequedad.

Fármacos inmunomoduladores

Hasta ahora ningún fármaco inmunomodulador ha sido eficaz en el SSP. Las manifestaciones orgánicas graves del SSP deben tratarse igual que en el LES o en otras enfermedades del tejido conectivo. Los estudios aleatorizados han evaluado la hidroxicloroquina en el SSP, sin apreciar eficacia clínica.[A3] A pesar de estos resultados negativos en los criterios de valoración clínicos, la hidroxicloroquina se utiliza con frecuencia en el SSP, en especial para tratar la artralgia, con o sin sinovitis o púrpura. Se necesitan estudios comparativos que evalúen el uso de metotrexato, leflunomida, micofenolato sódico, azatioprina y ciclosporina. Se ha usado gammaglobulina intravenosa (IgIV) en el tratamiento de las neuropatías sensitivomotoras asociadas a SS o en la neuropatía sensitiva sin ataxia ni vasculitis necrosante.

Fármacos biológicos

Dos estudios comparativos aleatorizados con infliximab y etanercept no constataron eficacia de los inhibidores TNF en el SSP en un criterio de valoración principal compuesto con escalas visuales analógicas (EVA) de dolor en las extremidades, fatiga y sequedad visual.[A4] La actuación sobre los linfocitos B es una medida prometedora en el SSP. Tres estudios comparativos aleatorizados evaluaron la eficacia del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab). En el primero, se observó una mejora significativa respecto al inicio en la EVA de fatiga en el grupo de rituximab, pero no en el grupo placebo.[A5] En el segundo, el rituximab logró una eficacia significativa comparado con placebo en la mejora del flujo salival estimulado, el criterio principal de valoración, pero también en la sequedad bucal y ocular, la EVA de fatiga y las complicaciones sistémicas.[A6] En el tercer estudio, logró el criterio principal de valoración compuesto, con cuatro EVA a las 6 semanas, pero no a los 6 meses.[A7] Por último, datos recientes del estudio French Autoimmune and Rituximab (AIR), desarrollado en 78 pacientes con SSP con manifestaciones principalmente sistémicas, indican eficacia del rituximab en las manifestaciones sistémicas en dos tercios de los pacientes aproximadamente.[14] En general, el rituximab es útil en casos de inflamación parotídea persistente o complicaciones sistémicas, en especial en la vasculitis por crioglobulinemia. Se han utilizado inhibidores de BAFF, sobre todo el anticuerpo monoclonal anti-BAFF belimumab (aprobado para el LES), en el SSP en un primer estudio abierto de fase 2, con resultados prometedores.[15]

ORIENTACIONES FUTURAS

El SS es un modelo de enfermedad autoinmunitaria, ya que puede ser primario o asociado a otras enfermedades autoinmunitarias. Representa una pauta de autoinmunidad en la que el riesgo de linfoma es lo más importante. En el SS no se dispone con facilidad del tejido afectado por la autoinmunidad, y es necesaria una biopsia labial para el diagnóstico. Avances recientes en la fisiopatología han subrayado el número de similitudes con el LES favorables a considerar el SS una forma de lupus de la mucosa. A pesar de que se desconocen gran parte de los mecanismos patógenos de la enfermedad, la mejora del conocimiento de los mecanismos efectores permitirá identificar nuevos objetivos para el tratamiento futuro. De hecho, con las puntuaciones compuestas de actividad homologadas recientemente de ESSPRI y ESSDAI, los métodos disponibles en la actualidad para empezar estudios clínicos nuevos con fármacos novedosos para esta enfermedad mejorarán la insatisfactoria calidad de vida asociada a la misma en la actualidad.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010;304:452-460.

A2. Aragona P, Spinella R, Rania L, et al. Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjogren syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23:368-376.

A3. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:249-258.

A4. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum*. 2004;50:1270-1276.

A5. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1541-1544.

A6. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:960-968.

A7. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Jolin S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160:233-242.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

269

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

STEVEN A. GREENBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de trastornos adquiridos en los que se cree que el sistema inmunitario desempeña una función patógena importante. Aunque algunas alteraciones genéticas que afectan al músculo tienen también una implicación considerable del sistema inmunitario y se tratan con inmunodepresores como patrón de referencia (p. ej., en el caso del tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne con corticoesteroides), no se suelen clasificar como miopatías inflamatorias. Los cuatro tipos principales de miopatía inflamatoria son: dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miopatía necrosante inmunitaria (MNI) y miositis con cuerpos de inclusión (MCI, también denominada miositis con cuerpos de inclusión esporádica [MCIE]). Estos trastornos tienen características anatomopatológicas y fisiopatologías diferenciales (tabla 269-1). Mientras que la DM y la PM están descritas en la bibliografía médica desde hace más de 100 años, la MNI y la MCI se han configurado como síndromes diferentes de la PM en las últimas décadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha calculado que la prevalencia de la DM es de 100[1] a 210 por millón. La prevalencia calculada de la PM es confusa, por el diagnóstico erróneo frecuente de MCI y de distrofias musculares similares a ella. Clásicamente, se ha considerado más prevalente la PM (70 por millón[2]), aunque estudios comparativos con la MCI han hallado una prevalencia de PM de 35 por millón, alrededor de la mitad de la prevalencia de la MCI, de 70 por millón. Se desconoce la prevalencia de la MNI.

La prevalencia de la DM alcanza un máximo en la infancia (7 a 15 años) y otro en la mediana edad (30 a 50 años), mientras que la PM registra una prevalencia máxima en la mediana edad. La MCI se diagnostica pocas veces antes de los 40 años y es más frecuente después de los 50. La DM y la PM presentan predominio femenino, y la MCI, predominio masculino. La raza y la distribución mundial influyen en la aparición de distintas miopatías inflamatorias.

BIOPATOLOGÍA

No se conocen bien las fisiopatologías de las distintas formas de miopatía inflamatoria. Estos trastornos tienen como elemento común la lesión muscular causada por el sistema inmunitario. Gran parte de la teoría sobre la fisiopatología de estos trastornos procede del análisis microscópico de biopsias musculares y de los distintos hallazgos anatomopatológicos específicos (fig. 269-1).

La anatomía patológica muscular de la DM consiste en pérdida de vasos sanguíneos musculares y lesión de miofibras en los bordes de los fascículos musculares (es decir, atrofia perifascicular; v. fig. 269-1). La relación entre estas dos anomalías es dudosa, si bien se ha postulado que se debe a una lesión primaria de los capilares musculares, seguida de una lesión isquémica de las miofibras. Otra posibilidad es que un factor común lesiona tanto las miofibras como los capilares.[3] La anatomía patológica de la piel muestra características parecidas a las del músculo, con una dermatitis en la superficie de contacto con lesión en la capa basal de queratinocitos.

Muchos datos indican que en la DM interviene la familia de citocinas del interferón de tipo 1, formada principalmente por interferón (IFN)-α e IFN-β.[4,5] Numerosos estudios sobre DM con muestras de piel y de músculo ponen de manifiesto un notable aumento de las proteínas y de los transcritos inducibles por IFN 1, singularmente en la DM, entre las enfermedades musculares, y de modo similar al del lupus eritematoso sistémico, entre las afecciones cutáneas. La presencia de autoanticuerpos en algunos pacientes con DM, como anticuerpos contra la proteína MDA5 inducible por IFN de tipo 1, tiene un significado dudoso, pero probablemente se debe a una reacción inmunitaria ante las proteínas que normalmente no se expresan en concentraciones altas o no están expuestas al sistema inmunitario. Las asociaciones paraneoplásicas de la DM indican que, en estos pacientes, una reacción inmunitaria contra un cáncer subyacente produce una lesión presencial accidental en el músculo y la piel.

Dado que la PM forma un grupo diverso de trastornos, es probable que los mecanismos implicados sean variados. En el examen anatomopatológico se observa invasión de las fibras musculares por células del sistema inmunitario específico (linfocitos T), que puede ser inducida por antígenos, lo que avala la hipótesis de la autoinmunidad por linfocitos T citotóxicos dirigida contra un destinatario desconocido. No se conocen los antígenos destinatarios ni la causa fundamental de este proceso.

booksmedicos.org

TABLA 269-1 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

TRASTORNO	INTERVALO DE EDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ANATOMÍA PATOLÓGICA MUSCULAR
Dermatomiositis	Formas juvenil y adulta	Debilidad proximal y piel	Inflamación perimisial y perivascular, atrofia perifascicular
Polimiositis	Adulto (infrecuente en la infancia)	Debilidad proximal	Inflamación endomisial con invasión de fibras musculares sin necrosis
Miopatía necrosante inmunitaria	Adulto	Debilidad proximal	Fibras musculares necróticas multifocales
Miositis con cuerpos de inclusión	Adulto > 40 años	Debilidad prominente del cuádriceps y de los flexores de los dedos de la mano; resistente al tratamiento	Inflamación endomisial con invasión de fibras musculares sin necrosis y vacuolas ribeteadas
Síndromes mixtos	Adulto	Miositis y enfermedad del tejido conectivo específica	Inflamación inespecífica
Otras (miositis granulomatosas, miositis eosinofílicas)	Cualquier edad	Debilidad proximal o distal	Específica del tipo (p. ej., presencia de granulomas en la miositis granulomatosa)

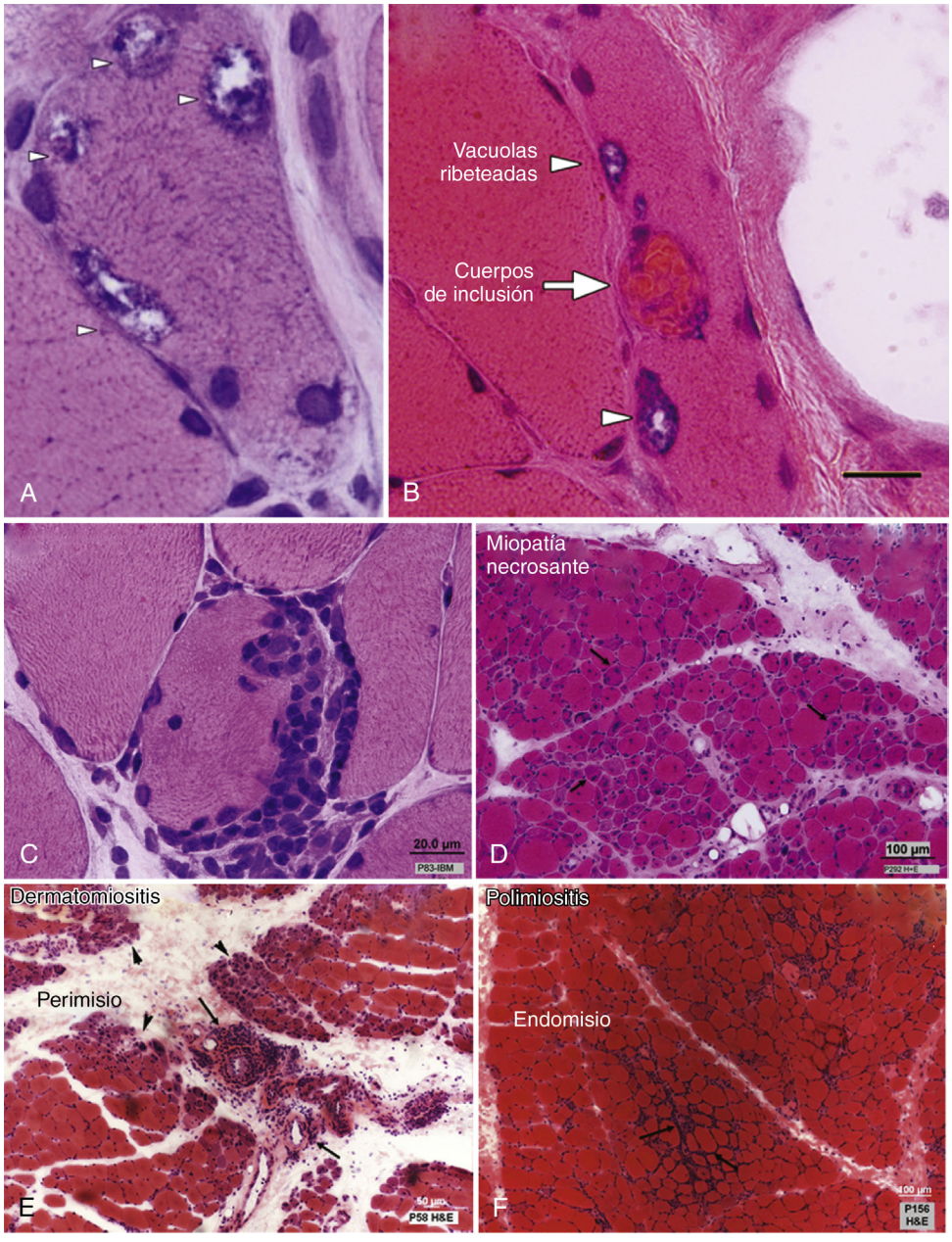

FIGURA 269-1. Anatomía patológica de las miopatías inflamatorias. A y B. Vacuolas ribeteadas *(puntas de flecha)* en la miositis con cuerpos de inclusión (MCI). **C.** Invasión de fibra muscular sin necrosis en la MCI. **D.** Miofibras necróticas y en regeneración dispersas en la miopatía necrosante inmunitaria. **E.** Inflamación perivascular y perimisial *(flechas),* con atrofia perifascicular *(puntas de flecha),* en la dermatomiositis. **F.** Inflamación endomisial en la polimiositis. (Con autorización de la Inclusion Body Myositis Foundation, Inc.)

booksmedicos.org

La MNI es también otro trastorno que no se conoce a fondo.[6] En ocasiones es paraneoplásica, lo que indica una reacción cruzada del sistema inmunitario entre el cáncer subyacente y antígenos musculares. La MNI se asocia con frecuencia a tratamiento con estatinas. La identificación de autoanticuerpos contra el destinatario de las estatinas, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMGCR), en la mayoría de los pacientes que presentan una MNI asociada a uso de estatinas indica que el incremento de HMGCR en el músculo tiene un efecto tóxico directo en el músculo y desencadena una reacción inmunitaria contra este.

La patogenia de la MCI es compleja. Se han observado dos alteraciones anatomopatológicas fundamentales: degeneración de miofibras y, en particular, de mionúcleos, reflejada en la formación de vacuolas ribeteadas (v. fig. 269-1A y B), y afectación del sistema inmunitario.[7] Se ha observado una acumulación de más de 75 proteínas diferentes en conglomerados sarcoplásmicos en un porcentaje bajo de las miofibras MCI, lo que ha dado lugar a numerosas hipótesis de toxicidad molecular en las que se señala que ciertos conglomerados de proteínas específicas son lesivos para las miofibras.

La implicación del sistema inmunitario en la MCI es notable, ya que, mientras que la mayor parte de las otras formas de miopatía inflamatoria responden por lo general a tratamientos inmunomoduladores, la MCI es resistente al tratamiento. Ello es especialmente destacable, porque las evidencias que indican la implicación del sistema inmunitario específico impulsada por antígeno, manifiesta en las miopatías inflamatorias, son más abundantes en la MCI. La anatomía patológica muestra infiltrados musculares muy crónicos y a menudo notables, pero variables, de linfocitos T, células dendríticas mieloides y células plasmáticas. Los estudios sobre receptores de linfocitos T han constatado que la autoinmunidad por linfocito T está impulsada por uno o más antígenos específicos, aunque se desconoce la identidad de estos antígenos.

Los estudios de una vía de linfocitos B en la MCI han llevado a identificar un autoanticuerpo muy específico de MCI entre las enfermedades musculares. En 2011 se detectaron anticuerpos circulantes contra la proteína muscular 43 kDa y, en 2013, se descubrió que esta proteína 43 kDa es una nucleotidasa 5' citoplásmica 1A (cN1A; NT5C1A).[8,9] La cN1A es una nucleotidasa más abundante en el músculo esquelético e involucrada en el metabolismo de los ácidos nucleicos. El 50-70% de los pacientes con MCI, según los análisis y los límites aplicados, tienen autoanticuerpos anti-cN1A séricos que son muy específicos de MCI (> 90-95%) entre las enfermedades musculares. Está definiéndose en la actualidad la utilidad de las pruebas de laboratorio sanguíneas para autoanticuerpos anti-cN1A en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con sospecha de MCI, para acortar probablemente el tiempo hasta el diagnóstico, disminuir la tasa de diagnóstico erróneo y evitar la biopsia muscular más invasiva en algunos pacientes.

TABLA 269-2 CRITERIOS CLÍNICOS DE DIAGNÓSTICO PARA LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

TRASTORNO	DIAGNÓSTICO
Dermatomiositis	1. Afectación cutánea diagnóstica (exantema en heliotropo, pápulas de Gottron) O atrofia perifascicular en la biopsia muscular O 2. Todos los siguientes: • Afectación cutánea compatible • Debilidad proximal o distal subaguda o crónica • Presencia en la biopsia muscular de inflamación perimisial o perivascular sin signos de otro trastorno (p. ej., inflamación endomisial, vacuolas con reborde) O presencia en la biopsia cutánea de dermatitis en la superficie de contacto con exclusión clínica de lupus eritematoso
Polimiositis	Todos los siguientes: 1. Debilidad proximal subaguda o crónica 2. Creatina cinasa (CK) sérica alta 3. Invasión de inflamación endomisial en la biopsia muscular 4. Respuesta a inmunoterapia O consideración apropiada y exclusión de distrofias musculares de las cinturas escapular o pélvica y miositis con cuerpos de inclusión
Miopatía necrosante inmunitaria	Los dos siguientes: 1. Debilidad proximal subaguda o crónica 2. Presencia en la biopsia muscular de miopatía necrosante con miofibras regeneradoras o necróticas dispersas y ausencia de inflamación, aparte de invasión por macrófagos de la fibra muscular necrótica
Miositis con cuerpos de inclusión	Todos los siguientes: 1. Adulto > 40 años 2. Debilidad del cuádriceps o de los flexores de los dedos de la mano 3. Biopsia muscular con inflamación endomisial O presencia de autoanticuerpos ant-cN1A en el suero 4. Biopsia muscular con vacuolas con reborde O invasión de fibra muscular sin necrosis O presencia de autoanticuerpos anti-cN1A en el suero

cN1A = nucleotidasa 5' citoplásmica 1A.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de miopatía inflamatoria se plantea cuando un paciente presenta debilidad proximal o distal sin síntomas sensitivos, o en presencia de las lesiones cutáneas características de la DM. Con menos frecuencia, una concentración alta de creatina cinasa (CK) asintomática conduce al diagnóstico de miopatía inflamatoria. La mayoría de los pacientes con DM, PM o MNI presentan debilidad proximal subaguda de las extremidades superiores e inferiores a lo largo de meses, aunque estas enfermedades también tienen a veces presentación aguda. Los pacientes con MCI notan los síntomas en una etapa más avanzada de la vida, habitualmente con debilidad lentamente progresiva de los extensores de la rodilla y de los flexores de los dedos de la mano. Algunas consideraciones diagnósticas más específicas de estos trastornos se analizan de manera individual en la tabla 269-2. La mayoría de los pacientes se someten a una biopsia muscular o cutánea en el caso de sospecha de DM, como parte de la evaluación diagnóstica.

Dermatomiositis

Los pacientes con DM presentan generalmente lesiones cutáneas características o debilidad muscular. Las lesiones cutáneas virtualmente patognomónicas son el exantema en heliotropo, un eritema maculoso periorbitario violáceo, con edema en ocasiones, y las pápulas de Gottron, pápulas violáceas sobre la cara dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de las manos (fig. 269-2).[10] Otros signos indicativos son las telangiectasias periungueales y los capilares trombosados, la poiquilodermia en zonas expuestas a la luz solar, como la región superior de la espalda («signo del chal»), la alopecia sin fibrosis y la calcificación subcutánea. El prurito intenso es frecuente también en la DM. En ella, la debilidad muscular es menos específica y adopta un patrón indistinguible del de muchas otras enfermedades musculares.

Las pruebas de laboratorio útiles para evaluar una sospecha de DM son CK sérica (normal o incluso baja en pacientes con enfermedad muy activa) y análisis de autoanticuerpos asociados a DM (p. ej., anti-Jo1, anti-Mi2 y anti-MDA5). Algunos pacientes presentan concentración sérica de aldolasa alterada, pero con CK sérica normal. La presencia en la biopsia cutánea de una dermatitis en la superficie de contacto y escasas células avala el diagnóstico de DM. La presencia en la biopsia muscular de inflamación perimisial y perivascular también apunta al diagnóstico de DM, mientras que la presencia de atrofia perifascicular en una biopsia muscular es patognomónica de DM. Dado que la DM se asocia a cáncer, deben realizarse pruebas de laboratorio y de imagen apropiadas para detectar el cáncer subyacente en todos los pacientes recién diagnosticados. Los cánceres asociados a DM con más frecuencia suelen ajustarse a los patrones globales de edad y de sexo propios de cada tipo de cáncer en la población a la que pertenece el paciente (es decir, cáncer de mama, pulmón y colorrectal en los países occidentales, y cáncer nasofaríngeo en los países asiáticos). Esta observación apoya la interpretación de la DM como proceso paraneoplásico que aparece casi en cualquier tipo de cáncer.

Se han elaborado unos criterios diagnósticos de DM para la investigación.[11] Los criterios diagnósticos clínicos se muestran en la tabla 269-2. Las características clínicas de la debilidad en la DM son totalmente inespecíficas, sin un patrón concreto indicativo de DM en relación con otras enfermedades musculares. En la práctica, ciertos hallazgos clínicos dermatológicos (exantema en heliotropo, pápulas de Gottron) o de la biopsia muscular (atrofia perifascicular) se consideran casi patognomónicos de DM.

Polimiositis

El diagnóstico de PM es problemático con frecuencia y, en el pasado, eran muchos los pacientes con distrofias musculares de las cinturas escapular o pélvica, definidas genéticamente o con MCI, a los que se les diagnosticaba erróneamente una PM. Los criterios de PM de 1975 que se citan a menudo permiten un diagnóstico de PM «definitiva» sin biopsia muscular. Otros criterios de investigación precisan biopsia muscular. En la práctica clínica, los criterios principales para diagnosticar PM son debilidad proximal subaguda, CK sérica alta y biopsia muscular con inflamación endomisial sin signos indicativos de otro diagnóstico, como MCI (v. tabla 269-2). Algunos pacientes con trastornos del tejido conectivo específicos, como síndrome de Sjögren o enfermedad mixta del tejido conectivo, presentan «síndromes mixtos», que con frecuencia se clasifican también como PM. Los pacientes con MNI se han clasificado clásicamente como PM, aunque cada vez es más habitual que se consideren por separado. Los pacientes con MCI a menudo son diagnosticados de modo erróneo de PM, por no apreciarse la debilidad de los flexores de los dedos de la mano, característica de la MCI, y porque las biopsias musculares muestran inflamación endomisial. La presencia de autoanticuerpos como anti-Jo1 es más propia de la PM que de la MCI, aunque también se da en la DM.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 269-2. Signos clínicos en la dermatomiositis. A. Pápulas elevadas eritematosas o violáceas sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, denominadas pápulas de Gottron. Se consideran el rasgo distintivo de la dermatomiositis. **B.** Crecimiento cuticular excesivo y cambios capilares periungueales, con vasos sanguíneos dilatados y tortuosos con zonas de atrofia, telangiectasia, disminución de vasos y formación de bucles tupidos junto al lecho ungueal. **C.** Eritema y edema mínimo en los párpados superiores, con algunas telangiectasias, denominado exantema en heliotropo. **D.** Calcificación subcutánea que atraviesa la piel *(punta de flecha)*, observada clínicamente y en la radiografía.

Miopatía necrosante inmunitaria

Cada vez es más habitual que la MNI se diferencie de la categoría de la PM. La debilidad proximal aguda o subaguda indistinguible de la PM o la DM y una CK alta son inespecíficas, pero la presencia en la biopsia muscular de miofibras en fase de regeneración o necróticas dispersas sin inflamación, aparte de los macrófagos que invaden estas miofibras necróticas, es característica de la MNI. La presencia de anticuerpos anti-HMGCR (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa) o anti-SRP (partícula de reconocimiento de señal) es indicativa de MNI. La MNI, sobre todo si se asocia a anticuerpos anti-SRP, es a menudo paraneoplásica, y puede estar indicada una evaluación de laboratorio y de imagen para detectar cáncer.

Miositis con cuerpos de inclusión

La MCI tiene una presentación clínica diferente de otras miopatías inflamatorias.[12] Siempre es lentamente progresiva en vez de manifestarse con la debilidad aguda o subaguda más propia de otras formas de miopatía inflamatoria. En la tabla 269-2 se muestran los criterios diagnósticos clínicos. La MCI tiene una tasa alta de diagnóstico erróneo, alrededor del 50% de los pacientes. Los síntomas de MCI no suelen aparecer antes de los 40 años de edad y son más frecuentes después de los 50. La debilidad se localiza generalmente en los flexores de los dedos de la mano y en el cuádriceps, en lugar de en la región proximal de la extremidad superior (abducción del hombro) o inferior (flexión de cadera), más características de la PM o la DM. La MCI es una enfermedad muscular que produce atrofia notable, y es característica la pérdida de masa muscular en la región anterior interna y externa de los muslos y en la cara anterior de los antebrazos. Los pacientes presentan dificultad para andar, doblar las rodillas o debilidad al sujetar algo. El diagnóstico de MCI debe sospecharse con fundamento en estos pacientes, con edad apropiada y presencia en la exploración de atrofia del cuádriceps y debilidad de los flexores de los dedos de la mano, sobre todo los flexores profundos responsables de la flexión de la falange distal. La exploración de la fuerza en la falange distal de los dedos, que debe hacerse en cada dedo por separado, es a menudo la prueba más útil para diagnosticar la MCI.

La CK sérica es normal o ligeramente elevada (menos de cinco veces el límite superior normal). Un autoanticuerpo sérico, anti-cN1A (denominado también anti-NT5C1A), es muy específico de MCI entre las enfermedades musculares y puede tener valor diagnóstico. En la mayoría de los casos se realiza una biopsia muscular, con hallazgos característicos, como vacuolas ribeteadas mediante tinción con hematoxilina y eosina o tricrómica de Gomori, además de inflamación endomisial o invasión de fibras musculares sin necrosis. Las tinciones inmunohistoquímicas para p62 o TDP-43 tienen valor diagnóstico adicional muy específico.

TRATAMIENTO

Tto

En general, la mayoría de los pacientes con DM, PM y MNI responden al tratamiento inmunomodulador, mientras que casi todos los pacientes con MCI no lo hacen. En la figura 269-3 se expone un enfoque terapéutico general de estas enfermedades.

Tratamiento de la dermatomiositis y la polimiositis

La mayoría de los pacientes con DM y PM se tratan con corticoesteroides a los que responden bien.[13,14] La dosis habitual de prednisona es de 1 mg/kg/día oral hasta lograr una mejoría notable (normalmente durante 1-3 meses), seguida de un descenso gradual hasta 10 mg/día/mes. Los fármacos de segunda línea son metotrexato, azatioprina, ciclosporina e inmunoglobulina intravenosa. Estos se usan por dos motivos: pueden tener mejor perfil de efectos secundarios que las dosis crónicas elevadas de corticoesteroides y a veces son necesarios en pacientes con respuesta insuficiente a ellos. Una decisión importante es la referida a iniciar un fármaco de segunda línea al mismo tiempo que el tratamiento corticoesteroide inicial, o bien esperar y ver si una dosis baja de corticoesteroide consigue un efecto adecuado, añadiendo después otros fármacos, solo si no es posible bajar suficientemente la dosis de corticoesteroide. En el primer método puede iniciarse el tratamiento con 60 mg/día de prednisona y 7,5 mg semanales de metotrexato, subiendo la dosis de metotrexato a 15-20 mg semanales por vía oral. Cuando la mejoría es sustancial, es posible reducir gradualmente la dosis de prednisona durante 3-6 meses. La estabilidad con metotrexato solo puede ir seguida de un descenso gradual de la dosis.

En los pacientes con manifestaciones iniciales graves, la combinación de corticoesteroides e inmunoglobulina intravenosa periódica (1 g/kg cada 2 semanas) aumenta la probabilidad de mejoría rápida.

Hasta el momento se han realizado siete estudios aleatorizados comparativos con placebo en la DM o la PM.[A1] En ellos casi siempre se han utilizado los criterios diagnósticos de Bohan y Peter, lo que hace que exista la posibilidad de que hayan incluido pacientes con distrofias musculares de las cinturas escapular o pélvica y MCI diagnosticados erróneamente de PM. El estudio más extenso, rituximab en la miositis (RIM), con 200 pacientes,[A2] aplicó un diseño en el que todos los pacientes recibieron fármaco activo, aunque los grupos de comparación fueron tratados «pronto» o «tarde» (8 semanas después), y la eficacia estaba basada en el tiempo hasta la mejora. No hubo diferencias significativas en el tiempo hasta la mejora entre estos grupos de tratamiento inicial o tardío, con una definición de mejora específica de este estudio.

booksmedicos.org

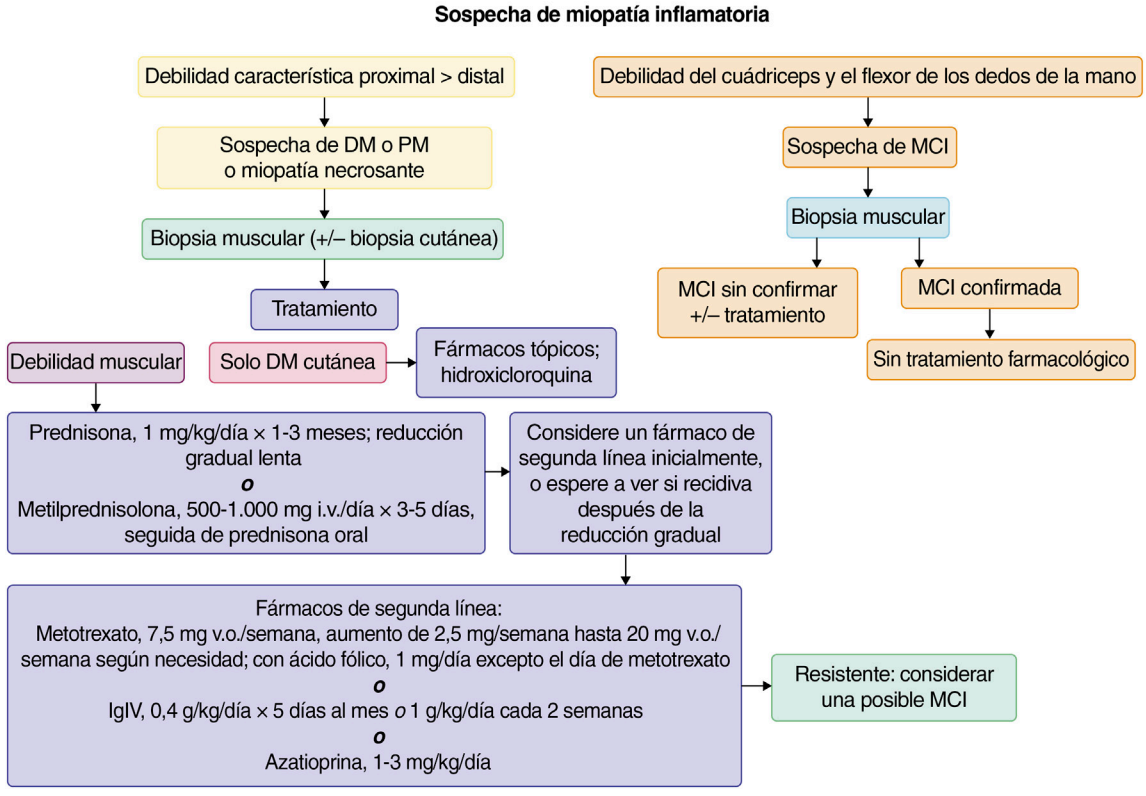

FIGURA 269-3. Método terapéutico ante una sospecha de miopatía inflamatoria. DM = dermatomiositis; IgIV = inmunoglobulina intravenosa; MCI = miositis con cuerpos de inclusión; PM = polimiositis. (Con autorización de la Inclusion Body Myositis Foundation, Inc.)

Tratamiento de la miositis con cuerpos de inclusión

Se han publicado varios estudios comparativos y no comparativos sobre la MCI. Ninguno ha demostrado la eficacia de intervenciones terapéuticas tales como administración de prednisona, inmunoglobulina intravenosa, metotrexato, globulina antitimocítica, oxandrolona, interferón β y alemtuzumab.[15] El tratamiento actual de los pacientes con MCI es sintomático, con evitación de caídas y uso de tobilleras especiales y ayudas técnicas para andar. Se ha usado la transferencia tendinosa para mejorar la función manual.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes adultos con PM, DM y MNI asociada a estatinas tienen buen pronóstico, pero precisan tratamiento inmunomodulador a largo plazo. Muchos pacientes con DM juvenil logran una remisión duradera o la curación con tratamiento inicial intensivo. Los pacientes con MNI pueden padecer una enfermedad grave y difícil de tratar. Los pacientes con MCI tienen por lo general una evolución lentamente progresiva, y una serie halló una media de tiempo hasta dejar de andar de 12 años.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8: CD003643.

A2. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:314-324.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

270 VASCULITIS SISTÉMICAS

JOHN H. STONE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de trastornos vinculados por la presencia común de inflamación destructiva en el interior de las paredes de los vasos sanguíneos. El sistema de nomenclatura más reciente[1] identifica al menos 27 formas distintas de vasculitis primaria (tabla 270-1). En el presente capítulo se exponen las formas principales de vasculitis.

CLASIFICACIÓN

Clasificación según el tamaño del vaso

La etiología de la mayoría de las vasculitis sigue siendo desconocida, y existen lagunas importantes en nuestro conocimiento de los procesos fisiopatológicos. El criterio más apropiado para clasificar las vasculitis es el tamaño de los vasos sanguíneos más afectados. Las vasculitis se clasifican inicialmente según si los vasos afectados son grandes, medianos o pequeños (tabla 270-2). Los vasos grandes son la aorta, sus ramas principales y cualquier vaso que no esté dentro de un órgano, como músculo, riñón, nervio o piel. Por el contrario, los vasos de tamaño mediano son las arterias viscerales principales y sus ramas (por tanto, la arteria renal se considera un vaso grande, pero sus ramas intrarrenales –las arterias interlobulares y arciformes– son vasos de tamaño mediano). Por último, los vasos pequeños son las arterias intraparenquimatosas, las arteriolas, los capilares y las venas.

Las vasculitis de vasos medianos e incluso las de vasos grandes afectan también a las arterias pequeñas. Sin embargo, la vasculitis de vasos grandes es más común en las arterias grandes que las vasculitis de vasos medianos o pequeños; la vasculitis de vasos medianos predomina en las arterias medianas y la vasculitis de vasos pequeños afecta predominantemente a las arterias y otros vasos pequeños.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

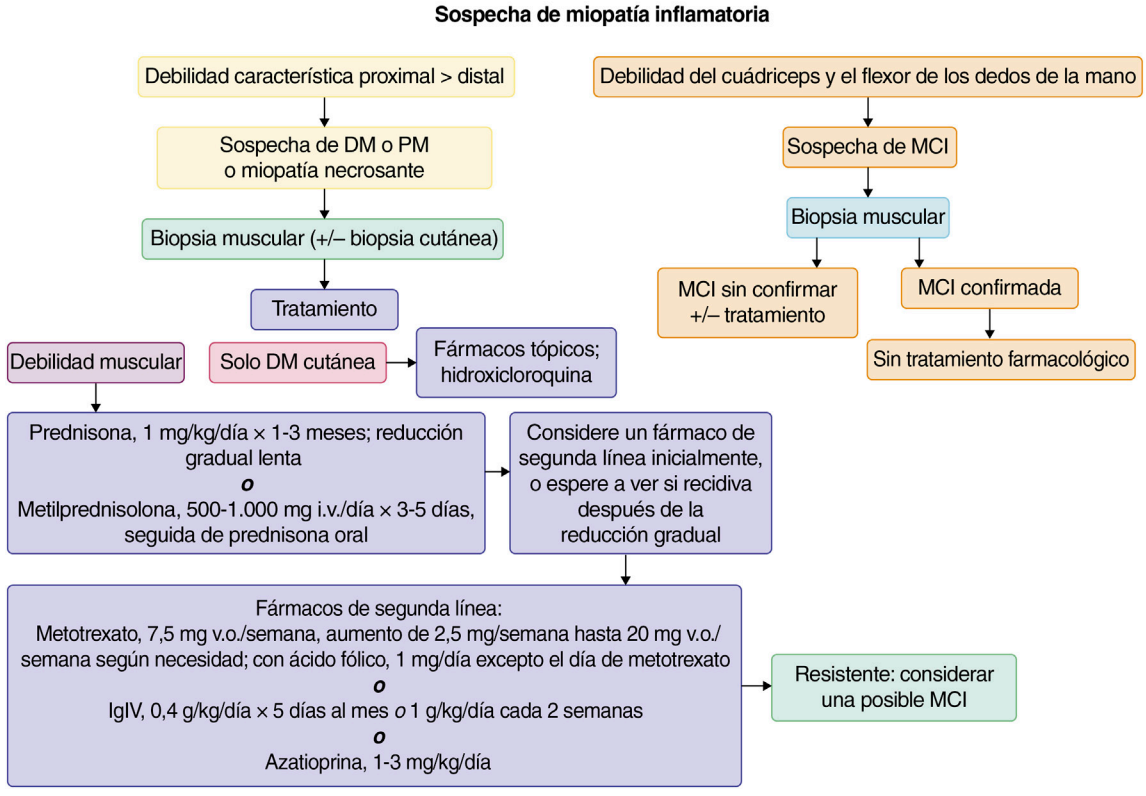

FIGURA 269-3. Método terapéutico ante una sospecha de miopatía inflamatoria. DM = dermatomiositis; IgIV = inmunoglobulina intravenosa; MCI = miositis con cuerpos de inclusión; PM = polimiositis. (Con autorización de la Inclusion Body Myositis Foundation, Inc.)

Tratamiento de la miositis con cuerpos de inclusión

Se han publicado varios estudios comparativos y no comparativos sobre la MCI. Ninguno ha demostrado la eficacia de intervenciones terapéuticas tales como administración de prednisona, inmunoglobulina intravenosa, metotrexato, globulina antitimocítica, oxandrolona, interferón β y alemtuzumab.[15] El tratamiento actual de los pacientes con MCI es sintomático, con evitación de caídas y uso de tobilleras especiales y ayudas técnicas para andar. Se ha usado la transferencia tendinosa para mejorar la función manual.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes adultos con PM, DM y MNI asociada a estatinas tienen buen pronóstico, pero precisan tratamiento inmunomodulador a largo plazo. Muchos pacientes con DM juvenil logran una remisión duradera o la curación con tratamiento inicial intensivo. Los pacientes con MNI pueden padecer una enfermedad grave y difícil de tratar. Los pacientes con MCI tienen por lo general una evolución lentamente progresiva, y una serie halló una media de tiempo hasta dejar de andar de 12 años.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8: CD003643.

A2. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:314-324.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

270 VASCULITIS SISTÉMICAS

JOHN H. STONE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de trastornos vinculados por la presencia común de inflamación destructiva en el interior de las paredes de los vasos sanguíneos. El sistema de nomenclatura más reciente[1] identifica al menos 27 formas distintas de vasculitis primaria (tabla 270-1). En el presente capítulo se exponen las formas principales de vasculitis.

CLASIFICACIÓN

Clasificación según el tamaño del vaso

La etiología de la mayoría de las vasculitis sigue siendo desconocida, y existen lagunas importantes en nuestro conocimiento de los procesos fisiopatológicos. El criterio más apropiado para clasificar las vasculitis es el tamaño de los vasos sanguíneos más afectados. Las vasculitis se clasifican inicialmente según si los vasos afectados son grandes, medianos o pequeños (tabla 270-2). Los vasos grandes son la aorta, sus ramas principales y cualquier vaso que no esté dentro de un órgano, como músculo, riñón, nervio o piel. Por el contrario, los vasos de tamaño mediano son las arterias viscerales principales y sus ramas (por tanto, la arteria renal se considera un vaso grande, pero sus ramas intrarrenales –las arterias interlobulares y arciformes– son vasos de tamaño mediano). Por último, los vasos pequeños son las arterias intraparenquimatosas, las arteriolas, los capilares y las venas.

Las vasculitis de vasos medianos e incluso las de vasos grandes afectan también a las arterias pequeñas. Sin embargo, la vasculitis de vasos grandes es más común en las arterias grandes que las vasculitis de vasos medianos o pequeños; la vasculitis de vasos medianos predomina en las arterias medianas y la vasculitis de vasos pequeños afecta predominantemente a las arterias y otros vasos pequeños.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Consideraciones adicionales de clasificación

Varias propiedades distintas del tamaño del vaso sanguíneo son relevantes para la clasificación de las vasculitis (v. tabla 270-2), como: 1) edad, sexo y raza del paciente; 2) predilección por órganos específicos; 3) presencia o ausencia de inflamación granulomatosa; 4) participación de inmunocomplejos en el proceso fisiopatológico, y 5) detección de autoanticuerpos característicos en el suero del paciente, como anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

La edad, las diferencias por sexo y la variación racial se exponen más adelante en el apartado «Epidemiología». La predilección de estos trastornos por distintos órganos queda ilustrada en los ejemplos siguientes. Mientras que la vasculitis por inmunoglobulina (Ig)A (VIgA, denominada también púrpura de Henoch-Schönlein) afecta habitualmente a la piel, las articulaciones, los riñones y el aparato digestivo, la granulomatosis con polivasculitis (GPV, antes granulomatosis de Wegener) es propia de las vías respiratorias superiores, los pulmones y los riñones. A diferencia de la VIgA y la GPV, el síndrome de Cogan afecta a los ojos, el aparato vestibular del oído interno y (en un 10-15% de los pacientes) las arterias grandes.

La presencia o ausencia de inflamación granulomatosa es un elemento crucial para el diagnóstico y la clasificación de las vasculitis. Una inflamación granulomatosa implica un número escaso de vasculitis que tienen esta característica, como la GPV, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu y granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (GEPV o síndrome de Churg-Strauss).

Los inmunocomplejos son fundamentales en el mecanismo fisiopatológico de algunas vasculitis de vasos pequeños y medianos. Por ejemplo, en la VIgA se observan complejos IgA1. La mayoría de los pacientes con crioglobulinemia mixta tienen inmunocomplejos de IgG, IgM, componentes del complemento y viriones de la hepatitis C. Por el contrario, algunos tipos de vasculitis de vasos pequeños y medianos «pauciinmunitarios», como la GPV y la polivasculitis microscópica, presentan un escaso depósito de inmunoglobulina o de complemento en los tejidos afectados. Numerosos, aunque no todos, los pacientes con formas pauciinmunitarias de vasculitis son ANCA positivos.

TABLA 270-1 DENOMINACIÓN DE LAS VASCULITIS ADOPTADA POR LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE CONSENSO DE 2012 SOBRE LA NOMENCLATURA DE LAS VASCULITIS

VASCULITIS DE VASOS GRANDES
Arteritis de Takayasu
Arteritis de células gigantes
VASCULITIS DE VASOS MEDIANOS
Panarteritis nudosa
Enfermedad de Kawasaki
Enfermedad de Buerger*
VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS
Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)
Polivasculitis microscópica
Granulomatosis con polivasculitis (anteriormente granulomatosis de Wegener)
Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss)
Vasculitis de vasos pequeños por inmunocomplejos
Enfermedad antimembrana basal glomerular
Vasculitis crioglobulinémica
Vasculitis por inmunoglobulina (Ig)A (púrpura de Henoch-Schönlein)
Vasculitis urticarial hipocomplementémica
VASCULITIS DE VASOS VARIABLES
Síndrome de Behçet
Síndrome de Cogan
VASCULITIS DE UN SOLO ÓRGANO
Angitis leucocitoclástica cutánea
Arteritis cutánea
Vasculitis primaria del sistema nervioso central
Aortitis aislada
VASCULITIS ASOCIADA A ENFERMEDAD SISTÉMICA
Vasculitis de lupus
Vasculitis reumatoide
Vasculitis de sarcoidosis
Otras (p. ej., aortitis relacionada con IgG4)
VASCULITIS ASOCIADA A ETIOLOGÍA PROBABLE
Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C
Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B
Aortitis asociada a sífilis
Vasculitis por inmunocomplejos asociada a fármacos
Vasculitis asociada a ANCA por fármacos
Vasculitis asociada a cáncer
Otras

*La enfermedad de Buerger (tromboangitis obliterante) no se considera siempre como forma primaria de vasculitis y no se incluyó en esta declaración de consenso sobre la nomenclatura.

EPIDEMIOLOGÍA

Las características epidemiológicas de las formas individuales de vasculitis sistémica difieren mucho según la zona geográfica (tabla 270-3). Ello refleja influencias genéticas, variación en las exposiciones ambientales y otros factores de riesgo de la enfermedad desconocidos. Por ejemplo, mientras que el síndrome de Behçet es infrecuente en los norteamericanos, ya que afecta solo a 1 de cada 300.000 personas aproximadamente, esta afección es varios cientos de veces más frecuente en los países de la antigua Ruta de la Seda. Del mismo modo, aunque la arteritis de Takayasu es infrecuente en EE. UU. –alrededor de 3 casos nuevos por millón de personas al año–, es la causa más frecuente de estenosis de la arteria renal en la India, donde la incidencia alcanza los 200-300 casos por millón de personas al año.

La edad es un factor importante en la epidemiología de las vasculitis. Un 80% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki son menores de 5 años. Por el contrario, la arteritis de células gigantes no afecta casi nunca a pacientes menores de 50 años, y la media de edad de quienes padecen esta enfermedad es 72 años. La edad influye también en la gravedad y en el pronóstico de la enfermedad. En la VIgA, la inmensa mayoría de los casos infantiles (el 90% del total) tienden a remitir espontáneamente, y desaparecen en pocas semanas. Sin embargo, en los adultos, la VIgA tiene una probabilidad más alta de hacerse crónica y de tener un pronóstico renal desfavorable.

La distribución por sexo difiere entre en las diversas formas de vasculitis. La enfermedad de Buerger es la única forma de vasculitis con predominio masculino llamativo. La mayor prevalencia de tabaquismo en los hombres en la mayoría de las

TABLA 270-2 FACTORES RELEVANTES PARA CLASIFICAR LAS VASCULITIS SISTÉMICAS

Tamaño de los vasos sanguíneos afectados de manera predominante
Características epidemiológicas:
Edad
Sexo
Origen étnico
Patrón de afectación orgánica
Características anatomopatológicas:
Inflamación granulomatosa
Depósito de inmunocomplejos frente a histopatología «pauciinmunitaria»
Presencia de ANCA en suero

ANCA = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

TABLA 270-3 EPIDEMIOLOGÍA DE ALGUNAS VASCULITIS

ENFERMEDAD	EE. UU.	RESTO DEL MUNDO	PREDISPOSICIÓN POR EDAD, SEXO Y RAZA
Arteritis de células gigantes	Incidencia: 240/millón (Olmsted County, Minnesota)	220-270/millón (países escandinavos)	Edad > 50 años; media de edad, 72 años; mujeres, 3:1; antepasados de Europa septentrional
Arteritis de Takayasu	Incidencia: 3/millón	200-300/millón (India)	Edad < 40 años; mujeres, 9:1; asiáticos
Síndrome de Behçet	Prevalencia: 3/millón	3.000/millón (Turquía)	Países de la antigua Ruta de la Seda
Panarteritis nudosa	Incidencia: 7/millón	7/millón (España)	Ligero predominio masculino
Enfermedad de Kawasaki	Incidencia: 100/millón*	900/millón (Japón)	Niños con ascendencia asiática
Granulomatosis con polivasculitis (anteriormente granulomatosis de Wegener)	Incidencia: 4/millón	8,5/millón (Reino Unido)	Blancos >> negros

*En menores de 5 años.
Tomado de González-Gay MA, Garica-Porrua C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Clin North Am.* 2001;27:729-749.

booksmedicos.org

sociedades explica probablemente esta predilección. Por el contrario, la arteritis de Takayasu registra una tendencia femenina abrumadora (proporción mujer-hombre 9:1). Las formas pauciinmunitarias de vasculitis, como la GPV, la GEPV y la poliva-sculitis microscópica, tienen una distribución parecida en los hombres y las mujeres, aunque su expresión fenotípica se ve influida por la edad y el sexo.

El vínculo más sólido entre un gen individual y la vasculitis es la asociación HLA-B51 con el síndrome de Behçet. En el síndrome de Behçet, el 80% de los pacientes asiáticos presentan el gen *HLA-B51*. La prevalencia de HLA-B51 en Japón es significativamente más alta en los pacientes con síndrome de Behçet que en las personas sanas (55 frente a < 15%). Sin embargo, menos del 15% de los casos esporádicos de síndrome de Behçet en los blancos en EE. UU. tienen HLA-B51.

Con excepción de la enfermedad de Buerger y el tabaquismo, no hay asociaciones definitivas confirmadas entre enfermedad y exposición ambiental o laboral. Se han publicado asociaciones sin confirmar entre la exposición a la sílice y algunos tipos de vasculitis pauciinmunitaria. Sin embargo, los estudios sobre las posibles asociaciones entre exposiciones de cualquier tipo y vasculitis resultan complicados a menudo por las dificultades para realizar mediciones fiables de los niveles de la exposición relevante, la probabilidad de sesgo de recuerdo en los pacientes diagnosticados de vasculitis y la elección de grupos de referencia apropiados.

BIOPATOLOGÍA

La tabla 270-4 muestra las características anatomopatológicas de algunos tipos de vasculitis. Las características específicas se exponen en los apartados de cada enfermedad. El tipo de infiltrado celular inflamatorio en la vasculitis es independiente del tamaño de los vasos sanguíneos afectados. Los infiltrados celulares mixtos son la norma en la vasculitis, no la excepción, y los patrones histopatológicos de vasculitis presentan leucocitoclasia (desgranulación y destrucción de neutrófilos en el interior de la pared del vaso sanguíneo), cambios granulomatosos (con o sin células gigantes), infiltrados linfoplasmocíticos, grados diversos de infiltración eosinofílica, necrosis y combinaciones de todas estas alteraciones.

FISIOPATOLOGÍA

Algunos mecanismos fisiopatológicos son comunes a numerosas formas de vasculitis, con independencia de cuáles sean los vasos sanguíneos más afectados. Por ejemplo, en varios tipos de vasculitis que afectan a vasos sanguíneos medianos y pequeños se observa depósito de inmunocomplejos. En este apartado, los conceptos generales relacionados con la patogenia de las vasculitis de vasos grandes se exponen separados de los de las vasculitis de vasos pequeños y medianos.

Vasculitis de vasos grandes

El proceso patológico en la vasculitis de vasos grandes empieza en la adventicia. Tanto en la arteritis de Takayasu como en la arteritis de células gigantes hay numerosos linfocitos T activados dentro de las paredes arteriales inflamadas, localizados en la adventicia. En la arteritis de Takayasu, la mayoría de estos linfocitos T son $CD8^+$. Datos recientes indican que las funciones citotóxicas de estos linfocitos, mediadas por perforina y granzima B, contribuyen a dañar las células del músculo liso en esta enfermedad. No se han concretado bien las respuestas de los linfocitos T $CD4^+$ en la arteritis de Takayasu.

En la arteritis de células gigantes (cap. 271), numerosas evidencias recientes apuntan a una enfermedad impulsada por antígeno en la que la adventicia es la sede de los procesos de reconocimiento inmunitario. Los linfocitos T $CD4^+$ que segregan interferón (IFN)-γ son atraídos a la adventicia por antígenos específicos cuya identidad se desconoce. Se cree que tanto los linfocitos T que provocan la inflamación transparietal como los antígenos incitantes alcanzan la adventicia a través de los vasos vasculares. A continuación, las señales de los linfocitos T emitidas desde la adventicia estimulan a los macrófagos y a las células gigantes multinucleadas para elaborar un conjunto de mediadores anterógrados, como metaloproteinasas y factor de crecimiento derivado de plaquetas. Los macrófagos residentes en la pared del vaso sanguíneo producen interleucina (IL)-6, una citocina crucial en la arteritis de células gigantes y probablemente también en la arteritis de Takayasu. Las consecuencias de esta cascada inflamatoria son inflamación granulomatosa, destrucción de la lámina elástica interna, hiperplasia de la pared arterial, proliferación celular muscular lisa, engrosamiento de la íntima, oclusión vascular y, en algunos pacientes, debilitamiento de la pared vascular, que conduce a dilatación y a formación de aneurisma.

Vasculitis de vasos medianos y pequeños

En este tipo de vasculitis intervienen varios mecanismos fisiopatológicos. En muchos casos se superponen los mecanismos descritos en los apartados siguientes.

Lesión vascular mediada por inmunocomplejos

La lesión tisular mediada por inmunocomplejos no produce un síndrome clínico único, sino que está presente en muchas formas de vasculitis y se superpone con lesiones causadas por otros mecanismos inmunitarios. En la lesión por inmunocomplejos influyen numerosas variables, como las propiedades físicas de los inmunocomplejos (p. ej., su tamaño), su capacidad para activar el complemento, la proporción antígeno-anticuerpo y las características hemodinámicas de los lechos vasculares específicos. Los inmunocomplejos participan en el proceso fisiopatológico de algunas formas de vasculitis de vasos medianos y pequeños, como panarteritis nudosa, crioglobulinemia, VIgA, angitis leucocitoclástica cutánea y vasculitis reumatoide.

Papel de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Los ANCA se dirigen contra antígenos residentes en el interior de los gránulos primarios de los neutrófilos y los monocitos. Hay dos tipos de ANCA importantes en la vasculitis: 1) los dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3), denominados PR3-ANCA, y 2) los dirigidos contra la mieloperoxidasa (MPO), denominados MPO-ANCA. Los ANCA interactúan con citocinas, neutrófilos, monocitos y otros elementos del sistema inmunitario para amplificar la inflamación en curso en ciertas formas de vasculitis. Una característica sorprendente, y todavía sin explicar, de la vasculitis asociada a ANCA (VAA) es que los pacientes con formas primarias casi nunca presentan anticuerpos anti-PR3 o anti-MPO. Sin embargo, a pesar de la especificidad de estos anticuerpos, no hay datos concluyentes que definan una función destacada de los ANCA en la etiología de la enfermedad.

En la GPV, una regulación anómala de citocina interactúa con la producción de ANCA para avivar la respuesta inflamatoria. Las citocinas T_H1, como IFN-γ, IL-12 y factor de necrosis tumoral (TNF), desempeñan funciones importantes. Bajo la dirección de la IL-12, los linfocitos T $CD4^+$ con GPV producen mucho TNF y las células mononucleares sanguíneas periféricas segregan más cantidad de IFN-γ. Las concentraciones séricas de receptores solubles para el TNF son altas en pacientes con GPV activa y se normalizan al inducir la remisión. El cebado *in vitro* de neutrófilos activados con TNF aumenta mucho la capacidad de los ANCA para estimular la desgranulación de neutrófilos. Sin embargo, a pesar del sólido fundamento de las

TABLA 270-4 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DE ALGUNAS VASCULITIS

	ARTERITIS DE TAKAYASU	PANARTERITIS NUDOSA	GRANULOMATOSIS CON POLIVASCULITIS (ANTERIORMENTE GRANULOMATOSIS DE WEGENER)	SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS	PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN	ANGITIS LEUCOCITOCLÁSTICA CUTÁNEA
Vasos afectados	Arterias elásticas (grandes) o musculares (medianas)	Arterias musculares pequeñas y medianas	Arterias y venas pequeñas; a veces vasos de tamaño mediano	Arterias y venas pequeñas; a veces vasos de tamaño mediano	Capilares, vénulas y arteriolas	Capilares, vénulas y arteriolas
Órgano afectado	Aorta, cayado aórtico y ramas principales, y arterias pulmonares	Piel, nervios periféricos, aparato digestivo y otras vísceras	Vías respiratorias superiores, pulmones, riñones, piel, ojos	Vías respiratorias superiores, pulmones, corazón, nervios periféricos	Piel, articulaciones, aparato digestivo, riñones	Piel, articulaciones
Tipo de vasculitis y células inflamatorias	Granulomatosis con algunas células gigantes; fibrosis en fases crónicas	Necrosante, con infiltrado celular mixto	Necrosante o granulomatosa (o ambas); infiltrado celular mixto más eosinófilos ocasionales	Necrosante o granulomatosa (o ambas); eosinófilos prominentes y otro infiltrado mixto	Leucocitoclástica, con algunos linfocitos y eosinófilos variables; depósitos de IgA en los tejidos afectados	Leucocitoclástica, con eosinófilos ocasionales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

medidas anti-TNF en la GPV, un estudio aleatorizado con etanercept apreció ausencia de eficacia en el mantenimiento de las remisiones de la enfermedad.

La disminución de linfocitos B es una medida eficaz para tratar la VAA. En este caso, la eficacia está relacionada probablemente con la anulación de varias funciones de los linfocitos B aparte de su evolución a células plasmáticas y la producción de ANCA. Estas otras funciones de los linfocitos B son producción de citocinas, presentación de antígenos y comunicación cruzada entre linfocitos B y T.

Modelo de superantígeno

El grado de activación inmunitaria en la enfermedad de Kawasaki y su naturaleza aguda, aunque generalmente de remisión espontánea, hace sospechar una posible implicación de los superantígenos. Los superantígenos son proteínas producidas por microorganismos patógenos (p. ej., *Staphylococcus aureus* o género *Streptococcus*) con capacidad para estimular poblaciones numerosas de linfocitos T de un modo no restringido por el complejo principal de histocompatibilidad de clase II (HMC). Los superantígenos se unen directamente a residuos de aminoácidos conservados fuera del surco de unión a antígeno sobre moléculas del MHC de clase II, estimulando selectivamente linfocitos T que expresan segmentos de gen variable de cadena β específico. Mediante la unión de este complejo superantígeno-MHC a sus receptores de linfocitos T análogos, pueden activarse hasta un 20% de los linfocitos circulantes, con una secreción potencialmente abundante de citocinas. Respecto a la etiología de la enfermedad de Kawasaki, gran parte de la atención se ha centrado en la toxina 1 del síndrome de shock tóxico, una exotoxina producida por *S. aureus*.[2] También se ha propuesto la hipótesis de que los superantígenos influyan en la predisposición a las reagudizaciones de la enfermedad en la GPV. En algunos estudios se han vinculado el estado de portador nasal de *S. aureus* y los superantígenos asociados a estos microorganismos con una probabilidad más alta de reagudizaciones de la enfermedad.

Anticuerpos anticélulas endoteliales

Los anticuerpos anticélulas endoteliales provocan lesión y lisis celular endotelial mediante citotoxicidad por complemento o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Se ha demostrado que ambos mecanismos causan lesión endotelial en estudios de laboratorio utilizando sueros de pacientes con vasculitis sistémica. La capacidad de estos anticuerpos para dañar células endoteliales es un argumento atractivo en lo que respecta a su posible implicación en formas de vasculitis en las que el endotelio es el foco de la inflamación (frente a las capas más externas de la pared vascular). Sin embargo, siguen sin estar claras la verdadera relevancia de los anticuerpos anticélulas endoteliales en la enfermedad humana y su importancia en el contexto más amplio de otros mecanismos patológicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Vasculitis de vasos grandes

Arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu (cap. 78) afecta a la aorta y sus ramas principales. A diferencia de lo que sucede en la ateroesclerosis, caracterizada por lesiones irregulares focales, las lesiones de la arteritis de Takayasu son estenosis largas, lisas y en forma de embudo (e-fig. 270-1). Las arterias afectadas con más frecuencia son la arteria subclavia y el tronco braquiocefálico. La arteritis de Takayasu se ha denominado «enfermedad sin pulso» por su capacidad para hacer desaparecer los pulsos periféricos (sobre todo en las extremidades superiores). Con el paso del tiempo se forma una circulación colateral abundante, en respuesta a la estenosis gradual de las arterias principales, que consigue que la pérdida de los dedos o de las extremidades por isquemia sea poco frecuente. La circulación pulmonar está afectada en alrededor del 50% de los casos.

Los pacientes con estenosis grave de los vasos del cayado aórtico que irrigan la cabeza presentan en ocasiones retinopatía de Takayasu, una retinopatía hipotensiva que produce neovascularización. Por el contrario, los pacientes con hipertensión prolongada asociada a estenosis de la arteria renal presentan las alteraciones oculares características de la hipertensión: «hilos de cobre» e infartos retinianos. Esta complicación es especialmente difícil de diagnosticar y resulta peligrosa, ya que la estenosis de las arterias principales para las extremidades superiores e inferiores da lugar en ocasiones a subestimación de la presión aórtica central real. La afectación de la aorta ascendente por la arteritis de Takayasu provoca dilatación aórtica, insuficiencia aórtica, formación de aneurisma y rotura aórtica.

TRATAMIENTO Tto

La base del tratamiento de la arteritis de Takayasu son los glucocorticoides. En pacientes con signos y síntomas evidentes de una fase inflamatoria, la prednisona (1 mg/kg/día) es efectiva habitualmente para neutralizar la enfermedad. Esta dosis debe reducirse de manera progresiva en 8-12 semanas hasta menos de 20 mg/día, y en última instancia a menos de 10 mg/día como dosis de mantenimiento. Algunos datos recientes indican la utilidad de la inhibición de la IL-6 en los pacientes con arteritis de Takayasu a los que no es posible disminuir la dosis de prednisona de manera progresiva hasta niveles razonables. También se ha utilizado el tocilizumab, 8 mg/kg por vía intravenosa una vez al mes, o un preparado subcutáneo equivalente.

Arteritis de células gigantes

La arteritis de células gigantes es la otra forma principal de vasculitis que afecta a vasos bastante más grandes que cualquier otro tipo de vasculitis. Esta enfermedad se describe con detalle en el capítulo 271.

Vasculitis de vasos medianos

Panarteritis nudosa

La panarteritis nudosa presenta una notable predilección por ciertos órganos, sobre todo la piel, los nervios periféricos, el aparato digestivo y los riñones.[3] Esta enfermedad empieza habitualmente con síntomas inespecíficos, como malestar, fatiga, fiebre, mialgias y artralgias. Es posible que no haya signos aparentes de vasculitis hasta semanas o meses después del inicio de los primeros síntomas. Las lesiones cutáneas de la panarteritis nudosa son livedo reticular, nódulos subcutáneos, úlceras y gangrena en los dedos. La mayoría de los pacientes con panarteritis nudosa (> 80% en algunas series) tienen neuropatía vasculítica, generalmente de tipo mononeuritis múltiple.

La manifestación digestiva típica de la panarteritis nudosa es la «angina intestinal», con aparición de dolor abdominal posprandial. La panarteritis nudosa afecta a órganos del aparato digestivo, como la vesícula biliar o el apéndice, y produce colecistitis o apendicitis. La manifestación renal habitual de la panarteritis nudosa es la afectación vasculítica de las arterias intrarrenales de tamaño mediano, que produce hipertensión mediada por renina e infartos renales. Las lesiones cardíacas, que habitualmente se mantienen a nivel subclínico, provocan infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva. La panarteritis nudosa suele respetar los pulmones.

Para diagnosticar la panarteritis nudosa es necesaria una biopsia de tejido o una arteriografía en la que se vean microaneurismas (fig. 270-1). Las biopsias simultáneas nerviosa y muscular (p. ej., nervio sural y músculo gemelo) son muy rentables si existe una sospecha clínica de neuropatía vasculítica. Los síntomas indicativos de neuropatía se confirman con pruebas electrodiagnósticas, que muestran una neuropatía sensitiva o axónica, a menudo de tipo mononeuritis múltiple. Los cambios histopatológicos en la panarteritis nudosa se limitan a la circulación arterial y las lesiones son segmentarias, sobre todo en las zonas de ramificación de las arterias. En las piezas histopatológicas macroscópicas pueden verse protrusiones aneurismáticas de la pared arterial. Los cortes histológicos muestran infiltración y destrucción de la pared vascular por células inflamatorias, acompañadas de necrosis fibrinoide. No hay inflamación granulomatosa.

TRATAMIENTO Tto

Alrededor de la mitad de los pacientes con panarteritis nudosa logran la remisión o la curación con dosis altas de glucocorticoides en monoterapia. En pacientes que no responden bien a estos, o con afectación grave de órganos importantes, está a veces indicada la ciclofosfamida (2 mg/kg/día, ajustada en caso de disfunción renal). En los últimos años, el tratamiento con lamivudina o entecavir y plasmaféresis ha mejorado mucho los resultados en la panarteritis nudosa asociada al virus de la hepatitis B (VHB). En la actualidad, menos del 10% de los casos de panarteritis nudosa están asociados a infecciones por el VHB, debido al uso creciente de la vacuna para el VHB.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki afecta solo a niños pequeños. Se denomina también síndrome ganglionar mucocutáneo, debido a las adenopatías y a los llamativos hallazgos mucocutáneos. Las características de la enfermedad de Kawasaki son fiebre alta, adenopatía cervical, congestión conjuntival, eritema bucal, prominencia de las papilas linguales («lengua de fresa»), exantema polimorfo en el tronco, eritema palmar y plantar, y descamación de la piel en las puntas de los dedos días o semanas después del inicio de la enfermedad.[4] La evolución rápida y la gravedad de la enfermedad de Kawasaki hacen que sea parecida al síndrome del shock tóxico y a la escarlatina, ambas mediadas por superantígenos (v. «Fisiopatología»).

En un reducido número de casos de enfermedad de Kawasaki, la panvasculitis en los vasos coronarios produce complicaciones cardíacas agudas. La arteritis coronaria produce estenosis de la luz del vaso mediante migración de células de la miointima desde la media a través de la lámina elástica interna fragmentada. Las complicaciones

booksmedicos.org

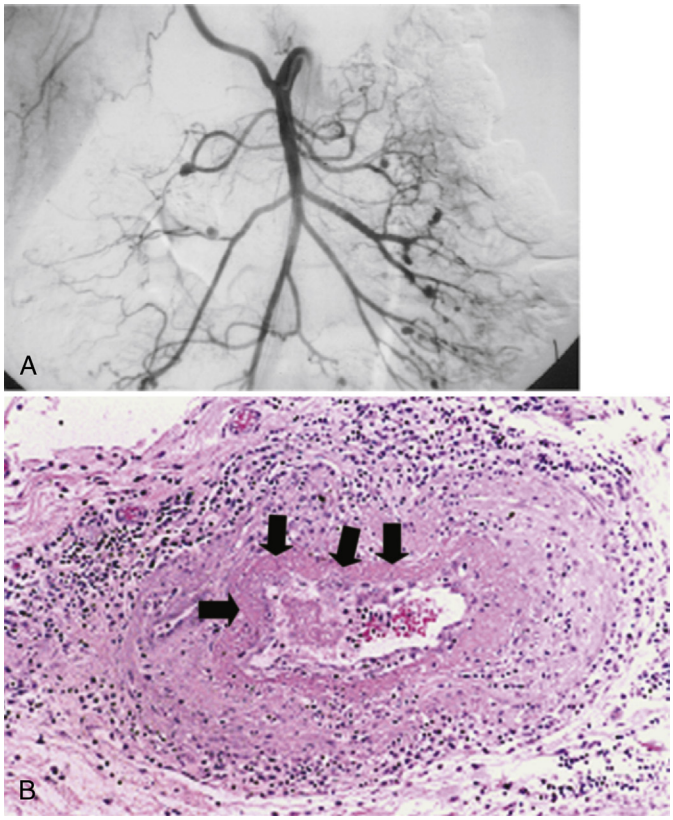

FIGURA 270-1. Vasculitis de arterias de tamaño mediano en la panarteritis nudosa. A. Arteriografía mesentérica en la que se observan numerosos aneurismas en arterias de tamaño mediano. **B.** Necrosis fibrinoide *(flechas)* en una arteria yeyunal de un paciente que precisó resección quirúrgica del intestino necrótico.

directas son dilatación aneurismática y trombosis de las arterias coronarias, que provocan infarto de miocardio y posiblemente la muerte (en el 1-2% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki durante la fase aguda de la misma). La mortalidad tardía por infarto de miocardio obedece en ocasiones a trombosis de aneurismas arteriales coronarios formados durante la fase inflamatoria inicial. Se ha identificado este tipo de infartos de miocardio en las personas de mediana edad que tuvieron una enfermedad febril compatible con enfermedad de Kawasaki en la infancia.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento recomendado de la enfermedad de Kawasaki es la combinación de inmunoglobulina intravenosa (IgIV, 400 mg/kg/día durante 4 días consecutivos) y ácido acetilsalicílico (100 mg/kg/día, bajando a 3-5 mg/kg/día al desaparecer la fiebre). La IgIV previene la formación de aneurismas coronarios en la mayoría de los pacientes. Los glucocorticoides se reservan como tratamiento de rescate en los pacientes en los que fracasa el tratamiento con IgIV y ácido acetilsalicílico.[A1]

Enfermedad de Buerger

La enfermedad de Buerger, conocida también como tromboangitis obliterante (cap. 80), no se considera siempre una forma primaria de vasculitis y no está incluida en la declaración más reciente de consenso sobre nomenclatura. Presenta una correlación contrastada, pero no explicada, con el consumo de cigarrillos y, simplemente, no aparece en ausencia de exposición al tabaco. La enfermedad de Buerger afecta a las venas y las arterias de mediano tamaño distales, sobre todo los vasos en los tobillos y en las muñecas. Esta enfermedad se caracteriza por oclusiones trombóticas que empiezan en la región distal y avanzan en sentido proximal. La enfermedad de Buerger suele tener una naturaleza segmentaria, y afecta a una longitud de 5-10 cm de los vasos sanguíneos. La oclusión arterial da lugar a la formación de vasos colaterales con forma de «sacacorchos» en la arteriografía. La oclusión vascular en la enfermedad de Buerger provoca a menudo pérdida de los dedos y, si persiste el tabaquismo, pérdida de un mayor volumen de tejido (p. ej., manos o pies). A pesar de la afectación intensa de las extremidades en la enfermedad de Buerger, casi nunca hay lesión de los órganos internos.



FIGURA 270-2. Vasculitis cutánea de vasos pequeños en la que se observan lesiones purpúricas palpables, con necrosis y formación de costras.

TRATAMIENTO Tto

La abstinencia completa de tabaco es fundamental para tratar la enfermedad de Buerger. Si no se abandona el tabaco, se produce un aumento notable del riesgo de perder una extremidad por amputación. Ninguna otra medida terapéutica, ni tan siquiera el uso de glucocorticoides o anticoagulantes, tiene efectos relevantes en esta patología.

Vasculitis de vasos pequeños

Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Granulomatosis con polivasculitis

La GPV típica (anteriormente granulomatosis de Wegener) afecta a las vías respiratorias superiores, los pulmones y los riñones.[5] Los cambios característicos aparecen también en los ojos, los oídos y otros órganos. Los tres rasgos distintivos anatomopatológicos de la GPV son: 1) inflamación granulomatosa en las vías respiratorias superiores o bajas; 2) vasculitis necrosante en las arterias o venas, y 3) glomerulonefritis segmentaria asociada a necrosis y trombosis de asas capilares, con o sin lesiones granulomatosas.

Alrededor del 90% de los pacientes con GPV presentan afectación nasal, con formación de costras, hemorragia y obstrucción. La inflamación cartilaginosa puede perforar el tabique nasal y colapsar el puente nasal (deformidad de «nariz en silla de montar»). La sinusitis erosiva y la estenosis subglótica (estrechamiento de la tráquea inmediatamente por debajo de las cuerdas vocales) son muy características de GPV.

La GPV provoca hipoacusia conductiva o neurosensitiva, aunque son más frecuentes las lesiones conductivas causadas por afectación del oído medio. Las lesiones oculares más peligrosas son las masas orbitarias («seudotumores» detrás del ojo), la escleritis y la queratitis ulcerosa periférica. También se registran epiescleritis y conjuntivitis. La uveítis anterior es poco frecuente. Las manifestaciones clínicas de la GPV en el pulmón van desde nódulos asintomáticos a hemorragia alveolar fulminante. Los signos radiográficos más frecuentes son infiltrados, nódulos y lesiones cavitarias pulmonares. La enfermedad de las vías respiratorias mayores con estrechamiento bronquial es un diagnóstico difícil de establecer, ya que los pacientes manifiestan escasos síntomas hasta que la enfermedad está avanzada.

La presentación clínica de la nefropatía en la GPV es con frecuencia una glomerulonefritis rápidamente progresiva, con hematuria, cilindros eritrocíticos y proteinuria (habitualmente no nefrótica). Sin tratamiento apropiado, progresa a nefropatía terminal en pocas semanas.

Un 60% de los pacientes con GPV padecen síntomas osteoarticulares en el transcurso de la enfermedad. El síntoma inicial suele ser una oligoartritis migratoria o artralgias. Las lesiones cutáneas en la GPV comprenden toda la variedad de lesiones asociadas a una vasculitis cutánea, incluso púrpura (fig. 270-2). Los nódulos cutáneos en las superficies extensoras de las articulaciones, sobre todo el codo, se asemejan a veces a nódulos reumatoides. Estas lesiones se denominan granulomas necrosantes extravasculares cutáneos o lesiones de Churg-Strauss. La inflamación meníngea, que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

produce cefaleas, neuropatías craneales y un cuadro clínico compatible con meningitis crónica, es probablemente la manifestación más frecuente de GPV en el sistema nervioso central (SNC). La mononeuritis múltiple afecta al sistema nervioso periférico.

La GPV es el prototipo de las enfermedades asociadas a ANCA. Los resultados positivos en las pruebas inmunofluorescentes para ANCA con patrón citoplásmico (C-ANCA) o perinuclear (P-ANCA) deben confirmarse con enzimoinmunoanálisis para anticuerpos contra proteinasa 3 (PR3) o contra mieloperoxidasa (MPO). Un resultado ANCA negativo en una muestra no descarta la GPV, dado que una minoría significativa de los pacientes (el 15-40% del total) carecen de estos anticuerpos. Además, los títulos de ANCA no mantienen una correlación fiable con la actividad de la enfermedad.

TRATAMIENTO Tto

Las manifestaciones de la GPV que suponen amenazas inmediatas para la función de un órgano vital o para la vida del paciente precisan tratamiento urgente. Desde finales de la década de los años sesenta hasta 2010, el patrón de referencia para la GPV era la combinación de ciclofosfamida (2 mg/kg/día v.o.) y una dosis alta de glucocorticoides (prednisona 1 mg/kg/día v.o., con disminución gradual durante 6-12 meses). La administración intermitente de ciclofosfamida mediante infusión i.v. es efectiva también para lograr la remisión. Sin embargo, un estudio multicéntrico que comparó el rituximab con la ciclofosfamida en pacientes con GPV o con polivasculitis microscópica demostró que el rituximab (375 mg/m^2 semanal, 4 semanas) es al menos tan efectivo como la pauta habitual.[A2,A3] El rituximab es más efectivo en los pacientes con VAA que presentan reagudizaciones de la enfermedad. También es eficaz otra pauta posológica de rituximab, dos dosis de 1 g separadas 2 semanas. Las formas limitadas de GPV responden a la combinación de metotrexato (hasta 25 mg/semana) y glucocorticoides, aunque, en la actualidad, en este contexto también se emplea rituximab. Este (p. ej., 500 mg cada 6 meses) es más efectivo que la azatioprina para mantener la remisión en pacientes con tendencia a la reagudización.[A4]

Polivasculitis microscópica

La polivasculitis microscópica se caracteriza por: 1) vasculitis necrosante no granulomatosa con pocos o ningún depósito inmunitario; 2) afectación de vasos sanguíneos pequeños (y probablemente medianos) en la circulación arterial o venosa, y 3) predilección por los riñones y los pulmones. Muchos casos de vasculitis de vasos pequeños antes considerados como panarteritis nudosa se clasifican en la actualidad de manera más apropiada como polivasculitis microscópica. A diferencia de la polivasculitis microscópica, un trastorno ANCA negativo, el 70% de los pacientes con polivasculitis microscópica son ANCA positivos.[6] Por tanto, la polivasculitis microscópica se considera una forma de VAA. Los ANCA en la polivasculitis microscópica se dirigen habitualmente contra la mieloperoxidasa, y provocan un patrón de tinción perinuclear en las pruebas de inmunofluorescencia (P-ANCA). La polivasculitis microscópica no se caracteriza por inflamación granulomatosa y los síntomas de las vías respiratorias superiores, si están presentes, son mucho más leves que los asociados a GPV.

TRATAMIENTO Tto

El enfoque del tratamiento de la polivasculitis microscópica es parecido al de la GPV. La combinación de rituximab y glucocorticoides es la pauta terapéutica más apropiada en la mayoría de los casos.

Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis

La GEPV es una forma de inflamación granulomatosa con abundantes eosinófilos que afecta al aparato respiratorio y a otros órganos. La enfermedad se asocia a vasculitis necrosante de vasos de tamaño pequeño a mediano. Dos elementos clave de la GEPV son asma y eosinofilia. Se describen varias fases de GEPV:

- Una fase prodrómica caracterizada por la presencia de enfermedad alérgica (generalmente asma o rinitis alérgica), que puede durar de meses a varios años.
- Una fase de infiltración tisular-eosinofilia en la que puede haber eosinofilia periférica muy significativa e infiltración tisular de neutrófilos en el pulmón, el aparato digestivo y otros tejidos.
- Una fase vasculítica en la que la vasculitis necrosante sistémica afecta a diversos órganos, desde el corazón y los pulmones a los nervios periféricos y la piel.

TRATAMIENTO Tto

Los pacientes con enfermedad leve son tratados a menudo con prednisona. Los que tienen signos de afectación neurológica, cardíaca, renal o digestiva deben tratarse con ciclofosfamida además del glucocorticoide. Aunque se logran remisiones clínicas en más del 90% de los pacientes con GEPV, el 25% sufren recidivas. En la mayoría de los casos, las recidivas son precedidas de la reaparición de eosinofilia. Alrededor del 50% de los casos de GEPV se asocian a ANCA, por lo general contra la mieloperoxidasa, aunque el porcentaje es mayor en los pacientes sin tratamiento.

Vasculitis mediada por inmunocomplejos

Enfermedad antimembrana basal glomerular

La enfermedad antimembrana basal glomerular (anti-MBG) es una vasculitis que afecta a los capilares glomerulares, los capilares pulmonares o ambos, acompañada de depósito de autoanticuerpos antimembrana basal en las membranas basales. La enfermedad anti-MBG se expone con detalle en el capítulo 121.

Vasculitis por inmunoglobulina A/púrpura de Henoch-Schönlein

La vasculitis por IgA (VIgA) se caracteriza por púrpura no trombocitopénica, artritis, dolor abdominal y glomerulonefritis. Los hallazgos histopatológicos se centran en la vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA. La VIgA aparece a cualquier edad, aunque un 80-90% de los pacientes son niños. Aunque se desconoce la causa, su variación estacional y el hecho de que dos tercios de los pacientes con VIgA tengan antecedentes de enfermedades respiratorias altas agudas hacen pensar en un desencadenante infeccioso. Algunos medicamentos, como los antibióticos, originan también VIgA y son probables asimismo los desencadenantes ambientales. El diagnóstico de VIgA solo se constata detectando depósito de IgA dentro y alrededor de la pared vascular.

El paciente con VIgA típica presenta un inicio brusco de fiebre, púrpura palpable en las extremidades inferiores y nalgas, dolor abdominal, artritis y hematuria. El médico debe estar alerta ante la posibilidad de VIgA, incluso si solo están presentes algunos de los elementos del síndrome. La mayoría de los pacientes con VIgA, sobre todo los niños, presentan un cuadro de remisión espontánea que dura una media de 4 semanas.

TRATAMIENTO Tto

Los glucocorticoides mejoran los síntomas digestivos, articulares y cutáneos en muchos casos, aunque algunos pacientes responden sorprendentemente mal a dosis convencionales de estos fármacos, incluso del orden de 40 a 60 mg/día. Algunos datos esporádicos aislados indican que un ciclo corto de glucocorticoides (p. ej., metilprednisolona, 500 a 1.000 mg/día en tres dosis) puede neutralizar las crisis persistentes de VIgA. La eficacia de los glucocorticoides en la glomerulonefritis asociada a esta afección es controvertida. Varios estudios no comparativos indican que los ciclos cortos de metilprednisolona (1 g/día en tres dosis), seguidos de prednisona oral combinada con azatioprina o micofenolato de mofetilo, son útiles en la glomerulonefritis grave asociada a VIgA.

Vasculitis urticarial hipocomplementémica

Se conocen al menos tres subtipos de vasculitis urticarial: 1) normocomplementémica, una forma que por lo general es idiopática y benigna (que se considera una manifestación de angitis leucocitoclástica cutánea); 2) hipocomplementémica, una forma asociada a menudo a enfermedad inflamatoria sistémica, y 3) síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementémica (SVUH), una afección potencialmente grave asociada con frecuencia a autoanticuerpos contra la región colagenoide de C1q. La mayoría de los pacientes con la forma hipocomplementémica tienen un trastorno sistémico subyacente, como lupus eritematoso sistémico (cap. 266) o síndrome de Sjögren (cap. 268). Muchos pacientes con SVUH presentan «precipitinas», autoanticuerpos IgG contra la región colagenoide de C1q que activan la vía clásica del complemento. No está claro el papel de los anticuerpos anti-C1q en la patogenia de la enfermedad.

Las lesiones de la vasculitis urticarial deben distinguirse de las lesiones bastante más frecuentes de la urticaria idiopática crónica (caps. 252 y 440). A diferencia de la urticaria idiopática, las lesiones de la vasculitis urticarial duran más de 48 h, tienen con frecuencia un componente purpúrico (es decir, no blanquean) y desaparecen con hiperpigmentación postinflamatoria. En la vasculitis urticarial, las lesiones asociadas a vasculitis se acompañan a menudo de picor o quemazón. La vasculitis urticarial afecta a los capilares y las vénulas poscapilares, con vasculitis leucocitoclástica al microscopio óptico. Las pruebas de inmunofluorescencia directa muestran depósito de inmunoglobulina y de complemento en o alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis superior o de la unión dermoepidérmica.

TRATAMIENTO Tto

Los pacientes con vasculitis urticarial cuya concentración sérica de complemento permanece normal durante las crisis padecen a menudo una enfermedad

booksmedicos.org

de remisión espontánea y precisan escaso tratamiento. Otras formas, como el SVUH, inducen afectación potencialmente mortal de los pulmones u otros órganos, y precisan períodos de inmunodepresión intensiva. Las decisiones terapéuticas en el SVUH deben individualizarse según el estado clínico del paciente.

Crioglobulinemia

Las crioglobulinas son anticuerpos que precipitan en el suero en presencia de frío y se solubilizan con el recalentamiento. Se clasifican en tipos I, II y III por la presencia de monoclonalidad y de actividad de factor reumatoide (capacidad para unirse a la porción Fc de IgG).[7] Las crioglobulinas de tipo I, que son monoclonales, aunque carecen de actividad de factor reumatoide, se asocian a ciertas neoplasias malignas hematopoyéticas (p. ej., mieloma múltiple) y producen a menudo hiperviscosidad en vez de vasculitis (cap. 187). Por el contrario, las crioglobulinas de tipo II y tipo III se asocian a vasculitis sistémica de vasos sanguíneos pequeños (y con frecuencia de tamaño mediano). La vasculitis se produce por depósito de inmunocomplejos con crioglobulinas en el interior de la pared vascular y activación del complemento.

Las crioglobulinas de tipo II y III se denominan *crioglobulinas mixtas* porque están formadas por complejos de anticuerpos anti-IgG y anti-IgM. Los componentes IgM tanto en la crioglobulinemia de tipo II como en la tipo III presentan actividad de factor reumatoide (es decir, los análisis de factor reumatoide son positivos, lo que indica unión del anticuerpo anti-IgM a la porción Fc de IgG). Mientras que el componente IgM de la crioglobulina de tipo II es monoclonal, la IgM en la crioglobulina de tipo III es policlonal. Un 90% de los pacientes con vasculitis secundaria a crioglobulinas mixtas son hipocomplementémicos, con una concentración de C4 más baja que la de C3 de manera característica. La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) supone más del 80% de los casos de vasculitis asociada a crioglobulinas mixtas.[8]

TRATAMIENTO Tto

La hipoacusia neurosensitiva rápidamente progresiva precisa tratamiento inmediato e intensivo con dosis altas de glucocorticoides sistémicos. Algunos otorrinolaringólogos administran también inyecciones intratimpánicas de estos fármacos. Los antineoplásicos están en ocasiones indicados en pacientes con respuesta insuficiente a los glucocorticoides en los que todavía puede salvarse la audición. Muchos pacientes con síndrome de Cogan precisan un implante coclear.

Vasculitis de vaso variable

Las vasculitis de vaso variable no tienen predilección por ningún tipo de vaso y afectan a vasos de cualquier tamaño (pequeños, medianos y grandes) y tipo (arterias, venas y capilares).

Síndrome de Cogan

La combinación de enfermedad ocular inflamatoria y disfunción audiovestibular es una condición necesaria del síndrome de Cogan.[9] Además de la enfermedad inflamatoria de los ojos y los oídos, hasta el 15% de los pacientes con síndrome de Cogan tienen vasculitis en los vasos sanguíneos de tamaño mediano a grande. Aunque las manifestaciones oculares difieren, la presentación típica es la combinación de queratitis intersticial e hipoacusia neurosensitiva. El síndrome de Cogan aparece primero en los ojos o en los oídos. Aunque se han descrito intervalos hasta de 1-2 años entre el inicio de la enfermedad en un órgano y la afectación de otro, lo habitual es que el intervalo sea de unos meses. Los pacientes presentan por lo general fotofobia y visión borrosa, acompañadas en ocasiones de disfunción auditiva o vestibular simultánea. La vasculopatía en el síndrome de Cogan es parecida a la de la arteritis de Takayasu.

TRATAMIENTO Tto

El mejor tratamiento de la mayoría de los pacientes con vasculitis crioglobulinémica es el apropiado para la infección por el VHC subyacente. En los pacientes con crioglobulinemia relativamente leve (p. ej., lesiones purpúricas frecuentes, úlceras cutáneas superficiales) pueden ser suficientes ciclos cortos de prednisona seguidos de tratamiento efectivo del VHC. En pacientes con úlceras cutáneas graves, mononeuritis múltiple, glomerulonefritis u otras manifestaciones de enfermedad grave, están indicados los glucocorticoides, el rituximab y, probablemente, un ciclo breve de plasmaféresis.

Síndrome de Behçet

El síndrome de Behçet afecta a vasos pequeños, medianos y grandes en la circulación venosa o arterial.[10] Sus lesiones más características son mucocutáneas y reflejan la afectación de vasos sanguíneos pequeños. La presentación típica es una tríada de úlceras bucales recurrentes, úlceras genitales e inflamación ocular. Los criterios diagnósticos del Grupo de Estudio Internacional sobre el Síndrome de Behçet son una manifestación obligatoria –úlceras bucales recurrentes– más dos de las siguientes como mínimo: úlceras genitales recurrentes, lesiones oculares o cutáneas características, o una reacción de patergia (v. más adelante). Sin embargo, el espectro del síndrome de Behçet abarca muchas manifestaciones que no están incluidas en estos criterios.

Las complicaciones en los vasos grandes en el síndrome de Behçet pueden ser aneurismas en la circulación arterial pulmonar y general. Las complicaciones venosas son trombosis del sistema venoso profundo, la vena cava, la vena porta hepática y los senos cerebrales. La patergia, aparición de pústulas en zonas de punciones con agujas estériles, es un rasgo distintivo en numerosos pacientes con síndrome de Behçet, sobre todo los de origen turco. La artritis del síndrome de Behçet es una artritis asimétrica, oligoarticular, no deformante de articulaciones grandes. Las lesiones digestivas en el síndrome de Behçet consisten habitualmente en úlceras en el íleon distal o el ciego. La enfermedad de Crohn, que induce úlceras genitales y enfermedad digestiva, es a menudo especialmente difícil de distinguir del síndrome de Behçet.

TRATAMIENTO Tto

Los glucocorticoides en dosis bajas son efectivos en la enfermedad mucocutánea persistente y presentan mejor perfil de efectos colaterales que otros medicamentos usados para este fin (p. ej., talidomida). Los ciclos intermitentes de glucocorticoides durante los períodos de actividad específica de la enfermedad mucocutánea pueden ser suficientes en los pacientes con afectación leve.

La afectación grave en un sistema de órganos precisa casi siempre dosis altas de prednisona (p. ej., 1 mg/kg/día). La azatioprina (2 mg/kg/día), la ciclosporina (3-5 mg/kg/día repartidos en dos dosis), el metotrexato (hasta 25 mg/semana) y el interferón α (3-5 millones de unidades tres veces por semana) son tratamientos apropiados para varias complicaciones del síndrome de Behçet. La inhibición del TNF con infliximab (5 mg/kg i.v. cada 4-6 semanas) o adalimumab (40 mg cada 2 semanas) es el tratamiento más apropiado en los pacientes con las formas más graves de uveítis o meningoencefalitis.

Vasculitis de un solo órgano

La vasculitis de un solo órgano se define como vasculitis en vasos de cualquier tipo o tamaño en un solo órgano, en ausencia de signos (p. ej., ANCA) indicativos de alguna forma de vasculitis sistémica.

Angitis leucocitoclástica cutánea

La angitis leucocitoclástica cutánea se denomina también *vasculitis por hipersensibilidad*. El término angitis leucocitoclástica cutánea es más apropiado porque muchos pacientes no tienen signos de hipersensibilidad ni de alergia. Es posible identificar antecedentes de exposición a nuevos fármacos o de infecciones. El depósito de inmunocomplejos es un elemento fundamental del proceso fisiopatológico. Aunque a veces se asocia a sinovitis, no hay otros signos de afectación general.

Las lesiones cutáneas en la angitis leucocitoclástica cutánea aparecen en «brotes», coincidiendo con algún período de tiempo transcurrido después de la exposición al antígeno incitante. El lapso de tiempo habitual entre la exposición y el inicio de una vasculitis clínicamente evidente es de 10 a 14 días. Por lo general, las lesiones empiezan en las regiones declives, como las extremidades inferiores o las nalgas. El exantema es a veces asintomático, aunque suele ir acompañado de sensación de quemazón o de prurito.

TRATAMIENTO Tto

Las claves del tratamiento de la angitis leucocitoclástica cutánea son: 1) exclusión de otra forma de vasculitis subyacente potencialmente generadora de afectación subclínica de otros órganos, y 2) retirada de cualquier elemento (p. ej., un fármaco) que pueda haber desencadenado la vasculitis. En los pacientes en los que se identifica un factor precipitante, la retirada de dicho factor ofensivo conduce habitualmente a la desaparición de la vasculitis en días a semanas. El tipo, la intensidad y la duración del tratamiento de la angitis leucocitoclástica cutánea están basados en el grado de afectación de la enfermedad. Los casos leves se tratan simplemente con elevación de las extremidades inferiores, antihistamínicos H_1 o prednisona en dosis bajas. En la enfermedad persistente que no se asocia a gangrena cutánea, es posible probar el abordaje con colchicina, hidroxicloroquina o dapsona. En casos graves está indicada la administración de glucocorticoides en dosis altas para suprimir la inflamación con rapidez y prevenir la ulceración cutánea.

Vasculitis del sistema nervioso central

La vasculitis del SNC comprende dos categorías principales de enfermedad, una de las cuales no es una vasculitis verdadera. Estas enfermedades son la angitis primaria

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 270-5 ANGITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (APSNC) FRENTE A SÍNDROME DE VASOCONSTRICCIÓN CEREBRAL REVERSIBLE (SVCR)

	APSNC	SVCR
Proporción mujer:hombre	1:1	2-3:1
Inicio	Subagudo (semanas o meses)	Repentino (segundos o minutos)
Cefalea	Gradual, latente	En trueno
Hallazgos de punción lumbar frecuentes	Anómala en un 50-80% de los casos; pleocitosis linfocítica; proteínas elevadas	Normal
Hallazgos característicos en la RM	Infartos subagudos multifocales	Normal Infartos marginales en una minoría
Hallazgos arteriográficos frecuentes	Normal hasta en el 40% de los pacientes Las anomalías arteriográficas no pueden distinguirse del SVCR	Estenosis/dilataciones multifocales
Utilidad de la biopsia cerebral	Sensibilidad razonable en pacientes bien seleccionados Importante para descartar imitadores de la enfermedad	Utilidad escasa o nula Útil si un cuadro clínico confuso dificulta la distinción con APSNC o con imitadores de la APSNC

RM = resonancia magnética.

del SNC (APSNC) y el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR). El diagnóstico y el tratamiento de estas dos patologías difieren de modo significativo. Las características clínicas, radiológicas y anatomopatológicas de la APSNC y del SVCR se muestran en la tabla 270-5.

Angitis primaria del sistema nervioso central

La APSNC[11] aparece normalmente de manera subaguda, con accidentes cerebrovasculares multifocales, encefalopatía, cefalea y otros signos clínicos, manifestados a lo largo de meses. La cefalea suele ser el primer síntoma. Al avanzar la enfermedad, la mayoría de los pacientes presentan letargo, confusión y pérdida de memoria. Algunos presentan accidentes cerebrovasculares multifocales, convulsiones, signos de hipertensión intracraneal o mielopatía. Los resultados de las pruebas de laboratorio ordinarias (p. ej., velocidad de sedimentación globular) suelen ser normales en la APSNC. La punción lumbar demuestra anomalías del líquido cefalorraquídeo en el 80% de los pacientes, por lo general una ligera monocitosis y elevación de las proteínas. Deben realizarse punciones lumbares a todos los pacientes con una sospecha firme de APSNC. Aunque los resultados de la punción lumbar en los pacientes con APSNC son inespecíficos, si la punción lumbar es normal, puede descartarse una APSNC, y la punción lumbar identifica con frecuencia imitadores importantes de la APSNC, como infección o cáncer.

La resonancia magnética (RM) es la prueba de imagen fundamental en la APSNC. Las imágenes de RM muestran infartos del SNC multifocales en la mayoría de los pacientes debido a la naturaleza subaguda de esta enfermedad. Es habitual la presencia de accidentes cerebrovasculares, lesiones hemorrágicas y masas en más de un territorio vascular. Una RM cerebral normal es un argumento potente en contra del diagnóstico de APSNC. La arteriografía es útil para evaluar a los pacientes con APSNC por dos motivos. El primero es que el tamaño de los vasos sanguíneos afectados en la APSNC suele ser demasiado pequeño para visualizarlos de manera adecuada, incluso mediante arteriografía clásica. La tasa de falsos negativos de la arteriografía en la APSNC se sitúa en torno al 35%. El segundo es que la anomalía arteriográfica «típica» en rosario, producida por estenosis arterial segmentaria alternando con dilatación, es inespecífica y causada también por otras muchas afecciones distintas de las vasculitis (la más frecuente el SVCR). Ningún patrón arteriográfico es patognomónico de APSNC, y existe una tendencia considerable a diagnosticar en exceso la «vasculitis» solo por hallazgos arteriográficos. La combinación de RM cerebral normal con arteriografía alterada es más propia del SVCR que de la APSNC.

TRATAMIENTO Tto

Cuando se emplea en pacientes bien seleccionados cuya anamnesis y pruebas de imagen indican APSNC, la biopsia cerebral tiene valores predictivos positivo y negativo razonables y a menudo identifica imitadores importantes de la APSNC. La prednisona y la ciclofosfamida son apropiadas para tratar a los pacientes con hallazgos anómalos en la biopsia cerebral. Se recomiendan ciclos terapéuticos de 6 a 12 meses.

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

Un 80% de los pacientes con SVCR[12] son mujeres. Probablemente, el SVCR es mucho más frecuente que la APSNC. El exceso de tratamiento de los pacientes con SVCR que son diagnosticados erróneamente de APSNC causa bastante morbilidad.

El elemento más importante de la evaluación es una anamnesis minuciosa. En contraste con la evolución subaguda que caracteriza la APSNC, el SVCR empieza habitualmente de manera más repentina con una cefalea en «trueno». Comparado con la APSNC, los signos neurológicos son menos graves en el SVCR (p. ej., la encefalopatía es menos frecuente). El SVCR se produce con frecuencia en presencia de precipitantes asociados a vasoespasmo, como en el período posparto o después de utilizar fármacos vasoactivos, como descongestionantes nasales y drogas ilegales.

La punción lumbar habitualmente es normal en el SVCR, y la RM no suele mostrar infartos SNC multifocales, con excepción de los infartos marginales mencionados antes. Los hallazgos arteriográficos frecuentes en el SVCR –estenosis vascular y formación de rosario– son por lo general indistinguibles de los de la APSNC y de afecciones que imitan la APSNC. El signo arteriográfico más distintivo del SVCR es que las anomalías son completamente reversibles, por lo general en 4-8 semanas. En el SVCR, estas anomalías están causadas por vasoespasmo en vez de por una verdadera vasculitis. En la evaluación de los pacientes con posible SVCR, una prueba que confirma el diagnóstico es la arteriografía de seguimiento, de 4 a 8 semanas después de la primera. Las anomalías arteriográficas causadas por SVCR desaparecen en este período de tiempo.

TRATAMIENTO Tto

Existen varios enfoques terapéuticos razonables. En primer lugar, es posible optar por la observación atenta. No está claro que la inmunodepresión sea necesaria o útil. Además, los intentos de tratar el vasoespasmo con antagonistas del calcio inducen en ocasiones un fenómeno de robo vascular, potencialmente perjudicial. En segundo lugar, puede probarse con antagonistas del calcio (p. ej., 30 mg de nifedipino tres veces al día), porque suele ser difícil no hacer nada por un paciente con una posible enfermedad grave del SNC. En tercer lugar, debido a la incertidumbre diagnóstica frecuente en el momento de la presentación, algunos médicos optan por un tratamiento provisional con glucocorticoides (1 mg/kg/día de prednisona) durante 1 mes, seguido de un descenso gradual durante varias semanas. En cuarto lugar, también son razonables las combinaciones de antagonistas del calcio y esteroides, si bien en el SVCR no está indicado el tratamiento antineoplásico.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Las categorías principales de enfermedades que se asemejan a las vasculitis se exponen en la tabla 270-6. Ciertas características del paciente deben hacer sospechar una vasculitis. La primera es que la mayoría de los casos de vasculitis no empiezan de manera repentina, sino de forma subaguda durante semanas o meses. La segunda es que el dolor es habitualmente un síntoma prominente de vasculitis, causado por artritis o artralgias, mialgias, cefaleas, neuropatía, infarto testicular, isquemia digital, dolor abdominal, dolor de espalda (por inflamación aórtica), dolor abdominal posprandial (por vasculitis mesentérica) u otras manifestaciones de la enfermedad. La tercera es que los signos de inflamación como fiebre, exantema, pérdida de peso y la elevación de los reactantes de fase aguda son muy característicos. Por último, la afectación multiorgánica es la norma en la vasculitis.

En circunstancias ideales, el diagnóstico de vasculitis se hace mediante biopsia de un órgano afectado. Los diagnósticos basados solo en la arteriografía provocan errores, como se ha explicado en los apartados sobre APSNC y SVCR. Los hallazgos arteriográficos que son «compatibles con vasculitis» deben interpretarse en el contexto adecuado. Otras muchas enfermedades, desde la ateroesclerosis hasta el vasoespasmo o el feocromocitoma, evocan la imagen arteriográfica de la vasculitis. La vasculitis sistémica se confunde también con dos o más enfermedades frecuentes o complicaciones terapéuticas simultáneas en el mismo paciente. Por último, uno de los principales diagnósticos diferenciales de cualquier vasculitis concreta son otras formas de vasculitis. Por ejemplo, la isquemia digital y las hemorragias en astilla son a veces secundarias a panarteritis nudosa idiopática. También son provocadas por panarteritis nudosa asociada a infección por el VHB, GPV, GEPV, polivasculitis microscópica, crioglobulinemia, enfermedad de Buerger o alguna otra forma de vasculitis. Es fundamental distinguir con atención entre estas causas posibles, porque las intervenciones apropiadas para cada una de ellas difieren mucho.

booksmedicos.org

TABLA 270-6 PRINCIPALES CATEGORÍAS DE ENFERMEDAD EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS VASCULITIS

Otras formas de vasculitis
Presencia simultánea de otros trastornos de salud en el mismo paciente
Infecciones
Bacterianas, virales, micobacterianas, fúngicas
Procesos oclusivos
Estados hipercoagulables
Vasculopatía livedoide (atrofia blanca)
Enfermedad ateroembólica
Neoplasias malignas
Linfoma (incluyendo granulomatosis linfomatoide)
Enfermedad de Castleman
Amiloidosis
Paraproteinemias
Enfermedades del tejido conectivo
Lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo
Esclerosis sistémica
Artritis reumatoide
Diversas
Mixoma auricular
Calcifilaxia
Displasia fibromuscular
Dermatosis neutrofílicas
Piodermia gangrenosa
Sarcoidosis
Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

TRATAMIENTO

Tto

La intensidad del tratamiento en los pacientes con vasculitis debe orientarse en función de la actividad de la enfermedad. En concreto, debe basarse no solo en los resultados anómalos en las pruebas de laboratorio, sino también en los signos claros de enfermedad activa. Además, la intensidad del tratamiento debe adaptarse al tipo de vasculitis. Mientras que la arteritis de células gigantes responde a una dosis alta de glucocorticoide en casi todos los pacientes, por ejemplo, la GPV casi siempre precisa otro fármaco (rituximab, ciclofosfamida o metotrexato) para neutralizar la enfermedad. Por el contrario, a pesar del modo alarmante en que se presentan en ocasiones, la mayoría de los casos de vasculitis IgA y de angitis leucocitoclástica cutánea no precisan tratamiento inmunodepresor.

Los tratamientos habituales, como glucocorticoides, inmunomoduladores y antineoplásicos, producen remisiones y neutralizan la vasculitis en la mayoría de los pacientes. Además, en algunos pacientes –un porcentaje variable según el tipo de vasculitis–, la enfermedad es curable. Por desgracia, los tratamientos de la vasculitis pueden causar muchos efectos secundarios. Para evitarlos es fundamental una evaluación periódica de las funciones hepática y renal, y de la médula ósea del paciente. La profilaxis de las infecciones oportunistas, sobre todo de la neumonía por *Pneumocystis* (cap. 341), es un elemento importante del tratamiento de muchas vasculitis. En muchas formas de vasculitis son frecuentes las reagudizaciones durante el descenso gradual de los fármacos inmunodepresores.

Un error frecuente es tratar a los pacientes con dosis elevadas de inmunodepresores durante demasiado tiempo. El objetivo del uso de fármacos como la ciclofosfamida y los glucocorticoides es conseguir la remisión lo antes posible, mediante tratamiento inmediato e intensivo, para pasar a continuación a una pauta más segura con el fin de mantener la remisión. El rituximab está reemplazando a la ciclofosfamida como fármaco de elección para algunas formas de vasculitis, en concreto la VAA. Los pacientes con VAA que tienen tendencia a la reagudización vuelven a tratarse a menudo con rituximab (500 mg o 1 g) cada 4-6 meses, al menos hasta que se logran períodos prolongados de neutralización de la enfermedad. Los enfoques terapéuticos actuales de las vasculitis específicas se describen en el apartado «Manifestaciones clínicas».

PRONÓSTICO

Suponiendo que el diagnóstico se establezca antes de que la afectación progrese, el pronóstico de la vasculitis sistémica depende en gran medida de las respuestas a cuatro preguntas:

1. ¿Se estableció el diagnóstico antes de producirse un daño orgánico grave irreversible?
2. ¿Se inició un tratamiento intensivo (con dosis apropiadas) sin demora?
3. ¿Se realizó un seguimiento meticuloso durante el tratamiento y se tomaron medidas concretas para evitar los efectos secundarios medicamentosos (p. ej., infección oportunista)?
4. ¿Se suspendió la medicación potencialmente tóxica que logró la remisión en el momento apropiado y se reemplazó por medicación menos peligrosa (o se suspendió todo el tratamiento)?

En la mayoría de las formas de vasculitis no se dispone de mucha información sobre los factores que determinan la remisión a largo plazo sin medicación. La probabilidad de lograr remisiones prolongadas después de suspender toda la medicación (o curación) varía según el tipo específico de vasculitis.

ORIENTACIONES FUTURAS

Los convincentes modelos de enfermedad en los animales, naturales o de laboratorio, combinados con las asociaciones conocidas entre VHB, VHC y vasculitis en los humanos, hacen pensar que en el futuro se descubrirán vínculos adicionales entre infección y vasculitis sistémica. Se han logrado avances importantes en la descripción de las vías de citocinas y de quimiocinas que intervienen en la inflamación vascular, si bien es necesario determinar intervenciones anticitocina relevantes para los tratamientos clínicos. La atenuación de los linfocitos B está surgiendo rápidamente como tratamiento más apropiado de algunas formas de vasculitis grave. Probablemente, la inhibición de la IL-6 también desempeñará en breve una importante función en las vasculitis de vasos grandes. Se necesitan más estudios para definir el espectro completo de la utilidad clínica de estos y de otros fármacos biológicos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007;356:663-675.

A2. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221-232.

A3. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417-427.

A4. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-1780.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

271

POLIMIALGIA REUMÁTICA Y ARTERITIS DE LA TEMPORAL

ROBERT F. SPIERA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La polimialgia reumática (PMR) y la arteritis de la temporal, denominada también arteritis de células gigantes (ACG), son trastornos inflamatorios sistémicos relacionados, de etiología desconocida y con un cuadro clínico que va desde dolores y molestias proximales intensos y síntomas inespecíficos hasta una vasculitis granulomatosa oclusiva de vasos de tamaño mediano y pequeño, potencial causa de ceguera permanente o de lesiones en otros órganos y tejidos. Estos trastornos afectan principalmente a personas mayores de 50 años, más mujeres que hombres. Se propagan por mecanismos inmunitarios impulsados por antígeno y mediados por linfocitos (T_H1), que pueden estar asociados a marcadores genéticos específicos y son muy sensibles a los corticoesteroides.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la incidencia anual media de la PMR es 52,5 por 100.000 personas de 50 años o más, y aumenta con la edad. La prevalencia es del 0,5-0,7%. A escala internacional, la frecuencia varía según el país y es máxima en los países escandinavos.[1] La incidencia y la prevalencia de la ACG son aproximadamente un tercio de las de la PMR.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 270-6 PRINCIPALES CATEGORÍAS DE ENFERMEDAD EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS VASCULITIS

Otras formas de vasculitis
Presencia simultánea de otros trastornos de salud en el mismo paciente
Infecciones
Bacterianas, virales, micobacterianas, fúngicas
Procesos oclusivos
Estados hipercoagulables
Vasculopatía livedoide (atrofia blanca)
Enfermedad ateroembólica
Neoplasias malignas
Linfoma (incluyendo granulomatosis linfomatoide)
Enfermedad de Castleman
Amiloidosis
Paraproteinemias
Enfermedades del tejido conectivo
Lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo
Esclerosis sistémica
Artritis reumatoide
Diversas
Mixoma auricular
Calcifilaxia
Displasia fibromuscular
Dermatosis neutrofílicas
Piodermia gangrenosa
Sarcoidosis
Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

TRATAMIENTO

Tto

La intensidad del tratamiento en los pacientes con vasculitis debe orientarse en función de la actividad de la enfermedad. En concreto, debe basarse no solo en los resultados anómalos en las pruebas de laboratorio, sino también en los signos claros de enfermedad activa. Además, la intensidad del tratamiento debe adaptarse al tipo de vasculitis. Mientras que la arteritis de células gigantes responde a una dosis alta de glucocorticoide en casi todos los pacientes, por ejemplo, la GPV casi siempre precisa otro fármaco (rituximab, ciclofosfamida o metotrexato) para neutralizar la enfermedad. Por el contrario, a pesar del modo alarmante en que se presentan en ocasiones, la mayoría de los casos de vasculitis IgA y de angitis leucocitoclástica cutánea no precisan tratamiento inmunodepresor.

Los tratamientos habituales, como glucocorticoides, inmunomoduladores y antineoplásicos, producen remisiones y neutralizan la vasculitis en la mayoría de los pacientes. Además, en algunos pacientes –un porcentaje variable según el tipo de vasculitis–, la enfermedad es curable. Por desgracia, los tratamientos de la vasculitis pueden causar muchos efectos secundarios. Para evitarlos es fundamental una evaluación periódica de las funciones hepática y renal, y de la médula ósea del paciente. La profilaxis de las infecciones oportunistas, sobre todo de la neumonía por *Pneumocystis* (cap. 341), es un elemento importante del tratamiento de muchas vasculitis. En muchas formas de vasculitis son frecuentes las reagudizaciones durante el descenso gradual de los fármacos inmunodepresores.

Un error frecuente es tratar a los pacientes con dosis elevadas de inmunodepresores durante demasiado tiempo. El objetivo del uso de fármacos como la ciclofosfamida y los glucocorticoides es conseguir la remisión lo antes posible, mediante tratamiento inmediato e intensivo, para pasar a continuación a una pauta más segura con el fin de mantener la remisión. El rituximab está reemplazando a la ciclofosfamida como fármaco de elección para algunas formas de vasculitis, en concreto la VAA. Los pacientes con VAA que tienen tendencia a la reagudización vuelven a tratarse a menudo con rituximab (500 mg o 1 g) cada 4-6 meses, al menos hasta que se logran períodos prolongados de neutralización de la enfermedad. Los enfoques terapéuticos actuales de las vasculitis específicas se describen en el apartado «Manifestaciones clínicas».

PRONÓSTICO

Suponiendo que el diagnóstico se establezca antes de que la afectación progrese, el pronóstico de la vasculitis sistémica depende en gran medida de las respuestas a cuatro preguntas:

1. ¿Se estableció el diagnóstico antes de producirse un daño orgánico grave irreversible?
2. ¿Se inició un tratamiento intensivo (con dosis apropiadas) sin demora?
3. ¿Se realizó un seguimiento meticuloso durante el tratamiento y se tomaron medidas concretas para evitar los efectos secundarios medicamentosos (p. ej., infección oportunista)?
4. ¿Se suspendió la medicación potencialmente tóxica que logró la remisión en el momento apropiado y se reemplazó por medicación menos peligrosa (o se suspendió todo el tratamiento)?

En la mayoría de las formas de vasculitis no se dispone de mucha información sobre los factores que determinan la remisión a largo plazo sin medicación. La probabilidad de lograr remisiones prolongadas después de suspender toda la medicación (o curación) varía según el tipo específico de vasculitis.

ORIENTACIONES FUTURAS

Los convincentes modelos de enfermedad en los animales, naturales o de laboratorio, combinados con las asociaciones conocidas entre VHB, VHC y vasculitis en los humanos, hacen pensar que en el futuro se descubrirán vínculos adicionales entre infección y vasculitis sistémica. Se han logrado avances importantes en la descripción de las vías de citocinas y de quimiocinas que intervienen en la inflamación vascular, si bien es necesario determinar intervenciones anticitocina relevantes para los tratamientos clínicos. La atenuación de los linfocitos B está surgiendo rápidamente como tratamiento más apropiado de algunas formas de vasculitis grave. Probablemente, la inhibición de la IL-6 también desempeñará en breve una importante función en las vasculitis de vasos grandes. Se necesitan más estudios para definir el espectro completo de la utilidad clínica de estos y de otros fármacos biológicos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007;356:663-675.

A2. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221-232.

A3. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417-427.

A4. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-1780.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

271

POLIMIALGIA REUMÁTICA Y ARTERITIS DE LA TEMPORAL

ROBERT F. SPIERA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La polimialgia reumática (PMR) y la arteritis de la temporal, denominada también arteritis de células gigantes (ACG), son trastornos inflamatorios sistémicos relacionados, de etiología desconocida y con un cuadro clínico que va desde dolores y molestias proximales intensos y síntomas inespecíficos hasta una vasculitis granulomatosa oclusiva de vasos de tamaño mediano y pequeño, potencial causa de ceguera permanente o de lesiones en otros órganos y tejidos. Estos trastornos afectan principalmente a personas mayores de 50 años, más mujeres que hombres. Se propagan por mecanismos inmunitarios impulsados por antígeno y mediados por linfocitos (T_H1), que pueden estar asociados a marcadores genéticos específicos y son muy sensibles a los corticoesteroides.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la incidencia anual media de la PMR es 52,5 por 100.000 personas de 50 años o más, y aumenta con la edad. La prevalencia es del 0,5-0,7%. A escala internacional, la frecuencia varía según el país y es máxima en los países escandinavos.[1] La incidencia y la prevalencia de la ACG son aproximadamente un tercio de las de la PMR.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

Se desconocen las etiologías de la PMR y de la ACG, aunque ambas presentan agregación familiar y asociación genética al antígeno leucocítico humano (HLA)-DR4 y un polimorfismo de secuencia expreso codificado en el interior de la región hipervariable del gen *HLA-DRβ1*04*.[2] Se han señalado otras asociaciones genéticas, como polimorfismos, que a veces son más frecuentes en los pacientes afectados por estas patologías. La enfermedad en las personas con predisposición genética es desencadenada por factores ambientales, como virus o antígenos endógenos, como la elastina, y sus manifestaciones inflamatorias obedecen a patrones específicos de citocinas asociadas a T_H1, mediadas por células. La producción de citocinas por las células mononucleares en los tejidos implicados influye en el fenotipo clínico. Los perfiles de citocinas identificados en muestras de biopsia de la arteria temporal realizada a pacientes con PMR y ACG difieren. El tejido de la ACG contiene productos de los linfocitos T, como interferón γ e interleucina (IL)-2, y productos de los macrófagos, como IL-1β, IL-6 y factor de crecimiento transformante β. En el tejido vascular de la PMR se observan transcritos del factor de crecimiento transformante β, IL-1 e IL-2, pero no de interferón γ.[3] Los pacientes con ACG que presentan fiebre crónica idiopática sin síntomas isquémicos, como pérdida de visión, presentan baja concentración de interferón γ. Las arterias que expresan una concentración alta de interferón γ tienen habitualmente células gigantes multinucleadas. Estas células eliminan residuos y segregan citocinas que estimulan la hiperplasia de la íntima y producen angiogénesis. También se han observado linfocitos T_H17 productores de IL-17 en el tejido vascular afectado y en la sangre periférica de pacientes con ACG sin tratamiento, que desaparecen con rapidez al administrar corticoesteroides, mientras que los linfocitos T_H1 son más persistentes, lo que plantea la posibilidad de que pueda estar implicado más de un desencadenante antigénico.[4]

La adventicia se considera el centro inmunitario en la patogenia de la ACG. Los macrófagos y los linfocitos T penetran en la pared del vaso a través de los vasos vasculares con ayuda de moléculas de adhesión y entran en contacto con un antígeno causal. Aquí, es probable que se active la proliferación clonal de linfocitos T $CD4^+$ por presentación de antígenos desconocidos mediante las células presentadoras de antígeno. Los linfocitos $CD4^+$ activados producen interferón γ, que atrae macrófagos a la pared arterial. Algunos de estos macrófagos se fusionan en la íntima-media para formar células gigantes multinucleadas. Estas producen factor de crecimiento endotelial vascular, que activa la neovascularización, tanto en la unión íntima-media como en los vasos vasculares, avanzando desde la adventicia hasta la media. Los fenómenos inmunitarios subsiguientes dan lugar a una topografía característica de células mononucleares a lo largo de la pared vascular. La colagenasa y el óxido nítrico son productos de las células gigantes y de los macrófagos en la unión íntima-media, que probablemente contribuyen al daño tisular. El efecto anatomopatológico de las citocinas no solo provoca la característica afectación de la media, sino también una hiperplasia considerable de la íntima, que, con el paso del tiempo, si no se trata, induce estenosis luminal e isquemia tisular.

En la ACG hay un infiltrado inflamatorio transparietal (en todas las capas del vaso), en el que predominan las células mononucleares y son frecuentes las células gigantes, en las arterias temporales superficiales y en otras arterias de tamaño grande y mediano. En las personas ancianas es característica la fragmentación de la elástica interna, que contribuye a diferenciar esta lesión vascular de la ateroesclerosis. A menudo se observan macrófagos con fragmentos de tejido elástico en la unión íntima-media, el centro histológico del proceso inflamatorio. Como ya se ha indicado, las técnicas inmunohistoquímicas ponen de manifiesto patrones diversos en las células y en los productos proinflamatorios y profibróticos en la adventicia, la media y la íntima. La proliferación es a menudo pronunciada, y puede provocar estenosis luminal. En la ACG no se observa necrosis fibrinoide, signo histológico frecuente en la panarteritis nudosa.

En la PMR, la inflamación de células mononucleares no solo se observa en las articulaciones proximales, como las de los hombros, sino también en los tendones, las bolsas y los tejidos blandos circundantes, en coherencia con un cuadro de entesitis. Aunque en ocasiones se registran dolores en los músculos, no se aprecia inflamación muscular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PMR y la ACG son trastornos inflamatorios sistémicos que afectan principalmente a personas mayores de 50 años, con una proporción mujer:hombre de 2:1, más en las personas de raza blanca, mientras que son especialmente infrecuentes en los afroamericanos. Las características comunes de los dos trastornos son síntomas inespecíficos relacionados con las citocinas, como fiebre, fatiga y pérdida de peso, además de una velocidad de sedimentación globular (VSG) muy elevada, anemia y trombocitosis. Los rasgos musculoesqueléticos propios de la PMR son rigidez, molestias y dolor proximal, intenso y simétrico, matinal e incluso durante todo el día, en el hombro, el cuello y la cintura pélvica.[5] Un 50% de los pacientes con ACG comparten este síndrome de dolor proximal característico. Los pacientes con PMR presentan en ocasiones síndrome del túnel carpiano y sinovitis de rodilla y mano, aunque la presentación general sigue siendo predominantemente proximal, a diferencia de lo que sucede en la artritis reumatoide, en la que predomina la sinovitis distal. Aunque los pacientes con PMR experimentan debilidad muscular proximal, ello se debe siempre a dolor y no a inflamación muscular

TABLA 271-1 ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

INFLAMATORIAS
Polimialgia reumática: síntomas inespecíficos
Fiebre
Pérdida de peso
Fatiga
Anomalías de los valores analíticos
Hematológicas: anemia, trombocitosis
Elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva
ISQUÉMICAS
Oculares
Diplopía
Amaurosis fugaz
Pérdida de visión fija
Ceguera completa
Síntomas craneales
Cefalea
Claudicación mandibular
Dolor con la palpación del cuero cabelludo
Necrosis del cuero cabelludo o lingual (infrecuente)
Accidentes cerebrovasculares
Enfermedad de vasos grandes
Claudicación de la extremidad superior o inferior
Disminución de los pulsos, asimetría de la presión arterial
Aneurismas aórticos
COMPLICACIONES TARDÍAS
Aneurismas aórticos
Aorta torácica
Aorta abdominal
Complicaciones de los corticoesteroides
Osteoporosis
Fracturas
Cataratas

(tabla 271-1). La resonancia magnética (RM)[6] y la ecografía[7] en pacientes con PMR han confirmado la presencia de inflamación de estructuras sinoviales extraarticulares, en especial de las bolsas subacromial y subdeltoidea en los hombros.

Los signos y síntomas específicos de ACG se aprecian mejor en sus contextos anatómico y fisiológico. La ACG afecta de manera preferente a ciertos vasos sanguíneos, como las ramas de la arteria carótida externa, la arteria oftálmica, en especial sus ramas ciliares posteriores, y las arterias grandes que nacen del cayado aórtico y de la aorta abdominal. La cefalea y el dolor en el cuero cabelludo son los síntomas comunes, probablemente, presentes en el 50-75% de los pacientes. La cefalea es con frecuencia la primera manifestación de la ACG y se describe como terebrante, intensa y constante, resistente a los analgésicos simples y persistente a lo largo de la noche. Los pacientes suelen referir cefaleas temporales persistentes e intensas, si bien el dolor también puede ser occipital. En ocasiones se padece dolor de oído, pabellón auditivo o glándula parótida, secundario a afectación de la arteria auricular posterior. Un 50% de los pacientes sufren claudicación mandibular y dolor por isquemia del músculo masetero al masticar. La afectación de las arterias lingual y maxilar provoca dolor de mandíbula o lengua al masticar o hablar. La arteria temporal superficial puede hacerse tortuosa, prominente, nodular o dolorosa en la palpación, aunque estos hallazgos no son sistemáticos, y se observan asimismo anomalías en la arteria temporal en una biopsia de vasos con aspecto normal. Es importante señalar que la tos seca no productiva es en ocasiones una de las manifestaciones de esta enfermedad, que a menudo induce confusión en el médico en cuanto al diagnóstico, y apunta erróneamente a una posible causa infecciosa o neoplásica respiratoria de los síntomas. Son infrecuentes la mononeuritis múltiple y/o la hipoacusia neurosensitiva, indicativas de otras posibles vasculitis, como la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) o panarteritis nudosa.

Los síntomas, continuos o intermitentes, relacionados con la afectación vasculítica de las arterias oftálmicas y sus ramas son los más temidos en esta enfermedad y precisan una intervención terapéutica inmediata. Están relacionados con la estenosis vascular por inflamación activa y vasoespasmo por lesión endotelial. La disminución de la visión secundaria a arteritis es la consecuencia más grave de la ACG y afecta al 20-50% de los pacientes que acuden al oftalmólogo. Es el síntoma inicial en el 60% de los casos con ACG que presentan pérdida visual. Una anamnesis meticulosa de la mayoría de los pacientes que presentan pérdida visual «repentina» pone de manifiesto que el 40% de los pacientes aproximadamente experimentaron antes cefalea, síntomas inespecíficos y PMR. Incluso la evolución de la pérdida de visión suele ser escalonada, con amaurosis fugaz en un 10% de los casos y un defecto parcial del campo visual que progresa a ceguera total en un plazo de días. Si no se trata la ACG, puede afectar al otro ojo en 1-2 semanas. Las arterias afectadas con más frecuencia son las ciliares posteriores. Por tanto, la lesión más frecuente es la neuropatía óptica isquémica anterior,

booksmedicos.org

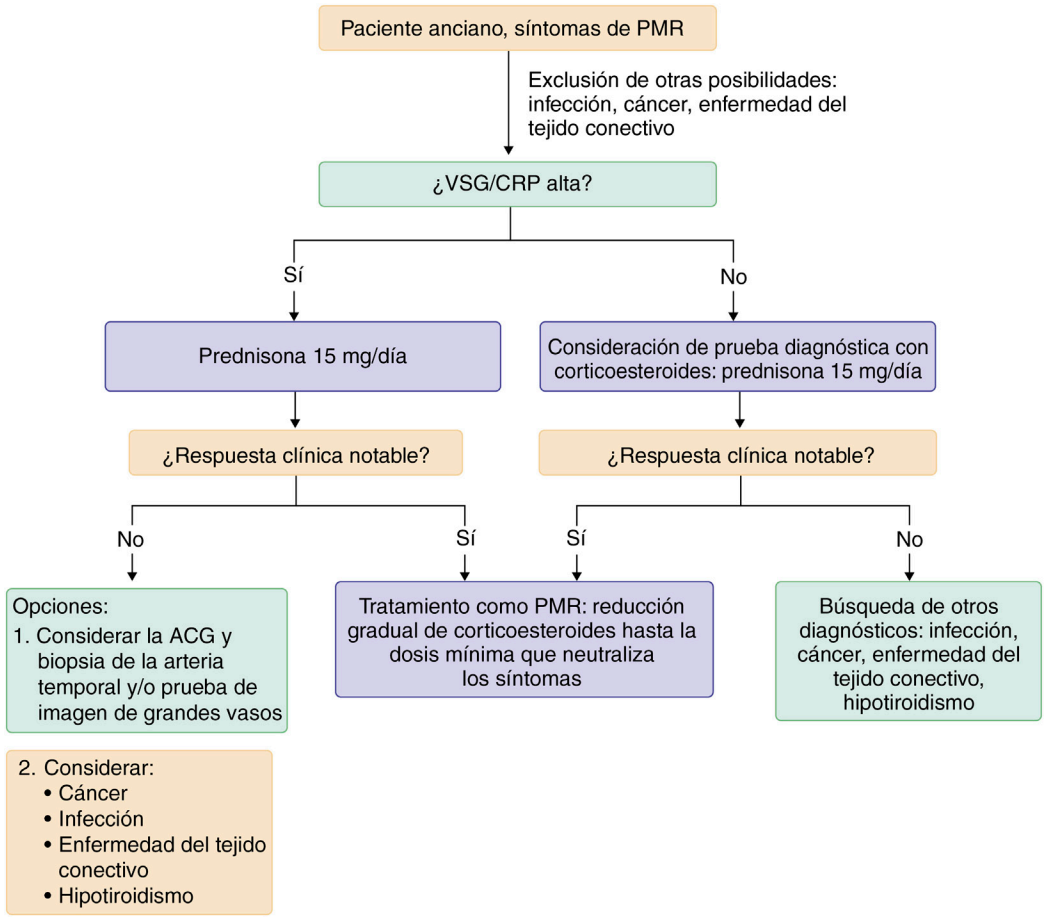

FIGURA 271-1. Algoritmo diagnóstico para la polimialgia reumática (PMR). ACG = arteritis de células gigantes; CRP = proteína C reactiva; VSG = velocidad de sedimentación globular.

que puede detectarla con facilidad un oftalmólogo. Es poco frecuente la oclusión de la arteria central de la retina y de sus ramas. Por esta razón son inhabituales los exudados, las hemorragias y la vasculitis patente. Un 5% de los pacientes con ACG presentan diplopía o ptosis palpebral, que en ocasiones preceden a la pérdida de visión. La anomalía visual final es a menudo una combinación de muchos episodios isquémicos en el nervio óptico, los músculos extraoculares, el quiasma y el propio encéfalo. Las lesiones intracerebrales, como los accidentes cerebrovasculares, son infrecuentes, pero probables, dado que la ACG afecta principalmente a las arterias que contienen una lámina elástica, que desaparece cuando los vasos atraviesan la duramadre.

La afectación de las grandes arterias da lugar con frecuencia a la claudicación de la extremidad superior o inferior. Otras manifestaciones menos frecuentes son accidente cerebrovascular, síndrome de robo subclavio, infarto intestinal y aneurisma aórtico sintomático. Por tanto, puede haber una arteritis subclínica que precise seguimiento a largo plazo. Existe una apreciación creciente de que algunos pacientes mayores diagnosticados de ACG pueden presentar una enfermedad de grandes vasos clínicamente parecida a la arteritis de Takayasu, con pocos síntomas isquémicos, pero con presencia habitual de síntomas similares a los de la PMR. Por el contrario, en pacientes que presentan una ACG característica con síntomas craneales y una biopsia positiva de la arteria temporal, la enfermedad de un vaso grande con engrosamiento de la pared aórtica es mucho más frecuente que en testigos emparejados sin ACG, incluso al principio de la evolución de la enfermedad. La PMR y la ACG tratadas con corticoesteroides son enfermedades autolimitadas que se prolongan durante 1-2 años en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, un subgrupo de pacientes con ambos trastornos puede padecer enfermedad inflamatoria activa con síntomas persistentes y signos de inflamación activa en los análisis de sangre durante 7-10 años. Es destacable el hecho de que en ocasiones se detectan aneurismas torácicos con células gigantes en el tejido hasta 15 años después del diagnóstico, el tratamiento efectivo y la interrupción de los corticoesteroides. De hecho, la incidencia de aneurismas torácicos y aórticos es mucho mayor en pacientes con antecedente de ACG con tratamiento presumiblemente efectivo que en testigos emparejados por la edad. Por el contrario, en estudios de aneurismas aórticos reparados se han observado cambios anatomopatológicos compatibles con ACG en el 2-4% de las muestras de personas sin sospecha ni confirmación previa de arteritis. En la mayoría de los estudios, las tasas de supervivencia de los pacientes con PMR y ACG son parecidas a las de las personas sanas de la misma edad. Sin embargo, un estudio reveló que la supervivencia era menor en un grupo de pacientes con ACG y pérdida visual permanente y que precisaban más de 10 mg diarios de prednisona a los 6 meses. Ello refuerza probablemente la hipótesis de que la morbimortalidad es causada por complicaciones relacionadas con el tratamiento con corticoesteroides en el grupo de pacientes ancianos de alto riesgo, con numerosas enfermedades concurrentes.

DIAGNÓSTICO

Los diagnósticos de PMR y ACG están basados en referentes clínicos, con datos de refuerzo, aunque no diagnósticos, obtenidos en las pruebas de laboratorio y en la biopsia de la arteria temporal (fig. 271-1).[8] El médico no debe esperar un hallazgo anómalo en la biopsia de la arteria temporal ni la presencia de una VSG elevada para establecer el diagnóstico definitivo de ACG en presencia del cuadro clínico característico. El hallazgo de laboratorio distintivo de la PMR y la ACG es una elevación de los reactantes de fase aguda estimulados por la IL-6, como la VSG y la proteína C reactiva. La VSG suele superar los 50 mm/h y excede en ocasiones los 100 mm/h. Una VSG de entre 20 y 30 mm/h no descarta el diagnóstico de PMR ni de ACG si están presentes otros signos clínicos característicos y, sobre todo, si el paciente ya está tomando esteroides.

Alrededor del 50% de los pacientes con ambos trastornos padecen anemia normocítica normocrómica y trombocitosis, excelentes indicadoras ambas del estado de la inflamación. Tanto en la PMR como en la ACG, la frecuencia de factor reumatoide, anticuerpo antinuclear, ANCA, proteínas monoclonales y crioglobulinas no es superior a la de testigos emparejados por edad, y el complemento no está reducido. La actividad de la fosfatasa alcalina está aumentada hasta en un tercio de los pacientes, sobre todo en los que tienen ACG. Aunque estas pruebas diagnósticas no están indicadas en la PMR ni en la ACG, las enzimas musculares y la electromiografía son normales, y la biopsia muscular revela atrofia de las fibras de tipo II sin inflamación.

Evaluación de la arteria temporal superficial

El dolor en la palpación, la presencia de nódulos y la disminución de la pulsación de la arteria temporal son hallazgos característicos de la exploración física en los pacientes con ACG. La ecografía dúplex color se ha utilizado como prueba diagnóstica no invasiva complementaria en la ACG. En el 73% de los pacientes con ACG confirmada mediante biopsia se observa un halo hipoecoico alrededor de la arteria temporal superficial. En un estudio clínico, el halo, indicativo de edema en la pared arterial, era bilateral en una proporción considerable de pacientes y desapareció una media de 16 días después del inicio del tratamiento con corticoesteroides. En este estudio, la presencia de halo alcanzó una sensibilidad del 73% y una especificidad del 100%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para la ACG. Sin embargo, otros grupos de expertos no han obtenido los mismos resultados y han observado que la ecografía Doppler no es más sensible ni específica que la exploración física en los pacientes que se cree que tienen la enfermedad. Los hallazgos de estenosis u oclusión de las arterias temporales mediante ecografía Doppler también han sido poco sensibles y específicos para el diagnóstico de ACG en algunos estudios. La dependencia del ecografista es un factor que continúa condicionando la generalización del uso de esta prueba diagnóstica. La tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa es útil para identificar la inflamación de un vaso grande indicativa de ACG, aunque no para evaluar las arterias temporales en sí mismas, debido a su tamaño relativamente pequeño y a la elevada captación de fondo en esta región. La arteriografía clásica se utiliza escasamente en el diagnóstico de ACG. Algunos estudios señalan que la RM/ARM (angiografía con resonancia magnética) es adecuada como prueba diagnóstica no invasiva. Con ella se visualizan las arterias craneales superficiales y se identifican los cambios inflamatorios parietales y la estenosis luminal. También puede evaluarse la afectación de un vaso grande. Algunos estudios han determinado que la sensibilidad y la especificidad de la RM/ARM son parecidas a las de la biopsia en el diagnóstico de ACG. No obstante, la biopsia de la arteria temporal sigue siendo el «patrón de referencia» diagnóstico en esta afección; y debido a la accesibilidad relativamente sencilla a la arteria y a la considerable morbilidad potencial del tratamiento de la ACG, en estos casos se valora más la confirmación histológica.

Aunque la biopsia de la arteria temporal sigue siendo una prueba diagnóstica importante para la ACG, conviene puntualizar algunas advertencias. La primera es que en un paciente con diagnóstico clínico probable debe iniciarse de inmediato el tratamiento con corticoesteroides sin esperar a los resultados de la biopsia. La segunda es que, por la falta de contigüidad de las lesiones inflamatorias en la pared del vaso, hasta el 20-30% de las muestras de biopsia son a menudo normales a pesar de la elevada probabilidad diagnóstica de presencia de ACG. Sin embargo, conviene precisar las siguientes recomendaciones, ya que la biopsia es útil para confirmar el diagnóstico de ACG, en la que se usan dosis altas de corticoesteroides. Los pacientes con PMR genuina, sin signos ni síntomas de ACG, no precisan una biopsia. No obstante, dado que un 10% de estos pacientes presentan dichas manifestaciones clínicas de ACG en el año siguiente, es necesario informarles de que deben comunicar los eventuales síntomas de inmediato. Si la ACG es probable, ha de realizarse una biopsia ambulatoria en el lado sintomático de la cabeza, preferiblemente con la inclusión de las zonas inflamadas con dolor en la palpación o nódulos, e incorporando 2-3 cm del vaso. Es necesario solicitar varios cortes, dada la naturaleza segmentaria de la enfermedad. Algunos reumatólogos solicitan de manera habitual biopsias bilaterales, lo que aumenta la probabilidad de obtener un hallazgo anómalo hasta un 5%, mientras que otros optan solo por una biopsia del lado contrario si la primera muestra es normal. Los hallazgos de biopsia diagnósticos siguen estando presentes hasta 2-4 semanas después de hacer el diagnóstico clínico e iniciar el tratamiento con corticoesteroides.[9]

Diagnóstico diferencial

La naturaleza generalizada de estos trastornos y el hecho de que afectan a personas ancianas requieren un escrutinio diagnóstico minucioso, a fin de no pasar por alto una neoplasia maligna o una infección grave y, probablemente, para no tratar a los pacientes de manera inapropiada con dosis elevadas de corticoesteroides. Ello se cumple tanto en la PMR, porque no hay una prueba diagnóstica específica, como en la ACG, porque la biopsia puede ser normal en presencia de vasculitis activa con riesgo para la visión. Las infecciones que han de considerarse y descartarse si es clínicamente apropiado son la tuberculosis, la endocarditis, y las hepatitis B y C. Las neoplasias malignas, como el linfoma y el mieloma múltiple, son semejantes en ocasiones a la PMR, por lo que en las personas de edad avanzada está indicada siempre una evaluación apropiada del cáncer. En el diagnóstico diferencial se han de incluir trastornos autoinmunitarios, como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide senil, además de la dermatomiositis y otros tipos de vasculitis, que deben descartarse mediante información clínica y pruebas serológicas. Algunos datos indican que la artritis reumatoide senil es el mismo trastorno que la PMR sin factor reumatoide, con un foco de inflamación articular más proximal y con una respuesta favorable a la prednisona en dosis bajas. Es posible que la diferencia sea simplemente de interpretación, dado que ninguno de los dos trastornos suele progresar a artritis erosiva. Sin embargo, la evolución clínica es más prolongada en los pacientes con sinovitis distal pronunciada, que suelen considerarse como afectados de artritis reumatoide senil. Siempre hay que tener presentes la PMR y la ACG en presencia de fiebre crónica idiopática, puesto que los signos y los síntomas pueden estar ocultos o los antecedentes incompletos.

TRATAMIENTO

Tto

Tanto la PMR como la ACG responden muy bien a los corticoesteroides, que son el tratamiento más apropiado.[10] Esta respuesta es tan característica que una mejora inmediata y notable de los síntomas de PMR y ACG 1-3 días después de iniciar los corticoesteroides corrobora el diagnóstico. Por el contrario, la ausencia de mejora rápida y notable de los signos, los síntomas y la función en 5-7 días debe hacer dudar al médico de la impresión inicial y considerar otros eventuales diagnósticos (p. ej., tumor o infección) o la presencia de una ACG en pacientes con PMR que pueden precisar una dosis más alta de corticoesteroides. En el inicio se emplean dosis de corticoesteroides diferentes, dado que la carga inflamatoria es distinta en los dos trastornos. Mientras que la PMR responde por lo general a 15 mg diarios de prednisona, la ACG requiere habitualmente 40-60 mg diarios de prednisona en varias tomas o una dosis mayor si existe riesgo o daño de un órgano o tejido.[11] En la ACG, cuando hay síntomas visuales como una pérdida fija o amaurosis fugaz, el paciente debe tratarse a menudo con dosis altas de metilprednisolona por vía intravenosa, desde 40 mg cada 8 h a 1 g/día durante 3 días, seguidas de corticoesteroides orales en dosis elevadas en varias tomas.

A los 2-3 días de iniciar la administración de corticoesteroides, la mayoría de los síntomas de PMR o de ACG desparecen con rapidez y los pacientes notan una sorprendente mejora. A continuación, se mantiene la dosis de corticoesteroides durante 2-3 semanas, período en el que se normalizan la VSG, la proteína C reactiva, la hemoglobina y la cifra de plaquetas. Sucesivamente, se procede a la disminución gradual de la dosis, en función de la respuesta clínica. En la PMR, habitualmente se reduce 1 mg cada 7-10 días y en la ACG de 5 a 10 mg, también cada 7-10 días. En la ACG no se recomienda por lo general la administración en días alternos para disminuir los efectos secundarios, puesto que varios estudios comparativos aleatorizados han demostrado una tasa más alta de fracaso terapéutico siguiendo esta pauta. Es importante que la reducción gradual se planifique sobre todo en virtud de los hallazgos clínicos (p. ej., rigidez, cefalea, fatiga) y que se tenga en cuenta el grado de elevación de la VSG en ese contexto clínico. Nunca debe «perseguirse un objetivo de VSG», ya que de este modo se sometería de manera inapropiada al paciente anciano a una dosis acumulada de corticoesteroides, con sus correspondientes efectos secundarios asociados. El aumento de la dosis de prednisona debe fundamentarse en un cambio en los síntomas, no solo en el aumento de la VSG. Una posible excepción a esto es un caso con antecedentes de ACG y pérdida de visión repentina previa en un ojo, en el que un deterioro adicional de la visión sería catastrófico. La dosis efectiva necesaria en una reagudización suele ser de apenas 5-10 mg de prednisona, y solo ocasionalmente llega hasta los 60 mg/día, para neutralizar los síntomas (p. ej., anomalías visuales). Una elevación persistente de la VSG (> 50 mm/h) sin síntomas de PMR o ACG debe inducir a buscar otras eventuales causas, por ejemplo, una infección. El tratamiento es un equilibrio meticuloso entre neutralización de la enfermedad y evitación de los efectos secundarios de los corticoesteroides. El objetivo global para el paciente y el médico es neutralizar lo mejor posible la afección con la dosis más baja de corticoesteroides que sea posible. En la mayoría de los pacientes puede reducirse la prednisona de manera gradual y segura a lo largo de 1-2 años. Sin embargo, otros pacientes pueden necesitar una dosis baja de corticoesteroides durante 2 años o más. Cuanto mayores son la dosis inicial y la dosis acumulada, mayor es la probabilidad de que el paciente padezca un efecto secundario grave de los corticoesteroides, como infección, osteoporosis, osteonecrosis, diabetes, labilidad emocional o miopatía. En todos los pacientes con tratamiento corticoesteroide crónico son imprescindibles las vacunas, el tratamiento de la osteoporosis (calcio, vitamina D y bisfosfonatos) y un seguimiento metabólico.

La consecuencia más temida de la ACG son las complicaciones isquémicas de la enfermedad, entre las que destacan la pérdida de visión o, con menos frecuencia, el accidente cerebrovascular. La primera visión suele ser irreversible y, aunque es inhabitual después de intuir el diagnóstico e iniciar el tratamiento con corticoesteroides, puede producirse al principio de este. Se sabe que el ácido acetilsalicílico protege contra los episodios isquémicos a los pacientes con ateroesclerosis y tiene efectos antiinflamatorios en los vasos sanguíneos inflamados, como inhibición del interferón γ. Un metaanálisis acumulativo de estudios retrospectivos publicado hace poco tiempo mostró que el tratamiento antiagregante plaquetario o anticoagulante tiene escasas repercusiones favorables cuando se asocia a corticoesteroides en pacientes con ACG establecida.[12] Aunque ello no se ha constatado en estudios comparativos aleatorizados prospectivos, en la mayoría de los pacientes suele estar indicado el tratamiento complementario con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, a menos que exista una contraindicación firme.

En los pacientes con PMR y ACG se han probado otros inmunodepresores con la intención de «ahorrar corticoesteroides» y neutralizar el estado inflamatorio. Los estudios sobre la eficacia del metotrexato en la ACG han obtenido resultados dispares, y un estudio extenso y reciente no halló un efecto favorable del tratamiento combinado. Un metaanálisis de pacientes individuales de tres estudios aleatorizados comparativos con placebo apreció un efecto favorable escaso del metotrexato en la ACG para ahorrar corticoesteroides y disminuir la probabilidad de reagudizaciones. Dada la escasa magnitud del efecto favorable y los potenciales efectos secundarios del metotrexato en los pacientes de edad avanzada, el metotrexato no se utiliza de manera habitual como fármaco de primera línea en la ACG. Un estudio ha señalado que, en la PMR, el metotrexato es beneficioso para ahorrar corticoesteroides y, posiblemente, para disminuir el número de reagudizaciones. La magnitud del efecto es escasa y no se observó una disminución de los efectos secundarios del corticoesteroide. En la actualidad, el metotrexato no se usa de manera habitual en el tratamiento de estas enfermedades, aunque en ciertos pacientes con enfermedad resistente al tratamiento o efectos secundarios excesivos del corticoesteroide se añade una dosis semanal de metotrexato como la empleada en la artritis reumatoide (7,5-20 mg/semana), o de azatioprina (2 mg/kg/día). Algunas series de casos clínicos indican que la ciclofosfamida es en ocasiones útil en los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento y/o

booksmedicos.org

efectos secundarios inaceptables del corticoesteroide, si bien son frecuentes las reacciones adversas, por lo que este fármaco se usa con poca frecuencia en la ACG.

Los estudios comparativos aleatorizados con inhibidores del TNF, como el infliximab y el adalimumab, en la ACG no han constatado un efecto favorable en la prevención de las recaídas ni en el ahorro de corticoesteroide.[13] El abatacept, un bloqueante de la molécula coestimuladora, está evaluándose en la vasculitis de grandes vasos grandes, incluyendo la ACG, en un estudio aleatorizado de grandes dimensiones, aunque aún no están disponibles sus resultados. El tocilizumab, un inhibidor de la IL-6, ha generado un sustancial interés en la ACG y en la PMR, ya que esta citocina parece ser potencialmente importante en estos trastornos. El fármaco reduce de manera fiable la concentración de proteína C reactiva y la VSG, que, en teoría, debería ser independiente de un efecto beneficioso real en la arteritis subyacente, aunque las observaciones comparativas preliminares resultan alentadoras.[14] Esto puede suponer un reto a la hora de evaluar la eficacia real del tocilizumab en la ACG en los extensos estudios clínicos comparativos que están en marcha.

ORIENTACIONES FUTURAS

Un conocimiento más extenso de la implicación causal en la enfermedad de las células con actividad inmunitaria y de sus productos de citocinas, además de la genética y de las correlaciones con los subgrupos clínicos, conducirá a medidas terapéuticas más específicas y a evitar la necesidad de tratamiento con corticoesteroides prolongado. Un estudio de cohortes publicado recientemente ha puesto de relieve que la ACG se asocia a aumento del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica,[15] lo que indica que debe dedicarse más atención a la atenuación del riesgo cardiovascular en los pacientes con esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

272

INFECCIONES DE BOLSAS SEROSAS, ARTICULACIONES Y HUESOS

ERIC L. MATTESON Y DOUGLAS R. OSMON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIÓN DE LAS BOLSAS SEROSAS

Bursitis séptica

DEFINICIÓN

Las bolsas serosas son estructuras satélite que se forman para proteger los tejidos de las prominencias óseas. Las bolsas serosas superficiales, entre ellas la del olécranon, la prerrotuliana, la infrarrotuliana y las bolsas serosas situadas sobre los juanetes de la primera metatarsofalange, tienen más probabilidad de infectarse que las bolsas serosas profundas, como la bolsa subacromial, la trocantérea y la del iliopsoas.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

La bursitis del olécranon puede darse en hasta 10 de cada 100.000 personas. La mayoría de los afectados son hombres y es frecuente un antecedente de traumatismo en la piel.

BIOPATOLOGÍA

La bursitis séptica de las bolsas serosas superficiales suele estar provocada por la inoculación directa a través de la piel situada por encima; con menor frecuencia es secundaria a la celulitis próxima. La mayoría de los casos de bursitis séptica profunda se deben a la propagación contigua desde las articulaciones adyacentes infectadas o a la diseminación hematógena.

Los factores de riesgo que predisponen a la bursitis séptica son un traumatismo cutáneo, como puede producirse en los fontaneros, los deportistas y los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que suelen apoyarse en los codos; la bursitis séptica prerrotuliana o infrarrotuliana se produce en las empleadas de la limpieza, los jardineros y en los que colocan alfombras. Al menos un tercio de los pacientes con bursitis séptica tienen una enfermedad asociada subyacente como la diabetes mellitus, la artritis reumatoide, la gota, la EPOC o el alcoholismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En pacientes inmunocompetentes, la bursitis séptica a menudo pero no siempre se presenta con fiebre, eritema y calor en la piel situada por encima; puede haber un edema en la bolsa serosa. Al contrario que en los pacientes con artritis séptica, los pacientes con bursitis séptica de la bolsa serosa superficial tienen intacta la amplitud de movimiento de las articulaciones, que puede estar limitada solo en los extremos de la flexión. El dolor con el movimiento de la articulación y la restricción de la amplitud articular hacen pensar con fuerza en una artritis séptica. Los reactantes en fase aguda como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación y el hemograma pueden estar elevados.

DIAGNÓSTICO

Debería realizarse una radiografía para buscar un cuerpo extraño y para evaluar los huesos circundantes. La aspiración del líquido de la bolsa es útil en el diagnóstico de los pacientes que tienen dolor, eritema y edema en la zona afectada. Sin embargo, debido al riesgo de contaminar la bolsa si la aspiración se realiza a través de una piel con celulitis, muchos médicos prefieren aspirar la bolsa solo si ha fallado el tratamiento antibiótico empírico. La guía con ecografía y tomografía computarizada (TC) aumenta considerablemente el éxito de la aspiración de las bolsas superficiales. Hay que tener cuidado de no invadir el espacio articular cuando se aspira una bolsa para evitar la inoculación en el espacio articular.

El recuento de leucocitos del líquido de la bolsa es generalmente más bajo que el de la artritis séptica, con una media de 13.500 células/mm^3. Incluso en pacientes inmunocompetentes, los recuentos de células pueden variar desde menos de 1.500 a más de 100.000/mm^3. Un recuento de leucocitos mayor de 2.000/mm^3 tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 79% en la bursitis superficial (del olécranon o prerrotuliana). Tiene que obtenerse el cultivo bacteriano y el antibiograma; si queda líquido, puede hacerse una tinción de Gram, aunque su sensibilidad puede ser tan solo del 15%. La presencia de cristales no excluye la posibilidad de la bursitis séptica.

Staphylococcus aureus (cap. 288) es la causa más frecuente de bursitis séptica, presente en más del 80% de los casos probados con cultivo, seguido del estreptococo hemolítico β. Los bacilos gramnegativos aerobios, entre ellos las especies *Escherichia coli, Campylobacter jejuni* y *Pseudomonas* spp., son causas poco frecuentes de bursitis séptica. La bursitis séptica puede asociarse a infecciones sistémicas por *Brucella abortus,* micobacterias atípicas o *Mycobacterium tuberculosis,* así como a hongos; la presencia de estas infecciones podría dar lugar a una infección sistémica.

Diagnóstico diferencial

En el paciente inmunocompetente, la bursitis no séptica (cap. 263) puede tener una presentación más indolora que la bursitis séptica. El diagnóstico diferencial incluye la gota, la seudogota, la artritis y el traumatismo con hemobolsa. La celulitis que está encima puede confundirse con la bursitis. No suele haber fiebre en la bursitis séptica debida al traumatismo mecánico o por fricción.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la bursitis séptica se guía por el conocimiento de los supuestos microorganismos subyacentes, en la mayoría de los casos, *S. aureus.* Como la tinción de Gram es positiva en menos de dos tercios de los pacientes y los cultivos pueden retrasarse, la presentación clínica guía el tratamiento empírico. Puede tratarse a la mayoría de los pacientes en consultas externas, pero los que están inmunodeprimidos pueden necesitar hospitalización para un tratamiento antibiótico intravenoso. El tratamiento ambulatorio inicial en los pacientes sin trastornos asociados puede consistir en penicilina antiestafilocócica oral o cefalosporina de primera generación. Si hay sospechas de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) adquirido en la comunidad, puede añadirse cotrimoxazol o minociclina a uno de estos fármacos. En pacientes alérgicos a la penicilina, pueden usarse clindamicina o linezolid oral. Los pacientes con una inflamación grave, con septicemia o los que están inmunodeprimidos pueden necesitar hospitalización para iniciar el tratamiento con nafcilina, oxacilina o cefazolina por vía intravenosa; si hay sospecha de SARM, deben usarse vancomicina, daptomicina o linezolid por vía intravenosa. Se han publicado directrices para el tratamiento del SARM.[2] La vancomicina solo debe usarse en pacientes que son alérgicos a la penicilina.

La duración del tratamiento antibiótico depende de la respuesta clínica y de las enfermedades asociadas. Debería continuar hasta que ya no hubiera inflamación en la bolsa. Esto puede requerir varias semanas de tratamiento intravenoso u oral y numerosas aspiraciones. Si la bursitis séptica no responde al tratamiento antibiótico inicial, hay que ordenar un segundo ciclo de tratamiento; si después de todo hay una recaída o no se puede drenar de forma adecuada la bolsa con una aguja de aspiración habría que plantearse una intervención quirúrgica.

PREVENCIÓN

Debido a que la bursitis séptica superficial se asocia a menudo a actividades ocasionales o de ocio que implican arrodillarse o apoyarse sobre los codos, puede ser útil el uso de una almohadilla protectora.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

efectos secundarios inaceptables del corticoesteroide, si bien son frecuentes las reacciones adversas, por lo que este fármaco se usa con poca frecuencia en la ACG.

Los estudios comparativos aleatorizados con inhibidores del TNF, como el infliximab y el adalimumab, en la ACG no han constatado un efecto favorable en la prevención de las recaídas ni en el ahorro de corticoesteroide.[13] El abatacept, un bloqueante de la molécula coestimuladora, está evaluándose en la vasculitis de grandes vasos grandes, incluyendo la ACG, en un estudio aleatorizado de grandes dimensiones, aunque aún no están disponibles sus resultados. El tocilizumab, un inhibidor de la IL-6, ha generado un sustancial interés en la ACG y en la PMR, ya que esta citocina parece ser potencialmente importante en estos trastornos. El fármaco reduce de manera fiable la concentración de proteína C reactiva y la VSG, que, en teoría, debería ser independiente de un efecto beneficioso real en la arteritis subyacente, aunque las observaciones comparativas preliminares resultan alentadoras.[14] Esto puede suponer un reto a la hora de evaluar la eficacia real del tocilizumab en la ACG en los extensos estudios clínicos comparativos que están en marcha.

ORIENTACIONES FUTURAS

Un conocimiento más extenso de la implicación causal en la enfermedad de las células con actividad inmunitaria y de sus productos de citocinas, además de la genética y de las correlaciones con los subgrupos clínicos, conducirá a medidas terapéuticas más específicas y a evitar la necesidad de tratamiento con corticoesteroides prolongado. Un estudio de cohortes publicado recientemente ha puesto de relieve que la ACG se asocia a aumento del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica,[15] lo que indica que debe dedicarse más atención a la atenuación del riesgo cardiovascular en los pacientes con esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

272

INFECCIONES DE BOLSAS SEROSAS, ARTICULACIONES Y HUESOS

ERIC L. MATTESON Y DOUGLAS R. OSMON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIÓN DE LAS BOLSAS SEROSAS

Bursitis séptica

DEFINICIÓN

Las bolsas serosas son estructuras satélite que se forman para proteger los tejidos de las prominencias óseas. Las bolsas serosas superficiales, entre ellas la del olécranon, la prerrotuliana, la infrarrotuliana y las bolsas serosas situadas sobre los juanetes de la primera metatarsofalange, tienen más probabilidad de infectarse que las bolsas serosas profundas, como la bolsa subacromial, la trocantérea y la del iliopsoas.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

La bursitis del olécranon puede darse en hasta 10 de cada 100.000 personas. La mayoría de los afectados son hombres y es frecuente un antecedente de traumatismo en la piel.

BIOPATOLOGÍA

La bursitis séptica de las bolsas serosas superficiales suele estar provocada por la inoculación directa a través de la piel situada por encima; con menor frecuencia es secundaria a la celulitis próxima. La mayoría de los casos de bursitis séptica profunda se deben a la propagación contigua desde las articulaciones adyacentes infectadas o a la diseminación hematógena.

Los factores de riesgo que predisponen a la bursitis séptica son un traumatismo cutáneo, como puede producirse en los fontaneros, los deportistas y los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que suelen apoyarse en los codos; la bursitis séptica prerrotuliana o infrarrotuliana se produce en las empleadas de la limpieza, los jardineros y en los que colocan alfombras. Al menos un tercio de los pacientes con bursitis séptica tienen una enfermedad asociada subyacente como la diabetes mellitus, la artritis reumatoide, la gota, la EPOC o el alcoholismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En pacientes inmunocompetentes, la bursitis séptica a menudo pero no siempre se presenta con fiebre, eritema y calor en la piel situada por encima; puede haber un edema en la bolsa serosa. Al contrario que en los pacientes con artritis séptica, los pacientes con bursitis séptica de la bolsa serosa superficial tienen intacta la amplitud de movimiento de las articulaciones, que puede estar limitada solo en los extremos de la flexión. El dolor con el movimiento de la articulación y la restricción de la amplitud articular hacen pensar con fuerza en una artritis séptica. Los reactantes en fase aguda como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación y el hemograma pueden estar elevados.

DIAGNÓSTICO

Debería realizarse una radiografía para buscar un cuerpo extraño y para evaluar los huesos circundantes. La aspiración del líquido de la bolsa es útil en el diagnóstico de los pacientes que tienen dolor, eritema y edema en la zona afectada. Sin embargo, debido al riesgo de contaminar la bolsa si la aspiración se realiza a través de una piel con celulitis, muchos médicos prefieren aspirar la bolsa solo si ha fallado el tratamiento antibiótico empírico. La guía con ecografía y tomografía computarizada (TC) aumenta considerablemente el éxito de la aspiración de las bolsas superficiales. Hay que tener cuidado de no invadir el espacio articular cuando se aspira una bolsa para evitar la inoculación en el espacio articular.

El recuento de leucocitos del líquido de la bolsa es generalmente más bajo que el de la artritis séptica, con una media de 13.500 células/mm^3. Incluso en pacientes inmunocompetentes, los recuentos de células pueden variar desde menos de 1.500 a más de 100.000/mm^3. Un recuento de leucocitos mayor de 2.000/mm^3 tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 79% en la bursitis superficial (del olécranon o prerrotuliana). Tiene que obtenerse el cultivo bacteriano y el antibiograma; si queda líquido, puede hacerse una tinción de Gram, aunque su sensibilidad puede ser tan solo del 15%. La presencia de cristales no excluye la posibilidad de la bursitis séptica.

Staphylococcus aureus (cap. 288) es la causa más frecuente de bursitis séptica, presente en más del 80% de los casos probados con cultivo, seguido del estreptococo hemolítico β. Los bacilos gramnegativos aerobios, entre ellos las especies *Escherichia coli, Campylobacter jejuni* y *Pseudomonas* spp., son causas poco frecuentes de bursitis séptica. La bursitis séptica puede asociarse a infecciones sistémicas por *Brucella abortus,* micobacterias atípicas o *Mycobacterium tuberculosis,* así como a hongos; la presencia de estas infecciones podría dar lugar a una infección sistémica.

Diagnóstico diferencial

En el paciente inmunocompetente, la bursitis no séptica (cap. 263) puede tener una presentación más indolora que la bursitis séptica. El diagnóstico diferencial incluye la gota, la seudogota, la artritis y el traumatismo con hemobolsa. La celulitis que está encima puede confundirse con la bursitis. No suele haber fiebre en la bursitis séptica debida al traumatismo mecánico o por fricción.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la bursitis séptica se guía por el conocimiento de los supuestos microorganismos subyacentes, en la mayoría de los casos, *S. aureus.* Como la tinción de Gram es positiva en menos de dos tercios de los pacientes y los cultivos pueden retrasarse, la presentación clínica guía el tratamiento empírico. Puede tratarse a la mayoría de los pacientes en consultas externas, pero los que están inmunodeprimidos pueden necesitar hospitalización para un tratamiento antibiótico intravenoso. El tratamiento ambulatorio inicial en los pacientes sin trastornos asociados puede consistir en penicilina antiestafilocócica oral o cefalosporina de primera generación. Si hay sospechas de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) adquirido en la comunidad, puede añadirse cotrimoxazol o minociclina a uno de estos fármacos. En pacientes alérgicos a la penicilina, pueden usarse clindamicina o linezolid oral. Los pacientes con una inflamación grave, con septicemia o los que están inmunodeprimidos pueden necesitar hospitalización para iniciar el tratamiento con nafcilina, oxacilina o cefazolina por vía intravenosa; si hay sospecha de SARM, deben usarse vancomicina, daptomicina o linezolid por vía intravenosa. Se han publicado directrices para el tratamiento del SARM.[2] La vancomicina solo debe usarse en pacientes que son alérgicos a la penicilina.

La duración del tratamiento antibiótico depende de la respuesta clínica y de las enfermedades asociadas. Debería continuar hasta que ya no hubiera inflamación en la bolsa. Esto puede requerir varias semanas de tratamiento intravenoso u oral y numerosas aspiraciones. Si la bursitis séptica no responde al tratamiento antibiótico inicial, hay que ordenar un segundo ciclo de tratamiento; si después de todo hay una recaída o no se puede drenar de forma adecuada la bolsa con una aguja de aspiración habría que plantearse una intervención quirúrgica.

PREVENCIÓN

Debido a que la bursitis séptica superficial se asocia a menudo a actividades ocasionales o de ocio que implican arrodillarse o apoyarse sobre los codos, puede ser útil el uso de una almohadilla protectora.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

Se desconoce la duración óptima del tratamiento, pero el pronóstico de la bursitis superficial generalmente es excelente. La presencia de enfermedades asociadas, sobre todo a infecciones profundas de la bolsa, como la artritis séptica, la bacteriemia y la osteomielitis, se asocian a una enfermedad más complicada y resistente al tratamiento.

INFECCIÓN DE LAS ARTICULACIONES

Artritis séptica

DEFINICIÓN

Artritis séptica se refiere a la infección de una articulación por un microorganismo. Se asocia a un aumento de la morbilidad y la mortalidad, así como a la pérdida de la integridad y la función articular. La artritis séptica suele estar provocada por una infección bacteriana.[3] Otros microorganismos pueden provocar infecciones con características clínicas que difieren de las de las infecciones bacterianas; estas se analizarán por separado.

ARTRITIS SÉPTICA NO GONOCÓCICA

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la artritis séptica que afecta a las articulaciones naturales es de 5 a 8 por cada 100.000 pacientes y año. Entre los pacientes que presentan una inflamación grave y dolor en la articulación, la prevalencia de artritis bacteriana varía ampliamente, desde menos del 10% hasta más del 27%, dependiendo de la población de origen. La artritis séptica no gonocócica es la forma más frecuente de artritis séptica y lo es algo más en los hombres que en las mujeres.

BIOPATOLOGÍA

Más del 90% de los casos de artritis séptica se debe a estafilococos o estreptococos (tabla 272-1). La artritis séptica puede ser el resultado de una inoculación directa (p. ej., accidentes, mordiscos, cirugía) o por extensión de un hueso infectado a un espacio articular adyacente. Aproximadamente el 75% de los casos se debe a la diseminación hematógena, sobre todo en pacientes con catéteres permanentes y pacientes inmunodeprimidos. La artritis séptica por una aguja de artrocentesis (< 1 en 10.000 intervenciones) o artroscopia (4 casos de 1.000 a 10.000 intervenciones) es muy infrecuente.

La bacteria que provoca la artritis séptica produce una reacción inflamatoria aguda en la membrana sinovial. La hiperplasia sinovial y la inmigración de células inflamatorias con la liberación de citocinas y proteasas proinflamatorias y que destruyen el cartílago provocan la destrucción del cartílago y del hueso. Las toxinas bacterianas, el ADN y los superantígenos, como los que se observan en el síndrome del shock tóxico por estafilococos, también contribuyen a la destrucción del cartílago y el hueso.

Los factores de riesgo de la artritis séptica son la diabetes, el alcoholismo, las úlceras cutáneas, el consumo de drogas por vía intravenosa, las prótesis articulares, la artritis reumatoide, la artrosis y una condición socioeconómica baja, así como la edad avanzada, una infección cutánea, un catéter intravenoso permanente, el cáncer y los tratamientos inmunodepresores, entre ellos los modificadores de la respuesta biológica usados en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide y la enfermedad intestinal inflamatoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con artritis bacteriana se sienten enfermos y tienen fiebre. Los pacientes ancianos y los inmunodeprimidos pueden no tener una respuesta febril notable. La mayoría de los casos (> 80%) de artritis séptica son monoarticulares; afectan a la rodilla en más del 50% de las ocasiones. Puede verse una infección poliarticular en pacientes inmunodeprimidos y en los que tienen artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico. Estos pacientes carecen con frecuencia de los síntomas típicos de infección, y en la presentación puede que no parezcan especialmente enfermos, aunque pueden desarrollar una descompensación cardiovascular rápida. Esto ocurre sobre todo en los pacientes que están tomando glucocorticoides, otros fármacos inmunodepresores y modificadores de la respuesta biológica, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF-α).

Los pacientes con una artritis séptica que afecta a las articulaciones no diartródicas, como las articulaciones acromioclaviculares o sacroilíacas, pueden tener antecedentes de uso de fármacos intravenosos o pueden tener colocados catéteres intravenosos para tratar otras enfermedades médicas. La infección de la sínfisis púbica se asocia a una intervención quirúrgica previa de las vías urinarias, a una neoplasia pélvica, al uso de fármacos intravenosos o a una actividad física de resistencia intensa, como correr una distancia larga, en las mujeres deportistas.

El descubrimiento de microorganismos en la articulación debería dar paso a una anamnesis y exploración física adecuadas para identificar una fuente de infección hematógena, como la celulitis, la neumonía o una infección de las vías urinarias. Los estafilococos y los estreptococos hemolíticos β pueden entrar directamente a través de heridas abiertas, mientras que la infección por gramnegativos puede asociarse a una enfermedad vesical o intestinal.

DIAGNÓSTICO

Debería realizarse una radiografía simple para evaluar el espacio articular y los huesos circundantes y que proporcione una referencia basal para hacer comparaciones una vez completado el tratamiento. Las modalidades de imagen como la resonancia

TABLA 272-1 MICROORGANISMOS RESPONSABLES DE LA ARTRITIS SÉPTICA AGUDA Y DE LAS OSTEOMIELITIS AGUDA Y CRÓNICA

ARTRITIS SÉPTICA		*OSTEOMIELITIS: AGUDA Y CRÓNICA*	
MICROORGANISMO	**FRECUENCIA (%)**	**MICROORGANISMO**	**FRECUENCIA (%)**
Grampositivos	***60-90***	***Grampositivos***	***80-90***
Staphylococcus aureus	50-70	*Staphylococcus aureus*	60-80
Estreptococos del grupo A, B, C	15-30	Estreptococos del grupo A, B, C	10-20
Estafilococos que no expresan coagulasa	6-20	*Staphylococcus epidermidis*	10-15
Streptococcus pneumoniae	1-3	*Streptococcus pneumoniae*	< 1
Especies de *Enterococcus*	< 1	Especies de *Enterococcus*	1-2
Especies de *Corynebacterium*	< 1	Especies de *Corynebacterium*	1-2
Gramnegativos	***5-25***	***Gramnegativos***	***5-20***
Especies de *Salmonella* *Pseudomonas aeruginosa* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* Especies de *Enterobacter* *Kingella kingae* *Haemophilus influenzae*	< 1-3*	Especies de *Salmonella* Especies de *Enterobacter* *Pseudomonas aeruginosa* Especies de *Brucella* *Pasteurella multocida* *Bartonella henselae* Especies de *Propionibacterium*	
Anaerobios	***1-2***	***Anaerobios***	
Especies de *Fusobacterium* *Bacteroides fragilis*		Especies de *Bacteroides*	
Varios	***< 5***	***Varios***	***5-7***
Mycoplasma Especies de *Mycobacterium* Hongos Virus Algas		Especies de *Mycobacterium* Hongos (candidiasis, coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis)	

*Niños.

booksmedicos.org

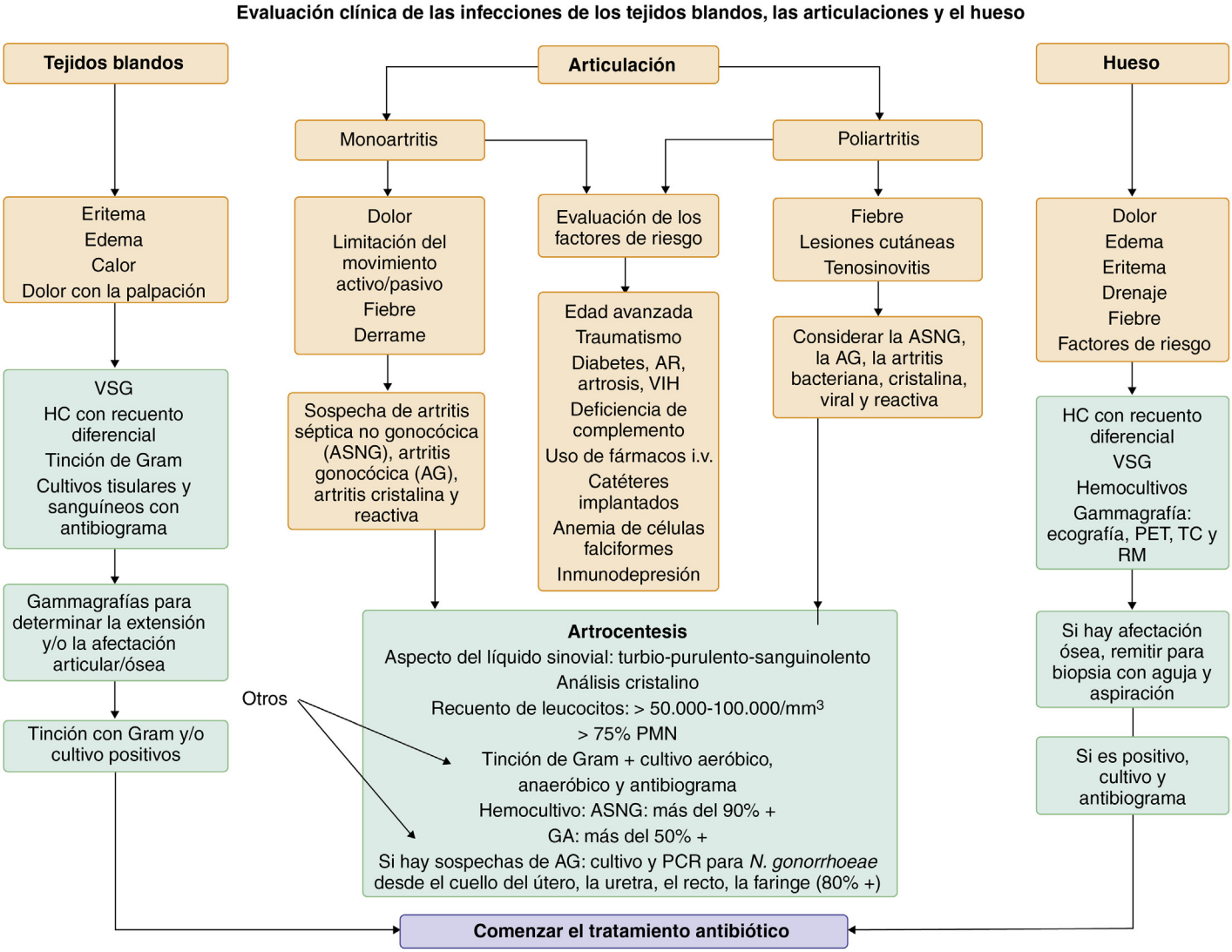

FIGURA 272-1. Evaluación clínica de las infecciones de los tejidos blandos, las articulaciones y el hueso. A = artrosis; HC = hemograma completo; i.v. = intravenoso; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; PET = tomografía por emisión de positrones; PMN = leucocito polimorfonuclear; RA = artritis reumatoide; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada; VIH = virus de inmunodeficiencia humana; VSG = velocidad de sedimentación globular.

magnética (RM), la TC y la radiografía simple son útiles para determinar si hay osteomielitis asociada y en los casos de incertidumbre diagnóstica. Los hemocultivos son positivos en más del 50% de los pacientes con artritis séptica bacteriana y deberían obtenerse en todos los pacientes en quienes se sospeche este diagnóstico. Si se sospecha una artritis séptica, está indicada una artrocentesis del líquido sinovial y debería examinarse el líquido con cultivo bacteriano y tinción de Gram; este último es positivo en solo alrededor del 50% de los pacientes. Deberían hacerse cultivos específicos y tinciones para los microorganismos micobacterianos o micóticos si hay antecedentes de exposición o si ha fallado el tratamiento antibacteriano. El análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede ser útil para diagnosticar infecciones articulares menos frecuentes como las causadas por *Borrelia,* pero aún no se ha demostrado el valor de la PCR respecto al cultivo estándar para el diagnóstico de la infección articular estafilocócica o estreptocócica. Otras pruebas útiles son la fórmula y el recuento de leucocitos, así como la evaluación del líquido sinovial en busca de cristales. La presencia de los cristales de gota o seudogota no excluye la posibilidad de artritis séptica, particularmente en pacientes cuyo recuento de leucocitos está por encima de 50.000/mm^3.

Un escenario clínico frecuente es el del paciente anticoagulado. Debido a la naturaleza rápidamente destructiva de la artritis séptica y a las frecuentes consecuencias sistémicas profundas, la anticoagulación no es una contraindicación para la artrocentesis. La intervención puede guiarse con una ecografía, sobre todo cuando hay pequeñas cantidades de líquido articular o cuando la articulación es difícil de aspirar. La artrocentesis guiada con TC es especialmente útil para la aspiración de articulaciones profundas como las caderas y las articulaciones no diartródicas.

El número total y diferencial de leucocitos en el líquido sinovial es útil para distinguir las articulaciones infectadas de las no infectadas en los pacientes inmunodeprimidos. Se realiza un diagnóstico de artritis séptica en el 47% de los pacientes con un número de leucocitos de más de 50.000/mm^3 y en el 77% de los pacientes con más de 100.000/mm^3. Es importante darse cuenta de que una cifra de leucocitos menor de 50.000/mm^3, especialmente en los pacientes inmunodeprimidos, puede asociarse a una artritis séptica, dado que el número absoluto de leucocitos en el líquido sinovial no es, por sí mismo, una forma fiable de confirmar ni excluir un diagnóstico de artritis séptica.

Diagnóstico diferencial

Los síntomas de la artritis séptica, como el dolor articular intenso, el edema e incluso la fiebre, con un aumento de los reactantes en fase aguda, pueden estar provocados por una artritis cristalina (cap. 273), especialmente la seudogota y la gota, así como la artritis psoriásica y la artritis reactiva (cap. 265). En pacientes con una enfermedad articular inflamatoria preexistente, como la artritis reumatoide, puede sospecharse una artritis séptica si hay un inicio repentino de un edema articular monoarticular o pauciarticular agudo o subagudo cuando la enfermedad está por otra parte bien controlada. La presencia o ausencia de fiebre no es un indicador fiable de una articulación infectada (fig. 272-1).

TRATAMIENTO Tto

Tan pronto como se ha aspirado la articulación, y mejor después de haber obtenido los hemocultivos, tiene que instituirse un tratamiento inmediato con antibióticos. Es esencial eliminar el material purulento y, cuando sea posible, es esencial el desbridamiento. La elección del tratamiento antibiótico empírico se basa en los microorganismos que se cree que probablemente provocan la artritis séptica y en los resultados del cultivo y la tinción de Gram. No se han demostrado las ventajas de ningún régimen antibiótico sobre otro. Si la tinción de Gram inicial del líquido sinovial revela cocos grampositivos, se recomienda

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vancomicina, debido al aumento de la frecuencia de la infección por SARM y a la necesidad de iniciar un tratamiento antibiótico eficaz lo antes posible. La daptomicina y el linezolid son fármacos alternativos. Si la tinción de Gram inicial revela bacilos gramnegativos, se recomienda un fármaco de amplia cobertura que incluya la actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*. Estos fármacos son ceftacidima, cefepima, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam y ciprofloxacino intravenosos. Si la tinción de Gram es negativa, la vancomicina solo es útil en los pacientes inmunocompetentes o en los que es poco probable que haya una infección por gramnegativos según la anamnesis y la exploración. Lo razonable es el empleo de vancomicina junto a uno de los antibióticos contra gramnegativos enumerados. Una vez que están disponibles el cultivo y los resultados del antibiograma, puede modificarse el tratamiento. La duración del tratamiento antibiótico suele oscilar entre 2 y 6 semanas.[A1]

No está confirmado el papel del drenaje de la articulación con aguja o con artroscopia frente al drenaje abierto. El tratamiento quirúrgico es apropiado para la artritis séptica de la cadera, para los pacientes que no responden a aspiraciones con aguja seriadas y al tratamiento antibiótico y para los pacientes que parecen presentar complicaciones que ponen en peligro su vida como la fascitis necrosante. Ningún estudio ha demostrado la utilidad del lavado con o sin sinovectomía por artroscopia frente a la artrotomía o el desbridamiento. Habría que inmovilizar a los pacientes lo antes posible para evitar las contracturas articulares. En los niños, la dexametasona oral simultánea durante 4 días puede obtener mejorías sintomáticas más rápidas.[A2]

PREVENCIÓN

En pacientes que necesitan inmunodepresión o tratamiento con glucocorticoides para tratar sus enfermedades subyacentes, habría que intentar usar la menor dosis posible de estos medicamentos.

PRONÓSTICO

Más de un tercio de los pacientes con artritis séptica tiene una respuesta funcional mala, especialmente los pacientes mayores, los pacientes con enfermedades preexistentes de las articulaciones como la artrosis o la artritis reumatoide y los pacientes con prótesis articulares. La respuesta articular mala se asocia a la infección por *S. aureus* en más del 50% de los pacientes; la mortalidad puede llegar al 10-15%, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos o con sepsis poliarticular.

ARTRITIS SÉPTICA GONOCÓCICA

EPIDEMIOLOGÍA

Neisseria gonorrhoeae (cap. 299) es una causa frecuente de poliartralgias y artritis, así como de artritis oligoarticular y tenosinovitis en pacientes sanos y jóvenes. La infección gonocócica diseminada aparece en el 0,5-3% de los pacientes con gonorrea (cap. 299). Muchos de estos pacientes tienen artritis. La infección gonocócica diseminada y la artritis séptica por *N. gonorrhoeae* aparecen con una frecuencia de dos a tres veces mayor en mujeres que en hombres. La mayoría de los pacientes no tiene antecedentes recientes de una infección genital sintomática. La incidencia de la artritis gonocócica es de 133 casos por 100.000 al año. Los factores predisponentes a la infección gonocócica diseminada con artritis son el embarazo, la menstruación reciente, las deficiencias del complemento (C5, C6, C7 o C8) y el lupus eritematoso sistémico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con artritis gonocócica suelen presentar uno de los dos síndromes clínicos. El primero es una artritis purulenta sin lesiones cutáneas; el segundo es la tríada de tenosinovitis, dermatitis y poliartralgias sin artritis purulenta. El segundo grupo de pacientes puede tener bacteriemia y fiebre, así como lesiones cutáneas maculopapulares, vesiculares, necróticas y/o pustulosas en cualquier parte de la piel. La artritis suele ser asimétrica y puede afectar a las articulaciones grandes o pequeñas, sobre todo los codos y las rodillas o las articulaciones distales a estas.

DIAGNÓSTICO

Es necesario un grado alto de sospecha clínica para el diagnóstico porque muchos pacientes tienen una infección primaria asintomática. Es importante una evaluación completa de la articulación, al igual que una evaluación de los tejidos blandos, especialmente en la tenosinovitis que afecta a las manos y los pies. Los cultivos de sangre, endocérvix y uretra son esenciales; los cultivos de la faringe y el recto pueden ser muy útiles. *N. gonorrhoeae* se aísla en menos del 30% de los pacientes con un síndrome de tenosinovitis-dermatitis y en alrededor del 50% de los que tienen monoartritis. La PCR puede usarse para detectar el ADN gonocócico en el líquido sinovial, las lesiones cutáneas, la orina y las muestras de la faringe cuyo cultivo es negativo. Los cultivos deberían enviarse en medio de Thayer-Martin. Habría que descartar en los pacientes con una presunta artritis gonocócica otras enfermedades de transmisión sexual coexistentes (cap. 285) como la sífilis, el VIH y la clamidia, así como la hepatitis B y C.

TRATAMIENTO Tto

La ceftriaxona se administra durante 2-4 días, seguida del tratamiento oral hasta completar un mínimo de 7 días de tratamiento, aunque se recomienda más de 14 días de tratamiento. Está apareciendo cierta resistencia a las fluoroquinolonas, y a menos que haya un antibiograma no se recomienda su uso. También habría que tratar simultáneamente a los pacientes de clamidia con los regímenes recomendados por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). La mayoría de los pacientes responde bien al tratamiento ambulatorio, con la resolución completa de la infección. Debido a la resistencia emergente a los antibióticos, deberían revisarse las directrices más recientes de los CDC para el tratamiento de *N. gonorrhoeae*.

Artritis viral

Los pacientes con síndromes virales pueden tener poliartralgias o poliartritis inflamatoria, que pueden imitar a la artritis reumatoide (cap. 264). Las infecciones virales más frecuentes asociadas a la artritis son la hepatitis A, B y C; el citomegalovirus; el parvovirus B19; la rubéola; el sarampión; y el VIH. Otras formas de artritis viral están provocadas por el adenovirus, el ecovirus, el virus de Epstein-Barr y el herpes zóster en Norteamérica y Europa; los virus *chikungunya* y *o'nyong-nyong*, especialmente en África; y el virus de Ross River en Australia. El virus *chikungunya*, que puede causar dolor osteoarticular intenso, se ha propagado a la cuenca del Caribe y al interior de EE. UU.[4] Es probable que la artritis relacionada con infecciones virales tenga una naturaleza principalmente reactiva, en lugar de deberse a una infección sinovial directa.

Otras formas de artritis infecciosa

ARTRITIS MICÓTICA

La artritis micótica es inusual y aparece con mayor frecuencia en los pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento con dosis altas de inmunodepresores, fármacos frente al TNF y posiblemente otros modificadores de la respuesta biológica usados en el tratamiento de la artritis reumatoide y de otras enfermedades autoinmunitarias puede aumentar el riesgo de infecciones micóticas. Las infecciones suelen ser sistémicas y pueden ser indoloras. Un conocimiento de la epidemiología de los microorganismos así como de los factores de riesgo del paciente, entre ellos los factores de riesgo laboral y de ocio, es esencial para el diagnóstico. Los hongos más frecuentes en EE. UU. son *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*. Pueden verse infecciones micóticas por *Sporothrix schenckii*, especialmente en los jardineros. En pacientes inmunodeprimidos aparecen infecciones más inusuales, como *Aspergillus, Candida, Cryptococcus* y *Nocardia*. Se remite al lector a los capítulos específicos referidos a estos microorganismos para las recomendaciones antifúngicas actualizadas.

ARTRITIS DE LYME

La enfermedad de Lyme (cap. 321) provoca generalmente artritis oligoarticular, que afecta con mayor frecuencia a la rodilla. El tratamiento antibiótico, como se describe en el capítulo 321, es eficaz. La enfermedad poliarticular que afecta a las articulaciones pequeñas se ha asociado al HLA-DR4, que se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con artritis reumatoide.

ARTRITIS POR *MYCOPLASMA*

Hominis mycoplasma (cap. 317) provoca una artritis oligoarticular o monoarticular. Los factores de riesgo son la inmunodepresión y la hipogammaglobulinemia. El tratamiento elegido es la tetraciclina, generalmente doxiciclina; también pueden usarse clindamicina o fluoroquinolonas.

ARTRITIS TUBERCULOSA

La mayoría de los casos de tuberculosis (TB; cap. 324) en Canadá, EE. UU., Europa Occidental, Australia y Nueva Zelanda ocurren en inmigrantes. La artritis suele ser monoarticular u oligoarticular, afecta a las articulaciones más grandes y la TB debería sospecharse en pacientes que tienen artritis monoarticular o pauciarticular que no responde al tratamiento y que se supone secundaria a otra infección bacteriana o a una enfermedad inflamatoria sistémica como la artritis reumatoide. Las pruebas de detección de la TB son obligatorias en todos los pacientes antes de que empiecen el tratamiento con fármacos inmunodepresores o con modificadores de la respuesta biológica.

El diagnóstico de la TB puede retrasarse por la falta de sospecha porque puede que los pacientes no tengan una enfermedad pulmonar. Puede aparecer una infección micobacteriana atípica en pescadores y en pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento apropiado de la artritis séptica por TB se basa en normas y en el antibiograma, pero a menudo suele incluir isoniacida, etambutol o rifampicina y piracinamida como tratamiento empírico (cap. 324). Las micobacterias atípicas no suelen ser sensibles a los fármacos antituberculosos tradicionales, y se recomienda la consulta con el

booksmedicos.org

especialista en enfermedades infecciosas. En los pacientes con antecedentes de TB en quienes se están considerando tratamientos anti-TNF debería tratarse la TB de forma apropiada antes de empezar con estos fármacos. Los pacientes con una prueba positiva con el derivado de proteína purificado (PPD) o un análisis QuantIFERON para la TB sin antecedente de tuberculosis diagnosticada deberían realizar un tratamiento profiláctico durante varios meses antes de empezar el tratamiento frente al TNF. La sospecha clínica y el cultivo de líquido sinovial o de la membrana sinovial obtenida en la biopsia son esenciales para el diagnóstico.

SÍFILIS

La afectación osteomuscular por sífilis (cap. 319) tiene múltiples manifestaciones e incluye la artritis monoarticular y oligoarticular, las poliartralgias, la tenosinovitis, la sacroilitis, la espondilitis, la osteocondritis, la osteítis y la periostitis. Las articulaciones de Charcot, la osteítis y la artritis crónica son típicas de la sífilis terciaria. La mayoría de los pacientes con artritis relacionada con la sífilis pueden tratarse con éxito. La artritis puede complicar la sífilis congénita, la secundaria y la terciaria.

INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

En EE. UU. se hacen cada año más de 1 millón de artroplastias (cap. 276), y esta cifra va en aumento. La infección aparece en el 0,3-1,7% de las artroplastias de cadera y en el 0,8-1,9% de las artroplastias de rodilla, y el riesgo de infección es dos a tres veces mayor en pacientes con artritis reumatoide. Las infecciones de las articulaciones protésicas se clasifican como: 1) infecciones tempranas, las que ocurren en los primeros 3 meses de la artroplastia; 2) infecciones retardadas, las que ocurren entre 3 meses y aproximadamente 1 año después de la artroplastia; y 3) infecciones tardías, las que ocurren entre 1 o 2 años después de la artroplastia.[5-7] Las infecciones que aparecen durante el primer año generalmente están relacionadas con el propio implante quirúrgico, y las infecciones tardías suelen producirse por una diseminación hematógena.

El desarrollo de una biopelícula bacteriana en la articulación protésica es característico de la infección de la prótesis articular, que aumenta la tendencia a la infección en los modelos experimentales en animales con tan solo 100 unidades formadoras de colonias. Estas biopelículas están formadas por glucocáliz bacteriano, que aumenta la resistencia de los microorganismos a los fármacos antibióticos y probablemente explica la dificultad que supone obtener microorganismos viables de la articulación infectada. Más de la mitad de todas las infecciones de las articulaciones protésicas de las caderas y las rodillas están provocadas por estafilococos. Otros microorganismos, como los bacilos gramnegativos, los anaerobios y especies de *Candida,* también pueden provocar una infección. En particular, las especies de *Propionibacterium* se asocian a artroplastias del hombro infectadas. Aproximadamente el 20% de los casos son polimicrobianas, y en el 7% los cultivos son negativos.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de una infección de la articulación protésica son las complicaciones en la curación de la herida, una infección anterior superficial en la zona quirúrgica, una infección anterior de la articulación, una intervención quirúrgica previa en la articulación, la artritis reumatoide, la edad avanzada, la obesidad, el tabaquismo, el cáncer y la diabetes mellitus. Otros factores de riesgo son la artroplastia bilateral simultánea, la prolongación del tiempo de intervención, la necesidad de una transfusión de sangre y la infección que se produce en cualquier parte del cuerpo y que puede diseminarse a través de la sangre hasta la prótesis.

Los pacientes con una infección de inicio temprano pueden tener los síntomas clásicos de la artritis séptica, entre ellos el dolor articular, el derrame, el eritema y la fiebre. Los pacientes con una infección retardada pueden tener solo dolor articular, con o sin aflojamiento del implante, por lo que el diagnóstico de la infección exige un alto grado de sospecha.

El diagnóstico definitivo de la infección de la articulación protésica se basa en la recuperación de los microorganismos a partir de varias muestras de líquido sinovial y tejido periprotésico, la sonicación de la propia prótesis, la inflamación aguda que hace pensar en una infección en la exploración anatomopatológica del tejido periprotésico obtenido durante la intervención o la presencia de una fístula que comunica con la prótesis, aunque no haya microorganismos.

La elevación de la velocidad de sedimentación globular o de la proteína C reactiva sin otra causa obvia, como una artritis inflamatoria o una intervención quirúrgica reciente, hace pensar en una infección en un paciente con una prótesis aflojada y dolorosa. Las radiografías simples pueden mostrar el aflojamiento, la formación de hueso nuevo y la radiotransparencia a lo largo del margen del implante, pero suelen ser inespecíficas. La gammagrafía con tecnecio combinada con la gammagrafía con leucocitos marcados con indio indican una infección establecida, pero no suele realizarse debido a que es cara. La RM y la TC tienen una utilidad baja en el diagnóstico de la infección de la articulación protésica.

El tratamiento quirúrgico de la infección de la articulación protésica suele consistir en el desbridamiento con la conservación de la prótesis en la infección aguda, la artroplastia de resección con o sin reimplantación en fases en la infección crónica o la amputación en pocos casos. El tratamiento sistémico con antibióticos en un paciente con una infección en la articulación protésica se dirige al microorganismo patógeno y está dirigido por el tratamiento quirúrgico usado para tratar la infección. Después de un intento de salvar la prótesis con 2-6 semanas de tratamiento antibiótico intravenoso eficaz suele mantenerse un tratamiento crónico con antibióticos orales. En las infecciones estafilocócicas sensibles a la rifampicina se recomienda añadir un antibiótico intravenoso u oral acompañante para evitar la aparición de resistencias, tratar los microorganismos de la biopelícula y aumentar la posibilidad de salvar la prótesis. Después de la artroplastia de resección es habitual un tratamiento intravenoso dirigido contra el microorganismo de 4 a 6 semanas antes de intentar reimplantar la prótesis varias semanas después. Es muy frecuente el uso de un tratamiento antibiótico local prolongado con espaciadores de polimetilmetacrilato impregnados de antibióticos después de la artroplastia por resección. Se remite al lector a las directrices publicadas recientemente para información más específica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección periprotésica (directrices de la Infectious Diseases Society of America).

PREVENCIÓN

Además de optimizar los trastornos médicos asociados como la diabetes mellitus e interrumpir el uso del tabaco antes de la intervención, es prudente el cribado de la infección, incluido el de la infección asintomática de las vías urinarias, cuando se está considerando la intervención quirúrgica articular. El tratamiento antibiótico perioperatorio con cefalosporinas en pacientes que se someten a una artroplastia articular reduce el riesgo de infección aproximadamente tres veces. El tratamiento antibiótico debería administrarse en los primeros 60 min transcurridos desde la incisión inicial, y lo ideal sería hacerlo antes de aplicar el manguito neumático. Pueden administrarse cefazolina o cefuroxima en los pacientes con una función renal normal y vancomicina en los pacientes alérgicos a la penicilina.

No está claro si debería suspenderse el fármaco antirreumático antes de la artroplastia. La práctica habitual es mantener medicamentos como el metotrexato, los anti-TNF y otros fármacos biológicos, incluyendo el abatacept y el tocilizumab, durante entre una y cuatro semividas antes y después de la intervención quirúrgica. No hay directrices para el tofacitinib ni la anakinra, aunque pueden ser útiles las mismas recomendaciones. En ocasiones es prudente esperar al menos 8-12 semanas después del tratamiento con rituximab en la artritis reumatoide para realizar una artroplastia protésica programada. No está claro si la reconstitución de los linfocitos B se ve implicada en el riesgo de infección quirúrgica. Se desconoce la utilidad de estas medidas para disminuir las infecciones periprotésicas.

OSTEOMIELITIS

DEFINICIÓN

La osteomielitis es una infección bacteriana del hueso que provoca su destrucción y puede aparecer por diversos mecanismos.[8,9]

EPIDEMIOLOGÍA

La osteomielitis de los huesos del pie en los pacientes adultos con diabetes, neuropatía e insuficiencia arterial es muy frecuente. El tratamiento de la osteomielitis en el pie diabético se expone con actualizaciones en el capítulo 229. También ocurre la diseminación hematógena en la columna vertebral, pero con menor frecuencia. Cada vez es mayor la incidencia de la osteomielitis por un traumatismo y por una intervención quirúrgica.

BIOPATOLOGÍA

La osteomielitis puede aparecer por: 1) diseminación hematógena por una infección distante; 2) propagación contigua de la piel y las articulaciones cercanas, y 3) penetración de microorganismos en el hueso en el momento del traumatismo o la intervención quirúrgica. A menos que haya un traumatismo o que exista un cuerpo extraño, el hueso suele ser muy resistente a la infección. Los microorganismos como *S. aureus* provocan la enfermedad con mayor frecuencia porque colonizan la piel en más del 30-40% de los sujetos, suelen provocar celulitis y bacteriemia y tienen la capacidad de unirse al hueso a través de la expresión de receptores para la fibronectina y el colágeno.

Las causas hematógenas de la osteomielitis suelen darse en personas de edad avanzada; suele afectar a dos o más vértebras y a sus espacios intervertebrales intermedios. La bacteria consigue acceder a estas estructuras a través de los sistemas arterial y venoso (plexo venoso de Batson). La bacteriemia de cualquier procedencia puede provocar osteomielitis de la columna vertebral, pero la celulitis, la infección de las vías urinarias y la neumonía son los orígenes más frecuentes.

La osteomielitis por focos contiguos es frecuente en las personas de edad avanzada, y aparece de forma característica en los de edad avanzada. Es el resultado de la propagación de la enfermedad desde la piel adyacente, a menudo en el pie de los pacientes con diabetes, neuropatía o insuficiencia vascular o en los huesos pélvicos en pacientes con úlceras de decúbito debido a la reducción de la sensibilidad por una enfermedad o por una lesión de la médula espinal. También puede ocurrir en el momento de la cirugía ortopédica, por contaminación cuando la fractura está abierta o por una mordedura humana o animal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La osteomielitis aguda dura menos de 10 días, mientras que la infección crónica tiene una duración de más de 10 días. *S. aureus* es la causa más frecuente de osteomielitis hematógena y contigua en los adultos. La osteomielitis por bacilos gramnegativos aerobios y estreptococos hemolíticos β es mucho menos frecuente, pero puede aparecer si las infecciones por estos organismos provocan la diseminación hematógena, si la osteomielitis contigua hospitalaria aparece debido a una infección en la zona quirúrgica o si la contaminación se produce en el momento de la fractura traumática abierta. La infección polimicrobiana, que incluye la infección por anaerobios, es muy frecuente en la osteomielitis de los huesos de los pies asociada a la diabetes y a la insuficiencia vascular. Los estafilococos que no producen coagulasa pueden ser patógenos en pacientes con implantes ortopédicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor localizado en los huesos afectados es una característica de la osteomielitis. En la osteomielitis puede haber un trayecto fistuloso o edema y eritema por la infección concurrente de los tejidos blandos o un absceso debido a la infección contigua. Los síntomas constitucionales, entre ellos la fiebre, aparecen en pocos casos, y con mayor frecuencia en la osteomielitis hematógena. Si afecta a las estructuras neurológicas, pueden aparecer síntomas neurológicos. También pueden presentarse síntomas por la infección coexistente que haya provocado la osteomielitis hematógena. El diagnóstico diferencial de la osteomielitis abarca enfermedades que pueden provocar un dolor óseo agudo y crónico en los adultos, e incluye la artrosis, las neoplasias metastásicas, las fracturas y el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis), así como el dolor postoperatorio y la infección de los tejidos blandos sin osteomielitis simultánea.

DIAGNÓSTICO

Los leucocitos suelen estar elevados en la osteomielitis hematógena y aguda. Los marcadores inflamatorios séricos como la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva suelen ser anómalos, especialmente en los casos de infección hematógena, pero pueden ser normales en la osteomielitis contigua crónica. Los hemocultivos son positivos en el 25-50% de los casos de infección hematógena, pero son casi siempre negativos en la osteomielitis crónica a menos que haya una infección concurrente de los tejidos blandos. En el subgrupo de la osteomielitis contigua crónica, las radiografías simples suelen mostrar anomalías específicas; no suelen ser útiles en la osteomielitis vertebral para confirmar un diagnóstico de infección.

La capacidad de palpar o examinar el hueso por vía percutánea con una sonda es una prueba diagnóstica eficaz y simple en pacientes con diabetes mellitus y una posible osteomielitis contigua en los pies. En un estudio prospectivo, la posibilidad de palpar el hueso a través de una úlcera contigua tiene una sensibilidad del 66% y una especificidad del 85% de osteomielitis.

La RM es la técnica de visualización diagnóstica más sensible para identificar la osteomielitis, excepto cuando hay implantes ortopédicos. Las gammagrafías con galio son más sensibles y específicas que las gammagrafías óseas con tecnecio en tres fases (^{99m}Tc) o que las gammagrafías con leucocitos marcadas con indio para el diagnóstico de la osteomielitis vertebral. Las gammagrafías con galio se usan cuando hay un soporte físico en la columna que degrada las imágenes de la resonancia magnética y en los casos de osteomielitis ósea craneal por una otitis externa maligna.

Hay que enviar varias muestras del hueso afectado, de los tejidos blandos contiguos y el pus para la tinción de Gram, cultivos aeróbicos y anaeróbicos y el estudio anatomopatológico en el momento de la biopsia ósea o del desbridamiento quirúrgico. Si la anamnesis, la exploración o las imágenes indican una infección atípica, debería realizarse un cultivo de hongos y micobacterias o de otros microorganismos inusuales.

TRATAMIENTO

Tto

No hay estudios aleatorizados extensos que comparen el tratamiento antibiótico de la osteomielitis.[A2] Se recomiendan los antibióticos para microorganismos patógenos específicos basados en antibiogramas, y en la tabla 272-2 se muestran ejemplos de los antibióticos usados para tratar microorganismos patógenos frecuentes que provocan osteomielitis y artritis séptica. Los antibióticos orales pueden alcanzar una concentración adecuada en el hueso, y los tratamientos orales y parenterales pueden lograr tasas de curación parecidas en algunos casos.

La duración del tratamiento antibiótico casi siempre está dictada por el tratamiento quirúrgico en la osteomielitis crónica. Por ejemplo, si se realiza una amputación, puede ser necesario un ciclo corto de tratamiento antibiótico, mientras que si se realiza un desbridamiento extenso de la osteomielitis crónica, suele recomendarse un tratamiento antibiótico intravenoso prolongado de entre 4 y 6 semanas. Si el tratamiento quirúrgico pudiera empeorar el resultado más que su ausencia, puede estar indicada la supresión con antibióticos orales crónicos. La osteomielitis vertebral hematógena aguda en los adultos se trata habitualmente con 6 semanas de tratamiento antibiótico intravenoso, sin intervención quirúrgica, después de identificar al microorganismo patógeno a través de la biopsia abierta o percutánea. El tratamiento con oxígeno hiperbárico de la osteomielitis crónica es polémico.

TABLA 272-2 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PARA ALGUNOS MICROORGANISMOS EN LA OSTEOMIELITIS O LA ARTRITIS SÉPTICA EN ADULTOS

MICROORGANISMO	PRIMERA ELECCIÓN*	ELECCIÓN ALTERNATIVA
Estafilococos sensibles a la meticilina/oxacilina/nafcilina	Nafcilina sódica u oxacilina sódica, 1,5-2 g i.v. cada 4-6 h durante 4-6 semanas, *o* cefazolina, 1-2 g i.v. cada 8 h	Vancomicina, 15 mg/kg i.v. cada 12 h durante 4-6 semanas
Estafilococos resistentes a la meticilina/oxacilina/nafcilina (SARM)	Vancomicina,† 15 mg/kg i.v. cada 12 h, *o* daptomicina, 6 mg/kg i.v. cada 24 h	Linezolid, 600 mg v.o./i.v. cada 12 h, *o* levofloxacino,† 500-750 mg v.o./i.v. una vez al día
Estreptococos sensibles a la penicilina	Penicilina G, 20 × 10^6 U/24 h i.v. o de forma continua o en 6 dosis iguales divididas en dosis diarias, *o* ceftriaxona, 1-2 g i.v. cada 24 h, *o* cefazolina, 1-2 g i.v. cada 8 h	Vancomicina, 15 mg/kg i.v. cada 12 h
Enterococos	Penicilina G, 20 × 10^6 U/24 h i.v. o de forma continuada o en 6 dosis diarias divididas, *o* ampicilina de sodio, 12 g/24 h i.v. o de forma continuada o en 6 dosis diarias divididas; la adición de sulfato de gentamicina, 1 mg/kg i.v. o i.m. cada 8 h durante 1-2 semanas es *opcional*	Vancomicina,† 15 mg/kg i.v. cada 12 h; la adición de sulfato de gentamicina, 1 mg/kg i.v. o i.m. cada 8 h durante 1-2 semanas es *opcional*
Enterobacteriaceae	Ceftriaxona, 1-2 g i.v. cada 24 h	Ciprofloxacino,† 500-750 mg v.o. cada 12 h
Pseudomonas aeruginosa	Cefepima, 2 g i.v. cada 8-12 h	Ciprofloxacino,† 750 mg v.o. cada 12 h, *o* ceftacidima, 2 g i.v. cada 8 h

*La selección del antibiótico debería basarse en los datos del antibiograma, así como en la alergia, las intolerancias y las interacciones con los fármacos en cada paciente.
†Las dosis mostradas se basan en una función renal y hepática normal y puede ser necesario ajustarlas o vigilar las concentraciones séricas (vancomicina).
SARM = *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.
Adaptado de Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010:1457-1467.

PREVENCIÓN

Mejorar el control de la diabetes y disminuir la incidencia de la enfermedad vascular periférica reducirán la incidencia de la infección ósea del pie diabético. Las estrategias óptimas para evitar la infección en la zona quirúrgica después de las intervenciones ortopédicas evitarán la infección del implante ortopédico después de la intervención quirúrgica y de las fracturas abiertas.

PRONÓSTICO

El éxito del tratamiento de la osteomielitis depende del tratamiento médico y quirúrgico empleado y de la capacidad de mejorar las enfermedades asociadas, como la insuficiencia arterial. La habilidad de los cirujanos ortopédicos de realizar una cirugía reconstructiva más extensa permite un desbridamiento más amplio y más probabilidades de éxito y de restaurar la función. El fracaso terapéutico puede llevar a la recidiva de la infección o hacer progresar la infección hasta que afecte a más hueso. La osteomielitis de larga duración puede complicarse con una amiloidosis, un carcinoma espinocelular de la piel en una fístula crónica o una neoplasia ósea primaria.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS). Advisory statement. Recommendations for the intravenous antibiotic prophylaxis in primary total joint arthroplasty. 2004. Retrieved October 6, 2014, from http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1027.asp.

A2. Conterno LO, da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9: CD004439.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

273

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE CRISTALES

N. LAWRENCE EDWARDS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El potencial destructor de los cristales intrasinoviales se conoce desde hace más de un siglo. El conocimiento de los mecanismos por los que ciertos cristales causan inflamación y destrucción articular ha aumentado sustancialmente en las últimas décadas. Las tres artropatías por cristales más frecuentes son causadas por la precipitación de urato monosódico monohidratado (UMS), pirofosfato cálcico dihidratado (PFCD) y fosfato cálcico básico (FCB), y se denominan *gota, artropatía por PFCD* y *artropatía por calcio básico,* respectivamente.

En el inicio del siglo xx, Wilhelm His y Max Freudweiler, de la Universidad de Leipzig, demostraron que los cristales de UMS podían causar inflamación cuando se inyectaban en articulaciones sanas. En 1961, Daniel McCarty y Joseph Hollander idearon una técnica para detectar los cristales de UMS en el líquido sinovial con microscopia de luz polarizada compensada. Esta técnica permitió también distinguir los cristales de UMS de otros cristales «flogísticos», como los de PFCD y FCB.

La implicación de los cristales de calcio en la patología del cartílago y en la artropatía fue propuesta por primera vez, en series radiográficas sucesivas, por Zitnan y Sitaj, que demostraron la acumulación de depósitos cálcicos en el cartílago articular que provocaban una destrucción articular acelerada. La naturaleza y la estructura de los cristales de PFCD en el líquido inflamatorio fueron descritas por primera vez por McCarty et al. en 1962. Este grupo estableció también el término *seudogota* para describir esta frecuente artropatía cristalina.

Los cristales de calcio básico tienen un tamaño ultramicroscópico y no se detectan mediante la microscopia polarizada compensada utilizada para identificar los cristales de UMS y de PFCD. Paul Dieppe y Ralph Schumacher identificaron por separado estos minúsculos cristales en el líquido sinovial, utilizando microscopia electrónica, a mediados de los años setenta. Igual que los cristales de UMS y de PFCD, los de FCB tienen actividad biológica y aceleran los cambios atróficos en el hueso y en el cartílago. El presente capítulo describe estas artropatías cristalinas por separado, así como su patogenia y sus diferentes tratamientos.

GOTA E HIPERURICEMIA

DEFINICIÓN

La gota es una artritis inflamatoria de origen metabólico, causada por la cristalización de cristales de UMS en el interior de las articulaciones. Es la artropatía inflamatoria más frecuente en los hombres y en las mujeres mayores. Su incidencia y su prevalencia están aumentando en todo el mundo. La alteración metabólica responsable de la gota es la supersaturación de la sangre y de los líquidos corporales con el ion urato, hasta el punto de hacer posible la formación de cristales. A un pH fisiológico y a una temperatura corporal normal, el urato se considera supersaturado en concentraciones de 6,8 mg/dl o más. Por tanto, desde una perspectiva biológica, la hiperuricemia es una concentración sérica de urato mayor de 6,8 mg/dl tanto en los hombres como en las mujeres. Aunque la hiperuricemia es una condición necesaria para que se produzca la gota, solo el 20% de los afectados por hiperuricemia acaban sufriendo gota.

La evolución natural de la gota progresa de una monoartritis o una oligoartritis intermitente en las extremidades inferiores a una poliartritis crónica, destructiva y debilitante, que afecta a casi cualquier articulación periférica del organismo. También se incluye en la definición de la gota el espectro de trastornos clínicos causados por el depósito de cristales de UMS en los tejidos subcutáneos y en los riñones, que se manifiesta por depósitos tofáceos, celulitis inflamatoria, nefropatía por urato y cálculos renales.

EPIDEMIOLOGÍA

La hiperuricemia es muy frecuente en los países occidentales, con una prevalencia hasta del 15-20% en algunos estudios de población recientes.[1] Esta tasa es más del doble de la observada hace tres décadas. Se han propuesto varios factores para explicar este notable incremento, entre ellos el aumento global de la longevidad, el incremento de la prevalencia de hipertensión, síndrome metabólico y obesidad, el uso generalizado de diuréticos tiacídicos y ácido acetilsalicílico en dosis bajas, los cambios en las tendencias alimentarias, con aspectos como el aumento del consumo de jarabe de maíz de alta fructosa como edulcorante, y, por último, la prolongación de la supervivencia en los pacientes con insuficiencia renal terminal y trasplante de órganos.

Hay una correlación directa entre el grado de elevación del urato sérico y la probabilidad de presentar gota. La incidencia anual de gota en las personas con una concentración sérica basal de urato ≥ 9 mg/dl es del 4,9% frente a solo el 0,5% en las personas con una concentración sérica de urato de 7 a 8,9 mg/dl.

Los estudios epidemiológicos vienen constatando desde los años setenta un continuo incremento de la prevalencia de gota. Según el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2007-2009), en EE. UU. 8,3 millones de adultos son atendidos por un profesional sanitario por gota, lo que supone una prevalencia del 3,9%. Los hombres siguen siendo mayoría entre los pacientes con gota (73%). La prevalencia en las mujeres ha aumentado a un ritmo desproporcionadamente mayor que la de los hombres.

BIOPATOLOGÍA

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en el ser humano. En la mayoría de los mamíferos, el catabolismo registra un paso adicional mediado por la enzima oxidasa de ácido úrico o uricasa, de manera que en estas especies el producto final de las purinas es la alantoína, muy soluble. Los seres humanos y la mayor parte del resto de los homínidos perdieron la capacidad de producir la enzima uricasa hace casi 18 millones de años. Ello permite la acumulación de ácido úrico. Sea por producción excesiva de ácido úrico o por excreción renal insuficiente, esta acumulación conduce a la supersaturación de ion urato en la sangre y a la precipitación de cristales de UMS en el líquido sinovial, los tejidos blandos y los órganos. El urato se produce por la conversión de una molécula muy soluble, la hipoxantina, en xantina, menos soluble, que a su vez se convierte en ácido úrico, muy insoluble, mediante oxidaciones progresivas en el anillo de purina catalizadas por la enzima xantina oxidasa. La xantina oxidasa está presente en varios órganos, aunque la mayor parte de su actividad tiene lugar en el hígado y en los intestinos. La eliminación de urato es muy importante, dada su capacidad para causar enfermedad. La acumulación diaria total de ácido úrico por síntesis *de novo,* degradación de nucleótidos y consumo alimentario es de 800-1.200 mg/día, y está equilibrada por una excreción renal de aproximadamente dos tercios de la cantidad total y por una eliminación intestinal del tercio restante.

Dicho de manera sencilla, la hiperuricemia se produce cuando la producción de urato no está equilibrada con la excreción renal. En el 90% de todos los pacientes con gota, la causa de este desequilibrio es una excreción renal insuficiente. El 10% restante de los casos de gota obedecen a una producción excesiva de purinas o una combinación de producción excesiva y excreción insuficiente. Las causas no genéticas de hiperuricemia comprenden otras enfermedades, componentes alimentarios y fármacos (tabla 273-1). Estos factores pueden causar un aumento de producción o una disminución de la depuración renal de ácido úrico. Del mismo modo, las causas genéticas de hiperuricemia (tabla 273-2) alteran la producción o la eliminación de ácido úrico.[2]

TABLA 273-1 CAUSAS NO GENÉTICAS DE HIPERURICEMIA

EXCRECIÓN INSUFICIENTE DE ÁCIDO ÚRICO
Trastornos clínicos
Disminución de la filtración glomerular
Hipertensión
Obesidad
Esclerosis sistémica
Nefropatía por plomo
Fármacos
Diuréticos
Etanol
Dosis bajas de salicilatos (0,06-3 g/día)
Ciclosporina
Tacrolimús
Levodopa
PRODUCCIÓN EXCESIVA DE ÁCIDO ÚRICO
Trastornos clínicos
Neoplasias mieloproliferativas y linfoproliferativas
Obesidad
Psoriasis
Alimentos y medicamentos
Bebidas alcohólicas (sobre todo cerveza)
Carne roja, vísceras, mariscos
Jarabe de maíz de alta fructosa
Antineoplásicos
Ácido nicotínico
Extracto pancreático

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Excreción renal insuficiente de urato

El glomérulo filtra por completo el ácido úrico, al tratarse de una molécula pequeña no unida a proteínas. En personas sanas, alrededor del 8% de la carga filtrada se elimina finalmente por la orina. Los distintos transportadores tubulares renales que determinan la proporción de ácido úrico filtrado que se excreta realmente están localizados en los túbulos contorneados proximales y se denominan en conjunto *transportasoma* (fig. 273-1). En este segmento se producen tanto reabsorción como secreción por las acciones de varios transportadores de ácidos orgánicos (TAO), con un efecto neto de reabsorción de casi el 90% del ácido úrico filtrado en el glomérulo. Los TAO son responsables también de la eliminación de ácidos orgánicos distintos del ácido úrico, así como de la de fármacos de uso frecuente.

TABLA 273-2 CAUSAS GENÉTICAS DE HIPERURICEMIA

SÍNDROME	FENOTIPO
METABOLOPATÍAS CONGÉNITAS DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS	
Carencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa	Disfunción neurológica, cálculos renales, gota prematura
Actividad excesiva de fosforribosilpirofosfato sintetasa	Disfunción neurológica, gota prematura
NECROSIS CELULAR Y GENERACIÓN DE URATO EXCESIVA	
Glucogenosis I	Restricción del crecimiento, lactoacidosis, gota prematura
Glucogenosis III	Gota prematura
Glucogenosis V	Gota prematura
Glucogenosis VII	Gota prematura
Carencia de fructosa-1-fosfato aldolasa	Restricción del crecimiento, insuficiencia hepática, gota prematura
Carencia de mioadenilato desaminasa	Miopatía, gota
Carencia de carnitina palmitoiltransferasa II (inicio tardío)	Rabdomiólisis, gota
EXCRECIÓN RENAL DE ÁCIDO ÚRICO INSUFICIENTE	
Nefropatía quística medular	Disfunción renal, gota prematura
Nefropatía hiperuricémica juvenil familiar	Disfunción renal, gota prematura
Mutaciones del transportasoma de ácido úrico	
GLUT-9	Gota familiar
ABCG2	Gota familiar
URAT1	Gota familiar

El transportador tubular más importante de ácido úrico es el URAT1. Este transportador intercambia iones urato por otros iones orgánicos monocarboxilato en ambos sentidos, a través de la membrana luminal de las células tubulares proximales. Es posible estimular este sistema para reabsorber más ácido úrico de la luz tubular mediante elevación de las concentraciones epiteliales tubulares de lactato, de piruvato o de cetoácidos, como el acetoacetato y el β-hidroxibutirato. Algunos fármacos, cuando están presentes en la luz tubular, desplazan el ácido úrico del transportador, aumentando la pérdida urinaria de ácido úrico. Estos fármacos, la probenecida, el losartán y el ácido acetilsalicílico en dosis altas, se consideran uricosúricos.

Cuando se compara la depuración renal de ácido úrico entre hombres adultos sanos y hombres con gota, los pacientes con gota excretan solo el equivalente al 70% del ácido úrico que excretan las personas sanas con una concentración sérica de urato determinada. En general, los afectados por gota precisan una concentración sérica de urato 1,7 mg/dl más alta para alcanzar el mismo grado de excreción que las personas sanas.

La mayoría de los polimorfismos genéticos asociados a gota en estudios de asociación del genoma completo codifican los distintos componentes del transportasoma de ácido úrico. Los polimorfismos en el transportador de glucosa GLUT-9 (codificado por el gen *SLC2A9*) son, estadísticamente, los principales determinantes del urato sérico. El ABCG2 es un transportador multifuncional que pertenece a la familia de casete de unión a trifosfato de adenosina (ATP) presente en el túbulo proximal renal, así como en el intestino delgado y en el hígado. Los polimorfismos en el gen *ABCG2* ejercen más efecto sobre las concentraciones de urato en los hombres que en las mujeres. Los polimorfismos en el gen que codifica el URAT1 provocan hipouricemia o hiperuricemia. Una mutación con pérdida de función causa hipouricemia renal familiar. Se han detectado otras mutaciones que inducen hiperuricemia y gota en grupos de población de mexicanos, asiáticos y afroamericanos.

La varianza del urato sérico explicada por estas variantes genéticas frecuentes es solo alrededor del 6% de la varianza total observada en personas con o sin gota. Técnicas parecidas de estratificación del riesgo muestran que el 67% de la varianza se relaciona con factores no genéticos, como creatinina sérica, consumo de alcohol y componentes del síndrome metabólico.

Producción excesiva de urato

En alrededor del 10% de las personas con gota, la hiperuricemia es provocada por una producción excesiva de ácido úrico, en vez de por una excreción renal insuficiente. En la mayoría de los casos, la hiperuricemia refleja un recambio celular acelerado

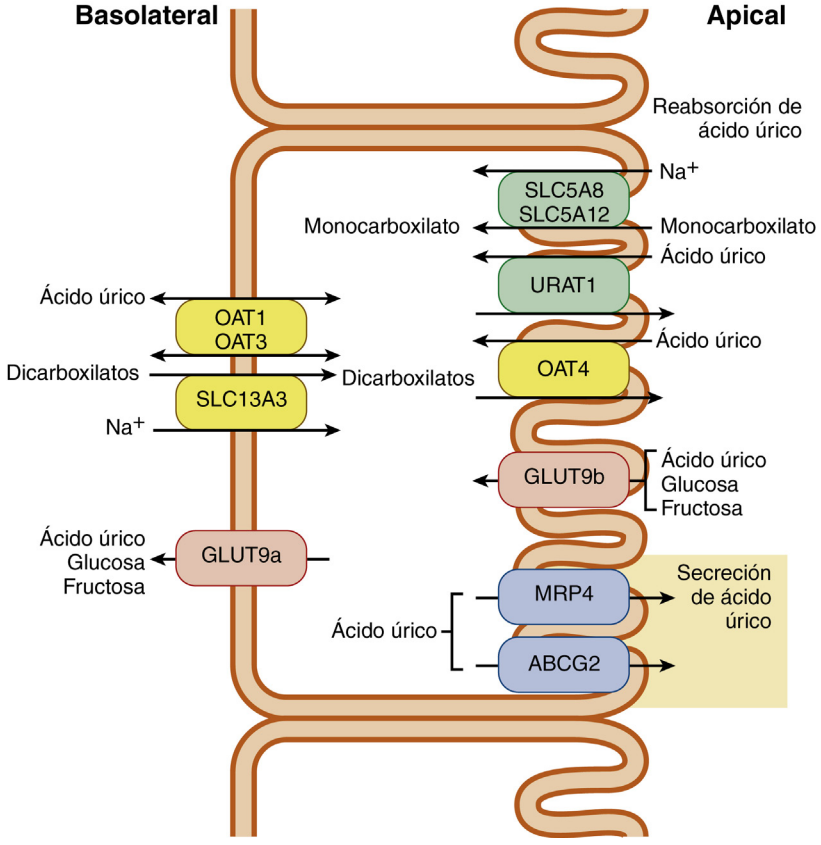

FIGURA 273-1. Transporte renal de urato en el túbulo proximal. El urato sérico alcanza la luz del túbulo mediante filtración glomerular y mediante secreción a través del epitelio tubular proximal. La secreción de urato se ve facilitada en dirección luminal por MPRP4, UAT, ABCG2 y NTP1, y en la membrana basolateral por OAT1 y OAT3. La reabsorción de urato desde la luz tubular es favorecida por URAT1, OAT4, OAT10 y la isoforma corta de GLUT (GLUT9b) y, en la membrana basolateral, por la isoforma larga (GLUT9a). ABCG2 = transportador de casete de unión a trifosfato de adenosina; GLUT = transportador de glucosa; MRP = proteína relacionada con resistencia farmacológica múltiple; NTP = proteína de transporte de fosfato sódico; OAT = transportadores de ácidos orgánicos; URAT = transportador de ácido úrico.

booksmedicos.org

(p. ej., por enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas, psoriasis, estados hemolíticos crónicos, policitemia vera y ciertas glucogenosis musculares) u otros motivos de aumento de la degradación de nucleótidos de purina, como alcoholismo o consumo excesivo de fructosa. Además de estas causas secundarias de producción excesiva de urato, hay trastornos primarios que aumentan igualmente la producción de urato. Son metabolopatías congénitas que aumentan la síntesis *de novo* de purinas, como en el incremento de actividad de la PRPP sintetasa o en la disminución del rescate de purina, observados en las carencias parciales o totales de HPRT (síndrome de Lesch-Nyhan y síndrome de Kelley-Seegmiller, respectivamente). Con independencia de la causa, el exceso de producción de urato se determina en virtud de la presencia de más de 1.000 mg de ácido úrico en orina de 24 h con una dieta occidental normal.

Patogenia de los cristales de urato monosódico monohidratado e inflamación

Los cristales de UMS en articulaciones, tejidos blandos y órganos son la causa del dolor y la destrucción en la gota. Los cristales de urato se forman solo cuando las circunstancias fisiológicas lo permiten. En el plasma, el urato se hace insoluble en concentraciones de 6,8 mg/dl (408 µmol/l) con pH de 7,4 y temperatura corporal normal. Un descenso del pH o de la temperatura disminuye el umbral de solubilidad. Sin embargo, no todas las personas con hiperuricemia forman cristales. Puede haber necesidad adicional de «factor de nucleación», elemento que sigue estando mal caracterizado en la gota, y de otros factores locales que promueven o inhiben el aumento de tamaño adicional de los cristales.

Los cristales de UMS se forman en las articulaciones y en los tejidos blandos bastante antes de que los pacientes experimenten síntomas de gota. Se depositan en estructuras pequeñas en forma de red, denominadas *microtofos,* sobre la superficie del cartílago y del revestimiento sinovial. Estos microtofos crecen lentamente, pero por lo general son estables mientras su entorno no cambie notablemente en lo que respecta al pH, concentración de urato o temperatura. En el momento del primero y de los siguientes brotes, algo cambia en el entorno articular para hacer que estas estructuras en forma de red se rompan y desprendan numerosos cristales al interior del espacio articular. Estos cristales recién liberados y no opsonizados activan receptores en los macrófagos sinoviales y, después, son fagocitados por monocitos y macrófagos, lo que produce una interacción con el inflamasoma NALP3. Ello provoca una producción rápida de interleucina 1 (IL-1), responsable de todos los signos esenciales de la inflamación intensa asociada a la gota aguda. El brote de gota tiende a remitir de modo espontáneo, tal vez como consecuencia de un cambio físico en los cristales de UMS después de ser fagocitados repetidamente y digeridos de forma parcial. La maduración de los monocitos residentes en la articulación inflamada ayuda también a terminar con el brote de gota. Incluso cuando la crisis aguda remite, persiste una inflamación de grado bajo en la articulación asintomática. Este proceso inflamatorio continuo y persistente es el que, con el paso del tiempo, produce erosión ósea, destrucción del cartílago e hipertrofia sinovial si no se trata la hiperuricemia y se disuelven los cristales de UMS.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Gota clásica

La evolución natural de la gota clásica tiene tres fases: hiperuricemia asintomática, gota intermitente aguda y gota avanzada crónica.[3] La velocidad de progresión de hiperuricemia asintomática a gota avanzada crónica varía sensiblemente de una persona a otra y depende de numerosos factores, de los que el más importante es el grado de aumento de la concentración sérica de urato.

La hiperuricemia asintomática[4] corresponde al estado en que el urato sérico excede el nivel de solubilidad (6,8 mg/dl), sin que hayan producido aún síntomas por depósito de cristales. Solo un 15-20% de las personas con hiperuricemia son propensas a presentar cristales de UMS, y para este grupo, el período de hiperuricemia asintomática inicia una fase de cambios estructurales subclínicos. En los hombres, la hiperuricemia asintomática empieza a menudo en la pubertad, mientras que en las mujeres suele retrasarse hasta la menopausia.

El episodio inicial de gota aguda aparece habitualmente décadas después de una hiperuricemia asintomática. En los hombres, la primera crisis suele registrarse entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. En las mujeres, la edad de inicio es más avanzada y varía en función de diversos factores, de los que el más importante es la menopausia. La crisis aguda de gota clásica se caracteriza por aparición rápida de calor, inflamación, eritema y dolor muy intenso en una o, a veces, en dos articulaciones. El dolor característico evoluciona de su punzada más débil a su grado más intenso en un período de 8 a 12 h. Las crisis iniciales suelen ser monoarticulares en la extremidad inferior. La articulación afectada con más frecuencia es la primera articulación metatarsofalángica (dando lugar a la denominada *podagra*), seguida de las del tobillo, el mediopié y la rodilla (fig. 273-2). Años después de las crisis intermitentes agudas, el proceso también puede afectar a las articulaciones de la extremidad superior, como las muñecas, los codos y las articulaciones pequeñas de la mano. Durante las crisis agudas se registran en ocasiones síntomas generales como fiebre, escalofríos y malestar, además de un eritema intenso que se extiende más allá de la región de la articulación afectada. Ello provoca a veces confusión con una posible infección.

Los factores que inducen episodios de gota aguda son los que causan fluctuaciones en la concentración sérica de urato, como traumatismo, intervención quirúrgica, inanición, consumo excesivo de ciertos alimentos ricos en purinas y cualquier fármaco que aumente o disminuya el urato sérico.

La otra característica de los brotes de gota clásica es su tendencia a la remisión espontánea. En los primeros brotes agudos, la duración de la crisis es de 5 a 8 días. La remisión de los síntomas es gradual, pero completa, incluso sin tratamiento antiinflamatorio. Durante los períodos entre las crisis agudas no hay dolor articular, aunque los análisis del líquido sinovial en ellos siguen registrando una inflamación de grado bajo y la presencia de cristales de UMS.

Con el paso del tiempo, el paciente sin tratamiento progresa a gota poliarticular crónica, denominada también *gota avanzada.* Esta fase aparece por lo general 10 o más años después de la gota intermitente aguda y es evidente cuando desaparecen los períodos asintomáticos entre crisis agudas. Los brotes de gota pueden seguir apareciendo sobre este trasfondo de dolor continuo. La intensidad del dolor crónico no es tan pronunciada como la de los brotes agudos.

El tofo subcutáneo es la lesión más característica de la gota avanzada. La aparición de depósitos tofáceos de UMS depende de la duración y del grado de hiperuricemia. Los tofos subcutáneos aparecen en cualquier región corporal, aunque son más frecuentes en los dedos de la mano, las muñecas, los pabellones auditivos, las rodillas y la bolsa del olécranon, así como en los puntos de presión en la región cubital del antebrazo y del tendón de Aquiles (fig. 273-3). En esta fase la gota se confunde a veces con una artritis reumatoide, sobre todo si los tofos son interpretados como nódulos reumatoides.

Presentaciones de gota atípica

Alrededor del 5% de los pacientes con gota presentan síntomas antes de los 25 años de edad. La gota prematura afecta a un subgrupo especial de pacientes que, por lo general, tienen un componente genético (v. tabla 273-2), con evolución clínica más rápida y con necesidad de tratamiento antihiperuricémico más intensivo.

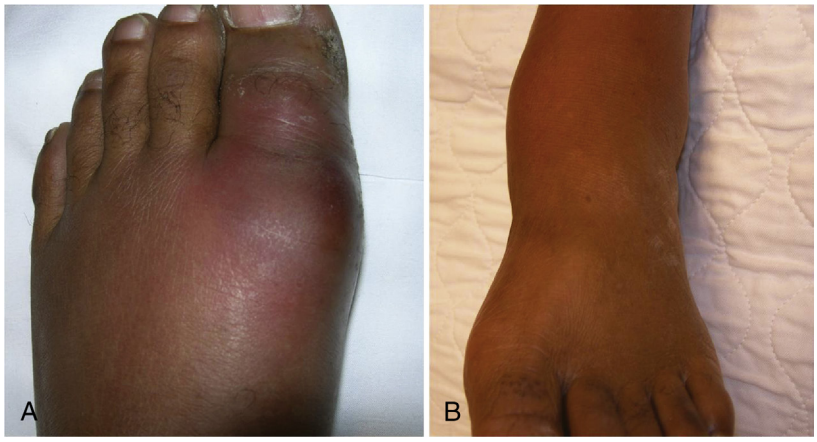

FIGURA 273-2. Inflamación intensa en la artritis gotosa aguda. A. Se aprecia inflamación notable de la primera articulación metatarsofalángica (podagra). Es característico un tono azulado oscuro sobre un eritema intenso. B. Se observa inflamación del tobillo con eritema que se extiende más allá de la articulación tibioastragalina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 273-3. Localizaciones características de los tofos gotosos. A. En el codo, los tofos forman nódulos duros a lo largo de la cresta cubital o nódulos múltiples en el interior de la bolsa del olécranon. **B.** Los tofos auriculares son infrecuentes, pero pueden facilitar la identificación de cristales de ácido úrico cuando están presentes. **C.** Pueden formarse tofos subcutáneos pequeños a lo largo de los pliegues de flexión de los dedos. **D.** Los tofos sobre las articulaciones interfalángicas proximales o distales se confunden en ocasiones con nódulos de Bouchard o de Heberden, respectivamente.

En torno al 15% de los pacientes con trasplante cardíaco que toman ciclosporina para evitar el rechazo presentan gota. Las personas con trasplante renal y hepático registran una incidencia de gota similar. En la gota causada por ciclosporina, la fase asintomática y la intermitente aguda son mucho más cortas que el cuadro clásico, con aparición rápida de tofos en 1-4 años.

En los análisis más extensos, las mujeres representan solo un 5% del total de los afectados por gota. Esta proporción está cambiando y la gota está empezando a ser más frecuente en las mujeres de edad avanzada. La mayoría de las mujeres con gota son posmenopáusicas. Los casos de gota premenopáusica se asocian con frecuencia a insuficiencia renal e hipertensión, tratamientos con diuréticos tiacídicos o notable predisposición genética. La gota en las mujeres mayores puede diferir de la gota clásica en su propensión a afectar a articulaciones dañadas previamente por artrosis, como las rodillas o las articulaciones interfalángicas distales con nódulos de Heberden.

El término *gota saturnina* se usa para describir la gota causada por una intoxicación crónica por plomo. A mediados del siglo pasado se observaba con más frecuencia en consumidores de whisky «casero». La exposición laboral al plomo, como la de los fontaneros hasta hace pocos años y la exposición ambiental por pinturas con plomo, son otros posibles desencadenantes de esta forma inusual de gota.

DIAGNÓSTICO

La hiperuricemia es un factor de riesgo fundamental para presentar gota, pero no es una prueba diagnóstica fiable, puesto que numerosas personas con concentración sérica elevada de urato nunca sufren gota. Tampoco es fiable la concentración sérica de urato durante un brote agudo de gota, siendo así que puede ser hasta 1,5-2 mg/dl más baja que la concentración habitual. El diagnóstico definitivo de gota se establece con microscopia de luz polarizada compensada del líquido sinovial aspirado de la articulación afectada. La presencia de cristales intracelulares con forma de aguja y birrefringencia muy negativa es el patrón de referencia diagnóstico. Un hallazgo microscópico similar en el material aspirado de un tofo o en el líquido que drena espontáneamente de él confirma también el diagnóstico de gota.

La constatación en el líquido sinovial se realiza tan solo en el 10% de los pacientes diagnosticados de gota. El diagnóstico de sospecha de gota está basado en una combinación de síntomas articulares agudos y antecedentes personales o familiares del paciente. Los antecedentes personales revelan en ocasiones enfermedades concurrentes que se asocian con frecuencia a gota o el uso de fármacos asociados a retención de urato.

La presentación clínica característica es el inicio rápido (durante 8-12 h) de dolor intenso en una o en varias articulaciones de la extremidad inferior (sobre todo el dedo gordo, el mediopié y el tobillo). El diagnóstico de sospecha tiene mucha más trascendencia si ha habido crisis parecidas con remisión espontánea hasta alcanzar un estado asintomático.

La evaluación radiográfica no es útil en las primeras crisis de gota, excepto para descartar una fractura. En la gota avanzada, las articulaciones afectadas presentan en ocasiones erosiones periarticulares en sacabocados con bordes sobresalientes característicos. La ecografía puede detectar cristales de UMS formando capas sobre el cartílago articular en la fase inicial y puede ser diagnóstica. La resonancia magnética no forma parte de la evaluación ordinaria, pero muestra tofos en los tejidos blandos e intraarticulares antes de que sean clínicamente aparentes.

El diagnóstico diferencial de la gota aguda comprende infección bacteriana, traumatismo, sarcoidosis y artropatía por PFCD (seudogota). Otras enfermedades que en ocasiones pueden confundirse con la gota avanzada son artritis reumatoide, artritis reactiva y artropatía por PFCD.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

En 2012, el American College of Rheumatology (ACR) publicó sus primeras directrices sobre el tratamiento de la gota.[5,6] Los avances subsiguientes se han revisado de manera sistemática.[7] Varios componentes de estas directrices son aplicables a todas las personas con brotes recurrentes de gota. El primero y más importante es un notable énfasis notable en la información al paciente para lograr un resultado terapéutico satisfactorio. No solo hay que informar a los pacientes sobre cambios en la alimentación y otros cambios del estilo de vida que disminuyen el ácido úrico sérico y previenen los brotes (tabla 273-3), sino que también se les debe indicar que su enfermedad es causada por una carga excesiva de cristales de UMS que ya están presentes en sus articulaciones y tejidos blandos. Este conocimiento de la enfermedad subyacente en la artritis gotosa ayuda a centrar la atención, más que en los síntomas, en la «carga de urato» como objetivo terapéutico principal.

Gota aguda

El objetivo terapéutico en el brote agudo de gota es calmar el dolor y ponerle fin lo antes posible. Por lo general es útil dejar en reposo la articulación dolorosa y aplicar frío, aunque habitualmente es necesaria una intervención farmacológica para aliviar el dolor lancinante que puede persistir varios días o más de 1 semana.

booksmedicos.org

TABLA 273-3 RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS DEL AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SOBRE EL ESTILO DE VIDA Y LA ALIMENTACIÓN PARA PACIENTES CON GOTA

Pérdida de peso para pacientes obesos	Evitación del consumo de: Vísceras Bebidas azucaradas con jarabe de maíz de alta fructosa Abuso del alcohol
Alimentación sana	Limitación del consumo de: Carne de vacuno, cerdo o cordero, marisco Cerveza
Ejercicio para estar en forma	Recomendación del consumo de: Lácteos semidesnatados
Abandono del consumo de tabaco	
Mantenimiento de una hidratación adecuada	

Las opciones terapéuticas son antiinflamatorios no esteroideos (AINE),[A1] colchicina oral[A2] y corticoesteroides. Se usan AINE con frecuencia, si bien pueden ser inapropiados en los pacientes con insuficiencia renal o úlcera péptica. La pauta recomendada en las primeras 24 h es colchicina oral en dosis de 1,2 mg (dos comprimidos) al inicio del brote, seguida de otra dosis de 0,6 mg 1 h después. Los 7-10 días siguientes se administran una o dos dosis diarias de colchicina según la función renal. Pueden administrarse corticoesteroides por vía oral, intramuscular o intraarticular para los síntomas de gota aguda, y es una opción útil en los pacientes con disfunción renal o intolerancia a la colchicina. Los factores fundamentales para que el tratamiento de un brote agudo de gota sea efectivo son iniciar pronto el tratamiento, administrar una dosis adecuada de antiinflamatorios y mantener el régimen hasta que el brote haya cesado por completo (habitualmente 6-10 días). Durante el brote agudo, las personas que ya estaban en tratamiento antihiperuricémico (TAH) deben mantenerlo, pero no debe iniciarse un TAH durante el brote agudo.

Gota recurrente y avanzada

El objetivo principal del tratamiento de la gota es reducir la concentración sérica de ácido úrico sérico por debajo del punto de saturación, para detener el proceso de cristalización y disminuir de manera gradual la carga de urato acumulada. Las directrices de 2012 del ACR recomiendan una concentración sérica de urato inferior a 6 mg/dl en todas las personas, con una cifra aún más baja (< 5 mg/dl) en los pacientes con gota avanzada. Se recomienda un TAH a todos los pacientes con dos o más brotes anuales de gota, con enfermedad avanzada o con cálculos renales. El alopurinol[A3] y el febuxostat son inhibidores de la xantina oxidasa y se consideran el TAH de primera línea. Las directrices del ACR recomiendan una dosis inicial de alopurinol ≤ 100 mg/día. La dosis se incrementa de manera gradual en 100 mg cada 2-5 semanas, con determinación del urato sérico hasta conseguir la concentración apropiada. La dosis máxima de alopurinol aprobada por la FDA estadounidense es de 800 mg/día. En caso de insuficiencia renal crónica avanzada, la dosis inicial debe ser 50 mg/día, con incrementos de la dosis de 50 mg. El febuxostat es un TAH alternativo y debe utilizarse en los pacientes en los que el tratamiento con alopurinol ha fracasado, o con sensibilidad o intolerancia comprobada al alopurinol.[8] La dosis inicial de febuxostat de 40 mg/día puede incrementarse a 80 mg/día después de 2 semanas de tratamiento si no se ha conseguido la concentración apropiada de urato sérico.

En los pacientes con gota que no consiguen una concentración apropiada de urato sérico a pesar de una dosis máxima de alopurinol o febuxostat, puede añadirse un uricosúrico, como la probenecida. La pegloticasa es una uricasa monometoxipoli (etilenglicol) conjugada recombinante administrada por vía intravenosa que baja mucho la concentración sérica de urato. Está aprobada por la FDA para tratar la gota en los pacientes en los que el tratamiento convencional no ha sido efectivo, y que siguen teniendo signos y síntomas de gota.

Antes de iniciar cualquier tipo de TAH, el paciente debe recibir tratamiento antiinflamatorio de mantenimiento. Esto sirve para prevenir o disminuir el aumento previsible de actividad asociado al inicio del TAH. Por lo general, esta profilaxis antiinflamatoria se realiza con colchicina una o dos veces al día, o con una dosis baja de AINE. La profilaxis debe prolongarse hasta que el paciente no haya tenido brotes de gota durante 6 meses o más.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO CÁLCICO DIHIDRATADO

DEFINICIONES

El grupo heterogéneo de trastornos clínicos asociados a cristales de PFCD se denomina en conjunto *enfermedad por depósito de cristales de PFCD*. En él se incluye el hallazgo radiográfico frecuente de condrocalcinosis (CC), que con frecuencia es asintomático. La sinovitis aguda asociada a cristales intraarticulares de PFCD puede ser muy parecida a la de la gota y por eso se denomina *seudogota*. Los cambios más crónicos asociados a la destrucción de hueso y de cartílago causada por PFCD se denominan *artropatía por pirofosfato*. Estos trastornos se subclasifican como familiares (genéticos), metabólicos y esporádicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la prevalencia real de la enfermedad por depósito de cristales de PFCD, pero en general se cree que está infradiagnosticada, al confundirse en ocasiones con otras formas de artritis.[9] Se ha estudiado ampliamente la prevalencia de la condrocalcinosis radiográfica, y ha quedado claro que es un fenómeno relacionado con la edad. La condrocalcinosis de los meniscos y del cartílago articular de la rodilla afecta al 4% de las personas de entre 55 y 59 años, al 18% de las comprendidas entre 80 y 84 años, y al 27% de los mayores de 85 años.

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad clínica por PFCD se divide en tres categorías según la etiología de la alteración del metabolismo del pirofosfato inorgánico (PFi). Las categorías son hereditaria (familiar), esporádica (idiopática) y metabólica. Los tres tipos de enfermedad por PFCD están asociados a acumulación extracelular de PFi alrededor de los condrocitos, y este PFi extracelular es necesario para la formación de cristales de PFCD. El PFi intracelular es un subproducto frecuente de muchas reacciones sintéticas; si se permite su acumulación, esta impide la síntesis de proteínas, nucleótidos y lípidos. Por tanto, existen varios mecanismos para extraer el PFi del citoplasma celular, como transportadores de membrana específicos e inespecíficos e hidrólisis intracelular y extracelular (ecto) de pirofosfato.

Las formas hereditarias de la enfermedad por depósito de cristales de PFCD suelen deberse a aumento del transporte transmembrana de PFi intracelular del condrocito a su matriz extracelular, mediante disminución de la actividad de las hidrolasas de pirofosfato protectoras, o bien a la alteración de las influencias de factores que aumentan el PFi extracelular, como el factor de crecimiento transformante β, las proteínas morfógenas óseas 2 y 4, el ácido ascórbico y la osteopontina. La causa hereditaria mejor conocida es una mutación con aumento de función del transportador aniónico ANK en la membrana plasmática del condrocito.

Estos tipos de mutaciones son infrecuentes en la forma esporádica de la enfermedad por PFCD. Los condrocitos viejos en cultivo producen bastante más PFi que los condrocitos más jóvenes, aunque no está claro el mecanismo preciso.

Las enfermedades metabólicas que predisponen a enfermedad por depósito de cristales de PFCD son hemocromatosis, hiperparatiroidismo, hipomagnesemia (como en el síndrome de Gitelman) e hipofosfatasia. Todas estas enfermedades metabólicas aumentan el PFi extracelular o producen otras alteraciones en la matriz del cartílago que favorecen la formación de cristales de PFCD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La enfermedad por depósito de cristales de PFCD tiene distintas presentaciones. Con frecuencia es asintomática (lantánica) y solo se detecta por presencia de condrocalcinosis en las radiografías. La manifestación clínica más frecuente responsable aproximadamente del 60% de los casos de enfermedad por PFCD es una artritis no inflamatoria poliarticular en articulaciones que no suelen estar afectadas en la artrosis primaria, como las muñecas, los hombros y las articulaciones metacarpofalángicas (sobre todo la segunda y la tercera articulaciones metacarpofalángicas). Esta forma de enfermedad por PFCD se denomina *seudoartrosis* y se relaciona a veces con crisis inflamatorias esporádicas. La presentación monoarticular aguda se denomina seudogota. El dolor y la inflamación de la seudogota son a menudo parecidos a los observados en la gota. El inicio no suele ser tan repentino como en la gota y las crisis tienden a durar más, con frecuencia meses. La seudogota es más frecuente en las articulaciones grandes que en las pequeñas. La enfermedad por depósito de cristales de PFCD se presenta en ocasiones como cuadro inflamatorio poliarticular crónico, similar a una artritis reumatoide o una polimialgia reumática.

La enfermedad por PFCD se diagnostica mediante identificación de condrocalcinosis radiográfica en un paciente con una historia clínica compatible con dicha enfermedad (fig. 273-4). El diagnóstico definitivo se establece a partir del hallazgo de cristales de PFCD mediante microscopia con luz polarizada compensada del líquido sinovial.[10]

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

No hay un tratamiento específico de la enfermedad por depósito de cristales de PFCD.[11] En los pacientes con enfermedad por PFCD asociada a enfermedad metabólica, el tratamiento y la neutralización de la enfermedad metabólica mejoran algo la artritis, aunque no ocurre así en la hemocromatosis hereditaria tratada con flebotomía. El tratamiento es sintomático, tanto en la forma aguda como en la forma crónica. Los AINE son la base del tratamiento. Puede utilizarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 273-4. Artropatía de la rodilla por pirofosfato cálcico dihidratado. Se observan signos radiográficos de condrocalcinosis, con calcificación del fibrocartílago en forma de depósitos lineales gruesos paralelos al hueso subcondral y separados de él.

colchicina oral en dosis bajas tanto en la forma aguda como en la crónica. También se ha comprobado que los corticoesteroides intraarticulares son efectivos en la enfermedad por depósito de cristales de PFCD sintomática. La anakinra, un inhibidor de la IL-1, se ha demostrado eficaz en esta indicación «no aprobada» durante los brotes de la enfermedad por PFCD. Por el contrario, la viscosuplementación intraarticular (ácido hialurónico) puede empeorar los síntomas articulares.

ARTROPATÍA ASOCIADA A APATITA (FOSFATO CÁLCICO BÁSICO)

Los cristales de FCB comprenden varios tipos diferentes de cristales. El más frecuente es la hidroxiapatita. Los cristales de FCB se diferencian de los de UMS o PFCD por no ser identificables con microscopia con luz polarizada. Estos cristales diminutos causan varios trastornos clínicos importantes. Aunque los cristales de FCB están presentes en el 50% de las muestras de líquido sinovial artrósico, no se conoce la incidencia ni la prevalencia de las manifestaciones clínicas individuales asociadas a la apatita. Ello resulta especialmente significativo en los síndromes por apatita más graves y destructivos, como el llamado hombro de Milwaukee y la calcinosis tumoral. La prevalencia del trastorno más frecuente asociado a la apatita, la periartritis cálcica del hombro, fue del 3% en un extenso estudio norteamericano.

BIOPATOLOGÍA

Igual que los cristales de UMS y PFCD, los cristales de FCB tienen efectos proinflamatorios al ser fagocitados por los sinoviocitos residentes y por los leucocitos atraídos. A diferencia de los cristales de UMS y PFCD, los cristales de FCB no actúan aparentemente mediante el inflamasoma NALP3, sino que se disuelven en el fagosoma ácido y aumentan la concentración intracelular de calcio, activando a continuación las vías de señalización dependientes del calcio. Estas vías estimulan los sinoviocitos, para aumentar la producción de factor de necrosis tumoral α e IL-6, y estimulan los neutrófilos a fin de incrementar los radicales de oxígeno proinflamatorios. Los fibroblastos en el revestimiento articular y en los tejidos blandos circundantes son estimulados para aumentar la producción de varias metaloproteinasas de la matriz, como colagenasa 1, colagenasa 3 y estromelisina 1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DEPÓSITO DE FOSFATO CÁLCICO BÁSICO

Las manifestaciones clínicas del depósito de FCB pueden ser agudas o crónicas, y su causa es idiopática, hereditaria o secundaria a otras enfermedades que producen hipercalcemia (tabla 273-4). Los cristales de FCB están presentes en un 50% de las muestras de líquido sinovial de rodillas con artrosis. Su detección se correlaciona con cambios radiográficos avanzados secundarios a un deterioro más rápido en estas rodillas artrósicas. La artritis inflamatoria aguda asociada a depósito de FCB es parecida en muchos aspectos a la inducida por la gota y la seudogota, y se ha denominado *seudoseudogota*. Los pacientes suelen ser más jóvenes y habitualmente presentan signos de depósito de FCB en los tejidos blandos en otras regiones corporales. Las calcificaciones periarticulares suelen ser asintomáticas. Sin embargo, el depósito de FCB provoca una inflamación aguda e intensa de los ligamentos, los tendones y las bolsas sinoviales alrededor de una articulación, denominada *periartritis cálcica aguda* y frecuente alrededor de los hombros y de las caderas, aunque también se produce en los dedos de las manos o de los pies, las muñecas y los tobillos.

TABLA 273-4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE FOSFATO CÁLCICO BÁSICO

Artrosis y depósito de fosfato cálcico básico
Artritis inflamatoria aguda
Periartritis inflamatoria aguda
Artropatía no inflamatoria crónica
Hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID)
Calcinosis tumoral
Calcificaciones asociadas a estados hipercalcémicos
Hiperparatiroidismo
Hipervitaminosis D
Sarcoidosis
Cáncer metastásico
Mieloma
Leucemia

La artropatía más destructiva asociada a FCB es el hombro de Milwaukee, que se caracteriza por derrames no inflamatorios voluminosos que contienen cristales de FCB con o sin cristales de PFCD. El proceso destruye el manguito de los rotadores y provoca inestabilidad notable, así como disolución del cartílago glenohumeral. El proceso afecta también a las rodillas. Igual que la periartritis cálcica aguda, el hombro de Milwaukee es cuatro veces más frecuente en la mujer que en el hombre.

La hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID) predomina en los hombres y en las personas ancianas. La imagen radiográfica de esta enfermedad consiste en osificaciones ondulantes en la cara anteroexterna de las vértebras, sobre todo en la columna dorsal. La HEID suele ser asintomática, pero los osteófitos comunicantes muy grandes pueden causar dolor. En la columna cervical pueden causar incluso disfagia.

La calcinosis tumoral idiopática es infrecuente, aunque más prevalente en los jóvenes de origen africano. Estas personas presentan masas calcificadas irregulares grandes en los tejidos blandos de los hombros, las caderas y los codos. Algunos casos muestran una incidencia familiar y enfermedades asociadas a hiperfosfatemia.

Por último, las calcificaciones metastásicas pueden producirse en cualquier enfermedad asociada a hipercalcemia, como hiperparatiroidismo, hipervitaminosis D, sarcoidosis, cáncer metastásico, mieloma múltiple y leucemia.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

El tratamiento de la mayoría de los síndromes asociados a FCB es farmacológico. En la artritis y en la periartritis inflamatoria aguda, los AINE y la colchicina en dosis baja son la base del tratamiento sintomático. El derrame voluminoso persistente observado en el hombro de Milwaukee debe aspirarse periódicamente, a fin de disminuir la presión intracapsular. No se ha demostrado la efectividad adicional de las infiltraciones de corticoesteroides en estas circunstancias. La calcinosis asociada a una alteración del metabolismo del calcio y el fósforo se aborda mejor tratando el proceso metabólico subyacente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9: CD010120.

A2. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, et al. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8: CD006190.

A3. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10: CD006077.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

274

FIBROMIALGIA, SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA Y DOLOR MIOFASCIAL

ROBERT M. BENNETT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La fibromialgia (FM) y el síndrome de fatiga crónica (SFC) son cuadros polisintomáticos definidos, respectivamente, por sus características principales de dolor generalizado crónico y fatiga idiopática crónica. Aunque existe una superposición considerable de la sintomatología entre la FM y el SFC, por lo general se consideran trastornos distintos. El dolor miofascial es un síntoma generalizado que suele ser de remisión espontánea. Cuando se vuelve persistente, acentúa y perpetúa la fatiga crónica y la FM.

FIBROMIALGIA

EPIDEMIOLOGÍA

El dolor musculoesquelético crónico tiene una prevalencia de en torno al 20% en la población general. Se subdivide en dolor regional crónico, con una prevalencia alrededor del 25%, y dolor generalizado crónico, con una prevalencia aproximada del 10%.

La FM se considera una variante de dolor generalizado crónico y tiene una prevalencia alrededor del 2% en la mujer y del 0,5% en el hombre. La FM aumenta progresivamente con la edad, de modo que alrededor del 12% de las mujeres están afectadas en la séptima década de vida. El dolor musculoesquelético crónico se asocia a deterioro del estado general de salud y los pacientes con FM se encuentran peor que los afectados por dolor generalizado crónico o dolor regional crónico. La prevalencia de FM en el ámbito sanitario es muy elevada, con un 20-30% de las consultas de reumatología en EE. UU. solicitadas por este motivo.

BIOPATOLOGÍA

Existen evidencias convincentes de que en la FM el dolor es causado por un proceso sensitivo anómalo en el sistema nervioso central (fig. 274-1).[1] Tal proceso se denomina habitualmente *sensibilización cortical* y es provocado por la amplificación de los estímulos sensitivos periféricos y por un defecto de la regulación inhibidora descendente desde el mesencéfalo.[2] La amplificación de la aferencia sensitiva periférica se aprecia con facilidad, por aumento de la actividad en las áreas somatosensitivas encefálicas en la resonancia magnética (RM) en las personas con FM comparadas con testigos sanos. La sensibilización central es consecuencia de una hiperexcitabilidad neuronal persistente que se mantiene bastante después de que la aferencia sensibilizante original haya desaparecido. La fisiopatología de este fenómeno está basada, en parte, en la suma temporal de impulsos nerviosos. Ello se produce cuando las fibras del dolor (C amielínicas) se estimulan de manera repetitiva a una velocidad superior a un impulso cada 3 s. A nivel bioquímico, esta estimulación induce despolarización de los receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA), que provoca cambios de transcripción que afectan al procesamiento del dolor. De este modo, la aferencia dolorosa persistente puede causar con el paso del tiempo una sensibilización central en algunas personas, basada probablemente en parte en una predisposición genética.[3]

Se cree que la aparición frecuente de FM a partir de estados dolorosos focales, como artritis reumatoide, lesiones postraumáticas y endometriosis, es consecuencia de una aferencia nociceptiva crónica que estimula cambios neuroplásticos centrales.

El sistema descendente del dolor, que empieza en el núcleo gris periacueductal del mesencéfalo y termina en el asta posterior, es importante para regular la transmisión de impulsos nerviosos al encéfalo. Este sistema inhibidor es defectuoso en los pacientes con FM. La activación de los núcleos mesencefálicos implicados en este sistema se produce en respuesta a opioides, endorfinas, emociones y placebo. Esta regulación aumenta o disminuye el proceso sensitivo y, en parte, es inherente a la influencia mental en la experiencia del dolor.

El conocimiento del fundamento biológico de la sensibilización central ha proporcionado una explicación de la asociación frecuente de la FM a otros trastornos, como síndrome del intestino irritable, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad química múltiple y cefaleas diarias crónicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con FM tienen siempre el síntoma fundamental de dolor generalizado, pero también presentan otros síntomas diversos (tabla 274-1).[4]

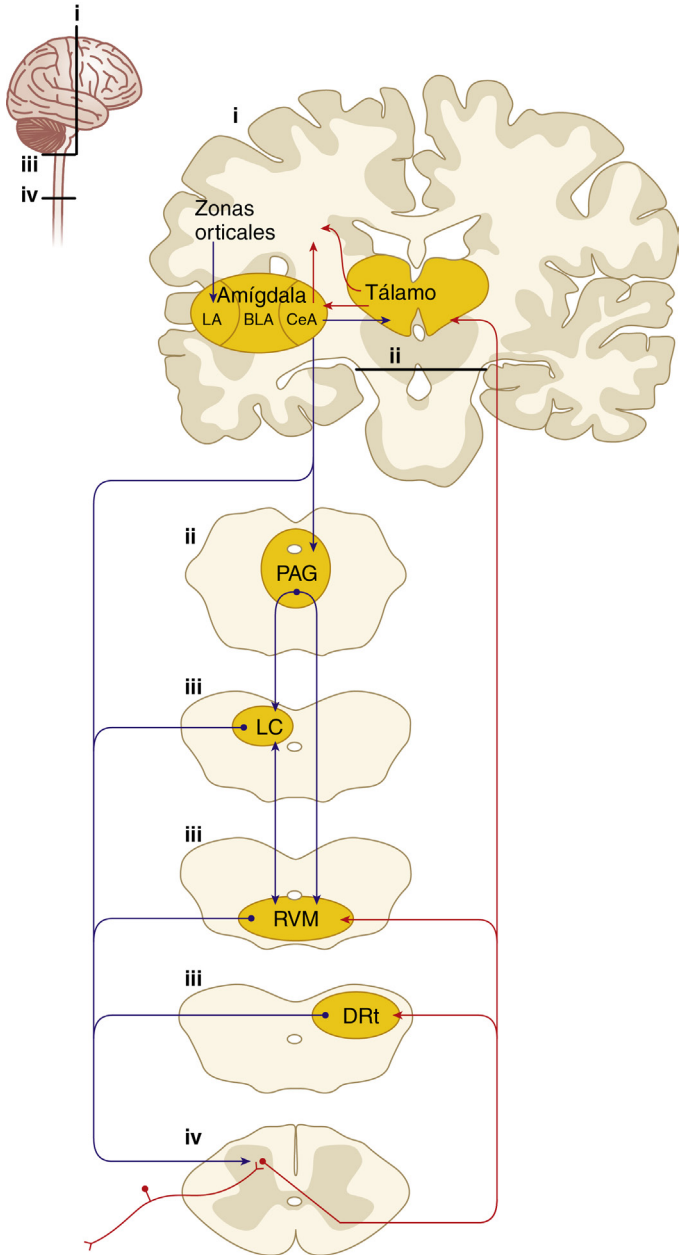

FIGURA 274-1. Neuroanatomía de las vías del dolor. Los impulsos nociceptivos entran en el asta posterior de la médula espinal a través de fibras aferentes primarias, que sinapsan con neuronas de transmisión. Las fibras de proyección ascienden por el haz espinotalámico del lado contrario. Las proyecciones ascendentes llegan al tálamo y las proyecciones colaterales alcanzan también los núcleos mesencefálicos, como el núcleo reticular dorsal bulbar (DRt), la región anterosuperomedial del bulbo raquídeo (RVM) y la sustancia gris periacueductal (PAG) mesencefálica. Las proyecciones descendentes desde DRt son un elemento clave de la vía de controles inhibidores de nocicepción difusa (DNIC). Las proyecciones anteriores desde el tálamo llegan a las áreas corticales y a la amígdala. La parte capsular externa de la región capsular externa de la amígdala cerebral (CeA; «amígdala nociceptiva») recibe impulsos nociceptivos del tronco encefálico y la médula espinal. Los impulsos del tálamo y la corteza entran por la amígdala lateral (LA) y basolateral (BLA). La CeA envía impulsos eferentes a las zonas corticales y al tálamo, donde se integran las percepciones cognitiva y consciente del dolor. La regulación descendente del dolor se realiza mediante proyecciones hasta la PAG, que también recibe impulsos de otras zonas, como el hipotálamo, y comunica con el RVM y con otros núcleos del bulbo raquídeo que envían proyecciones descendentes al asta posterior de la médula espinal mediante el fascículo longitudinal dorsal (DLF). El locus cerúleo (LC) noradrenérgico recibe impulsos de la PAG, comunica con el RVM y envía proyecciones inhibidoras noradrenérgicas descendentes a la médula espinal. Las proyecciones antinociceptivas y pronociceptivas que llegan a la médula espinal desde el RVM regulan, de manera positiva y negativa, los impulsos nociceptivos y forman un sistema regulador endógeno del dolor. Los haces ascendentes *(rojo)* y descendentes *(azul)* se representan de manera esquemática. Las áreas marcadas como «i-iv» en el diagrama pequeño se corresponden con los detalles etiquetados del diagrama más grande. (Tomado de Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010;120[11]:3779-3787.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 274-1 SÍNTOMAS AUTORREFERIDOS EN FIBROMIALGIA

SÍNTOMA PRESENTE	FRECUENCIA (%)
Lumbalgia	63
Cefaleas recurrentes	47
Artritis	46
Espasmo muscular	46
Hormigueo	46
Problemas de equilibrio	45
Síndrome del intestino irritable	44
Entumecimiento	44
Fatiga crónica	40
Meteorismo	40
Depresión	40
Ansiedad	38
Problemas en los senos paranasales	37
Trastornos dentales	32
Piernas inquietas	32
Acúfenos	30
Dolor mandibular	29
Problemas vesicales	26
Exantemas	25

Tomado de Bennett RM, Jones J, Turk DC, et al. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:27.

Dolor

Los síntomas fundamentales de la FM son el dolor generalizado crónico y la rigidez. De manera característica, el primero se describe como dolor sordo constante que empeora con la actividad muscular. El dolor relacionado con la FM suele percibirse como originado en los músculos. Sin embargo, muchos pacientes padecen asimismo artralgia sin signos objetivos de artritis.

Fatiga

La fatigabilidad fácil por esfuerzo físico, esfuerzo mental y factores estresantes psicológicos es característica de la FM. Los pacientes con SFC tienen muchas similitudes con los pacientes con FM. Alrededor del 75% de los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de SFC cumplen también los de FM.

Trastornos del sueño

Los pacientes con FM se caracterizan por el sueño no reparador. Se despiertan cansados, incluso si duermen de manera continua durante 8-10 h. Muchos tienen un patrón electroencefalográfico α-δ, que indica que nunca alcanzan las fases reparadoras de sueño sin movimientos oculares rápidos. Un sueño nocturno inadecuado va seguido a menudo de empeoramiento de los síntomas de FM al día siguiente. El síndrome de piernas inquietas y el trastorno de movimiento periódico de las extremidades asociado están presentes en el 60% de los casos de FM. En todos los pacientes con FM está justificada una evaluación meticulosa de estos trastornos y, específicamente, de la apnea del sueño.

Disfunción cognitiva

La disfunción cognitiva es un síntoma destacado en muchos pacientes con FM. Con frecuencia describen dificultades de memoria operativa, memoria semántica, concentración, análisis lógico y motivación. Se ha calculado que el déficit de memoria operativa en la FM equivale a 20 años de envejecimiento. Estudios recientes han demostrado que estos déficits neurocognitivos se correlacionan con la morfología encefálica local en el lóbulo frontal y en la circunvolución cingular anterior.

Tensión psicológica

Sufrir un trastorno doloroso crónico, por lo general sin cura en la actualidad, produce una crisis existencial. En torno al 30% de los pacientes con FM padecen una notable depresión en algún momento y alrededor del 60% presentan prevalencia de enfermedad depresiva a lo largo de su vida. Aunque los trastornos psiquiátricos son frecuentes en los pacientes con FM, no están relacionados intrínsecamente con la fisiopatología de la enfermedad. El tratamiento efectivo de la depresión con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) no elimina el dolor. Los pacientes con FM están expuestos a mayor riesgo de suicidio y de ideas suicidas.[5] La FM y la depresión tienen tendencia familiar, lo que indica predisposición genética subyacente.

Problemas asociados

Los pacientes con FM tienen a menudo otros trastornos dolorosos que comparten características parecidas, como ausencia de una causa conocida, asociación a trastornos del estado de ánimo y ausencia de cura conocida. Estos trastornos acompañantes suelen denominarse *síndromes sensitivos centrales* y comprenden síndrome del intestino irritable, síndrome de vejiga hiperactiva, trastorno por dolor temporomandibular, dolor pélvico crónico, cefaleas diarias crónicas y síndrome de hipersensibilidad química múltiple.

Anamnesis

Inicio y mantenimiento de la fibromialgia

La FM no suele surgir «de la nada». Muchos pacientes relacionan el inicio con una lesión aguda, sobrecarga repetitiva, estrés persistente, infecciones y exposición a toxinas. Con cierta frecuencia, un estado doloroso regional evoluciona a FM. La FM es a menudo concurrente con otros trastornos dolorosos, como artritis reumatoide, migraña, lumbalgia, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal, endometriosis y artrosis. Cada vez hay más evidencias que demuestran que la FM es frecuente en víctimas de un trastorno por estrés postraumático. Por ejemplo, tanto la FM como el SFC fueron diagnósticos frecuentes en militares que intervinieron en la Operación Tormenta del Desierto, en 1991. Una anamnesis meticulosa y empática detecta con frecuencia maltrato infantil y abusos sexuales.

DIAGNÓSTICO

El patrón de referencia diagnóstico actual de la FM está basado en los criterios de clasificación del American College of Rheumatology.[6] Estos criterios mantienen como requisitos principales la presencia de síntomas persistentes de 3 meses de duración como mínimo y dolor generalizado acompañado de dolor con la palpación en 11 o más de 18 puntos sensibles examinados.

A continuación se exponen nueve puntos gatillo con la palpación bilaterales:

Occipucio: bilateral, en las inserciones musculares suboccipitales.
Cervical bajo: bilateral, en la cara anterior de los espacios intertransversos C5-C7.
Trapecio: bilateral, en el punto medio del borde superior.
Supraespinoso: bilateral, en los orígenes, por encima de la espina de la escápula cerca del borde medial.
Segunda costilla: bilateral, en la segunda unión costocondral justo lateral a las uniones sobre las superficies superiores.
Epicóndilo: bilateral, 2 cm distal al epicóndilo.
Glúteo: bilateral, en el cuadrante superoexterno de la nalga en el pliegue anterior del músculo.
Trocánter mayor: bilateral, posterior a la prominencia trocantérea.
Rodilla: bilateral, en la almohadilla grasa medial proximal a la línea articular.

Los criterios más recientes descartan un diagnóstico basado en la combinación de síntomas y localizaciones del dolor frecuentes, ya que en la práctica clínica de detección de la fibromialgia se realiza pocas veces una evaluación de los puntos gatillo con la palpación. La figura 274-2 muestra un ejemplo de estos criterios, que tienen una precisión diagnóstica del 80%.

La FM no es un diagnóstico de exclusión. Por tanto, las pruebas de laboratorio y de imagen no son útiles al establecer el diagnóstico, aunque se utilizan con frecuencia en la evaluación de causas de dolor periférico concomitantes y de los síntomas acompañantes.

TRATAMIENTO Tto

Para que el tratamiento de la FM logre un resultado satisfactorio, es necesario un análisis exhaustivo, basado en un modelo psicosocial de la enfermedad. En la figura 274-3 se enumeran los aspectos principales del tratamiento que precisan atención.[7]

Información

Hay pruebas de que una formación educativa avanzada se asocia a mejor pronóstico en muchas enfermedades crónicas, como la FM. La información tiene un efecto positivo mediante medidas cognitivas conductuales, como fijación de objetivos y reafirmación de prioridades. Los pacientes informados tienen más probabilidades de adoptar una actitud activa de autocuidado.

Dolor

Al analizar el tratamiento del dolor en la FM, es lógico centrarse en las áreas principales de procesamiento del dolor, es decir, la generación de dolor periférico y las vías dolorosas centrales. No existe una patología tisular específica de la FM, al menos en los tejidos periféricos. Sin embargo, cuando el sistema nervioso central se sensibiliza, no solo se perciben como más dolorosos los generadores de dolor periférico, sino que, además, estos prolongan y amplifican los cambios neuroplásticos centrales. Por tanto, una medida inicial esencial para tratar el dolor

booksmedicos.org

Lista de localización del dolor (LLD):

Instrucciones: para cada uno de estos 28 puntos, seleccione las localizaciones en las que ha tenido dolor persistente los últimos 7 días. La puntuación va de 0 a 28.

Cuello	Columna cervical izquierda	Muñeca derecha	Muslo izquierdo
Mandíbula derecha	Columna lumbar derecha	Muñeca izquierda	Rodilla derecha
Mandíbula izquierda	Columna lumbar izquierda	Mano derecha	Rodilla izquierda
Columna dorsal	Hombro derecho	Mano izquierda	Tobillo derecho
Cara anterior del tórax	Hombro izquierdo	Cadera derecha	Tobillo izquierdo
Columna lumbar	Brazo derecho	Cadera izquierda	Pie derecho
Columna cervical derecha	Brazo izquierdo	Muslo derecho	Pie izquierdo

Cuestionario de efecto de los síntomas de 10 apartados (SIQR):

Instrucciones: de cada una de las 10 preguntas siguientes, marque un cuadro que indique mejor la intensidad de los síntomas frecuentes siguientes durante los últimos 7 días. Divida la puntuación total de los síntomas (0-100) por 2 (es decir, los límites son de 0 a 50).

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1.	*Dolor*	Sin dolor	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Dolor insoportable
2.	*Energía*	Pérdida de energía	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Sin energía
3.	*Rigidez*	Sin rigidez	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Rigidez intensa
4.	*Sueño*	Se despierta descansado	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Se despierta muy cansado
5.	*Depresión*	Sin depresión	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Muy deprimido
6.	*Problemas de memoria*	Buena memoria	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Muy mala memoria
7.	*Ansiedad*	Sin ansiedad	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Muy ansioso
8.	*Dolor al tacto*	Sin dolor al tacto	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Dolor intenso al tacto
9.	*Problemas de equilibrio*	Sin desequilibrio	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Desequilibrio grave
10.	*Sensibilidad a ruidos altos, luces brillantes, olores y frío*	Sin sensibilidad	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Sensibilidad extrema

Criterios:

Un paciente que cumple las características siguientes tiene una probabilidad alta de presentar FM:*

1. **Los síntomas y las localizaciones del dolor han persistido durante los últimos 3 meses como mínimo**
2. **Puntuación de localización del dolor ≥ 17**
3. **Puntuación de síntomas SIQR ≥ 21**

* • *Los pacientes con fibromialgia presentan un espectro continuo de síntomas; un diagnóstico basado en un límite numérico estricto es erróneo.*
• *La presencia de otro trastorno doloroso o de síntomas relacionados no descarta el diagnóstico de fibromialgia*
• *Siempre es necesaria una evaluación clínica meticulosa para identificar cualquier afección que puede ser responsable por completo de los síntomas del paciente y/o puede contribuir a la gravedad de los síntomas.*

FIGURA 274-2. Criterios diagnósticos de fibromialgia alternativos.[4] (Tomado de Bennett RM, Friend R, Marcus D, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1364-1373.)

de la FM es identificar y tratar de manera efectiva todos los generadores de dolor periférico, que habitualmente comprenden artritis periférica, artritis en la cabeza/tronco, estenosis vertebral, puntos gatillo miofasciales, dolor neuropático, cefaleas vasculares, dolor visceral (p. ej., por síndrome del intestino irritable, vejiga hiperactiva), dolor posquirúrgico y síndromes de dolor pélvico (p. ej., endometriosis).

El tratamiento de la sensibilización central empieza por lo general con antidepresivos heterocíclicos (AHC) como la amitriptilina, la trazodona, la ciclobenzaprina o la nortriptilina (cap. 397). Hay datos que indican que los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y de noradrenalina (p. ej., venlafaxina, duloxetina, milnaciprán) son más eficaces para el dolor de la FM. Tanto la duloxetina como el milnaciprán están aprobados por la FDA para tratar la FM. Es importante recordar que el mecanismo de acción de estos fármacos es independiente del efecto antidepresivo y se debe a la estimulación del sistema descendente del dolor que se origina en el tronco encefálico y emplea la serotonina y la noradrenalina como neurotransmisores en las sinapsis del asta posterior. Va en aumento el uso de algunos antiepilépticos, como la gabapentina, la pregabalina y el topiramato, en la FM y en otros estados de dolor crónico, porque inhiben la liberación presináptica de glutamato y regulan la activación de los receptores NMDA. La pregabalina ha sido efectiva en estudios aleatorizados[A1] y está aprobada por la FDA para la FM. Los hipnóticos sedantes, como el zolpidem y la zopiclona, son útiles con frecuencia para abordar el sueño no reparador, pero no para el dolor. Por el contrario, el oxibato sódico, un fármaco utilizado para la narcolepsia aprobado por la FDA, mejora no solo el sueño, sino también el dolor, la rigidez y la fatiga, aunque no está aprobado para la FM.

Los opioides se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la FM, pero no hay estudios a largo plazo. Los opioides no deben ser los analgésicos de primera línea. Sin embargo, deben utilizarse si han fracasado analgésicos menos potentes. El tramadol ha demostrado su utilidad para disminuir el dolor de la FM en dos estudios comparativos. El tramadol es un agonista opioide débil que, además, inhibe la recaptación de serotonina y de noradrenalina en el asta posterior. Se metaboliza por medio del CYP2D6, igual que muchos antidepresivos. Los pacientes con FM que toman tramadol o algún antidepresivo metabolizado por CYP2D6 corren riesgo de presentar un síndrome por serotonina (cap. 434). La comprobación minuciosa de la medicación concomitante es un requisito previo importante al prescribir algún medicamento nuevo, sobre todo en los pacientes difíciles de tratar que con frecuencia toman varios fármacos.

Fatiga

Siempre debe realizarse una investigación de una causa tratable de fatiga (e-tabla 274-1). Las causas tratables frecuentes de fatiga crónica en los pacientes con FM son una dosis inapropiada de medicamentos, depresión, desacondicionamiento aeróbico, trastornos primarios del sueño (p. ej., apnea del sueño), sueño no reparador, trastorno inflamatorio concomitante e hipotensión de origen nervioso. Igual que en el SFC, en la FM se desconoce la causa subyacente de la fatiga *primaria*. El oxibato sódico, el metilfenidato y el modafinilo han sido efectivos para tratar la fatiga en ciertos casos de FM.

Sueño

Una dosis baja de AHC, sobre todo de trazodona y de ciclobenzaprina, es la base del tratamiento farmacológico del sueño en pacientes con FM. Algunos pacientes no toleran los AHC porque producen un grado inaceptable de somnolencia diurna o de aumento del peso. En ellos son útiles los medicamentos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

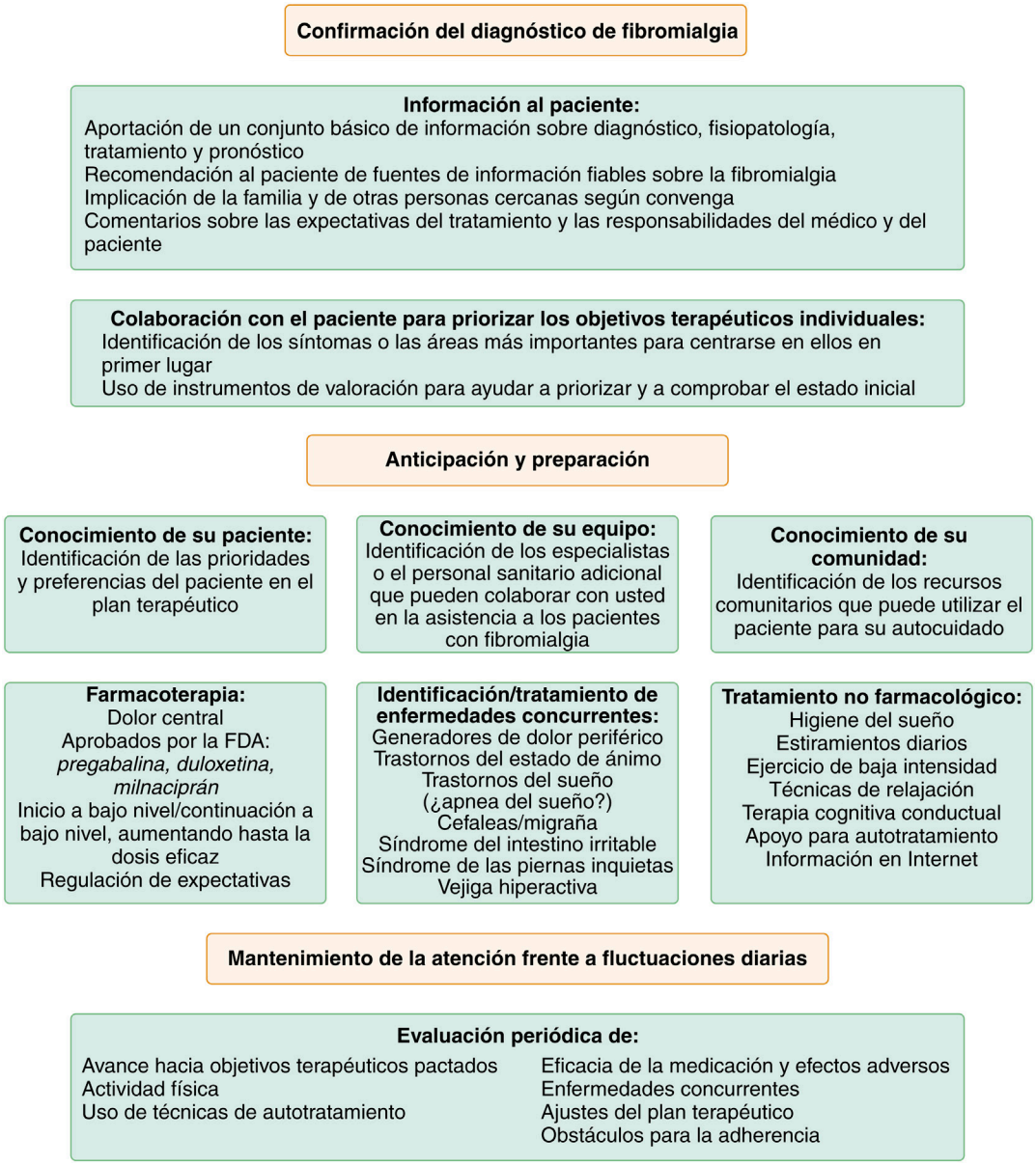

FIGURA 274-3. Algoritmo terapéutico para la fibromialgia. (Modificado de Arnold LM, Clauw DJ, Dunegan LJ, Turk DC. A framework for fibromyalgia management for primary care providers. *Mayo Clin Proc.* 2012;87[5]:488-496.)

parecidos a las benzodiacepinas de acción corta, como el zolpidem, el zaleplón y la eszopiclona. El oxibato sódico está demostrando su utilidad para mejorar el sueño no reparador en la FM. Alrededor del 25% de los hombres y del 15% de las mujeres con FM sufren apnea del sueño (cap. 405), que habitualmente precisa tratamiento mediante presión positiva continua en las vías respiratorias o abordaje quirúrgico. Los trastornos del sueño más frecuentes con diferencia en la FM son el síndrome de piernas inquietas o el trastorno por movimiento periódico de las extremidades. El tratamiento consiste en agonistas de la dopamina, como la L-dopa/carbidopa, el pramipexol o el ropinirol.

Tensión psicológica

Los factores estresantes relacionados con problemas psicosociales/económicos son frecuentes en los pacientes con FM. En ellos es importante la intervención psicológica para mejorar el centro interno de control y la capacidad de resolución de problemas. La terapia cognitiva conductual es especialmente apropiada para lograr estos cambios, aunque no altera el dolor.[A2] Aunque en los pacientes con FM se usan con frecuencia antidepresivos para el dolor y los trastornos del sueño, las dosis suelen ser insuficientes para la enfermedad depresiva.

Desacondicionamiento

La FM empeora siempre por un esfuerzo excesivo. Sin embargo, un programa gradual meticuloso de acondicionamiento aeróbico y estiramiento es un elemento esencial de un plan terapéutico efectivo para la FM. Se ha comprobado que el estiramiento diario, andar de manera progresiva y el entrenamiento de fuerza simple son componentes importantes del tratamiento de la FM. En general, el ejercicio debe añadirse de manera gradual al programa *después* de lograr cierta mejora del dolor, el sueño y la depresión.

Disfunción endocrina

No hay evidencias fiables de que un trastorno endocrino pueda ser la causa principal de la FM. Sin embargo, algunos trastornos frecuentes, como el hipotiroidismo y los síntomas menopáusicos, empeoran a menudo el dolor y la fatiga, y a veces es conveniente realizar una prueba con tratamiento restitutivo. Un subgrupo de pacientes con FM presenta una carencia de hormona de crecimiento del adulto y exhibe una respuesta adecuada al tratamiento con hormona de crecimiento.

PRONÓSTICO

Los síntomas de la FM persisten por lo general durante muchos años. Un estudio longitudinal desarrollado en EE. UU. durante 5 años, en 1.550 pacientes con FM que recibieron tratamiento convencional aplicado por reumatólogos, puso de manifiesto una mejora considerable en un 10%, de los casos y una moderada en un 15%, así como un empeoramiento de los síntomas en el 39% de los participantes. La mayoría de los pacientes mantuvieron un nivel alto de síntomas y tensión autocomunicados, y alrededor del 25% tenían tendencia a la mejora.[8] En general, es previsible que los medicamentos recomendados logren una mejora del 30% en el 30% de los pacientes aproximadamente. La dificultad para aceptar un diagnóstico de FM, la hipervigilancia,

booksmedicos.org

TABLA 274-2 SÍNTOMAS AUTORREFERIDOS EN EL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

SÍNTOMA	FRECUENCIA (%)
Sueño no reparador	97
Problemas de memoria/concentración	94
Dolor en dos o más articulaciones	90
Dolor muscular	89
Malestar muscular	87
Dificultad para pensar	85
Problemas de sueño	85
Fatiga después del ejercicio (> 24 h)	81
Artralgia migratoria	76
Debilidad muscular idiopática	75
Intolerancia al ejercicio	72
Ansiedad	71
Malestar después del ejercicio (> 24 h)	69
Sudor/frialdad en las manos y los pies	66
Sensibilidad a la luz/sonido	66
Cefaleas	65
Intolerancia a estar sobre sus pies	61
Dificultad de comprensión	58
Dolor de garganta	57
Ganglios linfáticos dolorosos en el cuello/axila	57
Depresión	56
Confusión o desorientación	55
Febrícula o escalofríos	53
Migraña	28

Tomado de Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med.* 2011;9:91.

un grado alto de tensión psicológica y un apoyo social escaso son factores que contribuyen al mal pronóstico. Las consecuencias del dolor, la fatiga y la disfunción cognitiva ejercen una influencia negativa en el rendimiento a largo plazo al realizar tareas físicas y mentales. Las actividades cotidianas son más prolongadas para los pacientes con FM, que necesitan más tiempo para «ponerse en marcha» por la mañana y a menudo precisan períodos de descanso adicionales durante el día.

SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

El SFC, denominado también encefalomielitis miálgica (EM), es un trastorno poco conocido caracterizado por inicio subagudo de fatiga incapacitante y otros síntomas definitorios (tabla 274-2).[9] En general no hay pruebas diagnósticas definitivas ni tratamientos eficaces.

EPIDEMIOLOGÍA

La fatiga es un síntoma frecuente. Casi un 50% de las personas afirman «sentirse fatigadas» en los estudios de población y, de hecho, la fatiga es uno de los motivos de consulta más frecuentes en atención primaria. En una serie de 1.000 pacientes consecutivos en atención primaria, el 8,5% presentaban fatiga debilitante de 6 meses o más de duración sin causa aparente. Solo el 15% cumplían la definición clínica de SFC mostrada en la tabla 274-3. En muchos casos, la fatiga tiende a remitir de modo espontáneo o las causas son evidentes por sí mismas (p. ej., descanso insuficiente, enfermedad física, depresión o insomnio). Por otra parte, el SFC confirmado es relativamente infrecuente, con una frecuencia del 0,006 al 3% en distintos estudios de población. El SFC se diagnostica de manera predominante en mujeres de 30-55 años. Por lo general tienen un grado funcional elevado antes del inicio de la enfermedad.

BIOPATOLOGÍA

No se conoce bien la causa del SFC. Muchos artículos científicos vinculan el SFC con infecciones crónicas, aunque la mayoría no han sido analizados con meticulosidad. Aunque muchos pacientes con SFC refieren sueño no reparador, los estudios polisomnográficos a este respecto no han sido concluyentes (cap. 405). La similitud entre el SFC y la enfermedad de Addison inicial ha promovido muchos estudios neuroendocrinos, que no han conseguido detectar una carencia endocrina tratable. Alrededor del 30% de los pacientes con SFC presentan resultados anómalos en la prueba de la mesa inclinada, con signos de disfunción autónoma, como hipotensión de origen nervioso o síndrome de taquicardia ortostática postural. Ello puede tener relevancia en algunos pacientes, si bien el tratamiento con fludrocortisona no fue efectivo en un estudio amplio comparativo con placebo. Numerosos estudios han propuesto un grado bajo de estimulación inmunitaria en el SFC, y las anomalías más frecuentes son la disminución de la función de las células citolíticas naturales y el aumento del número de los linfocitos T citotóxicos. Sin embargo, estos hallazgos carecen de utilidad diagnóstica y la mejora clínica no se ha asociado a cambios significativos en los marcadores inmunitarios. Las evaluaciones psicológicas exhaustivas en pacientes con SFC no han puesto de relieve un denominador común psiquiátrico. La RM[10] ha detectado disminuciones considerables del volumen de sustancia gris compatibles con la pérdida de memoria, y también ha mostrado anomalías mínimas en el procesado visual y diferencias entre las acciones pretendidas y los movimientos consiguientes (e-fig. 274-1).[11]

TABLA 274-3 CRITERIOS DE 1994 DEL GRUPO INTERNACIONAL DE ESTUDIO DEL SFC

El diagnóstico de SFC requiere las características siguientes:

1. Fatiga crónica persistente (6 meses como mínimo) o fatiga crónica idiopática intermitente, con recidivas, o con un inicio concreto, y no como consecuencia de esfuerzos recientes. La fatiga no mejora con el reposo y disminuye de manera sustancial el grado de actividad previo del paciente.
2. Exclusión de otras enfermedades que causen fatiga crónica *más* cuatro de los ocho criterios menores siguientes presentes de manera concurrente durante 6 meses o más, después del inicio de la fatiga:
   - A. Deterioro reciente de la memoria o la concentración
   - B. Dolor al tragar
   - C. Ganglios linfáticos axilares o cervicales dolorosos
   - D. Dolores musculares
   - E. Artralgia sin inflamación
   - F. Cefalea con un patrón nuevo o aumento de intensidad
   - G. Sueño que no mejora después del reposo
   - H. Malestar después de esfuerzo, prolongado durante más de más de 24 h

Tomado de Morris G, Maes M. Case definitions and diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: from clinical-consensus to evidence-based case definitions. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(3):185-199.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma principal es un inicio repentino de fatiga debilitante que altera de manera considerable las actividades cotidianas, la capacidad de trabajo y las relaciones sociales. Por lo general, estos pacientes presentan un estado de salud excelente inmediatamente antes del inicio de la fatiga, que a menudo es precedido por un pródromo seudogripal. Los síntomas indicativos de etiología infecciosa son febrícula, sudores nocturnos, dolor en la palpación de los ganglios linfáticos cervicales, dolor de garganta, mialgias y cefaleas. Igual que en la FM, muchos pacientes con SFC refieren dolor musculoesquelético generalizado, disfunción cognitiva, síndrome del intestino irritable, trastornos por dolor temporomandibular, sueño no reparador y sensibilidad química múltiple (v. tabla 274-2).

DIAGNÓSTICO

Hay varias definiciones de SFC. Ello ha provocado distintas descripciones clínicas según los criterios empleados. Los más ampliamente utilizados son los del Grupo Internacional del Estudio del SFC, de 1994.[12] Aunque la definición de FM no contiene criterios de exclusión, la definición del SFC excluye a los pacientes con trastornos físicos que causan fatiga como depresión melancólica, trastornos psicóticos, drogadicción y obesidad grave (índice de masa corporal > 40). Es importante evaluar de manera sistemática al paciente para detectar causas tratables de fatiga, porque el SFC no es un diagnóstico de exclusión (v. e-tabla 274-1).

TRATAMIENTO

Tto

En la actualidad, no existe ninguna intervención farmacológica comúnmente aceptada para los pacientes con SFC. Los antidepresivos (AHC e ISRS) son poco eficaces, aunque dos estudios han hallado un efecto ligero con inhibidores de la monoaminooxidasa en los pacientes con síntomas vegetativos notables. Los pacientes con sospecha de SFC precisan una evaluación de salud general para descartar causas tratables de fatiga (p. ej., apnea del sueño, hipotiroidismo, infección crónica, anemia, hipotensión ortostática). Los pacientes con enfermedades crónicas poco definidas precisan una confirmación de que tienen una enfermedad real y de que el médico les proporcionará una asistencia continua empática. La información es un componente esencial del tratamiento del SFC.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Aceptar una enfermedad crónica, evitar una actitud catastrófica y fomentar la actividad son facetas importantes para convivir con el SFC.[13] Estos problemas mejoran a menudo con terapia cognitiva conductual.[14] La clave del tratamiento es involucrar al paciente en un programa gradual de ejercicio aeróbico suave.

PRONÓSTICO

El pronóstico de recuperación completa oscila entre el 0 y el 37% de los casos. Las tasas de mejora notable varían entre el 6 y el 62%. Los pacientes más jóvenes y los que no tienen un trasfondo psiquiátrico o catastrófico considerable tienen el mejor pronóstico.

DOLOR MIOFASCIAL

El dolor originado en el músculo es una experiencia humana generalizada. La mayoría de las veces se debe a un *macrotraumatismo* (es decir, rotura o distensión muscular) o a un *microtraumatismo* (es decir, lesión a nivel del sarcómero por uso repetitivo o esfuerzo excesivo del músculo). Después del reposo apropiado, el dolor desaparece habitualmente en un período de pocos días a semanas. En algunos pacientes, se genera un foco de dolor persistente con las características de un punto gatillo miofascial. Hay que sospechar este diagnóstico si el paciente refiere dolor focal, que empeora al usar el músculo, o por factores de estrés psicológico, que aumentan la tensión muscular. Los puntos gatillo miofasciales intervienen con frecuencia en los síndromes de dolor focal inespecífico, como lumbalgia, dolor mandibular, dolor pélvico y cefalea.[15]

Un punto gatillo miofascial es un punto bien delimitado de dolor con la palpación local en el interior de un músculo (fig. 274-4). La palpación pone de manifiesto habitualmente una induración en forma de cuerda denominada «banda tensa». En muchos pacientes, la palpación firme de esta zona causa dolor referido que reproduce los síntomas del paciente. Es importante recordar que el dolor referido desde un punto gatillo no sigue la distribución de una raíz nerviosa (es decir, no es dermatómico). Los puntos gatillo causan disfunción con frecuencia por restricción de la amplitud de movimiento y debilidad. Los músculos afectados presentan a menudo fatigabilidad fácil (tabla 274-4).

Los registros electromiográficos de los puntos gatillo muestran actividad espontánea de bajo voltaje parecida a los potenciales de punta, o espiga, de la placa motora. En el músculo normal, la despolarización de la placa motora inicia la liberación de iones calcio desde el retículo sarcoplásmico, que a su vez activa los elementos contráctiles miosina-actina («acoplamiento de contracción»). Se cree que las zonas de hiperexcitabilidad eléctrica en los puntos gatillo se deben a una contracción focal no fisiológica causada por la entrada de iones calcio en los sarcómeros dañados. Si no se «desactiva» este proceso, la utilización excesiva de trifosfato de adenosina puede producir una crisis energética local en el músculo lesionado y perpetuar así el problema. La RM funcional ha confirmado las características hiperalgésicas de los puntos gatillo miofasciales por aumento de actividad en las regiones encefálicas implicadas en el procesado de la intensidad del estímulo y del afecto negativo. La microdiálisis de focos de puntos gatillo ha mostrado, en comparación con el músculo adyacente, un pH más ácido y un aumento de citocinas inflamatorias, bradicinina, sustancia P y péptido relacionado con el gen de calcitonina.

Los factores citados habitualmente como predisponentes a la formación de puntos gatillo son desacondicionamiento, postura inadecuada, carga mecánica repetitiva, desequilibrio mecánico (p. ej., diferencia de longitud de las extremidades inferiores), trastornos articulares y sueño no reparador. El dolor muscular experimentado por los pacientes con FM es consecuencia a menudo del dolor originado en los puntos gatillo miofasciales y se amplifica mediante sensibilización central.[16] Se ha planteado la hipótesis de que el dolor miofascial es un importante «generador de dolor periférico» que en algunos pacientes con FM puede perpetuar y acentuar el proceso de sensibilización central. Los puntos gatillo con la palpación característicos utilizados para diagnosticar la FM son de hecho puntos gatillo miofasciales.

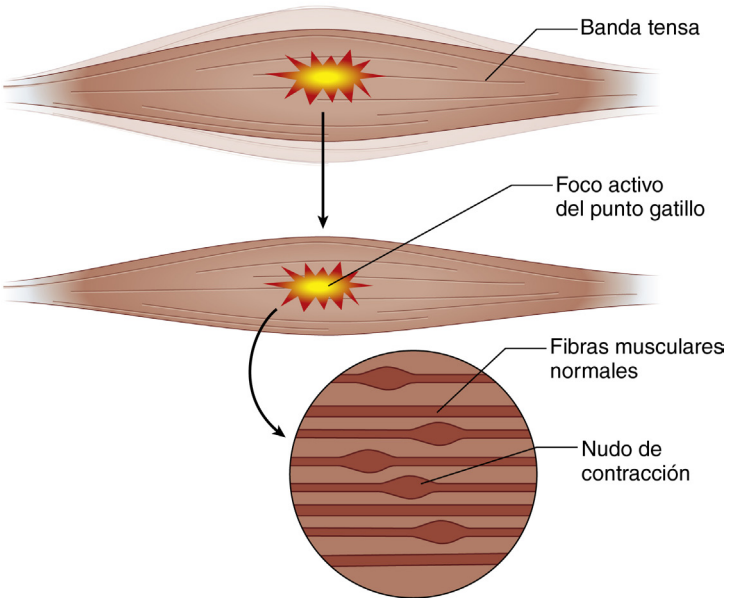

FIGURA 274-4. Representación esquemática de un punto gatillo miofascial. Ilustración de un complejo de punto gatillo tal y como se observa en un corte longitudinal del músculo. La ilustración superior representa un músculo con una banda tensa. La ilustración central representa una visión ampliada de una banda tensa que contiene el foco del punto gatillo activo. La ilustración inferior representa a mayor aumento la banda tensa y el foco del punto gatillo con nudos de contracción (unidades de sarcómero contraídas). Se cree que estos nudos de contracción son responsables de la nodularidad de la banda tensa. Para que la punción con aguja del punto gatillo miofascial sea efectiva es necesario perforar todos los nudos de contracción en el interior de la banda tensa. (Tomado de Bennett R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:427-445.)

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los puntos gatillo miofasciales se basa en estos principios:

Postura y ergonomía

Un aspecto importante de un tratamiento efectivo de los síndromes de dolor miofascial es corregir los factores predisponentes (v. anteriormente). Estos factores interfieren con la capacidad del músculo para recuperarse por completo y son la causa más frecuente de fracaso del tratamiento.

Estiramiento

La recuperación de la longitud de estiramiento completa del músculo rompe el vínculo entre crisis de disponibilidad de energía y contracción de los sarcómeros lesionados (v. anteriormente). Las técnicas de estiramiento más utilizadas son rociado y estiramiento con cloruro de etilo, acupresión, relajación postisométrica y masaje de amasamiento profundo.

Fortalecimiento

Los músculos con puntos gatillo suelen debilitarse por los efectos inhibidores del dolor. Es esencial un programa de fortalecimiento lentamente progresivo para recuperar la función completa, y reducir el riesgo de recidiva y de perpetuación de los puntos gatillo satélite.

Inyecciones en los puntos gatillo

Las inyecciones en un punto gatillo miofascial con una «técnica en abanico» tienen con frecuencia un efecto favorable y duradero. Aunque la punción seca es efectiva, el uso de un anestésico local (lidocaína al 1% o procaína al 1%) ayuda a confirmar la precisión de la inyección y consigue un alivio inmediato. La confirmación de la precisión de la inyección se consigue cuando el paciente señala que la entrada de la aguja en el punto gatillo reproduce su dolor. En los músculos superficiales se observa en ocasiones una respuesta de fasciculación local, signo adicional de una inyección precisa.

Medicación

El tratamiento de los puntos gatillo miofasciales es principalmente no farmacológico. Los antiinflamatorios no esteroideos y otros analgésicos suelen producir un alivio sintomático moderado. Igual que en la FM, los fármacos que regulan el dolor a nivel central son un complemento útil en los pacientes difíciles de tratar, sobre todo si se sospecha una sensibilización central.

ORIENTACIONES FUTURAS

Tanto la FM como el SFC constituyen un importante reto para la medicina moderna, por requerir la comprensión de toda una constelación de síntomas frecuentes, y a

TABLA 274-4 CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS DE UN PUNTO GATILLO MIOFASCIAL

- Punto focal de dolor con la palpación del músculo afectado
- Reproducción del dolor mediante palpación del punto gatillo (alrededor de 3 kg de presión)
- La palpación pone de manifiesto induración del músculo adyacente («banda tensa»)
- Frecuente seudodebilidad del músculo afectado (no atrofia)
- A menudo dolor referido con presión continua (duración mínima de 5 s) sobre el punto gatillo

booksmedicos.org

menudo incapacitantes, que se originan en el sistema nervioso central, pero que no pueden explicarse como un trastorno psicológico típico. La sensibilidad central demostrada en los pacientes con FM ha aportado información útil sobre el fundamento fisiológico del síntoma de dolor generalizado, pero no ha sucedido lo mismo en el conocimiento integral de la fatiga en la FM o en SFC. Los estudios recientes indican que ambos trastornos tienen una predisposición genética que interactúa con agresiones ambientales, como infecciones, traumatismos, focos miofasciales y estresantes psicológicos. En los próximos años deben iniciarse estudios epigenéticos destinados a aclarar la compleja interacción entre ambiente y genes. Ambos trastornos son ejemplos importantes de la necesidad de integrar el modelo biomédico clásico de enfermedad con las influencias psicosociales (es decir, un modelo biopsicosocial de enfermedad).

Bibliografía de grado A

A1. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA*. 2014;312:182-183.

A2. Bernardy K, Fuber N, Kollner V, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2010;37:1991-2005.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

275 ENFERMEDADES SISTÉMICAS QUE CURSAN CON ARTRITIS

STERLING G. WEST

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La artritis, las artralgias y las mialgias pueden ser manifestaciones significativas de varias enfermedades sistémicas y pueden ser síntomas de presentación de algunos de estos trastornos (tabla 275-1). La evaluación adecuada de estos síntomas osteomusculares, incluidas ciertas pruebas de laboratorio y radiografías, pueden proporcionar pistas para el diagnóstico precoz de estas enfermedades. Las biopsias sinoviales no suelen ser necesarias pero pueden ser diagnósticas. A continuación se ofrecen descripciones cortas de las manifestaciones artríticas de algunos trastornos sistémicos; en los capítulos dedicados a estas enfermedades se encuentra una exposición más detallada de cada entidad. Debido a la rareza de muchas de estas enfermedades, carecemos de tratamientos basados en pruebas aprobados por la Food and Drug Administration de EE. UU.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

Los pacientes con hepatitis autoinmunitaria de tipo I (cap. 149) pueden acudir con un síndrome análogo al del lupus eritematoso sistémico (LES; cap. 266). Los pacientes con el subgrupo de inicio temprano son con frecuencia mujeres jóvenes, con síntomas de poliartralgias y en ocasiones fiebre. El estudio de laboratorio puede mostrar leucopenia, anticuerpos antinucleares positivos (70-90%), aumento de la velocidad de sedimentación globular, gammapatía policlonal y aumento de las enzimas hepáticas. No suelen verse anticuerpos frente al ADN bicatenario, mientras que los anticuerpos frente al antígeno del músculo liso (actina F1) apoyan el diagnóstico. Las radiografías de las articulaciones muestran una tumefacción de los tejidos blandos sin erosiones ni deformidad. El dolor articular se resuelve con corticoesteroides para la hepatopatía. Los pacientes con hepatitis autoinmunitaria corren riesgo elevado de enfermedad autoinmunitaria concurrente.[1]

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Hasta el 50% de los pacientes con cirrosis biliar primaria (cap. 155) tiene otro trastorno autoinmunitario como la artritis reumatoide (AR), el síndrome de Sjögren, la esclerodermia limitada o la tiroiditis autoinmunitaria.[2] Además de los anticuerpos antimitocondriales, a menudo hay factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticentroméricos. Más del 10% de los pacientes con cirrosis biliar primaria tiene una artritis inflamatoria simétrica o asimétrica de articulaciones pequeñas. Al contrario que la AR, puede afectar a las articulaciones interfalángicas distales y raramente es erosiva o deformante. Otras manifestaciones osteomusculares son la osteomalacia relacionada con el déficit de vitamina D, la osteoporosis relacionada con la acidosis tubular renal y la osteoartropatía hipertrófica asociada a la hepatopatía.

TABLA 275-1 ENFERMEDADES SISTÉMICAS ASOCIADAS A LA ARTRITIS

ENFERMEDAD	PRUEBA*
ENFERMEDADES DIGESTIVAS	
Hepatitis autoinmunitaria	Enzimas asociadas al hígado, *ASMA*
Cirrosis biliar primaria	Fosfatasa alcalina, *Ac antimitocondriales*
Síndrome pancreatitis-artritis	Lipasa, amilasa, *TC abdominal*
Enfermedad de Whipple	*Biopsia tisular, tinción inmunohistoquímica tisular para* Tropheryma whipplei, *PCR para ADN de* T. whipplei
Enteropatía sensible al gluten	*Anticuerpos frente a la transglutaminasa, biopsia de intestino pequeño*
Enfermedad inflamatoria intestinal	Sangre oculta en heces, *colonoscopia*
Hepatitis B/hepatitis C	Enzimas asociadas al hígado, *pruebas serológicas de la hepatitis, crioglobulinas*
Artritis por derivación intestinal	*Crioglobulinas*
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS	
Hemofilia	TPT, *concentraciones de factores VIII y IX*
Hemoglobinopatías	HC, *electroforesis de la hemoglobina*
Hipogammaglobulinemia	Proteínas totales bajas, *SPEP, inmunoglobulinas*
Discrasias de plasmocitos	Proteínas totales altas, *SPEP, UPEP, IEF*
TRASTORNOS ENDOCRINOS	
Diabetes mellitus	Glucosa, *hemoglobina* A_{1c}
Trastornos tiroideos	TSH, *tiroxina*
Trastornos paratiroideos	Calcio, fósforo, *PTH*
Acromegalia	Radiografías, *hormona del crecimiento, IGF-1*
Hiperlipoproteinemia	Perfil lipídico
Enfermedad de Paget	Fosfatasa alcalina ósea específica, radiografías, *gammagrafía ósea*
NEOPLASIAS MALIGNAS	
Osteoartropatía hipertrófica	Radiografías (manos, muñecas, tórax)
Leucemia y linfoma	HC, LDH, *biopsia tisular/médula ósea*
Poliartritis carcinomatosa	*Cribado de cáncer*
Fascitis palmar y artritis	*CA-125, TC pélvica, cribado de cáncer*
OTRAS ENFERMEDADES	
Hemocromatosis	Estudios del hierro, radiografías, *gen HFE*
Reticulohistiocitosis multicéntrica	Radiografías, *biopsia cutánea/sinovial*
Sarcoidosis	Radiografía torácica, *concentración de ECA, biopsia tisular*
Enfermedad relacionada con la IgG4	Concentración sérica de IgG4, *histopatología del material de biopsia, incluyendo inmunotinción con IgG4*
Alcaptonuria	Radiografías, *concentración de ácido homogentísico en la orina*
Enfermedad de Fabry	Angioqueratomas, *concentración de α-galactosidasa A o mutación génica*
Policondritis recidivante	*Biopsia del cartílago*
Fibrosis quística	Radiografía torácica, *cloro en sudor, mutación del gen* CFTR
Tumor de células gigantes tenosinovial: tipo difuso (sinovitis vellonodular pigmentada difusa)	Análisis del líquido sinovial, *RM, biopsia sinovial*
Infecciones sistémicas	Cultivos, pruebas serológicas (RPR, VIH, VEB, parvovirus)

*Las pruebas enumeradas son pruebas de laboratorio y radiografías que se piden habitualmente; esta información debería proporcionar una pista sobre la enfermedad sistémica que puede ser la causa de los síntomas osteomusculares del paciente. Estas pruebas, junto a la anamnesis y la exploración física, deberían ir seguidas de más biopsias y pruebas específicas (enumeradas en cursiva) para confirmar el diagnóstico.

Ac = anticuerpo; ASMA = anticuerpo frente al músculo liso; CFTR = regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística; ECA = enzima convertidora de la angiotensina; HC = hemograma completo; IEF = inmunoelectroforesis; IGF-1 = factor de crecimiento insulínico 1; IgG4 = inmunoglobulina G4; LDH = lactato deshidrogenasa; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; PTH = hormona paratiroidea; RM = resonancia magnética; RPR = reagina plasmina rápida; SPEP = electroforesis de proteína sérica; TC = tomografía computarizada; TPT = tiempo de tromboplastina parcial; TSH = tirotropina; UPEP = electroforesis de proteínas en orina; VEB = virus de Epstein-Barr; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

Las artritis inflamatorias ocurren en el 60-90% de los pacientes con enfermedad de Whipple (cap. 140) y pueden preceder a otras manifestaciones clínicas durante años.[3] La afectación articular suele ser en forma de oligoartritis migratoria e intermitente y afectar a articulaciones grandes más que a las articulaciones pequeñas o a la columna, y dura desde varias horas a días. El líquido sinovial es inflamatorio con un predominio de células mononucleares. En ocasiones se ven nódulos subcutáneos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

menudo incapacitantes, que se originan en el sistema nervioso central, pero que no pueden explicarse como un trastorno psicológico típico. La sensibilidad central demostrada en los pacientes con FM ha aportado información útil sobre el fundamento fisiológico del síntoma de dolor generalizado, pero no ha sucedido lo mismo en el conocimiento integral de la fatiga en la FM o en SFC. Los estudios recientes indican que ambos trastornos tienen una predisposición genética que interactúa con agresiones ambientales, como infecciones, traumatismos, focos miofasciales y estresantes psicológicos. En los próximos años deben iniciarse estudios epigenéticos destinados a aclarar la compleja interacción entre ambiente y genes. Ambos trastornos son ejemplos importantes de la necesidad de integrar el modelo biomédico clásico de enfermedad con las influencias psicosociales (es decir, un modelo biopsicosocial de enfermedad).

Bibliografía de grado A

A1. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA*. 2014;312:182-183.

A2. Bernardy K, Fuber N, Kollner V, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2010;37:1991-2005.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

275 ENFERMEDADES SISTÉMICAS QUE CURSAN CON ARTRITIS

STERLING G. WEST

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La artritis, las artralgias y las mialgias pueden ser manifestaciones significativas de varias enfermedades sistémicas y pueden ser síntomas de presentación de algunos de estos trastornos (tabla 275-1). La evaluación adecuada de estos síntomas osteomusculares, incluidas ciertas pruebas de laboratorio y radiografías, pueden proporcionar pistas para el diagnóstico precoz de estas enfermedades. Las biopsias sinoviales no suelen ser necesarias pero pueden ser diagnósticas. A continuación se ofrecen descripciones cortas de las manifestaciones artríticas de algunos trastornos sistémicos; en los capítulos dedicados a estas enfermedades se encuentra una exposición más detallada de cada entidad. Debido a la rareza de muchas de estas enfermedades, carecemos de tratamientos basados en pruebas aprobados por la Food and Drug Administration de EE. UU.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

Los pacientes con hepatitis autoinmunitaria de tipo I (cap. 149) pueden acudir con un síndrome análogo al del lupus eritematoso sistémico (LES; cap. 266). Los pacientes con el subgrupo de inicio temprano son con frecuencia mujeres jóvenes, con síntomas de poliartralgias y en ocasiones fiebre. El estudio de laboratorio puede mostrar leucopenia, anticuerpos antinucleares positivos (70-90%), aumento de la velocidad de sedimentación globular, gammapatía policlonal y aumento de las enzimas hepáticas. No suelen verse anticuerpos frente al ADN bicatenario, mientras que los anticuerpos frente al antígeno del músculo liso (actina F1) apoyan el diagnóstico. Las radiografías de las articulaciones muestran una tumefacción de los tejidos blandos sin erosiones ni deformidad. El dolor articular se resuelve con corticoesteroides para la hepatopatía. Los pacientes con hepatitis autoinmunitaria corren riesgo elevado de enfermedad autoinmunitaria concurrente.[1]

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Hasta el 50% de los pacientes con cirrosis biliar primaria (cap. 155) tiene otro trastorno autoinmunitario como la artritis reumatoide (AR), el síndrome de Sjögren, la esclerodermia limitada o la tiroiditis autoinmunitaria.[2] Además de los anticuerpos antimitocondriales, a menudo hay factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticentroméricos. Más del 10% de los pacientes con cirrosis biliar primaria tiene una artritis inflamatoria simétrica o asimétrica de articulaciones pequeñas. Al contrario que la AR, puede afectar a las articulaciones interfalángicas distales y raramente es erosiva o deformante. Otras manifestaciones osteomusculares son la osteomalacia relacionada con el déficit de vitamina D, la osteoporosis relacionada con la acidosis tubular renal y la osteoartropatía hipertrófica asociada a la hepatopatía.

TABLA 275-1 ENFERMEDADES SISTÉMICAS ASOCIADAS A LA ARTRITIS

ENFERMEDAD	PRUEBA*
ENFERMEDADES DIGESTIVAS	
Hepatitis autoinmunitaria	Enzimas asociadas al hígado, *ASMA*
Cirrosis biliar primaria	Fosfatasa alcalina, *Ac antimitocondriales*
Síndrome pancreatitis-artritis	Lipasa, amilasa, *TC abdominal*
Enfermedad de Whipple	*Biopsia tisular, tinción inmunohistoquímica tisular para* Tropheryma whipplei, *PCR para ADN de* T. whipplei
Enteropatía sensible al gluten	*Anticuerpos frente a la transglutaminasa, biopsia de intestino pequeño*
Enfermedad inflamatoria intestinal	Sangre oculta en heces, *colonoscopia*
Hepatitis B/hepatitis C	Enzimas asociadas al hígado, *pruebas serológicas de la hepatitis, crioglobulinas*
Artritis por derivación intestinal	*Crioglobulinas*
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS	
Hemofilia	TPT, *concentraciones de factores VIII y IX*
Hemoglobinopatías	HC, *electroforesis de la hemoglobina*
Hipogammaglobulinemia	Proteínas totales bajas, *SPEP, inmunoglobulinas*
Discrasias de plasmocitos	Proteínas totales altas, *SPEP, UPEP, IEF*
TRASTORNOS ENDOCRINOS	
Diabetes mellitus	Glucosa, *hemoglobina* A_{1c}
Trastornos tiroideos	TSH, *tiroxina*
Trastornos paratiroideos	Calcio, fósforo, *PTH*
Acromegalia	Radiografías, *hormona del crecimiento, IGF-1*
Hiperlipoproteinemia	Perfil lipídico
Enfermedad de Paget	Fosfatasa alcalina ósea específica, radiografías, *gammagrafía ósea*
NEOPLASIAS MALIGNAS	
Osteoartropatía hipertrófica	Radiografías (manos, muñecas, tórax)
Leucemia y linfoma	HC, LDH, *biopsia tisular/médula ósea*
Poliartritis carcinomatosa	*Cribado de cáncer*
Fascitis palmar y artritis	*CA-125, TC pélvica, cribado de cáncer*
OTRAS ENFERMEDADES	
Hemocromatosis	Estudios del hierro, radiografías, *gen HFE*
Reticulohistiocitosis multicéntrica	Radiografías, *biopsia cutánea/sinovial*
Sarcoidosis	Radiografía torácica, *concentración de ECA, biopsia tisular*
Enfermedad relacionada con la IgG4	Concentración sérica de IgG4, *histopatología del material de biopsia, incluyendo inmunotinción con IgG4*
Alcaptonuria	Radiografías, *concentración de ácido homogentísico en la orina*
Enfermedad de Fabry	Angioqueratomas, *concentración de α-galactosidasa A o mutación génica*
Policondritis recidivante	*Biopsia del cartílago*
Fibrosis quística	Radiografía torácica, *cloro en sudor, mutación del gen* CFTR
Tumor de células gigantes tenosinovial: tipo difuso (sinovitis vellonodular pigmentada difusa)	Análisis del líquido sinovial, *RM, biopsia sinovial*
Infecciones sistémicas	Cultivos, pruebas serológicas (RPR, VIH, VEB, parvovirus)

*Las pruebas enumeradas son pruebas de laboratorio y radiografías que se piden habitualmente; esta información debería proporcionar una pista sobre la enfermedad sistémica que puede ser la causa de los síntomas osteomusculares del paciente. Estas pruebas, junto a la anamnesis y la exploración física, deberían ir seguidas de más biopsias y pruebas específicas (enumeradas en cursiva) para confirmar el diagnóstico.

Ac = anticuerpo; ASMA = anticuerpo frente al músculo liso; CFTR = regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística; ECA = enzima convertidora de la angiotensina; HC = hemograma completo; IEF = inmunoelectroforesis; IGF-1 = factor de crecimiento insulínico 1; IgG4 = inmunoglobulina G4; LDH = lactato deshidrogenasa; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; PTH = hormona paratiroidea; RM = resonancia magnética; RPR = reagina plasmina rápida; SPEP = electroforesis de proteína sérica; TC = tomografía computarizada; TPT = tiempo de tromboplastina parcial; TSH = tirotropina; UPEP = electroforesis de proteínas en orina; VEB = virus de Epstein-Barr; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

Las artritis inflamatorias ocurren en el 60-90% de los pacientes con enfermedad de Whipple (cap. 140) y pueden preceder a otras manifestaciones clínicas durante años.[3] La afectación articular suele ser en forma de oligoartritis migratoria e intermitente y afectar a articulaciones grandes más que a las articulaciones pequeñas o a la columna, y dura desde varias horas a días. El líquido sinovial es inflamatorio con un predominio de células mononucleares. En ocasiones se ven nódulos subcutáneos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que contribuyen al diagnóstico erróneo de fiebre reumática o AR. Sin embargo, los pacientes ofrecen siempre resultados negativos en la detección del factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares. Las biopsias sinoviales muestran bacilos en forma de bastón en la microscopia electrónica, lo que se ha identificado como *Tropheryma whipplei.* El diagnóstico se sospecha cuando la biopsia duodenal, sinovial o de los ganglios linfáticos muestra macrófagos positivos con tinción de ácido peryódico de Schiff. La infección se confirma por detección del microorganismo en el tejido mediante tinción inmunohistoquímica con antisueros específicos para *T. whipplei.* La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa para detectar ADN de *T. whipplei* se usa como prueba de confirmación en el tejido y en los líquidos corporales. Por lo general, la artritis no induce cambios radiográficos ni deformidades. El tratamiento antibiótico prolongado suprime los síntomas osteomusculares y otros síntomas de esta enfermedad. Un 35% de los pacientes presentan recidivas, sobre todo neurológicas, al suspender el tratamiento antibiótico.

ENTEROPATÍA SENSIBLE AL GLUTEN (ENFERMEDAD CELÍACA)

En más del 25% de los adultos con enfermedad celíaca aparece una oligoartritis asimétrica o una poliartritis simétrica (cap. 140). Puede preceder a los síntomas enteropáticos en meses-años. Las articulaciones grandes como las rodillas y los tobillos, más que las caderas y los hombros, se afectan con más frecuencia. Se ha descrito una afectación axial. La artritis no causa deformidades ni cambios radiográficos y se resuelve con una dieta sin gluten en el 40-50% de los casos. Otra manifestación osteomuscular es la osteomalacia relacionada con la malabsorción de vitamina D, que puede imitar a una fibromialgia difusa.

SÍNDROME DE LA ARTRITIS PANCREÁTICA

La paniculitis pancreática es un síndrome sistémico que aparece en algunos pacientes con carcinoma de célula acinar pancreática y con menos frecuencia en pacientes con pancreatitis o neoplasias malignas sanguíneas. Este síndrome se caracteriza por nódulos rojos y dolorosos habitualmente en las extremidades que se diagnostican con frecuencia erróneamente como eritema nudoso, pero la biopsia muestra zonas de paniculitis lobular con necrosis grasa. La artritis aparece en el 60% de los pacientes y habitualmente afecta a los tobillos y las rodillas. El líquido sinovial no suele ser inflamatorio y es de color cremoso. Contiene múltiples gotículas lipídicas por la necrosis de la grasa en la membrana sinovial. Otras manifestaciones son las lesiones osteolíticas (10%) de la necrosis grasa de la médula ósea, la pleuropericarditis, la fiebre y la eosinofilia. La necrosis grasa prominente se debe a la liberación de lipasa, amilasa y tripsina del páncreas afectado. Otra manifestación osteomuscular debida a la enfermedad pancreática es la osteomalacia por un déficit de vitamina D relacionado con malabsorción.

HEMOFILIA

La hemofilia A (déficit de factor VIII) y la hemofilia B (déficit de factor IX) (cap. 174) se asocian a la hemartrosis.[4] Casi todos los pacientes con concentraciones del factor inferiores al 1% de lo normal experimentan hemartrosis recidivantes de forma espontánea o tras un traumatismo leve. Las articulaciones grandes (las rodillas, los codos, los tobillos) se afectan con más frecuencia. También pueden aparecer hemorragias intramusculares. La hemartrosis recidivante puede llevar a una sinovitis proliferativa y una degradación del cartílago, lo que da lugar a cambios erosivos y degenerativos en las radiografías. La exploración física muestra un aumento de tamaño del hueso, crepitación, músculos atróficos y contracturas articulares. El tratamiento de la monoartritis aguda consiste en la restitución del factor para conseguir una concentración del 30% o mayor, que se administra al primer signo de tumefacción articular. Los pacientes con fiebre (temperatura > 38 °C) o que no responden a la restitución del factor necesitan una artrocentesis para excluir una artritis séptica, lo que puede ocurrir con una mayor incidencia en la hemofilia. La artritis crónica se trata con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que no inhiban la función plaquetaria; una sinovectomía artroscópica o radiación para la sinovitis crónica; y una artroplastia total en la enfermedad articular terminal. La administración profiláctica regular sustitutiva del factor ha reducido el riesgo de sufrir una artropatía crónica. Las artritis aguda y crónica son menos frecuentes y menos graves en los pacientes con hemofilia B en comparación con los que tienen hemofilia A.

HEMOGLOBINOPATÍAS

Los pacientes con drepanocitosis (cap. 163) o estado heterocigoto de drepanocitosis-talasemia β y drepanocitosis-enfermedad de hemoglobina C padecen poliartralgia con frecuencia. La adquisición de una configuración falciforme por las células lleva a la obstrucción de la microcirculación y a infartos del hueso. Los pacientes experimentan con más frecuencia crisis dolorosas en el tórax, la espalda y las articulaciones. También puede aparecer una artritis dolorosa de grandes articulaciones (habitualmente en las rodillas), a menudo con derrames sinoviales no inflamatorios, que duran de días a 2-3 semanas. Los infartos en las metáfisis de los huesos son frecuentes en las radiografías de las articulaciones. Los cuerpos vertebrales tienen un aspecto parecido a los «bloques de Lincoln» o una muesca central característica en forma de copa («vértebras de pescado»). Puede producirse una osteonecrosis de la cabeza femoral y humeral en hasta el 33% de los casos de anemia drepanocítica y drepanocitosis-enfermedad de hemoglobina C. Como autoinfarto esplénico, la artritis séptica (*Staphylococcus aureus)* y la osteomielitis (el 50% causado por *Salmonella*) se han asociado a la anemia falciforme. En los adultos se ha descrito la gota, mientras que en los niños menores de 2 años una tumefacción aguda y dolorosa sin fóvea de las manos y los pies (síndrome de mano y pie) asociada a fiebre y leucocitosis puede ser la primera manifestación de la anemia falciforme. El tratamiento incluye la hidratación intravenosa, el oxígeno y los analgésicos. La hidroxiurea puede reducir la frecuencia de las crisis dolorosas. En los pacientes con talasemia mayor β (anemia de Cooley; cap. 162), se produce una expansión significativa de la médula ósea como resultado del aumento de precursores eritroides, lo que lleva a la osteoporosis y a microfracturas que afectan sobre todo a las extremidades inferiores. El tratamiento quelante con deferiprona (para disminuir la sobrecarga de hierro por transfusiones) causa artralgias en el 20% de los pacientes.

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA

Los pacientes con hipogammaglobulinemia congénita ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton) o inmunodeficiencia común variable (IDCV; cap. 250) pueden presentar una oligoartritis no erosiva ni infecciosa de grandes articulaciones que responde al tratamiento con gammaglobulinas intravenosas. Sin embargo, también puede aparecer una artritis séptica causada por microorganismos patógenos frecuentes o *Mycoplasma,* que debe excluirse de forma rigurosa. En los adultos con IDCV adquirida también son frecuentes los trastornos autoinmunitarios (22%), como las citopenias autoinmunitarias y la anemia perniciosa. El déficit selectivo de inmunoglobulina A (IgA) (cap. 250) se asocia a varias manifestaciones reumáticas, como los autoanticuerpos positivos, sin ninguna enfermedad clínica. Los trastornos autoinmunitarios sistémicos, como el LES, la artritis idiopática juvenil, así como otros trastornos autoinmunitarios específicos de órgano, como la diabetes mellitus de tipo 1 y la miastenia grave, también aparecen en los sujetos con déficit de IgA.

DIABETES MELLITUS

El síndrome de la mano rígida diabética de movilidad articular limitada (queiroartropatía diabética) aparece en más del 30% de los pacientes con una diabetes mellitus larga y poco controlada de tipo 1 o 2 (cap. 229).[5] Los pacientes acuden con un inicio insidioso de contracturas en flexión y piel engrosada en los dedos de las manos, lo que puede confundirse con una esclerodermia. Estos cambios pueden deberse a un exceso de glucosilación de estructuras tendinosas y a la acumulación de alcoholes que produce un contenido excesivo de agua en los tejidos y aumenta la rigidez. Como resultado de la incapacidad para extender los dedos completamente se observa el «signo del orador» en la exploración física. Al contrario que el síndrome de la mano rígida diabética, las contracturas de Dupuytren se deben a un engrosamiento crónico de la aponeurosis palmar que provoca deformidades en flexión del tercer y cuarto dedos. Esta es una complicación osteomuscular frecuente, y aparece en más del 20% aproximadamente de los diabéticos de tipo 2. Una manifestación menos frecuente son las articulaciones de Charcot, o neuropáticas, que aparecen en menos del 1% de todos los pacientes con una diabetes larga. Todos los pacientes tienen una neuropatía periférica diabética y suelen acudir con una tumefacción indolora en los pies causada casi siempre por la destrucción de las articulaciones tarsometatarsianas. Pueden producirse deformidades con colapso mediotarsiano (pies con «planta en mecedora»), lo que predispone a las úlceras y la infección de la piel sobre las prominencias óseas desprovistas de sensibilidad. Las radiografías son diagnósticas y el tratamiento debe incluir calzado de apoyo y protección en la carga de peso.

Al contrario que la articulación de Charcot, la osteólisis diabética y la amiotrofia diabética son únicas de la diabetes. La osteólisis se caracteriza por resorción del hueso metatarsiano distal y de las falanges proximales de los pies, lo que da lugar a radiografías con un aspecto característico en «vela que se deshace». El dolor es variable y el tratamiento médico es farmacológico porque el proceso puede terminar por sí mismo. La amiotrofia diabética es una polirradiculopatía lumbar (L2-L4) que surge con dolor intenso, disestesias y atrofia rápida de los músculos proximales de uno o los dos muslos. El síndrome del túnel del carpo (25%), la capsulitis adhesiva del hombro (hombro congelado), la tenosinovitis flexora (dedo en gatillo) de las manos, la hiperostosis esquelética idiopática difusa (diabetes de tipo 2), la osteopenia (diabetes de tipo 1), el infarto muscular diabético (habitualmente del muslo), la osteomielitis del pie y las articulaciones sépticas son todos los trastornos osteomusculares que ocurren con mayor frecuencia en los pacientes diabéticos. El control intensivo de glucemia ayuda a evitar algunas de estas complicaciones osteomusculares.

TRASTORNOS TIROIDEOS

Aparecen síntomas osteomusculares en el 33% de los pacientes con hipotiroidismo clínico (concentraciones de tirotropina > 20 μU/ml) (cap. 226). Los pacientes pueden acudir con un síndrome del túnel del carpo, un fenómeno de Raynaud o un

booksmedicos.org

dolor y rigidez musculares similares a los de la fibromialgia y la polimialgia reumática. Los pacientes con hipotiroidismo acentuado pueden experimentar una miopatía no inflamatoria con debilidad proximal y aumento de la creatina cinasa, lo que puede confundirse en la clínica con la polimiositis. De forma análoga, los pacientes mixedematosos pueden presentar una artropatía simétrica de las articulaciones grandes, en especial de las rodillas, asociada a un líquido sinovial no inflamatorio con aumento de la viscosidad. La asociación entre el hipotiroidismo y la condrocalcinosis es polémica, pero está claro que los pacientes que comienzan el tratamiento con hormonas tiroideas pueden experimentar una crisis aguda de seudogota. Los pacientes con hipertiroidismo pueden presentar una miopatía proximal (70%), una capsulitis adhesiva del hombro (10%), una osteoporosis o una acropaquia tiroidea. La acropaquia tiroidea aparece en menos del 1% de los pacientes con enfermedad de Graves y consiste en una tumefacción de los tejidos blandos de las manos, acropaquias digitales y periostitis, en particular de las diáfisis de los huesos metacarpianos y falángicos. El dolor es habitualmente leve, las radiografías son características y no hay ningún tratamiento eficaz. Los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria tienen una mayor prevalencia de anticuerpos antinucleares positivos y muestran una mayor asociación a las enfermedades sistémicas del tejido conectivo como el síndrome de Sjögren.

TRASTORNOS PARATIROIDEOS

El hiperparatiroidismo primario (cap. 245) puede aparecer con osteoporosis y fracturas o con condrocalcinosis y episodios de seudogota aguda.[5] En el hiperparatiroidismo acentuado, que es raro, pueden verse mialgias y artralgias ligeras parecidas a las de la fibromialgia; una miopatía proximal reversible e indolora con una creatina cinasa normal; y una osteítis fibrosa quística con dolor óseo. La osteítis fibrosa quística aparece sobre todo en pacientes con hiperparatiroidismo secundario asociado a insuficiencia renal y tiene un aspecto radiográfico característico con resorción subperióstica en el lado radial de las falanges, erosiones pequeñas en las manos y la región distal de las clavículas y lesiones óseas líticas delimitadas (tumores pardos). Se han descrito calcificaciones ectópicas, laxitud articular y roturas tendinosas en los pacientes con un hiperparatiroidismo acentuado. El hipoparatiroidismo también se ha asociado a una miopatía y a calcificaciones ectópicas. Los pacientes con el tipo Ia de seudohipoparatiroidismo y seudoseudohipoparatiroidismo tienen un cuarto hueso metacarpiano acortado en las dos manos.

ACROMEGALIA

Hasta el 75% de los pacientes con acromegalia (cap. 224) presenta una forma atípica de artrosis. Las rodillas, los hombros, las caderas y la región lumbosacra y cervical de la columna son las zonas que más síntomas suelen manifestar, aunque las manos revelan los cambios radiográficos más característicos, con un ensanchamiento de los espacios articulares por la hipertrofia del cartílago. También pueden aparecer el síndrome del túnel del carpo (50%), el fenómeno de Raynaud (33%) y la debilidad muscular proximal con creatina cinasa normal.

HIPERLIPOPROTEINEMIA

La hiperlipidemia familiar de tipo IIa (cap. 206) se asocia a xantomas tendinosos y tuberoso-óseos así como a tendinitis episódica del tendón de Aquiles. En hasta el 50% de los pacientes se produce una artritis inflamatoria aguda y migratoria que persiste hasta 1 mes y se parece a la fiebre reumática. Se afectan sobre todo las articulaciones grandes. Además puede surgir una artritis monoarticular u oligoarticular aguda autolimitada que afecta a la rodilla o al tobillo. Los pacientes con hiperlipoproteinemia familiar de tipo III pueden presentar xantomas tendinosos y óseos. Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que toman fármacos inhibidores de la proteasa pueden presentar dislipidemia que dé lugar a xantomas tendinosos. En todas las hiperlipidemias hay que excluir la gota antes de adscribir los síntomas a la hiperlipoproteinemia. El tratamiento es con AINE y debe tratarse el trastorno lipídico subyacente. Es notable que algunos de los tratamientos usados para tratar la hiperlipidemia puedan causar síntomas osteomusculares como la hiperuricemia y la gota por ácido nicotínico y mialgias (con o sin aumento de la creatina cinasa) por el tratamiento con estatinas.

ENFERMEDAD DE PAGET

La enfermedad de Paget (cap. 247) puede provocar dolor y deformidad ósea. Un aumento de la fosfatasa alcalina específica del hueso y los cambios radiográficos característicos pueden ayudar a hacer el diagnóstico. El dolor articular causado por la artrosis secundaria en zonas de afectación ósea por la enfermedad de Paget es más frecuente en las caderas, las rodillas o las vértebras. Se han publicado casos de estenosis vertebral por enfermedad de Paget de la columna. El tratamiento con bisfosfonatos es muy eficaz.

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

La osteoartropatía hipertrófica es un síndrome que incluye acropaquias en los dedos de las manos y los pies, periostitis de los huesos largos (región distal de la tibia, fémur, radio) y artritis (fig. 275-1). La osteoartropatía hipertrófica se clasifica en las formas primaria (hereditaria) y secundaria. Entre el 80 y el 90% de las osteoartropatías hipertróficas secundarias se asocian a cáncer intratorácico, especialmente cáncer de pulmón no microcítico.[6] Causas adicionales son otras neoplasias, infecciones pulmonares crónicas, cardiopatía congénita, cirrosis, infección por el VIH, medicamentos (voriconazol) y enfermedad inflamatoria intestinal. Los pacientes con osteoartropatía hipertrófica secundaria pueden acudir con un dolor óseo agudo, intenso y quemante y una artritis no inflamatoria causada por una periostitis periarticular. El dolor se acentúa con la posición en declive de las extremidades. Puede haber edema con fóvea, calor y dolor en las piernas y los antebrazos. Las radiografías muestran los cambios diagnósticos de la elevación perióstica, la formación de hueso nuevo o ambas, a lo largo de los extremos distales de los huesos largos. El tratamiento es sintomático, y la osteoartropatía hipertrófica mejora con un tratamiento satisfactorio de la enfermedad primaria subyacente. En los casos que no responden al tratamiento, los bisfosfonatos intravenosos modulan los síntomas.

LEUCEMIA Y LINFOMA

La leucemia puede aparecer en forma de una poliartritis asimétrica o migratoria, una monoartritis (rara), un dolor de espalda (10%) o un dolor óseo nocturno. Hay manifestaciones articulares en el 14-50% de los niños y en el 4-16% de los adultos con leucemia aguda, y pueden preceder al diagnóstico en meses. El dolor articular se atribuye a la infiltración sinovial leucémica y habitualmente afecta al tobillo o la rodilla, pero este puede ser poliarticular, imitando a la AR juvenil o del adulto. El dolor articular es mucho más intenso que las observaciones clínicas. Los derrames sinoviales son infrecuentes y son raros los signos de células leucémicas en el líquido sinovial. Hasta el 50% de los pacientes padecen dolor óseo por infiltración subperióstica de células leucémicas, con dolor en los huesos largos (extremidades inferiores), más frecuente en los niños, y dorsalgia, más común en los adultos. Las

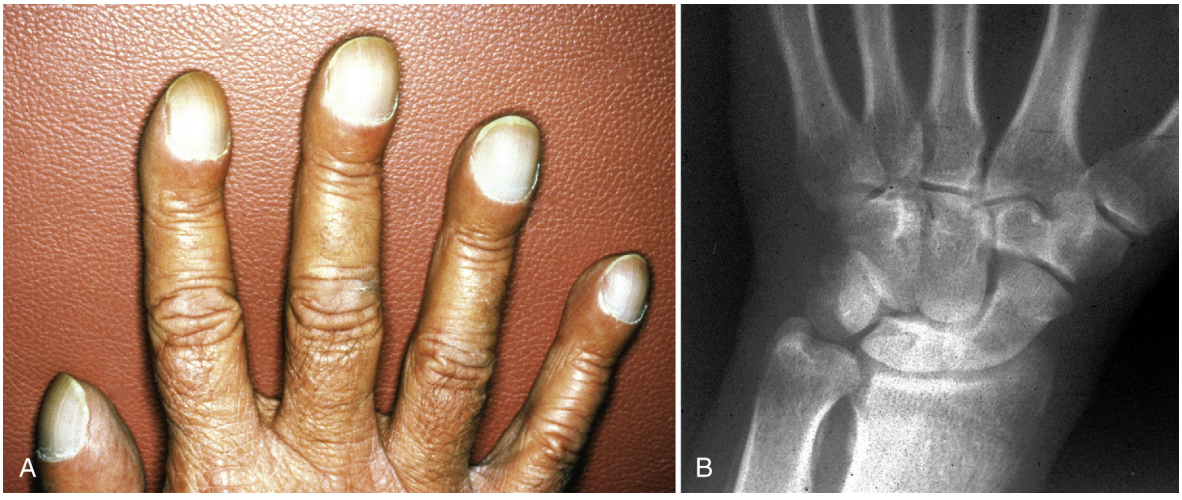

FIGURA 275-1. Osteoartropatía hipertrófica. A. Acropaquia grave de las uñas. **B.** La radiografía muestra la elevación perióstica de la parte distal del radio y el cúbito.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

radiografías son normales en el 50% de los casos. Los síntomas osteomusculares responden mal a los AINE pero pueden resolverse con un tratamiento satisfactorio de la leucemia. Los síntomas osteomusculares aparecen en el 25% de los pacientes con linfoma no hodgkiniano. El dolor óseo nocturno es el síntoma osteomuscular de presentación más frecuente. Puede darse una monoartritis o poliartritis seronegativa, y debe sospecharse en pacientes con síntomas constitucionales intensos o linfoadenopatía desproporcionada al grado de artritis. Los pacientes con linfoma T angioinmunoblástico (cap. 185) pueden presentar en ocasiones una poliartritis crónica no erosiva con eritrodermia.

POLIARTRITIS CARCINOMATOSA

La poliartritis puede ser en casos raros (< 2%) la manifestación de presentación de una neoplasia maligna oculta; puede preceder al descubrimiento de la neoplasia maligna en varios meses.[7] Las neoplasias malignas de la mama, el colon, el pulmón, el ovario y linfoproliferativas son los cánceres asociados con mayor frecuencia. Las manifestaciones clínicas que indican una poliartritis carcinomatosa son el inicio explosivo de una poliartritis asimétrica sin factor reumatoide que afecte predominantemente a las extremidades inferiores y respete las manos y las muñecas en un paciente mayor de 60 años. Hay que excluir la polimialgia reumática y la AR. El tratamiento de la neoplasia maligna subyacente mejora la artritis.

SÍNDROME CON FASCITIS PALMAR Y ARTRITIS

El carcinoma ovárico (cap. 199) es la neoplasia maligna más frecuente en los pacientes con fascitis palmar y artritis. Esta manifestación osteoarticular se registra también en los pacientes con cáncer de mama, gástrico o pancreático. Los pacientes acuden con una poliartritis inflamatoria muy dolorosa, grave y simétrica y una fascitis que produce contracturas sobre todo en las manos y, menos frecuentemente, en los pies. Los pacientes pueden tener inestabilidad vasomotora que lleve a confusiones diagnósticas con síndrome de dolor regional complejo o la AR. Este síndrome conlleva un mal pronóstico porque suele manifestarse tras metástasis tumorales. La respuesta al tratamiento es mala, aunque puede producirse una mejoría clínica con la erradicación satisfactoria del tumor subyacente.

HEMOCROMATOSIS

Se produce una afectación articular en el 40-75% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria (cap. 212), y puede ser un síntoma de presentación (fig. 275-2).[8] Las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) (en especial la segunda y tercera articulaciones MCF), las muñecas, las rodillas, las caderas, los hombros y los tobillos son las más afectadas en un patrón simétrico. La artropatía se parece a la de la artrosis con tumefacción articular debida a un aumento de tamaño óseo, pero se distingue por la afectación de articulaciones atípicas, como las articulaciones MCF, las muñecas y los tobillos. Las radiografías muestran un estrechamiento del espacio articular, quistes subcondrales, esclerosis y osteófitos que son como ganchos en las articulaciones MCF. Hay condrocalcinosis en hasta el 50% de los pacientes. Esta suele ser asintomática, pero en algunos pacientes provoca crisis de sinovitis inflamatoria aguda (seudogota), lo que puede llevar a un diagnóstico equivocado de artritis reumatoide (AR). La prevalencia de artritis franca aumenta con la edad y puede ser muy poco sintomática cuando la enfermedad surge en otros órganos. Sin embargo, no es infrecuente que el dolor articular sea el síntoma de presentación inicial (33%).



FIGURA 275-2. Artropatía hemocromatósica. La radiografía muestra cambios degenerativos, con osteófitos en forma de gancho en la segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas, de forma bilateral.

En consecuencia, a todos los pacientes (en especial hombres) que acuden con una artrosis prematura en articulaciones atípicas, en especial en las articulaciones MCF y las muñecas, se les debe estudiar en busca de una hemocromatosis hereditaria mediante estudios del hierro. El mecanismo por el que el hierro causa la artritis no está claro, pero puede relacionarse con depósitos de hemosiderina en la membrana sinovial y los condrocitos que activan enzimas degradadoras. El tratamiento es sintomático con AINE y, cuando es intensa, artroplastias totales. La flebotomía para eliminar el hierro no altera el curso de la artritis. Otras manifestaciones reumáticas en los pacientes con hemocromatosis son la osteoporosis relacionada con el hipogonadismo hipogonadotrópico, la osteomalacia relacionada con el déficit de vitamina D cuando la hepatopatía es grave y un aumento de la predisposición a la artritis séptica por *Yersinia*.

RETICULOHISTIOCITOSIS MULTICÉNTRICA

La reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM) es una poliartritis inflamatoria crónica y simétrica que afecta con más frecuencia a las manos y a la columna cervical.[9] Puede parecerse a la AR pero puede diferenciarse por su sinovitis prominente de las articulaciones interfalángicas distales. La afectación articular remite y recae al principio, pero en el 50% de los casos empeora hacia una artritis mutilante que produce una gran deformidad. Pueden aparecer lesiones papulonodulares marrones o amarillas firmes y no pruriginosas («cuentas de coral») que aumentan y disminuyen alrededor de los lechos ungueales y en la cara, las manos, los pabellones auriculares y otras zonas predominantemente por encima de la muñeca. Las lesiones cutáneas tienen un aspecto histológico diagnóstico. En el 50-66% de los pacientes, estos nódulos diagnósticos siguen al inicio de la artritis en meses a años. Otras asociaciones son el xantelasma (33%) y las neoplasias malignas de varios tipos (25%), que pueden preceder o seguir al inicio de la RHM. La RHM remite habitualmente espontáneamente en 8-10 años pero deja a menudo lesiones cutáneas y articulares permanentes. El tratamiento puede incluir metotrexato o un régimen citotóxico si la artritis es muy activa. Se ha publicado que el tratamiento contra el factor de necrosis tumoral α (anti-TNF-α) es beneficioso en los casos resistentes.

SARCOIDOSIS

Aparecen manifestaciones articulares como la artritis, la periartritis y las artralgias en el 4-38% de los pacientes con sarcoidosis (cap. 95).[10] La afectación reumática se divide en los tipos agudo y crónico. El primero consta de la tríada de artritis, eritema nudoso y adenopatía hiliar en las radiografías de tórax (síndrome de Löfgren), que puede acompañarse de fiebre. La artritis aparece más a menudo en las rodillas y los tobillos, y el dolor periarticular puede ser intenso. El tratamiento es con AINE, colchicina o ambos y los síntomas remiten habitualmente de forma espontánea en varias semanas. El tipo menos frecuente de afectación articular en la sarcoidosis consiste en una sinovitis que acompaña a la forma de inicio más lenta, más crónica, sistémica de sarcoidosis. La poliartritis, la oligoartritis o la monoartritis pueden afectar a las articulaciones grandes o pequeñas; no suele ser destructiva aunque en algunos casos puede ser muy activa. Puede producirse una dactilitis por la afectación sarcoidea del hueso y de los tejidos blandos (fig. 275-3). A diferencia del tipo agudo, la artropatía sarcoide crónica se caracteriza por líquido sinovial ligeramente inflamatorio y granulomas histológicos en la biopsia sinovial. El tratamiento consiste en AINE, dosis bajas de corticoesteroides, hidroxicloroquina y metotrexato o azatioprina. En los casos refractarios ha sido útil el tratamiento anti-TNF-α. Otras manifestaciones osteomusculares de la sarcoidosis son las lesiones óseas líticas o escleróticas (3-13%) y una miopatía sintomática aguda o crónica (3%). Cabe reseñar que las lesiones óseas y musculares asintomáticas son mucho más frecuentes en la resonancia magnética y en las biopsias tisulares.

ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA INMUNOGLOBULINA G4

Los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 suelen ser hombres (70-75%) mayores de 50 años. Los afectados presentan diversas manifestaciones locales y sistémicas, algunas de las cuales se asemejan a varias enfermedades reumáticas (cap. 256).[11] Por ejemplo, las lesiones inflamadas de las glándulas salivales simulan en ocasiones las del síndrome de Sjögren. Las lesiones destructivas en los senos paranasales y el oído medio o las masas periorbitarias pueden confundirse con granulomatosis con polivasculitis (GPV) (antes granulomatosis de Wegener). Además, muchos pacientes (40%) con enfermedad relacionada con IgG4 presentan manifestaciones alérgicas, como sinusitis crónica y síntomas pulmonares, que aumentan la confusión diagnóstica con la GPV. La enfermedad relacionada con IgG4 puede causar también una aortitis inflamatoria con formación de aneurisma que puede confundirse con arteritis de células gigantes. Una forma fibroesclerótica en el abdomen puede imitar la fibrosis retroperitoneal. Otros órganos potencialmente involucrados son el páncreas, el árbol biliar, los riñones, los ganglios linfáticos, las meninges, la glándula tiroidea, la mama, la próstata, el pericardio y la piel. Aunque hasta un 70% de los pacientes presentan una concentración sérica elevada de IgG4, el patrón de referencia

booksmedicos.org



FIGURA 275-3. Afectación ósea sarcoidea. Lesiones en sacabocados de la falange media, con edema de los tejidos blandos.

diagnóstico es el análisis histopatológico del material de biopsia. Las características histopatológicas clave son infiltrado linfoplasmocítico denso organizado con un patrón estoriforme, flebitis obliterante e infiltrado eosinofílico leve o moderado. El infiltrado de células plasmáticas contiene más de 30 células IgG4-positivas por campo de gran aumento y un índice de células IgG4/IgG positivas mayor del 50%. Los glucocorticoides son efectivos en la mayoría de los pacientes. Se han utilizado varios fármacos ahorradores de corticoesteroides (azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato) para mantener la remisión. En la enfermedad resistente al tratamiento es efectivo el tratamiento con rituximab para eliminar los linfocitos B.

ALCAPTONURIA (OCRONOSIS)

Aunque es un trastorno hereditario, la alcaptonuria no suele diagnosticarse hasta que el paciente presenta una artrosis progresiva prematura cuando es un adulto joven (antes de los 30-35 años). Afecta inicialmente a la columna, seguida de las rodillas, los hombros y las caderas. No afecta a las articulaciones periféricas pequeñas. Las radiografías muestran múltiples discos intervertebrales vacíos, osificación en los espacios discales y cambios artrósicos en la columna. Las manifestaciones no articulares son el color marrón azulado del pabellón auricular, la esclerótica y el cartílago nasal. La deposición del pigmento ocronótico en las fibras de colágeno hace que el cartílago articular se vuelva más frágil y se fragmente. El líquido sinovial no inflamatorio puede mostrar fragmentos diminutos de cartílago pigmentado («pimienta molida»). Se puede pensar en un diagnóstico de alcaptonuria cuando la orina reciente se vuelve de color marrón oscuro o negro al dejarla reposar o cuando hay alcalinización. El diagnóstico se confirma con la medida cuantitativa del aumento de ácido homogentísico en la orina. También puede realizarse un análisis enzimático específico para la dioxigenasa de ácido homogentísico. No existe tratamiento efectivo de la alcaptonuria, aunque actualmente se están realizando estudios sobre la nitisinona. La artritis se trata de forma sintomática con analgésicos.

ENFERMEDAD DE FABRY

La mayoría de los pacientes con tesaurismosis hereditarias lisosómicas surgen y se diagnostican durante la infancia (cap. 208). Sin embargo, los heterocigotos femeninos y las variantes atípicas de la enfermedad de Fabry pueden tener un fenotipo más leve y de inicio tardío. La enfermedad de Fabry es una lipidosis ligada al cromosoma X provocada por la carencia de α-galactosidasa A lisosómica. Los hombres con la enfermedad de Fabry clásica suelen presentar síntomas neuromusculares en la infancia, como crisis dolorosas con parestesias quemantes de la parte distal de las extremidades, acompañadas a menudo de fiebre. Sin embargo, en los heterocigotos femeninos y en los hombres con concentraciones residuales bajas de α-galactosidasa A, las manifestaciones de la enfermedad pueden aparecer desde el principio de la edad adulta. Las manifestaciones neuromusculares pueden variar desde las acroparestesias dolorosas a la fibromialgia. La afectación renal, cardíaca y cerebrovascular progresiva o aislada puede aparecer más tarde. Debería pensarse en la enfermedad de Fabry siempre que el paciente tenga antecedentes familiares paternos de insuficiencia renal de inicio temprano. Hay que comprobar si el paciente tiene el estigma ocular característico (córnea *verticillata*) y signos dérmicos (angioqueratomas). En los hombres el diagnóstico se confirma determinando la actividad de la α-galactosidasa A en el plasma o en los leucocitos periféricos. Por el contrario, en las mujeres portadoras tiene que realizarse la prueba de detección de una de las mutaciones génicas específicas. Es importante el diagnóstico temprano porque el tratamiento restitutivo con enzimas puede evitar el daño orgánico irreversible.

POLICONDRITIS RECIDIVANTE

La policondritis recidivante es un trastorno multisistémico infrecuente caracterizado por episodios recidivantes de inflamación de los tejidos cartilaginosos.[12] Los pacientes con policondritis recidivante suelen acudir con dolor y eritema de inicio brusco que afectan al cartílago del oído externo, la laringe, la tráquea o a la nariz. También pueden ser síntomas de presentación una poliartritis u oligoartritis seronegativa no erosiva que afecta a las articulaciones pequeñas, grandes o paraesternales (23-47%); una inflamación ocular, que incluye una epiescleritis o escleritis; y trastornos audiovestibulares. La artritis es de forma característica aguda, migratoria y episódica y se resuelve espontáneamente durante días o semanas. Pocas veces se hace crónica. También es frecuente la tenosinovitis. La policondritis recidivante se debe probablemente a una respuesta inmunitaria celular o humoral contra componentes del cartílago; las biopsias que muestran una inflamación aguda y crónica que destruye el cartílago apoyan el diagnóstico. Las secuelas tardías de la policondritis recidivante son la deformidad del pabellón auricular o de la nariz, la visión o audición reducidas, el estrechamiento traqueal o el colapso e insuficiencia aórtica debidos a la dilatación del anillo aórtico así como otras anomalías cardiovasculares. Los pacientes con policondritis recidivante tienen con frecuencia enfermedades asociadas, como vasculitis sistémicas, varias enfermedades del tejido conectivo (p. ej., la AR), síndromes mielodisplásicos y otros cánceres y enfermedades tiroideas. El tratamiento depende de la gravedad de la presentación y de si se afectan órganos importantes. Los episodios leves de inflamación se tratan con AINE, colchicina, dapsona y dosis bajas de corticoesteroides. Las complicaciones que ponen en peligro órganos o la vida se tratan con dosis altas de corticoesteroides y fármacos inmunodepresores, como el metotrexato o la ciclofosfamida. El infliximab y el tocilizumab han sido eficaces en casos anecdóticos resistentes al tratamiento.

FIBROSIS QUÍSTICA

En hasta el 10% de los pacientes con fibrosis quística (cap. 89), aparece una oligoartritis inflamatoria episódica y no destructiva que con frecuencia afecta a las articulaciones de los dedos de las manos y de la extremidad inferior. Se cree que esta artritis se debe al depósito de inmunocomplejos causado por infecciones pulmonares crónicas. Las crisis duran unos días y pueden acompañarse de fiebre y lesiones cutáneas nodulares dolorosas y púrpura. Otras manifestaciones osteomusculares son la osteoporosis (30-75%) y la osteomalacia relacionadas con la malabsorción y, más raramente, una osteoartropatía hipertrófica (5%) y una vasculitis de vasos pequeños.

TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES TENOSINOVIAL: TIPO DIFUSO

El tipo difuso de tumor de células gigantes tenosinovial (TCGT) (denominado también sinovitis vellonodular pigmentada) es más frecuente en la tercera y cuarta décadas de la vida. Se caracteriza por la aparición de dolor y tumefacción unilaterales en una articulación, habitualmente la rodilla (80%). En casos menos frecuentes puede afectarse un tendón, la bolsa serosa u otras articulaciones. El líquido sinovial es marrón o hemorrágico de forma característica, y las radiografías pueden mostrar una tumefacción de los tejidos blandos, osteólisis, quistes subcondrales y erosiones óseas. El TCGT es un trastorno benigno causado por una translocación entre los cromosomas 1p13 y 2q35, en la que el gen que codifica el factor estimulante de colonias 1 (CSF-1) se fusiona con el gen del colágeno VI α-3. Hasta un 15% de las células del TCGT expresan en exceso CSF-1. Las células restantes del tumor son células inflamatorias atraídas al tumor porque contienen el receptor CSF-1. La mejor prueba diagnóstica del TCGT es la biopsia sinovial. El estudio microscópico revela un aspecto histológico característico con una hiperplasia sinovial llamativa y una invasión subsinovial por masas de células poligonales, células gigantes multinucleadas y macrófagos llenos de lípidos. Los depósitos de hemosiderina están entre y dentro de las células y tienen un aspecto característico en la resonancia magnética, con focos nodulares de disminución de la señal en las imágenes ponderadas en T_1 y T_2. El tratamiento de la sinovitis vellonodular pigmentada es la sinovectomía con o sin radioterapia postoperatoria.[13]

ORIENTACIONES FUTURAS

Con los avances realizados por la inmunología y la genética se conocerá mejor la patogenia de muchas de estas enfermedades. Se obtendrán tratamientos como sustancias biológicas inmunomoduladoras o tratamientos que conservarán el cartílago a partir de nuevos descubrimientos que aclaren la causa de estos trastornos inusuales. La creación de registros y bases de datos internacionales con las pertinentes características clínicas y la respuesta terapéutica resultaría de utilidad debido a la escasa frecuencia de muchas de estas enfermedades.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

276

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS ENFERMEDADES ARTICULARES

C. RONALD MACKENZIE Y EDWIN P. SU

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las estimaciones sobre la prevalencia de artritis y otras enfermedades reumáticas demuestran la enorme repercusión de estos trastornos en la población estadounidense y el sistema de asistencia sanitaria en general. Más del 21% de los adultos estadounidenses (46 millones de personas) refiere una artritis diagnosticada por un médico. Aunque la mayor parte de esta carga sanitaria es consecuencia de la artrosis, la duración prolongada de las enfermedades reumáticas contribuye a la repercusión de esta clase de dolencias. La artritis es ya la principal causa de incapacidad en la nación, y se prevé que el número de personas con artritis y limitaciones de la actividad se acerque a los 67 millones de adultos afectados en el año 2030. La intervención quirúrgica es finalmente necesaria en muchos de estos sujetos. Factores como el aumento de la conciencia del paciente de los beneficios de la cirugía, el deseo de obtener un grado mayor de actividad y las mejoras de las técnicas quirúrgicas, junto a la prevalencia creciente de artritis crónica, han alimentado el crecimiento del uso de la cirugía ortopédica. En 2010 se calculó que se habían realizado alrededor de 300.000 artroplastias totales de cadera primarias y cerca de 650.000 artroplastias totales de rodilla primarias en EE. UU. Se piensa que en 2020 se realizarán al año cerca de 500.000 artroplastias de cadera y 1,5 millones de artroplastias de rodilla.[1]

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la artritis que conduce a una intervención quirúrgica es en esencia la de una lesión del cartílago articular que provoca la pérdida de las propiedades mecánicas, acompañada de una inflamación del recubrimiento articular. Con el deterioro continuo del cartílago aparecen la rigidez y el dolor. Sin la capa protectora del cartílago articular se activan los receptores nociceptivos y propioceptivos del periostio, lo que produce dolor continuo.

La artrosis es la causa más frecuente de artritis terminal (cap. 262). La artrosis puede ser primaria, debida a cambios bioquímicos en el cartílago, o secundaria a una enfermedad sistémica que afecte al cartílago, una lesión articular por una enfermedad articular inflamatoria previa o un traumatismo. La sobrecarga mecánica y los desequilibrios conducen a una mayor degradación del cartílago. En respuesta a la sobrecarga articular se producen importantes procesos adaptativos como la esclerosis subcondral y la formación de osteófitos; si se cronifica también pueden formarse quistes en el hueso subarticular. Con el tiempo, los osteófitos o los espolones óseos limitan la amplitud de movimiento (fig. 276-1).

La artritis inflamatoria, por el contrario, es una constelación de enfermedades que afectan a la sinovial. En esta clase de trastornos se incluyen algunos tan importantes como la artritis reumatoide (cap. 264), la artritis psoriásica y las espondiloartropatías seronegativas (cap. 265). A nivel anatomopatológico, en todas se liberan mediadores inflamatorios en la sinovial adyacente, lo que provoca una destrucción secundaria del cartílago. Al contrario que la artrosis, no hay ninguna sobrecarga mecánica como mecanismo primario, y no se observan esclerosis ósea ni formación de osteófitos. En cambio, la sinovitis inflamatoria lleva a una pérdida característica de matriz de cartílago, erosiones óseas marginales y osteopenia (fig. 276-2).

El traumatismo es otra causa importante de destrucción articular. La artritis postraumática se inicia con la lesión del cartílago en el momento de la lesión o con desequilibrios mecánicos secundarios que se deben a fracturas del hueso yuxtaarticular. Las condiciones de carga alteradas llevan a una forma de desgaste y rotura del cartílago.

La osteonecrosis es otra entidad que puede provocar una artritis. En este proceso, el aporte sanguíneo al hueso se ve reducido, lo que produce una necrosis en el hueso que apoya la superficie articular. Las articulaciones más afectadas son la cadera, el hombro y la rodilla. A medida que la enfermedad progresa, el hueso necrosado puede colapsarse, lo que provoca la pérdida de la integridad articular y un deterioro progresivo del cartílago.



FIGURA 276-1. Radiografía de una cadera izquierda con artrosis. Obsérvense el estrechamiento asimétrico del espacio articular y la esclerosis subcondral, que son característicos de un patrón de desgaste y rotura de deterioro articular.



FIGURA 276-2. Radiografía de una cadera izquierda con artritis inflamatoria terminal. Obsérvense el patrón simétrico de pérdida de cartílago y la presencia de osteopenia.

Otras causas de artritis que pueden dañar la articulación son los trastornos metabólicos (condrocalcinosis, gota), los tumores (condromatosis sinovial), las infecciones (postsépticas) y las enfermedades hemorrágicas (hemofilia).

CONSIDERACIONES PREOPERATORIAS

Las indicaciones para la cirugía ortopédica son el dolor articular refractario y la incapacidad. Finalmente, el paciente y sus médicos deben ponerse de acuerdo en que los posibles beneficios de la intervención quirúrgica superan a los riesgos (cap. 431). La decisión de tratamiento quirúrgico debe ser compartida por el paciente, el cirujano ortopédico y el médico o el reumatólogo del paciente (cap. 430). Conseguir un equilibrio en la toma de la decisión puede ser complicado, teniendo en cuenta los problemas médicos asociados en los pacientes mayores.

En el caso de una intervención programada, la sustitución articular y la intervención en la columna son las intervenciones que más se consideran. En la primera, el dolor intenso y la limitación funcional que no se alivia con tratamiento conservador son las indicaciones más frecuentes para la intervención quirúrgica. En el caso de las intervenciones quirúrgicas de la columna, otras consideraciones son la radiculopatía grave, las disfunciones nerviosas (p. ej., pie caído agudo) y la mielopatía. Al contrario que las intervenciones programadas, hay circunstancias en que no es posible

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

276

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS ENFERMEDADES ARTICULARES

C. RONALD MACKENZIE Y EDWIN P. SU

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las estimaciones sobre la prevalencia de artritis y otras enfermedades reumáticas demuestran la enorme repercusión de estos trastornos en la población estadounidense y el sistema de asistencia sanitaria en general. Más del 21% de los adultos estadounidenses (46 millones de personas) refiere una artritis diagnosticada por un médico. Aunque la mayor parte de esta carga sanitaria es consecuencia de la artrosis, la duración prolongada de las enfermedades reumáticas contribuye a la repercusión de esta clase de dolencias. La artritis es ya la principal causa de incapacidad en la nación, y se prevé que el número de personas con artritis y limitaciones de la actividad se acerque a los 67 millones de adultos afectados en el año 2030. La intervención quirúrgica es finalmente necesaria en muchos de estos sujetos. Factores como el aumento de la conciencia del paciente de los beneficios de la cirugía, el deseo de obtener un grado mayor de actividad y las mejoras de las técnicas quirúrgicas, junto a la prevalencia creciente de artritis crónica, han alimentado el crecimiento del uso de la cirugía ortopédica. En 2010 se calculó que se habían realizado alrededor de 300.000 artroplastias totales de cadera primarias y cerca de 650.000 artroplastias totales de rodilla primarias en EE. UU. Se piensa que en 2020 se realizarán al año cerca de 500.000 artroplastias de cadera y 1,5 millones de artroplastias de rodilla.[1]

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la artritis que conduce a una intervención quirúrgica es en esencia la de una lesión del cartílago articular que provoca la pérdida de las propiedades mecánicas, acompañada de una inflamación del recubrimiento articular. Con el deterioro continuo del cartílago aparecen la rigidez y el dolor. Sin la capa protectora del cartílago articular se activan los receptores nociceptivos y propioceptivos del periostio, lo que produce dolor continuo.

La artrosis es la causa más frecuente de artritis terminal (cap. 262). La artrosis puede ser primaria, debida a cambios bioquímicos en el cartílago, o secundaria a una enfermedad sistémica que afecte al cartílago, una lesión articular por una enfermedad articular inflamatoria previa o un traumatismo. La sobrecarga mecánica y los desequilibrios conducen a una mayor degradación del cartílago. En respuesta a la sobrecarga articular se producen importantes procesos adaptativos como la esclerosis subcondral y la formación de osteófitos; si se cronifica también pueden formarse quistes en el hueso subarticular. Con el tiempo, los osteófitos o los espolones óseos limitan la amplitud de movimiento (fig. 276-1).

La artritis inflamatoria, por el contrario, es una constelación de enfermedades que afectan a la sinovial. En esta clase de trastornos se incluyen algunos tan importantes como la artritis reumatoide (cap. 264), la artritis psoriásica y las espondiloartropatías seronegativas (cap. 265). A nivel anatomopatológico, en todas se liberan mediadores inflamatorios en la sinovial adyacente, lo que provoca una destrucción secundaria del cartílago. Al contrario que la artrosis, no hay ninguna sobrecarga mecánica como mecanismo primario, y no se observan esclerosis ósea ni formación de osteófitos. En cambio, la sinovitis inflamatoria lleva a una pérdida característica de matriz de cartílago, erosiones óseas marginales y osteopenia (fig. 276-2).

El traumatismo es otra causa importante de destrucción articular. La artritis postraumática se inicia con la lesión del cartílago en el momento de la lesión o con desequilibrios mecánicos secundarios que se deben a fracturas del hueso yuxtaarticular. Las condiciones de carga alteradas llevan a una forma de desgaste y rotura del cartílago.

La osteonecrosis es otra entidad que puede provocar una artritis. En este proceso, el aporte sanguíneo al hueso se ve reducido, lo que produce una necrosis en el hueso que apoya la superficie articular. Las articulaciones más afectadas son la cadera, el hombro y la rodilla. A medida que la enfermedad progresa, el hueso necrosado puede colapsarse, lo que provoca la pérdida de la integridad articular y un deterioro progresivo del cartílago.



FIGURA 276-1. Radiografía de una cadera izquierda con artrosis. Obsérvense el estrechamiento asimétrico del espacio articular y la esclerosis subcondral, que son característicos de un patrón de desgaste y rotura de deterioro articular.



FIGURA 276-2. Radiografía de una cadera izquierda con artritis inflamatoria terminal. Obsérvense el patrón simétrico de pérdida de cartílago y la presencia de osteopenia.

Otras causas de artritis que pueden dañar la articulación son los trastornos metabólicos (condrocalcinosis, gota), los tumores (condromatosis sinovial), las infecciones (postsépticas) y las enfermedades hemorrágicas (hemofilia).

CONSIDERACIONES PREOPERATORIAS

Las indicaciones para la cirugía ortopédica son el dolor articular refractario y la incapacidad. Finalmente, el paciente y sus médicos deben ponerse de acuerdo en que los posibles beneficios de la intervención quirúrgica superan a los riesgos (cap. 431). La decisión de tratamiento quirúrgico debe ser compartida por el paciente, el cirujano ortopédico y el médico o el reumatólogo del paciente (cap. 430). Conseguir un equilibrio en la toma de la decisión puede ser complicado, teniendo en cuenta los problemas médicos asociados en los pacientes mayores.

En el caso de una intervención programada, la sustitución articular y la intervención en la columna son las intervenciones que más se consideran. En la primera, el dolor intenso y la limitación funcional que no se alivia con tratamiento conservador son las indicaciones más frecuentes para la intervención quirúrgica. En el caso de las intervenciones quirúrgicas de la columna, otras consideraciones son la radiculopatía grave, las disfunciones nerviosas (p. ej., pie caído agudo) y la mielopatía. Al contrario que las intervenciones programadas, hay circunstancias en que no es posible

booksmedicos.org

demorar la cirugía por la aparición de problemas clínicos más urgentes y en ocasiones peligrosos para la vida. Ejemplos de ello son la fractura de la cadera, la mielopatía aguda o una articulación natural o protésica infectada. En estas situaciones, la salud general del paciente está en riesgo, de manera que el equipo médico-quirúrgico debe estabilizar al paciente tan rápido como sea posible para optimizar el resultado. Debido a los avances médicos unidos al aumento de la contención económica y de los recursos, se ha configurado una tendencia dominante a realizar la intervención quirúrgica de manera ambulatoria. De hecho, el porcentaje de todas las intervenciones quirúrgicas realizadas de forma ambulatoria en EE. UU. subió del 20% en 1982 al 60% en 1995, un fenómeno particularmente relevante para las técnicas artroscópicas de cirugía ortopédica. Entre los beneficios de estas tendencias se encuentra la oportunidad de trasladar la evaluación médica preoperatoria a la arena ambulatoria. Este cambio de práctica permite hablar con los otros médicos implicados en la asistencia del paciente, para una consulta e investigación adicionales, y, cuando es necesario, la institución de un tratamiento dirigido a optimizar el estado médico del paciente antes de realizar la intervención quirúrgica contemplada. Abordada de esta forma, la evaluación preoperatoria se convierte en un foco de comunicación entre todos los miembros del equipo médico, lo que potencia la naturaleza colaborativa del proceso de consulta y, al final, la asistencia del paciente.

Aunque la eficacia de la evaluación preoperatoria no se ha establecido de forma definitiva, la edad y la complejidad creciente de los pacientes quirúrgicos actuales justifican esta práctica clínica. Aunque no existe ningún consenso respecto a lo que sería una evaluación médica preoperatoria óptima, un cuerpo creciente de la literatura médica relacionada con la medicina perioperatoria apoya varios principios nucleares subyacentes a una consulta médica eficaz en este marco clínico (cap. 431).

ANESTESIA EN EL PACIENTE ORTOPÉDICO

Dadas las manifestaciones clínicas variadas que acompañan a la artritis crónica y a las enfermedades del tejido conectivo, diversos aspectos, como los relacionados con la vía respiratoria, la zona quirúrgica (región articular), la duración prevista de la intervención quirúrgica y los trastornos médicos asociados, son determinantes importantes del tipo de anestesia que debe utilizarse, de si será necesario un tipo de monitorización cruenta y del tiempo que el paciente la precisará después de la intervención quirúrgica.

En el paciente ortopédico se utilizan con frecuencia las anestesias general y regional (cap. 432). La anestesia general con intubación endotraqueal puede constituir un riesgo particular en los pacientes con artritis reumatoide o espondilitis anquilosante. Los pacientes con inestabilidad cervical o los que tienen una columna vertebral rígida pueden necesitar una intubación con fibra óptica. La regional puede consistir en una anestesia local o un bloqueo de nervio periférico en intervenciones menores o una anestesia epidural o intradural en la artroplastia total de la cadera.

Aunque sigue sin resolverse el debate respecto a las ventajas relativas de la anestesia regional frente a la general, muchas intervenciones, en particular la intervención quirúrgica ortopédica, son muy adecuadas para las técnicas anestésicas regionales. Entre las ventajas de la anestesia regional están una reducción de las pérdidas sanguíneas, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, los acontecimientos respiratorios adversos postoperatorios y las muertes. Además, el dolor postoperatorio, un problema significativo para los pacientes con una enfermedad reumática dolorosa, puede tratarse mejor mediante un enfoque anestésico regional. Por ejemplo, se emplean a menudo bloqueos de nervio periférico que usan anestésicos de acción larga y técnicas de infusión debido a que proporcionan una anestesia intraoperatoria y un alivio del dolor postoperatorio excelentes.

Hay varias opciones para suprimir el dolor postoperatorio, entre ellas opioides por vía intravenosa o intramuscular (sistémicos), analgesia epidural e infiltración local de anestésico en la herida quirúrgica.[A1] La administración directa de diversos medicamentos, como anestésicos locales y antiinflamatorios de acción prolongada, ha logrado una sustancial aceptación por la facilidad de uso y por su excelente eficacia, sobre todo en la cadera y la rodilla. La analgesia controlada por el paciente (ACP) mediante administración epidural es otro método efectivo de supresión del dolor después de una intervención quirúrgica en la extremidad inferior. Además, la ACP epidural y las inyecciones locales de tejidos blandos facilitan la fisioterapia postoperatoria, hecho importante para recuperar la amplitud de movimiento en pacientes sometidos a técnicas de cirugía ortopédica. Ambos métodos también reducen la absorción sistémica de analgésicos, lo que minimiza el problema de la depresión respiratoria inducida por opiáceos. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) administrados por vía parenteral también son útiles y pueden utilizarse para reducir las necesidades de opiáceos después de una intervención quirúrgica importante. No obstante, hay que tener en cuenta las contraindicaciones frecuentes al tratamiento con AINE, como la úlcera péptica, la cardiopatía renal e isquémica, en el marco postoperatorio.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico de las enfermedades articulares se centra sobre todo en el alivio del dolor; los objetivos secundarios son la mejora del movimiento articular, la reducción de la tumefacción, la recuperación de la función y la prevención de la destrucción continua del cartílago. Sabiendo que el tratamiento quirúrgico tiene limitaciones y complicaciones, la decisión de llevarla a cabo debe individualizarse en cada paciente. En la toma de decisiones son importantes la gravedad de la enfermedad, el nivel de actividad deseado por el paciente y la longevidad prevista del paciente. Es habitual que en candidatos al tratamiento quirúrgico de enfermedades articulares hayan fracasado medidas conservadoras (AINE, fisioterapia, infiltraciones articulares) y que los pacientes padezcan dolor a diario que altera la función y empeora su calidad de vida.

PROCEDIMIENTOS ORTOPÉDICOS

Osteotomía

Si una anomalía estructural en una articulación causa sobrecarga mecánica, la osteotomía (corte óseo) es una opción adecuada para corregir problemas de alineación. Los lugares más frecuentes para la osteotomía son la cadera, para tratar la displasia acetabular, y la tibia, para realinear la rodilla. En la displasia acetabular, el hueco de la cadera está muy poco excavado, lo que provoca una sobrecarga anómala sobre el cartílago articular y una artrosis prematura. Puede realizarse una osteotomía acetabular en los pacientes en los que aún queda cartílago considerable. Al rotar los huesos de la pelvis, puede formarse un hueco más profundo, lo que reduce la carga sobre el cartílago y con ello disminuye la progresión del proceso artrítico. Con la osteotomía tibial, la articulación de la rodilla puede realinearse para alejar las fuerzas de la región del daño del cartílago. Una deformidad en varo (piernas arqueadas) indica habitualmente que el compartimento medial de la rodilla está excesivamente desgastado, de manera que una osteotomía tibial realinea la articulación para dirigir las fuerzas hacia el compartimento lateral no afectado. La osteotomía suele considerarse una opción en los pacientes jóvenes (< 40 años); a partir de esa edad, la pérdida de cartílago alcanza por lo general tal grado que la artroplastia total es la técnica que consigue resultados más reproducibles.

Artroscopia

La intervención artroscópica se realiza introduciendo una cámara e instrumentos especializados en una articulación a través de pequeñas incisiones de tipo punción. La intervención artroscópica es eficaz en el tratamiento de las alteraciones intraarticulares como las roturas meniscales de la rodilla, las roturas del rodete de la cadera, los alerones de cartílago, los defectos condrales pequeños y los cuerpos libres. Sin embargo, una vez que se ha dañado significativamente el cartílago articular, el desbridamiento artroscópico suele ser ineficaz cuando no hay síntomas mecánicos como bloqueos y clic.[A2-A4] En algunos casos, la artritis subyacente provoca roturas en el menisco o el rodete; si tal rotura da lugar a síntomas mecánicos nuevos, la intervención artroscópica puede ser útil en ciertos casos.

En la evaluación de la cadera, cada vez se presta una mayor atención a la arquitectura de la cabeza y el cuello femorales como causa de artrosis. En ciertos pacientes, la anatomía de la cabeza y el cuello femorales puede comprimir el cuello femoral contra el anillo acetabular, habitualmente en flexión y rotación interna. Este trastorno, conocido como *compresión femoroacetabular,* da lugar a un contacto repetitivo entre el cuello femoral y el anillo acetabular, y se cree que produce roturas en el rodete, daño en el cartílago y finalmente artritis.[2] Por ello, en la actualidad hay un gran interés en el remodelado de los huesos del fémur y el acetábulo mediante la conocida como osteocondroplastia. Esta técnica se realiza mediante cirugía abierta o por vía artroscópica y proporciona un alivio sintomático óptimo a corto plazo. Por ahora no se ha demostrado un efecto a largo plazo, sobre todo en lo que respecta a la aparición futura de artrosis.

Sinovectomía

La sinovectomía se refiere a la extirpación del recubrimiento sinovial de la articulación, a través de un abordaje abierto o artroscópico. En trastornos como la artritis reumatoide, donde el proceso morboso implica una inflamación sinovial activa, la reducción del tejido patológico puede disminuir los síntomas y reducir la destrucción del cartílago. En la práctica, la sinovectomía puede aliviar el dolor siempre que quede cartílago. Sin embargo, la intervención no es predecible en lo que se refiere a la recuperación del movimiento articular. Además, una vez que el cartílago está completamente desgastado, el deterioro articular está demasiado avanzado como para que la sinovectomía sea útil. Por tanto, la sinovectomía se suele realizar en pacientes con artritis reumatoide (u otras formas de artritis inflamatoria) que tengan una sinovitis activa en presencia de un cartílago articular relativamente conservado. Las articulaciones que más suelen beneficiarse de la sinovectomía son la rodilla y el codo. Sin embargo, la sinovectomía debe considerarse como una intervención para «ganar tiempo», porque la sinovial reaparecerá.

Artrodesis

La artrodesis, o fusión de una articulación, consigue aliviar el dolor creando una articulación inmóvil. En lugar de que las articulaciones artríticas desencadenen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en dolor con el movimiento, una fusión quirúrgica (artrodesis) de los huesos que se articulan crea una construcción que puede soportar el peso y es estable. Esto se consigue eliminado las superficies articulares de la articulación e inmovilizando los huesos de forma que consoliden en una unión sólida. Esta intervención era antes el tratamiento de elección de la artritis de la cadera y la rodilla en trabajadores jóvenes activos debido a su duración y a la evitación de los implantes, con su tendencia al desgaste. Sin embargo, la creación de rigidez en una articulación aumenta la carga sobre las articulaciones situadas por encima y por debajo de la articulación fusionada.

La artrodesis de la cadera puede realizarse en pacientes jóvenes para tratar las secuelas del deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral, la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, la artritis postséptica o la osteonecrosis de la cabeza femoral. La fusión quirúrgica puede conseguir una articulación de apoyo indolora que sea capaz de soportar cargas pesadas sin implantes artificiales. Sin embargo, se altera la mecánica de la marcha, lo que exige más energía para la deambulación. Además, la falta de movimiento en la cadera incrementa las cargas sobre las articulaciones situadas por encima y por debajo de ella. De este modo, la evolución natural de una artrodesis de la cadera es la aparición de una artritis de la rodilla ipsolateral y de una lumbalgia pasados 20-25 años, lo que exige mucho después el paso de una cadera fusionada a una sustitución de la cadera (desmantelado de la artrodesis). Aunque la artrodesis de la cadera es aún una opción viable en pacientes jóvenes con artritis, el deseo de mantener la movilidad de la cadera con el fin de sentarse y conducir ha convertido este tratamiento en gran medida en algo pasado.

La artrodesis de la rodilla se realiza menos que la de la cadera. Además de la falta de movimiento, que puede dificultar la sedestación y la subida de escaleras, la artrodesis de la rodilla no puede convertirse en una artroplastia total de rodilla. De este modo, la artrodesis de la rodilla se considera generalmente una intervención de rescate, empleada sobre todo cuando la sustitución articular no sea posible (p. ej., falta de función muscular o infección persistente).

La artrodesis del tobillo todavía se realiza con frecuencia como tratamiento de elección de la artritis tibioastragalina. Debido a que los resultados de la artroplastia del tobillo no han sido nunca duraderos, la fusión del tobillo es el mejor método para crear una articulación indolora. Además, la capacidad de las articulaciones de la rodilla y subastragalina de compensar la rigidez del tobillo ha hecho esta intervención más tolerable.

Artroplastia total de la articulación

La artroplastia total se refiere a la recreación de unas superficies articulares congruentes, habitualmente con partes artificiales. En ciertos pacientes y en articulaciones que no soportan el peso, como el codo, puede realizarse una artroplastia de interposición colocando un injerto tisular entre las superficies artríticas. En el caso de las articulaciones que soportan el peso como la cadera y la rodilla, sin embargo, los materiales metálicos y plásticos producen los resultados más duraderos. En tales circunstancias, las superficies articulares son reemplazadas por materiales moldeados diseñados para recrear la cinemática articular; de este modo, los procedimientos se denominan habitualmente artroplastias totales de cadera, rodilla y hombro.

En general, una vez que el cartílago articular está completamente desgastado o destruido en los dos lados de la articulación, la artroplastia es la opción más predecible de aliviar el dolor. Después de la artroplastia total de la articulación, es aconsejable reducir las cargas sobre la articulación para promover la vida del implante. Esto implica perder peso y evitar actividades con impacto; se permiten caminar, montar en bicicleta y actividades de tipo vuelo sin motor, pero en general no se puede correr ni saltar. Como en la artroplastia total de la articulación se mueven componentes artificiales, las articulaciones reemplazadas se someten a los mismos desgastes y roturas que las articulaciones naturales originales. De este modo, tienen una vida finita que depende del peso y nivel de actividad del paciente y de los materiales del implante. Las artroplastias posteriores pueden ser difíciles de hacer y menos duraderas; por ello, es aconsejable diferir la artroplastia hasta que no haya otras opciones.

La artroplastia total de cadera se realizó por primera vez en los años cincuenta en el Reino Unido usando componentes metálicos y plásticos unidos al hueso con cemento. Los primeros resultados fueron tan predecibles y reproducibles que la técnica de extendió con rapidez por todo el mundo. Los National Institutes of Health publicaron una declaración consensuada en 1994, que señalaba que «la artroplastia total de cadera es una de las intervenciones quirúrgicas más satisfactorias y proporciona una mejora inmediata y sustancial del dolor, la movilidad y la calidad de vida del paciente. Comparada con los tratamientos para otras enfermedades crónicas y debilitantes, la artroplastia total de cadera es muy rentable».

La artroplastia total de cadera es el tratamiento de elección para la artritis terminal causada por cualquiera de los procesos biopatológicos mencionados antes. Implica la exposición de la articulación, la extirpación de la cabeza femoral artrítica a nivel del cuello femoral y la eliminación de suficiente hueso acetabular para colocar la copa protésica. El implante femoral se introduce en el conducto intramedular y se ancla con técnicas de crecimiento intraóseo o cemento óseo. Los pares de fricción habituales en las prótesis de cadera son metal-polietileno, cerámica-polietileno y cerámica-cerámica. La elección de una de estas combinaciones de materiales depende de la edad y el grado de actividad del paciente, y de la preferencia del traumatólogo-



FIGURA 276-3. Radiografía de una artroplastia total de cadera que consta de componentes acetabular y femoral sin cementar. Los materiales que se articulan son una bola metálica y un recubrimiento de polietileno.

cirujano ortopédico (fig. 276-3). La artroplastia metal-metal, muy utilizada durante los años 2000-2005, ha caído en desuso, al observarse reacciones tisulares locales adversas originadas por partículas metálicas.

Usando materiales de implante y técnicas quirúrgicas actuales, la supervivencia del implante es del 90-95% a los 15 años; sin embargo, la longevidad varía dependiendo de factores del paciente como el peso y la actividad. Ha habido casos en los que los implantes de artroplastia total de cadera duraron más de 30 años.

Una causa importante de fracaso de la artroplastia total de cadera es el desgaste de los materiales del implante, unido a la reacción del cuerpo a restos particulados que se desprenden dentro del espacio articular con el tiempo. En el proceso de captación inmunitaria de los restos se liberan citocinas inflamatorias, lo que hace que los osteoclastos resorban el hueso alrededor de la prótesis. El resultado final de este proceso osteolítico es que las inserciones del implante al hueso pueden verse afectadas, lo que provoca el aflojamiento de la prótesis y dolor. La esperanza es que la generación actual de materiales de implante reduzca la cantidad de restos de desgaste particulados, lo que aumentará su longevidad.

La artroplastia total de rodilla se ideó en EE. UU. poco después de la artroplastia total de cadera. La intervención quirúrgica consiste en eliminar las superficies artríticas de la tibia y el fémur y sustituirlas por un implante femoral metálico y un componente tibial de metal o polietileno (fig. 276-4). Se denomina artroplastia «total» de la rodilla para distinguirla de una sustitución unicompartimental o «parcial» de la rodilla.

La recuperación de una artroplastia total de rodilla es más difícil que la de una artroplastia total de cadera, debido al mayor dolor postoperatorio y al énfasis puesto en la recuperación del movimiento. No obstante, el alivio del dolor y la función suelen ser excelentes una vez que la recuperación es completa. Los estudios actuales demuestran que la supervivencia del implante es del 90-95% a los 15 años, lo que de nuevo depende de factores del paciente.

El resultado a largo plazo de la artroplastia total de cadera o rodilla ha mejorado de manera progresiva en las últimas décadas. Aun con mayor morbilidad preoperatoria, las tasas de morbilidad asociadas a la intervención están disminuyendo, sobre todo las referidas a cardiopatía, accidente cerebrovascular y embolia pulmonar.[3]

Aunque se realiza menos que la artroplastia de la cadera y rodilla, la artroplastia total del hombro una intervención excelente para aliviar el dolor en la artritis glenohumeral. Ideada a partir de la experiencia obtenida con la artroplastia total de cadera y la artroplastia total de rodilla, la artroplastia total de hombro usa un implante humeral en forma de tallo con una bola de metal y una cavidad glenoidea de metal o polietileno. La artroplastia total de hombro exige un protocolo de rehabilitación extenso para recuperar la amplitud de movimiento y la fuerza; sin embargo, al cabo de 1 año de la intervención quirúrgica, el 95% de los pacientes usa el hombro sin dolor.

Innovaciones quirúrgicas en la artroplastia

Intervención quirúrgica mínimamente invasiva

Como en todas las subespecialidades quirúrgicas, se ha producido un movimiento hacia la intervención quirúrgica mínimamente invasiva. Puede que se trate de un nombre engañoso, porque el trabajo real que se realiza dentro de la articulación no ha cambiado. Algunos cirujanos han aconsejado cambiar el término por «interven-

booksmedicos.org

ción quirúrgica con mínima incisión» o «cirugía menos invasiva». En cualquier caso, la idea es utilizar la menor incisión posible para llevar a cabo la operación, lo que provoca un menor traumatismo tisular. El interés en este tipo de intervención quirúrgica ha dado lugar a mejoras en el diseño del instrumental y en la formación quirúrgica. La sustitución articular, que hasta hace poco se realizaba a través de una incisión de 25 cm, se realiza ahora con una incisión de 10-12 cm. De forma análoga, las incisiones para la artroplastia de la rodilla tienen ahora alrededor de la mitad de su longitud. A pesar de estos avances quirúrgicos, se han obtenido mayores beneficios prestando mayor atención a varias modalidades no quirúrgicas dirigidas a una recuperación quirúrgica más rápida. Algunos ejemplos son el uso creciente de bloqueos nerviosos periféricos y de infiltración anestésica tisular local, analgesia preventiva y rehabilitación más expeditiva. Estas medidas han disminuido la hospitalización a 2-3 días para la artroplastia total de cadera y a 3-4 días para la de rodilla.

Mejoras en la tecnología del implante

A medida que la edad media de los pacientes sometidos a una artroplastia de cadera y rodilla se ha reducido y su nivel de actividad aumentado, se piensa que aumentará el número de revisiones quirúrgicas. Por tanto, se está investigando mucho para mejorar la duración de los materiales del implante.[4] La artroplastia de referencia consiste en el uso de un implante de cobalto-cromo (metal) contra una superficie de polietileno (plástica). Lamentablemente, la superficie más dura metálica desgastará finalmente la superficie de plástico, más blanda. Por tanto, los ingenieros biomecánicos han desarrollado un polietileno «muy entrelazado» que muestra mayor resistencia al desgaste en las simulaciones realizadas en el laboratorio. Este polietileno muy entrelazado se lleva usando en la clínica unos 10 años, y las primeras experiencias indican un desgaste significativamente inferior que el del polietileno estándar.[5] También se están utilizando otros materiales como cerámicas y metales con el fin de intentar mejorar la duración. No obstante, hasta la fecha no hay consenso respecto a las superficies óptimas para soportar el peso.



FIGURA 276-4. Radiografía de una artroplastia total de rodilla. Los componentes son metálicos, con una inserción de polietileno entre los componentes tibial y femoral.

Se han obtenido implantes que conservan el hueso con el fin de proporcionar más opciones cuando sea necesaria la revisión quirúrgica. Tales intervenciones pueden exigir retirar el implante y colocar una nueva prótesis; así, con la disposición de mayor cantidad de hueso, las opciones quirúrgicas aumentan. Uno de estos implantes conservadores de hueso es el dispositivo de recubrimiento de la superficie en la cadera introducido en EE. UU. en 2006. Esto se expone más adelante con mayor detalle.

La artroplastia unicompartimental de la rodilla es un implante conservador de hueso para la rodilla. Como su nombre indica, consiste en reemplazar solo uno de los tres compartimentos de la rodilla por una prótesis (fig. 276-5). Por tanto, los candidatos para la artroplastia unicompartimental de la rodilla deben tener una artritis limitada a un solo compartimento. Como el traumatismo quirúrgico y la disección se reducen significativamente respecto a la artroplastia total de rodilla, la recuperación del paciente tiende a ser menos dolorosa y más rápida. Sin embargo, sigue existiendo una mayor frecuencia de fracasos con la artroplastia unicompartimental de rodilla que con la artroplastia total de rodilla por la posibilidad de sufrir cambios artríticos en otro lugar de la articulación.

Artroplastia mediante recubrimiento de superficie articular

La artroplastia de superficie de la cadera es una técnica alternativa a la artroplastia total de cadera en los pacientes jóvenes y activos. Su principal ventaja es la conservación del hueso femoral proximal, por si es necesaria una intervención quirúrgica futura (de revisión). En vez de extirpar la cabeza femoral y una porción del cuello femoral como en la artroplastia total de cadera, se esculpe el hueso, con objeto de acoplar una cúpula superficial metálica (como un diente), conservando 4-5 cm más de hueso (fig. 276-6). El acetábulo se prepara para colocar una cúpula metálica, creando una articulación metal-metal. En la actualidad no hay otras opciones distintas al metal-metal. Sin embargo, a diferencia de la artroplastia total de cadera metal-metal, la artroplastia de superficie produce menos problemas relacionados con el material.[A5] La explicación probable es que la artroplastia de superficie presenta menos piezas y conexiones que la total. La conservación del hueso femoral proximal implica un riesgo adicional de fracaso (es decir, la fractura del cuello femoral por debajo del implante de superficie), que se produce en el 1% de los pacientes. Aunque no existen límites de edad estrictos para la artroplastia de superficie, los pacientes más apropiados son hombres menores de 55 años, probablemente porque su calidad ósea es la más adecuada y robusta. En este grupo, los resultados a los 10 años de la artroplastia de superficie registrados en Australia indicaron una supervivencia del 94% (sin revisión), más alta que la de la artroplastia total de cadera. Sin embargo, los problemas relacionados con la duración, la tasa de fracaso a corto plazo más alta

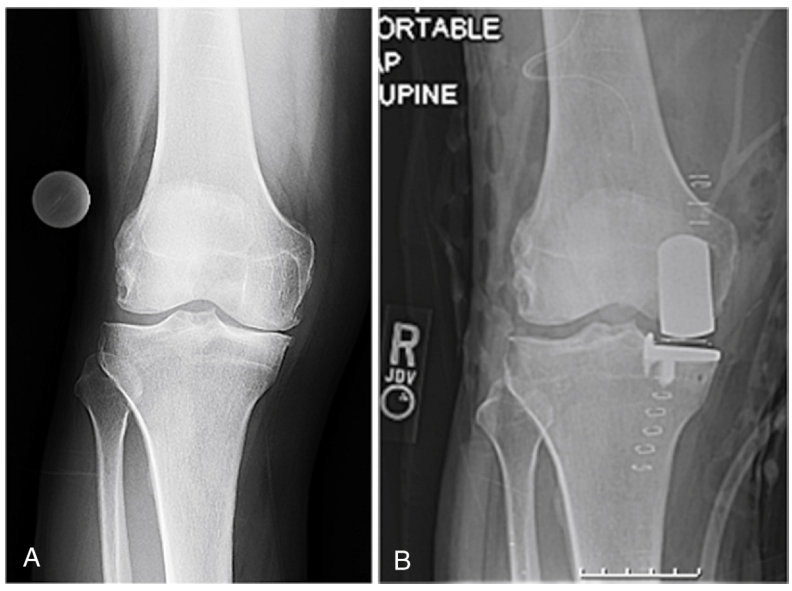

FIGURA 276-5. A. Radiografía de una rodilla con artritis limitada al compartimento medial. B. Una artroplastia unicompartimental medial de la rodilla.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

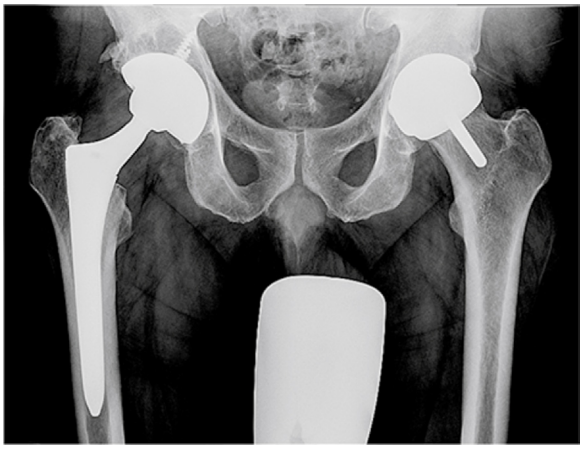

FIGURA 276-6. Radiografía de un paciente con una artroplastia total de cadera derecha y artroplastia mediante recubrimiento de superficies articulares de la cadera izquierda. La prótesis se basa en un vástago largo colocado en el conducto medular del fémur. El implante de recubrimiento de la superficie articular de la cadera conserva la parte proximal del fémur.

que la de la artroplastia total de cadera, los peores resultados peores en las mujeres y la liberación de iones metálicos ponen en duda la superioridad de esta técnica.

Navegación con ordenador

Un cirujano ortopédico se apoya en la visualización, guías del instrumental y experiencia para recrear la mecánica articular adecuada. Aunque el cirujano puede saber exactamente cómo colocar los componentes artificiales, puede ser difícil conseguir una alineación perfecta en todas las operaciones. La navegación con ordenador es una herramienta que puede ayudar a colocar de forma reproducible los implantes. Aunque hay algunos errores inherentes a la precisión de la navegación por ordenador, estas técnicas han reducido de forma fiable los resultados desplazados. Queda por determinar si la duración de las artroplastias de cadera y rodilla colocadas con la ayuda de una navegación con ordenador difiere de la de aquellas colocadas mediante métodos tradicionales. Por esta razón, así como por el coste y el tiempo asociados a su uso, la navegación con ordenador no se utiliza de forma universal.

INTERVENCIONES ORTOPÉDICAS EN OTRAS ARTICULACIONES

Codo, tobillo y muñeca

El codo, el tobillo y la muñeca son articulaciones sustituidas con menor frecuencia. Con la excepción de la muñeca reumatoide, estas articulaciones se afectan menos de artritis crónica. Además, el menor tamaño de los huesos que conforman estas articulaciones también se traduce en una menor superficie para la fijación del implante, lo que reduce la duración de las intervenciones quirúrgicas. Aunque la artroplastia total de la articulación puede aliviar el dolor a corto plazo, los resultados a los 10 años no se acercan a los de la artroplastia total de cadera ni a los de la artroplastia total de rodilla. La sinovectomía sigue siendo una opción quirúrgica eficaz en pacientes seleccionados con artritis inflamatoria del codo, el tobillo o la muñeca.

Columna

La columna consta de múltiples niveles de huesos, discos y carillas articulados. Aunque no es una «articulación» en el sentido típico de la palabra, pueden diferenciarse varios segmentos vertebrales afectados en la artritis crónica. Generalmente la columna lumbar es la más afectada, aunque puede producirse un proceso similar en la columna cervical; más del 95% de los pacientes mayores de 50 años exhibe cambios degenerativos en la columna lumbar. Con la edad, el núcleo pulposo del disco intervertebral pierde su contenido hídrico y elasticidad, lo que da lugar al colapso del espacio discal y aumenta las fuerzas a través de las carillas vertebrales. Como consecuencia de la mayor presión aparecen espolones óseos, lo que conduce a la estenosis (estrechamiento) del agujero neural. Debido al proceso degenerativo, o *espondilosis,* los pacientes pueden experimentar dolor mecánico en la espalda al inclinarla, extenderla y torsionarla. El dolor, el entumecimiento o la debilidad que se irradian hacia abajo a lo largo de las extremidades en una distribución radicular pueden deberse a la estenosis del agujero neural.

El dolor de espalda mecánico es el síntoma más frecuente de la columna. Lamentablemente, esta constelación de síntomas en la espalda no se alivia fácilmente con una intervención quirúrgica. La fisioterapia y el uso de una mecánica adecuada de la espalda son las piedras angulares del tratamiento del dolor de espalda mecánico.

La secuela avanzada de la artritis vertebral es la estenosis del conducto vertebral, que puede provocar dolor y debilidad en la extremidad inferior. Este trastorno puede mejorar con una intervención quirúrgica descompresiva con o sin artrodesis instrumentada. Debe evaluarse la estabilidad de la unidad vertebral para determinar si es necesaria o no una artrodesis vertebral.

En ciertos casos pueden utilizarse nuevos tratamientos quirúrgicos, como la sustitución del disco lumbar, para tratar los trastornos vertebrales. Aunque el tratamiento de referencia, la artrodesis vertebral, elimina el movimiento doloroso en los niveles de los discos degenerativos, la sustitución del disco intenta conservar el movimiento de la unidad vertebral. Como en la artrosis de la cadera y la rodilla, la artrodesis de la unidad vertebral aumenta las fuerzas en los niveles superiores e inferiores al segmento fusionado, por lo que se produce a menudo una mayor degeneración. La intervención quirúrgica de sustitución del disco pretende eliminar la progresión de la artritis en los niveles adyacentes conservando el movimiento. Aún no disponemos de estudios a largo plazo que comparen la sustitución del disco con la artrodesis vertebral.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS SOMETIDOS A UNA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Prevención de la infección postoperatoria

Los esfuerzos para evitar y detectar cualquier proceso infeccioso antes y después de la operación son de la máxima importancia. La piel y la vía urinaria son lugares que deben preocuparnos especialmente, y la infección puede excluirse mediante una exploración física atenta y un cultivo de orina preoperatoria habitual. Además, la consulta odontológica puede ser adecuada en los pacientes con mala higiene oral y mala dentición.

El tratamiento antibiótico profiláctico de los pacientes para la artroplastia total de la articulación debe comenzar 2 h antes de la intervención quirúrgica y continuar durante 24 h. Un protocolo frecuente consiste en 1 g de cefazolina cada 8 h (tres dosis en total) o, en pacientes alérgicos a la penicilina, 1 g de vancomicina cada 12 h (dos dosis en total).

Lesiones de nervios periféricos

Las lesiones de los nervios periféricos suelen surgir después de una intervención quirúrgica de la extremidad superior o inferior por una tracción excesiva del nervio o como consecuencia de una compresión neural debida a la posición fija prolongada de la extremidad durante la intervención quirúrgica o mientras lleva una escayola. La detección y la intervención tempranas son esenciales para el resultado en estas circunstancias. Los pacientes con trastornos neurológicos crónicos, como las neuropatías en el marco de la diabetes o la estenosis del conducto vertebral, tienen un mayor riesgo de lesión nerviosa.

Tromboembolia venosa

La prevención de los fenómenos tromboembólicos venosos después de una intervención quirúrgica ortopédica es la posible complicación postoperatoria más estudiada, y la embolia pulmonar sigue siendo una causa importante de mortalidad. La literatura ortopédica se ha concentrado en la artroplastia de la extremidad inferior, aunque un estudio reciente indica que deben considerarse enfoques análogos después de la artroplastia total del hombro, donde el riesgo de tromboembolia puede ser mayor de lo que se aprecia generalmente.

Tras la intervención quirúrgica ortopédica existe un equilibrio complicado entre un posible émbolo pulmonar grave y las posibilidades de hemorragia postoperatorias. Numerosos protocolos han demostrado su eficacia profiláctica, y deben iniciarse en el momento de la intervención. El tiempo intraoperatorio corto reduce el riesgo de trombosis venosa profunda, como lo hace el tipo de anestesia. La anestesia epidural reduce el riesgo de trombosis venosa profunda proximal tras una artroplastia total de cadera en dos a tres veces y también reduce el riesgo global de trombosis venosa profunda en al menos un 20%. Otras intervenciones intraoperatorias, como la anestesia hipotensiva y la administración intraoperatoria de heparina, reducen más la trombogenia. Los métodos mecánicos también se han mostrado eficaces para reducir el riesgo de tromboembolia. Entre ellos están los métodos de compresión como las medias y varios dispositivos neumáticos, los ejercicios de flexión y extensión del pie y la deambulación temprana. Se trata de métodos seguros y eficaces que no incrementan el riesgo de hemorragia.

La piedra angular de la prevención es la anticoagulación profiláctica, que deben comenzar inmediatamente después de la intervención quirúrgica. Se utilizan ácido acetilsalicílico, warfarina, heparina de bajo peso molecular[A6] y varios anticoagulantes orales nuevos,[A7] combinados a menudo con distintos dispositivos de compresión mecánica (cap. 38). La profilaxis durante 21 días disminuye el riesgo de tromboembolia, pero aumenta el de hemorragia leve, en comparación con la profilaxis durante 7 días.[6]

Síndrome de embolia grasa

La embolia grasa, una complicación bien descrita del traumatismo esquelético, también puede ocurrir tras intervenciones en las que se instrumenta el conducto medular femoral. Aunque se cree que la embolia grasa se produce casi exclusivamente en las fracturas de cadera o femorales, el 1-3% de los pacientes a los que se realiza una artroplastia de sustitución (sobre todo si es bilateral) presentan síndrome de embolia grasa (SEG).

booksmedicos.org

Los signos y síntomas del SEG abarcan los sistemas respiratorio, neurológico y hematológico, así como la piel.[7] El tiempo de comienzo es variable, con una inestabilidad hemodinámica que aparece casi de inmediato en algunos pacientes o de manera insidiosa en los 2-3 días del postoperatorio en otros. Los últimos pacientes se vuelven gradualmente hipoxémicos, pueden tener hipotensión y están a menudo desorientados. Los signos respiratorios son la manifestación más frecuente. La mayoría de los pacientes sufre una hipoxemia leve a moderada o cambios radiográficos (sobre todo infiltrados alveolares bilaterales), pero solo una minoría sufre un síndrome de dificultad respiratoria del adulto peligroso para la vida. Las manifestaciones neurológicas van desde una somnolencia leve a estados confusionales agudos o la obnubilación acentuada y el coma, todo ello como consecuencia de la hipoxemia y del efecto directo de la embolia grasa en el encéfalo. La erupción cutánea, infrecuente en los pacientes con artroplastia total de cadera, es un exantema petequial en los pliegues del cuello y las axilas, así como con petequias en las mucosas subconjuntival y oral. También se observan edema y hemorragia de retina. Es frecuente la trombocitopenia transitoria.

Aunque los pacientes en los que se sospecha un SEG precisan una vigilancia intensiva, en la mayoría de los casos después de una artroplastia total el SEG es un trastorno relativamente benigno. El tratamiento es sintomático y consiste en administración de oxígeno y prevención de la hipertensión pulmonar (mediante restricción líquida y uso de diuréticos y venodilatadores). Los corticoesteroides no son efectivos. En la mayoría de los pacientes, el trastorno remite en 3-7 días, aunque en casos graves la mortalidad se mantiene en un 5-15% con el tratamiento intensivo actual.

Columna cervical

En los pacientes con artritis reumatoide que muestran una enfermedad destructiva avanzada, debe excluirse una inestabilidad de la columna cervical antes de la intervención quirúrgica mediante radiografías en flexión y extensión en los que tienen dolor en el cuello, crepitaciones en el cuello en las pruebas de amplitud de movimiento, síntomas radiculares o debilidad en el brazo y/o la pierna. Los pacientes afectados deben llevar un collarín cervical blando al quirófano. Cuando sea posible, deben utilizarse las anestesias epidural o intradural.

Por el contrario, en los pacientes con espondilitis anquilosante, la columna cervical rígida también puede presentar desafíos técnicos para el anestesiólogo durante la intubación. A menudo se emplean métodos de fibra óptica en este marco clínico.

Tratamiento inmunodepresor y antiinflamatorio

Los médicos conocen bien las potenciales contribuciones de los corticoesteroides, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y las nuevas sustancias biológicas al riesgo de infección postoperatoria y dehiscencia de la herida, aunque no se ha resuelto el debate sobre cómo manejar estos medicamentos en el marco perioperatorio. El principal desafío en este contexto es conseguir el equilibrio óptimo entre el mantenimiento del control de la enfermedad subyacente y la minimización del riesgo de infección postoperatoria de la herida o dehiscencia de la herida.

El metotrexato (MTX) es el FARME más utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, de manera que se ve con frecuencia en el marco perioperatorio. Dada su importancia en el mantenimiento del control de la enfermedad junto con las observaciones relativas a las bajas frecuencias de infección postoperatoria de la herida y de dehiscencia asociadas a su uso, parece seguro (de hecho, deseable) continuar el MTX a lo largo del perioperatorio.

En lo que respecta a los fármacos biológicos (antifactor de necrosis tumoral), varios grupos internacionales recomiendan suspender su administración durante un período de tiempo corto antes de la intervención quirúrgica, por lo general de 2 a 4 semanas. Algunos recomiendan un período de 4 semanas para los fármacos con semivida más prolongada. No existe apenas información sobre la infección postoperatoria y la cicatrización de la herida con fármacos nuevos como la anakinra, el rituximab y el abatacept. Hasta que pueda recopilarse más información, se consideran suficientes las recomendaciones similares a las aplicadas a otros fármacos biológicos.

Otros fármacos importantes presentes con frecuencia en el perioperatorio son los corticoesteroides. Además de los problemas relacionados con la cicatrización de la herida, existe con ellos riesgo añadido de insuficiencia suprarrenal postoperatoria. Desde hace tiempo se sabe que los corticoesteroides aumentan la tasa de infección y dehiscencia de la herida en los pacientes quirúrgicos, aunque hay pocos datos en los pacientes tratados con técnicas de cirugía ortopédica. También es preocupante la experiencia publicada sobre insuficiencia suprarrenal postoperatoria. Sin embargo, a diferencia del MTX y de los fármacos biológicos, el problema no es si hay que suspender los corticoesteroides antes de la intervención quirúrgica, ya que ello no suele ser posible por lo general. Las consideraciones de manejo se refieren al grado y a la duración del refuerzo de corticoesteroides (dosis de sobrecarga). A este respecto es necesario un enfoque individualizado para cada caso. En un paciente en tratamiento crónico con dosis bajas de corticoesteroide (p. ej., prednisona ≤ 7,5 mg/día) o cualquier dosis durante menos de 3 semanas, no es necesario un tratamiento corticoesteroide de estrés y es suficiente con mantener la dosis diaria habitual del paciente. Por el contrario, en pacientes con dosis más altas (≥ 20 mg/día) durante más tiempo (> 3 semanas) es prudente suponer una insuficiencia suprarrenal secundaria que justifica un tratamiento con dosis de sobrecarga de corticoesteroides. En los pacientes con dosis intermedias (es decir, de 7,5 a 20 mg/día), la decisión debe individualizarse. Además de la dosis y la duración del tratamiento corticoesteroide, hay que tener en cuenta otros factores, como la presencia de diabetes, el tratamiento con otros inmunodepresores, la hipoalbuminemia y un estado nutricional inadecuado, así como la magnitud de la intervención quirúrgica prevista.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Yadeau JT, Goytizolo EA, Padgett DE, et al. Analgesia after total knee replacement: local infiltration versus epidural combined with a femoral nerve blockade: a prospective, randomised pragmatic trial. *Bone Joint J*. 2013;95-B(5):629-635.

A2. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2002;347:81-88.

A3. Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB, et al. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2008;359:1097-1107.

A4. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med*. 2013;369:2515-2524.

A5. Garbuz DS, Tanzer M, Greidanus NV, et al. The John Charnley Award: metal-on-metal hip resurfacing versus large-diameter head metal-on-metal total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:318-325.

A6. Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, et al. Comparative effectiveness of low-molecular-weight heparins versus other anticoagulants in major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2012;32:799-808.

A7. Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;159:275-284.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

277

INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD MICROBIANA: INTERACCIONES ENTRE EL HUÉSPED Y EL PATÓGENO

W. MICHAEL SCHELD

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades infecciosas han influido profundamente en la evolución de la historia de la humanidad. La «muerte negra» (causada por *Yersinia pestis*) cambió la estructura social de la Europa medieval, y en el proceso eliminó aproximadamente a un tercio de la población. Los desenlaces de las campañas militares se han visto alterados por brotes de enfermedades tales como disentería y tifus. Entre algunos ejemplos figura la retirada de Napoleón de Rusia después de que el tifus hiciera más daño a su ejército que las fuerzas oponentes, la decisión por parte de los franceses de vender el territorio de Luisiana después de la muerte de soldados franceses por fiebre amarilla en Cuba y la costa del Golfo, y la introducción de la viruela en la población no inmune del Nuevo Mundo por los europeos, facilitando de este modo la «conquista» y el amanecer de la época colonial. El paludismo ha influido sobre el patrón y la distribución geográfica y racial de las hemoglobinas y de los antígenos eritrocíticos en África. El desarrollo de *Plasmodium falciparum* se ve inhibido por la presencia de hemoglobina S y los eritrocitos sin antígeno del grupo Duffy son resistentes a la infección por *Plasmodium vivax.* Así, las poblaciones con estos factores eritrocíticos se encuentran en áreas en donde el paludismo es frecuente.

Las infecciones son una causa importante de morbimortalidad en el mundo. De las aproximadamente 53 millones de muertes en todo el mundo en 2009, al menos un tercio de ellas se debió a enfermedades infecciosas. En EE. UU., la neumonía es la quinta causa en importancia de mortalidad global y la causa más común de muerte relacionada con infección. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) amenaza con desestructurar la trama social en muchos países de África y está afectando seriamente al sistema de atención sanitaria en EE. UU. y en otras partes del mundo. El año 2011 marcó el 30.° «aniversario» de la epidemia del sida. Alrededor de 35,3 millones de personas en todo el mundo se hallan infectadas en la actualidad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y desde 1981 aproximadamente 36 millones de personas han fallecido (≈600.000 solamente en EE. UU.). En la actualidad el sida es la causa principal de muerte en el África subsahariana.

La *infección* puede definirse como la multiplicación de microbios (desde virus hasta parásitos multicelulares) en los tejidos del huésped. Este puede desarrollar síntomas o permanecer asintomático. Por ejemplo, la infección por el VIH puede no causar signos o síntomas manifiestos de enfermedad durante años. La definición de infección debe incluir también la multiplicación de microbios en la superficie o en la luz de un órgano del huésped que causa signos y síntomas de enfermedad. Por ejemplo, las cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina pueden multiplicarse en el intestino y causar una enfermedad diarreica sin invadir tejidos. Los microbios pueden causar enfermedades sin que lleguen a estar verdaderamente en contacto con el huésped en virtud de la producción de toxinas. *Clostridium botulinum* puede crecer en ciertos alimentos elaborados de modo inapropiado y producir una toxina que puede ser letal al ingerirla. Una infección relativamente trivial, como la causada por *Clostridium tetani* en una herida punzante pequeña, puede causar una enfermedad devastadora debido a una toxina liberada por el microorganismo presente en los tejidos. En la actualidad se ha visto claramente que múltiples factores de virulencia de microorganismos pueden hallarse ubicados en tándem en los denominados islotes de patogenicidad del genoma («viruloma»).

Vivimos en la práctica en un mar de microorganismos, y todas nuestras superficies corporales tienen flora bacteriana autóctona. De hecho, constituimos un «superorganismo», ya que el número de células de nuestra flora nativa sobrepasa el de células humanas en una relación de 10:1. Esta flora normal nos protege realmente de la infección. La reducción de la colonización intestinal aumenta la susceptibilidad a la infección por patógenos tales como *Salmonella enteritidis* variedad serológica *typhimurium.* Parece que las bacterias que constituyen la flora normal ejercen su efecto protector por varios mecanismos: 1) utilizando nutrientes y ocupando un nicho ecológico, compitiendo de este modo con los patógenos; 2) produciendo sustancias antibacterianas que inhiben el crecimiento de patógenos, y 3) induciendo en el huésped una inmunidad cruzada y eficaz frente a los patógenos. Parece, no obstante, que estas conclusiones son excesivamente simples. Por ejemplo, la colonización del aparato digestivo por *Bacteroides fragilis,* que expresa un polisacárido bacteriano inmunodominante, mediante la activación de las células dendríticas y la inducción de una respuesta mediada por T_H1, determina una respuesta esplénica que permite alcanzar cifras normales de linfocitos T $CD4^+$, arquitectura linfoide y expansión linfocítica sistémica. De este modo, se necesita una sola molécula bacteriana en nuestro intestino para hacer que seamos «inmunológicamente aptos». Se ha hecho patente que un microbioma sano y diverso es fundamental para la función del sistema inmunitario. La importancia de la evolución temporal de los cambios del microbioma es, asimismo, crucial. Por ejemplo, las hembras de ratón gestantes que reciben antibióticos transmiten su microbioma intestinal alterado a su descendencia. Los neonatos, por su parte, presentan menor número y composición alterada de la flora intestinal, lo que se asocia a menos neutrófilos circulantes y en médula ósea. La homeostasis de los neutrófilos alterada deteriora las defensas del huésped e incrementa la sensibilidad a sepsis por *E. coli* K1 y *Klebsiella pneumoniae,* clásicos patógenos neonatales en humanos.[1] Cabe considerar que, dado que a los niños se les recetan ciclos antibacterianos frecuentes, es posible que estas exposiciones (a menudo innecesarias) predispongan ulteriormente a trastornos epidémicos, como asma, autoinmunidad, enfermedad intestinal inflamatoria u obesidad.

Solo una pequeña proporción de especies microbianas puede ser considerada patógenos primarios o profesionales, e incluso entre estas especies se ha demostrado que solo una cifra relativamente pequeña de clones causa enfermedad. Por ejemplo, la meningitis meningocócica epidémica y la meningococemia se deben a un pequeño número de clones de *Neisseria meningitidis,* y puede seguirse el rastro de la explosión mundial de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina hasta unos pocos clones que se originaron en Sudáfrica y España. Esta observación apoya el concepto de que los microorganismos patógenos se encuentran muy adaptados al estado patogénico y han desarrollado características que les permiten transmitirse, unirse a superficies, invadir tejidos, evitar las defensas del huésped y, de este modo, causar enfermedad. En contraste, los microorganismos oportunistas causan enfermedad principalmente en el huésped con inmunidad alterada, y estos microorganismos, que pueden ser miembros inocuos de la flora normal en las personas sanas, pueden actuar como invasores virulentos en pacientes con defectos importantes en los mecanismos de defensa. Aunque tradicionalmente se ha considerado que la infección oportunista es una explotación de un huésped debilitado por un estrés fisiológico o una inmunodepresión (o ambos) por patógenos relativamente «avirulentos», esto es una simplificación excesiva. Por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa* reconoce la activación inmunitaria del huésped, específicamente al unirse el interferón γ a una proteína de la superficie celular, OprF, que, a su vez, por medio de un sistema de señalización de percepción de quórum, lleva a un aumento de la expresión de determinantes de virulencia tales como PA-I (lecA) y piocianina. Así pues, las bacterias han desarrollado un «sistema de contingencia» que reconoce las perturbaciones inmunitarias en el huésped y contrarresta esta respuesta por la expresión de factores de virulencia.

Los microorganismos patógenos pueden adquirirse por varias vías. Por ejemplo, el contacto directo se ha implicado en la adquisición de la enfermedad estafilocócica. La diseminación aérea, por lo general por núcleos goticulares, se produce en enfermedades respiratorias tales como la gripe, el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) y en el recientemente identificado síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, del inglés *Middle East respiratory syndrome*). El agua contaminada es el vehículo habitual en la infección por *Giardia* y en la fiebre tifoidea. Las enfermedades tóxicas vehiculadas por alimentos pueden estar causadas por toxinas extracelulares producidas por *Clostridium perfringens* y *Staphylococcus aureus.* La sangre y los hemoderivados pueden ser vectores para la transmisión de los virus de la hepatitis B y C, así como del VIH. La transmisión sexual también es importante para estos y otros patógenos, como *Treponema pallidum* (sífilis), *Neisseria gonorrhoeae* (gonorrea) y *Chlamydia trachomatis* (uretritis inespecífica). El feto puede infectarse en el útero, y la infección puede ser devastadora si el patógeno responsable es el virus de la rubéola, el citomegalovirus o el parvovirus B19. Los vectores artrópodos pueden ser importantes, como se pone de manifiesto por los mosquitos en relación con el paludismo y el dengue, las garrapatas con la enfermedad de Lyme y la erliquiosis, y los piojos con el tifus.

Los patógenos son capaces de causar la enfermedad por medio de un conjunto finamente sintonizado de adaptaciones, como son la capacidad para unirse a las células apropiadas, con frecuencia por mediación de estructuras especializadas tales como los *pili* de los bacilos gramnegativos. Microbios tales como las cepas de *Shigella* tienen la capacidad de invadir células y causar daño celular. Las toxinas pueden actuar a distancia o pueden intoxicar solo células infectadas. Los patógenos tienen la capacidad de bloquear las defensas del huésped mediante una variedad de maniobras ingeniosas. El revestimiento antifagocítico del neumococo es un ejemplo. Los microorganismos pueden cambiar su presentación de antígenos de superficie a una velocidad asombrosamente rápida para soslayar el sistema inmunitario del huésped. Entre algunos ejemplos figuran el virus de la gripe y los tripanosomas. Ciertos patógenos (p. ej., *Toxoplasma gondii*) tienen la capacidad de inhibir el estallido respiratorio de los fagocitos, y otros (p. ej., *Streptococcus pyogenes*) pueden destruir las células fagocíticas que las han interiorizado. El ambiente desempeña un papel importante en la infección, tanto en la transmisión como en la capacidad del huésped para combatir al invasor. La humedad y la temperatura del aire pueden afectar a la infectividad de los patógenos vehiculados por el aire. El estado sanitario de los alimentos y del agua, deficiente en muchas áreas del mundo en vías de desarrollo, es un factor importante en la adquisición de patógenos entéricos, una de las causas importantes de mortalidad, morbilidad y discapacidad, tales como el retraso

booksmedicos.org

en el desarrollo físico y mental que lleva a un bajo rendimiento escolar. El paludismo asociado con el «mal aire» de las ciénagas o pantanos es, realmente, debido a los mosquitos, pero la asociación ambiental es necesaria. El estado nutricional del huésped es claramente un factor significativo en ciertas enfermedades infecciosas. Es probable que una deficiencia en los micronutrientes contribuya a la invasión y la multiplicación de ciertos patógenos. Un concepto nuevo es la posibilidad de que las enfermedades infecciosas provoquen malnutrición a través de un círculo vicioso de diarrea que conduce a deshidratación y a una ingesta oral inadecuada, dando lugar a diarrea secundaria con propensión a la «atrofia» y al retraso en el desarrollo intelectual. El establecimiento de una infección es una interrelación de factores complicada que implican al microbio, al huésped y al ambiente.

La reacción del huésped a la infección puede dar lugar a enfermedad. Por ejemplo, una infección previa por *Campylobacter jejuni* es responsable de aproximadamente el 40% de los casos de síndrome de Guillain-Barré. Se piensa que el mecanismo es la producción de anticuerpos frente a los lipopolisacáridos de *C. jejuni* que reaccionan de forma cruzada con los gangliósidos de los nervios periféricos. De modo similar, gran parte del daño resultante de la meningitis se debe a la respuesta del huésped a los patógenos bacterianos invasores.

Con algunas excepciones, las enfermedades infecciosas son con frecuencia tratables y curables. Por ello, es importante realizar un diagnóstico etiológico exacto e instaurar un tratamiento apropiado con prontitud. En las infecciones agudas tales como neumonía, meningitis o sepsis, una rápida instauración del tratamiento puede salvar la vida al paciente y, por ello, se debe establecer un diagnóstico de presunción antes de un diagnóstico definitivo. Este diagnóstico de presunción se basa en la anamnesis, la exploración física, la epidemiología de la enfermedad en la comunidad y en técnicas rápidas, como el examen microscópico de muestras apropiadas teñidas por el método de Gram o técnicas moleculares como la detección de antígenos o la reacción en cadena de la polimerasa. Se puede instaurar entonces el tratamiento antimicrobiano frente a los presuntos microorganismos etiológicos, pero debe reevaluarse a medida que vayamos disponiendo de una mayor información diagnóstica definitiva.

El estudio, así como el conocimiento de las enfermedades infecciosas, es un proceso dinámico. Numerosos factores o temas de interés actual contribuyen a esta conclusión; entre ellos figuran los siguientes.

INFECCIONES EMERGENTES

La más obvia es el sida, aunque otros ejemplos recientes con un impacto notable en la salud pública en EE. UU. son los brotes de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina extrahospitalarios, una cepa hipervirulenta de *Clostridium difficile,* el virus de la gripe H1N1 de 2009 y bacterias gramnegativas multirresistentes, como las enterobacteriáceas productoras de carbapenemasa. En los últimos 70 años se han descrito más de 400 infecciones emergentes nuevas, y aproximadamente el 60% de ellas son zoonosis con «zonas calientes» geográficas. Su aparición se ha visto impulsada principalmente por factores ecológicos, socioeconómicos y ambientales.[2]

GENÓMICAS Y OTRAS «ÓMICAS»

Se ha determinado la secuencia exacta del genoma de más de 200 patógenos relevantes para los seres humanos. Esta nueva información, combinada con la información genómica de organismos multicelulares tales como el mosquito *Anopheles,* ofrece una promesa significativa para el desarrollo de nuevos tratamientos y vacunas.[3] El análisis cuidadoso de los genomas de los patógenos continuará aportando información importante sobre la patogenia de la infección. Por ejemplo, la secuenciación del genoma de los estreptococos del grupo A, recogida en el tiempo junto con una información clínica sólida relevante, ha detectado la adquisición de nuevos determinantes (con frecuencia por profagos) responsables de una mayor virulencia, que dan lugar al síndrome del shock tóxico, a la fascitis necrosante, o a ambas entidades, incluso en un único paciente con muestras secuenciales. La proteómica, la transcriptómica, la metabolómica y la virulómica han transformado la investigación de las enfermedades infecciosas y auguran adelantos futuros en el diagnóstico y el tratamiento.

FACTORES GENÉTICOS QUE ALTERAN LA SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN Y LA RESPUESTA A LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Este campo promete una información nueva y significativa de relevancia sobre la amplia variedad de respuestas a las enfermedades infecciosas en los seres humanos. Por ejemplo, una respuesta muy enérgica, con generación del factor de necrosis tumoral α, puede acentuar el desarrollo de complicaciones cerebrales en el paludismo por *Plasmodium falciparum.* El análisis de polimorfismos de nucleótidos únicos del genoma humano llevará a un mejor conocimiento de dos aspectos fundamentales en las enfermedades infecciosas: por qué se desarrolla la enfermedad invasiva y se manifiesta solo en una pequeña fracción de individuos colonizados con un microbio concreto y por qué las infecciones son más graves en algunas personas que en otras. Se están identificando a un ritmo vertiginoso variantes en los genes que codifican las moléculas que actúan como mediadores de la adherencia, el reconocimiento de los patógenos, la respuesta inflamatoria de citocinas y la inmunidad natural y adaptativa.

INMUNIDAD INNATA

Este es el campo más activo de la inmunología de las enfermedades infecciosas. La identificación de receptores de reconocimiento de patrones (p. ej., receptor de tipo *toll* y receptores de dominio de oligomerización y unión a nucleótidos), que reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos, así como a las sustancias endógenas que reflejan lesión tisular (p. ej., alarminas), ha revolucionado nuestros conocimientos sobre la respuesta inicial del huésped a la infección. Los agonistas o los antagonistas de los receptores de tipo *toll* ya se han introducido en ensayos clínicos como terapias complementarias o para mejorar la inmunogenicidad de las vacunas. Otro campo que se ha explotado recientemente es el estudio de los péptidos antimicrobianos (p. ej., defensinas, catecidinas, histatinas, galectinas) y su papel en la respuesta inicial a los trastornos infecciosos.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

El desarrollo de nuevos antibacterianos se ha enlentecido a pesar del problema candente de la resistencia antimicrobiana. Esta desconexión ha sido el centro de reuniones internacionales y entre la industria farmacéutica, la Infectious Diseases Society of America y la Food and Drug Administration estadounidense. Entre los muchos ejemplos que han surgido mencionamos tan solo los neumococos multirresistentes, la resistencia a vancomicina en *S. aureus,* los enterococos y, quizás los más importantes, los bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos. Algunos de estos últimos son sensibles a unos pocos fármacos «de último recurso», como colistina o tigeciclina; otros son verdaderamente intratables. Desafortunadamente, todavía faltan años, o incluso décadas, hasta que vayan introduciéndose en la práctica fármacos nuevos activos contra estas últimas cepas.

PAPEL DE LOS MICROORGANISMOS INFECCIOSOS EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

Muchas de las denominadas enfermedades idiopáticas pueden, de hecho, tener una base infecciosa. En la lista de afecciones de las que se dispone de ciertos datos (pero no de pruebas concluyentes) de base infecciosa figuran la diabetes, la aterosclerosis, la leucemia aguda, enfermedades vasculares del colágeno y la enfermedad inflamatoria intestinal. La detección de microorganismos «incultivables» por técnicas más nuevas, como el análisis por el 16S ARN, puede descubrir microorganismos responsables de enfermedades «no infecciosas» o sugerir un papel en afecciones que son consideradas infecciosas, pero en las que son controvertidos el patógeno o los patógenos (p. ej., vaginosis bacteriana). Además, sabemos que el virus de la hepatitis C, el virus del papiloma humano y el *Helicobacter pylori* causan cánceres en seres humanos. Por otra parte, cambios en nuestro microbioma pueden dar lugar a enfermedades. Las alteraciones en el microbioma intestinal se asocian a obesidad. Otro ejemplo reciente procede de experimentos con ratones que carecen de TLR5. Estos ratones desarrollan hiperfagia y rasgos característicos de un síndrome metabólico con hiperlipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina y aumento de la adiposidad, junto con una alteración del microbioma intestinal. Asimismo, la transferencia de la microbiota alterada a ratones de tipo salvaje libres de gérmenes induce la mayoría de los rasgos del síndrome metabólico en los receptores.[4] La expansión del nuevo conocimiento sobre el papel del microbioma humano en la salud y la enfermedad ha sido tan rápida y radical en la última década que consideramos que merece un capítulo independiente (cap. 279).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

278

MICROBIOMA HUMANO

ILSEUNG CHO Y MARTIN J. BLASER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Hasta hace poco, nuestro conocimiento de la microbiota humana (antes llamada flora normal) estaba condicionado por las limitaciones del cultivo microbiano tradicional. Sin embargo, los análisis basados en el ADN han expandido nuestro horizonte, generando ingentes conjuntos de nuevos datos que sirven como fuente de información sobre la composición y las propiedades funcionales de nuestras comunidades microbianas indígenas (microbioma humano) y sus genes colectivos (metagenoma). Se han conseguido notables progresos en la caracterización del rango composicional del microbioma «normal» de personas sanas.[1] Los principales

booksmedicos.org

en el desarrollo físico y mental que lleva a un bajo rendimiento escolar. El paludismo asociado con el «mal aire» de las ciénagas o pantanos es, realmente, debido a los mosquitos, pero la asociación ambiental es necesaria. El estado nutricional del huésped es claramente un factor significativo en ciertas enfermedades infecciosas. Es probable que una deficiencia en los micronutrientes contribuya a la invasión y la multiplicación de ciertos patógenos. Un concepto nuevo es la posibilidad de que las enfermedades infecciosas provoquen malnutrición a través de un círculo vicioso de diarrea que conduce a deshidratación y a una ingesta oral inadecuada, dando lugar a diarrea secundaria con propensión a la «atrofia» y al retraso en el desarrollo intelectual. El establecimiento de una infección es una interrelación de factores complicada que implican al microbio, al huésped y al ambiente.

La reacción del huésped a la infección puede dar lugar a enfermedad. Por ejemplo, una infección previa por *Campylobacter jejuni* es responsable de aproximadamente el 40% de los casos de síndrome de Guillain-Barré. Se piensa que el mecanismo es la producción de anticuerpos frente a los lipopolisacáridos de *C. jejuni* que reaccionan de forma cruzada con los gangliósidos de los nervios periféricos. De modo similar, gran parte del daño resultante de la meningitis se debe a la respuesta del huésped a los patógenos bacterianos invasores.

Con algunas excepciones, las enfermedades infecciosas son con frecuencia tratables y curables. Por ello, es importante realizar un diagnóstico etiológico exacto e instaurar un tratamiento apropiado con prontitud. En las infecciones agudas tales como neumonía, meningitis o sepsis, una rápida instauración del tratamiento puede salvar la vida al paciente y, por ello, se debe establecer un diagnóstico de presunción antes de un diagnóstico definitivo. Este diagnóstico de presunción se basa en la anamnesis, la exploración física, la epidemiología de la enfermedad en la comunidad y en técnicas rápidas, como el examen microscópico de muestras apropiadas teñidas por el método de Gram o técnicas moleculares como la detección de antígenos o la reacción en cadena de la polimerasa. Se puede instaurar entonces el tratamiento antimicrobiano frente a los presuntos microorganismos etiológicos, pero debe reevaluarse a medida que vayamos disponiendo de una mayor información diagnóstica definitiva.

El estudio, así como el conocimiento de las enfermedades infecciosas, es un proceso dinámico. Numerosos factores o temas de interés actual contribuyen a esta conclusión; entre ellos figuran los siguientes.

INFECCIONES EMERGENTES

La más obvia es el sida, aunque otros ejemplos recientes con un impacto notable en la salud pública en EE. UU. son los brotes de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina extrahospitalarios, una cepa hipervirulenta de *Clostridium difficile,* el virus de la gripe H1N1 de 2009 y bacterias gramnegativas multirresistentes, como las enterobacteriáceas productoras de carbapenemasa. En los últimos 70 años se han descrito más de 400 infecciones emergentes nuevas, y aproximadamente el 60% de ellas son zoonosis con «zonas calientes» geográficas. Su aparición se ha visto impulsada principalmente por factores ecológicos, socioeconómicos y ambientales.[2]

GENÓMICAS Y OTRAS «ÓMICAS»

Se ha determinado la secuencia exacta del genoma de más de 200 patógenos relevantes para los seres humanos. Esta nueva información, combinada con la información genómica de organismos multicelulares tales como el mosquito *Anopheles,* ofrece una promesa significativa para el desarrollo de nuevos tratamientos y vacunas.[3] El análisis cuidadoso de los genomas de los patógenos continuará aportando información importante sobre la patogenia de la infección. Por ejemplo, la secuenciación del genoma de los estreptococos del grupo A, recogida en el tiempo junto con una información clínica sólida relevante, ha detectado la adquisición de nuevos determinantes (con frecuencia por profagos) responsables de una mayor virulencia, que dan lugar al síndrome del shock tóxico, a la fascitis necrosante, o a ambas entidades, incluso en un único paciente con muestras secuenciales. La proteómica, la transcriptómica, la metabolómica y la virulómica han transformado la investigación de las enfermedades infecciosas y auguran adelantos futuros en el diagnóstico y el tratamiento.

FACTORES GENÉTICOS QUE ALTERAN LA SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN Y LA RESPUESTA A LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Este campo promete una información nueva y significativa de relevancia sobre la amplia variedad de respuestas a las enfermedades infecciosas en los seres humanos. Por ejemplo, una respuesta muy enérgica, con generación del factor de necrosis tumoral α, puede acentuar el desarrollo de complicaciones cerebrales en el paludismo por *Plasmodium falciparum.* El análisis de polimorfismos de nucleótidos únicos del genoma humano llevará a un mejor conocimiento de dos aspectos fundamentales en las enfermedades infecciosas: por qué se desarrolla la enfermedad invasiva y se manifiesta solo en una pequeña fracción de individuos colonizados con un microbio concreto y por qué las infecciones son más graves en algunas personas que en otras. Se están identificando a un ritmo vertiginoso variantes en los genes que codifican las moléculas que actúan como mediadores de la adherencia, el reconocimiento de los patógenos, la respuesta inflamatoria de citocinas y la inmunidad natural y adaptativa.

INMUNIDAD INNATA

Este es el campo más activo de la inmunología de las enfermedades infecciosas. La identificación de receptores de reconocimiento de patrones (p. ej., receptor de tipo *toll* y receptores de dominio de oligomerización y unión a nucleótidos), que reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos, así como a las sustancias endógenas que reflejan lesión tisular (p. ej., alarminas), ha revolucionado nuestros conocimientos sobre la respuesta inicial del huésped a la infección. Los agonistas o los antagonistas de los receptores de tipo *toll* ya se han introducido en ensayos clínicos como terapias complementarias o para mejorar la inmunogenicidad de las vacunas. Otro campo que se ha explotado recientemente es el estudio de los péptidos antimicrobianos (p. ej., defensinas, catecidinas, histatinas, galectinas) y su papel en la respuesta inicial a los trastornos infecciosos.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

El desarrollo de nuevos antibacterianos se ha enlentecido a pesar del problema candente de la resistencia antimicrobiana. Esta desconexión ha sido el centro de reuniones internacionales y entre la industria farmacéutica, la Infectious Diseases Society of America y la Food and Drug Administration estadounidense. Entre los muchos ejemplos que han surgido mencionamos tan solo los neumococos multirresistentes, la resistencia a vancomicina en *S. aureus,* los enterococos y, quizás los más importantes, los bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos. Algunos de estos últimos son sensibles a unos pocos fármacos «de último recurso», como colistina o tigeciclina; otros son verdaderamente intratables. Desafortunadamente, todavía faltan años, o incluso décadas, hasta que vayan introduciéndose en la práctica fármacos nuevos activos contra estas últimas cepas.

PAPEL DE LOS MICROORGANISMOS INFECCIOSOS EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

Muchas de las denominadas enfermedades idiopáticas pueden, de hecho, tener una base infecciosa. En la lista de afecciones de las que se dispone de ciertos datos (pero no de pruebas concluyentes) de base infecciosa figuran la diabetes, la aterosclerosis, la leucemia aguda, enfermedades vasculares del colágeno y la enfermedad inflamatoria intestinal. La detección de microorganismos «incultivables» por técnicas más nuevas, como el análisis por el 16S ARN, puede descubrir microorganismos responsables de enfermedades «no infecciosas» o sugerir un papel en afecciones que son consideradas infecciosas, pero en las que son controvertidos el patógeno o los patógenos (p. ej., vaginosis bacteriana). Además, sabemos que el virus de la hepatitis C, el virus del papiloma humano y el *Helicobacter pylori* causan cánceres en seres humanos. Por otra parte, cambios en nuestro microbioma pueden dar lugar a enfermedades. Las alteraciones en el microbioma intestinal se asocian a obesidad. Otro ejemplo reciente procede de experimentos con ratones que carecen de TLR5. Estos ratones desarrollan hiperfagia y rasgos característicos de un síndrome metabólico con hiperlipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina y aumento de la adiposidad, junto con una alteración del microbioma intestinal. Asimismo, la transferencia de la microbiota alterada a ratones de tipo salvaje libres de gérmenes induce la mayoría de los rasgos del síndrome metabólico en los receptores.[4] La expansión del nuevo conocimiento sobre el papel del microbioma humano en la salud y la enfermedad ha sido tan rápida y radical en la última década que consideramos que merece un capítulo independiente (cap. 279).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

278

MICROBIOMA HUMANO

ILSEUNG CHO Y MARTIN J. BLASER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Hasta hace poco, nuestro conocimiento de la microbiota humana (antes llamada flora normal) estaba condicionado por las limitaciones del cultivo microbiano tradicional. Sin embargo, los análisis basados en el ADN han expandido nuestro horizonte, generando ingentes conjuntos de nuevos datos que sirven como fuente de información sobre la composición y las propiedades funcionales de nuestras comunidades microbianas indígenas (microbioma humano) y sus genes colectivos (metagenoma). Se han conseguido notables progresos en la caracterización del rango composicional del microbioma «normal» de personas sanas.[1] Los principales

booksmedicos.org

patrones de agregación en localizaciones corporales como el tubo digestivo ofrecen nuevas pautas de clasificación de las personas y, probablemente, de sus riesgos de enfermedad. Se han conseguido sustanciales progresos en la definición de los conceptos que configuran este ámbito. Sin embargo, se trata de un área extensa, cuyas implicaciones para la salud y la enfermedad humanas tienen amplias repercusiones. Aunque gran parte de la atención se centra en las bacterias, también son necesarios estudios sobre eucariotas, arqueobacterias, virus y retrovirus.

CARACTERIZACIÓN DEL MICROBIOMA

Los animales han contado con microbios residentes durante cientos de millones de años, y las comparaciones entre las filogenias de los huéspedes animales y su microbiota apuntan a la existencia de una selección específica basada en la coadaptación. Las interacciones cooperativas entre microbios y huéspedes suelen implicar participación microbiana en funciones del huésped, tales como defensa, metabolismo y reproducción. La composición del microbioma varía según la localización anatómica (fig. 278-1). El principal determinante de la composición de la comunidad es la localización anatómica, y los organismos individuales se agrupan según los principales tipos presentes en cada ubicación específica, como el tubo digestivo. Sin embargo, los cambios en la dieta inducen sustanciales y rápidos cambios en la composición y función intestinales. De manera similar, la microbiota nasofaríngea en niños de corta edad varía estacionalmente, mientras que la vaginal cambia con la menstruación. La microbiota global de una persona parece presentar un patrón específico del huésped, si bien las perturbaciones importantes, como las inducidas por exposición a antibióticos o las infecciones intestinales, pueden provocar desequilibrios transitorios o nuevos estados estables.

En el conjunto de los mamíferos, la microbiota se conserva extensamente a niveles taxonómicos elevados, aunque la variación aumenta a medida que dichos niveles son menores. En consecuencia, la mayoría de las secuencias obtenidas de intestino de ratón contienen géneros no detectados en humanos. Por otra parte, la variabilidad intraespecies de la microbiota en la población humana es igualmente sustancial. Organismos indicadores, como *Helicobacter pylori* y *Streptococcus mutans,* destacan algunas diferencias en la microbiota y el metagenoma en los grupos étnicos humanos, aunque la variación étnica de la composición metagenómica global es desconocida. Los microbiomas de gemelos monocigotos son más parecidos entre sí que los de personas no relacionadas, aunque no excesivamente, lo que apunta a importantes influencias posnatales en la composición.

La amplia variación en niveles taxonómicos bajos y las grandes diferencias composicionales, observadas incluso en organismos huéspedes estrechamente relacionados (p. ej., ratones y hombres), son contrarrestadas por la sustancial conservación de las funciones metagenómicas básicas (fig. 278-2), lo que refleja la conservación de las propiedades bacterianas fundamentales implicadas en la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas y en los requerimientos metabólicos y estructurales. De los más de 50 *phyla* conocidos, la mayor parte de la microbiota está compuesta por menos de 10 (mayoritariamente por 6). Las bacterias de otros *phyla,* a menudo de origen vegetal, pueden aparecer en muestras cutáneas, nasofaríngeas o intestinales, aunque suelen ser infrecuentes (< 0,01% de las secuencias) y, probablemente, son inducidas por alimentos o transmitidas por aire. Las necesidades paralelas de las bacterias individuales provocan competencia por los sustratos clave y redundancia funcional en la microbiota. No obstante, la ingente biomasa bacteriana también incorpora numerosos genes singulares o mínimamente redundantes.

Resiliencia y alteración de comunidades

La resiliencia, capacidad de los seres vivos de soportar las perturbaciones y adaptarse a ellas, es un concepto fundamental en ecología. Mientras que el microbioma de humanos adultos parece altamente resiliente, ello no sucede en niños. Dado que en

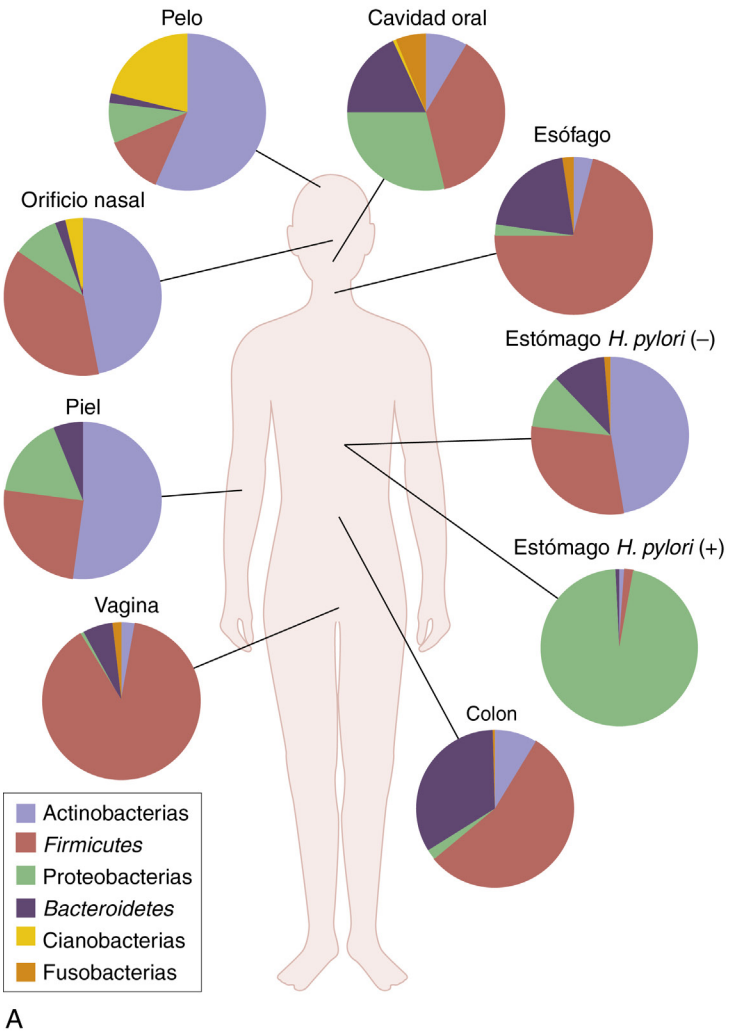

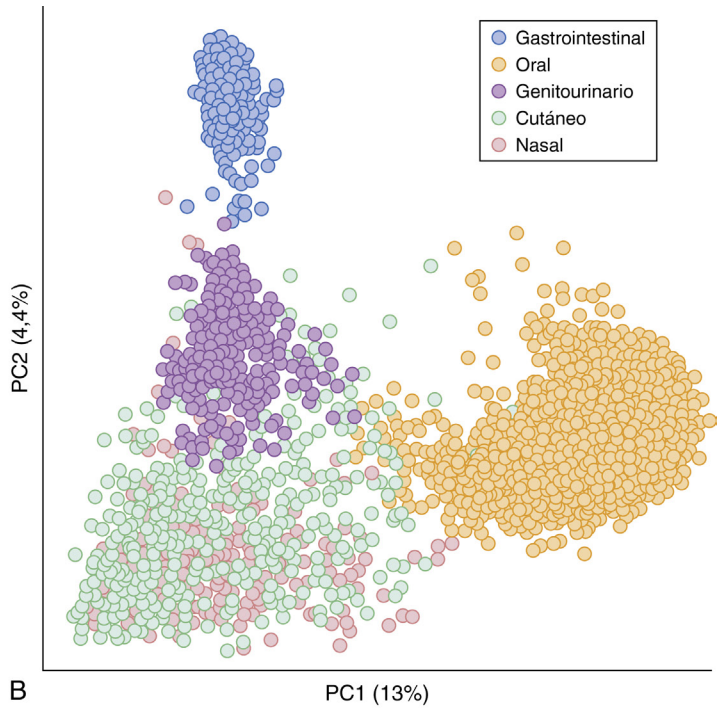

FIGURA 278-1. Diferencias composicionales en el microbioma y el metagenoma por localización anatómica. A. Sustancial variación del microbioma entre localizaciones. Las características de mayor nivel taxonómico (p. ej., *phylum*) muestran estabilidad temporal (longitudinal) en localizaciones anatómicas específicas. La figura indica los porcentajes de las secuencias en el nivel taxonómico de *phylum* a partir de referencias seleccionadas. Determinados rasgos, como la presencia o ausencia de *Helicobacter pylori,* se asocian a estados de composición de comunidades. (Modificado de Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13:260-270.) **B.** Variación taxonómica y relaciones espaciales. La agregación primaria, mostrada por análisis coordinado principal, es por localización anatómica. Las poblaciones gastrointestinal, oral, genitourinaria y cutánea son independientes, mientras que las muestras de la cavidad nasal combinan poblaciones oral y cutánea. Las diferencias específicas de cada localización y la conservación interpersonal observada aportan un marco de conocimiento de la significación biológica y patológica de cada composición del microbioma. (Tomado de Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207-214.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

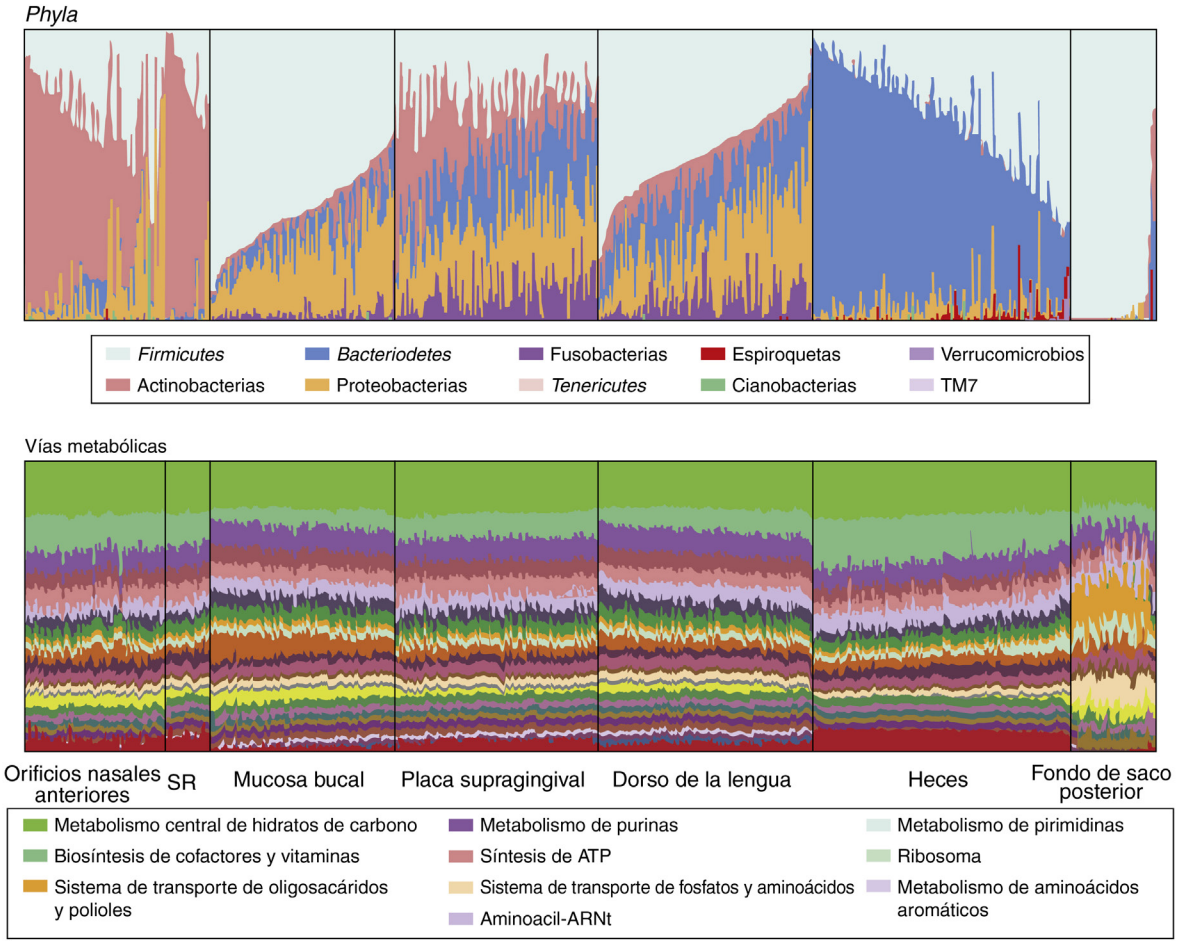

FIGURA 278-2. Variación y conservación en el microbioma y funciones metagenómicas de las localizaciones anatómicas humanas. La composición filogenética del microbioma en varias localizaciones anatómicas muestra una sustancial variación interindividual *(parte superior)*. La mayoría de los integrantes de las comunidades, aunque no todos, constan de una o dos especies dominantes (p. ej., *Firmicutes* y *Bacteroidetes* en heces). No obstante, las funciones metabólicas fundamentales de las comunidades microbianas *(parte inferior)* están distribuidas uniformemente y con elevada conservación dentro de una población sana y en diversas localizaciones anatómicas. Las barras verticales representan las muestras de microbioma de 242 personas; los colores representan la abundancia relativa de *phyla* microbianos o vías metabólicas en esas muestras. ATP = trifosfato de adenosina; SR = surco retroauricular. (Tomado de Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-214.)

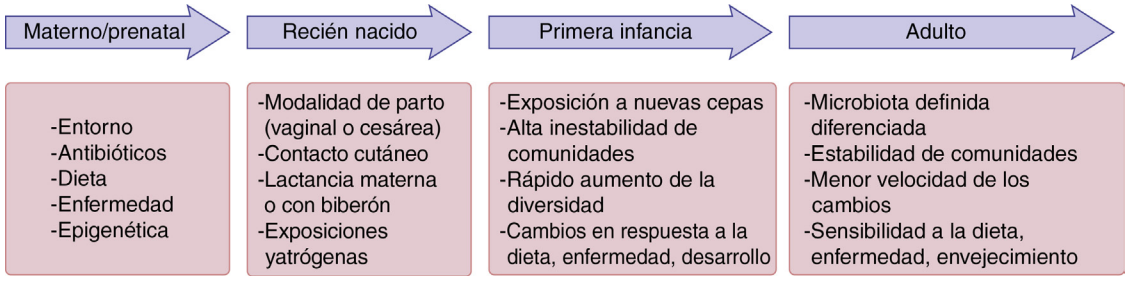

FIGURA 278-3. Factores y características que afectan a la adquisición y al desarrollo de la microbiota desde el nacimiento hasta la edad adulta. Numerosos factores afectan al microbioma, comenzando con exposición prenatal, por ejemplo a antibióticos, que alteran la composición del microbioma materno. Hay evidencias de que la modalidad de parto influye en la composición inicial del microbioma del lactante. El de un niño de corta edad es dinámico, aunque posteriormente (después de los 3 años) se estabiliza. En cada fase de la vida, las microbiotas son sensibles a factores externos, como exposición a antibióticos, dieta o enfermedad.

ellos las estructuras de la población microbiana parecen más dinámicas y evolutivas, su resiliencia es menor. Un importante experimento natural se ha venido desarrollando durante los últimos 70 años, en los que la mayoría de la población mundial ha sido expuesta a dosis farmacológicas de medicamentos antimicrobianos. Esta exposición se ha basado en la premisa de que el microbioma humano es completamente resiliente y restablece el *statu quo* previo tras la perturbación inducida por los antibióticos. Las exposiciones también inducen selección a medio y largo plazo de organismos resistentes y desestabilización del microbioma con composiciones de nuevas especies en ausencia de ulterior contacto con antibióticos. Así, a pesar de la notable resiliencia inherente a todo sistema ecológico complejo, es posible que se pierda capacidad de recuperación por efecto de las perturbaciones continuadas, lo que acarrea importantes consecuencias para la salud humana.

Extinciones

El microbioma humano conforma uno o varios ecosistemas completos. Estas comunidades pueden resistir perturbaciones aleatorias, pero, si las especies fundamentales se pierden, son posibles efectos en cascada, con extinciones secundarias. La biodiversidad elevada disminuye ese riesgo. A corto plazo, la redundancia funcional puede enmascarar los efectos de extinción, pero, a más largo plazo, las extinciones producen respuestas de contingencia de graves consecuencias ecológicas. Considerando la importancia de las asociaciones de bacterias que explotan vías metabólicas secuenciales paralelas y el alcance de las intervenciones médicas que las perturban, tales conceptos se relacionan con el metagenoma humano.

INFLUENCIAS EN LA MICROBIOTA DURANTE EL CICLO VITAL

La composición de la microbiota registra diferencias tanto en las distintas partes del cuerpo como entre individuos.[2] No obstante, los cambios son también patentes en el curso de la vida humana. La investigación ha dado respuesta a importantes preguntas, como si esos cambios temporales son específicos de cada edad o si son predeterminados por características genéticas o factores medioambientales (fig. 278-3).

booksmedicos.org

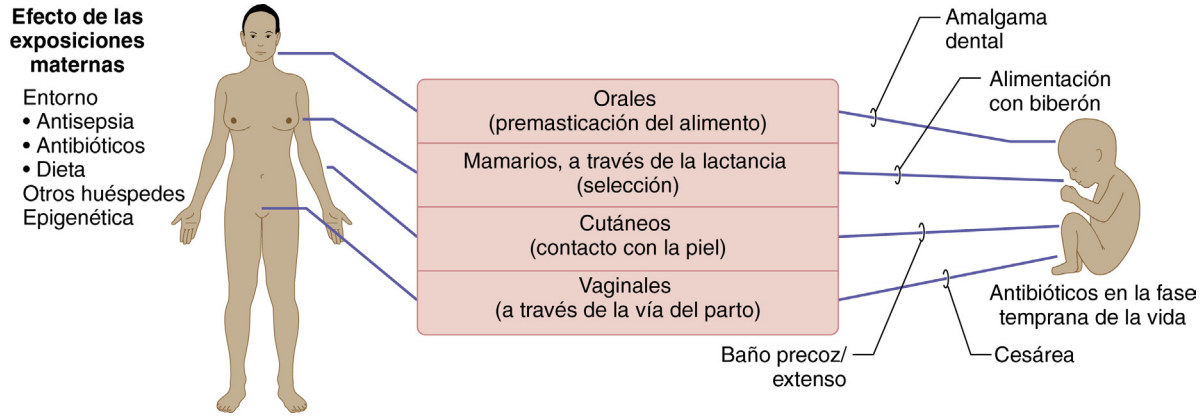

FIGURA 278-4. Factores que afectan a las exposiciones maternas y a la transmisión vertical del microbioma entre madre e hijo. El parto natural proporciona importantes oportunidades de transmisión microbiana de madre a hijo mediante una serie de contactos físicos directos. Sin embargo, las modernas prácticas sanitarias pueden limitar el flujo de organismos y genes, modificando la composición del microbioma inicial del lactante. Numerosos factores afectan a este desarrollo del microbioma incipiente, entre ellos la genética y la epigenética de los hijos, la variación en la dieta y las exposiciones medioambientales. Los organismos con una particular especificidad tisular o de nicho sirven para explicar las composiciones de los microbiomas conservados en localizaciones anatómicas concretas. (Modificado de Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13:260-270.)

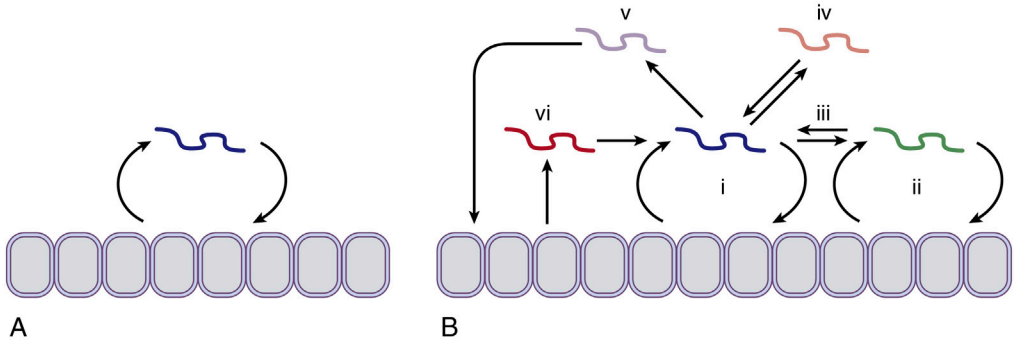

FIGURA 278-5. Equilibrio entre microbios coevolucionados y células huésped. A. Equilibrio en un único organismo. En este modelo hay una interacción contrarreguladora, con señales metabólicas y físicas entre el microbio y el huésped. **B.** Organismos múltiples en equilibrio. Este modelo, más complejo, se aproxima más a las interacciones propias del microbioma humano. Los organismos mantienen relaciones de equilibrio individual (p. ej., *i* y *ii*) con las células del huésped. No obstante, las interacciones entre estos dos microbios *(iii)* afectan a sus interacciones individuales. Análogamente, otro microbio *(iv)* puede interactuar solo con un organismo *(i)* pero no con el huésped. Ciertas interacciones son básicamente unidireccionales, como con un microbio *(v)* que es influido por otros y señala directamente al huésped pero no recibe señales directas de este. El proceso puede desarrollarse también en la dirección opuesta *(vi)*. (Modificado de Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe*. 2011;10:324-335.)

Herencia de la microbiota

Las filogenias congruentes de los mamíferos y sus microbiotas aportan sólidas evidencias sobre la herencia de estas últimas. Cada vez son mayores las pruebas que avalan la herencia materna. Hasta que se rompe el saco amniótico, el feto se considera en esencia estéril. Inmediatamente después del parto vaginal, las poblaciones microbianas del lactante se asemejan mucho a las de la vagina de la madre, con predominio de lactobacilos. Dado que las bacterias productoras de ácido láctico prevalecen tanto en la vagina como en la leche materna, el desarrollo inicial de lactobacilos no puede considerarse accidental.

Las múltiples oportunidades de que la microbiota sea transferida de madre a hijo pueden verse alteradas por las tendencias actuales.[3] El parto por cesárea en vez del vaginal es un claro ejemplo del potencial efecto de la práctica médica en la composición de la microbiota, con sustanciales diferencias en poblaciones fundadoras, persistentes durante meses. Tales diferencias alteran las respuestas inmunitarias, con potenciales consecuencias a largo plazo (fig. 278-4).

Influencias posnatales en la microbiota

A lo largo de la vida, cada persona desarrolla un microbioma densamente poblado. La dentición causa importantes sucesiones en la microbiota oral, lo que indica que tales sucesiones pueden ser una propiedad general de la dinámica del microbioma humano. La exposición (o no) a microbios medioambientales es otra vía importante, aunque altamente variable, para la conformación de la microbiota residente. El uso de antibióticos en una fase temprana de la vida genera cambios sustanciales en las características de la microbiota y en los fenotipos de desarrollo del huésped, en animales tanto de granja como de experimentación. La aplicación de tales precedentes a niños es incierta, aunque probable. En tal caso, la cronología de la sucesión y los organismos específicos presentes pueden afectar al desarrollo metabólico, inmunológico e incluso cognitivo.

Dinámica del microbioma en adultos

Nuestro conocimiento de la dinámica del microbioma del adulto, especialmente de los cambios relacionados con la edad, es limitado. Sabemos que la microbiota vaginal posmenopáusica difiere sustancialmente de la del período reproductivo. De modo similar, en el estómago, el desarrollo progresivo propio de la edad de atrofia gástrica (potenciada por la presencia de *H. pylori*) selecciona una microbiota gástrica muy diferente a la normal. Cambios análogos sobrevienen en otras localizaciones a medida que se envejece. En el intestino, la correlación de *Bacteroidetes* a *Firmicutes* se modifica con la edad. Las interacciones específicas que el microbioma mantiene con los huéspedes humanos son de gran complejidad (fig. 278-5), siendo necesarios estudios que definan las vías específicas que configuran el mantenimiento de la salud o la patogenia de la enfermedad. Estos conceptos resultan particularmente significativos en el ámbito de la oncogenia, en general relacionada con la edad. En la hipótesis de mutaciones múltiples de Nordling, para el desarrollo del cáncer son necesarias de cuatro a seis mutaciones en células somáticas. Los cambios en la microbiota pueden contribuir a este proceso multifásico. Los microbios residentes favorecen la mutagenia celular del huésped, mediante inflamación, incremento de la proliferación celular y producción de metabolitos promutágenos (p. ej., butirato).

VÍNCULOS CON ENFERMEDADES E IMPLICACIONES PARA LA SALUD

¿De qué modo afecta pues el microbioma a la salud humana? En numerosos trastornos, el reto consiste en descubrir si existe un vínculo causal entre variación del microbioma y enfermedad significativa. Las limitaciones de las definiciones y la estratificación de los síndromes clínicos, como el síndrome del intestino irritable y la dispepsia no ulcerosa, reducen el potencial de los estudios sobre el microbioma. A continuación se comentan algunas observaciones preliminares, pero prometedoras.

Microbioma cutáneo

El microbioma cutáneo puede estar relacionado con enfermedades específicas, como la psoriasis, trastorno inflamatorio idiopático crónico. En ciertos estudios, las actinobacterias se mostraron significativamente infrarrepresentadas en lesiones psoriásicas en comparación con muestras de piel no afectada, tanto en pacientes con psoriasis como en controles normales. La dermatitis atópica, otra alteración inflamatoria crónica, ha aumentado sensiblemente su incidencia en países desarrollados, lo que indica potencial

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

implicación de las modificaciones del microbioma. La dermatitis atópica clásica se presenta en áreas como las fosas antecubital y poplítea, con poblaciones microbianas similares, lo que también apunta a la participación del microbioma. Análogamente, *Propionibacterium acnes* se ha relacionado con el acné, afectación dermatológica frecuente. Aunque *P. acnes* se desarrolla en las unidades pilosebáceas cutáneas y secreta enzimas causantes de lesión e inflamación locales, las sucesivas investigaciones han identificado diferencias en las cepas de *P. acnes* y de otros microbios relacionadas con desarrollo de acné. En úlceras cutáneas crónicas, a menudo secundarias a estasis venosa o diabetes, se producen asimismo cambios del microbioma cutáneo. Por ejemplo, organismos de la familia *Pseudomonadaceae* están aumentados en úlceras crónicas tratadas con antibióticos, y los de la familia *Streptococcaceae* lo están en las úlceras diabéticas.

Microbioma gástrico

El descubrimiento de *H. pylori* invalidó el dogma de que el estómago es estéril. En personas *H. pylori*-negativas, la diversidad de la microbiota gástrica es notable. La mayoría de las especies gástricas importantes abundan también en la orofaringe, lo que indica que muchos de sus constituyentes son deglutidos desde localizaciones proximales o que organismos próximos a los de la microbiota oral colonizan localizaciones más distales. En cambio, en personas *H. pylori*-positivas, esta bacteria es con frecuencia responsable de más del 90% de las lecturas de secuencias de la microbiota gástrica, lo que reduce la diversidad global en este nicho concreto. *H. pylori* es un anfibionte clásico; la presencia (o ausencia) de una microbiota gástrica dominada por *H. pylori* guarda estrecha correlación con ciertas enfermedades con importantes diferencias asociadas a la edad. Su presencia incrementa el riesgo de desarrollo de úlcera gástrica, tumores de tejido linfático asociado a la mucosa gástrica (MALT, del *inglés mucosaassociated lymphoid tissue*) y adenocarcinoma gástrico, mientras que su ausencia se vincula a mayor incidencia de esofagitis por reflujo y asma de inicio infantil. Tales relaciones ilustran las complejas interacciones establecidas con la microbiota.

Microbiota del colon y cáncer colorrectal

La implicación de la microbiota del colon en el desarrollo de cánceres colorrectales se ha sospechado durante mucho tiempo.[4] La síntesis de ácidos grasos de cadena corta, en particular de butirato, puede inducir apoptosis, detención del ciclo celular y diferenciación por señalización Wnt. En ocasiones, los microbios son asimismo genotóxicos para las células epiteliales cólicas, induciendo poliploidía. La microbiota del colon favorece el cáncer colorrectal generando respuestas del huésped, por ejemplo, por estimulación de respuestas inmunitarias exageradas, potencialmente a través de linfocitos T_H17. Otro posible vínculo con el cáncer colorrectal es la administración de antibióticos, que alteran la composición de la microbiota cólica, afectando a la expresión de genes del huésped asociados a la regulación del ciclo celular y reduciendo la proliferación epitelial. Estudios iniciales limitados a la identificación de especies dependientes de cultivos, como *Streptococcus bovis,* no valoran de modo adecuado los constituyentes anaerobios. Sin embargo, el género anaerobio *Fusobacterium* se ha asociado recientemente al cáncer colorrectal, sobre todo *Fusobacterium nucleatum,* microbio proinflamatorio adherente a la mucosa, identificado en principio en la boca. En muestras de cáncer colorrectal, las secuencias de *F. nucleatum* estaban significativamente enriquecidas en comparación con las de controles, mientras que *Bacteroidetes* y *Firmicutes* eran relativamente escasos en neoplasias malignas ricas en *Fusobacterium.* No obstante, la orientación causal de la asociación aún no se ha concretado. Por último, fenómenos epigenéticos, como la hipermetilación del ADN, han demostrado que desempeñan un papel destacado en el desarrollo de cánceres colorrectales a través de las vías de inestabilidad de microsatélites y del adenoma serrado sésil. Es posible que estas interacciones con el microbioma afecten a vías epigenéticas en la carcinogenia del colon.

Microbiota del colon y enfermedad intestinal inflamatoria

El microbioma es esencial para la activación de las respuestas inmunitarias del huésped.[5] Por ejemplo, en ratones, la diferenciación de linfocitos T_H17 en la lámina propia requiere presencia de bacterias filamentosas segmentadas, y el polisacárido A producido por *Bacteroides fragilis* media la conversión de linfocitos $CD4^+$ T en linfocitos T reguladores. En consecuencia, se sospecha que los microbios intervienen de algún modo en las enfermedades intestinales inflamatorias (cap. 141). La sensibilidad a la enfermedad intestinal inflamatoria se asocia a polimorfismos del huésped en genes sensores bacterianos, como el del dominio de oligomerización de nucleótidos con proteína 2 (*NOD2;* también conocido como *CARD15*) y el del receptor de tipo *toll* 4 *(TLR4),* y los pacientes con esta enfermedad en ocasiones mejoran tras tratamiento antibiótico. La exposición a antibióticos en la primera infancia incrementa significativamente el riesgo de enfermedad de Crohn, lo que indica que las perturbaciones del microbioma intestinal pueden elevar el riesgo de enfermedad. La diversidad microbiana está disminuida de manera sustancial en la citada enfermedad de Crohn, lo que apunta a menor resiliencia del microbioma intestinal. Las estructuras de la población de este en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn no son normales y son agregadas por la enfermedad. Investigaciones más recientes han implicado a *Escherichia coli* adherente invasiva como candidato patógeno en la enfermedad de Crohn ileal, dada su capacidad de adherirse a las células epiteliales e invadirlas y de replicarse en los macrófagos. Ciertas enterobacteriáceas específicas ejercen un efecto sinérgico con un microbioma alterado, aumentando el riesgo de colitis ulcerosa. En gemelos discordantes para esta enfermedad, los afectados presentan una diversidad bacteriana significativamente inferior, aunque con aumento de actinobacterias y proteobacterias. Los pacientes con enfermedad de Crohn registran sobrerrepresentación de *Enterococcus faecium* y de varias proteobacterias en comparación con controles. Los patrones microbianos observados para los trastornos descritos son preliminares, y su especificidad y su dirección causal no se han establecido.[6]

Microbiota intestinal y enfermedades hepáticas

La microbiota intestinal puede verse implicada en trastornos hepáticos tales como hepatopatía grasa no alcohólica, esteatosis alcohólica y carcinoma hepatocelular. El hígado es el primer órgano sólido expuesto a los productos metabólicos generados por el microbioma intestinal, como acetaldehído, amoníaco y fenoles. En comparación con los ratones libres de gérmenes, la presencia de microbioma en ratones convencionales indujo supresión de proteína 4 relacionada con angiopoyetina en el epitelio intestinal, que inhibe la lipoproteína lipasa, aumentando la acumulación anterógrada de triglicéridos en parénquima hepático y adipocitos. La exposición crónica a etanol altera el microbioma intestinal, mientras que su papel en la esteatosis no se ha definido. Determinados comensales del colon murino (p. ej., *Helicobacter hepaticus*) favorecen el desarrollo de carcinoma hepatocelular. En pacientes con cirrosis, el microbioma está sensiblemente alterado, con cambios en la comunidad a múltiples niveles taxonómicos, con enriquecimiento de proteobacterias y fusobacterias *(phyla)* y de *Enterobacteriaceae, Veillonellaceae* y *Streptococcaceae* (familias). Aunque diversas observaciones sugieren vínculos entre composición del microbioma y hepatopatía, no se han establecido asociaciones definitivas en humanos.

Microbiota intestinal y obesidad

Los ratones genéticamente obesos *(ob/ob)* presentan cocientes reducidos de *Bacteroidetes/Firmicutes* en comparación con ratones delgados (*ob*/+ y +/+ naturales) de la misma camada. El trasplante de microbiota de ratones obesos *(ob/ob)* a ratones libres de gérmenes confirió fenotipo obeso, constatándose la transmisibilidad de los fenotipos. Los microbiomas transferidos presentaban mayor capacidad de captación de energía. Hay estudios que han demostrado que el trasplante de microbiota humano produce efectos similares. En humanos, las proporciones relativas de *Bacteroidetes* aumentan al perder peso. En gemelos mono y dicigotos, la obesidad se asocia a *Bacteroidetes* y diversidad bacteriana reducidos, con enriquecimiento de genes relacionados con el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. En las primeras etapas de la vida, la administración de antibióticos o las alteraciones dietéticas pueden seleccionar la composición de la microbiota alterada, contribuyendo al desarrollo de obesidad.[7] Se ha observado una firme asociación entre uso de antibióticos durante la lactancia, antes de los 6 meses, y la obesidad. En cambio, la administración perinatal de un probiótico a base de *Lactobacillus rhamnosus* GG redujo la excesiva ganancia de peso en la infancia. Estos estudios preliminares avalan la noción de que la microbiota en la fase inicial de la vida es modificable, con alteraciones que afectan al riesgo de obesidad durante la infancia. Se están realizando estudios en adultos para determinar las características específicas del microbioma que permiten predecir el riesgo de enfermedades concomitantes relacionadas con adiposidad.[8] Las intervenciones para tratar la obesidad, como la derivación gástrica en Y de Roux, alteran sustancialmente el microbioma intestinal, lo que puede inducir efectos metabólicos.

Microbiota intestinal y artritis reumatoide

La regulación alterada de las respuestas del huésped secundaria a disbiosis en la luz intestinal afecta en ocasiones a localizaciones anatómicas a distancia. Tal puede ser el mecanismo en la artritis reumatoide, otro trastorno inflamatorio idiopático crónico. En ratones, la presencia de bacterias filamentosas segmentadas en el microbioma intestinal causa expansión local de linfocitos T_H17 que, a continuación, migran a compartimentos inmunitarios periféricos y activan los linfocitos B en células plasmáticas productoras de anticuerpos. La producción de anticuerpos provoca destrucción inmunomediada en las articulaciones, con la consiguiente artritis reumatoide. En las etapas iniciales de esta enfermedad se han identificado sustanciales alteraciones de la microbiota intestinal, coherentes con su papel patógeno.

Efecto de la microbiota sobre el cerebro y la conducta

Estudios iniciales revelan potenciales correlaciones entre el microbioma intestinal y procesos y trastornos neurológicos específicos. Ratones libres de gérmenes mostraron una respuesta hipotálamo-hipofisaria exagerada al estrés, que disminuyó tras normalización con materia fecal. Ulteriores investigaciones constataron que el microbioma altera las concentraciones de neurotransmisores, como el factor neurotrófico derivado del cerebro o la serotonina.[9] La creciente incidencia del autismo en las sociedades desarrolladas ha hecho que los investigadores se pregunten si los cambios en los microbios intestinales desempeñan una función causal en este tipo de trastornos del neurodesarrollo. No obstante, las asociaciones causales son difíciles de determinar a partir de los estudios existentes, ya que muchos de los niños afectados

booksmedicos.org

presentaban síntomas digestivos concomitantes y fueron tratados repetidamente con antibióticos. Se ha especulado con la posible relación de los efectos del microbioma en la esclerosis múltiple y otras enfermedades neurológicas.

¿CAUSA O EFECTO?

Los análisis del microbioma en humanos han sido mayoritariamente observacionales y han asociado ciertos fenotipos de enfermedad a determinados constituyentes de la microbiota. Pero ¿cuál es la relación causal? ¿Es el factor A causa del B, el factor B causa el A o hay un factor C que es causante tanto de A como de B? Bradford Hill desarrolló criterios para abordar este planteamiento: «¿En qué circunstancias podemos pasar de una asociación observada a un veredicto de causa? ¿Sobre qué base podemos proceder?». Entre los criterios se cuentan solidez, uniformidad, especificidad, temporalidad y plausibilidad biológica de la asociación, y presencia de gradientes biológicos, aval experimental y posibilidad de extrapolación a partir de relaciones causales conocidas. Estos criterios son aplicables al conocimiento de funciones causales medioambientales o genéticas (incluidas las metagenómicas).

Los organismos modelo aportan un importante referente de comprensión de las causas y la patogenia. Hay modelos animales que se aproximan a las enfermedades humanas (p. ej., asma, ateroesclerosis), pero otros (p. ej., la psoriasis) no las reproducen bien. En las enfermedades que pueden estudiarse en organismos modelo, es posible explorar las funciones de la microbiota. Los modelos estándar de ratones endogámicos se ven limitados por su diversidad de microbioma no controlada. Ciertos estados patológicos, como los efectos de las bacterias filamentosas segmentadas sobre el desarrollo de linfocitos T_H17 o la sensibilidad a la diabetes tipo 1 en ratones diabéticos no obesos, se estudian bien en estos modelos. El uso de ratones libres de gérmenes elimina la variabilidad del microbioma hasta la incorporación de una microbiota «de prueba», pero requiere instalaciones especializadas, lo que restringe su aplicación generalizada. La reciente disponibilidad de animales libres de gérmenes distribuidos comercialmente facilita su normalización sin tales instalaciones y la observación directa de los efectos de la microbiota.

PERSPECTIVAS

Para conocer mejor las implicaciones de la variación de la microbiota y el metagenoma en la salud y la enfermedad humanas, son necesarios recursos informáticos avanzados. La multidimensionalidad de los fenotipos humanos y microbianos y las interacciones dinámicas no lineales dificultan la consecución de soluciones lineales simples.

La complejidad composicional intrínseca del microbioma limita las investigaciones de enfermedades asociadas a microbios mediante premisas clásicas, como los postulados de Koch. En vez de organismos concretos asociados a enfermedades, puede ser más idónea la consideración de características comunitarias (composición y funcionalidad metagenómica). Los principios de interacción entre huésped y patógenos y comensales presentan numerosos rasgos paralelos, que pueden orientar en este nuevo campo, aunque la naturaleza de la selección del comensalismo es compleja y muy dinámica. La escala de la interfase indica que las interacciones microbioma-huésped presentan importantes correlaciones con la sensibilidad a las enfermedades. Los efectos microbianos sobre el metabolismo y la inmunidad del huésped constituyen una «prueba de eficacia» dentro del fenómeno, más amplio, de la sensibilidad a las enfermedades. Modificar el riesgo de enfermedad alterando las vías metabólicas, inmunológicas o del desarrollo es una estrategia evidente. El estudio del microbioma, generador de nuevos conocimientos sobre rasgos complejos, dará lugar en última instancia a nuevas pautas preventivas, diagnósticas y terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

279

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIINFECCIOSO

GEORGE M. ELIOPOULOS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Entre los productos farmacéuticos utilizados en el tratamiento de la enfermedad humana, los antimicrobianos se caracterizan por que seleccionan como objetivo los microorganismos invasores en vez de funciones celulares humanas anormales. Como resultado, para seleccionar un régimen antimicrobiano apropiado es necesario considerar tanto la actividad del fármaco frente al patógeno conocido o sospechado como los efectos que el antimicrobiano pueda tener sobre el individuo en tratamiento. Aunque el término *fármaco antiinfeccioso* puede ser utilizado más ampliamente para incluir sustancias que mejoran la infección al alterar la virulencia del patógeno o al modular la respuesta del huésped a la infección, para los fines de este capítulo emplearemos de modo indistinto los términos *fármaco antiinfeccioso* y *fármaco antimicrobiano* para referirnos a los fármacos utilizados para inhibir el crecimiento de los patógenos microbianos. Este capítulo se centra principalmente en los fármacos dirigidos contra patógenos bacterianos, aunque se pueden trazar muchas líneas paralelas sobre el empleo de antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones micóticas, virales o parasitarias.

En la escala temporal de la historia de la humanidad la era antibiótica moderna es corta. Desde la introducción de la penicilina para su aplicación clínica general a mediados de los años cuarenta, los numerosos antimicrobianos desarrollados para su uso en seres humanos han salvado incontables vidas y han conducido a avances sorprendentes en la quimioterapia del cáncer, el trasplante de órganos y la cirugía de implantes, que han mejorado y prolongado las vidas de otras muchas personas. Lamentablemente, con el tiempo se ha generalizado la resistencia a los antibióticos existentes entre los muchos patógenos bacterianos comunes,[1] con lo que la selección de regímenes antimicrobianos apropiados se ha vuelto más problemática y amenaza con arrojar a unos pocos desafortunados a una situación similar a la de la era preantibiótica.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO FRENTE AL PATÓGENO DIANA

Tratamiento antimicrobiano empírico

En la mayoría de los casos la selección del tratamiento antimicrobiano inicial se lleva a cabo de modo empírico, antes de que se identifique el microorganismo etiológico o se analice la sensibilidad a los antimicrobianos. La primera decisión del clínico es decidir si los síntomas del paciente representan probablemente una infección. La fiebre puede ser consecuencia de procesos neoplásicos, reumatológicos o no infecciosos, y no implica necesariamente la presencia de infección. Las causas no infecciosas de fiebre, como la tromboflebitis venosa profunda, una reacción medicamentosa o una vasculitis, pueden plantear un riesgo tan grande para el paciente como la infección y no hay que pasarlas por alto.

Los síntomas y signos adicionales y los datos de laboratorio o radiográficos suelen ayudar a definir más claramente la probabilidad de una infección y, si es así, también a localizar los órganos y sistemas afectados. Esta información permite una predicción inicial de los microorganismos probablemente implicados. Por ejemplo, si los datos iniciales nos llevan a sospechar un diagnóstico de neumonía extrahospitalaria en una persona previamente sana que no tiene una exposición inusual, la lista de patógenos potenciales para seleccionar como objetivos del tratamiento antimicrobiano deberá estar encabezada por *Streptococcus pneumoniae* y bacterias atípicas tales como *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*. El examen de una preparación con tinción de Gram de un esputo expectorado puede proporcionar información valiosa. El aspecto destacado de cocos grampositivos en racimos, por ejemplo, alertaría al clínico sobre la posible presencia de *Staphylococcus aureus,* muchas de cuyas cepas son en la actualidad resistentes a meticilina, de modo que se seleccionen las opciones terapéuticas, incluido el abordaje de estos microorganismos.

A partir de una serie de recursos se dispone de guías en relación con los probables patógenos de infecciones según su localización concreta y la sensibilidad de estos microorganismos a los antimicrobianos.[2] En algunos casos puede predecirse la sensibilidad de patógenos sospechados con un grado de certeza elevado. Por ejemplo, *Streptococcus pyogenes* sigue siendo uniformemente sensible a la penicilina G. En otros casos han surgido resistencias a antimicrobianos previamente considerados muy activos frente a una especie concreta. Las tasas de resistencia para un microorganismo concreto pueden variar ampliamente según la región, el centro sanitario e incluso el área asistencial dentro de un hospital concreto. Por este motivo, el acceso a datos acumulados actualizados de modo periódico sobre los perfiles de sensibilidad específicos de una institución puede ser importante. Estos «antibiogramas», presentados típicamente en forma tabulada, muestran el porcentaje de patógenos bacterianos que recientemente se han mostrado «sensibles» a los antibióticos analizados y pueden ayudar a guiar la selección de regímenes apropiados para el tratamiento empírico en dicho lugar.

Cada vez hay más datos que indican que la selección de un régimen apropiado (es decir, uno que contenga un antimicrobiano del que puede esperarse que inhiba al patógeno etiológico en el foco de infección) más la rápida aplicación de ese tratamiento empírico da lugar a mejores desenlaces clínicos, especialmente en las infecciones graves. Las directrices publicadas para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria (cap. 97) aconsejan la administración de la primera dosis del tratamiento antimicrobiano apropiado mientras el paciente se encuentra aún en el departamento de urgencias.

Cuando sea posible, se deben obtener muestras de exudados purulentos, sangre u otros líquidos corporales con sospecha de estar infectados para cultivarlas antes de comenzar el tratamiento antimicrobiano. La identificación y los resultados de los antibiogramas para los microorganismos detectados se pueden utilizar para dirigir el tratamiento definitivo. En ocasiones este principio debe ser pasado por alto. Por ejemplo, cuando se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

presentaban síntomas digestivos concomitantes y fueron tratados repetidamente con antibióticos. Se ha especulado con la posible relación de los efectos del microbioma en la esclerosis múltiple y otras enfermedades neurológicas.

¿CAUSA O EFECTO?

Los análisis del microbioma en humanos han sido mayoritariamente observacionales y han asociado ciertos fenotipos de enfermedad a determinados constituyentes de la microbiota. Pero ¿cuál es la relación causal? ¿Es el factor A causa del B, el factor B causa el A o hay un factor C que es causante tanto de A como de B? Bradford Hill desarrolló criterios para abordar este planteamiento: «¿En qué circunstancias podemos pasar de una asociación observada a un veredicto de causa? ¿Sobre qué base podemos proceder?». Entre los criterios se cuentan solidez, uniformidad, especificidad, temporalidad y plausibilidad biológica de la asociación, y presencia de gradientes biológicos, aval experimental y posibilidad de extrapolación a partir de relaciones causales conocidas. Estos criterios son aplicables al conocimiento de funciones causales medioambientales o genéticas (incluidas las metagenómicas).

Los organismos modelo aportan un importante referente de comprensión de las causas y la patogenia. Hay modelos animales que se aproximan a las enfermedades humanas (p. ej., asma, ateroesclerosis), pero otros (p. ej., la psoriasis) no las reproducen bien. En las enfermedades que pueden estudiarse en organismos modelo, es posible explorar las funciones de la microbiota. Los modelos estándar de ratones endogámicos se ven limitados por su diversidad de microbioma no controlada. Ciertos estados patológicos, como los efectos de las bacterias filamentosas segmentadas sobre el desarrollo de linfocitos T_H17 o la sensibilidad a la diabetes tipo 1 en ratones diabéticos no obesos, se estudian bien en estos modelos. El uso de ratones libres de gérmenes elimina la variabilidad del microbioma hasta la incorporación de una microbiota «de prueba», pero requiere instalaciones especializadas, lo que restringe su aplicación generalizada. La reciente disponibilidad de animales libres de gérmenes distribuidos comercialmente facilita su normalización sin tales instalaciones y la observación directa de los efectos de la microbiota.

PERSPECTIVAS

Para conocer mejor las implicaciones de la variación de la microbiota y el metagenoma en la salud y la enfermedad humanas, son necesarios recursos informáticos avanzados. La multidimensionalidad de los fenotipos humanos y microbianos y las interacciones dinámicas no lineales dificultan la consecución de soluciones lineales simples.

La complejidad composicional intrínseca del microbioma limita las investigaciones de enfermedades asociadas a microbios mediante premisas clásicas, como los postulados de Koch. En vez de organismos concretos asociados a enfermedades, puede ser más idónea la consideración de características comunitarias (composición y funcionalidad metagenómica). Los principios de interacción entre huésped y patógenos y comensales presentan numerosos rasgos paralelos, que pueden orientar en este nuevo campo, aunque la naturaleza de la selección del comensalismo es compleja y muy dinámica. La escala de la interfase indica que las interacciones microbioma-huésped presentan importantes correlaciones con la sensibilidad a las enfermedades. Los efectos microbianos sobre el metabolismo y la inmunidad del huésped constituyen una «prueba de eficacia» dentro del fenómeno, más amplio, de la sensibilidad a las enfermedades. Modificar el riesgo de enfermedad alterando las vías metabólicas, inmunológicas o del desarrollo es una estrategia evidente. El estudio del microbioma, generador de nuevos conocimientos sobre rasgos complejos, dará lugar en última instancia a nuevas pautas preventivas, diagnósticas y terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

279

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIINFECCIOSO

GEORGE M. ELIOPOULOS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Entre los productos farmacéuticos utilizados en el tratamiento de la enfermedad humana, los antimicrobianos se caracterizan por que seleccionan como objetivo los microorganismos invasores en vez de funciones celulares humanas anormales. Como resultado, para seleccionar un régimen antimicrobiano apropiado es necesario considerar tanto la actividad del fármaco frente al patógeno conocido o sospechado como los efectos que el antimicrobiano pueda tener sobre el individuo en tratamiento. Aunque el término *fármaco antiinfeccioso* puede ser utilizado más ampliamente para incluir sustancias que mejoran la infección al alterar la virulencia del patógeno o al modular la respuesta del huésped a la infección, para los fines de este capítulo emplearemos de modo indistinto los términos *fármaco antiinfeccioso* y *fármaco antimicrobiano* para referirnos a los fármacos utilizados para inhibir el crecimiento de los patógenos microbianos. Este capítulo se centra principalmente en los fármacos dirigidos contra patógenos bacterianos, aunque se pueden trazar muchas líneas paralelas sobre el empleo de antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones micóticas, virales o parasitarias.

En la escala temporal de la historia de la humanidad la era antibiótica moderna es corta. Desde la introducción de la penicilina para su aplicación clínica general a mediados de los años cuarenta, los numerosos antimicrobianos desarrollados para su uso en seres humanos han salvado incontables vidas y han conducido a avances sorprendentes en la quimioterapia del cáncer, el trasplante de órganos y la cirugía de implantes, que han mejorado y prolongado las vidas de otras muchas personas. Lamentablemente, con el tiempo se ha generalizado la resistencia a los antibióticos existentes entre los muchos patógenos bacterianos comunes,[1] con lo que la selección de regímenes antimicrobianos apropiados se ha vuelto más problemática y amenaza con arrojar a unos pocos desafortunados a una situación similar a la de la era preantibiótica.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO FRENTE AL PATÓGENO DIANA

Tratamiento antimicrobiano empírico

En la mayoría de los casos la selección del tratamiento antimicrobiano inicial se lleva a cabo de modo empírico, antes de que se identifique el microorganismo etiológico o se analice la sensibilidad a los antimicrobianos. La primera decisión del clínico es decidir si los síntomas del paciente representan probablemente una infección. La fiebre puede ser consecuencia de procesos neoplásicos, reumatológicos o no infecciosos, y no implica necesariamente la presencia de infección. Las causas no infecciosas de fiebre, como la tromboflebitis venosa profunda, una reacción medicamentosa o una vasculitis, pueden plantear un riesgo tan grande para el paciente como la infección y no hay que pasarlas por alto.

Los síntomas y signos adicionales y los datos de laboratorio o radiográficos suelen ayudar a definir más claramente la probabilidad de una infección y, si es así, también a localizar los órganos y sistemas afectados. Esta información permite una predicción inicial de los microorganismos probablemente implicados. Por ejemplo, si los datos iniciales nos llevan a sospechar un diagnóstico de neumonía extrahospitalaria en una persona previamente sana que no tiene una exposición inusual, la lista de patógenos potenciales para seleccionar como objetivos del tratamiento antimicrobiano deberá estar encabezada por *Streptococcus pneumoniae* y bacterias atípicas tales como *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*. El examen de una preparación con tinción de Gram de un esputo expectorado puede proporcionar información valiosa. El aspecto destacado de cocos grampositivos en racimos, por ejemplo, alertaría al clínico sobre la posible presencia de *Staphylococcus aureus,* muchas de cuyas cepas son en la actualidad resistentes a meticilina, de modo que se seleccionen las opciones terapéuticas, incluido el abordaje de estos microorganismos.

A partir de una serie de recursos se dispone de guías en relación con los probables patógenos de infecciones según su localización concreta y la sensibilidad de estos microorganismos a los antimicrobianos.[2] En algunos casos puede predecirse la sensibilidad de patógenos sospechados con un grado de certeza elevado. Por ejemplo, *Streptococcus pyogenes* sigue siendo uniformemente sensible a la penicilina G. En otros casos han surgido resistencias a antimicrobianos previamente considerados muy activos frente a una especie concreta. Las tasas de resistencia para un microorganismo concreto pueden variar ampliamente según la región, el centro sanitario e incluso el área asistencial dentro de un hospital concreto. Por este motivo, el acceso a datos acumulados actualizados de modo periódico sobre los perfiles de sensibilidad específicos de una institución puede ser importante. Estos «antibiogramas», presentados típicamente en forma tabulada, muestran el porcentaje de patógenos bacterianos que recientemente se han mostrado «sensibles» a los antibióticos analizados y pueden ayudar a guiar la selección de regímenes apropiados para el tratamiento empírico en dicho lugar.

Cada vez hay más datos que indican que la selección de un régimen apropiado (es decir, uno que contenga un antimicrobiano del que puede esperarse que inhiba al patógeno etiológico en el foco de infección) más la rápida aplicación de ese tratamiento empírico da lugar a mejores desenlaces clínicos, especialmente en las infecciones graves. Las directrices publicadas para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria (cap. 97) aconsejan la administración de la primera dosis del tratamiento antimicrobiano apropiado mientras el paciente se encuentra aún en el departamento de urgencias.

Cuando sea posible, se deben obtener muestras de exudados purulentos, sangre u otros líquidos corporales con sospecha de estar infectados para cultivarlas antes de comenzar el tratamiento antimicrobiano. La identificación y los resultados de los antibiogramas para los microorganismos detectados se pueden utilizar para dirigir el tratamiento definitivo. En ocasiones este principio debe ser pasado por alto. Por ejemplo, cuando se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sospeche meningitis bacteriana no debe retrasarse el tratamiento antibiótico (acompañado a menudo de un complemento de corticoesteroides) cuando no se pueda efectuar con prontitud una punción lumbar para obtener material para cultivo. En tales casos, las muestras de sangre obtenidas para cultivo antes de la administración de los antibióticos ponen de manifiesto con frecuencia el microorganismo etiológico, o el patógeno puede crecer a partir del líquido cefalorraquídeo, incluso si se retrasa la punción lumbar.

Tratamiento antimicrobiano definitivo

La identificación del microorganismo etiológico y la determinación de su sensibilidad a los fármacos existentes sirven de base para optimizar los regímenes en busca de un tratamiento antimicrobiano definitivo. Con frecuencia, los antibióticos utilizados para el tratamiento empírico son apropiados para el tratamiento definitivo y pueden mantenerse. En otras ocasiones, la identificación y los resultados de los antibiogramas permiten cambiar a un antimicrobiano de espectro más estrecho, mejor tolerado o menos caro.[3] En algunas ocasiones, los resultados de los antibiogramas dictan la necesidad de ampliar el espectro de un régimen antiinfeccioso añadiendo o sustituyendo fármacos activos frente a patógenos que no fueron adecuadamente considerados como objetivos por el régimen empírico inicial.

En casi todos los casos es deseable probar la sensibilidad de un microorganismo infeccioso directamente a los antimicrobianos que puedan ser útiles. Para extender el ejemplo citado anteriormente, aunque no sea necesario probar la sensibilidad de *S. pyogenes* a la penicilina G, algunas cepas son resistentes a macrólidos (p. ej., eritromicina, azitromicina) y otros fármacos, de modo que probar fármacos alternativos podría ser de utilidad en los pacientes que no toleren β-lactámicos. Aun cuando pueda predecirse la actividad de ciertos antimicrobianos con gran confianza, sigue siendo útil realizar antibiogramas. Por ejemplo, los estudios de vigilancia que han examinado cientos de cepas predicen que la vancomicina o el linezolid inhibirían la práctica totalidad de las cepas de *S. aureus* aisladas de muestras clínicas iniciales. Atendiendo a datos estadísticos, no parecería que el análisis de estos fármacos estuviera justificado; sin embargo, en la actualidad se han encontrado algunas cepas resistentes a estos fármacos, y parecería ventajoso detectarlas con fines tanto terapéuticos como epidemiológicos. Para la mayoría de los patógenos, la resistencia a los antimicrobianos de uso común es lo suficientemente frecuente como para que la realización de antibiogramas de los antibióticos de consideración para establecer la terapia definitiva resulte esencial. Los microorganismos de la familia Enterobacteriaceae resistentes a varios fármacos se aíslan con la suficiente frecuencia, incluso entre pacientes ambulatorios, como para que ya no se pueda asegurar la sensibilidad a fármacos considerados antiguamente de amplio espectro, como las cefalosporinas de tercera generación, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos. Otros problemas de resistencia farmacológica, incluso más desafiantes, se detectan en cepas de *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia.*

Pruebas de sensibilidad

Se dispone de varios métodos para determinar la sensibilidad de una cepa bacteriana a los antimicrobianos que pudieran ser considerados para el tratamiento. Las pruebas utilizadas con más frecuencia en los laboratorios de microbiología clínica en la actualidad son variaciones de tres métodos: dilución seriada, difusión en disco y difusión en gradiente. La concentración mínima inhibitoria (CMI) representa la menor concentración de un antimicrobiano analizado que inhibe el crecimiento del microorganismo en los medios de la prueba.

En el método de dilución se diluye el antimicrobiano en caldo o agar para abarcar una gama de concentraciones que disminuyen a la mitad (generalmente), y el medio se inocula entonces con una cifra estandarizada de microorganismos. Después de la incubación, durante un período de tiempo especificado (por lo general, 16-24 h) a 35-37 °C, se examina el crecimiento en la serie de tubos de dilución o pocillos de microvaloración (para la dilución en caldo) o placas de agar (para la dilución en agar). La CMI se determina mediante inspección directa como la menor concentración que previene la turbidez del caldo o la formación de colonias en agar. Las modificaciones de este método permiten la automatización de muchas etapas en el proceso, posibilitando de este modo una mayor eficiencia en la realización de la prueba.

En el método de difusión en disco se impregnan discos de papel con una cantidad estandarizada del antimicrobiano y se depositan en una placa de agar, cuya superficie ha sido sembrada con la bacteria a prueba. Durante la incubación, el antimicrobiano difunde desde el disco al interior del agar circundante e inhibe el crecimiento del organismo sembrado. Después de un período de incubación especificado se mide la zona de inhibición del crecimiento alrededor del disco. Con este método no se determina la CMI directamente. En cambio, basándose en datos acumulados que correlacionan las zonas de inhibición con las CMI, se utiliza la zona medida para predecir la sensibilidad del microorganismo al fármaco probado.

El método de difusión en gradiente es similar al método de difusión en disco, con la excepción de que en lugar de utilizar un disco de papel redondo impregnado con una única concentración del antimicrobiano, esta prueba utiliza una tira impregnada con el antimicrobiano aplicado en un gradiente de concentración a lo largo de su longitud. Se deposita esta tira sobre la superficie de una placa de agar que ha sido inoculada con una suspensión del organismo investigado, y a continuación se incuba la placa. Al inspeccionar visualmente dónde se produce la intersección de la zona de inhibición del crecimiento sobre la superficie del agar con la tira (que se marca a intervalos que corresponden a equivalentes de la CMI) es posible determinar el valor de la CMI directamente.

Para efectuar e interpretar los resultados de los estudios de sensibilidad es necesario identificar al microorganismo que se investiga. Este conocimiento permite seleccionar los métodos y criterios interpretativos apropiados para determinar si un organismo es «sensible», de sensibilidad «intermedia» o «resistente» a un antimicrobiano a tenor de la determinación de la CMI o del diámetro de la zona de inhibición. Para ilustrar este aspecto, consideremos que se determina que un enterococo es sensible a la penicilina si la CMI es inferior o igual a 8 μg/ml, mientras que en los estreptococos del grupo *viridans,* el límite de sensibilidad correspondiente para la penicilina es la CMI de 0,12 μg/ml. Así pues, el conocimiento de que la CMI de la penicilina contra un coco grampositivo que crece en cadenas cortas es de 2 μg/ml no permite interpretar si es sensible a la penicilina, a menos que se haya identificado el microorganismo.

En ocasiones se requieren pruebas complementarias para poder valorar plenamente la sensibilidad a un antimicrobiano. En *S. aureus* sensible a oxacilina se realiza en el laboratorio una prueba de producción de penicilinasa para valorar la sensibilidad a la penicilina G. En *S. aureus* resistente a eritromicina y sensible a clindamicina, el laboratorio puede efectuar una prueba suplementaria de la zona D o una prueba equivalente antes de informar del resultado de la clindamicina. Una prueba de la zona D positiva (es decir, la zona de inhibición alrededor del disco de clindamicina se ve mitigada en proximidad a un disco de eritromicina) predice la presencia de genes *erm.* Sus productos, que codifican metilasas ribosómicas que tienen el potencial de conferir resistencia a clindamicina, con frecuencia no se hallan expresados, porque la clindamicina es un mal inductor de esta característica de resistencia (a diferencia de la eritromicina, que es un buen inductor). Un resultado positivo de la prueba indica presencia de rasgos de resistencia inducibles. Esto indica que se pueden seleccionar durante el tratamiento mutaciones que permiten una producción constitutiva de metilasa, con lo que se produce la aparición de resistencia a clindamicina y un mayor riesgo de fracaso clínico cuando se utiliza este fármaco para tratar infecciones estafilocócicas graves causadas por cepas con el gen *erm*.

En principio, se pueden utilizar pruebas para determinar la presencia de genes de resistencia, sus productos, o ambos, en lugar de las pruebas de resistencia fenotípica. Estos métodos tienen el potencial de proporcionar respuestas más rápidamente que con los antibiogramas usuales de inhibición del crecimiento que, por lo general, requieren varias horas de incubación. Sin embargo, en la actualidad, estas pruebas no están muy difundidas, con la excepción de las pruebas de resistencia a la meticilina mediante detección del gen *mecA* o su producto, la proteína 2a fijadora de la penicilina, o de las de resistencia a la rifampicina por detección de mutaciones de resistencia en *Mycobacterium tuberculosis.* Nuevas tecnologías, como la espectrometría de masas por tiempo de migración (de vuelo) con desorción/ionización láser asistida por matriz, se están estudiando como medios para conseguir una identificación más rápida de los organismos y de su sensibilidad prevista a los antimicrobianos.[4]

Actividad bactericida

En algunas circunstancias sería preferible un régimen antimicrobiano que destruya microorganismos patógenos a un régimen alternativo que solo inhiba el crecimiento del patógeno. Es deseable una actividad bactericida en el tratamiento de la endocarditis o de la meningitis; en estas infecciones los bacteriostáticos han tenido un rendimiento generalmente malo, posiblemente porque las respuestas del huésped a la infección en estas localizaciones son inadecuadas. Se han elaborado pruebas para determinar la actividad bactericida de un antibiótico *in vitro.* La actividad bactericida suele definirse como una disminución en el 99,9% del número de unidades formadoras de colonias viables con respecto a la densidad del inóculo en un tiempo de incubación concreto, que suele oscilar entre 20 y 24 h.

A pesar del beneficio teórico de la determinación de la actividad bactericida de un antibiótico o un régimen de fármacos, rara vez se emplean estas pruebas en la práctica clínica por varios factores, como son: 1) la naturaleza laboriosa de las pruebas; 2) el potencial de resultados discordantes en relación con los diversos métodos y criterios para determinar la actividad bactericida, y 3) una correlación imperfecta entre la actividad bactericida determinada *in vitro* y la evolución clínica observada.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO APROPIADO PARA LA INFECCIÓN Y PARA EL PACIENTE

Naturaleza de la infección

La determinación de que un microorganismo patógeno es sensible a un antibiótico *in vitro* no asegura que el tratamiento con dicho fármaco dé lugar a un desenlace clínico satisfactorio. El antimicrobiano ha de alcanzar el foco de infección en una concentración adecuada, la cual se supone un múltiplo de la CMI, y debe demostrar actividad en el medio de la infección. En algunas infecciones, y con algunos antimicrobianos, no pueden cumplirse fácilmente estos requisitos.

Algunos antibióticos no llegan a penetrar lo suficientemente bien en el líquido cefalorraquídeo para permitir su empleo en el tratamiento de la meningitis bacteriana

booksmedicos.org

en adultos. Las cefalosporinas de primera generación o los aminoglucósidos administrados intravenosamente no penetran en el espacio subaracnoideo lo suficientemente bien como para permitir su empleo como fármacos primarios en el tratamiento de esta enfermedad. Los aminoglucósidos han sido administrados mediante instilación intratecal o intraventricular cuando han sido requeridos para el tratamiento de la meningitis por gramnegativos, pero la disponibilidad de β-lactámicos más modernos con una amplia actividad, una elevada potencia y una razonable penetración en el líquido cefalorraquídeo por vía intravenosa ha terminado, en parte, con la necesidad de instilar directamente los antimicrobianos.

En otras situaciones, los antimicrobianos pueden penetrar en el lugar de la infección solo para ser inactivados por factores locales. Por ejemplo, la daptomicina se ve inactivada por la interacción con el surfactante pulmonar, de modo que este antibiótico no está indicado para el tratamiento de la bronconeumonía, aunque sea muy activo frente a cepas de *S. pneumoniae in vitro*. Los antibióticos pueden ser también inactivados por restos celulares o macromoléculas presentes en el interior de los abscesos, y algunos tienen una menor potencia al pH bajo y a la menor tensión de oxígeno que predomina en estas localizaciones. Por último, unas densidades elevadas de microorganismos en el interior de los abscesos pueden elaborar concentraciones suficientemente altas de β-lactamasas que inactivan algunos antibióticos β-lactámicos relativamente lábiles. Todos estos factores proporcionan una base teórica para el drenaje de los grandes abscesos como complemento del tratamiento antimicrobiano.

Las infecciones bacterianas asociadas a cuerpos extraños, como prótesis articulares, marcapasos cardíacos o prótesis valvulares cardíacas, pueden ser particularmente difíciles de erradicar sin antes eliminar el material extraño. No se comprenden del todo las razones para esta observación, pero se relacionan, al menos en parte, con la presencia de una biopelícula que está compuesta de bacterias incrustadas en el interior de matrices extracelulares que se adhieren al material extraño. Las bacterias aisladas de biopelículas son metabólicamente diferentes y menos sensibles a los antimicrobianos que las células planctónicas (es decir, las que se hallan libremente suspendidas en el medio líquido) del mismo organismo. Con frecuencia se añade rifampicina a los regímenes antimicrobianos para el tratamiento de infecciones en las que hay material protésico. Este antibiótico, que es un inhibidor de la ARN polimerasa, penetra rápidamente en las biopelículas y demuestra una actividad relativamente similar frente a las células asociadas a biopelículas y las planctónicas de un microorganismo sensible. Sin embargo, dado que la resistencia a rifampicina surge con rapidez, no se emplea como fármaco único en estas circunstancias, sino que ha de combinarse con un segundo fármaco activo para reducir al mínimo el riesgo de aparición rápida de resistencia. A pesar de tales planteamientos, muchas infecciones en las que se hallan implicados dispositivos implantados se muestran refractarias al tratamiento basado exclusivamente en antimicrobianos y obligan a la extracción del material extraño para su erradicación.

Factores del huésped

Después de haber considerado la naturaleza de la infección y los antimicrobianos cuya actividad se ha demostrado *in vitro* frente a la cepa bacteriana (o que probablemente sea activo frente a los patógenos probables cuando aún no se dispone de uno aislado), la elección última de un régimen antimicrobiano debe tener en cuenta otros muchos factores específicos del huésped; en los párrafos siguientes se ilustran algunos ejemplos de ello.

Alergias

Es obligatorio obtener los antecedentes de reacciones alérgicas a los antimicrobianos. Algunas reacciones son por naturaleza tan graves y potencialmente letales que hay que evitar utilizar el mismo fármaco u otros de la misma clase con los que probablemente se produzca una reactividad cruzada. Entre los ejemplos de dichas reacciones figuran una reacción de hipersensibilidad inmediata a la penicilina (p. ej., habones, hinchazón de los labios, edema laríngeo, insuficiencia circulatoria) y una erupción mucocutánea de tipo vesicular por una sulfamida (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson).

En los casos en los que la reacción alérgica ha sido leve, como una erupción autolimitada apenas perceptible en un paciente que ha recibido penicilina, el clínico puede elegir el empleo de un antimicrobiano relacionado, como una cefalosporina, cuando se valora que tanto la probabilidad de sensibilidad cruzada como el riesgo de un desenlace adverso grave, si se produjera una reacción, son bajos. En estos casos es esencial proceder a una monitorización cuidadosa del paciente en busca de reacciones adversas. Rara vez, en los pacientes con alergia significativa a un antimicrobiano que pudiera potencialmente salvarles la vida para el que no hay alternativa, se intenta la desensibilización del paciente al antimicrobiano para que pueda utilizarse. Por ejemplo, se dispone de protocolos de desensibilización en relación con la penicilina y la trimetoprim-sulfametoxazol. Dados los riesgos implicados, puede que estos procedimientos tengan que ser efectuados en el marco de una unidad de cuidados intensivos.

Embarazo

Numerosos antimicrobianos tienen el potencial de causar daño fetal si se administran a una mujer embarazada. Por ejemplo, las tetraciclinas pueden causar discromía dental e hipoplasia del esmalte y, por tanto, se evitan en las mujeres embarazadas y en los niños de corta edad. La estreptomicina administrada durante el embarazo puede atravesar la placenta y se han descrito datos de toxicidad sobre el octavo par craneal de los recién nacidos. Otros pocos antimicrobianos están etiquetados por la Food and Drug Administration en la categoría D del embarazo (evidencia de riesgo para el ser humano) o están absolutamente contraindicados por ser nocivos para el feto (categoría X). Muchos más antimicrobianos, no obstante, están asignados a la categoría C, en la que hay riesgo sobre el feto a tenor de estudios realizados con animales. Cuando se diseñan los regímenes antimicrobianos, debe considerarse la posibilidad de embarazo en cualquier mujer en edad fértil, de modo que se puedan revisar individualmente los fármacos candidatos y se seleccione el tratamiento más seguro posible.

Muchos antibióticos utilizados para tratar a mujeres que dan el pecho a sus hijos pueden encontrarse en la leche materna. Así, puede resultar necesario suspender la lactancia materna durante el tratamiento antimicrobiano si se quiere evitar la exposición del lactante al fármaco.

Las mujeres embarazadas pueden ser particularmente sensibles a ciertas toxicidades asociadas a antimicrobianos. Se han descrito fallecimientos como consecuencia de insuficiencia hepática en mujeres embarazadas que recibieron grandes dosis de tetraciclina. Se ha observado esteatosis hepática potencialmente mortal en pacientes tratadas con una combinación de antirretrovirales como didanosina más estavudina; las mujeres embarazadas pueden ser especialmente vulnerables a este efecto tóxico.

Edad

Por las razones anteriormente comentadas, los derivados de las tetraciclinas se evitan en los niños durante el desarrollo dental para evitar la discromía y la hipoplasia del esmalte de las piezas dentales permanentes. Al haberse demostrado que los derivados de la fluoroquinolona producen erosión del cartílago y artropatía en animales juveniles, también deben evitarse en niños cuando se disponga de alternativas. No obstante, recientemente se han añadido algunas indicaciones pediátricas para el ciprofloxacino (para infección urinaria complicada y en casos de pielonefritis y para el tratamiento después de la exposición inhalatoria al carbunco) y para el levofloxacino (exposición por inhalación a carbunco o peste). Parece que las complicaciones osteoarticulares y musculares son más frecuentes en niños tratados con ciprofloxacino que con otros antimicrobianos no derivados de las fluoroquinolonas.

Los regímenes de dosificación en pediatría difieren de los apropiados para los adultos. Algunos fármacos, como linezolid, se eliminan mucho más rápidamente en los niños pequeños (excluyendo a los neonatos pretérmino) que en los niños de mayor edad y adultos, de modo que se pueden requerir dosis más elevadas. En lactantes prematuros y neonatos, la función renal no ha conseguido alcanzar aún su plena capacidad y puede retrasarse la eliminación de algunos antimicrobianos. De modo similar, la actividad de depuración hepática no está plenamente desarrollada en los muy jóvenes, lo que ha llevado a insuficiencia cardiovascular y muerte como consecuencia de la acumulación de concentraciones tóxicas de cloranfenicol. La absorción de antimicrobianos por vía oral puede variar también con la edad si la absorción depende del pH gástrico. El pH gástrico de los niños pequeños es mayor que el de los adultos, y la aclorhidria que da lugar a un pH gástrico superior es más común en adultos de más de 60 años que en adultos más jóvenes. Así pues, en los niños pequeños y en adultos mayores, la absorción de fármacos administrados por vía oral que son inestables en un medio ácido, como la penicilina G, puede ser mayor que en los adultos más jóvenes. Por el contrario, otros antimicrobianos, como ketoconazol, requieren ácido gástrico para su absorción y pueden tener una menor biodisponibilidad en personas con una menor producción de ácido gástrico.

Se ha observado una curiosa asociación entre la aparición de erupción cutánea y la edad y el sexo del paciente durante el desarrollo de la fluoroquinolona gemifloxacino. En estudios clínicos, la erupción cutánea fue más común en mujeres jóvenes que en hombres y mujeres de mayor edad, sugiriendo de este modo que puede haber influencias hormonales sobre el riesgo de desarrollo de la erupción.

Funciones renal y hepática

La excreción renal y la hepatobiliar son las principales vías de eliminación de los antimicrobianos. Son relativamente pocos los antibacterianos que pueden ser administrados sin necesidad de ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal. Entre estos fármacos figuran nafcilina, ceftriaxona, doxiciclina, azitromicina y linezolid. Aunque la exposición a linezolid no se ve significativamente alterada, los metabolitos microbiológicamente inactivos del compuesto sí se acumulan en la nefropatía terminal; se desconoce si este hecho tiene algún efecto.

Una serie de antimicrobianos requieren importantes ajustes en sus dosis en presencia de disfunción renal. El intervalo de dosificación para la ceftacidima, administrada generalmente cada 8 h en pacientes con función renal normal, se extiende a una vez cada 24-48 h en personas con aclaramiento de creatinina por debajo de 10 ml/min. La vancomicina se administra también a intervalos de dosificación sustancialmente aumentados o a dosis menores cuando disminuye la función renal. Sin embargo, y dada la mayor eficacia de las membranas de hemodiálisis más modernas para eliminar la vancomicina, la dosificación suele basarse en las concentraciones séricas determinadas del fármaco y puede tener que ajustarse después de cada sesión de diálisis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En algunos casos, el aclaramiento del antimicrobiano no se ve afectado por la disfunción renal, pero los excipientes pueden acumularse, con el potencial de causar efectos tóxicos. Por ejemplo, el aclaramiento del antimicótico voriconazol no depende de la función renal. Sin embargo, la preparación intravenosa de este antimicrobiano contiene el solubilizante sulfobutil éter β-ciclodextrina, que se acumula en presencia de insuficiencia renal. Cuando hay disfunción renal de moderada a grave no se debe utilizar la preparación intravenosa, pero puede administrarse la formulación oral, que no contiene β-ciclodextrina. Otros antimicrobianos pueden acumularse en presencia de hepatopatía grave, con la posibilidad de un mayor riesgo de efectos adversos. Entre los ejemplos de antimicrobianos que requieren ajustes en la dosificación según los diferentes niveles de insuficiencia hepática figuran metronidazol, cloranfenicol, tigeciclina, caspofungina y voriconazol. En cuanto a la ceftriaxona, se pueden requerir ajustes en la dosificación o una monitorización cuidadosa en pacientes con disfunción hepatorrenal.

Interacciones medicamentosas

Una de las consideraciones más importantes en la selección de un régimen antimicrobiano apropiado es determinar si el medicamento o medicamentos interactúan con otros que esté tomando el paciente. Algunas interacciones medicamentosas pueden tener consecuencias graves e incluso fatales. Hay demasiadas interacciones potenciales para enumerarlas en una lista extensa, pero en este apartado aportamos algunos ejemplos. Afortunadamente, se dispone en la actualidad de recursos que permiten que los clínicos comprueben las potenciales interacciones medicamentosas cuando se prescribe un antimicrobiano.

Numerosos antimicrobianos son eliminados por medio de las vías del citocromo P-450. Como consecuencia, pueden interferir en la eliminación de otros medicamentos eliminados por estas vías y conducir a la acumulación hasta valores potencialmente tóxicos. Varios macrólidos, algunas fluoroquinolonas y los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana se encuentran entre los antimicrobianos que con mayor probabilidad inhiben el aclaramiento de otros medicamentos. Por ejemplo, el empleo del inhibidor de la proteasa darunavir/ritonavir está contraindicado con varios medicamentos, como son los derivados el cornezuelo del centeno, el neuroléptico pimocida, ciertos sedantes e hipnóticos y otros. Los macrólidos pueden dar lugar a un aumento de los valores de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, lo que puede conducir a rabdomiólisis.

En contraste, la administración de rifampicina induce el sistema del citocromo P-450 y puede favorecer el aclaramiento de otros medicamentos, algunos de los cuales tienen ventanas terapéuticas estrechas. Esto puede dar lugar a una serie de efectos importantes, como es una menor eficacia de los anticonceptivos orales y un aumento en los requerimientos de warfarina para mantener los niveles de anticoagulación deseados. Es importante recordar estas interacciones potenciales no solo cuando se comienza el tratamiento con rifampicina, sino también cuando se *detiene* el tratamiento. Cuando se detiene el tratamiento con rifampicina se puede producir una anticoagulación excesiva y posiblemente una hemorragia grave, a menos que se ajuste a la baja en consonancia la dosis previamente aumentada de warfarina.

Se han descrito numerosas interacciones entre otros medicamentos. El linezolid tiene una actividad inhibidora débil de la monoaminooxidasa. Como tal, tiene el potencial de aumentar el efecto hipertensivo de los agonistas adrenérgicos y se ha asociado con el desarrollo del síndrome serotoninérgico en pacientes que toman antidepresivos serotoninérgicos. Los pacientes afectos de este síndrome pueden exhibir numerosos signos y síntomas, como son fiebre, taquicardia, temblores, agitación, confusión y clono, en ocasiones con resultados mortales. Se ha descrito el síndrome serotoninérgico (cap. 434) en pacientes que estaban tomando linezolid junto con fármacos distintos a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y podría en principio ocurrir cuando se combina linezolid con un gran número de fármacos que aumentan las concentraciones de serotonina en el sistema nervioso central.

Otros factores del huésped

Otros factores del huésped pueden influir sobre la elección del régimen antimicrobiano idóneo. Algunos antimicrobianos tienen el potencial de inducir hemólisis en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (cap. 161). Entre los fármacos que deben evitarse en estos individuos figuran primaquina, nitrofurantoína y diversas sulfamidas.

También hay que considerar las enfermedades coexistentes. El empleo de fluoroquinolonas o linezolid se ha asociado a anomalías en la homeostasis de la glucosa. Se ha observado hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal durante el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol porque el trimetoprim bloquea la excreción renal de potasio en el túbulo distal.

Se pueden citar varios ejemplos en los que la actividad profesional del paciente podría desempeñar un papel en la selección de un régimen terapéutico. Los antibióticos que pueden causar mareos o inestabilidad transitoria (minociclina) o permanente (estreptomicina) pueden crear situaciones peligrosas en los pacientes cuyas actividades profesionales requieren un equilibrio excelente. Los antimicrobianos con potencial de causar fotosensibilidad, como tetraciclinas, fluoroquinolonas, trimetoprim y sulfamidas, pueden ser problemáticos en personas con exposición solar notable durante su trabajo al aire libre u otras actividades.

COMBINACIONES DE ANTIMICROBIANOS

Es común que los pacientes hospitalizados reciban más de un antimicrobiano de modo simultáneo. No siempre está claramente definida la base teórica para el empleo de antimicrobianos en combinación, y hay numerosas desventajas potenciales para un tratamiento combinado. En este apartado se comenta la base para utilizar un tratamiento combinado.

Razones para utilizar un tratamiento antimicrobiano combinado

Las indicaciones clínicas para la utilización de un tratamiento antimicrobiano combinado pueden dividirse en cinco categorías. Dos de estas categorías (tratamiento empírico e infecciones polimicrobianas) se relacionan con el aumento de la probabilidad de que al menos uno de los fármacos de la combinación será activo frente a patógenos conocidos o sospechados. Las otras tres razones para utilizar combinaciones (reducir al mínimo la toxicidad, prevenir la aparición de resistencia y obtener una inhibición o destrucción sinérgicas) intentan explotar las ventajas únicas de algunas combinaciones comparadas con el componente medicamentoso por separado.

Proporcionar una cobertura amplia durante el tratamiento empírico

Una razón común para emplear más de un antimicrobiano en los pacientes hospitalizados es proporcionar una cobertura amplia frente a patógenos potenciales y aumentar al máximo la probabilidad de administrar un antimicrobiano activo tan rápidamente como sea posible en los pacientes gravemente enfermos. Cuando se desconoce el patógeno, la elección de antimicrobianos incluye con frecuencia uno con actividad amplia frente a bacterias grampositivas, incluido el *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), como vancomicina, así como uno activo frente a bacterias gramnegativas aerobias o facultativas. La selección de este último fármaco se ve muy influida por los patrones locales de resistencia antimicrobiana específicos de la institución y podría abarcar una cefalosporina de espectro extendido, un aminoglucósido, una fluoroquinolona, un β-lactámico-inhibidor de β-lactamasa, o un carbapenem.[5] Las dos últimas elecciones proporcionarían también actividad frente a anaerobios gramnegativos. Otra posibilidad es que se podría añadir un fármaco como el metronidazol para proporcionar actividad anaeróbica. Dada la elevada frecuencia de resistencia antibiótica en las cepas de *P. aeruginosa,* en los contextos en los que sea frecuente *P. aeruginosa,* podría estar justificado el empleo empírico de dos fármacos con actividad frente a *Pseudomonas* para aumentar la probabilidad de que al menos uno de los dos inhiba al microorganismo.

El tratamiento combinado se utiliza ampliamente en el tratamiento inicial de los pacientes hospitalizados con neumonía extrahospitalaria. Entre los regímenes utilizados frecuentemente figura una cefalosporina de tercera generación como la ceftriaxona, con un macrólido o una fluoroquinolona. Esta cefalosporina proporciona actividad antimicrobiana frente a *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* y otros patógenos bacterianos «típicos» asociados a neumonía extrahospitalaria, con la notable excepción del SARM. La azitromicina, un macrólido, se añade con frecuencia por su actividad contra bacterias «atípicas» que causan neumonía, como *M. pneumoniae, C. pneumoniae* y el género *Legionella.* Una fluoroquinolona con actividad frente a patógenos del aparato respiratorio también puede incorporarse para conseguir cobertura de microorganismos atípicos. Aunque es probable que las fluoroquinolonas aprobadas para las infecciones del aparato respiratorio cubran la mayoría o todos los microorganismos contra los cuales se dirigen las cefalosporinas, existen cepas de *S. pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas, de modo que las guías recomiendan la terapia combinada en los pacientes con neumonía grave que requieren hospitalización.

Tratamiento de infecciones polimicrobianas documentadas

En muchas infecciones en las que se aíslan dos o más patógenos es posible aportar una cobertura adecuada con un único antimicrobiano de amplia actividad. El cambio a un único fármaco reduce la exposición del paciente a potenciales reacciones tóxicas de los antibióticos, suele ser más cómodo para el personal de enfermería y puede ser menos caro. En algunos pacientes, los perfiles de sensibilidad o de alergia a los fármacos de amplio espectro justifican el empleo de combinaciones de antibióticos en el tratamiento de infecciones polimicrobianas.

Intentos para reducir la toxicidad

Teóricamente es posible emplear dos o más fármacos de diferentes clases, con actividades antimicrobianas aditivas y toxicidades independientes, cada uno de ellos a dosis relativamente bajas, para lograr una potencia suficiente al tiempo que se evita la toxicidad. Sin embargo, no hay situaciones en las que la estrategia de la administración de dosis submáximas de múltiples fármacos tenga una eficacia predecible para el logro de este objetivo. Ello no excluye la posibilidad de que, en casos aislados, pueda lograrse una respuesta satisfactoria cuando, por efectos aditivos, se combinen fármacos con actividad marginal para tratar infecciones por microorganismos multirresistentes.

booksmedicos.org

Prevención de la aparición de resistencia a los antimicrobianos

El tratamiento de la tuberculosis proporciona el paradigma para el empleo de fármacos en combinación con el fin de evitar la aparición de resistencia a cualquiera de ellos por separado. La base de este planteamiento es que si surge resistencia a dos fármacos diferentes por mecanismos independientes, la probabilidad de que se desarrolle resistencia a ambos fármacos será el producto de la probabilidad de selección de resistencia a cada uno de ellos, que probablemente será muy baja, de modo que no aparecerá resistencia. Un razonamiento similar ha justificado el empleo de regímenes de combinaciones cuando se requiera rifampicina para el tratamiento de infecciones no micobacterianas. La rifampicina no se utiliza sola (con raras excepciones, como los ciclos breves para la erradicación del estado de portador meningocócico) porque la resistencia a este fármaco puede surgir muy rápidamente. Tal como se ha mencionado anteriormente, la rifampicina es particularmente útil en el tratamiento de las infecciones relacionadas con dispositivos extraños por su actividad frente a las bacterias asociadas a biopelículas. En tales casos, se combina con otro antimicrobiano activo, como la vancomicina, para la endocarditis en prótesis valvulares por estafilococos coagulasa-negativos (por lo general, también con un ciclo breve de gentamicina para reducir aún más el inóculo bacteriano al comienzo del tratamiento), o una fluoroquinolona, para las infecciones relacionadas con dispositivos ortopédicos.

Ha sido más difícil demostrar de modo inequívoco que el tratamiento combinado aporta protección frente a la aparición de resistencia a antimicrobianos en otras situaciones, como las infecciones causadas por *P. aeruginosa* o el género *Enterobacter.* Hay dos posibles explicaciones de por qué las combinaciones pueden no prevenir la resistencia de modo predecible. En primer lugar, puede haber una penetración diferente de los dos antimicrobianos en el foco de infección o haber diferencias en la actividad en dicha localización. De este modo, un fármaco que penetrara más fácilmente, podría quedarse relativamente desprotegido en un foco de infección privilegiado. En segundo lugar, en muchas bacterias comunes, los mecanismos de resistencia frente a clases de antimicrobianos no relacionadas pueden no ser realmente independientes. Algunas bombas de expulsión bacterianas reconocen sustratos químicamente no relacionados, de modo que el aumento de actividad de la bomba puede conferir resistencia a varias clases de antimicrobianos. En otros casos puede producirse de forma coordinada el aumento de los mecanismos de expulsión activa y la disminución de los canales proteicos de la membrana externa (porinas), confiriendo potencialmente de nuevo resistencia de modo simultáneo a dos o más clases de antimicrobianos.

Consecución de sinergia

Hace décadas se descubrieron empíricamente los beneficios sorprendentes del empleo de penicilina y estreptomicina juntas en el tratamiento de la endocarditis enterocócica. La penicilina sola suele inhibir, pero no destruir, a los enterococos, y las tasas de fracaso eran elevadas cuando se utilizaba la penicilina G sola en el tratamiento de la endocarditis enterocócica. La estreptomicina no tiene actividad significativa frente a enterococos a concentraciones clínicamente relevantes. Sin embargo, la combinación da lugar a sinergia bactericida *in vitro* y a tasas elevadas de curación en pacientes con endocarditis por enterococos. Se ha demostrado en estudios detallados de este fenómeno que, en presencia de un antibiótico activo frente a la pared celular, la captación del aminoglucósido al interior de la célula bacteriana aumenta sustancialmente. Lamentablemente, el aumento en las tasas de resistencia de alto nivel a la estreptomicina (CMI > 2.000 µg/ml), la gentamicina (CMI > 500 µg/ml) o a ambas, ha anulado el beneficio de tales combinaciones frente a un número sustancial de cepas de enterococos en la actualidad. En la figura 279-1A se ilustra un ejemplo de sinergia bactericida entre vancomicina y gentamicina frente a una cepa de *Enterococcus*.

Las combinaciones de fármacos activos sobre la pared celular más aminoglucósidos logran una destrucción sinérgica frente a una amplia gama de bacterias grampositivas y gramnegativas cuando se analizan *in vitro.* Se han demostrado beneficios clínicos modestos al añadir ciclos cortos de gentamicina a nafcilina en el tratamiento de la endocarditis por *S. aureus,* pero a expensas de una nefrotoxicidad añadida. Frente a cepas de estreptococos *viridans* que son relativamente insensibles a la penicilina, se cree que la adición de un aminoglucósido durante las primeras 2 semanas de un ciclo de 4 semanas de penicilina G aumenta la probabilidad de curación.

Aunque antiguamente se consideraba importante en el tratamiento de las infecciones por bacterias gramnegativas, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., neutropénicos), la administración de una combinación sinérgica a base de un fármaco activo frente a la pared celular y de un aminoglucósido, el valor clínico de esta práctica ha sido difícil de demostrar en las experiencias recientes. En gran medida, la introducción de fármacos con actividad potente frente a bacterias gramnegativas ha disminuido el interés por las combinaciones sinérgicas y por su valor percibido. No obstante, hay algunos datos que indican que la administración de dos o más fármacos activos en el tratamiento empírico puede deparar un mejor desenlace si se compara con un solo fármaco en las infecciones por *P. aeruginosa,* especialmente

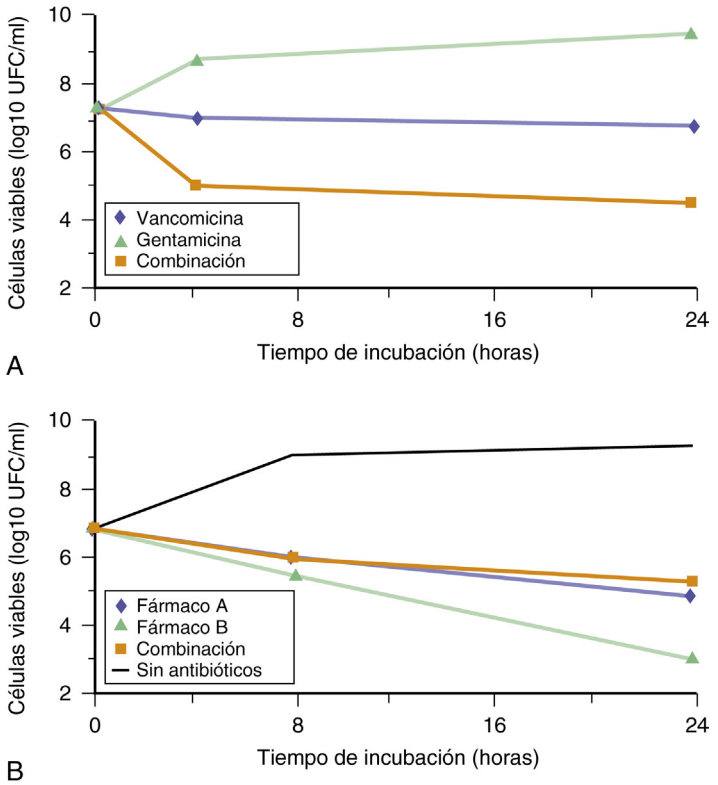

FIGURA 279-1. Sinergismo y antagonismo bactericida. A. Sinergismo bactericida entre vancomicina y gentamicina frente a cepas de *Enterococcus.* La destrucción por la combinación de fármacos es sustancialmente mayor que con cada uno de los fármacos por separado. **B.** Antagonismo de la actividad bactericida del fármaco B por el fármaco A, con actividad bactericida más lenta. La destrucción por la combinación de fármacos es menor que únicamente con el fármaco B. También se muestra el crecimiento en ausencia de antibióticos. UFC = unidades formadoras de colonias.

en los pacientes neutropénicos. El valor principal de la terapia combinada en este contexto es asegurar que se administra con prontitud al menos un fármaco activo. La combinación de sulfametoxazol con trimetoprim, fármacos que bloquean etapas secuenciales en la síntesis del ácido fólico, puede lograr también una sinergia bactericida (o bacteriostática) frente a numerosos patógenos grampositivos y gramnegativos. La quinupristina y la dalfopristina son antibióticos estreptogramínicos que exhiben una actividad inhibidora frente a microorganismos grampositivos. La combinación de estos dos fármacos, como la presente en la formulación comercial, da lugar a sinergia bactericida frente a microorganismos sensibles a ambos.

Los antimicrobianos β-lactámicos inhibidores de β-lactamasas representan otro ejemplo de combinaciones sinérgicas. En la actualidad se hallan comercializados en EE. UU. cinco fármacos de esta categoría: amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam y ceftolozano-tazobactam. Los propios inhibidores de β-lactamasas, ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam, están desprovistos de actividad antimicrobiana significativa, con raras excepciones. Sin embargo, al inhibir las β-lactamasas comunes sensibles a estos fármacos, los inhibidores restauran la actividad de las penicilinas hidrolizables frente a muchos patógenos diana que elaboran estas enzimas.

Antagonismo

Las combinaciones de antibióticos pueden dar lugar a antagonismo microbiológico, con el resultado de que la combinación puede tener una actividad *reducida* cuando se la compara con el fármaco único más activo del régimen terapéutico. En la figura 279-1B se muestran las curvas de letalidad en el tiempo que ilustran este antagonismo. En este ejemplo, el fármaco bactericida A, más lento, antagoniza el efecto letal del fármaco B, intrínsecamente más bactericida. También se han demostrado interacciones antagónicas frente a *S. aureus* entre antimicrobianos menos bactericidas (linezolid) y más bactericidas (vancomicina) *in vivo* en endocarditis experimentales. Asimismo, puede demostrarse antagonismo *in vitro* con ciertos β-lactámicos cuando se prueban en combinación frente a bacterias gramnegativas con β-lactamasas inducibles. Aquí, la exposición a un β-lactámico puede provocar la desrepresión de la síntesis de β-lactamasas inducibles, que a continuación degradan el segundo antibiótico.

Es infrecuente encontrar antagonismo clínicamente manifiesto entre antibióticos en el contexto asistencial, en parte porque no es muy probable que las combinaciones responsables, como las aquí descritas en los párrafos anteriores, tengan una gran probabilidad de ser utilizadas en la práctica clínica habitual actualmente. Sin embargo,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en el caso de tener que utilizar de modo desesperado combinaciones inusuales de antimicrobianos frente a cepas que exhiben resistencia a múltiples fármacos, es posible encontrarse en el futuro con un antagonismo clínicamente importante cada vez más frecuente. También puede ser difícil detectar antagonismo de las actividades bactericidas en la práctica clínica, porque la mayoría de las infecciones más frecuentes (con la excepción de endocarditis y meningitis) no se benefician de modo inequívoco del tratamiento bactericida. Mientras un fármaco mantenga una actividad inhibidora es improbable observar un fracaso como consecuencia de antagonismo.

CONSIDERACIONES SOBRE LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS

Vía de administración

En casi todos los casos, el tratamiento antimicrobiano para infecciones de leves a moderadas que suelen ser tratadas en el contexto ambulatorio puede llevarse a cabo con fármacos por vía oral. Hay notables excepciones, como el empleo de inyecciones intramusculares de penicilina G benzatina para el tratamiento de la sífilis o la ceftriaxona para el tratamiento de la otitis media o de la gonorrea causada por cepas resistentes a fármacos orales.

Fármacos como el levofloxacino y el linezolid demuestran una biodisponibilidad virtualmente completa cuando se administran por vía oral en personas con un funcionamiento normal del aparato digestivo, y pueden ser utilizados por esta vía como alternativa al tratamiento intravenoso en muchos pacientes con infecciones más graves. No obstante, incluso en relación con estos antimicrobianos bien absorbidos, el tratamiento de pacientes gravemente enfermos en el hospital se inicia con frecuencia con formulaciones intravenosas debido a la incertidumbre de la función del aparato digestivo en condiciones de inestabilidad hemodinámica.

Puede administrarse el tratamiento antimicrobiano por otras vías, incluida la administración tópica para el tratamiento de lesiones cutáneas infectadas (p. ej., pomadas de mupirocina y retapamulina) y la administración intravaginal para la candidiasis (p. ej., cremas de azol) o de vaginosis bacteriana (p. ej., gel de metronidazol). Se utiliza la administración tópica *sobre* el ojo para el tratamiento de la conjuntivitis o como tratamiento complementario en infecciones más profundas, o *en el interior* del propio globo ocular como componente de regímenes para el tratamiento de la endoftalmitis. Las infecciones asociadas a la diálisis peritoneal se tratan frecuentemente por medio de la instilación peritoneal de antimicrobianos mezclados con la solución de diálisis. Rara vez se requiere la administración directa en el espacio tecal o en el interior de los ventrículos cerebrales para el tratamiento de la meningitis cuando los antimicrobianos requeridos no alcanzan concentraciones adecuadas en el líquido cefalorraquídeo después de la administración sistémica. La vancomicina no alcanza concentraciones elevadas por vía oral, pero con frecuencia se emplea por esta vía o mediante instilación intestinal para el tratamiento intraluminal de casos graves de diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

La disponibilidad de protocolos para el empleo ambulatorio de catéteres venosos largos, insertados central o periféricamente, ha posibilitado la administración de antimicrobianos que no se absorben bien por vía oral. De este modo, muchos pacientes que requieren un tratamiento antibiótico a largo plazo para infecciones tales como endocarditis, osteomielitis, neuroborreliosis y otras afecciones, pueden ser tratados en régimen ambulatorio, a menudo después de un período inicial de hospitalización, que puede requerirse para la plena valoración de la infección, el comienzo del tratamiento y la estabilización de la afección médica. Además de la monitorización de los posibles efectos adversos derivados del propio antibiótico, los pacientes tratados por medio de dispositivos intravenosos permanentes requieren también una estrecha observación de las complicaciones relacionadas con el catéter, como tromboflebitis, infecciones en el sitio de entrada o infecciones del torrente circulatorio relacionadas con el dispositivo.

Consideraciones farmacodinámicas

En los últimos años se ha extendido la base científica para la selección de regímenes de dosificación mucho más allá de las estrategias de dosificación empíricas diseñadas principalmente a partir de las características farmacocinéticas de los antimicrobianos. La farmacodinamia relaciona el curso temporal de las concentraciones de antibióticos después de la dosificación con los efectos antimicrobianos observados frente a los patógenos probables y con los efectos adversos potenciales del fármaco.

Los estudios de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antimicrobianos permiten predecir sus actividades con diversos regímenes de dosificación. En relación con los β-lactámicos, el tiempo en que la concentración del fármaco libre (es decir, la fracción no unida a proteínas) supera la CMI del patógeno constituye el parámetro que mejor se relaciona con la eficacia antimicrobiana en modelos animales. Esto proporciona la base teórica para los programas de dosificación frecuente de los β-lactámicos de semividas cortas, como la penicilina G y las penicilinas antiestafilocócicas, y para el uso de infusiones intravenosas prolongadas de β-lactámicos empleados contra microorganismos escasamente sensibles.

En contraste, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas tienen una actividad bactericida dependiente de la concentración. En relación con estos fármacos, los modelos animales muestran que o bien el cociente de la concentración máxima con relación a la CMI o el área bajo la curva de concentración del fármaco durante 24 h con respecto a la CMI predicen mejor la eficacia. Con estos fármacos sería de esperar que unas dosificaciones menos frecuentes y mayores fuesen óptimas (excepto tal vez cuando se utilizan con fármacos activos contra la pared celular para conseguir sinergias). En cuanto a los aminoglucósidos, una dosificación menos frecuente puede permitir también un mayor tiempo para la desaparición del fármaco del riñón, minimizando de este modo el riesgo de nefrotoxicidad.

En cuanto a la daptomicina, la adopción de una dosificación cada 24 h mitigó en gran medida la toxicidad muscular que había sido observada anteriormente con una dosificación más frecuente y permitió el desarrollo de este fármaco para las infecciones graves por grampositivos.

MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE ANTIMICROBIANOS

Desde un punto de vista práctico, hay pocas situaciones en las que se disponga fácilmente de ensayos para determinar las concentraciones de los antimicrobianos en la sangre o en los líquidos orgánicos. Se dispone de ensayos comerciales para determinar las concentraciones séricas de aminoglucósidos y, dado el gran potencial de toxicidad de estos fármacos, se utilizan frecuentemente. También está generalizada la disponibilidad de ensayos comerciales para determinar las concentraciones de vancomicina. Puede ser prudente monitorizar las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes con función renal inestable, en los que van a someterse a hemodiálisis, en los extremos de composición corporal, o en aquellos con infecciones particularmente graves en las que puedan desearse concentraciones elevadas. En algunos adultos jóvenes, el aclaramiento de vancomicina puede ser tan grande que se alcanzan concentraciones inesperadamente bajas con los regímenes de dosificación habituales.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Formularios

En la actualidad, en la mayoría de los contextos de la práctica médica la elección de los antimicrobianos está en cierto modo limitada. Por ejemplo, en los hospitales y otros centros, los formularios institucionales pueden restringir la elección de los antimicrobianos disponibles o se requiere una aprobación especial para el empleo de determinados fármacos, o ambas cosas. Tales políticas pueden, en principio, favorecer la eficacia al evitar la necesidad de almacenar y dispensar múltiples fármacos con actividades antimicrobianas similares, reducir al mínimo los costes al permitir la compra de las alternativas más rentables, y tener el potencial de aumentar la seguridad del paciente al permitir que el personal clínico se familiarice con un número manejable de fármacos. En el marco ambulatorio, en donde es práctica común la asignación de fármacos orales a varios tramos de cobertura y de copagos por compañías de seguros de salud, puede haber beneficios económicos o disuasiones espectaculares derivadas de la prescripción al paciente de fármacos específicos. En ambos marcos de la atención sanitaria, el médico debe familiarizarse con las opciones disponibles para los pacientes sometidos a estas limitaciones.

Intercambiabilidad

Aunque dos antimicrobianos puedan tener espectros antimicrobianos tan similares que solo se necesite que uno de ellos esté representado en un formulario, no siempre es seguro suponer que la actividad de cualquiera de los fármacos puede predecirse perfectamente por la sensibilidad al otro. Por ejemplo, en la mayoría de las especies bacterianas, el porcentaje de cepas sensibles a meropenem y a imipenem es más o menos comparable. Sin embargo, hay diferencias en los mecanismos de resistencia a estos dos carbapenémicos, de modo que es posible que una cepa específica sea sensible a una pero no a la otra. En las infecciones graves, aunque se considere que dos fármacos son intercambiables, debe determinarse la sensibilidad al antimicrobiano concreto utilizado.

Repercusión en el ambiente institucional

En contraste con otras medicaciones que casi siempre afectan solo al paciente que recibe el tratamiento, el empleo de antimicrobianos puede tener también una repercusión significativa sobre el ambiente institucional.[6] Como resultado, en ocasiones es necesario o deseable manejar el empleo de los antimicrobianos a nivel administrativo para evitar una presión selectiva que lleve a la diseminación de resistencia a los antibióticos. En el interior de las instituciones los microorganismos resistentes a los antimicrobianos no solo amenazan al paciente tratado con el antimicrobiano, sino que también pueden ser transmitidos a otras personas vulnerables, incluidas las que no han estado expuestas al fármaco. Tales consideraciones han generado un movimiento favorable al control del uso de antimicrobianos en entornos de atención de salud.[7]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

280

ABORDAJE DE LA FIEBRE O LA SOSPECHA DE INFECCIÓN EN EL HUÉSPED SANO

JAMES E. LEGGETT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Nos hallamos expuestos constantemente a microorganismos a través de nuestra piel y nuestras mucosas. La mayoría de los microorganismos están adaptados a nichos en el ambiente que los convierten en avirulentos para los seres humanos (cap. 279). Los patógenos para un huésped sano son relativamente pocos, y la mayoría de las veces la exposición a ellos da lugar solamente a una colonización transitoria o estable. La infección se define como la invasión por un patógeno que desencadena una respuesta inmunitaria, tanto si la infección es sintomática como asintomática. Las manifestaciones de la infección son proteicas y se deben tanto a nuestra respuesta inmunitaria como a los atributos del patógeno concreto.

La respuesta inflamatoria que acompaña a la infección suele estar marcada por fiebre. Esta consiste en una elevación sumamente controlada de la temperatura corporal por encima del intervalo normal en respuesta a un cambio en el punto de ajuste del sistema nervioso central. Es algo problemático definir cuál es la temperatura corporal normal porque depende de la fisiología y de la metodología empleada para determinarla. La temperatura oral normal en el 99% de la población varía entre 36 y 37,7 °C, con una variación circadiana de 1 °C o más entre el mínimo por la mañana y el máximo al anochecer. La media de la temperatura oral en los adultos sanos es de 36,8 ± 0,4 °C, y las mujeres exhiben valores ligeramente más elevados (36,9 frente a 36,7 °C). En las mujeres que menstrúan, las temperaturas matutinas pueden elevarse 0,6 °C con la ovulación y permanecer más elevadas hasta que se produce la menstruación. Las temperaturas rectales medidas son 0,4 °C más elevadas que las orales y 0,8 °C que las temperaturas auriculares (membrana timpánica). Sin embargo, existe una considerable variabilidad individual. Los clínicos definen generalmente la fiebre significativa como una temperatura mayor de 38,3 °C. A pesar de los argumentos históricos, no parece que los patrones de fiebre sean especialmente útiles para establecer un diagnóstico específico.

La mayoría de las enfermedades febriles agudas que tienen una duración menor de 2 semanas tiene una etiología infecciosa. Estas infecciones se producen principalmente donde las superficies corporales interactúan con el ambiente, como las vías respiratorias altas y bajas, los sistemas gastrointestinal y urogenital, y la piel. La mayoría de las infecciones respiratorias y gastrointestinales agudas tienen una naturaleza viral. A medida que la duración de la enfermedad febril aumenta y sobrepasa las 3 semanas, adquieren mayor importancia en el diagnóstico diferencial otras enfermedades inflamatorias. La mayoría de las enfermedades febriles crónicas no están causadas por infección.

BIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN Y DE LA FIEBRE

Se produce infección solo cuando un patógeno supera las respuestas inmunitarias humorales y celulares, inespecíficas innatas y adaptativas específicas. La microflora autóctona normal, las barreras físicas del huésped (p. ej., piel, membranas mucosas, cilios) y factores solubles (p. ej., citocinas, complemento) proporcionan una importante barrera a la invasión por patógenos. La desestructuración de estas barreras, que proporcionan una primera línea de defensa, permite la invasión de patógenos. La respuesta de fase aguda desencadenada por tal desestructuración proporciona una actividad antimicrobiana directa y promueve el desarrollo de la inmunidad adaptativa mediada por linfocitos y macrófagos. Esta respuesta inflamatoria desempeña un papel importante para contener la infección. Lamentablemente, una respuesta exagerada puede empeorar el cuadro clínico. La respuesta neutrofílica es la que causa el daño observado en la artritis séptica y es la respuesta inmunitaria incontrolada la que precipita el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

La temperatura corporal está regulada tanto fisiológica como conductualmente. Los procesos metabólicos basales, gobernados especialmente por las hormonas tiroideas, pero también por las catecolaminas y la hormona del crecimiento, son responsables de la temperatura corporal en reposo normal. La termogenia puede verse aumentada hasta en un 80% por el hipertiroidismo y disminuir hasta en un 50% en caso de hipotiroidismo. Una actividad moderada aumenta la termogenia y da lugar a un incremento transitorio de la temperatura hasta que entran en acción los procesos disipadores del calor. Por cada 0,55 °C de aumento en la temperatura se produce un incremento del 7% en el metabolismo basal. La vaporización a partir de los pulmones y de la piel es responsable de un tercio de la pérdida de calor corporal basal y hasta de toda la pérdida de calor a temperaturas ambientales secas por encima de 36 °C. Las personas de edad avanzada muestran una disminución en el metabolismo basal, así como respuestas mitigadas a los estímulos termogénicos, pero mantienen el mismo promedio de temperatura central que las personas más jóvenes.

El hipotálamo contiene neuronas sensibles a la temperatura que poseen receptores para las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, que se encuentran continuamente equilibradas para mantener un punto de ajuste homeotérmico. Cuando se eleva la temperatura corporal se produce vasodilatación cutánea y sudación, y las personas pueden reducir la actividad y buscar un ambiente más frío. A la inversa, la temperatura corporal baja aumenta mediante escalofríos, piloerección, vasoconstricción cutánea, al ponerse ropa y mediante la búsqueda de un ambiente más cálido. En una enfermedad febril, los síntomas pueden ser debidos a la enfermedad de base o a la propia fiebre. El malestar es la regla y muchos pacientes febriles experimentan mialgias secundarias a las contracciones musculares realizadas para generar un aumento de la temperatura. Aunque antiguamente se pensaba que el dolor de espalda y de los muslos relacionado con los escalofríos infecciosos sugería bacteriemia, cualquier estímulo febril puede producir tales síntomas. El escalofrío infeccioso puede relacionarse con la vasoconstricción de la superficie corporal que acompaña al aumento en la temperatura central.

La fiebre es un proceso fisiológico complejo que abarca respuestas metabólicas e inmunológicas (fig. 280-1). Los pirógenos exógenos pueden causar fiebre, en gran medida por la mediación de citocinas endógenas pirógenas proinflamatorias producidas por los leucocitos fagocíticos, como son interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral α, e interferón γ. Estas citocinas estimulan las respuestas inmunitarias de los linfocitos T y B, los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares. Parece que actúan por medio de un mecanismo común que implica la activación de receptores de tipo *toll* y la inducción de la síntesis de prostaglandinas. Las respuestas inhibidoras de retroalimentación se hallan mediadas por la corticotropina (ACTH), la arginina-vasopresina, la serotonina, la dopamina y otros mecanismos homeostáticos, recalcando de este modo la naturaleza orquestada de la producción de fiebre y la respuesta a la infección. Estos mecanismos termorreguladores rara vez permiten que la fiebre supere los 41 °C. Las temperaturas que superan los 41 °C se deben con frecuencia a un desequilibrio inducido por fármacos en estos mecanismos y pueden causar daño celular directo.

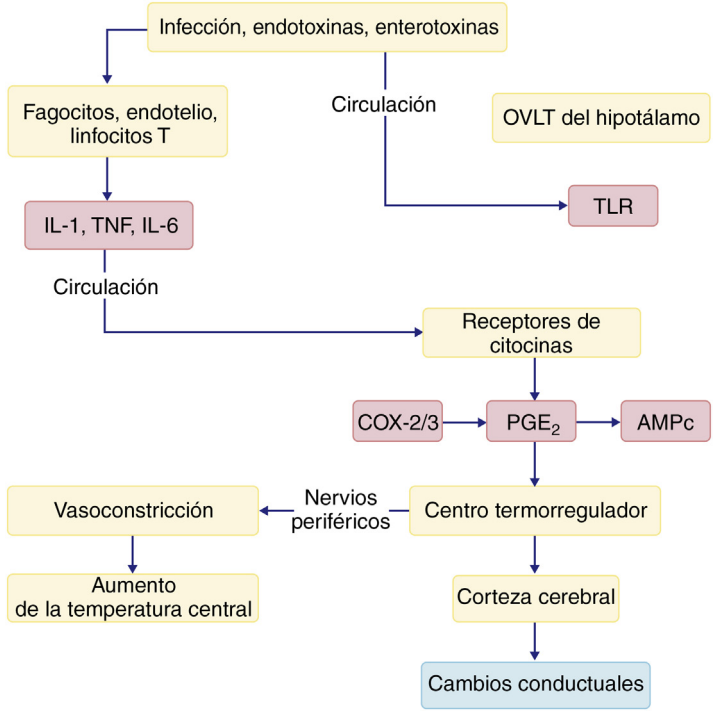

FIGURA 280-1. Vías que conducen a la producción de fiebre en una infección bacteriana, ya sea local o generalizada. Las bacterias liberan productos de la pared celular, como peptidoglucanos y endotoxina, así como enterotoxinas, que se unen a receptores de tipo *toll* (TLR) sobre los fagocitos (neutrófilos, macrófagos) y las células endoteliales. Como consecuencia, se liberan a la circulación citocinas pirógenas, como interleucina (IL) 1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) α, los cuales se unen a receptores de citocinas en el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT) del hipotálamo. Los productos bacterianos también pueden unirse directamente a los TLR en el OVLT. La activación de los TLR y de los receptores de citocinas induce a la ciclooxigenasa 2 (COX-2), lo que lleva a la producción de prostaglandina E_2 (PGE_2) y da lugar a la liberación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en el cerebro. Este, a su vez, activa a las neuronas del centro termorregulador para elevar el punto de ajuste termostático del hipotálamo. Además, las señales neuronales a la corteza promueven cambios conductuales para conservar el calor (p. ej., postura, más ropa). El hipotálamo activa también a los nervios simpáticos eferentes periféricos que producen vasoconstricción periférica y conservan el calor central hasta que disminuyen las concentraciones hipotalámicas de PGE_2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En algunos estudios se ha asociado la falta de desarrollo de fiebre durante la infección bacteriana grave con una mayor morbimortalidad. No se ha determinado si esto se debe a la ausencia de fiebre o a afecciones asociadas tales como insuficiencia renal crónica o tratamiento con corticoesteroides. Se sugieren efectos favorables de la fiebre sobre las interacciones entre el huésped y el microbio por inhibición de la multiplicación de algunos patógenos (como *Streptococcus pneumoniae* y *Treponema pallidum*), menor proliferación de patógenos en presencia de hipoferremia, incremento de la lisis mediada por el complemento y aumento de la entrada de neutrófilos en el interior de los focos inflamatorios. Realmente la endotermia de los vertebrados limita la potencial patogenicidad de la mayoría de los hongos en huéspedes con inmunidad intacta.

Se ha descrito una disociación entre pulso y temperatura, en la que hay una relativa bradicardia en comparación con el aumento usual del pulso de aproximadamente 2,44 latidos/min por cada 0,55 °C, en la fiebre tifoidea, la leptospirosis, la rickettsiosis, el dengue, la legionelosis y la babesiosis, por razones no del todo claras.

No hay anomalías de laboratorio que acompañen a las infecciones virales típicas agudas de naturaleza benigna. Suele observarse leucocitosis (cap. 167) de diversos linajes en otras infecciones en adultos inmunocompetentes. La neutrofilia es la norma en la mayoría de las infecciones agudas, cualquiera que sea la etiología. Las personas de edad avanzada, aunque no fabriquen una respuesta neutrofílica, generalmente exhiben desviación a la izquierda durante una infección bacteriana aguda. Puede observarse neutropenia (cap. 167) en infecciones por rickettsias, virales graves y bacterianas muy graves. La eosinofilia (cap. 170) es típica de las infecciones invasivas por helmintos y en algunas por protozoos. La linfocitosis puede acompañar a muchas infecciones virales y rickettsiósicas y es común durante la convalecencia de la infección bacteriana aguda. Puede observarse monocitosis en la tuberculosis. La práctica totalidad de las infecciones tiene repercusión sobre el sistema eritroide, pero dada la larga semivida de los eritrocitos, solo las infecciones crónicas u otras enfermedades inflamatorias suelen dar lugar a anemia. Pocas infecciones agudas producen rápidamente anemia (cap. 158). Por ejemplo, *Helicobacter pylori* puede inducir una úlcera sangrante, *Plasmodium falciparum* puede lisar de modo directo los eritrocitos, las infecciones bacterianas muy graves y por *Clostridium* asociadas con coagulación intravascular diseminada pueden causar anemia hemolítica, y *Mycoplasma pneumoniae* puede inducir hemólisis por mediación inmunológica.

METODOLOGÍA EN LA ENFERMEDAD FEBRIL EN PACIENTES AMBULATORIOS Y EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

La epidemiología de las enfermedades infecciosas depende de la interacción entre los patógenos, los huéspedes susceptibles y las condiciones ambientales que permiten la exposición. La mayoría de las infecciones se transmiten horizontalmente entre personas por medio del contacto (p. ej., manos, fómites), un vehículo común (p. ej., alimento, agua), aire (p. ej., tuberculosis) o vectores (p. ej., mosquitos). La evaluación de un paciente con infección conocida o sospechada debe determinar si el cuadro podría deberse a un microorganismo transmisible y su origen, si el paciente ha viajado recientemente, si hay causas secundarias, y qué medidas es preciso tomar para ponerse en contacto con las autoridades sanitarias y prevenir infecciones adicionales.

La edad del paciente influye sobre la enfermedad considerada. La exposición natural o la inmunización limitan generalmente ciertas enfermedades a niños y adolescentes, como sarampión, rubéola y varicela. La disminución en la inmunidad puede igualmente llevar a la aparición de tos ferina en adultos jóvenes o a la reactivación de tuberculosis en las personas de edad avanzada. Otros efectos fisiológicos del envejecimiento, como el trastorno de la evacuación vesical, llevan a un aumento en las tasas de infecciones urinarias en las personas de edad avanzada.

También se debe tener en cuenta la profesión del paciente y si hay antecedentes de viajes. Un trabajador de un matadero tendría una mayor probabilidad de haber estado expuesto a *Brucella* (cap. 310) que otra persona con otra profesión. Los residentes de Indiana tendrían una mayor probabilidad de padecer histoplasmosis (cap. 332), mientras que los próximos al desierto del sudoeste pueden tener coccidioidomicosis (cap. 333), a pesar de tener una enfermedad febril similar. Otras muchas enfermedades se hallan igualmente relacionadas con una exposición geográfica específica, con tiempos de incubación variables antes de su comienzo (cap. 286). La fiebre tifoidea se manifiesta en pocas semanas, mientras que un absceso hepático amebiano podría requerir meses para causar síntomas después de la vuelta de un viajero desde regiones endémicas (tabla 280-1). El sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (http://www.cdc.gov) y otros muchos aportan información específica sobre las infecciones prevalentes en todas las partes del globo (cap. 286).

Muchos viajeros vuelven a sus hogares con fiebre después de un tiempo de incubación variable, generalmente con otros síntomas y signos también. La primera consideración al evaluar a este tipo de pacientes es que, probablemente, una infección no relacionada con su viaje sea la causa de la enfermedad.[1] Una vez han sido descartadas tales infecciones corrientes, el diagnóstico diferencial debe abarcar a las infecciones relacionadas con los viajes,[2] tanto en el interior de EE. UU. (p ej., erliquiosis, fiebre por garrapatas de Colorado, hantavirus) como en el extranjero (p. ej., leishmaniosis visceral, encefalitis transmitidas por garrapatas en Europa)

TABLA 280-1 EJEMPLOS SELECCIONADOS DE FIEBRE ASOCIADA A VIAJES RECIENTES

ENFERMEDAD	PERÍODO DE INCUBACIÓN < 2-3 SEMANAS	PERÍODO DE INCUBACIÓN > 3-4 SEMANAS
FRECUENTE		
Absceso hepático por *Entamoeba*		+
Dengue	+	
Disentería	+	
Fiebre entérica	+	
Hepatitis viral		+
Paludismo	+	+
Tuberculosis pulmonar		+
MENOS FRECUENTE		
Erliquiosis	+	
Esquistosomiasis		+
Leishmaniosis visceral		+
Leptospirosis	+	
Viral (hemorrágica, encefalítica)	+	

(cap. 286). Por ejemplo, se debe emprender una evaluación rápida de los pacientes que hayan viajado a regiones con paludismo endémico y efectuar pruebas hemáticas para determinar la presencia de parásitos.

El contexto en el que se produce la enfermedad febril influye sobre el planteamiento diagnóstico y el diagnóstico diferencial. En el ámbito ambulatorio, con un paciente febril generalmente sano, el clínico no ha de perseguir necesariamente un diagnóstico de modo tan enérgico como en un paciente hospitalizado o crónicamente enfermo. Está justificado el tratamiento empírico de una infección presunta del aparato urinario en un paciente ambulatorio, en donde el coste del cultivo es con frecuencia superior al del antibiótico. Sin embargo, el coste de un cultivo de orina en el ámbito hospitalario es mínimo en comparación con el coste diario de la atención sanitaria, y una identificación exacta del patógeno puede acelerar el alta hospitalaria. Igualmente, los patógenos que comúnmente causan enfermedad febril en los centros sanitarios, incluidas las residencias de ancianos, pueden diferir de los que se observan en contextos ambulatorios. La mayoría de los pacientes en el ámbito ambulatorio presenta infecciones no críticas que se resuelven espontáneamente.

Las temperaturas muy elevadas suelen deberse a enfermedad visceral invasiva, tal como la neumonía extrahospitalaria o la pielonefritis. Las infecciones respiratorias y las gastroenteritis comunes causadas por virus, así como algunos casos de endocarditis bacteriana subaguda, se acompañan de temperatura inferior a 38,9 °C. Además, muchas infecciones pueden no asociarse a fiebre, como la enfermedad de Lyme, la osteomielitis y la mayoría de las enfermedades de transmisión sexual. El clínico debe considerar siempre que ciertas infecciones, como las enfermedades de transmisión sexual (cap. 285) o el herpes zóster, aparecen normalmente en huéspedes inmunocompetentes y pueden señalar un mayor riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o una inmunodeficiencia ya establecida.

Fiebre en el ámbito ambulatorio

En el ámbito ambulatorio, un paciente con un cuadro febril agudo representa un problema común y solo de modo infrecuente supone un reto diagnóstico enigmático. En la mayoría de los casos, una enfermedad febril se acompaña de síntomas y signos de localización que sugieren un diagnóstico específico. Por ejemplo, la presencia de un eritema en la pierna, dolor y fiebre en un paciente con tiña del pie o una incisión del injerto de la vena safena sugiere inmediatamente celulitis por estreptococos. Varias enfermedades se asemejan a la celulitis infecciosa.[3] Si el paciente ha tenido un comienzo gradual y no tiene aspecto tóxico, basta con la observación clínica y seguimiento. Un paciente con aspecto tóxico exhibe por lo general taquipnea y ansiedad o confusión que acompañan a los signos de localización y se deben efectuar inmediatamente varios estudios diagnósticos centrados en los datos clínicos y considerar si requiere hospitalización. Cuando un paciente tiene fiebre y solo síntomas constitucionales inespecíficos, puede ser más difícil abordar el problema en una única visita clínica ambulatoria. En una situación así, se debe intentar un equilibrio entre la observación y la investigación.

Fiebre en los pacientes hospitalizados

La fiebre y la leucocitosis son probablemente los principales parámetros clínicos para la evaluación de las infecciones potenciales en los pacientes hospitalizados. Sin embargo, aproximadamente el 10% de las bacteriemias nosocomiales se produce sin fiebre y las infecciones asociadas con los cuidados médicos se producen sin fiebre en una proporción sustancial de pacientes que tienen una edad avanzada o comorbilidades significativas. La mayoría de los casos de fiebre asociada al hospital representa una infección nosocomial, que típicamente afecta a las vías respiratorias bajas, al aparato urinario o a heridas quirúrgicas (tabla 280-2). Algunas causas importantes de fiebre nosocomial pueden no verse acompañadas de síntomas o signos de localización

booksmedicos.org

TABLA 280-2 CAUSAS SELECCIONADAS DE FIEBRE ASOCIADA A LA HOSPITALIZACIÓN

FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
INFECCIOSAS	**INFECCIOSAS**
Aparato urinario	Absceso intraabdominal
Catéter vascular	Endometritis
Enterocolitis por *Clostridium difficile*	Enfermedad del aparato biliar
Herida quirúrgica	Mediastinitis
Neumonía	Sinusitis
NO INFECCIOSAS	**NO INFECCIOSAS**
Fiebre inducida por fármacos	Gota
Hematoma	Infarto de miocardio
Postoperatorio inmediato	Infarto de órgano
Reacción transfusional	Insuficiencia suprarrenal
Tromboembolia venosa	Pancreatitis

fácilmente discernibles. La colitis inducida por antibióticos secundaria a *Clostridium difficile* (cap. 296) está aumentando en prevalencia y puede caracterizarse por una diarrea escasa o nula. Es probablemente la causa más común de una reacción leucemoide en pacientes hospitalizados. Otros procesos intraabdominales que afectan al sistema hepatobiliar, el infarto intestinal, la perforación visceral o los abscesos pueden ocasionar escasos síntomas o signos de localización.

Dada la mayor gravedad de la enfermedad y de las comorbilidades en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), es lógico que la fiebre y la infección sean más frecuentes aquí que en otra parte. Recientemente se ha observado que la infección se halla presente en más del 80% de los pacientes febriles de la UCI, aunque pueden coexistir causas infecciosas y no infecciosas de la misma. De hecho, la isquemia o la desvitalización del tejido ocasiona una respuesta inflamatoria similar a la causada por la infección. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con infarto miocárdico agudo presenta una temperatura entre 38 y 38,5 °C en los 2-3 días siguientes al infarto. Del mismo modo, los pacientes con trombosis venosa profunda y embolia pulmonar tienen una temperatura en un intervalo similar, sobre todo en los 3 primeros días después del diagnóstico. Igualmente, un tercio o más de los pacientes con accidentes cerebrovasculares tiene fiebre, que es también una consecuencia común de la hemorragia subaracnoidea o intracerebral y del hematoma subdural, sobre todo en las 72 h posteriores al incidente.[4] La fiebre en tales casos puede ser consecuencia del daño en el hipotálamo o de aspiración pulmonar secundaria a la obnubilación. Deben considerarse las causas yatrógenas de la fiebre. Puede haber fiebre y escalofríos hasta en un cuarto de los pacientes que reciben transfusiones plaquetarias, aunque la frecuencia es mucho menor con otros hemoderivados.

ENFOQUE SINDRÓMICO

Fiebre y exantema

El planteamiento sindrómico resulta de suma utilidad para estrechar la multitud de causas posibles en un paciente con sospecha de infección. En esta evaluación hay que superponer dos planteamientos, y ambos son clave para reconocer los patrones. El clínico debe ser conocedor de: 1) el diagnóstico diferencial de un tipo de lesión particular observado, y 2) la constelación de hallazgos producidos por los diversos patógenos. Dada la variedad de manifestaciones posibles y los síntomas y signos que con frecuencia se superponen, ninguno por separado es suficiente, y ambos siguen siendo elementos clave para llegar a un diagnóstico probable. Además, la fiebre y los signos asociados tales como exantema, linfoadenopatía o ictericia, pueden deberse a enfermedades sistémicas no infecciosas, así como a infecciosas. Por ejemplo, puede haber vasculitis leucocitoclástica y fiebre en la meningococemia, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y la hepatitis C, pero también puede observarse en enfermedades inflamatorias no infecciosas. Igualmente, la fiebre y las adenopatías pueden deberse a un linfoma, así como a la enfermedad por arañazo de gato.

Un exantema evidente puede llevar al reconocimiento inmediato de un patógeno concreto (cap. 441), pero con frecuencia hay un diagnóstico diferencial más amplio que debe ser contemplado. El clínico debe reconocer el tipo o los tipos de lesiones cutáneas presentes, la distribución del exantema y la progresión cronológica con respecto al comienzo de la fiebre y de otros síntomas (tabla 280-3). Las variaciones morfológicas en las lesiones cutáneas facilitan el diagnóstico diferencial. Con frecuencia se observan exantemas maculopapulares en la enfermedad viral, las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos y en enfermedades mediadas por inmunocomplejos. Algunas de las causas virales más comunes incluyen a numerosos enterovirus, pero también pueden observarse lesiones similares en los cuadros causados por el virus de la hepatitis B y del Nilo Occidental. El eritema multiforme, un subgrupo de exantema maculopapular, parece que es la consecuencia de una variedad de infecciones virales o de erupciones medicamentosas (cap. 440). Puede tener un espectro de enfermedad que va desde un cuadro benigno al complejo del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica potencialmente mortal.

TABLA 280-3 INFECCIONES SELECCIONADAS CON FIEBRE Y EXANTEMA

ETIOLOGÍA	MÁCULAS, PÁPULAS	VESÍCULAS, AMPOLLAS	PETEQUIAS, PÚRPURAS
BACTERIAS			
Borrelia burgdorferi	+ (anular)		
Neisseria meningitidis			+
Rickettsia rickettsii	+		+
Treponema pallidum	+ (secundaria)		
Vibrio vulnificus		+	
HONGOS Y MICOBACTERIAS			
Enfermedad diseminada	+ (nodular)		
PROTOZOOS			
Plasmodium falciparum			+
VIRUS			
Enterovirus	+	+	+
Epstein-Barr	+		+
Fiebre hemorrágica			+
Herpes		+	
VIH	+		

TABLA 280-4 FIEBRE Y EXANTEMA DE LAS PALMAS DE LAS MANOS Y DE LAS PLANTAS DE LOS PIES

Endocarditis bacteriana subaguda
Enfermedad mano-pie-boca
Eritema multiforme
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas
Infección por *Neisseria*
Infección por *Streptobacillus moniliformis*
Infección por virus varicela-zóster
Sífilis (secundaria)
Síndrome de shock tóxico

El virus del herpes simple es quizá la causa más frecuente de eritema multiforme. Aunque los fármacos son el principal factor precipitante para el complejo del síndrome de Stevens-Johnson/síndrome de necrólisis epidérmica tóxica, también se ha asociado a *M. pneumoniae*. La evolución de los signos cutáneos en el tiempo puede dar pistas sobre la etiología; por ejemplo, las lesiones eritematosas maculopapulares que blanquean a la presión pueden evolucionar más tarde a petequias, como se observa en la meningococemia, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y el dengue. La sífilis secundaria puede manifestarse por lesiones cutáneas con una multitud de morfologías. En ocasiones, muchas manifestaciones diferentes pueden producirse simultáneamente en el mismo paciente. La mayoría de los exantemas vesiculoampollosos de la piel están mediados inmunológicamente. Las pocas infecciones que manifiestan estas erupciones abarcan a los virus del herpes simple y de la varicela-zóster, y enterovirus tales como virus ECHO y de Coxsackie. Los poxvirus, que también pueden causar exantema, son mucho menos frecuentes o se asocian con bioterrorismo. Las pústulas o vesículas que contienen leucocitos suelen asociarse con psoriasis o infecciones por *Pseudomonas, Staphylococcus* o *Neisseria*. El exantema bulloso en presencia de sepsis sugiere una celulitis estreptocócica grave o fascitis necrosante, impétigo estafilocócico o infecciones por *Vibrio*.

Las erupciones petequiales y purpúricas se deben a extravasación de los eritrocitos y deben siempre ponernos en alerta sobre una enfermedad potencialmente grave. Los patógenos más comunes que crean tales lesiones son *Neisseria meningitidis, Rickettsia* y *Capnocytophaga canimorsus,* pero se pueden observar con una variedad de otros patógenos, como *Staphylococcus aureus,* estreptococos del grupo B y otros bacilos gramnegativos. También puede observarse un exantema petequial con enterovirus y fiebres hemorrágicas virales. Las causas más comunes de petequias no atribuibles a infecciones son trombocitopenia y vasculitis.

La presencia de fiebre y de erupción que afecta a las palmas de las manos y a las plantas de los pies permite estrechar el diagnóstico diferencial (tabla 280-4). Además del eritema difuso en enfermedades tales como el síndrome del shock tóxico, en los pacientes con exantema maculopapular que afecte a estas áreas se deben considerar otras enfermedades como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la sífilis secundaria, la enfermedad de boca-mano-pie, infecciones por *Neisseria* y la fiebre por mordedura de rata.

Las lesiones nodulares en la piel pueden ser de naturaleza no infecciosa, como las que se ven en las neoplasias malignas o con ciertos medicamentos (p. ej., sulfamidas), o infecciosas, como se observa en una variedad de enfermedades inflamatorias. Las micobacterias atípicas y los hongos diseminados producen con frecuencia nódulos cutáneos. Los nódulos dolorosos a la palpación del eritema nudoso suelen estar agrupados y localizados en la región pretibial, pero pueden ser solitarios o aparecer

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en otras partes del cuerpo. Habitualmente no supuran y curan sin dejar cicatrices. Los microorganismos infecciosos son la causa más probable de eritema nudoso. Puede observarse eritema difuso en la escarlatina, el síndrome del shock tóxico, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, produciéndose descamación en la fase tardía de todos estos síndromes. El síndrome de Sweet, una dermatosis neutrofílica febril, representa una reacción de hipersensibilidad precedida con frecuencia por una infección de las vías respiratorias altas

Fiebre y molestias del aparato locomotor

La artritis séptica y la osteomielitis con frecuencia se acompañan de fiebre y de dolor localizado, hinchazón o eritema (cap. 272). La artritis bacteriana séptica en adultos suele manifestarse de modo agudo y afecta a una única articulación grande, como la rodilla, la cadera o el hombro, a menos que la infección haya sido inoculada directamente por un traumatismo o en una intervención quirúrgica. Puede observarse oligoartritis séptica en la endocarditis y en la fiebre por mordedura de rata. La gonorrea diseminada es la causa usual de artritis que afecta a las articulaciones pequeñas de la muñeca, tobillo y dedos, con frecuencia con tenosinovitis. La poliartritis aguda o subaguda puede observarse en varias enfermedades virales, como las infecciones por parvovirus B19 y de la hepatitis B, y en la enfermedad de Lyme, pero es más típica de los trastornos inmunológicos. Las enfermedades reumatológicas tienen generalmente manifestaciones más subagudas, con poliartritis más simétricas. La osteomielitis hematógena en adultos afecta con frecuencia a las vértebras y casi siempre comienza por discitis, con afectación simétrica de las vértebras adyacentes (en oposición a la metástasis maligna, que es asimétrica y no afecta al disco).

La miositis secundaria a clostridios, estreptococos, *Aeromonas* o infecciones mixtas por aerobios y anaerobios suele causar un cuadro séptico agudo con afectación dolorosa y edematosa de la extremidad o el tronco. La piomiositis afecta con frecuencia a músculos profundos como el psoas o los glúteos y suele deberse a *S. aureus*. Puede observarse miositis difusa en la leptospirosis o la toxoplasmosis, y se produce rabdomiólisis en una variedad de infecciones virales y en la legionelosis.

Fiebre y linfoadenopatía o hepatoesplenomegalia

La fiebre y la linfoadenopatía pueden sugerir una variedad de enfermedades, tanto de naturaleza infecciosa como no infecciosa (tabla 280-5). La linfoadenopatía (cap. 168) puede ser regional o generalizada. Puede producirse un aumento de tamaño local con una infección local o en algunas enfermedades sistémicas (p. ej., linfoadenopatía cervical posterior con el virus de Epstein-Barr y otras enfermedades virales). La linfoadenopatía generalizada suele sugerir un trastorno sistémico, que puede ser infeccioso o no infeccioso. Aunque la combinación de fiebre y de linfoadenopatía secundaria a infección es especialmente común durante la infancia, también se observa con frecuencia en adultos. Al igual que en otros síndromes, la adenopatía aguda frente a la crónica inclina el diagnóstico hacia categorías amplias y diferentes de enfermedades. En la adenopatía crónica, la evaluación histopatológica de los ganglios linfáticos hipertrofiados puede apuntar a un diagnóstico concreto. Por ejemplo, la toxoplasmosis o la enfermedad por arañazo de gato pueden diferenciarse fácilmente de la enfermedad micobacteriana o la sarcoidosis.

La fiebre y la hepatoesplenomegalia (cap. 168) pueden proporcionar una pista importante en relación con la causa de una enfermedad febril, que es típicamente una infección o una neoplasia maligna que se origina en la médula ósea o en el sistema reticuloendotelial. La ictericia puede limitar también el diagnóstico diferencial (tabla 280-6). Aparte de las hepatitis virales y de otras enfermedades que afectan principalmente al hígado, muchos patógenos que producen sepsis pueden causar hiperbilirrubinemia.

TABLA 280-5 CAUSAS FRECUENTES DE FIEBRE Y LINFOADENOPATÍA

REGIONALES	GENERALIZADAS
Cervicales	Citomegalovirus
Estreptococos	Hepatitis viral
Infección viral de las vías respiratorias altas	Linfoma
Tuberculosis	Sarcoidosis
Periféricas	Sífilis (secundaria)
Bartonella henselae	Toxoplasmosis
Esporotricosis	VIH
Estreptococos	Virus de Epstein-Barr
Linfoma	
Metástasis neoplásicas	
Virus del herpes	
Inguinales	
Chancroide	
Herpes	
Linfogranuloma venéreo	
Sífilis (primaria)	

METODOLOGÍA EN LA FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

La mayoría de las enfermedades febriles tiene una duración breve, pero la fiebre puede prolongarse durante semanas o meses como parte de una enfermedad infecciosa, un trastorno inflamatorio o una neoplasia oculta. Cuando la fiebre está causada por una infección, el foco infeccioso es una zona que no es fácilmente controlada por las defensas del huésped, lo que lleva a una liberación continuada de citocinas inflamatorias. Igualmente, la implicación de los macrófagos y de los linfocitos en los trastornos inflamatorios da lugar a una producción persistente de citocinas, como sucede en algunas neoplasias. Dada esta vía final común, es fácil comprender que la mayoría de los casos de fiebre de origen desconocido (FOD), definida sin excesivo rigor por una fiebre de una duración superior a las 3 semanas, a pesar de la investigación de rutina, se clasifican en tres grandes categorías.[5,6] Otras dos categorías completan el grueso de las enfermedades con FOD: los casos misceláneos y los casos en los que la fiebre sigue estando sin diagnosticar (tabla 280-7). La proporción de pacientes descritos en cada categoría varía según la localización geográfica, la edad, la duración de la fiebre y el estado inmunitario. A medida que hemos venido disponiendo de métodos más eficaces para el diagnóstico de las infecciones virales y bacterianas y han aparecido mejores estudios serológicos para detectar enfermedades del tejido conjuntivo, así como técnicas de imagen para detectar neoplasias malignas ocultas, la proporción de pacientes con FOD en las dos últimas categorías de misceláneas y no diagnosticados ha crecido en la actualidad hasta un tercio del total en los países desarrollados. Cuanto más persista una enfermedad febril sin un diagnóstico o un tratamiento apropiado, menor probabilidad de que se deba a infección. Se observó en un estudio que solo el 6% de los pacientes que tenían FOD persistente transcurridos 6 meses tenía infección. La mayoría de los casos se resuelve espontáneamente, con una mortalidad menor del 3% a los 5 años.

Las especies bacterianas, especialmente *Mycobacterium tuberculosis,* componen la mayor categoría de infecciones que causan FOD. *M. tuberculosis* y otros patógenos bacterianos que causan FOD se han adaptado para sobrevivir intracelularmente o cambian con frecuencia sus antígenos de superficie, de modo que no son fácilmente erradicadas por las defensas del huésped. Otras infecciones que causan FOD se localizan en abscesos crípticos, especialmente intraabdominales, o residen sobre las válvulas cardíacas, donde queda mitigada la respuesta inflamatoria. Las infecciones virales persistentes constituyen un subgrupo pequeño y menguante de pacientes con FOD porque las técnicas modernas detectan más fácilmente la infección por el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y otros. Entre los patógenos que probablemente se caracterizan inicialmente por fiebre aislada, el citomegalovirus es la causa más frecuente de la mononucleosis en los adultos, y el paludismo es una causa frecuente de fiebre en los viajeros que vuelven a su país.

TABLA 280-6 ETIOLOGÍA INFECCIOSA FRECUENTE DE FIEBRE E ICTERICIA

Absceso hepático
Colangitis
Fiebre amarilla
Hepatitis viral
Leptospirosis
Paludismo
Sepsis bacteriana

TABLA 280-7 FRECUENCIA DE ENFERMEDADES FEBRILES CRÓNICAS SELECCIONADAS

INFECCIÓN, 25-50%	NEOPLASIAS MALIGNAS, 20-30%	ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONJUNTIVO, 15-30%	MISCELÁNEA, 10-20%	NO DIAGNOSTICADA, 10-30%
Absceso oculto	Carcinomatosis	Arteritis temporal	Embolia pulmonar	
Citomegalovirus	Leucemia	Artritis reumatoide	Enfermedad intestinal inflamatoria	
Endocarditis	Linfoma	Enfermedad de Still	Fiebre inducida por fármacos	
Intraabdominal	Tumor local	Lupus eritematoso sistémico	Hepatitis granulomatosa	
Micosis		Panarteritis nudosa	Pancreatitis	
Tuberculosis				

booksmedicos.org

Un tumor maligno puede dar lugar a fiebre persistente por producción de citocinas inflamatorias, necrosis, o por la presencia de una infección que lo complica. Las neoplasias malignas que con mayor frecuencia se manifiestan en forma de FOD son los linfomas y las leucemias y los tumores sólidos con metástasis hepáticas. Los procesos inflamatorios, como los trastornos del tejido conjuntivo, pueden llevar a inflamación tisular que produce fiebre como característica sobresaliente de la enfermedad. En una serie reciente, la enfermedad de Still (cap. 261) era el trastorno reumatológico principal que se manifestaba en forma de FOD. La arteritis temporal y la polimialgia reumática (cap. 271) se observan casi exclusivamente en pacientes de más de 50 años. El lupus eritematoso sistémico (cap. 266) sigue siendo una causa ocasional de FOD, especialmente si se manifiesta de modo atípico.

La categoría miscelánea de FOD abarca varias categorías de enfermedades dispares. Enfermedades granulomatosas como la hepatitis granulomatosa, la enfermedad de Crohn o la sarcoidosis pueden estimular respuestas inmunitarias celulares que dan lugar a fiebre. La hepatitis granulomatosa estaba presente hasta en el 6% de los casos de los National Institutes of Health con fiebre de duración superior a 6 meses. La pancreatitis crónica puede, en ocasiones, causar FOD, al igual que la embolia pulmonar recurrente.

La fiebre inducida por fármacos (tabla 280-8) puede ser la única manifestación de un efecto medicamentoso adverso hasta en el 5% de los casos con hipersensibilidad medicamentosa. Es importante reconocer la fiebre de origen medicamentoso para evitar pruebas complementarias, tratamientos adicionales o una hospitalización prolongada.[7] En muchos casos no se comprenden a fondo los mecanismos por los que los fármacos causan fiebre. Estos fenómenos pueden ser consecuencia de reacciones de hipersensibilidad, alteración de la homeostasis termorreguladora relacionada directamente con la administración de los fármacos o con la acción farmacológica de un fármaco, o una reacción idiosincrásica. Las reacciones de hipersensibilidad suelen estar acompañadas por exantema o enantema, disfunción hepática, renal o pulmonar, además de la fiebre. Los antimicrobianos parecen ser la causa más común de fiebre medicamentosa y son responsables de aproximadamente un tercio de los episodios en algunos estudios. Los β-lactámicos y las sulfamidas son responsables de la mayoría de los casos porque se encuentran entre los antimicrobianos administrados con mayor frecuencia. Los antiepilépticos son también causas comunes de fiebre medicamentosa secundaria a reacciones de hipersensibilidad. Es posible una alteración de la termorregulación con una variedad de fármacos, incluidos los que tienen actividad anticolinérgica, como las fenotiacinas y los antidepresivos tricíclicos. Simpaticomiméticos como las anfetaminas y la cocaína pueden también causar fiebre. La propia administración de fármacos puede causar fiebre si el vehículo del fármaco está contaminado con pirógenos exógenos o si se produce una flebitis química. Parece que algunos fármacos tienen propiedades pirógenas intrínsecas, como la anfotericina B y la bleomicina. Otros causan fiebre como consecuencia de su actividad farmacológica, como el interferón α o la interleucina 2. Se produce el caso paralelo con antibióticos cuando ocurre una rápida lisis de espiroquetas u otras bacterias, fenómeno que se conoce como reacción de Jarisch-Herxheimer. Las reacciones febriles idiosincrásicas inducidas por fármacos abarcan a la hipertermia maligna, el síndrome neuroléptico maligno y el síndrome serotoninérgico (cap. 434). Entre los fármacos implicados en estas reacciones están, entre otros, los anestésicos inhalatorios, fármacos que disminuyen la concentración de dopamina en el sistema nervioso central e inhibidores de la recaptación de serotonina. La fiebre medicamentosa suele ser un diagnóstico de exclusión. Ni la duración de la exposición al fármaco antes del comienzo de la fiebre, ni el aspecto clínico del paciente, ni el patrón de la fiebre son particularmente útiles. La eliminación de un fármaco, uno cada vez, comenzando con el que tenga mayor probabilidad de estar implicado, es el medio habitual para identificar el fármaco etiológico. La fiebre cede una vez ha sido eliminado el fármaco del organismo, por lo general en los 3-4 días después de haber suspendido su administración.

TABLA 280-8 FÁRMACOS QUE INDUCEN FIEBRE

FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
ANTIMICROBIANOS	
Anfotericina B	Clindamicina
β-lactámicos	Fluoroquinolonas
Sulfamidas	Rifampicina
CARDIOVASCULARES	
Procainamida	Diltiacem
Quinidina	Hidralacina
SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Carbamacepina	Haloperidol
Fenitoína	Inhibidores de la recaptación de serotonina
OTROS	
Bleomicina	Alopurinol
Interferón α	Cimetidina
Interleucina 2	Tacrolimús

Los estudios diagnósticos de laboratorio y de imagen deben elegirse en función de la información derivada de la anamnesis y la exploración física. Pueden consistir en un hemograma completo y en determinaciones bioquímicas, velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva, hemocultivos y pruebas de anticuerpos (anticuerpos antinucleares, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, VIH), así como radiografías de tórax y tomografía computarizada de abdomen.[8] La tomografía por emisión de positrones con 18-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG-PET) también es útil en casos difíciles.[9] A pesar de que la atención reciente se ha centrado en las enfermedades infecciosas «emergentes», sigue siendo más probable que la causa de la FOD sea un patógeno habitual que se presenta de forma atípica.

TRATAMIENTO INICIAL ANTE LA SOSPECHA DE INFECCIÓN EN EL ÁMBITO AMBULATORIO

Un paciente con fiebre aguda en un contexto ambulatorio supone un problema común, pero con frecuencia exigente en el diagnóstico. En la mayoría de los casos la anamnesis y la exploración física ponen de manifiesto pistas diagnósticas y pueden guiar la toma de decisiones sobre los estudios diagnósticos o el tratamiento. Un problema más difícil es el que se produce cuando la fiebre aparece sin síntomas de localización o se acompaña solamente de síntomas inespecíficos como malestar o anorexia. Afortunadamente, tales enfermedades febriles agudas indiferenciadas son en su mayoría benignas y se resuelven espontáneamente en 1-2 semanas sin que se haya efectuado un diagnóstico específico. En tales casos no está justificada una evaluación adicional más allá de la consulta inicial. Si los síntomas persisten, se deben repetir la anamnesis y la exploración física buscando pistas previamente no detectadas y nuevos hallazgos físicos. Podría requerirse la realización de estudios de laboratorio.

En pacientes con tos de menos de 3 semanas, la evaluación debe centrarse en descartar trastornos graves. La normalidad de las constantes vitales y de la exploración del tórax descartan de modo eficaz la mayoría de los casos de neumonía. Tal enfermedad con tos está causada por patógenos virales en más del 90% de los casos. No solo son ineficaces los antibióticos en tales pacientes, sino que el tratamiento antimicrobiano no previene complicaciones bacterianas tales como la neumonía. La presencia de esputo y sus características no son de utilidad para diferenciar las infecciones bacterianas de las virales. Los adultos con tos prolongada que dura más de 3 semanas o con episodios recurrentes deben ser evaluados en busca de hiperreactividad de las vías respiratorias, reflujo gastroesofágico y otras enfermedades. Las infecciones que rara vez causan tos prolongada abarcan a las causadas por *Bordetella pertussis, M. pneumoniae* y *Chlamydophila pneumoniae.* Los clínicos, en este caso, deben solicitar una radiografía torácica, tratar la exacerbación de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (fiebre, leucocitosis y esputo purulento) en caso de que esté presente, tratar una infección bacteriana confirmada y dirigir el tratamiento frente a una causa subyacente específica u otras causas.

Los síntomas y signos de la faringitis consisten en fiebre, exudados amigdalinos, linfoadenopatías cervicales anteriores dolorosas y ausencia de tos. En caso de que haya menos de dos de estos criterios, el paciente debe ser tratado como si la causa fuera una faringitis viral. Con dos o más de estos criterios se debe considerar la obtención de una prueba rápida de antígeno estreptocócico.[10] Dada la baja incidencia de infección estreptocócica y de fiebre reumática aguda en adultos, una prueba rápida negativa sola es suficiente para descartar una infección por *Streptococcus pyogenes.* Si, por otra parte, la prueba antigénica es positiva, el paciente puede ser tratado con un β-lactámico si no es alérgico. El 90% de los casos de faringitis en los adultos tienen un origen viral. En un paciente con síntomas de infección de las vías respiratorias altas y exudado nasal mucopurulento de menos de 10 días de duración, las secreciones nasales purulentas no predicen infección bacteriana. La mayoría de los casos de rinosinusitis aguda vistos en el ámbito ambulatorio se debe a una infección viral no complicada de las vías respiratorias altas.[A1] Si ha habido síntomas durante más de 10 días sin mejoría o si hay síntomas específicos de sinusitis de cualquier duración (exudado nasal purulento de 3-4 días de duración, dolor y presión facial unilateral, dolor de muelas del maxilar superior, o empeoramiento de los síntomas después de una mejoría inicial), se debe considerar el empleo de amoxicilina o de otro β-lactámico con la administración de otras clases de antimicrobianos en el paciente alérgico a la penicilina. La mayoría de las variables clínicas no se ven afectadas negativamente por retrasar los antibióticos en infecciones de vías respiratorias superiores.[A2]

Debe sospecharse neumonía extrahospitalaria (cap. 97) en pacientes con tos, producción de esputo o disnea, especialmente si se acompaña de fiebre y de alteración de los sonidos respiratorios. Se ha de realizar una radiografía torácica para confirmar el diagnóstico. El sitio inicial en donde atender al paciente es la decisión inmediata más importante. Por lo general, es suficiente la atención ambulatoria en los pacientes menores de 50 años sin enfermedad cardiopulmonar, sin comorbilidades (como neoplasias malignas, insuficiencia cardíaca, diabetes, hospitalización en el último año) y ausencia de hallazgos en la exploración física tales como alteración del estado mental, pulso de 125 latidos/min o más, o una frecuencia respiratoria de 30/min o mayor. Las guías recientes elaboradas por la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America sugieren la administración de un β-lactámico, un macrólido o doxiciclina. Se deben utilizar fluoroquinolonas en los pacientes ambulatorios solo cuando haya fracasado el tratamiento de primera línea, cuando se padezca una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

enfermedad subyacente significativa o cuando el paciente tenga alergia conocida a uno de los fármacos de primera línea.

Las infecciones de la piel y de tejidos blandos están causadas en su mayor parte por estreptococos, y una minoría se deben a *S. aureus*, y rara vez a otras bacterias cuya presencia puede ser sugerida por consideraciones epidemiológicas (p. ej., bañarse en agua dulce, en donde *Aeromonas* puede ser el patógeno). Puede haber dolor durante 12 h o más antes de que se observe discromía cutánea. La formación de un forúnculo o de un absceso debe hacer pensar inmediatamente en *S. aureus* y, rara vez, en el grupo *Streptococcus anginosus*. La incisión y el drenaje pueden ser todo lo requerido para un absceso cutáneo, aunque el fenotipo virulento de *S. aureus* extrahospitalario resistente a meticilina que se ha extendido tan rápidamente puede requerir además tratamiento antimicrobiano. La bursitis séptica es casi siempre debida a *S. aureus*, y la bolsa infectada debe ser aspirada y drenada, además de administrar antibióticos (cap. 272).

Las infecciones gastrointestinales pueden ser debidas a toxinas ingeridas, virus o, con menor frecuencia, bacterias con o sin producción asociada de toxinas. El planteamiento apropiado depende de las consideraciones relacionadas con el entorno epidemiológico, como un almacenamiento inapropiado de alimentos, viajes al extranjero o contacto con otra persona enferma (cap. 283). Los síntomas de cistitis en una mujer joven sexualmente activa pueden ser tratados con antibióticos empíricos, pero cuando hay fiebre y dolor en el costado y la paciente tiene náuseas, puede requerirse la consideración de ingreso hospitalario para una estancia breve o una dosis intravenosa inicial de antibióticos (cap. 284). También se debe considerar la posibilidad de enfermedad inflamatoria pélvica.

En la evaluación inicial de un paciente con fiebre persistente más crónica, la anamnesis detallada, más la exploración física, desempeñan un papel primordial para aportar pistas diagnósticas importantes que dirijan una investigación más detallada. El objetivo inicial es caracterizar la enfermedad de modo exacto, además de sonsacar factores importantes del huésped y epidemiológicos. Es necesaria una revisión cuidadosa de los distintos órganos y sistemas para comprender la extensión de la afectación, así como determinar la existencia de afecciones médicas previas. La exploración debe ser más amplia que en una enfermedad febril aguda con síntomas y signos de localización. Las pruebas de laboratorio pueden también desempeñar un papel importante para guiar una investigación posterior. Las evaluaciones repetidas constituyen más la regla que la excepción en estos casos.

Debe desaconsejarse la instauración de un tratamiento empírico en los pacientes febriles sin riesgo inminente de afectación clínica grave o de muerte, ya que esto puede impedir llegar a un diagnóstico apropiado para instaurar el tratamiento definitivo. La procalcitonina, precursora de la calcitonina, es un reactivo de fase aguda más probablemente elevado en infecciones bacterianas que en las virales, y su uso reduce los antibióticos innecesarios en ciertas situaciones, como las infecciones respiratorias.[A3] No obstante, diferencia con dificultad la inflamación sistémica séptica de la no séptica (sensibilidad, 71%; especificidad, 71%; curva de característica operativa del receptor, 0,63),[11] por lo que parece menos útil en tal contexto.[A4]

TRATAMIENTO INICIAL ANTE LA SOSPECHA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL

La determinación de la naturaleza de una enfermedad febril en los pacientes hospitalizados debe tener en cuenta al huésped, el contexto y la cronología de los traumatismos recientes o el tipo y la duración de la cirugía, además del planteamiento general para los pacientes ambulatorios. Para guiar la evaluación puede ser de utilidad una regla mnemotécnica clásica. La regla mnemotécnica de las seis *w* (*wind, water, wound, walk, wonder drug* y *what we did*) puede ayudar a la evaluación. «*Wind*» («viento») hace referencia a la aparición de fiebre en las primeras 24 h después de la cirugía, cuando no es usual tener una infección. La fiebre en este momento parece estar relacionada con el anestésico, con una atelectasia o con el traumatismo quirúrgico. Las únicas bacterias que causan infecciones significativas en las primeras 24 h después de la cirugía son *S. pyogenes* y el género *Clostridium*, ambos infrecuentes en el paciente hospitalario típico. La palabra «*water*» («agua») hace referencia a una infección urinaria que se produce después del tercer día del sondaje. Dado que casi todas las infecciones nosocomiales del aparato urinario se dan en pacientes con sondas urinarias permanentes o en los que han sido sometidos a instrumentación urológica, se debe efectuar un análisis de orina o un urocultivo (o ambos) de modo rutinario solo en los pacientes febriles con tales factores de riesgo. Hay una elevada prevalencia de bacteriuria en pacientes que han sido sondados durante 3 o más días, y hay una incidencia relativamente baja de infección verdadera atribuible a bacteriuria. Las infecciones de la herida (*«wound»*) se producen comúnmente a los 5-7 días del postoperatorio, tanto si se refiere a la incisión quirúrgica como a dehiscencia de las anastomosis gastrointestinales. Algunas de las tasas más elevadas de infecciones de piel y de tejidos blandos de la base de datos de la National Nosocomial Infection Surveillance se observan en los procedimientos gastrointestinales. *C. difficile* productor de toxinas es la única infección gastrointestinal nosocomial significativa observada en pacientes hospitalizados, de modo que no se requiere hacer rutinariamente un cultivo de heces. La palabra «*walk*» («paseo») hace referencia a una posible embolia pulmonar en alguien que no ha recibido profilaxis apropiada o que de otro modo se halla en riesgo de trombosis. La fiebre inducida por un «*wonder drug*» («medicamento milagroso») se observa típicamente después de aproximadamente 7-10 días de su utilización si el paciente no tiene ya alergia a dicha medicación, en cuyo caso recurre inmediatamente. Una excepción a esta regla es el sulfametoxazol, en el que aproximadamente la mitad de las reacciones de hipersensibilidad se producen en los 3 días siguientes al comienzo de su utilización. Por último, la expresión «*what we did*» («lo que hicimos») alerta al clínico de la posibilidad de una infección yatrógena, como la bacteriemia relacionada con un catéter intravenoso.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el tratamiento inicial de los pacientes con enfermedades febriles requiere respuestas a varias preguntas. En primer lugar, ¿es más probable que la enfermedad sea infecciosa o que se relacione con otro proceso? Un empleo excesivo de antibióticos en los casos en los que no están justificados, como las infecciones virales o las colágenovasculares, puede causar una reacción adversa además de contribuir a un aumento mundial de la resistencia a los antimicrobianos. Sin embargo, un antibiótico empleado empíricamente es apropiado en muchos casos de fiebre y de signos que localizan la infección bacteriana. En segundo lugar, el clínico debe valorar rápidamente la gravedad de la enfermedad y si tiene probabilidad de causar daño orgánico significativo o incluso la muerte. En un paciente febril con signos de sepsis, el clínico debe decidir con premura qué tratamiento específico está indicado porque el retraso en el comienzo del tratamiento antimicrobiano se ha correlacionado con un aumento de la morbilidad y de la mortalidad.[12] Por último, es preciso que el clínico determine si está justificado un tratamiento únicamente sintomático, incluida la administración de antipiréticos.

La prevalencia prácticamente universal de respuestas adaptativas febriles a los ataques microbianos sugiere que la fiebre supone un beneficio neto para el huésped. Además de los estudios clínicos que correlacionan la elevación de la temperatura central con una mejoría del pronóstico durante la infección, las investigaciones de los principales mediadores endógenos han aportado pruebas de un efecto protector de las citocinas pirógenas. Aunque la utilización de antipiréticos es una práctica generalizada y sumamente implantada, el beneficio real de la disminución de la temperatura en los pacientes febriles es incierto. El tratamiento antipirético no protege frente a la recurrencia de las convulsiones febriles infantiles, ni se ha determinado la proporción entre riesgos y beneficios en los pacientes con trastornos cardiopulmonares o subyacentes de otro tipo. En resumen, la fiebre no suele ser nociva y los antipiréticos pueden enturbiar el cuadro clínico al amortiguarla, aunque sus efectos antiinflamatorios suelen ser beneficiosos.[A5]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD006089.

A2. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ*. 2014;348:g1606.

A3. Long W, Li LJ, Huang GZ, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit Care*. 2014;18:471.

A4. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:1102-1110.

A5. Jefferies S, Weatherall M, Young P, et al. The effect of antipyretic medications on mortality in critically ill patients with infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc*. 2011;13:125-131.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

281

ABORDAJE DE LA FIEBRE Y LA SOSPECHA DE INFECCIÓN EN EL HUÉSPED INMUNODEPRIMIDO

KIEREN A. MARR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Este capítulo se centra en la metodología de actuación ante la sospecha de infección en huéspedes inmunodeprimidos.[1] Hay numerosas alteraciones, como quemaduras, enfermedades críticas e inmunodeficiencias hereditarias (por citar solo algunas),

booksmedicos.org

enfermedad subyacente significativa o cuando el paciente tenga alergia conocida a uno de los fármacos de primera línea.

Las infecciones de la piel y de tejidos blandos están causadas en su mayor parte por estreptococos, y una minoría se deben a *S. aureus*, y rara vez a otras bacterias cuya presencia puede ser sugerida por consideraciones epidemiológicas (p. ej., bañarse en agua dulce, en donde *Aeromonas* puede ser el patógeno). Puede haber dolor durante 12 h o más antes de que se observe discromía cutánea. La formación de un forúnculo o de un absceso debe hacer pensar inmediatamente en *S. aureus* y, rara vez, en el grupo *Streptococcus anginosus*. La incisión y el drenaje pueden ser todo lo requerido para un absceso cutáneo, aunque el fenotipo virulento de *S. aureus* extrahospitalario resistente a meticilina que se ha extendido tan rápidamente puede requerir además tratamiento antimicrobiano. La bursitis séptica es casi siempre debida a *S. aureus*, y la bolsa infectada debe ser aspirada y drenada, además de administrar antibióticos (cap. 272).

Las infecciones gastrointestinales pueden ser debidas a toxinas ingeridas, virus o, con menor frecuencia, bacterias con o sin producción asociada de toxinas. El planteamiento apropiado depende de las consideraciones relacionadas con el entorno epidemiológico, como un almacenamiento inapropiado de alimentos, viajes al extranjero o contacto con otra persona enferma (cap. 283). Los síntomas de cistitis en una mujer joven sexualmente activa pueden ser tratados con antibióticos empíricos, pero cuando hay fiebre y dolor en el costado y la paciente tiene náuseas, puede requerirse la consideración de ingreso hospitalario para una estancia breve o una dosis intravenosa inicial de antibióticos (cap. 284). También se debe considerar la posibilidad de enfermedad inflamatoria pélvica.

En la evaluación inicial de un paciente con fiebre persistente más crónica, la anamnesis detallada, más la exploración física, desempeñan un papel primordial para aportar pistas diagnósticas importantes que dirijan una investigación más detallada. El objetivo inicial es caracterizar la enfermedad de modo exacto, además de sonsacar factores importantes del huésped y epidemiológicos. Es necesaria una revisión cuidadosa de los distintos órganos y sistemas para comprender la extensión de la afectación, así como determinar la existencia de afecciones médicas previas. La exploración debe ser más amplia que en una enfermedad febril aguda con síntomas y signos de localización. Las pruebas de laboratorio pueden también desempeñar un papel importante para guiar una investigación posterior. Las evaluaciones repetidas constituyen más la regla que la excepción en estos casos.

Debe desaconsejarse la instauración de un tratamiento empírico en los pacientes febriles sin riesgo inminente de afectación clínica grave o de muerte, ya que esto puede impedir llegar a un diagnóstico apropiado para instaurar el tratamiento definitivo. La procalcitonina, precursora de la calcitonina, es un reactivo de fase aguda más probablemente elevado en infecciones bacterianas que en las virales, y su uso reduce los antibióticos innecesarios en ciertas situaciones, como las infecciones respiratorias.[A3] No obstante, diferencia con dificultad la inflamación sistémica séptica de la no séptica (sensibilidad, 71%; especificidad, 71%; curva de característica operativa del receptor, 0,63),[11] por lo que parece menos útil en tal contexto.[A4]

TRATAMIENTO INICIAL ANTE LA SOSPECHA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL

La determinación de la naturaleza de una enfermedad febril en los pacientes hospitalizados debe tener en cuenta al huésped, el contexto y la cronología de los traumatismos recientes o el tipo y la duración de la cirugía, además del planteamiento general para los pacientes ambulatorios. Para guiar la evaluación puede ser de utilidad una regla mnemotécnica clásica. La regla mnemotécnica de las seis *w* (*wind, water, wound, walk, wonder drug* y *what we did*) puede ayudar a la evaluación. «*Wind*» («viento») hace referencia a la aparición de fiebre en las primeras 24 h después de la cirugía, cuando no es usual tener una infección. La fiebre en este momento parece estar relacionada con el anestésico, con una atelectasia o con el traumatismo quirúrgico. Las únicas bacterias que causan infecciones significativas en las primeras 24 h después de la cirugía son *S. pyogenes* y el género *Clostridium*, ambos infrecuentes en el paciente hospitalario típico. La palabra «*water*» («agua») hace referencia a una infección urinaria que se produce después del tercer día del sondaje. Dado que casi todas las infecciones nosocomiales del aparato urinario se dan en pacientes con sondas urinarias permanentes o en los que han sido sometidos a instrumentación urológica, se debe efectuar un análisis de orina o un urocultivo (o ambos) de modo rutinario solo en los pacientes febriles con tales factores de riesgo. Hay una elevada prevalencia de bacteriuria en pacientes que han sido sondados durante 3 o más días, y hay una incidencia relativamente baja de infección verdadera atribuible a bacteriuria. Las infecciones de la herida (*«wound»*) se producen comúnmente a los 5-7 días del postoperatorio, tanto si se refiere a la incisión quirúrgica como a dehiscencia de las anastomosis gastrointestinales. Algunas de las tasas más elevadas de infecciones de piel y de tejidos blandos de la base de datos de la National Nosocomial Infection Surveillance se observan en los procedimientos gastrointestinales. *C. difficile* productor de toxinas es la única infección gastrointestinal nosocomial significativa observada en pacientes hospitalizados, de modo que no se requiere hacer rutinariamente un cultivo de heces. La palabra «*walk*» («paseo») hace referencia a una posible embolia pulmonar en alguien que no ha recibido profilaxis apropiada o que de otro modo se halla en riesgo de trombosis. La fiebre inducida por un «*wonder drug*» («medicamento milagroso») se observa típicamente después de aproximadamente 7-10 días de su utilización si el paciente no tiene ya alergia a dicha medicación, en cuyo caso recurre inmediatamente. Una excepción a esta regla es el sulfametoxazol, en el que aproximadamente la mitad de las reacciones de hipersensibilidad se producen en los 3 días siguientes al comienzo de su utilización. Por último, la expresión «*what we did*» («lo que hicimos») alerta al clínico de la posibilidad de una infección yatrógena, como la bacteriemia relacionada con un catéter intravenoso.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el tratamiento inicial de los pacientes con enfermedades febriles requiere respuestas a varias preguntas. En primer lugar, ¿es más probable que la enfermedad sea infecciosa o que se relacione con otro proceso? Un empleo excesivo de antibióticos en los casos en los que no están justificados, como las infecciones virales o las colágenovasculares, puede causar una reacción adversa además de contribuir a un aumento mundial de la resistencia a los antimicrobianos. Sin embargo, un antibiótico empleado empíricamente es apropiado en muchos casos de fiebre y de signos que localizan la infección bacteriana. En segundo lugar, el clínico debe valorar rápidamente la gravedad de la enfermedad y si tiene probabilidad de causar daño orgánico significativo o incluso la muerte. En un paciente febril con signos de sepsis, el clínico debe decidir con premura qué tratamiento específico está indicado porque el retraso en el comienzo del tratamiento antimicrobiano se ha correlacionado con un aumento de la morbilidad y de la mortalidad.[12] Por último, es preciso que el clínico determine si está justificado un tratamiento únicamente sintomático, incluida la administración de antipiréticos.

La prevalencia prácticamente universal de respuestas adaptativas febriles a los ataques microbianos sugiere que la fiebre supone un beneficio neto para el huésped. Además de los estudios clínicos que correlacionan la elevación de la temperatura central con una mejoría del pronóstico durante la infección, las investigaciones de los principales mediadores endógenos han aportado pruebas de un efecto protector de las citocinas pirógenas. Aunque la utilización de antipiréticos es una práctica generalizada y sumamente implantada, el beneficio real de la disminución de la temperatura en los pacientes febriles es incierto. El tratamiento antipirético no protege frente a la recurrencia de las convulsiones febriles infantiles, ni se ha determinado la proporción entre riesgos y beneficios en los pacientes con trastornos cardiopulmonares o subyacentes de otro tipo. En resumen, la fiebre no suele ser nociva y los antipiréticos pueden enturbiar el cuadro clínico al amortiguarla, aunque sus efectos antiinflamatorios suelen ser beneficiosos.[A5]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD006089.

A2. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ*. 2014;348:g1606.

A3. Long W, Li LJ, Huang GZ, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit Care*. 2014;18:471.

A4. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:1102-1110.

A5. Jefferies S, Weatherall M, Young P, et al. The effect of antipyretic medications on mortality in critically ill patients with infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc*. 2011;13:125-131.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

281

ABORDAJE DE LA FIEBRE Y LA SOSPECHA DE INFECCIÓN EN EL HUÉSPED INMUNODEPRIMIDO

KIEREN A. MARR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Este capítulo se centra en la metodología de actuación ante la sospecha de infección en huéspedes inmunodeprimidos.[1] Hay numerosas alteraciones, como quemaduras, enfermedades críticas e inmunodeficiencias hereditarias (por citar solo algunas),

booksmedicos.org

TABLA 281-1 CUADROS, INTERVENCIONES Y DEFECTOS INMUNITARIOS QUE SE OBSERVAN TÍPICAMENTE EN LOS TRES GRUPOS DE PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

CUADRO SUBYACENTE	INTERVENCIÓN	TIPO DE DEFECTO
Tratamiento de enfermedades neoplásicas (sobre todo neoplasias malignas hematológicas)	Enfermedad subyacente (sin intervención)	Defectos en la producción de células en la médula ósea asociados a inmunidad celular y función fagocítica (p. ej., citopenias asociadas a infiltración de médula ósea con células malignas)
	Quimioterapias citotóxicas	Supresión de la médula ósea; defectos en la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria; brechas en las barreras mucosas (piel, intestino); deterioro del aclaramiento mucociliar; defectos en las funciones de otros órganos (p. ej., riñón, hígado)
Trasplante de células madre hematopoyéticas	Enfermedad subyacente, sin intervención (p. ej., neoplasias malignas hematológicas)	Defectos en la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria; defectos en la cantidad y la función de las células fagocíticas
	Terapia de acondicionamiento citotóxica (± radioterapia corporal total)	Supresión de la médula ósea; defectos en la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria; brechas en las barreras mucosas; defectos en la función orgánica
	Manipulación de células madre (p. ej., purgado de linfocitos T)	Retraso en la implantación celular
	Profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (p. ej., corticoesteroides, inhibidores de la calcineurina, antimetabolitos, antagonistas del TNF-α)	Función defectuosa de las células fagocíticas y disfunción de la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria
Trasplante de órganos sólidos	Enfermedad subyacente, sin intervención (p. ej., diabetes, hepatopatía terminal)	Disfunción orgánica y disfunción inmunitaria miscelánea
	Terapias de inducción (p. ej., corticoesteroides, globulina antilinfocítica, esplenectomía, anticuerpos antiinterleucina 2, anticuerpos anti-CD52, inhibidores de la calcineurina)	Consumo y deterioro de la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria
	Intervención quirúrgica y anatomía alterada	Brecha en las barreras mucosas; defectos en la función orgánica
	Profilaxis y tratamiento del rechazo agudo y crónico (p. ej., corticoesteroides, inhibidores de la calcineurina, antimetabolitos y alquilantes, plasmaféresis, globulina antitimocitos, anticuerpos monoclonales frente a los linfocitos B y T, terapias anticitocinas, bloqueantes de la coestimulación de los linfocitos T)	Función defectuosa de las células fagocíticas y de la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria
Tratamiento de enfermedades colágeno-vasculares y autoinmunitarias	Antiinflamatorios e inmunodepresores (corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la calcineurina, sirolimús, micofenolato de mofetilo)	Función defectuosa de las células fagocíticas y de la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria
	Antimetabolitos y alquilantes	Supresión de la médula ósea y defectos en la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria
	Modificadores de la respuesta inmunitaria biológicos (p. ej., globulina antitimocitos, anticuerpos monoclonales frente a los linfocitos B y T, terapias anticitocinas, bloqueantes de la coestimulación de los linfocitos T)	Función defectuosa de las células fagocíticas y de la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria

TNF = factor de necrosis tumoral.

que afectan al sistema inmunitario y exponen a la persona a riesgo de diferentes infecciones, aunque aquí nos centraremos en los huéspedes que presentan defectos adquiridos de función inmunitaria secundarios a tratamientos médicos, es decir, en los «médicamente inmunodeprimidos». Algunos ejemplos son tratamientos de enfermedades neoplásicas (sobre todo trastornos hematológicos como leucemias y linfomas), trasplante de órganos y tratamiento de enfermedades colágeno-vasculares o autoinmunitarias. El tratamiento de las personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se describe en los capítulos 384 a 395, y un análisis pormenorizado de la inmunodeficiencia primaria se aborda en el 250.

ABORDAJE DEL PACIENTE

El abordaje del paciente inmunodeprimido exige conocimiento detallado del tipo de defecto inmunitario y de los riesgos relacionados. La tabla 281-1 resume a grandes rasgos los defectos generales en las respuestas del huésped y los tipos de trastornos que caracterizan a los grupos de pacientes con inmunodeficiencia de origen médico comentados en el contexto de este capítulo (enfermedades neoplásicas, trasplante y enfermedades autoinmunitarias o colágeno-vasculares). Dado que el tratamiento de muchas de estas alteraciones se torna cada vez más complejo y depende de agentes biológicos que afectan a las respuestas inmunitarias a nivel tanto general como dirigido, el conocimiento de los tratamientos recibidos previamente es fundamental para desarrollar un abordaje informado de la fiebre.

Pacientes con neoplasias malignas

En los pacientes con enfermedades neoplásicas, y sobre todo en las neoplasias hematológicas, el cuadro subyacente influye decisivamente en los riesgos infecciosos. Por ejemplo, el número absoluto de células fagocíticas que pertenecen a la serie de leucocitos polimorfonucleares puede estar disminuido, o bien estar alterada su función en el contexto de neoplasias concretas (p. ej., leucemias agudas o crónicas). En cuadros como la leucemia aguda, donde la morfología y la función de las células son anormales y solo circula una pequeña proporción de células con función normal, los riesgos de infecciones bacterianas están aumentados, incluso en ausencia de terapias citotóxicas. En ciertos cuadros, como la leucemia linfocítica crónica, puede haber defectos cuantitativos de los factores humorales que tienen una importancia crítica en la defensa del huésped, como la inmunoglobulina G circulante y la inmunoglobulina M, los anticuerpos inmunoglobulina A secretores y componentes de la cascada del complemento que pueden lisar directamente algunas bacterias. Otro componente de la población de células fagocíticas son los monocitos circulantes y los macrófagos tisulares, así como las células mononucleares fijas del sistema reticuloendotelial. Estas células cooperan con los linfocitos T colaboradores en la defensa contra los patógenos que pueden sobrevivir en el interior de las células, como micobacterias, hongos y algunos virus y parásitos. El espectro de riesgos infecciosos aumenta y se prolonga aún más después del tratamiento con fármacos citotóxicos. Estas terapias afectan las funciones de otros órganos críticos para la defensa del huésped, y en especial la integridad de la barrera mucosa del aparato digestivo y los mecanismos de eliminación innatos de las vías respiratorias, introduciendo sensibilidades adicionales frente a las bacterias y hongos patógenos. De este modo, la enfermedad neoplásica y las terapias empleadas para tratarla, se combinan para definir tanto los riesgos agudos como crónicos de infección.

Receptores de trasplantes

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCPH) (cap. 178) plantea riesgos adicionales al paciente debido a los fármacos que se utilizan en la terapia de acondicionamiento preparatoria del trasplante de células madre, el ritmo y la magnitud variables de la implantación celular y, en los receptores de TCPH alogénicos, la administración de fármacos adicionales para modular los riesgos de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y su tratamiento. Así pues, los riesgos de infecciones concretas pueden dividirse a grandes rasgos en una escala de tiempo respecto al momento del implante. La disfunción orgánica, la pérdida de barreras naturales (piel e intestino) y la neutropenia aumentan los riesgos iniciales para las bacterias y los hongos que habitan en el aparato digestivo; el deterioro de la inmunidad humoral y secundaria potencia los riesgos tardíos de infecciones provocadas por virus, hongos y bacterias encapsuladas, sobre todo en personas sometidas a un tratamiento enérgico para la EICH.

La inmunodeficiencia en los receptores de trasplantes de órganos sólidos (cap. 49) está relacionada en gran medida con el inicio agudo y los requisitos de mantenimiento crónico de terapias supresoras de la función de los linfocitos T y B para intentar disminuir al mínimo el impacto de la alosensibilización y reducir los riesgos de rechazo precoz y tardío del injerto. Las terapias han evolucionado con el paso del tiempo, con un aumento de las terapias biológicas dirigidas, pero en general, los riesgos están relacionados en gran medida con la disfunción celular y humoral aguda y crónica. El tipo y la magnitud del tratamiento difieren de acuerdo al riesgo inmunológico de los receptores. Otras variables que modulan los riesgos globales de infección son la alteración anatómica, las intervenciones quirúrgicas y el potencial de infección transmitido por el propio injerto (esto es, derivado del donante).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los receptores de trasplantes tienen más riesgo de infección aguda y de reactivación de infecciones latentes tras el inicio de la inmunodepresión. Por este motivo, el estudio previo al trasplante debe centrarse en la detección de virus herpéticos latentes (p. ej., citomegalovirus [CMV]) y otros patógenos (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*) que puedan transferirse o reactivarse con el trasplante y la inmunodepresión.

Dos conceptos importantes respecto a la inmunodepresión que han surgido desde el campo del trasplante son las observaciones de efectos inmunomoduladores de la reactivación viral y la infección, y el «estado de inmunodepresión neto».[2] Hace tiempo se observó en las infecciones virales (tanto en forma de reactivación como de enfermedad) un aumento de los riesgos de infección. Esto está particularmente bien documentado para el CMV (cap. 376), del cual se sabe que representa un riesgo para otras infecciones, tanto en receptores de células madre hematopoyéticas como de órganos sólidos. Los riesgos globales de infección guardan relación con exposiciones epidemiológicas y con el estado de inmunodepresión neto, el cual viene dictado por numerosas variables del huésped, del donante y médicas. Este estado neto es variable tanto en cantidad como en los cambios de su carácter con el tiempo, influido en gran medida por terapias para prevenir el rechazo o la EICH, y otras complicaciones, como la reactivación viral. Este concepto, originado a partir del conocimiento del trasplante de órganos sólidos, puede aplicarse quizás al tratamiento de los pacientes inmunodeficientes.

Pacientes tratados por enfermedades autoinmunitarias

En la tabla 281-1 se esbozan también los tipos de terapias inmunodepresoras que se administran a menudo a los pacientes para controlar las enfermedades del tejido conjuntivo y los cuadros autoinmunitarios. Detallamos esto para intentar recalcar que este grupo de pacientes está adquiriendo cada vez más importancia, tanto en la población intrahospitalaria como extrahospitalaria, de manera que el uso cada vez más creciente de modificadores de la respuesta inmunitaria biológicos (caps. 35 y 36) potencia los riesgos de reactivación de una infección latente (p. ej., *M. tuberculosis* e *Histoplasma capsulatum*) y las manifestaciones graves de una infección aguda. Los riesgos infecciosos deben tenerse en cuenta al equilibrar la necesidad de estas terapias, al diseñar los regímenes preventivos y al elaborar el diagnóstico diferencial de una infección sospechada.

FIEBRE EN EL HUÉSPED INMUNODEPRIMIDO

La aparición de fiebre en un paciente inmunodeficiente puede ser un episodio ominoso y, en función de la naturaleza y de la magnitud del deterioro de las defensas del huésped, una respuesta febril puede presagiar el inicio de una infección generalizada potencialmente mortal. Un enfoque diagnóstico ha de tener muy presentes los signos y síntomas de infección, la inmunodepresión y si el paciente corre riesgo elevado de reactivación de una infección latente. Dado que la infección puede progresar con rapidez, el tratamiento antimicrobiano empírico está indicado en ocasiones incluso antes del diagnóstico definitivo. En este capítulo se analiza a fondo el cuadro, por lo demás frecuente, de fiebre en huéspedes neutropénicos.

Fiebre durante la neutropenia: consideraciones diagnósticas

Si la fiebre aparece en el contexto de una neutropenia inducida por quimioterapia, el riesgo de infección bacteriana aumenta en proporción con el declive en el recuento de los neutrófilos, especialmente con neutropenias significativas de una duración prolongada. Una serie de estudios clásicos fundamentales documentaron que las tasas de infección aumentan con cifras de neutrófilos menores de 1.000 células/mm^3, incrementándose progresivamente a medida que el recuento de neutrófilos desciende por debajo de 100 células/mm^3. La duración de la neutropenia significativa también es un determinante importante del tipo de infección que tiene más probabilidades de producirse, de modo que el riesgo de que se produzcan infecciones bacterianas y micóticas aumenta con cada semana sucesiva en la que el recuento de leucocitos es menor de 500 células/mm^3. En estos estudios, la neutropenia y la linfopenia desempeñaban papeles importantes que influían en las tasas de infección en el contexto de la leucemia aguda; sin embargo, la neutropenia, por sí sola, era más importante que la linfopenia aislada. Estos estudios fueron un hito entre alguno de los primeros esfuerzos que sentaron las bases de nuestro enfoque actual del tratamiento de la fiebre durante la neutropenia.

Históricamente, las causas más frecuentes de fiebre durante la neutropenia fueron las bacterias gramnegativas procedentes del aparato digestivo. Estas observaciones impulsaron el establecimiento de prácticas antibióticas empíricas y profilácticas para prevenir y tratar las infecciones no reconocidas causadas por los patógenos más comunes. En los años noventa, de modo simultáneo al aumento de la antibioterapia profiláctica y empírica, y en especial de las quinolonas y los β-lactámicos de espectro extendido, disminuyeron las tasas publicadas de bacteriemias secundarias a microorganismos gramnegativos con aumentos proporcionales en el número de bacteriemias causadas por microorganismos grampositivos. El motivo del cambio epidemiológico resulta controvertido, aunque probablemente es multifactorial. Además del incremento del uso de antibacterianos preventivos eficaces, es probable que también esté implicada la mayor utilización de dispositivos intravasculares permanentes, que elevan el riesgo de bacteriemia por grampositivos. También se ha reconocido que la fiebre que persiste a pesar de la administración de una antibioterapia de amplio espectro puede presagiar el inicio o la presencia de infecciones micóticas invasivas no diagnosticadas.

TABLA 281-2 METODOLOGÍA DE ESTUDIO DE LA FIEBRE DURANTE LA NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

CONSIDERACIONES CLÍNICAS PASADAS Y PRESENTES
¿Cuál es el tipo y la duración del déficit inmunológico?
¿Padece el paciente alguna disfunción orgánica que podría predisponerle a una infección concreta?
¿Ha sufrido el paciente alguna exposición ambiental o epidemiológica característica?
¿Cuáles son las infecciones previas del paciente y los microorganismos colonizadores?
¿Cuáles son los antimicrobianos administrados anteriormente y en la actualidad?
¿Hay signos y síntomas de presentación específicos que sugieran un tipo concreto de infección o de síndrome?

La importancia de la mucositis en la aparición de inflamación y el desarrollo de infección bacteriana o micótica a través de lesiones en la barrera mucosa nunca será suficientemente recalcada en pacientes a los que se les administra tratamiento citotóxico. Los estudios han demostrado que la mucositis puede desencadenar una inflamación que impulse el desarrollo de fiebre. También es probable que un porcentaje apreciable de pacientes desarrolle fiebre secundaria con el paso transitorio al torrente circulatorio de bacterias o patógenos micóticos colonizadores de mucosas. Algunas de estas infecciones son causadas por microorganismos que crecen con mayor dificultad en los medios microbiológicos convencionales. Todo ello respalda la utilización recurrente de antimicrobianos de forma empírica en la fiebre durante la neutropenia, centrándose en la administración de un compuesto que sea activo frente a los patógenos más probables, valorando las exposiciones epidemiológicas del paciente, y los microorganismos colonizadores, en especial en el tubo digestivo.

En la tabla 281-2 se enumeran varias cuestiones y consideraciones que el médico debe tener en cuenta al establecer la metodología de estudio del paciente neutropénico con fiebre. El diagnóstico diferencial de la fiebre en el contexto de la neutropenia inducida por quimioterapia está influenciado por la exposición local y hospitalaria y por el tipo de antibioterapia preventiva administrada al paciente, la cual altera la epidemiología microbiana en el interior del aparato digestivo (v. tabla 281-2). Es importante señalar que el tipo y la duración de la inmunodeficiencia pueden alterar los riesgos globales, de modo que las infecciones «latentes» debuten con el desarrollo de la primera fiebre. Una disfunción orgánica concreta, como una enfermedad pulmonar o el deterioro renal, pueden predisponer a síndromes infecciosos característicos (v. más adelante). Las exposiciones epidemiológicas deben recabarse a fondo; por ejemplo, el estudio diagnóstico debería considerar si el paciente reside o ha residido en áreas endémicas para *M. tuberculosis* u otras infecciones que se vuelven latentes. Tanto los antibióticos actuales como los administrados previamente influyen sobre los riesgos de infecciones concretas y pueden alterar la epidemiología microbiana del huésped. Teniendo esto presente, resulta de gran ayuda recabar información sobre los microorganismos colonizadores que puedan mostrar perfiles de resistencia complejos, como los enterococos resistentes a vancomicina y las bacterias que expresan β-lactamasas de espectro extendido u otros determinantes de la resistencia (carbapenemasas). El conocimiento de la colonización reciente con estos microorganismos debería determinar la antibioterapia inicial confeccionada a la medida, sobre todo en los pacientes gravemente enfermos.

Una de las primeras consideraciones en el tratamiento de la fiebre durante la neutropenia consiste en determinar si el paciente requiere ingreso hospitalario para tratarse.[3] La valoración del riesgo es un componente integral de la evaluación inicial para determinar si es factible el tratamiento ambulatorio. Se han elaborado dos sistemas de valoración del riesgo, de los cuales la puntuación de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer sirve como pronóstico de la evolución, ayudando potencialmente a la identificación de los pacientes que pueden tratarse con antibióticos por vía oral y una monitorización estrecha en lugar de un tratamiento intrahospitalario. Aunque la puntuación sirve de guía general para estratificar el riesgo, otras variables importantes que deben tenerse en cuenta durante la valoración del mismo son las enfermedades subyacentes (p. ej., linfoma frente a leucemia), la duración previa y prevista de la neutropenia, los síntomas y signos del foco infeccioso, otros procesos mórbidos asociados y, quizás lo más importante, si el paciente tiene acceso a una atención médica inmediata y fiable si se le da de alta de la institución médica. Las directrices más recientes indican que los pacientes neutropénicos febriles pueden ser tratados en régimen ambulatorio, asumiendo que el índice de riesgo es lo bastante bajo y que el tratamiento antibacteriano empírico se administra en la hora siguiente al triaje, y con estrecho seguimiento para garantizar la seguridad de dicho régimen.[A1]

El inicio de la fiebre debería impulsar una evaluación rápida y detallada del paciente a la cabecera de su cama. Comenzando por la exploración de la cabeza y el cuello, deben buscarse signos de infección del sistema nervioso central (SNC), además de realizar una evaluación general del estado mental. En la orofaringe deben buscarse signos de faringitis y de dolor focalizado a la palpación. En las membranas sinusales

booksmedicos.org

debe explorarse la presencia de eritema o necrosis. La exploración completa del corazón, los campos pulmonares y el abdomen es un componente fundamental, prestando una atención especial a la presencia potencial de soplos nuevos, neumonía y dolor intraabdominal a la palpación. Deben examinarse la zona perirrectal y la totalidad de la piel. Hay que explorar a fondo los puntos de salida de los catéteres intravenosos y las tunelizaciones, extrayendo muestras de sangre de todas las luces de los catéteres para su cultivo. Dado que los puntos de salida de los catéteres y los túneles pueden infectarse en los pacientes neutropénicos sin mostrar signos iniciales de inflamación y eritema, y mostrando los signos clásicos de infección solamente tras el retorno de los neutrófilos, la exploración debe efectuarse a diario, observando atentamente la evolución de una infección localizada que pueda obligar a retirar el catéter.

Deben realizarse pruebas de laboratorio, haciendo hincapié en los procedimientos que puedan aportar resultados rápidos, como la tinción de Gram de líquidos corporales, exudados o aspirados. El estudio hematológico de rutina debería consistir en un hemograma completo con fórmula, la concentración de la creatinina sérica y pruebas de cribado de la función hepática. La radiografía de tórax debería formar parte de la evaluación inicial, al igual que el análisis de orina de rutina. Dado que las radiografías no suelen ser métodos sensibles para detectar lesiones nodulares pequeñas, y en especial las secundarias a hongos filamentosos, debe practicarse una tomografía computarizada (TC) en el estudio de la fiebre persistente, especialmente en presencia de síntomas de las vías respiratorias. Ningún biomarcador se ha demostrado hasta el momento fiable en la distinción de la infección grave de otras causas de fiebre durante la neutropenia, aunque ciertos estudios han centrado su atención en compuestos como proteína de unión a lipopolisacáridos, interleucinas 6 y 8, procalcitonina y proteína C reactiva, por citar algunas.

Aunque la fiebre es el signo característico de la infección, no es específica de la presencia de un proceso infeccioso. El desarrollo de la fiebre puede ser el resultado de múltiples causas, como fármacos, reacción a componentes de los hemoderivados, síndrome de Sweet y EICH. El principio fundamental es que debería sospecharse infección como la causa más probable de fiebre en un huésped inmunodeficiente, y el tratamiento debería instaurarse empíricamente, incluso mientras estén llevándose a cabo estudios diagnósticos. No es infrecuente que se produzcan varios episodios de fiebre durante una hospitalización prolongada y neutropenia; cada episodio obliga a realizar una valoración integral. Después de una infección documentada no debería asumirse que un episodio nuevo de fiebre se debe al mismo patógeno recurrente; la ley de la parsimonia diagnóstica tiende a ser menos fiable en los pacientes inmunodeficientes.

Fiebre durante la neutropenia: tratamiento

La infección puede progresar rápidamente en los pacientes neutropénicos. Las tasas de mortalidad sumamente elevadas asociadas a la bacteriemia, y en especial a la producida por bacterias gramnegativas, impulsó la introducción de terapias empíricas de rutina (es decir, tratamiento de la fiebre antes de diagnosticar la infección). Actualmente hay numerosas opciones para la antibioterapia inicial; la elección debe confeccionarse a la medida del paciente y teniendo en cuenta las variables institucionales, como se esboza en la tabla 281-1 y en la figura 281-1. La primera distinción terapéutica consiste en determinar si el paciente es de alto riesgo, justificando su tratamiento intrahospitalario con antibioterapia intravenosa, o de bajo riesgo, de modo que pueda tratarse con regímenes orales de forma ambulatoria.[A2] En estos últimos, la combinación de una fluoroquinolona con amoxicilina-clavulánico ha demostrado su eficacia. En los pacientes de alto riesgo es necesario su ingreso para iniciar el tratamiento, administrando rápidamente un régimen antibiótico de amplio espectro. Las directrices internacionales de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis recomiendan iniciar la administración de antibióticos cuanto antes, preferentemente en la primera hora desde la identificación de la fiebre por neutropenia. Aunque tales recomendaciones no se desarrollaron de manera específica para esta población, recientes estudios indican que los retrasos en la instauración de la antibioterapia pueden asociarse a hospitalizaciones prolongadas.[4]

Los primeros estudios demostraron que la combinación de un β-lactámico activo frente a *Pseudomonas* y un aminoglucósido es un régimen eficaz, aunque un reciente metaanálisis demostró que la monoterapia con uno de los nuevos β-lactámicos de amplio espectro se asocia a mejores resultados que el tratamiento combinado.[A3] Los fármacos de espectro extendido, como las cefalosporinas de tercera y cuarta

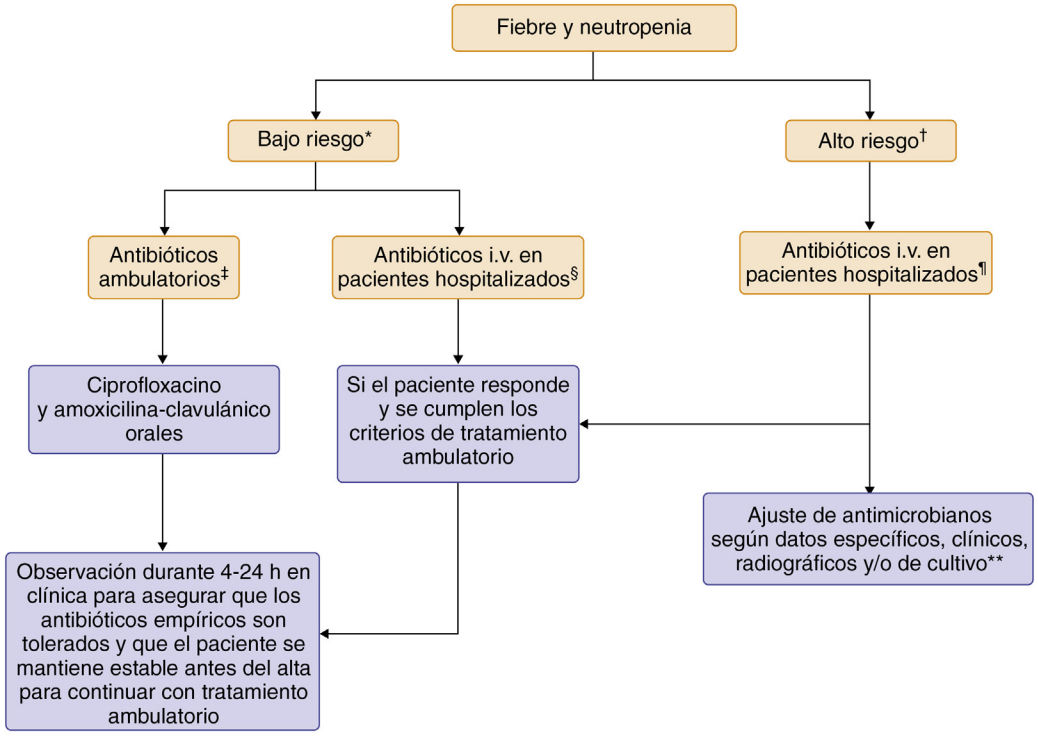

*Bajo riesgo = neutropenia prevista ≤ 7 días y paciente clínicamente estable sin enfermedades concomitantes.
†Alto riesgo = neutropenia prevista > 7 días, *o* paciente clínicamente inestable *o* con cualquier enfermedad concomitante.
‡Si se toleran y se absorben; si se dispone de alguna persona que cuide al paciente, de acceso y de transporte; la decisión corresponde al paciente y al médico.
§Si hay infección documentada que requiera antibióticos i.v.; en caso de intolerancia digestiva, la decisión corresponde al paciente y al médico.
¶Monoterapia antibiótica empírica con cualquiera de los siguientes fármacos: piperacilina/tazobactam *o* carbapenémico *o* ceftacidima *o* cefepima.
**Por ejemplo: vancomicina y linezolid para celulitis o neumonía; añadir aminoglucósido y cambiar a carbapenémico en caso de neumonía o bacteriemia por gramnegativos; metronidazol para síntomas abdominales si se sospecha infección por *C. difficile*.

FIGURA 281-1. Tratamiento inicial de la fiebre (≥ 38,3 °C) y de la neutropenia (≤ 0,5 × 109 células/ml). Datos limitados para avalar la recomendación. (Modificado de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

generación y los carbapenémicos, también eran alternativas eficaces cuando se administraban como monoterapia. Los metaanálisis han confirmado en la actualidad que la utilización de rutina de una combinación con un aminoglucósido aumenta la toxicidad y no consigue mejores resultados.

Uno de los puntos de decisión principales en la terapia inicial supone cuándo iniciar el tratamiento con la vancomicina en los pacientes de alto riesgo. Los que están a favor señalan que el riesgo de infecciones por grampositivos puede condicionar una mayor morbilidad en los pacientes neutropénicos, incluidas las infecciones provocadas por *Staphylococcus aureus* y estreptococos viridans. Sin embargo, como la instauración de la vancomicina al inicio de la fiebre no afecta a los resultados, salvo en el caso del tratamiento de la infección de brecha por estreptococos viridans, en un contexto en el que los efectos adversos pueden ser mayores que los beneficios, la mayoría de las directrices no avalan su administración, salvo en caso de infección documentada o sospechada relacionada con catéteres, colonización por neumococos resistentes a las cefalosporinas o penicilinas, o por *S. aureus* resistentes a la meticilina, hemocultivos positivos para bacterias grampositivas o inestabilidad hemodinámica.[A4]

El promedio de tiempo hasta la defervescencia es más breve (2 días) en los pacientes de bajo riesgo y más largo (5-7 días) en los de alto riesgo. La respuesta clínica en los primeros días del tratamiento es un determinante fundamental de la evolución del régimen de antibioterapia antimicrobiana extendida. La terapia debe confeccionarse a la medida de los hallazgos diagnósticos. Si el paciente está estable, aunque febril, durante un período de neutropenia grave y prolongada, debe aplicarse el sentido común para decidir si ha de mantenerse el régimen inicial o cambiarse por uno alternativo. Si los pacientes dejan de estar febriles al cabo de 3 a 5 días de tratamiento antibacteriano, pero los cultivos son negativos, algunas autoridades recomiendan mantener la cobertura intravenosa de amplio espectro hasta que recupere el recuento de neutrófilos. Sin embargo, esto no resulta práctico en los pacientes con leucemias en crisis blástica o con anemia aplásica refractaria, en los que son frecuentes los períodos de aplasia de varias semanas de duración. Otros creen justificable un cambio a un tratamiento oral (p. ej., una fluoroquinolona, combinada posiblemente con un β-lactámico) si el paciente deja de presentar fiebre y muestra un estado clínico estable. Puede considerarse la interrupción del tratamiento en el paciente que continúa sin fiebre, mejora rápidamente el cuadro subyacente, a juzgar por una recuperación del recuento de neutrófilos circulantes hasta una cifra mayor de 500 células/mm^3, y no se identifica un foco infeccioso. Si el recuento de neutrófilos se recupera hasta un valor superior a 500 células/mm^3 y persiste la fiebre, debe aplicarse el sentido común para definir las necesidades de tratamiento antimicrobiano mientras se sigue investigando la causa de la fiebre. Si el paciente se trató inicialmente con vancomicina y no se dispone de cultivos confirmadores que respalden el mantenimiento de este antibiótico al cabo de 3 días (p. ej., ausencia de estafilococos coagulasa-negativos en la sangre o *S. aureus* resistente a meticilina), debería suspenderse el tratamiento con vancomicina.

El deterioro clínico debe impulsar la consideración de infecciones resistentes al régimen empírico. Entre los ejemplos clásicos están la bacteriemia de brecha estreptocócica en pacientes que no reciben vancomicina, enterococos resistentes a la vancomicina, irrupción de bacterias gramnegativas productoras de β-lactamasas de espectro extendido en pacientes que reciben monoterapia con un β-lactámico, infecciones por especies de *Stenotrophomonas* en el contexto de la monoterapia con un carbapenémico e infecciones por patógenos resistentes a múltiples antibióticos, tales como especies de *Acinetobacter* y microorganismos productores de carbapenemasas.

Hay muchas causas de fiebre persistente, tanto infecciosas como no infecciosas. Entre estas últimas están los hematomas, las reacciones farmacológicas, las reacciones transfusionales, las embolias pulmonares, los infartos esplénicos y las neoplasias malignas subyacentes. La posibilidad de infección provocada por patógenos no bacterianos, como hongos (especialmente especies de *Candida* y *Aspergillus*), debe impulsar el estudio y la consideración de terapias antimicóticas empíricas en el contexto de cuadros febriles de más de 4-7 días de duración. Se han evaluado infinidad de fármacos que han demostrado su eficacia en este contexto, como azoles, equinocandinas y polienos.[A5] La elección debe confeccionarse a la medida de la profilaxis antimicótica en curso, a los hallazgos diagnósticos de sospecha de infección por *Candida* frente a *Aspergillus* y según la función orgánica. Los actuales trabajos se centran en el desarrollo de métodos de cribado fiables que hagan innecesario el uso de antimicóticos potencialmente tóxicos, promoviendo las estrategias «preventivas» para orientar su aplicación.

No hay reglas estrictas sobre la duración de las terapias; la recomendación más simple es tratar a los patógenos documentados hasta que cedan los signos y síntomas de la infección. Por otra parte, los huéspedes con una inmunodeficiencia persistente pueden permanecer febriles durante semanas sin que se identifique la causa. En el caso de un paciente con fiebre persistente en el que no se identifica al patógeno, la duración del tratamiento debe basarse en la integración de los datos clínicos y en la mejor estimación de la dirección de su estado inmunitario. Como ya hemos mencionado, el tratamiento puede suspenderse en los pacientes afebriles y estables, asumiendo que el recuento de neutrófilos supera las 500 células/mm^3. Claramente, si se interrumpe la terapia antibacteriana de amplio espectro, el paciente debe vigilarse estrechamente con posterioridad. Cuando el recuento de neutrófilos se mantiene en valores inferiores a 500 células/mm^3, y en particular en el subgrupo con una neutropenia intensa y grave de menos de 100 células/mm^3, lo más prudente es continuar con el tratamiento antimicótico y antibacteriano empírico, reevaluando todas las medidas diagnósticas. La decisión de interrumpir la terapia tras un intervalo arbitrario puede estar justificada si el paciente se mantiene estable.

La utilización de factores estimuladores de las colonias de granulocitos para la prevención de la neutropenia febril se comenta en el capítulo 167. La American Society of Clinical Oncology y la Infectious Diseases Society of America han publicado una serie de directrices basadas en la evidencia para el tratamiento de la fiebre establecida en pacientes neutropénicos. La National Comprehensive Cancer Network de EE. UU. y la German Society for Haematology and Medical Oncology han publicado, asimismo, recomendaciones sobre uso de factores de crecimiento mieloide en oncología.[5,6] Las recomendaciones coinciden en términos generales y respaldan el uso de factores estimuladores de colonias en circunstancias que indican un riesgo alto de complicaciones asociadas a la infección y de desenlaces clínicos desfavorables, como sucede en los pacientes con una duración de la neutropenia previsiblemente larga e intensa, cuando la edad supera los 65 años, en casos de enfermedad primaria descontrolada, neumonía, compromiso hemodinámico e infecciones micóticas invasivas.

En el resto de este capítulo se comenta el diagnóstico y la evaluación de síndromes específicos que son frecuentes en los individuos inmunodeficientes por múltiples dolencias, como el trasplante. En la tabla 281-3 se resumen algunos de los síndromes infecciosos y no infecciosos más frecuentes que afectan a la piel, los pulmones, el aparato digestivo y el sistema nervioso.

SÍNDROMES CUTÁNEOS

Las anomalías cutáneas pueden aportar pistas de la bacteriemia, y la aspiración y el cultivo de las lesiones sospechosas pueden resultar tan valiosos como los hemocultivos. Una celulitis estreptocócica o estafilocócica ascendente puede aparecer tanto en pacientes inmunodeficientes como en los no inmunodeficientes. Los abscesos metastásicos constituyen un componente reconocido del síndrome bacteriémico por *S. aureus*. Las vasculitis necrosantes se asocian clásicamente a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa;* su lesión cutánea característica es el ectima gangrenoso, una lesión indurada y eritematosa en «ojo de buey» con una zona de necrosis central que aparece en grupos (fig. 281-2). No obstante, otras bacterias gramnegativas productoras de endotoxinas se han asociado a lesiones cutáneas similares.

En el huésped neutropénico, las infecciones micóticas diseminadas pueden reconocerse inicialmente por las lesiones cutáneas características. La candidiasis diseminada en los pacientes neutropénicos puede manifestarse en forma de lesiones maculopapulares, eritematosas y, en ocasiones, dolorosas a la palpación, con una distribución difusa. El aspecto de las lesiones cutáneas suele cambiar con la recuperación del número de neutrófilos (fig. 281-3). Las infecciones diseminadas causadas por microorganismos filamentosos, como las especies de *Aspergillus,* provocan lesiones similares, pero por lo general en un número menor y en la mayoría de los casos con cierto componente de necrosis central. Otros hongos filamentosos, y en concreto aquellos cuya infección se caracteriza por una carga micótica alta, como las cepas de *Fusarium,* ocasionan típicamente más lesiones cutáneas en varios estudios evolutivos, desde pápulas hasta lesiones eritematosas más grandes con necrosis central. Varios hongos filamentosos, como las especies de *Aspergillus* y *Zygomycetes,* también pueden causar lesiones cutáneas primarias, sobre todo cuando hay una brecha en la integridad cutánea, asociadas a los puntos de entrada de los catéteres, a traumatismos y a cirugía. La infección por *Cryptococcus neoformans* puede acompañarse de afectación cutánea, con manifestaciones que van desde lesiones similares a las del molusco contagioso hasta celulitis cutánea primaria, que pueden ser especialmente frecuentes en los receptores de órganos sólidos. Las lesiones cutáneas representan una oportunidad para establecer el diagnóstico mediante aspiración, biopsia y cultivo.

Las erupciones morbiliformes o los exantemas maculopapulares son frecuentes en los pacientes neutropénicos y en los receptores de trasplantes, y pueden deberse a reacciones farmacológicas, EICH y numerosas infecciones virales. La infección primaria y la reactivación de virus del grupo herpes como el CMV y el virus de Epstein-Barr pueden acompañarse de exantemas y el diagnóstico debe considerarse en el contexto apropiado. El virus del herpes humano de tipo 6, la causa principal del exantema súbito o roséola neonatal en la infancia, da lugar a latencia y puede provocar enfermedad en los huéspedes inmunodeficientes mediante reactivación e infección primaria. La enfermedad puede acompañarse de fiebre, exantema, mielosupresión y afectación de sistemas orgánicos (p. ej., SNC). En los pacientes inmunodeficientes, los adenovirus pueden adquirirse, habitualmente a través del sistema respiratorio, y reactivarse, provocando fiebre, exantema y una afectación potencial de varios sistemas orgánicos (pulmones, aparato digestivo, riñones, hígado, SNC). En los receptores de TCPH, la constelación de fiebre, exantema, diarrea y hepatitis puede confundirse con una EICH grave. La infección por el parvovirus B19 puede ser grave en los pacientes inmunodeficientes y asociarse a fiebre, exantema y manifestaciones de hemofagocitosis, aunque también hay otras causas infecciosas de síndromes hemofagocíticos (cap. 169). Los exantemas vesiculares característicos de la reactivación de la varicela son frecuentes en los receptores de trasplantes de órganos sólidos con deficiencias

booksmedicos.org

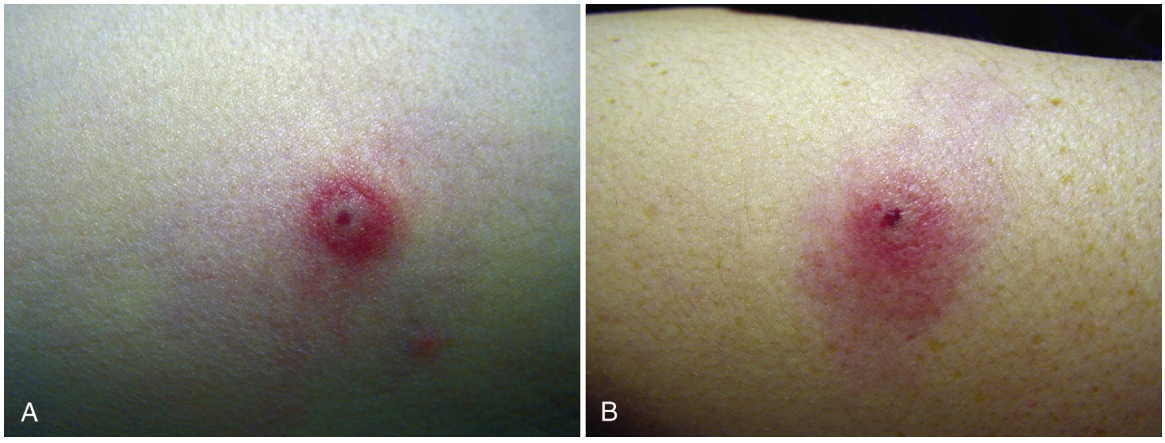

FIGURA 281-2. Ectima gangrenoso. Una mujer de 28 años con fiebre y neutropenia durante el tratamiento quimioterápico para una leucemia aguda desarrolló varias pápulas edematosas, dolorosas a la palpación en sus muslos. **A.** Se muestra la costra central y el eritema circundante. **B.** La pápula se necrosa al cabo de 1-2 días, con la formación de una escara negruzca bien delimitada. En los hemocultivos y en los cultivos de la escara necrótica creció *Pseudomonas aeruginosa*. (© DermAtlas; http://www.DermAtlas.org.)

TABLA 281-3 SÍNDROMES INFECCIOSOS Y NO INFECCIOSOS COMUNES EN LOS HUÉSPEDES INMUNODEPRIMIDOS

SISTEMA ORGÁNICO PRIMARIO	BACTERIAS	HONGOS	VIRUS	NO INFECCIOSA
Cutáneo	Bacterias grampositivas y gramnegativas diseminadas, como *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* *Mycobacterium* spp. *Nocardia* spp.	*Candida* spp. Hongos filamentosos, como *Aspergillus* spp. *Zygomycetes* *Fusarium* spp. *Scedosporium* spp. *Cryptococcus* spp.	Virus del herpes simple Virus de la varicela-zóster CMV VHH-6 Adenovirus Parvovirus B19	Erupciones farmacológicas EICH Síndrome de Sweet
Sinopulmonar	Causas grampositivas y gramnegativas de sinusitis y neumonía *S. aureus* *Streptococcus pneumoniae* *P. aeruginosa* *Haemophilus influenzae* Anaerobios Legionela *Nocardia* spp. *Mycobacterium* spp.	Hongos filamentosos, como *Aspergillus* spp. *Zygomycetes* *Fusarium* spp. *Scedosporium* spp. *Cryptococcus* spp. Hongos endémicos, por ejemplo, *Histoplasma capsulatum* *Coccidioides immitis* *Blastomyces dermatitidis* *Pneumocystis jirovecii*	Virus respiratorios, como VRS Paragripal Gripe Adenovirus Reactivación de virus del herpes, como el VVZ	Toxicidades pulmonares relacionadas con fármacos Neumonitis (sirolimús) Daño alveolar difuso Síndromes de bronquiolitis obliterante
Gastrointestinal	Enterocolitis bacteriana («tiflitis») Colitis mixta por grampositivos, gramnegativos y *Clostridium difficile* Patógenos diarreicos entéricos *Salmonella* spp. *Shigella* spp. *Escherichia coli* *Campylobacter* spp.	*Candida* spp.	CMV VEB-ELPT Adenovirus Virus de Coxsackie Rotavirus Norovirus	Toxicidades relacionadas con fármacos, como MMF
Neurológico	Bacterias grampositivas y gramnegativas *Listeria* spp. *Pneumococcus* *Meningococcus* *Mycobacterium tuberculosis*	Hongos filamentosos *Cryptococcus* spp.	Virus del herpes VHS VHH-6 VVZ Virus JC Virus del Nilo Occidental Encefalitis viral miscelánea	Toxicidades relacionadas con fármacos, como convulsiones relacionadas con carbapenémicos SERP

CMV = citomegalovirus; EICH = enfermedad del injerto contra el huésped; MMF = micofenolato mofetilo; SERP = síndrome de encefalopatía reversible posterior; VEB-ELPT = virus de Epstein-Barr-enfermedad linfoproliferativa postrasplante; VHH-6 = virus del herpes humano de tipo 6; VHS = virus del herpes simple; VRS = virus respiratorio sincitial; VVZ = virus de la varicela-zóster.

crónicas de los linfocitos T, especialmente en ausencia de profilaxis antiviral; una consideración terapéutica importante consiste en reconocer y en tratar enérgicamente la enfermedad que afecta a las vísceras, ya que la enfermedad diseminada se asocia a tasas de mortalidad altas. Los antivirales administrados como profilaxis en los TCPH de alto riesgo y en los receptores de órganos sólidos pueden disminuir tanto la morbilidad como la mortalidad tardía asociada a la enfermedad por el virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela-zóster (VVZ) y el CMV, si bien deben cuantificarse las toxicidades relacionadas con los fármacos para establecer los cálculos de los riesgos y los beneficios.[A6]

Los exantemas y las lesiones tienen numerosas causas no infecciosas que son frecuentes en los huéspedes inmunodeficientes. Los síndromes de hipersensibilidad farmacológica pueden ser leves o graves, y asociarse potencialmente a necrólisis epidérmica potencialmente letal. Como en el resto de poblaciones, los antimicrobianos están implicados con frecuencia como elementos etiológicos. La EICH, especialmente durante la fase aguda, se manifiesta a menudo como una infección sospechada, con fiebre, un exantema inespecífico y, a menudo, con afectación del aparato digestivo (diarrea, hepatitis).

El síndrome de Sweet, o dermatosis neutrofílica febril aguda, se caracteriza por lesiones cutáneas con infiltrado neutrofílico en la dermis (v. fig. 440-22). Representa un dilema diagnóstico en los pacientes neutropénicos y se ha descrito en el contexto de una recuperación inminente de los neutrófilos o en el tratamiento con factores estimuladores de las colonias de granulocitos. También se ha asociado a numerosos fármacos y puede aparecer como un fenómeno paraneoplásico. La biopsia, con las tinciones microbianas y los cultivos adecuados, es esencial para distinguir estas lesiones de las causas infecciosas de ectima gangrenoso y de otras infecciones diseminadas como las causadas por hongos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

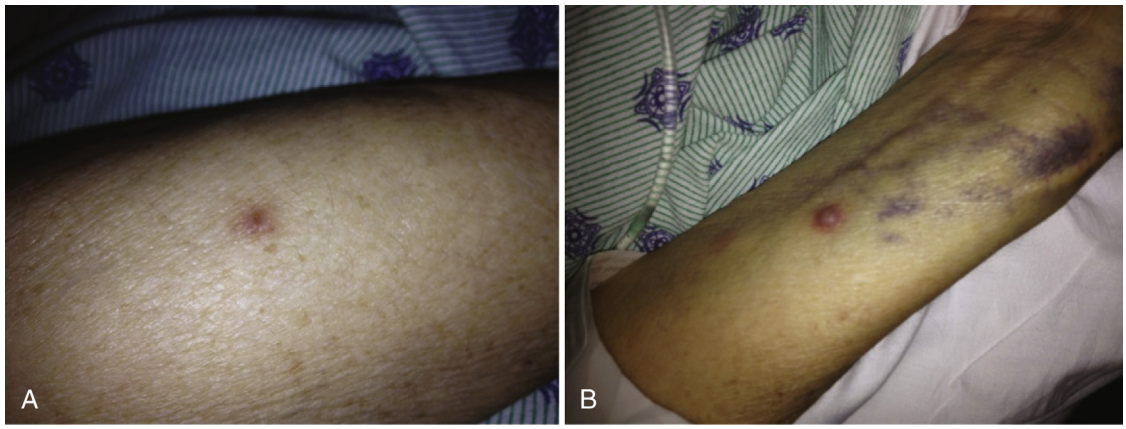

FIGURA 281-3. Candidiasis diseminada. Una mujer de 60 años con fiebre durante la neutropenia generada tras recibir tratamiento para leucemia aguda desarrolló lesiones papulares dolorosas a la palpación en las extremidades, el tronco y la espalda. **A.** Los hemocultivos fueron positivos para *Candida tropicalis.* **B.** Tras la resolución de la neutropenia, las lesiones adoptaron un aspecto más pustuloso.

SÍNDROMES RESPIRATORIOS

Los pulmones son una localización problemática a la hora de evaluar la fiebre en los pacientes inmunodeficientes, ya que la detección de anomalías es sencilla, pero la obtención de secreciones respiratorias o muestras del tejido infectado puede ser complicada. Debe sospecharse una neumonía en todo paciente con síntomas respiratorios en forma de tos, disnea, dolor torácico e hipoxia. En las primeras etapas de la neumonitis, la radiografía de tórax convencional puede ser normal, mientras que pruebas de imagen más caras como la TC pueden confirmar la presencia de infiltrados o abscesos pulmonares. Patógenos extrahospitalarios como neumococo y *Haemophilus influenzae* pueden dar lugar a una neumonía lobular o difusa. Los bacilos gramnegativos pueden dar lugar a una neumonía necrosante en los pacientes con neutropenia grave. Todos los pacientes sometidos a soporte ventilatorio están expuestos al riesgo de desarrollar una neumonía por bacilos gramnegativos o por estafilococos. Se han producido brotes de infecciones por *Legionella pneumophila* en pacientes inmunodeficientes mantenidos en diálisis, en unidades de trasplantes y en unidades de cuidados intensivos; estos brotes reflejan la contaminación del entorno institucional.

Cada vez es mayor el número de hongos oportunistas detectados como causa de infección pulmonar en los pacientes neutropénicos inmunodeficientes y en receptores de trasplantes. El historial de viajes es esencial en el paciente inmunodeficiente con signos de afectación pulmonar; las micosis epidémicas, como blastomicosis, coccidioidomicosis e histoplasmosis, pueden debutar en forma de neumonía aguda tras una exposición reciente (aunque es más típico que la exposición inicial en un huésped normal conduzca al confinamiento en el foco inicial de la enfermedad pulmonar micótica). Después de la inmunodepresión, el foco primario puede ser la fuente de la enfermedad reactivada. Las cepas de *Candida,* por el contrario, son patógenos pulmonares primarios infrecuentes. Aunque estas especies colonizan a menudo los catéteres vasculares y urinarios permanentes, la neumonía candidiásica es inusual en ausencia de candidiasis sistémica, la cual suele originarse a partir del aparato digestivo si no es secundaria a la infección del catéter vascular, pese a que los nódulos pulmonares por *Candida* pueden desarrollarse tras infección sistémica, especialmente con carga micótica elevada. Aunque tradicionalmente se ha asociado a un «patrón intersticial» de infiltrado pulmonar, la neumonía por especies de *Pneumocystis* puede manifestarse en forma de consolidación local o de nódulos pulmonares, mostrando inflamación granulomatosa en el examen anatomopatológico. Los hongos filamentosos, como *Aspergillus, Zygomycetes* y, menos frecuentemente, las especies de *Fusarium* y de *Scedosporium,* son difíciles de tratar. Estas infecciones pueden acompañarse de dolor torácico y en ocasiones de hemoptisis. Desde un foco inicial, la infección por *Aspergillus* puede invadir la vasculatura pulmonar, lo cual determina la aparición de una hemorragia localizada, creando el denominado signo del halo en la TC e infarto y necrosis, que pueden progresar hacia lesiones cavitadas. Los huéspedes no neutropénicos también desarrollan con frecuencia hallazgos radiográficos menos específicos, como bronconeumonía. Estos microorganismos también pueden provocar una afección primaria de las vías respiratorias, manifestándose con rasgos típicos de traqueobronquitis, con o sin signos aparentes en la TC. Esta infección está particularmente bien descrita en los receptores de trasplante de pulmón, los cuales pueden presentar también afectación de la anastomosis bronquial.

Recientemente, se ha dirigido la atención hacia el riesgo elevado de infección pulmonar grave ocasionada por la reactivación de *M. tuberculosis* en personas tratadas con modificadores de la respuesta inmunitaria biológicos (cap. 36) en el contexto de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias, como es el caso de la artritis reumatoide, la psoriasis y las enfermedades intestinales inflamatorias. Los riesgos altos están particularmente bien descritos en el contexto del tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral, justificando un aumento de la vigilancia, como el cribado de rutina de la infección latente, y la consideración de la quimioterapia preventiva.[7] Estos pacientes también están expuestos a un riesgo alto de infecciones micóticas invasivas, como la reactivación de infecciones endémicas tales como histoplasmosis, que justifican el cribado minucioso y un elevado índice de sospecha de la enfermedad.

Las infecciones virales que afectan al pulmón son difíciles de diagnosticar en los pacientes inmunodeficientes. Algunas preocupaciones particularmente frecuentes son las neumonitis por reactivación provocadas por miembros de la familia de los virus del herpes, y en especial del CMV, que suceden sobre todo en el contexto de una depresión crónica de linfocitos T asociada al trasplante. Los virus respiratorios, que infectan a los huéspedes inmunodeficientes con la misma frecuencia que a la población general, provocan enfermedades de las vías respiratorias bajas y neumonitis con más frecuencia en los huéspedes con supresión de la inmunidad celular. En esencia, cualquier virus respiratorio puede provocar una afección de las vías respiratorias altas y bajas, en función de la localización geográfica y de la epidemiología estacional; los que se detectan con más frecuencia son el virus respiratorio sincitial, los virus paragripal, los virus de la gripe y los adenovirus. Los pacientes con defectos de la inmunidad celular muestran típicamente cargas virales mayores y una emisión prolongada, planteando consideraciones relativas a una terapia más intensa, la aparición de resistencias virales y el control epidemiológico de la infección. La población trasplantada ha servido de centinela para reconocer la aparición de numerosos patógenos virales, como el metaneumovirus humano, el bocavirus y los poliomavirus KI y WU.

Hay numerosas causas no infecciosas reconocidas de infiltrados pulmonares en los huéspedes inmunodeficientes. Entre ellas están las complicaciones precoces de la administración de quimioterapia, como el daño alveolar difuso y la hemorragia, así como complicaciones tardías de la EICH y el rechazo de órganos (p. ej., síndromes de bronquiolitis obliterante). Ciertos fármacos que se administran con frecuencia en estas poblaciones de pacientes pueden provocar toxicidad pulmonar directa; un ejemplo clásico es el sirolimús, un inhibidor de la señal para la proliferación.

SÍNDROMES GASTROINTESTINALES

Hay numerosas causas de diarrea en el huésped inmunodeficiente, como los patógenos entéricos convencionales del tipo *Salmonella* (cap. 308), *Shigella* (cap. 309) y *Campylobacter* (cap. 303). Más recientemente, la atención se ha centrado en la frecuencia de los norovirus como causa significativa de gastroenteritis crónica en pacientes inmunodeprimidos, en los que los diagnósticos suelen ser imprecisos y a menudo se relacionan erróneamente con síndromes no infecciosos (p. ej., EICH) y en los que los resultados suelen ser escasos.[8] En los pacientes que han estado hospitalizados y que han recibido varios ciclos de tratamiento antibiótico *Clostridium difficile* (cap. 296) es frecuente, y la colitis puede ser grave y persistente en los huéspedes inmunodeficentes. Dos parásitos de tinción ácido-alcohol resistente son *Isospora belli* y *Cryptosporidium,* los cuales se asocian a deterioros predisponentes de la inmunidad celular. Más recientemente se han identificado microsporidios. *Giardia lamblia* se asocia clásicamente a hipogammaglobulinemia. Los individuos sometidos a ciclos largos de quimioterapia, radioterapia y antibioterapia experimentan con frecuencia sobrecrecimiento mucoso de *Candida* en la boca y el esófago. El VHS y el CMV pueden provocar síntomas idénticos a los de la esofagitis por *Candida*. En los pacientes con neutropenia intensa, los estreptococos anaerobios, y patógenos gramnegativos como *P. aeruginosa,* pueden dar lugar a mucositis y faringitis graves. En los pacientes neoplásicos estos microorganismos se benefician de los efectos citotóxicos de la quimioterapia, lo que favorece la descamación de las superficies mucosas y, por tanto, predispone a infecciones.

booksmedicos.org

Los pacientes neutropénicos pueden desarrollar enterocolitis, cuyo origen puede ser mixto, aerobio y anaerobio. La enterocolitis neutropénica, conocida también como *síndrome ileocecal* o *tiflitis*, se debe a las lesiones de la mucosa intestinal derivadas de la quimioterapia en el contexto de una neutropenia. Suele manifestarse en forma de fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Como la enterocolitis neutropénica puede evolucionar rápidamente hacia perforación intestinal, sepsis y fracaso multiorgánico es preciso un diagnóstico con una intervención médica o quirúrgica intensiva.

La colitis por CMV puede ser focal o difusa; en los receptores de trasplantes de órganos sólidos, la enfermedad puede manifestarse sin que se determine la presencia de CMV en sangre mediante la reacción en cadena de la polimerasa, por lo que se necesita realizar una endoscopia para llegar al diagnóstico. Dada la amplitud del diagnóstico diferencial de la colitis y la diarrea en el que se incluyen numerosas infecciones, el trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado al virus de Epstein-Barr, la EICH y las toxicidades inducidas por fármacos, como las provocadas por micofenolato de mofetilo, estos pacientes deben ser evaluados con endoscopia para llegar al diagnóstico definitivo.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

Tanto las bacterias grampositivas como gramnegativas (incluidos los anaerobios) pueden dar lugar a abscesos cerebrales o meningitis. *Listeria monocytogenes* es una causa frecuente de meningitis en el huésped inmunodeficiente. Este patógeno es un bacilo pleomorfo grampositivo que puede ser difícil de identificar en la tinción de Gram de rutina del líquido cefalorraquídeo. Las bacterias encapsuladas, como neumococos y estafilococos pueden dar lugar a metástasis en el SNC y a meningitis. En los pacientes con deterioro de la inmunidad celular, *C. neoformans* también es una de las causas principales de infección del SNC. Otros patógenos micóticos, como *Aspergillus* y otras levaduras, pueden invadir el SNC, tanto por invasión directa como por diseminación hematógena. Las lesiones cerebrales focales y la meningoencefalitis en los individuos con un déficit crónico de la inmunidad celular pueden deberse a reactivación o a una infección grave aguda por microorganismos típicamente latentes como *Toxoplasma gondii, M. tuberculosis* e *H. capsulatum*. La sífilis reactivada o quiescente del SNC debe considerarse también en los pacientes con un deterioro inmunológico grave.

Hay numerosas causas virales de meningoencefalitis. Al igual que en otros grupos de población, hay que tener en cuenta los enterovirus, el virus del sarampión y los virus del herpes neurótropos (VHS-1, CMV, VVZ). El virus del herpes humano de tipo 6 es una etiología frecuente de encefalitis y de encefalitis límbica aguda postrasplante, y se caracteriza por convulsiones, amnesia anterógrada y anomalías en las exploraciones de neuroimagen que afectan a los lóbulos temporales. La leucoencefalopatía multifocal progresiva provocada por el poliomavirus JC se produce en pacientes con déficit crónico de CD4, como sucede en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo 1. Estudios han hecho hincapié en el hecho de que los receptores de trasplantes están expuestos a un mayor riesgo de meningoencefalitis por el virus del Nilo Occidental comparado con la población general. Cualquiera que manifieste síntomas poco después del trasplante debe considerarse en situación de riesgo para desarrollar infecciones potencialmente graves adquiridas desde el donante; se ha demostrado la transmisión desde el donante del virus del Nilo Occidental, el virus de la rabia, el VIH, el VHS y otros.

Hay numerosas causas no infecciosas de los síntomas neurológicos, entre las que se encuentran las toxicidades farmacológicas y los trastornos inmunológicos, como los síndromes paraneoplásicos y el síndrome de Guillain-Barré. Un hecho particularmente relevante en los receptores de trasplantes, en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias y en los receptores de dosis altas de quimioterapia antineoplásica es el *síndrome de encefalopatía reversible posterior*. La presentación clásica de este síndrome consiste en un comienzo súbito de una cefalea «atronadora» intensa, convulsiones, confusión y trastornos visuales, acompañado de un patrón de edema cerebral, predominantemente posterior, en la TC y la resonancia magnética, y signos angiográficos de vasoconstricción reversible. Puede deberse a lesión endotelial, vasoespasmo o al edema asociado a fármacos, como los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimús).

CONCLUSIÓN

Las infecciones son una de las causas principales de mortalidad en los huéspedes inmunodeficientes. La metodología de estudio de la fiebre y de la sospecha de infección obliga a conocer los riesgos específicos inherentes al tipo y a la duración de la inmunodeficiencia, a la diligencia diagnóstica y a la terapéutica a la medida diseñada para evitar una progresión rápida y un desenlace desfavorable.

Bibliografía de grado A

A1. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31:794-810.

A2. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD003992.

A3. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003344.

A4. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98:1826-1835.

A5. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, et al. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2008;44:2192-2203.

A6. Yahav D, Gafter-Gvili A, Muchtar E, et al. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45:3131-3148.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

282 PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

DAVID P. CALFEE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARGA ASISTENCIAL DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. definen las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) como aquellas infecciones que el paciente adquiere mientras está recibiendo tratamiento médico por otras enfermedades. La denominación *infección hospitalaria* se refiere de manera específica a una IAAS que se desarrolla asociada a la asistencia hospitalaria. El desarrollo de infección durante la asistencia sanitaria no se limita, sin embargo, al marco de los hospitales para enfermedades agudas. Se prefiere por ello la denominación de *infección asociada a la asistencia sanitaria*, que hace referencia a un espectro más amplio de infecciones que se desarrollan durante la asistencia sanitaria, con independencia del lugar donde se proporcione esa asistencia, sean hospitales de agudos, centros de asistencia a largo plazo, centros de rehabilitación, centros de diálisis e incluso el domicilio del paciente, para servicios de atención domiciliaria.

La mayor parte de los datos referentes a la incidencia y los resultados de las IAAS proceden de hospitales de agudos. Sobre la base de los datos referidos por hospitales de EE. UU. a los CDC en 2002, se estimó que cada año se registran 1,7 millones de IAAS en pacientes hospitalarios, con casi 99.000 muertes asociadas (tabla 282-1). Un estudio de prevalencia puntual llevado a cabo en 2010 en 183 hospitales de EE. UU. llegó a la conclusión de que la prevalencia de IAAS era del 4%.[1] Estudios europeos anteriores habían estimado que cada año se producen en los hospitales de agudos europeos 4,1 millones de IAAS. Así pues, aproximadamente 1 de cada 14-20 pacientes ingresados en los hospitales de EE. UU. y Europa desarrolla IAAS, lo cual hace de las IAAS una de las complicaciones más frecuentes relacionadas con la asistencia sanitaria. Por otro lado, estos datos indican que las IAAS constituyen 1 de las 10 principales causas de muerte en EE. UU. Si muchas de estas muertes asociadas a IAAS se producen entre pacientes ya gravemente enfermos y con probabilidad elevada de muerte por la enfermedad subyacente, una importante proporción de ellas se registran entre personas que, por lo demás, era previsible que sobrevivieran a la hospitalización. En un estudio monocéntrico, se determinó que el 31% de las muertes hospitalarias estaban posible o probablemente relacionadas con IAAS. Además de mayor riesgo de muerte, los pacientes que desarrollan IAAS sufren otras consecuencias adversas, entre ellas hospitalizaciones prolongadas, intervenciones médicas adicionales y tratamiento antibiótico, malestar y pérdida de capacidad funcional y de ingresos económicos. Se ha estimado que estas IAAS suponen para los hospitales de EE. UU. un coste de entre 28.400 y 45.000 millones de dólares al año.[2] Estas estadísticas resultan particularmente preocupantes cuando se tiene en cuenta que muchas de las infecciones pueden prevenirse. De hecho, un estudio sistemático llegó a la conclusión de que entre el 55 y el 70% de los cuatro tipos más comunes de IAAS eran evitables mediante estrategias preventivas basadas en la evidencia y actualmente disponibles (v. tabla 282-1).

Aunque la mayoría de las estadísticas sobre IAAS proceden de hospitales de agudos, existen datos que demuestran que estas infecciones constituyen también un problema importante en otros entornos de asistencia sanitaria. Estudios de prevalencia puntual llevados a cabo en centros de asistencia a largo plazo del sistema del Veterans Affairs estadounidense constataron que la prevalencia de IAAS entre los residentes en centros de asistencia prolongada oscilaba entre el 2,4 y el 5,2%. Se estima que la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los pacientes neutropénicos pueden desarrollar enterocolitis, cuyo origen puede ser mixto, aerobio y anaerobio. La enterocolitis neutropénica, conocida también como *síndrome ileocecal* o *tiflitis*, se debe a las lesiones de la mucosa intestinal derivadas de la quimioterapia en el contexto de una neutropenia. Suele manifestarse en forma de fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Como la enterocolitis neutropénica puede evolucionar rápidamente hacia perforación intestinal, sepsis y fracaso multiorgánico es preciso un diagnóstico con una intervención médica o quirúrgica intensiva.

La colitis por CMV puede ser focal o difusa; en los receptores de trasplantes de órganos sólidos, la enfermedad puede manifestarse sin que se determine la presencia de CMV en sangre mediante la reacción en cadena de la polimerasa, por lo que se necesita realizar una endoscopia para llegar al diagnóstico. Dada la amplitud del diagnóstico diferencial de la colitis y la diarrea en el que se incluyen numerosas infecciones, el trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado al virus de Epstein-Barr, la EICH y las toxicidades inducidas por fármacos, como las provocadas por micofenolato de mofetilo, estos pacientes deben ser evaluados con endoscopia para llegar al diagnóstico definitivo.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

Tanto las bacterias grampositivas como gramnegativas (incluidos los anaerobios) pueden dar lugar a abscesos cerebrales o meningitis. *Listeria monocytogenes* es una causa frecuente de meningitis en el huésped inmunodeficiente. Este patógeno es un bacilo pleomorfo grampositivo que puede ser difícil de identificar en la tinción de Gram de rutina del líquido cefalorraquídeo. Las bacterias encapsuladas, como neumococos y estafilococos pueden dar lugar a metástasis en el SNC y a meningitis. En los pacientes con deterioro de la inmunidad celular, *C. neoformans* también es una de las causas principales de infección del SNC. Otros patógenos micóticos, como *Aspergillus* y otras levaduras, pueden invadir el SNC, tanto por invasión directa como por diseminación hematógena. Las lesiones cerebrales focales y la meningoencefalitis en los individuos con un déficit crónico de la inmunidad celular pueden deberse a reactivación o a una infección grave aguda por microorganismos típicamente latentes como *Toxoplasma gondii, M. tuberculosis* e *H. capsulatum*. La sífilis reactivada o quiescente del SNC debe considerarse también en los pacientes con un deterioro inmunológico grave.

Hay numerosas causas virales de meningoencefalitis. Al igual que en otros grupos de población, hay que tener en cuenta los enterovirus, el virus del sarampión y los virus del herpes neurótropos (VHS-1, CMV, VVZ). El virus del herpes humano de tipo 6 es una etiología frecuente de encefalitis y de encefalitis límbica aguda postrasplante, y se caracteriza por convulsiones, amnesia anterógrada y anomalías en las exploraciones de neuroimagen que afectan a los lóbulos temporales. La leucoencefalopatía multifocal progresiva provocada por el poliomavirus JC se produce en pacientes con déficit crónico de CD4, como sucede en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo 1. Estudios han hecho hincapié en el hecho de que los receptores de trasplantes están expuestos a un mayor riesgo de meningoencefalitis por el virus del Nilo Occidental comparado con la población general. Cualquiera que manifieste síntomas poco después del trasplante debe considerarse en situación de riesgo para desarrollar infecciones potencialmente graves adquiridas desde el donante; se ha demostrado la transmisión desde el donante del virus del Nilo Occidental, el virus de la rabia, el VIH, el VHS y otros.

Hay numerosas causas no infecciosas de los síntomas neurológicos, entre las que se encuentran las toxicidades farmacológicas y los trastornos inmunológicos, como los síndromes paraneoplásicos y el síndrome de Guillain-Barré. Un hecho particularmente relevante en los receptores de trasplantes, en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias y en los receptores de dosis altas de quimioterapia antineoplásica es el *síndrome de encefalopatía reversible posterior*. La presentación clásica de este síndrome consiste en un comienzo súbito de una cefalea «atronadora» intensa, convulsiones, confusión y trastornos visuales, acompañado de un patrón de edema cerebral, predominantemente posterior, en la TC y la resonancia magnética, y signos angiográficos de vasoconstricción reversible. Puede deberse a lesión endotelial, vasoespasmo o al edema asociado a fármacos, como los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimús).

CONCLUSIÓN

Las infecciones son una de las causas principales de mortalidad en los huéspedes inmunodeficientes. La metodología de estudio de la fiebre y de la sospecha de infección obliga a conocer los riesgos específicos inherentes al tipo y a la duración de la inmunodeficiencia, a la diligencia diagnóstica y a la terapéutica a la medida diseñada para evitar una progresión rápida y un desenlace desfavorable.

Bibliografía de grado A

A1. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31:794-810.

A2. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD003992.

A3. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003344.

A4. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98:1826-1835.

A5. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, et al. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2008;44:2192-2203.

A6. Yahav D, Gafter-Gvili A, Muchtar E, et al. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45:3131-3148.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

282 PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

DAVID P. CALFEE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARGA ASISTENCIAL DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. definen las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) como aquellas infecciones que el paciente adquiere mientras está recibiendo tratamiento médico por otras enfermedades. La denominación *infección hospitalaria* se refiere de manera específica a una IAAS que se desarrolla asociada a la asistencia hospitalaria. El desarrollo de infección durante la asistencia sanitaria no se limita, sin embargo, al marco de los hospitales para enfermedades agudas. Se prefiere por ello la denominación de *infección asociada a la asistencia sanitaria*, que hace referencia a un espectro más amplio de infecciones que se desarrollan durante la asistencia sanitaria, con independencia del lugar donde se proporcione esa asistencia, sean hospitales de agudos, centros de asistencia a largo plazo, centros de rehabilitación, centros de diálisis e incluso el domicilio del paciente, para servicios de atención domiciliaria.

La mayor parte de los datos referentes a la incidencia y los resultados de las IAAS proceden de hospitales de agudos. Sobre la base de los datos referidos por hospitales de EE. UU. a los CDC en 2002, se estimó que cada año se registran 1,7 millones de IAAS en pacientes hospitalarios, con casi 99.000 muertes asociadas (tabla 282-1). Un estudio de prevalencia puntual llevado a cabo en 2010 en 183 hospitales de EE. UU. llegó a la conclusión de que la prevalencia de IAAS era del 4%.[1] Estudios europeos anteriores habían estimado que cada año se producen en los hospitales de agudos europeos 4,1 millones de IAAS. Así pues, aproximadamente 1 de cada 14-20 pacientes ingresados en los hospitales de EE. UU. y Europa desarrolla IAAS, lo cual hace de las IAAS una de las complicaciones más frecuentes relacionadas con la asistencia sanitaria. Por otro lado, estos datos indican que las IAAS constituyen 1 de las 10 principales causas de muerte en EE. UU. Si muchas de estas muertes asociadas a IAAS se producen entre pacientes ya gravemente enfermos y con probabilidad elevada de muerte por la enfermedad subyacente, una importante proporción de ellas se registran entre personas que, por lo demás, era previsible que sobrevivieran a la hospitalización. En un estudio monocéntrico, se determinó que el 31% de las muertes hospitalarias estaban posible o probablemente relacionadas con IAAS. Además de mayor riesgo de muerte, los pacientes que desarrollan IAAS sufren otras consecuencias adversas, entre ellas hospitalizaciones prolongadas, intervenciones médicas adicionales y tratamiento antibiótico, malestar y pérdida de capacidad funcional y de ingresos económicos. Se ha estimado que estas IAAS suponen para los hospitales de EE. UU. un coste de entre 28.400 y 45.000 millones de dólares al año.[2] Estas estadísticas resultan particularmente preocupantes cuando se tiene en cuenta que muchas de las infecciones pueden prevenirse. De hecho, un estudio sistemático llegó a la conclusión de que entre el 55 y el 70% de los cuatro tipos más comunes de IAAS eran evitables mediante estrategias preventivas basadas en la evidencia y actualmente disponibles (v. tabla 282-1).

Aunque la mayoría de las estadísticas sobre IAAS proceden de hospitales de agudos, existen datos que demuestran que estas infecciones constituyen también un problema importante en otros entornos de asistencia sanitaria. Estudios de prevalencia puntual llevados a cabo en centros de asistencia a largo plazo del sistema del Veterans Affairs estadounidense constataron que la prevalencia de IAAS entre los residentes en centros de asistencia prolongada oscilaba entre el 2,4 y el 5,2%. Se estima que la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 282-1 ESTIMACIONES DE CARGA, COSTES Y EVITABILIDAD DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA EN HOSPITALES DE EE. UU.

TIPO DE INFECCIÓN	NÚMERO DE INFECCIONES AL AÑO[a]	COSTE* ATRIBUIBLE MEDIO POR INFECCIÓN[b]	NÚMERO DE MUERTES (TASA DE LETALIDAD[a])	PROPORCIÓN EVITABLE[c]
Infección urinaria	561.667	749-1.007 dólares	13.088 (2,3%)	65-70%
Infección urinaria asociada a catéter	449.334			
Infección del sitio quirúrgico	290.485	11.087-34.670 dólares	8.205 (2,8%)	55%
Neumonía	250.205	14.806-28.508 dólares	35.967 (14,4%)	55%
Neumonía asociada a respirador	52.543			
Infección del torrente circulatorio	248.678	6.461-29.156 dólares	30.665 (12,3%)	65-70%
Infección del torrente circulatorio asociada a vía central	92.011			
Otros	386.090	5.682-9.124 dólares	11.062 (2,9%)	
Infección por *C. difficile*	178.000			

*En dólares estadounidenses de 2007.
[a]Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Jr., et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007;122:160-166.
[b]Scott RD. The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2009. Disponible en: http://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf. Acceso 25 enero, 2015.
[c]Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:101-114.

carga global de IAAS en los residentes en centros de asistencia a largo plazo es de 1,64 a 3,83 millones de infecciones al año en EE. UU. y de al menos 2,6 millones de infecciones al año en Europa. Las infecciones relacionadas con accesos vasculares son las IAAS más frecuentes entre los pacientes que requieren hemodiálisis crónica por nefropatía terminal, registrándose al año en EE. UU. aproximadamente 37.000 infecciones del torrente circulatorio relacionadas con catéteres en pacientes con nefropatía terminal. La magnitud de las IAAS relacionadas con la asistencia prestada en otros entornos, como centros de cirugía ambulatoria y de endoscopia, no ha sido exhaustivamente estudiada, aun estando tales infecciones perfectamente descritas.

Patogenia

Las IAAS pueden ser causadas por organismos que forman parte de la flora normal del paciente (es decir, infección endógena) o por patógenos adquiridos durante la exposición a la asistencia sanitaria (infección exógena), a través de las manos contaminadas de los profesionales sanitarios, del entorno, de equipos médicos contaminados, de otros pacientes o de visitas. Diversos factores contribuyen al desarrollo de una IAAS y, en muchos casos, las IAAS son de naturaleza multifactorial. Estos factores se relacionan con el agente patógeno, el huésped, las intervenciones de asistencia sanitaria específica que recibe un paciente, el entorno de la asistencia sanitaria y los métodos que se siguen en el desarrollo de las intervenciones. Las estrategias de prevención de IAAS se centran en la eliminación, reducción o modificación de uno o más de estos factores de riesgo.

Factores relacionados con el patógeno

Existen diversos factores relacionados con el agente patógeno que contribuyen a que un organismo cause infección. Estos factores son el reservorio normal del organismo, el modo de transmisión (p. ej., por contacto directo o indirecto, gotitas respiratorias, partículas transportadas por el aire), la capacidad de supervivencia en superficies y objetos inanimados, la capacidad de producción de biopelícula y los factores de virulencia y resistencia a fármacos antimicrobianos y, en el caso de ciertos organismos (p. ej., *Clostridium difficile*), también a desinfectantes.

Factores relacionados con el huésped

Muchos factores relacionados con el huésped se asocian a incremento del riesgo intrínseco de uno o más tipos de infección, con independencia de la asistencia sanitaria recibida. No obstante, cuando un paciente con uno o varios de estos factores de riesgo accede al sistema sanitario, tales factores contribuyen a aumentar el riesgo de IAAS. Estos factores de riesgo son edad (los recién nacidos y los ancianos son quienes corren un mayor riesgo de infección, por desarrollo incompleto o envejecimiento del sistema inmunitario, respectivamente), obesidad, consumo de tabaco, gravedad de la enfermedad y ciertos trastornos médicos (p. ej., quemaduras, nefropatía o hepatopatía terminales, diabetes mal controlada, ciertos tipos de cáncer, deficiencia inmunitaria congénita o adquirida). Estos factores reflejan depresión del sistema inmunitario o fisuras en otros mecanismos normales de defensa del huésped. Muchos de ellos no son susceptibles de intervención sobre ellos o no pueden ser modificados de manera eficaz a corto plazo, mientras que las actuaciones que abordan factores de riesgo modificables (p. ej., obesidad, consumo de tabaco, diabetes mellitus no controlada) pueden reducir el riesgo de IAAS en futuros episodios de asistencia sanitaria.

Factores relacionados con la asistencia sanitaria

Los factores de riesgo de IAAS relacionados con la asistencia sanitaria son los derivados de actuaciones destinadas a tratar o proporcionar efectos beneficiosos a trastornos médicos que padece el paciente, pero que incorporan al mismo tiempo un aumento del riesgo de infección. Estos factores pueden alterar las defensas normales del huésped o la flora microbiológica normal del paciente. Los factores de riesgo relacionados con la asistencia sanitaria son el uso de dispositivos invasivos (p. ej., catéteres venosos centrales, sondas urinarias, tubos endotraqueales), las intervenciones quirúrgicas, la exposición a antibióticos, el tratamiento con medicamentos inmunodepresores y la hospitalización prolongada. Dado que cada una de estas intervenciones supone cierto incremento del riesgo de infección, debe reevaluarse con frecuencia la relación riesgo/beneficio de cada actuación para no exponer al paciente a riesgos innecesarios. Por ejemplo, los catéteres venosos centrales y las sondas urinarias permanentes son importantes factores de riesgo de infección primaria del torrente circulatorio y de infección urinaria, respectivamente. En un paciente con verdadera necesidad médica de uno de estos dispositivos, las ventajas del catéter son superiores al riesgo de infección. Sin embargo, una vez que el paciente se recupera del trastorno que requirió su inserción, los riesgos asociados al dispositivo superan las ventajas.

La exposición a los antibióticos es un factor de riesgo perfectamente conocido de colonización e infección por microorganismos multirresistentes (MMR) y de desarrollo de infección por *C. difficile* (ICD), en virtud de un mecanismo conocido como presión selectiva del antibiótico. El uso de antimicrobianos es frecuente en hospitales de agudos y en otros centros de atención sanitaria, como centros de asistencia a largo plazo, centros de diálisis y consultas de asistencia ambulatoria. Un estudio de prevalencia puntual de 2009 realizado en 25 hospitales europeos llegó a la conclusión de que el 29% de los pacientes hospitalizados habían recibido uno o más antimicrobianos durante su estancia hospitalaria. En 70 hospitales universitarios de EE. UU., entre el 49,6 y el 76% de los adultos hospitalizados recibieron al menos una dosis de un fármaco antibacteriano y el uso medio total de antimicrobianos fue de 839 días de tratamiento (intervalo, 594-1.109) por 1.000 pacientes-días en 2009. Y, lo que es más importante, los estudios han puesto de manifiesto que una amplia proporción del uso de antimicrobianos es inadecuada, entendiendo como tal la administración de pautas de antimicrobianos de espectro más amplio o durante un tiempo más prolongado de lo necesario, el uso de antibióticos que no poseen actividad frente al patógeno causal, el tratamiento en función de resultados de pruebas que no reflejan la presencia de infección (p. ej., contaminación de muestra, colonización asintomática), el uso de antibacterianos para el tratamiento de trastornos que no se deben a infección bacteriana (p. ej., infecciones virales respiratorias) y la prescripción de dosis inapropiadas de un antibiótico. Otros estudios han observado que aproximadamente el 30% del uso de antimicrobianos en hospitales para enfermedades agudas es inadecuado. Se han referido porcentajes similares de uso inapropiado de antimicrobianos entre residentes en centros de asistencia a largo plazo y pacientes de hemodiálisis crónica. El mal uso o el uso excesivo de antimicrobianos en el ámbito de la asistencia extrahospitalaria también es un problema conocido en EE. UU. y en otros países, entre ellos muchos en los que los antibióticos pueden adquirirse sin receta. Este uso inapropiado de fármacos antimicrobianos introduce un riesgo innecesario de desarrollo de complicaciones de la antibioterapia, como ICD, infección por MMR e intoxicación, y constituye un importante objetivo de intervención.

Factores relacionados con la prestación de asistencia sanitaria

En este grupo de factores de riesgo se incluyen aquellos que se introducen como resultado del modo en el que se presta la asistencia sanitaria. Estos factores de riesgo no ofrecen ningún beneficio potencial a los pacientes, sino que más bien solo comportan riesgo. Los factores de riesgo asociados a la prestación de asistencia sanitaria

booksmedicos.org

TABLA 282-2 TASAS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA ENTRE COLONIAS PATÓGENAS AISLADAS EN INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

		PROPORCIÓN DE COLONIAS AISLADAS RESISTENTES AL ANTIBIÓTICO		
MICROORGANISMO	**CLASE DE ANTIBIÓTICO**	***EE. UU. (2009-2010)*[a]**	***UCI en 36 países en vías de desarrollo (2004-2009)*[b]**	***UCI en 13 países europeos (2007)*[c]**
Staphylococcus aureus	Penicilinas antiestafilocócicas (p. ej., oxacilina, meticilina)	44-59%	71-84%	34,5%
Especies de *Klebsiella*	Cefalosporinas de amplio espectro	13-29%	72-76%	22%
	Carbapenémicos	8-13%	7-8%	2%
Pseudomonas aeruginosa	Carbapenémicos	11-30%	36-47%	38%
Enterococcus faecium	Glucopéptidos (vancomicina)	62-83%	NR	2,7%
Acinetobacter baumannii	Carbapenémicos	37-74%	52-66%	73%
Escherichia coli	Cefalosporinas de amplio espectro	11-19%	50-68%	11,7%
	Carbapenémicos	2-3%	4-6%	1,2%
	Fluoroquinolonas	25-42%	32-55%	32%

[a]Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:1-14.
[b]Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control.* 2012;40:396-407.
[c]European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of healthcare-associated infections in Europe, 2007. Stockholm: ECDC; 2012. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/120215_SUR_HAI_2007.pdf
NR = no registrado; UCI = unidades de cuidados intensivos.

son, entre otros, deficiencias en la higiene de manos cuando está indicada o en el uso de técnicas asépticas o estériles en intervenciones invasivas, prácticas no seguras de inyección (p. ej., acceder a un vial multidosis con una aguja usada) y falta de limpieza y desinfección o esterilización adecuadas del entorno del paciente y del equipo e instrumental médico. Estos riesgos son todos ellos modificables y por ello constituyen objetivos importantes en el marco de las iniciativas para la prevención de IAAS. El uso de antibióticos, al que ya se ha hecho referencia como factor de riesgo relacionado con la asistencia sanitaria y específico del paciente, puede considerarse también como factor de riesgo relacionado con la prestación de asistencia. A diferencia de lo que sucede con otros fármacos, el uso y la utilización incorrecta de antibióticos en un paciente o una población inducen riesgos en la población general a través de cambios en la ecología microbiana (es decir, selección y aumento de la prevalencia de patógenos resistentes a antimicrobianos).

Muchos de estos factores relacionados con la prestación de asistencia sanitaria son el resultado de un seguimiento deficiente de las prácticas recomendadas basadas en la evidencia para la prevención de infecciones. A pesar del reconocimiento de que una mala práctica de higiene de manos es una causa destacada de transmisión de patógenos, de la existencia de directrices nacionales e internacionales primordiales y de las iniciativas para mejorar las prácticas de higiene de manos entre los profesionales sanitarios, el seguimiento de las prácticas recomendadas al respecto entre el personal sanitario sigue siendo inaceptablemente bajo. En EE. UU. se han referido tasas medias de cumplimiento por parte de los profesionales sanitarios inferiores al 50%, existiendo estudios individuales que han notificado tasas del orden del 20% en algunas unidades de cuidados intensivos (UCI). De forma similar, siguen identificándose prácticas inseguras de inyección como causa de transmisión de patógenos de origen sanguíneo relacionada con la asistencia sanitaria, como los virus de las hepatitis B y C.

En los últimos años, se ha asistido a un creciente reconocimiento del papel de la contaminación ambiental en la transmisión de patógenos asociados a la asistencia sanitaria. Dicha contaminación por estos organismos es frecuente y muchos de ellos persisten en el medio sanitario durante períodos prolongados. Por ejemplo, la contaminación ambiental por *C. difficile* se ha detectado en el 100% de las habitaciones hospitalarias ocupadas por pacientes con ICD, mientras que se ha detectado *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en las superficies del entorno del paciente en alrededor del 70% de las habitaciones de hospital ocupadas por pacientes infectados y colonizados por SARM. Algunos estudios, aunque no todos, han identificado tasas altas similares de contaminación ambiental por patógenos gramnegativos multirresistentes. Esta contaminación puede dar lugar a transmisión entre pacientes por contaminación transitoria de las manos de los profesionales de la asistencia sanitaria y de los equipos o por contacto directo del paciente con el entorno contaminado. Diversos estudios han puesto de manifiesto que el ingreso en una habitación de hospital en la que el anterior ocupante estaba infectado o colonizado por SARM es un factor de riesgo importante de adquisición del organismo. No obstante, la contaminación ambiental es un factor de riesgo de IAAS potencialmente modificable. La limpieza y desinfección del entorno y de los equipos médicos portátiles compartidos por los pacientes son a menudo subóptimas. Por ejemplo, un estudio multicéntrico llevado a cabo en 36 hospitales de agudos en EE. UU. observó que, al inicio del estudio, solo el 48% de las superficies del entorno de alto riesgo se limpiaban durante las labores rutinarias de limpieza tras el alta del paciente. La mejora en las prácticas de limpieza y otras actuaciones para reducir la carga microbiológica del entorno se ha asociado a reducción del riesgo de contraer infecciones por MMR e ICD. Además de la limpieza y desinfección de las superficies del entorno y de la desinfección y esterilización de los equipos médicos compartidos, las actuaciones de control de las infecciones ambientales son importantes para evitar que los pacientes contraigan patógenos por exposición a agua (p. ej., especies de *Legionella*) y aire (p. ej., hongos ambientales) en el marco de la asistencia sanitaria.

Patógenos en infecciones asociadas a la asistencia sanitaria

Los organismos identificados más a menudo en las infecciones asociadas a dispositivos a intervenciones (es decir, infección del torrente circulatorio asociada a vía central [ITCAVC], infección urinaria asociada a sondaje, neumonía asociada a respirador [NAR] e infección del sitio quirúrgico [ISQ]) varían de algún modo entre los diferentes tipos y localizaciones de infección. En general, ocho grupos de patógenos constituyen el 80% de los patógenos identificados en infecciones relacionadas con dispositivos e intervenciones y comunicadas a los CDC a través de la National Healthcare Safety Network en 2009 y 2010.[3] Estos grupos de patógenos y la proporción referida de patógenos que representan son *Staphylococcus aureus* (16%), género *Enterococcus* (14%), *Escherichia coli* (12%), estafilococos coagulasa-negativos (11%), género *Candida* (9%), género *Klebsiella* (8%), *Pseudomonas aeruginosa* (8%) y género *Enterobacter* (5%). Muchos de estos patógenos forman parte de la flora endógena del paciente, de modo que el debate sobre los organismos que pueden contraerse durante la exposición a la asistencia sanitaria sigue abierto.

Microorganismos multirresistentes

Un problema cada día más preocupante es la resistencia a los antimicrobianos adquirida por muchas de las bacterias patógenas que son causa común de IAAS (tabla 282-2). Los MMR representan una importante amenaza sanitaria, porque las infecciones causadas por muchos de estos patógenos multirresistentes se han vinculado a peores resultados que los observados en el caso de cepas del mismo organismo pero sensibles a antimicrobianos, como son estancia hospitalaria excesivamente larga, aumento de los costes de la asistencia sanitaria y mayor mortalidad, con tasas cercanas al 50% en algunos estudios. Entre las posibles explicaciones al incremento de resultados adversos asociado a infecciones por MMR se encuentran presencia de enfermedad subyacente más grave, retrasos en el inicio de un tratamiento eficaz y uso de un tratamiento más tóxico y menos eficaz para abordar la infección. Independientemente de su causa, los malos resultados asociados a infecciones por MMR subrayan la necesidad urgente de medidas preventivas eficaces y de desarrollar nuevos antibióticos con actividad frente a estos MMR, especialmente frente a bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos (BGN-RMF).

Los microorganismos pueden desarrollar resistencia a antimicrobianos a los que antes eran sensibles por diversos mecanismos, entre ellos inducción, mutación genética y adquisición de nuevo material genético (p. ej., conjugación con transferencia de material genético entre células mediante plásmidos o transposones). No obstante, en el marco de la asistencia sanitaria, la transmisión de MMR de un paciente a otro es más frecuente que el desarrollo de resistencia nueva por parte de un organismo anteriormente sensible dentro de la flora preexistente del paciente. Los factores de riesgo identificados en relación con la adquisición de MMR son exposición a antibióticos, exposición frecuente y prolongada a instalaciones sanitarias (p. ej., hospitales, residencias de ancianos), prácticas deficientes de control de infecciones entre los profesionales sanitarios, contaminación ambiental por MMR y prevalencia de MMR entre otros pacientes dentro de las mismas instalaciones sanitarias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Entre los patógenos notificados a los CDC entre 2009 y 2010 como causa de infecciones asociadas a dispositivos e ISQ, alrededor del 20% presentaba perfiles de sensibilidad antimicrobiana que respondían a la definición de multirresistencia de los CDC (v. tabla 282-2). Nótese que entre el 62 y el 83% de las colonias aisladas de *Enterococcus faecium* fueron resistentes a la vancomicina (ERV) y entre el 44 y el 59% de las colonias aisladas de *S. aureus* eran resistentes a la meticilina (SARM). Estos patógenos grampositivos multirresistentes han sido identificados durante décadas como importantes patógenos asociados a la asistencia sanitaria. Más recientemente, la aparición de resistencias a múltiples fármacos entre diversos patógenos gramnegativos ha sido reconocida como creciente amenaza global para la salud de las personas que reciben asistencia sanitaria. Por ejemplo, el 65% de las colonias aisladas de *Acinetobacter baumannii* comunicadas a los CDC en 2009 y 2010 mostraron resistencia adquirida al menos a un fármaco entre tres o más clases de antibióticos. Estas definiciones de multirresistencia también se identificaron en el 15% de las colonias aisladas de *Klebsiella* y en el 14% de las de *P. aeruginosa*. La resistencia antimicrobiana es un problema importante en muchas regiones del mundo. Por ejemplo, datos del Consorcio Internacional de Control de Infecciones Hospitalarias relativos a 36 países en desarrollo de Asia, Europa, África y Latinoamérica recogidos entre 2004 y 2009 constataron resistencia a la meticilina en el 84% de las colonias de *S. aureus* y resistencia a la cefalosporina de amplio espectro en el 76,3% de las colonias aisladas de *Klebsiella pneumoniae* y en el 66,7% de las de *E. coli*.[4] La falta de una definición estandarizada de multirresistencia limita las comparaciones directas de los datos de resistencia entre diferentes poblaciones. Recientemente se han propuesto definiciones estándar para multirresistentes, ampliamente resistentes y panresistentes.[5] La adopción de estas u otras definiciones estandarizadas es necesaria para un conocimiento más completo de la carga global de resistencia antimicrobiana entre los patógenos asociados a la asistencia sanitaria.

Un ejemplo de aparición y rápida diseminación de BGN-RMF es el de las enterobacteriáceas resistentes a carbapenémicos (ERC), en particular la *K. pneumoniae* (cap. 305). La resistencia a carbapenémicos entre estos organismos era infrecuente en EE. UU. antes del año 2000, cuando menos del 1% de las colonias aisladas de *K. pneumoniae* notificadas a los CDC mostraban tal resistencia. En 2009-2010, entre un 8 y un 13% de las colonias aisladas de *K. pneumoniae* en infecciones asociadas a hospitales eran resistentes a los carbapenémicos. En EE. UU., la resistencia a carbapenémicos entre las enterobacteriáceas se debe, sobre todo, a la producción de carbapenemasa de *K. pneumoniae* (KPC), una enzima serina β-lactamasa de clase A que hidroliza todos los antibióticos β-lactámicos. La enzima KPC, descrita por primera vez en 2001, es codificada por el gen bla_{KPC} transportado en un plásmido transmisible que también lleva otros genes, los cuales confieren resistencia a otras clases de agentes antimicrobianos. Así pues, además de la resistencia a carbapenémicos, estos organismos muestran resistencia a otros antibióticos β-lactámicos y a otras clases de antibióticos. Otros mecanismos de resistencia a un carbapenémico en las enterobacteriáceas, incluidas otras carbapenemasas, como la metalo-β-lactamasa-1 de Nueva Delhi (NDM-1), la IOXA, la VIM y la IMP, contribuyen a la amenaza creciente de ERC en el mundo.

La condición de portador asintomático de MMR es relativamente frecuente en personas con exposición a asistencia sanitaria. En realidad, los pacientes con infecciones por MMR clínicamente manifiesta representan una proporción pequeña de la carga total de estos patógenos. Se han referido tasas de portadores de SARM del 4,6 al 13,6% entre pacientes de hospitales, del 2 al 22% entre pacientes de diálisis ambulatoria y del 10 al 100% entre residentes en centros de asistencia a largo plazo. Se ha comunicado, asimismo, que la prevalencia de portadores de ERV entre pacientes hospitalarios y entre pacientes en diálisis peritoneal oscila, respectivamente, entre el 6,3 y el 67% y entre el 0 y el 16%. Más difícil resulta definir la prevalencia de portadores de BGN-RMF, debido al uso de diferentes definiciones de multirresistencia y a la inclusión en los estudios referidos de múltiples y diferentes organismos (p. ej., *P. aeruginosa, A. baumannii, K. pneumoniae*). Los estudios que incluyeron una variedad de BGN-RMF notificaron tasas de portadores del 19 al 32% en pacientes de UCI y pacientes hospitalizados con diarrea, del 25% en residentes en centros de asistencia prolongada y del 16% en pacientes en hemodiálisis crónica. Los estudios centrados específicamente en las ERC mostraron tasas de prevalencia que oscilan entre el 2 y el 5,4% en pacientes hospitalarios de alto riesgo en EE. UU. y entre el 2 y el 49% en pacientes de centros de asistencia de postagudos en Israel. Estos portadores asintomáticos desempeñan un papel destacado en la epidemiología de las infecciones por MMR. En primer lugar, corren riesgo importante de posterior infección por el organismo colonizador, de modo que hasta un tercio de los portadores de SARM, ERV y BGN-RMF desarrollan infección sintomática en 12 meses. En segundo lugar, los portadores asintomáticos de MMR pueden contribuir a la transmisión de estos organismos dentro del sistema sanitario, a través de la contaminación de su entorno y de las manos de los profesionales sanitarios, de la ropa y de los equipos médicos. De hecho, diversos estudios han demostrado que el riesgo de adquirir un MMR, como SARM, ERV y BGN-RMF, durante la hospitalización guarda relación con la prevalencia, o presión de colonización, de ese MMR entre otros pacientes. Por último, el ingreso en la habitación de un hospital cuyo anterior ocupante estaba colonizado o infectado por SARM, ERV o BGN-RMF se ha asociado a un aumento del riesgo de contraer dichos organismos.

No obstante, existen algunos datos alentadores en lo referente a la incidencia de ciertos MMR, especialmente SARM. En EE. UU., la incidencia de aparición de infecciones invasivas hospitalarias por SARM bajó un 9,4% por año entre 2005 y 2008.[6] Durante un período similar (de 2005 a 2011), la incidencia de infecciones invasivas por SARM entre pacientes en diálisis (un grupo con una tasa de infección invasiva por SARM en torno a 100 veces mayor que la de la población general) se observó que también había disminuido considerablemente en EE. UU., con reducciones anuales del 6,7% para casos de inicio extrahospitalario asociados a la asistencia sanitaria y del 10,5% para casos de inicio intrahospitalario.[7] Estos cambios tuvieron lugar a pesar de la aparición de SARM extrahospitalario como causa importante de infecciones de piel y tejidos blandos entre personas sin los típicos factores de riesgo asociados a la asistencia sanitaria y pese a la inclusión de SARM extrahospitalario como patógeno adquirido en la asistencia sanitaria. En el Reino Unido, entre 2004 y 2008, se observó una reducción del 56% en el número de casos de bacteriemia por SARM a través de un sistema de notificación obligada. La causa concreta de estas disminuciones observadas en IAAS por SARM es incierta y es posible que se relacione con mejoras en las prácticas básicas de control de infecciones, con introducción de medidas específicas de prevención de SARM o con otros cambios en la epidemiología de este patógeno.

Clostridium difficile

C. difficile, agente etiológico de la colitis seudomembranosa, es la causa más frecuente de diarrea infecciosa asociada a asistencia sanitaria (cap. 296). Aunque existe ICD extrahospitalaria, la mayoría de los casos se asocian a la prestación de asistencia sanitaria. Del análisis de los datos de los CDC desde 2010 se desprende que el 94% de los casos de ICD estaban asociados a exposición por asistencia sanitaria, pero que el 75% habían comenzado fuera del hospital (p. ej., en la comunidad o en centros de asistencia a largo plazo). Las manifestaciones clínicas de la ICD abarcan desde el estado de portador asintomático hasta diarrea leve y colitis potencialmente mortal, megacolon tóxico y septicemia. Se ha notificado que la mortalidad global asociada a ICD oscila entre el 2 y el l6%, siendo considerablemente más alta entre pacientes que desarrollan megacolon tóxico y otras manifestaciones de la enfermedad. En comparación con pacientes sin ICD, los pacientes hospitalarios que desarrollan ICD presentan una prolongación del tiempo de hospitalización de 2,8 a 6,4 días, y entre el 15 y el 30% de estos pacientes experimentan al menos una recidiva, habitualmente entre 1 y 2 meses después del episodio inicial. Las personas que experimentan recidiva tienen una probabilidad del 50 al 60% de futuras recidivas. En EE. UU. los datos de 2009 indican que el 4,8% de los pacientes hospitalizados son reingresados antes de 30 días con un diagnóstico principal de ICD y el 12,8% con cualquier tipo de diagnóstico de ICD y que a los 90 días las tasas de reingreso hospitalario aumentan al 6,8 y al 17,2%, respectivamente. Las estimaciones de los costes hospitalarios atribuibles a ICD oscilan entre 5.682 y 9.124 dólares por caso (en dólares estadounidenses de 2007), sumando un coste total de 1.000 a 4.800 millones de dólares al año.

C. difficile se ha convertido en uno de los patógenos más comunes asociados a la asistencia sanitaria, y diversos estudios indican que en la actualidad se registran más IAAS por *C. difficile* que por SARM. La incidencia de ICD en pacientes hospitalizados en EE. UU. se multiplicó por más de dos entre los años 2000 y 2009. Las tasas referidas de ICD de inicio hospitalario en EE. UU. y Europa son de 7,4 y 4,1 por 1.000 pacientes y días, respectivamente. Además de una incidencia aumentada de ICD, la tasa de mortalidad relacionada con *C. difficile* aumentó más de cuatro veces en EE. UU. durante la pasada década, causando aproximadamente 14.000 muertes al año. Los incrementos observados en la incidencia y la mortalidad relacionadas con ICD se asociaron de forma temporal a la aparición y la diseminación de la cepa 027/NAP1/BI de *C. difficile,* que parece estar ligada a una mayor mortalidad y a tasas más altas de recidiva que otras cepas en circulación. Identificada inicialmente en Norteamérica, esta cepa epidémica se ha diseminado ahora por todo el mundo. Datos procedentes del Reino Unido muestran una reducción del 50% en las ICD entre el último cuatrimestre de 2009 y el primero de 2013, tras la introducción de un plan de prevención y vigilancia nacional de ICD. No obstante, en EE. UU. *C. difficile* sigue suponiendo todo un reto, no habiéndose observado reducciones como las registradas en el Reino Unido. De hecho, entre 2008 y 2012, las hospitalizaciones por *C. difficile* aumentaron un 11,2%, y entre 2010 y 2012 la incidencia de ICD de inicio hospitalario creció un 28%.

El problema de *C. difficile* se extiende más allá del entorno de los hospitales de agudos. Por ejemplo, los datos correspondientes a Ohio indican que el 62% de los casos de ICD en 2006 se produjeron en residencias de ancianos. Otro estudio llevado a cabo en el condado de Montgomery, Nueva York, determinó que el 52% de los casos de ICD en residentes en centros de asistencia a largo plazo se habían desarrollado en las 4 semanas siguientes al alta hospitalaria tras recibir asistencia por una enfermedad aguda.[8] Los datos del Programa de Infecciones Emergentes de los CDC pusieron de manifiesto que el 20% de las ICD de inicio hospitalario se producían entre personas con ingreso reciente (< 12 semanas) en una residencia de ancianos y que el 67% de

booksmedicos.org

los casos de ICD de inicio en residencias de ancianos afectaban a personas a las que se había dado recientemente el alta de un hospital para enfermedades agudas. Estos últimos hallazgos demuestran la compleja epidemiología de la ICD.

El desarrollo de ICD es un proceso en dos pasos que requiere, en primer lugar, la entrada de *C. difficile* en el organismo por transmisión fecal-oral y, después, la presencia o introducción de factores que hagan posible la progresión hacia la enfermedad sintomática. Si bien algunas personas sanas sin exposición a asistencia sanitaria son portadores intestinales de *C. difficile*, la entrada del organismo por contacto con el sistema sanitario desempeña un papel fundamental en la epidemiología de la ICD. La transmisión en el ámbito de la asistencia sanitaria puede producirse por exposición a organismos presentes en las manos de los profesionales sanitarios, en las superficies del entorno o en los equipos médicos. La contaminación de manos del personal sanitario es frecuente después de contacto con la piel o el entorno de personas con ICD. Por ejemplo, un estudio prospectivo de 30 pacientes con ICD estableció que en el 50% de los profesionales sanitarios se producía contaminación de manos después de contacto con la piel de pacientes y en el 50% después de contacto con el entorno inmediato del paciente, especialmente con las barandillas de la cama.[9] En ausencia de prácticas eficaces de higiene de manos, es posible que los profesionales sanitarios contaminados transmitan el microorganismo a otros pacientes. La contaminación de los equipos médicos y del entorno por *C. difficile* también es frecuente. Las pruebas realizadas en habitaciones de hospital han identificado *C. difficile* en superficies del entorno hasta en el 100% de las habitaciones de pacientes residentes con ICD y en el 33% de las habitaciones de pacientes sin ICD. Las superficies habitualmente contaminadas son las barandillas de las camas, mesillas, teléfonos, botones de llamada y manguitos de presión arterial. Las esporas de *C. difficile* son resistentes a la destrucción mediante muchos de los desinfectantes hospitalarios habituales y pueden persistir en el medio durante mucho tiempo, contribuyendo así al riesgo de exposición a un ambiente contaminado. Se ha observado que los pacientes ingresados en una habitación de hospital cuyo ocupante anterior tenía ICD corren mayor riesgo de desarrollo de infección que los ingresados en habitaciones de hospital cuyo ocupante anterior no padecía ICD. Se ha demostrado asimismo que el riesgo de desarrollo de ICD guarda relación directa con la prevalencia, o presión de colonización, de *C. difficile* en otros pacientes en un centro sanitario. Ello refleja probablemente mayor riesgo de exposición al organismo a través de las manos contaminadas del personal sanitario, del entorno o del equipo médico contaminados al aumentar el número de personas con ICD.

Una vez que se ha ingerido *C. difficile*, el desarrollo de ICD sintomática se asocia a diversos factores. El principal es que el paciente esté recibiendo antibióticos, que alteran la flora intestinal normal y permiten que *C. difficile* se multiplique hasta alcanzar valores más altos y producir toxinas que conducen a la enfermedad. Aunque la exposición a cualquier antimicrobiano puede incrementar el riesgo de desarrollo de ICD, la clindamicina, las cefalosporinas de tercera generación, las penicilinas y las fluoroquinolonas suponen el más alto riesgo. Otros factores que se han asociado a riesgo incrementado de desarrollo de ICD son el tratamiento con quimioterápicos citotóxicos y la medicación inhibidora de ácidos gástricos (inhibidores de la bomba de protones), la ausencia de desarrollo de respuesta de anticuerpos frente a *C. difficile* y la edad avanzada (es decir, superior a 64 años).

Virus

Virus respiratorios

En el ámbito de la asistencia sanitaria, virus respiratorios comunes, como el de la gripe, pueden ser transmitidos por personal, visitantes y pacientes, causando enfermedad adquirida en el ámbito hospitalario. Las tasas más altas de morbilidad y mortalidad se han observado entre quienes adquieren la infección durante la hospitalización, probablemente por presencia de enfermedad médica subyacente importante. A pesar de los diversos estudios que han asociado tasas más altas de vacunación de profesionales sanitarios a tasas más bajas de transmisión hospitalaria de gripe, la vacunación frente a la gripe entre los profesionales sanitarios sigue siendo relativamente baja. Ello ha llevado a numerosos estamentos públicos sanitarios y asociaciones profesionales a exigir políticas de vacunación obligatoria contra la gripe para todos los profesionales sanitarios aptos para ello. La transmisión, asociada a la asistencia sanitaria, de virus respiratorios de nueva aparición, como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) en 2003, el virus de la gripe pandémica en 2009 y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV, del inglés *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) en 2013, subraya la importancia de la vigilancia sindrómica para hacer posible la rápida identificación de pacientes con enfermedades potencialmente comunicables y la aplicación de las medidas adecuadas de control de la infección.

Virus de transmisión sanguínea

Si bien las pruebas sanguíneas sistemáticas para la detección de virus de transmisión sanguínea (VTS), como los de las hepatitis B y C y el virus de la inmunodeficiencia humana, han reducido de manera sustancial la incidencia de infecciones por VTS asociadas a la asistencia sanitaria, continúa produciéndose transmisión de estos patógenos en el ámbito sanitario. La mayor parte de los casos de transmisión de VTS asociados a asistencia sanitaria se producen en la actualidad por seguimiento deficiente de las prácticas básicas recomendadas para el control de la infección. Las prácticas de riesgo en relación con las inyecciones (p. ej., reutilización de jeringuillas, contaminación de viales multidosis, uso inapropiado y desinfección deficiente de los dispositivos de control de la glucosa que se utilizan para múltiples pacientes) y la limpieza, la desinfección y la esterilización inadecuadas de los equipos médicos y del entorno de asistencia sanitaria (p. ej., instalaciones de diálisis) han sido identificadas en diversos brotes recientes de transmisión de VTS entre pacientes. Entre 2001 y 2011, una cifra estimada de 130.198 pacientes de 17 estados de EE. UU. recibieron notificación de posible exposición a VTS asociada a la asistencia sanitaria como resultado de 35 actos referidos de inyección no segura.[10] Se ha registrado una gran proporción de casos de transmisión de virus de las hepatitis B y C asociados a asistencia sanitaria ambulatoria y en centros de asistencia a largo plazo, lo cual subraya la importancia de los programas de prevención de infecciones en todo el sistema de atención para la salud. La transmisión de VTS del profesional sanitario al paciente es infrecuente, pero puede producirse, habitualmente en el marco de intervenciones invasivas «propensas a exposición». Existen directrices disponibles para ayudar al personal sanitario y a los centros de asistencia sanitaria a minimizar el riesgo que supone para los pacientes un profesional sanitario infectado por VTS que, al mismo tiempo, permiten a la mayoría de estos profesionales sanitarios continuar interviniendo en la atención al paciente (e-tabla 282-1).

Hongos

Candida albicans y otras especies de *Candida* representan en torno al 9,5% de todos los patógenos notificados a los CDC entre 2009 y 2010 como causa de infecciones asociadas a dispositivos y de ISQ, lo cual sitúa estos hongos entre los patógenos más comunes implicados en IAAS. Los hongos del género *Candida* han sido una causa particularmente frecuente de infección urinaria asociada a sondaje y de infección del torrente circulatorio asociada a catéter, representando, respectivamente, el 12,7 y el 14,6% de los patógenos referidos para este tipo de infección. La exposición en el entorno sanitario a hongos ambientales, como los del género *Aspergillus*, puede dar lugar a IAAS especialmente en huéspedes inmunodeprimidos. Dicha exposición y la infección resultante se asocian sobre todo a medidas inadecuadas de control ambiental durante la construcción, la demolición o los daños por agua en centros de asistencia sanitaria. Un brote reciente que afectó a múltiples estados de EE. UU., debido sobre todo a *Exserohilum rostratum* y asociado a inyecciones contaminadas de metilprednisolona, puso de manifiesto que la medicación contaminada y otros productos médicos son potenciales fuentes adicionales de exposición a patógenos fúngicos durante la asistencia sanitaria.

Infecciones asociadas a dispositivos

Infecciones del torrente circulatorio asociadas a vía central

Las ITCAVC son infecciones sanguíneas que se producen en pacientes con una vía central y sin ninguna otra fuente identificada de infección. El desarrollo de ITCAVC se asocia a estancias hospitalarias prolongadas, riesgo incrementado de muerte y costes hospitalarios más elevados que los registrados en pacientes, por lo demás similares, que no desarrollan ITCAVC (v. tabla 282-1). No obstante, las tasas de morbilidad y mortalidad varían considerablemente dependiendo del patógeno causal y de las características del paciente en el que se ha producido la infección. La definición de ITCAVC se desarrolló para fines de vigilancia epidemiológica, más que para toma de decisiones médicas en pacientes individuales. Tal definición no coincide con la de infección del torrente circulatorio relacionada con catéter, una denominación que se utiliza en el ámbito clínico o de investigación y que supone la realización de pruebas más específicas, como cultivos de segmento de catéter, hemocultivos cuantitativos o tiempo diferencial hasta positividad de parejas de cultivos de sangre, con objeto de determinar de manera definitiva si el catéter es la verdadera fuente de la infección del torrente circulatorio. Aunque las ITCAVC son consideradas a menudo como una complicación que se registra entre pacientes de UCI, el uso de catéteres venosos centrales en unidades hospitalarias distintas de las UCI se ha extendido considerablemente en las últimas décadas. Así pues, la incidencia y la carga global de ITCAVC en secciones distintas de las UCI superan ahora a menudo las registradas en las UCI. Las ITCAVC constituyen asimismo un problema importante en personas no hospitalizadas que llevan catéteres venosos centrales, como las que reciben alimentación parenteral crónica total, quimioterapia o diálisis, en el marco de la asistencia ambulatoria o domiciliaria. En 2008, se registraron en EE. UU. alrededor de 37.000 ITCAVC en pacientes ambulatorios de hemodiálisis.

Las infecciones del torrente circulatorio por catéteres venosos centrales son en gran parte consecuencia de la contaminación o la colonización de la superficie externa o de la superficie intraluminal del catéter. Esta contaminación se produce bien durante la inserción del catéter bien después de esta, en relación con diversos aspectos del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

uso y cuidado del catéter. Un estudio ha identificado diversas estrategias eficaces para reducir el riesgo de contaminación del catéter durante la inserción y mientras se mantiene *in situ*. Dicho estudio ha determinado el desarrollo de directrices de base científica para la prevención de las infecciones relacionadas con catéter vascular (v. e-tabla 282-1). Una revisión de la literatura científica llegó a la conclusión de que entre el 65 y el 70% de las ITCAVC podían evitarse aplicando las estrategias y tecnologías actualmente disponibles.[11] El «paquete para vía central» se refiere a un reducido número de medidas de base científica que, utilizadas conjuntamente, pueden reducir el riesgo de ITCAVC incluso más de lo que cabría esperar cuando se introduce cada componente por separado. El paquete para vía central incluye higiene de manos, máximas precauciones de barrera durante la inserción (es decir, uso de bata y guantes estériles y de gorro quirúrgico y mascarilla por parte del operador y cobertura del paciente con un paño estéril de cuerpo completo), antisepsia de la piel con clorhexidina, elección del sitio óptimo de inserción (es decir, evitar la localización femoral en pacientes adultos) y revisión diaria de la necesidad de catéter, con retirada inmediata de los catéteres que ya no son necesarios. Otras actuaciones que se han asociado a reducciones de las tasas de ITCAVC son el uso de catéteres antimicrobianos y antisépticos, la cobertura del sitio de inserción con una gasa estéril o vendaje transparente semipermeable, la limpieza del sitio de inserción del catéter con un antiséptico (como clorhexidina), el uso de técnica aséptica en el acceso y la manipulación del catéter, la limpieza del conector del catéter con un desinfectante antes de acceder a la luz para la administración de medicamentos u otros productos o para la aspiración de sangre y el uso de catéteres recubiertos con antisépticos o antimicrobianos en pacientes ingresados en la UCI.

La adopción generalizada del paquete de medidas para vía central y de otras estrategias de prevención de ITCAVC se asocia a una importante reducción de la incidencia de estas infecciones en los hospitales estadounidenses. Datos de los CDC muestran una disminución del 58% en la incidencia de ITCAVC en las UCI entre 2001 y 2009. Datos más recientes de la National Healthcare Safety Network de los CDC muestran, además, una reducción del 41% en las ITCAVC en hospitales para enfermedades agudas de EE. UU. entre 2008 y 2011, con reducciones observadas tanto en las UCI como en otros entornos. Según estos datos más recientes, la incidencia de ITCAVC se situaba entre 0,9 y 3,7 por 1.000 catéteres-días en UCI. La tasa más alta se observó en unidades de quemados.[12] La mayoría de los demás tipos de UCI presentaban tasas de entre 1 y 1,6 por 1.000 catéteres-días. En unidades distintas de las UCI, las tasas más altas de ITCAVC se registraron en unidades de células madre hematopoyéticas y en unidades de hematología-oncología.

Infecciones urinarias asociadas a catéter

La infección urinaria asociada a catéter (IUAC) es una infección de las vías urinarias que se desarrolla en un paciente que tiene implantada o ha tenido recientemente una sonda vesical permanente. Como ocurre en la patogenia de las infecciones del torrente circulatorio relacionadas con catéter, las IUAC se desarrollan por introducción de patógenos en la vejiga como resultado de la contaminación o la colonización de la superficie externa o interna del catéter. Entre los pacientes con sondaje urinario permanente, la incidencia de bacteriuria es del 3 al 8% al día, y entre el 10 y el 25% de los pacientes con bacteriuria desarrollarán posteriormente síntomas de infección de vías urinarias. En comparación con lo que ocurre en muchas otras IAAS, la mortalidad y los costes asociados a los episodios de IUAC son considerablemente más bajos (v. tabla 282-1). No obstante, las IUAC se producen con una frecuencia entre 5 y 10 veces mayor que las ITCAVC y que la NAR, por lo que la carga total de sufrimiento y gasto debida a IUAC es importante. Se ha estimado que entre el 65 y el 70% de las IUAC que se producen en hospitales de agudos podrían prevenirse. Los datos comunicados a la National Healthcare Safety Network de los CDC en 2011 muestran que la incidencia media de IUAC en las UCI de EE. UU. estaba comprendida entre 1,2 y 4,5 por 1.000 catéteres-días, con importantes variaciones entre los distintos tipos de UCI. En unidades hospitalarias distintas de las UCI, la tasa media estaba comprendida entre 0,2 y 3,2, observándose las tasas más altas en unidades de rehabilitación. Estos datos muestran una reducción de las IUAC del 7%, pequeña pero estadísticamente importante, entre 2009 y 2011. Las grandes reducciones observadas en numerosos estudios publicados sobre iniciativas para la prevención de IUAC y su comparación con la reducción global relativamente pequeña observada en los hospitales de EE. UU. indican que las mayores oportunidades siguen encontrándose en el ámbito de las medidas adicionales de prevención de la IUAC.

Para reducir el riesgo de IUAC se recomienda aplicar una serie de medidas básicas, como técnica aséptica durante la inserción, mantenimiento de una limpieza e higiene adecuadas, fijación del catéter para evitar el movimiento de pistón de este dentro de la uretra y el mantenimiento de un sistema cerrado sin obstáculos al flujo de orina desde la vejiga hasta el sistema de recogida. Diversos estudios han demostrado que las sondas uretrales permanentes se insertan a menudo por razones erróneas y que muchos catéteres insertados inicialmente por una indicación apropiada permanecen insertados incluso cuando la indicación inicial de sondaje se ha resuelto. Ello se debe en parte a la falta de conocimiento de las indicaciones para la inserción de la sonda o de las opciones existentes en relación con las alternativas al uso de sondas uretrales permanentes. Otros estudios han llegado a la conclusión de que, a menudo, los médicos no son conscientes de que su paciente lleva una sonda urinaria. Así pues, es posible que la mayor oportunidad de prevención de IUAC consista en evitar la inserción innecesaria de catéter y la pronta retirada de catéteres que ya no son necesarios. El desarrollo de protocolos que definan de manera explícita las indicaciones para la inserción de catéteres urinarios, la introducción de actuaciones que recuerden a los médicos la reevaluación de la conveniencia del sondaje del paciente y protocolos impulsados por el personal de enfermería que permitan a este retirar sondas urinarias innecesarias parecen asociarse a menor uso de sondas y a tasas más bajas de IUAC.

Neumonía asociada a respirador

En pacientes hospitalizados, la ventilación mecánica es uno de los factores de riesgo más comunes para el desarrollo de neumonía. La ventilación mecánica y las medidas necesarias para proporcionar ventilación mecánica (p. ej., intubación endotraqueal, sedación) incrementan el riesgo de infección pulmonar a través de distintos mecanismos, entre ellos aumento del riesgo de aspiración de secreciones orofaríngeas y gastrointestinales y deterioro del reflejo de la tos. Desde el punto de vista tanto clínico como epidemiológico, la NAR es un diagnóstico difícil de establecer con certeza, por la naturaleza subjetiva de muchas de las variables consideradas (p. ej., datos de radiografía de tórax, cambios en las características de las secreciones de las vías respiratorias), la existencia de explicaciones alternativas para las anomalías clínicas y radiográficas (p. ej., síndrome de disnea aguda, atelectasia) y la dificultad para determinar si los resultados de los cultivos de vías respiratorias corresponden a una verdadera infección o colonización de estas.

En 2011, la incidencia de NAR en UCI de hospitales de EE. UU. oscilaba entre 0,2 y 3,2 por 1.000 días de respirador, observándose las más altas tasas en unidades de traumatología y quemados.[12] Estas infecciones se asocian a tasas de mortalidad y costes para la asistencia sanitaria que se encuentran entre los más altos de todas las IAAS (v. tabla 282-1). Distintos estudios indican que al menos el 55% de los casos de NAR podrían prevenirse. Como ocurre con otras infecciones asociadas a dispositivos, evitar el uso del dispositivo es la forma más eficaz de prevenir la infección. Para prevenir la NAR y otras complicaciones de la ventilación mecánica, el uso de métodos no invasivos de ventilación, la interrupción de la sedación durante el día y la valoración de la idoneidad de la retirada, así como la movilización temprana, pueden eliminar o al menos reducir la duración de la ventilación mecánica. Para pacientes que definitivamente requieren ventilación mecánica, se recomiendan las siguientes medidas rutinarias para la prevención de NAR: limpieza, desinfección, esterilización, uso y mantenimiento adecuados del equipo de ventilación; elevación de la cabecera de la cama (salvo contraindicación médica), y cuidado sistemático de la higiene oral, habitualmente con antisépticos como clorhexidina. En algunos ensayos aleatorizados controlados, la descontaminación digestiva u orofaríngea selectiva se ha asociado a reducción significativa de la NAR, aunque este enfoque no ha sido aún ampliamente adoptado como referencia asistencial en EE. UU., debido, al menos en parte, a la preocupación por el hecho de que dichas medidas induzcan selección de microorganismos resistentes a antimicrobianos.

Otras infecciones relacionadas con dispositivos

Con los avances registrados en el campo de las tecnologías médicas en los últimos años, se han producido importantes mejoras en las características de los dispositivos médicos existentes y en el desarrollo de nuevos dispositivos implantables para abordar y tratar diversos trastornos médicos, en particular aquellos que afectan a los sistemas cardiovascular y nervioso. Estos dispositivos son aparatos electrónicos cardiovasculares implantables, como marcapasos y cardioversores desfibriladores, dispositivos de asistencia ventricular, estimuladores profundos del cerebro y bombas intratecales. Los beneficios potenciales que ofrecen dichos dispositivos a los pacientes suponen cierto riesgo de infección relacionada con el dispositivo.

Infecciones del sitio quirúrgico

Las ISQ se desarrollan en la localización de una intervención de cirugía. Aunque solo una proporción relativamente pequeña de pacientes que se someten a una intervención quirúrgica desarrollan posteriormente ISQ, y aunque la mortalidad global asociada a ISQ es relativamente baja, el número absoluto de ISQ y el coste global y la carga de morbilidad y mortalidad asociadas a estas infecciones son elevados, dado el volumen de intervenciones quirúrgicas que se realizan anualmente (v. tabla 282-1). Distintos factores contribuyen al riesgo de ISQ: localización específica y tipo de intervención quirúrgica, duración de la intervención, hipoxia tisular en el sitio quirúrgico, contaminación de la herida por organismos exógenos o endógenos, técnica quirúrgica, medidas perioperatorias de prevención de la infección, controles ambientales, relacionados con la temperatura, la humedad y la pureza del aire en la sala de operaciones, estado médico subyacente del paciente, consumo de tabaco y otros factores que pueden incrementar el riesgo inherente de infección. Si bien algunos de estos factores no son susceptibles de corrección, muchos de ellos sí lo

booksmedicos.org

son y se ha probado que diversas actuaciones reducen el riesgo de ISQ. De hecho, mediante la aplicación sistemática de medidas de prevención de base científica se ha estimado que podrían prevenirse el 55% de las ISQ. El uso de técnica estéril, la preparación preoperatoria de la piel con un antiséptico, la administración de profilaxis antimicrobiana en los 60 min previos a la incisión quirúrgica y el control perioperatorio de la glucosa son medidas que se ha demostrado que reducen el riesgo de infección asociado a una amplia variedad de intervenciones quirúrgicas. En algunos tipos de intervenciones quirúrgicas se ha demostrado, asimismo, que el mantenimiento de la normotermia y el uso de oxígeno suplementario (p. ej., fracción del 80% de oxígeno inspirado) en el perioperatorio puede reducir el riesgo de ISQ. Aunque aún se pueden mejorar los resultados, un informe de la National Healthcare Safety Network de los CDC en el que se comparan los datos de ISQ desde 2008 hasta 2011 pone de manifiesto que en ese período de 4 años se produjo una reducción del 17%, estadísticamente significativa, en la incidencia de ISQ asociadas a diversas intervenciones quirúrgicas habituales.[13]

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

Tal como se ha mencionado en anteriores apartados, muchas IAAS pueden prevenirse. Así se reconoció ya a mediados del siglo XIX, cuando Semmelweiss demostró una llamativa reducción en el número de muertes relacionadas con septicemia entre las pacientes del ala de maternidad después de la aplicación de un plan para mejorar la higiene de manos entre los profesionales de la asistencia sanitaria. En los años setenta se llevó a cabo un estudio multicéntrico que permitió cuantificar con mayor claridad el grado en el que era posible prevenir las IAAS. En ese estudio, se determinó que el 32% de las IAAS podían prevenirse mediante el establecimiento de un programa eficaz de control de infecciones. Estimaciones más recientes, que han tenido en cuenta nuevas investigaciones y la tecnología desarrollada a lo largo de tres décadas después de ese primer estudio, sugieren que entre el 55 y el 70% de algunas de las IAAS más frecuentes pueden prevenirse. La investigación científica y la experiencia clínica han conducido a la publicación de directrices de base científica para la prevención de IAAS (v. e-tabla 282-1).[14]

Las estrategias de prevención de las IAAS han sido diseñadas para corregir uno o más de los factores asociados a la transmisión patógena o al desarrollo de infección por organismos endógenos o exógenos. Las estrategias para la prevención de IAAS se describen en ocasiones en función de dos esquemas de categorización, que clasifican la medida sobre la base de su aplicabilidad en la prevención de diversas IAAS o bien en función de la prioridad que debe darse a una medida en relación con el programa global de prevención de IAAS en el centro de asistencia sanitaria. El primer esquema clasifica las medidas como estrategias de prevención de la infección «horizontales» o «verticales». Las estrategias de prevención horizontales son aquellas con las que potencialmente se pueden prevenir una amplia variedad de IAAS o la transmisión de varios patógenos. Por otro lado, las estrategias verticales son aquellas cuyo objetivo es un patógeno concreto. Ejemplos de estrategias de prevención horizontales son la higiene de manos, la educación de los profesionales sanitarios, la limpieza y desinfección ambientales, la administración de antimicrobianos y el uso de técnica aséptica en intervenciones invasivas. Las estrategias verticales o de prevención de un patógeno concreto consisten en el uso de medidas de precaución basadas en la transmisión y se aplican en pacientes de los que se sabe o se sospecha que están colonizados o infectados por un patógeno, con la finalidad de prevenir su transmisión. La prevención de su transmisión puede suponer la interrupción de sus vías normales de transmisión (p. ej., contacto físico, gotas, aire), pruebas de vigilancia activa del patógeno (p. ej., SARM) para detectar a portadores asintomáticos que pueden actuar como reservorios no reconocidos para su transmisión, tratamiento de descolonización dirigido a personas identificadas como portadoras del patógeno de interés (p. ej., SARM) y programas de vacunación (p. ej., campañas de vacunación contra la gripe para el personal sanitario).

El segundo esquema de categorización clasifica las actuaciones como medidas de prevención básicas o avanzadas (o especiales). Las medidas básicas son aquellas que deben aplicarse de manera sistemática en todos los centros de asistencia sanitaria. Las medidas básicas para hospitales de agudos son la mayoría de los abordajes horizontales arriba descritos, así como algunos abordajes verticales, como las precauciones basadas en la transmisión. Las actuaciones avanzadas o especiales son intervenciones adicionales que puede llevar a cabo un centro cuando las medidas básicas no son suficientes para controlar debidamente o prevenir las IAAS o la transmisión de uno o más agentes patógenos específicos dentro del centro. Este abordaje es compatible con las recomendaciones y directrices de los CDC y de diversas asociaciones de profesionales que promueven un abordaje escalonado en la aplicación de las distintas estrategias de prevención de IAAS (v. e-tabla 282-1). La elección de estrategias específicas aplicables en un centro sanitario concreto debe basarse en una valoración de riesgos, en los datos y la epidemiología locales, en las pruebas y directrices científicas, en los requisitos de autorización y reglamentación y en cálculos de coste-beneficio específicos para el centro. Muchas de las estrategias que se han mostrado eficaces para la prevención de infecciones asociadas a dispositivos e ISQ ya han sido comentadas. Se tratan con más detalle a continuación diversas estrategias adicionales de prevención.

Gestión del uso de antimicrobianos

La gestión del uso de antimicrobianos se refiere a las actuaciones diseñadas para mejorar el empleo de estos fármacos, favoreciendo la elección de una pauta antimicrobiana óptima (es decir, el fármaco, la dosis, la duración y la vía de administración más apropiados) para un paciente concreto. Los objetivos de un programa de gestión del uso de antimicrobianos son optimizar los resultados clínicos (p. ej., curar la infección relacionada con el uso de antimicrobianos, reducir al mínimo la toxicidad y otros efectos adversos) y limitar la presión selectiva de los antimicrobianos que impulsa la aparición de cepas resistentes. Los programas multidisciplinares de gestión del uso de antimicrobianos se asocian a varios resultados positivos, como reducciones significativas en el uso de antimicrobianos, tasas más bajas de resistencia antimicrobiana entre patógenos asociados a la asistencia sanitaria, reducción de la incidencia de resultados adversos asociados al uso de antibióticos (p. ej., toxicidad, ICD) e importantes reducciones de los costes asociados a los antimicrobianos. Así pues, la gestión del uso de antimicrobianos puede considerarse una estrategia de prevención horizontal de la infección.

Los programas de gestión del uso de antimicrobianos con buenos resultados han utilizado diversos enfoques, habiéndose publicado directrices que describen tales estrategias (v. e-tabla 282-1). Una de las más eficaces y utilizadas es la limitación del formulario y la solicitud de autorización previa a la prescripción de ciertos antibióticos (p. ej., antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, asociados a importante toxicidad o caros). Un segundo enfoque que ha sido considerado como estrategia esencial para las actividades de gestión del uso de antimicrobianos es la auditoría prospectiva de la idoneidad del tratamiento antimicrobiano prescrito, con comunicación de resultados al médico prescriptor y valoración de la posibilidad de optimización del tratamiento (p. ej., reducir o ampliar el espectro del tratamiento, suspenderlo o alterar la dosis de fármaco o el intervalo de dosificación sobre la base de los datos clínicos disponibles). Otras iniciativas incluidas en programas de gestión del uso de antimicrobianos de éxito son la educación, el desarrollo de directrices y vías clínicas, el apoyo a las decisiones asistido por ordenador y los protocolos para optimizar la conversión de la vía de administración de parenteral a oral cuando sea adecuado.

A pesar de la gran cantidad de datos que indican que las actividades de gestión del uso de antimicrobianos constituyen un medio eficaz para reducir su uso inapropiado y las consecuencias clínicas y económicas de su uso excesivo, numerosos hospitales de agudos no cuentan aún con programas formales de gestión del uso de antimicrobianos y muchos de los que sí cuentan con ellos no disponen de los recursos adecuados para aprovechar todo su potencial. Aparte de los retos habituales asociados a la aplicación de actuaciones que requieren un cambio en el comportamiento humano y en la práctica clínica, los programas de gestión del uso de antimicrobianos deben abordar también los problemas y las cuestiones de gran complejidad y en continuo cambio vinculados a las resistencias antimicrobianas. Los programas de gestión del uso de antimicrobianos existen sobre todo en hospitales universitarios y grandes hospitales, si bien existe una reconocida necesidad de desarrollar estos programas en hospitales de comunidades más pequeñas, instituciones de asistencia a largo plazo, centros de diálisis y consultas de asistencia ambulatoria.

Tratamiento de descolonización

El término descolonización hace referencia a la administración o aplicación de antimicrobianos o antisépticos a un paciente para eliminar o reducir la carga como portador de uno o más patógenos. El tratamiento de descolonización, posiblemente la medida de ciertos programas de control de SARM identificada más a menudo como vertical, ha sido utilizado también como medida de prevención horizontal. Por ejemplo, la descontaminación digestiva u orofaríngea selectiva se ha utilizado en la prevención de NAR e ISQ tras intervención quirúrgica colorrectal. Más recientemente, se ha estudiado la descolonización tópica como intervención horizontal para la prevención de diversas IAAS y la prevención de la transmisión de distintos patógenos. Varios estudios cuasiexperimentales, con planteamiento antes-después, han asociado el uso de clorhexidina para el baño diario de los pacientes (frente a jabón no antimicrobiano) con importantes reducciones en las infecciones del torrente circulatorio, como ITCAVC, infección por MMR, contaminación de hemocultivo y contaminación del medio y de los profesionales sanitarios. Hasta la fecha, se han llevado a cabo y publicado dos estudios de calidad sobre los baños de clorhexidina. Un ensayo multicéntrico y aleatorizado por grupos, llevado a cabo en ocho UCI de adultos y en una unidad de trasplante de médula ósea en EE. UU., constató que los baños diarios con clorhexidina, frente a jabón no medicado, se asociaban a una reducción del 23% en el resultado combinado de infección por SARM y ERV.[A1] Un estudio similar en UCI pediátricas puso de manifiesto una importante reducción en la incidencia de bacteriemia en el análisis por protocolo, si bien la diferencia observada en el análisis por intención de tratar no llegó a tener significación estadística.[A2] Un tercer ensayo aleatorizado por grupos llevado a cabo en 74 UCI de adultos en EE. UU. determinó

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que la administración a todos los pacientes de UCI de tratamiento descolonizador, consistente en la aplicación intranasal de mupirocina durante 5 días y baño de clorhexidina, reducía los cultivos clínicos positivos de SARM atribuibles a UCI en un 37% y que se asociaba a una incidencia más baja de infecciones del torrente circulatorio por cualquier causa, en comparación con el uso de vigilancia activa y precauciones de contacto para pacientes colonizados por SARM y no sometidos a tratamiento de descolonización.[A3] La descontaminación selectiva del tubo digestivo reduce la bacteriemia adquirida en la UCI, incluso en mayor medida que la descontaminación orofaríngea selectiva, pero también incrementa la condición de portador de bacterias gramnegativas resistentes a aminoglucósidos.[A4] La mayoría de los datos favorables al uso de la descolonización universal proceden de estudios llevados a cabo en UCI, y el papel de dicha medida en la prevención de la infección y de la transmisión de patógenos en otros ámbitos no ha quedado establecido con certeza.

Pruebas de vigilancia activa

Las pruebas de vigilancia activa constituyen una actuación vertical que identifica a portadores asintomáticos de un patógeno de interés (p. ej., SARM, ERV, BGN-RMF), con la intención de introducir actuaciones adicionales para portadores identificados con objeto de prevenir la infección en el portador o la transmisión a otros. Las actuaciones de aplicación en los portadores identificados son medidas de precaución basadas en la transmisión (p. ej., precauciones de contacto), tratamiento de descolonización (aplicable sobre todo a *S. aureus)* y tratamiento antimicrobiano alterado (p. ej., profilaxis antimicrobiana quirúrgica). El papel de la vigilancia activa ha sido durante mucho tiempo objeto de debate e investigación. Se utiliza habitualmente para controlar un brote, junto con otras actuaciones. Si no se aplica en el marco de un brote, existen numerosos informes sobre el uso de la vigilancia activa como parte de un programa global para reducir la transmisión o la infección por MMR en hospitales concretos, en grandes sistemas hospitalarios y centros sanitarios de regiones geográficas específicas, como varios países del norte de Europa. Un ensayo aleatorizado por grupos que se realizó en EE. UU. observó que no existía una diferencia significativa en la incidencia de colonización o infección con SARM y ERV en UCI que realizaban pruebas de vigilancia activa con introducción de precauciones de contacto para pacientes portadores de SARM o ERV en comparación con UCI que no llevaban a cabo pruebas de vigilancia activa.[A5] No obstante, se produjo un retraso en la comunicación de los resultados de las pruebas de vigilancia más largo de lo esperado en la práctica clínica habitual, lo cual puede que limite la posibilidad de generalización de los hallazgos del estudio a todos los ámbitos. Una revisión comparativa de la eficacia de las estrategias para el cribado de SARM llegó a la conclusión de que la fuerza de la evidencia para la detección sistemática universal orientada a prevenir las IAAS por SARM era baja y que no se disponía de datos suficientes para valorar otros resultados asociados a cribado universal o para valorar la eficacia comparativa de otras estrategias de cribado de SARM (p. ej., cribado orientado a un objetivo).[15]

Como ya se ha mencionado a propósito del tratamiento de descolonización, un ensayo aleatorizado por grupos de publicación más reciente ha llegado a la conclusión de que la estrategia de proporcionar descolonización universal a todos los pacientes de UCI sin uso de pruebas de vigilancia activa se asociaba a una reducción considerablemente mayor de los cultivos clínicos de SARM atribuibles a la UCI que las pruebas de vigilancia activa con aislamiento de los pacientes positivos para SARM. Aunque los datos de estos recientes ensayos aleatorizados por grupos sobre las pruebas de vigilancia activa y la aparición de datos a favor del uso de medidas horizontales, como el tratamiento de descolonización universal, han contribuido a la aparición de nuevos datos de importancia para el control de patógenos grampositivos multirresistentes (p. ej., SARM y ERV) en situaciones no de brote en las UCI, se hacen necesarios estudios de estas actuaciones en otros ámbitos y para otros patógenos, como los BGN-RMF.

Colaboración regional y entre centros

Dada la frecuencia con la que los pacientes son derivados entre hospitales y a otros ámbitos de la asistencia sanitaria dentro de una misma región geográfica y dada la evidencia del traslado de pacientes entre centros como factor de riesgo de introducción de MMR y *C. difficile* en un centro sanitario, la aplicación de programas de prevención integral en todos los centros dentro de una misma región puede ser más eficaz para la prevención de la transmisión de IAAS y MMR que la aplicación de las mismas actuaciones en un único centro. El establecimiento de iniciativas regionales de prevención de la infección ofrece varios beneficios potenciales, entre ellos la posibilidad de abordar la compleja epidemiología de las IAAS que afectan a múltiples centros sanitarios (p. ej., adquisición de MMR, transmisión e infección), de manera más eficaz que a través de las actuaciones de una sola institución. Otro beneficio reside en las oportunidades de colaboración e intercambio de información, experiencias y recursos. Se han descrito diversas iniciativas nacionales y regionales de éxito para la prevención de IAAS, como ITCAVC, infecciones del torrente circulatorio relacionadas con diálisis, SARM, ERV, ERC y *C. difficile.*

Bibliografía de grado A

A1. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013;368:533-542.
A2. Milstone AM, Elward A, Song X, et al. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet*. 2013;381:1099-1106.
A3. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013;368:2255-2265.
A4. Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1429-1437.
A5. Huskins W, Huckabee C, O'Grady N, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med*. 2011;364:1407-1418.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

283

ABORDAJE DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE INFECCIÓN ENTÉRICA

HERBERT L. DUPONT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones entéricas figuran en segundo lugar, detrás de las infecciones del aparato respiratorio, como problemas médicos infecciosos comunes. En ciertas poblaciones, las infecciones entéricas son hiperendémicas: lactantes malnutridos que viven en países tropicales en vías de desarrollo muestran tasas de mortalidad excesivas, lactantes en ciertas guarderías, residentes de instituciones de custodia para personas con retraso mental con hábitos antihigiénicos, pacientes con inmunodepresión avanzada y visitantes procedentes de áreas industrializadas a regiones en vías de desarrollo con diarrea del viajero.

ETIOLOGÍA

Al plantearse el caso de un paciente con infección entérica se utilizan características epidemiológicas (tabla 283-1) y clínicas (tabla 283-2) para identificar el tipo de microorganismo etiológico responsable de la enfermedad y para elaborar un plan para la evaluación (tabla 283-3) y el tratamiento (tabla 283-4).

Un viaje reciente (cap. 286) a regiones montañosas o lacustres recreativas de Norteamérica debe suscitar la sospecha de infección por cepas de *Giardia*.[1] Cuando se produce diarrea durante o después de un viaje a una región tropical en vías de desarrollo se debe sospechar un enteropatógeno bacteriano.[2] Las principales causas de diarrea del viajero en todo el mundo son *Escherichia coli* diarreógenos: *E. coli*[3] enterotoxígeno (ECET) y *E. coli* enteroagregante (ECEAg). Las bacterias invasivas (especies de *Shigella, Salmonella* y *Campylobacter*) causan diarrea en los viajeros a todas las regiones, pero son más comunes en Asia. Debe sospecharse infección por cepas de *Cyclospora* cuando haya diarrea persistente o recurrente después de haber viajado a Nepal, Haití o Perú o a otras regiones de países en desarrollo (las infecciones relacionadas con viajes se comentan en detalle en el capítulo 286).

No puede sospecharse un alimento específico o un vehículo hídrico a menos que se produzcan muchos casos de enfermedad con una exposición común. Con demasiada frecuencia, las personas suponen que el último alimento consumido antes de la enfermedad es el responsable de los síntomas. El período de incubación sumamente variable de la enfermedad diarreica, que puede ser tan corto como 2 h después de ingerir un alimento con toxinas preformadas, hasta 1 semana o incluso más en las infecciones por enteropatógenos microbianos, hace imposible la determinación de un alimento o bebida concretos en un caso único de enfermedad. Cuando un brote de diarrea produce múltiples casos, puede determinarse una categoría etiológica (toxina preformada o infección entérica) calculando el período de incubación tras establecer el momento de la exposición común y del desarrollo de síntomas. Los períodos de incubación cortos son característicos de la intoxicación alimentaria asociada a enterotoxinas (2-7 h en los casos causados por *Staphylococcus aureus* y de 2 a 4 h en los casos de intoxicación alimentaria por enterotoxina de *Bacillus cereus*). Períodos de incubación más largos (por lo general, de 12 a 72 h o más) se asocian con la mayoría de los casos de infección intestinal.

booksmedicos.org

que la administración a todos los pacientes de UCI de tratamiento descolonizador, consistente en la aplicación intranasal de mupirocina durante 5 días y baño de clorhexidina, reducía los cultivos clínicos positivos de SARM atribuibles a UCI en un 37% y que se asociaba a una incidencia más baja de infecciones del torrente circulatorio por cualquier causa, en comparación con el uso de vigilancia activa y precauciones de contacto para pacientes colonizados por SARM y no sometidos a tratamiento de descolonización.[A3] La descontaminación selectiva del tubo digestivo reduce la bacteriemia adquirida en la UCI, incluso en mayor medida que la descontaminación orofaríngea selectiva, pero también incrementa la condición de portador de bacterias gramnegativas resistentes a aminoglucósidos.[A4] La mayoría de los datos favorables al uso de la descolonización universal proceden de estudios llevados a cabo en UCI, y el papel de dicha medida en la prevención de la infección y de la transmisión de patógenos en otros ámbitos no ha quedado establecido con certeza.

Pruebas de vigilancia activa

Las pruebas de vigilancia activa constituyen una actuación vertical que identifica a portadores asintomáticos de un patógeno de interés (p. ej., SARM, ERV, BGN-RMF), con la intención de introducir actuaciones adicionales para portadores identificados con objeto de prevenir la infección en el portador o la transmisión a otros. Las actuaciones de aplicación en los portadores identificados son medidas de precaución basadas en la transmisión (p. ej., precauciones de contacto), tratamiento de descolonización (aplicable sobre todo a *S. aureus)* y tratamiento antimicrobiano alterado (p. ej., profilaxis antimicrobiana quirúrgica). El papel de la vigilancia activa ha sido durante mucho tiempo objeto de debate e investigación. Se utiliza habitualmente para controlar un brote, junto con otras actuaciones. Si no se aplica en el marco de un brote, existen numerosos informes sobre el uso de la vigilancia activa como parte de un programa global para reducir la transmisión o la infección por MMR en hospitales concretos, en grandes sistemas hospitalarios y centros sanitarios de regiones geográficas específicas, como varios países del norte de Europa. Un ensayo aleatorizado por grupos que se realizó en EE. UU. observó que no existía una diferencia significativa en la incidencia de colonización o infección con SARM y ERV en UCI que realizaban pruebas de vigilancia activa con introducción de precauciones de contacto para pacientes portadores de SARM o ERV en comparación con UCI que no llevaban a cabo pruebas de vigilancia activa.[A5] No obstante, se produjo un retraso en la comunicación de los resultados de las pruebas de vigilancia más largo de lo esperado en la práctica clínica habitual, lo cual puede que limite la posibilidad de generalización de los hallazgos del estudio a todos los ámbitos. Una revisión comparativa de la eficacia de las estrategias para el cribado de SARM llegó a la conclusión de que la fuerza de la evidencia para la detección sistemática universal orientada a prevenir las IAAS por SARM era baja y que no se disponía de datos suficientes para valorar otros resultados asociados a cribado universal o para valorar la eficacia comparativa de otras estrategias de cribado de SARM (p. ej., cribado orientado a un objetivo).[15]

Como ya se ha mencionado a propósito del tratamiento de descolonización, un ensayo aleatorizado por grupos de publicación más reciente ha llegado a la conclusión de que la estrategia de proporcionar descolonización universal a todos los pacientes de UCI sin uso de pruebas de vigilancia activa se asociaba a una reducción considerablemente mayor de los cultivos clínicos de SARM atribuibles a la UCI que las pruebas de vigilancia activa con aislamiento de los pacientes positivos para SARM. Aunque los datos de estos recientes ensayos aleatorizados por grupos sobre las pruebas de vigilancia activa y la aparición de datos a favor del uso de medidas horizontales, como el tratamiento de descolonización universal, han contribuido a la aparición de nuevos datos de importancia para el control de patógenos grampositivos multirresistentes (p. ej., SARM y ERV) en situaciones no de brote en las UCI, se hacen necesarios estudios de estas actuaciones en otros ámbitos y para otros patógenos, como los BGN-RMF.

Colaboración regional y entre centros

Dada la frecuencia con la que los pacientes son derivados entre hospitales y a otros ámbitos de la asistencia sanitaria dentro de una misma región geográfica y dada la evidencia del traslado de pacientes entre centros como factor de riesgo de introducción de MMR y *C. difficile* en un centro sanitario, la aplicación de programas de prevención integral en todos los centros dentro de una misma región puede ser más eficaz para la prevención de la transmisión de IAAS y MMR que la aplicación de las mismas actuaciones en un único centro. El establecimiento de iniciativas regionales de prevención de la infección ofrece varios beneficios potenciales, entre ellos la posibilidad de abordar la compleja epidemiología de las IAAS que afectan a múltiples centros sanitarios (p. ej., adquisición de MMR, transmisión e infección), de manera más eficaz que a través de las actuaciones de una sola institución. Otro beneficio reside en las oportunidades de colaboración e intercambio de información, experiencias y recursos. Se han descrito diversas iniciativas nacionales y regionales de éxito para la prevención de IAAS, como ITCAVC, infecciones del torrente circulatorio relacionadas con diálisis, SARM, ERV, ERC y *C. difficile.*

Bibliografía de grado A

A1. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013;368:533-542.
A2. Milstone AM, Elward A, Song X, et al. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet*. 2013;381:1099-1106.
A3. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013;368:2255-2265.
A4. Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1429-1437.
A5. Huskins W, Huckabee C, O'Grady N, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med*. 2011;364:1407-1418.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

283

ABORDAJE DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE INFECCIÓN ENTÉRICA

HERBERT L. DUPONT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones entéricas figuran en segundo lugar, detrás de las infecciones del aparato respiratorio, como problemas médicos infecciosos comunes. En ciertas poblaciones, las infecciones entéricas son hiperendémicas: lactantes malnutridos que viven en países tropicales en vías de desarrollo muestran tasas de mortalidad excesivas, lactantes en ciertas guarderías, residentes de instituciones de custodia para personas con retraso mental con hábitos antihigiénicos, pacientes con inmunodepresión avanzada y visitantes procedentes de áreas industrializadas a regiones en vías de desarrollo con diarrea del viajero.

ETIOLOGÍA

Al plantearse el caso de un paciente con infección entérica se utilizan características epidemiológicas (tabla 283-1) y clínicas (tabla 283-2) para identificar el tipo de microorganismo etiológico responsable de la enfermedad y para elaborar un plan para la evaluación (tabla 283-3) y el tratamiento (tabla 283-4).

Un viaje reciente (cap. 286) a regiones montañosas o lacustres recreativas de Norteamérica debe suscitar la sospecha de infección por cepas de *Giardia*.[1] Cuando se produce diarrea durante o después de un viaje a una región tropical en vías de desarrollo se debe sospechar un enteropatógeno bacteriano.[2] Las principales causas de diarrea del viajero en todo el mundo son *Escherichia coli* diarreógenos: *E. coli*[3] enterotoxígeno (ECET) y *E. coli* enteroagregante (ECEAg). Las bacterias invasivas (especies de *Shigella, Salmonella* y *Campylobacter*) causan diarrea en los viajeros a todas las regiones, pero son más comunes en Asia. Debe sospecharse infección por cepas de *Cyclospora* cuando haya diarrea persistente o recurrente después de haber viajado a Nepal, Haití o Perú o a otras regiones de países en desarrollo (las infecciones relacionadas con viajes se comentan en detalle en el capítulo 286).

No puede sospecharse un alimento específico o un vehículo hídrico a menos que se produzcan muchos casos de enfermedad con una exposición común. Con demasiada frecuencia, las personas suponen que el último alimento consumido antes de la enfermedad es el responsable de los síntomas. El período de incubación sumamente variable de la enfermedad diarreica, que puede ser tan corto como 2 h después de ingerir un alimento con toxinas preformadas, hasta 1 semana o incluso más en las infecciones por enteropatógenos microbianos, hace imposible la determinación de un alimento o bebida concretos en un caso único de enfermedad. Cuando un brote de diarrea produce múltiples casos, puede determinarse una categoría etiológica (toxina preformada o infección entérica) calculando el período de incubación tras establecer el momento de la exposición común y del desarrollo de síntomas. Los períodos de incubación cortos son característicos de la intoxicación alimentaria asociada a enterotoxinas (2-7 h en los casos causados por *Staphylococcus aureus* y de 2 a 4 h en los casos de intoxicación alimentaria por enterotoxina de *Bacillus cereus*). Períodos de incubación más largos (por lo general, de 12 a 72 h o más) se asocian con la mayoría de los casos de infección intestinal.

booksmedicos.org

La expresión clínica de la enfermedad diarreica aportará pistas sobre el microorganismo etiológico (v. tabla 283-2). En el paciente con diarrea que se encuentra recibiendo o que recientemente ha completado un ciclo de un antimicrobiano, un inhibidor de la bomba de protones, o un fármaco antineoplásico, sobre todo con hospitalización reciente o actual, debe sospecharse infección por *Clostridium difficile* (cap. 296). El número de pacientes con diarrea o colitis por *C. difficile* extrahospitalaria está aumentando. Cuando una persona tiene un contacto estrecho con un lactante o varios lactantes que asisten a una guardería, en este contexto debe sospecharse una variedad de patógenos de bajo inóculo (p. ej., cepas de *Giardia, Cryptosporidium, Shigella* o patógenos virales, en especial norovirus). Debido a las prácticas sexuales, algunos hombres homosexuales pueden mostrar tasas elevadas de infección entérica adquirida por contaminación fecal-oral, con frecuencia asociada a infección por múltiples patógenos, o la práctica de relaciones sexuales anales receptiva sin preservativos puede dar lugar a proctitis relacionada con microorganismos de transmisión sexual. En las personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) avanzado u otras formas de inmunodeficiencia grave asociadas con una neoplasia maligna metastásica o a la utilización crónica de inmunodepresores, la depresión de la inmunidad intestinal puede conducir a una infección entérica con una variedad de patógenos parasitarios, bacterianos o virales (v. tabla 283-1) (cap. 281). Los lactantes con malnutrición desarrollan diarrea persistente y sustancial morbilidad a largo plazo por parásitos protozoarios como *Giardia* y *Cryptosporidium*.

TABLA 283-1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS IMPORTANTES PARA DETERMINAR LA ETIOLOGÍA POTENCIAL DE LA INFECCIÓN ENTÉRICA EN UNA O VARIAS PERSONAS CON DIARREA

CARACTERÍSTICA EPIDEMIOLÓGICA	MICROORGANISMO ETIOLÓGICO DE SOSPECHA
Viaje a zonas montañosas de Norteamérica	Especies de *Giardia*
Viaje a Rusia (especialmente San Petersburgo)	Especies de *Cryptosporidium, Giardia*
Viaje a Nepal	Especies de *Cyclospora*
Viaje a países tropicales o subtropicales en vías de desarrollo desde una región industrializada	*Escherichia coli* enterotoxígena, *E. coli* enteroagregante; especies de *Shigella, Campylobacter, Salmonella;* otras causas bacterianas; especies de *Giardia, Cyclospora, Cryptosporidium* y norovirus
Presencia de casos asociados (un brote)	Utilizar el período de incubación y las características clínicas para determinar la causa probable
Utilización de antibióticos, quimioterapia o un inhibidor de la bomba de protones en los 2 meses previos, sobre todo si hay antecedentes de ingreso hospitalario reciente o actual	*Clostridium difficile*
Contacto con guarderías	Cualquier enteropatógeno, a menudo microorganismos de bajo inóculo: especies de *Giardia, Cryptosporidium, Shigella* o patógenos virales
Homosexual que practica relaciones sexuales sin preservativo	Cualquier microorganismo transmitido por vía fecal-oral; en aquellos con proctitis sospechar *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis,* herpes simple o *Treponema pallidum*
Persona inmunodeprimida	Cualquier microorganismo, sobre todo especies de *Cryptosporidium, Cyclospora, Isospora, Shigella* y *Salmonella, C. jejuni, C. difficile, Mycobacterium avium-intracellulare,* microsporidios, virus del herpes simple y citomegalovirus
Viaje en crucero reciente o actual	Norovirus, con menos frecuencia *E. coli* enterotoxígena

Se pueden dividir los síndromes de infección entérica en, al menos, cinco grupos atendiendo a la forma de presentación clínica: 1) enfermedad sistémica febril (fiebre entérica); 2) diarrea aguda acuosa (diarrea secretora); 3) vómitos recurrentes como la manifestación principal de la enfermedad entérica (gastroenteritis); 4) deposiciones múltiples de pequeño volumen con sangre y moco (disentería), y 5) diarrea con una duración de 2 semanas o más (diarrea persistente). En la tabla 283-2 se enumeran los principales síndromes junto con la causa esperada.[4]

Los norovirus (cap. 380) se han convertido en la principal causa de gastroenteritis vehiculada por alimentos y constituyen una causa identificable de enfermedad entérica de transmisión por el agua.[5] Se han identificado como causa de diarrea persistente en inmunodeprimidos, especialmente en los sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas. *Campylobacter* (cap. 303) es un enteropatógeno bacteriano notificado con frecuencia en los países industrializados y es la causa más definible e importante del síndrome de Guillain-Barré (cap. 420), que con frecuencia da lugar a una enfermedad grave que requiere ventilación asistida, ingreso en una unidad de cuidados intensivos y secuelas neurológicas permanentes. *E. coli* O157:H7 y otros *E. coli* productores de toxina Shiga (ECTS) (cap. 304) son causas importantes de colitis vehiculada por el agua y los alimentos y se complica con síndrome urémico hemolítico en niños y, en ocasiones, en personas de edad avanzada.

Los patógenos más comunes en áreas endémicas de EE. UU. en un estudio fueron norovirus (26%), rotavirus (18%) y *Salmonella* (5,3%). Con la mejora de las técnicas diagnósticas, las cepas de ECEAg se están mostrando como importantes causas de diarrea pediátrica en el país.[6] En mayo y junio de 2011 se notificó en Alemania y Francia un considerable brote de diarrea y síndrome urémico hemolítico, por la cepa *E. coli* O104:H4 de ECEAg, que había captado el fago de ECTS controlando la producción de toxina Shiga. En el futuro es probable que la mejora de los medios diagnósticos permita detectar más superpatógenos híbridos con múltiples propiedades de virulencia.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio (fig. 283-1; v. tabla 283-3) pueden ser de utilidad y tienen un valor particular en los pacientes con una enfermedad más grave cuando se ven forzados por su enfermedad a alterar sus actividades o se encuentran totalmente discapacitados y confinados en cama, o cuando muchos pacientes se ven afectados durante un brote. En cada una de estas situaciones, el laboratorio puede ayudar a establecer la causa y permitir la elaboración de un plan de tratamiento apropiado

TABLA 283-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN ENTÉRICA

SÍNDROME CLÍNICO	MICROORGANISMOS ETIOLÓGICOS SOSPECHADOS	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Fiebre mantenida, a menudo con toxicidad sistémica (fiebre entérica o tifoidea)	*Salmonella typhi, Salmonella* spp. no tifoideas, *Campylobacter* spp. y *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*	Coprocultivos y hemocultivos; generalmente están indicados los antibióticos empíricos
Diarrea acuosa aguda (secretora)	Cualquier microorganismo. Considere *Vibrio cholerae* (si las pérdidas de agua son importantes), *Escherichia coli* enterotoxígeno o enteroagregante, *Shigella* spp. y *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni,* patógenos virales o parásitos protozoos	La terapia hidroelectrolítica es crucial para la recuperación en la deshidratación
Vómitos recurrentes (gastroenteritis)	Virus (rotavirus o norovirus) o toxina preformada (*Staphylococcus aureus* o *Bacillus cereus*)	En el caso de un brote, el período de incubación sugiere la etiología
Diarrea sanguinolenta (disentería)	*Shigella* spp., *C. jejuni, Salmonella* spp., *E. coli* productor de toxina Shiga (p. ej., O157:H7 u otro serotipo) o *E. coli* invasivo, *Aeromonas hydrophila, Vibrio* spp. no coléricas, *Yersinia enterocolitica, Entamoeba histolytica* o enfermedad intestinal inflamatoria	Coprocultivos y, en ocasiones, el examen de parásitos es importante para determinar la causa; el síndrome urémico hemolítico puede complicar la enfermedad diarreica provocada por *E. coli* productor de toxina Shiga o rara vez *Shigella dysenteriae*
Diarrea de una duración ≥ 2 semanas (diarrea persistente)	*Giardia* spp. y otros parásitos protozoarios, sobrecrecimiento bacteriano, diarrea bacteriana, déficit de lactasa, diarrea de Brainerd, síndrome de colon irritable postinfeccioso (SCIPI), enfermedad intestinal inflamatoria (EII) evidente o enfermedad celíaca	Está indicado el coprocultivo y el examen de parásitos; puede ser útil la terapia empírica contra *Giardia;* eliminar la leche de la dieta; el consumo de leche cruda o de agua no tratada (pozos o superficie) puede predisponer a diarrea de Brainerd; con enfermedad de > 30 días, se consideran diarrea de Brainerd, SCIPI, enfermedad celíaca o EII

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 283-3 PRUEBAS DE LABORATORIO Y PROCEDIMIENTOS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIARREA INFECCIOSA

PRUEBA O PROCEDIMIENTO ESPECÍFICO	CUÁNDO ESTÁ INDICADO	IMPORTANCIA CLÍNICA
Prueba de leucocitos fecales	Para casos moderados a graves	Cuando están presentes indica inflamación de colon difusa, a menudo secundaria a especies de *Shigella, Salmonella* y *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* productor de toxina Shiga o *Clostridium difficile*
Lactoferrina fecal	Para casos moderados a graves para ayudar a identificar formas inflamatorias de infección entérica, para usarla en la diarrea asociada a asistencia sanitaria con el fin de ayudar a determinar si debe realizarse la prueba de toxina de *C. difficile*	Prueba más sensible que la de leucocitos fecales y que detecta los mismos patógenos y otros asociados a menor grado de inflamación (*E. coli* enteroagregante y *C. difficile*)
Toxinas A y B de *C. difficile*	Diarrea asociada al uso de antibióticos, quimioterapia o inhibidores de la bomba de protones, sobre todo ante un ingreso hospitalario presente o reciente	Las pruebas más sensibles son el cultivo y el cultivo tisular. La reacción en cadena de la polimerasa es sensible pero no específica Pruebas más específicas son el inmunoanálisis para las toxinas A y B; puede aplicarse un proceso de dos pasos: prueba antigénica de la deshidrogenasa del glutamato de *C. difficile* sensible pero inespecífica, seguida de análisis de toxina
Coprocultivo para *Shigella, Salmonella, Campylobacter* y *E. coli* productor de toxina Shiga (O157:H7 y otras cepas)	Diarrea moderada a grave y cuando las heces son positivas para marcadores inflamatorios o contienen sangre o moco macroscópicos (disentería)	Las cuatro bacterias inflamatorias de mucosas son las únicas investigadas de rutina en los laboratorios
Coprocultivo especializado para *Vibrio* spp.	Para casos de diarrea líquida profusa en áreas endémicas de cólera y brotes de diarrea o disentería asociadas a consumo de pescado y marisco	Los casos de cólera pueden requerir fluidoterapia intensiva Los vibriones diferentes de los del cólera causan disentería
Examen de parásitos: 1) enzimoinmunoanálisis para *Giardia* spp., *Cryptosporidium* spp. o *Entamoeba histolytica;* 2) tinción acidorresistente para *Cyclospora* o *Cryptosporidium* spp. o *Isospora,* o 3) tinción tricrómica y examen microscópico	En cualquier paciente con diarrea persistente y cuando la diarrea aparece después de visitas a zonas montañosas o lacustres de ocio de Norteamérica, Nepal, Haití, Perú o Rusia (sobre todo San Petersburgo)	En caso de realizar una evaluación microscópica, la experiencia del personal del laboratorio es de suma importancia. Las pruebas de inmunoanálisis enzimático disponibles comercialmente son sensibles
Esofagogastroduodenoscopia y sigmoidoscopia flexible	Diarrea persistente en pacientes sin pruebas de la causa de la enfermedad	Se trata la causa identificable de la diarrea; sin diagnóstico, los afectados pueden tratarse sintomáticamente

TABLA 283-4 TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA DIARREA INFECCIOSA

OPCIÓN TERAPÉUTICA	INDICACIÓN	PRODUCTO FARMACOLÓGICO
Terapia hidroelectrolítica oral	En lactantes, pacientes de edad avanzada y cualquiera con diarrea acuosa profusa	Es suficiente con sopas, refrescos y galletitas saladas; en las formas diarreicas con deshidratación puede ser necesaria la terapia sustitutiva oral formal
Dieta	En todas las formas de diarrea para facilitar la renovación de los enterocitos y la recuperación	Sopas y caldos, galletitas saladas, verduras al vapor, carnes hervidas o asadas
Terapia inespecífica	Para el control transitorio ($\leq$ 48 h) de la diarrea en los niños mayores y los adultos sin pruebas de diarrea grave secundaria a patógeno bacteriano o parasitario invasivo o inflamatorio	La loperamida es el tratamiento sintomático más eficaz y disminuirá el número de deposiciones en un 60%; el subsalicilato de bismuto disminuirá las deposiciones en un 40%; el fármaco antisecretor crofelemer es útil en la diarrea asociada al VIH
Antibacterianos empíricos	Fiebre entérica con toxicidad Diarrea disentérica febril Diarrea del viajero	Fluoroquinolonas durante 7-10 días La azitromicina se recomienda cuando la fiebre o la disentería complican una enfermedad La rifaximina durante 3 días, una fluoroquinolona durante 1-3 días o la azitromicina 1.000 mg en una única dosis
Antibacterianos específicos	Shigelosis, campilobacteriosis, cólera	Véanse los capítulos 302, 303 y 309
Fármacos antiparasitarios	Giardiasis, amebiasis, criptosporidiosis, ciclosporiasis,	Véanse los capítulos 350, 351 y 353
Profilaxis en la diarrea del viajero	Personas que viajan a áreas en vías de desarrollo con horarios estrictos, aquellos con antecedentes de diarrea del viajero previos, personas con trastornos médicos subyacentes inestables y aquellos interesados en la profilaxis	Rifaximina, 200 mg dos veces al día con las comidas, durante la estancia en una región de alto riesgo

(v. tabla 283-3). Las pruebas de laboratorio útiles abarcan a los procedimientos que investigan los marcadores inflamatorios fecales, como la detección microscópica de leucocitos en heces o la prueba comercial más sensible, la determinación de lactoferrina fecal o calprotеína. Estas pruebas son particularmente útiles para sugerir la presencia de patógenos bacterianos invasivos, especies de *Shigella, Salmonella* y *Campylobacter,* o *C. difficile,* no invasivo pero inflamatorio. Los coprocultivos se realizan en los casos más graves de diarrea esporádica y en los brotes de enfermedad y se combinan con hemocultivos en un paciente con fiebre y toxicidad sistémica. Otras indicaciones para el coprocultivo son la presencia de disentería (deposiciones con sangre macroscópica) y, cuando se detectan, marcadores inflamatorios en las heces. En la diarrea disentérica, sobre todo en presencia de un brote, se debe solicitar al laboratorio que investigue la presencia de *E. coli* O157:H7 y otras cepas de ECTS. Está indicado el examen de parásitos cuando haya diarrea y enfermedad persistente ($\geq$ 14 días), un viaje reciente a Nepal, Haití, Perú o Rusia, datos de prácticas sexuales oral-anal o de relaciones sexuales anales sin preservativos; o una inmunodepresión asociada. Están indicadas otras pruebas en situaciones especiales, como son el coprocultivo en busca de *Vibrio cholerae* en un paciente con diarrea acuosa intensa con pérdidas hídricas excesivas en un área endémica de cólera y cultivo del complejo *Mycobacterium avium,* virus del herpes simple y citomegalovirus en las personas con inmunodepresión. En cuanto a los pacientes con diarrea persistente sin un diagnóstico etiológico cuando se utilizan las pruebas habituales, la endoscopia (esofagogastroduodenoscopia y la sigmoidoscopia flexible) pueden estar indicadas para intentar determinar la naturaleza y la causa de la enfermedad.

Los numerosos medios diagnósticos convencionales actualmente usados para identificar enteropatógenos asociados a diarrea infecciosa serán complementados o reemplazados por nuevos métodos moleculares, tales como reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, cuantificación de carga patógena y secuenciación de próxima generación.[7]

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la diarrea debe confeccionarse a medida del síndrome clínico. La rehidratación oral con líquidos y electrólitos se utiliza en la diarrea y la gastroenteritis aguda acuosa, y en todas las formas de infección entérica, especialmente cuando se complica con cualquier grado de deshidratación. La rehidratación oral es particularmente importante en los lactantes; en los países en vías de desarrollo puede salvar la vida del lactante con diarrea intensa.

booksmedicos.org

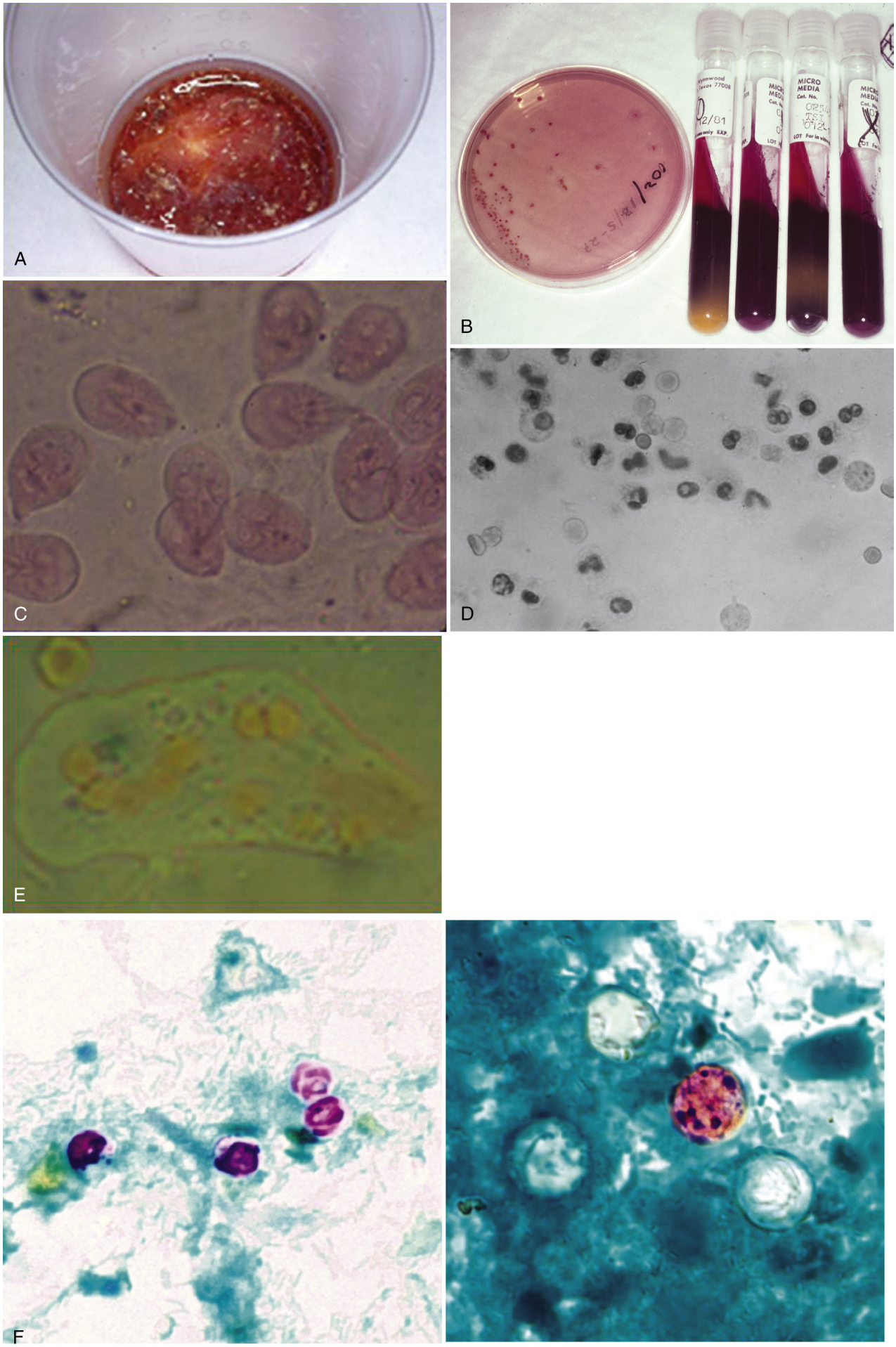

FIGURA 283-1. Pruebas de laboratorio para diagnosticar la etiología de la diarrea. A. Heces disentéricas. **B.** Coprocultivo y pruebas bioquímicas confirman *Salmonella*. **C.** Trofozoítos de *Giardia*. **D.** Numerosos leucocitos en la inflamación de colon difusa. **E.** Trofozoíto de *Entamoeba histolytica* con eritrocitos ingeridos. **F.** Ovoquistes de *Cryptosporidium (izquierda)* y *Cyclospora (derecha)*. (Tomado de los CDC Public Health Information Library. http://phil.cdc.gov/phil/home.asp: images 7829 and 7827.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 283-5 CAUSAS NO INFECCIOSAS DE DIARREA

Correr	Proliferación bacteriana del intestino delgado
Fecaloma	Mastocitosis sistémica y gastroenteritis eosinofílica
Fármacos y laxantes	Esprúe tropical
Alimentación entérica	Esprúe celíaco
Irradiación	Dermatitis herpetiforme
Insuficiencia pancreática	Enfermedad de Whipple
Linfangiectasia intestinal	Tirotoxicosis
Alimentos (especialmente dietéticos)	Insuficiencia suprarrenal
Cirrosis y obstrucción biliar	Fingida
Diarrea diabética	Enfermedad inflamatoria intestinal
Alcoholismo	Alergia alimentaria
Colitis colagenosa	Carcinoide
VIPoma	Adenoma velloso
Enfermedad isquémica intestinal	Estrés con estimulación neurovegetativa
Síndrome de colon irritable	

Los pacientes con diarrea deben ingerir alimentos fácilmente digeribles para facilitar la renovación de los enterocitos y para acelerar la recuperación de la enfermedad. En la diarrea afebril y no disentérica, los fármacos sintomáticos pueden permitir que los niños de mayor edad y los adultos con enfermedad vuelvan antes a la escuela o al trabajo. La loperamida es el fármaco más activo para la mejoría de los síntomas. El subsalicilato de bismuto puede reducir la diarrea y tiene una eficacia leve en la disminución de las náuseas y los vómitos asociados con la gastroenteritis viral.

En la fiebre entérica, la enfermedad disentérica febril y en los casos de diarrea del viajero moderados a graves está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico (v. tabla 283-4).[8] En los brotes de diarrea disentérica, sobre todo en niños en los que la fiebre no es significativa, se deben evitar los fármacos antibacterianos e inhibidores de la motilidad mientras no esté establecida la etiología del brote, con el fin de prevenir que los pacientes infectados por cepas de ECTS estén predispuestos a desarrollar un síndrome urémico hemolítico. En cuanto a la diarrea específica de una bacteria o parásito, con frecuencia se aconseja tratamiento antimicrobiano (v. otros capítulos del texto en relación con los tratamientos específicos). Dada la importancia de la diarrea en los viajeros que van desde regiones industrializadas a países en vías de desarrollo, puede utilizarse en algunos grupos la profilaxis con rifaximina, un fármaco oral de escasa absorción, con tasas de protección que superan el 70% (v. tabla 283-4).

En casos esporádicos de diarrea aguda o persistente no siempre son los microorganismos la causa de la misma. La tabla 283-5 ofrece una lista parcial de las causas no infecciosas de diarrea que deben ser tomadas en consideración.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

284

ABORDAJE DEL PACIENTE CON INFECCIÓN URINARIA

LINDSAY E. NICOLLE Y S. RAGNAR NORRBY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

La infección urinaria (IU) es una infección bacteriana o fúngica de la orina, habitualmente estéril. La presentación clínica varía de bacteriuria asintomática, con urocultivo positivo pero sin síntomas, a cistitis (infección de vejiga o vías inferiores), pielonefritis (infección renal o de vías superiores) y urosepticemia (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o shock séptico de origen urinario). La uretritis causada por *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum* (cap. 285) o *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 299), la prostatitis (cap. 129) y la tuberculosis renal (cap. 324) se tratan en otras partes de este texto.

La IU no complicada afecta a mujeres con vías genitourinarias normales. La mayoría de los episodios se manifiestan como cistitis; con menor frecuencia, también se registra pielonefritis aguda no obstructiva. La IU complicada afecta a pacientes con anomalías funcionales o estructurales de las vías urinarias. Entre los factores implicados en las complicaciones se cuentan factores propios del huésped que facilitan el establecimiento y persistencia de la bacteriuria o la infección (tabla 284-1). La IU no complicada es infrecuente en hombres jóvenes. Debe presumirse que los hombres con IU presentan infección complicada hasta que se demuestre lo contrario. La infección recurrente se considera reinfección cuando es causada por una nueva cepa bacteriana y recidiva si se aísla la misma cepa que causó infecciones anteriores. Es importante clasificar clínicamente las IU por localización de la infección, presencia o ausencia de síntomas o factores de complicación y tendencia a reproducirse.

TABLA 284-1 FACTORES DEL HUÉSPED ASOCIADOS A INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA

FACTORES	EJEMPLOS
Obstrucción	Estenosis uretrales o ureterales y tumores Divertículos Obstrucción de la unión pielocalicial Hipertrofia prostática Urolitiasis Compresión extrínseca
Funcionales	Vejiga neurógena Reflujo vesicoureteral Defectos anatómicos Embarazo Flujo urinario uretral turbulento Cistocele
Intervenciones urológicas	Sondas permanentes o suprapúbicas Cirugía endourológica Endoprótesis ureterales Tubos de nefrostomía Cistoscopia Neovejigas
Enfermedades metabólicas o congénitas	Válvulas uretrales Riñones poliquísticos Nefrocalcinosis Riñón esponjoso medular
Anomalías inmunológicas	Trasplante renal

EPIDEMIOLOGÍA

La IU es la infección bacteriana más frecuente. En el período neonatal puede ser más habitual en niños que en niñas, por mayor incidencia de malformaciones uretrales en hombres. En fases posteriores de la infancia, las IU sintomáticas y la bacteriuria asintomática son más comunes en niñas. Más de la mitad de las mujeres sanas experimentan como mínimo una IU sintomática a lo largo de su vida, y entre el 2 y el 10% padecen al menos un episodio al año. La IU es inusual en hombres con vías genitourinarias normales, aunque su incidencia aumenta después de los 65 años, principalmente con hipertrofia prostática y prostatitis. La frecuencia en pacientes con infección complicada varía según la anomalía causal. Por ejemplo, los pacientes con lesión de médula ósea y vejiga neurógena registran tasas elevadas y sostenidas de infección, mientras que los que presentan anomalías corregibles dejan de estar expuestos al riesgo de infección tras la corrección. La IU es, asimismo, una de las infecciones intrahospitalarias más comunes; el 80% de ellas son producidas por sondas vesicales permanentes.

La bacteriuria asintomática es frecuente. Su prevalencia aumenta del 1-2% en niñas en edad escolar al 3-5% en mujeres premenopáusicas sexualmente activas, al 10-20% en mujeres posmenopáusicas sanas y al 40-50% en mujeres ancianas ingresadas en residencias. En hombres es infrecuente hasta edades avanzadas, presentándose en un 5-10% de los ancianos en la comunidad y en un 35-40% en los ingresados en residencias. Ciertos pacientes con complicaciones genitourinarias registran una prevalencia muy elevada. Por ejemplo, el 50% de los casos de lesión medular y vejiga neurógena y sin sonda permanente y el 100% de los que tienen sondas uretrales permanentes crónicas padecen bacteriuria.

BIOPATOLOGÍA

La IU aguda no complicada es causada por ascensión a la vejiga o el riñón de organismos uropatógenos en la flora intestinal normal que coloniza la vagina y la mucosa periuretral. La capacidad de estos organismos, generalmente de *Escherichia coli,* para colonizar las vías urinarias y persistir en ellas depende de diversos factores de virulencia, como adhesinas, toxinas y proteínas captadoras de hierro. La virulencia del organismo es fundamental para que la infección sea asintomática o sintomática o para que se manifieste como cistitis o pielonefritis. Todas las cepas causantes de infección no complicada expresan la adhesina FimH que, sin embargo, no es específica de la

booksmedicos.org

TABLA 283-5 CAUSAS NO INFECCIOSAS DE DIARREA

Correr	Proliferación bacteriana del intestino delgado
Fecaloma	Mastocitosis sistémica y gastroenteritis eosinofílica
Fármacos y laxantes	Esprúe tropical
Alimentación entérica	Esprúe celíaco
Irradiación	Dermatitis herpetiforme
Insuficiencia pancreática	Enfermedad de Whipple
Linfangiectasia intestinal	Tirotoxicosis
Alimentos (especialmente dietéticos)	Insuficiencia suprarrenal
Cirrosis y obstrucción biliar	Fingida
Diarrea diabética	Enfermedad inflamatoria intestinal
Alcoholismo	Alergia alimentaria
Colitis colagenosa	Carcinoide
VIPoma	Adenoma velloso
Enfermedad isquémica intestinal	Estrés con estimulación neurovegetativa
Síndrome de colon irritable	

Los pacientes con diarrea deben ingerir alimentos fácilmente digeribles para facilitar la renovación de los enterocitos y para acelerar la recuperación de la enfermedad. En la diarrea afebril y no disentérica, los fármacos sintomáticos pueden permitir que los niños de mayor edad y los adultos con enfermedad vuelvan antes a la escuela o al trabajo. La loperamida es el fármaco más activo para la mejoría de los síntomas. El subsalicilato de bismuto puede reducir la diarrea y tiene una eficacia leve en la disminución de las náuseas y los vómitos asociados con la gastroenteritis viral.

En la fiebre entérica, la enfermedad disentérica febril y en los casos de diarrea del viajero moderados a graves está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico (v. tabla 283-4).[8] En los brotes de diarrea disentérica, sobre todo en niños en los que la fiebre no es significativa, se deben evitar los fármacos antibacterianos e inhibidores de la motilidad mientras no esté establecida la etiología del brote, con el fin de prevenir que los pacientes infectados por cepas de ECTS estén predispuestos a desarrollar un síndrome urémico hemolítico. En cuanto a la diarrea específica de una bacteria o parásito, con frecuencia se aconseja tratamiento antimicrobiano (v. otros capítulos del texto en relación con los tratamientos específicos). Dada la importancia de la diarrea en los viajeros que van desde regiones industrializadas a países en vías de desarrollo, puede utilizarse en algunos grupos la profilaxis con rifaximina, un fármaco oral de escasa absorción, con tasas de protección que superan el 70% (v. tabla 283-4).

En casos esporádicos de diarrea aguda o persistente no siempre son los microorganismos la causa de la misma. La tabla 283-5 ofrece una lista parcial de las causas no infecciosas de diarrea que deben ser tomadas en consideración.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

284

ABORDAJE DEL PACIENTE CON INFECCIÓN URINARIA

LINDSAY E. NICOLLE Y S. RAGNAR NORRBY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

La infección urinaria (IU) es una infección bacteriana o fúngica de la orina, habitualmente estéril. La presentación clínica varía de bacteriuria asintomática, con urocultivo positivo pero sin síntomas, a cistitis (infección de vejiga o vías inferiores), pielonefritis (infección renal o de vías superiores) y urosepticemia (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o shock séptico de origen urinario). La uretritis causada por *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum* (cap. 285) o *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 299), la prostatitis (cap. 129) y la tuberculosis renal (cap. 324) se tratan en otras partes de este texto.

La IU no complicada afecta a mujeres con vías genitourinarias normales. La mayoría de los episodios se manifiestan como cistitis; con menor frecuencia, también se registra pielonefritis aguda no obstructiva. La IU complicada afecta a pacientes con anomalías funcionales o estructurales de las vías urinarias. Entre los factores implicados en las complicaciones se cuentan factores propios del huésped que facilitan el establecimiento y persistencia de la bacteriuria o la infección (tabla 284-1). La IU no complicada es infrecuente en hombres jóvenes. Debe presumirse que los hombres con IU presentan infección complicada hasta que se demuestre lo contrario. La infección recurrente se considera reinfección cuando es causada por una nueva cepa bacteriana y recidiva si se aísla la misma cepa que causó infecciones anteriores. Es importante clasificar clínicamente las IU por localización de la infección, presencia o ausencia de síntomas o factores de complicación y tendencia a reproducirse.

TABLA 284-1 FACTORES DEL HUÉSPED ASOCIADOS A INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA

FACTORES	EJEMPLOS
Obstrucción	Estenosis uretrales o ureterales y tumores Divertículos Obstrucción de la unión pielocalicial Hipertrofia prostática Urolitiasis Compresión extrínseca
Funcionales	Vejiga neurógena Reflujo vesicoureteral Defectos anatómicos Embarazo Flujo urinario uretral turbulento Cistocele
Intervenciones urológicas	Sondas permanentes o suprapúbicas Cirugía endourológica Endoprótesis ureterales Tubos de nefrostomía Cistoscopia Neovejigas
Enfermedades metabólicas o congénitas	Válvulas uretrales Riñones poliquísticos Nefrocalcinosis Riñón esponjoso medular
Anomalías inmunológicas	Trasplante renal

EPIDEMIOLOGÍA

La IU es la infección bacteriana más frecuente. En el período neonatal puede ser más habitual en niños que en niñas, por mayor incidencia de malformaciones uretrales en hombres. En fases posteriores de la infancia, las IU sintomáticas y la bacteriuria asintomática son más comunes en niñas. Más de la mitad de las mujeres sanas experimentan como mínimo una IU sintomática a lo largo de su vida, y entre el 2 y el 10% padecen al menos un episodio al año. La IU es inusual en hombres con vías genitourinarias normales, aunque su incidencia aumenta después de los 65 años, principalmente con hipertrofia prostática y prostatitis. La frecuencia en pacientes con infección complicada varía según la anomalía causal. Por ejemplo, los pacientes con lesión de médula ósea y vejiga neurógena registran tasas elevadas y sostenidas de infección, mientras que los que presentan anomalías corregibles dejan de estar expuestos al riesgo de infección tras la corrección. La IU es, asimismo, una de las infecciones intrahospitalarias más comunes; el 80% de ellas son producidas por sondas vesicales permanentes.

La bacteriuria asintomática es frecuente. Su prevalencia aumenta del 1-2% en niñas en edad escolar al 3-5% en mujeres premenopáusicas sexualmente activas, al 10-20% en mujeres posmenopáusicas sanas y al 40-50% en mujeres ancianas ingresadas en residencias. En hombres es infrecuente hasta edades avanzadas, presentándose en un 5-10% de los ancianos en la comunidad y en un 35-40% en los ingresados en residencias. Ciertos pacientes con complicaciones genitourinarias registran una prevalencia muy elevada. Por ejemplo, el 50% de los casos de lesión medular y vejiga neurógena y sin sonda permanente y el 100% de los que tienen sondas uretrales permanentes crónicas padecen bacteriuria.

BIOPATOLOGÍA

La IU aguda no complicada es causada por ascensión a la vejiga o el riñón de organismos uropatógenos en la flora intestinal normal que coloniza la vagina y la mucosa periuretral. La capacidad de estos organismos, generalmente de *Escherichia coli,* para colonizar las vías urinarias y persistir en ellas depende de diversos factores de virulencia, como adhesinas, toxinas y proteínas captadoras de hierro. La virulencia del organismo es fundamental para que la infección sea asintomática o sintomática o para que se manifieste como cistitis o pielonefritis. Todas las cepas causantes de infección no complicada expresan la adhesina FimH que, sin embargo, no es específica de la

booksmedicos.org

IU. La *E. coli* aislada en la pielonefritis no complicada se caracteriza por presencia de globósido con disacárido de adhesina Gal(α1-4) Galβ en las fimbrias P, que inicia la inflamación de la mucosa. La adhesión de organismos a la vejiga o el riñón activa la respuesta inmunitaria innata, induciendo liberación de citocinas, particularmente interleucinas 6 y 8, y movilización de leucocitos. Ello produce piuria y síntomas locales o sistémicos, como fiebre en pacientes con pielonefritis.

El desarrollo de IU aguda no complicada en mujeres premenopáusicas por lo demás sanas es determinado por factores genéticos y conductuales. La predisposición genética es avalada por el hecho de que la IU previa es, sistemáticamente, una de las asociaciones más firmes con IU no complicada recurrente; las mujeres que sufren estas infecciones notifican mayor proporción de familiares femeninas de primer grado con IU recurrente que las que no las padecen. Una asociación genética contrastada es el estado no secretor del antígeno del grupo sanguíneo ABH. En mujeres no secretoras, es más pronunciada la unión de organismos uropatógenos al epitelio vaginal. Los polimorfismos genéticos que afectan a la respuesta inmunitaria innata se han correlacionado con mayor frecuencia de infección y con presentaciones específicas.[1] Los principales factores conductuales asociados a IU no complicada son el coito y el uso de espermicidas. En mujeres premenopáusicas sexualmente activas, el 75-90% de los episodios se atribuyen al coito. La flora vaginal normal de lactobacilos mantiene un medio ácido que previene la colonización por potenciales uropatógenos, pero los espermicidas destruyen ese medio. En contra de la creencia popular, el uso de píldoras anticonceptivas y preservativos, la micción poscoital, el tipo de ropa interior, la higiene personal tras la micción o defecación y los baños de inmersión en vez de las duchas no se asocian a mayor riesgo de episodios recurrentes de IU. Los factores de riesgo conductuales son similares en mujeres para todas las presentaciones clínicas (bacteriuria asintomática, cistitis o pielonefritis). El coito no es un factor contribuyente destacado de IU en mujeres posmenopáusicas. En ellas, los principales determinantes de infección son los antecedentes de IU a edad más joven y el estado no secretor.

El riesgo de IU complicada es definido por la anomalía subyacente. Las alteraciones genitourinarias favorecen la infección por incremento de la entrada de organismos en la vejiga, por sondaje intermitente o técnicas urológicas, por persistencia de organismos en las vías urinarias, por evacuación incompleta y por biopelículas en los dispositivos urológicos. Los determinantes que favorecen la infección sintomática en vez de la asintomática no se conocen con precisión. No obstante, la obstrucción y el traumatismo de la mucosa con hemorragia son reconocidos antecedentes de bacteriemia y sepsis en pacientes con bacteriuria preexistente. Aunque suele aceptarse que los diabéticos registran mayor incidencia de IU, ello se correlaciona con complicaciones a largo plazo de la diabetes, como la vejiga neurógena, más que con la enfermedad en sí.[2] En cualquier caso, los pacientes con diabetes mal controlada están expuestos a manifestaciones más graves de la infección.

La adquisición de bacteriuria en personas con dispositivos urinarios permanentes, como sondas, endoprótesis y tubos de nefrostomía, es sobre todo atribuible al desarrollo de biopelícula en los dispositivos.[3] La biopelícula está compuesta por un material de polisacáridos extracelulares producido por los organismos, que incorpora componentes de la orina, como la proteína de Tamm-Horsfall e iones de magnesio o calcio. Tras la inserción del dispositivo, una capa de acondicionamiento, integrada por proteínas y otros componentes del huésped, recubre inmediatamente el dispositivo. Los organismos se adhieren a esta capa e inician la formación de biopelícula. La colonización suele comenzar en el orificio uretral o la bolsa de drenaje, desde donde la biopelícula asciende por el catéter. Los organismos que se desarrollan en la biopelícula persisten en un medio relativamente protegido de los antibióticos o las defensas del huésped. Con una sonda permanente, la adquisición de bacteriuria tiene lugar con una frecuencia del 3 al 7% al día. El episodio inicial sucesivo a la inserción de una sonda permanente suele deberse a un único organismo, aunque la norma en biopelículas maduras sobre dispositivos permanentes crónicos es la presencia de flora polimicrobiana. *Proteus mirabilis* es especialmente importante en la formación de biopelícula en dispositivos de implantación crónica. Estas cepas originan una biopelícula copiosa, y la producción de ureasa crea un medio alcalino que favorece la precipitación de iones de calcio y magnesio. Ello forma una «biopelícula cristalina», similar al material de los cálculos de infección, que puede obstruir la sonda. Alrededor del 80% de las obstrucciones de sondas urinarias se atribuyen a *P. mirabilis*.

ETIOLOGÍA

La tabla 284-2 resume los organismos infecciosos más comunes. En todos los tipos de IU *E. coli* es la especie bacteriana dominante, causando hasta el 85% del global de IU sintomáticas en mujeres con infecciones extrahospitalarias.[4] La segunda especie más frecuente en la cistitis no complicada es *Staphylococcus saprophyticus,* aislada más habitualmente al final del verano y principio del otoño. En la IU complicada recurrente son también especies habituales *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium,* las de los géneros *Klebsiella* y *Proteus, Providencia stuartii* y *Morganella morganii.* En pacientes con recidivas frecuentes o con sondas vesicales, particularmente en hospitales y residencias de ancianos, en los que es frecuente el uso de antibióticos, son posibles aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Serratia marcescens* y *Stenotrophomonas maltophilia.* En tales casos, *E. coli* es responsable de menos del 50% de las infecciones. La urolitiasis con cálculos de origen infeccioso se correlaciona con organismos productores de ureasa; la orina alcalina que se forma favorece el desarrollo de estruvita.[5] Los pacientes con IU complicada recurrente, incluidos los portadores de sondas permanentes crónicas, a menudo contraen infecciones por organismos resistentes por exposición repetida a antimicrobianos. En los centros sanitarios, la vía urinaria sondada es la localización más usual de aislamiento de organismos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos, como las enterobacteriáceas productoras de β-lactamasas de espectro extendido y productoras de carbapenemasas de amplio espectro. Las infecciones por *Candida* spp., las IU fúngicas más comunes, se caracterizan por la presencia de diabetes o sonda urinaria permanente y exposición a antimicrobianos de amplio espectro.[6]

TABLA 284-2 ETIOLOGÍA MICROBIANA DE LAS INFECCIONES URINARIAS

ORGANISMOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
BACTERIAS GRAMNEGATIVAS	
Escherichia coli	Típica
Klebsiella pneumoniae	Reinfección frecuente
Enterobacter spp.	Reinfección o infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
Proteus spp.	Posible indicación de cálculos; frecuente en dispositivos
Providencia stuartii	Reinfección o infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
Morganella morganii	Reinfección o infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
Serratia marcescens	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
Acinetobacter baumannii	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
Burkholderia spp.	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
Pseudomonas aeruginosa	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
Stenotrophomonas maltophilia	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
BACTERIAS GRAMPOSITIVAS	
Staphylococcus saprophyticus	Más habituales al final del verano y en otoño
Staphylococcus aureus	Posible indicación de foco fuera de las vías genitourinarias
Enterococcus spp.	Reinfección frecuente
Otras bacterias grampositivas	Mayoritariamente contaminantes o colonizadoras
HONGOS	
Candida spp.	Posible indicación de foco fuera de las vías genitourinarias

*Incluye hospitales y residencias de ancianos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas típicos de cistitis, pielonefritis y urosepticemia se enumeran en la tabla 284-3. El comienzo de la cistitis es rápido y los síntomas suelen desarrollarse durante menos de 24 h. Clínicamente, la ausencia de secreción vaginal diferencia la cistitis de la uretritis causada por clamidias, ureaplasma o gonococos. En mujeres que experimentan episodios recurrentes de IU aguda no complicada, el autodiagnóstico es fiable en más del 90% de los casos.

La pielonefritis también puede ser de inicio rápido, con o sin asociación a síntomas de cistitis. La bacteriemia se registra en el 10-30% de los pacientes, aunque carece de significación pronóstica. El característico dolor lumbar, con sensibilidad a la palpación, por inflamación y edema del parénquima renal, queda a veces enmascarado por el uso de analgésicos, como el paracetamol, que también reduce la fiebre. Un importante diagnóstico diferencial es la litiasis renal, con localización similar del dolor, pero que no causa fiebre si no hay complicaciones infecciosas.

La IU complicada se manifiesta con un espectro clínico, que va de mínimas anomalías en la micción a síntomas congruentes con cistitis, pielonefritis o septicemia grave. La urosepticemia es un trastorno potencialmente mortal, en general asociado a bacteriemia.[7] La obstrucción o el traumatismo de la mucosa por sonda permanente o cirugía urológica pueden precipitar la bacteriemia. Los pacientes con urosepticemia invariablemente presentan IU complicada en vez de pielonefritis no obstructiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 284-3 SÍNTOMAS CLÍNICOS DE INFECCIONES URINARIAS

TIPO DE INFECCIÓN URINARIA	SIGNOS O SÍNTOMAS TÍPICOS
Cistitis	Polaquiuria Disuria Tenesmo vesical Estranguria (micción dificultosa) Dolor suprapúbico Hematuria u orina turbia
Pielonefritis	Dolor o sensibilidad a la palpación en ángulo costovertebral Fiebre Escalofríos Síntomas de cistitis (a veces ausentes)
Urosepticemia	Fiebre Escalofríos, rigidez Síndrome septicémico

TABLA 284-4 INTERPRETACIÓN DEL UROCULTIVO CUANTITATIVO

	RECUENTO BACTERIANO CUANTITATIVO
Bacteriuria asintomática	$\geq 10^5$ UFC/ml (dos muestras consecutivas para mujeres)
Cistitis aguda no complicada	$\geq 10^2$ UFC/ml de *Escherichia coli* o *Staphylococcus saprophyticus*
Pielonefritis aguda no complicada	$\geq 10^4$ UFC/ml (el 95% tienen $\geq 10^5$ UFC/ml)
Infección urinaria complicada	$\geq 10^5$ UFC/ml (posibles recuentos inferiores con diuresis)
Recogida con sonda intermitente o de entrada y salida	$\geq 10^2$ UFC/ml
Aspiración suprapúbica o percutánea	Cualquier organismo aislado

UFC = unidad formadora de colonias.

TABLA 284-5 PROCESO DE DECISIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA DE INFECCIONES URINARIAS ALTAS (PIELONEFRITIS) O BAJAS (CISTITIS)

	CISTITIS	PIELONEFRITIS
SIGNOS Y SÍNTOMAS		
Fiebre	No	Sí
Disuria	Sí	Posible
Polaquiuria	Sí	Posible
Dolor en el costado	No	Sí
DIAGNÓSTICO		
Piuria	Sí	Sí
Resultado de prueba de nitritos	Normalmente positivo	Normalmente positivo
Bacteriuria	Sí	Sí
Proteína C reactiva	Normal	Aumentada
Hemocultivos	Negativos	Positivos en ≈10-30%
TRATAMIENTO		
Primera línea	Tratamiento oral a corto plazo (v. tabla 284-6)	Oral: fluoroquinolona durante 7 días Parenteral: cefalosporina, fluoroquinolona o aminoglucósido durante 7-14 días (v. tabla 284-7)
Segunda línea	Fluoroquinolona durante 3 días o cefalosporina durante 7 días	Cefalosporina inyectable hasta conseguir el estado afebril, seguida de reducción gradual oral durante un total de 2 semanas
Embarazadas	Nitrofurantoína o cefalosporina durante 5-7 días	Cefalosporina inyectable hasta conseguir el estado afebril, seguida de cefalosporina oral durante 14 días

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

La clave del diagnóstico de IU es la detección de bacteriuria en una muestra de orina que haya sido incubada en la vejiga durante al menos 2 h a fin de favorecer el crecimiento bacteriano. En todos los pacientes con pielonefritis, urosepticemia o IU complicada, o cuyo diagnóstico es incierto, debe obtenerse una muestra de urocultivo previa al tratamiento, que en cambio no suele recomendarse para la cistitis aguda no complicada, debido a su presentación clínica característica. Cuando se aplica un ciclo breve de tratamiento empírico, muchas veces los síntomas ya han remitido cuando está disponible el cultivo. La muestra de orina debe ser recogida de manera que se evite la contaminación. Las muestras de orina deben ser de la mitad de la micción y todas han de remitirse de inmediato al laboratorio para evitar el crecimiento durante el transporte. Las muestras para cultivo se obtienen antes de instaurar la antibioterapia, ya que la orina se esteriliza con rapidez una vez iniciada la administración de antimicrobianos sistémicos.

La interpretación del urocultivo cuantitativo varía según la presentación clínica y el método de obtención (tabla 284-4). La *bacteriuria significativa* es de 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml o más, correspondiendo una UFC a una o más células bacterianas, que forman una colonia cuando se desarrollan en placa de agar. En mujeres con síntomas de cistitis no complicada, 10^2 UFC/ml o más de *E. coli* o *S. saprophyticus* en orina del medio de la micción son indicativas de infección. Cualquier recuento cuantitativo de otros organismos grampositivos es un signo de contaminación.[8]

La piuria está presente en la mayoría de los pacientes con IU sintomática o bacteriuria asintomática. No obstante, muchas otras anomalías se asocian también a piuria, cuya presencia no implica diagnóstico de infección ni distingue la infección sintomática de la asintomática. La ausencia de piuria tiene elevado valor predictivo negativo para descartar la IU en la mayoría de los casos. Sin embargo, dicha ausencia en una muestra de orina de una mujer con síntomas compatibles con cistitis no sirve como indicación para interrumpir el tratamiento antimicrobiano empírico.

La identificación de nitrito en orina es útil para identificar la bacteriuria. Las bacterias gramnegativas, con excepción de *P. aeruginosa,* metabolizan el nitrato a nitrito, lo que se detecta mediante una reacción de color de una tira reactiva. Las bacterias grampositivas y los hongos no metabolizan el nitrato. La técnica es rápida (< 1 min) y barata. Es altamente específica, pero no sensible, ya que no detecta infecciones por grampositivos.

Son necesarias muestras para hemocultivo de todos los casos sospechosos de urosepticemia. Los pacientes con pielonefritis aguda, no así los afectados de cistitis aguda, presentan concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen iniciales en pacientes con urosepticemia sirven para identificar anomalías que requieran control inmediato del origen. La modalidad de imagen óptima es la tomografía computarizada con infusión de contraste, ya que la resonancia magnética en ocasiones no detecta gas en tejidos o cálculos pequeños. La ecografía es un medio rápido para descartar una obstrucción significativa. Las investigaciones también están indicadas para pacientes con respuesta retardada o ausente a la antibioterapia adecuada o si se produce una recidiva precoz de la pielonefritis tras completar el tratamiento. El abordaje óptimo de la IU complicada requiere tipificación y corrección, si es posible, de las anomalías subyacentes. Ciertos pacientes precisan estudio diagnóstico del reflujo vesicoureteral o determinación de la función renal diferencial.

Diagnóstico diferencial

Las manifestaciones clínicas suelen diferenciar la cistitis y la pielonefritis agudas (tabla 284-5). La polaquiuria, la disuria y el tenesmo vesical de comienzo reciente, sin secreción vaginal o dolor concomitantes, tienen un valor predictivo positivo de cistitis aguda del 90%. El diagnóstico diferencial para mujeres con síntomas de irritación aguda de las vías inferiores comprende infecciones de transmisión sexual, candidiasis vulvovaginal y causas no infecciosas, como nefritis intersticial. Algunos pacientes solo con síntomas en las vías inferiores padecen infección renal, designada como pielonefritis oculta. Algunos casos de apendicitis y colecistitis pueden presentar dolor lumbar similar al de la pielonefritis derecha, y la enfermedad inflamatoria pélvica puede diagnosticarse erróneamente como IU.

TRATAMIENTO

Tto

Las IU sintomáticas se tratan con antimicrobianos para reducir la duración de los síntomas y, en la pielonefritis, para limitar la lesión del tejido renal. Los antimicrobianos seleccionados han de ser de excreción renal, de modo que se consigan concentraciones antimicrobianas elevadas en parénquima renal y orina.

booksmedicos.org

TABLA 284-6 ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA CISTITIS

ANTIMICROBIANO	DOSIS* Y DURACIÓN
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	
Trimetoprim	100-150 mg cada 12 h × 3 días
Trimetoprim-sulfametoxazol	80/400 mg cada 12 h × 3 días o 320/1.600 mg en monodosis
Nitrofurantoína	50 mg cada 8 h × 5-7 días
Macrocristales de nitrofurantoína	100 mg dos veces al día × 5 días
Fosfomicina trometamol	3 g en monodosis
Pivmecilinam	400 mg dos veces al día × 3-5 días
OTROS	
Amoxicilina-ácido clavulánico	500 mg (dosis de amoxicilina) cada 8 h × 7 días
Amoxicilina	500 mg tres veces al día × 7 días
Cefpodoxima proxetilo	100 mg dos veces al día × 3 días
Cefuroxima axetilo	500 mg dos veces al día × 7 días
Cefixima	400 mg/día × 7 días
Ceftibuteno	400 mg/día × 5-7 días
Norfloxacino	400 mg cada 12 h × 7 días
Ciprofloxacino	250 mg cada 12 h × 7 días (500 mg/día de liberación prolongada)
Levofloxacino	250-500 mg/día × 7 días
Doxiciclina	100 mg dos veces al día × 7 días

*Las dosis indicadas son para adultos con función renal normal. Se pueden considerar dosis menores por disfunción renal relacionada con infección de riñones, otras nefropatías o edad avanzada.

TABLA 284-7 ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA PIELONEFRITIS

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y ANTIMICROBIANO	DOSIS* Y DURACIÓN
PARENTERAL	
Tratamiento de primera línea	
Gentamicina	4,5 mg/kg/día × 10-14 días
Tobramicina	4,5 mg/kg/día × 10-14 días
Ciprofloxacino	400 mg cada 12 h × 7 días
Levofloxacino	750 mg/día × 5 días
Cefotaxima	1 g cada 8 h × 10-14 días
Ceftriaxona	1-2 g/día × 10-14 días
Otros	
Ceftacidima	1 g cada 12 h × 10-14 días
Ertapenem	1 g/día × 10-14 días
Meropenem	500 mg cada 6 h × 10-14 días
Piperacilina-tazobactam	3-375 g cada 6 h × 10-14 días
Doripenem	500 mg cada 8 h × 10-14 días
Amikacina	15 mg/kg/día × 10-14 días
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg cada 12 h × 14 días
ORAL	
Tratamiento de primera línea	
Ciprofloxacino	500 mg cada 12 h × 7 días
Levofloxacino	250-500 mg/día × 5-7 días
Otros	
Amoxicilina-clavulánico	500 mg (dosis de amoxicilina) cada 8 h × 14 días
Cefuroxima axetilo	500 mg cada 12 h × 14 días
Cefixima	400 mg/día × 14 días
Ceftibuteno	400 mg/día × 14 días
Cefepima	2 g cada 12 h × 14 días

*Las dosis indicadas son para adultos con función renal normal. Se pueden considerar dosis menores por disfunción renal.

Cistitis

La tabla 284-6 enumera las opciones recomendadas para el tratamiento antibiótico de la cistitis.[9] Debe aplicarse el tratamiento eficaz de menor duración. Trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol, fosfomicina, pivmecilinam y nitrofurantoína son las opciones recomendadas de primera línea,[A1] por ser eficaces con ciclos relativamente breves, ejercer efecto limitado sobre la flora normal y no inducir resistencias. Trimetoprim o trimetoprim-sulfametoxazol se eligen como tratamiento empírico inicial solo si la prevalencia local de la resistencia a estos fármacos en infecciones por *E. coli* extrahospitalarias es inferior al 20%. Las fluoroquinolonas no se aconsejan como tratamiento de primera línea, ya que su uso generalizado provoca resistencias. Los antimicrobianos β-lactámicos son alrededor del 10% menos eficaces que los fármacos de primera línea.[A2] Los pacientes con cistitis recurrente se tratan eficazmente con una estrategia de autotratamiento precoz. El abordaje empírico inicial suele mejorar los síntomas con rapidez. La nitrofurantoína y las cefalosporinas orales se prefieren durante el embarazo, por ser seguras para el feto.[A3]

Pielonefritis

En la antibioterapia de la pielonefritis, la primera decisión es determinar si se requiere abordaje parenteral o si basta el oral. La tabla 284-7 enumera los antimicrobianos disponibles para la pielonefritis. Tras el comienzo por vía parenteral, la transición a vía oral suele ser posible en 24-48 h si el paciente mejora clínicamente. Se recomienda tratamiento de 7 a 14 días.[A4]

Infección urinaria complicada

El régimen antimicrobiano para la IU complicada se individualiza según la localización de la infección, la gravedad de sus manifestaciones, organismo infeccioso nuevo o sospechado, sensibilidad y tolerancia del paciente y naturaleza de las anomalías subyacentes.[10] Si los síntomas son leves debe posponerse el tratamiento antimicrobiano hasta disponer de resultados de urocultivo, a fin de optimizar la elección del antibiótico. Si hay síntomas graves, es preciso instaurar un tratamiento empírico. La vía oral o la parenteral se elige en función de la presentación y la probabilidad de resistencias. El urocultivo previo y los antecedentes recientes de exposición a antimicrobianos ayudan a evaluar esa posibilidad. La nitrofurantoína se aplica a los episodios de infección vesical, aunque es ineficaz en la infección renal y está contraindicada en la insuficiencia renal. El tratamiento empírico elegido ha de reevaluarse a las 48-72 h, cuando se disponga del resultado del urocultivo y pueda valorarse la respuesta al abordaje inicial. Si el organismo aislado a partir de una muestra de urocultivo previa al tratamiento es resistente al régimen empírico iniciado, este debe modificarse, introduciendo un fármaco al que el organismo sea sensible, independientemente de la respuesta clínica.[11] La profilaxis antibiótica al retirar el catéter reduce el riesgo de ulterior infección sintomática.[A5]

Bacteriuria asintomática

La bacteriuria asintomática se trata solo en mujeres gestantes[12] o cuando se administran antimicrobianos como profilaxis perioperatoria antes de una intervención urológica con traumatismo de la mucosa genitourinaria. En todas las demás poblaciones, incluidas las mujeres de edad avanzada,[13] el tratamiento de la bacteriuria asintomática no se asocia a mejores resultados y suele ir sistemáticamente seguida de reinfección por organismos de resistencia antimicrobiana creciente. Para ciertas poblaciones, la evidencia indica que la bacteriuria asintomática puede proteger contra la IU sintomática. La bacteriuria en pacientes con sondas permanentes no se trata, salvo con síntomas atribuibles a IU. La administración de antimicrobianos a pacientes sondados con bacteriuria asintomática deriva inevitablemente en reinfección por organismos más resistentes.

Urosepticemia

Los principios del abordaje de la urosepticemia son equiparables a los de los afectados de septicemia grave en cualquier localización. Es necesario instaurar con prontitud tratamiento antimicrobiano empírico parenteral y tratamiento de apoyo. El antimicrobiano seleccionado debe aportar cobertura de amplio espectro frente a potenciales uropatógenos, incluidas las bacterias resistentes. La antibioterapia se reevalúa cuando se dispone de los resultados del urocultivo y el hemocultivo y se identifican el organismo infectante específico y sus sensibilidades.

Funguria

La funguria en pacientes sondados solo se trata si hay IU sintomática. Esta infección se aborda con fluconazol, 400 mg una vez al día durante 1 día, seguidos de 200 mg una vez al día durante 7-14 días. Si se aíslan organismos de *Candida* resistentes a fluconazol, como tratamiento alternativo se aconseja el desoxicolato de anfotericina B, ya que otros antifúngicos son de excreción renal limitada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 284-8 REGÍMENES PROFILÁCTICOS DE LA INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE EN MUJERES

DE ELECCIÓN	OTROS
Dosis baja a largo plazo	
Nitrofurantoína, 50 mg una vez al día o 100 mg/día	Cefalexina, 250-500 mg/día*
Trimetoprim-sulfametoxazol, 40/200 mg/día o a días alternos	Norfloxacino, 200 mg/día
	Ciprofloxacino, 125 mg/día
Poscoital (en monodosis)	
Nitrofurantoína, 50-100 mg*	Cefalexina, 250 mg*
Trimetoprim-sulfametoxazol, 40/200 mg	Ciprofloxacino, 125 mg
Trimetoprim, 100 mg	Norfloxacino, 200 mg

*Adecuada durante el embarazo.

Seguimiento

No son precisos cultivos de seguimiento, salvo que la infección sintomática persista o se reproduzca. En la recidiva sintomática precoz (< 30 días), debe reevaluarse el organismo infectante para confirmar que es sensible al antimicrobiano administrado.

PREVENCIÓN

Las mujeres premenopáusicas con IU aguda no complicada recurrente han de evitar el uso de espermicidas. Cuando esta infección es frecuente (más de dos en 6 meses o de tres en 12 meses) presentándose como cistitis o pielonefritis, la profilaxis antimicrobiana resulta eficaz y se administra en dosis bajas a largo plazo o como profilaxis después del coito. Los regímenes propuestos para el tratamiento antimicrobiano profiláctico se incluyen en la tabla 284-8. El uso de comprimidos o zumo de arándanos no aminora de modo fiable la frecuencia de la infección recurrente,[A6] y los probióticos son ineficaces. En mujeres posmenopáusicas, el uso tópico de estrógenos vaginales reduce en ocasiones la frecuencia de la infección.[A7] En cambio, los estrógenos sistémicos se asocian a mayor frecuencia de IU. En estas mujeres, la antibioterapia profiláctica es más eficaz que los estrógenos vaginales tópicos.

En embarazadas la bacteriuria asintomática se trata al principio de la gestación, habitualmente a las 12-16 semanas. Si está presente debe tratarse, obteniendo muestras para cultivo de seguimiento con periodicidad mensual. En caso de infección recurrente, asintomática o sintomática, está indicada la profilaxis con cefalexina o nitrofurantoína durante todo el embarazo, para disminuir el riesgo de pielonefritis en la fase avanzada.

La profilaxis antimicrobiana no se ha demostrado eficaz para pacientes con IU complicada, incluidos los afectados por lesión medular o los portadores de sondas permanentes crónicas. En ellos, la anomalía inductora de alteración de la micción supone que la bacteriuria es inevitable, y el tratamiento antimicrobiano simplemente favorece la bacteriuria por organismos de resistencia creciente.

Los programas de control de infecciones de los centros sanitarios deben incorporar prácticas destinadas a prevenir las IU por sondas. Las directrices basadas en la evidencia aportan claras recomendaciones sobre los componentes de los programas, entre ellas vigilancia continuada.[14] La intervención más importante se centra en evitar el uso de sondas permanentes siempre que sea posible y, cuando las indicaciones de su uso sean manifiestas, en hacer que la duración de su implantación sea la mínima. No obstante, la solución definitiva al problema de las IU adquiridas por sonda pasa por desarrollar materiales resistentes a la formación de biopelículas.[15]

PRONÓSTICO

El pronóstico de la cistitis no complicada y la pielonefritis es bueno. Las mujeres con cistitis aguda no complicada que no reciben antibioterapia experimentan remisión de los síntomas en 1-2 semanas, y alrededor de la mitad presentan cultivo negativo hacia las 6 semanas. Las afectadas por IU aguda no complicada recurrente, incluso muy frecuente,[16] no experimentan efectos adversos a largo plazo, como disfunción renal o hipertensión. Una pequeña proporción de mujeres con pielonefritis aguda no obstructiva grave desarrollan cicatrices renales, aunque no asociadas a deterioro de la función renal. Los pacientes con IU complicada recurrente y frecuente pueden sufrir una sustancial morbilidad con infecciones reiteradas, aunque el mal pronóstico a largo plazo suele asociarse a la anomalía subyacente más que a la infección. La urosepticemia produce una mortalidad de en torno al 10%. Los factores que aumentan el riesgo de muerte son edad avanzada, enfermedades subyacentes significativas y tratamiento antimicrobiano inicial inadecuado.

Bibliografía de grado A

A1. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA*. 2014;312:1677-1684.

A2. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short course treatment of acute uncomplicated cystitis. *JAMA*. 2012;307:583-589.

A3. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1:CD002256.

A4. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:484-490.

A5. Marschall J, Carpenter CR, Fowler S, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3147.

A6. Jepson R, Craig J, Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *JAMA*. 2013;310:1395-1396.

A7. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013;190:1981-1989.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

285

ABORDAJE DEL PACIENTE CON UNA INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL

HEIDI SWYGARD Y MYRON S. COHEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

DEFINICIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un conjunto de infecciones causadas por diversos microorganismos que se transmiten a través de un contacto íntimo que afecta a la piel y superficies mucosas de la orofaringe, la vagina, el pene o el recto. Pueden agruparse en cinco grandes categorías (síndromes): uretritis, úlceras genitales, trastornos celulares epiteliales, secreción vaginal y ectoparásitos (tabla 285-1).

ETIOLOGÍA

La interacción entre el huésped y el patógeno responsable de la ITS desempeña un papel fundamental y los cambios tisulares característicos aportan pistas excepcionalmente sólidas sobre la etiología. Varios patógenos de ITS provocan solamente inflamación local *(Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis),* con la posibilidad de invasión tisular local *(N. gonorrhoeae, C. trachomatis)* o de diseminación sistémica *(N. gonorrhoeae)*. Otros provocan úlceras tisulares (*Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi,* virus del herpes simple 1 y 2 [VHS-1 y VHS-2]). Los virus del papiloma humano (VPH) dan lugar a cambios celulares epiteliales y predisponen a la aparición de neoplasias. Varias ITS (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], virus de las hepatitis B y C y citomegalovirus) utilizan de rutina el aparato genital para acceder pero no provocan cambios locales.

EPIDEMIOLOGÍA

Las ITS se cuentan entre las infecciones más frecuentes a nivel mundial y, en su mayoría, no se notifican. Cada año se producen casi 10 millones de nuevas ITS en personas de entre 15 y 24 años, solo en EE. UU.: muchas son subclínicas y eluden la detección, lo que indica que tales cifras pueden constituir una infraestimación. Es importante el hecho de que suelen ser transmisibles, independientemente de que produzcan o no síntomas.

La clamidiosis, la gonorrea y la sífilis son de declaración obligatoria a los Centers for Disease Control and Prevention estadounidenses. La incidencia de la sífilis primaria y secundaria disminuyó en los años noventa, aunque desde 2000 las tasas han aumentado en hombres (8,2 casos por cada 100.000 en 2011, con incremento del 3,8% con respecto a 2010) y, sobre todo, en hombres de entre 20 y 29 años (23,4 casos por cada 100.000). En cambio, en mujeres la incidencia se redujo en un 9,1% (de 1,1 a 1 caso por cada 100.000). Los hombres con relaciones homosexuales registraron el 72% de los casos de sífilis primaria y secundaria en 2011. Tras un mínimo

booksmedicos.org

TABLA 284-8 REGÍMENES PROFILÁCTICOS DE LA INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE EN MUJERES

DE ELECCIÓN	OTROS
Dosis baja a largo plazo	
Nitrofurantoína, 50 mg una vez al día o 100 mg/día	Cefalexina, 250-500 mg/día*
Trimetoprim-sulfametoxazol, 40/200 mg/día o a días alternos	Norfloxacino, 200 mg/día
	Ciprofloxacino, 125 mg/día
Poscoital (en monodosis)	
Nitrofurantoína, 50-100 mg*	Cefalexina, 250 mg*
Trimetoprim-sulfametoxazol, 40/200 mg	Ciprofloxacino, 125 mg
Trimetoprim, 100 mg	Norfloxacino, 200 mg

*Adecuada durante el embarazo.

Seguimiento

No son precisos cultivos de seguimiento, salvo que la infección sintomática persista o se reproduzca. En la recidiva sintomática precoz (< 30 días), debe reevaluarse el organismo infectante para confirmar que es sensible al antimicrobiano administrado.

PREVENCIÓN

Las mujeres premenopáusicas con IU aguda no complicada recurrente han de evitar el uso de espermicidas. Cuando esta infección es frecuente (más de dos en 6 meses o de tres en 12 meses) presentándose como cistitis o pielonefritis, la profilaxis antimicrobiana resulta eficaz y se administra en dosis bajas a largo plazo o como profilaxis después del coito. Los regímenes propuestos para el tratamiento antimicrobiano profiláctico se incluyen en la tabla 284-8. El uso de comprimidos o zumo de arándanos no aminora de modo fiable la frecuencia de la infección recurrente,[A6] y los probióticos son ineficaces. En mujeres posmenopáusicas, el uso tópico de estrógenos vaginales reduce en ocasiones la frecuencia de la infección.[A7] En cambio, los estrógenos sistémicos se asocian a mayor frecuencia de IU. En estas mujeres, la antibioterapia profiláctica es más eficaz que los estrógenos vaginales tópicos.

En embarazadas la bacteriuria asintomática se trata al principio de la gestación, habitualmente a las 12-16 semanas. Si está presente debe tratarse, obteniendo muestras para cultivo de seguimiento con periodicidad mensual. En caso de infección recurrente, asintomática o sintomática, está indicada la profilaxis con cefalexina o nitrofurantoína durante todo el embarazo, para disminuir el riesgo de pielonefritis en la fase avanzada.

La profilaxis antimicrobiana no se ha demostrado eficaz para pacientes con IU complicada, incluidos los afectados por lesión medular o los portadores de sondas permanentes crónicas. En ellos, la anomalía inductora de alteración de la micción supone que la bacteriuria es inevitable, y el tratamiento antimicrobiano simplemente favorece la bacteriuria por organismos de resistencia creciente.

Los programas de control de infecciones de los centros sanitarios deben incorporar prácticas destinadas a prevenir las IU por sondas. Las directrices basadas en la evidencia aportan claras recomendaciones sobre los componentes de los programas, entre ellas vigilancia continuada.[14] La intervención más importante se centra en evitar el uso de sondas permanentes siempre que sea posible y, cuando las indicaciones de su uso sean manifiestas, en hacer que la duración de su implantación sea la mínima. No obstante, la solución definitiva al problema de las IU adquiridas por sonda pasa por desarrollar materiales resistentes a la formación de biopelículas.[15]

PRONÓSTICO

El pronóstico de la cistitis no complicada y la pielonefritis es bueno. Las mujeres con cistitis aguda no complicada que no reciben antibioterapia experimentan remisión de los síntomas en 1-2 semanas, y alrededor de la mitad presentan cultivo negativo hacia las 6 semanas. Las afectadas por IU aguda no complicada recurrente, incluso muy frecuente,[16] no experimentan efectos adversos a largo plazo, como disfunción renal o hipertensión. Una pequeña proporción de mujeres con pielonefritis aguda no obstructiva grave desarrollan cicatrices renales, aunque no asociadas a deterioro de la función renal. Los pacientes con IU complicada recurrente y frecuente pueden sufrir una sustancial morbilidad con infecciones reiteradas, aunque el mal pronóstico a largo plazo suele asociarse a la anomalía subyacente más que a la infección. La urosepticemia produce una mortalidad de en torno al 10%. Los factores que aumentan el riesgo de muerte son edad avanzada, enfermedades subyacentes significativas y tratamiento antimicrobiano inicial inadecuado.

Bibliografía de grado A

A1. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA*. 2014;312:1677-1684.

A2. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short course treatment of acute uncomplicated cystitis. *JAMA*. 2012;307:583-589.

A3. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1:CD002256.

A4. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:484-490.

A5. Marschall J, Carpenter CR, Fowler S, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3147.

A6. Jepson R, Craig J, Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *JAMA*. 2013;310:1395-1396.

A7. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013;190:1981-1989.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

285

ABORDAJE DEL PACIENTE CON UNA INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL

HEIDI SWYGARD Y MYRON S. COHEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

DEFINICIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un conjunto de infecciones causadas por diversos microorganismos que se transmiten a través de un contacto íntimo que afecta a la piel y superficies mucosas de la orofaringe, la vagina, el pene o el recto. Pueden agruparse en cinco grandes categorías (síndromes): uretritis, úlceras genitales, trastornos celulares epiteliales, secreción vaginal y ectoparásitos (tabla 285-1).

ETIOLOGÍA

La interacción entre el huésped y el patógeno responsable de la ITS desempeña un papel fundamental y los cambios tisulares característicos aportan pistas excepcionalmente sólidas sobre la etiología. Varios patógenos de ITS provocan solamente inflamación local *(Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis),* con la posibilidad de invasión tisular local *(N. gonorrhoeae, C. trachomatis)* o de diseminación sistémica *(N. gonorrhoeae)*. Otros provocan úlceras tisulares (*Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi,* virus del herpes simple 1 y 2 [VHS-1 y VHS-2]). Los virus del papiloma humano (VPH) dan lugar a cambios celulares epiteliales y predisponen a la aparición de neoplasias. Varias ITS (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], virus de las hepatitis B y C y citomegalovirus) utilizan de rutina el aparato genital para acceder pero no provocan cambios locales.

EPIDEMIOLOGÍA

Las ITS se cuentan entre las infecciones más frecuentes a nivel mundial y, en su mayoría, no se notifican. Cada año se producen casi 10 millones de nuevas ITS en personas de entre 15 y 24 años, solo en EE. UU.: muchas son subclínicas y eluden la detección, lo que indica que tales cifras pueden constituir una infraestimación. Es importante el hecho de que suelen ser transmisibles, independientemente de que produzcan o no síntomas.

La clamidiosis, la gonorrea y la sífilis son de declaración obligatoria a los Centers for Disease Control and Prevention estadounidenses. La incidencia de la sífilis primaria y secundaria disminuyó en los años noventa, aunque desde 2000 las tasas han aumentado en hombres (8,2 casos por cada 100.000 en 2011, con incremento del 3,8% con respecto a 2010) y, sobre todo, en hombres de entre 20 y 29 años (23,4 casos por cada 100.000). En cambio, en mujeres la incidencia se redujo en un 9,1% (de 1,1 a 1 caso por cada 100.000). Los hombres con relaciones homosexuales registraron el 72% de los casos de sífilis primaria y secundaria en 2011. Tras un mínimo

booksmedicos.org

TABLA 285-1 SÍNDROMES DE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS SEXUALMENTE

SÍNDROME	MICROORGANISMO
URETRITIS	
Gonocócica	*Neisseria gonorrhoeae*
No gonocócica	*Chlamydia trachomatis* *Trichomonas vaginalis* *Mycoplasma genitalium* *Ureaplasma urealyticum* Herpes simple (infección primaria)
ÚLCERAS GENITALES	
Sífilis	*Treponema pallidum*
Herpes genital	Herpes simple
Chancroide	*Haemophilus ducreyi*
INFECCIONES DE CÉLULAS EPITELIALES	
Verrugas genitales	Virus del papiloma humano
Molusco	*Molluscum contagiosum*
Neoplasia cervical	Virus del papiloma humano de tipos 16 y 18
EXUDADO GENITAL FEMENINO	
Cervicitis	*Neisseria gonorrhoeae* *Chlamydia trachomatis* *Trichomonas vaginalis* Herpes simple
Enfermedad inflamatoria pélvica	*Neisseria gonorrhoeae* *Chlamydia trachomatis*
Vaginitis	*Trichomonas vaginalis* *Candida albicans*
Vaginosis bacteriana	*Gardnerella vaginalis,* anaerobios
ECTOPARÁSITOS	
Piojos del pubis (ladillas)	*Phthirus pubis*
Sarna	*Sarcoptes scabiei*

de 98,1 casos por cada 100.000 en 2009 (desde que comenzaron las notificaciones de la enfermedad), las tasas de gonorrea han aumentado levemente (104,2 casos por cada 100.000 en 2011), siendo superiores en el grupo de edad de 15 a 24 años para ambos sexos.

Para otras ITS, la seroprevalencia y las encuestas a nivel nacional aportan datos que indican alta carga de ITS virales. Según los informes de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2005 a 2008, el VHS-2 afectaba al 16,2% de las muestras de sondeo para el intervalo de 14 a 49 años; de los participantes de 20 a 49 años VHS-2 seropositivos, solo el 18,9% había sido diagnosticado previamente. Los datos de la NHANES recopilados entre 2001 y 2004 mostraban prevalencia global del 3,1% en mujeres, con el mayor porcentaje en afroamericanas (13,3%).

La diseminación de las ITS depende del microorganismo y del huésped, de la duración de la contagiosidad de la persona y del número de personas expuestas. Estos parámetros se han simplificado en la fórmula siguiente:

$$R_o = B \times D \times C$$

donde R_o es la tasa reproductiva básica de una infección, o el número de casos secundarios que una persona infectada típica provocará en la población; B es la eficiencia de la transmisión; D es la duración de la infectividad, y C el número de parejas sexuales.

BIOPATOLOGÍA

Los microorganismos etiológicos de las ITS dependen por completo de la transmisión de un ser humano a otro, aunque *T. vaginalis* puede proceder de fuentes inanimadas. La eficacia de la transmisión refleja la infectividad del caso inicial (dependiente de la concentración y del fenotipo del microorganismo en el aparato genital) y la sensibilidad de la pareja sexual (que refleja la resistencia del huésped, hereditaria, adquirida o innata). La inmunidad a las ITS es rara, por lo que las reinfecciones son frecuentes, y la elaboración de vacunas ha resultado sumamente difícil; las únicas vacunas disponibles para ITS se dirigen contra el virus de la hepatitis B y el VPH.

Las ITS producen síndromes precisamente porque cada patógeno tiene predilección por uno o más tejidos y (cuando es sintomático) puede desencadenar una respuesta inflamatoria predecible. Por ejemplo, los gonococos que infectan la uretra masculina producen por lo general una respuesta intensa de neutrófilos que da lugar a un exudado purulento y dolor al orinar, mientras que *C. trachomatis* es menos probable que produzca una respuesta de este tipo en el mismo tejido, pero tiene más posibilidades de provocar un exudado acuoso leve o incluso ningún síntoma.

Las ITS sirven de marcadores de conductas sexuales de riesgo, por lo que las coinfecciones son frecuentes. La detección de una ITS debería impulsar la realización de pruebas para otras muchas enfermedades (aparentemente sin relación). Los patógenos de las ITS se mueven conjuntamente: la gonorrea y la clamidia dan lugar a uretritis; las úlceras genitales aumentan notablemente la probabilidad de adquirir el VIH.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Estrategias sindrómicas

Para una variedad de síndromes de ITS frecuentes, el tratamiento del caso inicial, basándose en los signos y los síntomas, es empírico, al igual que el tratamiento de las parejas sexuales. Este enfoque refleja el hecho de que la exactitud diagnóstica de algunas pruebas es imperfecta, que la coinfección exige una terapia simultánea que predomina sobre la búsqueda de los patógenos individuales, y que los pacientes que no son tratados inmediatamente pueden no regresar para terapia. La úlcera genital y la secreción uretral son altamente sensibles y específicas en comparación con el diagnóstico de laboratorio; el tratamiento empírico tiene tanto éxito que la asistencia de seguimiento («prueba de curación») suele ser innecesaria. No obstante, el síndrome de secreción vaginal es menos sensible o específico en términos de diagnóstico de ITS verdadera.[1] En un estudio efectuado en mujeres sudafricanas, casi el 90% de las que presentaban diagnóstico de laboratorio de ITS confirmado no padecían síntomas clínicos y no habían sido tratadas.[2]

El planteamiento sindrómico resulta de especial relevancia en los países con recursos limitados o en áreas de EE. UU. en las que no se dispone de pruebas de laboratorio o en las que sus costes resultan prohibitivos. En EE. UU. se prefiere realizar un diagnóstico microbiológico porque: 1) confirma la selección del tratamiento empírico o redirige la asistencia subsiguiente; 2) permite detectar y monitorizar la resistencia al tratamiento, y 3) permite notificar a las autoridades sanitarias diagnósticos concretos, lo cual es un requisito de ciertas leyes estatales para muchas ITS. Sin embargo, aun cuando se soliciten pruebas de laboratorio, deberían administrarse empíricamente los fármacos adecuados en el punto asistencial para resolver la infección y disminuir la transmisión.

Relación entre las infecciones de transmisión sexual y el virus de la inmunodeficiencia humana

El diagnóstico de una ITS refleja un aumento de conductas sexuales de riesgo y una utilización incoherente de condones, y sirve de marcador para una infección potencial por el VIH. En cualquier paciente que vaya a someterse a evaluación y tratamiento para una ITS, debería hacerse la prueba de infección por el VIH. El diagnóstico precoz del VIH conlleva beneficios a las personas y de salud pública importantes.

Sin embargo, las ITS también contribuyen a la adquisición del VIH y dificultan la prevención óptima de su transmisión. Las úlceras genitales incrementan la replicación del VIH en la persona infectada, alteran el epitelio y favorecen la penetración del virus. La inflamación causada por las úlceras atrae macrófagos y linfocitos, aumentando el número de células diana del VIH.

SÍNDROMES

Uretritis

La uretritis se caracteriza por cierta combinación de exudado uretral y disuria, aunque la prostatitis puede cursar con síntomas similares. Normalmente está causada por un grupo de patógenos limitado (v. tabla 285-1) cuya visualización microscópica o su crecimiento en medios de cultivo puede ser difícil. En consecuencia, se suministra el tratamiento empírico para tratar a un espectro de microorganismos potencialmente etiológicos.

La uretritis se diagnostica cuando se demuestran uno o más de los siguientes: 1) exudado uretral mucopurulento o purulento; 2) tinción de Gram de secreciones uretrales en la que se demuestren 5 o más leucocitos por campo microscópico de inmersión en aceite; 3) una prueba positiva de la esterasa leucocítica en la primera parte de la micción, o 4) examen microscópico de la primera parte de la micción en el que se demuestren 10 o más leucocitos por campo de gran aumento. En el caso de que no pueda expresarse exudado desde el meato uretral, puede introducirse una torunda de alginato cálcico unos 5 mm en el interior de la uretra; el material recogido se coloca sobre un portaobjetos rodando la torunda a lo largo del cristal.

La tinción de Gram del exudado uretral es una prueba diagnóstica rápida y simple para documentar tanto la uretritis como la presencia o ausencia de infección gonocócica (cap. 299), caracterizada por la presencia de leucocitos que contienen diplococos gramnegativos intracelulares. La confirmación de uretritis gonocócica no excluye la posibilidad de infección coincidente con *Chlamydia* o *Mycoplasma.* A medida que el cultivo y la tinción de Gram han perdido popularidad y están menos disponibles, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, sumamente sensibles y específicas para detectar microorganismos, han venido empleándose de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 285-2 TRATAMIENTO SINDRÓMICO DE LA URETRITIS

GONOCÓCICA*
Recomendado
Ceftriaxona, 250 mg por vía intramuscular en dosis única, *y* Azitromicina, 1 g por vía oral (dosis única)
NO GONOCÓCICA
Recomendado
Azitromicina, 1 g por vía oral (dosis única), *o* Doxiciclina, 100 mg por vía oral, dos veces al día durante 7 días
Alternativa
Eritromicina base, 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 7 días, *o* Eritromicina etilsuccinato, 800 mg por vía oral cuatro veces al día durante 7 días, *o* Ofloxacino, 300 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días, *o* Levofloxacino, 500 mg por vía oral una vez al día durante 7 días

*Enfermedad anorrectal y genital no complicada.

rutina. La prueba de amplificación de ácidos nucleicos para gonorrea, *Chlamydia* y *Trichomonas* puede aplicarse en muestras de la primera orina (el meato no se limpia intencionadamente, de modo que la orina está contaminada por estos microorganismos) o en material de torundas uretrales. El diagnóstico específico puede mejorar el tratamiento de las parejas sexuales y los resultados de dichas pruebas deben notificarse al departamento de salud. Sin embargo, en la práctica, los pacientes y (en la mayoría de los casos) las parejas sexuales deben tratarse antes de disponer de los resultados de estas pruebas.

El tratamiento de la uretritis debería instaurarse lo antes posible tras el diagnóstico clínico y debería observarse directamente si fuese posible (tabla 285-2). *N. gonorrhoeae* (cap. 299) ha desarrollado resistencia a numerosos antimicrobianos, como las quinolonas y las cefalosporinas orales, que ya no se recomiendan. Por tanto la elección de la terapia óptima es limitada. El tratamiento dual con azitromicina y ceftriaxona aumenta los índices de curación de la gonorrea urogenital, anorrectal y faríngea no complicada.[A1,A2] También cabría esperar que la azitromicina curase la mayoría de los casos de uretritis no gonocócica (UNG), incluidos aquellos causados por *Mycoplasma genitalium,* una etiología cada vez más detectada de UNG. Ciertos estudios indican que la doxiciclina es más eficaz que la azitromicina contra la UNG, si bien debe considerarse la instauración de un ciclo más largo de tratamiento según el cumplimiento del paciente. Actualmente no se dispone de pruebas diagnósticas comercializadas para *M. genitalium,* lo que complica el abordaje terapéutico. En contextos en los que se considera la infección por *M. genitalium,* la UNG persistente o recurrente se trata con el moxifloxacino durante 7-10 días.[3] *T. vaginalis,* que es sensible a metronidazol o tinidazol, también provoca uretritis y debería considerarse cuando fracase el tratamiento de la UNG.

Las mujeres con uretritis se presentan con alguna combinación de disuria y piuria, que debe diferenciarse de la cistitis bacteriana. Como el tratamiento de los patógenos del aparato urinario también puede resolver la uretritis de transmisión sexual, el médico a cargo del tratamiento de una presunta infección vesical debería considerar también la posibilidad de una ITS.

Úlceras genitales

En EE. UU., el VHS-1, el VHS-2 (cap. 374) y *T. pallidum* son responsables de la práctica totalidad de úlceras detectadas, y los dos primeros son, con mucho, la causa más frecuente.

LINFOGRANULOMA VENÉREO

El linfogranuloma venéreo, causado por una serovariante de *C. trachomatis* (cap. 318), se caracteriza por supuración de ganglios linfáticos locales, úlcera y ulteriores fibrosis, fistulización y edema distal. La enfermedad constituye un problema creciente en hombres con relaciones homosexuales infectados por el VIH, particularmente en Europa.

HERPES GENITAL

El herpes genital suele desarrollarse tras un período de incubación de menos de 21 días y aparece en forma de vesículas arracimadas sobre una base eritematosa. Las vesículas pustulizan y se rompen para dar lugar a úlceras dolorosas y superficiales que pueden confluir. Las úlceras cicatrizan desarrollando una costra y el proceso suele completarse en 2-3 semanas después de la aparición de las lesiones iniciales. Las recurrencias siguen las mismas etapas, pero por lo general duran aproximadamente de 5 a 7 días. El primer episodio (incidente) de infección por el VHS-2 puede acompañarse de signos y síntomas sistémicos como fiebre y cefalea, donde esta última refleja la diseminación del VHS hasta el sistema nervioso central. El VHS-2 es la causa aparente de la meningitis recurrente de Mollaret. Puede aparecer tras infección genital primaria o por reactivación e incluso en ausencia de lesiones genitales o diagnóstico de infección por el VHS-2.

Cerca del 20% de los individuos infectados manifiestan la presentación genital clásica, el 60% tienen signos y síntomas leves y atípicos, y al menos el 20% están completamente asintomáticos. Los individuos que adquieren el VHS-2 lo transmiten aproximadamente el 3-4% de las veces (incluso aunque estén asintomáticos), con lo que suponen un riesgo para sus parejas sexuales.

SÍFILIS

La lesión ulcerosa de la sífilis (cap. 319), el chancro, es indurada e indolora, y en muchas ocasiones escapa a la detección. El examen en campo oscuro de raspados en suspensión en solución salina de una úlcera genital puede detectar espiroquetas móviles, que son diagnósticas. La sífilis secundaria se produce cuando las espiroquetas se diseminan sistémicamente, dando lugar a un exantema característico, alopecia, zonas parcheadas en la mucosa oral o condiloma plano. Dichas manifestaciones cutáneas deben impulsar la realización de pruebas para sífilis. Las pruebas de cribado serológicas de elección para la sífilis se basan en la formación de anticuerpos frente a la cardiolipina, un componente de la pared celular de las espiroquetas (p. ej., prueba de la reagina plasmática rápida [RPR], test Venereal Disease Research Laboratory [VDRL], prueba de suero no calentado con rojo de toluidina [TRUST]). Las pruebas de confirmación exigen el estudio de anticuerpos antitreponémicos (p. ej., prueba de microhemaglutinación para *T. pallidum,* prueba de anticuerpos treponémicos fluorescentes). La prueba anticardiolipina proporciona un título que debe usarse para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Algunos laboratorios comerciales de mayor entidad han invertido el orden de las pruebas, y utilizan en primer lugar una prueba antitreponémica seguida de una prueba anticardiolipina, lo que permite la automatización y la rentabilidad en áreas poco endémicas. Ello supone un cambio de las pruebas y su interpretación y ha de plantearse con precaución,[4] ya que tal enfoque no distingue de inmediato las antiguas infecciones tratadas de las nuevas (fig. 285-1).

Los estadios finales de la sífilis únicamente pueden identificarse serológicamente o en muestras anatomopatológicas. La sífilis latente tardía y la sífilis de duración desconocida se tratan de un modo similar. La neurosífilis puede producirse en cualquier estadio de la infección y debería sospecharse en cualquier paciente con una prueba serológica positiva con datos sugestivos de afectación del sistema nervioso, como síntomas oculares y vestibulares.

En todo el mundo, la infección sifilítica se ha detectado en un número sustancial de personas con infección reconocida o no reconocida por el VIH, especialmente en hombres homosexuales. Como consecuencia, el diagnóstico de la sífilis obliga a realizar una prueba para el VIH.

CHANCROIDE

El chancroide (cap. 301), infección causada por *Haemophilus ducreyi,* produce úlceras dolorosas e irregulares y linfoadenopatías inguinales dolorosas, que pueden ser fluctuantes. A diferencia de las lesiones por el VHS, aquellas tienen a menudo diversos tamaños.

Infecciones de células epiteliales

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La infección por el VPH de transmisión sexual (cap. 373) suele ser transitoria y asintomática, pero algunos pacientes desarrollan verrugas genitales visibles. Estas verrugas son indoloras, blandas, húmedas, rosadas o tumefacciones de color carne que varían de tamaño y que pueden ser elevadas o planas, únicas o múltiples, pequeñas o grandes, y a veces con forma de coliflor. Las verrugas aparecen en la vulva, la vagina y el ano, en el cuello uterino, y en el pene, el escroto, las ingles o los muslos. Las verrugas genitales se diagnostican mediante inspección visual. El tratamiento es principalmente con productos tópicos, pero por lo general no es curativo.

Dos genotipos oncogénicos del VPH (tipos 16 y 18) son responsables de, al menos, el 85% de todas las neoplasias cervicales, y los VPH de tipos 6 y 11 son responsables de la mayoría de los casos de verrugas genitales. Existen vacunas contra el VPH frente a dichos genotipos. Los frotis de Papanicolaou se recomiendan para mujeres sexualmente activas, comenzando a los 21 años, con independencia de los factores de riesgo y la edad del primer coito. En cambio, las pruebas del VPH no se recomiendan para mujeres de menos de 30 años. La frecuencia de recribado se ve influida por la edad, los resultados previos de las pruebas de detección y los de la prueba del VPH. La creciente incidencia del VPH oral se asocia a carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, con más del 70% de los casos registrados en EE. UU., mostrando VPH detectable. El sexo masculino, el consumo de tabaco y la seropositividad para el VIH guardan correlación significativa con la prevalencia del VPH oral.[5]

Son dos las vacunas contra el VPH actualmente aprobadas por la Food and Drug Administration para hombres y mujeres: una tetravalente, que protege de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH, y una bivalente, contra los tipos 16 y 18. La primera protege de precánceres anales y puede influir en las futuras recomendaciones sobre vacunación.

booksmedicos.org

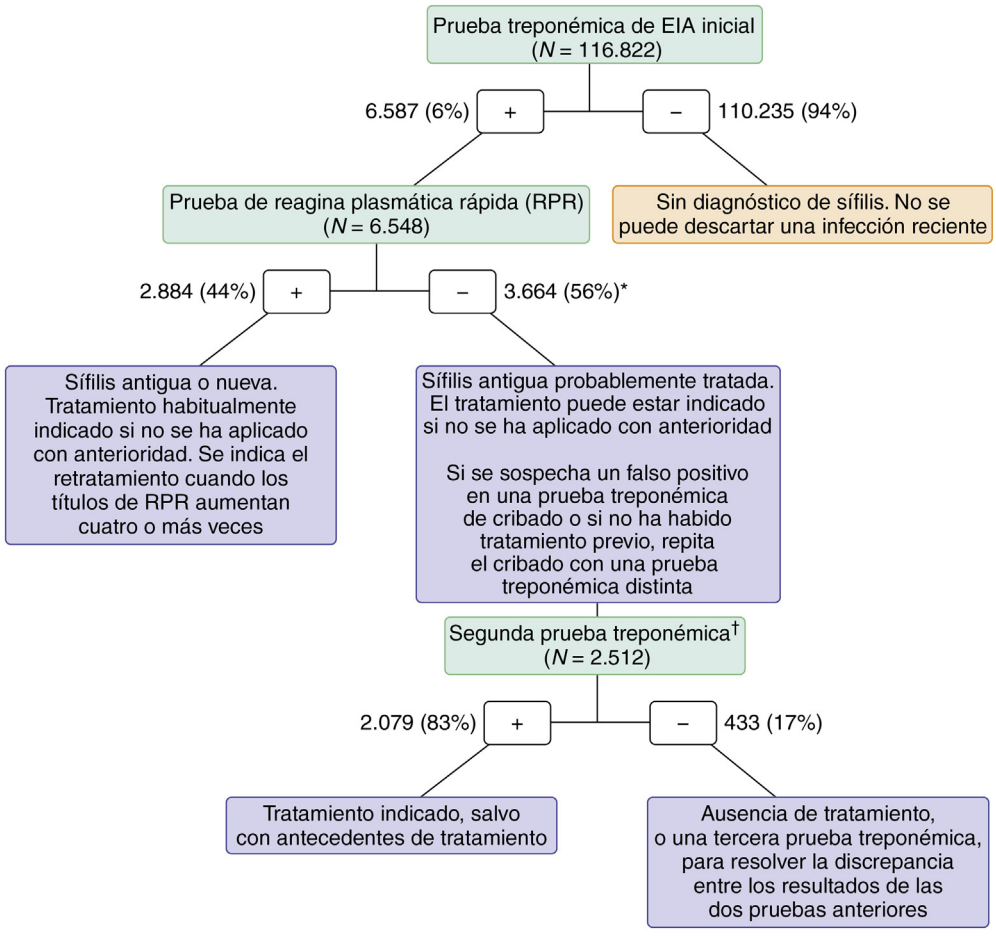

FIGURA 285-1. Algoritmos de detección de la sífilis mediante la utilización de pruebas treponémicas para cribado inicial y recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention, 2008. *Reactivo con prueba treponémica de EIA, pero no con prueba de RPR. †Con aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* o pruebas de anticuerpos treponémicos fluorescentes. EIA = enzimoinmunoanálisis. (Reproducido a partir de Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening—four laboratories, New York City, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:872-875.)

Exudados genitales femeninos

Las infecciones del aparato genitourinario femenino producen varios síndromes con síntomas que se superponen (disuria, flujo vaginal, irritación vulvar), pero por lo general se puede establecer un diagnóstico después de la obtención cuidadosa de la anamnesis, la exploración y algunas pruebas de laboratorio. El planteamiento inicial depende del foco anatómico primario de la infección: sistema urinario, endocérvix o vagina. En la paciente adulta, el epitelio cilíndrico del endocérvix es propenso a la infección por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o *T. vaginalis,* y la vagina es propensa a la infección por *Candida albicans, T. vaginalis* o el síndrome de vaginosis bacteriana (VB). El cuello uterino puede tener un aspecto completamente normal en las mujeres con infección cervical, mientras que la mucopurulencia en el orificio del cuello o la friabilidad de la mucosa sugiere infección. La vaginitis se asocia con un exudado visible y las características del flujo vaginal aportan pistas diagnósticas.

El exudado genital femenino es un cuadro en el que, normalmente, las estrategias de tratamiento sindrómico carecen de sensibilidad y especificidad. En las mujeres con exudado vaginal, el examen microscópico de un frotis en fresco puede mejorar sustancialmente la eficacia del tratamiento sindrómico, aunque la interpretación de resultados es compleja y no descarta la infección concurrente por diversos patógenos.

VAGINOSIS BACTERIANA

La VB es la causa más frecuente de exudado vaginal en EE. UU. Las mujeres con VB se hallan a menudo mínimamente sintomáticas, pero pueden observar un flujo vaginal escaso y olor vaginal (con frecuencia aumentado después del coito). La flora vagina normal contiene lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno tales como *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus jensenii,* los cuales defienden probablemente la vagina frente a numerosos patógenos (un ejemplo de inmunidad innata). *Lactobacillus acidophilus* rara vez se encuentra en la vagina normal, lo que probablemente explica el fracaso del yogur como medida preventiva o remedio. La VB comienza aparentemente con la desaparición de la flora vaginal normal y su sustitución por *Gardnerella vaginalis* y otras muchas especies bacterianas anaerobias. No se conoce del todo el mecanismo exacto que provoca este cambio en la flora vaginal. Más recientemente, se han descrito especies bacterianas anaerobias previamente no reconocidas (bacterias asociadas a VB) como potenciales microorganismos etiológicos. En un estudio realizado en 220 mujeres con VB, el medio vaginal mostró una sustancial diversidad de especies. Las afroamericanas sin VB en el momento de la toma de muestras presentaban mayor número de bacterias asociadas a VB, lo que podría contribuir a riesgo aumentado de la enfermedad.[6]

El flujo es homogéneo y puede contener burbujas. El pH vaginal se encuentra elevado por encima del normal de 4-4,5. Al añadir hidróxido de potasio al 10% al flujo vaginal en el portaobjetos o en el espéculo produce un olor a pescado, de tipo aminado, que da una «prueba de olor» positiva por la elaboración de aminas por la flora anaerobia. El examen del material vaginal de un frotis en fresco pone de manifiesto la ausencia de bacilos y su sustitución por grumos de cocobacilos. Algunas células del epitelio vaginal se hallan recubiertas con cocobacilos, lo que puede ocultar sus bordes o el aspecto normal claro del citoplasma (células indicadoras). Se observa una cifra relativamente baja de leucocitos polimorfonucleares (PMN), y la presencia de una gran cantidad de leucocitos en la preparación en fresco de una mujer con VB sugiere una infección coincidente, posiblemente tricomoniasis o cervicitis bacteriana.

La VB no es necesariamente un cambio benigno en la flora. Se asocia con una mayor tasa de infección del tracto superior (endometritis, salpingitis) y en ocasiones con varias complicaciones del embarazo, como puede ser una rotura prematura de las membranas y parto prematuro. Sin embargo, el tratamiento de las mujeres asintomáticas con VB sin riesgo alto de parto prematuro no parece conferirles beneficio alguno. Las mujeres con VB pueden tener un riesgo más alto de adquirir el VIH. El tratamiento se dirige generalmente frente a la flora anaerobia y consta de metronidazol o clindamicina durante 7 días. No se recomienda una dosis oral única de metronidazol en la VB por la alta tasa de fracasos. El índice de recaídas es aproximadamente del 30% y el tratamiento de las parejas sexuales masculinos no suele aportar beneficios.

CANDIDIASIS

La candidiasis vulvovaginal (cap. 338) también es frecuente y se observa sobre todo en mujeres que toman antibióticos o anticonceptivos orales cuando el sobrecrecimiento de las cepas de *Candida* endógenas supera a la flora bacteriana normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las mujeres afectadas manifiestan por lo general prurito vulvar y molestias, y pueden referir o no la presencia de un exceso de flujo acompañante. La vagina mantiene habitualmente cifras normales de lactobacilos, y el pH vaginal suele ser por tanto normal, lo que es de gran utilidad para discriminar entre candidiasis y otras infecciones vaginales. Los labios y las paredes vaginales pueden estar bastante eritematosas. Aunque se ha descrito clásicamente como «cremoso», el exudado de la candidiasis es frecuentemente fluido y resulta difícil distinguirlo de otros exudados. El material vaginal puede tratarse con hidróxido de potasio al 10% para destruir otros elementos celulares y facilitar la observación de los hongos. Sin embargo, el frotis en fresco tiene una sensibilidad de solo el 50% aproximadamente, y una mujer con la presentación clínica clásica debe ser tratada, incluso aunque no se observen elementos micóticos.

Se dispone de una amplia variedad de antifúngicos tópicos (muchos de ellos sin necesidad de receta) y todos ellos tienen aproximadamente la misma eficacia, aunque la tasa de curación con monodosis tópica parece ser inferior a la de los regímenes más prolongados. El fluconazol, administrado en forma de dosis oral única de 150 mg, es muy eficaz. La infección con levaduras distintas a *Candida albicans* puede requerir un tratamiento más prolongado. La candidiasis vulvovaginal recurrente es un problema para muchas mujeres y no se ha definido el tratamiento óptimo. La infección recurrente debería impulsar al médico a considerar una diabetes mellitus o una infección por el VIH subyacente. El tratamiento de las parejas sexuales de las mujeres con candidiasis no aporta ningún beneficio.

TRICOMONIASIS

Las mujeres con infección por *T. vaginalis* se quejan de exudado purulento e irritación vulvar. Las paredes vaginales se encuentran enrojecidas, y la vagina contiene un flujo excesivo de color amarillo o verde que muestra grandes burbujas. El exocérvix puede hallarse también inflamado o presentar hemorragias puntiformes, que dan lugar al característico «cuello uterino en fresa» (colpitis maculosa). El pH vaginal es elevado, pero con frecuencia la prueba del olor es negativa. Los frotis ponen de manifiesto cifras elevadas de polimorfonucleares y se reconocen protozoos móviles, con flagelos visibles, del mismo tamaño que los polimorfonucleares en aproximadamente los dos tercios de los casos. El tratamiento de la tricomoniasis consiste en metronidazol o tinidazol, pero cada vez es mayor el número de microorganismos resistentes.

CERVICITIS

El diagnóstico de cervicitis viene sugerido por el dolor a la exploración bimanual, inflamación visible a la inspección o la presencia de exudado. El diagnóstico específico solo puede establecerse mediante la detección de microorganismos en el cuello uterino. *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* muestran tropismo por el tejido cervical, mientras que otros patógenos (incluido el VIH) pueden infectar aparentemente también los tejidos vaginales.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

Cada año, más de 800.000 mujeres desarrollan enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) en EE. UU. La mayoría de los casos de EIP se asocian a *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* y *Mycoplasma* (sobre todo *M. genitalium*). Sin embargo, un tercio de los casos de EIP se deben a otras bacterias aerobias y anaerobias, que ascienden desde el cuello al interior de la cavidad uterina, produciendo endometritis, y de ahí a las trompas de Falopio, causando salpingitis. El tratamiento debe incluir anaerobios.[A3] La salpingitis por *Chlamydia* puede ser leve, y es posible que las pacientes no busquen atención médica. Algunos dispositivos intrauterinos se han asociado con un mayor riesgo de salpingitis, y algunos datos apoyan que la irrigación vaginal puede ser un factor predisponente.

El hallazgo de dolor en la exploración bimanual de los anejos establece el diagnóstico de salpingitis. En ocasiones se observa dolor del cuello uterino, fiebre, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación. El diagnóstico clínico solo se confirma laparoscópicamente en aproximadamente el 70% de los casos, lo que indica un considerable grado de error diagnóstico. Con frecuencia es útil la ecografía vaginal o la tomografía computarizada para definir la causa de los síndromes dolorosos de la pelvis. Las mujeres embarazadas con datos de salpingitis deben quedar ingresadas. Otras indicaciones de hospitalización son ausencia de respuesta o intolerancia al régimen oral, absceso tuboovárico e incapacidad para descartar una urgencia quirúrgica, por ejemplo, apendicitis.[7] La infertilidad complica alrededor del 15% de los episodios iniciales de salpingitis y afecta aproximadamente al 75% de las mujeres después de tres o más episodios. El embarazo ectópico, la infertilidad y el absceso tuboovárico son complicaciones de la salpingitis.

PREVENCIÓN

Las ITS pueden prevenirse. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan cinco estrategias como base para un programa de prevención eficaz: 1) educación y asesoramiento de las personas de riesgo para motivar la adopción de conductas sexuales más seguras; 2) identificación de las personas infectadas asintomáticas y de las personas sintomáticas con poca probabilidad de buscar servicios de diagnóstico y tratamiento; 3) diagnóstico y tratamiento rápidos y eficaces de las personas infectadas; 4) evaluación, tratamiento y asesoramiento de las parejas sexuales expuestas, y 5) vacunación posterior a la exposición de las personas en riesgo de ITS evitables mediante vacunación.

Intervenciones conductuales

El modo más fiable para prevenir las ITS es la abstinencia de relaciones sexuales o mantenerse en una relación mutuamente monógama a largo plazo con una pareja no infectada. Se debe recomendar la abstinencia durante el tratamiento de una ITS y en cualquiera que desee evitar las ITS y un embarazo no deseado. Ambos miembros de la pareja deben ser analizados en busca de ITS, incluido el VIH, antes de iniciar una relación sexual.

El asesoramiento es fundamental para afectados por ITS. El asesoramiento interactivo, las presentaciones en vídeo, los grupos de pares y otros recursos para exponer el uso correcto de preservativos han reducido la incidencia de ITS ulteriores en pacientes clínicos y adolescentes. Los ensayos controlados aleatorizados demuestran que el asesoramiento sobre reducción del riesgo estructurado puede disminuir la incidencia de infecciones en un 25-40% en ciertas poblaciones con ITS.[A4] La prueba del VIH va precedida de una sesión de asesoramiento, aunque es escasa la evidencia sobre el beneficio preventivo de esta comunicación.

Métodos de barrera

Cuando se emplean de modo consistente y correcto, los condones de látex en el hombre son eficaces para prevenir la transmisión de la infección por el VIH y pueden reducir el riesgo de otras ITS (p. ej., gonorrea, clamidiosis y tricomoniasis). Sin embargo, y dado que los condones no cubren todas las áreas expuestas, es probable que sean más eficaces en la prevención de las infecciones transmitidas por líquidos de las superficies mucosas (p. ej., gonorrea, clamidiosis, tricomoniasis y VIH) que en la prevención de las transmitidas por contacto cutáneo de los dos miembros de la pareja (p. ej., VHS, VPH, sífilis y chancroide). El fracaso del condón en el hombre suele ser por un empleo inconsistente o incorrecto más que por rotura. Se pueden utilizar condones exentos de látex (es decir, fabricados a partir de poliuretano u otro material sintético) en las personas con alergia al látex. Se dispone de menos información para demostrar el efecto de los condones femeninos sobre la incidencia de ITS. Aunque las caperuzas cervicales y los diafragmas cubren el cuello uterino, hay pocos datos de que puedan prevenir ITS o infección por el VIH.

Circuncisión masculina

La circuncisión masculina reduce el tejido mucoso propenso al VIH y a patógenos de ITS. La circuncisión de hombres adultos disminuye la adquisición del VIH en más del 70% hasta 5 años después de haberla realizado.[A5] Asimismo, parece aminorar la adquisición de otros virus causantes de ITS, como VHS-2 y VPH.

Asistencia a las parejas sexuales

La detección de una ITS obliga a considerar a las parejas sexuales de la persona infectada, que pueden presentar una enfermedad grave no detectada. Además, si no se trata al compañero sexual, es de esperar que el caso inicial vuelva a infectarse. La probabilidad de que un compañero sexual esté también infectado refleja la eficiencia de la transmisión del patógeno etiológico de la ITS, como ya hemos comentado. Por ejemplo, la mayoría de los hombres con uretritis gonocócica infecta a sus parejas sexuales, mientras que solo la mitad de los pacientes con infección por el VIH ha infectado a sus compañeros en el momento en que se realiza el estudio; las parejas sexuales que difieren en cuanto a la ITS o al estado de infección por el VIH se denominan discordantes.

Las parejas sexuales pueden ser notificados directamente por la persona infectada o por los profesionales sanitarios, en ocasiones a través de un rastreo proactivo entre los contactos. En general, depender de la persona infectada es una forma menos fiable de lograr que las parejas sexuales reciban tratamiento. Sin embargo, en muchos estados se considera legal la búsqueda de una asistencia expeditiva, proporcionándole al paciente infectado el tratamiento adecuado para sus parejas sexuales. Parece que esta asistencia expeditiva de las parejas sexuales funciona bien para el tratamiento de la gonorrea y de las infecciones por *Chlamydia*.[A6]

Intervenciones previas a la exposición

La vacunación previa a la exposición es uno de los métodos más eficaces para la prevención de la transmisión de ciertas ITS. Por ejemplo, dado que la infección por el virus de la hepatitis B se transmite con frecuencia por vía sexual, se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis B en todas las personas no vacunadas que estén siendo evaluadas de una ITS. Además, en la actualidad se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis A en los hombres que practican sexo con hombres y en los consumidores de drogas ilícitas (tanto por inyección como sin

booksmedicos.org

inyección). Actualmente se dispone de vacunas frente al VPH, tanto para mujeres como para hombres (cap. 373). Las vacunas contra el VPH registran actualmente un seguimiento de más de 5 años y exhiben tasas de protección elevadas y continuadas en mujeres. La vacunación contra el VPH en hombres puede reducir la adquisición de verrugas genitales y protege de lesiones anales precancerosas, lo que determina una recomendación vacunal «permisiva» para niños y jóvenes de entre 9 y 26 años, según el Advisory Committee on Immunization Practices.

Diversos estudios han evaluado la eficacia de los antirretrovirales en la prevención previa a la exposición al VIH. Los resultados revelan que dicha prevención frente al VIH es eficaz, aunque solo con alto nivel de cumplimiento de la medicación (> 85%). Además, dado que el único antirretroviral aprobado por la Food and Drug Administration para prevención del VIH es también una combinación utilizada como tratamiento, es necesario un cribado regular del VIH para evitar el desarrollo de resistencia en caso de que el paciente se infecte.[8] La prevención frente al VIH tópica con microbicidas vaginales ha resultado solo parcialmente satisfactoria, en buena parte por el escaso cumplimiento. Los fármacos inyectables de acción prolongada, los anillos vaginales y las opciones coformuladas (es decir, anticonceptivos y antirretrovirales) se están evaluando.

Profilaxis posterior a la exposición

Después de una exposición sexual, consentida o no consentida, pueden prevenirse diversas ITS con antibióticos empíricos. Parece que la prevención del VIH exige la administración de varios antirretrovirales que deben usarse en combinación durante 28 días.

Anticoncepción

Todos los métodos de control de la natalidad pueden influir en la adquisición y el desenlace de las ITS. Además, el embarazo, por sí solo (en ausencia de un control eficaz de la natalidad) influye en la adquisición de una ITS y en la salud de la embarazada y del neonato. Por consiguiente, el tratamiento de las ITS obliga a considerar la salud reproductiva de ambos miembros de la pareja, así como aspectos de planificación familiar. Una revisión sistemática indica que, en usuarias de anticonceptivos orales, no se registraba aumento del riesgo de infección por el VIH, aunque los datos sobre anticonceptivos hormonales inyectables resultaron más difíciles de interpretar.[9] Las mujeres que los utilizan han de prestar atención al uso sistemático de preservativos para prevenir las ITS hasta que estas correlaciones se clarifiquen.

HACIA UNA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO INTEGRAL

Aunque la mayoría de las ITS son autolimitadas y fácilmente tratables, el tratamiento correcto e integral del paciente con una ITS exige una aptitud considerable.[10] En primer lugar, debe reconocerse el síndrome correcto, adoptando las decisiones oportunas sobre las pruebas diagnósticas concretas. En segundo lugar, debe proporcionarse un tratamiento empírico lo suficientemente amplio como para prometer la curación o disminuir la duración de la enfermedad. En tercer lugar, el médico está obligado a investigar otras ITS de relevancia personal y para la salud pública. En cuarto lugar, el médico debe considerar a las parejas sexuales del paciente, bien ofreciendo una terapia expeditiva o estudio de los contactos. En quinto, el paciente necesita asesoramiento y medidas preventivas complementarias, cuando se estime oportuno. Dichas medidas incluyen la vacunación frente a la hepatitis B y el VPH o la administración de antibióticos para prevenir otra ITS, como una sífilis en período de incubación o el VIH.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Centers for Disease Control Prevention (CDC). Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:590-594.
A2. Creighton S. Gonorrhoea. *Clin Evid (Online)*. 2014; 2014.
A3. Ross JD. Pelvic inflammatory disease. *Clin Evid (Online)*. 2013; 2013.
A4. Westhoff CL, Jones HE, Guiahi M. Do new guidelines and technology make the routine pelvic examination obsolete? *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20:5-10.
A5. Gray R, Kigozi G, Kong X, et al. The effectiveness of male circumcision for HIV prevention and effects on risk behaviors in a posttrial follow-up study. *AIDS*. 2012;26:609-615.
A6. Ferreira A, Young T, Mathews C, et al. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD002843.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

286

ABORDAJE DEL PACIENTE ANTES Y DESPUÉS DE LOS VIAJES

DAVID O. FREEDMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las estrategias de prevención y las intervenciones médicas para viajeros han de individualizarse según una valoración de riesgos que considere tanto el itinerario como los factores relacionados con el viajero. Un abordaje estructurado de interacción con el paciente (tabla 286-1) es la forma más eficaz de poner en práctica las necesarias intervenciones de instrucción y prevención. Dado que muchas de las medidas deberán aplicarse tiempo después de la llegada a destino, es aconsejable impartir instrucciones claramente impresas y en lenguaje accesible. La epidemiología a nivel mundial de las enfermedades relacionadas con los viajes está en permanente cambio. Los viajeros con necesidades especiales, como inmunodeprimidos, embarazadas o afectados por enfermedades significativas, han de ser derivados a la consulta de un especialista en medicina de viajes.

Globalmente, unos 100 millones de personas al año viajan de países industrializados a países en vías de desarrollo. Varios análisis recientes han aportado datos nuevos y necesarios sobre los perfiles de enfermedad relacionados con los viajes definidos en función del destino.[1] Dependiendo de este, entre el 22 y el 64% de los viajeros notifican algún trastorno; muchos son leves y de remisión espontánea; entre ellos, diarreas, infecciones respiratorias o alteraciones cutáneas. Las enfermedades infecciosas son responsables de hasta el 10% de la morbilidad, aunque solo del 1% de las muertes, durante los viajes, y el paludismo es la más frecuente.

VACUNACIÓN

La elección de las vacunas para cada viajero se basa en el riesgo de exposición a enfermedades evitables por medio de vacunas durante el itinerario previsto, la gravedad de la enfermedad si se contrae y los riesgos de la propia vacuna. La tolerancia al riesgo de los viajeros es variable. Entre las enfermedades evitables mediante vacunas, la incidencia mensual para personas no inmunizadas que viajan a países en vías de desarrollo es más significativa para la hepatitis A, con un 0,03% al mes en conjunto; el riesgo de hepatitis B sintomática es mayor para viajeros de estancia prolongada, con un 0,25% al mes. La fiebre entérica (tifoidea o paratifoidea) registra un riesgo del 0,03% al mes en el subcontinente indio, 10 veces menor en África y ciertas zonas de Latinoamérica. El riesgo de fiebre amarilla alcanza el 0,1% por mes de viaje a un área de transmisión epidémica en curso, si bien el riesgo varía sensiblemente según los destinos incluidos en el área endémica. El riesgo de meningitis meningocócica, rabia, cólera, polio, sarampión, varicela y encefalitis japonesa no se conoce, aunque se considera bajo (< 0,0001%).

La tabla 286-2 ofrece datos sobre dosificación, administración, necesidad de dosis de recuerdo y posibles regímenes acelerados de vacunas utilizadas en medicina de viajes. Los detalles sobre la composición de las vacunas, su mecanismo de acción, la vacunación rutinaria de adultos o niños y las reacciones adversas se tratan en el capítulo 18. El siguiente texto se centra en las indicaciones sobre las vacunas encuadradas en el contexto de los viajes.

Verificación y actualización de las vacunas de rutina

Debido a la creciente prevalencia de numerosas infecciones en países en vías de desarrollo, las vacunas sistemáticas para adultos deben mantenerse actualizadas.[2] En caso de que a un paciente adulto nunca se le haya administrado una dosis de vacuna contra tétanos/difteria/tos ferina acelular (Tdap), es necesaria una dosis de Tdap, con independencia del tiempo transcurrido desde la última vacuna del tétanos/difteria. Las personas nacidas en EE. UU. antes de 1957, o en cualquier fecha en países en vías de desarrollo, se consideran inmunes al sarampión. Otros viajeros adultos deben haber recibido al menos dos dosis de vacuna del sarampión con virus vivos al menos dos veces en su vida, a no ser que se puedan documentar en ellos antecedentes de infección por sarampión. Las personas no vacunadas que presenten las indicaciones aceptadas de rutina sobre las vacunas de la gripe y la neumonía por neumococo (cap. 18) han de recibirlas durante las consultas previas al viaje. Es preciso considerar dos dosis de vacuna contra la varicela, separadas por al menos 4 semanas, en potenciales viajeros adultos sin indicios de inmunidad frente a la enfermedad. En EE. UU., los adultos nacidos antes de 1980 se consideran inmunizados.

Vacunas que se han de considerar en cualquier viaje a países en vías de desarrollo

En función del destino del viaje, es necesario administrar diferentes vacunas.[3]

Hepatitis A

La vacuna contra la hepatitis A está indicada para todos los viajeros no inmunizados que se desplacen a países o áreas con riesgo moderado o alto de infección que,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inyección). Actualmente se dispone de vacunas frente al VPH, tanto para mujeres como para hombres (cap. 373). Las vacunas contra el VPH registran actualmente un seguimiento de más de 5 años y exhiben tasas de protección elevadas y continuadas en mujeres. La vacunación contra el VPH en hombres puede reducir la adquisición de verrugas genitales y protege de lesiones anales precancerosas, lo que determina una recomendación vacunal «permisiva» para niños y jóvenes de entre 9 y 26 años, según el Advisory Committee on Immunization Practices.

Diversos estudios han evaluado la eficacia de los antirretrovirales en la prevención previa a la exposición al VIH. Los resultados revelan que dicha prevención frente al VIH es eficaz, aunque solo con alto nivel de cumplimiento de la medicación (> 85%). Además, dado que el único antirretroviral aprobado por la Food and Drug Administration para prevención del VIH es también una combinación utilizada como tratamiento, es necesario un cribado regular del VIH para evitar el desarrollo de resistencia en caso de que el paciente se infecte.[8] La prevención frente al VIH tópica con microbicidas vaginales ha resultado solo parcialmente satisfactoria, en buena parte por el escaso cumplimiento. Los fármacos inyectables de acción prolongada, los anillos vaginales y las opciones coformuladas (es decir, anticonceptivos y antirretrovirales) se están evaluando.

Profilaxis posterior a la exposición

Después de una exposición sexual, consentida o no consentida, pueden prevenirse diversas ITS con antibióticos empíricos. Parece que la prevención del VIH exige la administración de varios antirretrovirales que deben usarse en combinación durante 28 días.

Anticoncepción

Todos los métodos de control de la natalidad pueden influir en la adquisición y el desenlace de las ITS. Además, el embarazo, por sí solo (en ausencia de un control eficaz de la natalidad) influye en la adquisición de una ITS y en la salud de la embarazada y del neonato. Por consiguiente, el tratamiento de las ITS obliga a considerar la salud reproductiva de ambos miembros de la pareja, así como aspectos de planificación familiar. Una revisión sistemática indica que, en usuarias de anticonceptivos orales, no se registraba aumento del riesgo de infección por el VIH, aunque los datos sobre anticonceptivos hormonales inyectables resultaron más difíciles de interpretar.[9] Las mujeres que los utilizan han de prestar atención al uso sistemático de preservativos para prevenir las ITS hasta que estas correlaciones se clarifiquen.

HACIA UNA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO INTEGRAL

Aunque la mayoría de las ITS son autolimitadas y fácilmente tratables, el tratamiento correcto e integral del paciente con una ITS exige una aptitud considerable.[10] En primer lugar, debe reconocerse el síndrome correcto, adoptando las decisiones oportunas sobre las pruebas diagnósticas concretas. En segundo lugar, debe proporcionarse un tratamiento empírico lo suficientemente amplio como para prometer la curación o disminuir la duración de la enfermedad. En tercer lugar, el médico está obligado a investigar otras ITS de relevancia personal y para la salud pública. En cuarto lugar, el médico debe considerar a las parejas sexuales del paciente, bien ofreciendo una terapia expeditiva o estudio de los contactos. En quinto, el paciente necesita asesoramiento y medidas preventivas complementarias, cuando se estime oportuno. Dichas medidas incluyen la vacunación frente a la hepatitis B y el VPH o la administración de antibióticos para prevenir otra ITS, como una sífilis en período de incubación o el VIH.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Centers for Disease Control Prevention (CDC). Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:590-594.
A2. Creighton S. Gonorrhoea. *Clin Evid (Online)*. 2014; 2014.
A3. Ross JD. Pelvic inflammatory disease. *Clin Evid (Online)*. 2013; 2013.
A4. Westhoff CL, Jones HE, Guiahi M. Do new guidelines and technology make the routine pelvic examination obsolete? *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20:5-10.
A5. Gray R, Kigozi G, Kong X, et al. The effectiveness of male circumcision for HIV prevention and effects on risk behaviors in a posttrial follow-up study. *AIDS*. 2012;26:609-615.
A6. Ferreira A, Young T, Mathews C, et al. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD002843.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

286

ABORDAJE DEL PACIENTE ANTES Y DESPUÉS DE LOS VIAJES

DAVID O. FREEDMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las estrategias de prevención y las intervenciones médicas para viajeros han de individualizarse según una valoración de riesgos que considere tanto el itinerario como los factores relacionados con el viajero. Un abordaje estructurado de interacción con el paciente (tabla 286-1) es la forma más eficaz de poner en práctica las necesarias intervenciones de instrucción y prevención. Dado que muchas de las medidas deberán aplicarse tiempo después de la llegada a destino, es aconsejable impartir instrucciones claramente impresas y en lenguaje accesible. La epidemiología a nivel mundial de las enfermedades relacionadas con los viajes está en permanente cambio. Los viajeros con necesidades especiales, como inmunodeprimidos, embarazadas o afectados por enfermedades significativas, han de ser derivados a la consulta de un especialista en medicina de viajes.

Globalmente, unos 100 millones de personas al año viajan de países industrializados a países en vías de desarrollo. Varios análisis recientes han aportado datos nuevos y necesarios sobre los perfiles de enfermedad relacionados con los viajes definidos en función del destino.[1] Dependiendo de este, entre el 22 y el 64% de los viajeros notifican algún trastorno; muchos son leves y de remisión espontánea; entre ellos, diarreas, infecciones respiratorias o alteraciones cutáneas. Las enfermedades infecciosas son responsables de hasta el 10% de la morbilidad, aunque solo del 1% de las muertes, durante los viajes, y el paludismo es la más frecuente.

VACUNACIÓN

La elección de las vacunas para cada viajero se basa en el riesgo de exposición a enfermedades evitables por medio de vacunas durante el itinerario previsto, la gravedad de la enfermedad si se contrae y los riesgos de la propia vacuna. La tolerancia al riesgo de los viajeros es variable. Entre las enfermedades evitables mediante vacunas, la incidencia mensual para personas no inmunizadas que viajan a países en vías de desarrollo es más significativa para la hepatitis A, con un 0,03% al mes en conjunto; el riesgo de hepatitis B sintomática es mayor para viajeros de estancia prolongada, con un 0,25% al mes. La fiebre entérica (tifoidea o paratifoidea) registra un riesgo del 0,03% al mes en el subcontinente indio, 10 veces menor en África y ciertas zonas de Latinoamérica. El riesgo de fiebre amarilla alcanza el 0,1% por mes de viaje a un área de transmisión epidémica en curso, si bien el riesgo varía sensiblemente según los destinos incluidos en el área endémica. El riesgo de meningitis meningocócica, rabia, cólera, polio, sarampión, varicela y encefalitis japonesa no se conoce, aunque se considera bajo (< 0,0001%).

La tabla 286-2 ofrece datos sobre dosificación, administración, necesidad de dosis de recuerdo y posibles regímenes acelerados de vacunas utilizadas en medicina de viajes. Los detalles sobre la composición de las vacunas, su mecanismo de acción, la vacunación rutinaria de adultos o niños y las reacciones adversas se tratan en el capítulo 18. El siguiente texto se centra en las indicaciones sobre las vacunas encuadradas en el contexto de los viajes.

Verificación y actualización de las vacunas de rutina

Debido a la creciente prevalencia de numerosas infecciones en países en vías de desarrollo, las vacunas sistemáticas para adultos deben mantenerse actualizadas.[2] En caso de que a un paciente adulto nunca se le haya administrado una dosis de vacuna contra tétanos/difteria/tos ferina acelular (Tdap), es necesaria una dosis de Tdap, con independencia del tiempo transcurrido desde la última vacuna del tétanos/difteria. Las personas nacidas en EE. UU. antes de 1957, o en cualquier fecha en países en vías de desarrollo, se consideran inmunes al sarampión. Otros viajeros adultos deben haber recibido al menos dos dosis de vacuna del sarampión con virus vivos al menos dos veces en su vida, a no ser que se puedan documentar en ellos antecedentes de infección por sarampión. Las personas no vacunadas que presenten las indicaciones aceptadas de rutina sobre las vacunas de la gripe y la neumonía por neumococo (cap. 18) han de recibirlas durante las consultas previas al viaje. Es preciso considerar dos dosis de vacuna contra la varicela, separadas por al menos 4 semanas, en potenciales viajeros adultos sin indicios de inmunidad frente a la enfermedad. En EE. UU., los adultos nacidos antes de 1980 se consideran inmunizados.

Vacunas que se han de considerar en cualquier viaje a países en vías de desarrollo

En función del destino del viaje, es necesario administrar diferentes vacunas.[3]

Hepatitis A

La vacuna contra la hepatitis A está indicada para todos los viajeros no inmunizados que se desplacen a países o áreas con riesgo moderado o alto de infección que,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 286-1 CONSULTA PREVIA AL VIAJE DE PERSONAS QUE VAN A VIAJAR A UN PAÍS EN VÍAS DE DESARROLLO: UN ENFOQUE ESTRUCTURADO

VALORACIÓN DE RIESGOS
A fin de establecer las recomendaciones médicas preventivas asociadas, deben evaluarse los siguientes aspectos. Para registrarlos, pueden utilizarse formularios médicos impresos
Itinerario exacto, incluidas las regiones que se van a visitar en cada país
Fechas del viaje para evaluar el riesgo de enfermedades estacionales
Edad
Historial de vacunación
Enfermedades subyacentes
Medicación actual
Eventual embarazo
Alergias
Propósito del viaje
Exposiciones de riesgo: sangre, fluidos corporales, turismo de aventura o exposiciones al medio externo prolongadas
Destino urbano o rural
Tipo de alojamientos
Nivel de aversión al riesgo
Limitaciones económicas que pueden requerir priorización de las intervenciones
ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS
Vacunaciones de rutina no actualizadas
Administración de vacunas indicadas para el viaje
Presentación al paciente de documentación sobre vacunas legalmente obligatorias
Aportación de una lista de comprobación impresa en la que se enumeren las vacunas administradas
Registro en la historia clínica de las vacunas administradas, su número de lote y la fecha de administración
Documentación de las vacunas ofrecidas pero rechazadas por el paciente y de las no recomendadas tras la solicitud del paciente
MEDIDAS DE PROTECCIÓN CONTRA EL PALUDISMO (SI PROCEDE)
Determinación de si existe riesgo de paludismo en el país de destino. Si es así:
¿Expone el itinerario del paciente a riesgo? Si es así:
Recomendación de quimioprofilaxis de paludismo. Determinación de cuál de los fármacos de elección indicados es el más adecuado para el paciente y el itinerario concretos
Instrucciones sobre protección personal frente a artrópodos
INDICACIONES SOBRE DIARREA DEL VIAJERO
Precauciones recomendadas sobre alimentos y agua
Prescripción e instrucciones de tratamiento antibiótico con una quinolona o azitromicina, y uso de loperamida e hidratación, si es necesario
INSTRUCCIONES SOBRE CONDUCTAS PREVENTIVAS ESENCIALES
La mayoría de los problemas sanitarios relacionados con viajes, incluidas las enfermedades evitables mediante vacunas, se previenen con sencillas conductas mantenidas por el viajero
Instrucciones sobre estrategias apropiadas en las siguientes áreas (algunas no aplicables a todos los destinos): enfermedades de transmisión hemática y sexual, seguridad y cómo evitar ser víctima de un delito, prevención de lesiones, seguridad al nadar o bañarse, rabia, cuidado cutáneo/de heridas, tuberculosis, equipaje para un viaje saludable, obtención de atención sanitaria en destino
ANÁLISIS DE OTRAS POSIBLES CUESTIONES SANITARIAS
Asesoramiento y medicamentos para el mal de altura, mareos o desfase horario *(jet lag)*
Análisis de la prevención de infecciones específicamente relacionadas con viajes que implican cierto riesgo para el viajero y no se han abordado en las estrategias citadas anteriormente
Información sobre trastornos poco probables (p. ej., fiebres hemorrágicas), pero que pueden causar ansiedad en la persona que viaja

esencialmente, son todos aquellos que viajan a destinos distintos de EE. UU., Canadá, Japón, Australia, Nueva Zelanda, Escandinavia y otros países desarrollados de Europa. Una única dosis de vacuna contra la hepatitis A proporciona una protección adecuada. Las personas con antecedentes de hepatitis o que han vivido anteriormente en un país endémico durante un período prolongado pueden beneficiarse de una prueba de anticuerpos séricos previa a la vacunación.

Hepatitis B

La vacunación contra la hepatitis B previa a un viaje está indicada para todos los viajeros no vacunados con indicaciones estándar, como los trabajadores sanitarios, y para todos los viajeros con estancia prevista prolongada que planeen visitar o residir en áreas de riesgo alto o moderado. En los viajes es difícil controlar o predecir vías de transmisión, tales como contacto sexual, transfusiones de sangre, equipo médico contaminado, *piercings,* tatuajes, acupuntura o uso compartido de instalaciones de cocina o higiene. La vacunación se propone para viajeros que planeen pasar poco tiempo en destino, en especial jóvenes o que prevean estrecho contacto con la población local, aunque no presenten factores de riesgo específicos. Quienes realizan viajes de aventura (más propensos a accidentes) y practican turismo de mochila y los viajeros con enfermedades subyacentes presentan mayor probabilidad de establecer contacto con el sistema de asistencia sanitaria. El uso de esquemas de vacunación acelerados e hiperacelerados (v. tabla 286-2) es generalizado y está aprobado en muchos países. Tales esquemas resultan útiles en la administración de las tres dosis principales necesarias para asegurar la protección en los casos, por lo demás frecuentes, en los que el viajero partirá en poco tiempo y exista riesgo de exposición a hepatitis B.

Combinación de vacunas contra las hepatitis A y B

La vacuna combinada contra las hepatitis A y B es útil para viajeros en los que se solapan las indicaciones para recibir las vacunas por separado. Un esquema acelerado de 3 semanas (v. tabla 286-2), relativamente poco conocido, ha sido aprobado por la Food and Drug Administration.

Fiebre tifoidea

La vacuna contra la fiebre tifoidea está indicada para quienes viajan al subcontinente indio y puede considerarse para otras personas que se desplazan a otras áreas endémicas en condiciones «poco lujosas» y de escaso nivel de protección. El riesgo aumenta en función de la duración del viaje, del alojamiento y de si se comen alimentos locales y el recorrido de itinerarios que se salen de los cauces turísticos habituales. Las actuales vacunas contra la fiebre tifoidea no protegen frente a *Salmonella paratyphi,* especie emergente en varias áreas.[4] El cumplimiento del régimen de vacunación oral apenas alcanza el 70%.

Gripe

En los trópicos, la gripe se transmite durante todo el año. Son crecientes los datos que indican que es posible que la gripe sea la enfermedad evitable mediante vacuna más común en viajeros. Se ha referido un mayor riesgo de padecerla en los pasajeros de los cruceros. La vacunación contra la gripe debe considerarse seriamente en todos viajeros que se dirijan a destinos en los que la circulación del virus de la gripe sea amplia, no solo en los que presenten los factores de riesgo usuales.[5]

Vacunas para determinados destinos

Fiebre amarilla

La principal indicación para la vacunación contra la fiebre amarilla es la prevención de la infección en personas expuestas a riesgo. Un mapa de las áreas de riesgo puede consultarse en www.cdc.gov/travel. Sin embargo, la fiebre amarilla es actualmente la única vacuna que, según el Reglamento Sanitario Internacional, debe administrarse por razones meramente normativas. Diversos países de África y uno de Sudamérica (Guayana Francesa) requieren pruebas de vacunación contra la fiebre amarilla a las personas que llegan a ellos. Otros países, tanto dentro como fuera de las zonas de riesgo, han presentado requisitos más complejos ante la Organización Mundial de la Salud. Los actuales requisitos de entrada relacionados con la fiebre amarilla especificados por países pueden consultarse en www.who.int/ith/chapters/en/index.html. Para conocer los requerimientos detallados, es necesario informarse en un centro de vacunación contra la fiebre amarilla designado por los Centers for Disease Control and Prevention. Para la reentrada en EE. UU., en la actualidad no se requiere documentación de la vacunación contra la fiebre amarilla ni de ninguna otra vacuna. En general, todos los adultos que viajen a áreas con riesgo de transmisión de fiebre amarilla deben vacunarse. Es probable que la duración de la inmunidad aportada por la vacuna sea superior a los 10 años declarados y que supere incluso los 30 años.[6]

Meningococo

La vacuna contra el meningococo se recomienda para personas que viajen al «cinturón de la meningitis» del África subsahariana durante la estación seca, de diciembre a junio, sobre todo si se prevé probable contacto con la población local. En Etiopía, Somalia y Tanzania se han producido epidemias fuera de la estación seca, indicativas de posibles modificaciones en las tendencias epidemiológicas, tal vez asociadas al cambio climático. Los musulmanes que realizan las peregrinaciones del Hajj y Umrah a Arabia Saudí están expuestos a elevado riesgo de enfermedad meningocócica, por lo que para obtener el visado los peregrinos a La Meca han de presentar un certificado de vacunación con vacuna tetravalente en los últimos 3 años.

Rabia

Un estudio sobre rabia previo a la exposición está indicado para personas que planeen realizar viajes prolongados a áreas endémicas de Latinoamérica, Asia o África, en las que la amenaza de la enfermedad es constante y en las que el acceso a inmunoglobulinas y vacunas contra la rabia aplicables tras la exposición es probablemente limitado. En viajes cortos, los grupos de riesgo para los que puede considerarse la vacunación comprenden practicantes de turismo de aventura, cicloturistas, senderistas, espeleólogos o personas que prevean viajes de trabajo frecuentes y en los que esté previsto contacto con el entorno en exteriores.

booksmedicos.org

TABLA 286-2 VACUNAS PARA ADULTOS RELACIONADAS CON VIAJES

ENFERMEDAD	VACUNA	CICLO PRINCIPAL	VÍA	DOSIS DE RECUERDO
VACUNAS QUE SE DEBEN CONSIDERAR PARA TODAS LAS PERSONAS QUE VIAJAN A PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO				
Hepatitis A	Virus muertos	0, 6-18 meses	i.m.	Ninguna
Hepatitis B	Antígeno viral recombinante	0, 1, 6 meses A: 0, 1, 2 semanas y 12 meses A: 0, 1, 3 semanas y 12 meses*	i.m. i.m. i.m.	Ninguna Ninguna Ninguna
Hepatitis A/B	Combinación de preparaciones monovalentes	0, 1, 6 meses A: 0, 1, 3 semanas y 12 meses	i.m. i.m.	Ninguna Ninguna
Fiebre tifoidea	Polisacárido Vi capsular Bacterias vivas atenuadas Ty21a	Monodosis 0, 2, 4, 6 días	i.m. Oral	2-3 años 5 años
Gripe	Virus inactivados Virus vivos atenuados	Monodosis Monodosis (solo < 50 años de edad)	i.m. Nasal	Anual Anual
Varicela	Virus vivos atenuados	0, 4-8 semanas	s.c.	Ninguna
VACUNAS PARA DETERMINADOS DESTINOS				
Fiebre amarilla	Virus vivos atenuados 17D	Monodosis	s.c.	10 años
Meningococo	Polisacárido conjugado tetravalente (A, C, Y, W135)	Monodosis	i.m.	5 años
Rabia	Virus inactivados en cultivo celular	0, 7, 21-28 días	i.m.†	Ninguna sistemática, pero con dos dosis tras cada exposición
Encefalitis japonesa (célula Vero)	Virus inactivados	0, 28 días	i.m.	1 año con riesgo continuado; no hay datos sobre dosis sucesivas
Polio‡	Virus inactivados	Monodosis con serie infantil adecuada	s.c.; i.m. aceptable	Ninguna
Cólera§	Bacterias muertas + subunidad B de toxina recombinante‖	0, 1 semanas	Oral	2 años para cólera; 3 meses para ECET

*Régimen no aprobado por la Food and Drug Administration estadounidense para la vacuna contra la hepatitis B monovalente, pero sí para la vacuna combinada contra las hepatitis A/B, que contiene la misma cantidad de antígeno de hepatitis B.
†La vacuna intradérmica contra la rabia previa a la exposición ya no se produce, y los viales intramusculares de 1 ml no están autorizados para uso intradérmico con esa dosis.
‡La vacuna contra la polio oral ya no se produce en EE. UU.
§No disponible en EE. UU. Sí se comercializa en Canadá y en la mayoría de los países europeos. En EE. UU. actualmente no hay disponible ningún tipo de vacuna contra el cólera.
‖También autorizada en algunos países para diarrea del viajero por *Escherichia coli* enterotoxígena.
A = régimen acelerado para partidas inminentes; ECET = *E. coli* enterotoxígena; i.m. = intramuscular; s.c. = subcutáneo.

Encefalitis japonesa

La encefalitis japonesa es endémica en numerosas áreas rurales del sudeste asiático y el subcontinente indio. En viajeros se registran casos esporádicos con secuelas graves.[7] En regiones de clima templado, el período de transmisión es de abril a noviembre. En regiones tropicales o subtropicales de Oceanía y el sudeste asiático, el contagio puede producirse en cualquier época del año. La vacunación se recomienda para: 1) estancias prolongadas en áreas rurales endémicas; 2) viajes a cualquier país endémico; 3) estancias cortas en áreas rurales endémicas con exposición al medio externo sin protección, por ejemplo, en turismo de aventura, y 4) viajes breves a zonas en las que haya brotes epidémicos en curso.

Polio

Gracias a las medidas destinadas a su erradicación, la poliomielitis es propia solo de unos pocos países, aunque su control completo continúa resultando esquivo. Los adultos que viajen a zonas actualmente endémicas (información actualizada en www.polioeradication.org) y que hayan completado previamente un ciclo primario de vacunación deben recibir una monodosis de vacuna inactivada contra la polio como refuerzo cuando la última dosis o dosis de recuerdo haya sido administrada al menos 10 años antes.

Cólera

La vacunación contra el cólera ya no es exigida por ningún país y el riesgo para los viajeros estándar es insignificante.[8] No obstante, en personal médico y sanitario que realiza desplazamientos cortos a zonas de catástrofe o campos de refugiados es posible considerar la vacunación contra la enfermedad. Fuera de EE. UU., se dispone de una vacuna de subunidad B con células enteras muertas, administrada por vía oral y altamente eficaz.

Secuencia de las vacunas relacionadas con los viajes

Todas las vacunaciones actualmente indicadas pueden y deben administrarse al mismo tiempo y en cualquier combinación (cap. 18). Si dos antígenos virales vivos no se administran el mismo día, han de espaciarse 1 mes. Sin embargo, la vacuna de la fiebre amarilla puede administrase con cualquier intervalo en relación con la vacuna contra el sarampión de un solo antígeno. Es necesario respetar los intervalos mínimos entre dosis de vacuna, aunque un margen de 4 días o menos antes del siguiente intervalo es aceptable. Los regímenes con intervalos de 1 semana (rabia, encefalitis japonesa, hepatitis acelerada) son excepciones. En series de vacunación primaria no hay intervalo máximo entre dosis. Las series interrumpidas (excepto para las vacunas orales de la fiebre tifoidea y la rabia) no necesitan reiniciarse, sino que pueden reanudarse comenzando con la dosis atrasada.

QUIMIOPROFILAXIS DEL PALUDISMO

En EE. UU. se notifican anualmente un promedio de 1.500 casos importados de paludismo. Las estimaciones de riesgo en viajeros que no toman quimioprofilaxis varían sensiblemente en función del destino, oscilando entre el 3,4% por mes en África occidental, la décima parte en el subcontinente indio y, a su vez, otra décima parte de este último registro en Sudamérica. La mayoría de los casos de paludismo importada en EE. UU. y Europa afectan a inmigrantes que visitan a amigos o parientes desde sus países de origen.

Para prescribir la profilaxis de la enfermedad, es importante el acceso inmediato a recursos en los que se describa la microepidemiología del paludismo específica de cada país. La dosificación y las propiedades farmacéuticas de los antipalúdicos se describen en el capítulo 345. En el limitado número de países en los que aún es eficaz, la cloroquina, 500 mg de sal (300 mg de base) por semana, comenzando la semana anterior a la primera exposición a la enfermedad y continuando 4 semanas tras la última exposición, se mantiene como fármaco de elección. No obstante, para viajes cortos suele utilizarse atovacuona/proguanilo, por la duración más breve de su régimen.

Para las demás regiones del mundo, hay tres fármacos igualmente eficaces; la elección depende de factores relacionados con el viajero y el itinerario. El tratamiento con la combinación atovacuona/proguanilo (250/100 mg), bien tolerada y administrada una vez al día, debe iniciarse 1 día antes de la llegada al área endémica (que puede no coincidir con el primer destino del viaje), continuando durante 7 días tras la última exposición. El corto período de uso postexposición hace que la combinación sea cómoda para viajeros que realizan los típicos itinerarios de 1 a 3 semanas. Su elevado coste y la dosificación diaria dificultan su uso durante períodos prolongados. La mefloquina, administrada con frecuencia semanal (250 mg), se utiliza 2 o, preferiblemente, 3 semanas antes de la primera exposición al paludismo y se mantiene durante 4 semanas a continuación. La dosificación semanal y el dilatado historial de eficacia hacen que este fármaco sea el de elección para estancias prolongadas. Si existen contraindicaciones a la mefloquina en personas que realizan viajes largos, puede recurrirse a dosis diarias de doxiciclina (100 mg), comenzando 1 día antes de la exposición. A diferencia de la atovacuona/proguanilo, este régimen debe mantenerse 4 semanas tras la exposición. Aproximadamente el 5% de las personas que toman mefloquina o doxiciclina interrumpen el tratamiento por los efectos secundarios. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

quimioprofilaxis puede iniciarse bastante antes de la partida (3-4 semanas para la mefloquina) en caso de posible intolerancia a cualquiera de los fármacos.

Es preciso recordar por escrito a los viajeros que continúen el tratamiento antipalúdico durante un período adecuado tras la última exposición posible que el paludismo puede contraerse a pesar de la quimioprofilaxis y que un frotis o una prueba diagnóstica rápida de la enfermedad son obligatorios ante cualquier afectación febril que sobrevenga 3 meses después del viaje. La prevención en personas que residan en áreas endémicas 6 meses o más plantea problemas complejos que se analizan en otra parte del texto.

DENGUE

Se estima que anualmente se producen unos 100 millones de casos de fiebre dengue y 250.000 casos de fiebre hemorrágica por dengue (cap. 381). Durante los últimos 20 años se ha registrado una importante expansión geográfica de la fiebre dengue y la fiebre hemorrágica dengue. El dengue es responsable de hasta el 2% de los casos de enfermedad en viajeros de regreso y la afección febril sistémica más común en este grupo, salvo en los que han viajado al África subsahariana, donde aún predomina el paludismo. Hay varias vacunas candidatas contra el dengue en fase de ensayo clínico avanzado. La fiebre dengue se transmite por picadura de mosquitos diurnos del género *Aedes,* por lo que se ha de insistir a quienes viajan a regiones tropicales en la importancia de utilizar repelentes de insectos, tanto de día como de noche.

DIARREA DEL VIAJERO

La causa más frecuente de diarrea del viajero es la infección por *Escherichia coli* enterotoxígena o, en ciertas localizaciones, por *E. coli* enteroagregativa. *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter* son cada uno responsable de entre el 5 y el 15% de los casos y, en Asia, los vibriones distintos del colérico son también importantes.[9] Los protozoos son responsables de menos del 5% de los casos. En adultos, cada vez se detectan más norovirus y rotavirus. La duración media de la diarrea del viajero, aun sin tratamiento, es de 4 días.

Todas las personas que viajan a países en vías de desarrollo han de ser detalladamente instruidas sobre el autotratamiento de la enfermedad diarreica y sobre la necesidad de llevar consigo fármacos apropiados durante el viaje.[10] El 80% de los pacientes responden a un régimen de loperamida y antibiótico en 24 h. Una sola dosis de una quinolona autoadministrada suele bastar aunque, si la diarrea no remite en 24 h, se debe indicar a los pacientes que completen un ciclo de 3 días de 500 mg de levofloxacino al día o de 500 mg de ciprofloxacino dos veces al día. Ante el significativo incremento de *Campylobacter* resistente a quinolonas en el sudeste asiático, la India y Nepal, quienes viajen a tales destinos deben autotratarse con azitromicina, 500 mg/día durante 3 días o una única dosis de 1.000 mg.

La mayoría de las directrices no recomiendan profilaxis para el viajero estándar, dados los potenciales efectos secundarios de los fármacos, en situaciones en las que no suele tener acceso a atención médica, y porque se dispone de fármacos rápidos y eficaces en caso de que se desarrolle diarrea. Son excepciones a esta pauta los viajeros con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los afectados por trastornos crónicos que agraven las consecuencias adversas de la diarrea, y quienes viajan en misiones de importancia vital en un período breve (menos de 1 semana), que no pueden permitirse estar 1 día incapacitados. La profilaxis antibiótica consta de una quinolona una vez al día o rifaximina dos veces al día,[A1] y solo se debe aplicar en viajes de 2 semanas o menos.

CONDUCTAS PREVENTIVAS

La mayoría de los problemas sanitarios relacionados con los viajes, incluidas muchas enfermedades infecciosas, se atenúan significativamente mediante el mantenimiento de conductas apropiadas por parte del viajero.

Protección contra mosquitos

Los fármacos para quimioprofilaxis del paludismo no son eficaces al 100%. La protección contra artrópodos contribuye a prevenir infecciones como dengue, leishmaniosis, filariasis y diversas enfermedades por arbovirus. Debe instruirse a los viajeros sobre cómo vestir, para reducir al máximo la piel expuesta, y aplicarse repelente que contenga *N,N*-dietil-meta-toluamida (DEET) (concentración al 30-35%) en todas las áreas expuestas no sensibles del cuerpo cada 4-6 h.[11] Si la concentración de DEET es inferior, las aplicaciones habrán de ser más frecuentes. En áreas endémicas de paludismo, los viajeros deben dormir protegidos por una mosquitera impregnada en permetrina, salvo que se encuentren en un entorno estanco, con aire acondicionado. Aunque los mosquitos anofelinos son nocturnos, los del género *Aedes* y los culícidos suelen ser diurnos, por lo que es necesaria vigilancia en todo momento.

Precauciones con alimentos y agua

Quienes viajan a países en vías de desarrollo han de proceder a lavado de manos cuidadoso con frecuencia; evitar los alimentos de procedencia dudosa, de mercados o vendedores ambulantes; evitar los bufés en los que los alimentos no estén cubiertos o sin control de insectos y la ingestión de alimentos de alto riesgo, como moluscos, pescados de arrecife (riesgo de ciguatera) carnes y aves poco cocinadas, lácteos, frutas sin pelar, salsas frías y ensaladas. Es necesario también evitar el consumo de agua corriente y de bebidas o hielo elaborados con agua corriente, optando por agua embotellada o tratada químicamente, filtrada o hervida, tanto para beber como para lavarse los dientes.

Sexo

Independientemente de cuáles sean las circunstancias del viajero, deben impartirse indicaciones sobre la incidencia de la infección por el VIH y las enfermedades de transmisión sexual entre profesionales del sexo en el extranjero, sobre el uso de preservativos y sobre la tasa de fallo en la protección que estos aportan (3-5% de rotura/deslizamiento). El sexo sin protección, incluso entre compañeros de viaje, se considera práctica de alto riesgo.[12] En los viajes se tiende a mantener una actitud desinhibida y a consumir más alcohol.

Enfermedades de transmisión hemática

La sangre y sus productos, las jeringuillas y los instrumentos médicos o dentales contaminados suponen riesgo tras accidentes o traumatismos. En áreas de alto riesgo, los viajeros deben considerar la posibilidad de llevar consigo un equipo de infusión, agujas y un estuche de sutura. Si es posible, conviene que pospongan el tratamiento médico hasta desplazarse a instalaciones en las que la seguridad esté garantizada. Los tatuajes, la acupuntura y los *piercings* implican riesgos similares. Los profesionales sanitarios y otro personal de riesgo en áreas de elevada prevalencia del VIH con infraestructura médica desarrollada pueden llevar consigo suministro para 1 o 2 semanas de emtricitabina/tenofovir (200 mg de emtricitabina más 300 mg de tenofovir), para tomar en dosis de un comprimido al día, más raltegravir, 400 mg, un comprimido dos veces al día, a fin de instaurar de inmediato la profilaxis postexposición dos veces al día, dando por supuesto que se trata de una medida inicial hasta que se acuda a un centro médico adecuado, donde se realicen pruebas avanzadas y se imparta el pertinente asesoramiento.

Protección frente a enfermedades cutáneas

Las picaduras de mosquito infectadas son frecuentes. La práctica de una higiene de manos idónea en entornos de suciedad y la cobertura de las heridas abiertas son medidas preventivas que todos los viajeros deben adoptar. Las infestaciones por aradores de la sarna y piojos se evitan con una cuidadosa higiene personal. En África, las prendas secadas al aire libre deben plancharse para evitar la miasis cutánea inducida por moscas tumbu. El uso de sombreros y cremas de protección solar es obligado en los trópicos. Estas últimas deben aplicarse antes y no después del DEET.

Natación y exposición al agua

Se debe indicar a los viajeros que eviten las actividades acuáticas recreativas (natación, *rafting*, vadeo de ríos) u otras exposiciones al agua dulce en áreas endémicas de esquistosomiasis. Los ciclistas, senderistas y practicantes de turismo de aventura pueden considerar la profilaxis con 200 mg de doxiciclina una vez por semana, ante el elevado riesgo de leptospirosis en aguas dulces de países en vías de desarrollo. Caminar descalzo en zonas tropicales supone riesgo de infección por anquilostoma o *Strongyloides* y de larva migratoria cutánea y tungiasis.

Prevención de la tuberculosis

Para quienes viajan a países en vías de desarrollo con estancias prolongadas es idónea una prueba cutánea de tuberculina basal previa a la partida, con repetición anual. El tratamiento agresivo de los conversores de la prueba cutánea previene ulteriores casos de tuberculosis activa. Deben evitarse los transportes y lugares públicos hacinados y es importante distanciarse de inmediato de personas con tos crónica. En el extranjero se ha de solicitar asistencia local en caso de tuberculosis.

PROBLEMAS NO INFECCIOSOS EN LOS VIAJES

Trombosis del viajero y desfase horario *(jet lag)*

Se ha establecido una relación causal entre inmovilidad relacionada con el viaje y trombosis venosa profunda o embolia pulmonar en viajeros por lo demás sanos. El riesgo de embolia pulmonar es virtualmente nulo en vuelos de menos de 6 h. Aquellas personas con factores de riesgo establecidos son las más proclives. Todos los viajeros deben evitar la deshidratación y el consumo de alcohol y ejercitar las piernas regularmente durante el vuelo. De las muchas recomendaciones sobre prevención, la única avalada por ensayos es el uso de medias de compresión gradual de 15 a 30 mmHg en personas de riesgo,[A2] aunque en la práctica a menudo se emplea heparina de bajo peso molecular subcutánea profiláctica, inmediatamente antes de la partida y 24 h después, para afectados por trombofilia o episodios trombóticos previos. El ácido acetilsalicílico no ha demostrado beneficio en este contexto.

El desfase horario *(jet lag)* (cap. 405) se produce tras atravesar tres o más husos horarios; zolpidem (5 mg) tomado unas cuantas noches al acostarse en el lugar de destino suele resultar eficaz.

Mal de altura

Los ascensos en coche o avión generan mal de altura agudo en el 25% de las personas que llegan rápidamente a los 2.500 m y en la mayoría de los que ascienden hasta 3.000 m o más. La subida gradual durante días rara vez se realiza en los viajes

booksmedicos.org

modernos. En la prevención del mal de altura es eficaz la acetazolamida, 125 mg dos veces al día, comenzando la mañana del día anterior al ascenso y continuando hasta el día después de este.[A3,A4] Si los síntomas del mal de altura, como náuseas, vómitos, anorexia, mareo, fatiga o insomnio, persisten más allá del día del ascenso, se puede seguir tomando 1 comprimido cada tarde.[13] Pueden emplearse otros medicamentos, como dexametasona (cap. 94). Complicaciones graves, como el edema pulmonar o cerebral, ocurren ocasionalmente por encima de 3.500 m y son abordadas con oxígeno y descenso inmediato. Quienes viajen a alturas superiores a 3.500 m durante más que un breve tránsito de pocas horas deben consultar a un especialista.

ATENCIÓN POSTERIOR AL VIAJE

El abordaje del paciente requiere conocimiento de la geografía mundial, de la epidemiología de los patrones de enfermedad en unos 230 países y de la presentación clínica de un amplio espectro de trastornos. La mayoría de las alteraciones son leves, de remisión espontánea y en muchos casos no infecciosas. Basándose en los resultados de 43.000 viajeros que regresaron enfermos, atendidos en el marco de la GeoSentinel Surveillance Network, hay diferentes destinos asociados a probabilidad de diagnóstico de determinadas enfermedades (e-tabla 286-1). Los abordajes diagnósticos y terapéuticos pueden orientarse según estas diferencias específicas de cada destino. Datos sobre incidencia de enfermedades específicas de diferentes regiones indican que: 1) las afecciones febriles son más importantes en África y el sudeste asiático; 2) el paludismo es uno de los tres diagnósticos principales en cada región, aunque durante la pasada década el dengue se convirtió en la enfermedad febril más frecuente en personas procedentes de todas las regiones excepto el África subsahariana;[14] 3) en el África subsahariana, la rickettsiosis es la segunda causa de fiebre tras el paludismo; 4) la enfermedad respiratoria es más importante en el sudeste asiático y el África subsahariana, y 5) la diarrea aguda es originaria predominantemente del Asia meridional y central.

La fiebre en un viajero que ha regresado recientemente de los trópicos es una urgencia potencial, que debe ser evaluada de inmediato, de modo que el tratamiento antipalúdico, u otro abordaje definitivo, sea instaurado con rapidez cuando proceda. Los síntomas digestivos persistentes en un viajero de regreso requieren igualmente evaluación y tratamiento rápidos (e-tabla 286-2).[15] Algunos viajeros de estancia prolongada han de ser evaluados a su regreso por un especialista en medicina de viajes o tropical para ser examinados por posibles patologías eventualmente asintomáticas, como la esquistosomiasis o la estrongiloidosis.

En personas que enferman durante los meses siguientes a un viaje al extranjero, a menudo su trastorno se asocia a una posible etiología relacionada con dicho viaje, cosa que a veces se cumple y otras no. La causa del problema puede haberse contraído durante el viaje o algún tiempo después.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Zanger P, Nurjadi D, Gabor J, et al. Effectiveness of rifaximin in prevention of diarrhoea in individuals travelling to south and southeast Asia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:946-954.

A2. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e195S-e226S.

A3. Low EV, Avery AJ, Gupta V, et al. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6779.

A4. Ritchie ND, Baggott AV, Andrew Todd WT. Acetazolamide for the prevention of acute mountain sickness—a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med*. 2012;19:298-307.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

287 QUIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANA

GEORGE L. DRUSANO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los antibióticos se han catalogado desde su introducción como «fármacos milagrosos» y han transformado nuestras expectativas con respecto a la evolución de la infección. Más recientemente, se han convertido en la columna vertebral de la medicina intervencionista moderna. Barreras no destinadas a ser quebrantadas lo han sido. Se han introducido catéteres en las venas y las arterias, sondas vesicales y tubos en el árbol traqueal. Estas intervenciones mantienen la vida de los pacientes gravemente enfermos, pero también proporcionan una vía de acceso para las bacterias hacia áreas normalmente estériles. Las terapias antineoplásicas y para las enfermedades inmunitarias suelen dejar a los pacientes gravemente inmunodeprimidos. Las infecciones bacterianas en este grupo de pacientes son graves, y cuando no se tratan o cuando se tratan tarde, la muerte es una consecuencia frecuente. Los antibacterianos en dichos pacientes representan una medida crítica que puede salvarles la vida.

Lo que está claro es que la utilización excesiva o inadecuada de antibióticos ha permitido que muchos microorganismos desarrollen resistencia farmacológica. *Staphylococcus aureus* resistente a múltiples fármacos se ha convertido en una plaga, tanto hospitalaria como extrahospitalaria. Las β-lactamasas de espectro extendido y las carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* son enzimas que actúan como mediadores de la resistencia frente a muchos de nuestros β-lactámicos de amplio espectro más potentes, como los carbapenémicos. Como consecuencia, es importante comprender los fundamentos de la quimioterapia antibacteriana para lograr la mejor evolución clínica de nuestros pacientes, pero también, en un sentido más amplio, para disminuir la probabilidad de que surjan resistencias y mantener la potencia de los fármacos que constituyen en la actualidad nuestro arsenal terapéutico.[1,2]

ELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO, DE SU DOSIS Y DE LA PAUTA DE DOSIFICACIÓN PARA OPTIMIZAR LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

Como en cualquier campo de la medicina clínica, una anamnesis y una exploración física detalladas constituyen el eje sobre el que debe girar la toma de decisiones y la consecución de resultados terapéuticos óptimos en los pacientes infectados. La clave para elegir el fármaco correcto, la dosis y la pauta de dosificación es reconocer que existe una infección. El paso siguiente consiste en documentar dónde está el foco infeccioso, identificando a continuación los microorganismos dominantes en cada foco. El siguiente paso consiste en determinar si hay factores de riesgo que pudieran predecir la presencia de patógenos resistentes a fármacos.

A modo de ejemplo, sabemos que la neumonía extrahospitalaria se debe a ciertos patógenos tradicionales. *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y quizás *Moraxella catarrhalis* son los patógenos bacterianos «clásicos» asociados a este cuadro. También pueden observarse patógenos «atípicos» como cepas de *Legionella, Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydophila pneumoniae*. Por el contrario, las infecciones intraabdominales están dominadas por *Escherichia coli* y otras enterobacterias y microorganismos anaerobios, como especies de *Bacteroides*. Por tanto, es importante comprender cuáles son los patógenos dominantes en los diferentes focos de infección para poder elegir el mejor fármaco o la mejor combinación de fármacos para tratarla.

También es de suma importancia conocer el origen de la infección, ya que los fármacos penetran de forma diferente en cada espacio.[3] Clásicamente, la penetración es peor en espacios con uniones herméticas, como el sistema nervioso central, el ojo y la próstata. En general, la penetración de muchas clases de antibacterianos es buena en focos de infecciones complicadas de la piel o de estructuras cutáneas. Lo que a menudo no se aprecia es la penetración divergente de fármacos diferentes, e incluso de fármacos pertenecientes a la misma clase, en el interior del pulmón para tratar una neumonía bacteriana. Por ejemplo, la penetración de los macrólidos en los focos de infección cutáneos es modesta, pero su ingreso en el pulmón es bueno, con cocientes de penetración (área bajo la curva [AUC, del inglés *area under the concentration-time curve*] de concentración y tiempo en el líquido de revestimiento epitelial/AUC en el plasma) que oscilan entre 4 y 20. La penetración de los β-lactámicos puede oscilar entre el 15 y el 100%, pero no hay una serie de variables (al menos hasta la fecha) que expliquen este intervalo. En la tabla 287-1 se enumera una lista de focos de infección y sus patógenos dominantes. El propósito no consiste en tener un conocimiento enciclopédico de los focos infecciosos o de los patógenos, sino apreciar que focos infecciosos diferentes requieren fármacos distintos para proporcionar la cobertura adecuada contra los patógenos presentes con mayor frecuencia.

También es importante comprender otros factores que aumentan la probabilidad de que exista un microorganismo resistente en el foco infeccioso primario. Un ejemplo sería el de un paciente que ha tomado recientemente antibióticos antes de adquirir la infección actual. Otros ejemplos serían la adquisición de una infección en el hospital y en una institución de cuidados prolongados o en un paciente inmunodeprimido. En dichos pacientes, la elección de los antimicrobianos debe estudiarse detalladamente para cubrir a los patógenos más resistentes.

CULTIVO Y TINCIÓN DE GRAM

Una vez identificados definitivamente el sitio o la fuente más probable de infección, es fundamental obtener muestras para cultivo y muestras para hemocultivo. La coordinación con el laboratorio de microbiología es clave para asegurar la correcta manipulación de las muestras para el cultivo. También es de suma importancia realizar e interpretar la tinción de Gram de la muestra, la cual puede hacerse de forma directa si la muestra procede de un espacio normalmente estéril, o bien puede precisar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

modernos. En la prevención del mal de altura es eficaz la acetazolamida, 125 mg dos veces al día, comenzando la mañana del día anterior al ascenso y continuando hasta el día después de este.[A3,A4] Si los síntomas del mal de altura, como náuseas, vómitos, anorexia, mareo, fatiga o insomnio, persisten más allá del día del ascenso, se puede seguir tomando 1 comprimido cada tarde.[13] Pueden emplearse otros medicamentos, como dexametasona (cap. 94). Complicaciones graves, como el edema pulmonar o cerebral, ocurren ocasionalmente por encima de 3.500 m y son abordadas con oxígeno y descenso inmediato. Quienes viajen a alturas superiores a 3.500 m durante más que un breve tránsito de pocas horas deben consultar a un especialista.

ATENCIÓN POSTERIOR AL VIAJE

El abordaje del paciente requiere conocimiento de la geografía mundial, de la epidemiología de los patrones de enfermedad en unos 230 países y de la presentación clínica de un amplio espectro de trastornos. La mayoría de las alteraciones son leves, de remisión espontánea y en muchos casos no infecciosas. Basándose en los resultados de 43.000 viajeros que regresaron enfermos, atendidos en el marco de la GeoSentinel Surveillance Network, hay diferentes destinos asociados a probabilidad de diagnóstico de determinadas enfermedades (e-tabla 286-1). Los abordajes diagnósticos y terapéuticos pueden orientarse según estas diferencias específicas de cada destino. Datos sobre incidencia de enfermedades específicas de diferentes regiones indican que: 1) las afecciones febriles son más importantes en África y el sudeste asiático; 2) el paludismo es uno de los tres diagnósticos principales en cada región, aunque durante la pasada década el dengue se convirtió en la enfermedad febril más frecuente en personas procedentes de todas las regiones excepto el África subsahariana;[14] 3) en el África subsahariana, la rickettsiosis es la segunda causa de fiebre tras el paludismo; 4) la enfermedad respiratoria es más importante en el sudeste asiático y el África subsahariana, y 5) la diarrea aguda es originaria predominantemente del Asia meridional y central.

La fiebre en un viajero que ha regresado recientemente de los trópicos es una urgencia potencial, que debe ser evaluada de inmediato, de modo que el tratamiento antipalúdico, u otro abordaje definitivo, sea instaurado con rapidez cuando proceda. Los síntomas digestivos persistentes en un viajero de regreso requieren igualmente evaluación y tratamiento rápidos (e-tabla 286-2).[15] Algunos viajeros de estancia prolongada han de ser evaluados a su regreso por un especialista en medicina de viajes o tropical para ser examinados por posibles patologías eventualmente asintomáticas, como la esquistosomiasis o la estrongiloidosis.

En personas que enferman durante los meses siguientes a un viaje al extranjero, a menudo su trastorno se asocia a una posible etiología relacionada con dicho viaje, cosa que a veces se cumple y otras no. La causa del problema puede haberse contraído durante el viaje o algún tiempo después.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Zanger P, Nurjadi D, Gabor J, et al. Effectiveness of rifaximin in prevention of diarrhoea in individuals travelling to south and southeast Asia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:946-954.

A2. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e195S-e226S.

A3. Low EV, Avery AJ, Gupta V, et al. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6779.

A4. Ritchie ND, Baggott AV, Andrew Todd WT. Acetazolamide for the prevention of acute mountain sickness—a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med*. 2012;19:298-307.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

287 QUIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANA

GEORGE L. DRUSANO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los antibióticos se han catalogado desde su introducción como «fármacos milagrosos» y han transformado nuestras expectativas con respecto a la evolución de la infección. Más recientemente, se han convertido en la columna vertebral de la medicina intervencionista moderna. Barreras no destinadas a ser quebrantadas lo han sido. Se han introducido catéteres en las venas y las arterias, sondas vesicales y tubos en el árbol traqueal. Estas intervenciones mantienen la vida de los pacientes gravemente enfermos, pero también proporcionan una vía de acceso para las bacterias hacia áreas normalmente estériles. Las terapias antineoplásicas y para las enfermedades inmunitarias suelen dejar a los pacientes gravemente inmunodeprimidos. Las infecciones bacterianas en este grupo de pacientes son graves, y cuando no se tratan o cuando se tratan tarde, la muerte es una consecuencia frecuente. Los antibacterianos en dichos pacientes representan una medida crítica que puede salvarles la vida.

Lo que está claro es que la utilización excesiva o inadecuada de antibióticos ha permitido que muchos microorganismos desarrollen resistencia farmacológica. *Staphylococcus aureus* resistente a múltiples fármacos se ha convertido en una plaga, tanto hospitalaria como extrahospitalaria. Las β-lactamasas de espectro extendido y las carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* son enzimas que actúan como mediadores de la resistencia frente a muchos de nuestros β-lactámicos de amplio espectro más potentes, como los carbapenémicos. Como consecuencia, es importante comprender los fundamentos de la quimioterapia antibacteriana para lograr la mejor evolución clínica de nuestros pacientes, pero también, en un sentido más amplio, para disminuir la probabilidad de que surjan resistencias y mantener la potencia de los fármacos que constituyen en la actualidad nuestro arsenal terapéutico.[1,2]

ELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO, DE SU DOSIS Y DE LA PAUTA DE DOSIFICACIÓN PARA OPTIMIZAR LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

Como en cualquier campo de la medicina clínica, una anamnesis y una exploración física detalladas constituyen el eje sobre el que debe girar la toma de decisiones y la consecución de resultados terapéuticos óptimos en los pacientes infectados. La clave para elegir el fármaco correcto, la dosis y la pauta de dosificación es reconocer que existe una infección. El paso siguiente consiste en documentar dónde está el foco infeccioso, identificando a continuación los microorganismos dominantes en cada foco. El siguiente paso consiste en determinar si hay factores de riesgo que pudieran predecir la presencia de patógenos resistentes a fármacos.

A modo de ejemplo, sabemos que la neumonía extrahospitalaria se debe a ciertos patógenos tradicionales. *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y quizás *Moraxella catarrhalis* son los patógenos bacterianos «clásicos» asociados a este cuadro. También pueden observarse patógenos «atípicos» como cepas de *Legionella, Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydophila pneumoniae*. Por el contrario, las infecciones intraabdominales están dominadas por *Escherichia coli* y otras enterobacterias y microorganismos anaerobios, como especies de *Bacteroides*. Por tanto, es importante comprender cuáles son los patógenos dominantes en los diferentes focos de infección para poder elegir el mejor fármaco o la mejor combinación de fármacos para tratarla.

También es de suma importancia conocer el origen de la infección, ya que los fármacos penetran de forma diferente en cada espacio.[3] Clásicamente, la penetración es peor en espacios con uniones herméticas, como el sistema nervioso central, el ojo y la próstata. En general, la penetración de muchas clases de antibacterianos es buena en focos de infecciones complicadas de la piel o de estructuras cutáneas. Lo que a menudo no se aprecia es la penetración divergente de fármacos diferentes, e incluso de fármacos pertenecientes a la misma clase, en el interior del pulmón para tratar una neumonía bacteriana. Por ejemplo, la penetración de los macrólidos en los focos de infección cutáneos es modesta, pero su ingreso en el pulmón es bueno, con cocientes de penetración (área bajo la curva [AUC, del inglés *area under the concentration-time curve*] de concentración y tiempo en el líquido de revestimiento epitelial/AUC en el plasma) que oscilan entre 4 y 20. La penetración de los β-lactámicos puede oscilar entre el 15 y el 100%, pero no hay una serie de variables (al menos hasta la fecha) que expliquen este intervalo. En la tabla 287-1 se enumera una lista de focos de infección y sus patógenos dominantes. El propósito no consiste en tener un conocimiento enciclopédico de los focos infecciosos o de los patógenos, sino apreciar que focos infecciosos diferentes requieren fármacos distintos para proporcionar la cobertura adecuada contra los patógenos presentes con mayor frecuencia.

También es importante comprender otros factores que aumentan la probabilidad de que exista un microorganismo resistente en el foco infeccioso primario. Un ejemplo sería el de un paciente que ha tomado recientemente antibióticos antes de adquirir la infección actual. Otros ejemplos serían la adquisición de una infección en el hospital y en una institución de cuidados prolongados o en un paciente inmunodeprimido. En dichos pacientes, la elección de los antimicrobianos debe estudiarse detalladamente para cubrir a los patógenos más resistentes.

CULTIVO Y TINCIÓN DE GRAM

Una vez identificados definitivamente el sitio o la fuente más probable de infección, es fundamental obtener muestras para cultivo y muestras para hemocultivo. La coordinación con el laboratorio de microbiología es clave para asegurar la correcta manipulación de las muestras para el cultivo. También es de suma importancia realizar e interpretar la tinción de Gram de la muestra, la cual puede hacerse de forma directa si la muestra procede de un espacio normalmente estéril, o bien puede precisar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 287-1 FOCOS INFECCIOSOS PRIMARIOS Y ESPECIES BACTERIANAS DOMINANTES PRESENTES

FOCO	BACTERIA
Infección cutánea o de estructura cutánea complicada	*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* spp.
Úlcera de pie diabético	Microorganismos anteriores más enterobacterias
Infecciones intraabdominales	*Escherichia coli* y otras enterobacterias más anaerobios
Neumonía bacteriana extrahospitalaria	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis,* patógenos «atípicos»
Neumonía intrahospitalaria	*S. aureus, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Acinetobacter* spp.
Meningitis	*S. pneumoniae, H. influenzae* (no tipificable), meningococos; en entornos hospitalarios pueden observarse *S. aureus* y gramnegativos
Infecciones urinarias	Enterobacterias, sobre todo en mujeres sexualmente activas; gramnegativos multirresistentes en pacientes con infecciones urinarias complicadas o aquellos instrumentalizados; enterococos, sobre todo en hombres de edad avanzada
Prostatitis	Enterobacterias, enterococos, patógenos atípicos

de una habilidad de interpretación considerable si procede de una zona en la que habitualmente existe flora mixta, como el esputo.

Aunque no se puede establecer un diagnóstico definitivo basándose en la morfología celular del microorganismo, es factible combinar la información de la morfología, la positividad o negatividad de la tinción de Gram del microorganismo, el foco de la infección y los patógenos más probables para poder realizar una elección antimicrobiana inicial con la probabilidad más alta de que sea eficaz. El antibiótico elegido inicialmente para cubrir a los microorganismos presentes en el foco infeccioso primario influye notablemente sobre el desenlace de la infección. Las elecciones iniciales deberían errar siempre por el lado de la prudencia. Una vez que se disponga de los cultivos definitivos, la quimioterapia puede «racionalizarse» para suministrar el antimicrobiano más eficaz y menos tóxico al paciente. A medida que aumenta la gravedad de la infección va adquiriendo más importancia la elección de la cobertura inicial con respecto a la evolución final.

SENSIBILIDAD

Como las infecciones se producen en un lugar concreto, es importante comprender los patrones de sensibilidad antimicrobiana en un hospital en particular. En la mayoría de las ocasiones, los patrones de sensibilidad microbiológica son diferentes en las muestras para cultivos obtenidas de pacientes procedentes de salas de hospitalización general que de los ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), ya que los primeros suelen infectarse por lo general, aunque no siempre, con patógenos extrahospitalarios. En los pacientes con infecciones graves, y en particular en aquellos con infecciones que se adquirieron en la UCI, tiene una importancia clave conocer los patrones de sensibilidad para dichos patógenos, ya que probablemente tendrán una resistencia múltiple frente a muchas clases de fármacos.

Una vez realizado el cultivo definitivo debe examinarse el patógeno identificado mediante una prueba de sensibilidad antimicrobiana o antibiograma. Esta puede llevarse a cabo de forma automática, en cuyo caso la información recabada es la concentración mínima inhibitoria (CMI), o puede leerse a partir de la prueba de difusión en disco, donde los resultados se comunican típicamente como S (sensible), I (intermedio) o R (resistente). La CMI suele interpretarse erróneamente como la concentración del fármaco que evita el crecimiento del patógeno, pero en realidad es la concentración del fármaco que permite que un tubo (o un pocillo) que contiene el patógeno se mantenga claro al examen visual al cabo de 18-24 h. Si se empieza por una concentración del microorganismo de 1 a 5×10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml, este criterio puede, en realidad, permitir casi un incremento de 1 $\log_{10}$ (UFC/ml) en el recuento bacteriano durante este período de tiempo y seguir leyéndose como la CMI. Con todas estas limitaciones, la CMI proporciona información crucial con respecto a la elección del fármaco. En varias infecciones, como meningitis, endocarditis, y quizás la bacteriemia, es valioso conocer la concentración bactericida mínima (definida como la concentración necesaria para matar al 99,9% de los microorganismos a lo largo de 18-24 h). En dichos casos, es importante obtener multilogaritmos de destrucción del microorganismo para garantizar una probabilidad alta de evolución clínica satisfactoria. En el caso de la meningitis y la endocarditis existe también el problema de la penetración del fármaco hasta el foco infeccioso primario. En otras circunstancias (p. ej., neumonía asociada al respirador), en las que las cargas bacterianas son sumamente altas, la optimización de la probabilidad de curación exige una terapia altamente bactericida.

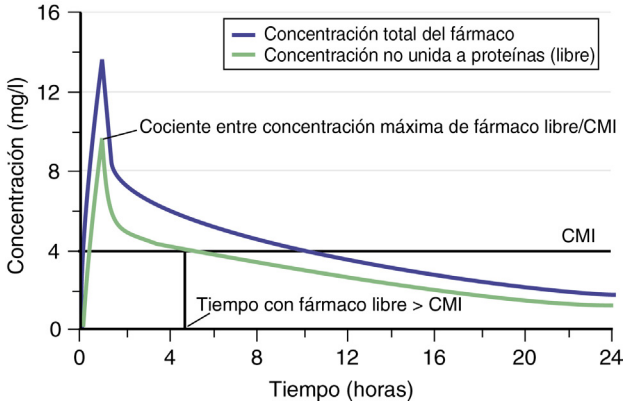

FIGURA 287-1. Tres medidas de la exposición farmacológica con respecto a la medida de la potencia antimicrobiana o concentración mínima inhibitoria (CMI) son importantes. Estas medidas son el cociente entre concentración máxima de fármaco libre/CMI, el tiempo con fármaco libre mayor que la CMI y el cociente entre área bajo la curva de fármaco libre/CMI.

DETERMINACIÓN DE LA DOSIS FARMACOLÓGICA «CORRECTA»

La dosis farmacológica correcta es aquella que genera una probabilidad alta de lograr una respuesta clínica buena con una probabilidad baja de desencadenar efectos adversos derivados de la concentración. Otra consideración es que la dosis óptima debe tener una probabilidad elevada de suprimir la aparición de mutantes resistentes. Para confiar en que una dosis farmacológica tenga una probabilidad alta de conseguir una buena evolución clínica es preciso comprender la relación entre la medida de la exposición farmacológica y la evolución de la infección, es decir, la farmacodinámica (cap. 29).

Cuando administramos un fármaco por vía intravenosa u oral su concentración inicialmente es baja, aumenta hasta un valor máximo y, posteriormente, disminuye con el paso del tiempo hasta que se administra una nueva dosis del fármaco (en un régimen de dosis múltiple). Este perfil de concentración y tiempo debe contemplarse en relación con una medida de la potencia del fármaco contra el patógeno en cuestión: la CMI. También es de suma importancia señalar la relevancia de la unión a las proteínas en la mayoría de los casos, ya que es el fármaco libre, no unido a las proteínas, el que destruye al patógeno. Por todo ello, para poder conocer la farmacodinámica de un fármaco o de una clase de fármacos, es preciso conocer en primer lugar el perfil de concentración y tiempo, el porcentaje de unión a proteínas y la CMI (fig. 287-1). En el caso de los fármacos que destruyen más rápido a los microorganismos a medida que aumentan sus concentraciones (p. ej., fluoroquinolonas, aminoglucósidos), el cociente del AUC de fármaco libre/CMI guarda la mejor relación con el efecto farmacológico. Con otros fármacos (p. ej., penicilinas, carbapenémicos, cefalosporinas, monobactámicos), el ritmo de destrucción de los microorganismos aumenta con la concentración y alcanza rápidamente un valor meseta, y este caso, es el tiempo que el fármaco libre persiste por encima de la CMI el parámetro que guarda más relación con el efecto farmacológico. En ocasiones, el efecto farmacológico va ligado al cociente entre la concentración máxima de fármaco libre/CMI. Esto se ve cuando la emergencia de resistencia es frecuente y surge con rapidez y la concentración máxima ayuda a suprimir la amplificación de las subpoblaciones mutantes resistentes.

Es preciso relacionar estas medidas de la exposición farmacológica con el efecto del fármaco. Hay varias formas de hacerlo, pero las más frecuentes son dos. En la primera, y más valiosa, los pacientes son estudiados durante el transcurso de un ensayo clínico. Se obtienen numerosas muestras plasmáticas para documentar la farmacocinética del fármaco, corrigiéndola en función de la unión a proteínas. Se establece la CMI del patógeno infeccioso para el fármaco administrado y se calculan las tres medidas de la exposición farmacológica anteriormente citadas. A continuación se determina la evolución del paciente (normalmente satisfactoria o insatisfactoria, aunque en ocasiones el tiempo que transcurre hasta el éxito o el fracaso sirve como medida de la evolución). Si la evolución es satisfactoria o insatisfactoria, la medida apropiada de la exposición farmacológica se vincula con la evolución mediante un análisis de regresión logística. Al crear dicha relación, podemos estimar directamente la probabilidad de que el paciente presente una evolución satisfactoria si se alcanza una cierta medida de exposición al fármaco. Por ejemplo, si un paciente está recibiendo un fármaco cuya capacidad de destruir a los microorganismos depende de la concentración y alcanza un cociente del AUC de fármaco libre/CMI de 88, el análisis de regresión logística permite calcular la probabilidad de una evolución satisfactoria con una cifra concreta (quizás del 91%). Durante los últimos 10 años hemos sido capaces de generar dichas relaciones para una serie de fármacos y clases farmacológicas. Las relaciones más frecuentemente estudiadas han sido las referidas a las fluoroquinolo-

booksmedicos.org

nas, pero pueden encontrarse ejemplos para los aminoglucósidos, las oxazolidinonas, los β-lactámicos y las glicilciclinas, entre otros.

La segunda forma de relacionar la exposición al efecto antibacteriano es mediante los modelos preclínicos de infección en animales. En este caso, el criterio de valoración es a menudo microbiológico, aunque se han empleado modelos de supervivencia. Observamos el perfil de concentración y tiempo en los animales y al final del experimento determinamos el número de microorganismos que quedan después del tratamiento en el foco de infección (habiendo determinado previamente la cifra basal de microorganismos). Podemos relacionar entonces la medida de la exposición farmacológica (como anteriormente) con el número de células bacterianas destruidas por un régimen específico. Es habitual que los fármacos se administren a animales según una pauta de «fraccionamiento de la dosis». Por ejemplo, un régimen de 400 mg/kg/día de un β-lactámico puede administrarse en una dosis diaria única, media dosis cada 12 h o un cuarto de dosis cada 6 h. De este modo, podemos determinar si el cociente entre la concentración de fármaco libre/CMI, el cociente del AUC de fármaco libre/CMI o el tiempo con fármaco libre mayor que la CMI es la mejor medida de la exposición farmacológica para el fármaco o la clase de fármacos que se está estudiando.

¿Cómo ayuda al tratamiento de los pacientes conocer la relación entre la exposición farmacológica y el efecto microbiológico en un modelo de infección en animales? Basándonos en la experiencia con diferentes clases de fármacos y de clases farmacológicas, ha sido posible relacionar el efecto microbiológico de un fármaco en un modelo animal con la evolución clínica.[4] Por ejemplo, en el tratamiento de las infecciones cutáneas y de estructuras cutáneas complicadas, una exposición farmacológica en un modelo animal que detiene el crecimiento de los microorganismos durante 24 h o que disminuye su cifra en aproximadamente 1 $\log_{10}$ (UFC/g) es adecuada para generar una probabilidad alta de una evolución clínica satisfactoria. Esto se ha documentado en el caso de las oxazolidinonas y las glicilciclinas. En el caso de las neumonías extrahospitalarias o intrahospitalarias graves se necesita una destrucción microbiana mayor, por lo general de 2 $\log_{10}$ (UFC/g) o más, para que la probabilidad de una evolución clínica satisfactoria sea alta.

Cuando disponemos de datos clínicos con una función de regresión logística, es posible identificar una diana de exposición que se asocie a una probabilidad concreta de buena evolución (p. ej., un cociente del AUC de fármaco libre/CMI de 88 genera una probabilidad del 91% de una evolución satisfactoria). En el caso de un modelo animal, es posible identificar la diana de exposición farmacológica que alcanzará un determinado efecto microbiológico asociado a una evolución clínica satisfactoria (la lógica es un paso eliminado). En ambos casos disponemos de una diana de exposición farmacológica que la utilizamos para identificar la dosis «correcta».

Cuando se administra la misma dosis del fármaco a una serie de pacientes, ninguna de las curvas de concentración y tiempo será idéntica. De hecho, no es infrecuente observar un intervalo 10 veces por encima o por debajo en las mediciones de la exposición farmacológica (p. ej., concentración máxima, concentración mínima, AUC). Cuando estas mediciones se transforman incorporando los valores de la CMI, se observan a menudo oscilaciones de los valores entre 100 y 1.000 veces. Como parte del proceso de desarrollo del fármaco, en la actualidad se identifica la farmacocinética de los fármacos nuevos en un gran número de pacientes con la infección de interés. Como parte de este proceso se determina la variabilidad entre pacientes en parámetros farmacocinéticos de importancia (p. ej., aclaramiento farmacológico = 10 ± 4 l/h). Esta información se utiliza entonces con un instrumento, denominado simulación de Monte Carlo, para plantear y responder a una cuestión clave: si administro esta dosis farmacológica concreta a un gran número de pacientes y reconozco que los valores de la CMI que probablemente encuentre se sitúan, por ejemplo, entre 0,06 y 8 mg/l, ¿cuántos pacientes alcanzarán la medida deseada de exposición al fármaco como para que tengan una probabilidad alta de una evolución clínica satisfactoria? Esto puede calcularse directamente a partir de los datos ya señalados, más la distribución de la CMI para el fármaco y el tipo de infección que se desea tratar. De hecho, muchas de las recomendaciones de dosificación para los fármacos nuevos se calculan de este modo y se validan en ensayos clínicos de fase III a gran escala. Le proporcionan al médico la confianza de que las dosis recomendadas probablemente funcionen si el patógeno infeccioso es sensible al fármaco.

APARICIÓN DE RESISTENCIA

Si se elige correctamente el fármaco, el microorganismo debería tener una probabilidad alta de ser sensible al mismo. Sin embargo, durante el curso del tratamiento, el microorganismo dispone de numerosos mecanismos para disminuir la sensibilidad al fármaco (aumentar la CMI) que se está usando. Esto da lugar a que el efecto sea menor que el inicialmente imaginado, con lo que disminuye la probabilidad de curación.

¿Cuándo es probable que los microorganismos se vuelvan resistentes? Hay numerosos determinantes, pero cinco factores son responsables de la mayoría de los casos de aparición de resistencia durante el tratamiento. El primero es la frecuencia de mutación del microorganismo que se está tratando. Como los errores los produce el microorganismo durante la replicación, las mutaciones se producen en el genoma a un ritmo concreto, que depende del microorganismo. En el caso de la resistencia a los antibióticos, el ritmo de aparición de mutaciones oscila generalmente entre $1/10^8$ y $1/10^6$. No obstante, hay microorganismos, denominados hipermutadores, que tienen mutaciones en otros lugares del genoma (a menudo mutS) que alteran los mecanismos de control de los errores de replicación de su ADN. Las frecuencias de mutación de tales microorganismos suelen ser entre 10 y 100 veces superiores a las de los microorganismos sin estas otras mutaciones.

El segundo factor tiene que ver con la carga bacteriana. Cuanto mayor sea la carga bacteriana, más probabilidades hay de que un mutante preexistente esté presente en la población bacteriana. La presión antibiótica proporciona a este mutante una ventaja selectiva y lo amplifica en la población, mientras que los parientes más sensibles son destruidos por el antibiótico. A medida que aumenta la carga bacteriana y supera finalmente la inversa de la frecuencia de mutación para el desarrollo de resistencia, se incrementa la probabilidad de que haya un mutante resistente en dicha población. Por ejemplo, si la frecuencia de mutación para la aparición de resistencia es de $1/10^7$ (1 microorganismo resistente en una población de 10^7) y el paciente padece una infección bacteriana en la que la carga bacteriana total es de 10^9 microorganismos, es altamente probable que haya, a priori, un microorganismo resistente en la población. Puede calcularse la probabilidad real aplicando la distribución de Poisson, la carga bacteriana y la frecuencia de mutación hacia la resistencia. En consecuencia, las infecciones en las que la carga bacteriana es alta tienen más probabilidades de generar resistencia durante el tratamiento. Por ejemplo, en los ensayos de neumonía asociada al respirador, la administración de un solo β-lactámico o de una sola fluoroquinolona permitió que surgiera resistencia al tratamiento entre el 33 y el 50% de las veces.

El tercer aspecto es la penetración del fármaco. Hay circunstancias (p. ej., empiema) en las que la carga bacteriana es alta, pero la penetración del fármaco en el foco infeccioso está disminuida. En este caso es más probable la aparición de resistencia. Por el contrario, una penetración escasa con cargas bacterianas relativamente bajas (p. ej., meningitis), generalmente no da lugar a una probabilidad alta de aparición de resistencia.

El cuarto aspecto tiene que ver con la replicación propensa al error en los patógenos bacterianos. Cuando la resistencia aparece relativamente tarde en el curso del tratamiento y la carga bacteriana es modesta, es probable que tenga la culpa la replicación propensa al error. Los antibióticos varían notablemente en cuanto a su capacidad para inducir que la cepa bacteriana desarrolle dicha replicación. Quizás el mejor ejemplo lo constituyan las fluoroquinolonas, ya que estos fármacos golpean en el corazón de la replicación del ADN. Los microorganismos perciben el ataque del antibiótico y desencadenan una cascada de acontecimientos, siendo el más importante de ellos la inducción de polimerasas con propensión al error (p. ej., pol V). Estas polimerasas aumentan notablemente el ritmo de errores en la replicación del ADN. La mayoría de estos errores son letales para el organismo, y por tanto inútiles para él. No obstante, como se trata de un proceso completamente aleatorio, puede ocurrir una mutación por casualidad en un punto que proporciona protección frente al ataque del antibiótico (p. ej., mutación en la ADN girasa cuando el paciente recibe una fluoroquinolona). Percibimos esto como si el microorganismo tuviera una ventaja de replicación selectiva (aparición de resistencia) y observamos un incremento en la CMI del microorganismo mutante con respecto al microorganismo de base.

El quinto factor tiene que ver con los mecanismos, aparte de las mutaciones diana antibacterianas, que les permiten a los microorganismos sobrevivir en presencia de una quimioterapia antibiótica adecuada. Un mecanismo extremadamente frecuente en la mayoría de los microorganismos grampositivos y gramnegativos es la regulación al alza de las bombas de expulsión activa. La capacidad de estas bombas para drenar moléculas es indiscriminada; pueden expulsar varias clases de antibacterianos desde el microorganismo, además de sustancias naturales nocivas para él, como iones metálicos. Estas bombas mantienen las concentraciones del fármaco en sus dianas en valores menores que en ausencia de ellas. Las bombas pueden inducirse y regularse a la baja una vez que ha pasado la amenaza, o en ocasiones, el microorganismo puede adquirir una mutación en la parte del genoma donde se regula la expresión de la bomba, de modo que siempre se expresa (expresión constitutiva).

Con la producción de β-lactamasas se observa un proceso similar. A menudo, los genes que codifican estas enzimas se sitúan en plásmidos y se producen en todo momento. En ocasiones, como sucede con las bombas de expulsión, perciben el ataque del β-lactámico y su producción aumenta notablemente (fenómeno de inducción, como se observa en las enzimas de tipo ampC, cuyos genes residen normalmente en el cromosoma). A veces, los microorganismos adquieren una mutación en la parte del genoma que regula la producción de la β-lactamasa. Esto se denomina desrepresión estable, y la enzima se genera en todo momento. La enzima hidroliza su sustrato (el β-lactámico), evitando de este modo su unión a las dianas, las proteínas fijadoras de β-lactámicos.

Por último, en los microorganismos gramnegativos, el fármaco debe cruzar la barrera de difusión de la membrana externa antes de unirse a las proteínas fijadoras de β-lactámicos (si el fármaco es un β-lactámico) en el periplasma del organismo, o bien atravesar la membrana interna hasta su diana en el interior del organismo. Para muchos fármacos, sobre todo los hidrosolubles, un porcentaje importante de su entrada se debe al paso a través de proteínas de tipo porinas. Estas proteínas son canales llenos de agua que van de un lado a otro de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Parte de su función es proporcionar el acceso a nutrientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para el organismo y facilitar la difusión de los productos de desecho. Estos canales se utilizan además como paso para los antibacterianos hidrosolubles. El organismo tiene la capacidad de regular a la baja estos canales, ya sea de forma transitoria o permanente (mediante mutación). Un ejemplo es *Pseudomonas aeruginosa,* en la que regulación a la baja de la porina oprD disminuye notablemente la penetración de los carbapenémicos (β-lactámicos), con un aumento resultante entre dos y ocho veces de la CMI. Aplicados todos estos mecanismos, no es sorprendente que una dosificación escasa y los cursos terapéuticos prolongados a menudo den lugar a la aparición de resistencias.

Estos mecanismos también interactúan. En el caso de las fluoroquinolonas, donde la replicación propensa al error casi siempre ocurre bajo presión, la regulación al alza de las bombas de expulsión alivia parte de la presión antibiótica, permitiendo que el microorganismo sufra más ciclos de replicación por unidad de tiempo, proporcionándole al mecanismo de la replicación propensa al error más tiempo para encontrar una mutación que no sea letal y prestar protección contra el fármaco en la diana principal.

SUPRESIÓN DE LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS

La supresión de la aparición de resistencias es una conclusión diferente que la consecución de una evolución clínica o microbiológica satisfactoria. La exposición antimicrobiana (cociente de concentración máxima de fármaco libre/CMI, AUC de fármaco libre/CMI o tiempo con fármaco libre mayor que la CMI) necesaria para suprimir la resistencia siempre es, al menos, igual de alta que la necesaria para alcanzar la máxima destrucción de células bacterianas, y en muchos casos sustancialmente mayor.

Recientemente se ha demostrado experimentalmente que es factible identificar dosis y pautas de dosificación que supriman la aparición de resistencias, aparte de proporcionar una destrucción óptima de las células bacterianas. Desafortunadamente, muchas de las exposiciones necesarias para alcanzar dicha evolución son lo suficientemente altas como para que aumente la toxicidad farmacológica. No obstante, conforme vayan desarrollándose nuevos productos, será importante identificar las exposiciones supresoras de la aparición de resistencia y comprobar si son demasiado tóxicas para ser usadas en la clínica, con el fin de salvaguardar la potencia del arsenal terapéutico antibacteriano.

La otra manera de suprimir la aparición de resistencias consiste en emplear una quimioterapia combinada. Este tipo de terapia tiene ventajas importantes, pero también desventajas significativas. Entre las primeras están que puede mejorar el alcance de la cobertura en el contexto del tratamiento empírico, además de ayudar a suprimir la aparición de resistencias. Esto se aprecia mejor en el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis,* aunque cada vez hay más pruebas de que también puede ser cierto para patógenos de difícil tratamiento como *P. aeruginosa* y el género *Acinetobacter*. La terapia de combinación puede ser eficaz contra algunos patógenos en infecciones graves en las que un solo producto sería una elección inadecuada. La endocarditis enterocócica es el ejemplo clásico; la ampicilina o la vancomicina por lo general son estáticas, y en su tarea no está la curación de la enfermedad, mientras que el segundo fármaco de la combinación (un aminoglucósido, estreptomicina o gentamicina) es en cierto modo resistente cuando se utiliza de forma aislada (valores de CMI < 500 mg/l). No obstante, la combinación logra una destrucción bacteriana excelente en las vegetaciones endocardíticas, con una probabilidad de curación elevada si el paciente es capaz de tolerar la terapia combinada durante el tiempo necesario. Algunos autores han mencionado la reducción de las dosis de los fármacos que constituyen la terapia combinada como una manera de mejorar el problema de la toxicidad, pero esta ventaja teórica es difícil de demostrar de manera convincente en el contexto clínico.

Las desventajas de la terapia combinada también son de sobra conocidas. A las dosis completas de cada uno de sus componentes puede haber una toxicidad añadida, aparte de que los costes son mayores con las combinaciones. Finalmente, las combinaciones farmacológicas pueden interactuar de un modo antagónico en lugar de hacerlo de manera aditiva o sinérgica. Por ejemplo, la combinación de tetraciclina y penicilina es en cierto modo antagonista y provocó una serie de fracasos en el tratamiento de la meningitis neumocócica en la década de los cincuenta. Sin embargo, hay circunstancias en las que puede tolerarse un antagonismo débil. Se ha demostrado que la combinación de isoniacida más rifampicina, como parte de la terapia estándar contra *M. tuberculosis,* es en cierto sentido antagonista en lo que respecta a la destrucción celular, pero esta combinación proporciona una protección excelente frente a la aparición de resistencias. En consecuencia, al hablar de interacciones farmacológicas (sinergia, carácter aditivo, antagonismo) es importante concretar el criterio de valoración al que nos estamos refiriendo.

MECANISMO DE ACCIÓN

La investigación de antimicrobianos nuevos se fundamenta en el principio de que la diana que afecta a los patógenos no debe estar en el genoma humano o debe ser lo suficientemente diferente para que el fármaco en cuestión no provoque una toxicidad apreciable en los seres humanos. Los β-lactámicos constituyen un buen ejemplo: la inhibición de la síntesis de los peptidoglucanos carece de efectos sobre los seres humanos, ya que, sencillamente, su diana no está presente en ellos. Un ejemplo de la sensibilidad diferente a la inhibición por la escasa homología genómica entre las bacterias y los seres humanos puede verse con los inhibidores de los ribosomas bacterianos. El ribosoma bacteriano es mucho menor que en los seres humanos y muestra afinidades distintas para fármacos como los aminoglucósidos, las tetraciclinas, los macrólidos y la clindamicina. Como consecuencia, dichos fármacos constituyen una parte importante del arsenal terapéutico y únicamente desencadenan efectos adversos menores relacionados con su modo de acción principal. En algunas ocasiones, puede producirse una denominada toxicidad no intencionada. De nuevo podemos tomar como ejemplo a los β-lactámicos: una toxicidad mayor es la reacción alérgica acelerada, aun cuando la diana para estos fármacos no está presente en los seres humanos. En la tabla 287-2 se enumeran los lugares de acción y los efectos de numerosos antimicrobianos.

A menudo, los antimicrobianos se conciben como *bacteriostáticos* o como *bactericidas,* términos para los que hay definiciones estandarizadas. Se dice que un fármaco es bactericida cuando consigue un descenso de 1.000 veces (descenso de 3 $\log_{10}$ [UFC/ml]) en un sistema de prueba *in vitro* a lo largo de 18-24 h. Cualquier fármaco que consiga un descenso menor se define como bacteriostático. Está claro que estas definiciones son arbitrarias; sin embargo, hay una conexión clínica. En algunas circunstancias, como la meningitis o la endocarditis, resulta esencial destruir hasta el último microorganismo con la combinación de fármacos empleados y la ayuda del sistema inmunitario. Obviamente, cuanto mayor sea el número de microorganismos que mate el antimicrobiano, más fácil será lograrlo. En otros casos, como en la neumonía multilobular, resulta crucial matar al mayor número de microorganismos posible para no sobrecargar a las defensas inmunológicas del cuerpo. Por estos motivos, los médicos suelen preferir los fármacos bactericidas a los bacteriostáticos.

MECANISMOS DE LA RESISTENCIA

Anteriormente se ha examinado cómo suprimir la aparición de resistencias. Ahora se examinan los mecanismos por los que los microorganismos pueden volverse menos sensibles a los antimicrobianos. Como ya hemos mencionado, en muchos casos la resistencia se debe a una alteración en la diana; a una enzima que modifica el fármaco, haciendo que pierda actividad; al bombeo del fármaco fuera del organismo; o en el caso de los patógenos gramnegativos, a la pérdida o regulación a la baja de una proteína transmembrana, una porina. Estos mecanismos, junto con la replicación propensa al error, pueden interactuar para incrementar mucho la CMI. Por ejemplo, un gramnegativo que adquirió una mutación en su enzima girasa tendrá generalmente un aumento 4 veces mayor en su valor de CMI para una fluoroquinolona; sin embargo, si la cepa tiene además una bomba de expulsión activa regulada al alza, la CMI podría variar entre 8 y 16 veces. En la tabla 287-3 se muestran los mecanismos de resistencia para numerosas clases de fármacos, así como los microorganismos más frecuentes en los que se observan dichos mecanismos.

EFECTOS DE LOS CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS

Mientras que la farmacodinámica antimicrobiana es el estudio del efecto de un fármaco sobre un microorganismo infeccioso, la farmacocinética es el estudio del efecto de los procesos del cuerpo sobre el perfil de concentración y tiempo del fármaco, y de la capacidad del fármaco para penetrar hasta el foco infeccioso (o hasta el lugar de la toxicidad). Como tal, es un determinante primordial de si un fármaco será capaz de destruir o de inhibir al patógeno etiológico y, dado que gran parte de las toxicidades están relacionadas con la concentración, de si se producirá una toxicidad grave relacionada con el fármaco.

Anteriormente esbozamos el algoritmo para identificar las dosis de los fármacos y sus pautas de dosificación adecuadas. En la tabla 287-4 se muestran las dosis recomendadas y las pautas de dosificación de algunos antimicrobianos de relevancia, así como su capacidad de unión a proteínas y si las alteraciones funcionales hepáticas o renales generan cambios importantes en el perfil de concentración y tiempo. Al igual que en el resto de la quimioterapia, la finalidad es generar un perfil de concentración y tiempo en el plasma para lograr un perfil de concentración y tiempo en el foco infeccioso que le permita al fármaco inhibir o destruir al patógeno sin ocasionar toxicidad.

Aunque casi siempre hay una guía del perfil de concentración y tiempo que da lugar a un efecto antimicrobiano apropiado, resulta más complicado identificar un nexo entre la exposición farmacológica y la aparición de toxicidad. Existen datos a este respecto para los aminoglucósidos, incluyendo una cantidad considerable de información sobre la asociación entre las concentraciones del fármaco y la probabilidad de nefrotoxicidad, y también para la daptomicina, para la cual se ha esclarecido un nexo entre la exposición y la probabilidad de elevación de la creatina cinasa.

En el caso de los aminoglucósidos, se han establecido las relaciones entre la exposición farmacológica y la probabilidad de una evolución clínica satisfactoria, y entre la exposición al fármaco y la probabilidad de nefrotoxicidad. Dichas relaciones se describen en forma de funciones de regresión logística, de modo que puede calcularse la probabilidad real de ambas evoluciones. La diferencia estriba en que, para que haya una relación con una evolución satisfactoria, el valor de la CMI forma parte de la evaluación, mientras que dicho valor no tiene relevancia para la relación con la toxicidad. A pesar de todo, es posible extraer información apropiada estimando la relación con el desenlace para valores específicos de la CMI. En la figura 287-2 se representan las relaciones entre el efecto y la toxicidad para los aminoglucósidos

booksmedicos.org

TABLA 287-2 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

FÁRMACO	LUGAR DE ACCIÓN	EFECTO	BACTERICIDA	BACTERIOSTÁTICO
β-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, aztreonam)	Pared celular: proteínas fijadoras de penicilina	Inhibe el entrecruzamiento del peptidoglucano (transpeptidación), altera la síntesis de la pared celular	+	Ocasionalmente (enterococos)
Vancomicina, teicoplanina, dalbavancina, telavancina	Pared celular: grupo terminal de D-alanil-D-alanina del precursor pentapeptídico de peptidoglucano	Inhibe la polimerización de los precursores de los disacáridos a peptidoglucanos (transglucosilación), altera la síntesis de la pared celular	+	Ocasionalmente (enterococos)
Daptomicina	Membrana celular	Despolarización rápida del potencial de membrana	+	Ocasionalmente (enterococos)
Aminoglucósidos	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 30S	Inhibe la elongación peptídica, lectura errónea del código genético, inhibe la síntesis proteica	+	
Tetraciclinas, glicilciclinas	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 30S	Inhibe la unión del ARN de transferencia, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Cloranfenicol	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 30S	Bloquea el acoplamiento del ARN de transferencia aminoacilo, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Macrólidos, azálidos, cetólidos	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 50S	Bloquea la transferencia de aminoácidos a la cadena peptídica, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Clindamicina	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 50S	Bloquea la transferencia de aminoácidos a la cadena peptídica, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Quinupristina-dalfopristina	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 50S	Bloquea la extrusión de las cadenas peptídicas, inhibe la síntesis proteica	+	+ (con resistencia a quinupristina)
Linezolid	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 50S	Bloquea la formación del complejo iniciador 70S, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Rifampicina	Síntesis de ácidos nucleicos: subunidad β de la ARN polimerasa dependiente de ADN	Inhibe la síntesis de ARN	+	
Metronidazol	Síntesis de ácidos nucleicos	Lesiona a los ácidos nucleicos, inhibe la síntesis de ADN	+	
Quinolonas	Síntesis de ácidos nucleicos: ADN girasa, topoisomerasa IV	Altera el superenrollamiento del ADN, impide la descatenación de las moléculas de ADN después de la replicación, inhibe la síntesis de ADN	+	
Sulfamidas	Síntesis de ácido fólico: dihidropteroato sintetasa	Inhibición competitiva de la síntesis de dihidrofolato a partir del ácido *p*-aminobenzoico, pteroato y ácido glutámico	Ocasionalmente (cuando se usa con trimetoprim)	+
Trimetoprim	Síntesis de ácido fólico: dihidrofolato reductasa	Inhibe la reducción del dihidrofolato a ácido tetrahidrofólico	Ocasionalmente (cuando se usa con sulfamida)	+

con tres valores de CMI diferentes. Como se observa, resulta relativamente sencillo alcanzar una probabilidad alta de una evolución clínica satisfactoria con los aminoglucósidos cuando la CMI es de 0,25 mg/l, pero es prácticamente imposible hacerlo cuando la CMI aumenta hasta un valor de 1 mg/l. El análisis de la figura se basa en una pauta de dosificación cada 12 h; la dosificación diaria de aminoglucósidos mejora notablemente esta circunstancia. Además, estas relaciones nos permiten calcular las probabilidades del efecto y de la toxicidad cuando, por ejemplo, el AUC del aminoglucósido aumenta como consecuencia de una disfunción renal, ya que estos fármacos se eliminan principalmente por el riñón.

Cuando no se dispone de una relación de toxicidad sigue habiendo una diana para un efecto clínico satisfactorio. La consecución de este objetivo debe estar por encima de todo y las alteraciones renales o hepáticas no deberían obstaculizar el esfuerzo por mantener la elevada probabilidad de efecto observada en los pacientes que eliminan el antibiótico con una relativa normalidad. Es posible modificar la dosis o la pauta de dosificación de un fármaco para disminuir su acumulación en presencia de deterioro renal o hepático (dependiendo del fármaco), recalculando a continuación el impacto sobre la probabilidad de lograr una evolución clínica satisfactoria. También se puede calcular la cantidad acumulada con la reducción de dosis o la ampliación del intervalo de dosificación propuesto. Para el aumento de la exposición (relativa con respecto a pacientes con un aclaramiento normal) no hay una guía clara, pero podría aceptarse una cierta cantidad máxima de acumulación, siempre y cuando el ajuste de la dosis propuesto mantenga una probabilidad alta de evolución satisfactoria. La aceptación del incremento de exposición al fármaco tras el ajuste de la dosificación suele basarse en una combinación de toxicología preclínica y las exposiciones más grandes observadas en los ensayos clínicos de fase I y II. Sin embargo, el aspecto central es que la alteración propuesta en la dosis o en el intervalo de dosificación mantenga una probabilidad alta de una evolución clínica satisfactoria.

CLASES DE FÁRMACOS Y SUS PROPIEDADES

A lo largo de los últimos 70 años se han desarrollado numerosas clases de antimicrobianos diferentes. Estas clases difieren en sus mecanismos de acción, sus mecanismos de aparición de resistencias y si matan a un número sustancial de microorganismos o si solamente interrumpen su crecimiento. En los apartados siguientes se examinan algunas de las propiedades de las principales clases de antimicrobianos que se utilizan en la actualidad.

β-lactámicos

Esta clase de fármacos es posiblemente el grupo más importante de antimicrobianos. Mediante modificación química han adquirido un espectro de actividad excepcionalmente amplio, y, por lo general, su perfil de seguridad es excelente. La toxicidad principal está relacionada con reacciones alérgicas a productos de degradación del fármaco. Existen numerosos tipos diferentes de β-lactámicos, como penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos.

Estos productos se unen a su diana, las proteínas fijadoras de β-lactámicos (denominadas a veces proteínas fijadoras de penicilina). Estas proteínas de unión tienen un lugar activo de serina con el que el fármaco establece un enlace covalente a través del grupo carbonilo del anillo β-lactámico. En ocasiones, esta unión tiene efectos directos sobre la configuración del microorganismo. Por ejemplo, en los microorganismos gramnegativos, la unión a la proteína fijadora de penicilina (PBP)-2 provoca que el microorganismo adquiera una configuración esférica, mientras que la unión a la PBP-3 provoca la elongación del organismo. Por lo general, la unión de alta afinidad a la PBP-1 conduce a la muerte rápida del microorganismo, acompañada en ocasiones por lisis. La respuesta clásica de *S. pneumoniae* a la penicilina G es una lisis rápida del microorganismo. La unión a la PBP-1 (1a o 1b) da lugar a la activación de la amidasa del ácido *N*-acetilmurámico, la cual destruye la pared celular bacteriana, provocando su lisis.

La forma más común por la que los patógenos se autoprotegen de la acción de los β-lactámicos es mediante la elaboración de β-lactamasas.[5] Los genes para estas enzimas pueden estar en plásmidos u otros fragmentos de ADN transmisible, o bien pueden residir en el cromosoma bacteriano. Algunos fármacos, como los carbapenémicos, son resistentes a la hidrólisis por numerosas enzimas (aunque ciertamente no a todas ellas, especialmente las metalo-β-lactamasas y las β-lactamasas de tipo carbapenemasa de *K. pneumoniae*). Una de las formas desarrolladas para proteger a estos fármacos consiste en añadir un segundo producto, un inhibidor de la β-lactamasa. Algunos ejemplos son el clavulanato potásico, el sulbactam, el tazobactam

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 287-3 MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

ANTIBACTERIANO	MECANISMO	MICROORGANISMO REPRESENTATIVO
β-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, aztreonam)	Diana alterada (proteínas fijadoras de penicilina)	*Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina, *Enterococcus faecium*
	Permeabilidad disminuida	Especies de *Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp.
	Salida favorecida	*P. aeruginosa, Acinetobacter* spp.
	β-lactamasas	*S. aureus*, enterobacterias (incluye BLEE), *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Enterococcus faecalis, P. aeruginosa, Acinetobacter* spp.
Aminoglucósidos	Enzimas inactivadoras (acetilación, adenilación, fosforilación)	*S. aureus,* enterococos, *P. aeruginosa,* enterobacterias
	Permeabilidad disminuida	Enterobacterias, *P. aeruginosa,* enterococos
	Salida favorecida	*P. aeruginosa*
	Disminución de la unión ribosómica	*S. aureus, E. faecalis,* micobacterias (estreptomicina), patógenos gramnegativos (metilasa ribosómica de aminoglucósido)
Cloranfenicol	Salida favorecida	*H. influenzae*
	Permeabilidad disminuida	Enterobacterias
	Enzimas inactivadoras (acetilación)	*S. aureus, S. pneumoniae,* enterococos
Daptomicina	Diana alterada	*S. aureus*
Glicilciclinas	Salida favorecida	Enterobacterias, especialmente *Proteus*
Macrólidos, clindamicina, cetólidos, quinupristina	Diana alterada (metilación de ARN ribosómico)	*S. aureus, S. pneumoniae* (no cetólido), estreptococos, *Bacteroides fragilis*
	Salida favorecida (no clindamicina o cetólidos)	*S. pneumoniae,* estreptococos
	Permeabilidad disminuida	Enterobacterias
	Enzimas inactivadoras	*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, S. aureus*
Linezolid	Diana alterada	Enterococos, *S. aureus*
Quinolonas	Diana alterada (ADN girasa, topoisomerasa IV)	Enterobacterias, *P. aeruginosa*
	Permeabilidad disminuida	Enterobacterias, *P. aeruginosa*
	Salida favorecida	*E. coli, P. aeruginosa*
Tetraciclinas	Diana alterada (ribosoma)	*N. gonorrhoeae,* estreptococos
	Salida favorecida	*E. coli, S. pneumoniae*
	Permeabilidad disminuida	Enterobacterias
	Inactivación farmacológica	*B. fragilis*
Rifampicina	Diana alterada (subunidad β de la polimerasa)	*E. coli, S. aureus, Mycobacterium tuberculosis*
Sulfamidas, trimetoprim	Diana alterada (dihidropteroato sintetasa o dihidrofolato reductasa)	Enterobacterias, *M. catarrhalis*
	Aumento de la producción de ácido *p*-aminobenzoico	*S. aureus, N. gonorrhoeae*
	Permeabilidad disminuida	*P. aeruginosa,* enterobacterias
Vancomicina	Diana alterada (lugar de unión del precursor del peptidoglucano)	*E. faecium, E. faecalis, S. aureus*

BLEE = β-lactamasas de espectro extendido.

y, más recientemente, el NXL-104 (un fármaco experimental ahora denominado avibactam). Estos productos inhiben a diferentes tipos de β-lactamasas, siendo el NXL-104 el único capaz de inhibir a las enzimas de tipo ampC producidas por *P. aeruginosa,* las especies de *Enterobacter,* las especies de *Citrobacter, Serratia marcescens* y *Protea* indol positiva (microorganismos SPICE).

Para todos los β-lactámicos la tasa de destrucción microbiana es relativamente independiente de la concentración, siendo el factor más importante para el aumento de destrucción de los microorganismos el tiempo que el fármaco libre supera la CMI. Estas clases difieren en cierto sentido, de modo que los carbapenémicos requieren aproximadamente un 40% de tiempo con fármaco libre mayor que la CMI para que su acción bactericida sea casi máxima. En el caso de las penicilinas este porcentaje se aproxima al 50%, y en las cefalosporinas y los monobactámicos es del 60-70%. Cuando estos fármacos deben penetrar en sitios de infección, como el líquido de revestimiento epitelial o el sistema nervioso central, los objetivos pueden cambiar en cierta medida.

Aminoglucósidos

Estos importantes fármacos fueron descubiertos a finales de la década de los cuarenta para el tratamiento de *M. tuberculosis* (estreptomicina). El cribado de productos naturales identificó diferentes aminoglucósidos como kanamicina, neomicina, gentamicina (en realidad una combinación de tres congéneres) y tobramicina. Se han descubierto otros productos semisintéticos, como amikacina, netilmicina y arbekacina (entre otros) que se han usado como terapia en EE. UU. y en otros países.

La nefrotoxicidad y la toxicidad del oído medio (pérdida de audición o pérdida de equilibrio) son los efectos secundarios que limitan la dosis de estos fármacos, y son las responsables de que los aminoglucósidos hayan perdido partidarios en la década de los noventa y en la primera década del siglo XXI. Actualmente se sabe que la mayor parte del potencial nefrotóxico (pero no toda) puede mitigarse con una dosificación intermitente de estos fármacos (habitualmente una vez al día). No obstante, incluso con una terapia diaria, su uso prolongado todavía puede causar nefrotoxicidad u ototoxicidad.

El reciente incremento de la resistencia, particularmente en aislamientos de gramnegativos, y nuevos mecanismos que median la resistencia hasta a los mejores β-lactámicos han suscitado un interés renovado en los aminoglucósidos existentes y la búsqueda de productos nuevos que sean más resistentes a la inactivación por parte de enzimas modificadoras de los aminoglucósidos.[6]

Su capacidad bactericida depende de la concentración y son exterminadores rápidos. Por tanto, el cociente AUC/CMI (o como a veces se describe, el cociente entre concentración máxima/CMI) es el factor que se asocia más fielmente con la actividad bactericida. De esta manera, es de esperar que la administración de dosis altas diarias a pacientes con una función renal normal optimice la capacidad bactericida y minimice la probabilidad de inducir un efecto tóxico relacionado con los aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos más antiguos (estreptomicina y gentamicina) son los que tienen el mejor perfil de sinergia con fármacos activos contra estreptococos grampositivos (sobre todo enterococos). La tobramicina es, por lo general, el que tiene más potencia frente a *P. aeruginosa* (en función de las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos presentes en una localización concreta). La estreptomicina y la amikacina, gracias al número de grupos amino que contienen, suelen ser cuatro veces menos potentes que la gentamicina o la tobramicina. Por ello, sus dosis suelen ser tres o cuatro veces más altas.

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TABLA 287-4 REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE ANTIBACTERIANOS, FARMACOCINÉTICA Y AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA

CLASE/FÁRMACO	DOSIS* PARA INFECCIÓN SISTÉMICA	FORMULACIÓN ORAL	CONCENTRACIÓN SÉRICA MÁXIMA (µg/ml)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	SEMIVIDA SÉRICA NORMAL (h)	INSUFICIENCIA HEPÁTICA	INSUFICIENCIA RENAL	VALORES SÉRICOS AFECTADOS POR DIÁLISIS
AMINOGLUCÓSIDOS								
Amikacina	5-6,7 mg/kg cada 8 h o 15-20 mg/kg cada 24 h	–	35	0	2-3	No	Mayor	Sí (H, P)
Gentamicina	1,7 mg/kg cada 8 h o 5 mg/kg cada 24 h	–	7	0	2-3	No	Mayor	Sí (H, P)
Netilmicina	1,7 mg/kg cada 8 h o 5 mg/kg cada 24 h	–	7	0	2-3	No	Mayor	Sí (H, P)
Tobramicina	1,7 mg/kg cada 8 h o 5 mg/kg cada 24 h	–	7	0	2-3	No	Mayor	Sí (H, P)
ANTITUBERCULOSOS								
Etambutol	15 mg/kg cada 24 h (v.o.)	Sí	2	10	3,3	No	Mayor	Sí (H, P)
Isoniacida	5 mg/kg cada 24 h o 300 mg cada 24 h (v.o.)	Sí	4,5	10	3	Sí	Mayor	Sí (H, P)
Piracinamida	10 mg/kg cada 8 h (v.o.)	Sí	12	10	10	Sí	Sí	Sí (H)
Rifampicina	10 mg/kg o 600 mg cada 24 h (v.o.)	Sí	7	81-89	3	Sí	Menor	No (H)
CARBAPENÉMICOS								
Doripenem	0,5-1,0 g cada 8 h	–	23	< 10	1	No	Sí	Sí (H)
Ertapenem	1 g cada 24 h	–	155	95	4-5	Desconocido	Sí	Sí (H)
Imipenem	0,5-1 g cada 6-8 h	–	40	15	1	No	Evitar en disfunción renal grave	Sí (H)
Meropenem	0,5-2 g cada 8 h	–	50	< 10	1	No	Sí	Sí (H)
CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN								
Cefadroxilo	1.000 mg cada 12 h (v.o.)	Sí	16	20	1,5	No	Sí	Sí (H)
Cefalexina	250-500 mg cada 6 h (v.o.)	Sí	18	15	1	No	Sí	Sí (H, P)
Cefazolina	0,5-2 g cada 8 h	–	180	80	2	No	Mayor	Sí (H) No (P)
Cefradina	500-1.000 mg cada 6-12 h	Sí†	140	10	103	No	Sí	Sí (H, P)
CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN								
Cefaclor	250-500 mg cada 8 h (v.o.)	Sí†	10	25	0,8	No	Sí	Sí (H)
Cefoxitina	1-2 g cada 6-8 h	–	220	70	0,8	No	Sí	Sí (H) No (P)
Cefprocilo	250-500 mg cada 12 h (v.o.)	Sí	10	35	1,4	No	Sí	Sí (H)
Cefuroxima	750-1.500 mg cada 8 h	–	100	50	1,5	No	Sí	Sí (H, P)
Cefuroxima axetilo	250-500 mg cada 12 h (v.o.)	Sí	9	50	1,5	No	Sí	Sí (H, P)

TABLA 287-4 REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE ANTIBACTERIANOS, FARMACOCINÉTICA Y AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA *(cont.)*

CLASE/FÁRMACO	DOSIS* PARA INFECCIÓN SISTÉMICA	FORMULACIÓN ORAL	CONCENTRACIÓN SÉRICA MÁXIMA (μg/ml)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	SEMIVIDA SÉRICA NORMAL (h)	INSUFICIENCIA HEPÁTICA	INSUFICIENCIA RENAL	VALORES SÉRICOS AFECTADOS POR DIÁLISIS
CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN								
Cefdinir	300 mg cada 12 h (v.o.)	Sí	2	65	1,7	Desconocido	Menor	Sí (H)
Cefditoreno pivoxil	400 mg cada 12 h (v.o.)	Sí	4	88	1,6	No	Sí	Sí (H)
Cefixima	400 mg cada 24 h (v.o.)	Sí	3-5	67	3	No	Sí	No (H, P)
Cefotaxima	1-2 g cada 6-8 h	–	200	50	1,5	Menor	Menor	Sí (H) No (P)
Cefpodoxima proxetilo	200-400 mg cada 12 h (v.o.)	Sí	3	25	2,5	No	Sí	Sí (H)
Ceftacidima	1-2 g cada 8 h	–	160	60	2	No	Mayor	Sí (H, P)
Ceftibuteno	400 mg cada 24 h (v.o.)	Sí	15	65	2,5	Desconocido	Sí	Sí (H)
Ceftizoxima	1-2 g cada 6-8 h	–	130	30	1,3	No	Mayor	Sí (H) No (P)
Ceftriaxona	1-2 g cada 12-24 h	–	250	90-95	8	No	No	No (H)
CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN								
Cefepima	1-2 g cada 8 h	–	193	20	2	No	Mayor	Sí (H, P)
Ceftarolina	600 mg cada 8-12 h	–	21,3	20	2,3	No	Mayor	Sí (H)
PENICILINAS								
Amoxicilina	500 mg cada 8 h (v.o.)	Sí	10	20	1	No	Sí	Sí (H) No (P)
Amoxicilina-ácido clavulánico‡	875/125 mg cada 8-12 h	Sí	2,7	25	1,3	Desconocido	Moderado	Sí (H, P)
Ampicilina	1 g cada 6 h	Sí†	200	20	1	No	Sí	Sí (H) No (P)
Cloxacilina	500 mg cada 6 h (v.o.)	Sí†	9	95	0,5	No	No	No (H, P)
Dicloxacilina	500 mg cada 6 h (v.o.)	Sí†	18	97	0,5	No	No	No (H, P)
Nafcilina	1-2 g cada 4-6 h	–	160	90	0,5	Sí	No	No (H, P)
Oxacilina	1-2 g cada 4-6 h	–	200	90	0,5	Sí	No	No (H, P)
Penicilina G	3-4 millones de unidades cada 4-6 h	Sí†	60	60	0,5	No	Sí	Sí (H) No (P)
Penicilina V	500 mg cada 6 h (v.o.)	Sí	5	80	1	No	No	Sí (H) No (P)
Piperacilina/tazobactam	3,375-4,5 g cada 6-8 h	–	240	50	1	Menor	Menor	Sí (H)
Ticarcilina/clavulanato	3,1 g cada 4-8 h	–	220	50	1	Menor	Mayor	Sí (H, P)
MONOBACTÁMICOS								
Aztreonam	1-2 g cada 8 h	–	250	60	2	No	Mayor	Sí (H, P)
QUINOLONAS								
Ciprofloxacino	400 mg cada 8-12 h 500-750 mg cada 12 h (v.o.)	Sí†	2-3	30	4	No	Menor	No (H, P)
Levofloxacino	250-750 mg cada 24 h (i.v. o v.o.)	Sí	6-9	30	7	No	Sí	No (H, P)
Moxifloxacino	400 mg cada 24 h (i.v. o v.o.)	Sí	4-5	50	10	No-menor	No	No (H, P)

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TETRACICLINAS, GLICILCICLINAS								
Doxiciclina	100 mg cada 12-24 h (v.o.) después de una dosis de carga de 200 mg	Sí	1,5-2,1	93	15-20	Evitar	No	No (H, P)
Minociclina	100 mg cada 12-24 h (v.o.) después de una dosis de carga de 200 mg	Sí	2,2	75	15	No	Evitar	No (H, P)
Tetraciclina	500 mg cada 6 h (v.o.)	Sí†	4	50	7	Evitar	Evitar	No (H, P)
Tigeciclina	100 mg, a continuación 50 mg cada 12 h	–	0,6-0,9	70	37-38	Menor	No	No (H, P)
SULFAMIDAS								
Sulfadiacina	15 mg/kg cada 6 h	Sí	30	50	3	Evitar	Evitar	Desconocido
Sulfametoxazol	0,5-1 g cada 6-8 h (v.o.)	Sí	100	50	9	Evitar	Mayor	Sí (H) No (P)
Trimetoprim (con sulfametoxazol)	3-5 mg/kg cada 6-8 h (basada en el componente de trimetoprim)	Sí	3-9	60	10	No	Evitar	Sí (H) No (P)
MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS, CETÓLIDOS								
Azitromicina	500 mg la primera dosis, seguidos de 250 mg cada 24 h o 500 mg ×3 días (v.o.) Terapia con monodosis de 1-2 g para ITS	Sí†	0,4	25	12-50	Desconocido	No	No (H, P)
Claritromicina	500 mg cada 12 h (v.o.)	Sí	2-3	70	7	No	Menor	Sí (H) No (P)
Clindamicina	0,3-0,9 g cada 8 h	Sí	15	90	2,5	Menor	No	No (H, P)
Eritromicina	500 mg cada 6 h (v.o.)	Sí†	1,8	70	2	Menor	No	No (H, P)
Telitromicina	800 mg cada 24 h (v.o.)	Sí	2	65	10	No	No	No (H)
OTROS FÁRMACOS								
Cloranfenicol	0,25-1 g cada 6 h La administración oral produce concentraciones hemáticas mayores que la i.v.	Sí	8-14	60	1,5	Menor	No	Sí (H) No (P)
Daptomicina	4-6 mg/kg cada 24 h	–	58-100	90	8-9	No	Menor	No (P) Menor (H)
Espectinomicina	2 g/24 h	–	100	0	2	No	Evitar	Desconocido
Linezolid	600 mg cada 12 h	Sí	18	30	5	No-menor	No	Sí (H)
Metronidazol	500 mg cada 6 h (anaerobios) 250 mg cada 8 h (tricomoniasis) 750 mg cada 8 h (amebiasis) (i.v. o v.o.)	Sí	25	20	8	Sí	No	Sí (H) No (P)
Nitrofurantoína	100 mg cada 6 h (v.o.)	Sí	Cero	60	0,3	No	Evitar	Sí (H)
Quinupristina-dalfopristina (30:70)	7,5 mg/kg cada 8-12 h	–	3,2/8§	90/30	3/1§	Menor	No	No (P)
Vancomicina	15 mg/kg cada 12 h	Sí¶	35	50	6	No	Mayor	No (H, P)

*Dosis en miligramos por kilogramo de peso a intervalos horarios y/o dosis oral en miligramos en pacie[illegible]on función renal normal; todas las dosis son parenterales, a menos que se especifique v.o.
†Disminución o retraso significativo en la absorción cuando se administra con alimentos.
‡Se refiere a la información para el ácido clavulánico.
§Incluye el compuesto principal y los metabolitos activos.
¶La vancomicina por vía oral no se absorbe; solo se utiliza para terapia intraluminal.
H = hemodiálisis; ITS = infecciones de transmisión sexual; P = diálisis peritoneal.

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

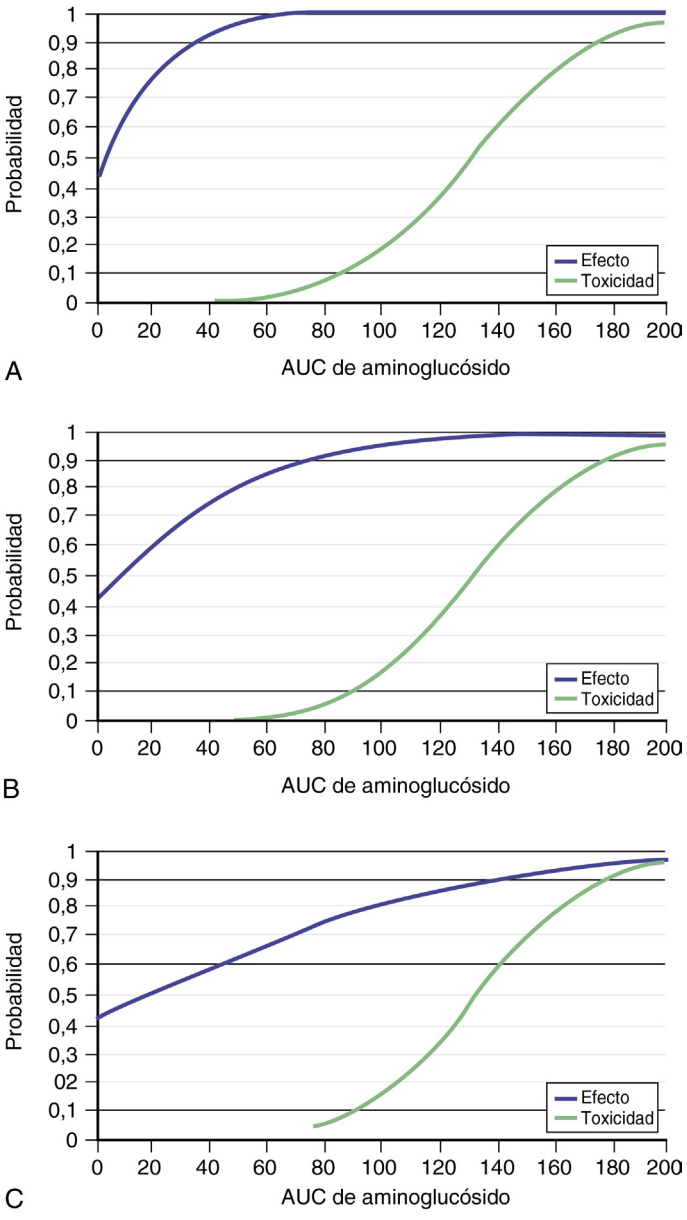

FIGURA 287-2. Probabilidad de efecto clínico frente a nefrotoxicidad en función del área bajo la curva (AUC) de aminoglucósido. A. Concentración mínima inhibitoria (CMI) = 0,25 mg/l. **B.** CMI = 0,5 mg/l. **C.** CMI = 1 mg/l.

Estos fármacos deberían considerarse componentes de regímenes combinados en pacientes con cuadros graves, sobre todo en aquellos infectados por microorganismos gramnegativos, en el contexto de un tratamiento empírico.

Quinolonas

Estos fármacos son completamente sintéticos y no existen en la naturaleza. Son inhibidores (según el fármaco y el microorganismo) de las topoisomerasas II y IV. Esto significa que actúan en el corazón de la replicación del ADN, convirtiéndolas en fármacos bactericidas de acción rápida. La adición de una molécula de flúor aumentó de forma notable la actividad microbiológica de estos compuestos, por lo que adquirieron utilidad tanto para las infecciones extrahospitalarias (sobre todo urinarias y neumonía) y para las infecciones intrahospitalarias por gramnegativos.

Estos fármacos tienen una gran capacidad de penetración en todos los espacios, alcanzando concentraciones sustanciales dentro de las células. Esto les convierte en activos frente a patógenos intracelulares obligados como *Chlamydophila, Legionella* y *Mycoplasma*. También penetran bien en espacios con uniones herméticas (próstata, ojo, sistema nervioso central) y en el interior del líquido de revestimiento epitelial.

Habitualmente, las toxicidades asociadas a estos fármacos son «no intencionadas». Algunos compuestos de esta clase fueron retirados del mercado o fueron señalados con etiquetas de advertencia por parte de las autoridades sanitarias debido a la aparición infrecuente de *torsades de pointes* (cap. 65) o de otras toxicidades graves y potencialmente mortales, como hepatitis eosinofílica.

Su capacidad bactericida depende de la concentración, de modo que el cociente entre el AUC de fármaco libre/CMI es el que mejor se asocia a la capacidad bactericida del régimen terapéutico. Merece la pena señalar, sobre todo para un fármaco que es completamente sintético, que hay una serie de mecanismos de resistencia que permite a las bacterias escapar de la presión del fármaco. La combinación de la sobreexpresión de bombas de expulsión activa y de la replicación propensa al error, con la consiguiente aparición de mutantes en localizaciones concretas, así como la infradosificación para los primeros fármacos de la clase, ha dado origen a una resistencia considerable, sobre todo entre aislados de gramnegativos y en pacientes ingresados en UCI.[7]

Macrólidos, tetraciclinas, cetólidos, clindamicina y linezolid

Estos fármacos se unen a diferentes puntos en el ribosoma bacteriano, lo que les convierte en inhibidores de la síntesis proteica y, en la mayoría de los casos, en fármacos con una actividad bactericida limitada. Una excepción puede ser su actividad frente a *S. pneumoniae*.

La mayor utilidad de los macrólidos (sobre todo claritromicina y azitromicina) se produce en las infecciones respiratorias extrahospitalarias por dos motivos. En primer lugar, su espectro se ajusta bien a los patógenos clásicos y atípicos que se detectan en estos pacientes. En segundo lugar, se concentran bastante bien en el líquido de revestimiento epitelial, con acumulaciones que oscilan entre 6 y 20 veces las del plasma. Esta acumulación explica también en parte por qué estos productos han funcionado mucho mejor en el aparato respiratorio que en la piel o en estructuras cutáneas. La telitromicina, un cetólido, conserva su actividad frente a muchas de las cepas resistentes a macrólidos (pero no frente a todas).

Los macrólidos y la telitromicina son fármacos cuya actividad bactericida está impulsada por el cociente del AUC de fármaco libre/CMI, pero por razones diferentes. La actividad microbiológica de la telitromicina depende, en cierto sentido, de la concentración, mientras que la de los macrólidos clásicos no. La telitromicina actúa más como los aminoglucósidos y las quinolonas, en cuanto a la asociación entre efecto bacteriano e índices de exposición. Los macrólidos clásicos, sobre todo azitromicina, inducen un efecto persistente o postantibiótico largo y su efecto bacteriano *no* depende de la concentración. Este efecto postantibiótico suprime un nuevo crecimiento bacteriano una vez que la concentración del fármaco disminuye por debajo de la CMI, hasta que se administra la dosis siguiente del fármaco. De este modo, parece que la relación está impulsada por el cociente del AUC de fármaco libre/CMI, pero con un mecanismo diferente de aquellos fármacos cuya actividad bactericida depende de la concentración.

La mayor parte de los efectos tóxicos son no intencionados y gastrointestinales. Sin embargo, puede haber una cierta prolongación del intervalo QT (cap. 54).

Las tetraciclinas tienen un espectro de actividad excepcionalmente amplio, abarcando tanto a grampositivos como gramnegativos, y son activas frente a patógenos atípicos. La última tetraciclina descubierta (tigeciclina, una glicilciclina), también tiene buena actividad frente a *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). La tigeciclina difiere de las tetraciclinas previas (p. ej., doxiciclina, minociclina) en que su estructura evita a un buen número de bombas de expulsión activa y proporciona cierto grado de protección ribosómica.

La clindamicina, una lincosamida, posee un espectro que abarca a la mayoría de los anaerobios de mayor relevancia clínica, incluso muchos pertenecientes al grupo *Bacteroides* (aunque se han visto algunas resistencias). De este modo, es un fármaco útil para infecciones en las que los anaerobios desempeñan un papel predominante, como los abscesos pulmonares y las infecciones intraabdominales. En muchas zonas del país conserva cierta actividad frente a SARM, pero este efecto debería comprobarse con una prueba D-test (resistencia inducible a macrólidos-lincosamida-estreptogramina) en el laboratorio de microbiología. También posee una actividad buena frente a muchos estreptococos. Como es un inhibidor de la síntesis proteica, puede proporcionar resultados especialmente buenos cuando las cepas de estafilococos o estreptococos elaboran una gran cantidad de toxina.

De nuevo, la toxicidad es no intencionada y la mayoría de los efectos adversos son gastrointestinales. Puede aparecer diarrea asociada al antibiótico, así como colitis grave por *Clostridium difficile*.

El linezolid es un miembro de la clase oxazolidinonas e inhibe la síntesis proteica. Se caracteriza por su excelente actividad frente a grampositivos y por su actividad sólida frente a SARM. Se ha usado en infecciones de la piel y de estructuras cutáneas y se está estudiando su efecto en las neumonías nosocomiales por SARM. Penetra bien en la piel y en el líquido de revestimiento epitelial, razón por la que se está estudiando en las infecciones por SARM frente a la vancomicina. También se caracteriza por la disponibilidad de una formulación oral sumamente biodisponible.

El cociente del AUC de fármaco libre/CMI del linezolid es el índice farmacodinámico que mejor se asocia a su capacidad bactericida. Su toxicidad viene reflejada por el descenso del recuento de células derivadas de la médula ósea, sobre todo plaquetas, particularmente con un uso prolongado. Los casos de resistencia son infrecuentes y se aprecian más frecuentemente en enterococos que en *S. aureus*. Hay cinco o seis copias del gen que codifica la diana. A medida que aumenta el número de copias mutadas

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 287-5 EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIMICROBIANOS

FÁRMACO	GENERALES	PIEL	TUBO DIGESTIVO	CÉLULAS SANGUÍNEAS	RIÑÓN	SISTEMA NERVIOSO	OTROS
Penicilinas	Hipersensibilidad, anafilaxia, enfermedad del suero	Exantema, urticaria, eritema multiforme	Diarrea (ampicilina, amoxicilina-clavulanato), hepatitis (oxacilina)	Anemia hemolítica con Coombs positiva, deterioro de la función plaquetaria (ticarcilina), leucopenia, trombocitopenia	Nefritis (meticilina), hipopotasemia (carboxi- y ureidopenicilinas)	Convulsiones, fasciculaciones (dosis altas, insuficiencia renal)	Inactiva a los aminoglucósidos cuando se mezclan; posible con terapia simultánea en insuficiencia renal
Cefalosporinas	Enfermedad del suero (cefaclor), hipersensibilidad, anafilaxia (raro)	Exantema, urticaria	Diarrea, disfunción hepática, precipita en la bilis (ceftriaxona), aumento leve de las PFH	Neutropenia, aumento del tiempo de protrombina, hemorragias (secundarias a cadena lateral de MTT), prueba de Coombs positiva	Potencia la toxicidad de los aminoglucósidos, insuficiencia renal aguda (rara), nefritis intersticial		Reacción similar a disulfiram con consumo de alcohol (cadena lateral MTT)
Carbapenémicos	Hipersensibilidad	Exantema, urticaria, eritema multiforme	Vómitos con la infusión rápida (imipenem), PFH anormales	Supresión de la médula ósea, prueba de Coombs positiva	Disfunción renal	Convulsiones, mioclonías	
Aminoglucósidos	Fiebre	Exantema			Insuficiencia renal reversible	Toxicidad vestibular irreversible y/o daños auditivos, bloqueo muscular (con anestésicos y miastenia grave)	
Vancomicina	Alergia, fiebre	Exantema		Leucopenia, trombocitopenia	Nefrotóxica	Hipoacusia, neuropatía	Liberación de histamina con rubefacción e hipotensión (infusión < 1 h, los antihistamínicos pueden evitarlo)
Quinolonas	Cefaleas, alergia, anafilaxia (rara)	Exantema (gemifloxacino), urticaria, fotosensibilidad (lomefloxacino)	Molestias GI, PFH anormales			Mareos, insomnio, nerviosismo, temblores, cambios visuales, convulsiones	Rotura tendinosa, artropatía en animales jóvenes
Sulfamidas	Hipersensibilidad, anafilaxia, enfermedad del suero, fiebre	Exantema, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad	Hepatitis	Hemólisis (déficit de G6PD), agranulocitosis, supresión de la médula ósea	Cristaluria	Neuropatía	Vasculitis
Trimetoprim ± sulfametoxazol	Fiebre	Exantema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, NET	Hepatitis, pancreatitis	Supresión de la médula ósea	Hiperpotasemia, insuficiencia renal		
Cloranfenicol	Fiebre			Supresión de la médula ósea (relacionada con la dosis), anemia aplásica		Neuritis óptica, neuropatía	Insuficiencia circulatoria (síndrome del bebé gris en neonatos)
Tetraciclinas	Hipersensibilidad	Fotosensibilización (doxiciclina)	Molestias GI, hepatotoxicidad en azoemia o embarazo		Agravamiento antianabólico de azoemia (salvo doxiciclina)	Vértigo (minociclina)	Depósitos óseos (displasia) y en los dientes (discromía)
Macrólidos	Fiebre	Exantema	Molestias GI			Hipoacusia reversible	Flebitis (eritromicina i.v.), gusto metálico (claritromicina)
Clindamicina	Fiebre	Exantema	Diarrea, colit… seudomem…osa				
Metronidazol	Cefaleas, hipersensibilidad		Náuseas, gus…tálico, pancreatit…	Leucopenia		Neuropatía periférica, ataxia	Mutágeno, carcinógeno en roedores, reacción similar a disulfiram con consumo de alcohol

G6PD = glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; MTT = metiltiotetrazol; NET = necrólisis epidérmica tóxica… = pruebas funcionales hepáticas.

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 30, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mediante recombinación homóloga, la elevación de la CMI es prácticamente lineal. Como estas dianas mutadas tienen un cierto coste de competencia biológica, hay una lenta reversión hacia dianas de tipo natural cuando se suspende el tratamiento. Sin embargo, si mutan todas las copias no pueden revertir hacia el tipo natural. La detección precoz de los cambios en la CMI debería hacernos considerar un cambio o una suspensión de la terapia.

Vancomicina, quinupristina-dalfopristina y daptomicina

Aunque son diferentes desde el punto de vista estructural, estos fármacos (junto con el linezolid) se distinguen por presentar una actividad fiable frente a SARM.

La vancomicina actúa sobre la pared celular y es bactericida. Su efecto antimicrobiano viene impulsado por el cociente del AUC de fármaco libre/CMI. Es activa frente a muchos patógenos grampositivos y recientemente se ha distinguido por su actividad frente a *C. difficile* cuando se administra por vía oral. Como muchos otros fármacos, su uso generalizado ha provocado la aparición de resistencias, tanto en enterococos como en *S. aureus* (aunque es este último es infrecuente).

Aunque la vancomicina tiene la reputación de tener una actividad bactericida lenta, no se ha visto superada de un modo significativo por ningún fármaco nuevo, al menos en ensayos clínicos en infecciones de la piel y de estructuras cutáneas. Se ha documentado una variación lenta de la CMI. Aunque numerosas cepas de *S. aureus* eran inicialmente sensibles a valores de CMI de entre 0,25 y 0,5 mg/l, actualmente son una minoría; 1 mg/l representa el valor modal, y pocas cepas tienen valores de 2 mg/l. Las CMI más altas aumentan la dificultad de tratamiento de las cepas con la dosificación convencional (1 g por vía intravenosa cada 12 h). Además, recientemente se ha comprobado que las dosis de vancomicina más altas se asocian a un mayor riesgo de nefrotoxicidad, aunque se administre el fármaco en monoterapia. Aparte de la nefrotoxicidad, la vancomicina desencadena liberación de histamina («síndrome del hombre rojo») cuando se infunde demasiado rápido por vía intravenosa. Para las dosis convencionales se aconseja administrarla a la largo de 1 h.

La quinupristina-dalfopristina es una combinación de una estreptogramina A y una estreptogramina B. Aunque cada una de ellas es bacteriostática, la combinación puede lograr cierta actividad bactericida, ya que los dos fármacos actúan sinérgicamente. La sinergia se pierde, no obstante, cuando aparecen resistencias a cualquiera de los fármacos. Además, la magnitud de la actividad bactericida es modesta, debido a que las semividas de los fármacos son cortas y a la imposición de los intervalos de dosificación cada 12 h. Esta combinación farmacológica posee actividad frente a enterococos resistentes y frente a SARM. Entre sus efectos tóxicos están las mialgias relativamente intensas en algunos pacientes. Es flebitógena y debe administrarse a través de un catéter venoso central, lo cual limita su utilidad.

La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico descubierto en la década de los ochenta y revivido en la de 1990 gracias al mejor conocimiento de la relación entre la exposición y el efecto y frente a la exposición y la toxicidad. Se descubrió que el efecto antibacteriano contra SARM dependía del cociente entre el AUC de fármaco libre/CMI. Los efectos musculares que aparecieron poco después de su introducción limitaron su utilización. Las concentraciones mínimas de daptomicina son las responsables de dicha toxicidad, que puede aminorarse mediante una dosificación diaria (minimizando de este modo las concentraciones mínimas).

Este fármaco recibió la aprobación para el tratamiento de infecciones de la piel y estructuras cutáneas y sobre todo para la bacteriemia complicada por *S. aureus* y la endocarditis tricuspídea. También es activo frente a los enterococos. En el líquido de revestimiento epitelial el fármaco se fija al surfactante, lo que excluye su utilización para el tratamiento de la neumonía.

La daptomicina puede provocar toxicidad muscular, la cual es infrecuente, pero puede ir precedida de una elevación de los valores de creatina cinasa. El daño muscular se debe a las concentraciones mínimas de daptomicina, por lo general cuando la concentración está por encima de 25 mg/l. La monitorización de la concentración de creatina cinasa es de gran ayuda para controlar a los pacientes sometidos a terapia con daptomicina.

TOXICIDADES

Todos los antimicrobianos desencadenan efectos tóxicos. En la tabla 287-5 se enumeran las toxicidades más frecuentes para un gran número de antimicrobianos.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se sabe relativamente poco respecto a cuál puede ser la duración óptima del tratamiento. Se han realizado algunos trabajos para intentar definir ciertas circunstancias en las que los ciclos breves puedan ser útiles. Por ejemplo, es bastante probable que la gonorrea se cure con una única dosis del fármaco (ceftriaxona, cefixima, fluoroquinolonas), siempre y cuando el microorganismo sea sensible al fármaco administrado.

En el caso de trimetoprim-sulfametoxazol y de las fluoroquinolonas, se ha comprobado en ensayos controlados que los cursos de 3 días son adecuados en el caso de infecciones urinarias no complicadas. En el caso de los β-lactámicos se necesita una duración algo mayor.

En las neumonías extrahospitalarias los ensayos controlados con fluoroquinolonas han demostrado resultados óptimos con cursos de 5 días, fundamentalmente porque la actividad bactericida de estos fármacos depende de la concentración. En la sinusitis bacteriana, una muestra directa de los senos infectados ha demostrado que los patógenos bacterianos eran erradicados con ciclos de 3 días o menos, sobre todo en el caso de infecciones por *S. pneumoniae.*

En la neumonía asociada al respirador, una comparación de doble ciego de ciclos de tratamiento de 8 y 15 días demostró que, con una sola excepción, la evolución clínica del curso de 8 días era igual de buena, con menos casos de resistencias, menos antibiótico administrado y menos toxicidades. La única excepción la constituían los casos en los que se recuperaban bacilos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa* o especies de *Acinetobacter*). En estos casos se apreciaba un número de recaídas significativamente superior con 8 días que con 15 días, si bien la evolución clínica no era diferente.

En algunas infecciones los microorganismos tienen un crecimiento lento y requieren más tiempo para controlarse, como sucede en la endocarditis y la osteomielitis. En estos casos suele ser necesario un curso más largo de 4 a 6 semanas, y en ocasiones mayor.

Finalmente, una de las duraciones de tratamiento más prolongadas es la de la tuberculosis. En este caso, algunos microorganismos se encuentran en un estado «no replicativo persistente» (NRP), el cual indica que no crecen y que no están activos desde el punto de vista metabólico. Cuando se recuperan siguen siendo sensibles a los antimicrobianos que se están usando, pero mientras están en el estado NRP no pueden destruirse fácilmente con la terapia vigente (resistencia fenotípica, no genotípica). Se necesitan cursos de 6 meses para los microorganismos sensibles y de 18 a 24 meses para la tuberculosis multirresistente, debido a la necesidad de utilizar regímenes subóptimos. De hecho, uno de los objetivos primordiales de la investigación es encontrar fármacos que posean actividad bactericida sobre los microorganismos en estado NRP, lo cual acortaría sustancialmente la duración del tratamiento contra *M. tuberculosis.*

FRACASO DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

La terapia antimicrobiana fracasa en ocasiones, definiéndose este fracaso como la persistencia de signos y síntomas de infección o la persistencia de fiebre. Cuando nos enfrentamos a un fracaso después de una terapia supuestamente adecuada, deberían activarse una serie de investigaciones: ¿apareció una resistencia o una sobreinfección?, ¿hay alguna víscera hueca obstruida (p. ej., tracto urinario o tubo digestivo)?, ¿hay algún absceso o alguna colección infectada que no se haya drenado (p. ej., empiema)?, ¿hay algún cuerpo extraño infectado (p. ej., catéter intravenoso o prótesis), o hay tejidos desvitalizados (p. ej., secuestro en la osteomielitis)? y ¿puede atribuirse la fiebre (si está presente) al fármaco que se está administrando? En muchos casos una reevaluación detallada debería resolver la causa.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

288

INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS

HENRY F. CHAMBERS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los estafilococos son microorganismos bien adaptados tanto como comensales como patógenos. Las especies coagulasa-negativas constituyen una proporción significativa de la microbioma normal de la piel humana. *Staphylococcus aureus,* especie coagulasa-positiva, está presente en la flora nasofaríngea en un tercio de los individuos, la mayoría de los cuales no llega a infectarse. Como patógeno, *S. aureus* es una de las causas más frecuentes de infecciones bacterianas, que abarcan en gravedad desde infecciones cutáneas relativamente banales a enfermedad invasiva letal. Las especies coagulasa-negativas son intrínsecamente menos virulentas y menos invasivas que *S. aureus,* pero son responsables de la cuarta parte de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, a menudo con implicación de un dispositivo médico permanente. La prevalencia de las cepas de estafilococos resistentes a los antibióticos tiene una importante repercusión en el tratamiento.

booksmedicos.org

mediante recombinación homóloga, la elevación de la CMI es prácticamente lineal. Como estas dianas mutadas tienen un cierto coste de competencia biológica, hay una lenta reversión hacia dianas de tipo natural cuando se suspende el tratamiento. Sin embargo, si mutan todas las copias no pueden revertir hacia el tipo natural. La detección precoz de los cambios en la CMI debería hacernos considerar un cambio o una suspensión de la terapia.

Vancomicina, quinupristina-dalfopristina y daptomicina

Aunque son diferentes desde el punto de vista estructural, estos fármacos (junto con el linezolid) se distinguen por presentar una actividad fiable frente a SARM.

La vancomicina actúa sobre la pared celular y es bactericida. Su efecto antimicrobiano viene impulsado por el cociente del AUC de fármaco libre/CMI. Es activa frente a muchos patógenos grampositivos y recientemente se ha distinguido por su actividad frente a *C. difficile* cuando se administra por vía oral. Como muchos otros fármacos, su uso generalizado ha provocado la aparición de resistencias, tanto en enterococos como en *S. aureus* (aunque es este último es infrecuente).

Aunque la vancomicina tiene la reputación de tener una actividad bactericida lenta, no se ha visto superada de un modo significativo por ningún fármaco nuevo, al menos en ensayos clínicos en infecciones de la piel y de estructuras cutáneas. Se ha documentado una variación lenta de la CMI. Aunque numerosas cepas de *S. aureus* eran inicialmente sensibles a valores de CMI de entre 0,25 y 0,5 mg/l, actualmente son una minoría; 1 mg/l representa el valor modal, y pocas cepas tienen valores de 2 mg/l. Las CMI más altas aumentan la dificultad de tratamiento de las cepas con la dosificación convencional (1 g por vía intravenosa cada 12 h). Además, recientemente se ha comprobado que las dosis de vancomicina más altas se asocian a un mayor riesgo de nefrotoxicidad, aunque se administre el fármaco en monoterapia. Aparte de la nefrotoxicidad, la vancomicina desencadena liberación de histamina («síndrome del hombre rojo») cuando se infunde demasiado rápido por vía intravenosa. Para las dosis convencionales se aconseja administrarla a la largo de 1 h.

La quinupristina-dalfopristina es una combinación de una estreptogramina A y una estreptogramina B. Aunque cada una de ellas es bacteriostática, la combinación puede lograr cierta actividad bactericida, ya que los dos fármacos actúan sinérgicamente. La sinergia se pierde, no obstante, cuando aparecen resistencias a cualquiera de los fármacos. Además, la magnitud de la actividad bactericida es modesta, debido a que las semividas de los fármacos son cortas y a la imposición de los intervalos de dosificación cada 12 h. Esta combinación farmacológica posee actividad frente a enterococos resistentes y frente a SARM. Entre sus efectos tóxicos están las mialgias relativamente intensas en algunos pacientes. Es flebitógena y debe administrarse a través de un catéter venoso central, lo cual limita su utilidad.

La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico descubierto en la década de los ochenta y revivido en la de 1990 gracias al mejor conocimiento de la relación entre la exposición y el efecto y frente a la exposición y la toxicidad. Se descubrió que el efecto antibacteriano contra SARM dependía del cociente entre el AUC de fármaco libre/CMI. Los efectos musculares que aparecieron poco después de su introducción limitaron su utilización. Las concentraciones mínimas de daptomicina son las responsables de dicha toxicidad, que puede aminorarse mediante una dosificación diaria (minimizando de este modo las concentraciones mínimas).

Este fármaco recibió la aprobación para el tratamiento de infecciones de la piel y estructuras cutáneas y sobre todo para la bacteriemia complicada por *S. aureus* y la endocarditis tricuspídea. También es activo frente a los enterococos. En el líquido de revestimiento epitelial el fármaco se fija al surfactante, lo que excluye su utilización para el tratamiento de la neumonía.

La daptomicina puede provocar toxicidad muscular, la cual es infrecuente, pero puede ir precedida de una elevación de los valores de creatina cinasa. El daño muscular se debe a las concentraciones mínimas de daptomicina, por lo general cuando la concentración está por encima de 25 mg/l. La monitorización de la concentración de creatina cinasa es de gran ayuda para controlar a los pacientes sometidos a terapia con daptomicina.

TOXICIDADES

Todos los antimicrobianos desencadenan efectos tóxicos. En la tabla 287-5 se enumeran las toxicidades más frecuentes para un gran número de antimicrobianos.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se sabe relativamente poco respecto a cuál puede ser la duración óptima del tratamiento. Se han realizado algunos trabajos para intentar definir ciertas circunstancias en las que los ciclos breves puedan ser útiles. Por ejemplo, es bastante probable que la gonorrea se cure con una única dosis del fármaco (ceftriaxona, cefixima, fluoroquinolonas), siempre y cuando el microorganismo sea sensible al fármaco administrado.

En el caso de trimetoprim-sulfametoxazol y de las fluoroquinolonas, se ha comprobado en ensayos controlados que los cursos de 3 días son adecuados en el caso de infecciones urinarias no complicadas. En el caso de los β-lactámicos se necesita una duración algo mayor.

En las neumonías extrahospitalarias los ensayos controlados con fluoroquinolonas han demostrado resultados óptimos con cursos de 5 días, fundamentalmente porque la actividad bactericida de estos fármacos depende de la concentración. En la sinusitis bacteriana, una muestra directa de los senos infectados ha demostrado que los patógenos bacterianos eran erradicados con ciclos de 3 días o menos, sobre todo en el caso de infecciones por *S. pneumoniae.*

En la neumonía asociada al respirador, una comparación de doble ciego de ciclos de tratamiento de 8 y 15 días demostró que, con una sola excepción, la evolución clínica del curso de 8 días era igual de buena, con menos casos de resistencias, menos antibiótico administrado y menos toxicidades. La única excepción la constituían los casos en los que se recuperaban bacilos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa* o especies de *Acinetobacter*). En estos casos se apreciaba un número de recaídas significativamente superior con 8 días que con 15 días, si bien la evolución clínica no era diferente.

En algunas infecciones los microorganismos tienen un crecimiento lento y requieren más tiempo para controlarse, como sucede en la endocarditis y la osteomielitis. En estos casos suele ser necesario un curso más largo de 4 a 6 semanas, y en ocasiones mayor.

Finalmente, una de las duraciones de tratamiento más prolongadas es la de la tuberculosis. En este caso, algunos microorganismos se encuentran en un estado «no replicativo persistente» (NRP), el cual indica que no crecen y que no están activos desde el punto de vista metabólico. Cuando se recuperan siguen siendo sensibles a los antimicrobianos que se están usando, pero mientras están en el estado NRP no pueden destruirse fácilmente con la terapia vigente (resistencia fenotípica, no genotípica). Se necesitan cursos de 6 meses para los microorganismos sensibles y de 18 a 24 meses para la tuberculosis multirresistente, debido a la necesidad de utilizar regímenes subóptimos. De hecho, uno de los objetivos primordiales de la investigación es encontrar fármacos que posean actividad bactericida sobre los microorganismos en estado NRP, lo cual acortaría sustancialmente la duración del tratamiento contra *M. tuberculosis.*

FRACASO DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

La terapia antimicrobiana fracasa en ocasiones, definiéndose este fracaso como la persistencia de signos y síntomas de infección o la persistencia de fiebre. Cuando nos enfrentamos a un fracaso después de una terapia supuestamente adecuada, deberían activarse una serie de investigaciones: ¿apareció una resistencia o una sobreinfección?, ¿hay alguna víscera hueca obstruida (p. ej., tracto urinario o tubo digestivo)?, ¿hay algún absceso o alguna colección infectada que no se haya drenado (p. ej., empiema)?, ¿hay algún cuerpo extraño infectado (p. ej., catéter intravenoso o prótesis), o hay tejidos desvitalizados (p. ej., secuestro en la osteomielitis)? y ¿puede atribuirse la fiebre (si está presente) al fármaco que se está administrando? En muchos casos una reevaluación detallada debería resolver la causa.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

288

INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS

HENRY F. CHAMBERS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los estafilococos son microorganismos bien adaptados tanto como comensales como patógenos. Las especies coagulasa-negativas constituyen una proporción significativa de la microbioma normal de la piel humana. *Staphylococcus aureus,* especie coagulasa-positiva, está presente en la flora nasofaríngea en un tercio de los individuos, la mayoría de los cuales no llega a infectarse. Como patógeno, *S. aureus* es una de las causas más frecuentes de infecciones bacterianas, que abarcan en gravedad desde infecciones cutáneas relativamente banales a enfermedad invasiva letal. Las especies coagulasa-negativas son intrínsecamente menos virulentas y menos invasivas que *S. aureus,* pero son responsables de la cuarta parte de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, a menudo con implicación de un dispositivo médico permanente. La prevalencia de las cepas de estafilococos resistentes a los antibióticos tiene una importante repercusión en el tratamiento.

booksmedicos.org

El género *Staphylococcus* consta de más de 30 especies distintas. Estos microorganismos han coevolucionado como flora normal de mamíferos y aves. Son células esféricas grampositivas (es decir, cocos) de 0,5 a 1,5 µm de diámetro que se dividen en múltiples planos para formar agregados que se asemejan a racimos (*staphylo* deriva de la palabra griega para designar un «racimo de uvas») cuando se observan al microscopio. Los estafilococos son microorganismos inmóviles, no esporulantes, resistentes a la desecación, a pH extremos y a elevadas concentraciones de sal y capaces de crecer bajo condiciones aerobias y anaerobias. Los estafilococos producen catalasa, enzima que degrada el peróxido de oxígeno en agua y oxígeno, lo que de modo definitivo les distingue bioquímicamente de estreptococos y enterococos. La prueba de la coagulasa es la base para diferenciar a *S. aureus* de las otras numerosas especies no patógenas coagulasa negativas. La coagulasa es una proteína de superficie celular segregada que, en presencia de una proteína del plasma parecida a la protrombina, convierte al fibrinógeno en fibrina, formando un coágulo. *S. aureus* produce una variedad de otras proteínas de superficie específicas de la especie (p. ej., proteína A) que le diferencian de otras especies.

El cromosoma estafilocócico es circular. Aproximadamente el 75% de los genes constituye un centro genómico común a todas las especies estafilocócicas. El 25% restante contiene elementos definidores de la especie y elementos genéticos móviles adquiridos por transferencia génica horizontal. El genoma de *S. aureus* tiene abundantes genes que codifican toxinas, superantígenos y adhesinas, mientras que las especies coagulasa-negativas contienen pocos genes que codifican adhesinas y ninguno que codifique toxinas o superantígenos. Genéticamente, *S. aureus* es lo suficientemente uniforme como para clasificarlo como una sola especie; la mayor diversidad entre las especies coagulasa-negativas merece su clasificación como especies distintas.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

EPIDEMIOLOGÍA

S. aureus se mantiene en la población humana principalmente a través de la colonización asintomática de las fosas nasales, membranas mucosas y de otras áreas húmedas del cuerpo, como la ingle, perineo y área perianal en niños y adultos sanos. El lactante se coloniza por cepas procedentes de la madre en las semanas siguientes al nacimiento. Las tasas de portador son mayores en los niños que en los adultos. Las tasas de portador de *S. aureus* superiores a la media se asocian con dermatitis atópica, eccema, úlceras cutáneas crónicas y otras afecciones cutáneas agudas y crónicas; diabetes insulinodependiente; diálisis; infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; y consumo de drogas recreacionales por inyección. Los portadores presentan un riesgo varias veces superior de desarrollar una infección posterior por *S. aureus* que los no portadores. El modo principal de transmisión de *S. aureus* es el contacto directo con un individuo infectado o un portador asintomático, probablemente por ser portador transitorio de *S. aureus* en las manos. *S. aureus* puede también contaminar las superficies ambientales, en donde puede persistir durante días. El papel de la contaminación ambiental en la transmisión no está bien definido, pero puede ser importante si se contacta con superficies o materiales densamente contaminados. La transmisión de *S. aureus* mediante gotículas y aerosoles tiene muy poco o ningún papel.

S. aureus es responsable de millones de infecciones cada año en EE. UU., la mayoría de las cuales son infecciones cutáneas adquiridas en la comunidad. Aproximadamente el 5-10% de las infecciones por *S. aureus* son invasivas y se asocian con frecuencia a bacteriemia. *S. aureus* también causa cientos de miles de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria cada año, de las que el 50-60% están causadas por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). Con anterioridad a mediados de la década de los noventa, las cepas de SARM estaban casi exclusivamente asociadas al hospital o a la asistencia sanitaria, pero en la actualidad se han hecho prevalentes en la comunidad. Las cepas de SARM asociadas a la comunidad son distintas de las clásicas cepas de SARM asociadas a la asistencia sanitaria en varios aspectos (e-tabla 288-1).

BIOPATOLOGÍA

Factores de virulencia

S. aureus está muy adaptado a los humanos a lo largo de millones de años de coevolución con los homínidos. Puede producir más de 50 factores de virulencia, que incluyen adhesinas, toxinas, enzimas, proteínas de superficie y polisacáridos capsulares (e-tabla 288-2). Los genes que codifican estos factores pueden localizarse en el cromosoma, ya como parte del centro genómico, o en el interior de elementos genéticos móviles (o de sus restos), que incluyen bacteriófagos, islas de patogenicidad y casetes, o en plásmidos. La toxina α, la leucocidina de Panton-Valentine y las modulinas solubles en fenol, todas la cuales provocan potenciales respuestas inflamatorias adversas en el huésped y causan lisis celular, parecen ser importantes factores de virulencia que median en la gravedad de la enfermedad, especialmente en las cepas de SARM extrahospitalarias.[1] La proteína A, un superantígeno de linfocitos B que desencadena proliferación promiscua de estas células y expansión supraclonal y apoptosis, interfiere en la inmunidad adaptativa mediada por anticuerpos del huésped.[2]

Los factores de virulencia sirven para facilitar la unión a los tejidos del huésped; evadir, circunvenir, o desestructurar las respuestas inmunitarias del huésped y facilitar la lesión celular y la invasión tisular. La variabilidad, tanto en la presencia de los determinantes de virulencia como en su expresión entre las cepas, permite una diversidad extrema entre los aislados clínicos y la muy acusada adaptabilidad y versatilidad de *S. aureus* como patógeno. Una extensa red de sistemas de respuesta de dos componentes, las proteínas de unión al ADN y los ARN reguladores, controla la expresión de los factores de virulencia (y otros) en respuesta a condiciones ambientales. Entre estos, es muy importante el gen regulador accesorio *agr*, gen regulador de la percepción por quórum *(quorum sensing)* y global que controla la expresión de numerosas proteínas de superficie y segregadas. Las mutaciones en *agr* se han asociado con reducción de la sensibilidad a la vancomicina y con pérdida de la virulencia.

La formación de biopelícula se produce en la presencia de material extraño como catéteres vasculares o dispositivos implantados. La biopelícula es una compleja malla de polisacáridos extracelulares, ADN y proteínas en la que las células bacterianas se encuentran incrustadas, lo que las hace inaccesibles a la eliminación por los mecanismos de defensa del huésped. Dentro de la biocapa, los microorganismos tienden a ser metabólicamente inactivos y tolerantes a la destrucción por los agentes antimicrobianos.

Mecanismos de la enfermedad

La patogenia de la enfermedad por *S. aureus* se lleva a cabo por dos mecanismos: invasión tisular, que puede ser local o sistémica, y mediada por toxinas. La lesión característica de la invasión tisular es el absceso, una colección focal de pus (tejido del huésped licuado y necrótico, sangre, células inflamatorias, ADN y restos celulares) y células bacterianas rodeadas por una capa circundante mal definida de tejido edematoso e inflamado infiltrado con células inflamatorias agudas y crónicas.

Las defensas del huésped frente a la infección por *S. aureus* se componen principalmente de una barrera cutánea intacta, normal y del sistema inmunitario innato. Los procesos en los que estas defensas están alteradas se asocian con un riesgo incrementado de infección por *S. aureus*. Entre estos trastornos están el empleo de drogas por inyección, la presencia de dispositivos de acceso vascular, quemaduras, enfermedades cutáneas crónicas, empleo de corticoesteroides sistémicos, heridas traumáticas, abrasiones y traumatismos cutáneos mínimos, procedimientos quirúrgicos, diabetes insulinodependiente y no dependiente, diálisis peritoneal, hemodiálisis, inyecciones subcutáneas e intramusculares, acupuntura, implantes protésicos y trastornos de los neutrófilos congénitos o adquiridos (p. ej., enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de Job). Si la barrera cutánea está rota, la siguiente línea de defensa es el sistema inmunitario innato. Los neutrófilos reclutados en el lugar de la infección ingieren y dan muerte a los estafilococos. Estos elaboran numerosos factores de virulencia diseñados específicamente para frustrar a cada paso la respuesta del huésped. En el caso de un gran número de organismos presentes, la respuesta del huésped se ve superada, no se contiene la infección y se produce la diseminación. También se puede producir lesión de la célula endotelial e invasión. Los microorganismos intracelulares y pequeñas variantes de colonias dentro de los fagocitos y de las células endoteliales pueden desempeñar un papel en la recidiva y la bacteriemia persistente. Las cargas bacterianas titulares elevadas y la bacteriemia se acompañan generalmente, aunque no siempre, de fiebre, taquicardia y otros signos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que incluye el shock séptico franco.

La intoxicación alimentaria estafilocócica, el síndrome de shock tóxico estafilocócico y el síndrome de dermatitis exfoliativa estafilocócica o epidermólisis estafilocócica aguda son tres síndromes mediados por toxinas, que pueden producirse en ausencia de enfermedad invasiva. La intoxicación alimentaria estafilocócica está causada por la ingestión de una enterotoxina termoestable preformada. La actividad emetógena de la enterotoxina está mediada por la liberación intestinal de la 5-hidroxitriptamina y la estimulación de los receptores presentes en las neuronas vagales aferentes. El síndrome del shock tóxico estafilocócico está causado por una toxina específica, TSST-1, u otras enterotoxinas estafilocócicas, que actúan como superantígenos, que se unen a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II de las células presentadoras de antígenos y a los receptores de las células T, estimulando la liberación masiva de citocinas a partir de las células T, lo que da lugar al shock séptico y muerte. El síndrome de dermatitis exfoliativa estafilocócica y el impétigo estafilocócico están causados por una de las dos toxinas exfoliativas, A o B. Estas toxinas son serina proteasas que escinden específicamente la desmogleína 1, proteína desmosómica que fija la epidermis superficial suprayacente al estrato granuloso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones de piel y tejidos blandos

Las infecciones de piel y tejidos blandos constituyen, con mucho, las infecciones por *S. aureus* más frecuentes; en EE. UU. se producen millones de casos anualmente (cap. 441). Las cepas extrahospitalarias de SARM se han asociado con un incremento del 50% en las tasas de infecciones de piel y tejidos blandos en EE. UU. Este grupo heterogéneo de enfermedades cutáneas incluye impétigo, foliculitis, forúnculo, absceso, erisipela y celulitis, mastitis (celulitis de la mama), fascitis necrosante e infecciones de heridas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El impétigo, la foliculitis y el forúnculo son infecciones superficiales; la fiebre y otros signos sistémicos de infección no están presentes. El impétigo es una infección focal de la epidermis que se produce con mayor frecuencia en niños (v. fig. 441-1). La lesión típica, que puede ser múltiple o en agrupamientos, tiene un diámetro de aproximadamente 1 cm, con eritema que rodea la vesícula o vesículas (causadas por la producción de una toxina exfoliativa) que contienen líquido turbio o con un aspecto costroso o de escara. La tinción de Gram del líquido o drenaje procedente de la lesión muestra el microorganismo. La foliculitis es una infección superficial con lesiones dolorosas con la palpación, eritematosas, maculopapulares o pustulosas, centradas alrededor de los folículos pilosos. Tanto la foliculitis como el impétigo responden rápidamente a medidas locales tales como la aplicación de agua y jabón, antibióticos tópicos o antisépticos; en infecciones extensas o refractarias puede estar indicado el tratamiento antimicrobiano sistémico.

Un forúnculo es simplemente un grano, una infección eritematosa supurativa de 1-2 cm de tamaño que se extiende a través de la dermis al tejido subcutáneo (v. fig. 441-2). Puede drenar espontáneamente con aplicación de compresas calientes o ser abordado quirúrgicamente mediante incisión simple y drenaje. No es necesario tratamiento antimicrobiano. La distinción entre un forúnculo y un absceso es algo arbitraria. Los abscesos tienden a ser mayores y más profundos y pueden asociarse con signos de infección sistémica y bacteriemia. Los forúnculos pueden extenderse a la fascia o a tejidos más profundos y confluir en un ántrax, forma más grave de infección que puede acompañarse de bacteriemia. Los abscesos grandes y los ántrax, particularmente en presencia de fiebre y del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, requieren drenaje quirúrgico y tratamiento antimicrobiano sistémico.

La erisipela (v. fig. 441-4) y la celulitis, que tienen aspecto similar, son infecciones no localizadas, dolorosas, calientes, induradas y eritematosas que pueden acompañarse de linfangitis. La celulitis se extiende a la dermis y a la grasa subcutánea; la erisipela es más superficial. La celulitis circundante se asocia con frecuencia con un absceso cutáneo manifiesto, pero puede también cubrir un absceso más profundo, en cuyo caso el tratamiento principal es el drenaje quirúrgico. La celulitis sin un absceso asociado debe tratarse con tratamiento antimicrobiano sistémico. La celulitis por estreptococos (cap. 290) no puede distinguirse fiablemente de la causada por *S. aureus* debido a la similitud de su aspecto. La presencia de una lesión purulenta asociada sugiere infección estafilocócica.

La fascitis necrosante es una infección de las capas profundas de la piel y tejidos subcutáneos que se extiende al músculo y a lo largo de los planos fasciales. Se asocia con toxicidad sistémica, leucocitosis y dolor intenso, con frecuencia desproporcionado con los hallazgos físicos. La piel suprayacente puede parecer no afectada, en contradicción con la grave naturaleza de esta infección, que requiere intervención quirúrgica inmediata para desbridamiento del tejido afectado. La fascitis necrosante, más típicamente causada por estreptococos del grupo A (cap. 290) o por infección mixta, se ha asociado con la infección por SARM de origen comunitario.

La piomiositis (también denominada miositis tropical) es una infección del músculo esquelético; *S. aureus* es la causa más frecuente. El paciente presenta fiebre, dolor, inflamación e induración que puede notarse a la palpación profunda. La piel suprayacente y el tejido blando pueden mostrarse normales. Con frecuencia hay un antecedente de traumatismo en el área infectada. Aunque puede producirse en niños y adultos, por otra parte normales, son factores predisponentes el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y otras enfermedades con inmunodepresión. Se cree que esta infección puede producirse como consecuencia de una siembra metastásica a partir de una bacteriemia subclínica; los hemocultivos pueden ser negativos en el momento del diagnóstico. El diagnóstico se establece mediante cultivo del pus obtenido por aspiración con aguja. Se debe realizar drenaje quirúrgico o percutáneo y está indicado el tratamiento antimicrobiano sistémico.

S. aureus causa globalmente el 30% de los focos infecciosos quirúrgicos en EE. UU. y aproximadamente el 50% de los focos infecciosos que siguen a las intervenciones quirúrgicas de neurocirugía u ortopedia. Estas infecciones se producen en el lugar de la incisión, de forma típica después del segundo o tercer día del postoperatorio. Los signos y síntomas son fiebre acompañada de eritema, edema, induración, drenaje, dolor e hipersensibilidad en la zona de la cirugía. Las infecciones superficiales responden a la retirada de los puntos, desbridamiento del tejido desvitalizado, incisión de la herida para permitir el drenaje y un ciclo corto de tratamiento antimicrobiano. Las infecciones más profundas pueden requerir desbridamiento más extenso y ciclos de tratamiento más prolongados (4-6 semanas), en particular si se encuentran afectados el hueso o un dispositivo protésico. La retirada del material protésico infectado o de un cuerpo extraño aumenta considerablemente la posibilidad de curación.

Bacteriemia

La bacteriemia, presencia de bacterias en el torrente sanguíneo, ejemplifica la patogenicidad de *S. aureus*. Está presente aproximadamente en el 75% de las infecciones tisulares profundas invasivas. Los orígenes más frecuentes de la bacteriemia son las infecciones de piel y tejidos blandos, catéteres venosos centrales y otros dispositivos intravasculares, infecciones de huesos y articulaciones, neumonía y endocarditis. La bacteriemia puede surgir de cualquier origen, que puede no ser aparente en el 25% de los casos. La invasión del torrente sanguíneo permite al microorganismo diseminarse ampliamente a través del cuerpo y establecer múltiples localizaciones metastásicas de la infección, con lo que se perpetúa la bacteriemia. Por lo general, hay fiebre, aunque no siempre. El síndrome séptico y el shock séptico son frecuentes y la muerte se produce en el 10-20% de los casos. Los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* oculta registran elevadas tasas de insuficiencia orgánica, shock séptico, ingresos y estancias prolongadas en unidades de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad.[3]

La presencia de bacteriemia dicta el enfoque del diagnóstico, el manejo del paciente y el tratamiento de la infección por *S. aureus*. Cuando los hemocultivos son positivos, incluso si se conoce el origen principal, siempre existe la posibilidad de endocarditis u otros focos de infección secundarios. En la bacteriemia por *S. aureus* se suele recomendar ecocardiografía para buscar vegetaciones valvulares u otros signos de endocarditis, aunque su utilidad está en continua evaluación.[4] Si está disponible, la ecocardiografía transesofágica es preferible a la transtorácica, por su mayor sensibilidad. La ecocardiografía debe obtenerse en los casos de bacteriemia complicada, definida por cualquiera de los siguientes hallazgos: hemocultivos positivos durante 3 días o más, presencia de dispositivo intracardíaco (p. ej., marcapasos, válvula cardíaca), foco secundario o metastásico de infección, recidiva de bacteriemia por *S. aureus* o sospecha clínica de endocarditis.

El control del origen es lo fundamental para el diagnóstico y el tratamiento. Deben identificarse los focos primarios y secundarios de infección y eliminarlos siempre que sea posible, ya que pueden conducir al fracaso del tratamiento o a la recaída una vez que se suspenda el mismo. Se deben considerar la tomografía computarizada o la resonancia magnética si los signos y síntomas apuntan a abscesos de tejidos profundos u osteomielitis. Se deben obtener hemocultivos de seguimiento para documentar su negativización. La bacteriemia persistente sugiere infección endovascular, y el hecho de que al cabo de 3-4 días de tratamiento apropiado los hemocultivos no se hayan negativizado es un predictor importante de bacteriemia complicada, necesitándose un ciclo de tratamiento más prolongado. Siempre se debe administrar tratamiento antimicrobiano. Un tratamiento de duración más corta (p. ej., 14 días) es apropiado en la bacteriemia no complicada (tabla 288-1). Se recomiendan ciclos más prolongados, de 4 a 6 semanas, para el tratamiento de la endocarditis o la bacteriemia complicada por una lenta resolución o la presencia de infección metastásica.

Endocarditis

S. aureus es la causa principal de la endocarditis de las válvulas naturales y protésicas (cap. 76) y da cuenta de aproximadamente el 30% o más de todos los casos. La mayoría son infecciones adquiridas en la comunidad, que con frecuencia se producen como complicación del uso de drogas por inyección. En los últimos años, el número de infecciones asociadas a los cuidados sanitarios se ha incrementado.[5] Los factores de riesgo son la diabetes mellitus, la hemodiálisis y la presencia de una válvula protésica. La presentación corresponde a la de una enfermedad febril aguda, con desarrollo de fiebre alta en pocos días. El paciente puede tener un aspecto tóxico y séptico. Al principio, el origen de la infección puede no resultar evidente, ya que un soplo patológico a veces no es patente en la primera presentación de un paciente. Una cuarta parte o más de los casos registran infección asociada de hueso, articulación o piel y tejidos blandos. Las válvulas aórtica y mitral son las afectadas con mayor frecuencia, excepto en los consumidores de drogas por inyección (v. más adelante). La embolización sistémica en el cerebro, riñones, bazo, intestino u otros grandes vasos se manifiesta clínicamente en aproximadamente un tercio de los casos. Las manifestaciones periféricas que incluyen manchas de Roth, nódulos de Osler, lesiones de Janeway y petequias se producen con similar frecuencia. La morbilidad y la mortalidad son elevadas, en parte debido a la presentación de esta infección en pacientes de edad, muchos de los cuales tienen comorbilidades médicas. En aproximadamente el 20% de los pacientes se producen accidentes cerebrovasculares agudos e insuficiencia cardíaca congestiva en el 40-50%; el 25-30% no sobreviven a la hospitalización inicial.

TABLA 288-1 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA NO COMPLICADA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

Resolución de la fiebre y de los signos sistémicos de infección al 3.er día del tratamiento
Hemocultivos estériles al cabo de los 2-3 días de iniciación del tratamiento antimicrobiano
Presencia de un foco de infección identificable y fácilmente eliminable
Eliminación rápida del foco de infección primaria
Ausencia de signos ecocardiográficos o clínicos de endocarditis
Ausencia de osteomielitis
Ausencia de focos secundarios de infección por vía hemática
Ausencia de anomalías valvulares preexistentes que predispongan a la endocarditis (p. ej., válvula protésica, cardiopatía reumática, válvula aórtica bicúspide)
Ausencia de dispositivo protésico implantado (p. ej., prótesis de cadera)

*La bacteriemia no complicada por *S. aureus* puede tratarse con un ciclo más corto de antibióticos (v. texto).

booksmedicos.org

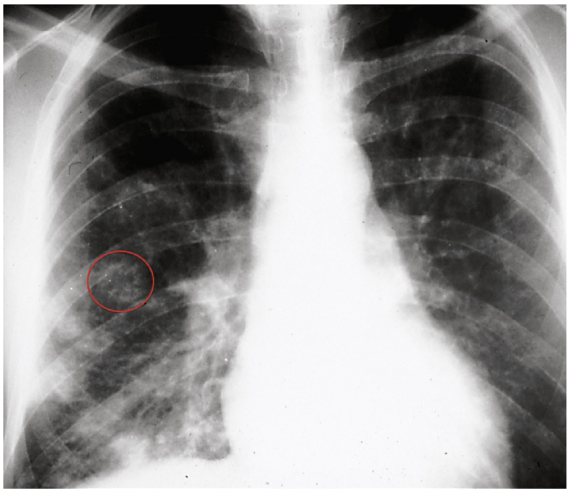

FIGURA 288-1. Radiografía de tórax que muestra múltiples lesiones nodulares en los pulmones, sugestivas de embolización séptica, en un paciente con endocarditis de la válvula tricúspide por *S. aureus*. El *círculo rojo* muestra una lesión con signos de cavitación.

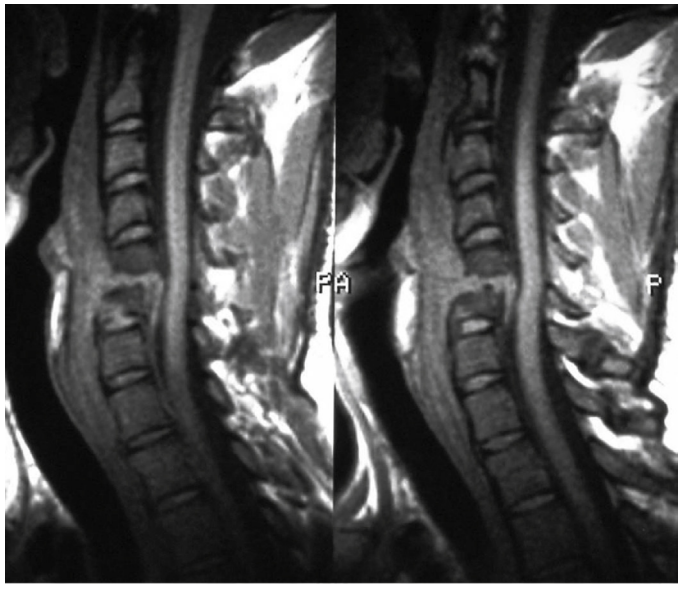

FIGURA 288-2. La secuencia sagital sin contraste, sin saturación grasa y ponderada en T1 muestra discitis, osteomielitis, absceso prevertebral y epidural, y compresión medular en un paciente con infección por *S. aureus* de la columna cervical.

En los usuarios de drogas por inyección, la endocarditis de la válvula natural afecta a la tricúspide en aproximadamente las tres cuartas partes de los casos. De forma típica, los pacientes tienen fiebre, tos, hemoptisis y dolor torácico pleurítico como consecuencia de la diseminación sanguínea al pulmón y de los émbolos sépticos a partir de la válvula. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados pulmonares, signos de consolidación o derrame pleural, o múltiples infiltrados pulmonares nodulares con frecuencia periféricos con cavitación, características distintivas de embolización séptica (fig. 288-1). Los pacientes son por lo general jóvenes y por lo demás sanos, por lo que la mortalidad es relativamente baja, del 5% o menor. Los usuarios de drogas por inyección también pueden tener endocarditis de la válvula aórtica o de la válvula mitral, en cuyo caso la presentación es similar a la descrita anteriormente. A la inversa, los pacientes que no son usuarios de drogas por inyección pueden tener endocarditis de la válvula tricúspide con hallazgos pulmonares.

La endocarditis de la válvula protésica por *S. aureus* se asocia a mortalidad intrahospitalaria del 40% o superior. Aunque la endocarditis de la válvula protésica puede tratarse médicamente en ciertos casos, los resultados tienden a empeorar, por lo que suelen requerirse cirugía y reimplantación valvular para curar la infección o abordar sus complicaciones.[6]

Pericarditis

S. aureus es la causa más frecuente de pericarditis purulenta en los niños y después de cirugía cardíaca en los adultos. Se puede producir por contaminación en el momento de la cirugía; por diseminación bacteriémica a partir de otro punto de infección; como complicación de endocarditis, absceso paravalvular o absceso miocárdico; o por extensión directa de la infección a partir de neumonía, absceso pulmonar o empiema. La presentación es la de una pericarditis aguda (cap. 77), con fiebre y dolor torácico intenso, taquicardia e inestabilidad hemodinámica. El curso clínico puede ser muy rápido, terminando en shock séptico o taponamiento cardíaco. Está indicado un drenaje inmediato del espacio pericárdico infectado y la administración de tratamiento antimicrobiano sistémico. La pericardiocentesis con aguja es útil para confirmar el diagnóstico y proporcionar una descompresión temporal del espacio pericárdico, pero el tratamiento definitivo requiere la cirugía o un drenaje continuo con sonda.

Osteomielitis

S. aureus es la causa más frecuente de osteomielitis, tanto aguda como crónica (cap. 272). El principal modo de infección es la siembra hematógena. Hasta una cuarta parte de los casos de bacteriemia se complican con osteomielitis y hay bacteriemia presente en el 50% o más de los casos de osteomielitis. La osteomielitis aguda (definida como un episodio inicial con un curso clínico de días o semanas, pero no meses) presenta fiebre y dolor en el lugar de la infección. Los huesos largos se infectan con mayor frecuencia en los niños, mientras que en los adultos son las vértebras las que se infectan con mayor frecuencia.[7] Los adultos pueden tener también osteomielitis de los huesos largos, por lo general, a partir de un foco de infección contiguo o en el sitio de una fractura o traumatismo anterior. La osteomielitis vertebral se acompaña con frecuencia de absceso paravertebral o epidural (fig. 288-2). El dolor de espalda acompañado de signos de compresión medular, tales como dolor radicular, hipoestesia, debilidad de la extremidad inferior, retención urinaria e incontinencia intestinal o vesical es una urgencia. Se debe realizar una resonancia magnética tan pronto como sea posible para definir la localización y la extensión de la infección y se debe obtener consulta neuroquirúrgica anticipándose a la descompresión y drenaje quirúrgicos.

Artritis séptica

S. aureus es la causa más frecuente de artritis séptica (cap. 272), generalmente como consecuencia de una siembra bacteriémica, traumatismo o procedimiento quirúrgico. Los factores de riesgo incluyen diabetes, cirugía articular reciente o prótesis articular (cap. 276) y artritis reumatoide (cap. 264). Los signos cardinales son dolor articular, antecedente de inflamación articular y fiebre. El diagnóstico se establece por análisis del líquido sinovial, en el que el recuento de leucocitos excede los 25.000/mm^3, con un 90% de neutrófilos. Los hemocultivos son positivos en el 30-50% de los casos, en el 50% de las tinciones de Gram de líquido sinovial se observan microorganismos y el cultivo es prácticamente siempre positivo. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son cadera, rodilla y tobillo. *S. aureus* también tiene predilección por infectar las articulaciones esternoclavicular, sacroilíaca y de la sínfisis del pubis. En el 5% de los casos la afectación es poliarticular. Para prevenir la artritis destructiva se requiere tratamiento antimicrobiano y drenaje de la articulación infectada (mediante aspiraciones repetidas con aguja, artrotomía o por artroscopia).

Infecciones del sistema nervioso central

S. aureus es una causa infrecuente de infecciones del sistema nervioso central adquiridas en la comunidad, tales como meningitis bacteriana, absceso cerebral primario o empiema subdural. Estas infecciones con frecuencia están asociadas a endocarditis o a un foco de infección contiguo, tal como la trombosis del seno cavernoso. La mortalidad de estas infecciones llega a ser del 30-50%. *S. aureus* es una causa importante de meningitis nosocomial después de un traumatismo craneal, craneotomía o implantación de catéteres intraventriculares o extraventriculares.

Infecciones pulmonares

S. aureus es una causa infrecuente de neumonía adquirida en la comunidad (cap. 97) y representa el 1-5% de los casos. Se caracteriza por ser una neumonía necrosante, grave, con frecuencia fatal y fulminante, acompañada por signos de cavitación en las radiografías de tórax. La producción de la leucocidina de Panton-Valentine se ha asociado con la neumonía grave. Se debe considerar la neumonía estafilocócica comunitaria e incluir la cobertura de cepas de SARM en el régimen empírico en dos contextos clínicos: la neumonía grave que requiere el ingreso en una UCI y la neumonía en un paciente con gripe.

Las neumonías hospitalarias y las asociadas a ventilación mecánica a menudo están causadas por *S. aureus* y SARM en particular. La mortalidad puede ser tan alta como del 40-50%, lo que refleja la virulencia del microorganismo y las afecciones comórbidas asociadas que contribuyen a malos desenlaces. El diagnóstico se establece fácilmente mediante el examen de una tinción de Gram y cultivo del esputo, aspirado traqueal o lavado bronquial (obtenido para evitar la contaminación orofaríngea), que muestra típicamente microorganismos y numerosos neutrófilos. El cultivo es menos específico que la tinción de Gram porque puede ser positivo en los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

colonizados, pero es muy sensible. Se puede suspender la cobertura de *S. aureus* si no se aísla el microorganismo en el cultivo.

El absceso pulmonar y el empiema pleural, infecciones causadas sobre todo por bacterias anaerobias orales, están ocasionados de forma ocasional por *S. aureus*. El curso clínico puede ser subagudo o incluso indolente. El empiema se produce como complicación de la colocación previa de una sonda torácica, cirugía, traumatismo, neumonía estafilocócica o endocarditis de la válvula tricúspide. Estas infecciones se tratan con drenaje y antimicrobianos.

Infecciones asociadas a dispositivos ortopédicos

Las infecciones asociadas a articulaciones protésicas e implantes que se producen dentro de las primeras 12 semanas de la cirugía están causadas con mayor frecuencia por *S. aureus*, que es la segunda causa, después de los estafilococos coagulasa-negativos, de las últimas infecciones. La presentación puede ser aguda, con artralgia, signos de artritis, fiebre y signos sistémicos de infección. En otra forma de presentación, la infección puede seguir un curso más crónico, con dolor y aflojamiento de la prótesis pero sin fiebre o con febrícula. La formación de biopelícula hace muy problemático el tratamiento de estas infecciones. La inspección intraoperatoria, el desbridamiento y la retención de materiales metálicos son apropiados para infecciones de menos de 3 semanas de duración o que se producen en el primer mes tras la implantación.[8] Por otra parte, el desbridamiento y la retirada de la prótesis o implante junto con el tratamiento antimicrobiano ofrecen las mejores probabilidades de curación. Esta puede llevarse a cabo ya como procedimiento en un solo paso, en el que la prótesis o el implante infectado se retira e inmediatamente se reemplaza, o como procedimiento en dos pasos, en el que el dispositivo se retira y se reemplaza después de haber cumplido un ciclo de tratamiento antimicrobiano de 4 a 6 semanas.

Infecciones genitourinarias

Las infecciones genitourinarias se originan por diseminación sanguínea o como infección ascendente, por lo general como resultado de instrumentación, cateterización urinaria o cirugía. Estas infecciones son cistitis, pielonefritis, microabsceso, absceso perinéfrico, prostatitis y absceso prostático. *S. aureus* puede ser también un contaminante introducido durante la recogida de orina de un paciente con colonización vaginal o perineal asintomática. Debe sospecharse la contaminación si los recuentos de colonias en la orina son bajos, los urocultivos repetidos son negativos, no hay piuria y no hay signos o síntomas de infección del tracto urinario. Si la contaminación parece improbable y no hay un antecedente bien documentado de un fenómeno que pudiera llevar a una infección ascendente, se ha de sospechar la diseminación por vía sanguínea. Se deben obtener muestras para hemocultivos para determinar si hay una bacteriemia en curso y realizar estudios de imagen apropiados para identificar un foco de infección profundo y la presencia de abscesos renal y perinéfrico.

Enfermedades mediadas por toxinas

Estas enfermedades están causadas por la ingestión de toxina preformada o la elaboración de toxina por *S. aureus* a partir del sitio de colonización o infección. La intoxicación alimentaria estafilocócica es una gastroenteritis causada por la ingestión de una enterotoxina preformada producida en alimentos contaminados por *S. aureus* a partir de un manipulador infectado o colonizado. Cuando el alimento contaminado se mantiene a temperatura ambiente durante varias horas, los microorganismos se replican y producen una toxina termoestable que no se inactiva por el cocinado o por las enzimas digestivas. Dentro de las 2 a 6 h de haber ingerido el alimento contaminado se producen náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. No hay fiebre y la enfermedad es autolimitada, con una duración de aproximadamente 1 día. Los antibióticos no desempeñan ningún papel en el tratamiento, que consta de la reposición hídrica para prevenir la deshidratación. Los lactantes, los niños pequeños y las personas de edad se afectan con mayor gravedad y pueden requerir líquidos intravenosos.

El síndrome del shock tóxico está causado por colonización o infección con una cepa que elabora una toxina específica, la TSST-1, o ciertas enterotoxinas estafilocócicas. La TSST-1 es responsable del 100% de los casos menstruales debido a su capacidad para cruzar la mucosa vaginal y alcanzar concentraciones sistémicas. La TSST-1 y las enterotoxinas estafilocócicas SEA, SEB y SEC son responsables del síndrome del shock tóxico no menstrual, que se asocia de modo característico con un foco de infección identificable, por lo general en la piel. El diagnóstico es clínico, definido por fiebre, eritrodermia, hipotensión, afectación de tres o más órganos sistémicos (renal, hematológico, hepático, pulmonar, gastrointestinal, muscular, sistema nervioso central, membranas mucosas) y descamación, en especial de las palmas de las manos y de las plantas de los pies, 1-2 semanas después del comienzo de la enfermedad. La bacteriemia está presente solo en el 5% de los casos. La tasa de mortalidad es de aproximadamente del 5%. El tratamiento consta de antimicrobianos sistémicos, eliminación de la fuente de producción de la toxina y tratamiento del shock séptico. El tratamiento del síndrome del shock tóxico estreptocócico se comenta en el capítulo 290.

La colonización o infección por una cepa de *S. aureus* productora de toxina exfoliativa A o B puede causar el síndrome de dermatitis exfoliativa estafilocócica o epidermólisis estafilocócica, una enfermedad principalmente de los lactantes pero que en ocasiones se ve en los adultos (fig. 288-3), y el impétigo bulloso, una lesión cutánea pustulosa. El aspecto es el de una escaldadura, quemadura o ampolla. El diagnóstico diferencial del síndrome de dermatitis exfoliativa estafilocócica incluye la reacción medicamentosa (cap. 440), la necrólisis epidérmica tóxica (cap. 439), la enfermedad de Kawasaki (cap. 439) y el pénfigo foliáceo (cap. 439).



FIGURA 288-3. Lesiones de tipo dermatitis exfoliativa con múltiples ampollas rotas y descamación en un paciente con endocarditis de la válvula aórtica causada por una cepa de *S. aureus* productora de toxina exfoliativa.

DIAGNÓSTICO

La infección por *S. aureus* se diagnostica por el aislamiento del microorganismo a partir de los hemocultivos, tejido o pus. Cada vez se dispone más de métodos no basados en el cultivo tales como las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, pero su utilidad aún no está definida.[9] El cultivo sigue siendo el «patrón de referencia». La tinción de Gram es útil para hacer un diagnóstico presuntivo de infección estafilocócica y debe realizarse siempre que sea posible para buscar cocos grampositivos en tétradas o racimos en las muestras de pus, hueso o tejido, secreciones respiratorias o líquidos orgánicos tales como el líquido cefalorraquídeo, líquido pleural o pericárdico, líquido sinovial u orina. El hecho de no aislar el microorganismo en el cultivo es una poderosa indicación en contra de la infección por *S. aureus*, a menos que el paciente esté siendo tratado de forma activa con un antibiótico; incluso en ese caso, los sitios infectados pueden continuar generando cultivos positivos durante varios días. La especificidad del aislamiento de *S. aureus* de la sangre o de otras localizaciones corporales estériles es esencialmente del 100%. Debido a la colonización nasofaríngea en algunos individuos no infectados, el aislamiento de *S. aureus* por cultivo de una muestra respiratoria carece de especificidad; no obstante, si la tinción de Gram muestra también cocos grampositivos en tétradas y racimos y muchos neutrófilos, es sugestiva de neumonía por *S. aureus*.

Pruebas de sensibilidad

Se deben realizar pruebas de sensibilidad en los aislados clínicamente significativos para guiar el tratamiento antimicrobiano. La determinación es crítica si el aislado es resistente a meticilina (es decir, resistente a antibióticos β-lactámicos). La resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas es frecuente y estos fármacos no deben emplearse para tratar una infección estafilocócica de sospecha sin confirmación de la sensibilidad *in vitro*. La clindamicina suele ser activa, aunque las cepas resistentes a macrólidos que producen una metilasa ribosómica, inducible o constitutiva, tienen resistencia cruzada. Las tetraciclinas y el trimetoprim-sulfametoxazol son activos frente al 80-90% de las cepas. La resistencia frente a vancomicina, daptomicina, telavancina o linezolid, aunque rara, se puede producir, particularmente cuando ha habido exposición previa al fármaco, lo que hace que sean importantes las pruebas de sensibilidad a estos antibióticos.

TRATAMIENTO

Los dos principios del tratamiento de las infecciones por *S. aureus* son: 1) control de la fuente mediante la eliminación de la infección focal y del material extraño infectado, siempre que sea factible, y 2) administración de un tratamiento antimicrobiano sistémico. En los forúnculos y abscesos cutáneos puede bastar con la incisión y el drenaje. El tratamiento antimicrobiano está indicado si la infección no es fácil de eliminar (p. ej., celulitis, neumonía), el drenaje no es posible o es inadecuado, hay signos y síntomas sistémicos de infección o hay enfermedad invasiva (es decir, focos metastásicos de infección, afectación de tejidos profundos, órganos vitales, zonas estériles) y en todos los casos de bacteriemia. Un foco de infección no drenado o la retención de un

booksmedicos.org

cuerpo extraño infectado es la causa más frecuente de una respuesta clínica insatisfactoria, fracaso del tratamiento o recidiva.

Cuando se selecciona un antibiótico, la consideración más importante es la sensibilidad del aislado de *S. aureus* a los β-lactámicos. El agente de elección para el tratamiento de las infecciones por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) es una penicilina resistente a penicilinasa, tal como nafcilina (1-2 g cada 4-6 h i.v., dependiendo de la gravedad de la infección), oxacilina o flucloxacilina o una cefalosporina (p. ej., cefazolina, 1-2 g cada 8 h i.v.); ningún otro antibiótico es tan seguro o tan eficaz como un β-lactámico. Un β-lactámico administrado oralmente (p. ej., dicloxacilina, 500 mg cuatro veces al día o cefalexina 500 mg cuatro veces al día) es adecuado en la mayoría de las infecciones cutáneas; en las infecciones invasivas se recomienda, al menos al inicio, un agente parenteral. Solamente si el paciente es alérgico o presenta una reacción grave es preferible un agente no β-lactámico para el tratamiento de la infección causada por una cepa de SASM.

Las cepas resistentes a meticilina presentan resistencia cruzada a todos los β-lactámicos disponibles, excepto a la ceftarolina (600 mg i.v. cada 12 h), indicada para el tratamiento de infecciones de la piel y las estructuras cutáneas causadas por cepas resistentes a meticilina. De otro modo, no debe utilizarse un β-lactámico para tratar una infección, conocida o sospechada, causada por una cepa resistente a meticilina. La prevalencia de la resistencia a meticilina en los aislados de *S. aureus* en las infecciones hospitalarias y asociadas a la atención sanitaria en EE. UU. y en muchos países europeos es del 25 al 50% o mayor. El SARM también causa una importante proporción de infecciones de inicio comunitario en individuos sin otros factores de riesgo, en especial en EE. UU. El trimetoprim-sulfametoxazol (uno o dos comprimidos de 80/160 mg dos veces al día), la clindamicina (300 mg tres veces al día) y la doxiciclina o minociclina (100 mg dos veces al día) son activas *in vitro* frente a la mayoría de las cepas SASM y SARM adquiridas en la comunidad y son eficaces cuando se administran por vía oral para el tratamiento de las infecciones de la piel y de los tejidos blandos en pacientes ambulantes. Las fluoroquinolonas no se deben utilizar porque la mayoría de las cepas resistentes a meticilina lo son también a las fluoroquinolonas.

En las infecciones invasivas, vancomicina sigue siendo un fármaco de elección.[10] Se debe administrar intravenosamente; en pacientes con bacteriemia, endocarditis u otras infecciones graves se recomiendan dosis de 30 a 60 mg/kg/día, ajustadas según el aclaramiento de creatinina, para alcanzar concentraciones séricas de 15 a 20 µg/ml. No son infrecuentes los fracasos en el tratamiento con bacteriemia o endocarditis. Los pacientes pueden permanecer persistentemente bacteriémicos (≥ 3 días o más) o recaen, aun cuando la cepa sea sensible *in vitro* (concentración mínima inhibitoria [CMI] ≤ 2 µg/ml). Aparte de la presencia de un foco de infección no drenado, no están claras las razones de este hecho. Entre las posibles explicaciones figuran la lenta actividad bactericida de la vancomicina; la tolerancia, en la que el aislado se inhibe por bajas concentraciones pero no es destruido; o la también denominada heterorresistencia, en la que una pequeña fracción de la población de microorganismos tiene una CMI mayor. Una CMI de vancomicina de 2 µg/ml se ha asociado a fracaso terapéutico en ciertos estudios retrospectivos, aunque no en otros.[11-13] Las cepas con sensibilidad intermedia a vancomicina (CMI de 4-8 µg/ml), presentes en el 1-3% de los aislados de SARM, deben considerarse resistentes, por ser altamente predictivas de fracaso de este antibiótico. Las cepas resistentes a vancomicina (CMI > 8 µg/ml), que expresan el gen *vanA,* son infrecuentes. Entre las alternativas a la vancomicina se cuentan la quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/kg cada 8-12 h, utilizada solo ocasionalmente por su tolerabilidad y sus datos sobre eficacia limitados), el linezolid (600 mg cada 12 h, aprobado por la Food and Drug Administration [FDA] para la neumonía y la infección de la piel y los tejidos blandos), la daptomicina (aprobada por la FDA en dosis de 4 mg/kg una vez al día para las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos complicadas y de 6 mg/kg una vez al día para la bacteriemia), la telavancina (10 mg/kg una vez al día, aprobada para la infección cutánea y de los tejidos blandos o la neumonía, si no se dispone de otras alternativas) y la ceftarolina (infección cutánea y de los tejidos blandos). Estos fármacos alternativos han demostrado ser no inferiores a la vancomicina en ensayos controlados aleatorizados de alta calidad, aunque ninguno ha mostrado superioridad.[A1-A4]

Algunas autoridades sanitarias aconsejan dosis mayores de daptomicina (p. ej., 10 mg/kg/día) para la bacteriemia o la endocarditis, especialmente cuando la infección no responde a la vancomicina. La daptomicina no se emplea contra la neumonía estafilocócica primaria, al ser inactivada por el surfactante pulmonar, aunque está indicada para la neumonía hematógena, presente en la endocarditis de válvula tricúspide o la embolia pulmonar séptica.

El papel de la terapia combinada está mal definido. Los regímenes que combinan antibióticos no han demostrado que mejoren el desenlace clínico, pero existen datos fiables que demuestran incremento de la toxicidad y de los efectos adversos con combinaciones de aminoglucósidos. Las combinaciones de aminoglucósidos no deben usarse de forma rutinaria; si alguna vez se utilizan, deben reservarse para pacientes en los que haya fracasado el tratamiento de primera línea. El tratamiento de combinación con rifampicina se recomienda para la osteomielitis, la infección ósea relacionada con dispositivos,[A5] la infección de prótesis articulares o la endocarditis de válvula protésica, particularmente la causada por cepas de estafilococos resistentes a meticilina. La rifampicina (300-450 mg dos veces al día) debe administrarse siempre en combinación con un segundo agente activo, ya que durante el tratamiento la resistencia aparece rápidamente.

PREVENCIÓN

La aparición de SARM extrahospitalario y la gran carga de las infecciones estafilocócicas hospitalarias y asociadas a la atención sanitaria han generado un renovado interés por las estrategias preventivas. Los microorganismos que causan estas infecciones suelen pertenecer a la flora residente (tanto *S. aureus* como estafilococos coagulasa negativos) o se adquieren por contacto directo con un foco contaminado, como una herida o un vendaje, la piel o las manos de una persona colonizada asintomática o un profesional sanitario contaminado. La estrategia más eficaz es el cumplimiento de los principios básicos del control de infecciones, cuyo componente clave es la higiene de las manos, mediante lavado de las manos o empleo de una loción para las manos con alcohol. Ello interrumpe la transmisión de los microorganismos por medio de las manos del personal sanitario, fuente documentada de contaminación bacteriana. Las precauciones de barrera (guantes y batas) son importantes para reducir al mínimo el contacto con heridas infectadas, secreciones contaminadas y vendajes. Las precauciones de aislamiento y la detección sistemática de estados de portador asintomáticos son más controvertidas y están peor documentadas en términos de eficacia. Para pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, la antisepsia quirúrgica de las manos y la zona quirúrgica, la técnica aséptica y la profilaxis antimicrobiana son las principales medidas preventivas.

El cribado con descolonización de portadores de *S. aureus* es otra medida potencialmente eficaz para prevenir la infección. Sin embargo, los estudios para determinar si la descolonización previene realmente la infección han tenido resultados irregulares. En la UCI, la descolonización universal con clorhexidina al 2% y pomada de mupirocina intranasal al 2% mostró mayor eficacia que el cribado con descolonización dirigido en la reducción de las tasas de SARM.[A6] Este planteamiento aún no se ha generalizado y, en relación con él, preocupa el desarrollo de cepas resistentes.

Puede considerarse la descolonización en otros dos contextos: prevención de la infección recurrente, en personas con varios episodios previos, y prevención de las infecciones del sitio quirúrgico. Los regímenes mejor estudiados son la pomada nasal de mupirocina por vía tópica (0,5 g dos veces al día en cada fosa nasal durante 5 días), con o sin lavado con jabón de clorhexidina, y la rifampicina por vía oral (600 mg en una o dos dosis divididas) en combinación con otro agente activo (p. ej., una fluoroquinolona si el aislado es sensible, trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina). En un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el número de infecciones intrahospitalarias por *S. aureus* del sitio quirúrgico se redujo mediante cribado rápido de portadores nasales, prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y descolonización de los portadores con pomada nasal de mupirocina y jabón de clorhexidina.[A7] Actualmente hay varias vacunas antiestafilocócicas candidatas en estudios clínicos en fase I y fase II; disponer de una vacuna eficaz sería una herramienta importante para prevenir las infecciones estafilocócicas.

PRONÓSTICO

El pronóstico y los resultados de las infecciones por *S. aureus* dependen de factores como la localización de la infección, la idoneidad del control de focos, la presencia de enfermedades concomitantes (p. ej., diabetes, inmunodepresión, enfermedad subyacente cardíaca, renal o hepática), la presencia de bacteriemia, focos de infección secundarios, sepsis grave o shock séptico, la eficacia de los antibióticos y la duración del tratamiento de los casos complicados. La resistencia a meticilina implica riesgo de mal pronóstico, en buena parte por su asociación a la atención sanitaria, lo que hace que afecte a una población mayoritariamente anciana, con alta prevalencia de enfermedades concomitantes y, posiblemente, por el uso de antibióticos poco eficaces (no β-lactámicos) para tratar estas infecciones. Históricamente, la bacteriemia por *S. aureus* no tratada era mortal en el 85% de los casos o más. El tratamiento antibacteriano (4-6 semanas o más para la bacteriemia complicada o las infecciones de los tejidos profundos) y el reconocimiento de la importancia del control de focos han mejorado radicalmente el pronóstico. No obstante, la mortalidad se mantiene elevada, entre el 20 y el 40%, en pacientes con sepsis grave, shock séptico o endocarditis.

ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS

Son más de 30 las diferentes especies de estafilococos coagulasa-negativos que se han identificado y aproximadamente la mitad de estas colonizan a los humanos. *Staphylococcus epidermidis* es la especie que con más frecuencia causa infección. Los estafilococos coagulasa-negativos rara vez causan infección, a menos que exista un cuerpo extraño en el sitio, y aunque se produzca una bacteriemia, la diseminación metastásica hasta lugares de infección secundaria es realmente infrecuente. Los estafilococos coagulasa-negativos son característicamente resistentes a meticilina y a otros muchos antibióticos y constituyen un importante reservorio de elementos de resistencia a fármacos que son transferibles horizontalmente a *S. aureus.* Son la causa más frecuente de las infecciones asociadas a la atención médica en EE. UU. (cap. 282), dan cuenta de una tercera parte de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a un catéter central y son la segunda causa más frecuente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de las infecciones del sitio quirúrgico, en particular cuando se ha implantado un dispositivo protésico u otro material extraño. Las infecciones son frecuentemente indolentes, con pocas manifestaciones de fiebre o signos sistémicos de infección, pero también pueden ser agudas y potencialmente mortales, como en el caso de la endocarditis sobre válvula protésica. Los estafilococos coagulasa-negativos son hábiles productores de biocapa; en consecuencia, el desbridamiento y la retirada del dispositivo protésico infectado o del cuerpo extraño son de extrema importancia. Las infecciones articulares protésicas que se producen más de 1 mes después de la implantación del dispositivo se tratan mejor mediante retirada de la prótesis y reimplantación con técnica en una o dos etapas. El tratamiento antimicrobiano de estas infecciones es similar al de *S. aureus,* excepto en que la diseminación sanguínea se produce rara vez, por lo que la atención se centra principalmente en el control del origen de la infección.

Dado que los estafilococos coagulasa-negativos son flora normal de la piel, son los contaminantes más frecuentes de los hemocultivos. En aproximadamente el 75% de los casos, cuando el hemocultivo es positivo a estafilococos coagulasa-negativos, refleja más bien una contaminación que una infección. Decidir si un cultivo positivo representa una contaminación o una verdadera infección puede ser problemático. Un único hemocultivo o varios hemocultivos positivos en los que haya más de una cepa, muy probablemente representan una contaminación. El tiempo hasta la positivización del hemocultivo, los hemocultivos cuantitativos y la presencia de cultivos positivos múltiples pueden ser de utilidad para determinar si un hemocultivo positivo representa una verdadera infección. El aislamiento de estafilococos coagulasa-negativos a partir de la sangre de un paciente con una válvula protésica, marcapasos intravenosos o injerto vascular puede ser especialmente problemático porque estos pacientes tienen un gran riesgo de verdadera infección. A menos que el paciente esté hemodinámicamente inestable o gravemente enfermo, es aconsejable retirar los antibióticos hasta que se obtengan muestras para cultivos adicionales para documentar la presencia de una bacteriemia verdadera. El aislamiento de estafilococos coagulasa-negativos de cultivos de tejidos profundos, hueso, dispositivos protésicos o de otros sitios normalmente estériles, en especial si hay múltiples cultivos positivos, sugiere con fuerza infección verdadera.

A diferencia de otros estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus lugdunensis* es patógeno y produce infecciones en ausencia de cuerpos extraños y en huéspedes por lo demás normales con infecciones clínicamente similares a la inducida por *S. aureus,* como endocarditis de válvula protésica o nativa, bacteriemia, infección cutánea y de los tejidos blandos, artritis séptica, infección articular protésica y osteomielitis. Carece de coagulasa libre, aunque ciertas cepas producen una forma unida a la membrana que puede ser erróneamente clasificada como *S. aureus. S. lugdunensis* no contiene proteína A y es positivo para ornitina descarboxilasa y pirrolidonil arilamidasa, lo que lo distingue de *S. aureus. S. lugdunensis* es sensible a la mayoría de los antibióticos, incluida la penicilina (en aproximadamente el 75% de los aislados), y la resistencia a nafcilina y oxacilina es inhabitual. El tratamiento es similar al de *S. aureus.*

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wang Y, Zou Y, Xie J, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a systematic review employing meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:107-115.

A2. Fowler Jr, VG, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-665.

A3. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, et al. CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(suppl 4):iv41-iv51.

A4. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, ATTAIN Study Group. et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52:31-40.

A5. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant–related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA*. 1998;279:1537-1541.

A6. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. CDC Prevention Epicenters Program; AHRQ DECIDE Network and Healthcare-Associated Infections Program. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013;368:2255-2265.

A7. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2010;362:9-17.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

289

INFECCIONES CAUSADAS POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

LIONEL A. MANDELL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término *neumonía neumocócica* hace referencia a la infección por *Streptococcus pneumoniae* del parénquima pulmonar y de las estructuras relacionadas. Se estima que se registran 5 millones de casos anuales en el mundo y la neumonía extrahospitalaria (NEH) de cualquier etiología es la causa más común de muerte por infección en EE. UU. y Europa.[1]

Organismo patógeno

S. pneumoniae es un coco grampositivo que crece de forma típica en parejas o cadenas cortas. El examen minucioso de las formas diplocócicas demuestra sus extremos terminados ligeramente en punta, lo que les confiere su aspecto en «forma lanceolada». Es un anaerobio facultativo que crece mejor en las placas de agar sangre en una atmósfera ambiental con un 5% de dióxido de carbono. Las colonias están típicamente rodeadas por una zona verdosa de hemólisis, consecuencia de la degradación de la hemoglobina por una toxina neumocócica. El organismo puede distinguirse de otros estreptococos por su sensibilidad a la etilhidrocupreína (optoquina) y por su solubilidad en bilis.

La superficie del neumococo consta de una cápsula y una pared celular. La cápsula, que ayuda a impedir la fagocitosis, está compuesta por polisacáridos que definen al menos los 92 serotipos neumocócicos diferentes. La pared celular es una estructura dinámica compuesta por más de una docena de glucopéptidos distintos.

EPIDEMIOLOGÍA

El neumococo es una de las causas más comunes de la NEH y puede causar neumonía de adquisición hospitalaria y neumonía asociada a la atención sanitaria.[2] Se ha llegado a la falsa impresión de que *S. pneumoniae* es infrecuente debido a que al menos un tercio de los pacientes con NEH son incapaces de producir un esputo y, aun cuando lo producen, con frecuencia producen una muestra inadecuada. Además, si el paciente ha tomado recientemente tan solo una dosis de un fármaco al que el neumococo sea sensible, puede que el microorganismo no se aísle.

El nicho ecológico del neumococo es la nasofaringe y hasta el 80% de los lactantes y el 20% de los adultos sanos pueden estar colonizados. Las cepas colonizadoras e invasivas de neumococos han desarrollado mecanismos adaptativos que les permiten eludir las respuestas del huésped. Se ha descrito la colonización simultánea con más de un tipo capsular. La posible transferencia genética horizontal expande el acervo genético de los colonizadores, potenciando sus capacidades adaptativas y sus propiedades de virulencia. La colonización asintomática es una experiencia inmunizante, porque se puede demostrar la presencia de anticuerpos anticapsulares homólogos en los individuos después de la colonización con un serotipo específico.

Un serotipo particular puede colonizar la nasofaringe durante períodos variables, pero la duración media en los lactantes es de 7 semanas. Las tasas de portadores son más elevadas durante el final del otoño, invierno y al comienzo de la primavera. Aunque cada uno de los 92 serotipos es potencialmente patógeno, los que se encuentran con mayor frecuencia son los tipos 3, 4, 6, 7, 9, 12, 14, 18, 19 y 23.

La transmisión de persona a persona es la consecuencia de un contacto próximo interpersonal. Aunque la neumonía neumocócica es típicamente una enfermedad esporádica, pueden producirse epidemias en lugares de hacinamiento tales como guarderías, cuarteles, residencias de ancianos y prisiones.

La incidencia de la neumonía neumocócica es aproximadamente de 18 casos por cada 100.000 personas por año. En las personas de 5 años o menores y en las de 75 años o mayores, las tasas son aproximadamente de 23 y 35,8 por cada 100.000 personas, respectivamente. La incidencia de la bacteriemia neumocócica es aproximadamente de 7,5 por cada 100.000 personas por año y aumenta con la edad; el índice de letalidad es del 21%.

Los factores de riesgo para la neumonía neumocócica incluyen demencia, trastornos convulsivos, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedad respiratoria viral previa, alcoholismo, desnutrición, diabetes, cirrosis e insuficiencia renal.

Ciertos grupos étnicos como los indios estadounidenses, en particular los indios de Alaska y los aborígenes de Australia, parecen ser particularmente sensibles a la

booksmedicos.org

de las infecciones del sitio quirúrgico, en particular cuando se ha implantado un dispositivo protésico u otro material extraño. Las infecciones son frecuentemente indolentes, con pocas manifestaciones de fiebre o signos sistémicos de infección, pero también pueden ser agudas y potencialmente mortales, como en el caso de la endocarditis sobre válvula protésica. Los estafilococos coagulasa-negativos son hábiles productores de biocapa; en consecuencia, el desbridamiento y la retirada del dispositivo protésico infectado o del cuerpo extraño son de extrema importancia. Las infecciones articulares protésicas que se producen más de 1 mes después de la implantación del dispositivo se tratan mejor mediante retirada de la prótesis y reimplantación con técnica en una o dos etapas. El tratamiento antimicrobiano de estas infecciones es similar al de *S. aureus,* excepto en que la diseminación sanguínea se produce rara vez, por lo que la atención se centra principalmente en el control del origen de la infección.

Dado que los estafilococos coagulasa-negativos son flora normal de la piel, son los contaminantes más frecuentes de los hemocultivos. En aproximadamente el 75% de los casos, cuando el hemocultivo es positivo a estafilococos coagulasa-negativos, refleja más bien una contaminación que una infección. Decidir si un cultivo positivo representa una contaminación o una verdadera infección puede ser problemático. Un único hemocultivo o varios hemocultivos positivos en los que haya más de una cepa, muy probablemente representan una contaminación. El tiempo hasta la positivización del hemocultivo, los hemocultivos cuantitativos y la presencia de cultivos positivos múltiples pueden ser de utilidad para determinar si un hemocultivo positivo representa una verdadera infección. El aislamiento de estafilococos coagulasa-negativos a partir de la sangre de un paciente con una válvula protésica, marcapasos intravenosos o injerto vascular puede ser especialmente problemático porque estos pacientes tienen un gran riesgo de verdadera infección. A menos que el paciente esté hemodinámicamente inestable o gravemente enfermo, es aconsejable retirar los antibióticos hasta que se obtengan muestras para cultivos adicionales para documentar la presencia de una bacteriemia verdadera. El aislamiento de estafilococos coagulasa-negativos de cultivos de tejidos profundos, hueso, dispositivos protésicos o de otros sitios normalmente estériles, en especial si hay múltiples cultivos positivos, sugiere con fuerza infección verdadera.

A diferencia de otros estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus lugdunensis* es patógeno y produce infecciones en ausencia de cuerpos extraños y en huéspedes por lo demás normales con infecciones clínicamente similares a la inducida por *S. aureus,* como endocarditis de válvula protésica o nativa, bacteriemia, infección cutánea y de los tejidos blandos, artritis séptica, infección articular protésica y osteomielitis. Carece de coagulasa libre, aunque ciertas cepas producen una forma unida a la membrana que puede ser erróneamente clasificada como *S. aureus. S. lugdunensis* no contiene proteína A y es positivo para ornitina descarboxilasa y pirrolidonil arilamidasa, lo que lo distingue de *S. aureus. S. lugdunensis* es sensible a la mayoría de los antibióticos, incluida la penicilina (en aproximadamente el 75% de los aislados), y la resistencia a nafcilina y oxacilina es inhabitual. El tratamiento es similar al de *S. aureus.*

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wang Y, Zou Y, Xie J, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a systematic review employing meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:107-115.

A2. Fowler Jr, VG, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-665.

A3. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, et al. CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(suppl 4):iv41-iv51.

A4. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, ATTAIN Study Group. et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52:31-40.

A5. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant–related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA*. 1998;279:1537-1541.

A6. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. CDC Prevention Epicenters Program; AHRQ DECIDE Network and Healthcare-Associated Infections Program. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013;368:2255-2265.

A7. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2010;362:9-17.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

289

INFECCIONES CAUSADAS POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

LIONEL A. MANDELL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término *neumonía neumocócica* hace referencia a la infección por *Streptococcus pneumoniae* del parénquima pulmonar y de las estructuras relacionadas. Se estima que se registran 5 millones de casos anuales en el mundo y la neumonía extrahospitalaria (NEH) de cualquier etiología es la causa más común de muerte por infección en EE. UU. y Europa.[1]

Organismo patógeno

S. pneumoniae es un coco grampositivo que crece de forma típica en parejas o cadenas cortas. El examen minucioso de las formas diplocócicas demuestra sus extremos terminados ligeramente en punta, lo que les confiere su aspecto en «forma lanceolada». Es un anaerobio facultativo que crece mejor en las placas de agar sangre en una atmósfera ambiental con un 5% de dióxido de carbono. Las colonias están típicamente rodeadas por una zona verdosa de hemólisis, consecuencia de la degradación de la hemoglobina por una toxina neumocócica. El organismo puede distinguirse de otros estreptococos por su sensibilidad a la etilhidrocupreína (optoquina) y por su solubilidad en bilis.

La superficie del neumococo consta de una cápsula y una pared celular. La cápsula, que ayuda a impedir la fagocitosis, está compuesta por polisacáridos que definen al menos los 92 serotipos neumocócicos diferentes. La pared celular es una estructura dinámica compuesta por más de una docena de glucopéptidos distintos.

EPIDEMIOLOGÍA

El neumococo es una de las causas más comunes de la NEH y puede causar neumonía de adquisición hospitalaria y neumonía asociada a la atención sanitaria.[2] Se ha llegado a la falsa impresión de que *S. pneumoniae* es infrecuente debido a que al menos un tercio de los pacientes con NEH son incapaces de producir un esputo y, aun cuando lo producen, con frecuencia producen una muestra inadecuada. Además, si el paciente ha tomado recientemente tan solo una dosis de un fármaco al que el neumococo sea sensible, puede que el microorganismo no se aísle.

El nicho ecológico del neumococo es la nasofaringe y hasta el 80% de los lactantes y el 20% de los adultos sanos pueden estar colonizados. Las cepas colonizadoras e invasivas de neumococos han desarrollado mecanismos adaptativos que les permiten eludir las respuestas del huésped. Se ha descrito la colonización simultánea con más de un tipo capsular. La posible transferencia genética horizontal expande el acervo genético de los colonizadores, potenciando sus capacidades adaptativas y sus propiedades de virulencia. La colonización asintomática es una experiencia inmunizante, porque se puede demostrar la presencia de anticuerpos anticapsulares homólogos en los individuos después de la colonización con un serotipo específico.

Un serotipo particular puede colonizar la nasofaringe durante períodos variables, pero la duración media en los lactantes es de 7 semanas. Las tasas de portadores son más elevadas durante el final del otoño, invierno y al comienzo de la primavera. Aunque cada uno de los 92 serotipos es potencialmente patógeno, los que se encuentran con mayor frecuencia son los tipos 3, 4, 6, 7, 9, 12, 14, 18, 19 y 23.

La transmisión de persona a persona es la consecuencia de un contacto próximo interpersonal. Aunque la neumonía neumocócica es típicamente una enfermedad esporádica, pueden producirse epidemias en lugares de hacinamiento tales como guarderías, cuarteles, residencias de ancianos y prisiones.

La incidencia de la neumonía neumocócica es aproximadamente de 18 casos por cada 100.000 personas por año. En las personas de 5 años o menores y en las de 75 años o mayores, las tasas son aproximadamente de 23 y 35,8 por cada 100.000 personas, respectivamente. La incidencia de la bacteriemia neumocócica es aproximadamente de 7,5 por cada 100.000 personas por año y aumenta con la edad; el índice de letalidad es del 21%.

Los factores de riesgo para la neumonía neumocócica incluyen demencia, trastornos convulsivos, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedad respiratoria viral previa, alcoholismo, desnutrición, diabetes, cirrosis e insuficiencia renal.

Ciertos grupos étnicos como los indios estadounidenses, en particular los indios de Alaska y los aborígenes de Australia, parecen ser particularmente sensibles a la

booksmedicos.org

infección neumocócica invasiva. Cualquier individuo que tenga un defecto en la síntesis de inmunoglobulina G (IgG) (cap. 250) o en la función fagocítica (cap. 169) o que haya sufrido esplenectomía, presenta también un mayor riesgo de infección neumocócica invasiva.

BIOPATOLOGÍA

La neumonía es el resultado de la interrupción de la interacción entre el colonizador y el huésped, así como de factores de virulencia neumocócica que influyen en la colonización y la invasión. En la neumonía neumocócica, el microorganismo en primer lugar coloniza la nasofaringe. Durante el sueño profundo, incluso en los individuos normales, se produce la aspiración de pequeñas cantidades del contenido orofaríngeo, pero si el material orofaríngeo incluye serotipos neumocócicos asociados con la infección invasiva y si los mecanismos normales de depuración fallan, los colonizadores pueden convertirse en patógenos. El hecho de que un determinado neumococo cause o no infección activa se relaciona con diversos factores de virulencia, que eluden o mitigan las defensas del huésped y favorecen el ataque a sus células. Entre ellos se cuentan polisacáridos capsulares, que evitan la opsonofagocitosis; exoglucosidasas, que facilitan el acceso a receptores celulares y proteínas de unión a colina; y lipoproteínas de unión a iones metálicos divalentes, que actúan como adhesinas. Las autolisinas inducen lisis de células del huésped y neumolisina, y las proteínas de unión a colina favorecen el acceso del patógeno al sistema vascular, con potencial de bacteriemia e infección metastásica.[3] El riesgo de infección aumenta por cualquier proceso o trastorno que exponga el huésped al patógeno, que permita a las secreciones orofaríngeas eludir los mecanismos de limpieza de las vías respiratorias superiores o que interfiera en la capacidad del huésped para fagocitar y destruir los neumococos (tabla 289-1).

Parece que los neumococos aspirados, si no han sido eliminados por los mecanismos defensivos normales, se adhieren a las células de tipo II del alvéolo. La unión a las células en reposo está mediada por dos clases de glucoconjugados, mientras que los mediadores inflamatorios locales aumentan los receptores de la célula huésped, tales como el factor activador de plaquetas (FAP), y proporcionan un punto de unión a las bacterias. Esta interacción entre el receptor FAP y el patógeno parece ser un paso importante en la internalización de las bacterias por medio de una vacuola endocítica y puede facilitar la invasión. La expresión de pilosidades por ciertas cepas neumocócicas facilita la unión a células epiteliales e induce una respuesta inflamatoria dependiente del factor de necrosis tumoral (TNF) más vigorosa, potencial causa de ulterior daño tisular.

En el pulmón, los neumococos son capaces de activar el complemento y estimular la respuesta de citocinas. Inicialmente, los alvéolos se llenan con exudado líquido (fig. 289-1), que permite la extensión de la infección a los alvéolos adyacentes no infectados. En los pulmones sanos, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) constituyen menos del 1-2% de las células alveolares y normalmente residen en las áreas intersticiales del pulmón y en los capilares adyacentes. El reclutamiento de los PMN al interior de los alvéolos depende de la generación de los quimioatrayentes necesarios para la migración dirigida de los neutrófilos.

En último término, los signos y síntomas de la enfermedad se deben tanto a los propios patógenos como a la respuesta del organismo frente a ellos. La citotoxina bacteriana neumolisina y los diversos componentes de la pared celular neumocócica son capaces de inducir una variedad de efectos que inician y después aumentan la respuesta inflamatoria, con lo que se producen de este modo los diversos signos y síntomas de la neumonía.

Los efectos de la infección neumocócica se manifiestan finalmente como cambios en la mecánica pulmonar secundarios a las reducciones en los volúmenes pulmonares y en la distensibilidad pulmonar, así como problemas del intercambio gaseoso como consecuencia de la derivación intrapulmonar y la posterior hipoxemia arterial. Si son lo suficientemente intensos puede producirse la muerte.

Resistencia a los antibióticos

La expresión fenotípica de la resistencia a los antibióticos corresponde a las alteraciones genéticas resultantes, ya sea de la adquisición horizontal de información genética extraña o de mutaciones en el genoma microbiano. El efecto de la resistencia antibiótica documentada *in vitro* no es tan claro como se podría imaginar y no hay relación directa entre resistencia y resultados clínicos.

En *S. pneumoniae,* la resistencia puede adquirirse por incorporación directa de ADN y remodelación a partir de bacterias comensales orales estrechamente relacionadas por el proceso de transformación natural. La resistencia neumocócica a β-lactámicos como la penicilina se debe únicamente a la presencia de proteínas fijadoras de penicilina de baja afinidad (PBP). El aumento de la concentración de β-lactámicos suele superar tal resistencia. La revisión de los valores críticos de resistencia en aislados no meníngeos ha determinado una prevalencia de la resistencia a penicilina menor de la notificada anteriormente.[4] Las propias PBP son enzimas *trans* y carboxipeptidasas que están implicadas en la síntesis de la pared bacteriana y representan los principales puntos de acción de las penicilinas y de otros fármacos β-lactámicos.

En contraste, la resistencia a los macrólidos puede producirse por múltiples mecanismos como son la modificación del sitio diana o una bomba de expulsión. La modificación del sitio diana está causada por una metilasa ribosómica codificada por el gen *ermB*. Un cambio en el ARN 23S recombinante mediado por este gen puede llevar a la resistencia a los antibióticos del tipo de los macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B (fenotipo MLS_B). El mecanismo de expulsión está codificado por el gen *mefA*, que da lugar a un fenotipo M. El primero se asocia típicamente con resistencia de alto nivel, con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de 64 µg/ml o más altas, mientras que el último está generalmente asociado con resistencia de bajo nivel, con unas CMI de 1 a 32 µg/ml. Estos dos mecanismos dan cuenta de aproximadamente el 45 y el 55%, respectivamente, de los aislados resistentes. La diseminación clonal es importante para la extensión de la resistencia a macrólidos. Se han encontrado algunos aislados neumocócicos con ambos genes, *erm* y *mef,* pero se desconoce la significación exacta de tal hallazgo.

La resistencia a las fluoroquinolonas puede estar mediada por cambios en uno o ambos sitios diana (topoisomerasa II y IV) de los neumococos, que suelen ser la consecuencia de mutaciones en los genes *gyrA* y *parC,* respectivamente. La resistencia de bajo nivel puede ser consecuencia de cambios en un sitio, mientras que la de alto nivel se asocia a mutaciones duales. Una bomba de expulsión también puede desempeñar algún papel. También es preocupante el creciente aumento de la incidencia de aislados resistentes a múltiples fármacos.

TABLA 289-1 FACTORES PREDISPONENTES DE NEUMONÍA ESTREPTOCÓCICA

AUMENTO DE LA EXPOSICIÓN A *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*
Prisiones
Barracones militares
Guarderías
Albergues para mendigos
DISMINUCIÓN DE LAS DEFENSAS DEL HUÉSPED
Deficiencia del complemento
Deficiencia de anticuerpos
Asplenia funcional o anatómica
Disminución en el número o función de los fagocitos
ENTIDADES NOSOLÓGICAS ESPECÍFICAS
Mieloma múltiple
Linfoma
Leucemia linfocítica crónica
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
PROBLEMAS RESPIRATORIOS Y PULMONARES
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Tabaquismo
Alergias
Infección viral previa

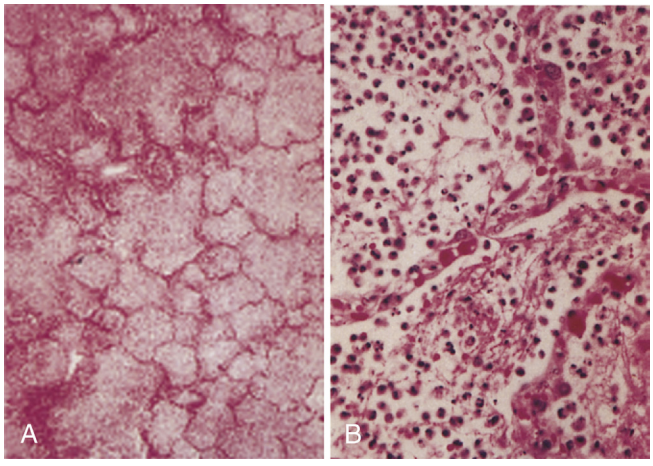

FIGURA 289-1. Neumonía. A. Tinción de hematoxilina-eosina (H-E) a bajo aumento (×100) de una sección de tejido del lóbulo inferior izquierdo del pulmón. Obsérvense las paredes alveolares intactas y los alvéolos repletos de edema y exudados celulares turbios. **B.** Mayor aumento (×500) de la misma sección teñida con H-E mostrada en **A.** Obsérvense el gran infiltrado de células polimorfonucleares y las paredes alveolares intactas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de la neumonía neumocócica dependen de factores tales como el estado de inmunocompetencia o inmunodepresión del paciente, gravedad de la enfermedad y de si el paciente ha tomado antibióticos. La temperatura puede variar desde 38 hasta más de 39,5 °C, puede ir acompañada de escalofríos moderados e intensos y suele asociarse con una respuesta taquicárdica. Con frecuencia, los pacientes tienen tos, típicamente productora de un esputo purulento y en ocasiones teñido con sangre y hasta el 46% de los pacientes refieren dolor torácico. Aproximadamente el 20% tienen síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos o diarrea. En personas de edad avanzada, los síntomas y signos pueden ser más sutiles. Por ejemplo, los pacientes ancianos pueden presentar confusión como signo predominante.

En la exploración, el paciente con frecuencia está apático y puede estar cianótico. La frecuencia respiratoria está aumentada; si el dolor pleurítico es acusado, el paciente puede sujetar con la mano el lado afectado. Mientras que la matidez a la percusión sobre un segmento pulmonar sugiere consolidación, una percusión mate se asocia típicamente con un derrame pleural. Los sonidos respiratorios pueden ser «distantes» si hay un derrame que lo cubre, pero son de naturaleza bronquial si el pulmón subyacente está consolidado. Pueden oírse estertores. Si el paciente tiene pleuresía sin mucho líquido pleural puede escucharse un roce pleural.

Ningún aspecto radiográfico es característico de la neumonía neumocócica (cap. 97). Sin embargo, de forma típica, la afectación se limita a uno o más segmentos en un solo lóbulo. La afectación es unilateral aproximadamente en el 80% de las veces y es infrecuente la presencia de cavitación o absceso pulmonar. En pacientes con neumonía neumocócica se observaron cambios necrosantes pulmonares en el 6,6% de los casos de un extenso estudio, aunque a menudo fueron pasados por alto en la evaluación inicial de radiografías o tomografías computarizadas (TC) de tórax. El 45% de los pacientes presentan un derrame pleural asociado, pero solo el 15% tienen un derrame de suficiente tamaño como para requerir el drenaje (> 10 mm en las placas de decúbito lateral). También puede estar presente una pericarditis purulenta (cap. 77).

Los pacientes con consolidación lobular tienen una mayor probabilidad de ser bacteriémicos, pero no hay diferencias claramente significativas en las manifestaciones radiológicas de la neumonía neumocócica bacteriémica y abacteriémica. La neumonía neumocócica bacteriémica puede diseminarse a sitios distantes y causar meningitis (cap. 412), endocarditis (cap. 76) o artritis séptica (cap. 272).

En la sepsis, síndrome séptico o shock séptico (cap. 108), el paciente puede estar hipotenso y los hallazgos de insuficiencia orgánica pueden variar en dependencia con el órgano diana afectado. Por ejemplo, oliguria, anuria y acidosis sugieren insuficiencia renal; los trastornos miocárdicos sugieren insuficiencia cardíaca; y la ictericia es indicativa de insuficiencia hepática. La activación sistémica de la coagulación, junto con el consumo de proteínas de la coagulación, puede tener como consecuencias hemorragia y coagulación simultáneas (cap. 175). En algunos casos pueden verse gangrena periférica y púrpura fulminante.

DIAGNÓSTICO

En la mitad o más de los pacientes con NEH no se encuentra un agente etiológico específico, a pesar de las pruebas exhaustivas. Los antecedentes médicos, la exploración física, la radiografía de tórax, la tinción de Gram del esputo y los cultivos de sangre y esputo son poco sensibles y carecen de especificidad, mientras que los métodos más invasivos (p. ej., la aspiración endotraqueal, las técnicas broncoscópicas, la aspiración del líquido pleural y la biopsia pulmonar) requieren experiencia especial y rara vez están indicados. Como regla general, en los pacientes ambulatorios con NEH, las pruebas diagnósticas de rutina para identificar un patógeno son opcionales, pero en los pacientes hospitalizados se recomiendan pruebas más amplias (tabla 289-2).[5]

Básicamente, el diagnóstico debe fundarse en las características clínicas sugerentes y en la radiografía de tórax con o sin datos microbiológicos de corroboración. Dado que *S. pneumoniae* es el agente etiológico más frecuente de la NEH, virtualmente cualquier régimen de tratamiento recomendado debe proporcionar una cobertura adecuada, por lo que la documentación de su presencia tiene poco o ningún efecto en el desenlace clínico final. Sin embargo, desde el punto de vista de la epidemiología y de la sensibilidad antimicrobiana, es deseable la identificación del patógeno.

TABLA 289-2 INDICACIONES PARA PRUEBAS DIAGNÓSTICAS MÁS EXTENSAS EN LA NEUMONÍA EXTRAHOSPITALARIA

Ingreso en unidad de cuidados intensivos por neumonía extrahospitalaria
Fracaso del tratamiento ambulatorio
Aparición de cavidades radiográficas en la evaluación inicial
Infección que cursa con neutropenia
Alcoholismo
Hepatopatía crónica grave
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave
Asplenia (anatómica o funcional)
Viaje reciente (en las 2 semanas anteriores)
Pruebas rápidas de antigenuria positivas a *Legionella* spp. o neumococo
Derrame pleural

La tinción de Gram del esputo es un procedimiento relativamente simple y barato para documentar la presencia de ciertos patógenos. La idoneidad de la muestra se basa en el número relativo de neutrófilos y de células epiteliales escamosas (CEE). Debe haber al menos 25 neutrófilos y menos de 10 CEE por campo de bajo aumento (×100 aumentos). La sensibilidad de la tinción de Gram del esputo para *S. pneumoniae* es del 55%, mientras que la especificidad es superior al 80%. Desafortunadamente, cerca del 30% del global de los pacientes son incapaces de producir una muestra de esputo adecuada. En los pacientes de edad avanzada estas cifras alcanzan casi el 70%. De forma global, solo el 28%, como mucho, de las muestras de esputo son de buena calidad. Los cultivos de esputo no son ni sensibles ni específicos, sobre todo cuando se trata de patógenos de cultivo relativamente difícil, como *S. pneumoniae*.

En la NEH, los hemocultivos son positivos en solo el 5 al 14% de los pacientes. Si los pacientes han recibido una dosis previa de antibiótico, los resultados de los cultivos son aún menos útiles. Como consecuencia, la tinción de Gram del esputo, el cultivo del esputo y los hemocultivos se recomiendan en general solo en pacientes con indicaciones clínicas seleccionadas (v. tabla 289-2). En los pacientes con NEH grave, una muestra de esputo expectorado debe sustituirse por una muestra de aspirado endotraqueal si el paciente está intubado.

El neumococo puede detectarse también por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pero esta técnica no se realiza de forma rutinaria y actualmente no hay evidencias de que esta prueba modifique los resultados clínicos.[A1] Sin embargo, un aumento en la carga bacteriana neumocócica demostrada por PCR en tiempo real se asocia con un mayor riesgo de shock séptico, necesidad de ventilación mecánica y muerte, lo que sugiere que dicha prueba puede ser de utilidad para identificar a los pacientes idóneos para ser atendidos en unidades de cuidados intensivos.[6] Se puede detectar en orina el polisacárido capsular neumocócico, y este enfoque puede en ocasiones ser de ayuda para el diagnóstico después de que se haya comenzado el tratamiento antibiótico. La sensibilidad global de la prueba de antigenuria neumocócica es inferior al 80%, pero puede alcanzar el 90% o más en los pacientes con bacteriemia neumocócica y en los que tienen un alto riesgo de neumonía. La especificidad en los pacientes adultos con NEH puede superar el 95%. No es útil la detección de anticuerpos frente al polisacárido neumocócico.

Entre los nuevos métodos que ayudan a diagnosticar la neumonía neumocócica se cuentan la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), para detectar ADN neumocócico en sangre, y el uso de biomarcadores del huésped, como proteína C reactiva (CRP) y procalcitonina (PCT).[7] Se trata de reactivos de fase aguda que aumentan en presencia de respuesta inflamatoria, particularmente a patógenos bacterianos. La CRP ayuda a identificar el agravamiento de la enfermedad y la PCT contribuye a establecer la necesidad de tratamiento antibacteriano.

PREVENCIÓN

Se dispone de dos vacunas neumocócicas, cada una con sus ventajas e inconvenientes.[8]

Vacuna polisacárida

La vacuna polisacárida contiene 25 µg de cada uno de los 23 polisacáridos capsulares que dan cuenta del 90% de las infecciones invasivas (cap. 18). Las vacunas polisacáridas estimulan las respuestas de las células B, lo que da lugar, por tanto, a la producción de anticuerpos específicos de tipo, que aumentan la ingestión y destrucción de los patógenos por los fagocitos. Los antígenos, sin embargo, son independientes de las células T y por tanto no producen una inmunidad duradera. Se ha dispuesto de dos tipos de vacuna polisacárida: Pneumovax® y Pnu-Imune®.

La eficacia de la vacuna polisacárida oscila entre el 56 y el 81%. Los datos indican que es eficaz en la prevención de neumonías, tanto neumocócicas como por cualquier otra causa.[A2] Un ensayo aleatorizado demostró que la patogenicidad de la vacuna polisacárida 23-valente es comparable a la de la conjugada neumocócica heptavalente (v. más adelante) en pacientes ancianos hospitalizados y debilitados.[A3] No es eficaz en los pacientes inmunodeprimidos, como los que padecen anemia drepanocítica, insuficiencia renal crónica, deficiencia de inmunoglobulinas, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, leucemia y mieloma múltiple. Se recomienda la vacuna en: 1) personas de 65 años o mayores; 2) personas de 2 a 64 años con enfermedades crónicas como, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica (no asma), diabetes mellitus, alcoholismo, hepatopatía crónica, o fuga de líquido cefalorraquídeo; 3) personas de 2 a 64 años con asplenia funcional o anatómica, y 4) personas de 2 a 64 años que habitan en ambientes o ámbitos sociales especiales (indios de Alaska, ciertas poblaciones de indios americanos, residentes de centros asistenciales para crónicos).

Aunque la eficacia de la vacuna es menor en estos subgrupos, deben ser también inmunizados los siguientes pacientes inmunodeprimidos de 2 años o mayores: 1) personas con infección por el VIH, leucemia, linfoma o enfermedad de Hodgkin, y 2) los que padecen mieloma múltiple, neoplasia maligna generalizada, insuficiencia

booksmedicos.org

renal crónica, síndrome nefrótico o trasplantes de órgano o de médula ósea e individuos en tratamiento con quimioterapia inmunodepresora, incluidos los esteroides.

La ausencia de una respuesta anamnésica con las vacunas polisacáridas significa que las concentraciones de anticuerpos disminuyen con el tiempo y se requiere la revacunación. Aunque el tiempo exacto no está claro, la mayoría de los expertos sugiere revacunar a los 5 años. En las personas inmunocompetentes de 65 años o mayores, se sugiere una segunda dosis si se administró al paciente la primera vacuna 5 años antes con una edad inferior a los 65 años. En las personas de 2 a 64 años con asplenia, se recomienda una única revacunación 5 años después de la dosis inicial si el paciente es mayor de 10 años. Sin embargo, si el paciente es menor de 10 años debe administrarse la revacunación 3 años después de la primera dosis. En los pacientes inmunodeprimidos debe administrarse la revacunación 5 años después de la primera dosis si el paciente es mayor de 10 años y 3 años después de la primera dosis si el paciente es menor de 10 años.

Vacuna conjugada

Esta vacuna contiene polisacárido capsular de 13 de los patógenos neumocócicos que con mayor frecuencia afectan a niños, vinculados a una proteína inmunógena y que producen antígenos dependientes de linfocitos T, lo que genera memoria inmunológica a largo plazo. Una vacuna heptavalente resultó eficaz en la reducción de la prevalencia de neumococos resistentes a antimicrobianos y de la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva, tanto en niños como en adultos, generando sustitución por serotipos que no están en la vacuna tales como 19A y 35B. Como consecuencia, en 2010 la Food and Drug Administration estadounidense aprobó una nueva vacuna conjugada neumocócica tridecavalente para sustituir a la heptavalente. Los datos globales demuestran una respuesta de anticuerpos superior en adultos que recibieron vacuna conjugada tridecavalente, en comparación con los que recibieron la polisacárida, con independencia de que hubieran recibido esta última anteriormente.[9] Esta vacuna se recomienda para niños, ancianos y jóvenes inmunodeprimidos.[10]

TRATAMIENTO

Tto

Se han desarrollado diversos esquemas de predicción para determinar las pautas de atención apropiadas. Ello, junto con una antibioterapia óptima y las medidas de soporte correspondientes, ayuda a optimizar la consecución de un pronóstico favorable.[11]

Se suele utilizar un tratamiento empírico dirigido frente a la NEH. Sin embargo, si puede demostrarse la infección neumocócica, el tratamiento antibiótico puede ser dirigido frente a este patógeno específico.

Regímenes de tratamiento

Tratamiento dirigido frente a *S. pneumoniae* conocido

S. pneumoniae puede tratarse con diversos antimicrobianos, que incluyen varios β-lactámicos, macrólidos y fluoroquinolonas seleccionadas (tabla 289-3). Se ha descrito resistencia frente a la práctica totalidad de estos agentes, y la prevalencia de los serotipos resistentes ha aumentado desde la introducción de la vacuna conjugada tridecavalente.[12] En relación con las infecciones no meníngeas, tales como la neumonía, la sensibilidad viene definida en la actualidad por una CMI a la penicilina de 2 µg/ml o menor, intermedia como una CMI de 4 µg/ml y resistente como una CMI mayor de 8 µg/ml. En algunos países se han observado patógenos resistentes a múltiples fármacos, que muestran resistencia a tres o más agentes antimicrobianos con diferentes mecanismos de acción. Los factores de riesgo para la infección neumocócica resistente a fármacos incluyen el tratamiento antimicrobiano reciente, edad inferior a los 2 años o superior a los 65 años, asistencia a guardería, hospitalización reciente e infección por el VIH.

Si una tinción de Gram de un esputo de buena calidad muestra láminas de PMN con diplococos grampositivos lanceolados como organismo único, si el paciente no tiene factores de riesgo de infección por *S. pneumoniae* resistente y si el paciente no vive en un área endémica de *S. pneumoniae* resistente a penicilina, es razonable comenzar el tratamiento con penicilina G, 2,4 millones de unidades/día. En los pacientes ambulatorios se suele dar tratamiento oral en forma de amoxicilina, 500 mg por vía oral tres veces al día. En las infecciones por *S. pneumoniae* con CMI a penicilina de hasta 1 µg/ml, la penicilina sigue siendo un agente apropiado. En las cepas con CMI a penicilina de 2 a 4 µg/ml, los datos en relación con su eficacia son conflictivos, y sería mejor dar dosis más altas. Si el paciente es alérgico a la penicilina se puede utilizar un macrólido como azitromicina (500 mg el primer día, luego 250 mg/día) o claritromicina (500 mg dos veces al día). La monoterapia con macrólidos no debe emplearse en áreas con alta prevalencia de neumococos resistentes a ellos.

La duración mínima recomendada del tratamiento de la NEH que no es complicada, grave, o asociada con bacteriemia es de 5 días.

En los pacientes hospitalizados por NEH se utilizan generalmente dosis más elevadas de antibióticos parenterales, como penicilina en la gama de 12 millones de unidades (2-3 millones cada 4 h) o ampicilina, 4 g/día (1 g cada 6 h). Las cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona (1-2 g cada 24 h) y cefotaxima (1-2 g cada 8 h) son otras alternativas.

TABLA 289-3 DOSIS DE ANTIMICROBIANOS Y FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN*

ANTIMICROBIANO	DOSIS Y VÍA	FRECUENCIA
MACRÓLIDOS		
Azitromicina	500 mg 1 vez, después 250 mg v.o.	Cada 24 h
Claritromicina	500 mg v.o.	Cada 12 h
Eritromicina	500 mg v.o.	Cada 6 h
TETRACICLINA		
Doxiciclina	100 mg v.o.	Cada 12 h
FLUOROQUINOLONAS		
Moxifloxacino	400 mg v.o. o i.v.	Cada 24 h
Gemifloxacino	320 mg v.o.	Cada 24 h
Levofloxacino	750 mg v.o. o i.v.	Cada 24 h
β-LACTÁMICOS		
Amoxicilina	1 g v.o.	Cada 8 h
Amoxicilina-clavulánico	2 g v.o.	Cada 12 h
Ampicilina-sulbactam	2 g i.v.	Cada 6 h
Cefepima	1-2 g	Cada 12 h
Cefixima	400 mg v.o.	Cada 12 h
Cefotaxima	1-2 g i.v.	Cada 8 h
Ceftriaxona	1-2 g i.v.	Cada 24 h
Cefpodoxima	100-200 mg	Cada 12 h
Cefuroxima	500 mg v.o.	Cada 12 h
Ertapenem	1 g i.v.	Cada 24 h
Imipenem	500 mg i.v.	Cada 6 h
Meropenem	1 g i.v.	Cada 8 h
Piperacilina-tazobactam	3,375 g i.v.	Cada 6 h
OTROS		
Linezolid	600 mg v.o. o i.v.	Cada 12 h
Vancomicina	0,75-1 g i.v.	Cada 12 h

*La duración mínima recomendada para tratar la neumonía extrahospitalaria no complicada, grave o asociada a bacteriemia es de 5 días.
i.v. = intravenoso; v.o. = oral.

Se puede cambiar al paciente a un régimen oral cuando mejoren la tos y la disnea, cuando se normalice el recuento leucocítico y la ingesta oral y la absorción del tubo digestivo sean adecuadas. Los pacientes febriles son tratados frecuentemente fuera del hospital, por lo que no es necesaria la ausencia de fiebre para cambiar a un régimen oral.

Algunos estudios han sugerido que un tratamiento antimicrobiano inicial de combinación para la neumonía neumocócica bacteriémica que incluya un macrólido se asocia con tasas de mortalidad más bajas, posiblemente debido a un efecto inmunomodulador de los macrólidos.

Tratamiento empírico

Se comenta en el capítulo que trata sobre la NEH (cap. 97). El *corpus* de evidencias que avalan los efectos positivos de las directrices sobre resultados en pacientes de NEH resulta convincente, particularmente para quienes requieren hospitalización.[13]

PRONÓSTICO

En un paciente relativamente joven, por lo demás sano, sin comorbilidades y con infección leve a moderada, la elevación de la temperatura y del recuento leucocítico se suele resolver entre los días 2 a 4 y 4, respectivamente. El paciente tiene mejor aspecto y se siente mejor en pocos días, pero es importante considerar que incluso en pacientes menores de 50 años, solamente en el 60% de los casos habrá resolución radiológica al mes. En los pacientes mayores de 50 años o aquellos que padecen infección más grave o EPOC, solo el 25% pueden quedar limpios radiográficamente al mes.

El paciente que no responde o se deteriora después del tratamiento inicial debe ser cuidadosamente revalorado con una revisión detallada de los antecedentes y del curso del tratamiento, además de estudios radiográficos y cultivos apropiados.[14] Si el diagnóstico es incorrecto deben considerarse otras causas infecciosas de neumonía tales como *Haemophilus influenzae* (cap. 300) o los agentes atípicos (cap. 97). Se deben considerar también las enfermedades no infecciosas, como insuficiencia cardíaca (cap. 58), embolia pulmonar (cap. 98), neoplasia pulmonar (cap. 191), lesión por radiación (cap. 20), reacción medicamentosa (cap. 254) y enfermedad pulmonar inflamatoria, por nombrar tan solo algunas. Si el diagnóstico inicial fue correcto, se deben considerar la infección metastásica, el absceso pulmonar (cap. 90) o el empiema y la resistencia farmacológica no sospechada. Posibles explicaciones son,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

especialmente en los pacientes que reciben medicación oral, factores farmacológicos tales como errores en su selección, dosis o vía de administración.

También parece existir mayor riesgo de episodios cardiovasculares tras ciertas infecciones respiratorias, como la neumonía neumocócica. Ello puede atribuirse al incremento del estado inflamatorio y sus efectos sobre las arterias coronarias.[15]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, et al. Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and Streptococcus pneumoniae infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18- to 64-year-olds. *Health Technol Assess*. 2014;18:1-274.

A2. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo control trial. *BMJ*. 2010;340:c1004.

A3. Macintyre CR, Ridda I, Gao Z, et al. A randomized clinical trial of the immunogenicity of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent polysaccharide vaccine in frail, hospitalized elderly. *PLoS ONE*. 2014;9:e94578.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

290

INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS NO NEUMOCÓCICAS Y FIEBRE REUMÁTICA

DONALD E. LOW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ORGANISMOS PATÓGENOS

El género *Streptococcus* comprende varias especies que habitan en una amplia gama de huéspedes, que incluye a los humanos y a los animales domésticos, a los que con frecuencia colonizan como parte de la flora normal y causan infección. Son cocos grampositivos que crecen en cadenas. Los dos métodos más útiles para clasificar los estreptococos son el tipo de reacción hemolítica que muestran en el agar sangre en el que crecen y la reactividad serológica de los antígenos polisacáridos de la pared celular originalmente descrita por Rebecca Lancefield (tabla 290-1). En las placas de agar sangre, los estreptococos pueden causar hemólisis completa (β), incompleta (α) o ninguna (γ). Los estreptococos hemolíticos humanos se pueden clasificar en los grupos A, B, C, F, G y L de Lancefield según los hidratos de carbono que actúan como antígenos de la pared celular y pueden subdividirse en formadores de colonias grandes y colonias pequeñas (< 0,5 mm de diámetro). Se considera que los estreptococos β-hemolíticos de los grupos A y B (SGB) son los principales estreptococos β-hemolíticos patógenos. La especie *Streptococcus dysgalactiae,* subespecie *equisimilis* (SDSE), que forma colonias grandes β-hemolíticas, puede poseer los antígenos de los grupos A, C, G o L de Lancefield. Las cepas β-hemolíticas formadoras de colonias pequeñas con grupos A, C, F o G de Lancefield o sin antígenos de grupo pertenecen al grupo anginosus (o denominado previamente *Streptococcus milleri*). Se considera que los miembros del grupo anginosus (*Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus* y *Streptococcus intermedius*) forman parte del grupo de estreptococos del grupo *viridans* (SGV), la mayoría de los cuales presenta reacciones α-hemolíticas o no hemolíticas.

TABLA 290-1 IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTREPTOCOCOS β-HEMOLÍTICOS

ESPECIE	GRUPO DE LANCEFIELD	TAMAÑO DE LA COLONIA	ORIGEN
S. pyogenes	A	Grande	Humano
S. agalactiae	B	Grande	Humano, bovino
S. dysgalactiae, subespecie *equisimilis*	A, C, G, L	Grande	Humano, animales
S. equi, subespecie *zooepidemicus*	C	Grande	Animales, humano
S. canis	G	Grande	Perro, humano
S. anginosus (grupo)*	A, C, G, F, ninguno	Pequeña	Humano

*Hidrato de carbono antigénico de grupo.

STREPTOCOCCUS PYOGENES (ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A)

De los estreptococos patógenos para el hombre, los de mayor significación clínica son los *Streptococcus pyogenes* (también conocidos como estreptococos del grupo A [SGA]), que contienen el antígeno del grupo A de Lancefield en su superficie celular. El SGA causa principalmente infecciones del tracto respiratorio superior y de la piel. También es responsable de un síndrome parecido al síndrome tóxico, fascitis necrosante y secuelas no supurativas retardadas que incluyen la fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis postestreptocócica (GNPS). El principal factor de virulencia del microorganismo es la proteína M. Esta proteína, un dímero estable, está fijada a la membrana celular y atraviesa y penetra la pared celular. La porción proximal de la molécula está muy conservada entre los SGA, mientras que las porciones distales contienen epítopos específicos de tipo localizados en las puntas que protruyen desde la superficie de la célula. Esta variación en la región distal de las proteínas M proporciona la base para los ampliamente usados esquemas epidemiológicos de tipificación, que emplean métodos serológicos (tipo M) o el análisis de la secuencia de nucleótidos del gen de la proteína M (tipo *emm*). Existen más de 150 genes *emm* y de tipo *emm* distintos reconocidos. Los estudios epidemiológicos han revelado que ciertas manifestaciones de la enfermedad están con frecuencia asociadas con tipos de M particulares, como los tipos M1 y M3, que están asociados con las manifestaciones invasivas más graves, tales como el síndrome del shock tóxico y la fascitis necrosante. Los humanos son el hospedador natural y no existe reservorio animal o ambiental. La faringe y la piel del huésped humano son el principal reservorio del SGA. Este se transmite principalmente de persona a persona ya sea por contacto o por transmisión por gotículas.

EPIDEMIOLOGÍA

Todas las infecciones por SGA tienen la incidencia más alta en los niños menores de 10 años. La prevalencia asintomática es también mayor (15-20%) en niños que en adultos. La edad no es el único factor; las condiciones de hacinamiento en climas templados durante los meses de invierno se asocian también con epidemias de faringitis en escolares, así como en reclutas. El pico de incidencia de la faringitis estreptocócica y del impétigo varía con las estaciones y las localizaciones geográficas. En muchas regiones templadas del mundo, la incidencia de la faringitis alcanza su valor máximo en invierno, mientras que el impétigo, aunque menos común, alcanza su valor máximo durante los meses de verano. En contraste, en relación con muchas poblaciones tropicales, el impétigo es hiperendémico durante todo el año, mientras que la infección faríngea, ya sea faringitis o un estado de portador asintomático, oscila de niveles muy bajos a moderados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones del tracto respiratorio

Faringitis

El estreptococo del grupo A es la principal causa de faringitis y sigue siendo el único agente de este síndrome que requiere diagnóstico etiológico y tratamiento. La carga y el coste económico de la faringitis por SGA son grandes. Se ha estimado que solo en EE. UU. se diagnostican anualmente por los pediatras más de 7 millones de casos de faringitis aguda. *S. pyogenes* es el causante en solo el 15-30% de ellas, pero se prescriben antibióticos en el 55-75% de los casos. Aunque una consecuencia importante de la faringitis por SGA, la fiebre reumática aguda (v. más adelante), es ahora mucho menos frecuente que en el pasado, todavía es un problema considerable en el mundo en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay aproximadamente medio millón de casos de fiebre reumática aguda anualmente en todo el mundo. Atendiendo a la clínica, la presencia de fiebre, exudado amigdalino, adenopatías cervicales anteriores dolorosas a la palpación y ausencia de tos, es muy sugestiva de faringitis estreptocócica (fig. 290-1).

Sin embargo, dado que estos hallazgos son inespecíficos y también se encuentran con frecuencia en casos de origen viral, incluso médicos experimentados pueden diagnosticar con precisión la faringitis estreptocócica a tenor de los hallazgos clínicos en no más del 75% de los casos. El tratamiento de una presunta faringitis por SGA en el momento de la evaluación clínica inicial ejerce solo un modesto efecto en el alivio de los síntomas agudos y quizás en la prevención de las complicaciones supurativas. Sin embargo, el tratamiento antibacteriano puede retrasarse durante varios días y lograr aún el objetivo de prevenir la fiebre reumática y la diseminación de la enfermedad. Se han recomendado estudios prospectivos para comparar la repercusión de diversas estrategias de tratamiento de la faringitis sobre las complicaciones clínicamente relevantes. Un foco de atención particular de las recientes directrices ha sido reducir globalmente el empleo de antibióticos para el tratamiento de la faringitis en niños y adultos con el fin de limitar la resistencia a los antibióticos (tabla 290-2).

booksmedicos.org

especialmente en los pacientes que reciben medicación oral, factores farmacológicos tales como errores en su selección, dosis o vía de administración.

También parece existir mayor riesgo de episodios cardiovasculares tras ciertas infecciones respiratorias, como la neumonía neumocócica. Ello puede atribuirse al incremento del estado inflamatorio y sus efectos sobre las arterias coronarias.[15]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, et al. Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and Streptococcus pneumoniae infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18- to 64-year-olds. *Health Technol Assess*. 2014;18:1-274.

A2. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo control trial. *BMJ*. 2010;340:c1004.

A3. Macintyre CR, Ridda I, Gao Z, et al. A randomized clinical trial of the immunogenicity of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent polysaccharide vaccine in frail, hospitalized elderly. *PLoS ONE*. 2014;9:e94578.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

290

INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS NO NEUMOCÓCICAS Y FIEBRE REUMÁTICA

DONALD E. LOW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ORGANISMOS PATÓGENOS

El género *Streptococcus* comprende varias especies que habitan en una amplia gama de huéspedes, que incluye a los humanos y a los animales domésticos, a los que con frecuencia colonizan como parte de la flora normal y causan infección. Son cocos grampositivos que crecen en cadenas. Los dos métodos más útiles para clasificar los estreptococos son el tipo de reacción hemolítica que muestran en el agar sangre en el que crecen y la reactividad serológica de los antígenos polisacáridos de la pared celular originalmente descrita por Rebecca Lancefield (tabla 290-1). En las placas de agar sangre, los estreptococos pueden causar hemólisis completa (β), incompleta (α) o ninguna (γ). Los estreptococos hemolíticos humanos se pueden clasificar en los grupos A, B, C, F, G y L de Lancefield según los hidratos de carbono que actúan como antígenos de la pared celular y pueden subdividirse en formadores de colonias grandes y colonias pequeñas (< 0,5 mm de diámetro). Se considera que los estreptococos β-hemolíticos de los grupos A y B (SGB) son los principales estreptococos β-hemolíticos patógenos. La especie *Streptococcus dysgalactiae,* subespecie *equisimilis* (SDSE), que forma colonias grandes β-hemolíticas, puede poseer los antígenos de los grupos A, C, G o L de Lancefield. Las cepas β-hemolíticas formadoras de colonias pequeñas con grupos A, C, F o G de Lancefield o sin antígenos de grupo pertenecen al grupo anginosus (o denominado previamente *Streptococcus milleri*). Se considera que los miembros del grupo anginosus (*Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus* y *Streptococcus intermedius*) forman parte del grupo de estreptococos del grupo *viridans* (SGV), la mayoría de los cuales presenta reacciones α-hemolíticas o no hemolíticas.

TABLA 290-1 IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTREPTOCOCOS β-HEMOLÍTICOS

ESPECIE	GRUPO DE LANCEFIELD	TAMAÑO DE LA COLONIA	ORIGEN
S. pyogenes	A	Grande	Humano
S. agalactiae	B	Grande	Humano, bovino
S. dysgalactiae, subespecie *equisimilis*	A, C, G, L	Grande	Humano, animales
S. equi, subespecie *zooepidemicus*	C	Grande	Animales, humano
S. canis	G	Grande	Perro, humano
S. anginosus (grupo)*	A, C, G, F, ninguno	Pequeña	Humano

*Hidrato de carbono antigénico de grupo.

STREPTOCOCCUS PYOGENES (ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A)

De los estreptococos patógenos para el hombre, los de mayor significación clínica son los *Streptococcus pyogenes* (también conocidos como estreptococos del grupo A [SGA]), que contienen el antígeno del grupo A de Lancefield en su superficie celular. El SGA causa principalmente infecciones del tracto respiratorio superior y de la piel. También es responsable de un síndrome parecido al síndrome tóxico, fascitis necrosante y secuelas no supurativas retardadas que incluyen la fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis postestreptocócica (GNPS). El principal factor de virulencia del microorganismo es la proteína M. Esta proteína, un dímero estable, está fijada a la membrana celular y atraviesa y penetra la pared celular. La porción proximal de la molécula está muy conservada entre los SGA, mientras que las porciones distales contienen epítopos específicos de tipo localizados en las puntas que protruyen desde la superficie de la célula. Esta variación en la región distal de las proteínas M proporciona la base para los ampliamente usados esquemas epidemiológicos de tipificación, que emplean métodos serológicos (tipo M) o el análisis de la secuencia de nucleótidos del gen de la proteína M (tipo *emm*). Existen más de 150 genes *emm* y de tipo *emm* distintos reconocidos. Los estudios epidemiológicos han revelado que ciertas manifestaciones de la enfermedad están con frecuencia asociadas con tipos de M particulares, como los tipos M1 y M3, que están asociados con las manifestaciones invasivas más graves, tales como el síndrome del shock tóxico y la fascitis necrosante. Los humanos son el hospedador natural y no existe reservorio animal o ambiental. La faringe y la piel del huésped humano son el principal reservorio del SGA. Este se transmite principalmente de persona a persona ya sea por contacto o por transmisión por gotículas.

EPIDEMIOLOGÍA

Todas las infecciones por SGA tienen la incidencia más alta en los niños menores de 10 años. La prevalencia asintomática es también mayor (15-20%) en niños que en adultos. La edad no es el único factor; las condiciones de hacinamiento en climas templados durante los meses de invierno se asocian también con epidemias de faringitis en escolares, así como en reclutas. El pico de incidencia de la faringitis estreptocócica y del impétigo varía con las estaciones y las localizaciones geográficas. En muchas regiones templadas del mundo, la incidencia de la faringitis alcanza su valor máximo en invierno, mientras que el impétigo, aunque menos común, alcanza su valor máximo durante los meses de verano. En contraste, en relación con muchas poblaciones tropicales, el impétigo es hiperendémico durante todo el año, mientras que la infección faríngea, ya sea faringitis o un estado de portador asintomático, oscila de niveles muy bajos a moderados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones del tracto respiratorio

Faringitis

El estreptococo del grupo A es la principal causa de faringitis y sigue siendo el único agente de este síndrome que requiere diagnóstico etiológico y tratamiento. La carga y el coste económico de la faringitis por SGA son grandes. Se ha estimado que solo en EE. UU. se diagnostican anualmente por los pediatras más de 7 millones de casos de faringitis aguda. *S. pyogenes* es el causante en solo el 15-30% de ellas, pero se prescriben antibióticos en el 55-75% de los casos. Aunque una consecuencia importante de la faringitis por SGA, la fiebre reumática aguda (v. más adelante), es ahora mucho menos frecuente que en el pasado, todavía es un problema considerable en el mundo en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay aproximadamente medio millón de casos de fiebre reumática aguda anualmente en todo el mundo. Atendiendo a la clínica, la presencia de fiebre, exudado amigdalino, adenopatías cervicales anteriores dolorosas a la palpación y ausencia de tos, es muy sugestiva de faringitis estreptocócica (fig. 290-1).

Sin embargo, dado que estos hallazgos son inespecíficos y también se encuentran con frecuencia en casos de origen viral, incluso médicos experimentados pueden diagnosticar con precisión la faringitis estreptocócica a tenor de los hallazgos clínicos en no más del 75% de los casos. El tratamiento de una presunta faringitis por SGA en el momento de la evaluación clínica inicial ejerce solo un modesto efecto en el alivio de los síntomas agudos y quizás en la prevención de las complicaciones supurativas. Sin embargo, el tratamiento antibacteriano puede retrasarse durante varios días y lograr aún el objetivo de prevenir la fiebre reumática y la diseminación de la enfermedad. Se han recomendado estudios prospectivos para comparar la repercusión de diversas estrategias de tratamiento de la faringitis sobre las complicaciones clínicamente relevantes. Un foco de atención particular de las recientes directrices ha sido reducir globalmente el empleo de antibióticos para el tratamiento de la faringitis en niños y adultos con el fin de limitar la resistencia a los antibióticos (tabla 290-2).

booksmedicos.org



FIGURA 290-1. Faringitis estreptocócica aguda. Se observa pus en las criptas amigdalinas y algunas petequias en el paladar. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

TABLA 290-2 PUNTUACIÓN APLICABLE A NIÑOS Y ADULTOS CON DOLOR DE GARGANTA PARA CALCULAR LA PROBABILIDAD DEL CULTIVO POSITIVO Y GUIAR EL PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO

CRITERIO DIAGNÓSTICO		*PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO*		
HALLAZGOS	**PUNTOS**	**PUNTUACIÓN**	**RIESGO DE INFECCIÓN ESTREPTOCÓCICA (%)**	**RECOMENDACIÓN**
Temperatura > 38 °C	+1	≤ 0	1-2,5	No realizar cultivo ni antibióticos
Ausencia de tos	+1	1	5-10%	
Ganglios linfáticos cervicales anteriores inflamados, dolorosos	+1	2	11-17%	Cultivo: antibióticos solo si el cultivo es positivo
Inflamación de las amígdalas o exudado	+1	3	18-35%	
Edad		≥ 4		Antibióticos
3-14 años	+1			
> 44 años	−1			

Adaptado de McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*. 2004;291:1587-1595.

El cultivo faríngeo es el método convencional para establecer el diagnóstico de faringitis por SGA. En un paciente con faringitis por SGA no tratado, el resultado de un cultivo faríngeo obtenido adecuadamente (mediante frotado vigoroso con hisopo de ambas amígdalas y de la faringe posterior) es casi siempre positivo; no obstante, un cultivo faríngeo positivo puede reflejar una colonización crónica por SGA y la enfermedad aguda puede ser causada por otro agente. No puede utilizarse la cuantificación del SGA a partir del cultivo del frotis faríngeo para diferenciar el estado de portador de la infección, porque un crecimiento escaso puede asociarse con una verdadera infección. Un cultivo faríngeo negativo permite al médico retirar el tratamiento antibiótico en la mayoría de los pacientes con dolor de garganta.

Existen numerosas pruebas comerciales para la detección de antígeno del SGA. Estas pruebas varían en el método. La mayoría de estas pruebas tienen un alto grado de especificidad, pero en la práctica clínica su sensibilidad puede ser inaceptablemente baja. Por tanto, en los pacientes con faringitis aguda que tienen una prueba de detección de antígeno rápida positiva está indicado el tratamiento.

Otitis media y rinosinusitis

Durante las últimas décadas, varios estudios han comunicado el aislamiento de SGA en el 2-5% de los cultivos de las muestras de exudado del oído medio obtenidas de niños con otitis media aguda. De este modo, en contraste con el muy llamativo papel del SGA como principal agente bacteriano de la faringitis aguda, el SGA se ha mantenido de forma muy constante como el cuarto patógeno más predominante que causa otitis media aguda pediátrica, después de *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. La otitis media aguda por SGA se asocia con un mayor riesgo de desarrollar mastoiditis. Aunque el riesgo es pequeño (< 1%), resulta mucho mayor que en la otitis media aguda por *S. pneumoniae, H. influenzae* o *M. catarrhalis*. El SGA es el agente etiológico de la rinosinusitis bacteriana aguda en el 2-7% de los casos.

Neumonía

Durante las últimas décadas se ha incrementado la frecuencia de la neumonía con el resurgimiento de la enfermedad invasiva por SGA, de modo que el 10% de los pacientes con enfermedad invasiva por SGA manifiesta neumonía. Se han descrito pequeños brotes de neumonía por SGA en centros de cuidados crónicos y dentro de las familias, así como casos esporádicos de presentación en la comunidad. En la actualidad, la neumonía por SGA se presenta con una frecuencia similar a la de otras causas bien reconocidas, tales como *Staphylococccus aureus* o *Klebsiella pneumoniae*. Un programa de vigilancia de la enfermedad invasiva por SGA realizado en la población canadiense ha confirmado que la neumonía por SGA es una enfermedad grave de comienzo súbito, con frecuencia asociada con complicaciones locales y sistémicas, en particular el empiema (19%), shock tóxico (32%) y muerte (38%).

Infecciones de piel y tejidos blandos

Escarlatina

La escarlatina es una erupción eritematosa difusa que generalmente se produce en asociación con faringitis, con mayor frecuencia en niños de 5 a 15 años. El desarrollo del exantema de la escarlatina requiere la exposición previa a *S. pyogenes* y se produce como resultado de una reactividad cutánea de tipo retardado a la exotoxina pirogénica (toxina eritrógena, generalmente de los tipos A, B o C) producida por el microorganismo. El exantema de la escarlatina es un eritema difuso que se blanquea con la presión, con numerosas pequeñas (1-2 mm) elevaciones papulares, que dan a la piel calidad de papel de lija. Suele comenzar en la cabeza y el cuello y se acompaña de palidez alrededor de la boca y lengua de color fresa. Posteriormente, el exantema se extiende rápidamente para cubrir el tronco, seguido de las extremidades y luego, finalmente, se descaman; las palmas de las manos y las plantas de los pies generalmente quedan respetadas. El exantema es más marcado en los pliegues de las áreas inguinal, axilar, antecubital y abdominal y alrededor de los puntos de presión. Con frecuencia muestra un carácter petequial lineal en la fosa antecubital y en los pliegues axilares, conocido como líneas de Pastia.

Erisipela

La erisipela es una infección dérmica o hipodérmica no necrosante, aguda, superficial, principalmente causada por estreptococos. El diagnóstico definitivo se basa en los hallazgos clínicos que generalmente incluyen una placa brillante eritematosa finamente demarcada asociada con dolor, inflamación y fiebre (v. fig. 441-1). La erisipela afecta de forma predominante a los pacientes adultos en la sexta o séptima década y se localiza en la extremidad inferior en más del 80% de los casos. Existe un predominio femenino, excepto en los pacientes jóvenes. Los factores de riesgo incluyen disrupción de la barrera cutánea (úlcera en la pierna, herida, intertrigo con fisuras de los espacios interdigitales de los pies y úlcera de presión), linfedema, edema crónico u operaciones quirúrgicas locales (disección de ganglio linfático, safenectomía). El intertrigo de los espacios interdigitales de los pies parece ser una puerta de entrada importante se deba o no a dermatofitos. La erisipela está causada con menor frecuencia por estreptococos del grupo B, C o G y rara vez por estafilococos. La formación de una ampolla se considera como una complicación local de la enfermedad relativamente grave, aunque frecuente. Aunque la mayor parte de los casos de erisipela se deben a los estreptococos β-hemolíticos, muchas otras bacterias pueden producir celulitis no necrosante, que puede aparecer con frecuencia en circunstancias particulares, tales como *Pasteurella multocida* después de mordeduras por gato o perro, *Aeromonas hydrophila* después de la inmersión en agua dulce, especies de *Vibrio* después de exposición al agua salada o *H. influenzae* en la celulitis periorbitaria en los niños. La principal complicación de la erisipela es la recurrencia; se produce en aproximadamente el 20% de los casos. Las medidas para reducir las recurrencias de la erisipela incluyen el tratamiento de cualquier factor predisponente, tal como el intertrigo de los espacios interdigitales o la herida y la reducción de cualquier edema subyacente. Si a pesar de tales medidas se producen infecciones frecuentes, pueden estar justificados los antibióticos profilácticos.

Impétigo

El impétigo es una infección muy contagiosa de la epidermis superficial que afecta con mayor frecuencia a niños de 2 a 5 años (v. fig. 441-1), aunque puede producirse en cualquier grupo de edad. El impétigo se clasifica como impétigo ampolloso o impétigo no ampolloso; el último es la forma más frecuente. El impétigo ampolloso simplemente significa que la erupción de la piel se caracteriza por la ampolla (vesícula). La infección suele curar sin cicatriz, incluso sin tratamiento. *S. aureus* es el agente causante más importante, especialmente del impétigo ampolloso. El SGA causa menos casos, ya sea solo o en combinación con *S. aureus*, y se encuentra

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

más frecuentemente en el impétigo no ampolloso. El diagnóstico se suele realizar clínicamente y puede confirmarse por la tinción de Gram y el cultivo, aunque esto no suele ser necesario. El cultivo puede ser útil para identificar a los pacientes con cepas nefritógenas de SGA durante los brotes de GNPS. El impétigo se transmite generalmente por contacto directo. Los pacientes pueden luego diseminar la infección a ellos mismos u a otros después de la escoriación de un área infectada. Las infecciones con frecuencia se diseminan rápidamente en escuelas y guarderías.

La Cochrane Collaboration realizó una revisión de las intervenciones en relación con el impétigo. Se encontraron muy pocos datos en relación con el empleo de medidas desinfectantes, tales como la clorhexidina. Se obtuvieron datos sólidos de que la mupirocina tópica y el ácido fusídico tópico eran iguales o más eficaces que los antibióticos orales para las personas con enfermedad limitada.[A1] El ácido fusídico y la mupirocina tenían similar eficacia. No quedó claro si los antibióticos orales son superiores a los antibióticos tópicos en las personas con impétigo extenso.

Celulitis

La celulitis bacteriana hace referencia a una infección difusa que se extiende por la piel. Las linfoadenopatías regionales y las estrías linfáticas asociadas son variables y las complicaciones locales (abscesos, necrosis) son más frecuentes que en la erisipela. Pueden desarrollarse petequias y equimosis con ampollas frecuentes sobre una piel inflamada, lo que da lugar a celulitis hemorrágica. El término celulitis suele hacer referencia a una infección cutánea situada más profundamente que la erisipela. Sin embargo, la distinción entre estas entidades no es nítida y las dos condiciones comparten las características clínicas típicas, que incluyen comienzo brusco, habitualmente con fiebre elevada, y tendencia a la recurrencia. Se ha considerado al SGA el principal agente causante de la celulitis, aunque los estreptococos de los grupos B, C y G y *S. aureus* pueden también ser causantes.

El sitio de infección predominante de la celulitis es en las extremidades inferiores. El edema linfático y la ruptura de la barrera cutánea, que sirve como sitio de entrada para los patógenos, son factores de riesgo para la infección. Cerca del 20-30% de los pacientes tienen una recidiva durante un período de seguimiento de 3 años. Los hemocultivos son positivos para estreptococos β-hemolíticos en menos del 5% de los casos.

Enfermedad invasiva por estreptococos del grupo A

La enfermedad invasiva se define como el aislamiento del SGA de un sitio por otra parte estéril. Los SGA producen numerosas exotoxinas bacterianas, incluida una familia de toxinas conocida como superantígenos (SAg). La enfermedad invasiva por SGA grave comprende síndrome de shock tóxico y fascitis necrosante. *S. anginosus* desempeña un papel significativo como reservorio de genes de resistencia antimicrobiana y en la transferencia de diversos rasgos de resistencia a microorganismos más patógenos como *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*. Ambas manifestaciones se asocian a morbilidad y mortalidad elevadas.

Síndrome del shock tóxico

El síndrome del *shock tóxico* estreptocócico se define como hipotensión acompañada de fracaso multiorgánico, indicado por dos de los siguientes signos: insuficiencia renal, coagulopatía, afectación hepática, síndrome de dificultad respiratoria aguda, exantema generalizado y necrosis de tejidos blandos. En contraste con la otra forma principal del síndrome del shock tóxico causado por *S. aureus* productor de toxina (cap. 288), en el que los hemocultivos son positivos en menos del 5% de los casos, la mayoría (60%) de los pacientes con síndrome del shock tóxico estreptocócico tiene los hemocultivos positivos. A finales de la década de los ochenta, las infecciones por SGA graves se tipificaron y se notificaron. La mayoría de los pacientes tenían menos de 50 años y estaban, por lo demás, sanos. Todos presentaban infección invasiva por SGA, caracterizada por signos como shock, afectación sistémica multiorgánica e infección de tejidos blandos, destructiva y de progresión rápida (fascitis necrosante). El índice de letalidad era del 30%, aunque los pacientes recibieran tratamiento antimicrobiano apropiado. Los tipos M 1 y 3 eran los más habituales y el 80% de los aislados producían exotoxina A pirógena.

En el síndrome del shock tóxico estafilocócico, el foco de infección, en caso de haberlo, tiende a ser superficial, una complicación de herida quirúrgica o quemadura o un cuerpo extraño (p. ej., tampones). El síndrome del shock tóxico estreptocócico puede originarse a partir de un foco desconocido o desde una infección de tejido blando profundamente localizada (p. ej., fascitis necrosante, miositis y celulitis). Las tasas de mortalidad son mucho más altas en el síndrome del shock tóxico estreptocócico que en el estafilocócico, habiéndose descrito hasta un 80% cuando se asocia con miositis.[1]

Fascitis necrosante

La *fascitis necrosante* se define como la infección del tejido subcutáneo y de la fascia que con frecuencia produce necrosis con relativa preservación del músculo subyacente. La histopatología demuestra necrosis de la fascia superficial e infiltrados polimorfonucleares, además de edema de la dermis reticular, grasa subcutánea y fascia superficial. En esta afección, los microorganismos SGA segregan proteasas que rompen los tejidos del huésped y exotoxinas que pueden causar lesión local del tejido o manifestaciones sistémicas como consecuencia de una respuesta inflamatoria excesiva e inapropiada que conduce a una infección potencialmente mortal.

En los estadios iniciales de la fascitis necrosante por SGA, los hallazgos clínicos pueden pasar desapercibidos y hasta en un tercio de los pacientes se da inicialmente un diagnóstico inicial distinto al de la fascitis necrosante. La única característica que podría alertar al clínico es que el paciente refiera un dolor desproporcionado al esperado en la exploración, incluso en aquellos pacientes que refieran un traumatismo previo en el área. Se ha demostrado que la fascitis necrosante se produce con mayor frecuencia durante los meses de invierno y en los hombres de edad avanzada. Más de la mitad de ellos tienen en la anamnesis un antecedente de lesión cutánea o una lesión en el sitio de la infección. En los adultos, la mayoría de los casos se producen en personas con al menos una enfermedad crónica subyacente, y en los niños la enfermedad subyacente más frecuente es una infección por el virus varicela-zóster (cap. 375). El sitio de infección primaria más frecuente es la extremidad inferior, seguido por la extremidad superior, el tronco y la ingle o el perineo.

Las exotoxinas estreptocócicas, que son SAg, han sido reconocidas como mediadores centrales de los efectos sistémicos asociados con las infecciones graves por SGA.[2] Los SAg actúan con las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T para inducir su proliferación de estos y producción masiva de citocinas, causando fiebre, exantema, fuga capilar e hipotensión, principales síntomas de la enfermedad por SGA grave (fig. 290-2). Se han identificado 12 SAg distintos producidos por SGA y muchas cepas de SGA albergan genes que codifican de 4 a 6 SAg diferentes. La magnitud de la respuesta inflamatoria está determinada por el tipo de antígeno leucocítico humano clase II del paciente. Otro importante factor de riesgo en relación con las infecciones invasivas por SGA es la carencia de proteína opsónica anti-M1 y de anticuerpos neutralizantes de SAg.

Tanto el tratamiento del shock tóxico estreptocócico como el de la fascitis necrosante no han sido estudiados de forma crítica debido a la baja incidencia de la enfermedad y a la dificultad en el reclutamiento de pacientes para los estudios clínicos. La pauta para abordar la fascitis necrosante por SGA es que, cuando se sospecha, está justificado su desbridamiento quirúrgico. A pesar de la falta de evidencias clínicas o científicas que avalen este enfoque, está firmemente asentado en textos y directrices terapéuticas. Los estudios publicados se basan todos ellos en revisiones retrospectivas de pacientes con fascitis necrosantes de múltiples etiologías, incluidos microorganismos combinados aerobios y anaerobios.

El hallazgo de que la carencia de anticuerpos protectores frente a la proteína M estreptocócica y los SAg se correlaciona con el riesgo de desarrollar enfermedades estreptocócicas invasivas subraya la importancia de los anticuerpos en la protección frente a estas infecciones y sugiere que la inmunoglobulina intravenosa (IMIV) puede ser un potencial tratamiento complementario. La IMIV muestra una elevada poliespecificidad generada por una mezcla de anticuerpos procedentes de varios miles de donantes y se ha demostrado que contiene un amplio espectro de anticuerpos frente a los SAg estreptocócicos y las proteínas M. Además, la IMIV tiene un efecto antiinflamatorio general debido en gran medida a mecanismos mediados por el receptor Fc. La documentación de la eficacia clínica de la IMIV incluye varios casos clínicos y dos estudios observacionales de cohortes, un estudio de casos y controles y un estudio multicéntrico controlado con placebo.

Secuelas no supurativas de las infecciones estreptocócicas

Fiebre reumática aguda

La fiebre reumática aguda es una secuela no supurativa, retardada, de una infección faríngea por SGA. Después de la faringitis inicial, se produce un período de latencia de 2 a 3 semanas antes de que aparezcan los primeros signos o síntomas de la fiebre reumática aguda. La enfermedad se presenta con varias manifestaciones que pueden incluir artritis, carditis, corea, nódulos subcutáneos y eritema marginado. En las áreas en desarrollo del mundo, se estima que la fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática afectan a cerca de 20 millones de personas y son las principales causas de muerte cardiovascular durante las cinco primeras décadas de la vida. La situación es muy distinta en los países desarrollados. En la segunda mitad del siglo XX, la fiebre reumática retrocedió como problema sanitario importante en casi todos los países ricos. Actualmente es improbable que un médico de estos países atienda nunca un caso de fiebre reumática. La mayor parte de la reducción es atribuible a la mejora de las condiciones de vida, con menos hacinamiento y mejor higiene, con la consiguiente disminución de la transmisión de estreptococos del grupo A. En otras palabras, hoy día la fiebre reumática es una enfermedad asociada a la pobreza.

En el mundo hay cada año al menos 350.000 muertes atribuibles a la fiebre reumática o a la cardiopatía reumática; la mayoría se producen en los países en desarrollo y entre los grupos indígenas.[3] La observación en algunos estudios de que solo unos pocos serotipos M (tipos 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24 y 29) estaban implicados en los brotes de fiebre reumática sugiere un particular potencial «reumatógeno» de ciertas cepas de SGA. La disminución en la incidencia de la fiebre reumática aguda en los países desarrollados con la sustitución de los tipos reumatógenos por tipos no reumatógenas no

booksmedicos.org

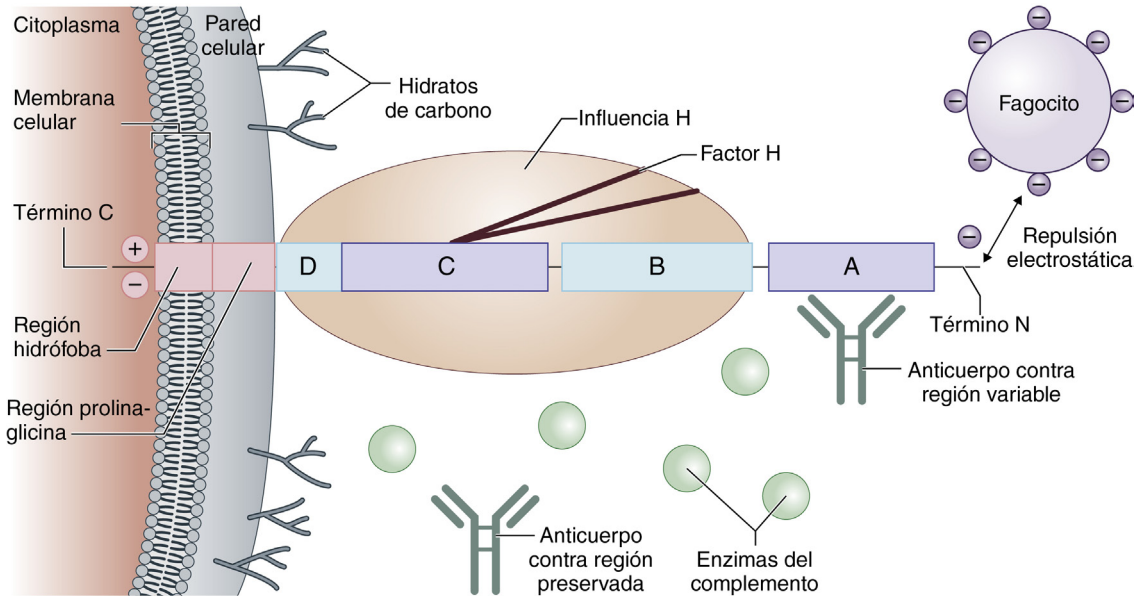

FIGURA 290-2. El bloqueo del sistema inmunitario es el principal efecto de la proteína M. Las cargas negativas en el terminal N pueden repeler los leucocitos fagocíticos. Mediante unión al factor H, proteína reguladora producida por el huésped humano, la proteína M protege sus regiones más preservadas de los anticuerpos y las enzimas del complemento. Solo los anticuerpos contra la región hipervariable cambiante antigénicamente pueden erradicar una infección estreptocócica establecida del cuerpo del huésped. (Reproducido a partir de Fischetti VA. Streptococcal M protein. *Sci Am.* 1991;264(6):58-65; con autorización de Tomoyuki Narashima, de Tane + 1 LLC para reproducir la ilustración).

es la única responsable de la reducción en la fiebre reumática, y la cuestión de las cepas potencialmente reumatógenas sigue sin resolverse. Una cepa estreptocócica capaz de ocasionar una faringitis bien documentada casi siempre es potencialmente capaz de causar fiebre reumática. La ausencia de cepas específicamente reumatógenas puede explicar también el riesgo relativamente elevado de enfermedad recidivante con nuevas infecciones estreptocócicas, en contraste con la GNPS, en la que solo unas pocas cepas «nefritógenas» parecen ser capaces de inducir la enfermedad (p. ej., tipo 12 con la faringitis y tipo 49 con el impétigo) y la enfermedad recidivante es infrecuente.

Los criterios de Jones modificados se publicaron por primera vez en 1944 para definir a las personas con fiebre reumática aguda. Estos criterios se han revisado periódicamente por la American Heart Association en colaboración con otros grupos.[4] De acuerdo con los criterios revisados de Jones, se puede hacer un diagnóstico de fiebre reumática cuando estén presentes dos de los criterios mayores, o un criterio mayor más dos criterios menores junto con signos de infección estreptocócica. Las excepciones son la corea y la carditis indolora, cada una de las cuales por sí misma puede indicar fiebre reumática. Los criterios mayores incluyen los siguientes:

1. Poliartritis migratoria: inflamación migratoria temporal de las grandes articulaciones, que suele comenzar por las piernas y migra hacia arriba.
2. Carditis: inflamación del músculo cardíaco, que puede manifestarse como insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis con roce, o un soplo cardíaco nuevo.
3. Nódulos subcutáneos: colecciones de fibras de colágeno duras, indoloras, sobre los huesos o tendones, que con frecuencia aparecen en el dorso de la mano, cara externa del codo y cara anterior de las rodillas.
4. Eritema marginado: exantema de larga duración que comienza en el tronco o los brazos como máculas y se extiende hacia afuera para formar un anillo serpentiforme con una zona clara en el medio. Este exantema nunca comienza en la cara y empeora con el calor.
5. Corea de Sydenham (baile de san Vito): una serie característica de movimientos rápidos sin propósito de la cara y de los brazos, de aparición generalmente tardía en la enfermedad.

Los criterios menores incluyen los siguientes:

1. Fiebre.
2. Artralgia: dolor articular sin inflamación.
3. Elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) o de la proteína C reactiva (RCP).
4. Leucocitosis.
5. Electrocardiograma con signos de bloqueo cardíaco, como un intervalo PR prolongado.
6. Signos que apoyan infección estreptocócica: elevación o aumento del título de antiestreptolisina O o anti-ADNasa B.
7. Episodio previo de fiebre reumática o cardiopatía inactiva.

El mecanismo patogénico que conduce al desarrollo de la fiebre reumática aguda sigue sin estar completamente comprendido. Es evidente que se requiere una infección faríngea estreptocócica y que puede estar presente una susceptibilidad genética. Por otra parte, son escasos los datos sobre la importancia de las toxinas producidas por el estreptococo. Se cree que el mimetismo molecular ejerce un papel importante en la iniciación de la lesión tisular. Como resultado del mimetismo molecular, los anticuerpos dirigidos frente a los antígenos del SGA reaccionan cruzadamente con los antígenos del huésped. Además del papel de los anticuerpos, las observaciones sugieren que la inmunidad celular puede tener un papel en el mimetismo molecular.

La prevención principal de la fiebre reumática aguda se lleva a cabo mediante una apropiada identificación y un tratamiento antibiótico adecuado de la faringoamigdalitis por SGA.[5,6] El diagnóstico de la faringitis por SGA se consigue mejor mediante la combinación del juicio clínico con los resultados de las pruebas diagnósticas, de las que el criterio patrón es el cultivo faríngeo. La penicilina (ya sea penicilina V oral o penicilina benzatina inyectable) es el tratamiento de elección porque es rentable, tiene un espectro de actividad estrecho y una eficacia consagrada de larga duración. Además, no se han documentados SGA resistentes a la penicilina. En los individuos alérgicos a la penicilina, las alternativas aceptables incluyen una cefalosporina oral de espectro estrecho, clindamicina oral o varios macrólidos orales. El individuo que ha tenido un ataque de fiebre reumática se encuentra ante un riesgo muy elevado de desarrollar recidivas después de posteriores faringitis por SGA y necesita profilaxis antimicrobiana continua para prevenir tales recidivas (prevención secundaria). La duración recomendada de la profilaxis depende del número de ataques previos, el tiempo transcurrido desde el último ataque, el riesgo de exposición a las infecciones por SGA, la edad del paciente y la presencia o ausencia de afectación cardíaca. La penicilina es, de nuevo, el agente de elección para la profilaxis secundaria, aunque la sulfadiacina o un macrólido son alternativas aceptables en los individuos alérgicos a la penicilina.

Artritis reactiva postestreptocócica

El término *artritis reactiva postestreptocócica* (ARPE) se empleó por primera vez para describir a los pacientes con artritis después de una infección por SGA documentada pero que no cumplían los criterios de Jones para el diagnóstico de la fiebre reumática aguda. Desde entonces, la diferenciación de la ARPE de la fiebre reumática aguda permanece sin establecerse.[7] Comparada con la fiebre reumática aguda, la artritis correspondiente a la ARPE tiene más probabilidad de producirse dentro de los 10 días después de la infección, ser simétrica y no migratoria, durar más de 3 semanas y responder muy poco al ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los hallazgos periarticulares, tales como la tenosinovitis, no se han considerado como parte del espectro clínico de la fiebre reumática aguda, pero se han descrito en la ARPE. No obstante, algunos estudios han notificado que puede observarse un patrón de artritis aditivo y prolongado, así como falta de respuesta al ácido acetilsalicílico, en el 19-36% de los pacientes con fiebre reumática aguda. Algunos han llamado la atención sobre que los pacientes con una VSG más elevada, RCP y una menor duración de los síntomas articulares después del tratamiento con AINE y sin recidiva cuando se suspendieron los AINE, fueron diagnosticados de haber tenido fiebre reumática aguda en lugar de ARPE. Aunque todos los pacientes con ARPE presentan datos serológicos de infección reciente por SGA, en no más de la mitad de estos pacientes a los que se les realiza un cultivo faríngeo se aísla SGA. Dado que se ha notificado en una pequeña proporción de pacientes con ARPE el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

desarrollo posterior de cardiopatía valvular, estos pacientes deben ser observados cuidadosamente durante varios meses en busca de signos clínicos de carditis. Si se detecta valvulopatía, se debe clasificar al paciente como de haber pasado fiebre reumática aguda y debe continuar recibiendo profilaxis secundaria.

Glomerulonefritis postestreptocócica

La GNPS aguda es una enfermedad caracterizada por la aparición súbita de edema, hematuria, proteinuria e hipertensión (cap. 121).[8] En la actualidad se sabe que sigue a la infección por cepas nefrógenas de SGA; los tipos M 1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57 y 60. Estos tipos pueden causar infecciones de piel o faringe, pero tipos M específicos, tales como 49, 55, 57 y 60, se asocian más frecuentemente con infecciones cutáneas. Además, SGA no tipificable se aísla con frecuencia de la piel o la faringe de pacientes con glomerulonefritis, que presumiblemente representa a cepas nefritógenas no clasificadas. El riesgo global de desarrollar una GNPS aguda después de una infección por estas cepas nefritógenas es aproximadamente del 15%. El riesgo de padecer nefritis puede estar también relacionado con el tipo M y el sitio de la infección. El riesgo de desarrollar infección nefrítica por el tipo M 49 es del 5% si este está presente en la faringe. Este riesgo aumenta al 25% si la infección por el mismo organismo está presente en la piel. El intervalo de tiempo entre la infección y el comienzo de los síntomas de la GNPS es típicamente de 1-3 semanas después de la infección faríngea y de 3-6 semanas después de la infección cutánea.

El mecanismo patogénico de la GNPS sigue siendo en gran medida desconocido (cap. 121). Son características cardinales la hipercelularidad glomerular difusa, la deposición de C3 e inmunoglobulina G (IgG), así como proteinuria y hematuria. No obstante, la GNPS puede producirse sin la concurrencia de todos estos signos. Para realizar un diagnóstico fiable de GNPS se requiere unos datos claros de que una infección estreptocócica precedió a la glomerulonefritis. Sin embargo, con frecuencia la infección estreptocócica se ha curado para cuando el paciente se presenta en la clínica, ya que los síntomas generalmente se originan 1-3 semanas después de que el paciente se ha infectado. Lo más frecuente es que la GNPS aguda siga a una infección del tracto respiratorio por SGA en los climas más fríos y a infecciones cutáneas en los climas más templados. De forma ocasional, puede también observarse después de infecciones estreptocócicas de los grupos C o G. En otras partes del mundo, especialmente en áreas con climas tropicales en las que las infecciones cutáneas son frecuentes, se observa una elevada incidencia de GNPS. Los episodios epidémicos tienden a producirse en las áreas densamente pobladas donde la falta de higiene, la malnutrición, la anemia y los parásitos son frecuentes y los episodios están separados por períodos de 5 a 7 años en ciertas comunidades. Las epidemias también se producen en el mundo occidental, especialmente en comunidades cerradas. La GNPS aguda afecta a todos los grupos de edad, pero con mayor frecuencia a niños y adultos jóvenes. Los hombres se afectan más frecuentemente que las mujeres, a menudo en una proporción de 2:1. Rara vez la GNPS aguda afecta al mismo individuo dos veces. De este modo, parece probable que se adquiera inmunidad protectora como resultado de una infección con una cepa nefritógena.

Así como el tratamiento con penicilina de las infecciones estreptocócicas precedentes es muy eficaz para prevenir la fiebre reumática aguda, este no parece ser el caso en la GNPS. Los estudios llevados a cabo durante las epidemias de nefritis han demostrado que los antibióticos previamente administrados tuvieron escaso, o nulo, efecto en la prevención de la GNPS. Aun así, la penicilina es eficaz en los intentos epidemiológicos para erradicar las cepas nefritógenas mediante el tratamiento de los pacientes con glomerulonefritis aguda, así como de sus contactos familiares colonizados. Debido a que los episodios recurrentes de glomerulonefritis aguda son tan raros, la profilaxis antibiótica continua, tal como se utiliza en la prevención secundaria de la fiebre reumática, no es necesaria.

El pronóstico definitivo en las personas con glomerulonefritis aguda depende en gran medida de la gravedad del ataque inicial. En una pequeñísima proporción de pacientes, la lesión inicial es tan grave que se produce una insuficiencia renal persistente o bien una progresión al fracaso renal. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la regresión histológica de la enfermedad es la regla y el pronóstico final es bueno.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de anticuerpos estreptocócicos

Los títulos de anticuerpos antiestreptocócicos reflejan los acontecimientos inmunológicos pasados, pero no los presentes, y por consiguiente no pueden emplearse para determinar si un individuo con faringitis y SGA en la faringe está verdaderamente infectado o es simplemente un portador estreptocócico. Cuando se encuentran presentes, los títulos de anticuerpos antiestreptocócicos elevados o en ascenso proporcionan una confirmación fiable de infección reciente por SGA y tienen valor en la identificación de una infección precedente por SGA en un presunto paciente de padecer fiebre reumática. Las pruebas de anticuerpos más frecuentemente utilizadas y comercializadas son la antiestreptolisina O y la anti-ADNasa B. Estas pruebas son valiosas en los pacientes que tienen posibles complicaciones no supurativas de las infecciones por SGA (fiebre reumática aguda o glomerulonefritis aguda). Primero se suele obtener la prueba de la antiestreptolisina O, y si esta no está elevada se puede realizar una prueba anti-ADNasa-B. Los títulos de antiestreptolisina O comienzan a elevarse aproximadamente a la semana y alcanzan el valor máximo 3-6 semanas después de la infección. Los títulos de anti-ADNasa-B comienzan a elevarse en 1-2 semanas y alcanzan el valor máximo 6-8 semanas después de la infección. En ambas pruebas pueden persistir títulos elevados durante varios meses después, incluso en infecciones por SGA no complicadas.

No es infrecuente que el personal de laboratorio y los clínicos interpreten erróneamente los títulos de anticuerpos antiestreptocócicos por un fallo en la apreciación de que las concentraciones de estos anticuerpos son más altas entre los niños en edad escolar que entre los adultos. Los títulos de anticuerpos únicos son con frecuencia engañosos. Las muestras secuenciales definen la infección con más precisión, permitiendo la correlación del aumento del título con la confirmación temporal de la adquisición del SGA.

TRATAMIENTO Tto

Sensibilidad antimicrobiana

La penicilina y las cefalosporinas siguen siendo los fármacos de primera elección para el tratamiento de la mayoría de las infecciones por SGA.[A2] La sensibilidad continuada del *S. pyogenes* a los β-lactámicos es llamativa, especialmente cuando se compara con la aparición de resistencia a los β-lactámicos entre los neumococos y los SGV a través de la pasada década. Posibles explicaciones para la sensibilidad continuada de estos microorganismos a la penicilina son una capacidad limitada para adquirir ADN extraño y un coste de idoneidad fisiológica asociada con la resistencia a β-lactámicos. Los macrólidos son los fármacos de elección de segunda línea y se utilizan en los pacientes con hipersensibilidad a la penicilina. La clindamicina es también fármaco de elección para la faringitis crónica recurrente. No obstante, la resistencia ha surgido en este microorganismo. Son causa de preocupación las elevadas tasas de resistencia a los macrólidos (> 25%) entre los SGA notificadas en Corea, Taiwán, España e Italia. Los limitados datos sobre la vigilancia sugieren que la tasa global de SGA resistentes a los macrólidos en Norteamérica es del 3-9%. En los SGA hay dos mecanismos principales de resistencia a los macrólidos: las bombas de expulsión (codificada por *mefA*) y la modificación de la diana por mutilación ribosómica (codificada por *ermB* o *ermA*). Los aislados con el gen *mefA* tienen un patrón de resistencia conocido como fenotipo M: son macrólidos resistentes, pero sensibles a clindamicina. Los aislados de SGA con el gen *ermB* suelen ser resistentes a macrólidos y clindamicina. Los aislados con el gen *ermA* tienen típicamente un fenotipo inducible que requiere la exposición a un macrólido inductor antes de que la resistencia a clindamicina se haga evidente. En los aislados de SGA resistentes a macrólidos hay muy pocos trabajos sobre la proteína L4 ribosómica y las mutaciones en ARN 23S recombinante.

Las fluoroquinolonas son una alternativa terapéutica útil para el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos en los adultos. Aunque se han notificado cepas de SGA no sensibles a las fluoroquinolonas, estas son raras. Los mecanismos de disminución de la sensibilidad a las fluoroquinolonas en las especies de *Streptococcus* están principalmente mediados por mutaciones puntuales en la región determinante de resistencia a quinolonas de las enzimas topoisomerasa II bacterianas, a saber, ADN girasa y topoisomerasa IV. Las enzimas ADN girasa y topoisomerasa IV son homólogas, y cada enzima está constituida por un tetrámero con dos subunidades (dos moléculas *gyrA* y dos *gyrB* en la ADN girasa, dos moléculas *parC* y dos *parE* en la topoisomerasa IV). Se han notificado aislados de *S. pyogenes* que son resistentes o tienen sensibilidad reducida a las fluoroquinolonas, mientras que los aislados con un alto nivel de resistencia se han detectado muy infrecuentemente.

La resistencia a la tetraciclina es bastante frecuente en el SGA. En los microorganismos grampositivos, la resistencia a la tetraciclina se confiere típicamente por genes protectores de los ribosomas, tales como *tet*(M) y *tet*(O). EL SGA suele adquirir la resistencia a la tetraciclina por transferencia horizontal del gen. Una muestra global de SGA puso de manifiesto 80 o más adquisiciones separadas de resistencia a tetraciclina. De los 244 clones, el 38 y el 25% mostraron resistencia a tetraciclina y eritromicina, respectivamente; una proporción relativamente alta (15%) eran resistentes a ambas clases de fármacos. El *tet*(M) mostró una asociación altamente significativa con *erm*(B). El trimetoprim-sulfametoxazol no es activo frente al SGA y, por tanto, no debe emplearse como monoterapia en las infecciones potencialmente causadas por SGA.

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE (ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B)

EPIDEMIOLOGÍA

El estreptococo del grupo B, también conocido como *Streptococcus agalactiae*, en un principio era considerado únicamente como un patógeno de animales domésticos que causaba mastitis en las vacas. Aunque en 1935 se describió el estado de portadora vaginal asintomática de SGB, la primera notificación de sepsis por SGB en un neonato no se comunicó hasta 1964. Desde la década de los setenta se reconoce al SGB como

booksmedicos.org

una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad infecciosa neonatal en los países desarrollados. El SGB causa morbilidad materna y perinatal significativas, bacteriuria asintomática durante el embarazo e infecciones del tracto urinario y otras infecciones en la población adulta no embarazada. La virulencia del *S. agalactiae* se relaciona con la toxina polisacárida que produce. La inmunidad está mediada por anticuerpos frente al polisacárido capsular y es específica del serotipo. Se conocen varios serotipos, que incluyen Ia, Ib, Ic, II, III, IV, V, VI, VII y VIII.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad neonatal por estreptococos del grupo B

El estreptococo del grupo B coloniza el tracto vaginal y el tubo digestivo en la mujer sana, con tasas de estado de portador que oscilan del 15 al 45%. Los neonatos pueden adquirir el microorganismo verticalmente en el útero o durante el parto a partir del tracto genital materno. Aunque la tasa de transmisión desde las madres colonizadas con *S. agalactiae* a los neonatos nacidos por vía vaginal es aproximadamente del 50%, en solo el 1-2% de los neonatos colonizados se desarrollará enfermedad invasiva por SGB. La enfermedad neonatal por SGB se divide en enfermedad precoz y tardía. La sepsis neonatal precoz por SGB con frecuencia se presenta dentro de las 24 h del parto, pero puede hacerse manifiesta hasta los 7 días posparto. La neumonía con bacteriemia es frecuente, mientras que la meningitis es menos probable. La sepsis neonatal tardía por SGB se define como una infección que se presenta entre la primera semana posparto y los 3 meses de edad. Las enfermedad tardía con frecuencia implica al SGB serotipo III, que se caracteriza habitualmente por bacteriemia y meningitis.

PREVENCIÓN

La estrategia actual para la prevención de la infección por SGB de comienzo precoz en el embarazo es proporcionar la profilaxis antimicrobiana intraparto en las mujeres a término con datos obtenidos por cultivo de infección reciente vaginal o rectal por SGB.[A3] Las mujeres en las que se desconoce su situación respecto al SGB que dan a luz antes de las 37 semanas de gestación con rotura prematura de membranas o fiebre intraparto son también candidatas para recibir profilaxis antimicrobiana intraparto. La propuesta inicial es penicilina o ampicilina. La clindamicina y los macrólidos son el estándar en los individuos con alergia a penicilina, aunque las infecciones por SGB ya no son siempre sensibles a estos dos fármacos. A pesar de estas recomendaciones, hay falta de datos de ensayos bien diseñados y bien dirigidos para recomendar la profilaxis antibiótica intraparto con el fin de reducir la enfermedad neonatal de comienzo precoz por SGB.

Enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B

La infección por *S. agalactiae* es muy rara en los adultos jóvenes y casi siempre se asocia con anomalías subyacentes. La bacteriemia sin un origen conocido da cuenta de aproximadamente el 25% de todos los casos de enfermedad invasiva por SGB. La diabetes mellitus y la neoplasia maligna son los procesos patológicos subyacentes que con más frecuencia se asocian con la infección. Las infecciones del tracto urinario son una manifestación común de la enfermedad por SGB y se observan en mujeres adultas tanto embarazadas como no embarazadas. Otras presentaciones de la infección por SGB son endocarditis, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, artritis séptica, osteomielitis, meningitis, peritonitis y endoftalmitis.

La enfermedad invasiva por SGB es una causa principal de morbilidad y mortalidad en los adultos de edad avanzada y es incluso más frecuente entre los residentes de los centros para enfermos crónicos, posiblemente debido a procesos concurrentes tales como edad avanzada, diabetes, cirrosis y accidente cerebrovascular, que constituyen factores de riesgo conocidos para la infección por SGB.[9] Las tasas de mortalidad son aproximadamente del 13% en las personas de 65 años y mayores. Se ha descrito un aumento de la prevalencia del serogrupo V en poblaciones de adultos. El serotipo V se ha asociado con tasas más altas de resistencia a los fármacos antimicrobianos.

TRATAMIENTO Tto

Aunque los β-lactámicos siguen siendo el tratamiento preferido en las infecciones por SGB, se han descrito cepas, aunque raras, con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) elevadas en relación con la penicilina.

STREPTOCOCCUS DYSGALACTIAE, SUBESPECIE *EQUISIMILIS* (ESTREPTOCOCOS HUMANOS DE LOS GRUPOS C Y G)

EPIDEMIOLOGÍA

Los estreptococos β-hemolíticos no pertenecientes a los grupos A o B, que son con frecuencia habitantes normales de la orofaringe, la piel, el tubo digestivo y el tracto genitourinario, son también capaces de causar una enfermedad importante. Estos estreptococos incluyen los grupos C, G, F y L, de los cuales los más frecuentes son los grupos G y C (v. tabla 290-1). Los estreptococos humanos formadores de colonias grandes de los grupos C y G en la actualidad se clasifican como SDSE. Las infecciones por SDSE se transmiten de persona a persona; no se ha descrito un reservorio animal para estas cepas. Las infecciones estreptocócicas zoonóticas por los grupos C o G son, comparativamente, raras y están causadas mayoritariamente por otras especies de estreptococos después de un contacto con animal o se asocian con el consumo de productos alimenticios lácteos no pasteurizados. Los estreptococos del grupo G no humanos formadores de colonias grandes suelen pertenecer a *Streptococcus canis*, patógeno animal que se ha encontrado solo rara vez en humanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un estudio poblacional llevado a cabo en Norteamérica demostró una morbilidad y una mortalidad importantes asociadas con las infecciones por SDSE, comparables a las causadas por la infección invasiva por SGA durante el mismo período de estudio. Ambos SDSE y SGA afectan a poblaciones de adultos similares, tienden a adquirirse en la comunidad y afectan, principalmente, a personas con procesos patológicos subyacentes. La tasa de mortalidad fue similar (8-21%) a la notificada en otros estudios. El SDSE se presenta principalmente como infección de piel y tejido blando en los pacientes de edad avanzada, mientras que los individuos con infecciones invasivas por el grupo *S. anginosus* tenían más probabilidad de ser pacientes más jóvenes con infecciones intraabdominales; estas eran típicamente polimicrobianas y representaban secuelas de apendicitis perforadas y peritonitis asociadas. Este hallazgo es apoyado por el hecho de que se han recuperado aislados del grupo *S. anginosus* del 20 al 40% de los apéndices sanos.

La faringitis es una presentación clásica en los pacientes adultos y el SDSE ha sido manifiestamente responsable de brotes epidémicos de faringitis en niños. El papel etiológico del SDSE en la faringitis viene apoyado por descripciones sobre glomerulonefritis estreptocócica y, más recientemente, sobre fiebre reumática aguda después del aislamiento del SDSE a partir del tracto respiratorio superior.

En un estudio de 1 año de duración en 90 pacientes que presentaron 98 episodios de celulitis bacteriana aguda realizado en Finlandia, el SDSE y no el SGA fue sorprendentemente el hallazgo más frecuente. Algunos pacientes y miembros de la casa también eran portadores de SDSE en la faringe, mientras que no se detectó en los sujetos controles. El SDSE se aisló de las lesiones cutáneas o de la sangre del 22% de los pacientes, mientras que el SGA se aisló del 7% de los pacientes.

TRATAMIENTO Tto

Los estreptococos β-hemolíticos no pertenecientes a los grupos A o B son típicamente sensibles a penicilinas y cefalosporinas, aunque los SGV α-hemolíticos han demostrado una resistencia creciente a penicilina y otros β-lactámicos. Por el contrario, la resistencia a eritromicina y tetraciclina en el SDSE es similar a las tasas que se encuentran en el SGA.

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO *VIRIDANS*

Grupo *Streptococcus anginosus* (grupo *Streptococcus milleri*)

El grupo de *S. anginosus* comprende tres especies y varias subespecies. *S. anginosus*, *S. constellatus* y *S. intermedius* han sido designados colectivamente como *S. anginosus* o *S. milleri*. Los miembros del grupo son anaerobios facultativos no móviles con patrones de hemólisis variables (α, β o γ) en agar sangre de oveja. Las colonias suelen ser pequeñas (< 0,5 mm). El olor a «caramelo tofe» es útil para identificar la presencia del grupo *S. anginosus*, aunque no basta como prueba de detección sensible. Hay cepas β-hemolíticas de cada una de las tres especies, que presentan de uno a cuatro antígenos distintos del grupo de Lancefield (A, C, F o G) o carecen de antígeno de grupo. Las variedades no hemolíticas de cada una de las tres especies se incluyen en la clasificación general de estreptococos *viridans*.

Los microorganismos, aunque integran la flora normal de la cavidad oral y el tubo digestivo humanos, pueden causar abscesos e infecciones sistémicas, a diferencia de *S. pyogenes* y *S. agalactiae*. Los integrantes del grupo de *S. anginosus* deben considerarse patógenos verdaderos cuando se aíslan en humanos. *S. anginosus* a menudo se presenta como parte de una infección polimicrobiana oral, de cabeza y cuello o abdominal. En tales infecciones, los copatógenos son otras bacterias, como *Eikenella corrodens* y *Fusobacterium nucleatum*. El grupo es causa de endocarditis menos común que otros estreptococos *viridans*. Mientras que *S. intermedius* tienen aparente tropismo por encéfalo e hígado, *S. anginosus* y *S. constellatus* se han aislado en una mayor diversidad de localizaciones e infecciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las infecciones torácicas por el grupo de *S. anginosus* son mayoritariamente pleurales. En un tercio de los casos son polimicrobianas y en la mayoría de ellos se asocian a cirugía mayor o técnicas quirúrgicas respiratorias o digestivas. El empiema con frecuencia requiere toracostomía para su completa resolución. En el tórax, las infecciones tienden a inducir empiemas loculados, que no responden bien al simple drenaje con sonda y tratamiento antibiótico. Alrededor del 75% de las infecciones torácicas requieren intervención quirúrgica. El método y el momento de la intervención óptimos para la operación del empiema torácico es objeto de debate, probablemente por la presentación de enfermedad en el espacio pleural en uno de los tres estadios siguientes: derrames exudativos, acumulaciones fibrinopurulentas o loculaciones organizadas. En el estadio fibrinopurulento, el pulmón puede disecarse mediante toracoscopia de la pared torácica sin mucha dificultad.

Los miembros del grupo de *S. anginosus* son mayoritariamente sensibles a los β-lactámicos. Las CMI para la penicilina G suelen ser de 0,125 μg/ml o menos. Se han referido cepas con CMI para la penicilina G de entre 0,25 y 2 μg/ml, cepas muy ocasionales presentan CMI para la penicilina de 4 μg/ml o superiores. Las cepas con resistencia intermedia o alta a penicilina presentan alteraciones de las proteínas de unión a penicilina, más probables en *S. anginosus* o *S. intermedius* que en *S. constellatus.* La vancomicina es una buena alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina. Para abscesos cerebrales y bacteriemia causados por miembros del grupo de *S. anginosus* se recomienda una cefalosporina de tercera generación afín.

Las CMI para fluoroquinolonas en los miembros del grupo de *S. anginosus* son altas, pero comprendidas en el intervalo de sensibilidad (0,5 μg/ml); la resistencia tiende a desarrollarse fácilmente, por lo que las fluoroquinolonas no son antimicrobianos de primera opción. En el grupo parece estar emergiendo resistencia a los macrólidos. La mayoría de las cepas de *S. anginosus* son resistentes a los aminoglucósidos, y las sulfamidas no son activas contra sus aislados.

S. anginosus desempeña un papel significativo como reservorio de genes de resistencia antimicrobiana, transfiriendo diversos rasgos de resistencia a microorganismos más patógenos, como *S. pneumoniae* y *S. pyogenes.*

Otros estreptococos del grupo *viridans*

Hay al menos 30 especies identificadas de SGV, incluidas las antes mencionadas. Aunque con frecuencia se encuentran como comensales cuyas capacidades patogénicas parecen ser mucho más sutiles que las de los estreptococos piogénicos, pueden también participar en varias infecciones tales como endocarditis bacteriana subaguda, infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter y con neutropenia e infecciones purulentas abdominales, hepatobiliares, cerebrales y dentales. La resistencia antimicrobiana es importante en los estreptococos *viridans* como grupo. La resistencia a la penicilina oscila del 30 al 50% de las cepas aisladas en los pacientes de Norteamérica. *S. mitis* y *S. oralis* son las cepas encontradas con más frecuencia en los hemocultivos de pacientes con cáncer y son frecuentemente resistentes a los antimicrobianos β-lactámicos. *S. sanguinis, S. oralis* y *S. gordonii,* en orden descendiente, son las cepas aisladas con mayor frecuencia de los hemocultivos de los pacientes con endocarditis.

ESTREPTOCOCOS ZOONÓTICOS

Streptococcus suis

S. suis es un patógeno del ganado porcino que puede causar infección grave en humanos.[10] Se notificó por primera vez por los veterinarios en 1954, después de la producción de brotes de meningitis, septicemia y artritis purulenta entre crías de cerdos. Catorce años más tarde se diagnosticó el primer caso humano por *S. suis* en Dinamarca y, con posterioridad, se describieron otros casos en más de 30 países, que incluían Canadá, EE. UU., Japón, Vietnam y Tailandia. Clínicamente se puede manifestar con meningitis, artritis y sepsis. *S. suis* es el nombre asignado a los estreptococos que fueron formalmente denominados grupos R, S y T de Lancefield. De los 35 serotipos conocidos, el serotipo 2 (grupo R) ha sido el serotipo identificado con más frecuencia en humanos. Las infecciones por *S. suis* en humanos se describen con más frecuencia en los países en los que la cría de cerdos es común. La edad media relativamente elevada de los pacientes (47-55 años) y la casi total ausencia de niños en las series de casos, así como el elevado cociente hombre-mujer de los pacientes (3,5:1 a 6,5:1), apoyan la noción de que la infección por *S. suis* es en general una enfermedad ocupacional. Se estima que el riesgo anual de desarrollar meningitis por *S. suis* entre los trabajadores de matadero y los criadores de cerdos es de 3 casos por cada 100.000 habitantes. En los países desarrollados el riesgo es inferior en los carniceros, con 1,2 casos por cada 100.000 habitantes. El período de incubación del *S. suis* va desde horas a 14 días (mediana, 2,2 días). Un período de incubación muy corto es indicativo de la entrada directa del *S. suis* a la sangre a través de heridas cutáneas. Generalmente, los pacientes estaban sanos antes de la infección con *S. suis,* aunque se han descrito factores predisponentes, como esplenectomía, diabetes mellitus, alcoholismo, neoplasias malignas y cardiopatías estructurales. Un brote en China se asoció con una tasa global de mortalidad del 28%, que alcanzó el 63% entre los pacientes con sepsis y shock séptico graves.

Datos de Vietnam muestran que *S. suis* es sensible a penicilina, ceftriaxona y vancomicina. Se observó resistencia a tetraciclina (83%), eritromicina (20%) y cloranfenicol (3%). En un estudio europeo, 384 cepas de *S. suis* procedentes de cerdos enfermos fueron sensibles a penicilina, pero se detectó resistencia a gentamicina (1%), trimetoprim-sulfametoxazol (6%) y tetraciclina (75%). El empleo de dexametasona puede desempeñar un papel como tratamiento complementario para reducir la mortalidad y mejorar el desenlace clínico de la meningitis bacteriana causada por infección con *S. suis*. En un estudio clínico, aleatorizado, con doble ocultación y con control por placebo realizado en Vietnam, la dexametasona (0,4 mg/kg dos veces al día durante 4 días) produjo una reducción significativa en el riesgo de muerte a 1 mes y en el riesgo de muerte y discapacidad a los 6 meses en pacientes con meningitis bacteriana confirmada: *S. suis* dio cuenta del 25% de los patógenos.

En la actualidad no se dispone de una vacuna humana, pero simples medidas preventivas, tales como el uso de guantes durante el procesamiento de la carne de cerdo o en la matanza, el lavado de manos después de manipular la carne cruda y su cuidadoso cocinado deberían prevenir la mayoría de los casos. Se debería advertir a los viajeros de que los hábitos alimenticios en algunos países pueden ponerles ante el riesgo de enfermedades infecciosas, incluida la infección por *S. suis.*

Streptococcus canis

S. canis es un microorganismo que fue descrito en 1986, que posee el antígeno G del grupo de Lancefield y fue aislado de animales, sobre todo de perros. En 1994 se describieron extensos estudios fenotípicos de los aislados de perros y en 1997 se notificó el aislamiento de *S. canis* a partir de un humano con sepsis. A pesar de su nombre, también se ha aislado *S. canis* de otros animales distintos de los perros, como gatos, marsopas, vacas, ratones, ratas y conejos. En los perros sanos *S. canis* se encuentra como flora comensal de la piel, orofaringe, tracto genitourinario y ano. En la literatura se han descrito raros casos de infección en humanos por *S. canis.* La resistencia a eritromicina y tetraciclina es frecuente. En el laboratorio clínico no se suelen identificar los estreptococos del grupo G a nivel de especie. Además, solo recientemente se ha dispuesto de pruebas de laboratorio capaces de identificar con precisión *S. canis*. Por tanto, se desconoce la verdadera incidencia de la infección por *S. canis.*

Grupo *Streptococcus bovis*

Los miembros del grupo *Streptococcus bovis* han sido considerados durante mucho tiempo como patógenos oportunistas en los humanos y causan hasta el 11-14% de todos los casos de endocarditis. Los aislados del grupo *S. bovis* procedentes de las infecciones humanas se dividen en tres biotipos, designados biotipos I, II/1 y II/2. La mayoría de los aislados del grupo *S. bovis* implicados en endocarditis pertenecen al biotipo I, para el que se ha propuesto una reclasificación como *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus.* El tracto intestinal humano es un reservorio natural principal de cepas del grupo *S. bovis* con una tasa descrita de estado de portador de aproximadamente el 10%. Existe una fuerte asociación entre la presencia de lesiones malignas o premalignas en el tubo digestivo de los pacientes y el aislamiento de *S. bovis* como agente causante de bacteriemia o endocarditis.

Streptococcus iniae

S. iniae es un estreptococo β-hemolítico sin un antígeno de grupo. Es un patógeno importante de los peces en muchas regiones del mundo. Estas bacterias son también zoonóticas, con infecciones en humanos asociadas con la manipulación y preparación de los peces infectados. La primera infección humana fue descrita en 1996. La mayoría de los casos de infecciones humanas por *S. iniae* se han producido en personas de ascendencia asiática, de edad avanzada y que con frecuencia tienen procesos subyacentes tales como diabetes mellitus, cardiopatía reumática crónica, cirrosis u otras enfermedades.

Se ha implicado al estado de portador de los peces en la transmisión de S. *iniae* de pez a pez y estos peces portadores pueden ser los responsables de la infección humana, ya que los peces con signos evidentes de infección no se comercializan. Las lesiones de tejidos blandos que se producen durante la preparación del pescado fresco en las lonjas suelen causar celulitis bacteriémica de la mano, seguida por uno o más de los procesos siguientes: endocarditis, meningitis, artritis, sepsis, neumonía, osteomielitis y shock tóxico. *S. iniae* es sensible a penicilina y a otros antimicrobianos. La expresión de un conjunto de factores de virulencia, muchos de ellos similares a los que se encuentran en el SGA, es responsable de la entrada satisfactoria, la propagación y la evasión de las defensas inmunitarias del huésped por esta bacteria. Es probable que los casos en humanos estén infradeclarados porque la identificación de *S. iniae* se basa en pruebas bioquímicas de los aislados con equipos comerciales; el empleo de los equipos se asocia con problemas, ya que *S. iniae* no se encuentra en las listas de las bases de datos comerciales o clínicas y a muchas de la cepas atípicas se les asignan emparejamientos con baja probabilidad.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD003261.
A2. Van Driel ML, De Sutter AL, Keber N, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD004406.
A3. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD007467.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

291

INFECCIONES ENTEROCÓCICAS

TRISH M. PERL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los enterococos, antes llamados estreptococos del grupo D, son flora intestinal endógena humana y, en el pasado, eran considerados patógenos de baja virulencia. Sin embargo, más recientemente se han impuesto como patógenos de creciente importancia asociados a la asistencia sanitaria. Esta irrupción se debe fundamentalmente a su resistencia intrínseca a los antimicrobianos que se utilizan habitualmente, al desarrollo de resistencia de alto nivel a la vancomicina y a los aminoglucósidos, a su persistencia en el medio y a la transmisión de paciente a paciente a través de las manos contaminadas de los profesionales sanitarios. La aparición de enterococos resistentes a vancomicina (ERV) ha limitado las opciones terapéuticas en infecciones enterocócicas confirmadas y en el tratamiento empírico de las infecciones en pacientes hospitalizados con enfermedad grave, y representa todo un reto para el control de infecciones en el ámbito sanitario. Este capítulo revisa las manifestaciones clínicas más importantes de los enterococos y su diagnóstico, así como la importancia de la prevención de la infección.

Organismo patógeno

Los patógenos del género *Enterococcus* estuvieron clasificados durante mucho tiempo dentro del grupo D del género *Streptococcus.* Sin embargo, en los últimos 30 años, han sido reclasificados sobre la base de nuevos análisis genéticos y moleculares. Los enterococos son cocos grampositivos catalasa-negativos que aparecen de forma aislada o en parejas o cadenas cortas. Son anaerobios facultativos, con crecimiento óptimo entre 35 y 37 °C y suelen ser α-hemolíticos o no hemolíticos en agar sangre de oveja. Pueden crecer en caldos que contienen un 6,5% de NaCl e hidrolizar la esculina en presencia de un 40% de sales biliares (medio bilis-esculina), lo cual los diferencia de la mayoría de los estreptococos. *Enterococcus faecalis,* la causa más común de infecciones por enterococos en el ser humano, es el agente causal del 80-90% de las infecciones, seguido por *Enterococcus faecium,* que se encuentra en el 5-10% de las infecciones. *Enterococcus casseliflavus, Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus raffinosus* se asocian con menor frecuencia a infecciones, si bien se han comunicado también brotes de infección por estos patógenos. Otras especies aisladas a partir de diferentes fuentes en el ser humano son *Enterococcus avium, Enterococcus caccae, Enterococcus cecorum, Enterococcus dispar, Enterococcus durans, Enterococcus gilvus, Enterococcus italicus, Enterococcus hirae, Enterococcus malodoratus, Enterococcus mundtii, Enterococcus pallens, Enterococcus pseudoavium* y *Enterococcus sanguinicola.*

EPIDEMIOLOGÍA

Los enterococos forman parte de la flora normal del intestino del ser humano, están presentes en infecciones en pacientes hospitalizados y no hospitalizados y pueden proceder de fuentes exógenas o endógenas. La proporción de infecciones causadas por enterococos en pacientes hospitalizados ha ido en aumento a lo largo de las últimas décadas. En general, las infecciones urinarias (IU) son los cuadros clínicos más frecuentemente causados por enterococos. Sobre la base de los datos comunicados a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), las distintas especies de enterococos representan en la actualidad el segundo patógeno aislado con mayor frecuencia en cualquier infección asociada a la asistencia sanitaria y es una causa muy importante de infecciones del torrente circulatorio asociadas a catéter, IU e infecciones del sitio quirúrgico, causando en Norteamérica alrededor del 15% de estas infecciones. Los enterococos representan la segunda causa más frecuente de IU asociadas a catéter, dando lugar a IU complicadas y no complicadas. Son, además, la segunda causa más frecuente de infecciones del torrente circulatorio asociadas a vía central e intervienen en el 5-15% de todos los casos de endocarditis infecciosa. Son también el tercer patógeno aislado con mayor frecuencia en infecciones del sitio quirúrgico. Fuera de EE. UU., estos microorganismos son menos habituales, pero constituyen una causa cada día más importante de infección.

En los años setenta, *E. faecalis* representaba hasta el 95% de las cepas aisladas y se asoció a la introducción de las cefalosporinas de tercera generación. Cada día es más usual que los pacientes hospitalizados que resultan colonizados o infectados por una especie de *Enterococcus* presenten una cepa resistente a vancomicina y, a veces, a ampicilina (es decir, ERV).[1] *E. faecium* es la especie que con mayor frecuencia adquiere resistencia a la vancomicina. El primer enterococo resistente a vancomicina (ERV) se aisló en Europa en 1986. Desde entonces, la proporción de cepas de ERV, fundamentalmente *E. faecium,* ha aumentado de manera constante. Según la National Healthcare Safety Network (NHSN) de los CDC, entre el 62 y el 82,6% de las colonias de *E. faecium* y entre el 6,2 y el 9,5% de las colonias de *E. faecalis* eran resistentes a la vancomicina en 2009-2010.[2] Además, según un reciente informe de los CDC sobre la resistencia antimicrobiana en EE. UU., se comunican al año 66.000 infecciones por *Enterococcus* asociadas a la asistencia sanitaria, y 20.000 de ellas son causadas por ERV. Existen dos genotipos principales de resistencia adquirida a la vancomicina, el VanA y el VanB. Los genes que codifican el fenotipo de VanA dan lugar a resistencia de alto nivel a la vancomicina y a la teicoplanina y son transportados en un transposón, en general localizado en un plásmido transferible a otros cocos grampositivos, incluido *Staphylococcus aureus.* El genotipo VanA se encuentra fundamentalmente en *E. faecium* y, con menor frecuencia, en *E. faecalis.* VanB se asocia a resistencia variable a la vancomicina, aunque las colonias aisladas suelen ser sensibles a la teicoplanina. VanB suele aislarse a partir de *E. casseliflavus* y *E. gallinarum.* Es importante señalar que estos elementos genéticos han quedado integrados en el genoma de *S. aureus* resistente a la vancomicina (SARV). Este adquirió un gen de resistencia a la vancomicina *(VanA)* a partir de una cepa de ERV que colonizó a un paciente coinfectado con *S. aureus* resistente a meticilina.

La epidemiología del ERV es distinta en Europa y Norteamérica. En Europa, el ERV se detecta a menudo en animales de granja, probablemente debido al uso del antibiótico avoparcina en los piensos para animales, hasta su prohibición en 1997. La proporción de ERV entre las cepas de enterococos aisladas en pacientes europeos hospitalizados ha sido siempre más baja que en EE. UU.; no obstante, estas tasas se hallan en aumento. En EE. UU., nunca se había utilizado avoparcina en la alimentación animal y, en consecuencia, no se suele encontrar ERV en animales de granja ni en humanos sanos. Por el contrario, la proporción de cepas de ERV es más alta en los hospitales de EE. UU. que en los europeos. La proporción de cepas de enterococos con elevada resistencia a la vancomicina aisladas a partir de pacientes europeos hospitalizados varía según la región geográfica, desde menos del 1 al 35%.

La mayor parte de las infecciones por ERV se asocian a la asistencia sanitaria y proceden de una fuente exógena, ya sea por transmisión desde el entorno, ya sea a partir de otro paciente o de las manos de un profesional sanitario. Casi todas las infecciones se presentan precedidas por un período de colonización, fundamentalmente en el tubo digestivo. Un estudio realizado en pacientes hospitalizados encontró que el factor predictor más sensible de colonización por ERV era un ingreso previo en un hospital de agudos en el último año. Es importante destacar que, tras ser colonizados por ERV, los pacientes pueden albergar la cepa en el tubo digestivo durante años. De modo similar, un estudio llevado a cabo entre pacientes de hemodiálisis demostró que el principal factor de riesgo de colonización de ERV era la hospitalización en el último año. Aunque muchos pacientes colonizados no desarrollan infección, aun así son capaces de contaminar el medio y de eliminar y transmitir bacterias a otros pacientes hospitalizados. El microorganismo muestra predilección por contaminar el entorno hospitalario y los equipos médicos y se ha asociado a brotes.

Aparte de la colonización digestiva preexistente, los factores de riesgo de infección por enterococos, en especial de infección por ERV, son enfermedades subyacentes graves, como insuficiencia renal, trasplante de órgano sólido o de médula ósea previo, neoplasia sólida o hematológica, diabetes mellitus y neutropenia. Otros factores asociados a infección son intervenciones digestivas o quirúrgicas anteriores, presencia de catéter urinario o vascular permanente, factores ligados al hospital, como la localización en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o en el servicio de oncología, proximidad a pacientes colonizados, hospitalización prolongada y exposición reciente a antimicrobianos.

Numerosos estudios epidemiológicos han revelado que la mayor parte de las distintas clases de antimicrobianos se han asociado a infecciones por ERV. Concretamente, el uso de vancomicina, cefalosporinas y fármacos con actividad frente a bacterias anaerobias se ha relacionado con la adquisición de ERV. No obstante, resulta difícil medir el impacto atribuible de un determinado antibiótico sobre la adquisición de ERV. Cada día se refiere con mayor frecuencia la asociación entre colonización por ERV e infección por *Clostridium difficile* en pacientes de alto riesgo, como aquellos que presentan neoplasias hematológicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD003261.
A2. Van Driel ML, De Sutter AL, Keber N, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD004406.
A3. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD007467.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

291

INFECCIONES ENTEROCÓCICAS

TRISH M. PERL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los enterococos, antes llamados estreptococos del grupo D, son flora intestinal endógena humana y, en el pasado, eran considerados patógenos de baja virulencia. Sin embargo, más recientemente se han impuesto como patógenos de creciente importancia asociados a la asistencia sanitaria. Esta irrupción se debe fundamentalmente a su resistencia intrínseca a los antimicrobianos que se utilizan habitualmente, al desarrollo de resistencia de alto nivel a la vancomicina y a los aminoglucósidos, a su persistencia en el medio y a la transmisión de paciente a paciente a través de las manos contaminadas de los profesionales sanitarios. La aparición de enterococos resistentes a vancomicina (ERV) ha limitado las opciones terapéuticas en infecciones enterocócicas confirmadas y en el tratamiento empírico de las infecciones en pacientes hospitalizados con enfermedad grave, y representa todo un reto para el control de infecciones en el ámbito sanitario. Este capítulo revisa las manifestaciones clínicas más importantes de los enterococos y su diagnóstico, así como la importancia de la prevención de la infección.

Organismo patógeno

Los patógenos del género *Enterococcus* estuvieron clasificados durante mucho tiempo dentro del grupo D del género *Streptococcus.* Sin embargo, en los últimos 30 años, han sido reclasificados sobre la base de nuevos análisis genéticos y moleculares. Los enterococos son cocos grampositivos catalasa-negativos que aparecen de forma aislada o en parejas o cadenas cortas. Son anaerobios facultativos, con crecimiento óptimo entre 35 y 37 °C y suelen ser α-hemolíticos o no hemolíticos en agar sangre de oveja. Pueden crecer en caldos que contienen un 6,5% de NaCl e hidrolizar la esculina en presencia de un 40% de sales biliares (medio bilis-esculina), lo cual los diferencia de la mayoría de los estreptococos. *Enterococcus faecalis,* la causa más común de infecciones por enterococos en el ser humano, es el agente causal del 80-90% de las infecciones, seguido por *Enterococcus faecium,* que se encuentra en el 5-10% de las infecciones. *Enterococcus casseliflavus, Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus raffinosus* se asocian con menor frecuencia a infecciones, si bien se han comunicado también brotes de infección por estos patógenos. Otras especies aisladas a partir de diferentes fuentes en el ser humano son *Enterococcus avium, Enterococcus caccae, Enterococcus cecorum, Enterococcus dispar, Enterococcus durans, Enterococcus gilvus, Enterococcus italicus, Enterococcus hirae, Enterococcus malodoratus, Enterococcus mundtii, Enterococcus pallens, Enterococcus pseudoavium* y *Enterococcus sanguinicola.*

EPIDEMIOLOGÍA

Los enterococos forman parte de la flora normal del intestino del ser humano, están presentes en infecciones en pacientes hospitalizados y no hospitalizados y pueden proceder de fuentes exógenas o endógenas. La proporción de infecciones causadas por enterococos en pacientes hospitalizados ha ido en aumento a lo largo de las últimas décadas. En general, las infecciones urinarias (IU) son los cuadros clínicos más frecuentemente causados por enterococos. Sobre la base de los datos comunicados a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), las distintas especies de enterococos representan en la actualidad el segundo patógeno aislado con mayor frecuencia en cualquier infección asociada a la asistencia sanitaria y es una causa muy importante de infecciones del torrente circulatorio asociadas a catéter, IU e infecciones del sitio quirúrgico, causando en Norteamérica alrededor del 15% de estas infecciones. Los enterococos representan la segunda causa más frecuente de IU asociadas a catéter, dando lugar a IU complicadas y no complicadas. Son, además, la segunda causa más frecuente de infecciones del torrente circulatorio asociadas a vía central e intervienen en el 5-15% de todos los casos de endocarditis infecciosa. Son también el tercer patógeno aislado con mayor frecuencia en infecciones del sitio quirúrgico. Fuera de EE. UU., estos microorganismos son menos habituales, pero constituyen una causa cada día más importante de infección.

En los años setenta, *E. faecalis* representaba hasta el 95% de las cepas aisladas y se asoció a la introducción de las cefalosporinas de tercera generación. Cada día es más usual que los pacientes hospitalizados que resultan colonizados o infectados por una especie de *Enterococcus* presenten una cepa resistente a vancomicina y, a veces, a ampicilina (es decir, ERV).[1] *E. faecium* es la especie que con mayor frecuencia adquiere resistencia a la vancomicina. El primer enterococo resistente a vancomicina (ERV) se aisló en Europa en 1986. Desde entonces, la proporción de cepas de ERV, fundamentalmente *E. faecium,* ha aumentado de manera constante. Según la National Healthcare Safety Network (NHSN) de los CDC, entre el 62 y el 82,6% de las colonias de *E. faecium* y entre el 6,2 y el 9,5% de las colonias de *E. faecalis* eran resistentes a la vancomicina en 2009-2010.[2] Además, según un reciente informe de los CDC sobre la resistencia antimicrobiana en EE. UU., se comunican al año 66.000 infecciones por *Enterococcus* asociadas a la asistencia sanitaria, y 20.000 de ellas son causadas por ERV. Existen dos genotipos principales de resistencia adquirida a la vancomicina, el VanA y el VanB. Los genes que codifican el fenotipo de VanA dan lugar a resistencia de alto nivel a la vancomicina y a la teicoplanina y son transportados en un transposón, en general localizado en un plásmido transferible a otros cocos grampositivos, incluido *Staphylococcus aureus.* El genotipo VanA se encuentra fundamentalmente en *E. faecium* y, con menor frecuencia, en *E. faecalis.* VanB se asocia a resistencia variable a la vancomicina, aunque las colonias aisladas suelen ser sensibles a la teicoplanina. VanB suele aislarse a partir de *E. casseliflavus* y *E. gallinarum.* Es importante señalar que estos elementos genéticos han quedado integrados en el genoma de *S. aureus* resistente a la vancomicina (SARV). Este adquirió un gen de resistencia a la vancomicina *(VanA)* a partir de una cepa de ERV que colonizó a un paciente coinfectado con *S. aureus* resistente a meticilina.

La epidemiología del ERV es distinta en Europa y Norteamérica. En Europa, el ERV se detecta a menudo en animales de granja, probablemente debido al uso del antibiótico avoparcina en los piensos para animales, hasta su prohibición en 1997. La proporción de ERV entre las cepas de enterococos aisladas en pacientes europeos hospitalizados ha sido siempre más baja que en EE. UU.; no obstante, estas tasas se hallan en aumento. En EE. UU., nunca se había utilizado avoparcina en la alimentación animal y, en consecuencia, no se suele encontrar ERV en animales de granja ni en humanos sanos. Por el contrario, la proporción de cepas de ERV es más alta en los hospitales de EE. UU. que en los europeos. La proporción de cepas de enterococos con elevada resistencia a la vancomicina aisladas a partir de pacientes europeos hospitalizados varía según la región geográfica, desde menos del 1 al 35%.

La mayor parte de las infecciones por ERV se asocian a la asistencia sanitaria y proceden de una fuente exógena, ya sea por transmisión desde el entorno, ya sea a partir de otro paciente o de las manos de un profesional sanitario. Casi todas las infecciones se presentan precedidas por un período de colonización, fundamentalmente en el tubo digestivo. Un estudio realizado en pacientes hospitalizados encontró que el factor predictor más sensible de colonización por ERV era un ingreso previo en un hospital de agudos en el último año. Es importante destacar que, tras ser colonizados por ERV, los pacientes pueden albergar la cepa en el tubo digestivo durante años. De modo similar, un estudio llevado a cabo entre pacientes de hemodiálisis demostró que el principal factor de riesgo de colonización de ERV era la hospitalización en el último año. Aunque muchos pacientes colonizados no desarrollan infección, aun así son capaces de contaminar el medio y de eliminar y transmitir bacterias a otros pacientes hospitalizados. El microorganismo muestra predilección por contaminar el entorno hospitalario y los equipos médicos y se ha asociado a brotes.

Aparte de la colonización digestiva preexistente, los factores de riesgo de infección por enterococos, en especial de infección por ERV, son enfermedades subyacentes graves, como insuficiencia renal, trasplante de órgano sólido o de médula ósea previo, neoplasia sólida o hematológica, diabetes mellitus y neutropenia. Otros factores asociados a infección son intervenciones digestivas o quirúrgicas anteriores, presencia de catéter urinario o vascular permanente, factores ligados al hospital, como la localización en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o en el servicio de oncología, proximidad a pacientes colonizados, hospitalización prolongada y exposición reciente a antimicrobianos.

Numerosos estudios epidemiológicos han revelado que la mayor parte de las distintas clases de antimicrobianos se han asociado a infecciones por ERV. Concretamente, el uso de vancomicina, cefalosporinas y fármacos con actividad frente a bacterias anaerobias se ha relacionado con la adquisición de ERV. No obstante, resulta difícil medir el impacto atribuible de un determinado antibiótico sobre la adquisición de ERV. Cada día se refiere con mayor frecuencia la asociación entre colonización por ERV e infección por *Clostridium difficile* en pacientes de alto riesgo, como aquellos que presentan neoplasias hematológicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

Los enterococos son organismos comensales que, en humanos, colonizan el tubo digestivo y el aparato genital femenino. Aunque no resultan intrínsecamente tan infecciosos como otros patógenos grampositivos, bajo determinadas condiciones la relación de comensalismo se altera y se produce una infección grave. Se han identificado diversos factores de adherencia, como la sustancia de agregación, que permite la unión a las superficies epiteliales y aumenta la capacidad de colonización. La capacidad de adherencia a las válvulas cardíacas y al epitelio de las vías urinarias permite a los enterococos causar endocarditis e IU. Se sabe, asimismo, que los enterococos segregan potenciales factores de virulencia. Entre ellos se cuenta la citolisina-hemolisina, que es una toxina bacteriana producida por una proporción más elevada de cepas infectantes que de cepas colonizadoras de heces. Las cepas infectantes poseen, además, capacidad de translocación intestinal, aunque aún no se han determinado con exactitud los mecanismos de este proceso. Por otro lado, algunos determinantes codificados de la superficie celular pueden mediar en la adherencia a tejidos del huésped y pueden ser importantes en el papel de este patógeno en las endocarditis. Llegados a este punto, poco se sabe sobre los mecanismos de defensa del huésped en las infecciones por enterococos. Por otro lado, se desconoce el papel exacto de los polisacáridos capsulares en la colonización o la infección. Se ha puesto de manifiesto que existen cepas que sobreviven dentro de fagocitos, aunque no queda claro si ello representa un éxito de la defensa del huésped o una forma de evasión de los enterococos. La resistencia intrínseca de los enterococos a múltiples antimicrobianos, junto con su capacidad de desarrollar nuevos mecanismos de resistencia por mutación o adquisición de nuevos genes, favorece su capacidad de supervivencia y multiplicación en los numerosos pacientes hospitalizados que son tratados con antimicrobianos de amplio espectro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No existe ninguna manifestación clínica específica que permita distinguir las infecciones por enterococos de las causadas por otras bacterias. Se considera que los enterococos no provocan infecciones de las vías respiratorias inferiores ni neumonía asociada a respirador y, si se aíslan en tales entornos, es probable que correspondan a una colonización y no a una infección. Los enterococos actúan como patógenos oportunistas en pacientes gravemente enfermos e inmunodeprimidos. Se sabe que causan IU, abscesos intraabdominales, infección de heridas, bacteriemia (incluidas infecciones del torrente circulatorio asociadas a catéter) y endocarditis.

Infecciones urinarias

Las IU son el tipo más frecuente de infección causada por enterococos.[3] La mayoría de ellas son de origen hospitalario e incluyen cistitis no complicada, pielonefritis, prostatitis y absceso perirrenal. Estas infecciones son, en general, secundarias a sondaje urinario o abordaje instrumental. A diferencia de lo que sucede en las IU hospitalarias, los enterococos causan menos del 5% de los casos de pielonefritis o cistitis no complicadas en mujeres no hospitalizadas y por lo demás sanas. Los pacientes con diabetes mellitus parecen correr riesgo más alto de IU por enterococos. La bacteriemia se asocia con escasa frecuencia a IU enterocócica.

Bacteriemia

Es importante señalar que los enterococos pueden causar infección o contaminar hemocultivos por medio de los conectores contaminados de los catéteres y de la piel contaminada. La diferenciación entre bacteriemia verdadera y contaminación del hemocultivo puede ser todo un reto. En este contexto, la incidencia de bacteriemia causada por enterococos sigue en aumento. Los factores de riesgo específicos son hospitalización prolongada, sondas uretrales preexistentes o vías intravasculares, intervención quirúrgica reciente, neoplasia maligna, neutropenia y patología biliar. La bacteriemia secundaria, sin endocarditis, suele tener su origen en las vías urinarias o hepatobiliares o en una infección de tejidos blandos. La bacteriemia secundaria a una fuente intraabdominal conlleva una alta tasa de mortalidad. Los factores de riesgo de bacteriemia por ERV son similares a los ya mencionados y a los que hay que añadir las comorbilidades preexistentes graves, como neoplasia hematológica, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), insuficiencia renal crónica y trasplante de hígado. La exposición previa a antimicrobianos de amplio espectro, incluidos los que poseen actividad antianaerobia, como la clindamicina o el metronidazol, y la exposición a múltiples y prolongados tratamientos antimicrobianos son importantes factores de riesgo. La bacteriemia enterocócica es con frecuencia polimicrobiana y el cuadro clínico se ve a menudo influido por el hecho de que se aísle solo o con otras bacterias. Cuando se aíslan enterococos solamente, el curso es habitualmente poco llamativo y con frecuencia la fiebre es el único signo. Por el contrario, la bacteriemia polimicrobiana es más grave, presentándose a menudo con shock o coagulación intravascular diseminada. La bacteriemia por ERV se asocia a tasas más altas de mortalidad que la bacteriemia causada por cepas sensibles a vancomicina, y el tratamiento temprano con un antibiótico adecuado en las primeras 48 h tras la presentación se ha asociado a mejores resultados.

Endocarditis

Los enterococos, en especial *E. faecalis,* son una causa cada día más común de endocarditis, aunque la mayoría de las bacteriemias por enterococos no se complican con este cuadro. La enfermedad se produce sobre todo en pacientes ancianos, con predominio masculino. La mayoría de los casos parecen tener origen extrahospitalario. Los pacientes con valvulopatía preexistente, incluidos aquellos con prótesis valvular, son los que corren riesgo más alto, si bien muchos pacientes no presentan cardiopatía subyacente. Los enterococos causan sobre todo endocarditis del lado izquierdo, afectando fundamentalmente a la válvula mitral. Desde el punto de vista clínico, estos pacientes presentan síntomas muy similares a los de la endocarditis bacteriana subaguda causada por *Streptococcus viridans.* Muchos pacientes padecen síntomas durante semanas o meses antes de solicitar atención médica.

Infecciones intraabdominales

En las infecciones intraabdominales, los enterococos son a menudo detectados como parte de un proceso polimicrobiano.[4] Estas infecciones suelen tener origen hepatobiliar, por ejemplo una infección postoperatoria en el trasplante hepático, y se complican con bacteriemia secundaria.

Infecciones de piel y tejidos blandos

Los enterococos rara vez causan por sí solos celulitis u otras infecciones de tejidos blandos, aunque a menudo se aíslan en infecciones mixtas del sitio quirúrgico, infecciones del pie diabético y úlceras por decúbito, junto con otros bacilos gramnegativos, cocos grampositivos y bacterias anaerobias. Su significación clínica en estas situaciones no ha quedado adecuadamente definida. Se considera que los enterococos no son los patógenos primarios en la osteomielitis crónica. Cuando son identificados, se piensa que solamente representan una sobreinfección, de modo que el tratamiento adecuado puede no requerir antibióticos orientados a la erradicación de los enterococos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una infección por *Enterococcus* se realiza aislando el microorganismo mediante cultivo a partir de un medio estéril, por ejemplo, sangre u orina. Recientemente se han desarrollado técnicas moleculares para identificar más rápidamente al enterococo. El diagnóstico concreto y el diagnóstico diferencial de las enfermedades específicas son los mismos que los comentados a propósito de las IU (cap. 284) y de las endocarditis (cap. 76).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de las infecciones por enterococos se complica por el hecho de que existen cepas que muestran resistencia intrínseca a muchos de los antibióticos utilizados habitualmente, como las cefalosporinas.[5] Además, los enterococos pueden adquirir resistencia a una amplia clase de antibióticos, entre ellos los aminoglucósidos (resistencia de alto nivel), β-lactámicos, fluoroquinolonas y vancomicina. Así pues, un tratamiento eficaz y dirigido contra cualquier infección grave por enterococos requiere pruebas de sensibilidad realizadas por laboratorios microbiológicos experimentados, ajustando el tratamiento en función de los resultados. El tratamiento óptimo para la mayoría de las infecciones incluye administración intravenosa de ampicilina, penicilina o vancomicina. Dada la resistencia o la tolerancia a antibióticos dirigidos a la pared celular, incluidas penicilinas y vancomicina, el tratamiento estándar con estos antibióticos, salvo en las IU, debe incluir un aminoglucósido sinérgico adicional (gentamicina o estreptomicina), mientras no se detecte resistencia de alto nivel. Esta estrategia de tratamiento con dos fármacos se ha asociado a mejores resultados y reviste especial importancia en el contexto de una posible endocarditis. Aun cuando se identifiquen enterococos sensibles *in vitro* a trimetoprim-sulfametoxazol, esta combinación no debe emplearse para el tratamiento, porque se han referido fallos clínicos debidos a la capacidad de los enterococos de utilizar el folato exógeno. De forma similar, *E. faecalis* es intrínsecamente resistente a quinupristina-dalfopristina, combinación que, por consiguiente, no debe utilizarse en el tratamiento de infecciones causadas por esta especie. Recientemente se vienen aislando cada vez con mayor frecuencia cepas de *E. faecium* con resistencia intrínseca a las penicilinas. Aun así, las cepas de *E. faecalis* se mantienen en su mayor parte sensibles a la ampicilina y a la piperacilina, a diferencia de la mayoría de las cepas de *E. faecium,* que son resistentes a la ampicilina.

Cuando se sabe que las cepas de ERV son sensibles, el tratamiento potencial en estas infecciones consiste en linezolid, tigeciclina y daptomicina. El linezolid suele ser el fármaco de elección,[A1] aunque su uso se asocia a depresión de la médula ósea, incluida trombocitopenia, y tiene solo actividad bacteriostática frente a enterococos. El linezolid, usado en combinación con inhibidores de la recaptación de serotonina, puede asociarse a síndrome de serotonina (cap. 434).

booksmedicos.org

Aunque la daptomicina no está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para tratar la infección por ERV, se utiliza para tratar las infecciones de piel y tejidos blandos y la bacteriemia.[6] La tigeciclina está aprobada por la FDA para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y de infecciones intraabdominales complicadas causadas por cepas de *E. faecalis* sensibles a la vancomicina, aunque una reciente advertencia de riesgo de la FDA incorporada al prospecto del fármaco ha limitado su uso. La nitrofurantoína sigue siendo una opción para las IU por ERV. Dada la complejidad de las infecciones enterocócicas, se debe considerar la intervención de un asesor en enfermedad infecciosa en la orientación terapéutica.

Infecciones urinarias

En general, para tratar las IU por enterococos puede utilizarse un solo fármaco, como ampicilina, amoxicilina, penicilina, quinolonas, fosfomicina o vancomicina (e-tabla 291-1). La vancomicina se reserva habitualmente para los pacientes alérgicos a la penicilina o si la cepa tiene resistencia de alto nivel a la penicilina. Las combinaciones de un β-lactámico y un inhibidor de β-lactamasa suelen reservarse para infecciones polimicrobianas. De manera ocasional también se utiliza la nitrofurantoína, porque la mayoría de las cepas siguen siendo sensibles. La fosfomicina también está indicada para IU causadas por *E. faecalis* sensible.

Bacteriemia sin endocarditis

Muchos casos de bacteriemia por enterococos son transitorios o de remisión espontánea, si bien se ha puesto de manifiesto que el tratamiento antibiótico con penicilina o ampicilina mejora los resultados (v. e-tabla 291-1). A diferencia del tratamiento de la endocarditis, no se sabe si la terapia combinada beneficia a los pacientes (penicilina, ampicilina o vancomicina más un aminoglucósido), salvo quizás cuando hay un catéter intravascular permanente. En este último caso, especialmente en lo referente a ERV, está indicada la retirada del catéter. Si la bacteriemia es secundaria a infección en otra localización, por ejemplo un absceso intraabdominal, el drenaje del origen es esencial para la curación.

Endocarditis

El tratamiento combinado (administración intravenosa de penicilina, ampicilina o vancomicina más un aminoglucósido) es la pauta terapéutica estándar para la endocarditis por enterococos. Se han probado varias combinaciones, con éxito variable dependiendo de la especie y de la sensibilidad de los patógenos. En el capítulo 76 y en la e-tabla 291-1 pueden consultarse la dosis y la duración de los tratamientos, aunque en general es conveniente contar con el asesoramiento de expertos en enfermedades infecciosas. Cabe destacar que los aminoglucósidos se utilizan para contribuir de forma sinérgica a la muerte del microorganismo. La duración habitual del tratamiento es de 4 a 6 semanas, administrándose pautas más prolongadas a pacientes con síntomas previos de larga duración, infección de válvula protésica o recaída después del tratamiento inicial. Si la cepa de enterococo causal es muy resistente a la gentamicina y a la estreptomicina, deben considerarse agentes alternativos y otra duración del tratamiento, así como una intervención quirúrgica para extraer las válvulas infectadas. No se conoce cuál es el tratamiento óptimo de las cepas de ERV resistentes a la ampicilina, pero incluye tratamiento combinado bajo la dirección de un asesor en enfermedades infecciosas. Diversos agentes de nueva aprobación, entre ellos el linezolid y la daptomicina, pueden tenerse en cuenta si se encuentra que la cepa es sensible. La endocarditis por ERV puede requerir cirugía temprana, porque es posible que los resultados con antibioterapia sean pobres. Una atenta valoración clínica y microbiológica de todos los pacientes con endocarditis enterocócica, y en particular por ERV, ayuda a decidir cuándo es necesaria la intervención quirúrgica. Si los hemocultivos son repetidamente positivos durante más de 7 días después del inicio del tratamiento médico o si existen otros signos de infección no controlada (fiebre persistente o leucocitosis), debe considerarse la reparación quirúrgica de la válvula o su sustitución en una etapa temprana del tratamiento cuando no existan contraindicaciones absolutas a la cirugía.

Cabe señalar que cada vez se notifican con mayor frecuencia resistencias al linezolid, incluso en pacientes sin exposición previa al antibiótico. La resistencia a daptomicina ha sido referida también tanto para *E. faecalis* como para *E. faecium* después de regímenes terapéuticos prolongados.

PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención óptima de las infecciones por ERV, de modo similar a lo que sucede con numerosas bacterias multirresistentes, consiste en el uso adecuado y en el cumplimiento de las medidas de higiene de manos, precauciones de contacto, abordaje adecuado y retirada puntual de los catéteres urinarios y vasculares, reducción de la presión selectiva del antibiótico a través de la gestión del uso de los antimicrobianos y limpieza del material y de la habitación del paciente. Este último aspecto es especialmente importante en el caso de las infecciones por ERV. Un estudio realizado en una UCI médica de un hospital de EE. UU. determinó que el número de pacientes ya colonizados por ERV en un área geográfica («presión de colonización») era la variable más significativa para la predicción de nueva adquisición de ERV. Por consiguiente, la descontaminación de la piel de los pacientes, también designada como control del origen de la infección, limita en gran medida la transmisión de patógenos resistentes y reduce las infecciones relacionadas con un dispositivo, como las infecciones del torrente circulatorio asociadas a catéter venoso central. El control del origen mediante baños diarios del paciente con paños empapados en gluconato de clorhexidina (GCH) se ha asociado a disminución de la contaminación por ERV de la piel de los pacientes y de las manos de los profesionales sanitarios. Un estudio clínico cruzado, aleatorizado, agregado y multicéntrico llevado a cabo en UCI encontró que los baños diarios con solución de GCH reducían la infección por ERV un 25% y disminuían asimismo el riesgo de bacteriemia por ERV en pacientes con colonización conocida por ERV,[A2] aunque un ensayo posterior ha planteado dudas sobre la eficacia de dicha estrategia.[7]

Los métodos de prevención específicos para ERV están orientados a evitar la colonización accidental en pacientes hospitalizados de alto riesgo. Casi todas las infecciones enterocócicas, incluidas las infecciones por ERV, van precedidas de colonización digestiva y, aunque la mayoría de los pacientes colonizados no desarrollan infecciones, pueden eliminar y transmitir bacterias a otros pacientes hospitalizados. Al menos con ERV, se ha referido una relación colonización-infección de 10:1, lo cual indica que, por cada infección clínica en una UCI, hay 10 pacientes colonizados y no detectados en la unidad. Así pues, los pacientes colonizados no identificados constituyen la población diana de las estrategias de prevención y control de la infección, como la vigilancia activa. Los programas de vigilancia activa utilizan hisopos rectales o perirrectales para detectar a pacientes colonizados no identificados hasta ese momento y para aislarlos, con objeto de prevenir la posterior transmisión. Actualmente se recomiendan cultivos de vigilancia en el momento del ingreso hospitalario en pacientes con riesgo elevado de ser portadores de ERV. Los pacientes colonizados o infectados han de ser aislados, manteniendo precauciones de contacto. Estas consisten en habitaciones individuales, material clínico de uso exclusivo para el paciente, por ejemplo el estetoscopio, y uso de guantes y bata en todo contacto con el paciente. No obstante, en un reciente ensayo aleatorizado en UCI quirúrgica y médica el uso de guantes y bata en todos los contactos con el paciente, frente a las medidas habituales de atención al paciente, no dieron lugar a diferencias en cuanto a la adquisición de ERV (o *S. aureus* resistente a la meticilina).[A3] Todo esto implica el uso continuado de medidas estándar de precaución, que suponen limpieza y desinfección del material utilizado en las habitaciones de los pacientes. Muchos hospitales emplean vigilancia activa en la UCI y otras unidades con prevalencia elevada de ERV, aunque la adopción general de esta estrategia se ha visto entorpecida por los elevados costes de los programas de vigilancia y por la ausencia de datos disponibles de ensayos aleatorizados controlados.

PRONÓSTICO

La bacteriemia por enterococos se asocia a hospitalización prolongada y costes añadidos, en comparación con pacientes similares sin bacteriemia enterocócica. Aun así, dejando a un lado la endocarditis enterocócica, la mortalidad atribuible a infecciones enterocócicas resulta difícil de cuantificar, debido a su predilección por pacientes infectados con comorbilidades preexistentes y niveles altos de enfermedad grave. En ciertas poblaciones de pacientes, incluidas las que presentan trasplantes de hígado y médula ósea, diversos estudios han señalado aumento de la morbilidad, de la duración de la estancia y de la mortalidad asociada a la resistencia a la vancomicina. Por otro lado, un reciente metaanálisis refirió que la probabilidad de morir por infección enterocócica del torrente circulatorio resistente a la vancomicina era 2,5 veces más alta que la de morir por una infección causada por un enterococo sensible. En la bacteriemia por enterococos sensibles la mortalidad no ajustada fue del 20%. No está claro por qué la resistencia se asocia a mortalidad más elevada, aunque se piensa que el retraso en la instauración del tratamiento empírico adecuado puede influir. Estos estudios deben interpretarse con cautela, porque el impacto clínico de la resistencia en enterococos se valoró antes de disponer de los nuevos antimicrobianos con actividad frente a ERV.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Chuang YC, Wang JT, Lin HY, et al. Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:687.

A2. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily bathing with chlorhexidine on hospital acquired infection. *N Engl J Med*. 2013;368:533-542.

A3. Harris AD, Pineles L, Belton B, et al. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1571-1580.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

292

DIFTERIA Y OTRAS INFECCIONES POR *CORYNEBACTERIUM*

ROLAND W. SUTTER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La difteria es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo toxígeno grampositivo *Corynebacterium diphtheriae*. El rasgo característico de la enfermedad es la presencia de una gruesa seudomembrana firmemente adherida en el lugar de la infección. El microorganismo infecta principalmente la mucosa de nariz, faringe, amígdalas o laringe (difteria respiratoria). Ocasionalmente resultan afectadas otras localizaciones mucosas (p. ej., conjuntiva, genitales u oído). En los países en vías de desarrollo, es frecuente una variedad menos agresiva que afecta la piel (difteria cutánea). La absorción de la toxina puede dar lugar a graves complicaciones, como polineuritis o miocarditis potencialmente mortal.

Organismo patógeno

C. diphtheriae forma parte del grupo de bacilos grampositivos pleomorfos aerobios, inmóviles, no encapsulados ni esporulados.[1] Su nombre procede del griego *korynee* (que significa «maza»), en referencia a la forma del organismo en las extensiones teñidas, pues tiene uno o ambos extremos ensanchados, y *diphtheria* (que significa «membrana»), por la característica membrana adherente a la que da lugar.[2] El género *Corynebacterium* está integrado por bacilos que se ordenan en grupos paralelos y se doblan cuando se dividen, dando lugar a aspecto de «caracteres chinos». Existen cepas tanto toxígenas como no toxígenas de *C. diphtheriae*. La toxigenicidad se adquiere cuando un organismo no toxígeno resulta infectado por un fago β portador del gen de la toxina *(tox)*. *C. diphtheriae* posee cuatro biotipos (*gravis, mitis, intermedius* y *belfanti*), que se distinguen por la morfología de las colonias y por diferentes reacciones bioquímicas y hemolíticas. Las cepas se diferencian con fines epidemiológicos mediante técnicas moleculares. Las cepas de *Corynebacterium ulcerans* productoras de toxina de la difteria pueden dar lugar a enfermedad respiratoria clásica similar a la difteria, con complicaciones tóxicas periféricas.

EPIDEMIOLOGÍA

El ser humano es el único reservorio natural de *C. diphtheriae,* si bien el microorganismo ha sido aislado ocasionalmente en animales, silvestres o domésticos, incluido el caballo. La diseminación se produce en entornos de contacto estrecho a través de gotículas respiratorias o por contacto directo con secreciones respiratorias o lesiones cutáneas. El microorganismo sobrevive semanas e incluso meses en las superficies del entorno y en el polvo, y puede producirse transmisión por fómites. La mayor parte de las infecciones nasofaríngeas por *C. diphtheriae* se interrumpen o dan lugar a la condición de portador asintomático, desarrollándose la enfermedad clínica solamente en una de cada siete personas. Sin embargo, los portadores asintomáticos desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la transmisión.

En la era prevacunal, la enfermedad respiratoria era dominante en los climas templados, con un pico de incidencia en otoño e invierno. La mayoría de las personas adquirían inmunidad natural en la etapa media de la adolescencia. La enfermedad cutánea es más frecuente en los países tropicales, aunque no se conoce la implicación de la difteria cutánea en la inducción o el mantenimiento de la inmunidad frente a la difteria en esos países. En las últimas tres décadas se han registrado brotes de difteria cutánea en EE. UU. y Europa, de forma característica en alcohólicos e indigentes de áreas urbanas marginales.

La inmunización frente a la difteria protege contra la enfermedad, pero no evita que las personas sean portadoras. La vacunación con toxoide diftérico (toxina tratada con formalina) fue introducida en los años veinte del pasado siglo. La inmunización de los niños en una época en la que la mayoría de los individuos mayores poseían inmunidad natural dio lugar a una llamativa caída en la incidencia de difteria y a una caída incluso mayor en la proporción de cepas toxígenas aisladas, presumiblemente porque la ventaja selectiva del gen *tox* (favorecimiento de una mayor replicación y diseminación del microorganismo) se pierde en un huésped inmunizado. En la era posvacunal, la difteria respiratoria ha sido prácticamente erradicada de los países desarrollados, con una excelente cobertura de vacunación en la infancia.[3] En EE. UU., los casos notificados cayeron de 147.991 en 1920 a 15.536 en 1940 y hasta un total de 55 casos desde 1980 hasta 2012. No obstante, la ausencia de casos notificados de difteria en EE. UU. en los últimos años no indica que la circulación de *C. diphtheriae* toxígeno haya cesado. Trabajos de investigación llevados a cabo en la comunidad indígena Northern Plain Indians, en Dakota del Norte, y en comunidades First Nations, en Ontario, Canadá, indican que *C. diphtheriae* podría haber estado circulando de forma independiente durante más de dos décadas en estas comunidades, aun no habiendo sido notificados casos de difteria respiratoria.

En ausencia de un refuerzo ambiental natural, la inmunidad inducida por la vacuna se debilita con la edad, y su duración disminuye a partir de la última dosis vacunal. Existe una cohorte creciente de personas sin inmunidad natural frente a la difteria. Estudios serológicos indican que entre el 20 y el 60% de los adultos que viven en países industrializados tienen niveles de antitoxina diftérica por debajo de los niveles protectores mínimos. Un nivel de 0,01 UI/ml en un ensayo de neutralización *in vitro,* que es la prueba de referencia, se considera el límite más bajo de protección. La protección a largo plazo frente a la difteria requiere niveles por encima de 0,1 UI/ml. Dado que una elevada proporción de la población es vulnerable, existe el peligro de reintroducción o reaparición de cepas toxígenas.

En la era vacunal se han producido grandes brotes de difteria. En la década de los noventa, se produjo una importante reaparición de difteria en varios países de la antigua Unión Soviética. En Rusia, el número de casos comunicados aumentó de 593 en 1989 a 39.582 en 1994, con más de dos tercios de los casos registrados en adultos. Las campañas a gran escala de administración en masa del toxoide diftérico prácticamente a toda la población en los nuevos estados independientes afectados de la antigua Unión Soviética han conducido desde entonces a importantes reducciones en la incidencia de difteria, desde un pico de 50.449 casos en 1995 hasta 7.197 casos en 1997 y hasta niveles de anteriores al brote a finales de la década de los noventa (fig. 292-1). En Indonesia se produjo un gran brote entre 2010 y 2012 y en Tailandia otro en 2012.[4] La baja cobertura vacunal, la ausencia de vacunación o una vacunación inadecuada han sido las causas subyacentes. En general, en una población vulnerable pueden producirse brotes de difteria causados por la propagación clonal del microorganismo o por la transferencia de bacteriófagos o cepas no toxígenas de *C. diphtheriae*. Aunque los casos notificados han disminuido a nivel mundial a lo largo de la última década, algunos países (p. ej., India) siguen presentando focos endémicos.

BIOPATOLOGÍA

En la clásica difteria respiratoria, *C. diphtheriae* coloniza la superficie mucosa de la nasofaringe o la laringe y se multiplica localmente sin invadir el torrente sanguíneo.[5] Los síntomas y signos de la difteria son atribuibles a la producción de toxina. La toxina diftérica es un inhibidor extremadamente potente de la síntesis de proteínas y la dosis letal humana estimada es de 0,1 mg/kg. La toxina liberada causa necrosis tisular local con formación de una dura seudomembrana, compuesta por una mezcla de fibrina, células muertas y bacterias, firmemente adherida al tejido submucoso subyacente. La membrana suele comenzar en las amígdalas, faringe posterior, fauces y paladar blando, hasta la laringe, y puede provocar obstrucción respiratoria. La toxina que entra en el torrente sanguíneo causa daño tisular en puntos distantes, en particular en corazón (miocarditis), nervios (desmielinización) y riñones (necrosis tubular). El grado de absorción de la toxina varía en función del sitio de infección, siendo mucho menor a partir de la piel y de la nariz que de la faringe. Las cepas no toxígenas pueden causar enfermedad respiratoria local leve y pocas veces dan lugar a la aparición de membrana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Difteria respiratoria

La infección que se limita a los orificios nasales (difteria nasal) se manifiesta con la aparición de una secreción serosanguinolenta o seropurulenta crónica, sin fiebre ni toxicidad importante. Puede observarse en el tabique una membrana blanquecina. La forma faucal (faríngea) es la más frecuente. Tras un período de incubación de 1 a 7 días, la enfermedad comienza con dolor de garganta, malestar general y fiebre ligera o

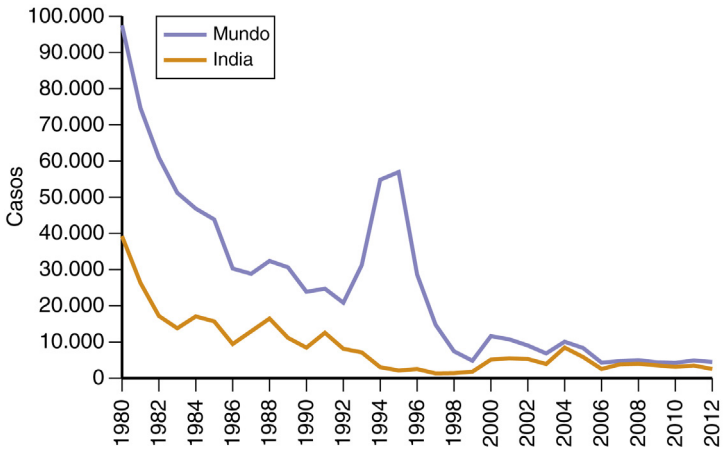

FIGURA 292-1. Casos notificados de difteria en todo el mundo de 1980 a 2012. (Datos tomados de la Organización Mundial de la Salud.)

booksmedicos.org

moderada. Inicialmente existe leve eritema faríngeo, seguido en general de formación progresiva de exudado blanquecino en las amígdalas, que a lo largo de 24 a 48 h se consolida en una membrana grisácea firmemente adherida, que provoca sangrado si se intenta desprenderla. En casos más graves, el paciente muestra aspecto tóxico, y la membrana es más extensa. Pueden producirse adenopatía cervical y edema de tejidos blandos, con aspecto característico de cuello proconsular y estridor. La afectación laríngea (difteria laríngea), desarrollada de manera independiente o como resultado de la extensión de la membrana desde la nasofaringe, se manifiesta con ronquera, estridor y disnea. La Organización Mundial de la Salud ha propuesto la siguiente clasificación clínica: 1) forma catarral (eritema de la faringe, sin membrana); 2) forma folicular (placas de exudado, sin afectación faríngea ni amigdalina); 3) forma extendida (membranas que cubren las amígdalas y la faringe posterior), y 4) forma combinada (más de una localización anatómica afectada, p. ej., garganta y piel). Las manifestaciones clínicas más graves se asocian a aumento de los niveles de absorción de toxina.

La probabilidad de complicaciones tóxicas depende fundamentalmente del intervalo entre inicio de la enfermedad y administración de antitoxina. La gravedad en la evaluación inicial predice con precisión la probabilidad de un curso clínico grave, complicaciones y muerte. La miocarditis se produce habitualmente en la primera o segunda semana después del inicio de los síntomas respiratorios y se desarrolla de forma repentina o bien de manera gradual, con signos de bajo gasto cardíaco e insuficiencia cardíaca congestiva. Los trastornos de la conducción, que pueden producirse sin otros signos de miocarditis, incluyen anomalías de onda ST-T, arritmias y bloqueo cardíaco. El deterioro neurológico se manifiesta como parálisis de pares craneales y neuritis periférica.[6] La parálisis del paladar o la faringe (o ambas) se produce en la fase aguda; la neuritis periférica, simétrica y predominantemente motora, tiene lugar entre 2 y 12 semanas tras el inicio de la enfermedad. El trastorno motor oscila entre debilidad proximal menor y parálisis total. La recuperación completa es la norma general. En la difteria fulminante, llamada también «hipertóxica», se produce colapso circulatorio tóxico con características hemorrágicas.

Difteria cutánea

Las lesiones características de la difteria cutánea son úlceras profundas en sacabocados, que pueden presentar una membrana blanca grisácea. No obstante, es posible que las lesiones sean indiferenciables del impétigo, o bien que *C. diphtheriae* infecte áreas de dermatosis crónica, como en la dermatitis por estasis. Con frecuencia se produce coinfección por *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus* o ambos. Las complicaciones tóxicas de la difteria cutánea aislada son muy infrecuentes.

DIAGNÓSTICO

Se requiere un elevado índice de sospecha. Las muestras para cultivo deben tomarse por debajo de la membrana, a partir de la nasofaringe y de cualquier lesión cutánea sospechosa. Dado que son necesarios medios especiales, se debe avisar al laboratorio de la posible difteria. *C. diphtheriae* se aísla mejor en medios selectivos que inhiben el crecimiento de otros microbios nasofaríngeos; generalmente se utiliza uno que contenga telurito de potasio. Sobre la base de la morfología de las colonias y de la tinción de Gram, puede realizarse un diagnóstico provisional en 18-24 h. En ocasiones, los cultivos son negativos si el paciente recibió previamente antibióticos. Deben realizarse pruebas de toxigenicidad para todas las colonias de *C. diphtheriae*. Dado que de un mismo paciente pueden aislarse cepas toxígenas y no toxígenas, debe someterse a prueba más de una colonia. Los métodos tradicionales de análisis son la inoculación en cobaya y la prueba de Elek modificada, en la que la colonia y los correspondientes controles se siembran en una placa de cultivo en la que se ha colocado una tira de filtro empapada en antitoxina; la producción de toxina halla confirmación en una línea de inmunoprecipitación en agar. La identificación del gen *tox* de la difteria ha permitido el desarrollo de métodos rápidos y precisos basados en la reacción en cadena de la polimerasa para identificar cepas toxígenas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se establece frente a faringoamigdalitis estreptocócica y viral, mononucleosis infecciosa, angina de Vincent, candidiasis y supraglotitis aguda. Los antecedentes de viajes a regiones con difteria endémica o contacto reciente con un inmigrante procedente de una de ellas aumentan la sospecha de difteria, al igual que las concentraciones séricas de antitoxina, previos al tratamiento con antitoxina, inferiores a 0,01 UI/ml.

TRATAMIENTO

Tto

La decisión de iniciar el tratamiento debe basarse en datos clínicos, porque su retraso, concretamente una demora en la administración de antitoxina, se asocia a peor pronóstico. Los objetivos terapéuticos son neutralizar rápidamente la toxina, eliminar el microorganismo infectante, proporcionar asistencia complementaria y prevenir la transmisión (tabla 292-1). La base del tratamiento es la antitoxina diftérica equina. Dado que solo la toxina no ligada puede ser neutralizada, el tratamiento debe comenzar en cuanto se sospeche el diagnóstico; cada día de retraso incrementa la probabilidad de desenlace fatal. Se administra una sola dosis, comprendida entre 20.000 unidades para la difteria amigdalina localizada y 100.000 unidades para la enfermedad extendida, con toxicidad grave. La antitoxina se administra por vía intramuscular o intravenosa; para los casos más graves es preferible la intravenosa. Las pruebas de sensibilidad a la antitoxina deben realizarse de acuerdo con las instrucciones que figuran en el envase antes de su administración y, si procede, se realizará desensibilización. Al eliminar el microorganismo, la antibioterapia detiene la producción de toxina, limita la infección local y previene la transmisión. Los fármacos de elección son penicilina parenteral (4-6 millones de unidades/día) y eritromicina (40 mg/kg/día divididos en cuatro dosis; máximo 2 g/día, generalmente por vía oral si el paciente puede tragar). La atención complementaria consiste, en general, en garantizar la viabilidad respiratoria (mediante traqueotomía si es necesario), control electrocardiográfico en busca de miocarditis, tratamiento de insuficiencia cardíaca y arritmias y prevención de complicaciones secundarias del trastorno neurológico, como neumonía por aspiración. El paciente ha de permanecer en estricto aislamiento hasta que los resultados de los cultivos de seguimiento sean negativos. Los pacientes convalecientes deben recibir toxoide diftérico.

Se ha de notificar el caso al correspondiente departamento de sanidad local. Las personas en contacto estrecho con el paciente deben someterse a cultivos y profilaxis antibiótica y se les debe poner al día en cuanto a vacunación mediante una vacuna adecuada para su edad que contenga toxoide diftérico. Un resultado de cultivo positivo en una persona en contacto con el paciente puede confirmar el diagnóstico si este da negativo en el cultivo. Todas las personas sin inmunización primaria completa ni un refuerzo en los 5 años previos y que estén en contacto con el paciente deben recibir toxoide diftérico.

La disponibilidad y el acceso a la antitoxina diftérica se han convertido en un asunto problemático en los últimos años. En la actualidad, existen muy pocos fabricantes. En EE. UU. los fabricantes suspendieron la producción de antitoxina diftérica en el año 1997, de modo que no hay productos con licencia disponible. No obstante, es posible obtener la antitoxina de la difteria con fines terapéuticos en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC; 770-488-7100), que distribuye una antitoxina de producción brasileña (Instituto Butantan, São Paulo, Brasil) bajo protocolo de fármaco en fase de investigación.

TABLA 292-1 OBJETIVOS E INTERVENCIONES PROPUESTAS PARA EL ABORDAJE DE PRESUNTOS CASOS DE DIFTERIA

OBJETIVOS	INTERVENCIONES PROPUESTAS
Neutralizar la toxina lo antes posible para reducir las complicaciones graves, incluida la muerte	Después del diagnóstico provisional de difteria, obtener y administrar antitoxina, iniciar el tratamiento antimicrobiano y disponer las medidas complementarias adecuadas
Prevenir la propagación de *Corynebacterium diphtheriae* a los contactos cercanos, incluido el personal hospitalario	Aislar al paciente; observar estrictamente los procedimientos de barrera respiratoria Notificar el caso al departamento de salud Revisar el estado vacunal de la familia y otros contactos cercanos e iniciar la profilaxis postexposición
Confirmar el diagnóstico	Recoger muestras apropiadas para cultivo (avisar al laboratorio para asegurar que prepare medios de cultivo específicos)
Inducir protección a largo plazo frente a *C. diphtheriae* en el paciente y sus contactos cercanos	Completar la serie principal con toxoide diftérico si procede

PREVENCIÓN

La inmunización con toxoide diftérico es el único medio eficaz de prevención primaria. La serie principal consta de cuatro dosis de toxoide diftérico (administrado junto con toxoide tetánico y vacuna contra la tos ferina) a los 2, 4, 6 y 15-18 meses; se administra una dosis de recuerdo entre los 4 y los 6 años. Después, deben administrarse recuerdos como parte del calendario vacunal del adolescente (es decir, entre los 11 y los 13 años), seguidos de una dosis administrada cada 10 años.

Para la protección adicional contra la tos ferina durante la adolescencia, los CDC recomiendan uso sistemático de toxoide diftérico reducido, toxoide tetánico y vacuna acelular adsorbida de tos ferina (DTaP), en adolescentes de entre 11 y 18 años, en lugar de vacunas de toxoide diftérico y tetánico (DT). De igual modo, en adultos que nunca han recibido una dosis de DTaP, los CDC recomiendan administración sistemática de una sola dosis de DTaP para adultos mayores de 19 años, en sustitución de la siguiente dosis de recuerdo de DT (cap. 18), aunque puede ser necesaria una segunda dosis a los 5 años para proteger contra la difteria.[7]

Se han creado mutaciones genéticamente alteradas y plenamente inmunógenas de la toxina diftérica (p. ej., CRM197). La CRM197 se utiliza como vehículo proteico en varias vacunas conjugadas de polisacárido-proteína. No obstante, no se ha evaluado el papel de la CRM197 en la contribución a la inmunidad o en su mantenimiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 292-2 CORINEBACTERIAS Y ORGANISMOS RELACIONADOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD HUMANA

SITIO DE INFECCIÓN	PATÓGENO	SÍNDROME CLÍNICO	COMENTARIOS
Vías respiratorias	*Corynebacterium diphtheriae*	Difteria clásica	
	Corynebacterium ulcerans	Difteria	Infección zoonótica; puede producir toxina diftérica
	Corynebacterium pseudodiphtheriticum	Faringitis Pocas veces neumonía en pacientes con sida avanzado	
	Arcanobacterium haemolyticum	Faringitis, absceso amigdalino, exantema	Clínicamente indiferenciable de la faringitis estreptocócica
Piel y tejidos blandos	*Corynebacterium pseudotuberculosis*	Linfadenitis granulomatosa	Infección zoonótica, especialmente en ovejas; riesgo ocupacional para veterinarios y carniceros
	Corynebacterium minutissimum	Eritrasma	
	Corynebacterium kroppenstedtii	Absceso mamario granulomatoso	
Tracto genitourinario	*Corynebacterium glucuronolyticum*	IU en el hombre; prostatitis crónica	
	Corynebacterium urealyticum	IU crónica y recurrente	Más frecuente en ancianos, enfermos crónicos e inmunodeprimidos, y en pacientes con sonda permanente
	Corynebacterium riegelli	Cistitis incrustada	
Infecciones asociadas a asistencia sanitaria	*Corynebacterium jeikeium* y con menor frecuencia otros, como *Corynebacterium amycolatum, Corynebacterium striatum* y *Corynebacterium urealyticum*	Infecciones asociadas a catéter o dispositivo Infecciones de herida postoperatoria y de tejidos blandos Infecciones de la unión de válvula protésica Neumonía hospitalaria Infecciones de derivación de LCR	*C. jeikeium* es la corinebacteria más frecuente en hospitales y causa infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos con dispositivos permanentes

LCR = líquido cefalorraquídeo; IU = infección urinaria.

PRONÓSTICO

A principios del siglo XXI, la difteria sigue siendo una enfermedad grave asociada a elevada mortalidad. En EE. UU., la tasa de mortalidad se ha mantenido prácticamente inalterada (5-10%) en las últimas décadas.

OTRAS ESPECIES DE *CORYNEBACTERIUM*

Las especies del género *Corynebacterium* distintas de *C. diphtheriae* se consideran ubicuas en el medioambiente y se cuentan entre la flora normal que coloniza a humanos y animales. El potencial patógeno de muchos de estos microorganismos no fue tenido en cuenta en el pasado, pero actualmente se sabe que muchos de ellos se asocian a enfermedades infecciosas específicas y graves, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, crónicos y hospitalizados (tabla 292-2). En general, estos microorganismos siguen siendo sensibles a la vancomicina, aunque la resistencia a otras clases de antimicrobianos es frecuente y varía entre especies.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

293

LISTERIOSIS

BENNETT LORBER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La listeriosis es una infección vehiculada por alimentos causada por el bacilo grampositivo *Listeria monocytogenes*. La mayoría de los pacientes tienen alterada la inmunidad celular y presentan bacteriemia o meningitis potencialmente mortales. Sin embargo, en las personas sanas también puede producirse gastroenteritis febril, leve, de curación espontánea.

Organismo patógeno

Ampliamente distribuida en la naturaleza, *L. monocytogenes* se puede encontrar en el suelo, en la vegetación y en las heces de los mamíferos sanos, incluidos los humanos. Causa enfermedad en los animales, en especial en los rebaños y en humanos. El microorganismo se ha aislado de muchos alimentos, que incluyen verduras crudas, leche cruda, pescado, aves de corral y carne. A diferencia de la mayoría de los patógenos transmitidos por alimentos, *L. monocytogenes* puede desarrollarse a la temperatura existente en los frigoríficos.

EPIDEMIOLOGÍA

La listeriosis no perinatal se debe casi siempre a infección transmitida por alimentos.[1,2] Enfermedad relativamente infrecuente (≈1% de casos en EE. UU.), asociada a índice de letalidad del 16-20% (solo menor que el de *Vibrio vulnificus,* del 35-39%) y causante del 19-28% de todas las muertes relacionadas con transmisión por alimentos.[3] Se han documentado brotes relacionados con consumo de ensalada de col, leche, quesos frescos, paté, embutidos, carnes preparadas, salchichas, pescado ahumado, mantequilla, germinados, ensaladas mexicanas y melones cantalupos. En 2011, una partida contaminada de estos últimos fue responsable del más mortal de los brotes de enfermedades transmitidas por alimentos en la historia de EE. UU., con 146 casos notificados en 28 estados y 30 muertes (21% de mortalidad).[4]

La listeriosis es enfermedad de declaración obligatoria en el país desde 2000. Los Centers for Disease Control and Prevention han creado PulseNet (http://www.cdc.gov/pulsenet/), una página web con información sobre salud pública y laboratorios encargados de la regulación alimentaria, en los que se utiliza electroforesis de campo pulsado para clasificar los patógenos y detectar de inmediato casos concentrados con un posible origen común. En la actualidad, la incidencia anual de listeriosis es de 3 casos por millón de habitantes y da cuenta de 1.800 casos por año y aproximadamente 400 muertes. Los neonatos y los adultos mayores de 60 años presentan las tasas de infección más altas. Las mujeres embarazadas representan el 20% de todos los individuos afectados;[5] otros adultos en mayor riesgo de listeriosis invasiva (bacteriemia, meningitis) incluyen los que padecen neoplasias hematológicas malignas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) avanzado, un trasplante de órgano sólido o sobrecarga de hierro y cualquier persona tratada con corticoesteroides o un agente contra el factor de necrosis tumoral. No obstante, hasta una cuarta parte de todos los casos de listeriosis invasiva se producen en personas aparentemente sanas, particularmente en las mayores de 60 años.

BIOPATOLOGÍA

L. monocytogenes penetra en el cuerpo humano a través del intestino, más frecuentemente después de la ingestión de alimentos contaminados.[6] La bacteria induce su propia captación por las células del tubo digestivo y los macrófagos. La transmisión madre-hijo se produce transplacentariamente o a través de un canal del parto infectado. En el interior de la célula huésped la bacteria es englobada en un fagolisosoma, pero por medio de la producción de una exotoxina denominada listeriolisina O, destruye la membrana del fagolisosoma y accede al citoplasma. Todas las cepas patógenas de *L. monocytogenes* producen listeriolisina O, el principal factor de virulencia. La listeria se divide activamente en el citoplasma, migra a la periferia de la célula por polimerización de la actina de la célula huésped y entonces empuja hacia fuera la membrana celular para formar seudópodos, que son captados por las células adyacentes del huésped. De esta manera, las bacterias pasan de célula a célula y repiten su ciclo vital sin exposición a anticuerpos o complemento.

Después de la invasión a través del tubo digestivo, las listerias pueden diseminarse a través de la sangre a cualquier parte del cuerpo, pero muestran un tropismo particular por el sistema nervioso central (SNC). Con menor frecuencia, las listerias pueden diseminarse intraaxónicamente por los pares craneales hasta alcanzar el SNC, esta modalidad de invasión del SNC puede derivar en romboencefalitis (infección del tronco del encéfalo).

booksmedicos.org

TABLA 292-2 CORINEBACTERIAS Y ORGANISMOS RELACIONADOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD HUMANA

SITIO DE INFECCIÓN	PATÓGENO	SÍNDROME CLÍNICO	COMENTARIOS
Vías respiratorias	*Corynebacterium diphtheriae*	Difteria clásica	
	Corynebacterium ulcerans	Difteria	Infección zoonótica; puede producir toxina diftérica
	Corynebacterium pseudodiphtheriticum	Faringitis Pocas veces neumonía en pacientes con sida avanzado	
	Arcanobacterium haemolyticum	Faringitis, absceso amigdalino, exantema	Clínicamente indiferenciable de la faringitis estreptocócica
Piel y tejidos blandos	*Corynebacterium pseudotuberculosis*	Linfadenitis granulomatosa	Infección zoonótica, especialmente en ovejas; riesgo ocupacional para veterinarios y carniceros
	Corynebacterium minutissimum	Eritrasma	
	Corynebacterium kroppenstedtii	Absceso mamario granulomatoso	
Tracto genitourinario	*Corynebacterium glucuronolyticum*	IU en el hombre; prostatitis crónica	
	Corynebacterium urealyticum	IU crónica y recurrente	Más frecuente en ancianos, enfermos crónicos e inmunodeprimidos, y en pacientes con sonda permanente
	Corynebacterium riegelli	Cistitis incrustada	
Infecciones asociadas a asistencia sanitaria	*Corynebacterium jeikeium* y con menor frecuencia otros, como *Corynebacterium amycolatum, Corynebacterium striatum* y *Corynebacterium urealyticum*	Infecciones asociadas a catéter o dispositivo Infecciones de herida postoperatoria y de tejidos blandos Infecciones de la unión de válvula protésica Neumonía hospitalaria Infecciones de derivación de LCR	*C. jeikeium* es la corinebacteria más frecuente en hospitales y causa infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos con dispositivos permanentes

LCR = líquido cefalorraquídeo; IU = infección urinaria.

PRONÓSTICO

A principios del siglo XXI, la difteria sigue siendo una enfermedad grave asociada a elevada mortalidad. En EE. UU., la tasa de mortalidad se ha mantenido prácticamente inalterada (5-10%) en las últimas décadas.

OTRAS ESPECIES DE *CORYNEBACTERIUM*

Las especies del género *Corynebacterium* distintas de *C. diphtheriae* se consideran ubicuas en el medioambiente y se cuentan entre la flora normal que coloniza a humanos y animales. El potencial patógeno de muchos de estos microorganismos no fue tenido en cuenta en el pasado, pero actualmente se sabe que muchos de ellos se asocian a enfermedades infecciosas específicas y graves, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, crónicos y hospitalizados (tabla 292-2). En general, estos microorganismos siguen siendo sensibles a la vancomicina, aunque la resistencia a otras clases de antimicrobianos es frecuente y varía entre especies.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

293

LISTERIOSIS

BENNETT LORBER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La listeriosis es una infección vehiculada por alimentos causada por el bacilo grampositivo *Listeria monocytogenes*. La mayoría de los pacientes tienen alterada la inmunidad celular y presentan bacteriemia o meningitis potencialmente mortales. Sin embargo, en las personas sanas también puede producirse gastroenteritis febril, leve, de curación espontánea.

Organismo patógeno

Ampliamente distribuida en la naturaleza, *L. monocytogenes* se puede encontrar en el suelo, en la vegetación y en las heces de los mamíferos sanos, incluidos los humanos. Causa enfermedad en los animales, en especial en los rebaños y en humanos. El microorganismo se ha aislado de muchos alimentos, que incluyen verduras crudas, leche cruda, pescado, aves de corral y carne. A diferencia de la mayoría de los patógenos transmitidos por alimentos, *L. monocytogenes* puede desarrollarse a la temperatura existente en los frigoríficos.

EPIDEMIOLOGÍA

La listeriosis no perinatal se debe casi siempre a infección transmitida por alimentos.[1,2] Enfermedad relativamente infrecuente (≈1% de casos en EE. UU.), asociada a índice de letalidad del 16-20% (solo menor que el de *Vibrio vulnificus,* del 35-39%) y causante del 19-28% de todas las muertes relacionadas con transmisión por alimentos.[3] Se han documentado brotes relacionados con consumo de ensalada de col, leche, quesos frescos, paté, embutidos, carnes preparadas, salchichas, pescado ahumado, mantequilla, germinados, ensaladas mexicanas y melones cantalupos. En 2011, una partida contaminada de estos últimos fue responsable del más mortal de los brotes de enfermedades transmitidas por alimentos en la historia de EE. UU., con 146 casos notificados en 28 estados y 30 muertes (21% de mortalidad).[4]

La listeriosis es enfermedad de declaración obligatoria en el país desde 2000. Los Centers for Disease Control and Prevention han creado PulseNet (http://www.cdc.gov/pulsenet/), una página web con información sobre salud pública y laboratorios encargados de la regulación alimentaria, en los que se utiliza electroforesis de campo pulsado para clasificar los patógenos y detectar de inmediato casos concentrados con un posible origen común. En la actualidad, la incidencia anual de listeriosis es de 3 casos por millón de habitantes y da cuenta de 1.800 casos por año y aproximadamente 400 muertes. Los neonatos y los adultos mayores de 60 años presentan las tasas de infección más altas. Las mujeres embarazadas representan el 20% de todos los individuos afectados;[5] otros adultos en mayor riesgo de listeriosis invasiva (bacteriemia, meningitis) incluyen los que padecen neoplasias hematológicas malignas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) avanzado, un trasplante de órgano sólido o sobrecarga de hierro y cualquier persona tratada con corticoesteroides o un agente contra el factor de necrosis tumoral. No obstante, hasta una cuarta parte de todos los casos de listeriosis invasiva se producen en personas aparentemente sanas, particularmente en las mayores de 60 años.

BIOPATOLOGÍA

L. monocytogenes penetra en el cuerpo humano a través del intestino, más frecuentemente después de la ingestión de alimentos contaminados.[6] La bacteria induce su propia captación por las células del tubo digestivo y los macrófagos. La transmisión madre-hijo se produce transplacentariamente o a través de un canal del parto infectado. En el interior de la célula huésped la bacteria es englobada en un fagolisosoma, pero por medio de la producción de una exotoxina denominada listeriolisina O, destruye la membrana del fagolisosoma y accede al citoplasma. Todas las cepas patógenas de *L. monocytogenes* producen listeriolisina O, el principal factor de virulencia. La listeria se divide activamente en el citoplasma, migra a la periferia de la célula por polimerización de la actina de la célula huésped y entonces empuja hacia fuera la membrana celular para formar seudópodos, que son captados por las células adyacentes del huésped. De esta manera, las bacterias pasan de célula a célula y repiten su ciclo vital sin exposición a anticuerpos o complemento.

Después de la invasión a través del tubo digestivo, las listerias pueden diseminarse a través de la sangre a cualquier parte del cuerpo, pero muestran un tropismo particular por el sistema nervioso central (SNC). Con menor frecuencia, las listerias pueden diseminarse intraaxónicamente por los pares craneales hasta alcanzar el SNC, esta modalidad de invasión del SNC puede derivar en romboencefalitis (infección del tronco del encéfalo).

booksmedicos.org

La inmunidad a la infección listeriósica se realiza, principalmente, por medio de la rama celular del sistema inmunitario. Las personas que han tenido una esplenectomía o tienen solo anomalías de la inmunidad humoral o de los leucocitos no poseen un mayor riesgo de infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la listeriosis invasiva (tiempo desde la ingestión del alimento contaminado hasta la enfermedad) tiene un promedio de 30 días, aproximadamente. La listeriosis invasiva en un adulto inmunodeprimido se manifiesta con mayor frecuencia como bacteriemia sin un foco obvio. En tales casos, los pacientes tienen síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general, mialgia y dolor de espalda. La bacteriemia es la forma de listeriosis invasiva que complica el embarazo; la infección del SNC es extraordinariamente rara en ausencia de otros factores de riesgo. La listeriosis durante el embarazo puede conducir al aborto espontáneo o a sepsis neonatal, pero el tratamiento antimicrobiano temprano puede llevar al nacimiento de un niño sano.[7] Puede producirse endocarditis por *L. monocytogenes* en válvulas nativas y protésicas y conlleva una elevada tasa de complicaciones sépticas. La endocarditis, pero no la bacteriemia per se, puede ser el indicio de un cáncer de colon subyacente; debe considerarse la colonoscopia en todos los casos de endocarditis listeriósica.

En las personas en las que se desarrolla bacteriemia por *L. monocytogenes* puede producirse una progresiva infección del SNC, que se manifiesta con mayor frecuencia como meningitis. *Listeria* tiene predilección por infectar el tejido cerebral, así como las meninges, y a diferencia de otras causas de meningitis bacteriana comunes, no es del todo infrecuente que cause encefalitis o absceso cerebral. El absceso cerebral como consecuencia de infección por *L. monocytogenes* muestra características inhabituales cuando se compara con otras bacterias: el absceso cerebral listeriósico coexiste con bacteriemia en casi todos los casos y con meningitis en una cuarta parte; además, los abscesos son con frecuencia subcorticales.

L. monocytogenes es la causa más frecuente de meningitis bacteriana en los pacientes con linfomas, receptores de trasplantes de órganos y en pacientes tratados con corticoesteroides por cualquier razón. Las personas afectadas suelen tener los síntomas clásicos agudos de meningitis, pero la presentación es subaguda (> 24 h) en el 60% de los casos. En el 20% no hay rigidez de nuca. Pueden observarse hallazgos neurológicos focales, como ataxia, temblores, mioclonía y convulsiones, lo cual es compatible con tropismo de *Listeria* por el parénquima cerebral. La tinción de Gram de líquido cefalorraquídeo (LCR) revela pequeños bacilos grampositivos en solo un tercio de los casos. El contenido de glucosa del LCR es normal en más del 60% de los casos; los linfocitos polimorfonucleares predominan en el 30%.

La romboencefalitis listeriósica[8] es una forma inusual de encefalitis listeriósica que afecta al tronco del encéfalo y, a diferencia de otras infecciones listeriósicas del SNC, se suele producir en los adultos sanos. El cuadro clínico típico es el de una enfermedad bifásica con un pródromo de fiebre, cefalea, náuseas y vómitos que dura cerca de 4 días, seguido por el comienzo abrupto de déficits asimétricos de los pares craneales, signos cerebelosos y hemiparesia o deficiencias hemisensoriales, o ambas. En aproximadamente el 40% de los pacientes se desarrolla insuficiencia respiratoria. La rigidez de nuca está presente en aproximadamente la mitad y los hallazgos del LCR son solo moderadamente anormales, con un cultivo positivo en el LCR en aproximadamente el 40%. Casi dos tercios de los pacientes son bacteriémicos. Para la demostración de romboencefalitis la resonancia magnética es superior a la tomografía computarizada. La mortalidad es alta y las secuelas graves son frecuentes en los supervivientes.

Puede producirse infección localizada después de la diseminación hematógena (p. ej., absceso hepático, artritis séptica) o, más raramente, por inoculación directa (p. ej., exantema papulopustuloso, conjuntivitis). La listeriosis osteoarticular[9] afecta fundamentalmente a articulaciones protésicas en pacientes inmunodeprimidos y requiere retirada del implante.

Informes bien documentados de brotes alimentarios han demostrado que la ingestión de *L. monocytogenes* en un inóculo lo suficientemente grande puede dar lugar a una enfermedad autolimitada consistente en fiebre, escalofríos, diarrea, cólicos abdominales y a veces náuseas y vómitos. Los síntomas siguen a la exposición en 1-2 días y duran aproximadamente 2 días.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Entre las situaciones clínicas en las que debe considerarse un diagnóstico de listeriosis están las siguientes:

- Sepsis o meningitis neonatal.
- Meningitis o infección del parénquima cerebral en pacientes con neoplasias hematológicas malignas, sida, trasplante de órgano, inmunodepresión por corticoesteroides, tratamiento con un agente frente al factor de necrosis tumoral y edad mayor de 50 años.
- Infección simultánea de las meninges y del parénquima cerebral.
- Absceso cerebral subcortical.
- Fiebre durante el embarazo.
- Muestras normalmente estériles (sangre, LCR u otras) informadas con «difteroides» en la tinción de Gram o en el cultivo.
- Brotes de gastroenteritis febril vehiculados por alimentos, cuando en los cultivos rutinarios no se identifica un patógeno.

El diagnóstico diferencial de la infección listeriósica del SNC incluye las causas más frecuentes de meningitis bacteriana y absceso cerebral; la meningitis listeriósica indolente o romboencefalitis puede remedar la tuberculosis del SNC.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico de la listeriosis se realiza a través del cultivo bacteriano rutinario de muestras procedentes de localizaciones normalmente estériles como la sangre o el LCR. El laboratorio debe poner atención porque *L. monocytogenes* puede ser confundida con difteroides, estreptococos o enterococos. Se recomienda el cultivo específico de heces solo cuando los cultivos rutinarios de estas son negativos en el marco de un brote de gastroenteritis; muchas personas tienen colonización entérica por *L. monocytogenes* sin enfermedad invasiva. Debe advertirse al laboratorio de que se sospecha infección por listeria porque es improbable que el organismo sea identificado en los medios rutinarios para cultivo de heces.

Las pruebas serológicas (anticuerpos frente a la listeriolisina O) no son útiles en la enfermedad invasiva, pero pueden ser de utilidad en la identificación retrospectiva de los brotes de gastroenteritis febril alimentaria cuando los cultivos de rutina son negativos. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para el gen *hly,* que codifica la listeriolisina O, ha resultado útil en el diagnóstico de listeriosis en el SNC, incluyendo casos en los que los cultivos bacterianos de rutina eran negativos, si bien no se encuentra aún disponible comercialmente.[10]

PREVENCIÓN

Las directrices para prevenir la listeriosis son similares a las de la prevención de otras enfermedades de origen alimentario. En general, se deben cocinar completamente los alimentos crudos de fuentes animales, lavar las verduras crudas intensivamente antes de comerlas, mantener las carnes sin cocinar separadas de las verduras y de los alimentos cocinados y listos para su consumo, evitar la leche cruda (sin pasteurizar) o los alimentos confeccionados con leche cruda y lavar las manos, cuchillos y tablas de cortar después de cada manipulación de alimentos no cocinados.

Las personas en riesgo de listeriosis (inmunodeprimidos por enfermedad o por medicaciones, mujeres embarazadas y personas de edad avanzada) deben evitar los quesos blandos tales como feta, *brie,* camembert, queso azul y queso al estilo mexicano, como el queso fresco. Son seguros los quesos curados, los quesos procesados, la crema de queso para untar, el requesón y el yogur. Los restos de alimentos o los alimentos listos para comer tales como los perritos calientes, deben ser cocinados hasta la ebullición. Es preferible evitar los alimentos de los mostradores de las tiendas de *delicatessen,* como las ensaladas preparadas, carnes y quesos o, al menos, volver a calentar completamente los cortes fríos hasta que estén muy calientes antes de comerlos.

La listeriosis se previene eficazmente con trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis frente a *Pneumocystis* en receptores de trasplantes de órganos y pacientes que reciben inmunodepresión con corticoesteroides o infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Virtualmente, no se conocen segundos episodios de infección neonatal listeriósica y no se recomiendan los antibióticos intraparto a las mujeres con antecedentes de listeriosis perinatal.

La transmisión de la listeriosis no se produce de humano a humano, a excepción de la madre infectada al feto; no es necesario aislar a los pacientes.

TRATAMIENTO

Tto

Las recomendaciones para el tratamiento de la infección por *L. monocytogenes* proceden de los datos *in vitro,* modelos animales y de la experiencia clínica con un pequeño número de pacientes; no se han realizado ensayos controlados para demostrar la eficacia de un fármaco sobre otro. Muchos antimicrobianos muestran actividad *in vitro* frente a *L. monocytogenes*. La utilidad clínica es más importante que los resultados de las pruebas de susceptibilidad *in vitro,* porque las cefalosporinas y otros fármacos a los cuales la bacteria parece ser sensible son inadecuados para tratar la infección.

El 20% de los casos de meningitis bacteriana en los mayores de 50 años se deben a *L. monocytogenes*. Por tanto, el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana en todos los adultos mayores de 50 años debe incluir ampicilina o trimetoprim-sulfametoxazol, especialmente en ausencia de neumonía asociada, otitis, sinusitis o endocarditis, las cuales podrían sugerir otra causa distinta a *L. monocytogenes*. Las cefalosporinas, frecuentemente empleadas para el tratamiento de la meningitis bacteriana, no deben emplearse solas cuando *Listeria* sea un diagnóstico a considerar.

La ampicilina se considera generalmente el fármaco de elección para el tratamiento de los casos confirmados de listeriosis. En los casos de meningitis y endocarditis y en pacientes con una acusada alteración de la función de las células T, muchos autores recomiendan añadir gentamicina a la ampicilina por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la sinergia, a tenor de las pruebas *in vitro* y modelos animales. En la meningitis, el tratamiento debe continuarse durante al menos 3 semanas; los pacientes bacteriémicos sin afectación del SNC pueden ser tratados durante 2 semanas. La endocarditis y el absceso cerebral deben ser tratados por lo menos 6 semanas. Se deben emplear las dosis de la meningitis en el tratamiento de todos los casos de listeriosis invasiva, incluso en ausencia de anomalías del SNC o del LCR.

En los pacientes con hipersensibilidad a la penicilina, el agente preferido es el trimetoprim-sulfametoxazol. Es bactericida y parece que es tan eficaz como la combinación de ampicilina y gentamicina. Los fármacos que deben evitarse por fracaso del tratamiento y recidiva son las cefalosporinas, el cloranfenicol, la tetraciclina, la vancomicina y la eritromicina.

Parece que los corticoesteroides son agentes complementarios importantes en el tratamiento de las formas más comunes de la meningitis bacteriana. Se desconoce su papel en el tratamiento de la infección listeriósica del SNC.

El hierro es un factor de virulencia de *L. monocytogenes* y clínicamente los estados de sobrecarga de hierro son factores de riesgo para la infección listeriósica. Por tanto, en los pacientes con listeriosis y deficiencia de hierro puede ser prudente suspender el tratamiento de reposición del hierro hasta haber completado el tratamiento antimicrobiano.

PRONÓSTICO

La meningitis por *Listeria* comporta una mortalidad aproximada del 25%[11] que es mayor en los que tienen neoplasia maligna subyacente. La mortalidad por absceso cerebral y endocarditis es aproximadamente del 50%; los supervivientes de un absceso cerebral tienen con frecuencia secuelas neurológicas importantes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

294

CARBUNCO

DANIEL R. LUCEY Y LEV M. GRINBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El carbunco es provocado por *Bacillus anthracis,* bacilo grampositivo formador de esporas aerobio o anaerobio facultativo. El nombre de la enfermedad deriva de un término griego que significa «carbón», en referencia al color negro de las escaras formadas en el carbunco cutáneo. Aunque es una enfermedad de origen animal (zoonosis), el carbunco fue desarrollado como arma bacteriológica en varios países durante el siglo XX y utilizado con fines bioterroristas en EE. UU. en 2001, cuando se enviaron por correo cartas que contenían esporas del microorganismo.

Organismo patógeno

La bacteria es un bacilo grampositivo grande (de 1-1,5 a 3-5 µm). El crecimiento en agar sangre de oveja presenta aspecto de vidrio esmerilado, con colonias de 2 a 5 mm, no hemolíticas y adherentes (con aspecto de «clara de huevo batida»), desarrolladas en 24 h en cultivo, con esporas ovales, centrales o subterminales, y una cápsula que puede visualizarse mediante tinción de tinta china.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección humana por *B. anthracis* es a menudo de origen zoonótico, por contacto con ganado vacuno, ovejas, cabras, búfalos de agua y otros animales. Se ha notificado que la infección se transmite a través de carne, huesos, piel y pelo. Las esporas, persistentes en suelos durante muchos años, infectan a animales o humanos, para a continuación germinar en formas vegetativas de *B. anthracis* causantes de la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud dispone de una base de datos epidemiológicos global en línea sobre el carbunco y ofrece directrices para abordar la enfermedad en animales, seres humanos y medioambiente.

Una revisión sistemática a nivel mundial de la bibliografía médica determinó que, entre 1900 y 2005, se refirió información clínica detallada sobre al menos 82 pacientes con carbunco por inhalación.[1] Estos 82 casos incluían a 18 pacientes estadounidenses con enfermedad de origen animal, adquirida de manera natural, y 11 con carbunco por inhalación contraído en los ataques bioterroristas de 2001. Entre estos 82 casos no se incluyeron las decenas de afectados de carbunco por inhalación a raíz del brote registrado en 1979 en la ciudad rusa de Sverdlovsk (Ekaterimburgo), vinculado a liberación accidental de esporas transportadas por el viento desde una instalación militar, por no disponer de sus historias clínicas. Desde 1979 solo se publicaron los registros de autopsia conservados por los anatomopatólogos (Abramova y Grinberg), que fueron publicados primero en ruso, en 1993, y con posterioridad en inglés, y que hacían referencia a 41 casos confirmados por histopatología o microbiología.[2,3]

Entre 2006 y 2013 se diagnosticaron otros cinco casos de carbunco contraído de forma natural, tres en el Reino Unido y dos EE. UU. En 2009 se diagnosticó el primer caso en EE. UU. de carbunco digestivo confirmado por cultivo.[4] Al menos tres de estos casos esporádicos, incluido el digestivo, se asociaron a esporas que contaminaban parches de tambor elaborados con pieles de animales. El origen de la exposición en los restantes no se determinó. Es característico que el carbunco digestivo se relacione con consumo de carne de animales infectados.

Es importante reseñar que *B. anthracis* no se transmite a través del aire de persona a persona. Además, solo una cuarta parte de los 41 casos por inhalación confirmados en autopsias en 1979 registraban evidencia de neumonía, específicamente de neumonía hemorrágica aguda. Todos ellos presentaban una característica linfoadenopatía mediastínica hemorrágica, edema y lesiones pleurales provocadas por inhalación primaria de esporas. La infección por reaerosolización se sospechó en un reducido número de los pacientes de 1979.

Avalando la hipótesis de la reaerosolización, una detallada revisión de la bibliografía experimental halló evidencia de que las esporas del género *Bacillus* pueden reaerosolizarse al aire libre.[5] Por otro lado, un estudio de las esporas halladas en una oficina del Senado de EE. UU. concluyó que las esporas liberadas en un ataque terrorista se reaerosolizaron en el marco de las actividades comunes de la oficina.

La forma más habitual de carbunco es la cutánea. El contacto directo con animales infectados o productos animales contaminados es el modo usual de transmisión. No obstante, una de las lecciones de los ataques bioterroristas de 2001 en EE. UU. es que las esporas contenidas en las cartas enviadas produjeron carbunco cutáneo en 11 personas, de las cuales ninguna padecía la forma inhalatoria. Cabe destacar, pues, que los casos de carbunco cutáneo inexplicados pueden ser un indicio de la liberación intencionada de esporas, especialmente considerando que la parte más breve del período de incubación en humanos para el carbunco cutáneo (1-12 días) es menor que la del carbunco por inhalación documentada en laboratorio (4-43 días).

En 2009-2010 se registraron al menos 80 casos confirmados o probables de carbunco en personas que se inyectaban heroína en Europa, principalmente en el Reino Unido.[6] En 2012-2013 se identificaron al menos otros 14 casos en el Reino Unido,[7] pero también en Dinamarca, Francia y Alemania. Un nuevo término, *carbunco por inyección,* fue acuñado para designar esta nueva vía de transmisión y el síndrome clínico correspondiente, que implicaba infección grave de tejidos blandos en el punto de inyección y, en ocasiones, enfermedad sistémica. La cepa de *B. anthracis* aislada en estos brotes se asemejaba a una identificada en una cabra en Turquía, lo que hacía pensar que la heroína procedente de Afganistán y Pakistán, transportada oculta en pieles de cabra, pudo ser el origen de la llegada a Europa de estas nuevas esporas.

BIOPATOLOGÍA

Los principales factores de virulencia de *B. anthracis* comprenden sus dos toxinas binarias, la toxina de edema y la toxina letal, y su cápsula de ácido poli-D-glutámico antifagocítica. La toxina de edema consta de factor de edema unido a un tercer componente de las toxinas del carbunco, el antígeno protector. De manera similar, la toxina letal está compuesta por factor letal unido a antígeno protector. Estos tres componentes de las toxinas, factor de edema, factor letal y antígeno protector, están codificados en un plásmido (pX-01). La cápsula antifagocítica es codificada en un segundo plásmido (pX-02); ambos plásmidos son necesarios para generar enfermedad.

La patogenia del carbunco se ha venido atribuyendo sobre todo a sus dos toxinas binarias. Sin embargo, recientemente funciones esenciales de componentes tanto no toxínicos como toxínicos se han vinculado a la patogenia de las características anomalías cardíacas y endovasculares,[8] de hemorragia y shock. Entre los componentes no toxínicos se cuentan la parte de peptidoglucano de la pared celular bacteriana y las metaloproteinasas no toxínicas. Además, la inhibición de las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas es inducida por actividades de las toxinas y la cápsula antifagocítica.

Análogamente, se ha propuesto el llamado modelo de sepsis, para explicar la alta letalidad del carbunco por inhalación, en vez del modelo toxínico.[9] En el modelo de sepsis, la principal función de las toxinas del carbunco es inhibir la respuesta inmunitaria contra la forma vegetativa de la bacteria, favoreciendo el desarrollo de los característicos niveles elevados de bacteriemia y, consecuentemente, de shock, insuficiencia multiorgánica y muerte.

La toxina letal[10] es una metaloproteinasa inhibidora de la vía de transducción de señal intracelular de la proteína cinasa activada por mitógenos. Contribuye al desarrollo de trastornos de la coagulación, hemólisis y hemorragia, propios del carbunco por inhalación. Existen dudas sobre si la toxina letal contribuyó a las lesiones por vasculitis referidas en el brote de 1979 en Sverdlovsk. La toxina de edema contribuye a la formación del típico líquido «gelatinoso» en mediastino y abdomen, así como al

booksmedicos.org

la sinergia, a tenor de las pruebas *in vitro* y modelos animales. En la meningitis, el tratamiento debe continuarse durante al menos 3 semanas; los pacientes bacteriémicos sin afectación del SNC pueden ser tratados durante 2 semanas. La endocarditis y el absceso cerebral deben ser tratados por lo menos 6 semanas. Se deben emplear las dosis de la meningitis en el tratamiento de todos los casos de listeriosis invasiva, incluso en ausencia de anomalías del SNC o del LCR.

En los pacientes con hipersensibilidad a la penicilina, el agente preferido es el trimetoprim-sulfametoxazol. Es bactericida y parece que es tan eficaz como la combinación de ampicilina y gentamicina. Los fármacos que deben evitarse por fracaso del tratamiento y recidiva son las cefalosporinas, el cloranfenicol, la tetraciclina, la vancomicina y la eritromicina.

Parece que los corticoesteroides son agentes complementarios importantes en el tratamiento de las formas más comunes de la meningitis bacteriana. Se desconoce su papel en el tratamiento de la infección listeriósica del SNC.

El hierro es un factor de virulencia de *L. monocytogenes* y clínicamente los estados de sobrecarga de hierro son factores de riesgo para la infección listeriósica. Por tanto, en los pacientes con listeriosis y deficiencia de hierro puede ser prudente suspender el tratamiento de reposición del hierro hasta haber completado el tratamiento antimicrobiano.

PRONÓSTICO

La meningitis por *Listeria* comporta una mortalidad aproximada del 25%[11] que es mayor en los que tienen neoplasia maligna subyacente. La mortalidad por absceso cerebral y endocarditis es aproximadamente del 50%; los supervivientes de un absceso cerebral tienen con frecuencia secuelas neurológicas importantes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

294

CARBUNCO

DANIEL R. LUCEY Y LEV M. GRINBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El carbunco es provocado por *Bacillus anthracis,* bacilo grampositivo formador de esporas aerobio o anaerobio facultativo. El nombre de la enfermedad deriva de un término griego que significa «carbón», en referencia al color negro de las escaras formadas en el carbunco cutáneo. Aunque es una enfermedad de origen animal (zoonosis), el carbunco fue desarrollado como arma bacteriológica en varios países durante el siglo XX y utilizado con fines bioterroristas en EE. UU. en 2001, cuando se enviaron por correo cartas que contenían esporas del microorganismo.

Organismo patógeno

La bacteria es un bacilo grampositivo grande (de 1-1,5 a 3-5 µm). El crecimiento en agar sangre de oveja presenta aspecto de vidrio esmerilado, con colonias de 2 a 5 mm, no hemolíticas y adherentes (con aspecto de «clara de huevo batida»), desarrolladas en 24 h en cultivo, con esporas ovales, centrales o subterminales, y una cápsula que puede visualizarse mediante tinción de tinta china.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección humana por *B. anthracis* es a menudo de origen zoonótico, por contacto con ganado vacuno, ovejas, cabras, búfalos de agua y otros animales. Se ha notificado que la infección se transmite a través de carne, huesos, piel y pelo. Las esporas, persistentes en suelos durante muchos años, infectan a animales o humanos, para a continuación germinar en formas vegetativas de *B. anthracis* causantes de la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud dispone de una base de datos epidemiológicos global en línea sobre el carbunco y ofrece directrices para abordar la enfermedad en animales, seres humanos y medioambiente.

Una revisión sistemática a nivel mundial de la bibliografía médica determinó que, entre 1900 y 2005, se refirió información clínica detallada sobre al menos 82 pacientes con carbunco por inhalación.[1] Estos 82 casos incluían a 18 pacientes estadounidenses con enfermedad de origen animal, adquirida de manera natural, y 11 con carbunco por inhalación contraído en los ataques bioterroristas de 2001. Entre estos 82 casos no se incluyeron las decenas de afectados de carbunco por inhalación a raíz del brote registrado en 1979 en la ciudad rusa de Sverdlovsk (Ekaterimburgo), vinculado a liberación accidental de esporas transportadas por el viento desde una instalación militar, por no disponer de sus historias clínicas. Desde 1979 solo se publicaron los registros de autopsia conservados por los anatomopatólogos (Abramova y Grinberg), que fueron publicados primero en ruso, en 1993, y con posterioridad en inglés, y que hacían referencia a 41 casos confirmados por histopatología o microbiología.[2,3]

Entre 2006 y 2013 se diagnosticaron otros cinco casos de carbunco contraído de forma natural, tres en el Reino Unido y dos EE. UU. En 2009 se diagnosticó el primer caso en EE. UU. de carbunco digestivo confirmado por cultivo.[4] Al menos tres de estos casos esporádicos, incluido el digestivo, se asociaron a esporas que contaminaban parches de tambor elaborados con pieles de animales. El origen de la exposición en los restantes no se determinó. Es característico que el carbunco digestivo se relacione con consumo de carne de animales infectados.

Es importante reseñar que *B. anthracis* no se transmite a través del aire de persona a persona. Además, solo una cuarta parte de los 41 casos por inhalación confirmados en autopsias en 1979 registraban evidencia de neumonía, específicamente de neumonía hemorrágica aguda. Todos ellos presentaban una característica linfoadenopatía mediastínica hemorrágica, edema y lesiones pleurales provocadas por inhalación primaria de esporas. La infección por reaerosolización se sospechó en un reducido número de los pacientes de 1979.

Avalando la hipótesis de la reaerosolización, una detallada revisión de la bibliografía experimental halló evidencia de que las esporas del género *Bacillus* pueden reaerosolizarse al aire libre.[5] Por otro lado, un estudio de las esporas halladas en una oficina del Senado de EE. UU. concluyó que las esporas liberadas en un ataque terrorista se reaerosolizaron en el marco de las actividades comunes de la oficina.

La forma más habitual de carbunco es la cutánea. El contacto directo con animales infectados o productos animales contaminados es el modo usual de transmisión. No obstante, una de las lecciones de los ataques bioterroristas de 2001 en EE. UU. es que las esporas contenidas en las cartas enviadas produjeron carbunco cutáneo en 11 personas, de las cuales ninguna padecía la forma inhalatoria. Cabe destacar, pues, que los casos de carbunco cutáneo inexplicados pueden ser un indicio de la liberación intencionada de esporas, especialmente considerando que la parte más breve del período de incubación en humanos para el carbunco cutáneo (1-12 días) es menor que la del carbunco por inhalación documentada en laboratorio (4-43 días).

En 2009-2010 se registraron al menos 80 casos confirmados o probables de carbunco en personas que se inyectaban heroína en Europa, principalmente en el Reino Unido.[6] En 2012-2013 se identificaron al menos otros 14 casos en el Reino Unido,[7] pero también en Dinamarca, Francia y Alemania. Un nuevo término, *carbunco por inyección,* fue acuñado para designar esta nueva vía de transmisión y el síndrome clínico correspondiente, que implicaba infección grave de tejidos blandos en el punto de inyección y, en ocasiones, enfermedad sistémica. La cepa de *B. anthracis* aislada en estos brotes se asemejaba a una identificada en una cabra en Turquía, lo que hacía pensar que la heroína procedente de Afganistán y Pakistán, transportada oculta en pieles de cabra, pudo ser el origen de la llegada a Europa de estas nuevas esporas.

BIOPATOLOGÍA

Los principales factores de virulencia de *B. anthracis* comprenden sus dos toxinas binarias, la toxina de edema y la toxina letal, y su cápsula de ácido poli-D-glutámico antifagocítica. La toxina de edema consta de factor de edema unido a un tercer componente de las toxinas del carbunco, el antígeno protector. De manera similar, la toxina letal está compuesta por factor letal unido a antígeno protector. Estos tres componentes de las toxinas, factor de edema, factor letal y antígeno protector, están codificados en un plásmido (pX-01). La cápsula antifagocítica es codificada en un segundo plásmido (pX-02); ambos plásmidos son necesarios para generar enfermedad.

La patogenia del carbunco se ha venido atribuyendo sobre todo a sus dos toxinas binarias. Sin embargo, recientemente funciones esenciales de componentes tanto no toxínicos como toxínicos se han vinculado a la patogenia de las características anomalías cardíacas y endovasculares,[8] de hemorragia y shock. Entre los componentes no toxínicos se cuentan la parte de peptidoglucano de la pared celular bacteriana y las metaloproteinasas no toxínicas. Además, la inhibición de las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas es inducida por actividades de las toxinas y la cápsula antifagocítica.

Análogamente, se ha propuesto el llamado modelo de sepsis, para explicar la alta letalidad del carbunco por inhalación, en vez del modelo toxínico.[9] En el modelo de sepsis, la principal función de las toxinas del carbunco es inhibir la respuesta inmunitaria contra la forma vegetativa de la bacteria, favoreciendo el desarrollo de los característicos niveles elevados de bacteriemia y, consecuentemente, de shock, insuficiencia multiorgánica y muerte.

La toxina letal[10] es una metaloproteinasa inhibidora de la vía de transducción de señal intracelular de la proteína cinasa activada por mitógenos. Contribuye al desarrollo de trastornos de la coagulación, hemólisis y hemorragia, propios del carbunco por inhalación. Existen dudas sobre si la toxina letal contribuyó a las lesiones por vasculitis referidas en el brote de 1979 en Sverdlovsk. La toxina de edema contribuye a la formación del típico líquido «gelatinoso» en mediastino y abdomen, así como al

booksmedicos.org

pronunciado edema observado en los carbuncos cutáneo y por inyección. El mecanismo se atribuye a la excesiva producción de monofosfato de adenosina cíclico a partir del trifosfato de adenosina, con la toxina de edema actuando como enzima adenilato ciclasa. El resultado de ello es la desregulación del agua y el calcio, con edema intenso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones clínicas de la infección por carbunco (por inhalación, cutáneo, digestivo, por inyección y meníngeo) se relacionan con las vías a través de las cuales *B. anthracis* penetra en el cuerpo: inhalación, contacto, ingestión o inyección (p. ej., por heroína contaminada).[11]

El carbunco por inhalación[12] casi siempre provoca mediastinitis hemorrágica, edema gelatinoso y adenopatía mediastínica, dando lugar a ensanchamiento del mediastino y derrames pleurales por bloqueo e inversión del flujo linfático renal y drenaje en el mediastino. Estos derrames pleurales pueden ser voluminosos, hemorrágicos y recurrentes si no se drenan repetidamente por toracocentesis o sondaje torácico. En el brote de 1979 en Sverdlovsk se observó que los derrames contribuyen al desarrollo de insuficiencia respiratoria, en parte por compresión del parénquima pulmonar y alteración del intercambio gaseoso. Durante el brote, el líquido pleural fue drenado mediante toracocentesis, no con tubo torácico, y se inyectaron antibióticos en el espacio pleural. Sin embargo, casi todos los pacientes con carbunco por inhalación a los que se les realizó la autopsia en este brote presentaron importantes derrames pleurales (promedio, 1.776 ml). Aunque este dato no se conocía en 1979 o en 2001, estos derrames pleurales pueden servir como reservorio de toxinas. Las concentraciones de toxinas en líquido pleural no se midieron en EE. UU. hasta poder hacerlo en sendos pacientes, en 2006 y 2011, refiriéndose elevadas concentraciones de factor letal.

La radiografía puso de manifiesto infiltrados pulmonares en 7 de 11 pacientes analizados en 2001 en EE. UU., así como en los pacientes estadounidenses de 2006 y 2011. Así pues, aunque algunos testimonios han aseverado que el carbunco por inhalación no produce neumonía, estos hallazgos radiológicos sirven para resaltar el importante punto de interés diagnóstico que indica que no solo son frecuentes el ensanchamiento mediastínico y los derrames pleurales, sino también los infiltrados pulmonares. Por otra parte, en el brote de 1979 en Sverdlovsk, una cuarta parte de los casos confirmados en autopsia presentaban neumonía hemorrágica. En consecuencia, la presencia de infiltrados pulmonares en las radiografías, interpretados o no como neumonía, no descarta el diagnóstico de carbunco por inhalación.

En 2005 se publicó un nuevo sistema de estadificación del carbunco por inhalación en tres partes (tabla 294-1), en el que se incorporó un estadio progresivo intermedio basado en información clínica, microbiológica y radiológica obtenida de los 11 pacientes del año 2001. Anteriormente, estos pacientes hubieran quedado incluidos en el último estadio, para los que la muerte se consideraba casi cierta. Es importante reseñar que los seis pacientes que sobrevivieron a los ataques con esporas de carbunco de 2001 empezaron a ser tratados con prontitud en este estadio progresivo intermedio, incluyendo en el tratamiento drenaje pleural. Este sistema de estadificación clínica de tres fases se cita en www.cidrap.umn.edu/idsa/bt/anthrax/biofacts/anthraxfactsheet.html.

Aunque en 2001 no sobrevivió ninguno de los cinco pacientes en fase fulminante tardía, los dos pacientes estadounidenses de 2006 y 2011 sí consiguieron sobrevivir, aunque precisando ventilación mecánica, lo que los situaba también en esa fase tardía. Esos pacientes recibieron, además, antitoxina de carbunco, no disponible en 2001.

El período de incubación más corto que se ha *documentado* microbiológica o histopatológicamente es de 4 días, siendo su intervalo de entre 4 y 43 días. Aunque son posibles períodos de incubación más breves, en la bibliografía en inglés no se ha llegado a documentar ninguno según estos criterios analíticos.

El carbunco cutáneo es responsable de aproximadamente el 95% de los casos de carbunco. Su período de incubación oscila entre 1 y 12 días. Al igual que en el carbunco por inhalación, en el carbunco cutáneo se diferencian tres estadios clínicos: 1) una pápula pruriginosa inicial, que progresa a 2) una lesión central vesicular o bullosa con edema sin fóvea y, por último, 3) una lesión central necrótica y hemorrágica, que evoluciona a la clásica escara indolora con edema circundante. La resolución puede prolongarse hasta 2 meses. Esta progresión en tres estadios se produce incluso con administración de antibióticos apropiados. Durante los ataques con cartas portadoras de carbunco de 2001, se consideró que algunas de las lesiones cutáneas se debían a mordeduras de araña reclusa parda, que sin embargo produce lesiones dolorosas, a diferencia de las del carbunco.

En contraste con el cutáneo, el carbunco por inyección,[13] descrito en Europa en personas que se inyectaban heroína contaminada por esporas, no suele producir la característica escara costrosa negra y puede ser doloroso y presentarse con manifestaciones graves digestivas o del sistema nervioso central que causan de inmediato la muerte. El informe oficial de 2011 de Health Protection Scotland sobre los brotes de esta nueva forma de la enfermedad advertía a los médicos que sospecharan carbunco por inyección en consumidores de heroína con alguna de las tres presentaciones siguientes: 1) infección grave de tejidos blandos con fascitis necrosante y celulitis/absceso, especialmente con edema significativo (fig. 294-1); 2) signos de sepsis aun sin evidencias de infección de tejidos blandos, y 3) meningitis o hemorragia subaracnoidea/intracraneal.

El carbunco digestivo presenta formas orofaríngeas e intestinales. Las primeras inducen adenopatía cervical dolorosa y tienen un período de incubación de entre 2 h y 6 días. Las lesiones orales pueden ulcerarse. También evolucionan generando una seudomembrana blanca, con disfagia y ronquera. Para la forma intestinal se han descrito tres fases clínicas, equiparables a los tres estadios progresivos de los carbuncos por inhalación y cutáneo: 1) fase prodrómica con fiebre, malestar general y, a veces, desmayo, seguida de 2) fase progresiva con dolor y distensión abdominal, náuseas, vómitos, ascitis e intensa debilidad y, por último, 3) fase fulminante, con rápido incremento de la circunferencia abdominal, dolor abdominal paroxístico y shock. Cabe reseñar que al paciente estadounidense afectado por carbunco digestivo en 2010 que sobrevivió se le drenaron más de 50 l de líquido ascítico, además de administrarle antibióticos y antitoxina carbuncosa.

TABLA 294-1 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DEL CARBUNCO POR INHALACIÓN

I. ESTADIO PRODRÓMICO INICIAL

Enfermedad inespecífica, a veces descrita como «seudogripal», que incluye cualquiera de los siguientes síntomas: fiebre, tos, cefalea, escalofríos, náuseas y dolor torácico o abdominal. Las pruebas de laboratorio y radiográficas no son diagnósticas. El pronóstico es bueno con tratamiento apropiado, aunque el diagnóstico es difícil de confirmar de manera aguda en esta fase

II. ESTADIO PROGRESIVO INTERMEDIO

Cualquiera de los siguientes hallazgos define los criterios de inclusión en este estadio:
1. Hemocultivos positivos (típicamente en < 24 h)
2. Adenopatía mediastínica
3. Derrames pleurales: hemorrágicos, a menudo voluminosos; requieren drenaje y pueden recidivar

Los hallazgos en esta fase comprenden fiebre alta, disnea, confusión o desmayo o náuseas y vómitos recientes. Los criterios de exclusión en ella son los siguientes:
1. Meningitis
2. Insuficiencia respiratoria que requiere intubación y ventilación mecánica o
3. Shock

Es importante destacar que los pacientes que se hallan en el estadio progresivo intermedio aún pueden curarse con antibióticos apropiados y drenaje de los derrames pleurales mediante toracocentesis repetidas o, preferiblemente, con tubo torácico, con objeto de mantener el espacio pleural seco para reducir el efecto mecánico adverso sobre la respiración de los derrames voluminosos y de retirar especímenes de *Bacillus anthracis* potencialmente productores de toxinas del espacio pleural

III. ESTADIO FULMINANTE TARDÍO

Los criterios de inclusión comprenden cualquiera de los siguientes hallazgos:
1. Meningitis
2. Insuficiencia respiratoria que requiere intubación y ventilación mecánica
3. Shock: hipoperfusión de órgano efector

Los hallazgos en esta fase también son cualquiera de los de los estadios anteriores, por lo que no hay criterios de exclusión. La probabilidad de supervivencia es inferior en esta etapa. Para aumentarla, son necesarios nuevos enfoques terapéuticos que neutralicen de manera segura y eficaz las toxinas del carbunco



FIGURA 294-1. **Ejemplo de lesiones producidas por carbunco por inyección.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La meningoencefalitis por carbunco suele asociarse a alguna de las otras formas de la enfermedad, por inhalación, cutánea, digestiva o por inyección, rara vez sin vía de entrada conocida. En ella se desarrollan edema cerebral, hemorragia cerebral parenquimatosa, vasculitis y hemorragia subaracnoidea. En la meningitis por carbunco, el líquido cefalorraquídeo es a menudo hemorrágico. En la autopsia, la extensa hemorragia produce un característico aspecto macroscópico denominado en birrete de cardenal. Esta forma de carbunco es mortal en el 95% de los casos.

DIAGNÓSTICO

Ante una sospecha de carbunco, debe obtenerse de inmediato una muestra de sangre antes de administrar ningún antibiótico, fundamentalmente para cultivo microbiológico y, si se dispone de ellas, para efectuar pruebas de detección de toxinas del carbunco. Es destacable que los hemocultivos de pacientes con carbunco por inhalación desarrollan los grandes bacilos grampositivos en 24 h. Dado el elevado nivel de bacteriemia, es sorprendente que se haya notificado que incluso una sola dosis de un antibiótico eficaz haga que los hemocultivos se tornen negativos; de ahí la necesidad de obtener muestras de sangre antes de administrar antibióticos. Las pruebas de toxinas pueden ser positivas tras la administración inicial de antibióticos, aunque por el momento dichas pruebas están en fase de investigación. Los cultivos nasales no deben emplearse como pruebas diagnósticas de rutina, ya que en ellos el resultado negativo no descarta la inhalación de esporas. No obstante, pueden ser útiles epidemiológicamente, como parte de la investigación del perímetro de la exposición a esporas.

En el laboratorio de microbiología, si el cultivo inicial indica presencia de *B. anthracis,* pueden efectuarse tres pruebas en cabina de bioseguridad. Se trata de análisis de motilidad (negativa), catalasa (positiva) y hemólisis (negativa). Constatando estas características, la identificación aún no quedará confirmada hasta que se envíe una muestra a un laboratorio de referencia, en el que la reacción en cadena de la polimerasa detecte presencia de *B. anthracis* y lisis de fago γ. También se dispone de varias pruebas de anticuerpos, aunque es improbable que sus resultados sean positivos en la fase inicial de la enfermedad. En cambio, están en fase de investigación diversas pruebas de toxinas del carbunco (p. ej., para factor letal, factor de edema o antígeno protector) que pueden ser positivas en la fase temprana de la enfermedad, incluso con antibióticos, y que tienen valor pronóstico. En el momento de redactar este texto, en EE. UU. estas pruebas solo pueden conseguirse a través de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

La tomografía computarizada de tórax sin contraste, útil como complemento para el diagnóstico del carbunco por inhalación, es más sensible que la radiografía de tórax en la detección de la característica adenopatía mediastínica hiperatenuante, causante de ensanchamiento mediastínico y derrames pleurales. La hiperatenuación es coherente con la hemorragia en ganglios linfáticos, por lo que ayuda a diferenciar el carbunco por inhalación de cuadros tales como tularemia, histoplasmosis, tuberculosis, sarcoidosis y demás causas de adenopatía mediastínica o hiliar.

La meningitis por carbunco es típicamente neutrófila y hemorrágica. Los grandes bacilos grampositivos en el líquido cefalorraquídeo distinguen esta meningitis de otras causas de meningitis, como los de *Listeria monocytogenes,* más pequeños. En el número de febrero de 2014 de la revista digital *Emerging Infectious Diseases,* los CDC publicaron sus primeras directrices actualizadas sobre carbunco desde 2001, con referencias a pruebas diagnósticas, profilaxis, tratamiento y control.[14] Las nuevas recomendaciones diagnósticas comprendían la punción lumbar en el momento del ingreso, salvo contraindicación, ya que en buena parte el tratamiento se plantea sobre la base de haber descartado la meningitis.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del carbunco sintomático comprende antibióticos y, en el carbunco por inhalación, drenaje de líquido pleural. En diciembre de 2012, la Food and Drug Administration (FDA) autorizó la primera antitoxina para tratar el carbunco por inhalación. Las recomendaciones de los CDC sobre prevención y tratamiento se actualizaron en 2014, por lo que se remite al lector a su página web para acceder a más información.[14]

Las recomendaciones de 2014 de los CDC abogan por el tratamiento con tres antibióticos intravenosos con sospecha o confirmación de meningitis. Entre ellos se cuentan una fluoroquinolona bactericida (ciprofloxacino es la de elección), un β-lactámico bactericida (preferiblemente meropenem) y un inhibidor de la síntesis de proteínas (preferiblemente linezolid). Si se descarta la meningitis, se aconsejan un bactericida (preferiblemente ciprofloxacino) y un inhibidor de la síntesis de proteínas (clindamicina o linezolid).

Para el carbunco por inhalación se recomienda un ciclo total de antibioterapia de 60 días, al menos 2 semanas por vía intravenosa y el resto por vía oral, para evitar que las esporas germinen formando bacterias vegetativas si el tratamiento se interrumpe precozmente.

Un abordaje esencial en el carbunco por inhalación es el drenaje pleural. Las directrices de 2014 de los CDC indican que «se considera que el drenaje del líquido pleural y la ascitis mejoran la supervivencia al reducir la concentración de toxinas y la compresión pulmonar mecánica. Estos datos avalan la necesidad de proceder a drenaje rápido y agresivo de cualquier derrame pleural clínica o radiográficamente aparente; se recomienda el drenaje con tubo torácico en vez de la simple toracocentesis, ya que numerosos derrames requieren drenaje prolongado. La toracotomía o la cirugía torácica asistida por vídeo pueden ser precisas para retirar los derrames gelatinosos o loculados».

Desde 2014 se dispone de dos tipos de anticuerpos contra las toxinas carbuncosas en la Strategic National Stockpile. Uno, llamado inmunoglobulina humana contra el carbunco intravenosa, es policlonal y derivado del plasma de personas que han recibido la vacuna del carbunco. Se trata de un fármaco en fase de investigación clínica cuyo protocolo se desarrolla en los CDC de Atlanta. La inmunoglobulina contra el carbunco intravenosa se ha administrado como tratamiento complementario a varios pacientes, tres de ellos en EE. UU., en 2006, 2009 y 2011, y otros en el Reino Unido. La otra antitoxina es un anticuerpo monoclonal humanizado denominado raxibacumab, autorizado por la FDA en diciembre de 2012 para tratar el carbunco por inhalación en adultos y niños.[15] Hasta febrero de 2015 no había sido administrado aún a ningún paciente, pero fue aprobado por la FDA en virtud de su eficacia en modelos animales con carbunco por inhalación y de sus datos sobre seguridad en humanos, obtenidos en voluntarios sanos. No atraviesa la barrera hematoencefálica[16] y se administra por vía intravenosa durante 2 h y 15 min, tras una dosis del antihistamínico difenhidramina.

PREVENCIÓN

El carbunco clínico se previene mediante vacunación previa a la exposición o profilaxis antibiótica posterior a esta. Por otro lado, en diciembre de 2012 la FDA aprobó la antitoxina de anticuerpos monoclonales raxibacumab, para profilaxis postexposición en adultos y niños «cuando no se dispone de opciones alternativas o estas son inadecuadas».

La vacuna contra el carbunco actualmente autorizada por la FDA (desde 1970) contiene antígeno protector como antígeno vacunal y alumbre.[17] Cuando se administra antes de la exposición, requiere cinco inyecciones a lo largo de 18 meses. En cambio, la profilaxis postexposición, que es un uso no especificado en la ficha técnica de esta misma vacuna, y que por tanto requiere un protocolo de autorización de uso de urgencia o de producto en fase de investigación, solo precisa tres inyecciones durante 1 mes. La disponibilidad de estas vacunas es limitada y las existentes se destinan fundamentalmente a uso militar, aunque algunas están disponibles para población civil, a través de al menos una organización comercial de medicina de viajes.

Entre los antibióticos aprobados por la FDA para profilaxis postexposición se cuentan ciprofloxacino, doxiciclina, penicilina G procaína y levofloxacino. Los de elección para la profilaxis inicial cuando no se conoce la sensibilidad antibiótica de la cepa de carbunco son, según las recomendaciones de los CDC, doxiciclina o ciprofloxacino. No obstante, las directrices de los CDC de 2014 dan prioridad al ciprofloxacino sobre la doxiciclina durante el embarazo. La página web de los CDC sobre el carbunco (http://www.bt.cdc.gov/agent/anthrax) incluye recomendaciones detalladas sobre antibióticos, dosis y tiempos para prevención y tratamiento del carbunco.

En EE. UU., la prevención del carbunco como arma bioterrorista continúa siendo una prioridad nacional. La sospecha de carbunco clínico o exposición a esporas justifica la intervención inmediata de las autoridades responsables de la seguridad ante una eventual acción criminal. Entre los medios para detectar y responder a posibles ataques bioterroristas con carbunco se cuentan el sistema BioWatch, para detección de amenazas aerosolizadas, y el Sistema de Detección Autónomo, en instalaciones postales. En junio de 2014, la página web de los CDC definió la Iniciativa de Preparación de las Ciudades como programa implantado en numerosas ciudades estadounidenses para aplicar medidas de urgencia sanitaria en casos como los ataques bioterroristas (p. ej., con carbunco aerosolizado u otros organismos). Grandes volúmenes de suministros médicos, que incluyen, no de forma exclusiva, antibióticos, pueden ser enviados rápidamente desde la Strategic National Stockpile a una o más ciudades para su posterior distribución local. El informe de 2012 del Institute of Medicine titulado *Prepositioning antibiotics for anthrax* analiza la Strategic National Stockpile, la Cities Readiness Initiative, el sistema BioWatch y las cuestiones relativas a antibióticos, incluyendo definiciones sobre cepas resistentes y extremadamente resistentes a múltiples fármacos.

PRONÓSTICO

El carbunco por inhalación de los seis pacientes que sobrevivieron a los ataques de 2001 fue diagnosticado durante el estadio progresivo intermedio, y su pronto tratamiento evitó que progresaran más allá de este. La tasa de mortalidad en los ataques de 2001, del 45%, fue muy inferior al 88% registrado en EE. UU. de 1900 a 1976. La supervivencia es más probable en pacientes sometidos a drenaje pleural, tratados con múltiples antibióticos, que no requieren intubación o traqueotomía y

booksmedicos.org

que no evolucionan a meningoencefalitis por carbunco. Es destacable la supervivencia de dos pacientes estadounidenses con carbunco por inhalación (en 2006 y 2011) e insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica. El hecho de que la adición de antitoxina a sus cuidados intensivos, el uso de múltiples antibióticos y el drenaje pleural guardara relación causal con la supervivencia es incierto. Sin embargo, su supervivencia pone de manifiesto que, a veces, incluso los pacientes en fase fulminante tardía logran sobrevivir.

La mortalidad por carbunco cutáneo es de alrededor del 20% sin tratamiento, particularmente en pacientes que desarrollan compresión de vías respiratorias superiores a partir de una lesión del cuello o meningitis bacteriémica secundaria por carbunco. La meningitis por carbunco continúa siendo mortal en el 95% de los casos, por lo que se precisan mejores tratamientos. La autorización por parte de la FDA de la primera antitoxina carbuncosa para niños y adultos, utilizada como tratamiento, y también como profilaxis postexposición cuando no se dispone de otras opciones o estas son inapropiadas, puede mejorar el pronóstico clínico de las formas sistémicas de carbunco. Aun es necesaria, sin embargo, una antitoxina que trate la meningitis por carbunco.

ORIENTACIONES FUTURAS

Todavía se requiere una prueba rápida para el diagnóstico de la infección por *B. anthracis* en el estadio prodrómico inicial de la enfermedad o en estadios más avanzados si el paciente ha recibido antibióticos antes de obtener muestras para hemocultivo. Es probable que dicha prueba se base en una toxina o componente toxínico. Lo más idóneo sería que pudiera realizarse a la cabecera del paciente.

Los inhibidores de las toxinas del carbunco, junto con los antibióticos, pueden resultar particularmente útiles en pacientes que hayan evolucionado a fases sistémicas de la enfermedad, sea esta por inhalación, digestiva o por inyección, causando infección grave de tejidos blandos. Además, la antitoxina podría ser útil en un contexto de infección por formas biomanipuladas de carbunco, resistentes, o extremadamente resistentes, a múltiples fármacos. En la actualidad se encuentran en fase de prueba nuevas vacunas contra el carbunco. Un breve estudio sobre dosis primarias y de recuerdo de la única vacuna autorizada hasta la fecha fue publicado en diciembre de 2013. La FDA ha establecido criterios de aprobación para esta vacuna específicamente en el contexto de la profilaxis postexposición. El cumplimiento de tales criterios y la aprobación de la vacuna para dicha profilaxis constituirán un importante avance.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

295

INFECCIONES POR *ERYSIPELOTHRIX*

ANNETTE C. REBOLI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Erysipelothrix rhusiopathiae causa tres patrones de infección en el ser humano: 1) erisipeloide, una celulitis de manos y dedos (también conocida como dedo de ballena o dedo de cerdo), que es su manifestación más habitual; 2) una forma cutánea difusa, y 3) una forma bacteriémica, con o sin afectación cutánea, complicada generalmente con endocarditis.

Organismo patógeno

E. rhusiopathiae es un bacilo grampositivo delgado, pleomorfo, no esporulado y microaerófilo. Puede confundirse con otros bacilos grampositivos, en particular con *Listeria monocytogenes* (cap. 293) y con el género *Corynebacterium* (cap. 292). Es posible diferenciarlo de *L. monocytogenes* por su falta de motilidad, ausencia de producción de catalasa y coagulasa y resistencia a la neomicina. La mayoría de las cepas de *E. rhusiopathiae* producen sulfuro de hidrógeno (ácido sulfhídrico) en cultivo inclinado en agar hierro-triple azúcar, característica que distingue a *E. rhusiopathiae* de *L. monocytogenes* y de las corinebacterias. Dado que puede observarse α-hemólisis a las 48 h de incubación de *E. rhusiopathiae,* cabe posibilidad de confusión con los estreptococos. El término *erisipeloide* hace referencia a la infección cutánea por *E. rhusiopathiae* y no debe con fundirse con la erisipela (v. fig. 441-4), que es una celulitis superficial causada por estreptococos o estafilococos.

EPIDEMIOLOGÍA

E. rhusiopathiae está presente en todo el mundo como organismo comensal o patógeno en diversos animales salvajes y domésticos, como cerdos, ovejas, ganado vacuno, caballos, perros, gatos, roedores, gallinas, patos, pavos, pingüinos y loros, así como en moscas, garrapatas, ácaros y piojos. El mayor impacto comercial de la infección por *E. rhusiopathiae* se debe a la enfermedad del cerdo, aunque la infección de ovejas y gallinas reviste también importancia económica. Las superficies ambientales en contacto con animales infectados o sus productos son fuentes potenciales de *E. rhusiopathiae.* Persiste durante períodos prolongados en suelos contaminados. *E. rhusiopathiae* muere en 15 min por calentamiento a 55 °C y por acción de diversos desinfectantes disponibles en el mercado.

La incidencia de la infección cutánea en el ser humano parece estar disminuyendo gracias a los avances tecnológicos en la industria animal. La infección suele producirse por contacto con animales infectados o sus productos. Las personas que corren mayor riesgo de infección son pescadores, granjeros, carniceros, pescaderos, personal de mataderos y veterinarios.[1] El microorganismo penetra en el ser humano a través de cortes o abrasiones de la piel. La incidencia estacional de erisipeloide es paralela a la del erisipeloide porcino, más alta en verano y principios de otoño. Los pocos casos de infección sistémica sin vinculación ocupacional tienden a producirse en huéspedes inmunodeprimidos, lo cual sugiere que puede producirse colonización orofaríngea o gastrointestinal por el microorganismo. El alcoholismo crónico ha sido reconocido como frecuente factor subyacente. Se han referido casos, aunque infrecuentes, de erisipeloide y erisipeloide con bacteriemia después de mordeduras de perro o gato, lo cual indica que *E. rhusiopathiae* puede formar parte de la flora oral de estos animales.

BIOPATOLOGÍA

La virulencia de *E. rhusiopathiae* se asocia, al menos en parte, a resistencia a la fagocitosis por leucocitos polimorfonucleares. Esta capacidad antifagocítica se debe a que el microorganismo posee cápsula. En ausencia de anticuerpos específicos, *E. rhusiopathiae* escapa a la fagocitosis, pero, incluso si es fagocitado, es capaz de replicarse intracelularmente. Otros factores de virulencia son enzimas (neuraminidasa y hialuronidasa) y proteínas de superficie.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debido al modo de adquisición (contacto con animales infectados o sus productos, con inoculación de los microorganismos en abrasiones de la piel), las lesiones suelen limitarse a dedos y manos (fig. 295-1). En un plazo de entre 2 y 7 días desde la inoculación dérmica traumática se desarrolla una lesión definida y ligeramente elevada, acompañada de sensación pulsátil y muy dolorosa de ardor o picor. El área infectada se muestra tumefacta. Es posible que existan vesículas, aunque no se produce supuración. La lesión se expande lentamente a otros dedos, aunque pocas veces afecta a las yemas de los dedos o la piel de la muñeca. Al extenderse la lesión hacia la periferia, el área central se aclara.[2] Los síntomas y signos sistémicos son escasos. Puede existir artritis estéril de una articulación adyacente. En el 20% de los casos se produce adenopatía regional o linfadenitis y aproximadamente en el 10% de los casos se registra febrícula. Las lesiones suelen resolverse sin tratamiento en 3 semanas. Se produce recidiva en el 1% de los casos.

La forma cutánea difusa es infrecuente. La lesión cutánea avanza en sentido proximal desde el sitio de inoculación o aparece en áreas distantes. A menudo, los pacientes padecen fiebre y artralgia, aunque los hemocultivos son en general negativos.

La infección sistémica por *Erysipelothrix* es infrecuente. Se han registrado más de 90 casos de bacteriemia; la mayoría de los pacientes presentaron endocarditis. Aunque se han comunicado casos de endocarditis de válvula protésica, la mayoría afectan a válvulas nativas. En el 60% de los casos, la infección se desarrolló en válvulas cardíacas aparentemente normales. Un tercio de los pacientes presentaban antecedentes o concomitancia de lesión cutánea de erisipeloide. Las manifestaciones clínicas de la endocarditis secundaria a *E. rhusiopathiae* son similares a las provocadas por otros microorganismos. La endocarditis por *E. rhusiopathiae* tiene un fuerte componente ocupacional, manifiesta tropismo por la válvula aórtica, afecta a hombres en mayor medida que a mujeres y se asocia a mortalidad elevada.[3] Es posible que la alta mortalidad sea reflejo de un retraso en la instauración de un tratamiento adecuado, debido al uso provisional de la vancomicina, no eficaz frente a *E. rhusiopathiae.* Se han dado casos de endocarditis por *E. rhusiopathiae* complicados por formación de absceso paravalvular o miocárdico, émbolos cerebrales, insuficiencia cardíaca congestiva, perforación valvular e insuficiencia renal aguda. La bacteriemia de *E. rhusiopathiae* sin endocarditis se registra con mayor frecuencia de lo que antes se pensaba. Afecta cada vez más a pacientes inmunodeprimidos, mientras que la endocarditis suele registrarse en pacientes inmunocompetentes. Se han referido infecciones focales, como absceso cerebral, meningitis, endoftalmitis, osteomielitis, artritis séptica, abscesos epidurales y paravertebrales, absceso hepático, fascitis necrosante, absceso intraabdominal y peritonitis. Algunas de estas infecciones fueron complicaciones de bacteriemia. Se ha registrado artritis séptica en articulaciones nativas, en prótesis articulares y después de cirugía artroscópica.[4] La peritonitis ha complicado intervenciones de diálisis peritoneal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que no evolucionan a meningoencefalitis por carbunco. Es destacable la supervivencia de dos pacientes estadounidenses con carbunco por inhalación (en 2006 y 2011) e insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica. El hecho de que la adición de antitoxina a sus cuidados intensivos, el uso de múltiples antibióticos y el drenaje pleural guardara relación causal con la supervivencia es incierto. Sin embargo, su supervivencia pone de manifiesto que, a veces, incluso los pacientes en fase fulminante tardía logran sobrevivir.

La mortalidad por carbunco cutáneo es de alrededor del 20% sin tratamiento, particularmente en pacientes que desarrollan compresión de vías respiratorias superiores a partir de una lesión del cuello o meningitis bacteriémica secundaria por carbunco. La meningitis por carbunco continúa siendo mortal en el 95% de los casos, por lo que se precisan mejores tratamientos. La autorización por parte de la FDA de la primera antitoxina carbuncosa para niños y adultos, utilizada como tratamiento, y también como profilaxis postexposición cuando no se dispone de otras opciones o estas son inapropiadas, puede mejorar el pronóstico clínico de las formas sistémicas de carbunco. Aun es necesaria, sin embargo, una antitoxina que trate la meningitis por carbunco.

ORIENTACIONES FUTURAS

Todavía se requiere una prueba rápida para el diagnóstico de la infección por *B. anthracis* en el estadio prodrómico inicial de la enfermedad o en estadios más avanzados si el paciente ha recibido antibióticos antes de obtener muestras para hemocultivo. Es probable que dicha prueba se base en una toxina o componente toxínico. Lo más idóneo sería que pudiera realizarse a la cabecera del paciente.

Los inhibidores de las toxinas del carbunco, junto con los antibióticos, pueden resultar particularmente útiles en pacientes que hayan evolucionado a fases sistémicas de la enfermedad, sea esta por inhalación, digestiva o por inyección, causando infección grave de tejidos blandos. Además, la antitoxina podría ser útil en un contexto de infección por formas biomanipuladas de carbunco, resistentes, o extremadamente resistentes, a múltiples fármacos. En la actualidad se encuentran en fase de prueba nuevas vacunas contra el carbunco. Un breve estudio sobre dosis primarias y de recuerdo de la única vacuna autorizada hasta la fecha fue publicado en diciembre de 2013. La FDA ha establecido criterios de aprobación para esta vacuna específicamente en el contexto de la profilaxis postexposición. El cumplimiento de tales criterios y la aprobación de la vacuna para dicha profilaxis constituirán un importante avance.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

295

INFECCIONES POR *ERYSIPELOTHRIX*

ANNETTE C. REBOLI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Erysipelothrix rhusiopathiae causa tres patrones de infección en el ser humano: 1) erisipeloide, una celulitis de manos y dedos (también conocida como dedo de ballena o dedo de cerdo), que es su manifestación más habitual; 2) una forma cutánea difusa, y 3) una forma bacteriémica, con o sin afectación cutánea, complicada generalmente con endocarditis.

Organismo patógeno

E. rhusiopathiae es un bacilo grampositivo delgado, pleomorfo, no esporulado y microaerófilo. Puede confundirse con otros bacilos grampositivos, en particular con *Listeria monocytogenes* (cap. 293) y con el género *Corynebacterium* (cap. 292). Es posible diferenciarlo de *L. monocytogenes* por su falta de motilidad, ausencia de producción de catalasa y coagulasa y resistencia a la neomicina. La mayoría de las cepas de *E. rhusiopathiae* producen sulfuro de hidrógeno (ácido sulfhídrico) en cultivo inclinado en agar hierro-triple azúcar, característica que distingue a *E. rhusiopathiae* de *L. monocytogenes* y de las corinebacterias. Dado que puede observarse α-hemólisis a las 48 h de incubación de *E. rhusiopathiae,* cabe posibilidad de confusión con los estreptococos. El término *erisipeloide* hace referencia a la infección cutánea por *E. rhusiopathiae* y no debe con fundirse con la erisipela (v. fig. 441-4), que es una celulitis superficial causada por estreptococos o estafilococos.

EPIDEMIOLOGÍA

E. rhusiopathiae está presente en todo el mundo como organismo comensal o patógeno en diversos animales salvajes y domésticos, como cerdos, ovejas, ganado vacuno, caballos, perros, gatos, roedores, gallinas, patos, pavos, pingüinos y loros, así como en moscas, garrapatas, ácaros y piojos. El mayor impacto comercial de la infección por *E. rhusiopathiae* se debe a la enfermedad del cerdo, aunque la infección de ovejas y gallinas reviste también importancia económica. Las superficies ambientales en contacto con animales infectados o sus productos son fuentes potenciales de *E. rhusiopathiae.* Persiste durante períodos prolongados en suelos contaminados. *E. rhusiopathiae* muere en 15 min por calentamiento a 55 °C y por acción de diversos desinfectantes disponibles en el mercado.

La incidencia de la infección cutánea en el ser humano parece estar disminuyendo gracias a los avances tecnológicos en la industria animal. La infección suele producirse por contacto con animales infectados o sus productos. Las personas que corren mayor riesgo de infección son pescadores, granjeros, carniceros, pescaderos, personal de mataderos y veterinarios.[1] El microorganismo penetra en el ser humano a través de cortes o abrasiones de la piel. La incidencia estacional de erisipeloide es paralela a la del erisipeloide porcino, más alta en verano y principios de otoño. Los pocos casos de infección sistémica sin vinculación ocupacional tienden a producirse en huéspedes inmunodeprimidos, lo cual sugiere que puede producirse colonización orofaríngea o gastrointestinal por el microorganismo. El alcoholismo crónico ha sido reconocido como frecuente factor subyacente. Se han referido casos, aunque infrecuentes, de erisipeloide y erisipeloide con bacteriemia después de mordeduras de perro o gato, lo cual indica que *E. rhusiopathiae* puede formar parte de la flora oral de estos animales.

BIOPATOLOGÍA

La virulencia de *E. rhusiopathiae* se asocia, al menos en parte, a resistencia a la fagocitosis por leucocitos polimorfonucleares. Esta capacidad antifagocítica se debe a que el microorganismo posee cápsula. En ausencia de anticuerpos específicos, *E. rhusiopathiae* escapa a la fagocitosis, pero, incluso si es fagocitado, es capaz de replicarse intracelularmente. Otros factores de virulencia son enzimas (neuraminidasa y hialuronidasa) y proteínas de superficie.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debido al modo de adquisición (contacto con animales infectados o sus productos, con inoculación de los microorganismos en abrasiones de la piel), las lesiones suelen limitarse a dedos y manos (fig. 295-1). En un plazo de entre 2 y 7 días desde la inoculación dérmica traumática se desarrolla una lesión definida y ligeramente elevada, acompañada de sensación pulsátil y muy dolorosa de ardor o picor. El área infectada se muestra tumefacta. Es posible que existan vesículas, aunque no se produce supuración. La lesión se expande lentamente a otros dedos, aunque pocas veces afecta a las yemas de los dedos o la piel de la muñeca. Al extenderse la lesión hacia la periferia, el área central se aclara.[2] Los síntomas y signos sistémicos son escasos. Puede existir artritis estéril de una articulación adyacente. En el 20% de los casos se produce adenopatía regional o linfadenitis y aproximadamente en el 10% de los casos se registra febrícula. Las lesiones suelen resolverse sin tratamiento en 3 semanas. Se produce recidiva en el 1% de los casos.

La forma cutánea difusa es infrecuente. La lesión cutánea avanza en sentido proximal desde el sitio de inoculación o aparece en áreas distantes. A menudo, los pacientes padecen fiebre y artralgia, aunque los hemocultivos son en general negativos.

La infección sistémica por *Erysipelothrix* es infrecuente. Se han registrado más de 90 casos de bacteriemia; la mayoría de los pacientes presentaron endocarditis. Aunque se han comunicado casos de endocarditis de válvula protésica, la mayoría afectan a válvulas nativas. En el 60% de los casos, la infección se desarrolló en válvulas cardíacas aparentemente normales. Un tercio de los pacientes presentaban antecedentes o concomitancia de lesión cutánea de erisipeloide. Las manifestaciones clínicas de la endocarditis secundaria a *E. rhusiopathiae* son similares a las provocadas por otros microorganismos. La endocarditis por *E. rhusiopathiae* tiene un fuerte componente ocupacional, manifiesta tropismo por la válvula aórtica, afecta a hombres en mayor medida que a mujeres y se asocia a mortalidad elevada.[3] Es posible que la alta mortalidad sea reflejo de un retraso en la instauración de un tratamiento adecuado, debido al uso provisional de la vancomicina, no eficaz frente a *E. rhusiopathiae.* Se han dado casos de endocarditis por *E. rhusiopathiae* complicados por formación de absceso paravalvular o miocárdico, émbolos cerebrales, insuficiencia cardíaca congestiva, perforación valvular e insuficiencia renal aguda. La bacteriemia de *E. rhusiopathiae* sin endocarditis se registra con mayor frecuencia de lo que antes se pensaba. Afecta cada vez más a pacientes inmunodeprimidos, mientras que la endocarditis suele registrarse en pacientes inmunocompetentes. Se han referido infecciones focales, como absceso cerebral, meningitis, endoftalmitis, osteomielitis, artritis séptica, abscesos epidurales y paravertebrales, absceso hepático, fascitis necrosante, absceso intraabdominal y peritonitis. Algunas de estas infecciones fueron complicaciones de bacteriemia. Se ha registrado artritis séptica en articulaciones nativas, en prótesis articulares y después de cirugía artroscópica.[4] La peritonitis ha complicado intervenciones de diálisis peritoneal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 295-1. Erisipeloide con la característica tumefacción morada no purulenta de los dedos. Conocida también como dedo de ballena o dedo de cerdo, esta forma de celulitis causada por *Erysipelothrix rhusiopathiae* no debe confundirse con la erisipela estreptocócica ni con la estafilocócica (v. fig. 441-4). (Tomado de Farrar WE, Wood MJ, Innes JUA, Tubbs H. *Infectious Diseases: Text and Color Atlas*. 2nd ed. New York: Gower Medical Publishing; 1992.)

DIAGNÓSTICO

E. rhusiopathiae crece en los medios de análisis clínicos habituales. Dado que, en los casos de erisipeloide, se localiza solo en los estratos más profundos de la piel, la biopsia de la dermis de grosor completo, desde el borde de la lesión, permite tomar una muestra óptima del organismo. El diagnóstico definitivo mediante biopsia cutánea pocas veces es necesario, debido a su presentación clínica característica y a la rápida respuesta al tratamiento. Las técnicas sistemáticas de hemocultivo son adecuadas para el crecimiento y el aislamiento del microorganismo en casos sospechosos de bacteriemia o endocarditis. Existen diversos medios selectivos para mejorar el aislamiento de *E. rhusiopathiae* a partir de muestras contaminadas. Se han desarrollado técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos para *E. rhusiopathiae,* que han mejorado la eficacia de su detección e identificación.[5]

TRATAMIENTO

Tto

La mayor parte de las cepas de *E. rhusiopathiae* son sensibles a penicilina, cefalosporinas, imipenem, clindamicina, ciprofloxacino, ofloxacino y daptomicina. Se ha observado cierto grado de resistencia frente a eritromicina, tetraciclina y cloranfenicol. *E. rhusiopathiae* es resistente a vancomicina, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol y sulfamidas. La penicilina G es el tratamiento de elección. Las lesiones cutáneas no complicadas suelen responder bien a un tratamiento de entre 5 y 7 días de penicilina oral. El tratamiento acelera la recuperación, aunque pueden producirse recaídas. La bacteriemia debe tratarse con penicilina intravenosa; los casos de endocarditis se tratan con 12 a 20 millones de unidades de penicilina G al día o ceftriaxona en dosis de 1 g diario durante 4-6 semanas. Un ciclo de 2 semanas de tratamiento intravenoso y otras 2 de tratamiento oral han dado resultados satisfactorios. Puede considerarse el uso de quinolonas o daptomicina para infecciones por *Erysipelothrix* cuando el paciente sea alérgico a los β-lactámicos. Se utilizó linezolid oral para completar el tratamiento en un caso de bacteriemia complicada por endoftalmitis. En pacientes con endocarditis puede ser necesaria una sustitución valvular. Los dispositivos protésicos infectados han de retirarse.

PREVENCIÓN

Una limpieza y una desinfección adecuadas de las superficies y el seguimiento de medidas higiénicas en el trabajo, incluidos uso de guantes e higiene de manos, reducen el riesgo de infección. Las vacunas se comercializan solo para uso en animales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

296

INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS

DALE N. GERDING Y STUART JOHNSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las infecciones por clostridios son enfermedades producidas por toxinas clostridianas. Entre ellas están el tétanos y el botulismo, ambas causadas por neurotoxinas, y la mionecrosis clostridiana o gangrena gaseosa, causada principalmente por la especie *Clostridium perfringens*. Aunque las infecciones por clostridios siguen teniendo una repercusión clínica importante, su frecuencia ha disminuido de modo notable con la llegada de las vacunas y las mejoras en la salud pública. Varias especies de clostridios hasta ahora poco conocidas que producen citotoxinas de gran tamaño (LCC, del inglés *large clostridial cytotoxins*) que varían de 250 a 308 kDa son cada vez más frecuentes. Incluyen, en particular, *Clostridium difficile,* que es responsable de una de las infecciones asociadas a la atención sanitaria y de un aumento en la mortalidad en los pacientes de edad avanzada. Otro organismo productor de LCC, *Clostridium sordellii,* ha causado infecciones devastadoras en mujeres jóvenes en asociación con el embarazo y el aborto médico, en consumidores de drogas por vía parenteral y en pacientes con heridas traumáticas. *Clostridium novyi* de tipo A es un tercer organismo productor de LCC que ha causado también infecciones graves en consumidores de drogas por vía parenteral.

INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

DEFINICIÓN Y ORGANISMO PATÓGENO

La infección por *C. difficile* (ICD) es una infección gastrointestinal caracterizada por diarrea (tres o más deposiciones sueltas o no formadas en ≤ 24 h) confirmada con una detección de toxina A o toxina B de *C. difficile* en heces, aislamiento de una cepa productora de toxina de *C. difficile* en heces o prueba endoscópica con presencia de colitis seudomembranosa en la visualización directa del colon. *C. difficile* es un organismo anaerobio grampositivo esporógeno que sobrevive bien en el agua, suelo y animales y tiene una distribución mundial.

EPIDEMIOLOGÍA

La ICD se produce muy frecuentemente en el contexto de la atención sanitaria, sobre todo en centros de crónicos y en hospitales de agudos, y es muy frecuente y letal en las personas de edad avanzada, en especial mayores de 75 años de edad. Las tasas en los hospitales estadounidenses se han casi triplicado en la década de 2000 a 2009, y se estima en la actualidad que hay de 500.000 a 750.000 ICD cada año. Se piensa que una cepa específica de *C. difficile* (identificada como endonucleasa de restricción grupo BI, de tipo NAP1 en electroforesis en gel de campos pulsados, reacción en cadena de la polimerasa, ribotipo 027 [BI/NAP1/027]) es responsable de buena parte de la epidemia que se ha extendido a Canadá y Europa. Las tasas de ICD extrahospitalaria han aumentado durante la última década, en asociación con tasas crecientes en hospitales y residencias de ancianos.[1] Sin embargo, el 94% de los casos extrahospitalarios en este estudio de base poblacional se asociaron a haber recibido algún tipo de atención sanitaria reciente, incluidas las visitas ambulatorias, el alta reciente o la estancia en residencias de ancianos. Es improbable que los casos extrahospitalarios (sin exposición a atención sanitaria) sean más del 10-15% del total de las ICD.

Los factores de riesgo de ICD incluyen el empleo de antimicrobianos, edad avanzada y estancia en un centro de cuidados agudos o crónicos. Se considera que los hospitales tienen un ambiente particularmente de alto riesgo porque los pacientes son mayores, es frecuente el empleo de antibacterianos, el ambiente está contaminado con esporas de *C. difficile* (que son difíciles de erradicar), los pacientes asintomáticos son portadores de *C. difficile* en heces y los profesionales sanitarios son portadores de *C. difficile* en las manos si no practican una buena higiene de manos. En aproximadamente el 2-3% de adultos sanos puede cultivarse *C. difficile* de las heces, pero la frecuencia en los pacientes hospitalizados asintomáticos aumenta con la duración de la hospitalización y puede alcanzar el 20% o más. La exposición a casi todos los antimicrobianos se ha asociado con una ICD posterior, pero los que presentan el mayor riesgo son clindamicina, cefalosporinas y fluoroquinolonas. La ICD es rara en niños y adultos jóvenes, a pesar de su frecuente exposición a antimicrobianos. Sin embargo, los niños menores de 1 año se hallan colonizados comúnmente con *C. difficile* pero permanecen asintomáticos, observación que sigue en gran medida sin explicación.

booksmedicos.org



FIGURA 295-1. Erisipeloide con la característica tumefacción morada no purulenta de los dedos. Conocida también como dedo de ballena o dedo de cerdo, esta forma de celulitis causada por *Erysipelothrix rhusiopathiae* no debe confundirse con la erisipela estreptocócica ni con la estafilocócica (v. fig. 441-4). (Tomado de Farrar WE, Wood MJ, Innes JUA, Tubbs H. *Infectious Diseases: Text and Color Atlas*. 2nd ed. New York: Gower Medical Publishing; 1992.)

DIAGNÓSTICO

E. rhusiopathiae crece en los medios de análisis clínicos habituales. Dado que, en los casos de erisipeloide, se localiza solo en los estratos más profundos de la piel, la biopsia de la dermis de grosor completo, desde el borde de la lesión, permite tomar una muestra óptima del organismo. El diagnóstico definitivo mediante biopsia cutánea pocas veces es necesario, debido a su presentación clínica característica y a la rápida respuesta al tratamiento. Las técnicas sistemáticas de hemocultivo son adecuadas para el crecimiento y el aislamiento del microorganismo en casos sospechosos de bacteriemia o endocarditis. Existen diversos medios selectivos para mejorar el aislamiento de *E. rhusiopathiae* a partir de muestras contaminadas. Se han desarrollado técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos para *E. rhusiopathiae,* que han mejorado la eficacia de su detección e identificación.[5]

TRATAMIENTO

Tto

La mayor parte de las cepas de *E. rhusiopathiae* son sensibles a penicilina, cefalosporinas, imipenem, clindamicina, ciprofloxacino, ofloxacino y daptomicina. Se ha observado cierto grado de resistencia frente a eritromicina, tetraciclina y cloranfenicol. *E. rhusiopathiae* es resistente a vancomicina, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol y sulfamidas. La penicilina G es el tratamiento de elección. Las lesiones cutáneas no complicadas suelen responder bien a un tratamiento de entre 5 y 7 días de penicilina oral. El tratamiento acelera la recuperación, aunque pueden producirse recaídas. La bacteriemia debe tratarse con penicilina intravenosa; los casos de endocarditis se tratan con 12 a 20 millones de unidades de penicilina G al día o ceftriaxona en dosis de 1 g diario durante 4-6 semanas. Un ciclo de 2 semanas de tratamiento intravenoso y otras 2 de tratamiento oral han dado resultados satisfactorios. Puede considerarse el uso de quinolonas o daptomicina para infecciones por *Erysipelothrix* cuando el paciente sea alérgico a los β-lactámicos. Se utilizó linezolid oral para completar el tratamiento en un caso de bacteriemia complicada por endoftalmitis. En pacientes con endocarditis puede ser necesaria una sustitución valvular. Los dispositivos protésicos infectados han de retirarse.

PREVENCIÓN

Una limpieza y una desinfección adecuadas de las superficies y el seguimiento de medidas higiénicas en el trabajo, incluidos uso de guantes e higiene de manos, reducen el riesgo de infección. Las vacunas se comercializan solo para uso en animales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

296

INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS

DALE N. GERDING Y STUART JOHNSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las infecciones por clostridios son enfermedades producidas por toxinas clostridianas. Entre ellas están el tétanos y el botulismo, ambas causadas por neurotoxinas, y la mionecrosis clostridiana o gangrena gaseosa, causada principalmente por la especie *Clostridium perfringens*. Aunque las infecciones por clostridios siguen teniendo una repercusión clínica importante, su frecuencia ha disminuido de modo notable con la llegada de las vacunas y las mejoras en la salud pública. Varias especies de clostridios hasta ahora poco conocidas que producen citotoxinas de gran tamaño (LCC, del inglés *large clostridial cytotoxins*) que varían de 250 a 308 kDa son cada vez más frecuentes. Incluyen, en particular, *Clostridium difficile,* que es responsable de una de las infecciones asociadas a la atención sanitaria y de un aumento en la mortalidad en los pacientes de edad avanzada. Otro organismo productor de LCC, *Clostridium sordellii,* ha causado infecciones devastadoras en mujeres jóvenes en asociación con el embarazo y el aborto médico, en consumidores de drogas por vía parenteral y en pacientes con heridas traumáticas. *Clostridium novyi* de tipo A es un tercer organismo productor de LCC que ha causado también infecciones graves en consumidores de drogas por vía parenteral.

INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

DEFINICIÓN Y ORGANISMO PATÓGENO

La infección por *C. difficile* (ICD) es una infección gastrointestinal caracterizada por diarrea (tres o más deposiciones sueltas o no formadas en ≤ 24 h) confirmada con una detección de toxina A o toxina B de *C. difficile* en heces, aislamiento de una cepa productora de toxina de *C. difficile* en heces o prueba endoscópica con presencia de colitis seudomembranosa en la visualización directa del colon. *C. difficile* es un organismo anaerobio grampositivo esporógeno que sobrevive bien en el agua, suelo y animales y tiene una distribución mundial.

EPIDEMIOLOGÍA

La ICD se produce muy frecuentemente en el contexto de la atención sanitaria, sobre todo en centros de crónicos y en hospitales de agudos, y es muy frecuente y letal en las personas de edad avanzada, en especial mayores de 75 años de edad. Las tasas en los hospitales estadounidenses se han casi triplicado en la década de 2000 a 2009, y se estima en la actualidad que hay de 500.000 a 750.000 ICD cada año. Se piensa que una cepa específica de *C. difficile* (identificada como endonucleasa de restricción grupo BI, de tipo NAP1 en electroforesis en gel de campos pulsados, reacción en cadena de la polimerasa, ribotipo 027 [BI/NAP1/027]) es responsable de buena parte de la epidemia que se ha extendido a Canadá y Europa. Las tasas de ICD extrahospitalaria han aumentado durante la última década, en asociación con tasas crecientes en hospitales y residencias de ancianos.[1] Sin embargo, el 94% de los casos extrahospitalarios en este estudio de base poblacional se asociaron a haber recibido algún tipo de atención sanitaria reciente, incluidas las visitas ambulatorias, el alta reciente o la estancia en residencias de ancianos. Es improbable que los casos extrahospitalarios (sin exposición a atención sanitaria) sean más del 10-15% del total de las ICD.

Los factores de riesgo de ICD incluyen el empleo de antimicrobianos, edad avanzada y estancia en un centro de cuidados agudos o crónicos. Se considera que los hospitales tienen un ambiente particularmente de alto riesgo porque los pacientes son mayores, es frecuente el empleo de antibacterianos, el ambiente está contaminado con esporas de *C. difficile* (que son difíciles de erradicar), los pacientes asintomáticos son portadores de *C. difficile* en heces y los profesionales sanitarios son portadores de *C. difficile* en las manos si no practican una buena higiene de manos. En aproximadamente el 2-3% de adultos sanos puede cultivarse *C. difficile* de las heces, pero la frecuencia en los pacientes hospitalizados asintomáticos aumenta con la duración de la hospitalización y puede alcanzar el 20% o más. La exposición a casi todos los antimicrobianos se ha asociado con una ICD posterior, pero los que presentan el mayor riesgo son clindamicina, cefalosporinas y fluoroquinolonas. La ICD es rara en niños y adultos jóvenes, a pesar de su frecuente exposición a antimicrobianos. Sin embargo, los niños menores de 1 año se hallan colonizados comúnmente con *C. difficile* pero permanecen asintomáticos, observación que sigue en gran medida sin explicación.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

El riesgo de ICD parece ser mínimo en ausencia de tratamiento antimicrobiano. Cuando se administran antimicrobianos, tienen la consecuencia no intencionada de desestructurar la microbiota intestinal protectora habitual, que puede persistir durante días-semanas después de que haya cesado la administración de antimicrobianos. Si se ingiere *C. difficile* durante este tiempo, las esporas germinan en el intestino, la forma vegetativa del organismo se multiplica y comienza a fabricar toxinas. En este punto, que el paciente desarrolle diarrea viene determinado por el estado de su inmunidad a las toxinas, lo que se correlaciona muy bien con los anticuerpos inmunoglobulina G dirigidos frente a la toxina A y toxina B de *C. difficile*. Los que presentan una buena respuesta de anticuerpos estarán asintomáticos pero seguirán estando colonizados con *C. difficile,* mientras que los que no tienen una respuesta de anticuerpos o esta es muy escasa desarrollan diarrea e ICD. La toxina A es sobre todo una enterotoxina, y la toxina B es una citotoxina. Ambas actúan por glucosilación que desestructura el citoesqueleto celular, lo que da lugar a que las células epiteliales del colon se redondeen, fuga de líquido y muerte celular. En presencia de colitis seudomembranosa, el colon aparece cubierto de seudomembranas de color amarillo a blanco que varían en tamaño de punteada a completamente confluentes y que cubren la totalidad del colon en los casos avanzados. En la evaluación histológica, el colon demuestra una acusada infiltración por neutrófilos en toda la pared del colon, con necrosis de la mucosa y lesiones crateriformes de las que se ve «salir» la seudomembrana. La seudomembrana está compuesta de material proteináceo y restos celulares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas clínicos de la ICD varían desde un estado de portador asintomático hasta una colitis seudomembranosa grave y en ocasiones potencialmente mortal complicada por una importante pérdida de líquidos y complicaciones sistémicas. En la ICD leve, los pacientes pueden tener simplemente una «diarrea molesta» que se resuelve cuando se suspende la administración del fármaco implicado. Otros pacientes con ICD más intensa tienen pérdidas sustanciales de líquidos y proteínas combinadas con fiebre, espasmos abdominales, hipoalbuminemia, leucocitosis e hipotensión. La leucocitosis es común (se da en hasta el 50% de los pacientes) y es un marcador de ICD grave cuando supera 15.000/mm^3. Unos niveles extremadamente elevados ($>$ 50.000/mm^3) constituyen una indicación de enfermedad fulminante y potencialmente mortal. Otros factores que pueden ser indicativos de enfermedad grave o en estadio final incluyen megacolon tóxico, fiebre alta, insuficiencia renal, hipotensión y acidosis láctica superior a 5 mmol/l.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico deber ser sospechado en cualquier paciente que tenga una diarrea (tres o más deposiciones de heces sueltas o no formadas en $\leq$ 24 h) en asociación con empleo de antibióticos reciente o concurrente. Solo el 10-20% de los pacientes de esta categoría tienen realmente ICD, pero es este el grupo de pacientes que ha de ser analizado. La prueba estándar para establecer el diagnóstico es la detección de toxinas A y B en heces o la detección de una cepa toxígena de *C. difficile* en heces. No son aceptables las pruebas que solo detectan la toxina A porque aproximadamente del 1 al 3% de las cepas que causan ICD producen toxina B pero no toxina A. El método de laboratorio más común ha sido un enzimoinmunoanálisis, pero su sensibilidad es de solo 50-80%. La repetición de la prueba no mejora la exactitud diagnóstica porque los enzimoinmunoanálisis tienen también deficiencias de especificidad que aumentan la tasa de resultados falsos positivos en la prueba al repetirla. Se dispone comercialmente de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para *C. difficile* en heces, y mejoran acusadamente la sensibilidad de la prueba hasta un 90-95% (en comparación con el patrón de referencia del cultivo de una cepa toxígena). Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa son más costosas, aunque su uso en laboratorios clínicos está expandiéndose rápidamente. Aumentan la sensibilidad del diagnóstico de ICD, aunque algunos estudios han constatado que para confirmar dicho diagnóstico también es necesaria una prueba positiva de toxina en heces.[2] El análisis de citotoxina celular estándar es poco usado, pero más sensible que el enzimoinmunoanálisis, aunque tiene como desventajas un tiempo de procesamiento de 24-48 h y necesidad de una instalación para cultivo de tejidos. El coprocultivo en busca de *C. difficile,* que es la prueba más sensible disponible, es igualmente lenta y requiere confirmación de producción de toxina por el organismo antes de la notificación. Se pueden utilizar pruebas en heces en busca de glutamato deshidrogenasa, o de «antígeno común» como prueba de cribado rápido, aunque su especificidad es de solo un 50% y requiere confirmación con una prueba de toxina, lo que aumenta el tiempo hasta la obtención de resultados positivos. También puede diagnosticarse ICD al observar colitis seudomembranosa directamente por sigmoidoscopia o colonoscopia o en la cirugía. Cuando una prueba negativa no confirma el diagnóstico en un paciente cuyos síntomas clínicos son altamente indicativos de ICD, es preferible el tratamiento empírico que la repetición de la prueba. La causa de diarrea infecciosa en un adulto con comienzo más de 48 h después del ingreso hospitalario es casi siempre ICD, porque otros patógenos intestinales infecciosos (salvo los norovirus) son extraordinariamente inhabituales en el contexto hospitalario. Igualmente común en el diagnóstico diferencial son las diarreas no infecciosas, tales como diarrea asociada a antibióticos u otros fármacos, colitis isquémica y enfermedad inflamatoria intestinal idiopática. En relación con los pacientes con diarrea asociada a antibióticos y sin datos de colitis, la causa de la diarrea con análisis negativo de toxina de *C. difficile* no suele ser definida.

PREVENCIÓN

Se emplean dos estrategias de prevención importantes. La primera es el control de infección tradicional en la que se emplean barreras de la transmisión (batas, guantes, aislamiento, higiene de manos, limpieza ambiental) para impedir que las esporas de *C. difficile* alcancen al paciente. La segunda estrategia es reducir la probabilidad de infección si el paciente no se encuentra con *C. difficile* mientras dura su estancia hospitalaria. La estrategia más eficaz, conocida también como gestión antimicrobiana, es evitar o minimizar la exposición a los antimicrobianos, especialmente los que tienen un alto riesgo de ICD como clindamicina, cefalosporinas y fluoroquinolonas. Las intervenciones para restringir la exposición a la clindamicina y cefalosporinas han sido muy eficaces para interrumpir los brotes de ICD en los hospitales.[3]

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la ICD comienza con la suspensión del antibiótico implicado, cuidados de soporte y evitación de agentes antiperistálticos. Los pacientes con enfermedad leve pueden recuperarse con estas simples medidas conservadoras, pero la mayoría requieren tratamiento específico. El mantenimiento de los antibióticos causales mientras se trata la ICD con vancomicina u otros agentes da lugar a unas menores tasas de curación y a mayores recurrencias de ICD en los pacientes. El metronidazol, en dosis de 500 mg por vía oral tres veces al día durante 10-14 días, es el tratamiento recomendado en los pacientes con ICD leve debido a que es mucho menos caro y evita algunas preocupaciones en relación con la colonización con enterococo resistente a vancomicina. Sin embargo, un extenso ensayo prospectivo aleatorizado de la vancomicina frente al metronidazol ha cuestionado la recomendación, al demostrar que la vancomicina es estadísticamente superior al metronidazol para todos los pacientes con ICD (P = 0,02).[A1] Los pacientes con ICD grave (definida como un recuento leucocítico $>$ 15.000 o un aumento de creatinina a $>$ 1,5 veces con respecto al valor basal) deben ser tratados con vancomicina, 125 mg por vía oral cuatro veces al día durante 10 días.[4] Puede administrarse vancomicina en lugar de metronidazol si hay un retraso en la respuesta en pacientes con enfermedad leve. Una nueva opción es la fidaxomicina (200 mg orales dos veces diarias), un macrocíclico de espectro estrecho tan eficaz como la vancomicina y que reduce la infección recurrente.[A2,A3] La respuesta anticipada a estos fármacos es una rápida defervescencia, con normalización gradual de los hábitos intestinales. El tiempo medio hasta la resolución de la diarrea es de aproximadamente 3 días; si no se han resuelto los síntomas al cabo de 5 o 6 días de tratamiento, deberá considerarse un cambio de tratamiento. Sin embargo, no hay datos que apoyen el empleo de más de un fármaco en un momento dado para tratar la ICD. Que no haya respuesta suele significar bien que la enfermedad haya progresado demasiado o bien que sea otra afección la que esté causando los síntomas. En cuanto a los pacientes con ICD complicada o fulminante, el tratamiento médico incluye vancomicina a una mayor dosis (500 mg cuatro veces al día) por vía oral o por sonda nasogástrica; en caso de haber íleo, se añade metronidazol (500 mg i.v. cada 8 h) y la vancomicina también se administra por enema. Si los síntomas progresan con el tratamiento, la colectomía puede salvar la vida del paciente y debe llevarse a cabo antes de que el recuento leucocítico alcance 50.000/mm^3 o el lactato alcance 5 mmol/l. La ileostomía de asa con preservación del colon, seguida de infusión de polietilenglicol y vancomicina, ha demostrado reducir la mortalidad en comparación con controles históricos de colectomía, siendo preferible a esta.[5]

Otras opciones de antibióticos incluyen el ácido fusídico oral, teicoplanina, nitazoxanida, rifaximina y bacitracina, pero la mayoría de estos fármacos han sido evaluados solo en un pequeño número de pacientes y ninguno de ellos (al igual que el metronidazol) tiene la aprobación de la Food and Drug Administration para el tratamiento de ICD. No hay pruebas convincentes de que los agentes fijadores de toxina, como la colestiramina, y probióticos, sean de utilidad para tratar la ICD. Aproximadamente el 20-25% de los pacientes tratados con vancomicina o metronidazol tienen recurrencia de los síntomas cuando se detiene el tratamiento por la persistencia de esporas de *C. difficile* o la adquisición de una nueva cepa. Se recomienda el tratamiento con la vancomicina, la fidaxomicina o el metronidazol, dependiendo de la gravedad de la recurrencia. Es extraordinariamente difícil el tratamiento de los pacientes con múltiples recurrencias de ICD, y los pacientes pueden obtener beneficio con la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas o gastroenterólogo. Datos de observación y un ensayo controlado aleatorizado prospectivo indican que el trasplante de microbiota fecal puede ser eficaz contra la ICD recurrente.[A4]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La mayoría (≈80%) de los pacientes responden a la simple retirada del antibiótico implicado combinada con un ciclo único de metronidazol, vancomicina o fidaxomicina. Algunos pacientes con enfermedad fulminante requieren a la larga la colectomía. La tasa de mortalidad atribuible es de hasta el 7% en las grandes series, y la mayoría de los casos letales se producen en pacientes de más de 65 años de edad. Los pacientes con múltiples recurrencias requieren ciclos repetidos de antibióticos, por lo general vancomicina con disminución gradual de la dosis y regímenes con dosis en pulsos que pueden requerir la necesidad de continuarse durante semanas-meses, o pueden requerir trasplante de la microbiota fecal.

INFECCIÓN TISULAR NECROSANTE POR CLOSTRIDIOS

Clostridium sordellii

DEFINICIÓN Y ORGANISMO PATÓGENO

C. sordellii es otra especie de clostridio que produce LCC, y se ha vuelto más común como causa de shock séptico y de fascitis necrosante en asociación con traumatismos, partos, aborto provocado y consumo de drogas por vía parenteral. La antitoxina de *C. sordellii* neutraliza de modo cruzado el efecto citotóxico de las toxinas de *C. difficile,* lo que indica la similitud de estas LCC.

EPIDEMIOLOGÍA

El organismo se encuentra comúnmente en el suelo y en los intestinos de animales y en ocasiones de humanos en todo el mundo. La contaminación de heridas por tierra del suelo es la vía de infección usual sospechada. Se han descrito infecciones después de heridas por traumatismos, partos, abortos provocados y consumo de drogas por inyección intramuscular o subcutánea.

BIOPATOLOGÍA

C. sordellii produce hasta siete toxinas identificadas; de ellas, la toxina hemorrágica (TcsH) y la toxina letal (TcsL), ambas LCC y análogas a la TcdA y la TcdB de *C. difficile*, son consideradas factores de virulencia mayores. La TcsL ha demostrado ser esencial para la virulencia.[6] Las toxinas producen necrosis local, edema progresivo y shock, que dan lugar a una elevada mortalidad. Las toxinas son glucosiltransferasas que glucosilan las proteínas Rho, Rac o Ras, causando alteración en la organización citoesquelética y filtrado capilar masivo, lo que lleva al estado edematoso progresivo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales son inespecíficos e incluyen náuseas, somnolencia, mareos y dolor en el sitio de infección. A las pocas horas se produce taquicardia e hipotensión. Las pruebas de laboratorio muestran una acusada leucocitosis, a veces con reacción leucemoide. La hipotensión y la taquicardia son rebeldes al tratamiento. El edema secundario a filtrado capilar es prominente, y da lugar a hemoconcentración pero no a fiebre, o esta es de poca importancia. Son comunes los derrames peritoneales y pleurales. Los aumentos en los recuentos leucocíticos por encima de 75.000/mm^3 se asocian con un fatal desenlace.

Infección asociada con partos y abortos provocados

Se trata de una rara infección en la que las pacientes se presentan al cabo de 4 a 7 días después de la administración de mifepristona oral y de misoprostol vaginal para realizar un aborto médico, con náuseas, vómitos, debilidad, dolor abdominal, hipotensión y taquicardia, pero sin fiebre o de poca importancia, y, con frecuencia llamativo, una ausencia de hallazgos en la exploración pélvica. La forma de presentación es similar a la del síndrome del shock tóxico. Se produce una rápida progresión a colapso vascular y parada cardíaca. La leucocitosis es espectacular, con recuentos leucocíticos cercanos a 100.000/mm^3 en la mayoría de las pacientes. Después del parto, la presentación es similar, pero puede resultar manifiesta una hinchazón y cambio de color de los labios y del perineo si está infectado el sitio de episiotomía. Hasta la fecha, todas las pacientes han fallecido.

Infección asociada con el consumo de drogas por inyección

La heroína negra (forma de heroína negra, gomosa, menos refinada y más barata) se ha asociado con fascitis necrosante en el sitio de inyección subcutáneo o intramuscular, presumiblemente como consecuencia de los contaminantes mezclados con la heroína. Los pacientes se presentan al cabo de 2 a 7 días con síntomas de fascitis necrosante de la extremidad superior o inferior en la que se inyectaron heroína, en algunos casos acompañada de hipotensión. Se requiere un enérgico desbridamiento quirúrgico en el sitio de infección, junto con líquidos y vasopresores. Los cultivos del tejido desbridado ponen de manifiesto múltiples organismos además de *C. sordellii*. La mortalidad en estos pacientes es del 50%.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es difícil debido a la ausencia de síntomas específicos, pero suele establecerse por medio de la identificación del origen probable de la infección y del aislamiento del *C. sordellii* a partir del sitio de infección o hemocultivos. Puede requerirse el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa para *C. sordellii* en los tejidos infectados para establecer el diagnóstico cuando los cultivos son negativos. También se encuentran comúnmente otras bacterias en el sitio de infección. Puede ser de utilidad la tomografía computarizada o la resonancia magnética en la identificación de infecciones localizadas, que pueden ser luego extirpadas o evacuadas quirúrgicamente, proporcionando material para el diagnóstico microbiológico.

PREVENCIÓN

Las infecciones por *C. sordellii* son muy raras, y no se conoce el mecanismo de infección exacto, especialmente después de un aborto médico. Sin embargo, una atención cuidadosa en la limpieza de la herida, evitar inyectarse drogas en la piel o músculo y una buena higiene durante el parto probablemente ayudan a prevenir la infección por *C. sordellii.*

TRATAMIENTO

Tto

Se carece de información sobre un tratamiento definitivo. La infección progresa tan rápidamente que rara vez tienen éxito las intervenciones terapéuticas. La cirugía para eliminar las zonas de infección necrótica es obligatoria, y la administración de líquidos intravenosos y vasopresores son medidas de soporte. La sensibilidad a los antibióticos sugiere que los β-lactámicos, clindamicina, tetraciclinas y cloranfenicol son activos, pero no se dispone de datos sobre la eficacia del tratamiento clínico. Teóricamente, el empleo de un antibiótico como clindamicina para suprimir la síntesis de toxinas podría ser un auxiliar útil en el tratamiento. En el momento actual, no se dispone de antitoxina.

PRONÓSTICO

Las infecciones que se producen después del parto o de un aborto médico han sido uniformemente fatales. La mortalidad en los consumidores de drogas por vía parenteral o en los pacientes después de un traumatismo o cirugía es de aproximadamente el 50%.

Infección por *Clostridium novyi* en consumidores de drogas por vía parenteral

La toxina α de *C. novyi* causa una enfermedad con producción de LCC en humanos. Durante mucho tiempo se ha reconocido que *C. novyi* es causa de toxemia fatal en animales con heridas contaminadas. Entre los años 2000 y 2009 se produjo un brote amplio de infecciones humanas en Escocia, Irlanda y otras partes del Reino Unido en personas que se inyectaban heroína extravascularmente (inyección subcutánea en piel o músculo).[7] En ellos se observó una infección necrosante localizada, con edema doloroso, sepsis y mortalidad significativa. Los hallazgos incluyeron inflamación, edema y necrosis de tejidos blandos en los sitios de inyección, colapso circulatorio, leucocitosis intensa y derrames pleurales. El tratamiento suele implicar desbridamiento y administración de antibióticos (durante este brote se utilizaron la gentamicina, la flucloxacilina, la penicilina, el metronidazol y la clindamicina porque las infecciones son típicamente de origen polimicrobiano).

Mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa)

DEFINICIÓN

La mionecrosis por clostridios, o gangrena gaseosa, puede ser causada por varias especies de *Clostridium*, principalmente por *C. perfringens,* después de un traumatismo o lesión tisular y por *Clostridim septicum* después de la diseminación a partir de un foco en el colon.[8]

EPIDEMIOLOGÍA

La gangrena gaseosa ha sido históricamente una complicación de las lesiones en el campo de batalla y de traumatismos en contextos no bélicos. El número de casos estimado en EE. UU. es de aproximadamente 1.000 por año. Las lesiones traumáticas representan aproximadamente el 50% de los casos, sobre todo por accidentes de locomoción; los restantes casos se desarrollan en pacientes después de haber sufrido lesiones por aplastamiento, accidentes industriales, heridas por arma de fuego y quemaduras. Las lesiones menores, como las heridas punzantes, inyecciones intramusculares, laceraciones simples e inyecciones subcutáneas, especialmente con adrenalina, pueden en ocasiones precipitar una mionecrosis por clostridios. Las gangrenas postoperatorias suponen aproximadamente el 30% de los casos y lo más frecuente es que se asocien con cirugía del apéndice, en el tracto biliar o intestino. Aproximadamente el 20% son «espontáneos» o no traumáticos e invariablemente se asocian con neoplasia maligna oculta en el colon.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

Los clostridios se hallan ampliamente distribuidos en la naturaleza y pueden cultivarse a partir de casi todas las muestras de suelo, de sitios ambientales en el hospital y a partir del intestino humano. Un factor crítico es el estado fisiológico de la herida con condiciones que favorecen la germinación y la producción de toxinas por los clostridios toxígenos. Particularmente críticos son un bajo potencial de oxidación-reducción, hipoxia, substratos apropiados e iones de calcio. La probabilidad de infección aumenta sustancialmente en músculo desvitalizado y en presencia de materia extraña, como la suciedad. *C. perfringens* elabora al menos 12 toxinas reconocidas; las más importantes son la toxina α y la toxina θ de *C. perfringens* de tipo A. Aunque la interacción es compleja, los datos disponibles apoyan un papel clave de la toxina α, una fosfolipasa C y la toxina θ o perfringolisina O, citolisina dependiente de colesterol, en la extensa muerte celular y desestructuración de la perfusión microvascular que son características de la mionecrosis por clostridios. Los cambios en la perfusión vascular están mediados probablemente por la agregación plaquetaria y la marginación leucocítica inducidas por toxinas. La toxina α de *C. septicum,* citolisina formadora de esporas no relacionada con la toxina α de *C. perfringens,* causa también muerte celular y cambios en la perfusión microvascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales de la mionecrosis traumática suelen producirse de 1 a 4 días después del fenómeno precipitante, aunque el intervalo puede ir de 8 h a 3 semanas. El síntoma inicial es dolor, que con frecuencia es súbito e intenso en el sitio de la intervención quirúrgica o traumatismo. La piel afectada tiene edema intenso e inicialmente es de color pálido antes de progresar a color bronce o fucsia, que se sigue de la formación de vesículas. Las vesículas contienen líquido que puede ser transparente o hemorrágico. El exudado tiene un olor que se describe como «dulzón desagradable».

Es común el colapso circulatorio y la hipotensión que no responde a la prueba de hidratación y puede reflejar el efecto de la toxina α, que suprime la contractilidad cardíaca. Aproximadamente el 15% de los pacientes tienen bacteriemia que suele complicarse por una rápida hemólisis con una disminución espectacular en el hematocrito, que puede disminuir a 0%. Las complicaciones comunes incluyen ictericia, hipotensión, insuficiencia hepática e insuficiencia renal. La insuficiencia renal se debe con frecuencia a hemoglobinuria y mioglobinuria, pero puede ser también debida a necrosis tubular aguda por hipotensión. La hipotensión con frecuencia no responde a la administración de líquidos porque generalmente se debe a una supresión directa de la contractilidad cardíaca por la toxina α. A pesar de la gravedad de la enfermedad, el estado mental del paciente suele ser acusadamente bueno hasta un estadio posterior en el transcurso de la enfermedad. La intervención quirúrgica muestra un músculo necrosado que no se contrae con la estimulación. Una disección más profunda pone de manifiesto un músculo necrótico rojo intenso que se vuelve negro y extraordinariamente friable en los estadios últimos.

La gangrena gaseosa uterina, que se observaba con frecuencia después de abortos sépticos, es rara en la actualidad pero puede complicar un parto normal, amniocentesis, cesárea o aborto. El comienzo suele ser súbito, con fiebre, taquicardia, hipotensión, insuficiencia renal e ictericia. La radiografía puede mostrar gas en la pared uterina. Con frecuencia la orina es de color de vino de Oporto como consecuencia de la hemoglobinuria, y con frecuencia hay ictericia por hemólisis intravascular masiva. Las causas habituales son *C. perfringens* y *C. sordellii.*

La mionecrosis espontánea se produce en ausencia de traumatismo y suele estar causada por *C. septicum*. Una asociación distintiva es el cáncer de colon y enterocolitis neutropénica, que representan puertas de entrada para la siembra hematógena de *C. septicum.* Se observa también esta infección en la leucemia aguda y es muy común en la quimioterapia frente a tumores sólidos y después del trasplante de células madre. Las puertas de entrada usuales son el íleon terminal, ciego y colon ascendente, de aquí el término *tiflitis.* Algunos pacientes tienen neutropenia cíclica. La manifestación usual es una infección necrosante en una extremidad o en la pared abdominal acompañada de hipotensión e insuficiencia renal. La exploración muestra crepitaciones que se van diseminando con un rápido deterioro clínico durante un período de horas, y las técnicas de imagen ponen de manifiesto la presencia de gas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la gangrena gaseosa suele basarse en una constelación de rasgos clínicos característicos, como son mionecrosis, shock e insuficiencia renal. El paciente manifiesta típicamente dolor intenso. Es importante efectuar un rápido reconocimiento porque la instauración temprana del tratamiento puede influir de modo decisivo en el pronóstico. El diagnóstico se establece por la exploración de la piel y del músculo, que muestra un exudado pútrido, vesículas características y crepitaciones. La tinción de Gram muestra abundantes bacilos grampositivos y ausencia de células inflamatorias. El examen histopatológico de la lesión muestra mionecrosis sin leucocitos polimorfonucleares, hallazgo acusadamente diferente de la mayoría de las infecciones de los tejidos blandos, que no tienen necrosis y tienen abundantes células inflamatorias. Hay gas en el tejido y puede detectarse por la exploración física, radiografía u otros métodos de imagen.

PREVENCIÓN

El principio básico de la prevención es un tratamiento adecuado de las heridas traumáticas: estableciendo un drenaje adecuado, retirando los cuerpos extraños, drenando los hematomas y asegurándose una buena hemostasia.

TRATAMIENTO

Tto

La faceta más importante del tratamiento es un rápido desbridamiento quirúrgico. Muchos o la mayoría de los casos requieren cirugía extensa, con frecuencia mutiladora. Se recomienda penicilina y clindamicina, pero rara vez son adecuadas sin una cirugía radical, excepto en pacientes con enterocolitis neutropénica, que con frecuencia pueden ser tratados con antibióticos. La base teórica para la penicilina combinada con clindamicina es que algunas cepas de clostridios son resistentes a clindamicina, pero probablemente la clindamicina sea mejor ya que reduce la formación de toxinas a dosis subterapéuticas. Otros antibióticos generalmente eficaces incluyen metronidazol y cloranfenicol. El empleo de oxígeno hiperbárico es controvertido, en parte debido a que los estudios terapéuticos han sido de mala calidad o no convincentes.

PRONÓSTICO

Los factores asociados con un mal pronóstico incluyen una edad avanzada, localización en el tronco, asociación con una enfermedad de base grave, leucopenia, insuficiencia renal, hemólisis y shock. Los mejores resultados se observan en los pacientes jóvenes con afectación de una única extremidad. El tratamiento desempeña un papel importante, sobre todo el empleo de una cirugía temprana y enérgica, así como antibióticos. La tasa de mortalidad global de los pacientes con gangrena gaseosa traumática en los centros terciarios es de aproximadamente el 25%.

INFECCIONES NEUROTÓXICAS POR CLOSTRIDIOS

Botulismo

DEFINICIÓN

El botulismo es una enfermedad neuroparalítica grave causada por parálisis de las motoneuronas flácida descendente. Está causada por la toxina botulínica producida por *Clostridium botulinum.*

Organismo patógeno

C. botulinum es un anaerobio obligado, grampositivo y esporógeno que se halla ampliamente distribuido en la naturaleza y se encuentra frecuentemente en el suelo, medios marinos y productos agrícolas. Cada cepa produce una de siete toxinas inmunológicamente distintas designadas por las letras A a G. Una nueva toxina botulínica designada como H, la primera nueva neurotoxina identificada en más de 40 años, fue recientemente aislada en un paciente con botulismo neonatal.[9] La toxina botulínica puede ser producida también por las especies de clostridios relacionadas *Clostridium baratii* y *Clostridium butyricum.* Todas estas neurotoxinas producen el mismo síndrome; las causantes habituales de la enfermedad en humanos son los tipos A, B y E, y hay casos infrecuentes causados por el tipo F.

EPIDEMIOLOGÍA

El botulismo en humanos es generalmente de uno de tres tipos: botulismo vehiculado por alimentos, botulismo del lactante y botulismo de heridas. Rara vez puede contraerse el botulismo como consecuencia de percances yatrógenos con la toxina botulínica, que es un potencial agente del bioterrorismo si se inhala o ingiere.

El botulismo transmitido por alimentos es la forma de la enfermedad más común a escala mundial, aunque en EE. UU. ocupa el segundo lugar, a distancia, con respecto al botulismo neonatal. No obstante, recientemente se han registrado 20 casos por consumo de alcohol destilado en cárceles (pruno) y 8 casos por consumo de productos envasados comerciales (salsa de chile para perritos calientes).[10,11] Los alimentos implicados con mayor frecuencia son verduras preparadas para conservas elaboradas o alimentos fermentados, y la mayoría de los casos son esporádicos (casos únicos que afectan en ocasiones a dos o tres personas). También son causa de botulismo vehiculado por alimentos los que se preservan comercialmente y los que se preparan en restaurantes. La toxina de tipo A es predominante en EE. UU. Alaska tiene la tasa más elevada de cualquier estado, con aproximadamente el 35% de todos los casos; el 80% de los fenómenos y casos de Alaska están causados por el tipo E y lo más frecuente es que se asocien con métodos de fermentación utilizados para preparar pescado y mamíferos marinos por nativos de Alaska.[12] La carne y los productos derivados de la carne están implicados con frecuencia en Europa, en donde la toxina predominante es la del tipo B. En China, el vehículo más frecuente es un producto vegetal, y predomina el tipo A.

El botulismo del lactante es la forma reconocida con mayor frecuencia en EE. UU. y es el tipo de botulismo descrito más recientemente desde 1976. Está causado por la producción de toxina botulínica en el intestino después de una presunta ingesta de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

esporas y colonización en lactantes de 2 a 36 semanas de edad. Se ha identificado la miel como el origen de esporas de *C. botulinum,* pero en la mayoría de los casos no se llega a identificar el origen. Casi todos los casos están causados por la toxina de tipo A o B. Los síntomas suelen comenzar con estreñimiento, seguido de disminución de la succión, llanto débil, letargo y debilidad generalizada caracterizada como el «síndrome del niño hipotónico» debido a pérdida del control de la cabeza. Esta forma de botulismo es rara en los adultos, y se da más frecuentemente en pacientes con anomalías anatómicas o funcionales de los intestinos.

El botulismo de heridas, descrito por vez primera en 1943, es la forma menos frecuente de enfermedad y suele estar causado por las toxinas del tipo A o B. Rara vez se describen casos en heridas traumáticas contaminas por tierra. Se han descrito brotes en consumidores de heroína negra en la parte occidental de EE. UU., sobre todo si se inyectan la droga por vía intramuscular o subcutánea (crujido de la piel). En estos consumidores también se desarrollan otras infecciones por clostridios, como la fascitis necrosante causada por *C. sordellii* y *C. novyi,* y tétanos, causado por *Clostridium tetani.*

La inhalación o ingesta de toxina botulínica está considerada como una de las seis principales armas de bioterrorismo. El presunto método sería la contaminación de alimentos, de la red de abastecimiento de agua o de refrescos comerciales o aerosolización en un área densamente poblada para causar botulismo por inhalación. Se estima que la liberación en un momento dado de toxina en aerosol podría incapacitar o matar al 10% de las personas en un radio de 0,5 km.

El botulismo yatrógeno es consecuencia del uso inapropiado de la toxina botulínica con fines cosméticos o terapéuticos. Las dosis para el tratamiento cosmético son muy bajas para causar enfermedad sistémica, pero el empleo de productos sin licencia con concentraciones elevadas de toxina botulínica puede causar síntomas sistémicos. Unas dosis más elevadas utilizadas en el tratamiento de trastornos del movimiento muscular han causado casos ocasionales con síntomas seudobotulínicos sistémicos.

BIOPATOLOGÍA

Los hallazgos anatomopatológicos se deben a la absorción de toxinas a partir del intestino (toxina preformada ingerida en los alimentos o la producción *in situ* en el intestino de lactantes), inhalación (aerosol por bioterrorismo), absorción a partir de orígenes de infección cutánea (heridas) o inyección yatrógena. La toxina se disemina por la circulación sistémica y causa parálisis flácida al unirse a las terminales presinápticas de la motoneurona y bloquear la transmisión de acetilcolina a través de la unión neuromuscular, causando de este modo una parálisis flácida. Las dosis letales estimadas de la toxina botulínica A purificada para un humano de 70 kg de peso son 0,09-0,15 µg cuando se administra por vía intravenosa, 0,8-0,9 µg cuando se inhala, y 70 µg cuando se administra por vía oral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A diferencia del síndrome de Guillain-Barré (cap. 420), que es una parálisis ascendente, el botulismo se caracteriza por debilidad generalizada y parálisis descendente. Los síntomas se deben a la absorción de la toxina botulínica a partir del intestino, pulmón o herida. Los síntomas clínicos constan de parálisis distintivas de los pares craneales, por lo general simétricas, seguidas de una parálisis flácida simétrica descendente. Los pares craneales afectados de modo prominente son el III, el IV y el VI y causan vista borrosa y diplopía; la afectación del par craneal VII causa la cara inexpresiva característica y disfagia; la afectación del par craneal IX causa disartria. Así, los síntomas iniciales incluyen las «cuatro *d*»: diplopía, disfagia, disartria y disfonía, aunque esta rara vez se describe, y la vista nublada se describe más frecuentemente que la diplopía. Estos hallazgos se siguen de una parálisis descendente simétrica de la extremidad superior y parálisis respiratoria. La exploración neurológica muestra paresia bilateral del par craneal VI, ptosis, dilatación pupilar con una reacción perezosa, disminución del reflejo nauseoso y luego afectación descendente de las motoneuronas. Los reflejos tendinosos profundos están disminuidos o ausentes. El estado mental permanece claro, los signos vitales son normales y los hallazgos neurológicos son simétricos. La causa más común de muerte es la insuficiencia respiratoria. La velocidad de progresión de la enfermedad y la extensión de la parálisis en ausencia de tratamiento son muy variables. Los síntomas pueden quedar restringidos a algunos pares craneales, o puede haber una parálisis completa de todos los músculos voluntarios. Puede haber progresión durante un período de horas o días. La velocidad de progresión y la extensión del déficit neurológico dependen del tamaño del inóculo de la toxina botulínica.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar el botulismo en los pacientes con parálisis flácida aguda que afecta a los pares craneales, sobre todo en presencia de disfunción bilateral del par craneal VI, hallazgos neurológicos asociados y antecedentes de consumo de alimentos sospechosos de 10 h a 5 días, como alimentos enlatados elaborados en el hogar. Al comienzo de la enfermedad son comunes las náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, y hay estreñimiento cuando se desarrolla la parálisis. El hallazgo de dos o más casos ligados epidemiológicamente es virtualmente diagnóstico de botulismo vehiculado por alimentos porque otras causas de parálisis son raras y esporádicas. En ausencia de antecedentes de ingesta de alimentos sospechosos, se debe investigar si hay heridas potencialmente infectadas, incluidos los sitios utilizados por los consumidores de heroína negra. En el bioterrorismo, la epidemiología puede reflejar una exposición a un origen geográfico común como un suministro de agua local o una toxina aerosolizada, pero también podría estar ampliamente distribuida como sucede con un suministro de leche contaminada.

Las pruebas de laboratorio estándar por la sospecha de botulismo vehiculado por alimentos incluyen el análisis de suero, heces, contenido gástrico o alimentos en busca de toxina botulínica y cultivo de alimentos sospechosos o heridas en busca de *C. botulinum*. Se debe recoger muestras para análisis de toxina antes del tratamiento con antitoxina. En el botulismo de heridas, el aislamiento de *C. botulinum* a partir de cultivos de la herida o por la detección de la toxina en suero es diagnóstico. En el caso de sospecha de botulismo por inhalación, las muestras diagnósticas incluyen el jugo gástrico, heces y suero. Los ensayos de toxina se efectúan generalmente solo en laboratorios de salud pública. El estándar es el bioensayo en ratón para la detección y cuantificación de la toxina. Se determina el tipo de toxina por la neutralización de anticuerpos específicos de tipo. En general, los pacientes adultos con datos clínicos de botulismo vehiculado por alimentos tienen toxina detectable en los sueros en un tercio de los casos y toxina detectable en heces en un tercio de los casos, pero el organismo se aísla de las heces en aproximadamente el 60%.

El diagnóstico diferencial incluye la miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, parálisis por garrapatas, accidente cerebrovascular, triquinosis, síndrome de Eaton-Lambert, hipocalcemia, hipermagnesemia, intoxicación por organofosfatos, intoxicación por atropina e intoxicación paralítica por marisco o pescados tetraodontiformes. En la diferenciación de la etiología de la parálisis flácida puede ser útil la electromiografía con estimulación repetitiva a 2-50/s. Los patrones electromiográficos con empleo de estimulación lenta y rápida supramáxima muestran respuestas similares en el botulismo y en el síndrome de Eaton-Lambert. Los hallazgos en el análisis del líquido cefalorraquídeo y de las técnicas de imagen craneal son normales en el botulismo.

PREVENCIÓN

Se puede prevenir la enfermedad por destrucción de las esporas en la fuente del alimento original, por inhibición de la germinación o por destrucción de la toxina preformada.

TRATAMIENTO

Tto

Los clínicos que sospechen botulismo deben buscar inmediatamente consulta clínica, notificar a las autoridades sanitarias y administrar antitoxina. La entidad con la que se ha de establecer contacto en EE. UU. es el departamento estatal de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) si es necesario. Las consultas de urgencia pueden plantearse al funcionario de guardia encargado del botulismo a través del Emergency Operations Center de los CDC (teléfono 770-488-7100); en otros países se ha de establecer contacto con otros organismos sanitarios similares. El tratamiento consta de cuidados sintomáticos y neutralización pasiva con antitoxina botulínica equina.

El tratamiento estándar en adultos desde 2010 en EE. UU. es la antitoxina botulínica heptavalente (HBAT, del inglés *heptavalent botulinum antitoxin*), desarrollada en un protocolo de fármaco en fase de investigación por la Food and Drug Administration con patrocinio de los CDC.[13] La HBAT contiene anticuerpo equinoderivado contra los siete tipos de toxina botulínica conocidos (del A al G) con los siguientes valores de potencia nominal: 7.500 U anti-A, 5.500 U anti-B, 5.000 U anti-C, 1.000 U anti-D, 8.500 U anti-E, 5.000 U anti-F y 1.000 U anti-G. BabyBIG (inmunoglobulina del botulismo) es un tratamiento de derivación humana para los tipos A y B de botulismo neonatal y puede conseguirse a través del California Infant Botulism Treatment and Prevention Program. La antitoxina ha de administrarse lo antes posible, sin esperar los resultados microbiológicos. Este tratamiento no revierte la parálisis ni neutraliza la toxina ya unida a terminaciones nerviosas, pero sí la toxina libre circulante, para prevenir la progresión. La antitoxina HBAT se obtiene de caballos, por lo que puede generar reacciones de hipersensibilidad.

La insuficiencia respiratoria es el principal riesgo, y los pacientes han de ser monitorizados cuidadosamente con empleo liberal de soporte ventilatorio. El requerimiento de ventilación mecánica varía desde aproximadamente el 20% en adultos con enfermedad vehiculada por alimentos al 60% en el botulismo del lactante. Otras formas de cuidados de apoyo son la alimentación enteral o parenteral y el posicionamiento en la posición de Trendelenburg inversa.

Puede eliminarse la toxina del tubo digestivo por lavado gástrico, catárticos y enemas al comienzo de la enfermedad. Es innecesario el tratamiento antibiótico a excepción del botulismo de heridas.

PRONÓSTICO

La tasa de letalidad en el botulismo vehiculado por alimentos no tratado era antiguamente del 60 al 70%, pero en la actualidad es de aproximadamente del 3 al 5% con tratamiento. El botulismo del lactante en EE. UU. causa en la actualidad una tasa de mortalidad de menos del 1%; el empleo de antitoxina humana ha reducido la mediana de la duración de la hospitalización de 6 a 3 semanas. Los pacientes que sobreviven a cualquier forma de botulismo tienen por lo general una recuperación completa.

booksmedicos.org

Tétanos

DEFINICIÓN

El tétanos es un síndrome neurológico caracterizado por rigidez generalizada y espasmos convulsivos de los músculos esqueléticos causado por una neurotoxina elaborada en el sitio de la lesión por *Clostridium tetani.*

Organismo patógeno

C. tetani es un bacilo anaerobio grampositivo, delgado y móvil. Cuando esporula, la espora terminal da al organismo una forma característica en palillo de tambor o de raqueta de tenis. La forma vegetativa produce la tetanoespasmina, una neurotoxina proteica con una masa molecular de aproximadamente 151 kDa, incluida una cadena pesada (100 kDa) que se une a las células neuronales y una cadena ligera que bloquea la liberación de neurotransmisores.

EPIDEMIOLOGÍA

Puede encontrarse *C. tetani* en el 2 al 23% de las muestras del suelo, con un máximo rendimiento en la tierra tratada con abonos. También puede encontrarse el organismo en las heces de una variedad de animales domésticos y de granja y en aves. El tétanos es más común en los climas cálidos y en las áreas rurales muy cultivadas. El principal problema se produce en los países con recursos limitados por las altas cifras de madres no inmunizadas y de prácticas no higiénicas. Se estima que la cifra de muertes anual por el tétanos neonatal en los países en desarrollo es mayor de 257.000, sobre todo secundariamente a una inmunidad pasiva inadecuada causada por ausencia de inmunidad en la madre. En EE. UU., anualmente se declararon un promedio de 29 casos de tétanos de 2001 a 2008, con mortalidad del 13,2%, y casi todos ellos se produjeron en personas no inmunizadas o inmunizadas de modo inadecuado.[14] En el país, los pacientes de 65 años o más suponen el 31% de los casos y registran la mayor mortalidad, también del 31%.

BIOPATOLOGÍA

La tetanoespasmina, también llamada neurotoxina tetánica (TeNT, del inglés *tetanus neurotoxin*), es junto con la toxina botulínica una de las toxinas microbianas más potentes conocidas; 2,5 ng/kg es una dosis letal en el hombre. El tétanos clínico suele originarse a partir de la entrada del organismo en una herida y bajas condiciones de oxígeno que permiten la germinación de esporas y la supervivencia del organismo vegetativo para producir la toxina. La entrada suele ser a través de una herida traumática o quirúrgica, sitio de inyección, quemadura, úlcera cutánea o cordón umbilical infectado. La tetanoespasmina se une a las terminaciones de los nervios periféricos y es transportada entonces intraaxónicamente en el interior de las vesículas unidas a la membrana hasta las neuronas de la médula espinal a una velocidad de transporte de aproximadamente 75-250 mm/día. La cadena ligera pasa a las terminales presinápticas, en donde bloquea la liberación de neurotransmisores en las motoneuronas aferentes inhibidoras. La pérdida de influencia inhibidora da lugar a unas descargas incontrolables con contracción muscular sostenida. En los casos graves, la afectación de la cadena simpática causa disfunción neurovegetativa. La unión de la toxina es irreversible, de modo que la recuperación precisa la generación de nuevas terminales axónicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas del tétanos incluyen la generalizada, la local, la cefálica y la neonatal. El tétanos generalizado, que es la forma más común, da cuenta del 80-90% de los casos declarados en EE. UU. El período de incubación usual es de 3 a 21 días (media, 8 días), dependiendo en gran medida de la distancia entre el sitio de la lesión y el sistema nervioso central. Un período de incubación corto se asocia con síntomas más intensos. El tétanos generalizado se caracteriza por un espasmo tónico persistente con breves exacerbaciones. El cuello y la mandíbula casi siempre se afectan. El trismo (bloqueo mandibular) es el síntoma inicial en el 75% de los casos, de modo que el paciente es visto con frecuencia por un dentista o cirujano oral. Otras características tempranas incluyen irritabilidad, inquietud, diaforesis y disfagia con hidrofobia y babeo. El espasmo persistente de la musculatura de la espalda puede causar opistótonos. Estas manifestaciones tempranas reflejan la afectación de los músculos bulbares y paraespinosos. Al progresar la enfermedad se contraen todos los músculos, y los músculos más fuertes superan a los músculos más débiles. El ruido o los estímulos táctiles pueden precipitar espasmos y convulsiones generalizadas. La afectación del sistema nervioso neurovegetativo puede dar lugar a arritmias graves, oscilación de la tensión arterial, diaforesis profunda, hipertermia, rabdomiólisis, espasmo laríngeo y retención urinaria. En la mayoría de los casos el paciente permanece lúcido y afebril. La afección puede progresar durante 3-4 semanas a pesar del tratamiento antitoxínico por el tiempo requerido para el transporte de la toxina intraaxónicamente. Las complicaciones incluyen convulsiones, fracturas por contracciones sostenidas, embolia pulmonar, infecciones bacterianas y deshidratación.

El tétanos local, en el que el paciente tiene contracciones musculares persistentes en la extremidad en la que hay una herida contaminada, es raro y muestra una considerable variación en la gravedad. En los casos leves, el paciente puede sencillamente tener espasmos de la extremidad afectada. En los casos más graves, los espasmos locales dolorosos progresan a tétanos generalizado. Esta forma relativamente infrecuente de tétanos tiene un pronóstico con solo un 1% de mortalidad.

El tétanos cefálico es también infrecuente y sigue generalmente a una lesión en la cabeza o se produce por infección por *C. tetani* del oído medio. Los síntomas clínicos constan de disfunción aislada o combinada de los pares motores craneales, muy frecuentemente el par craneal VII. Esta disfunción puede permanecer localizada o progresar a tétanos generalizado. El período de incubación es de solo 1-2 días, y el pronóstico en cuanto a supervivencia es generalmente malo.

El tétanos neonatal es un tétanos generalizado resultante de la infección por *C. tetani* en neonatos. Se produce principalmente en países subdesarrollados, en donde da cuenta de hasta la mitad de todas las muertes neonatales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del tétanos suele basarse en las observaciones clínicas. El agente causal, *C. tetani,* se aísla a partir del cultivo de la herida en solo el 30% de los casos. Los resultados del análisis del líquido cefalorraquídeo son completamente normales. Por lo general no se requieren pruebas diagnósticas excepto en los casos en los que no se haya identificado una puerta de entrada. El diagnóstico diferencial depende de las características clínicas dominantes e incluye las reacciones distónicas como consecuencia de toxicidad neuroléptica, trastornos convulsivos, tetania hipocalcémica o alcalótica, abstinencia de alcohol e intoxicación por estricnina. Las concentraciones de estricnina en sangre y orina establecen el diagnóstico. Las reacciones distónicas pueden parecerse a las del tétanos y se distinguen por una rápida respuesta a los agentes anticolinérgicos.

PREVENCIÓN

La inmunización con toxoide tetánico es virtualmente eficaz al 100%, de modo que la casi totalidad de los casos de tétanos se producen en individuos no inmunizados o inmunizados de modo inadecuado. El Advisory Committee on Immunization Practices recomienda la inmunización activa de lactantes y niños con vacuna contra difteria-tétanos-tos ferina (DTaP; toxoides de la difteria y tétanos y tos ferina acelular) a los 2, 4, 6 y 15-18 meses, y a los 4-6 años. Las concentraciones protectoras de antitoxina sérica en personas que completan la serie primaria persisten durante al menos 10 años. Se recomienda una dosis de toxoides adsorbidos de tétanos y difteria para adultos (Td) cada 10 años, aunque esta recomendación tiende a modificarse ante la posible atenuación de la protección frente a tos ferina. Por ello, el Advisory Committee on Immunization Practices recomienda que todos los adultos de 19 años o más que no hayan recibido una dosis de toxoide del tétanos, toxoide de difteria reducido y tos ferina acelular (Tdap) reciban una, independientemente del tiempo transcurrido desde la última Td.[15] La serie de inmunización primaria recomendada en personas no inmunizadas mayores de 7 años es Td a las 0, 4-8 semanas y 6-12 meses después de la segunda dosis y, luego, cada 10 años. Casi todos los estados requieren en la actualidad inmunización con DTT previa al ingreso escolar. La inmunización de las mujeres en edad fértil confiere protección a sus hijos por el paso transplacentario de los anticuerpos maternos y se recomienda durante el tercer trimestre de embarazo, para lograr una protección pasiva con anticuerpos óptima del feto.[16]

La prevención del tétanos después de la lesión (tabla 296-1) requiere un tratamiento apropiado de la herida, asegurarse de una inmunidad adecuada y consideración de profilaxis antibiótica. La finalidad de la cirugía es eliminar el tejido necrosado, las colecciones purulentas y los cuerpos extraños que favorecen las condiciones

TABLA 296-1 DIRECTRICES PARA LA PROFILAXIS FRENTE AL TÉTANOS EN EL TRATAMIENTO HABITUAL DE LAS HERIDAS

ANTECEDENTES DE TOXOIDE TETÁNICO ADSORBIDO (N.° DE DOSIS)	HERIDAS LIMPIAS Y MENORES		OTRAS HERIDAS*	
	Tdap o Td†	*IGT*‡	*Tdap o Td*†	*IGT*‡
< 3 o desconocido	Sí	No	Sí	Sí
≥ 3	No§	No	No¶	No

*Como heridas contaminadas con suciedad, heces, suelo y saliva; heridas punzantes; avulsiones; heridas por proyectiles, lesiones por aplastamiento y congelación.

†Se recomienda en niños menores de 7 años toxoide difteria-tétanos pediátrico más vacuna acelular de la tos ferina (DTaP); si está contraindicada la vacuna de la tos ferina, se administra toxoide difteria-tétanos (DT) pediátrico). En las personas de edades comprendidas entre 7 y 9 años o de más de 65 se recomienda toxoide tétanos-difteria adulto (Td). En las personas de 10 a 64 años se prefiere toxoide de tétanos-difteria del adulto más vacuna acelular de la tos ferina (Tdap) a Td si el paciente no ha recibido nunca Tdap y no tiene contraindicaciones a la vacuna de la tos ferina. En las personas de 7 años y mayores, si no se dispone de o no está indicado por la edad, se prefiere el Td al toxoide tetánico (TT) solo. Obsérvese que las formulaciones pediátricas (DT y DTaP) contienen una cantidad similar de toxoide tetánico a la del Td del adulto, pero contienen tres a cuatro veces más de toxoide diftérico. Las vacunas DTaP y Tdap no contienen tiomersal como conservante.

‡IGT es la inmunoglobulina humana frente al tétanos. Debe utilizarse la antitoxina tetánica equina cuando no se disponga de IGT.

§Sí, si han pasado más de 10 años desde la última dosis.

¶Sí, si han pasado más de 5 años desde la última dosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

medioambientales necesarias para la germinación de las esporas. Se recomienda la inmunización pasiva con la inmunoglobulina del tétanos (IGT) solo en las heridas «proclives al tétanos» en pacientes con un estado de inmunización inadecuado o desconocido. La determinación de si una herida es proclive al tétanos depende del intervalo entre la lesión y el tratamiento, grado de contaminación, extensión del tejido desvitalizado o cuerpos extraños en el sitio de la lesión y la profundidad de la lesión. Se pueden administrar agentes antimicrobianos tales como penicilina y metronidazol para inhibir la replicación de las formas vegetativas de *C. tetani,* pero se consideran más importantes la inmunización y la limpieza de la herida.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con tétanos requieren cuidados intensivos con una particular atención al apoyo respiratorio, tratamiento con benzodiacepinas, apoyo del sistema nervioso neurovegetativo, inmunización pasiva y activa, desbridamiento quirúrgico y antibióticos dirigidos frente a *C. tetani*.[17] Puede haber progresión clínica durante 2-4 semanas a pesar del tratamiento con antitoxina por el tiempo requerido para el transporte de la toxina. Puede reducirse la gravedad de la enfermedad por inmunización parcial, por ello algunos pacientes tienen una enfermedad leve con una mínima mortalidad, mientras que otros tienen unas tasas de mortalidad de hasta el 60% a pesar de una atención médica experta.

Cuidados de apoyo

Es muy importante valorar la función de la vía respiratoria. Muchos pacientes requieren intubación endotraqueal con sedación con benzodiacepinas y bloqueo neuromuscular; se debe efectuar una traqueostomía si la sonda endotraqueal causa espasmos. Suele requerirse una sonda de alimentación para apoyo nutricional.

Control de los espasmos musculares

Las benzodiacepinas se han convertido en el pilar principal del tratamiento para controlar los espasmos y aportar sedación. La estudiada con mayor profundidad es el diacepam administrado en incrementos de 5 mg; son igualmente eficaces el loracepam y el midazolam. Los pacientes con tétanos pueden tener una gran tolerancia en cuanto a los efectos sedativos de estos fármacos y pueden requerir excepcionalmente dosis elevadas. Cuando se resuelven los síntomas del tétanos se debe disminuir gradualmente la dosis de estos fármacos durante al menos un período de 2 semanas para evitar reacciones de retirada. Si no se puede lograr el control de los espasmos con las benzodiacepinas, se efectúa un bloqueo neuromuscular a largo plazo con vecuronio (6-8 mg/h).

Inmunización pasiva

Se debe administrar IGT humana tan pronto como sea posible para neutralizar la toxina que no ha penetrado en el interior de las neuronas. La dosis habitual es de 500 UI por vía intramuscular. No parece que sean más eficaces las dosis superiores o la administración intratecal. Una alternativa a la IGT es la inmunoglobulina intravenosa de depósito. La IGT equina es igualmente eficaz, pero la tasa de reacciones alérgicas es elevada por el origen equino; no debe utilizarse esta preparación si se dispone de IGT humana.

Inmunización activa

Se debe administrar el programa de inmunización estándar de tres dosis con el toxoide del tétanos en un sitio de inyección separado del utilizado para la inmunoglobulina.

Tratamiento antibiótico

C. tetani es susceptible *in vitro* a las penicilinas, cefalosporinas, imipenem, macrólidos, metronidazol y tetraciclinas. Los estudios clínicos defienden el empleo de metronidazol, que debe administrarse en una dosis intravenosa de 2 g/día durante 7-10 días.

Disfunción del sistema nervioso neurovegetativo

Esta complicación refleja generalmente una excesiva liberación de catecolaminas y suele tratarse con labetalol (0,25-1 mg/min) para controlar la tensión arterial. La hipotensión puede requerir una infusión de noradrenalina. La bradicardia puede requerir un marcapasos.

Cirugía

Cualquier herida debe ser desbridada de modo apropiado.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad global en el tétanos generalizado es del 20 al 25%, incluso en los centros médicos modernos con amplios recursos. Los pacientes con tétanos generalizado de moderado a grave requieren generalmente tratamiento durante 3-6 semanas. Las mayores tasas de mortalidad se dan en los extremos de edad. La causa de muerte más frecuente es la neumonía, pero muchos pacientes no tienen hallazgos claros en la autopsia, lo que sugiere que la muerte se debió de modo directo a la neurotoxina. Los pacientes que se recuperan suelen hacerlo completamente.

OTRAS INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS

Enteritis por *Clostridium perfringens* de tipo C

La enteritis por *C. perfringens* de tipo C, también denominada enteritis *necroticans* (enteritis necrótica), es una afección necrosante que afecta al intestino delgado proximal causada por cepas de *C. perfringens* productoras de toxina β. La enteritis necrótica se produce en forma de casos esporádicos o en brotes, lo más frecuente en países subdesarrollados, especialmente en Papúa-Nueva Guinea en las décadas de los sesenta y setenta, donde se denominó *pigbel* («vientre de cerdo») por su asociación a los festejos en honor de ese animal de los aborígenes de las montañas de aquel país. También se han notificado brotes en refugiados Khmer en Tailandia en la década de los ochenta y en Sri Lanka en 2007. La enteritis necrótica se produce también raramente en casos aislados en el mundo desarrollado, sobre todo en pacientes con diabetes mellitus.

BIOPATOLOGÍA

Los datos experimentales y clínicos apoyan la infección por *C. perfringens* de tipo C y la toxina β como el agente causal y factor de virulencia clave en la enteritis necrótica. Se ha identificado el organismo en el sitio de lesiones necróticas, la enfermedad puede ser reproducida en cobayas, las mutantes isógenas carentes de toxina β son avirulentas y la vacunación con una preparación de toxoide es protectora. En presencia de enterocitos Caco-2, aumenta rápidamente la producción de toxina β, localizada en el endotelio de humanos y crías de cerdo infectados por *C. perfringens* de tipo C.[18] Estos hallazgos explican los signos histopatológicos clave de esta enfermedad, es decir, necrosis profunda del intestino delgado y hemorragia en la lámina propia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En Papúa Nueva Guinea, los pacientes afectados suelen desarrollar dolor abdominal intenso de 12 h a varios días después de una comida de cerdo ritual (o, presumiblemente, otro alimento infectado). Los vómitos y la diarrea sanguinolenta son hallazgos asociados frecuentemente. El abdomen se vuelve distendido, y en ocasiones se palpan las asas intestinales engrosadas. La gravedad de la enfermedad y que el paciente experimente una recuperación espontánea o perforación intestinal y la muerte dependen de la extensión de la afectación intestinal.

DIAGNÓSTICO

El reconocimiento del síndrome clínico es crítico para establecer el diagnóstico. El cultivo para identificar las cepas de *C. perfringens* productoras de la toxina β específica sigue siendo una herramienta de investigación y no es de utilidad para el tratamiento de los pacientes. Las radiografías simples de abdomen pueden mostrar dilatación de las asas del intestino delgado e íleo.

PREVENCIÓN

Se dispone de una vacuna eficaz con toxoide y se ha utilizado en Papúa Nueva Guinea (donde la enfermedad es endémica), así como en el brote del campo de refugiados Khmer en 1986. La vacunación se interrumpió a mediados de los años noventa y la vacuna ya no está disponible. Una revisión efectuada en 2002 en niños de Papúa Nueva Guinea de las tribus de las montañas reveló que el *pigbel* era responsable del 9-16% de los casos abdominales agudos, agrupados en tres regiones geográficas próximas.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es principalmente de soporte e incluye la aspiración nasogástrica y la hidratación intravenosa. Con frecuencia se requiere la resección del intestino afectado en los que no responden inicialmente a las medidas de soporte. Casi siempre se administran de modo empírico antibióticos (penicilina, cloranfenicol, metronidazol), pero no se ha definido su papel. El pronóstico depende de la extensión de la enfermedad y de la disponibilidad de cirugía para los pacientes que tengan una afectación intestinal más extensa.

Diarrea por *Clostridium perfringens* de tipo A

C. perfringens de tipo A es causa bien reconocida de intoxicación alimentaria debida a la ingestión de alimentos, por lo general carne densamente contaminada con *C. perfringens* productora de enterotoxina tras almacenamiento a temperaturas inadecuadas. La producción de enterotoxinas se asocia a esporulación de bacterias vegetativas ingeridas en el intestino delgado. El período de incubación es de 7 a 15 h después de la ingestión y los síntomas más prominentes son diarrea y dolor abdominal. El síndrome suele ser leve y autolimitado.

En contraste con la intoxicación alimentaria debida a *C. perfringens* de tipo A, se ha reconocido un síndrome de diarrea infecciosa más intensa y prolongada debido a este organismo en pacientes hospitalizados o internados en residencias para personas mayores. Con frecuencia estos pacientes tienen antecedentes de empleo anterior o concomitante de antibióticos, y se dispone de un inmunoanálisis enzimático

booksmedicos.org

comercializado para detectar la enterotoxina de *C. perfringens*. Se recomienda el tratamiento con metronidazol en los pacientes con diarrea prolongada. Al igual que con la ICD, la diarrea puede recidivar después de un tratamiento satisfactorio.

A pesar de que la mayoría de los síndromes diarreicos asociados a alimentos remiten espontáneamente, el tipo A de *C. perfringens* también ha producido brotes mortales en pacientes ingresados en centros de salud mental. Un reciente brote en un hospital psiquiátrico de EE. UU., relacionado con pollo cocinado en condiciones inapropiadas, produjo tres muertes (índice de letalidad, 7%) en pacientes que tomaban fármacos antimotilidad y en los que, en la autopsia, se detectó colitis necrosante.[19]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59:345-354.

A2. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364:422-431.

A3. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, et al. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in Clostridium difficile infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2892-2900.

A4. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-415.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

297

ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS ANAEROBIAS ASPORÓGENAS

ITZHAK BROOK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las bacterias anaerobias son los miembros predominantes de la flora indígena normal del cuerpo humano, incluidas la piel y las mucosas oral, gastrointestinal y vaginal (fig. 297-1; tabla 297-1). Sin embargo, los tipos de anaerobios predominantes son diferentes en cada localización.

Organismos patógenos

Los avances en taxonomía han llevado a la reclasificación de muchas especies de anaerobios (e-tabla 297-1). Se utiliza el género *Bacteroides* solo para especies del grupo *Bacteroides fragilis*. Las especies de *Bacteroides* «orales» y de *Bacteroides* «pigmentados» han sido reclasificadas como *Prevotella* (especie sacarolítica pigmentada), *Porphyromonas* (especie asacarolítica) y otros géneros. Los organismos capnófilos (que requieren una elevada concentración de dióxido de carbono para su crecimiento), en ocasiones denominados microaerófilos, no son verdaderos anaerobios y con frecuencia se relacionan con *Campylobacter, Capnocytophaga* y otros géneros. Además, se han creado muchos géneros nuevos y varias especies nuevas para acomodar a patógenos tales como *Bilophila wadsworthia, Sutterella wadsworthensis, Centipeda periodontii* y *Anaerobiospirillum thomasii. Fusobacterium nucleatum* es la especie aislada de *Fusobacterium* predominante en las muestras clínicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los anaerobios son patógenos oportunistas potenciales causantes de enfermedades graves, generalmente sinérgicas, en combinación con bacterias aerobias. Dado que la microbiología de estas infecciones es con frecuencia compleja y los resultados de los cultivos pueden retrasarse, el conocimiento de la flora usual en la localización de la infección resulta indispensable para seleccionar e instaurar un tratamiento antimicrobiano empírico.

TABLA 297-1 LOCALIZACIÓN DE DIVERSOS GRUPOS DE ANAEROBIOS COMO MICROFLORA NORMAL EN LOS HUMANOS

LOCALIZACIÓN	N.° DE ORGANISMOS POR GRAMO		BACTERIAS ANAEROBIAS PREDOMINANTES
	Aerobios	*Anaerobios*	
Piel	–	–	*Propionibacterium acnes* *Peptostreptococcus* spp.
Boca/tracto respiratorio superior (en saliva)	10^8-10^9	10^9-10^{11}	*Prevotella* pigmentada y *Porphyromonas* spp. *Fusobacterium* spp. *Peptostreptococcus* spp. *Actinomyces* spp.
Tubo digestivo (en material fecal)			
Superior	10^2-10^5	10^3-10^7	Grupo *Bacteroides fragilis* *Clostridium* spp.
Inferior	10^5-10^9	10^{10}-10^{12}	*Peptostreptococcus* spp. *Bifidobacterium* spp. *Eubacterium* spp.
Tracto genital femenino (en las secreciones vaginales)	10^8	10^9	*Peptostreptococcus* spp. *Prevotella bivia* *Prevotella disiens*

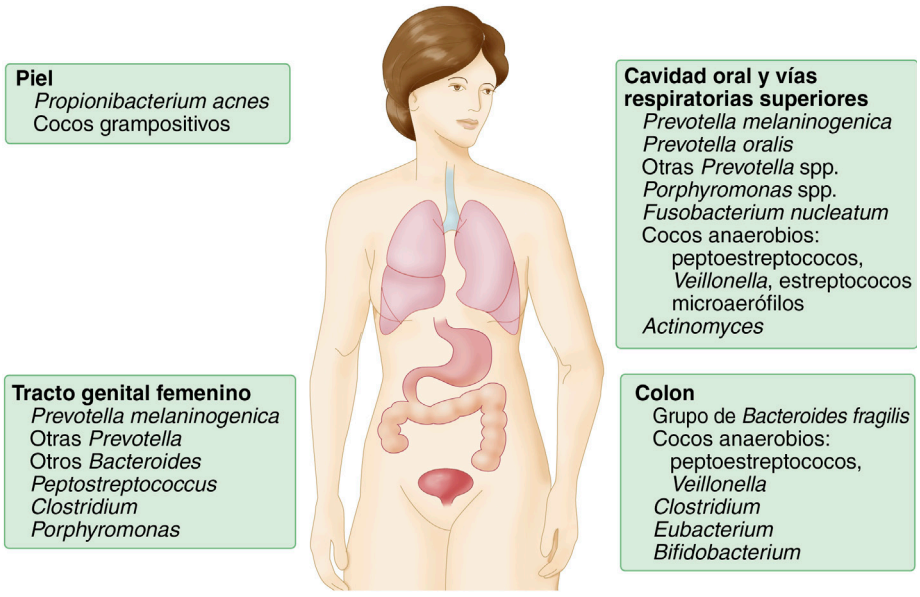

FIGURA 297-1. Anaerobios como microflora normal predominante en el cuerpo humano atendiendo a la localización anatómica. (Modificado de Finegold SM, Sutter VL. *Diagnosis and Management of Anaerobic Infections.* Kalamazoo, MI: Upjohn; 1976. Copyright por el Dr. Finegold.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

comercializado para detectar la enterotoxina de *C. perfringens*. Se recomienda el tratamiento con metronidazol en los pacientes con diarrea prolongada. Al igual que con la ICD, la diarrea puede recidivar después de un tratamiento satisfactorio.

A pesar de que la mayoría de los síndromes diarreicos asociados a alimentos remiten espontáneamente, el tipo A de *C. perfringens* también ha producido brotes mortales en pacientes ingresados en centros de salud mental. Un reciente brote en un hospital psiquiátrico de EE. UU., relacionado con pollo cocinado en condiciones inapropiadas, produjo tres muertes (índice de letalidad, 7%) en pacientes que tomaban fármacos antimotilidad y en los que, en la autopsia, se detectó colitis necrosante.[19]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59:345-354.

A2. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364:422-431.

A3. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, et al. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in Clostridium difficile infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2892-2900.

A4. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-415.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

297

ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS ANAEROBIAS ASPORÓGENAS

ITZHAK BROOK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las bacterias anaerobias son los miembros predominantes de la flora indígena normal del cuerpo humano, incluidas la piel y las mucosas oral, gastrointestinal y vaginal (fig. 297-1; tabla 297-1). Sin embargo, los tipos de anaerobios predominantes son diferentes en cada localización.

Organismos patógenos

Los avances en taxonomía han llevado a la reclasificación de muchas especies de anaerobios (e-tabla 297-1). Se utiliza el género *Bacteroides* solo para especies del grupo *Bacteroides fragilis*. Las especies de *Bacteroides* «orales» y de *Bacteroides* «pigmentados» han sido reclasificadas como *Prevotella* (especie sacarolítica pigmentada), *Porphyromonas* (especie asacarolítica) y otros géneros. Los organismos capnófilos (que requieren una elevada concentración de dióxido de carbono para su crecimiento), en ocasiones denominados microaerófilos, no son verdaderos anaerobios y con frecuencia se relacionan con *Campylobacter, Capnocytophaga* y otros géneros. Además, se han creado muchos géneros nuevos y varias especies nuevas para acomodar a patógenos tales como *Bilophila wadsworthia, Sutterella wadsworthensis, Centipeda periodontii* y *Anaerobiospirillum thomasii. Fusobacterium nucleatum* es la especie aislada de *Fusobacterium* predominante en las muestras clínicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los anaerobios son patógenos oportunistas potenciales causantes de enfermedades graves, generalmente sinérgicas, en combinación con bacterias aerobias. Dado que la microbiología de estas infecciones es con frecuencia compleja y los resultados de los cultivos pueden retrasarse, el conocimiento de la flora usual en la localización de la infección resulta indispensable para seleccionar e instaurar un tratamiento antimicrobiano empírico.

TABLA 297-1 LOCALIZACIÓN DE DIVERSOS GRUPOS DE ANAEROBIOS COMO MICROFLORA NORMAL EN LOS HUMANOS

LOCALIZACIÓN	N.° DE ORGANISMOS POR GRAMO		BACTERIAS ANAEROBIAS PREDOMINANTES
	Aerobios	*Anaerobios*	
Piel	–	–	*Propionibacterium acnes* *Peptostreptococcus* spp.
Boca/tracto respiratorio superior (en saliva)	10^8-10^9	10^9-10^{11}	*Prevotella* pigmentada y *Porphyromonas* spp. *Fusobacterium* spp. *Peptostreptococcus* spp. *Actinomyces* spp.
Tubo digestivo (en material fecal)			
Superior	10^2-10^5	10^3-10^7	Grupo *Bacteroides fragilis* *Clostridium* spp.
Inferior	10^5-10^9	10^{10}-10^{12}	*Peptostreptococcus* spp. *Bifidobacterium* spp. *Eubacterium* spp.
Tracto genital femenino (en las secreciones vaginales)	10^8	10^9	*Peptostreptococcus* spp. *Prevotella bivia* *Prevotella disiens*

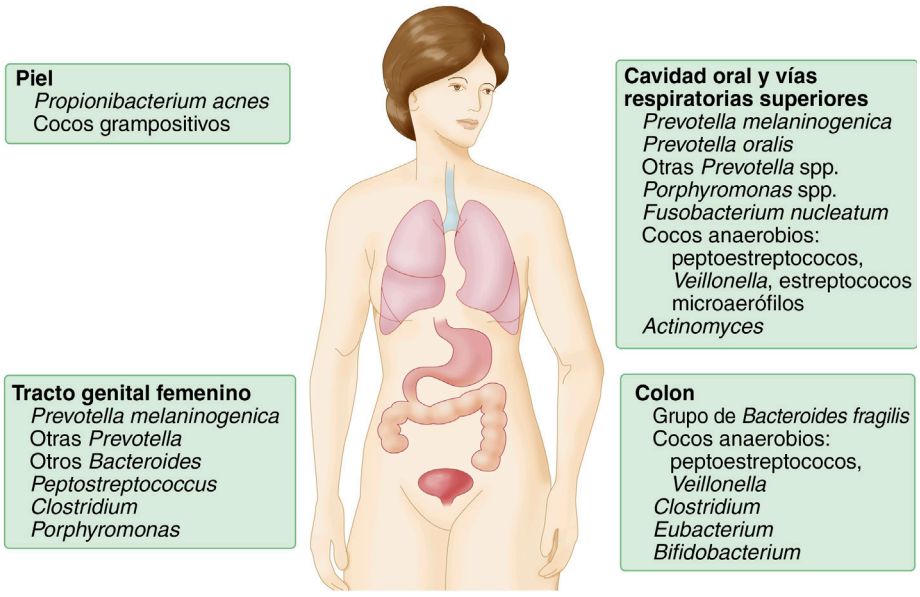

FIGURA 297-1. Anaerobios como microflora normal predominante en el cuerpo humano atendiendo a la localización anatómica. (Modificado de Finegold SM, Sutter VL. *Diagnosis and Management of Anaerobic Infections.* Kalamazoo, MI: Upjohn; 1976. Copyright por el Dr. Finegold.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 297-2 FACTORES DE VIRULENCIA POTENCIALES EN DIVERSOS ANAEROBIOS

FACTOR	ESPECIES
ADHESIÓN	
Cápsula	Grupo *Bacteroides fragilis, Prevotella melaninogenica*
Pili/fimbrias	Grupo *B. fragilis*
	Porphyromonas gingivalis
Hemaglutinina	*P. gingivalis*
Lectina	*Fusobacterium nucleatum*
INVASIÓN/DAÑO TISULAR	
Proteasas	*Fusobacterium necrophorum*
	Bacteroides spp.
	Porphyromonas spp.
Hemolisinas	Muchas especies
Endotoxina	*B. fragilis*
Fibrinolisina	Grupo *B. fragilis*
	Porphyromonas spp.
Heparinasa	Grupo *B. fragilis*
	Porphyromonas spp.
Neuraminidasa	Grupo *B. fragilis*
	Porphyromonas spp.
ANTIFAGOCÍTICAS	
Cápsula	Grupo *B. fragilis*
	P. gingivalis
Lipopolisacárido	Grupo *B. fragilis*
	F. necrophorum, P. gingivalis
Productos metabólicos	Mayoría de anaerobios
TOXINAS	
Endotoxina	*B. fragilis*
	F. necrophorum
Enterotoxina	*B. fragilis*

Modificado de Duerden BI. Virulence factors in anaerobes. *Clin Infect Dis.* 1994;18(Suppl 4):253.

BIOPATOLOGÍA

Las bacterias anaerobias van desde las que no pueden sobrevivir incluso con una muy breve exposición al oxígeno a las que pueden sobrevivir incluso en presencia de oxígeno atmosférico (p. ej., *B. fragilis*). La mayoría de los anaerobios requieren un ambiente con un bajo potencial de oxidación-reducción (gradiente E_h), que puede lograrse en asociación con un bajo pH, destrucción tisular, subproductos del metabolismo bacteriano aerobio o un bajo contenido en oxígeno. Aunque no verdaderamente anaerobios, algunos organismos tales como los estreptococos microaerófilos y otros organismos capnófilos o bacterias de cultivo difícil, se agrupan bajo el mismo epígrafe en ocasiones con los anaerobios por su naturaleza exigente en cuanto a condiciones de crecimiento. Algunos géneros tales como *Lactobacillus* y *Actinomyces* contienen especies tanto aerobias como anaerobias.

Las bacterias anaerobias poseen una variedad de factores de virulencia que son específicos de cada especie (tabla 297-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Bacteriemia

Se produce bacteriemia transitoria por anaerobios en aproximadamente el 85% de los pacientes inmediatamente después de una limpieza o manipulación dental. Se estima que se declaran anualmente más de 200 casos de endocarditis por anaerobios en EE. UU., por lo general en asociación con anomalías anatómicas o válvulas cardíacas dañadas (cap. 76). La mayoría de las bacteriemias por anaerobios son intermitentes y se asocian con infecciones intraabdominales o del tracto genital femenino graves, infecciones de la piel y de los tejidos blandos, con frecuencia cerca del tubo digestivo. Los organismos implicados dependen de la vía de entrada y de la enfermedad subyacente. Los aislados más comunes pertenecen al grupo *B. fragilis* (60-75%). Del 5 al 15% de las bacteriemias se deben a anaerobios, que son los únicos aislados en dos tercios de tales infecciones. La bacteriemia por el grupo *B. fragilis,* asociada a mortalidad del 15 al 30%, suele ser de origen gastrointestinal. La bacteriemia por *Prevotella* pigmentada, *Porphyromonas* y *Fusobacterium* se relaciona con orígenes orofaríngeos y pulmonares; la debida a bacteriemia por *Fusobacterium,* con el aparato genital femenino, y la bacteriemia por *Propionibacterium acnes,* con cuerpos extraños. La bacteriemia por peptoestreptococos se asocia con todos los orígenes, pero especialmente con los tractos otofaríngeo, pulmonar y genital femenino.

Infecciones del sistema nervioso central

Los anaerobios pueden causar abscesos cerebrales, empiema subdural, abscesos epidurales y meningitis. La principal fuente de un absceso cerebral es una infección adyacente, generalmente crónica, en los oídos, mastoides, senos, orofaringe, dientes o pulmones. Rara vez la bacteriemia de otro origen o endocarditis puede llevar a tal tipo de infección.

La meningitis causada por anaerobios es poco frecuente y puede seguir a una infección respiratoria o dental o desarrollarse como complicación de una derivación del líquido cefalorraquídeo. Los aislados que se obtienen generalmente de los abscesos cerebrales que complican las infecciones respiratorias y dentales incluyen *Prevotella, Porphyromonas, Bacteroides, Fusobacterium* y *Peptostreptococcus* spp. También se aíslan con frecuencia estreptococos microaerófilos y de otro tipo. *Propionibacterium acnes* es común en las infecciones de las derivaciones.

Cabeza y cuello

Las infecciones dentales (cap. 425) asociadas con una variedad de anaerobios orales incluyen la enfermedad periodontal, gingivitis, pulpitis, gingivitis ulcerosa necrosante aguda, periodontitis juvenil localizada, periodontitis del adulto, pericoronitis, endodontitis, abscesos periapicales y dentales e infección después de una extracción.[1] Los abscesos periamigdalinos, retrofaríngeos y parafaríngeos (cap. 429) son infecciones profundas y potencialmente mortales. Pueden extenderse al interior de diversos espacios potenciales del cuello o incluso del mediastino y causar trombosis de la vena yugular. Se pueden aislar anaerobios orales en más del 50% de tales casos, por lo general mezclados con aerobios. Otras infecciones regionales incluyen la actinomicosis cervicofacial (cap. 329), angina de Ludwig, sepsis por *Fusobacterium necrophorum* con infección metastásica (síndrome de Lemierre), sialoadenitis supurativa (incluida parotiditis) e infecciones del espacio cervical, tiroiditis y sinusitis crónica (cap. 426), otitis media (cap. 426) y mastoiditis. El tratamiento implica el drenaje quirúrgico y un tratamiento antimicrobiano apropiado.

Pleuropulmonares

Los anaerobios predominan en la flora normal oral y de las vías respiratorias superiores, y dicha flora es responsable de la mayoría de las neumonías por aspiración (cap. 97).[2] La aspiración puede ser consecuencia de una alteración del estado de conciencia, disfagia o dispositivos mecánicos tales como un equipo de intubación. Una mala higiene oral se asocia con un aumento de la carga de bacterias anaerobias, y la presencia de aerobios o de tejido necrosado disminuye el pH, que a su vez facilita el crecimiento de anaerobios. Los anaerobios se hallan implicados en el 90% de las infecciones en los pacientes con neumonía comunitaria por aspiración y en aproximadamente un tercio de los pacientes con neumonía nosocomial por aspiración, empiema, absceso pulmonar y neumonía asociada con traqueotomía. Si no se trata el componente anaerobio de la neumonía por aspiración, los anaerobios pueden causar un absceso pulmonar. El manejo requiere una adecuada higiene pulmonar y tratamiento antimicrobiano.

Intraabdominales

Debido a que los anaerobios superan a los aerobios en razón de 1.000:1 en el intestino grueso, desempeñan un papel importante en casi todas las infecciones intraabdominales. La mayoría de los abscesos viscerales (p. ej., hepático; cap. 151), colecistitis crónica (cap. 155), apendicitis perforada y gangrenosa (cap. 142), infecciones y abscesos de heridas postoperatorias, diverticulitis (cap. 142) y cualquier infección asociada con contaminación fecal de la cavidad abdominal se ven implicadas tanto por aerobios como por anaerobios. Los miembros del grupo *B. fragilis* predominan, por ser encapsulados y resistentes a la fagocitosis; son resistentes con frecuencia a muchos antimicrobianos y promueven la formación de abscesos. Se asocian también a bacteriemia y sepsis concomitantes. Ensayos controlados aleatorizados han determinado que los antibióticos profilácticos que cubren las bacterias, tanto anaerobias como aerobias, administrados por vía oral y/o intravenosa antes de la cirugía colorrectal programada, reducen el riesgo de infección de la herida quirúrgica hasta en un 75%.[A1]

Obstétrico-ginecológicas

En una amplia variedad de infecciones obstétrico-ginecológicas se hallan implicadas bacterias anaerobias. Estas infecciones son polimicrobianas e incluyen vaginosis bacteriana; abscesos de tejidos blandos perineales, vulvares y de las glándulas de Bartholin; endometritis; piómetra; salpingitis; abscesos tuboováricos; abscesos de los anejos; enfermedad inflamatoria de la pelvis; que puede incluir celulitis y abscesos pélvicos; corioamnionitis; celulitis de la cúpula vaginal; tromboflebitis pélvica séptica; infección a dispositivos anticonceptivos intrauterinos; aborto séptico e infecciones postquirúrgicas obstétricas y ginecológicas. La vaginosis bacteriana se ha asociado con parto pretérmino, corioamnionitis, bajo peso al nacimiento, endometritis posparto, celulitis de la cúpula vaginal y enfermedad inflamatoria pélvica postaborto. También puede aumentar el riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 y el desarrollo de otras enfermedades de transmisión sexual (cap. 285).

Piel y tejidos blandos

Las infecciones cutáneas incluyen úlceras, celulitis (incluido la celulitis necrosante sinérgica), piodermia, paroniquia, hidrosadenitis supurativa y una variedad de sitios infectados secundariamente, como orificios de gastrostomía o de traqueotomía,

booksmedicos.org

quistes sebáceos subcutáneos, eccemas, psoriasis, picaduras venenosas, dermatitis atópica, eccema herpético, sarna o querión y heridas posquirúrgicas.

Las infecciones subcutáneas incluyen abscesos, úlceras de decúbito, úlceras diabéticas infectadas (vasculares o tróficas), heridas por mordedura humana o de animales, celulitis anaeróbica y gangrena gaseosa, gangrena bacteriana sinérgica, gangrena de Fournier, seno pilonidal infectado y heridas por quemaduras. Las infecciones por anaerobios de los tejidos blandos que se producen más profundamente son la fascitis necrosante, celulitis necrosante sinérgica y gangrena gaseosa. Estas infecciones pueden afectar a la fascia y pueden inducir miositis y mionecrosis.

Los cultivos proporcionan con frecuencia aislados que son miembros de la flora habitual de la región de la infección. Además de la flora oral y cutánea, las infecciones por mordedura humana contienen con frecuencia especies de *Eikenella,* y las mordeduras de animales albergan *Pasteurella multocida*.

Las infecciones suelen ser polimicrobianas, y algunas (p. ej., úlceras de decúbito, úlceras del pie diabético) se complican con osteomielitis o bacteriemia. En las infecciones de los tejidos profundos, tales como la celulitis, fascitis y miositis necrosantes, se ven implicadas con frecuencia especies de *Clostridium, Streptococcus pyogenes* o una flora polimicrobiana aerobia y anaerobia. Estas infecciones se asocian con frecuencia con gas en los tejidos y un pus de olor pútrido y aspecto sañoso-grisáceo y evolucionan con una elevada tasa de bacteriemia y de mortalidad. El manejo de la infección de tejidos blandos profundos incluye un desbridamiento y drenaje quirúrgico amplio.

Osteomielitis y artritis séptica

Los anaerobios pueden estar implicados en la osteomielitis de los huesos largos después de un traumatismo con fractura abierta, osteomielitis relacionada con vasculopatía periférica, úlceras de decúbito y osteomielitis de los huesos craneales y faciales. La mayoría de estas infecciones son polimicrobianas.

La osteomielitis de los huesos craneales y faciales está causada generalmente por la diseminación a partir de un foco de tejido blando contiguo o a partir de un seno, oído o infección dental. Los anaerobios intestinales que se originan a partir de las úlceras de decúbito están implicados en la osteomielitis pélvica. La osteomielitis de los huesos largos y de la artritis séptica está causada generalmente por diseminación hematógena, traumatismos o la presencia de una prótesis.

Los anaerobios aislados con mayor frecuencia son peptoestreptococos y *P. acnes* (con frecuencia en una infección de una prótesis articular), grupo de *B. fragilis* y fusobacterias (con frecuencia de origen hematógeno) y clostridios (asociados con traumatismo).

DIAGNÓSTICO

Las infecciones por anaerobias deben ser sospechadas en numerosos escenarios clínicos (tabla 297-3). Para un diagnóstico exacto es crítico recoger de modo apropiado una muestra microbiológica (tabla 297-4).

TRATAMIENTO Tto

Los principios generales del tratamiento (tabla 297-5) incluyen un tratamiento antimicrobiano apropiado junto con un drenaje precoz, descompresión de las infecciones en un espacio cerrado, alivio de la obstrucción y desbridamiento quirúrgico.[3,4] Los diversos anaerobios clínicamente importantes pueden ser caracterizados por unos patrones de susceptibilidad razonablemente predecibles antimicrobianos (tabla 297-6). Sin embargo, ciertos anaerobios se han hecho resistentes a antimicrobianos y muchos de ellos desarrollan resistencia durante el tratamiento.[5] En último término el tratamiento deberá ser guiado por los resultados fiables del cultivo y de la sensibilidad. La eficacia del oxígeno hiperbárico no está demostrada, pero no está contraindicado su empleo junto con otras medidas terapéuticas.

Al elegir antimicrobianos para el tratamiento de infecciones mixtas ha de considerarse su espectro antibacteriano frente a aerobios y anaerobios y su disponibilidad en forma oral o parenteral. Algunos antimicrobianos tienen una gama de actividad limitada.[6] Por ejemplo, el metronidazol es activo solamente frente a anaerobios y, por tanto, no puede ser administrado como único agente en el tratamiento de infecciones mixtas. Otros (p. ej., carbapenémicos, una penicilina más un inhibidor β-lactámico) tienen amplios espectros de actividad frente a aerobios y anaerobios.

Aparte de los patrones de sensibilidad, otros factores que influyen en la elección del tratamiento antimicrobiano incluyen las características farmacológicas de los diversos fármacos, su toxicidad, su efecto sobre la flora normal y su actividad bactericida. Aunque pueda requerirse la identificación de los organismos infecciosos y su sensibilidad antimicrobiana para la selección del tratamiento óptimo, el contexto clínico y la preparación para la tinción de Gram de la muestra pueden indicar los tipos de anaerobios presentes en la infección y la naturaleza del proceso infeccioso.

Aunque la duración del tratamiento en relación con las infecciones por anaerobios es generalmente más prolongado que el de las infecciones por organismos aerobios y facultativos, ha de individualizarse la duración del tratamiento, dependiendo de la respuesta. En algunos casos, el tratamiento puede requerir de 6 a 8 semanas, pero puede acortarse el tratamiento con un drenaje quirúrgico apropiado. Generalmente se añade un agente frente a bacilos entéricos gramnegativos para combatir a las enterobacterias cuando se está tratando infecciones intraabdominales.

Los antimicrobianos parenterales disponibles en relación con la mayoría de las infecciones son metronidazol, cloranfenicol, clindamicina, cefoxitina, una penicilina (p. ej., ticarcilina, ampicilina, piperacilina) y un inhibidor de β-lactamasa (es decir, ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam), un carbapenémico (es decir, imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem) y tigeciclina.

Generalmente se añade al metronidazol un agente eficaz frente a bacilos entéricos gramnegativos (p. ej., un aminoglucósido, fluoroquinolona) o una

TABLA 297-3 INDICADORES CLÍNICOS DE INFECCIÓN POR ANAEROBIOS

Infección en la proximidad de una membrana mucosa
Mal olor procedente de un exudado o heridas
Tejido gangrenoso necrótico y formación de abscesos
Gas o crepitación en un tejido
Bacteriemia o endocarditis sin crecimiento en los hemocultivos para aerobios
Infección relacionada con empleo de antibióticos eficaces frente a aerobios solamente (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglucósidos, quinolonas antiguas)
Infección relacionada con tumores u otros procesos destructivos
Tromboflebitis infectada
Infección después de mordeduras
Color negro en exudados que contienen *Prevotella melaninogenica,* que puede emitir fluorescencia a la luz ultravioleta
«Gránulos de azufre» en exudados causados por actinomicosis
Hallazgos clínicos de gangrena gaseosa o de fascitis necrosante
Afecciones clínicas que predisponen a la infección por anaerobios (p. ej., después de amnionitis materna, tractos fistulosos, mordeduras, infección dental, perforación intestinal)

TABLA 297-4 ACEPTABILIDAD DE MUESTRAS PARA EL CULTIVO DE ANAEROBIOS

MUESTRAS QUE NO DEBEN SER CULTIVADAS PARA ANAEROBIOS
Heces o torundas rectales
Torundas faríngeas o nasofaríngeas
Muestras de esputo o broncoscópicas
Orina de rutina u obtenida por catéter
Torundas vaginales o cervicales
Material de heridas superficiales o abscesos no recogidos de modo apropiado para excluir la contaminación de la superficie
Material de heridas abdominales claramente contaminadas con heces, como una fístula abierta
MUESTRAS APROPIADAS PARA CULTIVO DE ANAEROBIOS
Todos los líquidos corporales normalmente estériles excepto la orina, como sangre, líquido pleura y sinovial
Orina obtenida por aspiración vesical suprapúbica
Aspiración transtraqueal percutánea, punción pulmonar directa, o cepillado bronquial y lavado broncoalveolar con catéter biluminal (ambos con cultivo cuantitativo)
Líquido de culdocentesis obtenido después de la descontaminación de la vagina
Material obtenido a partir de un absceso cerrado
Material obtenido a partir de tractos sinusales o heridas que exudan

TABLA 297-5 PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR ANAEROBIOS

Descompresión de espacios cerrados
Desbridamiento
Drenaje
Alivio de obstrucciones
Irrigación
Provisión de una circulación adecuada cuando sea posible
Retirada de cuerpos extraños
Antimicrobianos
Actividad frente al patógeno o patógenos probables: dependiente de la localización, mínimo efecto sobre la flora normal
Absorción, vía de administración apropiada (intravenosa, oral)
Penetración en el sitio de infección
Dosificación apropiada en cuanto a las concentraciones tisulares locales, masa corporal del paciente, función renal y hepática
Duración apropiada teniendo en cuenta la afección
Pruebas de sensibilidad del aislado para guiar el tratamiento específico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 297-6 PATRONES DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN BACTERIAS ANAEROBIAS*

BACTERIA	PENICILINA	β-LACTAMASA†	CEFOXITINA	CEFOTETÁN	CARBAPENÉMICOS, TIGECICLINA	MOXIFLOXACINO	CLINDAMICINA	METRONIDAZOL
Bacteroides fragilis	–	+	+	+	+	+	V	+
Bacteroides thetaiotaomicron	–	+	V	V	+	V	V	+
Grupo *B. fragilis*, otro	–	+	V	V	+	+	V	+
Prevotella spp.	V	+	+	+	+	+	+	+
Fusobacterium nucleatum	V	+	+	+	+	V	+	+
Fusobacterium necrophorum	+	+	+	+	+	V	+	+
Porphyromonas spp.	+	+	+	+	+	+	+	+
Peptostreptococcus	+	+	+	+	+	+	+	V
Propionibacterium acnes	+	+	+	+	+	+	+	–
Veillonella	+	+	+	+	+	+	+	+
Actinomyces	+	+	+	+	+	+	+	–

*A tenor de una variedad de estudios de sensibilidad *in vitro* de diferentes laboratorios y con empleo de diferentes técnicas.
†Combinación de β-lactámico-inhibidor de β-lactamasa (p. ej., ticarcilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam).
+ = sensible; – = resistente; V = variable.

cefalosporina con actividad frente a *Pseudomonas* (p. ej., cefepima) y, en ocasiones, cefoxitina en el caso del tratamiento de infecciones intraabdominales. Puede añadirse penicilina al metronidazol para el tratamiento de infecciones intracraneales, pulmonares o dentales para cubrir estreptococos microaerófilos y especies de *Actinomyces*. Se añade penicilina a la clindamicina para suplementar su cobertura frente a especies de *Peptostreptococcus* y otros organismos anaerobios grampositivos. En cuanto a *Chlamydia* y especies de *Mycoplasma,* se añade doxiciclina a la mayoría de los regímenes en el tratamiento de infecciones pélvicas. Cuando sea posible se cambiará la vía parenteral a la vía oral. Los agentes disponibles para el tratamiento oral son clindamicina, amoxicilina-clavulánico, y metronidazol.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD001181.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

298 INFECCIONES POR *NEISSERIA MENINGITIDIS*

DAVID S. STEPHENS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Neisseria meningitidis (meningococo) es el agente causal de la meningitis bacteriana epidémica, de la sepsis fulminante (meningococemia), de bacteriemias más leves y, con menor frecuencia, de infecciones focales (como neumonía, artritis séptica, pericarditis purulenta y conjuntivitis).[1-3]

Organismo patógeno

N. meningitidis es una β-proteobacteria gramnegativa diplocócica aerobia que pertenece a la familia *Neisseriaceae,* en la que se halla incluida también *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 299), otro importante agente patógeno para el ser humano. El meningococo es comensal de las vías respiratorias superiores del ser humano, pero también causa una enfermedad invasiva devastadora. Las superficies mucosas humanas, sobre todo de la nasofaringe, son el único reservorio conocido. Existen 12 serogrupos confirmados de *N. meningitidis,* basados en las diferentes estructuras del polisacárido capsular, aunque solo 6 (A, B, C, W, X e Y) son los que producen prácticamente la totalidad de las enfermedades meningocócicas invasivas (fig. 298-1). Los meningococos de elevada patogenicidad se caracterizan, asimismo, por complejos clonales genéticamente definidos, de aparición y difusión mundiales.[4] El estudio detenido de la enfermedad meningocócica ha proporcionado importantes conocimientos científicos sobre la aparición de la bacteria y su patogenia, los mecanismos de resistencia antibiótica, las respuestas inmunitarias innata y adaptativa del ser humano y el desarrollo de vacunas.

EPIDEMIOLOGÍA

Durante al menos 200 años, *N. meningitidis* ha sido causa de muerte, discapacidad y temor en poblaciones humanas dispares. Desde las primeras descripciones de brotes en Ginebra en 1805 y en New Bedford, Massachusetts, en 1806, el meningococo ha sido causa de enfermedad endémica, de brotes, epidemias y pandemias de meningitis, de casos de septicemia y, menos a menudo, de neumonía. Se estima que cada año se producen en todo el mundo alrededor de 500.000 casos. La mayor carga de enfermedad se registra en África y áreas de Asia, donde las tasas de enfermedad endémica han sido de 3 a 10 por 100.000 habitantes. En el África subsahariana, desde 1905 se venían produciendo aumentos estacionales de la incidencia de la enfermedad y, cada 8-10 años, pandemias cíclicas. Durante las epidemias y las pandemias cíclicas, la incidencia puede aumentar a 1 por 1.000 habitantes durante semanas, antes de que la frecuencia de la enfermedad disminuya en el área próxima al brote. Por ejemplo, hasta la introducción en 2010 de una nueva vacuna conjugada contra el meningococo para el serogrupo A, en Burkina Faso, país del cinturón subsahariano de la meningitis, la estación seca llegaba acompañada de más de 5.000 casos de meningitis a la semana (> 680/100.000 habitantes), con periodicidad casi anual. En los países en desarrollo, las epidemias meningocócicas han sido catastróficas y han contribuido al ciclo de pobreza y, en consecuencia, a la desestructuración social.

La enfermedad meningocócica sigue siendo endémica, con brotes focales en EE. UU., Canadá, Europa, Japón, Australia y otros países industrializados, con una incidencia global actualmente baja, de 0,1 a 2 por 100.000 habitantes. La introducción y el uso generalizado de nuevas vacunas conjugadas antimeningocócicas en Norteamérica, Australia y Europa ha ayudado a reducir la incidencia,[5,6] si bien antes de la introducción de las nuevas vacunas había comenzado ya una lenta disminución en los países industrializados. En China, Europa del Este, Rusia, Sudamérica, la India y el Sudeste Asiático también se registran casos de enfermedad endémica y brotes. Antes y durante la Segunda Guerra Mundial, grandes brotes epidémicos (debidos fundamentalmente al serogrupo A) afectaron a EE. UU., Europa, Japón y Australia; después del conflicto, los brotes desaparecieron por razones desconocidas. La enfermedad meningocócica tiene su más alta incidencia en niños menores de 4 años y en adolescentes, aunque en un contexto endémico la mitad del total de los casos se registran en adultos.

BIOPATOLOGÍA

N. meningitidis se transmite entre personas por contacto estrecho, a través de las gotículas respiratorias de mayor tamaño. La colonización de las superficies mucosas respiratorias superiores (p. ej., nasofaringe) por *N. meningitidis* es el primer paso en el establecimiento de un estado de portador humano y de enfermedad meningocócica invasiva. La adquisición de meningococos por contacto con secreciones respiratorias

booksmedicos.org

TABLA 297-6 PATRONES DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN BACTERIAS ANAEROBIAS*

BACTERIA	PENICILINA	β-LACTAMASA†	CEFOXITINA	CEFOTETÁN	CARBAPENÉMICOS, TIGECICLINA	MOXIFLOXACINO	CLINDAMICINA	METRONIDAZOL
Bacteroides fragilis	–	+	+	+	+	+	V	+
Bacteroides thetaiotaomicron	–	+	V	V	+	V	V	+
Grupo *B. fragilis*, otro	–	+	V	V	+	+	V	+
Prevotella spp.	V	+	+	+	+	+	+	+
Fusobacterium nucleatum	V	+	+	+	+	V	+	+
Fusobacterium necrophorum	+	+	+	+	+	V	+	+
Porphyromonas spp.	+	+	+	+	+	+	+	+
Peptostreptococcus	+	+	+	+	+	+	+	V
Propionibacterium acnes	+	+	+	+	+	+	+	–
Veillonella	+	+	+	+	+	+	+	+
Actinomyces	+	+	+	+	+	+	+	–

*A tenor de una variedad de estudios de sensibilidad *in vitro* de diferentes laboratorios y con empleo de diferentes técnicas.
†Combinación de β-lactámico-inhibidor de β-lactamasa (p. ej., ticarcilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam).
+ = sensible; – = resistente; V = variable.

cefalosporina con actividad frente a *Pseudomonas* (p. ej., cefepima) y, en ocasiones, cefoxitina en el caso del tratamiento de infecciones intraabdominales. Puede añadirse penicilina al metronidazol para el tratamiento de infecciones intracraneales, pulmonares o dentales para cubrir estreptococos microaerófilos y especies de *Actinomyces*. Se añade penicilina a la clindamicina para suplementar su cobertura frente a especies de *Peptostreptococcus* y otros organismos anaerobios grampositivos. En cuanto a *Chlamydia* y especies de *Mycoplasma,* se añade doxiciclina a la mayoría de los regímenes en el tratamiento de infecciones pélvicas. Cuando sea posible se cambiará la vía parenteral a la vía oral. Los agentes disponibles para el tratamiento oral son clindamicina, amoxicilina-clavulánico, y metronidazol.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD001181.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

298 INFECCIONES POR *NEISSERIA MENINGITIDIS*

DAVID S. STEPHENS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Neisseria meningitidis (meningococo) es el agente causal de la meningitis bacteriana epidémica, de la sepsis fulminante (meningococemia), de bacteriemias más leves y, con menor frecuencia, de infecciones focales (como neumonía, artritis séptica, pericarditis purulenta y conjuntivitis).[1-3]

Organismo patógeno

N. meningitidis es una β-proteobacteria gramnegativa diplocócica aerobia que pertenece a la familia *Neisseriaceae,* en la que se halla incluida también *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 299), otro importante agente patógeno para el ser humano. El meningococo es comensal de las vías respiratorias superiores del ser humano, pero también causa una enfermedad invasiva devastadora. Las superficies mucosas humanas, sobre todo de la nasofaringe, son el único reservorio conocido. Existen 12 serogrupos confirmados de *N. meningitidis,* basados en las diferentes estructuras del polisacárido capsular, aunque solo 6 (A, B, C, W, X e Y) son los que producen prácticamente la totalidad de las enfermedades meningocócicas invasivas (fig. 298-1). Los meningococos de elevada patogenicidad se caracterizan, asimismo, por complejos clonales genéticamente definidos, de aparición y difusión mundiales.[4] El estudio detenido de la enfermedad meningocócica ha proporcionado importantes conocimientos científicos sobre la aparición de la bacteria y su patogenia, los mecanismos de resistencia antibiótica, las respuestas inmunitarias innata y adaptativa del ser humano y el desarrollo de vacunas.

EPIDEMIOLOGÍA

Durante al menos 200 años, *N. meningitidis* ha sido causa de muerte, discapacidad y temor en poblaciones humanas dispares. Desde las primeras descripciones de brotes en Ginebra en 1805 y en New Bedford, Massachusetts, en 1806, el meningococo ha sido causa de enfermedad endémica, de brotes, epidemias y pandemias de meningitis, de casos de septicemia y, menos a menudo, de neumonía. Se estima que cada año se producen en todo el mundo alrededor de 500.000 casos. La mayor carga de enfermedad se registra en África y áreas de Asia, donde las tasas de enfermedad endémica han sido de 3 a 10 por 100.000 habitantes. En el África subsahariana, desde 1905 se venían produciendo aumentos estacionales de la incidencia de la enfermedad y, cada 8-10 años, pandemias cíclicas. Durante las epidemias y las pandemias cíclicas, la incidencia puede aumentar a 1 por 1.000 habitantes durante semanas, antes de que la frecuencia de la enfermedad disminuya en el área próxima al brote. Por ejemplo, hasta la introducción en 2010 de una nueva vacuna conjugada contra el meningococo para el serogrupo A, en Burkina Faso, país del cinturón subsahariano de la meningitis, la estación seca llegaba acompañada de más de 5.000 casos de meningitis a la semana (> 680/100.000 habitantes), con periodicidad casi anual. En los países en desarrollo, las epidemias meningocócicas han sido catastróficas y han contribuido al ciclo de pobreza y, en consecuencia, a la desestructuración social.

La enfermedad meningocócica sigue siendo endémica, con brotes focales en EE. UU., Canadá, Europa, Japón, Australia y otros países industrializados, con una incidencia global actualmente baja, de 0,1 a 2 por 100.000 habitantes. La introducción y el uso generalizado de nuevas vacunas conjugadas antimeningocócicas en Norteamérica, Australia y Europa ha ayudado a reducir la incidencia,[5,6] si bien antes de la introducción de las nuevas vacunas había comenzado ya una lenta disminución en los países industrializados. En China, Europa del Este, Rusia, Sudamérica, la India y el Sudeste Asiático también se registran casos de enfermedad endémica y brotes. Antes y durante la Segunda Guerra Mundial, grandes brotes epidémicos (debidos fundamentalmente al serogrupo A) afectaron a EE. UU., Europa, Japón y Australia; después del conflicto, los brotes desaparecieron por razones desconocidas. La enfermedad meningocócica tiene su más alta incidencia en niños menores de 4 años y en adolescentes, aunque en un contexto endémico la mitad del total de los casos se registran en adultos.

BIOPATOLOGÍA

N. meningitidis se transmite entre personas por contacto estrecho, a través de las gotículas respiratorias de mayor tamaño. La colonización de las superficies mucosas respiratorias superiores (p. ej., nasofaringe) por *N. meningitidis* es el primer paso en el establecimiento de un estado de portador humano y de enfermedad meningocócica invasiva. La adquisición de meningococos por contacto con secreciones respiratorias

booksmedicos.org

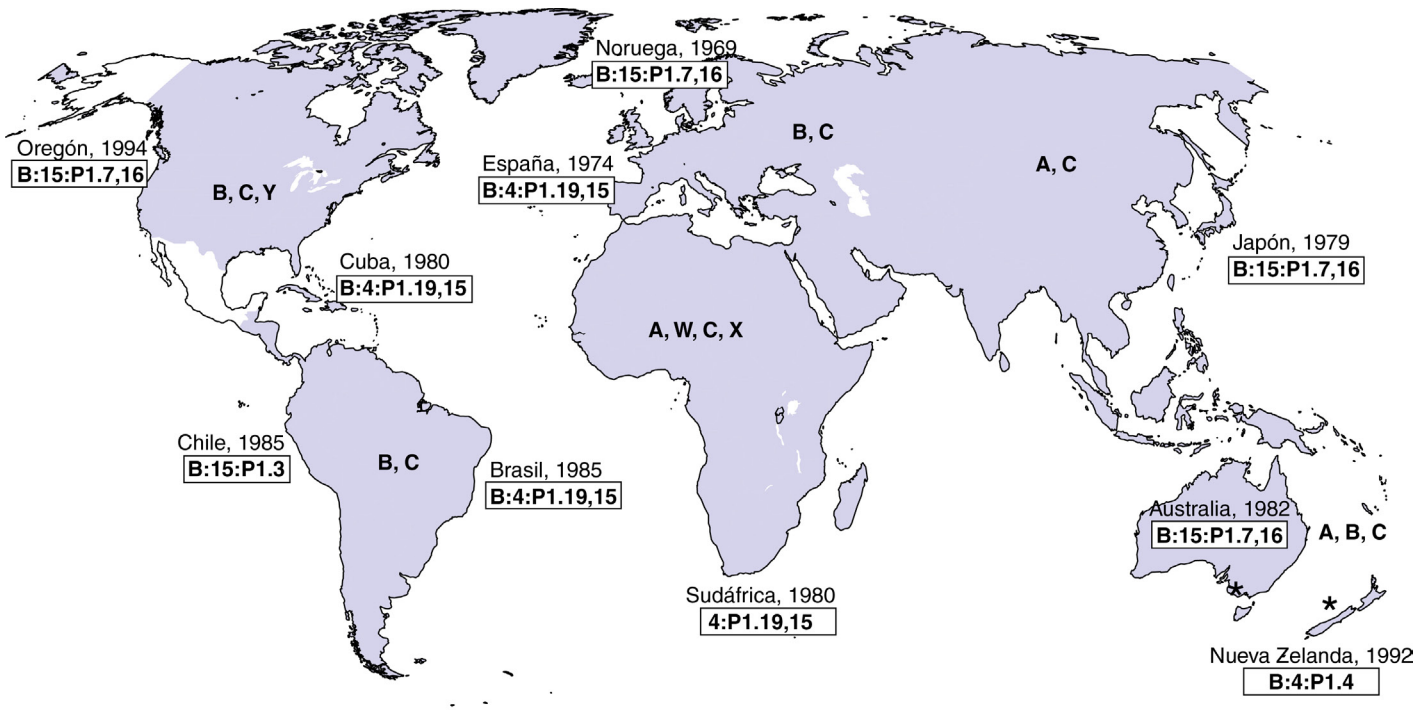

*Group B by serotype, modified from Caugant, APMIS 1998; 106:505-525

FIGURA 298-1. Epidemiología de la enfermedad meningocócica (principales serogrupos causantes de enfermedad por regiones y epidemias de serogrupo B). (Modificado de Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369:2196-2210.)

o saliva puede ser transitoria, conducir a colonización (estado de portador) o dar lugar a enfermedad invasiva. No se conoce el tamaño del inóculo necesario para la transmisión. La enfermedad meningocócica suele producirse entre 1 y 14 días después del contagio. Es posible aislar meningococos a partir de las vías genitourinarias y del recto y puede producirse transmisión sexual.

El contacto inicial de los meningococos con las células epiteliales de la mucosa se halla mediado por fimbrias *(pili)* de tipo IV. Estas estructuras dotan a la bacteria de movilidad («motilidad por sacudidas») para penetrar en el moco y son las adhesinas iniciales para las células epiteliales humanas. Los meningococos proliferan en la superficie de las células epiteliales humanas no ciliadas, formando pequeñas microcolonias en el sitio de unión; pueden diseminarse a partir de colonias por modificaciones postranslacionales del glucano de las fimbrias y migrar a células adyacentes gracias a la movilidad mediada por las fimbrias.[7,8] Los meningococos también se propagan desde la nasofaringe hasta superficies epiteliales adyacentes y, aunque no es frecuente, causan infecciones locales, entre ellas neumonía, sinusitis y otitis media. Otras infecciones locales menos habituales son conjuntivitis, uretritis y proctitis. La firme adherencia de los meningococos a las células epiteliales del huésped da lugar a la formación de placas corticales de células epiteliales y conduce al reclutamiento de factores responsables, en última instancia, de la formación y extensión de seudópodos de la célula epitelial huésped capaces de rodear al meningococo. La íntima asociación del meningococo con la célula epitelial es mediada en la superficie celular por las proteínas de opacidad bacteriana Opa y Opc y CD66/moléculas de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario e integrinas, respectivamente. No obstante, existen otros mediadores entre meningococos y células epiteliales, como la adhesina meningocócica NadA y los lipooligosacáridos meningocócicos. La formación de protrusiones de la membrana celular epitelial y de seudópodos arranca de la organización de complejos moleculares específicos en la que intervienen los conectores ezrina y moesina, junto con el agrupamiento de varias proteínas integrales de membrana, entre ellas CD44, la molécula 1 de adhesión intracelular y la polimerización de actina cortical.[9] Estos episodios conducen a la internalización de *N. meningitidis* en las células epiteliales (fig. 298-2). Los meningococos intracelulares residen en el interior de vacuolas membranosas y pueden translocarse a través de los estratos epiteliales en 18-40 h. Los meningococos tienen capacidad de replicación intracelular (en parte por su cápsula protectora), pueden sobrevivir en condiciones microaerófilas, utilizan el lactato como fuente de carbono y tienen capacidad de captación de hierro mediante sistemas de transporte especializados.

Los meningococos atraviesan las mucosas, entran en el torrente circulatorio y, en ciertas personas, producen infección sistémica. La alteración de la superficie mucosa por coinfección, resecamiento (p. ej., muy baja humedad) o exposición al humo aumenta el riesgo de invasión meningocócica. Interacciones moleculares de este tipo observadas entre meningococos y células epiteliales se producen también con células endoteliales, y los meningococos pueden atravesar la barrera hematomeníngea, posiblemente por el plexo coroideo o por apertura de las uniones intercelulares, y proliferar en el espacio subaracnoideo, dando lugar a meningitis. En los vasos sanguíneos y el líquido cefalorraquídeo (LCR), las elevadas concentraciones de bacterias en multiplicación dan lugar a una intensa respuesta inflamatoria, con incrementos pronunciados de las concentraciones de factor de necrosis tumoral α, interleucinas (1β, 6, 8 y 10), diferentes quimiocinas y otros mediadores inflamatorios.[10]

La resistencia a la fagocitosis o a la lisis mediada por el complemento se debe a la expresión de la cápsula, a lipooligosacáridos y a varias proteínas expuestas de superficie (proteína de unión al factor H, NspA, Opc, NalP). La endotoxina meningocócica liberada en vesículas desempeña un papel de primer orden en los episodios inflamatorios de meningococemia y meningitis meningocócica. El lípido A meningocócico es responsable de gran parte de la actividad biológica y de la toxicidad de la endotoxina meningocócica. El receptor 4 de tipo *toll* (TLR4) es esencial para la respuesta inmunitaria innata frente a endotoxinas bacterianas, y la endotoxina meningocócica no es una excepción. La activación de TLR4 por parte de la endotoxina requiere asociación a la proteína accesoria MD-2, una proteína *N*-glucosilada de 19 a 27 kDa que se expresa en una forma soluble y una forma unida a la membrana. La unión de la endotoxina a MD-2 en asociación con TLR4 conduce a la dimerización u oligomerización de dos o más TLR4, a la subsiguiente activación celular y a liberación de citocina y quimiocina.

A diferencia de la enfermedad invasiva, el estado de portador asintomático de *N. meningitidis* se registra en el 8-25% de los individuos sanos. El estado de portador meningocócico se ve influido por la edad, el contacto personal estrecho, el hacinamiento (p. ej., bares, dormitorios comunes) y las intervenciones de vacunación o quimioprofilaxis en la comunidad. Se han comunicado tasas variables de estado de portador, incluso durante las epidemias. El estado de portador meningocócico es un proceso dinámico, es menos frecuente en niños pequeños (< 3% y predomina *Neisseria lactamica*) que en niños mayores, es más alto en adolescentes (7-37%) y en poblaciones en contacto estrecho (p. ej., militares en acuartelamientos o peregrinos musulmanes a La Meca). Se han estimado tasas del 36 al 71% en cuarteles militares. Las alteraciones de las vías respiratorias superiores por coinfecciones (p. ej., micoplasma, gripe, otras infecciones virales respiratorias), tabaquismo, muy baja humedad, resecamiento de las superficies mucosas y traumatismo inducido por el polvo predisponen al estado de portador meningocócico y a la enfermedad meningocócica. El estado de portador se ha asociado asimismo al estado de secretor de antígenos del grupo sanguíneo ABO, que son glucoproteínas hidrosolubles, y a criterios étnicos. En un amplio estudio llevado a cabo en el Reino Unido, la conducta social (p. ej., frecuentar bares o clubs, besos, tabaquismo o exposición pasiva al humo del tabaco) se asoció en gran medida al riesgo de ser portador de meningococos. Dicho estado puede ser transitorio o durar días, semanas o meses y es un episodio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

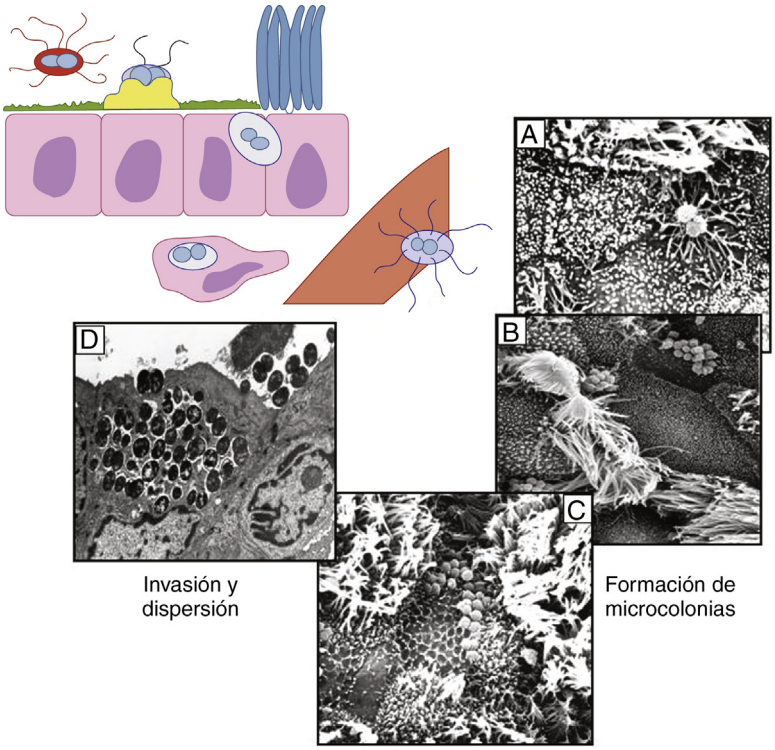

FIGURA 298-2. Fases de inicio de colonización e invasión meningocócica en la nasofaringe humana. A. Adherencia e introducción de microvellosidades celulares. **B.** Formación de microcolonias. **C.** Formación de placa cortical y estrecha adherencia. **D.** Invasión de célula epitelial humana. (Modificado de Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine.* 2009;27S:B71-B77.)

inmunizante que genera inmunidad protectora (p. ej., actividad sérica bactericida frente a meningococo).

La ausencia de anticuerpos bactericidas protectores es el factor predisponente más importante de enfermedad meningocócica sistémica, si bien las carencias del complemento, los polimorfismos genéticos y otros cofactores ligados al huésped contribuyen a la enfermedad meningocócica y a su gravedad. La desaparición de los anticuerpos maternos protectores incrementa el riesgo en lactantes mayores y niños pequeños. Las deficiencias congénitas y adquiridas de anticuerpos también incrementan el riesgo. La opsonización y la función fagocítica contribuyen a los mecanismos de defensa del huésped meningocócico, como muestra la reducción de enfermedad después de vacunación con polisacárido en personas con carencias del complemento. La meningococemia de rápida progresión y mortal puede aparecer en pacientes sin properdina y existe un marcado riesgo de infecciones meningocócicas recurrentes en pacientes con defectos en la vía terminal del complemento (C5-C9) y carencia de C3.[11]

Los polimorfismos en genes que codifican Fcγ-receptor II (CD32), Fcγ-receptor III (CD16), lectina de unión a la manosa, TLR4 y gen del receptor adrenérgico β_2 se han asociado a un aumento del riesgo. La lectina de unión a la manosa es una opsonina plasmática que inicia la activación del complemento; en algunos estudios, se han identificado polimorfismos específicos del gen con mayor frecuencia en niños con enfermedad meningocócica que en controles. Las concentraciones de inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 parecen influir en la gravedad y la mortalidad de la sepsis meningocócica, indicando que una deficiente fibrinólisis es un importante factor en su fisiopatología. La enfermedad meningocócica se vincula ocasionalmente a trastornos inmunodepresores, como el síndrome nefrótico, la hipogammaglobulinemia adquirida o congénita, la esplenectomía y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH/sida) (con riesgo alrededor de 10 veces mayor de enfermedad). No obstante, no se ha producido ningún incremento documentado de brotes epidémicos de enfermedad meningocócica en países con tasas muy altas de infección por el VIH.

Los meningococos se multiplican rápidamente en el compartimento vascular, con un tiempo de duplicación estimado de 30 a 45 min en algunos pacientes, y en el LCR.[12] La liberación a la circulación sanguínea o al LCR de altas concentraciones de mediadores inflamatorios, como la endotoxina meningocócica, desencadena una liberación exagerada de quimiocinas, citocinas, bradicinina y óxido nítrico. El resultado es dilatación vascular, hipovolemia, extravasación capilar y reducción pronunciada de la función miocárdica. En un estadio tardío, la importante activación del complemento contribuye a la alteración de la función de la barrera endotelial y a la relajación del músculo liso en la pared vascular, a través de la producción de altas concentraciones de anafilotoxinas (C3a y C5a). El síndrome de extravasación capilar da lugar a mayor flujo de albúmina y agua a través de la pared capilar alterada hacia el espacio extravascular. Un paciente con meningococemia fulminante acumula gran cantidad de líquido en el tejido extravascular. El shock circulatorio y la disfunción multiorgánica son las causas primarias de muerte por meningococemia. En la meningitis, la morbilidad y la muerte se deben fundamentalmente a edema cerebral.

Llegar a conocer plenamente los mecanismos en virtud de los cuales actúa este patógeno devastador para el hombre y de éxito evolutivo es fundamental para comprender la sepsis en el hombre, así como para la prevención a través de vacunas dirigidas a patógenos de las mucosas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El meningococo causa meningitis (37-50% de los casos), septicemia (meningococemia, 10-18% de los casos) o ambas (7-12% de los casos). Las presentaciones son con menor frecuencia una bacteriemia leve o una neumonía (10% de los casos) y con frecuencia aún menor (< 5% de los casos) artritis séptica, pericarditis, bacteriemia crónica o conjuntivitis. Muy pocas veces los meningococos causan uretritis o proctitis. En brotes endémicos o epidémicos de la enfermedad, entre el 28 y el 77% de los pacientes con enfermedad meningocócica presentan en el momento del ingreso hospitalario lesiones hemorrágicas de la piel (petequias, púrpura; fig. 298-3), aunque tales lesiones pueden estar ausentes o ser difíciles de identificar en pacientes de piel oscura. A veces se producen lesiones hemorrágicas en las membranas mucosas y en la esclerótica, aunque son especialmente frecuentes en las extremidades. Las petequias de la meningococemia suelen ser más grandes y más azules que las petequias puntuales causadas por trombocitopenia, vasculitis leucocitoclástica inducida por otras infecciones o fármacos, por vómitos o tos. Una erupción macular que no palidece a la presión es otra posible manifestación de bacteriemia meningocócica. Las equimosis en evolución y la púrpura (diámetro > 10 mm) se observan sobre todo en pacientes con meningococemia y coagulación intravascular diseminada (cap. 175), aunque es posible que no aparezcan hasta 12 h después del inicio de la enfermedad. Además de la vasculitis, otros trastornos que se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de meningococemia incluyen fiebre maculosa las Montañas Rocosas e infecciones por enterovirus.

La meningitis es la presentación clínica más frecuente de enfermedad meningocócica invasiva.[13] Sus rasgos característicos son dolor de cabeza, fiebre y exantema con meningismo y alteración del estado mental; no obstante, puede no aparecer exantema y es posible que, por presentación, se asemeje a la meningitis neumocócica y bacteriana por otras causas, a meningitis viral o a una encefalitis en fase inicial. La neumonía meningocócica bacteriémica se ha relacionado más a menudo con el serogrupo Y y es más frecuente en adolescentes y adultos, especialmente adultos mayores (aproximadamente un tercio de los casos se registran en mayores de 65 años). La pericarditis séptica aislada y la artritis séptica son otras posibles presentaciones y, en la fase de recuperación posterior a la enfermedad meningocócica invasiva, puede observarse una poliartritis autoinmunitaria o mediada por anticuerpos. La meningococemia crónica se manifiesta con fiebre baja y una artritis poliarticular que se confunde a veces con artritis reumatoide.

booksmedicos.org



FIGURA 298-3. Manifestaciones clínicas de la enfermedad meningocócica. A y B. Erupciones maculares y petequiales de la bacteriemia meningocócica. **C.** Septicemia meningocócica fulminante con equimosis. **D.** Necrosis de los dedos por septicemia meningocócica. **E.** Glándulas suprarrenales hemorrágicas en la sepsis meningocócica fulminante. (Modificado de Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369:2196-2210.)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de meningitis meningocócica se basa en la detección de fiebre, exantema, signos meníngeos y alteración del estado mental. El diagnóstico clínico temprano de meningococemia constituye todo un reto, pues pueden no aparecer ni exantema, ni signos meníngeos ni fiebre elevada. En ocasiones, la evolución es fulminante (< 24 h) y los estadios tempranos de la enfermedad pueden asemejarse a infecciones virales como las causadas por enterovirus o por el virus de la gripe. Así pues, a veces es difícil identificar y tratar la enfermedad rápidamente. Están presentes síntomas generales de sepsis: náuseas y vómitos, somnolencia, irritabilidad, dolores en las piernas, manos y pies fríos, color anormal de la piel. Sin embargo, no es probable que estos síntomas (a diferencia de la fiebre y la erupción) sean marcadores específicos. Se debe dar instrucciones a los padres y familiares para que desvistan y examinen al niño, al adolescente o al adulto febril en busca de una erupción y se debe alertar a médicos y otros profesionales de la atención sanitaria sobre la preocupación de padres y familiares por el repentino y rápido deterioro de un paciente.

El diagnóstico definitivo de enfermedad meningocócica invasiva se basa en el aislamiento bacteriológico o en la identificación del antígeno o del ADN de *N. meningitidis* en un líquido corporal normalmente estéril, como sangre, LCR, líquido sinovial, líquido pleural, orina o líquido pericárdico. La sangre y el LCR son las fuentes de cultivos positivos más fructíferas y se utilizan para la identificación de ADN mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque las lesiones de la piel y la orina pueden aportar también datos en la enfermedad meningocócica sistémica. El diagnóstico de meningitis meningocócica halla confirmación en la pleocitosis de LCR y en la tinción de Gram, que muestra presencia de diplococos gramnegativos (a menudo en el interior de neutrófilos), así como en cultivos de LCR, aglutinación en látex que detecta presencia de polisacárido capsular meningocócico en LCR o PCR que identifica *N. meningitidis* en LCR.

La PCR se utiliza cada día más en la detección de la enfermedad meningocócica, incluye la identificación de serogrupos y la tipificación de secuencias multilocus y permite detectar determinantes de resistencia antibiótica. Las técnicas de PCR se realizan en LCR, sangre y otras localizaciones estériles en tiempo real. La orina es un líquido menos sensible para la PCR. En la actualidad, son cada día más numerosos los pacientes que son diagnosticados mediante PCR sin cultivo, especialmente si han recibido tratamiento antibiótico empírico prehospitalario.[14] La sensibilidad de la PCR para el diagnóstico de meningitis meningocócica se encuentra por encima del 90-95%; por el contrario, la sensibilidad de los cultivos de LCR o sangre es inferior al 65%.

TRATAMIENTO

Tto

La identificación temprana y la administración de antibióticos (tabla 298-1) son fundamentales para un tratamiento eficaz, porque los antibióticos apropiados detienen de inmediato el crecimiento de *N. meningitidis*. La ceftriaxona, la cefotaxima y la penicilina son eficaces, al igual que meropenem y cloranfenicol.[15] Los meningococos presentes en el LCR mueren en las 3 o 4 h siguientes al tratamiento intravenoso con una dosis adecuada de una cefalosporina de tercera generación o de penicilina, y las concentraciones plasmáticas de endotoxinas disminuyen un 50% en 2 h. Las concentraciones de citocinas y quimiocinas clave caen de forma paralela. El tratamiento con antibióticos no induce una importante liberación de endotoxina meningocócica ni induce aumento de la respuesta inflamatoria.

TABLA 298-1 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA MENINGITIS MENINGOCÓCICA Y DE LA MENINGOCOCEMIA

FÁRMACO	GRUPO DE EDAD	DOSIS
Ceftriaxona*	Niños > 3 meses Adultos	50 mg/kg i.v. cada 12 h 1-2 g i.v. cada 12 h
Cefotaxima	Adultos	50-75 mg/kg cada 6-8 h; dosis máxima, 12 g/día
Penicilina G	Adultos	50.000 U/kg i.v. cada 4 h; hasta 4 millones de unidades cada 4 h
Meropenem	Adultos	2 g i.v. cada 8 h, 6 g/día
En alérgicos a penicilina y cefalosporinas, cloranfenicol	Adultos	25 mg/kg i.v. cada 6 h, hasta 1 g cada 6 h

*Debido a la preocupación que suponen en neonatos la formación de precipitados de calcio/ceftriaxona y el desplazamiento de la bilirrubina de la albúmina por acción de la ceftriaxona, en lactantes menores de 3 meses se debe comenzar con cefotaxima en dosis de 50 mg/kg cada 6-8 h.

Se aboga por la antibioterapia prehospitalaria si se sospecha que el paciente sufre la enfermedad. Uno de los objetivos es reducir la mortalidad de pacientes con sepsis meningocócica fulminante o meningitis con concentraciones de meningococos y mediadores inflamatorios en rápido aumento en sangre o LCR. Si se inicia el tratamiento con antibióticos antes del ingreso, se puede proceder a inyección intramuscular o intravenosa de ceftriaxona u otro antibiótico eficaz. En las epidemias en países en desarrollo, una sola inyección de ceftriaxona o cloranfenicol de acción prolongada puede ser suficiente para los pacientes con meningitis,[A1] habiendo salvado este sencillo tratamiento miles de vidas. La sensibilidad de los meningococos a la penicilina está reduciéndose en todo el mundo debido a una disminución de la afinidad por la proteína fijadora de penicilina 2, si bien la resistencia a la penicilina de alto nivel sigue siendo poco frecuente en la mayoría de los países. Aunque muy infrecuente, también ha aparecido resistencia de cepas de meningococo a las fluoroquinolonas. La ceftriaxona y la cefotaxima alcanzan concentraciones en LCR entre 45 y 8.750 veces mayores que las concentraciones inhibidoras mínimas para meningococos. No deben utilizarse cefalosporinas de primera generación.

Los pacientes con presunta meningitis bacteriana de causa desconocida son tratados a menudo con ceftriaxona o cefotaxima, en combinación muchas veces con vancomicina, hasta la identificación del agente causal. Cuando se identifica *N. meningitidis,* se puede continuar con el tratamiento antibiótico con una cefalosporina de tercera generación o, eventualmente, solo con ben-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cilpenicilina. El meropenem también es clínicamente activo en el tratamiento de la meningitis meningocócica, mientras que el cloranfenicol es una opción en pacientes alérgicos a la penicilina y las cefalosporinas. En el pasado, los pacientes con meningitis meningocócica eran tratados durante 7 días o más, aunque 3 o 4 días de tratamiento intravenoso pueden suponer la curación sin recaídas.

El conocimiento de los diferentes procesos fisiopatológicos asociados a la meningitis meningocócica (causante de muerte y morbilidad sobre todo por edema cerebral) y al shock séptico por meningococo (causante de muerte y morbilidad sobre todo por hipovolemia, extravasación capilar, disfunción miocárdica e insuficiencia multiorgánica) ha dado lugar a mejores estrategias de abordaje de estas dos formas de la enfermedad. El abordaje temprano y agresivo del shock mediante expansión de volumen, monitorización en cuidados intensivos y tratamiento inótropo reduce las tasas de mortalidad por sepsis meningocócica de más de un 30% a un 5 o 10%. En la meningococemia con hipotensión, el objetivo principal es aumentar el volumen de sangre circulante mediante fluidoterapia agresiva. Pueden utilizarse tanto coloides como cristaloides (solución salina al 0,9%), sin que se haya demostrado diferencia alguna en cuanto a eficacia. A los adultos se les administra solución salina, comenzando con infusión de 1 l por vía intravenosa durante 15-20 min, seguido de varios litros a menor velocidad. Algunos pacientes requieren dos o tres veces su propio volumen de sangre durante las primeras 24 h. El volumen de líquido total necesario en 24 h se determina en función de la respuesta al tratamiento: perfusión tisular, presión arterial, diuresis y evidencia de sobrecarga de volumen intravascular. La reposición de volumen puede combinarse con la administración de un vasopresor como dopamina, noradrenalina, adrenalina o dobutamina. La fluidoterapia resulta complicada en pacientes con función renal reducida. Es posible que necesiten diálisis o hemofiltración para compensar la insuficiencia renal y reducir el importante edema acumulado.

A los pacientes con meningitis o meningococemia leve deben administrárseles los requerimientos normales de líquidos diarios, complementados con el volumen perdido antes del ingreso, a menos que haya evidencia de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Una reposición de volumen excesiva en pacientes con meningitis puede inducir edema cerebral mortal y hernia. Está indicado el abordaje de presión intracraneal elevada (soluciones hiperosmolares, diuréticos, ventilación mecánica), convulsiones e hiponatremia.

No ha quedado documentado que el tratamiento anticoagulante en pacientes con meningococemia y coagulación intravascular diseminada mejore el resultado. Un estudio de fase III de proteína C activada recombinante en niños con sepsis por cualquier causa, incluida meningococemia, fue interrumpido al no observar beneficios, y la proteína C activada recombinante fue retirada del mercado. La administración de proteína C activada se asocia a mayor riesgo de hemorragia cerebral. El uso de activador tisular del plasminógeno recombinante humano no parece tener efectos beneficiosos. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados en los que se han utilizado suero hiperinmune, anticuerpos o proteína recombinante potenciadora de la permeabilidad o bactericida (diseñada para desactivar la endotoxina de *N. meningitidis*) no han demostrado un efecto beneficioso sobre la supervivencia. El bloqueo de otros mediadores inflamatorios específicos no ha sido debidamente probado en el shock séptico meningocócico.

Los pacientes con sepsis meningocócica fulminante pueden desarrollar hemorragia suprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). La concentración de corticotropina es más alta, la concentración de cortisol es más baja y la relación corticotropina/cortisol es mayor en pacientes con shock meningocócico mortal que en los supervivientes. A los adultos con shock séptico e indicadores de función suprarrenal inadecuada se les administran esteroides en dosis bajas. Aunque no se han documentado efectos beneficiosos, muchos especialistas en cuidados intensivos utilizan dosis de reposición de hidrocortisona en niños con shock causado por *N. meningitidis*.

La plasmaféresis, la exanguinotransfusión y la oxigenación por membrana extracorpórea se han utilizado en pacientes con meningococemia. Sin embargo, no se han llevado a cabo ensayos controlados para evaluar los resultados. La plasmaféresis y la exanguinotransfusión parecen tener pocos efectos adicionales sobre el aclaramiento endógeno de endotoxinas y citocinas. La oxigenación mediante membrana extracorpórea ha sido utilizada en diversos centros, con mejores resultados en niños con insuficiencia pulmonar aguda que en niños con shock séptico resistente. El uso de insulina para controlar la hiperglucemia leve en adultos gravemente enfermos no ha mostrado efectos beneficiosos (cap. 108).

Se ha demostrado que dosis farmacológicas de dexametasona reducen la morbilidad en la meningitis por *Haemophilus influenzae* de tipo b y por neumococos. La utilidad de la dexametasona para reducir las muertes causadas por edema cerebral, o evitar secuelas como la sordera en pacientes con meningitis meningocócica, no ha quedado aún probada en grandes ensayos aleatorizados y controlados, si bien se ha referido cierta tendencia a reducciones en pérdida auditiva, mortalidad y artritis después de la enfermedad meningocócica. Son numerosos los expertos que ahora recomiendan la administración de dexametasona (10 mg cada 6 h durante los primeros 4 días y, en niños, en dosis de 0,15 mg/kg cada 6 h durante 4 días, comenzando antes de la primera dosis de antibióticos o con ella) precozmente ante la sospecha o la confirmación de meningitis bacteriana.[A2] En la meningitis bacteriana se ha utilizado glicerol para reducir la presión intracraneal, pero no se ha demostrado que tenga valor. Otras importantes complicaciones potencialmente mortales que requieren tratamiento son el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, secuelas neurológicas como coma, diabetes insípida, neumonía no necesariamente meningocócica, aunque puede ser secundaria a aspiración durante el estado de obnubilación, y pericarditis.

Las complicaciones mediadas por complejos inmunitarios, como artritis, vasculitis cutánea, iritis, episcleritis, pleuritis y pericarditis, aparecen entre varios días y 2-3 semanas después del inicio de la enfermedad, cuando el paciente, por lo demás, está mejorando. Estas complicaciones, a veces múltiples, se deben al depósito de complejos antígeno-anticuerpo compuestos por un polisacárido capsular meningocócico u otros antígenos, inmunoglobulinas específicas de meningococo y C3 y complican entre el 6 y el 15% de las meningitis meningocócicas o la septicemia. El tratamiento consiste en ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos y la resolución se completa en 14 días desde el inicio, generalmente sin secuelas residuales.

PREVENCIÓN

Para las personas en estrecho contacto con los pacientes se recomienda la quimioprofilaxis, con objeto de atacar el estado de portador meningocócico y prevenir la transmisión y la enfermedad (tabla 298-2). La aparición de la enfermedad meningocócica en personas en contacto con el paciente en el hogar es unas 100 veces mayor que en la población general. Los casos secundarios suelen producirse entre 1 y 14 días después del caso original. La quimioprofilaxis es útil para controlar brotes localizados, pero no se recomienda para el control de grandes epidemias (v. análisis posterior de las vacunas). La rifampicina, la ceftriaxona, la azitromicina y las quinolonas (no la penicilina) tienen capacidad para erradicar meningococos en la nasofaringe. Actualmente la mayoría de las cepas meningocócicas aisladas son resistentes a las sulfamidas; la resistencia a la rifampicina se desarrolla rápidamente y se ha comunicado resistencia a las quinolonas.

La prevención mediante vacunación es la mejor opción para el control a largo plazo de la enfermedad meningocócica.[16] Las vacunas de polisacáridos capsulares para reducir la enfermedad meningocócica de los serogrupos A, C, Y y W-135 fueron introducidas en los años setenta y ochenta. Estas vacunas eran seguras, eficaces (> 85%) y presentaban episodios adversos locales leves en niños mayores de 2 años y adultos, aunque resultaban menos inmunógenas en niños más pequeños. La inmunidad conferida por las vacunas de polisacáridos se limitaba a 3-5 años de protección, y dosis repetidas de polisacáridos inducían hiporreactividad inmunológica. Además, las vacunas antimeningocócicas de polisacáridos no inducen memoria inmunológica y tienen poco o ningún efecto sobre el estado de portador nasofaríngeo. Aunque fueron ampliamente utilizadas para controlar la enfermedad en poblaciones militares y en epidemias en el así llamado cinturón africano de la meningitis, en este último caso y con frecuencia fueron aplicadas demasiado tarde en el curso del brote. No se registró evidencia de que el uso generalizado de las vacunas de polisacáridos redujera la frecuencia de epidemias en África.

En los últimos 15 años ha supuesto un gran avance el desarrollo y uso, ahora ya generalizado, de vacunas antimeningocócicas de conjugados de polisacárido-proteína, que fueron introducidas inicialmente en el Reino Unido y, más tarde, en otros países europeos, así como en Canadá, Australia, EE. UU. y, más recientemente, en el cinturón de la meningitis de África. Estas vacunas son seguras e inmunógenas en niños pequeños, inducen memoria inmunitaria y aminoran el estado de portador nasofaríngeo de meningococos.[A3] En el Reino Unido, la introducción en el año 2000 de la vacuna antimeningocócica conjugada del serogrupo C para todos los niños y adultos jóvenes redujo en gran medida la tasa de enfermedad del serogrupo C (eficacia de la vacuna del 90% a los 3 años para pacientes de 11 a 18 años). Un importante efecto protector de la vacuna conjugada del serogrupo C es mediado por inmunidad de grupo.[17] Las tasas de estado de portador del serogrupo C y enfermedad en los individuos no vacunados disminuyeron en más de un 50%, debido a la inmunidad de grupo. Las vacunas antimeningocócicas conjugadas de polisacárido-proteína que contienen los serogrupos A, C, Y y W-135 fueron introducidas para adolescentes en EE. UU. en 2005 y posteriormente se extendieron a niños de 2 meses a 10 años con riesgo de enfermedad meningocócica. Además de su uso rutinario en niños mayores y adolescentes (primera dosis a los 11 o 12 años, con dosis de recuerdo a los 16 años), otras poblaciones que se beneficiarían de las nuevas vacunas conjugadas son estudiantes universitarios, soldados, pacientes con carencias de inmunoglobulinas o del complemento (deficiencias heredadas o crónicas, como de C3, properdina, factor D o componentes terminales del complemento), pacientes con asplenia anatómica o funcional, microbiólogos expuestos sistemáticamente a cepas de *N. meningitidis*, adultos con infecciones por el VIH de tipo 1 y personas que viajan o residen en países donde *N. meningitidis* es epidémica. Un ejemplo importante del nuevo enfoque del desarrollo de vacuna antimeningocócica conjugada es el Meningitis Vaccine Program, fruto de la colaboración entre PATH, la Organización Mundial de la Salud y la Global Alliance for Vaccines and Immunization para el desarrollo de una vacuna antimeningocócica conjugada del grupo A destinada a África, que se ha llamado MenAfriVac, con coste inferior a 0,5 dólares la dosis.[18] Debido al ingente impacto sobre la inmunidad de grupo de las vacunas conjugadas del serogrupo C en el Reino Unido, MenAfriVac fue introducida como estrategia de vacunación masiva en la población

booksmedicos.org

TABLA 298-2 QUIMIOPROFILAXIS CONTRA LA INFECCIÓN MENINGOCÓCICA

FÁRMACO	GRUPO DE EDAD	DOSIFICACIÓN	DURACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*	CONSIDERACIONES
Rifampicina	Niños < 1 mes	5 mg/kg cada 12 h	2 días	
	Niños > 1 mes	10 mg/kg cada 12 h (máximo, 600 mg)	2 días	
	Adultos	600 mg cada 12 h	2 días	La rifampicina puede interferir en la eficacia de los anticonceptivos orales, en la prevención de ciertas convulsiones y en la medicación anticoagulante; puede teñir lentes de contacto blandas No recomendada en embarazadas
Ceftriaxona	Niños < 15 años	125 mg	Una sola dosis i.m.	
	Niños > 15 años y adultos	250 mg	Una sola dosis i.m.	Se recomienda la ceftriaxona para la profilaxis en mujeres embarazadas
Ciprofloxacino	Adultos	500 mg	Una sola dosis	No recomendado sistemáticamente para personas < 18 años, pero su uso en lactantes y niños (20 mg/kg) puede estar justificado tras una atenta valoración de riesgos y beneficios No recomendada para mujeres embarazadas o durante la lactancia Se han referido casos de resistencia al ciprofloxacino, y su uso en la profilaxis debe basarse en la sensibilidad local del meningococo al fármaco
Azitromicina		10 mg/kg (máximo, 500 mg)	Una sola dosis	Equivalente a la rifampicina para la erradicación de meningococos de la nasofaringe, aunque los datos son limitados

QUIMIOPROFILAXIS ANTIBIÓTICA PARA PERSONAS EN CONTACTO ESTRECHO O QUE CONVIVEN:

- Personas que viven en la misma casa y aquellas que comparten alojamiento, especialmente niños de corta edad
- Personas en contacto en centros de atención de día, guarderías o que atienden a niños; compañeros frecuentes de juegos de niños de corta edad
- Personas en estrecho contacto social, expuestas a secreciones orales en la semana anterior al inicio de la enfermedad, como por besar o compartir utensilios de la mesa o el cepillo de dientes
- En viajes en avión de más de 8 h de duración, los pasajeros que se sienten al lado de una persona infectada deben recibir profilaxis
- No se recomienda la profilaxis sistemática para los profesionales sanitarios, salvo si han estado expuestos de forma muy cercana a secreciones respiratorias
- Dado que el riesgo de casos secundarios es máximo en los primeros días después de la exposición, debe iniciarse la quimioprofilaxis tan pronto como sea posible, de manera ideal < 24 h después de la identificación del paciente índice
- Si han pasado más de 14 días desde el último contacto con el paciente índice, no es probable que la quimioprofilaxis aporte beneficio
- Los cultivos faríngeos no son de ayuda para determinar la necesidad de quimioprofilaxis y pueden retrasar innecesariamente el uso de una quimioprofilaxis eficaz
- La quimioprofilaxis ha sido recomendada también para pacientes que reciben penicilina o cloranfenicol para su tratamiento, porque el estado de portador faríngeo no puede eliminarse mediante estos antibióticos y el paciente puede permanecer colonizado por la cepa virulenta
- La ceftriaxona está recomendada para mujeres embarazadas
- Puede ser conveniente evitar el ciprofloxacino o la azitromicina en individuos en riesgo de QT largo

Grupos recomendados para la quimioprofilaxis por exposición al paciente en la semana previa al inicio de la enfermedad.
*Administración por vía oral, salvo que se establezca lo contrario.

de 1 a 29 años. La campaña de vacunación MenAfriVac comenzó en Burkina Faso en diciembre de 2010 y se ha extendido a Mali, Chad, Níger, Nigeria, Benín, Ghana, Senegal, Camerún, Sudán y otras regiones del cinturón de la meningitis africano. Se han administrado ya más de 100 millones de dosis. Los resultados iniciales reflejan la práctica eliminación de la enfermedad meningocócica del serogrupo A en los países vacunados en los primeros 2 años de campañas masivas.

El desarrollo de vacunas contra *N. meningitidis* del serogrupo B también ha avanzado. El serogrupo B puede provocar brotes prolongados, de muchos años de duración, como los observados en las dos últimas décadas en la costa oeste noroccidental de EE. UU. (Oregón, partes del estado de Washington), Brasil, Noruega y Nueva Zelanda. La cápsula del serogrupo B tiene una estructura idéntica a las estructuras polisiálicas expresadas en el tejido neural fetal y no induce respuesta de inmunoglobulina G bactericida protectora. Por tanto, las estrategias se han centrado en antígenos no capsulares, tales como proteínas de vesícula de membrana externa (OMV) o antígenos de proteína conservados. La diversidad de las principales estructuras de la membrana externa en los meningococos ha limitado los planteamientos de OMV, aunque dicha estrategia ha dado buenos resultados en el control de epidemias del serogrupo B específicas de una cepa (p. ej., en Nueva Zelanda). Las nuevas vacunas del serogrupo B, basadas en antígenos de proteínas de superficie semiconservados e identificados mediante «vacunología inversa», son las candidatas más avanzadas y se encuentran en proceso de autorización. Entre ellas se encuentran la 4CMenB o Bexosero,[A4] recientemente aprobada en Europa, que contiene tres antígenos de proteína de superficie semiconservados (un miembro de la familia de proteínas de unión al factor H, adhesina A de *Neisseria* [NadA] y antígeno de *Neisseria* de unión a la heparina), y una vacuna antimeningocócica OMV del serogrupo B que contiene PorA y que ya se utilizó para controlar el brote clonal del serogrupo B de Nueva Zelanda. El adyuvante es el alumbre. Una segunda vacuna del serogrupo B que se basa en dos miembros de la familia de proteínas de unión al factor H ha sido recientemente autorizada en EE. UU.[19] La evaluación inicial de la inmunogenicidad y de la seguridad de estas vacunas parece prometedora. Con estas nuevas vacunas, la prevención de la enfermedad del serogrupo B parece estar más cerca.

PRONÓSTICO

En el pasado, la mortalidad por enfermedad meningocócica no tratada llegó ser del 70-90%. A pesar de disponer de antibióticos muy eficaces y de potentes medidas complementarias, la mortalidad de la enfermedad meningocócica invasiva sigue siendo de alrededor del 10%. La falta de identificación temprana de la enfermedad, su rápido desarrollo (especialmente de la meningococemia) y el momento de la administración de antibióticos siguen siendo los retos más importantes. La probabilidad de sobrevivir al shock se halla directamente relacionada con las concentraciones plasmáticas de endotoxina, y la mitad de los pacientes con shock mueren en las primeras 12 h tras su hospitalización.

La morbilidad y las secuelas a largo plazo de la enfermedad meningocócica son importantes.[20] En el 7-10% de los pacientes con meningitis meningocócica se produce deterioro neurológico, con parálisis de los pares craneales sexto, séptimo y octavo y hemiparesia y tetraparesia. En el 2-9% de los casos se produce pérdida neurosensitiva de audición unilateral o bilateral, profunda en el 2% de los afectados, que requiere implante coclear en el 0,4%. Aproximadamente en el 10% de los casos se observa trastorno del neurodesarrollo, con problemas de conducta y psicológicos, dificultades de aprendizaje, déficits de memoria, problemas en la función ejecutiva, disminución del rendimiento académico, espasticidad, convulsiones y signos neurológicos focales. En el 2-3% de los pacientes se registran trastornos visuales, convulsiones y alteraciones motoras, con múltiples discapacidades neurológicas en el 1-2% de los afectados. Entre el 5 y el 20% de los adultos jóvenes que sobrevivieron en la infancia a sepsis meningocócica presentan a largo plazo problemas emocionales y conductuales, deterioro de funciones intelectuales y consecuencias sociales o físicas relacionadas con la enfermedad.

La cicatrización de la piel, secundaria a púrpura necrótica, varía desde cicatrices inapreciables hasta las que requieren injertos. Las extremidades inferiores son las afectadas con mayor frecuencia, seguidas de brazos, pecho y cara. Las amputaciones de dedos o de extremidades son con frecuencia múltiples; se deben a necrosis de piel, músculo y hueso de partes afectadas (v. fig. 298-3D) y, dependiendo de la localización y la extensión, pueden requerir prótesis para mejorar la función y el aspecto. Los trastornos del crecimiento óseo, el sobrecrecimiento del muñón, los encogimientos cicatriciales y las infecciones de hueso y tejidos blandos pueden complicar las amputaciones. Las desigualdades de longitud de las extremidades, que pueden deberse a infarto del cartílago de crecimiento, requieren a menudo una nueva intervención quirúrgica. Después de la insuficiencia renal aguda en el momento de la presentación, la mayoría de las personas recuperan la función renal. Sin embargo, la evidencia de disfunción renal puede persistir durante más de 4 años, tanto en niños como en adultos, siendo el riesgo más alto en quienes requieren diálisis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La enfermedad meningocócica y sus complicaciones, que a menudo sobrevienen rápidamente en individuos por lo demás sanos, generan un importante impacto en la familia, la comunidad, la atención sanitaria y la salud pública. Las repercusiones emocionales en los supervivientes y en los familiares de los pacientes con enfermedad meningocócica en unidades de cuidados intensivos o que sobreviven con complicaciones, así como de aquellos que mueren, son considerables y representan un fenómeno global. En las comunidades, la enfermedad meningocócica genera también en gran medida temor y ansiedad. Con frecuencia se produce trastorno de estrés postraumático, tanto en pacientes como en familiares, a menudo meses después de la enfermedad. En un estudio se detectó trastorno de estrés postraumático en el 15% de los niños, en la mitad de las madres y en el 19% de los padres a los 3 meses. La enfermedad meningocócica y sus complicaciones dan lugar a importantes costes hospitalarios y de asistencia sanitaria a largo plazo. Por otro lado, el retraso en el diagnóstico de sepsis meningocócica y de meningitis y septicemia es causa frecuente de demandas.

Si familiares y profesionales de la asistencia sanitaria son capaces de reconocer la importancia de la existencia de fiebre y dolor de cabeza y de una erupción que no palidece a la presión y buscan tratamiento rápidamente, la morbilidad y la mortalidad pueden disminuir mediante antibioterapia prehospitalaria, traslado rápido a un centro médico y estabilización en cuidados intensivos. La prevención de la enfermedad meningocócica mediante nuevas vacunas y estrategias vacunales sigue siendo el principal objetivo a nivel mundial en este ámbito.

Bibliografía de grado A

A1. Nathan N, Borel T, Djibo A, et al. Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *Lancet*. 2005;366:308-313.

A2. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD004405.

A3. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Centers for Disease Control Prevention (CDC), et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR–2):1-28.

A4. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*. 2014;384:2123-2131.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

299

INFECCIONES POR *NEISSERIA GONORRHOEAE*

MATTHEW R. GOLDEN Y H. HUNTER HANDSFIELD

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Neisseria gonorrhoeae es un microorganismo de transmisión sexual que infecta principalmente los epitelios cilíndricos de las superficies mucosas y provoca uretritis en hombres y endocervicitis y uretritis en mujeres. Otras localizaciones de infección primaria son recto, faringe y conjuntiva, siendo posible también la vulvovaginitis en niñas prepuberales. La complicación más común de la infección gonocócica es la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), potencial causa de infertilidad, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico. Otras complicaciones menos habituales son epididimitis, uretritis posterior, estenosis uretral, absceso en una glándula de Bartholin y perihepatitis. Es posible la bacteriemia, con producción de lesiones cutáneas características, artritis y, ocasionalmente, endocarditis o meningitis. La conjuntivitis neonatal (oftalmía neonatal) fue en el pasado causa frecuente de ceguera. Se cree que las infecciones gonocócicas elevan el riesgo de transmisión de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a partir de personas con infección dual por el VIH y *N. gonorrhoeae*, y que aumentan el riesgo de adquisición del VIH entre personas con gonorrea expuestas al virus.

Organismo patógeno

La cubierta gonocócica es similar en su estructura básica a la de otras bacterias gramnegativas y consta de membrana citoplásmica interna, pared celular de peptidoglucano intermedia y membrana externa. Esta contiene varios componentes superficiales que desempeñan un papel destacado en la interacción del organismo con el huésped y en su patogenicidad. Los *pili*, proyecciones pilosas también llamadas fimbrias, están compuestos por diversas subunidades de proteínas diferentes y por otras adhesinas de la membrana externa (proteínas relacionadas con la opacidad), que facilitan la fijación a las células del huésped y su invasión. En los gonococos, la composición de estas proteínas y lipooligosacáridos superficiales varía con el tiempo, lo que permite que el microorganismo eluda las defensas del huésped. Esta variación de fase ha supuesto un obstáculo para el desarrollo satisfactorio de vacunas.

EPIDEMIOLOGÍA

La gonorrea es la segunda enfermedad infecciosa notificada más frecuentemente en EE. UU., con 334.826 casos comunicados a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en 2012.[1] La incidencia de la gonorrea en EE. UU. en 2012 fue de 107,5 casos por cada 100.000 personas, aunque esta cifra, basada en los casos referidos a los departamentos de salud estadounidenses, es sin duda una estimación a la baja. La incidencia global de la enfermedad en el país se ha mantenido relativamente estable durante más de una década y las tasas actuales son inferiores en más de un 70% a las registradas a mediados de la década de los setenta. La prevalencia de la gonorrea oscila dentro de amplios márgenes, según la población considerada. El National Longitudinal Study of Adolescent Health (Add Health) analizó una muestra representativa de estadounidenses de entre 18 y 26 años en 2001 y 2002, y observó que el 0,43% de ellos estaban infectados, con notables variaciones geográficas y entre grupos de población. Esta estimación de prevalencia es casi idéntica en otro sondeo de base poblacional, la National Health and Nutrition Examination Survey, desarrollada entre 1998 y 2008.[2] En mujeres de entre 15 y 24 años sometidas a pruebas de gonorrea en clínicas de planificación familiar de 48 estados y territorios de EE. UU. en 2011, la mediana de prevalencia de gonorrea fue del 0,7%, con un intervalo de entre el 0 y el 3,5%. En comparación, la prevalencia de la infección por clamidias en el estudio Add Health fue del 4,19%, y en mujeres de 15 a 24 años investigadas en clínicas de planificación familiar estadounidenses, el porcentaje fue del 8,3% (intervalo, 3,8-15,9%).

Como sucede en virtualmente todas las demás infecciones de transmisión sexual (ITS; cap. 285), las tasas de gonorrea varían sensiblemente por edad, localización geográfica, orientación sexual y raza o etnia. En EE. UU., la tasa de infección notificada es máxima en personas de entre 15 y 24 años y la registrada en el sur duplica a la del oeste o el nordeste. No obstante, las disparidades más patentes se observan al comparar las tasas de infección entre grupos raciales y étnicos y entre heterosexuales y hombres que mantienen relaciones homosexuales (HRH).

En EE. UU., las tasas referidas de gonorrea entre afroamericanos son casi 15 veces mayores que las registradas entre blancos no hispanos, en tanto que las correspondientes a indios norteamericanos/nativos de Alaska e hispanos son 4 y 1,9 veces mayores, respectivamente, que las halladas en blancos no hispanos. Las variaciones en la notificación de probables factores responsables de estas diferencias observadas, debidas a la baja posición socioeconómica, se asocian al hecho de recibir asistencia en consultas de salud pública y otros centros, en los que el registro de información es más completo que en el ámbito de la sanidad privada. Sin embargo, las pronunciadas disparidades en las tasas notificadas son también patentes en estudios de base poblacional, que establecen claramente que las diferentes tasas de infección en distintos grupos raciales y étnicos no son solo consecuencia del sesgo de información. Las razones de esta disparidad son ciertamente multifactoriales y no se conocen bien en conjunto. En EE. UU., diferentes grupos raciales varían poco en lo que se refiere al número de parejas sexuales, por lo que este factor no explica las distintas tasas de ITS. Aunque la falta de idoneidad del acceso a la asistencia médica desempeña probablemente un papel significativo en las diferencias raciales relativas a las tasas de ITS, dichas diferencias se registran igualmente en el Reino Unido y los Países Bajos, países con sistemas sanitarios nacionalizados en los que el acceso a la atención sanitaria se supone más uniforme que en EE. UU. La investigación ha puesto de manifiesto la importancia de la promiscuidad (es decir, tener diversas parejas sexuales simultáneamente) y de los patrones de relaciones sexuales múltiples, basados en edad, raza y nivel de actividad sexual, como factores determinantes de riesgo de contraer una ITS. Se cree que tales factores son configurados por condicionantes sociales (p. ej., pobreza, encarcelamiento, desempleo, racismo), que desempeñan un papel fundamental en la definición de la epidemiología de todas las ITS a nivel mundial.

La gonorrea afecta en una proporción notablemente mayoritaria a hombres homosexuales y bisexuales y a otros HRH. En numerosas ciudades de EE. UU., Europa Occidental y Australia se han referido incrementos en la frecuencia y el número de casos de gonorrea en HRH desde mediados de los años noventa. Por ejemplo en el condado de King, en el estado de Washington, la incidencia estimada de casos notificados de gonorrea en HRH fue de más de 2.114 casos por cada 100.000 habitantes, en comparación con los 40 y 41 por cada 100.000 registrados, respectivamente, en hombres y mujeres heterosexuales.

La gonorrea es altamente transmisible. Aunque no se ha definido con precisión, el riesgo de transmisión de hombre a mujer durante un episodio aislado de coito sin protección se sitúa entre el 50 y el 70%, mientras que el de transmisión de mujer

booksmedicos.org

La enfermedad meningocócica y sus complicaciones, que a menudo sobrevienen rápidamente en individuos por lo demás sanos, generan un importante impacto en la familia, la comunidad, la atención sanitaria y la salud pública. Las repercusiones emocionales en los supervivientes y en los familiares de los pacientes con enfermedad meningocócica en unidades de cuidados intensivos o que sobreviven con complicaciones, así como de aquellos que mueren, son considerables y representan un fenómeno global. En las comunidades, la enfermedad meningocócica genera también en gran medida temor y ansiedad. Con frecuencia se produce trastorno de estrés postraumático, tanto en pacientes como en familiares, a menudo meses después de la enfermedad. En un estudio se detectó trastorno de estrés postraumático en el 15% de los niños, en la mitad de las madres y en el 19% de los padres a los 3 meses. La enfermedad meningocócica y sus complicaciones dan lugar a importantes costes hospitalarios y de asistencia sanitaria a largo plazo. Por otro lado, el retraso en el diagnóstico de sepsis meningocócica y de meningitis y septicemia es causa frecuente de demandas.

Si familiares y profesionales de la asistencia sanitaria son capaces de reconocer la importancia de la existencia de fiebre y dolor de cabeza y de una erupción que no palidece a la presión y buscan tratamiento rápidamente, la morbilidad y la mortalidad pueden disminuir mediante antibioterapia prehospitalaria, traslado rápido a un centro médico y estabilización en cuidados intensivos. La prevención de la enfermedad meningocócica mediante nuevas vacunas y estrategias vacunales sigue siendo el principal objetivo a nivel mundial en este ámbito.

Bibliografía de grado A

A1. Nathan N, Borel T, Djibo A, et al. Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *Lancet*. 2005;366:308-313.

A2. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD004405.

A3. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Centers for Disease Control Prevention (CDC), et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR–2):1-28.

A4. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*. 2014;384:2123-2131.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

299

INFECCIONES POR *NEISSERIA GONORRHOEAE*

MATTHEW R. GOLDEN Y H. HUNTER HANDSFIELD

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Neisseria gonorrhoeae es un microorganismo de transmisión sexual que infecta principalmente los epitelios cilíndricos de las superficies mucosas y provoca uretritis en hombres y endocervicitis y uretritis en mujeres. Otras localizaciones de infección primaria son recto, faringe y conjuntiva, siendo posible también la vulvovaginitis en niñas prepuberales. La complicación más común de la infección gonocócica es la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), potencial causa de infertilidad, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico. Otras complicaciones menos habituales son epididimitis, uretritis posterior, estenosis uretral, absceso en una glándula de Bartholin y perihepatitis. Es posible la bacteriemia, con producción de lesiones cutáneas características, artritis y, ocasionalmente, endocarditis o meningitis. La conjuntivitis neonatal (oftalmía neonatal) fue en el pasado causa frecuente de ceguera. Se cree que las infecciones gonocócicas elevan el riesgo de transmisión de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a partir de personas con infección dual por el VIH y *N. gonorrhoeae*, y que aumentan el riesgo de adquisición del VIH entre personas con gonorrea expuestas al virus.

Organismo patógeno

La cubierta gonocócica es similar en su estructura básica a la de otras bacterias gramnegativas y consta de membrana citoplásmica interna, pared celular de peptidoglucano intermedia y membrana externa. Esta contiene varios componentes superficiales que desempeñan un papel destacado en la interacción del organismo con el huésped y en su patogenicidad. Los *pili*, proyecciones pilosas también llamadas fimbrias, están compuestos por diversas subunidades de proteínas diferentes y por otras adhesinas de la membrana externa (proteínas relacionadas con la opacidad), que facilitan la fijación a las células del huésped y su invasión. En los gonococos, la composición de estas proteínas y lipooligosacáridos superficiales varía con el tiempo, lo que permite que el microorganismo eluda las defensas del huésped. Esta variación de fase ha supuesto un obstáculo para el desarrollo satisfactorio de vacunas.

EPIDEMIOLOGÍA

La gonorrea es la segunda enfermedad infecciosa notificada más frecuentemente en EE. UU., con 334.826 casos comunicados a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en 2012.[1] La incidencia de la gonorrea en EE. UU. en 2012 fue de 107,5 casos por cada 100.000 personas, aunque esta cifra, basada en los casos referidos a los departamentos de salud estadounidenses, es sin duda una estimación a la baja. La incidencia global de la enfermedad en el país se ha mantenido relativamente estable durante más de una década y las tasas actuales son inferiores en más de un 70% a las registradas a mediados de la década de los setenta. La prevalencia de la gonorrea oscila dentro de amplios márgenes, según la población considerada. El National Longitudinal Study of Adolescent Health (Add Health) analizó una muestra representativa de estadounidenses de entre 18 y 26 años en 2001 y 2002, y observó que el 0,43% de ellos estaban infectados, con notables variaciones geográficas y entre grupos de población. Esta estimación de prevalencia es casi idéntica en otro sondeo de base poblacional, la National Health and Nutrition Examination Survey, desarrollada entre 1998 y 2008.[2] En mujeres de entre 15 y 24 años sometidas a pruebas de gonorrea en clínicas de planificación familiar de 48 estados y territorios de EE. UU. en 2011, la mediana de prevalencia de gonorrea fue del 0,7%, con un intervalo de entre el 0 y el 3,5%. En comparación, la prevalencia de la infección por clamidias en el estudio Add Health fue del 4,19%, y en mujeres de 15 a 24 años investigadas en clínicas de planificación familiar estadounidenses, el porcentaje fue del 8,3% (intervalo, 3,8-15,9%).

Como sucede en virtualmente todas las demás infecciones de transmisión sexual (ITS; cap. 285), las tasas de gonorrea varían sensiblemente por edad, localización geográfica, orientación sexual y raza o etnia. En EE. UU., la tasa de infección notificada es máxima en personas de entre 15 y 24 años y la registrada en el sur duplica a la del oeste o el nordeste. No obstante, las disparidades más patentes se observan al comparar las tasas de infección entre grupos raciales y étnicos y entre heterosexuales y hombres que mantienen relaciones homosexuales (HRH).

En EE. UU., las tasas referidas de gonorrea entre afroamericanos son casi 15 veces mayores que las registradas entre blancos no hispanos, en tanto que las correspondientes a indios norteamericanos/nativos de Alaska e hispanos son 4 y 1,9 veces mayores, respectivamente, que las halladas en blancos no hispanos. Las variaciones en la notificación de probables factores responsables de estas diferencias observadas, debidas a la baja posición socioeconómica, se asocian al hecho de recibir asistencia en consultas de salud pública y otros centros, en los que el registro de información es más completo que en el ámbito de la sanidad privada. Sin embargo, las pronunciadas disparidades en las tasas notificadas son también patentes en estudios de base poblacional, que establecen claramente que las diferentes tasas de infección en distintos grupos raciales y étnicos no son solo consecuencia del sesgo de información. Las razones de esta disparidad son ciertamente multifactoriales y no se conocen bien en conjunto. En EE. UU., diferentes grupos raciales varían poco en lo que se refiere al número de parejas sexuales, por lo que este factor no explica las distintas tasas de ITS. Aunque la falta de idoneidad del acceso a la asistencia médica desempeña probablemente un papel significativo en las diferencias raciales relativas a las tasas de ITS, dichas diferencias se registran igualmente en el Reino Unido y los Países Bajos, países con sistemas sanitarios nacionalizados en los que el acceso a la atención sanitaria se supone más uniforme que en EE. UU. La investigación ha puesto de manifiesto la importancia de la promiscuidad (es decir, tener diversas parejas sexuales simultáneamente) y de los patrones de relaciones sexuales múltiples, basados en edad, raza y nivel de actividad sexual, como factores determinantes de riesgo de contraer una ITS. Se cree que tales factores son configurados por condicionantes sociales (p. ej., pobreza, encarcelamiento, desempleo, racismo), que desempeñan un papel fundamental en la definición de la epidemiología de todas las ITS a nivel mundial.

La gonorrea afecta en una proporción notablemente mayoritaria a hombres homosexuales y bisexuales y a otros HRH. En numerosas ciudades de EE. UU., Europa Occidental y Australia se han referido incrementos en la frecuencia y el número de casos de gonorrea en HRH desde mediados de los años noventa. Por ejemplo en el condado de King, en el estado de Washington, la incidencia estimada de casos notificados de gonorrea en HRH fue de más de 2.114 casos por cada 100.000 habitantes, en comparación con los 40 y 41 por cada 100.000 registrados, respectivamente, en hombres y mujeres heterosexuales.

La gonorrea es altamente transmisible. Aunque no se ha definido con precisión, el riesgo de transmisión de hombre a mujer durante un episodio aislado de coito sin protección se sitúa entre el 50 y el 70%, mientras que el de transmisión de mujer

booksmedicos.org

a hombre es del 20%. Los riesgos asociados a sexo anal, felación o cunnilingus no se conocen bien, aunque el coito anal es probablemente un medio de transmisión relativamente eficaz y la recepción de una felación es con toda probabilidad una importante fuente de infección gonocócica, al menos en ciertas poblaciones (p. ej., HRH). Los gonococos mueren rápidamente en ambiente seco y, con excepción de ocasionales contagios en personal de laboratorio que trabaja con el microorganismo, la transmisión no sexual no sucede en adultos. La transmisión perinatal, causante de oftalmitis o infección faríngea, es actualmente infrecuente.

BIOPATOLOGÍA

Tras su fijación a las células epiteliales del huésped, los gonococos son endocitosados a su interior en un proceso que se considera facilitado por la Por (o proteína 1). A continuación se replican en las células y son liberados al espacio subepitelial.

Las infecciones uretrales típicas producen inflamación manifiesta, probablemente como consecuencia de la liberación de fragmentos de lipooligosacáridos y peptidoglucanos tóxicos, así como de la de factores quimiotácticos que atraen a leucocitos neutrófilos. Las razones por las que ciertas cepas de gonococos producen de manera selectiva infección genital asintomática no se conocen bien, aunque esta tendencia puede relacionarse con diferencias en la capacidad del microorganismo de unirse a proteínas reguladoras del complemento que aminoran la producción de péptidos quimiotácticos. En particular, las cepas gonocócicas que expresan PorB1A parecen unirse al factor H y a proteínas fijadoras de complemento y son más propensas a provocar infecciones gonocócicas diseminadas.

Aunque los gonococos no son muy mutables, muchos poseen plásmidos conjugados y, en consecuencia, transfieren eficazmente otros plásmidos no transferibles, como los que confieren resistencia frente a penicilina y tetraciclina. Los gonococos también transfieren con eficacia el ADN desnudo (transformación). Estas características son importantes para su capacidad de desarrollar resistencia a antimicrobianos. Por ejemplo, evidencias recientes indican que los gonococos con sensibilidad a las cefalosporinas orales reducida poseen mutaciones de resistencia genética adquiridas de especies comensales de *Neisseria* habituales en la orofaringe.[3,4]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones gonocócicas inducen diversos síndromes clínicos específicos, cada uno con manifestaciones, diagnóstico diferencial y evaluación recomendada propios. Las principales manifestaciones clínicas de la infección gonocócica se analizan por separado más adelante. La oftalmía gonocócica, complicación actualmente infrecuente, se produce por contacto directo o autoinoculación en personas con gonorrea anogenital y se manifiesta con conjuntivitis purulenta aguda, causante de úlcera corneal si no se trata con prontitud.

DIAGNÓSTICO

Microscopia

La microscopia de un frotis con tinción de Gram es positiva cuando se observa que neutrófilos polimorfonucleares contienen diplococos gramnegativos intracelulares de morfología característica (fig. 299-1). Los frotis uretrales teñidos con Gram son sensibles en un 90-98% para el diagnóstico de la uretritis gonocócica sintomática en hombres, y su especificidad es superior al 95%. No obstante, la tinción de Gram solo es sensible en un 50% para la infección cervical o rectal y para la gonorrea uretral asintomática. Aunque a menudo se considera que la especificidad de la tinción de Gram es alta para estas infecciones, su rendimiento real varía según la capacidad y la experiencia del operador, y los frotis rectales y cervicales son poco fiables en ciertos contextos clínicos. Para la infección gonocócica faríngea los frotis son insensibles e inespecíficos, por lo que no se recomiendan.

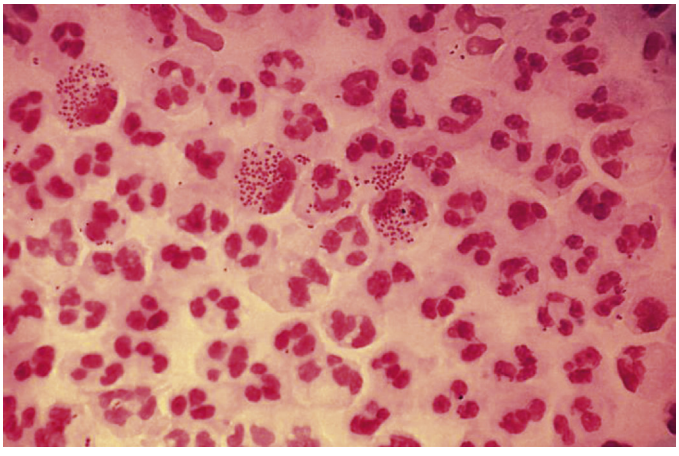

FIGURA 299-1. Tinción de Gram en un caso de uretritis gonocócica aguda. En la imagen se aprecia la distribución no aleatoria de los gonococos entre los neutrófilos polimorfonucleares. Obsérvese que en el campo de visión hay bacterias intra- y extracelulares.

Cultivo

El aislamiento de *N. gonorrhoeae* en cultivo, en general mediante medios selectivos con antibióticos, es históricamente el fundamento del diagnóstico de la gonorrea. A pesar de la proliferación de métodos diagnósticos moleculares, el cultivo continúa desempeñando funciones importantes en la vigilancia del desarrollo de resistencia microbiana y en determinados entornos clínicos. Lo más idóneo es inocular los medios de cultivo directamente y disponerlos de inmediato en atmósfera húmeda con dióxido de carbono aumentado, por ejemplo, en un tarro de extinción (método de la vela). Sin embargo, los sistemas de transporte estándar (p. ej., Culturette) son aceptables si las muestras se mantienen húmedas, no se refrigeran y se procesan en un plazo de 6 h. En el análisis de muestras con baja probabilidad de colonización por flora competitiva (p. ej., de líquido sinovial) se utiliza agar chocolate no selectivo.

Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

En EE. UU., en la mayoría de los contextos actuales, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) han reemplazado al cultivo como métodos analíticos predominantes en el diagnóstico de la gonorrea.[5] Las PAAN aprobadas por la Food and Drug Administration son la reacción en cadena de la polimerasa, la amplificación mediada por transcripción (TMA, del inglés *transcription-mediated amplification*) y el desplazamiento de cadenas de ADN (SDA, del inglés *DNA strand displacement*). Entre las ventajas de las PAAN se cuentan ligero incremento de la sensibilidad en relación con el cultivo, capacidad de analizar muestras de orina y muestras vaginales autoobtenidas y comercialización de la mayoría de ellas como análisis combinados que permiten la identificación simultánea de *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. Entre las desventajas de las PAAN cabe citar su incapacidad para realizar antibiogramas y un valor predictivo positivo escaso o indefinido en algunas de ellas cuando se aplican a poblaciones de baja prevalencia. Dado que la prevalencia de *N. gonorrhoeae* en clínicas de planificación familiar de diversas áreas de EE. UU. y de otros países es en la actualidad bastante inferior al 1%, el riesgo de falsos positivos es elevado y la consecución de resultados fiables depende de la utilización de análisis de la máxima especificidad. La evidencia existente indica que la TMA presenta un valor predictivo positivo elevado, incluso en entornos de muy baja prevalencia. El valor predictivo positivo del SDA y de la reacción en cadena de la polimerasa de Roche de última generación no se ha definido con precisión.

Aunque las PAAN han sido aprobadas por la Food and Drug Administration solo para análisis de muestras genitales y orina, son crecientes las evidencias que indican que al menos algunas de ellas (p. ej., TMA, SDA) son sustancialmente más sensibles que el cultivo para detectar *N. gonorrhoeae* en muestras faríngeas y rectales, y que son lo suficientemente específicas para proceder al cribado de la gonorrea rectal y faríngea en poblaciones de alto riesgo. Dadas la cada vez menor disponibilidad de cultivos gonocócicos, su baja sensibilidad en muestras no genitales y la alta prevalencia de infecciones rectales y faríngeas asintomáticas en ciertas poblaciones (particularmente en HRH), los médicos que atienden a pacientes con alto riesgo de infección gonocócica han de estar familiarizados con el uso de las PAAN. Estudios recientes indican que las muestras rectales y faríngeas autoobtenidas proporcionan resultados exactos y son aceptables para HRH.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Gonorrea genitourinaria en hombres

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La uretritis gonocócica en hombres suele caracterizarse por secreción uretral purulenta y disuria. El período de incubación usual es de 2 a 6 días. Una reducida minoría de hombres que contraen infección uretral (generalmente estimada entre el 1 y el 10% según las cepas específicas de *N. gonorrhoeae*) permanecen asintomáticos.

La exploración física revela habitualmente exudado uretral purulento (fig. 299-2), en general aparente, aunque en ocasiones es necesario comprimir la uretra para que aparezca. A veces hay eritema en el meato. La uretritis no gonocócica (cap. 285) se caracteriza por secreción menos copiosa y purulenta.

El diagnóstico de uretritis gonocócica suele sospecharse por criterios clínicos, se confirma de manera preliminar mediante frotis teñido con Gram en el que se observen leucocitos con diplococos gramnegativos intracelulares (v. fig. 299-1) y se establece definitivamente cuando se identifica *N. gonorrhoeae* en cultivo o PAAN. A pesar de las diferencias clínicas entre uretritis gonocócica y no gonocócica, se registra un sustancial solapamiento, por lo que el diagnóstico microbiológico debe precisarse de rutina, aun en los casos clínicamente más evidentes.

PRONÓSTICO

Con tratamiento temprano, la gonorrea uretral rara vez genera morbilidad a largo plazo significativa. La epididimitis aguda complica la uretritis gonocócica en menos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 299-2. Paciente con secreción peniana purulenta por gonorrea y lesión piodérmica peniana. La piodermia implica la formación de una lesión cutánea purulenta, localizada, en este caso, en el glande.

del 1% de los casos. Los pacientes con epididimitis suelen presentar dolor e inflamación testicular unilateral, a veces con fiebre. La uretritis posterior y la prostatitis, manifestadas habitualmente con dolor pélvico o perineal y retención urinaria, fueron comunes en el pasado, aunque ahora son infrecuentes. Lo mismo sucede con la estenosis uretral, muy ocasional en la actualidad. La gonorrea se asocia a alto riesgo de infección por el VIH, directamente y también como factor de riesgo epidemiológico. El diagnóstico de gonorrea debe alertar a los médicos para que procedan al pertinente asesoramiento sobre riesgos sexuales, a la realización de la prueba de infección por el VIH y a la advertencia a los pacientes de que se efectúen frecuentes pruebas de seguimiento de infección por el VIH y otras ITS.

Gonorrea de vías genitales inferiores en mujeres

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

La principal localización de infección en mujeres es el canal endocervical. La proporción de mujeres infectadas que desarrollan síntomas no se conoce con precisión, aunque probablemente más del 50% de las nuevas infecciones son sintomáticas. En cualquier caso, las infecciones asintomáticas no son diagnosticadas y se acumulan en las poblaciones, mientras que muchas o la mayoría de las que padecen infección sintomática acuden a consulta para ser diagnosticadas y tratadas. Así pues, las infecciones más prevalentes en mujeres son asintomáticas o se relacionan con síntomas leves, no percibidos como anómalos o importantes. La gonorrea a veces se asocia a secreción vaginal anómala, si bien otras infecciones genitales inferiores, tales como vaginosis bacteriana y vaginitis por *Trichomonas* o candidiásica, son causas mucho más frecuentes de este síntoma. La gonorrea del aparato genital inferior en mujeres puede correlacionarse con hemorragia vaginal anómala, que suele manifestarse con metrorragia, pérdidas intermenstruales escasas o manchado poscoital. A veces *N. gonorrhoeae* produce disuria y puede aislarse de la uretra en hasta el 80% de las mujeres con gonorrea. No obstante, la uretra rara vez es la única localización infectada, excepto en mujeres sometidas a histerectomía. En una minoría de casos, en la exploración física se detectan secreción cervical purulenta o mucopurulenta, edema cervical o hemorragia cervical fácilmente inducible y signos de cervicitis mucopurulenta. En infecciones no complicadas, en ocasiones se extrae exudado purulento al comprimir el conducto de una de las glándulas de Bartholin, cerca del orificio vaginal en sentido lateral, o de las glándulas de Skene, adyacentes al meato uretral.

El diagnóstico microbiológico se basa en la identificación de *N. gonorrhoeae* en las secreciones cervicales por PAAN o cultivo. Los frotis teñidos con Gram son insensibles y rara vez se utilizan.

La complicación importante más común de la gonorrea del aparato genital inferior en mujeres es la EIP (v. más adelante). Otra, más infrecuente, es el absceso en una glándula de Bartholin, manifestada como masa sensible a la palpación en el orificio vaginal, posiblemente asociada a sobreinfección por bacterias facultativas y anaerobias.

Enfermedad inflamatoria pélvica

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EIP es una infección del aparato genital inferior femenino que afecta a útero (endometritis), trompas de Falopio (salpingitis) u ovarios (ovaritis), así como a las estructuras pélvicas adyacentes.[6] Se estima que entre el 10 y el 40% de las mujeres con infecciones gonocócicas endocervicales desarrollan EIP, y la gonorrea se considera causante de entre el 5 y el 30% de los casos diagnosticados de EIP en EE. UU. Sin embargo, la proporción varía en la población según las tasas globales de gonorrea y otras causas de EIP, como la infección por clamidias.

El dolor abdominal inferior es el síntoma dominante en la EIP. Es de intensidad variable, a menudo leve, suele ser bilateral y anterior en días o semanas a la presentación clínica, y puede agravarse en el coito. Con frecuencia los síntomas coinciden con el inicio o el final de la menstruación. Alrededor de un tercio de las mujeres registran hemorragia vaginal anómala. Se producen fiebre, escalofríos, anorexia, secreción vaginal, uretritis y proctitis, aunque no son sensibles ni específicos para identificar la EIP. En lo que respecta a la gravedad de los síntomas y signos de la EIP asociada a *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o a ninguno de estos organismos, las diferencias son escasas, cuando no nulas.

En la exploración física son característicos el dolor a la palpación abdominal difuso, mayor en los cuadrantes inferiores, y el dolor a la palpación de órganos pélvicos en la exploración bimanual, con o sin manipulación del cuello uterino. La mayor parte de las mujeres presentan signos de cervicitis o vaginosis bacteriana. La fiebre está presente en una minoría de los casos. Los signos abdominales o anexiales son ocasionalmente unilaterales, y este hallazgo puede hacer que el cuadro se confunda con apendicitis (cap. 142), embarazo ectópico y otros trastornos. A veces hay dolor abdominal a la palpación del cuadrante superior derecho por perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), que remeda una colecistitis aguda o una hepatitis viral. En ocasiones la perihepatitis sobreviene en ausencia de otros hallazgos abdominales o pélvicos típicos de la EIP, especialmente si es causada por *C. trachomatis*. La EIP grave puede ir acompañada de signos de peritonitis generalizada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de EIP es impreciso. Los estudios publicados, que han empleado criterios en cierta medida variables en poblaciones con diferentes prevalencias del síndrome, han notificado un valor predictivo positivo del 65 al 90%, en comparación con el patrón de referencia de la EIP definida por laparoscopia. Aunque inespecífica, en un estudio, la presencia de neutrófilos en una preparación en fresco con solución salina de secreciones vaginales registró una sensibilidad del 91% para la endometritis. La ausencia de leucocitos en una preparación en fresco de dichas secreciones, particularmente con ausencia también de cervicitis mucopurulenta, ha de plantear la consideración de diagnósticos alternativos. El diagnóstico diferencial de la EIP comprende embarazo ectópico, apendicitis, rotura, hemorragia o torsión de un quiste ovárico, endometriosis, infección urinaria o pielonefritis, cálculos renales o ureterales, enfermedad intestinal inflamatoria y, ocasionalmente, hepatitis viral o colecistitis.

Dados la potencial gravedad de la infección y la relativa sencillez, el bajo coste y la escasa toxicidad del tratamiento, los criterios diagnósticos clínicos han de primar la sensibilidad sobre la especificidad. En consecuencia, los médicos deben mantener un bajo umbral en cuanto al diagnóstico de sospecha y el tratamiento empírico de la EIP. Se recomienda que todas las mujeres sexualmente activas con dolor pélvico o abdominal inferior y dolor a la palpación uterino, anexial o con movimiento cervical sean tratadas de una posible EIP cuando no hay otras causas inmediatamente aparentes de los síntomas y signos. Por su parte, la U. S. Preventive Services Task Force recomienda cribado de las mujeres jóvenes sexualmente activas mediante PAAN.[7] Factores como fiebre, velocidad de sedimentación globular o concentración de proteína C reactiva elevadas y vaginosis bacteriana o cervicitis mucopurulenta concurrentes avalan asimismo el diagnóstico clínico, aunque a menudo están ausentes. El diagnóstico definitivo requiere evidencia histológica de endometritis en la biopsia endometrial, ecografía transvaginal u otra prueba de imagen que muestre trompas de Falopio engrosadas o llenas de líquido o laparoscopia que detecte exudado tubárico purulento o eritema o edema de las trompas.

PRONÓSTICO

La cicatrización de las trompas de Falopio secundaria a EIP a menudo induce infertilidad por factor tubárico (IFT), embarazo ectópico y dolor pélvico crónico. Las infecciones previas gonocócicas o por clamidias se cuentan entre los antecedentes más comunes de tales complicaciones. Cada episodio de EIP debida a *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* o a ninguno de estos dos microorganismos eleva significativamente el riesgo de salpingitis recurrente.

La evolución natural de la EIP clínicamente aparente está bien definida. En el que probablemente es el mejor estudio al respecto, la IFT se registró en el 8% de las mujeres tras un único episodio de EIP demostrado laparoscópicamente, en el 20% tras dos episodios y en el 40% tras tres episodios o más. El primer embarazo tras un episodio de EIP fue ectópico en casi el 8% de las mujeres y, como en el caso de la IFT, el riesgo de embarazo ectópico aumentó con cada episodio sucesivo del síndrome. El dolor pélvico crónico, en ocasiones incapacitante por su intensidad, está presente en casi el 20% de las mujeres tras uno o más episodios de EIP. Es importante reseñar que estos resultados se estudiaron mejor en mujeres con EIP clínicamente aparente y que los estudios pertinentes se abordaron en un momento en el que el reconocimiento clínico y el tratamiento probablemente se habían retrasado. Muchas mujeres padecen EIP clínicamente leve o silente. El riesgo de secuelas asociadas a EIP silente no está

booksmedicos.org

bien definido, pero la EIP de mayor gravedad clínica se asocia a mayor riesgo de secuelas. La mayoría de las mujeres con IFT niegan tener antecedentes de EIP, por lo que parece probable que la EIP silente, particularmente la asociada a *C. trachomatis,* sea responsable de la mayoría de los casos de secuelas reproductivas relacionadas con ITS. Por ejemplo, la seropositividad para *C. trachomatis* guarda estrecha correlación con la IFT, con independencia de los antecedentes clínicos e históricos de EIP.

Infección rectal

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección gonocócica del recto es frecuente en mujeres y HRH. En mujeres, la infección se contrae por contaminación perineal con secreciones cervicovaginales o por coito anal, siendo esta última la única vía de transmisión en HRH. De las mujeres con gonorrea cervical y de los HRH con gonorrea en cualquier localización anatómica, alrededor del 40% padecen infección rectal. Más del 80% de las infecciones rectales son subclínicas, aunque la proctitis sintomática a veces se manifiesta con combinaciones variables de prurito anal, secreción mucopurulenta (a menudo referida por el paciente como heces recubiertas de moco), dolor, tenesmo y hemorragia. La proctitis sintomática parece ser más frecuente en HRH que en mujeres con gonorrea rectal, lo que indica que el tamaño del inóculo infectante o del traumatismo por coito anal puede influir en las manifestaciones clínicas. Entre HRH, la gonorrea es un importante indicador de riesgo epidemiológico de adquisición del VIH y puede ser un factor de riesgo directo, ya que la inflamación anorrectal aumenta la sensibilidad a la infección por el VIH.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de gonorrea rectal depende de la identificación de *N. gonorrhoeae,* generalmente mediante PAAN. El frotis teñido con Gram es insensible e inespecífico. El diagnóstico diferencial de la proctitis sintomática comprende otras ITS tradicionales (herpes, sífilis e infección por clamidias, incluyendo linfogranuloma venéreo; cap. 318), así como colitis ulcerosa, colitis de Crohn, fisura anal, laceraciones rectales y proctocolitis por *Shigella, Campylobacter, Yersinia enterocolitica* y otros patógenos intestinales. Recientes estudios que han utilizado PAAN en pacientes con ITS indican que aproximadamente el 5% de los HRH y el 1% de las mujeres analizados presentan infecciones rectales sin infecciones concomitantes del aparato genital. Menos del 20% de las mujeres con gonorrea registran infecciones extragenitales, presentes en cambio en más de la mitad de los HRH afectados por la enfermedad, lo que resalta la importancia del cribado de rutina de gonorrea rectal en la población de HRH, pero no en la de mujeres.

Infección faríngea

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección gonocócica faríngea es consecuencia de la exposición orogenital. Se contrae más habitualmente en la felación que en el cunnilingus y se halla típicamente en el 3-7% de los hombres heterosexuales, en el 10-30% de las mujeres y en el 10-30% de los HRH con gonorrea genital. La infección asintomática es la pauta, aunque unos pocos casos presentan faringitis exudativa y adenopatía cervical. La infección faríngea aislada es común en HRH y también en al menos ciertas poblaciones de heterosexuales. Las complicaciones son infrecuentes y la mayoría de las infecciones acaban por remitir espontáneamente o en respuesta al tratamiento de la infección genital o rectal. Aunque la escasa morbilidad asociada a las infecciones faríngeas probablemente no justifica la realización de pruebas sistemáticas de su detección, la orofaringe puede ser un importante reservorio de infección en determinadas poblaciones, como los HRH. La orofaringe es, asimismo, la localización del intercambio genético entre *N. gonorrhoeae* y otras especies neiséricas comensales. Por otro lado, se considera que las infecciones faríngeas desempeñan un papel decisivo en la potenciación del desarrollo de gonococos con resistencia microbiana. El fracaso en la identificación y erradicación de las infecciones faríngeas probablemente ayuda a mantener los elevados niveles de transmisión gonocócica y favorece la diseminación de gonococos resistentes a los antibióticos. En consecuencia, las actuales directrices indican que los HRH expuestos a riesgo de ITS deben someterse periódicamente a pruebas de detección de gonorrea faríngea.

Gonorrea en niños

En lactantes nacidos de madres afectadas de gonorrea se desarrolla conjuntivitis gonocócica, generando un trastorno conocido como oftalmía neonatal. Antigua causa frecuente de ceguera, la oftalmía gonocócica es actualmente inhabitual en los países industrializados, tanto por la mejora del control de la gonorrea como por el uso sistemático de profilaxis ocular neonatal, con antibióticos tópicos o con nitrato de plata al 1%. Los recién nacidos también pueden contraer una infección faríngea o rectal y, en ocasiones aisladas, neumonía o sepsis gonocócica. Más allá del período neonatal, la vaginitis purulenta es la manifestación más frecuente de la gonorrea o la infección por clamidias en niñas, mientras que la infección rectal o faríngea lo es en niños prepuberales. La mayoría de los casos se contraen por abusos sexuales, aunque ocasionalmente se producen por fómites o exposición personal no sexual en condiciones de hacinamiento, especialmente en climas tropicales.

Infección gonocócica diseminada

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección gonocócica diseminada (IGD) suele manifestarse a través de diversas combinaciones de tenosinovitis poliarticular, dermatitis secundaria a embolización séptica focal y artritis séptica. Estudios efectuados en los años sesenta y setenta estimaban que la IGD afectaba al 1-3% de los adultos con gonorrea; sin embargo, el riesgo depende de las características de las cepas de *N. gonorrhoeae* circulantes en la población. En la actualidad es probable que la IGD se registre en bastante menos del 1% de las infecciones gonocócicas en la mayoría de las áreas geográficas. Las mujeres pueden ser algo más sensibles que los hombres a la IGD, siendo común en ellas su inicio en coincidencia con la menstruación. La gravedad es variable, desde una afectación leve con ligeras molestias articulares, escasas lesiones cutáneas y fiebre escasa o nula hasta una patología fulminante, con poliartritis manifiesta, múltiples lesiones cutáneas, fiebre alta y postración. La mayoría de las personas con IGD no presentan síntomas de gonorrea genital, probablemente porque ciertas cepas de *N. gonorrhoeae* propensas a la diseminación también se asocian a infecciones mucosas subclínicas. La ausencia de síntomas y signos clínicos de infección mucosa en estas cepas se debe tal vez a su capacidad de unirse a las moléculas reguladoras a la baja del complemento, lo que reduce la respuesta inflamatoria local.

La presentación de la IGD puede diferenciarse en sendos síndromes de tenosinovitis-dermatitis y artritis monoarticular u oligoarticular, a veces solapados. Se cree que la tenosinovitis-dermatitis predomina en la fase inicial de la diseminación, y aproximadamente el 70% de los casos de IGD registrados en estudios publicados presentan este síndrome. Los pacientes afectados suelen padecer poliartralgias migratorias sin artritis purulenta. A menudo sobreviene inflamación de los tendones que afecta a muñecas, dedos de las manos, tobillos o dedos de los pies. Las lesiones cutáneas suelen ser indoloras, escasas en número (de 5 a 30) y localizadas predominantemente en las extremidades y son pustulosas o vesiculopustulosas (fig. 299-3), aunque en ocasiones infrecuentes aparecen petequias, máculas hemorrágicas, pápulas, ampollas y nódulos (v. fig. 441-5). La afectación de la cabeza y el tronco es inhabitual, lo que permite diferenciar la IGD de la artritis reactiva (cap. 265). El síndrome de tenosinovitis-dermatitis con frecuencia remite espontáneamente, o bien evoluciona durante varios días hasta derivar en artritis séptica manifiesta, con líquido sinovial purulento, que solo suele afectar a una o dos articulaciones. Entre el 25 y el 50% de los afectados por IGD presentan inicialmente artritis monoarticular o poliarticular, a menudo sin evolución secuencial aparente a partir de síndrome de artritis-dermatitis. Es característico que esta forma de IGD afecte a rodilla, tobillo, codo o muñeca, aunque cualquier articulación puede verse implicada.

DIAGNÓSTICO

Los jóvenes sexualmente activos con artritis, tenosinovitis o lesiones cutáneas papulopustulosas deben someterse a pruebas de detección de *N. gonorrhoeae* en todas las localizaciones anatómicas potencialmente expuestas. El diagnóstico de IGD es seguro cuando se identifican gonococos por cultivo o PAAN en sangre, una lesión cutánea o líquido sinovial, aunque a menudo puede establecerse de modo provisional cuando la gonorrea genital, rectal o faríngea se presenta en un paciente con síndrome clínico compatible que responde prontamente a los antibióticos.

Los cultivos de sangre, líquido sinovial y vías mucosas son positivos en el 4-35, el 10-34 y el 80% de los pacientes, respectivamente. No obstante, el rendimiento de los cultivos varía según la presentación clínica. La comparación entre las PAAN y los cultivos de sangre, líquido sinovial o lesiones cutáneas no ha sido abordada en pacientes con IGD. Los afectados por tenosinovitis-dermatitis presentan bacteriemia con mayor frecuencia, mientras que los que padecen artritis gonocócica séptica rara vez son bacteriémicos, y casi el 50% tienen cultivos de líquido sinovial positivos. Es razonable, pues, que el rendimiento sea superior con PAAN. Dado que la bacteriemia es intermitente, los médicos deben obtener más de una serie de hemocultivos, a fin de optimizar la probabilidad de aislar el microorganismo. Análogamente, las muestras para PAAN o cultivo deben obtenerse de todas las localizaciones anatómicas potencialmente expuestas (aparato genital, faringe, recto). Los cultivos de lesiones cutáneas suelen ser negativos, a pesar de la presencia de gonococos constatable mediante anticuerpos fluorescentes, mientras que los resultados de las PAAN pueden ser positivos con hemocultivos y cultivos de mucosas negativos. El recuento de leucocitos en sangre periférica oscila generalmente entre 20.000 y 60.000/mm^3, con valores superiores en personas con artritis clínicamente aparentes que en afectados por tenosinovitis-dermatitis. Las pruebas de función hepática a menudo muestran elevación de las concentraciones de aminotransferasas, indicativas de hepatitis leve.

El diagnóstico diferencial de IGD comprende artritis reactiva (cap. 265), meningococemia (cap. 298), otros tipos de artritis séptica (cap. 272), artritis reumatoide (cap. 264), lupus eritematoso sistémico (cap. 266), infección por el VIH aguda (cap. 385), sífilis (cap. 319) y otras enfermedades reumatológicas e infecciosas. La artritis reactiva, a menudo desencadenada por ITS por clamidias, es la principal consideración en adultos jóvenes. Las lesiones cutáneas de los dos trastornos, cuando aparecen, suelen ser diferenciadas y a menudo patognomónicas de uno de ambos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 299-3. Lesión gonocócica cutánea secundaria a infección diseminada por *Neisseria gonorrhoeae*. Aunque la gonorrea es una enfermedad de transmisión sexual, si no se trata, las bacterias de *N. gonorrhoeae* responsables de la infección pueden diseminarse por el cuerpo y formar lesiones en localizaciones extragenitales (v. también fig. 441-5). (Tomado de Handsfield HH. *Color Atlas and Synopsis of Sexually Transmitted Diseases*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2011.)

síndromes. La conjuntivitis y la afectación ósea de cabeza y tronco (p. ej., sacroilitis) son comunes en la artritis reactiva e infrecuentes en la IGD.

PRONÓSTICO

Muchos casos de síndrome de artritis-dermatitis remiten espontáneamente con tratamiento oportuno, y pocos pacientes padecen secuelas de la IGD, aunque la artritis séptica no tratada puede inducir osteomielitis contigua o destrucción articular. Ocasionalmente se registran endocarditis, meningitis y miocarditis, con o sin síndrome de IGD típico. La endocarditis gonocócica suele afectar a la válvula aórtica y a menudo evoluciona con rapidez, generando destrucción valvular e insuficiencia cardíaca.

PREVENCIÓN

El control de la gonorrea depende de la rapidez del diagnóstico y de la eficacia del tratamiento de las personas infectadas, del cribado de las mujeres sexualmente activas y los HRH en entornos de gonorrea prevalente, del tratamiento de las parejas de los pacientes, de la reevaluación de las personas con antecedentes recientes de gonorrea y de la promoción de conductas sexuales seguras (p. ej., uso de preservativos, abstinencia sexual, reducción del número de parejas sexuales). Los HRH sexualmente activos, fuera de las relaciones mutuamente monógamas, incluidos los hombres infectados por el VIH, están expuestos a alto riesgo de contraer gonorrea y, al menos anualmente, han de someterse a pruebas de infección gonocócica rectal y faríngea, así como de infección por clamidias, sífilis e infección por el VIH. La utilidad del cribado de los hombres asintomáticos para detección de infección uretral (por PAAN de orina) es incierta; su rendimiento es bajo en la mayoría de los contextos. Los criterios de cribado gonocócico para mujeres no están bien definidos. Sin embargo, dado que la mayoría de las PAAN para *C. trachomatis* también detectan *N. gonorrhoeae,* la mayor parte de las pruebas de detección de clamidias también identifican la gonorrea.

La educación en salud pública y el asesoramiento personal de las personas con gonorrea o expuestas a riesgo de contraerla deben hacer hincapié en la importancia de la monogamia mutua y del uso de preservativos en las relaciones sexuales vaginales o anales con parejas sexuales nuevas u ocasionales. Todos los pacientes con gonorrea han de ser asesorados sobre los riesgos de infección por el VIH y deben someterse a pruebas de VIH, *C. trachomatis* y sífilis. Considerando que los datos epidemiológicos exactos son esenciales para mantener los recursos destinados a la prevención y control de las ITS, todos los casos de gonorrea, infección por clamidias, sífilis e infección por el VIH han de ser comunicados de inmediato a los estamentos sanitarios pertinentes, según los ordenamientos legales locales. El control definitivo de la gonorrea requeriría vacunación, pero por el momento ninguna vacuna está en perspectiva, a pesar de la intensa investigación desarrollada durante más de cuatro décadas.

TRATAMIENTO Tto

Sensibilidad a los antibióticos

Los gonococos con mutaciones cromosómicas o transmitidas por plásmidos, que confieren resistencia relativa o absoluta a penicilinas, tetraciclinas y sulfamidas, son prevalentes a nivel mundial, por lo que ninguno de estos fármacos es aceptable como tratamiento empírico en ningún país del mundo. La prevalencia de los plásmidos que codifican la β-lactamasa (penicilinasa), que confieren resistencia absoluta a penicilina, ampicilina y amoxicilina, varía desde alrededor del 10% para los gonococos en EE. UU. y Europa Occidental hasta casi el 50% en algunos países en desarrollo. En torno al 27% de las infecciones gonocócicas en HRH y el 9% de las registradas en heterosexuales son causadas por microorganismos resistentes a ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas. Los gonococos resistentes continúan siendo más prevalentes en Europa (hasta el 50% en algunos países). Los gonococos resistentes a las fluoroquinolonas son prevalentes a nivel mundial, por lo que estos fármacos ya no se consideran adecuados para su uso sistemático, salvo que datos registrados a nivel local indiquen bajos niveles de resistencia. En torno al 5% de los aislamientos de gonococos en el Reino Unido ya no son sensibles a la azitromicina, y *N. gonorrhoeae* resistente a este antimicrobiano se ha identificado asimismo en los estados occidentales de EE. UU., aunque estudios desarrollados en 2012 determinaron que se trataba de cepas infrecuentes.

La resistencia gonocócica a las cefalosporinas es actualmente un importante problema de salud pública. Las cepas con resistencia relativa a las cefalosporinas orales (p. ej., cefixima, hasta la fecha uno de los pilares del tratamiento de la gonorrea) son frecuentes en Japón y, en 2011, casi el 8% de los aislamientos gonocócicos registrados en Europa y el 1,4% de los de EE. UU. presentaban sensibilidad reducida a cefixima. En EE. UU., los organismos con sensibilidad disminuida a las cefalosporinas orales son más habituales en la Costa Oeste que en otras áreas del país y en HRH que en heterosexuales.[8] En cambio, la pérdida de sensibilidad a ceftriaxona continúa siendo muy infrecuente, si bien en Japón y Europa se han identificado casos aislados de gonorrea resistente a múltiples fármacos, entre ellos ceftriaxona. Aunque datos recientes indican que la proporción de infecciones gonocócicas causadas por microorganismos con sensibilidad reducida a las cefalosporinas orales de tercera generación está decreciendo, la vigilancia de la resistencia a cefalosporinas continúa siendo una prioridad, y las decisiones sobre cómo tratar la gonorrea necesitan incorporar estrategias que aminoren el desarrollo de resistencias a nivel poblacional. Los médicos que atienden a pacientes con gonorrea y otras ITS han de mantenerse al corriente de las tendencias regionales sobre resistencias y de los cambios en las recomendaciones terapéuticas.[9]

Principios terapéuticos

Ante la necesidad de restringir la transmisión, el tratamiento suele basarse en la sospecha clínica o epidemiológica antes de conformar el diagnóstico microbiológicamente.[10] Los médicos deben aplicar tratamiento empírico a todos los pacientes evaluados como contactos con personas con infecciones gonocócicas conocidas, a todas las mujeres con EIP o cervicitis mucopurulenta y, si no se puede efectuar una tinción de Gram, a todos los hombres que presenten síndrome clínico de uretritis (a los hombres con uretritis y sin evidencia de gonorrea en la tinción de Gram debe aplicárseles tratamiento para uretritis no gonocócica). El diagnóstico mediante PAAN descarta la realización de pruebas de resistencia bacteriana e, incluso cuando se aísla en *N. gonorrhoeae* en cultivo, rara vez se obtiene de manera sistemática un antibiograma. En consecuencia, el tratamiento de la gonorrea no complicada es determinado por los patrones nacionales o locales de sensibilidad a los antibióticos, sin determinar la sensibilidad en los pacientes individuales. Sin embargo, el antibiograma debe aplicarse para orientar el tratamiento de la artritis séptica o la endocarditis gonocócica o de otras complicaciones graves, y su obtención puede convertirse en una práctica de rutina para las infecciones genitourinarias.[11]

El tratamiento dual de la gonorrea no complicada, en general con una cefalosporina y azitromicina o doxiciclina, se ha recomendado durante mucho tiempo para cubrir la posibilidad de infección por clamidias simultánea, habitualmente presente, en Norteamérica, en el 5-10% de los HRH, el 15-25% de los hombres heterosexuales y el 35-50% de las mujeres con gonorrea. Por otra parte, el tratamiento dual con antibióticos de diferente mecanismo de acción reduce la presión de selección para la resistencia microbiana en *N. gonorrhoeae,* por lo que actualmente se recomienda de manera sistemática, aun cuando la infección por clamidias sea improbable o se haya descartado mediante pruebas negativas.

Regímenes terapéuticos

La ceftriaxona, en dosis de 250 mg por vía intramuscular, más azitromicina, en dosis de 1 g oral, es el régimen terapéutico de elección para la gonorrea no complicada (tabla 299-1).[12] Esta pauta es muy eficaz contra la gonorrea faríngea, relativamente resistente a tratamientos orales, y está proyectada para disminuir la expansión de *N. gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas, así como para cubrir

booksmedicos.org

TABLA 299-1 REGÍMENES ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA GONORREA EN EE. UU.*

GONORREA NO COMPLICADA DE URETRA, CUELLO UTERINO O RECTO
De elección
Ceftriaxona, 250 mg i.m. en una sola dosis, *más* azitromicina, 1 g v.o.
Alternativos
Cefixima, 400 mg v.o. en una sola dosis, *más* azitromicina, 1 g v.o. *o* Azitromicina, 2 g v.o. en una sola dosis *más* gentamicina, 240 mg i.m. en una sola dosis, *o* gemifloxacino, 320 mg v.o. en una sola dosis
INFECCIÓN DE LA FARINGE
Ceftriaxona, 250 mg i.m. en una sola dosis, *más* azitromicina 1 g v.o. en una sola dosis
CONJUNTIVITIS (NO POR OFTALMÍA NEONATAL)
Ceftriaxona, 1 g i.m. en una sola dosis, *más* azitromicina, 1 g v.o. en una sola dosis
INFECCIÓN GONOCÓCICA DISEMINADA
De elección
Ceftriaxona, 1 g i.m. o i.v. cada 24 h† *o* Ceftizoxima, 1 g i.v. cada 8 h *más* Azitromicina, 1 g v.o. en una sola dosis
Alternativo
Cefotaxima, 1 g i.v. cada 8 h

*El abordaje de la gonorrea en adultos siempre debe incluir el tratamiento de las parejas sexuales y la indicación de no mantener relaciones sexuales durante 7 días.
†Tratamiento intravenoso hasta que el paciente experimente una mejora clínica durante 24-48 h. A continuación, cambio a cefixima, 400 mg v.o. dos veces al día, hasta completar un ciclo de 7 días.

la infección por clamidias simultánea.[A1] La cefixima, en dosis de 400 mg orales (con azitromicina, 1 g oral), mantiene su idoneidad si la administración de ceftriaxona no es viable (p. ej., si un paciente rechaza las inyecciones) o en tratamiento inmediato (sin observación) de las parejas sexuales de los pacientes. Los médicos deben ser conscientes de que asegurar que todos los pacientes y sus parejas reciben tratamiento es más importante que administrar siempre ceftriaxona intramuscular. Las personas con alergias graves a β-lactámicos se tratan con azitromicina, 2 g orales una vez, *más* una única dosis de gentamicina, 240 mg i.m., *o* una única dosis de gemifloxacino, 320 mg orales.[A2]

Las mujeres con EIP aguda deben tratarse con antibióticos activos contra *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*.[13] El papel de las bacterias anaerobias en la EIP es incierto, por lo que no se sabe si el tratamiento contra anaerobios es necesario en esta enfermedad. La mayoría de las mujeres pueden tratarse en régimen ambulatorio, si bien los siguientes factores pueden dar lugar a hospitalización: posible causa quirúrgica de los síntomas (p. ej., apendicitis), embarazo, falta de respuesta al tratamiento oral tras 72 h desde su inicio, incapacidad para tolerar o cumplir el tratamiento oral, síntomas graves y absceso tuboovárico. El régimen ambulatorio propuesto consta de ceftriaxona, 250 mg i.m., más doxiciclina, 100 mg v.o. dos veces al día durante 14 días, o cefoxitina, 2 g i.m., más probenecida, 1 g v.o. en una sola dosis, y doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante 14 días. Cada uno de los regímenes se administra con o sin metronidazol (500 mg dos veces al día) durante 14 días. Para pacientes hospitalizados o que requieran tratamiento parenteral, los CDC recomiendan cefotetán o cefoxitina intravenosos más doxiciclina oral o tratamiento parenteral con clindamicina más gentamicina. Otra opción es ampicilina-sulbactam intravenoso más doxiciclina oral. El tratamiento parenteral se mantiene hasta observar mejoría, tras lo cual se pasa a vía oral hasta completar un ciclo de 14 días.

La mayoría de los afectados por IGD han de ser hospitalizados y tratados por vía parenteral con una cefalosporina de tercera generación, como ceftriaxona, cefotaxima o ceftizoxima. La irrigación o el drenaje articulares no parecen necesarios para la artritis séptica, aunque la aspiración repetida de líquido sinovial acelera la mejora clínica. El tratamiento oral (p. ej., cefixima, cefpodoxima o una fluoroquinolona) puede ser sustituido tras el comienzo de la mejoría y continuado después hasta completar un ciclo de 7 días. Un abordaje parenteral más prolongado y con dosis mayores está indicado para tratar la meningitis o la endocarditis gonocócicas, aunque se carece de datos actualizados al respecto. La epididimitis y la bartolinitis gonocócicas y otras complicaciones localizadas suelen tratarse durante 7-14 días con fármacos activos contra *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. La conjuntivitis gonocócica en adultos puede tratarse con una sola dosis de ceftriaxona, 1 g i.m., con lavado salino opcional. El diagnóstico de todas las formas de infección gonocócica complicada debe confirmarse mediante cultivo con antibiograma, que orienta la conclusión del tratamiento tras el abordaje empírico.

Tratamiento de parejas sexuales

La falta de tratamiento de las parejas sexuales de los pacientes contribuye a la persistencia de la transmisión de la gonorrea y otras ITS bacterianas y a menudo a la reinfección del caso inicial. Para la gonorrea y la infección por clamidias, es necesario tratar a todas las parejas de los 2 meses anteriores. Si el paciente no ha mantenido relaciones sexuales en los 2 meses precedentes, ha de aplicarse tratamiento a la pareja más reciente. En EE. UU. muy pocos estamentos sanitarios abogan por asegurar que las parejas sexuales sean tratadas, por lo que la responsabilidad al respecto recae conjuntamente en el paciente y el médico que diagnostica la enfermedad. Lo más idóneo es que las parejas de personas con gonorrea se sometan a pruebas diagnósticas para gonorrea, infección clamidias, sífilis e infección por el VIH. No obstante, los médicos no deben esperar los resultados de esas pruebas antes de tratar a una pareja sexual potencialmente expedita. Todas las parejas de personas infectadas deben ser tratadas cuando se presentan para ser evaluadas.

En la mayoría de las ocasiones, alrededor del 50% de las parejas sexuales potencialmente expuestas no se tratan, con el consiguiente riesgo de expansión de la transmisión y reinfección del paciente original. A fin de atajar este problema, los CDC y diversos estamentos sanitarios de nivel estatal recomiendan que los médicos ofrezcan a los pacientes heterosexuales con gonorrea medicación para que se la entreguen a sus parejas sexuales. Esta práctica, denominada tratamiento suministrado por el paciente a su pareja (TSPP) (a veces llamado tratamiento expedito de parejas), es avalada por tres ensayos controlados aleatorizados que muestran que el tratamiento de las parejas sexuales sin que estas requieran personalmente atención médica aminora el riesgo de reinfección y aumenta la proporción de parejas tratadas.[A3] El TSPP se aplica en una sola dosis, habitualmente de cefixima más azitromicina para gonorrea y solo de azitromicina para parejas de pacientes con infección por clamidias. En la actualidad, el TSPP es legal en la mayoría de los estados de EE. UU. y es probable que se admita en los que aún no lo es, por lo que los médicos han de proponerlo como opción para la mayor parte de los heterosexuales con gonorrea o infección por clamidias. La página web de los CDC mantiene información actualizada sobre la legalidad del TSPP en los distintos estados y territorios de EE. UU. (http://www.cdc.gov/STD/ept/legal/default.htm). Además de entregar directamente los fármacos al paciente para el TSPP, a veces es posible ponerse en contacto por escrito o por teléfono con una farmacia que se los proporcione al paciente. Independientemente de cómo se aplique, siempre que proceda, los médicos deben proporcionar información por escrito sobre la medicación y la prevención de las ITS, así como asesoramiento sobre la solicitud de asistencia médica, además de sobre las pautas de administración. Ejemplos de preparaciones que se dispensan en régimen de TSPP pueden consultarse en las siguientes páginas web: http://www.doh.wa.gov/YouandYourFamily/Illness-andDisease/SexuallyTransmittedDisease/ExpeditedPartnerTherapy; http://www.cdph.ca.gov/HealthInfo/discond/Pages/SexuallyTransmittedDiseases.aspx. El TSPP no se recomienda para HRH con gonorrea o infección por clamidias, por las tasas potencialmente elevadas de sífilis e infección por el VIH; las parejas de este tipo de pacientes han de ser evaluadas y tratadas en persona.

Seguimiento

Los regímenes de tratamiento recomendados curan el 96-100% de los casos no complicados de gonorrea genital o rectal provocados por cepas sensibles y al menos el 90% de las infecciones faríngeas. La reevaluación de los pacientes para documentar la erradicación de *N. gonorrhoeae* («prueba de curación») no se recomienda, salvo en embarazadas, cuando se duda del cumplimiento terapéutico o cuando se emplean regímenes de tratamiento atípicos. Si la prueba de curación está indicada, puede realizarse un cultivo 1 semana después de la conclusión del tratamiento, mientras que la reevaluación con PAAN ha de retrasarse al menos 3 semanas tras el fin del tratamiento, para aminorar la probabilidad de detectar ADN gonocócico persistente a pesar de la erradicación de organismos viables.

Aunque la prueba de curación no suele aconsejarse, todas las personas diagnosticadas de gonorrea deben reevaluarse 3 o 4 meses después del tratamiento. En estudios prospectivos, entre el 10 y el 20% de hombres y mujeres con gonorrea o infección por clamidias están infectados en esta segunda evaluación. La probabilidad de infección gonocócica recurrente o persistente parece disminuir en hasta un 70% cuando las parejas reciben TSPP. La reevaluación puede efectuarse con análisis mediante PAAN de orina o de un frotis vaginal autoobtenido y no requiere una segunda visita al médico.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Creighton S. Gonorrhoea. *Clin Evid (Online)*. 2014; 2014.
A2. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1083-1091.
A3. Ferreira A, Young T, Mathews C, et al. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD002843.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

300

INFECCIONES POR *HAEMOPHILUS* Y *MORAXELLA*

MICHAEL S. SIMBERKOFF

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES POR *HAEMOPHILUS*

DEFINICIÓN

El nombre *Haemophilus* deriva del nombre griego *haima,* que significa «sangre», y *philos* que significa «amante». Las especies *Haemophilus* colonizan el tracto respiratorio, causan infección de la vía respiratoria, piel o membranas mucosas de los humanos y desde estas localizaciones los organismos pueden invadir y causar bacteriemia, meningitis, supraglotitis, endocarditis, artritis séptica o celulitis (tabla 300-1).

Organismo patógeno

Las especies de *Haemophilus* son bacilos gramnegativos pequeños, inmóviles, aerobios o anaerobios facultativos y pleomorfos. El prototipo de este género, *Haemophilus influenzae,* fue aislado originalmente de pacientes con gripe por Pfeiffer en 1893, y fue considerado la causa de dicha enfermedad durante muchos años. El mejor modo de conseguir el aislamiento primario de especies de *Haemophilus* es el medio de agar chocolate en una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la prevalencia e incidencia exactas de las infecciones por *H. influenzae*.[1] Se detecta este organismo en la nasofaringe de niños y adultos. Antes de la introducción de una vacuna eficaz, entre el 3 y el 5% de los lactantes albergaban *H. influenzae* de tipo b en la nasofaringe. Los niños que han sido inmunizados frente a *H. influenzae* de tipo b tienen una probabilidad mucho más baja de ser colonizados e infectados por este organismo. Sin embargo, el riesgo de infección en contactos domiciliarios no inmunizados de un paciente con enfermedad invasiva por *H. influenzae* es de aproximadamente 600 veces superior al riesgo en la población general con ajuste por la edad. Puede detectarse *H. influenzae* no tipificable en cultivos nasofaríngeos en más del 70% de los niños pequeños, pero la infección se produce en solo una pequeña proporción de individuos colonizados.

H. influenzae de tipo b era la causa más común de meningitis en niños pequeños antes de la introducción de vacunas eficaces en la década de los ochenta. La vacunación ha tenido una repercusión espectacular sobre la incidencia de la infección en este grupo de edad. En un estudio poblacional llevado a cabo en Atlanta durante un período de 18 meses, desde el 1 de diciembre de 1988 al 31 de mayo de 1990, se produjo enfermedad invasiva por *H. influenzae* en solo 5,6 por 100.000 niños y 1,7 por cada 100.000 adultos. Cuarenta de las 47 cepas asociadas con enfermedad invasiva de pacientes adultos en este estudio fueron serotipificadas. Veinte de estos aislados (50%) eran *H. influenzae* de tipo b, 19 (47,5%) no fueron tipificables y 1 (2,5%) fue de tipo f. Un estudio más reciente del programa de vigilancia bacteriana activa de los Centers for Disease Control and Prevention, que cubre el período comprendido entre 1989 y 2008, puso de manifiesto que la incidencia global de las infecciones invasivas por *H. influenzae* disminuyó de 4,39 casos por 100.000 personas en 1989 (poco después de la introducción de la vacuna conjugada de tipo B contra *H. influenzae* en EE. UU.) a 1,55 casos por 100.000 en 2008, y que el porcentaje de infecciones invasivas causadas por el tipo b de *H. influenzae* descendió del 87 al 3%, en tanto que el porcentaje causado por cepas no tipificables aumentó del 16,8 al 68,4%.[2]

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se hallan en situación de mayor riesgo de infección por *H. influenzae*. Las tasas de infección invasiva por *H. influenzae* en hombres de 20 a 49 años de edad con infección por el VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) fueron 14,6 y 79,2 por cada 100.000, respectivamente. La mayoría de estas infecciones fueron causadas por cepas no tipificables de *H. influenzae,* aunque en un segundo estudio, 10 de 15 infecciones bacteriémicas por *H. influenzae* observadas en adultos se produjeron en pacientes en riesgo de infección por el VIH, y se documentó el sida en 7 de estos pacientes.

Otros factores aumentan también el riesgo de infección por *H. influenzae,* como son deficiencias en las inmunoglobulinas, drepanocitosis, esplenectomía, neoplasia maligna, embarazo, fugas de líquido cefalorraquídeo (LCR), traumatismo craneoencefálico, alcoholismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y raza. Los niños esquimales, indios Navajos y Apaches tienen tasas de infección por *H. influenzae* de tipo b significativamente mayores que las observadas en poblaciones no nativas comparables. Además, se ha demostrado que la asistencia a guarderías, hacinamiento, presencia de hermanos, hospitalizaciones previas y otitis media previa aumentan el riesgo de enfermedad por *H. influenzae* de tipo b en niños jóvenes, mientras que la alimentación a pecho disminuye este riesgo.

BIOPATOLOGÍA

H. influenzae consta de formas encapsuladas (tipificables) y no encapsuladas (no tipificables). Las primeras son responsables de la mayoría de las infecciones invasivas en niños y de supraglotitis aguda tanto en niños como en adultos, mientras que las últimas causan infecciones de las mucosas respiratorias, conjuntivitis, infecciones del tracto genital femenino y enfermedad invasiva en adultos. Las cápsulas de *H. influenzae* constan de antígenos polisacáridos. Existen seis serotipos capsulares (de la a hasta la f) y son factores de virulencia importantes que inhiben la opsonización, eliminación y destrucción intracelular de los organismos. *H. influenzae* de tipo b, antiguamente la causa más frecuente de meningitis en la lactancia y en la infancia en todo el mundo, contiene un polisacárido capsular de pentosas que consta de polirribosil ribitol fosfato (PRP). Otros serotipos contienen polisacáridos de tipo hexosa. *H. influenzae* de tipo b es más virulento que otros serotipos, probablemente porque es muy resistente a la eliminación una vez que ha dado comienzo la bacteriemia. Desde la introducción de las vacunas conjugadas contra el serotipo b de *H. influenzae* en la década de los noventa, la mayor parte de las infecciones son producidas en la actualidad por serotipos distintos del b, y el serotipo a se ha constituido en causa importante de morbilidad y mortalidad.[3] Hallazgos recientes indican que las cepas de *H. influenzae* tienen capacidad de inducir variaciones en sus oligosacáridos de superficie cuando son sometidas a pases seriados en presencia de anticuerpos y complemento humanos. Se ha planteado la hipótesis de que ello podría contribuir a la capacidad del microorganismo de colonizar las fosas nasales y sobrevivir en ellas, antes de producir infecciones de las vías respiratorias, causantes de otitis, sinusitis, supraglotitis, bronquitis y neumonía.

Las fimbrias son factores de virulencia importantes que favorecen la adherencia de *H. influenzae* a las superficies mucosas. Los aislados de *H. influenzae,* tanto tipificables como no tipificables, contienen fimbrias. Los lipooligosacáridos de *H. influenzae* contribuyen también a su virulencia. Parece que los lipooligosacáridos desempeñan un papel crucial en la facilitación de la supervivencia de *H. influenzae* sobre las superficies mucosas en la nasofaringe y en la iniciación de la enfermedad invasiva (invasión del torrente circulatorio) partir de estas localizaciones.[4]

Las proteínas de la membrana externa sirven también como factores de virulencia en la enfermedad por *H. influenzae*. Se han identificado al menos 15 proteínas de la membrana externa diferentes en *H. influenzae*. Una de estas (P2, 39-40 kDa) funciona como porina, y otras se asocian con la fijación de hierro. Las reservas de hierro en el huésped humano son cruciales para la multiplicación de *H. influenzae.*

Se han reconocido anticuerpos durante décadas como parte importante de las defensas frente a las enfermedades por *H. influenzae.* Los estudios clásicos de Fothergill y Wright en 1933 demostraron que la mayoría de los casos de meningitis por *H. influenzae* se dan en niños después de haber perdido los anticuerpos adquiridos pasivamente de la madre y antes de que se desarrolle la inmunidad humoral activa frente al organismo. Estos anticuerpos protectores funcionan principalmente para opsonizar y facilitar la eliminación de *H. influenzae* en vez de destruir directamente los organismos virulentos.

El complemento es también un componente esencial de las defensas del huésped frente a algunas enfermedades por *H. influenzae*. Los niños con deficiencias congénitas de C2, C3 y factor I tienen una mayor incidencia de infecciones por *H. influenzae*. Los pacientes que carecen de un bazo funcional (p. ej., afectados de drepanocitosis) o que han sido sometidos a esplenectomía se hallan también en riesgo de padecer una infección fulminante por *H. influenzae* de tipo b.

TABLA 300-1 SITIOS DE COLONIZACIÓN E INFECCIONES POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

ESPECIES	FLORA NORMAL	ENFERMEDADES ASOCIADAS
H. influenzae	Nasofaringe Tracto respiratorio superior	Meningitis Supraglotitis Sinusitis Otitis Neumonía Celulitis Artritis Osteomielitis Infecciones obstétricas Endocarditis
H. influenzae, biogrupo *aegyptius*		Conjuntivitis purulenta Fiebre purpúrica brasileña

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Meningitis

La meningitis por *H. influenzae* se produce comúnmente en niños menores de 5 años y en adultos con antecedentes de traumatismo craneoencefálico o de fuga de LCR. Las cepas de *H. influenzae* de tipo b causan la mayoría de estos casos. Una revisión de 493 episodios de meningitis bacteriana aguda en adultos en el Massachusetts General Hospital durante un período de 27 años, desde 1962 a 1988, mostró que 19 casos (4%) se debieron a *H. influenzae*.

La meningitis por *H. influenzae* es clínicamente indistinguible de otras formas de meningitis bacteriana aguda. La mayoría de los pacientes con meningitis por *H. influenzae* tienen unos recuentos leucocíticos en el LCR superiores a 1.000/mm^3 e hipoglucorraquia. La tinción de Gram del LCR muestra unos bacilos gramnegativos pleomorfos en el 60-70% de los casos no tratados. No obstante, en algunos pacientes la tinción bipolar puede dar lugar a un diagnóstico erróneo de meningitis neumocócica. Así, la tinción de Gram no es sensible y tampoco específica para el diagnóstico de la meningitis por *H. influenzae*.

Puede establecerse de modo rápido y fiable un diagnóstico de meningitis por *H. influenzae* de tipo b al detectar antígenos capsulares de PRP en el LCR. Puede establecerse el diagnóstico en la mayoría de los casos aun cuando se hayan administrado antibióticos con anterioridad a la obtención del LCR. Otros serotipos (sobre todo el tipo f) pueden también causar meningitis en adultos. Por consiguiente, no se puede descartar la meningitis por *H. influenzae* basándose solo en las pruebas serológicas en LCR para antígeno de tipo b.

Supraglotitis

H. influenzae de tipo b es la causa más común de supraglotitis aguda tanto en niños como en adultos. La supraglotitis es una infección potencialmente mortal en niños que suele ocurrir en los menores de 5 años. Los síntomas son fiebre, babeo, disfagia y dificultad respiratoria o estridor, que se manifiesta en el transcurso de horas. En los adultos se manifiesta con fiebre, dolor de garganta, disfagia y odinofagia. En todas las edades puede haber adenopatías cervicales dolorosas y linfoadenopatía. La laringoscopia demuestra una epiglotis edematosa, de color rojo cereza. Sin embargo, debe evitarse este procedimiento o llevarse a cabo solo por expertos porque puede precipitar una obstrucción aguda de la vía respiratoria y, por tanto, requerir una traqueotomía urgente. Una placa radiográfica lateral del cuello confirma de modo más seguro el diagnóstico de supraglotitis aguda. No obstante, el paciente debe ser mantenido en posición erecta durante este procedimiento para evitar un compromiso adicional de la vía respiratoria. La causa suele establecerse por hemocultivo. Los cultivos de la faringe y de otras superficies mucosas son menos útiles porque *H. influenzae* puede formar parte de la flora normal. Una revisión sugiere que aunque la vacunación haya reducido de modo eficaz la incidencia de esta enfermedad en los niños, puede estar en aumento en los adultos.

Neumonía

H. influenzae es una causa común de neumonía tanto en niños como en adultos. Estos organismos pueden también causar infecciones nosocomiales, incluida la neumonía asociada al respirador. Los rasgos clínicos de la neumonía por *H. influenzae* incluyen fiebre, tos y signos y hallazgos radiográficos de consolidación lobular.[5] En pacientes con neumonía por *H. influenzae* se produce normalmente derrames paraneumónicos o empiema. Los bacilos gramnegativos en esputo sugieren el diagnóstico, pero el aislamiento de *H. influenzae* a partir solo de cultivos de esputo es inadecuado para demostrar una causa por la elevada frecuencia con la que coloniza este organismo la vía respiratoria. Puede establecerse un diagnóstico por aislamiento de *H. influenzae* bien de la sangre o del líquido pleural. La mayoría de los aislados no son tipificables.

Traqueobronquitis

La traqueobronquitis es una afección caracterizada por fiebre, tos y esputo purulento que se da en ausencia de infiltrados radiográficos sugestivos de neumonía.[6] Se desarrolla frecuentemente en pacientes con neumopatía crónica conocida. Los hemocultivos rara vez son positivos. Sugiere con fuerza este diagnóstico una combinación de bacilos gramnegativos pleomorfos predominantes en un esputo purulento, títulos de anticuerpos frente a *H. influenzae* que se elevan después de la infección y una respuesta, al menos transitoria, al tratamiento de la infección por *H. influenzae.*

Sinusitis

H. influenzae y *Streptococcus pneumoniae* son los aislados bacterianos más frecuentes de las muestras de punción antral o quirúrgicas de pacientes con sinusitis purulenta aguda. La mayoría de los aislados de *H. influenzae* no son tipificables. Aunque los pacientes pueden responder inicialmente al tratamiento dirigido frente a *H. influenzae,* la respuesta es transitoria si no se alivia la obstrucción sinusal. *H. influenzae* no es un patógeno importante en los pacientes con sinusitis crónica.

Otitis media

H. influenzae es la causa más frecuente de otitis media en niños jóvenes. Aproximadamente el 90% de los aislados de *H. influenzae* obtenidos por timpanocentesis no son tipificables. *H. influenzae* de tipo b causa la mayoría del 10% de las infecciones restantes. Los pacientes con otitis media pueden tener otalgia o mostrar irritabilidad. Puede haber drenaje. Suele demostrarse una membrana timpánica inflamada, opaca, prominente o perforada. Puede demostrarse la etiología por tinción de Gram y cultivo del líquido purulento obtenido por timpanocentesis. Puede producirse otitis causada por *H. influenzae* de tipo b en asociación con bacteriemia y meningitis.

Celulitis

H. influenzae de tipo b es la causa del 5 al 15% de los casos de celulitis en los niños jóvenes. La mayoría de las infecciones se producen en la cara o en el cuello. La celulitis por *H. influenzae* se describe con frecuencia como causante de una discromía azul o violácea de la piel. Sin embargo, la fiebre, eritema y dolor a la palpación observados pueden no ser distinguibles de las debidas a otras causas. Se establece el diagnóstico por cultivo de sangre o de aspirados tisulares a partir del área afectada o ambos.

Bacteriemia sin foco de infección primaria

H. influenzae causa bacteriemia primaria tanto en niños como en adultos. En lactantes y niños puede haber meningitis oculta o supraglotitis. Es esencial una evaluación clínica y de laboratorio rigurosa para evitar pasar por alto un diagnóstico de infección focal potencialmente mortal en estos pacientes. En adultos, la bacteriemia primaria por *H. influenzae* se produce con frecuencia en los que tienen enfermedades de base tales como linfoma, leucemia o alcoholismo.

Infección obstétrica y ginecológica

El embarazo se asocia con un riesgo significativo de infección por *H. influenzae*. En el estudio de Atlanta, 7 de 47 infecciones invasivas por *H. influenzae* en el adulto se dieron en mujeres embarazadas. *H. influenzae* no tipificable es también una causa común de absceso tuboovárico o de salpingitis en mujeres. Un reciente estudio desarrollado en mujeres de Inglaterra y Gales constató que el embarazo se asociaba a mayor riesgo de infección invasiva por *H. influenzae,* mayoritariamente no encapsulado, y que tales infecciones se relacionaban con desenlaces negativos de la gestación, como muerte fetal y partos extremadamente prematuros o de mortinatos.[7]

Pericarditis

H. influenzae de tipo b es una causa importante de pericarditis bacteriana primaria en niños. Rara vez causa esta infección en adultos; sin embargo, puede producirse pericarditis en asociación con neumonía, probablemente como consecuencia de diseminación contigua de la infección.

Endocarditis

H. influenzae es una causa de endocarditis a la vista de la frecuencia con la que se produce la enfermedad invasiva. La mayoría de las infecciones se producen en pacientes con valvulopatía previa. Dado su crecimiento inicial lento en los medios de hemocultivo, puede retrasarse el diagnóstico de esta infección o pasarse por alto. Los pacientes con endocarditis por *H. influenzae* se hallan en situación de alto riesgo de fenómenos embólicos arteriales.

Artritis séptica

H. influenzae de tipo b es una causa común de artritis séptica en niños jóvenes; es infrecuente en adultos. La artritis por *H. influenzae* de tipo b es clínicamente indistinguible de otras causas de artritis piógena.

Conjuntivitis purulenta y fiebre purpúrica brasileña

H. influenzae, biogrupo *aegyptius* (bacilo de Koch-Weeks), causa conjuntivitis purulenta epidémica en niños. Esta enfermedad se produce comúnmente en climas cálidos o durante el verano.

La infección se caracteriza por eritema conjuntival, edema, exudado purulento y molestias en los ojos. Un clon inusualmente virulento de *H. influenzae,* biogrupo *aegyptius,* causa una infección invasiva denominada fiebre purpúrica brasileña, que se caracteriza por lesiones cutáneas petequiales o purpúricas y colapso vascular; se produce días-semanas después de un episodio inicial de conjuntivitis en lactantes y niños menores de 10 años de edad.

TRATAMIENTO

Tto

Se considera que las cefalosporinas de tercera generación son el tratamiento de elección para las infecciones graves por *H. influenzae,* tales como meningitis o supraglotitis. Debe comenzarse el tratamiento con ceftriaxona (dosis en el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

adulto: 1 a 2 g i.v. cada 12 h) o cefotaxima (dosis en el adulto: 2 g i.v. cada 6 h) en los pacientes con infección demostrada o sospechada por *H. influenzae,* y se debe continuar al menos hasta que se disponga de los datos de susceptibilidad.

La ampicilina constituía el tratamiento eficaz de todas las infecciones por *H. influenzae* hasta mediados de la década de los setenta. No obstante, desde las primeras descripciones de aislados de *H. influenzae* resistente a ampicilina en 1972, la prevalencia de resistencia ha aumentado espectacularmente. La mayor parte de la resistencia se debe a la producción de una β-lactamasa mediada por plásmidos (marcador de endotelio tumoral 1), que puede detectarse rápidamente en el laboratorio. No obstante, un pequeño número de aislados tienen unas proteínas de unión a la penicilina y a otros antibióticos β-lactámicos alteradas. Como consecuencia, los aislados pueden ser resistentes a algunas cefalosporinas, como cefaclor, cefamandol y cefuroxima, además de la ampicilina. Por consiguiente, los pacientes con infecciones causadas por *H. influenzae,* con demostración o sospecha, no deben ser tratados con ampicilina o cefalosporinas de segunda generación hasta que se haya demostrado que los aislados en cuestión son susceptibles a estos antibióticos. También se produce resistencia al cloranfenicol en *H. influenzae;* una enzima inactivadora, la cloranfenicol acetiltransferasa, causa resistencia. Una pequeña cifra de aislados de *H. influenzae* son resistentes tanto a la ampicilina como al cloranfenicol.

Se utilizan antibióticos orales comúnmente en el tratamiento de la traqueobronquitis en los pacientes con EPOC y otitis media en niños, en los que son comunes los aislados de *H. influenzae*. Por la resistencia no se puede recomendar ampicilina o amoxicilina en las más graves de estas infecciones a menos que se sepa la susceptibilidad de los aislados. La mayoría de los aislados de *H. influenzae* son susceptibles a la combinación amoxicilina-ácido clavulánico. Son también susceptibles a la azitromicina y claritromicina, los antibióticos macrólidos más modernos. Las fluoroquinolonas, como ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino y gatifloxacino, son activos frente a estos organismos. También es eficaz la trimetoprim-sulfametoxazol frente a la mayoría de los aislados.

PREVENCIÓN

Las primeras vacunas frente a *H. influenzae* de tipo b fueron aprobadas en EE. UU. en 1985. Contenían antígenos PRP purificados. Sin embargo, los estudios después de la aprobación de las vacunas PRP en EE. UU. demostraron una eficacia variable. Las vacunas PRP desencadenan una respuesta de las células B independientes del timo tipo 2, generan pocas (si es que alguna) células B de memoria y no llegan a estimular una respuesta en los neonatos y lactantes.

Se elaboraron vacunas PRP conjugadas con proteínas para superar el problema de la ausencia de respuesta inmunitaria en los lactantes más susceptibles y en algunos niños jóvenes. En la actualidad hay varias aprobadas para su empleo en lactantes.[8] En el momento presente se recomiendan las vacunas PRP conjugadas con proteínas para su empleo en todos los lactantes mayores de 2 meses de edad pero no antes de las 6 semanas de edad. Estudios han demostrado que las vacunas conjugadas con proteínas son eficaces en diversas poblaciones, incluidos los adultos con EPOC.

Debe emplearse la profilaxis antibiótica en los contactos domiciliarios o de guarderías no inmunizados de pacientes con enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b. La rifampicina es el tratamiento de elección. Debe administrarse en una dosis de 10 mg/kg una vez al día durante 4 días a los neonatos menores de 1 mes, 20 mg/kg (hasta un máximo de 600 mg) una vez al día durante 4 días a niños mayores y 600 mg/día durante 4 días a los adultos.

Otras especies de *Haemophilus*

Puede encontrarse *H. parainfluenzae* como parte de la flora normal de la boca y de la faringe (v. tabla 300-1). Es causa infrecuente de meningitis en niños e incluso más rara de meningitis en adultos. Puede causar infecciones dentales o abscesos dentales. Se han descrito casos de absceso cerebral, absceso epidural, absceso hepático, artritis séptica y bacteriemia causados por este organismo. *H. parainfluenzae* causa también endocarditis subaguda, con frecuencia en adultos jóvenes. Las especies de *Haemophilus* son responsables de aproximadamente el 1% de los casos de endocarditis infecciosa en pacientes que no abusan de drogas. *H. parainfluenzae, H. aphrophilus* y *H. paraphrophilus* son las especies aisladas con mayor frecuencia de estos pacientes. *H. parainfluenzae* forma vegetaciones voluminosas en las válvulas cardíacas. Es frecuente la embolización arterial en pacientes con endocarditis por *H. parainfluenzae*. La mayoría de los aislados son sensibles a la ampicilina, pero algunos producen β-lactamasas.

INFECCIONES POR *MORAXELLA*

DEFINICIÓN

Las especies de *Moraxella* se asocian con una variedad de infecciones, y la más común es la exacerbación de la bronquitis crónica por *Moraxella catarrhalis.*[9]

Organismo patógeno

Los organismos *Moraxella* son bacterias gramnegativas de pequeño tamaño que crecen bien en agar sangre o agar chocolate. Son catalasa y oxidasa positivos. Estos pequeños diplococos son morfológicamente difíciles de distinguir de *Neisseria*. Algunas especies de *Moraxella* son bacilos gramnegativos. *M. catarrhalis* es el patógeno más importante de este género (tabla 300-2).

BIOPATOLOGÍA

El organismo se aísla exclusivamente de humanos y se encuentra predominantemente en la vía respiratoria. *M. catarrhalis* se adhiere a las células de la mucosa con la ayuda de *pili.* Se cree que la infección es consecuencia de la diseminación por contigüidad del organismo a partir de sitios de colonización, posiblemente como consecuencia de la introducción de cepas nuevas más virulentas frente a las que el organismo carece de inmunidad. *M. catarrhalis* posee múltiples factores de virulencia que pueden ser conducidos por vesículas de la membrana externa biológicamente activas, contribuyendo así a la biopatología de la otitis media.[10]

Con frecuencia puede encontrarse *M. catarrhalis* en las secreciones respiratorias junto con *H. influenzae*. Aunque no se conoce el mecanismo de coexistencia de estos patógenos, los datos recientes apuntan a que las vesículas de la membrana externa de *M. catarrhalis* inactivan el complemento, favoreciendo así la supervivencia de *H. influenzae*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

M. catarrhalis se asocia con exacerbaciones de bronquitis crónica. Los estudios indican que puede aislarse este organismo del 0,2 al 8,1% de los aspirados de esputos de pacientes con esta enfermedad. Es el tercer patógeno en frecuencia aislado de estos pacientes, por detrás de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

M. catarrhalis puede causar neumonía, sobre todo en pacientes de edad avanzada con EPOC y otras afecciones de base tales como diabetes mellitus. Se cree que Sir William Osler falleció como consecuencia de neumonía por *M. catarrhalis*. Se han descrito casos de neumonía bacteriémica. Además, *M. catarrhalis* puede causar neumonía nosocomial con datos de diseminación del organismo entre los pacientes.

M. catarrhalis es una causa común de otitis media en niños jóvenes. Los estudios microbiológicos indican que este organismo se halla presente en aproximadamente el 15% de los aspirados de tales pacientes. El organismo causa también sinusitis y es causa infrecuente de bacteriemia en niños y adultos.

Son infrecuentes las infecciones graves por otras especies de *Moraxella*. Sin embargo, estos organismos se asocian con conjuntivitis crónica. Además, la publicación de casos infrecuentes de infecciones invasivas, como bacteriemia, endocarditis, artritis, pericarditis y meningitis, indica el potencial de gravedad de estos microorganismos. Puede producirse esta en pacientes con deficiencia en el complemento.

TRATAMIENTO

Tto

Los antibióticos orales son suficientes para el tratamiento de la mayoría de las infecciones por *M. catarrhalis*. Muchos aislados poseen β-lactamasas inducibles. Por consiguiente, a la espera de los resultados de las pruebas de susceptibilidad debe comenzarse el tratamiento con un antibiótico estable frente a las β-lactamasas como amoxicilina-clavulanato (dosis habitual en el adulto: 500 mg cada 12 h), una cefalosporina (p. ej., cefaclor, dosis habitual en el adulto: 500 mg cada 8 h) o un antibiótico no β-lactámico como trimetoprim-sulfametoxazol (dosis habitual en el adulto: 1 comprimido de doble concentración cada 12 h).

TABLA 300-2 SITIOS DE COLONIZACIÓN E INFECCIÓN POR ESPECIES DE *MORAXELLA*

ESPECIES	FLORA NORMAL	ENFERMEDADES ASOCIADAS
M. catarrhalis	Cavidad oral y tracto respiratorio superior	Exacerbación de bronquitis crónica Otitis media Neumonía Sinusitis Bacteriemia, endocarditis Artritis, osteomielitis, supraglotitis (todas ellas muy infrecuentes)
M. lacunata	Tracto respiratorio superior	Conjuntivitis crónica
Otras *Moraxella*	Tracto respiratorio superior	Casos infrecuentes de bacteriemia, endocarditis, artritis, meningitis

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

301

CHANCROIDE

STANLEY M. SPINOLA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El chancroide es una enfermedad de transmisión sexual caracterizada por úlceras genitales dolorosas y linfadenitis inguinal. Es causado por *Haemophilus ducreyi,* cocobacilo gramnegativo que no es en realidad integrante verdadero del género *Haemophilus.* En la familia de las pasteureláceas, *H. ducreyi* se agrupa en un linaje diversificado con *Mannheimia haemolytica* y *Actinobacillus pleuropneumoniae.* Probablemente, *H. ducreyi* se diferenció de estos patógenos respiratorios animales para ocupar su nicho en el epitelio genital humano.

EPIDEMIOLOGÍA

El chancroide es endémico en regiones de escasos recursos de África y Asia y facilita la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo 1 (VIH-1). En la década de los noventa, la Organización Mundial de la Salud estimó que su prevalencia anual global era de entre cuatro y seis millones de casos. Debido al uso generalizado del abordaje sindrómico, que consiste en tratar la sífilis y el chancroide sin pruebas diagnósticas, la prevalencia de este último ha disminuido drásticamente en áreas endémicas. El chancroide solo se mantiene en contextos de tasas elevadas de cambio de parejas sexuales, y las mujeres trabajadoras del sexo desempeñan un papel destacado en su epidemiología. El tratamiento dirigido de las profesionales del sexo infectadas tiende a la erradicación de la enfermedad en zonas endémicas. No obstante, a pesar del éxito de estas campañas, en muchos países aún se registran notificaciones de casos de chancroide. Tales notificaciones presuponen que todavía existen portadoras entre las profesionales del sexo no tratadas. En las décadas de los ochenta y noventa se produjeron en EE. UU. brotes urbanos de chancroide asociados al trabajo sexual. Por el seguimiento de los contactos y las campañas de tratamiento, el número de casos de chancroide en ese país ha venido disminuyendo regularmente, desde los 65 casos al año hasta los 8 registrados en 2013. Es probable que estos casos esporádicos sean importados tras mantener relaciones sexuales con personas infectadas en áreas endémicas.

La correlación hombre-mujer de la enfermedad es de 3:1. El predominio masculino suele atribuirse a la infección de múltiples parejas por profesionales del sexo. Sin embargo, experimentos de inoculación en humanos indican que los hombres son el doble de propensos que las mujeres a desarrollar pústulas, lo que apunta a que el sexo masculino es un factor de riesgo de progresión de la enfermedad.[1]

BIOPATOLOGÍA

Buena parte de lo que se conoce sobre la patogenia de *H. ducreyi* deriva de experimentos de inoculación de las bacterias en la piel de la parte superior del brazo de voluntarios humanos. Para iniciar la infección son necesarias heridas por punción, estimándose que la dosis infecciosa llega a ser incluso de una sola bacteria. Las pápulas se desarrollan en 24 h, remitiendo espontáneamente o evolucionando a pústulas en 2-5 días. Neutrófilos y macrófagos rodean el microorganismo y forman un absceso que erosiona la epidermis. Bajo el absceso hay un collar de macrófagos y linfocitos T reguladores, junto con un infiltrado dérmico de macrófagos, linfocitos T CD4 y CD8, linfocitos T citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) y células dendríticas. Esta histopatología se asemeja a la del granuloma supurativo y es idéntica a la de las úlceras naturales. En infecciones tanto experimentales como naturales, *H. ducreyi* se asocia a neutrófilos y macrófagos, que no consiguen fagocitar el microorganismo. Ensayos de cepas mutantes frente a cepas madre han revelado los componentes bacterianos necesarios para la infección, y varios se relacionan con adherencia y resistencia a la bacteriólisis por suero y fagocitosis. Además de la variación por sexos, el modelo humano ha mostrado otros efectos propios del huésped que influyen en la progresión de la enfermedad. La sensibilidad diferencial del huésped se asocia a diversas respuestas de las células dendríticas al microorganismo, que a su vez determinan las respuestas a linfocitos T y linfocitos NK, condicionantes de la capacidad de los fagocitos para ingerir la bacteria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

H. ducreyi penetra en la piel a través de discontinuidades en el epitelio que se producen durante el coito.[2] En horas o días se forman pápulas que evolucionan a pústulas en 2-3 días. Tras un lapso de entre pocos días y 2 semanas, las pústulas se ulceran. Los pacientes suelen desarrollar entre una y cuatro úlceras dolorosas (fig. 301-1), aunque generalmente no solicitan tratamiento hasta experimentar síntomas ulcerosos durante 1-3 semanas. Trascurrido ese tiempo, entre el 10 y el 40% presentan adenopatía o bubones inguinales supurativos (v. fig. 301-1).

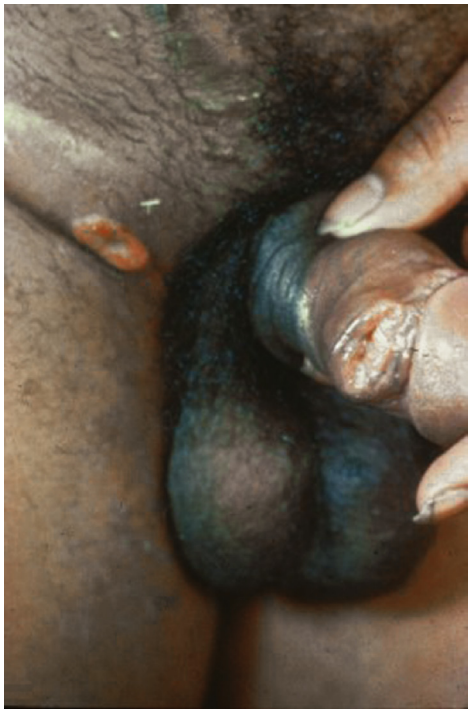

FIGURA 301-1. Típica úlcera por chancroide y linfadenitis en un hombre. (Tomado de Herpes-Coldsores.com. http://www.herpes-coldsores.com/std/chancroid_pictures.htm.)

Las úlceras naturales son habitualmente muy dolorosas y sin induración, con bordes irregulares. Pueden estar cubiertas de exudado necrótico amarillento o grisáceo y sangran al rasparlas. No obstante, esta presentación es minoritaria, ya que el chancroide es a menudo indistinguible de la sífilis y el herpes genital. En hombres, las lesiones suelen aparecer en prepucio, surco coronal o cuerpo del pene. En mujeres se presentan en los labios vaginales, aunque en ellas también se desarrollan úlceras vaginales y cervicales internas indoloras. Las lesiones aparecen, asimismo, en muslos o nalgas y en localizaciones a distancia. Se cree que las lesiones extragenitales sobrevienen por autoinoculación. Si no se trata, el chancroide persiste durante meses, provocando úlceras gigantes, erosión del área infectada o fibrosis, que da lugar a fimosis en hombres.

En el área del Pacífico occidental, *H. ducreyi* causa un síndrome ulceroso crónico de las extremidades, no transmitido por vía sexual y que afecta principalmente a niños.[3] Estos casos se deben a estrecho contacto con familiares con úlceras. En un estudio de cohortes realizado en aldeas de Papúa-Nueva Guinea en las que es endémico el pian (frambesía), la prevalencia registrada para este síndrome fue de 3,2 casos por 100 personas. *H. ducreyi, Treponema pallidum* subespecie *pertenue* e infecciones duales se asociaron al 58, 26 y 16% de las úlceras, respectivamente. La prevalencia global de la infección por *H. ducreyi* en niños de entre 5 y 15 años, sorprendentemente alta, es del 7%. Datos similares se están registrando en otras zonas endémicas de pian.[4]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere cultivo o prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positivos. En contextos de investigación, la PCR presenta una sensibilidad del 95-98% y una especificidad del 99% para *H. ducreyi.* En comparación, la sensibilidad para el cultivo es de aproximadamente el 75%, aunque el diagnóstico clínico no es sensible (intervalo, 50-75%) ni específico (intervalo, 50-75%). Desafortunadamente, las pruebas basadas en la PCR no están disponibles comercialmente.[5] La mayoría de los centros que atienden enfermedades de transmisión sexual no realizan pruebas de rutina para el chancroide, y el diagnóstico suele establecerse por exclusión del herpes genital y la sífilis. Cuando en la comunidad se detectan pacientes con úlceras genitales y linfadenitis o en los que fracasa en tratamiento de la sífilis primaria, es necesario advertir a las autoridades sanitarias para que instauren las pertinentes pruebas diagnósticas específicas.

El diagnóstico diferencial comprende sífilis, herpes genital, linfogranuloma venéreo y granuloma inguinal. Las infecciones combinadas con virus del herpes simple o sífilis son frecuentes y se dan en aproximadamente el 17% de los casos de chancroide diagnosticados por PCR. Los pacientes con sospecha de chancroide han de someterse a pruebas de herpes genital y pruebas serológicas de la sífilis y el VIH-1, así como a examen en campo oscuro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

Debido al abordaje sindrómico, es poco lo que se sabe sobre la prevalencia actual de la resistencia a antibióticos de *H. ducreyi,* aunque la mayoría de los aislamientos clínicos registran resistencia mediada por plásmidos a ampicilina, tetraciclinas y sulfamidas. Los únicos regímenes terapéuticos fiables son los macrólidos, las quinolonas y las cefalosporinas de tercera generación; se han notificado aislamientos con resistencia a eritromicina y ciprofloxacino. Dada la propensión de *H. ducreyi* a adquirir plásmidos, el hecho de que ciertas enterobacteriáceas contengan plásmidos que codifican resistencia a β-lactamasas de espectro extendido y quinolonas resulta problemático. Las actuales recomendaciones terapéuticas comprenden azitromicina en una sola dosis, 1 g oral, o ceftriaxona, 250 mg por vía intramuscular, ciprofloxacino, 500 mg orales dos veces al día durante 3 días, y eritromicina base, 500 mg orales tres veces al día durante 7 días.[6]

La aspiración repetida de los bubones es a veces necesaria para conseguir la curación. En un estudio aleatorizado que comparaba la aspiración repetida con incisión y drenaje, se consideró preferible esta última opción, que, sin embargo, puede causar cicatrización excesiva, especialmente en personas de origen africano y, según algunos expertos, debe evitarse.

Informes iniciales sobre coinfección por el VIH y chancroide indican que quienes la sufren presentan mayor número de úlceras que no cicatrizan fácilmente tras el tratamiento antibiótico, en comparación con pacientes infectados solo por *H. ducreyi,* y que los regímenes terapéuticos pueden no ser eficaces en este contexto. El fracaso de la antibioterapia se asocia también a falta de circuncisión. Cuando no está garantizado un seguimiento estrecho, la mayoría de los expertos recomiendan regímenes multidosis en seropositivos para el VIH.

PRONÓSTICO

La curación clínica se correlaciona con reducción del dolor y la purulencia y reepitelización de la úlcera en 7 días. Los pacientes que no mejoran en ese plazo deben considerarse fracasos terapéuticos, administrándoseles un fármaco alternativo. Incluso si *H. ducreyi* es erradicado, las úlceras pueden persistir en presencia de herpes genital o sífilis no tratados. La mayoría de las úlceras cicatrizan en 2 semanas, aunque las más grandes pueden tardar 4 semanas.

PREVENCIÓN

La circuncisión protege frente al chancroide en hombres. Es probable que los preservativos sean protectores. Aunque se han identificado varios antígenos que proporcionan protección en modelos animales, no hay vacuna. Los contactos con personas afectadas de chancroide deben tratarse con un régimen autorizado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

302

CÓLERA Y OTRAS INFECCIONES POR *VIBRIO*

EDUARDO GOTUZZO Y CARLOS SEAS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CÓLERA

DEFINICIÓN

El cólera es una temida enfermedad diarreica epidémica causada por *Vibrio cholerae* serogrupo O1 y, desde 1992, por el nuevo serogrupo O139. La enfermedad se caracteriza por una diarrea acuosa aguda. En su forma más grave, una persona puede hallarse muy deshidratada y en shock hipovolémico, pudiendo fallecer en cuestión de horas después de contraer la infección si no se aporta tratamiento. El cólera es endémico en la actualidad en África y Asia, y también se describen casos en Latinoamérica, Norteamérica y Europa. Siete son las pandemias registradas en la historia desde 1816; la más reciente ha durado más de cinco décadas desde su reconocimiento en Indonesia en 1961.

Organismo patógeno

V. cholerae es un bacilo gramnegativo curvado que pertenece a la familia *Vibrionaceae* y comparte características comunes con la familia *Enterobacteriaceae. V. cholerae* O1 puede clasificarse en tres serogrupos según la presencia de antígenos somáticos y en dos biotipos, clásico y El Tor, según las características fenotípicas específicas. No hay datos clínicos diferentes entre los tres serotipos de *V. cholerae*. El biotipo clásico, responsable de las seis primeras pandemias de cólera, causa una cifra aproximadamente igual de casos sintomáticos y asintomáticos, mientras que el biotipo El Tor causa un mayor número de infecciones asintomáticas. El biotipo clásico se halla confinado en el sur de Bangladesh y el biotipo El Tor es responsable de la pandemia actual. El serogrupo O139 está compuesto por una variedad de cepas genéticas diversas, toxígenas y no toxígenas; está genéticamente más próximo a *V. cholerae* El Tor.

EPIDEMIOLOGÍA

El cólera tiene tanto una predisposición a causar epidemias con potencial pandémico como una capacidad para permanecer endémica en todas las áreas afectadas. Las personas de todas las edades se hallan en riesgo de contraer la infección en contextos epidémicos, mientras que los niños mayores de 2 años de edad son los afectados principalmente en las áreas endémicas. *V. cholerae* vive en ecosistemas ribereños, salobres y de estuarios, en donde coexisten las cepas O1 y no O1, y las cepas no O1 y O1 no toxígenas predominan sobre las cepas O1 toxígenas. En su ambiente natural, *V. cholerae* vive unido a las algas o a los caparazones de los crustáceos y copépodos, con los que coexiste de modo simbiótico. Varias condiciones, como temperatura, salinidad y disponibilidad de nutrientes, determinan la supervivencia de *V. cholerae;* cuando estas condiciones son adversas, los vibriones sobreviven en un estado viable pero no cultivable. Datos más recientes sugieren que fagos del cólera modulan la abundancia de *V. cholerae* en el ambiente y determinan el comienzo y fin de las epidemias. Los fagos pueden desempeñar también un papel en la aparición de nuevos serogrupos de *V. cholerae* al transferir material genético a cepas no toxígenas.

Desde su ambiente acuático, *V. cholerae* se introduce en los humanos por la contaminación de las fuentes de agua y alimentos. Una vez que los humanos están infectados, puede haber índices de ataque muy elevados, sobre todo en poblaciones previamente no sometidas a exposición.[1] Se ha documentado la adquisición de la enfermedad al beber agua contaminada de ríos, estanques, lagos e incluso pozos con tuberías. Beber agua no hervida, introducir las manos en recipientes utilizados para almacenar agua de bebida, beber refrescos de vendedores de la calle, beber refrescos a los que se ha añadido hielo y beber agua fuera del hogar son factores de riesgo. Estos factores contribuyeron a la adquisición del cólera durante la gran epidemia peruana de 1991. Beber agua hervida, bebidas ácidas y agua carbonatada, así como el empleo de vasos de cuello estrecho para almacenar agua, constituyen medidas protectoras. Se han documentado epidemias de cólera asociadas con la ingestión de arroz de sobras, pescado crudo, cangrejos cocinados, mariscos, ostras crudas y verduras y frutas frescas. Es menos probable que se produzca la transmisión de persona a persona porque se requiere un gran inóculo para transmitir la enfermedad. En las áreas endémicas se describen unas elevadas tasas de transmisión (aproximadamente el 50%) en los contactos domiciliarios de pacientes con cólera.[1]

Las epidemias de cólera tienden a producirse durante la estación cálida. Los factores que afectan al cambio climático y a la variabilidad climática tienen una repercusión sobre la incidencia del cólera. El fenómeno El Niño-oscilación del Sur (ENSO, del inglés *El Niño-southern oscillation*), fenómeno periódico representativo de la variabilidad del clima global, afecta a la transmisión del cólera y de las enfermedades vehiculadas por vectores. El ENSO causa el calentamiento de las aguas normalmente frías de la costa del Pacífico de Perú, con lo que se facilita un florecimiento de fitoplancton, zooplancton y proliferación de *V. cholerae.*

Algunos factores del huésped son importantes en la transmisión del cólera. La gastritis crónica asociada a *Helicobacter pylori* predispone al cólera al inducir hipoclorhidria, que reduce la capacidad del estómago para contener la infección. Se ha observado una predisposición inexplicada hacia la enfermedad grave en personas con el grupo sanguíneo O en Asia y más recientemente en Latinoamérica. Así, complejas asociaciones entre los factores climatológicos, estacionales, bacterianos y humanos afectan a la transmisión del cólera. Aunque los países en desarrollo son los más afectados por el cólera, varios países desarrollados como EE. UU., Canadá y Australia han descrito casos autóctonos e importados.[2] La epidemia más reciente se produjo en Haití en 2010. Durante los primeros 2 años de la misma se comunicaron 604.634 casos, con un índice de letalidad acumulado del 1,2%.[3] La figura 302-1 muestra la distribución mundial del cólera desde 1990 hasta 2011.[4]

BIOPATOLOGÍA

V. cholerae O1 y O139 causan enfermedad clínica al segregar una enterotoxina que promueve la secreción de líquidos y electrólitos por el intestino delgado. La dosis infecciosa de las bacterias varía con el vehículo. Cuando el vehículo es el agua, se requiere una mayor cifra de bacterias para causar enfermedad (de 10^3 a 10^6), pero cuando el vehículo es un alimento, se requiere una menor cantidad de bacterias (de

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

Debido al abordaje sindrómico, es poco lo que se sabe sobre la prevalencia actual de la resistencia a antibióticos de *H. ducreyi,* aunque la mayoría de los aislamientos clínicos registran resistencia mediada por plásmidos a ampicilina, tetraciclinas y sulfamidas. Los únicos regímenes terapéuticos fiables son los macrólidos, las quinolonas y las cefalosporinas de tercera generación; se han notificado aislamientos con resistencia a eritromicina y ciprofloxacino. Dada la propensión de *H. ducreyi* a adquirir plásmidos, el hecho de que ciertas enterobacteriáceas contengan plásmidos que codifican resistencia a β-lactamasas de espectro extendido y quinolonas resulta problemático. Las actuales recomendaciones terapéuticas comprenden azitromicina en una sola dosis, 1 g oral, o ceftriaxona, 250 mg por vía intramuscular, ciprofloxacino, 500 mg orales dos veces al día durante 3 días, y eritromicina base, 500 mg orales tres veces al día durante 7 días.[6]

La aspiración repetida de los bubones es a veces necesaria para conseguir la curación. En un estudio aleatorizado que comparaba la aspiración repetida con incisión y drenaje, se consideró preferible esta última opción, que, sin embargo, puede causar cicatrización excesiva, especialmente en personas de origen africano y, según algunos expertos, debe evitarse.

Informes iniciales sobre coinfección por el VIH y chancroide indican que quienes la sufren presentan mayor número de úlceras que no cicatrizan fácilmente tras el tratamiento antibiótico, en comparación con pacientes infectados solo por *H. ducreyi,* y que los regímenes terapéuticos pueden no ser eficaces en este contexto. El fracaso de la antibioterapia se asocia también a falta de circuncisión. Cuando no está garantizado un seguimiento estrecho, la mayoría de los expertos recomiendan regímenes multidosis en seropositivos para el VIH.

PRONÓSTICO

La curación clínica se correlaciona con reducción del dolor y la purulencia y reepitelización de la úlcera en 7 días. Los pacientes que no mejoran en ese plazo deben considerarse fracasos terapéuticos, administrándoseles un fármaco alternativo. Incluso si *H. ducreyi* es erradicado, las úlceras pueden persistir en presencia de herpes genital o sífilis no tratados. La mayoría de las úlceras cicatrizan en 2 semanas, aunque las más grandes pueden tardar 4 semanas.

PREVENCIÓN

La circuncisión protege frente al chancroide en hombres. Es probable que los preservativos sean protectores. Aunque se han identificado varios antígenos que proporcionan protección en modelos animales, no hay vacuna. Los contactos con personas afectadas de chancroide deben tratarse con un régimen autorizado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

302

CÓLERA Y OTRAS INFECCIONES POR *VIBRIO*

EDUARDO GOTUZZO Y CARLOS SEAS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CÓLERA

DEFINICIÓN

El cólera es una temida enfermedad diarreica epidémica causada por *Vibrio cholerae* serogrupo O1 y, desde 1992, por el nuevo serogrupo O139. La enfermedad se caracteriza por una diarrea acuosa aguda. En su forma más grave, una persona puede hallarse muy deshidratada y en shock hipovolémico, pudiendo fallecer en cuestión de horas después de contraer la infección si no se aporta tratamiento. El cólera es endémico en la actualidad en África y Asia, y también se describen casos en Latinoamérica, Norteamérica y Europa. Siete son las pandemias registradas en la historia desde 1816; la más reciente ha durado más de cinco décadas desde su reconocimiento en Indonesia en 1961.

Organismo patógeno

V. cholerae es un bacilo gramnegativo curvado que pertenece a la familia *Vibrionaceae* y comparte características comunes con la familia *Enterobacteriaceae. V. cholerae* O1 puede clasificarse en tres serogrupos según la presencia de antígenos somáticos y en dos biotipos, clásico y El Tor, según las características fenotípicas específicas. No hay datos clínicos diferentes entre los tres serotipos de *V. cholerae*. El biotipo clásico, responsable de las seis primeras pandemias de cólera, causa una cifra aproximadamente igual de casos sintomáticos y asintomáticos, mientras que el biotipo El Tor causa un mayor número de infecciones asintomáticas. El biotipo clásico se halla confinado en el sur de Bangladesh y el biotipo El Tor es responsable de la pandemia actual. El serogrupo O139 está compuesto por una variedad de cepas genéticas diversas, toxígenas y no toxígenas; está genéticamente más próximo a *V. cholerae* El Tor.

EPIDEMIOLOGÍA

El cólera tiene tanto una predisposición a causar epidemias con potencial pandémico como una capacidad para permanecer endémica en todas las áreas afectadas. Las personas de todas las edades se hallan en riesgo de contraer la infección en contextos epidémicos, mientras que los niños mayores de 2 años de edad son los afectados principalmente en las áreas endémicas. *V. cholerae* vive en ecosistemas ribereños, salobres y de estuarios, en donde coexisten las cepas O1 y no O1, y las cepas no O1 y O1 no toxígenas predominan sobre las cepas O1 toxígenas. En su ambiente natural, *V. cholerae* vive unido a las algas o a los caparazones de los crustáceos y copépodos, con los que coexiste de modo simbiótico. Varias condiciones, como temperatura, salinidad y disponibilidad de nutrientes, determinan la supervivencia de *V. cholerae;* cuando estas condiciones son adversas, los vibriones sobreviven en un estado viable pero no cultivable. Datos más recientes sugieren que fagos del cólera modulan la abundancia de *V. cholerae* en el ambiente y determinan el comienzo y fin de las epidemias. Los fagos pueden desempeñar también un papel en la aparición de nuevos serogrupos de *V. cholerae* al transferir material genético a cepas no toxígenas.

Desde su ambiente acuático, *V. cholerae* se introduce en los humanos por la contaminación de las fuentes de agua y alimentos. Una vez que los humanos están infectados, puede haber índices de ataque muy elevados, sobre todo en poblaciones previamente no sometidas a exposición.[1] Se ha documentado la adquisición de la enfermedad al beber agua contaminada de ríos, estanques, lagos e incluso pozos con tuberías. Beber agua no hervida, introducir las manos en recipientes utilizados para almacenar agua de bebida, beber refrescos de vendedores de la calle, beber refrescos a los que se ha añadido hielo y beber agua fuera del hogar son factores de riesgo. Estos factores contribuyeron a la adquisición del cólera durante la gran epidemia peruana de 1991. Beber agua hervida, bebidas ácidas y agua carbonatada, así como el empleo de vasos de cuello estrecho para almacenar agua, constituyen medidas protectoras. Se han documentado epidemias de cólera asociadas con la ingestión de arroz de sobras, pescado crudo, cangrejos cocinados, mariscos, ostras crudas y verduras y frutas frescas. Es menos probable que se produzca la transmisión de persona a persona porque se requiere un gran inóculo para transmitir la enfermedad. En las áreas endémicas se describen unas elevadas tasas de transmisión (aproximadamente el 50%) en los contactos domiciliarios de pacientes con cólera.[1]

Las epidemias de cólera tienden a producirse durante la estación cálida. Los factores que afectan al cambio climático y a la variabilidad climática tienen una repercusión sobre la incidencia del cólera. El fenómeno El Niño-oscilación del Sur (ENSO, del inglés *El Niño-southern oscillation*), fenómeno periódico representativo de la variabilidad del clima global, afecta a la transmisión del cólera y de las enfermedades vehiculadas por vectores. El ENSO causa el calentamiento de las aguas normalmente frías de la costa del Pacífico de Perú, con lo que se facilita un florecimiento de fitoplancton, zooplancton y proliferación de *V. cholerae.*

Algunos factores del huésped son importantes en la transmisión del cólera. La gastritis crónica asociada a *Helicobacter pylori* predispone al cólera al inducir hipoclorhidria, que reduce la capacidad del estómago para contener la infección. Se ha observado una predisposición inexplicada hacia la enfermedad grave en personas con el grupo sanguíneo O en Asia y más recientemente en Latinoamérica. Así, complejas asociaciones entre los factores climatológicos, estacionales, bacterianos y humanos afectan a la transmisión del cólera. Aunque los países en desarrollo son los más afectados por el cólera, varios países desarrollados como EE. UU., Canadá y Australia han descrito casos autóctonos e importados.[2] La epidemia más reciente se produjo en Haití en 2010. Durante los primeros 2 años de la misma se comunicaron 604.634 casos, con un índice de letalidad acumulado del 1,2%.[3] La figura 302-1 muestra la distribución mundial del cólera desde 1990 hasta 2011.[4]

BIOPATOLOGÍA

V. cholerae O1 y O139 causan enfermedad clínica al segregar una enterotoxina que promueve la secreción de líquidos y electrólitos por el intestino delgado. La dosis infecciosa de las bacterias varía con el vehículo. Cuando el vehículo es el agua, se requiere una mayor cifra de bacterias para causar enfermedad (de 10^3 a 10^6), pero cuando el vehículo es un alimento, se requiere una menor cantidad de bacterias (de

booksmedicos.org

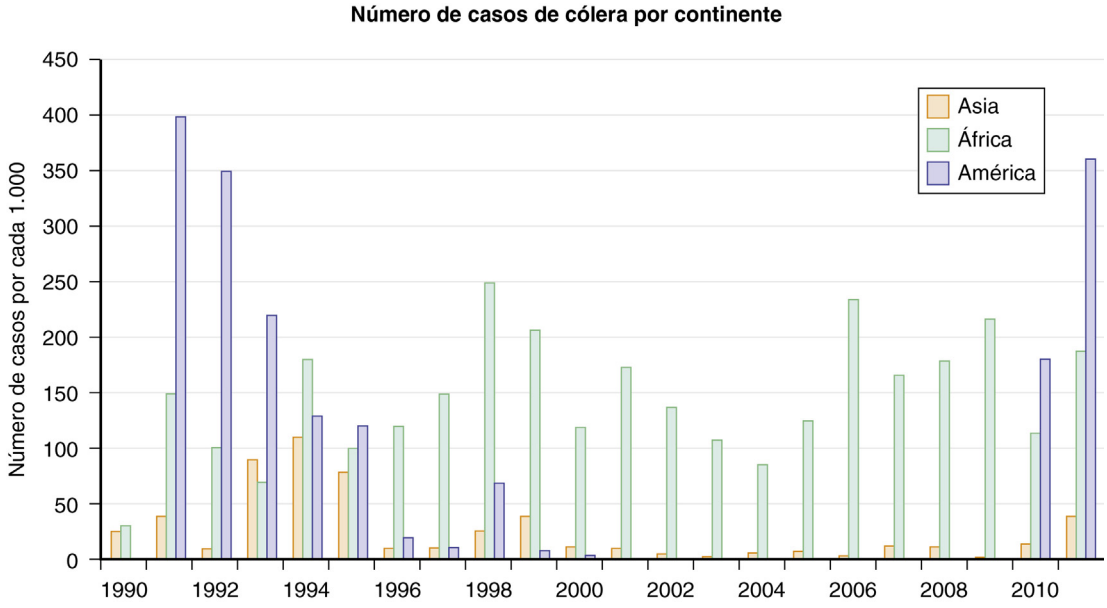

FIGURA 302-1. Distribución mundial del cólera de 1990 a 2011 a tenor de las notificaciones a la Organización Mundial de la Salud. (Reproducido con autorización a partir de World Health Organization. Cholera, 2011. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:289-304.)

TABLA 302-1 COMPOSICIÓN DE ELECTRÓLITOS DE LAS HECES DEL CÓLERA Y SOLUCIONES RECOMENDADAS PARA SU TRATAMIENTO

	Na^+	Cl^-	K^+	HCO_3^-	GLUCOSA	OSMOLARIDAD
Heces de adultos con cólera grave	130	100	20	44		
Solución intravenosa Ringer lactato	130	109	4	28*	0	271
Solución salina normal intravenosa	154	154	0	0	0	308
Solución de prehidratación oral estándar promovida por la OMS	90	80	20	10†	111	311
Solución de rehidratación oral de baja osmolaridad promovida por la OMS	75	65	20	10†	75	245
Solución de rehidratación oral basada en arroz	90	80	20	10†		270

*La solución Ringer lactato contiene citrato en vez de bicarbonato.
†Bicarbonato sustituido por citrato trisódico.
La concentración de glucosa es en mg/dl; las concentraciones de electrólitos, en mEq/l, y la osmolaridad, en mOsm/l.
OMS = Organización Mundial de la Salud.
Modificado con autorización de Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al. Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs*. 1996;51:966-973

10^2 a 10^4). El período de incubación varía entre 12 y 72 h la media es de 1,4 días.[5] La toxina del cólera (CTX) tiene dos subunidades, una subunidad B pentamérica y una subunidad A monomérica. La subunidad B permite la unión de la toxina a un receptor específico, un ganglíosido (GM_1) localizado en la superficie de las células que revisten la mucosa a lo largo del intestino de los humanos y de ciertos mamíferos lactantes. La subunidad activa, la subunidad A, tiene dos componentes, A1 y A2, unidos por un enlace disulfuro. La activación de la adenilato ciclasa por el componente A1 da lugar a un aumento en el adenosina monofosfato cíclico en las células epiteliales del intestino, que bloquea la absorción de sodio y de cloruro por las microvellosidades y promueve la secreción de cloruro y de agua por las células de las criptas. Estos fenómenos llevan a la producción de diarrea acuosa con concentraciones de electrólitos similares a las del plasma, como se muestra en la tabla 302-1. Otras toxinas han sido aisladas de *V. cholerae* patógeno, pero sus papeles en la génesis de la enfermedad están menos claros.

El material genético de *V. cholerae* O1 El Tor se halla incluido en dos cromosomas circulares: el mayor contiene 3 megabases y el menor contiene 1,07 megabases. Los principales genes de virulencia son *ctxA* y *ctxB*, que codifican las subunidades A y B de CTX, respectivamente, y *tcpA*, que codifica el *pilus* corregulado por la toxina. La regulación de la expresión de estos genes es compleja. Datos recientes sugieren que los vibriones son capaces de aumentar por regulación la expresión de CTX en respuesta a los componentes del líquido intestinal, así como en presencia de ciertos factores ambientales. Genes específicos de *V. cholerae* para ENSO pueden codificar características específicas que permiten que este biotipo sobreviva mejor en el ambiente, así como que sea más infeccioso a los humanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cólera se caracteriza por diarrea acuosa y deshidratación, que va de leve a grave y potencialmente mortal. Los pacientes con deshidratación ligera no pueden diferenciarse de los infectados por otros patógenos bacterianos que causan diarrea acuosa. En contraste, los pacientes con deshidratación intensa secundaria al cólera son fáciles de identificar porque las heces tienen un aspecto de agua de arroz y no hay otra enfermedad clínica que produzca una tan intensa deshidratación tan rápidamente (en cuestión de pocas horas) como el cólera. El comienzo de la enfermedad es abrupto y se caracteriza por diarrea acuosa, vómitos, calambres generalizados y oliguria. La exploración física muestra un pulso débil, rara vez hay fiebre, los pacientes se hallan ansiosos e inquietos, los ojos se hallan muy hundidos, las membranas mucosas están secas, la piel ha perdido la elasticidad y cuando se la pellizca se retrae muy lentamente; la voz es casi inaudible y los sonidos intestinales son prominentes. Aunque la diarrea acuosa es la marca distintiva del cólera, algunos pacientes no tienen diarrea, sino que tienen distensión abdominal e íleo, tipo relativamente infrecuente denominado cólera seca.

Los hallazgos de laboratorio en los pacientes con intensa deshidratación constan de un aumento del hematocrito, densidad de la orina y de proteínas totales; insuficiencia renal, acidosis metabólica con un alto hiato aniónico; hiperpotasemia o hipopotasemia, y niveles normales o ligeramente bajos de sodio y cloruro en sangre. El contenido en plasma de calcio y magnesio es elevado como consecuencia de la hemoconcentración. Se observa leucocitosis en los pacientes con cólera grave. Se observa hiperglucemia causada por las elevadas concentraciones de adrenalina, glucagón y cortisol estimuladas por la hipovolemia con mayor frecuencia que hipoglucemia. La insuficiencia renal aguda es la complicación más grave del cólera. En Perú se describieron unas tasas de incidencia de 10,6 casos por cada 1.000 personas durante los primeros meses de la epidemia de 1991. Los pacientes con insuficiencia renal aguda tienen casi siempre una historia de rehidratación inapropiada. El cólera en mujeres embarazadas comporta un mal pronóstico. Las mujeres embarazadas tienen una enfermedad clínica más grave, especialmente cuando se contrae la enfermedad al final del embarazo. Se produce la pérdida fetal hasta en el 50% de estos embarazos. El cólera en las personas de edad avanzada comporta también un mal pronóstico por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

un aumento de las complicaciones, sobre todo insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica intensa y edema pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Un movimiento caótico en la microscopia de campo oscuro y un gran número de bacterias en una muestra de heces de pacientes con diarrea son característicos de la infección por *V. cholerae*. Antisueros específicos frente al serotipo bloquean el movimiento de los vibriones y permiten la confirmación del diagnóstico. En condiciones de epidemia, la observación de bacterias con un movimiento muy rápido en una muestra fecal de un paciente con sospecha de infección en microscopia de campo oscuro es adecuada para hacer el diagnóstico. La confirmación definitiva requiere el aislamiento de la bacteria en cultivo. Se necesita un medio específico para aislar *V. cholerae* de las heces. Se ha señalado una mayor sensibilidad y especificidad con amplificación de ADN por la reacción en cadena de la polimerasa para la detección de vibriones en muestras de heces y ambientales.

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos del tratamiento son restablecer las pérdidas hídricas causadas por la diarrea y los vómitos, corregir la acidosis metabólica, restablecer el déficit de potasio y sustituir las pérdidas hídricas continuas.[6] Es fácil el tratamiento de los pacientes con formas más leves de deshidratación, pero el tratamiento de los pacientes con intensa deshidratación requiere experiencia y una formación apropiada. Debe restringirse la vía intravenosa a los pacientes con una cierta deshidratación que no toleren la vía oral, los que expulsan más de 10 a 20 ml/kg/h y todos los pacientes con intensa deshidratación. La rehidratación debe llevarse a cabo en dos fases: la fase de rehidratación y la fase de mantenimiento. La finalidad de la fase de rehidratación es restablecer el volumen intravascular normal, y no debe durar más de 4 h. Los líquidos intravenosos deben infundirse en un volumen total de 100 ml/kg durante la fase de rehidratación en pacientes gravemente deshidratados. Se prefiere la solución Ringer lactato, pero también pueden utilizarse otras soluciones (v. tabla 302-1). Todos los signos de deshidratación deben haber desaparecido y el paciente debe tener una diuresis de 0,5 ml/kg/h o mayor después de haber terminado la fase de rehidratación. Inmediatamente sigue la fase de mantenimiento. Durante esta fase el objetivo es mantener un estado de hidratación normal sustituyendo las pérdidas que se vayan produciendo. Se prefiere la vía oral durante esta fase y se recomienda con ahínco el empleo de soluciones de rehidratación oral. El tratamiento de rehidratación oral utiliza el principio del transporte común de solutos, electrólitos y agua por el intestino no afectado por la toxina del cólera. Las personas con diarrea pueden ser sometidas a rehidratación satisfactoria con soluciones simples que contengan glucosa y electrólitos. La Organización Mundial de la Salud recomienda una solución de rehidratación oral con una baja osmolaridad (245 mOsm/l) para tratar todas las enfermedades diarreicas. Esta solución contiene menos sodio que la solución de rehidratación oral estándar promovida desde 1975 (75 frente a 90 mEq/l). No se observa una hiponatremia más sintomática con esta solución de menor osmolaridad que con la solución estándar. Se ha demostrado que añadir L-histidina a las soluciones de rehidratación oral basadas en arroz reduce el volumen y la duración de la diarrea y el empleo no programado de tratamiento intravenoso en los pacientes adultos con cólera.[A1] Los pacientes sin deshidratación intensa que toleren la vía oral pueden ser rehidratados con soluciones de rehidratación oral exclusivamente y ser dados de alta con prontitud del centro sanitario. En la tabla 302-2 se muestran las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con cólera. El tratamiento del cólera causado por *V. cholerae* O139 es el mismo que el descrito anteriormente.

Los agentes antimicrobianos no salvan la vida del paciente y se requiere siempre que vayan acompañados de fluidoterapia.[7] Los antibióticos eficaces en los pacientes con intensa deshidratación disminuyen la duración de la diarrea y el volumen de las heces casi a la mitad.[A2] La tetraciclina y la doxiciclina orales son los agentes de elección en áreas del planeta en donde predominan las cepas sensibles. Una dosis única de doxiciclina (300 mg) es el régimen preferido. Las mujeres embarazadas pueden ser tratadas con eritromicina o furazolidona. Por la aparición de resistencia a las tetraciclinas y otros agentes antimicrobianos en muchas áreas endémicas se han analizado en estudios clínicos las quinolonas y, más recientemente, la azitromicina. Un régimen en monodosis de azitromicina (20 mg/kg) mostró unos resultados clínicos y bacteriológicos que en niños fueron comparables a un régimen de 3 días con eritromicina y, en adultos, comparables a un régimen en monodosis de ciprofloxacino (1 g).[A3] Cuando se añadió cinc oral (30 mg/día) al régimen de eritromicina en niños se redujo la duración de la diarrea un 12%, con una nueva reducción del 11% en el volumen de la diarrea en comparación con placebo.[A4] No se recomienda el empleo de agentes antiespasmódicos, como la loperamida o el difenoxilato, absorbentes, analgésicos y antieméticos. Los antisecretores, incluido el racecadotrilo, un inhibidor de la encefalinasa, no son de utilidad en los pacientes con cólera grave. No se recomienda de rutina la quimioprofilaxis de los contactos domiciliarios de los casos de cólera.

TABLA 302-2 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÓLERA

Determinar el grado de deshidratación a la llegada

Rehidratar al paciente en dos fases:
- Fase de rehidratación: duración de 2 a 4 h
- Fase de mantenimiento: duración hasta el final del episodio diarreico

Registrar y revisar periódicamente las entradas y salidas en unas gráficas prediseñadas

Utilizar la vía intravenosa en las siguientes situaciones:
- En todos los pacientes con deshidratación intensa en los que el volumen total que se va a infundir durante la fase de rehidratación es de 100 ml/kg. Para pacientes de más de 1 año han de infundirse 30 ml/kg en los primeros 30 min; los 70 ml/kg restantes se infunden en 2,5 h. Para niños de menos de 1 año, los primeros 30 ml/kg se infunden en 1 h
- Pacientes con una cierta deshidratación que no toleran la vía oral
- Pacientes con gran volumen de deposiciones (> 10 ml/kg/h) durante la fase de mantenimiento

Empleo de soluciones de rehidratación por vía oral, basadas en glucosa o arroz, durante la fase de mantenimiento para cuadrar las pérdidas que se vayan produciendo. Por lo general se requieren unos volúmenes de 800 a 1.000 ml/h. No se recomiendan las soluciones de baja osmolaridad

Comenzar con un fármaco antimicrobiano oral en los pacientes con cólera grave cuando se haya conseguido una rehidratación completa y se haya confirmado la tolerancia oral. El régimen preferido es una monodosis de doxiciclina, 300 mg. Una alternativa adecuada es la eritromicina o una quinolona

Dar de alta a los pacientes solo si la tolerancia oral es adecuada (≥ 1.000 ml/h), la diuresis es satisfactoria (≥ 40 ml/h), y el volumen de heces es bajo (≤ 400 ml/h)

Modificado con autorización de Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al. Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs*. 1996;51:966-973.

PREVENCIÓN

El acceso al agua potable y asegurarse un tratamiento apropiado de las excretas para evitar la contaminación de otras fuentes de agua son medidas importantes para reducir la transmisión del cólera. En los países en desarrollo se requieren otros métodos para prevenir la transmisión del cólera. Puede lograrse que el agua sea más segura hirviéndola, añadiéndole cloro o filtrándola con un tejido de algodón. No poder llevar a cabo estas medidas para reducir la transmisión del cólera ha movido a la investigación de vacunas. Una vacuna ideal frente al cólera debe provocar una respuesta inmunitaria rápida y duradera con efectos secundarios mínimos. Ya no se recomiendan las vacunas parenterales. En ámbitos epidémicos y en estudios de campo en áreas endémicas se han probado de modo extenso dos vacunas orales, el régimen de dos dosis de la vacuna inactivada WC-BS (del inglés *whole cell plus B subunit;* vacuna completa más la subunidad B) y una dosis única de la vacuna viva atenuada CVD 103-HgR. Aunque la vacuna WC-SB mostró una buena eficacia protectora a corto plazo (85% a los 6 meses), los resultados a los 3 y 5 años fueron menos buenos (60%), sobre todo en niños. Un gran estudio sobre la eficacia de la vacuna efectuado en Mozambique confirmó la elevada protección a corto plazo frente al cólera (80%) por esta vacuna, especialmente frente a la deshidratación intensa (90%). En Guinea, la vacuna oral fue protectora en un 87%.[8] Además, el reanálisis de los datos con esta vacuna en estudios de campo y en Zanzíbar ha demostrado que puede conferir también protección de grupo en la población no vacunada.[9] En análisis de coste/beneficio, la eficiencia de intervenciones como esta requiere precios de la vacuna oral inferiores a 1,3 dólares.[10] Un gran estudio de campo de la vacuna viva atenuada mostró ausencia de eficacia protectora. Las indicaciones para el empleo de las vacunas frente al cólera disponibles en la actualidad incluyen el viaje a regiones endémicas y situaciones en las que se esperen elevados índices de ataque del cólera, como los desastres ambientales, campos de refugiados y en barrios bajos urbanos en regiones muy endémicas. Los enfoques de vacunación preventiva y reactiva han de evaluarse minuciosamente en entornos epidémicos.[11] Se está procediendo a la evaluación de nuevas vacunas orales que incluyen *Vibrio* muerto y vivo en áreas endémicas, y los informes preliminares son prometedores.

PRONÓSTICO

Los pacientes con cólera grave no tratados o tratados de modo inapropiado comportan un mal pronóstico, con unas tasas de mortalidad superiores al 50%. Sin embargo, las tasas de letalidad durante las epidemias pueden reducirse a valores por debajo del 1%, incluso en situaciones de catástrofes, con tal de que pueda asegurarse un acceso adecuado a los centros sanitarios y se efectúe un tratamiento apropiado de los pacientes. Por el contrario, se han descrito unas cifras superiores al 10% en contextos epidémicos cuando los pacientes no tuvieron acceso a la asistencia sanitaria o no recibieron un tratamiento apropiado.

OTRAS INFECCIONES POR *VIBRIO*

Los vibriones distintos al del cólera tienen una distribución mundial y coexisten en ambientes en los que vive *V. cholerae*. Causan un espectro de síndromes clínicos que incluyen diarrea aguda, infecciones de tejidos blandos y sepsis, especialmente en

booksmedicos.org

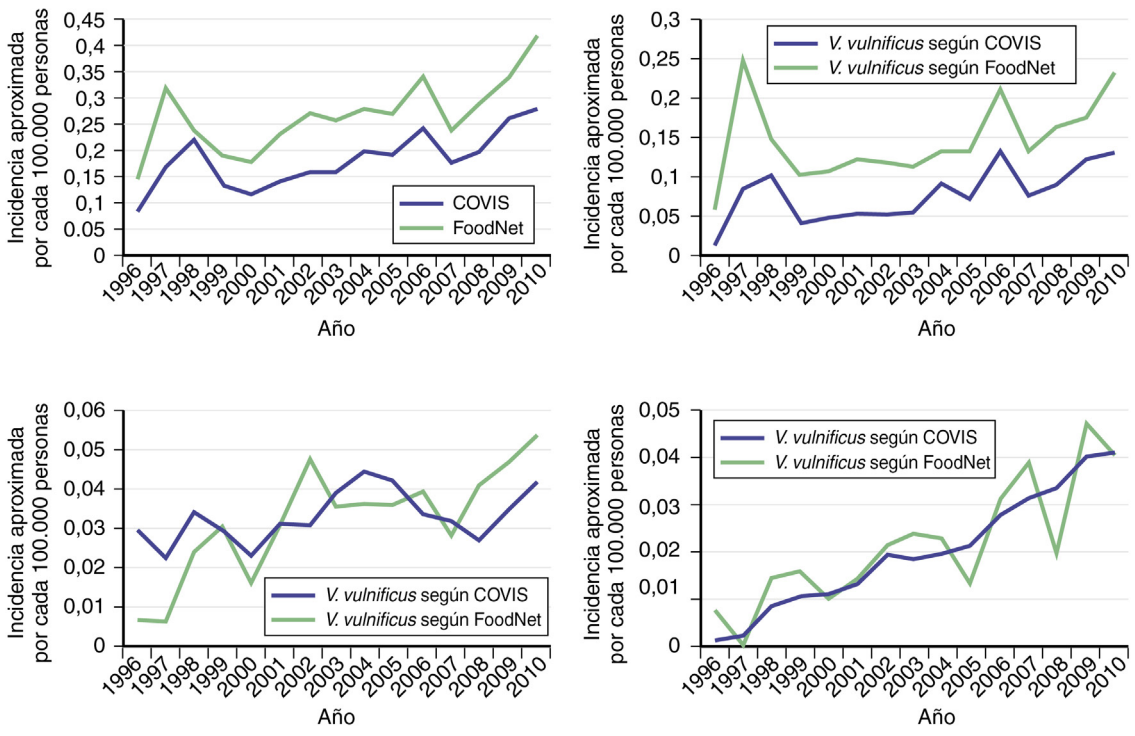

FIGURA 302-2. Tasas de incidencia aproximada por cada 100.000 personas de infecciones por Vibrio no coléricos, según dos informes de vigilancia estadounidenses para el período 1996 a 2010. COVIS = Cholera and Other *Vibrio* Illness Surveillance; FoodNet = Foodborne Diseases Active Surveillance Network. (Reproducido a partir de Newton A, Kendall M, Vugia DJ, et al. Increasing rates of vibrosis in the United States, 1996-2010: review of surveillance data from 2 systems. *Clin Infect Dis.* 2012;54[Suppl 5]:S391-S395.)

huéspedes inmunodeprimidos. En EE. UU., entre 1996 y 2010 fueron notificados 7.700 casos de infecciones por *Vibrio* por dos redes de vigilancia.[12] La incidencia de las infecciones aumentó durante el período de estudio, y predominaron las debidas a *Vibrio parahaemolyticus* (44,9% de las aisladas), con un bajo índice de letalidad asociado, del 0,7%. En cambio, *Vibrio vulnificus* fue responsable del 18,8% de los casos, con un índice de letalidad del 31,9%. Las enfermedades por *Vibrio* en EE. UU. son estacionales y alcanzan un máximo durante el verano (fig. 302-2). El período de incubación de la infección por *Vibrio* no colérico es generalmente de 12 a 72 h, pero puede llegar a tener una duración de 1 semana.

V. cholerae no toxígeno causa gastroenteritis pero, a diferencia de *V. cholerae* toxígeno O1 u O139, *V. cholerae* no toxígeno no causa epidemias. La enfermedad varía en gravedad desde una diarrea leve a una diarrea acuosa intensa. La fiebre y la diarrea sanguinolenta son inusuales, pero las personas inmunodeprimidas y las que tienen hepatopatía pueden experimentar una enfermedad más grave, con fiebre, escalofríos y shock séptico.

V. parahaemolyticus vive en medios marinos y es origen de enfermedad intestinal asociada con la ingestión de mariscos contaminados. Se ha demostrado que ciertas serovariedades han tenido una diseminación pandémica (O3:K6 y O4:K68). No se sabe bien cómo causa este *Vibrio* infección en humanos, pero la enfermedad clínica puede remedar el cólera, aunque la mayoría de los casos son formas más leves y autolimitadas de diarrea acusada aguda. Rara vez se describe una disentería aguda.

En EE. UU., *V. parahaemolyticus* y *V. vulnificus,* así como otros vibriones no coléricos, causaron infecciones de la piel y de tejidos blandos en víctimas y equipos intervinientes durante el huracán de la Costa del Golfo en otoño de 2005. Las infecciones de heridas por *V. parahaemolyticus* son generalmente menos graves que las causadas por *V. vulnificus*.[13] Sin embargo, en personas con hepatopatía o inmunodepresión pueden producirse infecciones fatales.

V. vulnificus se asocia con infecciones de heridas en personas en contacto con agua contaminada, así como con sepsis primaria en huéspedes inmunodeprimidos. Las infecciones de heridas siguen a traumatismos y se caracterizan por una rápida progresión de la afectación de la piel y de tejidos blandos, y en los casos más graves puede haber necrosis y formación de vesículas. Pueden producirse con rapidez fiebre, escalofríos y síndrome séptico. La sepsis primaria con bacteriemia y lesiones metastásicas de la piel, caracterizadas por lesiones eritematosas diseminadas que pueden evolucionar a lesiones necróticas, es una manifestación clínica distintiva en pacientes con hepatopatías crónicas, los alcohólicos y pacientes con trastornos hemáticos como talasemia. Es típica una historia de ingestión de mariscos, por lo general ostras. Los pacientes se encuentran agudamente enfermos, con fiebre alta y requieren un tratamiento enérgico con fluidoterapia, desbridamiento quirúrgico, cuidados de soporte y cobertura antibiótica. Se recomienda una combinación intravenosa de cefotaxima, 2 g cuatro veces al día, más doxiciclina, 100 mg dos veces al día. Esta combinación es sinérgica *in vitro*. Otros antimicrobianos útiles son la ceftacidima y el ciprofloxacino.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rabbani GH, Sack DA, Ahmed S, et al. Antidiarrheal effects of L-histidine supplemented rice-based oral rehydration solution in the treatment of male adults with severe cholera in Bangladesh: a double-blind, randomized trial. *J Infect Dis*. 2005;191:1507-1514.

A2. Leibovici-Weissman Y, Neuberger A, Bitterman R, et al. Antimicrobial drugs for treating cholera. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD008625.

A3. Saha D, Karim MM, Khan WA, et al. Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. *N Engl J Med*. 2006;354:2452-2462.

A4. Roy SK, Hossain MJ, Khatun W, et al. Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336:266-268.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

303 INFECCIONES POR *CAMPYLOBACTER*

BAN MISHU ALLOS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Campylobacter jejuni es una de las causas de diarrea bacteriana reconocidas con mayor frecuencia en las naciones desarrolladas y en desarrollo. Más del 95% de los *Campylobacter* aislados en los países desarrollados son *C. jejuni* o *Campylobacter coli*. Sin embargo, otras especies de *Campylobacter* se asocian también con enfermedad humana.

Organismo patógeno

Los *Campylobacter* son bacilos gramnegativos móviles y curvados que se encuentran en los animales domésticos y salvajes (especialmente aves de corral) en todo el mundo. *C. jejuni* es microaerófilo, requiere del 3 al 15% de oxígeno para crecer y es oxidasa y catalasa positivo. Crece mejor a 42 °C; sin embargo, otras especies

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

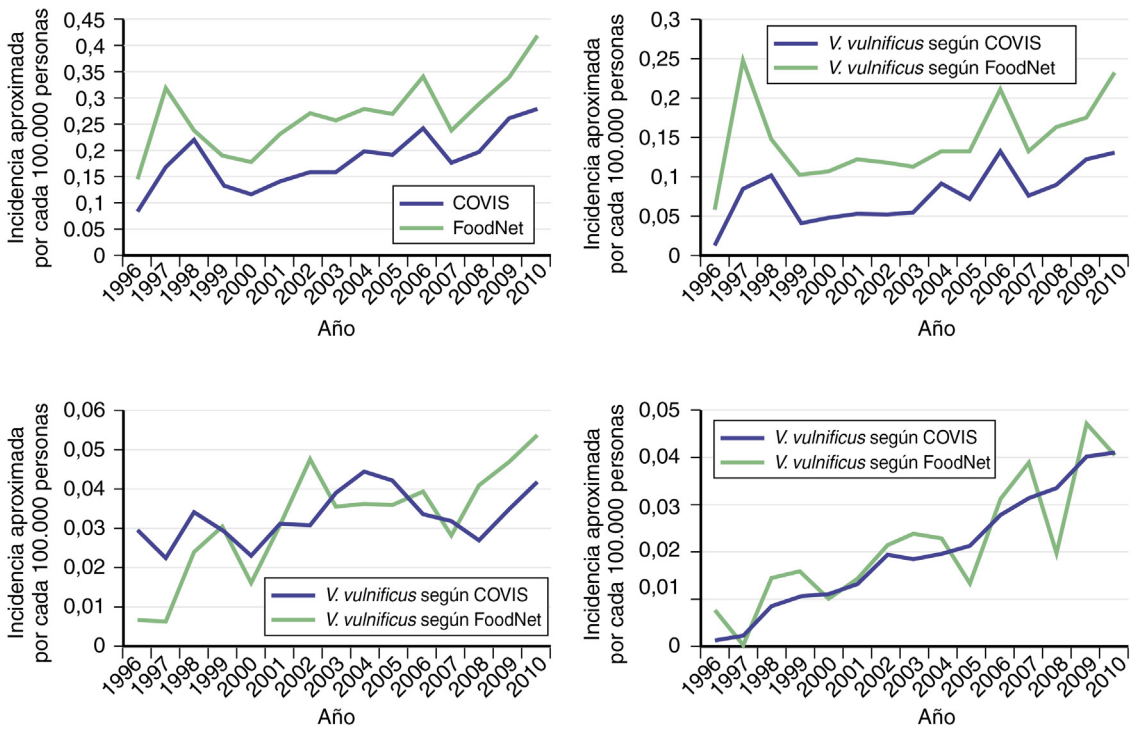

FIGURA 302-2. Tasas de incidencia aproximada por cada 100.000 personas de infecciones por Vibrio no coléricos, según dos informes de vigilancia estadounidenses para el período 1996 a 2010. COVIS = Cholera and Other *Vibrio* Illness Surveillance; FoodNet = Foodborne Diseases Active Surveillance Network. (Reproducido a partir de Newton A, Kendall M, Vugia DJ, et al. Increasing rates of vibrosis in the United States, 1996-2010: review of surveillance data from 2 systems. *Clin Infect Dis.* 2012;54[Suppl 5]:S391-S395.)

huéspedes inmunodeprimidos. En EE. UU., entre 1996 y 2010 fueron notificados 7.700 casos de infecciones por *Vibrio* por dos redes de vigilancia.[12] La incidencia de las infecciones aumentó durante el período de estudio, y predominaron las debidas a *Vibrio parahaemolyticus* (44,9% de las aisladas), con un bajo índice de letalidad asociado, del 0,7%. En cambio, *Vibrio vulnificus* fue responsable del 18,8% de los casos, con un índice de letalidad del 31,9%. Las enfermedades por *Vibrio* en EE. UU. son estacionales y alcanzan un máximo durante el verano (fig. 302-2). El período de incubación de la infección por *Vibrio* no colérico es generalmente de 12 a 72 h, pero puede llegar a tener una duración de 1 semana.

V. cholerae no toxígeno causa gastroenteritis pero, a diferencia de *V. cholerae* toxígeno O1 u O139, *V. cholerae* no toxígeno no causa epidemias. La enfermedad varía en gravedad desde una diarrea leve a una diarrea acuosa intensa. La fiebre y la diarrea sanguinolenta son inusuales, pero las personas inmunodeprimidas y las que tienen hepatopatía pueden experimentar una enfermedad más grave, con fiebre, escalofríos y shock séptico.

V. parahaemolyticus vive en medios marinos y es origen de enfermedad intestinal asociada con la ingestión de mariscos contaminados. Se ha demostrado que ciertas serovariedades han tenido una diseminación pandémica (O3:K6 y O4:K68). No se sabe bien cómo causa este *Vibrio* infección en humanos, pero la enfermedad clínica puede remedar el cólera, aunque la mayoría de los casos son formas más leves y autolimitadas de diarrea acusada aguda. Rara vez se describe una disentería aguda.

En EE. UU., *V. parahaemolyticus* y *V. vulnificus,* así como otros vibriones no coléricos, causaron infecciones de la piel y de tejidos blandos en víctimas y equipos intervinientes durante el huracán de la Costa del Golfo en otoño de 2005. Las infecciones de heridas por *V. parahaemolyticus* son generalmente menos graves que las causadas por *V. vulnificus*.[13] Sin embargo, en personas con hepatopatía o inmunodepresión pueden producirse infecciones fatales.

V. vulnificus se asocia con infecciones de heridas en personas en contacto con agua contaminada, así como con sepsis primaria en huéspedes inmunodeprimidos. Las infecciones de heridas siguen a traumatismos y se caracterizan por una rápida progresión de la afectación de la piel y de tejidos blandos, y en los casos más graves puede haber necrosis y formación de vesículas. Pueden producirse con rapidez fiebre, escalofríos y síndrome séptico. La sepsis primaria con bacteriemia y lesiones metastásicas de la piel, caracterizadas por lesiones eritematosas diseminadas que pueden evolucionar a lesiones necróticas, es una manifestación clínica distintiva en pacientes con hepatopatías crónicas, los alcohólicos y pacientes con trastornos hemáticos como talasemia. Es típica una historia de ingestión de mariscos, por lo general ostras. Los pacientes se encuentran agudamente enfermos, con fiebre alta y requieren un tratamiento enérgico con fluidoterapia, desbridamiento quirúrgico, cuidados de soporte y cobertura antibiótica. Se recomienda una combinación intravenosa de cefotaxima, 2 g cuatro veces al día, más doxiciclina, 100 mg dos veces al día. Esta combinación es sinérgica *in vitro*. Otros antimicrobianos útiles son la ceftacidima y el ciprofloxacino.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rabbani GH, Sack DA, Ahmed S, et al. Antidiarrheal effects of L-histidine supplemented rice-based oral rehydration solution in the treatment of male adults with severe cholera in Bangladesh: a double-blind, randomized trial. *J Infect Dis*. 2005;191:1507-1514.

A2. Leibovici-Weissman Y, Neuberger A, Bitterman R, et al. Antimicrobial drugs for treating cholera. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD008625.

A3. Saha D, Karim MM, Khan WA, et al. Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. *N Engl J Med*. 2006;354:2452-2462.

A4. Roy SK, Hossain MJ, Khatun W, et al. Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336:266-268.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

303 INFECCIONES POR *CAMPYLOBACTER*

BAN MISHU ALLOS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Campylobacter jejuni es una de las causas de diarrea bacteriana reconocidas con mayor frecuencia en las naciones desarrolladas y en desarrollo. Más del 95% de los *Campylobacter* aislados en los países desarrollados son *C. jejuni* o *Campylobacter coli*. Sin embargo, otras especies de *Campylobacter* se asocian también con enfermedad humana.

Organismo patógeno

Los *Campylobacter* son bacilos gramnegativos móviles y curvados que se encuentran en los animales domésticos y salvajes (especialmente aves de corral) en todo el mundo. *C. jejuni* es microaerófilo, requiere del 3 al 15% de oxígeno para crecer y es oxidasa y catalasa positivo. Crece mejor a 42 °C; sin embargo, otras especies

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de *Campylobacter* que también pueden ser patógenas crecen mejor a 37 °C. En la actualidad están determinadas las secuencias genómicas completas de múltiples especies de *Campylobacter.*

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *C. jejuni* son endémicas en los niños pequeños en las naciones en desarrollo,[1] y puede aislarse hasta en el 20% de los niños menores de 5 años de edad con diarrea. En las naciones desarrolladas, las infecciones por *Campylobacter* se encuentran entre las causas bacterianas más comunes de diarrea en niños y adultos. La incidencia de infección por *C. jejuni* en EE. UU. descendió en más del 30% desde 21,7 por cada 100.000 habitantes en 1998 a 12,7 en 2008, aunque en 2012 la incidencia había aumentado de nuevo hasta su máximo nivel desde 2000. La carga actual de la enfermedad causada por *Campylobacter* es probablemente muy superior porque incluso los sistemas de vigilancia activa infranotifican de modo sustancial la verdadera incidencia de la infección. Los estudios epidemiológicos han estimado que más de 2 millones de personas en EE. UU. se infectan por *C. jejuni* cada año. Por razones que no están del todo claras, la incidencia es mayor en los estados occidentales tales como California y Hawái. De modo similar se observan en Europa unas elevadas tasas de infección. En EE. UU., Europa y Australia, las infecciones por *C. jejuni* muestran un máximo sustancial en los meses más cálidos. Tal estacionalidad no se observa en los países tropicales en desarrollo, quizá por la ausencia de variaciones en las temperaturas extremas.

La incidencia de las infecciones por *Campylobacter* es máxima al comienzo de la infancia; rasgo epidemiológico común a muchos patógenos bacterianos vehiculados por alimentos. Sin embargo, en EE. UU. y otros países industrializados, la incidencia de infecciones por *Campylobacter* alcanza de nuevo un máximo a comienzos de la etapa de adulto. La incidencia de la infección es también más elevada en hombres, diferencia por sexo más pronunciada en los adultos jóvenes.

La mayoría de las infecciones por *C. jejuni* se producen de modo esporádico, con solo una minúscula fracción que se produce como parte de brotes. El origen dominante de las infecciones esporádicas, tanto en los países desarrollados como en desarrollo, es el consumo de aves de corral o su manejo. Otras fuentes de transmisión en las naciones desarrolladas incluyen viajes al extranjero, contacto con animales de compañía y otros, agua de bebida contaminada y consumo de leche no pasteurizada.[2] La contaminación cruzada en una cocina (p. ej., empleo de los mismos utensilios o tablas para cortar para preparar pollo no cocinado y para cortar fruta) ha llevado a la implicación de una variedad de alimentos como orígenes de infecciones en humanos por *C. jejuni*. En contraste con las infecciones esporádicas, el origen más común de los brotes por *C. jejuni* es la leche no pasteurizada; en ocasiones se producen grandes brotes de origen hídrico. Es infrecuente la transmisión de la infección por *C. jejuni* a partir de manipuladores de alimentos enfermos. Incluso en los hogares en donde un individuo tiene una gastroenteritis con documentación causal de *C. jejuni* es infrecuente la transmisión secundaria a otros miembros de la familia.

BIOPATOLOGÍA

Las personas se infectan por *C. jejuni* como consecuencia de la ingestión del organismo por vía oral, por lo general en alimento o agua. Los factores que influyen en si la infección por *Campylobacter* es sintomática incluyen la dosis de las bacterias ingeridas, la virulencia del organismo y la inmunidad específica del huésped frente al organismo ingerido.[3] El número mínimo de bacterias requerido para causar enfermedad varía según las personas, pero puede ser muy bajo; dado que *C. jejuni* es susceptible a la acidez gástrica, la ingestión de un número muy escaso de organismos puede causar enfermedad si el pH gástrico es elevado como consecuencia de enfermedad o de medicamentos. La mediana del período de incubación es de 2 a 4 días, aunque puede variar de 1 a 7 días.

Al inicio de la infección, *C. jejuni* se multiplica en la parte proximal del intestino, rica en bilis; posteriormente se observa lesión tisular en el yeyuno, íleon y colon. La inspección macroscópica del intestino pone de manifiesto una enteritis difusa, sanguinolenta y edematosa. El examen microscópico muestra un infiltrado inflamatorio que consta de neutrófilos, células mononucleares y eosinófilos en la lámina propia. El epitelio mucoso se halla ulcerado y pueden observarse abscesos en las criptas. El aspecto anatomopatológico es inespecífico y puede remedar la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn.

Parece que es crucial la invasión del epitelio por *C. jejuni* para la patogenia y que muchos factores influyen sobre el modo en que *C. jejuni* se adhiere a los tejidos intestinales y los invade. Parece que un antígeno superficial conservado, PEB1, es una adhesina principal y constituye una diana para la respuesta inmunitaria frente a la infección por *C. jejuni*. Otros factores que contribuyen a la invasividad y patogenicidad de *C. jejuni,* que pueden estar codificados por un plásmido de virulencia, incluyen los sistemas de secreción de tipo IV y los mecanismos que desestructuran los microtúbulos en las células del huésped. La presencia del plásmido pVir en aislados clínicos se asocia de modo significativo con deposiciones sanguinolentas. *C. jejuni* también puede invadir según una pauta independiente de actina y microtúbulos. Los glucolípidos y las glucoproteínas de la superficie de *C. jejuni* son importantes para la supervivencia del organismo en la luz intestinal y para la patogenia porque tienen un impacto sobre las interacciones intercelulares, así como en la respuesta del huésped a la infección. Los flagelos de la bacteria facilitan su capacidad para colonizar el tubo digestivo al promover la motilidad y la quimiotaxia del organismo. *C. jejuni* puede producir toxinas extracelulares, pero no se ha confirmado su papel en la patogenia, con la posible excepción de la toxina distensora del citoesqueleto (cdt), que puede facilitar las actividades intracelulares que llevan a apoptosis.

Con independencia de la virulencia del organismo, los factores del huésped son fundamentales para la afectación del desenlace clínico de la infección. En voluntarios sanos a los que se administró una dosis fija de una única cepa de *C. jejuni* se desarrolló un espectro de enfermedades. Los pacientes infectados por *C. jejuni* excretan el organismo por las heces durante 2-3 semanas. En las naciones en desarrollo, en donde el nivel de inmunidad frente a *C. jejuni* es mayor por la exposición recurrente, el período de excreción es más corto durante la convalecencia de *C. jejuni.*

Después de haberse recuperado de la infección por *Campylobacter* se desarrolla al menos una inmunidad a corto plazo. El menor cociente de enfermedad/infección con la edad observada en las naciones en desarrollo sugiere también que los individuos contraen inmunidad. En los pacientes infectados por *C. jejuni* se desarrollan anticuerpos inmunoglobulina A, G y M específicos en suero y anticuerpos inmunoglobulina A en las secreciones intestinales. Los pacientes con hipogammaglobulinemia congénita o adquirida se hallan en riesgo de infecciones graves o recurrentes por *C. jejuni.* Dado que la incidencia de la infección por *C. jejuni* es acusadamente superior en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la inmunidad celular podría desempeñar también un papel en la prevención y terminación de la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las consecuencias clínicas de la infección por *Campylobacter* varían desde una ausencia completa de síntomas a una sepsis fulminante y muerte. En la mayoría de los casos, no obstante, las enfermedades son cortas y no precisan hospitalización. En las naciones desarrolladas, es infrecuente la detección de *C. jejuni* en las heces de personas asintomáticas. Sin embargo, en las naciones en vías de desarrollo, en donde las infecciones son endémicas y las infecciones recurrentes se producen con frecuencia, las infecciones asintomáticas son más comunes. Tanto en las naciones en desarrollo como en las desarrolladas, las personas infectadas por *C. jejuni* contraen típicamente una enfermedad diarreica que se resuelve en 1 semana. La tasa de letalidad asociada con esta infección es baja, aproximadamente 0,05 muertes por cada 1.000 infecciones, y no es sorprendente que sea mayor en las personas de edad avanzada y las que tienen comorbilidades.

La gastroenteritis que está causada por *C. jejuni* es clínicamente indiferenciable de la causada por otros patógenos bacterianos entéricos, tales como *Salmonella* (cap. 308), *Shigella* (cap. 309) o *Escherichia coli* O157:H7 (cap. 304). Los síntomas más comunes son diarrea, malestar, fiebre y dolor abdominal (tabla 303-1). La mayoría de los pacientes con gastroenteritis por *C. jejuni* al menos tienen 1 día con 10 o más deposiciones; la diarrea puede ser blanda, acuosa o sanguinolenta. Algunos pacientes describen náusea pero los vómitos son menos comunes. Más de la mitad de los pacientes describen fiebre subjetiva. Los retortijones abdominales pueden ser intensos y en ocasiones constituyen el síntoma predominante. Aunque en la mayoría de los pacientes los síntomas se resuelven en 7 días, los síntomas pueden persistir en el 10-20% de los pacientes y otro 5-10% pueden experimentar recidiva.

Casi con independencia de la naturaleza de los síntomas, se encuentran leucocitos en heces en el 75% de los pacientes infectados; se observa sangre macroscópica u oculta en el 50% de los pacientes. Los recuentos leucocíticos en sangre periférica pueden hallarse elevados, pero por lo general son normales como los resultados de las pruebas de función hepática, hematocrito y los niveles de electrólitos en suero. La

TABLA 303-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENTERITIS POR *CAMPYLOBACTER* DERIVADAS DE BROTES EN LOS QUE SE INFECTARON MÁS DE 50 PACIENTES

SÍNTOMA	MEDIANA DE FRECUENCIA (%)	RECORRIDO (%)
Fiebre	50	6-75
Diarrea	84	52-100
Cefalea	41	6-69
Dolor abdominal	79	56-99
Mialgia	42	28-59
Vómitos	15	1-42
Sangre en heces	15	0,5-32

Modificado de MJ, Engberg J. Clinical aspects of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections. In: Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, eds. *Campylobacter*. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2008:99-121.

booksmedicos.org

exploración sigmoidoscópica pone de manifiesto una inflamación difusa del colon, que es inespecífica.

Las complicaciones locales de la gastroenteritis por *C. jejuni* son infrecuentes. En su forma más grave, la infección puede llevar a hemorragia gastrointestinal masiva o megacolon tóxico. La infección de las vías biliares puede dar lugar a hepatitis obstructiva, colecistitis (cap. 155) o pancreatitis (cap. 144). Otras complicaciones locales descritas incluyen peritonitis (cap. 142), rotura de bazo y exacerbaciones de la colitis inflamatoria. Se detecta bacteriemia en 1,5 por cada 1.000 infecciones intestinales, y las tasas más elevadas se dan en personas inmunodeprimidas o de edad avanzada, pero puede ser más común la bacteriemia transitoria porque se obtienen hemocultivos de modo infrecuente en los pacientes con diarrea y las bacterias son destruidas rápidamente por el suero humano normal. Otras complicaciones extraintestinales tales como meningitis, endocarditis, osteomielitis y artritis purulenta son infrecuentes.

El síndrome de Guillain-Barré (cap. 420), que es una complicación postinfecciosa de la infección por *C. jejuni,* se da aproximadamente una vez por cada 2.000 infecciones; entre el 30 y el 50% de todos los casos pueden estar desencadenados por una infección previa por *C. jejuni.*[4] Dado que el comienzo de los síntomas neurológicos se produce aproximadamente 1-3 semanas después del comienzo de los síntomas gastrointestinales, la causa probable es la reactividad cruzada entre los anticuerpos formados frente al lipopolisacárido y la cápsula de *C. jejuni* y proteínas en la mielina del nervio periférico u otros glucolípidos en los nervios periféricos. Ciertos serotipos de *C. jejuni* (O tipo 19 o 41) se hallan representados de modo predominante en pacientes en los que se desarrolla el síndrome de Guillain-Barré después de una infección por *C. jejuni* demostrada por cultivo. Otras complicaciones postinfecciosas de la infección por *C. jejuni* son la artritis reactiva (observada sobre todo en personas con antígenos de histocompatibilidad HLA-B27), uveítis, síndrome urémico hemolítico, eritema nudoso, encefalitis, carditis, anemia hemolítica y consecuencias gastrointestinales crónicas, como síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria o enfermedad celíaca.[5]

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico de infección por *C. jejuni* en cualquier paciente con enfermedad diarreica febril aguda. Se establece el diagnóstico por cultivo del organismo a partir de las heces o de tejidos. El aislamiento primario de especies de *Campylobacter* a partir de la sangre puede llevar hasta 14 días.

La presencia de bacilos gramnegativos curvados en una tinción de Gram de una muestra de heces es específica, pero la sensibilidad es de solo el 50 al 75% en la detección de *C. jejuni.* El examen de muestras de heces por microscopia de campo oscuro es de utilidad si se realiza en las 2 h siguientes a la deposición; la motilidad muy rápida característica de *Campylobacter* proporciona un diagnóstico presuntivo. En la actualidad se dispone de estudios de serología en suero solo como herramientas de investigación. El uso de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa para la detección directa de microorganismos ha resultado satisfactorio en estudios de investigación, aunque no se ha aplicado aún en la clínica general.

Diagnóstico diferencial

En pacientes con colitis aguda y diarrea sanguinolenta, especialmente en los que tienen síntomas de más de 1 semana de duración, la enteritis por *Campylobacter* puede ser tomada erróneamente por colitis ulcerosa o por enfermedad de Crohn (cap. 141). En tales casos, es crítico excluir la colitis infecciosa antes de comenzar el tratamiento inmunodepresor. En los pacientes con dolor abdominal, puede sospecharse apendicitis, lo que puede dar lugar a una apendectomía innecesaria (cap. 142).

PREVENCIÓN

Dado que el origen más común de la transmisión de la infección por *C. jejuni* a humanos en los países desarrollados es el consumo y el manejo de aves de corral, la interrupción de esta vía de infección tendrá probablemente el mayor efecto sobre la reducción de la carga de la enfermedad causada por *Campylobacter*. La colonización casi universal de las aves de corral con *C. jejuni* hace improbable la erradicación del organismo en los pollos, pero parece que las mejoras efectuadas en los mataderos están reduciendo el nivel de contaminación de los productos que llegan al consumo humano. En cuanto al consumidor, son críticos los métodos de preparación cuidadosa de los alimentos; los pollos deben ser cocinados meticulosamente. Para evitar la contaminación cruzada en la cocina, tablas para cortar, cuchillos y otros utensilios utilizados para preparar pollo crudo deben ser lavados con agua jabonosa caliente antes de ser utilizados para preparar alimentos que se toman no cocinados tales como frutas y verduras. No es común la transmisión de *Campylobacter* de persona a persona; no obstante, todas las personas con diarrea, especialmente los manipuladores de alimentos, deben lavarse las manos después de haber hecho uso de los servicios higiénicos. Los viajeros y campistas deben ser advertidos para que no beban agua de bebida no tratada. Muchos brotes de infección por *C. jejuni* podrían evitarse también si las personas se abstuvieran de beber leche no pasteurizada. No se aconseja la profilaxis antibiótica a los viajeros. No se ha desarrollado aún una vacuna eficaz frente a *Campylobacter*.

TRATAMIENTO Tto

Al igual que sucede en relación con la mayoría de los pacientes con diarrea infecciosa o no infecciosa, el principio de tratamiento más importante de la gastroenteritis por *Campylobacter* es la reposición hidroelectrolítica adecuada, habitualmente con líquidos orales. En ocasiones se requieren líquidos por vía intravenosa, especialmente en los pacientes de edad avanzada o en los niños pequeños. La mayoría de las infecciones por *C. jejuni* curan espontáneamente y se resuelven sin tratamiento antibiótico específico. El tratamiento con antibióticos acorta la duración de la enfermedad a menos de 48 h.[A1] Está indicado de forma precoz en los pacientes con fiebre elevada (> 38,5 °C), enfermedad prolongada (> 1 semana), heces sanguinolentas o empeoramiento de los síntomas o en los que han sufrido recidiva. También está justificado su uso en las personas de edad avanzada, lactantes, mujeres embarazadas y personas inmunodeprimidas, incluidas las infectadas por el VIH.

Durante décadas, el antibiótico de elección para tratar la gastroenteritis por *C. jejuni* ha sido la eritromicina (500 mg dos veces/día durante 5 días). Una dosis de 1 g de azitromicina es como mínimo igual de eficaz,[A2] aunque esta y la claritromicina son sensiblemente más costosas. Una preocupación en relación con la eritromicina, que es metabolizada principalmente por CYP3A4, es el riesgo de muerte súbita. El riesgo se ve aumentado cinco veces cuando se administra la eritromicina con medicamentos que inhiben la CYP3A4. En pacientes que toman uno o más de estos medicamentos puede darse azitromicina en lugar de eritromicina.

Las fluoroquinolonas, carbapenémicos, aminoglucósidos y la clindamicina pueden ser también eficaces, pero en la actualidad es común la resistencia a las quinolonas en muchas partes del mundo.[6] En general, las tasas de resistencia a la ampicilina, la amoxicilina y las cefalosporinas son demasiado elevadas como para que puedan ser utilizadas en el tratamiento de las infecciones por *C. jejuni*.

Las personas gravemente enfermas o sépticas con infección por *Campylobacter* pueden beneficiarse de un carbapenémico o de los aminoglucósidos, agentes a los que los *Campylobacter* son exquisitamente sensibles, con tasas de resistencia claramente inferiores al 1%. Por el contrario, las personas con infección persistente o recidivante, especialmente los inmunodeprimidos, pueden precisar un empleo prolongado (en ocasiones meses) de antibióticos. En ausencia de sepsis se pueden utilizar agentes orales.

OTRAS ESPECIES DE *CAMPYLOBACTER*

Campylobacter fetus puede causar enfermedades sistémicas y diarreicas en huéspedes inmunodeprimidos y enfermedades diarreicas en huéspedes normales.[7] La mayoría de las cepas de *C. fetus,* a diferencia de *C. jejuni,* no son susceptibles al efecto letal del suero humano normal porque poseen una cápsula proteica (capa S). En las personas inmunodeprimidas, *C. fetus* puede causar enfermedades extraintestinales tales como bacteriemia, infecciones vasculares y meningitis. La infección por *C. fetus* puede causar también infección perinatal y pérdida fetal. En las infecciones graves por *C. fetus* está indicado el tratamiento prolongado con eritromicina asociada a imipenem, meropenem, un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación.

Campylobacter upsaliensis puede causar diarrea aguda o crónica en personas sanas o inmunodeprimidas. El organismo se aísla frecuentemente de perros con diarrea, que podría ser una fuente de transmisión a los humanos. Algunas cepas de *C. upsaliensis* son resistentes a la eritromicina, pero la mayoría son susceptibles a las fluoroquinolonas, doxiciclina, cefalosporinas de tercera generación y amoxicilina-clavulanato.

Campylobacter hyointestinalis fue reconocido por vez primera como causa de enteritis proliferativa en cerdos; *Campylobacter lari* se aísla con mayor frecuencia de gaviotas y otras aves. Ambos organismos se han identificado en la actualidad como causas infrecuentes de diarrea acuosa y de retortijones abdominales en niños y adultos inmunodeprimidos. La mayoría de los pacientes infectados no requieren tratamiento antimicrobiano; todos los aislados estudiados *in vitro* han sido susceptibles a la eritromicina.

Campylobacter concisus, que durante mucho tiempo se creyó integrante de la microbiota de las personas sanas, actualmente se considera posible causante de una enfermedad digestiva humana. También son crecientes las evidencias que vinculan la infección por *C. concisus* a la enfermedad de Crohn infantil.

Helicobacter cinaedi y *Helicobacter fennelliae,* otrora denominados genéricamente microorganismos parecidos a *Campylobacter*, son causas de proctocolitis o enterocolitis y también se han descrito como causa de bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos. Los organismos son frecuentemente resistentes a la eritromicina; se considera que las fluoroquinolonas son el tratamiento de elección en los pacientes que requieren tratamiento antibiótico. Los organismos son también susceptibles a las cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y carbapenémicos.

Otras especies de *Campylobacter* o relacionadas que han sido asociadas con enfermedad humana incluyen *Campylobacter mucosalis, Campylobacter doylei, Campylobacter curvus, Campylobacter insulaenigrae, Campylobacter rectus, Campylobacter helveticus, Arcobacter butzleri* y *Arcobacter cryoaerophila.* Las enfermedades incluyen diarrea e infecciones localizadas, presumiblemente como consecuencia de bacteriemia transitoria a partir de orígenes intestinales. Especies de *Campy-*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

lobacter recientemente identificadas de posible relevancia clínica son *Campylobacter ureolyticus, Campylobacter troglodytis, Campylobacter lari,* subespecie *concheus,* y *Campylobacter peloridis.* Con cierta regularidad están siendo identificadas nuevas especies patógenas de *Campylobacter*.

PRONÓSTICO

Incluso en los pacientes críticamente enfermos, 1 semana de tratamiento suele bastar para erradicar la infección. Las infecciones por *Campylobacter* en los pacientes VIH positivos pueden ser más graves, persistir, recurrir y ser resistentes a los antibióticos. La enfermedad más grave y extraintestinal tiene también una mayor probabilidad de producirse en pacientes con hipogammaglobulinemia adquirida o congénita. La mayoría de las infecciones gastrointestinales por *C. jejuni* en las mujeres embarazadas son leves y se curan de modo espontáneo, sin consecuencias importantes para la madre o el niño; sin embargo, en caso de producirse bacteriemia en la madre, puede producirse infección placentaria y muerte fetal. La infección durante el tercer trimestre puede causar también sepsis y muerte neonatal si la mujer excreta *Campylobacter* en las heces en el momento del parto.

Bibliografía de grado A

A1. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, et al. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2007;44:696-700.
A2. Vukelic D, Trkulja V, Salkovic-Petrisic M. Single oral dose of azithromycin versus 5 days of oral erythromycin or no antibiotic in treatment of Campylobacter enterocolitis in children: a prospective randomized assessor-blind study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:404-410.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

304

INFECCIONES INTESTINALES POR *ESCHERICHIA COLI*

THEODORE S. STEINER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las bacterias de la especie *Escherichia coli* son un componente normal de la microbiota intestinal (cap. 279). La mayor parte de *E. coli* son microorganismos comensales inocuos, aunque cepas concretas han adquirido genes de patogenicidad en virtud de los cuales pueden causar enfermedades, entre ellas infecciones urinarias, bacteriemia, meningitis y enfermedades diarreicas. Un reto especial para el médico y el laboratorio de microbiología consiste en diferenciar estas *E. coli* patógenas de las cepas comensales inofensivas, en un intento por orientar mejor el diagnóstico y el tratamiento.

Las infecciones entéricas causadas por *E. coli* pueden afectar al intestino delgado, al colon o a ambos, dependiendo de los códigos genéticos del organismo para los rasgos de virulencia. Estos rasgos de virulencia son diversas toxinas, factores de adherencia y mediadores segregados, que actúan en conjunto alterando la fisiología intestinal del huésped. Combinaciones específicas de estos factores producen seis tipos patológicos principales de *E. coli* productores de diarrea: enterotoxígeno (ECET), enteroinvasivo (ECEI), enterohemorrágico (ECEH), enteropatógeno (ECEP), enteroagregante (ECEA) y de adherencia difusa (ECAD). Además, estos tipos patológicos pueden solaparse; por ejemplo, algunas cepas expresan toxinas de tipo Shiga, características de ECEH, sin los factores de adherencia asociados habitualmente; estas se conocen en conjunto como *E. coli* shigatoxígenas (ECST). Consideradas en conjunto, las bacterias *E. coli* productoras de diarrea no solo constituyen la principal categoría de patógenos bacterianos entéricos, sino que además proporcionan importantes modelos científicos para el estudio de las numerosas vías por las que los patógenos intestinales causan enfermedades.

Organismo patógeno

E. coli es un bacilo gramnegativo, oxidasa-negativo y catalasa-positivo de pequeño tamaño perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae.* Reduce de manera característica los nitratos, fermenta la glucosa y generalmente la lactosa y puede ser móvil (con flagelos perítricos) o inmóvil. Presenta reacción rojo de metilo positiva y reacciones negativas en las pruebas de Voges-Proskauer, ureasa, fenilalanina desaminasa y citrato. *E. coli* es el miembro de las γ-proteobacterias predominante en el tubo intestinal del ser humano y de otros mamíferos, aunque superado en gran medida por otros tipos bacterianos integrados en su mayor parte por anaerobios estrictos.

Como ocurre con otros gramnegativos, la pared celular de lipopolisacáridos de *E. coli* contiene lípido A inmunoestimulador unido a una cadena central de oligosacáridos. La mayor parte de *E. coli* tienen cadenas inmunógenas de hidratos de carbono, conocidas como antígenos O, que se unen a ese glucolípido central para producir 173 serogrupos O. Existen, además, al menos 56 antígenos flagelares (H) distintos en función de dominios variables del gen de la flagelina. También se han descrito cerca de 80 antígenos capsulares (K) con termolabilidad variable. Estas combinaciones de antígenos O, H y K han permitido la serotipificación de miles de cepas diferentes, y esta ha sido siempre la forma más sencilla de distinguirlas. En ocasiones, los serotipos resultan útiles para identificar tipos patológicos de *E. coli,* aunque existen numerosos factores de adherencia, enterotoxicidad, citotoxicidad e invasividad que un serotipo en particular puede ganar o perder, ya que se encuentran codificados de manera característica en elementos genéticos transmisibles, como plásmidos o bacteriófagos. Son estos factores los que transmiten el tipo patológico de la enfermedad, ya que permiten la colonización y la perturbación de la fisiología intestinal del huésped. De hecho, el análisis molecular, disponible desde la pasada década, ha puesto de manifiesto que *E. coli* comensales y patógenas se asocian en grupos filogenéticos que a menudo son independientes del serotipo O:H. Aun así, relativamente pocos serogrupos O son predominantes en el colon humano normal (grupos O 1, 2, 4, 6, 7, 8, 18, 25, 45, 75 y 81), mientras que otros (tabla 304-1) tienden a asociarse a rasgos de virulencia específicos y, en consecuencia, a tipos diferentes de patogenia en el intestino.

Los mecanismos identificados de patogenia de *E. coli* son secreción de enterotoxinas (ECET), invasión de tejidos de tipo *Shigella* (ECEI) y necrosis epitelial como resultado de toxinas de tipo Shiga (SLT-1/2 o Stx1/Stx2) causantes de colitis hemorrágica de origen alimentario (ECEH y ECST) (v. tabla 304-1). En comparación, los serotipos de ECEP identificados hasta ahora habitualmente no son ni enterotoxígenos ni invasivos, sino que más bien se fijan al epitelio y lo borran. No obstante, otros tipos de *E. coli* «enteroadherentes» muestran rasgos de agregación (ECEA) o de adherencia difusa (ECAD), y ECEA en particular se asocia a diarrea prolongada en niños en áreas tropicales en vías de desarrollo, en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en la diarrea aguda en el marco de brotes y en viajeros procedentes de áreas desarrolladas.

EPIDEMIOLOGÍA

Parte del reto cuando se estudia la epidemiología de las infecciones entéricas por *E. coli* consiste en que, con la excepción de las cepas de ECEH/ECST, las técnicas microbiológicas habituales disponibles en la mayor parte de los laboratorios clínicos no permiten identificarlas. Además, los métodos diagnósticos han evolucionado, resultando difícil comparar los estudios del pasado con los más recientes. Con todo, se han revelado varios patrones epidemiológicos claros. Por otro lado, existen polimorfismos específicos de nucleótido único en los genes de la lactoferrina, la osteoprotegerina, el CD14 y la interleucina 8, asociados a diarrea del viajero causada por ECET, ECEA o ambas.[1]

Las infecciones entéricas por *E. coli* se contraen por vía orofecal, aunque las fuentes fecales y la infectividad difieren entre tipos patológicos. Se piensa que es necesario un reservorio humano para la mayoría de los tipos identificados de ECEP y ECET, aunque los gatos y perros domésticos también albergan cepas patógenas humanas.[2] Diversas cepas de ECET son también patógenos importantes en veterinaria, especialmente en terneros y lechones, aunque los rasgos de fijación y virulencia de las cepas animales son diferentes de los de las cepas que infectan a humanos. La dosis infecciosa de ECET en voluntarios ha sido de 10^6 a 10^{10} microorganismos, lo cual significa que, a menudo, para su transmisión es necesaria la multiplicación en vehículos contaminados, como alimentos o agua, en lugar de la propagación directa de persona a persona. Se ha documentado fuerte contaminación de ECET en comidas preparadas en hogares y restaurantes y de venta ambulante, así como en el agua de bebida en áreas tropicales. El agua y los alimentos contaminados representan probablemente las principales fuentes de infección, sobre todo en la estación cálida y húmeda.

Como ocurre con la mayoría de las enfermedades diarreicas, las tasas más altas de ataque de ECET específicas por edad se dan en niños de corta edad, especialmente en el momento del destete, cuando ECET representa entre el 3 y el 39% (media, 13%) de las enfermedades diarreicas agudas, según la población estudiada. Como ocurre en los niños de corta edad sin experiencia inmunológica en este sentido, para una persona que visita áreas tropicales la probabilidad de contraer diarrea del viajero es del 30 al 50% (caps. 283 y 286) durante una estancia de 2-3 semanas, salvo que evite de manera estricta el agua y el hielo no tratados, así como los alimentos no cocinados, como las ensaladas. El patógeno asociado a la diarrea del viajero identificado con mayor frecuencia en gran parte de las áreas tropicales del mundo es ECET productora de la toxina termoestable STa, la toxina termolábil LT o ambas. La segunda causa de diarrea del viajero después de ECET, aunque muy próxima, es ECEA, identificada actualmente en el 19-33% de los viajeros afectados que visitan países como la India o México.

booksmedicos.org

lobacter recientemente identificadas de posible relevancia clínica son *Campylobacter ureolyticus, Campylobacter troglodytis, Campylobacter lari,* subespecie *concheus,* y *Campylobacter peloridis.* Con cierta regularidad están siendo identificadas nuevas especies patógenas de *Campylobacter*.

PRONÓSTICO

Incluso en los pacientes críticamente enfermos, 1 semana de tratamiento suele bastar para erradicar la infección. Las infecciones por *Campylobacter* en los pacientes VIH positivos pueden ser más graves, persistir, recurrir y ser resistentes a los antibióticos. La enfermedad más grave y extraintestinal tiene también una mayor probabilidad de producirse en pacientes con hipogammaglobulinemia adquirida o congénita. La mayoría de las infecciones gastrointestinales por *C. jejuni* en las mujeres embarazadas son leves y se curan de modo espontáneo, sin consecuencias importantes para la madre o el niño; sin embargo, en caso de producirse bacteriemia en la madre, puede producirse infección placentaria y muerte fetal. La infección durante el tercer trimestre puede causar también sepsis y muerte neonatal si la mujer excreta *Campylobacter* en las heces en el momento del parto.

Bibliografía de grado A

A1. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, et al. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2007;44:696-700.
A2. Vukelic D, Trkulja V, Salkovic-Petrisic M. Single oral dose of azithromycin versus 5 days of oral erythromycin or no antibiotic in treatment of Campylobacter enterocolitis in children: a prospective randomized assessor-blind study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:404-410.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

304

INFECCIONES INTESTINALES POR *ESCHERICHIA COLI*

THEODORE S. STEINER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las bacterias de la especie *Escherichia coli* son un componente normal de la microbiota intestinal (cap. 279). La mayor parte de *E. coli* son microorganismos comensales inocuos, aunque cepas concretas han adquirido genes de patogenicidad en virtud de los cuales pueden causar enfermedades, entre ellas infecciones urinarias, bacteriemia, meningitis y enfermedades diarreicas. Un reto especial para el médico y el laboratorio de microbiología consiste en diferenciar estas *E. coli* patógenas de las cepas comensales inofensivas, en un intento por orientar mejor el diagnóstico y el tratamiento.

Las infecciones entéricas causadas por *E. coli* pueden afectar al intestino delgado, al colon o a ambos, dependiendo de los códigos genéticos del organismo para los rasgos de virulencia. Estos rasgos de virulencia son diversas toxinas, factores de adherencia y mediadores segregados, que actúan en conjunto alterando la fisiología intestinal del huésped. Combinaciones específicas de estos factores producen seis tipos patológicos principales de *E. coli* productores de diarrea: enterotoxígeno (ECET), enteroinvasivo (ECEI), enterohemorrágico (ECEH), enteropatógeno (ECEP), enteroagregante (ECEA) y de adherencia difusa (ECAD). Además, estos tipos patológicos pueden solaparse; por ejemplo, algunas cepas expresan toxinas de tipo Shiga, características de ECEH, sin los factores de adherencia asociados habitualmente; estas se conocen en conjunto como *E. coli* shigatoxígenas (ECST). Consideradas en conjunto, las bacterias *E. coli* productoras de diarrea no solo constituyen la principal categoría de patógenos bacterianos entéricos, sino que además proporcionan importantes modelos científicos para el estudio de las numerosas vías por las que los patógenos intestinales causan enfermedades.

Organismo patógeno

E. coli es un bacilo gramnegativo, oxidasa-negativo y catalasa-positivo de pequeño tamaño perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae.* Reduce de manera característica los nitratos, fermenta la glucosa y generalmente la lactosa y puede ser móvil (con flagelos perítricos) o inmóvil. Presenta reacción rojo de metilo positiva y reacciones negativas en las pruebas de Voges-Proskauer, ureasa, fenilalanina desaminasa y citrato. *E. coli* es el miembro de las γ-proteobacterias predominante en el tubo intestinal del ser humano y de otros mamíferos, aunque superado en gran medida por otros tipos bacterianos integrados en su mayor parte por anaerobios estrictos.

Como ocurre con otros gramnegativos, la pared celular de lipopolisacáridos de *E. coli* contiene lípido A inmunoestimulador unido a una cadena central de oligosacáridos. La mayor parte de *E. coli* tienen cadenas inmunógenas de hidratos de carbono, conocidas como antígenos O, que se unen a ese glucolípido central para producir 173 serogrupos O. Existen, además, al menos 56 antígenos flagelares (H) distintos en función de dominios variables del gen de la flagelina. También se han descrito cerca de 80 antígenos capsulares (K) con termolabilidad variable. Estas combinaciones de antígenos O, H y K han permitido la serotipificación de miles de cepas diferentes, y esta ha sido siempre la forma más sencilla de distinguirlas. En ocasiones, los serotipos resultan útiles para identificar tipos patológicos de *E. coli,* aunque existen numerosos factores de adherencia, enterotoxicidad, citotoxicidad e invasividad que un serotipo en particular puede ganar o perder, ya que se encuentran codificados de manera característica en elementos genéticos transmisibles, como plásmidos o bacteriófagos. Son estos factores los que transmiten el tipo patológico de la enfermedad, ya que permiten la colonización y la perturbación de la fisiología intestinal del huésped. De hecho, el análisis molecular, disponible desde la pasada década, ha puesto de manifiesto que *E. coli* comensales y patógenas se asocian en grupos filogenéticos que a menudo son independientes del serotipo O:H. Aun así, relativamente pocos serogrupos O son predominantes en el colon humano normal (grupos O 1, 2, 4, 6, 7, 8, 18, 25, 45, 75 y 81), mientras que otros (tabla 304-1) tienden a asociarse a rasgos de virulencia específicos y, en consecuencia, a tipos diferentes de patogenia en el intestino.

Los mecanismos identificados de patogenia de *E. coli* son secreción de enterotoxinas (ECET), invasión de tejidos de tipo *Shigella* (ECEI) y necrosis epitelial como resultado de toxinas de tipo Shiga (SLT-1/2 o Stx1/Stx2) causantes de colitis hemorrágica de origen alimentario (ECEH y ECST) (v. tabla 304-1). En comparación, los serotipos de ECEP identificados hasta ahora habitualmente no son ni enterotoxígenos ni invasivos, sino que más bien se fijan al epitelio y lo borran. No obstante, otros tipos de *E. coli* «enteroadherentes» muestran rasgos de agregación (ECEA) o de adherencia difusa (ECAD), y ECEA en particular se asocia a diarrea prolongada en niños en áreas tropicales en vías de desarrollo, en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en la diarrea aguda en el marco de brotes y en viajeros procedentes de áreas desarrolladas.

EPIDEMIOLOGÍA

Parte del reto cuando se estudia la epidemiología de las infecciones entéricas por *E. coli* consiste en que, con la excepción de las cepas de ECEH/ECST, las técnicas microbiológicas habituales disponibles en la mayor parte de los laboratorios clínicos no permiten identificarlas. Además, los métodos diagnósticos han evolucionado, resultando difícil comparar los estudios del pasado con los más recientes. Con todo, se han revelado varios patrones epidemiológicos claros. Por otro lado, existen polimorfismos específicos de nucleótido único en los genes de la lactoferrina, la osteoprotegerina, el CD14 y la interleucina 8, asociados a diarrea del viajero causada por ECET, ECEA o ambas.[1]

Las infecciones entéricas por *E. coli* se contraen por vía orofecal, aunque las fuentes fecales y la infectividad difieren entre tipos patológicos. Se piensa que es necesario un reservorio humano para la mayoría de los tipos identificados de ECEP y ECET, aunque los gatos y perros domésticos también albergan cepas patógenas humanas.[2] Diversas cepas de ECET son también patógenos importantes en veterinaria, especialmente en terneros y lechones, aunque los rasgos de fijación y virulencia de las cepas animales son diferentes de los de las cepas que infectan a humanos. La dosis infecciosa de ECET en voluntarios ha sido de 10^6 a 10^{10} microorganismos, lo cual significa que, a menudo, para su transmisión es necesaria la multiplicación en vehículos contaminados, como alimentos o agua, en lugar de la propagación directa de persona a persona. Se ha documentado fuerte contaminación de ECET en comidas preparadas en hogares y restaurantes y de venta ambulante, así como en el agua de bebida en áreas tropicales. El agua y los alimentos contaminados representan probablemente las principales fuentes de infección, sobre todo en la estación cálida y húmeda.

Como ocurre con la mayoría de las enfermedades diarreicas, las tasas más altas de ataque de ECET específicas por edad se dan en niños de corta edad, especialmente en el momento del destete, cuando ECET representa entre el 3 y el 39% (media, 13%) de las enfermedades diarreicas agudas, según la población estudiada. Como ocurre en los niños de corta edad sin experiencia inmunológica en este sentido, para una persona que visita áreas tropicales la probabilidad de contraer diarrea del viajero es del 30 al 50% (caps. 283 y 286) durante una estancia de 2-3 semanas, salvo que evite de manera estricta el agua y el hielo no tratados, así como los alimentos no cocinados, como las ensaladas. El patógeno asociado a la diarrea del viajero identificado con mayor frecuencia en gran parte de las áreas tropicales del mundo es ECET productora de la toxina termoestable STa, la toxina termolábil LT o ambas. La segunda causa de diarrea del viajero después de ECET, aunque muy próxima, es ECEA, identificada actualmente en el 19-33% de los viajeros afectados que visitan países como la India o México.

booksmedicos.org

TABLA 304-1 DISTINTOS TIPOS DE INFECCIONES INTESTINALES POR *ESCHERICHIA COLI*

TIPO	MECANISMO	SEROGRUPOS O PREDOMINANTES	CÓDIGO GENÉTICO	DETECCIÓN	SÍNDROMES CLÍNICOS
***E. COLI* ENTEROTOXÍGENO (ECET)**					
Toxina termolábil (LT)	Activa la adenilato-ciclasa intestinal	6, 8, 11, 15, 20, 25, 27, 63, 80, 85, 139	Plásmido	Sonda génica, PCR para LT	Diarrea líquida, diarrea del viajero
Toxina termoestable (STa: STh o STp)	Activa la guanilato-ciclasa intestinal	12, 78, 115, 148, 149, 153, 155, 166, 167	Plásmido (transposón)	EIA, ratones lactantes, ensayo de asa ileal de 6 h, sonda génica, PCR	Diarrea líquida, diarrea del viajero
***E. COLI* ENTEROINVASIVO (ECEI)**					
	Invasión celular y propagación	11, 28ac, 29, 124, 136, 144, 147, 152, 164, 167	Plásmido (140 MIa, pWR110)	Prueba de Sereny, sonda génica, PCR para *ipaH*	Disentería inflamatoria
***E. COLI* SHIGATOXÍGENO (ECST)**					
Enterohemorrágico (ECEH)	Toxinas de tipo Shiga (SLT/Stx) y capacidad de unión/borramiento	26, 39, 113, 121, 128, 139, 145, 157, occ 55, 111	Fagos de SLT y plásmidos de adhesina; sistema de secreción de tipo III	EIA o PCR para SLT, serotipo, adherencia celular con formación de pedestal; citotoxicidad de células Vero; sorbitol-agar; PCR para *eae*	Afebril, diarrea sanguinolenta; SUH en algunos casos
No ECEA/ECST	SLT solamente, sin unión/borramiento	26, 111, 103, 121, 45, 104, 145	Fago de SLT; puede tener otros rasgos de virulencia (p. ej., ECEA O104:H4)	EIA o PCR para SLT; negativo para *eae*	Colitis hemorrágica, SUH o diarrea líquida benigna
***E. COLI* ENTEROADHERENTE**					
Enteropatógeno típico (ECEP)	Se une y después borra la mucosa	55, 86, 111, 114, 119, 127, 142	Fimbrias formadoras de haces sobre plásmidos y LEE cromosómico	Serotipo, adherencia celular HEp2/HeLa focal, formación de pedestal, sonda génica o PCR *eae*	Diarrea infantil en áreas en vías de desarrollo
Enteropatógeno atípico (ECEP)	Unión y borramiento, pero formación de microcolonia diferente	26, 55, 86, 111, 119, 125, 128	Posee LEE pero no fimbrias formadoras de haces	Sonda génica o PCR para LEE; adherencia celular (variable)	Diarrea infantil y animal en áreas desarrolladas
Enteroagregante (ECEA)	Coloniza en agregados; toxinas (EAST, Pet), formación de biopelícula	3, 15, 44, 51, 77, 78, 91	Plásmido (AA); cromosoma (Pic/ShET y secreción de tipo VI)	Adherencia celular HEp2; sonda AA; PCR para *aggR* u otros genes de virulencia; formación de biopelícula	Diarrea endémica persistente; diarrea del viajero aguda, diarrea aguda esporádica
De adherencia difusa (ECAD)	Coloniza (adhesina afimbriada F 1845)	86, 75, 15	Cromosoma/plásmido	Adherencia celular HEp2; sonda génica AD/PCR	Diarrea persistente en niños > 18 meses

AA = adherencia agregante; AD = adherencia difusa; EIA = enzimoinmunoanálisis; SUH = síndrome urémico hemolítico; LEE = locus de borramiento *(effacement)* del enterocito; PCR = reacción en cadena de la polimerasa.

Las cepas clásicas de ECEP han sido identificadas principalmente en áreas urbanas depauperadas, en particular en lactantes hospitalizados en su primer año de vida, con infecciones cruzadas evidentes en los nidos de maternidad. Aunque siguen registrándose casos esporádicos, parece que en las últimas décadas los brotes hospitalarios de diarrea estival por ECEP son menos frecuentes y graves en los países industrializados. Cepas «atípicas» de ECEP, carentes de ciertos factores de virulencia, han mostrado tendencia a predominar en áreas desarrolladas, pero pueden encontrarse también en regiones en vías de desarrollo.[3]

ECEH coloniza con frecuencia el ganado destinado a consumo humano, pero no lo infecta. Las infecciones por ECEH (O157:H7 y otras) fueron atribuidas en primer lugar al consumo de hamburguesas poco hechas, aunque brotes posteriores de gran alcance se asociaron a contaminación de zumo de manzana no pasteurizado, espinacas, germinados de semillas y otros productos vegetales. En Walkerton, Ontario, en el año 2000 alrededor de 600 personas resultaron infectadas en un extenso brote causado por la contaminación del agua de suministro doméstico. Más recientemente, un brote de 2011 de una cepa de ECEA shigatoxígena O104:h4 (ECEA/ST) asociada a brotes de alholva infectados produjo la enfermedad en casi 4.000 personas en Europa.[4] Por otro lado, la baja dosis infecciosa de ECEH O157:H7 supone que puede producirse transmisión de persona a persona, dando lugar a casos secundarios. También es posible que se hayan producido casos secundarios de ECEA/ST O104:H4, pero parece que han sido muy escasos. Las infecciones por ECEH y por ECST resultan especialmente alarmantes debido al riesgo de síndrome urémico hemolítico (SUH) (cap. 172). Este puede ser mortal a pesar del tratamiento antimicrobiano, que en algunos casos induce realmente la producción de SLT a partir de bacteriófagos transportados dentro del microorganismo y, en consecuencia, no se recomienda en general. Los pacientes en fase de recuperación de SUH pueden sufrir también lesión renal crónica como resultado de esta.

No se conoce el reservorio natural de ECEA, pero se ha identificado el origen de brotes en alimentos contaminados y, en áreas endémicas tropicales, es posible encontrar microorganismos vivos en el agua de bebida, en salsas y otros productos de consumo. Estudios llevados a cabo en voluntarios han demostrado que es necesaria una elevada dosis infecciosa para contraer ECEA, lo cual sugiere que la propagación directa de persona a persona es difícil. Además de su papel en la diarrea del viajero, ECEA es una causa importante tanto de diarrea aguda como de diarrea persistente y malnutrición, especialmente en niños de áreas tropicales y en pacientes con VIH/sida. Se ha puesto, asimismo, de manifiesto en varios estudios que es una causa principal de diarrea esporádica en EE. UU. y el Reino Unido.

Los datos limitados de los que se dispone sobre ECEI indican que las dosis infecciosas son relativamente altas, pero al igual que ocurre con ECET, en situaciones de brote, las cantidades infecciosas de microorganismos se extienden rápidamente en la comida, con elevadas tasas de ataque. Esta característica diferencia desde el punto de vista epidemiológico la infección por ECEI de la infección por *Shigella*, que se transmite fácilmente entre personas, así como a través del agua y de comida contaminadas.

ECAD sigue siendo el tipo patológico menos conocido y no se ha aislado con mayor frecuencia en casos de diarrea que en controles. Aun así, ciertos estudios han revelado una clara asociación con la diarrea aguda en áreas en vías de desarrollo, especialmente en niños de 1 a 4 años. Parte de la dificultad reside en la heterogeneidad de las cepas, algunas de las cuales expresan diferentes tipos de adhesinas y diferentes grupos de rasgos de virulencia, dando lugar a patogenicidad desigual.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la infección por *E. coli* comienza con la ingestión del microorganismo con agua o alimentos contaminados o bien, aunque pocas veces, por transmisión directa de persona a persona, en el caso de ECEH. A continuación el microorganismo se enfrenta a la barrera ácida gástrica normal. Tanto ECET como ECEI parecen ser sensibles al ácido gástrico: la neutralización del ácido gástrico reduce la dosis infecciosa entre 100 y 1.000 veces. En un estudio realizado en voluntarios, la hipoclorhidria incrementó el riesgo de diarrea por ECEP. Si por un lado ECEH expresa factores de tolerancia a ácidos que hacen posible su supervivencia en el estómago, en un estudio se puso de manifiesto que la hipoclorhidria es un factor de riesgo de SUH.

Tras la ingestión y el paso por el estómago, la bacteria *E. coli* intestinal coloniza la parte implicada del tubo intestinal haciendo uso de adhesinas especializadas y mediante la expresión coordinada de rasgos de virulencia. Ello puede conducir a la producción de toxinas, a invasión intracelular y a otras alteraciones de la fisiología celular del huésped. Estos rasgos de virulencia pueden ser compartidos entre diferentes *E. coli* intestinales, así como entre patógenos entéricos relacionados, y es su combinación lo que determina las características clínicas y patógenas de la infección. El período de incubación entre ingestión y desarrollo de síntomas varía entre patógenos. Por ejemplo, su media fue de 14 h para ECEA y de 2 días para ECET en estudios llevados a cabo en voluntarios; estudios epidemiológicos hallaron un período medio de incubación de 3 a 4 días para ECEH O157:H7, pero de 8 días para ECEA/ST O104:H4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ECET coloniza la porción superior del intestino delgado, haciendo uso para ello de proteínas de superficie fibrilares o fimbrias, conocidas como antígenos de factor de colonización. Los antígenos de factor de colonización fijan el microorganismo a los receptores de superficie celular en los enterocitos. Esta colonización puede conducir, por sí sola, a cambios inflamatorios leves en el epitelio, aunque la mayor parte de las enfermedades por ECET se deben a sus enterotoxinas. La toxina termolábil, con peso molecular de alrededor de 86.000, tiene una subunidad activa y de unión y, al igual que la toxina del cólera, con la que se halla estrechamente relacionada, se une a un receptor de monosialogangliósido (GM_1). Al igual también que la toxina del cólera (cap. 302), la subunidad activa es una enzima que ADP-ribosila, la subunidad reguladora de adenilato-ciclasa, conduciendo a la producción constitutiva de monofosfato de adenosina cíclico. El consiguiente aumento de secreción de cloruro y la menor absorción de sodio se combinan para dar lugar a una pérdida isotónica neta de electrólitos, que puede llegar a ser de 1 l/h. Otras cepas de ECET humana producen toxina termoestable (STa), que es una molécula mucho más pequeña que la termolábil LT (18-19 aminoácidos) y activa la guanilato-ciclasa particulada. Al igual que el monofosfato de adenosina cíclico, el monofosfato de guanosina cíclico así formado causa también secreción neta. El papel de otras enterotoxinas, como la termolábil II, la enteroagregante termoestable, la enteroinvasiva y otras, observadas en ECET, ECEA y ECEI, respectivamente, resulta aún poco claro en el momento presente. Tanto los rasgos de colonización como la producción de enterotoxinas se encuentran codificados en plásmidos transmisibles. Al margen de las complicaciones de la deshidratación, el único cambio patológico importante con ECET es el agotamiento de la mucosidad de las células caliciformes intestinales.

ECEI, como la *Shigella* estrechamente relacionada, puede invadir y multiplicarse en las células epiteliales, causar conjuntivitis experimental en cobayas (conocida como prueba de Sereny) y producir colitis inflamatoria y diarrea disentérica o hemorrágica. Como se ha observado con la shigelosis, se produce una llamativa respuesta inflamatoria, con numerosos leucocitos polimorfonucleares en heces. El colon muestra inflamación aguda y parcheada de la mucosa y submucosa, con denudación focal del epitelio superficial, generalmente sin invasión más profunda ni propagación sistémica. Aunque la invasividad de las células epiteliales en ECEI y *Shigella* parece estar codificada en un plásmido grande, de 120 a 140 Md, diversos determinantes cromosómicos, incluido el antígeno O, son esenciales para una virulencia invasiva plena.

Las cepas clásicas de ECEP son una causa perfectamente identificada de diarrea infantil. Expresan tanto adherencia localizada a las células epiteliales (a través de fimbrias especializadas formadoras de haces), de codificación plásmida, como unión mediada por cromosomas y borramiento de microvellosidades. Este último aspecto se caracteriza por la formación de pedestales celulares que sostienen la bacteria en contacto íntimo con la superficie celular. Dichos cambios en los epitelios del huésped se hallan mediados por efectores de proteínas inyectados directamente en las células del huésped por un sistema especializado de secreción de tipo III, codificado en el locus cromosómico de borramiento del enterocito. Estos efectores segregados dan lugar a cambios celulares que conducen a atrofia de vellosidades, adelgazamiento de la mucosa, inflamación de la lámina propia e hiperplasia variable de las células de las criptas. Estos cambios morfológicos se asocian a reducción de las enzimas de la mucosa del borde en cepillo y pueden contribuir al deterioro de la función de absorción y a la diarrea.[5] Las cepas atípicas de ECEP se definen en general como aquellas que expresan el locus de borramiento del enterocito, pero no las fimbrias formadoras de haces; mantienen la capacidad de unión/borramiento y causan enfermedad.

ECEH, especialmente el serotipo O157:H7 pero también los serogrupos O26, O39 y otros, causan íntima adherencia de tipo III dependiente de secreción y borramiento de microvellosidades como ECEP, pero producen además toxinas SLT, responsables de la característica alteración de la mucosa del colon y de la hemorragia, así como de la complicación del SUH. Estas toxinas se unen al gangliósido de superficie Gb3 y dan lugar a la internalización y a inactivación enzimática de los ribosomas, deteniendo la síntesis proteica. Gb3 se expresa en gran medida en las células del endotelio vascular en el colon, los riñones y el cerebro, lo cual puede que explique la predilección del SUH por afectar a estos órganos. Los microorganismos que producen SLT sin adherencia íntima ni formación de pedestal se conocen como *E. coli* shigatoxígeno (ECST) o verotoxígeno (ECVT) y a menudo carecen de los otros rasgos de virulencia necesarios para la colonización y la producción de enfermedad. Una excepción notable fue ECEA/ST O104:H4, causante del brote de Europa de 2011; esta cepa era en esencia una ECEA que expresaba también SLT. Los términos ECEH, ECST y ECVT eran utilizados a menudo de forma indistinta en los textos antiguos, hasta que llegó a conocerse el importante papel de la capacidad de unión/borramiento de las cepas de ECEH verdadera, como las O157:H7.

La bacteria ECEA queda definida por un patrón característico de adherencia agregante a las células y los sustratos asociados a la formación de biopelículas. Esta adherencia requiere un plásmido de gran tamaño, conocido como plásmido AA, que codifica fimbrias especializadas en adherencia agregante, y otros genes de virulencia, incluida una toxina autotransportadora de serina proteasa, conocida como Pet, y una proteína antiagregante llamada dispersina. Son rasgos de virulencia cromosómica una mucinasa, Pic, y una segunda enterotoxina, ShET, así como sistemas de secreción de tipo VI. Estudios limitados sobre infecciones humanas por ECEA indican que los microorganismos no se adhieren íntimamente ni invaden, sino que residen dentro de una biopelícula en la superficie epitelial, donde los factores segregados contribuyen a una respuesta inflamatoria del huésped que resulta dañina.

La patogenia fundamental de ECAD sigue siendo un área de investigación activa, aunque parece depender de interacciones directas entre adhesinas especializadas (Afa/Dr) y proteínas de membrana del huésped como CD55 (factor acelerador de la degradación) o antígeno carcinoembrionario. Muchas cepas de ECAD están estrechamente relacionadas con la *E. coli* uropatógena, con rasgos de virulencia similares. Algunos también expresan otros factores de virulencia, como la toxina autotransportadora de serina proteasa SAT y un sistema de secreción de tipo III.

Los factores de riesgo del huésped para la diarrea por *E. coli* difieren entre los diferentes tipos patológicos bacterianos, aunque, en general, incluyen edad, uso reciente de antibióticos y pérdida de ácido gástrico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las infecciones intestinales por *E. coli* son distintas en función de los tipos patológicos. Las infecciones por ECET dan lugar, en general, a diarrea líquida, especialmente en niños de corta edad y viajeros en áreas tropicales o en vías de desarrollo. La diarrea puede variar entre leve y grave y es similar al cólera y potencialmente mortal, especialmente en niños pequeños e individuos de avanzada edad, que son particularmente propensos a la deshidratación, la malnutrición y el desequilibrio electrolítico (especialmente hipopotasemia y acidosis). Otros síntomas característicos son malestar, dolor abdominal de tipo cólico, anorexia y en ocasiones náuseas, vómitos o febrícula. La enfermedad, en general, remite de manera espontánea, dura entre 1 y 5 días y rara vez se prolonga más allá de entre 10 y 14 días. Las infecciones por ECET que producen ST y LT o solo ST pueden ser más graves que las causadas por ECET que solo produce LT. La persistencia del deterioro de la capacidad de absorción de la mucosa durante 1 a 3 semanas puede agravar aún más el ciclo de malnutrición que complica la enfermedad diarreica en niños en áreas tropicales en vías de desarrollo.

La infección por ECEI se caracteriza por colitis inflamatoria, a menudo con dolor abdominal, fiebre alta, tenesmo y diarrea sanguinolenta o disentérica, básicamente como la observada con *Shigella*. El período de incubación suele ser de 1 a 3 días, con una duración de 7 a 10 días y generalmente de resolución espontánea.

Los brotes de infección por ECEP en salas de neonatología han variado entre diarrea transitoria leve y enfermedad diarreica grave y rápidamente mortal, en especial en lactantes prematuros o sensibles por algún otro motivo. Parece que las enfermedades más graves fueron más frecuentes en los países industrializados antes de los años cincuenta. No obstante, se han producido brotes más recientes y casos esporádicos bien documentados.

La colitis hemorrágica asociada a ECEH suele comenzar con diarrea líquida que rápidamente se torna abiertamente sanguinolenta, con ausencia de fiebre o exudado inflamatorio en heces, pero con intenso dolor abdominal. Si bien esta enfermedad diarreica remite de manera espontánea, en un número importante de niños y ancianos se desarrolla SUH potencialmente mortal o púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 172). Los brotes de colitis hemorrágica secundarios a ECEH en residencias de ancianos u otras instituciones son frecuentes y en ocasiones graves. El período de incubación en dos brotes fue de 3 a 4 días (intervalo, 1-7 días) y la enfermedad remite espontáneamente en entre 5 y 12 días (media, 7,8 días). Las manifestaciones clínicas en el brote de ECEA/ST O104:H4 fueron similares, si bien las tasas de SUH fueron significativamente más altas (más del 20%) y las mujeres resultaron afectadas de modo no proporcional.[6]

ECEA se ha asociado a diarrea persistente y malnutrición en niños en áreas en vías de desarrollo, en pacientes de VIH/sida y en viajeros que presentan diarrea (especialmente los genéticamente predispuestos a una mayor respuesta inflamatoria). No se han identificado con regularidad rasgos clínicos característicos de ECEA, si bien algunos brotes se asociaron a diarrea sanguinolenta y varios estudios indican que los marcadores inflamatorios elevados en heces son bastante frecuentes. ECAD se ha asociado también a diarrea sin rasgos identificativos especiales en niños mayores de 18 meses.

DIAGNÓSTICO

Excepto en el caso de ECEH, el diagnóstico etiológico definitivo de diarrea por *E. coli* requiere documentación de un rasgo específico de virulencia o serotipo, que pasa por la realización de pruebas inmunológicas especializadas, cultivo tisular, bioensayo en animales y pruebas moleculares,[7] que suelen estar disponibles solo en laboratorios de investigación y de referencia. Si no se trata de ECEH, estas pruebas no suelen tener una buena relación coste-eficacia ni estar clínicamente indicadas, salvo en situaciones de brote o investigación. Afortunadamente, a menudo se puede apuntar un diagnóstico probable por el contexto clínico y epidemiológico.

ECEH O157:H7 puede identificarse con razonable precisión mediante cultivo en agar MacConkey con sorbitol, para reconocer colonias no fermentadoras. Sin embargo, durante mucho tiempo se ha recomendado que cualquier muestra de heces con sangre visible sea analizada específicamente para SLT mediante enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), reacción en cadena de la polimerasa u otros métodos moleculares,

booksmedicos.org

que permiten identificar serotipos no-O157 e insólitas cepas O157 fermentadoras de sorbitol.[8] Numerosos expertos recomiendan que todas las muestras fecales remitidas para su cultivo sean analizadas de este modo. En la colitis hemorrágica por ECEH, la sigmoidoscopia, que pocas veces está indicada, revela en general solo mucosa moderadamente hiperémica; y un enema opaco o una TC pueden poner de manifiesto el patrón en huella dactilar del engrosamiento de la pared del colon, difuso o segmentario. Algunos pacientes presentan úlcera superficial con leve infiltración neutrófila en la submucosa edematosa. Estos cambios no son patognomónicos.

Diagnóstico diferencial

Deben considerarse otras muchas causas de diarrea, dependiendo de las circunstancias clínicas (caps. 140 y 283). Por ejemplo, una diarrea no inflamatoria y de resolución espontánea en áreas tropicales en vías de desarrollo se deberá más probablemente a ECET, ECEA, rotavirus (niños pequeños) o norovirus (niños mayores y adultos) (cap. 380). La diarrea no inflamatoria en niños mayores o adultos de áreas templadas se deberá más probablemente a norovirus (cap. 380). Las infecciones por *Vibrio* (cap. 302) son frecuentes en áreas endémicas de cólera o en áreas costeras en las que se consume marisco poco cocinado. Si la diarrea no inflamatoria persiste más de 1 semana, especialmente con pérdida de peso, otras posibilidades son *Giardia lamblia* (cap. 351), *Cryptosporidium* (cap. 350), *Cyclospora* (cap. 353) e infección por microsporidios (cap. 353). En brotes de intoxicación alimentaria, deben considerarse *Staphylococcus aureus* (cap. 288), *Clostridium perfringens* (cap. 296) y *Bacillus cereus.*

La colitis inflamatoria con fiebre alta y tenesmo, así como con leucocitosis, moco y sangre en heces, puede deberse a ECEI, pero requiere un coprocultivo en busca de patógenos invasivos más frecuentes, como *Campylobacter jejuni* (cap. 303), *Shigella* (cap. 309), *Salmonella* (cap. 308), *Yersinia enterocolitica* (cap. 312) o *Vibrio* no colérico (cap. 302). Cualquier paciente con diarrea y antecedentes de uso reciente de antibióticos, cirugía gastrointestinal o parto debe someterse a pruebas para la detección de *Clostridium difficile* toxígeno (cap. 296). ECEH debe ser detenidamente considerada en todos los casos de diarrea sanguinolenta, especialmente si no existe fiebre; se recomienda que los laboratorios realicen ahora pruebas de detección sistemática de este patógeno en todos los coprocultivos y deberían analizar automáticamente cualquier muestra con sangre visible. La colitis isquémica y la colitis por citomegalovirus pueden parecer una ECEH, pero debería producirse solo en personas en riesgo (enfermedad vascular y afectación inmunitaria o enfermedad inflamatoria intestinal, respectivamente).

TRATAMIENTO

Tto

Como ocurre con todas las enfermedades diarreicas, el tratamiento principal para la mayoría de las diarreas por *E. coli* consiste en reposición y mantenimiento de agua y electrólitos, generalmente mediante una solución simple de rehidratación oral, que aprovecha la absorción conservada de aminoácidos o de glucosa unida al sodio (o ambas) para reponer la pérdida de líquido.[9] La solución de rehidratación oral debe administrarse *ad libitum* con agua, y en bebés alimentados con leche materna la continuación de la lactancia y su pronto restablecimiento pueden compensar las pérdidas nutricionales, sin efectos adversos sobre las pérdidas por diarrea.[A1] También se recomiendan los suplementos de cinc para la diarrea en niños mayores de 6 meses en áreas en vías de desarrollo, donde la deficiencia de cinc es frecuente, en la medida en que tales suplementos reducen el volumen de la diarrea.[A2] El inhibidor de la encefalinasa racecadotrilo, disponible en Europa pero actualmente no en Norteamérica, reduce también el volumen diarreico en niños con gastroenteritis aguda y es tan eficaz como la loperamida en adultos, aunque es menos probable que cause estreñimiento. Se ha puesto de manifiesto en estudios reducidos que ciertos preparados probióticos mejoran los síntomas cuando se añaden a una solución de rehidratación oral en niños con diarrea infecciosa,[A3] aunque su recomendación no es aún universal. Los agentes antimotilidad reducen la frecuencia de las deposiciones diarreicas, pero no deben utilizarse si existe fiebre o diarrea sanguinolenta, pues incrementan el riesgo de mortalidad por megacolon tóxico o SUH. El subsalicilato de bismuto puede reducir los síntomas en la diarrea del viajero, pero debe utilizarse con precaución para evitar dosis tóxicas de salicilato.[10]

Dado que la mayor parte de las diarreas por *E. coli* remiten de manera espontánea, se discute el papel de los agentes antimicrobianos, que ocupan un segundo lugar por importancia, después de la rehidratación. Una situación en la que el tratamiento suele ser favorable es la diarrea del viajero (cap. 286), pues estudios clínicos han puesto de manifiesto el efecto beneficioso de los antibióticos sobre la reducción de la duración de los síntomas.[A4,A5] Por desgracia, el aumento de las resistencias microbianas ha reducido las opciones de tratamiento empírico; en la actualidad se recomienda azitromicina, una fluoroquinolona o rifaximina, con trimetoprim-sulfametoxazol como alternativa algo menos fiable.[11] En la infección por ECEH no se recomiendan los antimicrobianos, debido a la posibilidad de aumentar el riesgo de SUH y a la falta de datos sobre su eficacia.

PREVENCIÓN

La prevención de la mayoría de las infecciones entéricas por *E. coli* está relacionada en última instancia con un desarrollo económico básico, instalaciones sanitarias adecuadas y disponibilidad suficiente de agua segura. Mientras tanto, especialmente en áreas en las que no se dispone de suministro adecuado de agua ni de las debidas instalaciones sanitarias, medidas como la lactancia materna exclusiva durante al menos 6-12 meses y la higiene de manos reducen la probabilidad de contraer infecciones por *E. coli.* En este sentido, se hallan en proceso de desarrollo unos sencillos filtros portátiles de agua para reducir la contaminación bacteriana.

Los viajeros que se desplazan a áreas tropicales o en vías de desarrollo deben tratar de no beber agua sin hervir o sin tratar o hielo y de no comer frutas y verduras crudas, que pueden haber sido lavadas con agua altamente contaminada. Si bien existen diversos antimicrobianos que son eficaces durante cortos períodos cuando se toman de manera profiláctica, su eficacia se ve limitada, en última instancia, por resistencias de rápida aparición frente a fármacos antimicrobianos, así como por los potenciales efectos secundarios de su uso extendido e indiscriminado. Por ejemplo, la resistencia a las tetraciclinas de ECET es en la actualidad frecuente y la resistencia a la combinación trimetoprim-sulfametoxazol y a las fluoroquinolonas está aumentando rápidamente en todo el mundo. Ello, combinado con el rápido efecto de la antibioterapia empírica al comenzar los síntomas de diarrea, ha mermado el entusiasmo por los antibióticos profilácticos. El subsalicilato de bismuto posee una modesta eficacia en la prevención de la diarrea del viajero, aunque con efectos secundarios. Otra opción es la vacuna de *Vibrio cholerae* muerto/subunidad de toxina B del cólera, que ofrece protección parcial y transitoria frente a ECET en viajeros y, por consiguiente, reduce en cierta medida la incidencia de diarrea del viajero, si bien no se cuenta con datos contrastados.

Las infecciones esporádicas por ECEH disminuyen si se cocina debidamente la carne, en especial las hamburguesas, y si se realiza un cuidadoso lavado de manos y se siguen otras medidas higiénicas en guarderías y residencias de ancianos. Por desgracia siguen registrándose importantes brotes debidos a productos contaminados y con frecuencia se asocian a alimentos que se comen crudos (como los germinados). Una vacuna compuesta por efectores segregados de tipo III de ECEH para reducir la colonización del ganado (Econiche) se encuentra ya en el mercado, aunque su uso no se ha extendido aún.

PRONÓSTICO

En áreas desarrolladas, la mayor preocupación por las infecciones por *E. coli* se debe a SUH asociado a ECEH/ECST, que se desarrolla en el 3-7% de los casos esporádicos y hasta en el 20% en los brotes. La mayoría de los pacientes de SUH se recuperan, aunque con frecuencia requieren atención médica intensiva (incluida hemodiálisis temporal) y aunque el 30% de los supervivientes presentan secuelas renales como proteinuria, hipertensión, disminución de la tasa de filtración glomerular o, menos a menudo, dependencia de diálisis.[12]

A escala mundial, el mayor impacto de *E. coli* productor de diarrea se da entre los niños que viven en condiciones de pobreza en áreas en vías de desarrollo, más propensos por ello a la muerte por deshidratación como consecuencia de estas infecciones, que en otras circunstancias remiten de manera espontánea. Por otro lado, los niños que sobreviven a episodios repetidos de diarrea infecciosa (debida a *E. coli* y otros patógenos) pueden experimentar déficit permanente de crecimiento e incluso de desarrollo cognitivo, sin conocerse aún su impacto total.[13]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gregorio GV, Dans LF, Silvestre MA. Early versus delayed refeeding for children with acute diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD007296.

A2. Lazzerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD005436.

A3. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea—a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:363-369.

A4. Taylor DN, Bourgeois AL, Ericsson CD, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:1060-1066.

A5. Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, et al. Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis*. 2007;44:338-346.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

305

INFECCIONES DEBIDAS A OTROS MIEMBROS DE *ENTEROBACTERIACEAE* Y CONTROL DE CEPAS MULTIRRESISTENTES

DAVID L. PATERSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las enterobacteriáceas constituyen una familia de bacilos gramnegativos responsables de una amplia gama de infecciones en humanos y animales. Pueden ser móviles o inmóviles, dependiendo de la especie. Se trata de bacterias aerobias o anaerobias facultativas cuando se encuentran en crecimiento, y muestran predilección por el tubo digestivo. En este capítulo solo se abordan las manifestaciones extragastrointestinales de la enfermedad. Las infecciones intestinales causadas por *Escherichia coli* se tratan en el capítulo 304.

Desde el punto de vista microbiológico, los miembros de *Enterobacteriaceae* fermentan los azúcares. Crecen en una gran variedad de medios sólidos y suelen ser rápidamente identificados en los laboratorios de microbiología. No obstante, existen una serie de matices respecto a la detección de los mecanismos de resistencia a antibióticos en el laboratorio que en ocasiones afectan a la comunicación de las sensibilidades antibióticas. Existe una tendencia mundial al desarrollo de resistencias a múltiples fármacos por parte de todos los bacilos gramnegativos, incluidas *Enterobacteriaceae*. En este capítulo se hace hincapié en el tratamiento y la prevención de estas cepas multirresistentes.

En la tabla 305-1 se ofrece una lista de los miembros de las enterobacteriáceas importantes desde el punto de vista médico. Las infecciones debidas a *Salmonella, Shigella* y *Yersinia* se abordan en los capítulos 308, 309 y 312, respectivamente.

EPIDEMIOLOGÍA

Las enterobacteriáceas se cuentan entre los patógenos que con mayor frecuencia infectan al ser humano en todo el mundo. Son responsables de infecciones hospitalarias y extrahospitalarias y de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Ejemplos de esta última categoría son las infecciones adquiridas en residencias de ancianos y las asociadas a la asistencia ambulatoria de pacientes con cáncer o neoplasia maligna hematológica. Como componentes de la flora normal del tubo digestivo, las cepas de enterobacteriáceas pueden ser ejemplos de colonización, más que de verdadera infección. Esta afirmación es aplicable a cepas aisladas a partir de muestras rectales o de orina o de secreciones respiratorias. En muchos hospitales, las enterobacteriáceas multirresistentes se han tornado endémicas, generando importantes problemas en el control de infecciones graves.[1]

E. coli es la causa más frecuente de infecciones urinarias (IU), representando más del 80% de las cepas aisladas a partir de orina en la mayoría de las situaciones clínicas. Cualquier otro miembro de *Enterobacteriaceae* puede causar esta infección; *Klebsiella* spp. y *Proteus mirabilis* se cuentan entre otras causas frecuentes de IU. *Providencia stuartii* es importante como causa de IU en pacientes con sondaje crónico. Las enterobacteriáceas provocan IU no complicada en mujeres sanas, así como pielonefritis aguda e IU, que complica ciertas anomalías de las vías renales o el sondaje. Las enterobacteriáceas pueden colonizar la orina o aislarse en muestras tomadas de forma inapropiada y, en consecuencia, contaminadas.

Escherichia coli uropatógeno resistente a antibióticos se propaga por clonación. En otras palabras, cepas de *E. coli* aisladas a partir de distintas personas con IU pueden ser idénticas o mostrar entre sí una estrecha relación genética. *E. coli* resistente a trimetoprim-sulfametoxazol es conocido por su propagación de forma clonal en EE. UU. (p. ej., «grupo clonal A» y *E. coli* O15:K52:H1). Se ha observado que un clon de *E. coli* de gran difusión, definido por una secuencia de múltiples locus tipificada como secuencia de tipo 131 (ST131), se asocia a resistencia a ciprofloxacino y producción de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE).[2,3] Este clon se asocia de forma característica a IU extrahospitalarias. Se ha detectado en todos los continentes habitados.

Dado que el nicho de la mayoría de las enterobacteriáceas es el tubo digestivo, no es de extrañar que estas bacterias destaquen como causa de peritonitis. *E. coli* es la causa más frecuente de peritonitis bacteriana espontánea (en pacientes cirróticos) y peritonitis bacteriana con origen en perforación de víscera. Los abscesos intraabdominales y los abscesos hepáticos piógenos pueden deberse también a *E. coli*. Otros miembros de las enterobacteriáceas también inducen estas infecciones intraabdominales, especialmente en pacientes con peritonitis «terciaria» tras cirugía previa por enfermedad intraabdominal.

Las enterobacteriáceas son, asimismo, patógenos causales de neumonía. Producen con más frecuencia neumonía hospitalaria y asociada a asistencia sanitaria que neumonía extrahospitalaria. *Klebsiella pneumoniae* fue en otro tiempo conocida como causa de neumonía extrahospitalaria en alcohólicos, aunque su importancia en tal contexto ha disminuido en las últimas décadas Una excepción es el hallazgo de neumonía extrahospitalaria, abscesos hepáticos o meningitis en Asia por cepas altamente mucoides de *K. pneumoniae*.[4] La neumonía extrahospitalaria por enterobacteriáceas se asocia igualmente a ventilación mecánica. Las enterobacteriáceas son los organismos causales más importantes de neumonía asociada a respirador después de *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. También pueden originar neumonía hospitalaria en pacientes sin ventilación mecánica que, por ejemplo, presentan déficit neurológico por traumatismo craneal o accidente cerebrovascular.

Los brotes infecciosos por *K. pneumoniae* resistente a antibióticos en hospitales han sido significativos durante más de tres décadas. En el ámbito hospitalario, *K. pneumoniae* suele ser causa de peritonitis, neumonía o IU complicada. También puede producirse infección del torrente circulatorio con inicio en estos sitios de infección, a partir de catéteres vasculares, o asociada a neutropenia. En la década de los setenta, se produjeron brotes debidos a cepas resistentes a la gentamicina. En los años ochenta y noventa, los brotes hospitalarios de *K. pneumoniae* productora de BLEE se tornaron habituales. Finalmente, en la última década, *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC) se ha convertido en un problema importante en el ámbito del control de infecciones. Los microorganismos productores de carbapenemasas se tratan con detalle más adelante en otro apartado de este capítulo.

TABLA 305-1 MIEMBROS DE LA FAMILIA *ENTEROBACTERIACEAE* IMPORTANTES EN EL ÁMBITO MÉDICO

GÉNERO	ALGUNAS ESPECIES IMPORTANTES
Enterobacter	*E. cloacae*
Escherichia	*E. coli*
Klebsiella	*K. pneumoniae, K. oxytoca*
Morganella	*M. morganii*
Plesiomonas	*P. shigelloides*
Proteus	*P. mirabilis, P. vulgaris*
Providencia	*P. stuartii*
Salmonella	*S. enterica*
Serratia	*S. marcescens*
Shigella	*S. sonnei*
Yersinia	*Y. pestis, Y. enterocolitica*

BIOPATOLOGÍA

Los factores de virulencia asociados a *E. coli* causante de infecciones intestinales se tratan con detalle en el capítulo 304. Se han descrito más de 40 genes de virulencia diferentes para *E. coli* causante de infecciones extraintestinales. Entre las propiedades de virulencia de estas cepas se cuenta la reconocida capacidad de la bacteria para adherirse a las células uroepiteliales. El clon ST131 de *E. coli* posee una alta virulencia característica. Pertenece al «grupo filogenético» B2, conocido por infecciones de patogenia extraintestinal. En una evaluación del clon ST131, se encontraron numerosos genes de virulencia extraintestinal. Las enterobacteriáceas distintas de *E. coli* poseen también diversos mecanismos de virulencia, aunque una descripción más detallada de estos queda fuera del ámbito de cobertura de este capítulo.

Muchas enterobacteriáceas son actualmente resistentes a múltiples fármacos. La resistencia de las enterobacteriáceas a aminoglucósidos suele ser mediada por la producción de enzimas modificadoras de los aminoglucósidos. No obstante, la metilación del ARN ribosómico 16S es un mecanismo descrito más recientemente y da lugar a resistencia a gentamicina, tobramicina y amikacina. La resistencia de las enterobacteriáceas a las fluoroquinolonas es un problema en aumento. En la mayor parte de las áreas, más del 20% de las cepas de *E. coli* son resistentes a las fluoroquinolonas. La resistencia suele ser mediada por mutaciones en los sitios diana y se asocia a la cepa ST131. Mecanismos como la sobreexpresión de la bomba de salida y la expresión de los genes *qnr* mediada por plásmidos podrían también intervenir en la resistencia a las quinolonas. Los mecanismos de resistencia de las enterobacteriáceas a los antibióticos β-lactámicos merecen una descripción más detallada (tabla 305-2).

β-lactamasas de espectro reducido

La ampicilina fue introducida en la práctica clínica a principios de los años sesenta. Se observó que las enterobacteriáceas, con genes que codifican β-lactamasas cromosómicas, eran intrínsecamente resistentes a este antibiótico. Ejemplos de ello son la producción de β-lactamasa SHV-1 por *K. pneumoniae* y de β-lactamasa AmpC por *Enterobacter cloacae*. Otras enterobacteriáceas (p. ej., *E. coli, Proteus*

booksmedicos.org

TABLA 305-2 DATOS SOBRE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN *ENTEROBACTERIACEAE*

MICROORGANISMO	β-LACTAMASA	COMENTARIOS
β-LACTAMASAS DE ESPECTRO REDUCIDO		
Escherichia coli	TEM-1	Presente en al menos el 40% de las cepas en todo el mundo
Klebsiella pneumoniae	SHV-1	Presencia universal
β-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO		
E. coli	CTX-M-15	Clon internacional ST131
K. pneumoniae	SHV, TEM, CTX-M	Brotes en hospitales
β-LACTAMASAS AmpC		
Enterobacter cloacae	AmpC	Presencia universal
E. coli	AmpC	Cepas ocasionales mediadas por plásmidos
CARBAPENEMASAS		
K. pneumoniae	KPC	Endémica en muchas áreas de EE. UU.
K. pneumoniae	NDM	Brotes en hospitales en la India

mirabilis o *Salmonella*) carecían de producción sustancial de β-lactamasa codificada en cromosomas. No obstante, a los pocos meses de la comercialización de la ampicilina, se descubrió una β-lactamasa mediada por plásmidos que conducía a la resistencia de *E. coli* al antibiótico. Esta β-lactamasa fue bautizada como TEM, en honor del paciente (Temoneira) de quien por primera vez se aisló *E. coli* productora de β-lactamasa TEM. Los plásmidos que codifican resistencia a la ampicilina se hallan muy difundidos, de tal modo que actualmente al menos un 40% de *E. coli* son productoras de β-lactamasa TEM.

β-lactamasas de espectro extendido

Las cefalosporinas de tercera generación (como la ceftriaxona) eran activas frente a enterobacteriáceas productoras de β-lactamasas de espectro reducido. Sin embargo, en los años ochenta se descubrieron genes mutantes codificadores de β-lactamasas capaces de inactivar cefalosporinas de tercera generación. Los genes que codifican estas β-lactamasas eran idénticos a los de las β-lactamasas TEM o SHV, salvo por mutaciones puntuales que conducían a una secuencia de aminoácidos alterada. El subsiguiente cambio estructural favoreció la capacidad de hidrolizar y, en consecuencia, de inactivar cefalosporinas de tercera generación. A la vista del más amplio espectro en cuanto a capacidad de hidrólisis de los antibióticos, en comparación con las enzimas TEM y SHV, estas β-lactamasas fueron bautizadas como BLEE. Además de los tipos de BLEE, TEM y SHV, se han descrito recientemente tipos nuevos, entre los que destaca el CTX-M.

Con frecuencia, el clon ST131 de *E. coli* produce una BLEE de tipo CTX-M (especialmente de CTX-M-15). Aunque es característico que las BLEE sean sensibles a los inhibidores de la β-lactamasa (p. ej., ácido clavulánico), muchas cepas ST131 de *E. coli* producen una β-lactamasa adicional (OXA-1) que confiere resistencia a los inhibidores de la β-lactamasa. El fenotipo de resistencia antibiótica de *E. coli* ST131-positivo supone que el microorganismo es de manera característica resistente a ceftriaxona, cefotaxima, fluoroquinolonas, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol, combinaciones de penicilina-inhibidor de β-lactamasas y tetraciclinas. La resistencia a los aminoglucósidos es variable. El clon confiere resistencia a múltiples fármacos por presencia de genes de resistencia a múltiples antibióticos. Estos genes suelen estar codificados en plásmidos.

β-lactamasas AmpC

Diversos géneros de la familia *Enterobacteriaceae* cuentan con una β-lactamasa codificada cromosómicamente y capaz de producir resistencia a todas las penicilinas y a todas las cefalosporinas, excepto a cefepima. Además, estas β-lactamasas no resultan inhibidas por inhibidores de las β-lactamasas, como el ácido clavulánico o el tazobactam. Son conocidas como β-lactamasas AmpC. No derivan de sus parientes, las β-lactamasas de espectro más reducido, de modo que no es correcto llamarlas BLEE. En presencia de ciertos antibióticos puede producirse sobreproducción de estas β-lactamasas AmpC (es decir, los genes que codifican las β-lactamasas AmpC son «inducibles»). *Enterobacter* spp. y *Citrobacter freundii, Serratia marcescens* y *Morganella morganii* poseen β-lactamasas AmpC codificadas cromosómicamente e inducibles. Los genes que codifican estas β-lactamasas no se han encontrado en plásmidos de *E. coli, Salmonella* ni otras bacterias gramnegativas.

Carbapenemasa de *K. pneumoniae*, metalo-β-lactamasa de Nueva Delhi y otras carbapenemasas

En 2001 se describió por primera vez una nueva β-lactamasa que hidrolizaba los carbapenémicos a partir de una cepa de *K. pneumoniae* resistente a este grupo de antibióticos. La enzima fue descrita como carbapenemasa de *K. pneumoniae* (KPC). Los microorganismos productores de KPC se caracterizan por ser resistentes a penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos y no resultan inhibidos por el ácido clavulánico ni otros inhibidores de la β-lactamasa utilizados habitualmente, como sulbactam y tazobactam. La producción de KPC ha sido documentada en *E. coli* y en diversos géneros de *Enterobacteriaceae*, como *Enterobacter, Citrobacter, Proteus* y *Salmonella*.

El epicentro de *K. pneumoniae* productora de KPC se localizó en la ciudad de Nueva York. En 2004, aproximadamente un cuarto de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas en un estudio de vigilancia realizado en Brooklyn, Nueva York, eran productoras de KPC. Los Centers for Disease Control and Prevention estadounidenses tienen actualmente constancia de microorganismos productores de KPC en numerosas ciudades de EE. UU. Se ha apuntado asimismo la difusión internacional de microorganismos productores de KPC, resultando en este sentido especialmente problemáticos brotes surgidos en Israel, Italia y Grecia. Áreas de China y Sudamérica también han comunicado aislamiento de microorganismos endémicos productores de KPC.[5]

Otra β-lactamasa hidrolizadora de carbapenémicos, la metalo-β-lactamasa de Nueva Delhi (NDM), ha ido cobrando importancia en la última década como causa destacada de resistencia a este grupo de antibióticos. Tal como sugiere su nombre, su epicentro se encuentra en el subcontinente indio. No obstante, se ha constatado que también es endémico en ciertos hospitales de países balcánicos, además de estar causando brotes en Norteamérica y Europa. Numerosos brotes de microorganismos productores de NDM se han asociado a traslados desde hospitales del subcontinente indio a otros hospitales.[6] Es inquietante que se hayan detectado microorganismos productores de NDM en el agua de bebida en la India[7] y en animales destinados al consumo alimentario en China.[8]

Otras β-lactamasas hidrolizadoras de carbapenémicos corresponden al tipo OXA-48, identificado en el norte de África, Oriente Medio y la India y que desde estas regiones se ha extendido a otras partes del mundo, al igual que diversas metalo-β-lactamasas (como los tipos IMP y VIM). Estas enzimas tienen en común la capacidad de transformar las *Enterobacteriaceae* en patógenos resistentes a carbapenémicos y otros β-lactámicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de IU, peritonitis, neumonía e infección del torrente circulatorio debidas a *Enterobacteriaceae* se describen en otros capítulos.

DIAGNÓSTICO

La infección por enterobacteriáceas se diagnostica rápidamente en laboratorios de microbiología clínica tras la recogida de las muestras apropiadas. Una tinción de Gram permite diferenciar con rapidez los bacilos gramnegativos de otros patógenos. No obstante, sobre la base de datos clínicos y de los resultados de la tinción de Gram, a menudo resulta difícil diferenciar la infección por enterobacteriáceas de las debidas a otros bacilos gramnegativos, como *Pseudomonas aeruginosa*.

Una vez identificado el miembro de las enterobacteriáceas, es importante asegurarse de que se han realizado los correspondientes antibiogramas. En algunos casos, es necesario efectuar pruebas especializadas en un laboratorio clínico de microbiología para detectar producción de BLEE o carbapenemasa. La valoración epidemiológica molecular es a menudo necesaria para determinar si los patógenos aislados pertenecen a la cepa responsable de un brote.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento depende de la localización y del alcance de la resistencia antibiótica. Las opciones antibióticas empíricas para el tratamiento oral de IU debidas a *E. coli* y otras enterobacteriáceas son fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina-clavulánico y nitrofurantoína. *P. mirabilis* es resistente a la nitrofurantoína. Las opciones empíricas parenterales son cefalosporinas de tercera generación, combinaciones de penicilina/inhibidor de β-lactamasa, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y carbapenémicos.

La aparición de resistencias antibióticas en las enterobacteriáceas puede tener un enorme impacto sobre el tratamiento de infecciones comunes. Las IU son un ejemplo en este sentido. Las opciones terapéuticas administradas por vía oral, como fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol y amoxicilina-clavulánico, no son activas para la cepa de *E. coli* ST131. Debido a esta resistencia antibiótica, puede ser necesario ingresar a ciertos pacientes para la administración parenteral de antibióticos. Algunos pacientes con infección hospitalaria pueden incluso requerir antibióticos de «última línea», como colistina o polimixina B. En la tabla 305-3 se ofrecen detalles concretos de las opciones de tratamiento para enterobacteriáceas resistentes a antibióticos.

Tratamiento de infecciones por microorganismos productores de BLEE

Los carbapenémicos (entre ellos imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem) tienen, *in vitro*, la actividad más potente frente a microorganismos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 305-3 OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA *ENTEROBACTERIACEAE* MULTIRRESISTENTES

PRODUCTORAS DE BLEE
Carbapenémicos (primera elección, infecciones graves)
Piperacilina-tazobactam, cefepima (segunda elección, infecciones graves)
Nitrofurantoína, fosfomicina (primera elección, IU)
Ciprofloxacino, amoxicilina-ácido clavulánico (segunda elección, IU)
PRODUCTORAS DE KPC O NDM
Colistina, polimixina B, tigeciclina, meropenem (como parte de una combinación)

BLEE = β-lactamasas de espectro extendido; IU = infección urinaria; KPC = carbapenemasa de *K. pneumoniae;* NDM = metalo-β-lactamasa de Nueva Delhi.

productores de BLEE. No es de sorprender, ya que estos antibióticos no son inactivados por las BLEE. Los carbapenémicos han de considerarse los fármacos de elección en infecciones graves por microorganismos productores de BLEE, sobre la base de una amplia experiencia clínica positiva. No se han completado ensayos aleatorizados de comparación entre carbapenémicos y otras clases de antibióticos frente a productores de BLEE. Si bien una importante proporción de microorganismos productores de BLEE serán resistentes a piperacilina-tazobactam, estudios observacionales han puesto de manifiesto la existencia de una mortalidad similar por infecciones del torrente circulatorio causadas por bacterias productoras de BLEE tratadas con carbapenémicos que por infecciones tratadas con β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa.[9] No existe evidencia de que la terapia combinada con un carbapenémico sea superior al uso de un carbapenémico de forma aislada para bacterias productoras de BLEE.

Por tanto, el meropenem o la combinación piperacilina-tazobactam constituye el tratamiento de elección para infecciones graves por bacterias productoras de BLEE. La posibilidad de utilizar ertapenem una vez al día hace que sea potencialmente útil en infecciones graves por productores de BLEE en pacientes de residencias de ancianos o pacientes en tratamiento parenteral de continuación fuera del hospital. Las IU pueden tratarse mediante fosfomicina, nitrofurantoína o amoxicilina-clavulánico si se deben a bacterias sensibles.

Tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos

El tratamiento de las infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos (p. ej., por producción de NDM o KPC) resulta difícil porque es posible que carezcan de sensibilidad a todos los antibióticos β-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y carbapenémicos), fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Los microorganismos productores de carbapenemasas pueden a veces mostrar sensibilidad a carbapenémicos como el meropenem y el imipenem (si bien casi siempre son identificados como resistentes a ertapenem), pero no se debe confiar en estos antibióticos como monoterapia.

No se han realizado aún ensayos controlados aleatorizados para la evaluación de las diferentes opciones antibióticas para productores de carbapenemasa. Sobre la base de estudios observacionales, el tratamiento combinado parece ser mejor que el tratamiento con un solo fármaco. Las combinaciones de polimixina, tigeciclina y meropenem son las que han alcanzado mejores resultados.[10-12] El meropenem ha sido utilizado en estas combinaciones a pesar de la falta de sensibilidad *in vitro.*

Actualmente se hallan en fase de evaluación diversos antibióticos nuevos con actividad frente a productores de BLEE y algunos productores de carbapenemasa. Entre ellos se encuentran la combinación de ceftacidima y un nuevo inhibidor de la β-lactamasa llamado avibactam con un nuevo aminoglucósido, la plazomicina. Estos fármacos parecen tener una considerable actividad frente a productores de KPC. Por desgracia, el avibactam no inhibe la NDM ni otras metalo-β-lactamasas. Por otro lado, plazomicina no es activa frente a productores de NDM porque la mayoría presenta resistencia a aminoglucósidos por metilación del ARN ribosómico 16S.

PREVENCIÓN

La prevención de brotes intrahospitalarios de agentes productores de BLEE, KPC o NDM se basa en varios principios básicos de control de infecciones. En primer lugar, si existe un foco de infección en el medio hospitalario, debe eliminarse. Algunos ejemplos son la contaminación del gel de ecografía o de los broncoscopios. Los brotes se han visto notablemente reducidos cuando se han limpiado debidamente o retirado del medio hospitalario estas fuentes de contaminación.

Los datos de los que se dispone actualmente indican que la vehiculación transitoria a través de las manos de los profesionales sanitarios es el medio principal de propagación de enterobacteriáceas productoras de BLEE, KPC o NDM de un paciente a otro. Las manos del personal sanitario pueden resultar contaminadas por contacto con pacientes cuya piel se halla colonizada por microorganismos o por contacto con el entorno contaminado del paciente. Muchos pacientes presentan colonización asintomática por microorganismos productores de BLEE, KPC o NDM, sin signos de infección manifiesta. Estos pacientes constituyen un importante reservorio de microorganismos. En algunas unidades de hospitales con problemas en curso con productores de BLEE, KPC o NDM, más del 30% de los pacientes presentan en algún momento colonización del tubo digestivo por estos microorganismos. Estos pacientes deben ser atendidos haciendo uso de las debidas precauciones de contacto. La vehiculación a través de las manos por parte del personal sanitario se evita, en general, mediante una cuidadosa higiene de manos con agentes de base alcohólica. El cumplimiento de las medidas de aislamiento de contacto y de higiene de manos debe ser alto para que la eficacia de las actuaciones sea máxima.

Cambios en la política de antibióticos pueden influir en el control de brotes de productores de BLEE, KPC o NDM, aunque el debate en este ámbito sigue abierto. En un brote notificado de productores de BLEE, no se realizó ningún esfuerzo por cambiar las actuaciones de control de infecciones. En su lugar, en ese hospital, se redujo el uso de ceftacidima y se introdujo en la lista de medicamentos del centro la combinación piperacilina-tazobactam. Esta intervención coincidió con una reducción del brote. En otro centro, se retiraron las cefalosporinas como clase completa en un intento por conseguir el control sobre productores endémicos de BLEE. La dificultad que entraña este planteamiento es que la sustitución de una clase antibiótica por otra puede dar lugar a la sustitución de un problema de resistencia antibiótica por otro. Ningún estudio ha demostrado que la retirada de los carbapenémicos de la lista de medicamentos de un hospital haya conducido a la eliminación de productores de KPC o NDM. Dado que estos microorganismos son resistentes a múltiples clases de antibióticos, en general es más habitual que, antes de la colonización o la infección por productores de KPC, el paciente haya recibido combinaciones de inhibidor de β-lactamasa/β-lactámico y fluoroquinolonas que carbapenémicos. El uso prudente de todas las clases antibióticas, con énfasis especial en reducir la duración del uso de antibióticos, puede ser de mayor utilidad que la restricción de una clase antibiótica en particular.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la infección por enterobacteriáceas depende de múltiples factores, como el sitio de infección, la presencia de enfermedades subyacentes y la idoneidad del tratamiento antibiótico empírico. Por un lado, la antibioterapia oral para IU no complicada debida a un productor de BLEE puede no tener impacto alguno sobre la mortalidad, aunque puede influir en la duración de los síntomas y en la necesidad de tratamiento parenteral para el fracaso del tratamiento. En el extremo opuesto, los pacientes en una unidad de cuidados intensivos con infecciones graves debidas a productores de KPC o de NDM pueden mostrar una tasa de mortalidad hospitalaria superior al 70%. Esto debería compararse con las tasas de mortalidad hospitalaria del 20 al 30% en pacientes equiparables pero sin infección debida a productores de KPC o NDM.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

306

INFECCIONES POR *PSEUDOMONAS* Y BACILOS GRAMNEGATIVOS RELACIONADOS

MATTHEW E. FALAGAS Y PETROS I. RAFAILIDIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las infecciones por especies del género *Pseudomonas* son causadas por miembros de la familia *Pseudomonadaceae,* un grupo de bacilos gramnegativos entre los que se cuenta *Pseudomonas aeruginosa,* el patógeno más frecuentemente aislado en humanos de esa familia. Otras especies son *Pseudomonas putida, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas luteola, Pseudomonas mendocina, Pseudomonas oryzihabitans, Pseudomonas pseudoalcaligenes, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas chlororaphis, Pseudomonas delafieldii, Pseudomonas kingii, Pseudomonas pertucinogena* y *Pseudomonas* del grupo 1 de los Centers for Disease Control and Prevention.

Entre las infecciones por bacilos gramnegativos relacionados se cuentan las inducidas por *Stenotrophomonas maltophilia* (antes conocido como *Pseudomonas maltophilia* y *Xanthomonas maltophilia*) y por miembros del género *Burkholderia* (*Burkholderia pseudomallei, Burkholderia mallei* y complejo *Burkholderia cepacia*).

booksmedicos.org

TABLA 305-3 OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA *ENTEROBACTERIACEAE* MULTIRRESISTENTES

PRODUCTORAS DE BLEE
Carbapenémicos (primera elección, infecciones graves)
Piperacilina-tazobactam, cefepima (segunda elección, infecciones graves)
Nitrofurantoína, fosfomicina (primera elección, IU)
Ciprofloxacino, amoxicilina-ácido clavulánico (segunda elección, IU)
PRODUCTORAS DE KPC O NDM
Colistina, polimixina B, tigeciclina, meropenem (como parte de una combinación)

BLEE = β-lactamasas de espectro extendido; IU = infección urinaria; KPC = carbapenemasa de *K. pneumoniae;* NDM = metalo-β-lactamasa de Nueva Delhi.

productores de BLEE. No es de sorprender, ya que estos antibióticos no son inactivados por las BLEE. Los carbapenémicos han de considerarse los fármacos de elección en infecciones graves por microorganismos productores de BLEE, sobre la base de una amplia experiencia clínica positiva. No se han completado ensayos aleatorizados de comparación entre carbapenémicos y otras clases de antibióticos frente a productores de BLEE. Si bien una importante proporción de microorganismos productores de BLEE serán resistentes a piperacilina-tazobactam, estudios observacionales han puesto de manifiesto la existencia de una mortalidad similar por infecciones del torrente circulatorio causadas por bacterias productoras de BLEE tratadas con carbapenémicos que por infecciones tratadas con β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa.[9] No existe evidencia de que la terapia combinada con un carbapenémico sea superior al uso de un carbapenémico de forma aislada para bacterias productoras de BLEE.

Por tanto, el meropenem o la combinación piperacilina-tazobactam constituye el tratamiento de elección para infecciones graves por bacterias productoras de BLEE. La posibilidad de utilizar ertapenem una vez al día hace que sea potencialmente útil en infecciones graves por productores de BLEE en pacientes de residencias de ancianos o pacientes en tratamiento parenteral de continuación fuera del hospital. Las IU pueden tratarse mediante fosfomicina, nitrofurantoína o amoxicilina-clavulánico si se deben a bacterias sensibles.

Tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos

El tratamiento de las infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos (p. ej., por producción de NDM o KPC) resulta difícil porque es posible que carezcan de sensibilidad a todos los antibióticos β-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y carbapenémicos), fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Los microorganismos productores de carbapenemasas pueden a veces mostrar sensibilidad a carbapenémicos como el meropenem y el imipenem (si bien casi siempre son identificados como resistentes a ertapenem), pero no se debe confiar en estos antibióticos como monoterapia.

No se han realizado aún ensayos controlados aleatorizados para la evaluación de las diferentes opciones antibióticas para productores de carbapenemasa. Sobre la base de estudios observacionales, el tratamiento combinado parece ser mejor que el tratamiento con un solo fármaco. Las combinaciones de polimixina, tigeciclina y meropenem son las que han alcanzado mejores resultados.[10-12] El meropenem ha sido utilizado en estas combinaciones a pesar de la falta de sensibilidad *in vitro.*

Actualmente se hallan en fase de evaluación diversos antibióticos nuevos con actividad frente a productores de BLEE y algunos productores de carbapenemasa. Entre ellos se encuentran la combinación de ceftacidima y un nuevo inhibidor de la β-lactamasa llamado avibactam con un nuevo aminoglucósido, la plazomicina. Estos fármacos parecen tener una considerable actividad frente a productores de KPC. Por desgracia, el avibactam no inhibe la NDM ni otras metalo-β-lactamasas. Por otro lado, plazomicina no es activa frente a productores de NDM porque la mayoría presenta resistencia a aminoglucósidos por metilación del ARN ribosómico 16S.

PREVENCIÓN

La prevención de brotes intrahospitalarios de agentes productores de BLEE, KPC o NDM se basa en varios principios básicos de control de infecciones. En primer lugar, si existe un foco de infección en el medio hospitalario, debe eliminarse. Algunos ejemplos son la contaminación del gel de ecografía o de los broncoscopios. Los brotes se han visto notablemente reducidos cuando se han limpiado debidamente o retirado del medio hospitalario estas fuentes de contaminación.

Los datos de los que se dispone actualmente indican que la vehiculación transitoria a través de las manos de los profesionales sanitarios es el medio principal de propagación de enterobacteriáceas productoras de BLEE, KPC o NDM de un paciente a otro. Las manos del personal sanitario pueden resultar contaminadas por contacto con pacientes cuya piel se halla colonizada por microorganismos o por contacto con el entorno contaminado del paciente. Muchos pacientes presentan colonización asintomática por microorganismos productores de BLEE, KPC o NDM, sin signos de infección manifiesta. Estos pacientes constituyen un importante reservorio de microorganismos. En algunas unidades de hospitales con problemas en curso con productores de BLEE, KPC o NDM, más del 30% de los pacientes presentan en algún momento colonización del tubo digestivo por estos microorganismos. Estos pacientes deben ser atendidos haciendo uso de las debidas precauciones de contacto. La vehiculación a través de las manos por parte del personal sanitario se evita, en general, mediante una cuidadosa higiene de manos con agentes de base alcohólica. El cumplimiento de las medidas de aislamiento de contacto y de higiene de manos debe ser alto para que la eficacia de las actuaciones sea máxima.

Cambios en la política de antibióticos pueden influir en el control de brotes de productores de BLEE, KPC o NDM, aunque el debate en este ámbito sigue abierto. En un brote notificado de productores de BLEE, no se realizó ningún esfuerzo por cambiar las actuaciones de control de infecciones. En su lugar, en ese hospital, se redujo el uso de ceftacidima y se introdujo en la lista de medicamentos del centro la combinación piperacilina-tazobactam. Esta intervención coincidió con una reducción del brote. En otro centro, se retiraron las cefalosporinas como clase completa en un intento por conseguir el control sobre productores endémicos de BLEE. La dificultad que entraña este planteamiento es que la sustitución de una clase antibiótica por otra puede dar lugar a la sustitución de un problema de resistencia antibiótica por otro. Ningún estudio ha demostrado que la retirada de los carbapenémicos de la lista de medicamentos de un hospital haya conducido a la eliminación de productores de KPC o NDM. Dado que estos microorganismos son resistentes a múltiples clases de antibióticos, en general es más habitual que, antes de la colonización o la infección por productores de KPC, el paciente haya recibido combinaciones de inhibidor de β-lactamasa/β-lactámico y fluoroquinolonas que carbapenémicos. El uso prudente de todas las clases antibióticas, con énfasis especial en reducir la duración del uso de antibióticos, puede ser de mayor utilidad que la restricción de una clase antibiótica en particular.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la infección por enterobacteriáceas depende de múltiples factores, como el sitio de infección, la presencia de enfermedades subyacentes y la idoneidad del tratamiento antibiótico empírico. Por un lado, la antibioterapia oral para IU no complicada debida a un productor de BLEE puede no tener impacto alguno sobre la mortalidad, aunque puede influir en la duración de los síntomas y en la necesidad de tratamiento parenteral para el fracaso del tratamiento. En el extremo opuesto, los pacientes en una unidad de cuidados intensivos con infecciones graves debidas a productores de KPC o de NDM pueden mostrar una tasa de mortalidad hospitalaria superior al 70%. Esto debería compararse con las tasas de mortalidad hospitalaria del 20 al 30% en pacientes equiparables pero sin infección debida a productores de KPC o NDM.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

306

INFECCIONES POR *PSEUDOMONAS* Y BACILOS GRAMNEGATIVOS RELACIONADOS

MATTHEW E. FALAGAS Y PETROS I. RAFAILIDIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las infecciones por especies del género *Pseudomonas* son causadas por miembros de la familia *Pseudomonadaceae,* un grupo de bacilos gramnegativos entre los que se cuenta *Pseudomonas aeruginosa,* el patógeno más frecuentemente aislado en humanos de esa familia. Otras especies son *Pseudomonas putida, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas luteola, Pseudomonas mendocina, Pseudomonas oryzihabitans, Pseudomonas pseudoalcaligenes, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas chlororaphis, Pseudomonas delafieldii, Pseudomonas kingii, Pseudomonas pertucinogena* y *Pseudomonas* del grupo 1 de los Centers for Disease Control and Prevention.

Entre las infecciones por bacilos gramnegativos relacionados se cuentan las inducidas por *Stenotrophomonas maltophilia* (antes conocido como *Pseudomonas maltophilia* y *Xanthomonas maltophilia*) y por miembros del género *Burkholderia* (*Burkholderia pseudomallei, Burkholderia mallei* y complejo *Burkholderia cepacia*).

booksmedicos.org

Organismos patógenos

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gramnegativo, recto o ligeramente curvado, no fermentador de la lactosa y con una longitud que oscila entre 1,5 y 7 µm y con anchura de 0,5 a 1 µm. Es catalasa positivo, oxidasa positivo y móvil, con uno o más flagelos polares. La mayoría de los especímenes oxidan la glucosa y reducen el nitrito a nitrato o nitrógeno gaseoso. Puede desarrollarse a 42 °C. Está admirablemente armado en su exterior, con una cápsula de polisacáridos y lipopolisacáridos, *pili* (fimbrias) y flagelos. En su arsenal interior cuenta con toxinas como exotoxina A, piocianina (pigmento azul o azul verdoso), piorrubina (pigmento rojo o rojo pardo), piomelanina (pigmento negro) y pioverdina (pigmento amarillo verdoso). *P. aeruginosa* es conocido por su capacidad de adquirir genes de resistencia y diseminarse por transferencia horizontal.

Stenotrophomonas maltophilia es un bacilo gramnegativo no fermentador móvil, con flagelos polares. Es catalasa positivo, la mayoría de las cepas son oxidasa negativas, aunque también las hay oxidasa positivas. *Burkholderia cepacia* y *Burkholderia pseudomallei* son, asimismo, bacterias gramnegativas móviles no fermentadoras de la lactosa. En cambio, *Burkholderia mallei* carece de motilidad.

EPIDEMIOLOGÍA

P. aeruginosa es uno de los organismos patógenos más comunes en infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Los principales tipos de infecciones relacionados con *P. aeruginosa* en el entorno hospitalario son neumonía asociada al respirador, bacteriemia asociada a catéteres venosos o secundaria a infecciones presentes en otras localizaciones corporales, infecciones urinarias e infecciones del sitio quirúrgico. Datos de la National Healthcare Safety Network de los Centers for Disease Control and Prevention indican que, entre 2009 y 2010, *P. aeruginosa* fue responsable del 8% de un total de 69.475 infecciones asociadas a la asistencia sanitaria y el sexto agente etiológico más frecuente entre 81.139 patógenos.[1] Alrededor del 2% de las cepas son resistentes a los carbapenémicos, potentes antibióticos utilizados contra el microorganismo. Es capaz de sobrevivir en entornos con componentes nutricionales mínimos. *P. aeruginosa* coloniza las superficies húmedas de axila, oído y perineo. También se aísla en otros medios inanimados húmedos hospitalarios, como aguas en fregaderos y desagües, equipos de ventilación mecánica y diálisis, inodoros, duchas, piscinas de hidroterapia, fregonas, agua de floreros e incluso productos de limpieza.

Las cepas de *P. aeruginosa* resistentes a múltiples clases de antibióticos, como quinolonas y β-lactámicos, son causa destacada de morbimortalidad a nivel mundial. En un tiempo relativamente breve, una cepa multirresistente de *P. aeruginosa* se disemina a países vecinos.[2] El uso de antibióticos de amplio espectro es, ciertamente, un factor de riesgo de desarrollo de *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos, siempre que se registren deficiencias en la aplicación del control de infecciones.

Diversos huéspedes son particularmente propensos a infectarse por este patógeno, entre ellos, los pacientes afectados por neutropenia, quemaduras, fibrosis quística (FQ), cáncer, diabetes o sida y los receptores de trasplantes. Asimismo, son más vulnerables a las infecciones por *P. aeruginosa* los pacientes sometidos a tratamientos o con enfermedades que alteran la inmunidad, tanto humoral (hipogammaglobulinemia) como celular (tratamiento con esteroides), así como los que presentan cuerpos extraños (p. ej., injertos vasculares, implantes ortopédicos).

La infección por *P. aeruginosa* extrahospitalaria se relaciona con baños de agua caliente y uso de bañeras de hidromasaje, piscinas, instalaciones de centros balnearios y otros tipos de baños, así como con el de lentes de contacto, especialmente las de uso prolongado. Las heridas por punción o abrasión, incluidas las producidas por el calzado deportivo, pueden dar lugar a infección por *P. aeruginosa.* La endoftalmitis por *P. aeruginosa* tras un traumatismo ocular induce afectación visual, mientras que la endocarditis por *P. aeruginosa* es común en consumidores de drogas por vía intravenosa. Además, existe riesgo de resistencia a fármacos en aislamientos extrahospitalarios de *P. aeruginosa,* lo que debe tenerse en cuenta al prescribir la antibioterapia.

S. maltophilia, que en el pasado se consideraba de virulencia limitada, es un importante patógeno emergente.[3] Se trata de un microorganismo medioambiental gramnegativo multirresistente, que sobre todo provoca neumonía y agravamiento agudo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Bacteriemia, infección urinaria, infecciones de piel y tejidos blandos, como celulitis, osteomielitis, endocarditis y meningitis, se cuentan entre las infecciones debidas a *S. maltophilia.*

Antes aisladas en el ámbito geográfico del sudeste asiático y Australia, con una incidencia aproximada de 50/100.000 en la población general, las infecciones por *B. pseudomallei* resultan especialmente interesantes, ya que en la actualidad se están registrando casos cada vez más habituales procedentes del subcontinente indio.[4] Afortunadamente la infección por *B. mallei* es infrecuente en humanos.

Burkholderia cepacia pertenece al complejo *Burkholderia cepacia,* que comprende también las especies *Burkholderia ambifaria, Burkholderia anthina, Burkholderia arboris, Burkholderia cenocepacia, Burkholderia contaminans, Burkholderia diffusa, Burkholderia dolosa, Burkholderia latens, Burkholderia lata, Burkholderia metallica, Burkholderia multivorans, Burkholderia pyrrocinia, Burkholderia seminalis, Burkholderia stabilis, Burkholderia ubonensis* y *Burkholderia vietnamiensis*. *B. cepacia,* anteriormente denominada *Pseudomonas cepacia,* infecta sobre todo a pacientes con FQ y enfermedad granulomatosa crónica, aunque hay numerosos informes de infecciones por *B. cepacia* en pacientes hospitalizados sin FQ. Los pacientes con catéteres venosos centrales, sometidos a manipulación genitourinaria (sondaje, inserción de instrumental, biopsia), o con quemaduras o heridas (quirúrgicas o no) pueden desarrollar infección por *B. cepacia.*

BIOPATOLOGÍA

Patogenia y fisiopatología

La inmunidad innata, principalmente a través de producción de citocinas inflamatorias y eliminación fagocítica a cargo de neutrófilos y macrófagos, es el elemento clave del control endógeno de la infección por *P. aeruginosa.*[5] Los pacientes con neutropenia y los que presentan defectos de reclutamiento y activación de neutrófilos polimorfonucleares, como los que padecen FQ, son vulnerables a infecciones por *P. aeruginosa.* Ello se debe a que el lipopolisacárido de *P. aeruginosa* se une al regulador de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR, del inglés *CF transmembrane conductance regulator*), que es un canal implicado en el movimiento del cloruro a través de la célula. Con CFTR normal, se registran liberación de interleucina 1 y señalización por medio del receptor de la interleucina 1 y la molécula adaptadora MyD88. Además, se forman balsas lipídicas de CFTR y el factor nuclear κB (NFκB) se transloca, tras lo cual tienen lugar transcripción de los genes dependientes del NF-κB y la producción de interleucina 6, interleucina 8 y molécula de adhesión intercelular 1. Después se producen reclutamiento de neutrófilos polimorfonucleares en el tejido infectado, inducción de apoptosis y resolución de la infección. No obstante, en ausencia de MyD88, es posible inducir neumonía y sepsis mortales mediante aplicación de menos de 60 células bacterianas en narices de ratón. Los pacientes con FQ presentan un CFTR insuficiente, por lo que no exhiben una respuesta defensiva normal a *P. aeruginosa.* En este contexto, el principal desafío consiste en correlacionar el defecto genético que da lugar a la síntesis de proteínas sin CFTR o con CFTR disfuncional y la patogenia de la infección por *P. aeruginosa.*

Otros factores que predisponen a las infecciones por *Pseudomonas* son las quemaduras y heridas, especialmente con tejido necrótico y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana/sida. Por otro lado, la pérdida de función mucosa del árbol traqueobronquial de pacientes con ventilación mecánica o cáncer y la alteración de la flora normal en el tubo digestivo son marcos ideales para el crecimiento de *P. aeruginosa.*

Factores bacterianos en la patogenia

P. aeruginosa es uno de los integrantes del grupo de bacterias ESKAPE (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*), designado como especialmente problemático por la Infectious Diseases Society of America. El microorganismo sobrevive en medios acuáticos y en suelos. Su arsenal patógeno es extenso y adaptable a diversas situaciones adversas para él y, en el reino microbiano, es notable su nivel de comunicación intraespecie e interespecies. En la patogenia están implicados varios factores, tales como flagelos, *pili,* exopolisacáridos, fosfolipasas, proteasas, endotoxinas, toxinas secretadas (tipos I, II, IV y VI), exotoxinas y proteínas de unión al hierro (e-tabla 306-1). Las armas defensivas de *Pseudomonas* se centran en la producción de concentraciones elevadas de un polisacárido mucoide extracelular llamado alginato, el principal constituyente del glucocáliz, que permite el crecimiento en biopelículas. Además, la expresión de las cadenas laterales O en el lipopolisacárido de la bacteria evita la lisis a cargo del complemento. Las toxinas y enzimas producidas por la bacteria son mediadores agresivos, que producen la muerte de las células inmunitarias y degradan los tejidos. La exotoxina A, una toxina ribosilante del difosfato de adenosina, ejerce una actividad similar a la de la difteria. La producción de esta toxina celular se ve afectada por las concentraciones de hierro. Para adquirir hierro, *P. aeruginosa* utiliza pioverdina y pioquelina, típicos sistemas sideróforos.

P. aeruginosa induce hemólisis por acción de la PlcHR, una fosfolipasa C hemolítica, y ciertas cepas producen también PlcN, una fosfolipasa C no hemolítica. Los sistemas de secreción de tipo III de *P. aeruginosa* permiten la inyección directa de toxinas bacterianas en células eucariotas y alteran el tráfico celular, inhibiendo el citoesqueleto de actina y afectando a la síntesis de proteínas. Los aislamientos de *P. aeruginosa,* que expresan toxinas de tipo III, se obtienen con una frecuencia significativamente mayor en pacientes con mal pronóstico clínico. Se conocen cuatro proteínas efectoras principales: ExoS, ExoT, ExoU y ExoY. Más allá de estos factores, la capacidad de *Pseudomonas* para comunicarse con otros miembros de su comunidad microbiana por percepción de quórum da lugar a la formación de biopelículas, que constituyen un grave obstáculo para los intentos de erradicar el patógeno. Los sistemas de percepción de quórum de *Pseudomonas* son las R1, rhlR1 y el sistema de quinolonas de *Pseudomonas.* Tales sistemas ejercen una compleja interacción con otros factores en el contexto de la regulación de la transcripción de genes y la producción de factores de virulencia.

Mecanismos tanto intrínsecos (promovidos por mutaciones) como transferibles (como la producción de β-lactamasa) confieren a *Pseudomonas* resistencia a los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

antibióticos, incluidos los carbapenémicos. La resistencia transferible a aminoglucósidos comporta su modificación mediante fosforiltransferasas, acetiltransferasas o metiltransferasas ribosómicas (RmtA, RmtB, RmtC, RmtD y ArmA). Desde el punto de vista cromosómico, la resistencia codificada implica los factores siguientes:

- Sobreproducción o desrepresión de AmpC cefalosporinasa.
- Porina OprD, que facilita la difusión de aminoácidos básicos y carbapenémicos.
- Oxacilinasa de clase D (OXA-50).
- Resistencia mediada por flujo de salida mediante bombas de flujo de la familia RND (resistencia-nodulación-división), como MexXY, que, entre otros, afecta a fluoroquinolonas, β-lactámicos y aminoglucósidos; MexAB-OprM y MexCD-OprJ, que entre otros afectan a fluoroquinolonas y β-lactámicos; y a MexEF-OprN (F), MexGHI-opmD (F), MexVW (F) y MexPQ-OpmE, que entre otros afecta a las fluoroquinolonas.

La resistencia mediada cromosómicamente también se relaciona con mutaciones en la región de girasa A, determinante de resistencia a las quinolonas y con el gen *parC* de la topoisomerasa IV, que dificultan el ataque de las fluoroquinolonas a la bacteria. Las enzimas inactivadoras de aminoglucósidos se relacionan con el cromosoma de *P. aeruginosa* e implican a las 3-*N*-aminoglucósido acetiltransferasas (AAC[6]-I, AAC[6]-II, AAC[3]-I, AAC[3]-II, AAC[3]-III, AAC[3]-IV) o las nucleotidiltransferasas ANT(2)-I y ANT(4)-II y a la fosfotransferasa APH(3)-VI. La resistencia de impermeabilidad a los aminoglucósidos también es mediada cromosómicamente.

Enzimas tan potentes como las metalo-β-lactamasas (como VIM-1, VIM-2, VIM-4 e IMP-29) permiten destruir los antibióticos carbapenémicos, importantes para el tratamiento de pacientes con bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos. Por otra parte, según se notificó en un estudio desarrollado en unidades de cuidados intensivos en Francia,[6] es posible que, de forma concomitante, estén presentes mecanismos adicionales intrínsecos, como la pérdida completa de la porina OprD como consecuencia de mutaciones o alteración de los genes por secuencias de inserción. La regulación a la baja de la OprD puede acoplarse con sobreexpresión de las bombas de flujo de salida (MexXY, MexEF-PprN, CzcCBA).

Anatomía patológica

El espectro anatomopatológico de las infecciones por *P. aeruginosa* depende de la localización afectada. En infecciones graves por *Pseudomonas,* como neumonía y endocarditis, puede haber hemorragia y necrosis. Es destacable, en lo que respecta a la piel en el caso del ectima gangrenoso, que las bacterias invaden las arterias y venas cutáneas, aunque con escasa inflamación concomitante. Ello se refleja en la escasa, si no nula, cantidad de pus presente en las lesiones cutáneas. La anatomía patológica de la infección por *B. pseudomallei* es marcadamente distinta, con inflamación intensa que da lugar a formación de abscesos y necrosis en órganos afectados, tales como piel, hígado, bazo o pulmones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de las infecciones por *P. aeruginosa* comprende toda una constelación de manifestaciones. No hay síntomas o signos que distingan netamente la infección por *P. aeruginosa* de las inducidas por otros organismos patógenos. Incluso el ectima gangrenoso, que en el pasado se consideraba un efecto singular de la infección por *P. aeruginosa,* puede ser causado por otras bacterias, como *S. aureus* o *Citrobacter freundii.*

Neutropenia febril

Las infecciones por *P. aeruginosa* durante la neutropenia febril (caps. 167 y 281) desempeñan un papel destacado. El organismo siempre ha de quedar incluido en la cobertura del tratamiento empírico para cualquier período y edad. La importancia de la infección por *P. aeruginosa* en pacientes neutropénicos no ha disminuido, y la resistencia microbiana de la bacteria ha evolucionado hasta constituir un importante desafío terapéutico. Si no se aplica el tratamiento empírico adecuado, la mortalidad es elevada. Los síndromes clínicos clásicos en pacientes neutropénicos febriles son bacteriemia, neumonía e infección de tejidos blandos, manifestada principalmente como ectima gangrenoso.

Bacteriemia

La bacteriemia por *P. aeruginosa* continúa siendo uno de los retos más complejos que ha de afrontar un médico. Suele deberse a infección primaria en diferentes localizaciones, neumonía, infección urinaria, infección intraabdominal complicada (peritonitis, absceso) y endocarditis. Las manifestaciones comprenden sepsis (septicemia), shock séptico, con fiebre, taquicardia, taquipnea, hipotensión y alteraciones del estado mental, que pueden ir de la confusión al coma (cap. 108). Puede registrarse insuficiencia multiorgánica con síndrome de dificultad respiratoria del adulto, insuficiencia renal aguda y defectos de la coagulación (coagulación intravascular diseminada). En caso de deterioro clínico de pacientes en ventilación, debe elevarse el índice de sospecha de presencia de *P. aeruginosa.*

Infecciones oculares

La queratitis, una de las afecciones más frecuentes en este contexto, se asocia al empleo de lentes de contacto, especialmente de uso prolongado. Sin embargo, cualquier forma de traumatismo predispone a padecerla por inoculación en los tejidos, incluyendo la cirugía y las quemaduras. La queratitis por *P. aeruginosa* constituye una urgencia médica, puesto que la velocidad de su evolución provoca pérdida de visión. El dolor y el enrojecimiento del ojo son signos característicos del proceso, en el que toda la córnea se vuelve opaca y, a veces, hay perforación.

Otra infección ocular fulminante por *P. aeruginosa* es la endoftalmitis, causada por lesiones penetrantes, cirugía, perforación de una úlcera corneal o diseminación por bacteriemia. Entre sus manifestaciones cabe citar dolor intenso, quemosis, pérdida de agudeza visual o incluso de visión, uveítis anterior, afectación del vítreo y panoftalmitis.

Otras infecciones más infrecuentes son la celulitis orbitaria en pacientes neutropénicos y la necrosis gangrenosa de los párpados, que constituyen focos metastásicos de bacteriemia.

Infecciones de oído

La otitis externa aguda con otalgia (dolor de oído) es frecuente en niños y se debe a infección de la piel húmeda y macerada del conducto auditivo externo. El organismo puede transmitirse en bañeras de hidromasaje y piscinas (oído de nadador), particularmente si sus aguas no están bien cloradas. La evolución natural tiende a la resolución sin secuelas, aunque en ciertos casos sobreviene drenaje crónico. La otitis media supurativa se ha correlacionado con *P. aeruginosa.* Su principal manifestación clínica es el drenaje de líquido. Los cultivos incluyen a *P. aeruginosa,* aislado en un tercio de los pacientes, pero suelen ser polimicrobianos.

Una de las manifestaciones más alarmantes de las infecciones por *Pseudomonas* es la otitis externa maligna. El diagnóstico se establece fácilmente siempre que se mantenga un elevado índice de sospecha, esencial en diabéticos y pacientes con sida. Aunque literalmente se trata de una denominación inadecuada (no es un proceso neoplásico), la evolución fulminante a muerte, si no se diagnostica y se trata de manera oportuna, justifica la designación. Suele afectar a diabéticos y se manifiesta con dolor de oídos, acompañado de fiebre (no siempre), drenaje y parálisis nerviosa, incluso bilateral. En la mayoría de los pacientes, la tracción de la oreja causa dolor. Habitualmente, suelen verse afectados los pares craneales VI a XII (en diversas combinaciones), y, así, la ronquera y la disfagia pueden acompañar a la parálisis facial). En ocasiones se altera el estado mental (obnubilación, coma), lo que significa diseminación intracraneal de la infección. Característica de la enfermedad es la presencia de tejido de granulación en la unión de hueso y cartílago en el meato, mientras que la membrana timpánica suele estar intacta. Deben obtenerse muestras de cultivo del conducto auditivo externo. Los hallazgos de tomografía computarizada o resonancia magnética comprenden destrucción de la articulación temporomandibular, afectación de tejidos blandos de la fosa infratemporal o nasofaríngeos y evidencia de meningitis o empiema.

Neumonía asociada a respirador y neumonía asociada a la asistencia sanitaria

Las vías respiratorias son una de las localizaciones más frecuentes de infección por *P. aeruginosa.* El microorganismo es una causa contrastada y habitual de neumonía asociada a respirador (NAR) y asociada a la asistencia sanitaria.[7] La identificación de la bacteria responsable se basa en el cultivo de los aspirados del tubo endotraqueal y del líquido de lavado broncoalveolar, en el contexto clínico apropiado. La traqueobronquitis asociada al respirador no suele ser en absoluto inocua, siendo necesario tratarla para impedir la evolución a una NAR más grave. Obviamente, en el paciente con respirador la retirada de la ventilación mecánica cuando sea viable es un aspecto clave. Incluso si se considera que solo el árbol traqueobronquial está colonizado, es preciso mantener una atenta vigilancia, ante la mala reputación del patógeno.

La neumonía necrosante por *Pseudomonas* no es infrecuente, y su significación se ve reflejada en el hecho de que los 8 días de tratamiento antibiótico actualmente propuesto para la mayoría de las causas microbianas de NAR no son suficientes para la NAR relacionada con *P. aeruginosa.* La duración del abordaje de la NAR por bacterias gramnegativas no fermentativas (como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*) indicada por la American Thoracic Society es de 14 días. La neumonía por *P. aeruginosa* puede ser también extrahospitalaria.

Infecciones respiratorias crónicas

P. aeruginosa es responsable de infecciones respiratorias crónicas asociadas principalmente a FQ y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La descripción y el tratamiento de la infección por *P. aeruginosa* en pacientes con FQ se tratan en el capítulo 89. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada pueden infectarse con *P. aeruginosa,* que causa un agravamiento del cuadro.

booksmedicos.org

Otra infección respiratoria crónica asociada a *P. aeruginosa* es la panbronquiolitis difusa, preponderante en poblaciones asiáticas, aunque se han notificado formas de la enfermedad en pacientes de raza blanca, hispanos y afroamericanos. Para ella se han establecido los siguientes criterios diagnósticos:[8]

1. Tos persistente, esputo y disnea de esfuerzo.
2. Antecedentes de sinusitis paranasal crónica.
3. Pequeñas sombras nodulares difusas bilaterales en la radiografía simple de tórax o micronódulos bilaterales en la tomografía computarizada torácica.
4. Crepitantes gruesos.
5. Volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS)/capacidad vital forzada (CVF) < 70% y presión parcial de oxígeno (Pao_2) < 80 mmHg.
6. Título de hemaglutininas frías > 64.

Los criterios para un diagnóstico definido son una compilación de los criterios 1 al 3 más dos de los comprendidos entre el 4 y el 6. *P. aeruginosa* se aísla en fases avanzadas de la enfermedad, que registra similitudes con la FQ en términos de afectación de las vías respiratorias, aunque se caracteriza por ausencia de síntomas en otros sistemas (páncreas, aparato genital). Además, la cantidad de esputo producida suele ser de al menos 50-100 ml/día, y el entorno genético es distinto, habiéndose referido asociaciones a HLA-Bw52 y HLA-A11.

Infecciones óseas y articulares

P. aeruginosa no es causa frecuente de infecciones óseas o articulares (cap. 272) en pacientes sin cuerpos extraños. Tales infecciones se producen por bacteriemia, inoculación directa en el hueso o diseminación de una infección contigua. Se ha documentado que la bacteriemia secundaria a inyección de drogas ilegales contaminadas o endocarditis infecciosa en consumidores de drogas por vía intravenosa produce osteomielitis vertebral y artritis séptica en la articulación esternoclavicular. Las manifestaciones clínicas de la osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* son menos activas que las de la osteomielitis estafilocócica. La duración de los síntomas en toxicómanos con osteomielitis vertebral, generalmente prolongada, oscila entre semanas y meses. Es necesario evaluar el dolor a la palpación en la región afectada y, en ocasiones, hay reducción de la amplitud de movimiento. Es más probable la febrícula que la fiebre alta propia de la osteomielitis estafilocócica. La artritis séptica esternoclavicular y sacroilíaca por *P. aeruginosa* se observa casi exclusivamente en consumidores de drogas por vía intravenosa, con o sin endocarditis, aunque a menudo no se halla una localización primaria de infección. Su papel etiológico parece ser menos significativo que el de *S. aureus* en la afectación esternoclavicular. *P. aeruginosa* causa también infecciones óseas en presencia de material protésico, como el utilizado en cirugía ortopédica o neurocirugía.

La osteomielitis del pie por *Pseudomonas* habitualmente se debe a heridas por punción producida por calzado deportivo, en el que la bacteria se ha hallado con frecuencia entre las capas de goma de las suelas. La mayoría de los casos se dan en niños, aunque también se registran en adultos. La principal manifestación es el dolor del pie, con posible celulitis superficial en torno a la herida, en la que se experimenta dolor a la palpación profunda. Otro grupo que parece propenso a infecciones por *Pseudomonas* es el de los afectados por artropatía de Charcot. La hospitalización prolongada y el mayor número de intervenciones quirúrgicas se asocian a infección ósea secundaria por *P. aeruginosa* en casos de artropatía de Charcot. El microorganismo también afecta al pie diabético, sobre todo con alta prevalencia local de la bacteria, clima cálido y exposición frecuente al agua.

Infecciones del sistema nervioso central

La afectación del sistema nervioso central es casi siempre debida a intervenciones quirúrgicas o traumatismo craneal penetrante y es inhabitual tras bacteriemia. Las entidades más comúnmente observadas son meningitis postoperatoria o postraumática, empiema subdural e infecciones epidurales por contaminación inicial de áreas de acceso. En ocasiones se forma absceso cerebral secundario a enfermedad embólica por endocarditis. La extensión de la infección al cerebro en la otitis maligna necrosante predice una evolución clínica de mal pronóstico. Las características del líquido cefalorraquídeo en la meningitis por *P. aeruginosa* son iguales a las de la meningitis piógena. El absceso cerebral y el empiema epidural y subdural suelen precisar de drenaje quirúrgico, además de antibióticos.

Infecciones urinarias

Las infecciones urinarias por *P. aeruginosa* habitualmente son una complicación de la presencia de un cuerpo extraño, como una sonda o una endoprótesis en las vías urinarias o una obstrucción en ellas (principalmente por cálculos o neoplasia maligna), o bien por instrumentación o cirugía de dichas vías. Con independencia de la relación entre lesiones obstructivas e infecciones urinarias por *P. aeruginosa,* se han descrito tales infecciones en pacientes ambulatorios, pediátricos y adultos, sin cuerpos extraños, cálculos y otras causas evidentes de obstrucción. La infección urinaria por *P. aeruginosa* se asocia frecuentemente a bacteriemia.

Infecciones de piel y tejidos blandos, incluidas las de quemaduras

P. aeruginosa causa ectima gangrenoso en pacientes neutropénicos. Se trata de pequeñas lesiones redondeadas, aisladas o en agregados. No hay localizaciones cutáneas inmunes a su presencia, pero las más afectadas son las extremidades y el perineo, pudiendo verse implicada también la boca. Se produce evolución de vesículas a nódulos, que se tornan hemorrágicos y necróticos y, finalmente, se ulceran. Por ello, se ajustan mejor a la descripción de lesión cutánea de tipo vesiculonodular. Asimismo, es posible la infección secundaria a úlceras cutáneas crónicas o quemaduras. La maceración de piel normal, por ejemplo en una bañera de hidromasaje, puede inducir infección superficial. La foliculitis y otras lesiones papulosas o vesiculares se han atribuido igualmente a *P. aeruginosa.* Otras afectaciones cutáneas y de tejidos blandos comprenden celulitis, abscesos y miositis.

Las infecciones de quemaduras por *P. aeruginosa* son uno de los principales problemas causados por el microorganismo. El rasgo característico de ellas es un cuadro clínico diferenciado de sepsis, con recuentos de colonias que superan los 10^5 organismos. Suele haber formación progresiva de una escara necrótica negra, con o sin bacteriemia. *P. aeruginosa* es frecuente en contextos en los que pacientes quemados registran altas tasas de infección. El diagnóstico se establece por hemocultivo o por el cuadro clínico patognomónico de lesión por quemadura en expansión producida por *P. aeruginosa.*

Infecciones endovasculares

P. aeruginosa produce infecciones endovasculares, como endocarditis infecciosa, sobre todo de válvulas nativas, pero también en las protésicas. En consumidores de drogas intravenosas, el origen suelen ser las agujas y otros materiales contaminados. En ellos, *P. aeruginosa* produce brotes de endocarditis. Las manifestaciones de la endocarditis por *P. aeruginosa* se asemejan a las de otras endocarditis agudas propias de toxicómanos, excepto porque son menos activas que las de la endocarditis por *S. aureus.* La inducida por *P. aeruginosa* también afecta a consumidores de drogas por vía no intravenosa.

Infecciones digestivas

P. aeruginosa es un patógeno implicado en infecciones intraabdominales complicadas,[9] generalmente como parte de una infección polimicrobiana. Es aislado en casos de peritonitis secundaria, terciaria o asociada a diálisis peritoneal ambulatoria continua y de abscesos intraabdominales. Las infecciones digestivas por *P. aeruginosa* comprenden la enterocolitis necrosante en niños y la tiflitis en pacientes neutropénicos (enterocolitis neutropénica).

Infecciones por *P. aeruginosa* infrecuentes

P. aeruginosa produce varios síndromes infrecuentes, como noma neonatal, infección mucosa y perianal necrosante de los recién nacidos; infecciones interdigitales de los dedos de los pies; «síndrome de las uñas verdes», debido a una paroniquia por *P. aeruginosa* como consecuencia de la difusión de la piocianina en el lecho ungueal, y síndrome de los pies calientes por *Pseudomonas,* que se manifiesta con nódulos plantares dolorosos. La fiebre de Shanghái es una enfermedad extrahospitalaria esporádica de lactantes previamente sanos, que se manifiesta como enteritis necrosante, con fiebre y diarrea y que provoca perforación intestinal, convulsiones y ectima gangrenoso. Los parámetros analíticos comprenden leucopenia, trombocitopenia, concentraciones elevadas de proteína C reactiva, coagulopatía e hipoalbuminemia. La mortalidad aproximada es del 15%.

Infecciones por especies de *Pseudomonas* distintas de *P. aeruginosa*

Son posibles infecciones por otras especies de *Pseudomonas*. *P. fluorescens* induce bacteriemia asociada a catéteres venosos o transfusión. En varios estados de EE. UU. se produjo un brote de este microorganismo por descarga de solución salina heparinizada contaminada. Los informes sobre infecciones por *P. stutzeri* citan casos de peritonitis, meningitis, endocarditis, neumonía, bacteriemia y endoftalmitis. *P. putida* se ha mencionado como causante de bacteriemia, neumonía, colecistitis, colangitis e infecciones de piel y tejidos blandos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el cultivo del organismo patógeno a partir de varias muestras biológicas o líquidos humanos acordes con la presentación clínica. Nuevos métodos, que incluyen pruebas de reacción en cadena de la polimerasa múltiples, fundamentadas en la detección de ADN bacteriano, han recibido autorización de la Food and Drug Administration (FDA) para ser utilizadas en la práctica clínica. Estas pruebas resultan de especial valor en el contexto de la unidad de cuidados intensivos, en la que es esencial la velocidad para reducir la mortalidad asociada a retraso del tratamiento de la sepsis. La serología no es útil para el diagnóstico de las infecciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por *P. aeruginosa*. A efectos epidemiológicos se utilizan esencialmente electroforesis en gel de campo pulsado, polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción, tipificación multilocus de secuencias y reacción en cadena de la polimerasa de ADN polimorfo amplificado.

El diagnóstico diferencial se centra entre *P. aeruginosa* y los organismos patógenos que dan lugar al mismo espectro de enfermedad, especialmente en el entorno hospitalario. La otitis externa, la infección tras una lesión ungueal o la infección tras inmersión en agua aportan indicios importantes que restringen el espectro de diagnóstico diferencial en los correspondientes contextos. No obstante, las consideraciones diagnósticas deben incluir otros patógenos. Por ejemplo, la otitis fúngica debe incorporarse al diagnóstico diferencial de otitis externa y al de otras causas de dolor de oídos.

Además, la población específica de pacientes (p. ej., pacientes neutropénicos, con quemaduras y heridas, con FQ o con equipo médico insertado o cuerpos extraños) registra una elevada probabilidad de presentar infección por *P. aeruginosa*. Otros tipos de infección hospitalaria requieren cobertura para *Pseudomonas* hasta que se disponga de datos microbiológicos de cultivos o de pruebas moleculares que detecten el ADN bacteriano. Es posible aplicar un protocolo de desescalada para limitar el espectro antibiótico.

En ocasiones, la agudeza clínica debe diferenciar la infección patente por *P. aeruginosa* de la colonización, principalmente en función de los síntomas y signos clínicos (dolor, eritema, necrosis, exudado, edema, pérdida funcional, síntomas disúricos, tos productiva) o síntomas y signos sistémicos de infección (fiebre, hipotensión, taquicardia, disnea, hipoxia, exantema, insuficiencia orgánica, cambios radiológicos).

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento de la bacteriemia por *P. aeruginosa*

Las directrices de la *Campaña para sobrevivir a la sepsis* para pacientes con infecciones graves asociadas a insuficiencia respiratoria y shock séptico proponen tratamiento combinado con un β-lactámico de espectro extendido y un aminoglucósido o una fluoroquinolona para la bacteriemia por *P. aeruginosa*. El tratamiento de combinación empírico no debe administrarse más de 3-5 días. El paso al tratamiento específico más adecuado ha de efectuarse tan pronto como se conozca el perfil de sensibilidad.[10] Esta recomendación se basa en la posibilidad de que al menos uno de los antibióticos utilizados sea activo contra un patógeno potencialmente multirresistente, y no en el mejor efecto sinérgico entre dos antibióticos. En realidad, los datos de metaanálisis basados en la evidencia apuntan a que es posible que una combinación no reporte ventajas en términos de criterios de valoración clínicos, tales como curación de la infección o menor desarrollo de resistencias. Además, una combinación de un β-lactámico y un aminoglucósido comporta mayor nefrotoxicidad. Así pues, en la actualidad existe cierta tendencia a utilizar en monoterapia un β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa (piperacilina-tazobactam) o un carbapenémico antipseudomonas (meropenem o imipenem-cilastatina) sin comprometer el pronóstico del paciente. Sin embargo, la monoterapia con un aminoglucósido no se recomienda, ya que se asocia a peores resultados clínicos. Los datos sobre sensibilidad microbiana *in vitro* referidos a nivel de resistencia de los aislamientos clínicos locales de *P. aeruginosa* a diversos antibióticos han de ser tomados en consideración.[11]

La retirada de un catéter vascular o cualquier otro dispositivo extraño infectados (sonda urinaria, implante) puede requerirse para controlar la infección relacionada con dispositivos por *P. aeruginosa*. También es esencial el control de eventuales nidos de infección (drenaje de un absceso o empiema, escisión de tejido necrótico).

Dependiendo de la sensibilidad antibiótica de los aislamientos de *P. aeruginosa* hallados habitualmente en un determinado entorno, y suponiendo que la función renal valorada mediante aclaramiento de creatinina sea relativamente normal (> 50-60 ml/min), para la bacteriemia por *P. aeruginosa* será apropiado alguno de los siguientes regímenes intravenosos: piperacilina-tazobactam, 3,375-4,5 g cada 6-8 h; ceftacidima, 2 g cada 8 h; cefepima, 2 g cada 8-12 h; meropenem, 1-2 g cada 8 h; imipenem, 0,5-1 g cada 6 h; doripenem, 0,5 g (infusión en 1 h) cada 8 h; o aztreonam, 1,5-2 g cada 6-8 h (aztreonam se ha empleado principalmente en pacientes alérgicos a los β-lactámicos). La adición de un aminoglucósido a otros regímenes depende del nivel de resistencia a antibióticos β-lactámicos observado en cada centro. Si está indicada la administración de un segundo fármaco, amikacina, 15 mg/kg cada 24 h puede añadirse al tratamiento β-lactámico. Se ha indicado que la adición de ciprofloxacino, 400 mg cada 8-12 h i.v. (en vez de aminoglucósido), es igualmente idónea.

Entre los antibióticos utilizados con criterios humanitarios cuando hay resistencia a los carbapenémicos de espectro antipseudomonas se cuentan el colistimetato sódico (forma parenteral de polimixina E o colistina)[12] y polimixina B. Comercialmente se dispone de dos formas de colistina: sulfato de colistina y colistimetato sódico (también llamado metanosulfonato de colistina, colistimetanosulfato pentasódico y sulfonil metato de colistina). El colistimetato sódico es menos potente que el sulfato de colistina. De manera específica, la actividad valorada biológicamente es de 20.500 UI/mg para el sulfato de colistina y de 12.500 UI/mg para el colistimetato sódico. Este es producido por reacción de la colistina con formaldehído y bisulfito sódico. El sulfato de colistina se administra por vía oral (comprimidos o jarabe) en regímenes de descontaminación intestinal y por vía tópica, en polvo, para tratar las infecciones cutáneas bacterianas. El colistimetato sódico está disponible en preparaciones parenterales. En este capítulo, el término *colistina* hace referencia a la formulación de colistimetato sódico, si no se especifica otra cosa.

La dosis indicada de colistina intravenosa para adultos con función renal normal es diferente para los fabricantes en EE. UU. y en el Reino Unido. En EE. UU., la dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/kg/día de actividad de colistina base (75.000-150.000 UI/kg), dividida en 2-4 dosis iguales (1 mg de actividad de colistina base, ≈30.000 UI; 1 mg de actividad de colistimetato sódico, ≈12.500 UI). En el Reino Unido, la dosis indicada es de 4-6 mg/kg/día de actividad de colistimetato sódico (50.000-75.000 UI/kg) en 3 dosis divididas para adultos y niños con peso corporal de 60 kg o menos y de 80 a 160 mg de actividad de colistimetato sódico (1-2 millones de UI) cada 8 h para peso corporal de más de 60 kg. No obstante, nosotros y otros médicos hemos tratado a pacientes con dosis diarias más altas de colistina intravenosa, de hasta 720 mg/día (9 millones de UI) en 3 dosis divididas. Para concentraciones séricas de 1,3 a 1,5 mg/dl, 1,6 a 2,5 mg/dl o 2,6 mg/dl y superiores, la dosis de colistina intravenosa recomendada por los fabricantes es de 160 mg (2 millones de UI) cada 12, 24 o 36 h, respectivamente. Durante la hemodiálisis, la dosis recomendada es 80 mg (1 millón de UI) después de cada sesión. No obstante, son necesarios nuevos estudios que precisen mejor los regímenes posológicos apropiados de colistina, especialmente para pacientes con disfunción o insuficiencia renal. En un pequeño estudio, basado en datos farmacocinéticos y farmacodinámicos, una dosis de carga intravenosa de 9 millones de UI de colistimetato sódico, seguidos de 4,5 millones de UI cada 12 h resultó satisfactoria.[13] Al dosificar la colistina, los médicos deben ser conscientes de las diferencias existentes entre las distintas recomendaciones basadas en la formulación específica de colistina utilizada. Por último, la formulación parenteral de fosfomicina sódica se ha aplicado en varios países europeos combinado con otros antibióticos de espectro antipseudomonas.[14]

Otra importante consideración es la infusión intravenosa prolongada de los antibióticos para explotar las propiedades farmacodinámicas de los β-lactámicos en el tratamiento de *P. aeruginosa* y otros microorganismos. Los antibióticos β-lactámicos ejercen una actividad antimicrobiana dependiente del tiempo y, si se administran como infusión prolongada y no en bolos, sus concentraciones en sangre se mantienen por encima de la concentración mínima inhibidora durante períodos prolongados (proporción del tiempo entre dosis superior a dicha concentración). Hay datos, sobre todo de estudios no aleatorizados y de un metaanálisis desarrollado al respecto, que indican que la infusión prolongada de piperacilina-tazobactam durante 4 h aporta beneficio en cuanto a la supervivencia.[15] El meropenem suele administrarse en infusión relativamente corta, de 30 min, aunque la infusión extendida del fármaco alcanza las 3 h. Doripenem no debe utilizarse en la neumonía, según una advertencia de la FDA basada en un estudio comparativo con imipenem-cilastatina.

A pesar de la introducción de nuevos antibióticos de amplio espectro, conviene recordar que ertapenem, ceftarolina y tigeciclina no poseen actividad antipseudomonas.

Tratamiento de la neumonía

Los principios terapéuticos aplicables a la bacteriemia son también la base del tratamiento de la neumonía. Los pacientes con neumonía intrahospitalaria pueden presentar aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a numerosos antibióticos, problema que parece ir en progresión. Suponiendo que las funciones renales y hepática son normales, la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America han establecido las siguientes recomendaciones sobre regímenes intravenosos: ceftacidima, 2 g cada 8 h; cefepima, 1-2 g cada 8-12 h; imipenem, 500 mg cada 6 h o 1 g cada 8 h; meropenem, 1 g cada 8 h, o piperacilina-tazobactam, 4,5 g cada 6 h, más un aminoglucósido (amikacina, 15-20 mg/kg una vez/día, con concentración valle inferior a 4-5 µg/ml).

La actividad de los aminoglucósidos en los pulmones no es óptima a las concentraciones empleadas por vía intravenosa. La administración de aminoglucósidos aerosolizados puede aportar concentraciones adecuadas en el árbol traqueobronquial. Tobramicina (300 mg inhalados/día) y aztreonam lisina inhalada (75 mg tres veces/día durante 28 días) se han mostrado seguras y eficaces para pacientes con FQ, que son los únicos para los que estos fármacos están autorizados por la FDA. Otro antibiótico empleado en diferentes partes del mundo con criterios humanitarios es la formulación inhalada de colistina. La eficacia y seguridad de la colistina inhalada en pacientes con FQ han constituido un renacer del fármaco para ser usado también en infecciones por *P. aeruginosa* en cuidados intensivos, aunque no está aprobada por la FDA.

Tratamiento de otras infecciones

El tratamiento estándar de la meningitis por *P. aeruginosa* comprende ceftacidima o cefepima. Otras alternativas son aztreonam, ciprofloxacino y meropenem, pudiéndose en estos casos añadir aminoglucósidos. El tratamiento puede prolongarse 3 semanas o 2 semanas tras el primer cultivo de líquido cefalorraquídeo estéril. La FDA no ha aprobado ningún fármaco para uso intraventricular, y las recomendaciones específicas no están bien definidas. La dosis

booksmedicos.org

intraventricular diaria es 1-8 mg para gentamicina, 5-20 mg para tobramicina, 5-50 mg (habitualmente 30 mg) para amikacina, 5 mg para polimixina B y 10 mg para colistina. La retirada de todos los componentes de la derivación infectada, en combinación con un tratamiento antimicrobiano apropiado, parece ser el abordaje más eficaz para las infecciones de derivaciones de líquido cefalorraquídeo. La ventriculitis por infección de la derivación se ataca más rápidamente con el catéter de drenaje aún implantado y su presencia permite el tratamiento continuado de la hidrocefalia hasta que la infección haya remitido. La rederivación (colocación de una nueva derivación) requiere de 10 a 14 días de cultivo de líquido cefalorraquídeo estéril.

Las formulaciones de aminoglucósidos o fluoroquinolonas para uso tópico se recomiendan para tratar la queratitis. En caso de afectación extensa, es posible administrar ceftacidima o gentamicina mediante inyección subconjuntival. El tratamiento de la endoftalmitis incluye antibióticos sistémicos en dosis altas, para conseguir mayores concentraciones oculares, y antibióticos intravítreos. Para esta entidad, el antibiótico más habitual es ceftacidima. Los aminoglucósidos también se inyectan por vía subconjuntival, intraocular o, a veces, intravenosa. Es común la cirugía complementaria para retirar el vítreo infectado.

El abordaje de la otitis externa se efectúa con antibióticos tópicos (soluciones óticas). También son importantes la protección del oído de la humedad adicional y la evitación de la lesión mecánica por rascado. Las soluciones óticas que contienen aminoglucósidos (neomicina más polimixina B e hidrocortisona) o quinolonas (ciprofloxacino al 0,2% u ofloxacino al 0,3%) son las más empleadas. Son asimismo útiles la cuidadosa retirada de residuos y la limpieza con una mezcla de ácido acético, alcohol y agua destilada. Los oídos con drenaje crónico requieren un tratamiento tópico más intensivo.

El tratamiento de la otitis externa maligna precisa desbridamiento del conducto auditivo, incluidos el cartílago tisular necrótico y el hueso adyacente, más que desbridamiento óseo extenso o descompresión de nervios faciales. El uso de ciprofloxacino o un β-lactámico antipseudomonas (cefalosporinas como ceftacidima o cefepima, un carbapenémico o monobactam) es preciso durante un período de 6 a 8 semanas.

La mayoría de las infecciones urinarias por *P. aeruginosa* presentan complicaciones. Las sondas, endoprótesis y cálculos urinarios han de retirarse si es posible, con objeto de prevenir recidivas. En general, basta con un ciclo antibiótico de 7 a 10 días, prologado hasta 2 semanas para la pielonefritis grave. Las quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) presentan como ventaja farmacodinámica sus excelentes concentraciones antipseudomonas en las vías urinarias. Dadas sus normalmente altas tasas de excreción urinaria, los β-lactámico/inhibidores de la β-lactamasa y los carbapenémicos antipseudomonas (doripenem está aprobado para tratar infecciones urinarias e intraabdominales complicadas y no complicadas) son igualmente aceptables.

El abordaje de las quemaduras infectadas por *P. aeruginosa* es tanto quirúrgico como médico. Se requiere un desbridamiento extenso de las escaras y tejido necrótico junto con el tratamiento antimicrobiano. Este último sigue los principios detallados en el apartado dedicado al tratamiento de la bacteriemia.

Por lo que atañe a la osteomielitis crónica por *Pseudomonas,* ciprofloxacino se ha empleado en ella con profusión. Los expertos indican que el tratamiento oral es aceptable como alternativa al parenteral.[16] Destaca el hecho de que en la mayoría de los estudios al respecto, se ha utilizado una dosis oral aumentada de ciprofloxacino (750 mg dos veces/día). Hay pocos datos sobre la duración apropiada del tratamiento. Las más habitualmente referidas oscilan entre 6 y 12 semanas.

Infecciones causadas por microorganismos antes clasificados como pseudomonadales

La mayor parte de estas infecciones se deben a integrantes del género *Burkholderia,* como *B. cenocepacia,* complejo de 10 especies relacionadas antes designadas como genomovares, fenotípicamente similares pero diferenciadas sobre todo por sus secuencias de ácidos nucleicos, *B. mallei* y *B. pseudomallei,* causantes del muermo y la melioidosis, respectivamente.

S. maltophilia produce diversas afecciones orgánicas, manifestadas como neumonía, reagudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bacteriemia, infección de tejidos blandos y piel, celulitis, miositis, osteomielitis, bacteriemia o sepsis relacionadas con catéteres, meningitis, endoftalmitis, queratitis, escleritis, dacriocistitis, endocarditis, infección urinaria y sepsis biliar. Son patentes las características compartidas con las manifestaciones clínicas de *P. aeruginosa,* así como las relativas a las fuentes de infección. Aunque fue considerado un organismo patógeno infrecuente en el pasado, ello dista mucho de ser cierto. En realidad, según un estudio desarrollado en múltiples hospitales estadounidenses y que cubría el período 1993-2004, es el 11.° microorganismo cultivado con mayor frecuencia (4,3% de 74.934 bacilos gramnegativos). Además, la prevalencia de *S. maltophilia* en pacientes con FQ aumentó del 6 al 12,7% desde 1995 a 2008 según un estudio realizado al respecto. Se han desarrollado medios selectivos (vancomicina-imipenem-anfotericina B, agar selectivo para gramnegativos, BTB y SM2i) a fin de facilitar la detección de *S. maltophilia,* especialmente porque el patógeno es cocultivado a menudo en muestras de infecciones polimicrobianas. Se ha utilizado, asimismo, la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa de 16 ARNr en sangre. La bacteria suele ser sensible a trimetoprim-sulfametoxazol, considerado el antibiótico de primera opción,[17] aunque están desarrollándose cepas resistentes. Otros antibióticos eficaces contra aislamientos de *S. maltophilia* son ciprofloxacino, ceftacidima y ticarcilina-ácido clavulánico, a veces empleados en combinación con trimetoprim-sulfametoxazol. La resistencia intrínseca a los carbapenémicos es una característica notable de esta bacteria.

La melioidosis es una infección debida a *B. pseudomallei,* presente sobre todo en el sudeste asiático y Australia. Actualmente es destacable el incremento del número de casos en subcontinente indio y Sri Lanka. Conviene estar alerta ante posibles nidos de la enfermedad en América (México y norte de Sudamérica) y África (Madagascar). Los factores de riesgo de adquisición de melioidosis comprenden insuficiencia renal, diabetes mellitus, consumo de cantidades importantes de alcohol, enfermedad respiratoria crónica, talasemia, tratamiento con glucocorticoides y cáncer. También afecta a personas inmunocompetentes que viajan a las regiones citadas. Es interesante el hecho de que existe asociación estacional con la temporada de lluvias en más de las tres cuartas partes de los casos. Las manifestaciones clínicas varían desde infección asintomática a infección cutánea localizada, neumonía y sepsis fulminante por bacteriemia. Es usual la formación de abscesos. Otras manifestaciones son artritis séptica, osteomielitis, prostatitis, trastornos neurológicos como encefalitis del tronco del encéfalo asociada a parálisis de nervios craneales o mielitis con debilidad motora periférica, y afectación de riñón y bazo. La parotiditis supurativa, incluso bilateral en el 10% de los casos, es una afección observada en pacientes con melioidosis en Tailandia y Camboya. La parotiditis afecta sobre todo a niños. La bacteria puede permanecer latente y después reactivarse. Las vías de entrada son el sistema respiratorio, la piel o el sistema gastrointestinal. De hecho, en cerca de las tres cuartas partes de los casos la recidiva de melioidosis se debe a reactivación. La infección bacteriana requiere un tratamiento prolongado, consistente en un régimen de 2 a 4 semanas de administración intravenosa de antibiótico: ceftacidima, 2 g cada 8 h; meropenem, 1 g cada 8 h; o imipenem, 1 g cada 8 h.[18] Después de la antibioterapia intravenosa inicial es necesario un ciclo ampliado de erradicación oral con trimetoprim-sulfametoxazol durante 3 a 6 meses.[A1] En caso de alergia o de episodios adversos, se ha propuesto el tratamiento con amoxicilina-clavulánico y doxiciclina como alternativa a trimetoprim-sulfametoxazol. Cabe señalar que *B. pseudomallei* es un factor B de bioterrorismo, razón por la cual son obligados un adecuado control de infecciones y la pertinente notificación a las autoridades.

El muermo es una infección equina debida a *B. mallei.* Los seres humanos adquieren la enfermedad por contacto con caballos o, menos a menudo, con burros o mulas en un contexto ocupacional. Se manifiesta fundamentalmente con traqueobronquitis, neumonía, lesiones cutáneas o linfoadenopatía. La enfermedad ha sido erradicada en muchos países. Sin embargo, pueden darse casos asociados sobre todo a riesgo ocupacional en veterinarios, estudiantes de veterinaria, herradores (encargados del cuidado de los cascos), desolladores (trabajadores del cuero), personal de transporte, soldados, personal de mataderos, ganaderos y aficionados a los caballos. *B. mallei* es causa importante de zoonosis y, en consecuencia, es necesaria una adecuada vigilancia veterinaria, sobre todo porque se trata también de un importante agente de bioterrorismo (clase B). El tratamiento del muermo en el ser humano se basa en datos limitados. El enfoque del tratamiento es similar al aplicado en la melioidosis, inicialmente con meropenem, imipenem o ceftacidima por vía intravenosa y después con trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral durante entre 3 y 12 meses.

B. cepacia es un patógeno bacteriano de plantas y humanos. Su clasificación ha evolucionado, al igual que su nombre. Conocido inicialmente como *Pseudomonas cepacia* y más tarde como *Xanthomonas cepacia,* este patógeno pertenece al complejo *B. cepacia* y afecta principalmente a pacientes con FQ y enfermedad granulomatosa crónica. Informes relativamente recientes han implicado a *B. cepacia* en infecciones de pulmón, sangre y otras localizaciones en pacientes inmunodeprimidos e incluso en pacientes inmunocompetentes y niños en el entorno hospitalario, debido a brotes. Medicamentos en aerosol, soluciones de clorhexidina, toallitas higiénicas y ciertas prendas prefabricadas han conducido, junto con la transmisión horizontal, a importantes tasas de morbilidad y mortalidad. Los pacientes con FQ suelen presentarse inicialmente como portadores asintomáticos. No obstante, el declive progresivo de la función pulmonar se asocia a *B. cepacia.* La presentación más llamativa de la afección pulmonar es el llamado síndrome cepacia, una infección pulmonar fulminante acompañada a menudo de bacteriemia. Otros tipos de infección son meningitis, pericarditis, endocarditis, colangitis, peritonitis y abscesos en el abdomen, el perineo o el escroto.

PREVENCIÓN

La prevención primaria de las infecciones por *Pseudomonas* tiene por objeto evitar la contaminación del agua por dichas bacterias. Se aplica tanto en el medio hospitalario como en el extrahospitalario. Los brotes se han relacionado con medios acuáticos, como piscinas, bañeras de hidromasaje y centros balnearios. Así pues, el control del crecimiento de este microorganismo en el ámbito de actividades de recreo mediante un adecuado tratamiento antibacteriano del agua es esencial y comparable al control llevado a cabo en hospitales. Debe evitarse la contaminación de los diversos equipos y dispositivos (es decir, implantes de mama, implantes oculares y dispositivos de irrigación de senos nasales). Nunca está de más insistir en el lavado de manos en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

relación con la prevención de infecciones por *P. aeruginosa, S. maltophilia* y *B. cepacia.* La filtración del agua en el punto de uso dentro de hospitales ha sido utilizada también en la lucha contra las infecciones por *P. aeruginosa* y *S. maltophilia.* Las medidas de barrera adoptadas por el personal de enfermería pueden reducir la transmisión horizontal, especialmente en el entorno de la atención crítica. El aislamiento de pacientes infectados por *P. aeruginosa* y medidas estrictas de control de infecciones (personal y equipos especiales, uso de guantes y bata) pueden ser necesarios para evitar la transmisión intrahospitalaria. La medida más importante es el lavado de manos. Sin embargo, incluso las soluciones antisépticas están a veces contaminadas por *P. aeruginosa, S. maltophilia* y *B. cepacia.* Es probable que los factores que acortan la estancia hospitalaria y reducen el uso de antibióticos limiten la incidencia de estas infecciones.

PRONÓSTICO

Las infecciones por *P. aeruginosa* muestran una elevada mortalidad, incluso con tratamiento. Se han referido tasas de mortalidad del 26 al 36%: existen diferencias entre infecciones tratadas de forma apropiada e inapropiada, llegándose incluso a duplicar las tasas de mortalidad cuando se utilizan antibióticos inadecuados. Por otro lado, las infecciones por *P. aeruginosa* se asocian a prolongación de la hospitalización y mayores costes médicos. La pérdida de visión es una grave consecuencia de la infección oftálmica. Es probable que, en los próximos años, la resistencia antibiótica asociada a *P. aeruginosa* siga suponiendo una enorme carga en cuanto a vidas humanas y a recursos económicos.

Las infecciones por *S. maltophilia* se asocian a una mortalidad de hasta el 37% si no son debidamente tratadas. La melioidosis se asocia a una tasa de mortalidad del 14% en Australia y de hasta el 40% en países del sudeste asiático cuando se aplica tratamiento. Afortunadamente, las notificaciones de muermo son muy infrecuentes en humanos. La mortalidad por muermo cuando se aplica tratamiento es del 40 al 50%. *B. cepacia* muestra preferencia por pacientes de FQ y a menudo, en dichos pacientes, los síntomas afectan de manera negativa al pronóstico global. Por otro lado, *B. cepacia* parece tener un efecto negativo sobre los trasplantes. De hecho, en pacientes que presentan «síndrome cepacia», la supervivencia es inusual. Es más, muchos centros de trasplantes no apoyan el trasplante cuando se identifica *B. cepacia,* debido a la gravedad del pronóstico asociado a la infección en el período posterior al trasplante.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Chetchotisakd P, Chierakul W, Chaowagul W, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradicative treatment for melioidosis (MERTH): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383:807-814.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

307

ENFERMEDADES CAUSADAS POR LOS GÉNEROS *ACINETOBACTER* Y *STENOTROPHOMONAS*

KEITH S. KAYE Y ROBERT A. BONOMO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ACINETOBACTER

DEFINICIÓN

Organismo patógeno

Las diferentes especies de *Acinetobacter* son bacterias aerobias gramnegativas de forma cocobacilar y, generalmente, descritas como aeróbicas, no fermentadoras de galactosa, de cultivo no difícil, no móviles, catalasa positivas y oxidasa negativas. Singular entre los diferentes patógenos, el aspecto de *Acinetobacter* visualizado con tinción de Gram depende en buena medida del ciclo vital de cada especie. En las fases iniciales de crecimiento, *Acinetobacter* presenta aspecto bacilar y, en la fase estacionaria, adquiere su característica apariencia cocobacilar.

En el contexto del presente capítulo, las especies de *Acinetobacter* tratadas son *Acinetobacter baumannii* y las del complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus.* Una lista completa de las especies de *Acinetobacter* se expone en la e-tabla 307-1. Los métodos moleculares utilizados para identificar y clasificar el género *Acinetobacter* se enumeran en e-tabla 307-2.

EPIDEMIOLOGÍA

Las especies de *Acinetobacter* colonizan todas las superficies corporales y producen infección prácticamente en todos los sistemas orgánicos. En consecuencia, existen numerosos síndromes clínicos asociados a infección por *Acinetobacter.* Las infecciones más comunes son respiratorias (neumonía), circulatorias (bacteriemia), urinarias, de heridas, cutáneas y de tejidos blandos y quemaduras, osteomielitis secundaria a traumatismos y meningitis.[1,2] En general, la infección afecta solo a enfermos críticos, inmunodeprimidos y con traumatismos. Recientemente se han descrito infecciones por *Acinetobacter* en pacientes extrahospitalarios sin problemas médicos significativos.

En los últimos años, en EE. UU., *Acinetobacter* ha pasado de ser un patógeno hallado sobre todo en unidades de cuidados intensivos (UCI) a afectar a pacientes ingresados en otras dependencias hospitalarias, en centros de asistencia a largo plazo y en personal militar herido en combate en Oriente Medio.[3] En conjunto, las características diferenciadoras de la infección por *Acinetobacter* son escasas, salvo en lo que respecta a las manifestaciones cutáneas. La frecuencia de dicha infección es a menudo mayor en invierno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Neumonía

Debido a la colonización de la orofaringe y los tubos de traqueostomía en pacientes con respirador, las vías respiratorias superiores son la localización más común de la infección por *Acinetobacter.* Los dos síndromes respiratorios más característicos asociados a infección por *Acinetobacter* son la neumonía extrahospitalaria (NEH) y la neumonía asociada a la asistencia sanitaria (NAAS). En regiones tropicales de China y el resto de Asia, Australia y el Pacífico sur, la NEH por *Acinetobacter* se identifica con frecuencia creciente. En ciertas áreas, la incidencia supera el 15%. Se han publicado informes que destacan el surgimiento de *Acinetobacter* como causa común de NEH en China Occidental.[4] En Arabia Saudí, *Acinetobacter* es el organismo patógeno más habitual, asociado a neumonía asociada a respirador (NAR) de desarrollo tardío o recurrente en UCI de adultos.[5]

Los trastornos concomitantes habituales que predisponen a NEH por *Acinetobacter* son principalmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema), nefropatía, diabetes mellitus y alcoholismo. La NEH por *Acinetobacter* parece asociarse a mayor incidencia de bacteriemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y muerte (tasas de mortalidad ≥ 50%). Los motivos de estas presentaciones fulminantes aún no se conocen. En casos aislados, la NEH por *Acinetobacter* se manifiesta con consolidación y múltiples abscesos pulmonares.

Más habitualmente, *Acinetobacter* causa NAAS, a menudo manifestada como NAR. En EE. UU., los microorganismos de *Acinetobacter* son la tercera causa principal de NAR. La NAAS por *Acinetobacter* presenta un espectro clínico sensiblemente similar al de las neumonías por gramnegativos (infiltrados bilaterales, derrame pleural, cavitaciones, hipoxemia y bacteriemia). La mayoría de los casos se dan en pacientes con respirador. Los principales factores asociados a NAAS por *Acinetobacter* son ventilación mecánica, exposición previa a antibióticos, ingreso en la UCI, cirugía y enfermedad pulmonar subyacente. El principal problema que complica la neumonía hospitalaria por *Acinetobacter* es el aislamiento frecuente de cepas resistentes a múltiples fármacos (RMF) y, en ocasiones, extremadamente resistentes a fármacos (ERF). Cuando los aislamientos son RMF o ERF, las opciones terapéuticas son limitadas y las complicaciones se presentan con rapidez. La NAAS por *Acinetobacter* RMF se ha asociado a mayor duración de la hospitalización y de la mortalidad, aunque ciertos estudios han registrado resultados similares en comparación con controles equiparados por gravedad de la enfermedad y duración del ingreso en la UCI.

Bacteriemia

La infección del torrente circulatorio por *Acinetobacter* se debe con frecuencia a infección de catéteres intravenosos (bacteriemia asociada a catéter venoso central [BACVC]) o es secundaria a NAAS por *Acinetobacter.* Los microorganismos de este género constituyen la novena causa de BACVC en los hospitales estadounidenses que remiten informes a los Centers for Disease Control and Prevention. Menos asiduamente, las infecciones de heridas inducen, asimismo, bacteriemia. En la mayoría de los estudios, la mortalidad asociada a infección circulatoria oscila entre el 15 y el 50%.

Infección urinaria

Las infecciones urinarias son predominantemente producidas por bacilos gramnegativos intestinales y rara vez se deben a especies de *Acinetobacter.* Las sondas vesicales permanentes se han mencionado como el principal riesgo de infección urinaria (cistitis y pielonefritis) por *Acinetobacter.*

booksmedicos.org

relación con la prevención de infecciones por *P. aeruginosa, S. maltophilia* y *B. cepacia.* La filtración del agua en el punto de uso dentro de hospitales ha sido utilizada también en la lucha contra las infecciones por *P. aeruginosa* y *S. maltophilia.* Las medidas de barrera adoptadas por el personal de enfermería pueden reducir la transmisión horizontal, especialmente en el entorno de la atención crítica. El aislamiento de pacientes infectados por *P. aeruginosa* y medidas estrictas de control de infecciones (personal y equipos especiales, uso de guantes y bata) pueden ser necesarios para evitar la transmisión intrahospitalaria. La medida más importante es el lavado de manos. Sin embargo, incluso las soluciones antisépticas están a veces contaminadas por *P. aeruginosa, S. maltophilia* y *B. cepacia.* Es probable que los factores que acortan la estancia hospitalaria y reducen el uso de antibióticos limiten la incidencia de estas infecciones.

PRONÓSTICO

Las infecciones por *P. aeruginosa* muestran una elevada mortalidad, incluso con tratamiento. Se han referido tasas de mortalidad del 26 al 36%: existen diferencias entre infecciones tratadas de forma apropiada e inapropiada, llegándose incluso a duplicar las tasas de mortalidad cuando se utilizan antibióticos inadecuados. Por otro lado, las infecciones por *P. aeruginosa* se asocian a prolongación de la hospitalización y mayores costes médicos. La pérdida de visión es una grave consecuencia de la infección oftálmica. Es probable que, en los próximos años, la resistencia antibiótica asociada a *P. aeruginosa* siga suponiendo una enorme carga en cuanto a vidas humanas y a recursos económicos.

Las infecciones por *S. maltophilia* se asocian a una mortalidad de hasta el 37% si no son debidamente tratadas. La melioidosis se asocia a una tasa de mortalidad del 14% en Australia y de hasta el 40% en países del sudeste asiático cuando se aplica tratamiento. Afortunadamente, las notificaciones de muermo son muy infrecuentes en humanos. La mortalidad por muermo cuando se aplica tratamiento es del 40 al 50%. *B. cepacia* muestra preferencia por pacientes de FQ y a menudo, en dichos pacientes, los síntomas afectan de manera negativa al pronóstico global. Por otro lado, *B. cepacia* parece tener un efecto negativo sobre los trasplantes. De hecho, en pacientes que presentan «síndrome cepacia», la supervivencia es inusual. Es más, muchos centros de trasplantes no apoyan el trasplante cuando se identifica *B. cepacia,* debido a la gravedad del pronóstico asociado a la infección en el período posterior al trasplante.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Chetchotisakd P, Chierakul W, Chaowagul W, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradicative treatment for melioidosis (MERTH): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383:807-814.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

307

ENFERMEDADES CAUSADAS POR LOS GÉNEROS *ACINETOBACTER* Y *STENOTROPHOMONAS*

KEITH S. KAYE Y ROBERT A. BONOMO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ACINETOBACTER

DEFINICIÓN

Organismo patógeno

Las diferentes especies de *Acinetobacter* son bacterias aerobias gramnegativas de forma cocobacilar y, generalmente, descritas como aeróbicas, no fermentadoras de galactosa, de cultivo no difícil, no móviles, catalasa positivas y oxidasa negativas. Singular entre los diferentes patógenos, el aspecto de *Acinetobacter* visualizado con tinción de Gram depende en buena medida del ciclo vital de cada especie. En las fases iniciales de crecimiento, *Acinetobacter* presenta aspecto bacilar y, en la fase estacionaria, adquiere su característica apariencia cocobacilar.

En el contexto del presente capítulo, las especies de *Acinetobacter* tratadas son *Acinetobacter baumannii* y las del complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus.* Una lista completa de las especies de *Acinetobacter* se expone en la e-tabla 307-1. Los métodos moleculares utilizados para identificar y clasificar el género *Acinetobacter* se enumeran en e-tabla 307-2.

EPIDEMIOLOGÍA

Las especies de *Acinetobacter* colonizan todas las superficies corporales y producen infección prácticamente en todos los sistemas orgánicos. En consecuencia, existen numerosos síndromes clínicos asociados a infección por *Acinetobacter.* Las infecciones más comunes son respiratorias (neumonía), circulatorias (bacteriemia), urinarias, de heridas, cutáneas y de tejidos blandos y quemaduras, osteomielitis secundaria a traumatismos y meningitis.[1,2] En general, la infección afecta solo a enfermos críticos, inmunodeprimidos y con traumatismos. Recientemente se han descrito infecciones por *Acinetobacter* en pacientes extrahospitalarios sin problemas médicos significativos.

En los últimos años, en EE. UU., *Acinetobacter* ha pasado de ser un patógeno hallado sobre todo en unidades de cuidados intensivos (UCI) a afectar a pacientes ingresados en otras dependencias hospitalarias, en centros de asistencia a largo plazo y en personal militar herido en combate en Oriente Medio.[3] En conjunto, las características diferenciadoras de la infección por *Acinetobacter* son escasas, salvo en lo que respecta a las manifestaciones cutáneas. La frecuencia de dicha infección es a menudo mayor en invierno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Neumonía

Debido a la colonización de la orofaringe y los tubos de traqueostomía en pacientes con respirador, las vías respiratorias superiores son la localización más común de la infección por *Acinetobacter.* Los dos síndromes respiratorios más característicos asociados a infección por *Acinetobacter* son la neumonía extrahospitalaria (NEH) y la neumonía asociada a la asistencia sanitaria (NAAS). En regiones tropicales de China y el resto de Asia, Australia y el Pacífico sur, la NEH por *Acinetobacter* se identifica con frecuencia creciente. En ciertas áreas, la incidencia supera el 15%. Se han publicado informes que destacan el surgimiento de *Acinetobacter* como causa común de NEH en China Occidental.[4] En Arabia Saudí, *Acinetobacter* es el organismo patógeno más habitual, asociado a neumonía asociada a respirador (NAR) de desarrollo tardío o recurrente en UCI de adultos.[5]

Los trastornos concomitantes habituales que predisponen a NEH por *Acinetobacter* son principalmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema), nefropatía, diabetes mellitus y alcoholismo. La NEH por *Acinetobacter* parece asociarse a mayor incidencia de bacteriemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y muerte (tasas de mortalidad ≥ 50%). Los motivos de estas presentaciones fulminantes aún no se conocen. En casos aislados, la NEH por *Acinetobacter* se manifiesta con consolidación y múltiples abscesos pulmonares.

Más habitualmente, *Acinetobacter* causa NAAS, a menudo manifestada como NAR. En EE. UU., los microorganismos de *Acinetobacter* son la tercera causa principal de NAR. La NAAS por *Acinetobacter* presenta un espectro clínico sensiblemente similar al de las neumonías por gramnegativos (infiltrados bilaterales, derrame pleural, cavitaciones, hipoxemia y bacteriemia). La mayoría de los casos se dan en pacientes con respirador. Los principales factores asociados a NAAS por *Acinetobacter* son ventilación mecánica, exposición previa a antibióticos, ingreso en la UCI, cirugía y enfermedad pulmonar subyacente. El principal problema que complica la neumonía hospitalaria por *Acinetobacter* es el aislamiento frecuente de cepas resistentes a múltiples fármacos (RMF) y, en ocasiones, extremadamente resistentes a fármacos (ERF). Cuando los aislamientos son RMF o ERF, las opciones terapéuticas son limitadas y las complicaciones se presentan con rapidez. La NAAS por *Acinetobacter* RMF se ha asociado a mayor duración de la hospitalización y de la mortalidad, aunque ciertos estudios han registrado resultados similares en comparación con controles equiparados por gravedad de la enfermedad y duración del ingreso en la UCI.

Bacteriemia

La infección del torrente circulatorio por *Acinetobacter* se debe con frecuencia a infección de catéteres intravenosos (bacteriemia asociada a catéter venoso central [BACVC]) o es secundaria a NAAS por *Acinetobacter.* Los microorganismos de este género constituyen la novena causa de BACVC en los hospitales estadounidenses que remiten informes a los Centers for Disease Control and Prevention. Menos asiduamente, las infecciones de heridas inducen, asimismo, bacteriemia. En la mayoría de los estudios, la mortalidad asociada a infección circulatoria oscila entre el 15 y el 50%.

Infección urinaria

Las infecciones urinarias son predominantemente producidas por bacilos gramnegativos intestinales y rara vez se deben a especies de *Acinetobacter.* Las sondas vesicales permanentes se han mencionado como el principal riesgo de infección urinaria (cistitis y pielonefritis) por *Acinetobacter.*

booksmedicos.org

Infecciones de heridas, quemaduras, piel y tejidos blandos

En numerosos estudios clínicos realizados hasta la fecha, las infecciones de heridas traumáticas o postoperatorias y las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) son las más comunes entre las debidas a *Acinetobacter.* El motivo más probable de ello es la combinación de uso de antibióticos, colonización y presencia de tejidos alterados o desvitalizados. El espectro de infección comprende desde celulitis hasta fascitis necrosante.

Como consecuencia de brotes de infección por *A. baumannii* entre personal militar que sirvió en Irán o Afganistán, han aumentado las notificaciones de infecciones graves de heridas y de IPTB por este patógeno. Las IPTB necrosantes asociadas a *A. baumannii* afectan a pacientes con trastornos concomitantes (p. ej., traumatismos, cirrosis) y van acompañadas a menudo de bacteriemia. La infección por *Acinetobacter* se ha hecho cada vez más habitual en ingresados en unidades de quemados, en las que en ocasiones se registran brotes que afectan a toda la unidad. La resistencia a múltiples fármacos y la presencia de otros patógenos a menudo complican el tratamiento. La mayoría de los casos requieren desbridamiento quirúrgico y se origina una sustancial mortalidad. Por otro lado, el uso de catéteres venosos centrales y de nutrición parenteral total es más común en pacientes con IPTB. Las IPTB asociadas a *Acinetobacter* pueden manifestarse con aspecto de piel de naranja, recubierta de minúsculas vesículas (fig. 307-1) y, cuando no se tratan, evolucionan a infección necrosante con ampollas (hemorrágica o no).

Osteomielitis

Los conflictos de Irak y Afganistán fueron el origen de los primeros casos de osteomielitis por *Acinetobacter.* Antes de ellos, solo se registraron casos aislados de osteomielitis durante las guerras de Corea y Vietnam. La mayor parte de los informes iniciales procedentes de Oriente Medio describían osteomielitis de «foco contiguo». Estos pacientes presentaban fracturas abiertas o hueso expuesto, con manifestaciones macroscópicas de infección: purulencia, tejido necrótico o contaminación medioambiental con hueso expuesto; temperatura superior a 38 °C, recuento de leucocitos superior a 12.000/μl y especímenes de *Acinetobacter* identificados en tejido profundo de heridas obtenido intraoperatoriamente. Con frecuencia, estas infecciones requieren múltiples desbridamientos quirúrgicos del tejido necrótico.

Meningitis

La meningitis por *Acinetobacter* se observa ocasionalmente en el entorno postoperatorio neuroquirúrgico, con mortalidad superior al 15-30%. A menudo la infección se asocia a catéteres intraventriculares. Aunque *Acinetobacter* es causa infrecuente de meningitis extrahospitalaria, su frecuencia alcanza casi el 4% en casos de meningitis intrahospitalaria y casi el 11% en los de meningitis relacionada con catéter intraventricular permanente. El tratamiento resulta problemático, ya que ciertas cefalosporinas no alcanzan concentraciones lo suficientemente altas en líquido cefalorraquídeo para resultar eficaces y por la creciente incidencia de *Acinetobacter* RMF y ERF (v. más adelante).

DIAGNÓSTICO

En la actualidad se conocen unas 30 especies diferentes del género *Acinetobacter,* cuya clasificación e identificación resulta problemática para los profesionales clínicos (hasta la fecha se han diferenciado 38 especies: 27 con denominación y 11 que son genoespecies no nombradas).[6] Los sistemas automáticos y bioquímicos son en ocasiones imprecisos al identificar las especies de *Acinetobacter.* La introducción de la desorción/ionización láser asistida por matriz con tiempo de vuelo ha facilitado el diagnóstico.[7]

TRATAMIENTO

Tto

Un creciente número de cepas de *Acinetobacter,* resistentes a todos los antibióticos, son a menudo responsables de brotes en grandes hospitales. Estas cepas RMF o ERF son muchas veces resistentes a tres o más clases de antibióticos. Entre los genes de resistencia hallados en el género *Acinetobacter* hay una amplia diversidad de ellos que codifican β-lactamasas, enzimas modificadoras de amino glucósidos y numerosas bombas de flujo de salida. Aún más problemática resulta la eclosión de cepas ERF de *Acinetobacter* resistentes a carbapenémicos y ampicilina-sulbactam, lo que deja escasas opciones terapéuticas.[8] Por desgracia, también se generan resistencias a fármacos de «última línea», como los péptidos antimicrobianos catiónicos colistina (polimixina E) y su afín, la polimixina B. Lamentablemente, la resistencia a colistina es cada vez más generalizada a medida que los médicos se ven obligados a utilizarla con creciente asiduidad. En entornos hospitalarios, *Acinetobacter* resiste las condiciones de sequedad (desecación) e incluso se transmite por aerosol/gotículas respiratorias. En combinación con las resistencias, estas características configuran un importante desafío en cuanto al control de las infecciones.



FIGURA 307-1. Celulitis causada por *Acinetobacter baumannii.* Se registra un característico eritema en piel de naranja, con vesículas asociadas que pueden confluir para formar ampollas no hemorrágicas. (Tomado de Guerrero DM, Perez F, Conger NG, et al. *Acinetobacter baumannii*–associated skin and soft tissue infections: recognizing a broadening spectrum of disease. *Surg Infect [Larchmt].* 2010;11:49-57.)

La creciente resistencia ante una amplia diversidad de antimicrobianos complica el tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter.* En general, las infecciones provocadas por cepas más resistentes se asocian a peores resultados que las inducidas por cepas más sensibles. Es probable que ello se deba en parte a las limitadas opciones terapéuticas, así como a retrasos en la implantación de un tratamiento antimicrobiano eficaz para infecciones por cepas de *Acinetobacter* RMF y ERF.

Las dosis terapéuticas citadas a continuación dan todas ellas por supuesta una función renal normal y han de ajustarse en función del grado de insuficiencia renal. Cuando es sensible, *Acinetobacter* suele tratarse con sulbactam (en EE. UU. con formulación ampicilina-sulbactam, 3 g i.v. cada 6 h); los carbapenémicos imipenem (500-1.000 mg i.v. cada 6 h) o meropenem (500-1.000 mg i.v. cada 8 h); o cefalosporinas de amplio espectro.[9] Aparte de los tratamientos basados en ampicilina, los aminoglucósidos son una posible opción para tratar infecciones urinarias. En cualquier caso, conviene ser precavido: la sensibilidad a imipenem no siempre se hace extensiva a meropenem y la de ceftacidima no implica que pueda utilizarse cefepima. Además, hay datos que indican que doripenem puede ser el carbapenémico con mayor actividad *in vitro.*

El abordaje de la infección por *Acinetobacter* ERF constituye un verdadero reto.[10] Tigeciclina (100 mg en dosis de carga, seguidos de 50 mg i.v. cada 12 h) y minociclina (200 mg i.v. o v.o. inicialmente, seguidos de 100 mg i.v. o v.o. cada 12 h) presentan actividad *in vitro* adecuada contra numerosas cepas de *Acinetobacter* ERF. Algunos expertos recomiendan dosis de mantenimiento superiores de tigeciclina (100 mg i.v. cada 12 h) y minociclina (200 mg i.v. o v.o. cada 12 h). Estos fármacos son apropiados para tratar las IPTB, aunque las escasas concentraciones séricas y la falta de experiencia clínica en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* RMF y ERF en monoterapia hacen que se deban evitar en el tratamiento de infecciones invasivas, como la bacteriemia y la neumonía. En ocasiones no queda más opción que utilizar tigeciclina, ya que puede ser el único recurso con actividad *in vitro* contra cepas infectivas de *Acinetobacter.*

Las infecciones invasivas como bacteriemia, neumonía e infecciones de heridas profundas a menudo se tratan con polimixinas, sean estas colistimetato sódico (CMS, también llamado colistina) o polimixina B. El CMS debe administrarse con dosis de carga de 5 mg/kg de actividad de colistina base, con un máximo de 300 mg, seguidos de 5 mg/kg diarios de actividad de colistina base en dosis divididas cada 8 h. Para la polimixina B, se administra una dosis de carga de 2,5 mg/kg × 1 i.v., seguida de 1,5-2,5 mg/kg/día por infusión i.v. continua o en dosis divididas cada 12 h infundidas durante 60 min.[11]

A menudo los médicos tratan las infecciones invasivas por *Acinetobacter* ERF mediante combinaciones de antibióticos, aunque se carece de datos controlados prospectivos que constaten superioridad del tratamiento combinado. Los fármacos combinados a menudo con polimixina comprenden rifampicina (10 mg/kg/día, sin superar los 600 mg), imipenem o meropenem, sulbactam (ampicilina-sulbactam), tigeciclina o minociclina y aminoglucósidos. En la fecha de la publicación de este texto, datos derivados de ensayos clínicos realizados en Italia apuntan que la rifampicina puede no añadir beneficio mensurable

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

alguno al tratamiento de la infección por *Acinetobacter* RMF o ERF, a pesar de la eficacia *in vitro* de la combinación.[A1] Además, el beneficio de la colistina aerosolizada aún no se ha precisado. Está aumentando el interés por el uso de una combinación de colistina y tigeciclina o fosfomicina, aunque son necesarios estudios más detallados.

El principal efecto adverso del tratamiento con polimixinas es su nefrotoxicidad.[12] Los actuales avances han mejorado nuestro conocimiento sobre la farmacocinética, la farmacodinámica y la posología de las polimixinas, aunque se trata de un ámbito de desarrollo incipiente y en continuo cambio. En la prevención de la neurotoxicidad resulta prometedor el uso de antioxidantes (p. ej., ácido ascórbico), si bien su estudio se halla aún en fase preliminar.

En la meningitis por *Acinetobacter,* el tratamiento consiste en meropenem intravenoso (2.000 mg cada 8 h) más administración intraventricular de un aminoglucósido (gentamicina o amikacina, según las sensibilidades). La gentamicina intraventricular se administra en dosis de 4 g una vez al día cada 1-3 días hasta que se produzca mejora clínica y microbiológica. La amikacina puede reemplazar a la gentamicina, en dosis de 30 mg una vez al día, si es necesario. Para meningitis por *Acinetobacter,* la CMS o la polimixina B deben complementarse con administración intraventricular o intratecal de CMS 10 mg/día actividad de colistina base o polimixina B 5-10 mg/día durante los primeros 3 días y, a continuación, en días alternos.

PREVENCIÓN

Prácticas de prevención de la infección como higiene de manos, precauciones de contacto, mantenimiento de la limpieza ambiental y aplicación adecuada de antimicrobiano ayudan a prevenir la diseminación hospitalaria de *Acinetobacter.* Durante los brotes, puede ser necesario distribuir a los pacientes en cohortes y asignar personal específico a la asistencia de cada una de ellas, a fin de controlar la diseminación. Para prevenir la colonización y la infección por *Acinetobacter,* es aconsejable retirar a los pacientes todos los dispositivos permanentes, incluidos catéteres vasculares y tubos endotraqueales.

PRONÓSTICO

La infección invasiva por *Acinetobacter* se ha asociado a tasas de mortalidad globales con un exceso de un 50% e incrementos en la duración del ingreso en la UCI de 6 días y de más de 14 días en el tiempo de hospitalización total. Sin embargo, con un tratamiento empírico precoz y apropiado, la mortalidad por infección extrahospitalaria puede ser de tan solo el 11%.[13] En comparación, la infección por cepas RMF y ERF de *Acinetobacter* se correlaciona con aumentos en la mortalidad y el tiempo de hospitalización con respecto a los de las cepas más sensibles.[14]

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

DEFINICIÓN

Stenotrophomonas maltophilia ha suscitado un significativo interés porque a menudo es RMF, por factores tanto intrínsecos como adquiridos. *S. maltophilia* contribuye notablemente a la morbilidad, no así a la mortalidad, en pacientes inmunodeprimidos.

Organismo patógeno

S. maltophilia son bacterias gramnegativas que requieren metionina para desarrollarse y que, como *Pseudomonas aeruginosa* y las especies del género *Acinetobacter,* no son fermentadoras de lactosa. *S. maltophilia* posee flagelos multitricos (más de uno con origen en un extremo) y se diferencia de *P. aeruginosa* por ser oxidasa negativo. Las colonias de *S. maltophilia* aparecen de color amarillo claro o verde lavanda en placas de agar sangre. El microorganismo produce un leve olor similar al del amoníaco que sirve para su identificación preliminar.[15]

En el entorno hospitalario, *S. maltophilia* coloniza superficies inanimadas, como catéteres, líquido intravenoso, abastecimientos de agua y equipo hospitalario en general. El patógeno sobrevive también en desinfectantes de uso hospitalario. Otras fuentes de *S. maltophilia* asociadas a la asistencia sanitaria son líquidos intravenosos contaminados, suministros de agua y hielo hospitalarios, nebulizadores, máquinas de diálisis, circuitos de ventilación, termómetros, analizadores de gases en sangre, bombas de balón intraabdominales y dispositivos de control de presión venosa central o presión arterial.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de contener numerosos genes de resistencia, poco es lo que se sabe sobre la virulencia de *S. maltophilia.* No obstante, son varios los factores de riesgo asociados a la infección que provoca (tabla 307-1).[16] Aunque se considera un microorganismo patógeno predominantemente hospitalario (es el tercer bacilo gramnegativo no fermentador más frecuente de los asociados a asistencia sanitaria), también induce infecciones extrahospitalarias. La infección por *S. maltophilia* afecta sobre todo a pacientes inmunodeprimidos (incluidos los afectados por neoplasias malignas hematológicas[17] y los sometidos a trasplantes de órganos sólidos), ingresados en UCI con ventilación mecánica, pacientes en hemodiálisis con catéteres intravasculares, recién nacidos y afectados por fibrosis quísticas. La colonización e infección en estos últimos (cap. 89) se ha asociado a reducción de la función pulmonar.[18]

TABLA 307-1 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

Hospitalización o ingreso en unidad de cuidados intensivos prolongados
Catéteres intravasculares
Dispositivos permanentes
Ventilación mecánica o traqueostomía
Neutropenia o quimioterapia citotóxica
Trasplante de órganos sólidos
Estado de inmunodepresión
Mucositis
Enfermedad maligna
Enfermedad pulmonar crónica (especialmente fibrosis quística y enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Hemodiálisis
Exposición a antibióticos (sobre todo carbapenémicos, cefalosporinas de espectro extendido y fluoroquinolonas)
Exposición a otros pacientes con *S. maltophilia*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Vías respiratorias

Las vías respiratorias son la localización más común de los aislamientos hospitalarios de *S. maltophilia.* En EE. UU., los programas de vigilancia indican tasas de aislamiento de *S. maltophilia* en pacientes hospitalizados con neumonía de más del 3%. La neumonía hospitalaria por este microorganismo se asocia con frecuencia a cuadros pulmonares significativos, como enfisema, bronquiectasia, trasplante de pulmón u obstrucción intrabronquial. Por otra parte, muchos de estos pacientes reciben ventilación mecánica o antibióticos de amplio espectro o llevan implantados tubos de traqueostomía. En los sometidos a ventilación mecánica a veces es difícil distinguir la colonización y la infección por *S. maltophilia.* Se han notificado casos, muy infrecuentes, de NEH por *S. maltophilia.*

La incidencia de la infección respiratoria por este microorganismo en pacientes con fibrosis quística (cap. 89) es cada vez más frecuente. Es posible que existan vínculos claros con la resistencia a antibióticos antipseudomonas (tobramicina, imipenem, ceftacidima) aplicados a estos pacientes. La infección crónica por *S. maltophilia* se ha relacionado con mayor frecuencia de los agravamientos de la fibrosis quística, las hospitalizaciones, la necesidad de trasplantes pulmonares y la mortalidad. No queda claro si *S. maltophilia* guarda una eventual relación causal con mal pronóstico o si es un mero indicador de enfermedad subyacente grave.

Infección del torrente circulatorio y endocarditis

La bacteriemia puede ser de origen respiratorio, urinario o gastrointestinal, aunque es debida más habitualmente a infección de un dispositivo intravascular permanente. En muchos casos, salvo en los asociados a catéteres intravenosos, la vía de acceso no es aparente. Los pacientes inmunodeprimidos con catéteres intravasculares permanentes, incluidos los afectados por procesos malignos hematológicos, están expuestos a riesgo particularmente elevado de BACVC por *S. maltophilia.* En este tipo de BACVC, la retirada del catéter infectado es un importante componente del abordaje terapéutico. Ocasionalmente, un reservorio ambiental o un acceso vascular contaminado se asocian a presencia de bacteriemia. Los consumidores de drogas por vía intravenosa están expuestos a riesgo singularmente elevado de infección de las válvulas protésicas por *S. maltophilia.* En el caso de la endocarditis, se han referido resultados favorables con antibioterapia, aunque también se ha recurrido a cirugía.

Infección urinaria

Aunque *S. maltophilia* se aísla a menudo de muestras de orina en pacientes con sondas urinarias permanentes, el papel de este microorganismo como patógeno en este contexto no está claro.

Meningitis

Los casos de infección del sistema nervioso central por *S. maltophilia* se notifican raras veces. Se trata de casos generalmente asociados a dispositivos en el sistema nervioso central o con neurocirugía previa.

Infección de piel y tejidos blandos

S. maltophilia puede aislarse a partir de heridas postoperatorias, aunque su papel como patógeno en este ámbito no se conoce con exactitud. Sí está confirmado, en cambio, que el microorganismo provoca sepsis en heridas por quemadura, manifestada en un síndrome muy similar al ectima gangrenoso (cap. 441) en pacientes oncológicos inmunodeprimidos.

booksmedicos.org

TABLA 307-2 MECANISMOS DE RESISTENCIA EN *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

FÁRMACO	MECANISMO DE RESISTENCIA
β-lactámicos, incluido el imipenem	β-lactamasas L1 y L2 Permeabilidad/flujo de salida de membrana externa
Aminoglucósidos	Enzimas modificadoras de aminoglucósidos, transporte

TRATAMIENTO

Tto

De importancia creciente como agente etiológico de infecciones hospitalarias, *S. maltophilia* presenta resistencia intrínseca a numerosos antibióticos. La complejidad de sus genes y mecanismos de resistencia se resumen en la tabla 307-2. La resistencia a imipenem, piperacilina-tazobactam, ceftacidima y aminoglucósidos es común. Aun contando con la significativa resistencia a numerosos fármacos, trimetoprim-sulfametoxazol se mantiene como antibiótico de elección (10-15 m/g/kg/día i.v., basados en el componente de trimetoprim).[19] La duración del tratamiento es incierta, aunque suele alcanzar 14 días o más. Además, los estudios *in vitro* indican que ticarcilina-clavulánico (3,1 g cada 6 h), minociclina (200 mg seguidos de 100 mg cada 12 h, sin superar los 400 mg en 24 h), algunas fluoroquinolonas y tigeciclina pueden resultar útiles. Los regímenes basados en polimixinas pueden servir como alternativa ante la eventual resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol (v. anteriormente para consultar detalles sobre el tratamiento con polimixinas). Los nuevos regímenes orientados a combinar tigeciclina y colistina para infecciones invasivas por *S. maltophilia* parecen prometedores. El aztreonam es eficaz contra cepas que exhiben resistencia a β-lactámicos por acción de las metalo-β-lactamasas.

PRONÓSTICO

En pacientes con NAR o bacteriemia por *S. maltophilia* se han referido tasas globales de mortalidad del orden del 60%. La mortalidad referida atribuible a infección invasiva por *S. maltophilia* se sitúa entre el 12 y el 37,5%,[20] aunque la antibioterapia apropiada precoz parece aminorar este porcentaje.[21]

PREVENCIÓN

Las prácticas de control de infecciones estandarizadas, incluyendo la higiene de manos y la minuciosa limpieza medioambiental, ayudan a prevenir la diseminación hospitalaria de *Stenotrophomonas.* Cuando se producen brotes, las precauciones de contacto y, posiblemente, la distribución en cohortes de los pacientes sirven para controlar el contagio.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57:349-358.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

308

INFECCIONES POR *SALMONELLA* (INCLUIDA LA FIEBRE TIFOIDEA)

JOHN A. CRUMP

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Salmonella enterica subespecie *enterica*, un miembro de la familia *Enterobacteriaceae*, incluye más de 2.500 serovariedades (también denominadas serotipos) que se encuentran en los humanos y en otros animales de sangre caliente. Estas serovariedades pueden producir en seres humanos estado de portador intestinal asintomático, infección intestinal y enfermedad invasiva con infección extraintestinal. La designación de cada serovariedad sigue el nombre de la especie (p. ej., *Salmonella enterica* serovariedad *enterica Typhimurium*) y se abrevia con frecuencia sencillamente como *Salmonella* seguido del nombre de la serovariedad (p. ej., *Salmonella Typhimurium*).

Organismo patógeno

Las salmonelas son bacilos gramnegativos no formadores de esporas. Se diferencian de otras *Enterobacteriaceae* por pruebas bioquímicas. Fermentan la glucosa, la maltosa y el manitol, pero habitualmente ni la lactosa ni la sacarosa. Reducen los nitratos y no producen citocromo oxidasa. Casi todas las salmonelas producen ácido y gas con la fermentación. La mayoría de las serovariedades de *Salmonella* no pueden distinguirse por reacciones bioquímicas. Sin embargo, *S. Typhi* puede ser identificada de modo preliminar por la escasísima producción de sulfhídrico y una menor actividad bioquímica en comparación con otras serovariedades.

Las salmonelas pueden diferenciarse en más de 2.500 serovariedades por los antígenos somáticos (O), que están compuestos de lipopolisacáridos y son parte de la pared celular, y por los antígenos flagelares (H) y capsulares (Vi). Los serogrupos de *Salmonella* fueron designados tradicionalmente por letras atendiendo a los antígenos O (p. ej., A, B, C1, C2). Más recientemente, el número cada vez mayor de serogrupos ha obligado a cambiar a una designación numérica. Durante la transición, el serogrupo tradicional basado en letras puede retenerse en corchetes después de la designación numérica (p. ej., O:2 [A], O:4 [B], O:6,7 [C1], O:8 [C2]). Algunas de las serovariedades importantes y sus serogrupos son *Typhi* (grupo O:9 [D1]), *Choleraesuis* (grupo O:7 [C1]), *Typhimurium* (grupo O:4 [B]) y *Enteritidis* (grupo O:9 [D1]). *Salmonella Enteritidis* y *Typhimurium* son las serovariedades distintas a la tifoidea que causan enfermedad humana con mayor frecuencia.

EPIDEMIOLOGÍA

Salmonella Typhi, Salmonella Paratyphi A, Salmonella Paratyphi B, Salmonella Paratyphi C y *Salmonella Sendai* son únicamente o casi exclusivamente patógenos en humanos, causan principalmente fiebre entérica en vez de diarrea y la transmisión entre ellos se produce a través del agua o de la comida. Como consecuencia de las instalaciones modernas de tratamiento y eliminación de aguas residuales y de la mejora en las prácticas de seguridad de la alimentación, la fiebre tifoidea y la fiebre paratifoidea se han vuelto poco frecuentes en los países desarrollados, pero siguen siendo un problema en países que carecen de unos sistemas sanitarios adecuados y un abastecimiento de agua seguro. Suele haber menos de 500 casos de fiebre tifoidea cada año en EE. UU., principalmente contraídos en el extranjero;[1] en contraste, se calcula que hay unos 26,9 millones de casos en todo el mundo en 2010.[2]

Otras serovariedades de *Salmonella* (descritos aquí como *Salmonella* no tifoidea) tienen reservorios en animales de sangre caliente y causan enfermedad transmitida por alimentos en humanos después del consumo de carne o productos animales contaminados, contaminación de productos o agua por heces animales o productos animales, o contacto con animales y sus ambientes. Algunas serovariedades no tifoideas de *Salmonella* aparecen con frecuencia en especies animales particulares y la enfermedad humana se asocia a menudo con la exposición a estos animales y sus productos. Por ejemplo, *Salmonella Enteritidis* tiene un reservorio en los pollos y la infección se asocia con frecuencia con el consumo de huevos insuficientemente cocidos y productos aviarios o exposición a polluelos vivos. Una relación así es menos clara en otras serovariedades no tifoideas (p. ej., *Salmonella Typhimurium*). Se estimó que la *Salmonella* no tifoidea transmitida por alimentos causó aproximadamente un millón de enfermedades adquiridas en el ámbito doméstico, causantes de 378 muertes en EE. UU. en 2006.[3] Un número desproporcionado de infecciones se da entre los meses de julio y octubre, probablemente por el tiempo cálido. Las infecciones por *Salmonella* son más comunes en los lactantes y los niños menores de 5 años. A escala mundial, se estimó que la *Salmonella* no tifoidea causó en 2005 unos 93,8 millones de enfermedades diarreicas, 80,3 millones de enfermedades transmitidas por alimentos y 155.000 muertes.[4]

Resistencia antimicrobiana

Las salmonelas se han vuelto cada vez más resistentes a los agentes antimicrobianos, por lo general al adquirir factores de resistencia transmisibles (p. ej., mediados por plásmidos). Se cree que gran parte de la resistencia a los antimicrobianos en las salmonelas restringidas a los humanos (p. ej., *Salmonella Typhi*) está promovida principalmente por el empleo de antimicrobianos en humanos, mientras que la resistencia antimicrobiana en las salmonelas no tifoideas (p. ej., *Salmonella Typhimurium*) se asocia con el empleo de agentes antimicrobianos en animales de granja. De los microorganismos de *Salmonella Typhi* asilados en EE. UU, entre 1999 y 2006, el 13% mostraron resistencia a los antimicrobianos de primera línea tradicionales ampicilina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol, y el 38% registraron menor sensibilidad a las fluoroquinolonas. La resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido es inhabitual en la *Salmonella Typhi* y la *Salmonella Paratyphi.* En la *Salmonella* no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 307-2 MECANISMOS DE RESISTENCIA EN *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

FÁRMACO	MECANISMO DE RESISTENCIA
β-lactámicos, incluido el imipenem	β-lactamasas L1 y L2 Permeabilidad/flujo de salida de membrana externa
Aminoglucósidos	Enzimas modificadoras de aminoglucósidos, transporte

TRATAMIENTO

Tto

De importancia creciente como agente etiológico de infecciones hospitalarias, *S. maltophilia* presenta resistencia intrínseca a numerosos antibióticos. La complejidad de sus genes y mecanismos de resistencia se resumen en la tabla 307-2. La resistencia a imipenem, piperacilina-tazobactam, ceftacidima y aminoglucósidos es común. Aun contando con la significativa resistencia a numerosos fármacos, trimetoprim-sulfametoxazol se mantiene como antibiótico de elección (10-15 m/g/kg/día i.v., basados en el componente de trimetoprim).[19] La duración del tratamiento es incierta, aunque suele alcanzar 14 días o más. Además, los estudios *in vitro* indican que ticarcilina-clavulánico (3,1 g cada 6 h), minociclina (200 mg seguidos de 100 mg cada 12 h, sin superar los 400 mg en 24 h), algunas fluoroquinolonas y tigeciclina pueden resultar útiles. Los regímenes basados en polimixinas pueden servir como alternativa ante la eventual resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol (v. anteriormente para consultar detalles sobre el tratamiento con polimixinas). Los nuevos regímenes orientados a combinar tigeciclina y colistina para infecciones invasivas por *S. maltophilia* parecen prometedores. El aztreonam es eficaz contra cepas que exhiben resistencia a β-lactámicos por acción de las metalo-β-lactamasas.

PRONÓSTICO

En pacientes con NAR o bacteriemia por *S. maltophilia* se han referido tasas globales de mortalidad del orden del 60%. La mortalidad referida atribuible a infección invasiva por *S. maltophilia* se sitúa entre el 12 y el 37,5%,[20] aunque la antibioterapia apropiada precoz parece aminorar este porcentaje.[21]

PREVENCIÓN

Las prácticas de control de infecciones estandarizadas, incluyendo la higiene de manos y la minuciosa limpieza medioambiental, ayudan a prevenir la diseminación hospitalaria de *Stenotrophomonas.* Cuando se producen brotes, las precauciones de contacto y, posiblemente, la distribución en cohortes de los pacientes sirven para controlar el contagio.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57:349-358.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

308

INFECCIONES POR *SALMONELLA* (INCLUIDA LA FIEBRE TIFOIDEA)

JOHN A. CRUMP

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Salmonella enterica subespecie *enterica*, un miembro de la familia *Enterobacteriaceae*, incluye más de 2.500 serovariedades (también denominadas serotipos) que se encuentran en los humanos y en otros animales de sangre caliente. Estas serovariedades pueden producir en seres humanos estado de portador intestinal asintomático, infección intestinal y enfermedad invasiva con infección extraintestinal. La designación de cada serovariedad sigue el nombre de la especie (p. ej., *Salmonella enterica* serovariedad *enterica Typhimurium*) y se abrevia con frecuencia sencillamente como *Salmonella* seguido del nombre de la serovariedad (p. ej., *Salmonella Typhimurium*).

Organismo patógeno

Las salmonelas son bacilos gramnegativos no formadores de esporas. Se diferencian de otras *Enterobacteriaceae* por pruebas bioquímicas. Fermentan la glucosa, la maltosa y el manitol, pero habitualmente ni la lactosa ni la sacarosa. Reducen los nitratos y no producen citocromo oxidasa. Casi todas las salmonelas producen ácido y gas con la fermentación. La mayoría de las serovariedades de *Salmonella* no pueden distinguirse por reacciones bioquímicas. Sin embargo, *S. Typhi* puede ser identificada de modo preliminar por la escasísima producción de sulfhídrico y una menor actividad bioquímica en comparación con otras serovariedades.

Las salmonelas pueden diferenciarse en más de 2.500 serovariedades por los antígenos somáticos (O), que están compuestos de lipopolisacáridos y son parte de la pared celular, y por los antígenos flagelares (H) y capsulares (Vi). Los serogrupos de *Salmonella* fueron designados tradicionalmente por letras atendiendo a los antígenos O (p. ej., A, B, C1, C2). Más recientemente, el número cada vez mayor de serogrupos ha obligado a cambiar a una designación numérica. Durante la transición, el serogrupo tradicional basado en letras puede retenerse en corchetes después de la designación numérica (p. ej., O:2 [A], O:4 [B], O:6,7 [C1], O:8 [C2]). Algunas de las serovariedades importantes y sus serogrupos son *Typhi* (grupo O:9 [D1]), *Choleraesuis* (grupo O:7 [C1]), *Typhimurium* (grupo O:4 [B]) y *Enteritidis* (grupo O:9 [D1]). *Salmonella Enteritidis* y *Typhimurium* son las serovariedades distintas a la tifoidea que causan enfermedad humana con mayor frecuencia.

EPIDEMIOLOGÍA

Salmonella Typhi, Salmonella Paratyphi A, Salmonella Paratyphi B, Salmonella Paratyphi C y *Salmonella Sendai* son únicamente o casi exclusivamente patógenos en humanos, causan principalmente fiebre entérica en vez de diarrea y la transmisión entre ellos se produce a través del agua o de la comida. Como consecuencia de las instalaciones modernas de tratamiento y eliminación de aguas residuales y de la mejora en las prácticas de seguridad de la alimentación, la fiebre tifoidea y la fiebre paratifoidea se han vuelto poco frecuentes en los países desarrollados, pero siguen siendo un problema en países que carecen de unos sistemas sanitarios adecuados y un abastecimiento de agua seguro. Suele haber menos de 500 casos de fiebre tifoidea cada año en EE. UU., principalmente contraídos en el extranjero;[1] en contraste, se calcula que hay unos 26,9 millones de casos en todo el mundo en 2010.[2]

Otras serovariedades de *Salmonella* (descritos aquí como *Salmonella* no tifoidea) tienen reservorios en animales de sangre caliente y causan enfermedad transmitida por alimentos en humanos después del consumo de carne o productos animales contaminados, contaminación de productos o agua por heces animales o productos animales, o contacto con animales y sus ambientes. Algunas serovariedades no tifoideas de *Salmonella* aparecen con frecuencia en especies animales particulares y la enfermedad humana se asocia a menudo con la exposición a estos animales y sus productos. Por ejemplo, *Salmonella Enteritidis* tiene un reservorio en los pollos y la infección se asocia con frecuencia con el consumo de huevos insuficientemente cocidos y productos aviarios o exposición a polluelos vivos. Una relación así es menos clara en otras serovariedades no tifoideas (p. ej., *Salmonella Typhimurium*). Se estimó que la *Salmonella* no tifoidea transmitida por alimentos causó aproximadamente un millón de enfermedades adquiridas en el ámbito doméstico, causantes de 378 muertes en EE. UU. en 2006.[3] Un número desproporcionado de infecciones se da entre los meses de julio y octubre, probablemente por el tiempo cálido. Las infecciones por *Salmonella* son más comunes en los lactantes y los niños menores de 5 años. A escala mundial, se estimó que la *Salmonella* no tifoidea causó en 2005 unos 93,8 millones de enfermedades diarreicas, 80,3 millones de enfermedades transmitidas por alimentos y 155.000 muertes.[4]

Resistencia antimicrobiana

Las salmonelas se han vuelto cada vez más resistentes a los agentes antimicrobianos, por lo general al adquirir factores de resistencia transmisibles (p. ej., mediados por plásmidos). Se cree que gran parte de la resistencia a los antimicrobianos en las salmonelas restringidas a los humanos (p. ej., *Salmonella Typhi*) está promovida principalmente por el empleo de antimicrobianos en humanos, mientras que la resistencia antimicrobiana en las salmonelas no tifoideas (p. ej., *Salmonella Typhimurium*) se asocia con el empleo de agentes antimicrobianos en animales de granja. De los microorganismos de *Salmonella Typhi* asilados en EE. UU, entre 1999 y 2006, el 13% mostraron resistencia a los antimicrobianos de primera línea tradicionales ampicilina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol, y el 38% registraron menor sensibilidad a las fluoroquinolonas. La resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido es inhabitual en la *Salmonella Typhi* y la *Salmonella Paratyphi.* En la *Salmonella* no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tifoidea aislada de humanos en EE. UU., la resistencia a tres o más clases de antimicrobianos es común, aunque decreciente, mientras que la resistencia a la ceftriaxona y la falta de sensibilidad al ciprofloxacino son infrecuentes, pero crecientes.[5] Los valores críticos de sensibilidad y los criterios de interpretación para la azitromicina se establecieron en 2015, como respuesta a informes sobre salmonelas con concentraciones mínimas inhibidoras elevadas de este antibiótico.

BIOPATOLOGÍA

Etiología

Las salmonelas se transmiten mediante la ingestión de alimentos o agua contaminados por heces, contacto con animales, sus ambientes y otros fómites y, rara vez, a través de un contacto íntimo con personas infectadas (p. ej., relación oral-anal). Los orígenes últimos de contaminación son los humanos o animales con enfermedad aguda o que son portadores asintomáticos.

Productos de animales contaminados

La infección por *Salmonella* en los humanos suele producirse por la ingestión de productos alimenticios de animales contaminados, más frecuentemente por huevos, aves de corral y carne. *Salmonella Choleraesuis* se asocia con productos del cerdo, *Salmonella Dublin* con el consumo de carne o leche no pasteurizada del ganado y *Salmonella Enteritidis* con el de aves de corral y sus productos, incluidos los huevos. El material fecal sobre un huevo y otros cuerpos de animales muertos puede diseminarse en los mataderos, como cuando muchos cuerpos de aves muertas se colocan sobre el mismo depósito de agua caliente para eliminar las plumas. Las salmonelas que contaminan los cuerpos pueden multiplicarse a altos niveles si no se refrigera la carne u otros productos animales. Puede producirse la enfermedad humana si tales productos animales son cocidos de modo inadecuado o si los utensilios u otros alimentos crudos se contaminan de modo cruzado durante la preparación. Una amplia gama de alimentos puede verse contaminada con heces de animales o humanas desde la producción en la granja hasta el consumo en el hogar. Está aumentando el número de notificaciones de brotes de infecciones por *Salmonella* debidos a la contaminación por heces de animales o humanas durante la producción.[6] Se han producido brotes de infección por *Salmonella* a partir de quesos, helados, verduras, frutas, zumos y brotes de alfalfa.

Alimentos y agua contaminados

Contaminación por animales de compañía

Las infecciones por *Salmonella* pueden contraerse después de la contaminación de alimentos o agua con las heces de tortugas, polluelos, patos, pájaros, perros, gatos y otras muchas especies de animales.

Contaminación por seres humanos

También puede contraerse la infección por *Salmonella* al comer alimentos o al beber agua contaminada por portadores humanos que no se han lavado las manos de modo apropiado. La infección se ha diseminado por la vía fecal-oral en niños, por enema contaminado y por instrumentos de fibra óptica, por preparaciones diagnósticas y terapéuticas elaboradas con productos de animales o insectos (p. ej., extracto pancreático, colorante carmín) y por la contaminación intencionada o no intencionada de barras de ensaladas en restaurantes. Se pueden producir brotes de salmonelosis en pacientes institucionalizados, que probablemente son más propensos al desarrollo de infecciones por *Salmonella* por tres razones. Primera, en las poblaciones institucionalizadas hay una mayor prevalencia de enfermedades de base que disminuyen los mecanismos de defensa del huésped frente a las salmonelas, como los trastornos de acidez gástrica y de motilidad intestinal; segunda, el empleo de agentes antimicrobianos reduce la flora intestinal protectora; y tercera, puede ser más probable que el alimento de la institución preparado en grandes volúmenes se contamine que las comidas de preparación individual. Los brotes en guarderías y residencias de ancianos registran los mayores índices de letalidad (> 5%).

Contacto con animales y sus ambientes

Tanto los animales sanos como enfermos pueden albergar y eliminar *Salmonella*. La transmisión de *Salmonella* desde animales y sus ambientes a los humanos se produce principalmente por la vía fecal-oral. Las pieles y la saliva de los animales albergan con frecuencia organismos fecales y puede producirse la transmisión cuando las personas miman, tocan, alimentan o son lamidos por animales. También se ha asociado la transmisión con ropa de cama, revestimiento de suelos, barreras, otras superficies ambientales, ropas y zapatos contaminados por animales. El contacto con terneros, tortugas y otros reptiles, roedores y aves de corral de corta edad y sus ambientes se ha asociado con brotes de infección por *Salmonella*. Los humanos pueden infectarse también cuando los animales se ponen en contacto con su alimento o agua. Las infecciones pueden prevenirse mediante la educación, la supervisión del contacto con animales, la provisión y promoción de instalaciones para el lavado de manos y la separación de las áreas de manipulación y consumo de alimentos de los entornos animales.[7]

Contacto con personas infectadas

Un estrecho contacto con personas que eliminan *Salmonella* es una fuente ocasional de infección. Se ha documentado la transmisión entre personas que manipulan heces (p. ej., los padres que cambian los pañales de un lactante infectado) y se asocia con ciertas prácticas sexuales (p. ej., relación oral-anal).

Biopatología

Después de la ingestión de los organismos, la probabilidad de que se desarrolle la infección, así como su gravedad, se relaciona con la dosis, la virulencia de la cepa de *Salmonella* y con el estado de los mecanismos defensivos del huésped. Por lo general, se requieren inóculos al menos de 10^2 a 10^3 bacterias para producir infección clínica en un huésped normal. Unos inóculos mayores se asocian con una mayor gravedad de la enfermedad, mientras que unos inóculos más pequeños tienen una mayor probabilidad de dar lugar a un estado transitorio de portador intestinal. El ácido gástrico sirve como mecanismo de defensa del huésped al destruir muchos de los organismos ingeridos, y la motilidad intestinal es también probablemente otro mecanismo de defensa del huésped. Cuando hay una disminución o ausencia de la acidez gástrica (como en lactantes y personas mayores; después de gastrectomía, vagotomía o gastroenterostomía; o cuando se administran fármacos que reducen la acidez gástrica), o una disminución de la motilidad intestinal (como la derivada del empleo de fármacos que reducen el peristaltismo), unos inóculos mucho menores pueden producir infección, y esta tiende a ser más grave.

La administración de agentes antimicrobianos antes de la ingestión de salmonelas puede reducir de modo acusado el tamaño del inóculo necesario para producir infección, presumiblemente al reducir la concentración de la flora intestinal protectora.

Aunque cualquier serovariedad de *Salmonella* puede producir cualquiera de los síndromes por *Salmonella* (estados de portador asintomático transitorio, enterocolitis, fiebre entérica, bacteriemia y estado de portador crónico), cada serovariedad tiende a asociarse con ciertos síndromes con una frecuencia mayor que con otros. Por ejemplo, *Salmonella Anatum* suele causar infección intestinal asintomática, mientras que *Salmonella Typhimurium* causa generalmente enterocolitis. *Salmonella Choleraesuis* tiene una mayor tendencia a producir bacteriemia (a menudo con infección metastásica) que infección asintomática o enterocolitis, y algunas serovariedades tales como *Salmonella Typhi* y *Salmonella Paratyphi* tienen una mayor probabilidad de causar fiebre entérica, así como el estado de portador crónico. Afortunadamente, la mayoría de las serovariedades de *Salmonella* son de una patogenicidad relativamente baja para los humanos. Por consiguiente, aunque los productos alimenticios estén comúnmente contaminados, en los grandes brotes tienden a hallarse implicados las serovariedades más virulentas.

Para que la infección ocurra ha de producirse la invasión a través de la mucosa del intestino. Cuando los organismos alcanzan la lámina propia, una entrada de leucocitos polimorfonucleares sirve como mecanismo de defensa del huésped para prevenir la invasión de los linfáticos. Ciertas serovariedades parecen tener una mayor capacidad que otras de invadir los linfáticos y producir posteriormente bacteriemia (p. ej., *Salmonella Choleraesuis* y *Salmonella Dublin,* que comúnmente producen bacteriemia después de una infección intestinal). En el proceso inflamatorio se ven afectados tanto el intestino delgado como el colon.

En el caso de *Salmonella Typhi* y otras causas de fiebre entérica, las salmonelas invaden los fagocitos mononucleares de las placas de Peyer del íleon y los ganglios linfáticos mesentéricos. Ciertas salmonelas intracelulares forman una población no replicativo de microorganismos «persistentes», posible reservorio de infección recidivante. La persistencia intracelular se determina por alteraciones en el entorno vacuolar de las células infectadas.[8] Otras se multiplican intracelularmente y son transportadas a través del sistema linfático y del torrente circulatorio al hígado, bazo, médula ósea y otras partes del sistema reticuloendotelial. Una vez en este, se multiplican intracelularmente en los fagocitos mononucleares y producen las manifestaciones sistémicas de la fiebre entérica. El comienzo de la fiebre se asocia con bacteriemia y la liberación de citocinas (p. ej., factor de necrosis tumoral e interleucinas) de los fagocitos mononucleares. Las úlceras producidas sobre las placas de Peyer son responsables de las manifestaciones intestinales de la fiebre entérica, tales como dolor, perforación y hemorragia.

En la enterocolitis por *Salmonella,* los organismos permanecen localizados en la mucosa intestinal y se produce diarrea como consecuencia de la inflamación producida por los leucocitos polimorfonucleares. Además, pueden producirse heces acuosas, aparentemente como resultado de la secreción de agua y electrólitos por las células epiteliales del intestino delgado en respuesta a una enterotoxina segregada por algunas de las cepas de *Salmonella* o en respuesta a los mediadores tisulares de la inflamación.

Los pacientes con enfermedades que alteran los mecanismos de defensa del huésped parecen tener una mayor frecuencia de infección grave por *Salmonella*. Se ha reconocido una notable asociación entre enfermedades que producen hemólisis y bacteriemia por *Salmonella*. De modo específico, la bacteriemia por *Salmonella* es común en pacientes con trastornos de células falciformes, paludismo y bartonelosis. En efecto, debido a la frecuencia de bacteriemia por *Salmonella* en las enfermedades

booksmedicos.org

de células falciformes y a las alteraciones óseas subyacentes en estos pacientes en las que se localizan las salmonelas, estos organismos son la causa más común de osteomielitis en pacientes con trastornos de células falciformes (cap. 163). Puede producirse una bacteriemia prolongada por *Salmonella* en pacientes con esquistosomiasis hepatoesplénica, posiblemente relacionada con la localización en la superficie y en el interior de los esquistosomas intravasculares. Los pacientes con linfoma y leucemia tienen también una mayor propensión al desarrollo de bacteriemia por *Salmonella*. Se ha observado una frecuencia y una gravedad acusadamente mayores de las infecciones por *Salmonella* en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sobre todo en aquellos con un recuento de linfocitos T $CD4^+$ inferior a 200 células/mm^3. La bacteriemia prolongada, recurrente y refractaria por *Salmonella* es común en estos pacientes. Otros factores de riesgo que aumentan la frecuencia y la gravedad de la infección por *Salmonella* son las edades extremas, los estados de inmunodepresión (p. ej., por agentes inmunodepresores), la malnutrición y, probablemente, la diabetes. Las serovariedades no tifoideas de *Salmonella* son una de las causas principales de infección del torrente circulatorio adquirida en la comunidad en el África subsahariana, en donde los niños menores de 3 años y los adultos infectados por el VIH se llevan la principal carga de enfermedad invasiva.[9]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Estado de portador intestinal asintomático

El estado de portador intestinal asintomático puede ser consecuencia de una infección inaparente (que es la forma más común de infección por *Salmonella*) o puede seguir a la enfermedad clínica (en cuyo caso el paciente se convierte en portador convaleciente). El estado de portador suele autolimitarse en varias semanas a meses, y la prevalencia de coprocultivos positivos disminuye rápidamente en el tiempo. Al año, menos del 1% de los portadores sigue teniendo coprocultivos positivos. La principal excepción es *Salmonella Typhi;* aproximadamente el 3% de los infectados excreta el organismo de por vida. Las mujeres y los hombres de edad avanzada son los que tienen una mayor probabilidad de convertirse en portadores crónicos de *Salmonella Typhi,* relacionado con la presencia de afección de las vías biliares, especialmente cálculos. Es probable que un paciente que haya tenido salmonelas en heces durante 1 año (portador crónico) se convierta en portador de por vida, y el reservorio estaría localizado en el árbol biliar, generalmente en cálculos de la vesícula biliar. Los pacientes con infección por *Schistosoma haematobium* se hallan predispuestos a convertirse en portadores urinarios crónicos de salmonelas.

Enterocolitis

Después de un período de incubación, que suele ser de 12 a 48 h, la enfermedad comienza de modo súbito con dolor abdominal cólico y diarrea. En ocasiones los pacientes tienen náuseas y vómitos, pero no suelen ser prominentes o persistentes. La diarrea puede ser acuosa y de un volumen grande o pequeño. Las heces pueden contener moco y en ocasiones son sanguinolentas. Hay leucocitos polimorfonucleares en las heces. La diarrea puede ser ligera o intensa, con hasta 20 a 30 deposiciones al día. La fiebre se halla presente en la mayoría de los pacientes y las temperaturas pueden alcanzar 40 °C o más. El abdomen es doloroso a la palpación. Puede haber bacteriemia transitoria y se observa sobre todo en lactantes, personas de edad avanzada y en personas con alteración de los mecanismos de defensa.

Los síntomas mejoran por lo general en un período de días, y la fiebre no dura más de 2 a 3 días y la diarrea no más de 5 a 7 días. Sin embargo, estos síntomas pueden persistir en ocasiones hasta 14 días. Se observa una enfermedad más grave en la malnutrición, enfermedad inflamatoria intestinal e infección por el VIH. Después de la enterocolitis puede producirse una artritis reactiva en hasta el 7% de los casos, especialmente en los que tienen el fenotipo HLA-B27.

Fiebre entérica

La fiebre entérica está producida por *Salmonella Typhi* (fiebre tifoidea), *Salmonella Paratyphi A, B* y *C* (fiebre paratifoidea) y otras serovariedades. En ocasiones sigue inmediatamente a una enterocolitis clásica causada por el mismo organismo. El síndrome se caracteriza por fiebre mantenida prolongada y puede asociarse con bradicardia relativa, esplenomegalia, manchas de color rosa y leucopenia. En África, los síntomas comunes de enfermedad invasiva por *Salmonella* no tifoidea, predominantemente en los pacientes con infección por el VIH, paludismo y desnutrición, son fiebre, hepatoesplenomegalia y síntomas respiratorios. Los signos de enterocolitis están a menudo ausentes.[10]

El tratamiento aborta el curso de la enfermedad. A continuación se expone una descripción de la enfermedad sin tratamiento. Después de un período de incubación de 5 a 21 días (por lo general, 7-14 días) aparecen fiebre y malestar, a menudo asociadas con tos. Una pequeña proporción de pacientes puede tener diarrea durante el período de incubación. La fiebre tiende a elevarse de modo escalonado durante los primeros días hasta 1 semana y luego se vuelve sostenida, por lo general 39,4 a 40 °C o más. Se observa una relativa bradicardia en hasta la mitad de los pacientes. Puede haber apatía, confusión, delirio e incluso psicosis. Asimismo, puede producirse distensión abdominal, dolor y dolor a la palpación en la primera semana y asociarse con diarrea o estreñimiento; estos síntomas son generalmente más pronunciados durante la segunda semana de la fiebre. La mayoría de los pacientes tiene dolor a la palpación abdominal durante el curso de la enfermedad.

En aproximadamente el 30% de los pacientes se desarrollan manchas de color rosa en el abdomen o en el tórax (o ambos) hacia el final de la primera semana o durante la segunda semana de la fiebre. Estas lesiones maculopapulares de color salmón pálido son sutiles y pueden ser difíciles de ver, sobre todo en los pacientes de piel oscura. Se puede cultivar *Salmonella* de biopsias por sacabocado de estas lesiones. En aproximadamente la mitad de los pacientes hay hepatoesplenomegalia. En aproximadamente el 20% de los pacientes hay leucopenia y neutropenia. Son comunes los resultados anómalos en las pruebas de función hepática.

Después de 2 semanas de enfermedad se puede observar en aproximadamente el 5% de los pacientes las complicaciones graves de hemorragia y perforación intestinales que se relacionan con la necrosis de las placas de Peyer. Estas perforaciones pueden requerir tratamiento quirúrgico y médico y pueden producirse incluso en un paciente tratado con antimicrobianos. La perforación intestinal es la primera causa de muerte por fiebre entérica.

La enfermedad se suele resolver al final de la cuarta semana en un paciente no tratado. Puede producirse recidiva tanto en los pacientes tratados como no tratados, pero la enfermedad es más leve que en el episodio original.

Rara vez tiene lugar algunas de las siguientes complicaciones: pancreatitis, colecistitis, endocarditis infecciosa, meningitis, neumonía, absceso hepático o esplénico, orquitis o infección focal en virtualmente cualquier localización.

Bacteriemia

Los pacientes con bacteriemia por *Salmonella* suelen manifestar fiebre y escalofríos con una duración de días a semanas. Los síntomas gastrointestinales son infrecuentes, pero en algunos pacientes la bacteriemia por *Salmonella* sigue a la clásica enterocolitis. Otros síntomas son inespecíficos, como malestar, anorexia y pérdida de peso. Es común la infección metastásica en huesos, articulaciones, aneurismas (sobre todo de la aorta abdominal), meninges (principalmente en lactantes), pericardio, espacio pleural, pulmones, válvulas cardíacas, quistes, miomas uterinos, neoplasias malignas y otras localizaciones. Con frecuencia los coprocultivos son negativos a salmonelas, pero los hemocultivos son positivos.

Aunque cualquier serovariedad de *Salmonella* puede producir bacteriemia, *Salmonella Dublin, Salmonella Choleraesuis, Salmonella Heildeberg, Salmonella Oranienburg, Salmonella Panama* y *Salmonella Sandiego* se asocian con una mayor probabilidad de bacteriemia.

La bacteriemia por *Salmonella* se produce con mayor frecuencia en lactantes, en ancianos y en pacientes con enfermedades asociadas con hemólisis (p. ej., enfermedades de células falciformes, paludismo, bartonelosis), infección por el VIH, linfoma, leucemia, histoplasmosis diseminada y quizá lupus eritematoso sistémico. Es común la localización en huesos en pacientes con enfermedades de células falciformes (cap. 163).

Puede producirse una bacteriemia prolongada por *Salmonella,* con una duración de meses, en pacientes con esquistosomiasis hepática. En pacientes con infección por el VIH puede producirse bacteriemia recurrente por *Salmonella,* que puede ser difícil de curar con agentes antimicrobianos.

DIAGNÓSTICO

Aunque la enterocolitis por *Salmonella* es una enfermedad invasiva, el diagnóstico diferencial incluye todas las causas de diarrea aguda, incluidas las bacterias invasivas como *Campylobacter jejuni,* especies de *Shigella, Escherichia coli* invasiva, *Yersinia enterocolitica* y *Vibrio parahaemolyticus;* bacterias toxígenas tales como *Vibrio cholerae, E. coli* enterotoxígeno, *E. coli* enterohemorrágica (p. ej., *E. coli* O157:H7), *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Clostridium perfringens* y *Clostridium difficile;* virus y protozoos tales como *Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis* y especies de *Cryptosporidium*. Las causas de diarrea por bacterias invasivas, *E. coli* enterohemorrágica y la infección por *C. difficile* se asocian también con leucocitos polimorfonucleares en las heces, mientras que las causas de bacterias toxígenas (aparte de *C. difficile* y *E. coli* enterohemorrágica), virus y protozoos generalmente no lo hacen. Las causas bacterianas toxígenas de diarrea distintas a *C. difficile* y *E. coli* enterohemorrágica no producen fiebre.

El coprocultivo es definitivo para el diagnóstico de la enterocolitis por *Salmonella,* pero cuando se dispone de los resultados del coprocultivo la mayoría de los pacientes se están recuperando. Por lo general, una extensión de heces teñida demuestra la presencia de leucocitos polimorfonucleares. Los estudios serológicos son de escaso valor clínico en la enterocolitis por *Salmonella,* pero pueden ser de utilidad en estudios epidemiológicos.

El diagnóstico diferencial de la bacteriemia por *Salmonella* incluye prácticamente todas las causas de fiebre, infecciosas y no infecciosas, incluida la bacteriemia causada por otros organismos. El diagnóstico queda demostrado por el aislamiento del microorganismo de la sangre o de otra localización normalmente estéril.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El diagnóstico diferencial de la fiebre intestinal es amplio y depende en parte de la región del mundo en la que se contrajo la infección. Todas las causas de fiebre prolongada se encuentran en el diagnóstico diferencial e incluyen endocarditis infecciosa, tuberculosis diseminada, brucelosis, tularemia, infección por *Mycoplasma pneumoniae,* infecciones rickettsiósicas, fiebre Q e infecciones virales tales como la mononucleosis infecciosa. Dependiendo del área geográfica donde se adquirió, enfermedades tales como el paludismo, absceso amebiano hepático y la leishmaniosis visceral también entran en el diagnóstico diferencial.

El mejor modo de demostrar el diagnóstico de la fiebre entérica es por el aislamiento del microorganismo de la sangre, heces o médula ósea.[11] Durante la primera semana de la enfermedad los hemocultivos son positivos en aproximadamente el 90% de los pacientes, pero la positividad del cultivo disminuye durante las 2 semanas siguientes a menos del 50% en la tercera semana de la enfermedad. Por lo general, los coprocultivos son negativos durante la primera semana, pero son generalmente positivos en la tercera semana. Los cultivos de médula ósea proporcionan el mayor rendimiento, y hasta el 95% de ellos son positivos, y se deberán considerar en los casos sospechosos con hemocultivos negativos. Los cultivos de médula ósea pueden ser positivos incluso después de varios días de tratamiento antimicrobiano, cuando los hemocultivos se han vuelto negativos. Los urocultivos y los cultivos de las biopsias por sacabocados de las manchas rosas pueden ser también positivos. La prueba del filamento para obtener muestras de bilis del duodeno ha proporcionado también cultivos positivos.

El recuento de leucocitos en sangre periférica suele ser normal, pero la leucopenia, que se da en aproximadamente el 20% de los casos, puede ser sugestiva de fiebre entérica. Por lo general hay leucocitos en las heces.

La prueba de Widal y otras pruebas serológicas que detectan anticuerpos séricos frente a *Salmonella Typhi* se ven limitadas por los inconvenientes en cuanto a sensibilidad y especificidad y rara vez proporcionan información útil para dirigir el tratamiento del paciente. La reacción en cadena de la polimerasa y otras técnicas moleculares carecen de sensibilidad para el diagnóstico a partir de la sangre y de otras muestras, pero se han utilizado para determinar la serovariedad de *Salmonella* de los aislados bacterianos.

TRATAMIENTO

Tto

Enterocolitis

El enfoque primario del tratamiento de la enterocolitis por *Salmonella* es la reposición de líquidos y electrólitos. Fármacos con efectos antiperistálticos tales como loperamida o difenoxilato con atropina pueden aliviar los espasmos, pero deben ser utilizados de modo restrictivo porque pueden prolongar la diarrea.

La enterocolitis por *Salmonella* es autolimitada y no suele estar indicado el tratamiento antimicrobiano, excepto quizá en los grupos de pacientes en alto riesgo de enfermedad invasiva. Según las descripciones, el tratamiento con antimicrobianos tiene escaso efecto sobre el curso clínico y, en algunos estudios, ha prolongado la duración de la excreción de *Salmonella* por las heces. Además, la mayoría de los pacientes ha mejorado en el momento en que se aíslan salmonelas u otros patógenos bacterianos de las heces.

Las fluoroquinolonas son activas frente a la práctica totalidad de los patógenos bacterianos que causan diarrea (incluidas salmonelas), excepto frente a *C. difficile* y muchos *Campylobacter*. Por tanto, es razonable utilizar las fluoroquinolonas en los pacientes con sospecha o conocimiento de enterocolitis por *Salmonella* gravemente enfermos y con sospecha de tener bacteriemia. El umbral para el tratamiento antimicrobiano disminuye también en los que tienen un mayor riesgo de enfermedad grave (p. ej., lactantes, personas de edad avanzada, pacientes con enfermedad de células falciformes e individuos con inmunodepresión). Como ejemplo, se ha utilizado de modo generalizado el ciprofloxacino, 500 mg cada 12 h por vía oral o 400 mg cada 12 h por vía intravenosa durante 3-5 días o hasta la defervescencia. Constituye una alternativa una cefalosporina de espectro extendido como la ceftriaxona. En presencia de diarrea con sangre macroscópica se debe suspender el tratamiento antimicrobiano hasta que haya sido eliminada la posibilidad de infección por *E. coli* O157:H7 porque el tratamiento antimicrobiano puede aumentar la frecuencia del síndrome urémico hemolítico.

Otros agentes, como amoxicilina y trimetoprim-sulfametoxazol, han sido también ampliamente utilizados en adultos gravemente enfermos. Sin embargo, muchas cepas de *Salmonella* son resistentes en la actualidad a estos agentes.

Fiebre entérica

En todo el mundo ha aparecido resistencia a los agentes antimicrobianos de primera línea tradicionales (ampicilina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol) entre las salmonelas causantes de fiebre entérica. En consecuencia, se prefiere en la actualidad los agentes antimicrobianos alternativos.

Las fluoroquinolonas se han convertido en los agentes de elección para el tratamiento de la fiebre entérica por varias razones.[A1] Se pueden administrar por vía oral y tienen una elevada biodisponibilidad, se concentran en la bilis e intestino y con frecuencia retienen actividad frente a cepas multirresistentes de *Salmonella Typhi* y otras causas de fiebre entérica. Y muy importante, se ha demostrado que las fluoroquinolonas son eficaces en el tratamiento de la fiebre entérica aun en tandas cortas (p. ej., 3-7 días). La proporción de pacientes curados supera el 95% y son infrecuentes las recidivas y el estado de portador fecal crónico después del tratamiento. El ciprofloxacino (500 mg por vía oral dos veces al día) durante 7-14 días ha sido la fluoroquinolona de elección para la fiebre entérica. Si un paciente no tolera el tratamiento por vía oral, se pueden administrar las fluoroquinolonas por vía intravenosa. La sensibilidad reducida y la resistencia a las fluoroquinolonas se refieren con frecuencia creciente en las cepas de *Salmonella Typhi* y *Salmonella Paratyphi,* tanto en EE. UU como en otros países, y se asocian a fracaso terapéutico. Si se sospecha o se confirma cualquiera de ambas, las alternativas son cefalosporinas de espectro extendido (p. ej., ceftriaxona intravenosa) y azitromicina.

Las cefalosporinas de espectro extendido, como la ceftriaxona, son agentes fiables para el tratamiento de la fiebre entérica. La ceftriaxona en dosis de 1-2 g cada 12-24 h en adultos y de 75 mg/kg/día en niños administrada por vía intravenosa o intramuscular durante 10-14 días da lugar a la curación del 95% de los pacientes. Se ha descrito resistencia a ceftriaxona en cepas clínicas de *Salmonella Typhi,* aunque este hecho se produce raramente.

Si se demuestra que el aislado de *Salmonella* es sensible por las pruebas de sensibilidad antimicrobiana, se puede considerar la ampicilina, el cloranfenicol o el trimetoprim-sulfametoxazol. La dosis de ampicilina es de 25 mg/kg por vía intravenosa cada 6 h. Se debe sopesar el empleo del cloranfenicol frente al riesgo de toxicidad de la médula ósea. La dosis de cloranfenicol es 50 mg/kg/día por vía oral divididos en cuatro dosis. Puede administrarse el cloranfenicol por vía intravenosa a la misma dosis si no es posible el tratamiento oral. El trimetoprim-sulfametoxazol (4/20 mg/kg por vía intravenosa u oral cada 12 h) se administra durante 10-14 días.

La azitromicina (10 mg/kg/día por vía oral durante 7 días) es eficaz en el tratamiento de los pacientes con fiebre tifoidea no complicada causada por cepas multirresistentes.[A2] La vía de administración oral la convierte en una elección particularmente atractiva en los contextos en que sea común la multirresistencia y no sean prácticas, no se disponga de ellas o sean demasiado caras las cefalosporinas de espectro extendido por vía intravenosa.

Con frecuencia los pacientes precisan atención de soporte con solución salina intravenosa, corrección de los trastornos electrolíticos y del desequilibrio acidobásico y, en el marco de la hemorragia intestinal, transfusión de sangre. Si se sospecha perforación, se debe realizar una técnica de imagen abdominal para evaluar la presencia de aire libre. Si parece probable la perforación, se debe efectuar una laparotomía tan pronto como sea posible para repararla. En el marco de una perforación se debe ampliar el tratamiento antimicrobiano para cubrir la flora intestinal.

El tratamiento con esteroides es beneficioso en algunos pacientes con fiebre entérica grave y coma, delirio o shock. Se administra dexametasona en dosis de 3 mg/kg inicialmente, seguida de 1 mg/kg cada 6 h durante 48 h. Los esteroides pueden enmascarar los signos y los síntomas de la perforación intestinal y no se deben administrar durante más de 48 h. Se debe evitar el empleo de salicilatos.

Las recidivas de la fiebre tifoidea pueden ser tratadas con el mismo régimen antimicrobiano que en el episodio inicial.

Bacteriemia

Los agentes de elección para tratar la bacteriemia por *Salmonella* son las fluoroquinolonas, como el ciprofloxacino, y las cefalosporinas de espectro extendido, como la ceftriaxona. Las dosis típicas son ciprofloxacino, 400 mg cada 12 h por vía intravenosa, y ceftriaxona, 1-2 g cada 12-24 h por vía intravenosa. Cuando se sabe que las salmonelas son susceptibles se puede utilizar ampicilina, 1 a 2 g por vía intravenosa cada 4-6 h, o trimetoprim-sulfametoxazol, 8 mg/kg/día del componente trimetoprim por vía intravenosa. El cloranfenicol es otra opción. Es necesario realizar las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana por la aparición de infecciones resistentes a las fluoroquinolonas o cefalosporinas de espectro extendido.

En los casos de bacteriemia mantenida se debe investigar la posibilidad de infección endovascular. En cuanto a la bacteriemia transitoria o bacteriemia sin localización, se continúa el tratamiento durante 7-14 días. Cuando la infección se halla localizada en hueso, aneurismas, válvulas cardíacas y otras diversas localizaciones, se debe administrar tratamiento antimicrobiano durante un período de tiempo mucho más prolongados (p. ej., 6 semanas). Con frecuencia es necesario el drenaje quirúrgico, la eliminación de cuerpos extraños o la resección de un aneurisma para curar la infección localizada. Debe considerarse y tratarse la posibilidad de esquistosomiasis, cuando esté presente, en los pacientes con bacteriemia mantenida por *Salmonella* (cap. 355). Los pacientes con infección por el VIH tienden a experimentar recidivas repetidas después de aplicar ciclos de tratamientos para la bacteriemia por *Salmonella*. En este grupo se recomienda el tratamiento inicial con ciprofloxacino durante 2 semanas o más. Se ha sugerido el tratamiento supresor a largo plazo en los pacientes que experimentan frecuentes recidivas.[12]

Portadores

Los portadores crónicos (es decir, > 1 año) de salmonelas distintas a *Salmonella Typhi* son raros. Las heces de los portadores convalecientes se vuelven negativas de modo espontáneo en un período de semanas a meses, y no se debe administrar tratamiento. El infrecuente portador crónico de serotipos

booksmedicos.org

de *Salmonella* distintos de *Typhi* (generalmente infectado por *Salmonella Paratyphi A, B* o *C)* puede ser tratado con una fluoroquinolona, amoxicilina o trimetoprim-sulfametoxazol en las dosis listadas más adelante durante 4 a 6 semanas. Los pacientes que experimentan recidivas suelen tener colecistopatía (habitualmente por cálculos) y no se curan con el tratamiento antimicrobiano solo. La colecistectomía más el tratamiento antimicrobiano puede curar a estos pacientes, pero es dudoso que el estado de portador sea una indicación suficiente para la colecistectomía.

Los portadores fecales crónicos de *Salmonella Typhi* pueden ser tratados con ciprofloxacino (500 a 750 mg dos veces al día) durante 6 semanas o con amoxicilina en dosis de 6 g/día en tres o cuatro dosis divididas, más probenecida, 2 g/día en dosis divididas durante 6 semanas. Puede considerarse como régimen alternativo el empleo de trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg dos veces al día) más rifampicina (300 mg dos veces al día) durante 6 semanas. Los pacientes portadores persistentes en orina con infección por *S. haematobium* deben ser tratados con pracicuantel antes de intentar la erradicación de *Salmonella Typhi*. En los pacientes portadores crónicos con anomalías anatómicas (como cálculos biliares), se requiere con frecuencia la colecistectomía combinada con tratamiento antimicrobiano. En los pacientes portadores persistentes, a pesar de un tratamiento antimicrobiano adecuado y sin una anomalía anatómica identificada, puede considerarse el tratamiento crónico supresor. Los portadores crónicos que no preparan alimentos y que practican una higiene personal adecuada no constituyen generalmente un peligro para la salud pública. Por consiguiente, después de la instauración de unas precauciones de higiene personal apropiadas, en ausencia de datos de que un portador crónico infecte a otras personas, no está indicada probablemente la colecistectomía para erradicar el estado de portador.

PREVENCIÓN

El mejor modo de prevenir la infección por *Salmonella* consiste en la protección del abastecimiento de aguas, la prevención de la contaminación fecal durante la producción de alimentos, la cocción y refrigeración de alimentos, la pasteurización de la leche y los productos lácteos y el lavado de las manos antes de preparar los alimentos. Los viajeros deben evitar juiciosamente el consumo de agua no tratada (incluido hielo), verduras crudas y frutas. El alimento debe ser cocinado o pelado y las bebidas se deben hervir, carbonatar o ser embotelladas comercialmente. La presencia generalizada de salmonelas en el reino animal significa que la reducción del riesgo de infecciones por *Salmonella* requiere un planteamiento polifacético.

No hay vacuna para la infección por *Salmonella* distinta a *Salmonella Typhi.* Los viajeros deben ser vacunados antes de viajar a áreas con fiebre tifoidea endémica.[13] En EE. UU. se dispone de dos vacunas. Una es la vacuna del polisacárido capsular Vi tifoideo, que se administra como inyección intramuscular única con dosis de refuerzo administradas cada 2 años en caso necesario. Esta vacuna proporciona un grado de protección de grupo frente a la fiebre tifoidea cuando se utiliza a escala poblacional. La otra vacuna aprobada para la fiebre tifoidea es la vacuna Ty21a viva atenuada por vía oral. Se requiere la revacunación cada 5 años, si está indicada. No debe emplearse la vacuna Ty21a en las personas inmunodeprimidas o en las que reciban antimicrobianos. Ambas vacunas confieren una eficacia protectora superior al 75%. Se están llevando a cabo esfuerzos para elaborar vacunas tifoideas que sean eficaces en los niños pequeños.

Las vacunas confieren solo una inmunidad parcial frente a la fiebre tifoidea. Las personas que hayan sido vacunadas deben restringir su alimentación para evitar alimentos y líquidos potencialmente contaminados. Cuando se identifiquen casos de tifoidea importados en EE. UU. se debe notificar a las autoridades sanitarias locales, las cuales monitorizarán los coprocultivos. La fiebre tifoidea contraída en EE. UU. es investigada habitualmente por los departamentos de salud pública para identificar los orígenes potenciales y los portadores crónicos.

PRONÓSTICO

Es infrecuente la mortalidad en los pacientes con enterocolitis por *Salmonella;* los lactantes y las personas de edad avanzada son las que se encuentran en mayor riesgo, y la muerte se produce como consecuencia de deshidratación y de desequilibrio electrolítico. La mortalidad por bacteriemia por *Salmonella* no es infrecuente y la mayoría de los decesos ocurre en los muy jóvenes o viejos, en los malnutridos y en los inmunodeprimidos.

Antes de la llegada del tratamiento antimicrobiano la fiebre tifoidea tenía una tasa de letalidad del 15-20%. Esta tasa ha quedado reducida a menos del 1% en los países industrializados. Sin embargo, el índice de letalidad se mantiene alto en ciertos países en desarrollo. El de *Salmonella* no tifoidea invasiva en África es del orden del 20%. En los pacientes tratados, la temperatura suele volver a la normalidad después de 3-5 días de tratamiento, pero puede llevar más tiempo en los pacientes tratados con cefalosporinas de espectro extendido que en los tratados con fluoroquinolonas y en los infectados por cepas con sensibilidad disminuida a las fluoroquinolonas que son tratados con ciprofloxacino.

En la era preantimicrobiana, el 5-10% de los pacientes que se recuperaban de la fiebre tifoidea tenían recidivas. Estas continuaban ocurriendo en el 10-15% de los pacientes tratados con cloranfenicol, ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol, pero parecen mucho menos frecuente en los tratados con ceftriaxona y fluoroquinolonas (< 5%). La hemorragia intestinal o la perforación se produce en aproximadamente el 5% de los pacientes. Con la perforación se han descrito índices de letalidad del 10-30%. Hasta el 3% de los pacientes que se recuperan de infección por *Salmonella Typhi* se convierten en portadores fecales crónicos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA, et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;10:CD004530.

A2. Effa EE, Bukirwa H. Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD006083.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

309

SHIGELOSIS

GERALD T. KEUSCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La shigelosis es una infección aguda del intestino grueso producida por bacterias del género *Shigella,* caracterizada por inflamación de las mucosas y fiebre. La enfermedad clínica oscila entre diarrea líquida y diarrea sanguinolenta o disentería, síndrome consistente en múltiples deposiciones diarias de pequeños volúmenes de heces sanguinolentas, calambres abdominales y tenesmo, es decir, sensación dolorosa de necesidad de defecar.

Organismo patógeno

Los agentes etiológicos de la shigelosis son bacilos gramnegativos de la familia *Enterobacteriaceae,* tribu *Escherichieae* y género *Shigella.* Los microorganismos están tan estrechamente relacionados con *Escherichia coli* (cap. 304) que, si fuera descubierto en la actualidad, el género *Shigella* se clasificaría como grupo de diversos serotipos de *E. coli.* En realidad, modernamente se han descrito varios serotipos de *E. coli* causantes de patologías similares a las inducidas por *Shigella* y con factores de virulencia conservados.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la incidencia de casos confirmados microbiológicamente ha mantenido una sostenida tendencia a la baja durante las cuatro últimas décadas, según los datos compilados a partir de informes voluntarios referidos por los departamentos de salud estatales a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (fig. 309-1). En 2011, el último año del que se disponen datos hasta la fecha, fueron identificados 7.062 casos, correspondientes a una incidencia mínima histórica de 2,3 por cada 100.000 personas.[1] No obstante, este registro no es uniforme en todo el país. Por ejemplo, la incidencia de infección por *Shigella sonnei,* responsable de más del 75% de los aislamientos notificados a los CDC, fue considerablemente superior en siete estados meridionales, desde Alabama hasta Arizona. Además, la incidencia se aproximaba al 11 por cada 100.000 en niños de 0 a 4 años y era superior a 8 por cada 100.000 en niños de 5 a 9 años, lo que refleja que alrededor de un tercio de los casos se dan en estos grupos de edad.[2] Es frecuente que la shigelosis pediátrica se relacione con el entorno de las guarderías, en las que las condiciones de higiene son a veces difíciles de mantener. Sin embargo, la mayoría de los casos de shigelosis aguda no llegan a notificarse, por ser leves o no formar parte de un brote de la enfermedad y, en consecuencia, no ser objeto de investigación microbiológica. Por todo ello, las estimaciones de los CDC se sitúan en unos 450.000 casos de infección por *Shigella* al año en EE. UU., mayoritariamente consistentes en diarreas líquidas de remisión espontánea. Lo reducido del inóculo, de 10 a 10.000 organismos, que, según se ha documentado, provoca infección y afectación en casos experimentales humanos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de *Salmonella* distintos de *Typhi* (generalmente infectado por *Salmonella Paratyphi A, B* o *C)* puede ser tratado con una fluoroquinolona, amoxicilina o trimetoprim-sulfametoxazol en las dosis listadas más adelante durante 4 a 6 semanas. Los pacientes que experimentan recidivas suelen tener colecistopatía (habitualmente por cálculos) y no se curan con el tratamiento antimicrobiano solo. La colecistectomía más el tratamiento antimicrobiano puede curar a estos pacientes, pero es dudoso que el estado de portador sea una indicación suficiente para la colecistectomía.

Los portadores fecales crónicos de *Salmonella Typhi* pueden ser tratados con ciprofloxacino (500 a 750 mg dos veces al día) durante 6 semanas o con amoxicilina en dosis de 6 g/día en tres o cuatro dosis divididas, más probenecida, 2 g/día en dosis divididas durante 6 semanas. Puede considerarse como régimen alternativo el empleo de trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg dos veces al día) más rifampicina (300 mg dos veces al día) durante 6 semanas. Los pacientes portadores persistentes en orina con infección por *S. haematobium* deben ser tratados con pracicuantel antes de intentar la erradicación de *Salmonella Typhi*. En los pacientes portadores crónicos con anomalías anatómicas (como cálculos biliares), se requiere con frecuencia la colecistectomía combinada con tratamiento antimicrobiano. En los pacientes portadores persistentes, a pesar de un tratamiento antimicrobiano adecuado y sin una anomalía anatómica identificada, puede considerarse el tratamiento crónico supresor. Los portadores crónicos que no preparan alimentos y que practican una higiene personal adecuada no constituyen generalmente un peligro para la salud pública. Por consiguiente, después de la instauración de unas precauciones de higiene personal apropiadas, en ausencia de datos de que un portador crónico infecte a otras personas, no está indicada probablemente la colecistectomía para erradicar el estado de portador.

PREVENCIÓN

El mejor modo de prevenir la infección por *Salmonella* consiste en la protección del abastecimiento de aguas, la prevención de la contaminación fecal durante la producción de alimentos, la cocción y refrigeración de alimentos, la pasteurización de la leche y los productos lácteos y el lavado de las manos antes de preparar los alimentos. Los viajeros deben evitar juiciosamente el consumo de agua no tratada (incluido hielo), verduras crudas y frutas. El alimento debe ser cocinado o pelado y las bebidas se deben hervir, carbonatar o ser embotelladas comercialmente. La presencia generalizada de salmonelas en el reino animal significa que la reducción del riesgo de infecciones por *Salmonella* requiere un planteamiento polifacético.

No hay vacuna para la infección por *Salmonella* distinta a *Salmonella Typhi.* Los viajeros deben ser vacunados antes de viajar a áreas con fiebre tifoidea endémica.[13] En EE. UU. se dispone de dos vacunas. Una es la vacuna del polisacárido capsular Vi tifoideo, que se administra como inyección intramuscular única con dosis de refuerzo administradas cada 2 años en caso necesario. Esta vacuna proporciona un grado de protección de grupo frente a la fiebre tifoidea cuando se utiliza a escala poblacional. La otra vacuna aprobada para la fiebre tifoidea es la vacuna Ty21a viva atenuada por vía oral. Se requiere la revacunación cada 5 años, si está indicada. No debe emplearse la vacuna Ty21a en las personas inmunodeprimidas o en las que reciban antimicrobianos. Ambas vacunas confieren una eficacia protectora superior al 75%. Se están llevando a cabo esfuerzos para elaborar vacunas tifoideas que sean eficaces en los niños pequeños.

Las vacunas confieren solo una inmunidad parcial frente a la fiebre tifoidea. Las personas que hayan sido vacunadas deben restringir su alimentación para evitar alimentos y líquidos potencialmente contaminados. Cuando se identifiquen casos de tifoidea importados en EE. UU. se debe notificar a las autoridades sanitarias locales, las cuales monitorizarán los coprocultivos. La fiebre tifoidea contraída en EE. UU. es investigada habitualmente por los departamentos de salud pública para identificar los orígenes potenciales y los portadores crónicos.

PRONÓSTICO

Es infrecuente la mortalidad en los pacientes con enterocolitis por *Salmonella;* los lactantes y las personas de edad avanzada son las que se encuentran en mayor riesgo, y la muerte se produce como consecuencia de deshidratación y de desequilibrio electrolítico. La mortalidad por bacteriemia por *Salmonella* no es infrecuente y la mayoría de los decesos ocurre en los muy jóvenes o viejos, en los malnutridos y en los inmunodeprimidos.

Antes de la llegada del tratamiento antimicrobiano la fiebre tifoidea tenía una tasa de letalidad del 15-20%. Esta tasa ha quedado reducida a menos del 1% en los países industrializados. Sin embargo, el índice de letalidad se mantiene alto en ciertos países en desarrollo. El de *Salmonella* no tifoidea invasiva en África es del orden del 20%. En los pacientes tratados, la temperatura suele volver a la normalidad después de 3-5 días de tratamiento, pero puede llevar más tiempo en los pacientes tratados con cefalosporinas de espectro extendido que en los tratados con fluoroquinolonas y en los infectados por cepas con sensibilidad disminuida a las fluoroquinolonas que son tratados con ciprofloxacino.

En la era preantimicrobiana, el 5-10% de los pacientes que se recuperaban de la fiebre tifoidea tenían recidivas. Estas continuaban ocurriendo en el 10-15% de los pacientes tratados con cloranfenicol, ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol, pero parecen mucho menos frecuente en los tratados con ceftriaxona y fluoroquinolonas (< 5%). La hemorragia intestinal o la perforación se produce en aproximadamente el 5% de los pacientes. Con la perforación se han descrito índices de letalidad del 10-30%. Hasta el 3% de los pacientes que se recuperan de infección por *Salmonella Typhi* se convierten en portadores fecales crónicos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA, et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;10:CD004530.

A2. Effa EE, Bukirwa H. Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD006083.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

309

SHIGELOSIS

GERALD T. KEUSCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La shigelosis es una infección aguda del intestino grueso producida por bacterias del género *Shigella,* caracterizada por inflamación de las mucosas y fiebre. La enfermedad clínica oscila entre diarrea líquida y diarrea sanguinolenta o disentería, síndrome consistente en múltiples deposiciones diarias de pequeños volúmenes de heces sanguinolentas, calambres abdominales y tenesmo, es decir, sensación dolorosa de necesidad de defecar.

Organismo patógeno

Los agentes etiológicos de la shigelosis son bacilos gramnegativos de la familia *Enterobacteriaceae,* tribu *Escherichieae* y género *Shigella.* Los microorganismos están tan estrechamente relacionados con *Escherichia coli* (cap. 304) que, si fuera descubierto en la actualidad, el género *Shigella* se clasificaría como grupo de diversos serotipos de *E. coli.* En realidad, modernamente se han descrito varios serotipos de *E. coli* causantes de patologías similares a las inducidas por *Shigella* y con factores de virulencia conservados.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la incidencia de casos confirmados microbiológicamente ha mantenido una sostenida tendencia a la baja durante las cuatro últimas décadas, según los datos compilados a partir de informes voluntarios referidos por los departamentos de salud estatales a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (fig. 309-1). En 2011, el último año del que se disponen datos hasta la fecha, fueron identificados 7.062 casos, correspondientes a una incidencia mínima histórica de 2,3 por cada 100.000 personas.[1] No obstante, este registro no es uniforme en todo el país. Por ejemplo, la incidencia de infección por *Shigella sonnei,* responsable de más del 75% de los aislamientos notificados a los CDC, fue considerablemente superior en siete estados meridionales, desde Alabama hasta Arizona. Además, la incidencia se aproximaba al 11 por cada 100.000 en niños de 0 a 4 años y era superior a 8 por cada 100.000 en niños de 5 a 9 años, lo que refleja que alrededor de un tercio de los casos se dan en estos grupos de edad.[2] Es frecuente que la shigelosis pediátrica se relacione con el entorno de las guarderías, en las que las condiciones de higiene son a veces difíciles de mantener. Sin embargo, la mayoría de los casos de shigelosis aguda no llegan a notificarse, por ser leves o no formar parte de un brote de la enfermedad y, en consecuencia, no ser objeto de investigación microbiológica. Por todo ello, las estimaciones de los CDC se sitúan en unos 450.000 casos de infección por *Shigella* al año en EE. UU., mayoritariamente consistentes en diarreas líquidas de remisión espontánea. Lo reducido del inóculo, de 10 a 10.000 organismos, que, según se ha documentado, provoca infección y afectación en casos experimentales humanos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

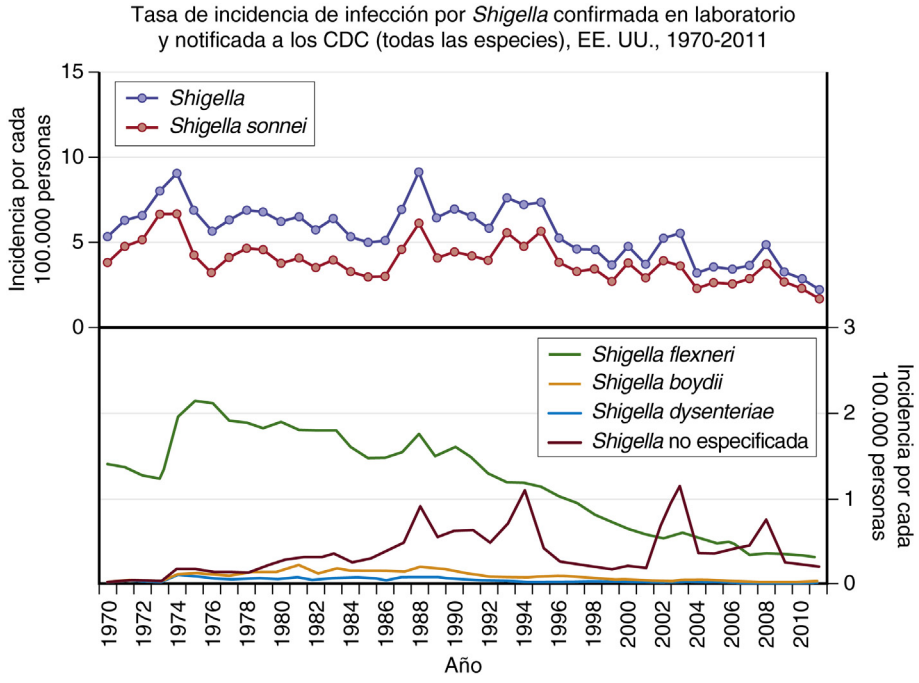

FIGURA 309-1. Tasa de incidencia de infección por *Shigella* confirmada en laboratorio notificada a los Centers for Disease Control and Prevention (para todas las especies), EE. UU., 1970-2011. ***Parte superior.*** **Tasas de infección por *Shigella* (todas las especies) y *Shigella sonnei.* Desde 1970, la incidencia de la infección por *Shigella* (todas las especies) ha aumentado por el incremento de la de *Shigella sonnei.*** ***Parte inferior.*** **Incidencia de infección por todas las especies de *Shigella* distintas de *Shigella sonnei,* incluidas las debidas a especies no especificadas. La incidencia de infección por *Shigella flexneri* ha disminuido desde la década de los ochenta. Desde mediados de esta década, la incidencia de la infección por *Shigella* en la que no se identificó la especie ha ido fluctuando, probablemente debido, al menos en parte, a situaciones de brotes en las que los laboratorios de salud pública no tipificaron los aislamientos de *Shigella* a nivel de especie. Las infecciones por *Shigella boydii* y *Shigella dysenteriae* son infrecuentes en EE. UU.**

explica el motivo por el que la shigelosis se transmite tan fácilmente de persona a persona a partir de las heces de un infectado a un individuo sensible, por contacto directo con las manos o, de manera indirecta, por contacto con objetos (fómites) previamente manipulados por alguien infectado. Ello explica también por qué un caso que se da en una familia se asocia a transmisión a entre el 20 y el 40% de quienes conviven con él, aunque los niños son más propensos a desarrollar enfermedad clínica que los adultos, a menudo inmunizados por contacto anterior con el microorganismo.[3] La condición de portador asintomático de *Shigella* se limita típicamente a unas pocas semanas, aunque, dado que el diagnóstico etiológico de *S. sonnei* se establece en contadas ocasiones, excepto en brotes con mayor probabilidad de ser investigados por estamentos de salud pública, es habitual que los portadores convalecientes reanuden su actividad normal cuando todavía pueden transmitir la infección. Ese es uno de los motivos de la tendencia al desarrollo de brotes de la enfermedad en guarderías.

La contaminación fecal de alimentos o aguas es otra vía de transmisión. En entornos carentes de instalaciones adecuadas de eliminación de residuos fecales, las moscas actúan como vectores de transferencia del organismo a los alimentos o el agua. En EE. UU., la shigelosis transmitida por alimentos genera brotes a nivel poblacional o interestatal.[4] En 2012, la Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) de los CDC identificó especímenes de *Shigella* en 2.128 personas, lo que suponía la tercera causa principal de infección; de ellas fueron ingresadas en el hospital el 23%, pero solo 2 fallecieron. La *incidencia* global fue de 4,5 por cada 100.000 personas en riesgo en la población sometida a vigilancia, si bien fue cuatro veces superior en niños de entre 0 y 9 años. Tales episodios suelen relacionarse con un manipulador de alimentos infectado, y continuamente se identifican nuevos vehículos, como sucedió en recientes brotes, cuyo origen se detectó en salsa y guacamole (guarniciones de la comida mexicana) preparados en restaurantes. Los brotes transnacionales de *S. sonnei* a partir de alimentos frescos contaminados importados de África o el sudeste asiático demuestran cómo la globalización del suministro de alimentos puede también globalizar la infección por ciertas cepas de *Shigella.* Ello comporta relevantes implicaciones en lo que respecta a la importación de cepas resistentes a antibióticos de regiones del mundo en las que su prevalencia es particularmente alta. En EE. UU., la contaminación en piscinas o zonas de baño, sobre todo por niños de corta edad portadores que defecan o tienen pérdidas de heces en el agua, es una fuente común de brotes de la enfermedad. Dado lo reducido del inóculo infeccioso, los brotes son asimismo comunes durante intervenciones de urgencia de carácter humanitario en inundaciones, corrimientos de tierras, terremotos o situaciones de hacinamiento en campos de refugiados con instalaciones sanitarias deficitarias.

Shigella dysenteriae de tipo 1 y *Shigella flexneri* generalmente producen una enfermedad más grave, causante de diarrea sanguinolenta o disentería, mientras que *S. sonnei* y *Shigella boydii* provocan infecciones leves, con diarrea líquida de remisión espontánea.[5] Por motivos aún desconocidos, *S. sonnei* es más habitual en países de renta alta, en tanto que la mayoría de las investigaciones por *Shigella* predominantes en países en vías de desarrollo se deben a cepas de *S. flexneri,*[6] y *S. dysenteriae* de tipo 1 induce brotes periódicos que pueden perdurar varios años. *S. boydii* es prevalente en el subcontinente indio y clínicamente se asemeja a *S. sonnei.* En cualquier caso, en todas las áreas en las que se registran condiciones de malnutrición infantil, cualquier infección por *Shigella* puede ser mortal.

En EE. UU., las incidencias máximas se registran en verano y otoño. Las mujeres se infectan con mayor frecuencia que los hombres dentro del intervalo de edad de entre 5 y 29 años, mientras que la infección masculina predomina entre los 30 y los 49 años, posiblemente en asociación con prácticas sexuales anales-orales en hombres con relaciones homosexuales. En este último colectivo, la infección por *S. flexneri* es más común que la debida a *S. sonnei,* a diferencia de lo que sucede en la población general. Así, la mediana de edad de infectados por *S. sonnei* es de 6 años, mientras que la de los portadores de *S. flexneri* es de 26 años. En países en vías de desarrollo, los picos estacionales se registran tanto en la estación húmeda, cuando los microorganismos diseminados por defecación al aire libre pueden pasar al agua de bebida, como en la estación seca, en la que la higiene personal tiende a ser menor. En contraste con el reducido índice de letalidad por *Shigella* en EE. UU. (alrededor de 50/100.000 infectados, según los registros de FoodNet), en países en vías de desarrollo dicho índice puede llegar a ser 100 veces mayor, a pesar de la continuada reducción de la mortalidad global por diarrea a lo largo de las tres últimas décadas. No obstante, resulta difícil determinar cuántas de las 700.000 muertes anuales atribuidas a enfermedad diarreica en el mundo se deben a *Shigella,* ya que la diarrea sanguinolenta o la disentería no se notifican por separado y los cultivos no se realizan de forma sistemática, aunque es probable que las muertes anuales estimadas por este organismo representen una proporción sustancial.[7] Un minucioso estudio microbiológico de casos de diarrea moderada o grave en casi 10.000 pacientes de 0 a 5 años en siete zonas de África y el sur de Asia reveló que *Shigella* era la cuarta causa en menores de 1 año, la segunda en el grupo de edad de entre 1 y 2 años y la primera en el de 3 a 5 años.[8]

BIOPATOLOGÍA

Cuando los microorganismos de *Shigella* salen de un huésped por las heces, son resistentes al pH ácido. Ello favorece su capacidad de supervivencia a la acción de los ácidos gástricos cuando son ingeridos y es en buena parte responsable del reducido inóculo requerido. Una vez alcanzado el estómago, los microorganismos inhiben los genes que rigen la resistencia a los ácidos y activan los que les permiten invadir el colon del huésped. *Shigella* penetra inicialmente en las células M que recubren las placas de Peyer linfáticas. A continuación las bacterias son transcitosadas a la lámina propia, donde son ingeridas por macrófagos e inducen citosinas inflamatorias, dando

booksmedicos.org

lugar a la muerte de los macrófagos y a reclutamiento y migración de leucocitos polimorfonucleares a través de la mucosa.[9] Estas fuerzas abren las uniones herméticas entre las células epiteliales, permitiendo que, desde la luz intestinal, muchos más microorganismos accedan a la membrana basolateral de las células epiteliales del colon, donde hacen que las células del huésped los ingieran por medio de un mecanismo similar a la fagocitosis. Las bacterias de *Shigella* lisan después las vesículas fagocíticas para pasar al citoplasma y multiplicarse. Aun careciendo de motilidad, aprovechan su capacidad de entrecruzamiento con la actina en el citoplasma, a fin de impulsarse hacia la membrana de las células del huésped. En esta localización, mediante un mecanismo inducido similar a la fagocitosis, pasan lateralmente de una célula epitelial a otra. La inflamación y muerte de las células epiteliales contiguas invadidas provocan úlceras mucosas y exudado de sangre y leucocitos a la luz del colon y, en última instancia, a las heces. Al mismo tiempo, se implican las vías reguladoras para transmitir señales de alarma que activan el sistema inmunitario innato por acción de células vecinas, con objeto de confinar los organismos invasores al área de afectación localizada. La inflamación mucosa y la formación de úlceras son las alteraciones anatomopatológicas características provocadas por *Shigella.* Las diferencias entre las infecciones a cargo de las distintas especies radican en la gravedad del proceso, proporcional a la de la enfermedad que provocan.

Los atributos relacionados con la virulencia se localizan en un gran plásmido de virulencia presente en todas las especies de *Shigella* y en los serotipos de *E. coli* enteroinvasiva potencialmente causantes de un cuadro clínico similar. El plásmido de virulencia codifica las proteínas para un sistema de secreción de tipo III, capaz de transferir las proteínas efectoras microbianas a la célula huésped; estas proteínas regulan el citoesqueleto de dicha célula para que ingiera el microorganismo. Una vez en el interior de las células epiteliales, las shigelas son secuestradas por las respuestas inmunitarias del huésped. A corto plazo, el mecanismo de ganancia para el patógeno se centra en la multiplicación microbiana y la excreción en las heces, si bien, ulteriormente, ese mismo mecanismo interviene en su eliminación. Por ejemplo, en las fases tardías de la infección, los neutrófilos desempeñan un papel destacado en la resolución de la enfermedad, causando la muerte de las bacterias y degradando algunas de las proteínas de virulencia de *Shigella. S. dysenteriae* de tipo 1 también produce una toxina codificada cromosómicamente, la toxina Shiga, que inhibe la síntesis de proteínas e induce directamente muerte celular. Dicha toxina guarda estrecha correlación con la gravedad de la infección por esta especie.

Toxinas estructural y antigénicamente similares son producidas por ciertas variantes de *E. coli,* en particular por el serotipo O157:H7, responsable de casos de colitis hemorrágica (cap. 304). Todos los microorganismos productores de toxina Shiga son causantes conocidos de síndrome urémico hemolítico (SUH; cap. 172), complicación potencialmente mortal relacionada con los efectos de la toxina sobre el endotelio vascular en los riñones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por *S. sonnei* o *S. boydii* suelen manifestarse tras un período de incubación de 1 a 3 días, con fiebre y diarrea líquida leve o moderada (tabla 309-1). No provocan deshidratación importante y generalmente remiten sin tratamiento en 3-5 días. Sin embargo, al examinar las heces al microscopio se observan leucocitos y eritrocitos, indicativos de inflamación subyacente de la mucosa. Cuando la inflamación es más grave, como en el caso de *S. flexneri,* la diarrea líquida se torna sanguinolenta y puede derivar en disentería con características deposiciones sanguinolentas numerosas y de pequeño volumen (de 10 a > 40 diarias), calambres abdominales y tenesmo. Las infecciones más graves son causadas por *S. dysenteriae* de tipo 1 y evolucionan con rapidez de diarrea líquida a sanguinolenta y, a menudo, a disentería manifiesta.

La variedad de consecuencias y complicaciones de las infecciones por *S. flexneri* y *S. dysenteriae* de tipo 1 contribuye a su implicación como causas de muerte infantil en países en vías de desarrollo. La bacteriemia con la capa infectante o con otra flora intestinal se registra en hasta el 10% de los casos de disentería grave por *S. dysenteriae* de tipo 1 y en algunas infecciones por *S. flexneri.* La inflamación mucosa intensa deriva en ocasiones en megacolon tóxico, asociado muchas veces a reacciones leucemoides y SUH. La perforación de colon y la pancolitis son complicaciones infrecuentes que, en ocasiones, requieren intervención quirúrgica. En entornos de recursos limitados, en los que el abordaje mediante colostomía resulta difícil de garantizar, opciones prudentes son el tratamiento conservador con líquidos y antibióticos y la cirugía limitada para suturar las perforaciones, a pesar de lo cual la mortalidad llega en ocasiones al 50%. En niños de corta edad, en los que el soporte mesentérico del colon retrosigmoideo no está plenamente desarrollado, la intensa proctitis que da lugar a sobreesfuerzo en la defecación induce a veces prolapso rectal. En este grupo de edad, la brusca elevación de la temperatura causa a veces convulsiones, diferenciables de las convulsiones febriles típicas por la mayor edad del niño que las padece y por la infrecuencia de las convulsiones múltiples. Sin embargo, los pacientes pueden presentar estado obnubilado o incluso comatoso, habitualmente con infecciones por *S. dysenteriae* de tipo 1 o *S. flexneri.* Ello se asocia a menudo a hipoglucemia, por escasa ingesta de alimento y gluconeogenia inadecuada, o hiponatremia, secundaria a secreción inapropiada de hormona antidiurética. La anorexia puede ser intensa y prolongada. En combinación con el catabolismo de las proteínas musculares del huésped asociado a producción excesiva de citocinas proinflamatorias y a enteropatía con pérdida de proteínas por colitis, este proceso siempre determina cierto grado de malnutrición proteico-energética (cap. 215). Incluso con dietas adecuadas en cuanto a contenido de proteínas y densidad energética tras la infección, la reposición de las reservas de nutrientes puede prolongarse hasta cuatro veces más que la duración de la afectación clínica. Este problema es mayor en países en vías de desarrollo en los que la dieta es deficiente y la recuperación nutricional completa no es posible en ocasiones antes de que se produzca una nueva infección, con deterioro adicional de la nutrición. Por sus prolongados efectos metabólicos, la shigelosis precipita con frecuencia malnutrición proteico-energética o kwashiorkor de consecuencias mortales. La infección por *S. flexneri* se asocia asimismo a artritis reumática y otras manifestaciones inflamatorias autoinmunitarias, como tendinitis, conjuntivitis, uveítis, uretritis o eritema nudoso, configurando una constelación de hallazgos en general denominado síndrome de Reiter (cap. 265), que afecta fundamentalmente a personas positivas para el antígeno HLA-B27, posiblemente por mimetismo molecular.

Los estudios analíticos de rutina documentan leucocitosis con numerosos cayados («bandas») inmaduros, especialmente en pacientes con diarrea sanguinolenta o disentería. En hasta el 20% de los pacientes hospitalizados con infección por *S. dysenteriae* de tipo 1 y en el 1-2% de los infectados por *S. flexneri,* el cuadro evoluciona a reacción leucemoide con trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopatía. El SUH (cap. 172) afecta a aproximadamente el 8% de los infectados por *S. dysenteriae* de tipo 1, habitualmente precedido de reacción leucemoide y con cierto grado de insuficiencia renal aguda, que puede progresar hasta precisar diálisis.

DIAGNÓSTICO

La shigelosis que se presenta con diarrea líquida es clínicamente indiferenciable de otros muchos procesos causantes de este síntoma, excepto por la frecuencia de la fiebre propia de *Shigella,* salvo que las heces se examinen al microscopio para detectar la presencia de leucocitos y eritrocitos o se proceda a confirmación microbiológica. La diarrea sanguinolenta o la disentería en países desarrollados se relaciona más habitualmente a *E. coli* shigatoxígenas (ECST), como la de serotipo O157:H7, o a

TABLA 309-1 SÍNDROMES CLÍNICOS Y COMPLICACIONES DE LA SHIGELOSIS

FASE	TIEMPO DE APARICIÓN TRAS EL COMIENZO DE LA AFECCIÓN	SÍNTOMAS Y SIGNOS	ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA
Prodrómica	Hallazgos iniciales	Fiebre, escalofríos, mialgias, anorexia	Colitis ausente o inicial
Diarrea líquida	0-3 días	Fiebre, calambres abdominales, heces sueltas	Colitis con leucocitos y eritrocitos fecales
Diarrea sanguinolenta	1-3 días	Heces frecuentes con sangre y moco, calambres abdominales y dolor a la palpación, fiebre, anorexia	Colitis con leucocitos y eritrocitos fecales
Disentería	1-5 días	Deposiciones frecuentes de escaso volumen con sangre, moco y pus; calambres abdominales intensos; tenesmo	Colitis más extensa con abscesos en criptas y úlceras mucosas
Complicaciones agudas	3-7 días	Convulsiones, obnubilación, bacteriemia, obstrucción de colon, perforación mucosa, peritonitis	Colitis intensa, ileítis terminal
Complicaciones agudas adicionales debidas a infección por *Shigella dysenteriae* de tipo 1	3-7 días	Megacolon tóxico, reacción leucemoide, síndrome urémico hemolítico	Colitis intensa, expresión de toxina Stx
Síndromes postinfecciosos	1-3 semanas	Artritis reactiva, con o sin uretritis y conjuntivitis	Respuesta inflamatoria autoinmunitaria, más frecuente en personas que expresan antígeno HLA-B27

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

S. flexneri, con menor frecuencia a *Campylobacter jejuni* o especies de *Salmonella* no tifoideas y, en contadas ocasiones, a *Yersinia enterocolitica* o *Entamoeba histolytica.* En pacientes recientemente tratados con antibióticos, la diarrea sanguinolenta se debe a menudo a *Clostridium difficile* (cap. 296). En países en vías de desarrollo, *Shigella* (*S. flexneri* o *S. dysenteriae* de tipo 1) es la causa más común de diarrea sanguinolenta o disentería manifiesta. Aunque modernamente se dispone de métodos diagnósticos más complejos y sensibles, como la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (que duplica la tasa de positividad), el método de referencia continúa siendo el cultivo microbiológico. Aun constituyendo un género capaz de provocar enfermedades graves, las especies de *Shigella* son considerablemente frágiles fuera del intestino y mueren con rapidez, a no ser que las muestras (con preferencia de heces, no de extensiones rectales) sean procesadas de inmediato, si es posible, a la cabecera de la cama. El rendimiento aumenta con uso de más de un medio de cultivo selectivo (p. ej., MacConkey y xilosa-lisina-desoxicolato o agar *Salmonella-Shigella*) y obtención de múltiples muestras de cultivo. Inicialmente, la detección selectiva en laboratorio se basa en la ausencia de fermentación de la lactosa por parte de los organismos de *Shigella.* El subcultivo de colonias lactosa-negativas en medios diferenciales, como el agar triple azúcar-hierro, confirma esta propiedad y pone de manifiesto la capacidad de fermentación anaerobia de la glucosa, mientras que la falta de motilidad o la producción de sulfuro de hidrógeno (ácido sulfhídrico) distingue las especies de *Shigella* de las de *Salmonella.* El diagnóstico específico puede a continuación establecerse mediante métodos serológicos estándares para antígenos O de *Shigella.* En el caso de la diarrea líquida leve por *S. sonnei,* a menudo el paciente ya se ha recuperado cuando se dispone de resultados analíticos, por lo que se utilizan poco para orientar el tratamiento. El rendimiento de los cultivos se optimiza cuando se estudian pacientes con diarrea sanguinolenta o disentería. Generalmente, en EE. UU., lo más probable es que el cultivo se obtenga solo de estos pacientes, siendo sus resultados útiles para seleccionar el tratamiento empírico y, a efectos epidemiológicos, cuando se determina la sensibilidad antibiótica para rastrear el eventual desarrollo de resistencias.

TRATAMIENTO

Tto

Dada la habitual naturaleza leve de la infección por *S. sonnei* en niños adecuadamente nutridos, el cultivo no se efectúa, por lo que el diagnóstico queda sin confirmar, no administrándose ni siendo necesario un tratamiento específico. Aunque desde el punto de vista de la salud pública puede ser importante la eliminación de portadores convalecientes con antibióticos para evitar posteriores contagios (p. ej., en guarderías), no suele estar justificada, dada la tendencia de *Shigella* a la adquisición de resistencia a antibióticos, con la consiguiente pérdida de valor terapéutico contra enfermedades más graves. En consecuencia, los antibióticos han de reservarse para estas últimas, aun en caso de brotes. Algunos estamentos han recomendado que los pacientes de cultivo positivo, particularmente manipuladores de alimentos, personal de asistencia en guarderías o centros sanitarios, educadores u otro personal escolar y pacientes inmunodeprimidos, permanezcan en casa hasta que se obtengan en ellos tres cultivos negativos consecutivos. No obstante, el coste inherente a este planteamiento hace que su aplicación sea improbable en la mayoría de los casos.

En el caso de la diarrea sanguinolenta o la disentería, los antibióticos son la base del tratamiento. Ello resulta más problemático en los países en vías de desarrollo, en los que muchos de los fármacos orales seguros, útiles y poco costosos, como ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol, han visto mermada su eficacia por las resistencias. En la actualidad, una fluoroquinolona, como el ciprofloxacino, o la azitromicina son fiables en muchos casos, si bien son más caras (sobre todo la azitromicina) y en ciertos aislamientos se han documentado resistencias, especialmente en hombres que mantienen relaciones homosexuales, en la infección por *S. sonnei.* La ceftriaxona parenteral ha resultado útil en afectaciones graves o farmacorresistentes. No obstante, el tratamiento intravenoso requiere hospitalización y control y eleva de manera sustancial los costes terapéuticos en países tanto desarrollados como en vías de desarrollo. Los aislamientos de *S. sonnei* con expresión de tipo CTX-M de β-lactamasa, que confiere resistencia a todos los antibióticos β-lactámicos excepto cefamicinas y carbapenémicos, se están identificando de modo creciente cada vez con mayor asiduidad en Asia y en otras localizaciones.

En la shigelosis grave, la pronta instauración de una antibioterapia eficaz acorta la duración de la afectación y acelera la mejora de síntomas tales como fiebre, calambres y tenesmo.[A1] Evidencias obtenidas en Bangladés en pacientes con infección por *S. dysenteriae* de tipo 1 demuestran, asimismo, que el tratamiento precoz disminuye la frecuencia del SUH y, presumiblemente, de otras complicaciones debidas a inflamación de colon, como megacolon, perforación y prolapso rectal. En EE. UU. y otros países desarrollados en los que no hay presencia de *S. dysenteriae* de tipo 1, el SUH se asocia de manera exclusiva a ECTS. Los genes de la toxina en esta *E. coli* están presentes en plásmidos, diferenciándose de la localización cromosómica del gen *stx* en *S. dysenteriae* tipo 1, y son en realidad regulados al alza por antibióticos de uso común. Por consiguiente, la mayoría de los expertos recomiendan que el tratamiento antibiótico se suspenda en pacientes con infecciones por ECTS, aunque, si es imprescindible, debe seleccionarse algún fármaco que no ejerza este efecto, como azitromicina, rifaximina o meropenem intravenoso.

Dada la conocida epidemiología de la resistencia a antibióticos entre las especies de *Shigella,* el tratamiento empírico de adultos con diarrea sanguinolenta o disentería puede comenzarse con ciprofloxacino, 500 mg orales dos veces/día durante 3-5 días.[10] Son crecientes las evidencias de que los ciclos breves son suficientes, incluso para infecciones conocidas o sospechadas por *S. dysenteriae* de tipo 1, si bien, en virtud de su potencial gravedad, numerosos especialistas continúan recomendando un ciclo completo de 5 días. Una alternativa oral fiable es la azitromicina, con dosis inicial de 500 mg, seguidos de 250 mg/día durante 4 días más, si bien en 2012 se registró en Los Ángeles un brote en el que se identificó *S. sonnei* con sensibilidad reducida a la azitromicina. Dependiendo de la epidemiología de la resistencia en áreas geográficas específicas, la ampicilina (500 mg orales cuatro veces/día durante 3 días) o trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg en combinación dos veces/día durante 3 días) pueden ser eficaces. Las dosis para niños de corta edad son de ciprofloxacino, 10 mg/kg dos veces/día durante 3 días; azitromicina, 10 mg/kg el día 1, seguidos de 5 mg/kg durante 4 días más; ampicilina, 25 mg/kg cuatro veces/día durante 5 días, y jarabe pediátrico de trimetoprim-sulfametoxazol con contenido de 4/20 mg, respectivamente, dos veces/día durante 5 días. Los antibióticos β-lactámicos, como amoxicilina o cefalosporinas, no se aconsejan, ya que estudios iniciales han constatado que son menos eficaces *in vivo* de lo que preveían los ensayos de sensibilidad *in vitro.* Ello puede deberse a la eficacia de la absorción, que deja cantidades insuficientes en la luz intestinal. El mecilinam es eficaz, pero no está disponible en EE. UU. Los antimicrobianos no absorbibles no se recomiendan, ya que el tratamiento óptimo requiere concentraciones terapéuticas de los fármacos tanto en el compartimento luminal como en los mucosos.

En las infecciones más graves, complicaciones como hipoglucemia o hiponatremia se abordan con glucosa o solución salina intravenosa en dosis apropiadas, aunque los pacientes han de ser controlados por personal experimentado. La colitis con megacolon tóxico y perforación intestinal plantea problemas complejos, especialmente en entornos de recursos limitados, en los que tienden a ser más probables. En ellos, aunque no es la opción óptima, es preferible el abordaje médico conservador o quirúrgico. Generalmente, la insuficiencia renal por SUH se trata de modo conservador o con diálisis peritoneal, si está disponible. Las convulsiones suelen remitir espontáneamente, mientras que otras complicaciones neurológicas responden al tratamiento con líquidos y electrólitos y a la corrección de la hipoglucemia y la hiponatremia. La artritis reactiva es un importante problema, que obedece a una respuesta autoinmunitaria propia sobre todo de personas genéticamente propensas positivas para el antígeno HLA-B27. Además de aplicar el pertinente tratamiento antibiótico contra el organismo causal, la consiguiente artritis crónica precisa a veces antiinflamatorios no esteroideos, esteroides o inhibidores de las citosinas inflamatorias. En huéspedes sensibles, la artritis reactiva inducida por infección deriva en ocasiones en enfermedad articular destructiva resistente que requiere tratamiento médico continuado. Ciertas evidencias indican que los fármacos antimotilidad están contraindicados en la shigelosis, particularmente en diarreas sanguinolentas o disentería en niños de corta edad, ya que pueden ralentizar el peristaltismo y prolongar el contacto entre los microorganismos y la mucosa, incrementando el grado de invasión microbiana, los cambios anatomopatológicos y la gravedad del cuadro, incluyendo megacolon tóxico.

Debido a la prolongada anorexia y a las respuestas catabólicas propias de la shigelosis, un importante componente del abordaje inicial y continuado es la rehabilitación nutricional especialmente en niños mal nutridos en países en vías de desarrollo.

PREVENCIÓN

Factores esenciales para limitar la diseminación de la shigelosis son la higiene personal (sobre todo el lavado de manos tras manipular pañales de niños infectados y antes de preparar alimentos), la eliminación de las heces en condiciones sanitarias seguras y la protección de alimentos y agua de la eventual contaminación microbiana. La prevención en guarderías resulta singularmente problemática, ya que, como es lógico, resulta muy difícil impedir que los niños pequeños exploren continuamente su entorno, se contaminen las manos con bacterias o se lleven los dedos u objetos (fómites) potencialmente infectados a la boca. En tal contexto, los cuidadores adultos deben mantener una estricta higiene personal y supervisar el lavado de manos de los niños. El agua y el jabón son suficientes, aunque las lociones antisépticas para manos también cumplen una función destacada y, en ocasiones, son más adecuadas. En situaciones en las que no se dispone de jabón, es posible frotarse las manos con agua y arena o ceniza. No llevar a los niños infectados a la guardería hasta que los cultivos sean negativos (si es que llegan a efectuarse) o separar a los niños recientemente afectados de los que puedan ser propensos son recomendaciones oportunas, en cualquier caso difíciles de cumplir. La higiene doméstica cuando se registra un caso inicial previene la diseminación, con medidas como lavado de manos frecuente, precauciones al desechar pañales o manipular ropa interior sucia, limpieza minuciosa y regular con desinfectantes, como cloruro de benzalconio, de las áreas en las que estas prendas se aparten antes del lavado y cuidado de la higiene al preparar los alimentos.

booksmedicos.org

Las vacunas, particularmente contra las especies más virulentas, resultan útiles. Sin embargo, a pesar de los denodados intentos a este respecto, aún no se ha desarrollado una vacuna plenamente segura y eficaz o que se haya aprobado para su utilización general. En países desarrollados como EE. UU. existen dudas sobre la idoneidad de la vacunación infantil para infección por *S. sonnei,* aun asumiendo su seguridad y eficacia, dado que la enfermedad suele ser leve y remite espontáneamente y que la administración de otras vacunas es más importante en el actual contexto de creciente movimiento contrario a las vacunas en la opinión pública. Una vez obtenida, la vacuna puede ser útil para viajeros o miembros de las fuerzas armadas desplegadas en áreas de alto riesgo. En cambio, las vacunas eficaces y seguras para *S. flexneri* o *S. dysenteriae* de tipo 1 resultarían de la máxima utilidad en países en vías de desarrollo, en los que la shigelosis induce una parte significativa de la mortalidad anual por enfermedades diarreicas.[11,12] Nuestros actuales conocimientos sobre la inmunidad frente a la shigelosis indican que la más importante es la inmunidad específica de cada serotipo, aunque no se ha definido con precisión si dicha inmunidad es mejor mediada por anticuerpos (y, si es así, por antiglobulinas G o A) o por mecanismos celulares. El desarrollo de vacunas se ha concentrado en las vacunas orales vivas, aunque, desafortunadamente, las más eficaces en cuanto a la inducción de inmunidad son también las más reactógenas, generando fiebre y en ocasiones diarreas en los receptores. Recientes investigaciones han utilizado células enteras muertas, conjugados de proteínas de antígeno O y candidatos de subunidades. A no ser que se identifiquen antígenos protectores comunes, la estrategia de vacunación más probable se basará en una combinación de antígenos específicos de serotipos de las cepas más habituales de *S. flexneri* y *S. dysenteriae* de tipo 1. Aún queda mucho para disponer de una vacuna autorizada para la shigelosis.

PRONÓSTICO

La infección por *S. sonnei* y la mayoría de las infecciones por *S. boydii* son leves y de remisión espontánea, sin secuelas. Las debidas a *S. flexneri* o *S. dysenteriae* responden al tratamiento idóneo con antibióticos. Si este es ineficaz, debe sospecharse de una cepa farmacorresistente o de otro agente etiológico. En ciertos casos, la shigelosis con pancolitis ha sido erróneamente diagnosticada como enfermedad intestinal inflamatoria, que puede tener consecuencias nefastas si el paciente se trata con esteroides. Aunque el tratamiento temprano y eficaz de la infección por *S. dysenteriae* de tipo 1 reduce el riesgo de complicaciones como el SUH y, probablemente, el megacolon y la perforación intestinal, en torno al 25% de los afectados por SUH padecen cierto grado de deterioro renal permanente y un reducido porcentaje evoluciona a insuficiencia renal terminal. Dada la naturaleza autoinmunitaria de la artritis reactiva, habitualmente asociada a *S. flexneri,* es posible que el tratamiento precoz no evite su desarrollo, pero sí puede mitigar su gravedad. La infección con un serotipo de *Shigella* suele proporcionar inmunidad duradera ante la reinfección con la misma cepa, aunque no elimina la sensibilidad a cepas y serotipos antigénicamente distintos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Christopher PRH, David KV, John SM, et al. Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:CD006784.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

310 BRUCELOSIS

EDSEL MAURICE T. SALVANA Y ROBERT A. SALATA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La brucelosis es una zoonosis con diversas manifestaciones, causada por bacterias del género *Brucella.* El ser humano contrae la infección por ingestión o por inhalación de material contaminado con bacterias. Aunque la exposición ocupacional es un factor de riesgo habitual de infección, la inmensa mayoría de los casos se producen por ingestión de productos lácteos no pasteurizados. A pesar de los continuos esfuerzos por controlar su propagación, la brucelosis sigue suponiendo una considerable carga económica y sanitaria en muchos países.

Organismo patógeno

Los organismos *Brucella* son cocobacilos gramnegativos pequeños, aerobios, no formadores de esporas, no encapsulados, inmóviles y de crecimiento lento. *Brucella abortus* (del ganado vacuno), *Brucella suis* (del cerdo), *Brucella melitensis* (de ovejas, cabras y camellos) y *Brucella canis* (del perro) son las especies que con mayor frecuencia infectan al ser humano. La secuenciación genómica muestra un alto grado de homología entre cepas, a pesar de la disparidad de los huéspedes preferidos.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

Etiología

La virulencia varía entre las cuatro especies principales de *Brucella,* si bien este concepto ha sido recientemente cuestionado. Debido a su patogenicidad y su capacidad para conservarse viable durante largos períodos, *Brucella* spp. son agentes de potencial utilización bioterrorista. *B. abortus* suele asociarse a enfermedad esporádica leve o moderada. Las infecciones por *B. suis* y *B. melitensis* se relacionan con complicaciones supurativas e incapacitantes y pueden ser de curso prolongado. La infección por *B. canis* es de inicio gradual, recidiva con frecuencia y presenta evolución crónica, aunque relativamente leve. Dos especies marinas, *Brucella pinnipediae* y *Brucella cetaceae,* relacionadas con focas y cetáceos, respectivamente, provocan en ocasiones infección leve en humanos. *Brucella microti,* con elevado potencial de patogenicidad, ha sido aislada en el topillo de campo, en el zorro común y en suelos, si bien no se han notificado casos de infección en humanos. Otras especies de *Brucella* con patogenicidad conocida o potencial en el ser humano son *Brucella inopinata* (en un caso de infección de implante de mama en humanos), *Brucella ovis* (infección de ovejas; ningún caso notificado en humanos) y *Brucella neotomae* (infección de roedores; ningún caso notificado en humanos). BO2, una futura especie propuesta y estrechamente relacionada con *B. ovis,* dio lugar a un caso de neumonía crónica destructiva en una persona.[1,2]

Incidencia y prevalencia

Cada año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recibe la notificación de más de 500.000 casos de brucelosis procedentes de 100 países. La infección por *B. melitensis* es responsable de la mayor parte de los casos, distribuidos sobre todo en la cuenca mediterránea (especialmente España y Grecia), Latinoamérica y el golfo Pérsico, así como en el subcontinente indio. *B. abortus* es el agente causal de infecciones en todo el mundo, pero ha sido erradicada en varios países europeos, Japón e Israel. *B. suis* está presente sobre todo en el Medio Oeste estadounidense, en Sudamérica y en el sudeste asiático, mientras que la infección por *B. canis* es más frecuente en Norteamérica, Sudamérica, Japón y Centroeuropa. La identificación de la especie de *Brucella* infectante ayuda a determinar la probable fuente de infección.[3]

En animales, la brucelosis es una infección crónica que puede persistir durante toda la vida. Debido a eficaces programas de control en animales, la incidencia de la enfermedad en el ser humano ha disminuido de manera radical en EE. UU., desde más de 6.000 casos en 1947 a menos de 200 desde 1980. Los estados que notifican un mayor número de casos son Texas, California, Virginia y Florida. En Norteamérica, los casos de brucelosis se registran sobre todo en primavera y verano, son más frecuentes en hombres y habitualmente están relacionados con exposición ocupacional.

En EE. UU., la infección por *Brucella* se produce sobre todo por contacto directo con animales o secreciones animales en grupos de alto riesgo, como trabajadores de mataderos, ganaderos, personas que trabajan con productos lácteos, veterinarios y viajeros que regresan de zonas endémicas. El personal de laboratorio que manipula animales infectados o cultivos de *Brucella* también está expuesto a riesgo. Más de la mitad de los casos notificados se asocian a la industria cárnica, en particular a las «áreas de sacrificio de animales», donde la infección se propaga a través de abrasiones o laceraciones de la piel, de la conjuntiva, posiblemente por aerosolización y, en contadas ocasiones, por ingestión de tejido infectado. Muchos casos de infección por *B. abortus* en veterinarios son consecuencia de exposición accidental a la vacuna de cepa 19 utilizada para inmunizar al ganado. En el sur de EE. UU., el 20% de los jabalíes son positivos para *B. suis* y se han comunicado infecciones humanas en cazadores. La infección por *B. melitensis,* que se contrae por ingestión de queso elaborado con leche de cabra infectada, se ha registrado en viajeros estadounidenses que han viajado a México y en inmigrantes procedentes de este país. La brucelosis contraída en el extranjero puede no hacerse sintomática hasta que el paciente regresa a EE. UU. Aunque las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) corren en general un riesgo más alto ante patógenos intracelulares, las manifestaciones clínicas de la brucelosis en infectados y no infectados por el VIH son similares en los pocos casos de coinfección que se han comunicado. La transmisión de una persona a otra es infrecuente, si bien ha aumentado el número de casos notificados de brucelosis de transmisión sexual.[4]

Durante el embarazo, la brucelosis se ha asociado a abortos espontáneos e infecciones neonatales. También se produce brucelosis en la infancia, sobre todo en niños en edad escolar, aunque es responsable de apenas el 3-10% de todos los casos comunicados en todo el mundo. Es más frecuente en áreas endémicas, donde puede ser el agente causal del 20-25% de los casos y a menudo es un proceso leve y que remite de manera espontánea.[5]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las vacunas, particularmente contra las especies más virulentas, resultan útiles. Sin embargo, a pesar de los denodados intentos a este respecto, aún no se ha desarrollado una vacuna plenamente segura y eficaz o que se haya aprobado para su utilización general. En países desarrollados como EE. UU. existen dudas sobre la idoneidad de la vacunación infantil para infección por *S. sonnei,* aun asumiendo su seguridad y eficacia, dado que la enfermedad suele ser leve y remite espontáneamente y que la administración de otras vacunas es más importante en el actual contexto de creciente movimiento contrario a las vacunas en la opinión pública. Una vez obtenida, la vacuna puede ser útil para viajeros o miembros de las fuerzas armadas desplegadas en áreas de alto riesgo. En cambio, las vacunas eficaces y seguras para *S. flexneri* o *S. dysenteriae* de tipo 1 resultarían de la máxima utilidad en países en vías de desarrollo, en los que la shigelosis induce una parte significativa de la mortalidad anual por enfermedades diarreicas.[11,12] Nuestros actuales conocimientos sobre la inmunidad frente a la shigelosis indican que la más importante es la inmunidad específica de cada serotipo, aunque no se ha definido con precisión si dicha inmunidad es mejor mediada por anticuerpos (y, si es así, por antiglobulinas G o A) o por mecanismos celulares. El desarrollo de vacunas se ha concentrado en las vacunas orales vivas, aunque, desafortunadamente, las más eficaces en cuanto a la inducción de inmunidad son también las más reactógenas, generando fiebre y en ocasiones diarreas en los receptores. Recientes investigaciones han utilizado células enteras muertas, conjugados de proteínas de antígeno O y candidatos de subunidades. A no ser que se identifiquen antígenos protectores comunes, la estrategia de vacunación más probable se basará en una combinación de antígenos específicos de serotipos de las cepas más habituales de *S. flexneri* y *S. dysenteriae* de tipo 1. Aún queda mucho para disponer de una vacuna autorizada para la shigelosis.

PRONÓSTICO

La infección por *S. sonnei* y la mayoría de las infecciones por *S. boydii* son leves y de remisión espontánea, sin secuelas. Las debidas a *S. flexneri* o *S. dysenteriae* responden al tratamiento idóneo con antibióticos. Si este es ineficaz, debe sospecharse de una cepa farmacorresistente o de otro agente etiológico. En ciertos casos, la shigelosis con pancolitis ha sido erróneamente diagnosticada como enfermedad intestinal inflamatoria, que puede tener consecuencias nefastas si el paciente se trata con esteroides. Aunque el tratamiento temprano y eficaz de la infección por *S. dysenteriae* de tipo 1 reduce el riesgo de complicaciones como el SUH y, probablemente, el megacolon y la perforación intestinal, en torno al 25% de los afectados por SUH padecen cierto grado de deterioro renal permanente y un reducido porcentaje evoluciona a insuficiencia renal terminal. Dada la naturaleza autoinmunitaria de la artritis reactiva, habitualmente asociada a *S. flexneri,* es posible que el tratamiento precoz no evite su desarrollo, pero sí puede mitigar su gravedad. La infección con un serotipo de *Shigella* suele proporcionar inmunidad duradera ante la reinfección con la misma cepa, aunque no elimina la sensibilidad a cepas y serotipos antigénicamente distintos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Christopher PRH, David KV, John SM, et al. Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:CD006784.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

310 BRUCELOSIS

EDSEL MAURICE T. SALVANA Y ROBERT A. SALATA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La brucelosis es una zoonosis con diversas manifestaciones, causada por bacterias del género *Brucella.* El ser humano contrae la infección por ingestión o por inhalación de material contaminado con bacterias. Aunque la exposición ocupacional es un factor de riesgo habitual de infección, la inmensa mayoría de los casos se producen por ingestión de productos lácteos no pasteurizados. A pesar de los continuos esfuerzos por controlar su propagación, la brucelosis sigue suponiendo una considerable carga económica y sanitaria en muchos países.

Organismo patógeno

Los organismos *Brucella* son cocobacilos gramnegativos pequeños, aerobios, no formadores de esporas, no encapsulados, inmóviles y de crecimiento lento. *Brucella abortus* (del ganado vacuno), *Brucella suis* (del cerdo), *Brucella melitensis* (de ovejas, cabras y camellos) y *Brucella canis* (del perro) son las especies que con mayor frecuencia infectan al ser humano. La secuenciación genómica muestra un alto grado de homología entre cepas, a pesar de la disparidad de los huéspedes preferidos.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

Etiología

La virulencia varía entre las cuatro especies principales de *Brucella,* si bien este concepto ha sido recientemente cuestionado. Debido a su patogenicidad y su capacidad para conservarse viable durante largos períodos, *Brucella* spp. son agentes de potencial utilización bioterrorista. *B. abortus* suele asociarse a enfermedad esporádica leve o moderada. Las infecciones por *B. suis* y *B. melitensis* se relacionan con complicaciones supurativas e incapacitantes y pueden ser de curso prolongado. La infección por *B. canis* es de inicio gradual, recidiva con frecuencia y presenta evolución crónica, aunque relativamente leve. Dos especies marinas, *Brucella pinnipediae* y *Brucella cetaceae,* relacionadas con focas y cetáceos, respectivamente, provocan en ocasiones infección leve en humanos. *Brucella microti,* con elevado potencial de patogenicidad, ha sido aislada en el topillo de campo, en el zorro común y en suelos, si bien no se han notificado casos de infección en humanos. Otras especies de *Brucella* con patogenicidad conocida o potencial en el ser humano son *Brucella inopinata* (en un caso de infección de implante de mama en humanos), *Brucella ovis* (infección de ovejas; ningún caso notificado en humanos) y *Brucella neotomae* (infección de roedores; ningún caso notificado en humanos). BO2, una futura especie propuesta y estrechamente relacionada con *B. ovis,* dio lugar a un caso de neumonía crónica destructiva en una persona.[1,2]

Incidencia y prevalencia

Cada año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recibe la notificación de más de 500.000 casos de brucelosis procedentes de 100 países. La infección por *B. melitensis* es responsable de la mayor parte de los casos, distribuidos sobre todo en la cuenca mediterránea (especialmente España y Grecia), Latinoamérica y el golfo Pérsico, así como en el subcontinente indio. *B. abortus* es el agente causal de infecciones en todo el mundo, pero ha sido erradicada en varios países europeos, Japón e Israel. *B. suis* está presente sobre todo en el Medio Oeste estadounidense, en Sudamérica y en el sudeste asiático, mientras que la infección por *B. canis* es más frecuente en Norteamérica, Sudamérica, Japón y Centroeuropa. La identificación de la especie de *Brucella* infectante ayuda a determinar la probable fuente de infección.[3]

En animales, la brucelosis es una infección crónica que puede persistir durante toda la vida. Debido a eficaces programas de control en animales, la incidencia de la enfermedad en el ser humano ha disminuido de manera radical en EE. UU., desde más de 6.000 casos en 1947 a menos de 200 desde 1980. Los estados que notifican un mayor número de casos son Texas, California, Virginia y Florida. En Norteamérica, los casos de brucelosis se registran sobre todo en primavera y verano, son más frecuentes en hombres y habitualmente están relacionados con exposición ocupacional.

En EE. UU., la infección por *Brucella* se produce sobre todo por contacto directo con animales o secreciones animales en grupos de alto riesgo, como trabajadores de mataderos, ganaderos, personas que trabajan con productos lácteos, veterinarios y viajeros que regresan de zonas endémicas. El personal de laboratorio que manipula animales infectados o cultivos de *Brucella* también está expuesto a riesgo. Más de la mitad de los casos notificados se asocian a la industria cárnica, en particular a las «áreas de sacrificio de animales», donde la infección se propaga a través de abrasiones o laceraciones de la piel, de la conjuntiva, posiblemente por aerosolización y, en contadas ocasiones, por ingestión de tejido infectado. Muchos casos de infección por *B. abortus* en veterinarios son consecuencia de exposición accidental a la vacuna de cepa 19 utilizada para inmunizar al ganado. En el sur de EE. UU., el 20% de los jabalíes son positivos para *B. suis* y se han comunicado infecciones humanas en cazadores. La infección por *B. melitensis,* que se contrae por ingestión de queso elaborado con leche de cabra infectada, se ha registrado en viajeros estadounidenses que han viajado a México y en inmigrantes procedentes de este país. La brucelosis contraída en el extranjero puede no hacerse sintomática hasta que el paciente regresa a EE. UU. Aunque las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) corren en general un riesgo más alto ante patógenos intracelulares, las manifestaciones clínicas de la brucelosis en infectados y no infectados por el VIH son similares en los pocos casos de coinfección que se han comunicado. La transmisión de una persona a otra es infrecuente, si bien ha aumentado el número de casos notificados de brucelosis de transmisión sexual.[4]

Durante el embarazo, la brucelosis se ha asociado a abortos espontáneos e infecciones neonatales. También se produce brucelosis en la infancia, sobre todo en niños en edad escolar, aunque es responsable de apenas el 3-10% de todos los casos comunicados en todo el mundo. Es más frecuente en áreas endémicas, donde puede ser el agente causal del 20-25% de los casos y a menudo es un proceso leve y que remite de manera espontánea.[5]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

Después de penetrar en las células epiteliales de la piel del ser humano, la conjuntiva, la faringe, el intestino o el pulmón, los organismos *Brucella* inducen en personas que no han estado nunca antes en contacto con ellas una respuesta inflamatoria retardada (hasta 48 h más tarde), con infiltración de leucocitos polimorfonucleares en el sitio de infección. Las bacterias son a continuación fagocitadas por células dendríticas, neutrófilos y macrófagos tisulares y, de esta manera, se diseminan hasta los ganglios linfáticos regionales. Si los microorganismos superan las defensas del huésped dentro de los ganglios linfáticos, se produce bacteriemia. El período de incubación habitual desde la infección hasta la bacteriemia es de 2 a 4 semanas. La bacteriemia va acompañada de fagocitosis *Brucella* libres por parte de macrófagos y localización de la enfermedad principalmente en bazo, hígado y médula ósea, con formación de pequeños granulomas no caseificantes, que actúan como fuentes persistentes de infección.

Como microorganismos intracelulares, *Brucella* spp. deben evitar ser detectados por parte del sistema inmunitario al entrar en el organismo y han de ser capaces de sobrevivir en un medio intracelular hostil. Los organismos *Brucella* evitan la detección inicial por parte del huésped mediante múltiples mecanismos. El lipopolisacárido (LPS) de su pared celular (LPS liso) difiere considerablemente del LPS bacteriano habitual en dos aspectos: tiene muy poco efecto sobre la activación del receptor de tipo *toll* 4 (TLR4) y es resistente a la activación del complemento. Además, los organismos *Brucella* despliegan una proteína que interfiere en la señalización de TLR. Cuando consiguen penetrar en el huésped, son capaces de sobrevivir a la acidificación y a la fusión lisosómica dentro de los fagosomas mediante la inducción de factores de virulencia específicos, como el sistema de secreción VirB de tipo IV. Para replicarse, los organismos *Brucella* interceptan el tráfico entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. También parecen inhibir la apoptosis de la célula infectada, manteniendo así una presencia persistente y protegida del sistema inmunitario.[2]

Inmunidad

Los factores humorales desempeñan un papel destacado en la defensa del huésped frente a las bacterias del género *Brucella*. Incluso en ausencia de anticuerpos aglutinantes específicos, el suero humano normal es bactericida para organismos *Brucella*; *B. abortus* es más sensible a la lisis sérica que *B. melitensis*. La localización intracelular de *Brucella* spp. en el interior de los macrófagos le permite escapar en cierta medida de los efectos letales del suero. Un anticuerpo sérico aglutinante específico posee actividad opsonizante, pero no se relaciona con el desarrollo de inmunidad protectora.

El papel de los fagocitos mononucleares y de la inmunidad celular en la brucelosis ha quedado demostrado. Una infección previa por *Listeria monocytogenes* o *Mycobacterium tuberculosis,* que estimulan los mecanismos inmunitarios mediados por células, ejerce acción protectora frente a la infección por *Brucella* en animales. La prueba cutánea con proteínas de *Brucella* desencadena una típica respuesta de hipersensibilidad retardada en individuos infectados. Los macrófagos, activados con citocinas de linfocito T colaborador de tipo 1 (T_H1) (entre ellas, interferón γ, factor de necrosis tumoral α e interleucinas 1 y 12), provocan la muerte del microorganismo. Diversos estudios han puesto de manifiesto que, a pesar de los altos niveles de producción de citocinas de T_H1, persiste una deficiente actividad fagocítica. Más adelante en el curso de la infección, hay evidencias de un inesperado efecto inhibidor por parte de los neutrófilos. Estudios en modelos animales han demostrado mayor efecto de muerte de organismos *Brucella* en ausencia de células polimorfonucleares, que de algún modo inhiben la respuesta inmunitaria a este patógeno.[6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, la brucelosis humana se diferencia en enfermedad subclínica, aguda o subaguda, enfermedad localizada, infección recidivante y enfermedad crónica (tabla 310-1).[7]

Enfermedad subclínica

La brucelosis humana asintomática o clínicamente no identificada se produce con frecuencia en los grupos de alto riesgo, como trabajadores de mataderos, ganaderos y veterinarios. El diagnóstico suele establecerse mediante pruebas serológicas. Más del 50% de los trabajadores de mataderos y hasta el 33% de los veterinarios presentan títulos elevados de anticuerpos anti-*Brucella,* aunque sin antecedentes de infección clínica reconocida. Los niños que viven en áreas endémicas presentan a menudo enfermedad subclínica.

Enfermedad aguda y subaguda

Después de una incubación de semanas o meses, la brucelosis aguda se manifiesta como enfermedad leve y transitoria (*B. abortus* y *B. canis*) o como afección tóxica y fulminante, con posibilidad de múltiples complicaciones *(B. melitensis)*. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan un inicio brusco durante días, aunque el resto muestra un inicio gradual durante semanas. Los síntomas de la brucelosis son variables e inespecíficos. Más del 90% de los pacientes experimentan malestar, escalofríos, sudoración, fatiga y debilidad. Más del 50% de los pacientes presentan mialgias, anorexia y pérdida de peso. Menos pacientes se quejan de artralgias, tos, dolor testicular, disuria, dolor ocular o visión borrosa. Se observan escasos signos físicos localizados. El 95% de los pacientes presentan fiebre, con temperaturas a menudo por encima de los 39,4 °C. No es infrecuente un patrón de fiebre ondulante o intermitente. Puede registrarse déficit de pulso-temperatura (es decir, bradicardia relativa). Se produce esplenomegalia en el 10-15% de los casos y adenopatía en alrededor del 14%. Las adenopatías axilar, cervical y supraclavicular son las más frecuentes y se relacionan con heridas en las manos y con infección por vía orofaríngea. La hepatomegalia es menos frecuente. Otros hallazgos analíticos en la enfermedad aguda y subaguda son ligera anemia, linfocitopenia, neutropenia (especialmente con bacteriemia), linfocitosis, trombocitopenia o, en muy pocos casos, pancitopenia. La mayor parte de los infectados se recuperan completamente sin secuelas si son diagnosticados pronto y se inicia a tiempo el tratamiento.[8]

Enfermedad localizada y complicaciones

Los microorganismos del género *Brucella* se localizan prácticamente en cualquier órgano, aunque sus objetivos predominantes suelen ser huesos, articulaciones, sistema nervioso central, corazón, pulmón, bazo, testículos, hígado, vesícula biliar, riñón, próstata, páncreas y piel. La enfermedad tiene múltiples localizaciones. Las complicaciones con manifestaciones locales aparecen sobre todo asociadas a enfermedad crónica, aunque también pueden producirse complicaciones en la enfermedad aguda causada por *B. melitensis* o *B. suis*. En EE. UU., la enfermedad localizada se relaciona sobre todo con *B. suis*. Las complicaciones articulares son responsables de entre el 10 y el 80% de la enfermedad localizada en la mayoría de los casos referidos. Mientras la sacroilitis es la manifestación más frecuente en adultos jóvenes, en los ancianos es más corriente la espondilitis. La osteomielitis vertebral, sobre todo en el área lumbar, es también una complicación reconocida y se asocia a abscesos paravertebrales, epidurales y del psoas.

Infección recidivante

Hasta el 10% de los pacientes con brucelosis presentan recidiva después del tratamiento antimicrobiano. La localización intracelular de organismos *Brucella* predis-

TABLA 310-1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA BRUCELOSIS HUMANA

CLASIFICACIÓN	DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS ANTES DEL DIAGNÓSTICO	PRINCIPALES SÍNTOMAS Y SIGNOS	DIAGNÓSTICO	COMENTARIOS
Subclínica	—	Asintomática	Serología positiva (títulos bajos), cultivos negativos	Se produce en trabajadores de mataderos, ganaderos y veterinarios
Aguda y subaguda	Hasta 2-3 meses y de 3 meses a 1 año, respectivamente	Malestar, escalofríos, sudoración, fatiga, cefalea, anorexia, artralgias, fiebre, esplenomegalia, adenopatía, hepatomegalia	Serología positiva, cultivos positivos de sangre y médula ósea	La presentación puede ser leve, remitir espontáneamente *(B. abortus)* o ser fulminante con complicaciones graves *(B. melitensis)*
Localizada	Se presenta como enfermedad aguda o crónica no tratada	Relacionados con los órganos afectados	Serología positiva, cultivos positivos de tejidos específicos	Las localizaciones ósea o articular, genitourinaria y hepatoesplénica son las más frecuentes
Recidiva	2-3 meses después del episodio inicial	Los mismos que en la enfermedad aguda, pero la fiebre puede ser más alta, y la fatiga, la debilidad, la sudoración y los escalofríos pueden ser mayores	Serología positiva, cultivos positivos	Puede resultar muy difícil diferenciar la recidiva de la reinfección
Crónica	> 1 año	Presentación inespecífica, aunque con síntomas neuropsiquiátricos y febrícula más frecuentes	Serología con títulos bajos o negativa, cultivos negativos	Es la clasificación más controvertida; puede asociarse a enfermedad localizada

booksmedicos.org

pone a la recaída, porque los microorganismos se hallan relativamente protegidos frente a los mecanismos de defensa del huésped y es posible que los antimicrobianos no penetren de manera eficaz y suficiente para destruir todas las bacterias. La resistencia adquirida a antibióticos es otro potencial factor de fracaso terapéutico. Las recidivas suelen producirse entre 3 y 6 meses después de completar el tratamiento, aunque se registran en hasta 2 años tras el abordaje inicial. En grupos de alto riesgo con exposición continua resulta difícil distinguir la recidiva de la reinfección. Las recidivas se asocian a tratamiento antimicrobiano insuficiente o inapropiado, crecimiento en hemocultivos durante la presentación inicial e inicio agudo de la enfermedad.

Enfermedad crónica

La enfermedad con duración de más de 1 año se conoce como brucelosis crónica. La mayor parte de los pacientes diagnosticados de brucelosis crónica presentan en realidad enfermedad persistente causada por un tratamiento inadecuado del episodio inicial o padecen enfermedad focal en hueso, hígado o bazo. En torno al 20% de los pacientes diagnosticados de brucelosis crónica refieren fatiga persistente, malestar y depresión; en muchos aspectos, la enfermedad se asemeja al síndrome de fatiga crónica. Estos síntomas se presentan con frecuencia sin asociación a evidencia clínica, microbiológica o serológica de infección activa y pueden corresponder a una psiconeurosis preexistente.

DIAGNÓSTICO

Cultivo

Muchas enfermedades comunes se asemejan en su presentación a la brucelosis, siendo por ello esencial una anamnesis completa, que incluya profesión, viajes a áreas endémicas, actividades de ocio y consumo de comidas y bebidas de riesgo. La forma definitiva de establecer el diagnóstico de brucelosis consiste en el aislamiento del microorganismo a partir del cultivo de una muestra de tejido o líquido corporal estéril. La sensibilidad de los cultivos oscila entre el 15 y el 90%, según los métodos utilizados y el tipo de muestra. En los casos de sospecha de brucelosis, debe solicitarse al laboratorio de microbiología que prolongue el período de incubación, ya que a veces son necesarios más de 5 días para que crezcan organismos *Brucella*. La manipulación de los cultivos de organismos *Brucella* es potencialmente peligrosa para el personal de laboratorio.

En la brucelosis aguda, los hemocultivos son positivos en el 10-30% de los casos, si bien este porcentaje puede alcanzar el 85% con *B. melitensis*. La sensibilidad de los hemocultivos disminuye al aumentar la duración de la enfermedad. En la infección por *B. melitensis*, los cultivos de médula ósea son más sensibles que los hemocultivos. En la brucelosis localizada (p. ej., en ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistema esquelético), los cultivos de tejidos o material purulento suelen dar como resultado la obtención de organismos *Brucella*. El cultivo de líquido cefalorraquídeo resulta positivo en el 45% de los pacientes con meningitis. Los anticuerpos frente a *Brucella* pueden detectarse en líquido cefalorraquídeo mediante análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA).

Aglutinación en tubo estándar

A falta de confirmación microbiológica, puede realizarse un diagnóstico de presunción a partir de la anamnesis y la serología. La prueba utilizada con mayor frecuencia es la de aglutinación en tubo estándar (SAT), que mide los títulos de anticuerpos frente al antígeno de *B. abortus*. La multiplicación por cuatro o más de los títulos en un plazo de 2 semanas se considera significativa. Un caso se considera probable si el título de aglutinación es positivo (1:160 en áreas endémicas; 1:80 en áreas no endémicas) en muestras aisladas o en series, con síntomas de brucelosis. A las 3 semanas de enfermedad, más del 97% de los pacientes muestran evidencia serológica de infección. Esta prueba detecta anticuerpos frente a *B. abortus, B. suis* y *B. melitensis*, pero no frente a *B. canis*. La confirmación serológica de infección por *B. canis* requiere antígeno de *B. canis* o de *B. ovis*. Después de un adecuado tratamiento antibiótico, en el 5-7% de los casos persisten títulos significativos en SAT hasta 2 años después. Por ello, los títulos de SAT no sirven para diferenciar la recidiva de otras enfermedades febriles en pacientes con antecedentes de infección por *Brucella* en el pasado. Los individuos con infección subclínica pueden mostrar títulos importantes de SAT. En la brucelosis localizada crónica, los títulos de SAT pueden parecer ausentes o bajos debido a un fenómeno prozona. Este efecto prozona parece guardar relación con la presencia de anticuerpos que bloquean la inmunoglobulina G o la inmunoglobulina A; es posible eliminar dicho efecto si se continúan las diluciones hasta al menos 1:1.280. Falsos positivos en los títulos de SAT por reacciones inmunológicas cruzadas se han asociado a pruebas cutáneas de brucelosis, a la vacuna del cólera y a la infección por *Vibrio cholerae, Francisella tularensis* o *Yersinia enterocolitica*.

Otras pruebas

Pruebas de anticuerpos de nueva generación, como ELISA, son más sensibles y específicas que la SAT y su uso se está generalizando. Estudios preliminares que utilizan la reacción en cadena de la polimerasa en sangre y otros líquidos corporales o tejidos ofrecen un diagnóstico de brucelosis rápido y muy preciso.[9] La secuenciación de productos génicos específicos permite identificar el microorganismo hasta el nivel de especie. No obstante, aún es necesario estandarizar los protocolos a escala más amplia y hay que tener en cuenta que el acceso a instalaciones de laboratorio adecuadas y con experiencia sigue siendo un importante factor limitante.

TRATAMIENTO Tto

Un tratamiento eficaz de la infección por *Brucella* requiere antibióticos que penetren en el compartimento celular, que tengan poca o nula toxicidad incluso con uso prolongado, para prevenir recidivas, y que sean bactericidas, para el adecuado abordaje de la infección del sistema nervioso central y de la endocarditis. Continúa siendo objeto de debate cuál es el mejor régimen antibiótico. En adultos, la combinación de doxiciclina en dosis de 100 mg por vía oral dos veces al día durante 6 semanas más gentamicina 5 mg/kg durante 5-7 días es tan eficaz como el tratamiento tradicional, consistente en doxiciclina durante 6 semanas más estreptomicina en dosis de 1 g por vía intramuscular durante 14 días.[A1] La OMS recomienda doxiciclina junto con rifampicina, 15 mg/kg por vía oral durante 6 semanas. Este régimen es menos eficaz para casos de espondilitis, que pueden requerir hasta 3 meses de tratamiento con cualquiera de los regímenes mencionados. La monoterapia con fluoroquinolonas ha sido objeto de debate y, si se utilizan estos fármacos, siempre deben combinarse con otro medicamento activo. Estudios *in vitro* recientes han demostrado una importante actividad sinérgica de tigeciclina con gentamicina y rifampicina; estas observaciones han de ser contrastadas mediante ensayos clínicos. Un ensayo prospectivo no aleatorizado de la triple combinación de doxiciclina, estreptomicina y rifampicina frente a la doble combinación estándar de doxiciclina más estreptomicina mostró en el seguimiento una tasa significativamente más alta de ADN de *Brucella* no detectable.[10] Las recomendaciones aparecen resumidas en la tabla 310-2.

TABLA 310-2 TRATAMIENTO DE LA BRUCELOSIS

	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Aguda, sin endocarditis ni afectación del SNC	Doxiciclina (200 mg/día) más rifampicina (15 mg/kg/día) durante 6 semanas *O* Tetraciclina (2 g/día) durante 6 semanas más estreptomicina (1 g/día) o gentamicina (5 mg/kg/día) durante 1 semana	Tratamiento de elección según la OMS; de amplio uso; baja tasa de recidivas; la administración i.m. de estreptomicina puede resultar problemática
Agentes alternativos: cloranfenicol, fluoroquinolonas, TMP-SMX, imipenem	El tratamiento de combinación sigue siendo el de elección; las fluoroquinolonas más rifampicina son una alternativa	
En niños	TMP-SMX más rifampicina	
SNC	Doxiciclina más rifampicina y TMP-SMX	Puede sustituirse por cefalosporina de tercera generación si existe sensibilidad *in vitro*
Localizada	Drenaje quirúrgico de abscesos más antibioterapia durante ≥ 6 semanas	
Endocarditis por *Brucella*	Fármacos bactericidas; puede ser necesaria una sustitución valvular temprana	Posible destrucción de válvula aórtica y/o grandes émbolos arteriales

i.m. = intramuscular; OMS = Organización Mundial de la Salud; SNC = sistema nervioso central; TMP-SMX = trimetoprim-sulfametoxazol.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PREVENCIÓN

El control de la brucelosis humana está directamente relacionado con los programas de prevención en animales domésticos y con evitar el consumo de leche y productos lácteos sin pasteurizar. En los mataderos, son importantes medidas de prevención la adecuada protección de las heridas, el uso de indumentaria y gafas protectoras, la prohibición de comer carne cruda y el empleo de personas previamente infectadas (inmunizadas) en áreas de alto riesgo. Se hallan en curso trabajos de investigación cuyo objetivo es encontrar una vacuna eficaz para uso humano. La profilaxis antimicrobiana posterior a la exposición es objeto de debate.

PRONÓSTICO

La brucelosis debidamente tratada en el primer mes después del inicio de los síntomas es curable. La brucelosis aguda produce a menudo debilidad grave y fatiga, y con frecuencia los pacientes no se hallan en condiciones de trabajar durante 2 meses. La infección inicial por *Brucella* suele ir seguida de inmunidad frente a la reinfección en la mayoría de los casos. Gracias al tratamiento antimicrobiano inicial, la brucelosis crónica o la enfermedad localizada con complicaciones son escasas. El 84% de los pacientes que mueren por brucelosis presentan endocarditis de válvula aórtica previamente anómala, asociada a menudo a insuficiencia cardíaca congestiva grave. Una reciente revisión retrospectiva ha revelado la existencia de un riesgo mucho más alto de muerte cuando se aplica solamente tratamiento médico, en comparación con la combinación de los abordajes médico y quirúrgico, en los casos de endocarditis por *Brucella,* aunque se precisan nuevos ensayos prospectivos que confirmen tal observación.[11]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Roushan MR, Amiri MJ, Janmohammadi N, et al. Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1028-1035.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

311

TULAREMIA Y OTRAS INFECCIONES POR *FRANCISELLA*

WILLIAM SCHAFFNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La tularemia es una zoonosis infecciosa causada por *Francisella tularensis,* un pequeño bacilo gramnegativo aerobio y pleomorfo. Muchas especies animales pueden albergar el organismo, sobre todo los conejos, ardillas y ratas almizcleras. Los humanos adquieren la infección por diversos medios, como contacto directo con tejidos de animales infectados, ingestión de agua o carne contaminadas, picadura de una garrapata o pulga de venado infectada, o al respirar un aerosol de bacterias.[1,2] Aunque *F. tularensis* es muy infecciosa y es un riesgo bien reconocido por el personal de laboratorio que manipula placas de cultivo del organismo, es una paradoja que la enfermedad no se transmita de persona a persona. Edward Francis estableció que las pulgas de venado pueden transmitir la infección de animales a humanos y proporcionó unas descripciones detalladas de sus manifestaciones clínicas. En reconocimiento, el nombre del género de este organismo fue cambiado al de *Francisella*. Coloquialmente, la enfermedad se suele denominar como *fiebre de los conejos* o *fiebre de las pulgas de venado.*

Organismo patógeno

El organismo se da en dos subespecies mayores (biovariedades). *F. tularensis* biovariedad *tularensis* (tipo A) es más virulento en animales y humanos, tiene reacciones bioquímicas distintivas (produce ácido del glicerol y tiene actividad ureidasa de la citrulina) y es la biovariedad común en Norteamérica. Por el contrario, *F. tularensis* biovariedad *holarctica* (tipo B) es menos virulenta y se da comúnmente en Europa y Asia. El tipo B se aísla más frecuentemente de especies de roedores, como ratas almizcleras *(Ondatra zibethicus),* ratones *(Mus musculus),* castor *(Castor canadensis),* ratón de campo (*Microtus* spp.) y ratas de agua *(Arvicola terrestris),* y se ha asociado con un brote de infección en perros de la pradera silvestres. No se han identificado los factores de virulencia específicos de *F. tularensis*.

EPIDEMIOLOGÍA

La tularemia se ha descrito en EE. UU., Canadá, México, Japón y Europa (sobre todo Escandinavia). No se ha descrito en el Reino Unido ni en el hemisferio sur. En EE. UU. los casos notificados disminuyeron durante la segunda mitad del siglo XX desde 2.291 casos en 1939 hasta, aproximadamente, 125 casos declarados anualmente en el momento presente. La tularemia ha ocurrido en todos los estados continentales, pero cuatro estados dan cuenta del 56% de los casos declarados: Arkansas, Missouri, Oklahoma y Dakota del Sur. También es un foco de tularemia la isla de Martha's Vineyards en la costa de Massachusetts.

En EE. UU., la tularemia se suele contraer por picaduras de garrapata o por contacto con animales infectados, especialmente conejos. Los casos asociados con garrapatas constituyen en la actualidad la mayoría de ellos y se dan en el verano. Los vectores más comunes en EE. UU. son la garrapata de la madera *(Dermacentor andersoni),* la garrapata del perro *(Dermacentor variabilis)* y la garrapata estrella solitaria *(Amblyomma americanum).* En otoño e invierno se produce un pico menor de casos como consecuencia de la caza de conejos cuando los cazadores proceden a desollar y eviscerar su presa. Los materiales de educación en salud pública dirigidos a reducir el riesgo derivado de la manipulación de los animales salvajes han contribuido a la reducción de la tularemia en los cazadores. Los mosquitos son los vectores comunes en el norte de Europa. Algunos individuos contraen la infección de modo ocasional por la mordedura de un animal infectado o, más probablemente, porque la boca de dicho animal estaba contaminada por haber comido recientemente un animal enfermo. Este último fenómeno probablemente explique la mayoría de los casos por mordedura de gato.

Los hombres experimentan una mayor incidencia de la enfermedad que las mujeres en todos los grupos de edad, probablemente como consecuencia de su mayor exposición a la actividad al aire libre y relacionada con animales y con un menor empleo de medidas protectoras frente a las picaduras de garrapata. Se ven afectadas personas de todos los grupos de edad, y los niños de 5 a 14 años y adultos mayores son los representados de modo más predominante. En EE. UU., los indios americanos y los nativos de Alaska experimentan la mayor incidencia anual (0,5 por cada 100.000); los blancos tienen un menor riesgo (0,04 por cada 100.000) y los afroamericanos e individuos de Asia/Islas del Pacífico la menor ocurrencia de tularemia ($\leq$ 0,01 por cada 100.000).

Aunque la tularemia suele ser una infección esporádica, se han registrado brotes de la enfermedad relacionados con exposición en el laboratorio, agua subterránea contaminada, manejo de ratas almizcleras, cortar el césped y cortar matorrales. En los últimos dos casos, la tularemia neumónica primaria se produjo, al parecer, cuando los individuos afectados crearon un aerosol ambiental al cortar el césped y la maleza que habían sido contaminados con *F. tularensis* excretada por la orina y heces de roedores infectados. El organismo puede sobrevivir en el agua, lodo y paja durante semanas a meses.

El interés en la tularemia ha aumentado por su empleo potencial como agente de bioterrorismo.[3] Su elevada contagiosidad (con tan solo 10 organismos se ha inducido la enfermedad neumónica), facilidad de diseminación y dificultad para diagnosticar rápidamente la enfermedad aguda son características que merecen su inclusión entre los agentes amenazadores. Por ello, la tularemia es una enfermedad que hay que declarar inmediatamente a las autoridades de salud pública locales. Se investigarán patrones inusuales de la enfermedad, tanto por orígenes convencionales como bioterroristas.

BIOPATOLOGÍA

F. tularensis puede infectar a los humanos por varias puertas de entrada, como son piel, membranas mucosas y los tractos gastrointestinal y respiratorio. Requiere una residencia intracelular y puede multiplicarse en el interior de los macrófagos y de otras células. Después de la inoculación en la piel y el tejido subcutáneo se produce la multiplicación local de la bacteria y se desencadena una reacción supurativa necrótica caracterizada por una respuesta polimorfonuclear inicial seguida de una afluencia de macrófagos y linfocitos. Estas lesiones supurativas evolucionan a granulomas. Puede producirse bacteriemia tanto al principio como más adelante en este proceso. La infección puede diseminarse a los ganglios linfáticos, hígado, bazo, pulmones y pleura. *F. tularensis* puede persistir viable en los tejidos durante largos períodos, contribuyendo a la tendencia a la recidiva después del tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clásicamente, las manifestaciones clínicas de la tularemia se han clasificado en seis categorías: ulceroglandulares, glandulares, oculoglandulares, tifoideas, orofaríngeas y neumónicas. Aunque esta clasificación tiene raíces históricas, no debe ser utilizada rígidamente porque muchos pacientes tienen características de varios tipos. El curso de la enfermedad se determina por la puerta de entrada, grado de afectación sistémica y la dosis y virulencia de la cepa infectante de *F. tularensis*.[4]

booksmedicos.org

PREVENCIÓN

El control de la brucelosis humana está directamente relacionado con los programas de prevención en animales domésticos y con evitar el consumo de leche y productos lácteos sin pasteurizar. En los mataderos, son importantes medidas de prevención la adecuada protección de las heridas, el uso de indumentaria y gafas protectoras, la prohibición de comer carne cruda y el empleo de personas previamente infectadas (inmunizadas) en áreas de alto riesgo. Se hallan en curso trabajos de investigación cuyo objetivo es encontrar una vacuna eficaz para uso humano. La profilaxis antimicrobiana posterior a la exposición es objeto de debate.

PRONÓSTICO

La brucelosis debidamente tratada en el primer mes después del inicio de los síntomas es curable. La brucelosis aguda produce a menudo debilidad grave y fatiga, y con frecuencia los pacientes no se hallan en condiciones de trabajar durante 2 meses. La infección inicial por *Brucella* suele ir seguida de inmunidad frente a la reinfección en la mayoría de los casos. Gracias al tratamiento antimicrobiano inicial, la brucelosis crónica o la enfermedad localizada con complicaciones son escasas. El 84% de los pacientes que mueren por brucelosis presentan endocarditis de válvula aórtica previamente anómala, asociada a menudo a insuficiencia cardíaca congestiva grave. Una reciente revisión retrospectiva ha revelado la existencia de un riesgo mucho más alto de muerte cuando se aplica solamente tratamiento médico, en comparación con la combinación de los abordajes médico y quirúrgico, en los casos de endocarditis por *Brucella,* aunque se precisan nuevos ensayos prospectivos que confirmen tal observación.[11]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Roushan MR, Amiri MJ, Janmohammadi N, et al. Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1028-1035.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

311

TULAREMIA Y OTRAS INFECCIONES POR *FRANCISELLA*

WILLIAM SCHAFFNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La tularemia es una zoonosis infecciosa causada por *Francisella tularensis,* un pequeño bacilo gramnegativo aerobio y pleomorfo. Muchas especies animales pueden albergar el organismo, sobre todo los conejos, ardillas y ratas almizcleras. Los humanos adquieren la infección por diversos medios, como contacto directo con tejidos de animales infectados, ingestión de agua o carne contaminadas, picadura de una garrapata o pulga de venado infectada, o al respirar un aerosol de bacterias.[1,2] Aunque *F. tularensis* es muy infecciosa y es un riesgo bien reconocido por el personal de laboratorio que manipula placas de cultivo del organismo, es una paradoja que la enfermedad no se transmita de persona a persona. Edward Francis estableció que las pulgas de venado pueden transmitir la infección de animales a humanos y proporcionó unas descripciones detalladas de sus manifestaciones clínicas. En reconocimiento, el nombre del género de este organismo fue cambiado al de *Francisella*. Coloquialmente, la enfermedad se suele denominar como *fiebre de los conejos* o *fiebre de las pulgas de venado.*

Organismo patógeno

El organismo se da en dos subespecies mayores (biovariedades). *F. tularensis* biovariedad *tularensis* (tipo A) es más virulento en animales y humanos, tiene reacciones bioquímicas distintivas (produce ácido del glicerol y tiene actividad ureidasa de la citrulina) y es la biovariedad común en Norteamérica. Por el contrario, *F. tularensis* biovariedad *holarctica* (tipo B) es menos virulenta y se da comúnmente en Europa y Asia. El tipo B se aísla más frecuentemente de especies de roedores, como ratas almizcleras *(Ondatra zibethicus),* ratones *(Mus musculus),* castor *(Castor canadensis),* ratón de campo (*Microtus* spp.) y ratas de agua *(Arvicola terrestris),* y se ha asociado con un brote de infección en perros de la pradera silvestres. No se han identificado los factores de virulencia específicos de *F. tularensis*.

EPIDEMIOLOGÍA

La tularemia se ha descrito en EE. UU., Canadá, México, Japón y Europa (sobre todo Escandinavia). No se ha descrito en el Reino Unido ni en el hemisferio sur. En EE. UU. los casos notificados disminuyeron durante la segunda mitad del siglo XX desde 2.291 casos en 1939 hasta, aproximadamente, 125 casos declarados anualmente en el momento presente. La tularemia ha ocurrido en todos los estados continentales, pero cuatro estados dan cuenta del 56% de los casos declarados: Arkansas, Missouri, Oklahoma y Dakota del Sur. También es un foco de tularemia la isla de Martha's Vineyards en la costa de Massachusetts.

En EE. UU., la tularemia se suele contraer por picaduras de garrapata o por contacto con animales infectados, especialmente conejos. Los casos asociados con garrapatas constituyen en la actualidad la mayoría de ellos y se dan en el verano. Los vectores más comunes en EE. UU. son la garrapata de la madera *(Dermacentor andersoni),* la garrapata del perro *(Dermacentor variabilis)* y la garrapata estrella solitaria *(Amblyomma americanum).* En otoño e invierno se produce un pico menor de casos como consecuencia de la caza de conejos cuando los cazadores proceden a desollar y eviscerar su presa. Los materiales de educación en salud pública dirigidos a reducir el riesgo derivado de la manipulación de los animales salvajes han contribuido a la reducción de la tularemia en los cazadores. Los mosquitos son los vectores comunes en el norte de Europa. Algunos individuos contraen la infección de modo ocasional por la mordedura de un animal infectado o, más probablemente, porque la boca de dicho animal estaba contaminada por haber comido recientemente un animal enfermo. Este último fenómeno probablemente explique la mayoría de los casos por mordedura de gato.

Los hombres experimentan una mayor incidencia de la enfermedad que las mujeres en todos los grupos de edad, probablemente como consecuencia de su mayor exposición a la actividad al aire libre y relacionada con animales y con un menor empleo de medidas protectoras frente a las picaduras de garrapata. Se ven afectadas personas de todos los grupos de edad, y los niños de 5 a 14 años y adultos mayores son los representados de modo más predominante. En EE. UU., los indios americanos y los nativos de Alaska experimentan la mayor incidencia anual (0,5 por cada 100.000); los blancos tienen un menor riesgo (0,04 por cada 100.000) y los afroamericanos e individuos de Asia/Islas del Pacífico la menor ocurrencia de tularemia ($\leq$ 0,01 por cada 100.000).

Aunque la tularemia suele ser una infección esporádica, se han registrado brotes de la enfermedad relacionados con exposición en el laboratorio, agua subterránea contaminada, manejo de ratas almizcleras, cortar el césped y cortar matorrales. En los últimos dos casos, la tularemia neumónica primaria se produjo, al parecer, cuando los individuos afectados crearon un aerosol ambiental al cortar el césped y la maleza que habían sido contaminados con *F. tularensis* excretada por la orina y heces de roedores infectados. El organismo puede sobrevivir en el agua, lodo y paja durante semanas a meses.

El interés en la tularemia ha aumentado por su empleo potencial como agente de bioterrorismo.[3] Su elevada contagiosidad (con tan solo 10 organismos se ha inducido la enfermedad neumónica), facilidad de diseminación y dificultad para diagnosticar rápidamente la enfermedad aguda son características que merecen su inclusión entre los agentes amenazadores. Por ello, la tularemia es una enfermedad que hay que declarar inmediatamente a las autoridades de salud pública locales. Se investigarán patrones inusuales de la enfermedad, tanto por orígenes convencionales como bioterroristas.

BIOPATOLOGÍA

F. tularensis puede infectar a los humanos por varias puertas de entrada, como son piel, membranas mucosas y los tractos gastrointestinal y respiratorio. Requiere una residencia intracelular y puede multiplicarse en el interior de los macrófagos y de otras células. Después de la inoculación en la piel y el tejido subcutáneo se produce la multiplicación local de la bacteria y se desencadena una reacción supurativa necrótica caracterizada por una respuesta polimorfonuclear inicial seguida de una afluencia de macrófagos y linfocitos. Estas lesiones supurativas evolucionan a granulomas. Puede producirse bacteriemia tanto al principio como más adelante en este proceso. La infección puede diseminarse a los ganglios linfáticos, hígado, bazo, pulmones y pleura. *F. tularensis* puede persistir viable en los tejidos durante largos períodos, contribuyendo a la tendencia a la recidiva después del tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clásicamente, las manifestaciones clínicas de la tularemia se han clasificado en seis categorías: ulceroglandulares, glandulares, oculoglandulares, tifoideas, orofaríngeas y neumónicas. Aunque esta clasificación tiene raíces históricas, no debe ser utilizada rígidamente porque muchos pacientes tienen características de varios tipos. El curso de la enfermedad se determina por la puerta de entrada, grado de afectación sistémica y la dosis y virulencia de la cepa infectante de *F. tularensis*.[4]

booksmedicos.org

Las características generales de la tularemia son similares, con independencia de la puerta de entrada. Después de la exposición, el período de incubación usual es de 3 a 5 días (límites de 1-21 días). La enfermedad comienza de modo brusco con fiebre (≥ 38,3 °C), escalofríos, malestar y cefalea. También puede haber mialgia, vómitos, dolor de garganta y dolor abdominal. Casi la mitad de los pacientes tiene una frecuencia de pulso sustancialmente más baja de lo que sería de esperar por el grado de la fiebre (disociación pulso-temperatura). La fiebre puede reducirse algo después de 1-3 días, tan solo para recurrir y continuar junto con otros síntomas durante 2-3 semanas. Sin tratar pueden persistir durante semanas la pérdida de peso, la astenia y la linfoadenopatía.

Enfermedad ulceroglandular

La enfermedad ulceroglandular es la forma de infección más fácilmente reconocible por los médicos. Junto con la fiebre y otros síntomas constitucionales, el paciente refiere la presencia de ganglios linfáticos dolorosos e hinchados en el territorio de drenaje del sitio de inoculación. Los ganglios suelen ser los de la región axilar o inguinal, y aparece una lesión local de modo simultáneo o 1-2 días antes o después de la linfoadenopatía. Las lesiones en el sitio de inoculación comienzan como unas pápulas pequeñas, rojas, dolorosas o dolorosas a la palpación que evolucionan a pústulas y luego sufren necrosis que produce unas úlceras de bordes agudos, algo elevados y una base plana que se vuelve negra. Sin tratamiento las úlceras curan en un período de semanas y dejan una cicatriz. Las infecciones inducidas por garrapatas producen lesiones en el tronco, en la cintura y en el perineo junto con la adenopatía local esperada. Es típico que los niños tengan adenopatía occipital y cervical por las picaduras de las garrapatas en el cuello y en el pelo. La exposición a animales produce con frecuencia lesiones en las manos y antebrazos. Las lesiones pueden ser múltiples. Al producir los organismos una respuesta granulomatosa localizada, en la tularemia no complicada no se observa una franca linfangitis, pero algún paciente manifiesta una cadena de nódulos de aspecto «esporotricoide» a lo largo del drenaje linfático.

Estos pacientes con una enfermedad aparentemente «localizada» tienen con frecuencia síntomas y signos de una infección más generalizada. Se presenta odinofagia con o sin eritema local, así como un infiltrado parcheado en los lóbulos inferiores con derrame pleural y adenopatía hiliar en la radiografía de tórax.

Enfermedad glandular y tifoidea

La enfermedad glandular es esencialmente el mismo síndrome clínico que la enfermedad ulceroglandular, pero sin la lesión local. Así, el paciente tiene fiebre, síntomas constitucionales y linfoadenopatías. La lesión local puede haber estado en una parte del cuerpo en donde no fue vista, o puede haber sido pequeña y ya cicatrizada cuando el paciente acudió en busca de atención médica. La enfermedad glandular explica solo el 3-20% de los casos. La enfermedad tifoidea no muestra datos de linfoadenopatía y se caracteriza esencialmente por fiebre de causa desconocida. Estas enfermedades escapan al diagnóstico a menos que el médico considere de modo específico la posibilidad de tularemia e indague acerca de la exposición a garrapatas o animales. En ocasiones el diagnóstico se hace de modo fortuito cuando se informa un hemocultivo positivo.

Enfermedad oculoglandular

La enfermedad oculoglandular es infrecuente (< 5% de los casos) y se produce cuando el saco conjuntival es la puerta de entrada vía aerosoles, salpicaduras o dedos contaminados. Es casi siempre unilateral y puede tener una manifestación espectacular con párpados inflamados e hinchados, quemosis y conjuntivitis dolorosa. La conjuntiva palpebral muestra con frecuencia unos pequeños nódulos amarillos y úlceras, que son los homólogos de las lesiones cutáneas de la enfermedad ulceroglandular. Los ganglios linfáticos regionales afectados son los de la cabeza y el cuello.

Enfermedad orofaríngea

La enfermedad orofaríngea es también infrecuente en EE. UU. y ocurre cuando las membranas mucosas de la boca y de la faringe son las puertas de entrada. El agua o alimentos contaminados (carne de caza inadecuadamente cocida) es el origen. Se observa una faringitis y amigdalitis exudativa dolorosa, úlceras faríngeas y adenopatías retrofaríngeas y cervicales.[5]

Enfermedad neumónica

Aunque la neumonía pueda ser un aspecto de los otros síndromes tularémicos, el término *tularemia neumónica* hace referencia a una enfermedad que se manifiesta como neumonía distintiva.[6] Da cuenta de aproximadamente el 10% de los casos descritos y se produce por inhalación. Esta es la forma de la enfermedad que resultaría de un ataque de bioterrorismo. Además de fiebre y malestar, los pacientes pueden tener tos seca, molestias subesternales, dolor pleural, disnea y dolor de garganta. Estos síntomas pulmonares pueden no ser muy prominentes en el contexto de la enfermedad sistémica. La hemoptisis es rara. Los resultados de la exploración física reflejan la extensión y la distribución del proceso neumónico, que puede variar de una consolidación apenas manifiesta a franca con derrame pleural. Los hallazgos radiográficos van de unos modestos infiltrados peribronquiales en las fases iniciales de la enfermedad a una clara bronconeumonía con derrame. En más de un tercio de los casos hay adenopatía hiliar. El examen del esputo no es de utilidad. Los derrames pleurales contienen generalmente más de 1.000 linfocitos/mm^3. Las tinciones de Gram son negativas y las biopsias pleurales pueden en ocasiones contener granulomas, lo que invita a la confusión con la tuberculosis. Sin una historia sugestiva de exposición a garrapatas o animales, se puede pensar que los pacientes con neumonía tularémica tienen una neumonía adquirida en la comunidad que está respondiendo mal. Las fluoroquinolonas se utilizan comúnmente como tratamiento empírico en esta circunstancia, con lo que se tratará a algunos pacientes con neumonía por tularemia no diagnosticada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de tularemia suele implicar pruebas serológicas con técnicas de aglutinación en tubo o microaglutinación. Las concentraciones de anticuerpos no alcanzan niveles diagnósticos hasta el día 11 de la enfermedad. Se considera presuntivo un único título agudo de 1:160; el diagnóstico confirmado requiere una elevación de cuatro veces en el título entre las muestras de la fase aguda y de convalecencia. Los títulos en los anticuerpos de inmunoglobulina M e inmunoglobulina G pueden permanecer elevados durante muchos años después de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los pacientes con tularemia es extenso. Las lesiones locales pueden ser confundidas con las de la enfermedad por arañazo de gato, picaduras por araña reclusa parda, infección por *Mycobacterium marinum,* infección por el virus del herpes simple (cap. 374), e incluso con las de la sífilis (cap. 319) y chancroide (cap. 301) cuando se localizan en el perineo o en el pene. La tularemia neumónica se asemeja a la neumonía común adquirida en la comunidad (cap. 97), así como a infecciones menos comunes tales como psitacosis, legionelosis y fiebre Q. Las formas glandular y tifoidea pueden parecerse a la fiebre tifoidea (cap. 308), brucelosis (cap. 310), erliquiosis y otras enfermedades acompañadas por fiebres inespecíficas.

Los estudios de laboratorio de rutina no aportan resultados específicos. Los recuentos de leucocitos pueden hallarse dentro de los límites normales o elevados; con alguna frecuencia hay trombocitopenia, aumento de las enzimas hepáticas y piuria estéril. Puede aislarse *F. tularensis* de los cultivos de las muestras de sangre y de tejidos cuando se utilizan medios que contienen cisteína. Se debe advertir al personal de laboratorio cuando haya sospecha de tularemia con el fin de que se utilicen medios apropiados y para que se aseguren de los elementos de protección frente a la producción de aerosoles peligrosos.

TRATAMIENTO

Tto

Dado que la tularemia es una enfermedad relativamente infrecuente, las recomendaciones terapéuticas se basan en una combinación de los estudios *in vitro* y de la experiencia clínica acumulada. Los antimicrobianos preferidos son estreptomicina y gentamicina, ambos durante 10 días. Se administra la estreptomicina en dosis de 1 g intramuscular dos veces al día. La gentamicina puede estar más fácilmente disponible y se administra en dosis de 5 mg/kg por vía intramuscular o intravenosa una vez al día. En el pasado se han utilizado cloranfenicol y las tetraciclinas para tratar la tularemia; sin embargo, el empleo de estos dos agentes bacteriostáticos ha dado lugar a unas mayores tasas de recidivas que el tratamiento con estreptomicina o gentamicina. Dado que el cloranfenicol puede producir toxicidad en la médula ósea se utiliza rara vez en la actualidad. La doxiciclina se administra en dosis de 100 mg por vía intravenosa dos veces al día durante 14 días. En los últimos años se ha utilizado con éxito el ciprofloxacino en un número creciente de pacientes; se administra en dosis de 750 mg por vía intravenosa dos veces al día durante 10 días. Estos dos fármacos pueden cambiarse a la administración oral en las mismas dosis tan pronto como sea tolerado por el paciente. Es necesario desarrollar nuevas estrategias que mejoren el tratamiento de los pacientes con tularemia.[7,8]

PREVENCIÓN

La prevención de la tularemia implica reducir al mínimo la exposición a las garrapatas y evitar la exposición directa a los animales salvajes. La protección frente a las garrapatas incluye una vestimenta que se extienda hasta las muñecas y tobillos, la inspección regular en busca de garrapatas que se hayan quedado adheridas y el empleo de repelentes frente a insectos que contengan dietiltoluamida (*N,N*-dietil-meta-toluamida [DEET]). Se debe llevar guantes al desollar y preparar los animales de caza, especialmente conejos, y todas las carnes de conejo silvestre y de otros animales de caza deben ser cocinadas a conciencia.

Se ha utilizado una vacuna viva atenuada en el pasado y proporciona una cierta protección a los investigadores que trabajan con *F. tularensis.* No se dispone comercialmente de la vacuna.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

Antes de que se dispusiera de tratamiento, la tularemia aguda tenía con frecuencia una duración de 1 mes, que se seguía de varios meses posteriores de debilidad. La tasa de mortalidad se acercaba al 10%. En la actualidad, cuando la tularemia se diagnostica y trata apropiadamente, la tasa de mortalidad por esta enfermedad es del 1% o menos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

312

PESTE Y OTRAS INFECCIONES POR *YERSINIA*

KENNETH L. GAGE Y PAUL S. MEAD

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El género *Yersinia* contiene en la actualidad al menos 18 especies, de las que solo 3 son patógenos humanos significativos (*Y. pestis, Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*). Se considera normalmente que las restantes especies no son patógenas y se aíslan sobre todo de especímenes ambientales, entre ellas muestras de peces, agua y fecales. Aunque estas yersinias menores han sido identificadas a partir de muestras ambientales, en ocasiones se aíslan de muestras de pacientes, lo que sugiere un posible papel como patógenos humanos.

YERSINIA PESTIS

DEFINICIÓN

La peste es una enfermedad muy letal vehiculada por pulgas y famosa por ser la causa de la muerte negra de la Edad Media.[1] Su agente causal, *Y. pestis,* es un cocobacilo gramnegativo perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae.*

Organismo patógeno

Y. pestis es microaerófilo, gramnegativo, inmóvil y asporógeno; puede existir como patógeno intracelular facultativo; exhibe una tinción bipolar en las tinciones de Wayson, Giemsa y Wright (fig. 312-1). Es frágil fuera de sus huéspedes o vectores, pero puede crecer en 24 a 48 h en una variedad de medios bacteriológicos a temperaturas que van de 4 a 40 °C. *Y. pestis* carece de una verdadera cápsula pero tiene un envoltorio de hidratos de carbono y proteínas formado por *antígeno capsular o de fracción 1.* La producción de este antígeno se produce solo a temperaturas superiores a 33 °C. Las cepas salvajes portan típicamente tres plásmidos con tamaños de aproximadamente 100 a 110 kilobases (kb), 70 a 75 kb y 9,5 kb (19 kb si está presente como dímero), respectivamente. Aunque se cree que solo existe un serotipo, las cepas pueden ser clasificadas en biotipos. Los tres biotipos clásicos (*antiqua, medievalis* y *orientalis*) difieren en su capacidad para fermentar el glicerol y reducir los nitratos. Los tres biotipos se dan en Asia que, según se acepta generalmente, es el continente donde se originó la peste. En África existen dos biotipos (*antiqua* y *orientalis*), pero solo el biotipo *orientalis* se da en las Américas. Aunque estos tres biotipos tienen significación histórica y biogeográfica, todos ellos son muy virulentos y parecen causar unos signos y síntomas virtualmente idénticos en los humanos. Recientemente se ha descrito en Asia central y oriental un cuarto biotipo (*microtus* o *pestoides*), que supuestamente no es patógeno para los humanos.[2] Los métodos de tipificación más modernos, como la ribotipificación, el análisis de locus múltiple por número variable de repeticiones en tándem y el análisis de polimorfismos de nucleótido simple han demostrado ser de utilidad para los estudios epidemiológicos moleculares, identificación de probables fuentes ambientales de infección humana y análisis filogenético.

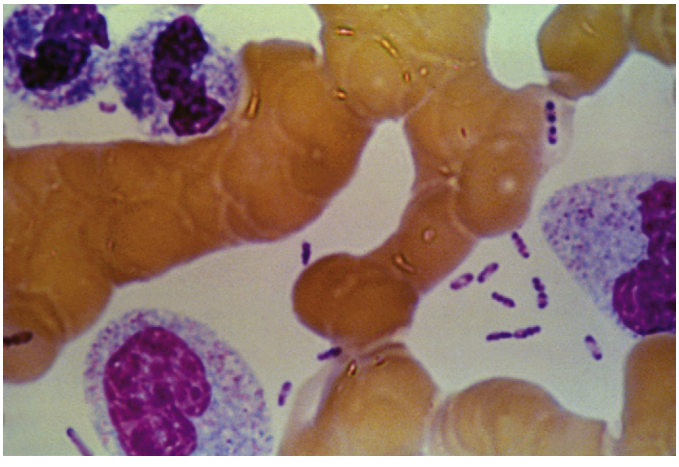

FIGURA 312-1. Extensión de sangre teñida por el método de Wayson de un caso fatal de peste septicémica humana. (Centers for Disease Control and Prevention.)

EPIDEMIOLOGÍA

Y. pestis se mantiene en la naturaleza por ciclos de transmisión en los que están involucrados especies de roedores y sus pulgas, que actúan como vectores. Aunque otros mamíferos son infectados a menudo por *Y. pestis* y, en ocasiones, sucumben a la peste, las únicas especies no roedoras que se han referido como huéspedes importantes para vectores de pulgas y que probablemente contribuyan al mantenimiento de la enfermedad en determinados focos naturales son algunas especies de conejos y de liebres, la pica de las estepas, de Asia central, y la musaraña casera, del Sudeste Asiático y Madagascar. Los carnívoros y las aves rapaces que consumen roedores podrían también desempeñar papeles indirectos en la diseminación de la peste al transportar las pulgas de roedores infectados de una a otra región.

Los focos de la infección por *Y. pestis* se dan en poblaciones de roedores en muchas regiones de África, Asia y las Américas, aunque solo unos 2.000 a 5.000 casos en humanos han sido declarados cada año a la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el período de 1987 a 2009. En las décadas de los sesenta y setenta la mayoría de los casos humanos se produjeron en el sudeste asiático, que fue sitio de guerras civiles y de disturbios políticos. Sin embargo, a partir de la década de los ochenta la situación comenzó a cambiar y la mayoría de los casos se producen en la actualidad en África, especialmente en el Congo,[3] y en la cercana Madagascar.[4] Según las estadísticas de la OMS publicadas más recientemente en relación con 2004 y 2009, el 96,6% de los casos en el mundo se produjeron en la República Democrática del Congo, Madagascar, Uganda y otros países de África (fig. 312-2). Los países asiáticos declararon solo un 1,6% del total de casos y otro 1,8% fueron declarados en cinco países americanos, incluidos Brasil, Bolivia, Ecuador, Perú y EE. UU. Desde 1970 se han identificado pruebas de infección por *Y. pestis* en animales y sus pulgas en 17 estados occidentales, y se han identificado casos humanos en 13 de estos estados (fig. 312-3). La mayoría de estos casos se han producido en tres estados sudoccidentales (Nuevo México, Arizona y Colorado) y en California.

Lo más frecuente es que los humanos contraigan la peste como consecuencia de ser picados por pulgas infecciosas (fig. 312-4). Mundialmente, el riesgo de exposición a la picadura de pulga es máximo en las áreas asoladas por la pobreza cercanas a los focos naturales de peste donde habitan grandes poblaciones de ratas comensales (*Rattus* spp.) muy infestadas por pulgas, sobre todo la pulga de rata oriental *(Xenopsylla cheopis). X. cheopis* se alimenta fácilmente de los humanos y es un vector eficaz de *Y. pestis* a personas, así como a ratas. Lo más probable es que las personas sean picadas por *X. cheopis* infecciosa cuando las epizootias de peste causan una mortalidad masiva en las ratas susceptibles, forzando a estas pulgas a buscar nuevos huéspedes. En la actualidad, ciertas regiones del centro y sur de África (Madagascar incluida), sudeste asiático e India, y algunas regiones de Sudamérica, siguen estando relativamente en alto riesgo de brotes de peste asociados a ratas. La diseminación de la peste asociada a ratas de una región a otra, quizá por el movimiento natural de las ratas o por el transporte de estos animales junto con mercancías, plantea la amenaza de que se produzcan epidemias en las grandes ciudades infestadas de ratas, según quedó demostrado en la diseminación repetida de casos de peste desde zonas montañosas de Madagascar a la ciudad portuaria de Majunga, en la que se han registrado varios brotes en las últimas dos décadas. La aparición de casos de peste bubónica contraídos por picaduras de pulgas en grandes ciudades también eleva sensiblemente la posibilidad de peste neumónica secundaria con hemoptisis, desarrollada en casos de peste bubónica no tratada, y de que la infección se extienda por inhalación de gotículas respiratorias infecciosas expelidas cuando los afectados de peste neumónica tosen. Tal diseminación da lugar a casos de peste neumónica primaria, forma de la enfermedad con frecuencia mortal y contagiada con rapidez de persona a persona en circunstancias favorables de transmisión. Las personas con mayor riesgo de contraer peste por diseminación de gotículas son las que no toman precauciones respiratorias adecuadas y están en contacto próximo ($\leq$ 2 m) con pacientes de peste neumónica con hemoptisis que tosen. El contagio de humano a humano de la peste neumónica primaria no se ha notificado en EE. UU. desde 1924, cuando se produjo un brote en Los Ángeles, California. Los pocos casos de peste neumónica primaria adquirida de forma natural que se han registrado en el país desde entonces, y en los que fueron identificadas las fuentes de exposición, afectaron a propietarios de mascotas o personal veterinario que interactuó con gatos que presentaban signos de neumonía por peste, faringitis o abscesos orales. Aunque inhabitual en EE. UU., la peste neumónica primaria aún supone una amenaza en países en desarrollo, y se han registrado brotes en los últimos 20 años en la India, Ecuador, Madagascar, la República Democrática del Congo y Uganda.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

Antes de que se dispusiera de tratamiento, la tularemia aguda tenía con frecuencia una duración de 1 mes, que se seguía de varios meses posteriores de debilidad. La tasa de mortalidad se acercaba al 10%. En la actualidad, cuando la tularemia se diagnostica y trata apropiadamente, la tasa de mortalidad por esta enfermedad es del 1% o menos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

312

PESTE Y OTRAS INFECCIONES POR *YERSINIA*

KENNETH L. GAGE Y PAUL S. MEAD

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El género *Yersinia* contiene en la actualidad al menos 18 especies, de las que solo 3 son patógenos humanos significativos (*Y. pestis, Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*). Se considera normalmente que las restantes especies no son patógenas y se aíslan sobre todo de especímenes ambientales, entre ellas muestras de peces, agua y fecales. Aunque estas yersinias menores han sido identificadas a partir de muestras ambientales, en ocasiones se aíslan de muestras de pacientes, lo que sugiere un posible papel como patógenos humanos.

YERSINIA PESTIS

DEFINICIÓN

La peste es una enfermedad muy letal vehiculada por pulgas y famosa por ser la causa de la muerte negra de la Edad Media.[1] Su agente causal, *Y. pestis,* es un cocobacilo gramnegativo perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae.*

Organismo patógeno

Y. pestis es microaerófilo, gramnegativo, inmóvil y asporógeno; puede existir como patógeno intracelular facultativo; exhibe una tinción bipolar en las tinciones de Wayson, Giemsa y Wright (fig. 312-1). Es frágil fuera de sus huéspedes o vectores, pero puede crecer en 24 a 48 h en una variedad de medios bacteriológicos a temperaturas que van de 4 a 40 °C. *Y. pestis* carece de una verdadera cápsula pero tiene un envoltorio de hidratos de carbono y proteínas formado por *antígeno capsular o de fracción 1.* La producción de este antígeno se produce solo a temperaturas superiores a 33 °C. Las cepas salvajes portan típicamente tres plásmidos con tamaños de aproximadamente 100 a 110 kilobases (kb), 70 a 75 kb y 9,5 kb (19 kb si está presente como dímero), respectivamente. Aunque se cree que solo existe un serotipo, las cepas pueden ser clasificadas en biotipos. Los tres biotipos clásicos (*antiqua, medievalis* y *orientalis*) difieren en su capacidad para fermentar el glicerol y reducir los nitratos. Los tres biotipos se dan en Asia que, según se acepta generalmente, es el continente donde se originó la peste. En África existen dos biotipos (*antiqua* y *orientalis*), pero solo el biotipo *orientalis* se da en las Américas. Aunque estos tres biotipos tienen significación histórica y biogeográfica, todos ellos son muy virulentos y parecen causar unos signos y síntomas virtualmente idénticos en los humanos. Recientemente se ha descrito en Asia central y oriental un cuarto biotipo (*microtus* o *pestoides*), que supuestamente no es patógeno para los humanos.[2] Los métodos de tipificación más modernos, como la ribotipificación, el análisis de locus múltiple por número variable de repeticiones en tándem y el análisis de polimorfismos de nucleótido simple han demostrado ser de utilidad para los estudios epidemiológicos moleculares, identificación de probables fuentes ambientales de infección humana y análisis filogenético.

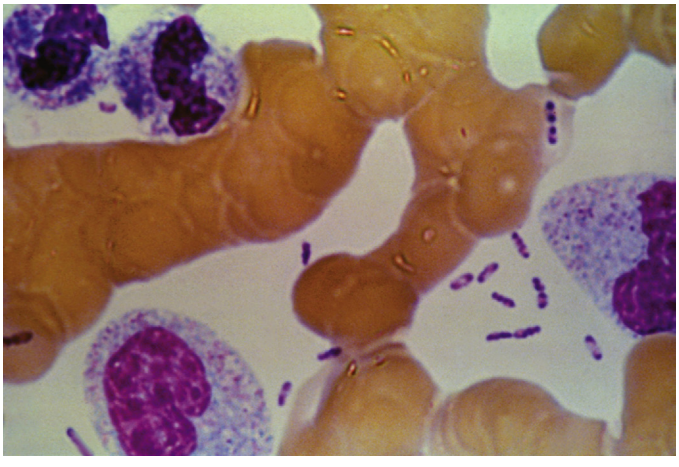

FIGURA 312-1. Extensión de sangre teñida por el método de Wayson de un caso fatal de peste septicémica humana. (Centers for Disease Control and Prevention.)

EPIDEMIOLOGÍA

Y. pestis se mantiene en la naturaleza por ciclos de transmisión en los que están involucrados especies de roedores y sus pulgas, que actúan como vectores. Aunque otros mamíferos son infectados a menudo por *Y. pestis* y, en ocasiones, sucumben a la peste, las únicas especies no roedoras que se han referido como huéspedes importantes para vectores de pulgas y que probablemente contribuyan al mantenimiento de la enfermedad en determinados focos naturales son algunas especies de conejos y de liebres, la pica de las estepas, de Asia central, y la musaraña casera, del Sudeste Asiático y Madagascar. Los carnívoros y las aves rapaces que consumen roedores podrían también desempeñar papeles indirectos en la diseminación de la peste al transportar las pulgas de roedores infectados de una a otra región.

Los focos de la infección por *Y. pestis* se dan en poblaciones de roedores en muchas regiones de África, Asia y las Américas, aunque solo unos 2.000 a 5.000 casos en humanos han sido declarados cada año a la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el período de 1987 a 2009. En las décadas de los sesenta y setenta la mayoría de los casos humanos se produjeron en el sudeste asiático, que fue sitio de guerras civiles y de disturbios políticos. Sin embargo, a partir de la década de los ochenta la situación comenzó a cambiar y la mayoría de los casos se producen en la actualidad en África, especialmente en el Congo,[3] y en la cercana Madagascar.[4] Según las estadísticas de la OMS publicadas más recientemente en relación con 2004 y 2009, el 96,6% de los casos en el mundo se produjeron en la República Democrática del Congo, Madagascar, Uganda y otros países de África (fig. 312-2). Los países asiáticos declararon solo un 1,6% del total de casos y otro 1,8% fueron declarados en cinco países americanos, incluidos Brasil, Bolivia, Ecuador, Perú y EE. UU. Desde 1970 se han identificado pruebas de infección por *Y. pestis* en animales y sus pulgas en 17 estados occidentales, y se han identificado casos humanos en 13 de estos estados (fig. 312-3). La mayoría de estos casos se han producido en tres estados sudoccidentales (Nuevo México, Arizona y Colorado) y en California.

Lo más frecuente es que los humanos contraigan la peste como consecuencia de ser picados por pulgas infecciosas (fig. 312-4). Mundialmente, el riesgo de exposición a la picadura de pulga es máximo en las áreas asoladas por la pobreza cercanas a los focos naturales de peste donde habitan grandes poblaciones de ratas comensales (*Rattus* spp.) muy infestadas por pulgas, sobre todo la pulga de rata oriental *(Xenopsylla cheopis). X. cheopis* se alimenta fácilmente de los humanos y es un vector eficaz de *Y. pestis* a personas, así como a ratas. Lo más probable es que las personas sean picadas por *X. cheopis* infecciosa cuando las epizootias de peste causan una mortalidad masiva en las ratas susceptibles, forzando a estas pulgas a buscar nuevos huéspedes. En la actualidad, ciertas regiones del centro y sur de África (Madagascar incluida), sudeste asiático e India, y algunas regiones de Sudamérica, siguen estando relativamente en alto riesgo de brotes de peste asociados a ratas. La diseminación de la peste asociada a ratas de una región a otra, quizá por el movimiento natural de las ratas o por el transporte de estos animales junto con mercancías, plantea la amenaza de que se produzcan epidemias en las grandes ciudades infestadas de ratas, según quedó demostrado en la diseminación repetida de casos de peste desde zonas montañosas de Madagascar a la ciudad portuaria de Majunga, en la que se han registrado varios brotes en las últimas dos décadas. La aparición de casos de peste bubónica contraídos por picaduras de pulgas en grandes ciudades también eleva sensiblemente la posibilidad de peste neumónica secundaria con hemoptisis, desarrollada en casos de peste bubónica no tratada, y de que la infección se extienda por inhalación de gotículas respiratorias infecciosas expelidas cuando los afectados de peste neumónica tosen. Tal diseminación da lugar a casos de peste neumónica primaria, forma de la enfermedad con frecuencia mortal y contagiada con rapidez de persona a persona en circunstancias favorables de transmisión. Las personas con mayor riesgo de contraer peste por diseminación de gotículas son las que no toman precauciones respiratorias adecuadas y están en contacto próximo ($\leq$ 2 m) con pacientes de peste neumónica con hemoptisis que tosen. El contagio de humano a humano de la peste neumónica primaria no se ha notificado en EE. UU. desde 1924, cuando se produjo un brote en Los Ángeles, California. Los pocos casos de peste neumónica primaria adquirida de forma natural que se han registrado en el país desde entonces, y en los que fueron identificadas las fuentes de exposición, afectaron a propietarios de mascotas o personal veterinario que interactuó con gatos que presentaban signos de neumonía por peste, faringitis o abscesos orales. Aunque inhabitual en EE. UU., la peste neumónica primaria aún supone una amenaza en países en desarrollo, y se han registrado brotes en los últimos 20 años en la India, Ecuador, Madagascar, la República Democrática del Congo y Uganda.

booksmedicos.org

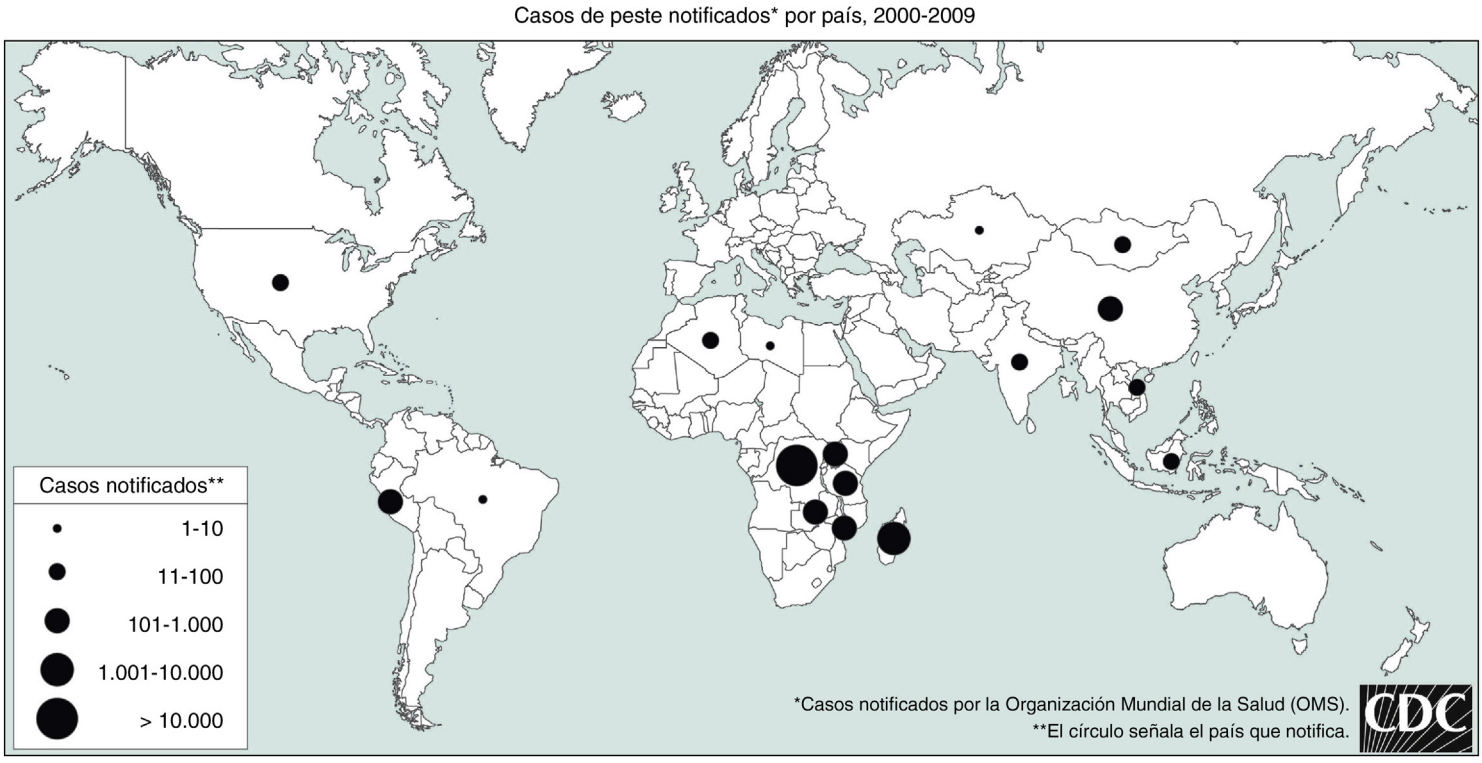

FIGURA 312-2. **Distribución mundial de la peste en seres humanos de 2000 a 2009. (Datos tomados de la Organización Mundial de la Salud, los Centers for Disease Control and Prevention y otras fuentes.)**

Cabe puntualizar, no obstante, que el contagio de la peste neumónica depende de numerosos factores, y que medidas de control relativamente simples pueden detener de forma rápida y eficaz la diseminación por gotículas respiratorias.[5]

En la actualidad, la peste asociada a ratas supone escaso riesgo para las personas en EE. UU., y la mayoría de los casos se deben a picaduras de pulgas de roedores silvestres (79% en una serie), aunque una cifra significativa (19%) resultó expuesta cuando manejaba animales infectados por *Y. pestis,* tales como conejos, gatos domésticos, roedores salvajes y carnívoros salvajes. Estas exposiciones de contacto directo se produjeron principalmente en personas que habían sido mordidas o arañadas por gatos infectados o habían desollado conejos infectados o roedores por su carne o ciertos animales carnívoros por sus pieles. El riesgo de exposición a las pulgas de roedores silvestres infecciosos es típicamente máximo cuando las epizootias causan una elevada tasa de mortalidad en ciertas especies de roedores en la parte occidental de EE. UU., sobre todo ardillas campestres, perros de pradera, ratas de bosque y ardillas listadas. Parece que las epizootias progresan más rápidamente desde el fin de la primavera hasta comienzos del otoño, intervalo en el que también los casos humanos alcanzan su mayor número, probablemente porque este es el período de mayor actividad de la pulga vector. La mayoría de los casos debidos a picaduras de pulga se producen cuando las personas se exponen a estos insectos por estrecho contacto con huéspedes animales muertos infectados o con sus nidos o madrigueras. También hay indicios de que dejar a los perros que duerman sobre las camas en zonas endémicas puede incrementar el riesgo de peste. Los pocos casos notificados durante los meses invernales suelen deberse a contacto directo con animales infectados de personas con antecedentes de caza o manipulación de gatos domésticos. Los sitios de exposición de la mayoría de los casos de EE. UU. son los ambientes peridomésticos, y un menor número de casos se produce durante actividades recreativas tales como la caza o la acampada.[6] La exposición ocupacional también se ha producido en alguna ocasión entre personal veterinario, biólogos y tramperos. Rara vez se ha contraído la peste neumónica primaria en EE. UU. por la inhalación de materiales infecciosos (2% de los casos) mediante el contacto íntimo cara a cara con gatos infectados por *Y. pestis* que tenían lesiones orales o signos de neumonía bubónica, incluida la tos.

Recientemente se despertado preocupación por la posibilidad de utilización de la peste como agente de bioterrorismo (cap. 21). En la mayoría de los escenarios proyectados los bioterroristas diseminarían la peste en forma de aerosol, lo que potencialmente daría lugar a numerosos casos de neumonía primaria, una elevada mortalidad y un pánico generalizado, especialmente si las cepas de *Y. pestis* liberadas hubiesen sido sometidas a ingeniería genética para hacerlas resistentes a los agentes antimicrobianos utilizados comúnmente para el tratamiento de la peste.

BIOPATOLOGÍA

Y. pestis presenta diversos factores de virulencia que facilitan la invasión inicial, la evitación de las defensas inmunitarias del huésped, la supervivencia en los ganglios linfáticos y el desarrollo de bacteriemia fulminante, causante de sepsis mortal por diseminación a otros órganos.[7] Pocas bacterias pueden rivalizar en patogenicidad con *Y. pestis* en los humanos. *Y. pestis* suele introducirse en el cuerpo en el sitio de la picadura de la pulga o quizá como consecuencia de contacto entre la piel escoriada o cortada y la sangre u otros líquidos orgánicos del animal infectado por *Y. pestis*. Al introducirse en el cuerpo, la bacteria de la peste se ve atacada por los fagocitos y otros mecanismos defensivos del huésped. Aunque muchos de los microorganismos de *Y. pestis* invasores mueren por acción de los leucocitos polimorfonucleares, algunos penetran en los monocitos y sobreviven en ellos, y son transportados a través de los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales. La capacidad de rehuir las defensas inmunitarias innatas del huésped y de diseminarse a los ganglios linfáticos regionales depende en parte de una proteasa (Pla), codificada en un plásmido de 9,5 kb, que ayuda a degradar los coágulos de fibrina y favorecer la producción de un exceso de plasmina que puede afectar los exudados inflamatorios, degradar proteínas extracelulares y membranas basales, y reducir los niveles de quimioatrayentes, posiblemente por inhibición de la producción de interleucina 8 en el sitio de la infección inicial. Otro factor de virulencia, YopM, es una de las muchas proteínas externas de *Yersinia* (Yops, del inglés *Yersinia outer proteins*), codificada por genes del plásmido de tamaño medio (70-75 kb) de *Y. pestis*. Aunque la mayoría de las otras Yops son degradadas por la proteasa Pla, YopM es resistente a su actividad y probablemente ayuda a la diseminación de *Y. pestis* al competir con las plaquetas por la trombina, factor que no solo reduce la coagulación sino que también inhibe la activación de las plaquetas, con lo que se disminuye las respuestas inflamatorias locales y se favorece la diseminación de *Y. pestis* hasta los ganglios linfáticos regionales. La invasión inicial y la dispersión a los ganglios linfáticos regionales dependen también de la capacidad de *Y. pestis* para sobrevivir durante al menos unos breves períodos de tiempo en los fagocitos del huésped. La supervivencia en tales ambientes se ve favorecida por otras Yops que trabajan concertadas con el aparato secretor de tipo III, el cual libera en el interior de los fagocitos tales Yops, que actúan como efectores intracelulares. Estas Yops efectoras alteran la dinámica citoesquelética de las células fagocíticas y bloquean su producción de citocinas proinflamatorias. Los fagocitos afectados se vuelven incapaces de destruir la *Y. pestis* invasora, con lo que se permite que esta bacteria sobreviva extracelularmente en los tejidos linfoides. La supervivencia de *Y. pestis* en los huéspedes mamíferos depende también de su capacidad para adquirir suficientes cantidades de hierro para su crecimiento. El medio más importante de captación de hierro en *Y. pestis* es un sistema sideróforo (yersiniabactina) que puede competir de modo eficaz con las moléculas fijadoras de hierro por la captura de este nutriente esencial. Aunque se piensa que la capacidad de *Y. pestis* para resistir la destrucción fagocítica y sobrevivir intracelularmente en los fagocitos es particularmente importante durante los estadios iniciales de la infección, las bacterias de la peste expresan también un antígeno capsular glucoproteico (antígeno caf1 o de fracción 1) que confiere resistencia a la fagocitosis. La expresión de caf1 depende de la temperatura,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

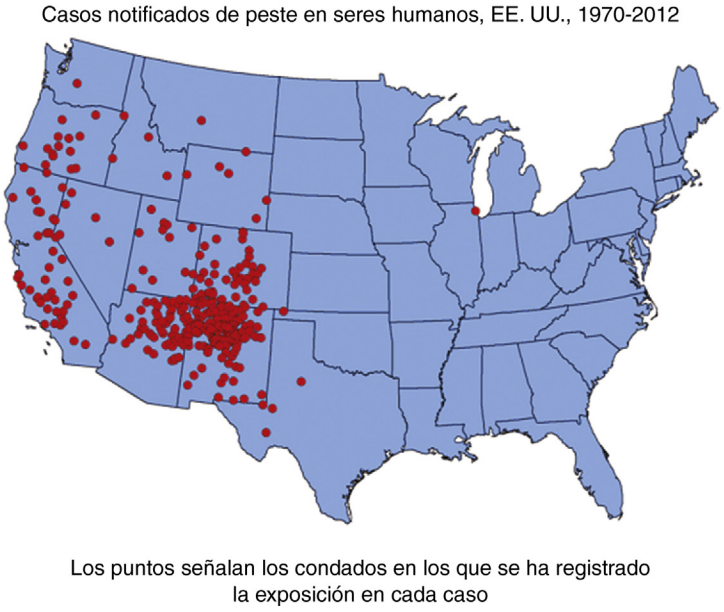

FIGURA 312-3. Distribución de los casos de peste en seres humanos en EE. UU., 1970-2012. Los puntos de los casos fueron colocados de modo aleatorio en los condados en que se produjeron las exposiciones para indicar la distribución general y el agrupamiento de los casos por región. Los puntos señalan los condados en los que se ha registrado la exposición en cada caso. (Centers for Disease Control and Prevention.)

y se reprime a las temperaturas más frías que se encuentran en la pulga vector y se activa a las temperaturas corporales del huésped mamífero.

Los ganglios linfáticos infectados, denominados bubones, pueden mostrar un aspecto edematoso y congestivo al comienzo del curso de la enfermedad pero exhibir pocos datos de infiltrados inflamatorios o de lesión vascular. Estos bubones representan la manifestación más clara de los esfuerzos del sistema linfático para detener la diseminación de *Y. pestis* y a los pocos días después de la infección contienen cifras impresionantes de *Y. pestis* y densos infiltrados de neutrófilos, lo que origina que aumenten de tamaño hasta el de un huevo de gallina y se encuentren rodeados de un líquido seroso. A medida que progresa la enfermedad, se vuelven manifiestos la necrosis hemorrágica y el daño vascular en el ganglio; algunos ganglios se rompen de modo espontáneo y aparecen abscesos. Aunque *Y. pestis* puede estar presente en pequeñas cantidades en las muestras de sangre obtenidas en un momento relativamente temprano de la infección, por lo general solo aparecen grandes cantidades de bacterias en la sangre de los pacientes con peste bubónica tras haberse visto superadas las defensas de los ganglios linfáticos.

A medida que las bacterias se escapan del ganglio y proliferan en la sangre, los pacientes con peste bubónica comienzan a exhibir datos de septicemia por peste (peste septicémica secundaria). Los pacientes con una peste septicémica inadecuadamente tratada pueden experimentar una destrucción generalizada y abrumadora de los tejidos a medida que *Y. pestis* se disemina a diversos órganos, lo que a la larga determina su fracaso. Los pacientes que fallecen por la peste experimentan con frecuencia miocarditis intersticial difusa, dilatación cardíaca, necrosis esplénica hemorrágica difusa, glomérulos renales que contienen trombos de fibrina y necrosis multifocal en el hígado. La coagulación intravascular diseminada puede llevar a trombosis en el interior de los capilares, necrosis vascular, equimosis, gangrena en partes distales y petequias en la piel, mucosas y serosas (fig. 312-5). En una pequeña proporción de casos se produce la septicemia en ausencia de bubones o de otros signos de infección localizada, afección que recibe la denominación de *peste septicémica primaria*. La peste septicémica puede producirse también de modo secundario a la peste neumónica primaria.

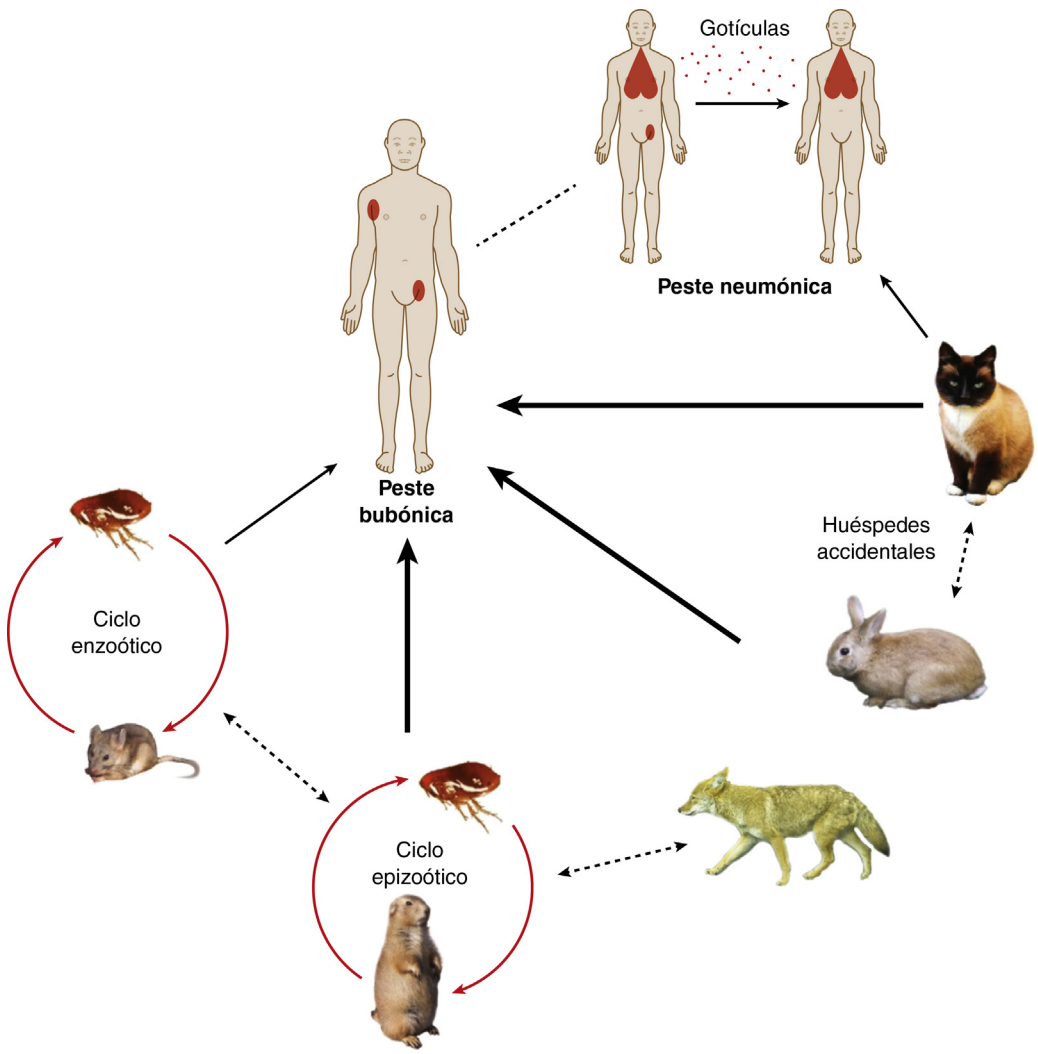

FIGURA 312-4. Ecología y transmisión de la peste. Los *círculos rojos* indican los ciclos zoonóticos. Las vías comunes de transmisión a los humanos se consignan con *flechas negras gruesas,* y las infrecuentes, con *flechas delgadas* (Centers for Disease Control and Prevention).

booksmedicos.org



FIGURA 312-5. Mano de un paciente con peste que presenta gangrena acra, manifestación que puede ser el origen de la expresión «muerte negra». (Centers for Disease Control and Prevention.)

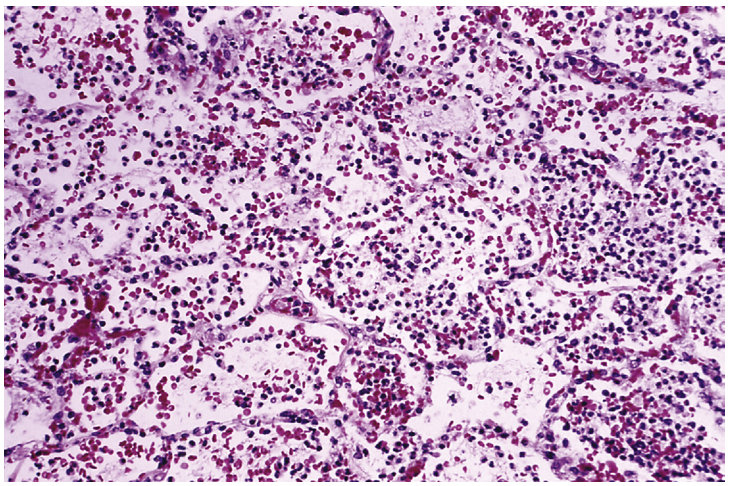

FIGURA 312-6. Microfotografía de tejido pulmonar de un caso mortal de peste neumónica primaria y peste septicémica. Se aprecian células inflamatorias y residuos que llenan los espacios alveolares. (Centers for Disease Control and Prevention.)

Rara vez puede contraerse la peste por inhalación de gotículas respiratorias infecciosas o de otros materiales. Los pacientes con peste neumónica primaria experimentan de forma habitual una infección pulmonar rápidamente progresiva que al principio es segmentaria, luego lobular y, por último, multilobular, con grandes cifras de *Y. pestis* presentes en los alvéolos y en las secreciones pulmonares de los sitios afectados (fig. 312-6). La peste neumónica puede producirse también de modo secundario a la peste septicémica bubónica o primaria. En estos casos, *Y. pestis* invade los pulmones de modo difuso, y la mayoría de los bacilos aparecen en los espacios intersticiales. Los hallazgos patológicos más comunes son edema, congestión pulmonar difusa, infiltración neutrofílica limitada y necrosis hemorrágica. También puede producirse cavitación y necrosis de licuefacción que dan lugar a cicatrización de los pulmones, sobre todo en los sitios de consolidación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las tres formas de peste observadas con mayor frecuencia (en orden de frecuencia decreciente) son la bubónica, septicémica y neumónica. Las manifestaciones inusuales de la peste son meningitis y faringitis. En raros casos, *Y. pestis* ha sido inoculada a través de conjuntiva, que ha dado lugar a peste oculoglandular. Los períodos de incubación son de 2 a 6 días en la peste bubónica y de 1 a 3 días en la peste neumónica primaria.

El ganglio o ganglios linfáticos hipertrofiados y dolorosos característicos (bubones) de la peste bubónica suelen ser los más próximos al sitio de infección inicial (fig. 312-7). Se piensa que la mayoría de los casos de peste bubónica en EE. UU. se contraen por picaduras de pulgas en las piernas, como se indica por la aparición de



FIGURA 312-7. Niño pequeño de Madagascar con un bubón. (Por cortesía de Brook Yockey, Centers for Disease Control and Prevention.)

afectación ganglionar inguinal o femoral en el lugar en donde se produjo inicialmente la picadura de pulga. También son comunes los bubones axilares, indicando con frecuencia el manejo de un animal infectado u otro objeto infectado por pulgas. Las adenopatías cervicales se observan con una frecuencia muy inferior en EE. UU. que en muchos países en desarrollo, quizá porque las personas en estos últimos países tienen una mayor probabilidad de dormir en suelos sucios de cabañas infestadas por pulgas, aumentando de este modo la posibilidad de que sean picadas en la cabeza y el cuello por las pulgas infecciosas. Rara vez aparece una lesión cutánea en el sitio de la picadura de una pulga infecciosa u otro origen de inoculación.

Los síntomas de la peste bubónica incluyen fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, cefalea, malestar y postración. Los pacientes no tratados con peste bubónica se vuelven cada vez más tóxicos, permanecen febriles y experimentan taquicardia, agitación, confusión, delirio y convulsiones.

La peste septicémica se manifiesta en forma de endotoxemia abrumadora rápidamente progresiva. Los pacientes manifiestan con frecuencia síntomas digestivos, como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. También puede producirse coagulación intravascular diseminada con la aparición de petequias, equimosis, hemorragia e isquemia en las puntas de las extremidades. Los pacientes septicémicos en estadios posteriores experimentan a menudo hipotensión refractaria, insuficiencia renal, obnubilación y otros signos de shock. Los pacientes con peste septicémica en estadio terminal pueden exhibir también síndrome de dificultad respiratoria del adulto (cap. 104), que en ocasiones se ha confundido con el síndrome pulmonar producido por hantavirus (cap. 381) en el sudeste americano. Dada la probabilidad de que la peste septicémica sea fulminante y fatal, los desenlaces favorables dependen de un rápido diagnóstico y de un pronto tratamiento con antimicrobianos apropiados.

La peste neumónica puede acompañarse de fiebre, tos, molestias torácicas que cada vez se vuelven más dolorosas, taquicardia, disnea, esputo cargado de bacterias, escalofríos, cefalea, dolores, debilidad y mareos. A medida que progresa la enfermedad, los pacientes pueden experimentar también un aumento de la dificultad respiratoria, hemoptisis, insuficiencia cardiopulmonar y colapso circulatorio. En los estadios iniciales de la enfermedad, los pacientes con peste neumónica primaria pueden tener signos de afectación pulmonar localizada, comenzando en un pulmón y con rápida progresión a consolidación segmentaria y posterior bronconeumonía, y la muerte se produce en un breve plazo, de 1-3 días después del comienzo de los síntomas. Es improbable que se observe infección localizada en los pulmones de los pacientes con peste neumónica secundaria porque los tejidos pulmonares se infectan inicialmente por diseminación hemática, lo que da lugar a neumonitis intersticial difusa. El aspecto del esputo difiere también entre la peste neumónica primaria y secundaria, y es acuoso o mucoide, espumoso y quizá teñido de sangre en los casos de neumonía primaria, pero más escaso, más denso y más tenaz en los casos de neumonía secundaria.

DIAGNÓSTICO

Los fallecimientos por la peste se relacionan típicamente con retraso en la iniciación del tratamiento o con un diagnóstico erróneo. El diagnóstico diferencial de la peste en sus diversas formas clínicas incluye la adenitis estafilocócica (cap. 288) o estreptocócica (cap. 290) o neumonía (cap. 97), enfermedad por arañazo de gato (cap. 315), tularemia (cap. 311), chancroide (cap. 301), linfadenitis filariásica aguda (cap. 358), infección micobacteriana (cap. 325), septicemia causada por otras bacterias, meningococemia, endocarditis bacteriana, neumonía por micoplasmas y otras neumonías adquiridas en la comunidad, enfermedad de los legionarios (cap. 314), fiebre Q,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

neumonitis por gripe (cap. 364), síndrome pulmonar por hantavirus (cap. 381), neumonía viral causada por el virus respiratorio sincitial (cap. 362), citomegalovirus (cap. 376) u otros virus y la hernia inguinal estrangulada.

La confirmación por el laboratorio se basa en el cultivo bacteriano acompañado de pruebas de lisis por bacteriófagos específicos o la detección de un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos frente al antígeno capsular F1 de *Y. pestis* durante un período de 2 a 4 semanas. Aunque los procedimientos para confirmar un diagnóstico de laboratorio de la infección por *Y. pestis* son relativamente sencillos, pueden producirse retrasos porque la necesaria experiencia y los reactivos se encuentran con frecuencia limitados a unos pocos laboratorios de salud pública o de referencia. Dado que los casos de peste pueden progresar rápidamente a una enfermedad potencialmente mortal y que el cultivo de *Y. pestis* en los medios bacteriológicos puede requerir también 48 h o más antes de que las colonias se hagan visibles, es esencial que los pacientes con sospecha de tener peste reciban un tratamiento antimicrobiano apropiado inmediatamente después de que se hayan obtenido las muestras. Se pueden utilizar técnicas de inmunofluorescencia directa para identificar la bacteria *Y. pestis* en los aspirados bubónicos, muestras de esputo y lavados traqueales; este procedimiento requiere aproximadamente 1 h y proporciona una sólida prueba presuntiva de infección. Se puede obtener también un diagnóstico presuntivo rápidamente por detección de ADN de *Y. pestis* mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o antígenos específicos de *Y. pestis* en ensayos inmunológicos, pero no se dispone ampliamente de estas pruebas. Recientemente, se han elaborado pruebas inmunocromatográficas rápidas que pueden detectar antígenos o anticuerpos de la peste. Las ventajas potenciales de estas pruebas son que requieren pocos recursos de laboratorio, pueden efectuarse sobre el terreno y producen resultados en menos de 1 h. Se ha utilizado una de tales pruebas diseñadas para detectar antígenos de *Y. pestis* en las muestras de pacientes en algunos países en desarrollo para diagnosticar la peste, pero estos ensayos están siendo aún evaluados y no se hallan ampliamente disponibles. Las muestras de laboratorio preferidas incluyen sangre, suero, aspirados de los bubones, lavados traqueales y muestras por torunda de las lesiones cutáneas o de la mucosa faríngea. También se puede recoger líquido cefalorraquídeo de los pacientes en los que se sospeche meningitis por peste.

PREVENCIÓN

En EE. UU. no existe una vacuna comercial frente a la peste. Se hallan sometidas a estudios clínicos vacunas recombinantes más modernas diseñadas para estimular las respuestas inmunitarias a los antígenos F1 y V de *Y. pestis* y han dado unos resultados prometedores, pero es improbable que estén disponibles en un futuro próximo.

Puede reducirse el riesgo de peste humana por la puesta en práctica de unos programas de vigilancia eficaces para identificar rápidamente los casos humanos y las epizootias amenazadoras y permitir la aplicación de medidas de intervención eficaces. Cuando resulte apropiado, las áreas afectadas pueden ser tratadas con insecticidas para reducir el riesgo de exposición a las picaduras de pulgas. Se deben adoptar las medidas apropiadas para reducir la cantidad de alimento y refugios disponibles a los roedores. En casos infrecuentes se pueden utilizar raticidas para reducir el número de huéspedes, pero no se recomienda su empleo antes de la puesta en práctica de las medidas de control eficaces frente a las pulgas. Las personas que vivan o que visiten áreas endémicas de peste deben evitar los animales enfermos y muertos y utilizar repelentes frente a insectos con el fin de reducir el riesgo de picaduras de pulgas infecciosas. Se debe evitar que los perros y gatos vaguen libremente en las áreas infestadas de roedores, y estos animales deben ser tratados con agentes de control de las pulgas que las aniquilen de modo seguro y eficaz. Aunque parece que la mayoría de los perros son resistentes a la peste, los gatos son muy susceptibles, con frecuencia experimentan una enfermedad grave y pueden servir como fuentes de infección para sus propietarios o personal veterinario. Los gatos que deambulan en el exterior en áreas endémicas y de modo súbito enferman gravemente deben ser llevados a un veterinario para su evaluación.

Las personas afectadas de peste neumónica deben ser mantenidas en aislamiento respiratorio durante al menos 48 h después del comienzo del tratamiento antimicrobiano apropiado, y las personas que cuidan a dichos pacientes deben adoptar precauciones frente a las gotículas respiratorias (mascarillas, guantes, batas y protección ocular). Aunque no se ha notificado la transmisión entre humanos en EE. UU. durante muchas décadas, se han producido casos infrecuentes de peste neumónica primaria después de un contacto cara a cara con gatos infectados que tenían lesiones orales o síntomas de peste neumónica. El personal veterinario procedente de áreas en donde la peste es enzoótica debe adoptar precauciones apropiadas (mascarillas, guantes, bata, protección ocular) cuando manejen gatos enfermos con enfermedad sugestiva de peste.

Generalmente se recomienda tratamiento antimicrobiano de modo profiláctico en las personas con posible exposición a la peste solo en situaciones de alto riesgo, como después de un contacto íntimo con pacientes afectados de peste neumónica, manipulación de animales infectados con *Y. pestis* o ser picado por pulgas de roedores en un área con historia de actividad epizoótica reciente. Los antimicrobianos profilácticos recomendados más recientemente son la doxiciclina y el ciprofloxacino (tabla 312-1).

TRATAMIENTO

Tto

El agente recomendado más comúnmente para el tratamiento de la peste es la estreptomicina (v. tabla 312-1), pero un estudio aleatorizado en Tanzania concluyó que la gentamicina y la doxiciclina son eficaces en el tratamiento de adultos y niños afectos de peste y causan pocos efectos adversos.[A1] Una revisión de casos humanos tratados en Nuevo México sugiere también sólidamente que la gentamicina es eficaz y puede darse en vez de estreptomicina. Las tetraciclinas son eficaces para el tratamiento de los casos no complicados de peste bubónica, y se cree que el cloranfenicol es eficaz, sobre todo en la meningitis de la peste. Aunque no se cree que la resistencia a los antimicrobianos constituya un problema en EE. UU., se han descrito en ocasiones cepas resistentes a las tetraciclinas y otros agentes, y también puede haber resistencia a estreptomicina y cloranfenicol. Recientemente, la Food and Drug Administration aprobó el levofloxacino para tratar la peste, según la Animal Efficacy Rule de la propia entidad, que permite realizar estudios en animales (en este caso, en primates no humanos) para constatar la eficacia de un tratamiento para el que no pueden efectuarse ensayos adecuados en humanos.

PRONÓSTICO

Los pacientes con peste bubónica no complicada responden rápidamente al tratamiento antimicrobiano apropiado y típicamente tienen defervescencia, con alivio de la mayoría de las otras manifestaciones sistémicas en 2-5 días. Sin embargo, los bubones de gran tamaño pueden permanecer hinchados durante más de 1 semana y pueden requerir incisión y drenaje cuando están necróticos. Raramente, la necrosis isquémica en casos septicémicos ha dado lugar a la amputación de dedos.

YERSINIAS ENTEROPATÓGENAS

DEFINICIÓN

Y. enterocolitica y *Y. pseudotuberculosis* difieren significativamente de *Y. pestis* porque son enteropatógenas, rara vez causan muerte y se diseminan por la vía fecal-oral. Al igual que *Y. pestis,* estas dos bacterias son miembros gramnegativos de la familia *Enterobacteriaceae.*

Organismos patógenos

Y. enterocolitica es genéticamente muy diferente de *Y. pseudotuberculosis* y *Y. pestis;* se cree que la bacteria de la peste ha surgido como un clon reciente de *Y. pseudotuberculosis,* y el ADN cromosómico de estas dos especies es extraordinariamente similar, pero muy diferente del de *Y. enterocolitica.*[8] Sin embargo, las tres especies comparten un plásmido de aproximadamente 70 kb que codifica varias proteínas (Yops) que son factores de virulencia claves. A diferencia de *Y. pestis,* las yersinias enteropatógenas son ureasa positivas y móviles a temperaturas inferiores a 30 °C. *Y. pseudotuberculosis* es ramnosa positiva, lo que la distingue de la estrechamente relacionada *Y. pestis* y de la más distante *Y. enterocolitica*. Las yersinias enteropatógenas son genéticamente más diversas que la bacteria de la peste, cuya evolución es más reciente. *Y. enterocolitica* contiene seis biogrupos, cinco de los cuales se sabe que son patógenos para los humanos, y casi 60 serogrupos; *Y. pseudotuberculosis* ha sido clasificada en 6 serogrupos distintos (grupos O del 1-6).

EPIDEMIOLOGÍA

Las yersinias enteropatógenas se transmiten por la vía fecal-oral, y para que se produzca la infección del huésped se requieren grandes dosis de bacterias (mediana de la dosis infecciosa de 10^8 a 10^9 bacterias). Las fuentes de infección típicas incluyen el consumo de alimentos contaminados tales como productos lácteos, cerdo insuficientemente cocinado y ciertas verduras. Tanto *Y. enterocolitica* como *Y. pseudotuberculosis* pueden sobrevivir y proliferar lentamente a temperaturas del refrigerador. Aunque mucho menos común, se ha notificado la transmisión de persona a persona, al igual que la transmisión por la sangre. Los cerdos, roedores, conejos, ovejas, cabras, ganado vacuno, caballos, perros, gatos y en ocasiones pájaros sirven como reservorios de estas yersinias. La mayoría de los huéspedes actúan como portadores asintomáticos, pero unos pocos casos humanos se han asociado con el manejo de animales enfermos. Los pacientes sintomáticos eliminan grandes cantidades de yersinias con una duración de hasta 2 a 3 semanas. Sin ser tratadas, las personas infectadas pueden volverse portadoras y eliminarlas durante 2 a 3 meses.

La yersiniosis es una enfermedad de declaración obligatoria en muchos países. La mayoría de los casos se son debidos a *Y. enterocolitica,* y este agente da cuenta del 1 al 3% de todos los casos de enteritis aguda en algunas áreas. De 1996 a 2009, la incidencia anual global en EE. UU. fue de 0,5 casos por cada 100.000 personas, con tasas más altas en los niños y los afroamericanos.[9] La incidencia disminuyó en la última década, sobre todo en los niños afroamericanos de menos de 5 años. No obstante, las tasas se mantienen elevadas en los niños estadounidenses de origen

booksmedicos.org

TABLA 312-1 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON PESTE NEUMÓNICA EN ESCENARIOS DE CASOS RESTRINGIDOS Y DE CASOS EN MASA Y PARA LA PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN*

CATEGORÍA DE PACIENTES	TRATAMIENTO RECOMENDADO
ESCENARIO DE CASOS RESTRINGIDOS	
Adultos	Antibióticos de elección: Estreptomicina 1 g i.m. dos veces al día Gentamicina 5 mg/kg i.m. o i.v. una vez al día o dosis de carga de 2 mg/kg seguida de 1,7 mg/kg i.m. o i.v. tres veces al día Antibióticos alternativos: Doxiciclina 100 mg i.v. dos veces al día o 200 mg i.v. una vez al día Ciprofloxacino 400 mg i.v. dos veces al día† Cloranfenicol 25 mg/kg i.v. cuatro veces al día‡
Niños§	Antibióticos de elección: Estreptomicina 15 mg/kg i.m. dos veces al día (dosis diaria máxima, 2 g) Gentamicina 2,5 mg/kg i.m. o i.v. tres veces al día‖ Antibióticos alternativos: Doxiciclina: si ≥ 45 kg, dar la dosis del adulto; si < 45 kg, dar 2,2 mg/kg i.v. dos veces al día (máximo, 200 mg/día) Ciprofloxacino 15 mg/kg i.v. dos veces al día† Cloranfenicol 25 mg/kg i.v. cuatro veces al día‡
Mujeres embarazadas¶	Antibióticos de elección: Gentamicina 5 mg/kg i.m. o i.v. una vez al día o dosis de carga de 2 mg/kg seguida de 1,7 mg/kg i.m. o i.v. tres veces al día‖ Antibióticos alternativos: Doxiciclina 100 mg i.v. dos veces al día o 200 mg i.v. una vez al día Ciprofloxacino 400 mg i.v. dos veces al día†
ESCENARIO DE CASOS EN MASA Y PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN**	
Adultos	Antibióticos de elección: Doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día†† Ciprofloxacino 500 mg v.o. dos veces al día† Antibióticos alternativos: Cloranfenicol 25 mg/kg v.o. cuatro veces al día‡‡
Niños§	Antibióticos de elección: Doxiciclina:†† si ≥ 45 kg, dar la dosis del adulto; si < 45 kg, dar 2,2 mg/kg v.o. dos veces al día Ciprofloxacino 20 mg/kg v.o. dos veces al día Antibióticos alternativos: Cloranfenicol 25 mg/kg v.o. cuatro veces al día‡‡
Mujeres embarazadas¶	Antibióticos de elección: Doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día†† Ciprofloxacino 500 mg v.o. dos veces al día Antibióticos alternativos: Cloranfenicol 25 mg/kg v.o. cuatro veces al día‡‡

*Estas son recomendaciones de consenso del Working Group on Civilian Biodefense y no necesariamente están aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense. En general, debe seleccionarse un agente antimicrobiano. El tratamiento debe continuarse durante 10 días. Puede cambiarse al tratamiento por vía oral cuando mejore el estado del paciente. Aunque un número limitado de estudios en animales y humanos avala su uso, la gentamicina y el ciprofloxacino no están actualmente aprobados por la FDA estadounidense para el tratamiento de la peste en humanos. Otros fármacos afines, la estreptomicina y el levofloxacino, sí lo están.

†Puede cambiarse a otras fluoroquinolonas en las dosis apropiadas según la edad. La dosis de ciprofloxacino no debe exceder de 1 g/día en niños.

‡La concentración debe mantenerse entre 5 y 20 µg/ml. Las concentraciones mayores de 25 µg/ml pueden causar supresión reversible de la médula ósea.

§En niños la dosis de ciprofloxacino no debe exceder de 1 g/día, y la dosis de cloranfenicol no debe exceder de 4 g/día. Los niños menores de 2 años no deben recibir cloranfenicol.

‖Los aminoglucósidos han de ajustarse de acuerdo a la función renal. Los datos sugieren que la gentamicina, 5 mg/kg intramuscular o intravenosa una vez al día sería eficaz en niños, aunque aún no está aceptado ampliamente este hecho en la práctica clínica. Los neonatos de hasta 1 semana de edad y los prematuros deben recibir gentamicina, 2,5 mg/kg intravenosa dos veces al día.

¶En neonatos debe darse inicialmente una dosis de carga de gentamicina de 4 mg/kg.

**La duración del tratamiento de la peste en un marco de muertes en masa es de 10 días. La duración de la profilaxis postexposición para prevenir la infección de la peste es de 7 días.

††Puede cambiarse la doxiciclina por tetraciclina.

‡‡Los niños menores de 2 años no deben recibir cloranfenicol. Se dispone de una formulación oral solo fuera de EE. UU.

i.m. = vía intramuscular; i.v. = vía intravenosa; v.o. = vía oral.

Adaptado de Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA*. 2000;283:2281-2290.

africano o asiático, con 3,5 y 5,2 casos por cada 100.000 personas, respectivamente. En el pasado, las tasas elevadas en las poblaciones afroamericanas se relacionaban con la preparación doméstica de frituras de tripas de cerdo contaminadas. La exposición a productos del cerdo contaminados también se cita como probable origen en los estadounidenses de origen asiático.

Los serotipos de *Y. enterocolitica* O:3, O:8, O:9 y O:5,27 se han asociado a enfermedad humana. El serotipo O:3 (biotipo 4) es predominante en la mayoría de los países afectados y está presente habitualmente en los cerdos. Se ha aislado el serotipo O:9 (biotipo 2) en ovejas, vacas y cabras. Estos dos últimos serotipos son los causantes más frecuentes de infección humana a nivel mundial, aunque se consideran menos patógenos que las cepas del serotipo 0:8 (biotipo 1B), vinculado a los brotes más graves. Aunque parece que las infecciones por el serotipo O:8 están disminuyendo en incidencia en EE. UU., cada vez son más importantes en Japón, Italia y Francia. En Europa, la mayoría de los casos están causados por el serotipo O:3, aunque algunos se asocian con los serotipos O:9 y O:5,27. Parece que el biotipo 1A no es patógeno, y el biotipo 5 se ha aislado solo de liebres. Las cepas patógenas en los humanos dan negativas las reacciones de esculina, salicina y piracinamidasa.

Se ha aislado *Y. pseudotuberculosis* de roedores, ganado vacuno, ovejas, cabras, perros y aves.[10] Se da en todo el mundo, pero las infecciones humanas se presentan con mayor frecuencia en el norte de Europa y de Asia, incluido Japón. Las cepas de los grupos O 1, 2 y 3 se asocian con enfermedad humana, y la mayoría de los casos se atribuyen a las cepas O:1 u O:2. Los animales infectados sirven como portadores crónicos y como origen de la infección del agua y alimentos tales como carne, productos lácteos y verduras almacenadas. Algunos casos se han asociado con el manejo de gatitos y de cachorros. Unos brotes recientes de infección por *Y. pseudotuberculosis* en Finlandia fueron rastreados hasta el consumo de lechuga de tipo iceberg y zanahorias (serotipos O:3 y O:1, respectivamente). Un gran brote canadiense se asoció con leche que había sido pasteurizada pero que, no obstante, se contaminó. Brotes en la antigua Unión Soviética se han asociado con el consumo de raíces de vegetales que fueron almacenadas bajo tierra para consumo en invierno y presumiblemente se contaminaron con excretas de roedores que contenían *Y. pseudotuberculosis.*

BIOPATOLOGÍA

Y. enterocolitica posee numerosos factores de virulencia responsables de su persistencia en el tubo digestivo y su capacidad para producir enfermedad en huéspedes propensos. Al llegar al íleon, *Y. enterocolitica* se adhiere a la mucosa, en donde puede producir infecciones intracelulares en las placas de Peyer, células de la mucosa y macrófagos. La invasión de la mucosa ileal se ve favorecida por la presencia de invasina, una proteína de la membrana externa, y un factor de superficie de 17 kDa (Ail). Una respuesta inflamatoria causa dolor abdominal y diarrea, así como ileítis ulcerosa, adenitis mesentérica y necrosis en el interior de las placas de Peyer. Si se rebasan las defensas regionales, las bacterias se pueden diseminar y causar sepsis y abscesos esplénicos. También puede producirse poliartritis en una fase más avanzada de la enfermedad, sobre todo en los individuos con antígeno leucocítico (HLA)-B27.

Al igual que *Y. pestis,* las yersinias enteropatógenas atacan los tejidos linfoides del huésped. La invasión de estos tejidos y la resistencia frente a las defensas del huésped dependen de la posesión de un plásmido de aproximadamente 70 kb, compartido por cada una de la tres yersinias patógenas y que contiene genes que codifican varias Yops y el denominado antígeno V. Los productos de este plásmido trabajan de modo concertado para inhibir la fagocitosis y reducir la inflamación, con lo que se suprime la respuesta inmunitaria del huésped y se favorece la persistencia de estos microbios.

Una vez que *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* se han establecido en los ganglios linfáticos pueden resistir la fagocitosis, lo que las permite replicarse extracelularmente y formar agregados en los ganglios. La capacidad para adquirir hierro del huésped puede ser un factor significativo que contribuye a la virulencia de las cepas de *Y. enterocolitica*. Los serotipos O:8, que son virulentos para los ratones, tienen el gen *irp2 (iron repressible 2)* que codifica un par de proteínas de la membrana externa de alto peso molecular, mientras que los serotipos O:3 y O:9 avirulentos para el ratón carecen de *irp2.* Los serotipos O:3 y O:9 quedan típicamente confinados a los intestinos de sus huéspedes, excepto cuando hay una sobrecarga de hierro o los pacientes están siendo tratados con un quelante del hierro.

Los pacientes con artritis reactiva (cap. 265) tienen una mayor probabilidad de tener un menor número de síntomas digestivos, menores respuestas proliferativas de células T a los antígenos de *Yersinia,* menores respuestas iniciales de inmunoglobulina (Ig) M, mayores y más persistentes respuestas de IgG e IgA, y mayores niveles de IgA con un componente secretor. Las respuestas de anticuerpos específicos frente a *Yersinia* tienen también una mayor probabilidad de persistir en los pacientes con artritis reactiva que en los que experimentan enfermedad digestiva no complicada. Los antígenos de *Yersinia* que se cree contribuyen a la artritis reactiva incluyen Yops y proteínas liberadas, que estimulan las células CD4 del huésped, y la proteína 60 del shock térmico, que según se piensa trabajan de modo conjunto con otros antígenos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para modular la respuesta inmunitaria del huésped. Hay datos de que los huéspedes pueden mantener infecciones crónicas por *Y. enterocolitica* durante años después de la infección inicial, factor que puede inducir la inflamación asociada con la artritis reactiva (cap. 265).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un período de incubación de aproximadamente 3 a 7 días, es típico que se produzca una gastroenteritis que puede ser difícil de distinguir de la gastroenteritis por *Salmonella* (cap. 308) o *Campylobacter* (cap. 303). Los síndromes clínicos más comunes asociados con infección por *Y. enterocolitica* son enteritis aguda con fiebre, diarrea, vómitos, dolor en el cuadrante inferior derecho sugestivo de apendicitis (cap. 142), eritema nudoso y artritis reactiva. Otros síntomas comunes son faringitis asociada, erupción, artralgia y cefalea. El examen de las heces pone de manifiesto leucocitos o eritrocitos, y una cuarta parte de los pacientes experimenta diarrea sanguinolenta.

Las infecciones por *Y. pseudotuberculosis* se manifiestan muy comúnmente como enterocolitis, faringitis y seudoapendicitis.

Es muy probable que se produzca enterocolitis en los niños más jóvenes, mientras que los niños de mayor edad experimentan con mayor frecuencia ileítis terminal aguda, adenitis mesentérica y enfermedad sistémica. Se ha descrito seudoapendicitis en pacientes con linfadenitis mesentérica. Es infrecuente la sepsis y muy probablemente se da en personas con afecciones de base tales como diabetes mellitus, cirrosis, inmunodepresión, edad avanzada y hemocromatosis. Pueden producirse abscesos esplénicos, meningitis o endocarditis en los pacientes sépticos y la tasa de mortalidad puede aproximarse al 50%. Se identifica eritema nudoso en aproximadamente un tercio de todos los pacientes y en el 10% de los adultos.

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse la yersiniosis en pacientes con dolor abdominal y fiebre, específicamente si viven en áreas de gran incidencia. El mejor modo de lograr el diagnóstico es por el aislamiento de la bacteria en heces, sangre u otras muestras apropiadas.[11] El aislamiento de *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* de muestras clínicas y ambientales puede verse complicado en gran medida por la presencia de otras bacterias que probablemente predominen. El agar selectivo preferido para el aislamiento a partir de muestras fecales es el agar CIN (cefsulodina-Irgasan® [triclosano]-novobiocina) preparado con concentraciones relativamente bajas de cefsulodina. El aislamiento de yersinias se ve también favorecido por el cultivo a temperatura entre 25 y 30 °C, lo que da lugar a un mejor crecimiento que cuando los cultivos se mantienen a 35 °C y se favorece el crecimiento de las yersinias, más tolerantes al frío, sobre otras bacterias que requieren unas temperaturas más elevadas. Una vez obtenidos se puede confirmar los aislados como *Yersinia* enteropatógenas por pruebas bioquímicas. La biotipificación y la serotipificación, que con frecuencia solo se pueden realizar en laboratorios de investigación o de referencia, pueden proporcionar información epidemiológica útil. Las dificultades de aislamiento y la baja sensibilidad descrita (aproximadamente de 10^3 a 10^6 unidades formadoras de colonias por gramo de muestra) de las técnicas de aislamiento actuales han llevado a algunos a sugerir que la PCR u otros métodos basados en el ADN probablemente permitan una detección más rápida y sensible de estas bacterias.[12]

Las pruebas de aglutinación en tubo o de microaglutinación pueden identificar anticuerpos frente a los serogrupos patógenos de *Y. enterocolitica* O:3, O:9, O:5,27 y O:8, pero la reactividad cruzada puede constituir un problema, sobre todo entre *Y. enterocolitica* O:9 y especies de *Brucella*. La PCR para la genotipificación O de *Y. pseudotuberculosis* podría, en último término, sustituir a los métodos de serotipificación tradicionales. Las enfermedades por *Yersinia* de mediación inmunológica, incluida la artritis reactiva, se asocian con la producción de anticuerpos IgA que pueden ser detectados por análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) o de inmunotransferencia. Los anticuerpos IgG pueden persistir durante muchos años, pero la persistencia de anticuerpos IgA durante más de unos meses podría indicar una infección crónica por *Yersinia.*

PREVENCIÓN

La prevención depende de las medidas dirigidas a proteger a las personas del contacto con ambientes, alimentos y desechos contaminados. Incluyen el empleo de unos métodos de desecho de aguas residuales apropiados, la protección de los abastecimientos de agua de la contaminación con desechos humanos o animales, la práctica de procedimientos apropiados para la cría y sacrificio de animales, la cocción adecuada de las carnes (sobre todo el cerdo), evitar el almacenamiento a largo plazo de las carnes a temperaturas superiores a 4,4 °C y el consumo exclusivo de leche pasteurizada. Los individuos deben lavarse apropiadamente las manos después de haber manipulado cerdo u otros alimentos potencialmente contaminados. Las personas con diarrea no deben trabajar en áreas de manipulación de alimentos, cuidar niños de corta edad ni trabajar con pacientes, y el personal hospitalario debe seguir las precauciones entéricas. No se dispone de vacunas.

TRATAMIENTO

Tto

No se ha demostrado que los antibióticos mejoren el curso de la enterocolitis no complicada o de la adenitis mesentérica, y normalmente no se recomienda el empleo de tratamiento antimicrobiano para las formas intestinales de la enfermedad. Sin embargo, sí se recomienda tal tratamiento para los pacientes inmunodeprimidos, pacientes con septicemia y los que tienen enfermedad sistémica o focos de infección extraintestinales. Debe observarse que la susceptibilidad *in vitro* no necesariamente indica eficacia *in vivo.*

Se han empleado las cefalosporinas de amplio espectro, en ocasiones acompañadas de aminoglucósidos, con desenlaces satisfactorios en pacientes con formas de yersiniosis extraintestinales, incluida la septicemia. Se considera que el ciprofloxacino, la cefotaxima y la ceftriaxona son los agentes más eficaces para el tratamiento de la infección por el serogrupo O:3 de *Y. enterocolitica*. Además, los aislados de *Y. enterocolitica* de los serogrupos O:3 y O:9 poseen β-lactamasas determinadas cromosómicamente que pueden conferir resistencia a ampicilina, carbenicilina y cefalotina. Aunque las cepas del serogrupo O:8, que producen una β-lactamasa de tipo A, muestran resistencia a los dos últimos agentes, son susceptibles a la ampicilina. Queda por determinar si es útil el tratamiento antimicrobiano para las formas mediadas inmunológicamente de enfermedad por *Yersinia,* incluida la artritis reactiva.

PRONÓSTICO

Los casos de enteritis por *Y. enterocolitica* son generalmente leves y autolimitados después de un curso de enfermedad de 2-3 semanas. Las secuelas incluyen comúnmente artritis reactiva y eritema nudoso.[13] También se han descrito glomerulonefritis y miocarditis, sobre todo en las infecciones por el serogrupo O:3, biotipo 4, fagotipo 8. Otras secuelas pueden incluir endocarditis, pericarditis y osteítis. La artritis reactiva inducida por *Y. enterocolitica,* que puede aparecer 1-3 semanas después de la infección, es oligoarticular, asimétrica y periférica; se produce más comúnmente en las extremidades inferiores y en último término se resuelve en un período de semanas a meses. Los pacientes HLA-B27 positivos tienen una mayor probabilidad de experimentar artritis intensa y prolongada.

Las infecciones por *Y. pseudotuberculosis* son también generalmente leves y autolimitadas. Las complicaciones descritas incluyen eritema nudoso, iritis, artritis reactiva y nefritis. Aunque la infección del torrente circulatorio por *Y. pseudotuberculosis* es infrecuente, una revisión de 72 casos constató que 26 de ellos fueron mortales (36%).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mwengee W, Butler T, Mgema S, et al. Treatment of plague with gentamicin or doxycycline in a randomized trial in Tanzania. *Clin Infect Dis*. 2006;42:614-621.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

313

TOS FERINA Y OTRAS INFECCIONES POR *BORDETELLA*

ERIK L. HEWLETT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La tos ferina, una enfermedad respiratoria aguda con evolución potencialmente prolongada, es provocada por la infección por *Bordetella pertussis* u otros integrantes afines del mismo género, especialmente *Bordetella parapertussis.* La infección es muy contagiosa y presenta características tanto endémicas como epidémicas en una población, aunque no hay portadores conocidos del microorganismo. En la actualidad la tos ferina es un importante problema de salud pública a nivel mundial, habiéndose notificado en 2012 en EE. UU. el número de casos de la enfermedad más elevado en más de 50 años.[1,2] Los mayores riesgos de morbimortalidad se registran en lactantes,

booksmedicos.org

para modular la respuesta inmunitaria del huésped. Hay datos de que los huéspedes pueden mantener infecciones crónicas por *Y. enterocolitica* durante años después de la infección inicial, factor que puede inducir la inflamación asociada con la artritis reactiva (cap. 265).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un período de incubación de aproximadamente 3 a 7 días, es típico que se produzca una gastroenteritis que puede ser difícil de distinguir de la gastroenteritis por *Salmonella* (cap. 308) o *Campylobacter* (cap. 303). Los síndromes clínicos más comunes asociados con infección por *Y. enterocolitica* son enteritis aguda con fiebre, diarrea, vómitos, dolor en el cuadrante inferior derecho sugestivo de apendicitis (cap. 142), eritema nudoso y artritis reactiva. Otros síntomas comunes son faringitis asociada, erupción, artralgia y cefalea. El examen de las heces pone de manifiesto leucocitos o eritrocitos, y una cuarta parte de los pacientes experimenta diarrea sanguinolenta.

Las infecciones por *Y. pseudotuberculosis* se manifiestan muy comúnmente como enterocolitis, faringitis y seudoapendicitis.

Es muy probable que se produzca enterocolitis en los niños más jóvenes, mientras que los niños de mayor edad experimentan con mayor frecuencia ileítis terminal aguda, adenitis mesentérica y enfermedad sistémica. Se ha descrito seudoapendicitis en pacientes con linfadenitis mesentérica. Es infrecuente la sepsis y muy probablemente se da en personas con afecciones de base tales como diabetes mellitus, cirrosis, inmunodepresión, edad avanzada y hemocromatosis. Pueden producirse abscesos esplénicos, meningitis o endocarditis en los pacientes sépticos y la tasa de mortalidad puede aproximarse al 50%. Se identifica eritema nudoso en aproximadamente un tercio de todos los pacientes y en el 10% de los adultos.

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse la yersiniosis en pacientes con dolor abdominal y fiebre, específicamente si viven en áreas de gran incidencia. El mejor modo de lograr el diagnóstico es por el aislamiento de la bacteria en heces, sangre u otras muestras apropiadas.[11] El aislamiento de *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* de muestras clínicas y ambientales puede verse complicado en gran medida por la presencia de otras bacterias que probablemente predominen. El agar selectivo preferido para el aislamiento a partir de muestras fecales es el agar CIN (cefsulodina-Irgasan® [triclosano]-novobiocina) preparado con concentraciones relativamente bajas de cefsulodina. El aislamiento de yersinias se ve también favorecido por el cultivo a temperatura entre 25 y 30 °C, lo que da lugar a un mejor crecimiento que cuando los cultivos se mantienen a 35 °C y se favorece el crecimiento de las yersinias, más tolerantes al frío, sobre otras bacterias que requieren unas temperaturas más elevadas. Una vez obtenidos se puede confirmar los aislados como *Yersinia* enteropatógenas por pruebas bioquímicas. La biotipificación y la serotipificación, que con frecuencia solo se pueden realizar en laboratorios de investigación o de referencia, pueden proporcionar información epidemiológica útil. Las dificultades de aislamiento y la baja sensibilidad descrita (aproximadamente de 10^3 a 10^6 unidades formadoras de colonias por gramo de muestra) de las técnicas de aislamiento actuales han llevado a algunos a sugerir que la PCR u otros métodos basados en el ADN probablemente permitan una detección más rápida y sensible de estas bacterias.[12]

Las pruebas de aglutinación en tubo o de microaglutinación pueden identificar anticuerpos frente a los serogrupos patógenos de *Y. enterocolitica* O:3, O:9, O:5,27 y O:8, pero la reactividad cruzada puede constituir un problema, sobre todo entre *Y. enterocolitica* O:9 y especies de *Brucella*. La PCR para la genotipificación O de *Y. pseudotuberculosis* podría, en último término, sustituir a los métodos de serotipificación tradicionales. Las enfermedades por *Yersinia* de mediación inmunológica, incluida la artritis reactiva, se asocian con la producción de anticuerpos IgA que pueden ser detectados por análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) o de inmunotransferencia. Los anticuerpos IgG pueden persistir durante muchos años, pero la persistencia de anticuerpos IgA durante más de unos meses podría indicar una infección crónica por *Yersinia.*

PREVENCIÓN

La prevención depende de las medidas dirigidas a proteger a las personas del contacto con ambientes, alimentos y desechos contaminados. Incluyen el empleo de unos métodos de desecho de aguas residuales apropiados, la protección de los abastecimientos de agua de la contaminación con desechos humanos o animales, la práctica de procedimientos apropiados para la cría y sacrificio de animales, la cocción adecuada de las carnes (sobre todo el cerdo), evitar el almacenamiento a largo plazo de las carnes a temperaturas superiores a 4,4 °C y el consumo exclusivo de leche pasteurizada. Los individuos deben lavarse apropiadamente las manos después de haber manipulado cerdo u otros alimentos potencialmente contaminados. Las personas con diarrea no deben trabajar en áreas de manipulación de alimentos, cuidar niños de corta edad ni trabajar con pacientes, y el personal hospitalario debe seguir las precauciones entéricas. No se dispone de vacunas.

TRATAMIENTO

Tto

No se ha demostrado que los antibióticos mejoren el curso de la enterocolitis no complicada o de la adenitis mesentérica, y normalmente no se recomienda el empleo de tratamiento antimicrobiano para las formas intestinales de la enfermedad. Sin embargo, sí se recomienda tal tratamiento para los pacientes inmunodeprimidos, pacientes con septicemia y los que tienen enfermedad sistémica o focos de infección extraintestinales. Debe observarse que la susceptibilidad *in vitro* no necesariamente indica eficacia *in vivo.*

Se han empleado las cefalosporinas de amplio espectro, en ocasiones acompañadas de aminoglucósidos, con desenlaces satisfactorios en pacientes con formas de yersiniosis extraintestinales, incluida la septicemia. Se considera que el ciprofloxacino, la cefotaxima y la ceftriaxona son los agentes más eficaces para el tratamiento de la infección por el serogrupo O:3 de *Y. enterocolitica*. Además, los aislados de *Y. enterocolitica* de los serogrupos O:3 y O:9 poseen β-lactamasas determinadas cromosómicamente que pueden conferir resistencia a ampicilina, carbenicilina y cefalotina. Aunque las cepas del serogrupo O:8, que producen una β-lactamasa de tipo A, muestran resistencia a los dos últimos agentes, son susceptibles a la ampicilina. Queda por determinar si es útil el tratamiento antimicrobiano para las formas mediadas inmunológicamente de enfermedad por *Yersinia,* incluida la artritis reactiva.

PRONÓSTICO

Los casos de enteritis por *Y. enterocolitica* son generalmente leves y autolimitados después de un curso de enfermedad de 2-3 semanas. Las secuelas incluyen comúnmente artritis reactiva y eritema nudoso.[13] También se han descrito glomerulonefritis y miocarditis, sobre todo en las infecciones por el serogrupo O:3, biotipo 4, fagotipo 8. Otras secuelas pueden incluir endocarditis, pericarditis y osteítis. La artritis reactiva inducida por *Y. enterocolitica,* que puede aparecer 1-3 semanas después de la infección, es oligoarticular, asimétrica y periférica; se produce más comúnmente en las extremidades inferiores y en último término se resuelve en un período de semanas a meses. Los pacientes HLA-B27 positivos tienen una mayor probabilidad de experimentar artritis intensa y prolongada.

Las infecciones por *Y. pseudotuberculosis* son también generalmente leves y autolimitadas. Las complicaciones descritas incluyen eritema nudoso, iritis, artritis reactiva y nefritis. Aunque la infección del torrente circulatorio por *Y. pseudotuberculosis* es infrecuente, una revisión de 72 casos constató que 26 de ellos fueron mortales (36%).

Bibliografía de grado A

A1. Mwengee W, Butler T, Mgema S, et al. Treatment of plague with gentamicin or doxycycline in a randomized trial in Tanzania. *Clin Infect Dis*. 2006;42:614-621.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

313

TOS FERINA Y OTRAS INFECCIONES POR *BORDETELLA*

ERIK L. HEWLETT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La tos ferina, una enfermedad respiratoria aguda con evolución potencialmente prolongada, es provocada por la infección por *Bordetella pertussis* u otros integrantes afines del mismo género, especialmente *Bordetella parapertussis.* La infección es muy contagiosa y presenta características tanto endémicas como epidémicas en una población, aunque no hay portadores conocidos del microorganismo. En la actualidad la tos ferina es un importante problema de salud pública a nivel mundial, habiéndose notificado en 2012 en EE. UU. el número de casos de la enfermedad más elevado en más de 50 años.[1,2] Los mayores riesgos de morbimortalidad se registran en lactantes,

booksmedicos.org

aunque en los últimos años ha aumentado la incidencia en adolescentes y adultos, correspondiendo los incrementos más importantes a la cohorte de niños que solo recibieron vacunas acelulares frente a la tos ferina.[3,4]

Organismos patógenos

Actualmente se conocen ocho especies del género *Bordetella,* si bien *B. pertussis, B. parapertussis* y *B. bronchiseptica* (principalmente un patógeno animal) son las que con mayor probabilidad inducen infecciones respiratorias en humanos. Especies identificadas en tiempos recientes, como *B. holmesii* y *B. trematum,* se han asociado a bacteriemia, meningitis e infecciones de heridas y *B. holmesii* se ha aislado de manera concurrente con *B. pertussis* en un brote de enfermedades respiratorias.[5] Los integrantes del género *Bordetella* son cocobacilos gramnegativos, particularmente dificultosos de cultivar y pequeños en comparación con otras bacterias gramnegativas. *B. pertussis* fue aislada por primera vez por Bordet y Gengou en 1906, y un medio utilizado para su cultivo (el agar Bordet-Gengou) todavía conserva sus nombres.

EPIDEMIOLOGÍA

En la época previa a las vacunas (antes de mediados de la década de los cincuenta), la tos ferina era una enfermedad predominantemente infantil, por lo que fue poco investigada en el ámbito de la medicina de adultos. El uso generalizado de vacunas de células enteras frente a tos ferina en EE. UU. y en otras partes del mundo determinó una significativa reducción de la enfermedad. No obstante, la vacuna generó un cambio en su incidencia, específica de la edad, con una mayoría de casos que, a partir de entonces, se produjeron en lactantes demasiado pequeños para ser vacunados y en adolescentes y adultos, que se sensibilizaron por la atenuación progresiva de la inmunidad tras la vacunación infantil.[6,7] En tiempos recientes, esta tendencia ha resultado particularmente patente, con 48.277 casos de tos ferina notificados en EE. UU. en 2012, aproximadamente el 50% de los cuales afectaron a pacientes de entre 7 y 19 años. De hecho, los datos seroepidemiológicos indican que el 25% de los adolescentes y adultos con tos que perdura durante más de 1 semana padecen tos ferina. En EE. UU. la enfermedad es endémica, aunque también se registran brotes epidémicos cada 3-4 años.

B. pertussis es muy contagiosa y la hipótesis de que la transmisión pueda producirse por gotículas aerosolizadas se ha constatado hace poco tiempo por primera vez en estudios no humanos con primates. No hay un estado de «portador» clásico, como el que se reconoce en otros organismos infecciosos. Sin embargo, en estudios recientes, primates no humanos (babuinos) inmunizados con vacuna acelular frente a la tos ferina y sometidos a provocación directa con *B. pertussis* se mantuvieron libres de signos clínicos de la enfermedad, aunque continuaron transmitiendo *B. pertussis* a sus compañeros de jaula.[8] La diseminación en una comunidad es a menudo causada por adolescentes sintomáticos (o ya tal vez asintomáticos), que difunden el microorganismo durante la convivencia escolar o en reuniones con amigos. El personal sanitario constituye otra importante fuente de transmisión, dándose el caso de que los brotes asociados a asistencia sanitaria afectan tanto a pacientes vulnerables como a los responsables de su cuidado.

BIOPATOLOGÍA

A pesar de que *B. pertussis* y los organismos relacionados producen numerosas toxinas de interés y de que la tos ferina se ha definido como enfermedad «mediada por toxinas», no existen vínculos fisiopatológicos claros entre los factores de virulencia conocidos y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.[9] La infección se localiza en las vías respiratorias, donde las bacterias se adhieren a la superficie ciliada de las células epiteliales. La secreción mucosa es importante, sobre todo en etapas tardías de la enfermedad. Los organismos de *B. pertussis* intracelulares se han detectado tanto *in vitro* como en muestras obtenidas de pacientes, aunque la bacteria no es intracelular obligada, por lo que la significación de estas observaciones no se conoce.

Las toxinas y adhesinas son importantes tanto por su potencial función en la patogenia de la enfermedad como por su uso como antígenos en vacunas acelulares frente a la tos ferina. La hemaglutinina filamentosa (HAF), la pertactina (PRN) y las fimbrias son adhesinas componentes de ciertas vacunas acelulares, y todas las vacunas actualmente disponibles comprenden una toxina frente a la tos ferina (TT). Además de ejercer funciones como adhesinas, la HAF, la PRN y las fimbrias han demostrado que modulan las funciones de las células efectoras inmunitarias del huésped. La TT es miembro de la familia de las toxinas ribosilantes del difosfato de adenosina, de la que forman asimismo parte las toxinas del cólera y la difteria, y sus dianas intracelulares son diversas proteínas de unión al trifosfato de guanosina, como la G_{io}. Aunque la TT causa linfocitosis y potencia la secreción de insulina, la célula o células contra las que se dirige y su contribución a las manifestaciones clínicas de la tos ferina son desconocidas. Las especies de *Bordetella* también poseen toxina adenilato ciclasa, una AC bacteriana que penetra en las células del huésped para producir concentraciones suprafisiológicas de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). La toxina AC actúa contra células fagocíticas, como los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos alveolares, cuyas funciones antibacterianas son inhibidas por el incremento del AMPc. «Toxinas» adicionales, como la citotoxina traqueal, el factor de colonización traqueal y la toxina termolábil o dermonecrótica, se han identificado a partir de sus actividades *in vitro* o en animales. Las relaciones entre estas toxinas y la enfermedad no se han definido con precisión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la clásica tos paroxística de la tos ferina es llamativa y perdurable, no todos los pacientes la experimentan. En lactantes, la única manifestación de la enfermedad es en ocasiones la apnea, aunque algunos desarrollan la tos característica más tarde. Las definiciones sobre casos clínicos de tos ferina tienen décadas de antigüedad y están mayoritariamente basadas en presentaciones en lactantes y niños. Ante la creciente incidencia en adolescentes y adultos, cuyos síntomas y signos pueden ser diferentes, la Iniciativa Global para la Tos Ferina ha desarrollado un protocolo diferenciado para diversos grupos de edad, con objeto de generalizar el uso de pruebas de laboratorio en casos sospechosos.[10]

Período de incubación

Tras la exposición de una persona a la tos ferina activa (habitualmente por aerosol procedente de una persona infectada que tose), el comienzo de los síntomas no suele producirse hasta entre 1 y 3 semanas más tarde. Este período de incubación relativamente largo dificulta el rastreo de la transmisión e incrementa el tiempo preciso para la intervención y la aplicación de medidas de control.

Fase catarral

Es importante reseñar que los síntomas representativos del inicio de la fase catarral (rinorrea, lagrimeo aumentado, hiperemia conjuntival y, en ocasiones, febrícula) son inespecíficos y no indicativos de tos ferina, excepto en brotes hospitalarios o extrahospitalarios. Esta fase, que dura de pocos días a 1 semana, conlleva a menudo tos no productiva.

Fase paroxística

La transición a la fase paroxística y el inicio de la tos típica apuntan al diagnóstico de tos ferina. Esta llamativa forma de tos consiste en series de espiraciones incontrolables seguidas de inhalación entrecortada que, según la anatomía de las vías respiratorias, puede generar un característico sonido «ahogado», más común en niños que en adultos. Es usual que cada episodio de tos se asocie a cianosis y concluya con náuseas y vómitos, que en lactantes derivan a veces en deshidratación y desnutrición. La fase paroxística se prolonga hasta 4 semanas y el desarrollo de fiebre o empeoramiento de la función pulmonar durante ella es indicativo de posible neumonía secundaria. El 80% o más de los adolescentes y adultos con tos ferina experimentan tos paroxística, si bien la frecuencia del ahogo y los vómitos posteriores a la tos resulta bastante variable. Por otro lado, durante la fase paroxística, los adultos experimentan escozor de garganta u otras molestias faríngeas y episodios de sudoración no descritos en niños.

Fase de convalecencia

La reducción en la frecuencia y la intensidad de los ataques de tos señala la transición a la fase de convalecencia, que puede durar semanas o meses. En esta etapa los adultos suelen requerir asistencia por «tos crónica», siendo evaluados por trastornos como asma, tuberculosis, otras enfermedades pulmonares crónicas, neoplasias malignas o reflujo gastroesofágico. En ocasiones, una vez concluidos los ataques de tos, los pacientes experimentan reanudación de la tos paroxística, coincidiendo con afectaciones de las vías respiratorias superiores no relacionadas o bien con estímulos o factores irritantes de estas. A menudo este fenómeno es interpretado incorrectamente como recidiva de la tos ferina. El 80% de los adultos con tos ferina la padecen durante al menos 3 semanas, y el 27% continúan tosiendo transcurridos 90 días.

Complicaciones

En lactantes y niños de menos de 5 años, la hospitalización es común; entre el 5 y el 10% sufren neumonía; casi el 1% de los lactantes experimentan convulsiones, y la encefalopatía se registra en el 0,1%. La tos ferina en lactantes y niños de corta edad puede asociarse a hipertensión pulmonar que, según se sabe en la actualidad, es consecuencia de un elevado recuento de leucocitos, a veces superior a 100.000/mm^3 en huéspedes sin tratamiento previo. En un estudio, este fenómeno se registró en menos del 15% de los casos, si bien se constató en el 75% de los pacientes que fallecieron.[11] Los adolescentes y adultos registran estas mismas complicaciones, aunque con menor frecuencia, y los adultos sufren otros problemas asociados a alteraciones médicas subyacentes. Por ejemplo, se han notificado casos aislados de síncope tusígeno, disco intervertebral herniado, pérdida de audición de comienzo súbito, episodios anginosos y disección de la arteria carótida.

DIAGNÓSTICO

Se han utilizado diversos métodos de detección de *B. pertussis* y sus productos, así como de evaluación de la respuesta a ellos, cada uno de los cuales presenta sus correspondientes limitaciones. El cultivo de un frotis o aspirado (fig. 313-1) es el «patrón

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

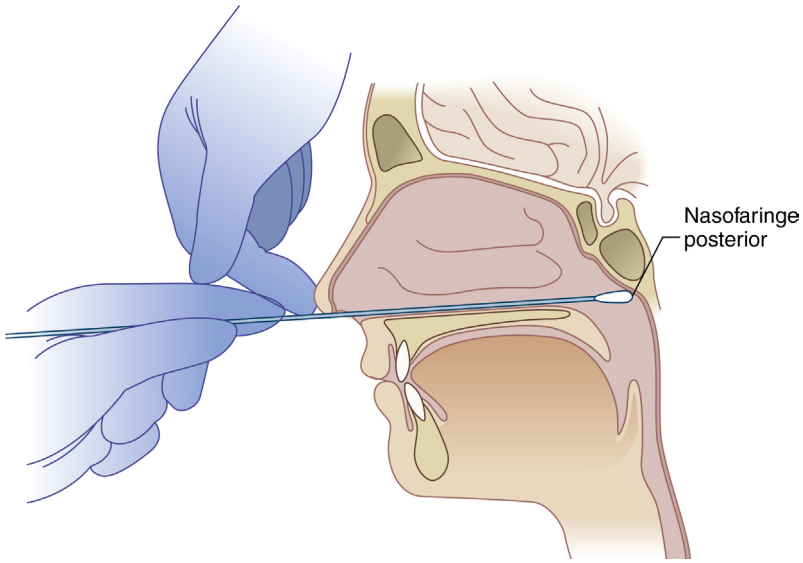

FIGURA 313-1. Técnica de obtención de una muestra para aislamiento de *Bordetella pertussis*. Para la obtención de muestras de cultivo se recomienda emplear torundas de dacrón o alginato cálcico. Las primeras son apropiadas para la realización de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa. (Reproducido a partir de Cornia PB, Lipsky BA, Saint S, Gonzales R. Clinical problem solving: nothing to cough at. *N Engl J Med*. 2007;357:1432-1437.)

de referencia» (con especificidad próxima al 100% de los pacientes sintomáticos), aunque, incluso con uso de medios de transporte especializados y procesado en un laboratorio específico y experimentado, las tasas de aislamientos son inferiores al 50%, dependiendo de la duración de la enfermedad y de si el tratamiento antimicrobiano se inició antes de la toma de muestras. Las pruebas diagnósticas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de frotis o aspirados nasofaríngeos son mucho más sensibles que el cultivo, y los resultados pueden continuar siendo positivos después del inicio de la antibioterapia. Además, los análisis de PCR adecuadamente diseñados permiten identificar y diferenciar *B. pertussis, B. parapertussis* y *B. bronchiseptica* y detectar los elementos de la secuencia e inserción indicativos de otras especies de *Bordetella*.[12] Sin embargo, numerosos «brotes» aparentes de tos ferina resultaron corresponder a resultados de PCR falsos positivos. La detección de anticuerpos séricos contra productos de *B. pertussis* puede utilizarse para identificar pacientes durante la infección, aunque debe prestarse atención a diferenciar una respuesta aguda de la respuesta a los anticuerpos residuales generados por una vacunación previa.

A la vista de los recursos y los equipos disponibles limitados para el diagnóstico de la tos ferina, la Organización Mundial de la Salud ha establecido una definición de caso clínico consistente en 21 días o más de tos paroxística con confirmación de laboratorio o estudio epidemiológico. Aunque tal definición se emplea a menudo en ensayos clínicos, actualmente parece evidente que su aplicación puede hacer que se pasen por alto casos de gravedad menor o duración breve.

TRATAMIENTO

Tratamiento sintomático

Considerando que los lactantes y los niños de corta edad presentan los riesgos más elevados de complicaciones y muerte, el tratamiento sintomático es con frecuencia el principal componente de su abordaje médico. La observación minuciosa (preferiblemente en el hospital) es esencial a fin de garantizar nutrición, oxigenación e hidratación adecuadas para minimizar las complicaciones en este grupo de edad. Ninguna de las intervenciones farmacológicas destinadas a mejorar la tos u otros síntomas es eficaz en la tos ferina.[A1] La leucaféresis se ha aplicado a la reducción del recuento de leucocitos y, por consiguiente, a la mejora de la hipertensión pulmonar en lactantes y niños de corta edad, aunque no existe acuerdo sobre si ello repercute en las tasas de mortalidad.

Fármacos antimicrobianos

Dos son las razones para emplear antimicrobianos en casos de tos ferina: 1) eliminar el microorganismo causal y reducir la transmisión, y 2) limitar la evolución de la enfermedad en el paciente tratado. Dado que los afectados pueden mantener cultivos positivos y transmitir la *B. pertussis* durante varias semanas tras el inicio de los síntomas, es apropiado tratar a pacientes a los que se atiende en ese intervalo de tiempo. Los antimicrobianos no proporcionan alivio sintomático ni afectan a la evolución de la enfermedad en su fase avanzada de la infección, pero sí lo hacen cuando el abordaje comienza durante los primeros días con síntomas. Se ha referido resistencia a macrólidos, que sin embargo no constituye un problema significativo.

Las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention sobre tratamiento de la tos ferina en adultos consisten en azitromicina (500 mg el día 1 seguidos de 250 mg/día los días 2-5), claritromicina (1 g/día en 2 dosis divididas durante 7 días), eritromicina (2 g/día en 4 dosis divididas durante 14 días) o trimetoprim-sulfametoxazol (trimetoprim, 320 mg/día, sulfametoxazol, 1.600 mg/día, en 2 dosis divididas durante 14 días). Se ha constatado que el tratamiento con eritromicina durante 7 días es tan eficaz como el aplicado durante 14 días.[A2,A3] Los nuevos macrólidos (azitromicina y claritromicina) son mejor tolerados, pero más costosos.

PREVENCIÓN

Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis con los fármacos antimicrobianos mencionados es un importante mecanismo para el control de brotes intra- o extrahospitalarios. El abordaje resulta eficaz cuando se instaura antes del inicio de los síntomas y se aconseja para personas expuestas en las 3 semanas anteriores, para casos de alto riesgo con alteraciones de salud subyacentes, particularmente en lactantes, o para quienes mantienen contactos ocupacionales o de otro tipo con huéspedes predispuestos.

Vacunación

A finales de los años cuarenta se presentó una vacuna de células enteras muertas, cuyo uso tuvo efectos radicales en la incidencia de la tos ferina, registrándose, por ejemplo, en EE. UU. una reducción de 200.000 casos anuales hasta menos de 2.000 en 1980. En las décadas de los setenta y ochenta, el reconocimiento de efectos adversos asociados a este producto de células enteras y la alarma a nivel de la sanidad pública por el alcance de dichas reacciones impulsaron el desarrollo de vacunas acelulares purificadas frente a la tos ferina, que son las empleadas hoy día.[13]

Las actuales vacunas acelulares frente a la tos ferina (como la Tdap), que contienen uno o más antígenos de proteínas purificadas (todas ellas contienen TT y otras combinaciones de HAF, PRN y fimbrias de tipos 2 y 3), se administran a lactantes y niños de hasta 6 años y causan reacciones adversas sustancialmente menores que las vacunas de células enteras. Reconociendo la significativa incidencia de la tos ferina en adolescentes y adultos y su papel en la transmisión de la enfermedad a lactantes y niños de corta edad, las vacunas Tdap (tétanos, difteria y tos ferina), que contienen cantidades reducidas de componentes de la tos ferina, están actualmente autorizadas para su administración en estos grupos de edad. Su uso se sugiere para reforzar la inmunidad en adolescentes y adultos que completaron la serie vacunal infantil recomendada. Es importante reseñar que la vacunación de recuerdo se aconseja en la actualidad para mujeres en cada uno de sus embarazos, a fin de prevenir la adquisición de *B. pertussis* y la transmisión a los recién nacidos.

La creciente incidencia de la tos ferina, incluso en poblaciones vacunadas, parece atribuirse a la notable reducción de la duración de la protección con respecto a la prevista según la experiencia derivada de las vacunas de células enteras y la infección previa. No obstante, es cada vez mayor el número de aislamientos de *B. pertussis*

booksmedicos.org

que no expresan PRN.[14] Por otra parte, va en aumento la prevalencia de cepas que presentan el alelo *ptxP3,* asociado a mayor producción de TT y a alteraciones en la expresión de otros factores de virulencia.[15,16]

Considerando los acontecimientos adversos y la publicidad negativa asociados a las vacunas de células enteras y la escasa eficacia de las actuales vacunas acelulares, se está trabajando activamente en el desarrollo de una vacuna atenuada viva frente a la tos ferina, que se administre por vía intranasal.[17]

PRONÓSTICO

En numerosos pacientes puede, en última instancia, erradicarse *B. pertussis,* incluso sin tratamiento antimicrobiano, aunque en la mayoría de los casos la enfermedad se prolonga durante semanas o meses. Los antimicrobianos presentan eficacia limitada en la modificación de la evolución de la enfermedad, salvo que se administren antes de la fase paroxística. Sin embargo, la introducción de las dosis de recuerdo para adolescentes y adultos no ha dado lugar al control de la tos ferina en poblaciones adecuadamente inmunizadas, según hubiera sido previsible. Los siguientes pasos para abordar este significativo problema de salud pública son aún objeto de debate. Resulta especialmente problemática la reciente constatación de que los babuinos inmunizados con vacuna acelular frente a la tos ferina pueden infectarse y transmitir *B. pertussis* en ausencia de síntomas.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wang K, Bettiol S, Thompson MJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD003257.

A2. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended antimicrobial agents for the treatment and post-exposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54 (RR–14):1-16.

A3. Altunaiji SM, Kukuruzovic RH, Curtis NC, et al. Antibiotics for whooping cough (pertussis) [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD004404.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

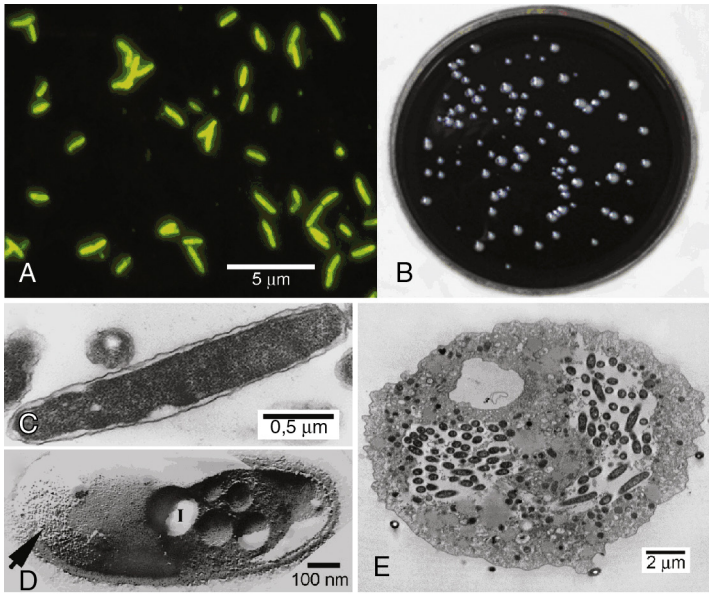

FIGURA 314-1. A. Inmunofluorescencia directa de *Legionella pneumophila*. B. Colonias de *L. pneumophila* que crecen en una placa de BCYE. C. Sección fina de una forma replicativa de *L. pneumophila*. D. Réplica por fractura por congelación de una forma madura infecciosa obtenida después de crecimiento en ameba. Esta muestra prominentes inclusiones citoplásmicas (I) y una distribución polar de las proteínas de la membrana *(flecha)*. E. Microfotografía electrónica de *L. pneumophila* creciendo en el interior de *Acanthamoeba castellani*. (A, por cortesía del Dr. Paul Hoffman, University of Virginia. B, por cortesía de la Dra. Sharon Berk, Tennessee Technical University. De C a E, por cortesía de los Dres. Rafel Garduno y Gary Faulkner, Dalhousie University.)

314 INFECCIONES POR *LEGIONELLA*

THOMAS J. MARRIE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Legionelosis es el término utilizado para describir la infección debida a bacterias del género *Legionella,* de la que hay dos manifestaciones principales, la neumonía (enfermedad de los legionarios [EL]) y la fiebre de Pontiac (el nombre hace referencia a Pontiac, Michigan, en donde fue reconocida por vez primera). Esta suele ser una enfermedad febril leve y se supone que es una reacción al lipopolisacárido de las especies de *Legionella*.

La 58.ª convención anual de la Legión Americana se celebró en un hotel de Filadelfia, del 21 al 24 de julio de 1976. Posteriormente, 182 de los delegados enfermaron (de ahí el nombre de enfermedad de los legionarios) y 146 fueron hospitalizados en 87 instituciones de EE. UU. La mayoría de ellos tenía datos radiológicos de neumonía y 29 (16%) fallecieron. En un tiempo aproximado de 6 meses después del brote se aisló un nuevo microorganismo, *Legionella pneumophila,* del tejido pulmonar de algunas personas que habían fallecido en el brote de Filadelfia. Retrospectivamente, el organismo había sido aislado por vez primera en 1943.

Organismo patógeno

Las legionelas son pequeños bacilos gramnegativos aerobios asporógenos que miden de 0,3 a 0,9 µm de ancho y de 2 a 20 µm de largo (fig. 314-1A a D). Estos organismos requieren medios especiales para su crecimiento y muchos laboratorios no pueden aislar legionelas; así, cuando la experiencia de un laboratorio es escasa, un cultivo negativo debe ser tomado con cautela. Son organismos que no se suelen teñir por la tinción de Gram, y en las muestras tisulares se utiliza la tinción de Dieterle o de Warthin-Starry para visualizar estos organismos. *Legionella micdadei* retiene la tinción modificada de ácido-alcohol resistencia y puede mostrarse como bacilos ácido-alcohol resistentes en las muestras clínicas. Las legionelas son organismos acuáticos que medran en vías fluviales naturales y artificiales y en los sistemas de distribución, especialmente en las cañerías de agua caliente, calentadores de agua (más en los eléctricos que en los calentadores de gas), torres de refrigeración y fuentes de agua. En estos sistemas se encuentran en biopelículas que permiten una mayor resistencia a los biocidas y al cloro. Se encuentran también en el suelo húmedo y en el barro. Pueden sobrevivir en estos ambientes durante largos períodos de tiempo y tolerar temperaturas de 0 a 68 °C y una gama de pH de 5 a 8,5. En sus ambientes naturales son parásitos intracelulares de protozoos tales como la ameba de agua dulce *Acanthamoeba* y especies de *Hartmanella* (fig. 314-1E). Realmente, las legionelas habitan hasta en 20 especies de amebas, dos de protozoos ciliados y una de moho del cieno. Las legionelas de vida libre en biopelículas son inactivadas en pocas semanas, mientras que las que se desarrollan en amebas sobreviven 6 meses o más. Los humanos son huéspedes accidentales que se infectan al inhalar bacterias *Legionella* o amebas cargadas con estas bacterias. Se han secuenciado los genomas de cuatro cepas diferentes de *L. pneumophila* y varían en tamaño de 3,3 a 3,5 Mb. Las legionelas tienen muchas proteínas parecidas a las eucariotas, que pueden ayudar al crecimiento intracelular de estos organismos en los macrófagos humanos al remedar las proteínas del huésped. Las especies de *Legionella* tienen sistemas de secreción de los tipos I, II, IV y V, que permiten la liberación rápida y eficiente de moléculas al interior de la célula fagocítica huésped.

El número de especies de *Legionella* continúa creciendo; hay en la actualidad al menos 56 especies de *Legionella* y 73 o más serogrupos, incluidos 15 serogrupos de *L. pneumophila*. Se puede utilizar una variedad de sistemas de tipificación para caracterizar aún más los aislados de modo que puedan identificarse las cepas individuales, factor que es importante para determinar el origen de un brote o para comprender la diferencia entre los aislados ambientales y clínicos. Merece la pena señalar que *L. pneumophila* y todos sus serotipos causan enfermedad en humanos (con serotipo 1 predominante), mientras que solo el 50% aproximadamente de las especies restantes de *Legionella* ocasiona dicha enfermedad.[1]

Legionella longbeachae se aisló por primera vez en 1980 en un paciente con neumonía de Long Beach, California. En Australia, Nueva Zelanda y Japón, los casos notificados de infección por este microorganismo son tan comunes como los de *L. pneumophila*. *L. longbeachae* rara vez se aísla en medios acuáticos. Su reservorio ambiental primario se desconoce, aunque los principales focos de infección humana se consideran las mezclas de tierra para maceta comerciales y otras materias en descomposición, como corteza o serrín. El genoma de *L. longbeachae* codifica diversas proteínas que contribuyen a degradar la materia vegetal. Estos sistemas enzimáticos no están presentes en *L. pneumophila*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que no expresan PRN.[14] Por otra parte, va en aumento la prevalencia de cepas que presentan el alelo *ptxP3,* asociado a mayor producción de TT y a alteraciones en la expresión de otros factores de virulencia.[15,16]

Considerando los acontecimientos adversos y la publicidad negativa asociados a las vacunas de células enteras y la escasa eficacia de las actuales vacunas acelulares, se está trabajando activamente en el desarrollo de una vacuna atenuada viva frente a la tos ferina, que se administre por vía intranasal.[17]

PRONÓSTICO

En numerosos pacientes puede, en última instancia, erradicarse *B. pertussis,* incluso sin tratamiento antimicrobiano, aunque en la mayoría de los casos la enfermedad se prolonga durante semanas o meses. Los antimicrobianos presentan eficacia limitada en la modificación de la evolución de la enfermedad, salvo que se administren antes de la fase paroxística. Sin embargo, la introducción de las dosis de recuerdo para adolescentes y adultos no ha dado lugar al control de la tos ferina en poblaciones adecuadamente inmunizadas, según hubiera sido previsible. Los siguientes pasos para abordar este significativo problema de salud pública son aún objeto de debate. Resulta especialmente problemática la reciente constatación de que los babuinos inmunizados con vacuna acelular frente a la tos ferina pueden infectarse y transmitir *B. pertussis* en ausencia de síntomas.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wang K, Bettiol S, Thompson MJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD003257.

A2. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended antimicrobial agents for the treatment and post-exposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54 (RR–14):1-16.

A3. Altunaiji SM, Kukuruzovic RH, Curtis NC, et al. Antibiotics for whooping cough (pertussis) [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD004404.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

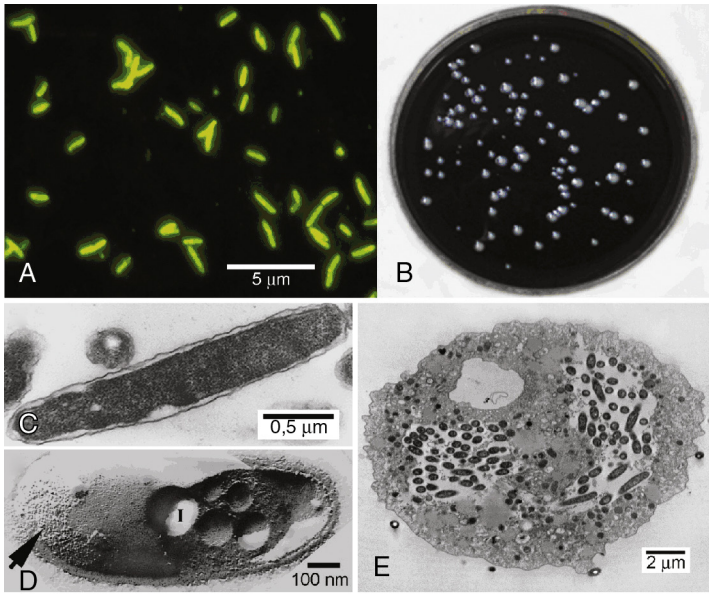

FIGURA 314-1. A. Inmunofluorescencia directa de *Legionella pneumophila*. B. Colonias de *L. pneumophila* que crecen en una placa de BCYE. C. Sección fina de una forma replicativa de *L. pneumophila*. D. Réplica por fractura por congelación de una forma madura infecciosa obtenida después de crecimiento en ameba. Esta muestra prominentes inclusiones citoplásmicas (I) y una distribución polar de las proteínas de la membrana *(flecha)*. E. Microfotografía electrónica de *L. pneumophila* creciendo en el interior de *Acanthamoeba castellani*. (A, por cortesía del Dr. Paul Hoffman, University of Virginia. B, por cortesía de la Dra. Sharon Berk, Tennessee Technical University. De C a E, por cortesía de los Dres. Rafel Garduno y Gary Faulkner, Dalhousie University.)

314 INFECCIONES POR *LEGIONELLA*

THOMAS J. MARRIE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Legionelosis es el término utilizado para describir la infección debida a bacterias del género *Legionella,* de la que hay dos manifestaciones principales, la neumonía (enfermedad de los legionarios [EL]) y la fiebre de Pontiac (el nombre hace referencia a Pontiac, Michigan, en donde fue reconocida por vez primera). Esta suele ser una enfermedad febril leve y se supone que es una reacción al lipopolisacárido de las especies de *Legionella*.

La 58.ª convención anual de la Legión Americana se celebró en un hotel de Filadelfia, del 21 al 24 de julio de 1976. Posteriormente, 182 de los delegados enfermaron (de ahí el nombre de enfermedad de los legionarios) y 146 fueron hospitalizados en 87 instituciones de EE. UU. La mayoría de ellos tenía datos radiológicos de neumonía y 29 (16%) fallecieron. En un tiempo aproximado de 6 meses después del brote se aisló un nuevo microorganismo, *Legionella pneumophila,* del tejido pulmonar de algunas personas que habían fallecido en el brote de Filadelfia. Retrospectivamente, el organismo había sido aislado por vez primera en 1943.

Organismo patógeno

Las legionelas son pequeños bacilos gramnegativos aerobios asporógenos que miden de 0,3 a 0,9 µm de ancho y de 2 a 20 µm de largo (fig. 314-1A a D). Estos organismos requieren medios especiales para su crecimiento y muchos laboratorios no pueden aislar legionelas; así, cuando la experiencia de un laboratorio es escasa, un cultivo negativo debe ser tomado con cautela. Son organismos que no se suelen teñir por la tinción de Gram, y en las muestras tisulares se utiliza la tinción de Dieterle o de Warthin-Starry para visualizar estos organismos. *Legionella micdadei* retiene la tinción modificada de ácido-alcohol resistencia y puede mostrarse como bacilos ácido-alcohol resistentes en las muestras clínicas. Las legionelas son organismos acuáticos que medran en vías fluviales naturales y artificiales y en los sistemas de distribución, especialmente en las cañerías de agua caliente, calentadores de agua (más en los eléctricos que en los calentadores de gas), torres de refrigeración y fuentes de agua. En estos sistemas se encuentran en biopelículas que permiten una mayor resistencia a los biocidas y al cloro. Se encuentran también en el suelo húmedo y en el barro. Pueden sobrevivir en estos ambientes durante largos períodos de tiempo y tolerar temperaturas de 0 a 68 °C y una gama de pH de 5 a 8,5. En sus ambientes naturales son parásitos intracelulares de protozoos tales como la ameba de agua dulce *Acanthamoeba* y especies de *Hartmanella* (fig. 314-1E). Realmente, las legionelas habitan hasta en 20 especies de amebas, dos de protozoos ciliados y una de moho del cieno. Las legionelas de vida libre en biopelículas son inactivadas en pocas semanas, mientras que las que se desarrollan en amebas sobreviven 6 meses o más. Los humanos son huéspedes accidentales que se infectan al inhalar bacterias *Legionella* o amebas cargadas con estas bacterias. Se han secuenciado los genomas de cuatro cepas diferentes de *L. pneumophila* y varían en tamaño de 3,3 a 3,5 Mb. Las legionelas tienen muchas proteínas parecidas a las eucariotas, que pueden ayudar al crecimiento intracelular de estos organismos en los macrófagos humanos al remedar las proteínas del huésped. Las especies de *Legionella* tienen sistemas de secreción de los tipos I, II, IV y V, que permiten la liberación rápida y eficiente de moléculas al interior de la célula fagocítica huésped.

El número de especies de *Legionella* continúa creciendo; hay en la actualidad al menos 56 especies de *Legionella* y 73 o más serogrupos, incluidos 15 serogrupos de *L. pneumophila*. Se puede utilizar una variedad de sistemas de tipificación para caracterizar aún más los aislados de modo que puedan identificarse las cepas individuales, factor que es importante para determinar el origen de un brote o para comprender la diferencia entre los aislados ambientales y clínicos. Merece la pena señalar que *L. pneumophila* y todos sus serotipos causan enfermedad en humanos (con serotipo 1 predominante), mientras que solo el 50% aproximadamente de las especies restantes de *Legionella* ocasiona dicha enfermedad.[1]

Legionella longbeachae se aisló por primera vez en 1980 en un paciente con neumonía de Long Beach, California. En Australia, Nueva Zelanda y Japón, los casos notificados de infección por este microorganismo son tan comunes como los de *L. pneumophila*. *L. longbeachae* rara vez se aísla en medios acuáticos. Su reservorio ambiental primario se desconoce, aunque los principales focos de infección humana se consideran las mezclas de tierra para maceta comerciales y otras materias en descomposición, como corteza o serrín. El genoma de *L. longbeachae* codifica diversas proteínas que contribuyen a degradar la materia vegetal. Estos sistemas enzimáticos no están presentes en *L. pneumophila*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 314-1 FACTORES DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD DE LOS LEGIONARIOS

FACTOR DE RIESGO	MAYOR RIESGO APROXIMADO (VECES) EN COMPARACIÓN CON LAS PERSONAS SIN DICHO FACTOR DE RIESGO
FACTORES DEL HUÉSPED	
Insuficiencia renal que requiere diálisis	20
Tratamiento con corticoesteroides	5-10
Tricoleucemia	20
Neoplasia maligna de pulmón o hematológica	7-20
Quimioterapia citotóxica	5
> 3 bebidas alcohólicas/día	3-4
Fumar cigarrillos	2-10
Edad > 50 años	2
Diabetes mellitus	2
Trasplante de órgano sólido (inmunodepresión)	2
Tratamientos antifactor de necrosis tumoral	16-21
Cardiopatía o neumopatía crónicas	> 1
Esplenectomía (solo cepas distintas a *pneumophila*)	–
FACTORES AMBIENTALES	
Viaje	2
Trabajo de fontanería reciente en el domicilio o en el trabajo	2
Hospitalización	–
Exposición a aguas contaminadas: torres de refrigeración, baños de hidromasaje, fuentes decorativas	–
Exposición a tierra para plantas de jardín (Australia) para *Legionella longbeachae*	–

EPIDEMIOLOGÍA

Se cita que el período de incubación de la EL es de 2 a 10 días, con extremos de 1 a 28 días. No se produce la transmisión de persona a persona. La legionelosis se produce en todo el mundo, sobre todo en los países desarrollados debido al frecuente empleo de torres de refrigeración y de complejos sistemas de cañerías. El infradiagnóstico puede ser un fenómeno observado en los países en desarrollo debido a las instalaciones de laboratorio requeridas. En los últimos años se ha registrado un aumento de la legionelosis en Japón, pasando de 56 casos en 1999 a 804 en 2011, y se ha alcanzado una incidencia de 1,15 por cada 100.000 personas; en Europa, la tasa en 2010 era de 1,25 casos por cada 100.000, y en EE. UU. pasó de 0,39 a 1,15 por cada 100.000. Desde 1990 a 2005 se declararon 23.076 casos de EL en EE. UU. Solo el 1,7% de estos casos se dio en niños, mientras que el 63% se dio en personas de edades comprendidas entre 45 y 64 años. Los hombres registran el 61% de los casos, más numerosos en el este de EE. UU., donde se producen sobre todo en verano y otoño. Datos más recientes referidos al país revelan un aumento anual del 217% en el número de casos de 2000 a 2009, con una mayor incidencia en los estados medioatlánticos, de 2,6 por cada 100.000. El 24% se relacionaron con viajes y, entre estos, el 81% correspondieron a viajes en el interior del país. Cabe destacar que el 5% se vincularon a viajes en cruceros. El índice de letalidad global fue del 8%. El este de Canadá también registra tasas de EL mayores que las del resto del país. La epidemiología de la EL en Europa no es muy diferente de la de EE. UU. Los países estudiados con tasas superiores a 2 por cada 100.000 fueron Francia, Dinamarca, España, Países Bajos e Italia. El 20% de los casos se asociaron a viajes y la letalidad global fue del 11%.

Hay una asociación entre un mayor pluviosidad y los casos de EL. La conexión puede ser la aerosolización de *Legionella* a partir de los charcos con agua de lluvia en las carreteras. En un estudio, 33 (47,8%) muestras de agua estancada fueron positivas para *Legionella*, y se obtuvieron 325 aislados. Entre 14 tipos de secuencia de aislados clínicos, 4 estaban presentes en aguas estancadas.

En la tabla 314-1 figuran listados los factores de riesgo más comunes para la adquisición de EL. Las especies de *Legionella* dan cuenta del 1 al 5% de las neumonías adquiridas en la comunidad que requirieron el ingreso hospitalario. En algunas áreas, *Legionella* da cuenta de aproximadamente el mismo porcentaje de neumonías tratadas ambulatoriamente. Las infecciones por *Legionella* pueden ser esporádicas o darse en brotes.[2] Estos se han asociado con la exposición a una variedad de dispositivos productores de aerosoles, incluidas duchas, una máquina de humidificación en un almacén de comestibles, torres de refrigeración, baños de hidromasaje, fuentes decorativas y condensadores evaporadores. Otras fuentes de agua implicadas en la transmisión de EL comprenden aguas en trenes, piscinas para parto, unidades dentales, máquinas de pavimentación y líquido limpiaparabrisas sin limpiador añadido. Puede adquirirse la EL hasta una distancia de 10-11 km de las torres de refrigeración. La aspiración de agua potable contaminada por pacientes inmunodeprimidos es otro mecanismo por el que se adquiere *Legionella*. De 1985 a 2007, 14 de 2.946 (0,5%) receptores de trasplantes de órganos sólidos desarrollaron EL en un centro de Barcelona; 5 (36%) se debieron a contagio intrahospitalario.

La exposición a tierra de macetas es un factor de riesgo de *L. longbeachae* en Australia y Nueva Zelanda.

La fiebre de Pontiac se produce de modo predominante en brotes con unas tasas de ataque muy altas. Se han visto implicadas *L. pneumophila, L. micdadei* y *L. anisa* en brotes de la fiebre de Pontiac. Entre los residentes en centros para mayores, la fiebre de Pontiac se ha asociado con unas concentraciones de *L. pneumophila* superiores a 10^4 unidades formadoras de colonias/l en agua de ducha. Los que reciben tratamiento con corticoesteroides tienen un riesgo 6 veces superior de padecer la fiebre de Pontiac.

BIOPATOLOGÍA

Después de haberse producido la inhalación, las legionelas son fagocitadas en los pulmones por los macrófagos alveolares.[3] Solo las cepas virulentas de *Legionella* son capaces de iniciar la endocitosis dirigida por el microorganismo cuando se produce la unión a macrófagos alveolares por medio de receptores de E-cadherina e integrina β1. Las legionelas abrogan la fusión fagosoma-lisosoma y se replican en un endosoma rodeado de retículo endoplásmico. Una vez que la bacteria está en el interior de la célula, el endosoma cargado de bacterias recluta pequeñas vesículas, mitocondrias y ribosomas y al cabo de 4 a 6 h se ve envuelto por el retículo endoplásmico, con lo que se establece el endosoma replicativo. Tras un período latente de unas 12 h, la bacteria comienza a dividirse. Durante la latencia, se registran síntesis de hasta 35 proteínas y represión de otras 32. Es necesaria la presencia de hierro en el fagosoma para que haya crecimiento. El crecimiento continúa en los macrófagos durante aproximadamente 24 h, y para entonces el macrófago se desintegra por apoptosis y se liberan las bacterias. Estas bacterias liberadas son frecuentemente fagocitadas por otros macrófagos, células dendríticas y células epiteliales, perpetuando la infección. Se requiere la inmunidad celular para recuperarse de la infección por *Legionella*. La producción de interferones de tipo 1 tiene un efecto protector al promover la activación de los macrófagos. Los macrófagos activados limitan la replicación intracelular de las legionelas mediante la regulación negativa de la expresión de los receptores de transferrina y limitar la disponibilidad de hierro a las bacterias. Durante la infección por *L. pneumophila* se activan los receptores de tipo *toll* 2, 4, 5 y 9. Durante la infección por *Legionella* se detectan interleucinas 1α, 1β, 4, 6, 12 y 18. La vacunación de cobayas con la proteína de membrana externa mayor purificada OmpS protege de la mortalidad de una dosis letal absoluta (DL_{100}), mientras que la inmunización con proteína de choque térmico purificada proporciona una escasa protección. Hay leucocitos polimorfonucleares en abundancia en el pulmón infectado, pero no está claro su papel en la erradicación de la infección. Las bacterias pueden diseminarse más allá del pulmón y causar una infección metastásica. Sin embargo, muchos efectos extrapulmonares de la EL, como ataxia cerebelosa y confusión, no se deben a infección metastásica, se deben presumiblemente a toxinas aún no identificadas. El pulmón infectado se consolida y por lo general no hay daño parenquimatoso una vez se produce la recuperación. En ocasiones se observa la formación de abscesos y bronquiolitis obliterante o alveolitis fibrosante.

No está clara la patogenia de la fiebre de Pontiac. El comienzo de la enfermedad se produce 12 a 36 h después de la inhalación, presumiblemente, de endotoxina. Este período es demasiado corto para que la multiplicación bacteriana cause los síntomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de nuestro conocimiento sobre las características clínicas de la EL procede del estudio de pacientes que han sido hospitalizados por esta enfermedad, es decir, los que han tenido las manifestaciones más intensas. La fiebre (con frecuencia alta), malestar y tos se hallan presentes en la mayoría de los pacientes. Se producen escalofríos en aproximadamente el 75% y disnea en poco más de la mitad de los pacientes. Otros rasgos incluyen mialgias, cefaleas, dolor en punta de costado y diarrea. La tos es seca en el 50% de los pacientes; otros tienen una escasa producción de esputo que suele ser mucoide, rara vez purulento y muy rara vez sanguinolento. No hay rasgos clínicos que distingan a los pacientes individuales con EL de los afectos de neumonía producida por otros organismos.[4-6] Sin embargo, cuando se compara a los pacientes con EL con los afectos de neumonía adquirida en la comunidad debida a otros agentes, los pacientes con EL tienen una mayor probabilidad de tener mialgias, cefalea, diarrea y una media superior de temperatura oral en el momento de la presentación. También acuden al hospital más pronto después del comienzo de los síntomas (4,7 frente a 7,7 días). Al comparar a los pacientes con EL con los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica, las siguientes características se asociaron con neumonía por *Legionella:* ser hombre (*odds ratio* [OR], 4,6), ser gran bebedor de alcohol (OR, 4,8), tratamiento previo con β-lactámicos (OR, 19,9), temperatura axilar mayor de 39 °C (OR, 10,3), mialgias (OR, 8,5) y síntomas digestivos (OR, 3,5). Hubo menor probabilidad de que hubiera dolor costal pleurítico y esputo purulento. En una persona joven y por lo demás sana con neumonía rápidamente progresiva (especialmente si se produce la progresión en el marco de tratamiento con

booksmedicos.org

β-lactámicos) debe sospecharse con rotundidad la EL. La confusión mental es común y, en ocasiones, la presentación se ve dominada por manifestaciones extrapulmonares tales como artritis reactiva, ataxia cerebelosa, convulsiones, mioclonías o encefalitis. Rara vez se produce infección extrapulmonar tal como endocarditis de prótesis valvular, sinusitis, infección de la derivación de diálisis o formación de abscesos.

Los signos físicos incluyen fiebre, taquipnea, bradicardia relativa e inicialmente solo unos escasos estertores en la exploración torácica. Posteriormente, no son infrecuentes los datos de consolidación pulmonar. La exploración abdominal no suele deparar datos significativos. La aparición de una erupción como manifestación de la EL es muy rara. La progresión de la enfermedad no es infrecuente, incluso después de haberse instaurado tratamiento antibiótico. Es más probable que ocurra en los pacientes inmunodeprimidos, que pueden precisar hasta 1 semana para responder al tratamiento. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EL que requiere hospitalización tiene un curso complicado.

La fiebre de Pontiac tiene un período de incubación de aproximadamente 36 h. La fiebre, intensas mialgias, cefalea y cansancio extremo son las manifestaciones dominantes. La enfermedad es breve, con una duración en promedio de 3 días.

DIAGNÓSTICO

Es muy importante tener un elevado índice de sospecha clínica de que un paciente pueda tener EL. Los resultados de las pruebas de laboratorio de rutina son inespecíficos. Es común la leucocitosis; también se da leucopenia, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada. Otras anomalías de laboratorio pueden incluir hiponatremia (en aproximadamente la mitad de los pacientes, en ocasiones intensa), hipofosfatemia (también común, que se da tempranamente y se resuelve a los pocos días después del comienzo del tratamiento), ligeras anomalías en las pruebas de función hepática (excepto la fosfatasa alcalina, que en ocasiones es muy elevada), hematuria microscópica y ligera proteinuria. Unas concentraciones altas de procalcitonina que superan 1,5 se asocian con una elevada tasa de ingreso en unidades de cuidados intensivas y muerte. Las combinaciones de hallazgos pueden ser indicativas de EL. Entre ellos cabe citar temperatura elevada, ausencia de producción de esputo, concentraciones aumentadas de lactato y proteína C reactiva, y bajos recuentos plaquetarios.

Hay numerosas pruebas específicas para el diagnóstico de la EL. Hay pruebas comercializadas para detectar en la orina el antígeno de *L. pneumophila* SG 1.[7] Son fáciles de utilizar, pero hay una tasa de hasta el 26% de resultados falsos negativos. La sensibilidad de la prueba de antígeno urinario en una revisión de datos publicados fue de 0,74 (0,68-0,81), y la especificidad, de 0,991 (0,984-0,997). Ocasionalmente, esta prueba se mantiene positiva hasta 1 año. Su uso ha permitido el diagnóstico precoz de EL por el escaso tiempo que precisa su realización. Este puede ser un factor que explica las bajas tasas de mortalidad por EL comparada con las tasas históricas. El cultivo de esputo tiene una baja sensibilidad pero una especificidad del 100%. Debe efectuarse en todos los pacientes con sospecha de padecer EL. Las pruebas serológicas no son útiles en el tratamiento inmediato de un paciente por el largo tiempo (6-12 semanas) requerido para que se produzca la seroconversión; sin embargo, sí tienen un papel en la labor diagnóstica de los brotes de EL. Se registran resultados serológicos falsos negativos y falsos positivos. Un incremento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos entre las muestras séricas de fase aguda y las de fase convaleciente resulta diagnóstico. El antiguo criterio de título de anticuerpos estable elevado de 1:256 o más ya no se considera diagnóstico. La reacción en cadena de la polimerasa se emplea para amplificar el ADN de *Legionella* en el esputo, el líquido de lavado broncoalveolar, el tejido pulmonar o el suero. La prueba detecta 1 fg de este ADN, equivalente a un microorganismo, aunque su uso clínico no está generalizado. *Legionella* puede aislarse de sangre con medios especiales o subcultivo en placas de agar BCYE (del inglés *buffered charcoal-yeast extract,* «carbón tamponado-extracto de levadura»), aunque no se utiliza en la práctica.

Se requiere una radiografía de tórax para establecer un diagnóstico de neumonía. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EL tiene afectación pulmonar unilateral. Los lóbulos inferiores son los afectados más comúnmente. Alrededor de un tercio de los pacientes tiene derrame pleural. Es común la consolidación alveolar, pero también se dan opacidades intersticiales y nodulares. Es infrecuente la cavitación; el 70% de los 79 pacientes referidos hasta la fecha con absceso pulmonar por *Legionella* recibieron corticoesteroides. Las figuras 314-2 a 314-5 ilustran algunos de los hallazgos radiológicos de la EL.

El diagnóstico de la fiebre de Pontiac se basa en la demostración de *Legionella* en el agua a la que estuvo expuesto el paciente, seroconversión a *Legionella* y un curso clínico compatible.

Diagnóstico diferencial

Debe considerarse la EL en cualquier paciente con neumonía que haya sido ingresado en el hospital, especialmente los que requieran tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. Si hay *Legionella* en el abastecimiento de agua del hospital se deberá considerar la EL en todos los pacientes con neumonía nosocomial.

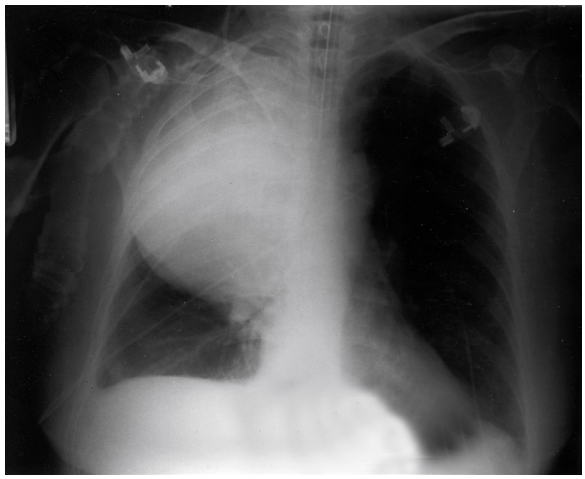

FIGURA 314-2. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con neumonía adquirida en la comunidad debida a *Legionella pneumophila*. Obsérvese la densa consolidación del lóbulo superior derecho, con prominencia de la fisura. Dicha densa consolidación es un aspecto radiológico común de la enfermedad de los legionarios.

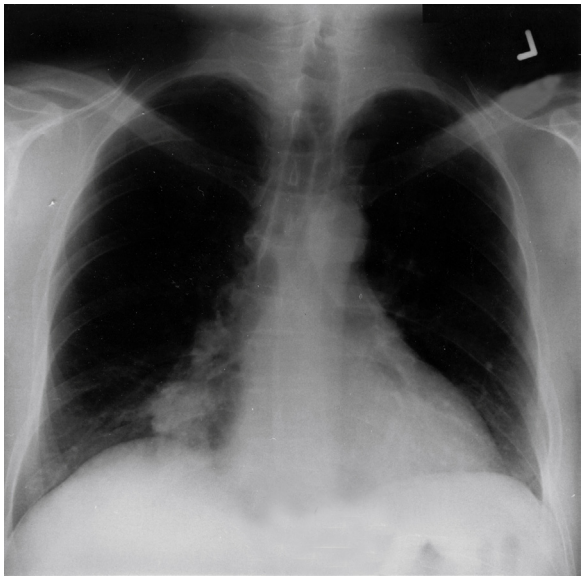

FIGURA 314-3. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con enfermedad de los legionarios adquirida en la comunidad (*L. pneumophila*) que se manifiesta en forma de opacidad nodular del lóbulo inferior derecho.

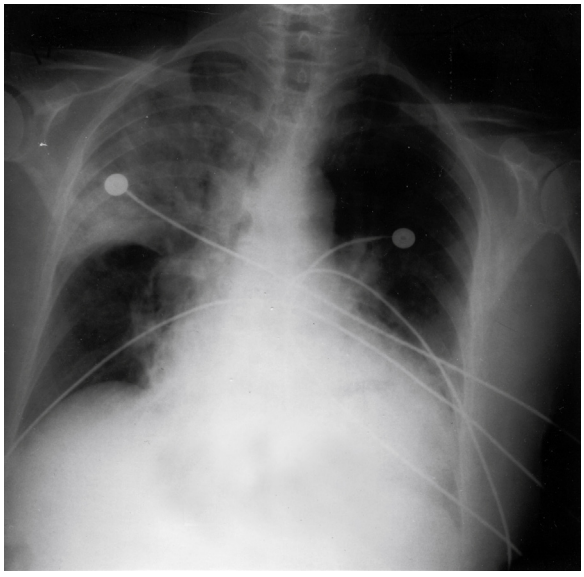

FIGURA 314-4. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con neumonía por *Legionella feeleii* adquirida en la comunidad. Hay una consolidación parcheada del lóbulo superior derecho.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

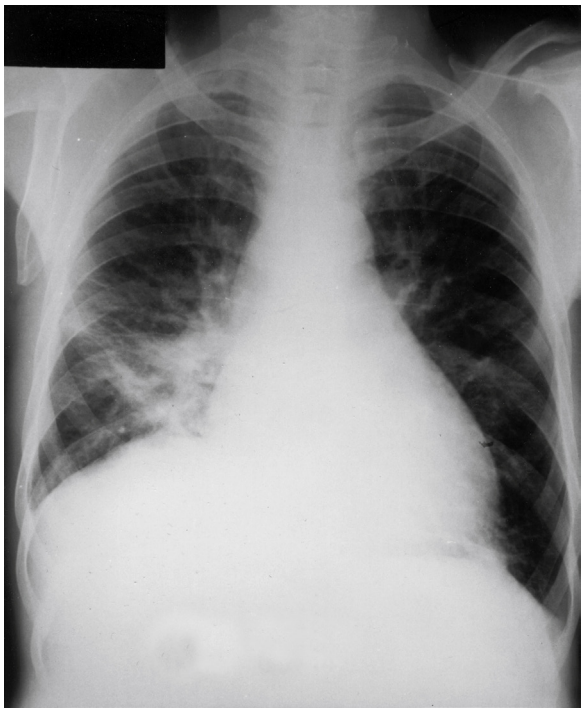

FIGURA 314-5. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con neumonía adquirida en la comunidad debida a *Legionella pneumophila*. Hay una consolidación parcheada en la base derecha, con atelectasia subsegmentaria y elevación del hemidiafragma derecho.

TABLA 314-2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE LOS LEGIONARIOS

GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA POR *LEGIONELLA*	FÁRMACO	DOSIS
Neumonía leve en una persona no inmunodeprimida tratada en su domicilio	Azitromicina	500 mg una vez al día durante 5 días
	Claritromicina	500 mg dos veces al día durante 10 días
	Doxiciclina	200 mg de dosis de carga, a continuación 100 mg dos veces al día durante 10 días
	Levofloxacino	500 mg una vez al día durante 10 días
	Moxifloxacino	400 mg una vez al día durante 10 días
Neumonía que requiere hospitalización o neumonía en una persona inmunodeprimida	Levofloxacino	750 mg una vez al día (i.v. inicialmente) durante 10-14 días*
	Azitromicina	500 mg una vez al día durante 10 días*
	Moxifloxacino	400 mg una vez al día durante 10 días*
	Ciprofloxacino	400 mg cada 8 h i.v. durante 14 días*
	Eritromicina	1.000 mg i.v. cuatro veces al día durante 3 días; a continuación, 500 mg cuatro veces al día durante un total de 21 días
	más	
	Rifampicina	600 mg dos veces al día durante 5 días

*Aumentar la duración del tratamiento hasta 21 días en las personas inmunodeprimidas.

TRATAMIENTO

Tto

Si se conoce el diagnóstico de EL, los agentes de primera línea son levofloxacino y moxifloxacino (tabla 314-2). Lamentablemente, no se han realizado estudios controlados aleatorizados que hayan estudiado el tratamiento de la EL. Los datos a partir de un estudio prospectivo no aleatorizado indican que el levofloxacino es superior a los macrólidos para el tratamiento de la EL grave. En este estudio llevado a cabo en Murcia, España, el 3,4% de los pacientes que recibieron levofloxacino tuvieron complicaciones, en comparación con el 27% de los que recibieron macrólidos; los pacientes tratados con levofloxacino tuvieron una estancia hospitalaria más corta (5,5 frente a 11,3 días). La adición de rifampicina al levofloxacino no produjo un incremento del beneficio. En un estudio clínico, 20 de 21 pacientes con EL se curaron cuando fueron tratados con azitromicina. En otro estudio, los autores seleccionaron 139 casos de neumonía por *L. pneumophila* en una serie prospectiva de 1.934 casos consecutivos de neumonía adquirida en la comunidad. La tasa de mortalidad global fue del 5%. Ochenta pacientes recibieron tratamiento inicial con un macrólido y 40 recibieron levofloxacino. El tiempo hasta la defervescencia (2 frente a 4,5 días) y la estabilidad clínica (3 frente a 5 días), así como la mediana de estancia hospitalaria (8 frente a 10 días), fueron más cortos en los que recibieron levofloxacino; no hubo diferencias significativas en cuanto a complicaciones o mortalidad. En una revisión de los datos de seis estudios clínicos, 75 pacientes con infección por *Legionella* fueron tratados con levofloxacino, y el 90% de estas infecciones se había resuelto clínicamente en la visita postratamiento de 2 a 14 días después de la terminación del tratamiento. Los autores llegaron a la conclusión de que el tratamiento con levofloxacino, 500 mg/día durante 7 a 14 días o 750 mg/día durante 5 días, fue eficaz. En un estudio de 33 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos con EL, la administración de fluoroquinolonas en las primeras 8 h después de la llegada se asoció con una menor mortalidad. No hay datos buenos en cuanto a la duración del tratamiento de la EL. El acuerdo es que de 7 a 10 días de tratamiento con azitromicina o una quinolona es suficiente. Sin embargo, se requiere un tratamiento más prolongado si hay absceso pulmonar, empiema o endocarditis. En los pacientes inmunodeprimidos el tratamiento debe durar 21 días.

Un metaanálisis de 24 estudios con un total de 5.015 pacientes con neumonía mostró que en los pacientes con EL hubo un beneficio significativo cuando el tratamiento empírico para la neumonía incluía agentes activos frente a *Legionella*. Todos los pacientes gravemente enfermos con neumonía deben recibir un tratamiento empírico que incluya *Legionella* así como a otros patógenos. Ello está en consonancia con las directrices publicadas por la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America.

La rifampicina se incorpora a menudo al tratamiento de pacientes con EL grave. No hay datos que indiquen sinergia de este antibiótico combinado con otros que no sean macrólidos. Cuando se usa en este contexto, los pacientes registran hospitalizaciones más largas y mayores concentraciones de bilirrubina.

PRONÓSTICO

En un estudio, el índice de letalidad por EL disminuyó del 35% en 1993 al 5,6% en 2004. Esta tendencia se confirmó en un estudio de 15 años de 217 casos de EL que requirieron hospitalización en un centro de Barcelona, España. La mortalidad pasó del 9% entre 1995 y 2007 al 4% entre 2007 y 2010.

En general, la tasa de letalidad es mayor en los casos esporádicos que en los casos de brotes y también en los casos nosocomiales que en los casos adquiridos en la comunidad. La mayor tasa de letalidad se observa en la EL nosocomial, en donde sigue siendo de aproximadamente el 30%. Un diagnóstico más precoz con empleo de la prueba antigénica en orina y un tratamiento antibiótico más eficaz explican en gran parte la reducción en la mortalidad. Los factores asociados con la mortalidad son una mayor edad, inmunodepresión y gravedad de la neumonía.

Los casos de EL deben ser declarados a las autoridades sanitarias locales. Con frecuencia se requiere una investigación para determinar el origen de la *Legionella*.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

315

INFECCIONES POR *BARTONELLA*

JEAN-MARC ROLAIN Y DIDIER RAOULT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las especies de *Bartonella* pertenecen al subgrupo α2 de *Proteobacteria* y se relacionan estrechamente con los géneros *Brucella, Agrobacterium* y *Rhizobium*. Desde 1993 el género *Bartonella* ha sido reconocido al añadir los géneros *Rochalimaea* y *Grahamella* a la familia *Bartonellaceae*. Se han aislado más de 30 especies conocidas de *Bartonella* tanto de animales como de humanos.[1] Se considera que estas bacterias son patógenos emergentes que se asocian con zoonosis e infecciones humanas. Entre ellas, 14 especies validadas han sido implicadas en enfermedades humanas: *B. henselae, B. quintana, B. bacilliformis, B. elizabethae, B. clarridgeiae, B. vinsonii* subespecie *arupensis, B. vinsonii* subespecie *berkhoffii, B. alsatica, B. tamiae, B. grahamii, B. washoensis, B. rochalimae, B. koehlerae* y «*Candidatus B. ancashi*» (tabla 315-1). Las otras especies de *Bartonella* han sido aisladas de la sangre de animales, incluidos roedores, félidos,

booksmedicos.org

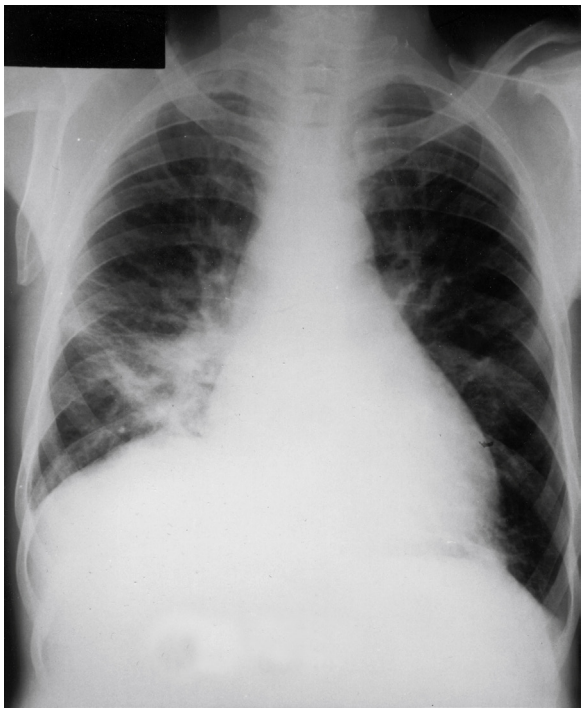

FIGURA 314-5. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con neumonía adquirida en la comunidad debida a *Legionella pneumophila*. Hay una consolidación parcheada en la base derecha, con atelectasia subsegmentaria y elevación del hemidiafragma derecho.

TABLA 314-2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE LOS LEGIONARIOS

GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA POR *LEGIONELLA*	FÁRMACO	DOSIS
Neumonía leve en una persona no inmunodeprimida tratada en su domicilio	Azitromicina	500 mg una vez al día durante 5 días
	Claritromicina	500 mg dos veces al día durante 10 días
	Doxiciclina	200 mg de dosis de carga, a continuación 100 mg dos veces al día durante 10 días
	Levofloxacino	500 mg una vez al día durante 10 días
	Moxifloxacino	400 mg una vez al día durante 10 días
Neumonía que requiere hospitalización o neumonía en una persona inmunodeprimida	Levofloxacino	750 mg una vez al día (i.v. inicialmente) durante 10-14 días*
	Azitromicina	500 mg una vez al día durante 10 días*
	Moxifloxacino	400 mg una vez al día durante 10 días*
	Ciprofloxacino	400 mg cada 8 h i.v. durante 14 días*
	Eritromicina	1.000 mg i.v. cuatro veces al día durante 3 días; a continuación, 500 mg cuatro veces al día durante un total de 21 días
	más	
	Rifampicina	600 mg dos veces al día durante 5 días

*Aumentar la duración del tratamiento hasta 21 días en las personas inmunodeprimidas.

TRATAMIENTO

Tto

Si se conoce el diagnóstico de EL, los agentes de primera línea son levofloxacino y moxifloxacino (tabla 314-2). Lamentablemente, no se han realizado estudios controlados aleatorizados que hayan estudiado el tratamiento de la EL. Los datos a partir de un estudio prospectivo no aleatorizado indican que el levofloxacino es superior a los macrólidos para el tratamiento de la EL grave. En este estudio llevado a cabo en Murcia, España, el 3,4% de los pacientes que recibieron levofloxacino tuvieron complicaciones, en comparación con el 27% de los que recibieron macrólidos; los pacientes tratados con levofloxacino tuvieron una estancia hospitalaria más corta (5,5 frente a 11,3 días). La adición de rifampicina al levofloxacino no produjo un incremento del beneficio. En un estudio clínico, 20 de 21 pacientes con EL se curaron cuando fueron tratados con azitromicina. En otro estudio, los autores seleccionaron 139 casos de neumonía por *L. pneumophila* en una serie prospectiva de 1.934 casos consecutivos de neumonía adquirida en la comunidad. La tasa de mortalidad global fue del 5%. Ochenta pacientes recibieron tratamiento inicial con un macrólido y 40 recibieron levofloxacino. El tiempo hasta la defervescencia (2 frente a 4,5 días) y la estabilidad clínica (3 frente a 5 días), así como la mediana de estancia hospitalaria (8 frente a 10 días), fueron más cortos en los que recibieron levofloxacino; no hubo diferencias significativas en cuanto a complicaciones o mortalidad. En una revisión de los datos de seis estudios clínicos, 75 pacientes con infección por *Legionella* fueron tratados con levofloxacino, y el 90% de estas infecciones se había resuelto clínicamente en la visita postratamiento de 2 a 14 días después de la terminación del tratamiento. Los autores llegaron a la conclusión de que el tratamiento con levofloxacino, 500 mg/día durante 7 a 14 días o 750 mg/día durante 5 días, fue eficaz. En un estudio de 33 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos con EL, la administración de fluoroquinolonas en las primeras 8 h después de la llegada se asoció con una menor mortalidad. No hay datos buenos en cuanto a la duración del tratamiento de la EL. El acuerdo es que de 7 a 10 días de tratamiento con azitromicina o una quinolona es suficiente. Sin embargo, se requiere un tratamiento más prolongado si hay absceso pulmonar, empiema o endocarditis. En los pacientes inmunodeprimidos el tratamiento debe durar 21 días.

Un metaanálisis de 24 estudios con un total de 5.015 pacientes con neumonía mostró que en los pacientes con EL hubo un beneficio significativo cuando el tratamiento empírico para la neumonía incluía agentes activos frente a *Legionella*. Todos los pacientes gravemente enfermos con neumonía deben recibir un tratamiento empírico que incluya *Legionella* así como a otros patógenos. Ello está en consonancia con las directrices publicadas por la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America.

La rifampicina se incorpora a menudo al tratamiento de pacientes con EL grave. No hay datos que indiquen sinergia de este antibiótico combinado con otros que no sean macrólidos. Cuando se usa en este contexto, los pacientes registran hospitalizaciones más largas y mayores concentraciones de bilirrubina.

PRONÓSTICO

En un estudio, el índice de letalidad por EL disminuyó del 35% en 1993 al 5,6% en 2004. Esta tendencia se confirmó en un estudio de 15 años de 217 casos de EL que requirieron hospitalización en un centro de Barcelona, España. La mortalidad pasó del 9% entre 1995 y 2007 al 4% entre 2007 y 2010.

En general, la tasa de letalidad es mayor en los casos esporádicos que en los casos de brotes y también en los casos nosocomiales que en los casos adquiridos en la comunidad. La mayor tasa de letalidad se observa en la EL nosocomial, en donde sigue siendo de aproximadamente el 30%. Un diagnóstico más precoz con empleo de la prueba antigénica en orina y un tratamiento antibiótico más eficaz explican en gran parte la reducción en la mortalidad. Los factores asociados con la mortalidad son una mayor edad, inmunodepresión y gravedad de la neumonía.

Los casos de EL deben ser declarados a las autoridades sanitarias locales. Con frecuencia se requiere una investigación para determinar el origen de la *Legionella*.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

315

INFECCIONES POR *BARTONELLA*

JEAN-MARC ROLAIN Y DIDIER RAOULT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las especies de *Bartonella* pertenecen al subgrupo α2 de *Proteobacteria* y se relacionan estrechamente con los géneros *Brucella, Agrobacterium* y *Rhizobium*. Desde 1993 el género *Bartonella* ha sido reconocido al añadir los géneros *Rochalimaea* y *Grahamella* a la familia *Bartonellaceae*. Se han aislado más de 30 especies conocidas de *Bartonella* tanto de animales como de humanos.[1] Se considera que estas bacterias son patógenos emergentes que se asocian con zoonosis e infecciones humanas. Entre ellas, 14 especies validadas han sido implicadas en enfermedades humanas: *B. henselae, B. quintana, B. bacilliformis, B. elizabethae, B. clarridgeiae, B. vinsonii* subespecie *arupensis, B. vinsonii* subespecie *berkhoffii, B. alsatica, B. tamiae, B. grahamii, B. washoensis, B. rochalimae, B. koehlerae* y «*Candidatus B. ancashi*» (tabla 315-1). Las otras especies de *Bartonella* han sido aisladas de la sangre de animales, incluidos roedores, félidos,

booksmedicos.org

TABLA 315-1 ESPECIES DE *BARTONELLA* CAUSANTES DE ENFERMEDAD EN SERES HUMANOS

ESPECIES DE *BARTONELLA*	PRIMER CULTIVO		AÑOS DE LA DESCRIPCIÓN	RESERVORIO HUÉSPED/VECTOR	ENFERMEDAD HUMANA
	Mamífero	*País*			
B. alsatica	Conejo silvestre (*Oryctolagus cuniculus*)	Francia	1999	Conejo	Endocarditis, linfoadenopatía
«*Candidatus B. ancashi*»		Perú	2013		Verruga peruana
B. bacilliformis	Ser humano		1909	Humano/mosquito	Enfermedad de Carrión, fiebre de Oroya, verruga peruana
B. clarridgeiae	Gato		1996	Gato/pulga de gato	Enfermedad por arañazo de gato
B. elizabethae	Paciente con endocarditis	EE. UU.	1993	Rata	Endocarditis, neurorretinitis
B. grahamii	Mamífero de los bosques (*Clethrionomys glareolus*)	Reino Unido	1995	Rata, insectívoro	Neurorretinitis
B. henselae	Gato		1990	Gato/pulga de gato	Enfermedad por arañazo de gato, endocarditis, angiomatosis bacilar, peliosis bacilar, síndrome oculoglandular de Parinaud, neurorretinitis, osteomielitis, artropatía, bacteriemia con fiebre
B. koehlerae	Gato doméstico	EE. UU.	1999	Gato	Endocarditis
B. mayotimonensis	Paciente con endocarditis	EE. UU.	2009	Desconocido	Endocarditis
B. quintana	Ser humano		1920	Humano/piojo del cuerpo humano	Fiebre de las trincheras, endocarditis, angiomatosis bacilar
B. rochalimae	Ser humano	EE. UU.	2007		Bacteriemia, fiebre, esplenomegalia
B. tamiae	Ser humano	Tailandia	2008		Enfermedad febril
B. vinsonii arupensis	Ganadero	EE. UU.	1999	Perro, roedor/garrapatas	Bacteriemia con fiebre
B. washoensis			2000	Ardilla de tierra	Miocarditis

cánidos, delfines y rumiantes. La vía de transmisión de las especies de *Bartonella* en mamíferos y humanos es por pulgas, garrapatas, ácaros y piojos (v. tabla 315-1).

Las infecciones por *Bartonella* son enfermedades infecciosas emergentes que determinan un amplio espectro de enfermedades agudas o crónicas. El estado de la respuesta inmunitaria del huésped desempeña un papel importante en el desarrollo de las diferentes manifestaciones. Pueden producirse cuatro síndromes clínicos diferentes en las infecciones por *Bartonella:* 1) infección de los eritrocitos y eritrofagocitosis; 2) enfermedad granulomatosa controlada por la respuesta inmunitaria; 3) endocarditis con hemocultivo negativo, bacteriemia, y 4) enfermedades vasculoproliferativas. Una sola especie de *Bartonella* puede causar infecciones agudas o crónicas y manifestaciones vasculoproliferativas o supurativas, pero por mecanismos patogénicos diferentes que dependen principalmente del estado inmunitario del paciente. Por ejemplo, *B. quintana* es responsable de la fiebre de las trincheras, así como de endocarditis, bacteriemia en la población sin techo y de enfermedades vasculoproliferativas, mientras que *B. bacilliformis* es el agente de la enfermedad de Carrión, que corresponde a una enfermedad bacteriémica intraeritrocítica aguda (fiebre de Oroya) o a una enfermedad vasculoproliferativa crónica (verruga peruana). Ha sido establecida la infección de los eritrocitos para *B. bacilliformis* (fiebre de Oroya) y *B. quintana* (fiebre de las trincheras y bacteriemia en los sin techo), mientras que *B. henselae* y *B. koehlerae* han sido vistas en eritrocitos de gatos infectados. *B. henselae* puede causar enfermedad granulomatosa, es decir, enfermedad por arañazo de gato (EAG), que afecta a los ganglios linfáticos pero puede ser responsable también de otras manifestaciones clínicas o complicaciones como endocarditis. Las enfermedades vasculoproliferativas incluyen la angiomatosis bacilar causada por *B. henselae* y *B. quintana,* peliosis hepática causada por *B. henselae* y verruga peruana causada por *B. bacilliformis*. El estado inmunitario del huésped desempeña un papel crítico en el desarrollo de estas diferentes formas de la enfermedad. *B. henselae* suele causar EAG (enfermedad autolimitada) en huéspedes inmunocompetentes, mientras que es responsable de angiomatosis bacilar en pacientes inmunodeprimidos. En pacientes con una valvulopatía previa, cualquier infección por *Bartonella* puede llevar a endocarditis.

Organismo patógeno

Las especies de *Bartonella* son cocobacilos o bacilos ligeramente curvados, de pequeño tamaño (0,5 × 1-2 µm), gramnegativos, pleomorfos y de difícil crecimiento. Por el lento crecimiento de estas bacterias y por la ausencia de métodos bioquímicos consistentes para su identificación, suelen ser identificados por empleo de métodos moleculares. La espectrometría de masas tras desorción/ionización láser asistida por matriz con tiempo de vuelo ha surgido como nueva técnica para la identificación de especies y es un método exacto y reproducible para la identificación rápida y barata de las especies de *Bartonella*. Las bacterias pueden crecer en medios enriquecidos que contengan sangre con una atmósfera del 5% de dióxido de carbono después de 5-15 días hasta 45 días en el cultivo primario. La temperatura óptima de crecimiento oscila desde 28 °C para *B. bacilliformis* hasta 35-37 °C para las otras especies. También pueden cocultivarse las especies de *Bartonella* con células endoteliales. Las especies de *Bartonella* son células flageladas o no flageladas. *B. bacilliformis* utiliza los flagelos para unirse y deformarse en el interior de la superficie de los eritrocitos. Las bacterias pueden persistir en el torrente circulatorio del huésped como parásitos intraeritrocíticos o colonizar las células endoteliales humanas.

EPIDEMIOLOGÍA

Casi todas las especies de *Bartonella* son bacterias vehiculadas por vectores (v. tabla 315-1). Algunas están limitadas geográficamente, como *B. bacilliformis,* que se encuentra solamente en las montañas de los Andes, Sudamérica, a gran altitud, en donde se distribuye su principal vector *Lutzomyia verrucarum;* otras tienen una distribución mundial, como *B. henselae* y *B. quintana*. Cada especie de *Bartonella* está muy adaptada a su reservorio mamífero, en el que la bacteria suele causar una bacteriemia intraeritrocítica de larga duración que puede ser asintomática. Los humanos son los huéspedes y reservorios de *B. bacilliformis* y *B. quintana. B. quintana* se transmite por el piojo del cuerpo por inoculación de las heces del artrópodo a través de soluciones de continuidad en la piel (cap. 359). Los gatos representan los principales huéspedes reservorios para la infección por *B. henselae;* este patógeno es el agente de la EAG en humanos, causada por mordeduras o arañazos de gato. La infección por *B. henselae* se transmite de gato a gato por la pulga de los gatos. Las pulgas de gato pueden infectarse también con *B. quintana*. Se ha demostrado el papel de los perros como huéspedes reservorios en relación con varias especies, como *B. vinsonii* subespecie *arupensis, B. vinsonii* subespecie *berkhoffii* y *B. henselae*. Los conejos silvestres son los huéspedes reservorios de *B. alsatica,* que es un agente de endocarditis y de linfoadenopatía[2] en humanos en estrecho contacto con conejos. En relación con otras especies de *Bartonella* causantes de enfermedades en humanos (v. tabla 315-1), no están completamente comprendidos su papel patógeno y el modo de transmisión.

INFECCIÓN DE LOS ERITROCITOS: FIEBRE DE OROYA Y FIEBRE DE LAS TRINCHERAS

BIOPATOLOGÍA

En la fiebre de Oroya, *B. bacilliformis* invade hasta el 80% de los eritrocitos y produce su lisis masiva, que da lugar a una intensa anemia hemolítica, el principal síntoma de la enfermedad.[3] De modo similar, la fiebre de las trincheras se caracteriza por un parasitismo intracelular eritrocítico por *B. quintana,* con un porcentaje de eritrocitos infectados que oscila entre el 0,001 y el 0,005% (fig. 315-1). También se puede observar la presencia de bacterias fuera de las células y en eritroblastos. Este parasitismo intracelular eritrocítico puede presumiblemente preservar los patógenos para su transmisión eficiente por los piojos del cuerpo, protege a *B. quintana*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

frente a la respuesta inmunitaria del huésped y contribuye a una menor eficacia antimicrobiana.[4] Durante la bacteriemia en los sin techo también se puede observar *B. quintana* en los eritrocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales características clínicas de la infección por especies de *Bartonella* se resumen en la tabla 315-2.[5]

La fiebre de Oroya es la fase aguda o hemolítica de la enfermedad de Carrión, causada por *B. bacilliformis;* suele desarrollarse de 3 a 12 semanas después de la inoculación. La fiebre de Oroya es consecuencia de la invasión masiva de los eritrocitos por *B. bacilliformis,* y sin tratamiento antibiótico causa la muerte hasta en el 85% de los humanos infectados por hemólisis o cuando se complica por infecciones oportunistas como la salmonelosis. El comienzo suele ser abrupto, con fiebre alta, escalofríos, cefalea y anorexia. Los pacientes tienen intensas mialgias y artralgias, dolor abdominal e ictericia. Las complicaciones son frecuentes, e incluyen meningoencefalitis, disnea, delirio y sobreinfección que lleva a la muerte. La bacteriemia asintomática persistente puede servir como reservorio del organismo.

La fiebre de las trincheras se transmite por piojos (cap. 359) y es la manifestación clínica de *B. quintana*. La fiebre de las trincheras afectó a más de 1 millón de personas durante la Primera Guerra Mundial; más recientemente ha sido reconocida *B. quintana* en huéspedes inmunodeprimidos, personas sin techo y alcohólicos crónicos.[6] Las manifestaciones clínicas de la fiebre de las trincheras pueden variar de una infección asintomática a una enfermedad grave y mortal. Después de un período de incubación de 2 a 3 semanas, hay un súbito comienzo de fiebre que dura de 1 a 3 días acompañada de cefalea, dolor en las espinillas y mareos. Aunque no se han descrito casos fatales, la enfermedad puede persistir durante 4 a 6 semanas y da lugar a una prolongada discapacidad. Las recidivas pueden producirse años más tarde y en algunos casos puede haber bacteriemia sin signos clínicos.

ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO

BIOPATOLOGÍA

Es poco lo que se conoce sobre la patogenia de la linfoadenopatía de larga duración en la EAG. Se supone que la inmunopatogenia desempeña un papel importante en la EAG porque solo rara vez se han aislado bacterias de los ganglios linfáticos afectados.

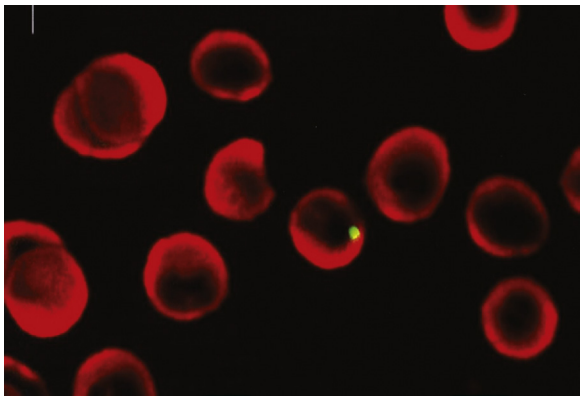

FIGURA 315-1. Sección de un eritrocito humano infectado con *Bartonella quintana* vista con microscopia confocal.

Así, la enfermedad suele quedar controlada por la respuesta inmunitaria del huésped y hay pocas o ninguna bacteria cuando se analizan las muestras biópsicas de los ganglios linfáticos; en el examen anatomopatológico hay necrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EAG típica es la manifestación más común de la infección por *B. henselae* y suele manifestarse como linfadenitis regional autolimitada.[7] La transmisión del gato a un humano se produce directamente por arañazo de gato o por mordedura de gato, o posiblemente por una pulga de gato o picadura de garrapata. Puede observarse una pápula o pústula típica de 3 a 10 días después del arañazo o mordedura en el sitio de inoculación y puede durar de 1 a 3 semanas. La posterior linfoadenopatía queda localizada principalmente en los ganglios linfáticos axilares, cervicales o submaxilares que drenan el área en donde se produjo el arañazo de gato. El ganglio linfático hipertrófico es con frecuencia doloroso. En ocasiones la linfoadenopatía dura varios meses y en determinados casos puede persistir hasta 1 a 2 años. En algunos casos el ganglio linfático puede supurar si no se drena. La mayoría de los pacientes no se encuentran febriles durante el curso de la EAG típica. Puede producirse enfermedad sistémica o grave en aproximadamente el 5-14% de los pacientes y la mayoría de ellos sufre síntomas sistémicos intensos debido a la infección diseminada. Se ha descrito la implicación de *B. alsatica* como causa de linfadenitis en una mujer arañada en el dedo mientras descuartizaba un conejo silvestre. Después de la exposición a *B. henselae* los pacientes pueden padecer bacteriemia con o sin signos clínicos de EAG típica, y en pacientes con lesiones valvulares puede dar lugar a endocarditis infecciosa. Así, la EAG representa la infección primaria por *B. henselae* y en pacientes con lesiones de las válvulas cardíacas puede producirse endocarditis.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con EAG tiene manifestaciones clínicas típicas, que incluyen una fiebre prolongada (> 2 semanas), malestar, neurorretinitis, encefalitis, eritema nudoso, hepatitis, cansancio, pérdida de peso y esplenomegalia. Un estudio clínico reciente mostró que las manifestaciones musculoesqueléticas (mialgias, artritis, artralgia, tendinitis, osteomielitis, neuralgia) se hallaban presentes en más del 10% de los pacientes con EAG, demostrando que estas manifestaciones clínicas no son tan infrecuentes como cabría esperar a tenor de los casos descritos en el pasado. En esta serie de 913 pacientes, la mialgia y la artropatía fueron las manifestaciones más comunes, con una incidencia del 5,8 y del 5,5%, respectivamente. Además, estas manifestaciones se produjeron principalmente en adultos cuyas edades oscilaban entre 20 y 59 años. La mialgia tuvo una duración media de 4 semanas y con frecuencia era intensa. La artropatía tuvo una duración media de 5,5 semanas, fue más común en las mujeres de más de 20 años, afectó a las articulaciones grandes y medias (la mitad de las articulaciones afectas cargaban peso) y se asoció con un eritema nudoso simétrico en las primeras fases de la EAG. Estas manifestaciones musculoesqueléticas son con frecuencia intensas y pueden evolucionar a formas crónicas que persisten durante más de un año. La tendinitis, neuralgia y osteomielitis son menos frecuentes, con unas incidencias que no llegan al 1%.

Manifestaciones oculares y neurológicas

El síndrome oculoglandular de Parinaud es una conjuntivitis autolimitada asociada con linfoadenopatía preauricular. Otras manifestaciones atípicas incluyen síndromes neurológicos (meningoencefalitis, meningitis, neurorretinitis). Puede producirse encefalopatía en el 2 al 4% de los pacientes con EAG, principalmente adolescentes y adultos. Los pacientes suelen tener cefaleas persistentes con o sin fiebre y pueden tener convulsiones. Los trastornos neurológicos agudos varían desde una rigidez de nuca autolimitada hasta dilatación pupilar o afasia y hemiplejía; pueden durar de semanas a meses. La neurorretinitis se ha asociado con EAG en pacientes que experimentaron una súbita pérdida de la agudeza visual.[8] El cuadro más común sigue

TABLA 315-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ESPECIES DE *BARTONELLA*

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	*B. BACILLIFORMIS*	*B. QUINTANA*	*B. HENSELAE*	*B. ALSATICA*	OTRAS
Bacteriemia intraeritrocítica	+	+			
Bacteriemia crónica	+	+	+		+
Endocarditis infecciosa		+	+	+	+
Verruga peruana	+				
Angiomatosis bacilar		+	+		
Peliosis hepática			+		
Linfoadenopatía		+	+ (EAG)	+	+
ECCLC con lesión cutánea			+		
Meningoencefalitis			+		
Uveítis-retinitis		+	+		+

EAG = enfermedad por arañazo de gato; ECCLC = escara en cuero cabelludo y linfoadenopatía cervical.

booksmedicos.org

siendo edema papilar asociado con exudados maculares que causan una retinitis en estrella. En la actualidad algunos trabajos han establecido que *B. henselae* puede ser responsable de uveítis, junto con *B. grahamii* y *B. quintana*. Los pacientes pueden presentarse con uveítis granulomatosa o no granulomatosa.

Por último, se ha descrito la infección por *B. henselae* vehiculada por garrapatas que incluye escara en el cuero cabelludo y linfoadenopatía en la región cervical después de picaduras de garrapata en tres pacientes durante los meses más fríos en Francia. Se detectó *B. henselae* con empleo de herramientas moleculares en las muestras de la biopsia cutánea (cervical y occipital) y en una garrapata *Dermacentor marginatus* retirada del cuero cabelludo de un paciente. Los tres pacientes tenían astenia, pero ninguno de ellos tenía alopecia.

ENDOCARDITIS

BIOPATOLOGÍA

B. quintana, B. henselae, B. alsatica, B. vinsonii subespecie *berkhoffii, B. elizabethae* y «*Candidatus Bartonella mayotimonensis*» han sido asociadas con endocarditis con hemocultivo negativo, mientras que *B. vinsonii* subespecie *arupensis* han sido detectadas en un paciente con fiebre y bacteriemia; *B. washoensis* ha sido identificada en un paciente con miocarditis; se ha descrito *B. rochalimae* en un paciente con fiebre, bacteriemia y esplenomegalia; y *B. tamiae* se ha aislado en un paciente con una enfermedad febril. Los pacientes con endocarditis suelen tener valvulopatía previa que facilita el desarrollo de endocarditis infecciosa y, en algunos casos, un factor de riesgo definitivo para la infección específicamente por *Bartonella*. La endocarditis causada por especies de *Bartonella* exhibe una ligera inflamación, con un escaso número de células inflamatorias mononucleares y pequeñas vegetaciones; las bacterias se observan tanto en localización extracelular formando densas agrupaciones inmunopositivas que están incluidas principalmente en vegetaciones como en el citoplasma de neutrófilos y macrófagos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los agentes identificados con mayor frecuencia de la endocarditis por *Bartonella* son *B. quintana,* seguido de *B. henselae* y otras especies de *Bartonella*.[9] Los pacientes tienen endocarditis crónica, con hemocultivos negativos, por lo general con fiebre (90%). La ecocardiografía pone de manifiesto vegetaciones (en el 90%) que deben ser extirpadas por cirugía en la mayoría de los pacientes. Las infecciones por *B. henselae* se hallan asociadas epidemiológicamente a un estrecho contacto con gatos y pulgas de gato y valvulopatía previa, mientras que la endocarditis por *B. quintana* se describe frecuentemente en los sin techo y en pacientes alcohólicos con infección por piojos corporales y se puede observar en pacientes sin lesiones valvulares previas. El comienzo suele ser subagudo, con algunos pacientes afebriles en el momento del ingreso. Aproximadamente la mitad de los pacientes tiene fenómenos embólicos. Es interesante señalar que hay un gradiente de norte (Europa) a sur (norte de África) en relación con la proporción de endocarditis por *Bartonella* en humanos; así, *Bartonella* es aparentemente una causa común de endocarditis en el norte de África. Hay casos esporádicos de endocarditis que se han asociado también con *B. koehlerae, B. vinsonii* subespecie *berkhoffii, B. vinsonii* subespecie *arupensis, B. elizabethae, B. alsatica* y «*Candidatus Bartonella mayotimonensis*».

ENFERMEDAD VASCULOPROLIFERATIVA: VERRUGA PERUANA, ANGIOMATOSIS BACILAR Y PELIOSIS HEPÁTICA

BIOPATOLOGÍA

Las especies de *Bartonella* tienen la capacidad de causar lesiones vasculoproliferativas por medio de un proceso de angiogenia patológica que da lugar a la formación de nuevos capilares a partir de capilares preexistentes. Estas vasoproliferaciones típicas pueden expresarse como lesiones cutáneas denominadas angiomatosis bacilar, causadas por *B. quintana* y *B. henselae;*[10] hay también una forma quística en el hígado y en el bazo denominada peliosis hepática, causada solo por *B. henselae*.[11] Las lesiones cutáneas son similares a las descritas en relación con la verruga peruana, la forma crónica de la enfermedad de Carrión. La angiomatosis bacilar es la proliferación neovascular que ha sido descrita más comúnmente en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y afecta a la piel (fig. 315-2) y los ganglios linfáticos; se da con menor frecuencia en pacientes con otras causas de inmunodepresión y solo excepcionalmente en pacientes inmunocompetentes. En la angiomatosis bacilar las lesiones comprenden células endoteliales proliferantes, bacterias e infiltrados mixtos de macrófagos/monocitos y neutrófilos polimorfonucleares que llevan a inflamación crónica. Las bacterias se hallan agrupadas en agregados que rodean las células endoteliales y también se hallan en su interior, lo que indica que el endotelio vascular representa un tejido diana para la colonización intracelular y extracelular *in vivo*. En la evaluación histológica, la angiomatosis bacilar es una proliferación lobular de los vasos pequeños que contienen células endoteliales y bacterias, observadas generalmente en agrupaciones con la tinción de Warthin-Starry. Al igual que en la angiomatosis bacilar, las lesiones de la verruga peruana se caracterizan por proliferaciones lobulares y células endoteliales atípicas que forman láminas relativamente sólidas y vasos pequeños bien formados con luces permeables. Las lesiones se hallan típicamente infiltradas, lo que indica un proceso inflamatorio crónico.



FIGURA 315-2. Lesión cutánea de la angiomatosis bacilar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tal como se ha observado anteriormente, la angiomatosis bacilar se observa más comúnmente en pacientes con sida. Las lesiones cutáneas aparecen con frecuencia en grupos y pueden ser nódulos subcutáneos o dérmicos con pápulas de color rojo o púrpura de milímetros a centímetros de diámetro. Cuando no hay lesiones cutáneas, el diagnóstico suele ser difícil y retrasarse porque los signos de afectación visceral suelen ser inespecíficos. La naturaleza potencialmente sistémica de la angiomatosis bacilar se refleja por la afectación del cerebro, huesos, ganglios linfáticos, médula ósea, músculos esqueléticos, conjuntiva y superficies mucosas de los tractos gastrointestinal y respiratorio. La peliosis hepática afecta a los órganos sólidos internos, principalmente el hígado, con elementos reticuloendoteliales; en el hígado se define como una proliferación vascular de capilares sinusoides hepáticos que da lugar a espacios rellenos de sangre. También pueden afectarse el bazo, los ganglios linfáticos abdominales y la médula ósea.

Después de la fiebre de Oroya aguda, tras un período de latencia que varía de semanas a meses, se suelen desarrollar en los pacientes tumores angioproliferativos cutáneos que reciben la denominación de verruga peruana. La infección se caracteriza por lesiones vasculares cutáneas benignas que constan típicamente de pápulas redondas que con frecuencia son pruriginosas y sangrantes. La infección se acompaña de malestar y artralgias. Las lesiones cutáneas pueden cambiar con el tiempo de lesiones subcutáneas miliares a nodulares y a grandes lesiones mulares. Estas lesiones de gran tamaño se ven con frecuencia congestionadas con sangre y son proclives a la ulceración y sangrado. Esta fase eruptiva se asemeja clínicamente al sarcoma de Kaposi o a la angiomatosis bacilar. Sin embargo, tiene una baja morbilidad y no hay descripciones de mortalidad.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *BARTONELLA*

Los métodos utilizados para el diagnóstico de la infección por *Bartonella* incluyen serología, microscopia, cultivo, amplificación molecular de los genes de las especies de *Bartonella,* inmunofluorescencia directa e inmunohistoquímica. La utilidad de estas técnicas varía según la enfermedad implicada (tabla 315-3).

Pruebas serológicas

La serología sigue siendo el método utilizado más ampliamente para el diagnóstico de la EAG y de endocarditis por *Bartonella* porque el cultivo y el aislamiento son difíciles y laboriosos, y los métodos moleculares no se hallan disponibles en todos los laboratorios. Hay en la actualidad dos métodos serológicos clásicos para el diagnóstico de las infecciones por *Bartonella*: inmunoanálisis ligado a enzimas y test de inmunofluorescencia. Por este último, un título de inmunoglobulina G de 1:64 o mayor debe considerarse positivo para la EAG, mientras que los pacientes con endocarditis suelen tener unos títulos mayores (≥ 1:800). En los pacientes sin techo, la bacteriemia se ha asociado con pruebas serológicas positivas a *B. quintana*. Sin embargo, las sensibilidades descritas del test de inmunofluorescencia varían considerablemente, desde casi el 100 hasta menos del 30%, dependiendo de la naturaleza de los antígenos utilizados y de los pacientes seleccionados. Además, debido a los anticuerpos de reacción cruzada entre las especies de *Bartonella,* el diagnóstico de la infección por *Bartonella* a nivel de especie no suele ser posible. Se deben emplear métodos más sofisticados, especialmente la inmunotransferencia de Western con análisis de adsorción cruzada. También es útil la inmunotransferencia de Western para el diagnóstico diferencial de la endocarditis porque el perfil obtenido en relación con la endocarditis es específico comparado con el de la EAG o bacteriemia crónica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 315-3 MÉTODOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES POR *BARTONELLA*

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	SEROLOGÍA	CULTIVO	MÉTODOS MOLECULARES	INMUNOHISTOQUÍMICA (TINCIÓN DE WARTHIN-STARRY)	MICROSCOPIA PARA BACTERIAS INTRAERITROCÍTICAS (GIEMSA O IF)
Fiebre de Oroya	–	+	+	–	+++
Verruga peruana	–	–	+	+	–
Fiebre de las trincheras	+/–	+	+	–	+
Bacteriemia crónica	+/–	+++	+	–	–
Endocarditis infecciosa	+++	+++	+++	+++	–
Angiomatosis bacilar	+/–	++	+++	+++	–
Peliosis hepática	+/–	++	+++	+++	–
Enfermedad por arañazo de gato	+	–	+++	+/–	+/–
ECCLC con lesión cutánea	+	+	+++	+	–
Meningoencefalitis	++	–	++	–	–
Uveítis-retinitis	++	–	++	+	–

ECCLC = escara en cuero cabelludo y linfadenopatía cervical; IF = inmunofluorescencia.

Microscopia, inmunofluorescencia e inmunohistoquímica

El diagnóstico de la fiebre de Oroya se basa en el examen de una extensión de sangre periférica teñida por Giemsa; el porcentaje de eritrocitos infectados es suficientemente alto como para que sean visibles las bacterias. De modo similar, puede verse *B. quintana* en el interior de los eritrocitos con el empleo de anticuerpos monoclonales específicos por inmunofluorescencia y microscopia confocal (v. fig. 315-1). El examen microscópico después de la tinción de plata con Warthin-Starry o inmunohistoquímica de la válvula cardíaca o de las muestras de la biopsia cutánea es también útil para la detección de organismos de *Bartonella* en pacientes con endocarditis y angiomatosis bacilar.

Cultivo

Las especies de *Bartonella* pueden aislarse de la sangre de los pacientes con bacteriemia, así como de las válvulas cardíacas, muestras de las biopsias de piel e hígado y, rara vez, ganglios linfáticos. Las bacterias pueden ser aisladas directamente de estas muestras después de sembrar en placas de agar-sangre, hemocultivo en caldo y cocultivo en células endoteliales. Los cultivos suelen ser positivos después de 2 semanas de incubación, pero puede requerirse una incubación de hasta 45 días para el aislamiento primario.

Métodos de detección molecular

Puede lograrse la detección directa y la identificación final de las especies de *Bartonella* a partir de la sangre y de muestras tisulares, incluidos ganglios linfáticos, válvula cardíaca, piel e hígado con empleo de la reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación de diversos genes de mantenimiento. Se ha añadido una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con sondas TaqMan al panel de las técnicas moleculares para la detección específica de *Bartonella* a nivel de especie a partir de ganglios linfáticos en la EAG, directamente de las válvulas cardíacas en pacientes con endocarditis, y en pacientes con angiomatosis bacilar o peliosis hepática.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la angiomatosis bacilar es el sarcoma de Kaposi, pero la visualización de las bacterias en la muestra tisular puede ayudar a distinguir entre estas dos entidades. La fiebre de las trincheras puede ser confundida principalmente con la rickettsiosis del grupo tifus, la fiebre recurrente y el paludismo. La EAG puede ser confundida con tularemia, linfadenitis piogénica, infección micobacteriana y neoplasia.

TRATAMIENTO

Tto

Fiebre de las trincheras

Antes de la llegada de los antibióticos, el ácido acetilsalicílico era el fármaco más eficaz para el dolor producido por la fiebre de las trincheras. Sin embargo, un estudio clínico aleatorizado en personas sin techo con episodios de bacteriemia demostró que la combinación de gentamicina y doxiciclina es más eficaz para detener la bacteriemia en comparación con la ausencia de tratamiento o el empleo de β-lactámicos o doxiciclina solos. Dado que la presencia intraeritrocítica de *B. quintana* disminuye la eficacia antimicrobiana, la duración del tratamiento es crítica en la fiebre de las trincheras. Los pacientes con bacteriemia por *B. quintana* deben ser tratados con gentamicina (3 mg/kg/día i.v.) durante 14 días en combinación con doxiciclina (200 mg/día v.o.) durante 28 días.

Fiebre de Oroya y verruga peruana

En la fiebre de Oroya, el tratamiento con penicilina, estreptomicina, fluoroquinolonas, tetraciclina o eritromicina produce una rápida defervescencia y la desaparición de los organismos de la sangre, por lo general en 24 h. Como tratamiento alternativo se puede utilizar el cloranfenicol solo o en combinación con un β-lactámico. El tratamiento con cloranfenicol puede tener también la ventaja de cubrir las especies de *Salmonella* asociadas comúnmente. Los pacientes con fiebre de Oroya deben ser tratados con cloranfenicol (500 mg v.o. cuatro veces al día) durante 14 días en combinación con otro antibiótico (especialmente un compuesto β-lactámico). La estreptomicina (15-20 mg/kg/día durante 10 días) era el tratamiento tradicional de la verruga peruana. Sin embargo, su empleo es problemático, especialmente en niños, y la rifampicina se ha convertido en el fármaco de elección para el tratamiento de la bartonelosis en fase eruptiva. Se han descrito fracasos del tratamiento con rifampicina en la verruga peruana. Por último, se ha utilizado de modo satisfactorio el ciprofloxacino (500 mg v.o. dos veces al día durante 7-10 días) para el tratamiento de las múltiples lesiones en fase eruptiva en adultos y se ha propuesto este compuesto como alternativa apropiada. Se puede utilizar la doxiciclina en asociación con gentamicina para tratar la fase eruptiva de la enfermedad de Carrión.

Enfermedad por arañazo de gato

La EAG típica es una enfermedad autolimitada que se resuelve en 2 a 6 meses y, por lo general, no responde al tratamiento porque las bacterias en el interior de los ganglios linfáticos necrosados no están vivas. En casos de linfoadenopatía de larga duración, se debe infundir confianza a los pacientes en el sentido de que la enfermedad es benigna y probablemente remitirá de modo espontáneo en 2 a 4 meses. El tratamiento consta de analgésicos para el dolor y un seguimiento prudente.[12] Sin embargo, la azitromicina (500 mg v.o. en el primer día y 250 mg v.o. en los días 2 a 5 como dosis únicas diarias) es una alternativa en los pacientes con grandes linfoadenopatías.[13] Si no se resuelve la linfoadenopatía se pueden extirpar quirúrgicamente los ganglios linfáticos. En los casos de presentaciones atípicas de la EAG no disponemos de datos en relación con el beneficio de un tratamiento antimicrobiano específico para los pacientes inmunocompetentes. En relación con la neurorretinitis, la combinación de doxiciclina (100 mg v.o. o i.v. dos veces al día) con rifampicina (300 mg v.o. dos veces al día) parece favorecer la resolución de la enfermedad, mejorar la agudeza visual, reducir el edema del disco óptico y disminuir la duración de la enfermedad.

Endocarditis

Los pacientes con endocarditis por *Bartonella* tienen una mayor tasa de letalidad y se someten a cirugía valvular con mayor frecuencia que los pacientes con endocarditis causada por otros patógenos. Los pacientes con sospecha de endocarditis por *Bartonella* (pero con cultivo negativo) o con endocarditis demostrada por *B. quintana* deben ser tratados con doxiciclina oral, 100 mg dos veces al día durante 6 semanas en combinación con gentamicina, 3 mg/kg/día en una dosis diaria intravenosa durante 14 días.[14] El acuerdo de la American Heart Association sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa es ceftriaxona más gentamicina, con o sin doxiciclina, cuando se sospecha *Bartonella,* y doxiciclina más gentamicina cuando se confirma la endocarditis por *Bartonella.* Sin embargo, hay datos directos de que los pacientes que reciben un aminoglucósido tienen una mayor probabilidad de recuperarse completamente, y los tratados con aminoglucósidos durante al menos 14 días tienen una mayor probabilidad de sobrevivir que los que reciben un tratamiento de menor duración. En ausencia de algún estudio prospectivo en relación con el tratamiento de la endocarditis por *Bartonella,* debe utilizarse el mismo régimen al usado en el caso de *B. henselae* y *B. quintana* en la endocarditis cuando se haya identificado otra especie de *Bartonella* como agente causal.

booksmedicos.org

Angiomatosis bacilar y peliosis hepática

Sin tratamiento apropiado, la infección se disemina sistémicamente y puede afectar a prácticamente cualquier órgano y en ocasiones el desenlace es fatal. Por ello, está justificado el tratamiento antibiótico en todos los casos de enfermedad vasculoproliferativa asociada a *Bartonella*. A tenor de los casos clínicos empíricos, la eritromicina sigue siendo el tratamiento de elección y se ha utilizado satisfactoriamente para tratar a muchos pacientes con angiomatosis bacilar. La respuesta al tratamiento en la angiomatosis bacilar puede ser espectacular en los pacientes inmunodeprimidos, con resolución de las lesiones subcutáneas palpables en horas. La eritromicina tiene también un efecto antiangiógeno sobre las células endoteliales microvasculares que podría explicar la rápida desaparición de las lesiones. La eritromicina (500 mg cuatro veces al día) durante 3 meses es el tratamiento de primera línea. La doxiciclina (100 mg v.o. o i.v. dos veces al día) está propuesta en la actualidad como alternativa apropiada. En pacientes con infecciones graves se puede utilizar la eritromicina o la doxiciclina en combinación con rifampicina (300 mg v.o. dos veces al día). La duración del tratamiento es crítica. Recomendamos que este se administre durante al menos 3 meses para la angiomatosis bacilar y 4 meses para la peliosis hepática. Esta última responde lentamente, y las lesiones hepáticas continúan mejorando después de varios meses de tratamiento, mientras que la angiomatosis bacilar cutánea demuestra una mejoría después de 4-7 días de tratamiento y se resuelve después 1 mes de continuar con el mismo aproximadamente. Se han descrito con frecuencia recidivas de las lesiones de la peliosis hepática y de la angiomatosis bacilar después del tratamiento antibiótico, especialmente en pacientes inmunodeprimidos con una duración más corta del tratamiento. Los pacientes que recidivan después del tratamiento recomendado probablemente deben ser vueltos a tratar durante 4-6 meses con eritromicina (500 mg v.o. cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día), y los que tienen recidivas repetidas deben recibir tratamiento antibiótico mientras sigan en un estado de inmunodepresión.

PREVENCIÓN

Dado que los artrópodos desempeñan un papel importante en la transmisión de las especies felinas de *Bartonella* a los humanos, los profesionales sanitarios deben recomendar un riguroso control de artrópodos (cap. 359), sobre todo cuando aconsejen a los individuos inmunodeprimidos sobre los riesgos relacionados con ser dueño de un animal doméstico. Las pulgas de gato viven tanto en gatos como en perros y el mejor control es por medio de la fumigación de las áreas en donde habitan estos animales.

PRONÓSTICO

La mortalidad en los afectos de fiebre de Oroya era de hasta el 50% antes de la era antibiótica, pero en la actualidad está limitada por el empleo de antibióticos. La fiebre de las trincheras debe ser tratada con antibióticos para evitar una enfermedad más grave, especialmente en pacientes con valvulopatía que se hallen en riesgo de padecer endocarditis. La EAG suele resolverse de modo espontáneo sin tratamiento en los pacientes inmunocompetentes. En el caso de que se produzcan complicaciones o en los pacientes inmunodeprimidos, debe administrarse tratamiento antibiótico y por lo general los pacientes responden bien al tratamiento. Por último, en relación con las enfermedades vasculoproliferativas, los antibióticos suelen ser eficaces si se administran durante un tiempo prolongado, pero las lesiones cutáneas en la verruga peruana pueden beneficiarse de la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

316

GRANULOMA INGUINAL (DONOVANOSIS)

EDWARD W. HOOK III

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El granuloma inguinal, conocido también como donovanosis, es una enfermedad ulcerativa lentamente progresiva que afecta principalmente a la piel y a los tejidos subcutáneos de las regiones genital, inguinal y anal.

Organismo patógeno

El organismo causal es *Klebsiella granulomatis* (antiguamente conocido como *Calymmatobacterium granulomatis*), parásito intracelular facultativo. El organismo plantea problemas de cultivo pero algunas veces puede crecer en sacos vitelinos, y se ha descrito un cultivo celular satisfactorio en laboratorios de Sudáfrica y Australia. El cultivo con éxito ha permitido, a su vez, el desarrollo de ensayos de reacción en cadena de la polimerasa, actualmente con fines de investigación.

EPIDEMIOLOGÍA

El organismo se transmite principalmente por contacto sexual, pero puede transmitirse probablemente también por contacto no sexual. La eficiencia de la transmisión es relativamente baja y parece que se requieren múltiples contactos sexuales con una pareja infectada para la transmisión de la infección. La enfermedad es infrecuente en EE. UU. Aun siendo también inhabitual, es más común en otras partes del mundo, como la India, Papúa-Nueva Guinea, Caribe, África meridional y ciertas regiones de Australia, en las que la incidencia tiende, en cualquier caso, a disminuir.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un período de incubación de hasta 50 días, la lesión inicial suele aparecer como un nódulo subcutáneo que erosiona la superficie y evoluciona a lesión granulomatosa elevada y carnosa (fig. 316-1).[1,2] La lesión es indolora, aunque tiende a sangrar fácilmente, y no se asocia a síntomas sistémicos. Con frecuencia se describe el exudado de la lesión como maloliente. La infección bacteriana secundaria puede causar una lesión ulcerativa necrótica dolorosa que puede ser rápidamente destructiva. También puede producirse una forma cicatricial con un área elevada despigmentada parecida a cicatriz de tipo queloide que contiene islotes diseminados de tejido granulomatoso. Cerca del 90% de las lesiones se producen en los genitales y se asocian comúnmente con seudobubones; estas formaciones hinchadas no suelen deberse a afectación granulomatosa de los ganglios linfáticos de la región inguinal, sino más bien a la afectación granulomatosa del tejido subcutáneo. En ocasiones se observa una infección metastásica de los huesos o de otras vísceras. La experiencia clínica sugiere que los carcinomas secundarios pueden ser una rara complicación del granuloma inguinal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se efectúa por la demostración de cuerpos de Donovan intracelulares en los histiocitos u otras células mononucleares a partir de raspados de la lesión o de muestras biópsicas. Las tinciones de Wright y de Giemsa de extensiones de impresiones recientes o de muestras de biopsia no fijadas suelen demostrar los bacilos de modo relativamente fácil, aunque pueden precisarse múltiples biopsias en los casos crónicos. El examen histológico de las muestras biópsicas revela células plasmáticas con alguna infiltración de leucocitos polimorfonucleares, pero no de células gigantes. En las lesiones infectadas, *K. granulomatis* se encuentra principalmente en los histiocitos y otras células mononucleares. Los métodos de cultivo de células y de reacción en cadena de la polimerasa son en la actualidad principalmente herramientas de investigación. No se dispone clínicamente de una prueba serológica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye el carcinoma epidermoide, chancroide (cap. 301), linfogranuloma venéreo (cap. 318), sífilis (cap. 319) y otras enfermedades granulomatosas ulcerativas.[3] En ausencia de tratamiento, los pacientes pueden no acudir hasta

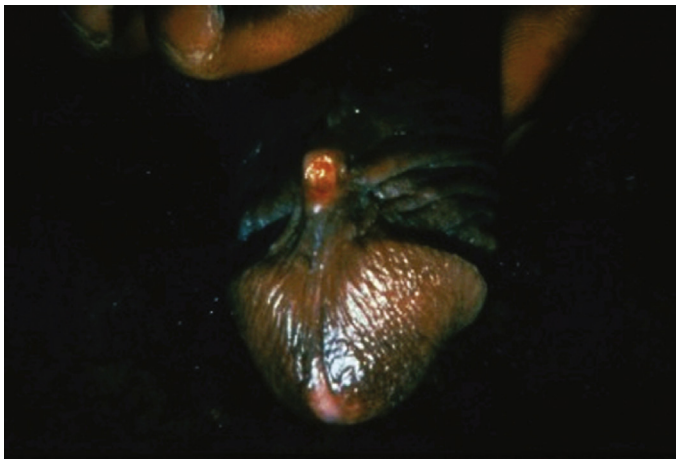

FIGURA 316-1. Lesión primaria típica del granuloma inguinal. (Reproducido con autorización a partir de Herpes-Coldsores.com. http://www.herpes-coldsores.com/std/lymphogranuloma-pictures.htm.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Angiomatosis bacilar y peliosis hepática

Sin tratamiento apropiado, la infección se disemina sistémicamente y puede afectar a prácticamente cualquier órgano y en ocasiones el desenlace es fatal. Por ello, está justificado el tratamiento antibiótico en todos los casos de enfermedad vasculoproliferativa asociada a *Bartonella*. A tenor de los casos clínicos empíricos, la eritromicina sigue siendo el tratamiento de elección y se ha utilizado satisfactoriamente para tratar a muchos pacientes con angiomatosis bacilar. La respuesta al tratamiento en la angiomatosis bacilar puede ser espectacular en los pacientes inmunodeprimidos, con resolución de las lesiones subcutáneas palpables en horas. La eritromicina tiene también un efecto antiangiógeno sobre las células endoteliales microvasculares que podría explicar la rápida desaparición de las lesiones. La eritromicina (500 mg cuatro veces al día) durante 3 meses es el tratamiento de primera línea. La doxiciclina (100 mg v.o. o i.v. dos veces al día) está propuesta en la actualidad como alternativa apropiada. En pacientes con infecciones graves se puede utilizar la eritromicina o la doxiciclina en combinación con rifampicina (300 mg v.o. dos veces al día). La duración del tratamiento es crítica. Recomendamos que este se administre durante al menos 3 meses para la angiomatosis bacilar y 4 meses para la peliosis hepática. Esta última responde lentamente, y las lesiones hepáticas continúan mejorando después de varios meses de tratamiento, mientras que la angiomatosis bacilar cutánea demuestra una mejoría después de 4-7 días de tratamiento y se resuelve después 1 mes de continuar con el mismo aproximadamente. Se han descrito con frecuencia recidivas de las lesiones de la peliosis hepática y de la angiomatosis bacilar después del tratamiento antibiótico, especialmente en pacientes inmunodeprimidos con una duración más corta del tratamiento. Los pacientes que recidivan después del tratamiento recomendado probablemente deben ser vueltos a tratar durante 4-6 meses con eritromicina (500 mg v.o. cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día), y los que tienen recidivas repetidas deben recibir tratamiento antibiótico mientras sigan en un estado de inmunodepresión.

PREVENCIÓN

Dado que los artrópodos desempeñan un papel importante en la transmisión de las especies felinas de *Bartonella* a los humanos, los profesionales sanitarios deben recomendar un riguroso control de artrópodos (cap. 359), sobre todo cuando aconsejen a los individuos inmunodeprimidos sobre los riesgos relacionados con ser dueño de un animal doméstico. Las pulgas de gato viven tanto en gatos como en perros y el mejor control es por medio de la fumigación de las áreas en donde habitan estos animales.

PRONÓSTICO

La mortalidad en los afectos de fiebre de Oroya era de hasta el 50% antes de la era antibiótica, pero en la actualidad está limitada por el empleo de antibióticos. La fiebre de las trincheras debe ser tratada con antibióticos para evitar una enfermedad más grave, especialmente en pacientes con valvulopatía que se hallen en riesgo de padecer endocarditis. La EAG suele resolverse de modo espontáneo sin tratamiento en los pacientes inmunocompetentes. En el caso de que se produzcan complicaciones o en los pacientes inmunodeprimidos, debe administrarse tratamiento antibiótico y por lo general los pacientes responden bien al tratamiento. Por último, en relación con las enfermedades vasculoproliferativas, los antibióticos suelen ser eficaces si se administran durante un tiempo prolongado, pero las lesiones cutáneas en la verruga peruana pueden beneficiarse de la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

316

GRANULOMA INGUINAL (DONOVANOSIS)

EDWARD W. HOOK III

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El granuloma inguinal, conocido también como donovanosis, es una enfermedad ulcerativa lentamente progresiva que afecta principalmente a la piel y a los tejidos subcutáneos de las regiones genital, inguinal y anal.

Organismo patógeno

El organismo causal es *Klebsiella granulomatis* (antiguamente conocido como *Calymmatobacterium granulomatis*), parásito intracelular facultativo. El organismo plantea problemas de cultivo pero algunas veces puede crecer en sacos vitelinos, y se ha descrito un cultivo celular satisfactorio en laboratorios de Sudáfrica y Australia. El cultivo con éxito ha permitido, a su vez, el desarrollo de ensayos de reacción en cadena de la polimerasa, actualmente con fines de investigación.

EPIDEMIOLOGÍA

El organismo se transmite principalmente por contacto sexual, pero puede transmitirse probablemente también por contacto no sexual. La eficiencia de la transmisión es relativamente baja y parece que se requieren múltiples contactos sexuales con una pareja infectada para la transmisión de la infección. La enfermedad es infrecuente en EE. UU. Aun siendo también inhabitual, es más común en otras partes del mundo, como la India, Papúa-Nueva Guinea, Caribe, África meridional y ciertas regiones de Australia, en las que la incidencia tiende, en cualquier caso, a disminuir.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un período de incubación de hasta 50 días, la lesión inicial suele aparecer como un nódulo subcutáneo que erosiona la superficie y evoluciona a lesión granulomatosa elevada y carnosa (fig. 316-1).[1,2] La lesión es indolora, aunque tiende a sangrar fácilmente, y no se asocia a síntomas sistémicos. Con frecuencia se describe el exudado de la lesión como maloliente. La infección bacteriana secundaria puede causar una lesión ulcerativa necrótica dolorosa que puede ser rápidamente destructiva. También puede producirse una forma cicatricial con un área elevada despigmentada parecida a cicatriz de tipo queloide que contiene islotes diseminados de tejido granulomatoso. Cerca del 90% de las lesiones se producen en los genitales y se asocian comúnmente con seudobubones; estas formaciones hinchadas no suelen deberse a afectación granulomatosa de los ganglios linfáticos de la región inguinal, sino más bien a la afectación granulomatosa del tejido subcutáneo. En ocasiones se observa una infección metastásica de los huesos o de otras vísceras. La experiencia clínica sugiere que los carcinomas secundarios pueden ser una rara complicación del granuloma inguinal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se efectúa por la demostración de cuerpos de Donovan intracelulares en los histiocitos u otras células mononucleares a partir de raspados de la lesión o de muestras biópsicas. Las tinciones de Wright y de Giemsa de extensiones de impresiones recientes o de muestras de biopsia no fijadas suelen demostrar los bacilos de modo relativamente fácil, aunque pueden precisarse múltiples biopsias en los casos crónicos. El examen histológico de las muestras biópsicas revela células plasmáticas con alguna infiltración de leucocitos polimorfonucleares, pero no de células gigantes. En las lesiones infectadas, *K. granulomatis* se encuentra principalmente en los histiocitos y otras células mononucleares. Los métodos de cultivo de células y de reacción en cadena de la polimerasa son en la actualidad principalmente herramientas de investigación. No se dispone clínicamente de una prueba serológica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye el carcinoma epidermoide, chancroide (cap. 301), linfogranuloma venéreo (cap. 318), sífilis (cap. 319) y otras enfermedades granulomatosas ulcerativas.[3] En ausencia de tratamiento, los pacientes pueden no acudir hasta

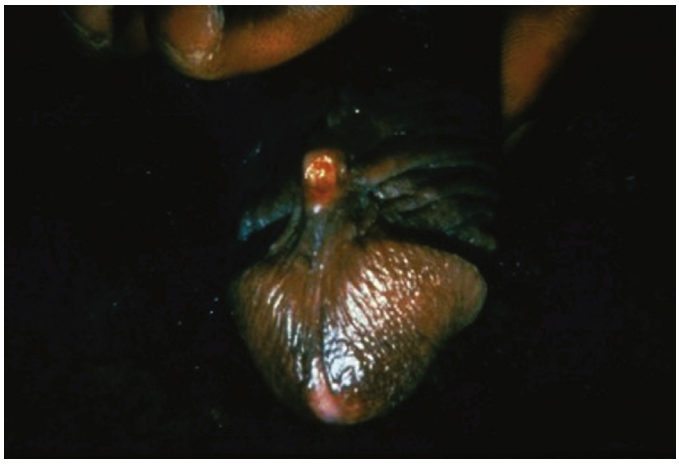

FIGURA 316-1. Lesión primaria típica del granuloma inguinal. (Reproducido con autorización a partir de Herpes-Coldsores.com. http://www.herpes-coldsores.com/std/lymphogranuloma-pictures.htm.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que lleven varios meses las lesiones cutáneas, bastante después de que las lesiones de la sífilis y de otras enfermedades ulcerativas de transmisión sexual se hayan resuelto. El chancroide suele diferenciarse por sus bordes socavados irregulares, que no se ven en los casos típicos de granuloma inguinal. El examen en campo oscuro y las pruebas serológicas deben ayudar a distinguir la sífilis. Puede requerirse la biopsia de las lesiones para distinguir el granuloma inguinal de ciertos tumores.

TRATAMIENTO

Tto

No hay estudios clínicos recientes de tratamiento para el granuloma inguinal. El tratamiento recomendado es azitromicina, 1 g semanal o 500 mg diarios, o doxiciclina, 100 mg dos veces al día.[4] Un comprimido de trimetoprim-sulfametoxazol de doble concentración dos veces al día o eritromicina base, 500 mg cuatro veces al día, se aconsejan como alternativa. Puede añadirse un aminoglucósido (p. ej., gentamicina, 1 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h) si estos regímenes no dan lugar a la mejoría clínica en los primeros días del tratamiento. Debe administrarse el tratamiento durante al menos 3 semanas y hasta que las lesiones hayan quedado completamente cicatrizadas. Se debe monitorizar a los pacientes durante al menos varias semanas después de haber suspendido el tratamiento por la posibilidad de recidivas. Aunque el riesgo de transmisibilidad parece bajo, también se debe explorar a los contactos sexuales; en el momento presente no está indicado el tratamiento de los contactos en ausencia de enfermedad clínicamente manifiesta.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

317

INFECCIONES POR *MYCOPLASMA*

STEPHEN G. BAUM

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los organismos *Mycoplasma* de la clase *Mollicutes* son ubicuos como agentes patógenos y colonizadores en los reinos vegetal, animal e insectos. Representan las formas de vida libre más pequeñas conocidas, pero debido a que tienen requerimientos exigentes para el crecimiento son difíciles de cultivar. No obstante, la presencia de varias especies de *Mycoplasma* como comensales en animales y sobre la mucosa oral y genital de los humanos ha dado lugar con frecuencia a contaminación de cultivos celulares. Tal contaminación ha conducido a la falsa implicación de los micoplasmas como agentes causantes en muchas enfermedades humanas, tanto triviales como potencialmente mortales. De las enfermedades humanas en las que se ha demostrado la implicación de los micoplasmas, la neumonía causada por *Mycoplasma pneumoniae* es con mucho la más importante clínicamente. Esta infección constituye una proporción importante de los casos previamente clasificados como neumonía atípica, un término inespecífico para las neumonías parcheadas que, generalmente, no responden a los antibióticos β-lactámicos y se deben a agentes etiológicos que no son fácilmente cultivables o visibles en la tinción de Gram. El término *neumonía atípica* persiste a pesar de nuestra capacidad cada vez mayor para identificar agentes etiológicos específicos tales como virus, *Legionella* y *Chlamydophila*. Otras infecciones por *Mycoplasma* comprobadas incluyen las del aparato genitourinario causadas por especies de *Ureaplasma, Mycoplasma hominis* y *Mycoplasma genitalium;* infecciones de herida causadas por *M. hominis;* y la infección sistémica extraordinariamente grave causada por *Mycoplasma fermentans* (cepa *incognitus*) en los pacientes inmunodeprimidos.

Organismo patógeno

Los micoplasmas son bacilos cortos (10 × 200 nm) que carecen de pared celular y están rodeados por una membrana que contiene esteroles; por ello, no se afectan por los antimicrobianos inhibidores de la pared celular tales como los β-lactámicos. En los cultivos de tejidos los micoplasmas son intracelulares, pero *in vivo* la infección es principalmente extracelular y afecta a las células epiteliales y sus orgánulos, como los cilios. La unión al epitelio respiratorio se realiza por medio de proteínas adhesinas terminales en orgánulos especializados de la punta celular.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *M. pneumoniae* se transmite de persona a persona por las gotitas respiratorias producidas al toser. Parece requerirse una asociación relativamente próxima con el caso índice. La enfermedad suele introducirse en las familias por un niño pequeño; en algunos estudios, la mayoría de los adultos infectados eran los padres de los niños pequeños. En oposición a la mayoría de las infecciones respiratorias virales, que se manifiestan 1-3 días después de la infección, *Mycoplasma* tiene un período de incubación de 2-3 semanas. Por consiguiente, una historia clínica cuidadosa que muestra varias semanas entre los casos de una familia puede ser un indicio importante de etiología micoplásmica. Se pueden cultivar los microorganismos a partir del esputo de los individuos infectados durante semanas a meses después de un tratamiento clínicamente eficaz.

La mayoría de los casos de infección respiratoria por *Mycoplasma* se producen aisladamente o como brotes familiares. Sin embargo, en las poblaciones cerradas como cuarteles militares e internados, *Mycoplasma* puede causar miniepidemias y puede ser responsable del 25 al 75% de los casos de neumonía en tales ámbitos. Estudios epidemiológicos basados en la serología han documentado la elevada incidencia de infección respiratoria por *Mycoplasma* en todo el mundo. En EE. UU., se estima que cada año se produce un caso de neumonía por *Mycoplasma* por cada 1.000 personas, o más de 2 millones de casos anualmente. La incidencia de la infección respiratoria no neumónica por *Mycoplasma* puede ser de 10 a 20 veces mayor. Las tasas de ataque más altas se producen en individuos de 5 a 20 años, pero la infección por *M. pneumoniae* se puede producir en cualquier edad y puede causar enfermedad particularmente grave en los neonatos.

En oposición a las infecciones respiratorias virales que tienen su máxima incidencia en invierno en los climas templados, algunos estudios han descrito un máximo de incidencia de los brotes de *M. pneumoniae* en el otoño. Sin embargo, la mayoría de los estudios demuestran escasa o nula predominancia estacional en los casos esporádicos. Hay una relación en cuanto a la edad de la infección del tracto respiratorio superior frente al tracto inferior causada por *M. pneumoniae*. En los niños menores de 3 años se desarrolla principalmente infección del tracto respiratorio superior, mientras que en los que tienen de 5 a 20 años tiende a producirse bronquitis y neumonía. En los adultos mayores predomina la neumonía.

La prevalencia y la incidencia de la enfermedad clínica urogenital causada por *Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, M. hominis* y *M. genitalium* están mucho peor documentadas (tabla 317-1). Rara vez, estos organismos se cultivan fuera del dominio de los estudios clínicos y existen como comensales clínicamente inaparentes del aparato genitourinario. Entre las enfermedades atribuidas a especies de *Ureaplasma* figura la infección del tracto urinario con o sin formación de cálculos. Se ha implicado al organismo como causa de bajo peso en neonatos. *M. hominis* es también un frecuente comensal genitourinario y oral, así como una causa documentada de endometritis y fiebre posparto.

M. hominis ha causado también infección de la herida esternal después de cirugía cardiotorácica y se ha implicado en artritis en pacientes inmunodeprimidos. *Mycoplasma salivarium* puede estar implicado en la enfermedad periodontal y *M. genitalium* está implicado en algunos casos de uretritis no gonocócica y vaginitis. *M. fermentans,* cepa *incognitus,* fue identificada aproximadamente hace cuatro décadas como un agente infeccioso en los pacientes inmunodeprimidos, en los que causa una afectación multisistémica muy grave.

TABLA 317-1 LOCALIZACIONES E INFECCIONES RELACIONADAS CON MICOPLASMAS HUMANOS

SUBGRUPO	LOCALIZACIONES DEL AISLAMIENTO	ENFERMEDADES	FRECUENCIA
M. hominis	Tracto GU (M > H)	Cervicitis, vaginitis, ¿prostatitis?	Frecuente
	Conjuntivas (neonato)	Conjuntivitis	
	Sangre (periparto)	Sepsis periparto	
	Heridas quirúrgicas	Infección de esternotomía	
	Articulaciones	Artritis	
M. orale	Orofaringe	¿?	Frecuente
M. pneumoniae	Tracto respiratorio	IRS, neumonía	Frecuente
M. salivarium	Orofaringe, encía	¿Enfermedad periodontal?	Frecuente
M. fermentans	Tracto GU, sangre, tejidos	Enfermedad multisistémica en sida	Infrecuente
M. genitalium	Tracto GU	Uretritis, cervicitis, EIP	Infrecuente
Ureaplasma spp.	Tracto GU	Uretritis, infección GU superior	Frecuente

EIP = enfermedad inflamatoria de la pelvis; GU = genitourinario; H = hombre; IRS = infección del tracto respiratorio superior; M = mujer; sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

booksmedicos.org

que lleven varios meses las lesiones cutáneas, bastante después de que las lesiones de la sífilis y de otras enfermedades ulcerativas de transmisión sexual se hayan resuelto. El chancroide suele diferenciarse por sus bordes socavados irregulares, que no se ven en los casos típicos de granuloma inguinal. El examen en campo oscuro y las pruebas serológicas deben ayudar a distinguir la sífilis. Puede requerirse la biopsia de las lesiones para distinguir el granuloma inguinal de ciertos tumores.

TRATAMIENTO

Tto

No hay estudios clínicos recientes de tratamiento para el granuloma inguinal. El tratamiento recomendado es azitromicina, 1 g semanal o 500 mg diarios, o doxiciclina, 100 mg dos veces al día.[4] Un comprimido de trimetoprim-sulfametoxazol de doble concentración dos veces al día o eritromicina base, 500 mg cuatro veces al día, se aconsejan como alternativa. Puede añadirse un aminoglucósido (p. ej., gentamicina, 1 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h) si estos regímenes no dan lugar a la mejoría clínica en los primeros días del tratamiento. Debe administrarse el tratamiento durante al menos 3 semanas y hasta que las lesiones hayan quedado completamente cicatrizadas. Se debe monitorizar a los pacientes durante al menos varias semanas después de haber suspendido el tratamiento por la posibilidad de recidivas. Aunque el riesgo de transmisibilidad parece bajo, también se debe explorar a los contactos sexuales; en el momento presente no está indicado el tratamiento de los contactos en ausencia de enfermedad clínicamente manifiesta.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

317

INFECCIONES POR *MYCOPLASMA*

STEPHEN G. BAUM

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los organismos *Mycoplasma* de la clase *Mollicutes* son ubicuos como agentes patógenos y colonizadores en los reinos vegetal, animal e insectos. Representan las formas de vida libre más pequeñas conocidas, pero debido a que tienen requerimientos exigentes para el crecimiento son difíciles de cultivar. No obstante, la presencia de varias especies de *Mycoplasma* como comensales en animales y sobre la mucosa oral y genital de los humanos ha dado lugar con frecuencia a contaminación de cultivos celulares. Tal contaminación ha conducido a la falsa implicación de los micoplasmas como agentes causantes en muchas enfermedades humanas, tanto triviales como potencialmente mortales. De las enfermedades humanas en las que se ha demostrado la implicación de los micoplasmas, la neumonía causada por *Mycoplasma pneumoniae* es con mucho la más importante clínicamente. Esta infección constituye una proporción importante de los casos previamente clasificados como neumonía atípica, un término inespecífico para las neumonías parcheadas que, generalmente, no responden a los antibióticos β-lactámicos y se deben a agentes etiológicos que no son fácilmente cultivables o visibles en la tinción de Gram. El término *neumonía atípica* persiste a pesar de nuestra capacidad cada vez mayor para identificar agentes etiológicos específicos tales como virus, *Legionella* y *Chlamydophila*. Otras infecciones por *Mycoplasma* comprobadas incluyen las del aparato genitourinario causadas por especies de *Ureaplasma, Mycoplasma hominis* y *Mycoplasma genitalium;* infecciones de herida causadas por *M. hominis;* y la infección sistémica extraordinariamente grave causada por *Mycoplasma fermentans* (cepa *incognitus*) en los pacientes inmunodeprimidos.

Organismo patógeno

Los micoplasmas son bacilos cortos (10 × 200 nm) que carecen de pared celular y están rodeados por una membrana que contiene esteroles; por ello, no se afectan por los antimicrobianos inhibidores de la pared celular tales como los β-lactámicos. En los cultivos de tejidos los micoplasmas son intracelulares, pero *in vivo* la infección es principalmente extracelular y afecta a las células epiteliales y sus orgánulos, como los cilios. La unión al epitelio respiratorio se realiza por medio de proteínas adhesinas terminales en orgánulos especializados de la punta celular.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *M. pneumoniae* se transmite de persona a persona por las gotitas respiratorias producidas al toser. Parece requerirse una asociación relativamente próxima con el caso índice. La enfermedad suele introducirse en las familias por un niño pequeño; en algunos estudios, la mayoría de los adultos infectados eran los padres de los niños pequeños. En oposición a la mayoría de las infecciones respiratorias virales, que se manifiestan 1-3 días después de la infección, *Mycoplasma* tiene un período de incubación de 2-3 semanas. Por consiguiente, una historia clínica cuidadosa que muestra varias semanas entre los casos de una familia puede ser un indicio importante de etiología micoplásmica. Se pueden cultivar los microorganismos a partir del esputo de los individuos infectados durante semanas a meses después de un tratamiento clínicamente eficaz.

La mayoría de los casos de infección respiratoria por *Mycoplasma* se producen aisladamente o como brotes familiares. Sin embargo, en las poblaciones cerradas como cuarteles militares e internados, *Mycoplasma* puede causar miniepidemias y puede ser responsable del 25 al 75% de los casos de neumonía en tales ámbitos. Estudios epidemiológicos basados en la serología han documentado la elevada incidencia de infección respiratoria por *Mycoplasma* en todo el mundo. En EE. UU., se estima que cada año se produce un caso de neumonía por *Mycoplasma* por cada 1.000 personas, o más de 2 millones de casos anualmente. La incidencia de la infección respiratoria no neumónica por *Mycoplasma* puede ser de 10 a 20 veces mayor. Las tasas de ataque más altas se producen en individuos de 5 a 20 años, pero la infección por *M. pneumoniae* se puede producir en cualquier edad y puede causar enfermedad particularmente grave en los neonatos.

En oposición a las infecciones respiratorias virales que tienen su máxima incidencia en invierno en los climas templados, algunos estudios han descrito un máximo de incidencia de los brotes de *M. pneumoniae* en el otoño. Sin embargo, la mayoría de los estudios demuestran escasa o nula predominancia estacional en los casos esporádicos. Hay una relación en cuanto a la edad de la infección del tracto respiratorio superior frente al tracto inferior causada por *M. pneumoniae*. En los niños menores de 3 años se desarrolla principalmente infección del tracto respiratorio superior, mientras que en los que tienen de 5 a 20 años tiende a producirse bronquitis y neumonía. En los adultos mayores predomina la neumonía.

La prevalencia y la incidencia de la enfermedad clínica urogenital causada por *Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, M. hominis* y *M. genitalium* están mucho peor documentadas (tabla 317-1). Rara vez, estos organismos se cultivan fuera del dominio de los estudios clínicos y existen como comensales clínicamente inaparentes del aparato genitourinario. Entre las enfermedades atribuidas a especies de *Ureaplasma* figura la infección del tracto urinario con o sin formación de cálculos. Se ha implicado al organismo como causa de bajo peso en neonatos. *M. hominis* es también un frecuente comensal genitourinario y oral, así como una causa documentada de endometritis y fiebre posparto.

M. hominis ha causado también infección de la herida esternal después de cirugía cardiotorácica y se ha implicado en artritis en pacientes inmunodeprimidos. *Mycoplasma salivarium* puede estar implicado en la enfermedad periodontal y *M. genitalium* está implicado en algunos casos de uretritis no gonocócica y vaginitis. *M. fermentans,* cepa *incognitus,* fue identificada aproximadamente hace cuatro décadas como un agente infeccioso en los pacientes inmunodeprimidos, en los que causa una afectación multisistémica muy grave.

TABLA 317-1 LOCALIZACIONES E INFECCIONES RELACIONADAS CON MICOPLASMAS HUMANOS

SUBGRUPO	LOCALIZACIONES DEL AISLAMIENTO	ENFERMEDADES	FRECUENCIA
M. hominis	Tracto GU (M > H)	Cervicitis, vaginitis, ¿prostatitis?	Frecuente
	Conjuntivas (neonato)	Conjuntivitis	
	Sangre (periparto)	Sepsis periparto	
	Heridas quirúrgicas	Infección de esternotomía	
	Articulaciones	Artritis	
M. orale	Orofaringe	¿?	Frecuente
M. pneumoniae	Tracto respiratorio	IRS, neumonía	Frecuente
M. salivarium	Orofaringe, encía	¿Enfermedad periodontal?	Frecuente
M. fermentans	Tracto GU, sangre, tejidos	Enfermedad multisistémica en sida	Infrecuente
M. genitalium	Tracto GU	Uretritis, cervicitis, EIP	Infrecuente
Ureaplasma spp.	Tracto GU	Uretritis, infección GU superior	Frecuente

EIP = enfermedad inflamatoria de la pelvis; GU = genitourinario; H = hombre; IRS = infección del tracto respiratorio superior; M = mujer; sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

booksmedicos.org

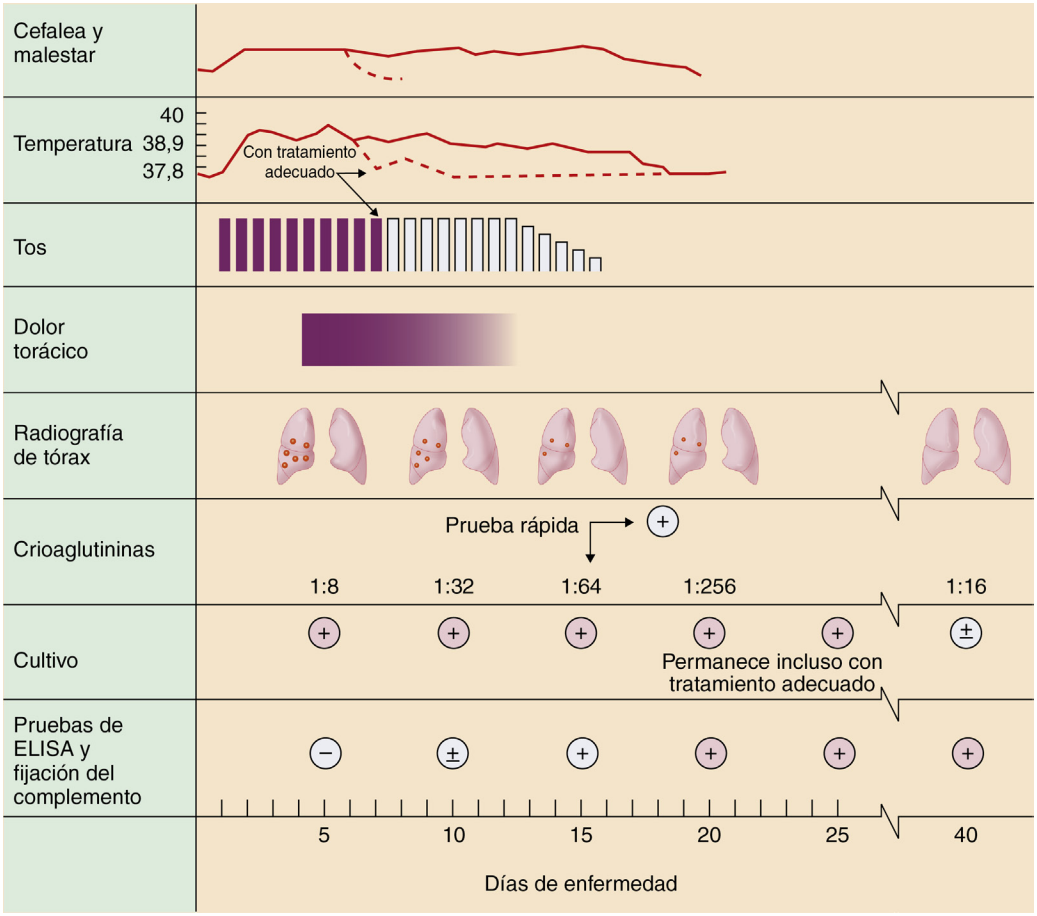

FIGURA 317-1. Principales manifestaciones clínicas y de laboratorio de la neumonía micoplásmica. ELISA = análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas. (Modificado de Baum SG. Mycoplasmal infections. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 17th ed. Philadelphia: Saunders; 1985:1506.)

BIOPATOLOGÍA

Debido a la baja letalidad de la mayoría de las infecciones por *Mycoplasma,* existe poco material anatomopatológico humano. La inoculación en cultivos de órganos traqueales animales se sigue de lesión ciliar y descamación del epitelio superficial. Este último efecto es, posiblemente, responsable de la tosecilla que aparece en la infección respiratoria por *Mycoplasma.*

Probablemente sean varias las características de *M. pneumoniae* que desempeñan un papel directo en la patogenicidad respiratoria de este microorganismo. La primera es la afinidad de *M. pneumoniae* por las células del epitelio respiratorio. Parece que la unión se produce entre un orgánulo terminal localizado en un extremo del organismo filamentoso y una glucoproteína aislada (I-FI) de la superficie del epitelio respiratorio y de los eritrocitos, que actúa como receptor. *M. pneumoniae* se une a las células del epitelio ciliado a nivel de la base de los cilios y parece que produce la mayoría de sus cambios fisiológicos y citolíticos mientras permanece fuera de la célula. El peróxido de hidrógeno producido por *M. pneumoniae* (el único micoplasma humano que lo produce) puede ser responsable de parte del daño celular *in vivo,* al igual que la hemólisis que se observa cuando se hace crecer a los microorganismos en placas de agar sangre. La infección por *Mycoplasma* activa a los linfocitos T y B e induce muchas citocinas y quimiocinas proinflamatorias y antiinflamatorias que pueden desempeñar un papel en la destrucción celular relacionada con la inflamación. La elaboración de biopelículas específicas de cepa probablemente desempeña alguna función en la protección del microorganismo de las células inmunitarias del huésped y reduce la penetración de antimicrobianos.

En el curso de la infección por *M. pneumoniae* algunos pacientes producen crioaglutininas. Estas inmunoglobulinas M (IgM) oligoclonales reaccionan de forma cruzada con los antígenos I, uno de los antígenos del grupo sanguíneo común a casi todos los eritrocitos humanos maduros, y unos títulos elevados pueden causar hemólisis (presumiblemente como consecuencia de la destrucción de los eritrocitos, activada por el complemento y con reacción de Coombs positiva) y dar lugar a alguna de las complicaciones descritas en el apartado «Manifestaciones clínicas». Al igual que otros anticuerpos IgM, las crioaglutininas inducidas por *Mycoplasma* (cap. 160) se desarrollan tempranamente en la enfermedad (7-10 días) y están con frecuencia presentes en el momento en que los pacientes buscan atención médica. El título de estas aglutininas es máximo a las 2 o 3 semanas y persiste durante 2 a 3 meses (fig. 317-1).

Se han propuesto varias teorías sobre los factores que desencadenan la formación de crioaglutininas en la neumonía por *M. pneumoniae*. Una de ellas es que el organismo altera el antígeno I de tal modo que lo convierte en antigénico para el paciente. El peróxido de hidrógeno elaborado por *M. pneumoniae* podría ser el responsable de esta alteración. Un estudio indicó que el antígeno I en su estado aislado puede servir como receptor para *M. pneumoniae* y que las crioaglutininas se dirigen al receptor modificado. Otros estudios indican que las crioaglutininas se dirigen a las propias estructuras micoplásmicas y sencillamente reaccionan de forma cruzada con el antígeno I (alterado o nativo) en los eritrocitos. Dada su aparente diana, estos anticuerpos bien podrían contribuir a la citólisis y exacerbación de la infección o interferir en la diseminación de célula a célula al bloquear o desestructurar el receptor celular para el micoplasma. También se han asociado los títulos elevados de crioaglutininas con la hemólisis, presumiblemente como una consecuencia de la activación de la destrucción, mediada por el complemento, del eritrocito (cap. 160). Aunque la hemólisis clínicamente importante es infrecuente, son comunes niveles subclínicos de destrucción de eritrocitos.

La anemia drepanocítica, las hemoglobinopatías relacionadas con la drepanocitosis y la hipogammaglobulinemia predisponen a una mayor gravedad y mortalidad. Por tanto, algunos de los datos anatomopatológicos disponibles pueden verse influidos por los mecanismos fisiopatológicos de estos trastornos de base. Se han producido muertes en pacientes con neumonía difusa, síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto, tromboembolia y coagulación intravascular diseminada.

En los casos no fatales en los que se realizó biopsia pulmonar, el proceso inflamatorio afectó principalmente a la tráquea, bronquíolos y tejido peribronquial. La luz del árbol respiratorio se hallaba llena de un exudado purulento rico en leucocitos polimorfonucleares. El revestimiento de las paredes bronquiales y bronquiolares mostraba células metaplásicas y las propias paredes se hallaban infiltradas con elementos monocíticos, especialmente células plasmáticas. Había ensanchamiento de los septos peribronquiales e hiperplasia de los neumocitos de tipo II.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A la vista de la incidencia muy elevada de la infección respiratoria por *Mycoplasma* cuando se estudia epidemiológicamente en grandes poblaciones frente a la rareza de los diagnósticos individuales esporádicos, parece que en la práctica clínica de rutina se realiza rara vez un diagnóstico específico confirmado por el laboratorio de esta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

entidad. Probablemente hay cuatro razones para esto. La primera es que la neumonía por *Mycoplasma* generalmente es de curación espontánea y rara vez fatal. Este hecho desalienta el interés por establecer la causa de la infección. Segundo, los micoplasmas son organismos relativamente difíciles de cultivar y de crecimiento lento; por tanto, los resultados de los cultivos, si es que se obtienen, con frecuencia llegan después de que el paciente se haya recuperado. Tercero, *M. pneumoniae* responde al tratamiento antimicrobiano empírico sugerido para la neumonía extrahospitalaria. Finalmente, hay un conocimiento insuficiente de la epidemiología y de las manifestaciones clínicas de la infección, por lo que con frecuencia no se considera el diagnóstico en pacientes fuera del intervalo de edad clásico.

Infección respiratoria

La mayoría de las infecciones por *M. pneumoniae* afectan solo al tracto respiratorio superior. Después de un período de incubación de 2 a 3 semanas, la enfermedad tiene un comienzo insidioso que consta de fiebre, malestar general, cefalea y tos (v. fig. 317-1). La tos es la marca distintiva clínica de la infección por *M. pneumoniae*. La frecuencia y la intensidad de la tos aumentan durante el día siguiente o los 2 días siguientes y puede llegar a ser debilitante. El comienzo gradual de los síntomas es claramente distinto de la frecuente manifestación fulminante de la infección respiratoria causada por el virus de la gripe o el adenovirus. Desafortunadamente, no hay signos o síntomas clínicos que distingan de modo fiable las infecciones por *M. pneumo*niae de otras neumonías extrahospitalarias.[1]

En el 5 al 10% de los pacientes, dependiendo en parte de la edad, la infección progresa a traqueobronquitis o neumonía. En estos casos, las manifestaciones originales persisten y la tos se hace más intensa. Suele ser relativamente improductiva pero puede producir un esputo blanco en ocasiones con estrías sanguinolentas. La tinción de Gram de este esputo muestra células inflamatorias sin ninguna especie bacteriana predominante (parte de la definición de la neumonía atípica). Con la tos continuada puede aparecer dolor torácico paraesternal como consecuencia de la distensión muscular, pero el dolor pleurítico auténtico es infrecuente. La fiebre suele estar entre valores de 38,3 a 38,9 °C y puede asociarse con sensación de escalofríos. En oposición a la neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* (cap. 289), la causada por *M. pneumoniae* rara vez produce auténticos escalofríos con tiritona. En comparación con la gripe, que también puede manifestarse como un síndrome de neumonía atípica, las mialgias y las molestias gastrointestinales de náuseas y vómitos son infrecuentes. La diarrea, en ocasiones concomitante en la neumonía por adenovirus o *Legionella,* es infrecuente en la infección por *Mycoplasma*.

En la exploración física el paciente no tiene aspecto de estar gravemente enfermo. De hecho, esta enfermedad es el paradigma del término *neumonía ambulatoria*. La faringe puede estar inyectada y eritematosa, en general, sin la acusada adenopatía cervical que se observa en la faringitis estreptocócica del grupo A. *M. pneumoniae* no es una causa frecuente de faringitis aislada en la población pediátrica o adulta. Mucho es lo que se ha hablado del hallazgo de miringitis bullosa en esta enfermedad. A pesar de que esta anomalía estaba presente en aproximadamente el 20% de los voluntarios con infección por *M. pneumoniae* inducida experimentalmente, la auténtica miringitis bullosa en la enfermedad naturalmente producida por *Mycoplasma* es rara. En un estudio con población pediátrica, la otitis se asoció rara vez con el aislamiento de *Mycoplasma* y, por el contrario, se asoció con frecuencia con patógenos bacterianos y virales del tracto respiratorio superior. Por tanto, la ausencia de miringitis, bullosa o de otro tipo, no debe disuadir al médico de un diagnóstico de neumonía por *Mycoplasma pneumoniae.*

La exploración torácica en los pacientes con neumonía por *Mycoplasma* con frecuencia no es llamativa, incluso en los pacientes con tos productiva intensa. Puede no haber hallazgos auscultatorios o a la percusión, o pueden solo estar presentes mínimos estertores (crepitantes). La disparidad en esta enfermedad entre los hallazgos físicos y los datos radiográficos de neumonía puede ser la mayor de cualquiera de los síndromes de neumonía atípica (fig. 317-2). Aunque en esta enfermedad pueden producirse sibilancias, en un estudio de pacientes asmáticos, la presencia de sibilancias tuvo una correlación negativa con el aislamiento de *M. pneumoniae,* en comparación con el aislamiento de patógenos virales respiratorios como el virus respiratorio sincitial (cap. 362). Tampoco parece que *M. pneumoniae* sea un patógeno frecuente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica preexistente. La superinfección bacteriana después de la infección respiratoria por *M. pneumoniae* es infrecuente. El hallazgo radiográfico de neumonía intersticial o alveolar parcheada no permite la diferenciación con cualquiera de las otras causas del síndrome de neumonía atípica.

El derrame pleural (generalmente pequeño) se produce en el 5 al 20% de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae*. Esta baja incidencia de inflamación pleural es concordante con la rareza del dolor pleurítico. En caso de derrame, la toracocentesis pone de manifiesto un líquido seroso que es exudativo con mínima reacción inflamatoria. El recuento diferencial de células en el líquido es variable y son infrecuentes los derrames hemorrágicos. También es muy infrecuente aislar *M. pneumoniae* de los derrames cuando estos se producen, pero existen varios trabajos de tal aislamiento. Aunque en general la neumonía es leve y autolimitada, se han descrito casos fulminantes, graves y letales en adultos jóvenes normales y pueden ser infradiagnosticados.

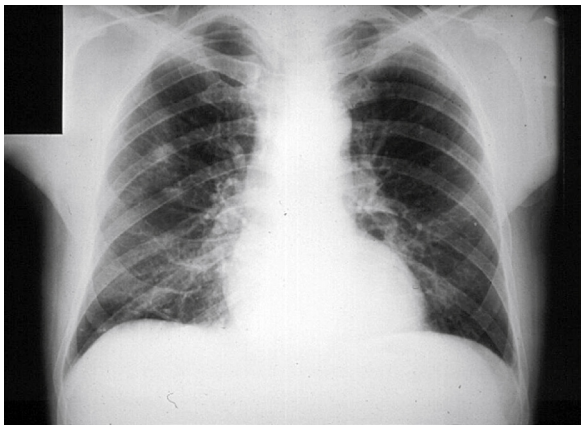

FIGURA 317-2. **Radiografía de tórax que muestra neumonía intersticial moderada debida a infección por *Mycoplasma pneumoniae* en un paciente con pocos hallazgos en la auscultación torácica.**



FIGURA 317-3. **Síndrome de Stevens-Johnson en un niño con neumonía por *Mycoplasma.* (Tomado de Baum SG. Mycoplasma pneumoniae and atypical pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005:2274.)**

Afectación extrapulmonar

Se han descrito anomalías en casi todos los órganos y sistemas como ejemplos de las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. pneumoniae*. La frecuencia de estas manifestaciones extrapulmonares varía enormemente de un trabajo a otro y son mucho menos frecuentes cuando se ven como parte de un estudio epidemiológico prospectivo más que como la suma de casos notificados aislados. La conclusión parece ser la de que la elevada prevalencia de la infección por *M. pneumoniae* predispone a la notificación de muchos fenómenos concurrentes, pero quizás no relacionados como si formasen parte de la enfermedad micoplásmica. Se han descrito varios síndromes clínicos con la suficiente frecuencia como para aportar un cierto apoyo a una relación causal.

Afectación dermatológica

Se han descrito una amplia variedad de afecciones dermatológicas transitorias junto con la neumonía por *M. pneumoniae,* como son erupciones maculares, morbiliformes y papulovesiculares, así como eritema nudoso y urticaria. De nuevo, la variedad y elevada incidencia de estos exantemas en ausencia de infección por *Mycoplasma* dificulta definir la relación, si es que la hay, con estas observaciones. Además, se desconoce el papel desempeñado por el tratamiento antibiótico concurrente en el desarrollo de los exantemas que se observan durante la infección por *M. pneumoniae*. Una enfermedad cutánea que se produce en concierto con la infección por *M. pneumoniae* con la frecuencia suficiente como para aportar una cierta base de relación es el eritema multiforme mayor, o síndrome de Stevens-Johnson (fig. 317-3). Este exantema se ha descrito hasta en el 7% de los pacientes con neumonía por *Mycoplasma* y consta de vesículas eritematosas, placas y ampollas que afectan a la piel y con localización particular en las uniones mucocutáneas. También puede estar afectada la conjuntiva, al igual que los órganos de los tractos gastrointestinal y genitourinario y las articulaciones. El síndrome de Stevens-Johnson se ha asociado en casos aislados con otras muchas infecciones, como algunas que pueden manifestarse como síndrome de neumonía atípica, tales como la neumonía de la enfermedad de los legionarios, el síndrome respiratorio-conjuntivitis por adenovirus y la infección por el virus de la gripe B. No obstante, la asociación con la infección por *M. pneumoniae* es con mucho

booksmedicos.org

la más frecuente. El síndrome de Stevens-Johnson tiende a producirse en los pacientes más jóvenes con neumonía por *Mycoplasma* y tiene una franca preponderancia masculina (de 2:1 a 4:1).

La patogenia del síndrome de Stevens-Johnson no está clara. Se ha supuesto durante mucho tiempo que la inmunidad desempeña un papel principal, pero varias publicaciones han notificado el cultivo de *M. pneumoniae* a partir de las lesiones. En esta enfermedad la relación con el nivel de crioaglutininas es variable. Se ha sugerido que el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson puede ser la consecuencia de una mayor sensibilidad a los antibióticos en presencia de la infección por *M. pneumoniae,* pero en algunos pacientes se desarrolla el eritema multiforme mayor en ausencia de tratamiento antibiótico previo o concurrente. En la mayoría de los pacientes las lesiones desaparecen en 1-2 semanas sin cicatrización, a menos que sobrevenga una impetiginización.

Una forma debilitante de mucositis asociada a *M. pneumoniae* sin afectación cutánea se ha descrito como síndrome de Stevens-Johnson atípico, que, sin embargo, actualmente tiende a ser considerada como entidad independiente designada con ese término.[2]

El síndrome de Raynaud (cap. 80), vasoespasmo reversible transitorio de los dedos que se desarrolla con la exposición al frío, no es técnicamente un síndrome dermatológico; sin embargo, se manifiesta en la piel. Este fenómeno se produce en muchas personas, por lo general mujeres, sin asociación alguna con la infección. Se ha descrito en pacientes con neumonía aguda por *Mycoplasma,* con independencia de si presentaban este síndrome antes de la infección. Aunque no está claro el mecanismo fisiopatológico de esta afección en la infección por *M. pneumoniae,* puede relacionarse con la acción *in vivo* de las crioaglutininas (v. apartado «Diagnóstico», más adelante). Otras complicaciones vasculares descritas en la infección por *M. pneumoniae* incluyen la oclusión de la arteria carótida interna e infarto cerebral.

Complicaciones cardíacas

Las anomalías cardíacas se encuentran entre las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. pneumoniae* descritas con mayor frecuencia. Los signos y síntomas sugerentes de afectación cardíaca son arritmia, insuficiencia congestiva, dolor torácico y anormalidades electrocardiográficas, particularmente defectos de la conducción. Aunque se han descrito anomalías cardíacas en hasta el 10% de los casos de infección por *M. pneumoniae,* otros trabajos indican una prevalencia mucho más baja. Las complicaciones cardíacas son más frecuentes con el aumento de la edad. Estas prolongan la enfermedad pero rara vez llevan a la muerte. Se desconoce el mecanismo de la lesión cardíaca, pero se ha aislado *M. pneumoniae* del líquido pericárdico de al menos un paciente.

Complicaciones neurológicas

Se estima que las complicaciones neurológicas se registran en el 0,1% de las infecciones por *Mycoplasma,* aunque la prueba causal de la afectación del sistema nervioso central es poco sólida. Tal afectación es más habitual en los niños, y predomina la encefalitis, la complicación de peores consecuencias.[3] Se han comunicado casos de meningitis y meningoencefalitis asépticas, mielitis transversa, disfunción del tronco del encéfalo, síndrome de Guillain-Barré, ataxia cerebral y neuropatía periférica. Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo en estos casos son variables, pero la respuesta celular suele ser mínima, con una ligera elevación del nivel de proteínas y una concentración de glucosa normal a ligeramente disminuida. Lo más frecuente es que el diagnóstico de la afectación del sistema nervioso central relacionada con el *Mycoplasma* se base en la exclusión de otras causas, la presencia de una enfermedad respiratoria previa o intercurrente y una elevación en el título de anticuerpos en suero frente a *M. pneumoniae*. En ocasiones se han demostrado anticuerpos específicos frente a *Mycoplasma* en el líquido cefalorraquídeo, pero estos títulos han ido en paralelo con los títulos de anticuerpos en suero. Las complicaciones neurológicas suelen ser reversibles; sin embargo, la mortalidad en pacientes con afectación del sistema nervioso central es superior que la de aquellos sin tal afectación. Aunque se ha aislado *M. pneumoniae* en no muchos de estos pacientes, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no ha detectado ADN de *M. pneumoniae* en el líquido cefalorraquídeo de 11 pacientes que supuestamente tenían enfermedad del sistema nervioso central relacionada con *M. pneumoniae* a tenor de la serología. Por consiguiente, se han sugerido mecanismos inmunitarios de lesión neural. Algunos micoplasmas elaboran una neurotoxina, pero en *M. pneumoniae* esta no se ha descrito.

Complicaciones musculoesqueléticas, renales y hematopoyéticas

Las poliartralgias son frecuentes en la neumonía por *Mycoplasma,* pero es infrecuente la artritis monoarticular o migratoria. Se han postulado mecanismos inmunitarios, pero ha habido pocos trabajos sobre aislamiento de *M. pneumoniae* a partir del líquido articular. Se han descrito algunos casos de artritis franca en pacientes con hipogammaglobulinemia. Los micoplasmas no humanos probablemente causan artropatía en varias especies animales y *M. hominis* se ha asociado con artritis humana. La rabdomiólisis, también notificada con frecuencia creciente, puede asociarse a concentraciones muy altas de enzimas musculares, interleucina 18 y factor de necrosis tumoral α.[4]

Asimismo, se han descrito complicaciones renales asociadas con sedimentación de inmunocomplejos y títulos altos de crioaglutininas; así como varios casos de anemia aplásica asociada a *M. pneumoniae.*

Afecciones que aumentan la susceptibilidad

Varios trabajos han subrayado la inusual gravedad de la infección por *M. pneumoniae* en pacientes con anemia drepanocítica o hemoglobinopatías relacionadas con la drepanocitosis (cap. 163). En estos pacientes pueden producirse grandes derrames pleurales y acusada dificultad respiratoria. La asplenia funcional y sus deficiencias asociadas en la opsonización pueden contribuir a la abrumadora infección por *M. pneumoniae,* al igual que ocurre en la infección por *S. pneumoniae*. Algunos pacientes con anemia drepanocítica e infección por *M. pneumoniae* en los que se desarrollan unos títulos de crioaglutininas extremadamente elevados pueden padecer necrosis digital, como ocurre con *S. pneumoniae*. En el apartado «Diagnóstico» se aporta una hipótesis sobre la patogenia en los comentarios sobre las crioaglutininas. Los niños con síndromes de inmunodeficiencia han sido sujetos de los casos descritos de infección por *M. pneumoniae*. No está clara la contribución de la insuficiencia inmunitaria, dado que las infecciones por *Mycoplasma* son muy comunes en los niños normales. *M. pneumoniae* no es un agente oportunista muy frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), pero en estos pacientes se ha identificado *M. fermentans* (cepa *incognitus*). En niños con síndrome de Down también se ha descrito infección por *M. pneumoniae* inusualmente grave pero no letal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la neumonía por *Mycoplasma* se realiza principalmente por la clínica. El organismo puede cultivarse en medios sin células, pero la mayoría de los laboratorios diagnósticos de los hospitales no están preparados para cultivar micoplasmas. Por ello, hay un considerable interés en el desarrollo de pruebas diagnósticas rápidas con alta sensibilidad y especificidad. Estas pruebas se clasifican en tres categorías: detección en suero de inmunoglobulinas específicas a *M. pneumoniae* y detección directa de antígenos o secuencias nucleotídicas específicas de *M. pneumoniae* en las muestras clínicas. Desde el punto de vista diagnóstico, la detección más útil es la de la IgM específica a *M. pneumoniae* porque es la que indica una infección reciente con mayor probabilidad. Se han desarrollado inmunoanálisis ligados a las enzimas para detectar IgM e IgG dirigidas frente a *M. pneumoniae*. Cuando se utilizaron en pacientes con determinaciones positivas de anticuerpos fijadores del complemento, el inmunoanálisis ligado a las enzimas tuvo una especificidad mayor del 90% y una sensibilidad del 98%. Cuando la IgG fue la única diana, la especificidad se mantuvo, pero la sensibilidad cayó a solo el 46%. Las variaciones sobre este tema detectan anticuerpos IgM dirigidos frente a antígenos específicos de *M. pneumoniae*. Las pruebas son sencillas de realizar y tienen elevada sensibilidad y especificidad, pero como todas estas pruebas están diseñadas para detectar anticuerpos IgM, los resultados pueden ser negativos al comienzo del curso de la infección (de < 7 a 10 días). Por consiguiente, no proporcionan la deseada confirmación lo suficientemente pronto como para dirigir el tratamiento inicial.

Se ha obtenido la detección de antígenos de *M. pneumoniae* directamente en las muestras de esputo mediante el empleo de un inmunoanálisis ligado a las enzimas indirecto de captura de antígeno. La especificidad de la prueba fue elevada, los reactivos reaccionaron solo frente a *M. pneumoniae* y *M. genitalium*. La sensibilidad fue también relativamente alta (91%) cuando la prueba se realizó en el esputo y aspirados nasofaríngeos de pacientes en los que se había demostrado por cultivo o serológicamente que tenían infección por *M. pneumoniae.*

La elevada sensibilidad y especificidad de la PCR en tiempo real realizada en el esputo, aspirado nasofaríngeo o material del frotis faríngeo en torunda sugiere que esta prueba podría servir como un método diagnóstico específico y rápido. Se ha conseguido la detección de secuencias nucleotídicas específicas de *M. pneumoniae* directamente en el material clínico mediante el empleo de pruebas desarrolladas localmente o por grandes laboratorios de referencia. Estas pruebas, que pueden completarse en unas pocas horas, detectan bien el ADN de *M. pneumoniae* (PCR) o el ARN ribosómico (amplificación de ácidos nucleicos por transcriptasa inversa).[5] Muy pocas de las pruebas de anticuerpos disponibles tienen sensibilidad y especificidad aceptables cuando se comparan con la PCR como patrón de referencia de infección probada. Aunque los ensayos con sonda de ácidos nucleicos muestran una excelente especificidad, no detectan la infección en algunos pacientes con anticuerpos positivos y su sensibilidad varía considerablemente, dependiendo del origen de la muestra a analizar: mayor para el esputo y menor para el aspirado nasofaríngeo o el material del frotis faríngeo en torunda. Este último punto es importante al evaluar los estudios comparativos, ya que muchos de ellos emplean muestras de diferentes orígenes en sus ensayos.[6]

En el curso de la infección por *M. pneumoniae* se producen varias clases de anticuerpos. Algunos de estos cumplen el papel deseado de la producción de anticuerpos, la neutralización del agente, y otros parecen ser autoanticuerpos. Entre estos últimos hay aglutininas frente al pulmón, al cerebro, a cardiolipinas y al músculo liso. Las mejor estudiadas de estas autoaglutininas son las isohemaglutininas frías. Se observó

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que estas aglutininas eran capaces de aglutinar los eritrocitos a 4 °C. La aglutinación era reversible mediante calentamiento de la mezcla suero-eritrocitos a 37 °C y, a diferencia de la hemaglutinación por mixovirus y paramixovirus, era repetible con la misma muestra, indicando así que la enzima destructora del receptor (neuraminidasa) no desempeñaba papel alguno en la disociación a 37 °C.

El fenómeno de las crioaglutininas, cuando es positivo, se produce tempranamente, pero no es ni muy sensible ni muy específico. Otras enfermedades que pueden dar lugar a crioaglutininas son la mononucleosis causada por el virus de Epstein-Barr (anti-i), la infección por citomegalovirus (anti-I), algunas otras enfermedades virales y linfoma. Un título de 1:32 o mayor es muy sugestivo de infección por *M. pneumoniae.*

Cuando la prueba se realiza en el laboratorio, los resultados no estarán disponibles durante al menos 1 día y en algunos casos 1 semana, pero se puede realizar una versión rápida a la cabecera del paciente. En esta prueba se extrae 1 ml de sangre del paciente en un tubo con anticoagulante. Se prefiere el tipo de tubo empleado para recoger muestras para la determinación de protrombina. Antes del enfriamiento, el examen muestra un recubrimiento liso del tubo por los eritrocitos. Se enfría a la sangre a 4 °C colocándola en hielo líquido o en un refrigerador estándar. Después de varios minutos, se examina el tubo en busca de la presencia de aglutinación macroscópica de los eritrocitos. A continuación se recalienta el tubo a 37 °C en una incubadora o por exposición al calor corporal y se reexamina. La aglutinación debe disociarse a 37 °C y el aspecto del tubo debe ser como estaba antes del enfriamiento. Esta aglutinación y disociación asociadas a la temperatura pueden repetirse muchas veces en la misma muestra. Un resultado positivo de la prueba a la cabecera del paciente se correlaciona con un título de laboratorio de 1:64 o mayor y, por tanto, es menos sensible que la prueba de laboratorio. Sin embargo, se puede realizar en minutos y, si es positiva, es muy sugestiva de aglutinación en frío relacionada con *Mycoplasma*. La presencia de crioaglutininas puede también dar lugar a una elevación artefactual de los índices macrocíticos secundaria a la agregación *in vitro* de los eritrocitos, cuando se mide por el método de recuento Coulter. En este caso, la anchura de la distribución de los eritrocitos podría ser elevada, indicativa de la heterogeneidad en el tamaño de los eritrocitos medidos.

Por último, la PCR debe convertirse en el patrón de referencia diagnóstico por sus altas sensibilidad y especificidad y la rapidez con la que ofrece resultados. Un equipo de análisis múltiple para esta prueba se ha aprobado para el diagnóstico rápido de infección por *M. pneumoniae.* No obstante, la prueba no está disponible en muchos centros médicos. La disponibilidad generalizada de análisis diagnósticos definitivos en tiempo real aumentará la capacidad de aplicación de tratamientos específicos de los microorganismos.[7]

TRATAMIENTO

Tto

A pesar del número y variedad de pruebas existentes para el diagnóstico de la infección por *M. pneumoniae,* la mayoría de los casos tiene lugar en el marco ambulatorio y la instauración del tratamiento antimicrobiano es empírica y basada en el reconocimiento clínico del síndrome.

No es necesario el tratamiento antimicrobiano de la infección por micoplasma del tracto respiratorio superior y lo más frecuente es que la etiología micoplásmica de este síndrome quede sin diagnosticar. La neumonía causada por *Mycoplasma* cura espontáneamente y en la mayoría de los casos no es potencialmente mortal. No obstante, el tratamiento con antimicrobianos eficaces puede acortar la duración de la enfermedad[8] y, mediante la reducción de la tos y del número de organismos por unidad de volumen del esputo, puede disminuir la diseminación de la infección a los contactos. Como la neumonía por *Mycoplasma* es esporádica, la mayoría de los estudios sobre eficacia antimicrobiana se dirigen no a este agente en particular sino al tratamiento de la neumonía extrahospitalaria, de la que *Mycoplasma* supone un porcentaje variable. Análisis retrospectivos de las causas permiten establecer la eficacia específica contra cada microorganismo.

Como podría predecirse por la ausencia de pared celular, todos los micoplasmas, incluido *M. pneumoniae,* no se afectan por los antibióticos β-lactámicos como penicilinas y cefalosporinas. Los aminoglucósidos son eficaces *in vitro,* pero no se han evaluado *in vivo* en cuanto a su eficacia. Los pilares del tratamiento de la infección del tracto respiratorio por *M. pneumoniae* son los macrólidos y las tetraciclinas. El empleo de cualquiera de estos fármacos reduce significativamente la duración de la enfermedad. Los hallazgos radiográficos pueden tardar 1 semana o más en resolverse, incluso con un tratamiento apropiado (v. fig. 317-1), y los organismos pueden seguir siendo cultivados a partir del esputo durante varias semanas después de una tanda completa de tratamiento clínicamente eficaz. Esto puede ser consecuencia del hecho de que aunque *M. pneumoniae* cause enfermedad respiratoria como parásito extracelular, tiene también la capacidad de residir intracelularmente, lo que dificulta la erradicación del organismo *in vivo* en oposición a los cultivos celulares. Se desconoce el efecto del tratamiento sobre las manifestaciones extrapulmonares. *M. hominis* no es sensible a la eritromicina.

Aunque las tetraciclinas son muy activas frente a *M. pneumoniae,* su empleo está excluido en los niños pequeños por los efectos adversos sobre los dientes y huesos en desarrollo. La eritromicina es mal tolerada por muchas personas por sus efectos secundarios gastrointestinales, como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La eritromicina eleva también las concentraciones de teofilina, lo que hay que tener en cuenta en los pocos pacientes asmáticos que puedan todavía estar tomando este fármaco.

Dados los efectos adversos de eritromicina y tetraciclina, hay un considerable interés en la eficacia antimicoplásmica de otros agentes. La doxiciclina se tolera algo mejor que la tetraciclina y puede administrarse en dos dosis diarias en vez de tres. *In vitro,* doxiciclina es tan eficaz como tetraciclina frente a *M. pneumoniae,* pero está contraindicada en niños pequeños.

Se ha observado que otras diversas clases de antimicrobianos tienen actividad significativa *in vitro* e *in vivo* frente a *M. pneumoniae* y otras especies de *Mycoplasma,* como las fluoroquinolonas,[A1] macrólidos de amplio espectro (azitromicina, claritromicina) y miembros de la clase de antimicrobianos macrólido-lincomicina-estreptogramina-cetólido (MLSC). No hay buenos datos sobre la duración óptima del tratamiento necesaria para minimizar el estado de portador y la recidiva con estos agentes.

Los macrólidos son más activos *in vitro* que las tetraciclinas. Las fluoroquinolonas tienen una actividad adecuada para el tratamiento de estas infecciones. Son más activas que las tetraciclinas, pero son al menos 100 veces menos activas que los macrólidos. Las estreptograminas son también menos activas que los macrólidos, pero más activas que las tetraciclinas. Hay una diferencia de coste significativa en el empleo de estos fármacos. Los nuevos macrólidos y las quinolonas son de 50 a 60 veces más caras que las tetraciclinas y 6 a 10 veces más costosas que la eritromicina. No se han encontrado cepas de *M. pneumoniae* resistentes a la eritromicina.

Durante la pasada década han proliferado informes, primero en Asia y después en otras zonas, incluso EE. UU.,[9] que indican menor sensibilidad de los aislados de *M. pneumoniae* a macrólidos. En 2012, un estudio chino notificó una resistencia a macrólidos del 95%. Considerando todo lo anterior, el tratamiento recomendado incluye doxiciclina, 100 mg cada 12 h en niños mayores y adultos,[10] o azitromicina, 500 mg el primer día y luego 250 mg cada 24 h. A los niños pequeños se les debe administrar eritromicina (10 mg/kg cada 6 h) o un macrólido de espectro extendido (10-12 mg/kg el primer día, seguido de 5 mg/kg/día).[A2] La duración usual del tratamiento es de 14 días; unas tandas más cortas pueden llevar a recidivas. La adición de corticoesteroides (p. ej., prednisolona, 1 mg/kg dos veces al día durante 3 días, con posterior disminución gradual durante 1 semana) redujo la duración de los síntomas en los pacientes con infecciones graves o resistentes,[A3,A4] especialmente con concentración sérica de lactato deshidrogenasa mayor de 300 IU/l.[11] *M. hominis* no es sensible a los macrólidos, pero sí a los otros antimicrobianos recomendados para la infección por *M. pneumoniae*. La azitromicina (1 g en una única dosis) alcanza una tasa de curación de la uretritis asociada a *M. genitalium* significativamente más alta que la obtenida con dosis múltiples de doxiciclina.

PREVENCIÓN

Los brotes de infección respiratoria por *M. pneumoniae* en los reclutas llevó a un interés para elaborar una vacuna con el fin de proteger frente al organismo. Las vacunas resultantes indujeron respuestas de anticuerpos específicos, pero la protección quedó limitada a no más del 50% de los receptores de la vacuna. No se ha demostrado que las vacunas vivas que utilizan cepa salvaje atenuada de micoplasmas y mutantes termosensibles sean más eficaces. En un estudio, los voluntarios que recibieron vacuna pero que no elaboraron una respuesta de anticuerpos sufrieron una enfermedad más grave cuando fueron reexpuestos a la cepa salvaje de *Mycoplasma* que el personal no vacunado.

Aunque *M. pneumoniae* sea quizá la causa principal del síndrome de neumonía atípica en las poblaciones cerradas, el entusiasmo por el desarrollo de una vacuna para esta enfermedad se ha debilitado. La nueva tecnología que implica la inmunización por genoteca de expresión de ADN se ha mostrado satisfactoria en estudios animales con micoplasmas no humanos y estos métodos pueden aportar nuevo interés al desarrollo de la vacuna frente a *M. pneumoniae*.

Prevención secundaria

El empleo de antibióticos profilácticos en los miembros de familias expuestas a *Mycoplasma* disminuye la enfermedad clínica en estos pacientes, pero no se previene la seroconversión. Un estudio demostró que la profilaxis con azitromicina, administrada como una dosis de carga de 500 y 250 mg/día en los 2 a 5 días siguientes, redujo de forma significativa la tasa de ataque secundario de la infección por *M. pneumoniae* en un centro médico de cuidados crónicos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, et al. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:868-878.

A2. Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, et al. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD004875.

booksmedicos.org

A3. Huang L, Gao X, Chen M. Early treatment with corticosteroids in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a randomized clinical trial. *J Trop Pediatr*. 2014;60:338-342.
A4. Luo Z, Luo J, Liu E, et al. Effects of prednisolone on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:377-380.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

318 ENFERMEDADES CAUSADAS POR CLAMIDIAS

WILLIAM M. GEISLER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las clamidias son bacterias intracelulares obligadas que causan una variedad de enfermedades humanas y animales y mucha morbilidad. Originalmente, las clamidias se clasificaron taxonómicamente en un género, *Chlamydia*. Basándose en el análisis de la secuencia 16S de genes de ARNr, se ha propuesto que la taxonomía se revise para incluir dos géneros: *Chlamydia* y *Chlamydophila*. Sin embargo, según datos adicionales sobre las secuencias genómicas de clamidias y de reuniones de la comunidad científica sobre este punto, se ha llegado al acuerdo de que la familia *Chlamydiaceae* consta de un solo género, *Chlamydia*, y comprende actualmente nueve especies: *C. trachomatis, C. pneumoniae, C. psittaci, C. pecorum, C. muridarum, C. felis, C. abortus, C. sui* y *C. caviae*. *C. trachomatis* se clasifica como biovariedad del tracoma y del linfogranuloma venéreo (LGV). Este capítulo se limita a las enfermedades humanas causadas por clamidias.

Organismo patógeno

Las clamidias tienen una estructura de pared celular gramnegativa que consta de una membrana externa que contiene lipopolisacárido y una membrana citoplásmica interna. La membrana externa contiene una proteína única principal de la membrana externa de 40 kDa, OmpA (también conocida como MOMP) y dos proteínas menores asociadas a la membrana externa ricas en cisteína (OmcA y OmcB); estas proteínas forman un complejo que proporciona rigidez estructural por medio de puentes disulfuro intermoleculares e intramoleculares.

Las clamidias solo crecen dentro de vacuolas intracelulares rodeadas de una membrana, denominadas inclusiones,[1] que aíslan el organismo de los ambientes extracelular y citoplásmico. Comparten un ciclo de desarrollo bifásico distinto (fig. 318-1) que incluye una forma infecciosa extracelular, metabólicamente inactiva (un cuerpo elemental) y una forma intracelular replicativa (cuerpo reticular). Los estudios *in vitro* han demostrado que las clamidias pueden entrar en un estado persistente bajo ciertas condiciones (tratamiento con penicilina,[2] exposición a ciertas citocinas, restricción de nutrientes seleccionados) en el que tienen una actividad metabólica reducida y pueden ser más refractarias al tratamiento antibiótico; no está claro que esto suceda *in vivo*. Las clamidias no sintetizan trifosfato de adenosina, por lo que dependen de la célula huésped para conseguir nutrientes que satisfagan sus necesidades energéticas.

La secuenciación de varios genomas de clamidias ha aportado nuevos conocimientos sobre la biología celular de las clamidias. Se han identificado proteínas de membrana externa polimorfas, aunque su función en la patogenia no está clara. También se ha determinado que las clamidias expresan proteínas que se localizan en la superficie citoplásmica de la membrana de inclusión (p. ej., Inc A). Se ha demostrado que *C. trachomatis* presenta genes de secreción de tipo III, que pueden codificar un aparato secretor que facilita el transporte de proteínas. Las clamidias tienen genomas pequeños (*C. trachomatis* contiene 894 genes codificantes de proteínas, y *C. pneumoniae*, 1.052). La mayoría de la cepas de *C. trachomatis* y algunas de *C. psittaci* contienen un plásmido críptico de 7 kb.

BIOPATOLOGÍA

Los macrófagos son las principales células huésped de *C. psittaci* y *C. trachomatis* biovariedad LGV, mientras que las principales células huésped de las cepas de *C. trachomatis* biovariedad tracoma y *C. pneumoniae* son las células del epitelio cilíndrico de las mucosas. El tropismo por la célula huésped se correlaciona con el tipo de inflamación desencadenado por las clamidias. La biovariedad LGV y *C. psittaci* producen inflamación granulomatosa, característica de las reacciones de hipersensibilidad tardía. La biovariedad del tracoma produce exudado neutrofílico durante la infección aguda e infiltración mononuclear en la submucosa con formación de folículos linfoides durante estadios posteriores de la infección.

Las clamidias producen ambas respuestas inmunitarias humoral y celular. La infección puede persistir o recurrir incluso después del desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa, lo que sugiere que el organismo ha desarrollado estrategias de evasión inmunitaria. Las infecciones persistentes o recurrentes pueden provocar respuestas inmunitarias celulares inflamatorias que causan lesión tisular.

ENFERMEDADES POR CLAMIDIAS

En la tabla 318-1 se resumen las enfermedades causadas por clamidias en humanos y las características clínicas y de laboratorio asociadas.

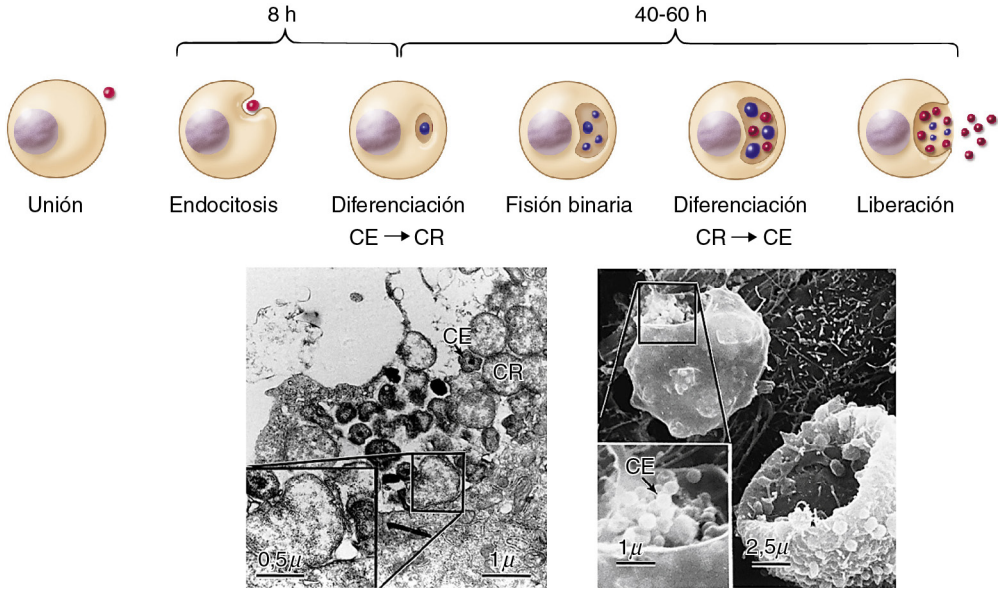

FIGURA 318-1. Ciclo del desarrollo de las clamidias. El *cuadro superior* muestra el ciclo de desarrollo común a todas las clamidias. Los *círculos rojos* representan los cuerpos elementales (CE) y los *círculos azules* los cuerpos reticulados (CR). Las clamidias infectan las células eucarióticas por múltiples mecanismos de unión. Después de la unión, los CR se introducen en la célula dentro de una vacuola rodeada de membrana que permanece sin fusionarse con los lisosomas. Los CE se reorganizan dentro de los CR y se replican de modo asincrónico de 8 a 12 veces, con un tiempo de duplicación de 2 a 3 h. Al finalizar el ciclo de crecimiento, los CR revierten a CE y cada inclusión produce de 100 a 1.000 nuevos CE infecciosos. El *cuadro inferior izquierdo,* una microfotografía electrónica de transmisión tomada 40 h después de la infección, muestra los CR grandes y los CE más pequeños, que tienen una estructura nucleoide condensada en el interior de su citoplasma. *El cuadro inferior derecho,* una microfotografía electrónica de barrido tomada 60 h después de la infección, muestra una vacuola rodeada de membrana que contiene muchos CE que salen de una célula HeLa infectada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A3. Huang L, Gao X, Chen M. Early treatment with corticosteroids in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a randomized clinical trial. *J Trop Pediatr*. 2014;60:338-342.
A4. Luo Z, Luo J, Liu E, et al. Effects of prednisolone on refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:377-380.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

318 ENFERMEDADES CAUSADAS POR CLAMIDIAS

WILLIAM M. GEISLER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las clamidias son bacterias intracelulares obligadas que causan una variedad de enfermedades humanas y animales y mucha morbilidad. Originalmente, las clamidias se clasificaron taxonómicamente en un género, *Chlamydia*. Basándose en el análisis de la secuencia 16S de genes de ARNr, se ha propuesto que la taxonomía se revise para incluir dos géneros: *Chlamydia* y *Chlamydophila*. Sin embargo, según datos adicionales sobre las secuencias genómicas de clamidias y de reuniones de la comunidad científica sobre este punto, se ha llegado al acuerdo de que la familia *Chlamydiaceae* consta de un solo género, *Chlamydia*, y comprende actualmente nueve especies: *C. trachomatis, C. pneumoniae, C. psittaci, C. pecorum, C. muridarum, C. felis, C. abortus, C. sui* y *C. caviae*. *C. trachomatis* se clasifica como biovariedad del tracoma y del linfogranuloma venéreo (LGV). Este capítulo se limita a las enfermedades humanas causadas por clamidias.

Organismo patógeno

Las clamidias tienen una estructura de pared celular gramnegativa que consta de una membrana externa que contiene lipopolisacárido y una membrana citoplásmica interna. La membrana externa contiene una proteína única principal de la membrana externa de 40 kDa, OmpA (también conocida como MOMP) y dos proteínas menores asociadas a la membrana externa ricas en cisteína (OmcA y OmcB); estas proteínas forman un complejo que proporciona rigidez estructural por medio de puentes disulfuro intermoleculares e intramoleculares.

Las clamidias solo crecen dentro de vacuolas intracelulares rodeadas de una membrana, denominadas inclusiones,[1] que aíslan el organismo de los ambientes extracelular y citoplásmico. Comparten un ciclo de desarrollo bifásico distinto (fig. 318-1) que incluye una forma infecciosa extracelular, metabólicamente inactiva (un cuerpo elemental) y una forma intracelular replicativa (cuerpo reticular). Los estudios *in vitro* han demostrado que las clamidias pueden entrar en un estado persistente bajo ciertas condiciones (tratamiento con penicilina,[2] exposición a ciertas citocinas, restricción de nutrientes seleccionados) en el que tienen una actividad metabólica reducida y pueden ser más refractarias al tratamiento antibiótico; no está claro que esto suceda *in vivo*. Las clamidias no sintetizan trifosfato de adenosina, por lo que dependen de la célula huésped para conseguir nutrientes que satisfagan sus necesidades energéticas.

La secuenciación de varios genomas de clamidias ha aportado nuevos conocimientos sobre la biología celular de las clamidias. Se han identificado proteínas de membrana externa polimorfas, aunque su función en la patogenia no está clara. También se ha determinado que las clamidias expresan proteínas que se localizan en la superficie citoplásmica de la membrana de inclusión (p. ej., Inc A). Se ha demostrado que *C. trachomatis* presenta genes de secreción de tipo III, que pueden codificar un aparato secretor que facilita el transporte de proteínas. Las clamidias tienen genomas pequeños (*C. trachomatis* contiene 894 genes codificantes de proteínas, y *C. pneumoniae*, 1.052). La mayoría de la cepas de *C. trachomatis* y algunas de *C. psittaci* contienen un plásmido críptico de 7 kb.

BIOPATOLOGÍA

Los macrófagos son las principales células huésped de *C. psittaci* y *C. trachomatis* biovariedad LGV, mientras que las principales células huésped de las cepas de *C. trachomatis* biovariedad tracoma y *C. pneumoniae* son las células del epitelio cilíndrico de las mucosas. El tropismo por la célula huésped se correlaciona con el tipo de inflamación desencadenado por las clamidias. La biovariedad LGV y *C. psittaci* producen inflamación granulomatosa, característica de las reacciones de hipersensibilidad tardía. La biovariedad del tracoma produce exudado neutrofílico durante la infección aguda e infiltración mononuclear en la submucosa con formación de folículos linfoides durante estadios posteriores de la infección.

Las clamidias producen ambas respuestas inmunitarias humoral y celular. La infección puede persistir o recurrir incluso después del desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa, lo que sugiere que el organismo ha desarrollado estrategias de evasión inmunitaria. Las infecciones persistentes o recurrentes pueden provocar respuestas inmunitarias celulares inflamatorias que causan lesión tisular.

ENFERMEDADES POR CLAMIDIAS

En la tabla 318-1 se resumen las enfermedades causadas por clamidias en humanos y las características clínicas y de laboratorio asociadas.

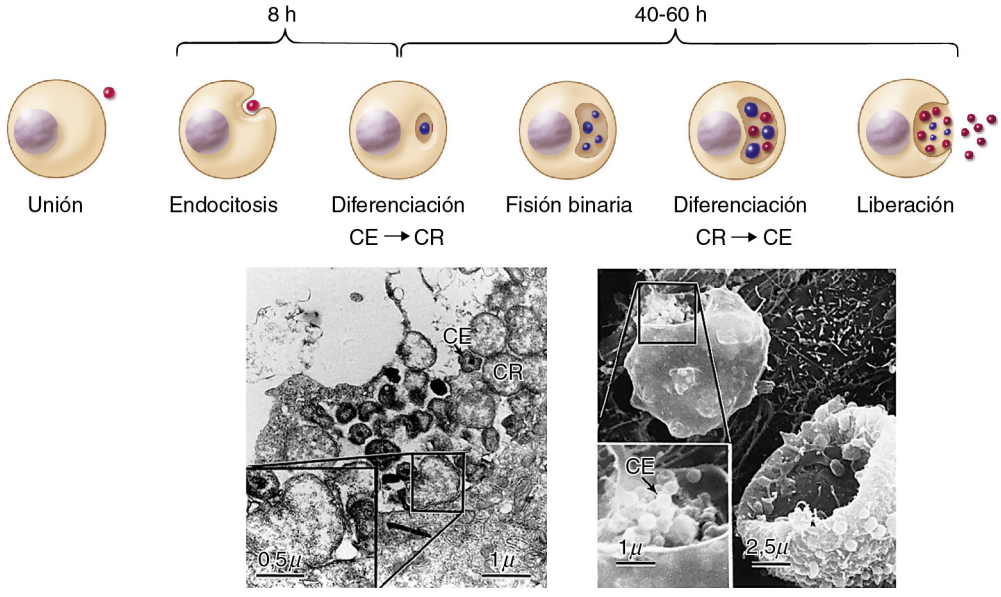

FIGURA 318-1. Ciclo del desarrollo de las clamidias. El *cuadro superior* muestra el ciclo de desarrollo común a todas las clamidias. Los *círculos rojos* representan los cuerpos elementales (CE) y los *círculos azules* los cuerpos reticulados (CR). Las clamidias infectan las células eucarióticas por múltiples mecanismos de unión. Después de la unión, los CR se introducen en la célula dentro de una vacuola rodeada de membrana que permanece sin fusionarse con los lisosomas. Los CE se reorganizan dentro de los CR y se replican de modo asincrónico de 8 a 12 veces, con un tiempo de duplicación de 2 a 3 h. Al finalizar el ciclo de crecimiento, los CR revierten a CE y cada inclusión produce de 100 a 1.000 nuevos CE infecciosos. El *cuadro inferior izquierdo,* una microfotografía electrónica de transmisión tomada 40 h después de la infección, muestra los CR grandes y los CE más pequeños, que tienen una estructura nucleoide condensada en el interior de su citoplasma. *El cuadro inferior derecho,* una microfotografía electrónica de barrido tomada 60 h después de la infección, muestra una vacuola rodeada de membrana que contiene muchos CE que salen de una célula HeLa infectada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 318-1 PRINCIPALES ENFERMEDADES CAUSADAS POR CLAMIDIAS EN SERES HUMANOS, Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO ASOCIADAS

ESPECIES	SEROVARIEDAD	ENFERMEDAD	RUTA DE TRANSMISIÓN	DIAGNÓSTICO	PREVENCIÓN
C. trachomatis	A-C	Tracoma	Fómites, moscas domésticas con marcada atracción por los ojos	Criterios clínicos o cultivo/PAAN	Estrategia SAFE
	D-K	Uretritis, cervicitis, proctitis, epididimitis, EIP	Contacto sexual	PAAN	Abstinencia o monogamia, educación, uso de preservativos, tratamiento de la pareja
	D-K	Conjuntivitis de inclusión, neumonía del lactante	Contacto perinatal	Cultivo/AFD/PAAN o serología (para la neumonía)	Cribado prenatal de clamidia: tratamiento de las madres infectadas
	L1-L3	Linfogranuloma venéreo	Contacto sexual	Serología o cultivo/PAAN + tipificación de OmpA	Abstinencia o monogamia, educación, uso de preservativos, tratamiento de la pareja
C. pneumoniae	Una	Infecciones del tracto respiratorio superior, neumonía atípica, exacerbaciones del asma	Gotículas respiratorias	Serología o cultivo/PCR	Ninguno
C. psittaci	Múltiples	Psitacosis, neumonía atípica, enfermedad febril	Secreciones aerosolizadas de las aves, polvo	Serología	Cuarentena y clortetraciclina en las aves importadas, evitación o precauciones en relación con los sujetos en riesgo

AFD = prueba de anticuerpos por fluorescencia directa; EIP = enfermedad inflamatoria de la pelvis; PAAN = prueba de amplificación de ácidos nucleicos; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; SAFE = estrategia recomendada por la Organización Mundial de la Salud: acrónimo de cirugía (*surgery;* para la triquiasis), antimicrobianos (tratamiento periódico amplio de ámbito comunitario), higiene facial *(facial cleanliness)* y mejora medioambiental *(environmental improvement).*

Chlamydia trachomatis

La infección por *C. trachomatis* es una infección bacteriana frecuente en humanos y da cuenta de una morbilidad significativa en todo el mundo. Los aislados de *C. trachomatis* se han diferenciados en 18 serovariedades principales (es decir, tipos de OmpA) basados en variaciones de la OmpA que se identifican por la reactividad cruzada antigénica en la prueba de microinmunofluorescencia (MIF). Las principales enfermedades causadas por *C. trachomatis* son el tracoma, causado por las serovariedades A, B, Ba y C; enfermedades transmitidas sexual y perinatalmente, causadas por las serovariedades D a K (y, rara vez, por las serovariedades B y Ba), y el LGV transmitido sexualmente, causado por las serovariedades L1, L2, L2a y L3. La secuenciación del gen *ompA* ha llevado al reconocimiento de más variantes de OmpA, incluida la L2b. La tipificación de secuencias multilocus es un nuevo medio utilizado para diferenciar cepas de *C. trachomatis* con el mismo genotipo OmpA. El tracoma y el LGV son enfermedades endémicas en las áreas en vías de desarrollo del mundo (aunque también se han producido brotes de LGV en poblaciones de hombres que tienen sexo con hombres en los países desarrollados), mientras que las enfermedades por diversas clamidias del LGV transmitidas sexual y perinatalmente se dan en todo el mundo.

TRACOMA

EPIDEMIOLOGÍA

El tracoma es una conjuntivitis folicular crónica. Se desconoce la incidencia global, pero la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que 21,4 millones de personas tienen tracoma activo.[3] El tracoma es endémico en más de 50 países y es especialmente frecuente en las áreas pobres del África subsahariana, donde la prevalencia de la enfermedad en los niños puede superar el 40%. Según el *Atlas del tracoma,* elaborado por la Coalición Internacional para el Control del Tracoma, se estima que hay 110 millones de personas que habitan en zonas endémicas y otros 210 millones asentadas en áreas con sospecha de endemismo. El tracoma es un problema de salud pública importante porque la cicatrización por tracoma causa ceguera en una cifra estimada de 7,2 millones de personas según la OMS. El tracoma es la causa de ceguera evitable más común del mundo. El tracoma activo se produce con frecuencia en los primeros años de vida. La inflamación producida por el tracoma recurrente o persistente puede llevar a la cicatrización conjuntival, que a la larga puede causar lesión corneal y ceguera en etapas posteriores de la vida. Las serovariedades de *C. trachomatis* que producen tracoma se transmiten por contacto directo con los dedos o fómites (p. ej., toallas, pañuelos) contaminados con secreción ocular procedente de una persona infectada o por moscas domésticas con marcada atracción por los ojos *(Musca sorbens).* Debido a este modo de transmisión, con frecuencia el tracoma se agrupa en familias. Los factores de riesgo del tracoma incluyen una mala higiene facial, acceso limitado al agua, malas condiciones higiénicas, proximidad a otras personas infectadas o a un área con gran densidad de moscas domésticas con marcada atracción por los ojos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay dos estadios de la enfermedad del tracoma y los dos pueden superponerse. Inicialmente, el tracoma comienza como una conjuntivitis folicular inflamatoria (es decir, tracoma activo). Al evertir el párpado superior, se pueden observar folículos linfoides de color blanco a amarillo pálido en la superficie de la conjuntiva tarsal superior y también la presencia de papilas entre los folículos. Asimismo, puede verse una secreción ocular mínima acuosa o mucoide. En el tracoma activo más grave, la conjuntiva puede estar engrosada y edematosa. Posteriormente, la inflamación conjuntival puede progresar hasta causar cicatrización de la conjuntiva tarsal superior (estadio cicatricial de la enfermedad). La cicatrización deforma el párpado y puede dar lugar a la inversión hacia dentro de las pestañas, que puede producir abrasión corneal (triquiasis). Con el tiempo, la triquiasis causa edema corneal, ulceración, vascularización (paño corneal), cicatrización y opacificación. La lesión corneal conduce a pérdida de la visión o a ceguera, que se produce mayoritariamente en adultos jóvenes y personas de edad media. La conjuntivitis viral (p. ej., adenovirus) se manifiesta con una forma clínica similar a la del tracoma activo, pero es autolimitada y generalmente se resuelve en 1 semana. El tracoma se puede complicar por superinfección con otros patógenos bacterianos (p. ej., *Haemophilus influenzae*), lo que debe considerarse cuando haya presente secreción ocular purulenta o una inflamación importante de la conjuntiva bulbar.

DIAGNÓSTICO

Dado que la mayoría de los casos de tracoma se producen en los países en vías de desarrollo sin acceso a pruebas de laboratorio o a los recursos necesarios, con frecuencia el tracoma se diagnostica clínicamente a tenor de los hallazgos del tracoma activo (folículos en la conjuntiva tarsal superior o un engrosamiento inflamatorio muy pronunciado de la conjuntiva tarsal) o enfermedad cicatricial. Cuando se dispone de laboratorios, la detección de *C. trachomatis* proporciona la prueba definitiva del tracoma activo y puede identificar la infección en sujetos con datos clínicos mínimos de tracoma activo. El aislamiento del microorganismo en cultivo celular es uno de los medios para detectar *C. trachomatis,* pero la sensibilidad de la prueba es inferior al 50% y los métodos son laboriosos. Las pruebas por procedimientos distintos al cultivo tienen mayores sensibilidades en el tracoma activo. Por ejemplo, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) son las pruebas diagnósticas más sensibles, pero no se dispone ampliamente de ellas en muchas áreas con tracoma endémico. Es infrecuente la detección de *C. trachomatis* por cualquiera de estas pruebas en adultos con cicatrizaciones antiguas.

TRATAMIENTO

Tto

El tracoma activo puede tratarse con pomada oftálmica de tetraciclina dos veces al día durante 6 semanas o un tratamiento con macrólido oral. Se prefiere este último, en parte porque en niños pequeños pueden estar infectadas localizaciones extraoculares como la nasofaringe. Una dosis única de azitromicina oral (20 mg/kg; máximo de 1 g) es tan eficaz como la pomada de tetraciclina y es más ventajosa en términos del cumplimiento y del perfil de los efectos secundarios; la aplicación de tetraciclina puede irritar la superficie ocular.

La intervención quirúrgica es el único tratamiento eficaz para la triquiasis. La cirugía de rotación del párpado impide que las pestañas abrasen la córnea, con lo que se evita la ceguera y otros síntomas no visuales. La recurrencia de triquiasis después de la cirugía es un problema importante y las tasas de recurrencia son muy variables según los estudios. Otros problemas incluyen la accesibilidad a la cirugía y la aceptación por parte del paciente.

PREVENCIÓN

La OMS se ha comprometido a eliminar la ceguera por tracoma en el año 2020 y recomienda que todos los países con tracoma endémico adopten la estrategia SAFE:

booksmedicos.org

cirugía (*surgery*; para la triquiasis), antimicrobianos (tratamiento periódico amplio de ámbito comunitario), higiene facial (*facial cleanliness*) y mejora medioambiental (*environmental improvement*). El tratamiento en masa de una comunidad con una dosis única de azitromicina oral es seguro y ha reducido extraordinariamente la prevalencia de la infección hasta 1 año después del mismo, sin aumento de la resistencia antimicrobiana; también ha demostrado que reduce la mortalidad en los niños.[A1] En las áreas de tracoma endémico se recomienda tratamiento anual con azitromicina. Se ha demostrado la reintroducción del tracoma después del tratamiento en masa, lo que puede deberse en parte a una disminución de la inmunidad de grupo. El tratamiento masivo repetido (cada pocos meses) proporciona protección de grupo a la comunidad entera.[A2]

Es improbable que el tratamiento antibiótico en masa como única intervención para la eliminación del tracoma tenga éxito si no se estudian otros factores que facilitan la transmisión. El lavado de la cara y una buena higiene ayudan a reducir el riesgo de transmisión por medio del contacto con los dedos y las moscas. Aunque el fomento de la limpieza facial por campañas educadoras pueda ser una de las intervenciones más importantes, puede ser problemático sostener tales cambios conductuales. También se puede limitar la transmisión si se consiguen mejores condiciones medioambientales por medio de medidas que reduzcan la densidad de las moscas en el hogar y en la comunidad y se mejore el tratamiento de los desechos y el acceso al agua limpia. Las mejoras en las condiciones socioeconómicas en una comunidad se correlacionan con una reducción en la prevalencia del tracoma.

INFECCIONES POR CLAMIDIAS TRANSMITIDAS SEXUAL Y PERINATALMENTE

EPIDEMIOLOGÍA

La clamidia es la infección de transmisión sexual bacteriana más prevalente en EE. UU. En la actualidad se notifican a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) más de 1,4 millones de infecciones al año.[4] El número de casos notificados aumenta cada año; lo cual puede reflejar un aumento en los esfuerzos de cribado de clamidias más que un verdadero aumento en la carga de la infección, pero este aspecto sigue sin estar claro. Teniendo en cuenta las que no se comunican y las que no se detectan, se estima que se producen anualmente más de 2,8 millones de nuevas infecciones por clamidias en EE. UU. Las mayores tasas de prevalencia de clamidia se han asociado con una menor edad (adolescentes sexualmente activos y adultos jóvenes), grupos étnicos minoritarios selectos (en especial afroamericanos) y parejas sexuales nuevas o múltiples.[5] La prevalencia de clamidia es mayor en las mujeres que en los hombres; no está claro si esto se debe a las mayores tasas de cribado en las mujeres o si estas pueden ser más susceptibles a la adquisición o persistencia de la infección. La mayor prevalencia de clamidias en EE. UU. se da en la parte suroriental. El coste total estimado atribuible a la enfermedad por clamidias en EE. UU. supera los 2,4 billones de dólares anualmente. Desde una perspectiva global, la OMS estimó, a partir de datos de 2005, que había unos 98 millones de adultos con clamidias. Además de los efectos adversos sobre la salud reproductiva de las mujeres, la clamidia tiene un impacto importante sobre los desenlaces perinatales y facilita la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Uretritis

C. trachomatis es la causa más frecuente de uretritis no gonocócica en los hombres,[6] siendo responsable del 20 al 55% de los casos. Aunque la mayoría de los hombres con uretritis por clamidias son asintomáticos, los estudios en ámbitos de alta prevalencia (p. ej., clínicas de enfermedades de transmisión sexual) han declarado que del 40 al 60% de los hombres con uretritis clamidias son sintomáticos. Los síntomas más frecuentes son molestias uretrales (prurito o dolor) al orinar y secreción uretral. A la exploración puede verse una cantidad de ligera a moderada de secreción uretral transparente o turbia/mucoide (rara vez es purulenta) (fig. 318-2A). En ocasiones, la secreción uretral se hace aparente solo después de exprimir la uretra desde la base del pene al glande; debe considerarse esta maniobra en los hombres que refieren síntomas uretrales pero sin secreción uretral en la inspección inicial. En la mayoría de las infecciones por clamidias, la tinción de Gram de una muestra uretral obtenida con torunda demuestra cinco o más leucocitos polimorfonucleares (LPN) por campo de



FIGURA 318-2. Manifestaciones clínicas de la infección genital por *Chlamydia trachomatis*. A. Secreción uretral turbia de la uretritis. **B.** Tinción de Gram de una muestra uretral que revela hallazgos de uretritis no gonocócica: cinco o más células polimorfonucleares por campo de inmersión (1.000×) y ausencia de diplococos gramnegativos intracelulares. **C.** Secreción endocervical purulenta de la cervicitis mucopurulenta. (**A**, por cortesía de James Sizemore, MD; **B** y **C**, tomados de *Practitioner's Handbook for the Management of Sexually Transmitted Disease*. http://depts.washington.edu/handbook. Acceso 18 marzo, 2015.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inmersión (1.000×) (fig. 318-2B). En la tinción de Gram no pueden verse clamidias. Hasta el 20% de los hombres con uretritis por clamidias tienen menos de cinco LPN por campo de inmersión en la tinción de Gram uretral, lo que refleja el hecho de que en algunos casos de uretritis por clamidias puede desencadenarse una inflamación mínima. La inflamación uretral puede también detectarse por un resultado positivo en la prueba de la esterasa leucocítica en orina en el primer chorro de esta sin centrifugar.

En las mujeres también se produce uretritis por *C. trachomatis,* que pueden estar asintomáticas o acudir con un síndrome uretral agudo caracterizado por disuria, poliuria y piuria. Este síndrome uretral agudo remeda una infección del tracto urinario y se debe sospechar clamidia en mujeres con piuria pero con nitritos negativos en orina o urocultivo negativo, especialmente en adolescentes sexualmente activas y adultas jóvenes; numerosos tratamientos de infecciones urinarias no son eficaces contra las clamidias. Puede observarse una discreta secreción uretral. En las mujeres con sospecha de uretritis por clamidia debe realizarse exploración pélvica en busca de otros hallazgos clínicos de clamidia (p. ej., cervicitis).

Epididimitis

La clamidia puede diseminarse desde la uretra al epidídimo, causando epididimitis en hasta el 1% de los hombres infectados. Los síntomas incluyen dolor testicular y eritema e hinchazón escrotal típicamente unilaterales. En la exploración hay una inflamación palpable y dolorimiento del epidídimo; otros hallazgos acompañantes pueden incluir dolor testicular, eritema escrotal e hinchazón, secreción uretral o hidrocele. En los hombres menores de 35 años *C. trachomatis* es la principal causa de epididimitis, mientras que en hombres mayores de 35 años la infección del tracto urinario complicada con uropatógenos es una causa más frecuente, especialmente en los que tienen trastornos prostáticos. Hasta el 15% de los casos de epididimitis se complican con un dolor crónico que suele ser idiopático y con frecuencia no responde a los antibióticos. Otras complicaciones incluyen disminución de la fertilidad y, rara vez, absceso testicular.

Cervicitis

C. trachomatis es la causa más frecuente de cervicitis y es responsable de hasta el 50% de los casos. La mayoría de las mujeres con infección endocervical por clamidia son asintomáticas. Los síntomas, cuando existen, con frecuencia son leves e inespecíficos de clamidia e incluyen los siguientes: secreción vaginal, sangrado vaginal intermenstrual, disuria y dolor durante la relación sexual (dispareunia). Aproximadamente el 10% de las mujeres con infección por clamidias cervical asintomática tiene cervicitis mucopurulenta que se detecta en la exploración pélvica (fig. 318-2C); esta se caracteriza por una secreción cervical purulenta o turbia visible en el canal endocervical o en la punta de una torunda endocervical. Una proporción similar puede tener sangrado endocervical que se induce con facilidad al introducir la torunda a través del orificio del cuello uterino. Los hallazgos inespecíficos pueden incluir secreción vaginal y ectopia edematosa (área de color rojo más oscuro del epitelio cilíndrico visible sobre la cara del cuello uterino). La tinción de Gram de una muestra endocervical suele mostrar más de 10 LPN por campo de inmersión. Una preparación en fresco vaginal muestra con frecuencia más de 5-10 LPN por campo de 400×.

Enfermedad inflamatoria de la pelvis

Las clamidias pueden diseminarse desde el cuello uterino al endometrio (causando endometritis), trompas de Falopio (causando salpingitis) y peritoneo (causando peritonitis o perihepatitis). Estas infecciones del tracto genital superior se denominan de modo colectivo enfermedad inflamatoria de la pelvis (EIP). Las estimaciones de la proporción de las infecciones cervicales por clamidias que progresan a EIP varían enormemente, pero con mayor frecuencia se encuentran en el 10-20%. La mayoría de los casos de EIP son subclínicos o silentes. Los síntomas de EIP incluyen dolor pélvico o abdominal bajo (especialmente durante las menstruaciones o las 2 primeras semanas del ciclo menstrual) y náuseas. La fiebre es menos frecuente. Los hallazgos en la exploración incluyen dolorimiento a la movilización del cuello uterino y dolorimiento del útero o los anejos. Aunque la mayoría de los casos de EIP por clamidias se deben a la progresión natural de la infección, pueden darse también después del parto o después de la terminación del embarazo. Las consecuencias a largo plazo de la EIP son infertilidad, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico.

Complicaciones durante el embarazo

Hay algunas evidencias de que la infección genital por clamidias durante el embarazo puede llevar a desenlaces adversos, como el parto pretérmino, bajo peso al nacimiento, aborto espontáneo y mortinato.

Artritis reactiva

La artritis reactiva, caracterizada por la clásica tríada de infección desencadenante (p. ej., clamidia), conjuntivitis y artritis, puede complicar la infección por clamidias (cap. 265). Hay un predominio masculino en los casos de artritis reactiva desencadenados por clamidia y se ha estimado que la artritis reactiva se produce en aproximadamente el 1% de los hombres que presenta uretritis por clamidias.

Proctitis

La proctitis causada por *C. trachomatis* con tipos de OmpA no LGV suele ser asintomática. Los sujetos con proctitis aguda sintomática pueden referir dolor rectal o hemorragia, tenesmo, prurito, secreción rectal o diarrea. La anoscopia o la sigmoidoscopia pueden revelar una mucosa friable y secreción mucoide o mucopurulenta. Una tinción de Gram de un frotis rectal obtenido con torunda con frecuencia muestra muchos LPN por campo de inmersión.

Conjuntivitis

Rara vez puede producirse una conjuntivitis aguda folicular en adolescentes o adultos con infección genital por clamidias. El presunto modo de adquisición es la autoinoculación con secreciones genitales infectadas. La presentación clínica típica es la de una infección subaguda o crónica caracterizada por enrojecimiento conjuntival unilateral, secreción ocular mucoide o mucopurulenta, sensación de cuerpo extraño y adenopatía preauricular.

Infección orofaríngea

Se ha detectado *C. trachomatis* en la orofaringe de sujetos sexualmente activos, asintomáticos en la mayoría de los casos. Recientes evidencias indican que *C. trachomatis* puede transmitirse de localizaciones orofaríngeas al aparato genital, aportando un fundamento para el tratamiento de las clamidias orofaríngeas. No obstante, dado que la prevalencia de estas es muy baja en la mayoría de las poblaciones y que la significación clínica de *C. trachomatis* detectada en la orofaringe no está clara, su cribado orofaríngeo sistemático no se recomienda.

Conjuntivitis de inclusión y neumonía del lactante

Debido a que la prevalencia de clamidia en adolescentes embarazadas y en adultas jóvenes en EE. UU. puede ser alta (> 5%), la morbilidad asociada con clamidia transmitida perinatalmente es considerable. En los neonatos expuestos a *C. trachomatis* durante el paso a través del canal del parto puede desarrollarse conjuntivitis de inclusión (≈20-40%) o neumonía (≈10-20%). La conjuntivitis (denominada *conjuntivitis de inclusión* porque los cuerpos de inclusión citoplásmicos de la clamidia demostrados en los raspados conjuntivales neonatales son los mismos a los observados en los raspados genitales de adultos con clamidia genital) suele desarrollarse 5-12 días después del nacimiento, pero puede producirse hasta 4 a 6 semanas después del mismo. Las manifestaciones clínicas incluyen inyección y engrosamiento conjuntival, una secreción transparente o mucopurulenta e hinchazón del párpado. En los lactantes, la neumonía por clamidia suele producirse de forma subaguda a los 1-3 meses de edad. Los rasgos clínicos característicos incluyen una tos repetitiva en *staccato* y ausencia de fiebre. Otros hallazgos clínicos pueden incluir taquipnea, crepitantes en la auscultación pulmonar, secreción nasal y eosinofilia. Las radiografías de tórax pueden revelar infiltrados difusos bilaterales.

Linfogranuloma venéreo

El LGV es una infección de transmisión sexual causada por tipos de *C. trachomatis* LGV OmpA. En contraste con la infección con cepas no LGV, el LGV es una infección sistémica más invasiva que afecta al tejido linfático (causando linfadenitis) y puede ser ulcerativa. El LGV es endémico en África, India, sureste asiático, Sudamérica y Caribe. El LGV es infrecuente en EE. UU., con menos de 100 casos declarados anualmente. Sin embargo, en 2003 se notificó un brote de LGV en los Países Bajos y, desde entonces, la epidemia de LGV ha continuado extendiéndose por Europa, Norteamérica y Australia. Los brotes de LGV se producen mayoritariamente en hombres que mantienen relaciones homosexuales con conducta sexual de alto riesgo (la mayor parte infectados por el VIH), que presentan proctitis y LGV OmpA variante L2b.[7]

Las manifestaciones clínicas del LGV difieren en los estadios precoces frente a los estadios tardíos de la infección. En el estadio precoz (3 a 30 días después de la adquisición) del LGV genital puede desarrollarse una lesión o lesiones cutáneas primarias en la mucosa genital o en la piel adyacente en forma de una pápula, úlcera o lesión herpética. La lesión suele ser asintomática y pasa desapercibida, pero puede ser erosiva; cura rápidamente sin dejar cicatriz. El LGV genital precoz puede también presentarse como un síndrome inflamatorio inespecífico (p. ej., uretritis y cervicitis), similar a la infección con cepas no LGV. El LGV genital puede progresar a un síndrome inguinal 2-4 semanas más tarde, caracterizado por linfoadenopatías inguinales dolorosas, eritematosa (bubones; v. fig. 312-3) y las manifestaciones sistémicas incluyen fiebre, cefalea, artralgias, mialgias y leucocitosis. Los bubones son con frecuencia unilaterales y aproximadamente un tercio se rompen espontáneamente y drenan pus, que puede complicarse con fístulas o tractos fistulosos; los bubones que no se rompen suelen curar. En los estadios tardíos, la fibrosis del tracto genital puede dar lugar a complicaciones tales como infertilidad, elefantiasis, estenosis, fístulas y esclerosis subcutánea.

booksmedicos.org

El LGV puede manifestarse también como síndrome anogenital con proctitis invasiva. Los síntomas incluyen fiebre, tenesmo, prurito anal y secreción rectal que puede ser mucoide o, con menor frecuencia, mucopurulenta o hemorrágica. Hasta el 20-30% de los pacientes son asintomáticos. La mucosa rectal es friable, con múltiples ulceraciones superficiales, y la biopsia puede revelar granulomas en la submucosa y abscesos crípticos; estos hallazgos clínicos y anatomopatológicos se asemejan a la enfermedad de Crohn (cap. 141). Las complicaciones tardías incluyen estenosis rectal, fístulas anales y linforroides (crecimiento perianal de tejido linfático).

Evolución natural

No ha sido totalmente aclarada la evolución natural de la infección genital por *C. trachomatis* no tratada, en parte porque las consideraciones éticas limitan tal investigación. Los desenlaces de la infección genital por clamidia no tratada incluyen la resolución espontánea (p. ej., eliminación mediada por la inmunidad) e infección persistente; esta última puede ser subclínica o puede progresar a manifestaciones clínicas (p. ej., uretritis, cervicitis), que pueden permanecer sin complicaciones o dar lugar a una complicación (p. ej., EIP). A tenor de los limitados datos en sujetos con clamidia inicialmente detectada por una prueba de cribado que volvieron en semanas a meses para tratamiento y fueron nuevamente reanalizados, entre el 10 y el 40% de las infecciones se habían resuelto espontáneamente antes del tratamiento.[8] Algunos pacientes con infección persistente desarrollan manifestaciones clínicas antes de volver para tratamiento, entre los que se incluyen una pequeña proporción de mujeres (hasta el 4%) que padecen síntomas de EIP. Otros datos escasos en mujeres sugieren que hasta el 50% de las infecciones genitales por clamidias se resuelven después de un año, pero un pequeño porcentaje (< 10%) podrían persistir durante varios años. Recientes evidencias indican que la resolución de la infección por clamidias antes del tratamiento puede reducir el riesgo a corto plazo de reinfección.[9] Una mejor comprensión de la evolución natural de la infección por clamidia podría repercutir sobre el cribado y las recomendaciones del tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Las infecciones por *C. trachomatis* son difíciles de diagnosticar clínicamente porque la mayoría son asintomáticas e incluso cuando hay síntomas o signos presentes pueden ser inespecíficos. Por tanto, un diagnóstico específico se basa en la detección del microorganismo. El diagnóstico de laboratorio confirma el diagnóstico clínico en los pacientes que tienen manifestaciones clínicas y detecta la infección en los individuos asintomáticos (p. ej., cribado). Los CDC recomiendan un cribado anual para clamidias en mujeres sexualmente activas de 25 años y menores, así como también en mujeres de mayor edad con factores de riesgo (p. ej., parejas sexuales nuevas o múltiples). Algunos estudios seleccionados han demostrado que el cribado de clamidia reduce la prevalencia de la clamidia en las mujeres y la tasa de EIP. Los datos sobre vigilancia de EE. UU., Inglaterra y Columbia Británica durante la última década confirman una reducción sostenida de la EIP. El cribado universal de clamidias en los hombres no se recomienda; las pruebas de detección selectivas son apropiadas en entornos de alta prevalencia (p. ej., clínicas de enfermedades de transmisión sexual, centros de correccionales), para hombres en alto riesgo o para hombres sintomáticos.

El patrón de referencia para la detección de *C. trachomatis* ha sido el aislamiento del microorganismo en cultivo celular. El desarrollo de pruebas no basadas en el cultivo ha sido importante porque el cultivo es técnicamente complicado, caro y no disponible ampliamente. Las primeras pruebas no basadas en el cultivo incluían el inmunoanálisis enzimático, anticuerpos fluorescentes directos e hibridación de ácidos nucleicos. Estas pruebas eran menos caras y menos complicadas técnicamente que el cultivo, pero tenían menores sensibilidades (límite de detección inferior $\geq 10^3$ cuerpos elementales) y, por tanto, detectaban un menor número de infecciones. Estas primeras pruebas han sido reemplazadas en la mayoría de los laboratorios por las PAAN, que actualmente son las pruebas diagnósticas recomendadas para clamidia.[10] Las PAAN tienen mayor sensibilidad (detectan un pequeño número de cuerpos elementales) y pueden efectuarse sobre torundas genitales y con muestras recogidas de modo no invasivo (primer chorro de orina o frotis vaginales tomados por la propia mujer) con una exactitud similar. Los CDC recomiendan que las muestras para el cribado con PAAN sean el primer chorro de orina en los hombres y torundas vaginales en las mujeres. Las PAAN no han sido autorizadas por la Food and Drug Administration para su empleo en muestras tomadas con torunda del recto, orofaringe o conjuntiva; no obstante, algunos laboratorios han validado los ensayos para satisfacer los requerimientos del Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA).

El papel de la serología en el diagnóstico de la infección por *C. trachomatis* se limita principalmente a dos indicaciones: 1) síndrome de neumonía del lactante, cuyo diagnóstico viene sugerido por un título de anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) frente a *C. trachomatis* de 1:32 o mayor con empleo del ensayo de MIF, y 2) el LGV, cuyo diagnóstico viene sugerido por un título de anticuerpos fijadores del complemento (FC) mayor de 1:64 o un título de anticuerpos MIF mayor de 1:256 en el contexto clínico apropiado; la MIF tiene una especificidad más elevada que la FC. También puede diagnosticarse el LGV con más precisión mediante la demostración de tipo LGV OmpA en el ADN de *C. trachomatis* a partir del material infectado.

TRATAMIENTO Tto

C. trachomatis es sensible a tetraciclinas, macrólidos y quinolonas selectas (ofloxacino y levofloxacino, pero no ciprofloxacino). Los CDC recomiendan que el tratamiento para la infección por clamidia no complicada es doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días o azitromicina 1 g por vía oral en una única dosis.[11] Un metaanálisis de estudios sobre tratamiento de clamidias que utilizaron principalmente cultivo de clamidias reveló que estas pautas tienen una eficacia parecida, con tasas de curación del 97-98%. Un estudio posterior en mujeres con empleo de PAAN más sensibles indicó que la tasa de curación puede ser ligeramente inferior (≈92%).[12] Recientes estudios retrospectivos han suscitado inquietud sobre la eficacia de la azitromicina contra clamidias rectales; no obstante, dichos estudios tenían limitaciones, por lo que se precisan ensayos clínicos prospectivos que comparen la azitromicina y la doxiciclina en este tipo de infecciones rectales. El cumplimiento del tratamiento es mayor con la azitromicina. Las pautas de tratamiento alternativas son eritromicina base en dosis de 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 7 días, ofloxacino a razón de 300 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días y levofloxacino en dosis de 500 mg por vía oral una vez al día durante 7 días. La azitromicina es el tratamiento recomendado para las mujeres embarazadas infectadas por clamidia. La epididimitis y la EIP por *C. trachomatis* deben ser tratadas con doxiciclina durante 10 y 14 días, respectivamente. El tratamiento de estos síndromes suele ser empírico antes de disponer de los resultados de las pruebas; por consiguiente, se añade ceftriaxona en dosis de 250 mg intramuscularmente en una única dosis a la doxiciclina para cubrir la gonorrea. El LGV se debe tratar con doxiciclina durante 3 semanas; algunos expertos recomiendan azitromicina 1 g por vía oral semanalmente durante 3 semanas como alternativa.[13] Las infecciones por clamidias en los lactantes se tratan con eritromicina base a razón de 50 mg/kg/día v.o. divididos en cuatro dosis diarias durante 14 días; los datos con respecto a otros macrólidos son limitados, aunque un ciclo oral más breve con azitromicina, 20 mg/kg/día, puede ser eficaz.

Solo en las mujeres embarazadas se recomienda una prueba de curación (aproximadamente 3 semanas después de haber completado el tratamiento de la infección por clamidia). Se debe evaluar y tratar empíricamente a las parejas sexuales (que incluye a las parejas actuales y a las que tuvieron contacto en los 60 días previos) y a los padres de lactantes infectados con clamidia. El tratamiento facilitado a la pareja, por el cual se ofrece a los pacientes infectados con clamidia medicación o una receta para que se la den a sus parejas sexuales, o los médicos proporcionan medicación a los contactos sin haber realizado la exploración, puede reducir el riesgo de infección recurrente por clamidia.[14] Los pacientes y sus parejas deben permanecer en abstinencia hasta que se complete el tratamiento.

PREVENCIÓN

La educación y la provisión de preservativos son medidas preventivas que deben acompañar al tratamiento de la infección por clamidia. La infección recurrente por clamidia se produce aproximadamente en el 10-20% de los sujetos infectados con clamidia a los pocos meses del tratamiento, por lo que se recomienda la repetición de pruebas para clamidia alrededor de 3 meses después del tratamiento. El cribado sistemático disminuye el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica en las mujeres jóvenes sexualmente activas.[15]

Chlamydia pneumoniae

En 1986 se identificó una nueva clamidia que causaba infecciones agudas del tracto respiratorio y se designó como *Chlamydia* de la cepa TWAR. Inicialmente se creyó que era una nueva cepa de *C. psittaci,* pero más tarde se reconoció como especie *C. pneumoniae*. Las enfermedades causadas por *C. pneumoniae* identificadas con más frecuencia son la neumonía y las infecciones del tracto respiratorio superior (bronquitis, faringitis, laringitis y sinusitis).[16] Sin embargo, *C. pneumoniae* puede contribuir también a exacerbaciones de la bronquitis crónica y el asma. Hay evidencias que indican que *C. pneumoniae* puede contribuir al desarrollo de ateroesclerosis, aunque extensos ensayos terapéuticos no han constatado beneficios en la prevención de episodios cardiovasculares adversos. Determinados trastornos del sistema nervioso central (p. ej., enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple) se han vinculado a *C. pneumoniae,* aunque sin relación causal.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los adultos en EE. UU. y otros países desarrollados son seropositivos a *C. pneumoniae* y hasta el 80% en algunas poblaciones. La seroconversión se produce con frecuencia durante la infancia o la juventud y puede ser subclínica. Los estudios que incorporan el cultivo o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sugieren que la infección no es infrecuente en niños menores de 5 años. *C. pneumoniae* causa un síndrome de neumonía atípica, con una incidencia anual estimada de 1 caso por cada 1.000 habitantes; los estudios epidemiológicos sugieren un ciclo de 4 años de aumento de la incidencia de neumonía. Hasta el 10% de las neumonías adquiridas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en la comunidad se atribuyen a *C. pneumoniae* y no es infrecuente la coinfección con otros patógenos respiratorios como *Streptococcus pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Se cree que el microorganismo se adquiere por medio de inhalación de gotículas respiratorias infectadas de personas con enfermedad y posiblemente de portadores asintomáticos. Este modo de transmisión puede facilitar la diseminación de la infección entre los miembros del hogar y puede causar epidemias en poblaciones cerradas, tales como personas en cuarteles, residencias de ancianos y escuelas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por *C. pneumoniae* se producen en niños, que con frecuencia tienen manifestaciones clínicas leves o son asintomáticos. Las manifestaciones clínicas son más evidentes en adultos, especialmente en personas de edad avanzada, que presentan la incidencia más alta de neumonía por *C. pneumoniae*. *C. pneumoniae* causa una neumonía atípica que suele ser de intensidad leve a moderada. El período de incubación puede ser de varias semanas y el comienzo de la enfermedad es gradual. Suele haber una tos no productiva y con frecuencia se ve precedida o acompañada por congestión nasal, dolor de garganta y ronquera. Puede producirse cefalea en hasta la mitad de los pacientes. Con menor frecuencia se producen fiebre y disnea. A la exploración se auscultan con frecuencia crepitantes o roncus pulmonares localizados. La radiografía de tórax muestra neumonitis, que con mayor frecuencia se manifiesta como infiltrado subsegmentario único del lóbulo inferior. El recuento leucocítico suele ser normal. La infección por *C. pneumoniae* también puede presentarse como bronquitis aislada, sinusitis, laringitis o faringitis no exudativa. El curso clínico de estas infecciones del tracto respiratorio superior puede prolongarse durante varias semanas.

DIAGNÓSTICO

La infección por *C. pneumoniae* suele diagnosticarse por serología o por detección directa del microorganismo en muestras respiratorias mediante el empleo del cultivo celular u otros métodos no basados en el cultivo. La serología es la prueba utilizada en la mayoría de los ámbitos clínicos y se considera que la MIF es el patrón de referencia para el diagnóstico. La infección aguda es indicada por una elevación de cuatro veces en la IgG a partir de sueros pareados o un título elevado aislado de IgM (> 1:16) o IgG (> 1:512). No obstante, la serología está limitada por su especificidad, reproductibilidad y correlación clínica. *C. pneumoniae* se puede aislar en cultivo celular, pero el cultivo es técnicamente problemático y laborioso. La detección de antígeno usando anticuerpos monoclonales fluorescentes tiene una sensibilidad inferior al cultivo y también es técnicamente complicada. La PCR para *C. pneumoniae* es más sensible que el cultivo y parece que la PCR en tiempo real tiene ventajas sobre la PCR convencional. Aunque todavía hay aspectos relacionados con la estandarización de los métodos de PCR para la detección de *C. pneumoniae,* la PCR es prometedora y probablemente se convertirá en la prueba de elección.

TRATAMIENTO

Tto

C. pneumoniae es sensible a tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas. Los estudios de tratamiento con empleo del cultivo han demostrado que los regímenes con macrólidos y con fluoroquinolonas seleccionadas erradican *C. pneumoniae* en aproximadamente el 70 al 85% de los sujetos con neumonía. La respuesta clínica al tratamiento puede ser lenta y algunos pacientes pueden requerir uno nuevo. En la mayoría de los regímenes terapéuticos la duración sugerida es típicamente de 10 a 14 días, excepto con la azitromicina que puede ser eficaz en ciclos más cortos (10 mg/kg el día 1, seguida de 5 mg/kg durante los siguientes 4 días; hasta 1,5 g por vía oral durante 5 días). Las infecciones crónicas por *C. pneumoniae* pueden requerir incluso ciclos de tratamiento más largos (p. ej., 6 semanas), y en este marco se sugieren los macrólidos. La inmunidad protectora tras una infección por *C. pneumoniae* puede no instaurarse, por lo que la reinfección es frecuente.

Chlamydia psittaci

EPIDEMIOLOGÍA

C. psittaci infecta de modo natural a una variedad de mamíferos y aves. Las cepas de *C. psittaci* parecen tener especificidad de huésped y la mayoría de las infecciones humanas se relacionan con el contacto con un ave infectada. La infección por *C. psittaci* en los humanos se denomina *psitacosis,* en parte porque la exposición a las aves psitácidas (loros, periquitos y periquitos crestados) está frecuentemente implicada en las infecciones. Sin embargo, dado que los casos humanos se han relacionado con la exposición a pinzones, palomas, faisanes, patos, pavos, pollos, gaviotas y otras aves, *ornitosis* puede ser un término más apropiado. En las aves, la enfermedad de la psitacosis abarca desde un estado de portador asintomático hasta una enfermedad sintomática leve que se manifiesta por plumaje rizado, anorexia, escalofríos, disnea, diarrea o depresión. Las aves infectadas eliminan *C. psittaci* por la orina, heces o secreciones de sus picos u ojos. Las plumas y el entorno circundante se vuelven contaminados. La transmisión a los humanos se debe principalmente a la inhalación de secreciones aerosolizadas del ave o polvo. Las aves infectadas pueden eliminar el microorganismo durante meses. Rara vez se produce la transmisión de persona a persona.

La psitacosis humana es una infección rara, debido en parte a la alimentación de las aves que incorpora antibióticos y a la cuarentena obligatoria de las aves importadas. El número de casos de psitacosis en EE. UU. ha permanecido estable en los últimos 10 años, con menos de 50 casos confirmados notificados anualmente; se describe, pero no se ha confirmado, un número mayor de casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La psitacosis afecta inicialmente a los pulmones y después se disemina al sistema reticuloendotelial. El espectro clínico de la infección varía de un estado asintomático a fulminante, y las manifestaciones clínicas se asemejan a las de otras enfermedades sistémicas febriles inespecíficas, como la fiebre Q, fiebre tifoidea o la enfermedad de los legionarios.[17] Después de un período de incubación de 5 a 14 días, algunos pacientes pueden presentar una enfermedad inespecífica parecida a una virosis o a un síndrome semejante a la mononucleosis. La presentación más sugestiva de psitacosis es una neumonía atípica, aguda, febril.[18] Los pacientes tienen inicialmente un comienzo abrupto de escalofríos con tiritona y una fiebre tan alta como 40,5 °C. Puede haber disociación pulso-temperatura (p. ej., temperatura elevada con pulso normal). Destacan los síntomas constitucionales, que incluyen cefalea, mialgias y artralgias. Una tos, por lo general seca, aparece temprano en la enfermedad y puede acompañarse de dolor torácico, que no suele ser pleurítico. La auscultación puede ser normal o revelar crepitantes bilaterales. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen ser más llamativos que los hallazgos de la exploración física; el hallazgo más común es la consolidación de un único lóbulo inferior, pero se han descrito múltiples placas bronconeumónicas localizadas, cambios difusos en vidrio esmerilado y patrón miliar. Se pueden ver pequeños derrames pleurales. En contraste con la neumonía por *C. pneumoniae,* la psitacosis es más grave, con fiebre alta y ausencia o mínimos síntomas del tracto respiratorio superior.

En la psitacosis se producen con frecuencia hallazgos extrapulmonares. La esplenomegalia es frecuente. Puede haber una ligera erupción maculopapular débilmente eritematosa, pálida (manchas de Horder), que se asemeja a las manchas rosas de la fiebre tifoidea, al igual que al eritema nudoso. Se pueden observar signos de hepatitis, endocarditis (cultivo negativo), pericarditis, miocarditis, meningoencefalitis, anemia hemolítica o coagulación intravascular diseminada. La infección por *C. psittaci* también se asocia a linfomas de la zona marginal extraganglionar no digestivos, como los oculares y los del sistema nervioso.

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse psitacosis en pacientes con una enfermedad febril (especialmente neumonía atípica) que manifiesten exposición a aves enfermas o importadas o que tengan exposición habitual a las aves, incluidos los propietarios de aves, trabajadores en tiendas de animales, veterinarios, trabajadores en zoos y trabajadores de plantas de procesado de aves de corral. El diagnóstico se puede realizar por serología o por aislamiento del microorganismo en cultivo celular. *C. psittaci* es un agente que requiere nivel 3 de bioprotección debido a su estabilidad en el medioambiente y transmisión por aerosoles. Al estar bien documentadas las infecciones por *C. psittaci* adquiridas en el laboratorio, se desaconseja el cultivo y se prefiere la serología. En caso de intentarse el cultivo se debe notificar con anterioridad al personal del laboratorio, de modo que puedan adoptarse las precauciones apropiadas. Un diagnóstico serológico de psitacosis se realiza por demostración de 1) un aumento de cuatro o más veces del título de anticuerpos por FC o MIF frente a *C. psittaci* hasta un título de al menos 1:32 entre el suero de la fase aguda y el suero de la fase de convalecencia recogidos con un intervalo de al menos 2 semanas (se recomienda de 3 a 6 semanas), o 2) un título de IgM de 1:16 o mayor frente a *C. psittaci* por MIF.

TRATAMIENTO

Tto

La psitacosis sin tratamiento puede ser fatal, pero la mortalidad es rara con tratamiento antimicrobiano rápido. Debido al retraso en el diagnóstico de laboratorio de la psitacosis, debe suministrarse tratamiento empírico a tenor de la sospecha clínica. Se ha demostrado sensibilidad de *C. psittaci* a tetraciclinas, macrólidos y algunas de las nuevas fluoroquinolonas. El régimen de tratamiento recomendado, basado en la experiencia clínica, es tetraciclina 500 mg cuatro veces al día o doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 10 a 21 días. Se requieren nuevos estudios sobre la eficacia clínica de la azitromicina y de las nuevas fluoroquinolonas. La respuesta inicial al tratamiento puede ser espectacular, con defervescencia y acusada mejoría clínica entre 24 y 48 h. La plena recuperación puede llevar varias semanas y se puede producir recidiva o reinfección. El tratamiento de la endocarditis incluye un tratamiento antibiótico prolongado y la consideración del recambio valvular.

booksmedicos.org

PREVENCIÓN

La psitacosis epidémica es prevenible mediante un período de 30 días de cuarentena de todas las aves psitácidas importadas y su tratamiento con alimento que contenga clortetraciclina. El Department of Agriculture estadounidense recomienda prolongar el tratamiento durante otros 15 días después de la cuarentena. La prevención de la psitacosis epidémica y endémica se basa también en evitar la exposición o proteger del polvo o las secreciones corporales procedentes de las aves o de las áreas donde viven, así como en evitar la manipulación de aves enfermas. Otra medida preventiva importante es la sanitación medioambiental, considerando la resistencia del microorganismo a la desecación.

Bibliografía de grado A

A1. Porco TC, Gebre T, Ayele B, et al. Effect of mass distribution of azithromycin for trachoma control on overall mortality in Ethiopian children: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302:962-968.

A2. House JI, Ayele B, Porco TC, et al. Assessment of herd protection against trachoma due to repeated mass antibiotic distributions: a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1111-1118.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

319

SÍFILIS

EDWARD W. HOOK III

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La sífilis, una enfermedad infecciosa crónica causada por la bacteria *Treponema pallidum* subespecie *pallidum,* suele adquirirse por contacto sexual con otro individuo infectado. La sífilis destaca entre las enfermedades infecciosas por su gran variedad de manifestaciones clínicas. Progresa, si no se trata, por los estadios primario, secundario y terciario. Los estadios iniciales (es decir, primario y secundario), cuando hay lesiones, son infecciosos. Se produce la cicatrización espontánea de las lesiones iniciales y se sigue de un período latente prolongado. En aproximadamente el 30% de los pacientes no tratados puede producirse la enfermedad tardía del corazón, sistema nervioso central (SNC) u otros órganos años después de la infección inicial. Aunque la enfermedad es menos frecuente en la actualidad que en otros tiempos, sigue siendo un reto para los clínicos por sus manifestaciones proteicas, y es de interés para los biólogos por su equilibrio prolongado y sutil entre el huésped y la espiroqueta invasora.[1,2]

Organismo patógeno

El agente causal de la sífilis, *T. pallidum* subespecie *pallidum,* se relaciona estrechamente con otras espiroquetas patógenas (cap. 320), incluidas las que causan frambesía (*T. pallidum* subespecie *pertenue*) y pinta (*Treponema carateum*). *T. pallidum* es una bacteria helicoidal delgada, de aproximadamente 0,15 µm de ancho y 6-15 µm de largo. El organismo tiene de 6 a 14 espirales y se afila en sus dos extremos. Es demasiado delgada para poder observarla en la tinción de Gram al microscopio, pero puede ser visualizada en preparaciones en fresco por microscopia de campo oscuro o en muestras fijadas por tinción de plata o métodos de anticuerpos fluorescentes.

A diferencia de la mayoría de las bacterias, que tienen unas membranas externas ricas en proteínas, parece que la membrana externa de *T. pallidum* está compuesta predominantemente de fosfolípidos con pocas proteínas expuestas en la superficie. Se ha emitido la hipótesis de que debido a esta estructura, la sífilis puede progresar a pesar de una enérgica respuesta de anticuerpos a los antígenos internos no expuestos en la superficie, que es la base de las pruebas serológicas para el diagnóstico y tratamiento de la sífilis. Entre la membrana externa y el peptidoglucano de la pared celular hay seis fibrillas axiales. Tres de las fibrillas se fijan en cada extremo y se superponen en el centro del organismo. Estructural y bioquímicamente son similares a flagelos y son en parte responsables de la motilidad del organismo.

Es posible cultivar *T. pallidum,* pero no es aún posible el cultivo *in vitro* sostenido, y los rendimientos son muy bajos. El cultivo es de una utilidad limitada en investigación, pero no es de utilidad en la práctica clínica. Todos los aislados estudiados han sido susceptibles a la penicilina y son antigénicamente similares. Los únicos huéspedes naturales conocidos del *T. pallidum* son los humanos y ciertos monos y simios superiores.

EPIDEMIOLOGÍA

Con la excepción de la sífilis congénita, la sífilis se adquiere casi de modo exclusivo por contacto íntimo con las lesiones infecciosas de la sífilis primaria y secundaria (p. ej., chancros, placas mucosas, condilomas planos). La enfermedad suele adquirirse por relación sexual, incluida la relación anogenital y la orogenital. Los profesionales sanitarios han sido infectados en ocasiones durante la exploración sin sospecha de pacientes con lesiones infecciosas. La infección por contacto con fómites es extraordinariamente infrecuente. Antes de la llegada de las modernas técnicas de almacenamiento de sangre en los bancos de sangre, la sífilis se transmitía en ocasiones por la transfusión de sangre de personas con bacteriemia por *T. pallidum,* y aún sigue ocurriendo de modo ocasional la transmisión parenteral por compartir agujas contaminadas.

La sífilis es más común en las grandes ciudades y en los individuos jóvenes sexualmente activos. La mayor incidencia se da en hombres de edades comprendidas entre 20 y 29 años. En 2012, el 67% de los 3.142 condados de EE. UU. no declararon casos de sífilis primaria o secundaria y solo 26 localidades dieron cuenta de aproximadamente el 50% de todas las infecciones declaradas.[3] La enfermedad es más prevalente en el sudeste de EE. UU. y en California.

La sífilis no respeta clases, razas o grupos, pero en EE. UU. es más prevalente en las personas que viven al margen de la sociedad. Las tasas de sífilis en EE. UU. son aproximadamente ocho veces superiores en los afroamericanos que en los blancos de origen no latinoamericano. En 2012, más del 75% de las sífilis iniciales notificadas se registraron en hombres con relaciones homosexuales conocidas. Un mayor número de diferentes parejas y quizá la elección indiscriminada de parejas aumentan el riesgo de contraer cualquier enfermedad de transmisión sexual (cap. 285). Una piedra angular tradicional en el control de la sífilis ha sido la investigación epidemiológica y el tratamiento de los contactos sexuales de pacientes con lesiones primarias o secundarias y de pacientes con enfermedad inicial latente. Los pacientes con sífilis primaria y secundaria citan, como media, tres contactos sexuales diferentes en los 90 días previos. A medida que la sífilis ha devenido asociada con el consumo de drogas y el sexo anónimo, las investigaciones epidemiológicas se han vuelto menos eficaces.

La incidencia de la sífilis ha declinado generalmente en todo el mundo durante más de 100 años, con la excepción de los períodos de guerra o de trastorno social. Con la introducción de la penicilina se produjo una rápida disminución de la sífilis primaria y secundaria a unas tasas anuales de aproximadamente 4 casos por cada 100.000 personas en 1957. Este declinar se siguió de reducciones en el gasto federal para el control de la sífilis, lo que dio lugar a un resurgimiento posterior de la sífilis primaria y secundaria en EE. UU., en donde se alcanzaron picos de más de 12 casos por cada 100.000 habitantes varias veces en el período de 1965 hasta mediados de la década de los noventa. Dado que muchos casos de sífilis no se declaran, la incidencia verdadera puede ser muy superior.

Durante los últimos 40 años en EE. UU., se han producido de forma consecutiva epidemias de sífilis en al menos tres subgrupos poblacionales. En las décadas de los setenta y ochenta, los hombres que tenían relaciones sexuales con otros hombres dieron cuenta de una cifra desproporcionada del número total de casos de sífilis. En otros países se produjeron tendencias similares. A continuación, después de un período de declinar, las tasas de sífilis en EE. UU. casi se duplicaron entre 1986 y 1990, con 50.578 casos declarados en 1990 en una epidemia que de modo desproporcionado afectó a hombres y mujeres heterosexuales de múltiples razas y que se produjo de modo contemporáneo con una epidemia de consumo de crack. Después de 1990, las tasas de sífilis declinaron de nuevo, y en 2001 hubo 6.103 casos de sífilis primaria y secundaria declarados, una de las cifras más bajas desde 1959. La epidemia de finales de la década de los ochenta contribuyó probablemente también a la diseminación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (v. apartado «Interacciones sífilis-virus de la inmunodeficiencia humana») y a un aumento espectacular en la tasa de sífilis congénita. Desde 2001, las tasas de sífilis han comenzado de nuevo a aumentar en los hombres y ahora especialmente en los hombres infectados por el VIH.

En 2013, la tasa de sífilis primaria y secundaria notificada en EE. UU. fue de 5,3 casos por cada 100.000 personas, más del doble de la tasa más baja nunca registrada, de 2,1, en 2000. Entre 2005 y 2013, las tasas de sífilis primaria y secundaria aumentaron en hombres de todas las edades y razas en todas las regiones. Recientemente se ha constatado un incremento acelerado en hombres con relaciones homosexuales. En mujeres, la incidencia aumentó de 2005 a 2008 y disminuyó de 2009 a 2013.[4]

Los pacientes con sífilis tardía clínicamente manifiesta, sobre todo sífilis cardiovascular o gomosa, están volviéndose menos comunes, quizá como consecuencia de la eficacia del tratamiento con penicilina en la sífilis temprana. Sin embargo, los estudios indican que hay aún cifras significativas de pacientes con sífilis neurológica no tratada, especialmente entre los ancianos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PREVENCIÓN

La psitacosis epidémica es prevenible mediante un período de 30 días de cuarentena de todas las aves psitácidas importadas y su tratamiento con alimento que contenga clortetraciclina. El Department of Agriculture estadounidense recomienda prolongar el tratamiento durante otros 15 días después de la cuarentena. La prevención de la psitacosis epidémica y endémica se basa también en evitar la exposición o proteger del polvo o las secreciones corporales procedentes de las aves o de las áreas donde viven, así como en evitar la manipulación de aves enfermas. Otra medida preventiva importante es la sanitación medioambiental, considerando la resistencia del microorganismo a la desecación.

Bibliografía de grado A

A1. Porco TC, Gebre T, Ayele B, et al. Effect of mass distribution of azithromycin for trachoma control on overall mortality in Ethiopian children: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302:962-968.

A2. House JI, Ayele B, Porco TC, et al. Assessment of herd protection against trachoma due to repeated mass antibiotic distributions: a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1111-1118.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

319

SÍFILIS

EDWARD W. HOOK III

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La sífilis, una enfermedad infecciosa crónica causada por la bacteria *Treponema pallidum* subespecie *pallidum,* suele adquirirse por contacto sexual con otro individuo infectado. La sífilis destaca entre las enfermedades infecciosas por su gran variedad de manifestaciones clínicas. Progresa, si no se trata, por los estadios primario, secundario y terciario. Los estadios iniciales (es decir, primario y secundario), cuando hay lesiones, son infecciosos. Se produce la cicatrización espontánea de las lesiones iniciales y se sigue de un período latente prolongado. En aproximadamente el 30% de los pacientes no tratados puede producirse la enfermedad tardía del corazón, sistema nervioso central (SNC) u otros órganos años después de la infección inicial. Aunque la enfermedad es menos frecuente en la actualidad que en otros tiempos, sigue siendo un reto para los clínicos por sus manifestaciones proteicas, y es de interés para los biólogos por su equilibrio prolongado y sutil entre el huésped y la espiroqueta invasora.[1,2]

Organismo patógeno

El agente causal de la sífilis, *T. pallidum* subespecie *pallidum,* se relaciona estrechamente con otras espiroquetas patógenas (cap. 320), incluidas las que causan frambesía (*T. pallidum* subespecie *pertenue*) y pinta (*Treponema carateum*). *T. pallidum* es una bacteria helicoidal delgada, de aproximadamente 0,15 µm de ancho y 6-15 µm de largo. El organismo tiene de 6 a 14 espirales y se afila en sus dos extremos. Es demasiado delgada para poder observarla en la tinción de Gram al microscopio, pero puede ser visualizada en preparaciones en fresco por microscopia de campo oscuro o en muestras fijadas por tinción de plata o métodos de anticuerpos fluorescentes.

A diferencia de la mayoría de las bacterias, que tienen unas membranas externas ricas en proteínas, parece que la membrana externa de *T. pallidum* está compuesta predominantemente de fosfolípidos con pocas proteínas expuestas en la superficie. Se ha emitido la hipótesis de que debido a esta estructura, la sífilis puede progresar a pesar de una enérgica respuesta de anticuerpos a los antígenos internos no expuestos en la superficie, que es la base de las pruebas serológicas para el diagnóstico y tratamiento de la sífilis. Entre la membrana externa y el peptidoglucano de la pared celular hay seis fibrillas axiales. Tres de las fibrillas se fijan en cada extremo y se superponen en el centro del organismo. Estructural y bioquímicamente son similares a flagelos y son en parte responsables de la motilidad del organismo.

Es posible cultivar *T. pallidum,* pero no es aún posible el cultivo *in vitro* sostenido, y los rendimientos son muy bajos. El cultivo es de una utilidad limitada en investigación, pero no es de utilidad en la práctica clínica. Todos los aislados estudiados han sido susceptibles a la penicilina y son antigénicamente similares. Los únicos huéspedes naturales conocidos del *T. pallidum* son los humanos y ciertos monos y simios superiores.

EPIDEMIOLOGÍA

Con la excepción de la sífilis congénita, la sífilis se adquiere casi de modo exclusivo por contacto íntimo con las lesiones infecciosas de la sífilis primaria y secundaria (p. ej., chancros, placas mucosas, condilomas planos). La enfermedad suele adquirirse por relación sexual, incluida la relación anogenital y la orogenital. Los profesionales sanitarios han sido infectados en ocasiones durante la exploración sin sospecha de pacientes con lesiones infecciosas. La infección por contacto con fómites es extraordinariamente infrecuente. Antes de la llegada de las modernas técnicas de almacenamiento de sangre en los bancos de sangre, la sífilis se transmitía en ocasiones por la transfusión de sangre de personas con bacteriemia por *T. pallidum,* y aún sigue ocurriendo de modo ocasional la transmisión parenteral por compartir agujas contaminadas.

La sífilis es más común en las grandes ciudades y en los individuos jóvenes sexualmente activos. La mayor incidencia se da en hombres de edades comprendidas entre 20 y 29 años. En 2012, el 67% de los 3.142 condados de EE. UU. no declararon casos de sífilis primaria o secundaria y solo 26 localidades dieron cuenta de aproximadamente el 50% de todas las infecciones declaradas.[3] La enfermedad es más prevalente en el sudeste de EE. UU. y en California.

La sífilis no respeta clases, razas o grupos, pero en EE. UU. es más prevalente en las personas que viven al margen de la sociedad. Las tasas de sífilis en EE. UU. son aproximadamente ocho veces superiores en los afroamericanos que en los blancos de origen no latinoamericano. En 2012, más del 75% de las sífilis iniciales notificadas se registraron en hombres con relaciones homosexuales conocidas. Un mayor número de diferentes parejas y quizá la elección indiscriminada de parejas aumentan el riesgo de contraer cualquier enfermedad de transmisión sexual (cap. 285). Una piedra angular tradicional en el control de la sífilis ha sido la investigación epidemiológica y el tratamiento de los contactos sexuales de pacientes con lesiones primarias o secundarias y de pacientes con enfermedad inicial latente. Los pacientes con sífilis primaria y secundaria citan, como media, tres contactos sexuales diferentes en los 90 días previos. A medida que la sífilis ha devenido asociada con el consumo de drogas y el sexo anónimo, las investigaciones epidemiológicas se han vuelto menos eficaces.

La incidencia de la sífilis ha declinado generalmente en todo el mundo durante más de 100 años, con la excepción de los períodos de guerra o de trastorno social. Con la introducción de la penicilina se produjo una rápida disminución de la sífilis primaria y secundaria a unas tasas anuales de aproximadamente 4 casos por cada 100.000 personas en 1957. Este declinar se siguió de reducciones en el gasto federal para el control de la sífilis, lo que dio lugar a un resurgimiento posterior de la sífilis primaria y secundaria en EE. UU., en donde se alcanzaron picos de más de 12 casos por cada 100.000 habitantes varias veces en el período de 1965 hasta mediados de la década de los noventa. Dado que muchos casos de sífilis no se declaran, la incidencia verdadera puede ser muy superior.

Durante los últimos 40 años en EE. UU., se han producido de forma consecutiva epidemias de sífilis en al menos tres subgrupos poblacionales. En las décadas de los setenta y ochenta, los hombres que tenían relaciones sexuales con otros hombres dieron cuenta de una cifra desproporcionada del número total de casos de sífilis. En otros países se produjeron tendencias similares. A continuación, después de un período de declinar, las tasas de sífilis en EE. UU. casi se duplicaron entre 1986 y 1990, con 50.578 casos declarados en 1990 en una epidemia que de modo desproporcionado afectó a hombres y mujeres heterosexuales de múltiples razas y que se produjo de modo contemporáneo con una epidemia de consumo de crack. Después de 1990, las tasas de sífilis declinaron de nuevo, y en 2001 hubo 6.103 casos de sífilis primaria y secundaria declarados, una de las cifras más bajas desde 1959. La epidemia de finales de la década de los ochenta contribuyó probablemente también a la diseminación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (v. apartado «Interacciones sífilis-virus de la inmunodeficiencia humana») y a un aumento espectacular en la tasa de sífilis congénita. Desde 2001, las tasas de sífilis han comenzado de nuevo a aumentar en los hombres y ahora especialmente en los hombres infectados por el VIH.

En 2013, la tasa de sífilis primaria y secundaria notificada en EE. UU. fue de 5,3 casos por cada 100.000 personas, más del doble de la tasa más baja nunca registrada, de 2,1, en 2000. Entre 2005 y 2013, las tasas de sífilis primaria y secundaria aumentaron en hombres de todas las edades y razas en todas las regiones. Recientemente se ha constatado un incremento acelerado en hombres con relaciones homosexuales. En mujeres, la incidencia aumentó de 2005 a 2008 y disminuyó de 2009 a 2013.[4]

Los pacientes con sífilis tardía clínicamente manifiesta, sobre todo sífilis cardiovascular o gomosa, están volviéndose menos comunes, quizá como consecuencia de la eficacia del tratamiento con penicilina en la sífilis temprana. Sin embargo, los estudios indican que hay aún cifras significativas de pacientes con sífilis neurológica no tratada, especialmente entre los ancianos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 319-1. Lesiones de la sífilis. A. Chancro en la sífilis primaria. B. Lesiones palmares de color cuproso en la sífilis secundaria. C. Placa mucosa en la sífilis secundaria. D. Condilomas planos en la sífilis secundaria. (A, C y D, tomados de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003. B, tomado de Habif TP, Cambell JI, Quitadamo MJ, et al. *Skin Disease: Diagnosis and Treatment*. St. Louis: Mosby; 2001.)

Curso natural de la sífilis no tratada

El período de incubación desde el momento de la exposición hasta el desarrollo de la lesión primaria es por término medio de 21 días aproximadamente (límites, de 10 a 90 días). Inicialmente se produce una pápula indolora en el sitio de inoculación que pronto se rompe para formar una úlcera de base limpia, el chancro, con unos bordes indurados y elevados (fig. 319-1A). El chancro persiste 2-6 semanas y luego cicatriza espontáneamente. Varias semanas después se desarrolla típicamente un estadio secundario caracterizado por febrícula, cefalea, malestar, linfoadenopatía generalizada y una erupción mucocutánea. Puede haber, además, afectación visceral. La erupción secundaria puede producirse mientras el chancro primario se halla aún cicatrizando o varios meses después de la desaparición del mismo. Las lesiones secundarias cicatrizan también espontáneamente en 2-6 semanas y luego la infección se vuelve latente. En más del 20% de los pacientes con sífilis latente no tratada se desarrollan posteriormente lesiones recidivantes, similares a las del estadio secundario; rara vez la recidiva adopta la forma de recurrencia del chancro primario. En la era preantibiótica, aproximadamente un tercio de los pacientes no tratados desarrollaba lesiones terciarias tardías destructivas que podían afectar los ojos, el SNC, el corazón y otros órganos, como la piel. Estas lesiones pueden producirse en un tiempo que va desde unos pocos años hasta 25 años después de la infección.

En la actualidad se desconoce la incidencia de las complicaciones tardías de la sífilis no tratada, pero parece que es menor que la observada previamente. Actualmente son tan infrecuentes los casos de goma que no se declaran.

BIOPATOLOGÍA

T. pallidum puede penetrar a través de las membranas mucosas normales y a través de abrasiones menores de las superficies epiteliales. Las primeras lesiones aparecen en el sitio de inoculación directa primaria. No se conoce el número mínimo de treponemas requerido para establecer la infección, pero puede ser tan bajo como de un solo treponema. La multiplicación de los organismos es lenta, y el tiempo de división en los conejos es de aproximadamente 33 h. El lento crecimiento de los treponemas en los humanos explica probablemente en parte la naturaleza prolongada de la enfermedad, el período de incubación relativamente largo y la necesidad de una duración del tratamiento relativamente larga.

La sífilis es una enfermedad sistémica desde el principio. Los treponemas son capaces de unirse específicamente a las células del huésped, pero no se sabe si dicha unión da lugar a lesión en las células del huésped. La mayoría de los treponemas se encuentran en los espacios intercelulares, pero en ocasiones se los observa en el interior de las células fagocíticas. Sin embargo, no hay datos de una supervivencia intracelular prolongada de los treponemas. No se conoce que *T. pallidum* produzca toxinas.

La lesión anatomopatológica primaria de la sífilis es una endoarteritis focal con un aumento de células adventiciales, proliferación endotelial y presencia de un manguito inflamatorio alrededor de los vasos afectados. En la lesión inflamatoria predominan los linfocitos, células plasmáticas y monocitos, y en algunos casos se observan leucocitos polimorfonucleares. La luz vascular se halla frecuentemente obliterada. Con la cicatrización se observa una considerable fibrosis. Se puede observar la presencia de treponemas en la mayoría de las lesiones iniciales de la sífilis y en algunas de las lesiones tardías tales como la meningoencefalitis de la parálisis general progresiva.

Es común una reacción granulomatosa en la sífilis secundaria y en la tardía. Histológicamente los granulomas son inespecíficos, y hay casos de sífilis que se han diagnosticado incorrectamente de sarcoidosis o de otras enfermedades granulomatosas. Los estudios de inoculación en humanos sugieren que la patogenia del goma, que es una lesión granulomatosa, implica hipersensibilidad a un pequeño número de treponemas virulentos introducidos en un huésped previamente sensibilizado.

La inoculación intracutánea de antígenos parcialmente purificados de *T. pallidum* en pacientes con sífilis en diversos estadios ha demostrado que la hipersensibilidad retardada se desarrolla en una fase tardía de la sífilis secundaria pero que se halla uniformemente presente en la sífilis latente. Puede haber una falta de respuesta temporal de los linfocitos a los antígenos treponémicos en pacientes con sífilis primaria y secundaria. Es posible que los altibajos de las lesiones en la sífilis inicial dependan del equilibrio entre el desarrollo de una inmunidad celular eficaz y la supresión de la función de los linfocitos derivados del timo.

El huésped responde a la infección con producción de numerosos anticuerpos; en algunos casos, pueden formarse también inmunocomplejos circulantes. Por ejemplo, en ocasiones se observa síndrome nefrótico en la sífilis secundaria, y las muestras de biopsia renal de tales pacientes han demostrado glomerulonefritis membranosa caracterizada por depósitos focales subepiteliales en la membrana basal que contienen inmunoglobulina G, C3 y anticuerpos treponémicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sífilis primaria

La lesión típica de la sífilis primaria, el chancro, es una úlcera indolora, con una base limpia e indurada (v. fig. 319-1A). El chancro comienza como una pápula, pero a continuación la erosión superficial lleva a la producción de una úlcera. Los bordes de la úlcera son elevados, firmes e indurados. En ocasiones, las infecciones bacterianas secundarias cambian el aspecto del chancro y, además, se vuelve doloroso. La mayoría de los chancros son únicos, pero en ocasiones se observan múltiples úlceras, sobre todo cuando los pliegues cutáneos se hallan yuxtapuestos (es decir, chancros que se besan). Un chancro no tratado cicatriza en varias semanas y deja una cicatriz tenue. El chancro suele asociarse con adenopatía regional, que puede ser unilateral o bilateral. Los ganglios regionales son movibles, discretos y de consistencia elástica. Si el chancro se da en el cuello uterino o en el recto, los ganglios ilíacos afectados no son palpables.

Los chancros pueden darse en cualquier localización de inoculación potencial por contacto directo, y la mayoría ocurren en la región anogenital. También pueden verse chancros en la faringe, en la lengua, alrededor de los labios, en los dedos, en los pezones y en otras áreas. La morfología depende en parte del área corporal en que se localizan y de la respuesta inmunitaria del huésped. Los chancros en individuos previamente infectados pueden ser pequeños y permanecer papulares. Los chancros de los dedos pueden tener un aspecto más erosivo y ser muy dolorosos. Los chancros anales pueden pasar inadvertidos en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, a menos que se efectúe una exploración cuidadosa.

Sífilis secundaria

Entre 4 y 8 semanas después de la aparición del chancro primario es típico que se desarrollen los signos y síntomas de la sífilis secundaria. Los síntomas pueden incluir malestar, fiebre, cefalea, dolor de garganta y otras manifestaciones sistémicas. La mayoría de los pacientes tienen linfoadenopatía generalizada, incluida afectación de los ganglios epitrocleares. Aproximadamente el 30% de los pacientes presentan un chancro en cicatrización, aunque muchos pacientes, incluidos un número desproporcionado de mujeres y de hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, no aportan historia de una lesión primaria.

Al menos el 80% de los pacientes con sífilis secundaria tienen lesiones cutáneas o mucocutáneas en algún momento de su enfermedad. El diagnóstico frecuentemente se sospecha en primer lugar atendiendo a la erupción cutánea. Esta suele ser mínimamente sintomática, y muchos pacientes con sífilis tardía no recuerdan lesiones primarias o secundarias. Las erupciones tienen un aspecto variado, pero ciertos rasgos son característicos. Las lesiones suelen ser diseminadas, con una distribución simétrica y con frecuencia tienen un color rosa, cuproso o rojo oscuro (sobre todo las lesiones maculosas más tempranas). Por lo general no son pruriginosas, aunque

booksmedicos.org

se han descrito excepciones, y rara vez son vesiculares o ampollosas en los adultos. Son induradas, excepto las lesiones maculosas muy tempranas, y frecuentemente presentan una escama superficial (es decir, lesiones papuloescamosas). Las lesiones tienden a ser polimórficas y redondeadas, y al cicatrizar pueden dejar una pigmentación o despigmentación residual. Pueden ser tenues y difíciles de visualizar, sobre todo en los individuos de piel oscura.

Las lesiones maculosas rosas más tempranas se observan típicamente en el tronco, con una diseminación posterior al resto del cuerpo. Con frecuencia la cara queda preservada, excepto en la región perioral. Posteriormente aparece una erupción papulosa que suele ser generalizada, pero es acusada en las palmas de las manos y en las plantas de los pies (fig. 319-1B). Estas erupciones muestran con frecuencia una escama superficial y pueden ser hiperpigmentadas. Cuando se produce la erupción en la cara, puede ser pustulosa y parecerse al acné vulgar. En ocasiones, la escama puede ser tan grande que asemeja la psoriasis. Puede haber ulceración y producir lesiones que se asemejan a la ectima. En los pacientes malnutridos o debilitados, puede haber unas lesiones ulcerosas extensas y destructivas con una costra levantada, las denominadas lesiones rupiales. Las lesiones alrededor de los folículos pilosos pueden dar lugar a alopecia en placas de la barba o del cuero cabelludo.

Puede haber lesiones anulares, específicamente alrededor de la cara y sobre todo en los individuos de piel oscura. Una lesión en la comisura labial o en la punta de la nariz puede tener una erosión lineal central, la denominada pápula dividida.

El paladar y la faringe pueden estar inflamados. En aproximadamente el 30% de los pacientes con sífilis secundaria se desarrollan las denominadas placas mucosas (fig. 319-1C); estas áreas ovales ligeramente elevadas se hallan cubiertas por una membrana blanco-grisácea que cuando se levanta pone de manifiesto una base de color rosa que no sangra. Pueden verse estas lesiones en los genitales, en la boca o en la lengua.

En las áreas cálidas y húmedas, como el perineo, las pápulas grandes, pálidas y planas pueden fusionarse para formar condilomas planos (fig. 319-1D). También pueden verse pápulas en las axilas y rara vez se dan de forma generalizada. Estas pápulas no se deben confundir con las verrugas venéreas comunes (es decir, condilomas acuminados), que son pequeñas, con frecuencia múltiples, y más acusadamente elevadas que los condilomas planos. Similares a parches mucosos, los condilomas planos son altamente infecciosos.

Otras manifestaciones de la sífilis secundaria incluyen hepatitis, que se ha descrito en hasta el 10% de los pacientes en algunas series. Es infrecuente la ictericia, pero es común la elevación de la fosfatasa alcalina. La biopsia hepática pone de manifiesto pequeñas áreas de necrosis focal y de infiltrados mononucleares o vasculitis periportal. Con frecuencia pueden visualizarse espiroquetas con las tinciones argénticas. En ocasiones se ha descrito periostitis con lesiones óseas líticas generalizadas; parece que la gammagrafía ósea es una prueba sensible en la osteítis sifilítica temprana. De modo infrecuente se ha descrito una nefropatía mediada por inmunocomplejos con síndrome nefrótico transitorio. Puede haber iritis o uveítis anterior. Entre el 10 y el 30% de los pacientes tienen pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR), pero se observa meningitis sintomática en menos del 1% de los pacientes. Puede haber gastritis sintomática.

Sífilis recidivante

Después de la resolución de las lesiones cutáneas de la sífilis primaria o secundaria, del 20 al 30% de los pacientes experimentan recurrencias cutáneas. Las lesiones recurrentes pueden ser menos numerosas o más firmemente induradas que las lesiones iniciales. Al igual que las lesiones típicas de la sífilis primaria o secundaria, son infecciosas para las parejas sexuales expuestas.

Sífilis latente

Por definición, la sífilis latente es el estadio en que no hay signos clínicos de sífilis y el LCR es normal. La latencia, que comienza con la desaparición del primer ataque de sífilis secundaria y puede durar de por vida, suele detectarse por pruebas serológicas reactivas para la sífilis (v. apartado «Diagnóstico»). También debe excluirse la sífilis congénita antes de que se pueda hacer el diagnóstico de sífilis latente. Los pacientes pueden o no tener una historia clínica previa de manifestaciones de sífilis primaria o secundaria.

La latencia se ha dividido en dos estadios, la latencia temprana y la tardía. La mayoría de las recidivas infecciosas se producen en el primer año, y los datos epidemiológicos muestran que el período más infeccioso es durante el primer año de la infección. La latencia temprana se define, por tanto, como el primer año después de la resolución de las lesiones primarias o secundarias o como nueva respuesta a pruebas serológicas reactivas de sífilis en un individuo por lo demás asintomático que ha tenido una prueba serológica negativa en el año precedente. La sífilis latente tardía, o, más precisamente, sífilis latente de duración desconocida, no es por lo general infecciosa, a excepción de en las mujeres embarazadas, que pueden transmitir la infección al feto después de muchos años a pesar de la infección de larga duración.

TABLA 319-1 SÍFILIS TERCIARIA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO EN 105 PACIENTES EN DINAMARCA, 1961-1970

TIPO DE SÍFILIS TERCIARIA	NÚMERO OBSERVADO*
Neurosífilis	72
Asintomática	45
Tabes dorsal	11
Parálisis general	13
Meningovascular	1
Atrofia óptica	2
Sífilis cardiovascular	44
Insuficiencia aórtica	16
Aneurisma aórtico	13
Aortitis no complicada†	15
Sífilis benigna tardía (goma)	4

*Algunos pacientes tenían más de una forma de sífilis tardía.
†Diagnósticos de autopsia solamente.

Sífilis tardía

La sífilis tardía (tabla 319-1) suele ser lentamente progresiva, aunque algunos síndromes neurológicos pueden tener un comienzo súbito por endoarteritis y trombosis del SNC. La sífilis tardía no es infecciosa por contacto sexual. Cualquier órgano del cuerpo puede verse afectado, pero hay tres tipos principales de enfermedad que pueden distinguirse: benigna tardía (gomosa), cardiovascular y neurosífilis.

Sífilis tardía benigna

En la era de la penicilina, los gomas son raros. Se desarrollan típicamente entre 1 y 10 años después de la infección inicial y pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. Aunque los gomas pueden ser destructivos, responden rápidamente al tratamiento y son, por tanto, relativamente benignos. En la evaluación histológica, el goma es un granuloma.

Los gomas pueden ser solitarios o múltiples y lo más frecuente es que se presenten clínicamente como lesiones expansivas. Suelen ser asimétricos y con frecuencia están agrupados. Los gomas pueden comenzar como un nódulo superficial o como una lesión más profunda que se rompen para formar úlceras en sacabocados. Por lo general son indolentes, lentamente progresivas e induradas a la palpación. Los gomas cutáneos se asemejan a otras lesiones granulomatosas ulcerativas crónicas causadas por la tuberculosis, sarcoidosis, lepra y otras micosis profundas. A veces es imposible un diagnóstico histológico preciso. Sin embargo, los gomas sifilíticos son las únicas de tales lesiones que curan espectacularmente con el tratamiento con penicilina.

Los gomas pueden afectar también a los órganos viscerales profundos, sobre todo al tracto respiratorio, al tubo digestivo y a los huesos. Además, pueden afectar a la laringe o al parénquima pulmonar. Los gomas del estómago pueden parecer un carcinoma o linfoma gástrico. Los gomas hepáticos fueron otrora la forma más común de sífilis visceral y con frecuencia se manifestaban como hepatoesplenomegalia, anemia y, en ocasiones, fiebre e ictericia. Los gomas esqueléticos producen típicamente lesiones en los huesos largos, cráneo y clavícula; un síntoma característico es el dolor nocturno. Las anomalías radiológicas, cuando existen, incluyen periostitis y osteítis destructiva lítica o esclerótica.

Sífilis cardiovascular

Las complicaciones cardiovasculares primarias de la sífilis son insuficiencia aórtica (cap. 75) y aneurisma aórtico (cap. 78), por lo general de la aorta ascendente. Con menor frecuencia, pueden verse afectadas otras arterias de gran tamaño, y la afectación de los orificios coronarios rara vez da lugar a insuficiencia coronaria. Todas estas complicaciones están causadas por endoarteritis obliterante de los *vasa vasorum* con daño resultante de la íntima y de la media de los grandes vasos. Este daño da lugar a dilatación de la aorta ascendente, pero las valvas valvulares siguen siendo normales. En ocasiones un aneurisma se manifiesta como una masa pulsátil que sobresale a través de la pared costal anterior. La aortitis sifilítica[5] puede afectar también a la aorta descendente proximal a las arterias renales.

La sífilis cardiovascular suele comenzar en los 5-10 años siguientes a la infección inicial, pero puede no manifestarse clínicamente hasta 20-30 años más tarde. La sífilis cardiovascular no se produce después de la infección congénita, fenómeno que sigue sin explicación.

El mejor modo de diagnosticar la aortitis asintomática es visualizando las calcificaciones lineales en la pared de la aorta ascendente por radiografía. Los signos de la insuficiencia aórtica sifilítica son los mismos que los de la insuficiencia aórtica de otras causas. En la insuficiencia aórtica consecuencia de la dilatación del anillo aórtico, el soplo decrescendo es con frecuencia más sonoro a lo largo del borde esternal derecho. Los aneurismas sifilíticos pueden ser fusiformes, pero son más típicamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

saculares y no llevan a disección aórtica. Entre el 10 y el 20% de los pacientes con sífilis cardiovascular tienen neurosífilis coexistente.

Neurosífilis

La afectación del SNC se produce a lo largo de toda la historia natural de la sífilis. La neurosífilis[6] puede dividirse en cinco grupos: asintomática, meningitis sifilítica, sífilis meningovascular, tabes dorsal y parálisis general progresiva. Puede producirse neurosífilis asintomática en cualquier momento, mientras que la meningitis sifilítica es más común durante el estadio secundario de la infección. La sífilis meningovascular, tabes dorsal y parálisis general son típicamente manifestaciones de la sífilis tardía. Las divisiones no son absolutas, y es típica la superposición entre los síndromes. Los casos actuales de neurosífilis son con frecuencia variantes de los síndromes clásicos, posiblemente como consecuencia del empleo de agentes antimicrobianos para otras enfermedades.

Meningitis sifilítica

La meningitis aséptica aguda a subaguda puede producirse en cualquier momento después del estadio primario, pero, por lo general, ocurre en el primer año después de la infección. Afecta frecuentemente a la base craneal y puede dar lugar a parálisis unilateral o bilateral de los pares craneales. La meningitis aséptica leve puede ser relativamente común en pacientes con sífilis temprana, pero la enfermedad grave se da solo en aproximadamente 1,5% de los pacientes no tratados. Es típico que la meningitis sifilítica se resuelva sin tratamiento.

Sífilis meningovascular

Algunos pacientes tienen suficiente endoarteritis e inflamación perivascular como para dar lugar a trombosis e infarto cerebrovascular, generalmente 5-10 años después de la infección inicial. No obstante, los informes de caso indican que en pacientes de sífilis con infección por el VIH coexistente, la sífilis meningovascular se manifiesta antes o es indicio de fracaso terapéutico. Los pacientes tienen frecuentemente meningitis aséptica asociada. La mayoría de los accidentes cerebrovasculares no están causados por arteritis sifilítica, incluso en pacientes con un resultado serológico reactivo a la sífilis. Sin embargo, debe considerarse la sífilis como una causa potencial en los pacientes relativamente jóvenes con historia de sífilis y sin otros factores de riesgo de accidentes cerebrovasculares.

Tabes dorsal

La tabes dorsal, que parece ser mucho menos común que en la era previa a la penicilina, es una enfermedad degenerativa lentamente progresiva que afecta a los cordones posteriores y a las raíces posteriores de la médula espinal. Las alteraciones sensitivas pueden dar lugar a una pérdida progresiva de los reflejos periféricos, deterioro de las sensaciones vibratoria y de la posición, y ataxia progresiva. En los casos avanzados puede haber cambios destructivos crónicos en las grandes articulaciones de las extremidades afectadas (p. ej., articulaciones de Charcot). Son comunes la incontinencia vesical y la impotencia. Forman parte característica del síndrome unas crisis súbitas de intenso dolor de origen incierto. El dolor abdominal intenso y agudo puede llevar a una cirugía exploradora.

Se observa atrofia óptica en el 20% de los casos. En el 90% de los pacientes, las pupilas son bilateralmente pequeñas y no llegan a contraerse más en respuesta a la luz, pero sí responden normalmente a la acomodación (es decir, pupilas de Argyll Robertson).

Los primeros síntomas de la tabes dorsal suelen comenzar a percibirse 20-30 años después de la infección inicial. Su causa no está clara y no puede demostrarse la presencia de espiroquetas en el cordón posterior ni en la raíz posterior.

Parálisis general

Esta forma de neurosífilis es una meningoencefalitis crónica que da lugar a una pérdida gradualmente progresiva de la función cortical. Ocurre típicamente 10-20 años después de la infección inicial. En el examen anatomopatológico hay una reacción inflamatoria perivascular y meníngea crónica con engrosamiento de las meninges, ependimitis granular, degeneración del parénquima cortical y abundantes espiroquetas en los tejidos.

En sus estadios iniciales, la parálisis general progresiva da lugar a síntomas inespecíficos de una demencia precoz tales como irritabilidad, fatigabilidad, cefaleas, olvidos y cambios de la personalidad. Más adelante, hay trastornos de la memoria, juicio defectuoso, ausencia de perspicacia, confusión y con frecuencia depresión o acusada elación. Los pacientes pueden tener ideas delirantes, y en ocasiones se producen convulsiones. Puede haber también pérdida de otras funciones corticales, incluidas parálisis y afasia.

Los signos físicos son principalmente los de un estado mental alterado. Son infrecuentes las parálisis de los pares craneales y es infrecuente la atrofia óptica. También es infrecuente la pupila de Argyll Robertson completa, pero no son infrecuentes unas pupilas irregulares o con alguna otra anormalidad. Con frecuencia los reflejos periféricos están algo aumentados.

Interacciones sífilis-virus de la inmunodeficiencia humana

La sífilis, al igual que otras enfermedades ulcerosas genitales, se asocia con un riesgo de tres a cinco veces superior de adquisición de la infección por el VIH. Presumiblemente, las úlceras genitales actúan como puertas de entrada por las que el VIH puede infectar más fácilmente a los individuos expuestos. Como consecuencia, se recomienda efectuar pruebas serológicas frente al VIH 3 meses después del diagnóstico de sífilis en todos los pacientes. A la inversa, en individuos con infección por el VIH que adquieren la sífilis, puede modificarse la historia natural de la infección. Los pacientes sifilíticos infectados por el VIH tienen una probabilidad algo mayor que los individuos no infectados por el VIH de presentarse inicialmente con sífilis secundaria. Los pacientes con sífilis secundaria infectados por el VIH tienen también una mayor probabilidad que los pacientes con sífilis secundaria VIH negativos de tener chancros coexistentes, lo que sugiere que la cicatrización de los chancros está demorada o que se acelera la aparición de las manifestaciones secundarias en presencia de la coinfección por el VIH.

Sífilis congénita

La sífilis congénita es consecuencia de la diseminación hematógena transplacentaria de la madre al feto. En 2012, en EE. UU., se notificaron 322 casos de sífilis congénita. Debe efectuarse una prueba serológica para la sífilis en todas las mujeres embarazadas al comienzo del embarazo y debe repetirse cerca del fin del embarazo en mujeres que viven en áreas en las que la sífilis es relativamente común.[7]

El riesgo de infección fetal es mayor en los estadios iniciales de la sífilis materna no tratada y declina lentamente después, pero la madre no tratada puede infectar al feto durante al menos los primeros 5 años de su infección. Un tratamiento adecuado de la madre antes de la semana 16 del embarazo suele prevenir la enfermedad clínica en el neonato. Un tratamiento posterior puede no prevenir las secuelas tardías de la enfermedad en el niño. La infección materna no tratada puede dar lugar al nacimiento de un feto muerto, muerte neonatal, prematuridad o síndromes de sífilis congénita temprana o tardía en los niños supervivientes.

Las manifestaciones de la sífilis congénita temprana se observan con frecuencia en el período perinatal pero pueden no desarrollarse hasta que el niño ha sido dado de alta del hospital. La enfermedad se asemeja a la sífilis secundaria en los adultos a excepción de que la erupción puede ser vesicular o ampollosa. Con frecuencia el niño tiene rinitis, hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica, ictericia y seudoparálisis (es decir, inmovilidad de una o más extremidades) como consecuencia de osteocondritis dolorosa.

Se define la sífilis congénita tardía como la sífilis congénita diagnosticada más de 2 años después del nacimiento. La enfermedad puede permanecer latente, sin manifestaciones de daño tardío. No se han observado alteraciones cardiovasculares en pacientes con sífilis congénita. Las manifestaciones neurológicas son comunes y pueden incluir sordera por afectación del par craneal VIII y queratitis intersticial. La periostitis puede dar lugar a unos huesos frontales prominentes, depresión del puente nasal (nariz en silla de montar), unos maxilares superiores mal desarrollados y combamiento anterior de las tibias (tibias en sable). Puede haber artritis de comienzo tardío de las rodillas (articulaciones de Clutton). La dentición permanente puede mostrar anomalías características conocidas como dientes de Hutchinson; los incisivos centrales están ampliamente separados, con escotaduras centrales y afilados a la manera de un destornillador. Los molares pueden mostrar unas cúspides múltiples mal desarrolladas (es decir, molares en mora).

DIAGNÓSTICO

Examen en campo oscuro

El medio más definitivo para establecer un diagnóstico de sífilis es el hallazgo de espiroquetas típicas en las lesiones adquiridas o congénitas. Con frecuencia el examen en campo oscuro es positivo en los casos de sífilis primaria y en pacientes con las lesiones mucosas húmedas de la sífilis secundaria y congénita. El resultado puede en ocasiones ser positivo en los aspirados de ganglios linfáticos en la sífilis secundaria. Pueden darse resultados falsos negativos en la sífilis primaria por la aplicación en las lesiones de jabones, antisépticos u otros compuestos tóxicos para *T. pallidum*. Por consiguiente, un único resultado negativo es insuficiente para excluir la sífilis. En los individuos de alto riesgo (p. ej., consumidores de drogas, hombres homosexuales activos) con lesiones sospechosas, es apropiado el tratamiento presuntivo después de haber realizado pruebas serológicas. Puede ser causa de confusión la presencia en la boca, sobre todo alrededor de los bordes gingivales, de espiroquetas morfológicamente indistinguibles de *T. pallidum*. Los organismos *T. pallidum* vivos muestran un movimiento gradual de vaivén, un movimiento rotacional alrededor del eje mayor y una flexión súbita de 90° cerca del centro del organismo. Dado que la mayoría de los médicos no tiene el equipamiento apropiado y no está familiarizado con las técnicas de microscopia de campo oscuro, se puede solicitar asistencia de las autoridades sanitarias. También se puede demostrar la presencia de *T. pallidum* en muestras de biopsia o patológicas por tinciones de anticuerpos fluorescentes o por tinciones argénticas.

booksmedicos.org

Pruebas serológicas

Se utilizan dos tipos básicos de pruebas serológicas (tabla 319-2) para diagnosticar la infección por *T. pallidum*: 1) pruebas no treponémicas que detectan anticuerpos reactivos frente al difosfatidilglicerol (cardiolipina), que es un componente normal de muchos tejidos, y 2) pruebas que detectan anticuerpos frente a antígenos treponémicos específicos.

Pruebas no treponémicas

Las pruebas estándar para detectar anticuerpos anticardiolipina son las pruebas de reagina plasmática rápida (RPR) y del Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), que son pruebas de floculación en un portaobjetos. Tanto las pruebas de RPR como la del VDRL se cuantifican fácilmente, de modo que son las pruebas de elección para monitorizar la respuesta de los pacientes al tratamiento. La proporción relativa de pacientes con resultados falsamente positivos en la prueba de RPR depende de la prevalencia de la sífilis en la comunidad; cuanto menor sea esta, mayor será la proporción de resultados positivos por causas no sifilíticas.

La prueba de RPR comienza a hacerse positiva en menos de 1 semana tras la aparición del chancro; así, una RPR no reactiva no excluye una sífilis primaria, sobre todo si la lesión no tiene aún 1 semana. Es positivo el resultado de una prueba de RPR en el 99% de los pacientes con sífilis secundaria (tabla 319-3). Los pacientes con infección avanzada por el VIH pueden tener resultados negativos, y algunos pacientes tienen unos títulos tan elevados de anticuerpos que resultan excesivos; la dilución del suero da lugar paradójicamente a la conversión de un resultado en la prueba de negativo a positivo, la denominada reacción prozona. La reactividad de la prueba de RPR tiende a disminuir en estadios tardíos de la sífilis, y solo en torno al 70% de los pacientes con sífilis cardiovascular o neurológica tardía tienen resultados positivos.

El *título cuantitativo* de la prueba de RPR o del VDRL es de cierta utilidad en el diagnóstico y muy útil para monitorizar la respuesta terapéutica. La mayoría de los pacientes con sífilis secundaria tiene títulos de al menos 1:16. La mayoría de los pacientes con resultados falsos positivos en la prueba de RPR tiene títulos de menos de 1:8. No hay un único título que sea diagnóstico por sí mismo. Sin embargo, una elevación significativa (de cuatro veces o más) en sueros pareados indica firmemente una sífilis aguda.

Pruebas treponémicas

Varios tipos de pruebas treponémicas se emplean con profusión. Recientemente, diversos fabricantes han elaborado enzimoinmunoanálisis (EIA) utilizando antígenos treponémicos clonados para detectar anticuerpos treponémicos, que pronto han ganado aceptación por su bajo coste y fácil utilización. Además de las pruebas de EIA, la aglutinación de partículas a las que se han unido antígenos de *T. pallidum* es la base de la ampliamente utilizada prueba de aglutinación de partículas de *T. pallidum* (TP-PA). La prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS, del inglés *fluorescent treponemal antibody absorption*) se ha aplicado, asimismo, de modo generalizado y es referida en términos de intensidad relativa de la fluorescencia, de un valor límite a uno de 4+; la mayoría de los laboratorios consideran positivas solo las pruebas con reactividad de 2+ o mayor. En pacientes sin antecedentes ni evidencias clínicas de sífilis, pero con resultado reactivo en la FTA-ABS, esta debe repetirse. El empleo de otra prueba treponémica resulta útil en casos problemáticos. La prueba TP-PA es ligeramente menos sensible que la RPR o la FTA-ABS en la sífilis primaria. Su sensibilidad y especificidad son, por lo demás, casi idénticas a las de la FTA-ABS.

Dado que las pruebas serológicas de EIA permiten el cribado de gran número de sueros y tienen características de rendimiento (sensibilidad, especificidad, valores predictivos) similares a las de otras pruebas treponémicas, se emplean cada vez más en el cribado de la sífilis.[8,9] Las personas con EIA de antígeno treponémico reactivo deben ser sometidas a análisis con pruebas no treponémicas cuantitativas como la del VDRL o la de RPR para confirmar y permitir el empleo de estas pruebas, con objeto de evaluar la posterior respuesta terapéutica. No es inhabitual en estos pacientes registrar un resultado de EIA reactivo para sífilis y un resultado de prueba de RPR o del VDRL no reactivo. Una proporción sustancial de resultados positivos solo en el EIA son falsos positivos, o bien detectan una sífilis de larga evolución, a menudo tratada previamente, aunque en ocasiones pueden detectar también una infección muy reciente, antes de que los resultados de la prueba de RPR o del VDRL sean positivos.

Cuando las pruebas no treponémicas, como las de RPR y del VDRL, se aplican al cribado, las pruebas treponémicas se emplean para confirmar que las personas con resultados de pruebas no treponémicas reactivos presentan anticuerpos contra *T. pallidum*. Las pruebas treponémicas no son fiables en términos cuantitativos. Son sensibles y presentan alto grado de especificidad, ya que solo alrededor del 1% de las personas normales dan resultados de pruebas treponémicas reactivos. Son reactivas para el 85% de los pacientes con sífilis primaria, el 99% de los que padecen sífilis secundaria y el 95% de los casos de sífilis tardía. En consecuencia, es posible que sean las únicas pruebas positivas en pacientes con sífilis cardiovascular o neurológica. En la sífilis tardía, los resultados de las pruebas treponémicas a menudo se mantienen reactivos de por vida, aun con tratamiento adecuado.

TABLA 319-2 PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA LA SÍFILIS

TIPO	USO
ANTICUERPOS NO TREPONÉMICOS (ANTICARDIOLIPINA)	
VDRL (floculación en porta)	Cribado, cuantificación de la respuesta al tratamiento
RPR (tarjeta con círculos) (aglutinación)	Cribado, cuantificación de la respuesta al tratamiento
ANTICUERPOS TREPONÉMICOS ESPECÍFICOS	
FTA-ABS (inmunofluorescencia con suero absorbido)	Confirmatoria, diagnóstica; no para cribado de rutina
TP-PA (microhemaglutinación)	Similar a FTA-ABS pero puede ser cuantificada y automatizada
EIA	Confirmatoria y empleada cada vez más para cribado; automatizada

EIA = enzimoinmunoanálisis; FTA-ABS = prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; RPR = prueba de reagina plasmática rápida; TP-PA = aglutinación de partículas de *Treponema pallidum;* VDRL = prueba del Venereal Disease Research Laboratory.

TABLA 319-3 FRECUENCIA DE POSITIVIDAD DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS EN LA SÍFILIS NO TRATADA

ESTADIO	VDRL (%)	FTA-ABS (%)	TP-PA (%)
Primario	70	85	50-60
Secundario	99	100	100
Latente o tardío	70	98	98

FTA-ABS = prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; TP-PA = aglutinación de partículas de *Treponema pallidum;* VDRL = prueba del Venereal Disease Research Laboratory.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de una úlcera genital (cap. 285) incluye el herpes genital (cap. 374), chancroide (cap. 301), linfogranuloma venéreo (cap. 318) y otros procesos ulcerativos. Clásicamente, las úlceras herpéticas son múltiples, dolorosas, superficiales y, si se observan en una fase temprana, vesiculares. Sin embargo, las manifestaciones atípicas pueden ser indistinguibles de un chancro sifilítico. El herpes genital es mucho más común que la sífilis y es en la actualidad la causa más frecuente de «chancro típico» en Norteamérica. Los chancros sifilíticos pueden hallarse también coinfectados con el virus del herpes simple en aproximadamente el 15% de los casos. Las úlceras del chancroide suelen ser dolorosas, con frecuencia múltiples, y a menudo exudativas y no induradas. El linfogranuloma venéreo puede producir una pequeña lesión papular asociada con adenopatía regional. Otras afecciones que deben ser distinguidas incluyen el granuloma inguinal (cap. 316), erupciones medicamentosas, carcinoma, micosis superficiales (cap. 438), lesiones traumáticas y liquen plano (cap. 438). En la mayoría de los casos, la distinción final se basa en el examen en campo oscuro, que es positivo solo en la sífilis, y en los resultados de las pruebas serológicas.

El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas de la sífilis secundaria incluye la pitiriasis rosada (cap. 438), que puede diferenciarse por la disposición de las lesiones a lo largo de las líneas de división cutáneas y frecuentemente por la presencia de una placa precursora. También hay que considerar en algunos casos las erupciones medicamentosas, exantemas febriles agudos, psoriasis, liquen plano, sarna y otras enfermedades. Una placa mucosa puede asemejarse superficialmente a la candidiasis oral (es decir, muguet). La mononucleosis infecciosa (cap. 377) puede tener un aspecto similar al de la sífilis secundaria, con dolor de garganta, adenopatías generalizadas, hepatitis y erupción generalizada. También puede causar confusión la hepatitis (cap. 148).

Resultados falsos positivos en las pruebas serológicas de la sífilis

La prueba de RPR o del VDRL es reactiva en pacientes con otras enfermedades treponémicas, tales como pinta, frambesía y sífilis endémica (cap. 320). Estas pruebas pueden ser también falsamente reactivas en personas que no tienen infecciones treponémicas a tenor de la historia clínica negativa o de resultados negativos en las pruebas treponémicas séricas.[10]

Las causas de los resultados falsos positivos se han estudiado mejor en pruebas no treponémicas que en las treponémicas. Los falsos positivos agudos (< 6 meses) en la prueba de RPR se dan con baja frecuencia en pacientes con neumonía atípica, paludismo y otras infecciones bacterianas o virales, y también se registran tras vacunaciones contra la viruela u otras enfermedades. Los falsos positivos en la prueba de RPR (persistentes > 6 meses) son relativamente frecuentes en pacientes con trastornos autoinmunitarios tales como lupus eritematoso sistémico (cap. 266), consumidores de drogas por vía parenteral, pacientes infectados por el VIH, pacientes con lepra y en personas de edad avanzada. Entre el 8 y el 20% de los pacientes con lupus eritematoso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sistémico tienen resultados falsamente positivos en la prueba de RPR. Los resultados falsos positivos crónicos en la prueba de RPR en mujeres de 20 años o menos indican un riesgo significativo de futuro desarrollo de lupus eritematoso sistémico, tiroiditis u otros trastornos autoinmunitarios. Hasta un tercio de los consumidores de drogas por vía parenteral tienen resultados falsos positivos en la prueba de RPR. Más del 1% de las personas de 70 años de edad y del 10% de los mayores de 80 años de edad tienen también resultados falsos positivos a título bajo en la prueba de RPR. En la mayoría de los casos de pruebas de RPR con resultado falso positivo, el título es inferior a 1:8, aunque unos pocos pacientes con linfomas y otras enfermedades tienen unos resultados falsos positivos con un título muy elevado.

Hay también una mayor incidencia de resultados falsos positivos en las pruebas treponémicas en otras enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con hiperglobulinemia, como son la artritis reumatoide y la cirrosis biliar. En ocasiones se obtienen resultados positivos reproducibles en la prueba FTA-ABS en pacientes sin datos clínicos o históricos de sífilis y sin datos de enfermedades asociadas típicamente con resultados falsos positivos. Si está en duda el diagnóstico y el paciente no es alérgico a la penicilina, con frecuencia es prudente tratar a tales pacientes por posible sífilis.

Neurosífilis

Se diagnostica la neurosífilis asintomática cuando hay anomalías en el LCR, como pleocitosis linfocítica, elevación de proteínas o una prueba VDRL reactiva en un paciente sifilítico en ausencia de signos y síntomas de enfermedad neurológica. A diferencia de las serológicas, las pruebas del VDRL y de RPR no registran igual rendimiento en el LCR, recomendándose solo la VDRL. Aunque otros numerosos procesos pueden causar pleocitosis del LCR o elevación de las proteínas, son infrecuentes los resultados falsos positivos de la prueba VDRL en el LCR en ausencia de una punción traumática. Si el LCR es normal 2 años o más después de la infección inicial, no es probable que aparezca con posterioridad un hallazgo positivo en el LCR. No están indicadas las punciones lumbares de rutina para examinar el LCR en la sífilis temprana, a menos que se sepa que el paciente tenga infección por el VIH. Es tema controvertido la punción lumbar en las personas infectadas por el VIH con sífilis temprana. Aunque puede ser de utilidad un resultado no reactivo en la prueba FTA-ABS en el LCR para descartar el diagnóstico, ningún diagnóstico de neurosífilis (asintomática o sintomática) debe basarse solamente en la prueba FTA-ABS en el LCR.

En la meningitis sifilítica, el LCR muestra pleocitosis linfocítica con aumento de la concentración de proteínas y, por lo general, una concentración de glucosa normal. La prueba VDRL en el LCR es casi siempre positiva. Rara vez hay hipoglucorraquia. La meningitis sifilítica se resuelve generalmente sin tratamiento, de modo similar al curso de otras manifestaciones de la sífilis temprana. Este síndrome puede remedar la meningitis tuberculosa o fúngica o la meningitis no purulenta de varias causas.

En la tabes dorsal, la prueba VDRL en suero no es reactiva hasta en el 30-40% de los casos, y del 10 al 20% de los pacientes (incluso antes de la llegada de la penicilina) tienen unos resultados normales en la prueba VDRL en el LCR. La prueba FTA-ABS en suero es casi siempre positiva. En la parálisis general progresiva, el LCR es casi siempre anormal, con pleocitosis linfocítica y aumento de la concentración total de proteínas. La prueba VDRL suele ser positiva en LCR y suero.

Sífilis congénita

Dado que muchos lactantes con sífilis congénita pueden ser clínicamente normales al nacimiento pero desarrollar una grave enfermedad sintomática algunas semanas después, es importante determinar si un recién nacido con un resultado positivo en la prueba serológica para sífilis tiene anticuerpos maternos transferidos pasivamente o se halla activamente infectado. Si la madre ha sido tratada de modo adecuado por sífilis durante el embarazo y el lactante se halla clínicamente normal al nacimiento, una opción es monitorizar al lactante cuidadosamente mediante exámenes seriados y títulos de la prueba de RPR. Si el resultado positivo de la prueba de RPR en el lactante está causado por anticuerpos maternos transferidos pasivamente, el título disminuirá de modo acusado en los primeros 2 meses de vida; un título en aumento significa enfermedad activa y la necesidad de tratamiento. Sin embargo, el riesgo de fracaso de un seguimiento apropiado de los neonatos con prueba de RPR positiva pero clínicamente normales hace que resulte atractiva la administración empírica inmediata de un tratamiento eficaz.

TRATAMIENTO Tto

T. pallidum es inhibido por menos de 0,01 µg/ml de penicilina G. Dado que los treponemas se dividen lentamente y que la penicilina actúa solo sobre las células en división, es necesario mantener unas concentraciones de penicilina durante muchos días (tabla 319-4).

Sífilis temprana infecciosa

La sífilis temprana (< 1 año) puede ser tratada con una única inyección de 2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina, que proporciona unas concentraciones séricas bajas pero eficaces durante cerca de 2 semanas y cura aproximadamente al 95% de los pacientes.[11] No es necesario examinar el LCR en este estadio porque la penicilina previene el posterior desarrollo de neurosífilis.[12]

Los individuos afectos de otras enfermedades de transmisión sexual pueden haber estado expuestos a la sífilis en el momento en que se infectaron. El tratamiento con una dosis única de antibióticos β-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas), que proporcionan unas concentraciones séricas relativamente elevadas durante un breve período de tiempo, es ineficaz en la sífilis temprana establecida, pero es curativo si la enfermedad se encuentra todavía en el período de incubación. El régimen de ceftriaxona útil para la gonorrea (cap. 299) es probablemente curativo para la sífilis en incubación, pero está indicado un seguimiento cuidadoso si hay motivo para sospechar exposición a la sífilis en un paciente tratado por gonorrea con ceftriaxona. El tratamiento con una dosis única de 2 g de azitromicina administrada por vía oral fue tan eficaz como el tratamiento con penicilina benzatina en varios estudios de sífilis temprana,[A1] pero se han descrito fracasos del tratamiento en personas con infección coexistente por el VIH. En la actualidad no debe utilizarse azitromicina para el tratamiento de la sífilis temprana a menos que pueda garantizarse un seguimiento estrecho.

En cuanto a los pacientes alérgicos a la penicilina, se recomienda administrar 100 mg de doxiciclina por vía oral dos veces al día durante 14 días. En los pacientes tratados con fármacos distintos a la penicilina es necesario realizar un seguimiento particularmente cuidadoso porque pueden no cumplir completamente estas tandas prolongadas de tratamiento oral y estos regímenes no han sido evaluados de modo tan completo en la clínica. La ceftriaxona, administrada en dosis de 500 mg a 1 g por vía intramuscular diariamente durante 10 días, puede ser eficaz, pero solo se ha estudiado en pequeñas series de pacientes con sífilis. Las quinolonas no tienen efecto alguno sobre la sífilis.

Sífilis de más de 1 año de duración

Se recomienda un tratamiento prolongado con inyecciones intramusculares de 2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina durante 3 semanas para la sífilis latente tardía y para la sífilis latente de duración desconocida. Los datos limitados sugieren que el tratamiento de la sífilis latente con una dosis total de 7,2 millones de unidades de penicilina benzatina durante un período de 3 semanas es curativo, incluso si el paciente tiene neurosífilis asintomática. Sin embargo, debido a la posible falta de eficacia de la penicilina benzatina en algunos pacientes con sífilis del SNC, se debe considerar el examen del LCR en los que tienen sífilis latente para excluir la neurosífilis asintomática, sobre todo en pacientes VIH positivos, en los que la prevalencia de neurosífilis asintomática es mayor. Otra posibilidad es realizar una punción lumbar a la conclusión del período de seguimiento (2 años); si el LCR es normal, se puede tranquilizar al paciente diciéndole que no se desarrollará neurosífilis.

Se recomiendan dosis mayores de penicilina en las personas con neurosífilis demostrada (v. tabla 319-4). La parálisis general responde bien al tratamiento con penicilina si se administra precozmente, aunque con posterioridad puede desarrollarse un deterioro neurológico progresivo hasta en un tercio de los pacientes. Se ha descrito que la carbamacepina en dosis de 400-800 mg/día trata de modo eficaz los dolores lancinantes de la tabes dorsal. Los estudios publicados muestran que un total de 6-9 millones de unidades de penicilina G da lugar a una respuesta clínica satisfactoria en aproximadamente el 90% de los pacientes con neurosífilis que no tienen infección por el VIH. Hay descripciones anecdóticas de aumento de los fracasos terapéuticos en pacientes con infección concomitante por el VIH, y hay una base teórica considerable para tratar con penicilina G intravenosa a estos pacientes (20 millones de unidades/día durante al menos 10 días). El tratamiento de la neurosífilis puede dar lugar a un aumento de la pleocitosis en el LCR durante 7-10 días después del comienzo del tratamiento y puede convertir de modo transitorio un LCR normal en un LCR anormal.

Aunque no hay datos de que el tratamiento con fármacos antimicrobianos sea clínicamente beneficioso en pacientes con sífilis cardiovascular, se recomienda el tratamiento para prevenir la futura progresión de la enfermedad y porque aproximadamente el 15% de los pacientes con sífilis cardiovascular tienen neurosífilis asociada. Si los pacientes son alérgicos a la penicilina es obligatorio examinar el LCR antes de emprender el tratamiento; si el LCR es anormal, se recomienda generalmente una desensibilización a la penicilina. Con un LCR normal, la tetraciclina (500 mg v.o. cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día) durante 4 semanas es probablemente eficaz.

Sífilis en el embarazo

Por el riesgo sobre el feto, la evaluación y tratamiento de las pacientes con prueba de RPR positiva han de realizarse con rapidez, sobre todo en las vistas por vez primera en los últimos estadios del embarazo. Si es positiva una prueba treponémica de confirmación y la paciente no ha sido tratada, se debe administrar penicilina en dosis apropiadas para la sífilis temprana o tardía, tal como se ha delimitado anteriormente. En las pacientes alérgicas a la penicilina se prefiere la desensibilización a esta; las pacientes no deben ser tratadas con tetraciclina o eritromicina por la toxicidad (tetraciclina) o falta de eficacia (eritromicina). En las pacientes con prueba de RPR positiva pero con una prueba treponémica negativa y que no tienen signos clínicos de sífilis, se puede detener el tratamiento; a las 4 semanas se debe repetir una prueba de RPR cuantitativa y otra prueba treponémica. Si el título de la prueba treponémica ha subido cuatro o más veces o si se han desarrollado signos clínicos de sífilis, se debe tratar a la paciente. Si después de un

booksmedicos.org

TABLA 319-4 PRÁCTICA RECOMENDADA POR EL PUBLIC HEALTH SERVICE ESTADOUNIDENSE PARA EL TRATAMIENTO CON PENICILINA EN LA SÍFILIS

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS*	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN†	
	Penicilina G benzatina	*Bencilpenicilina G acuosa o penicilina G procaína*
Sífilis primaria, secundaria y latente temprana (< 1 año); tratamiento epidemiológico	Total de 2,4 millones de unidades; dosis i.m. única de dos inyecciones de 1,2 millones de unidades en una sesión	Total de 4,8 millones de unidades i.m. en dosis de 600.000 unidades/día durante 8 días consecutivos
Latente tardía (> 1 año) o cuando no se examinó el LCR en «latencia»; sífilis cardiovascular, benigna tardía (gomas cutáneos, óseos, viscerales)	Total de 7,2 millones de unidades i.m. en dosis de 2,4 millones de unidades a intervalos de 7 días durante un período de 21 días	Total de 9 millones de unidades i.m. en dosis de 600.000 unidades/día durante un período de 15 días
Neurosífilis sintomática o asintomática	2-4 millones de unidades de penicilina G acuosa (cristalina) i.v. cada 4 h durante al menos 10 días	2-4 millones de unidades de penicilina procaína i.m. al día y probenecida, 500 mg v.o. cuatro veces al día, durante 10-14 días
Congénita		
Lactantes	LCR normal: Total de 50.000 unidades/kg i.m. en dosis única o en dosis divididas en una sesión	LCR anormal: total de 50.000 unidades/kg/día i.m. durante 10 días consecutivos‡
Niños mayores	LCR normal: Igual que en la sífilis congénita temprana, hasta 2,4 millones de unidades	LCR anormal: 200.000-300.000 unidades/kg/día penicilina acuosa cristalina i.v. durante 10-14 días

*En el *embarazo,* el tratamiento depende del estadio de la sífilis.
†Para reducir las molestias se puede dividir la dosis individual para ser inyectada en cada nalga.
‡En relación con la penicilina acuosa, administre en dos dosis intravenosas divididas por día; en cuanto a la penicilina procaína, administrar como una dosis diaria por vía intramuscular.
LCR = líquido cefalorraquídeo.

nuevo examen el diagnóstico sigue siendo equívoco, la paciente debe ser tratada para prevenir una posible enfermedad en el neonato. Después del tratamiento, se debe monitorizar mensualmente el título cuantitativo de la prueba de RPR; si asciende cuatro veces, se debe tratar a la paciente una segunda vez.

Sífilis congénita

Un tratamiento apropiado de la madre suele prevenir la sífilis congénita en el neonato. Sin embargo, los lactantes infectados pueden hallarse clínicamente normales al nacimiento, y el niño puede ser seronegativo si la infección de la madre se contrajo a finales del embarazo. El niño debe ser tratado al nacimiento si la madre no ha recibido tratamiento o si este es inadecuado o si ha sido tratada con fármacos distintos a la penicilina, si la madre no ha respondido aún a un tratamiento posiblemente eficaz o si no puede monitorizarse cuidadosamente al niño durante varios meses después del nacimiento. Se debe examinar el LCR del niño antes del tratamiento. Si el LCR es normal, se puede tratar al niño con una única inyección intramuscular de 50.000 unidades/kg (hasta 2,4 millones de unidades) de penicilina G benzatina. Si el LCR es anormal, el niño debe ser tratado con 50.000 unidades/kg de penicilina G acuosa administrada por vía intramuscular o intravenosa dos veces al día durante un mínimo de 10 días. Otra posibilidad es una única inyección intramuscular diaria de 50.000 unidades/kg de penicilina procaína durante 10 días. No se recomiendan agentes antimicrobianos distintos a la penicilina para el tratamiento de la sífilis congénita.

Reacciones de Jarisch-Herxheimer

Hasta el 60% de los pacientes con sífilis temprana y una proporción significativa de pacientes con estadios posteriores de sífilis experimentan una reacción febril transitoria después del tratamiento de la sífilis. No está clara la patogenia, pero puede estar causada por la liberación de antígenos de las espiroquetas.

Suele producirse esta reacción en las primeras horas después del tratamiento, alcanza un máximo a las 6-8 h, y desaparece a las 12-24 h del tratamiento. En ocasiones, las reacciones de Jarisch-Herxheimer se confunden con reacciones alérgicas al tratamiento de la sífilis. La elevación de la temperatura suele ser de bajo grado, y con frecuencia hay mialgia, cefalea y malestar acompañantes. Con frecuencia se produce una exacerbación de las lesiones cutáneas de la sífilis secundaria durante la reacción de Jarisch-Herxheimer, y las lesiones cutáneas que no eran visibles pueden hacerse evidentes. La reacción no tiene, por lo general, significación clínica y en la mayoría de los casos puede ser tratada con salicilatos. Se han empleado corticoesteroides para prevenir los efectos adversos de la reacción de Jarisch-Herxheimer, pero no hay datos de que sean clínicamente beneficiosos (aparte de la reducción de la fiebre) o necesarios. La instauración del tratamiento con pequeñas dosis de penicilina no previene la reacción de Jarisch-Herxheimer.

PREVENCIÓN

Todos los pacientes con sífilis deben ser notificados a las autoridades de salud pública. En ausencia de una vacuna eficaz, el control de la sífilis depende de encontrar y tratar a las personas con lesiones infecciosas de sífilis primaria y secundaria antes de que puedan transmitir la enfermedad, así como encontrar y tratar a los individuos con sífilis en incubación antes de que se desarrollen las lesiones infecciosas. Personas cualificadas deben entrevistar cuidadosamente a todos los pacientes con sífilis temprana (primaria, secundaria o temprana latente) para determinar la naturaleza de los contactos sexuales recientes. En aproximadamente el 16% de los contactos recientes reconocidos de pacientes con sífilis temprana se encuentra que tienen sífilis activa no tratada en la exploración, y una proporción similar de individuos considerados sospechosos tienen también sífilis activa.

Se recomienda un tratamiento de los contactos sexuales de pacientes con sífilis temprana con 2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina por vía intramuscular incluso si los contactos son clínica y serológicamente normales en la exploración. Esto es porque la sífilis se desarrolla a la larga en el 30% de los contactos clínicamente normales que no son tratados. En general, se administra tratamiento preventivo a todos los contactos sexuales en los últimos 90 días, aunque casi todos los casos de sífilis en contactos se desarrollan en los 60 días siguientes a la exposición.

PRONÓSTICO

Exámenes en el seguimiento

Todos los pacientes seronegativos al VIH con sífilis temprana o congénita deben volver para someterse a la prueba cuantitativa VDRL y examen clínico 6-12 meses después del tratamiento. En los pacientes VIH positivos, las pruebas serológicas deben repetirse en los meses 1, 2, 3, 6, 9 y 12. Los pacientes con sífilis latente tardía deben ser también examinados 24 meses después del tratamiento; si no se examinó el LCR antes del tratamiento, se debe efectuar una punción lumbar antes del alta para descartar una neurosífilis asintomática tratada de modo inadecuado.

En el 80-85% de los pacientes con sífilis temprana (primaria, secundaria o latente temprana), los títulos cuantitativos de la prueba de RPR disminuyen en dos o más diluciones (cuatro veces) a los 6 y 12 meses después del tratamiento. En pacientes con reactividad sérica, las pruebas de RPR reactivas prolongadas se asocian a edad avanzada, títulos de RPR iniciales inferiores o infección prolongada o de estadio avanzado (primaria < secundaria < latente temprana).[13] El retratamiento de pacientes con resultados de RPR positivos a los 6 meses solo determina una respuesta serológica en un porcentaje minoritario de casos.[14] Una reactividad crónica y de bajo título en la prueba de RPR después del tratamiento es mucho más común en los casos de sífilis tardía y no debe ser interpretada con preocupación. Las pruebas treponémicas pueden permanecer positivas durante años a pesar de un tratamiento adecuado. Un aumento de cuatro veces o más en el título de la prueba de RPR después del tratamiento es dato suficiente para repetir el tratamiento. Los pacientes con sífilis temprana tratada son susceptibles a la reinfección, y muchas recidivas clínicas y serológicas después del tratamiento son probablemente reinfecciones. Como tales, representan fracasos de una correcta búsqueda epidemiológica de casos y del tratamiento preventivo de los contactos sexuales del paciente.

Los pacientes con neurosífilis deben ser monitorizados con pruebas serológicas durante al menos 3 años y con exámenes repetidos del LCR a intervalos de 6 meses. La pleocitosis del LCR es la primera anomalía en desaparecer, pero los recuentos celulares pueden no ser normales durante 1-2 años. Las concentraciones elevadas de proteínas en el LCR disminuyen incluso más lentamente, seguido de un cambio en la prueba VDRL positiva en el LCR, que puede tardar años en negativizarse. No se sabe si el tratamiento con penicilina intravenosa en dosis altas acelera la vuelta del LCR a la normalidad. El aumento del recuento celular, las proteínas y el título VDRL en las muestras de LCR obtenidas en el seguimiento constituye una indicación para la repetición del tratamiento.

El tratamiento antibiótico debe a la larga curar a la práctica totalidad de los pacientes con sífilis temprana o secundaria, aunque pueden producirse fracasos del tratamiento en pacientes con infección concomitante por el VIH. En la tabes dorsal, la penicilina suele detener la progresión, pero no revierte los síntomas. La sífilis meningovascular responde generalmente bien, a excepción del daño residual como consecuencia de los infartos isquémicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Grado A

Bibliografía de grado A

A1. Bai ZG, Wang B, Yang K, et al. Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD007270.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

320

TREPONEMATOSIS NO SIFILÍTICAS

EDWARD W. HOOK III

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las treponematosis no sifilíticas (frambesía, sífilis endémica [antiguamente denominada bejel] y pinta) son enfermedades espiroquetales causadas por subespecies de *Treponema pallidum* (frambesía y sífilis endémica) o por el organismo estrechamente relacionado, *Treponema carateum* (pinta). Al igual que la sífilis, las treponematosis no sifilíticas suelen transmitirse por contacto directo con una lesión cutánea o mucosa infecciosa. La historia natural de las treponematosis no sifilíticas tiene también numerosas similitudes con la de la sífilis (cap. 319).

Organismo patógeno

La frambesía está causada por *T. pallidum* subespecie *pertenue,* la sífilis endémica está causada por *T. pallidum* subespecie *endemicum* y la pinta está causada por *T. carateum*. Las subespecies de *T. pallidum* causantes de treponematosis no sifilíticas están estrechamente relacionadas con *T. pallidum* subespecie *pallidum,* que causa la sífilis venérea; hay un elevado grado (más del 99%) de homología del ADN y comparten antígenos únicos restringidos a los patógenos.[1] Los análisis de variaciones de secuencias genéticas recientemente descritas entre subespecies de *T. pallidum* prometen la clarificación final de las diferencias fisiopatológicas entre las subespecies, así como las respuestas a la antigua pregunta del origen de la sífilis. Al igual que *T. pallidum,* estos treponemas son bacterias espiroquetales con estructuras helicoidales y miden aproximadamente 0,2 µm de diámetro y 10 µm de longitud. Son visibles por microscopia de campo oscuro pero no pueden cultivarse *in vitro* durante períodos de tiempo prolongados.

EPIDEMIOLOGÍA

En términos mundiales, las treponematosis no sifilíticas son infrecuentes. Sin embargo, las tasas de infección están aumentando (sobre todo en relación con la frambesía) en algunas regiones en donde los programas de control coordinados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) habían reducido de modo espectacular la prevalencia de la enfermedad. La frambesía es prevalente en regiones húmedas y lluviosas, incluidas las áreas rurales de África tropical, las Américas, Sudeste Asiático y Oceanía. La mayor incidencia se produce en niños de edades comprendidas entre 2 y 5 años. La sífilis endémica se produce en climas más áridos, como África, países del Mediterráneo Oriental, Península Arábiga, Asia Central y Australia. La pinta se da en áreas rurales tropicales de Centroamérica y Sudamérica y afecta principalmente a niños mayores y adolescentes. Los humanos son los únicos portadores conocidos de las treponematosis no sifilíticas, aunque cepas de *T. pallidum* asociadas a lesiones genitales se han descrito recientemente en babuinos africanos, lo que aporta un indicio del origen de las infecciones treponémicas humanas, incluida la sífilis.[2] La espiroqueta penetra a través de la piel solo después de que se haya producido una solución de continuidad, como por un arañazo o la picadura de insecto. Se cree que la transmisión se produce por contactar directamente la piel o por contaminación indirecta por manos o fómites contaminados; se facilita por condiciones de mala higiene personal y de hacinamiento.

BIOPATOLOGÍA

La lesión nodular o ulcerativa primaria se desarrolla típicamente en los sitios de inoculación después de un período de incubación de varias semanas. Las lesiones primarias no tratadas sirven como fuente de diseminación local por arañazo o para la diseminación hematógena, lo que da lugar a un estadio secundario de infección caracterizado por el desarrollo de manifestaciones generalizadas que afectan a la piel, ganglios linfáticos, hueso y cartílago. Sin tratamiento, las manifestaciones primarias y secundarias de la infección se resuelven y la infección se vuelve latente, detectable solo con pruebas serológicas, aunque pueden producirse manifestaciones secundarias recurrentes periódicas durante varios años. Una proporción de personas con infección no tratada de larga duración se halla en riesgo de secuelas tardías, que pueden incluir deformidad ósea, destrucción del cartílago nasal o alteraciones cutáneas crónicas. A diferencia de la sífilis, las treponematosis no sifilíticas son principalmente enfermedades de los niños, no se transmiten a través de la placenta y no invaden el sistema nervioso central para causar enfermedad clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La frambesía,[3] la treponematosis no sifilítica más común, produce una pápula cutánea en el sitio de inoculación después de un período de incubación de 3-4 semanas. Los sitios más comunes son las piernas y las nalgas. La pápula aumenta de tamaño, se ulcera y forma una costra serosa de la que se pueden recuperar los treponemas. La pápula puede verse acompañada por una linfadenitis regional, que cicatriza espontáneamente en los 6 meses siguientes. Se produce una erupción secundaria generalizada antes o después de que cicatrice la lesión inicial; esta erupción es también papulosa y se halla cubierta con frecuencia de costras de color pardo. Pueden producirse brotes de lesiones recidivantes. Pueden producirse papilomas, y las superficies plantares de los pies se hallan afectadas con lesiones hiperqueratósicas. La periostitis de los huesos largos lleva a dolorimiento y puede haber fiebre. Pueden producirse lesiones recidivantes de la frambesía temprana durante un período de varios años y dar lugar a úlceras crónicas y lesiones gomosas destructivas que afectan a la piel y a los huesos.

La sífilis endémica produce unas placas sobre las membranas mucosas de la cavidad oral y de la faringe y pueden causar pápulas divididas en la unión mucocutánea de las comisuras bucales. Pueden verse afectadas las áreas cutáneas de las regiones anal, genital y otras áreas intertriginosas por lesiones que se asemejan a las de la sífilis secundaria. Es común una linfadenitis regional y son infrecuentes las erupciones generalizadas. La cicatrización de estas lesiones tempranas se sigue de una latencia que se manifiesta en forma de seropositividad o por lesiones tardías que se asemejan a las de la sífilis terciaria gomosa (cap. 319). Las lesiones incluyen úlceras nodulares de la piel, deformidades óseas y lesiones ulcerativas que pueden perforar el paladar.

La pinta comienza de modo similar como una pápula cutánea con linfadenitis regional y se sigue de una erupción maculopapular generalizada. De 1 a 3 años después de la cicatrización de la lesión inicial se desarrollan unas grandes máculas hiperpigmentadas que tienen un color pardo o azul; posteriormente pierden su pigmento y se vuelven blancas. El tiempo requerido para que las lesiones evolucionen por estos estadios varía, de modo que el mismo paciente puede tener áreas coexistentes de aumento y pérdida de pigmento.

DIAGNÓSTICO

La diferenciación clínica de las treponematosis no sifilíticas entre sí y de la sífilis puede ser problemática, y requiere la integración de las características epidemiológicas, hallazgos clínicos y resultados de pruebas de laboratorio de apoyo pero no diagnósticas. Las lesiones cutáneas de las treponematosis endémicas puede asemejarse a otros procesos cutáneos, como el impétigo (cap. 439), sarna, micosis cutáneas (cap. 438) y otras enfermedades. Por microscopia de campo oscuro puede observarse directamente las espiroquetas causales a partir de las lesiones cutáneas tempranas; sin embargo, la microscopia de campo oscuro raramente está disponible en los entornos propios de las treponematosis no sifilíticas. No hay una prueba específica para ninguna de las treponematosis no sifilíticas, pero las pruebas serológicas para la sífilis detectan anticuerpos de reacción cruzada en estas enfermedades. La prueba de la reagina plasmática rápida (RPR), la prueba de la Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) y la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS), así como otras pruebas treponémicas específicas, dan resultados positivos si se obtiene el suero al menos 2 semanas después de la aparición de las lesiones primarias.

PREVENCIÓN

La prevalencia de estas enfermedades se redujo de forma dramática en la década de los cincuenta por las campañas de tratamiento en masa con penicilina. La campaña de la OMS trató aproximadamente 53 millones de casos de frambesía y 350.000 casos de pinta en la década de los cincuenta con buenos resultados. Estas campañas, no obstante, no fueron adecuadas para erradicar la enfermedad, y en los últimos años ha aumentado la prevalencia de la frambesía, con focos de infección descritos en la actualidad en el África subsahariana, varias islas del Pacífico, incluida Indonesia, y en la región del Amazonas de Sudamérica. Los cálculos actuales son que hay infectadas hasta 2,5 millones de personas en todo el mundo, de las que el 75% son menores de 15 años de edad. Aunque la penicilina es eficaz para tratar y prevenir la infección, la necesidad de transporte en cadena de frío, la administración y las

booksmedicos.org

Grado A

Bibliografía de grado A

A1. Bai ZG, Wang B, Yang K, et al. Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD007270.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

320

TREPONEMATOSIS NO SIFILÍTICAS

EDWARD W. HOOK III

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las treponematosis no sifilíticas (frambesía, sífilis endémica [antiguamente denominada bejel] y pinta) son enfermedades espiroquetales causadas por subespecies de *Treponema pallidum* (frambesía y sífilis endémica) o por el organismo estrechamente relacionado, *Treponema carateum* (pinta). Al igual que la sífilis, las treponematosis no sifilíticas suelen transmitirse por contacto directo con una lesión cutánea o mucosa infecciosa. La historia natural de las treponematosis no sifilíticas tiene también numerosas similitudes con la de la sífilis (cap. 319).

Organismo patógeno

La frambesía está causada por *T. pallidum* subespecie *pertenue,* la sífilis endémica está causada por *T. pallidum* subespecie *endemicum* y la pinta está causada por *T. carateum*. Las subespecies de *T. pallidum* causantes de treponematosis no sifilíticas están estrechamente relacionadas con *T. pallidum* subespecie *pallidum,* que causa la sífilis venérea; hay un elevado grado (más del 99%) de homología del ADN y comparten antígenos únicos restringidos a los patógenos.[1] Los análisis de variaciones de secuencias genéticas recientemente descritas entre subespecies de *T. pallidum* prometen la clarificación final de las diferencias fisiopatológicas entre las subespecies, así como las respuestas a la antigua pregunta del origen de la sífilis. Al igual que *T. pallidum,* estos treponemas son bacterias espiroquetales con estructuras helicoidales y miden aproximadamente 0,2 µm de diámetro y 10 µm de longitud. Son visibles por microscopia de campo oscuro pero no pueden cultivarse *in vitro* durante períodos de tiempo prolongados.

EPIDEMIOLOGÍA

En términos mundiales, las treponematosis no sifilíticas son infrecuentes. Sin embargo, las tasas de infección están aumentando (sobre todo en relación con la frambesía) en algunas regiones en donde los programas de control coordinados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) habían reducido de modo espectacular la prevalencia de la enfermedad. La frambesía es prevalente en regiones húmedas y lluviosas, incluidas las áreas rurales de África tropical, las Américas, Sudeste Asiático y Oceanía. La mayor incidencia se produce en niños de edades comprendidas entre 2 y 5 años. La sífilis endémica se produce en climas más áridos, como África, países del Mediterráneo Oriental, Península Arábiga, Asia Central y Australia. La pinta se da en áreas rurales tropicales de Centroamérica y Sudamérica y afecta principalmente a niños mayores y adolescentes. Los humanos son los únicos portadores conocidos de las treponematosis no sifilíticas, aunque cepas de *T. pallidum* asociadas a lesiones genitales se han descrito recientemente en babuinos africanos, lo que aporta un indicio del origen de las infecciones treponémicas humanas, incluida la sífilis.[2] La espiroqueta penetra a través de la piel solo después de que se haya producido una solución de continuidad, como por un arañazo o la picadura de insecto. Se cree que la transmisión se produce por contactar directamente la piel o por contaminación indirecta por manos o fómites contaminados; se facilita por condiciones de mala higiene personal y de hacinamiento.

BIOPATOLOGÍA

La lesión nodular o ulcerativa primaria se desarrolla típicamente en los sitios de inoculación después de un período de incubación de varias semanas. Las lesiones primarias no tratadas sirven como fuente de diseminación local por arañazo o para la diseminación hematógena, lo que da lugar a un estadio secundario de infección caracterizado por el desarrollo de manifestaciones generalizadas que afectan a la piel, ganglios linfáticos, hueso y cartílago. Sin tratamiento, las manifestaciones primarias y secundarias de la infección se resuelven y la infección se vuelve latente, detectable solo con pruebas serológicas, aunque pueden producirse manifestaciones secundarias recurrentes periódicas durante varios años. Una proporción de personas con infección no tratada de larga duración se halla en riesgo de secuelas tardías, que pueden incluir deformidad ósea, destrucción del cartílago nasal o alteraciones cutáneas crónicas. A diferencia de la sífilis, las treponematosis no sifilíticas son principalmente enfermedades de los niños, no se transmiten a través de la placenta y no invaden el sistema nervioso central para causar enfermedad clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La frambesía,[3] la treponematosis no sifilítica más común, produce una pápula cutánea en el sitio de inoculación después de un período de incubación de 3-4 semanas. Los sitios más comunes son las piernas y las nalgas. La pápula aumenta de tamaño, se ulcera y forma una costra serosa de la que se pueden recuperar los treponemas. La pápula puede verse acompañada por una linfadenitis regional, que cicatriza espontáneamente en los 6 meses siguientes. Se produce una erupción secundaria generalizada antes o después de que cicatrice la lesión inicial; esta erupción es también papulosa y se halla cubierta con frecuencia de costras de color pardo. Pueden producirse brotes de lesiones recidivantes. Pueden producirse papilomas, y las superficies plantares de los pies se hallan afectadas con lesiones hiperqueratósicas. La periostitis de los huesos largos lleva a dolorimiento y puede haber fiebre. Pueden producirse lesiones recidivantes de la frambesía temprana durante un período de varios años y dar lugar a úlceras crónicas y lesiones gomosas destructivas que afectan a la piel y a los huesos.

La sífilis endémica produce unas placas sobre las membranas mucosas de la cavidad oral y de la faringe y pueden causar pápulas divididas en la unión mucocutánea de las comisuras bucales. Pueden verse afectadas las áreas cutáneas de las regiones anal, genital y otras áreas intertriginosas por lesiones que se asemejan a las de la sífilis secundaria. Es común una linfadenitis regional y son infrecuentes las erupciones generalizadas. La cicatrización de estas lesiones tempranas se sigue de una latencia que se manifiesta en forma de seropositividad o por lesiones tardías que se asemejan a las de la sífilis terciaria gomosa (cap. 319). Las lesiones incluyen úlceras nodulares de la piel, deformidades óseas y lesiones ulcerativas que pueden perforar el paladar.

La pinta comienza de modo similar como una pápula cutánea con linfadenitis regional y se sigue de una erupción maculopapular generalizada. De 1 a 3 años después de la cicatrización de la lesión inicial se desarrollan unas grandes máculas hiperpigmentadas que tienen un color pardo o azul; posteriormente pierden su pigmento y se vuelven blancas. El tiempo requerido para que las lesiones evolucionen por estos estadios varía, de modo que el mismo paciente puede tener áreas coexistentes de aumento y pérdida de pigmento.

DIAGNÓSTICO

La diferenciación clínica de las treponematosis no sifilíticas entre sí y de la sífilis puede ser problemática, y requiere la integración de las características epidemiológicas, hallazgos clínicos y resultados de pruebas de laboratorio de apoyo pero no diagnósticas. Las lesiones cutáneas de las treponematosis endémicas puede asemejarse a otros procesos cutáneos, como el impétigo (cap. 439), sarna, micosis cutáneas (cap. 438) y otras enfermedades. Por microscopia de campo oscuro puede observarse directamente las espiroquetas causales a partir de las lesiones cutáneas tempranas; sin embargo, la microscopia de campo oscuro raramente está disponible en los entornos propios de las treponematosis no sifilíticas. No hay una prueba específica para ninguna de las treponematosis no sifilíticas, pero las pruebas serológicas para la sífilis detectan anticuerpos de reacción cruzada en estas enfermedades. La prueba de la reagina plasmática rápida (RPR), la prueba de la Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) y la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS), así como otras pruebas treponémicas específicas, dan resultados positivos si se obtiene el suero al menos 2 semanas después de la aparición de las lesiones primarias.

PREVENCIÓN

La prevalencia de estas enfermedades se redujo de forma dramática en la década de los cincuenta por las campañas de tratamiento en masa con penicilina. La campaña de la OMS trató aproximadamente 53 millones de casos de frambesía y 350.000 casos de pinta en la década de los cincuenta con buenos resultados. Estas campañas, no obstante, no fueron adecuadas para erradicar la enfermedad, y en los últimos años ha aumentado la prevalencia de la frambesía, con focos de infección descritos en la actualidad en el África subsahariana, varias islas del Pacífico, incluida Indonesia, y en la región del Amazonas de Sudamérica. Los cálculos actuales son que hay infectadas hasta 2,5 millones de personas en todo el mundo, de las que el 75% son menores de 15 años de edad. Aunque la penicilina es eficaz para tratar y prevenir la infección, la necesidad de transporte en cadena de frío, la administración y las

booksmedicos.org

alergias condicionan su uso. Estudios recientes que demuestran la eficacia de una monodosis oral de azitromicina han ampliado las opciones de intervención práctica y han reactivado el interés por la erradicación de la frambesía por la OMS mediante tratamiento masivo dirigido.[4]

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de elección en los pacientes con lesiones tempranas es penicilina G benzatina administrada en forma de una dosis única de 1,2 millones de unidades por vía intramuscular. En los pacientes con manifestaciones tardías, este tratamiento debe repetirse dos veces a intervalos de aproximadamente 7 días. Las lesiones tempranas cicatrizan rápidamente y la mayoría de los casos seropositivos se convierten a un estado seronegativo. Las lesiones tardías destructivas tardan más tiempo en mejorar. Un ensayo aleatorizado demostró que la azitromicina oral, 30 mg/kg hasta un máximo de 2 g, es tan eficaz como la penicilina contra la frambesía, constituyéndose como la primera alternativa en monodosis de administración fácil para tratar y prevenir treponematosis no sifilíticas.[A1]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mitja O, Hays R, Ipai A, et al. Single-dose azithromycin versus benzathine benzylpenicillin for treatment of yaws in children in Papua New Guinea: an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2012;379:342-347.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

321

ENFERMEDAD DE LYME

GARY P. WORMSER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad de Lyme (conocida también como borreliosis de Lyme) es una infección zoonótica transmitida por ciertas especies de la garrapata *Ixodes* y causada por un grupo de espiroquetas relacionadas a las que se hace referencia formalmente como *Borrelia burgdorferi* sensu lato o, más sencillamente, como borrelia de Lyme.[1] La enfermedad de Lyme fue descrita por vez primera en 1977 después de la investigación de un agrupamiento de casos de artritis en niños que vivían en el área de Lyme, Connecticut. Con más de 25.000 casos notificados anualmente, es la infección vehiculada por vectores más común en EE. UU.; la enfermedad de Lyme es también una infección de importancia para la salud pública en Europa y Asia. La manifestación clínica más común es una lesión cutánea característica denominada eritema migratorio. Esta lesión es la consecuencia de una inflamación asociada con la diseminación en sentido centrífugo de la espiroqueta dentro de la piel a partir de la localización en que la garrapata depositó el microorganismo. La espiroqueta puede también diseminarse por la sangre a otras localizaciones cutáneas, lo que da lugar a lesiones cutáneas secundarias de eritema migratorio, o a localizaciones extracutáneas tales como articulaciones, sistema nervioso o corazón, lo que lleva a una variedad de manifestaciones clínicas extracutáneas.[2]

Organismo patógeno

En EE. UU., la única especie de borrelia de Lyme conocida que causa infección humana es *B. burgdorferi* (también denominada *B. burgdorferi sensu stricto*). Aunque *B. burgdorferi* causa también enfermedad de Lyme en Europa, colectivamente, otras especies de borrelia de Lyme que pueden ser diferenciadas genotípicamente dan cuenta de la mayoría de las infecciones en Europa, especialmente *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii*. El hecho de que al menos seis especies de borrelia de Lyme puedan causar infección en Europa ha creado retos serodiagnósticos y da cuenta de una mayor variedad de posibles manifestaciones clínicas de las que se dan en EE. UU. (v. más adelante). Parece que *B. garinii* es la especie más neurótropa y *B. burgdorferi* la más artritógena entre las especies de borrelia de Lyme.

Las borrelias de Lyme son bacterias espiroquetas móviles, microaerófilas con 3-10 espirales laxas dispuestas de modo helicoidal. Las células tienen una longitud de 10-30 µm y de 0,2-0,5 µm de ancho y contienen al menos siete flagelos periplásmicos que son responsables de la movilidad del organismo. Las borrelias son demasiado delgadas para que se puedan ver en la tinción de Gram, pero se pueden visualizar los organismos vivos por microscopia de campo oscuro o de contraste de fases. En los tejidos pueden ser reconocidas por microscopia óptica después de la aplicación de tinciones de plata o por métodos de microscopia de fluorescencia. *B. burgdorferi* fue la primera espiroqueta de la que se secuenció el genoma en su totalidad. Los estudios genéticos sugieren la casi total ausencia de vías biosintéticas, lo que hace que el microorganismo sea dependiente del ambiente para sus requerimientos nutricionales.[3] Se puede hacer crecer las borrelias de Lyme *in vitro* en un medio de cultivo muy enriquecido.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., más del 95% de los casos de enfermedad de Lyme se concentran en solo 14 estados; 12 del este y 2 de la región norte central. El mayor número se registra en Pensilvania, Massachusetts, Nueva York, Nueva Jersey y Connecticut. *Ixodes scapularis* (conocida también como la garrapata de los ciervos y garrapata de patas negras) es la garrapata vector en estos estados. *Ixodes pacificus* es el vector en los casos que se producen en las regiones noroccidentales. La enfermedad de Lyme se da también en todas las regiones templadas de Europa, y es especialmente común en Escandinavia y en los países del centro de Europa tales como Eslovenia, Austria y Alemania. *Ixodes ricinus* transmite la infección en Europa, e *Ixodes persulcatus* es el vector en la región asiática de Rusia, China y Japón.

Los principales reservorios de las borrelias de Lyme (es decir, la fuente de infección de las garrapatas) en EE. UU. y Eurasia son pequeños mamíferos tales como los ratones y ciertas especies de pájaros. Los ciervos desempeñan un papel esencial en el ciclo vital de las especies de garrapata *I. scapularis*, pero no son un reservorio competente para *B. burgdorferi*.

Aunque las borrelias de Lyme existen en ciclos enzoóticos en la parte suroriental de EE. UU., no se han documentado bien casos de enfermedad de Lyme originados indígenamente en los estados al sur de Virginia. Sin embargo, en estas áreas se observa una lesión cutánea que se asemeja al eritema migratorio, pero se asocia con la picadura de la garrapata *Amblyomma americanum*, especie que no es un vector competente para *B. burgdorferi*. Esta afección es de etiología desconocida y recibe la denominación de enfermedad eruptiva asociada a la garrapata del sur (STARI, del inglés *southern tick-associated rash illness*).

La probabilidad de contraer la enfermedad de Lyme se relaciona de modo directo con la exposición a ambientes en los que hay garrapatas infectadas. De los tres estadios de alimentación en el ciclo vital de *I. scapularis*, el segundo, o estadio de ninfa, es muy importante epidemiológicamente para la transmisión de la infección a los humanos. Las garrapatas que se hallan en el primer estadio, o larvario, no están infectadas y no transmiten la infección. Aunque las garrapatas en el tercer estadio (es decir, en el estadio adulto) tienen mayor probabilidad de estar infectadas por *B. burgdorferi* que las que se encuentran en el estadio de ninfa, son menos importantes en términos de transmisión a humanos, porque se hallan presentes en menor cuantía en el ambiente y porque en general la actividad humana al aire libre en primavera y otoño, cuando las garrapatas necesitan alimentarse de sangre, es menor que en verano. Además, las adultas son más grandes y sus picaduras causan mayor irritación cutánea que las de las ninfas, lo que aumenta la probabilidad de que sean percibidas y desprendidas por una persona que haya sido picada. En caso de no ser desprendidas, las garrapatas *Ixodes* suelen alimentarse durante al menos 3 días (fig. 321-1). La transmisión de *B. burgdorferi* por las garrapatas *I. scapularis* o *I. pacificus* se retrasa típicamente durante más de 36 h a partir del comienzo de la ingestión de sangre, lo que proporciona la oportunidad de prevenir la infección sencillamente al encontrar y eliminar la garrapata.[4] Sin embargo, la transmisión de *B. afzelii* por la garrapata europea *I. ricinus* es considerablemente más rápida, y con frecuencia se produce en las primeras 24 h de la alimentación.

La mayoría de los casos de eritema migratorio en EE. UU. se produce desde junio hasta agosto. La distribución por edades es bimodal, con unas mayores incidencias en los niños de 5 a 9 años de edad y en adultos de 45 a 54 años, pero se hallan en riesgo los individuos de todas las edades. La incidencia descrita de la enfermedad de Lyme en EE. UU. está aumentando, parcialmente como consecuencia de una expansión de la población de ciervos y la diseminación de garrapatas *I. scapularis* infectadas a nuevas áreas geográficas.

Las manifestaciones extracutáneas tienen una probabilidad algo menor que el eritema migratorio de producirse entre junio y agosto porque el intervalo entre la picadura de la garrapata y el comienzo de estas manifestaciones es más prolongado. Dado que las garrapatas adultas de *I. scapularis* pueden volverse activas en los días cálidos durante el invierno, en ocasiones se pueden producir casos de eritema migratorio incluso en los meses más fríos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

alergias condicionan su uso. Estudios recientes que demuestran la eficacia de una monodosis oral de azitromicina han ampliado las opciones de intervención práctica y han reactivado el interés por la erradicación de la frambesía por la OMS mediante tratamiento masivo dirigido.[4]

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de elección en los pacientes con lesiones tempranas es penicilina G benzatina administrada en forma de una dosis única de 1,2 millones de unidades por vía intramuscular. En los pacientes con manifestaciones tardías, este tratamiento debe repetirse dos veces a intervalos de aproximadamente 7 días. Las lesiones tempranas cicatrizan rápidamente y la mayoría de los casos seropositivos se convierten a un estado seronegativo. Las lesiones tardías destructivas tardan más tiempo en mejorar. Un ensayo aleatorizado demostró que la azitromicina oral, 30 mg/kg hasta un máximo de 2 g, es tan eficaz como la penicilina contra la frambesía, constituyéndose como la primera alternativa en monodosis de administración fácil para tratar y prevenir treponematosis no sifilíticas.[A1]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mitja O, Hays R, Ipai A, et al. Single-dose azithromycin versus benzathine benzylpenicillin for treatment of yaws in children in Papua New Guinea: an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2012;379:342-347.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

321

ENFERMEDAD DE LYME

GARY P. WORMSER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad de Lyme (conocida también como borreliosis de Lyme) es una infección zoonótica transmitida por ciertas especies de la garrapata *Ixodes* y causada por un grupo de espiroquetas relacionadas a las que se hace referencia formalmente como *Borrelia burgdorferi* sensu lato o, más sencillamente, como borrelia de Lyme.[1] La enfermedad de Lyme fue descrita por vez primera en 1977 después de la investigación de un agrupamiento de casos de artritis en niños que vivían en el área de Lyme, Connecticut. Con más de 25.000 casos notificados anualmente, es la infección vehiculada por vectores más común en EE. UU.; la enfermedad de Lyme es también una infección de importancia para la salud pública en Europa y Asia. La manifestación clínica más común es una lesión cutánea característica denominada eritema migratorio. Esta lesión es la consecuencia de una inflamación asociada con la diseminación en sentido centrífugo de la espiroqueta dentro de la piel a partir de la localización en que la garrapata depositó el microorganismo. La espiroqueta puede también diseminarse por la sangre a otras localizaciones cutáneas, lo que da lugar a lesiones cutáneas secundarias de eritema migratorio, o a localizaciones extracutáneas tales como articulaciones, sistema nervioso o corazón, lo que lleva a una variedad de manifestaciones clínicas extracutáneas.[2]

Organismo patógeno

En EE. UU., la única especie de borrelia de Lyme conocida que causa infección humana es *B. burgdorferi* (también denominada *B. burgdorferi sensu stricto*). Aunque *B. burgdorferi* causa también enfermedad de Lyme en Europa, colectivamente, otras especies de borrelia de Lyme que pueden ser diferenciadas genotípicamente dan cuenta de la mayoría de las infecciones en Europa, especialmente *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii*. El hecho de que al menos seis especies de borrelia de Lyme puedan causar infección en Europa ha creado retos serodiagnósticos y da cuenta de una mayor variedad de posibles manifestaciones clínicas de las que se dan en EE. UU. (v. más adelante). Parece que *B. garinii* es la especie más neurótropa y *B. burgdorferi* la más artritógena entre las especies de borrelia de Lyme.

Las borrelias de Lyme son bacterias espiroquetas móviles, microaerófilas con 3-10 espirales laxas dispuestas de modo helicoidal. Las células tienen una longitud de 10-30 µm y de 0,2-0,5 µm de ancho y contienen al menos siete flagelos periplásmicos que son responsables de la movilidad del organismo. Las borrelias son demasiado delgadas para que se puedan ver en la tinción de Gram, pero se pueden visualizar los organismos vivos por microscopia de campo oscuro o de contraste de fases. En los tejidos pueden ser reconocidas por microscopia óptica después de la aplicación de tinciones de plata o por métodos de microscopia de fluorescencia. *B. burgdorferi* fue la primera espiroqueta de la que se secuenció el genoma en su totalidad. Los estudios genéticos sugieren la casi total ausencia de vías biosintéticas, lo que hace que el microorganismo sea dependiente del ambiente para sus requerimientos nutricionales.[3] Se puede hacer crecer las borrelias de Lyme *in vitro* en un medio de cultivo muy enriquecido.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., más del 95% de los casos de enfermedad de Lyme se concentran en solo 14 estados; 12 del este y 2 de la región norte central. El mayor número se registra en Pensilvania, Massachusetts, Nueva York, Nueva Jersey y Connecticut. *Ixodes scapularis* (conocida también como la garrapata de los ciervos y garrapata de patas negras) es la garrapata vector en estos estados. *Ixodes pacificus* es el vector en los casos que se producen en las regiones noroccidentales. La enfermedad de Lyme se da también en todas las regiones templadas de Europa, y es especialmente común en Escandinavia y en los países del centro de Europa tales como Eslovenia, Austria y Alemania. *Ixodes ricinus* transmite la infección en Europa, e *Ixodes persulcatus* es el vector en la región asiática de Rusia, China y Japón.

Los principales reservorios de las borrelias de Lyme (es decir, la fuente de infección de las garrapatas) en EE. UU. y Eurasia son pequeños mamíferos tales como los ratones y ciertas especies de pájaros. Los ciervos desempeñan un papel esencial en el ciclo vital de las especies de garrapata *I. scapularis*, pero no son un reservorio competente para *B. burgdorferi*.

Aunque las borrelias de Lyme existen en ciclos enzoóticos en la parte suroriental de EE. UU., no se han documentado bien casos de enfermedad de Lyme originados indígenamente en los estados al sur de Virginia. Sin embargo, en estas áreas se observa una lesión cutánea que se asemeja al eritema migratorio, pero se asocia con la picadura de la garrapata *Amblyomma americanum*, especie que no es un vector competente para *B. burgdorferi*. Esta afección es de etiología desconocida y recibe la denominación de enfermedad eruptiva asociada a la garrapata del sur (STARI, del inglés *southern tick-associated rash illness*).

La probabilidad de contraer la enfermedad de Lyme se relaciona de modo directo con la exposición a ambientes en los que hay garrapatas infectadas. De los tres estadios de alimentación en el ciclo vital de *I. scapularis*, el segundo, o estadio de ninfa, es muy importante epidemiológicamente para la transmisión de la infección a los humanos. Las garrapatas que se hallan en el primer estadio, o larvario, no están infectadas y no transmiten la infección. Aunque las garrapatas en el tercer estadio (es decir, en el estadio adulto) tienen mayor probabilidad de estar infectadas por *B. burgdorferi* que las que se encuentran en el estadio de ninfa, son menos importantes en términos de transmisión a humanos, porque se hallan presentes en menor cuantía en el ambiente y porque en general la actividad humana al aire libre en primavera y otoño, cuando las garrapatas necesitan alimentarse de sangre, es menor que en verano. Además, las adultas son más grandes y sus picaduras causan mayor irritación cutánea que las de las ninfas, lo que aumenta la probabilidad de que sean percibidas y desprendidas por una persona que haya sido picada. En caso de no ser desprendidas, las garrapatas *Ixodes* suelen alimentarse durante al menos 3 días (fig. 321-1). La transmisión de *B. burgdorferi* por las garrapatas *I. scapularis* o *I. pacificus* se retrasa típicamente durante más de 36 h a partir del comienzo de la ingestión de sangre, lo que proporciona la oportunidad de prevenir la infección sencillamente al encontrar y eliminar la garrapata.[4] Sin embargo, la transmisión de *B. afzelii* por la garrapata europea *I. ricinus* es considerablemente más rápida, y con frecuencia se produce en las primeras 24 h de la alimentación.

La mayoría de los casos de eritema migratorio en EE. UU. se produce desde junio hasta agosto. La distribución por edades es bimodal, con unas mayores incidencias en los niños de 5 a 9 años de edad y en adultos de 45 a 54 años, pero se hallan en riesgo los individuos de todas las edades. La incidencia descrita de la enfermedad de Lyme en EE. UU. está aumentando, parcialmente como consecuencia de una expansión de la población de ciervos y la diseminación de garrapatas *I. scapularis* infectadas a nuevas áreas geográficas.

Las manifestaciones extracutáneas tienen una probabilidad algo menor que el eritema migratorio de producirse entre junio y agosto porque el intervalo entre la picadura de la garrapata y el comienzo de estas manifestaciones es más prolongado. Dado que las garrapatas adultas de *I. scapularis* pueden volverse activas en los días cálidos durante el invierno, en ocasiones se pueden producir casos de eritema migratorio incluso en los meses más fríos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 321-1. **De izquierda a derecha, una garrapata *Ixodes scapularis* no alimentada en estadio de ninfa, una garrapata *I. scapularis* en estadio de ninfa después de aproximadamente 48 h de alimentación, una garrapata *I. scapularis* en estadio de ninfa después de aproximadamente 126 h de alimentación y una semilla de sésamo. La distancia entre las marcas de la regla es de 1 mm. (Por cortesía de Kam Truhn de la Fordham University.)**



FIGURA 321-2. **Lesión cutánea del eritema migratorio en la cara posterior del muslo derecho.**



FIGURA 321-3. **Acrodermatitis crónica atrófica. Esta manifestación cutánea tardía de la borreliosis de Lyme se caracteriza por expansión lenta de lesiones rojo-violáceas que habitualmente afectan a las superficies dorsales de áreas acras y que no cicatrizan de modo espontáneo. Al principio las lesiones son inflamatorias y después se hacen cada vez más atróficas. (Por cortesía del Dr. Franc Strle.)**

BIOPATOLOGÍA

B. burgdorferi reside en el intestino medio de la garrapata *Ixodes* al unirse por medio de la proteína A de superficie externa (OspA) a las células que revisten el intestino. Con el comienzo de la ingestión de sangre, debido a los cambios en la temperatura, pH y probablemente otros factores, la espiroqueta aumenta en número y sufre una secuencia de cambios fenotípicos, incluida una disminución de la expresión de la OspA y aumento de otra proteína de superficie externa, OspC.[5] Esta serie de acontecimientos libera la espiroqueta del intestino medio y permite su migración a la glándula salival. En este sitio, la OspC se une a una proteína de la saliva, Salp 15, inducida durante la extracción de sangre en las garrapatas infectadas por borrelia; protege a la espiroqueta de la destrucción mediada por anticuerpos y ayuda a la transmisión a un huésped vertebrado. La saliva de la garrapata *Ixodes* contiene también otros componentes con acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras que sirven para promover la infección por borrelia de Lyme y otros patógenos transmitidos por la garrapata. La expresión de OspC por la espiroqueta en el huésped mamífero es esencial para que se establezca la infección debido, de algún modo, a que esta proteína protege al microorganismo de la eliminación inmediata por el sistema inmunitario innato.

La espiroqueta es depositada por la garrapata en el interior de la piel más que directamente en el torrente circulatorio. Parece que la diseminación por la sangre es un mecanismo responsable importante de la propagación de la espiroqueta a otras localizaciones. Alternativamente, la diseminación de la espiroqueta a otras localizaciones puede producirse a través de los planos tisulares. La probabilidad de acceso al torrente circulatorio depende de la cepa de borrelia de Lyme causante de la infección.[6] A diferencia de los pacientes bacteriémicos con patógenos más convencionales, los pacientes con espiroquetemia rara vez tienen aspecto «séptico». En un estudio, solo el 5% de los 93 pacientes con espiroquetemia se hallaban febriles cuando se obtuvo la muestra del hemocultivo, y se observó que casi ninguno de ellos tenía leucocitosis. La ausencia de fiebre y de otros signos clínicos de sepsis puede deberse a la ausencia de lipopolisacáridos en la pared celular de la borrelia.

La infección de los humanos o animales desencadena unas respuestas inmunitarias innatas y adaptativas que determinan la destrucción de la espiroqueta por los macrófagos y por la mediación de anticuerpos. La respuesta inflamatoria en el tejido muestra típicamente una infiltración de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, aunque predominan los granulocitos en las muestras de líquido sinovial de los pacientes con artritis de Lyme. Sin embargo, es típico de la infección por borrelia de Lyme el potencial para la persistencia de la infección a pesar de una robusta respuesta inmunológica humoral y celular, al igual que sucede en la infección por *Treponema pallidum*. Los factores de virulencia responsables de la persistencia de la infección incluyen la capacidad de la espiroqueta para disminuir la expresión de ciertas proteínas inmunógenas expuestas en la superficie, como OspC, y para alterar de modo rápido y continuo por recombinación las propiedades antigénicas de una lipoproteína de superficie conocida como *variable major protein-like sequence expressed* (VlsE). Además, la capacidad de la espiroqueta para unirse con avidez a diversos componentes de la matriz extracelular también puede contribuir a la persistencia.

Se piensa que todas las manifestaciones clínicas objetivas de la enfermedad de Lyme se deben a una respuesta inflamatoria a las espiroquetas vivas o a sus antígenos degradados. Se ha observado histológicamente una endoarteritis obliterante en el tejido sinovial, pero no está clara su importancia en la patogenia. No se sabe que las borrelias de Lyme produzcan toxinas. Hasta ahora, el único papel establecido en humanos de los factores genéticos del huésped se relaciona con el desarrollo de la artritis de Lyme refractaria a los antibióticos, que se ve con gran frecuencia en pacientes con ciertos alelos DR del HLA, alguno de los cuales coincide con los asociados con la artritis reumatoide.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con frecuencia las manifestaciones clínicas se categorizan del siguiente modo (fig. 321-2):

- Infección localizada temprana, manifestada típicamente como una única lesión cutánea de eritema migratorio, con o sin síntomas parecidos a los de una infección viral, pero sin manifestaciones extracutáneas objetivas.
- Infección diseminada temprana, manifestada por lo general con múltiples lesiones cutáneas de eritema migratorio o por una manifestación objetiva de enfermedad de Lyme neurológica temprana o carditis de Lyme.
- Enfermedad tardía, manifestada por lo general por artritis, pero también puede incluir ciertas manifestaciones neurológicas raras o la afección cutánea conocida como acrodermatitis crónica atrófica (fig. 321-3).

Los niños y los adultos tienen unas manifestaciones clínicas similares. La frecuencia esperada de las diversas formas de presentación clínica queda bien ilustrada por un estudio de 313 casos de enfermedad de Lyme diagnosticados en Wurzburgo, Alemania, durante un período de 12 meses. En esta serie, se observó el propio eritema migratorio en el 89% de los casos, las manifestaciones neurológicas tempranas en el 3%, las manifestaciones cardíacas en menos del 1%, el linfocitoma por borrelias en el 2%, artritis en el 5% y la acrodermatitis crónica atrófica en el 1%. Ninguno de los pacientes padeció la enfermedad de Lyme neurológica tardía. Recientemente se ha observado

booksmedicos.org

TABLA 321-1 SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS PRESENTES EN AL MENOS EL 20% DE LOS PACIENTES CON ERITEMA MIGRATORIO

CARACTERÍSTICA	EE. UU. (IC AL 95%)
Infección similar a la viral	65% (52-76%)
Fatiga	47% (37-58%)
Cefalea	36% (27-46%)
Mialgias	35% (26-45%)
Artralgias	35% (25-46%)
Fiebre	33% (23-43%)
Rigidez nucal	31% (21-43%)
Adenopatía	22% (13-33%)
Disestesia	20% (12-32%)
	EUROPA (IC AL 95%)
Infección similar a la viral	37% (27-49%)
Disestesia	35% (25-47%)
Cefalea	20% (14-29%)

IC = intervalo de confianza.
Modificado de Tibbles CD, Edlow JA. Does this patient have erythema migrans? *JAMA*. 2007;297:2617-2627.

una distribución similar de los casos en EE. UU., salvo la ausencia de linfocitoma por borrelias y de acrodermatitis crónica atrófica. En los primeros estudios estadounidenses de la década de los ochenta, una proporción muy superior de pacientes tuvieron manifestaciones neurológicas, cardíacas o articulares. Pudo deberse a un sesgo de detección en los estudios más antiguos o un mejor reconocimiento y tratamiento de los pacientes con eritema migratorio más recientemente, previniendo así el desarrollo de las complicaciones extracutáneas debido a que se producen posteriormente.



FIGURA 321-4. Linfocitoma por borrelias. Es una manifestación cutánea infrecuente de la enfermedad de Lyme, observada predominantemente fuera de EE. UU. y manifestada como tumefacción aislada rojo-azulada, generalmente en el lóbulo de la oreja, en niños, y en mamas, en adultos. (Por cortesía del Dr. Franc Strle.)

Infección localizada temprana

Lesión cutánea única de eritema migratorio

El eritema migratorio es con mucho la manifestación clínica más común de la enfermedad de Lyme. Aunque el aspecto de la lesión cutánea es con frecuencia distintivo (v. fig. 321-2), no es patognomónico de la enfermedad de Lyme. El eritema migratorio aparece de 7 a 14 días (intervalo, 3-30 días) después del desprendimiento de la garrapata y se caracteriza por una lesión cutánea eritematosa que se va expandiendo, de plana a ligeramente elevada (por lo general, ≥ 5 cm de diámetro), redonda u ovalada. En ocasiones puede identificarse la marca de la picadura previa de la garrapata en el centro de la lesión o cerca de él, y se denomina *punctum*. Aproximadamente el 80% de los pacientes en EE. UU. con eritema migratorio tienen una lesión cutánea única. Puede haber síntomas o signos inespecíficos de una infección de tipo viral como malestar, dolor cervical, cefalea, cansancio, artralgias migratorias o escalofríos y fiebre (tabla 321-1), pero son más comunes en los pacientes infectados por *B. burgdorferi* o *B. garinii* que por *B. afzelii*. Son muy atípicos de la enfermedad de Lyme unos síntomas respiratorios o gastrointestinales prominentes. Se ha atribuido a la enfermedad de Lyme temprana una enfermedad febril aguda sin lesión cutánea u otra manifestación clínica objetiva, pero la posibilidad de un diagnóstico erróneo es mayor en esta situación debido a la posibilidad de pruebas serológicas con resultado falso positivo.

Las lesiones cutáneas del eritema migratorio pueden variar en aspecto. Algunas lesiones (sobre todo las de corta duración) tienen un color casi uniforme, mientras que otras pueden tener un vacío central o un aspecto de diana. Aproximadamente el 5% de las lesiones tiene un centro vesiculopustuloso. El eritema migratorio en las extremidades inferiores puede ser en ocasiones purpúrico. Las lesiones del eritema migratorio pueden ser escamosas cuando son de larga duración o perder intensidad si se han aplicado tópicamente cremas de corticoesteroides. Las localizaciones más comunes incluyen los muslos, espalda, hombros y pantorrillas. Las lesiones son con frecuencia asintomáticas, pero pueden ser ligeramente dolorosas o pruriginosas y puede haber linfoadenopatía regional dolorosa a la palpación. La mayoría de los pacientes en EE. UU. con eritema migratorio, como sucede en otras manifestaciones clínicas, no recuerdan una picadura de garrapata previa.

Ciertos signos y síntomas descritos en un reducido número de pacientes con eritema migratorio en las primeras series de casos, como hepatomegalia, esplenomegalia, dolor de garganta, conjuntivitis o hinchazón testicular, pudieron haber sido hallazgos coincidentes. No ha habido confirmación microbiológica de infección por borrelia en estas localizaciones.

Linfocitoma por borrelias

El linfocitoma pro borrelias es una manifestación cutánea infrecuente de la enfermedad de Lyme que casi nunca se da en EE. UU. Se manifiesta con frecuencia en el sitio o cercano a él de la picadura de garrapata previa en forma de una hinchazón solitaria de color rojo azulado y algunos centímetros de diámetro. Las localizaciones más comunes son el lóbulo de la oreja en los niños y las mamas en los adultos (fig. 321-4). El examen histológico muestra una densa infiltración policlonal del cutis y de la hipodermis predominantemente por linfocitos B, a menudo con formación de un centro germinal. Puede requerirse la evaluación histológica para excluir una neoplasia maligna en pacientes con sospecha de linfocitoma por borrelias en una localización distinta al lóbulo de la oreja.

Infección diseminada temprana

Lesiones cutáneas múltiples de eritema migratorio

En EE. UU., aproximadamente el 20% de los pacientes con eritema migratorio tiene múltiples lesiones cutáneas en el momento de la presentación. Las lesiones cutáneas secundarias de eritema migratorio pueden ser menores de 5 cm, no tener un *punctum* y por lo general no son dolorosas ni pruriginosas. Se originan a partir de la diseminación por vía hemática a la piel más que a partir de otras picaduras de garrapata.

Enfermedad de Lyme neurológica temprana

De semanas a meses después de la infección, los pacientes pueden tener manifestaciones neurológicas. Las más frecuentes son neuropatía de los pares craneales, sobre todo parálisis del facial, que puede ser bilateral, meningitis linfocítica y radiculopatía sensitiva (con frecuencia dolorosa).[7] Las manifestaciones menos comunes incluyen, entre otras, mononeuritis múltiple (afectación multifocal de nervios no relacionados anatómicamente) y plexopatía braquial o lumbosacra. En niños se ha descrito de forma ocasional un cuadro de seudotumor cerebral. La presencia de una lesión concomitante de eritema migratorio puede ser de utilidad diagnóstica. Los estudios sugieren que aproximadamente el 90% de los niños con meningitis de Lyme en EE. UU. tienen al menos uno de los siguientes hallazgos: eritema migratorio concomitante, parálisis de un par craneal o edema papilar.

Enfermedad de Lyme cardíaca

De semanas a meses después de la infección, los pacientes pueden tener manifestaciones cardíacas de la enfermedad de Lyme, lo más frecuente en forma de bloqueo cardíaco auriculoventricular fluctuante u otras manifestaciones de una miopericarditis, que puede causar que el paciente tenga síntomas como aturdimiento, palpitaciones, disnea, dolor precordial o síncope. El bloqueo cardíaco se sitúa típicamente en el nodo auriculoventricular o por encima de él. Con frecuencia, pero no siempre, aún se halla presente el eritema migratorio. No se sabe que se produzca disfunción valvular y solo rara vez se ha descrito en Europa la aparición de una miocardiopatía crónica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Enfermedad de Lyme tardía

Artritis de Lyme

Si no se trata con antibióticos a los pacientes con eritema migratorio en EE. UU., en aproximadamente el 60% de ellos se desarrolla una artritis mono u oligoarticular una media de 6 meses después del comienzo de la enfermedad (intervalo, de 4 días a 2 años). En los pacientes no tratados, la enfermedad de Lyme se caracteriza por ataques intermitentes de sinovitis que duran de semanas a varios meses. Una o dos articulaciones se hallan afectas en un momento dado. Las grandes articulaciones son las que se afectan principalmente,[8] pero puede haber afectación de la articulación temporomaxilar, pequeñas articulaciones y localizaciones periarticulares. La articulación que se afecta con mayor frecuencia es la de la rodilla. Pueden formarse y romperse quistes de Baker. Con frecuencia la hinchazón articular es pronunciada, pero el dolor suele ser relativamente modesto. En los niños sobre todo puede haber fiebre concomitante, pero los adultos suelen presentar muy pocos síntomas aparte de la artritis.

En aproximadamente el 10% de los adultos con artritis de Lyme en EE. UU. puede persistir la afectación de una articulación grande (casi siempre la rodilla) a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado. Puede desarrollarse erosión del cartílago en tales casos.

Enfermedad de Lyme neurológica tardía

Después de meses-años de la infección pueden desarrollarse manifestaciones neurológicas tardías. Incluyen encefalomielitis, neuropatía periférica y encefalopatía. Dado que la mayoría de los pacientes con enfermedad de Lyme se diagnostican y tratan en la actualidad al comienzo de la infección, estas formas más indolentes de la enfermedad de Lyme son infrecuentes.

En los pacientes no tratados, la encefalomielitis es monofásica y lentamente progresiva, y afecta sobre todo a la sustancia blanca. Es la manifestación neurológica más grave y, aunque infrecuente, probablemente es más frecuente en Europa que en EE. UU. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra típicamente una pleocitosis linfocítica, un aumento moderado de la concentración de proteínas y una concentración de glucosa normal, con datos de producción intratecal de anticuerpos frente a borrelia. La resonancia magnética de la parte afectada del cerebro o de la médula espinal puede demostrar áreas de inflamación, típicamente con aumento de la señal en T2, imagen de recuperación de inversión de atenuación líquida y realce tras administrar material de contraste.

En EE. UU. es típico que la neuropatía periférica se manifieste en forma de un proceso leve y difuso en «guante-calcetín». Típicamente los pacientes manifiestan parestesias intermitentes en una extremidad y en ocasiones dolor radicular. La anomalía más frecuente en la exploración neurológica es una reducción de la sensibilidad vibratoria de la parte distal de las extremidades inferiores. Los estudios electrofisiológicos muestran una neuropatía axónica parcheada. La biopsia del nervio muestra pérdida axónica y pequeñas colecciones perivasculares de linfocitos sin espiroquetas. Con frecuencia los hallazgos en el LCR son normales, sin datos de producción intratecal de anticuerpos.

La encefalopatía es una entidad clínica definida de modo impreciso caracterizada por ligeras anomalías de la memoria u otras funciones cognitivas que son demostrables en una exploración cuidadosa del estado mental o por medio de pruebas neuropsicológicas formales. El examen del LCR puede ser completamente normal o mostrar producción intratecal de anticuerpos, una ligera elevación de proteínas o una ligera pleocitosis. Los estudios de imagen craneales pueden demostrar en ocasiones áreas focales de presunta inflamación parenquimatosa, pero los hallazgos son más a menudo normales.

Acrodermatitis crónica atrófica

La acrodermatitis crónica atrófica es una manifestación cutánea tardía de la enfermedad de Lyme que se observa más comúnmente en mujeres de más de 40 años de edad.[9] Esta lesión cutánea se desarrolla de modo insidioso varios años después de la infección inicial, por lo general en las superficies de extensión de las manos y pies. Las lesiones iniciales se caracterizan por una discromía ligeramente rojo azulada e hinchazón pastosa. El examen histológico muestra linfocitos y células plasmáticas en la piel y en ocasiones en la hipodermis, con o sin atrofia. Inicialmente unilateral, la lesión puede llegar a ser más tarde bilateral. Con el tiempo, el edema remite sin atrofia cutánea. Los nódulos pueden desarrollarse sobre prominencias óseas. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen neuropatía periférica asociada de la extremidad afecta, que se manifiesta sobre todo en forma de pérdida sensitiva local.

Aunque presumiblemente cualquier especie de borrelia de Lyme puede producir la acrodermatitis crónica atrófica, con mucho el agente causal más frecuente es *B. afzelii.*[1] Por tanto, rara vez se ve esta manifestación en EE. UU.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio generales

El recuento leucocítico, la concentración de hemoglobina, el hematocrito y el recuento plaquetario suelen ser normales en la enfermedad de Lyme, a menos que haya también una coinfección con *Anaplasma phagocytophilum, Babesia microti* o encefalitis viral transmitida por garrapatas (v. más adelante). Sin embargo, puede haber linfopenia en ausencia de una coinfección reconocida.[10] En aproximadamente el 35% de los pacientes con eritema migratorio se registran anomalías leves en las pruebas de función hepática (particularmente, aumento de las concentraciones de aspartato y alanina aminotransferasa). La velocidad de sedimentación globular puede hallarse ligeramente elevada en todos los estadios de la enfermedad de Lyme, pero son claramente infrecuentes unos valores por encima de 80 mm/h.

El examen del LCR en la meningitis de Lyme muestra típicamente una pleocitosis con más del 90% de linfocitos, una concentración ligeramente elevada de las proteínas y una concentración de glucosa normal. El examen del líquido sinovial en la artritis de Lyme muestra de modo característico un recuento de aproximadamente 25.000 células/mm^3 (intervalo, 500-110.000/mm^3), con predominio de polimorfonucleares.

Pruebas serológicas

Las lesiones cutáneas del eritema migratorio pueden pasar inadvertidas por el paciente debido a la ausencia de síntomas locales prominentes y a su localización en partes del cuerpo en las que resulta difícil al paciente poder visualizarlas. Por tanto, debe llevarse a cabo una exploración cutánea completa en cualquier paciente con sospecha de tener enfermedad de Lyme localizada o diseminada. El eritema migratorio es la única manifestación clínica lo suficientemente distintiva como para permitir un diagnóstico clínico en ausencia de una prueba de laboratorio auxiliar. El eritema migratorio se diagnostica por reconocimiento del aspecto característico de la lesión cutánea en personas que viven en áreas endémicas de enfermedad de Lyme o que han viajado recientemente a ellas. Debido a la corta duración de la infección en este estadio, los análisis serológicos para detectar anticuerpos contra la borrelia de Lyme son pocas veces positivos, por lo que solo se realizan en casos atípicos, junto con pruebas serológicas en fase de convalecencia, 2-4 semanas después de la obtención de la muestra aguda (tabla 321-2).

En relación con las formas de presentación no eritematosas de la enfermedad de Lyme, el pilar principal del diagnóstico de laboratorio es una prueba serológica de dos niveles en la que el primer escalón suele ser un enzimoinmunoanálisis (EIA) sensible. Si el resultado del EIA es positivo o equívoco, se llevan a cabo inmunotransferencias por separado de IgM e IgG en la muestra sérica original. Si los síntomas han persistido durante al menos 4 semanas, entonces específicamente la inmunotransferencia IgG debe ser positiva para que los resultados puedan ser interpretados como prueba de seropositividad. Es improbable que los pacientes no tratados que permanezcan seronegativos durante 6-8 semanas tengan enfermedad de Lyme, y se deben perseguir otros posibles diagnósticos.

La omisión de la EIA en el primer nivel o la interpretación de la inmunotransferencia mediante criterios alternativos no basados en la evidencia pueden disminuir la especificidad de la prueba y no se recomienda. Los resultados falsos positivos en la inmunotransferencia de IgM pueden deberse a anticuerpos de reacción cruzada que se originan a partir de la estimulación policlonal de las células B. Probablemente la causa más común de los resultados falsos positivos, no obstante, es la sobrevaloración de bandas débiles inespecíficas.[11] Unas tasas de seropositividad de fondo, que pueden superar el 4% en áreas muy endémicas de EE. UU. y ser incluso mayores en Europa, pueden confundir también la interpretación de la serorreactividad. Por consiguiente, una prueba serológica positiva no necesariamente significa que el paciente tenga enfermedad de Lyme activa. El valor predictivo positivo es muy informativo cuando la probabilidad preprueba a tenor de las características clínicas sea al menos del 20%. No

TABLA 321-2 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE LYME

MODALIDAD DIAGNÓSTICA	APLICACIÓN	COMENTARIO
Inspección visual	Eritema migratorio	Por lo general seronegativo en el momento de la presentación
Serología de dos niveles con inmunotransferencia IgM y/o IgG positiva	Carditis de Lyme	Buscar un eritema migratorio concomitante
	Enfermedad de Lyme neurológica temprana	Buscar un eritema migratorio concomitante; los anticuerpos intratecales pueden ser detectables antes que los anticuerpos séricos en Europa; la PCR es positiva en ocasiones en el LCR
	Linfocitoma por borrelias	Puede requerirse una biopsia para excluir una neoplasia maligna
Serología de dos niveles con una inmunotransferencia de IgG positiva	Artritis de Lyme	La PCR es positiva con frecuencia en el líquido sinovial
	Enfermedad de Lyme neurológica tardía	Se espera positividad de anticuerpos intratecales en la encefalomielitis de Lyme
	Acrodermatitis crónica atrófica	

Ig = inmunoglobulina; LCR = líquido cefalorraquídeo; PCR = reacción en cadena de la polimerasa.

booksmedicos.org

está indicado realizar pruebas serológicas en el seguimiento de rutina de los pacientes después del tratamiento porque pueden persistir durante años los anticuerpos frente a borrelias IgM o IgG en los pacientes tratados de modo satisfactorio.

La determinación de anticuerpos frente a borrelias producidos localmente en el sistema nervioso central (es decir, anticuerpos intratecales) puede ser de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad de Lyme neurológica y se ha descrito que precede a la detección de anticuerpos séricos en una minoría de pacientes europeos. Las pruebas positivas en relación con los anticuerpos intratecales pueden persistir, no obstante, durante períodos de tiempo prolongados después de un tratamiento antibiótico satisfactorio.

Otras modalidades diagnósticas

No se realiza o no se dispone de rutina del cultivo de la borrelia de Lyme para diagnosticar la enfermedad de Lyme. Es innecesario en los pacientes con eritema migratorio y es demasiado insensible en los pacientes con manifestaciones extracutáneas de la enfermedad de Lyme. Por el contrario, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de ADN de borrelias es positiva en muestras de líquido sinovial en hasta aproximadamente el 80% de los pacientes no tratados con artritis de Lyme, y un resultado positivo apoya el diagnóstico en un paciente con seropositividad IgG. La sensibilidad de la PCR en el LCR tiende a ser mucho menor, no obstante, y fue solo de aproximadamente el 5% en un estudio de niños de EE. UU. con enfermedad de Lyme neurológica temprana. Un resultado negativo en la PCR en cualquier tipo de líquido no excluye la enfermedad de Lyme.

Diagnóstico diferencial

Eritema migratorio

Las reacciones de hipersensibilidad a la picadura de garrapata pueden ser tomadas de modo erróneo por eritema migratorio, pero estas reacciones se producen en las primeras 48 h después de la picadura de la garrapata, suelen ser pruriginosas y tienden a disminuir a los pocos días. Por el contrario, las lesiones cutáneas del eritema migratorio en los pacientes no tratados tienen una duración mediana de aproximadamente 4 semanas en EE. UU. e incluso más en Europa. La celulitis bacteriana rara vez se produce en las localizaciones más comunes del eritema migratorio y no es previsible que muestre aclaramiento central o aspecto en diana. El eritema migratorio, a diferencia del multiforme, no afecta a las membranas mucosas, palmas de las manos o plantas de los pies. La enfermedad eruptiva asociada a la garrapata del sur (STARI) es el diagnóstico más probable en pacientes con lesiones cutáneas parecidas a las del eritema migratorio que fueron picados por una garrapata de la especie *A. americanum* o que desarrollaron esta lesión en la parte meridional de EE. UU. (v. apartado «Biopatología»). Otras afecciones que se han de considerar en el diagnóstico diferencial del eritema migratorio distinguidas fácilmente incluyen la tiña (con frecuencia pruriginosa, con un margen escamoso delgado y elevado), el eccema numular (lesiones pruriginosas simétricas con tendencia a formar escamas y costras), el granuloma anular (localización acra, especialmente en el dorso de las manos y de los pies; relativamente fija en tamaño, y diámetro < 5 cm), la dermatitis de contacto (pruriginosa, con formación de estrías a lo largo del área de contacto y un componente vesicular), la urticaria (elevadas, pruriginosas y por lo general con un diámetro < 5 cm), la erupción medicamentosa fija (por lo general en los genitales, las manos, los pies o la cara, y fija en tamaño) y la picadura de araña (con frecuencia dolorosa y necrótica con una escara central).

Enfermedad de Lyme extracutánea

La parálisis de Bell se incluye en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Lyme neurológica temprana. Incluso en las áreas muy endémicas de EE. UU., otras causas de parálisis del nervio facial superan en número a la producida por la enfermedad de Lyme por un margen de 3:1. La meningitis viral y la radiculopatía mecánica también pueden confundirse con las manifestaciones de la enfermedad de Lyme neurológica temprana. Una miopericarditis viral o de otra etiología puede remedar una enfermedad de Lyme cardíaca. Se podrían considerar muchas causas de sinovitis en el diagnóstico diferencial de la artritis de Lyme, pero el patrón de afectación articular, como la afectación simétrica de las pequeñas articulaciones en la artritis reumatoide, es con frecuencia claramente diferente al que se encuentra en la artritis de Lyme. La encefalopatía de Lyme puede en ocasiones ser confundida clínicamente con un primer episodio de esclerosis múltiple con recidivas y remisiones o esclerosis múltiple primaria progresiva. Las pruebas serológicas en busca de anticuerpos frente a borrelias en el suero (y en el LCR en la última afección) suele bastar para diferenciar estas afecciones de la enfermedad de Lyme.

TRATAMIENTO Tto

Los estudios *in vitro* han demostrado que las borrelias de Lyme son muy sensibles a las tetraciclinas, la mayoría de las penicilinas y muchas cefalosporinas de segunda y tercera generaciones. *B. burgdorferi* es resistente a ciertas fluoroquinolonas, rifampicina y cefalosporinas de primera generación. Que los macrólidos sean activos *in vitro* depende de la cepa de *Borrelia* estudiada y de la técnica de ensayo utilizada. Aunque la mayoría de las manifestaciones de la enfermedad de Lyme se resuelven de modo espontáneo sin tratamiento, el tratamiento antibiótico puede acelerar la resolución y prevenir la progresión.

Se emplea el tratamiento con antibióticos orales para tratar a los pacientes con eritema migratorio (tabla 321-3). La doxiciclina, amoxicilina y cefuroxima son, todos ellos, muy eficaces y son los fármacos de elección para esta indicación. Los macrólidos, como la azitromicina, son algo menos eficaces que otros antibióticos orales y, en consecuencia, no se recomiendan como tratamiento de primera línea.

Entre los fármacos de primera línea, solo la doxiciclina es eficaz frente a la coinfección por *A. phagocytophilum* y es el único en el que un estudio clínico prospectivo ha demostrado que tan solo 10 días de tratamiento es eficaz.[A1] Sin embargo, la doxiciclina puede causar fotosensibilidad, lo que es un problema porque la enfermedad de Lyme temprana se da sobre todo durante los meses de verano; además, este fármaco está relativamente contraindicado en los niños menores de 8 años de edad y en las mujeres embarazadas o que den el pecho. Cuando no pueda distinguirse de modo fiable el eritema migratorio de la celulitis bacteriana adquirida en la comunidad, se prefiere la cefuroxima axetilo o la amoxicilina-clavulanato potásico porque estos antimicrobianos son generalmente eficaces en ambos tipos de infecciones.

En las primeras 24 h después del comienzo del tratamiento antimicrobiano, hasta un 15% de los pacientes tratados por eritema migratorio experimenta una reacción de tipo de Jarisch-Herxheimer caracterizada por un aumento del tamaño o intensidad del eritema en la lesión cutánea y unos síntomas sistémicos más intensos de infección de tipo viral. La fiebre, en caso de que exista, debe resolverse en 48 h y la lesión cutánea debe resolverse en 7-14 días. Otros síntomas, como cansancio o artralgia, tienden a mejorar pero no de modo invariable se resuelven en este período de tiempo, y duran más de 3 meses en un cuarto de los pacientes. Ampliar el curso de tratamiento inicial no da lugar a un alivio más rápido de los síntomas. La antibioterapia oral también se usa como tratamiento de primera línea para otras manifestaciones cutáneas de la enfermedad de Lyme mencionadas en otras partes de este capítulo y como abordaje inicial de la artritis de Lyme.

El fármaco parenteral de elección para la enfermedad de Lyme es la ceftriaxona porque es muy activo frente a las borrelias de Lyme *in vitro,* atraviesa bien la barrera hematoencefálica y tiene una larga semivida sérica, lo que proporciona la comodidad de una administración diaria. Los antibióticos alternativos de administración parenteral son la cefotaxima y la penicilina intravenosa. Se recomienda el tratamiento antibiótico parenteral en los pacientes con enfermedad de Lyme neurológica tardía y en los que tienen enfermedad de Lyme cardíaca que son ingresados para ser monitorizados en el hospital (v. tabla 321-3). Con frecuencia se administran antibióticos parenterales a los pacientes con artritis de Lyme que no han respondido a uno o más ciclos de tratamiento antibiótico oral.

TABLA 321-3 TRATAMIENTO RECOMENDADO EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE LYME*

TRATAMIENTO	MANIFESTACIÓN	DURACIÓN
Doxiciclina, 100 mg v.o. do veces al día *o*	Eritema migratorio	14 días
	Linfocitoma por borrelias	14 días
Amoxicilina, 500 mg v.o. tres veces al día *o*	Acrodermatitis crónica atrófica	21 días
	Artritis de Lyme	28 días
Cefuroxima axetilo, 500 mg v.o. dos veces al día	Carditis de Lyme, leve	14 días
	Neuropatía craneal	14 días†
Doxiciclina, 100 mg v.o. dos veces al día	Meningitis o radiculopatía de Lyme en Europa y posiblemente en EE. UU.	14 días
Ceftriaxona, 2 g i.v. al día	Artritis de Lyme en la que ha fracasado el tratamiento oral	14-28 días
	Enfermedad de Lyme neurológica tardía	14-28 días
	Carditis de Lyme que requiere hospitalización	14 días
	Meningitis o radiculopatía de Lyme en EE. UU.	14 días
Azitromicina, 500 mg v.o. al día	Eritema migratorio en un paciente que no tolera la doxiciclina ni los antibióticos β-lactámicos	6-10 días

*Con independencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme, puede haber un retraso en la respuesta al tratamiento más allá de la duración del mismo. Puede producirse recidiva con cualquiera de estos regímenes; los pacientes con signos objetivos de recidiva pueden requerir otro ciclo de tratamiento.

†Aunque cualquiera de los antibióticos orales de primera línea parece ser eficaz en pacientes con neuropatía craneal, se dispone solo de una experiencia limitada en pacientes con una neuropatía craneal distinta a la parálisis del facial o con fármacos distintos a la doxiciclina.

Modificado de Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1089-1134.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En EE. UU. la terapia parenteral se ha preferido como estrategia de tratamiento en la enfermedad de Lyme neurológica temprana, especialmente en la meningitis y radiculitis, y se ha reservado el tratamiento oral para los pacientes con parálisis del séptimo par craneal no complicada. Los estudios realizados en Europa, no obstante, han aportado datos convincentes de que la doxiciclina oral es tan eficaz como la ceftriaxona para cualquiera de las manifestaciones primarias de la enfermedad de Lyme neurológica temprana.[A2] Aunque podría decirse lo mismo en relación con EE. UU., se carece de estudios. Se han empleado de modo satisfactorio otros antibióticos orales, como amoxicilina, para el tratamiento de pacientes con parálisis no complicada del facial, pero los datos publicados sobre la eficacia son mucho más limitados en relación con estos fármacos. Los datos disponibles indican que la parálisis del nervio facial remite, con o sin antibioterapia, y que la velocidad de recuperación no es mayor con antibióticos. En consecuencia, la principal razón de tratar a estos pacientes es evitar ulteriores complicaciones, especialmente artritis de Lyme.

La presencia de papiledema o de parálisis del sexto par craneal puede indicar la presencia de un aumento de la presión craneal en pacientes con enfermedad de Lyme neurológica. Es típico que la presión elevada disminuya en respuesta al tratamiento con antibióticos, pero puede que haya que considerar otras medidas utilizadas de modo convencional para disminuir la presión en casos individuales.

Los pacientes sintomáticos con cardiopatía de Lyme y los que tienen bloqueo cardíaco auriculoventricular de primer grado de alto grado (intervalo PR, ≥ 300 ms) y bloqueo de segundo o tercer grado deben ser hospitalizados y monitorizados estrechamente. Puede requerirse un marcapasos cardíaco temporal. En los pacientes tratados, el bloqueo cardíaco completo se resuelve generalmente en 1 semana, y las alteraciones menores de la conducción se resuelven en 6 semanas.

La artritis de Lyme responde generalmente al tratamiento antibiótico. Los pacientes cuya artritis mejora pero no termina de resolverse después de un ciclo inicial de tratamiento oral pueden ser vueltos a tratar con un segundo ciclo de antibióticos orales, y se reserva el tratamiento antibiótico parenteral para los que no presenten una respuesta clínica significativa. Sin embargo, aproximadamente el 10% de los pacientes adultos en EE. UU. no responden clínicamente al tratamiento antibiótico y se dice que tienen artritis de Lyme refractaria a los antibióticos; se ha definido esta afección como una sinovitis persistente durante al menos 2 meses después de haber completado un ciclo de ceftriaxona intravenosa (o 1 mes tras dos ciclos de 4 semanas de un antibiótico oral), junto con pruebas de PCR negativas en el líquido sinovial y en el tejido sinovial, si se dispone de él. Ya no se cree que estos pacientes estén infectados de modo activo y, por tanto, son tratados de modo habitual con antiinflamatorios no esteroideos, inyecciones intraarticulares de corticoesteroides o medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. También se ha utilizado de modo satisfactorio la sinovectomía artroscópica en pacientes con esta afección.

Las pacientes embarazadas con enfermedad de Lyme son tratadas por lo general de modo similar a como lo son las pacientes no embarazadas, con la excepción de que debe evitarse la doxiciclina por los efectos adversos potenciales tanto sobre el feto como sobre la madre. No hay datos publicados que apoyen de modo convincente la existencia de un síndrome congénito de enfermedad de Lyme.

Síntomas y síndrome posterior a la enfermedad de Lyme

El desenlace del tratamiento en la mayoría de los pacientes con eritema migratorio es excelente. Sin embargo, los estudios muestran que cuando se les pregunta a los pacientes pasados 6 o más meses después del tratamiento del eritema migratorio, aproximadamente del 5 al 15% de ellos señalan síntomas puramente subjetivos, como cansancio y dolor musculoesquelético. Estos síntomas subjetivos son típicamente leves y pueden aumentar y disminuir en intensidad. Se dice que los pacientes con estas manifestaciones presentan síntomas o síndrome posterior a la enfermedad de Lyme, dependiendo de la duración e intensidad de los síntomas, cuya causa se desconoce actualmente. Las evaluaciones microbiológicas cuidadosas no han hallado evidencias de infección persistente por *B. burgdorferi* o de coinfección con un segundo patógeno transmitido por *Ixodes.* Además, el retratamiento no proporciona un beneficio medible o el beneficio aportado es tan escaso o ambiguo que queda superado por los riesgos asociados a la antibioterapia.[A3] Por consiguiente, en tales pacientes se recomienda tratamiento sintomático. Un estudio prospectivo realizado en Europa que incorporaba por primera vez un grupo de «controles sanos» cuestionó el hecho de que tal síndrome exista. En dicho estudio, la frecuencia de síntomas subjetivos no explicados en el grupo de enfermedad de Lyme no fue mayor que en el grupo control a los 6 meses de seguimiento.[12]

Enfermedad de Lyme cronica

Está mal definido el término *enfermedad de Lyme crónica,* pero se utiliza ampliamente. En Europa se ha utilizado para hacer referencia a las manifestaciones objetivas que la mayoría de las autoridades prefieren denominar enfermedad de Lyme tardía. Otros han utilizado el término para referirse a los pacientes con manifestaciones subjetivas de la enfermedad post-Lyme. Lo más frecuente es utilizar el término *enfermedad de Lyme crónica* como diagnóstico en pacientes con dolor persistente, manifestaciones neurocognitivas o cansancio, sin datos clínicos o serológicos objetivos de infección pasada o presente por *B. burgdorferi*. En este empleo, el término es una denominación inapropiada y se ha convertido en el último de una serie de síndromes postulados que intentan atribuir síntomas sin explicación médica a infecciones particulares.[13]

Coinfecciones

Las garrapatas Ixodes pueden estar coinfectadas y transmitir junto con la borrelia de Lyme otros patógenos tales como *A. phagocytophilum, B. microti* (la principal causa de babesiosis) y un virus de encefalitis transmitido por garrapatas. La probabilidad de coinfección depende de la especie particular de garrapata *Ixodes* y del área geográfica. Así, las picaduras por garrapatas *I. scapularis* en ciertas áreas pueden llevar al desarrollo de la enfermedad de Lyme, anaplasmosis granulocítica humana o babesiosis como infección aislada o, menos frecuentemente, como coinfección. Además, esta especie de garrapata puede transmitir el subtipo viral de la garrapata del ciervo del virus Powassan, una especie de *Ehrlichia* denominada organismo similar a *Ehrlichia muris* y *Borrelia miyamotoi*.[14-16] En Europa, la coinfección más común es la de enfermedad de Lyme con infección por el virus de encefalitis vehiculado por garrapatas.

Debe considerarse la coinfección en pacientes de áreas geográficas endémicas de estos patógenos que tienen síntomas iniciales más intensos que los que se observan comúnmente en la enfermedad de Lyme sola. En tal situación, la coinfección debe considerarse especialmente en casos de fiebre alta durante más de 48 h a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado para la enfermedad de Lyme, los que padecen fiebre recurrente o los que tienen una leucopenia, trombocitopenia o anemia inexplicadas. También debe plantearse cuando la lesión cutánea del eritema migratorio se haya resuelto pero no haya habido mejoría o se haya producido un empeoramiento de síntomas similares a los de una infección viral.

Reinfección

No parece que los pacientes tratados por enfermedad de Lyme temprana desarrollen una respuesta inmunitaria que sea adecuada para proteger frente a la reinfección con una cepa diferente de *B. burgdorferi*.[17] Por consiguiente, los pacientes con eritema migratorio pueden reinfectarse en una localización cutánea diferente si son picados por otra garrapata infectada.[18] Está bien documentada la reinfección solamente en pacientes que fueron tratados por infección temprana (casi siempre eritema migratorio), pero no después de las manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme, como la artritis de Lyme. Parece que las manifestaciones clínicas de la reinfección son similares a las de la infección primaria.

PREVENCIÓN

Puede prevenirse la enfermedad de Lyme evitando los ambientes infestados por garrapatas y cubriendo la piel descubierta, así como empleando repelentes de las garrapatas y ropa apropiada cuando se esté en dichos ambientes. Se puede reducir la densidad de garrapatas alrededor de las residencias individuales eliminando la hojarasca, colocando virutas de madera en donde el césped colinda con el bosque, aplicando acaricidas en la propiedad y construyendo vallas para mantener alejados a los ciervos. Se ha demostrado que bañarse en las 2 h siguientes a la exposición a garrapatas disminuye el riesgo de la enfermedad de Lyme. Se recomienda realizar inspecciones diariamente (incluido el cuero cabelludo) para eliminar las garrapatas adheridas, dado el período de gracia entre la fijación de la garrapata y la transmisión de *B. burgdorferi*. Se lleva a cabo la eliminación sujetando la garrapata lo más próximo posible a las partes bucales con unas pinzas y tirando con suavidad. Los estudios clínicos han demostrado que sin otro tipo de intervenciones, en más del 96% de los individuos que encuentran y eliminan la garrapata *I. scapularis* adherida no se desarrolla la enfermedad de Lyme, incluso en regiones geográficas muy endémicas. Si no se encuentra o no se elimina la garrapata, la probabilidad de la infección se aproxima a la tasa de infección en la población regional de garrapatas (por lo general, > 20% de las garrapatas *I. scapularis* en estadio de ninfa están infectadas en áreas muy endémicas de los estados nororientales y del medio oeste de EE. UU.).

Los datos muestran que la quimioprofilaxis con doxiciclina puede reducir aún más la probabilidad de desarrollo de enfermedad de Lyme después de haber eliminado la garrapata *I. scapularis*. Se ha observado que una única dosis de 200 mg de doxiciclina tiene una eficacia de cerca del 90% en la prevención del eritema migratorio en la localización de la picadura.[A4] Debe considerarse la administración de una única dosis de doxiciclina en las 72 h siguientes a la eliminación de la garrapata en las personas residentes en áreas muy endémicas que se sabe han sido picadas por una garrapata *I. scapularis* ninfa o adulta que se calcula ha estado adherida durante al menos 36 h. Dada la eficacia incierta de un ciclo corto de amoxicilina en esta situación, se ha recomendado la observación en vez de la quimioprofilaxis en el caso de los individuos en los que esté contraindicada la doxiciclina. En la actualidad no se dispone de vacuna para prevenir la enfermedad de Lyme en humanos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:697-704.
A2. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:690-695.

booksmedicos.org

A3. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001;345:85-92.
A4. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1137-1144.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

322

FIEBRE RECURRENTE Y OTRAS INFECCIONES POR *BORRELIA*

WILLIAM A. PETRI, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La fiebre recurrente es una infección por bacterias del género *Borrelia*. Hay dos modos de transmisión: fiebre recurrente epidémica vehiculada por piojos y fiebre recurrente endémica vehiculada por garrapatas. La enfermedad se caracteriza por ataques recurrentes de fiebre y espiroquetemia separados por cortos períodos afebriles.

Organismo patógeno

Los miembros del género *Borrelia* son espiroquetas móviles que miden 0,5 µm de diámetro y 5-40 µm de longitud. Son aerófilas y requieren ácidos grasos de cadena larga para su crecimiento. La fiebre recurrente vehiculada por piojos está causada por *Borrelia recurrentis*. Los organismos de la fiebre recurrente vehiculada por garrapatas reciben su denominación atendiendo a su garrapata vector e incluyen las especies estrechamente relacionadas *Borrelia duttonii* (Viejo Mundo), *Borrelia hermsii, Borrelia turicatae* y *Borrelia parkeri* (Norteamérica) y *Borrelia miyamotoi* (Viejo y Nuevo Mundos).[1]

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre recurrente epidémica vehiculada por piojos está causada por *B. recurrentis* y se transmite de persona a persona por el piojo del cuerpo humano *(Pediculus humanus)*. No hay animal reservorio. La espiroqueta vive en la hemolinfa de piojo; se transmite la infección a los humanos cuando el piojo es aplastado sobre la piel humana y las espiroquetas infecciosas penetran a través de la piel o de las membranas mucosas. Se han producido epidemias durante las hambrunas y en tiempos de guerra cuando la caída de las condiciones sanitarias favorece la transmisión de los piojos corporales. La enfermedad vehiculada por piojos sigue siendo endémica en África Central y Oriental (Etiopía, Somalia, Chad y Sudán) y en los Andes (Bolivia y Perú).

La fiebre recurrente endémica vehiculada por garrapatas se produce en todo el mundo y se transmite a los humanos por las garrapatas blandas *Ornithodoros*. Las garrapatas se infectan al alimentarse de roedores silvestres (como ratones, ratas, ardillas arborícolas y ardillas terrestres), que hacen las veces de reservorios naturales de los organismos. En EE. UU., la fiebre recurrente se limita a áreas húmedas montañosas del Oeste en altitudes de unos 500 a 2.500 m en donde reside la garrapata vector *Ornithodoros hermsii* en bosques de pino ponderosa y abeto Douglas. Una pista diagnóstica clave es el antecedente de dormir en cabañas rústicas infestadas de roedores en los parques nacionales del Oeste en EE. UU.[2] En Tanzania, en donde puede ser muy elevada la infestación de los hogares por las garrapatas vectores *Ornithodoros,* la fiebre recurrente fue identificada en el 11% de niños con fiebre vistos en una clínica. En el nordeste de EE. UU. la prevalencia de anticuerpos contra *Borrelia miyamotoi* es casi del 50%, equiparable a la de *Borrelia burgdorferi* (cap. 321).[3]

BIOPATOLOGÍA

La infección por *Borrelia* comienza en la localización de la picadura del piojo o de la garrapata y se sigue de una rápida diseminación de las espiroquetas por el torrente circulatorio. Las espiroquetas son visibles en las extensiones de la sangre periférica teñidas por la tinción de Wright durante los episodios febriles iniciales y durante cada recidiva febril en la mayoría de los pacientes. La carga de espiroquetas en la sangre se correlaciona positivamente con la intensidad de los síntomas. La desaparición de las espiroquetas de la sangre se asocia con la producción de anticuerpos específicos del serotipo; se ha demostrado que los anticuerpos frente a *Borrelia* en modelos animales son el principal mecanismo de eliminación inmunitaria de la infección.

Las recidivas se asocian con variaciones antigénicas cíclicas en las proteínas mayores variables (VMP), que son abundantes proteínas de la membrana externa de la espiroqueta que portan epítopos específicos de serotipos. La variación antigénica es la consecuencia de fenómenos de recombinación que se producen entre genes VMP en sitios silentes y de expresión en plásmidos lineales. Una sola bacteria *B. hermsii* puede producir hasta 40 serotipos distintos. Dado que las espiroquetas sufren una o varias fases antigénicas durante la infección, no se ha elaborado un procedimiento específico o estándar para el serodiagnóstico de rutina de la fiebre recidivante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un comienzo abrupto de fiebre (temperatura, > 39 °C en la mayoría de los pacientes), cefalea, mialgia y escalofríos con tiritona caracteriza el comienzo de la enfermedad. Son manifestaciones menos frecuentes la tos, náuseas, vómitos y fatiga. Los signos incluyen fiebre, taquicardia, letargo o confusión, inyección conjuntival y epistaxis. La hepatoesplenomegalia, ictericia y con frecuencia una erupción petequial en el tronco son signos comunes en la fiebre recurrente vehiculada por piojos. Puede haber hallazgos neurológicos,[4] como meningitis, meningoencefalitis y parálisis facial, aunque estas entidades son más comunes en la fiebre recurrente transmitida por garrapatas. La enfermedad vehiculada por piojos sin tratar dura 6 días, y las recidivas se producen una vez después de un período afebril de 9 días. La enfermedad inicial de fiebre recurrente vehiculada por garrapatas dura unos 4 días sin tratamiento antibiótico, con un promedio de dos recidivas (cada una de ellas con un período afebril de 10 días como promedio) antes de que se establezca el diagnóstico.

La fiebre recurrente en el embarazo puede causar daño placentario y retraso del crecimiento intrauterino, que da lugar a aborto en un tercio de las pacientes. La infección neonatal, tanto en las formas vehiculadas por garrapatas como por piojos, se acompaña de ictericia, hepatoesplenomegalia y con frecuencia sepsis y hemorragia. En los niños son también signos comunes la fiebre y la hepatoesplenomegalia. También se han encontrado en pacientes inmunodeprimidos.[5]

DIAGNÓSTICO

Se debe considerar el diagnóstico en los pacientes con fiebre que vuelven de una estancia en cabañas en áreas montañosas y de gran altitud en la parte occidental de EE. UU. Solo unos pocos pacientes recuerdan la exposición a la garrapata porque *O. hermsii* se alimenta por la noche, tiene una picadura indolora y permanece unida durante solo 15 min. Internacionalmente, la fiebre recurrente puede ocurrir esporádicamente allá donde los hogares estén infectados por garrapatas *Ornithodoros,* así como en epidemias en el caso de la enfermedad vehiculada por piojos.

Dado que la cifra de organismos en sangre es extraordinariamente elevada, el diagnóstico se efectúa con gran frecuencia por visualización directa del organismo en una extensión de sangre (fig. 322-1), aunque también puede efectuarse el diagnóstico con la reacción en cadena de la polimerasa y pruebas serodiagnósticas. Se puede demostrar la presencia de espiroquetas en extensiones de sangre periférica obtenidas durante los episodios febriles en el 70% de los pacientes. Puede obtenerse una mayor sensibilidad por el examen de una preparación de la capa leucocítica de la sangre periférica. Dada su locomoción característica, se pueden detectar fácilmente las espiroquetas por visualización directa de extensiones gruesas de sangre a microscopia de bajo aumento. El cultivo de los organismos requiere un medio especial y no es práctico en el marco de un laboratorio clínico. El recuento leucocítico es generalmente normal, pero los recuentos plaquetarios menores de 50.000/mm^3 se dan en hasta el 90% de los casos de enfermedad vehiculada por piojos. Con frecuencia

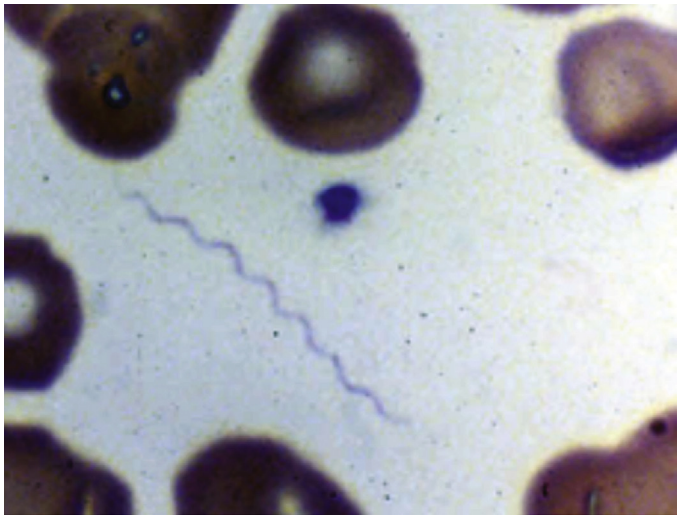

FIGURA 322-1. Se observa una espiroqueta en un frotis de sangre con tinción de Wright de un paciente con fiebre recurrente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A3. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001;345:85-92.
A4. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1137-1144.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

322

FIEBRE RECURRENTE Y OTRAS INFECCIONES POR *BORRELIA*

WILLIAM A. PETRI, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La fiebre recurrente es una infección por bacterias del género *Borrelia*. Hay dos modos de transmisión: fiebre recurrente epidémica vehiculada por piojos y fiebre recurrente endémica vehiculada por garrapatas. La enfermedad se caracteriza por ataques recurrentes de fiebre y espiroquetemia separados por cortos períodos afebriles.

Organismo patógeno

Los miembros del género *Borrelia* son espiroquetas móviles que miden 0,5 µm de diámetro y 5-40 µm de longitud. Son aerófilas y requieren ácidos grasos de cadena larga para su crecimiento. La fiebre recurrente vehiculada por piojos está causada por *Borrelia recurrentis*. Los organismos de la fiebre recurrente vehiculada por garrapatas reciben su denominación atendiendo a su garrapata vector e incluyen las especies estrechamente relacionadas *Borrelia duttonii* (Viejo Mundo), *Borrelia hermsii, Borrelia turicatae* y *Borrelia parkeri* (Norteamérica) y *Borrelia miyamotoi* (Viejo y Nuevo Mundos).[1]

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre recurrente epidémica vehiculada por piojos está causada por *B. recurrentis* y se transmite de persona a persona por el piojo del cuerpo humano *(Pediculus humanus)*. No hay animal reservorio. La espiroqueta vive en la hemolinfa de piojo; se transmite la infección a los humanos cuando el piojo es aplastado sobre la piel humana y las espiroquetas infecciosas penetran a través de la piel o de las membranas mucosas. Se han producido epidemias durante las hambrunas y en tiempos de guerra cuando la caída de las condiciones sanitarias favorece la transmisión de los piojos corporales. La enfermedad vehiculada por piojos sigue siendo endémica en África Central y Oriental (Etiopía, Somalia, Chad y Sudán) y en los Andes (Bolivia y Perú).

La fiebre recurrente endémica vehiculada por garrapatas se produce en todo el mundo y se transmite a los humanos por las garrapatas blandas *Ornithodoros*. Las garrapatas se infectan al alimentarse de roedores silvestres (como ratones, ratas, ardillas arborícolas y ardillas terrestres), que hacen las veces de reservorios naturales de los organismos. En EE. UU., la fiebre recurrente se limita a áreas húmedas montañosas del Oeste en altitudes de unos 500 a 2.500 m en donde reside la garrapata vector *Ornithodoros hermsii* en bosques de pino ponderosa y abeto Douglas. Una pista diagnóstica clave es el antecedente de dormir en cabañas rústicas infestadas de roedores en los parques nacionales del Oeste en EE. UU.[2] En Tanzania, en donde puede ser muy elevada la infestación de los hogares por las garrapatas vectores *Ornithodoros,* la fiebre recurrente fue identificada en el 11% de niños con fiebre vistos en una clínica. En el nordeste de EE. UU. la prevalencia de anticuerpos contra *Borrelia miyamotoi* es casi del 50%, equiparable a la de *Borrelia burgdorferi* (cap. 321).[3]

BIOPATOLOGÍA

La infección por *Borrelia* comienza en la localización de la picadura del piojo o de la garrapata y se sigue de una rápida diseminación de las espiroquetas por el torrente circulatorio. Las espiroquetas son visibles en las extensiones de la sangre periférica teñidas por la tinción de Wright durante los episodios febriles iniciales y durante cada recidiva febril en la mayoría de los pacientes. La carga de espiroquetas en la sangre se correlaciona positivamente con la intensidad de los síntomas. La desaparición de las espiroquetas de la sangre se asocia con la producción de anticuerpos específicos del serotipo; se ha demostrado que los anticuerpos frente a *Borrelia* en modelos animales son el principal mecanismo de eliminación inmunitaria de la infección.

Las recidivas se asocian con variaciones antigénicas cíclicas en las proteínas mayores variables (VMP), que son abundantes proteínas de la membrana externa de la espiroqueta que portan epítopos específicos de serotipos. La variación antigénica es la consecuencia de fenómenos de recombinación que se producen entre genes VMP en sitios silentes y de expresión en plásmidos lineales. Una sola bacteria *B. hermsii* puede producir hasta 40 serotipos distintos. Dado que las espiroquetas sufren una o varias fases antigénicas durante la infección, no se ha elaborado un procedimiento específico o estándar para el serodiagnóstico de rutina de la fiebre recidivante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un comienzo abrupto de fiebre (temperatura, > 39 °C en la mayoría de los pacientes), cefalea, mialgia y escalofríos con tiritona caracteriza el comienzo de la enfermedad. Son manifestaciones menos frecuentes la tos, náuseas, vómitos y fatiga. Los signos incluyen fiebre, taquicardia, letargo o confusión, inyección conjuntival y epistaxis. La hepatoesplenomegalia, ictericia y con frecuencia una erupción petequial en el tronco son signos comunes en la fiebre recurrente vehiculada por piojos. Puede haber hallazgos neurológicos,[4] como meningitis, meningoencefalitis y parálisis facial, aunque estas entidades son más comunes en la fiebre recurrente transmitida por garrapatas. La enfermedad vehiculada por piojos sin tratar dura 6 días, y las recidivas se producen una vez después de un período afebril de 9 días. La enfermedad inicial de fiebre recurrente vehiculada por garrapatas dura unos 4 días sin tratamiento antibiótico, con un promedio de dos recidivas (cada una de ellas con un período afebril de 10 días como promedio) antes de que se establezca el diagnóstico.

La fiebre recurrente en el embarazo puede causar daño placentario y retraso del crecimiento intrauterino, que da lugar a aborto en un tercio de las pacientes. La infección neonatal, tanto en las formas vehiculadas por garrapatas como por piojos, se acompaña de ictericia, hepatoesplenomegalia y con frecuencia sepsis y hemorragia. En los niños son también signos comunes la fiebre y la hepatoesplenomegalia. También se han encontrado en pacientes inmunodeprimidos.[5]

DIAGNÓSTICO

Se debe considerar el diagnóstico en los pacientes con fiebre que vuelven de una estancia en cabañas en áreas montañosas y de gran altitud en la parte occidental de EE. UU. Solo unos pocos pacientes recuerdan la exposición a la garrapata porque *O. hermsii* se alimenta por la noche, tiene una picadura indolora y permanece unida durante solo 15 min. Internacionalmente, la fiebre recurrente puede ocurrir esporádicamente allá donde los hogares estén infectados por garrapatas *Ornithodoros,* así como en epidemias en el caso de la enfermedad vehiculada por piojos.

Dado que la cifra de organismos en sangre es extraordinariamente elevada, el diagnóstico se efectúa con gran frecuencia por visualización directa del organismo en una extensión de sangre (fig. 322-1), aunque también puede efectuarse el diagnóstico con la reacción en cadena de la polimerasa y pruebas serodiagnósticas. Se puede demostrar la presencia de espiroquetas en extensiones de sangre periférica obtenidas durante los episodios febriles en el 70% de los pacientes. Puede obtenerse una mayor sensibilidad por el examen de una preparación de la capa leucocítica de la sangre periférica. Dada su locomoción característica, se pueden detectar fácilmente las espiroquetas por visualización directa de extensiones gruesas de sangre a microscopia de bajo aumento. El cultivo de los organismos requiere un medio especial y no es práctico en el marco de un laboratorio clínico. El recuento leucocítico es generalmente normal, pero los recuentos plaquetarios menores de 50.000/mm^3 se dan en hasta el 90% de los casos de enfermedad vehiculada por piojos. Con frecuencia

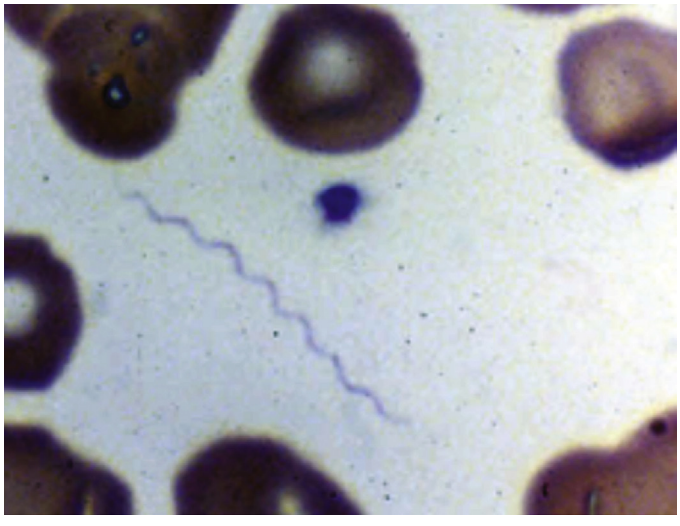

FIGURA 322-1. Se observa una espiroqueta en un frotis de sangre con tinción de Wright de un paciente con fiebre recurrente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

están prolongados los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada. En la enfermedad vehiculada por piojos es frecuente una elevación de los resultados de las pruebas de función hepática (transaminasas séricas y bilirrubina) y de nitrógeno ureico en sangre. El análisis de orina puede poner de manifiesto proteinuria y hematuria microscópica. El examen del líquido cefalorraquídeo puede mostrar una pleocitosis linfocítica y también se puede visualizar directamente las espiroquetas.

TRATAMIENTO

Tto

Por lo general, *Borrelia* es muy sensible a los antibióticos, lo que ha llevado a formular recomendaciones para tratamientos con dosis únicas. Aunque pueda ser suficiente, especialmente en el caso de la enfermedad vehiculada por piojos, trabajos recientes sugieren que pueden producirse infecciones silentes residuales y que es mejor proceder a tratamientos más prolongados. En cuanto a la infección recurrente vehiculada por garrapatas, el tratamiento debe extenderse a 7 días para reducir el riesgo de infección persistente. La tetraciclina, doxiciclina y eritromicina son antibióticos eficaces. Debe utilizarse la eritromicina en mujeres embarazadas y en niños menores de 7 años de edad (en los que las tetraciclinas pueden producir discromía de los dientes permanentes). Se ha descrito que el tratamiento con penicilina elimina la espiroquetemia más lentamente que la tetraciclina.

La reacción de Jarisch-Herxheimer (caracterizada típicamente por una elevación de la temperatura corporal de 1 °C, elevación de la tensión arterial seguida de una caída, y leucopenia transitoria) se produce 2-3 h después del tratamiento en muchos pacientes con enfermedad vehiculada por piojos, menos frecuentemente en la enfermedad vehiculada por garrapatas, y debe ser anticipada y tratada con medidas de soporte. Rara vez se producen muertes como consecuencia de shock por reacción de Jarisch-Herxheimer. Se ha asociado la reacción de Jarisch-Herxheimer con una fagocitosis acelerada de espiroquetas por los neutrófilos y unas elevaciones transitorias en el factor de necrosis tumoral (TNF)-α, interleucina (IL)-6, IL-8 e IL-10. En algunos pacientes con fiebre recurrente vehiculada por piojos, los anticuerpos frente al TNF-α han sido eficaces como prevención.

PREVENCIÓN

La prevención de la fiebre recurrente vehiculada por piojos gira consiste en mejorar las condiciones higiénicas, despiojar las áreas afectadas y tratar con antibióticos a los pacientes y a sus contactos estrechos. Puede prevenirse la fiebre recurrente vehiculada por garrapatas reduciendo el riesgo de contacto con roedores y garrapatas, que incluye la reparación de los defectos estructurales en las cabañas y otras residencias, de modo que no puedan anidar los roedores en ellas o en sus alrededores. La detección selectiva de picaduras de garrapata y la profilaxis con doxiciclina en áreas altamente endémicas se han demostrado prácticas, seguras y eficaces para prevenir la fiebre recurrente transmitida por garrapatas.[6]

PRONÓSTICO

Se han descrito epidemias de fiebre recurrente vehiculada por piojos, con unas tasas de mortalidad próximas al 40%; hasta el 5% de la mortalidad se relaciona con reacciones de Jarisch-Herxheimer inducidas por el tratamiento. La mortalidad por la enfermedad vehiculada por garrapatas es menor del 5%. Las autopsias de pacientes con enfermedad vehiculada por piojos han documentado hemorragia intracraneal, edema cerebral, bronconeumonía, necrosis hepática e infartos esplénicos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

323

LEPTOSPIROSIS

ATIS MUEHLENBACHS Y SHERIF R. ZAKI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica causada por espiroquetas patógenas del género *Leptospira*. Presenta distribución mundial y mayor prevalencia en países tropicales en desarrollo. Las leptospiras infectan con frecuencia a mamíferos salvajes y domésticos. El ser humano se infecta por contacto directo con animales infectados o indirectamente por contacto con aguas y suelos contaminados con orina. La gravedad de la enfermedad oscila entre manifestaciones leves y de resolución espontánea hasta trastornos graves y potencialmente mortales, entre ellos hemorragia pulmonar masiva y enfermedad de Weil (tríada integrada por ictericia, insuficiencia renal aguda y hemorragia).

Organismo patógeno

Las leptospiras son espiroquetas finas, con forma de espiral y con una longitud de entre 6 y 20 µm. Son microorganismos aerobios obligados, que sobreviven varias semanas en el medioambiente. El género *Leptospira* se clasifica actualmente desde el punto de vista genético en nueve especies patógenas (*L. interrogans, L. kirschneri, L. borgpetersenii, L. santarosai, L. noguchii, L. weilii, L. alexanderi, L. alstoni, L. kmetyi*) y cinco de patogenicidad intermedia (*L. inadai, L. broomii, L. fainei, L. wolffii, L. licerasiae*). Por otro lado, las leptospiras patógenas se clasifican en más de 25 serogrupos y 250 variantes séricas (serovariedades) que se diferencian por localización geográfica y especificidad del huésped, lo cual constituye una información útil en caso de brotes y para otros estudios epidemiológicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que se producen cada año más de 350.000 casos de leptospirosis, aunque en general se notifican menos de los que en realidad ocurren. En EE. UU. se identifican cada año entre 100 y 200 casos de leptospirosis, registrándose la mayor parte de ellos en Hawái y Puerto Rico, si bien es probable que la incidencia sea más alta.[1] La mayoría de las infecciones son leves y remiten de manera espontánea, aunque la letalidad en los casos notificados llega al 10%. En áreas endémicas, hasta un 20-30% de los casos de fiebre aguda indiferenciada podrían deberse a leptospirosis,[2] y la seroprevalencia oscila entre el 5 y el 15%. Los principales grupos de riesgo son los residentes en zonas depauperadas, los campesinos que practican agricultura de subsistencia y las personas que trabajan con animales, debido a la exposición a roedores y otros animales, salvajes y domésticos, que actúan como reservorios. Tanto en áreas de clima templado como tropical, los habitantes más pobres de las áreas urbanas representan una población de riesgo no suficientemente reconocida.[3] La exposición al agua es un notable factor de riesgo, especialmente durante intensas lluvias y desastres naturales, además de la exposición durante viajes, actividades deportivas extremas al aire libre y operaciones militares. El ser humano es considerado huésped accidental; aunque infrecuente, se ha referido transmisión de persona a persona por infección transplacentaria y lactancia materna.

BIOPATOLOGÍA

Las leptospiras pueden penetrar directamente a través de abrasiones de piel y membranas mucosas y propagarse por vía hematógena hasta los órganos diana. La enfermedad clásica es bifásica, con una primera etapa caracterizada por leptospiremia y una segunda fase de eliminación del microorganismo por parte de anticuerpos aglutinantes y con respuesta asociada del huésped en potencia inmunopatógena.[4,5] Las leptospiras persisten cierto tiempo en los órganos diana. En animales reservorios asintomáticos pueden alcanzar máximas densidades en los túbulos renales, dando lugar a excreción urinaria continua.

Los signos patológicos (fig. 323-1) son hemorragia pulmonar, lesión alveolar difusa, disociación hepatocelular leve o pronunciada, hepatitis portal leve, nefritis intersticial linfohistiocítica, necrosis tubular renal y glomerulonefritis con hiperplasia mesangial. También son posibles hemorragias en otros órganos, miocarditis multifocal, miositis y hemofagocitosis. Mediante inmunohistoquímica o tinciones de plata (fig. 323-2) es posible visualizar las leptospiras dentro del intersticio renal, del parénquima hepático y de las paredes de vasos sanguíneos pulmonares pequeños, medianos y grandes.

La penetración de la leptospira en los tejidos se ve facilitada por cierto movimiento de excavación y por la secreción de enzimas, entre ellas colagenasa y esfingomielinasa. Las proteínas de las leptospiras interactúan directamente con componentes de la matriz extracelular del huésped, como colágeno, fibronectina y laminina. Las leptospiras son resistentes a la vía alternativa de la lisis mediada por complemento y pueden unirse al factor H inhibidor del complemento. Los lipopolisacáridos y lipopéptidos de la leptospira poseen una baja capacidad endotóxica, aunque activan la respuesta inmunitaria innata a través de la señalización del receptor de tipo *toll* 2 (TLR) 2 y se piensa que generan una respuesta de citocinas. Se considera que la inmunidad es fundamentalmente humoral y específica de cada serotipo. Los complejos inmunitarios circulantes contribuyen a la afectación renal y a la disfunción endotelial. Durante la infección se produce expansión de linfocitos T γδ. Las leptospiras activan también directamente el paso de plasminógeno a plasmina, la principal enzima del sistema fibrinolítico, lo que favorece la hemorragia.[6]

Estudios genómicos de especies de *Leptospira* patógenas intermedias o saprofitas han puesto de manifiesto un genoma relativamente grande, que contiene genes implicados en la supervivencia en el medio, la quimiotaxia y la motilidad y que posiblemente intervienen en la patogenia.[7] Poco se sabe sobre los factores genéticos de riesgo, si bien el alelo HLA-DQ6 se asocia a mayor propensión a la infección.

booksmedicos.org

están prolongados los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada. En la enfermedad vehiculada por piojos es frecuente una elevación de los resultados de las pruebas de función hepática (transaminasas séricas y bilirrubina) y de nitrógeno ureico en sangre. El análisis de orina puede poner de manifiesto proteinuria y hematuria microscópica. El examen del líquido cefalorraquídeo puede mostrar una pleocitosis linfocítica y también se puede visualizar directamente las espiroquetas.

TRATAMIENTO

Tto

Por lo general, *Borrelia* es muy sensible a los antibióticos, lo que ha llevado a formular recomendaciones para tratamientos con dosis únicas. Aunque pueda ser suficiente, especialmente en el caso de la enfermedad vehiculada por piojos, trabajos recientes sugieren que pueden producirse infecciones silentes residuales y que es mejor proceder a tratamientos más prolongados. En cuanto a la infección recurrente vehiculada por garrapatas, el tratamiento debe extenderse a 7 días para reducir el riesgo de infección persistente. La tetraciclina, doxiciclina y eritromicina son antibióticos eficaces. Debe utilizarse la eritromicina en mujeres embarazadas y en niños menores de 7 años de edad (en los que las tetraciclinas pueden producir discromía de los dientes permanentes). Se ha descrito que el tratamiento con penicilina elimina la espiroquetemia más lentamente que la tetraciclina.

La reacción de Jarisch-Herxheimer (caracterizada típicamente por una elevación de la temperatura corporal de 1 °C, elevación de la tensión arterial seguida de una caída, y leucopenia transitoria) se produce 2-3 h después del tratamiento en muchos pacientes con enfermedad vehiculada por piojos, menos frecuentemente en la enfermedad vehiculada por garrapatas, y debe ser anticipada y tratada con medidas de soporte. Rara vez se producen muertes como consecuencia de shock por reacción de Jarisch-Herxheimer. Se ha asociado la reacción de Jarisch-Herxheimer con una fagocitosis acelerada de espiroquetas por los neutrófilos y unas elevaciones transitorias en el factor de necrosis tumoral (TNF)-α, interleucina (IL)-6, IL-8 e IL-10. En algunos pacientes con fiebre recurrente vehiculada por piojos, los anticuerpos frente al TNF-α han sido eficaces como prevención.

PREVENCIÓN

La prevención de la fiebre recurrente vehiculada por piojos gira consiste en mejorar las condiciones higiénicas, despiojar las áreas afectadas y tratar con antibióticos a los pacientes y a sus contactos estrechos. Puede prevenirse la fiebre recurrente vehiculada por garrapatas reduciendo el riesgo de contacto con roedores y garrapatas, que incluye la reparación de los defectos estructurales en las cabañas y otras residencias, de modo que no puedan anidar los roedores en ellas o en sus alrededores. La detección selectiva de picaduras de garrapata y la profilaxis con doxiciclina en áreas altamente endémicas se han demostrado prácticas, seguras y eficaces para prevenir la fiebre recurrente transmitida por garrapatas.[6]

PRONÓSTICO

Se han descrito epidemias de fiebre recurrente vehiculada por piojos, con unas tasas de mortalidad próximas al 40%; hasta el 5% de la mortalidad se relaciona con reacciones de Jarisch-Herxheimer inducidas por el tratamiento. La mortalidad por la enfermedad vehiculada por garrapatas es menor del 5%. Las autopsias de pacientes con enfermedad vehiculada por piojos han documentado hemorragia intracraneal, edema cerebral, bronconeumonía, necrosis hepática e infartos esplénicos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

323

LEPTOSPIROSIS

ATIS MUEHLENBACHS Y SHERIF R. ZAKI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica causada por espiroquetas patógenas del género *Leptospira*. Presenta distribución mundial y mayor prevalencia en países tropicales en desarrollo. Las leptospiras infectan con frecuencia a mamíferos salvajes y domésticos. El ser humano se infecta por contacto directo con animales infectados o indirectamente por contacto con aguas y suelos contaminados con orina. La gravedad de la enfermedad oscila entre manifestaciones leves y de resolución espontánea hasta trastornos graves y potencialmente mortales, entre ellos hemorragia pulmonar masiva y enfermedad de Weil (tríada integrada por ictericia, insuficiencia renal aguda y hemorragia).

Organismo patógeno

Las leptospiras son espiroquetas finas, con forma de espiral y con una longitud de entre 6 y 20 µm. Son microorganismos aerobios obligados, que sobreviven varias semanas en el medioambiente. El género *Leptospira* se clasifica actualmente desde el punto de vista genético en nueve especies patógenas (*L. interrogans, L. kirschneri, L. borgpetersenii, L. santarosai, L. noguchii, L. weilii, L. alexanderi, L. alstoni, L. kmetyi*) y cinco de patogenicidad intermedia (*L. inadai, L. broomii, L. fainei, L. wolffii, L. licerasiae*). Por otro lado, las leptospiras patógenas se clasifican en más de 25 serogrupos y 250 variantes séricas (serovariedades) que se diferencian por localización geográfica y especificidad del huésped, lo cual constituye una información útil en caso de brotes y para otros estudios epidemiológicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que se producen cada año más de 350.000 casos de leptospirosis, aunque en general se notifican menos de los que en realidad ocurren. En EE. UU. se identifican cada año entre 100 y 200 casos de leptospirosis, registrándose la mayor parte de ellos en Hawái y Puerto Rico, si bien es probable que la incidencia sea más alta.[1] La mayoría de las infecciones son leves y remiten de manera espontánea, aunque la letalidad en los casos notificados llega al 10%. En áreas endémicas, hasta un 20-30% de los casos de fiebre aguda indiferenciada podrían deberse a leptospirosis,[2] y la seroprevalencia oscila entre el 5 y el 15%. Los principales grupos de riesgo son los residentes en zonas depauperadas, los campesinos que practican agricultura de subsistencia y las personas que trabajan con animales, debido a la exposición a roedores y otros animales, salvajes y domésticos, que actúan como reservorios. Tanto en áreas de clima templado como tropical, los habitantes más pobres de las áreas urbanas representan una población de riesgo no suficientemente reconocida.[3] La exposición al agua es un notable factor de riesgo, especialmente durante intensas lluvias y desastres naturales, además de la exposición durante viajes, actividades deportivas extremas al aire libre y operaciones militares. El ser humano es considerado huésped accidental; aunque infrecuente, se ha referido transmisión de persona a persona por infección transplacentaria y lactancia materna.

BIOPATOLOGÍA

Las leptospiras pueden penetrar directamente a través de abrasiones de piel y membranas mucosas y propagarse por vía hematógena hasta los órganos diana. La enfermedad clásica es bifásica, con una primera etapa caracterizada por leptospiremia y una segunda fase de eliminación del microorganismo por parte de anticuerpos aglutinantes y con respuesta asociada del huésped en potencia inmunopatógena.[4,5] Las leptospiras persisten cierto tiempo en los órganos diana. En animales reservorios asintomáticos pueden alcanzar máximas densidades en los túbulos renales, dando lugar a excreción urinaria continua.

Los signos patológicos (fig. 323-1) son hemorragia pulmonar, lesión alveolar difusa, disociación hepatocelular leve o pronunciada, hepatitis portal leve, nefritis intersticial linfohistiocítica, necrosis tubular renal y glomerulonefritis con hiperplasia mesangial. También son posibles hemorragias en otros órganos, miocarditis multifocal, miositis y hemofagocitosis. Mediante inmunohistoquímica o tinciones de plata (fig. 323-2) es posible visualizar las leptospiras dentro del intersticio renal, del parénquima hepático y de las paredes de vasos sanguíneos pulmonares pequeños, medianos y grandes.

La penetración de la leptospira en los tejidos se ve facilitada por cierto movimiento de excavación y por la secreción de enzimas, entre ellas colagenasa y esfingomielinasa. Las proteínas de las leptospiras interactúan directamente con componentes de la matriz extracelular del huésped, como colágeno, fibronectina y laminina. Las leptospiras son resistentes a la vía alternativa de la lisis mediada por complemento y pueden unirse al factor H inhibidor del complemento. Los lipopolisacáridos y lipopéptidos de la leptospira poseen una baja capacidad endotóxica, aunque activan la respuesta inmunitaria innata a través de la señalización del receptor de tipo *toll* 2 (TLR) 2 y se piensa que generan una respuesta de citocinas. Se considera que la inmunidad es fundamentalmente humoral y específica de cada serotipo. Los complejos inmunitarios circulantes contribuyen a la afectación renal y a la disfunción endotelial. Durante la infección se produce expansión de linfocitos T γδ. Las leptospiras activan también directamente el paso de plasminógeno a plasmina, la principal enzima del sistema fibrinolítico, lo que favorece la hemorragia.[6]

Estudios genómicos de especies de *Leptospira* patógenas intermedias o saprofitas han puesto de manifiesto un genoma relativamente grande, que contiene genes implicados en la supervivencia en el medio, la quimiotaxia y la motilidad y que posiblemente intervienen en la patogenia.[7] Poco se sabe sobre los factores genéticos de riesgo, si bien el alelo HLA-DQ6 se asocia a mayor propensión a la infección.

booksmedicos.org

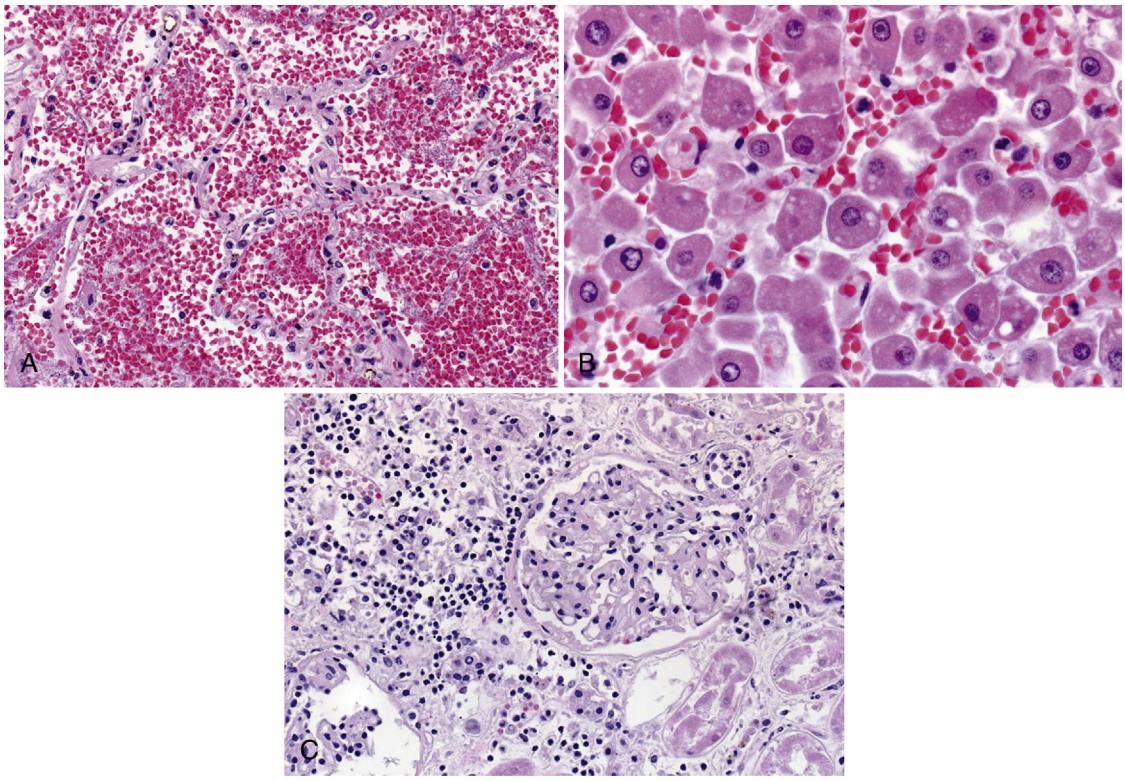

FIGURA 323-1. Rasgos patológicos de la leptospirosis grave. A. Hemorragia pulmonar. **B.** Disociación hepatocelular. **C.** Nefritis intersticial.

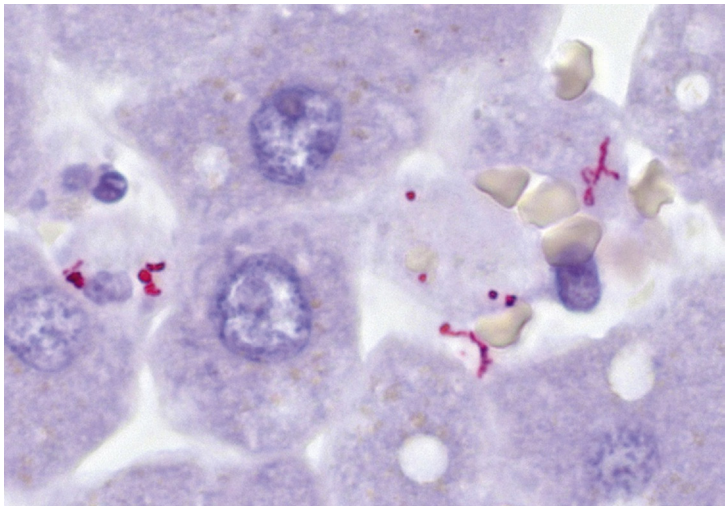

FIGURA 323-2. Inmunotinción de *Leptospira* en el hígado. Obsérvese la naturaleza espiral de las espiroquetas. También se distingue la tinción granular del antígeno.

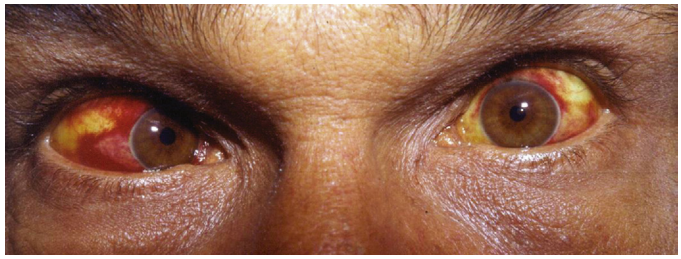

FIGURA 323-3. Sufusión conjuntival en un paciente con leptospirosis grave. La sufusión conjuntival es un signo característico de leptospirosis y se observa mejor a lo largo del borde palpebral superior derecho, por encima de la hemorragia subconjuntival. (Por cortesía de Antonio Seguro y Paulo Marotto, Hospital Emílio Ribas y Universidade de São Paulo.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación suele ser de 7 a 12 días (intervalo, 2-30 días). Durante la fase temprana de la enfermedad (primeros 3-7 días), la mayoría de los pacientes presentan fiebre elevada (38-40 °C) y mialgia. Se registran asimismo tos, náuseas y vómitos, diarrea, cefalea, fotofobia y erupción cutánea. La hemorragia conjuntival es un síntoma característico (fig. 323-3), aunque solo se observa en un tercio de los pacientes hacia el final de la fase temprana de la enfermedad. La mialgia es a veces intensa y afecta con mayor frecuencia a la musculatura de la pantorrilla y de la región lumbar, con elevación de la creatina fosfocinasa. Las mialgias abdominales o cervicales intensas se asemejan a la rigidez de nuca o al abdomen agudo, respectivamente. La erupción aparece en el 10-20% de los pacientes y puede ser de tipo urticaria, maculopapular o de tipo púrpura, con distribución pretibial y troncal característica. También se producen hepatoesplenomegalia y linfoadenopatía. La resolución de los síntomas coincide con la presencia de anticuerpos aglutinantes inmunoglobulina (Ig) M y reducción de la leptospiremia. Al ser una enfermedad bifásica típica, la fiebre puede reaparecer 3 o 4 días después de la remisión. En esta fase tardía, a menudo se presenta cefalea intensa, asociada a fotofobia, signos meníngeos y pleocitosis de líquido cefalorraquídeo (LCR).

La enfermedad grave se desarrolla gradualmente desde su presentación inicial o durante la leptospirosis de fase tardía y determina una mortalidad del 10 al 50%. Las manifestaciones potencialmente mortales son insuficiencia renal, hipotensión, hemorragia e insuficiencia respiratoria. En el 5-10% de los pacientes se produce ictericia, y las concentraciones de bilirrubina sérica son a veces elevadas, de entre 40 y 80 mg/dl, con incrementos solo moderados y menores que los de las concentraciones de transaminasas y fosfatasa alcalina, respectivamente. La leptospirosis puede presentarse como colecistitis aguda. Habitualmente no se observan secuelas hepáticas a largo plazo. Los síntomas renales característicos son insuficiencia renal hipopotasémica no oligúrica y deterioro de la reabsorción tubular del sodio. La pérdida de volumen da lugar a insuficiencia renal oligúrica y necrosis tubular aguda, registrándose insuficiencia renal en alrededor de la mitad de los casos graves. En el análisis de orina se detectan con frecuencia proteinuria, leucocitos, hematuria y cilindros hialinos granulares.

Los síntomas pulmonares son tos, disnea y hemoptisis. La hemorragia pulmonar asociada a leptospirosis y el síndrome de dificultad respiratoria aguda son considerados actualmente como presentaciones clínicas frecuentes. Las imágenes radiográficas pueden mostrar desde infiltrado alveolar irregular hasta amplias áreas de consolidación como consecuencia de la hemorragia.[8] Es posible que se detecten anomalías de la conducción cardíaca, que tienden a ser inespecíficas en la enfermedad leve. El bloqueo auriculoventricular de primer grado y rasgos de pericarditis son las manifestaciones más frecuentes en la enfermedad grave. También se registran arritmias que incluyen fibrilación ventricular.

La trombocitopenia es frecuente y no parece deberse a reducción de plaquetas, si bien puede producirse coagulopatía intravascular diseminada. Es característico que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial sean normales o se muestren solo ligeramente elevados. Se observan petequias, hemorragia conjuntival y púrpura, además de manifestaciones hemorrágicas más graves.

La meningitis aséptica es la manifestación neurológica más frecuente. El LCR puede presentar pleocitosis con predominio neutrófilo en la enfermedad temprana, seguido de predominio linfocítico más adelante. Los valores de glucosa son en general normales y la presión de LCR puede estar elevada. Menos frecuentes son la hemorragia intracerebral, la encefalitis, la mielitis y la neuropatía periférica. Se considera que la leptospirosis ocular, con uveítis crónica, se debe en primer lugar a un mecanismo inmunopatógeno y se produce tarde en el transcurso de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Son pocos los signos clínicos característicos de la leptospirosis en estadio temprano, y la infección grave puede manifestarse en forma de enfermedad de Weil. Las pruebas de referencia requieren laboratorios especializados, y en regiones tropicales existe la necesidad de pruebas sencillas e inmediatas. Los cultivos y las pruebas serológicas pueden dar como resultado falsos negativos.[9-11]

El cultivo del microorganismo requiere medios específicos (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris [EMJH]) o medio de Fletcher, siendo a menudo necesarias más de 4 semanas de observación al microscopio de campo oscuro. Los cultivos muestran en general baja sensibilidad, obteniéndose los mejores resultados a partir de sangre periférica en los días 1 a 4 de enfermedad aguda; la orina puede ser positiva durante 10 días. También se puede recurrir a la observación mediante microscopia directa de campo oscuro de las muestras clínicas, aunque la sensibilidad y la especificidad son bajas.

La prueba serológica de referencia es la prueba de microaglutinación (MAT del inglés *microagglutination test*), disponible en EE. UU. en los Centers for Disease Control and Prevention. Dicha prueba se considera positiva si los títulos en suero se multiplican por cuatro entre fase aguda y convalecencia. El diagnóstico de certeza requiere el cultivo de *Leptospira,* proporciona datos sobre serotipo y tiene una elevada especificidad, aunque menor sensibilidad. También se hallan disponibles ensayos de hemaglutinación directa y el inmunoanálisis de adsorción ligado a enzimas (ELISA) de IgM, aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense. En otros países se fabrican y utilizan «tiras reactivas» para el diagnóstico rápido de flujo lateral; no obstante, su interpretación puede no ser concluyente. Las pruebas diagnósticas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) están siendo investigadas y se muestran prometedoras en cuanto a precisión diagnóstica. Los microorganismos presentes en el seno de los tejidos pueden detectarse mediante tinción de plata Warthin-Starry o inmunohistoquímica. En EE. UU., la leptospirosis es una enfermedad de declaración obligatoria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como ya se ha comentado, son pocos los rasgos clínicos o analíticos que diferencian la leptospirosis de otras causas de fiebre aguda. El diagnóstico diferencial depende de otras enfermedades en el área geográfica, sobre todo paludismo, dengue, fiebre tifoidea y rickettsiosis, entre ellas el tifus tropical o tifus de los matorrales (enfermedad tsutsugamushi). Otras enfermedades contempladas en el diagnóstico diferencial son gripe, hepatitis viral aguda, fiebre amarilla, meningitis viral y bacteriana e infección por hantavirus. En áreas endémicas es necesario un elevado índice de sospecha. Son datos diagnósticos útiles la sufusión, el dolor muscular y la hemorragia pulmonar. Valores altos de bilirrubina sérica en presencia de elevación relativamente leve de transaminasas son argumentos a favor de leptospirosis y en contra de hepatitis viral. La hipopotasemia, la creatina fosfocinasa alta, valores elevados de creatinina y la trombocitopenia son datos inespecíficos, que sin embargo son en ocasiones indicativos de leptospirosis.

TRATAMIENTO

Tto

Las directrices de la Organización Mundial de la Salud y la práctica clínica general se orientan al tratamiento temprano con antibióticos de los pacientes con leptospirosis. La penicilina, la doxiciclina o una cefalosporina parecen ser eficaces por igual, con la ventaja para la doxiciclina de que sirve también para tratar las infecciones por rickettsias. Cabe destacar que un reciente metaanálisis de siete ensayos aleatorizados realizados a lo largo de los últimos 30 años llegó a la conclusión de que no existe suficiente evidencia de calidad «grado A» para adoptar una posición a favor o en contra del uso de antibióticos para tratar la leptospirosis;[A1] la antibioterapia puede reducir la duración de la enfermedad clínica en 2-4 días; sin embargo, en pacientes gravemente enfermos, la penicilina se asocia a mayor tasa de diálisis. Se hacen necesarios nuevos ensayos controlados aleatorizados.

Los regímenes de tratamiento para la leptospirosis leve consisten en doxiciclina (100 mg dos veces/día por vía oral), ampicilina (500 mg cada 6 h por vía oral), amoxicilina (500 mg por vía oral cada 8 h) o azitromicina (1 g, seguido de 500 mg/día durante 2 días); y para la enfermedad grave, penicilina intravenosa (i.v.) (1,5 millones de unidades cada 6 h), ceftriaxona (1 g/día), cefotaxima (1 g cada 6 h) o doxiciclina (100 mg cada 12 h i.v.). La duración del tratamiento suele ser de 7 días. La reacción de Jarisch-Herxheimer, una reacción inflamatoria febril que se produce al iniciar el tratamiento y que es el resultado de la destrucción y eliminación del microorganismo de la circulación (cap. 319), puede producirse poco después de iniciar el tratamiento antimicrobiano,[14] de modo que los pacientes requieren seguimiento en el inicio de la antibioterapia.

Son esenciales el oportuno triaje de los pacientes de alto riesgo y una decidida atención de apoyo. La hipotensión ha de ser tratada y la reposición de volumen ayuda a limitar el daño renal. Los pacientes con insuficiencia renal no oligúrica e hipopotasémica pueden ser tratados mediante reposición de la volemia y de potasio. La pronta instauración de diálisis está indicada para la insuficiencia renal oligúrica, por hemofiltración continua o por diálisis peritoneal. Los electrocardiogramas en serie resultan de ayuda para el control de las arritmias. En ocasiones es necesario un tratamiento agresivo para abordar la hemorragia y la insuficiencia respiratoria.

PREVENCIÓN

Las medidas de prevención contemplan el saneamiento para evitar la exposición de la población al agua contaminada y la limitación de la contaminación del agua por los reservorios animales, tales como perros, cerdos y ganado vacuno. La vacunación está disponible para animales domésticos y ganado. El control de roedores es un aspecto importante.[15] Se recomienda que los trabajadores sujetos a exposición ocupacional a animales o agua o suelo contaminados utilicen equipo de protección, como guantes y botas. A los viajeros que vayan a desplazarse a zonas endémicas se les debe aconsejar en relación con la exposición al agua. En EE. UU. no está disponible una vacuna para uso humano. Se han realizado ensayos de vacunas en Cuba, Rusia y China, aunque su seguridad y su eficacia son inciertas.

La profilaxis con doxiciclina (200 mg/semana por vía oral) se utiliza con profusión en personas expuestas a aguas contaminadas o a alto riesgo de leptospirosis. En relación con la reducción del riesgo de enfermedad clínica, es posible que la profilaxis dé mejores resultados en viajeros que corren alto riesgo a corto plazo que en residentes en áreas endémicas. Resulta de interés que un reciente metaanálisis haya llegado a la conclusión de que no existe suficiente evidencia de grado A para adoptar una posición favorable o contraria a la profilaxis antibiótica;[A2] se requieren nuevos ensayos controlados aleatorizados al respecto.

PRONÓSTICO

La mayoría de las infecciones se resuelven de manera espontánea, si bien puede producirse un índice de letalidad del 10% entre los pacientes que solicitan atención médica. La leptospirosis grave se asocia a un riesgo de muerte del 10 al 50%. La muerte es más frecuente durante la infección en caso de insuficiencia renal, alteración del estado mental, edad avanzada, oliguria, hemorragia pulmonar o insuficiencia respiratoria. Las enfermedades oculares, como la uveítis crónica, inducen en ocasiones deficiencia visual grave.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD008264.

A2. Brett-Major DM, Lipnick RJ. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD007342.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

324 TUBERCULOSIS

JERROLD J. ELLNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad granulomatosa necrosante crónica con un singular estadio latente, causada por el bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). La localización más común de la enfermedad es el pulmón, y las localizaciones extrapulmonares más habituales son ganglios linfáticos,

booksmedicos.org

los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial sean normales o se muestren solo ligeramente elevados. Se observan petequias, hemorragia conjuntival y púrpura, además de manifestaciones hemorrágicas más graves.

La meningitis aséptica es la manifestación neurológica más frecuente. El LCR puede presentar pleocitosis con predominio neutrófilo en la enfermedad temprana, seguido de predominio linfocítico más adelante. Los valores de glucosa son en general normales y la presión de LCR puede estar elevada. Menos frecuentes son la hemorragia intracerebral, la encefalitis, la mielitis y la neuropatía periférica. Se considera que la leptospirosis ocular, con uveítis crónica, se debe en primer lugar a un mecanismo inmunopatógeno y se produce tarde en el transcurso de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Son pocos los signos clínicos característicos de la leptospirosis en estadio temprano, y la infección grave puede manifestarse en forma de enfermedad de Weil. Las pruebas de referencia requieren laboratorios especializados, y en regiones tropicales existe la necesidad de pruebas sencillas e inmediatas. Los cultivos y las pruebas serológicas pueden dar como resultado falsos negativos.[9-11]

El cultivo del microorganismo requiere medios específicos (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris [EMJH]) o medio de Fletcher, siendo a menudo necesarias más de 4 semanas de observación al microscopio de campo oscuro. Los cultivos muestran en general baja sensibilidad, obteniéndose los mejores resultados a partir de sangre periférica en los días 1 a 4 de enfermedad aguda; la orina puede ser positiva durante 10 días. También se puede recurrir a la observación mediante microscopia directa de campo oscuro de las muestras clínicas, aunque la sensibilidad y la especificidad son bajas.

La prueba serológica de referencia es la prueba de microaglutinación (MAT del inglés *microagglutination test*), disponible en EE. UU. en los Centers for Disease Control and Prevention. Dicha prueba se considera positiva si los títulos en suero se multiplican por cuatro entre fase aguda y convalecencia. El diagnóstico de certeza requiere el cultivo de *Leptospira,* proporciona datos sobre serotipo y tiene una elevada especificidad, aunque menor sensibilidad. También se hallan disponibles ensayos de hemaglutinación directa y el inmunoanálisis de adsorción ligado a enzimas (ELISA) de IgM, aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense. En otros países se fabrican y utilizan «tiras reactivas» para el diagnóstico rápido de flujo lateral; no obstante, su interpretación puede no ser concluyente. Las pruebas diagnósticas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) están siendo investigadas y se muestran prometedoras en cuanto a precisión diagnóstica. Los microorganismos presentes en el seno de los tejidos pueden detectarse mediante tinción de plata Warthin-Starry o inmunohistoquímica. En EE. UU., la leptospirosis es una enfermedad de declaración obligatoria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como ya se ha comentado, son pocos los rasgos clínicos o analíticos que diferencian la leptospirosis de otras causas de fiebre aguda. El diagnóstico diferencial depende de otras enfermedades en el área geográfica, sobre todo paludismo, dengue, fiebre tifoidea y rickettsiosis, entre ellas el tifus tropical o tifus de los matorrales (enfermedad tsutsugamushi). Otras enfermedades contempladas en el diagnóstico diferencial son gripe, hepatitis viral aguda, fiebre amarilla, meningitis viral y bacteriana e infección por hantavirus. En áreas endémicas es necesario un elevado índice de sospecha. Son datos diagnósticos útiles la sufusión, el dolor muscular y la hemorragia pulmonar. Valores altos de bilirrubina sérica en presencia de elevación relativamente leve de transaminasas son argumentos a favor de leptospirosis y en contra de hepatitis viral. La hipopotasemia, la creatina fosfocinasa alta, valores elevados de creatinina y la trombocitopenia son datos inespecíficos, que sin embargo son en ocasiones indicativos de leptospirosis.

TRATAMIENTO

Tto

Las directrices de la Organización Mundial de la Salud y la práctica clínica general se orientan al tratamiento temprano con antibióticos de los pacientes con leptospirosis. La penicilina, la doxiciclina o una cefalosporina parecen ser eficaces por igual, con la ventaja para la doxiciclina de que sirve también para tratar las infecciones por rickettsias. Cabe destacar que un reciente metaanálisis de siete ensayos aleatorizados realizados a lo largo de los últimos 30 años llegó a la conclusión de que no existe suficiente evidencia de calidad «grado A» para adoptar una posición a favor o en contra del uso de antibióticos para tratar la leptospirosis;[A1] la antibioterapia puede reducir la duración de la enfermedad clínica en 2-4 días; sin embargo, en pacientes gravemente enfermos, la penicilina se asocia a mayor tasa de diálisis. Se hacen necesarios nuevos ensayos controlados aleatorizados.

Los regímenes de tratamiento para la leptospirosis leve consisten en doxiciclina (100 mg dos veces/día por vía oral), ampicilina (500 mg cada 6 h por vía oral), amoxicilina (500 mg por vía oral cada 8 h) o azitromicina (1 g, seguido de 500 mg/día durante 2 días); y para la enfermedad grave, penicilina intravenosa (i.v.) (1,5 millones de unidades cada 6 h), ceftriaxona (1 g/día), cefotaxima (1 g cada 6 h) o doxiciclina (100 mg cada 12 h i.v.). La duración del tratamiento suele ser de 7 días. La reacción de Jarisch-Herxheimer, una reacción inflamatoria febril que se produce al iniciar el tratamiento y que es el resultado de la destrucción y eliminación del microorganismo de la circulación (cap. 319), puede producirse poco después de iniciar el tratamiento antimicrobiano,[14] de modo que los pacientes requieren seguimiento en el inicio de la antibioterapia.

Son esenciales el oportuno triaje de los pacientes de alto riesgo y una decidida atención de apoyo. La hipotensión ha de ser tratada y la reposición de volumen ayuda a limitar el daño renal. Los pacientes con insuficiencia renal no oligúrica e hipopotasémica pueden ser tratados mediante reposición de la volemia y de potasio. La pronta instauración de diálisis está indicada para la insuficiencia renal oligúrica, por hemofiltración continua o por diálisis peritoneal. Los electrocardiogramas en serie resultan de ayuda para el control de las arritmias. En ocasiones es necesario un tratamiento agresivo para abordar la hemorragia y la insuficiencia respiratoria.

PREVENCIÓN

Las medidas de prevención contemplan el saneamiento para evitar la exposición de la población al agua contaminada y la limitación de la contaminación del agua por los reservorios animales, tales como perros, cerdos y ganado vacuno. La vacunación está disponible para animales domésticos y ganado. El control de roedores es un aspecto importante.[15] Se recomienda que los trabajadores sujetos a exposición ocupacional a animales o agua o suelo contaminados utilicen equipo de protección, como guantes y botas. A los viajeros que vayan a desplazarse a zonas endémicas se les debe aconsejar en relación con la exposición al agua. En EE. UU. no está disponible una vacuna para uso humano. Se han realizado ensayos de vacunas en Cuba, Rusia y China, aunque su seguridad y su eficacia son inciertas.

La profilaxis con doxiciclina (200 mg/semana por vía oral) se utiliza con profusión en personas expuestas a aguas contaminadas o a alto riesgo de leptospirosis. En relación con la reducción del riesgo de enfermedad clínica, es posible que la profilaxis dé mejores resultados en viajeros que corren alto riesgo a corto plazo que en residentes en áreas endémicas. Resulta de interés que un reciente metaanálisis haya llegado a la conclusión de que no existe suficiente evidencia de grado A para adoptar una posición favorable o contraria a la profilaxis antibiótica;[A2] se requieren nuevos ensayos controlados aleatorizados al respecto.

PRONÓSTICO

La mayoría de las infecciones se resuelven de manera espontánea, si bien puede producirse un índice de letalidad del 10% entre los pacientes que solicitan atención médica. La leptospirosis grave se asocia a un riesgo de muerte del 10 al 50%. La muerte es más frecuente durante la infección en caso de insuficiencia renal, alteración del estado mental, edad avanzada, oliguria, hemorragia pulmonar o insuficiencia respiratoria. Las enfermedades oculares, como la uveítis crónica, inducen en ocasiones deficiencia visual grave.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD008264.

A2. Brett-Major DM, Lipnick RJ. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD007342.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

324 TUBERCULOSIS

JERROLD J. ELLNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad granulomatosa necrosante crónica con un singular estadio latente, causada por el bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). La localización más común de la enfermedad es el pulmón, y las localizaciones extrapulmonares más habituales son ganglios linfáticos,

booksmedicos.org

pleura, huesos y articulaciones. La TB se transmite de persona a persona por inhalación de núcleos de gotículas infecciosos aerosolizados, procedentes de pacientes con TB pulmonar (TBP). Es causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, con más del 95% de los casos y el 99% de las muertes sobrevenidos en entornos con recursos limitados. La pandemia causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha llevado al resurgimiento de la TB y ha originado brotes intrahospitalarios fulminantes resistentes a múltiples fármacos. Como consecuencia de ello, se ha registrado un incremento de la atención a la enfermedad como urgencia de salud pública a nivel global y de los fondos destinados a su control e investigación. Los problemas planteados por el control de la TB son agravados por el creciente desarrollo de enfermedad farmacorresistente, que encarece los tratamientos y hace proliferar las resistencias a fármacos disponibles.

Organismo patógeno

La TB es causada por uno de los tres miembros del complejo Mtb: Mtb, *M. africanum* o *M. bovis*. El organismo causal es un bacilo delgado, inmóvil, no formador de esporas ni productor de toxinas que puede tener aspecto arrosariado y mide de 2 a 4 mm de longitud. Es un aerobio facultativo de crecimiento lento (tiempo de duplicación, 18-24 h) que persiste intracelularmente durante períodos prolongados. En las muestras clínicas, el microorganismo se identifica como BAAR. *Mycobacterium tuberculosis* se tiñe débilmente con carbol fucsina, con métodos de alcalinización (Kinyoun) o de calor (Ziehl-Neelsen). El recubrimiento céreo del microorganismo, compuesto por ácido micólico y otros lipopolisacáridos, impide la decoloración de la tinción con mezcla de ácido y alcohol.

La secuenciación del ADN de Mtb y las manipulaciones genéticas han proporcionado un conocimiento básico del metabolismo y la virulencia del microorganismo, sus antígenos inmunodominantes y su capacidad para sobrevivir en condiciones adversas y persistir intracelularmente. Los aislados clínicos de Mtb difieren en su virulencia en modelos experimentales, potencial de transmisión en humanos e interacción con el huésped (inmunopatología, inducción de citocinas del huésped, hipersensibilidad retardada [HR]). Por ejemplo, la familia hipervirulenta de la cepa Beijing sobreexpresa un glucolípido fenólico que inhibe la inmunidad innata y contribuye a la patogenicidad.

Hay seis linajes filogeográficos principales de Mtb, cada uno asociado a una población humana específica. Las familias difieren en la distribución geográfica y, en algunos casos, en potencial de transmisión y patogenia. La tipificación de cepas es particularmente útil en la investigación de brotes y puede realizarse mediante diversas técnicas, como el polimorfismo de la longitud de fragmentos de restricción (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*) del elemento de inserción IS 6110 o la espoligotipificación. El hecho de que múltiples casos de TB sean causados por la misma cepa y conformen un «agregado» indica que están vinculados epidemiológicamente. La secuenciación del genoma completo se ha constituido en la herramienta más potente para establecer la transmisión, aun en ausencia de vínculos epidemiológicos.

La TB causada por *M. africanum* es clínicamente idéntica a la inducida por Mtb. *M. bovis* presenta una homología de ADN superior al 95% con respecto a Mtb y provoca enfermedad en humanos, ganado vacuno, ciervos, tejones y otros animales. La principal vía de transmisión de Mtb es de persona a persona, por aerosoles respiratorios generados al toser. Los bacilos contenidos en los pequeños núcleos de gotículas (1-5 µm de diámetro) permanecen suspendidos en el aire durante largos períodos y, una vez inhalados, pueden alcanzar las vías respiratorias, donde de uno a cinco microorganismos son suficientes para causar infección. La afectación laríngea hace que el paciente sea con frecuencia muy infeccioso. Puede producirse inoculación cutánea directa («verruga del anatomista»). *M. bovis* se transmite, asimismo, por vía gastrointestinal, generalmente por ingesta de leche contaminada.

EPIDEMIOLOGÍA

En 2012 se registró una cifra estimada de 8,6 millones de nuevos casos de TB (13% de personas infectadas por el VIH) y de 1,3 millones de muertes como consecuencia de la enfermedad.[1] El 58% de los casos de TB se produjeron en Asia y el 25% en África. El mayor número de afectados correspondió a la India (26% de todos los casos) y a China (12%). Globalmente, la TB se produce con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, aunque 210.000 mujeres murieron anualmente como consecuencia de la afección; la prevalencia de la enfermedad alcanza un máximo en adultos jóvenes, lo que supone importantes repercusiones económicas. A escala global, tanto la incidencia (reducción del 2% al año) como la tasa de letalidad tienden a disminuir.

La infección por el VIH ejerce un profundo efecto sobre la epidemiología de la TB, al acelerar la progresión de la infección a TB activa y a enfermedad de reactivación o reinfección. En torno al 80% de los casos de TB en infectados por el VIH se producen en el África subsahariana, llegándose a alcanzar incidencias de TB del 1% en Sudáfrica o Suazilandia.

En EE. UU., la incidencia de TB en 2013 fue de 3 por cada 100.000 personas, con 9.588 casos notificados (el 6,8% de ellos correspondían a infectados por el VIH; el 5,7%, a indigentes, y el 3,8%, a población reclusa).[2] La incidencia en personas nacidas fuera del país fue 13 veces mayor a la registrada en los nacidos dentro de sus fronteras y el 64% de los nuevos casos afectaron a personas nacidas en el extranjero. Las tasas registradas fueron 26 veces superiores en personas de origen asiático que en blancos no hispanos. La prevalencia específica por edades de TB en EE. UU. presenta sesgo hacia las personas de edad avanzada, presumiblemente por reactivación de la enfermedad en nacidos en el extranjero y en los nacidos en el país que resultaron infectados en su momento, cuando la TB era más habitual.

El país de origen es un importante determinante, tanto del riesgo de infección tuberculosa latente (ITBL) como de enfermedad. En entornos de baja prevalencia, como el que se da en EE. UU., la de la ITBL (definida como prueba cutánea de tuberculina [PCT] o ensayo de liberación de interferón [IFN] γ [IGRA] positivos y sin enfermedad activa) es de aproximadamente el 4%. Los infectados presentan un riesgo significativamente aumentado de enfermedad en comparación con los que no lo están, riesgo por otro lado mayor en presencia de afectaciones clínicas concomitantes u otros factores, mostrados en la tabla 324-1. El riesgo no es homogéneo entre los grupos afectados, por ejemplo en lo relativo la inmunodepresión por el VIH o gravedad, duración y control de la diabetes. El consumo de tabaco y el alcoholismo confieren asimismo riesgo de TB, aunque menor que las afecciones enumeradas.

La TB producida por microorganismos farmacorresistentes es una amenaza emergente y particularmente importante para la salud pública.[3] La TB resistente a múltiples fármacos (RMF) (causada por organismos resistentes a la isoniacida [INH] y la rifampicina [RIF]) y la TB extremadamente resistente a fármacos (ERF) (RMF más resistencia a las fluoroquinolonas [FQ] y un inyectable de segunda línea: la kanamicina, la amikacina o la capreomicina) son mucho más difíciles y costosas de tratar y, en algunos casos, son incurables. Anualmente se produce una cifra estimada de 450.000 nuevos casos de TB RMF, con prevalencia reciente, ya que la mayoría no son tratados, y de 170.000 muertes. Del 5 al 10% de estos son nuevos casos de TB

TABLA 324-1 FACTORES DE RIESGO DE TUBERCULOSIS

FACTOR DE RIESGO	RIESGO AUMENTADO DE INFECCIÓN RECIENTE*	RIESGO AUMENTADO DE PROGRESIÓN DE INFECCIÓN A ENFERMEDAD	LÍMITE DE LA PCT
Contacto domiciliario de persona con TBP	X		> 5 mm
Receptores de trasplante de órgano sólido, tratamiento inmunodepresor (anti-TNF, prednisona > 15 mg/día durante > 1 mes), lesiones fibróticas en la radiografía de tórax compatibles con TB previa		X	> 5 mm
Infección por el VIH	X	X	> 5 mm
Nacido en el extranjero; usuarios de drogas por inyección; niños, adolescentes y adultos jóvenes con PCT positiva	X		> 10 mm
Residentes o trabajadores en hospitales, refugios para los sin techo, correccionales, residencias de ancianos, residencias para las personas infectadas por el VIH	X		> 10 mm
Delgadez (≥ 15%), silicosis, diabetes mellitus (sobre todo la insulinodependiente o la mal controlada), insuficiencia renal, hemodiálisis, gastrectomía, derivación yeyunoileal, carcinoma de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, linfoma, leucemia		X	> 10 mm
Sin factores de riesgo			> 15 mm

*La infección reciente per se aumenta el riesgo de progresión de infección a enfermedad (12,9 casos por cada 1.000 personas-años en el primer año frente a 1,6 por cada 1.000 personas-años en los 7 años siguientes).

PCT = prueba cutánea de tuberculina; TB = tuberculosis; TBP = TB pulmonar; TNF = factor de necrosis tumoral; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

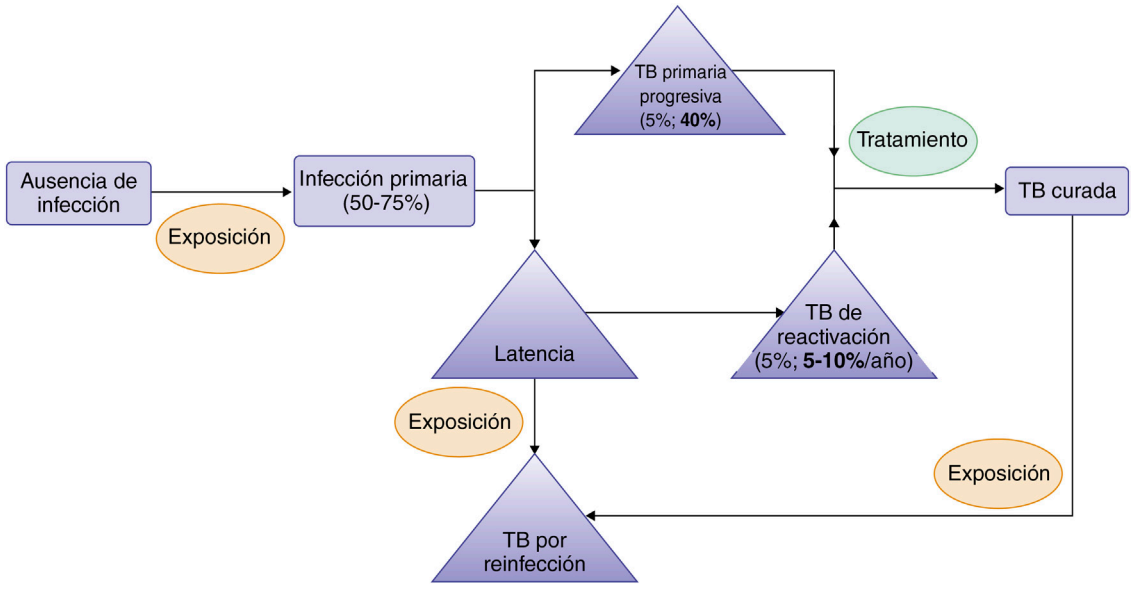

FIGURA 324-1. Evolución natural de la tuberculosis (TB). La proporción de individuos afectados se muestra entre paréntesis. Las cifras en negrita se refieren a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con inmunodepresión grave. Varios factores de riesgo médico, además del VIH, favorecen la progresión de infección por *Mycobacterium tuberculosis* a enfermedad (v. tabla 324-1).

ERF. En un total de 27 países se registran el 85% de los casos de TB RMF, la mayoría de los cuales se dan en la India, China y la Federación de Rusia. En EE. UU. en 2012 se comunicaron 86 casos de TB RMF y 2 de TB ERF. La mayoría de los casos de TB RMF no son tratados, lo que induce un aumento de la transmisión y la prevalencia.

BIOPATOLOGÍA

Típicamente, la cadena de transmisión de la TB comienza con un caso infeccioso de TBP (fig. 324-1). La contagiosidad de un paciente viene determinada por el estado de la baciloscopia del esputo (examen directo para BAAR de 3 a 4+), intensidad y frecuencia de la tos, presencia de enfermedad pulmonar cavitaria y las características del espacio físico compartido con la fuente (ventilación y recirculación de aire). Sin embargo, no todos los pacientes con TBP y un examen directo de esputo muy positivo son igualmente infecciosos, y puede haber pacientes muy transmisores, por factores del huésped, bacterianos o ambos. En efecto, en estudios recientes se ha demostrado que solo un 50-60% de las personas con TBP y examen directo de esputo para BAAR muy positivo generan aerosoles que contienen organismos viables.[4]

En países con prevalencia tanto baja como alta, la exposición/infección se produce con frecuencia en el domicilio. Incluso en este entorno, donde la exposición puede ser intensa y prolongada, solo el 50-75% de los contactos estrechos se infectan. Las tasas más altas se han registrado en estudios en los que pruebas repetidas identifican a todos los que han experimentado cambio de negativo a positivo en la PCT. Se ha documentado la infección o enfermedad por Mtb en brotes sucesivos a breves exposiciones en centros de acogida, hospitales y prisiones. Entre las variables importantes que explican las diferencias en la transmisión figuran la virulencia del organismo, la inmunidad innata y la sensibilidad de las poblaciones expuestas (p. ej., infectados por el VIH). Factores genéticos humanos, como la expresión o regulación de los receptores de tipo *toll* (TLR), receptores de reconocimiento de patrones importantes para la inmunidad innata, pueden modular el riesgo y la expresión de infección (PCT) y enfermedad. La predisposición a la enfermedad se detecta a partir de defectos en los receptores de IFN-γ e interleucina (IL) 12, lo que concuerda con su función en la inmunidad. Los polimorfismos que modifican la inflamación (p. ej., afectando a la leucotrieno A_4 hidrolasa) también condicionan las manifestaciones de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

En las figuras 324-1 y 324-2 se muestran dos modelos de evolución natural de la TB. Hay evidencias crecientes de que esa evolución natural conforma una continuidad más que una sucesión de entidades diferenciadas de TB latente y activa.[5] Los biomarcadores diagnósticos que estratifican el riesgo de progresión de ITBL a TB activa resultarían de gran valor para dirigir las intervenciones de salud pública.

El pulmón es el sitio de la mayoría de los casos de reactivación de TB. El distintivo anatomopatológico es la formación de granulomas con caseificación y células gigantes multinucleadas de Langerhans. El material caseoso encontrado en las cavidades necróticas contiene BAAR. *M. tuberculosis* se multiplica de modo exuberante en el *caseum* líquido. Inmunológicamente, el esputo expectorado contiene citocinas, así como aumentadores y reductores de la respuesta inmunitaria e inflamatoria, estos últimos de modo predominante. El lavado broncoalveolar muestra una alveolitis linfocítica con entrada de macrófagos inmaduros, que representan monocitos atraídos desde la sangre.[6] En suma, hay una respuesta inmunitaria activa pero supresora concomitante con una replicación bacteriana. Como consecuencia de la inflamación

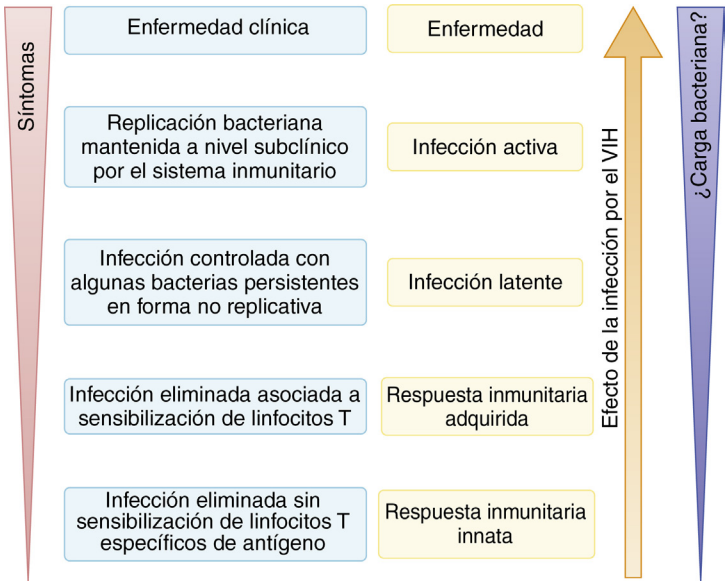

FIGURA. 324-2. Espectro de la infección tuberculosa. El pronóstico de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* suele configurarse a partir de una distribución bimodal entre tuberculosis (TB) activa y TB latente, sobre la base de la presencia o ausencia de síntomas clínicos. Se ha planteado que resulta útil representar la TB latente como parte de un espectro de respuestas a la infección. Una consecuencia de este modelo es que puede haber una subpoblación dentro del grupo que actualmente se defina como afectada de TB latente, a la que debería aplicarse tratamiento preventivo. Una segunda consecuencia es que los intentos de desarrollar fármacos para el tratamiento eficaz de la TB latente pueden solaparse con la investigación de fármacos que reduzcan los tiempos de tratamiento de la TB activa. VIH = virus de la inmunodeficiencia humana. (Tomado de Barry CE 3rd, B oshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis. Rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:845-855, Figure 1.)

se produce una extensa apoptosis que puede llevar a la pérdida de las células T que responden a Mtb, factor que puede desempeñar un papel en el requerimiento de un tratamiento de gran duración y en la susceptibilidad a reinfección por TB. En las personas infectadas por el VIH con inmunodepresión avanzada, los granulomas pueden estar escasamente formados o ausentes. El tejido pulmonar es infiltrado por células epitelioides espumosas, que son macrófagos cargados con BAAR. Ocurra o no caseificación, hay una extensa inflamación y necrosis.

La TB extrapulmonar puede afectar a cualquier órgano. La persistencia de organismos en áreas que están relativamente bien oxigenadas puede explicar las localizaciones más frecuentes de reactivación, como los vértices pulmonares, cortical del riñón y cuerpos vertebrales.

Diversas formas de TB extrapulmonar tienen una patogenia compartida: apertura de un foco tuberculoso contiguo en una cavidad serosa, una brusca reacción inflamatoria

booksmedicos.org

basada en HR preexistente, fiebre, baciloscopia frecuentemente negativa del líquido exudativo y, en ocasiones, una prueba PCT transitoriamente negativa. El foco vertido puede ser antiguo o uno sembrado durante una diseminación reciente asociada a la infección primaria. Este escenario básico también se da en la TB pleural, pericarditis TB, meningitis TB (el foco parameníngeo se denomina «foco de Rich»), peritonitis TB y artritis TB.

La TB pleural representa una reacción de HR *in situ* con activación de las células T colaboradoras T_H1, citocinas abundantes, que incluyen IFN-γ y factor de necrosis tumoral (TNF) α, y apoptosis. En los individuos no infectados por el VIH los organismos son escasos, lo cual puede ser la razón por la que tiene lugar la autocuración de la TB pleural. Sin embargo, en ausencia de quimioterapia frente a la TB, hay un gran riesgo de recurrencia de TB, por lo general como TBP en el lado contralateral del derrame.

Además de la reactivación de un foco latente, puede producirse la reinfección por Mtb y progresar a enfermedad. Es más probable que se produzca la reinfección si el huésped está inmunodeprimido o si hay una exposición repetida o intensa. Los casos tratados de TBP también son propensos a enfermedad por reinfección, como se indicó previamente. La ITBL protege en más del 70% frente a la TB por reinfección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tuberculosis primaria

La mayoría de los casos de TB primaria no se reconocen clínicamente y se diagnostican por conversión de la PCT. Puede haber fiebre, disnea, tos no productiva y, en ocasiones, eritema nudoso. A veces hay crepitantes y sibilancias focales. Las radiografías de tórax muestran pequeñas opacidades parcheadas en los campos mediopulmonares, con frecuencia con adenopatía hiliar unilateral. También se puede observar atelectasia del lóbulo pulmonar superior o medio como consecuencia de compresión bronquial por hipertrofia ganglionar o derrame pleural transitorio. Recientes estudios con tomografía computarizada por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET-TC) muestran que la mayoría de los contactos en el domicilio con casos de TB infecciosa con PCT positiva presentan adenopatía mediastínica, que remite con tratamiento preventivo con INH. Los infectados por el VIH con ITBL observados con esta modalidad de imagen muestran captación parenquimatosa, coherente con enfermedad subclínica. En la mayoría de las personas (salvo en las inmunodeprimidas) las manifestaciones de TB primaria remiten sin tratamiento, por desarrollo de respuesta inmunitaria adaptativa. Durante el posterior período de latencia clínica pueden encontrarse pruebas de la infección primaria en forma de una pequeña cicatriz parenquimatosa calcificada en los campos mediopulmonares (complejo de Ghon), en ocasiones asociada a hallazgos similares en los ganglios de drenaje hiliares (complejo de Ranke) (fig. 324-3A). La pequeña cicatriz causada por lesiones detenidas en los vértices del pulmón se denomina foco de Simon.

Tuberculosis primaria progresiva

La falta de desarrollo de inmunidad adaptativa es más común en niños pequeños, ancianos e inmunodeprimidos. En este contexto se desarrolla una TB primaria progresiva manifestada en forma de meningitis por TB. La infección primaria también puede evolucionar a TBP en el año o los 2 años siguientes. En este caso la TBP suele afectar al lóbulo superior y es cavitaria, a distancia del foco infeccioso primario. Clínicamente no es posible distinguir la TB primaria progresiva y la TB «pos-primaria» o de reactivación.

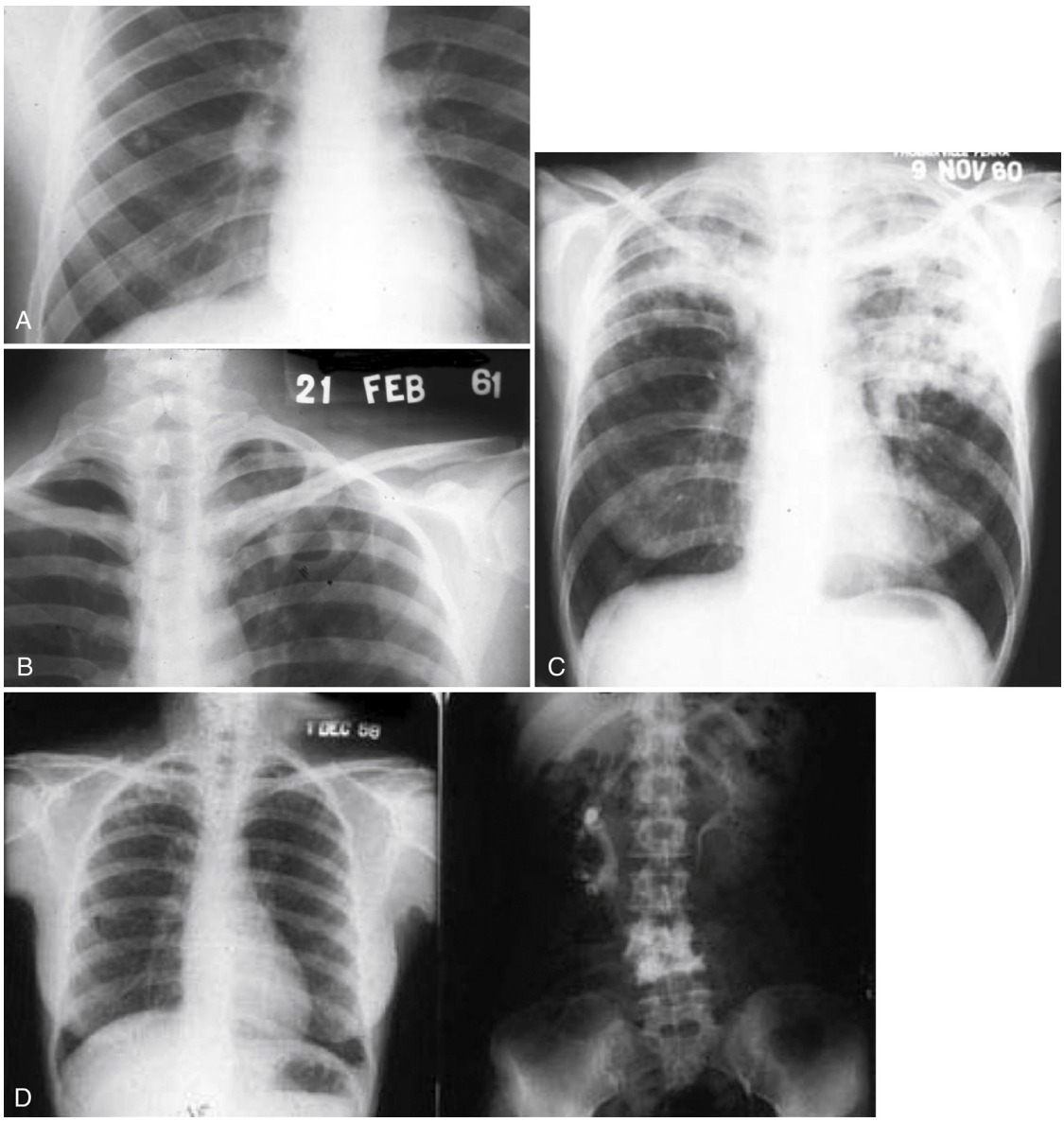

FIGURA 324-3. **A. Complejo de Ghon. B. Tuberculosis pulmonar moderadamente avanzada. C. Tuberculosis pulmonar muy avanzada. D. Tuberculosis pulmonar *(izquierda)* y extrapulmonar *(derecha)*. (Radiografías por cortesía de Thomas M. Daniel, MD.)**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Tuberculosis de reactivación

Los términos intercambiables *TB de reactivación* y *TB posprimaria* indican que la TB primaria se sigue de un período variable de por lo menos 2 años de latencia clínica, después de la cual la TB aparece y se desarrolla en el marco de la HR/inmunidad adaptativa, lo que contribuye de modo importante a la patogenia y las manifestaciones clínicas.

La TBP es la forma más común de la TB de reactivación. Los hallazgos clínicos típicos en la TBP constan de un comienzo insidioso de una tos productiva, sudoración nocturna, anorexia y pérdida de peso. La fiebre se halla presente en aproximadamente la mitad de los afectados. Los pacientes pueden estar asintomáticos y el diagnóstico venir sugerido por una radiografía de tórax obtenida por otros motivos (TB subclínica). El esputo puede ser purulento, con estrías de sangre o francamente hemoptoico. Puede haber dolor pleurítico cuando se produce inflamación subpleural. La disnea no es distintiva de la TBP, en parte porque la trombosis de los vasos limita la perfusión de las áreas inflamadas, de modo que la hipoxemia no es un rasgo clínico prominente. La exploración física puede mostrar matidez a la percusión, sonidos respiratorios anfóricos de tono bajo (sonido hueco) y en ocasiones crepitaciones que pueden ser postusígenas. Las radiografías de tórax ponen de manifiesto una mayor afectación de la sugerida por la exploración física (fig. 324-3B y C). Por lo general (> 95% de los casos) las lesiones se encuentran en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores y en el segmento superior (dorsal) del lóbulo inferior. Hay progresión de opacidades parcheadas y consolidación a cavitación que refleja caseificación y licuefacción. La observación radiológica avanzada con PET-TC muestra heterogeneidad de la actividad metabólica de diferentes lesiones en un mismo paciente (fig. 324-4), posiblemente por respuesta variable al tratamiento, y la diseminación intrabronquial puede provocar enfermedad en múltiples áreas, incluido el otro pulmón (la llamada bronconeumonía TB). A veces hay afectación de la laringe y del oído medio. Las cavidades iniciales tienen paredes delgadas, evolucionando a características cavidades de pared gruesa crónicas. El 10% de todas las cavidades tienen un nivel hidroaéreo. Puede haber derrame pleural asociado o con poca frecuencia, con la rotura de las cavidades al espacio aéreo, pioneumotórax. Si la afección es mínima, puede verse mejor en las radiografías de tórax lordóticas apicales o en la TC. Rara vez las radiografías son normales, y los síntomas acompañantes y la baciloscopia de esputo positivos pueden ser el resultado de lesiones intrabronquiales o de la rotura de un ganglio tuberculoso en los bronquios. Al curarse, la fibrosis y la contracción obliteran las cavidades pequeñas, aunque las grandes cavidades pueden persistir e incluso convertirse a largo plazo en el nido para un aspergiloma o carcinoma «de cicatriz».

En las personas inmunodeprimidas las opacidades pueden localizarse en los campos pulmonares medio e inferior y manifestarse en forma de neumonitis lobular o segmentaria de lenta resolución, atelectasias, nódulos y cavidades. Al comienzo de la infección por el VIH, cuando el recuento de $CD4^+$ es mayor de 200/µl, la TBP puede ser típica en su manifestación. Con unos recuentos de $CD4^+$ menores son más comunes las anomalías en los campos pulmonares medio e inferior. Con un recuento de $CD4^+$ por debajo de 100/µl, los hallazgos pueden ser bastante atípicos, con adenopatías hiliares y mediastínicas prominentes, afectación pleural, opacidades intersticiales o miliares o cualquier combinación de estas manifestaciones. Este cuadro se asemeja a la TB primaria y, de hecho, puede representar una TB primaria progresiva o enfermedad por reinfección. Las radiografías de tórax son normales en hasta el 20% de las personas con TB confirmada por cultivo, en ocasiones en presencia de una baciloscopia que muestra BAAR. En estos estratos de CD4, la TB diseminada y extrapulmonar es la regla, con o sin TBP concurrente.

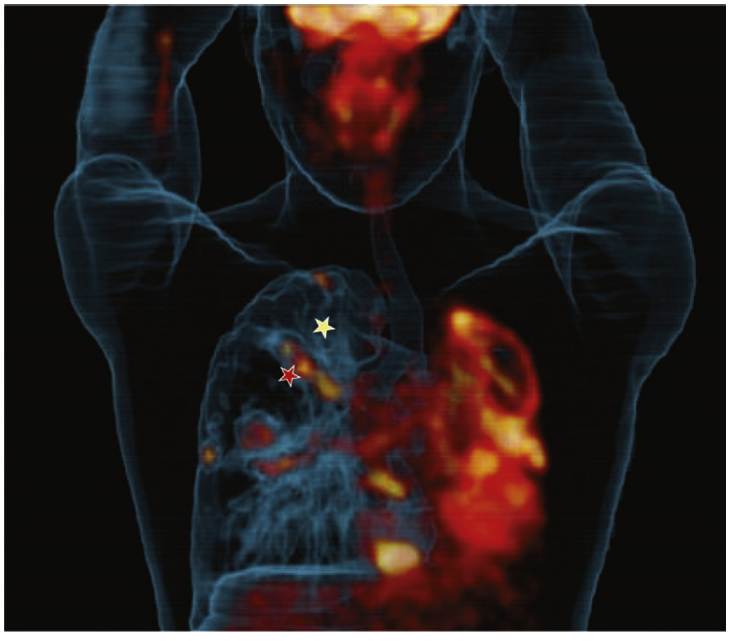

FIGURA 324-4. Tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET-TC). PET-TC con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (FDG) de un paciente tuberculoso con enfermedad bilateral extensa y atelectasia completa del pulmón izquierdo. El pulmón derecho también presenta afectación e ilustra la variabilidad de captación en la FDG-PET entre lesiones, incluso en un mismo paciente afectado. La *estrella amarilla* señala una lesión sin captación de FDG inmediatamente adyacente a una sucesión de tres lesiones que captan el marcador con avidez *(estrella roja)*. Estos diversos tipos de lesiones responden a diferentes cinéticas, lo que indica que corresponden a distintas subpoblaciones bacterianas en diversos microambientes. (Tomado de Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis. Rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:845-855, Figure 2.)

Tuberculosis por reinfección

La TB por reinfección es clínicamente indiferenciable de otras formas y un importante mecanismo patógeno en entornos de elevada transmisión. Un cambio en el perfil de sensibilidad a los medicamentos, un cambio confirmado en la huella genética o el desarrollo en el ámbito de un brote son a veces las únicas evidencias que avalan el diagnóstico de TB por reinfección, que afecta habitualmente a pacientes con ITBL previa o sometidos a tratamiento de TBP.

Tuberculosis extrapulmonar

Aproximadamente el 20% de los casos de TB en poblaciones no infectadas por el VIH son extrapulmonares (fig. 324-3D). En áreas con TB endémica, la TB extrapulmonar se da con frecuencia de modo concurrente con la TBP y es más común en los niños y adultos jóvenes, en los que representa infección primaria progresiva. Por el contrario, en las áreas de baja prevalencia, la TB extrapulmonar aislada es más común y hay un cambio hacia las personas de edad avanzada que representa una TB de reactivación. La infección por el VIH se asocia con una mayor frecuencia de enfermedad extrapulmonar, incluidas las formas más graves de TB diseminada y de meningitis tuberculosa.

Tuberculosis pleural

La TB pleural se produce por extensión directa cuando un foco caseoso subpleural vierte su contenido en el espacio pleural o por siembra por vía hemática. Puede haber TBP concurrente. Su ocurrencia máxima es de 3 a 6 meses después de la infección primaria. La manifestación típica es un comienzo repentino de fiebre, dolor pleurítico y tos. En ocasiones se manifiesta insidiosamente en forma de fiebre, pérdida de peso y malestar. Si el derrame pleural es lo suficientemente grande, puede haber disnea. La exploración física muestra matidez a la percusión y disminución de los sonidos pulmonares. Por encima del área de matidez puede haber una verdadera egofonía. Las radiografías de tórax muestran generalmente derrame pleural unilateral, con mayor frecuencia en el hemitórax derecho. La afectación bilateral se da en el 10% de los casos. Los derrames pleurales pueden ser de tamaño medio, grande o rara vez masivos.

Tuberculosis miliar

La TB miliar suele tener una manifestación insidiosa que consta de fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna y escasos síntomas o signos de localización. Puede haber meningitis tuberculosa concurrente con síntomas asociados. La exploración física puede mostrar tubérculos coroideos (placas elevadas de color blanco-amarillento en la exploración del fondo de ojo, presentes en el 15% de los casos), linfoadenopatía y hepatomegalia. Las radiografías de tórax pueden mostrar múltiples opacidades bilaterales de pequeño tamaño, denominadas *infiltrados miliares* por su semejanza con las semillas de mijo. Los hallazgos en las radiografías torácicas iniciales son con frecuencia sutiles y pueden ser nítidos solo de modo retrospectivo después de 3 meses de seguimiento. Es de utilidad la realización de una TC o una TC de alta resolución por su mayor sensibilidad (fig. 324-5). Una variante de TB miliar se disemina como TB activa, por ejemplo en pacientes infectados por el VIH o tratados con inhibidores del TNF. En esta entidad, los hallazgos en la radiografía de tórax pueden ser incluso menos aparentes. En infectados por el VIH con inmunodeficiencia avanzada, los hemocultivos son positivos a Mtb en el 20-40% de los pacientes y pueden ser la única manifestación de TB.

Meningitis tuberculosa

La meningitis tuberculosa suele caracterizarse por menos de 2 semanas de fiebre, cefalea y meningismo. Puede haber una disminución del nivel de conciencia, diplopía y, rara vez, hemiparesia. La exploración física muestra rigidez de nuca y, en ocasiones, neuropatía craneal (pares craneales VI, III, IV y VII, por orden de frecuencia) y signos de vías largas. Las radiografías de tórax pueden ser compatibles con TBP o TB miliar. La TC cefálica puede mostrar realce con contraste sobre las meninges basilares, áreas hipodensas compatibles con infartos, hidrocefalia y, en ocasiones, lesiones inflamatorias focales (tuberculomas). La angiografía con TC puede revelar compresión de vasos o vasculitis.

booksmedicos.org

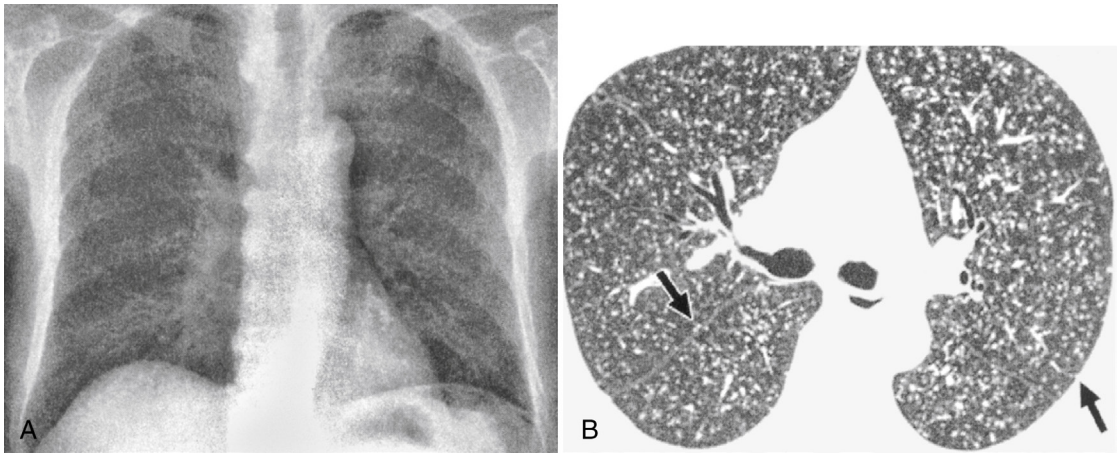

FIGURA 324-5. Tuberculosis miliar en un hombre de 70 años de edad. A. Radiografía anteroposterior de tórax que muestra unas opacidades nodulares discretas, de un tamaño de mijo uniforme con distribución regular, en ambos pulmones. **B.** Tomografía computarizada de alta resolución (sección de 1 mm de grosor) a nivel del bronquio lobular superior derecho que muestra unos nódulos pequeños uniformes distribuidos de modo aleatorio por ambos pulmones. Obsérvense los nódulos subpleurales y subfisurales *(flechas).* (Tomado de Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:834-844.)

Linfadenitis tuberculosa

La linfadenitis puede ser la única manifestación de la TB o, con mayor frecuencia, sobre todo en las personas infectadas por el VIH, puede acompañar la TBP. Los pacientes con enfermedad ganglionar aislada pueden estar afebriles. Los ganglios linfáticos supraclaviculares y de la región cervical posterior son los afectados con mayor frecuencia. Este hecho contrasta con la escrófula de las micobacterias atípicas o *M. bovis,* observada con frecuencia en niños, en los que predomina la adenopatía en la región submandibular y cervical anterosuperior. La linfadenitis no suele ser dolorosa y la aspiración del ganglio linfático con hallazgos de BAAR es un procedimiento excelente para establecer el diagnóstico.

Pericarditis tuberculosa

La pericarditis tuberculosa suele manifestarse de forma crónica, pero en ocasiones puede ser subaguda con fiebre, sudoración nocturna, dolor torácico, disnea, edema pedal y otros signos de insuficiencia cardíaca derecha. La exploración física muestra signos de afección pericárdica, insuficiencia cardíaca derecha y taponamiento (en ≈10%). La aspiración pericárdica y la biopsia son los procedimientos diagnósticos de elección. Cuando hay taponamiento, una ventana pericárdica puede ser diagnóstica y terapéutica.

Peritonitis tuberculosa

La peritonitis tuberculosa puede acompañarse de dolor abdominal y fiebre, en ocasiones remedando un abdomen agudo. Otra posibilidad es que curse de manera insidiosa con dolor abdominal, hinchazón, sudoración nocturna y pérdida de peso. El síndrome clínico está causado por la apertura de ganglios linfáticos tuberculosos al espacio peritoneal. Suele haber ascitis exudativa a menos que la TB esté superpuesta sobre una ascitis trasudativa preexistente, como en la hepatopatía alcohólica. En la exploración física el abdomen ha sido descrito como «pastoso» porque se pueden palpar asas intestinales apelmazadas. Una variante de este síndrome es denominada tal vez de modo más acertado como *TB abdominal*. En este caso el dolor abdominal es subagudo, los hallazgos asociados en la exploración física menos llamativos y la ascitis menos prominente o ausente. El mejor método para el diagnóstico cuando hay ascitis es la biopsia peritoneal con guía laparoscópica. En áreas endémicas de TB y VIH, se emplea con frecuencia el hallazgo de linfoadenopatía intraabdominal en la ecografía abdominal o TC para apoyar el diagnóstico de TB abdominal.

Tuberculosis gastrointestinal

Los pacientes con TB gastrointestinal tienen fiebre, dolor abdominal, diarrea y hemorragia u obstrucción gastrointestinal. Las radiografías del intestino delgado y la TC abdominal muestran afectación del íleon terminal, similar a la de la enfermedad de Crohn. El diagnóstico se realiza con la sospecha clínica en áreas endémicas de TB y VIH o por el hallazgo de TB en otra localización. En ocasiones, se utiliza la biopsia intraluminal del íleon terminal u otras localizaciones afectadas para establecer el diagnóstico.

Tuberculosis renal

Los síntomas y signos asociados con la TB renal pueden ser escasos, aunque en ocasiones hay disuria, hematuria y dolor en el flanco. Con frecuencia el diagnóstico viene sugerido por el hallazgo de una piuria estéril o hematuria como anomalías iniciales que desencadenan una evaluación. La exploración física suele ser poco llamativa. La TC muestra una cicatrización cortical renal, en ocasiones con lesiones de tipo masa o cavitarias, necrosis papilar con dilatación calicial y ureteral, o «uréter arrosariado» por las estenosis ureterales.

Osteomielitis vertebral

La localización inicial de la enfermedad es la región subcondral de la porción anterior del cuerpo vertebral. Las vértebras torácicas inferiores y lumbares son las afectadas con mayor frecuencia. El espacio discal está preservado inicialmente pero se ve afectado más tarde con diseminación a las vértebras adyacentes. Los «abscesos fríos» paravertebrales pueden diseccionar a través de los planos tisulares. Los pacientes tienen dolor lumbar y en ocasiones dolor radicular. En ocasiones y con mayor frecuencia cuando hay afectación cervical, puede haber debilidad de las piernas e incontinencia de heces y orina. La exploración física puede mostrar una deformidad en joroba causada por fracturas anteriores por compresión o paraparesia. Las radiografías de la columna vertebral, así como la TC y la resonancia magnética, pueden mostrar anomalías en las vértebras adyacentes con compresión anterior (v. fig. 324-3D). También puede apreciarse la presencia de abscesos fríos.

Otras formas de tuberculosis extrapulmonar

La TB del hueso o de las articulaciones puede manifestarse de modo subagudo o como combinación de sinovitis y osteomielitis. Las articulaciones afectadas pueden haber sufrido previamente algún tipo de traumatismo. La TB del tracto genital femenino puede dar lugar a dolor pélvico, menorragia, flujo vaginal o infertilidad. Los hombres pueden tener una masa epididimaria, en ocasiones observada en pacientes con TB miliar. La TB puede causar uveítis granulomatosa.

DIAGNÓSTICO

Infección por *Mycobacterium tuberculosis*

El diagnóstico de ITBL es de exclusión, según los hallazgos de HR y ausencia de TB activa. La PCT se ha utilizado ampliamente y hay sólidos datos epidemiológicos que avalan su interpretación. Para producir HR se utiliza derivado proteico purificado de tuberculina (PPD) obtenido de filtrados de cultivo de Mtb esterilizados en autoclave. La respuesta obtenida por el PPD es inespecífica por una amplia reactividad cruzada entre las micobacterias tuberculosas y no tuberculosas e, incluso, otros organismos. La PCT se realiza inyectando 5 unidades de tuberculina de PPD en 0,1 ml por vía intradérmica. La reacción se valora como induración después de 48-72 h. Los problemas con la PCT son múltiples. Es el único bioensayo utilizado en medicina clínica y no hay control de calidad de la aplicación o lectura de la PCT. La sensibilidad de la PCT es menor en los pacientes inmunodeprimidos, como los que tienen infección por el VIH, y también es inferior en presencia de TB activa. La PCT puede revertir a negativa con el tiempo, y puede verse reforzada por la aplicación de PPD. Al repetir la prueba, el resultado es una «seudoconversión» que no implica nueva infección con Mtb. La mayor limitación de la PCT es su falta de especificidad. Puede haber incertidumbre en su interpretación, sobre todo en el marco de una vacunación previa con el bacilo *M. bovis* Calmette-Guérin (BCG). De hecho, la BCG administrada una vez al nacimiento tiene un escaso efecto sobre la PCT pasado el primer año. A los 10 años de edad, solo el 1% de las PCT positivas pueden atribuirse a la administración previa de la BCG.

La PCT sigue teniendo su valor en el diagnóstico de la ITBL en los individuos en riesgo que son candidatos para el tratamiento (tratamiento preventivo). La interpretación de la PCT se basa en una «escala deslizable» que considera el riesgo previo de un individuo con respecto a la infección por Mtb y, si está infectado, el riesgo de progresar a padecer la enfermedad (v. tabla 324-1). El cambio del punto de corte de los valores positivos modifica, de hecho, la sensibilidad y especificidad de la PCT. No se recomienda la prueba de modo rutinario para las poblaciones de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

bajo riesgo; sin embargo, puede realizarse la prueba por motivos laborales. Ciertas poblaciones deben someterse a pruebas anuales, incluidos el personal de plantilla o individuos que viven en marcos de gran masificación de personas (encarcelados, sin techo, infectados por el VIH, personal de centros penitenciarios), usuarios de drogas por inyección y otras personas en riesgo por factores sociodemográficos. En cuanto a los individuos que deben someterse a una PCT anual, debe establecerse una verdadera línea basal por una prueba cutánea en dos etapas. Después de una PCT inicial negativa, se repite la prueba en 1-3 semanas (no es necesario repetir la prueba si es positiva la primera PCT). Un mayor tamaño en la reacción de la segunda PCT se conoce como «refuerzo» y puede deberse a infección previa por micobacterias no tuberculosas o Mtb o vacunación con BCG. La conversión de una PCT a positiva es el mejor indicador de nueva infección sobrevenida por Mtb y se define como un aumento en el tamaño de la reacción de 6 o más mm, de menos de 10 mm a 10 mm o más. También puede ser de valor realizar una PCT en dos etapas en los individuos de más de 60 años de edad y, por tanto, en riesgo de reversión de la PCT.

En la infección por el VIH, la PCT puede ser negativa antes de la administración del tratamiento antirretroviral (TAR) y convertirse en positiva con el tratamiento. Por este motivo se recomienda repetir la PCT en las personas infectadas por el VIH con PCT negativa una vez que el recuento de $CD4^+$ alcanza 200/µl y anualmente después.

La sensibilidad de la PCT disminuye en los individuos con TB activa, especialmente en ciertas formas de TB extrapulmonar. Aunque insensible para el diagnóstico de la TB activa, la PCT tiene otra aplicación en áreas de baja prevalencia. Si el diagnóstico diferencial de una afección clínica incluye la TB, el establecimiento de una infección previa por Mtb aumenta la probabilidad de que los hallazgos clínicos representen TB. La PCT es de valor particular en la evaluación de los pacientes con enfermedad pulmonar sugestiva de TBP y baciloscopia de esputo negativa, así como en los pacientes con sospecha de TB extrapulmonar. Es necesario obtener hallazgos de confirmación como un cultivo positivo o histología, una respuesta al tratamiento o la falta de diagnósticos alternativos para establecer el diagnóstico de TB.

Los IGRA (prueba QuantiFERON®-TB Gold) han sido aprobados también para el diagnóstico de la ITBL, y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) los consideran intercambiables con la PCT.[7] Estas pruebas son cultivos celulares *in vitro* en los que las células sanguíneas son estimuladas con una mezcla de antígenos presentes en Mtb, pero no en el BCG, y la mayoría de las micobacterias no tuberculosas. La principal ventaja de los IGRA es su especificidad. Los antígenos utilizados para estimular las células están presentes en Mtb, pero no en el BCG. Los IGRA requieren, además, una única visita del paciente. Las desventajas de los IGRA son su coste, los requerimientos técnicos y la controversia sobre la sensibilidad de la prueba en ciertas situaciones, como la infección por el VIH y los contactos domiciliarios de pacientes con TBP. Otro problema es la inestabilidad del resultado en personas sometidas a pruebas anuales con IGRA cercano al valor de corte. La principal indicación para realizar un IGRA, por tanto, es diagnosticar la ITBL en una persona que haya recibido vacunación con BCG pasado el primer año de vida. Hay otras situaciones en las que los IGRA pueden ser de utilidad, por ejemplo, la confirmación de una PCT positiva.

Dado que el tratamiento de la ITBL es eficaz en personas infectadas por el VIH con PCT positiva y que el riesgo de progresión de la infección es excesivamente elevado en ellas, es importante realizar pruebas de alto valor predictivo negativo. Por consiguiente, tanto la PCT como el IGRA se deben realizar en personas infectadas por el VIH y otras en riesgo de progresión de infección por Mtb a enfermedad o mal pronóstico. Si cualquiera de las pruebas es positiva, la persona es candidata para tratamiento de la ITBL. Recientes estudios indican que los IGRA pueden ser menos sensibles que la PCT en contactos domiciliarios recientemente infectados por Mct, que conforman un grupo de riesgo particularmente elevado.[8] Ello se debe a la conversión retardada de los IGRA en relación con la PCT. Modelos matemáticos indican que los IGRA deben reemplazar a la PCT en personas inmunodeprimidas, y tal vez en todas, y que, a pesar de su alto coste, son rentables en EE. UU. Por desgracia, la modelización actual se basa en datos que resultan bastante variables entre estudios. Una prueba de cuarta generación, QuantiFERON®-TB Gold Plus, se someterá a evaluación en breve y, probablemente, mejore y estabilice la precisión.

En zonas con alta prevalencia de TB, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda tratamiento preventivo de todos los infectados por el VIH, dada la dificultad de aplicar un programa de PCT que identifique a quienes más se beneficiarían de la profilaxis con INH.

Tuberculosis activa

En los países con una gran carga de TB, el diagnóstico de TB se basa con frecuencia en los síntomas clínicos y en la microscopia del esputo. El diagnóstico clínico sin el beneficio de la confirmación por cultivo o radiografía es la norma en los países endémicos en donde está limitado el acceso a las pruebas diagnósticas. El diagnóstico se efectúa también por motivos clínicos solo cuando el examen directo de esputo es negativo y es elevada la sospecha de TB. Los cultivos, si se puede disponer de ellos, requieren de varias semanas-meses, y la decisión de comenzar un tratamiento ha de hacerse con prontitud. El diagnóstico clínico es particularmente importante en infectados por el VIH, dado el riesgo de rápida progresión de la TB si se deja sin tratar, en personas con presencia frecuente de TBP con frotis negativos para BAAR y en las que tienen formas de TB «paucibacilares» (pediátrica, meníngea, pleural y pericárdica), en las que las bacterias son escasas y el frotis de BAAR es típicamente negativo. El diagnóstico de la TB miliar, abdominal, pleural y pericárdica puede confirmarse por el hallazgo de BAAR en el tejido biopsiado o por cultivo. En ausencia de una confirmación bacteriológica, ya sea porque los cultivos son negativos o porque no se dispone de ellos, el diagnóstico final se basa con frecuencia en la respuesta al tratamiento o en el establecimiento de un diagnóstico alternativo. Debe observarse que el planteamiento empírico, adoptado por necesidad en los entornos con recursos limitados, lleva al excesivo diagnóstico y tratamiento de TB, que consume los recursos del programa de TB y retrasa el tratamiento de otras infecciones. Por consiguiente, es preferible intentar establecer un diagnóstico definitivo mediante la demostración de Mtb por baciloscopia, cultivos o pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) de las secreciones infectadas o de muestras tisulares.

La microscopia del esputo es el planteamiento estándar para el diagnóstico de la TBP. Una extensión requiere de 1.000 a 10.000 bacilos/ml para que sea leída como positiva. Se emplean ampliamente los métodos de carbol fucsina caliente y frío (Ziehl-Neelsen y Kinyoun). El empleo de tinciones de fluorocromo, como la auramina-rodamina, permite un cribado más rápido de las extensiones de esputo y mejora la sensibilidad en un 10%. Para establecer el diagnóstico se debe examinar tres muestras, preferiblemente muestras obtenidas por la mañana temprano. El rendimiento es mayor en presencia de enfermedad pulmonar cavitaria. Aproximadamente la mitad de los individuos con TBP tienen un resultado negativo a BAAR en la baciloscopia del esputo, y esta proporción es mayor en los infectados por el VIH. La cantidad de BAAR presentes en la extensión del esputo es una medida aproximada de la contagiosidad del paciente con TBP y es una forma cómoda de controlar la respuesta al tratamiento. Sobre esta base, se han desarrollado funciones adicionales del frotis de esputo, como medio de control del potencial de transmisión y de la respuesta al tratamiento.

Las personas con TBP infectadas por el VIH comportan un riesgo particular de transmisión a los trabajadores sanitarios y han quedado documentados como orígenes de brotes nosocomiales. Por consiguiente, en EE. UU., en áreas de gran prevalencia de la TB, las personas infectadas por el VIH con síntomas pulmonares deben someterse a aislamiento respiratorio hasta que pueda excluirse razonablemente la TB infecciosa por medio de tres extensiones de esputo negativas a BAAR en muestras separadas al menos por 8 h.

El diagnóstico de la TB pediátrica ha sido siempre problemático. Los niños no producen fácilmente un esputo, y con frecuencia la TB no es cavitaria, es extrapulmonar o de ambos tipos. Puede que no se obtengan fácilmente muestras de esputo de lactantes y niños. Las opciones en este caso incluyen la inducción de esputo y la aspiración gástrica. La sensibilidad de las extensiones para BAAR de los aspirados gástricos y del esputo inducido es del 25-30%. Por tanto, el diagnóstico se basa con frecuencia en rasgos clínicos y epidemiológicos, así como en la respuesta al tratamiento.

La broncoscopia con lavado broncoalveolar o biopsia transbronquial es otra opción para el diagnóstico de la TB y es útil en todos los individuos gravemente enfermos y en los inmunodeprimidos en los que haya de efectuarse rápidamente un diagnóstico de TB o de una infección alternativa en caso de que el tratamiento tenga una repercusión sobre el desenlace del paciente.

Deben efectuarse tinciones para BAAR de cualquier líquido normalmente estéril obtenido de todos los pacientes con sospecha de padecer TB. El rendimiento de las extensiones a partir del líquido pleural, líquido pericárdico, líquido ascítico y líquido cefalorraquídeo (LCR) es bajo en los pacientes con TB, pero puede ser mayor en los que tienen coinfección con el VIH, sobre todo si la inmunodeficiencia está avanzada. En la meningitis tuberculosa, el LCR puede coagularse espontáneamente y las tinciones para BAAR del coágulo tienen un mayor rendimiento. Puede realizarse un diagnóstico rápido de algunas formas de TB extrapulmonar por biopsia del tejido (pleural, pericárdico, peritoneal, sinovial, íleon terminal); la presencia de granulomas, sobre todo si son necrosantes, confirma virtualmente el diagnóstico. Los granulomas necrosantes se observan en la TB y en las enfermedades fúngicas (sobre todo histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis y esporotricosis). También se puede observar BAAR en la histología tisular y cultivarse Mtb a partir de la muestra.

El diagnóstico de la TB miliar puede venir sugerido por la TC de tórax y confirmarse por biopsia pulmonar transbronquial (máximo rendimiento) así como por biopsia de hígado, hueso, médula ósea o ganglios linfáticos anormales. Si se sospecha meningitis tuberculosa y el paciente está inmunodeprimido, es particularmente importante excluir la meningitis criptocócica realizando una prueba antigénica del polisacárido criptocócico, así como una preparación de tinta china en el sedimento del LCR.

El diagnóstico de TB a partir de muestras de un líquido normalmente estéril puede ser difícil y aumenta si se cultivan volúmenes relativamente grandes. Además, el rendimiento de la biopsia y del cultivo tisular (pleural, pericardio) es aditivo. Hay características diagnósticas particulares en relación con las diversas formas de TB extrapulmonar. En la meningitis tuberculosa, el examen inicial del LCR puede mostrar predominio de neutrófilos, pero evoluciona a meningitis linfocítica (100-500 células/µl) con una concentración elevada de proteína y disminuida de glucosa. La TB pleural, pericárdica y peritoneal se asocia con un derrame exudativo, con frecuencia con predominio leucocítico. Puede hallarse una baja concentración de glucosa en el

booksmedicos.org

20% de los derrames tuberculosos, pero limita el diagnóstico diferencial de modo considerable. Por ejemplo, los tumores malignos, empiema y artritis reumatoide son las otras causas de derrame pleural con una baja concentración de glucosa. El líquido pericárdico en pacientes con pericarditis tuberculosa puede ser sanguinolento. También se puede ver meningitis eosinofílica y derrames pleurales o ascitis quilosos en la TB.

En la actualidad, el patrón de referencia para el diagnóstico de la TB es el cultivo en medios sólidos (Löwenstein-Jensen) o líquidos (sistema BACTEC™ MGIT™ 960). El sistema de tubo indicador de crecimiento de micobacterias (MGIT, del inglés *mycobacteria growth indicator tube*), que ha sustituido a BACTEC™, no es radiométrico y se basa en la extinción de oxígeno en presencia de micobacterias que se replican. Al compararlo con los medios sólidos, el cultivo en medios líquidos es más sensible y el crecimiento es más rápido (1-3 semanas frente a 3-8 semanas en los medios sólidos). Una vez se dispone del aislado, se deben realizar pruebas de sensibilidad antibiótica para guiar el tratamiento. Ello supone otras 2-4 semanas en medios sólidos, aunque se dispone de resultados de la sensibilidad a la INH y la RIF en unos días cuando se emplea el ensayo molecular de sonda lineal que se describe más adelante. Puede inocularse el medio líquido con muestras con extensiones positivas para la prueba de sensibilidad antibiótica directa, que también acelera el proceso. Una vez se produce el crecimiento micobacteriano, es posible proceder a la especiación en horas con sondas de ADN comerciales. Las PAAN están aprobadas y comercializadas para su empleo en el diagnóstico de la TB. Su sensibilidad es algo mayor que la de las tinciones para BAAR y su especificidad es excelente. No obstante, el coste elevado impide el empleo de rutina de tales pruebas.

Xpert MTB-RIF® ha transformado el diagnóstico de la TB a nivel global, aunque su aplicación en EE. UU. se ve limitada por el retraso de su aprobación. Por medio de una reacción de amplificación de ADN *in situ,* esta prueba permite un diagnóstico específico de TB y la determinación de la sensibilidad a la RIF en 90 min.[9] Después de un mínimo procesamiento, se añade el esputo a un cartucho. Se realiza la amplificación génica con cebadores basados en el gen *rpoB,* que codifica la diana de RIF, y se detectan mutaciones que confieren resistencia. Este método es capaz de establecer el diagnóstico de TB en el 97% de los pacientes con TBP, incluido el 98% de los individuos con baciloscopia de esputo positiva a BAAR y el 73% de los individuos con baciloscopia negativa, compitiendo así con la sensibilidad del cultivo sólido. No requiere que el técnico tenga experiencia molecular y no está sujeto a la contaminación por amplicones (ADN) porque es un sistema cerrado. El uso de GeneXpert® ha sido destacable. El Gobierno de Sudáfrica está reemplazando el análisis de frotis de esputo por la prueba GeneXpert® para el diagnóstico de la TB, y el de Brasil sigue una política similar. En Uganda hay un único laboratorio de referencia para pruebas de cultivo y antibiograma. GeneXpert® estará disponible a nivel regional para el diagnóstico de casos de frotis negativo y, aunque su precio para países de renta baja se ha abaratado, su coste puede resultar todavía prohibitivo en determinados ámbitos. La prueba proporciona un diagnóstico y un inicio del tratamiento más rápidos, aunque sin afectar al resultado de este, dependiendo de la eficacia local en el tratamiento de pacientes de frotis negativo.[10]

Hay otras PAAN candidatas, que están comenzando a evaluarse, son menos costosas que GeneXpert® y pueden constituirse realmente en pruebas de diagnóstico inmediato. Es probable que el diagnóstico de la TB pediátrica y extrapulmonar basado en la respuesta del huésped sea más sensible que las PAAN. Por lo que respecta al diagnóstico basado en dicha respuesta, se dispone de datos prometedores basados en transcriptómica, proteómica y metabolómica.

La TB en pacientes infectados por el VIH plantea especiales problemas diagnósticos, por la mayor probabilidad de TBP de frotis negativo y, en casos del VIH avanzado, presentación atípica de la enfermedad extrapulmonar.

La sospecha de TB en infectados por el VIH implica singulares dificultades diagnósticas. Datos recientes indican que una tira reactiva destinada a detectar el lipoarabinomanano, principal glucolípido de la pared celular de Mtb, presenta una sensibilidad del 60% cuando el recuento de linfocitos $CD4^+$ es inferior a 100 células/μl.[11] Esta sería la primera prueba de diagnóstico inmediato.

El desarrollo de nuevos métodos diagnósticos incluye como objetivo también la rápida determinación de la sensibilidad a los antibióticos. La prueba Xpert MTB-RIF® descrita anteriormente es prometedora a este respecto. El ensayo molecular de sonda lineal comercializado (Hain Genotype® MTBDRplus) ha sido aprobado en Europa y está recomendado por la OMS. Este ensayo se basa en la búsqueda mediante sondas de mutaciones en las dianas de INH y RIF. El ensayo requiere que el técnico esté formado en los métodos moleculares. Se dispone en días de los resultados. Este ensayo es también de utilidad para establecer rápidamente la sensibilidad antibiótica una vez que son positivos los cultivos.

TRATAMIENTO

Tto

Se han publicado revisiones completas del tratamiento de la TB y aportan una completa información sobre los fármacos para el tratamiento de la TB, monitorización del tratamiento, manejo de las reacciones adversas y tratamiento de las mujeres embarazadas, niños y otras poblaciones especiales:

- http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm (tratamiento).
- http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm (tratamiento y prevención en las personas infectadas por el VIH).

El tratamiento de la TB es asunto de competencia clínica y de salud pública. Los objetivos son curar al paciente y reducir al mínimo la transmisión. Por esta razón, el médico que trata al paciente tiene la obligación de asegurar que se completa el tratamiento con una buena observancia de las medicaciones. Por la disminución de los casos de TB en EE. UU., con la consiguiente disminución en cuanto a la experiencia en el tratamiento de la TB, es más probable que el tratamiento tenga lugar más en una clínica de salud pública que en el sector privado. La piedra angular del tratamiento de la TB es el uso de múltiples fármacos. Se requiere este tipo de tratamiento porque Mtb sufre mutaciones espontáneas que confieren resistencia a cualquiera de los fármacos en cuestión, con una frecuencia tal que la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar cavitaria (y, por consiguiente, una elevada carga de organismos) tienen probabilidad de albergar mutantes resistentes.

En relación con el tratamiento de la TB causada por organismos sensibles hay una fase de tratamiento intensivo durante los primeros 2 meses dirigida a los organismos metabólicamente activos que se dividen rápidamente, la cual generalmente da lugar a la esterilización del esputo en los pacientes con TBP. Se sigue de una fase de continuación de 4 a 6 meses que destruye los organismos persistentes de metabolismo lento. Los cinco fármacos anti-TB de primera línea, la INH, la RIF, el etambutol (EMB), la piracinamida (PZA) y la estreptomicina (SM), forman la base de la quimioterapia frente a la TB. Los preceptos del tratamiento han sido definidos en gran parte por estudios clínicos controlados. El tratamiento de corta duración estándar frente a la TB requiere una fase intensiva de 2 meses con cuatro medicamentos (INH, RIF, EMB y PZA) seguida de una fase de continuación de 4 meses con INH y RIF.

El empleo de regímenes con dosis intermitentes aumenta la viabilidad de un tratamiento directamente observado (TDO), pero es controvertido. Los regímenes intermitentes pueden ser ligeramente menos eficaces que los regímenes diarios de tipo 5/7 (5 días laborables de la semana con observación, y 2 días de fin de semana administrado por el propio paciente). En cuanto a los pacientes con enfermedad cavitaria extensa y los que tienen una importante inmunodepresión, debe administrarse un tratamiento diario durante la totalidad del curso terapéutico. En cuanto a las personas con TB infectadas por el VIH que no tengan una importante inmunodepresión, el tratamiento debe ser diario durante la fase intensiva y al menos tres veces por semana durante la fase de continuación. Las personas no infectadas por el VIH sin enfermedad cavitaria extensa pueden ser tratadas con regímenes intermitentes de modo continuado. Originalmente, se percibió que el EMB era un comodín en el caso de que se demostrase que el aislado era resistente a la INH, y la recomendación era eliminar su uso una vez se disponía de los resultados de la prueba de sensibilidad antibiótica. Hay datos recientes de que el EMB puede ser importante por su actividad sinérgica o aditiva con otros fármacos de primera línea, aportando de este modo un argumento frente a su suspensión prematura antes de que el paciente haya recibido un ciclo completo de 2 meses de tratamiento.

El problema del incumplimiento terapéutico ha llevado a la directriz de proporcionar TDO. Añadir PZA a la fase intensiva permite la denominada quimioterapia de corta duración; si no se tolera la PZA, se puede obtener unos resultados comparables con 9 meses de INH-RIF. Se puede esperar que el tratamiento de la TB sensible a los antituberculosos con este régimen estándar cure aproximadamente del 90 al 95% de los casos. No se recomienda la monitorización de rutina de las pruebas de función hepática a menos que haya una hepatopatía previa. Los pacientes deben volver a la clínica con prontitud en el caso de que aparezcan signos de toxicidad medicamentosa, sobre todo los de una hepatotoxicidad temprana (náuseas, malestar, anorexia, molestias abdominales superiores). Las visitas deben ser programadas mensualmente e incluir una valoración clínica y exámenes de esputo. En los afectos de TBP se continúan los cultivos de esputo hasta que sean negativos dos cultivos consecutivos. En la TBP no complicada, se espera la defervescencia en el transcurso de 2 semanas, y debe haber una ganancia de peso y disminución de la tos y del dolor torácico. Aproximadamente el 20% de los pacientes con TBP cavitaria permanecen con cultivos positivos después de 2 meses de tratamiento. Un cultivo de esputo positivo a los 3 meses o que no haya mejoría en las radiografías de tórax sugieren incumplimiento del tratamiento, TB resistente a los antituberculosos o un diagnóstico alternativo o de complicación. Un cultivo de esputo positivo a los 4 meses se define como fracaso del tratamiento.

La TB extrapulmonar suele asociarse con una menor carga bacteriana que en la TBP y puede ser tratada con regímenes de corta duración estándar de una duración de 6 a 9 meses. Sin embargo, dadas las serias consecuencias del fracaso terapéutico, se recomienda un tratamiento más prolongado de al menos 9-12 meses para las TB miliar, meníngea y esquelética. En el caso de la TB esquelética puede requerirse un desbridamiento quirúrgico complementario y estabilización. Están indicados los corticoesteroides auxiliares en el caso de la pericarditis tuberculosa y pleuresía intensa, así como TBP extensa con toxicidad clínica o insuficiencia respiratoria. En la meningitis tuberculosa se ha demostrado que la dexametasona mejora la supervivencia pero no ha tenido repercusión sobre la proporción de supervivientes con secuelas neurológicas graves. Puede requerirse la derivación ventricular para aliviar una hidrocefalia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La coinfección de la TB con el VIH genera otras cuestiones relacionadas con el tratamiento. Afortunadamente, la respuesta al tratamiento de la TB es comparable a la de los individuos no infectados por el VIH, a excepción de una mayor mortalidad temprana. Los regímenes intermitentes tienen tendencia a llevar a resistencia a la RIF; por tanto, se recomienda la administración diaria de los antituberculosos en la fase intensiva, y se deben administrar los antituberculosos no menos de tres veces por semana en la fase de continuación. En ámbitos de recursos limitados, la administración del cotrimoxazol como profilaxis se asocia a mayor supervivencia. La integración del tratamiento de la TB y del VIH, en vez de un tratamiento secuencial de la TB y, luego, del VIH, se asocia a una reducción de la mortalidad del 56%. Los resultados de tres ensayos aleatorizados controlados avalan las directrices del Department of Health and Human Services y la Infectious Diseases Society of America, que recomiendan iniciar el TAR en las 2 primeras semanas si el recuento de $CD4^+$ es menor de 50 células/μl.[A1,A2] Un comienzo temprano del TAR incurre en un riesgo de reacción paradójica, una forma de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) (cap. 395). Es más probable que se produzca TB-SIRI cuando el recuento de $CD4^+$ sea bajo, la carga viral sea alta y el intervalo entre el comienzo de los antituberculosos y el TAR sea corto.[12] La reconstitución inmune se acompaña de inflamación y exacerbación transitoria de la enfermedad que remeda la progresión de la TB. Puede haber, por ejemplo, fiebre, linfadenitis y enfermedad pleural o parenquimatosa que empeora, incluida la aparición de consolidación y opacidades nodulares nuevas o progresivas en las radiografías de tórax. En aproximadamente un tercio de los pacientes con infección doble, el SIRI se desarrolla en los primeros 2 meses de tratamiento y con frecuencia en las 2-3 semanas después de haber comenzado el TAR. La combinación de TB-SIRI no suele ser causa importante de mortalidad. Un ensayo controlado ha demostrado que el tratamiento con corticoesteroides limita la morbilidad,[A3] aunque no es útil para abordar la pericarditis tuberculosa.[A4] Más problemático es el SIRI asociado con insuficiencia respiratoria o afectación neurológica. El comienzo del TAR en las personas infectadas por el VIH puede asociarse también con el «desenmascaramiento de TB», que se produce en el transcurso de 3 meses. Puede deberse a un diagnóstico de TB pasado por alto en el cribado, el desarrollo de inflamación en localizaciones de replicación micobacteriana en el tejido o progresión de la infección latente como consecuencia del TAR. La TB desenmascarada es común en los países con TB endémica (5-10% en Uganda, por ejemplo, pero aproximadamente 25% en Sudáfrica) y determina morbilidad, mortalidad y riesgo de transmisión nosocomial.

En general, la TB no afecta a la respuesta del VIH al TAR. No obstante, un aspecto importante es el de las interacciones entre las rifamicinas que inducen las enzimas microsómicas hepáticas CYP3A y los inhibidores de la proteasa y algunos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI). Por su potencia, sencillez de uso y demostrada eficacia clínica, el efavirenz (600 mg) con dos INNTI, junto con regímenes contra la TB basados en la RIF, es la estrategia preferida de cotratamiento del VIH y la TB. La rifabutina es un genérico, de creciente disponibilidad como inductor de enzimas del citocromo menos potente, aunque su farmacocinética puede verse afectada por ciertos TAR. La RIF es la rifamicina preferida para regímenes que contienen el efavirenz, mientras que la rifabutina debe emplearse en dosis diarias de 150 mg diarios con un inhibidor de la proteasa potenciado. Las directrices sobre otras combinaciones farmacológicas para abordar episodios adversos se actualizaron en junio de 2013 y pueden consultarse en http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm.[13]

El manejo de la coinfección TB-VIH puede ser complicado para el clínico. Por ejemplo, una nueva fiebre puede ser debida a reacción medicamentosa, TB-SIRI, resistencia a los antituberculosos o a una infección oportunista que complica la situación.

TABLA 324-2 PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS CAUSADA POR MICROORGANISMOS FARMACORRESISTENTES

- No añada un solo fármaco a un régimen que fracasa
- Al iniciar o modificar el tratamiento, incorpore tres fármacos previamente no utilizados (uno de ellos inyectable) ante los que haya sensibilidad
- En la TB RMF con resistencia a fármacos de primera línea, además de la INH y la RIF, se ha de aplicar tratamiento con cuatro a seis fármacos
- Los pacientes con TB RMF son prioritarios para TDO, ya que el fracaso terapéutico puede suponer TB ERF
- No debe administrarse tratamiento intermitente (excepto con inyectables tras 2-3 meses)
- No utilice fármacos para los que los aislados de Mtb sean resistentes. La resistencia a la INH en baja concentración puede ser la excepción
- Hay resistencia cruzada entre las rifamicinas, pero no entre la estreptomicina y otros aminoglucósidos
- Puede haber sensibilidad al moxifloxacino y resistencia a otras fluoroquinolonas
- El antibiograma para la PZA es técnicamente complejo y en la mayoría de los laboratorios no se realiza. La monorresistencia a la PZA es indicativa de *Mycobacterium bovis*
- Consulte siempre con un experto. Existe predisposición a farmacorresistencias adicionales que podrían disminuir la posibilidad de curación

INH = isoniacida; Mtb = *Mycobacterium tuberculosis;* TB ERF = tuberculosis extremadamente resistente a fármacos; TB RMF = tuberculosis resistente a múltiples fármacos; TDO = tratamiento directamente observado; PZA = piracinamida; RIF = rifampicina.

La TB resistente a los agentes antituberculosos es más difícil de curar y en algunos casos es incurable. El TDO es particularmente importante para evitar resistencias farmacológicas adicionales. La selección y control del tratamiento para la TB farmacorresistente es responsabilidad de profesionales experimentados en estos singulares regímenes y en su problemática. Los aspectos generales en relación con el manejo de la TB resistente figuran listados en la tabla 324-2. Un problema importante, no obstante, es la falta de información sobre la sensibilidad a los antituberculosos en el momento del comienzo del tratamiento. En los ámbitos con recursos limitados, puede no disponerse en absoluto de las pruebas de sensibilidad antibiótica. La resistencia a los antituberculosos es más probable en los casos de retratamiento, de modo que se administran regímenes de retratamiento estandarizados. El riesgo de resistencia a los antituberculosos es mayor si el régimen inicial no se administró en un TDO. En relación con los pacientes que recidivan, no recibieron TDO, no fueron tratados con un régimen con RIF, se sabe o presume que realizaron un tratamiento irregular, o tienen una enfermedad grave, debe comenzarse un régimen expandido, por ejemplo INH, RIF y PZA más un inyectable (la estreptomicina si no se utilizó previamente) y una FQ, con o sin un agente oral adicional (etionamida, ácido paraaminosalicílico [PAS] o cicloserina). Lo ideal es que el régimen de retratamiento contenga al menos tres fármacos a los que probablemente el aislado sea sensible. En los ambientes con pocos recursos, solo la estreptomicina se añade con frecuencia a la INH, RIF, EMB y PZA. Aunque la mayoría de los casos de retratamiento siguen siendo sensibles a los fármacos, aproximadamente el 25% no responde de modo adecuado al régimen estándar.[14] Tal abordaje es claramente inadecuado para la TB RMF o ERF. En un plano ideal, las pruebas de sensibilidad de los fármacos han de realizarse a todos los pacientes que reciban retratamiento, a fin de asegurar su éxito y evitar resistencias adicionales.

La monorresistencia a la INH o a la estreptomicina tiene escaso efecto sobre el desenlace del tratamiento de la TB. La TB resistente a la INH puede ser tratada con RIF, PZA y EMB durante 6 meses. Puede añadirse ofloxacino en el caso de la enfermedad extensa o refractaria. La TB resistente a la RIF puede ser tratada con 12-18 meses de INH, EMB, ofloxacino y PZA (más un inyectable durante los 2 primeros meses si hay enfermedad extensa). La adquisición de una mayor resistencia medicamentosa es más probable si el aislado inicial era resistente a un antituberculoso (6%) o a más de uno (14%) en comparación con un aislado pansensible (0,8%).

La TB RMF representa un problema de un orden de magnitud diferente. No solo es difícil la curación de esta enfermedad y extraordinariamente cara, sino que la TB RMF no reconocida puede llevar también a brotes nosocomiales y a unas tasas rápidas y altas de letalidad en los infectados por el VIH. No hay sustituto a la realización de pruebas de sensibilidad antibiótica que incluya todos los antituberculosos de primera línea y todos los disponibles de segunda línea. La TB RMF no es una entidad homogénea. Con frecuencia, el primer diagnóstico de TB RMF se da en el marco de sensibilidad residual a la mayoría de los otros antituberculosos. Sin embargo, después de tratamientos repetidos, el aislado suele adquirir resistencia antituberculosa adicional y, con independencia de si cumple la definición, es esencialmente ERF.

La piedra angular del tratamiento de la TB RMF es la administración de al menos cuatro antituberculosos a los que sea sensible el aislado (v. tabla 324-2). Generalmente, el régimen incluye antituberculosos de primera línea con actividad conservada, una FQ, un fármaco inyectable (amikacina, kanamicina o capreomicina) y un fármaco de segunda línea si la enfermedad es extensa (etionamida, cicloserina, PAS). La duración del tratamiento se fija en 12-18 meses (12-15 meses después de la esterilización del esputo). Se ha demostrado que la sensibilidad residual al tratamiento con FQ y a la capreomicina es un determinante del desenlace del tratamiento. Se debe considerar la resección quirúrgica si la enfermedad está localizada, siguen siendo positivos los cultivos de esputo, no se tolera el tratamiento médico o si hay una hemoptisis masiva. Una reciente revisión de series de casos y estudios de cohortes publicados revela que la resección quirúrgica es beneficiosa en el tratamiento complementario de la TB farmacorresistente. Sin embargo, los resultados no son aplicables en todos los contextos, por lo que se precisan estudios bien diseñados al respecto. Se pueden esperar unas tasas de curación del 60-80% si el tratamiento es dirigido según los resultados de las pruebas de sensibilidad antibiótica y los organismos RMF siguen siendo sensibles a suficientes quimioterápicos de modo que se pueda establecer un régimen razonable. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado recientemente la bedaquilina y la delamanida para tratar la TB RMF.[A5,15] La bedaquilina, una diarilquinolina, ataca a la ATP sintasa micobacteriana, mientras que la delamanida, un nitrodihidroimidazooxazol, inhibe la síntesis de los ácidos micólicos de Mtb. Ambos aceleran la esterilización del esputo cuando se añaden a los tratamientos de la TB RMF. Se recomienda que la bedaquilina se agregue a otros tres fármacos activos contra el aislado. Estas son las primeras nuevas clases de fármacos antituberculosos aprobadas por la FDA en 40 años y cabe suponer que revolucionen el abordaje de la TB RMF. Las espectinamidas, otra nueva clase de antituberculosos semisintéticos, han demostrado que superan el bombeo de salida que está aumentado en las cepas RMF.[16]

La definición de TB ERF requiere que un organismo sea RMF con resistencia adicional a una FQ más al menos uno de tres inyectables (amikacina, kanamicina, capreomicina). El desenlace del tratamiento de la TB ERF ha sido variable. Los mejores resultados publicados han sido obtenidos en Perú, con un planteamiento de conjunto que incluye regímenes terapéuticos que fueron hechos a medida según las pruebas de sensibilidad antibiótica. Los regímenes eficaces incluyeron cicloserina, capreomicina y PAS. El moxifloxacino puede

booksmedicos.org

ser eficaz incluso si el aislado es resistente a las FQ de primera generación. Se debe considerar la cirugía complementaria. Un reciente estudio indica que el linezolid presenta una actividad reseñable contra la TB ERF,[A6] y otras oxazolidinonas se están desarrollando para tratar la TB.

La aparición de resistencia ha subrayado la necesidad de nuevos fármacos y de nuevos regímenes medicamentosos. Un régimen terapéutico que acorte el curso de la TB disminuiría la aparición de resistencia medicamentosa porque aumentaría el cumplimiento y se simplificaría la administración del TDO. Una vez que se desarrolla la TB RMF y particularmente en el marco de la TB ERF, se requieren nuevos medicamentos para mejorar la eficacia y acortar el tratamiento.

Hay desarrollos prometedores con las clases de medicamentos existentes, así como con las nuevas clases a punto de entrar o ya en estudios clínicos. La rifapentina, una rifamicina con mayor semivida que la RIF, induce una significativa mejora de la esterilización del esputo en 2 meses. El moxifloxacino ejerce una actividad aumentada frente a Mtb, aunque los datos sobre su eficacia en regímenes de 4 meses han resultado desalentadores. El PA-824 y la delamanida son derivados nitroimidazólicos activos frente a bacilos de replicación lenta. También se encuentran en fase de desarrollo los compuestos SQ-109 (etilenodiamina), derivados del EMB, y el sutezolid, oxazolidinona más activa que linezolid.

PREVENCIÓN

Los aspectos relacionados con la prevención se presentan en una declaración completa publicada en el 2000 (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906a1.htm), y la prevención en las personas infectadas por el VIH en el sitio web http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm.

El enfoque adoptado en el ámbito de una baja prevalencia, como en EE. UU., es seleccionar como objetivo la prueba cutánea de la tuberculina en las personas en alto riesgo de infección reciente por Mtb y en las que tengan afecciones comórbidas que predispongan a la progresión de la infección a la enfermedad. En cualquiera de las categorías, una PCT positiva se convierte en indicación para el tratamiento de la ITBL. El valor de corte de la PCT se ajusta en función del riesgo de infección por Mtb y del de progresión de infección a enfermedad (v. tabla 324-1).

La ITBL puede tratarse con la RIF durante 3-4 meses, la INH durante entre 6 y 12 meses o una combinación de ambas durante 3-4 meses,[17] reduciendo de por vida el riesgo de desarrollo de TB en aproximadamente el 75-90%, dependiendo del nivel de cumplimiento del tratamiento. Debe administrase piridoxina para prevenir la neuropatía periférica inducida por la INH. Está indicada la monitorización de la función hepática en los individuos mayores (el riesgo de hepatotoxicidad aumenta pasados los 35 años de edad) y en los que ingieran importantes cantidades de alcohol o con hepatopatía de base (o ambas cosas). Debe suspenderse la INH si se producen síntomas (v. «Tratamiento») o los niveles de transaminasas hepáticas se elevan a más de tres a cinco veces el límite superior de la normalidad. La rifapentina más la INH una vez por semana durante 3 meses (12 dosis) es tan eficaz como 9 meses de la INH sola en la prevención de la TB activa en pacientes con infección latente.[A7] La administración de este régimen debe ser observada directamente. En las personas infectadas por el VIH, el tratamiento de la ITBL confiere eficacia a corto plazo (≈1 año), pero puede ampliarse si se administra TAR. El tratamiento durante 3 años aporta un beneficio adicional, más relevante en PCT positivos. Desafortunadamente, el tratamiento de la ITBL no se ha aplicado de forma extensa. Ello se debe en parte a que, si el cribado es inadecuado, los pacientes con TB activa podrían ser tratados con un solo fármaco, con el consiguiente desarrollo de resistencia. Sin embargo, los datos disponibles no avalan esta inquietud. En un estudio aleatorizado de grupos recientemente notificado, un ensayo de cribado masivo y tratamiento INH para prevenir la TB, realizado en trabajadores de las minas de oro de Sudáfrica (donde la TB es epidémica), no registró efectos significativos sobre el control de la TB, a pesar del uso satisfactorio de la INH en la prevención de la TB durante el tratamiento.[A8] En un contexto de recursos limitados en pacientes infectados por el VIH, la ausencia de fiebre, la pérdida de peso o los sudores nocturnos tienen un valor predictivo negativo del 97%, pueden eludir la necesidad de radiografías de tórax si estas no están disponibles de rutina e identifican al grupo que debe ser tratado preventivamente con la INH, con independencia de su estado de PCT. Aunque la profilaxis con la INH es la opción preferida, se ha generado un renovado interés ante la posibilidad de que los regímenes que contienen rifamicinas aporten una protección más sostenida. No se dispone de datos sobre el modo de tratar la ITBL causada por un aislado resistente o probablemente resistente a los fármacos. Se ha utilizado la PZA más EMB u ofloxacino después de una exposición conocida a TB RMF sensible a la combinación, pero la intolerancia gastrointestinal es muy común. En esta población están planificados estudios con linezolid.

Está indicado el tratamiento preventivo secundario después de haber completado el tratamiento de la TB en personas infectadas por el VIH en el marco de una intensa exposición a Mtb. Datos que demuestran la eficacia de la prevención secundaria proceden en gran medida de estudios de adultos en el Congo y de mineros del oro en Sudáfrica.

Un estudio aleatorizado realizado en pacientes VIH positivos ha demostrado que el TAR precoz, en comparación con el tratamiento diferido (hasta que disminuya el número de linfocitos $CD4^+$ o aparezca una enfermedad definitoria de sida), reduce significativamente el desarrollo de TB.[A9]

El rastreo de los contactos domiciliarios es un elemento crítico de los programas de TB. El domicilio es una localización principal en la transmisión de la TB, sobre todo en áreas de baja endemicidad, de modo que el tratamiento de los que presentan una conversión de la PCT es una estrategia importante para la eliminación de la TB. Es esencial que se limite la transmisión en los hospitales y en otros ámbitos en los que los pacientes con TBP infecciosos puedan mezclarse con huéspedes susceptibles. Debe determinarse anualmente el riesgo de transmisión a los trabajadores sanitarios mediante prueba cutánea. El hallazgo de un riesgo excesivo de una nueva infección TB debe llevar a medidas encaminadas hacia la reducción de la transmisión. Todos los sospechosos de TB deben ser sometidos a aislamiento respiratorio en habitaciones con presión negativa con al menos seis intercambios de aire por hora y con filtración de alta eficiencia de partículas en el aire (HEPA, del inglés *high-efficiency particulate air*) o irradiación ultravioleta. Es necesario que los individuos que entran en áreas con un conocido alto riesgo de exposición vayan equipados con respiradores personales N-95 bien ajustados.

La vacuna BCG se utiliza ampliamente y es relativamente segura excepto en el ámbito de la inmunodepresión. Lamentablemente, la eficacia ha sido variable según edad y latitud. Un metaanálisis indicó una eficacia global del 50%. Tiene una eficacia aproximada del 80% en la prevención de las formas graves de la TB en la infancia, TB miliar y meningitis tuberculosa. Sin embargo, su fracaso en la prevención de la TB del adulto, sobre todo en latitudes bajas, que incluyen la mayoría de las áreas endémicas, significa que la vacuna BCG no tiene repercusión sobre el problema de salud pública de la TB. El desarrollo de una vacuna protectora más eficaz ha estado obstaculizado por la ausencia de buenos modelos animales y la falta de correlatos de inmunidad protectora en humanos. El asunto se ve más agravado por la historia natural de la TB, de modo que pueden requerirse estudios de gran tamaño, de gran duración y caros para establecer una eficacia protectora. No obstante, se han elaborado varias vacunas candidatas y su eficacia potencial se ve apoyada por estudios preclínicos en modelos animales. Dos de las 12 actualmente en estudios clínicos son la MVA85A, que contiene virus vacuna recombinante modificado que expresa el antígeno 85A, uno de los principales productos de secreción de Mtb, y Mtb72f, que es una combinación de dos antígenos inmunógenos, Mtb 32a y Mtb 39a, en dos adyuvantes, ASO2a y ASO1B. Un reciente ensayo relativo a la vacuna MVA85A en lactantes para potenciar la respuesta a BCG no consiguió confirmar su eficacia.

PRONÓSTICO

En la era prequimioterápica, la TBP mínima se estabilizaba en aproximadamente el 50% de los casos. La TB pleural también se curaba de modo espontáneo con riesgo de reactivación según se ha señalado previamente. Con tratamiento, el pronóstico de los pacientes con TB depende de la extensión de la TBP, las localizaciones de la TB extrapulmonar, la sensibilidad del aislado a los antituberculosos y la presencia de infección por el VIH y de otras afecciones comórbidas. Cuando hay TBP extensa, puede sobrevenir una insuficiencia respiratoria con un mal pronóstico. Hay también un mayor riesgo de hemoptisis grave, en ocasiones letal, y de neumotórax. La TB miliar se asocia con una elevada tasa de letalidad, en parte relacionada con el retraso en el diagnóstico. La meningitis tuberculosa se asocia con serias secuelas neurológicas, así como una alta mortalidad. La TB RMF y la TB ERF se acompañan de unas elevadas tasas de fracaso terapéutico, morbilidad y mortalidad. La TB en personas infectadas por el VIH se asocia con una elevada mortalidad temprana que está mal caracterizada. En ausencia de TAR, hay un mayor riesgo de otras infecciones oportunistas y de progresión de la enfermedad por el VIH. La adición de TAR, no obstante, da lugar a afecciones asociadas con la administración concurrente de las medicaciones para la TB y la infección por el VIH y con TB-SIRI. Recientemente se notificaron una serie de resultados a largo plazo referidos a pacientes con TB ERF de Sudáfrica. Tales resultados fueron adversos, con independencia del estado de la infección por el VIH y, ante la escasez de instalaciones sanitarias para cuidados a largo plazo o paliativos, un sustancial número de pacientes con TB ERF en los que el tratamiento no fue eficaz y que presentaban cultivos de esputo positivos fueron dados de alta, para, probablemente, extender más la enfermedad en la comunidad.[18]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiviral therapy for HIV-1 and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-1491.

A2. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier vs later start of antiviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-1481.

A3. Meintges G, Wildkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381-2390.

A4. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371:1121-1130.

A5. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diaryquinoline TMC 207 for multidrug resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2009;360:2397-2405.

A6. Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1508-1518.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A7. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365:2155-2166.
A8. Churchyard GJ, Fielding KL, Lewis JJ, et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N Engl J Med*. 2014;370:301-310.
A9. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:281-290.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

325

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

STEVEN M. HOLLAND

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las micobacterias no tuberculosas incluyen generalmente un número cada vez mayor de micobacterias distintas a *Mycobacterium tuberculosis* y sus parientes próximos (cap. 324) y *Mycobacterium leprae* (cap. 326). Otros nombres que han sido utilizados incluyen *micobacterias atípicas, micobacterias distintas a la tuberculosis* y *micobacterias ambientales.* El número de micobacterias no tuberculosas está creciendo rápidamente como consecuencia de la llegada de la tipificación de la secuencia del ADN para determinar los criterios de especiación. En consecuencia, se ha duplicado el número de especies de micobacterias no tuberculosas hasta casi 170 y continuará aumentado durante el futuro próximo.

Organismos patógenos

La identificación de cualquier micobacteria requiere pensar de modo anticipado en las pruebas apropiadas y en llevarlas a cabo porque las pruebas microbiológicas de rutina no identifican las micobacterias. Es típico detectar primero las micobacterias no tuberculosas en las extensiones para bacilos ácido-alcohol resistentes de esputo y de otros líquidos orgánicos. Cuando las concentraciones de organismos son elevadas, se pueden ver micobacterias en la tinción de Gram como bacilos grampositivos arrosariados, pero este hallazgo no es fiable. El primer paso en la identificación es solicitar la tinción (ácido-alcohol resistencia o fluorocromo) y cultivo apropiados. Algunas especies de micobacterias no tuberculosas se diferencian en términos generales por su crecimiento rápido (< 7 días). *M. tuberculosis,* por el contrario, requiere típicamente 2 o más semanas para crecer. También se ha utilizado la formación de pigmento a la luz (fotocromógenos) o en la oscuridad (escotocromógenos) y la ausencia de pigmento (acromógenos) para ayudar a clasificar las micobacterias no tuberculosas. Los diagnósticos actuales emplean pruebas bioquímicas, de ácidos nucleicos o de composición de la pared celular mediante cromatografía líquida de alta resolución para su especiación (tabla 325-1). Con fines diagnósticos, pronósticos y terapéuticos, la identificación de las micobacterias no tuberculosas debe llevarse hasta el nivel de especie.

EPIDEMIOLOGÍA

Como grupo, las micobacterias no tuberculosas son ubicuas en el suelo y en el agua y con frecuencia se encuentran en ciertos animales, pero rara vez causan enfermedad en humanos. Hay muy pocos casos conocidos de transmisión entre humanos de micobacterias no tuberculosas. No obstante, *Mycobacterium massiliense* ha causado brotes infecciosos en centros de fibrosis quística. Dado que estas infecciones no se declaran a las agencias de salud pública y que su identificación es, en ocasiones, problemática, se carece de datos fiables en cuanto a su incidencia y prevalencia. En EE. UU., sin embargo, los aislados de micobacterias no tuberculosas han superado a los correspondientes a los de *M. tuberculosis* durante muchos años. En pacientes con fibrosis quística (cap. 89), por ejemplo, las tasas de infección clínica por micobacterias no tuberculosas llegan hasta el 40%, pero un número incluso mayor de individuos alberga el organismo. Sigue siendo problemática la diferenciación entre la enfermedad activa y el estado de portador del organismo como comensal. Otros grupos de pacientes, como los afectos de bronquiectasias, tienen también unas tasas elevadas de infección por micobacterias no tuberculosas, pero no están bien definidas.[1] La mayor parte de la enfermedad por micobacterias no tuberculosas en Norteamérica se debe a *Mycobacterium kansasii,* complejo *Mycobacterium avium* (MAC) y *Mycobacterium abscessus.*

TABLA 325-1 MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS COMUNES

MICROORGANISMO	ENFERMEDAD
MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS DE CRECIMIENTO RÁPIDO	
M. abscessus	Pulmón, diseminada, ganglios linfáticos
M. chelonae	Piel
M. fortuitum	Infecciones de catéter, pulmón
M. smegmatis	Casi nunca asociado con enfermedad
MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS DE CRECIMIENTO LENTO	
Complejo *M. avium*	Pulmón, diseminada, ganglios linfáticos
M. kansasii	Pulmón
M. marinum	Piel, tendones (granuloma de piscina)
M. xenopi	Pulmón
M. simiae	Pulmón
M. szulgai	Pulmón
M. malmoense	Pulmón
M. scrofulaceum	Ganglios linfáticos
M. haemophilum	Diseminada, piel
M. genavense	Diseminada
M. ulcerans	Piel (úlcera de Buruli; productora de toxina)
M. neoarum	Diseminada
M. celatum	Diseminada
M. gordonae	Casi nunca causa enfermedad
Complejo *M. terrae*	Diseminada

M. = Mycobacterium.

BIOPATOLOGÍA

Dado que la exposición es esencialmente universal y es infrecuente la enfermedad, las defensas normales del hospedador frente a las micobacterias no tuberculosas han de ser muy eficaces. Por consiguiente, los individuos por lo demás sanos en los que se desarrolla la infección deben tener unos factores de susceptibilidad específicos que permiten que estos organismos se establezcan, se multipliquen y causen enfermedad.

Con la llegada de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han identificado los linfocitos T $CD4^+$ como efectores clave frente a las micobacterias no tuberculosas. Se ha observado que gran parte de la base genética de la susceptibilidad a la infección diseminada por micobacterias no tuberculosas fuera de la infección por el VIH se debe a mutaciones específicas en las vías de síntesis y de respuesta del interferón (IFN) γ/interleucina (IL) 12. Sin embargo, solo el 70% aproximadamente de los casos diseminados no asociados con infección por el VIH tienen un diagnóstico genético, y las causas genéticas conocidas de la predisposición a la enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas son aún muy pocas.

Las micobacterias son típicamente fagocitadas por los macrófagos, que responden con la producción de IL-12, heterodímero compuesto de las fracciones p35 y p40 que juntas constituyen IL-12p70 (fig. 325-1). La IL-12 activa los linfocitos T y los linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) al unirse a su receptor (compuesto de IL-12Rβ1 e IL-12Rβ2/IL-23R) y da lugar a la fosforilación de STAT4 (transductor de señales y activador de transcripción 4). La estimulación de IL-12 lleva a la producción y secreción de IFN-γ, que activa los neutrófilos y los macrófagos para producir oxidantes reactivos y mayor despliegue del complejo de histocompatibilidad principal y receptores Fc. La señal inducida por el IFN-γ a través de su receptor (compuesto de IFN-γR1 e IFN-γR2) lleva a la fosforilación de STAT1, que a su vez regula los genes sensibles al IFN-γ tales como los de la producción de IL-12 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α. Por consiguiente, el asa de retroalimentación positiva entre IFN-γ e IL-12/IL-23 es crucial en la respuesta inmunitaria a las micobacterias y a otras infecciones intracelulares (principalmente *Salmonella, Histoplasma, Coccidioides*). La llegada de potentes inhibidores del TNF-α, como el infliximab, el adalimumab, el certolizumab, el etanercept y el golimumab (cap. 36), tiene la capacidad de neutralizar esta citocina crítica, y en ocasiones esto ha dado lugar a infecciones micobacterianas y fúngicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad diseminada

La enfermedad micobacteriana no tuberculosa diseminada secundaria a infección por MAC solía darse comúnmente en el marco del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) avanzado, pero en la actualidad es infrecuente en Norteamérica por la profilaxis frente a MAC y el mejor tratamiento de la infección por el VIH. La puerta de entrada era el intestino, con diseminación a la médula ósea y al torrente circulatorio. Las micobacterias de crecimiento rápido tal como *Mycobacterium fortuitum* infectan en ocasiones los catéteres permanentes profundos. La infección diseminada grave observada con los defectos inmunitarios se asocia típicamente con malestar, fiebre y pérdida de peso, y se acompaña con frecuencia de organomegalia y linfoadenopatía. La afectación diseminada (dos o más órganos) en un niño sin causa yatrógena de base debe suscitar siempre la investigación de la vía IFN-γ/IL-12.[2] La osteomielitis micobacteriana no tuberculosa es especialmente común con las mutaciones negativas

booksmedicos.org

A7. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365:2155-2166.
A8. Churchyard GJ, Fielding KL, Lewis JJ, et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N Engl J Med*. 2014;370:301-310.
A9. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:281-290.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

325

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

STEVEN M. HOLLAND

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las micobacterias no tuberculosas incluyen generalmente un número cada vez mayor de micobacterias distintas a *Mycobacterium tuberculosis* y sus parientes próximos (cap. 324) y *Mycobacterium leprae* (cap. 326). Otros nombres que han sido utilizados incluyen *micobacterias atípicas, micobacterias distintas a la tuberculosis* y *micobacterias ambientales.* El número de micobacterias no tuberculosas está creciendo rápidamente como consecuencia de la llegada de la tipificación de la secuencia del ADN para determinar los criterios de especiación. En consecuencia, se ha duplicado el número de especies de micobacterias no tuberculosas hasta casi 170 y continuará aumentado durante el futuro próximo.

Organismos patógenos

La identificación de cualquier micobacteria requiere pensar de modo anticipado en las pruebas apropiadas y en llevarlas a cabo porque las pruebas microbiológicas de rutina no identifican las micobacterias. Es típico detectar primero las micobacterias no tuberculosas en las extensiones para bacilos ácido-alcohol resistentes de esputo y de otros líquidos orgánicos. Cuando las concentraciones de organismos son elevadas, se pueden ver micobacterias en la tinción de Gram como bacilos grampositivos arrosariados, pero este hallazgo no es fiable. El primer paso en la identificación es solicitar la tinción (ácido-alcohol resistencia o fluorocromo) y cultivo apropiados. Algunas especies de micobacterias no tuberculosas se diferencian en términos generales por su crecimiento rápido (< 7 días). *M. tuberculosis,* por el contrario, requiere típicamente 2 o más semanas para crecer. También se ha utilizado la formación de pigmento a la luz (fotocromógenos) o en la oscuridad (escotocromógenos) y la ausencia de pigmento (acromógenos) para ayudar a clasificar las micobacterias no tuberculosas. Los diagnósticos actuales emplean pruebas bioquímicas, de ácidos nucleicos o de composición de la pared celular mediante cromatografía líquida de alta resolución para su especiación (tabla 325-1). Con fines diagnósticos, pronósticos y terapéuticos, la identificación de las micobacterias no tuberculosas debe llevarse hasta el nivel de especie.

EPIDEMIOLOGÍA

Como grupo, las micobacterias no tuberculosas son ubicuas en el suelo y en el agua y con frecuencia se encuentran en ciertos animales, pero rara vez causan enfermedad en humanos. Hay muy pocos casos conocidos de transmisión entre humanos de micobacterias no tuberculosas. No obstante, *Mycobacterium massiliense* ha causado brotes infecciosos en centros de fibrosis quística. Dado que estas infecciones no se declaran a las agencias de salud pública y que su identificación es, en ocasiones, problemática, se carece de datos fiables en cuanto a su incidencia y prevalencia. En EE. UU., sin embargo, los aislados de micobacterias no tuberculosas han superado a los correspondientes a los de *M. tuberculosis* durante muchos años. En pacientes con fibrosis quística (cap. 89), por ejemplo, las tasas de infección clínica por micobacterias no tuberculosas llegan hasta el 40%, pero un número incluso mayor de individuos alberga el organismo. Sigue siendo problemática la diferenciación entre la enfermedad activa y el estado de portador del organismo como comensal. Otros grupos de pacientes, como los afectos de bronquiectasias, tienen también unas tasas elevadas de infección por micobacterias no tuberculosas, pero no están bien definidas.[1] La mayor parte de la enfermedad por micobacterias no tuberculosas en Norteamérica se debe a *Mycobacterium kansasii,* complejo *Mycobacterium avium* (MAC) y *Mycobacterium abscessus.*

TABLA 325-1 MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS COMUNES

MICROORGANISMO	ENFERMEDAD
MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS DE CRECIMIENTO RÁPIDO	
M. abscessus	Pulmón, diseminada, ganglios linfáticos
M. chelonae	Piel
M. fortuitum	Infecciones de catéter, pulmón
M. smegmatis	Casi nunca asociado con enfermedad
MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS DE CRECIMIENTO LENTO	
Complejo *M. avium*	Pulmón, diseminada, ganglios linfáticos
M. kansasii	Pulmón
M. marinum	Piel, tendones (granuloma de piscina)
M. xenopi	Pulmón
M. simiae	Pulmón
M. szulgai	Pulmón
M. malmoense	Pulmón
M. scrofulaceum	Ganglios linfáticos
M. haemophilum	Diseminada, piel
M. genavense	Diseminada
M. ulcerans	Piel (úlcera de Buruli; productora de toxina)
M. neoarum	Diseminada
M. celatum	Diseminada
M. gordonae	Casi nunca causa enfermedad
Complejo *M. terrae*	Diseminada

M. = Mycobacterium.

BIOPATOLOGÍA

Dado que la exposición es esencialmente universal y es infrecuente la enfermedad, las defensas normales del hospedador frente a las micobacterias no tuberculosas han de ser muy eficaces. Por consiguiente, los individuos por lo demás sanos en los que se desarrolla la infección deben tener unos factores de susceptibilidad específicos que permiten que estos organismos se establezcan, se multipliquen y causen enfermedad.

Con la llegada de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han identificado los linfocitos T $CD4^+$ como efectores clave frente a las micobacterias no tuberculosas. Se ha observado que gran parte de la base genética de la susceptibilidad a la infección diseminada por micobacterias no tuberculosas fuera de la infección por el VIH se debe a mutaciones específicas en las vías de síntesis y de respuesta del interferón (IFN) γ/interleucina (IL) 12. Sin embargo, solo el 70% aproximadamente de los casos diseminados no asociados con infección por el VIH tienen un diagnóstico genético, y las causas genéticas conocidas de la predisposición a la enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas son aún muy pocas.

Las micobacterias son típicamente fagocitadas por los macrófagos, que responden con la producción de IL-12, heterodímero compuesto de las fracciones p35 y p40 que juntas constituyen IL-12p70 (fig. 325-1). La IL-12 activa los linfocitos T y los linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) al unirse a su receptor (compuesto de IL-12Rβ1 e IL-12Rβ2/IL-23R) y da lugar a la fosforilación de STAT4 (transductor de señales y activador de transcripción 4). La estimulación de IL-12 lleva a la producción y secreción de IFN-γ, que activa los neutrófilos y los macrófagos para producir oxidantes reactivos y mayor despliegue del complejo de histocompatibilidad principal y receptores Fc. La señal inducida por el IFN-γ a través de su receptor (compuesto de IFN-γR1 e IFN-γR2) lleva a la fosforilación de STAT1, que a su vez regula los genes sensibles al IFN-γ tales como los de la producción de IL-12 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α. Por consiguiente, el asa de retroalimentación positiva entre IFN-γ e IL-12/IL-23 es crucial en la respuesta inmunitaria a las micobacterias y a otras infecciones intracelulares (principalmente *Salmonella, Histoplasma, Coccidioides*). La llegada de potentes inhibidores del TNF-α, como el infliximab, el adalimumab, el certolizumab, el etanercept y el golimumab (cap. 36), tiene la capacidad de neutralizar esta citocina crítica, y en ocasiones esto ha dado lugar a infecciones micobacterianas y fúngicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad diseminada

La enfermedad micobacteriana no tuberculosa diseminada secundaria a infección por MAC solía darse comúnmente en el marco del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) avanzado, pero en la actualidad es infrecuente en Norteamérica por la profilaxis frente a MAC y el mejor tratamiento de la infección por el VIH. La puerta de entrada era el intestino, con diseminación a la médula ósea y al torrente circulatorio. Las micobacterias de crecimiento rápido tal como *Mycobacterium fortuitum* infectan en ocasiones los catéteres permanentes profundos. La infección diseminada grave observada con los defectos inmunitarios se asocia típicamente con malestar, fiebre y pérdida de peso, y se acompaña con frecuencia de organomegalia y linfoadenopatía. La afectación diseminada (dos o más órganos) en un niño sin causa yatrógena de base debe suscitar siempre la investigación de la vía IFN-γ/IL-12.[2] La osteomielitis micobacteriana no tuberculosa es especialmente común con las mutaciones negativas

booksmedicos.org

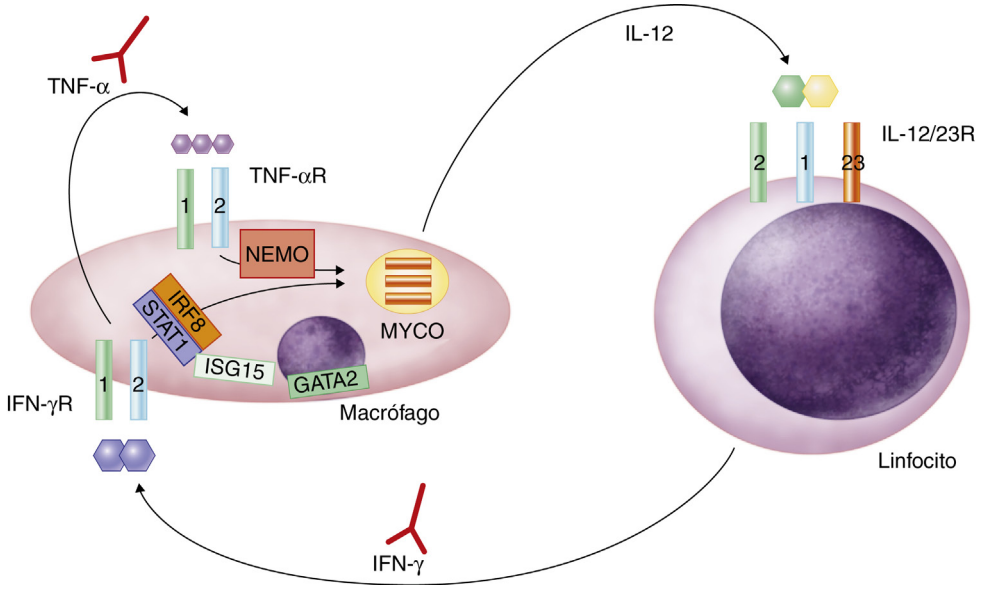

FIGURA 325-1. Esquematización de las importantes interacciones de las citocinas entre los macrófagos infectados y los linfocitos T y citolíticos naturales. Los organismos (MYCO) infectan los macrófagos, que liberan interleucina (IL) 12 heterodimérica. Esta actúa sobre el complejo receptor IL-12/23 y lleva a la producción de interferón (IFN) γ homodimérico. El IFN-γ actúa sobre su receptor para estimular la producción del factor de necrosis tumoral (TNF) α y destruye organismos intracelulares tales como micobacterias, salmonelas y algunos hongos. El TNF-α homotrimérico actúa sobre su propio receptor y contribuye también a la destrucción de los organismos infecciosos intracelulares. Tanto el IFN-γ como el TNF-α llevan al aumento por regulación de IL-12. Los anticuerpos bloqueantes del TNF-α actúan bloqueando el ligando (infliximab, adalimumab, certolizumab) o aportando receptor soluble (etanercept). Se han identificado mutaciones en ambas cadenas de IFN-γR, IL-12p40, IL-12Rβ1, IL-12Rβ2 y elementos señales para IFN-γR y TNF-αR por su predisposición a las infecciones micobacterianas. IRF8 = factor regulador de interferón 8; ISG = gen estimulado por interferón; NEMO = modulador esencial del factor nuclear κB; STAT1 = transductor de señal y activador de la transcripción 1.

dominantes en IFN-γR1. Un hombre con dientes cónicos o en clavija o con un patrón del pelo anormal e infección diseminada por micobacteria no tuberculosa debe ser evaluado en busca de defectos en la vía que activa el factor nuclear (NF) κB. Algunos pacientes con infecciones diseminadas por micobacterias de crecimiento rápido (predominantemente *M. abscessus*) tienen títulos de anticuerpos elevados frente a IFN-γ.

Enfermedad pulmonar

La enfermedad pulmonar causada por micobacterias no tuberculosas es con mucho la forma más común de infección en Norteamérica. Los factores predisponentes incluyen enfermedad pulmonar de base, como bronquiectasias (cap. 90), neumoconiosis (cap. 93), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 88), discinesia ciliar primaria y fibrosis quística.[3] Las manifestaciones de la enfermedad causada por *M. kansasii* pueden ser muy similares a las de la tuberculosis (cap. 324) y constan de hemoptisis, dolor torácico y enfermedad pulmonar cavitaria. La infección por MAC se produce más comúnmente en mujeres en la sexta o séptima décadas de la vida que han tenido episodios intermitentes y prolongados de tos y astenia, con o sin producción de esputo o con dolor torácico. Las bronquiectasias y la infección micobacteriana no tuberculosa coexisten con frecuencia y progresan en tándem, lo que dificulta la determinación de causalidad. En comparación con los hombres fumadores con enfermedad cavitaria del lóbulo superior, que tienden a albergar la misma cepa de MAC de modo indefinido, las mujeres no fumadoras con bronquiectasia nodular tienden a tener varias cepas de modo simultáneo y a cambiarlas durante el curso del proceso de su enfermedad. Los pacientes con proteinosis alveolar pulmonar (cap. 91) son propensos a infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas y *Nocardia*, probablemente como reflejo de su asociación a autoanticuerpos anti-GM-CSF y alteración de la función de los macrófagos alveolares. Trastornos de la motilidad esofágica, como la acalasia (cap. 138), se han relacionado con enfermedad pulmonar, especialmente con la causada por micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido, como *M. abscessus*. Es importante señalar que la enfermedad pulmonar raramente se disemina, mientras que los defectos que generan afectación pulmonar aislada repercuten en los inmunocitos. Por consiguiente, la evaluación de la enfermedad pulmonar aislada debe centrarse en las causas de las vías respiratorias.[4]

Ganglios linfáticos cervicales

La linfoadenopatía cervical aislada, causada muy frecuentemente por MAC, es la forma más común de infección micobacteriana no tuberculosa en los niños jóvenes de Norteamérica. El organismo es generalmente MAC, pero también otras micobacterias no tuberculosas pueden causar enfermedad. La linfoadenopatía cervical es con frecuencia firme y relativamente indolora, con escasez de signos sistémicos. Dado que el diagnóstico diferencial de la adenopatía indolora incluye una neoplasia maligna, muchas de estas infecciones son diagnosticadas de modo incidental en la biopsia. Las fístulas locales suelen resolverse completamente con resección o con tratamiento antibiótico, o ambos.

Enfermedad cutánea y de los tejidos blandos

Mycobacterium marinum causa infecciones de la piel, por lo general pápulas o úlceras, asociadas con exposición al agua, y se conoce como «granuloma de piscinas». Numerosos brotes de infecciones cutáneas causadas por micobacterias de crecimiento rápido (especialmente *M. abscessus, M. fortuitum* y *Mycobacterium chelonae*) han sido debidos a contaminación de la piel con instrumentos utilizados en procedimientos quirúrgicos (especialmente cirugía cosmética), inyecciones y otros procedimientos.[5] Estas infecciones se acompañan típicamente de nódulos subcutáneos dolorosos, eritematosos y supurativos, por lo general sin fiebre acompañante o síntomas sistémicos.

DIAGNÓSTICO

Con el continuo declinar de los casos de tuberculosis, las micobacterias no tuberculosas son en la actualidad las micobacterias aisladas con mayor frecuencia en humanos en Norteamérica. La prueba cutánea convencional de la tuberculina (derivado proteico purificado [PPD]) produce una respuesta celular frente a los antígenos micobacterianos segregados. Lamentablemente, la prueba del PPD no diferencia bien entre la infección micobacteriana no tuberculosa y la tuberculosis, aunque las reacciones al PPD de gran tamaño (> 15 mm) significan más comúnmente tuberculosis. Con el progresivo declinar de la tuberculosis activa en EE. UU., es probable que las micobacterias no tuberculosas den cuenta de proporciones significativas de reactividad al PPD. Los ensayos más modernos de liberación de IFN-γ (IGRA) incuban sangre con proteínas recombinantes relativamente específicas de la tuberculosis e inducen la secreción de IFN-γ por las células T, con lo que se ayuda a aclarar si la reactividad al PPD se debe a la tuberculosis.

El aislamiento de micobacterias no tuberculosas a partir de muestras de sangre es una clara demostración de enfermedad. Sin embargo, dado que las micobacterias no tuberculosas de crecimiento lento típicamente no crecen bien en los medios de hemocultivo habituales, debe sospecharse el diagnóstico. El aislamiento de micobacterias no tuberculosas a partir de una muestra de biopsia es una clara indicación de infección, pero se producen casos de contaminación en el laboratorio. La identificación de organismos en las secciones teñidas de un material de biopsia confirma la autenticidad del cultivo. Algunas micobacterias no tuberculosas inusuales requieren unas temperaturas de incubación más bajas o aditivos especiales para su crecimiento (p. ej., *Mycobacterium hemophilum*).

El aspecto radiográfico de la enfermedad micobacteriana no tuberculosa en el pulmón varía de normal a nódulos, bronquiectasias, ocupación del espacio aéreo y extensa formación de cavidades, similar al observado en la tuberculosis (fig. 325-2). El aislamiento de micobacterias no tuberculosas a partir de muestras respiratorias presenta problemas especiales en cuanto a sensibilidad y especificidad. *Mycobacterium gordonae* se aísla con frecuencia de muestras respiratorias y casi nunca se piensa que sea un auténtico patógeno. En muchos pacientes, especialmente los que tienen bronquiectasias, se aíslan en ocasiones micobacterias no tuberculosas a partir del cultivo de esputo sin que se observen tales micobacterias en la extensión. Existen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 325-2. Tomografía computarizada de tórax en un paciente con infección pulmonar grave por *Mycobacterium abscessus*. Las *flechas* indican bronquiectasias. Obsérvense la extensa destrucción del lóbulo superior izquierdo y la reacción pleural difusa. Además, el pulmón izquierdo es más pequeño que el derecho como consecuencia de la extensa pérdida de parénquima pulmonar.

criterios específicos para un diagnóstico definitivo de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas en cuanto a MAC, *M. abscessus* y *M. kansasii,* pero son probablemente buenas directrices igualmente en relación con otras micobacterias no tuberculosas. Un diagnóstico positivo requiere el crecimiento de micobacterias no tuberculosas en dos de tres muestras de esputo, con independencia de los hallazgos de la baciloscopia; una muestra alveolar broncoscópica positiva, con independencia de los hallazgos en la extensión; o una muestra de biopsia del parénquima pulmonar con inflamación granulomatosa o micobacterias visibles en la sección y un cultivo positivo para micobacterias no tuberculosas.

Una vez aisladas, la identificación de las micobacterias no tuberculosas es importante porque con ello se determinará la clase en sentido general de tratamiento antimicobacteriano a utilizar. Muchos laboratorios utilizan en la actualidad sondas de ADN para identificar MAC, *M. gordonae* y *M. kansasii*.[6] Las pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos son de valor limitado y en gran medida indemostrado, aunque están indicadas las pruebas de susceptibilidad a claritromicina en cuanto a MAC y las pruebas de susceptibilidad a la rifampicina en relación con *M. kansasii*. Los aislados iniciales de MAC que no han sido expuestos a los macrólidos son casi siempre susceptibles a los macrólidos. Cualquier micobacteria no tuberculosa que haya resistido una tanda de antimicrobianos debe ser probablemente sometida también a pruebas de susceptibilidad antibiótica.

PREVENCIÓN

Se comienza la profilaxis frente a la enfermedad por MAC en pacientes infectados por el VIH cuando el recuento de linfocitos T $CD4^+$ es inferior a 50 células/μl. Son eficaces la azitromicina, 1.200 mg semanalmente; claritromicina, 1.000 mg diariamente; o rifabutina, 300 mg diariamente.

TRATAMIENTO

Tto

Rara vez constituye una emergencia comenzar un tratamiento frente a infecciones micobacterianas no tuberculosas, que son infecciones crónicas de crecimiento relativamente lento y evolucionan durante un período de semanas-años, no en horas-días. Por consiguiente, no suele requerirse un tratamiento empírico, y es aconsejable la identificación de la especie antes de comenzar unos regímenes terapéuticos complejos, con frecuencia mal tolerados y potencialmente tóxicos. De modo similar a lo que sucede con la tuberculosis, el tratamiento con un solo fármaco casi siempre se asocia con la aparición de resistencia antimicrobiana y se desaconseja enfáticamente.

La infección por MAC requiere con frecuencia un tratamiento complejo con múltiples fármacos, cuya base es un macrólido (claritromicina o azitromicina), etambutol y una rifamicina (rifampicina o rifabutina). En el caso de la enfermedad micobacteriana no tuberculosa diseminada en pacientes infectados por el VIH, el empleo de rifamicinas plantea problemas especiales de interacciones medicamentosas con los inhibidores de la proteasa. En cuanto a la enfermedad pulmonar por MAC, se ha empleado de modo satisfactorio la administración de medicamentos tres veces por semana. La duración del tratamiento se prolonga generalmente durante 12 meses después de la conversión del cultivo y típicamente durante un total de al menos 18 meses. Otros fármacos con actividad frente a MAC incluyen aminoglucósidos, fluoroquinolonas y clofacimina.

La enfermedad pulmonar por *M. kansasii* es similar a la tuberculosis en muchos respectos y se trata también de modo eficaz con isoniacida (300 mg/día), rifampicina (600 mg/día) y etambutol (15 mg/kg/día). El tratamiento debe continuarse hasta que sean negativos los cultivos al menos durante 1 año. Otros medicamentos con muy elevada actividad frente a *M. kansasii* son la claritromicina, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos.

Las micobacterias de crecimiento rápido plantean problemas terapéuticos especiales. La enfermedad extrapulmonar en un hospedador inmunocompetente se debe por lo general a inoculación (p. ej., cirugía, inyección, traumatismo) o infección del catéter, y se trata con frecuencia satisfactoriamente con un macrólido u otro medicamento (a tenor de la susceptibilidad *in vitro),* junto con la retirada del foco causal. En comparación, la enfermedad pulmonar, especialmente la causada por *M. abscessus,* es extraordinariamente difícil de erradicar, aunque tandas repetidas de tratamiento suelen ser eficaces para reducir la carga infecciosa y los síntomas. El tratamiento incluye generalmente un macrólido junto con un fármaco intravenoso como amikacina, un carbapenémico, cefoxitina o tigeciclina.[7] Otros fármacos orales utilizados de acuerdo con las pruebas de susceptibilidad *in vitro* y la tolerancia son las fluoroquinolonas, la doxiciclina y el linezolid. La amikacina inhalada puede ser una opción para infecciones pulmonares resistentes al tratamiento.[8]

Está peor definido el tratamiento de otras micobacterias no tuberculosas, pero los macrólidos y los aminoglucósidos suelen ser eficaces, y se añaden otros fármacos cuando esté indicado. Se sugiere consultar con un experto en el caso de infecciones micobacterianas no tuberculosas difíciles o inhabituales.

PRONÓSTICO

El efecto de la infección micobacteriana no tuberculosa sobre la longevidad está estrechamente asociado a la afección de base (p. ej., defecto en la vía IFN-γ/IL-12, fibrosis quística). Sin tratamiento o con un tratamiento inadecuado, los síntomas son molestos y las infecciones pueden llevar a complicaciones fatales, incluida una infección fulminante o una importante destrucción pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

326

LEPRA (ENFERMEDAD DE HANSEN)

JOEL D. ERNST

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La lepra (enfermedad de Hansen) es una infección crónica causada por *Mycobacterium leprae,* bacteria ácido-alcohol resistente de crecimiento lento que aún no puede ser cultivada *in vitro.* La lepra se encuentra en todo el mundo, aunque tres países de elevada prevalencia (India, Brasil e Indonesia) dan cuenta en la actualidad de más del 80% de los casos declarados.[1] Las manifestaciones primarias de la infección por *M. leprae* se dan en la piel y en los nervios periféricos. Las lesiones cutáneas de la lepra son clásicamente hipopigmentadas, hipoestésicas o anestésicas y no pruriginosas. Los nervios periféricos pueden ser dañados por infección directa por *M. leprae* o por la respuesta inmunitaria a la infección; la consecuencia es la pérdida de sensibilidad y de función motora. La morbilidad adicional se debe a disfunción de los nervios periféricos, que incluyen lesiones traumáticas y por quemaduras indoloras, infecciones bacterianas secundarias, y atrofia y contracturas musculares. La lepra per se no es causa de muerte, pero la debilidad que se asocia con ella contribuye a la intensidad de la pobreza y a la probabilidad de muerte por malnutrición u otras infecciones. A pesar de la baja transmisibilidad de *M. leprae* y a la posibilidad de un tratamiento con múltiples fármacos para curar la lepra, sigue siendo una enfermedad estigmatizada que puede plantear un reto al diagnóstico y al tratamiento.

Organismo patógeno

M. leprae es un bacilo ácido-alcohol resistente que contiene una pared celular rica en ácidos micólicos y una única membrana. A pesar de casi 150 años de esfuerzos, *M. leprae* sigue siendo incultivable *in vitro.* Para su caracterización bioquímica y estructural, puede hacerse crecer en grandes cantidades *M. leprae* en armadillos de nueve bandas *(Dasypus novemcinctus),* y la inoculación de las almohadillas plantares de ratones atímicos permite la semicuantificación de los bacilos viables.

booksmedicos.org



FIGURA 325-2. Tomografía computarizada de tórax en un paciente con infección pulmonar grave por *Mycobacterium abscessus*. Las *flechas* indican bronquiectasias. Obsérvense la extensa destrucción del lóbulo superior izquierdo y la reacción pleural difusa. Además, el pulmón izquierdo es más pequeño que el derecho como consecuencia de la extensa pérdida de parénquima pulmonar.

criterios específicos para un diagnóstico definitivo de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas en cuanto a MAC, *M. abscessus* y *M. kansasii,* pero son probablemente buenas directrices igualmente en relación con otras micobacterias no tuberculosas. Un diagnóstico positivo requiere el crecimiento de micobacterias no tuberculosas en dos de tres muestras de esputo, con independencia de los hallazgos de la baciloscopia; una muestra alveolar broncoscópica positiva, con independencia de los hallazgos en la extensión; o una muestra de biopsia del parénquima pulmonar con inflamación granulomatosa o micobacterias visibles en la sección y un cultivo positivo para micobacterias no tuberculosas.

Una vez aisladas, la identificación de las micobacterias no tuberculosas es importante porque con ello se determinará la clase en sentido general de tratamiento antimicobacteriano a utilizar. Muchos laboratorios utilizan en la actualidad sondas de ADN para identificar MAC, *M. gordonae* y *M. kansasii*.[6] Las pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos son de valor limitado y en gran medida indemostrado, aunque están indicadas las pruebas de susceptibilidad a claritromicina en cuanto a MAC y las pruebas de susceptibilidad a la rifampicina en relación con *M. kansasii*. Los aislados iniciales de MAC que no han sido expuestos a los macrólidos son casi siempre susceptibles a los macrólidos. Cualquier micobacteria no tuberculosa que haya resistido una tanda de antimicrobianos debe ser probablemente sometida también a pruebas de susceptibilidad antibiótica.

PREVENCIÓN

Se comienza la profilaxis frente a la enfermedad por MAC en pacientes infectados por el VIH cuando el recuento de linfocitos T $CD4^+$ es inferior a 50 células/μl. Son eficaces la azitromicina, 1.200 mg semanalmente; claritromicina, 1.000 mg diariamente; o rifabutina, 300 mg diariamente.

TRATAMIENTO

Tto

Rara vez constituye una emergencia comenzar un tratamiento frente a infecciones micobacterianas no tuberculosas, que son infecciones crónicas de crecimiento relativamente lento y evolucionan durante un período de semanas-años, no en horas-días. Por consiguiente, no suele requerirse un tratamiento empírico, y es aconsejable la identificación de la especie antes de comenzar unos regímenes terapéuticos complejos, con frecuencia mal tolerados y potencialmente tóxicos. De modo similar a lo que sucede con la tuberculosis, el tratamiento con un solo fármaco casi siempre se asocia con la aparición de resistencia antimicrobiana y se desaconseja enfáticamente.

La infección por MAC requiere con frecuencia un tratamiento complejo con múltiples fármacos, cuya base es un macrólido (claritromicina o azitromicina), etambutol y una rifamicina (rifampicina o rifabutina). En el caso de la enfermedad micobacteriana no tuberculosa diseminada en pacientes infectados por el VIH, el empleo de rifamicinas plantea problemas especiales de interacciones medicamentosas con los inhibidores de la proteasa. En cuanto a la enfermedad pulmonar por MAC, se ha empleado de modo satisfactorio la administración de medicamentos tres veces por semana. La duración del tratamiento se prolonga generalmente durante 12 meses después de la conversión del cultivo y típicamente durante un total de al menos 18 meses. Otros fármacos con actividad frente a MAC incluyen aminoglucósidos, fluoroquinolonas y clofacimina.

La enfermedad pulmonar por *M. kansasii* es similar a la tuberculosis en muchos respectos y se trata también de modo eficaz con isoniacida (300 mg/día), rifampicina (600 mg/día) y etambutol (15 mg/kg/día). El tratamiento debe continuarse hasta que sean negativos los cultivos al menos durante 1 año. Otros medicamentos con muy elevada actividad frente a *M. kansasii* son la claritromicina, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos.

Las micobacterias de crecimiento rápido plantean problemas terapéuticos especiales. La enfermedad extrapulmonar en un hospedador inmunocompetente se debe por lo general a inoculación (p. ej., cirugía, inyección, traumatismo) o infección del catéter, y se trata con frecuencia satisfactoriamente con un macrólido u otro medicamento (a tenor de la susceptibilidad *in vitro),* junto con la retirada del foco causal. En comparación, la enfermedad pulmonar, especialmente la causada por *M. abscessus,* es extraordinariamente difícil de erradicar, aunque tandas repetidas de tratamiento suelen ser eficaces para reducir la carga infecciosa y los síntomas. El tratamiento incluye generalmente un macrólido junto con un fármaco intravenoso como amikacina, un carbapenémico, cefoxitina o tigeciclina.[7] Otros fármacos orales utilizados de acuerdo con las pruebas de susceptibilidad *in vitro* y la tolerancia son las fluoroquinolonas, la doxiciclina y el linezolid. La amikacina inhalada puede ser una opción para infecciones pulmonares resistentes al tratamiento.[8]

Está peor definido el tratamiento de otras micobacterias no tuberculosas, pero los macrólidos y los aminoglucósidos suelen ser eficaces, y se añaden otros fármacos cuando esté indicado. Se sugiere consultar con un experto en el caso de infecciones micobacterianas no tuberculosas difíciles o inhabituales.

PRONÓSTICO

El efecto de la infección micobacteriana no tuberculosa sobre la longevidad está estrechamente asociado a la afección de base (p. ej., defecto en la vía IFN-γ/IL-12, fibrosis quística). Sin tratamiento o con un tratamiento inadecuado, los síntomas son molestos y las infecciones pueden llevar a complicaciones fatales, incluida una infección fulminante o una importante destrucción pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

326

LEPRA (ENFERMEDAD DE HANSEN)

JOEL D. ERNST

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La lepra (enfermedad de Hansen) es una infección crónica causada por *Mycobacterium leprae,* bacteria ácido-alcohol resistente de crecimiento lento que aún no puede ser cultivada *in vitro.* La lepra se encuentra en todo el mundo, aunque tres países de elevada prevalencia (India, Brasil e Indonesia) dan cuenta en la actualidad de más del 80% de los casos declarados.[1] Las manifestaciones primarias de la infección por *M. leprae* se dan en la piel y en los nervios periféricos. Las lesiones cutáneas de la lepra son clásicamente hipopigmentadas, hipoestésicas o anestésicas y no pruriginosas. Los nervios periféricos pueden ser dañados por infección directa por *M. leprae* o por la respuesta inmunitaria a la infección; la consecuencia es la pérdida de sensibilidad y de función motora. La morbilidad adicional se debe a disfunción de los nervios periféricos, que incluyen lesiones traumáticas y por quemaduras indoloras, infecciones bacterianas secundarias, y atrofia y contracturas musculares. La lepra per se no es causa de muerte, pero la debilidad que se asocia con ella contribuye a la intensidad de la pobreza y a la probabilidad de muerte por malnutrición u otras infecciones. A pesar de la baja transmisibilidad de *M. leprae* y a la posibilidad de un tratamiento con múltiples fármacos para curar la lepra, sigue siendo una enfermedad estigmatizada que puede plantear un reto al diagnóstico y al tratamiento.

Organismo patógeno

M. leprae es un bacilo ácido-alcohol resistente que contiene una pared celular rica en ácidos micólicos y una única membrana. A pesar de casi 150 años de esfuerzos, *M. leprae* sigue siendo incultivable *in vitro.* Para su caracterización bioquímica y estructural, puede hacerse crecer en grandes cantidades *M. leprae* en armadillos de nueve bandas *(Dasypus novemcinctus),* y la inoculación de las almohadillas plantares de ratones atímicos permite la semicuantificación de los bacilos viables.

booksmedicos.org

El genoma de *M. leprae* consta de 3.268.203 pares de bases (pb), en comparación con el genoma de *Mycobacterium tuberculosis* de 4.411.529 pb, y el número de genes expresados de *M. leprae* es aproximadamente un 60% inferior al de *M. tuberculosis*. Dado que probablemente *M. leprae* y *M. tuberculosis* evolucionaron a partir de un ancestro micobacteriano común, parece que *M. leprae* ha perdido aproximadamente 2.000 genes desde su divergencia, lo que lo ha dejado dependiente de nichos ecológicos especializados para su supervivencia. Entre los genes que faltan en *M. leprae* están los del complejo *mbt,* cuyos productos están implicados en la adquisición bacteriana de hierro. *M. leprae* carece también de muchos genes para la biosíntesis y modificación de lípidos que son característicos de *M. tuberculosis*. La secuencia del genoma ha permitido también un planteamiento dirigido a la identificación de 16 cepas de *M. leprae* de orígenes geográficamente diversos. Los análisis de secuencia genómica han revelado que la lepra fue introducida en EE. UU. desde Europa,[2] y que los armadillos del sudeste del país presentan la misma cepa específica que los enfermos nativos de EE. UU. de estas regiones, lo que indica que estos animales pueden ser reservorios del patógeno.

EPIDEMIOLOGÍA

La lepra se encuentra en todo el mundo, aunque la lepra endémica está ausente del Norte de Europa, en donde estuvo presente en forma epidémica hasta incluso el siglo XIX. La prevalencia global de la lepra es de aproximadamente 180.000 casos conocidos, y la incidencia actual es de aproximadamente 220.000. Por definición del Plan Estratégico para la Eliminación de la Lepra de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un paciente diagnosticado recientemente que ha sido tratado con tratamiento con múltiples fármacos es retirado del registro de prevalencia, lo que explica la menor prevalencia que incidencia de esta infección crónica. Desde el comienzo del Plan Estratégico de la OMS (cuyo objetivo es eliminar la lepra como problema de salud pública, es decir, una prevalencia de < 1 por cada 10.000 en todas las regiones), se estima que unos 14 millones de personas han sido curadas de la lepra.

A pesar del éxito del tratamiento con múltiples fármacos, la lepra sigue siendo un problema de salud pública en Brasil, Indonesia, Filipinas, República Democrática del Congo, la India, Madagascar, Mozambique, Nepal y República Unida de Tanzania. En la actualidad, la India y Brasil tienen el mayor número de casos. Aunque la transmisión interior de la lepra es extraordinariamente infrecuente en EE. UU., se diagnosticaron 82 casos de lepra en 2011, incluidos los casos de inmigrantes de India, Brasil, Filipinas, República Dominicana y México. Dado que la lepra no es muy transmisible, no se considera que sea una enfermedad de viajeros, aparte de inmigrantes.

La incapacidad para cultivar *M. leprae in vitro* ha constituido un obstáculo importante para la comprensión de los modos de transmisión y reservorios del organismo. Los estudios observacionales revelan una baja frecuencia de lepra en viajeros casuales o en residentes temporales en regiones con una elevada incidencia, lo que indica que *M. leprae* no es muy transmisible. Incluso en áreas de elevada incidencia, son infrecuentes los agrupamientos de lepra fuera de familias u otros con un contacto íntimo prolongado. Se cree que la transmisión de *M. leprae* se produce comúnmente por vía respiratoria, porque las secreciones nasales de personas con lepra lepromatosa pueden contener 10^7 bacilos viables por mililitro. Además, se cree que la transmisión de *M. leprae* se produce por contacto con suelo contaminado, aunque no se ha observado que el suelo sea un reservorio de los bacilos.

BIOPATOLOGÍA

Inmunología

Existe una correlación inversa entre el número de linfocitos y el número de bacterias ácido-alcohol resistentes presentes en las lesiones cutáneas. Las lesiones tuberculoides tienen abundantes linfocitos, granulomas bien formados y pocas bacterias (de aquí que esta forma de lepra sea denominada también *paucibacilar*). En contraste, las lesiones lepromatosas tienen muy pocos linfocitos, granulomas mal organizados o ausencia de ellos, y grandes cifras de bacterias (también denominada *lepra multibacilar*). Entre estos extremos polares existen formas intermedias que representan un continuo de hallazgos histopatológicos y bacteriológicos, que se denominan *tuberculoide limítrofe, limítrofe* y *lepromatosa limítrofe* (fig. 326-1). Además de correlacionarse con el número de bacterias en las lesiones individuales, las formas polares de la lepra se correlacionan con el número total de lesiones cutáneas en un paciente dado: la lepra tuberculoide exhibe pocas lesiones (menos de cinco), mientras que la lepra lepromatosa se caracteriza por lesiones múltiples (cinco o más, hasta cientos de ellas).

La lepra proporciona un paradigma en cuanto al efecto de la respuesta inmunitaria celular a un patógeno bacteriano sobre las manifestaciones clínicas de la infección.[3] Los individuos en los que se desarrolla una respuesta inmunitaria frente a *M. leprae* basada en linfocitos T colaboradores 1 (T_H1) (caracterizada por linfocitos T específicos de antígeno que producen interferón [IFN] γ, linfotoxina [LTA] o interleucina [IL] 2 y no IL-4 ni IL-5) exhiben pocas lesiones cutáneas y pocas bacterias en el interior de las lesiones (lepra paucibacilar). En contraste, las personas en las que se desarrolla una respuesta inmunitaria T_H2 (linfocitos T que producen poco IFN-γ, LTA o IL-2 pero producen IL-4, IL-5 e IL-13) tienen un mayor número de lesiones cutáneas y grandes cifras de bacterias en el interior de las lesiones (lepra multibacilar). Las funciones de otros subgrupos de linfocitos T, como los T_H17 o los linfocitos T reguladores, están aún por definir en la lepra. No está del todo comprendido el principal determinante de la diferente respuesta inmunitaria a *M. leprae,* aunque hay datos sustanciales que indican que los polimorfismos genéticos del hospedador contribuyen a la probabilidad de lepra paucibacilar frente a la lepra multibacilar.

Patogenia del daño nervioso

El daño de los nervios periféricos, la consecuencia más importante de la infección por *M. leprae,* se produce en todas las formas de la lepra y es la base de casi todas las complicaciones mórbidas de la infección. *M. leprae* invade las células de Schwann, las células gliales de los nervios periféricos. Las células de Schwann forman una unidad funcional con los axones de los nervios periféricos y se hallan rodeadas por la laminina 2, una proteína de la matriz extracelular específica de los nervios. El dominio G de la laminina 2 puede unirse de modo simultáneo a *M. leprae* y al receptor de la laminina 2 de la célula de Schwann α-distroglucano, que favorece una unión de *M. leprae* a las células de Schwann por el empleo de la laminina 2 como molécula puente. La laminina 2 interactúa con al menos dos moléculas distintas sobre la superficie de *M. leprae,* una proteína de 21 kDa y el glucolípido fenólico 1 (PGL-1); cualquiera de ellos puede mediar en la internalización por las células de Schwann. Una vez que *M. leprae* se une a las células de Schwann o es internalizado en ellas, puede causar desmielinización directa de los nervios periféricos en ausencia de una respuesta inmunitaria, al parecer por señalización por medio de ErbB2 y Erk1/2. Se produce la desmielinización mediada por *M. leprae* sin una muerte celular temprana o toxicidad, aunque las células de Schwann y las neuronas pueden morir por apoptosis más tarde en el curso de la infección. Además, *M. leprae* muerto o PGL-1 vertido a partir de *M. leprae* vivo o moribundo puede mediar en la desmielinización del nervio periférico y contribuir al daño nervioso en curso que puede seguir al comienzo de la quimioterapia. Además de la desmielinización mediada por PGL-1, una lipoproteína de *M. leprae* de 19 kDa puede mediar en la apoptosis de las células de Schwann *in vitro,* y pueden hallarse células de Schwann apoptósicas en las lesiones leprosas humanas. Estos mecanismos pueden ser responsables del daño nervioso en la lepra multibacilar.

Además del daño directo sobre los nervios periféricos por *M. leprae,* la respuesta inmunitaria en la lepra contribuye también al daño nervioso, especialmente en la lepra paucibacilar (tuberculoide), en la que las bacterias o PGL-1 (o ambos) se hallan presentes en cantidad suficiente para causar daño nervioso generalizado, y en reacciones de inversión, en las que es particularmente prominente la inflamación.[4] Varios mecanismos inmunológicos distintos contribuyen probablemente al daño nervioso en la lepra. Las citocinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), IL-1β e IFN-γ son especialmente prominentes en las lesiones

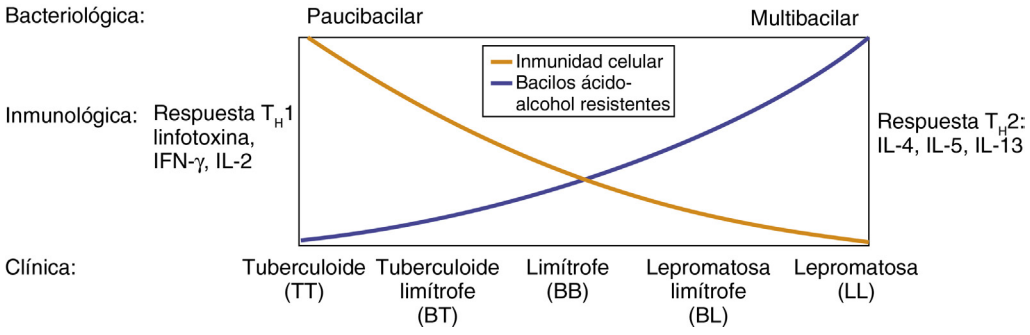

FIGURA 326-1. Espectro bacteriológico, inmunológico y clínico de la lepra. La lepra tuberculoide (paucibacilar) se caracteriza por una respuesta inmunitaria T_H1 y pocos o indetectables bacilos en las muestras biópsicas o extensiones de incisiones cutáneas. En el polo opuesto del espectro, la lepra lepromatosa (multibacilar) se acompaña de una respuesta inmunitaria T_H2, numerosas lesiones cutáneas y numerosos bacilos ácido-alcohol resistentes en las biopsias o extensiones cutáneas. Las formas intermedias pueden clasificarse atendiendo a su semejanza con la lepra tuberculoide o lepromatosa. IFN = interferón; IL = interleucina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

durante las reacciones de inversión, cuando puede producirse un daño nervioso irreversible. Dado que estas moléculas pueden contribuir al daño tisular inflamatorio y pueden inducir apoptosis de las células de Schwann *in vitro,* es probable que estos mediadores desempeñen un papel activo en el daño nervioso. Las reacciones de inversión se caracterizan también por un aumento del número de linfocitos T $CD4^+$ en las lesiones, y al menos una parte de estos linfocitos T $CD4^+$ exhiben un fenotipo citotóxico y destruyen las células de Schwann infectadas por *M. leprae* por una secreción del contenido de los gránulos citotóxicos dependiente de antígenos y del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II. No está establecido si estos mecanismos de daño nervioso se producen en la lepra tuberculoide crónica, pero se encuentran unas citocinas y linfocitos T similares en las lesiones tuberculoides.

Genética

Los casos de lepra se agrupan en familias, probablemente por un medioambiente compartido y una exposición similar, pero también probablemente por determinantes genéticos de susceptibilidad. Los locus genéticos cuyas variantes alélicas se relacionan con una susceptibilidad alterada a la infección por *M. leprae* incluyen *PARK2, NRAMP1, TNF, TLR1, FCN2, LTA, NOD2, RIPK2, IL23R* y *RAB32.* La parquina, producto de PARK2, es una E3-ubicuitina ligasa que favorece la autofagia y la muerte de bacterias intracelulares, incluidas las micobacterias. *NRAMP1, NOD2, RIPK2* y *TNF* son expresados por los macrófagos y las diferencias cuantitativas o temporales en su expresión pueden explicar las diferencias en la susceptibilidad innata a la infección. TLR1 y ficolina 2 son moléculas de reconocimiento de patrones que reconocen lipopéptidos y polisacáridos bacterianos, respectivamente, mientras que NOD2 y su cinasa posterior en la cadena de activación RIPK2 se hallan implicadas en las respuestas al peptidoglucano bacteriano. El solapamiento de genes de sensibilidad en lepra y enfermedad de Crohn es indicativo de uno o varios mecanismos patógenos compartidos.[5] Los genes con polimorfismos asociados con una predisposición a formas clínicas distintas de lepra (es decir, lepromatosa o tuberculoide) incluyen HLA-DRB1*1501 y HLA-DRB1*1502, *NRAMP1, TNF, IL-10* y *TAP2.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones más comunes de la lepra afectan a la piel y a los nervios periféricos y vienen determinadas por la polaridad de la enfermedad: paucibacilar (tuberculoide) o multibacilar (lepromatosa). El comienzo de la lepra suele ser insidioso. Dependiendo de la forma de la lepra, el entumecimiento puede ser una manifestación o hallazgo inicial, y las lesiones cutáneas pueden hacerse manifiestas solo meses-años después. La clasificación de la lepra en tuberculoide, lepromatosa o una de las formas limítrofes se basa en la combinación de la exploración clínica, número de bacterias observadas en las extensiones cutáneas por incisión y raspado o muestras de biopsia de piel, y el aspecto histológico. Dado que la naturaleza de las complicaciones potenciales y el curso específico de la quimioterapia vienen determinados por la forma de la lepra, son esenciales un diagnóstico y una clasificación precisos.

Lepra tuberculoide

La lepra tuberculoide se caracteriza por la presencia de menos de cinco lesiones cutáneas, que típicamente son máculas hipopigmentadas o eritematosas, con unos bordes eritematosos elevados y un centro atrófico (fig. 326-2). Las lesiones de la piel en la lepra tuberculoide suelen ser hipoestésicas o anestésicas; cuando hay múltiples lesiones, su distribución es asimétrica. Las lesiones cutáneas pueden ser de gran tamaño y se encuentran muy comúnmente en la cara, tronco o extremidades; sin embargo, no se encuentran en las axilas, las ingles, el perineo o el cuero cabelludo, presumiblemente por la preferencia de *M. leprae* por temperaturas más bajas.

Es común la afectación local de los nervios periféricos en la lepra tuberculoide y es asimétrica. Además de la hipoestesia o anestesia de las lesiones cutáneas, la afectación nerviosa en la lepra tuberculoide se manifiesta como un aumento de tamaño o dolor (o ambos) de los nervios periféricos que inervan la región de las lesiones cutáneas. Los nervios superficiales, tales como el cubital, peroneo superficial o nervios auriculares mayores, pueden observarse aumentados de tamaño, dependiendo de la localización de las lesiones cutáneas. Las complicaciones funcionales de la afectación nerviosa, tales como atrofia y contracturas musculares, pueden hallarse presentes en el momento del diagnóstico de la lepra tuberculoide. La lepra tuberculoide es una forma estable; no se convierte a las formas limítrofes o lepromatosa.

Lepra lepromatosa

La lepra lepromatosa se caracteriza por múltiples lesiones cutáneas que son más pequeñas que las observadas en la lepra tuberculoide (fig. 326-3). Aunque las localizaciones de las lesiones cutáneas son similares a las de la lepra tuberculoide, las múltiples lesiones de la lepra lepromatosa se hallan con frecuencia distribuidas de modo simétrico. Las máculas lepromatosas pueden tener unos bordes mal definidos y no exhiben pérdida de sensibilidad; el aumento de tamaño local del nervio no es característico. Además de máculas, las lesiones cutáneas lepromatosas pueden ser nódulos o placas, o pueden infiltrar difusamente la piel, especialmente en la cara (lo que puede causar pérdida de las cejas o «facies leonina»).



FIGURA 326-2. Lepra tuberculoide. Se muestra una lesión única de gran tamaño con bordes eritematosos irregulares elevados y un centro deprimido hipopigmentado. (Tomado de Hansen's disease [leprosy]. In: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrews' Diseases of the Skin.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.)



FIGURA 326-3. Lepra lepromatosa. Son manifiestas numerosas pápulas y nódulos. Las máculas lepromatosas tienen unos bordes mal definidos, con una sensibilidad normal mantenida generalmente. (Tomado de Hansen's disease [leprosy]. In: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrews' Diseases of the Skin.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.)

La afectación nerviosa en la lepra lepromatosa es característicamente simétrica y exhibe una distribución en guante-calcetín, no relacionada con la localización de las lesiones cutáneas. La afectación del nervio periférico puede manifestarse inicialmente como una pérdida de la sensibilidad térmica, que se sigue de una pérdida de la sensibilidad al tacto ligero, dolor y sensibilidad a la presión profunda. Además, es común la disestesia. Las complicaciones motoras, que incluyen debilidad muscular y atrofia de los músculos de las manos, pies y cara, se desarrollan en ausencia de una quimioterapia antileprosa eficaz. La afectación del nervio facial puede dar lugar a exposición corneal, ulceración y ceguera. Las personas con lepra lepromatosa pueden tener también rinorrea prominente como consecuencia de la afectación de la mucosa nasal, y pueden arrojar cifras importantes de *M. leprae* por las secreciones nasales, una de las principales fuentes de transmisión de los bacilos a otros individuos. Al igual que la lepra tuberculoide, la lepra lepromatosa es estable; no se produce la conversión a otras formas.

booksmedicos.org

Formas limítrofes de la lepra

La lepra tuberculoide limítrofe se caracteriza por lesiones cutáneas similares a las de la lepra tuberculoide, pero son más numerosas y pueden acompañarse de lesiones satélites alrededor de las lesiones de gran tamaño. En la lepra limítrofe las lesiones cutáneas son numerosas, pero siguen siendo asimétricas. Las lesiones suelen ser placas en vez de máculas y exhiben lesiones satélites. La afectación nerviosa en la lepra limítrofe se manifiesta como un engrosamiento o hipersensibilidad de los nervios locales, pero las lesiones cutáneas retienen la sensibilidad. La lepra lepromatosa limítrofe se caracteriza por numerosas máculas pequeñas simétricas, pápulas, placas y nódulos, pero no la infiltración cutánea difusa que se encuentra en la lepra lepromatosa florida. A diferencia de la lepra tuberculoide y lepromatosa, las formas limítrofes son inestables y progresan a la forma lepromatosa con el tiempo, a menos que se aporte un tratamiento eficaz. Los estados reactivos, que incluyen las reacciones de inversión y de disminución de grado, se producen en personas con formas limítrofes de la lepra.

Estados reactivos

Las personas con lepra que de otro modo pueden evitar la asistencia exhiben síntomas y signos reactivos agudos. Los médicos de los países desarrollados pueden encontrar pacientes con estados reactivos en los ámbitos de asistencia médica aguda.[6]

Las reacciones de tipo 1, mediadas por respuestas inmunitarias celulares a los antígenos de *M. leprae* en las lesiones cutáneas y en los nervios, se dan en personas con lepra tuberculoide limítrofe, limítrofe y lepromatosa limítrofe. Las reacciones de tipo 1 se acompañan frecuentemente de empeoramiento de las manifestaciones de los nervios periféricos, y pueden dar lugar a daño nervioso permanente; deben ser consideradas emergencias médicas. Las reacciones de inversión, que son reacciones de tipo 1 que se producen después de haber comenzado el tratamiento de la lepra o de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se asocian con un aumento de las respuestas inmunitarias T_H1 que se desarrollan en personas con una gran carga de *M. leprae;* son más intensas en las personas afectas de lepra lepromatosa limítrofe. Las reacciones de disminución de grado se producen en asociación con la transición de la enfermedad limítrofe hacia la forma lepromatosa. Aunque se cree que los mecanismos inmunitarios que se hallan en la base de las reacciones de inversión y en las reacciones de disminución de grado son distintos, sus manifestaciones clínicas son indistinguibles. Las reacciones de tipo 1 pueden tener un comienzo agudo o insidioso y se caracterizan por inflamación de las lesiones cutáneas y nerviosas preexistentes. Las lesiones cutáneas, que se vuelven eritematosas y edematosas, pueden tornarse también hipersensibles y, por ello, asemejarse a la celulitis, pero las reacciones de tipo 1 no se acompañan de fiebre ni de otros síntomas o signos sistémicos. Se ha observado un aumento de la expresión de TNF en las lesiones durante las reacciones de tipo 1 y pueden contribuir a las consecuencias clínicas y funcionales. Además, se han descrito reacciones de tipo 1 cuando se ha retirado el tratamiento con antagonistas de TNF después del diagnóstico de lepra lepromatosa limítrofe. Recientes análisis transcriptómicos también han implicado al sistema del complemento en la patogenia de las reacciones de lepra de tipos 1 y 2.[7]

Las reacciones de tipo 2, conocidas también como eritema nudoso leproso (ENL), se producen en personas con lepra lepromatosa limítrofe y lepra lepromatosa; pueden estar mediadas por inmunocomplejos en vez de respuestas inmunitarias celulares. Las reacciones de tipo 2, que se dan con mayor frecuencia después del comienzo de la quimioterapia antileprosa o durante el embarazo, se acompañan generalmente de fiebre y artralgias. Puede haber otros signos de enfermedad inflamatoria sistémica, como hepatoesplenomegalia, linfoadenopatía, artritis, nefritis, queratitis e iritis. Las lesiones cutáneas del ENL se asemejan a las del eritema nudoso clásico (cap. 440), con unos nódulos eritematosos dérmicos y subcutáneos ampliamente distribuidos cuya localización no guarda relación con las lesiones leprosas. La biopsia de las lesiones del ENL muestra vasculitis leucocitoclástica.

Lepra y virus de la inmunodeficiencia humana

La inmunidad mediada por linfocitos T $CD4^+$ es esencial para el control de *M. leprae,* y la extensión de la inmunidad T_H1 determina si un individuo padecerá la lepra tuberculoide o la lepra lepromatosa. Sin embargo, la coinfección por el VIH y la reducción de los linfocitos T $CD4^+$ no afectan a la velocidad de progresión de la lepra, ni causan conversión de la lepra tuberculoide a la forma lepromatosa. En contraste, las reacciones de inversión de tipo 1 pueden acompañar a la reconstitución inmunitaria posterior al comienzo de un tratamiento antirretroviral eficaz para la infección por el VIH (cap. 395). Las manifestaciones de estas reacciones de inversión son similares a las observadas en personas no infectadas por el VIH.

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico de lepra en cualquier paciente con un complejo de manifestaciones cutáneas y periféricas, especialmente en los que han vivido en países con lepra endémica. Aunque la lepra es una infección crónica, sus complicaciones agudas requieren un pronto diagnóstico y tratamiento para prevenir el daño irreversible de los nervios periféricos. Es también importante clasificar la enfermedad de un paciente como tuberculoide, lepromatosa o en una de las formas limítrofes porque se requiere una clasificación correcta para seleccionar un tratamiento óptimo y anticipar los posibles estados reactivos. Dado que no puede cultivarse *M. leprae in vitro* y que en la actualidad no existe una prueba serológica u otro biomarcador diagnóstico fiable de la lepra, el diagnóstico y la clasificación de la lepra dependen de la combinación del examen clínico, evaluación histopatológica y tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes de incisiones de piel o de muestras biópsicas.

Examen clínico

La exploración física de un individuo con lepra posible o confirmada debe incluir la evaluación y documentación del número, localización y características de las lesiones cutáneas. Además de las descripciones de las lesiones cutáneas, una clasificación precisa de la lepra depende de si las lesiones se distribuyen de modo simétrico y de si son hipoestésicas o anestésicas. La exploración debe incluir también una búsqueda de: 1) nervios periféricos con aumento de volumen e hipersensibles; 2) presencia de deficiencias sensitivas (especialmente sensibilidad térmica y dolorosa), y 3) úlceras cutáneas, y la naturaleza y distribución de las deficiencias motoras, atrofia y contracturas musculares. Dado que algunas medicaciones que se emplean en el tratamiento de la lepra están contraindicadas en el embarazo, las mujeres en edad de concebir deben ser evaluadas en relación con el embarazo.

Extensiones y biopsias de piel

En los países en desarrollo, la clasificación de la lepra multibacilar o paucibacilar se efectúa por la combinación de los hallazgos de la exploración clínica y de los recuentos bacterianos determinados en las extensiones para bacilos ácido-alcohol resistentes efectuados sobre incisiones de las lesiones y de la piel de áreas frías del cuerpo, tales como los lóbulos de la oreja. En los países desarrollados se suelen efectuar biopsias de piel en lugar de incisiones cutáneas. Las muestras cutáneas deben obtenerse a partir de los bordes activos de las lesiones y deben incluir tejido subcutáneo. En la tinción con hematoxilina-eosina la lepra tuberculoide se caracteriza por granulomas con células gigantes, agregados de macrófagos epitelioides que ni son vacuolados ni espumosos, y linfocitos en la periferia. Aunque pueden encontrarse granulomas en otras enfermedades de la piel, la destrucción selectiva de los troncos nerviosos y la fibrosis perineural son rasgos específicos de la lepra. Las tinciones para bacilos ácido-alcohol resistentes (preferiblemente efectuadas con el procedimiento de Fite) muestran infrecuentes o indetectables bacilos en la lepra tuberculoide. Las lesiones de la lepra lepromatosa muestran unos granulomas mal organizados sin células gigantes o linfocitos; los macrófagos son espumosos y cargados de lípidos. La tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes de las lesiones de la lepra lepromatosa pone de manifiesto abundantes bacilos que, por lo general, se muestran en grandes masas («globos»). Las formas limítrofes de la lepra exhiben unos granulomas peor organizados, con un menor número de células gigantes y linfocitos pero más macrófagos espumosos y bacilos ácido-alcohol resistentes a medida que el espectro varía de la forma tuberculoide limítrofe a la forma lepromatosa limítrofe.

Las tinciones inmunohistoquímicas especializadas, tales como las que buscan la expresión de linfocitos T $CD4^+$ o de citocinas, son de utilidad en estudios de investigación, pero no se utilizan en la actualidad para el diagnóstico o clasificación de la lepra. La amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa del ADN genómico de *M. leprae* de muestras de incisiones de piel o de biopsias cutáneas no ha contribuido aún a una mayor sensibilidad o especificidad del diagnóstico o clasificación.

Diagnóstico de los estados reactivos

El diagnóstico de las reacciones de tipo 1 se basa en los hallazgos clínicos en un paciente con lepra tuberculoide limítrofe, limítrofe o lepromatosa limítrofe y la inflamación aguda de las lesiones cutáneas preexistentes, con o sin empeoramiento de las lesiones nerviosas. Las reacciones de tipo 1 no se acompañan de hallazgos sistémicos como fiebre o artritis. En el mayor riesgo de reacciones de tipo 1 se encuentran los pacientes que han comenzado recientemente la quimioterapia antileprosa, aunque las reacciones de tipo 1 pueden producirse de modo espontáneo. El diagnóstico de la reacción de tipo 2 (ENL) se basa también en los hallazgos clínicos de nuevos nódulos eritematosos subcutáneos o dérmicos en un paciente con lepra lepromatosa limítrofe o lepromatosa. En la actualidad no disponemos de pruebas diagnósticas o de biomarcadores del ENL, y la biopsia cutánea no distingue entre el ENL y el eritema nudoso clásico.

TRATAMIENTO Tto

Fármacos para tratar la lepra

Los fármacos antimicrobianos de primera línea para la lepra son la dapsona y la rifampicina. La clofacimina, la minociclina, ciertas fluoroquinolonas y la claritromicina son también de utilidad en contextos específicos, incluida la intolerancia o resistencia medicamentosa.

La dapsona es barata y bien tolerada, tiene una semivida sérica prolongada (≈28 h), y es inocua para su empleo durante el embarazo. Los individuos con deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (cap. 161) son susceptibles a la metahemoglobinemia y hemólisis inducidas por la dapsona, y todos los pacientes deben ser sometidos a cribado en busca de deficiencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de G6PD antes de comenzar el tratamiento con dapsona. Los pacientes con deficiencia en G6PD (la de tipo africano, causada por mutaciones que llevan a inestabilidad de la enzima) pueden comenzar el tratamiento con dapsona a razón de 25 mg/día, pero requieren una estrecha monitorización en busca de anemia hemolítica. La dapsona puede también causar supresión de la médula ósea y una profunda neutropenia. Otros efectos secundarios infrecuentes de la dapsona incluyen hepatitis, ictericia colestásica y un síndrome caracterizado por dermatitis exfoliativa, adenopatía generalizada, fiebre y hepatoesplenomegalia, que suele presentarse en las 4-6 semanas siguientes al inicio del uso de dapsona. Un reciente estudio realizado en China observó que la presencia del alelo de hipersensibilidad a la dapsona de clase HLA I B*13:01 supone un riesgo siete veces superior de padecer síndrome de hipersensibilidad al fármaco, lo que implica significativamente a los linfocitos T $CD8^+$ en su patogenia.[8]

La rifampicina, el fármaco más bactericida frente a *M. leprae,* se absorbe bien después de la administración oral y tiene una semivida sérica de aproximadamente 3 h. Nunca debe utilizarse la rifampicina como monoterapia porque puede producirse resistencia con mutaciones puntuales en su diana, la ARN polimerasa II. Dado que la rifampicina es bactericida y que la rápida liberación de los componentes procedentes de las bacterias muertas puede tener efectos proinflamatorios, algunos expertos suspenden la rifampicina durante las reacciones de inversión. Los efectos adversos de la rifampicina incluyen una erupción maculopapular, hepatotoxicidad, síndrome seudogripal (más frecuente con el tratamiento intermitente) y una coloración naranja de las lágrimas, orina, saliva y sudor. Se produce trombocitopenia en ocasiones, pero por lo general no es grave. La rifampicina induce también el metabolismo y disminuye las concentraciones séricas de otros fármacos, como los inhibidores de la proteasa antirretrovirales y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, metadona y anticonceptivos orales. La rifampicina disminuye las concentraciones séricas de la dapsona, pero este efecto no es clínicamente significativo con una dosis de dapsona de 100 mg/día.

La clofacimina es un colorante lipófilo que es bacteriostático frente a *M. leprae*. Tiene una semivida muy prolongada (≈70 días) y parece tener actividad antiinflamatoria, así como actividad bacteriostática directa. Por su actividad antiinflamatoria, la clofacimina es útil en el tratamiento de los estados reactivos de tipo 1. La clofacimina es generalmente bien tolerada; su principal efecto secundario es una discromía de la piel, que se produce en la casi totalidad de los pacientes tratados con clofacimina. La discromía cutánea puede variar entre un color tostado rojizo a negro azulado y puede ser en manchones, pero es reversible en los 6-12 meses siguientes a la suspensión del fármaco. En los pacientes reactivos crónicos mantenidos con dosis altas de clofacimina (200-300 mg/día) puede producirse una enteropatía con dolor abdominal cólico, náuseas o diarrea ligeras (o ambos fenómenos), e incluso obstrucción intestinal.

Regímenes para el tratamiento de la lepra

La quimioterapia para la lepra implica el empleo de múltiples fármacos para optimizar la tasa de curación y prevenir la aparición de resistencia a fármacos.[9] El régimen utilizado actualmente en EE. UU. contra la lepra paucibacilar (tuberculoide y tuberculoide límite) en adultos consta de la dapsona, 100 mg, y la rifampicina, 600 mg, administradas diariamente durante 12 meses. El régimen recomendado para la lepra multibacilar en adultos es la dapsona, 100 mg, más la rifampicina, 600 mg, y la clofacimina, 50 mg, administradas diariamente durante 24 meses (disponible en http://www.hrsa.gov/hansensdisease/diagnosis/recommendedtreatment.html). La clofacimina no está comercialmente disponible en la actualidad, pero en EE. UU. puede conseguirse a través del National Hansen's Disease Program (1-800-642-2477). En países con recursos limitados, con carga de lepra máxima, el régimen de la OMS para la lepra paucibacilar es la dapsona, 100 mg diariamente, más la rifampicina, 600 mg una vez al mes, durante 6 meses. El régimen de la OMS para la lepra multibacilar es la dapsona, 100 mg diariamente, más la rifampicina, 600 mg una vez al mes, más la clofacimina, 50 mg diariamente, más una dosis adicional de la clofacimina, 300 mg una vez al mes (disponible en http://www.who.int/lep/mdt/regimens/en/index.html). Las dosis mensuales de la rifampicina y la clofacimina deben administrarse bajo supervisión. Alternativas para pacientes con intolerancia o resistencia farmacológicas son la claritromicina (que puede ser reemplazada por cualquiera de los fármacos de primera línea), la minociclina (sustituible por la dapsona o la clofacimina) y el ofloxacino (sustituible por la clofacimina).

Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento eficaz frente a la lepra se observa clínicamente como un aplanamiento y resolución de las pápulas, nódulos o placas, con o sin mejoría de la función nerviosa. La mejoría clínica puede comenzar en los primeros meses de tratamiento, pero la resolución de las lesiones cutáneas se retrasa con frecuencia hasta 1-2 años después de haber completado el tratamiento. La cuantificación de la carga bacilar para valorar la respuesta al tratamiento es engorrosa, semicuantitativa y no se recomienda.

Los pacientes que han sido tratados adecuadamente pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas nerviosos y cutáneos, quizá como consecuencia de una reacción de inversión tardía o de una recidiva de la lepra. Si las muestras cutáneas no ponen de manifiesto organismos ácido-alcohol resistentes, una prueba terapéutica con corticoesteroides, que mejoran los síntomas de las reacciones de inversión pero no los de la recidiva de la lepra, puede ayudar a efectuar la distinción y ayudar a elegir el tratamiento posterior. Los pacientes que experimentan recidiva después del tratamiento de la enfermedad paucibacilar deben ser tratados como enfermedad multibacilar porque la causa más probable de la recidiva es una enfermedad multibacilar previa que fue clasificada de modo erróneo. Los pacientes con enfermedad multibacilar que recidivan deben ser vueltos a tratar con un régimen que contenga dapsona y rifampicina, con la adición de al menos dos fármacos que no hubiesen sido utilizados en el régimen de tratamiento inicial, a menos que se disponga de pruebas de sensibilidad que confirmen que los organismos siguen siendo sensibles a dapsona y rifampicina. Entre los fármacos adicionales entre los que se puede elegir están la minociclina, el ofloxacino, el moxifloxacino y la claritromicina. Los pacientes multibacilares que han recidivado pueden beneficiarse de un tratamiento de mantenimiento de por vida después de haber completado 2 años de un régimen de rescate. Dado que no pueden efectuarse pruebas de sensibilidad con análisis *in vitro* directos, una posible alternativa para la determinación de la sensibilidad, detectando mutaciones en las dianas de la dapsona y la rifampicina (*folP1* y *rpoB,* respectivamente), comienza a ser de uso generalizado y está disponible comercialmente. El análisis por inoculación en almohadilla plantar de ratón se utilizó en su momento, pero su disponibilidad es cada vez menor.

Tratamiento de los estados reactivos

Las reacciones de tipo 1 pueden desarrollarse antes, durante o varios años después de haber completado la quimioterapia antileprosa.[10] Las reacciones de tipo 1 que implican un empeoramiento de los síntomas de los nervios son emergencias médicas porque puede producirse un daño nervioso permanente. Las reacciones de tipo 1 suelen responder a la prednisona a una dosis diaria de 60-80 mg, que puede disminuirse lentamente una vez han sido controlados los síntomas. Las reacciones de tipo 1 pueden responder también a dosis elevadas de clofacimina (200-300 mg/día), aunque las reacciones con empeoramiento de los síntomas nerviosos deben ser tratadas inicialmente con prednisona. En los pacientes que tienen reacciones de tipo 1 que se producen antes o durante la quimioterapia antileprosa y cuyas reacciones incluyen afectación nerviosa, se debe suspender la rifampicina hasta que se hayan resuelto los síntomas de empeoramiento nervioso porque la liberación de componentes proinflamatorios de las bacterias que se están muriendo puede contribuir a la inflamación y al daño nervioso. Se debe continuar con dapsona y clofacimina durante el tratamiento de las reacciones de tipo 1.

El tratamiento de elección para las reacciones de tipo 2 intensas (ENL) es la talidomida, excepto en las mujeres embarazadas o potencialmente embarazadas. La talidomida requiere que las pacientes y el médico prescriptor figuren alistados en el programa System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (STEPS) para evitar los efectos teratogénicos del fármaco. Los mecanismos de acción de la talidomida no son completamente conocidos en la actualidad, pero es probable que incluya la inhibición del TNF. La dosis de talidomida para el ENL varía, dependiendo de la intensidad de la reacción. En pacientes con ENL y fiebre elevada, artritis franca y grandes placas subcutáneas, puede precisarse hasta 100 mg cuatro veces al día para lograr una respuesta clínica. Una vez se ha logrado la respuesta clínica, puede disminuirse la dosis de la talidomida hasta una dosis de mantenimiento de 50-100 mg administrados una vez al día por la noche (porque la talidomida es sedante). En los casos más leves de ENL, puede bastar 50-100 mg por la noche para lograr y mantener el control. El ENL en las mujeres en edad reproductiva y en los casos que no responden a la talidomida puede responder a los corticoesteroides. El metotrexato puede ser eficaz en ENL resistentes al tratamiento, aunque ha sido asignado por la Food and Drug Administration estadounidense a la categoría X de embarazo (los riesgos teratógenos «superan claramente» a los potenciales beneficios) y está contraindicado también en madres lactantes. En los pacientes con ENL debe continuarse con la quimioterapia antileprosa, incluida la rifampicina.

Otros tratamientos

El daño nervioso en la lepra, que puede dar lugar a atrofia muscular, contracturas y autoamputación, es la causa principal de debilidad. La asistencia de apoyo, la cirugía reconstructora, la terapia física y ocupacional, y la rehabilitación pueden ser extraordinariamente valiosas al permitir a los pacientes que logren y mantengan una función óptima.

PREVENCIÓN

En la actualidad no hay una vacuna específica para la lepra, pero varios estudios han observado un efecto protector parcial de la vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin.[11] Es probable que se consiga una mejor comprensión de la transmisión de *M. leprae* con la tipificación genómica de las cepas basada en el ADN, de modo que es probable que se llegue a disponer de mejores medidas preventivas en un futuro cercano.

PRONÓSTICO

La quimioterapia con múltiples fármacos cura una elevada proporción de personas con lepra paucibacilar y multibacilar. Los regímenes recomendados en la actualidad aportan unas elevadas tasas de respuesta, con tasas de recidivas de aproximadamente 0,1% por año en los casos paucibacilares y hasta el 5% por año en los casos multibacilares. Algunos casos de lepra paucibacilar pueden entrar en remisión o incluso curarse espontáneamente, pero todos los casos de lepra multibacilar son progresivos. Por su eficacia y baja toxicidad y para reducir la morbilidad a largo plazo, se debe utilizar la quimioterapia con múltiples fármacos en todas las personas en las que se diagnostique lepra.

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

327

INFECCIONES RICKETTSIÓSICAS

DIDIER RAOULT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las rickettsiosis son enfermedades infecciosas emergentes. Debido a las mejores herramientas diagnósticas y a los cambios en la exposición a las garrapatas, muchas nuevas rickettsiosis han sido descritas en los últimos 20 años. Tres familias se agrupan bajo esta denominación: 1) rickettsiosis; 2) erliquiosis y anaplasmosis, y 3) fiebre Q.

Organismos patógenos

Los agentes de las rickettsiosis (antiguamente agrupadas en el orden Rickettsiales) son pequeñas bacterias gramnegativas que crecen en el interior de las células eucarióticas. No se ha conseguido hasta ahora que crezcan en medios axénicos, y para su cultivo se requieren hospedadores vivos tales como cultivos celulares, huevos embrionados o animales susceptibles. Con la excepción de *Rickettsia prowazekii*, el agente del tifus exantemático, estas bacterias infectan a los humanos de modo incidental y son principalmente patógenos de animales. Atendiendo a la filogenia molecular, las bacterias que causan rickettsiosis han sido reclasificadas en tres filos (tabla 327-1).

Por su difícil crecimiento *in vitro*, la principal herramienta diagnóstica para las rickettsiosis es la serología. La evaluación serológica se ve con frecuencia dificultada por la positividad tardía y por la reactividad cruzada. El desarrollo de tinciones directas en las extensiones de sangre o en muestras de biopsia cutáneas, así como por la amplificación de ADN por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de sangre o en muestras biópsicas, ha ayudado de modo considerable a la identificación a nivel de especies y ha llevado a la descripción de los patógenos emergentes.[1]

RICKETTSIOSIS (ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESPECIES DE *RICKETTSIA* Y *ORIENTIA TSUTSUGAMUSHI*)

DEFINICIÓN

Las distintas especies de *Rickettsia* son pequeñas bacterias gramnegativas que se multiplican libremente en el citoplasma de sus células hospedadoras. Las células diana en los humanos son las células endoteliales o monocitos, y la vasculitis es la manifestación clínica más frecuente. Estas bacterias invaden las células por fagocitosis y se escapan de la vacuola fagosómica.[2]

El genoma de *Rickettsia* es pequeño, entre 1,1 y 1,6 Mb; algunas tienen plásmidos y potencial para conjugación. Estas bacterias tienen una familia de proteínas de membrana externa de la familia de antígenos de la superficie celular, que incluyen rOmpA (ausente en el grupo tifus) y rOmpB. Estas proteínas son antígenos principales que ayudan a identificar las especies rickettsiósicas, y sus genes codificadores se emplean para la amplificación y secuenciación con fines diagnósticos o taxonómicos. Entre las rickettsias, dos subgrupos, el grupo tifus y el grupo de las fiebres maculosas, fueron identificados atendiendo a las condiciones de crecimiento y antigenicidad. Se ha identificado un antígeno específico de grupo que, según se ha determinado, es un lipopolisacárido. La temperatura óptima de crecimiento es 37 °C para el grupo tifus y 32-35 °C para el grupo de las fiebres maculosas. La secuenciación completa del genoma de *R. prowazekii* (del grupo tifus) ha demostrado que es principalmente un subgrupo de *Rickettsia conorii* (miembro del grupo de las fiebres maculosas).

TABLA 327-1 CLASIFICACIÓN GENÉTICA DE RICKETTSIALES

	GÉNERO	GRUPO	ESPECIES	SUBESPECIES	PRIMER AÑO DE AISLAMIENTO O DESCUBRIMIENTO
Rickettsiae	*Rickettsia*	Tifus	*R. prowazekii*		1916
			R. typhi		1920
		Fiebres maculosas	*R. conorii*	*conorii*	1932
				israeli	1974
				caspia	1991
				indica	2001
			R. rickettsii		1919
			R. sibirica	*sibirica*	1946
				mongolotimonae	1996
			R. slovaca		1997
			R. honei		1991
			R. japonica		1992
			R. parkeri		2003
			R. massiliae		2006
			R. monacencis		2007
			R. heilongjiangensis		1998
			R. aeschlimannii		2001
			R. helvetica		2000
			R. australis		1950
			R. felis		2001
			R. akari		1946
			R. raoultii		2008
	Orientia	Tifus de los matorrales	*O. tsutsugamushi*		1920
Ehrlichiae	*Ehrlichia*		*E. chaffeensis*		1991
			E. ewingii		1999
			E. canis		1996
	Anaplasma		*A. phagocytophilum*		1992
	Neorickettsia		*N. sennetsu*		1957
	Wolbachia		*W. pipientis*		2001
Coxiellae	*Coxiella*		*C. burnetii*		1931

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

327

INFECCIONES RICKETTSIÓSICAS

DIDIER RAOULT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las rickettsiosis son enfermedades infecciosas emergentes. Debido a las mejores herramientas diagnósticas y a los cambios en la exposición a las garrapatas, muchas nuevas rickettsiosis han sido descritas en los últimos 20 años. Tres familias se agrupan bajo esta denominación: 1) rickettsiosis; 2) erliquiosis y anaplasmosis, y 3) fiebre Q.

Organismos patógenos

Los agentes de las rickettsiosis (antiguamente agrupadas en el orden Rickettsiales) son pequeñas bacterias gramnegativas que crecen en el interior de las células eucarióticas. No se ha conseguido hasta ahora que crezcan en medios axénicos, y para su cultivo se requieren hospedadores vivos tales como cultivos celulares, huevos embrionados o animales susceptibles. Con la excepción de *Rickettsia prowazekii*, el agente del tifus exantemático, estas bacterias infectan a los humanos de modo incidental y son principalmente patógenos de animales. Atendiendo a la filogenia molecular, las bacterias que causan rickettsiosis han sido reclasificadas en tres filos (tabla 327-1).

Por su difícil crecimiento *in vitro*, la principal herramienta diagnóstica para las rickettsiosis es la serología. La evaluación serológica se ve con frecuencia dificultada por la positividad tardía y por la reactividad cruzada. El desarrollo de tinciones directas en las extensiones de sangre o en muestras de biopsia cutáneas, así como por la amplificación de ADN por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de sangre o en muestras biópsicas, ha ayudado de modo considerable a la identificación a nivel de especies y ha llevado a la descripción de los patógenos emergentes.[1]

RICKETTSIOSIS (ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESPECIES DE *RICKETTSIA* Y *ORIENTIA TSUTSUGAMUSHI*)

DEFINICIÓN

Las distintas especies de *Rickettsia* son pequeñas bacterias gramnegativas que se multiplican libremente en el citoplasma de sus células hospedadoras. Las células diana en los humanos son las células endoteliales o monocitos, y la vasculitis es la manifestación clínica más frecuente. Estas bacterias invaden las células por fagocitosis y se escapan de la vacuola fagosómica.[2]

El genoma de *Rickettsia* es pequeño, entre 1,1 y 1,6 Mb; algunas tienen plásmidos y potencial para conjugación. Estas bacterias tienen una familia de proteínas de membrana externa de la familia de antígenos de la superficie celular, que incluyen rOmpA (ausente en el grupo tifus) y rOmpB. Estas proteínas son antígenos principales que ayudan a identificar las especies rickettsiósicas, y sus genes codificadores se emplean para la amplificación y secuenciación con fines diagnósticos o taxonómicos. Entre las rickettsias, dos subgrupos, el grupo tifus y el grupo de las fiebres maculosas, fueron identificados atendiendo a las condiciones de crecimiento y antigenicidad. Se ha identificado un antígeno específico de grupo que, según se ha determinado, es un lipopolisacárido. La temperatura óptima de crecimiento es 37 °C para el grupo tifus y 32-35 °C para el grupo de las fiebres maculosas. La secuenciación completa del genoma de *R. prowazekii* (del grupo tifus) ha demostrado que es principalmente un subgrupo de *Rickettsia conorii* (miembro del grupo de las fiebres maculosas).

TABLA 327-1 CLASIFICACIÓN GENÉTICA DE RICKETTSIALES

	GÉNERO	GRUPO	ESPECIES	SUBESPECIES	PRIMER AÑO DE AISLAMIENTO O DESCUBRIMIENTO
Rickettsiae	*Rickettsia*	Tifus	*R. prowazekii*		1916
			R. typhi		1920
		Fiebres maculosas	*R. conorii*	*conorii*	1932
				israeli	1974
				caspia	1991
				indica	2001
			R. rickettsii		1919
			R. sibirica	*sibirica*	1946
				mongolotimonae	1996
			R. slovaca		1997
			R. honei		1991
			R. japonica		1992
			R. parkeri		2003
			R. massiliae		2006
			R. monacencis		2007
			R. heilongjiangensis		1998
			R. aeschlimannii		2001
			R. helvetica		2000
			R. australis		1950
			R. felis		2001
			R. akari		1946
			R. raoultii		2008
	Orientia	Tifus de los matorrales	*O. tsutsugamushi*		1920
Ehrlichiae	*Ehrlichia*		*E. chaffeensis*		1991
			E. ewingii		1999
			E. canis		1996
	Anaplasma		*A. phagocytophilum*		1992
	Neorickettsia		*N. sennetsu*		1957
	Wolbachia		*W. pipientis*		2001
Coxiellae	*Coxiella*		*C. burnetii*		1931

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Rickettsiosis vehiculadas por garrapatas

FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR), la más grave de las rickettsiosis, está causada por *Rickettsia rickettsii* (tabla 327-2).[3] Es la principal rickettsiosis vehiculada por garrapatas (cap. 359) reconocida en América, con *Rickettsia africae* en las Antillas, *Rickettsia parkeri* en los estados del sur de EE. UU.[4] y, quizá, *Rickettsia amblyommii.* Fue descrita por vez primera en el siglo XIX en los estados occidentales de EE. UU. La FMMR es prevalente en al menos 44 estados de EE. UU. (fig. 327-1) y en Centroamérica y Sudamérica (Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, México y Panamá).[5]

Rickettsia se transmite transováricamente a la progenie de garrapatas de una generación a la siguiente. Las garrapatas infecciosas son principalmente *Dermacentor andersoni* (garrapata campestre) en los estados occidentales de EE. UU.; *Dermacentor variabilis* (la garrapata del perro americana) en los estados del Este, Medio Oeste y del Sur; y *Rhipicephalus sanguineus* en Arizona. En Centroamérica y Sudamérica, *Amblyomma cajennense* es el principal vector. Los humanos se infectan por la saliva infectada después de la picadura de una garrapata. La duración de la unión es crítica en cualquier rickettsiosis vehiculada por garrapatas, y es improbable la transmisión cuando la garrapata se alimenta durante menos de 20 h. La picadura de la garrapata es indolora y con frecuencia pasa desapercibida. Rara vez, se observa una escara en el sitio de la picadura de la garrapata en la FMMR. La epidemiología de la FMMR sufre variaciones anuales en gran parte inexplicadas. Esta repartición temporal viene

TABLA 327-2 RICKETTSIOSIS EN SERES HUMANOS

ENFERMEDAD	MICROORGANISMO	HUÉSPED ARTRÓPODO	ÁREA GEOGRÁFICA	ERUPCIÓN	ESCARA MANCHA NEGRA	GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	FIEBRE ALTA	TASA DE LETALIDAD
FIEBRES MACULOSAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS								
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	*R. rickettsii*	*Dermacentor andersoni* *Dermacentor variabilis* *Rhipicephalus sanguineus* *Amblyomma cajennense*	América (Norte, Centro y Sur)	Sí, puede ser purpúrica	Muy infrecuente	No	Sí	Alta
Fiebre maculosa mediterránea, fiebre de Astracán, fiebre maculosa israelí	*R. conorii*	*Rhipicephalus sanguineus*	Mediterráneo, India, Mar Caspio, África	Sí, papular; puede ser purpúrica	Sí	No	Sí	Moderada
Fiebre africana por picadura de garrapatas	*R. africae*	*Amblyomma hebraeum* *Amblyomma variegatum*	África Subsahariana, Antillas	Sí, la mitad de los casos pueden ser vesiculares	Sí (frecuentemente múltiple)	Sí	No	Baja
Tifus por garrapatas de Queensland	*R. australis*	*Ixodes holocyclus*	Australia Oriental	Sí, puede ser vesicular	Sí	¿?	Sí	Moderada
Tifus por garrapatas de Siberia	*R. sibirica*	*Dermacentor nuttallii*	Siberia, China, Mongolia	Sí	Sí	No	Sí	Baja
Escara del cuero cabelludo, linfoadenopatía cervical después de una picadura de garrapata (ECCLC)	*R. slovaca* o *R. raoultii*	*Dermacentor marginatus* *Dermacentor reticulatus*	Europa, Paquistán	Muy infrecuente	Sí, puede ser eritematosa	Sí (dolorosa)	No	Baja
Rickettsiosis asociada a linfangitis (RAL)	*R. sibirica mongolotimonae*	*Hyalomma asiaticum*	Mongolia, África, Europa	Sí	Sí	Sí	Sí	Baja
Innominada	*R. aeschlimannii*	*Hyalomma* spp.	Mediterráneo, África	Sí	Sí	Sí	Sí	Desconocida
Fiebre maculosa de la isla Flinders	*R. honei*	*Ixodes granulosus*	Isla Flinders, Australia Oriental	Sí	Sí	Sí	Sí	Baja
Fiebre maculosa japonesa	*R. japonica*	*Ixodes ricinus*	Japón, Corea (¿China?)	Sí	Sí	No	Sí	Baja
Innominada	*R. parkeri*	*Amblyomma maculatum*	América	Sí	Sí	No	Sí	
Innominada	*R. helvetica* *R. massiliae* *R. monacencis*	*Ixodes ricinus* *Rhipicephalus sanguineus* *Ixodes ricinus*	Europa, Asia Europa, EE. UU. Europa	No Sí Sí	Sí Sí Sí	No No No	No Sí Sí	 Desconocida Desconocida
ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR PULGAS								
Tifus murino	*R. typhi*	*Xenopsylla cheopis* *Ctenocephalides felis* (mosquitos)	Mundial	Sí	No	No	Sí	Baja
Fiebre maculosa transmitida por pulgas	*R. felis*	*Ctenocephalides felis*	Mundial	A veces	A veces	Desconocida	Sí	Desconocida
ENFERMEDADES TRANSMITIDA POR PIOJOS								
Tifus epidémico	*R. prowazekii*	*Pediculus humanus corporis* *Amblyomma* garrapatas (¿?)	Mundial	Sí	No	No	Sí	Alta
Tifus selvático americano	*R. prowazekii*	Ectoparásitos de ardilla voladora	EE. UU.	Sí	No	No	Sí	Baja
Enfermedad de Brill-Zinsser (recidiva del tifus epidémico)	*R. prowazekii*		Mundial	Sí, podría faltar	No	No	No	Baja
ENFERMEDADES TRANSMITIDA POR ÁCAROS								
Rickettsiosis pustulosa	*R. akari*	*Liponyssoides sanguineus*	Mundial	Sí, vesicular	Sí	Sí	Sí	Baja
Tifus de los matorrales	*Orientia tsutsugamushi*	*Leptotrombidium* spp. (nigua)	Asia Central y Oriental, Australia	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta, puede recidivar

booksmedicos.org

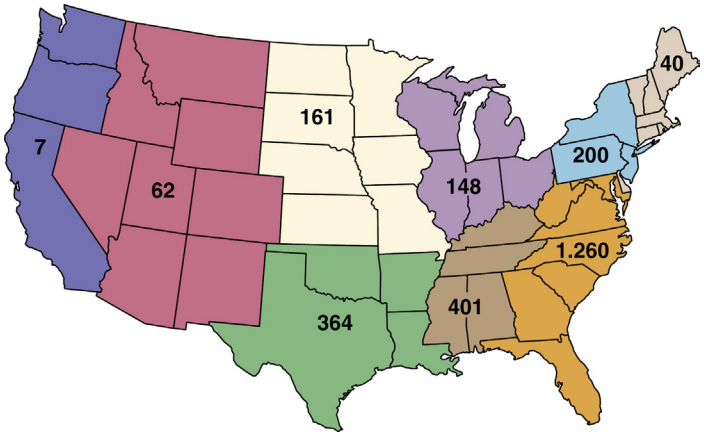

FIGURA 327-1. Número de casos declarados de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas por región, 1994-1998.

determinada por la actividad de las garrapatas y del encuentro con los humanos. Cada año se producen más de 500 casos, y más del 90% se declaran entre abril y septiembre. La enfermedad es más prevalente en los niños menores de 10 años de edad. Se ha descrito un reciente aumento, pero las herramientas diagnósticas actuales no permiten la discriminación entre la FMMR y otras rickettsiosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De 2 a 14 días después de la picadura de una garrapata aparece fiebre y cefalea. La fiebre es elevada (temperatura > 38,9 °C) y se asocia con síntomas inespecíficos, como malestar, mialgias, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. En este estadio, la FMMR con frecuencia no se diagnostica, pero durante la «estación de las garrapatas», los pacientes con fiebre elevada que viven en una localización endémica o que han viajado a ella y, posiblemente, tienen historia de picadura por garrapata, deben ser considerados como afectos posiblemente de FMMR.

El rasgo más característico es la erupción. Sin embargo, la tríada clásica de fiebre, cefalea y erupción se halla presente en solo el 44% de los casos confirmados. La erupción se encuentra en el 14% de los casos en el primer día de la enfermedad y en menos del 50% en los primeros 3 días. La erupción es maculosa; aparece primero en los tobillos y muñecas y luego se generaliza. Las manchas tienen un diámetro de 1 a 5 mm y pueden evolucionar de un color rosa a púrpura. La erupción puede aparecer más tardíamente o no aparecer en absoluto; la fiebre «no maculosa» de las Montañas Rocosas representó el 34% de los casos en una serie de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). La afectación de las palmas de las manos y de las plantas de los pies diferencia teóricamente las enfermedades tíficas (en las que falta) de las fiebres maculosas.

Los pacientes no tratados empeoran progresivamente. La enfermedad se asocia de forma variable con manifestaciones generales que se relacionan con inflamación vascular y aumento de la permeabilidad vascular y con afectación de múltiples órganos que puede llevar al síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). En las formas graves, los pacientes tienen edema, hipovolemia, hipoalbuminemia e hipotensión que llevan a shock. En los casos muy graves se produce necrosis y gangrena de las extremidades. En algunos casos se desarrolla edema pulmonar no cardiogénico, afectación pulmonar que lleva a dificultad respiratoria y puede causar la muerte. Puede producirse insuficiencia renal como consecuencia de hipovolemia y de shock y ser reversible, o por necrosis tubular aguda y requerir hemodiálisis. Los síntomas neurológicos habituales son confusión, letargo y estupor. En los casos graves se observa delirio, coma y convulsiones. La muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) exhibe meningitis en un tercio de los casos; generalmente se observan algunas células monocíticas (10-100) junto con un aumento de la concentración de proteínas pero con una concentración de glucosa normal. La afectación cardíaca puede causar arritmia. La afectación hepática se manifiesta en forma de un aumento de las transaminasas en un tercio de los pacientes e ictericia en el 8%. La ictericia puede reflejar también hemólisis. La afectación del tracto intestinal se manifiesta en forma de dolor abdominal, diarrea, vómitos y hemorragia intensa (la hemorragia gastrointestinal alta puede causar la muerte). La afectación ocular consiste en conjuntivitis y anomalías retinianas, como hemorragias, edema papilar y oclusión arterial.

El recuento de células de la sangre muestra un número normal de leucocitos pero con frecuencia células mieloides inmaduras. Se observa trombocitopenia en el 30-50% de los casos y puede ser acusada en los casos graves. Se desarrolla anemia en el 30% de los pacientes. La coagulopatía, con disminuciones de los factores de la coagulación (incluido el fibrinógeno) y unos tiempos de coagulación prolongados, puede contribuir a la producción de hemorragia; la albúmina sérica puede estar baja y las proteínas de la respuesta de fase aguda aumentadas (proteína C reactiva, ferritina, fibrinógeno). Puede observarse hiponatremia e hipocalcemia y correlacionarse con la gravedad, al igual que con un aumento en la creatinina. Unos aumentos en las concentraciones de las enzimas en suero tales como aminotransferasas (aspartato [AST] y alanina [ALT] aminotransferasa), lactato deshidrogenasa (LDH) y creatina cinasa suelen reflejar la gravedad de la afectación de órganos, como el pulmón, el corazón y el hígado, y rabdomiólisis multifocal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la FMMR debe basarse en los hallazgos clínicos y epidemiológicos y llevar al empleo temprano de doxiciclina. El indicio más importante es una fiebre inexplicada en un paciente con antecedentes de exposición a garrapatas en un área endémica. Cuando haya exantema, debe sospecharse la FMMR y el paciente tratado de modo acorde a menos que se demuestre otra causa. El diagnóstico diferencial incluye otras rickettsiosis (p. ej., las causadas por *R. parkeri* en los estados del sureste), meningococemia, infecciones por enterovirus, tifoidea, leptospirosis, erliquiosis, gonococemia, síndrome de shock tóxico, sífilis, rubéola, sarampión y síndrome de Kawasaki. La hipersensibilidad medicamentosa, especialmente después del empleo de antimicrobianos para el tratamiento de una enfermedad febril, se confunde en ocasiones con la FMMR.

La principal prueba diagnóstica se basa en la serología y nunca se debe retrasar el tratamiento para obtener una confirmación diagnóstica. Los criterios para la confirmación por el laboratorio incluyen un cambio de cuatro veces o más en el título de anticuerpos determinado por serología (medido por ensayo de inmunofluorescencia [IFA], fijación del complemento o aglutinación en látex) o detección directa de la bacteria por demostración de antígenos específicos por inmunodetección, amplificación genómica por PCR o cultivo. Una muestra de biopsia de una lesión cutánea es la mejor muestra para esta finalidad. El cultivo de *Rickettsia* lleva de 3 a 7 días y está restringido a laboratorios especializados. Se efectúa en líneas celulares tales como Vero, L929 o HEL. La inmunodetección por IFA o inmunohistoquímica es sensible y específica. Puede llevarse a cabo con material congelado o fijado e incluido en parafina y permite un diagnóstico retrospectivo. La amplificación e identificación por PCR proporcionan resultados prometedores en las rickettsiosis en general, pero aún no han sido apropiadamente evaluadas para el diagnóstico de la FMMR. La biopsia de piel y la detección directa en las garrapatas retiradas proporcionan los mejores resultados porque la sangre contiene inhibidores y solo unas escasas copias de ADN rickettsiósico.

Se deben analizar dos muestras de suero (temprana y de convalecencia). La muestra sérica temprana suele ser negativa porque en los pacientes se produce la seroconversión entre los días 7 y 15. La IFA es muy sensible y específica. Para el diagnóstico se requiere un valor límite de 1:64 para la inmunoglobulina total y de 1:32 para los anticuerpos IgM. El límite con la aglutinación de látex es de 1:64 o 1:128. Se han notificado anticuerpos de reacción cruzada en infecciones causadas por otras rickettsias, *Ehrlichia, Bartonella, Legionella* y *Proteus*. Se pueden observar resultados falsos positivos, incluida IgM, cuando hay factor reumatoide en el suero y en los pacientes con infección viral que genera proliferación inespecífica de linfocitos B (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr). No se debe utilizar la fijación del complemento (que carece de sensibilidad) ni la prueba de Weil-Felix (que utiliza anticuerpos que reaccionan de modo cruzado con cepas de *Proteus*).

TRATAMIENTO

Tto

El pronóstico en los pacientes con FMMR depende del momento del tratamiento antimicrobiano. La doxiciclina salva a los pacientes con FMMR. La dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día, y debe continuarse el tratamiento durante al menos 3 días después de haberse resuelto la fiebre. El tratamiento oral es eficaz, pero se aconseja la vía intravenosa en los pacientes con intolerancia gástrica o coma. Varios antimicrobianos son eficaces *in vitro* frente a *R. rickettsii,* incluidas las fluoroquinolonas, rifampicina y los nuevos macrólidos (pero no la eritromicina), pero se carece de experiencia clínica, lo que impide su empleo en la FMMR. No son eficaces los antimicrobianos β-lactámicos, aminoglucósidos y cotrimoxazol.

Los pacientes gravemente enfermos deben ser tratados en unidades de cuidados intensivos y se debe monitorizar cuidadosamente la administración de líquidos. La ventilación mecánica se utiliza en caso de dificultad respiratoria, la hemodiálisis en los pacientes con insuficiencia renal y fármacos anticonvulsionantes en los pacientes con convulsiones. También se pueden corregir la anemia y las anomalías de la coagulación. En los pacientes con gangrena de las extremidades puede requerirse la amputación. No se ha demostrado que los glucocorticoides sean de utilidad.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en evitar las picaduras de garrapatas (cap. 359) por medio de repelentes, vestidos protectores o ambos. Para disuadir que las garrapatas se fijen a la piel, se pueden aplicar repelentes con permetrina en pulverización en las botas y vestidos y su efecto dura varios días. Pueden aplicarse a la piel repelentes que contienen *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET) pero dura solo unas horas, por lo que se requiere una nueva

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aplicación. Es también de utilidad comprobar si hay garrapatas después de la exposición. Se recomienda una exploración cuidadosa del cuero cabelludo, de las ingles y de las axilas. Puede retirarse la garrapata con pinzas y se debe desinfectar la piel (fig. 327-2).

PRONÓSTICO

La evolución de la FMMR depende en gran medida del momento del diagnóstico y del tratamiento antimicrobiano. La tasa de letalidad en la actualidad es del 2,4% atendiendo a un estudio nacional de 4 años de EE. UU. (27 fallecimientos fueron atribuibles a la FMMR durante este período). Esta tasa está disminuyendo en la actualidad, pero puede ser consecuencia de la notificación errónea de otras rickettsiosis. No se observó diferencia significativa en el desenlace entre blancos y negros, pero la mayor tasa de letalidad fue en personas de más de 70 años de edad (9%). Los pacientes con deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) fueron más susceptibles a la infección grave. El tratamiento con cloranfenicol se asoció con peor desenlace que el tratamiento con doxiciclina. Por lo general, la recuperación de la FMMR es completa, pero puede haber secuelas neurológicas y requerirse la amputación de las extremidades si aparece gangrena.[6]

OTRAS RICKETTSIOSIS VEHICULADAS POR GARRAPATAS

EPIDEMIOLOGÍA

Al igual que con otras enfermedades vehiculadas por garrapatas (cap. 359), las rickettsiosis tienen una distribución geográfica limitada que viene determinada principalmente por la ecología de la garrapata vector (fig. 327-3). Recientemente se ha identificado a *R. parkeri* en EE. UU. y en Sudamérica. *R. conorii* se encuentra en Europa, en la cuenca de los mares Mediterráneo y Caspio (subespecie *caspia*); *Rickettsia slovaca, Rickettsia raoultii* y posiblemente *Rickettsia helvetica* en Europa Occidental y Central; y *Rickettsia sibirica mongolotimonae* en Francia y Grecia. En otras partes se han identificado numerosos agentes específicos de rickettsiosis (v. tabla 327-2).

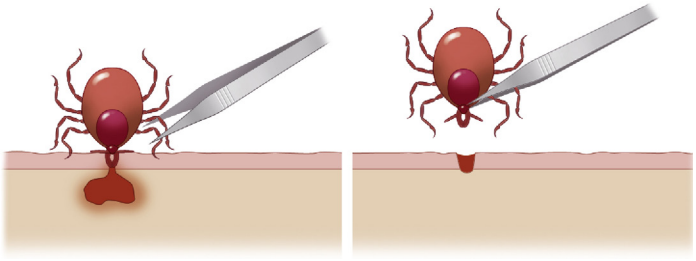

FIGURA 327-2. Técnica de extirpación de la garrapata.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

R. conorii comprende subespecies diferentes pero estrechamente relacionadas. Muchos nombres se dan a la infección causada por *R. conorii*: fiebre maculosa del Mediterráneo (FMM), fiebre botonosa, fiebre de Marsella, tifus por garrapata de Kenia (causada por la subespecie *R. conorii conorii*), fiebre de Astracán (causada por *R. conorii caspia*), fiebre maculosa de Israel (causada por *R. conorii israeli*) y tifus de la garrapata de India (causada por *R. conorii indica*). *R. conorii* está estrechamente relacionada con *R. rickettsii,* con la que comparte muchos antígenos comunes que generan anticuerpos que reaccionan de modo cruzado. La FMM se asemeja a la FMMR, pero tiene varias características distintivas. La evolución espontánea es más leve, pero aún se observa una tasa de letalidad del 1,5 al 2,5% en los pacientes hospitalizados. Se ha descrito una forma maligna de la enfermedad que incluye una erupción purpúrica, shock y SDMO en pacientes alcohólicos, diabéticos, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en viejos o debilitados. La manifestación clínica típica es la de un paciente con fiebre, erupción y una mancha negra (es decir, una escara negra en el sitio de la picadura de la garrapata). Se encuentra una mancha negra en el 50-80% de los casos. No se producen lesiones múltiples porque el vector de la garrapata del perro, *R. sanguineus,* rara vez pica a los humanos. La erupción es con frecuencia claramente papulosa, lo que determinó uno de los nombres de la enfermedad, fiebre botonosa. Parece que la fiebre por picadura de garrapata de Israel y Astracán es más leve que en la típica FMM y, por lo general, no existe la mancha negra.

R. africae, que causa la fiebre por picadura de garrapata de África, puede ser responsable de la mayoría de las rickettsiosis en todo el mundo. Es extraordinariamente común en viajeros que visitan el sur de África. Se transmite por garrapatas africanas, *Amblyomma hebraeum* y *Amblyomma africanum*. Estas garrapatas se hallan con frecuencia infectadas; hasta el 60% pueden albergar *R. africae*. Suelen alimentarse de ungulados, pero atacan a los seres humanos en grupos y causan una elevada prevalencia de infección en el África rural (60% de los pacientes analizados exhiben anticuerpos) y en los viajeros. Los ataques de la garrapata generan típicamente agrupamientos de casos en los turistas que realizan safaris. La enfermedad se diferencia de la FMM por ser mucho más leve, con frecuencia no hay fiebre, se observa una erupción en solo la mitad de los pacientes, y la erupción puede ser vesiculosa (lo que nunca se ha descrito en la FMM confirmada). Además, con frecuencia se observan varias manchas negras. Se observan prevalentemente en las extremidades inferiores y con frecuencia asociadas con linfoadenopatía en la región de drenaje inguinal.

La fiebre maculosa japonesa (causada por *Rickettsia japonica*) y el tifus por garrapata de Siberia (causada por *R. sibirica*) se asemejan a la FMM. Las infecciones causadas por *R. sibirica mongolitimonae* se asemejan a la FMM, pero en algunos casos exhiben características clínicas específicas, que incluyen una mancha negra, linfoadenopatía inguinal y linfangitis que unen estas dos lesiones. Recientemente la enfermedad ha sido denominada rickettsiosis asociada a linfangitis. *Rickettsia australis* (tifus de la garrapata de Queensland) y *Rickettsia honei* (fiebre maculosa de la Isla Flinders) causan enfermedades que se asemejan a la FMM, pero su erupción puede ser vesiculosa.

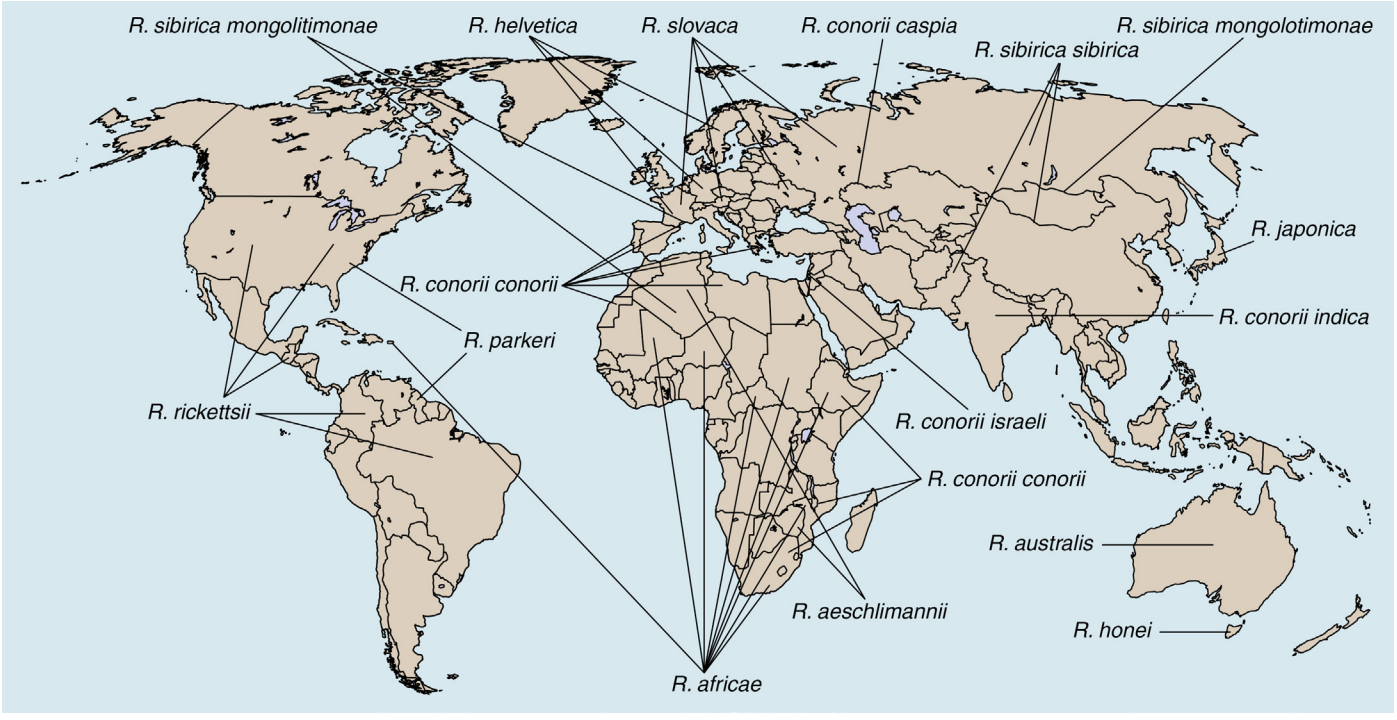

FIGURA 327-3. Distribución geográfica de las rickettsiosis vehiculadas por garrapatas.

booksmedicos.org

R. slovaca y *R. raoultii* causan una enfermedad aparentemente común en Europa denominada escara del cuero cabelludo y linfoadenopatía cervical transmitida por garrapatas (Hungría, Alemania, Francia, España). Sus garrapatas vectores, *Dermacentor marginatus* y *Dermacentor reticulatus,* preferentemente pican en los meses fríos y lo hacen en el cuero cabelludo porque prefieren una presa vellosa. En contraste con otras rickettsiosis vehiculadas por garrapatas, la enfermedad es más prevalente en niños y en mujeres. Rara vez es exantemática; el cuadro clínico típico consta de una lesión cutánea eritematosa en el sitio de la picadura de la garrapata en el cuero cabelludo, que varía de 2 a 8 cm de diámetro, y una linfoadenopatía cervical en la zona de drenaje que puede ser dolorosa. Rara vez, los pacientes pueden exhibir fiebre y una erupción. Puede observarse una profunda astenia postinfecciosa y alopecia residual en el sitio de la picadura de la garrapata. La existencia de esta rickettsiosis sin erupción puede estimular la investigación de otras rickettsiosis nuevas con solo manifestaciones localizadas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las rickettsiosis vehiculadas por garrapatas es similar al de la FMMR, principalmente por serología (IFA; v. anteriormente). Una excepción es la infección por *R. slovaca,* en la que la respuesta serológica es débil, posiblemente por su ausencia de infección general; en este caso, la PCR de una muestra de lesión cutánea obtenida por torunda o del aspirado de un ganglio linfático es la mejor solución. En la infección por *R. africae* la respuesta serológica se produce más tarde que en la FMMR y FMM y, por tanto, se recomiendan muestras séricas tardías.

TRATAMIENTO Tto

La doxiciclina (100 mg dos veces al día en los adultos o 4,4 mg/kg de peso corporal al día en dos dosis divididas en niños de menos de 45,4 kg) es el fármaco de elección para el tratamiento. Un único día de tratamiento suele ser suficiente, pero en adultos con enfermedad más grave debe administrarse la doxiciclina hasta que el paciente se encuentre afebril durante 24 h. En mujeres embarazadas se ha demostrado eficaz la josamicina, antimicrobiano macrólido, en dosis de 3 g al día durante 7 días en la FMM; las quinolonas y los antimicrobianos macrólidos más modernos proporcionan resultados comparables a los de la doxiciclina, pero con regímenes más prolongados.

Enfermedades transmitidas por pulgas

Las pulgas (cap. 359) pueden albergar dos especies de rickettsias, *Rickettsia typhi,* el agente del tifus murino, y *Rickettsia felis,* el agente de la fiebre maculosa vehiculada por pulgas. Ambas rickettsias pueden ser transmitidas transováricamente en la pulga. Los vectores son *Xenopsylla cheopis* y *Pulex irritans,* pero también *Ctenocephalides felis,* pulga del gato. Las ratas, gatos, zarigüeyas y perros pueden propagar las pulgas infectadas. Estos reservorios y vectores se hallan distribuidos por todo el mundo, y, por tanto, estas enfermedades tienen una distribución global. Las pulgas pueden ser infectadas por ambas especies al mismo tiempo.

TIFUS MURINO

DEFINICIÓN

Las pulgas suelen ser infectadas por *R. typhi* cuando se alimentan aparentemente de ratas sanas que tienen infección vehiculada por la sangre. Los humanos y otros mamíferos se infectan por autoinoculación al arañarse una picadura de pulga que está contaminada con heces de una pulga infectada. El tifus murino, por su ciclo, es más prevalente en áreas cálidas y húmedas, cuando proliferan las ratas.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., se declaran anualmente de 50 a 100 casos, principalmente en el sur de California y sur de Texas. En California se ha demostrado un ciclo de transmisión con implicación de zarigüeyas y pulgas de gato. El tifus murino es extraordinariamente común en el sudeste asiático y África septentrional y es causa común de fiebre en viajeros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Atendiendo a estudios efectuados en voluntarios, el período de incubación es generalmente de 8-16 días. La enfermedad comienza con fiebre abrupta, náuseas, vómitos, mialgias, artralgias y cefalea. Se observa una erupción en el 40-50% de los pacientes aproximadamente 6 días después del comienzo.[7] Se detecta con una frecuencia incluso menor en pacientes de piel oscura. La erupción comienza como máculas de color rosa que pueden evolucionar y hacerse maculopapulares. Con frecuencia es discreta, comenzando en las axilas; se generaliza al tronco pero generalmente no afecta a la cara, palmas de las manos ni plantas de los pies. En los casos graves puede volverse purpúrica. El órgano afectado con mayor frecuencia es el pulmón. Una tercera parte de los pacientes tienen tos, y en una cuarta parte se desarrolla neumonía intersticial inespecífica que en ocasiones se asocia con derrame pleural. En las formas graves se produce insuficiencia respiratoria. En pacientes con enfermedad grave los síntomas neurológicos oscilan entre confusión y estupor a coma y convulsiones. Pueden producirse hemorragias cerebrales. La afectación gastrointestinal puede manifestarse en forma de vómitos, dolor abdominal, ictericia y, en los casos graves, hematemesis.

El recuento leucocítico inicialmente muestra leucopenia y más adelante leucocitosis. Puede observarse trombocitopenia así como anemia, específicamente cuando se observa hemólisis (frecuentemente en pacientes con deficiencia en G6PD). Es común un aumento moderado de las enzimas hepáticas. En pacientes con enfermedad grave se observa hiponatremia e hipoalbuminemia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del tifus murino se basa principalmente en la serología (IFA) con unos títulos similares a los de la FMMR. En la evaluación serológica, *R. typhi* reacciona de forma cruzada con *R. prowazekii;* puede diferenciarse comparando los títulos (dos diluciones o más si los títulos de IgG e IgM son discriminatorios) o por adsorción cruzada. En esta técnica se absorbe el suero con los dos antígenos y a continuación se vuelve a analizar, y el agente causal es el que elimina los anticuerpos frente a ambas bacterias. Las biopsias de piel y las muestras de sangre para cultivo y PCR pueden ser de utilidad.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento es el mismo que en la FMMR.

PRONÓSTICO

El pronóstico suele ser favorable, pero el 10% de los pacientes requieren cuidados intensivos y el 1% fallecen. Los pacientes de mayor edad y los que tienen deficiencia en G6PD (cap. 161) o afecciones debilitantes crónicas se encuentran en mayor riesgo.

FIEBRE MACULOSA VEHICULADA POR PULGAS CAUSADA POR *RICKETTSIA FELIS*

R. felis se transmite principalmente por vía transovárica. Su genoma comprende uno o dos plásmidos, uno de ellos aparentemente conjugativo. Es una enfermedad nueva, definida solo parcialmente. La bacteria se encuentra en pulgas de las Américas, Asia, Europa, África y Nueva Zelanda. Se han declarado casos aislados en Texas, México, Brasil, Francia y Alemania. Los casos declarados exhibieron todos ellos fiebre, una erupción en seis de los siete casos y una escara de inoculación en algunos casos. El diagnóstico puede basarse en una evaluación serológica con empleo de antígeno de *R. felis* o PCR de muestras de sangre o de biopsia de piel. No se ha establecido el tratamiento, pero la bacteria es muy susceptible a la doxiciclina y resistente a la eritromicina. *R. felis* se ha hallado con alta prevalencia en sangre de personas subsaharianas febriles y se sospecha que se transmite por mosquitos.

Infecciones por piojos y ácaros

TIFUS EPIDÉMICO VEHICULADO POR PIOJOS

EPIDEMIOLOGÍA

El piojo del cuerpo humano (cap. 359) vive en las ropas y se multiplica rápidamente cuando el tiempo frío y la falta de higiene lo permiten. El piojo del cuerpo transmite tres enfermedades bacterianas: 1) la fiebre de las trincheras (causada por *Bartonella quintana*); 2) la fiebre recurrente (causada por *Borrelia recurrentis*), y 3) el tifus exantemático (causado por *R. prowazekii*). El nombre *tifus* deriva del griego *tuphos,* que describe la afección neurológica asociada con esta enfermedad y con la tifoidea. El piojo del cuerpo es prevalente durante las guerras, en los países pobres y en la población vagabunda de los países ricos, incluidos EE. UU. y Europa. En 1997, durante la guerra civil de Burundi, se declaró un brote de tifus que afectó a unas 100.000 personas, y se declararon casos en Rusia, Perú, EE. UU., Argelia y Francia en la década de los noventa. Las enfermedades transmitidas por piojos causaron la muerte de más personas que las armas durante las guerras del centro y este de Europa en los siglos XIX y XX.

La epidemiología de *R. prowazekii* se relaciona principalmente con los humanos como reservorios y los piojos como vectores. En EE. UU., la ardilla voladora *(Glaucomys volans volans)* es también un reservorio, y sus pulgas, piojos y ácaros pueden ser infectados.

También se ha encontrado *R. prowazekii* en garrapatas *Amblyomma,* pero no se conoce su papel. El piojo se infecta cuando se alimenta de la sangre, lo que efectúa cinco veces al día. *R. prowazekii* se multiplica en el intestino del piojo y se elimina por las heces; después de unos días destruye el epitelio intestinal, lo que hace que una sangre roja brillante se extienda a partir del intestino (el tifus fue denominado también enfermedad del piojo rojo). El paciente suele contaminarse por las heces infectadas (en las que *R. prowazekii* sobrevive durante semanas), por aerosoles o por la autoinoculación de la piel después de rascarse. Los pacientes que se recuperan del tifus pueden albergar la bacteria en forma inactiva y sufrir recidivas bajo condiciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de estrés años más tarde; esta forma recidivante recibe la denominación de enfermedad de Brill-Zinsser. Durante la recidiva se produce bacteriemia que puede permitir el comienzo de un nuevo brote si los piojos pican al paciente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tifus comienza de modo abrupto con fiebre, cefalea y mialgias, lo que podría explicar que se le diera el nombre de *sutama* (por la postura en cuclillas) en el mayor brote reciente de Burundi. La tos y los signos neurológicos (estupor, confusión o coma) son comunes. Se observa una erupción en el 20-80% de los pacientes, dependiendo de la población estudiada; probablemente, en los individuos de piel oscura su observación puede pasar desapercibida en ocasiones. Generalmente comienza en la axila y después se extiende. La erupción suele ser maculosa, pero puede ser papular o purpúrica en los casos graves. En algunos casos se describen diarrea e ictericia. La esplenomegalia se encuentra de modo infrecuente. En los casos graves se produce shock y la tasa de letalidad es del 20-30%. Puede observarse leucopenia, trombocitopenia y anemia, así como un aumento en suero de las enzimas hepáticas.

El tifus selvático de EE. UU. está causado por una variante de *R. prowazekii* y es una enfermedad más leve. Los rasgos clínicos más prominentes son de tipo neurológico. Se han descrito algunos casos y casi todos ellos se han producido en áreas en las que se encuentra la ardilla voladora al este del Mississippi.

La enfermedad de Brill-Zinsser es difícil de diagnosticar porque es infrecuente la erupción y puede no haber habido una exposición reciente a los piojos. La anamnesis del paciente puede revelar una exposición previa a los piojos, asociada o no con el diagnóstico de tifus en años previos. La enfermedad es leve y el pronóstico bueno.

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico de tifus cuando se observen casos agrupados de fiebre elevada con confusión en pacientes expuestos a piojos. El error diagnóstico más común es atribuir los hallazgos a tifoidea, que puede tener fatales consecuencias porque los antimicrobianos prescritos típicamente para esta afección (β-lactámicos, cotrimoxazol y quinolonas) constituyen un tratamiento ineficaz en el tifus. En los países tropicales el tifus se confunde frecuentemente con paludismo, fiebre hemorrágica y dengue. En personas con piojos puede confundirse con la fiebre de las trincheras y fiebre recurrente, pero puede prescribirse tratamiento para ambas entidades.

El diagnóstico de tifus debe ser clínico porque la tasa de letalidad es elevada y el tratamiento seguro y eficaz. Cualquier brote de fiebre inexplicada en ambientes carentes de higiene puede sugerir el tifus, incluidos los brotes durante las guerras civiles (como en Argelia, Ruanda y Burundi), durante los colapsos sociales (como en Rusia y Ucrania), en prisiones (como en Ruanda y Burundi) y en países crónicamente pobres y fríos. El diagnóstico se basa principalmente en la serología, en la que hay una reacción cruzada con *R. typhi* (v. anteriormente). Cuando se efectúa la investigación bajo difíciles condiciones de campo, una gota de sangre aplicada sobre papel de filtro y remitida a un laboratorio de referencia es útil para la prueba serológica. El cultivo y la PCR son de utilidad y pueden efectuarse con una muestra de biopsia de piel o de sangre. Los piojos son buenas herramientas diagnósticas porque pueden ser analizados incluso cuando estén secos y pueden ser remitidos en recipientes cerrados sin condiciones específicas de temperatura.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento del tifus es extraordinariamente sencillo, barato y eficaz: 200 mg de doxiciclina por vía oral en dos dosis divididas salva la vida del paciente. Los pacientes comatosos deben ser tratados por vía parenteral. En los pacientes alérgicos, el cloranfenicol es la única alternativa conocida, prescrito en dosis de 2 g/día durante 10 días. No hay vacunación en la actualidad, y la lucha contra los piojos constituye la principal estrategia de prevención. Dado que los piojos son frágiles, es eficaz cambiar y someter a ebullición las ropas. Cuando no sea posible, se debe utilizar insecticidas (principalmente permetrina) o ivermectina por vía oral.

TIFUS DE LOS MATORRALES *(ORIENTIA TSUTSUGAMUSHI)*

EPIDEMIOLOGÍA

El tifus de los matorrales se transmite por la picadura de larvas de ácaros trombicúlidos infectados por *O. tsutsugamushi* (cap. 359). Estos ácaros, también denominados nigua, son infectados verticalmente a través de sus madres. La distribución del tifus de los matorrales se limita al triángulo entre Japón, Australia y parte oriental de Rusia, e incluye el Extremo Oriente, China y el subcontinente Indio. En conjunto, pueden estar expuestos mil millones de personas. La estacionalidad se determina por la aparición de larvas. Es una de las tres causas más comunes de fiebre prolongada en el Asia rural. En las zonas templadas se da principalmente en otoño y en menor medida en primavera. Las especies de *O. tsutsugamushi* tienen una amplia heterogeneidad que puede permitir la definición de varias especies, pero en la actualidad se reconoce una única especie con muchos serotipos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad se produce en pacientes expuestos a focos rurales o urbanos de tifus de los matorrales después de un retraso de 10 o más días. El comienzo suele ser súbito e incluye fiebre, cefalea y mialgias. Una exploración atenta puede poner de manifiesto una escara de inoculación en el sitio de la picadura del ácaro y unos ganglios linfáticos dolorosos en el área de drenaje. Puede observarse linfoadenopatía y erupción generalizadas. Los síntomas varían según el órgano afectado. Los síntomas neuromeníngeos son relativamente frecuentes. Las formas graves pueden manifestarse como shock séptico. Es común el aborto en las mujeres embarazadas.

Puede producirse leucopenia, trombocitopenia y aumento de los niveles de las enzimas hepáticas. La evolución depende de los hospedadores y de las cepas, y la tasa de fatalidad oscila entre el 0 y el 30%. El tifus de los matorrales no es más grave en los pacientes infectados por el VIH y, lo que es una sorpresa, parece que se producen factores supresores del VIH durante la infección. En esta enfermedad pueden producirse recidivas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser difícil. Dado que los rasgos clínicos son con frecuencia inespecíficos, los factores epidemiológicos son críticos.[8] Se ha efectuado de modo erróneo un diagnóstico de mononucleosis infecciosa en pacientes con tifus de los matorrales. Puede detectarse la bacteria por cultivo (en células o ratones) o por PCR en muestras de sangre y de biopsia. La técnica serológica utilizada por vez primera fue la aglutinación del serotipo OXK de *Proteus mirabilis* en la reacción de Weil-Felix. Esta prueba carece de sensibilidad y especificidad y debe ser sustituida por pruebas de IFA o de análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas utilizando los tres o cuatro serotipos principales.

TRATAMIENTO Tto

El cloranfenicol fue el pilar principal del tratamiento durante muchos años, pero en la actualidad se recomienda la doxiciclina. El tratamiento de un solo día con doxiciclina se sigue de recidivas, e incluso un tratamiento repetido durante 2 días a intervalos de 7 días no previene todas las recidivas. Por ello, el régimen recomendado en la actualidad es doxiciclina, 100 mg por vía oral dos veces al día, durante 7 días. Se han descrito casos resistentes a doxiciclina, y la rifampicina (600 mg por vía oral diariamente) es una alternativa razonable. Se deben evitar las quinolonas. La profilaxis se basa en el empleo de repelentes.

RICKETTSIOSIS PUSTULOSA *(RICKETTSIA AKARI)*

EPIDEMIOLOGÍA

La rickettsiosis pustulosa fue descrita por vez primera en Nueva York, en donde aún es prevalente, por un médico general en 1946. *R. akari*, el agente causal, se transmite por la picadura de un ácaro de ratón *(Liponyssoides sanguineus)*. Su prevalencia está probablemente infravalorada; una investigación activa puso de manifiesto 13 casos en un hospital de Nueva York en la década de los ochenta. Se han declarado casos en Arizona, Utah y Ohio. Después del ataque terrorista del 11 de septiembre de 2001 se investigaron casos de pacientes con escaras cutáneas negras como posible carbunco en Nueva York, pero, en realidad, se trataba de rickettsiosis pustulosa. Se notificó una elevada seroprevalencia entre los usuarios de drogas por vía intravenosa en Baltimore. También se han descrito casos en Rusia, Ucrania, Eslovenia y Corea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Diez días después de la picadura del ácaro, el comienzo de la enfermedad viene marcado por fiebre, cefalea y mialgia. Una exploración cuidadosa pone de manifiesto una escara de inoculación y una linfoadenopatía regional que podría ser tomada erróneamente por carbunco cutáneo. De 2 a 6 días más tarde aparece una erupción y comprende de 5 a 40 manchas maculosas, luego papulares y vesiculares. Este aspecto llevó al nombre de la enfermedad. Con frecuencia se la confunde con la varicela. Por lo general la enfermedad es leve.

DIAGNÓSTICO

Puede efectuarse el diagnóstico por pruebas serológicas con IFA. Los antígenos específicos reaccionan con un título elevado, pero pueden detectarse anticuerpos frente a otras rickettsias. También puede efectuarse el diagnóstico en muestras de piel por cultivo, inmunodetección o por PCR.

TRATAMIENTO Tto

La doxiciclina es muy eficaz en estos pacientes. La prevención se basa en el control de los ratones.

booksmedicos.org

ERLIQUIOSIS Y ANAPLASMOSIS

DEFINICIÓN

El caso índice de la erliquiosis moderna fue descrito en EE. UU. en 1987.[9] El paciente falleció de fiebre, presumiblemente adquirida después de la picadura de una garrapata en Arkansas, a pesar de recibir cloranfenicol. El paciente tenía varias características diagnósticas inicialmente con potencial de confusión: en las extensiones de sangre se observaron mórulas en los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y se detectaron anticuerpos frente a *Ehrlichia canis,* patógeno de perros pero no de humanos. Posteriormente se pensó que había adquirido *Ehrlichia chaffeensis,* pero esta bacteria infecta los monocitos, no los leucocitos PMN. Se consideró el diagnóstico de infección por *Anaplasma phagocytophilum* (o erliquiosis granulocítica humana [EGH]), pero la garrapata vector de esta enfermedad no existe en Arkansas. En la actualidad se considera que el diagnóstico más probable es infección por *Ehrlichia ewingii,* agente transmitido por *Amblyomma americanum,* que es prevalente en Arkansas, infecta los leucocitos PMN y reacciona de modo cruzado con *E. canis,* aunque afecta típicamente a hospedadores inmunodeprimidos. Este caso ilustra el progreso en el conocimiento de la erliquiosis y lo difícil que es concluir la etiología de una infección atípica de modo definitivo atendiendo a la serología sola.

Todas las *Ehrlichia* patógenas para los seres humanos, excepto *E. ewingii,* se pueden cultivar.[10] Las erliquias han sido reclasificadas en cuatro géneros, principalmente atendiendo al análisis filogenético derivado del ARN ribosómico 16S. Dos son los géneros asociados con garrapatas, *Ehrlichia* y *Anaplasma* (*A. phagocytophilum,* o el agente de la EGH que fue denominado anteriormente *Ehrlichia phagocytophila*). Otro es un género asociado con helmintos, *Neorickettsia,* incluidos *Neorickettsia sennetsu* (antiguamente denominado *Rickettsia sennetsu,* luego *Ehrlichia sennetsu*). El cuarto es *Wolbachia pipientis,* bacteria asociada con artrópodos (insectos, crustáceos y acáridos) y helmintos (principalmente filarias). Estos organismos inducen anticuerpos que reaccionan de modo cruzado.

Las erliquias se multiplican exclusivamente en vacuolas de las células eucariotas del hospedador, en donde forman grupos denominados mórulas. Las vacuolas derivan de los fagosomas y ayudan al organismo a escaparse de la fusión lisosómica bactericida. En los humanos, las erliquias se asocian con los monocitos *(E. chaffeensis, E. canis, N. sennetsu)* o con los PMN *(A. phagocytophilum, E. ewingii).*

Las erliquiosis pueden adquirirse por picaduras de garrapatas, por ingestión de nematodos al ingerir agua o animales contaminados (pescado, caracoles), o como consecuencia de filariasis.

Erliquiosis monocítica humana americana *(Ehrlichia chaffeensis)*

EPIDEMIOLOGÍA

La erliquiosis monocítica humana (EMH) está causada por *E. chaffeensis*. Este organismo ha sido aislado o identificado por PCR en EE. UU., principalmente en las regiones suroriental, centro sur y del medio Atlántico y en California (tabla 327-3). En EE. UU., *A. americanum* (garrapata estrella solitaria) es el vector (cap. 359), y el ciervo de cola blanca es el principal mamífero reservorio. Las garrapatas inmaduras se infectan por la sangre cuando se alimentan a partir de reservorios persistentemente bacteriémicos. *E. chaffeensis* se transmite transestadialmente (manteniendo el mismo vector de un estadio vital al siguiente) en la garrapata e infecta a su siguiente hospedador (ciervo o humano) durante su próxima comida de sangre. La epidemiología de la enfermedad refleja el hábitat y actividad de la garrapata, y la mayoría de los casos se contraen en la parte suroriental de EE. UU., en áreas rurales y desde abril a septiembre. En áreas muy endémicas, la incidencia puede alcanzar 100 casos por cada 100.000 habitantes. La gravedad depende de la edad, lo que puede explicar la menor incidencia descrita en los niños. Los hombres se ven afectados con una mayor frecuencia que las mujeres, con un cociente entre sexos de 4:1.

TABLA 327-3 ERLIQUIOSIS Y ANAPLASMOSIS

ENFERMEDAD	MICROORGANISMO	VECTOR	REPARTICIÓN GEOGRÁFICA
Erliquiosis monocítica americana	*Ehrlichia chaffeensis*	*Amblyomma americanum*	Estados centrales del sur, sureste y de la costa medio atlántica de EE. UU.
Erliquiosis granulocítica humana	*Anaplasma phagocytophilum*	*Ixodes ricinus*	Europa, China
		Ixodes scapularis	Nordeste, Medio Oeste alto, norte de California
E. ewingii	*Ehrlichia ewingii*	*Amblyomma americanum*	Estados centrales del sur, sureste y de la costa medio atlántica de EE. UU.
Erliquiosis monocítica japonesa	*Neorickettsia sennetsu*	¿Helminto del mújol?	Japón
E. canis	*Ehrlichia canis*	*Rhipicephalus sanguineus*	Venezuela

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incubación tiene una duración de 7 a 10 días después de una exposición a garrapatas que se identifica en el 80% de los casos. Los pacientes presentan fiebre, cefalea, malestar, náuseas y anorexia. Los pacientes no tratados empeoran y pueden requerir cuidados intensivos. Es común la afectación del tubo digestivo, que consta de náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. La infección del sistema nervioso central se manifiesta de muchas formas, desde confusión a coma. Se observa una erupción en un tercio de los casos y linfoadenopatía en una cuarta parte de los casos. En las formas graves, puede producirse síndrome de sepsis y SDMO.

Es típico que el recuento leucocítico muestre leucopenia, causada por linfopenia y neutropenia. También se observa con frecuencia trombocitopenia; más adelante puede aparecer anemia. Puede observarse coagulopatía en las formas graves. Los aumentos en las enzimas séricas, que incluyen AST, ALT y LDH, pueden reflejar afectación de órganos, al igual que incremento de la creatinina sérica. El examen del LCR en los pacientes con síntomas neurológicos pone de manifiesto pleocitosis y aumento de la concentración de proteínas. Las células pueden ser monocíticas o PMN. El pronóstico depende de un tratamiento antimicrobiano temprano, pero la tasa de letalidad sigue siendo elevada, del 2,5%. En las personas coinfectadas por el VIH puede ser grave; en una serie fallecieron 6 de 13 pacientes.

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico de la EMH en pacientes con historia de exposición a garrapatas y de fiebre inexplicada. La EMH se asemeja a la FMMR, pero la erupción es menos frecuente. Más adelante en el curso de la enfermedad puede ser diagnosticada erróneamente como cualquier afección que cause sepsis grave.

Una leucopenia asociada con trombocitopenia y un aumento en las concentraciones de las enzimas hepáticas pueden establecer la etiología. Un examen cuidadoso de las extensiones de sangre y de LCR pueden ayudar a identificar las típicas mórulas. Debe comenzarse el tratamiento en cualquier caso sospechado. Puede confirmarse el diagnóstico por cultivo en laboratorios especializados utilizando una línea de células caninas, DH82. Sin embargo, la PCR es más práctica. Es de utilidad una PCR de confirmación con empleo de un segundo gen diana. La mayoría de los casos se diagnostican en la actualidad por serología, con un aumento de cuatro o más veces en el título de anticuerpos o por seroconversión. La técnica de referencia es la IFA. Un título aislado de 25 es indicativo del diagnóstico. Hay anticuerpos que reaccionan de modo cruzado entre las especies de *Ehrlichia* y con *A. phagocytophilum.* Puede ser de utilidad la inmunotransferencia de Western para distinguir entre estas bacterias.

TRATAMIENTO

Tto

La doxiciclina (100 mg dos veces al día en adultos) es el fármaco de elección en los pacientes con erliquiosis. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento, pero los regímenes actuales recomiendan continuar con el tratamiento durante al menos 3 días después de que haya remitido la fiebre y hasta que haya datos de mejoría clínica, durante un curso total mínimo de 5 a 7 días. La enfermedad grave o complicada puede requerir unas tandas de tratamiento más prolongadas. Al estar contraindicadas las tetraciclinas en el embarazo, se ha utilizado de modo satisfactorio la rifampicina en un número limitado de mujeres embarazadas con EMH documentada.

Erliquiosis granulocítica humana *(Anaplasma phagocytophilum)*

EPIDEMIOLOGÍA

El primer caso en humanos de infección por *A. phagocytophilum* fue reconocido en 1990. La enfermedad se da en América, Asia y Europa (fig. 327-4). Se transmite por *Ixodes scapularis* (parte oriental de Norteamérica), *Ixodes pacificus* (parte occidental de Norteamérica), *Ixodes ricinus* (Europa) e *Ixodes persulcatus* (Asia), los vectores de la enfermedad de Lyme (cap. 321), y su epidemiología es similar. Puede producirse la coinfección de las dos enfermedades. La distribución temporal de la enfermedad va en paralelo con la actividad de garrapatas ninfas, con dos picos en primavera y otoño. Las garrapatas nacen libres de *Ehrlichia* y se infectan mientras se alimentan de pequeños mamíferos bacteriémicos. Los ciervos desempeñan un papel principal como hospedadores de garrapatas adultas y reservorios. En áreas muy endémicas la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

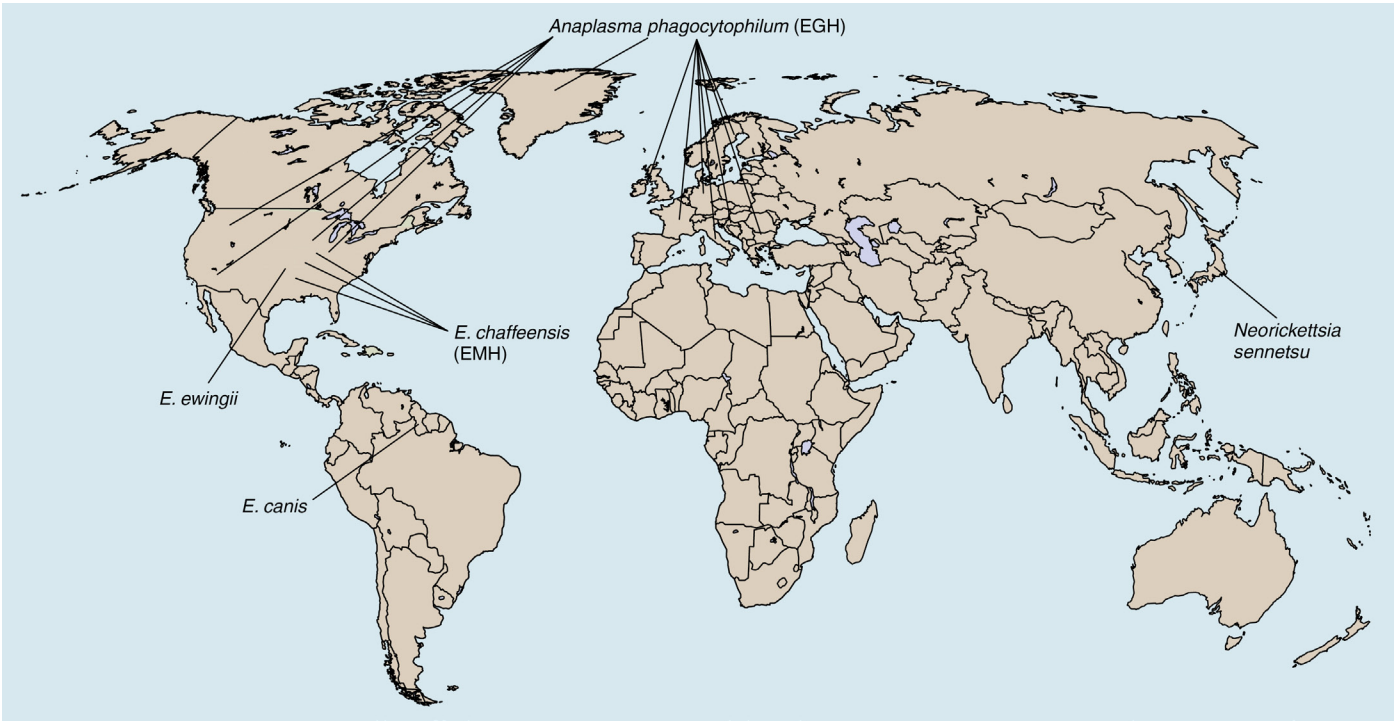

FIGURA 327-4. Distribución geográfica de las erliquiosis. EGH = erliquiosis granulocítica humana; EMH = erliquiosis monocítica humana.

incidencia puede alcanzar 50 por cada 100.000 habitantes por año. La media de edad de los pacientes diagnosticados es alta, y los hombres se infectan más frecuentemente que las mujeres, con un cociente por sexos de 3:1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación suele ser entre 7 y 10 días, y el 80% de los pacientes relatan una historia de exposición a garrapatas. Muchas infecciones pueden ser asintomáticas o demasiado leves y no requieren un procedimiento diagnóstico. La enfermedad comienza con frecuencia de modo abrupto, con fiebre, cefalea, malestar y mialgias que pueden ser particularmente intensas. Se observa erupción en menos del 10% de los casos. Puede observarse afectación visceral e incluye síntomas digestivos tales como náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas neurológicos pueden incluir confusión, meningitis y meningoencefalitis.

La evolución de la enfermedad es favorable en la mayoría de los casos, incluso sin tratamiento específico, pero la enfermedad puede evolucionar a shock séptico en algunos pacientes. Los pacientes con enfermedades subyacentes se hallan en situación de mayor riesgo de fallecer. La mayoría de los fallecimientos son consecuencia de la inmunodepresión inducida por *Anaplasma,* y los pacientes pueden experimentar aspergilosis invasiva, candidiasis, criptococosis o esofagitis por herpes.

DIAGNÓSTICO

Los datos de laboratorio constan de la asociación de trombocitopenia y leucopenia (linfopenia o neutropenia). También es frecuente un aumento de las transaminasas séricas. Puede efectuarse el diagnóstico por un examen cuidadoso de las extensiones de sangre en busca de mórulas en el interior de los leucocitos PMN (fig. 327-5). Es posible el cultivo a partir de la sangre en células apropiadas (HL-60), y la PCR es útil como en la EMH. La mayoría de los casos se diagnostican por pruebas serológicas con IFA, que es comparable a la de la EMH (v. anteriormente).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es también similar al de la EMH excepto que *A. phagocytophilum* es susceptible a las fluoroquinolonas *in vitro,* pero estos fármacos no han sido estudiados en pacientes.

Ehrlichia ewingii

La erliquiosis granulocítica canina, descrita en EE. UU. en 1972, está causada por *E. ewingii*. Esta bacteria fue caracterizada por amplificación y secuenciación del gen del ARN ribosómico 16S. El vector de *E. ewingii* es *A. americanum* (cap. 359), que también transmite *E. chaffeensis*. Entre 60 casos de erliquiosis en Missouri en 1999, 4 fueron causados por *E. ewingii*; otros 4 casos han sido declarados desde entonces por los CDC. La enfermedad era prevalente en hospedadores inmunodeprimidos (siete de ocho) coinfectados por el VIH o que recibían fármacos inmunodepresores. Los pacientes que señalan exposición a garrapatas tienen fiebre, trombocitopenia, leucopenia y diversos síntomas, como los de meningitis. Pueden observarse mórulas en las extensiones de sangre en las células PMN. La evolución en los casos declarados fue buena; los pacientes respondieron espectacularmente a la doxiciclina. Los pacientes tienen anticuerpos a *E. chaffeensis,* y se ha demostrado que la PCR es útil cuando se aplica a las muestras de sangre. Debe considerarse este diagnóstico cuando se sospeche erliquiosis en pacientes inmunodeprimidos expuestos a garrapatas *A. americanum*.

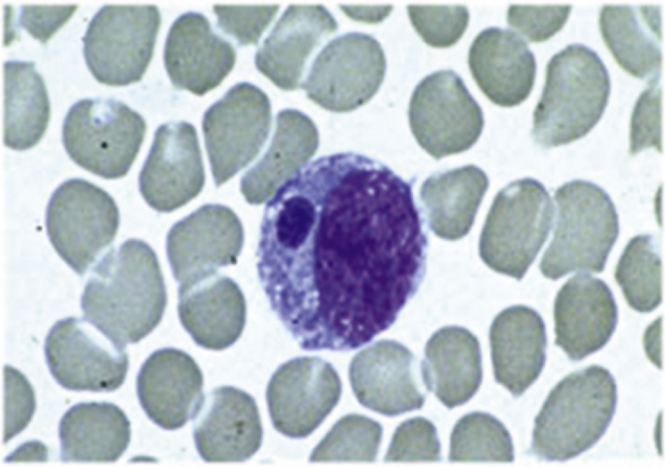

FIGURA 327-5. Leucocito de sangre periférica (monocito) que contiene una mórula de erliquia en un paciente con erliquiosis monocítica humana. (Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/erliquiosis/symptoms.)

Ehrlichia canis

La erliquiosis monocítica canina fue descrita por vez primera en Argelia en la década de los treinta. Está causada por *E. canis* y se transmite por la garrapata del perro *R. sanguineus* (cap. 359). Esta garrapata tiene una distribución mundial y es prevalente en áreas templadas y cálidas. En 1996 se describió un caso aislado de infección en un hombre asintomático de Venezuela dueño de un perro infectado. Recientemente se han descrito casos en pacientes de Sudamérica.

booksmedicos.org

Una nueva especie de *Ehrlichia* en Wisconsin

En cuatro pacientes de Wisconsin se identificó y cultivó una nueva especie de *Ehrlichia,* estrechamente relacionada con *E. muris,*[11] designada como de la garrapata *Ixodes scapularis.* Todos padecían fiebre, cefalea y linfopenia y algunos presentaban también trombocitopenia y transaminasas elevadas.

Candidatus Neoehrlichia mikurensis

Candidatus Neoehrlichia mikurensis, transmitido por garrapatas del género *Ixodes,* se ha notificado basándose en pruebas de PCR de sangre de pacientes inmunodeprimidos en Europa y China.

Especies de *Wolbachia*

Las bacterias *Wolbachia* son endosimbiontes de artrópodos y nematodos. Se sabía que se hallaban presentes en los gusanos filaria, pero posteriormente se demostró que pueden desempeñar un papel en la patología humana. Estas bacterias manipulan la fertilidad de su hospedador. La erradicación de *Wolbachia* en filarias puede llevar a infertilidad y hacer que se detenga la diseminación de microfilarias. Se demostró este efecto por tratamiento de campo con doxiciclina en pacientes con oncocercosis. Los pacientes mejoraron cuando fueron tratados con este fármaco, que es eficaz frente a *Wolbachia,* y posteriormente sobre la fertilidad del gusano, pero no sobre el propio gusano. En 2001 se demostró que las reacciones adversas observadas después del tratamiento de la filariasis linfática pueden estar causadas por la liberación de *Wolbachia* de los gusanos destruidos. Algunos autores han sugerido que la erradicación de *Wolbachia* antes de la prescripción antihelmíntica evitaría estas reacciones. Por alguna razón, *Loa loa* (cap. 358) no alberga *Wolbachia* y el genoma de *Wolbachia* integrado en el genoma de *Brugia malayi* la hace inaccesible al tratamiento.

FIEBRE Q

DEFINICIÓN

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial causada por *Coxiella burnetii.* El nombre de fiebre Q deriva de *query* (interrogarse) para resaltar el aspecto sorprendente del primer caso descrito en Queensland, Australia, en 1935, por Derrick. La infección en humanos es variable en su gravedad, expresión clínica y curso natural (es decir, agudo o crónico). Los CDC consideran que *C. burnetii* es un agente potencial de bioterrorismo. Los ungulados y las mascotas son las principales fuentes de infección humana.[12]

Organismo patógeno

C. burnetii es una bacteria gramnegativa que infecta de modo natural los monocitos del hospedador. Se multiplica en vacuolas ácidas. Las cepas son heterogéneas genética y antigénicamente y se asocian con infecciones agudas de intensidad variable. *In vitro, C. burnetii* genera una mutante suprimida avirulenta que también se denomina de fase II. Esta mutante exhibe antígenos diagnósticos que son útiles porque son más reactivos durante la infección aguda.

C. burnetii se elimina de modo incompleto después de la infección aguda. En hospedadores inmunodeprimidos y pacientes con lesiones de las válvulas cardíacas, *C. burnetii* continúa multiplicándose a pesar de las elevadas concentraciones de anticuerpos y causa infección crónica. El control de la enfermedad en la fiebre Q aguda se asocia con la formación de granulomas.

EPIDEMIOLOGÍA

C. burnetii infecta una amplia gama de animales, incluidos mamíferos, aves y garrapatas. Los ungulados y las mascotas (perros y gatos) son la fuente más común de la enfermedad. Los mamíferos se infectan por aerosoles y pueden eliminar *Coxiella* por las heces, orina, leche y productos del alumbramiento. Los humanos se suelen infectar por aerosoles y con menor frecuencia por exposición a productos lácteos. Se han descrito infecciones interhumanas por relación sexual, durante el parto, o por transfusión de sangre. *Coxiella* sobrevive en el ambiente y puede diseminarse a distancia por el viento. En los últimos años se han relacionado varios brotes importantes con carneros y cabras. La enfermedad es en parte estacional y relacionada con el tiempo de parir las ovejas. La distribución geográfica actual es en gran medida desconocida. Los hombres tienen una enfermedad más grave, pero no se hallan expuestos con mayor frecuencia a la fiebre Q, y las personas de mediana edad son las afectadas y hospitalizadas con mayor frecuencia. El número de casos declarados recientemente ha aumentado de modo espectacular en Europa y Asia. Muchos soldados norteamericanos resultaron infectados durante la guerra de Irak. Un importante brote se registró más recientemente en los Países Bajos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de la contaminación por *C. burnetii,* se produce seroconversión en el 60% de los pacientes sin enfermedad aparente, el 38% experimentan una enfermedad que cura espontáneamente, y solo el 2% requieren evaluación diagnóstica. De meses a años después de la infección primaria se desarrolla en el 0,2-0,5% de los pacientes una infección crónica asociada con una situación de inmunodepresión, una lesión valvular cardíaca o una prótesis vascular o aneurisma.

TABLA 327-4 SITUACIONES QUE DEBEN MOTIVAR LA RÁPIDA REALIZACIÓN DE PRUEBAS SEROLÓGICAS EN BUSCA DE LA FIEBRE Q

FIEBRE Q AGUDA (ANTÍGENO DE FASE II E IgG ≥ 200 E IgM ≥ 50)
Fiebre en un pacientes en contacto con ungulados
Fiebre prolongada no explicada (> 7 días)
Hepatitis granulomatosa
Fiebre y trombocitopenia
Meningoencefalitis
Miocarditis
Eritema nudoso
Fiebre durante el embarazo
Fiebre en un paciente en contacto con una mascota parturienta
Neumonía atípica no explicada
Fiebre y aumento en las transaminasas (de dos a cinco veces el nivel normal)
Meningitis aséptica
Síndrome de Guillain-Barré
Pericarditis
Aborto espontáneo
FIEBRE Q CRÓNICA (ANTÍGENO EN FASE I E IgG ≥ 800 E IgA ≥ 100)
Endocarditis con hemocultivos negativos
Paciente con valvulopatía y cualquier síntoma o signo de los siguientes sin explicación
Fiebre
Pérdida de peso
Astenia
Aumento de la velocidad de sedimentación
Aumento de las transaminasas
Trombocitopenia
Paciente con una degradación desusadamente rápida de una prótesis valvular
Fiebre en un paciente con aneurisma o prótesis vascular
Osteomielitis aséptica
Pericarditis crónica
Múltiples abortos espontáneos

Los pacientes con infección aguda diagnosticada pueden tener una variedad de síntomas (tabla 327-4). Se observó fiebre prolongada aislada en el 14% de más de 1.000 pacientes. Se observó neumonía en el 37% y fue el único síntoma en el 17%. Este porcentaje puede variar de acuerdo al lugar del estudio y alcanzar el 90% de los casos diagnosticados. Algunos casos pueden asociarse con dificultad respiratoria. Se encuentra hepatitis en el 60% de los pacientes y es la única manifestación en el 40%. La asociación de fiebre y un aumento moderado de las transaminasas es un indicio importante. Algunas hepatitis, específicamente en hombres de mediana edad, se asocian con un síndrome inflamatorio y autoanticuerpos y pueden ser resistentes al tratamiento antimicrobiano. La biopsia hepática, cuando se efectúa, exhibe granulomas que pueden ser tipificados por una vacuola lipídica rodeada por un anillo fibrinoide en forma de donuts. Con menor frecuencia (1,5% de los casos), los pacientes exhiben una erupción. Los pacientes pueden tener manifestaciones neurológicas específicas tales como meningitis, encefalitis, meningoencefalitis o neuropatía periférica. En el 1-2% de los casos tienen manifestaciones cardiovasculares tales como pericarditis o, más rara vez, miocarditis.

La evolución suele ser favorable incluso sin tratamiento, excepto en hospedadores especiales. En las mujeres embarazadas, sintomáticas o no, la fiebre Q compromete el embarazo. Cuando se infecta durante el primer trimestre, la paciente suele abortar de modo espontáneo. Cuando la paciente se infecta más tarde, la enfermedad puede dar lugar a muerte fetal o prematuridad, o el desenlace puede ser normal. Puede desarrollarse una infección uterina crónica en la mitad de las pacientes infectadas durante el embarazo, y posteriormente pueden experimentar múltiples abortos espontáneos. Del 30 al 50% de los pacientes con valvulopatía cardíaca o lesiones vasculares pueden experimentar endocarditis crónica en el transcurso de 2 años. Esta evolución no se ve prevenida por un tratamiento convencional.

Los pacientes con endocarditis por fiebre Q tienen una infección crónica con fébrícula, deterioro progresivo de la función valvular e insuficiencia cardíaca progresiva. La fiebre es intermitente y con frecuencia no hay vegetaciones en la ecocardiografía. Por consiguiente, no se considera frecuentemente la endocarditis en el diagnóstico diferencial inicial. Si no se diagnostica, la enfermedad empeora progresivamente y pueden observarse émbolos (principalmente en el cerebro), así como insuficiencia renal, esplenomegalia y hepatomegalia. También pueden observarse acropaquias. La principal pista para el diagnóstico en un paciente con valvulopatía es una enfermedad inexplicada (astenia, pérdida de peso y fiebre inexplicadas), una anomalía biológica (leucopenia, aumento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia, aumento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de las enzimas hepáticas) o rápida degradación de una prótesis valvular. Se han descrito osteomielitis crónica, hepatitis e infección de aneurismas y de prótesis vasculares.

Puede observarse leucopenia; la trombocitopenia es frecuente, al igual que un aumento de las enzimas hepáticas. Se puede observar anticoagulante circulatorio asociado con anticuerpos antifosfolipídicos, al igual que anticuerpos frente al músculo liso. Durante la endocarditis se encuentran con frecuencia anticuerpos antinucleares, microhematuria y factor reumatoide.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa principalmente en la serología (v. tabla 327-4). También es de utilidad la detección directa por cultivo y PCR o inmunoquímica en las muestras de válvula, hígado o sangre, pero la evaluación serológica por IFA es el mejor método. Se pueden analizar dos antígenos (fases I y II). La fiebre Q aguda se diagnostica cuando se obtiene una seroconversión o un aumento de cuatro veces con el antígeno de fase II. Una prueba en una muestra de suero que exhibe anticuerpos IgG de 200 o más y de IgM de 50 o más frente al antígeno de fase II es también diagnóstica. Durante la fiebre Q crónica, los anticuerpos se hallan en un título mayor y están dirigidos frente a los antígenos de la fase I y de la fase II. La IgG frente al antígeno de fase I a título de 800 o 1.600 es diagnóstico de infección crónica, como lo es un título de IgA de 100 o mayor. La serología es de utilidad para el seguimiento de los pacientes con fiebre Q aguda y enfermedad de base y en los afectos de fiebre Q crónica tratados.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es fácil durante la fiebre Q aguda. La doxiciclina es el antimicrobiano más eficaz y debe ser prescrito durante 2 semanas. Algunos pacientes con hepatitis no responden bien por una respuesta inmunitaria excesiva. Mejoran rápidamente con una tanda breve de glucocorticoides. En las mujeres embarazadas, el cotrimoxazol durante la totalidad del embarazo puede disminuir la probabilidad de un desenlace desfavorable. Al igual que en la endocarditis, es necesario un tratamiento bactericida. *In vitro,* la eficacia antimicrobiana se ve obstaculizada por el bajo pH de las vacuolas en las que reside *C. burnetii*. La hidroxicloroquina aumenta el pH de estas vacuolas y restablece el efecto bactericida de la doxiciclina. En los pacientes con endocarditis, el tratamiento recomendado es una combinación de doxiciclina (200 mg/día) e hidroxicloroquina (600 mg/día, luego ajustado hasta alcanzar 1 mg/ml de concentración plasmática). Se prescribe este régimen durante 18-36 meses según los resultados serológicos. Recientemente hemos observado un desenlace favorable más rápido con unas concentraciones séricas de doxiciclina superiores a 5 µg/ml. Algunas cepas pueden ser resistentes a doxiciclina, y los nuevos macrólidos pueden ser una alternativa. El principal problema con este tratamiento es la fotosensibilidad; debe evitarse la exposición solar. Un tratamiento alternativo es una combinación de doxiciclina y ofloxacino durante 3 años o más.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en el control veterinario de los animales. En la actualidad se dispone de una vacuna en Australia.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

328

ZOONOSIS

STUART LEVIN Y KAMALJIT SINGH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Una definición clásica de zoonosis es la infección o enfermedad que se transmite de manera natural entre seres humanos y animales vertebrados. Hay aproximadamente 1.400 patógenos humanos, de los cuales aproximadamente 800 especies son zoonóticas. Las zoonosis pueden ser bacterianas, virales, fúngicas, parasitarias o por agentes no convencionales, como los priones.[1] De los aproximadamente 400 patógenos emergentes o reemergentes en los últimos 70 años, se sabe que el 60% son zoonóticos, y hay un número desproporcionado de nuevas zoonosis producidas por virus de ARN. Las enfermedades transmitidas por artrópodos son zoonosis prototípicas. Aunque infecciones como la fiebre del Nilo Occidental o las debidas a *Schistosoma japonicum* y *Trypanosoma rhodesiense* o la paludismo por *Plasmodium knowlesi* son zoonosis, hay otras, como las causadas por *Schistosoma mansoni, Trypanosoma gambiense* y *Plasmodium vivax,* que no lo son, ya que estos patógenos se transmiten de humano a humano sin reservorios vertebrados. Las infestaciones humanas por ectoparásitos tampoco se consideran zoonosis.

Tenemos una capacidad escasa de predecir cómo actuará un nuevo patógeno zoonótico. La mayoría de los patógenos zoonóticos, como la rabia, entran en un ser humano y producen una enfermedad; sin embargo, en estos casos los seres humanos son los huéspedes finales y es poco probable que transmitan esta enfermedad a otras personas. Con menos frecuencia, patógenos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus H1N1 porcino recombinante (pH1N1/2009) entran en la población humana con mucha dificultad, pero después se transmiten entre seres humanos con éxito hasta llegar a producir epidemias mundiales. El reciente énfasis en las infecciones emergentes, que son predominantemente zoonosis, y la posibilidad de nuevas pandemias, hacen que sea muy necesario que la medicina humana se integre con la medicina veterinaria y la investigación veterinaria. En este marco se encuadra el concepto «un mundo, una salud», que aboga por el reforzamiento de la colaboración entre médicos, veterinarios y profesionales medioambientales para la consecución de una salud óptima de todas las especies del planeta.[2,3]

EPIDEMIOLOGÍA

Durante el transcurso de la evolución, los seres humanos han buscado la compañía de vertebrados por muchos motivos, incluyendo su compañía como mascotas. En EE. UU., en algo menos del 60% de los hogares hay mascotas. Resulta sorprendente que el 56% de los propietarios de perros duerman con sus animales cerca de ellos, porcentaje que asciende al 75% en el caso de los gatos.[4] Los más de 100 millones de perros y gatos que hay en los hogares estadounidenses favorecen la transmisión de más de 250 especies de microorganismos infecciosos diferentes y producen más de un millón de lesiones por mordedura anuales. Otras mascotas son aves, peces y reptiles (particularmente frecuentes son las pequeñas tortugas, potenciales transmisoras de salmonelosis). Otra tendencia de creciente popularidad es tener como mascotas animales exóticos, muchos de los cuales son importantes reservorios de diversos patógenos humanos, bacterianos y virales.

Casi todos los microorganismos infecciosos transmitidos por artrópodos y contraídos por contagio a partir de vertebrados en EE. UU. tienen como vectores a garrapatas o mosquitos. Las garrapatas son las culpables más frecuentes,[5] y la enfermedad de Lyme es la patología infecciosa transmitida por artrópodos más común en el país (cap. 321). Se sabe que al menos cinco patógenos transmitidos por garrapatas lo son por *Ixodes scapularis* (el principal vector de la enfermedad de Lyme): *Borrelia burgdorferi, Anaplasma phagocytophilum* (causante de la anaplasmosis, antes conocida como erliquiosis granulocítica), *Babesia microti* (productora de la babesiosis humana), *Borrelia miyamotoi* (que provoca fiebre recurrente) y el virus de la encefalitis de Powassan. Dos o más de estos patógenos pueden transmitirse por una sola picadura de garrapata y dar lugar a 30 permutaciones distintas de infecciones mixtas. Además, dos especies geográficamente diferenciadas de *Borrelia* (cap. 322) provocan fiebre recurrente en EE. UU.: *Borrelia hermsii,* en los estados montañosos al oeste del río Misisipi, y *Borrelia turicatae,* en los estados de las llanuras sudoccidentales. Las potenciales amenazas asociadas a las picaduras de mosquito comprenden casi todas las encefalitis, como la de San Luis y la causada por el virus del Nilo Occidental (cap. 383).

El reconocimiento de nuevas zoonosis, por ejemplo las inducidas por los virus Hendra y Nipah (henipavirus) y el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), ha intensificado la investigación sobre reservorios silvestres, sobre todo en las más de 1.000 especies de quirópteros (murciélagos). Es conocido que los murciélagos son el origen de numerosos «viejos» virus, como el de la fiebre amarilla (cap. 381) y el de la encefalitis japonesa, aunque en la actualidad también se han identificado como origen de una sucesión de zoonosis emergentes altamente patógenas, como las provocadas por los coronavirus del Ébola y Marburg, y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, del inglés *Middle East respiratory syndrome*). (También se ha confirmado que los dromedarios son huéspedes del virus del MERS.) Otra área de interés es la de los virus de la gripe aviar (o aviaria) de alta patogenicidad (VGAAP), diseminados de aves silvestres y patos a pollos y humanos. Cabe citar entre ellos la cepa A/H5N1, causante de más de 640 casos y 380 muertes desde 2003, y otros virus aviares, como el A/H7N9, con 132 casos confirmados en laboratorio y 38 muertes desde marzo de 2013. Las infecciones porcinas emergentes comprenden la nueva cepa de este origen del virus A/H1N1, detectada en un brote en Veracruz, México, en febrero de 2009. Otras infecciones por el virus de la gripe porcina (p. ej., vH3N2) se han venido identificando en ferias agrícolas en EE. UU., tanto en feriantes y asistentes como en cerdos, desde 2007.[6] Además, la vida en estrecho contacto con cerdos de cría, común en entornos rurales de Asia, se ha asociado a un brote emergente de meningitis de evolución rápida y mortal, producida por *Streptococcus suis.*

El riesgo de contraer una zoonosis aumenta por el contacto directo con animales; en manipuladores de carne, cazadores furtivos, cazadores, contrabandistas de animales

booksmedicos.org

de las enzimas hepáticas) o rápida degradación de una prótesis valvular. Se han descrito osteomielitis crónica, hepatitis e infección de aneurismas y de prótesis vasculares.

Puede observarse leucopenia; la trombocitopenia es frecuente, al igual que un aumento de las enzimas hepáticas. Se puede observar anticoagulante circulatorio asociado con anticuerpos antifosfolipídicos, al igual que anticuerpos frente al músculo liso. Durante la endocarditis se encuentran con frecuencia anticuerpos antinucleares, microhematuria y factor reumatoide.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa principalmente en la serología (v. tabla 327-4). También es de utilidad la detección directa por cultivo y PCR o inmunoquímica en las muestras de válvula, hígado o sangre, pero la evaluación serológica por IFA es el mejor método. Se pueden analizar dos antígenos (fases I y II). La fiebre Q aguda se diagnostica cuando se obtiene una seroconversión o un aumento de cuatro veces con el antígeno de fase II. Una prueba en una muestra de suero que exhibe anticuerpos IgG de 200 o más y de IgM de 50 o más frente al antígeno de fase II es también diagnóstica. Durante la fiebre Q crónica, los anticuerpos se hallan en un título mayor y están dirigidos frente a los antígenos de la fase I y de la fase II. La IgG frente al antígeno de fase I a título de 800 o 1.600 es diagnóstico de infección crónica, como lo es un título de IgA de 100 o mayor. La serología es de utilidad para el seguimiento de los pacientes con fiebre Q aguda y enfermedad de base y en los afectos de fiebre Q crónica tratados.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es fácil durante la fiebre Q aguda. La doxiciclina es el antimicrobiano más eficaz y debe ser prescrito durante 2 semanas. Algunos pacientes con hepatitis no responden bien por una respuesta inmunitaria excesiva. Mejoran rápidamente con una tanda breve de glucocorticoides. En las mujeres embarazadas, el cotrimoxazol durante la totalidad del embarazo puede disminuir la probabilidad de un desenlace desfavorable. Al igual que en la endocarditis, es necesario un tratamiento bactericida. *In vitro,* la eficacia antimicrobiana se ve obstaculizada por el bajo pH de las vacuolas en las que reside *C. burnetii*. La hidroxicloroquina aumenta el pH de estas vacuolas y restablece el efecto bactericida de la doxiciclina. En los pacientes con endocarditis, el tratamiento recomendado es una combinación de doxiciclina (200 mg/día) e hidroxicloroquina (600 mg/día, luego ajustado hasta alcanzar 1 mg/ml de concentración plasmática). Se prescribe este régimen durante 18-36 meses según los resultados serológicos. Recientemente hemos observado un desenlace favorable más rápido con unas concentraciones séricas de doxiciclina superiores a 5 µg/ml. Algunas cepas pueden ser resistentes a doxiciclina, y los nuevos macrólidos pueden ser una alternativa. El principal problema con este tratamiento es la fotosensibilidad; debe evitarse la exposición solar. Un tratamiento alternativo es una combinación de doxiciclina y ofloxacino durante 3 años o más.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en el control veterinario de los animales. En la actualidad se dispone de una vacuna en Australia.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

328

ZOONOSIS

STUART LEVIN Y KAMALJIT SINGH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Una definición clásica de zoonosis es la infección o enfermedad que se transmite de manera natural entre seres humanos y animales vertebrados. Hay aproximadamente 1.400 patógenos humanos, de los cuales aproximadamente 800 especies son zoonóticas. Las zoonosis pueden ser bacterianas, virales, fúngicas, parasitarias o por agentes no convencionales, como los priones.[1] De los aproximadamente 400 patógenos emergentes o reemergentes en los últimos 70 años, se sabe que el 60% son zoonóticos, y hay un número desproporcionado de nuevas zoonosis producidas por virus de ARN. Las enfermedades transmitidas por artrópodos son zoonosis prototípicas. Aunque infecciones como la fiebre del Nilo Occidental o las debidas a *Schistosoma japonicum* y *Trypanosoma rhodesiense* o la paludismo por *Plasmodium knowlesi* son zoonosis, hay otras, como las causadas por *Schistosoma mansoni, Trypanosoma gambiense* y *Plasmodium vivax,* que no lo son, ya que estos patógenos se transmiten de humano a humano sin reservorios vertebrados. Las infestaciones humanas por ectoparásitos tampoco se consideran zoonosis.

Tenemos una capacidad escasa de predecir cómo actuará un nuevo patógeno zoonótico. La mayoría de los patógenos zoonóticos, como la rabia, entran en un ser humano y producen una enfermedad; sin embargo, en estos casos los seres humanos son los huéspedes finales y es poco probable que transmitan esta enfermedad a otras personas. Con menos frecuencia, patógenos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus H1N1 porcino recombinante (pH1N1/2009) entran en la población humana con mucha dificultad, pero después se transmiten entre seres humanos con éxito hasta llegar a producir epidemias mundiales. El reciente énfasis en las infecciones emergentes, que son predominantemente zoonosis, y la posibilidad de nuevas pandemias, hacen que sea muy necesario que la medicina humana se integre con la medicina veterinaria y la investigación veterinaria. En este marco se encuadra el concepto «un mundo, una salud», que aboga por el reforzamiento de la colaboración entre médicos, veterinarios y profesionales medioambientales para la consecución de una salud óptima de todas las especies del planeta.[2,3]

EPIDEMIOLOGÍA

Durante el transcurso de la evolución, los seres humanos han buscado la compañía de vertebrados por muchos motivos, incluyendo su compañía como mascotas. En EE. UU., en algo menos del 60% de los hogares hay mascotas. Resulta sorprendente que el 56% de los propietarios de perros duerman con sus animales cerca de ellos, porcentaje que asciende al 75% en el caso de los gatos.[4] Los más de 100 millones de perros y gatos que hay en los hogares estadounidenses favorecen la transmisión de más de 250 especies de microorganismos infecciosos diferentes y producen más de un millón de lesiones por mordedura anuales. Otras mascotas son aves, peces y reptiles (particularmente frecuentes son las pequeñas tortugas, potenciales transmisoras de salmonelosis). Otra tendencia de creciente popularidad es tener como mascotas animales exóticos, muchos de los cuales son importantes reservorios de diversos patógenos humanos, bacterianos y virales.

Casi todos los microorganismos infecciosos transmitidos por artrópodos y contraídos por contagio a partir de vertebrados en EE. UU. tienen como vectores a garrapatas o mosquitos. Las garrapatas son las culpables más frecuentes,[5] y la enfermedad de Lyme es la patología infecciosa transmitida por artrópodos más común en el país (cap. 321). Se sabe que al menos cinco patógenos transmitidos por garrapatas lo son por *Ixodes scapularis* (el principal vector de la enfermedad de Lyme): *Borrelia burgdorferi, Anaplasma phagocytophilum* (causante de la anaplasmosis, antes conocida como erliquiosis granulocítica), *Babesia microti* (productora de la babesiosis humana), *Borrelia miyamotoi* (que provoca fiebre recurrente) y el virus de la encefalitis de Powassan. Dos o más de estos patógenos pueden transmitirse por una sola picadura de garrapata y dar lugar a 30 permutaciones distintas de infecciones mixtas. Además, dos especies geográficamente diferenciadas de *Borrelia* (cap. 322) provocan fiebre recurrente en EE. UU.: *Borrelia hermsii,* en los estados montañosos al oeste del río Misisipi, y *Borrelia turicatae,* en los estados de las llanuras sudoccidentales. Las potenciales amenazas asociadas a las picaduras de mosquito comprenden casi todas las encefalitis, como la de San Luis y la causada por el virus del Nilo Occidental (cap. 383).

El reconocimiento de nuevas zoonosis, por ejemplo las inducidas por los virus Hendra y Nipah (henipavirus) y el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), ha intensificado la investigación sobre reservorios silvestres, sobre todo en las más de 1.000 especies de quirópteros (murciélagos). Es conocido que los murciélagos son el origen de numerosos «viejos» virus, como el de la fiebre amarilla (cap. 381) y el de la encefalitis japonesa, aunque en la actualidad también se han identificado como origen de una sucesión de zoonosis emergentes altamente patógenas, como las provocadas por los coronavirus del Ébola y Marburg, y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, del inglés *Middle East respiratory syndrome*). (También se ha confirmado que los dromedarios son huéspedes del virus del MERS.) Otra área de interés es la de los virus de la gripe aviar (o aviaria) de alta patogenicidad (VGAAP), diseminados de aves silvestres y patos a pollos y humanos. Cabe citar entre ellos la cepa A/H5N1, causante de más de 640 casos y 380 muertes desde 2003, y otros virus aviares, como el A/H7N9, con 132 casos confirmados en laboratorio y 38 muertes desde marzo de 2013. Las infecciones porcinas emergentes comprenden la nueva cepa de este origen del virus A/H1N1, detectada en un brote en Veracruz, México, en febrero de 2009. Otras infecciones por el virus de la gripe porcina (p. ej., vH3N2) se han venido identificando en ferias agrícolas en EE. UU., tanto en feriantes y asistentes como en cerdos, desde 2007.[6] Además, la vida en estrecho contacto con cerdos de cría, común en entornos rurales de Asia, se ha asociado a un brote emergente de meningitis de evolución rápida y mortal, producida por *Streptococcus suis.*

El riesgo de contraer una zoonosis aumenta por el contacto directo con animales; en manipuladores de carne, cazadores furtivos, cazadores, contrabandistas de animales

booksmedicos.org

TABLA 328-1 NUEVAS ZOONOSIS EN EE. UU. (INFECCIONES EMERGENTES)

ENFERMEDAD*	MICROORGANISMO INFECCIOSO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	VECTOR/MECANISMO DE CONTAGIO
Erliquiosis, monocítica	*Ehrlichia chaffeensis* (cap. 327)	Fiebre, mialgia, leucopenia, no se ven con frecuencia inclusiones monocíticas, exantema maculopapular en una pequeña proporción	Picadura por la garrapata *Amblyomma* (estrella solitaria)
Anaplasmosis granulocítica humana (AGH)	*Anaplasma phagocytophilium* (cap. 327)	Fiebre, mialgia, leucopenia, con frecuencia se ven inclusiones en los granulocitos en el frotis sanguíneo	Picadura por la garrapata *Ixodes* (ciervo)
«Síndrome gripal»	*Ehrlichia ewingii* (cap. 327)	Huésped inmunodeprimido: fiebre, mialgia	*Amblyomma*
Enfermedad exantemática asociada a garrapatas del Sur (STARI)	Desconocido	Patología similar a la enfermedad de Lyme	*Amblyomma*
Fiebre recurrente	*Borrelia hermsii* y *Borrelia turicatae* (cap. 322)	Fiebre, cefaleas, mialgias	Garrapatas *Ornithodoros*
Enfermedad por arañazo de gato	Género *Bartonella* (se han identificado ocho especies zoonóticas de *Bartonella*) (cap. 315)	Linfoadenopatía cervical en un huésped normal y angiomatosis cutánea y hepática en pacientes con sida	Arañazo o mordedura de gato
Diarrea hemorrágica	*Escherichia coli* O157:H7 enterohemorrágico (otras cepas productoras de toxina Shiga) (cap. 304)	Rectorragia, disentería, síndrome urémico hemolítico	Carne contaminada y poco cocinada
Síndrome pulmonar por *Hantavirus*	*Hantavirus:* Sin Nombre (cap. 381)	Edema pulmonar no cardiogénico, hematocrito elevado	Fómites de roedores salvajes
Diarrea por *Cryptosporidium*	*Cryptosporidium parvum* (cap. 350)	Diarrea acuosa prolongada	Agua contaminada: ganado vacuno y lanar
Paragonimiasis	*Paragonimus kellicotti* (cap. 356)	Diarrea, tos, dolor torácico pleural, hemoptisis	Cangrejos de río
Disentería	*Campylobacter jejuni* (cap. 303)	Disentería, artritis reactiva, síndrome de Guillain-Barré	Pollo contaminado
Úlcera cutánea piógena	*Capnocytophaga canimorsus* (cap. 280)	Sepsis, infección cutánea	Mordeduras de perro
Encefalitis de la fiebre del Nilo Occidental	Virus del Nilo Occidental (caps. 382 y 383)	Encefalitis, mielitis, síndrome de Guillain-Barré, fiebre del Nilo Occidental	Picadura del mosquito, aves
SRAG	Coronavirus (cap. 366)	Infección grave del aparato respiratorio inferior	Murciélagos de herradura
Leishmaniosis cutánea	*Leishmania mexicana* (cap. 348)	Nódulos y úlceras cutáneos	Rata de bosque de Allen

*Véanse «Índice de capítulos» e «Índice alfabético» si se desea información más detallada de cada enfermedad.
Sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SRAG = síndrome respiratorio agudo grave.

exóticos y viajeros internacionales; por la exposición o la inhalación de partículas de aire infecciosas; por picaduras de insectos, contacto con hemoderivados humanos infectados previamente y contacto e ingestión de microorganismos infecciosos transmitidos por agua contaminada por animales; por carne, huevos, productos lácteos y pescado cocinados de forma insuficiente, y por actos de bioterrorismo. Los dueños de tiendas de mascotas, los propietarios de mascotas, los granjeros, los cazadores, los investigadores de laboratorio, los espeleólogos, los senderistas y los veterinarios, entre otros, tienen mayor riesgo de zoonosis que la población general. Los microorganismos infecciosos transmitidos por estas vías desde fuentes animales incluyen en la práctica miembros de todas las clases de microorganismos: virus y priones, bacterias y rickettsias, hongos, helmintos y protozoos. Los pacientes inmunodeprimidos, como los pacientes esplenectomizados, los receptores de un trasplante, los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), los pacientes bajo quimioterapia (incluidos los biofármacos utilizados en reumatología y oncología) y las gestantes y sus fetos, corren mayor riesgo de enfermedad clínica cuando se exponen a estos microorganismos infecciosos. La enfermedad de Chagas, una infección protozoaria, es una zoonosis en Sudamérica, pero no endémica en EE. UU. (donde solo ha habido siete casos autóctonos desde 1955); sin embargo, se estima que la inmigración desde Latinoamérica haya provocado la «globalización» de la enfermedad, con una cifra estimada de 300.000 personas con infección por *Trypanosoma cruzi,* con la consiguiente posibilidad de transmisión de la infección mediante donaciones de sangre, de órganos o en técnicas de fecundación asistida. *Leishmania donovani* es casi siempre una zoonosis con reservorio en animales pequeños, aunque en la India se ha establecido en humanos, por transmisión mediante la picadura de las hembras del mosquito flebótomo.

A medida que el mundo se contrae, se calienta, se deteriora y permanece en conflicto, parece inevitable que haya nuevas enfermedades infecciosas, y otras que previamente eran infrecuentes se ven en lugares inesperados (tabla 328-1) debido al calentamiento global, la intrusión de los seres humanos en zonas exploradas de manera insuficiente o no exploradas previamente, los viajes por todo el mundo, la desforestación y la creciente amenaza del bioterrorismo o la guerra biológica. Hace decenas de miles de años, las comunidades humanas constaban de pequeños grupos de personas dispersos en grandes extensiones, lo que suponía un riesgo muy bajo de epidemias globales. La creciente urbanización, la mezcla de seres humanos y animales domésticos y la ausencia de unas medidas sanitarias adecuadas amenazan con aumentar mucho la incidencia y la gravedad de las enfermedades infecciosas epidémicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las zoonosis se pueden manifestar como diversos síndromes clínicos, como enfermedad respiratoria (tabla 328-2), enfermedad del sistema nervioso central (tabla 328-3) y exantema o lesiones cutáneas (tabla 328-4). Otros síndromes clínicos zoonóticos se pueden manifestar como sepsis, poliartritis, ictericia, insuficiencia renal aguda, endocarditis o diarrea (tabla 328-5).

Las enfermedades infecciosas zoonóticas emergentes son, entre otras, las encefalitis por los virus de Nipah y Hendra, la neumonía por *Hantavirus* y la fiebre por *Hantavirus* con insuficiencia renal, la debida a los coronavirus causantes del SRAG y el MERS, la encefalitis del Nilo Occidental (que se extendió de costa a costa en EE. UU. durante 3 años y que parece actualmente residente permanente), la viruela del simio (un brote en el alto Medio Oeste de este país fue causado por perros de la pradera que se tenían como mascotas), *Leishmania mexicana* en Texas y al menos 8-10 variantes de fiebres maculosas por rickettsias transmitidas por garrapatas recién identificadas en todo el mundo, como la rickettsia transmitida por pulgas de *Rickettsia felis,* en California, o la *Rickettsia parkeri,* transmitida por garrapatas en los estados del golfo de México. La gripe aviar (H5N1) y la porcina (A/H7N9, pH1N1/2009), el SRAG y el MERS, causados por coronavirus, y la fiebre del Nilo Occidental recientemente han puesto de manifiesto la fragilidad de nuestra aldea global. Sin embargo, las zoonosis exóticas siguen siendo una causa menos frecuente de fiebre en viajeros que los patógenos digestivos y pulmonares habituales y ya bien conocidos.

DIAGNÓSTICO

Se puede confundir una enfermedad infecciosa no asociada a un entorno animal o relacionada con un viaje con una zoonosis. La inmensa mayoría de las enfermedades clínicas producidas por *Legionella pneumophila, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Burkholderia pseudomallei, Chromobacterium violaceum, Aeromonas hydrophila* y hongos transmitidos por el aire, como *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum,* se contraen por la exposición ambiental y raras veces se relacionan con huéspedes animales. *Sporothrix schenckii,* casi siempre un patógeno adquirido desde el entorno que se origina en lesiones relacionadas con vegetación, también se ha transmitido a sus propietarios y a los manipuladores de los animales desde gatos con úlceras cutáneas supuradas. Algunos espeleólogos han contraído histoplasmosis en cuevas contaminadas por guano de murciélago.

Lamentablemente, los nombres descriptivos de algunas enfermedades pueden llevar a error a los médicos e interferir con un diagnóstico correcto. La transmisión de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas transmitida por garrapatas en la práctica se produce con mucha más frecuencia en EE. UU. del sureste que en las Montañas Rocosas, e incluso se ha producido en el centro de la ciudad de Nueva York. Por otra parte, el entorno geográfico de la enfermedad exantemática asociada a garrapatas del Sur (STARI, del inglés *Southern tick-associated rash illness*), similar a la enfermedad de Lyme transmitida por la garrapata Lone Star, *Amblyomma americanum,* se ha extendido a zonas en las que se registra transmisión de *B. burgdorferi* por la picadura de *Ixodes scapularis,* con el consiguiente aumento de los diagnósticos erróneos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 328-2 ZOONOSIS DEL APARATO RESPIRATORIO

ENFERMEDAD*	MICROORGANISMO†	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	RESERVORIO Y/O VECTOR
Psitacosis‡	*Chlamydophila psittaci* (cap. 318)	Neumonía, a menudo grave	Aerosoles de loros, patos y pavos
Fiebre Q	*Coxiella burnetii* (cap. 327)	Neumonía, hepatitis, miocarditis	Transmitido por el aire desde el suelo contaminado por ovejas, cabras y gatos, particularmente hembras parturientas
Tularemia	*Francisella tularensis* (cap. 311)	Úlcera cutánea y ganglio regional, neumonía y ganglio hiliar; derrame pleural	Contacto con conejos (invierno) y picaduras de garrapata y mosca
Peste	*Yersinia pestis* (cap. 312)	Ganglios inguinales, peste bubónica (se produce neumonía basal en el 10%); linfoadenopatía hiliar	Pulgas de perros de la pradera, ardillas rupestres, ratas
Síndrome cardiopulmonar por *Hantavirus*	*Hantavirus* (cap. 381)	Desde infección del aparato respiratorio superior a infección del aparato respiratorio inferior, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) a la muerte	Fómites del ratón ciervo: orina, heces, saliva
Neumonía por *Rhodococcus*	*Rhodococcus equi*	La neumonía a menudo se cavita en pacientes con sida y en otros pacientes inmunodeprimidos	Estiércol de caballo, suelo
Neumonía por *Mycoplasma arginini*	*Mycoplasma arginini* (cap. 317)	Neumonía, sepsis, neutropenia	Ovejas, cabras
Glosopeda	*Aphthovirus*	Infección inespecífica del aparato respiratorio superior, vesículas orales	Mamíferos de pezuña hendida
Tos ferina	*Bordetella bronchiseptica* (cap. 313)	Neumonía, bronquitis, tos ferina	Perros
Histoplasmosis	*Histoplasma capsulatum* (cap. 332)	Neumonía o fiebre de origen desconocido	Murciélagos
Carbunco	*Bacillus anthracis* (cap. 294)	Ensanchamiento mediastínico en la TC; a menudo no hay neumonía	Mamíferos herbívoros
Muermo	*Burkholderia mallei* (cap. 306)	Neumonía, traqueobronquitis erosiva	Caballos, mulas

*Véanse «Índice de capítulos» e «Índice alfabético» si se desea información más detallada de cada enfermedad.
†Debido a la dificultad del cultivo de algunos microorganismos, la rápida evolución de las pruebas diagnósticas y el riesgo que plantean algunos microorganismos para los trabajadores del laboratorio, se debe consultar con un microbiólogo clínico si se incluyen estos microorganismos en el diagnóstico diferencial de un paciente.
‡Se produce en más de 1.000 especies animales.
Sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TC = tomografía computarizada.

TABLA 328-3 ZOONOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ENFERMEDAD*	MICROORGANISMO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	CONTAGIO
Listeriosis	*Listeria monocytogenes* (cap. 293)	Meningitis purulenta durante la gestación, en pacientes > 65 años, en recién nacidos y en inmunodeprimidos	Queso y otros productos lácteos no pasteurizados; ganado vacuno, cabras
Leptospirosis	*Leptospira interrogans* (cap. 323)	Meningitis aséptica, síndrome hepatorrenal	Perros y ganado vacuno asintomáticos; origen hídrico común
Encefalitis por herpes B	Virus del herpes cercopitecos (virus del herpes B) (cap. 414)	Encefalitis difusa y progresiva	Mordeduras o arañazos de simios del género *Macaca*
Enfermedad de Lyme	*Borrelia burgdorferi* (caps. 321 y 322)	Meningitis linfocítica, neuropatía motora-sensitiva, parálisis facial	Picadura de garrapata
Coriomeningitis linfocítica	Virus de la coriomeningitis linfocítica (cap. 412)	Meningitis linfocítica, en ocasiones con neumonía	Inhalación de secreciones de ratón: orina, heces, saliva
Encefalitis transmitida por mosquitos (EE. UU.)	Encefalitis equina oriental y occidental, de San Luis y de California; virus del Nilo Occidental (cap. 383)	Encefalitis difusa, menos grave; encefalitis de California, más grave; encefalitis equina oriental, mielitis, meningitis	Transmitida por mosquitos desde caballos y aves
Encefalitis de la rabia	Virus de la rabia (cap. 414)	Encefalitis; casi siempre mortal	Mordeduras de perros, mofetas, murciélagos, mapaches y zorros
Toxoplasmosis	*Toxoplasma gondii* (cap. 349)	Múltiples masas encefálicas en un paciente con sida	Heces de gato, o ingesta de carne de cordero o de cerdo poco cocinada
Cisticercosis cerebral	*Taenia solium* (cap. 354)	Epilepsia, quistes del SNC, meningitis eosinofílica, hidrocefalia	Fecal-oral; contaminación de alimentos por huevos de *Taenia solium*
Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Prion (partícula infecciosa proteinácea) (cap. 415)	Demencia, ataxia, mioclonías	Carne de ganado vacuno alimentado con restos de cadáveres de ovejas contaminadas
Virus de Nipah (cap. 414)	Paramixovirus	Encefalitis aguda, muerte	Contacto con cerdos, murciélagos de la fruta
Virus de Hendra	Paramixovirus	Neumonitis, encefalitis	Caballos, murciélagos de la fruta

*Véanse «Índice de capítulos» e «Índice alfabético» si se desea información más detallada de cada enfermedad.
Sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SNC = sistema nervioso central.

borreliosis de Lyme. La zona urbana de la ciudad de Nueva York sigue siendo una importante fuente de rickettsiosis exantemática, que se describió en esta ciudad por primera vez hace 60 años.[7] Los vegetarianos y otras personas que siguen un régimen estricto que no les permite consumir derivados del cerdo han tenido infecciones graves por la tenia del cerdo *Taenia solium* como consecuencia de la contaminación fecal de los alimentos por manipuladores de alimentos humanos infectados. Los recientes brotes de enfermedad zoonótica transmitida por alimentos, por coles de Bruselas infectadas por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga en Alemania, y por melones cantalupos infectados por *Listeria* en EE. UU., en 2011, acentúan la dificultad de identificar el origen de estos contagios. La separación de una infección de su fuente de transmisión o la falta de conocimientos sobre ella a menudo complica el diagnóstico de zoonosis. Por ejemplo, brotes imprevistos de leptospirosis en atletas de triatlón expuestos a aguas contaminadas con orina animal pueden no ser reconocidos por los médicos en zonas no endémicas. Zoonosis parasitarias emergentes, como la debida a la duela pulmonar *Paragonimus kellicotti* (adquirida por ingestión de cangrejos de río de la cuenca del Misisipi), son desconocidas para la mayoría de los médicos y microbiólogos, y son en cambio notorias para los veterinarios en Norteamérica.

Hasta hace poco no se reconocía en general al virus de la gripe de A humana como zoonosis; sin embargo, puede producirse propagación y mezcla entre especies de los virus gripales porcino, aviar y humano en áreas geográficas específicas, como el sur de

booksmedicos.org

TABLA 328-4 ZOONOSIS QUE PRODUCEN EXANTEMA O NÓDULOS-ÚLCERAS CUTÁNEOS

ENFERMEDAD*	MICROORGANISMO†	HALLAZGOS CLÍNICOS	RESERVORIO Y/O VECTOR
Erliquiosis (monocítica)	*Ehrlichia chaffeensis* (cap. 327)	Exantema maculoso (en más de la mitad de los pacientes, con distribución central; prevalente en el sur-centro de EE. UU.)	Picadura de garrapata
Leptospirosis	*Leptospira interrogans* (cap. 323)	Exantema maculoso central en el 20%, con enantema ocasional, derrame conjuntival, síndrome hepatorrenal	Agua contaminada por orina; perros, ganado vacuno
Enfermedad de Lyme	*Borrelia burgdorferi* (caps. 321 y 322)	Eritema migratorio; el 20% tiene lesiones múltiples	Reservorio murino; picadura de garrapata
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii* (cap. 327)	Distribución acra o periférica de exantema maculopapular que puede evolucionar a exantema hemorrágico o lesiones gangrenosas; sin escara	Picadura de garrapata
Tifus (epidémico)	*Rickettsia prowazekii* (cap. 327)	Exantema maculoso con distribución central (puede ser hemorrágico)	Pulgas o fómites de ardillas voladoras
Fiebre maculosa	*Rickettsia parkeri* (cap. 327)	Escara, fiebre, cefalea, exantema generalizado a menudo a las palmas y las plantas	*Amblyomma maculatum*
Enfermedad por arañazo de gato	*Bartonella* spp. (cap. 315)	Angiomatosis bacilar, peliosis hepática en pacientes VIH positivos, adenopatía cervical, endocarditis bacteriana subaguda, fiebre de origen desconocido	Arañazo o mordedura de gato
Tularemia	*Francisella tularensis* (cap. 311)	Úlcera y nódulo, síndrome tifoideo, neumonía	Contacto con conejos y picadura de garrapata
Carbunco	*Bacillus anthracis* (cap. 294)	Úlcera indolora edematosa no purulenta que se vuelve negra y necrótica en días; mediastinitis	Productos de animales herbívoros, incluidas pieles
Rickettsiosis exantemática (fiebre maculosa por *Rickettsia*)	*Rickettsia akari, Rickettsia conorii, Rickettsia africae* (otras ocho especies identificadas en todo el mundo) (cap. 327)	Fiebre, exantema, escara (múltiple) mancha negra (con *R. africae*, a menudo múltiple)	Ácaro del ratón doméstico
Viruela del simio	Ortopoxvirus (cap. 372)	Múltiples lesiones maculopustulosas con adenopatía	Perro de las praderas (EE. UU), roedores africanos
Erisipeloide	*Erysipelothrix rhusiopathiae* (cap. 295)	Dedo inflamado, rojizo, sensible a la palpación; endocarditis bacteriana subaguda	Pinchazo en la piel al limpiar pescado, animales de cría para carne

*Véanse «Índice de capítulos» e «Índice alfabético» si se desea información más detallada de cada enfermedad.
†Debido a la dificultad del cultivo de algunos microorganismos, la rápida evolución de las pruebas diagnósticas y el riesgo que plantean algunos microorganismos para los trabajadores del laboratorio, se debe consultar con un microbiólogo clínico si se incluyen estos microorganismos en el diagnóstico diferencial de un paciente.

TABLA 328-5 OTROS SÍNDROMES CLÍNICOS ZOONÓTICOS

ENFERMEDAD*	MICROORGANISMO
Síndrome de sepsis	*Streptococcus suis, Capnocytophaga canimorsus, Yersinia enterocolitica, Pasteurella multocida, Rickettsia rickettsii, Streptobacillus moniliformus, Rickettsia conorii, Leptospira icterohaemorrhagiae*
Poliartritis	*Streptobacillus moniliformus, Borrelia burgdorferi, Spirillum minus, Brucella* spp., alfavirus, seis grupos (Río Ross, Sindbis, Mayaro, Chikungunya, *o'nyong-nyong, igbo-ora*)
Ictericia	*Coxiella burnetii, Leptospira icterohaemorrhagiae,* fiebre amarilla (selvática), hepatitis E, equinococosis, *Fasciola hepatica*
Insuficiencia renal (aguda)	*Leptospira, Hantavirus, Rickettsia rickettsii, Rickettsia conorii, Escherichia coli* O157
Endocarditis	*Bartonella, Coxiella burnetii, Erysipelothrix rhusiopathiae, Brucella, Streptococcus suis, Listeria monocytogenes, Chlamydia psittaci*
Diarrea	*Salmonella, Campylobacter jejuni, E. coli* con positividad de la toxina Shiga, *Giardia intestinalis,* criptosporidios, *Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica*

*Véanse «Índice de capítulos» e «Índice alfabético» si se desea información más detallada de cada enfermedad.

A pesar del gran número de zoonosis que se han descrito, los médicos que evalúen a un paciente individual habitualmente tienen que tener en consideración tan solo un número escaso de detalles de la anamnesis para llegar a un diagnóstico diferencial correcto:

1. Un antecedente de contacto directo con animales o con productos de animales, mordeduras de animales, exposición a artrópodos e ingesta de alimentos puede ofrecer indicios sobre la causa correcta.
2. Deben identificarse actividades como la caza y las exposiciones a mascotas (incluyendo el contacto con propietarios de otras mascotas). La propiedad de mascotas exóticas o reptiles a veces se niega.
3. Deben tenerse en consideración los antecedentes de viajes del paciente porque algunas zoonosis siguen teniendo una distribución geográfica bastante limitada.
4. Deben determinarse las actividades laborales y de ocio de riesgo elevado, como la espeleología.
5. Se utilizan las manifestaciones clínicas del paciente (evolución y afectación orgánica) para determinar la causa más probable (v. tablas 328-2 a 328-5).
6. Aunque no es sensible ni específico, el nódulo de inoculación (escara, mancha negra, chancro, úlcera necrótica), con o sin fiebre, exantema o linfoadenopatía local, es el único indicio general de la exploración física que podría alertar al médico sobre la presencia de una zoonosis cuando la anamnesis no lo hace.
7. La adenopatía hiliar significativa asociada una neumonía aguda puede ser un indicio de la presencia de carbunco, peste o tularemia.

TRATAMIENTO

Tto

El abordaje del tratamiento de las diversas zoonosis se presenta en los capítulos correspondientes.

PREVENCIÓN

Se han publicado directrices para ayudar a prevenir la transmisión nosocomial de enfermedades zoonóticas. Entre las medidas preventivas para reducir la infección en huéspedes inmunodeprimidos están la vacunación sistemática de las mascotas, el castrado de las mascotas, las medidas de precaución cuando se manipulan fómites de las mascotas, las prácticas rigurosas de lavado de manos y evitar la ingesta de carne, pescado, marisco y huevos poco cocinados.

Se recomienda el aislamiento en el carbunco, la enfermedad por *Hantavirus* de los Andes, el herpes B, la viruela del simio, la fiebre Q, la rabia, la peste, el SRAG y el

China o México (pH1N1/2009), zonas en las que cohabitan concentraciones densas de patos, cerdos y personas. La incubación viral de los tres géneros de virus gripal en el cerdo, con una reorganización de antígenos y la consiguiente propagación de las «nuevas» cepas de virus gripal virulentas a los seres humanos, puede producir pandemias gripales masivas que en números crudos (miles de millones) superan a cualquier epidemia previa de viruela o de peste.[8] Inicialmente el VIH-1 y el VIH-2 se transmitieron como virus de la inmunodeficiencia de simios desde los chimpancés y los primates mangabeyes, respectivamente, hasta los seres humanos. Igual que en el caso de la gripe, los 60 millones (cifra en aumento) posteriores de casos de VIH ya no precisan un reservorio animal para su transmisión continua. Como las pandemias de sida y gripe actualmente se extienden de unos seres humanos a otros sin la ayuda de un huésped animal iniciador, la Organización Mundial de la Salud ya no considera que sean zoonosis.

La lepra, una enfermedad famosa en la Biblia que se transmite de unos seres humanos a otros, es endémica en al menos tres especies animales, entre ellas el armadillo. Este animal raras veces ha estado implicado en la transmisión de lepra a los seres humanos en EE. UU.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 328-6 ZOONOSIS DE LETALIDAD ELEVADA

ENFERMEDAD*	TASA DE LETALIDAD (%)
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nueva variante)	100
Rabia	100
Carbunco por inhalación	80-90
Herpes de los simios	50-75†
Virus del Ébola	70
Encefalitis equina oriental	50-70
Síndrome pulmonar por *Hantavirus* (EE. UU.)	60‡
Gripe por el virus H5N1	60
Fiebre amarilla selvática	20-50§
Fiebre de Lassa	15-25§
Peste	50-80†
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	20-60†
Enfermedad del sueño de África Oriental	20-30†
Carbunco cutáneo	20†
Tularemia neumónica	30-60†
Tularemia cutánea	2-10
Leishmaniosis visceral	5-25†
Fiebre recurrente transmitida por piojos	5-40†

*Véanse «Índice de capítulos» e «Índice alfabético» si se desea información más detallada de cada enfermedad.
†Si no se trata.
‡Tasa de letalidad de los pacientes hospitalizados.
§En caso de ictericia.

MERS (cap. 366), la gripe y las enfermedades con fiebre hemorrágica (cap. 381) producidas por los virus de Argentina, Bolivia, Crimea-Congo, Ébola, Lassa y Marburg.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las zoonosis es muy variable, aunque algunas de estas enfermedades tienen una letalidad muy elevada (tabla 328-6).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

329

ACTINOMICOSIS

ITZHAK BROOK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La actinomicosis es una infección bacteriana subaguda o crónica infrecuente que induce una inflamación supurativa y granulomatosa. Esta enfermedad se caracteriza por tumefacción localizada con supuración, formación de abscesos, fibrosis tisular y fístulas. La infección se extiende por contigüidad y a menudo forma fístulas por las que se expulsan unos «gránulos de azufre» característicos pero no patognomónicos. Las infecciones de las regiones oral y cervicofacial son las más comunes, pero puede afectarse cualquier otra zona corporal, como la región torácica, la región abdominopélvica y el sistema nervioso central (SNC). Es infrecuente la enfermedad osteomuscular y diseminada, pero sí ocurre.

Organismo patógeno

Los actinomicetos de los géneros *Actinomyces, Propionibacterium* o *Bifidobacterium* actúan como patógenos principales. Sin embargo, el 98-99% de las actinomicosis están causadas por especies de bacterias anaerobias asporógenas o microaerófilas del género *Actinomyces,* familia *Actinomycetaceae,* orden Actinomycetales.[1] De las 30 especies de *Actinomyces,* 8 pueden causar enfermedad en humanos: los anaerobios estrictos *A. israelii, A. gerencseriae* (antiguamente conocido como *A. israelii* serotipo II), *A. odontolyticus, A. naeslundii, A. meyeri, A. viscosus, A. pyogenes* y *A. georgiae. A. israelii* es la especie que con más frecuencia produce enfermedad humana. *Propionibacterium propionicum* (antiguamente conocido como *Arachnia propionica*) y *Bifidobacterium dentium* (antiguamente conocido como *Actinomyces eriksonii*) se asocian también a una infección indistinguible clínicamente. Los microorganismos son bacilos anaerobios o microaerófilos filamentosos, ramificados, grampositivos, pleomorfos, asporógenos y no ácido-alcohol resistentes. Los microorganismos del género *Actinomyces* son bacterias de cultivo difícil que requieren medios de cultivo enriquecidos; una concentración ambiental de dióxido de carbono del 6 al 10% puede facilitar su crecimiento, que tarda hasta 2-3 semanas. La mayoría de las infecciones actinomicóticas son polimicrobianas, y en ellas están implicadas otras bacterias aerobias y anaerobias. Los coaislados más comunes dependen de la localización de la infección y son *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Aggregatibacter aphrophilus, Eikenella corrodens, Bacteroides, Fusobacterium, Capnocytophaga,* estreptococos aerobios y anaerobios, *Staphylococcus* y *Enterobacteriaceae.*

EPIDEMIOLOGÍA

Actinomyces spp. forma parte de la flora endógena de las mucosas de cavidad oral, tubo digestivo inferior, bronquios y aparato genital femenino. No se ha demostrado que haya un reservorio ambiental externo, como el suelo o la paja, ni tampoco transmisión de persona a persona de especies patógenas de *Actinomyces*. Aunque la infección puede darse en todos los grupos de edad, rara vez se observa en niños y en pacientes mayores de 60 años de edad. La mayoría de los casos se dan en personas en las décadas medias de la vida. En muchas series se ha descrito un cociente hombre-mujer de 3:1. La explicación de este cociente es la mayor prevalencia de una mala higiene oral y de traumatismos orales en los hombres. La incidencia anual declarada en EE. UU. es de menos de 100 casos. Sin embargo, debido a la dificultad para cultivar este microorganismo, muchos casos no se diagnostican, y es probable que la verdadera incidencia sea mucho mayor.

BIOPATOLOGÍA

Actinomyces spp. son agentes de baja capacidad patógena y requieren la desestructuración de la barrera mucosa para causar enfermedad.[2] La actinomicosis suele producirse en personas inmunocompetentes, pero puede afectar a personas con disminución de las defensas. Entre los factores de riesgo se cuentan corticoesteroides, bisfosfonatos, leucemia con quimioterapia, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), alcoholismo, recepción de trasplante pulmonar y renal, y lesión tisular local, por traumatismo, cirugía reciente o radiación. Las enfermedades oral y cervicofacial se asocian comúnmente a caries y extracciones dentales, gingivitis y traumatismo gingival, infección de dientes secundarios en erupción, amigdalitis, otitis o mastoiditis crónicas, diabetes mellitus, inmunodepresión, inmunodeficiencia, malnutrición y enfermedad neoplásica. Las infecciones pulmonares suelen deberse a aspiración de secreciones orofaríngeas o digestivas, y se han referido en pacientes con trastornos pulmonares, como enfisema, bronquitis crónica y bronquiectasia. La infección digestiva se produce frecuentemente por pérdida de la integridad de la mucosa, como sucede en cirugía, traumatismos, presencia de cuerpos extraños, apéndice perforado o diverticulitis, neoplasia o cirugía urgente de colon. El empleo prolongado (> 2 años) de dispositivos anticonceptivos intrauterinos (DIU) aumenta el riesgo de actinomicosis en el aparato genital femenino.

Otros géneros bacterianos que son con frecuencia copatógenos con *Actinomyces* spp. pueden facilitar la diseminación de la infección al inhibir las defensas del huésped y reducir la presión parcial de oxígeno local. Una vez que el microorganismo se ha establecido localmente, puede extenderse progresivamente a los tejidos circundantes. La infección tiende a diseminarse atravesando las barreras anatómicas, como los planos aponeuróticos y los conductos linfáticos. La consecuencia final es una infección crónica, indurada y supurativa (generalmente con fístulas y fibrosis, especialmente en la infección pélvica y abdominal). Las paredes fibróticas de la masa antes de la supuración son de naturaleza «leñosa» y se pueden confundir con una neoplasia. La diseminación por vía hemática puede ser fulminante pero es infrecuente.

Actinomyces spp. crecen en agregados microscópicos o macroscópicos de filamentos enmarañados rodeados de neutrófilos. Con frecuencia se observan células plasmáticas y células gigantes multinucleadas en las lesiones, al igual que macrófagos grandes con citoplasma espumoso alrededor de los centros purulentos. Cuando son visibles, estos agregados son de color amarillo pálido y exudan a través de los tractos fistulosos; reciben la denominación de gránulos de azufre (originalmente denominadas drusas). Estos gránulos (1-2 mm de diámetro) están compuestos de agregados de microorganismos y contienen fosfato cálcico. Una loculación central purulenta rodea a los gránulos. Los centros tienen una propiedad de tinción basófila, con rayos eosinofílicos que terminan en «mazas» en forma de pera. Puede haber de uno a seis gránulos por loculación, y en una lesión puede haber hasta 50 loculaciones. También se pueden observar células gigantes multinucleadas.

booksmedicos.org

TABLA 328-6 ZOONOSIS DE LETALIDAD ELEVADA

ENFERMEDAD*	TASA DE LETALIDAD (%)
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nueva variante)	100
Rabia	100
Carbunco por inhalación	80-90
Herpes de los simios	50-75†
Virus del Ébola	70
Encefalitis equina oriental	50-70
Síndrome pulmonar por *Hantavirus* (EE. UU.)	60‡
Gripe por el virus H5N1	60
Fiebre amarilla selvática	20-50§
Fiebre de Lassa	15-25§
Peste	50-80†
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	20-60†
Enfermedad del sueño de África Oriental	20-30†
Carbunco cutáneo	20†
Tularemia neumónica	30-60†
Tularemia cutánea	2-10
Leishmaniosis visceral	5-25†
Fiebre recurrente transmitida por piojos	5-40†

*Véanse «Índice de capítulos» e «Índice alfabético» si se desea información más detallada de cada enfermedad.
†Si no se trata.
‡Tasa de letalidad de los pacientes hospitalizados.
§En caso de ictericia.

MERS (cap. 366), la gripe y las enfermedades con fiebre hemorrágica (cap. 381) producidas por los virus de Argentina, Bolivia, Crimea-Congo, Ébola, Lassa y Marburg.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las zoonosis es muy variable, aunque algunas de estas enfermedades tienen una letalidad muy elevada (tabla 328-6).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

329

ACTINOMICOSIS

ITZHAK BROOK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La actinomicosis es una infección bacteriana subaguda o crónica infrecuente que induce una inflamación supurativa y granulomatosa. Esta enfermedad se caracteriza por tumefacción localizada con supuración, formación de abscesos, fibrosis tisular y fístulas. La infección se extiende por contigüidad y a menudo forma fístulas por las que se expulsan unos «gránulos de azufre» característicos pero no patognomónicos. Las infecciones de las regiones oral y cervicofacial son las más comunes, pero puede afectarse cualquier otra zona corporal, como la región torácica, la región abdominopélvica y el sistema nervioso central (SNC). Es infrecuente la enfermedad osteomuscular y diseminada, pero sí ocurre.

Organismo patógeno

Los actinomicetos de los géneros *Actinomyces, Propionibacterium* o *Bifidobacterium* actúan como patógenos principales. Sin embargo, el 98-99% de las actinomicosis están causadas por especies de bacterias anaerobias asporógenas o microaerófilas del género *Actinomyces,* familia *Actinomycetaceae,* orden Actinomycetales.[1] De las 30 especies de *Actinomyces,* 8 pueden causar enfermedad en humanos: los anaerobios estrictos *A. israelii, A. gerencseriae* (antiguamente conocido como *A. israelii* serotipo II), *A. odontolyticus, A. naeslundii, A. meyeri, A. viscosus, A. pyogenes* y *A. georgiae. A. israelii* es la especie que con más frecuencia produce enfermedad humana. *Propionibacterium propionicum* (antiguamente conocido como *Arachnia propionica*) y *Bifidobacterium dentium* (antiguamente conocido como *Actinomyces eriksonii*) se asocian también a una infección indistinguible clínicamente. Los microorganismos son bacilos anaerobios o microaerófilos filamentosos, ramificados, grampositivos, pleomorfos, asporógenos y no ácido-alcohol resistentes. Los microorganismos del género *Actinomyces* son bacterias de cultivo difícil que requieren medios de cultivo enriquecidos; una concentración ambiental de dióxido de carbono del 6 al 10% puede facilitar su crecimiento, que tarda hasta 2-3 semanas. La mayoría de las infecciones actinomicóticas son polimicrobianas, y en ellas están implicadas otras bacterias aerobias y anaerobias. Los coaislados más comunes dependen de la localización de la infección y son *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Aggregatibacter aphrophilus, Eikenella corrodens, Bacteroides, Fusobacterium, Capnocytophaga,* estreptococos aerobios y anaerobios, *Staphylococcus* y *Enterobacteriaceae.*

EPIDEMIOLOGÍA

Actinomyces spp. forma parte de la flora endógena de las mucosas de cavidad oral, tubo digestivo inferior, bronquios y aparato genital femenino. No se ha demostrado que haya un reservorio ambiental externo, como el suelo o la paja, ni tampoco transmisión de persona a persona de especies patógenas de *Actinomyces*. Aunque la infección puede darse en todos los grupos de edad, rara vez se observa en niños y en pacientes mayores de 60 años de edad. La mayoría de los casos se dan en personas en las décadas medias de la vida. En muchas series se ha descrito un cociente hombre-mujer de 3:1. La explicación de este cociente es la mayor prevalencia de una mala higiene oral y de traumatismos orales en los hombres. La incidencia anual declarada en EE. UU. es de menos de 100 casos. Sin embargo, debido a la dificultad para cultivar este microorganismo, muchos casos no se diagnostican, y es probable que la verdadera incidencia sea mucho mayor.

BIOPATOLOGÍA

Actinomyces spp. son agentes de baja capacidad patógena y requieren la desestructuración de la barrera mucosa para causar enfermedad.[2] La actinomicosis suele producirse en personas inmunocompetentes, pero puede afectar a personas con disminución de las defensas. Entre los factores de riesgo se cuentan corticoesteroides, bisfosfonatos, leucemia con quimioterapia, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), alcoholismo, recepción de trasplante pulmonar y renal, y lesión tisular local, por traumatismo, cirugía reciente o radiación. Las enfermedades oral y cervicofacial se asocian comúnmente a caries y extracciones dentales, gingivitis y traumatismo gingival, infección de dientes secundarios en erupción, amigdalitis, otitis o mastoiditis crónicas, diabetes mellitus, inmunodepresión, inmunodeficiencia, malnutrición y enfermedad neoplásica. Las infecciones pulmonares suelen deberse a aspiración de secreciones orofaríngeas o digestivas, y se han referido en pacientes con trastornos pulmonares, como enfisema, bronquitis crónica y bronquiectasia. La infección digestiva se produce frecuentemente por pérdida de la integridad de la mucosa, como sucede en cirugía, traumatismos, presencia de cuerpos extraños, apéndice perforado o diverticulitis, neoplasia o cirugía urgente de colon. El empleo prolongado (> 2 años) de dispositivos anticonceptivos intrauterinos (DIU) aumenta el riesgo de actinomicosis en el aparato genital femenino.

Otros géneros bacterianos que son con frecuencia copatógenos con *Actinomyces* spp. pueden facilitar la diseminación de la infección al inhibir las defensas del huésped y reducir la presión parcial de oxígeno local. Una vez que el microorganismo se ha establecido localmente, puede extenderse progresivamente a los tejidos circundantes. La infección tiende a diseminarse atravesando las barreras anatómicas, como los planos aponeuróticos y los conductos linfáticos. La consecuencia final es una infección crónica, indurada y supurativa (generalmente con fístulas y fibrosis, especialmente en la infección pélvica y abdominal). Las paredes fibróticas de la masa antes de la supuración son de naturaleza «leñosa» y se pueden confundir con una neoplasia. La diseminación por vía hemática puede ser fulminante pero es infrecuente.

Actinomyces spp. crecen en agregados microscópicos o macroscópicos de filamentos enmarañados rodeados de neutrófilos. Con frecuencia se observan células plasmáticas y células gigantes multinucleadas en las lesiones, al igual que macrófagos grandes con citoplasma espumoso alrededor de los centros purulentos. Cuando son visibles, estos agregados son de color amarillo pálido y exudan a través de los tractos fistulosos; reciben la denominación de gránulos de azufre (originalmente denominadas drusas). Estos gránulos (1-2 mm de diámetro) están compuestos de agregados de microorganismos y contienen fosfato cálcico. Una loculación central purulenta rodea a los gránulos. Los centros tienen una propiedad de tinción basófila, con rayos eosinofílicos que terminan en «mazas» en forma de pera. Puede haber de uno a seis gránulos por loculación, y en una lesión puede haber hasta 50 loculaciones. También se pueden observar células gigantes multinucleadas.

booksmedicos.org



FIGURA 329-1. Actinomicosis de la mandíbula, observada en el Letterman General Hospital, San Francisco, California, en un sargento que se había perforado el suelo de la boca cuando se manipulaba los dientes con un palillo. (Por cortesía de la Office of Medical History, Office of the Surgeon General, U.S. Army.)

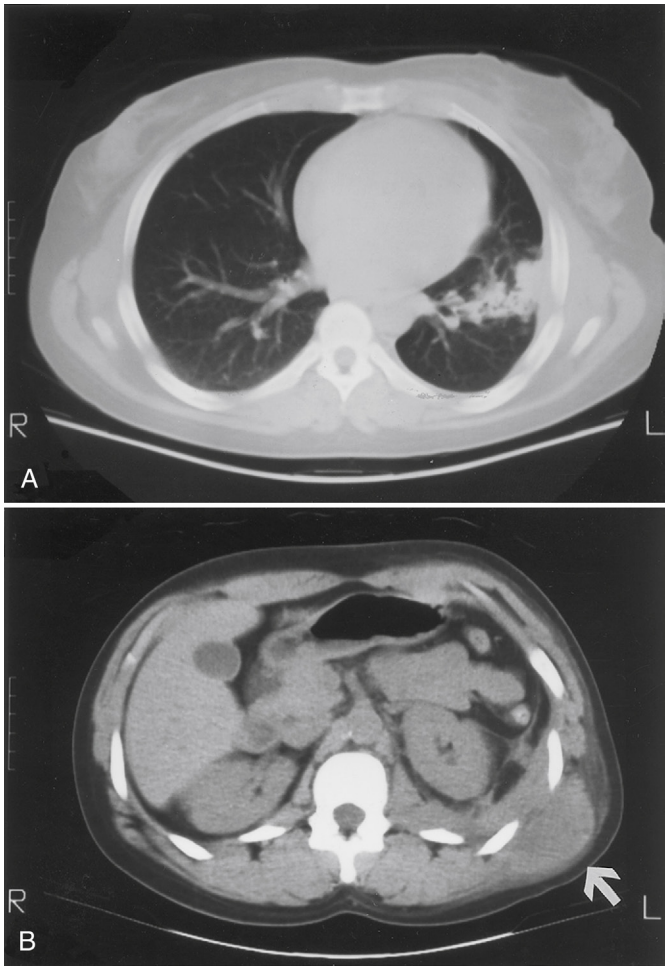

FIGURA 329-2. Tomografía computarizada de tórax de una mujer de 43 años de edad con actinomicosis pulmonar. A. Hay una consolidación pulmonar con engrosamiento pleural adyacente a la enfermedad parenquimatosa. **B.** El absceso se extendía hasta la mama izquierda, y en dirección inferior hasta el surco costofrénico, el retroperitoneo y la pared abdominal lateral *(flecha)*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cervicofaciales

La infección cervicofacial es la manifestación más frecuente de la actinomicosis (fig. 329-1).[3] Esta infección tiene generalmente origen odontógeno y evoluciona como inflamación de tejidos blandos crónica o subaguda, indolora o dolorosa, o como una masa que afecta a la región sub- o paramandibular. Sin embargo, pueden verse afectados los espacios submentoniano y retromandibular, la articulación temporomandibular, la mejilla, el mentón y la mandíbula superior. La hinchazón puede tener una consistencia leñosa causada por la fibrosis hística. Dependiendo de la composición de la flora sinérgica concomitante, el comienzo de la actinomicosis puede ser agudo, subagudo o crónico. Cuando están implicados *Staphylococcus aureus* o estreptococos β-hemolíticos, la manifestación inicial puede ser un absceso doloroso agudo o una celulitis flemonosa. El dolor y el trismo son a veces excesivos para el grado de inflamación aparente. La forma crónica de la enfermedad es la más frecuente y se caracteriza por infiltración indolora con induración de color azulado o rojizo, que generalmente progresa hasta formar múltiples abscesos y tractos fistulosos que drenan pus que puede contener gránulos de azufre en hasta el 25% de las ocasiones. Puede haber infección periapical, trismo, disnea, disfagia, fiebre, dolor y leucocitosis. La infección puede extenderse hasta la arteria carótida, la lengua, los senos paranasales, el oído, la mastoides, la órbita, las glándulas salivales, la faringe, el músculo masetero, la glándula tiroides, la laringe, la tráquea o el tórax. Puede haber invasión ósea (por lo general de la mandíbula) desde el tejido blando adyacente y dar lugar a periostitis u osteomielitis. La infección de la columna vertebral cervical o de los huesos craneales puede causar empiema subdural e invasión del SNC. El diagnóstico diferencial incluye tuberculosis (escrófula), micosis, nocardiosis, infecciones supurativas por otros microorganismos y neoplasias.

Torácicas

La actinomicosis torácica es un proceso indolente y lentamente progresivo que afecta al parénquima pulmonar y al espacio pleural.[4,5] Esta forma supone el 15-30% de los casos de actinomicosis y está causada por la aspiración de material infeccioso desde la orofaringe, así como algunas veces después de perforación esofágica, por extensión al mediastino desde el cuello, por diseminación desde una infección abdominal o por diseminación hemática hasta el pulmón. La infección se puede extender a partir de un foco neumónico a través de las cisuras pulmonares hasta afectar a la pleura y la pared torácica, finalmente con formación de fístulas y drenaje de un exudado que contiene gránulos de azufre (fig. 329-2). El mediastino, el pericardio y el miocardio también pueden verse afectados algunas veces. Los gránulos rara vez se hallan presentes en el esputo. La incidencia de esta complicación, así como la destrucción de vértebras torácicas y de costillas adyacentes, ha disminuido en la era de los antimicrobianos.

Los síntomas de los pacientes con actinomicosis torácica son inespecíficos. Los más comunes son dolor torácico, tos productiva, disnea, pérdida de peso y fiebre. Con relativa frecuencia hay anemia, leucocitosis ligera y aumento de la velocidad de sedimentación globular. A menudo hay un antecedente de una neumopatía de base, y los pacientes rara vez son vistos inicialmente en una fase temprana de la infección. La lesión pulmonar es una lesión con aspecto de masa o una neumonitis, y puede asemejarse a una lesión tuberculosa, especialmente cuando se produce cavitación, o a la blastomicosis, que puede destruir costillas en la parte posterior pero que rara vez forma fístulas.[6] La nocardiosis, el carcinoma broncógeno, la criptococosis, la neumonía por aspiración, la infección pulmonar y el linfoma pueden también simular una actinomicosis torácica. Es frecuente el engrosamiento o el derrame pleural, y el enfisema.

Abdominales

La actinomicosis abdominal engloba alrededor del 20% de las actinomicosis.[7] Es un proceso inflamatorio crónico localizado que puede producirse semanas, meses o años después de que se haya producido pérdida de la integridad de la mucosa del tubo digestivo por cirugía o traumatismo. También puede haber extensión desde el tórax o la pelvis, o por diseminación hematógena. La región ileocecal es la que se afecta con mayor frecuencia (por lo general después de apendicitis perforada), con formación de una lesión con aspecto de masa. La infección se extiende lentamente hasta los órganos contiguos, especialmente el hígado, y puede afectar a tejidos retroperitoneales, columna vertebral o pared abdominal. La diseminación hepática, renal o esplénica es una complicación infrecuente. Pueden formarse fístulas persistentes, y las que afectan a la región perianal pueden simular una enfermedad de Crohn (cap. 141) o una tuberculosis. La fibrosis extensa de las lesiones actinomicóticas, reconocida por el explorador como una masa, sugiere con frecuencia un tumor. Un hallazgo frecuente en la tomografía computarizada (TC) es una masa infiltrante densa y heterogénea con realce con medio de contraste. Los síntomas y signos constitucionales son inespecíficos, y los más frecuentes son fiebre, diarrea o estreñimiento, pérdida de peso, náuseas, vómitos, dolor y percepción de una masa.

Pélvicas

La infección pélvica se observa en pacientes con empleo prolongado de DIU y puede producirse también por extensión de una infección intestinal, comúnmente a partir de una enfermedad ileocecal indolente.[8] Las manifestaciones pueden variar desde secreción vaginal crónica hasta enfermedad inflamatoria pélvica con abscesos tuboováricos o masas seudomalignas. Las pacientes tienen generalmente hemorragia o secreción vaginal anormal, dolor abdominal o pélvico, menorragia, fiebre y pérdida de peso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La endometritis es la forma más temprana de infección, seguida por el absceso tuboovárico. También puede producirse extensión a útero, vejiga, recto, pared abdominal, peritoneo, huesos de la pelvis, tórax y circulación sistémica.

Sistema nervioso central

Las infecciones del SNC son muy infrecuentes y se manifiestan generalmente como uno o varios abscesos cerebrales encapsulados que aparecen como lesiones con realce anular de pared gruesa, que puede ser irregular o nodular en la TC con contraste. No hay rasgos que distingan fácilmente la actinomicosis de otras causas de abscesos cerebrales. Rara vez se encuentran masas nodulares sólidas o lesiones con aspecto de masa denominadas *actinomicetomas* o *granulomas actinomicóticos*. Los hallazgos más frecuentes son cefalea y signos neurológicos focales. La mayoría de las infecciones actinomicóticas del SNC se deben a diseminación hematógena desde un foco primario distante, pero también se produce extensión directa desde la enfermedad cervicofacial. La formación de fístulas no es una característica de la enfermedad del SNC. La infrecuente meningitis causada por *Actinomyces* es crónica y se localiza en la base del cráneo, y la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo suele ser linfocítica. Así, puede diagnosticarse erróneamente de meningitis tuberculosa. También puede producirse extensión a los espacios epidural o subdural craneales y al espacio epidural raquídeo desde focos adyacentes.

DIAGNÓSTICO

Para llegar al diagnóstico son esenciales estudios microbiológicos y anatomopatológicos apropiados. Debe comunicarse al laboratorio de microbiología un elevado índice de sospecha, junto con material de las fístulas supurativas, de la aspiración profunda con aguja o de muestras de biopsia. Se puede utilizar la aspiración con aguja guiada por TC o ecografía para obtener una muestra de biopsia. Es importante evitar la contaminación de la muestra por la flora normal y la administración de tratamiento antimicrobiano antes de obtener la muestra. Se requiere un cultivo en anaerobiosis y no se dispone de medios selectivos para restringir el crecimiento excesivo de la microflora asociada sobre *Actinomyces* spp. de crecimiento lento. La presencia, en el pus o en muestras de biopsia, de microorganismos grampositivos no ácido-alcohol resistentes con ramificaciones filamentosas es indicativa del diagnóstico. Los datos morfológicos característicos y la presencia de microorganismos grampositivos en su interior son útiles. En cortes de tejido teñidos con hematoxilina-eosina los gránulos de azufre son masas basófilas redondas u ovales con una disposición radiada de las «mazas» eosinofílicas terminales. Sin embargo, *Actinomyces* spp. se ven con poca frecuencia en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina; la visualización se ve facilitada por tinciones especiales como metenamina argéntica de Gomori, ácido *p*-aminosalicílico, tinción de McCallen-Goodpasture y tinción de Brown-Brenn. Se recomienda el estudio de múltiples secciones biópsicas de diferentes niveles tisulares para mejorar el diagnóstico histopatológico. Hay que distinguir los gránulos de estructuras similares que en ocasiones se producen en infecciones causadas por *Nocardia, Monosporium, Cephalosporium, Staphylococcus* (botriomicosis) y otras. Generalmente se pueden diferenciar *Actinomyces* y *Arachnia* de otros anaerobios grampositivos por su velocidad de crecimiento (lenta), por la producción de catalasa (negativa, excepto *A. viscosus*) y por la detección en cromatografía de gas-líquido de los ácidos acético, láctico y succínico producidos en caldo de peptona-levadura-glucosa. Puede emplearse tinción específica con anticuerpos monoclonales conjugados fluorescentes, aunque el método rara vez está disponible en laboratorios de microbiología clínica.

Los métodos de imagen tales como la radiografía convencional, la TC y la resonancia magnética no proporcionan un diagnóstico específico, pero permiten una definición más exacta de las dimensiones y la extensión de la infección.

TRATAMIENTO

Tto

Se ha recomendado habitualmente un tratamiento antimicrobiano prolongado (es decir, 6-12 meses) en los pacientes con todas las formas clínicas de actinomicosis para prevenir la recrudescencia de la enfermedad. Sin embargo, se recomienda la individualización de las tandas de tratamiento porque la duración del tratamiento depende de la carga inicial de la enfermedad, la localización de la infección y la respuesta clínica y radiológica. Está indicado un drenaje adecuado si hay abscesos.

La penicilina G es el fármaco de elección para el tratamiento de la infección causada por cualquiera de las especies de *Actinomyces*. Se administra en dosis elevadas durante un período prolongado porque la infección tiene tendencia a recurrir. Puede esperarse que la mayoría de las infecciones profundas respondan a la penicilina G intravenosa, 18-24 millones de unidades/día durante 2-6 semanas, seguida de fenoxipenicilina oral a una dosis de 2-4 g/día. Unas semanas más de tratamiento con penicilina oral pueden bastar en caso de enfermedad cervicofacial no complicada; los casos complicados y la enfermedad pulmonar[9] o abdominal extensa pueden requerir tratamiento durante 12-18 meses. Hay pocos datos de resistencia adquirida de *Actinomyces* a la penicilina G durante un tratamiento prolongado. La combinación de una penicilina (p. ej., amoxicilina o piperacilina) con un inhibidor de las β-lactamasas (p. ej., clavulanato o tazobactam) ofrece la ventaja de la cobertura frente a copatógenos aerobios y anaerobios resistentes a penicilina. Los antibióticos de primera línea alternativos son amoxicilina, tetraciclina, eritromicina y clindamicina. También se han utilizado con éxito ceftriaxona, imipenem y fluoroquinolonas. El metronidazol, los aminoglucósidos, la oxacilina y la cefalexina no son eficaces. El estudio *in vitro* de la sensibilidad de *Actinomyces* antimicrobianos es difícil, y los resultados pueden no ser predictivos del efecto antimicrobiano *in vivo*.

No se ha establecido la necesidad de utilizar un tratamiento antimicrobiano combinado para erradicar los microorganismos que se aíslan asociados a *Actinomyces*. Sin embargo, como muchos de estos microorganismos son patógenos conocidos, suele ser apropiado tratarlos, especialmente en las infecciones abdominales inferiores. También puede requerirse la extirpación quirúrgica del tejido infectado en algunos casos, especialmente si hay tejido necrótico extenso o fístulas, si no se puede excluir una neoplasia maligna y si no se pueden drenar los abscesos de gran tamaño por aspiración percutánea. Cuando unos síntomas bien definidos relacionados con el DIU y los frotis de Papanicolaou demuestran la presencia de *Actinomyces* por anticuerpos específicos marcados con fluoresceína, se debe retirar el DIU. Puede estar indicada la administración de antimicrobianos durante 2 semanas. Las infecciones más graves requieren un tratamiento prolongado.

PRONÓSTICO

La existencia de un tratamiento antimicrobiano ha mejorado mucho el pronóstico de todas las formas de actinomicosis. En la actualidad las tasas de curación son elevadas, y no son frecuentes las deformidades ni la muerte por la infección.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

330

NOCARDIOSIS

FREDERICK S. SOUTHWICK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término nocardiosis hace referencia a las infecciones causadas por *Nocardia* spp. Lo más probable es que *Nocardia* cause neumonía, pero puede infectar también el sistema nervioso central (SNC) y la piel. Con menor frecuencia este microorganismo puede diseminarse por todo el cuerpo. Estas infecciones suelen ocurrir en pacientes con trastornos inmunitarios.

Etiología

Nocardia spp. son bacilos grampositivos aerobios delgados que forman filamentos ramificados. Las bacterias se tiñen irregularmente y tienen aspecto arrosariado en la tinción de Gram. La especiación de *Nocardia* ha sido problemática. La clasificación original se basaba en la capacidad de utilizar nutrientes específicos y de descomponer sustratos tales como adenina, caseína, urea, gelatina y xantina. Sin embargo, la secuenciación génica y la hibridación de ADN-ADN han definido en la actualidad la verdadera taxonomía. Previamente se consideraba que la especie denominada *N. asteroides* era la causa más común de enfermedad humana. Sin embargo, la mayoría de estas bacterias se habían identificado erróneamente según los criterios actuales. El número de especies productoras de enfermedad humana es grande e incluye *N. abscessus,* complejo de *N. brevicatena/paucivorans,* complejo de *N. nova,* complejo de *N. transvalensis, N. farcinica, N. cyriacigeorgica, N. otitidiscaviarum, N. veterana, N. brasiliensis* y *N. pseudobrasiliensis.*

EPIDEMIOLOGÍA

Nocardia spp. son ubicuos y se originan principalmente en el suelo. A pesar de encontrarse en el medioambiente, rara vez causa infección sintomática en los seres humanos. Dado que la nocardiosis no es una enfermedad de declaración obligatoria,

booksmedicos.org

La endometritis es la forma más temprana de infección, seguida por el absceso tuboovárico. También puede producirse extensión a útero, vejiga, recto, pared abdominal, peritoneo, huesos de la pelvis, tórax y circulación sistémica.

Sistema nervioso central

Las infecciones del SNC son muy infrecuentes y se manifiestan generalmente como uno o varios abscesos cerebrales encapsulados que aparecen como lesiones con realce anular de pared gruesa, que puede ser irregular o nodular en la TC con contraste. No hay rasgos que distingan fácilmente la actinomicosis de otras causas de abscesos cerebrales. Rara vez se encuentran masas nodulares sólidas o lesiones con aspecto de masa denominadas *actinomicetomas* o *granulomas actinomicóticos*. Los hallazgos más frecuentes son cefalea y signos neurológicos focales. La mayoría de las infecciones actinomicóticas del SNC se deben a diseminación hematógena desde un foco primario distante, pero también se produce extensión directa desde la enfermedad cervicofacial. La formación de fístulas no es una característica de la enfermedad del SNC. La infrecuente meningitis causada por *Actinomyces* es crónica y se localiza en la base del cráneo, y la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo suele ser linfocítica. Así, puede diagnosticarse erróneamente de meningitis tuberculosa. También puede producirse extensión a los espacios epidural o subdural craneales y al espacio epidural raquídeo desde focos adyacentes.

DIAGNÓSTICO

Para llegar al diagnóstico son esenciales estudios microbiológicos y anatomopatológicos apropiados. Debe comunicarse al laboratorio de microbiología un elevado índice de sospecha, junto con material de las fístulas supurativas, de la aspiración profunda con aguja o de muestras de biopsia. Se puede utilizar la aspiración con aguja guiada por TC o ecografía para obtener una muestra de biopsia. Es importante evitar la contaminación de la muestra por la flora normal y la administración de tratamiento antimicrobiano antes de obtener la muestra. Se requiere un cultivo en anaerobiosis y no se dispone de medios selectivos para restringir el crecimiento excesivo de la microflora asociada sobre *Actinomyces* spp. de crecimiento lento. La presencia, en el pus o en muestras de biopsia, de microorganismos grampositivos no ácido-alcohol resistentes con ramificaciones filamentosas es indicativa del diagnóstico. Los datos morfológicos característicos y la presencia de microorganismos grampositivos en su interior son útiles. En cortes de tejido teñidos con hematoxilina-eosina los gránulos de azufre son masas basófilas redondas u ovales con una disposición radiada de las «mazas» eosinofílicas terminales. Sin embargo, *Actinomyces* spp. se ven con poca frecuencia en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina; la visualización se ve facilitada por tinciones especiales como metenamina argéntica de Gomori, ácido *p*-aminosalicílico, tinción de McCallen-Goodpasture y tinción de Brown-Brenn. Se recomienda el estudio de múltiples secciones biópsicas de diferentes niveles tisulares para mejorar el diagnóstico histopatológico. Hay que distinguir los gránulos de estructuras similares que en ocasiones se producen en infecciones causadas por *Nocardia, Monosporium, Cephalosporium, Staphylococcus* (botriomicosis) y otras. Generalmente se pueden diferenciar *Actinomyces* y *Arachnia* de otros anaerobios grampositivos por su velocidad de crecimiento (lenta), por la producción de catalasa (negativa, excepto *A. viscosus*) y por la detección en cromatografía de gas-líquido de los ácidos acético, láctico y succínico producidos en caldo de peptona-levadura-glucosa. Puede emplearse tinción específica con anticuerpos monoclonales conjugados fluorescentes, aunque el método rara vez está disponible en laboratorios de microbiología clínica.

Los métodos de imagen tales como la radiografía convencional, la TC y la resonancia magnética no proporcionan un diagnóstico específico, pero permiten una definición más exacta de las dimensiones y la extensión de la infección.

TRATAMIENTO

Tto

Se ha recomendado habitualmente un tratamiento antimicrobiano prolongado (es decir, 6-12 meses) en los pacientes con todas las formas clínicas de actinomicosis para prevenir la recrudescencia de la enfermedad. Sin embargo, se recomienda la individualización de las tandas de tratamiento porque la duración del tratamiento depende de la carga inicial de la enfermedad, la localización de la infección y la respuesta clínica y radiológica. Está indicado un drenaje adecuado si hay abscesos.

La penicilina G es el fármaco de elección para el tratamiento de la infección causada por cualquiera de las especies de *Actinomyces*. Se administra en dosis elevadas durante un período prolongado porque la infección tiene tendencia a recurrir. Puede esperarse que la mayoría de las infecciones profundas respondan a la penicilina G intravenosa, 18-24 millones de unidades/día durante 2-6 semanas, seguida de fenoxipenicilina oral a una dosis de 2-4 g/día. Unas semanas más de tratamiento con penicilina oral pueden bastar en caso de enfermedad cervicofacial no complicada; los casos complicados y la enfermedad pulmonar[9] o abdominal extensa pueden requerir tratamiento durante 12-18 meses. Hay pocos datos de resistencia adquirida de *Actinomyces* a la penicilina G durante un tratamiento prolongado. La combinación de una penicilina (p. ej., amoxicilina o piperacilina) con un inhibidor de las β-lactamasas (p. ej., clavulanato o tazobactam) ofrece la ventaja de la cobertura frente a copatógenos aerobios y anaerobios resistentes a penicilina. Los antibióticos de primera línea alternativos son amoxicilina, tetraciclina, eritromicina y clindamicina. También se han utilizado con éxito ceftriaxona, imipenem y fluoroquinolonas. El metronidazol, los aminoglucósidos, la oxacilina y la cefalexina no son eficaces. El estudio *in vitro* de la sensibilidad de *Actinomyces* antimicrobianos es difícil, y los resultados pueden no ser predictivos del efecto antimicrobiano *in vivo*.

No se ha establecido la necesidad de utilizar un tratamiento antimicrobiano combinado para erradicar los microorganismos que se aíslan asociados a *Actinomyces*. Sin embargo, como muchos de estos microorganismos son patógenos conocidos, suele ser apropiado tratarlos, especialmente en las infecciones abdominales inferiores. También puede requerirse la extirpación quirúrgica del tejido infectado en algunos casos, especialmente si hay tejido necrótico extenso o fístulas, si no se puede excluir una neoplasia maligna y si no se pueden drenar los abscesos de gran tamaño por aspiración percutánea. Cuando unos síntomas bien definidos relacionados con el DIU y los frotis de Papanicolaou demuestran la presencia de *Actinomyces* por anticuerpos específicos marcados con fluoresceína, se debe retirar el DIU. Puede estar indicada la administración de antimicrobianos durante 2 semanas. Las infecciones más graves requieren un tratamiento prolongado.

PRONÓSTICO

La existencia de un tratamiento antimicrobiano ha mejorado mucho el pronóstico de todas las formas de actinomicosis. En la actualidad las tasas de curación son elevadas, y no son frecuentes las deformidades ni la muerte por la infección.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

330

NOCARDIOSIS

FREDERICK S. SOUTHWICK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término nocardiosis hace referencia a las infecciones causadas por *Nocardia* spp. Lo más probable es que *Nocardia* cause neumonía, pero puede infectar también el sistema nervioso central (SNC) y la piel. Con menor frecuencia este microorganismo puede diseminarse por todo el cuerpo. Estas infecciones suelen ocurrir en pacientes con trastornos inmunitarios.

Etiología

Nocardia spp. son bacilos grampositivos aerobios delgados que forman filamentos ramificados. Las bacterias se tiñen irregularmente y tienen aspecto arrosariado en la tinción de Gram. La especiación de *Nocardia* ha sido problemática. La clasificación original se basaba en la capacidad de utilizar nutrientes específicos y de descomponer sustratos tales como adenina, caseína, urea, gelatina y xantina. Sin embargo, la secuenciación génica y la hibridación de ADN-ADN han definido en la actualidad la verdadera taxonomía. Previamente se consideraba que la especie denominada *N. asteroides* era la causa más común de enfermedad humana. Sin embargo, la mayoría de estas bacterias se habían identificado erróneamente según los criterios actuales. El número de especies productoras de enfermedad humana es grande e incluye *N. abscessus,* complejo de *N. brevicatena/paucivorans,* complejo de *N. nova,* complejo de *N. transvalensis, N. farcinica, N. cyriacigeorgica, N. otitidiscaviarum, N. veterana, N. brasiliensis* y *N. pseudobrasiliensis.*

EPIDEMIOLOGÍA

Nocardia spp. son ubicuos y se originan principalmente en el suelo. A pesar de encontrarse en el medioambiente, rara vez causa infección sintomática en los seres humanos. Dado que la nocardiosis no es una enfermedad de declaración obligatoria,

booksmedicos.org

se desconoce su frecuencia. Se ha estimado que la incidencia anual es de 0,4 casos por cada 100.000 personas. El riesgo de infección sintomática por *Nocardia* aumenta mucho en personas inmunodeprimidas (estimada en 140-340 veces mayor), como los pacientes que reciben inmunodepresores después de un trasplante de médula ósea o de órganos sólidos y los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Los corticoesteroides son los inmunodepresores que con más frecuencia se asocian a nocardiosis;[1] sin embargo, también se han descrito casos en pacientes tratados con anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral α (infliximab) y otros inmunodepresores. Es importante tener en cuenta que la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol no siempre protege frente a *Nocardia*. Otros grupos de riesgo son los pacientes con cáncer, enfermedad de Cushing, enfermedad granulomatosa crónica y disgammaglobulinemia. Los pacientes con trastornos pulmonares crónicos, sobre todo proteinosis alveolar, también son más susceptibles a esta infección. En aproximadamente un tercio de los pacientes con nocardiosis no se llega a identificar ninguna enfermedad predisponente.

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de las especies de *Nocardia* se introducen en el organismo a través del aparato respiratorio o, con menor frecuencia, por inoculación cutánea. Las bacterias invasoras desencadenan una respuesta neutrofílica que inhibe al microorganismo pero no lo destruye. Las bacterias son fagocitadas por neutrófilos y macrófagos y quedan encerradas en un fagolisosoma rodeado por una membrana. En este ambiente cerrado los neutrófilos y los macrófagos pueden destruir muchas especies de bacterias mediante la síntesis de superóxido y peróxido de hidrógeno. Sin embargo, *Nocardia* es capaz de sobrevivir en este ambiente hostil al producir superóxido dismutasa, enzima que inactiva estos derivados tóxicos del oxígeno. Además, *Nocardia* spp. produce un ácido micólico, denominado factor de acordonamiento, que inhibe la fusión de los lisosomas con el compartimento fagolisosómico e impide que las proteasas tóxicas y otros productos antibacterianos alcancen las bacterias intracelulares. Los lípidos extraíbles de la pared celular alteran la fagocitosis e inhiben la eliminación bacteriana.[2] Además de neutrófilos y macrófagos, la inmunidad celular[3] y humoral también participa en la protección del huésped frente a la invasión por *Nocardia,* lo que explica la amplia variedad de pacientes inmunodeprimidos que tienen mayor riesgo de contraer nocardiosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La nocardiosis no tiene características patognomónicas, y los retrasos en el diagnóstico son comunes. La ausencia de respuesta de una infección pulmonar o cutánea al tratamiento antibiótico convencional debe suscitar la posibilidad de infección por *Nocardia* spp. Siempre se debe considerar la nocardiosis en un paciente inmunodeprimido.

Nocardiosis pulmonar

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con nocardiosis tienen infección pulmonar.[4,5] La enfermedad pulmonar tiene generalmente un comienzo subagudo, remeda una infección micótica o micobacteriana, y con mucha frecuencia se diagnostica erróneamente como tuberculosis. Los síntomas más comunes son tos persistente con esputo purulento, fiebre, anorexia y pérdida de peso. Con menos frecuencia los pacientes pueden manifestar dolor torácico pleurítico y disnea. La hemoptisis es infrecuente, pero puede producirse en pacientes con grandes lesiones cavitadas. En ocasiones se ha descrito neumonía de comienzo agudo en pacientes inmunodeprimidos.

Infección del sistema nervioso central

Aproximadamente el 5% de los pacientes con infección por *Nocardia* tienen afectación del SNC.[6] La manifestación más común de la infección del SNC[7] es el absceso cerebral multiloculado, que habitualmente se debe a diseminación bacteriana transitoria a partir del pulmón. Las lesiones pueden producirse en cualquier región del encéfalo y los síntomas dependen de la localización. La cefalea es la manifestación inicial habitual, y a menudo se localiza en la zona del absceso. Los pacientes pueden tener también deficiencias neurológicas, así como convulsiones. El hallazgo combinado de un nódulo pulmonar en la radiografía de tórax más una lesión con realce anular en el SNC se confunde con frecuencia con una metástasis de un carcinoma pulmonar. Otros diagnósticos que deben considerarse cuando un huésped inmunodeprimido tiene un foco pulmonar y otro cerebral son aspergilosis diseminada y toxoplasmosis. La meningitis es una manifestación menos frecuente del SNC, y muchas veces se asocia a absceso cerebral (40% de los casos de meningitis). El recuento celular en LCR suele revelar neutrófilos y el cultivo de LCR es a veces positivo, sobre todo si se mantiene un tiempo prolongado.

Infección cutánea

La infección cutánea suele estar causada por *N. brasiliensis* y habitualmente se produce después de la contaminación por el suelo de una rotura de la piel. Se ha descrito enfermedad cutánea asociada a traumatismos, herida postoperatoria, picaduras de insectos, arañazos por espinas de arbustos e incluso de arañazo de gato. Inicialmente aparece una pústula o un nódulo moderadamente eritematoso y no fluctuante en el punto de inoculación. El eritema puede extenderse a lo largo del sistema linfático y se asocia a linfoadenopatía dolorosa.[8] Esta forma de infección cutánea se ha denominado enfermedad *linfocutánea* o *esporotricoide.* Se observan unas manifestaciones cutáneas similares en otras etiologías, como la enfermedad por arañazo de gato, la tularemia, *Mycobacterium marinum* y la esporotricosis. En un huésped inmunodeprimido la infección diseminada puede manifestarse en forma de múltiples nódulos elevados eritematosos, lo cual es un hallazgo ominoso. En las regiones tropicales de Sudamérica y Centroamérica *Nocardia* spp. pueden causar ulceraciones y grandes lesiones seudotumorales denominadas *micetomas,* que se suelen encontrar en las partes inferiores de las piernas.

DIAGNÓSTICO

Radiología

En la enfermedad pulmonar los hallazgos de la radiología torácica son variables; los más frecuentes son nódulos y masas pulmonares (fig. 330-1). Con menor frecuencia se encuentra consolidación, lesiones cavitadas con niveles hidroaéreos, infiltrados intersticiales y derrames pleurales. Con frecuencia la tomografía computarizada (TC) de tórax muestra áreas de baja atenuación en las consolidaciones, nódulos múltiples y extensión de la infección a la pared torácica. Los pacientes con sida tienen más probabilidad de tener múltiples nódulos pulmonares, lesiones cavitadas e infiltrados en los lóbulos superiores. En algunos pacientes el infiltrado puede resolverse, sobre todo en los que tienen una función inmunitaria normal. No obstante, el paciente puede tener un absceso cerebral varios meses más tarde como consecuencia de una diseminación transitoria. En la infección del SNC, la TC y la resonancia magnética con contraste suelen mostrar una o más lesiones con realce anular (fig. 330-2). Los

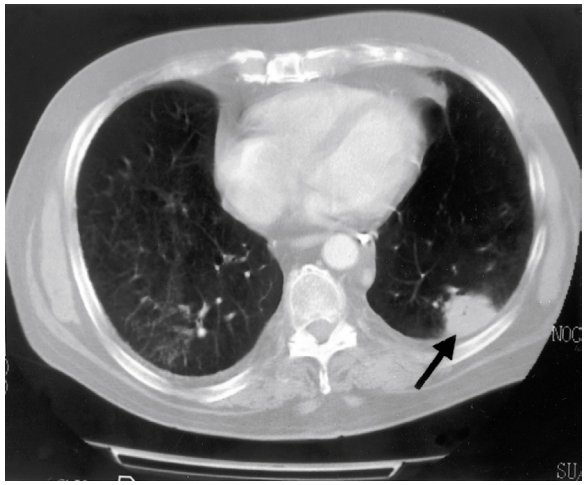

FIGURA 330-1. Tomografía computarizada de tórax que muestra una lesión pulmonar nodular periférica *(flecha)* producida por una infección por *Nocardia*.



FIGURA 330-2. Múltiples lesiones cerebrales con realce con gadolinio *(flechas)* producidas por una infección por *Nocardia*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

abscesos cerebrales por *Nocardia* son la mayoría de las veces multiloculados, pero por lo demás los hallazgos radiológicos son similares a los de otros abscesos cerebrales producidos por bacterias. La tomografía por emisión de positrones no es útil para diferenciar un absceso cerebral por *Nocardia* de un tumor porque en ambos hay aumento de la captación.

Histopatología

Generalmente hacen falta técnicas invasoras para hacer un diagnóstico específico. En la infección pulmonar se recomienda la broncoscopia con biopsia transbronquial o la biopsia con aguja fina. En el absceso cerebral la técnica diagnóstica de elección es la aspiración con aguja guiada por TC. El examen histopatológico suele poner de manifiesto una respuesta inflamatoria aguda con predominio de neutrófilos. Habitualmente se encuentran abscesos micronodulares con una mínima formación capsular. Las tinciones de Gram y de Brown-Brenn muestran formas grampositivas ramificadas y arrosariadas. La morfología es idéntica a la de *Actinomyces* spp.; sin embargo, el elevado contenido lipídico de su pared celular hace que con frecuencia *Nocardia* spp. sean positivos en la tinción de ácido-alcohol resistencia modificada, mientras que *Actinomyces* spp. son negativos en dicha tinción. Sin embargo, la ácido-alcohol resistencia puede ser variable cuando se tiñen colonias de *Nocardia* obtenidas de cultivos, y no es fiable en las muestras clínicas directas.

Cultivo

El aislamiento del microorganismo en el cultivo de muestras de aspirado por aguja de un absceso cerebral proporciona un diagnóstico definitivo y un diagnóstico de presunción cuando crece en muestras respiratorias y cutáneas. *Nocardia* crece mejor en condiciones de aerobiosis con un 5-10% de dióxido de carbono. Dado que los microorganismos crecen lentamente en agar sangre, de manera que hacen falta de 3 a 5 días para que se formen colonias, si hay otros microorganismos puede haber sobrecrecimiento de los mismos. Cuando se sospeche *Nocardia* se debe notificar al laboratorio clínico para asegurarse de que se empleen medios selectivos y una incubación prolongada. El secuenciado rápido del gen del ARN ribosómico 16S permite la especiación rápida de los aislados. Siempre debe obtenerse un antibiograma para seleccionar el tratamiento.

TRATAMIENTO

Tto

Ante la infrecuencia de la nocardiosis, no se han efectuado ensayos terapéuticos prospectivos, y las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y antibiogramas *in vitro*. Las sulfonamidas siguen siendo el tratamiento de elección para la enfermedad pulmonar y cutánea. La combinación de trimetoprim-sulfametoxazol administrada por vía oral a una dosis de 160/800 mg (un comprimido de dosis doble) tres veces al día es el régimen más común en adultos. Cuando los pacientes con infección diseminada o del SNC por *Nocardia* son tratados con sulfonamidas solas, la supervivencia es menor del 50%. Una de las especies más comunes que causan enfermedad diseminada, *N. farcinica,* es también una de las especies de *Nocardia* que con mayor frecuencia es resistente a sulfonamidas. En estas afecciones más graves se recomienda generalmente el tratamiento combinado, y el régimen exacto viene guiado por las pruebas de sensibilidad a antibióticos. Un régimen empírico recomendado es trimetoprim-sulfametoxazol, 15 mg/kg/día i.v. del componente trimetoprim, dividido en 2-4 dosis, amikacina (7,5 mg/kg/día cada 12 h) y ceftriaxona (2 g dos veces/día) o imipenem (500 mg cuatro veces/día). En un estudio retrospectivo, los pacientes en los que fracasó el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol respondieron a imipenem, con o sin amikacina.[9] Se ha utilizado con éxito linezolid (600 mg dos veces al día) en un pequeño número de infecciones del SNC. Sin embargo, el tratamiento prolongado con este fármaco puede causar mielotoxicidad, por lo que se debe realizar un seguimiento semanal del recuento celular periférico.[10] Se ha demostrado que la nueva fluoroquinolona moxifloxacino (400 mg/día v.o.) es activa frente a varias cepas de *Nocardia,* como *N. farcinica* y *N. brasiliensis,* y este fármaco puede ser útil en pacientes que no toleran las sulfonamidas; sin embargo, se han descrito recidivas. La minociclina (100 mg v.o. dos veces al día) y la amoxicilina-clavulanato (875/125 por mg v.o. oral dos veces al día) son otros tratamientos alternativos que pueden ser eficaces contra *Nocardia*. Dada la naturaleza intracelular de *Nocardia* y su baja velocidad de crecimiento bacteriano, suele requerirse un tratamiento antibiótico durante 6-12 meses en un huésped inmunodeprimido y de 4 a 6 meses en un huésped normal para evitar la recidiva.

En los pacientes que tienen absceso cerebral o abscesos subcutáneos se requiere cirugía, además del tratamiento antimicrobiano, para la curación.

PRONÓSTICO

La mortalidad total de la nocardiosis es de aproximadamente el 25%. En personas por lo demás sanas la nocardiosis pulmonar tiene mejor pronóstico (15% de mortalidad). La tasa de supervivencia es menor en los pacientes con bacteriemia, infección aguda (síntomas < 3 semanas), en los que reciben corticoesteroides o fármacos citotóxicos, o en los afectados por enfermedad diseminada en dos o más órganos no contiguos o por meningitis.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

331

ANTIMICÓTICOS SISTÉMICOS

DAVID A. STEVENS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los métodos para el estudio *in vitro* de la sensibilidad a los antimicrobianos están disponibles como herramientas estandarizadas. Se dispone de varios métodos de análisis para la monitorización de los fármacos en el suero y en otros líquidos corporales. Cuando se descubran más mutaciones frecuentes inductoras de resistencia[1] será posible elaborar métodos de cribado molecular que permitan detectar los genes de resistencia en aislados clínicos antes de que se disponga de los resultados de las pruebas de sensibilidad.[2]

PREPARADOS BASADOS EN ANFOTERICINA B

Mecanismo de acción

La anfotericina B es una molécula lipófila que ejerce su efecto antimicótico por su inserción en la membrana citoplásmica del hongo. La anfotericina B origina un aumento de la permeabilidad de la membrana. La pérdida de moléculas intracelulares altera la viabilidad del hongo. El comienzo de su acción es rápido. La anfotericina B tiene también efectos sobre la oxidación que pueden aumentar su actividad antimicótica y activa células endoteliales *in vivo.*

Espectro de actividad y mecanismos de resistencia

La anfotericina B es activa frente a la mayoría de los hongos, y su espectro de actividad no depende de la elección de la formulación. Cuando se produce resistencia, se la atribuye generalmente a reducciones de la biosíntesis de ergosteroles y a la síntesis de esteroles alternativos que disminuyen la capacidad de la anfotericina de interactuar con la membrana del hongo; también pueden producirse depuradores oxidantes. La resistencia primaria es común en los géneros *Scedosporium* y *Trichosporon*. Entre las especies de *Candida,* la resistencia primaria se observa con frecuencia en *Candida lusitaniae*. Es raro el desarrollo de resistencia en aislados de especies normalmente sensibles. En algunos estudios, el principal impulsor farmacodinámico de la respuesta *in vivo* ha sido el cociente entre la concentración plasmática máxima y la concentración mínima inhibitoria (CMI).

Formulaciones disponibles

Se dispone comercialmente de cuatro formulaciones de anfotericina B, anfotericina B desoxicolato (ABD) y tres formulaciones asociadas a lípidos (dispersión coloidal de anfotericina B [DCAB], complejo lipídico de anfotericina B y anfotericina B liposómica). Todas las formulaciones se deben infundir en glucosa al 5% sin adición de electrólitos. No es necesario proteger de la luz los envases para la infusión. Con el fin de producir formulaciones asociadas a lípidos menos costosas, en algunos trabajos se ha propuesto la mezcla de ABD con una emulsión de lípidos parenteral. Aunque se ha observado menos nefrotoxicidad en adultos tratados con esta preparación en dosis de 1 mg/kg/día que con la infusión de ABD en solución de glucosa al 5%, no se observaron ventajas en niños. Las concentraciones plasmáticas de anfotericina B fueron también menores con la emulsión de lípidos, suscitándose la posibilidad de que la anfotericina B simplemente se agregaba en la emulsión de grasa, pero que no podía percibirse la turbidez en el líquido de aspecto lechoso. El empleo de tales preparaciones debe quedar reservado para estudios de investigación.

Anfotericina B desoxicolato

Formulación

La ABD para empleo intravenoso es una suspensión coloidal. Si se coloca un filtro con un diámetro de poro de 0,22 µm en el catéter de infusión, el filtro retiene una cantidad elevada del fármaco. La adición de electrólitos agrega los coloides, de modo que la solución se vuelve turbia, lo que debe evitarse. La ABD está disponible en la

booksmedicos.org

abscesos cerebrales por *Nocardia* son la mayoría de las veces multiloculados, pero por lo demás los hallazgos radiológicos son similares a los de otros abscesos cerebrales producidos por bacterias. La tomografía por emisión de positrones no es útil para diferenciar un absceso cerebral por *Nocardia* de un tumor porque en ambos hay aumento de la captación.

Histopatología

Generalmente hacen falta técnicas invasoras para hacer un diagnóstico específico. En la infección pulmonar se recomienda la broncoscopia con biopsia transbronquial o la biopsia con aguja fina. En el absceso cerebral la técnica diagnóstica de elección es la aspiración con aguja guiada por TC. El examen histopatológico suele poner de manifiesto una respuesta inflamatoria aguda con predominio de neutrófilos. Habitualmente se encuentran abscesos micronodulares con una mínima formación capsular. Las tinciones de Gram y de Brown-Brenn muestran formas grampositivas ramificadas y arrosariadas. La morfología es idéntica a la de *Actinomyces* spp.; sin embargo, el elevado contenido lipídico de su pared celular hace que con frecuencia *Nocardia* spp. sean positivos en la tinción de ácido-alcohol resistencia modificada, mientras que *Actinomyces* spp. son negativos en dicha tinción. Sin embargo, la ácido-alcohol resistencia puede ser variable cuando se tiñen colonias de *Nocardia* obtenidas de cultivos, y no es fiable en las muestras clínicas directas.

Cultivo

El aislamiento del microorganismo en el cultivo de muestras de aspirado por aguja de un absceso cerebral proporciona un diagnóstico definitivo y un diagnóstico de presunción cuando crece en muestras respiratorias y cutáneas. *Nocardia* crece mejor en condiciones de aerobiosis con un 5-10% de dióxido de carbono. Dado que los microorganismos crecen lentamente en agar sangre, de manera que hacen falta de 3 a 5 días para que se formen colonias, si hay otros microorganismos puede haber sobrecrecimiento de los mismos. Cuando se sospeche *Nocardia* se debe notificar al laboratorio clínico para asegurarse de que se empleen medios selectivos y una incubación prolongada. El secuenciado rápido del gen del ARN ribosómico 16S permite la especiación rápida de los aislados. Siempre debe obtenerse un antibiograma para seleccionar el tratamiento.

TRATAMIENTO

Tto

Ante la infrecuencia de la nocardiosis, no se han efectuado ensayos terapéuticos prospectivos, y las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y antibiogramas *in vitro*. Las sulfonamidas siguen siendo el tratamiento de elección para la enfermedad pulmonar y cutánea. La combinación de trimetoprim-sulfametoxazol administrada por vía oral a una dosis de 160/800 mg (un comprimido de dosis doble) tres veces al día es el régimen más común en adultos. Cuando los pacientes con infección diseminada o del SNC por *Nocardia* son tratados con sulfonamidas solas, la supervivencia es menor del 50%. Una de las especies más comunes que causan enfermedad diseminada, *N. farcinica,* es también una de las especies de *Nocardia* que con mayor frecuencia es resistente a sulfonamidas. En estas afecciones más graves se recomienda generalmente el tratamiento combinado, y el régimen exacto viene guiado por las pruebas de sensibilidad a antibióticos. Un régimen empírico recomendado es trimetoprim-sulfametoxazol, 15 mg/kg/día i.v. del componente trimetoprim, dividido en 2-4 dosis, amikacina (7,5 mg/kg/día cada 12 h) y ceftriaxona (2 g dos veces/día) o imipenem (500 mg cuatro veces/día). En un estudio retrospectivo, los pacientes en los que fracasó el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol respondieron a imipenem, con o sin amikacina.[9] Se ha utilizado con éxito linezolid (600 mg dos veces al día) en un pequeño número de infecciones del SNC. Sin embargo, el tratamiento prolongado con este fármaco puede causar mielotoxicidad, por lo que se debe realizar un seguimiento semanal del recuento celular periférico.[10] Se ha demostrado que la nueva fluoroquinolona moxifloxacino (400 mg/día v.o.) es activa frente a varias cepas de *Nocardia,* como *N. farcinica* y *N. brasiliensis,* y este fármaco puede ser útil en pacientes que no toleran las sulfonamidas; sin embargo, se han descrito recidivas. La minociclina (100 mg v.o. dos veces al día) y la amoxicilina-clavulanato (875/125 por mg v.o. oral dos veces al día) son otros tratamientos alternativos que pueden ser eficaces contra *Nocardia*. Dada la naturaleza intracelular de *Nocardia* y su baja velocidad de crecimiento bacteriano, suele requerirse un tratamiento antibiótico durante 6-12 meses en un huésped inmunodeprimido y de 4 a 6 meses en un huésped normal para evitar la recidiva.

En los pacientes que tienen absceso cerebral o abscesos subcutáneos se requiere cirugía, además del tratamiento antimicrobiano, para la curación.

PRONÓSTICO

La mortalidad total de la nocardiosis es de aproximadamente el 25%. En personas por lo demás sanas la nocardiosis pulmonar tiene mejor pronóstico (15% de mortalidad). La tasa de supervivencia es menor en los pacientes con bacteriemia, infección aguda (síntomas < 3 semanas), en los que reciben corticoesteroides o fármacos citotóxicos, o en los afectados por enfermedad diseminada en dos o más órganos no contiguos o por meningitis.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

331

ANTIMICÓTICOS SISTÉMICOS

DAVID A. STEVENS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los métodos para el estudio *in vitro* de la sensibilidad a los antimicrobianos están disponibles como herramientas estandarizadas. Se dispone de varios métodos de análisis para la monitorización de los fármacos en el suero y en otros líquidos corporales. Cuando se descubran más mutaciones frecuentes inductoras de resistencia[1] será posible elaborar métodos de cribado molecular que permitan detectar los genes de resistencia en aislados clínicos antes de que se disponga de los resultados de las pruebas de sensibilidad.[2]

PREPARADOS BASADOS EN ANFOTERICINA B

Mecanismo de acción

La anfotericina B es una molécula lipófila que ejerce su efecto antimicótico por su inserción en la membrana citoplásmica del hongo. La anfotericina B origina un aumento de la permeabilidad de la membrana. La pérdida de moléculas intracelulares altera la viabilidad del hongo. El comienzo de su acción es rápido. La anfotericina B tiene también efectos sobre la oxidación que pueden aumentar su actividad antimicótica y activa células endoteliales *in vivo.*

Espectro de actividad y mecanismos de resistencia

La anfotericina B es activa frente a la mayoría de los hongos, y su espectro de actividad no depende de la elección de la formulación. Cuando se produce resistencia, se la atribuye generalmente a reducciones de la biosíntesis de ergosteroles y a la síntesis de esteroles alternativos que disminuyen la capacidad de la anfotericina de interactuar con la membrana del hongo; también pueden producirse depuradores oxidantes. La resistencia primaria es común en los géneros *Scedosporium* y *Trichosporon*. Entre las especies de *Candida,* la resistencia primaria se observa con frecuencia en *Candida lusitaniae*. Es raro el desarrollo de resistencia en aislados de especies normalmente sensibles. En algunos estudios, el principal impulsor farmacodinámico de la respuesta *in vivo* ha sido el cociente entre la concentración plasmática máxima y la concentración mínima inhibitoria (CMI).

Formulaciones disponibles

Se dispone comercialmente de cuatro formulaciones de anfotericina B, anfotericina B desoxicolato (ABD) y tres formulaciones asociadas a lípidos (dispersión coloidal de anfotericina B [DCAB], complejo lipídico de anfotericina B y anfotericina B liposómica). Todas las formulaciones se deben infundir en glucosa al 5% sin adición de electrólitos. No es necesario proteger de la luz los envases para la infusión. Con el fin de producir formulaciones asociadas a lípidos menos costosas, en algunos trabajos se ha propuesto la mezcla de ABD con una emulsión de lípidos parenteral. Aunque se ha observado menos nefrotoxicidad en adultos tratados con esta preparación en dosis de 1 mg/kg/día que con la infusión de ABD en solución de glucosa al 5%, no se observaron ventajas en niños. Las concentraciones plasmáticas de anfotericina B fueron también menores con la emulsión de lípidos, suscitándose la posibilidad de que la anfotericina B simplemente se agregaba en la emulsión de grasa, pero que no podía percibirse la turbidez en el líquido de aspecto lechoso. El empleo de tales preparaciones debe quedar reservado para estudios de investigación.

Anfotericina B desoxicolato

Formulación

La ABD para empleo intravenoso es una suspensión coloidal. Si se coloca un filtro con un diámetro de poro de 0,22 µm en el catéter de infusión, el filtro retiene una cantidad elevada del fármaco. La adición de electrólitos agrega los coloides, de modo que la solución se vuelve turbia, lo que debe evitarse. La ABD está disponible en la

booksmedicos.org

actualidad a partir de varios fabricantes de genéricos, y se han descrito diferencias significativas entre las formulaciones, lo que explica en parte la variación de la toxicidad observada de unos pacientes a otros.

Farmacología

La mayoría del fármaco abandona la circulación rápidamente, y solo un pequeño porcentaje se excreta por la orina o la bilis. La anfotericina B se almacena en el hígado y en otros órganos; parece que el fármaco vuelve a entrar en la circulación lentamente. Las concentraciones sanguíneas no dependen de la insuficiencia hepática o renal. La hemodiálisis no altera las concentraciones plasmáticas, excepto en algunos pacientes con plasma lipidémico, que pueden estar perdiendo fármaco debido a su adherencia a la membrana de diálisis. Las concentraciones de anfotericina B en líquidos procedentes de áreas inflamadas, como pleura, peritoneo, articulaciones, humor vítreo y humor acuoso, son aproximadamente dos tercios de la concentración plasmática mínima. La anfotericina B penetra mal en las meninges normales o inflamadas, la saliva, las secreciones bronquiales, el encéfalo, el páncreas, el músculo, el hueso, el humor vítreo y el líquido amniótico normal. Las concentraciones urinarias son similares a las concentraciones plasmáticas. Las concentraciones plasmáticas máximas con dosis intravenosas convencionales son de aproximadamente 0,5-2 μg/ml; estas concentraciones disminuyen rápidamente y después se acercan lentamente a una meseta de aproximadamente 0,2-0,5 μg/ml. La semivida inicial es de aproximadamente 24 h; la semivida de fase β es de aproximadamente 15 días. Pueden detectarse concentraciones plasmáticas durante al menos 7 semanas después de terminar el tratamiento, lo que probablemente refleje la liberación desde las membranas celulares. El fármaco tiene también propiedades inmunomoduladoras complejas que pueden tener significación clínica.

Nefrotoxicidad

La ABD origina una disminución del filtrado glomerular que depende de la dosis. El efecto vasoconstrictor directo de la anfotericina B sobre las arteriolas renales aferentes da lugar a una disminución del flujo sanguíneo hacia los glomérulos y los túbulos renales. Otros efectos sobre el riñón son pérdida de potasio, magnesio y bicarbonato y disminución de la producción de eritropoyetina. La pérdida del funcionamiento renal se debe a destrucción de las células tubulares renales, desestructuración de la membrana basal tubular y pérdida de nefronas funcionantes. Una carga de solución salina, como una infusión de 1 l de solución salina antes de la ABD, se ha asociado a menos nefrotoxicidad en algunos estudios. La pérdida de potasio requiere con frecuencia suplementos de potasio orales o intravenosos. La acidosis tubular renal por la pérdida de bicarbonato rara vez requiere reposición de bases, pero otros fármacos y las enfermedades que favorecen la acidosis pueden actuar de modo sinérgico.

La azoemia causada por la anfotericina B es con frecuencia peor en pacientes que toman otros fármacos nefrotóxicos. La hipotensión, la disminución del volumen intravascular y otra nefropatía preexistente magnifican los problemas terapéuticos asociados a la azoemia inducida por la anfotericina B. Estos efectos tóxicos disminuyen por el empleo de formulaciones de anfotericina B asociadas a lípidos.

Al comienzo del tratamiento con ABD la azoemia puede aumentar rápidamente; con frecuencia mejora algo, y a continuación se estabiliza después de varios días. Los adultos sin otra nefropatía alcanzan una concentración plasmática media de creatinina de 2 a 3 mg/dl con dosis terapéuticas, y no se debe suspender el tratamiento a menos que la azoemia supere esta concentración. El intento de administrar ABD a un adulto sin causar azoemia lleva generalmente a un tratamiento inadecuado.

Otra toxicidad crónica

Son comunes las náuseas, la anorexia y los vómitos. Se produce flebitis si se utilizan catéteres venosos periféricos. Se produce gradualmente anemia normocítica normocrómica. El hematocrito rara vez disminuye por debajo del 20-25% a menos que haya otras causas de anemia. Rara vez se observa trombocitopenia, leucopenia moderada, arritmias, coagulopatía, enteritis hemorrágica, acúfenos, vértigo, encefalopatía, convulsiones, hemólisis o disestesias de las plantas de los pies. La anfotericina B continúa siendo el fármaco parenteral de elección durante el embarazo, a pesar de sus potenciales efectos adversos.[3]

Reacciones agudas

Aproximadamente de 30 a 45 min después de comenzar las primeras infusiones de ABD pueden producirse escalofríos, fiebre y taquipnea, que alcanzan un máximo en 15-30 min y disminuyen lentamente durante un período de 2 a 4 h. Los pacientes con enfermedades cardíacas o pulmonares previas pueden tener hipoxemia. Estas reacciones son menos comunes en niños pequeños y en pacientes que reciben corticoesteroides. Las infusiones posteriores a la misma dosis causan reacciones cada vez más leves. La premedicación con paracetamol o la adición de hidrocortisona, 25-50 mg, a la solución de la infusión puede disminuir las reacciones. La meperidina, administrada al comienzo del escalofrío, acorta los temblores pero puede inducir náuseas o vómitos. La preocupación por este tipo de reacción en un paciente inestable ha llevado a algunos médicos a utilizar una dosis de prueba de 1 mg administrada durante un período de 15 min para valorar la reacción posterior durante 1 h antes de decidir si administrar o no una dosis terapéutica completa. Los pacientes con micosis rápidamente progresivas deben recibir una dosis terapéutica plena en las siguientes 24 h. Estas reacciones no se deben interpretar erróneamente como anafilaxia, ni se debe considerar que son una contraindicación para seguir con el tratamiento con anfotericina B. Las verdaderas reacciones alérgicas son muy infrecuentes.

Administración

La ABD se infunde durante un intervalo de 2-4 h. Parece que las infusiones de 1 h de duración son generalmente seguras en las personas que han tolerado las infusiones más lentas. Una infusión rápida en pacientes con deterioro funcional renal grave puede causar hipopotasemia aguda y grave y fibrilación ventricular.

Los pacientes que reciben una dosis diaria estable pueden ser cambiados a una dosis doble en días alternos para reducir la frecuencia de la toxicidad asociada a la infusión, sobre todo anorexia, y para hacer que el tratamiento ambulatorio sea más cómodo. No se dan generalmente dosis de más de 1,5 mg/kg en este régimen porque no se ha descrito bien la toxicidad de estas infusiones. La infusión continua de anfotericina B en dosis de hasta 2 mg/kg/24 h es otro abordaje (basado en datos limitados) para reducir la toxicidad, pero no es coherente con la observación de que el principal índice farmacodinámico de la eficacia de la anfotericina B es la concentración máxima del fármaco.[4]

Posología

A menudo suelen ser suficientes dosis diarias de ABD de 0,3 mg/kg para la candidiasis esofágica. Una dosis de 0,5 mg/kg es apropiada para la blastomicosis, la histoplasmosis diseminada y la esporotricosis extracutánea. Los pacientes con meningitis criptocócica suelen recibir generalmente dosis de 0,6-0,8 mg/kg; los que tienen coccidioidomicosis pueden necesitar dosis de 1 mg/kg. Los pacientes con mucormicosis o aspergilosis invasora reciben dosis de 1-1,5 mg/kg hasta que haya una clara mejoría. A menudo se usan dosis de 0,5-1 mg/kg en pacientes neutropénicos que reciben tratamiento empírico con anfotericina B. Rara vez está indicada la instilación local de anfotericina B en el líquido cefalorraquídeo (LCR), las articulaciones o la pleura. Una excepción es la meningitis coccidioide, que se trata con ABD intratecal porque puede producir mejores resultados que el tratamiento sistémico con azoles, sobre todo a largo plazo, aunque con una toxicidad mucho mayor. Rara vez se utiliza la administración intraocular en la endoftalmitis micótica; dosis de 10 μg aparentemente evitan la toxicidad retiniana. Los baños corneales con 1 mg/ml en agua estéril son útiles en la queratitis micótica, pero son irritantes.

Formulaciones de anfotericina B asociadas a lípidos

Farmacología y toxicidad

Las tres formulaciones asociadas a lípidos tienen patrones farmacocinéticos bastante diferentes. Cuando se comparan dosis iguales (miligramo/kilogramo), las formulaciones asociadas a lípidos producen concentraciones hísticas de anfotericina B que oscilan desde un 90% menores hasta un 500% mayores que las que se consiguen con ABD, y la reducción relativa más constante se observa en el riñón. Las formulaciones asociadas a lípidos se administran habitualmente en dosis de 3-12 veces mayores que las de ABD. Las tres formulaciones requieren generalmente dosis más elevadas en animales de experimentación para lograr el mismo efecto terapéutico que la ABD.

Estas dosis más elevadas pero equipotentes se toleran mucho mejor que la ABD, con reducciones tanto de la frecuencia como de la intensidad de las reacciones agudas relacionadas con la infusión y de la nefrotoxicidad crónica. Una excepción es la DCAB, que generalmente produce unas reacciones agudas relacionadas con la infusión similares a las que produce la ABD.

Los estudios clínicos aleatorizados que han comparado la ABD como tratamiento de una micosis definida se limitan a la demostración de que la anfotericina B liposómica tiene una eficacia similar en la meningitis criptocócica y una eficacia mayor en la histoplasmosis. Las comparaciones aleatorizadas con ABD en pacientes con cáncer y neutropenia febril persistente muestran de manera constante un perfil de tolerabilidad generalmente mejor, pero hay pocos datos sobre el efecto antimicótico diferencial. Las tasas de eficacia totales de las formulaciones asociadas a lípidos en estudios de diseño abierto son similares a las de la ABD. Aunque las formulaciones asociadas a lípidos son mucho más caras que la ABD, hay que sopesar el precio de compra del compuesto con la morbilidad de la nefrotoxicidad relacionada con la ABD y el coste económico del seguimiento, el tratamiento y el manejo de la misma.

FLUCITOSINA

Formulación y farmacología

La flucitosina (5-fluorocitosina) es el análogo fluorado de un constituyente normal de nuestro organismo, la citosina. La flucitosina se comercializa en forma de cápsulas de 250 y 500 mg. La absorción en el tubo digestivo es rápida y completa,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y aproximadamente el 90% se excreta sin cambios en la orina. Las concentraciones en el LCR se aproximan al 74% de las concentraciones plasmáticas medidas simultáneamente; el fármaco también penetra bien en humor acuoso, articulaciones, secreciones bronquiales, líquido peritoneal, encéfalo, bilis y hueso, y se elimina fácilmente mediante hemodiálisis y diálisis peritoneal.

La semivida del fármaco en el suero de pacientes con funcionamiento renal normal es de 3 a 5 h, y es mayor en recién nacidos. Un funcionamiento hepático anormal no tiene influencia, pero la insuficiencia renal prolonga la semivida.

Mecanismos de acción y resistencia

Los aislados del género *Candida* suelen ser sensibles, al igual que la mayoría de los aislados de *Cryptococcus neoformans*. A menudo la flucitosina es activa frente a aislados del género *Aspergillus* y frente a los hongos pigmentados por melanina que causan la cromoblastomicosis. El mecanismo de su acción antimicótica parece ser la desaminación a 5-fluorouracilo y después su conversión en varias etapas a monofosfato de ácido 5-fluorodesoxiuridílico, inhibidor no competitivo de la timidilato sintetasa que interfiere en la síntesis del ADN, o su conversión a trifosfato de 5-fluorouridina, que se incorpora al ARN y causa una transcripción aberrante. En algunos estudios, el principal índice farmacodinámico de la respuesta fue la proporción de tiempo en que la concentración plasmática superó la CMI. La resistencia puede deberse a pérdida de la citosina permeasa que permite que la flucitosina atraviese la membrana de la célula micótica, o a pérdida de cualquiera de las enzimas que llevan a su conversión a formas que interfieren en la síntesis del ADN o del ARN.

Administración y posología

La flucitosina se administra por vía oral, 100-150 mg/kg/día en cuatro dosis divididas. Como aproximación, la dosis total diaria se debe reducir a 75 mg/kg cuando el aclaramiento de creatinina sea 26-50 ml/min, y a 37 mg/kg cuando el aclaramiento de creatina sea 13-25 ml/min. Lo ideal es determinar la concentración sanguínea en los pacientes con insuficiencia renal 2 h después de la última dosis e inmediatamente antes de la siguiente dosis. Estos valores deben oscilar entre 10 y 100 μg/ml. A los pacientes que requieran hemodiálisis se les puede administrar una única dosis de 37,5 mg/kg después de la diálisis. Las dosis posteriores se ajustan según la concentración sanguínea.

La flucitosina administrada sola a pacientes con funcionamiento renal, hemático y digestivo normal se asocia con poca frecuencia a efectos adversos, como exantema, diarrea y disfunción hepática. Cuando hay azoemia (como la causada por el tratamiento simultáneo con anfotericina B) puede producirse leucopenia, trombocitopenia y enterocolitis. Estas complicaciones parecen ser mucho más frecuentes en los pacientes cuyas concentraciones sanguíneas de flucitosina alcanzan los 100-125 μg/ml, y sobre todo si las superan. En los pacientes que reciben flucitosina y cuya función renal es inestable se deben determinar las concentraciones plasmáticas de flucitosina dos veces por semana, y con una frecuencia similar se debe medir el recuento leucocítico, el recuento plaquetario y las concentraciones de fosfatasa alcalina y de aminotransferasas. En los pacientes en los que se producen de modo súbito deposiciones sueltas o dolor abdominal sordo o que presenten alteraciones de laboratorio compatibles con toxicidad por flucitosina se debe medir la concentración sanguínea de flucitosina y se debe considerar suspender el tratamiento hasta que se haya aclarado la situación. Los pacientes con mielotoxicidad y toxicidad digestiva por la flucitosina a menudo toleran el fármaco a una dosis reducida. Algunas veces se han descrito vómitos, perforación intestinal, confusión, alucinaciones, cefalea, sedación y euforia. La flucitosina está contraindicada en la gestación.

La conversión de flucitosina a 5-fluorouracilo en el interior del organismo se produce en un grado suficiente como para que sea una posible explicación de la toxicidad del fármaco sobre la medula ósea y el tubo digestivo. Es probable que se segregue el fármaco al intestino, en donde la flucitosina es desaminada por las bacterias intestinales y se reabsorbe como 5-fluorouracilo.

La flucitosina tiene un efecto beneficioso en los pacientes con criptococosis, candidiasis y cromoblastomicosis. Sin embargo, no es el fármaco de elección para ninguna de estas infecciones porque su eficacia clínica en las dos primeras micosis es inferior a la de la anfotericina B, no es infrecuente la resistencia primaria al fármaco en la infección por *Candida* y es común la resistencia secundaria al fármaco en la criptococosis y en la cromoblastomicosis.

Los efectos de la flucitosina y la anfotericina B son al menos aditivos. La flucitosina permite el empleo de una menor dosis de anfotericina B para conseguir el mismo efecto terapéutico, y la anfotericina B previene la aparición de resistencia secundaria al fármaco. Se han confirmado estas ventajas en dos extensos estudios multicéntricos de meningitis criptocócica, y se ha mostrado un efecto antifúngico más rápido.

El tratamiento con flucitosina es más difícil de manejar en los pacientes con disminución de la reserva de médula ósea. En EE. UU. no existe ya flucitosina intravenosa, pero se utiliza a la misma dosis que la formulación en cápsulas.

Se ha producido resistencia a la flucitosina, aunque de modo infrecuente, durante el tratamiento combinado. El tratamiento combinado en tales pacientes se asocia a riesgo de toxicidad sin datos de que la flucitosina aumente el efecto terapéutico. Se considera que una CMI de 20 μg/ml o menos indica sensibilidad.

ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS

Mecanismo de acción

El anillo azólico confiere actividad antimicótica a una variedad de compuestos orgánicos sintéticos. La sustitución en el átomo de *N* de los imidazoles ha creado una familia de fármacos denominada triazoles que tienen el mismo mecanismo de acción que los imidazoles, un espectro de actividad similar o más amplio y menor efecto sobre la síntesis de esteroles humanos. Tanto los imidazoles como los triazoles inhiben la C-14α desmetilación del lanosterol en los hongos; esto lleva a menores concentraciones de ergosterol, que es esencial para una membrana citoplásmica micótica normal. En algunos estudios el principal parámetro farmacodinámico de la respuesta a los antimicóticos triazólicos ha sido el cociente entre la exposición total al fármaco (área bajo la curva) y la CMI. Debido a su interacción con el sistema del citocromo P-450 (CYP) y, en algunos casos, con las bombas de glucoproteína P, los azoles como clase tienen muchas interacciones medicamentosas, de las que aquí se abordan solo algunas. En cualquier paciente en el que se prevea el tratamiento con azoles se debe consultar el prospecto del fármaco para determinar qué otros medicamentos del paciente podrían generar una interacción medicamentosa significativa.

Los triazoles más modernos tienen propiedades que los hacen preferibles al ketoconazol. Entre ellos figuran no solo menor inhibición hormonal, sino también mejor distribución en los líquidos corporales, formulaciones tanto parenterales como orales, menor hepatotoxicidad y espectro más amplio. Algunos tienen menos interacciones medicamentosas. Está apareciendo resistencia a los azoles en especies previamente sensibles. Los mecanismos de resistencia incluyen aumento de la salida del fármaco y alteración o aumento de la C-14α-desmetilasa. Se ha especulado que algunas de las mutaciones frecuentes de esta desmetilasa en aislados de *Aspergillus* de determinadas zonas geográficas, que dan lugar a resistencia, se pueden haber originado debido al uso agrícola generalizado de fungicidas azólicos. Todos los fármacos de esta clase pueden producir embriotoxicidad y teratogenia, y se deben evitar durante la gestación, especialmente en el primer trimestre.

Ketoconazol

Formulaciones y farmacología

El ketoconazol está disponible en forma de comprimidos. Es metabolizado en el hígado y se excreta como fármaco inactivo en la bilis y, en menor medida, en la orina. El fármaco no es eliminado de modo significativo por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. La disminución del funcionamiento renal o hepático no altera las concentraciones plasmáticas del fármaco. La semivida inicial es de aproximadamente 2 h, con una semivida de fase β de aproximadamente 9 h comenzando de 8 a 12 h después de la ingestión.

La absorción oral del ketoconazol difiere de unas personas a otras. Una enfermedad gastrointestinal grave puede hacer que disminuya la concentración sanguínea. No se deben administrar inhibidores de la secreción de ácido gástrico a los pacientes que toman ketoconazol porque las concentraciones sanguíneas de este último fármaco disminuyen mucho. La toma de zumos de cítricos o bebidas de cola con el ketoconazol mejora la absorción en los pacientes hipoclorhídricos. Los pacientes que precisen antiácidos deben tomarlos de 1 a 2 h después del ketoconazol. Se encuentran concentraciones bajas en secreciones vaginales, saliva y leche materna, pero la penetración en las articulaciones inflamadas es mayor.

Usos

La principal ventaja del ketoconazol es su menor coste con respecto a los triazoles. Aunque en dosis de 400 mg/día el fármaco es eficaz en numerosas micosis, su uso ha sido reemplazado por el de triazoles, al menos en micosis cutáneas. Se continúa el tratamiento durante 6-12 meses o más, si la respuesta es lenta, para prevenir la recidiva. La mejoría puede no manifestarse durante un período de semanas-meses. Aunque puede aumentarse la dosis a 600 u 800 mg/día en los pacientes que no responden al tratamiento, hay más datos de aumento de la toxicidad que de aumento de la eficacia. La aspergilosis no responde al ketoconazol; además, puede haber antagonismo con el empleo posterior de anfotericina después de los azoles.

Efectos adversos

Los efectos tóxicos más frecuentes son anorexia, náuseas y vómitos. No se recomienda dividir las dosis mayores de 400 mg/día porque se prolonga la supresión hormonal. El ketoconazol causa una disminución, dependiente de la dosis, de la respuesta del cortisol sérico estimulada por la testosterona y la corticotropina. El efecto de dosis de 800 a 1.200 mg/día es suficientemente profundo como para haber motivado estudios de tratamiento del síndrome de Cushing y del cáncer prostático. Se observa hipertensión en algunos de estos pacientes tratados con dosis elevadas, asociada a aumento de los niveles de los precursores de mineralocorticoides. Puede verse ginecomastia, oligospermia y trastornos menstruales durante el tratamiento prolongado. Se ha observado exantema alérgico y prurito.

booksmedicos.org

Quizá la complicación más grave sea la hepatitis. Afortunadamente, se estima que esta complicación ocurre en solo 1 de cada 15.000 pacientes expuestos. Se produce una ligera elevación asintomática de las concentraciones de transaminasas en el 5-15% de los pacientes, y generalmente es transitoria. La hepatitis asociada al ketoconazol comienza con anorexia, malestar, náuseas y vómitos. En el 80% de los casos se produce en los primeros 3 meses de tratamiento. La progresión puede ser rápida. Si se sospecha hepatotoxicidad, se deben medir las concentraciones plasmáticas de transaminasas y de fosfatasa alcalina. Algunos autores han recomendado medir periódicamente el funcionamiento hepático. Este procedimiento no protege al paciente que tiene un comienzo rápido de hepatitis en el intervalo entre las pruebas, pero obliga a ponerse en contacto con todos los pacientes con alteraciones para preguntarles sobre los síntomas y planificar la repetición de pruebas de laboratorio.

Itraconazol

Formulaciones y farmacología

El itraconazol se comercializa en forma de cápsulas y como suspensión oral en ciclodextrina (un anillo oligosacárido). El anillo atrapa el fármaco hidrófobo no hidrosoluble, lo que lo solubiliza; después se libera en la membrana lipídica del enterocito tras la administración oral o en el interior de los tejidos tras su administración intravenosa. La solución se puede administrar a través de una sonda nasogástrica en los pacientes intubados y facilita la dosificación en lactantes y niños pequeños. La absorción de la cápsula aumenta de forma significativa con el alimento, aunque la absorción de la solución es mejor con un estómago vacío. La administración simultánea de un refresco de cola con las cápsulas de itraconazol aumenta la absorción. Las concentraciones máximas de ambas preparaciones se alcanzan de 4 a 6 h después de la toma. Se alcanza un estado de equilibrio solo después de 13 a 15 días, momento en el cual la semivida de eliminación β es de aproximadamente 19-22 h. La absorción de la cápsula está muy reducida en los receptores de un trasplante de médula ósea, probablemente porque tienen hipoclorhidria, mucositis y los cambios intestinales relacionados con la enfermedad del injerto contra el huésped, y en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) por la enteritis asociada, pero este problema se puede aliviar utilizando la solución.

En las micosis profundas se recomienda una dosis inicial de itraconazol de 200 mg tres veces al día durante los primeros 3 días para obtener unas concentraciones plasmáticas y tisulares elevadas. El hidroxiitraconazol, metabolito del itraconazol, aparece en sangre en cantidades aproximadamente dos veces superiores a las del fármaco original; tiene una actividad antimicótica y una farmacocinética similares a las del compuesto original.

Los bioensayos del itraconazol proporcionan unas concentraciones mucho mayores que la medición mediante cromatografía líquida de alta presión; la diferencia depende de la sensibilidad al hidroxiitraconazol del microorganismo del bioensayo. Las concentraciones de itraconazol en tejidos, pus y secreciones bronquiales son generalmente superiores a las concentraciones plasmáticas. Las concentraciones oculares son bajas. Las concentraciones en saliva persisten durante 8 h después de la administración de la solución y pueden ser útiles para el tratamiento de la enfermedad oral o la erradicación de la colonización oral. El fármaco se metaboliza en el hígado y se excreta en las heces en forma de metabolitos. Se absorbe menos del 0,5% del líquido de ciclodextrina administrado. En la orina aparece una cantidad no significativa de itraconazol bioactivo. Las concentraciones plasmáticas no aumentan en pacientes con insuficiencia renal ni disminuyen con la hemodiálisis. La semivida está prolongada en los pacientes con cirrosis.

Efectos adversos

El efecto adverso más común son las náuseas relacionadas con la dosis y las molestias abdominales, pero los síntomas rara vez obligan a suspender el tratamiento. Dividir la dosis y administrar el fármaco dos veces al día puede mejorar la tolerabilidad y elevar las concentraciones sanguíneas. Puede producirse hipopotasemia y edema con dosis de 400 mg/día o mayores. En ocasiones se observa un exantema alérgico. El itraconazol produce hepatotoxicidad con poca frecuencia. La diarrea, las náuseas y otras molestias digestivas son más frecuentes con la solución. Rara vez se observa un efecto inótropo negativo.

Interacciones medicamentosas

Las concentraciones sanguíneas disminuyen hasta aproximadamente la mitad en los pacientes que toman fármacos que reducen la acidez gástrica. Algunas de las más notables interacciones son con la rifampicina, la rifabutina, la isoniacida, la fenitoína, la carbamacepina y el fenobarbital que reducen las concentraciones sanguíneas de itraconazol. El itraconazol reduce las concentraciones sanguíneas de rifampicina y aumenta las concentraciones sanguíneas de algunos antihistamínicos, con la posibilidad de producir taquicardia ventricular polimorfa *(torsades de pointes)*; también aumenta las concentraciones de warfarina, benzodiacepinas, hipocolesterolemiantes que actúan sobre la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa hepática, antagonistas del calcio dihidropiridínicos, digoxina, quinidina, ciclosporina, tacrolimús, metilprednisolona, inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (ritonavir, indinavir) y alcaloides de la vinca (vincristina, vimblastina).

Usos

El itraconazol es útil en el tratamiento de la aspergilosis invasora, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la blastomicosis, la histoplasmosis, la coccidioidomicosis meníngea y no meníngea, la paracoccidioidomicosis, la esporotricosis, la feohifomicosis, la candidiasis de mucosas, la dermatofitosis (incluida la onicomicosis) y la pitiriasis versicolor. El itraconazol es también útil para la prevención de las recidivas en pacientes con sida con histoplasmosis diseminada. El itraconazol puede ser útil en la profilaxis de las micosis durante la neutropenia y como tratamiento empírico de los episodios febriles en la neutropenia.

Fluconazol

Formulaciones y farmacología

En la actualidad se dispone comercialmente de fluconazol en comprimidos orales o vaginales, polvo para suspensión oral y formulación intravenosa. El fluconazol se absorbe bien en el tubo digestivo. El 60-75% de la dosis oral aparece sin cambios en la orina. La absorción oral no está disminuida en los pacientes con sida ni en los que toman antagonistas de los receptores H_2. El fluconazol penetra en el encéfalo, la saliva, el esputo y la orina.

Su semivida en pacientes con funcionamiento renal normal es 27-34 h; aumenta hasta 59-98 h en los grupos con aclaramiento de creatinina de 35 ml/min y 14 ml/min, respectivamente. Debe reducirse la dosis normal al 50% cuando se reduce el aclaramiento de creatinina a 50 ml/min, y al 25% cuando el aclaramiento de creatinina está por debajo de 20 ml/min. Se recomienda una dosis de carga del doble de la dosis diaria. Los pacientes en hemodiálisis deben recibir una dosis diaria después de cada sesión.

Interacciones medicamentosas

Entre otras interacciones medicamentosas, el fluconazol puede causar aumentos significativos de la concentración sanguínea de fenitoína, glipicida, gliburida, tolbutamida, warfarina, rifabutina, cisaprida, quinidina o ciclosporina. La rifampicina disminuye las concentraciones sanguíneas del fluconazol en aproximadamente una cuarta parte.

Efectos adversos

Son infrecuentes los efectos adversos. Incluso con un tratamiento crónico, incluidas dosis superiores a 400 mg/día, los síntomas más frecuentes fueron cefalea, alopecia y anorexia; el 10% de los pacientes tuvieron elevaciones en las concentraciones de aspartato aminotransferasa. La alopecia es reversible, incluso en algunos casos en que se continuó con fluconazol en dosis más bajas. Se ha descrito neurotoxicidad después de dosis «heroicas» de 2.000 mg al día. Rara vez se ha observado anafilaxia después de la primera dosis, o síndrome de Stevens-Johnson.

Indicaciones

Candidiasis

Si la infección no está producida por *Candida* resistente a fluconazol, el fluconazol es eficaz en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica. Una dosis única de 150 mg tiene aproximadamente la misma eficacia que el tratamiento tópico de la candidiasis vulvovaginal. Los pacientes con candidemia no neutropénicos o que no tienen una inmunodepresión grave responden tan bien al tratamiento intravenoso con fluconazol como a la anfotericina B. Un estudio que ha comparado el fluconazol con una combinación de fluconazol más anfotericina como tratamiento inicial de la candidemia mostró que la combinación podría producir una eliminación más rápida del hongo del torrente circulatorio. En algunos pacientes con endocarditis por *Candida* se ha utilizado fluconazol a largo plazo para prevenir la recidiva después del tratamiento con anfotericina B. Para inmunodeprimidos y pacientes con enfermedad grave o de progresión rápida con candidiasis profunda, se prefiere la anfotericina B o una equinocandina.

Meningitis criptocócica

Los ensayos clínicos sobre sida han instaurado la práctica convencional de tratamiento con anfotericina B o anfotericina B más flucitosina durante al menos las primeras 2 semanas. Después puede cambiarse a fluconazol, 400 mg/día durante 2 meses, si el paciente se halla clínicamente estable. La propensión de los pacientes con sida a la recidiva ha llevado al tratamiento de mantenimiento con fluconazol, 200 mg/día, al menos hasta que el tratamiento antirretroviral haga que los recuentos de CD4 se aproximen a valores normales. Las cápsulas de itraconazol son inferiores al fluconazol para el tratamiento de mantenimiento. La recidiva por resistencia al fluconazol es infrecuente. El fluconazol es eficaz para la erradicación de los focos genitourinarios. El fluconazol es útil en los pacientes sin sida que han completado una tanda de anfotericina B y parecen tener un riesgo elevado de recidiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Otras micosis

El fluconazol es útil en la meningitis coccidioide y en la coccidioidomicosis no meníngea diseminada, pero en una comparación directa con itraconazol se observó una tendencia a favor del itraconazol que se debió a la mayor eficacia de este en las infecciones esqueléticas. Los dos fármacos tuvieron una eficacia similar en las infecciones de tejidos blandos y pulmonares. La esporotricosis cutánea, la dermatofitosis, la histoplasmosis y la blastomicosis pueden responder al fluconazol, pero los resultados son inferiores a los obtenidos con itraconazol.

Profilaxis en pacientes neutropénicos

El fluconazol reduce la mortalidad por candidiasis profunda en los receptores de trasplantes de médula ósea. En un seguimiento a largo plazo de un estudio, los receptores de un trasplante de médula ósea que recibieron al menos 75 días de profilaxis con fluconazol tuvieron también mayor supervivencia. El empleo profiláctico de este fármaco puede promover la selección de especies menos sensibles en la flora del paciente.

Profilaxis en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

El fluconazol ha reducido la incidencia de candidiasis oral y vulvovaginal y de criptococosis en pacientes con infección avanzada por el VIH, pero tiene un efecto insignificante sobre otras micosis. El coste, la ausencia de efectos sobre la supervivencia y la posibilidad de resistencia a los azoles han llevado al comité asesor de la Infectious Diseases Society of America a desaconsejar la profilaxis rutinaria con fluconazol en pacientes con sida.

Voriconazol

Formulaciones y farmacología

El voriconazol está comercializado en forma de comprimidos y como solución en éter sulfobutílico de β-ciclodextrina para administración intravenosa. El voriconazol se elimina por metabolismo hepático, y menos del 2% de la dosis se excreta sin alteraciones por la orina. El voriconazol tiene una farmacocinética no lineal por saturación de las vías de eliminación en dosis mayores. La principal enzima implicada en la eliminación es la CYP2C19 hepática. Esta enzima tiene polimorfismos genéticos significativos que afectan al metabolismo de este fármaco. A pesar de estas diferencias en el metabolismo, las concentraciones plasmáticas alcanzadas se superponen, y no es necesario un ajuste inicial de la dosis según el genotipo o el grupo racial. En diferentes estudios se ha señalado que la evolución favorable se relaciona con concentraciones plasmáticas mayores de 1-2 μg/ml, y, con concentraciones superiores a 5 μg/ml, se registran efectos secundarios neurológicos/psiquiátricos, hepáticos o cardíacos, por lo que se recomienda seguimiento terapéutico con ajustes de la dosis, si son necesarios.

En los pacientes con cirrosis hepática de ligera a moderada se recomiendan dosis de carga estándar seguidas por dosis de mantenimiento que son el 50% de la dosis normal. No se requieren ajustes posológicos en caso de disfunción renal, y el voriconazol no se elimina significativamente por la hemodiálisis. Dada la nefrotoxicidad de la ciclodextrina, no debe utilizarse la formulación intravenosa en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min.

Interacciones medicamentosas

El voriconazol tiene numerosas interacciones. La rifampicina, la carbamacepina, los barbitúricos de acción prolongada, los glucocorticoides y el ritonavir inducen las enzimas hepáticas responsables de la eliminación del voriconazol y reducen sus concentraciones. Las concentraciones de sirolimús aumentan de forma drástica. La reducción de la eliminación de pimocida, quinidina y algunos antihistamínicos es suficiente para exponer al paciente a riesgo de prolongación del intervalo QT. La reducción de la eliminación de los alcaloides del cornezuelo del centeno provoca a veces ergotismo crónico. Se pueden administrar simultáneamente ciclosporina, tacrolimús, warfarina, cumarínicos orales, estatinas hipolipemiantes, benzodiacepinas, antagonistas del calcio, sulfonilureas, metadona y alcaloides de la vinca, aunque es posible que haya que reducir las dosis, y se propone seguimiento clínico o de laboratorio. El voriconazol reduce significativamente la eliminación del omeprazol. La coadministración de voriconazol y rifabutina, fenitoína o efavirenz reduce las concentraciones del primero y eleva la de los demás. Puede haber otras interacciones, y cualquier inhibidor, bloqueante o inductor del citocromo P-450 (CYP 450) tiene potencial de interacción con el voriconazol.

Efectos adversos

El acontecimiento adverso notificado con mayor frecuencia es un trastorno visual transitorio y reversible que comienza aproximadamente 30 min después de la toma. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten actividades que requieran una agudeza visual fina cuando experimenten cambios visuales. También se han descrito alucinaciones y confusión, asociadas a concentraciones sanguíneas elevadas. Las alteraciones de las enzimas hepáticas parecen correlacionarse con mayores concentraciones sanguíneas. La fotosensibilidad puede ser grave y se ha asociado a cánceres cutáneos en algunos casos. Se ha descrito prolongación del intervalo QT y taquiarritmias en pacientes con factores de riesgo proarrítmicos, como trastornos electrolíticos. Se ha registrado periostitis tras tratamiento prolongado, aparentemente relacionada con los iones fluoruro de la molécula. Se han referido casos aislados de leucoencefalopatía.

Indicaciones

Aspergilosis

Se autorizó el voriconazol para el tratamiento de la aspergilosis invasora[5] a tenor de un estudio comparativo aleatorizado y sin enmascaramiento en el que se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir tratamiento inicial con voriconazol o con anfotericina B. Después de la aleatorización inicial se podía cambiar a los pacientes a otros tratamientos aprobados según lo dictasen los fenómenos clínicos. Después de 12 semanas, el 53% de los pacientes aleatorizados a voriconazol habían tenido una evolución favorable, en comparación con solo el 32% de los que recibieron anfotericina B.

Otras micosis

El voriconazol está también autorizado para el tratamiento de la fusariosis y la escedosporiosis invasoras debido a las elevadas tasas de respuesta de estas enfermedades. Las infecciones por el complejo *Scedosporium apiospermum* responden en ocasiones, mientras que las debidas a *Scedosporium prolificans* suelen ser resistentes. El fármaco es eficaz en la candidiasis esofágica, la candidiasis invasora y la candidiasis refractaria. Aunque el voriconazol es atractivo para su empleo en profilaxis, ha habido preocupación por las cigomicosis incidentes con el empleo a largo plazo.

Posaconazol

Formulaciones y farmacología

El posaconazol ha estado disponible como suspensión oral y, recientemente, se ha introducido una formulación en comprimidos. La absorción se maximiza dividiendo la dosis diaria en cuatro tomas y potenciándolas tomando la suspensión con un alimento graso o después de él. Algunos suplementos dietéticos comerciales ejercen el mismo efecto que los alimentos grasos y son mejor tolerados. La semivida es de 20-35 h. La eliminación se produce principalmente mediante excreción fecal, y solo el 13% se elimina por vía renal. El metabolismo hepático por glucuronidación con difosfato de uridina desempeña una función limitada en la eliminación, y no se produce oxidación mediada por CYP. El fármaco se concentra en los fagocitos. La dosis es de 800 mg/día para el tratamiento de las micosis profundas, aunque se han utilizado con éxito 600 mg como profilaxis y 100-200 mg en la candidiasis mucosa. En estado de equilibrio, una dosis de 800 mg/día induce una concentración máxima ($C_{máx}$) de 4,2 μg/ml. Aparentemente, la concentración sanguínea es bastante impredecible, y el resultado del tratamiento de la aspergilosis se correlaciona con las concentraciones. Se recomienda controlar el fármaco, y concentraciones mayores de 0,7 μg/ml se han correlacionado con eficacia profiláctica. No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática o renal o hemodiálisis. La dosis para los comprimidos orales de 100 mg es de 300 mg dos veces al día como carga el primer día y, después, de 300 mg/día. Las concentraciones hemáticas tras la administración de los comprimidos superan a las de la dosis óptima de solución y no parecen alterarse por alimentos o fármacos que afecten al pH o a la motilidad gástricos. Los efectos secundarios notificados de los comprimidos son somnolencia, diarrea y flatulencia. La formulación intravenosa de posaconazol se presentó a principios de 2014.

Interacciones medicamentosas

Aunque el posaconazol tiene menos interacciones que el itraconazol y el voriconazol, hay muchas significativas, como el aumento de la concentración de antagonistas del calcio, ciclosporina, sirolimús, tacrolimús, quinidina, atazanavir, amiodarona, cisaprida, corticoesteroides, digoxina, benzodiacepinas y medicamentos para la disfunción eréctil. Las concentraciones de posaconazol disminuyen con cimetidina, efavirenz, metoclopramida, rifampicina y, en ciertos estudios, con diarrea e inhibidores de la bomba de protones. También se reducen con fenitoína, carbamacepina o rifabutina con elevación simultánea de la concentración de los otros fármacos.

Efectos adversos

La escasez de efectos adversos es similar a la del fluconazol. En ocasiones se ven síntomas digestivos, cefalea y erupciones acneiformes. Se deben corregir los trastornos electrolíticos antes del tratamiento para evitar las arritmias.

Indicaciones

El posaconazol parece tener un espectro de actividad muy amplio frente a mohos, entre ellos muchos *Zygomycetes,* lo cual es una característica específica entre los azoles, y la menor reactividad cruzada entre azoles a mutaciones en la vía de síntesis del ergosterol, inductora de resistencia a otros azoles. El principal interés en el fármaco ha sido para la profilaxis y el tratamiento de rescate de las micosis refractarias. Se ha demostrado su eficacia en la prevención de micosis oportunistas en los pacientes del máximo riesgo, pacientes con trasplante con enfermedad del injerto contra el

booksmedicos.org

huésped, y en los que tienen neoplasias malignas hemáticas y neutropenia. Se han observado resultados impresionantes en el rescate de la aspergilosis y la coccidioidomicosis. La candidiasis superficial también responde.

ANTIMICÓTICOS DE LA FAMILIA DE LAS EQUINOCANDINAS

Características generales

Los antimicóticos de la familia de las equinocandinas actúan inhibiendo la síntesis del 1,3-β-D-glucano en la pared de la célula micótica. En diversos estudios el principal índice farmacodinámico de la respuesta *in vivo* ha sido el cociente entre la concentración máxima y la CMI. Actualmente se han autorizado tres equinocandinas: caspofungina, micafungina y anidulafungina. Estos fármacos son similares entre sí, tienen muy pocas interacciones medicamentosas, tienen una incidencia admirablemente baja de acontecimientos adversos y tienen un espectro antimicótico prácticamente idéntico. De los tres fármacos, la caspofungina es el que tiene el mayor número de indicaciones autorizadas y del que se dispone de más datos clínicos. La micafungina es el fármaco del cual se dispone de datos más detallados sobre su uso en recién nacidos y niños. La anidulafungina parece tener menos interacciones medicamentosas. Todos ellos son lipopéptidos cíclicos que se deben administrar por vía intravenosa.

Son fungicidas frente a todas las especies de *Candida,* incluidos los aislados resistentes a otros fármacos. Se ha observado menor actividad frente a aislados de *Candida parapsilosis* y de *Candida guilliermondii,* y un efecto paradójico por el cual concentraciones elevadas permiten el crecimiento *in vitro* de una pequeña proporción de aislados de *Candida,* aunque no parece que sea clínicamente relevante. Aunque inhabitual, la resistencia se detecta con frecuencia creciente, y se han descrito varios casos durante los tratamientos. Todos son activos frente al género *Aspergillus,* pero su actividad está limitada a las hifas en crecimiento y división. Su actividad frente a otros hongos es variable.

Caspofungina

Formulaciones y farmacología

La caspofungina está comercializada para infusión intravenosa. La caspofungina se elimina por una combinación de degradación química espontánea, hidrólisis y *N*-acetilación. No se requieren ajustes posológicos en caso de alteración funcional renal o de hemodiálisis. La eliminación de caspofungina está moderadamente reducida en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por lo que se recomienda una reducción de la dosis diaria habitual. Parece que la penetración en los tejidos infectados es buena.

Interacciones medicamentosas

La caspofungina tiene pocas interacciones medicamentosas significativas. La administración simultánea de ciclosporina aumenta la exposición a la caspofungina y se ha asociado a aumento de las concentraciones de las transaminasas hepáticas, de modo que se debe tener precaución con su empleo concomitante. La caspofungina reduce la exposición al tacrolimús en aproximadamente el 20%, y pueden precisarse ajustes posológicos. La rifampicina reduce las concentraciones sanguíneas de la caspofungina en aproximadamente el 30%, por lo que debe aumentarse la dosis diaria de caspofungina de 50 a 70 mg si se administran simultáneamente estos fármacos. Igualmente, los escasos datos sobre otros inductores de la eliminación de fármacos (efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona y carbamacepina) sugieren que puede haber una reducción de la concentración de caspofungina, por lo que debe plantearse aumentar la dosis diaria hasta 70 mg.

Efectos adversos

En conjunto las reacciones adversas de la caspofungina han sido infrecuentes y leves. Se han descrito síntomas relacionados posiblemente con la liberación de histamina durante la infusión rápida.

Indicaciones

La caspofungina está indicada en el tratamiento de la candidiasis invasora y de la candidiasis esofágica. La caspofungina también está indicada en la aspergilosis invasora en pacientes refractarios o intolerantes a otros tratamientos. Debido a su actividad frente a estos dos importantes patógenos oportunistas, el empleo de caspofungina para el tratamiento empírico en situaciones de riesgo elevado es lógico y está apoyado por estudios clínicos.

Micafungina

La micafungina tiene un espectro *in vitro* y unas propiedades similares a las de la caspofungina. Tiene una actividad fungicida similar frente al género *Candida,* y una actividad no fungicida *in vitro* similar frente a *Aspergillus.*

Formulaciones y farmacología

El fármaco es fotosensible. Después de una infusión intravenosa la semivida terminal es de aproximadamente 15 h. La dosis recomendada es de 100 mg/día. Una dosis diaria genera estado de equilibrio en 3 días. Parece que el metabolismo es principalmente por excreción fecal; menos del 1% se excreta por orina. El fármaco penetra particularmente bien en pulmones, hígado, riñones y mucosa gástrica. No es necesario ajustar la dosis por insuficiencia hepática o renal.

Interacciones medicamentosas

La micafungina tiene menos interacciones medicamentosas que la caspofungina. No hay ninguna interacción con la ciclosporina ni la rifampicina.

Efectos adversos

La micafungina tiene un perfil de seguridad excelente. La liberación de histamina, que produce sobre todo eritema en la superficie corporal, puede evitarse con una infusión lenta. Se ha notificado flebitis.

Indicaciones

Su eficacia es buena en la candidiasis invasora, similar a la de la anfotericina y la caspofungina. En estudios clínicos de determinación de dosis frente a la esofagitis por *Candida,* las dosis de 75 a 150 mg/día fueron particularmente eficaces. Un estudio de profilaxis en pacientes neutropénicos con trasplantes de células madre hematopoyéticas mostró su eficacia en dosis de 50 mg/día. La escasa experiencia indica que tiene una actividad comparable a la de la caspofungina en la aspergilosis.

Anidulafungina

Formulaciones y farmacología

La anidulafungina se degrada lentamente por la apertura química de su estructura anular. Una dosis de 100 mg produce una $C_{máx}$ (concentración máxima alcanzada) de 8,6 µg/ml con un tiempo hasta la concentración máxima ($T_{máx}$) de 6-7 h. La semivida es de 30-50 h. El estado de equilibrio se alcanza en 3-10 días. No es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia renal y hepática.

Interacciones medicamentosas

La anidulafungina no tiene interacciones significativas con las enzimas del CYP. No es inductor, inhibidor ni sustrato, y no tiene interacciones con los fármacos eliminados por estas vías ni por fármacos que inducen estas vías. La ausencia de metabolismo indica que esta es la mejor equinocandina en casos de insuficiencia hepática.

Efectos adversos

En algunos casos se han descrito síntomas mediados por la histamina (p. ej., exantema, urticaria, sofocos, prurito, disnea o hipotensión), aunque son poco frecuentes cuando la velocidad de infusión no es mayor de 1,1 mg/min. Otras reacciones adversas a la anidulafungina en general han sido infrecuentes y leves (diarrea, hipopotasemia, valores de función hepática elevados, neutropenia, náuseas, cefalea, dermatitis).

Indicaciones

La anidulafungina está indicada para el tratamiento de la candidiasis invasora y la candidiasis esofágica. En estudios clínicos se ha visto que la anidulafungina es al menos tan eficaz como el fluconazol. La ineficacia de esta equinocandina frente a *C. parapsilosis* puede ser muy preocupante.

OTROS FÁRMACOS

Cada vez se utilizan con mayor frecuencia combinaciones de antimicóticos con el fin de mejorar las pésimas tasas de respuesta en algunas enfermedades y para combinar fármacos con mecanismos de acción diferentes. Aunque puede ser relativamente fácil demostrar una sinergia *in vitro,* hay pocos ejemplos de sinergia en estudios de modelos animales. En los pacientes los costes son elevados y es probable que aumenten los efectos adversos. Aún deben documentarse definitivamente en otras situaciones las ventajas clínicas de la combinación anfotericina-flucitosina que se han observado en la criptococosis.

Los inmunomoduladores, sobre todo citocinas, son prometedores, pero hay datos clínicos insuficientes para determinar en qué situaciones y de qué modo podrían emplearse estos fármacos.[4] Se demostró en un estudio que el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos fue eficaz cuando se administró profilácticamente durante el tratamiento de inducción en pacientes con leucemia de riesgo elevado.

En el capítulo 438 se analiza el tratamiento de las diversas formas de tiña y de la onicomicosis con fármacos sistémicos. Aunque en la actualidad se clasifica a *Pneumocystis jirovecii* (antiguamente *P. carinii*) entre los hongos, los fármacos utilizados para su tratamiento son principalmente los que se utilizan para tratar las infecciones parasitarias (cap. 344).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

332

HISTOPLASMOSIS

CAROL A. KAUFFMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La histoplasmosis es la micosis endémica más común en EE. UU. La mayoría de las infecciones curan de modo espontáneo, pero el organismo tiene la capacidad de causar infecciones pulmonares e infección diseminada aguda y crónica.[1,2]

Agente patógeno

Histoplasma capsulatum variedad *capsulatum* es un hongo térmicamente dimorfo. En el medioambiente y a temperaturas inferiores a 35 °C existe como moho que produce conidios, tanto macroconidios tuberculados, que son útiles para la identificación en el laboratorio, como microconidios, que son la forma infecciosa. En los tejidos, y a una temperatura entre 35 y 37 °C, *H. capsulatum* se transforma en levaduras ovales minúsculas de 2 a 4 µm que se reproducen por gemación y parasitan los macrófagos. La histoplasmosis africana está causada por una subespecie diferente, *H. capsulatum* variedad *duboisii,* y tiene manifestaciones clínicas diferentes, particularmente afectación de la piel, los tejidos subcutáneos, los ganglios linfáticos y el hueso, y solo en ocasiones de los pulmones u otros órganos internos.

EPIDEMIOLOGÍA

La histoplasmosis, aunque se encuentra en todo el mundo, es principalmente una enfermedad de Norteamérica y Centroamérica. *H. capsulatum* es endémico en los valles de los ríos Mississippi y Ohio, con extensión a la cuenca del río San Lorenzo; existen microfocos en áreas aisladas discretas en varios estados del este. El suelo, las cuevas y los edificios abandonados que contienen elevadas concentraciones de guano de aves o de murciélagos favorecen un crecimiento exuberante del microorganismo. Cada año se infectan cientos de miles de personas que viven en áreas endémicas de *H. capsulatum*. La mayoría de los casos son esporádicos y se desconoce la fuente exacta de la exposición. Se han descrito bien brotes de origen único que han afectado desde tan solo a 4 personas hasta 100.000 en asociación con desestructuración del suelo, limpieza de áticos, puentes o graneros, renovación o derribo de estructuras antiguas cargadas de guano y espeleología.[3]

BIOPATOLOGÍA

Después de la inhalación de microconidios al interior de los alvéolos se produce una infección pulmonar localizada. Los neutrófilos y macrófagos fagocitan el microorganismo, ahora en fase de levadura; el microorganismo es capaz de sobrevivir y viaja en el interior de los macrófagos hasta los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos, y alcanza todo el sistema reticuloendotelial por diseminación hematógena. Tal diseminación se produce probablemente en la mayoría de las personas que son infectadas, y en huéspedes normales no produce síntomas. Después de varias semanas los linfocitos T sensibilizados específicamente por antígenos de *H. capsulatum* activan a los macrófagos, que entonces pueden destruir los hongos intracelulares. La histoplasmosis es un clásico ejemplo de la importancia crucial del sistema inmunitario celular para la contención de patógenos intracelulares.

La extensión de la enfermedad viene determinada tanto por el número de conidios inhalados como por la respuesta inmunitaria del huésped. Un inóculo pequeño puede causar infección pulmonar grave o progresar hasta histoplasmosis diseminada sintomática aguda en pacientes inmunodeprimidos. A la inversa, puede producirse una infección pulmonar grave y potencialmente mortal en un paciente sano si inhala una cifra elevada de conidios, como podría producirse durante la demolición de edificios o mientras se hace espeleología en una cueva infestada densamente.

Puede producirse reinfección en personas que previamente tuvieron histoplasmosis, aunque es infrecuente y casi siempre se produce en el marco de una exposición intensa. La reactivación de la infección latente se produce en pacientes con deficiencias de la inmunidad celular, como se pone de manifiesto por la aparición de histoplasmosis en personas inmunodeprimidas que crecieron un una zona endémica pero que han estado ausentes de dicha zona durante años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Histoplasmosis pulmonar aguda

La infección es asintomática en la mayoría de las personas infectadas por *H. capsulatum*. Las personas que sí tienen infección pulmonar sintomática suelen tener una enfermedad autolimitada que comienza varias semanas después de la exposición y se caracteriza por fiebre, escalofríos, astenia, tos no productiva, molestias en la región torácica anterior y mialgias. En la radiografía de tórax se observa un infiltrado nodular parcheado lobular o multilobular.

El diagnóstico diferencial de la histoplasmosis pulmonar aguda incluye la neumonía por *Blastomyces dermatitidis, Mycoplasma pneumoniae,* género *Legionella* y *Chlamydia pneumoniae*. Cuando hay ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos, se debe tener una elevada sospecha de histoplasmosis. La entidad más difícil de diferenciar es la blastomicosis pulmonar aguda (cap. 334) porque las áreas endémicas se superponen, con frecuencia se obtiene una historia comparable de actividades al aire libre y las radiografías muestran unos hallazgos similares.

En los pacientes que han tenido una exposición intensa a *H. capsulatum* y en pacientes inmunodeprimidos la histoplasmosis pulmonar aguda puede ser potencialmente mortal. Son prominentes los picos febriles elevados, los escalofríos, la postración, la disnea y la tos.[4] Las radiografías de tórax muestran infiltrados pulmonares reticulonodulares difusos, y puede producirse síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Histoplasmosis pulmonar crónica

La histoplasmosis pulmonar cavitada crónica es una forma progresiva y a menudo mortal de histoplasmosis que se produce casi exclusivamente en pacientes de edad avanzada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.[5] Los síntomas incluyen fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, tos productiva de esputo purulento y hemoptisis. En la radiografía de tórax, los hallazgos usuales son infiltrados unilaterales o bilaterales en los lóbulos superiores con múltiples cavidades y fibrosis extensa en los lóbulos inferiores. La histoplasmosis pulmonar crónica remeda la tuberculosis, otras neumonías micóticas (especialmente blastomicosis y esporotricosis) e infecciones micobacterianas no tuberculosas por lo que respecta a los síntomas, signos y hallazgos radiográficos.

Complicaciones de la histoplasmosis pulmonar

Los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares con frecuencia se calcifican cuando la infección se resuelve; años más tarde pueden producir erosión en el interior de los bronquios y causar hemoptisis y expectoración de broncolitos. La mediastinitis granulomatosa es un síndrome poco frecuente que se caracteriza por inflamación y necrosis continuada de los ganglios linfáticos mediastínicos. Las adenomegalias se ven fácilmente en las radiografías de tórax, y en la tomografía computarizada (TC) tienen necrosis central y en algunos casos producen compresión de estructuras adyacentes, como esófago, vías respiratorias y vasos sanguíneos. Aunque por lo general los síntomas se resuelven sin tratamiento, los síndromes obstructivos pueden ser graves y los ganglios pueden persistir durante años.

La mediastinitis fibrosante[6] es una complicación infrecuente de la histoplasmosis en la que el huésped responde a la infección con una respuesta fibrótica excesiva e inapropiada. Puede producirse obstrucción de esófago, vías respiratorias, vena cava superior o arterias y venas pulmonares, con la consiguiente insuficiencia cardíaca derecha progresiva e insuficiencia respiratoria. La obstrucción bilateral de los vasos pulmonares es menos frecuente que la afectación unilateral y se asocia a peor pronóstico. Se observa ensanchamiento mediastínico en las radiografías de tórax, y la TC y la angiografía definen la extensión de la invasión y la obstrucción de las estructuras mediastínicas.

La pericarditis es una manifestación de una reacción inflamatoria local a la histoplasmosis adyacente. Los pacientes responden rápidamente a los antiinflamatorios sin tratamiento antimicótico. El deterioro hemodinámico, aunque infrecuente, requiere la evacuación del líquido pericárdico; solo rara vez se ha documentado progresión a pericarditis constrictiva.

Histoplasmosis diseminada

La histoplasmosis diseminada sintomática se da sobre todo en los pacientes con inmunodepresión. Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y recuentos de linfocitos $CD4^+$ inferiores a 150/µl, los lactantes y los pacientes que tienen alguna neoplasia maligna hemática, que han recibido un trasplante de órgano o que están tomando corticoesteroides o antagonistas del factor de necrosis tumoral, son los que mayor riesgo tienen de histoplasmosis diseminada aguda.[7] Los síntomas y signos incluyen escalofríos, fiebre, anorexia, pérdida de peso, hipotensión, disnea, hepatoesplenomegalia y lesiones de la piel y de las membranas mucosas. Son comunes la pancitopenia, los infiltrados pulmonares difusos en la radiografía y en la TC de tórax, los datos de coagulación intravascular diseminada y la insuficiencia respiratoria aguda. Este síndrome no se puede distinguir de la sepsis debida a cualquier causa bacteriana o viral. En los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) el diagnóstico diferencial incluye infección por citomegalovirus, infección diseminada por el complejo de *Mycobacterium avium* y tuberculosis.

La histoplasmosis diseminada progresiva crónica es una forma mortal de histoplasmosis que se da sobre todo en pacientes de edad media o avanzada que no tienen una enfermedad inmunodepresora conocida. La enfermedad se caracteriza por

booksmedicos.org

fiebre, sudación nocturna, pérdida de peso, anorexia y astenia. Los pacientes tienen aspecto de tener una enfermedad crónica; son comunes la hepatoesplenomegalia y las úlceras mucocutáneas, y puede producirse insuficiencia suprarrenal. Es típico que haya aumento de la velocidad de sedimentación, aumento de la fosfatasa alcalina, pancitopenia e infiltrados reticulonodulares difusos en la radiografía y en la TC de tórax. Los pacientes con esta forma de histoplasmosis tienen con frecuencia fiebre de origen desconocido. Hay que excluir tuberculosis miliar, linfoma y sarcoidosis.

Se ha descrito la afectación de casi cualquier órgano y sistema en la infección diseminada. Debe buscarse insuficiencia suprarrenal en cualquier paciente que tenga hipotensión, hiponatremia e hiperpotasemia no explicadas. La TC abdominal muestra glándulas suprarrenales muy aumentadas de tamaño. La afectación del sistema nervioso central se manifiesta como meningitis o como lesiones focales en la resonancia magnética, y es más común en pacientes con sida. Las lesiones cutáneas, también más comunes en pacientes con sida, pueden ser papulosas, pustulosas o ulceradas. La endocarditis por *Histoplasma* es una forma infrecuente de infección diseminada.[8]

DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica definitiva de la histoplasmosis es el crecimiento del microorganismo en cultivo. Por desgracia, *H. capsulatum* puede tardar hasta 6 semanas en crecer *in vitro*. Son apropiadas para el cultivo muestras de tejido, líquido de lavado broncoalveolar, esputo y sangre. En los pacientes que tienen datos de diseminación lo mejor es obtener hemocultivos por el sistema de lisis-centrifugación (tubo Isolator™); con frecuencia el material de la biopsia de médula ósea y de la biopsia hepática permite detectar *H. capsulatum* en la enfermedad diseminada. Si la histoplasmosis pulmonar constituye una consideración diagnóstica, se debe informar al laboratorio para que utilice un medio especial que reduzca el crecimiento de los hongos comensales en las muestras pulmonares para cultivo. Tan pronto como se haya detectado el crecimiento de un moho, las sondas de ADN muy específicas de *H. capsulatum* permiten la identificación rápida del microorganismo.

Si el paciente tiene enfermedad aguda se debe efectuar una biopsia hística en busca de las características levaduras ovales de 2 a 4 µm con una yema única, lo que permite efectuar un diagnóstico de presunción lo antes posible. Las tinciones hísticas habituales no muestran las minúsculas levaduras; se debe teñir el material de biopsia con las tinciones de metenamina argéntica o ácido peryódico de Schiff. En los pacientes con enfermedad diseminada el material de la médula ósea, el hígado, la piel y las lesiones mucocutáneas suele mostrar muchos microorganismos. También se pueden observar los organismos dentro de los neutrófilos en frotis de sangre periférica de pacientes con infección diseminada aguda. En pacientes con histoplasmosis pulmonar crónica o mediastinitis granulomatosa la biopsia de pulmón o de ganglios linfáticos puede poner de manifiesto el organismo.

La serología es importante en el diagnóstico de algunas formas de histoplasmosis. Se dispone de ensayos de fijación del complemento que emplean dos antígenos diferentes, micelial y de levadura, y de pruebas de inmunodifusión. La serología es útil para diagnosticar la histoplasmosis pulmonar aguda cuando se encuentra un aumento de cuatro veces del título de fijación del complemento, un título superior a 1:32 o la aparición de una banda de precipitina M por el ensayo de inmunodifusión. Estas pruebas son también útiles en pacientes con formas crónicas de histoplasmosis pulmonar o diseminada, pero rara vez son útiles en pacientes inmunodeprimidos, que a menudo no pueden generar una respuesta humoral. Como las pruebas serológicas son menos definitivas en pacientes que tienen linfoadenopatía mediastínica, los resultados siempre se deben confirmar mediante biopsia hística. En los pacientes con infección diseminada y en los que tienen histoplasmosis pulmonar es muy útil un inmunoanálisis enzimático para el antígeno polisacárido de *H. capsulatum* en orina y suero.[9] Casi el 75% de los pacientes que han tenido una exposición intensa y tienen infiltrados difusos, y más del 90% de los pacientes con histoplasmosis diseminada tienen una prueba antigénica positiva en orina. Sin embargo, este ensayo no es útil en los pacientes que tienen histoplasmosis cavitada crónica, mediastinitis granulomatosa o mediastinitis fibrosante. Se han descrito con frecuencia reacciones falsamente positivas en la blastomicosis, la paracoccidioidomicosis y la peniciliosis, y en ocasiones en la coccidioidomicosis aguda. La concentración de antígeno habitualmente se torna indetectable por el tratamiento eficaz. La reacción en cadena de la polimerasa se ha aplicado ocasionalmente al diagnóstico, aunque no de forma estandarizada.

TRATAMIENTO

Tto

La Infectious Diseases Society of America (IDSA) ha publicado directrices para el tratamiento de la histoplasmosis.[10] El itraconazol es el fármaco de elección para la histoplasmosis leve o moderada, y las formulaciones lipídicas de anfotericina B se deben usar como tratamiento inicial en las infecciones graves y potencialmente mortales. El fluconazol es menos activo y se debe considerar que es un fármaco de segunda línea. Hay menos experiencia usando voriconazol y posaconazol, aunque parece que ambos son eficaces. Las equinocandinas no son eficaces en la histoplasmosis.

En todos los pacientes a los que se trata con itraconazol se debe medir la concentración plasmática cuando se haya alcanzado el estado de equilibrio después de 2 semanas de tratamiento para asegurar que la absorción es adecuada. La concentración plasmática debe ser mayor de 1 µg/ml.

Histoplasmosis pulmonar

En la histoplasmosis pulmonar aguda no suele darse tratamiento; en muchas ocasiones el diagnóstico no se efectúa hasta que los síntomas se han resuelto. Sin embargo, si el paciente permanece sintomático después de 4 semanas puede darse tratamiento con itraconazol, 200 mg una o dos veces al día durante 6-12 semanas. Se debe tratar a todos los pacientes con histoplasmosis pulmonar grave y a todos los pacientes inmunodeprimidos con un antimicótico. Se recomienda anfotericina B en una formulación lipídica, 3-5 mg/kg/día, durante varias semanas hasta que se observe una respuesta, momento en el cual puede cambiarse el tratamiento a itraconazol oral, 200 mg tres veces al día durante 3 días y después 200 mg dos veces al día. En las directrices de la IDSA se recomienda un ciclo breve de metilprednisolona en pacientes que presentan dificultad respiratoria asociada a la histoplasmosis pulmonar aguda.

Debe administrarse tratamiento antimicótico a todos los pacientes con histoplasmosis pulmonar crónica. Se recomienda el itraconazol, 200 mg dos veces al día durante 12-24 meses. A menudo se administra un tratamiento de prueba con itraconazol durante 6-12 semanas en los pacientes con mediastinitis granulomatosa sintomática, aunque no hay datos que demuestren que tal tratamiento sea eficaz. Puede ser útil la resección quirúrgica de los ganglios linfáticos que causan síntomas de obstrucción. El tratamiento antimicótico no es útil en los pacientes con mediastinitis fibrosante. No está indicada la cirugía, que comporta una mortalidad operatoria elevada. Se han utilizado con éxito endoprótesis intravasculares en algunos pacientes con obstrucción vascular.

Histoplasmosis diseminada

Todos los pacientes con histoplasmosis diseminada sintomática deben recibir tratamiento antimicótico. Los pacientes que tienen enfermedad diseminada aguda solo con síntomas leves o moderados y la mayoría de los pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva crónica pueden ser tratados con itraconazol, 200 mg dos veces al día después de una dosis de carga de 200 mg tres veces al día durante 3 días. Por lo general es adecuado un tiempo de 12 meses de tratamiento, pero puede tener que prolongarse en los pacientes con enfermedad progresiva crónica.

Los pacientes con histoplasmosis diseminada moderadamente grave o grave deben recibir tratamiento con anfotericina B liposómica, 3 mg/kg/día. El tratamiento se puede cambiar a itraconazol después de que el paciente haya respondido al tratamiento, generalmente en varias semanas. El tratamiento debe continuar hasta un total de 12 meses. En los pacientes inmunodeprimidos el tratamiento con itraconazol, 200 mg/día, debe continuar hasta que desaparezca la inmunodepresión. En pacientes con sida se puede interrumpir de manera segura el tratamiento supresor en los que han recibido un año de tratamiento, reciben tratamiento antirretroviral y tienen un recuento de linfocitos $CD4^+$ mayor de 150 células/µl.[11]

La prevención de la histoplasmosis es difícil porque se puede producir una exposición sin que lo sepa el paciente en áreas muy endémicas. Se debe aconsejar a las personas inmunodeprimidas que eviten las áreas de demolición, la espeleología y la limpieza de edificios de granjas y de áticos. En un estudio aleatorizado, con enmascaramiento y controlado con placebo en pacientes con sida se encontró que el itraconazol, 200 mg/día, era eficaz para la prevención de la infección. Las recomendaciones son utilizar profilaxis solo en pacientes cuyo recuento de linfocitos $CD4^+$ sea menor de 150/µl y que vivan en una zona muy endémica con una incidencia de histoplasmosis mayor de 10 casos por cada 100 pacientes-años. No hay recomendaciones para la profilaxis en otros pacientes inmunodeprimidos.

PRONÓSTICO

La histoplasmosis pulmonar aguda suele ser una enfermedad autolimitada. Los pacientes que requieren tratamiento suelen responder rápido a los antimicóticos. Sin embargo, la respuesta de los pacientes con histoplasmosis pulmonar cavitada crónica suele ser mala, principalmente a causa de su neumopatía de base grave. La fibrosis mediastínica tiene mal pronóstico, aunque la implantación de endoprótesis intravasculares ha producido mejorías en muchos pacientes. Los pacientes con histoplasmosis diseminada, incluso los que tienen sida avanzado, suelen responder rápidamente al tratamiento antimicótico; la mayoría de las muertes en pacientes inmunodeprimidos se producen cuando el diagnóstico es tardío. Los pacientes ancianos con histoplasmosis diseminada progresiva crónica tienen una respuesta al tratamiento más lenta, pero generalmente completa.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

333

COCCIDIOIDOMICOSIS

JOHN N. GALGIANI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La coccidioidomicosis es una micosis sistémica causada por especies del género *Coccidioides* endémicas en regiones áridas del hemisferio occidental (tabla 333-1).

Organismo patógeno

Coccidioides immitis y *C. posadasii* son hongos dimorfos que se clasifican como *Ascomycetes* por homología ribosómica. En su estado vegetativo los micelios con tabiques verdaderos maduran para producir artroconidios, células únicas de aproximadamente 2-5 µm de diámetro. Después de la infección un artroconidio aumenta de tamaño hasta formar una esférula de hasta 75 µm de diámetro y sufre una tabicación interna para producir docenas de endosporas. Cuando las esférulas se rompen se liberan paquetes de endosporas y se producen más esférulas en el tejido infectado, o revierten al estado micelial si son apartadas del cuerpo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los microorganismos del género *Coccidioides* pueden aislarse del suelo de los desiertos bajos de Arizona, Valle Central de California, partes de otros estados (como Nuevo México y Texas) y zonas de Centroamérica y Sudamérica.[1] Áreas aisladas de endemismo se han hallado inesperadamente en otros lugares, como el estado de Washington.[2] Las regiones endémicas siguen la zona climatológica vital de Sonora, que se caracteriza por pocas lluvias, inviernos suaves y poca humedad. No obstante, en las áreas más endémicas, las colonias fúngicas están dispersas y ocupan una mínima fracción del territorio. Los micelios proliferan debajo de la superficie durante los períodos de lluvia y se desarrollan artroconidios a medida que la tierra se seca.[3] Las tasas de infección son máximas durante los meses secos y, en ocasiones, se acentúan cuando el suelo se ve alterado por tormentas de viento o equipos de construcción. La exposición a fardos de algodón contaminado u otros fómites en raras ocasiones puede dar lugar a infección más allá de las regiones endémicas. No se ha descrito la transmisión de la infección pulmonar de persona a persona, y no se requieren precauciones de aislamiento, aun en entornos de tratamiento agudo. Desde 2013, *Coccidioides* spp. no son registradas ni controladas por los Centers for Disease Control and Prevention como agentes seleccionados.

TABLA 333-1 COCCIDIOIDOMICOSIS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
Hongos causales	*Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*
Distribución geográfica principal	Desiertos de Sonora de la zona meridional del hemisferio occidental, como partes de Arizona, California y Nuevo México; oeste de Texas; partes de Centroamérica y Sudamérica
Principal vía de contagio	Respiratoria (inhalación de artroconidios)
Principal localización de la enfermedad	Más frecuente en los pulmones; la diseminación a piel, huesos, meninges y otras vísceras es infrecuente pero grave
Infección oportunista en pacientes inmunodeprimidos	La neumonía difusa y las infecciones generalizadas son frecuentes en pacientes con defectos de los linfocitos T o durante el tratamiento con corticoesteroides en dosis elevadas
Fármaco de elección en la mayoría de los pacientes	No es necesario ningún antimicótico en la neumonía no complicada; fluconazol o itraconazol en las formas progresivas de infección
Tratamiento alternativo	Anfotericina B (especialmente con neumonía difusa o infecciones rápidamente progresivas), voriconazol, posaconazol

Incidencia y prevalencia

En general, el riesgo anual de infección en áreas más endémicas es del 3%, y se generan aproximadamente 150.000 nuevas infecciones. Están aumentando las infecciones clínicas en dichas áreas. Por ejemplo, desde 1998 hasta 2011, las infecciones notificadas aumentaron más de ocho veces.[4] Con una exposición anormalmente intensa, como en excavaciones arqueológicas y durante maniobras militares en regiones endémicas, son posibles infecciones en la mayoría de las personas expuestas en cuestión de días. El 66 y el 31% de las infecciones registradas en EE. UU. corresponden, respectivamente, a los estados de Arizona y California.

BIOPATOLOGÍA

La inhalación de tan solo un artroconidio al nivel del bronquíolo terminal inicia prácticamente todas las infecciones coccidioides. La proliferación del hongo produce tanto una inflamación granulomatosa, que se asocia a esférulas intactas, como una inflamación aguda, en la que participan eosinófilos y que se asocia a rotura y proliferación de las esférulas. La neumonía focal se asocia a menudo a adenopatía hiliar ipsolateral, y con menor frecuencia la infección produce aumento de tamaño de los ganglios linfáticos paratraqueales, supraclaviculares y cervicales. Las lesiones que se producen en otras localizaciones son el resultado de la diseminación por vía hematógena, y la mayoría se hacen evidentes en los 2 años siguientes a la infección inicial. Aunque se produce diseminación progresiva en menos del 1% de las infecciones, hasta el 8% de las personas con infección autolimitada tienen cicatrices coriorretinianas asintomáticas, lo que sugiere que la diseminación hematógena subclínica puede ser frecuente. Pocas semanas después de la infección la inmunidad duradera mediada por linfocitos T detiene normalmente la proliferación del hongo, lo que permite que se resuelva la inflamación y previene la reinfección en el futuro. Sin embargo, la infección se controla sin esterilización de las lesiones, y es posible la reactivación de la infección latente, incluso muchos años después, en pacientes cuya inmunidad celular se vuelve deficiente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dos tercios de las infecciones son asintomáticas y se detectan solo por el hallazgo de hipersensibilidad dérmica a los antígenos coccidioides. Las personas que enferman suelen experimentar síndromes pulmonares que, finalmente, son autolimitados. Sin embargo, en algunos pacientes se producen complicaciones o formas de infección progresivas que tienen una amplia variedad de manifestaciones y ocasionan serios problemas terapéuticos.

Infecciones pulmonares primarias

Los síntomas se desarrollan entre los días 5 y 21 después de la exposición. En los residentes o visitantes recientes al sur de Arizona la coccidioidomicosis da cuenta de aproximadamente un tercio de los casos de neumonía contraída en la comunidad.[5] La fiebre, la pérdida de peso, la astenia, la tos seca y el dolor costal pleurítico son síntomas frecuentes pero inespecíficos. También son frecuentes las artralgias en múltiples articulaciones sin derrame significativo, que reciben la denominación de «reumatismo del desierto». En ocasiones se producen manifestaciones cutáneas, como erupción maculopapular no pruriginosa de corta duración, eritema multiforme o eritema nudoso. Estas manifestaciones artríticas y cutáneas están mediadas por inmunocomplejos circulantes u otros fenómenos inmunitarios, y no por diseminación del hongo y remiten sin destrucción de tejido. Las radiografías de tórax pueden no mostrar anomalías o detectar infiltrados pulmonares, segmentarios o lobulares. Con frecuencia la adenopatía hiliar constituye un hallazgo distintivo que, por su aspecto, podría ser sugestivo de linfoma. Pueden producirse derrames pleurales perineumónicos, que generalmente se resuelven sin intervención, aunque los cultivos de las biopsias pleurales suelen mostrar hongos del género *Coccidioides*. La eosinofilia puede ser un hallazgo prominente en el recuento leucocítico diferencial de la sangre periférica, y la velocidad de sedimentación globular está generalmente elevada. Los síntomas persisten normalmente durante muchas semanas antes de que haya una mejoría manifiesta, y el malestar, especialmente lasitud, puede persistir durante meses.[6]

El proceso pulmonar primario produce diversas secuelas. La más frecuente es la aparición de un nódulo pulmonar (fig. 333-1), que habitualmente mide de 1 a 4 cm y está situado a menos de 5 cm del hilio. A pesar de su naturaleza inocua, los nódulos coccidioides pueden engendrar preocupación por su similitud con una masa maligna (caps. 84 y 191). La tomografía por emisión de positrones habitualmente es positiva. Por estas razones el abordaje suele requerir la aspiración con aguja por vía percutánea o la resección. Otra consecuencia de la coccidioidomicosis pulmonar es la cavitación del infiltrado, que se produce en aproximadamente el 5% de los casos de neumonía.[7] La mayoría de las cavidades son solitarias y de pared fina y están en el lóbulo superior, cerca de la pleura. En ocasiones producen dolor, hemoptisis o infiltrados adyacentes. Las cavidades pueden estar ocupadas por micetomas del género *Coccidioides* o de otro hongo colonizador. Algunas veces una cavidad se rompe y ocasiona un pioneumotórax. En la mitad de las ocasiones, este es el primer síntoma de infección coccidioide y ocurre habitualmente en hombres jóvenes por lo demás sanos. Un nivel hidroaéreo

booksmedicos.org

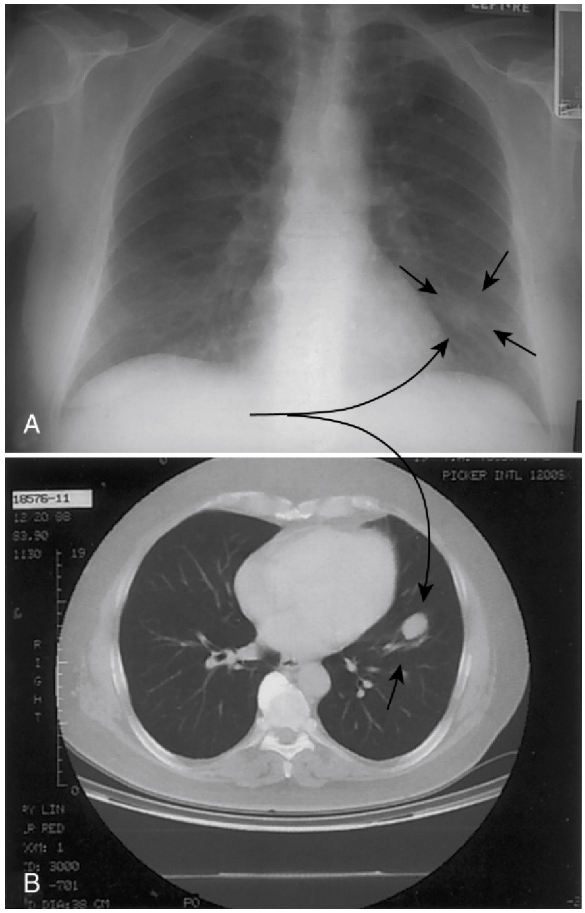

FIGURA 333-1. Coccidioidomicosis. A. Nódulo benigno secundario a coccidioidomicosis *(flechas)*. B. Tomografía computarizada del nódulo que se muestra en A *(flechas)*.

en el espacio pleural, detectable en la radiografía, ayuda con frecuencia a diferenciar este problema de un neumotórax espontáneo. El tratamiento de elección de esta complicación es la resección quirúrgica inmediata de la cavidad. La complicación pulmonar menos frecuente es la infección fibrocavitaria persistente que progresa hacia la afectación de ambos pulmones. En casos aislados, una mutación del gen *STAT1* provoca destrucción pulmonar no cavitaria progresiva crónica.[8]

Diseminación extrapulmonar

La coccidioidomicosis en pacientes con deficiencias en la inmunidad celular, como receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o linfoma, y mujeres durante el tercer trimestre de la gestación, suele dar lugar a diseminación extrapulmonar. Las mutaciones de los genes del interferón γ y de la interleucina 12 también predisponen a los pacientes a la diseminación.[9] Sin embargo, la infección diseminada se produce también en algunos pacientes que no tienen enfermedad de base y que no tienen mayor susceptibilidad a otras infecciones. La infección diseminada es más probable en los hombres que en las mujeres y en las personas con determinados ancestros, por ejemplo, africanos, filipinos o indios nativos de Norteamérica, que en las de raza blanca. Las localizaciones más comunes de las lesiones diseminadas son la piel (pápulas cutáneas o abscesos subcutáneos), articulaciones (especialmente la rodilla), huesos, incluidas las vértebras, y las meninges de la base del cráneo.[10] Tales infecciones pueden producir una o más lesiones y con frecuencia tienen manifestaciones subagudas o crónicas. En los pacientes con inmunodepresión grave las infecciones coccidioides pueden ser más fulminantes, con fungemia detectable en hemocultivos y desarrollo de infiltrados pulmonares embólicos reticulonodulares difusos. Aunque los riñones y la vejiga urinaria rara vez se ven afectados, puede aislarse *Coccidioides* en muestras de orina concentrada, habitualmente por diseminación focal a la próstata. En contraste con la histoplasmosis, el tubo digestivo rara vez se ve afectado en la coccidioidomicosis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico queda definitivamente establecido por el aislamiento de microorganismos de *Coccidioides* spp. en muestras clínicas. En el examen directo de muestras respiratorias o tejido, las esférulas aparecen como estructuras grandes con paredes refringentes y organización interna; también se ven en las preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina-eosina, plata o ácido peryódico de Schiff. La tinción de Gram no detecta las esférulas. En cultivo, el crecimiento de los micelios con frecuencia es manifiesto en la primera semana de incubación, y las sondas de ADN disponibles comercialmente permiten una rápida identificación del género. Puede ser difícil el aislamiento de *Coccidioides* spp. en pacientes que tienen secreciones respiratorias escasas asociadas a neumonía inicial, y en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis.

El diagnóstico de presunción de la infección coccidioide se basa con frecuencia en la detección de anticuerpos específicos en suero. En las primeras semanas de la infección inicial se detecta un anticuerpo de tipo precipitina, por lo general por técnicas de inmunodifusión. Más adelante suelen aparecer anticuerpos detectables mediante fijación del complemento. Sin embargo, estas pruebas pueden ser falsamente negativas hasta en la mitad de las ocasiones durante las primeras semanas de la enfermedad.[11] Cuando se informan cuantitativamente, las concentraciones de anticuerpos de fijación del complemento suelen ser máximas en las infecciones más extensas, y disminuyen en pacientes cuyas infecciones están controladas. Un medio importante para diagnosticar meningitis coccidioide es la detección de anticuerpos fijadores del complemento en el líquido cefalorraquídeo, junto con otras anomalías tales como leucocitosis, aumento de la concentración de proteínas o concentración baja de glucosa. También se dispone de nuevos equipos de inmunoanálisis comerciales, generalmente más sensibles que las antiguas pruebas serológicas, aunque en ocasiones dan lugar a resultados falsos positivos. Los antígenos coccidioides se hallan a veces en orina o suero de pacientes con infección generalizada. Se ha desarrollado una prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, cuantitativa y específica de género, para el diagnóstico precoz de la coccidioidomicosis.[12] En 2014 se presentó una prueba clínica cutánea coccidioide que, cuando es positiva, es indicativa de infección anterior.

TRATAMIENTO

Tto

Hay controversia sobre la utilidad del tratamiento antimicótico en las infecciones primarias no complicadas porque no se han llevado a cabo estudios clínicos para determinar si el tratamiento acorta la duración de los síntomas o si disminuye la probabilidad de complicaciones.[13,14] Sin embargo, es evidente la utilidad del tratamiento en los pacientes con enfermedad progresiva.[15] Dado que muchas infecciones coccidioides son crónicas, el tratamiento inicial incluye a menudo antimicóticos azólicos por vía oral, como fluconazol o itraconazol. Las respuestas a estos dos fármacos son similares, pero se prefiere el itraconazol en los pacientes con infecciones esqueléticas. Las dosis de estos azoles son de 400 mg/día o mayores, y por lo general el tratamiento se suele continuar durante un año o más. Se obtienen respuestas satisfactorias con estos fármacos en aproximadamente dos tercios de los pacientes. El fluconazol es un tratamiento eficaz de la meningitis coccidioide y ha reducido mucho el número de pacientes tratados con anfotericina B por vía intratecal. Lamentablemente, la interrupción del tratamiento azólico se sigue con frecuencia de recurrencia de los síntomas, especialmente en pacientes con meningitis coccidioide. Por consiguiente, los pacientes requieren un tratamiento prolongado o incluso de por vida para controlar la actividad de la enfermedad. La limitada evidencia disponible sobre nuevos antimicóticos azólicos (voriconazol, posaconazol) indica que también son eficaces en ciertos pacientes y, a veces, resultan útiles en infecciones resistentes. La anfotericina B sigue siendo una opción adecuada cuando el tratamiento con antimicóticos azólicos fracasa. Las dosis diarias oscilan entre 0,4 y 1 mg/kg para la formulación en desoxicolato original, y 5 mg/kg para las nuevas formulaciones lipídicas. En ocasiones, en un paciente con progresión rápida de la enfermedad, la anfotericina B genera una respuesta terapéutica más rápida, por lo que es el tratamiento inicial de elección. Además de los antimicóticos, con frecuencia es esencial la extirpación quirúrgica del tejido necrosado para controlar el daño progresivo inducido por las lesiones específicas.

PRONÓSTICO

Después de la resolución de la infección inicial, la mayoría de los pacientes mantienen una inmunidad de por vida, y las infecciones después de la reexposición son infrecuentes. Sin embargo, con frecuencia desaparecen los síntomas a pesar de no haberse conseguido la erradicación completa de *Coccidioides*, y la recurrencia de la infección original muchos años después del episodio original es un riesgo bien reconocido de la inmunodepresión profunda intercurrente. El retratamiento de los pacientes con afecciones reumáticas mediante modificaciones de la respuesta biológica y/o antirreumáticos modificadores de la enfermedad después de una coccidioidomicosis parece seguro en determinados pacientes.[16] En los pacientes en los que no puede resolverse la infección inicial es típico que la enfermedad tenga una evolución prolongada. Aunque la infección es más frecuentemente debilitante que mortal, puede producirse insuficiencia respiratoria fulminante, y si no se trata, la meningitis coccidioide es casi siempre mortal en el transcurso de 2 años.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

334

BLASTOMICOSIS

CAROL A. KAUFFMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La blastomicosis (blastomicosis norteamericana) es una infección endémica por hongos que afecta fundamentalmente a pulmones y piel y, con menor frecuencia, a los sistemas osteoarticular y genitourinario.[1]

Organismo patógeno

Blastomyces dermatitidis es un hongo dimorfo térmico. En la fase de moho, el microorganismo produce en el medioambiente conidios que, al ser inhalados en forma de aerosol, causan la infección. A 37 °C, en medios de cultivo y en tejidos, el microorganismo es una levadura de 5 a 20 µm de diámetro, posee una gruesa pared celular refringente y produce gemas aisladas de base amplia (fig. 334-1).

EPIDEMIOLOGÍA

B. dermatitidis existe en muchas y muy diversas áreas geográficas del mundo, pero la mayoría de los casos de blastomicosis se registran en las regiones centromeridionales y centroseptentrionales de EE. UU.[2] y en las provincias canadienses en torno a los Grandes Lagos. Se considera que el suelo y la vegetación en descomposición constituyen el nicho natural de *B. dermatitidis,* especialmente en áreas cercanas a ríos y lagos. Aunque los casos son en su mayor parte esporádicos, se han descrito varios brotes asociados a actividades desarrolladas a lo largo de cursos fluviales. El brote extrahospitalario más grande se registró en 2009 y 2010 en Wisconsin, con una distribución geográfica y étnica de los brotes relacionada probablemente con fuentes ambientales multifocales.[3] El paciente de blastomicosis característico es un hombre de mediana edad, con actividad laboral o aficiones desarrolladas al aire libre. La presentación de blastomicosis en los cazadores y en sus perros es una asociación conocida en zonas endémicas.

BIOPATOLOGÍA

Después de la inhalación de los conidios, se desarrolla la fase de levadura de *B. dermatitidis* y tiene lugar la infección pulmonar. Aunque muchos pacientes manifiestan solo síntomas pulmonares, otros presentan lesiones cutáneas en ausencia de afectación de otros órganos o bien muestran infección diseminada. Es probable que la mayoría de los pacientes presenten diseminación hematógena asintomática tras la infección pulmonar inicial. Por tanto, las lesiones cutáneas deben contemplarse como manifestación de la diseminación hematógena del microorganismo. Salvo en casos aislados, la blastomicosis no se adquiere por inoculación. La inmunidad celular en la que intervienen linfocitos T y macrófagos es un componente importante de la respuesta del huésped frente a la infección por *B. dermatitidis,* pero los neutrófilos también intervienen. La mayoría de los pacientes con blastomicosis son huéspedes sanos. Los pacientes inmunodeprimidos son más propensos a desarrollar enfermedad grave. La infección en un huésped inmunodeprimido puede producirse a raíz de una nueva exposición a *B. dermatitidis* o por reactivación de un foco latente de la infección adquirida años antes.[4]

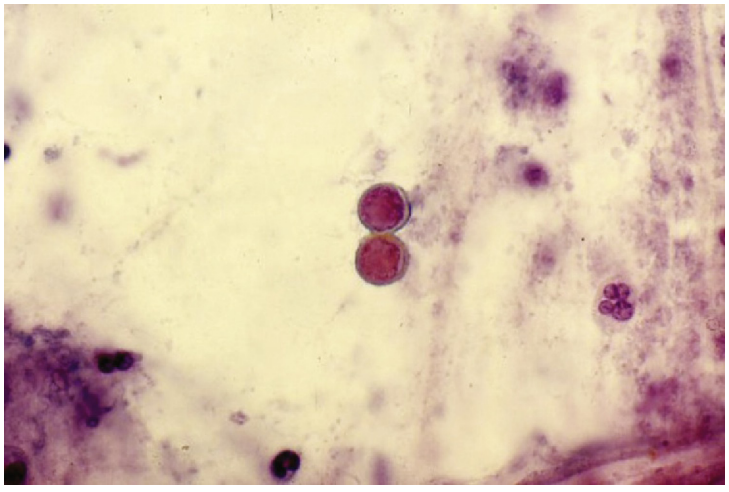

FIGURA 334-1. Tinción de Papanicolaou de esputo que permite observar una levadura de pared gruesa con gemación de base amplia, rasgos característicos de *Blastomyces dermatitidis.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pulmonares

La mayoría de los pacientes con blastomicosis pulmonar aguda son asintomáticos o se considera que tienen neumonía extrahospitalaria. Los pacientes con neumonía aguda presentan fiebre, malestar general, tos no productiva e infiltrado pulmonar de patrón irregular lobular o multilobular o bien infiltrados nodulares en radiografías de tórax. El desarrollo de las lesiones cutáneas es un significativo indicio de blastomicosis. La blastomicosis pulmonar crónica debe diferenciarse de la tuberculosis, de otras infecciones por hongos y del cáncer pulmonar.[5] Se observan habitualmente fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga, tos, producción de esputo, hemoptisis y disnea. En las radiografías de tórax, las lesiones son cavitarias, nodulares, fibróticas o de aspecto similar a una masa. Habitualmente no se observan ni linfoadenopatía hiliar ni mediastínica y tampoco derrames pleurales. La enfermedad pulmonar fulminante, con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), se produce con poca frecuencia, pero presenta una elevada tasa de mortalidad. No se sabe si ello se debe a la inhalación de un gran número de conidios o a una respuesta intensa del huésped. Habida cuenta de la mejora obtenida en algunos pacientes con corticoesteroides, este último aspecto puede revestir importancia.

Infección diseminada

Las lesiones cutáneas constituyen la manifestación más común de la blastomicosis diseminada. Suele tratarse de pápulas, placas o nódulos bien circunscritos e indoloros, que se convierten en verrugosos y que desarrollan en el centro múltiples áreas puntiformes de supuración. Algunos pacientes presentan lesiones predominantemente ulcerosas. Las lesiones cutáneas, a veces aisladas pero más a menudo múltiples, son más frecuentes en cara y extremidades, si bien aparecen en cualquier parte del cuerpo. Las lesiones cutáneas de la blastomicosis son clínicamente similares a las que se asocian a micobacterias no tuberculosas, otras infecciones micóticas y piodermia gangrenosa, así como al uso de bromuro. Una manifestación poco común, observada con mayor frecuencia en los pacientes inmunodeprimidos, es la aparición de cientos de lesiones pustulosas, que revelan de forma inmediata la presencia del microorganismo por aspiración.

Otra manifestación de la blastomicosis diseminada es la afectación osteoarticular. La osteomielitis puede asociarse a lesiones de piel contigua o puede aparecer en sitios distantes de las lesiones cutáneas. La realización de gammagrafía ósea resulta útil en todos los pacientes con blastomicosis diseminada debido a la tendencia del microorganismo a infectar el hueso. La afectación genitourinaria es en ocasiones asintomática o se asocia a signos de prostatismo y a la detección de un nódulo en el examen rectal. Con poca frecuencia se encuentran nódulos laríngeos y orofaríngeos, lesiones oculares, afectación del sistema nervioso central (SNC), ya sea meningitis ya sean lesiones de masa intracerebral, o diseminación a hígado, bazo y ganglios linfáticos.

DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica definitiva para la blastomicosis es el crecimiento del microorganismo a partir de aspirado, de una muestra de biopsia tisular, de esputo o de líquidos corporales. En casos de blastomicosis diseminada, se debe remitir para cultivo de hongos orina obtenida antes y después del masaje prostático. La fase de moho tarda varias semanas en crecer a temperatura ambiente. Una vez que se ha producido el crecimiento, es posible identificar rápidamente el microorganismo como *B. dermatitidis* mediante sonda de ADN de especificidad y sensibilidad elevadas. Es necesario llevar a cabo el examen histopatológico de las lesiones cutáneas o pulmonares, el examen citológico del esputo, del líquido de lavado broncoalveolar o de otros líquidos orgánicos, así como la tinción fluorescente con calcoflúor de esputo o material purulento recogido de las lesiones pustulosas, en busca de la levadura característica, de gran tamaño, de paredes gruesas y con una gemación de amplia base. La identificación de los microorganismos característicos permite un diagnóstico provisional de blastomicosis y el inicio del tratamiento antifúngico, antes incluso de conocer los resultados del cultivo. A partir de orina y suero es posible realizar un enzimoinmunoanálisis para antígenos de la pared celular de *B. dermatitidis;* se trata de una prueba diagnóstica rápida y útil en pacientes con blastomicosis diseminada o pulmonar grave.[6] Debido a que *B. dermatitidis* y *H. capsulatum* comparten numerosos antígenos de pared celular, esta prueba resulta a menudo positiva en pacientes con histoplasmosis, así como en aquellos con blastomicosis. Las pruebas de anticuerpos para la blastomicosis no son sensibles ni específicas. La reacción en cadena de la polimerasa en muestras de tejido ha demostrado su utilidad cuando el estudio histopatológico y el cultivo no son diagnósticos.[7]

TRATAMIENTO

Tto

Las directrices para el tratamiento de la blastomicosis han sido publicadas por la Infectious Diseases Society of America (IDSA)[8] y por la American Thoracic Society.[9] Con la excepción de los pacientes que presentan resolución completa

booksmedicos.org

de blastomicosis pulmonar aguda antes de establecer el diagnóstico, todos los pacientes afectados deben ser tratados con un agente antifúngico. Los pacientes con blastomicosis pulmonar leve, moderada o diseminada se tratan con itraconazol, 200 mg una o dos veces/día. La duración del tratamiento es de 6 a 12 meses para conseguir la curación de la infección micótica y prevenir las recaídas. El fluconazol no es tan eficaz como el itraconazol. Sin embargo, si el paciente es incapaz de tomar itraconazol, puede utilizarse fluconazol, pero la dosis debe ser de 400 a 800 mg/día durante entre 6 y 12 meses. Cada día se refiere con mayor frecuencia la eficacia del voriconazol en pacientes que no toleran el itraconazol. Se ha registrado uso satisfactorio de posaconazol solo en pocos pacientes. Las equinocandinas no son activas frente a *B. dermatitidis* y no deben utilizarse.

Los pacientes con blastomicosis pulmonar grave o diseminada, todos los pacientes con infección del SNC[10] y la mayoría de los pacientes inmunodeprimidos deben ser tratados inicialmente con una formulación lipídica de anfotericina B. La dosis es de 3 a 5 mg/kg/día, salvo en la infección del SNC, para la que deben utilizarse 5 mg/kg diarios. Tras producirse la mejora clínica, generalmente al cabo de varias semanas, se puede cambiar el tratamiento por itraconazol, 200 mg dos veces/día, durante un total de al menos 12 meses de tratamiento. En todos los pacientes tratados con itraconazol debe realizarse una determinación de concentraciones séricas al alcanzar un estado de equilibrio después de 2 semanas de tratamiento, a fin de asegurar una absorción adecuada. Las concentraciones séricas deben ser superiores a 1 µg/ml. Los corticoesteroides han sido útiles como tratamiento complementario en pacientes con SDRA asociado a blastomicosis, aunque dicha práctica continua siendo controvertida.

PRONÓSTICO

El pronóstico para los pacientes con blastomicosis pulmonar o diseminada tratados con itraconazol es excelente; más del 90% se curan.[11] Si se produce una recaída, un segundo ciclo de itraconazol suele alcanzar los resultados deseados. La mayor parte de las muertes notificadas se producen en pacientes con neumonía fulminante y SDRA.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

335

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

CAROL A. KAUFFMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana) es una infección fúngica subaguda o crónica, endémica en Centroamérica y Sudamérica. La enfermedad se caracteriza principalmente por lesiones cutáneas, pulmonares y de membranas mucosas, aunque también se produce enfermedad diseminada.[1]

Organismo patógeno

Paracoccidioides brasiliensis es un hongo dimorfo térmico. En el medioambiente y a temperaturas inferiores a 35 °C, el organismo es un moho que produce conidios, la forma infecciosa. En los tejidos e *in vitro* a 37 °C el organismo adopta forma de levadura, con múltiples células hijas de base estrecha unidas a la célula madre.

EPIDEMIOLOGÍA

P. brasiliensis existe solamente en las zonas húmedas de Centroamérica y Sudamérica. Más del 80% de los casos se producen en Brasil. El presunto nicho ecológico se encuentra en los suelos, si bien no se han esclarecido las condiciones exactas que favorecen el crecimiento del organismo. La enfermedad es más frecuente en personas de mediana edad y ancianos residentes en áreas rurales. La razón del desequilibrio entre géneros (proporción entre hombres y mujeres de 13:1 en muchos informes, pero que llegó a ser de 70:1 en un informe procedente de Colombia) guarda posiblemente relación con los efectos inhibidores de los estrógenos sobre la transición de la fase de moho a la de levadura del organismo,[2] en lugar solo de con la exposición ambiental. Aunque es característico que la enfermedad se desarrolle en una etapa avanzada de la vida, es probable que la exposición inicial haya ocurrido muchos años antes. Los casos observados en regiones fuera de Centroamérica y Sudamérica se han relacionado con residencia previa en el área endémica.

BIOPATOLOGÍA

La paracoccidioidomicosis se desarrolla después de la inhalación de conidios en forma de aerosol presentes en el medioambiente. Una vez en los alvéolos, la fase de micelio da paso a la fase de levadura. La infección puede permanecer localizada en los pulmones, aunque en la mayoría de las infecciones se produce diseminación hematógena. En la mayor parte de los pacientes, las manifestaciones de la enfermedad no se desarrollan en el momento de la infección inicial. El mecanismo de defensa del huésped contra *P. brasiliensis* primaria parece ser de inmunidad mediada por células, aunque los neutrófilos también intervienen en la defensa del huésped. El cuadro histopatológico incluye respuestas neutrofílica y granulomatosa. Se ha producido un aumento de informes de paracoccidioidomicosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[3] y en otros pacientes inmunodeprimidos; en estos casos se produce una amplia diseminación, y el examen histopatológico revela granulomas poco formados. La reactivación de la infección latente adquirida años antes es la presunta patogenia de la mayoría de los casos de paracoccidioidomicosis en su forma adulta crónica y de los casos que aparecen años después de que el paciente haya abandonado la zona endémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Paracoccidioidomicosis aguda-subaguda (juvenil)

La forma aguda-subaguda de paracoccidioidomicosis se registra en menos del 10% de los pacientes. Es una enfermedad del sistema reticuloendotelial, con amplia propagación a hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea. Los pacientes menores de 30 años son los que suelen presentar esta forma de paracoccidioidomicosis; no obstante, los adultos de mayor edad, especialmente los inmunodeprimidos, también manifiestan este tipo de enfermedad de progresión rápida. En los pacientes con infección por el VIH, la rápida progresión se produce con múltiples lesiones cutáneas, adenopatía, hepatoesplenomegalia y afectación pulmonar grave con hipoxemia.

Paracoccidioidomicosis crónica (del adulto)

La paracoccidioidomicosis crónica tiene una evolución lenta y progresiva a lo largo de varios años y es la forma observada en más del 90% de los pacientes. La mayoría de los pacientes con este tipo de paracoccidioidomicosis son hombres mayores. La afectación pulmonar es evidente y clínicamente se asemeja a la tuberculosis y a otras neumonías fúngicas crónicas.[4] En las radiografías se observan lesiones nodulares, intersticiales o cavitarias, pero que difieren de las que se registra en la tuberculosis y la histoplasmosis, en las cuales los infiltrados tienden a localizarse en los campos medio e inferior de los pulmones, en lugar de hacerlo en el vértice. Muchos pacientes con la forma adulta de paracoccidioidomicosis presentan también lesiones ulcerosas o nodulares de membranas mucosas, principalmente en los orificios nasales, la cavidad oral y la laringe; son lesiones lentamente destructivas y pueden conducir a disfonía y estenosis de vías respiratorias. Las lesiones cutáneas, sobre todo en la cara, también son frecuentes y pueden ser papulosas, nodulares, ulcerosas o con forma de placa. Las lesiones mucocutáneas deben diferenciarse de la leishmaniosis mucocutánea y del carcinoma espinocelular. En más del 90% de los casos se ha referido afectación suprarrenal en la autopsia, aunque solo en aproximadamente la mitad de los pacientes se observa insuficiencia suprarrenal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de paracoccidioidomicosis se establece sobre la base del crecimiento de *P. brasiliensis* en cultivos. El microorganismo puede tardar hasta 4 semanas en crecer. En pacientes gravemente enfermos, tanto el examen directo de líquidos corporales, esputo o material purulento, tratados con hidróxido de potasio o tinción fluorescente con calcoflúor, como el examen histopatológico de muestras tisulares para biopsia ofrecen la posibilidad de establecer un diagnóstico provisional a la espera de los resultados del cultivo. El aspecto característico de *P. brasiliensis* es el de células de levadura de paredes gruesas con múltiples células hijas pequeñas y de base estrecha pegadas a su circunferencia como gemaciones, una imagen morfológica distintiva semejante al timón de un barco.

En las zonas endémicas se dispone de diversas pruebas de inmunodifusión, enzimoinmunoanálisis y pruebas de fijación del complemento, aunque su sensibilidad y especificidad varían sensiblemente. La prueba de inmunodifusión parece ser la más útil.[5] En zonas endémicas también se ha desarrollado una prueba para antígenos de pared celular de *P. brasiliensis* circulantes, si bien no ha quedado aún establecido su papel.

TRATAMIENTO

Tto

El fármaco de elección para el tratamiento de la paracoccidioidomicosis es el itraconazol (200 mg/día durante 6-12 meses). El ketoconazol, en dosis de 200 a 400 mg/día durante 1 año, es eficaz y ciertamente más económico que el itraconazol, aunque la incidencia de efectos secundarios es más alta y las recaídas se producen con mayor frecuencia que con itraconazol. El fluconazol es menos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de blastomicosis pulmonar aguda antes de establecer el diagnóstico, todos los pacientes afectados deben ser tratados con un agente antifúngico. Los pacientes con blastomicosis pulmonar leve, moderada o diseminada se tratan con itraconazol, 200 mg una o dos veces/día. La duración del tratamiento es de 6 a 12 meses para conseguir la curación de la infección micótica y prevenir las recaídas. El fluconazol no es tan eficaz como el itraconazol. Sin embargo, si el paciente es incapaz de tomar itraconazol, puede utilizarse fluconazol, pero la dosis debe ser de 400 a 800 mg/día durante entre 6 y 12 meses. Cada día se refiere con mayor frecuencia la eficacia del voriconazol en pacientes que no toleran el itraconazol. Se ha registrado uso satisfactorio de posaconazol solo en pocos pacientes. Las equinocandinas no son activas frente a *B. dermatitidis* y no deben utilizarse.

Los pacientes con blastomicosis pulmonar grave o diseminada, todos los pacientes con infección del SNC[10] y la mayoría de los pacientes inmunodeprimidos deben ser tratados inicialmente con una formulación lipídica de anfotericina B. La dosis es de 3 a 5 mg/kg/día, salvo en la infección del SNC, para la que deben utilizarse 5 mg/kg diarios. Tras producirse la mejora clínica, generalmente al cabo de varias semanas, se puede cambiar el tratamiento por itraconazol, 200 mg dos veces/día, durante un total de al menos 12 meses de tratamiento. En todos los pacientes tratados con itraconazol debe realizarse una determinación de concentraciones séricas al alcanzar un estado de equilibrio después de 2 semanas de tratamiento, a fin de asegurar una absorción adecuada. Las concentraciones séricas deben ser superiores a 1 µg/ml. Los corticoesteroides han sido útiles como tratamiento complementario en pacientes con SDRA asociado a blastomicosis, aunque dicha práctica continua siendo controvertida.

PRONÓSTICO

El pronóstico para los pacientes con blastomicosis pulmonar o diseminada tratados con itraconazol es excelente; más del 90% se curan.[11] Si se produce una recaída, un segundo ciclo de itraconazol suele alcanzar los resultados deseados. La mayor parte de las muertes notificadas se producen en pacientes con neumonía fulminante y SDRA.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

335

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

CAROL A. KAUFFMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana) es una infección fúngica subaguda o crónica, endémica en Centroamérica y Sudamérica. La enfermedad se caracteriza principalmente por lesiones cutáneas, pulmonares y de membranas mucosas, aunque también se produce enfermedad diseminada.[1]

Organismo patógeno

Paracoccidioides brasiliensis es un hongo dimorfo térmico. En el medioambiente y a temperaturas inferiores a 35 °C, el organismo es un moho que produce conidios, la forma infecciosa. En los tejidos e *in vitro* a 37 °C el organismo adopta forma de levadura, con múltiples células hijas de base estrecha unidas a la célula madre.

EPIDEMIOLOGÍA

P. brasiliensis existe solamente en las zonas húmedas de Centroamérica y Sudamérica. Más del 80% de los casos se producen en Brasil. El presunto nicho ecológico se encuentra en los suelos, si bien no se han esclarecido las condiciones exactas que favorecen el crecimiento del organismo. La enfermedad es más frecuente en personas de mediana edad y ancianos residentes en áreas rurales. La razón del desequilibrio entre géneros (proporción entre hombres y mujeres de 13:1 en muchos informes, pero que llegó a ser de 70:1 en un informe procedente de Colombia) guarda posiblemente relación con los efectos inhibidores de los estrógenos sobre la transición de la fase de moho a la de levadura del organismo,[2] en lugar solo de con la exposición ambiental. Aunque es característico que la enfermedad se desarrolle en una etapa avanzada de la vida, es probable que la exposición inicial haya ocurrido muchos años antes. Los casos observados en regiones fuera de Centroamérica y Sudamérica se han relacionado con residencia previa en el área endémica.

BIOPATOLOGÍA

La paracoccidioidomicosis se desarrolla después de la inhalación de conidios en forma de aerosol presentes en el medioambiente. Una vez en los alvéolos, la fase de micelio da paso a la fase de levadura. La infección puede permanecer localizada en los pulmones, aunque en la mayoría de las infecciones se produce diseminación hematógena. En la mayor parte de los pacientes, las manifestaciones de la enfermedad no se desarrollan en el momento de la infección inicial. El mecanismo de defensa del huésped contra *P. brasiliensis* primaria parece ser de inmunidad mediada por células, aunque los neutrófilos también intervienen en la defensa del huésped. El cuadro histopatológico incluye respuestas neutrofílica y granulomatosa. Se ha producido un aumento de informes de paracoccidioidomicosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[3] y en otros pacientes inmunodeprimidos; en estos casos se produce una amplia diseminación, y el examen histopatológico revela granulomas poco formados. La reactivación de la infección latente adquirida años antes es la presunta patogenia de la mayoría de los casos de paracoccidioidomicosis en su forma adulta crónica y de los casos que aparecen años después de que el paciente haya abandonado la zona endémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Paracoccidioidomicosis aguda-subaguda (juvenil)

La forma aguda-subaguda de paracoccidioidomicosis se registra en menos del 10% de los pacientes. Es una enfermedad del sistema reticuloendotelial, con amplia propagación a hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea. Los pacientes menores de 30 años son los que suelen presentar esta forma de paracoccidioidomicosis; no obstante, los adultos de mayor edad, especialmente los inmunodeprimidos, también manifiestan este tipo de enfermedad de progresión rápida. En los pacientes con infección por el VIH, la rápida progresión se produce con múltiples lesiones cutáneas, adenopatía, hepatoesplenomegalia y afectación pulmonar grave con hipoxemia.

Paracoccidioidomicosis crónica (del adulto)

La paracoccidioidomicosis crónica tiene una evolución lenta y progresiva a lo largo de varios años y es la forma observada en más del 90% de los pacientes. La mayoría de los pacientes con este tipo de paracoccidioidomicosis son hombres mayores. La afectación pulmonar es evidente y clínicamente se asemeja a la tuberculosis y a otras neumonías fúngicas crónicas.[4] En las radiografías se observan lesiones nodulares, intersticiales o cavitarias, pero que difieren de las que se registra en la tuberculosis y la histoplasmosis, en las cuales los infiltrados tienden a localizarse en los campos medio e inferior de los pulmones, en lugar de hacerlo en el vértice. Muchos pacientes con la forma adulta de paracoccidioidomicosis presentan también lesiones ulcerosas o nodulares de membranas mucosas, principalmente en los orificios nasales, la cavidad oral y la laringe; son lesiones lentamente destructivas y pueden conducir a disfonía y estenosis de vías respiratorias. Las lesiones cutáneas, sobre todo en la cara, también son frecuentes y pueden ser papulosas, nodulares, ulcerosas o con forma de placa. Las lesiones mucocutáneas deben diferenciarse de la leishmaniosis mucocutánea y del carcinoma espinocelular. En más del 90% de los casos se ha referido afectación suprarrenal en la autopsia, aunque solo en aproximadamente la mitad de los pacientes se observa insuficiencia suprarrenal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de paracoccidioidomicosis se establece sobre la base del crecimiento de *P. brasiliensis* en cultivos. El microorganismo puede tardar hasta 4 semanas en crecer. En pacientes gravemente enfermos, tanto el examen directo de líquidos corporales, esputo o material purulento, tratados con hidróxido de potasio o tinción fluorescente con calcoflúor, como el examen histopatológico de muestras tisulares para biopsia ofrecen la posibilidad de establecer un diagnóstico provisional a la espera de los resultados del cultivo. El aspecto característico de *P. brasiliensis* es el de células de levadura de paredes gruesas con múltiples células hijas pequeñas y de base estrecha pegadas a su circunferencia como gemaciones, una imagen morfológica distintiva semejante al timón de un barco.

En las zonas endémicas se dispone de diversas pruebas de inmunodifusión, enzimoinmunoanálisis y pruebas de fijación del complemento, aunque su sensibilidad y especificidad varían sensiblemente. La prueba de inmunodifusión parece ser la más útil.[5] En zonas endémicas también se ha desarrollado una prueba para antígenos de pared celular de *P. brasiliensis* circulantes, si bien no ha quedado aún establecido su papel.

TRATAMIENTO

Tto

El fármaco de elección para el tratamiento de la paracoccidioidomicosis es el itraconazol (200 mg/día durante 6-12 meses). El ketoconazol, en dosis de 200 a 400 mg/día durante 1 año, es eficaz y ciertamente más económico que el itraconazol, aunque la incidencia de efectos secundarios es más alta y las recaídas se producen con mayor frecuencia que con itraconazol. El fluconazol es menos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

eficaz y no debe ser utilizado, a menos que no se disponga de otra opción. El voriconazol ha demostrado ser tan eficaz como itraconazol en un estudio piloto abierto aleatorizado y existen algunos informes sobre el empleo con éxito de posaconazol como última opción de tratamiento. Las sulfonamidas se han utilizado durante años para tratar la paracoccidioidomicosis y son claramente la forma más económica de tratamiento. Sin embargo, las tasas de recaída son más altas que con azoles. La anfotericina B es eficaz, pero rara vez es necesaria, salvo en pacientes inmunodeprimidos con enfermedad diseminada potencialmente mortal. La mayoría de los pacientes infectados por el VIH con paracoccidioidomicosis han sido tratados con anfotericina B como tratamiento inicial, para continuar después con tratamiento inhibidor indefinido, ya sea con itraconazol o con trimetoprim-sulfametoxazol. Los corticoesteroides se han utilizado como tratamiento complementario en algunos pacientes con infección grave y han demostrado su utilidad, si bien este aspecto se considera controvertido.[6]

PRONÓSTICO

Los pacientes con paracoccidioidomicosis presentan una excelente respuesta al tratamiento antifúngico, con tasas globales de recaída de alrededor del 5% en caso de tratamiento con itraconazol.[7] En cambio, los infectados por el VIH presentan peor respuesta. Las personas con afectación pulmonar extensa en el momento del diagnóstico muestran alto riesgo de fibrosis progresiva, a pesar del tratamiento antifúngico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

336

CRIPTOCOCOSIS

CAROL A. KAUFFMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La criptococosis se produce con mayor frecuencia en personas inmunodeprimidas, especialmente las que están infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La meningitis es la manifestación clínica más frecuente, pero también se produce afectación pulmonar y de otros órganos.

Organismo patógeno

Entre las aproximadamente 40 especies de *Cryptococcus, Cryptococcus neoformans* y, en mucha menor medida, *Cryptococcus gattii* son los patógenos predominantes en los seres humanos.[1] En el medio natural, las especies de *Cryptococcus* están presentes en forma de levaduras, con cápsulas mínimas y que se aerosolizan y se inhalan fácilmente. En tejidos, *C. neoformans* y *C. gattii* están recubiertos por una densa cápsula de polisacárido que constituye un importante factor de virulencia. *C. neoformans* se encuentra en los suelos y se desarrolla bien en secreciones de aves con alto contenido en nitrógeno. *C. gattii* está más delimitado geográficamente y se localiza sobre todo en Australia y el Sudeste Asiático, y comparte nicho ecológico con el árbol eucalipto. Sin embargo, la epidemiología del *C. gattii* está evolucionando, y ha aparecido en la última década en la costa noroccidental del Pacífico norteamericana y, actualmente, en otras áreas de Norteamérica. En estas zonas no se ha determinado con precisión su nicho ecológico. La mayor parte de este capítulo se centra en *C. neoformans,* más común y que ha sido estudiado a fondo.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la disponibilidad generaliza de los tratamientos antirretrovirales (TAR), la criptococosis afectaba al 5-10% de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), casi siempre a los que presentaban recuentos de $CD4^+$ inferiores a 50 linfocitos/μl. Hoy en día, la criptococosis es poco frecuente en Europa y Norteamérica, pero muy habitual en África, donde se estima que su prevalencia entre pacientes infectados por el VIH alcanza el 30%.

En la población sin sida la criptococosis es una infección oportunista frecuente en los pacientes que han recibido trasplante de un órgano sólido,[2] han sido tratados con corticosteroides o tienen diabetes mellitus, insuficiencia renal, cirrosis o neumopatía crónica. En algunos pacientes parece que el único factor de riesgo es la edad avanzada. En todas las series descritas, distintas a las que incluyen solo pacientes con infección por el VIH, aproximadamente el 20% de los pacientes no tienen enfermedad de base conocida. *C. gattii* habitualmente induce enfermedad en huéspedes sanos.[3]

BIOPATOLOGÍA

El microorganismo se inhala a partir del ambiente y causa inicialmente infección pulmonar. La principal defensa del huésped en este estadio es la fagocitosis y destrucción del microorganismo, dependientes del complemento, por macrófagos y neutrófilos. Los linfocitos citolíticos naturales tienen también la capacidad de destruir el microorganismo. Sin embargo, en último término la inmunidad mediada por los linfocitos T es el principal determinante del huésped que limita la replicación de *C. neoformans*. En la mayoría de los individuos sanos la infección permanece localizada en los pulmones y no produce síntomas. Es probable que en muchas personas que han tenido infección pulmonar persistan algunos microorganismos en granulomas subpleurales encapsulados. Si el huésped desarrolla inmunodepresión el microorganismo puede entonces reactivarse y diseminarse a otras localizaciones. *C. neoformans* es claramente neurótropo y la principal manifestación es una meningoencefalitis. Sin embargo, es probable la diseminación a muchos órganos, especialmente en los pacientes con deficiencia de la inmunidad de los linfocitos T.

Los factores de virulencia de *C. neoformans* incluyen la cápsula, que requiere la opsonización para una fagocitosis eficaz, y la producción de melanina que, según se ha demostrado, se produce *in vivo* y permite que el microorganismo resista la destrucción intracelular. Estos dos factores pueden ayudar a explicar la virulencia del organismo una vez que ha alcanzado el sistema nervioso central (SNC). Las concentraciones de anticuerpos y complemento son bajas en el encéfalo, por lo que la fagocitosis del microorganismo es mínima. El tejido cerebral proporciona elevadas concentraciones de sustratos, como catecolaminas, para los sistemas enzimáticos de la fenoloxidasa de *C. neoformans* que produce melanina, con lo que se facilita la supervivencia del organismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección del sistema nervioso central

La manifestación más común de la criptococosis es la infección del SNC.[4] El cuadro clínico es una meningoencefalitis subaguda o crónica. Los pacientes suelen tener cefalea cada vez más intensa durante un período de semanas. Otros síntomas y signos son rigidez de nuca, letargo, cambios de la personalidad, confusión, anomalías visuales (fotofobia, diplopía, disminución de la agudeza visual, edema papilar, parálisis de nervios motores oculares extrínsecos), náuseas y vómitos. Con menor frecuencia se produce hipoacusia, ataxia y convulsiones. En solo la mitad de los pacientes aproximadamente hay fiebre. Las personas de edad avanzada con meningitis criptocócica pueden tener solo demencia, sin otros hallazgos neurológicos. Los pacientes con sida tienen a menudo síntomas sutiles del SNC pero generalmente tienen fiebre y otros síntomas constitucionales y rápidamente manifiestan signos de diseminación.

Infección pulmonar

En los pacientes no infectados por el VIH el principal factor de riesgo subyacente de la infección criptocócica pulmonar es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, seguida por el empleo de corticosteroides y la recepción de un trasplante de órgano sólido. En algunos pacientes *C. neoformans* puede simplemente colonizar las vías respiratorias; en otros la infección sintomática, que se manifiesta por fiebre, tos y disnea, requiere tratamiento con un antimicótico. La lesión típica observada en la criptococosis pulmonar es una lesión nodular con base pleural. Sin embargo, en la criptococosis pulmonar también se ha observado neumonitis parcheada, múltiples lesiones nodulares, lesiones cavitadas, lesiones con aspecto de masa e infiltrados pulmonares difusos. Los pacientes con infección avanzada por el VIH pueden tener infiltrados difusos que pueden progresar rápidamente a insuficiencia respiratoria aguda. En todos los pacientes inmunodeprimidos que tengan criptococosis pulmonar y en todos los pacientes que tengan cualquier síntoma del SNC se debe realizar una punción lumbar para asegurarse de que no haya meningitis. Hay controversia sobre si los huéspedes normales con criptococosis pulmonar aislada y negatividad de las pruebas de antígenos séricos precisan una punción lumbar.

Afectación de otros órganos

Se ha descrito que *C. neoformans* infecta la mayoría de los órganos durante el curso de la infección diseminada, especialmente en los pacientes con sida. Las lesiones cutáneas constituyen un indicio prominente de diseminación. Se han descrito pápulas que se asemejan al molusco contagioso o a una erupción acneiforme, nódulos, úlceras, placas, fístulas y celulitis. Puede producirse afectación focal en la próstata y en otros órganos del aparato genitourinario, en estructuras osteoarticulares, mama, ojo, laringe y otras estructuras de la cabeza y el cuello. Se ha observado que la próstata, en particular, es un «santuario» a partir del cual pueden diseminarse posteriormente los microorganismos.

DIAGNÓSTICO

Se realiza el diagnóstico de criptococosis cuando la levadura crece en cultivo. Las muestras apropiadas para el cultivo incluyen líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre,

booksmedicos.org

eficaz y no debe ser utilizado, a menos que no se disponga de otra opción. El voriconazol ha demostrado ser tan eficaz como itraconazol en un estudio piloto abierto aleatorizado y existen algunos informes sobre el empleo con éxito de posaconazol como última opción de tratamiento. Las sulfonamidas se han utilizado durante años para tratar la paracoccidioidomicosis y son claramente la forma más económica de tratamiento. Sin embargo, las tasas de recaída son más altas que con azoles. La anfotericina B es eficaz, pero rara vez es necesaria, salvo en pacientes inmunodeprimidos con enfermedad diseminada potencialmente mortal. La mayoría de los pacientes infectados por el VIH con paracoccidioidomicosis han sido tratados con anfotericina B como tratamiento inicial, para continuar después con tratamiento inhibidor indefinido, ya sea con itraconazol o con trimetoprim-sulfametoxazol. Los corticoesteroides se han utilizado como tratamiento complementario en algunos pacientes con infección grave y han demostrado su utilidad, si bien este aspecto se considera controvertido.[6]

PRONÓSTICO

Los pacientes con paracoccidioidomicosis presentan una excelente respuesta al tratamiento antifúngico, con tasas globales de recaída de alrededor del 5% en caso de tratamiento con itraconazol.[7] En cambio, los infectados por el VIH presentan peor respuesta. Las personas con afectación pulmonar extensa en el momento del diagnóstico muestran alto riesgo de fibrosis progresiva, a pesar del tratamiento antifúngico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

336

CRIPTOCOCOSIS

CAROL A. KAUFFMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La criptococosis se produce con mayor frecuencia en personas inmunodeprimidas, especialmente las que están infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La meningitis es la manifestación clínica más frecuente, pero también se produce afectación pulmonar y de otros órganos.

Organismo patógeno

Entre las aproximadamente 40 especies de *Cryptococcus, Cryptococcus neoformans* y, en mucha menor medida, *Cryptococcus gattii* son los patógenos predominantes en los seres humanos.[1] En el medio natural, las especies de *Cryptococcus* están presentes en forma de levaduras, con cápsulas mínimas y que se aerosolizan y se inhalan fácilmente. En tejidos, *C. neoformans* y *C. gattii* están recubiertos por una densa cápsula de polisacárido que constituye un importante factor de virulencia. *C. neoformans* se encuentra en los suelos y se desarrolla bien en secreciones de aves con alto contenido en nitrógeno. *C. gattii* está más delimitado geográficamente y se localiza sobre todo en Australia y el Sudeste Asiático, y comparte nicho ecológico con el árbol eucalipto. Sin embargo, la epidemiología del *C. gattii* está evolucionando, y ha aparecido en la última década en la costa noroccidental del Pacífico norteamericana y, actualmente, en otras áreas de Norteamérica. En estas zonas no se ha determinado con precisión su nicho ecológico. La mayor parte de este capítulo se centra en *C. neoformans,* más común y que ha sido estudiado a fondo.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la disponibilidad generaliza de los tratamientos antirretrovirales (TAR), la criptococosis afectaba al 5-10% de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), casi siempre a los que presentaban recuentos de $CD4^+$ inferiores a 50 linfocitos/μl. Hoy en día, la criptococosis es poco frecuente en Europa y Norteamérica, pero muy habitual en África, donde se estima que su prevalencia entre pacientes infectados por el VIH alcanza el 30%.

En la población sin sida la criptococosis es una infección oportunista frecuente en los pacientes que han recibido trasplante de un órgano sólido,[2] han sido tratados con corticosteroides o tienen diabetes mellitus, insuficiencia renal, cirrosis o neumopatía crónica. En algunos pacientes parece que el único factor de riesgo es la edad avanzada. En todas las series descritas, distintas a las que incluyen solo pacientes con infección por el VIH, aproximadamente el 20% de los pacientes no tienen enfermedad de base conocida. *C. gattii* habitualmente induce enfermedad en huéspedes sanos.[3]

BIOPATOLOGÍA

El microorganismo se inhala a partir del ambiente y causa inicialmente infección pulmonar. La principal defensa del huésped en este estadio es la fagocitosis y destrucción del microorganismo, dependientes del complemento, por macrófagos y neutrófilos. Los linfocitos citolíticos naturales tienen también la capacidad de destruir el microorganismo. Sin embargo, en último término la inmunidad mediada por los linfocitos T es el principal determinante del huésped que limita la replicación de *C. neoformans*. En la mayoría de los individuos sanos la infección permanece localizada en los pulmones y no produce síntomas. Es probable que en muchas personas que han tenido infección pulmonar persistan algunos microorganismos en granulomas subpleurales encapsulados. Si el huésped desarrolla inmunodepresión el microorganismo puede entonces reactivarse y diseminarse a otras localizaciones. *C. neoformans* es claramente neurótropo y la principal manifestación es una meningoencefalitis. Sin embargo, es probable la diseminación a muchos órganos, especialmente en los pacientes con deficiencia de la inmunidad de los linfocitos T.

Los factores de virulencia de *C. neoformans* incluyen la cápsula, que requiere la opsonización para una fagocitosis eficaz, y la producción de melanina que, según se ha demostrado, se produce *in vivo* y permite que el microorganismo resista la destrucción intracelular. Estos dos factores pueden ayudar a explicar la virulencia del organismo una vez que ha alcanzado el sistema nervioso central (SNC). Las concentraciones de anticuerpos y complemento son bajas en el encéfalo, por lo que la fagocitosis del microorganismo es mínima. El tejido cerebral proporciona elevadas concentraciones de sustratos, como catecolaminas, para los sistemas enzimáticos de la fenoloxidasa de *C. neoformans* que produce melanina, con lo que se facilita la supervivencia del organismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección del sistema nervioso central

La manifestación más común de la criptococosis es la infección del SNC.[4] El cuadro clínico es una meningoencefalitis subaguda o crónica. Los pacientes suelen tener cefalea cada vez más intensa durante un período de semanas. Otros síntomas y signos son rigidez de nuca, letargo, cambios de la personalidad, confusión, anomalías visuales (fotofobia, diplopía, disminución de la agudeza visual, edema papilar, parálisis de nervios motores oculares extrínsecos), náuseas y vómitos. Con menor frecuencia se produce hipoacusia, ataxia y convulsiones. En solo la mitad de los pacientes aproximadamente hay fiebre. Las personas de edad avanzada con meningitis criptocócica pueden tener solo demencia, sin otros hallazgos neurológicos. Los pacientes con sida tienen a menudo síntomas sutiles del SNC pero generalmente tienen fiebre y otros síntomas constitucionales y rápidamente manifiestan signos de diseminación.

Infección pulmonar

En los pacientes no infectados por el VIH el principal factor de riesgo subyacente de la infección criptocócica pulmonar es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, seguida por el empleo de corticosteroides y la recepción de un trasplante de órgano sólido. En algunos pacientes *C. neoformans* puede simplemente colonizar las vías respiratorias; en otros la infección sintomática, que se manifiesta por fiebre, tos y disnea, requiere tratamiento con un antimicótico. La lesión típica observada en la criptococosis pulmonar es una lesión nodular con base pleural. Sin embargo, en la criptococosis pulmonar también se ha observado neumonitis parcheada, múltiples lesiones nodulares, lesiones cavitadas, lesiones con aspecto de masa e infiltrados pulmonares difusos. Los pacientes con infección avanzada por el VIH pueden tener infiltrados difusos que pueden progresar rápidamente a insuficiencia respiratoria aguda. En todos los pacientes inmunodeprimidos que tengan criptococosis pulmonar y en todos los pacientes que tengan cualquier síntoma del SNC se debe realizar una punción lumbar para asegurarse de que no haya meningitis. Hay controversia sobre si los huéspedes normales con criptococosis pulmonar aislada y negatividad de las pruebas de antígenos séricos precisan una punción lumbar.

Afectación de otros órganos

Se ha descrito que *C. neoformans* infecta la mayoría de los órganos durante el curso de la infección diseminada, especialmente en los pacientes con sida. Las lesiones cutáneas constituyen un indicio prominente de diseminación. Se han descrito pápulas que se asemejan al molusco contagioso o a una erupción acneiforme, nódulos, úlceras, placas, fístulas y celulitis. Puede producirse afectación focal en la próstata y en otros órganos del aparato genitourinario, en estructuras osteoarticulares, mama, ojo, laringe y otras estructuras de la cabeza y el cuello. Se ha observado que la próstata, en particular, es un «santuario» a partir del cual pueden diseminarse posteriormente los microorganismos.

DIAGNÓSTICO

Se realiza el diagnóstico de criptococosis cuando la levadura crece en cultivo. Las muestras apropiadas para el cultivo incluyen líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre,

booksmedicos.org

esputo, material de lesiones cutáneas y otros líquidos orgánicos o tejidos que parezcan hallarse infectados. El organismo crece en varios días en la mayoría de los medios estándares con agar. La mayoría de los sistemas de hemocultivos automatizados permiten el crecimiento rápido de *C. neoformans*. La visualización de la cápsula y la realización de algunas pruebas sencillas diferencia *C. neoformans* de otras levaduras. La biopsia hística muestra la levadura de 5 a 10 µm rodeada por la cápsula. Puede efectuarse el diagnóstico definitivo de criptococosis con tinción de mucicarmín, que tiñe selectivamente la cápsula polisacárida de color rosa oscuro. En el LCR u otros líquidos orgánicos, una preparación teñida con tinta china permite la visualización de las células levaduriformes en gemación rodeadas por una gran cápsula, pero actualmente esta prueba no se realiza en muchos laboratorios.

La prueba de aglutinación de látex para el antígeno polisacárido criptocócico (AGCR) es una prueba diagnóstica muy sensible y específica.[5] La AGCR es positiva en el LCR en casi el 100% y en el suero en aproximadamente el 75% de los pacientes con meningitis. En los pacientes con sida la AGCR en suero es casi siempre positiva y constituye una herramienta de cribado excelente; en estos pacientes, los títulos en LCR y en suero están muy elevados por la enorme cantidad de microorganismos. En pacientes sin sida que tienen criptococosis pulmonar la prueba AGCR es positiva en solo el 25-50% de los casos. Son infrecuentes los resultados falsamente positivos de la prueba AGCR, que, sin embargo, se han notificado en pacientes con infección por *Trichosporon asahii*, por reacción cruzada de los antígenos compartidos por ambos hongos.

Se ha desarrollado una nueva técnica, el análisis de flujo lateral (AFL), destinada a detectar el antígeno polisacárido criptocócico y que, al presentar formato de tira reactiva, similar al de las pruebas de embarazo, puede realizarse en suero u orina a la cabecera del paciente. La técnica parece ser tan sensible y específica como la AGCR.

El LCR de los pacientes con meningitis criptocócica tiene habitualmente aumento del número de leucocitos (pero rara vez > 500/µl), predominio de linfocitos (aunque en ocasiones los neutrófilos son prominentes al comienzo), aumento de proteínas y disminución de glucosa. Los pacientes con sida tienen la mayoría de las veces un estudio normal o alteraciones tan solo ligeras como consecuencia del profundo defecto de su respuesta inmunitaria. A pesar de unos hallazgos normales en el LCR en relación con las células, las proteínas y la glucosa, en todo paciente con sida que tenga cefalea se debe efectuar una AGCR, o un AFL y cultivo del LCR. Es muy importante que se mida la presión de apertura cuando se efectúe la punción lumbar. Especialmente en los pacientes con sida, una presión intracraneal muy elevada (> 350 mmH_2O) se ha asociado a evolución desfavorable y debe disminuirse de modo enérgico.

En todos los pacientes con meningitis criptocócica se debe efectuar una tomografía computarizada o una resonancia magnética craneal para buscar lesiones con efecto de masa y valorar el tamaño ventricular. La hidrocefalia obstructiva es infrecuente pero requiere una intervención de derivación para disminuir la presión. Más comúnmente la presión intracraneal elevada en la infección criptocócica se asocia a ventrículos de tamaño normal y se debe a bloqueo de las vellosidades aracnoideas o a edema cerebral intenso (o ambos), quizá relacionado con el efecto osmótico de la cápsula polisacárida. En esta situación se utilizan diferentes métodos para reducir la presión.

TRATAMIENTO

La Infectious Diseases Society of America (IDSA) ha publicado directrices para el tratamiento de la infección criptocócica.

Infección del sistema nervioso central

Los primeros estudios multicéntricos aleatorizados en pacientes sin sida mostraron la superioridad de la combinación de anfotericina B y flucitosina durante 6 semanas sobre la anfotericina B sola durante 10 semanas. Posteriormente se han realizado estudios aleatorizados en la era azólica solo en la población con sida. Han confirmado la utilidad de la flucitosina añadida a la anfotericina B para el tratamiento de inducción y han demostrado que el tratamiento inicial con fluconazol solo o con anfotericina B sola no es tan eficaz como el tratamiento con anfotericina B y flucitosina. Se ha demostrado que la combinación de anfotericina B y flucitosina es el régimen fungicida más rápido, y un creciente número de informes han constatado que la rápida actividad fungicida que elimina el organismo del LCR se asocia a mejores resultados. Los regímenes que utilizan anfotericina B con fluconazol o flucitosina con fluconazol[A1] son alternativas menos eficaces, pero razonables, cuando no está disponible el régimen preferido de anfotericina B más flucitosina.

Las directrices actuales en pacientes con sida son administrar tratamiento de inducción con desoxicolato de anfotericina B, 0,7-1 mg/kg/día, combinado con flucitosina oral, 100 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis iguales durante al menos 2 semanas, seguido por tratamiento de consolidación con fluconazol oral, 400 mg al día durante un mínimo de 8 semanas, y después tratamiento supresor con fluconazol, 200 mg al día. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B en dosis diarias de 3-5 mg/kg se utilizan cada vez más, por ser menos nefrotóxicas. No obstante, a menudo no están disponibles en los países en vías de desarrollo. El tratamiento de inducción con anfotericina B (1 mg/kg/día durante 4 semanas) más flucitosina (100 mg/kg/día durante 2 semanas) se asocia a mejora de la supervivencia en pacientes VIH positivos con meningitis criptocócica, en comparación con la anfotericina B sola o con fluconazol (400 mg dos veces/día durante 2 semanas).[A2]

Puede interrumpirse el tratamiento supresor en los pacientes que hayan recibido 12 meses de tratamiento antimicótico, que tengan recuentos de linfocitos $CD4^+$ mayores de 100/µl y cuya viremia del VIH sea indetectable con TAR. Se recomienda el tratamiento supresor con fluconazol en los receptores de un trasplante durante 6-12 meses. Las recomendaciones de las directrices de la IDSA[6] en pacientes no infectados por el VIH y no receptores de un trasplante son tratar con desoxicolato de anfotericina B, 0,7-1 mg/kg/día, más flucitosina, 100 mg/kg/día, en cuatro dosis iguales durante al menos 4 semanas como tratamiento de inducción, seguido por tratamiento de consolidación con fluconazol, 400 mg al día durante 8 semanas, y tratamiento supresor con fluconazol, 200 mg al día durante 6-12 meses. Muchos médicos utilizan formulaciones lipídicas de anfotericina B, 3-5 mg/kg/día, en esta población de pacientes, muchos de los cuales son ancianos y tienen enfermedades médicas subyacentes.

Solo un ensayo terapéutico utilizó voriconazol combinado con anfotericina B, y se dispone de pocos informes sobre la utilización del voriconazol y el posaconazol para el tratamiento de rescate de la meningitis criptocócica. Si no se pueden emplear otros azoles, estas parecen ser alternativas razonables. Las equinocandinas no son eficaces frente a *C. neoformans* y no deben utilizarse.

Una observación significativa de los estudios de tratamiento en el sida fue la importancia de la elevación de la presión intracraneal como causa de muerte temprana por meningitis criptocócica. Es obligatorio un planteamiento enérgico en relación con el diagnóstico y el tratamiento de la elevación de la presión intracraneal en pacientes con y sin sida, y debe incluir una punción lumbar diaria o la colocación de un drenaje lumbar temporal o una ventriculostomía hasta que la presión de apertura permanezca por debajo de 190 mmH_2O. En esta situación no ha sido eficaz el tratamiento con corticosteroides, acetazolamida o manitol.

Otro problema que ha surgido es la aparición de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), que se puede producir en pacientes con sida que reciben un TAR eficaz que aumenta el recuento de linfocitos $CD4^+$ (cap. 395). Reaparecen los síntomas de meningitis, que se deben a la respuesta inflamatoria y no a una recurrencia de la enfermedad. En un reciente ensayo, pacientes VIH positivos con meningitis criptocócica que no habían recibido con anterioridad TAR fueron aleatorizados a iniciar este tratamiento precozmente (1-2 semanas después del diagnóstico de meningitis) o a TAR diferido (5 semanas después del diagnóstico), y todos ellos recibieron tratamiento para la meningitis criptocócica con anfotericina B (0,7-1 mg/kg/día) más fluconazol (800 mg/día) durante 14 días, seguido de tratamiento de consolidación con fluconazol. Aunque la incidencia del SIRI criptocócico confirmado no registró diferencias significativas en los grupos de TAR precoz o diferido, el retraso del tratamiento 5 semanas después del diagnóstico se asoció a mejora significativa de la supervivencia, especialmente en los pacientes con escasos leucocitos en el LCR.[A3] También puede producirse SIRI en receptores de un trasplante en los que se reduce rápidamente el tratamiento inmunodepresor. En general no es necesario ningún tratamiento específico en el SIRI leve, aunque en ocasiones son necesarios corticoesteroides si aumenta la presión intracraneal.

Infección pulmonar y otras infecciones no meníngeas

El tratamiento de la criptococosis no meníngea depende de la gravedad de la infección. Muchos pacientes con infecciones pulmonares aisladas u otras infecciones focales no están graves, y en ellos se recomienda fluconazol oral, 400 mg al día durante 6-12 meses. En pacientes graves el tratamiento es el mismo que se ha señalado antes para la infección del SNC.

PRONÓSTICO

La evolución de los pacientes afectos de criptococosis con y sin sida ha mejorado mucho en el mundo desarrollado. Sin embargo, en África la mortalidad por meningitis criptocócica en pacientes con sida es próxima al 100% en algunas áreas debido a la ausencia de acceso a un tratamiento específico. La demencia, que habitualmente se produce en ancianos, la pérdida auditiva y la pérdida visual pueden no revertirse aunque se consiga la curación micológica. El fluconazol, 200 mg tres veces/semana, es seguro y eficaz como profilaxis primaria de la enfermedad criptocócica en adultos infectados por el VIH negativos para el antígeno criptocócico y con recuentos de $CD4^+$ inferiores a 200 linfocitos/µl, tanto antes como durante el TAR inicial.[A4]

Bibliografía de grado A

A1. Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis*. 2010;50:338-344.

A2. Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal theory for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368:1291-1302.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A3. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370:2487-2498.
A4. Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:933-941.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

337

ESPOROTRICOSIS

CAROL A. KAUFFMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La esporotricosis es una infección subaguda o crónica que suele localizarse en estructuras cutáneas y linfocutáneas, aunque la infección pulmonar, osteoarticular y diseminada se registra en pacientes con determinadas enfermedades subyacentes.

Organismo patógeno

Sporothrix schenckii es un hongo dimorfo térmico. En un ambiente con temperaturas inferiores a 35-37 °C, el organismo es un moho productor de conidios, su forma infecciosa. En tejidos y con temperaturas de 35-37 °C, *S. schenckii* se transforma en una levadura; las levaduras presentan un diámetro de 4-6 µm, forma de cigarro puro, redondeada u oval y se reproducen por gemación.

EPIDEMIOLOGÍA

S. schenckii se encuentra en todo el mudo en climas templados o tropicales.[1] Está presente en una amplia variedad de nichos medioambientales, entre los que se cuentan suelos, musgos esfagnales, heno, madera en descomposición y otros tipos de vegetación. La infección se da casi exclusivamente en personas que por motivos profesionales, por afición o por forma de vida mantienen contacto con el agente causal en su entorno. La decoración de jardines, la jardinería, las actividades agrícolas y los accidentes de circulación en el entorno rural se han relacionado con la esporotricosis. La inhalación de conidios de *S. schenckii* es menos habitual y provoca esporotricosis pulmonar y, más ocasionalmente, diseminada. La mayoría de los casos de la enfermedad son esporádicos, si bien se han descrito también brotes. Uno de ellos, prolongado durante varios años en Río de Janeiro y que afectó fundamentalmente a niños y mujeres, se relacionó con gatos domésticos infectados.

BIOPATOLOGÍA

La infección casi siempre se adquiere por inoculación de conidios a través de la piel y permanece localizada en las estructuras cutáneas, subcutáneas y linfáticas inmediatas y contiguas. Algunas cepas de *S. schenckii* crecen mal a temperaturas superiores a 35 °C. Se trata de cepas que causan lesiones cutáneas fijas sin diseminación linfática. La respuesta típica del huésped a la infección por *S. schenckii* es una reacción mixta neutrófila y granulomatosa. Los anticuerpos no son protectores, aunque la inmunidad celular es importante en la contención de la infección. En personas con enfermedades concomitantes, como alcoholismo, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, es mayor la probabilidad de que *S. schenckii* afecte a estructuras osteoarticulares y pulmones. En personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se produce diseminación generalizada que, sin embargo, es marcadamente inhabitual en huéspedes normales.[2]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Linfocutáneas

De días a semanas después de la inoculación de los conidios de *S. schenckii* se desarrolla una lesión papulosa en el sitio de inoculación, que a veces se transforma en nodular y se ulcera (fig. 337-1). El drenaje no es manifiestamente purulento y la lesión no es demasiado dolorosa. Lesiones similares se producen a lo largo de la distribución linfática proximal a la lesión primaria. Lesiones cutáneas fijas verrugosas o ulcerosas no presentan extensión linfática. El diagnóstico diferencial de la esporotricosis linfocutánea comprende infecciones por *Nocardia* (cap. 330), particularmente por *Nocardia brasiliensis;* infecciones micobacterianas atípicas (cap. 325), sobre todo por *Mycobacterium marinum;* infecciones por *Leishmania brasiliensis* (cap. 348), y tularemia (cap. 311).



FIGURA 337-1. Esporotricosis linfocutánea. La lesión en el punto de inoculación aparece ulcerada. (Tomado de Watanakunakorn C. Photoquiz. *Clin Infect Dis.* 1996;22:765.)

Viscerales y osteoarticulares

La esporotricosis pulmonar[3] es más común en hombres de mediana edad con enfermedad pulmonar crónica y consumo abusivo de alcohol. Son síntomas habituales fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, fatiga, disnea, tos, esputo purulento y hemoptisis. La radiografía de tórax muestra cavidades en los lóbulos superiores, unilaterales o bilaterales, con cantidad variable de fibrosis y lesiones nodulares. En muchos aspectos, la enfermedad se asemeja a la tuberculosis por reactivación. La esporotricosis osteoarticular se registra mayoritariamente en hombres de mediana edad y es más común en alcohólicos. La infección afecta a una o a múltiples articulaciones, de las cuales las más habitualmente implicadas son la rodilla, el codo, la muñeca y el tobillo. Se han referido casos de bursitis aislada, tenosinovitis y síndrome de compresión nerviosa. La infección osteoarticular puede sobrevenir tras inoculación local, aunque en la mayoría de los pacientes es secundaria a diseminación hematógena. Informes de casos aislados documentan esporotricosis que afecta a pericardio, ojo, tejidos perirrectales, laringe, mama, epidídimo, bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos y meninges. La esporotricosis diseminada, manifestada con lesiones cutáneas ulcerosas generalizadas, con o sin afectación visceral, es infrecuente. La mayor parte de los casos se han notificado en pacientes con infección por el VIH avanzada.

DIAGNÓSTICO

El crecimiento de *S. schenckii* a partir de cultivo de material y aspirado de una lesión, una muestra de biopsia tisular, esputo o líquido corporal es el método más eficaz de establecer el diagnóstico de esporotricosis. El desarrollo de la fase de moho del microorganismo suele ser patente a los pocos días. El examen histopatológico del material de biopsia revela un proceso mixto granulomatoso y piógeno. Sin embargo, los organismos están presentes a veces en pequeñas cantidades y a menudo no se visualizan. La serología no resulta útil para el diagnóstico de la enfermedad. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa se ha empleado en la conformación del diagnóstico,[4] aunque debe emplearse en un laboratorio de referencia de micología.

TRATAMIENTO

Tto

Dado que la esporotricosis suele ser una infección localizada subaguda o crónica, para su tratamiento se prefieren fármacos antifúngicos orales. La anfotericina B se reserva para infecciones viscerales graves. La Infectious Diseases Society of America ha publicado directrices sobre tratamiento de la esporotricosis.[5] El itraconazol es el fármaco de elección para la afección linfocutánea.[6] La dosis usual es de 200 mg/día, mantenida durante varias semanas hasta la completa desaparición de las lesiones, generalmente durante un total de entre 3 y 6 meses. La solución saturada de yoduro de potasio (SSKI) se ha usado para tratar la esporotricosis durante casi un siglo. La dosis inicial es de 5 a 10 gotas tres veces/día en agua o zumo, aumentándola durante varias semanas hasta un máximo de 40 a 50 gotas tres veces/día. La SSKI tiene diversos efectos secundarios, como inflamación de las glándulas salivales, sabor metálico, exantema y fiebre, y su única ventaja es un bajo coste. El fluconazol es menos eficaz que el itraconazol, aunque a veces se administra en dosis de 400 a 800 mg/día. El voriconazol

booksmedicos.org

A3. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370:2487-2498.
A4. Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:933-941.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

337

ESPOROTRICOSIS

CAROL A. KAUFFMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La esporotricosis es una infección subaguda o crónica que suele localizarse en estructuras cutáneas y linfocutáneas, aunque la infección pulmonar, osteoarticular y diseminada se registra en pacientes con determinadas enfermedades subyacentes.

Organismo patógeno

Sporothrix schenckii es un hongo dimorfo térmico. En un ambiente con temperaturas inferiores a 35-37 °C, el organismo es un moho productor de conidios, su forma infecciosa. En tejidos y con temperaturas de 35-37 °C, *S. schenckii* se transforma en una levadura; las levaduras presentan un diámetro de 4-6 µm, forma de cigarro puro, redondeada u oval y se reproducen por gemación.

EPIDEMIOLOGÍA

S. schenckii se encuentra en todo el mudo en climas templados o tropicales.[1] Está presente en una amplia variedad de nichos medioambientales, entre los que se cuentan suelos, musgos esfagnales, heno, madera en descomposición y otros tipos de vegetación. La infección se da casi exclusivamente en personas que por motivos profesionales, por afición o por forma de vida mantienen contacto con el agente causal en su entorno. La decoración de jardines, la jardinería, las actividades agrícolas y los accidentes de circulación en el entorno rural se han relacionado con la esporotricosis. La inhalación de conidios de *S. schenckii* es menos habitual y provoca esporotricosis pulmonar y, más ocasionalmente, diseminada. La mayoría de los casos de la enfermedad son esporádicos, si bien se han descrito también brotes. Uno de ellos, prolongado durante varios años en Río de Janeiro y que afectó fundamentalmente a niños y mujeres, se relacionó con gatos domésticos infectados.

BIOPATOLOGÍA

La infección casi siempre se adquiere por inoculación de conidios a través de la piel y permanece localizada en las estructuras cutáneas, subcutáneas y linfáticas inmediatas y contiguas. Algunas cepas de *S. schenckii* crecen mal a temperaturas superiores a 35 °C. Se trata de cepas que causan lesiones cutáneas fijas sin diseminación linfática. La respuesta típica del huésped a la infección por *S. schenckii* es una reacción mixta neutrófila y granulomatosa. Los anticuerpos no son protectores, aunque la inmunidad celular es importante en la contención de la infección. En personas con enfermedades concomitantes, como alcoholismo, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, es mayor la probabilidad de que *S. schenckii* afecte a estructuras osteoarticulares y pulmones. En personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se produce diseminación generalizada que, sin embargo, es marcadamente inhabitual en huéspedes normales.[2]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Linfocutáneas

De días a semanas después de la inoculación de los conidios de *S. schenckii* se desarrolla una lesión papulosa en el sitio de inoculación, que a veces se transforma en nodular y se ulcera (fig. 337-1). El drenaje no es manifiestamente purulento y la lesión no es demasiado dolorosa. Lesiones similares se producen a lo largo de la distribución linfática proximal a la lesión primaria. Lesiones cutáneas fijas verrugosas o ulcerosas no presentan extensión linfática. El diagnóstico diferencial de la esporotricosis linfocutánea comprende infecciones por *Nocardia* (cap. 330), particularmente por *Nocardia brasiliensis;* infecciones micobacterianas atípicas (cap. 325), sobre todo por *Mycobacterium marinum;* infecciones por *Leishmania brasiliensis* (cap. 348), y tularemia (cap. 311).



FIGURA 337-1. Esporotricosis linfocutánea. La lesión en el punto de inoculación aparece ulcerada. (Tomado de Watanakunakorn C. Photoquiz. *Clin Infect Dis.* 1996;22:765.)

Viscerales y osteoarticulares

La esporotricosis pulmonar[3] es más común en hombres de mediana edad con enfermedad pulmonar crónica y consumo abusivo de alcohol. Son síntomas habituales fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, fatiga, disnea, tos, esputo purulento y hemoptisis. La radiografía de tórax muestra cavidades en los lóbulos superiores, unilaterales o bilaterales, con cantidad variable de fibrosis y lesiones nodulares. En muchos aspectos, la enfermedad se asemeja a la tuberculosis por reactivación. La esporotricosis osteoarticular se registra mayoritariamente en hombres de mediana edad y es más común en alcohólicos. La infección afecta a una o a múltiples articulaciones, de las cuales las más habitualmente implicadas son la rodilla, el codo, la muñeca y el tobillo. Se han referido casos de bursitis aislada, tenosinovitis y síndrome de compresión nerviosa. La infección osteoarticular puede sobrevenir tras inoculación local, aunque en la mayoría de los pacientes es secundaria a diseminación hematógena. Informes de casos aislados documentan esporotricosis que afecta a pericardio, ojo, tejidos perirrectales, laringe, mama, epidídimo, bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos y meninges. La esporotricosis diseminada, manifestada con lesiones cutáneas ulcerosas generalizadas, con o sin afectación visceral, es infrecuente. La mayor parte de los casos se han notificado en pacientes con infección por el VIH avanzada.

DIAGNÓSTICO

El crecimiento de *S. schenckii* a partir de cultivo de material y aspirado de una lesión, una muestra de biopsia tisular, esputo o líquido corporal es el método más eficaz de establecer el diagnóstico de esporotricosis. El desarrollo de la fase de moho del microorganismo suele ser patente a los pocos días. El examen histopatológico del material de biopsia revela un proceso mixto granulomatoso y piógeno. Sin embargo, los organismos están presentes a veces en pequeñas cantidades y a menudo no se visualizan. La serología no resulta útil para el diagnóstico de la enfermedad. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa se ha empleado en la conformación del diagnóstico,[4] aunque debe emplearse en un laboratorio de referencia de micología.

TRATAMIENTO

Tto

Dado que la esporotricosis suele ser una infección localizada subaguda o crónica, para su tratamiento se prefieren fármacos antifúngicos orales. La anfotericina B se reserva para infecciones viscerales graves. La Infectious Diseases Society of America ha publicado directrices sobre tratamiento de la esporotricosis.[5] El itraconazol es el fármaco de elección para la afección linfocutánea.[6] La dosis usual es de 200 mg/día, mantenida durante varias semanas hasta la completa desaparición de las lesiones, generalmente durante un total de entre 3 y 6 meses. La solución saturada de yoduro de potasio (SSKI) se ha usado para tratar la esporotricosis durante casi un siglo. La dosis inicial es de 5 a 10 gotas tres veces/día en agua o zumo, aumentándola durante varias semanas hasta un máximo de 40 a 50 gotas tres veces/día. La SSKI tiene diversos efectos secundarios, como inflamación de las glándulas salivales, sabor metálico, exantema y fiebre, y su única ventaja es un bajo coste. El fluconazol es menos eficaz que el itraconazol, aunque a veces se administra en dosis de 400 a 800 mg/día. El voriconazol

booksmedicos.org

es inactivo frente a *S. schenckii* y la experiencia con posaconazol es mínima. La terbinafina parece eficaz frente a la esporotricosis en dosis de 500 mg dos veces/día. El calor local, inducido por diferentes dispositivos de calentamiento o por baños, produce efectos beneficiosos en ciertos pacientes con lesiones cutáneas fijas.

Las esporotricosis osteoarticular y pulmonar se tratan normalmente con itraconazol en dosis de 200 mg dos veces/día durante 1-2 años. Otros azoles son menos eficaces y la SSKI no ejerce efecto alguno. En casos graves de esporotricosis pulmonar, una formulación lipídica de anfotericina B en dosis de 3 a 5 mg/kg/día se emplea como abordaje inicial. Cuando se produce mejora, puede pasarse a itraconazol. La formulación lipídica de anfotericina B, en dosis de 3 a 5 mg/kg/día, es el fármaco de elección para la esporotricosis diseminada. Cuando el paciente se halla estabilizado es posible pasar a itraconazol, 200 mg dos veces/día. Los infectados por el VIH con esporotricosis han de someterse a tratamiento indefinido con itraconazol a razón de 200 mg/día.

En todos los pacientes abordados con itraconazol es preciso determinar las concentraciones séricas cuando se alcanza el estado de equilibrio tras 2 semanas de tratamiento, a fin de constatar la idoneidad de la absorción. Tales concentraciones han de ser superiores a 1 µg/ml.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las esporotricosis cutánea y linfocutánea es excelente. Casi todos los pacientes se curan con un ciclo de tratamiento, y las recidivas se dan en una proporción escasa. Las formas extracutáneas de la enfermedad no responden bien al abordaje terapéutico, en parte por el retraso en el diagnóstico y en parte por las afecciones subyacentes que a menudo se registran en quienes padecen este tipo de esporotricosis. El pronóstico de la esporotricosis diseminada en pacientes con infección por el VIH ha mejorado en los últimos años gracias a la eficacia de los tratamientos antirretrovirales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

338

CANDIDIASIS

CAROL A. KAUFFMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La candidiasis abarca una amplia variedad de síndromes clínicos causados por levaduras del género *Candida*. De las especies que causan infección en humanos, *Candida albicans* es la más común; *Candida glabrata, Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis* son responsables de la mayoría de los demás casos de infección. Microorganismos tales como *Candida krusei, Candida lusitaniae* y *Candida guilliermondii* son causas menos comunes de infección.

Organismo patógeno

El género *Candida* está formado por microorganismos levaduriformes de 2 a 6 µm que se reproducen por gemación. La mayoría de las especies, con excepción de *C. glabrata,* forman seudohifas (yemas alargadas que permanecen unidas a la célula progenitora) e hifas en los tejidos.

El género *Candida* causa una amplia variedad de enfermedades cuya gravedad varía desde una infección localizada en las membranas mucosas hasta una enfermedad diseminada potencialmente mortal. El principal determinante de la gravedad de la infección es la respuesta inmunitaria del huésped. Las infecciones locales se relacionan con frecuencia con sobrecrecimiento de *Candida* como consecuencia de cambios de la microbiota normal. Las infecciones invasoras que permanecen en el interior de un órgano o sistema, tales como las infecciones del aparato urinario, se producen habitualmente por anomalías anatómicas locales. En el huésped inmunodeprimido, especialmente en el paciente con neutropenia, es común la diseminación visceral generalizada.

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Candida* se encuentra normalmente en el tubo digestivo, el tracto genitourinario y la piel. Como colonizador, el género *Candida* no causa infección salvo que haya un defecto de los mecanismos defensivos del huésped, o que factores exógenos, tales como el empleo de antibióticos, hayan alterado la ecología de la microbiota normal. *C. albicans* es la especie que se encuentra con mayor frecuencia colonizando a los seres humanos; *C. glabrata* es la especie que le sigue en frecuencia; y *C. tropicalis, C. parapsilosis* y otras se encuentran con menor frecuencia. Las especies de *Candida* que colonizan e infectan a los pacientes han cambiado en las últimas décadas, y destaca que C. *glabrata,* especie con resistencia creciente al fluconazol, se ha convertido en un importante patógeno en numerosos hospitales.

Aunque es infrecuente, se ha observado el contagio de *Candida* de orígenes ambientales. La especie de *Candida* que se asocia con más frecuencia a transmisión a partir de líquidos o de dispositivos contaminados, especialmente catéteres intravenosos centrales, ha sido *C. parapsilosis*.

La candidiasis es la micosis oportunista más frecuente como resultado de la ubicuidad de los microorganismos y del número cada vez mayor de pacientes con factores de riesgo de infección por estos microorganismos.[1] El clásico huésped inmunodeprimido que tiene riesgo de infecciones graves por *Candida* es un paciente neutropénico con una neoplasia hematológica maligna que ha recibido fármacos citotóxicos y corticoesteroides. Sin embargo, cada vez con mayor frecuencia la candidiasis es una infección que se observa en pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI). Los factores de riesgo de aparición de infecciones graves por *Candida* en pacientes de UCI incluyen el uso de antimicrobianos de amplio espectro, catéteres venosos centrales permanentes, intervenciones quirúrgicas previas, insuficiencia renal, nutrición parenteral y una puntuación elevada de la escala Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE). Ciertas poblaciones de pacientes de UCI, especialmente los neonatos con muy bajo peso al nacimiento y los pacientes con quemaduras, tienen un riesgo de infección por *Candida* incluso mayor que el del típico paciente de la UCI.

La principal manifestación de la infección por *Candida* en los pacientes con VIH/sida es la infección mucocutánea, especialmente la candidiasis orofaríngea. La aparición de infección de mucosas por *Candida* se relaciona con una deficiencia de la inmunidad de los linfocitos T que se refleja por un recuento bajo de linfocitos $CD4^+$. Con un tratamiento antirretroviral apropiado la candidiasis orofaríngea se ha convertido en una infección oportunista infrecuente.

BIOPATOLOGÍA

El mecanismo habitual de la infección por *Candida* es la salida de su nicho normal al torrente circulatorio u otros tejidos; el origen es habitualmente el tubo digestivo, pero la piel y el aparato genitourinario son otros orígenes. La principal defensa del huésped en respuesta a este fenómeno es la fagocitosis y la destrucción por neutrófilos, monocitos y macrófagos. Los monocitos inflamatorios que expresan receptor de quimiocina C-C 2 (CCR2), y sus derivados residentes en los tejidos, desempeñan una función antifúngica esencial, particularmente en las primeras 48 h tras la infección por *Candida*.[2] La fagocitosis está potenciada cuando hay anticuerpos específicos frente a *Candida* y complemento. Dentro de los neutrófilos y macrófagos actúan varios mecanismos diferentes que permiten la destrucción de las levaduras. Así, los pacientes leucopénicos, especialmente los que tienen desestructuración de la mucosa intestinal inducida por quimioterapia, tienen un riesgo elevado de invasión por el género *Candida*. Una vez que *Candida* ha entrado en el torrente circulatorio, habitualmente se produce diseminación hematógena generalizada. La biopsia de los órganos afectados suele mostrar múltiples microabscesos compuestos de neutrófilos (en un huésped que tenga estas células), levaduras en gemación y con frecuencia seudohifas o hifas. Con el tiempo las lesiones muestran una respuesta neutrofílica y granulomatosa mixta.

La inmunidad por los linfocitos T es un importante mecanismo defensivo del huésped frente a la infección por *Candida* en las superficies mucosas. En contraste con los pacientes que tienen neutropenia, los pacientes con deficiencia de la inmunidad mediada por los linfocitos T tienen riesgo de candidiasis mucocutánea persistente y recurrente, pero rara vez se produce una infección invasora.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Candidiasis mucocutánea

Candidiasis orofaríngea

Las lesiones locales de las membranas mucosas y de la piel son las formas más comunes de infección por *Candida*. La candidiasis orofaríngea, o muguet (cap. 425), puede deberse a factores locales o a disfunción de los linfocitos T. Los factores locales incluyen empleo de antimicrobianos de amplio espectro o corticoesteroides inhalados, xerostomía y radioterapia de la cabeza y el cuello. La estomatitis de la prótesis dental se produce frecuentemente en personas portadoras de prótesis superiores completas, especialmente en aquellas que no se quitan la prótesis por la noche.

La candidiasis orofaríngea secundaria a disfunción de los linfocitos T se observa con mayor frecuencia en pacientes con infección por el VIH (cap. 390) y es la infección oportunista más frecuente en los pacientes con sida. La aparición de candidiasis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

es inactivo frente a *S. schenckii* y la experiencia con posaconazol es mínima. La terbinafina parece eficaz frente a la esporotricosis en dosis de 500 mg dos veces/día. El calor local, inducido por diferentes dispositivos de calentamiento o por baños, produce efectos beneficiosos en ciertos pacientes con lesiones cutáneas fijas.

Las esporotricosis osteoarticular y pulmonar se tratan normalmente con itraconazol en dosis de 200 mg dos veces/día durante 1-2 años. Otros azoles son menos eficaces y la SSKI no ejerce efecto alguno. En casos graves de esporotricosis pulmonar, una formulación lipídica de anfotericina B en dosis de 3 a 5 mg/kg/día se emplea como abordaje inicial. Cuando se produce mejora, puede pasarse a itraconazol. La formulación lipídica de anfotericina B, en dosis de 3 a 5 mg/kg/día, es el fármaco de elección para la esporotricosis diseminada. Cuando el paciente se halla estabilizado es posible pasar a itraconazol, 200 mg dos veces/día. Los infectados por el VIH con esporotricosis han de someterse a tratamiento indefinido con itraconazol a razón de 200 mg/día.

En todos los pacientes abordados con itraconazol es preciso determinar las concentraciones séricas cuando se alcanza el estado de equilibrio tras 2 semanas de tratamiento, a fin de constatar la idoneidad de la absorción. Tales concentraciones han de ser superiores a 1 µg/ml.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las esporotricosis cutánea y linfocutánea es excelente. Casi todos los pacientes se curan con un ciclo de tratamiento, y las recidivas se dan en una proporción escasa. Las formas extracutáneas de la enfermedad no responden bien al abordaje terapéutico, en parte por el retraso en el diagnóstico y en parte por las afecciones subyacentes que a menudo se registran en quienes padecen este tipo de esporotricosis. El pronóstico de la esporotricosis diseminada en pacientes con infección por el VIH ha mejorado en los últimos años gracias a la eficacia de los tratamientos antirretrovirales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

338

CANDIDIASIS

CAROL A. KAUFFMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La candidiasis abarca una amplia variedad de síndromes clínicos causados por levaduras del género *Candida*. De las especies que causan infección en humanos, *Candida albicans* es la más común; *Candida glabrata, Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis* son responsables de la mayoría de los demás casos de infección. Microorganismos tales como *Candida krusei, Candida lusitaniae* y *Candida guilliermondii* son causas menos comunes de infección.

Organismo patógeno

El género *Candida* está formado por microorganismos levaduriformes de 2 a 6 µm que se reproducen por gemación. La mayoría de las especies, con excepción de *C. glabrata,* forman seudohifas (yemas alargadas que permanecen unidas a la célula progenitora) e hifas en los tejidos.

El género *Candida* causa una amplia variedad de enfermedades cuya gravedad varía desde una infección localizada en las membranas mucosas hasta una enfermedad diseminada potencialmente mortal. El principal determinante de la gravedad de la infección es la respuesta inmunitaria del huésped. Las infecciones locales se relacionan con frecuencia con sobrecrecimiento de *Candida* como consecuencia de cambios de la microbiota normal. Las infecciones invasoras que permanecen en el interior de un órgano o sistema, tales como las infecciones del aparato urinario, se producen habitualmente por anomalías anatómicas locales. En el huésped inmunodeprimido, especialmente en el paciente con neutropenia, es común la diseminación visceral generalizada.

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Candida* se encuentra normalmente en el tubo digestivo, el tracto genitourinario y la piel. Como colonizador, el género *Candida* no causa infección salvo que haya un defecto de los mecanismos defensivos del huésped, o que factores exógenos, tales como el empleo de antibióticos, hayan alterado la ecología de la microbiota normal. *C. albicans* es la especie que se encuentra con mayor frecuencia colonizando a los seres humanos; *C. glabrata* es la especie que le sigue en frecuencia; y *C. tropicalis, C. parapsilosis* y otras se encuentran con menor frecuencia. Las especies de *Candida* que colonizan e infectan a los pacientes han cambiado en las últimas décadas, y destaca que C. *glabrata,* especie con resistencia creciente al fluconazol, se ha convertido en un importante patógeno en numerosos hospitales.

Aunque es infrecuente, se ha observado el contagio de *Candida* de orígenes ambientales. La especie de *Candida* que se asocia con más frecuencia a transmisión a partir de líquidos o de dispositivos contaminados, especialmente catéteres intravenosos centrales, ha sido *C. parapsilosis*.

La candidiasis es la micosis oportunista más frecuente como resultado de la ubicuidad de los microorganismos y del número cada vez mayor de pacientes con factores de riesgo de infección por estos microorganismos.[1] El clásico huésped inmunodeprimido que tiene riesgo de infecciones graves por *Candida* es un paciente neutropénico con una neoplasia hematológica maligna que ha recibido fármacos citotóxicos y corticoesteroides. Sin embargo, cada vez con mayor frecuencia la candidiasis es una infección que se observa en pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI). Los factores de riesgo de aparición de infecciones graves por *Candida* en pacientes de UCI incluyen el uso de antimicrobianos de amplio espectro, catéteres venosos centrales permanentes, intervenciones quirúrgicas previas, insuficiencia renal, nutrición parenteral y una puntuación elevada de la escala Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE). Ciertas poblaciones de pacientes de UCI, especialmente los neonatos con muy bajo peso al nacimiento y los pacientes con quemaduras, tienen un riesgo de infección por *Candida* incluso mayor que el del típico paciente de la UCI.

La principal manifestación de la infección por *Candida* en los pacientes con VIH/sida es la infección mucocutánea, especialmente la candidiasis orofaríngea. La aparición de infección de mucosas por *Candida* se relaciona con una deficiencia de la inmunidad de los linfocitos T que se refleja por un recuento bajo de linfocitos $CD4^+$. Con un tratamiento antirretroviral apropiado la candidiasis orofaríngea se ha convertido en una infección oportunista infrecuente.

BIOPATOLOGÍA

El mecanismo habitual de la infección por *Candida* es la salida de su nicho normal al torrente circulatorio u otros tejidos; el origen es habitualmente el tubo digestivo, pero la piel y el aparato genitourinario son otros orígenes. La principal defensa del huésped en respuesta a este fenómeno es la fagocitosis y la destrucción por neutrófilos, monocitos y macrófagos. Los monocitos inflamatorios que expresan receptor de quimiocina C-C 2 (CCR2), y sus derivados residentes en los tejidos, desempeñan una función antifúngica esencial, particularmente en las primeras 48 h tras la infección por *Candida*.[2] La fagocitosis está potenciada cuando hay anticuerpos específicos frente a *Candida* y complemento. Dentro de los neutrófilos y macrófagos actúan varios mecanismos diferentes que permiten la destrucción de las levaduras. Así, los pacientes leucopénicos, especialmente los que tienen desestructuración de la mucosa intestinal inducida por quimioterapia, tienen un riesgo elevado de invasión por el género *Candida*. Una vez que *Candida* ha entrado en el torrente circulatorio, habitualmente se produce diseminación hematógena generalizada. La biopsia de los órganos afectados suele mostrar múltiples microabscesos compuestos de neutrófilos (en un huésped que tenga estas células), levaduras en gemación y con frecuencia seudohifas o hifas. Con el tiempo las lesiones muestran una respuesta neutrofílica y granulomatosa mixta.

La inmunidad por los linfocitos T es un importante mecanismo defensivo del huésped frente a la infección por *Candida* en las superficies mucosas. En contraste con los pacientes que tienen neutropenia, los pacientes con deficiencia de la inmunidad mediada por los linfocitos T tienen riesgo de candidiasis mucocutánea persistente y recurrente, pero rara vez se produce una infección invasora.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Candidiasis mucocutánea

Candidiasis orofaríngea

Las lesiones locales de las membranas mucosas y de la piel son las formas más comunes de infección por *Candida*. La candidiasis orofaríngea, o muguet (cap. 425), puede deberse a factores locales o a disfunción de los linfocitos T. Los factores locales incluyen empleo de antimicrobianos de amplio espectro o corticoesteroides inhalados, xerostomía y radioterapia de la cabeza y el cuello. La estomatitis de la prótesis dental se produce frecuentemente en personas portadoras de prótesis superiores completas, especialmente en aquellas que no se quitan la prótesis por la noche.

La candidiasis orofaríngea secundaria a disfunción de los linfocitos T se observa con mayor frecuencia en pacientes con infección por el VIH (cap. 390) y es la infección oportunista más frecuente en los pacientes con sida. La aparición de candidiasis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

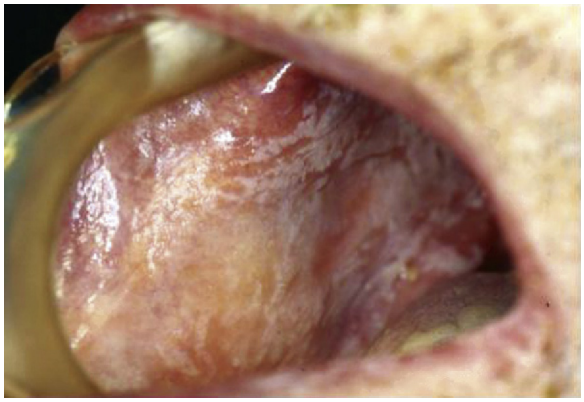

FIGURA 338-1. Candidiasis orofaríngea.

orofaríngea en una persona previamente sana sin factores de riesgo conocidos debe suscitar inmediatamente la sospecha de infección por el VIH.

La candidiasis orofaríngea se manifiesta por la presencia de placas blancas en la mucosa bucal, paladar, orofaringe o lengua (fig. 338-1). El raspado de las lesiones con un depresor lingual pone de manifiesto una mucosa eritematosa no ulcerada debajo de las placas. La estomatitis de la prótesis dental se manifiesta casi siempre por un paladar eritematoso y doloroso sin placas. La queilitis angular, o boqueras, que es la presencia de grietas dolorosas en las comisuras bucales, puede producirse con o sin candidiasis orofaríngea.

Esofagitis

La esofagitis puede acompañar a la candidiasis orofaríngea o puede producirse de modo independiente de las lesiones orofaríngeas (cap. 138). La aparición de esofagitis por *Candida* se relaciona casi siempre con disfunción inmunitaria y no simplemente con factores locales. La esofagitis por *Candida* se produce en pacientes con sida con recuentos bajos de linfocitos CD4, en pacientes con leucemia y en otros que toman inmunodepresores. El síntoma clásico de esofagitis por *Candida* es la odinofagia localizada en un área subesternal discreta. El diagnóstico diferencial incluye ulceraciones por el virus del herpes simple o el citomegalovirus y, en pacientes con sida, úlceras idiopáticas.

Vulvovaginitis

La vulvovaginitis por *Candida* es una infección común en mujeres en edad fértil y es la manifestación mucocutánea más frecuente de la infección por *Candida*.[3] Los factores de riesgo incluyen enfermedades asociadas a aumento de las concentraciones de estrógenos, como empleo de anticonceptivos orales y embarazo, diabetes mellitus, tratamiento con corticoesteroides o antimicrobianos de amplio espectro, e infección por el VIH. Los síntomas incluyen molestias vaginales, flujo vaginal y prurito vulvar. El flujo suele tener consistencia de requesón, pero puede ser también fluido y acuoso. Los labios se encuentran eritematosos e hinchados, y las paredes vaginales tienen eritema y placas de color blanco. Aunque la mayoría de las mujeres tienen solo unos escasos episodios en toda su vida, algunas tienen recurrencias frecuentes; en la mayoría de estas pacientes no se encuentra un factor de riesgo discreto, y se supone que la causa es una alteración de la regulación de la inmunidad local.

Candidiasis cutánea

La infección cutánea por *Candida* (cap. 441) se produce sobre todo en las áreas intertriginosas o debajo de un gran panículo adiposo abdominal o de mamas pendulares. Las lesiones son eritematosas, pruriginosas y con frecuencia pustulosas; tienen un borde bien definido y casi siempre se asocian a lesiones satélites más pequeñas que ayudan a distinguir la candidiasis de la tiña crural o corporal. La onicomicosis por *Candida* da lugar a unas uñas engrosadas y opacas, y con onicólisis. *Candida* puede también causar paroniquia, especialmente en las personas cuyo trabajo implica la frecuente inmersión de las manos en agua.

Candidiasis mucocutánea crónica

Este infrecuente síndrome suele comenzar en la infancia y se caracteriza por recurrencia y resistencia al tratamiento de candidiasis orofaríngea, vaginitis, onicomicosis y lesiones cutáneas hiperqueratósicas en la cara, cuero cabelludo y manos. La candidiasis mucocutánea crónica autosómica dominante se asocia a mutaciones en el dominio CC de *STAT1* y genera respuestas de T_H1 y T_H17 defectuosas.[4] Algunos pacientes padecen endocrinopatías autoinmunitarias asociadas, como hipoparatiroidismo, hipotiroidismo e hiposuprarrenalismo (poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica [APECED, del inglés *polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*]), síndrome inducido por mutación de pérdida de función del gen regulador autoinmunitario, *AIRE*, y en ellos se hallan autoanticuerpos contra las interleucinas (IL) 17 y 22.[5] (Véase el apartado «Síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo 1», en el capítulo 231.)



FIGURA 338-2. Lesiones cutáneas en la candidiasis invasora.

Infecciones diseminadas

Candidemia

La manifestación más común de la infección diseminada por *Candida* es la candidemia. Sin embargo, el término candidemia implica sencillamente la presencia de *Candida* en la sangre; no define la extensión de la afectación visceral. Nunca debe considerarse que el aislamiento de *Candida* en un hemocultivo sea un contaminante y debe llevar siempre a investigar el origen probable y la extensión de la infección. Los factores de riesgo de candidemia incluyen tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro, catéteres intravenosos centrales, nutrición parenteral, insuficiencia renal, intervenciones quirúrgicas del tubo digestivo, neutropenia y tratamiento con corticoesteroides. La mortalidad atribuible a la candidemia se aproxima al 40%; la mortalidad total es mayor en personas de edad avanzada y neonatos.

Aunque la candidemia es la manifestación más obvia de la infección grave por el género *Candida,* puede producirse shock séptico junto con invasión de múltiples vísceras sin positividad de los hemocultivos.[6] El cuadro clínico de la candidiasis invasora es indistinguible del que produce una infección bacteriana. El cuadro histológico característico consta de múltiples microabscesos en muchos órganos. Los ojos, los riñones, el hígado, el bazo y el encéfalo son las localizaciones afectadas con mayor frecuencia, pero se ha observado que prácticamente todos los órganos pueden estar afectados. Los indicios clínicos para el diagnóstico de candidiasis invasora incluyen el aspecto de las lesiones cutáneas y retinianas. Las lesiones cutáneas indoloras y no pruriginosas son papulosas o pustulosas y están rodeadas por un halo de eritema (fig. 338-2). Las lesiones oculares son exudados blancos bien delimitados en la retina (fig. 338-3); cuando se produce extensión al cuerpo vítreo la retina se ve borrosa.

Endocarditis

La endocarditis por *Candida* es una complicación poco común y con frecuencia mortal de la candidemia. Se produce más comúnmente en adictos a drogas por vía intravenosa, pacientes que tienen prótesis valvulares cardíacas y pacientes que tienen colocados catéteres venosos centrales. Los hemocultivos suelen ser positivos de manera persistente, y la ecocardiografía pone de manifiesto grandes vegetaciones que pueden embolizar fácilmente en los grandes vasos.

Candidiasis diseminada crónica (hepatoesplénica)

Este síndrome casi siempre se produce en pacientes leucémicos que han tenido un episodio de neutropenia. Después de que el recuento de neutrófilos vuelve a la normalidad se produce fiebre, que suele ser bastante elevada, dolor en el cuadrante superior derecho y náuseas. La concentración de fosfatasa alcalina suele estar elevada y se observan lesiones distintivas en sacabocados en el hígado, el bazo y, en ocasiones, en los riñones en la tomografía computarizada (fig. 338-4). La biopsia de estas lesiones muestra microabscesos que contienen levaduras en gemación.

booksmedicos.org

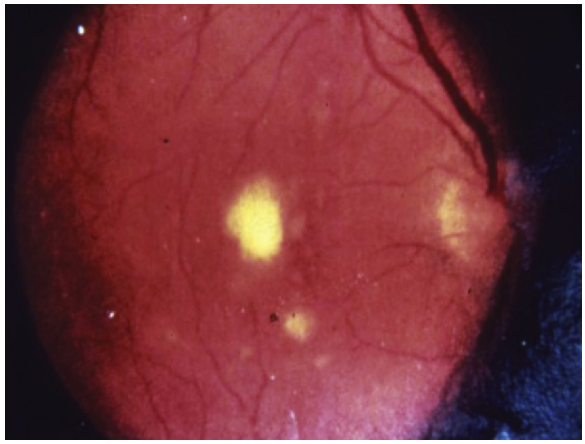

FIGURA 338-3. Afectación retiniana.

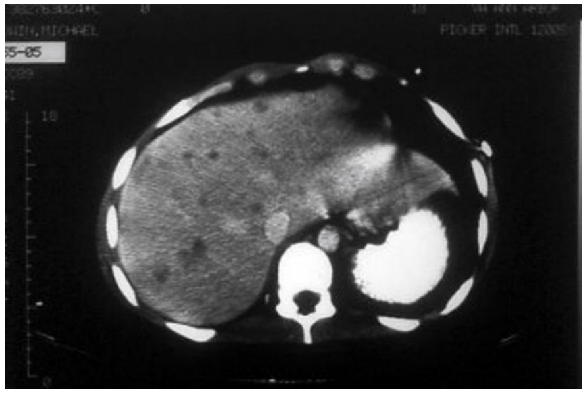

FIGURA 338-4. Tomografía computarizada de un paciente con candidiasis diseminada crónica (candidiasis hepatoesplénica). Obsérvense las lesiones en sacabocados características en el hígado.

Infecciones invasoras focales

Estas formas de candidiasis se deben a inoculación, diseminación por contigüidad o siembra hematógena. La diseminación hematógena, que con frecuencia pasa desapercibida, es probablemente el mecanismo patogénico más común.

Infecciones urinarias

La candiduria es un hallazgo frecuente en los pacientes hospitalizados y se relaciona con factores como diabetes mellitus, tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro, dispositivos urinarios permanentes y anomalías estructurales del tracto genitourinario. La mayoría de los pacientes con candiduria tienen solo colonización vesical y no infección. La infección urinaria por el género *Candida* se puede producir por dos mecanismos. Los pacientes con candidemia pueden tener múltiples microabscesos secundarios a diseminación hematógena hacia los riñones. Otros pacientes, que tienen los factores de riesgo que se han señalado anteriormente, pueden tener cistitis o una infección ascendente con pielonefritis. Los pacientes con cistitis o pielonefritis pueden tener síntomas indistinguibles de los de las infecciones bacterianas. Puede formarse una bola micótica compuesta de hifas fúngicas en cualquier nivel del sistema colector y producir obstrucción con la consiguiente infección.

Infecciones osteoarticulares

Las infecciones osteoarticulares se originan de modo secundario a la siembra por vía hematógena o por inoculación exógena durante una inyección intraarticular, una intervención quirúrgica o un traumatismo. La osteomielitis vertebral es la manifestación más común de la candidiasis osteoarticular. Pueden producirse síntomas de dolor lumbar y fiebre muchas semanas después del episodio de fungemia.

Endoftalmitis

La endoftalmitis exógena es secundaria a un traumatismo o a cirugía oftálmica. La mayoría de las veces la técnica implicada es una extracción de cataratas con o sin implantación de una lente intraocular, y la especie infecciosa más común es *C. parapsilosis*. La infección primaria se produce en la cámara anterior, pero después también afecta a la cámara posterior. La endoftalmitis endógena por *Candida* se debe a la siembra por vía hematógena de la coroides y la retina y es una de las complicaciones más graves de la candidemia. Se observan lesiones blancas características en la retina, y con la progresión de la infección se produce vitritis; el riesgo de pérdida de visión es bastante elevado.

Peritonitis

Puede producirse peritonitis por *Candida* después de la cirugía o la perforación intestinales. Los síntomas son los mismos que los que produce la peritonitis bacteriana. Por lo general este tipo de infección es polimicrobiana, y es común la formación de abscesos. En pacientes mantenidos en diálisis peritoneal ambulatoria continua se produce generalmente peritonitis por *Candida* como infección tardía después de episodios previos de peritonitis bacteriana. Habitualmente se observa un dializado turbio, dolor abdominal y fiebre.

Meningitis

La meningitis aguda por *Candida* se produce como parte de una infección diseminada, especialmente en recién nacidos con bajo peso al nacimiento. La meningitis crónica, manifestación infrecuente de la candidiasis, se asemeja a la meningitis criptocócica o tuberculosa con respecto a los síntomas y los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de candidiasis mucocutánea se realiza con frecuencia por los datos clínicos. El cultivo rara vez está indicado. Puede buscarse la confirmación raspando las lesiones y efectuando una preparación de hidróxido potásico o una tinción de Gram en busca de levaduras en gemación (cap. 436). En los casos en los que la enfermedad es recurrente o no responde al tratamiento estándar se deben cultivar las lesiones para establecer si el microorganismo causal es una especie más resistente, como *C. glabrata* o *C. krusei*. En caso de sospecha de esofagitis, la endoscopia detecta lesiones en seudoplaca, y la biopsia muestra invasión de la mucosa con levaduras en gemación y seudohifas.

El diagnóstico de candidiasis invasora es más difícil. Generalmente se buscan datos de diseminación por hemocultivo o cultivo de otras zonas orgánicas estériles. Los sistemas de hemocultivo automáticos que se utilizan son tan sensibles como el sistema de lisis-centrifugación para detectar el crecimiento de *Candida* en la sangre. Sin embargo, no hay un solo sistema que sea lo suficientemente sensible como para que los médicos se basen en los hemocultivos para establecer el diagnóstico de candidiasis invasora en todos los casos o para descartar la candidiasis como posibilidad diagnóstica. Además, se requieren de 1 a 4 días para que se produzca crecimiento; en un paciente desesperadamente grave este retraso es problemático.

Se deben enviar para cultivo las puntas de los catéteres intravenosos que se hayan retirado. Sin embargo, no hay estudios que hayan evaluado el número de levaduras indicativo de infección, y muchos médicos aceptan que el crecimiento de cualquier levadura confirma la existencia de una infección que requiere tratamiento. Muchas formas focales de candidiasis son indistinguibles de la infección bacteriana y se debe efectuar una biopsia para estudios histopatológicos y cultivo.

En un paciente gravemente enfermo con sospecha de candidiasis puede ser útil la aparición de lesiones cutáneas pustulosas o de las lesiones retinianas típicas. Se deben buscar las levaduras en gemación típicas de *Candida* mediante la extensión del material pustuloso sobre un portaobjetos con tinción de Gram o mediante una biopsia de la lesión analizada con tinción de plata. En todos los pacientes con candidemia o en los que se sospecha una infección diseminada por *Candida* se debe realizar una exploración oftálmica con dilatación, preferentemente por un oftalmólogo, en busca de las lesiones retinianas típicas.

Los estudios de imagen son muy valiosos en ciertas formas de candidiasis, especialmente candidiasis diseminada crónica, y pueden ser muy útiles para definir la extensión de la infección en otros tipos de infección por *Candida,* como infecciones osteoarticulares y urinarias y endocarditis.

Hay cada vez más informes sobre el uso de una prueba de β-D-glucano, componente de la pared celular de los hongos y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para el diagnóstico de la candidiasis invasiva.[7,8] La primera está disponible comercialmente. Su sensibilidad y especificidad varían según las poblaciones analizadas, y son necesarios nuevos estudios para concretar su eficacia diagnóstica. La PCR no está estandarizada, aunque ciertos estudios revelan que es más sensible que la prueba de β-D-glucano y, potencialmente, más útil para el diagnóstico precoz.

TRATAMIENTO

Tto

La Infectious Diseases Society of America (IDSA) ha publicado directrices para el tratamiento de las diversas formas de candidiasis.[9] Evidentemente, la enfermedad mucocutánea se trata de modo muy diferente a la infección diseminada y potencialmente mortal. Como las pruebas diagnósticas no son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sensibles, está indicado el tratamiento empírico en algunas circunstancias, y en los pacientes con máximo riesgo de infección puede utilizarse la profilaxis con antimicóticos para disminuir el riesgo de infección por *Candida*.

Infecciones mucocutáneas

La mayoría de las infecciones mucocutáneas se deben tratar inicialmente con cremas, soluciones, pastillas o suspensiones locales.[10] En el muguet se prefieren pastillas de clotrimazol (10 mg cuatro o cinco veces al día) a la suspensión de nistatina (administrada comúnmente como «enjuagar y tragar» cuatro veces al día). Los pacientes con sida pueden no responder al tratamiento local, especialmente cuando los recuentos de linfocitos $CD4^+$ son bajos; en esta situación debe utilizarse fluconazol oral, 100-200 mg/día. En la vaginitis hay diversas cremas y comprimidos vaginales (miconazol, clotrimazol y otras) eficaces, pero muchas mujeres prefieren tomar un comprimido oral único de 150 mg de fluconazol. La vaginitis recurrente es un problema terapéutico más complicado y requiere con frecuencia un tratamiento supresor crónico con fluconazol. La esofagitis se debe tratar siempre con un fármaco que se absorba sistémicamente; el tratamiento habitual es 200 mg de fluconazol/día durante 14 días.

En los pacientes con sida avanzado y recuentos bajos de linfocitos $CD4^+$, que están tomando con frecuencia fluconazol para prevenir la candidiasis recurrente, puede producirse enfermedad refractaria al fluconazol. En estos pacientes debe ser eficaz el aumento de la dosis de fluconazol o cambiar a la suspensión de itraconazol a 200 mg/día, la de voriconazol a 200 mg dos veces al día o la de posaconazol a 400 mg/día. Si ya no son eficaces los comprimidos y soluciones orales, la anfotericina B intravenosa, la caspofungina, la anidulafungina y la micafungina son fármacos alternativos que se pueden utilizar. Los pacientes con el síndrome de candidiasis mucocutánea crónica requieren tratamiento supresor de por vida con fármacos azólicos orales.

Candidemia y candidiasis invasora

Todos los pacientes con candidemia deben recibir un antimicótico, entre ellos los pacientes que tienen solo un hemocultivo en el que crezca *Candida* y los que tienen una punta de un catéter vascular en el que crezca *Candida*. La justificación de esta recomendación se relaciona con la elevada tasa de focos metastásicos en órganos importantes asociada a la candidiasis diseminada por vía hematógena. En estudios aleatorizados y controlados se ha demostrado la eficacia de los siguientes antimicóticos para el tratamiento de la candidemia: fluconazol en dosis de 400-800 mg/día; las tres equinocandinas: caspofungina, 50 mg/día; anidulafungina, 100 mg/día, o micafungina, 100 mg/día; voriconazol en dosis de 3 mg/kg dos veces al día; anfotericina B a razón de 0,7 mg/kg/día, y una formulación lipídica de anfotericina B, 3-5 mg/kg/día. Las directrices de la IDSA recomiendan fluconazol en pacientes que no estén graves y que no hayan recibido azoles recientemente. En los pacientes que se hayan estabilizado clínicamente y en los que se encuentre un aislado, como *C. albicans,* que probablemente sea sensible al fluconazol, se puede pasar de una equinocandina a fluconazol. Se recomienda el voriconazol para el tratamiento secuencial más que como tratamiento inicial, y las formulaciones de anfotericina B se usan con poca frecuencia, excepto en pacientes neutropénicos y recién nacidos.

Deben retirarse todos los catéteres vasculares porque se ha demostrado que su retirada ayuda a eliminar *Candida* de la sangre con mayor rapidez. Deben realizarse hemocultivos repetidos para estar seguros de que se ha resuelto la fungemia, y debe continuarse el tratamiento durante 2 semanas después de la fecha del primer hemocultivo negativo. Una revisión cuantitativa a nivel de pacientes individuales de siete ensayos aleatorizados sobre tratamiento de la candidiasis invasora registró una mortalidad global en el conjunto de los datos del 31,4%.[11] Entre los factores predictivos de mortalidad significativos se contaron mayor edad, tratamiento inmunodepresor e infección por *C. tropicalis.* Se observó una mejora de la supervivencia y de los resultados clínicos con una equinocandina y con la retirada de catéteres venosos centrales.

Como las pruebas diagnósticas no son sensibles, a veces es necesario tratar a los pacientes graves que podrían tener candidiasis invasora antes de la confirmación por cultivo. Este planteamiento se utiliza frecuentemente en pacientes neutropénicos, y se emplea de modo creciente en las UCI.[12] La anfotericina B liposómica, la caspofungina y el voriconazol se han mostrado eficaces en el abordaje empírico de pacientes neutropénicos. En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo sobre fluconazol no se apreció un efecto beneficioso con el tratamiento empírico en la UCI; sin embargo, se reconoció que había problemas con el criterio de valoración elegido, y la incidencia de candidemia fue demasiado baja como para hacer una evaluación adecuada del tratamiento empírico.[A1] Las directrices de la IDSA recomiendan que se reserve el tratamiento empírico para los pacientes febriles y en estado crítico con factores de riesgo de candidiasis invasora. Los fármacos recomendados son fluconazol o una equinocandina, con las sugerencias que ya se han señalado para el tratamiento de pacientes con candidemia confirmada. Datos convincentes sobre el tratamiento precoz fueron aportados por un estudio desarrollado en 224 pacientes con candidemia y shock séptico. La mortalidad superó el 98% en los casos en los que el tratamiento antifúngico y el control de focos, definido como drenaje de abscesos y retirada de catéteres nevosos centrales, se retrasaron más de 24 h desde el inicio del shock.

La endocarditis se debe tratar con una formulación lipídica de anfotericina B, con o sin flucitosina. Las equinocandinas son una alternativa aceptable. Deben sustituirse las válvulas infectadas. En algunos pacientes en los que la sustitución valvular no era aparentemente una opción fue eficaz la supresión con fluconazol de por vida.

La candidiasis diseminada crónica requiere generalmente meses de tratamiento para su curación. La mayoría de los pacientes comienzan con un tratamiento con una formulación lipídica de anfotericina B y luego se les cambia a fluconazol y se les trata hasta que las lesiones desaparecen en la tomografía computarizada.

Infecciones invasoras focales

El tratamiento de las infecciones focales depende del sistema orgánico afectado. Quizá las infecciones más sencillas de tratar sean las del aparato urinario. La mayoría de los pacientes con candiduria no están infectados, sino sencillamente colonizados; la eliminación de la presión selectiva que imponen los antimicrobianos y los catéteres permanentes elimina la candiduria en muchos de estos pacientes. En los que tienen infección se recomienda fluconazol oral a una dosis de 200 mg/día durante 2 semanas. No debe irrigarse la vejiga con anfotericina B porque elimina solo la colonización vesical, requiere que se inserte una sonda vesical y se asocia a una elevada tasa de recurrencia. Ninguno de los nuevos antimicóticos es útil para el tratamiento de las infecciones urinarias.

Las infecciones osteoarticulares requieren meses de tratamiento; inicialmente puede administrarse una formulación lipídica de anfotericina B o una equinocandina, seguida de un tratamiento a largo plazo con un azol. La peritonitis asociada a la diálisis peritoneal ambulatoria crónica se puede tratar con anfotericina B, fluconazol o una equinocandina, dependiendo de la especie de *Candida* causante de la infección. La administración intraperitoneal de anfotericina B puede ser muy irritante y no debe intentarse. Se debe retirar el catéter de diálisis. La meningitis se debe tratar inicialmente con una formulación lipídica de anfotericina B y flucitosina; en los pacientes con la enfermedad más crónica puede cambiarse a fluconazol para un tratamiento de mayor duración.

El tratamiento de las infecciones oculares por *Candida* varía con la extensión de la afectación ocular.[13] Las lesiones que se descubren pronto, en la fase de afectación coroidea o retiniana, se podrían tratar de modo eficaz solo con antimicóticos sistémicos (anfotericina B, una equinocandina, fluconazol o voriconazol). Muchos expertos prefieren utilizar un fármaco, como voriconazol o fluconazol, que alcanza concentraciones mayores en el ojo. Las lesiones que se extienden al vítreo requieren un tratamiento más enérgico. Se han obtenido los mejores resultados con vitrectomía de la porción plan; inyección de anfotericina B o voriconazol en el vítreo; y un antimicótico sistémico como fluconazol o voriconazol. El tratamiento debe individualizarse y se debe aplicar junto a un oftalmólogo experimentado en el tratamiento de esta infección. El tratamiento de la endoftalmitis asociada a un implante de una lente intraocular requiere la retirada del implante, una vitrectomía e inyecciones locales de anfotericina B, así como el tratamiento con fluconazol o voriconazol.

PREVENCIÓN

Se ha demostrado que en ciertas poblaciones en máximo riesgo de micosis invasora los antimicóticos empleados profilácticamente pueden prevenir la infección. Las poblaciones en las que se recomienda la profilaxis incluyen receptores de un trasplante, pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia de inducción, receptores de trasplante hepático de riesgo elevado y receptores de trasplante de páncreas e intestino delgado; en estos grupos son eficaces diversos fármacos. En la población de UCI la profilaxis con fluconazol puede ser eficaz, aunque se recomienda solo en unidades que tengan una incidencia elevada de candidiasis invasora, y solo en los pacientes que tengan el mayor riesgo de infección. En un ensayo controlado con placebo sobre caspofungina como profilaxis antifúngica en adultos ingresados en la UCI durante al menos 3 días, ventilados, que recibían antibióticos, con una vía central y con al menos un factor de riesgo adicional, la caspofungina se demostró segura, y redujo la incidencia de candidiasis invasora como profilaxis, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.[A2] Es esencial restringir el uso de profilaxis para evitar el uso generalizado de azoles, con la consiguiente selección de especies resistentes.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con infecciones mucocutáneas es excelente. El pronóstico de las infecciones focales invasoras depende del órgano afecto y del estado inmunitario del paciente. Por ejemplo, aunque la pielonefritis puede responder bien al tratamiento antimicótico, la endocarditis y la meningitis son más difíciles de tratar y tienen una evolución desfavorable. La candidiasis invasora tiene una mortalidad elevada. El tratamiento temprano con un antimicótico eficaz es muy importante para una evolución favorable.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149:83-90.

booksmedicos.org

A2. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vasquez J, et al. MSG-01: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1219-1226.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

339

ASPERGILOSIS

THOMAS J. WALSH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La aspergilosis se define como una infección por una o más especies del género *Aspergillus*. La forma del microorganismo que crece en el ambiente aerosoliza estructuras similares a esporas denominadas conidios. Cuando los conidios llegan a los tejidos germinan para formar filamentos invasores denominados *hifas*.

Organismos patógenos

Las especies que con más frecuencia infectan a los seres humanos son *Aspergillus fumigatus, Aspergillus flatus, Aspergillus terreus* y *Aspergillus niger*. Las especies habitualmente se identifican en cultivo por los datos microscópicos característicos de las hifas y las estructuras que producen conidios. Cuando algunas especies no se identifican fácilmente, el laboratorio clínico puede describirlas como «especies de *Aspergillus* o *Aspergillus* spp.». Cada vez se utilizan más los métodos moleculares para su identificación. *Aspergillus fumigatus* se puede describir como «complejo de la especie *A. fumigatus*». Algunas especies del complejo de *A. fumigatus* pueden ser particularmente resistentes a los fármacos. *Aspergillus terreus* es resistente a la anfotericina B. Los aspergilos dentro de los tejidos aparecen como hifas tabicadas con ramificación dicotómica (con forma de Y). Los géneros *Scedosporium* y *Fusarium* también pueden producir hifas septadas en los tejidos. La presencia de septos y la ramificación dicotómica diferencian al género *Aspergillus* de los Mucorales, que son los microorganismos causales de la mucormicosis (cap. 340).

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Aspergillus* está formado por microorganismos ubicuos en el ambiente externo, como el suelo, la materia en descomposición y el aire a temperaturas de hasta 40-50 °C.[1] Los aspergilos se aíslan fácilmente en las casas, particularmente los sótanos, los espacios entre plantas para tuberías o cables, la ropa de cama, los humidificadores, los conductos de ventilación, las plantas en tiestos, el polvo, los condimentos (p. ej., pimienta) y muestras de marihuana. Los aspergilos pueden producir aborto en el ganado vacuno y son patógenos importantes de organismos marinos, insectos y aves domésticas y salvajes. La aflatoxina, que es uno de los carcinógenos más potentes que se conocen, es producida por cepas de *Aspergillus flavus* a temperatura ambiente en el grano almacenado, especias y frutos secos de cáscara. La ingestión con los alimentos de aflatoxina preformada puede producir necrosis hepática o carcinoma hepatocelular (cap. 196) en animales y seres humanos.

El género *Aspergillus* se puede contraer a partir de conidios transportados por el aire en contextos interhospitalario y ambulatorio. La aspergilosis nosocomial se asocia a renovación de edificios, nueva construcción, aire no filtrado, sistemas de ventilación contaminados y materiales de aislamiento contra el fuego.[2] El agua del hospital, que se puede aerosolizar durante actividades como la ducha, es una posible fuente de aspergilos recién descrita. Como patógenos humanos, los microorganismos del género *Aspergillus* pueden producir enfermedad invasora, infección crónica o síntomas alérgicos. En la tabla 339-1 se presenta una clasificación de la aspergilosis.

La aspergilosis invasora aguda se produce en poblaciones de pacientes inmunodeprimidos, particularmente los que tienen neoplasias malignas hematológicas, trasplante de células madre hematopoyéticas (TCPH), anemia aplásica grave, inmunodeficiencias primarias y trasplante de órganos sólidos, especialmente de corazón, pulmón e hígado.[1] Se ha observado que la carencia genética del receptor de reconocimiento de patrones soluble llamado PTX3 (pentraxina 3 larga), inducida por un haplotipo homocigoto (h2/h2) en el gen *PTX3* de células donantes, altera la capacidad antimicótica de los neutrófilos y aumenta el riesgo de aspergilosis invasora en receptores de TCPH.[3] La neutropenia persistente, los corticoesteroides y otros inmunodepresores, la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y la enfermedad por citomegalovirus (CMV) son los factores de riesgo clínico que se observan con más frecuencia. La mortalidad de la aspergilosis invasora aguda varía desde valores tan altos como el 100% en la infección del sistema nervioso central (SNC) hasta aproximadamente el 65% en la infección pulmonar en receptores de un TCPH. El reconocimiento temprano de las manifestaciones clínicas, seguido por el inicio de tratamiento antimicótico, puede mejorar el ominoso pronóstico de los pacientes con aspergilosis invasora aguda.

TABLA 339-1 CLASIFICACIÓN DE LA ASPERGILOSIS

CATEGORÍA	FORMAS ESPECÍFICAS DE ASPERGILOSIS
Aspergilosis invasora aguda	Aspergilosis pulmonar invasora Empiema Infección traqueobronquial Aspergilosis extrapulmonar Sinusitis aguda Rinitis focal Infarto cerebral, cerebeloso o del tronco encefálico Endoftalmitis Osteomielitis Absceso epidural Aspergilosis cardíaca Miocarditis Endocarditis Pericarditis Aspergilosis del tubo digestivo Infección renal Lesiones cutáneas (nódulos, úlceras) Aspergilosis diseminada
Aspergilosis crónica	Aspergiloma Aspergilosis pulmonar necrosante crónica Aspergilosis pulmonar cavitada crónica Otomicosis por *Aspergillus*
Formas alérgicas de aspergilosis	Aspergilosis broncopulmonar alérgica Alveolitis alérgica extrínseca Sinusitis alérgica por *Aspergillus*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aspergilosis invasora

Las manifestaciones clínicas clásicas de la *aspergilosis pulmonar invasora* (API) en pacientes inmunodeprimidos son fiebre e infiltrados pulmonares focales, nódulos o densidades cuneiformes similares a infartos (v. tabla 339-1).[4] Puede haber también tos, dolor pleurítico y hemoptisis. Los infiltrados pulmonares focales pueden avanzar hasta una cavidad cuando se recupere la neutropenia. Los infiltrados pulmonares también se pueden manifestar como bronconeumonía en un paciente inmunodeprimido. En todas estas entidades los hallazgos anatomopatológicos pulmonares son los de un infarto hemorrágico producido por la capacidad del microorganismo de invadir las paredes de los vasos sanguíneos (angioinvasión). Estos procesos dan lugar a la formación de un centro necrótico rodeado por un anillo de hemorragia y edema, que se correlaciona con el «signo del halo» que rodea a la densidad nodular. Puede producirse también un derrame pleural, que representa un empiema por *Aspergillus*. La aspergilosis traqueobronquial en pacientes inmunodeprimidos se manifiesta como enfermedad de las vías respiratorias grandes ulcerada, seudomembranosa o con aspecto de placa que puede presagiar la invasión del parénquima pulmonar.

La *sinusitis aguda por Aspergillus* se puede producir simultáneamente o independientemente de la API. Aunque los síntomas pueden incluir fiebre, presión localizada y dolor, pueden estar ausentes en pacientes con inmunodepresión grave. En el estudio con espéculo nasal o en la endoscopia se pueden observar escaras en el tabique nasal y los cornetes. La sinusitis aguda por *Aspergillus* de los senos etmoidales y esfenoidal puede progresar hasta trombosis del seno cavernoso con síntomas relativos a los pares craneales III, IV, $V_{1,2}$ y VI. *Aspergillus flavus* tiene una elevada propensión a producir infección sinusal aguda.

El tejido afectado con más frecuencia por la *aspergilosis extrapulmonar* y *diseminada* es el SNC, en el que son característicos los abscesos y los infartos.[5] Los pacientes con aspergilosis del SNC tienen paresia focal, déficit de los pares craneales y convulsiones. La concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) habitualmente es normal, y los cultivos del LCR son negativos. Otras manifestaciones extrapulmonares son endoftalmitis, infarto de miocardio, enfermedad del tubo digestivo, infarto renal, lesiones cutáneas y síndrome de Budd-Chiari. Las úlceras esofágicas y la trombosis mesentérica pueden producir hemorragia digestiva. El infarto renal puede manifestarse como dolor en el flanco y hematuria.

La *endocarditis por Aspergillus* habitualmente comienza como una infección aislada en adictos a drogas por vía intravenosa o después de cirugía de una válvula cardíaca.[6] La endocarditis por *Aspergillus* se manifiesta la mayoría de las veces como una embolia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A2. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vasquez J, et al. MSG-01: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1219-1226.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

339

ASPERGILOSIS

THOMAS J. WALSH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La aspergilosis se define como una infección por una o más especies del género *Aspergillus*. La forma del microorganismo que crece en el ambiente aerosoliza estructuras similares a esporas denominadas conidios. Cuando los conidios llegan a los tejidos germinan para formar filamentos invasores denominados *hifas*.

Organismos patógenos

Las especies que con más frecuencia infectan a los seres humanos son *Aspergillus fumigatus, Aspergillus flatus, Aspergillus terreus* y *Aspergillus niger*. Las especies habitualmente se identifican en cultivo por los datos microscópicos característicos de las hifas y las estructuras que producen conidios. Cuando algunas especies no se identifican fácilmente, el laboratorio clínico puede describirlas como «especies de *Aspergillus* o *Aspergillus* spp.». Cada vez se utilizan más los métodos moleculares para su identificación. *Aspergillus fumigatus* se puede describir como «complejo de la especie *A. fumigatus*». Algunas especies del complejo de *A. fumigatus* pueden ser particularmente resistentes a los fármacos. *Aspergillus terreus* es resistente a la anfotericina B. Los aspergilos dentro de los tejidos aparecen como hifas tabicadas con ramificación dicotómica (con forma de Y). Los géneros *Scedosporium* y *Fusarium* también pueden producir hifas septadas en los tejidos. La presencia de septos y la ramificación dicotómica diferencian al género *Aspergillus* de los Mucorales, que son los microorganismos causales de la mucormicosis (cap. 340).

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Aspergillus* está formado por microorganismos ubicuos en el ambiente externo, como el suelo, la materia en descomposición y el aire a temperaturas de hasta 40-50 °C.[1] Los aspergilos se aíslan fácilmente en las casas, particularmente los sótanos, los espacios entre plantas para tuberías o cables, la ropa de cama, los humidificadores, los conductos de ventilación, las plantas en tiestos, el polvo, los condimentos (p. ej., pimienta) y muestras de marihuana. Los aspergilos pueden producir aborto en el ganado vacuno y son patógenos importantes de organismos marinos, insectos y aves domésticas y salvajes. La aflatoxina, que es uno de los carcinógenos más potentes que se conocen, es producida por cepas de *Aspergillus flavus* a temperatura ambiente en el grano almacenado, especias y frutos secos de cáscara. La ingestión con los alimentos de aflatoxina preformada puede producir necrosis hepática o carcinoma hepatocelular (cap. 196) en animales y seres humanos.

El género *Aspergillus* se puede contraer a partir de conidios transportados por el aire en contextos interhospitalario y ambulatorio. La aspergilosis nosocomial se asocia a renovación de edificios, nueva construcción, aire no filtrado, sistemas de ventilación contaminados y materiales de aislamiento contra el fuego.[2] El agua del hospital, que se puede aerosolizar durante actividades como la ducha, es una posible fuente de aspergilos recién descrita. Como patógenos humanos, los microorganismos del género *Aspergillus* pueden producir enfermedad invasora, infección crónica o síntomas alérgicos. En la tabla 339-1 se presenta una clasificación de la aspergilosis.

La aspergilosis invasora aguda se produce en poblaciones de pacientes inmunodeprimidos, particularmente los que tienen neoplasias malignas hematológicas, trasplante de células madre hematopoyéticas (TCPH), anemia aplásica grave, inmunodeficiencias primarias y trasplante de órganos sólidos, especialmente de corazón, pulmón e hígado.[1] Se ha observado que la carencia genética del receptor de reconocimiento de patrones soluble llamado PTX3 (pentraxina 3 larga), inducida por un haplotipo homocigoto (h2/h2) en el gen *PTX3* de células donantes, altera la capacidad antimicótica de los neutrófilos y aumenta el riesgo de aspergilosis invasora en receptores de TCPH.[3] La neutropenia persistente, los corticoesteroides y otros inmunodepresores, la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y la enfermedad por citomegalovirus (CMV) son los factores de riesgo clínico que se observan con más frecuencia. La mortalidad de la aspergilosis invasora aguda varía desde valores tan altos como el 100% en la infección del sistema nervioso central (SNC) hasta aproximadamente el 65% en la infección pulmonar en receptores de un TCPH. El reconocimiento temprano de las manifestaciones clínicas, seguido por el inicio de tratamiento antimicótico, puede mejorar el ominoso pronóstico de los pacientes con aspergilosis invasora aguda.

TABLA 339-1 CLASIFICACIÓN DE LA ASPERGILOSIS

CATEGORÍA	FORMAS ESPECÍFICAS DE ASPERGILOSIS
Aspergilosis invasora aguda	Aspergilosis pulmonar invasora Empiema Infección traqueobronquial Aspergilosis extrapulmonar Sinusitis aguda Rinitis focal Infarto cerebral, cerebeloso o del tronco encefálico Endoftalmitis Osteomielitis Absceso epidural Aspergilosis cardíaca Miocarditis Endocarditis Pericarditis Aspergilosis del tubo digestivo Infección renal Lesiones cutáneas (nódulos, úlceras) Aspergilosis diseminada
Aspergilosis crónica	Aspergiloma Aspergilosis pulmonar necrosante crónica Aspergilosis pulmonar cavitada crónica Otomicosis por *Aspergillus*
Formas alérgicas de aspergilosis	Aspergilosis broncopulmonar alérgica Alveolitis alérgica extrínseca Sinusitis alérgica por *Aspergillus*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aspergilosis invasora

Las manifestaciones clínicas clásicas de la *aspergilosis pulmonar invasora* (API) en pacientes inmunodeprimidos son fiebre e infiltrados pulmonares focales, nódulos o densidades cuneiformes similares a infartos (v. tabla 339-1).[4] Puede haber también tos, dolor pleurítico y hemoptisis. Los infiltrados pulmonares focales pueden avanzar hasta una cavidad cuando se recupere la neutropenia. Los infiltrados pulmonares también se pueden manifestar como bronconeumonía en un paciente inmunodeprimido. En todas estas entidades los hallazgos anatomopatológicos pulmonares son los de un infarto hemorrágico producido por la capacidad del microorganismo de invadir las paredes de los vasos sanguíneos (angioinvasión). Estos procesos dan lugar a la formación de un centro necrótico rodeado por un anillo de hemorragia y edema, que se correlaciona con el «signo del halo» que rodea a la densidad nodular. Puede producirse también un derrame pleural, que representa un empiema por *Aspergillus*. La aspergilosis traqueobronquial en pacientes inmunodeprimidos se manifiesta como enfermedad de las vías respiratorias grandes ulcerada, seudomembranosa o con aspecto de placa que puede presagiar la invasión del parénquima pulmonar.

La *sinusitis aguda por Aspergillus* se puede producir simultáneamente o independientemente de la API. Aunque los síntomas pueden incluir fiebre, presión localizada y dolor, pueden estar ausentes en pacientes con inmunodepresión grave. En el estudio con espéculo nasal o en la endoscopia se pueden observar escaras en el tabique nasal y los cornetes. La sinusitis aguda por *Aspergillus* de los senos etmoidales y esfenoidal puede progresar hasta trombosis del seno cavernoso con síntomas relativos a los pares craneales III, IV, $V_{1,2}$ y VI. *Aspergillus flavus* tiene una elevada propensión a producir infección sinusal aguda.

El tejido afectado con más frecuencia por la *aspergilosis extrapulmonar* y *diseminada* es el SNC, en el que son característicos los abscesos y los infartos.[5] Los pacientes con aspergilosis del SNC tienen paresia focal, déficit de los pares craneales y convulsiones. La concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) habitualmente es normal, y los cultivos del LCR son negativos. Otras manifestaciones extrapulmonares son endoftalmitis, infarto de miocardio, enfermedad del tubo digestivo, infarto renal, lesiones cutáneas y síndrome de Budd-Chiari. Las úlceras esofágicas y la trombosis mesentérica pueden producir hemorragia digestiva. El infarto renal puede manifestarse como dolor en el flanco y hematuria.

La *endocarditis por Aspergillus* habitualmente comienza como una infección aislada en adictos a drogas por vía intravenosa o después de cirugía de una válvula cardíaca.[6] La endocarditis por *Aspergillus* se manifiesta la mayoría de las veces como una embolia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

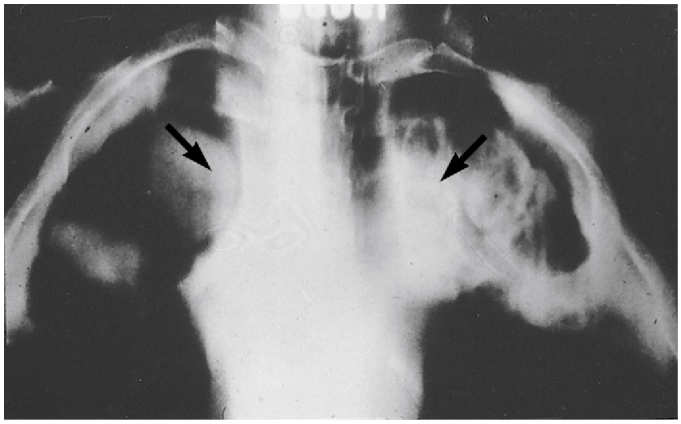

FIGURA 339-1. Tomografía de aspergilomas pulmonares *(flechas).*

arterial grave. Los hemocultivos, que raras veces son positivos, pueden mostrar crecimiento con un retraso de hasta 14-21 días. El diagnóstico es difícil, y a pesar de la sustitución valvular con tratamiento antimicótico la mortalidad es próxima al 100%. La *pericarditis por Aspergillus* puede originarse en lesiones pulmonares contiguas o por la infección transmural desde una lesión endocárdica.

La *aspergilosis localmente invasora* habitualmente se desarrolla en pacientes inmunodeprimidos como úlceras cutáneas, rinitis focal, osteomielitis y artritis séptica.[7] Las úlceras cutáneas se han asociado al uso de cinta adhesiva y soportes para brazo contaminados. Las infecciones hematógenas en adictos a drogas por vía intravenosa pueden dar lugar a focos de diseminación en encéfalo, pulmón, riñón y hueso. Puede producirse queratitis, endoftalmitis e infección de las heridas y quemaduras como consecuencia de la inoculación traumática en pacientes por lo demás inmunocompetentes.

Aspergilosis pulmonar crónica

El *aspergiloma* se manifiesta en la radiografía de tórax como una bola micótica en una cavidad. La bola micótica está formada por hifas enmarañadas y desechos en una cavidad preformada por una enfermedad pulmonar previa como tuberculosis, histoplasmosis o sarcoidosis fibroquística (fig. 339-1). Los pacientes sintomáticos tienen tos, hemoptisis, disnea, pérdida de peso, astenia, dolor torácico o fiebre. El cultivo de esputo habitualmente es positivo para el género *Aspergillus,* especialmente *Aspergilly niger.* La aspergilosis pleural puede aparecer como complicación de la resección quirúrgica de un aspergiloma o puede producirse espontáneamente como una fístula broncopleural o simultáneamente con una tuberculosis.

Como fase del proceso de reparación del tejido pulmonar infartado en pacientes neutropénicos, pueden formarse uno o más «aspergilomas» aparentes en las lesiones consolidadas durante la recuperación de la neutropenia. Estos aspergilomas aparentes no se producen en cavidades preexistentes y crean un «signo de la semiluna aérea», o signo de Monod, durante su formación.

La *aspergilosis pulmonar necrosante crónica* (APNC) y la *aspergilosis pulmonar cavitada crónica* (APCC) se producen en pacientes con neumopatía crónica previa, inmunodepresión crónica, como la que produce el uso prolongado de corticoesteroides sistémicos, o ambas. La APNC habitualmente produce destrucción inflamatoria lentamente progresiva del tejido pulmonar superpuesta a la neumopatía crónica. Las manifestaciones clínicas de deterioro del funcionamiento pulmonar, tos y disnea en la APNC pueden ser indistinguibles de las de la enfermedad respiratoria crónica primaria concomitante.

La APCC se define como la presencia de múltiples cavidades relacionadas con *Aspergillus,* que pueden o no contener un aspergiloma. Los pacientes con APCC pueden tener déficits genéticos de las defensas inmunitarias innatas. Las cavidades de la APCC, que pueden causar síntomas como tos, hemoptisis y disnea, tienden a confluir y producir pérdida de tejido pulmonar funcional.

La *otomicosis por Aspergillus* es una infección crónica que habitualmente afecta al conducto auditivo externo y produce síntomas como dolor, prurito, hipoacusia y secreción ótica en pacientes con deterioro de la inmunidad mucocutánea, como los que tienen eccema crónico, hipogammaglobulinemia, diabetes mellitus, infección por el VIH y los tratados con corticoesteroides. *Aspergillus* puede afectar al oído medio y extenderse hasta las celdas mastoideas si se ha perforado la membrana timpánica.

Formas alérgicas de aspergilosis

La *aspergilosis broncopulmonar alérgica* (ABPA) se produce la mayoría de las veces en pacientes con antecedentes de asma crónica o fibrosis quística.[8,9] La ABPA, que se produce en personas con sensibilidad genética expuestas a antígenos específicos de *Aspergillus,* se caracteriza por obstrucción episódica de las vías respiratorias, fiebre, eosinofilia, positividad de los cultivos de esputo, formación de tapones de moco que contienen hifas, presencia de hebras marrones visibles macroscópicamente en el esputo (hifas), infiltrados transitorios y marcas paralelas «en raíles de tranvía» o anulares en las radiografías de tórax, bronquiectasias proximales, contracción de los lóbulos superiores y elevación de la concentración de inmunoglobulina G y E (IgG e IgE) total. Puede haber eosinofilia en sangre, esputo y tejido pulmonar. Los tapones de moco contribuyen a la aparición de infiltrados pulmonares, atelectasia e inflamación peribronquial. Las marcas paralelas o anulares están producidas por los bronquios ectásicos y engrosados, mientras que los cambios de los lóbulos superiores se deben a fibrosis apical progresiva. Los infiltrados pulmonares de la ABPA pueden ser no segmentarios y transitorios asociados a la eosinofilia y el asma; de forma alternativa, pueden ser segmentarios y asociarse a obstrucción bronquial por tapones de moco, en cuyo caso están ausentes el asma y la eosinofilia.

La *alveolitis alérgica extrínseca* es una forma alérgica poco habitual de neumopatía por *Aspergillus* que se ha asociado la mayoría de las veces a *Aspergillus clavatus* en trabajadores de la malta. Se produce una neumonitis por hipersensibilidad con disnea y fiebre aproximadamente 4 h después de la exposición. En el momento de los síntomas puede haber infiltrados intersticiales reticulonodulares difusos. Los pacientes tienen precipitinas de tipo IgG y reacciones inmunitarias de mecanismo celular frente a antígenos de *Aspergillus*. Hay granulomas en el tejido pulmonar. Al contrario de lo que sucede en la ABPA, la eosinofilia no es una característica de la alveolitis alérgica extrínseca por *Aspergillus*.

La *sinusitis alérgica por Aspergillus* (SAA) es una forma no invasora de enfermedad sinusal que habitualmente se produce en pacientes con asma, pólipos nasales, opacificación sinusal y eosinofilia. La aspiración de los senos permite obtener un material mucinoso que contiene eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden y elementos de las hifas. En algunos pacientes pueden coexistir la SAA y la ABPA. Las formas avanzadas de SAA se pueden acompañar de proptosis y neuropatía óptica, por lo que es necesaria una intervención quirúrgica rápida.

DIAGNÓSTICO

Aspergilosis invasora

El diagnóstico de API y de aspergilosis diseminada es difícil. Ninguna de las manifestaciones clínicas ya mencionadas es diagnóstica de la aspergilosis invasora. Los avances en tomografía computarizada (TC) han mostrado datos característicos de nódulos, signos del halo, infiltrados cuneiformes y signos de la semiluna aérea en pacientes inmunodeprimidos con API (fig. 339-2). Sin embargo, las infecciones producidas por los géneros *Fusarium* y *Scedosporium*, Mucorales y *Pseudomonas aeruginosa* pueden ser radiológicamente indistinguibles de la API. La confirmación microbiológica, cuando sea posible, es importante para diferenciar la aspergilosis de las infecciones por otros hongos filamentosos. El lavado broncoalveolar (LBA), la aspiración percutánea con aguja, la biopsia mediante toracoscopia asistida por vídeo y, cuando sea necesario, la biopsia pulmonar abierta son métodos estándar para realizar el diagnóstico microbiológico de aspergilosis invasora. En las muestras obtenidas con estas técnicas se pueden ver hifas tabicadas con ramificación dicotómica mediante microscopia directa, o se puede detectar crecimiento del género *Aspergillus* en cultivo. Todas estas técnicas tienen resultados falsamente negativos, además de complicaciones. Por el contrario, la detección de *Aspergillus* mediante el estudio directo o el cultivo en un huésped inmunodeprimido con nódulos pulmonares o infiltrados bien circunscritos se asocia a una probabilidad elevada del diagnóstico de aspergilosis invasora.

El galactomanano, que es un heteropolisacárido de la pared celular de *Aspergillus,* es un biomarcador útil que se libera hacia la circulación y los espacios alveolares durante la API.[10] La detección de galactomanano mediante enzimoinmunoanálisis (EIA) en el suero o el LBA por encima de determinados valores liminares es un dato microbiológico sólido de aspergilosis invasora en pacientes inmunodeprimidos con manifestaciones clínicas características. Sin embargo, se han descrito resultados falsamente positivos en pacientes que han recibido piperacilina-tazobactam o amoxicilina-clavulanato, en los casos en los que se utilizó el método Plasma-Lyte para el análisis del LBA, y en otras micosis invasoras profundas como blastomicosis e histoplasmosis. El galactomanano sérico puede ser falsamente negativo en pacientes que reciben profilaxis antimicótica o tratamiento empírico.

El (1→3)-β-D-glucano es otro polisacárido de la pared celular de *Aspergillus* que se detecta en el suero durante la enfermedad invasora. La sensibilidad del análisis espectrofotométrico de *Limulus* para la detección de (1→3)-β-D-glucano en pacientes con aspergilosis invasora parece ser comparable a la del EIA del galactomanano. Sin embargo, como el (1→3)-β-D-glucano también está presente en la pared celular de otros hongos importantes en medicina, como el género *Candida,* la especificidad del (1→3)-β-D-glucano para la detección del género *Aspergillus* es menor que la del galactomanano.

Aunque las herramientas diagnósticas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son prometedoras para el diagnóstico de aspergilosis invasoras, siguen siendo técnicas en investigación en esta infección. En último término, el uso

booksmedicos.org

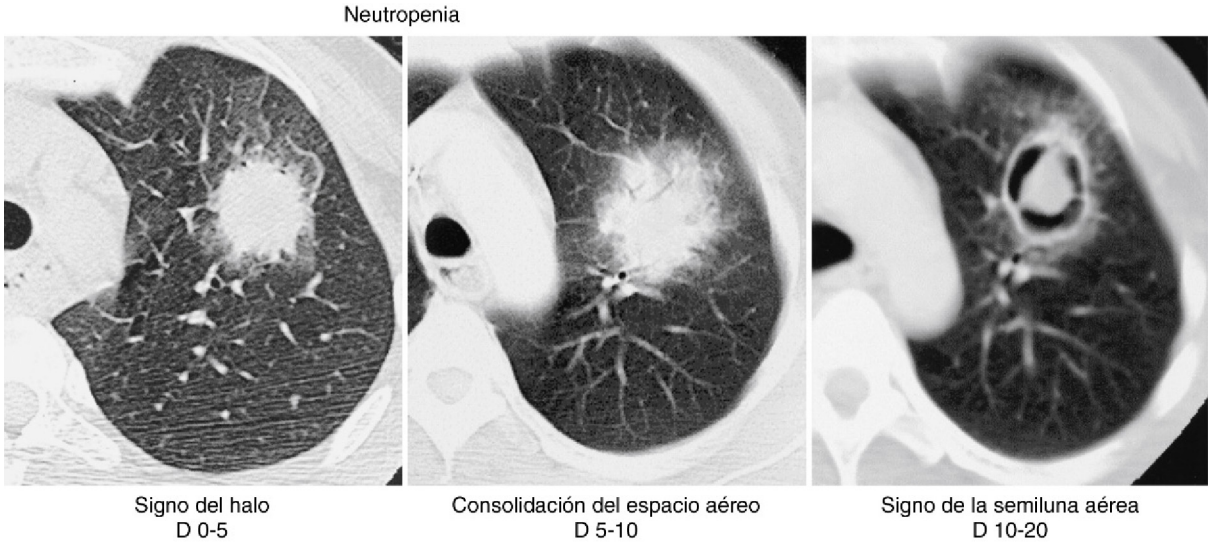

FIGURA 339-2. Evolución radiográfica de la aspergilosis invasora en un paciente inmunodeprimido. D = días después de la detección de la lesión.

combinado de mejores técnicas de imagen diagnóstica, microscopia, metodología de cultivo, biomarcadores de la pared celular y posiblemente PCR, junto a una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas, mejorará el diagnóstico de la aspergilosis invasora y puede llevar al inicio temprano del tratamiento.

La mejor forma de realizar el diagnóstico de la aspergilosis extrapulmonar localmente invasora que produce lesiones mucocutáneas, osteomielitis y artritis séptica es con biopsia, microscopia directa y cultivo. El diagnóstico de queratitis por *Aspergillus* se realiza mediante el cultivo cuidadoso de las lesiones corneales por un oftalmólogo.

Formas alérgicas de aspergilosis

El diagnóstico de ABPA se basa en la presencia de una combinación de criterios clínicos, biológicos y radiológicos (fig. 339-3). Los criterios de consenso para hacer el diagnóstico de ABPA difieren según la presencia de fibrosis quística. En el caso de los pacientes con ABPA sin fibrosis quística (cap. 89), los criterios de ABPA incluyen asma, reacción cutánea inmediata al antígeno de *A. fumigatus,* concentración sérica de IgE total mayor de 1.000 ng/ml, elevación de la concentración sérica de IgE específica de *A. fumigatus,* anticuerpos séricos precipitantes frente a *A. fumigatus,* bronquiectasias centrales, eosinofilia en sangre periférica e infiltrados pulmonares característicos. Se considera que estas dos últimas características (eosinofilia e infiltrados pulmonares) no son esenciales porque pueden estar presentes solo durante la fase aguda de la ABPA.

En pacientes con fibrosis quística es difícil la distinción entre ABPA y un episodio de deterioro clínico con colonización por el género *Aspergillus*. Los criterios actuales de la Cystic Fibrosis Foundation ayudan a definir la ABPA en esa situación: deterioro clínico (tos, sibilancias, aumento de la expectoración, intolerancia al esfuerzo y disminución del funcionamiento pulmonar), hipersensibilidad inmediata a *A. fumigatus* (prueba cutánea positiva o respuesta de IgE), concentración sérica de IgE total mayor de 1.000 kUI/l, anticuerpos precipitantes frente a *A. fumigatus* y radiografía anormal de tórax (infiltrado, tapones de moco o cambios no explicados en comparación con una radiografía de tórax previa).

Una respuesta bifásica en la prueba cutánea puede facilitar el diagnóstico. Una prueba de escarificación con antígenos de *Aspergillus* produce un habón y una reacción de enrojecimiento inmediatos que están mediados por la IgE y son bloqueados por los antihistamínicos pero no por los glucocorticoides. Una prueba intracutánea con antígenos produce una reacción más tardía (6-8 h) mediada por IgG y por complemento y que se bloquea con corticoesteroides.

El antecedente de exposición laboral es fundamental para el diagnóstico de *alveolitis alérgica extrínseca*. Una historia típica de episodios recurrentes que se producen en las 24 h siguientes a la inhalación de antígenos de conidios en un entorno agrícola, junto a una prueba de escarificación negativa, una prueba intradérmica positiva y granulomas con inmunoglobulinas y complemento en los tejidos es compatible con un diagnóstico de alveolitis alérgica extrínseca por *Aspergillus.*

La sinusitis recurrente en un paciente con asma, pólipos nasales, eosinofilia, opacificación de los senos y un aspirado del seno que permite obtener un material mucinoso que contiene eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden y elementos de hifas establece el diagnóstico de SAA.

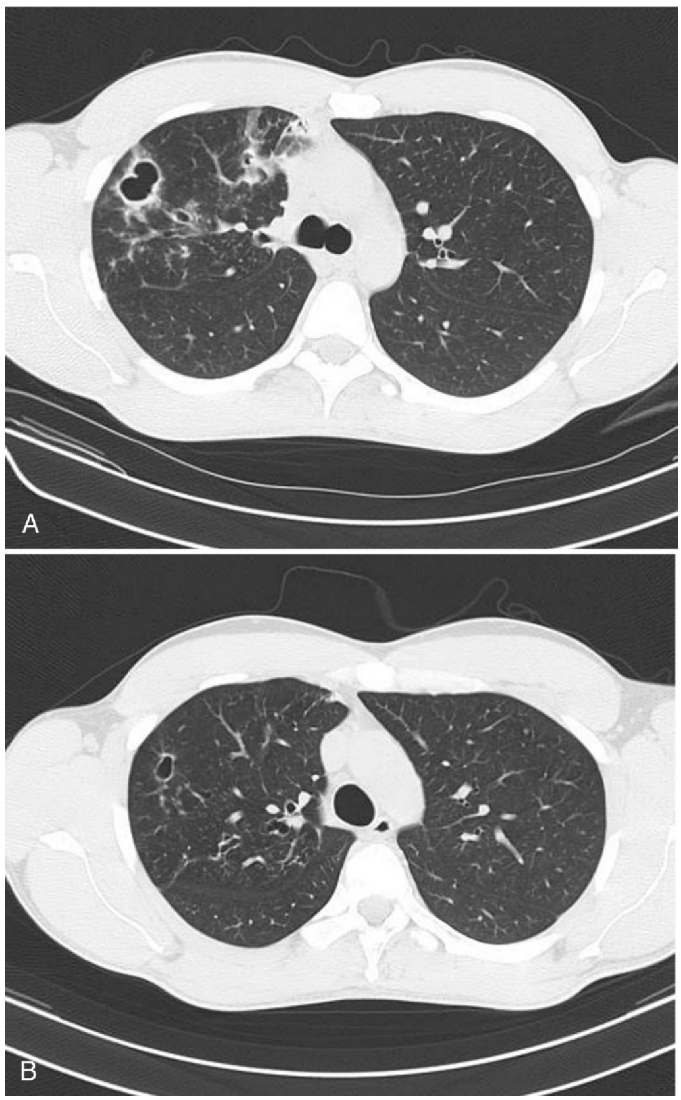

FIGURA 339-3. **Aspergilosis broncopulmonar alérgica en un paciente con antecedente prolongado de asma. A.** Tomografía computarizada de corte fino que muestra bronquiectasias con cambios quísticos en el lóbulo superior derecho. El paciente presentaba antecedentes de asma, concentraciones pronunciadamente elevadas de inmunoglobulina E y otros hallazgos compatibles con aspergilosis broncopulmonar alérgica. **B.** El mismo paciente tras ser tratado con corticoesteroides sistémicos, con significativa mejora de las bronquiectasias quísticas. (Por cortesía de Anne E. O'Donnell, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 339-2 TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO DE LA ASPERGILOSIS INVASORA*

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ADULTOS†	
Fármaco de elección:	
Voriconazol	Tratamiento i.v.: 6 mg/kg cada 12 h en dos dosis, después 4 mg/kg cada 12 h Tratamiento oral: 300 mg o 4 mg/kg dos veces al día
Alternativa (v. condiciones en el texto):	
Anfotericina B liposómica	3-5 mg/kg i.v. al día
TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA O DE RESCATE EN ADULTOS†	
Complejo lipídico de anfotericina B	5 mg/kg i.v. al día
o	
Caspofungina	70 mg i.v. al día la primera dosis, después 50 mg i.v. al día
o	
Posaconazol	200 mg v.o. cuatro veces al día o 400 mg v.o. dos veces al día
o	
Itraconazol	400 mg v.o. (cápsulas) al día (en una o dos tomas) o 2,5 mg/kg v.o. (solución) dos veces al día

*Consulte en la ficha técnica la modificación de la dosis de los antimicóticos en pacientes con hepatopatía o insuficiencia renal.
†La duración del tratamiento antimicótico depende de la respuesta al tratamiento de las lesiones documentadas, la extensión de la enfermedad, la inmunocompetencia del huésped y tipo de aspergilosis (p. ej., invasora aguda, crónica o alérgica). Las directrices de la Infectious Diseases Society of America recomiendan al menos de 6 a 12 semanas en aspergilosis pulmonar invasora. Los pacientes inmunodeprimidos deben continuar el tratamiento durante el período de inmunodepresión y hasta la resolución de las lesiones. En pacientes con aspergilosis invasora diagnosticada previamente se debe mantener o reiniciar el tratamiento antimicótico en los períodos posteriores de inmunodepresión (p. ej., quimioterapia, trasplante de células madre, enfermedad de enfermedad del injerto contra el huésped) para prevenir las recurrencias.
Tomado de Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis.* 2008: 46:327-360.

TRATAMIENTO

Tto

Aspergilosis invasora

La base del tratamiento de la aspergilosis invasora es 1) tratamiento médico con antimicóticos (tabla 339-2); 2) reversión de la inmunodepresión, y, cuando proceda, 3) resección quirúrgica de las lesiones infectadas (v. tabla 339-2).[11,12] Las dosis de los antimicóticos se presentan en la tabla 339-2. Se recomienda el voriconazol en la mayoría de los pacientes para el tratamiento primario de la aspergilosis invasora, incluyendo la infección pulmonar, diseminada y extrapulmonar aislada. Esta recomendación se basa en un estudio aleatorizado y controlado en el que se encontró que el voriconazol era superior al desoxicolato de anfotericina B (D-AnB) como tratamiento primario de la aspergilosis invasora. Sin embargo, no todos los pacientes son candidatos a recibir voriconazol, como los que tienen grandes elevaciones de las transaminasas hepáticas, insuficiencia hepática y un antecedente de hipersensibilidad o intolerancia al voriconazol. Estos pacientes deben recibir anfotericina B liposómica (AnB-L) como tratamiento principal. Esta recomendación se basa en un ensayo aleatorizado que constató una eficacia comparable, del orden del 70%, en dosis de 3 y 10 mg/kg/día de AnB-L, en pacientes que presentaban predominantemente neoplasias malignas hematológicas.[A1] La AnB-L está indicada también como tratamiento primario de los pacientes en los que se sospecha o se ha documentado mucormicosis asociada.

El tratamiento antimicótico de segunda línea o de rescate está indicado en pacientes que no toleran el tratamiento primario o cuya infección no responde al mismo. Entre los antimicóticos utilizados en esta situación están una formulación lipídica de anfotericina B, posaconazol, itraconazol o una equinocandina (la caspofungina es el único fármaco autorizado para esta indicación). En los pacientes que ya reciben voriconazol se puede realizar un cambio de clase a una formulación lipídica, añadir una equinocandina o utilizar otro azol. Estas decisiones son complicadas y está justificada la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas, teniendo en cuenta la farmacocinética y factores del huésped.

El tratamiento antimicótico de la aspergilosis invasora debe mantenerse hasta que las lesiones remitan, los cultivos y los biomarcadores sean negativos, y los factores predisponentes reversibles hayan desaparecido. La reinstauración del tratamiento en los pacientes que habían respondido previamente a él debe considerarse cuando reaparece la inmunodepresión o si la neutropenia recidiva.

Informes preliminares de un ensayo multicéntrico aleatorizado demuestran que un nuevo antimicótico triazólico, el isavuconazol, es tan eficaz como el voriconazol, pero mejor tolerado como tratamiento primario de la aspergilosis invasora.

La reversión de la inmunodepresión es un factor fundamental para el éxito del tratamiento de la aspergilosis invasora. La recuperación de la neutropenia y la disminución de la dosis diaria o la interrupción de los corticoesteroides, cuando sea posible, son dos de las formas más importantes para mejorar la respuesta del huésped. Dependiendo del protocolo utilizado, las transfusiones de granulocitos pueden estabilizar las lesiones por *Aspergillus* hasta la recuperación de la neutropenia. El factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) pueden acelerar la recuperación de la neutropenia. Aún se debe definir mejor la utilidad del GM-CSF, el G-CSF y el interferón γ en pacientes inmunodeprimidos no neutropénicos con aspergilosis invasora.

El tratamiento quirúrgico de las lesiones infectadas es un componente complementario importante del tratamiento primario de varias formas de aspergilosis invasora: endocarditis, pericarditis, osteomielitis, absceso epidural, infección de catéteres vasculares y dispositivos protésicos, e infecciones de piel y tejidos blandos. El tratamiento quirúrgico también es importante en varias enfermedades asociadas a API: hemoptisis recurrente por una lesión cavitada única, invasión de una lesión pulmonar hacia la pared torácica, y lesiones pulmonares contiguas a grandes vasos o al pericardio. El empiema por *Aspergillus* precisa drenaje cerrado con un tubo de tórax y posiblemente desbridamiento de la cavidad pleural infectada. El desbridamiento de la aspergilosis sinusal, particularmente cuando están infectados los senos etmoidales y frontales, puede prevenir la extensión hacia la órbita o hacia el seno cavernoso. La resección quirúrgica de algunas lesiones del SNC puede estar indicada para hacer el diagnóstico, reducir el aumento de la presión intracraneal y/o proteger centros neurales fundamentales. La localización de las lesiones del SNC y el riesgo de secuelas neurológicas después de la resección son factores clave a tener en cuenta en el tratamiento neuroquirúrgico de la aspergilosis.

Las infusiones locales de antimicóticos, particularmente el tratamiento intravítreo de la endoftalmitis, aportan concentraciones elevadas en compartimentos a los que puede que no llegue el tratamiento sistémico. La irrigación tópica con voriconazol, anfotericina B o, si está disponible, natamicina, es un complemento importante en el tratamiento de la queratitis por *Aspergillus*.

Aspergilosis crónica

El tratamiento médico es poco útil en el aspergiloma; sin embargo, algunos pacientes pueden beneficiarse del uso prolongado de un antifúngico triazólico. Se debe sopesar el compromiso de recibir un antifúngico triazólico durante toda la vida con la evolución natural de resolución espontánea de los aspergilomas de aproximadamente el 10%. Por el contrario, el tratamiento médico con itraconazol o voriconazol es el tratamiento estándar de la APCC. Los pacientes con APCC habitualmente tienen mejoría de los síntomas y estabilización o mejoría de los cambios radiológicos. Los pacientes con APNC también reciben un antifúngico triazólico; sin embargo, la evaluación de la respuesta es más difícil debido a la neumopatía crónica subyacente. La utilidad de la resección quirúrgica en pacientes con un aspergiloma solitario o con APCC es escasa debido a la aparición de fístula broncopleural, infección por *Aspergillus* del espacio pleural y posiblemente empeoramiento adicional de un funcionamiento pulmonar ya deteriorado. Sin embargo, la resección quirúrgica puede tener una importancia mayor en el tratamiento de pacientes con hemoptisis recurrente y grave, en los que los beneficios de extirpar la cavidad suelen compensar los riesgos conocidos. La embolización de las arterias bronquiales y la instilación intracavitaria directa de antimicóticos por vía transtorácica en el aspergiloma tienen efectos beneficiosos tan solo transitorios, aunque se asocian a un riesgo elevado.

Las soluciones de ácido bórico o ácido acético para irrigación tópica o una crema de un antifúngico azólico pueden ser eficaces en el tratamiento de la otomicosis por *Aspergillus*. En los casos refractarios, o en caso de perforación de la membrana timpánica, puede ser necesario el tratamiento con voriconazol, posaconazol o itraconazol.

Formas alérgicas de aspergilosis

La ABPA se trata con una combinación de corticoesteroides e itraconazol. Esta recomendación se basa en dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo en doble ciego, sobre tratamiento de la ABPA. Estos estudios constataron que el itraconazol (200 mg dos veces/día por vía oral durante 16 semanas) indujo una significativa mejora de la enfermedad, manifestada por mayor tolerancia al ejercicio, mejor función pulmonar, y reducción de la dosis de corticoesteroides y de los parámetros inflamatorios, eosinófilos y la concentración de IgE. Aunque el tratamiento con corticoesteroides es el pilar del tratamiento de la ABPA, la administración crónica de corticoesteroides produce inmunodepresión grave y alteraciones metabólicas multisistémicas. La adición de itraconazol reduce el número de microorganismos, atenúa el estímulo antigénico para la inflamación bronquial destructiva y ofrece un efecto ahorrador de corticoesteroides. El uso intermitente de corticoesteroides o el aumento importante de la dosis en pacientes que reciben tratamiento crónico puede producir resolución rápida de los episodios sintomáticos graves o del deterioro del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS).

La alveolitis alérgica extrínseca se trata mejor retirando a los pacientes del entorno alergénico. Para esta intervención es fundamental una historia laboral exacta.

La SAA se trata con drenaje endoscópico para aliviar la obstrucción por el moco tenaz. El itraconazol, los corticoesteroides nasales y los corticoesteroides

booksmedicos.org

sistémicos, solos o combinados, pueden ser útiles en algunos pacientes con SAA. Se debe tener precaución con el uso crónico de corticoesteroides sistémicos o nasales. El itraconazol puede tener un efecto ahorrador de corticoesteroides.

Tratamiento antimicótico combinado

Se están estudiando combinaciones de polienos, triazoles y equinocandinas. La agregación de estudios bien desarrollados, *in vitro, in vivo* y de observación clínica, avala la interacción aditiva o sinérgica de triazoles y equinocandinas en el tratamiento primario de la API. En un ensayo diseñado para analizar el tratamiento combinado de la aspergilosis invasora, pacientes con neoplasias malignas hematológicas y/o TCPH fueron aleatorizados a recibir tratamiento inicial con combinación de voriconazol y anidulafungina o monoterapia con voriconazol.[A2] El tratamiento de combinación se asoció a menor mortalidad por cualquier causa a las 6 semanas, en comparación con la monoterapia con voriconazol, aunque la diferencia no alcanzó superioridad estadística. En pacientes con probable aspergilosis invasora, el tratamiento de combinación se vinculó a significativa mejora de la supervivencia.

PREVENCIÓN

Pueden utilizarse varias estrategias para la prevención de la aspergilosis invasora en pacientes inmunodeprimidos: profilaxis primaria, tratamiento empírico y profilaxis secundaria. Se utiliza posaconazol para la profilaxis de la aspergilosis invasora en pacientes con neoplasias malignas hematológicas y receptores de un TCPH.[A3] Esta recomendación en neoplasias malignas hematológicas se basa en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes sometidos a quimioterapia por leucemia mielógena aguda o mielodisplasia. El posaconazol previno las infecciones micóticas invasoras más eficazmente que el fluconazol o el itraconazol y mejoró la supervivencia global. No obstante, el posaconazol indujo más episodios adversos. El voriconazol también se aplicó con esta finalidad, aunque con resultados menos claros.[A4] Un ensayo aleatorizado doble ciego multicéntrico, que comparó el fluconazol y el voriconazol en receptores de TCPH como prevención de micosis, no observó tendencias significativas de reducción de las infecciones por *Aspergillus* con el voriconazol. El estudio también determinó que, en un contexto de control intensivo y tratamiento antimicótico empírico estructurado, la supervivencia sin micosis a los 6 meses no registró diferencias en los receptores de TCPH alogénico a los que se administró profilaxis con fluconazol o voriconazol. El tratamiento antimicótico empírico aporta abordaje precoz a pacientes inmunodeprimidos con fiebre persistente y profilaxis sistémica a huéspedes de riesgo elevado, con o sin infiltrados pulmonares. Con esta finalidad se han utilizado anfotericina B liposómica (AnB-L), caspofungina y voriconazol. La profilaxis secundaria de la aspergilosis invasora con voriconazol se usa en pacientes con antecedentes de aspergilosis en los que esté programado un ciclo posterior de inmunodepresión que aumente el riesgo de recidiva.

La reducción de la exposición a los conidios transportados por el aire, como con filtración de alta eficiencia de partículas en el aire (HEPA, del inglés *high-efficiency particulate air*), evitar las actividades que aumentan los aerosoles de conidios (mantenimiento de habitaciones, exposición al polvo y materiales contaminados (p. ej., plantas en macetas) y disponer de sistemas para la distribución de agua limpia, pueden reducir el contagio de *Aspergillus* a pacientes inmunodeprimidos o neutropénicos.

En los pacientes con las formas alérgicas de la aspergilosis el uso de corticoesteroides e itraconazol, solos o combinados, puede prevenir las agudizaciones debilitantes. La toxicidad de la administración crónica de prednisona justifica las estrategias de administración intermitente de cortisona o el uso de itraconazol como ahorrador de corticoesteroides.

PRONÓSTICO

La aspergilosis invasora no tratada se asocia a una morbilidad grave y a una mortalidad elevada en pacientes inmunodeprimidos. El pronóstico mejora por el inicio temprano del tratamiento antimicótico, la reversión de la inmunodepresión y el éxito en el tratamiento de la enfermedad primaria subyacente. En los pacientes con aspergilosis crónica, el tratamiento de apoyo especializado y multidisciplinar puede mejorar la evolución y la calidad de vida.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis*. 2007;44:1289-1297.

A2. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:81-89.

A3. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole compared with fluconazole or itraconazole prophylaxis in high-risk neutropenic patients receiving chemotherapy. *N Engl J Med*. 2007;356:348-359.

A4. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double blind trial of fluconazole vs. voriconazole for the prevention of invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116:5111-5118.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

340

MUCORMICOSIS

D. P. KONTOYIANNIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Mucormicosis es el término unificador preciso utilizado para describir las infecciones producidas por hongos pertenecientes al orden Mucorales. Cigomicosis, un término alternativo utilizado para describir estas infecciones potencialmente mortales, es actualmente menos exacto por una reclasificación taxonómica reciente (usando métodos moleculares) que abolió *Zygomycetes* como clase (y situó el orden Mucorales en el subfilo Mucormycotina).[1] Los microorganismos del orden Mucorales habitualmente producen infecciones angioinvasoras agresivas, de inicio agudo y a menudo mortales, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los hongos Mucorales están distribuidos por todo el mundo y se encuentran en sustratos orgánicos en descomposición. Se desconoce la incidencia verdadera de la mucormicosis, y probablemente esté subestimada debido a las dificultades del diagnóstico *ante mortem*. La frecuencia relativa de las familias del orden Mucorales causantes de infección difiere según las fuentes. En una reciente revisión de más de 900 casos, los géneros y especies más comunes causantes de infección confirmada microbiológicamente eran *Rhizopus* (47%), *Mucor* (18%), *Cunninghamella bertholletiae* (7%), *Apophysomyces elegans* (5%), *Absidia* (5%), *Saksenaea* (5%) y *Rhizomucor pusillus* (4%). Algunos Mucorales que producen infección tienen distribuciones geográficas y asociaciones a huéspedes específicas. Los hongos termófilos *Saksenaea vasiformis* y *A. elegans* presentan distribuciones geográficas concretas, como se ha demostrado recientemente en heridos en combate en Afganistán, que desarrollaron infecciones de tejidos blandos necrosantes.[2] Además, desastres naturales importantes se han asociado a infecciones de progresión rápida por especies aisladas con poca frecuencia, como *Apophysomyces elegans* en víctimas del tornado de Joplin, en EE. UU., en 2011.[3]

Entre los factores de riesgo clásicos de la mucormicosis están las neoplasias malignas hematológicas, el trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos, la diabetes mellitus mal controlada, la acidemia crónica, la prematuridad, la debilidad profunda y crónica, los traumatismos, las quemaduras y muy raramente la adicción a drogas por vía intravenosa.[4] Pueden producirse infecciones cutáneas nosocomiales en las heridas quirúrgicas y en los puntos de inserción de catéteres intravenosos. Finalmente, se ha observado cada vez más mucormicosis incidente en pacientes con leucemia y en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas a los que se administran fármacos activos contra *Aspergillus* como voriconazol (que no tiene actividad frente a Mucorales). Ha habido debate sobre esta asociación.

BIOPATOLOGÍA

Los Mucorales son hongos saprófitos de crecimiento rápido. El crecimiento angioinvasor produce infarto y necrosis del tejido circundante, y es el dato fundamental de la mucormicosis. Los principales mecanismos de transmisión son inhalación, ingestión e inoculación cutánea, siendo la más frecuente la inhalación de esporas desde fuentes ambientales. Se produce transmisión cutánea o percutánea por la rotura traumática de las barreras cutáneas, y es el mecanismo de transmisión más importante en huéspedes inmunocompetentes. El contagio digestivo, aunque menos frecuente, se ha producido en pacientes con ingestión reiterada de esporas en condiciones de desnutrición grave, sustancias no nutritivas (pica), productos de fitoterapia/homeopatía contaminados o comprimidos de alopurinol.

La inmunidad del huésped en las personas sanas impide la germinación de las esporas micóticas salvo que el inóculo sea intenso.[5] Para que se produzca una infección invasora las esporas deben superar las respuestas inmunitarias innata y adaptativa para germinar y transformarse en hifas. Los defectos de la actividad fagocítica producidos por un número insuficiente (es decir, neutropenia) o por defectos funcionales debidos a glucocorticoides, hiperglucemia y/o acidosis, permiten la proliferación sin barreras de los hongos debido a la ausencia de respuestas coordinadas y eficaces del huésped.

booksmedicos.org

sistémicos, solos o combinados, pueden ser útiles en algunos pacientes con SAA. Se debe tener precaución con el uso crónico de corticoesteroides sistémicos o nasales. El itraconazol puede tener un efecto ahorrador de corticoesteroides.

Tratamiento antimicótico combinado

Se están estudiando combinaciones de polienos, triazoles y equinocandinas. La agregación de estudios bien desarrollados, *in vitro, in vivo* y de observación clínica, avala la interacción aditiva o sinérgica de triazoles y equinocandinas en el tratamiento primario de la API. En un ensayo diseñado para analizar el tratamiento combinado de la aspergilosis invasora, pacientes con neoplasias malignas hematológicas y/o TCPH fueron aleatorizados a recibir tratamiento inicial con combinación de voriconazol y anidulafungina o monoterapia con voriconazol.[A2] El tratamiento de combinación se asoció a menor mortalidad por cualquier causa a las 6 semanas, en comparación con la monoterapia con voriconazol, aunque la diferencia no alcanzó superioridad estadística. En pacientes con probable aspergilosis invasora, el tratamiento de combinación se vinculó a significativa mejora de la supervivencia.

PREVENCIÓN

Pueden utilizarse varias estrategias para la prevención de la aspergilosis invasora en pacientes inmunodeprimidos: profilaxis primaria, tratamiento empírico y profilaxis secundaria. Se utiliza posaconazol para la profilaxis de la aspergilosis invasora en pacientes con neoplasias malignas hematológicas y receptores de un TCPH.[A3] Esta recomendación en neoplasias malignas hematológicas se basa en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes sometidos a quimioterapia por leucemia mielógena aguda o mielodisplasia. El posaconazol previno las infecciones micóticas invasoras más eficazmente que el fluconazol o el itraconazol y mejoró la supervivencia global. No obstante, el posaconazol indujo más episodios adversos. El voriconazol también se aplicó con esta finalidad, aunque con resultados menos claros.[A4] Un ensayo aleatorizado doble ciego multicéntrico, que comparó el fluconazol y el voriconazol en receptores de TCPH como prevención de micosis, no observó tendencias significativas de reducción de las infecciones por *Aspergillus* con el voriconazol. El estudio también determinó que, en un contexto de control intensivo y tratamiento antimicótico empírico estructurado, la supervivencia sin micosis a los 6 meses no registró diferencias en los receptores de TCPH alogénico a los que se administró profilaxis con fluconazol o voriconazol. El tratamiento antimicótico empírico aporta abordaje precoz a pacientes inmunodeprimidos con fiebre persistente y profilaxis sistémica a huéspedes de riesgo elevado, con o sin infiltrados pulmonares. Con esta finalidad se han utilizado anfotericina B liposómica (AnB-L), caspofungina y voriconazol. La profilaxis secundaria de la aspergilosis invasora con voriconazol se usa en pacientes con antecedentes de aspergilosis en los que esté programado un ciclo posterior de inmunodepresión que aumente el riesgo de recidiva.

La reducción de la exposición a los conidios transportados por el aire, como con filtración de alta eficiencia de partículas en el aire (HEPA, del inglés *high-efficiency particulate air*), evitar las actividades que aumentan los aerosoles de conidios (mantenimiento de habitaciones, exposición al polvo y materiales contaminados (p. ej., plantas en macetas) y disponer de sistemas para la distribución de agua limpia, pueden reducir el contagio de *Aspergillus* a pacientes inmunodeprimidos o neutropénicos.

En los pacientes con las formas alérgicas de la aspergilosis el uso de corticoesteroides e itraconazol, solos o combinados, puede prevenir las agudizaciones debilitantes. La toxicidad de la administración crónica de prednisona justifica las estrategias de administración intermitente de cortisona o el uso de itraconazol como ahorrador de corticoesteroides.

PRONÓSTICO

La aspergilosis invasora no tratada se asocia a una morbilidad grave y a una mortalidad elevada en pacientes inmunodeprimidos. El pronóstico mejora por el inicio temprano del tratamiento antimicótico, la reversión de la inmunodepresión y el éxito en el tratamiento de la enfermedad primaria subyacente. En los pacientes con aspergilosis crónica, el tratamiento de apoyo especializado y multidisciplinar puede mejorar la evolución y la calidad de vida.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis*. 2007;44:1289-1297.

A2. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:81-89.

A3. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole compared with fluconazole or itraconazole prophylaxis in high-risk neutropenic patients receiving chemotherapy. *N Engl J Med*. 2007;356:348-359.

A4. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double blind trial of fluconazole vs. voriconazole for the prevention of invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116:5111-5118.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

340 MUCORMICOSIS

D. P. KONTOYIANNIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Mucormicosis es el término unificador preciso utilizado para describir las infecciones producidas por hongos pertenecientes al orden Mucorales. Cigomicosis, un término alternativo utilizado para describir estas infecciones potencialmente mortales, es actualmente menos exacto por una reclasificación taxonómica reciente (usando métodos moleculares) que abolió *Zygomycetes* como clase (y situó el orden Mucorales en el subfilo Mucormycotina).[1] Los microorganismos del orden Mucorales habitualmente producen infecciones angioinvasoras agresivas, de inicio agudo y a menudo mortales, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los hongos Mucorales están distribuidos por todo el mundo y se encuentran en sustratos orgánicos en descomposición. Se desconoce la incidencia verdadera de la mucormicosis, y probablemente esté subestimada debido a las dificultades del diagnóstico *ante mortem*. La frecuencia relativa de las familias del orden Mucorales causantes de infección difiere según las fuentes. En una reciente revisión de más de 900 casos, los géneros y especies más comunes causantes de infección confirmada microbiológicamente eran *Rhizopus* (47%), *Mucor* (18%), *Cunninghamella bertholletiae* (7%), *Apophysomyces elegans* (5%), *Absidia* (5%), *Saksenaea* (5%) y *Rhizomucor pusillus* (4%). Algunos Mucorales que producen infección tienen distribuciones geográficas y asociaciones a huéspedes específicas. Los hongos termófilos *Saksenaea vasiformis* y *A. elegans* presentan distribuciones geográficas concretas, como se ha demostrado recientemente en heridos en combate en Afganistán, que desarrollaron infecciones de tejidos blandos necrosantes.[2] Además, desastres naturales importantes se han asociado a infecciones de progresión rápida por especies aisladas con poca frecuencia, como *Apophysomyces elegans* en víctimas del tornado de Joplin, en EE. UU., en 2011.[3]

Entre los factores de riesgo clásicos de la mucormicosis están las neoplasias malignas hematológicas, el trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos, la diabetes mellitus mal controlada, la acidemia crónica, la prematuridad, la debilidad profunda y crónica, los traumatismos, las quemaduras y muy raramente la adicción a drogas por vía intravenosa.[4] Pueden producirse infecciones cutáneas nosocomiales en las heridas quirúrgicas y en los puntos de inserción de catéteres intravenosos. Finalmente, se ha observado cada vez más mucormicosis incidente en pacientes con leucemia y en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas a los que se administran fármacos activos contra *Aspergillus* como voriconazol (que no tiene actividad frente a Mucorales). Ha habido debate sobre esta asociación.

BIOPATOLOGÍA

Los Mucorales son hongos saprófitos de crecimiento rápido. El crecimiento angioinvasor produce infarto y necrosis del tejido circundante, y es el dato fundamental de la mucormicosis. Los principales mecanismos de transmisión son inhalación, ingestión e inoculación cutánea, siendo la más frecuente la inhalación de esporas desde fuentes ambientales. Se produce transmisión cutánea o percutánea por la rotura traumática de las barreras cutáneas, y es el mecanismo de transmisión más importante en huéspedes inmunocompetentes. El contagio digestivo, aunque menos frecuente, se ha producido en pacientes con ingestión reiterada de esporas en condiciones de desnutrición grave, sustancias no nutritivas (pica), productos de fitoterapia/homeopatía contaminados o comprimidos de alopurinol.

La inmunidad del huésped en las personas sanas impide la germinación de las esporas micóticas salvo que el inóculo sea intenso.[5] Para que se produzca una infección invasora las esporas deben superar las respuestas inmunitarias innata y adaptativa para germinar y transformarse en hifas. Los defectos de la actividad fagocítica producidos por un número insuficiente (es decir, neutropenia) o por defectos funcionales debidos a glucocorticoides, hiperglucemia y/o acidosis, permiten la proliferación sin barreras de los hongos debido a la ausencia de respuestas coordinadas y eficaces del huésped.

booksmedicos.org

En pacientes inmunodeprimidos la mucormicosis a menudo se disemina, con elevadas tasas de mortalidad. Sin embargo, la linfopenia puede no ser tan importante en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El hierro libre es un componente esencial de la patogenia de la mucormicosis, como indica la predisposición a esta infección de los pacientes que tienen sobrecarga de hierro y cetoacidosis. Estos pacientes a menudo reciben el quelante del hierro deferoxamina. Tanto la sobrecarga de hierro como el uso de deferoxamina (que también se utiliza para tratar la sobrecarga de aluminio en receptores de diálisis) son factores de riesgo de mucormicosis angioinvasora. *Rhizopus oryzae* puede utilizar la deferoxamina como xenosideróforo para formar un complejo de ferrioxamina y obtener más hierro para su uso. Los nuevos quelantes del hierro (p. ej., deferasirox) no se asocian a aumento del riesgo de mucormicosis; por el contrario, en modelos preclínicos se ha demostrado que el deferasirox tiene efectos antimicóticos directos sobre los Mucorales porque fija hierro e impide que esté disponible para el hongo.

Históricamente la diabetes mellitus (de los tipos 1 y 2) mal controlada ha sido un importante factor predisponente descrito en el 36-88% de todos los casos de mucormicosis. En particular, los pacientes diabéticos con cetoacidosis son susceptibles a la mucormicosis. El suero humano normal no favorece el crecimiento de *R. oryzae,* mientras que el suero de pacientes diabéticos sí lo hace. La acidosis altera la actividad inhibidora normal del suero porque atenúa la capacidad de la transferrina de capturar hierro del hongo. Además, en pacientes diabéticos con cetoacidosis se produce disfunción cuantitativa y cualitativa de los neutrófilos y las células fagocíticas, que puede ser importante en la patogenia de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la mucormicosis depende de la situación inmunitaria y médica previa del paciente. Por tanto, la mucormicosis pulmonar es más frecuente en pacientes neutropénicos o tratados con corticoesteroides (p. ej., receptores de un trasplante de células madre hematopoyéticas o de un órgano sólido). Por el contrario, la mucormicosis rinoorbitaria o rinocerebral es presentación característica en pacientes con cetoacidosis diabética. Finalmente, la mucormicosis cutánea en pacientes tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos se ve habitualmente después de traumatismos locales o quemaduras que inducen pérdida de la integridad cutánea y/o de lesiones del tejido subcutáneo. Los síndromes infecciosos asociados a Mucorales se agrupan según las presentaciones clínicas en una de las seis categorías siguientes: 1) rinocerebral; 2) pulmonar; 3) cutánea; 4) gastrointestinal; 5) diseminada, y 6) manifestaciones poco habituales.

Mucormicosis rinocerebral

La mucormicosis rinocerebral describe una infección que se origina en los senos paranasales después de la inhalación de esporas de Mucorales y que se extiende hasta la órbita (sinoorbitaria) o el encéfalo (rinocerebral), particularmente en pacientes con cetoacidosis diabética o con neutropenia profunda.[6] La mucormicosis rinocerebral es la manifestación más habitual. Los síntomas y signos tempranos de la invasión sinusal pueden ser indistinguibles de las causas habituales de sinusitis. Los síntomas habituales son dolor sinusal, congestión, cefalea, dolor oral, síntomas óticos e hiposmia o anosmia. Los tejidos afectados están enrojecidos y posteriormente violáceos y por último negros, con trombosis y necrosis hística. Las escaras necróticas de la cavidad nasal y los cornetes, las lesiones faciales y las lesiones exofíticas o necróticas en el paladar duro son signos de infección extensa y rápidamente progresiva. Una escara negra y dolorosa en el paladar o en la mucosa nasal es un diagnóstico clásico, pero un signo tardío. La ausencia de este hallazgo no descarta una infección rinocerebral porque se producen lesiones necróticas nasales o palatales en solo el 50% de los pacientes en los 3 días siguientes al inicio de la infección. La extensión hacia la región periorbitaria no es infrecuente en la evaluación inicial. Entre los síntomas y signos de la afectación periorbitaria y orbitaria están la tumefacción periorbitaria, la celulitis preseptal y/u orbitaria, la proptosis, la quemosis, la visión borrosa o la oftalmoplejía externa rápidamente progresiva, la diplopía, la gangrena palpebral, el desprendimiento de retina y la endoftalmitis. Además, los pacientes con enfermedad rinoorbitaria o rinocerebral extensa pueden tener parálisis del trigémino o de otros pares craneales, lo cual es compatible con los hallazgos histológicos frecuentes de invasión perineural. La infección puede avanzar rápidamente por los senos cavernosos hasta el sistema nervioso central y producir trombosis del seno cavernoso y de la arteria carótida interna. La secreción nasal hemorrágica puede ser el único signo de que la infección ha invadido los cornetes nasales y ha avanzado hasta el encéfalo. Los pacientes con infección avanzada pueden tener neuropatías craneales y/o alteración del nivel de conciencia; destrucción ósea; trombosis de la arteria retiniana, de la arteria carótida interna, del seno cavernoso o, con menos frecuencia, del seno sagital; necrosis del lóbulo frontal; absceso epidural y subdural; y/o aneurisma de la arteria basilar.

La radiografía simple y los hallazgos del líquido cefalorraquídeo carecen de sensibilidad para el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son más útiles para mostrar la afectación de los tejidos blandos alrededor de las vainas nerviosas y la destrucción ósea. La TC a menudo muestra engrosamiento de la mucosa, niveles hidroaéreos y erosión ósea. El engrosamiento orbitario se detecta más precozmente con RM. La TC y la RM de las órbitas pueden ser irrelevantes en las fases iniciales de la mucormicosis, lo que subraya la importancia de las radiografías seriadas en el control de la progresión de la enfermedad. El engrosamiento de los músculos extraoculares es muchas veces el primer signo de afectación orbitaria y debe llevar al tratamiento antimicótico empírico seguido por la exploración quirúrgica o la biopsia.

El diagnóstico exacto y la intervención médica y quirúrgica rápida son fundamentales debido a la rápida progresión de la infección. Se debe realizar lo antes posible el diagnóstico definitivo de las lesiones necróticas mediante biopsia y evaluación histológica rápida de cortes congelados porque tiene efectos directos sobre la evolución. En una revisión de 929 casos con mucormicosis documentada la mortalidad fue la siguiente: el 62% en la mucormicosis rinocerebral, el 24% en la afectación sinoorbitaria y el 16% en la enfermedad sinusal aislada. La sinusitis aislada se puede curar con una intervención quirúrgica oportuna y con tratamiento antimicótico sistémico.

Mucormicosis pulmonar

Las manifestaciones clínicas de la mucormicosis pulmonar son indistinguibles de las de la aspergilosis pulmonar invasora. Los pacientes pueden tener fiebre refractaria a los antibióticos de amplio espectro, tos productiva y disnea progresiva. Con menos frecuencia tienen dolor torácico pleurítico, hemoptisis y derrame pleural. Si los vasos pulmonares principales son invadidos por hifas fúngicas, se puede producir una hemoptisis masiva y potencialmente mortal. La mucormicosis pulmonar puede avanzar y atravesar planos hísticos, con invasión de órganos adyacentes como diafragma, pared torácica y pleura (fig. 340-1). Los datos para distinguir la mucormicosis pulmonar de la aspergilosis pulmonar invasora son presencia de pansinusitis, antecedente de profilaxis con antimicóticos activos frente a *Aspergillus* pero no frente a Mucorales (p. ej., voriconazol o equinocandina), y posiblemente ausencia continua de antígeno galactomanano de *Aspergillus* detectable en el suero. En algunos casos la mucormicosis pulmonar se puede manifestar como una lesión intrabronquial o traqueal con una evolución menos fulminante, especialmente en diabéticos. La mucormicosis intrabronquial puede producir obstrucción de las vías respiratorias o erosión de vasos sanguíneos pulmonares grandes y hemoptisis mortal. En pacientes más inmunocompetentes la mucormicosis pulmonar se puede presentar con formas más atípicas y lentamente progresivas. Al igual que el género *Aspergillus,* los Mucorales pueden formar micetomas en cavidades pulmonares preexistentes y producir neumonía lentamente necrosante y síndromes de hipersensibilidad. Los investigadores también han implicado al género *Rhizopus* en la alveolitis alérgica en trabajadores de granjas o aserraderos de madera (enfermedad del cortador de madera).

Como el antimicótico de primera línea que se utiliza habitualmente en la aspergilosis es el voriconazol, inactivo frente a Mucorales, es fundamental el diagnóstico certero de la mucormicosis pulmonar, ya que el retraso en el tratamiento antimicótico adecuado (anfotericina B [ANB]) empeora rápidamente el pronóstico.

Mucormicosis cutánea y de tejidos blandos

La mucormicosis cutánea habitualmente aparece en las víctimas de lesiones cutáneas o musculares graves. Comienza como eritema e induración cutánea en un punto de punción y progresa hasta necrosis con una escara negra. Las infecciones cutáneas se pueden extender rápidamente hacia la fascia profunda y las capas musculares. La fascitis necrosante es infrecuente y tiene mal pronóstico. Los pacientes neutropénicos en particular son susceptibles a la invasión de vasos linfáticos y sanguíneos, el infarto y la necrosis, con la consiguiente diseminación. Es interesante reseñar que la piel parece ser una localización menos habitual de la afectación secundaria por mucormicosis diseminada que en infecciones por otros mohos hialinos, como *Fusarium* o *Scedosporium.* Aun así, las lesiones cutáneas en pacientes con sospecha de mucormicosis han de hacernos considerar una enfermedad diseminada, y su pronto y minucioso estudio diagnóstico. Como el diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas necróticas es amplio, especialmente en pacientes neutropénicos, se deben obtener muestras de biopsia del centro de la lesión profundizando hasta la grasa subcutánea. La resección con desbridamiento amplio de las lesiones cutáneas, junto al tratamiento antimicótico sistémico y, en ocasiones, la oxigenoterapia hiperbárica, puede reducir aún más la tasa de mortalidad.

Mucormicosis gastrointestinal

La mucormicosis gastrointestinal primaria es poco frecuente y se puede manifestar como enterocolitis necrosante o como afectación de cualquier parte del tubo digestivo, con tasas de mortalidad mayores del 85%. Se produce principalmente en pacientes malnutridos y lactantes prematuros, en los cuales el estómago es la zona afectada con más frecuencia, seguida por el colon y el íleon. También pueden afectarse el hígado, el bazo y el páncreas. Se han descrito abscesos hepáticos después de la ingestión de productos herbales contaminados por *Mucor indicus.* Los hongos pueden invadir la pared intestinal y los vasos sanguíneos y producir perforación intestinal, peritonitis y hemorragia digestiva masiva. En pacientes neutropénicos es probable que la siembra del tubo digestivo sea más frecuente de lo que previamente

booksmedicos.org

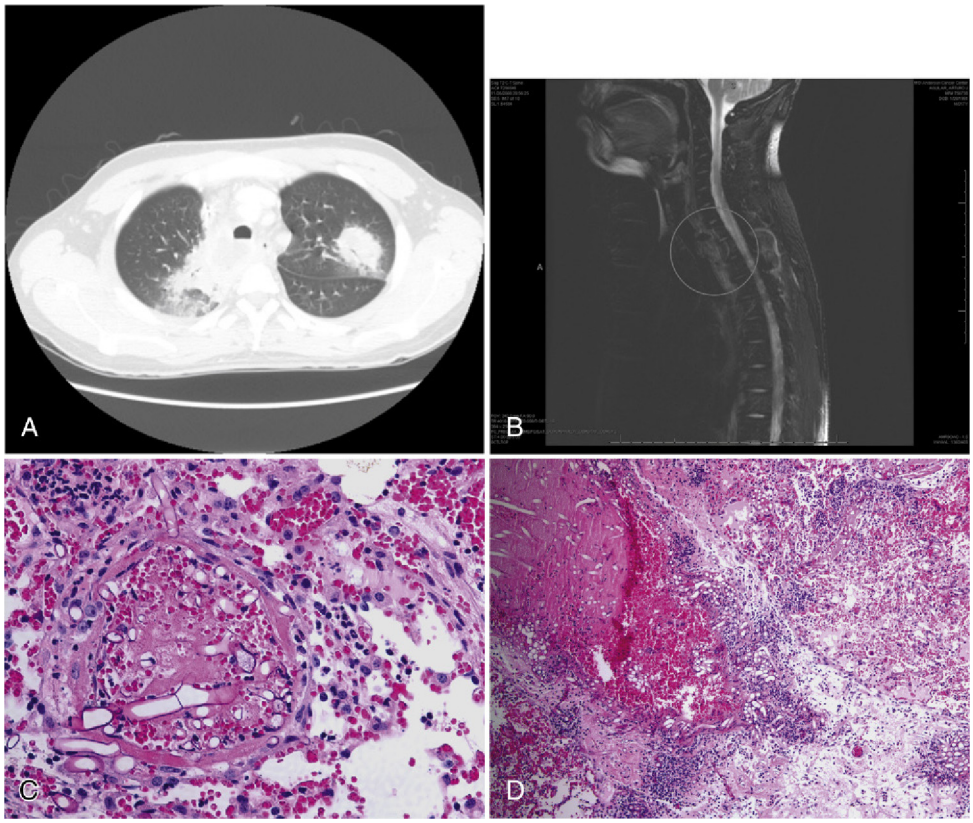

FIGURA 340-1. Mucormicosis pulmonar progresiva extensa en un paciente con leucemia aguda y neutropenia. Se muestra la característica extensión de la infección a través de los planos tisulares hasta la tráquea (lo que produce una fístula) y el mediastino (A) y la columna vertebral adyacente (B). También se muestran las características histopatológicas de necrosis y hemorragia y los Mucorales de forma acintada, de base ancha y paucitabicados (C y D). El cultivo de una muestra de biopsia tisular se mantuvo negativo. El paciente murió 3 semanas después del diagnóstico, a pesar de recibir tratamiento intensivo con dosis elevadas de una formulación lipídica de anfotericina B (ANB) con inmunoterapia complementaria.

se pensaba, porque el 75% de los casos de mucormicosis gastrointestinal se diagnostican después de la muerte. Los síntomas y signos de la mucormicosis gastrointestinal incluyen fiebre, distensión abdominal, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, melena, hematemesis, hematoquecia y lesiones apendiculares e ileales con aspecto de masa.

Mucormicosis diseminada

La mucormicosis diseminada raras veces se detecta antes de la muerte. Los pacientes con inmunodepresión grave (p. ej., los afectados por neutropenia prolongada y significativa y los receptores de trasplante alogénico de células madre con enfermedad del injerto contra el huésped grave) y los que reciben deferoxamina son los que tienen más riesgo. Los síntomas varían dependiendo de la localización de la diseminación y del grado de infarto vascular de los órganos afectados. El órgano que con mayor frecuencia es el origen de la infección es el pulmón, y la localización más frecuente de la diseminación es el encéfalo. El diagnóstico de mucormicosis diseminada es difícil y precisa un elevado nivel de sospecha porque la infección se puede manifestar como un episodio vascular agudo inesperado. Es fundamental la biopsia de los focos sospechosos debido al bajo rendimiento de los hemocultivos y a la recuperación subóptima del hongo en las muestras respiratorias. Sin un adecuado tratamiento a tiempo prácticamente todos los pacientes con mucormicosis diseminada mueren.

Presentaciones clínicas infrecuentes de la mucormicosis

La mucormicosis tiene manifestaciones muy variadas que pueden afectar a cualquier órgano. Se han descrito casos aislados de enfermedad localizada traqueal, mediastínica, ósea, cardíaca, renal, otitis externa y corneal. Más recientemente, se han referido casos de mucormicosis renal en pacientes adictos a drogas intravenosas y/o en los que reciben corticoesteroides. La mucormicosis cerebral, que se manifiesta como absceso cerebral que afecta a los ganglios basales y se asocia a endocarditis infecciosa, habitualmente se observa en consumidores de drogas por vía intravenosa. Los informes de peritonitis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua son infrecuentes. En todos los casos de mucormicosis relacionada con dispositivos es esencial la extracción del dispositivo y varias semanas de tratamiento antimicótico sistémico para la resolución de la infección.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas y signos clínicos de la mucormicosis son inespecíficos. Por tanto, tiene una importancia fundamental un nivel elevado de sospecha en poblaciones de pacientes vulnerables.[7] Sigue siendo muy importante el análisis de la biopsia y el cultivo de zonas estériles. Los frotis de diversos tejidos y los cultivos de esputo, secreciones sinusales y líquido del lavado broncoalveolar habitualmente no son diagnósticos. Por ejemplo, la contaminación micótica de las muestras clínicas se produce porque el pequeño tamaño de las esporangiosporas (aproximadamente 6 µm de ancho) permite la fácil dispersión a través del aire. Las partículas de ese tamaño permanecen en él y contaminan muestras incluso con mínimos desplazamientos del aire. Por tanto, su crecimiento en cultivo puede no representar una enfermedad invasora clínicamente significativa. Sin embargo, el valor de los cultivos positivos para Mucorales (especialmente los repetidos), como indicación importante de infección en pacientes inmunodeprimidos, es ciertamente elevado. La localización de la infección repercute sensiblemente en la probabilidad de diagnóstico histopatológico. Por su fácil accesibilidad, los senos son la principal localización de infección definida.

Histopatología

Diversas tinciones, como las de hematoxilina y eosina, metenamina y nitrato de planta de Grocott-Gomori y ácido peryódico de Schiff, revelan las características hifas en el tejido. El estudio histopatológico del tejido infectado habitualmente muestra hifas características anchas (3-25 µm de diámetro), de pared fina y generalmente sin septos, con dilatación bulbosa focal y ramificación irregular no dicotómica ocasional en ángulo recto acompañando a la necrosis tisular y la angioinvasión micótica (v. fig. 340-1). Se encuentra invasión perineural en el 90% de los tejidos que contienen nervios. Las respuestas inflamatorias a la mucormicosis oscilan entre la infiltración por neutrófilos, la formación de granulomas y/o piogranulomas y la inflamación mínima con hemorragia. Las hifas pueden examinarse directamente con una preparación de hidróxido potásico de una muestra de tejido o líquido de lavado alveolar bronquial. Aunque siempre hay posibilidad de contaminación, la detección de elementos micóticos en una muestra de un huésped inmunodeprimido se considera significativa. El tratamiento con tinciones fluorescentes, como blanco de calcoflúor y blancoflúor mejoran la detección de hifas durante el examen microscópico. La optimización de las tinciones es importante cuando el número de microorganismos es reducido o el tejido disponible es limitado.

Cultivo

Los Mucorales producen típicamente grandes hifas acintadas, de diámetro irregular y, solo ocasionalmente, tabiques, por lo que en origen se clasificaron

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

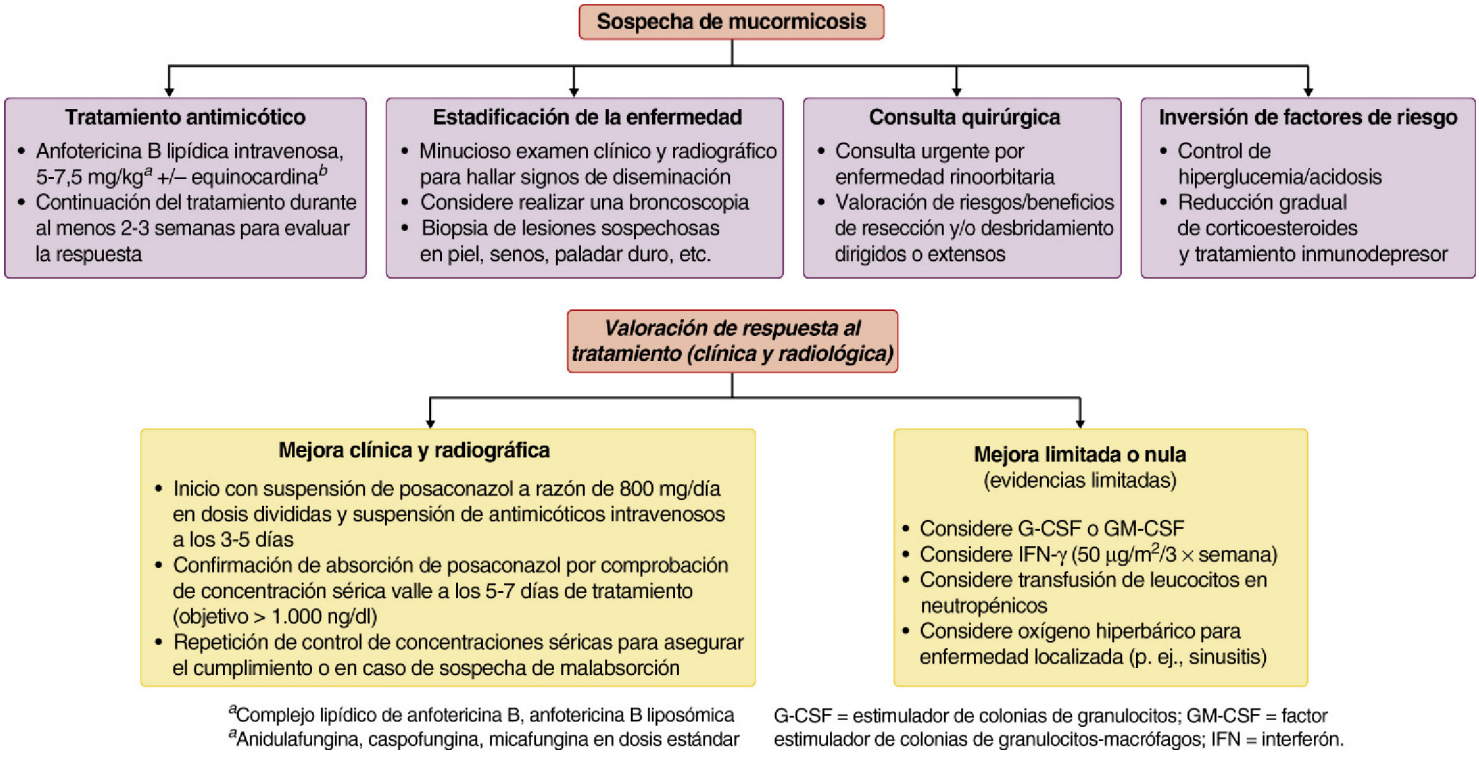

FIGURA 340-2. **Diagrama del abordaje terapéutico de los pacientes en los que se sospecha mucormicosis.**

como hongos no tabicados. La identificación se confirma por observación de estructuras fructíferas saculares (esporangios) que internamente producen esporas amarillas o pardas (esporangiosporas). Las esporas miden de 3 a 11 µm de diámetro y se aerosolizan con facilidad. Los hemocultivos rara vez son positivos, a pesar de su naturaleza angioinvasora. Paradójicamente, incluso cuando se observan hifas en el análisis histopatológico, es posible que los cultivos sean negativos, por la friabilidad de las hifas no tabicadas, que pueden dañarse al manipular los tejidos. No obstante, la obtención de varias muestras clínicas apropiadas es importante. La recuperación de Mucorales de los tejidos mejora fragmentando las muestras (no homogeneizándolas) y aplicando técnicas de cultivo que simulen crecimiento micótico *in vivo*, como la incubación a 35-37 °C en condiciones semianaeróbicas.

La identificación morfológica de Mucorales requiere cultivo para examinar sus estructuras fructíferas reproductivas. La mayoría de ellos son de crecimiento rápido en la mayor parte de los medios específicos para hongos (p. ej., agar dextrosa de Sabouraud) cuando se incuban a 25-30 °C. Son sensibles al inhibidor de proteínas cicloheximida, y la adición de este agente al medio micótico puede no garantizar una recuperación óptima. Las características morfológicas específicas, particularmente cuando son evaluadas por personal experto en identificación de hongos, ofrecen un grado de exactitud equiparable al de los métodos moleculares.

Los datos sobre sensibilidad antimicótica de los Mucorales son limitados y la prueba de concentración mínima inhibidora (CMI) rara vez se realiza fuera del entorno de los laboratorios de investigación. Los criterios de valoración de CMI para estos hongos de crecimiento rápido no son coherentes ni estandarizados y, a veces, son difíciles de interpretar. Dado que los valores críticos de CMI para Mucorales aún están por definir, la correlación entre respuestas clínicas y CMI es incierta. Los Mucorales son resistentes a numerosos antimicóticos, como flucitosina, ketoconazol, fluconazol, voriconazol y equinocandinas, y su sensibilidad al itraconazol es variable. La ANB y el posaconazol, un nuevo triazol, son los fármacos más activos *in vitro*, aunque sus actividades varían según las familias de Mucorales. Las combinaciones de antimicóticos aún han de investigarse *in vivo*.

La importancia de la diferenciación temprana entre los Mucorales y otros mohos oportunistas más frecuentes como el género *Aspergillus* ha generado mucho interés en el desarrollo de pruebas diagnósticas independientes del cultivo y de la histopatología, como la detección de antígenos o ácidos nucleicos específicos mediante reacción en cadena de la polimerasa o técnicas de hibridación *in situ*. Hay pocas técnicas moleculares para la detección de Mucorales, no están disponibles de manera generalizada y se encuentran en investigación. Esta es una importante necesidad no satisfecha para el abordaje de la mucormicosis.

TRATAMIENTO

Tto

El abordaje de la sospecha de mucormicosis y la valoración de la respuesta terapéutica se muestran en la figura 340-2. El éxito del tratamiento de la mucormicosis depende de una estrategia multifactorial que incluye: 1) intentos intensivos de diagnóstico e inicio rápido de tratamiento antimicótico eficaz; 2) desbridamiento quirúrgico extenso, y 3) control rápido de las enfermedades médicas subyacentes.[8]

De nuevo, el diagnóstico temprano es fundamental para la evolución de los pacientes. Las lesiones focales pequeñas se pueden resecar quirúrgicamente antes de que progresen hasta afectar estructuras fundamentales u órganos distantes. Los pacientes a menudo tienen presentaciones clínicas indolentes hasta que se ha producido invasión extensa o diseminación de la infección.[9]

Tratamiento antimicótico

El retraso en la administración del tratamiento antimicótico sistémico aumenta el riesgo de muerte. La mayor parte del conocimiento sobre la actividad de los antimicóticos que se utilizan actualmente procede de series de casos pequeñas, anecdóticas y modelos animales de infección. Por tanto, se desconoce el abordaje terapéutico óptimo.[10] La mayor parte de la experiencia clínica se ha tenido con ANB. Previamente el tratamiento antimicótico recomendado de la mucormicosis incluía desoxicolato de ANB a la dosis tolerada máxima, habitualmente 1-1,5 mg/kg/día. La ANB convencional tenía efectos tóxicos renales y sistémicos, lo que llevó al desarrollo de formulaciones lipídicas de ANB (ANB liposómica, complejo lipídico de ANB [CLAB], dispersión coloidal de ANB). Estos fármacos son menos nefrotóxicos que la ANB convencional y se pueden administrar en dosis elevadas (p. ej., 5-10 mg/kg/día). Se considera que las formulaciones lipídicas de ANB son los fármacos de elección en la mucormicosis. Además, el uso de ANB percutánea o aerosolizada, combinada con tratamiento sistémico concomitante, ha tenido éxito en pacientes seleccionados con mucormicosis pulmonar. El tratamiento tópico con ANB, así como con otros polienos (natamicina), puede ser eficaz frente a la mucormicosis cutánea primaria y ocular. El tratamiento de la mucormicosis con combinaciones basadas en ANB ha sido eficaz en pequeñas series de casos retrospectivas. En particular, se ha propuesto un efecto beneficioso para la combinación equinocandina-ANB liposómica en 41 pacientes diabéticos con mucormicosis rinoorbitaria, en comparación con pacientes tratados con CLAB o ANB liposómica sola. Este efecto beneficioso fue más pronunciado en pacientes con afectación cerebral.

Aunque tradicionalmente los azoles han sido inactivos frente a los Mucorales, el nuevo triazol de amplio espectro posaconazol tiene una actividad prometedora. En estudios abiertos y ensayos retrospectivos que evaluaron el posaconazol como tratamiento de rescate (800 mg/día) en pacientes con mucormicosis resistente, la tasa de éxito total del fármaco fue del 70%, con buena tolerancia. Aún son necesarios nuevos estudios para determinar la utilidad de posaconazol, solo o combinado con una formulación lipídica de ANB o con otro fármaco (p. ej.,

booksmedicos.org

deferasirox). El posaconazol tiene limitaciones, ya que la absorción de la suspensión oral es subóptima en pacientes con mucositis, diarrea grave, tratamiento supresor del ácido gástrico o ingesta oral escasa. La absorción de posaconazol oral se optimiza cuando se administra con alimentos ricos en grasa en dosis separadas (cuatro veces al día), Por último, las concentraciones plasmáticas de posaconazol no alcanzan el estado de equilibrio hasta aproximadamente después de 1 semana de tratamiento. La nueva formulación de posaconazol (en comprimidos, 300 mg/día) no se ha estudiado adecuadamente para la mucormicosis.

La duración del tratamiento antimicótico se debe individualizar. La casi normalización del estudio de imagen radiográfico, la negatividad de las muestras de biopsia durante el seguimiento y los cultivos de la zona afectada y la recuperación de la inmunodepresión son indicadores importantes de que se puede suspender el tratamiento antimicótico.

Cirugía

El desbridamiento quirúrgico de las lesiones cutáneas es fundamental y se debe realizar sin retraso debido a la naturaleza agresivamente invasiva de la mucormicosis. Es fundamental el trabajo coordinado de todas las subespecialidades implicadas (cirugía, enfermedades infecciosas, otorrinolaringología, oftalmología, anatomía patológica, microbiología clínica y cirugía plástica), y el internista puede tener una participación fundamental en la coordinación de este trabajo.

Puede ser necesaria la resección repetida de tejido necrótico, u otras medidas quirúrgicas agresivas, como la enucleación ocular, para el control de la infección. Las decisiones sobre la extensión del desbridamiento a menudo se toman a la cabecera del paciente. La TC o la RM antes de la operación y el análisis intraoperatorio de cortes congelados ayudan a determinar la extensión del tejido infectado y la afectación de los bordes de resección. Los recuentos plaquetarios bajos, como los de pacientes con neoplasias malignas hematológicas, se deben corregir con transfusiones antes de la intervención quirúrgica. Lamentablemente, los problemas hemorrágicos pueden limitar las opciones quirúrgicas. La cirugía combinada con tratamiento antimicótico sistémico se ha asociado a tasas de supervivencia significativamente mayores.

Tratamiento de enfermedades concomitantes y complementario

Se han propuesto diversas medidas complementarias para mejorar la inmunidad del huésped y la viabilidad, y para dificultar la proliferación micótica. La corrección rápida de las enfermedades subyacentes, como el control de la hiperglucemia, la reversión de la cetoacidosis, la reducción rápida de la dosis de glucocorticoides y la suspensión del tratamiento con deferoxamina, puede influir en el resultado. La oxigenoterapia hiperbárica es un tratamiento complementario útil de la mucormicosis, particularmente en pacientes diabéticos con enfermedad rinocerebral. En concreto, el aumento de la presión parcial de oxígeno que se consigue parece mejorar la actividad de los neutrófilos y la capacidad oxidativa de los antimicóticos poliénicos. Además, concentraciones elevadas de oxígeno pueden inhibir el crecimiento de los organismos *in vitro* y mejorar la tasa de curación de las heridas por el aumento de la liberación de factores de crecimiento tisular. Sin embargo, no se ha estudiado con detalle este tratamiento para determinar su eficacia, y no se puede recomendar de manera habitual. Los investigadores han propuesto diversas estrategias de activación inmunitaria como tratamiento complementario, como la administración de citocinas (p. ej., factor estimulador de colonias de granulocitos [G-CSF], interferón). En los pacientes neutropénicos resistentes, la transfusión de granulocitos puede ser beneficiosa hasta la recuperación de los mismos. Estas medidas, aunque prometedoras, no se han estudiado aún suficientemente. Por último, el nuevo quelante del hierro deferasirox se ha considerado como antimicótico complementario, a partir de estudios preclínicos y la muy limitada experiencia en pacientes con mucormicosis resistente. Los resultados del reducido ensayo aleatorizado doble ciego DEFEAT Mucor se publicaron en 2012.[A1] Un total de 20 pacientes con mucormicosis confirmada o probable fueron aleatorizados a tratamiento con ANB liposómica más deferasirox (20 mg/kg/día durante 14 días) o ANB liposómica más placebo. Aunque los efectos adversos resultaron similares en ambos grupos, las tasas de mortalidad fueron significativamente superiores en los participantes aleatorizados a deferasirox a 30 (45 frente al 11%) y 90 días (82 frente al 22%, $p = 0{,}01$). Sin embargo, los pacientes de la rama de deferasirox presentaban mayor probabilidad que los de la de placebo de padecer neoplasia maligna activa y neutropenia y/o de recibir tratamiento con corticoesteroides, y menor probabilidad de recibir antimicóticos adicionales, lo que hizo que los resultados del estudio fueran menos concluyentes. En cualquier caso, los datos disponibles no avalan el uso inicial de deferasirox para la mucormicosis. Los nuevos conocimientos sobre las singulares propiedades de virulencia de los Mucorales, basados en análisis genómicos, pueden contribuir al desarrollo de nuevos objetivos terapéuticos.

Bibliografía de grado A

A1. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:715-722.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

341

NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS*

JOSEPH A. KOVACS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Pneumocystis jirovecii es un hongo que produce neumonía casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos. En los años cincuenta fue reconocido como causa de una neumonía de células plasmáticas intersticiales epidémica que afectaba fundamentalmente a lactantes prematuros y desnutridos. En las décadas de los sesenta y setenta se vio neumonía por *Pneumocystis* (NP) con una frecuencia creciente en pacientes inmunodeprimidos, especialmente los que recibían quimioterapia inmunodepresora. A comienzos de la década de los ochenta, una epidemia de NP en adultos previamente sanos precedió al inicio de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia humana (sida); en EE. UU. y otras muchas partes del mundo la NP ha sido la infección oportunista potencialmente mortal más frecuente en esta población. Aunque la frecuencia de NP disminuyó en pacientes infectados por el VIH, primero debido al uso generalizado de profilaxis anti-*Pneumocystis* y después con la introducción de tratamiento antirretroviral combinado eficaz para el VIH/sida, se sigue viendo con frecuencia en pacientes infectados por el VIH y en otros pacientes inmunodeprimidos.[1] En la última década se ha registrado un pronunciado aumento de los brotes de NP en receptores de trasplante renal, especialmente en Europa y Australia.

Organismo patógeno

Aunque durante mucho tiempo se pensó que era un protozoo, actualmente se ha clasificado de manera definitiva a *Pneumocystis* como un hongo ascomiceto, de acuerdo principalmente con estudios moleculares que demuestran que un gran número de genes tienen un nivel elevado de homología con otros hongos, y no con protozoos. Estudios moleculares y antigénicos han demostrado además que el género *Pneumocystis* incluye un grupo de microorganismos estrechamente relacionados entre sí que son especies únicas, cada una de las cuales puede infectar solo a una única especie huésped. Esto ha llevado a la aplicación de nombres de especie al grupo de microorganismos a los que se denominaba previamente *Pneumocystis carinii*. La denominación *P. carinii* se reserva para la especie que infecta a ratas (también infectadas por otra especie, *P. wakefieldiae*). El microorganismo que infecta a humanos fue renombrado como *P. jirovecii* en honor de Otto Jirovec, uno de los investigadores que identificó el patógeno como causante de la neumonía de células plasmáticas intersticiales. A pesar del cambio de nombre se mantuvo la sigla NP (neumonía por *Pneumocystis*) para designar la enfermedad humana.

El género *Pneumocystis* tiene una especificidad de huésped estricta: por ejemplo, los intentos de transmitir *Pneumocystis* de rata o seres humanos a ratones no han tenido éxito. Estudios evolutivos moleculares indican que las especies del género *Pneumocystis* coevolucionaron con sus huéspedes, de manera que los *Pneumocystis* de ratas y ratones divergieron en un momento que se estima hace 33 millones de años, de manera similar al momento en el que divergieron las especies de ratas y ratones.

Los estudios de *Pneumocystis* se han visto muy dificultados por la imposibilidad de cultivar cualquier especie durante un período prolongado. Por tanto, se desconoce el ciclo vital de *Pneumocystis,* aunque se han propuesto posibles ciclos vitales basados en estudios morfológicos. Cada vez hay más datos que respaldan una fase sexual en el ciclo vital. Existen dos formas del microorganismo fácilmente reconocibles: formas tróficas (≈2-6 µm de diámetro) y quistes (también llamados ascos; ≈ 6-8 µm de diámetro), que contienen hasta ocho cuerpos intraquísticos (ascosporas); también hay formas intermedias adicionales. Se estima que las formas tróficas, que tienen una morfología amorfa, superan en número a los quistes, que son esféricos, en aproximadamente 10:1 en un pulmón infectado. Se encuentra β-1,3-glucano solo en la forma de quiste, en la que contribuye a la rigidez de la pared celular. El tamaño estimado del genoma es de aproximadamente 8 millones de pares de bases.[2] La proteína de superficie más abundante de *Pneumocystis,* la glucoproteína de superficie mayor, se encuentra en los quistes y las formas tróficas y es codificada por una familia de genes en multicopia, solo uno de los cuales se expresa aparentemente en un microorganismo determinado; esto da a *Pneumocystis* la posibilidad de variabilidad antigénica. Aunque hasta la fecha solo se ha encontrado una única especie de *Pneumocystis* que infecta a seres humanos, técnicas de tipificación molecular han demostrado un elevado nivel de diversidad en los aislados de *Pneumocystis* humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

Pneumocystis está distribuido por todo el mundo. Estudios serológicos muestran una prevalencia elevada de anticuerpos anti-*Pneumocystis* en todas poblaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

deferasirox). El posaconazol tiene limitaciones, ya que la absorción de la suspensión oral es subóptima en pacientes con mucositis, diarrea grave, tratamiento supresor del ácido gástrico o ingesta oral escasa. La absorción de posaconazol oral se optimiza cuando se administra con alimentos ricos en grasa en dosis separadas (cuatro veces al día), Por último, las concentraciones plasmáticas de posaconazol no alcanzan el estado de equilibrio hasta aproximadamente después de 1 semana de tratamiento. La nueva formulación de posaconazol (en comprimidos, 300 mg/día) no se ha estudiado adecuadamente para la mucormicosis.

La duración del tratamiento antimicótico se debe individualizar. La casi normalización del estudio de imagen radiográfico, la negatividad de las muestras de biopsia durante el seguimiento y los cultivos de la zona afectada y la recuperación de la inmunodepresión son indicadores importantes de que se puede suspender el tratamiento antimicótico.

Cirugía

El desbridamiento quirúrgico de las lesiones cutáneas es fundamental y se debe realizar sin retraso debido a la naturaleza agresivamente invasiva de la mucormicosis. Es fundamental el trabajo coordinado de todas las subespecialidades implicadas (cirugía, enfermedades infecciosas, otorrinolaringología, oftalmología, anatomía patológica, microbiología clínica y cirugía plástica), y el internista puede tener una participación fundamental en la coordinación de este trabajo.

Puede ser necesaria la resección repetida de tejido necrótico, u otras medidas quirúrgicas agresivas, como la enucleación ocular, para el control de la infección. Las decisiones sobre la extensión del desbridamiento a menudo se toman a la cabecera del paciente. La TC o la RM antes de la operación y el análisis intraoperatorio de cortes congelados ayudan a determinar la extensión del tejido infectado y la afectación de los bordes de resección. Los recuentos plaquetarios bajos, como los de pacientes con neoplasias malignas hematológicas, se deben corregir con transfusiones antes de la intervención quirúrgica. Lamentablemente, los problemas hemorrágicos pueden limitar las opciones quirúrgicas. La cirugía combinada con tratamiento antimicótico sistémico se ha asociado a tasas de supervivencia significativamente mayores.

Tratamiento de enfermedades concomitantes y complementario

Se han propuesto diversas medidas complementarias para mejorar la inmunidad del huésped y la viabilidad, y para dificultar la proliferación micótica. La corrección rápida de las enfermedades subyacentes, como el control de la hiperglucemia, la reversión de la cetoacidosis, la reducción rápida de la dosis de glucocorticoides y la suspensión del tratamiento con deferoxamina, puede influir en el resultado. La oxigenoterapia hiperbárica es un tratamiento complementario útil de la mucormicosis, particularmente en pacientes diabéticos con enfermedad rinocerebral. En concreto, el aumento de la presión parcial de oxígeno que se consigue parece mejorar la actividad de los neutrófilos y la capacidad oxidativa de los antimicóticos poliénicos. Además, concentraciones elevadas de oxígeno pueden inhibir el crecimiento de los organismos *in vitro* y mejorar la tasa de curación de las heridas por el aumento de la liberación de factores de crecimiento tisular. Sin embargo, no se ha estudiado con detalle este tratamiento para determinar su eficacia, y no se puede recomendar de manera habitual. Los investigadores han propuesto diversas estrategias de activación inmunitaria como tratamiento complementario, como la administración de citocinas (p. ej., factor estimulador de colonias de granulocitos [G-CSF], interferón). En los pacientes neutropénicos resistentes, la transfusión de granulocitos puede ser beneficiosa hasta la recuperación de los mismos. Estas medidas, aunque prometedoras, no se han estudiado aún suficientemente. Por último, el nuevo quelante del hierro deferasirox se ha considerado como antimicótico complementario, a partir de estudios preclínicos y la muy limitada experiencia en pacientes con mucormicosis resistente. Los resultados del reducido ensayo aleatorizado doble ciego DEFEAT Mucor se publicaron en 2012.[A1] Un total de 20 pacientes con mucormicosis confirmada o probable fueron aleatorizados a tratamiento con ANB liposómica más deferasirox (20 mg/kg/día durante 14 días) o ANB liposómica más placebo. Aunque los efectos adversos resultaron similares en ambos grupos, las tasas de mortalidad fueron significativamente superiores en los participantes aleatorizados a deferasirox a 30 (45 frente al 11%) y 90 días (82 frente al 22%, $p = 0{,}01$). Sin embargo, los pacientes de la rama de deferasirox presentaban mayor probabilidad que los de la de placebo de padecer neoplasia maligna activa y neutropenia y/o de recibir tratamiento con corticoesteroides, y menor probabilidad de recibir antimicóticos adicionales, lo que hizo que los resultados del estudio fueran menos concluyentes. En cualquier caso, los datos disponibles no avalan el uso inicial de deferasirox para la mucormicosis. Los nuevos conocimientos sobre las singulares propiedades de virulencia de los Mucorales, basados en análisis genómicos, pueden contribuir al desarrollo de nuevos objetivos terapéuticos.

Bibliografía de grado A

A1. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:715-722.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

341

NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS*

JOSEPH A. KOVACS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Pneumocystis jirovecii es un hongo que produce neumonía casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos. En los años cincuenta fue reconocido como causa de una neumonía de células plasmáticas intersticiales epidémica que afectaba fundamentalmente a lactantes prematuros y desnutridos. En las décadas de los sesenta y setenta se vio neumonía por *Pneumocystis* (NP) con una frecuencia creciente en pacientes inmunodeprimidos, especialmente los que recibían quimioterapia inmunodepresora. A comienzos de la década de los ochenta, una epidemia de NP en adultos previamente sanos precedió al inicio de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia humana (sida); en EE. UU. y otras muchas partes del mundo la NP ha sido la infección oportunista potencialmente mortal más frecuente en esta población. Aunque la frecuencia de NP disminuyó en pacientes infectados por el VIH, primero debido al uso generalizado de profilaxis anti-*Pneumocystis* y después con la introducción de tratamiento antirretroviral combinado eficaz para el VIH/sida, se sigue viendo con frecuencia en pacientes infectados por el VIH y en otros pacientes inmunodeprimidos.[1] En la última década se ha registrado un pronunciado aumento de los brotes de NP en receptores de trasplante renal, especialmente en Europa y Australia.

Organismo patógeno

Aunque durante mucho tiempo se pensó que era un protozoo, actualmente se ha clasificado de manera definitiva a *Pneumocystis* como un hongo ascomiceto, de acuerdo principalmente con estudios moleculares que demuestran que un gran número de genes tienen un nivel elevado de homología con otros hongos, y no con protozoos. Estudios moleculares y antigénicos han demostrado además que el género *Pneumocystis* incluye un grupo de microorganismos estrechamente relacionados entre sí que son especies únicas, cada una de las cuales puede infectar solo a una única especie huésped. Esto ha llevado a la aplicación de nombres de especie al grupo de microorganismos a los que se denominaba previamente *Pneumocystis carinii*. La denominación *P. carinii* se reserva para la especie que infecta a ratas (también infectadas por otra especie, *P. wakefieldiae*). El microorganismo que infecta a humanos fue renombrado como *P. jirovecii* en honor de Otto Jirovec, uno de los investigadores que identificó el patógeno como causante de la neumonía de células plasmáticas intersticiales. A pesar del cambio de nombre se mantuvo la sigla NP (neumonía por *Pneumocystis*) para designar la enfermedad humana.

El género *Pneumocystis* tiene una especificidad de huésped estricta: por ejemplo, los intentos de transmitir *Pneumocystis* de rata o seres humanos a ratones no han tenido éxito. Estudios evolutivos moleculares indican que las especies del género *Pneumocystis* coevolucionaron con sus huéspedes, de manera que los *Pneumocystis* de ratas y ratones divergieron en un momento que se estima hace 33 millones de años, de manera similar al momento en el que divergieron las especies de ratas y ratones.

Los estudios de *Pneumocystis* se han visto muy dificultados por la imposibilidad de cultivar cualquier especie durante un período prolongado. Por tanto, se desconoce el ciclo vital de *Pneumocystis,* aunque se han propuesto posibles ciclos vitales basados en estudios morfológicos. Cada vez hay más datos que respaldan una fase sexual en el ciclo vital. Existen dos formas del microorganismo fácilmente reconocibles: formas tróficas (≈2-6 µm de diámetro) y quistes (también llamados ascos; ≈ 6-8 µm de diámetro), que contienen hasta ocho cuerpos intraquísticos (ascosporas); también hay formas intermedias adicionales. Se estima que las formas tróficas, que tienen una morfología amorfa, superan en número a los quistes, que son esféricos, en aproximadamente 10:1 en un pulmón infectado. Se encuentra β-1,3-glucano solo en la forma de quiste, en la que contribuye a la rigidez de la pared celular. El tamaño estimado del genoma es de aproximadamente 8 millones de pares de bases.[2] La proteína de superficie más abundante de *Pneumocystis,* la glucoproteína de superficie mayor, se encuentra en los quistes y las formas tróficas y es codificada por una familia de genes en multicopia, solo uno de los cuales se expresa aparentemente en un microorganismo determinado; esto da a *Pneumocystis* la posibilidad de variabilidad antigénica. Aunque hasta la fecha solo se ha encontrado una única especie de *Pneumocystis* que infecta a seres humanos, técnicas de tipificación molecular han demostrado un elevado nivel de diversidad en los aislados de *Pneumocystis* humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

Pneumocystis está distribuido por todo el mundo. Estudios serológicos muestran una prevalencia elevada de anticuerpos anti-*Pneumocystis* en todas poblaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

estudiadas hasta la fecha. En EE. UU. y Europa los estudios serológicos han demostrado que la mayoría de los seres humanos generan anticuerpos contra *Pneumocystis* a una edad temprana, lo que indica que es un microorganismo ubicuo. Como confirmación de esto, un estudio autópsico de lactantes menores de 1 año de edad sin problemas médicos subyacentes graves identificó infección por *Pneumocystis* en el tejido pulmonar mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 100% de los casos.

Estudios en animales han demostrado que *Pneumocystis* se transmite por vía respiratoria. La infección humana parece que se transmite de la misma manera. No hay datos de que el agua o los fómites participen en la transmisión. Un número pequeño de estudios en animales y datos muy escasos en seres humanos indican que se puede producir transmisión transplacentaria, aunque se desconoce su importancia clínica.

A la vista de la estricta especificidad de huésped de *Pneumocystis,* probablemente la fuente de los microorganismos que infectan a los seres humanos sean otros seres humanos, por exposición directa o indirecta; la infección por *Pneumocystis* no es una zoonosis. Estudios basados en PCR han identificado ADN de *Pneumocystis* en muestras de aire tomadas en proximidad de pacientes con NP, y ciertos brotes, especialmente en los pacientes con trasplante renal, se han vinculado a una cepa específica de *Pneumocystis,* datos que indican que los enfermos de NP pueden transmitirla a otros pacientes propensos.[3] Dado que la NP clínicamente aparente es infrecuente y la alta penetración de la infección en poblaciones de humanos jóvenes, es probable que la infección por *Pneumocystis* también se adquiera a partir de seres humanos aparentemente sanos, en los que debe ser bastante frecuente una infección subclínica (asintomática o con síntomas mínimos) para que se produzca una diseminación tan rápida y amplia. La elevada frecuencia de detección en lactantes indica una participación importante en la transmisión.

Aunque la infección por *Pneumocystis* es corriente, en huéspedes inmunocompetentes no parece producir una enfermedad significativa. Se produce NP clínicamente significativa exclusivamente en pacientes con niveles graves de inmunodeficiencia que habitualmente se asocian a riesgo elevado de otros patógenos oportunistas. Las poblaciones en riesgo incluyen las que tienen inmunodeficiencias congénitas (cap. 250), especialmente inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y síndrome de hiperinmunoglobulina M (IgM); pacientes con infección por el VIH (cap. 384) y linfoma asociado al virus linfótropo T humano 1 (cap. 378); pacientes que reciben quimioterapia para el tratamiento de neoplasias malignas, especialmente linfoma; pacientes trasplantados que reciben tratamiento inmunodepresor; y pacientes a los que se trata con ciclos prolongados de fármacos inmunodepresores (cap. 35), especialmente corticoesteroides, por enfermedades inflamatorias como granulomatosis de Wegener o lupus eritematoso sistémico. Biofármacos como rituximab y otros dirigidos contra el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) se asocian a aumento, limitado, del riesgo absoluto de NP (p. ej., 0,18-0,4% en los pacientes que reciben fármacos anti-TNF-α en Japón).[4] En los pacientes con infección por el VIH, el mejor factor predictivo del riesgo de presentar NP es el recuento de linfocitos CD4: los pacientes con recuentos de CD4 menores de 200 linfocitos/mm^3, y especialmente los que tienen recuentos de CD4 menores de 100 linfocitos/mm^3, son los que más riesgo tienen. Los pacientes con antecedentes de NP y los que tienen hallazgos no explicados como fiebre, pérdida de peso o candidiasis orofaríngea tienen también más riesgo. En otras poblaciones de pacientes los parámetros de laboratorio no son tan útiles para cuantificar el riesgo, aunque pacientes sin VIH con recuentos de CD4 menores de 200 linfocitos/mm^3 pueden tener un riesgo aumentado. Se ofrece información adicional sobre el riesgo en el apartado «Prevención».

Durante muchos años se pensó que la aparición de NP se debía a la reactivación de una infección latente por microorganismos que se mantenían viables después de la infección a una edad temprana, de manera similar a la tuberculosis. Sin embargo, estudios epidemiológicos moleculares recientes basados en la detección de mutaciones en el gen de la dihidropteroato sintasa (DHPS) de *Pneumocystis,* así como en la genotipificación de aislados en brotes de NP, principalmente en los pacientes con trasplante renal, han aportado evidencias convincentes de que la cepa infecciosa ha sido adquirida recientemente. Estudios moleculares han constatado que, en la mayoría de los casos no asociados a brotes de NP, es posible identificar más de una cepa en muestras respiratorias. En los pacientes que presentan NP recurrente esta recurrencia se puede deber a recaída, especialmente en las recurrencias tempranas, o a reinfección por una nueva cepa. La NP recurrente se produce casi exclusivamente en pacientes infectados por el VIH, en los que el riesgo era mayor del 50% al comienzo de la epidemia de sida, antes de disponerse de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y del uso generalizado de la prevención anti-*Pneumocystis*.

BIOPATOLOGÍA

Estudios en animales han aportado conocimientos importantes sobre la patogenia de la infección por *Pneumocystis*. La exposición durante un período tan corto como 1 día a un animal infectado por *Pneumocystis* da lugar a la transmisión de la infección. En animales sanos se produce una respuesta inmunitaria adaptativa en aproximadamente 5-6 semanas, lo que controla y elimina la infección antes de que la cantidad de microorganismos produzcan síntomas. Los linfocitos CD4 son fundamentales para este control, aunque también son importantes otras poblaciones, como linfocitos B y macrófagos. Los linfocitos CD8 contribuyen a la inflamación asociada. En modelos de animales inmunodeficientes la incapacidad de controlar la replicación de *Pneumocystis* da lugar a una neumonía grave en 2-3 meses. Datos escasos en seres humanos indican una evolución temporal similar. Las respuestas inflamatorias del huésped tienen una participación fundamental en la aparición de los síntomas pulmonares. Pueden explicar la aparición de síntomas de NP en pacientes en los que se reducen los corticoesteroides, además de la agudización de la hipoxia que se produce aproximadamente 4 días después del inicio del tratamiento anti-*Pneumocystis* (en ausencia de tratamiento concomitante con corticoesteroides).

La anatomía patológica pulmonar en pacientes con NP es característica. La tinción con hematoxilina y eosina muestra un exudado intraalveolar eosinofílico, espumoso y acelular asociado a inflamación intersticial leve (fig. 341-1). Con la progresión de la enfermedad se produce formación de membranas hialinas y fibrosis tanto intersticial como intraluminal. Aunque la tinción de metenamina argéntica pone de relieve los quistes dispersos en todo el exudado eosinofílico, la tinción de Giemsa de cortes finos, y la micrografía electrónica, permite ver que este exudado está formado casi exclusivamente por microorganismos del género *Pneumocystis*. También se pueden ver alteraciones anatomopatológicas atípicas, como granulomas no caseificados y cambios quísticos intrapulmonares.

Como se ha indicado, los pacientes con ciertas inmunodeficiencias congénitas, especialmente IDCG, con carencias globales de linfocitos T y B, y los afectados de síndrome de hiper-IgM, cuyo principal defecto es la señalización en CD40-CD40L,

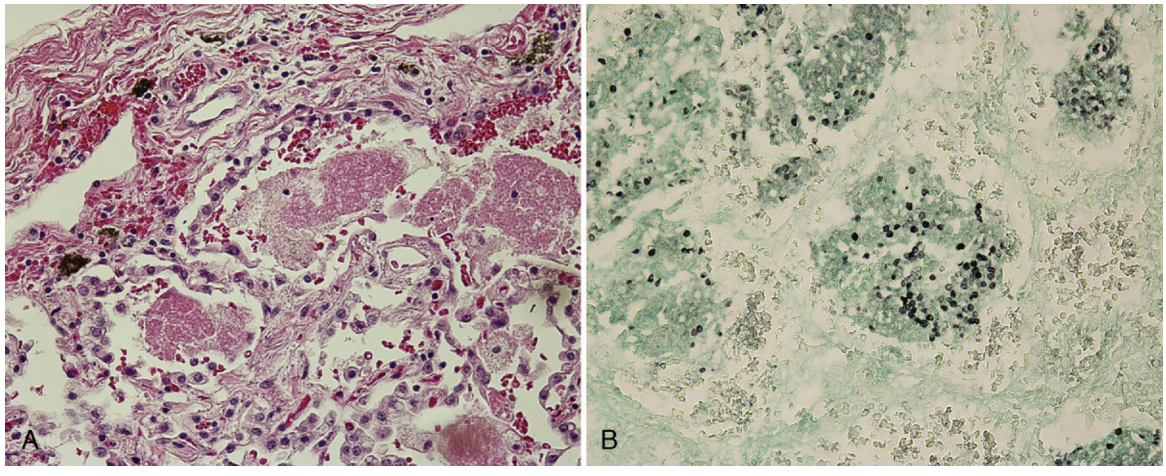

FIGURA 341-1. Histopatología del pulmón de un paciente que murió de neumonía por *Pneumocystis* (NP). A. El corte teñido con hematoxilina y eosina muestra el exudado intraalveolar acelular y eosinofílico característico típico de la NP. **B.** La tinción con metenamina argéntica del tejido pulmonar del mismo paciente muestra quistes teñidos de negro dispersos en los exudados intraalveolares.

booksmedicos.org

corren mayor riesgo de NP. En los infectados por el VIH, los polimorfismos en el gen FcγRIIa y en el del receptor de quimiocinas para CCRL2 se asociaron a mayor riesgo de NP en estudios aislados.[5]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En seres humanos no inmunodeprimidos la infección por *Pneumocystis* no se asocia a ningún síndrome clínico bien definido. Se ha identificado *Pneumocystis* en lactantes mediante PCR, y se puede asociar a un síndrome respiratorio leve, aunque una supuesta asociación con el síndrome de muerte súbita del lactante no se ha confirmado por datos de estudios bien controlados. Se ha detectado *Pneumocystis* mediante PCR de muestras pulmonares de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aunque aún se debe determinar qué participación tiene, si es que la tiene, en la aparición o la progresión de la EPOC (cap. 88).[6]

La neumonía es la principal manifestación clínica de la infección por *Pneumocystis* en pacientes inmunodeprimidos. La NP habitualmente se manifiesta con fiebre, tos no productiva y dificultad respiratoria, que inicialmente se produce solo con el esfuerzo, aunque sin tratamiento progresa inevitablemente hasta disnea en reposo. Inicialmente pueden estar presentes solo uno o dos de estos síntomas. La aparición de los síntomas puede ser insidiosa, durante varias semanas, como es frecuente en pacientes con infección por el VIH; en pacientes sin sida es más frecuente un inicio más rápido, en tan solo varios días. La expectoración purulenta es poco habitual, y se producen escalofríos y dolor torácico en tan solo una pequeña proporción de pacientes. Los pacientes con infección por el VIH pueden presentar otras manifestaciones de inmunodeficiencia, como adelgazamiento y candidiasis orofaríngea.

En pacientes sin sida los corticoesteroides son un factor de riesgo frecuente.[7] Las manifestaciones clínicas pueden aparecer cuando se reducen los corticoesteroides, lo que probablemente represente el desenmascaramiento de una respuesta inflamatoria a la infección a medida que se reduce la inmunodepresión.

Raras veces se puede producir enfermedad extrapulmonar que puede afectar a piel, ojos (coroiditis), sistema nervioso central, médula ósea, glándula tiroides, bazo, hígado, tubo digestivo, ganglios linfáticos o múltiples órganos en la enfermedad diseminada. La enfermedad extrapulmonar puede observarse con o sin neumonía simultánea. El uso de pentamidina en aerosol para la profilaxis se ha asociado a aumento del riesgo de enfermedad extrapulmonar en pacientes infectados por el VIH, pero incluso en esta circunstancia sigue siendo muy infrecuente. Los síntomas se relacionan con la localización específica afectada o pueden ser inespecíficos; el diagnóstico a menudo se realiza en la autopsia.

DIAGNÓSTICO

A la vista de la falta de especificidad de los síntomas, especialmente en fases tempranas de la enfermedad, los médicos deben tener un elevado índice de sospecha de NP incluso en pacientes que no se sabe que estén inmunodeprimidos; muchos pacientes con infección por el VIH desconocen su situación hasta que consultan por una infección oportunista. El conocimiento del recuento de linfocitos CD4 más reciente es útil para evaluar a los pacientes infectados por el VIH porque la NP es infrecuente en aquellos cuyo recuento de CD4 es mayor de 200 linfocitos/mm^3.

La exploración física y las pruebas de laboratorio habituales normalmente no son útiles para hacer el diagnóstico porque muchos procesos pulmonares, tanto infecciosos como no infecciosos, se pueden manifestar de una manera similar. Además, aunque los pacientes puedan estar taquipneicos y parezcan tener dificultad respiratoria, los que consultan en fases tempranas de la enfermedad pueden tener una exploración pulmonar totalmente normal. La linfopenia es frecuente, pero es una manifestación de la enfermedad subyacente y no de la NP. La concentración de lactato deshidrogenasa puede estar elevada, aunque tiene una especificidad baja.

La valoración inicial debe incluir una radiografía de tórax y la evaluación de la oxigenación arterial, mediante gasometría arterial o con pulsioximetría. La radiografía de tórax habitualmente muestra infiltrados intersticiales bilaterales perihiliares o difusos que progresan hasta un patrón alveolar difuso (fig. 341-2). Sin embargo, la NP se ha asociado a enfermedad unilateral, enfermedad focal, consolidación, nódulos, cavidades, neumotórax y, raras veces, derrames pleurales. En hasta el 30% de los pacientes con infección por el VIH la radiografía de tórax es normal; en esta situación una tomografía computarizada (TC) de tórax, especialmente TC de alta resolución, es siempre anormal, y generalmente muestra un patrón en vidrio esmerilado parcheado o difuso (v. fig. 341-2).[8]

La oxigenación arterial en reposo es a menudo anormal, aunque en el 30% o más de los casos está dentro de los límites normales. La prueba de esfuerzo induce desaturación y aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno (A-a O_2) en la mayoría de los pacientes con NP, incluso los que tienen oxigenación normal en reposo o radiografía de tórax normal. También es frecuente una capacidad de difusión anormal en reposo. Sin embargo, aunque muchas de estas pruebas tienen una sensibilidad elevada para la NP, su especificidad es baja porque otros procesos respiratorios producen alteraciones similares.

Las pruebas serológicas no son útiles para diagnosticar NP. Aunque los títulos de anticuerpos contra proteínas recombinantes de *Pneumocystis,* como la glucoproteína mayor de superficie, pueden estar aumentados en pacientes con NP, no se ha demostrado que estas pruebas sean útiles para el diagnóstico de pacientes individuales. Aunque las concentraciones séricas y el lavado broncoalveolar (LBA) de β-D-glucano están elevados en muchos pacientes, la prueba basada en ellos tampoco es específica, ya que otras infecciones micóticas inducen tales elevaciones y otras alteraciones no relacionadas con hongos pueden generar falsos positivos. Hasta la fecha no hay datos adecuados de estudios bien realizados que respalden su uso en el diagnóstico definitivo de NP.

Como *Pneumocystis* no se puede cultivar, el diagnóstico definitivo de NP precisa la detección del microorganismo en una muestra pulmonar. Esto se puede realizar con cualquiera de las diversas tinciones colorimétricas o inmunológicas o mediante técnicas moleculares. Hasta el desarrollo de los anticuerpos monoclonales anti-*Pneumocystis* en la década de los ochenta se utilizaban sistemáticamente tinciones colorimétricas, y se siguen utilizando en muchos centros debido a consideraciones económicas. Entre estas tinciones están las de metenamina argéntica de Gomori, azul de toluidina O, Gram-Weigert y violeta de cresilo, que tiñen la pared del quiste de *Pneumocystis,* así como tinciones de tipo Giemsa, como la de Diff-Quik, que tiñen tanto las formas tróficas, las más abundantes del microorganismo, como los cuerpos intraquísticos, pero no la pared del quiste. También se puede detectar *Pneumocystis* con las tinciones de blanco de calcoflúor, Papanicolaou, ácido peryódico de Schiff y, raras veces, con la tinción de Gram. Ninguna de las tinciones colorimétricas es específica de *Pneumocystis.* Las tinciones para la pared del quiste, como la metenamina argéntica de Gomori y el azul de toluidina O, pueden teñir otros hongos, y las tinciones de tipo Giemsa también tiñen las células de fondo y los residuos celulares. Esta última tinción precisa mucha experiencia para una interpretación correcta.

Los análisis de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales anti-*Pneumocystis* tienen varias ventajas respecto a las tinciones colorimétricas. Son específicos de *Pneumocystis* y no tienen reactividad cruzada con otros microorganismos, como otros hongos; se pueden realizar e interpretar rápidamente; y tienen mayor sensibilidad, especialmente cuando se analizan muestras de esputo inducido (fig. 341-3).

Se han evaluado mucho las técnicas moleculares, principalmente las basadas en PCR, para el diagnóstico de NP. Los análisis de PCR son de 10 a 100 veces más sensibles que las tinciones para la detección de *Pneumocystis;* esto puede permitir el diagnóstico utilizando muestras como enjuagues orales, que contienen menor cantidad de microorganismos que el esputo inducido o el LBA.[9] Sin embargo, esta mayor sensibilidad se asocia a una disminución de la especificidad porque permite la detección de microorganismos en pacientes que en último término se demuestra que no tienen NP.[10] Esta última situación probablemente refleje la colonización o una infección subclínica que no precisa tratamiento específico contra *Pneumocystis.* Los análisis basados en PCR actualmente no se utilizan mucho debido a su escasa disponibilidad, falta de estandarización entre laboratorios, y a la ausencia de un producto comercial autorizado por la Food and Drug Administration estadounidense.

A medida que mejoraron los métodos de detección de *Pneumocystis* hubo una mejoría paralela de la obtención de las muestras. Antes de la epidemia de sida era necesaria una biopsia pulmonar abierta para el diagnóstico. En la década de los ochenta se demostró que la broncoscopia, inicialmente con cepillados y biopsia y posteriormente con LBA, tenía una sensibilidad mayor del 90% para el diagnóstico de NP; el LBA sigue siendo la modalidad diagnóstica principal en muchos centros en la actualidad. Aunque el esputo expectorado espontáneamente tiene un rendimiento diagnóstico bajo, el esputo inducido, especialmente cuando se combina con una tinción inmunofluorescente, puede tener una sensibilidad próxima al 90%, aunque en muchos centros el rendimiento diagnóstico es mucho menor, probablemente debido en parte a la variabilidad de los métodos utilizados para la inducción y el procesamiento. Lo ideal es que la inducción del esputo sea el primer paso en el diagnóstico, seguido por broncoscopia con LBA (fig. 341-4). La biopsia pulmonar broncoscópica o abierta es necesaria pocas veces para hacer el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos es muy amplio e incluye infecciones como adenovirus, citomegalovirus, tuberculosis, criptococosis, histoplasmosis, aspergilosis y toxoplasmosis, así como procesos no infecciosos como tumores, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar, neumonitis inducida por radioterapia y quimioterapia y, especialmente en pacientes infectados por el VIH, neumonitis intersticial inespecífica y sarcoma de Kaposi.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento específico contra *Pneumocystis* se debe iniciar rápidamente cuando se sospeche el diagnóstico en un paciente potencialmente vulnerable. Los regímenes posológicos cuya eficacia se ha documentado se presentan en la tabla 341-1. Aunque no hay estudios controlados que definan la duración óptima del tratamiento, se debe tratar durante 21 días a los pacientes infectados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

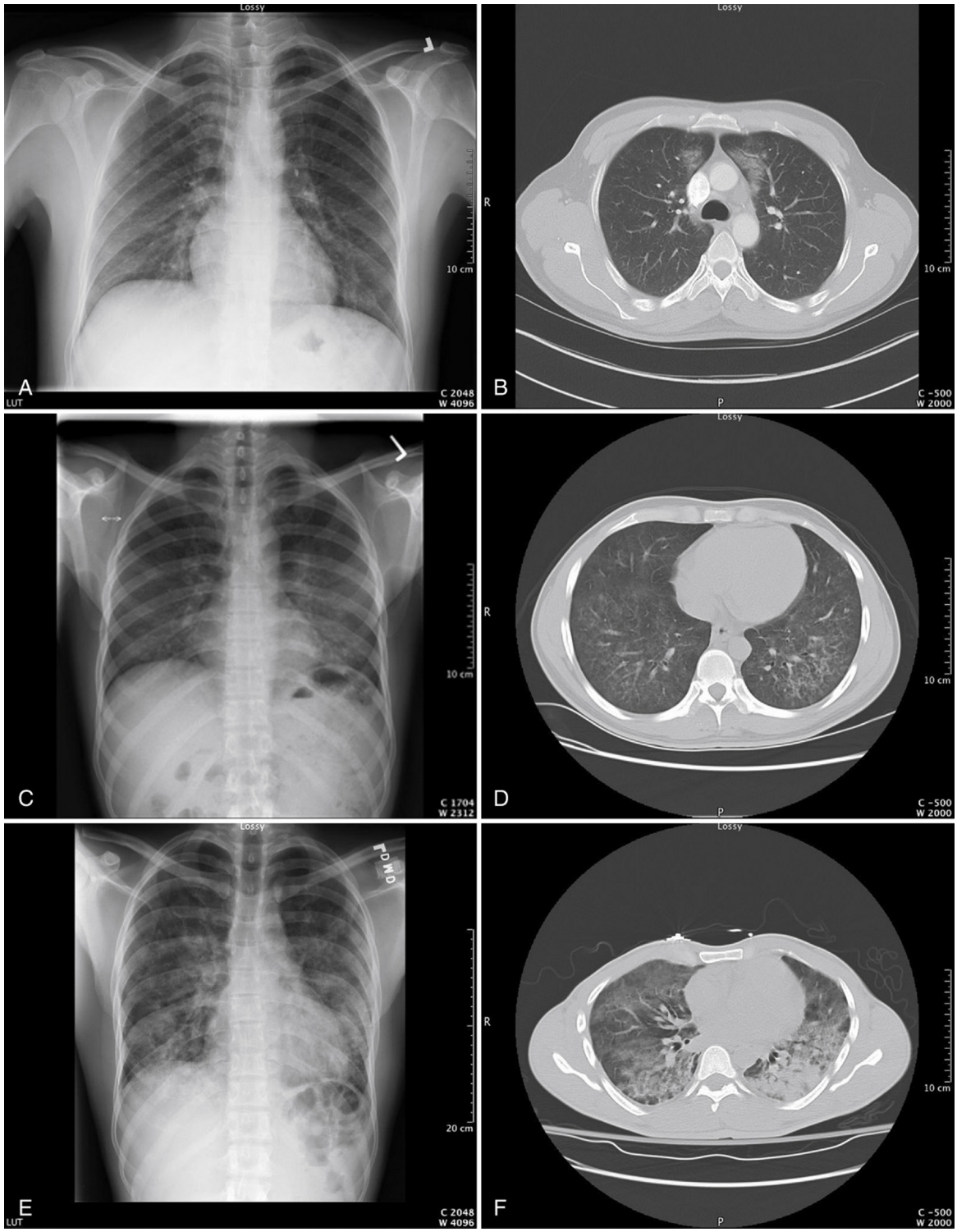

FIGURA 341-2. **Radiografías de tórax (A, C, E) y los correspondientes estudios mediante tomografía computarizada (TC) (B, D, F) de tres pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y diagnosticados de neumonía por *Pneumocystis* confirmada por los estudios de laboratorio. El paciente 1 consultó sin síntomas; tenía alteraciones mínimas en una radiografía de tórax realizada de manera casual (A), indicativas de proceso intersticial; y tenía infiltrados focales en la TC (B). El paciente 2 consultó con fiebre y adelgazamiento pero sin dificultad respiratoria. La pulsioximetría mostraba una saturación en reposo del 99%, con disminución hasta el 89% con el ejercicio. La radiografía de tórax (C) mostraba infiltrados bilaterales en los lóbulos inferiores, y la TC (D) mostraba infiltrados intersticiales bilaterales en los lóbulos inferiores con parches de atenuación en vidrio esmerilado. El paciente 3 consultó con una historia de 2 semanas de fiebre, sudores nocturnos, dificultad respiratoria y debilidad. La Pa_{O_2} en el momento del diagnóstico era 67 mmHg, y el gradiente A-a O_2 era 53 mmHg. La radiografía de tórax (E) mostraba infiltrados en los campos pulmonares medios e inferiores bilaterales, y en la TC (F) había infiltrados bilaterales con consolidación en los lóbulos inferiores.**

por el VIH, y durante al menos 14 días a los pacientes no infectados por el VIH.[11,12] En pacientes infectados por el VIH con enfermedad moderada o grave (Pa_{O_2} < 70 mmHg o gradiente A-a O_2 > 35 mmHg) se debe administrar simultáneamente tratamiento con corticoesteroides. En cambio, el uso de corticoesteroides en pacientes VIH negativos no está bien definido, como se indica más adelante. El diagnóstico se debe confirmar definitivamente mediante inducción del esputo o broncoscopia lo antes posible; sin embargo, el retraso de dicha confirmación durante varios días después del inicio del tratamiento no reducirá el rendimiento diagnóstico porque los microorganismos se pueden detectar en muestras clínicas durante más de 3 semanas después del inicio del tratamiento. El tratamiento empírico sin confirmación diagnóstica supone el riesgo de retrasar el tratamiento adecuado de otra infección, de administrar un tratamiento inadecuado con efectos tóxicos conocidos y de realizar una técnica adecuada como una broncoscopia cuando el paciente no responde al tratamiento y, en consecuencia, tiene un deterioro pulmonar más grave.

El tratamiento de elección de la NP o la enfermedad extrapulmonar, independientemente de su gravedad, es trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), que combina inhibidores de dos enzimas de la vía sintética del folato de *Pneumocystis:*

booksmedicos.org

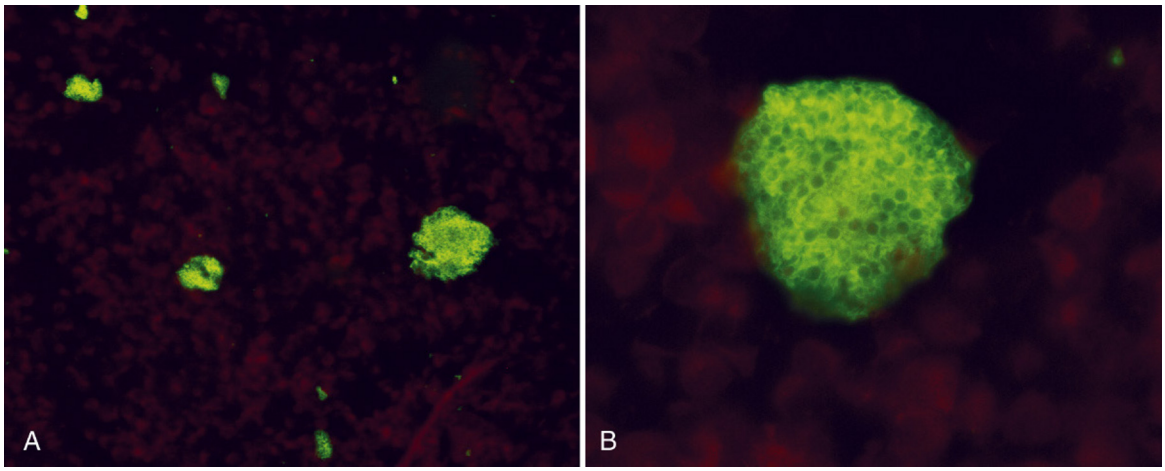

FIGURA 341-3. **Detección por inmunofluorescencia de *Pneumocystis* utilizando una prueba de anticuerpos fluorescentes directos para analizar una muestra de esputo inducido. A.** La imagen de bajo aumento (×100 original) permite la visualización de múltiples agregados o microorganismos que se tiñen de color verde brillante. B. Con gran aumento (×400 original) se pueden ver los microorganismos individuales en un único agregado.

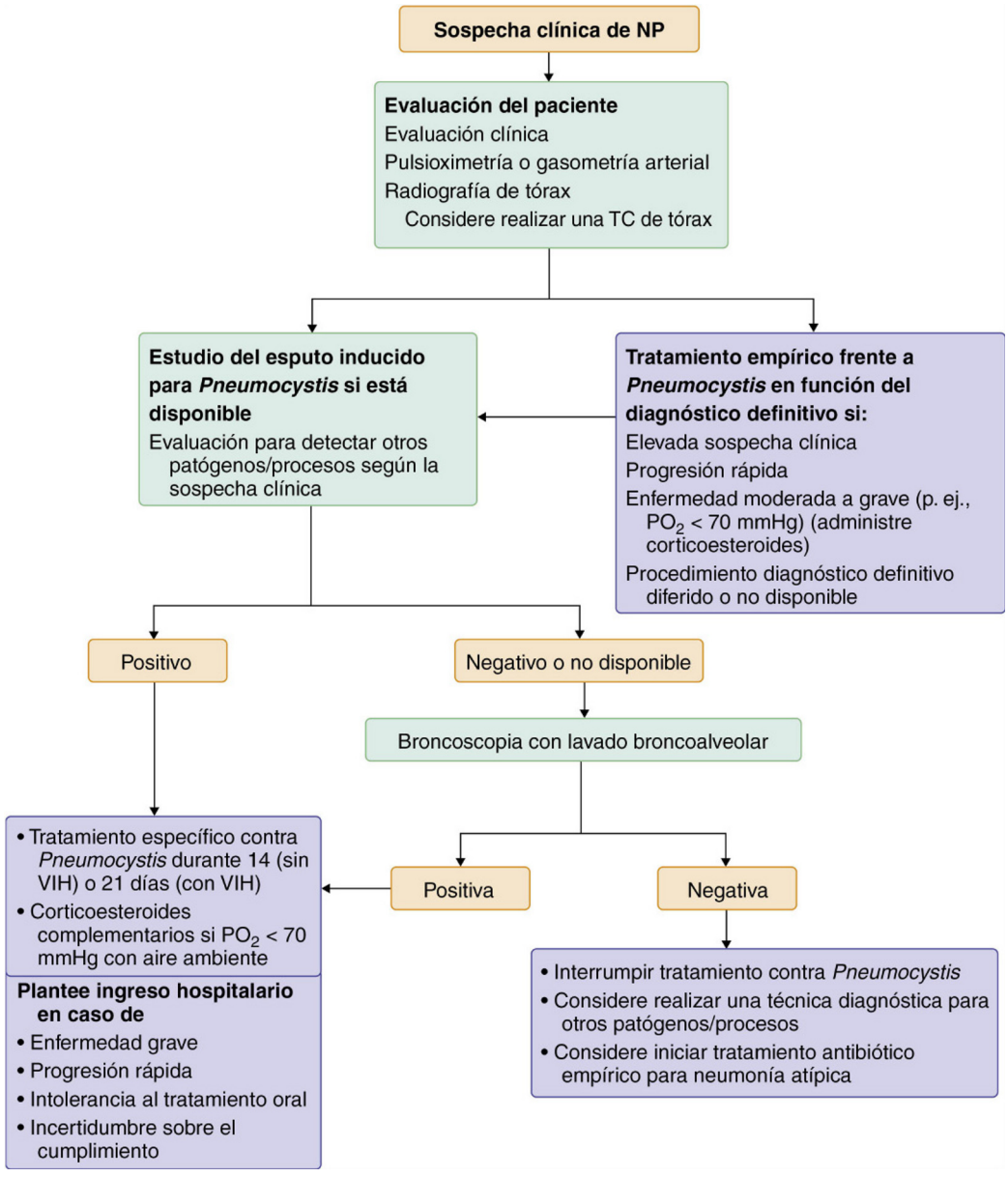

FIGURA 341-4. **Algoritmo para la evaluación de pacientes con sospecha de neumonía por *Pneumocystis* (NP). TC = tomografía computarizada; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 341-1 REGÍMENES FARMACOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS* (NP)

INDICACIÓN	PREFERENCIA DEL RÉGIMEN	FÁRMACO	VÍA	DOSIS*	COMENTARIOS
NP leve: $Pao_2 \geq 70$ mmHg o gradiente (A-a) $O_2 \leq 35$ mmHg	De elección	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	v.o.	2 comprimidos de dosis doble (160 TMP + 800 SMX) 3 veces al día	
	Alternativo	Trimetoprim + Dapsona	v.o.	5 mg/kg 3 veces al día (15 mg/kg/día) 100 mg/día	Si es posible, estudiar para detectar deficiencia de G6PD antes de su uso
	Alternativo	Clindamicina + Primaquina	v.o.	450 mg 4 veces al día o 600 mg 3 veces al día 30 mg/día (base)	Si es posible, estudiar para detectar deficiencia de G6PD antes de su uso
	Alternativo	Atovacuona	v.o.	750 mg 2 veces al día con alimento	
NP moderada a grave: $Pao_2 < 70$ mmHg o gradiente (A-a) $O_2 > 35$ mmHg; NP moderada (gradiente (A-a) O_2 de 35-45 mmHg); puede tratarse con régimen oral	De elección	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	i.v.	5 mg/kg de TMP cada 8 h y 25 mg/kg de SMX cada 8 h (15 mg/kg/día de TMP y 75 mg/kg/día de SMX)	Se puede cambiar a tratamiento oral después de la mejoría clínica
	Alternativo	Pentamidina	i.v.	3-4 mg/kg/día	Infundir en > 60 min
	Alternativo	Clindamicina + Primaquina	i.v. v.o.	600 mg cada 6 h o 900 mg cada 8 h 30 mg/día (base)	Se puede cambiar a tratamiento oral después de la mejoría clínica No se dispone de formulación parenteral
Tratamiento complementario en la NP moderada a grave: $Pao_2 < 70$ mmHg o gradiente (A-a) $O_2 > 35$ mmHg	De elección	Prednisona	v.o.	40 mg 2 veces al día los días 1-5; 40 mg/día los días 6-10; 20 mg/día los días 11-21	Comenzar lo antes posible y en las primeras 72 h; no se ha demostrado su eficacia si se inicia más tarde
	De elección	Metilprednisolona	i.v.	30 mg 2 veces al día los días 1-5; 30 mg/día los días 6-10; 15 mg/día los días 11-21	Utilizar si es necesario tratamiento parenteral

Nota: Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana deben ser tratados durante 21 días; los no infectados, durante al menos 14 días.

sulfametoxazol, un inhibidor de la DHPS, y trimetoprim, un inhibidor de la dihidrofolato reductasa (DHFR). La combinación TMP-SMX está disponible en formulaciones oral e intravenosa. El tratamiento oral se debe reservar a los pacientes con enfermedad leve a moderada en los que la absorción escasa no sea un problema. El tratamiento ambulatorio se debe reservar a los pacientes con enfermedad leve a moderada que son fiables y volverán al seguimiento.

La eficacia de TMP-SMX para el tratamiento y la prevención de la NP se demostró por primera vez en una población infantil con cáncer en la década de los setenta; desde entonces ha sido el tratamiento de primera línea, cuando la única alternativa era la pentamidina. La elevada incidencia de NP en los primeros años de la epidemia de sida llevó a la identificación de varios nuevos fármacos con actividad frente a *Pneumocystis,* y se los evaluó de manera extensa en estudios aleatorizados y controlados, principalmente en pacientes infectados por el VIH. En pacientes con enfermedad de leve a moderada (gradiente A-a $O_2 < 45$ mmHg) la eficacia de TMP-SMX es superior que la de atovacuona y similar a la de trimetoprim-dapsona y clindamicina-primaquina. En pacientes con enfermedad de moderada a grave (gradiente A-a $O_2 > 30$ mmHg) fue más eficaz que el trimetrexato, un inhibidor potente de la DHFR de *Pneumocystis* que está autorizado para el tratamiento de la NP pero que ya no está disponible comercialmente. En estudios de menor tamaño y con potencia baja el TMP-SMX y la pentamidina tuvieron una eficacia similar.

Los principales efectos tóxicos asociados a TMP-SMX son fiebre, exantema, neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos y elevación de las transaminasas. También se ha descrito hiperpotasemia y cristaluria, y la hiponatremia se ve principalmente cuando se administra por vía intravenosa. Los efectos tóxicos habitualmente aparecen después de la primera semana de tratamiento, y son mucho más frecuentes en pacientes infectados por el VIH: se observan en aproximadamente el 50-60%; en el 15-35% de estos pacientes se ha de suspender el tratamiento por los acontecimientos adversos. Aunque el ácido folínico puede reducir los efectos tóxicos asociados a algunos inhibidores de la DHFR, como la pirimetamina, no se debe administrar con TMP-SMX; en un estudio controlado con placebo no redujo los efectos adversos, y sí se asoció a aumento de fracaso terapéutico y muerte.

Los regímenes alternativos en pacientes con enfermedad leve a moderada son trimetoprim-dapsona, clindamicina-primaquina y atovacuona. Igual que el sulfametoxazol, la dapsona es un inhibidor de la DHPS de *Pneumocystis.* Las reacciones adversas a trimetoprim-dapsona incluyen exantema, fiebre, náuseas y vómitos, elevaciones de las transaminasas, metahemoglobinemia, anemia e hiperpotasemia leve. Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con reacciones adversas a TMP-SMX tienen reacciones adversas a trimetoprim-dapsona. Los efectos tóxicos asociados a clindamicina-primaquina incluyen fiebre, exantema, diarrea, anemia, neutropenia, elevaciones de las transaminasas y metahemoglobinemia. Tanto con dapsona como con primaquina y, en menor medida, sulfametoxazol, la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (cap. 161) puede aumentar el riesgo de anemia hemolítica y de metahemoglobinemia. En un estudio aleatorizado en el que se comparó TMP-SMX, trimetoprim-dapsona y clindamicina-primaquina en 181 pacientes infectados por el VIH con enfermedad leve a moderada, las tasas de respuesta y los efectos tóxicos fueron similares en los tres grupos, con una tasa de fracaso terapéutico total de 9% el día 21 y una incidencia de efectos tóxicos limitantes de la dosis del 31%. Las elevaciones graves de las transaminasas fueron más frecuentes en el grupo de TMP-SMX, y los efectos tóxicos hemáticos graves fueron más frecuentes en el grupo de clindamicina-primaquina.

La atovacuona es una hidroxinaftoquinona con actividad frente a *Toxoplasma* y al paludismo, además de *Pneumocystis.* La atovacuona (formulación en comprimidos) fue menos eficaz que TMP-SMX en un estudio aleatorizado de pacientes infectados por el VIH con enfermedad leve a moderada, y se observó una tendencia hacia una menor eficacia cuando se comparó con pentamidina en otro estudio. Una concentración plasmática baja de atovacuona, además de la diarrea previa, se asoció a fracaso terapéutico. La formulación actual es una suspensión que tiene una biodisponibilidad aproximadamente un 50% mayor que la formulación en comprimidos, lo que puede mejorar las respuestas. La atovacuona se debe tomar con alimentos porque aumenta su biodisponibilidad, y se debe evitar en pacientes que puedan tener disminución de la absorción digestiva (p. ej., diarrea). Los efectos tóxicos de la atovacuona incluyen exantema, fiebre, elevaciones de las transaminasas, náuseas, vómitos, diarrea, neutropenia y anemia.

Las alternativas terapéuticas a TMP-SMX en pacientes con enfermedad que precisa tratamiento parenteral están limitadas a clindamicina-primaquina (aunque solo la clindamicina está disponible para la administración intravenosa) y pentamidina. No se puede recomendar la caspofungina y otras equinocandinas, que son inhibidores de la β-1,3-glucano sintasa, porque no se han realizado estudios clínicos que documenten su eficacia; el β-1,3-glucano está presente en el quiste pero no en la forma trófica del microorganismo.

La pentamidina fue el primer fármaco que se demostró que tenía actividad frente a *Pneumocystis.* Los datos disponibles indican que TMP-SMX y pentamidina tienen una eficacia similar; TMP-SMX es el régimen de elección porque los efectos tóxicos asociados a pentamidina son más frecuentes y pueden ser más graves. La pentamidina intravenosa originalmente se asoció a hipotensión grave, aunque una infusión lenta (> 1 h) habitualmente se tolera bien. La administración intramuscular se asocia a una elevada frecuencia de abscesos estériles en el punto de inyección. Los efectos tóxicos asociados a la pentamidina, que se producen aproximadamente en el 50-60% de los pacientes y a menudo llevan a la interrupción del fármaco, incluyen nefrotoxicidad, hipoglucemia, hiperglucemia, fiebre, neutropenia, trombocitopenia, hipotensión, hiperpotasemia, elevaciones

booksmedicos.org

de transaminasas y pancreatitis. La hipoglucemia puede ser potencialmente mortal y puede preceder a la aparición de hiperglucemia; la hiperglucemia puede ser irreversible. También se ha descrito algunas veces taquicardia ventricular polimorfa de tipo *torsades de pointes* (cap. 65).

Tratamiento complementario con corticoesteroides

El inicio del tratamiento específico frente a *Pneumocystis* se asocia a deterioro de la oxigenación después de aproximadamente 3-4 días; es probable que esto se deba a una respuesta inflamatoria del huésped frente a los microorganismos dañados por el tratamiento. En estudios aleatorizados y controlados se ha demostrado que la adición temprana de corticoesteroides al tratamiento específico frente a *Pneumocystis* en pacientes infectados por el VIH puede prevenir este deterioro y mejorar la supervivencia, sin un aumento significativo de las complicaciones oportunistas aparte de la infección localizada por el virus del herpes simple.[A1] En el más extenso de estos estudios el tratamiento con corticoesteroides se asoció a una reducción de la insuficiencia respiratoria y de la mortalidad del 50%; este efecto beneficioso estuvo limitado a los pacientes que tenían enfermedad moderada a grave (e-fig. 341-1). En pacientes infectados por el VIH los corticoesteroides y el tratamiento específico frente a *Pneumocystis* se deben iniciar al mismo tiempo; la adición de corticoesteroides después de 72 h no ha producido ningún efecto beneficioso, aunque es razonable añadirlos si los pacientes tienen deterioro después de este momento. Aunque todavía no se ha definido el régimen óptimo en estudios controlados, el régimen de reducción progresiva del estudio más extenso es el que se utiliza la mayoría de las veces (v. tabla 341-1).

El uso óptimo de los corticoesteroides en pacientes sin VIH que los reciben a menudo para tratar una enfermedad subyacente está menos claro, por no disponer de ensayos controlados aleatorizados. Las dosis han de individualizarse para equilibrar los potenciales efectos inmunodepresores, que favorecen la NP, y los efectos antiinflamatorios, que mejoran las disfunciones pulmonares de riesgo vital. Un análisis retrospectivo de 31 pacientes de este tipo indicó que el aumento de los corticoesteroides hasta un equivalente de prednisona de 60 mg/día o más se asoció a mejoría clínica. Es razonable administrar corticoesteroides a pacientes no infectados por el VIH con enfermedad moderada a grave si no estaban recibiendo corticoesteroides utilizando el mismo régimen que en los pacientes infectados por el VIH; en pacientes que ya toman corticoesteroides en dosis bajas se puede aumentar la dosis hasta dichos niveles.[13]

Inicio del tratamiento antirretroviral

Como muchos pacientes con infección por el VIH que son diagnosticados de NP no están recibiendo tratamiento antirretroviral, un problema importante es en qué momento se debe iniciar el TARGA después de un diagnóstico de NP. En estudios retrospectivos y prospectivos se ha propuesto que en general es seguro iniciar el TARGA mientras los pacientes reciben tratamiento por la NP, y el TARGA temprano se puede asociar a mejora de la evolución. En un estudio aleatorizado con 282 pacientes que examinó el inicio temprano o tardío del TARGA en pacientes con infecciones oportunistas agudas, el 63% de los cuales tenían NP, el grupo de inicio temprano (el TARGA se inició una mediana de 12 días después del inicio del tratamiento de la infección oportunista) tuvo menor frecuencia de progresión del sida y de muerte. Hallazgos similares para la tuberculosis en países en desarrollo han puesto de manifiesto la utilidad del inicio temprano del TARGA.

Las principales preocupaciones sobre el inicio del TARGA son el riesgo de reacciones medicamentosas adversas, que se pueden confundir con las reacciones adversas al tratamiento contra la NP; el riesgo de efectos tóxicos superpuestos, que pueden complicar el tratamiento; y el riesgo de reconstitución inmunitaria. Hay varios trabajos que describen un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria aparente (cap. 395), que puede ser potencialmente mortal, en pacientes que iniciaron el TARGA poco después del diagnóstico de NP. Por tanto, muchos médicos inician el TARGA durante el tratamiento frente a *Pneumocystis* o inmediatamente después de su finalización, suponiendo que el paciente haya tenido mejoría clínica, que pueda tolerar los medicamentos orales y que acepte el compromiso de tomar un tratamiento de por vida. Sin embargo, es difícil definir de manera precisa los parámetros para este abordaje. Se debe seguir de cerca a los pacientes que inicien precozmente el TARGA para detectar una recurrencia de los síntomas que puede representar una reconstitución inmunitaria.

Fracaso terapéutico

No se ha definido bien el abordaje óptimo del tratamiento de los pacientes que no responden al tratamiento. En pacientes con deterioro respiratorio progresivo es fundamental confirmar el diagnóstico de NP, en lugar de tener un diagnóstico de presunción y que se hayan descartado otros procesos concurrentes (p. ej., otras infecciones, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar); se debe realizar una broncoscopia para facilitar estas determinaciones. El tratamiento parenteral se debe utilizar para eliminar los problemas de absorción, y se deben añadir corticoesteroides si no se ha realizado previamente. Como los pacientes que en último término responderán pueden tener deterioro clínico a los 3-4 días, como ya se ha señalado, es razonable esperar de 5-8 días antes de plantear un cambio del tratamiento medicamentoso.

Solo TMP-SMX y la pentamidina están disponibles en formulaciones parenterales. Se dispone de clindamicina parenteral, pero la primaquina está disponible solo en comprimidos. No se han realizado estudios aleatorizados para determinar la eficacia relativa de estos fármacos en pacientes que no responden al tratamiento. En los pacientes que no han recibido TMP-SMX, esta debe ser la primera opción como fármaco alternativo, suponiendo que el paciente no haya tenido previamente una reacción adversa potencialmente mortal. Se puede plantear la desensibilización rápida (similar a la desensibilización a la penicilina), de manera ideal previa consulta con un especialista en alergología, en los pacientes con reacciones adversas previas; sin embargo, no se debe reintroducir el fármaco en los pacientes que tengan antecedente de síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica. Aunque en algunos estudios de cohortes retrospectivos y metaanálisis se ha encontrado que la combinación de clindamicina-primaquina es mejor que la pentamidina en pacientes en los que fracasa un régimen de primera línea, estos análisis tienen posibles sesgos (p. ej., la gravedad de la enfermedad o la capacidad para tomar medicamentos orales pueden haber afectado a la elección del régimen de rescate). No hay datos que permitan recomendar el cambio a un fármaco alternativo en lugar de añadir un fármaco alternativo (si la toxicidad no es problemática); se han utilizado ambos abordajes.

Resistencia

Aunque no se puede cultivar *Pneumocystis,* estudios moleculares han identificado mutaciones de genes que son dianas del tratamiento contra *Pneumocystis,* y estas mutaciones aparentemente representan la aparición de resistencia de *Pneumocystis* a estos fármacos. Las mutaciones mejor caracterizadas se han identificado en el gen de la DHPS de *Pneumocystis,* que es la diana del sulfametoxazol y la dapsona. Se han identificado dos mutaciones en el punto activo de esta enzima, que pueden aparecer individualmente o juntas, con mayor frecuencia en pacientes que reciben TMP-SMX o dapsona para la profilaxis; estudios *in vitro* indican que estas mutaciones confieren resistencia. Sigue desconociéndose la importancia clínica de estas mutaciones; en algunos estudios se ha encontrado una peor evolución en los pacientes que las presentaban, aunque en otros no se ha encontrado esta asociación.[14] Se trató con éxito con fármacos que contenían sulfonamidas a la mayoría de los pacientes en los que se identificaron retrospectivamente estas mutaciones. Al contrario de la DHPS, hay muy pocos trabajos que indiquen que el gen de la DHFR de *Pneumocystis,* que es la diana del trimetoprim y la pirimetamina, haya desarrollado posibles mutaciones de resistencia medicamentosa.

Es probable que la atovacuona se una al complejo bc_1 mitocondrial de *Pneumocystis* y de esta manera inhiba el transporte electrónico. Se han identificado múltiples mutaciones en el gen del citocromo B de *Pneumocystis,* que probablemente representen resistencia en pacientes que recibieron atovacuona para la profilaxis; sin embargo, estas mutaciones no se han asociado al desenlace clínico.

Como la presencia de estas mutaciones no se ha asociado definitivamente a peor pronóstico, las decisiones clínicas no se deben basar en su identificación. No se dispone habitualmente de métodos para identificar estas mutaciones, y su detección debe seguir siendo una herramienta de investigación hasta que se pueda definir mejor su importancia clínica.

PREVENCIÓN

Aunque *Pneumocystis* es de transmisión aérea, la exposición al microorganismo parece ubicua en humanos, por lo que su evitación puede ser difícil. En modelos animales se tarda de 2 a 3 meses en presentar una infección grave después de la exposición. Si el patrón de crecimiento es similar en seres humanos, los síntomas clínicos aparecerían tan solo varios meses después de la exposición a una fuente que probablemente sea desconocida. Actualmente no es necesario el aislamiento respiratorio de pacientes con NP activa, aunque es razonable evitar que un paciente vulnerable comparta una habitación con un paciente con NP. Brotes recientes en pacientes con trasplante renal indican claramente un origen común de la infección; el mejor conocimiento de los patrones de transmisión en estas situaciones puede llevar a mejorar las directrices para la prevención de la propagación de la infección. Es destacable que la instauración generalizada de profilaxis anti-*Pneumocystis* fue la intervención que puso fin a estos brotes.

Un importante avance en el tratamiento de los pacientes con riesgo de aparición de NP fue la demostración de que TMP-SMX era muy eficaz para la prevención de la enfermedad en la población infantil susceptible. En estudios posteriores, principalmente en pacientes infectados por el VIH, se demostró que otros regímenes farmacológicos también eran eficaces. Esto ha llevado al uso generalizado de profilaxis frente a *Pneumocystis* en una amplia variedad de poblaciones susceptibles.

Dos aspectos importantes de la administración de profilaxis son la identificación de las poblaciones en riesgo y la definición del período de riesgo durante el que se debe administrar profilaxis. Los pacientes con sida tienen un riesgo particularmente elevado; antes del uso de profilaxis o de TARGA se estima que la incidencia de NP durante toda la vida en esta población era del 60-80%. El recuento de linfocitos CD4 más reciente es un marcador indirecto validado en pacientes infectados por el VIH: los pacientes con recuentos de CD4 menores de 200 linfocitos/mm^3 tienen un gran aumento del riesgo de presentar NP, y se recomienda profilaxis en este grupo.[15] Aunque el 10-15% de los pacientes que tendrán NP tienen recuentos de linfocitos CD4 mayores, la incidencia es muy baja en esta población a la vista del gran número de pacientes que se encuadran en esta categoría. Los pacientes que tienen recuentos de linfocitos CD4 mayores de 200/mm^3 pero con un porcentaje de CD4 menor del 14%, o con antecedentes de una enfermedad definitoria de sida, también son candidatos a profilaxis. En niños con infección por el VIH, en los que el recuento normal de linfocitos CD4 cambia con la edad, las directrices se basan en la edad. Se recomienda

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

profilaxis en niños mayores de 6 años de edad con recuento de linfocitos CD4 menor de 200/mm^3 o del 15%, en niños entre 1 y 5 años de edad con recuentos de CD4 menores de 500 linfocitos/mm^3 o del 15%, y en todos los niños menores de 12 meses.[16]

Antes de la disponibilidad del TARGA, cuando los pacientes con infección por el VIH iniciaban la profilaxis adquirían el compromiso de mantenerla de por vida porque el deterioro inmunitario era irreversible. Sin embargo, con el TARGA el control de la replicación del VIH da lugar a un aumento del recuento de linfocitos CD4, que se asocia a disminución del riesgo de presentar NP. En múltiples estudios se ha demostrado que una vez que el recuento de linfocitos CD4 ha estado por encima de 200/mm^3 durante al menos 3 meses (en situación ideal con replicación del VIH controlada), se puede interrumpir con seguridad la profilaxis porque el riesgo de presentar NP no es mayor que en pacientes cuyo recuento de linfocitos CD4 nunca disminuyó por debajo de 200/mm^3. En la mayoría de estos estudios la mediana del recuento de linfocitos CD4 fue mayor de 300/mm^3, y la viremia del VIH estaba por debajo de los límites de detección en la mayoría de los pacientes. Estudios recientes no controlados han sugerido que la profilaxis también se puede interrumpir con seguridad en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 entre 100 y 200/mm^3 que presentan supresión virológica del VIH, aunque en estos estudios no se definieron criterios específicos para la interrupción (p. ej., duración de la supresión viral).[17]

En pacientes no infectados por el VIH no se mide habitualmente el recuento de linfocitos CD4, y no se ha demostrado que tenga el mismo valor predictivo de la aparición de NP que en pacientes infectados por el VIH; sin embargo, recuentos de linfocitos CD4 menores de 200/mm^3 sí parecen aumentar su susceptibilidad. Las recomendaciones para la profilaxis de la NP en estas poblaciones se basan en parámetros clínicos, como la identificación empírica de períodos de riesgo y la estimación de los niveles de inmunodepresión. No se ha puesto en práctica la generalización de la profilaxis debido a los efectos adversos asociados a estos regímenes; por ejemplo, se plantea la preocupación de que TMP-SMX pueda producir una mielodepresión que interferiría con el injerto de un implante o cause nefrotoxicidad que lesionaría un riñón trasplantado.

Los factores de riesgo en pacientes no infectados por el VIH son: enfermedad subyacente, edad avanzada, uso de fármacos inmunodepresores, radioterapia, enfermedad del injerto contra el huésped e infección simultánea por citomegalovirus (cap. 376). Los pacientes con neoplasias malignas, especialmente neoplasias malignas hematológicas, aunque también cada vez más aquellos con tumores sólidos, tienen riesgo de NP principalmente debido a los tratamientos que reciben; la incidencia puede del 1 al 43% sin profilaxis, y depende mucho de la intensidad y la duración de la inmunodepresión. Si no se administró profilaxis, se ha descrito que el riesgo de presentar NP en pacientes trasplantados, ya sea trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos, es del 5-15%, aunque los pacientes con trasplante pulmonar o cardiopulmonar parecen tener mayor incidencia (hasta el 43%). En pacientes con enfermedades colágeno-vasculares el riesgo descrito es menor del 2% sin profilaxis, aunque se ha señalado que los pacientes con granulomatosis de Wegener (cap. 270) tienen un riesgo de hasta el 12%, probablemente debido al uso de regímenes terapéuticos más inmunodepresores.[18] En los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, la incidencia en un extenso estudio de cohortes retrospectivo fue de alrededor del 1% anual, con mayor riesgo de enfermedad de Crohn que de colitis ulcerosa.[19] Es difícil cuantificar el riesgo actual de aparición de NP en poblaciones no infectadas por el VIH por el uso generalizado de la profilaxis y porque los regímenes inmunodepresores están evolucionando.

Para facilitar el abordaje de la profilaxis en poblaciones de riesgo, diversos paneles de expertos han elaborado directrices en las que se hacen recomendaciones basadas en la solidez de los datos disponibles. Ya se han resumido las directrices para pacientes con infección por el VIH. En receptores de un trasplante de células madre alógenas se recomienda la profilaxis desde el momento del injerto hasta al menos 6 meses después del trasplante, y más tiempo en pacientes que siguen recibiendo tratamiento inmunodepresor o que tengan enfermedad de injerto contra huésped crónica. En receptores de un trasplante de células madre autólogas, que tienen menor riesgo de NP, se debe plantear la profilaxis durante 3-6 meses si el grado de inmunodepresión es importante debido a la enfermedad subyacente o al tratamiento (p. ej., pacientes con leucemia o linfoma que reciben tratamiento acondicionador o inmunodepresor intensivo).

En pacientes con trasplante de un órgano sólido no se ha adoptado universalmente la profilaxis; se ha utilizado principalmente en pacientes con una incidencia conocida mayor del 3%. Las directrices recomiendan la administración de profilaxis durante 3-12 meses en pacientes con trasplante renal y durante períodos más prolongados, incluso hasta toda la vida, en receptores de un trasplante cardíaco, pulmonar, hepático o intestinal. Como ya se ha señalado, recientemente se han descrito varios brotes de NP en centros de trasplante renal, y muchos de estos pacientes presentaron enfermedad más de 1 año después del trasplante. Los factores de riesgo identificados en estudios de casos y controles incluyeron edad avanzada, infección por citomegalovirus reciente o concomitante, infección y tratamiento para el rechazo. Fármacos inmunodepresores, como el micofenolato mofetilo, no se han visto implicados uniformemente.

Hay pocos datos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141), que parecen presentar mayor riesgo a medida que se introducen nuevos fármacos inmunodepresores; sin embargo, las directrices de consenso recomiendan la profilaxis en pacientes que reciben inmunomodulación triple que incluye un inhibidor de la calcineurina o un fármaco antagonista del TNF. No se alcanzó ningún consenso sobre regímenes menos intensivos. En pacientes con trastornos del tejido conjuntivo o vasculitis, actualmente, no hay directrices de consenso.

El tratamiento con corticoesteroides (cap. 35) es un factor de riesgo bien descrito en pacientes no infectados por el VIH, y en algunos estudios aproximadamente el 90% de los pacientes reciben dicho tratamiento antes de presentar NP. El riesgo aumenta al hacerlo la dosis y la duración. Sin embargo, no todos los pacientes que reciben corticoesteroides tienen riesgo; por ejemplo, los asmáticos que reciben corticoesteroides tienen un riesgo bajo. Aunque no hay directrices de consenso sobre el uso de profilaxis en pacientes que reciben corticoesteroides, un abordaje razonable es administrar profilaxis a los pacientes con una enfermedad inmunodepresora o inflamatoria subyacente que reciban al menos 20 mg de prednisona o el equivalente de otro fármaco durante más de 1 mes. Parece que otros fármacos inmunodepresores (cap. 35), como inhibidores de la calcineurina, sirolimús, antagonistas de TNF y rituximab, aumentan el riesgo de presentar NP, principalmente en las poblaciones de pacientes que ya se han señalado. Según las recomendaciones del fabricante, los pacientes tratados con temozolomida más radioterapia para glioblastoma multiforme deben recibir profilaxis anti-*Pneumocystis*.

La TMP-SMX es el fármaco de primera línea para la profilaxis en todas las poblaciones (tabla 341-2).[A2] Las alternativas son dapsona sola o combinada con pirimetamina más ácido folínico, atovacuona y pentamidina en aerosol administrada con el nebulizador Respirgard II®. En un estudio aleatorizado con 843 pacientes infectados por el VIH en el que se comparó TMP-SMX con dapsona y pentamidina en aerosol no se observaron diferencias significativas en el análisis de intención de tratar, aunque la menor tasa de fracaso se vio en los pacientes que recibieron TMP-SMX. Por el contrario, TMP-SMX fue mejor que pentamidina en aerosol en otro estudio aleatorizado. En otros estudios aleatorizados extensos en pacientes infectados por el VIH los siguientes regímenes tuvieron una eficacia similar: suspensión de atovacuona y dapsona, suspensión de atovacuona y pentamidina en aerosol, y dapsona-pirimetamina y pentamidina en aerosol. No se han realizado estudios aleatorizados de estos regímenes en poblaciones no infectadas con el VIH, aunque la experiencia clínica indica que también son eficaces en estas poblaciones. Los pacientes que reciben pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico para tratar la toxoplasmosis no requieren profilaxis anti-*Pneumocystis*, ya que ese régimen previene la NP.

Aunque también es eficaz la combinación de sulfadoxina y pirimetamina, está contraindicado en pacientes con alergia a las sulfonamidas. Además, como el síndrome de Stevens-Johnson y otras reacciones cutáneas potencialmente mortales son más

TABLA 341-2 REGÍMENES MEDICAMENTOSOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS* (NP)

INDICACIÓN	FÁRMACO	VÍA	DOSIS	COMENTARIOS
De elección	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	v.o.	1 comprimido de dosis doble (160 mg TMP + 800 mg SMX) o 1 comprimido de dosis sencilla (80 mg TMP + 400 mg SMX) al día	También activo para la prevención de la toxoplasmosis
Alternativo	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	v.o.	1 comprimido de dosis doble (160 mg TMP + 800 mg SMX) tres veces a la semana	También activo para la prevención de la toxoplasmosis
Alternativo	Dapsona	v.o.	100 mg/día o 50 mg dos veces al día	Estudiar para detectar deficiencia de G6PD antes de su uso
Alternativo	Dapsona +	v.o.	50 mg/día	También activo para la prevención de la toxoplasmosis
	Pirimetamina +	v.o.	50 mg una vez a la semana	
	Ácido folínico	v.o.	25 mg una vez a la semana	Se debe administrar con la pirimetamina para minimizar la toxicidad
Alternativo	Atovacuona	v.o.	1500 mg/día con alimentos	Probablemente sea activo en la prevención de la toxoplasmosis
Alternativo	Pentamidina	Aerosol	300 mg con nebulizador Respirgard II® una vez al mes	No activo para la prevención de la toxoplasmosis

Nota: Parece que los pacientes que reciben tratamiento con pirimetamina-sulfadiacina y atovacuona para la toxoplasmosis no necesitan profilaxis adicional de la NP; los pacientes que reciben tratamiento con clindamicina-pirimetamina para la toxoplasmosis necesitan profilaxis adicional de la NP. G6PD = glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

booksmedicos.org

frecuentes con esta combinación que con TMP-SMX, y debido a que su semivida prolongada hace que se elimine lentamente después de la interrupción del fármaco, probablemente no se deba utilizar sulfadoxina más pirimetamina en pacientes que toleren la sulfamidas si se dispone de TMP-SMX.

A menudo se puede reintroducir con seguridad TMP-SMX en pacientes infectados por el VIH con antecedentes de alergia leve a las sulfamidas (p. ej., exantema leve, excluyendo los que han tenido previamente síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica). En estudios aleatorizados se ha demostrado que el aumento de la dosis en un período de 6-13 días se asocia a mejor tolerancia que la reintroducción directa de la dosis completa de TMP-SMX, y que hasta el 75% de los pacientes pueden seguir recibiendo TMP-SMX durante al menos 6 meses.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la NP no tratada es próxima al 100%. Con tratamiento, la tasa de supervivencia de los pacientes infectados por el VIH con NP confirmada es, en la actualidad, hasta del 95%, pero se ha descrito una supervivencia más baja, del 75%, en pacientes sin infección por el VIH.[20] Los factores de riesgo de muerte en pacientes infectados por el VIH son hipoxia más grave, edad más avanzada, episodios recurrentes de NP, hemoglobina baja y presencia de comorbilidades. Aunque la mortalidad de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos es elevada, la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH ha mejorado en los últimos años, y, en la actualidad, es próxima al 75%.[21]

Bibliografía de grado A

A1. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD006150.

A2. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD005590.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

342

MICETOMA

D. P. KONTOYIANNIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El micetoma (tumor producido por hongos) fue descrito por vez primera en 1842 en el distrito de Madura de India, de donde proceden los términos «pie de Madura», «maduromicosis» y «maduromicetoma». Sin embargo, hay evidencias de su existencia que se remontan a la época bizantina y la antigua India.

El micetoma es una infección crónica y lentamente progresiva de etiología diversa que comienza en el tejido subcutáneo y se disemina a través de los planos tisulares hasta las estructuras contiguas. La enfermedad es de variada etiología. El microorganismo causal es inoculado en el tejido subcutáneo por un traumatismo, que habitualmente se asocia a contaminación del suelo. Los rasgos distintivos del micetoma son la presencia de «granos», formados por colonias del microorganismo infeccioso, y fístulas con supuración crónica. No obstante, hay cierta confusión en la bibliografía, porque el término micetoma pulmonar se utiliza incorrectamente para describir las bolas micóticas causadas de modo característico por el género *Aspergillus* que coloniza una cavidad pulmonar preexistente; el término *aspergiloma* es más apropiado para esta entidad, cuya patogenia es claramente diferente de la del verdadero micetoma.

Organismo patógeno

Dos grupos de patógenos que habitan en el suelo, cada uno de los cuales da cuenta de aproximadamente el 50% de los casos, causan micetoma: 1) actinomicetos aerobios filamentosos, de donde procede el término actinomicetoma, y 2) una amplia variedad de hongos saprófitos del suelo y de plantas leñosas, de donde procede el término eumicetoma. El eumicetoma es responsable de alrededor del 50% de los micetomas.[1,2]

Se ha descrito una amplia variedad de microorganismos de los géneros *Nocardia* (p. ej., *Nocardia brasiliensis, Nocardia asteroides*), *Actinomadura* (p. ej., *Actinomadura pelletierii, Actinomadura madurae*) y *Streptomyces* (p. ej., *Streptomyces somaliensis*) como causantes de actinomicetoma. Aún más numerosos son los microorganismos que causan eumicetoma, como especies de *Madurella* (p. ej., *Madurella mycetomatis* produce el 70% de todos los casos de el micetoma), probablemente el hongo causante de micetoma más prevalente de todo el mundo. otro eumicetomas son *Fusarium* y *Acremonium, Pseudallescheria boydii,* y los géneros *Exophiala* y *Curvularia*. Hay controversia sobre si los diversos dermatofitos y el género *Aspergillus* pueden causar micetoma. El eumicetoma a menudo se caracteriza mejor por el color de los granos; específicamente, los micetomas con granos de color blanco a amarillo (piedra blanca) están causados habitualmente por hialohifomicetos (p. ej., *P. boydii,* géneros *Fusarium* y *Acremonium*) y los eumicetomas con granos de color negro (piedra negra) están causados por el género *Madurella* y otros hongos menos comunes. Sin embargo, la distribución geográfica de los hongos causantes del eumicetoma de granos negros es variable.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque el micetoma tiene una distribución global, se produce principalmente en las zonas tropicales y, en menor medida, en las zonas templadas. De modo más específico, la infección es bastante prevalente en India, México, Centroamérica, Sudamérica y Oriente Próximo, y especialmente en el África Subsahariana (el «cinturón del micetoma»); en concreto, el micetoma es muy prevalente en Sudán. El micetoma que se adquiere de forma indígena es esporádico en Norteamérica y Europa. Sin embargo, la globalización del turismo y el aumento de la inmigración procedente de países con una elevada endemicidad del micetoma hacia los países occidentales obligan a concienciarse sobre esta entidad, incluso en el mundo desarrollado.

La frecuencia relativa del actinomicetoma y del eumicetoma difiere según las áreas geográficas. Por tanto, el eumicetoma es más común en India y África y el actinomicetoma es más común en el centro y sur de América. Además, la distribución geográfica de los microorganismos causales es diferente. Por ejemplo, *Scedosporium apiospermum (P. boydii)* es el causante más habitual de micetoma en Norteamérica, mientras que especies de *Actinomadura* y *Nocardia* predominan en Centroamérica y Sudamérica. *Luidia senegalensis* y *M. mycetomatis* son predominantes en el África subsahariana e India (fig. 342-1). El reciente desarrollo de los procedimientos de tipificación molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa y los polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción, son prometedores para obtener un mayor conocimiento sobre los orígenes ambientales y la patogenia de algunos microorganismos del eumicetoma, como *M. mycetomatis.*

PATOGENIA

Un traumatismo local (p. ej., astillas de madera) introduce un microorganismo causante de micetoma en la piel y en el tejido subcutáneo e inicia una cadena de acontecimientos que llevan a inflamación granulomatosa supurativa crónica, tumefacción, formación de múltiples tractos y senos fistulosos, abscesos profundos, fibrosis y formación de cicatrices, y extensión al tejido conjuntivo adyacente por los planos de menor resistencia (fascias) y en último término a huesos, músculos, nervios y vainas tendinosas, en donde produce una gran distorsión anatómica de la zona afectada. Además, es característico del micetoma en los cortes histológicos un granuloma supurativo crónico con fibrosis reactiva y granos (esclerotia), que es una matriz formada por agregados vegetativos de los microorganismos causales y la respuesta inflamatoria generada por el huésped. Sin embargo, esta infección no es contagiosa. Aunque la genética y la inmunopatogenia del micetoma no están bien definidas, parece haber diferencias en la sensibilidad de los huéspedes, ya que algunos afectados experimentan reacción de hipersensibilidad alterada o retardada o presentan polimorfismos en genes que codifican quimiocinas (p. ej., CCL50) y citocinas (p. ej., IL-10).[3] No obstante, el micetoma no parece más frecuente en inmunodeprimidos. La carencia de modelos animales apropiados que simulen las características microscópicas de la infección humana subcutánea limita el conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas y la evolución natural del micetoma son variables y se relacionan en cierto modo con el microorganismo patógeno implicado.[4] Por ejemplo, la progresión del micetoma tiende a ser más lenta que la del actinomicetoma. Además, las lesiones del eumicetoma tienden a estar más confinadas y a tener menos inflamación, y menor número de granulomas y de fístulas, pero más fibrosis, que las lesiones del actinomicetoma. Además, hay predominio masculino en los pacientes con micetoma (5:1), y la enfermedad se observa habitualmente en áreas rurales y en personas susceptibles a los traumatismos locales y la contaminación por el suelo (p. ej., espinas). Por ello, los granjeros, jardineros, leñadores, pastores y personas que trabajan al aire libre con los pies descalzos son más susceptibles a esta infección. No es sorprendente que el pie sea la localización afectada con mayor frecuencia en el micetoma (fig. 342-2), pero puede afectar a cualquier otra parte del cuerpo, como manos, muslos, torso y parte posterior de la cabeza. La lesión habitualmente es solitaria. La manifestación temprana más común del micetoma es una tumefacción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

frecuentes con esta combinación que con TMP-SMX, y debido a que su semivida prolongada hace que se elimine lentamente después de la interrupción del fármaco, probablemente no se deba utilizar sulfadoxina más pirimetamina en pacientes que toleren la sulfamidas si se dispone de TMP-SMX.

A menudo se puede reintroducir con seguridad TMP-SMX en pacientes infectados por el VIH con antecedentes de alergia leve a las sulfamidas (p. ej., exantema leve, excluyendo los que han tenido previamente síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica). En estudios aleatorizados se ha demostrado que el aumento de la dosis en un período de 6-13 días se asocia a mejor tolerancia que la reintroducción directa de la dosis completa de TMP-SMX, y que hasta el 75% de los pacientes pueden seguir recibiendo TMP-SMX durante al menos 6 meses.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la NP no tratada es próxima al 100%. Con tratamiento, la tasa de supervivencia de los pacientes infectados por el VIH con NP confirmada es, en la actualidad, hasta del 95%, pero se ha descrito una supervivencia más baja, del 75%, en pacientes sin infección por el VIH.[20] Los factores de riesgo de muerte en pacientes infectados por el VIH son hipoxia más grave, edad más avanzada, episodios recurrentes de NP, hemoglobina baja y presencia de comorbilidades. Aunque la mortalidad de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos es elevada, la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH ha mejorado en los últimos años, y, en la actualidad, es próxima al 75%.[21]

Bibliografía de grado A

A1. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD006150.

A2. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD005590.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

342

MICETOMA

D. P. KONTOYIANNIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El micetoma (tumor producido por hongos) fue descrito por vez primera en 1842 en el distrito de Madura de India, de donde proceden los términos «pie de Madura», «maduromicosis» y «maduromicetoma». Sin embargo, hay evidencias de su existencia que se remontan a la época bizantina y la antigua India.

El micetoma es una infección crónica y lentamente progresiva de etiología diversa que comienza en el tejido subcutáneo y se disemina a través de los planos tisulares hasta las estructuras contiguas. La enfermedad es de variada etiología. El microorganismo causal es inoculado en el tejido subcutáneo por un traumatismo, que habitualmente se asocia a contaminación del suelo. Los rasgos distintivos del micetoma son la presencia de «granos», formados por colonias del microorganismo infeccioso, y fístulas con supuración crónica. No obstante, hay cierta confusión en la bibliografía, porque el término micetoma pulmonar se utiliza incorrectamente para describir las bolas micóticas causadas de modo característico por el género *Aspergillus* que coloniza una cavidad pulmonar preexistente; el término *aspergiloma* es más apropiado para esta entidad, cuya patogenia es claramente diferente de la del verdadero micetoma.

Organismo patógeno

Dos grupos de patógenos que habitan en el suelo, cada uno de los cuales da cuenta de aproximadamente el 50% de los casos, causan micetoma: 1) actinomicetos aerobios filamentosos, de donde procede el término actinomicetoma, y 2) una amplia variedad de hongos saprófitos del suelo y de plantas leñosas, de donde procede el término eumicetoma. El eumicetoma es responsable de alrededor del 50% de los micetomas.[1,2]

Se ha descrito una amplia variedad de microorganismos de los géneros *Nocardia* (p. ej., *Nocardia brasiliensis, Nocardia asteroides*), *Actinomadura* (p. ej., *Actinomadura pelletierii, Actinomadura madurae*) y *Streptomyces* (p. ej., *Streptomyces somaliensis*) como causantes de actinomicetoma. Aún más numerosos son los microorganismos que causan eumicetoma, como especies de *Madurella* (p. ej., *Madurella mycetomatis* produce el 70% de todos los casos de el micetoma), probablemente el hongo causante de micetoma más prevalente de todo el mundo. otro eumicetomas son *Fusarium* y *Acremonium, Pseudallescheria boydii,* y los géneros *Exophiala* y *Curvularia*. Hay controversia sobre si los diversos dermatofitos y el género *Aspergillus* pueden causar micetoma. El eumicetoma a menudo se caracteriza mejor por el color de los granos; específicamente, los micetomas con granos de color blanco a amarillo (piedra blanca) están causados habitualmente por hialohifomicetos (p. ej., *P. boydii,* géneros *Fusarium* y *Acremonium*) y los eumicetomas con granos de color negro (piedra negra) están causados por el género *Madurella* y otros hongos menos comunes. Sin embargo, la distribución geográfica de los hongos causantes del eumicetoma de granos negros es variable.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque el micetoma tiene una distribución global, se produce principalmente en las zonas tropicales y, en menor medida, en las zonas templadas. De modo más específico, la infección es bastante prevalente en India, México, Centroamérica, Sudamérica y Oriente Próximo, y especialmente en el África Subsahariana (el «cinturón del micetoma»); en concreto, el micetoma es muy prevalente en Sudán. El micetoma que se adquiere de forma indígena es esporádico en Norteamérica y Europa. Sin embargo, la globalización del turismo y el aumento de la inmigración procedente de países con una elevada endemicidad del micetoma hacia los países occidentales obligan a concienciarse sobre esta entidad, incluso en el mundo desarrollado.

La frecuencia relativa del actinomicetoma y del eumicetoma difiere según las áreas geográficas. Por tanto, el eumicetoma es más común en India y África y el actinomicetoma es más común en el centro y sur de América. Además, la distribución geográfica de los microorganismos causales es diferente. Por ejemplo, *Scedosporium apiospermum (P. boydii)* es el causante más habitual de micetoma en Norteamérica, mientras que especies de *Actinomadura* y *Nocardia* predominan en Centroamérica y Sudamérica. *Luidia senegalensis* y *M. mycetomatis* son predominantes en el África subsahariana e India (fig. 342-1). El reciente desarrollo de los procedimientos de tipificación molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa y los polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción, son prometedores para obtener un mayor conocimiento sobre los orígenes ambientales y la patogenia de algunos microorganismos del eumicetoma, como *M. mycetomatis.*

PATOGENIA

Un traumatismo local (p. ej., astillas de madera) introduce un microorganismo causante de micetoma en la piel y en el tejido subcutáneo e inicia una cadena de acontecimientos que llevan a inflamación granulomatosa supurativa crónica, tumefacción, formación de múltiples tractos y senos fistulosos, abscesos profundos, fibrosis y formación de cicatrices, y extensión al tejido conjuntivo adyacente por los planos de menor resistencia (fascias) y en último término a huesos, músculos, nervios y vainas tendinosas, en donde produce una gran distorsión anatómica de la zona afectada. Además, es característico del micetoma en los cortes histológicos un granuloma supurativo crónico con fibrosis reactiva y granos (esclerotia), que es una matriz formada por agregados vegetativos de los microorganismos causales y la respuesta inflamatoria generada por el huésped. Sin embargo, esta infección no es contagiosa. Aunque la genética y la inmunopatogenia del micetoma no están bien definidas, parece haber diferencias en la sensibilidad de los huéspedes, ya que algunos afectados experimentan reacción de hipersensibilidad alterada o retardada o presentan polimorfismos en genes que codifican quimiocinas (p. ej., CCL50) y citocinas (p. ej., IL-10).[3] No obstante, el micetoma no parece más frecuente en inmunodeprimidos. La carencia de modelos animales apropiados que simulen las características microscópicas de la infección humana subcutánea limita el conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas y la evolución natural del micetoma son variables y se relacionan en cierto modo con el microorganismo patógeno implicado.[4] Por ejemplo, la progresión del micetoma tiende a ser más lenta que la del actinomicetoma. Además, las lesiones del eumicetoma tienden a estar más confinadas y a tener menos inflamación, y menor número de granulomas y de fístulas, pero más fibrosis, que las lesiones del actinomicetoma. Además, hay predominio masculino en los pacientes con micetoma (5:1), y la enfermedad se observa habitualmente en áreas rurales y en personas susceptibles a los traumatismos locales y la contaminación por el suelo (p. ej., espinas). Por ello, los granjeros, jardineros, leñadores, pastores y personas que trabajan al aire libre con los pies descalzos son más susceptibles a esta infección. No es sorprendente que el pie sea la localización afectada con mayor frecuencia en el micetoma (fig. 342-2), pero puede afectar a cualquier otra parte del cuerpo, como manos, muslos, torso y parte posterior de la cabeza. La lesión habitualmente es solitaria. La manifestación temprana más común del micetoma es una tumefacción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

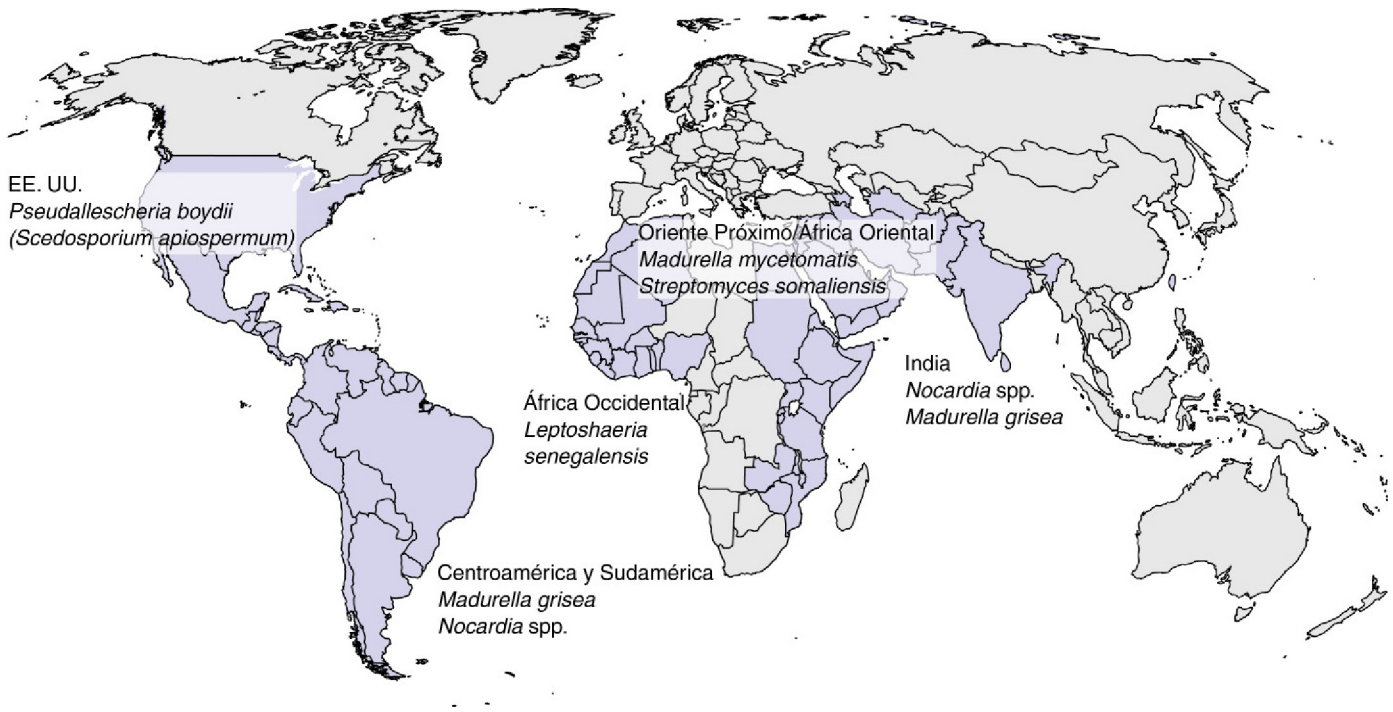

FIGURA 342-1. **Microorganismos predominantes del micetoma según la región.**



FIGURA 342-2. **Pie de Madura. Un granjero de 40 años de edad de una zona rural de Venezuela con una historia de 10 años de edema y deformidad lentamente progresiva en el pie después de una lesión producida por un golpe de martillo presentaba placas costrosas crónicas, múltiples abscesos dolorosos a la presión, confluentes, con fístulas y expulsión de granos negros. Había reducción de la amplitud de movimientos de las articulaciones del tobillo del paciente, pero las articulaciones no eran dolorosas. Se obtuvieron una biopsia cutánea profunda con tinción de hematoxilina y eosina, tinción de ácido peryódico de Schiff, radiografía del pie, muestreo de frotis de granos negros y cultivo micológico. La radiografía reveló degeneración fibrosa del hueso, destrucción de superficies articulares, osteoporosis y anquilosis, y en cultivo se desarrollaron especies de *Madurella*. (Por cortesía del Dr. M. Mendoza, Instituto De Biomedicina, Laboratorio de Micología, San José Caracas, Venezuela.)**

nodular y/o papulosa indolora que se sigue de una lenta evolución a una induración leñosa, fija e indolora. Esta infección tiene habitualmente una evolución crónica e implacable, que en ocasiones se prolonga durante décadas. Se caracteriza por ciclos viciosos recurrentes de supuración, senos supurativos, sobreinfección bacteriana y formación de cicatrices. Los senos antiguos pueden cerrarse, pero pueden aparecer otros nuevos, y pueden observarse lesiones satélites. Son sorprendentemente infrecuentes los síntomas constitucionales. En particular, la presencia de fiebre indica sobreinfección bacteriana. Puede producirse afectación ósea que remeda clínicamente la osteomielitis crónica con lesiones óseas osteolíticas cavitadas, reacción perióstica o esclerosis (observadas en las radiografías, la tomografía computarizada [TC] y la resonancia magnética [RM]), osteoporosis y osteoformación perióstica reactiva; esta afectación puede ser importante. Sin embargo, son infrecuentes las fracturas patológicas. Además, como los nervios están relativamente preservados de la afectación, son infrecuentes las manifestaciones neuropáticas. En los casos crónicos, refractarios y avanzados puede observarse una inexorable deformidad de la extremidad con mala utilización por destrucción de los tejidos más profundos.

Por último, como el micetoma no se disemina por vía hematógena, no se observa diseminación visceral. Sin embargo, como puede producirse diseminación por la vía linfática (incidencia típica, 1-3%, más común en el actinomicetoma y especialmente después de la cirugía), puede producirse linfadenitis regional.

DIAGNÓSTICO

El micetoma, especialmente en sus formas avanzadas, tiene manifestaciones bastante características. La tríada clásica de tumefacción indolora de los tejidos blandos, trayectos fistulosos con drenaje y extrusión de granos facilita el diagnóstico con un alto grado de exactitud, especialmente en áreas endémicas. Por ejemplo, el aspecto macroscópico y microscópico de los granos de los senos supurativos llenos de pus permite a menudo realizar un diagnóstico de presunción del patógeno causal. Sin embargo, puede ser difícil basar el diagnóstico en la presencia de los granos en el tejido porque estos granos podrían estar formados por microorganismos muertos. Además, los granos pueden estar contaminados por bacterias u hongos superficiales. Por consiguiente, una muestra de biopsia de tejidos profundos es idónea para la tinción con hematoxilina y eosina; para la detección primaria se prefieren medios de cultivo selectivos adecuados para bacterias (p. ej., medio de cultivo de Löwenstein-Jensen) y hongos (p. ej., agar sangre y agar dextrosa de Sabouraud modificado con antibióticos), y tinciones (Gram, Ziehl-Nielsen modificada, metenamina plata de Gomori, ácido peryódico de Schiff). Alternativamente, la aspiración de granos procedentes de fístulas no abiertas puede proporcionar material para el cultivo.

Debe mantenerse el cultivo durante varias semanas porque algunos de los microorganismos causales del micetoma (p. ej., géneros *Nocardia* y *Streptomyces*) crecen lentamente y pueden tardar de 4 a 6 semanas en crecer. La histopatología diferencia el micetoma del actinomicetoma; sin embargo, es necesaria la identificación mediante cultivo de la multitud de hongos causales de un eumicetoma porque los microorganismos causales del mismo podrían responder de manera diferente a los antimicóticos. De manera similar, la reactividad cruzada, la ausencia de estandarización y el hecho de que haya una multitud de microorganismos productores de eumicetoma limitan la utilidad práctica de la serología. Por último, no hay estudios que correlacionen los antibiogramas *in vitro* con el pronóstico, tanto del actinomicetoma como del eumicetoma.

Diagnóstico diferencial

Las manifestaciones específicas del micetoma se confunden en ocasiones con las de otras entidades infrecuentes.[5] Por ejemplo, las lesiones iniciales pueden confundirse con neoplasias de tejidos blandos o granulomas por cuerpos extraños. Además, los micetomas sin fístulas deben distinguirse ocasionalmente de infecciones micóticas cutáneas crónicas, como la esporotricosis (esporotricosis linfática micetomatosa) y el micetoma dermatofítico. Esta última infección, que se ve habitualmente en africanos y que en ocasiones recibe la denominación de seudomicetoma, es una induración granulomatosa indolora de la piel y de los tejidos subcutáneos causada por dermatofitos, que puede asociarse a granos formados por hongos. Sin embargo, a diferencia del micetoma, el micetoma dermatofítico queda confinado a la piel y tejido subcutáneo

booksmedicos.org

y no se disemina a las fascias ni al hueso. De modo similar, la botriomicosis crónica grave (causada habitualmente por cocos grampositivos) con exudados purulentos, granos y tractos sinusales supurativos, puede confundirse con el micetoma; sin embargo, la diseminación visceral apoya el diagnóstico de botriomicosis (grave). La actinomicosis (cap. 329), causada por actinomicetos microaerófilos endógenos (parte de la flora normal de las mucosas), tiene también propensión a formar granos y tractos sinusales supurativos, pero, a diferencia del micetoma, su localización (p. ej., cuello, tórax, pelvis) es bastante característica. Además, puede ser difícil la diferenciación entre los micetomas con afectación ósea y la osteomielitis crónica y los tumores óseos. Se ha utilizado la ecografía para diferenciar de manera fiable el micetoma de un tumor óseo y de la osteomielitis. El signo de puntos en círculos que se ve en la RM (focos hipodensos minúsculos, que se piensa que son granos, dentro de lesiones esféricas de alta hiperintensidad, que se cree que son granulomas dispersos por áreas de fibrosis) podría ofrecer un indicio diagnóstico temprano y específico de micetoma. Por último, en los casos de micetomas sin tractos sinusales supurativos, entre los diagnósticos que se deben excluir están: tumores cutáneos benignos o malignos, lesiones granulomatosas crónicas (p. ej., granuloma por espinas, tuberculosis cutánea), cromomicosis y leishmaniosis verrugosa. Lamentablemente, no es infrecuente un retraso de muchos meses o incluso años en el diagnóstico, aun en áreas de elevada endemicidad.

TRATAMIENTO

Tto

Debe individualizarse el tratamiento del micetoma.[6] Sin embargo, no se ha definido bien el tratamiento óptimo porque la literatura consta de estudios pequeños bastante heterogéneos y no controlados. No hay un patrón terapéutico de referencia y ningún fármaco específico es eficaz contra todos los agentes causales del micetoma. Por tanto, el éxito del tratamiento requiere un diagnóstico fiable, la diferenciación entre actinomicetoma y eumicetoma, la valoración de la extensión de la lesión y la identificación del microorganismo causal. En concreto, el grado de invasión tisular, especialmente afectación ósea (determinada por estudios radiológicos), la localización afectada y el diagnóstico etiológico específico determinan el tipo y la intensidad del tratamiento. Estudios recientes indican que la RM y la TC (más sensible, particularmente en el micetoma con afectación ósea) son especialmente útiles para «estadificar» la enfermedad.

En general, considerando la resistencia del eumicetoma al tratamiento médico, la cirugía tiene una gran importancia.[7] Por el contrario, debido a la respuesta satisfactoria del actinomicetoma al tratamiento médico (tasa de éxito de hasta el 90%) y del riesgo reconocido de diseminación linfática después de la cirugía, la administración crónica de antibióticos es el pilar del tratamiento del actinomicetoma.

El tratamiento del actinomicetoma supone principalmente la administración crónica de antibióticos (durante al menos 9-12 meses) junto a cirugía de reducción de volumen limitada en casos seleccionados; se prefiere el tratamiento combinado diseñado para obtener sinergia. Se ha utilizado una amplia variedad de fármacos (trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas, dapsona, estreptomicina) en diferentes secuencias y combinaciones de acuerdo con la causa específica del actinomicetoma (p. ej. trimetoprim-sulfametoxazol con o sin dapsona para *Nocardia,* estreptomicina con dapsona para *A. madurae*). Suele reservarse la estreptomicina parenteral para los casos que no responden al tratamiento oral. Las respuestas a estos fármacos tienden a producirse lentamente (al menos 1 mes). Además, no es infrecuente la recidiva, y pueden requerirse múltiples ciclos de tratamiento para la enfermedad recurrente crónica. Los efectos secundarios y los problemas de cumplimiento derivados de la administración prolongada de antibióticos son problemas frecuentes.

Sin embargo, el tratamiento médico del eumicetoma ha generado resultados mixtos. Los mejores se obtuvieron con uso el prolongado (9-12 meses) de imidazoles orales (p. ej., 200-400 mg/día de ketoconazol o itraconazol). La experiencia con los nuevos triazoles (p. ej., itraconazol, voriconazol y posaconazol) o la alilamina terbinafina, aunque alentadora, no es extensa.[8] El posaconazol y el voriconazol pueden ser especialmente útiles en el tratamiento del eumicetoma por *S. apiospermum (P. boydii),* un hongo no sensible al ketoconazol o al itraconazol. Además, se han utilizado anfotericina B intravenosa y sus formulaciones lipídicas en casos resistentes, con resultados más bien decepcionantes. Estos resultados no son sorprendentes, porque la mayoría de los microorganismos causantes de eumicetoma (p. ej., *P. boydii*) son resistentes a anfotericina B *in vitro.*

La necesidad de cirugía y su extensión en el micetoma dependen del microorganismo causal y, lo que es más importante, de la extensión de la lesión. Una intervención quirúrgica precoz con bordes amplios en las lesiones localizadas tempranas es curativa. Aunque es potencialmente curativa, la cirugía mayor desfiguradora o mutiladora (p. ej., amputación) se reserva a los casos muy avanzados o rebeldes. Además, utilizar un tratamiento principalmente quirúrgico podría dar lugar a la recurrencia o incluso a la diseminación de la enfermedad por una escisión incompleta.

El pronóstico del micetoma depende de la localización y del grado de afectación tisular (p. ej., peor con afectación de la espalda por mala cicatrización, o cuando hay destrucción ósea) y, sobre todo, del momento del diagnóstico y la monitorización de la recurrencia y la extensión a otros tejidos, especialmente el hueso. La TC y la RM son modalidades importantes para la detección temprana de la afectación ósea.

Finalmente, como el micetoma implica consecuencias socioeconómicas significativas en los países tropicales y subtropicales,[1] a menudo ignoradas, debe hacerse todo lo posible para prevenirlo. Hay una vacuna contra él, y la instrucción de personas expuestas a riesgo en las áreas endémicas resulta crucial (p, ej., en cuanto a caminar descalzo). La detección temprana para una quimioterapia y/o una cirugía curativas puede inducir una mejor evolución de esta infección crónica de difícil tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

343

INFECCIONES POR HONGOS DEMATIÁCEOS

PETER G. PAPPAS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los hongos dematiáceos conforman un amplio grupo de organismos fúngicos caracterizados por la presencia de abundante melanina en la pared celular, lo que determina una coloración pardo-negruzca en medios de cultivo artificiales que puede observarse en muestras histopatológicas. Un término relacionado, la *feohifomicosis,* hace referencia en sentido amplio a la infección por estos hongos pigmentados. Ambos términos suelen utilizarse indistintamente, aunque, al revisar más en detalle hongos dematiáceos, se distinguen tres trastornos clínicos diferenciados: el eumicetoma (p. ej., pie de Madura), la cromomicosis (también llamada cromoblastomicosis) y la feohifomicosis. El eumicetoma se trata en el capítulo 342. El presente capítulo se centra en las dos últimas entidades.

Organismos patógenos

Se han identificado más de 100 hongos dematiáceos causantes de colonización o enfermedad en humanos. Los más comunes y los trastornos a ellos asociados se enumeran en la tabla 343-1. La taxonomía de los hongos dematiáceos es en cierta medida confusa, ya que pertenecen a diferentes clases, entre ellas *Hyphomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes, Coelomycetes* y *Zygomycetes.* Los causantes de la feohifomicosis comprenden especies de los siguientes géneros: *Bipolaris, Curvularia, Exophiala, Cladosporium, Cladophialophora, Alternaria, Exserohilum, Ochroconis, Wangiella, Phialophora, Scedosporium, Phaeoacromonium* y *Chaetomium.* Se trata de organismos saprofitos ubicuos de suelos y materia en descomposición, algunos de los cuales son importantes patógenos para los vegetales. En los tejidos están presentes en forma de células levaduriformes, de hifas tabicadas o de una combinación de levaduras e hifas. Muchos de ellos presentan un aspecto histológico similar al de *Aspergillus* y *Fusarium,* aunque son fácilmente distinguibles mediante tinción de melanina positiva con la técnica de Fontana-Masson.

La cromomicosis (antes denominada cromoblastomicosis) es una infección crónica cutánea y subcutánea frecuente en los trópicos. Prácticamente todos los casos de cromomicosis son causados por tres especies: *Fonsecaea pedrosoi, Cladosporium carrionii* y *Phialophora verrucosa.* El aspecto histológico diferenciador se caracteriza por presencia de cuerpos de color pardo oscuro y pared gruesa conocidos como *células escleróticas* o *peniques de cobre,* que corresponden a microorganismos individuales y que aparecen en forma de agregados o aislados. Los hongos causantes de la cromomicosis son indistinguibles en el examen histológico tisular.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los agentes que producen la cromomicosis y la feohifomicosis son de distribución mundial. Aunque no hay un área endémica específica para la mayoría de estas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y no se disemina a las fascias ni al hueso. De modo similar, la botriomicosis crónica grave (causada habitualmente por cocos grampositivos) con exudados purulentos, granos y tractos sinusales supurativos, puede confundirse con el micetoma; sin embargo, la diseminación visceral apoya el diagnóstico de botriomicosis (grave). La actinomicosis (cap. 329), causada por actinomicetos microaerófilos endógenos (parte de la flora normal de las mucosas), tiene también propensión a formar granos y tractos sinusales supurativos, pero, a diferencia del micetoma, su localización (p. ej., cuello, tórax, pelvis) es bastante característica. Además, puede ser difícil la diferenciación entre los micetomas con afectación ósea y la osteomielitis crónica y los tumores óseos. Se ha utilizado la ecografía para diferenciar de manera fiable el micetoma de un tumor óseo y de la osteomielitis. El signo de puntos en círculos que se ve en la RM (focos hipodensos minúsculos, que se piensa que son granos, dentro de lesiones esféricas de alta hiperintensidad, que se cree que son granulomas dispersos por áreas de fibrosis) podría ofrecer un indicio diagnóstico temprano y específico de micetoma. Por último, en los casos de micetomas sin tractos sinusales supurativos, entre los diagnósticos que se deben excluir están: tumores cutáneos benignos o malignos, lesiones granulomatosas crónicas (p. ej., granuloma por espinas, tuberculosis cutánea), cromomicosis y leishmaniosis verrugosa. Lamentablemente, no es infrecuente un retraso de muchos meses o incluso años en el diagnóstico, aun en áreas de elevada endemicidad.

TRATAMIENTO

Tto

Debe individualizarse el tratamiento del micetoma.[6] Sin embargo, no se ha definido bien el tratamiento óptimo porque la literatura consta de estudios pequeños bastante heterogéneos y no controlados. No hay un patrón terapéutico de referencia y ningún fármaco específico es eficaz contra todos los agentes causales del micetoma. Por tanto, el éxito del tratamiento requiere un diagnóstico fiable, la diferenciación entre actinomicetoma y eumicetoma, la valoración de la extensión de la lesión y la identificación del microorganismo causal. En concreto, el grado de invasión tisular, especialmente afectación ósea (determinada por estudios radiológicos), la localización afectada y el diagnóstico etiológico específico determinan el tipo y la intensidad del tratamiento. Estudios recientes indican que la RM y la TC (más sensible, particularmente en el micetoma con afectación ósea) son especialmente útiles para «estadificar» la enfermedad.

En general, considerando la resistencia del eumicetoma al tratamiento médico, la cirugía tiene una gran importancia.[7] Por el contrario, debido a la respuesta satisfactoria del actinomicetoma al tratamiento médico (tasa de éxito de hasta el 90%) y del riesgo reconocido de diseminación linfática después de la cirugía, la administración crónica de antibióticos es el pilar del tratamiento del actinomicetoma.

El tratamiento del actinomicetoma supone principalmente la administración crónica de antibióticos (durante al menos 9-12 meses) junto a cirugía de reducción de volumen limitada en casos seleccionados; se prefiere el tratamiento combinado diseñado para obtener sinergia. Se ha utilizado una amplia variedad de fármacos (trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas, dapsona, estreptomicina) en diferentes secuencias y combinaciones de acuerdo con la causa específica del actinomicetoma (p. ej. trimetoprim-sulfametoxazol con o sin dapsona para *Nocardia,* estreptomicina con dapsona para *A. madurae*). Suele reservarse la estreptomicina parenteral para los casos que no responden al tratamiento oral. Las respuestas a estos fármacos tienden a producirse lentamente (al menos 1 mes). Además, no es infrecuente la recidiva, y pueden requerirse múltiples ciclos de tratamiento para la enfermedad recurrente crónica. Los efectos secundarios y los problemas de cumplimiento derivados de la administración prolongada de antibióticos son problemas frecuentes.

Sin embargo, el tratamiento médico del eumicetoma ha generado resultados mixtos. Los mejores se obtuvieron con uso el prolongado (9-12 meses) de imidazoles orales (p. ej., 200-400 mg/día de ketoconazol o itraconazol). La experiencia con los nuevos triazoles (p. ej., itraconazol, voriconazol y posaconazol) o la alilamina terbinafina, aunque alentadora, no es extensa.[8] El posaconazol y el voriconazol pueden ser especialmente útiles en el tratamiento del eumicetoma por *S. apiospermum (P. boydii),* un hongo no sensible al ketoconazol o al itraconazol. Además, se han utilizado anfotericina B intravenosa y sus formulaciones lipídicas en casos resistentes, con resultados más bien decepcionantes. Estos resultados no son sorprendentes, porque la mayoría de los microorganismos causantes de eumicetoma (p. ej., *P. boydii*) son resistentes a anfotericina B *in vitro.*

La necesidad de cirugía y su extensión en el micetoma dependen del microorganismo causal y, lo que es más importante, de la extensión de la lesión. Una intervención quirúrgica precoz con bordes amplios en las lesiones localizadas tempranas es curativa. Aunque es potencialmente curativa, la cirugía mayor desfiguradora o mutiladora (p. ej., amputación) se reserva a los casos muy avanzados o rebeldes. Además, utilizar un tratamiento principalmente quirúrgico podría dar lugar a la recurrencia o incluso a la diseminación de la enfermedad por una escisión incompleta.

El pronóstico del micetoma depende de la localización y del grado de afectación tisular (p. ej., peor con afectación de la espalda por mala cicatrización, o cuando hay destrucción ósea) y, sobre todo, del momento del diagnóstico y la monitorización de la recurrencia y la extensión a otros tejidos, especialmente el hueso. La TC y la RM son modalidades importantes para la detección temprana de la afectación ósea.

Finalmente, como el micetoma implica consecuencias socioeconómicas significativas en los países tropicales y subtropicales,[1] a menudo ignoradas, debe hacerse todo lo posible para prevenirlo. Hay una vacuna contra él, y la instrucción de personas expuestas a riesgo en las áreas endémicas resulta crucial (p, ej., en cuanto a caminar descalzo). La detección temprana para una quimioterapia y/o una cirugía curativas puede inducir una mejor evolución de esta infección crónica de difícil tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

343

INFECCIONES POR HONGOS DEMATIÁCEOS

PETER G. PAPPAS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los hongos dematiáceos conforman un amplio grupo de organismos fúngicos caracterizados por la presencia de abundante melanina en la pared celular, lo que determina una coloración pardo-negruzca en medios de cultivo artificiales que puede observarse en muestras histopatológicas. Un término relacionado, la *feohifomicosis,* hace referencia en sentido amplio a la infección por estos hongos pigmentados. Ambos términos suelen utilizarse indistintamente, aunque, al revisar más en detalle hongos dematiáceos, se distinguen tres trastornos clínicos diferenciados: el eumicetoma (p. ej., pie de Madura), la cromomicosis (también llamada cromoblastomicosis) y la feohifomicosis. El eumicetoma se trata en el capítulo 342. El presente capítulo se centra en las dos últimas entidades.

Organismos patógenos

Se han identificado más de 100 hongos dematiáceos causantes de colonización o enfermedad en humanos. Los más comunes y los trastornos a ellos asociados se enumeran en la tabla 343-1. La taxonomía de los hongos dematiáceos es en cierta medida confusa, ya que pertenecen a diferentes clases, entre ellas *Hyphomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes, Coelomycetes* y *Zygomycetes.* Los causantes de la feohifomicosis comprenden especies de los siguientes géneros: *Bipolaris, Curvularia, Exophiala, Cladosporium, Cladophialophora, Alternaria, Exserohilum, Ochroconis, Wangiella, Phialophora, Scedosporium, Phaeoacromonium* y *Chaetomium.* Se trata de organismos saprofitos ubicuos de suelos y materia en descomposición, algunos de los cuales son importantes patógenos para los vegetales. En los tejidos están presentes en forma de células levaduriformes, de hifas tabicadas o de una combinación de levaduras e hifas. Muchos de ellos presentan un aspecto histológico similar al de *Aspergillus* y *Fusarium,* aunque son fácilmente distinguibles mediante tinción de melanina positiva con la técnica de Fontana-Masson.

La cromomicosis (antes denominada cromoblastomicosis) es una infección crónica cutánea y subcutánea frecuente en los trópicos. Prácticamente todos los casos de cromomicosis son causados por tres especies: *Fonsecaea pedrosoi, Cladosporium carrionii* y *Phialophora verrucosa.* El aspecto histológico diferenciador se caracteriza por presencia de cuerpos de color pardo oscuro y pared gruesa conocidos como *células escleróticas* o *peniques de cobre,* que corresponden a microorganismos individuales y que aparecen en forma de agregados o aislados. Los hongos causantes de la cromomicosis son indistinguibles en el examen histológico tisular.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los agentes que producen la cromomicosis y la feohifomicosis son de distribución mundial. Aunque no hay un área endémica específica para la mayoría de estas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 343-1 HONGOS DEMATIÁCEOS Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

TRASTORNO CLÍNICO	ORGANISMOS ETIOLÓGICOS COMUNES
Cromomicosis	*Fonsecaea pedrosoi* *Cladophialophora carrionii* *Phialophora verrucosa*
Enfermedad cutánea o subcutánea	*Exophiala jeanselmei* *Wangiella dermatitidis* *Phialophora* spp. *Bipolaris* spp. *Alternaria* spp.
Sinusitis	*Bipolaris* spp. *Curvularia* spp. *Exserohilum* spp. *Alternaria* spp.
Sistema nervioso central	*Cladophialophora bantiana* *Ochroconis gallopavum* *Rhinocladiella mackenziei* *Chaetomium altrobrunnium*
Asociado a asistencia sanitaria	*Exserohilum rostratum* *Exophilia* spp.
Diseminado	*Wangiella dermatitidis* *Exophiala jeanselmei* *Bipolaris* spp. *Ochroconis gallopavum* *Phialophora* spp. *Scedosporium prolificans*

infecciones, cabe puntualizar ciertas observaciones. Las sinusitis fúngicas alérgicas asociadas a hongos dematiáceos parecen ser más comunes en el sur de EE. UU. Las infecciones crónicas de las extremidades inferiores se registran, en cambio, más frecuentemente en hombres y en áreas de clima tropical. La cromomicosis es más prevalente en poblaciones rurales tropicales, siendo hiperendémicas en algunas zonas de Madagascar, así como de Brasil y otros países latinoamericanos, en las que son mayoritarias las infecciones por *Fonsecaea pedrosoi* y *Cladosporium carrionii.*[1]

La mayor parte de las infecciones cutáneas se registran por traumatismos cutáneos menores e inoculación directa del organismo. Otros factores de riesgo son consumo de drogas intravenosas, sinusitis crónica, inmersión en agua dulce y tratamiento crónico con corticoesteroides.

En países desarrollados, la feohifomicosis es una importante infección fúngica emergente, sobre todo en inmunodeprimidos, por ejemplo en receptores de trasplantes de órganos sólidos o células madre hematopoyéticas, pacientes con neutropenia prolongada o inmunodeprimidos por otras causas. En infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana se han notificado casos de feocromomicosis, aunque mucho menos habituales que los de otras micosis oportunistas. La enfermedad invasiva extracutánea se da en personas por lo demás sanas, aunque de manera muy inusual.

En EE. UU., la reciente epidemia de meningitis fúngica, absceso epidural, sacroilitis, osteomielitis vertebral, discitis y artritis periférica, causada por *Exserohilum rostratum* tras inyección de una partida de acetato de metilprednisolona contaminada elaborada por un laboratorio, es un llamativo ejemplo del riesgo de infecciones por hongos dematiáceos como consecuencia de abordajes invasivos en el ámbito de la atención sanitaria.[2-4] En dicha epidemia se identificaron más de 750 personas con infección asociada a inyección, de las cuales fallecieron casi el 10% por efecto directo de la infección. Otros informes previos de infecciones por especies de *Exophiala* tras inyecciones de esteroides contaminados, implantes mamarios u otros materiales protésicos infectados y, más ocasionalmente, catéteres intravasculares y líquidos intravenosos contaminados vienen a subrayar la importancia de estos patógenos como potenciales vectores de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cromomicosis se manifiesta como lesión cutánea o subcutánea, cuyo tamaño oscila desde el de una pequeña pápula hasta el de una extensa placa confluente que afecta a una parte amplia de una extremidad. Las lesiones son aisladas o múltiples y en ocasiones se aprecian úlceras. Las lesiones pueden permanecer inalteradas en cuanto a tamaño y consistencia durante meses o años, aunque la mayoría tienden a progresar sin tratamiento específico. A veces las lesiones se secan y forman costras con borde realzado, liso o irregular. Es posible que las lesiones múltiples confluyan en placas extensas con desarrollo de cicatrización central. Ocasionalmente, las lesiones asumen un aspecto verrugoso o condilomatoso. El diagnóstico diferencial comprende otras infecciones fúngicas, como blastomicosis, coccidioidomicosis, esporotricosis, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis. La nocardiosis y la micobacteriosis cutánea también producen lesiones semejantes a las de la cromomicosis. Las lesiones cutáneas suelen permanecer confinadas en una localización anatómica, aunque son posibles linfangitis y autoinoculación, causantes de enfermedad cutánea multifocal. Entre las complicaciones frecuentes se cuentan desfiguración por cicatrización y afectación tisular extensa. Aunque inhabitual, es asimismo posible la enfermedad diseminada con afectación de órganos viscerales.

La feohifomicosis se asocia a varios síndromes clínicos bien definidos. La infección *superficial* se caracteriza por tiña y piedra negras. La primera es un oscurecimiento de la piel causado por desarrollo de *Phaeoannellomyces werneckii* en el estrato córneo. La piedra negra se asocia a desarrollo de engrosamiento focal del tallo piloso y es debida a colonización de dicho tallo por *Piedraia hortae.* La feohifomicosis *cutánea* afecta a las estructuras más profundas de la piel y produce dermatomicosis y onicomicosis; a menudo es inducida por los géneros *Scytalidium* y *Phyllosticta.*

La feohifomicosis *subcutánea* es relativamente frecuente y a veces se confunde con la cromomicosis. Los pacientes presentan nódulos o quistes subcutáneos aislados inducidos por inoculación directa o traumatismo penetrante. Los organismos más habituales son *Exophiala jeanselmei, Wangiella dermatitidis* y especies de *Phialophora.* La queratitis micótica debida a infección por los géneros *Curvularia, Exophiala* y *Exserohilum* se produce tras traumatismo corneal o cirugía.

Las *infecciones relacionadas con cuerpos extraños* se registran en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria crónica que desarrollan peritonitis fúngica, en portadores de catéteres intravenosos permanentes y, con menor frecuencia, en quienes cuentan con otros dispositivos, como implantes mamarios.

La *sinusitis fúngica* suele asociarse a hongos dematiáceos y puede manifestarse como sinusitis fúngica alérgica, como una bola de hongos (eumicetoma) en una cavidad sinusal y como sinusitis fúngica con extensión a hueso, tejido blando y sistema nervioso central.[5] Esta última manifestación es indiferenciable de la cigomicosis rinocerebral o de la sinusitis invasiva por *Aspergillus, Bipolaris, Curvularia* y *Alternaria,* que son los géneros que con mayor asiduidad provocan sinusitis fúngica invasiva.

La feohifomicosis *sistémica* se debe a extensión directa a partir de un área colonizada o a diseminación desde una fuente originaria a distancia. La mayoría de los pacientes con enfermedad sistémica presentan un grado significativo de inmunodepresión, y el organismo es proclive a afectar a encéfalo, pulmones, endocardio y otros órganos viscerales. En pacientes con afectación primaria del sistema nervioso central, *Cladophialophora bantiana, Ochroconis gallopavum, Rhinocladiella mackenziei* y *Chaetomium altrobrunnium* son los agentes etiológicos más frecuentes, que aquejan a personas por lo demás sanas sin inmunodeficiencia subyacente conocida. En inmunodeprimidos, las especies más recurrentes son *Ochroconis gallopavum* y algunas de los géneros *Bipolaris* y *Exophiala.*

Una singular forma de feohifomicosis se ha identificado recientemente en la epidemia de meningitis fúngica debida a *Exserohilum rostratum* por inyecciones de acetato de metilprednisolona contaminadas, citada anteriormente. Los pacientes con la forma meníngea de esta infección presentan síntomas que oscilan entre alteraciones locales por absceso epidural y complicaciones de efectos asoladores, como meningitis grave o infartos basilares. Las personas con afectación extraneural sufren sacroilitis focal y artritis articular periférica.[6]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de feohifomicosis se establece por examen directo de una muestra clínica con una preparación de hidróxido potásico al 10% o con tinciones especiales para detectar pigmentación en las paredes celulares de estos organismos. Para pacientes con cromomicosis, el hallazgo de células escleróticas o peniques de cobre en la biopsia cutánea es característico y las tinciones especiales suelen ser innecesarias. En otras formas de feohifomicosis, la tinción de Fontana-Masson sirve para distinguir los organismos con contenido significativo de melanina. El cultivo continúa siendo el patrón de referencia para establecer el diagnóstico etiológico específico, y la identificación del hongo implicado se basa en buena medida en las morfologías de la colonia y microscópica. En el contexto de los brotes de meningitis fúngica se desarrolló un análisis para *Exserohilum rostratum* basado en la reacción en cadena de la polimerasa, que ha servido como marcador fiable de infección en pacientes expuestos a inyecciones de esteroides contaminados.[7] Los estudios serológicos y de diagnóstico molecular para otros organismos no están disponibles generalmente.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

Para la cromomicosis, la escisión quirúrgica de una lesión cutánea o subcutánea resulta a menudo curativa, aunque la cirugía suele ir acompañada de tratamiento antifúngico.[8] Existen estudios clínicos limitados, sin que se hayan realizado ensayos aleatorizados extensos, referidos a la valoración de la eficacia del tratamiento antifúngico de esta alteración. Históricamente, la 5-flucitosina (5-FC, 150 mg/kg/día) se ha propuesto como tratamiento oral de la cromomicosis, tomando como base su moderada actividad *in vitro* y la experiencia clínica acumulada. No obstante, su limitada disponibilidad, la necesidad de tratamientos prolongados y la de mantener concentraciones séricas de seguimiento hacen que la 5-FC se use pocas veces para este propósito. Los triazoles, como itraconazol (200 mg orales dos veces/día), voriconazol (200 mg dos veces/día) y posaconazol (300 mg/día), muestran la mejor actividad *in vitro,* aunque los estudios clínicos sobre ellos son muy escasos. La terbinafina (500 mg orales dos veces/día) también se ha empleado satisfactoriamente en el tratamiento de la cromomicosis y constituye una alternativa eficaz a los azoles.

La anfotericina B presenta una modesta actividad *in vitro* contra la mayor parte de los hongos dematiáceos y suele reservarse para pacientes con enfermedad de riesgo vital o diseminada. Entre los triazoles, el posaconazol presenta el mayor potencial en el ámbito clínico, según informes aislados correspondientes a pacientes con infección del sistema nervioso central, si bien no se dispone de datos clínicos comparativos, debido a la relativa infrecuencia de este tipo de infecciones. La mayor parte de los pacientes con infecciones epidémicas por *Exserohilum rostratum* fueron tratados con voriconazol (por vía intravenosa y, a continuación, oral), con o sin formulación lipídica de anfotericina B para la afectación grave del sistema nervioso central, registrándose informes ocasionales que indican que este abordaje resultó en general satisfactorio. La duración idónea del tratamiento antifúngico en cualquiera de las infecciones sistémicas por hongos dematiáceos no está clara, aunque es probable que deba mantenerse durante 6 meses o hasta 1 mes después de la resolución de todos los signos y síntomas de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

344

TRATAMIENTO ANTIPARASITARIO

RICHARD D. PEARSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los viajes internacionales, la inmigración generalizada y el creciente número de personas con inmunodepresión por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), trasplantes de órganos, uso de corticoesteroides y otras circunstancias han generado mayor atención por las enfermedades parasitarias a nivel mundial. Se dispone de numerosos fármacos para tratarlas, aunque los médicos de los países industrializados a menudo no están familiarizados con ellos. El presente capítulo se centra en sus indicaciones terapéuticas, su farmacología y sus principales efectos secundarios. Surgen diversas generalizaciones que sirven de ayuda para organizar una información por lo demás extremadamente amplia.

Al hablar de quimioterapia de las enfermedades parasitarias, resulta útil dividir las infecciones en aquellas producidas por helmintos, gusanos multicelulares que presentan complejas estructuras internas, y en las originadas por protozoos, organismos unicelulares que se multiplican por división celular. Los helmintos se dividen en nematodos, o gusanos redondos, que a su vez se pueden subdividir en los que viven en el aparato digestivo y los que se encuentran en otras partes del organismo, y en platelmintos o gusanos planos, que a su vez se subdividen en cestodos o tenias, y trematodos o duelas.

Los protozoos se dividen en los que sobreviven en condiciones anaeróbicas en el aparato digestivo o en la vagina y aquellos que viven de forma aeróbica en el cuerpo. Las infecciones sistémicas más importantes producidas por protozoos son las atribuidas a miembros del orden Apicomplexa, que provocan paludismo, babesiosis y toxoplasmosis, y Kinetoplastida, responsables de la enfermedad de Chagas, la tripanosomiasis africana humana (enfermedad del sueño) y la leishmaniosis.

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ofrecen información detallada sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades parasitarias en su página web (www.cdc.gov). Una excelente recopilación de recomendaciones terapéuticas en forma de tabla se incluye en *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics,* «Drugs for Parasitic Infections» (disponible en www.medicalletter.org). Numerosos medicamentos antiparasitarios se comercializan en EE. UU, si bien otros solo pueden obtenerse solicitándolos al fabricante, a farmacias especializadas o al Drug Service de los CDC. Algunos de ellos están sujetos a protocolos de fármaco en fase de investigación. Varios de los medicamentos empleados contra enfermedades parasitarias son también activos contra patógenos bacterianos o micóticos y se analizan en otras partes del texto (caps. 287 y 331).

TRATAMIENTO DE LAS HELMINTIASIS

Gusanos redondos intestinales (nematodos)

Los gusanos redondos intestinales transmitidos por la tierra (cap. 357) son de los parásitos más prevalentes en todo el mundo y existen buenas opciones terapéuticas para ellos. Alrededor de 1.000 millones de personas están infectadas por *Ascaris lumbricoides,* anquilostomas como *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus,* y *Trichuris trichiura,* juntos o por separado. No es infrecuente que las personas de áreas desfavorecidas se encuentren infectadas con múltiples especies.

El ***albendazol*** presenta un amplio espectro de actividad frente a gusanos redondos intestinales. Es activo frente a *A. lumbricoides,* uncinarias *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus* y *T. trichiura.* Administrado en dosis única de 400 mg, se ha utilizado satisfactoriamente en programas de tratamiento masivo en países en desarrollo para niños que habitan en áreas de alta prevalencia. Sin embargo, la reinfección es frecuente y el tratamiento suele repetirse a intervalos de 3-4 meses. Los CDC recomiendan el tratamiento empírico de refugiados procedentes de regiones endémicas con dosis única de albendazol (600 mg), administrada en origen, antes de la salida hacia EE. UU. Esta pauta ha resultado muy eficaz en refugiados procedentes de África y el Sudeste Asiático.[1] Para la infección intensa por *T. trichiura* se recomienda tratamiento con una dosis diaria durante 3 días. También se administra en dosis de 600 mg dos veces al día durante 7 días, como alternativa al tratamiento con ivermectina para las infecciones por *Strongyloides stercoralis,* si bien pueden producirse fallos terapéuticos con cada uno de estos fármacos, por lo que a menudo se combinan durante períodos prolongados para tratar la hiperinfección diseminada. El albendazol es eficaz para el tratamiento de oxiuros en dosis única repetida en 2 semanas. Puede utilizarse también para el tratamiento de la larva *migrans* cutánea, producida por estadios larvarios migratorios de *Ancylostoma braziliense* y otros helmintos intestinales de animales. Es el fármaco de elección para la triquinosis y es una alternativa para el tratamiento del género *Trichostrongylus* y *Capillaria philippinensis.*

El ***mebendazol,*** administrado dos veces al día en dosis de 100 mg por vía oral durante 3 días, presenta un espectro de actividad similar al del albendazol frente a *A. lumbricoides,* las uncinarias y *T. trichiura.* Administrado de esta manera, el mebendazol es más eficaz que una dosis única de albendazol para *T. trichiura.* Se ha utilizado en dosis de 500 mg en programas de tratamiento en masa. El mebendazol también es eficaz para tratar la oxiuriasis (100 mg por vía oral en una dosis, con una segunda dosis a las 2 semanas). Es una alternativa al albendazol para el tratamiento de la triquinosis. El mebendazol se absorbe mal y no es eficaz frente a *S. stercolaris.*

El ***pamoato de pirantel*** es un fármaco relativamente seguro, con escasa absorción digestiva y de venta sin receta, que presenta actividad frente a las uncinarias, *A. lumbricoides* y los oxiuros, pero no frente a *T. trichiura* o *S. stercoralis.* Cuando se utiliza para el tratamiento de los oxiuros se administra en forma de suspensión oral a una dosis de 11 mg/kg (hasta un máximo de 1 g), que se repite al cabo de 2 semanas. Recientemente se ha constatado que la combinación de ***pamoato de oxantel,*** 20 mg/kg, y ***albendazol,*** 400 mg en días alternos, reporta tasas de curación y de reducción de huevos de *T. trichiura* mayores que las del tratamiento estándar.[A1]

La ***ivermectina*** en una dosis de 200 µg/kg diarios durante 2 días por vía oral es el tratamiento de elección para las infecciones por *S. stercoralis.*[2] También se recomienda para el tratamiento de la larva *migrans* cutánea y contra *A. lumbricoides,* pero no frente a las uncinarias. Se considera una alternativa al mebendazol para el tratamiento de *T. trichiura*. El albendazol, el mebendazol, el pamoato de pirantel y la ivermectina sustituyeron a una serie de antihelmínticos antiguos que eran más tóxicos, como la piperacina y el tiabendazol, o menos eficaces.

Gusanos redondos sistémicos (nematodos)

La ***dietilcarbamacina*** es el fármaco de elección en diversas filariasis linfáticas (cap. 358), como las producidas por *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* y *Brugia timori,* y para el tratamiento de pacientes con eosinofilia pulmonar tropical. Favorece la destrucción de las microfilarias de estas especies por el huésped a la vez que daña o mata a los gusanos adultos. Los efectos adversos inflamatorios son frecuentes y en parte se deben a la liberación de lipopolisacáridos desde las bacterias *Wolbachia* endosimbióticas en el interior de la filaria agonizante. *Wolbachia* es necesaria para el desarrollo de la filaria y constituye una diana farmacológica potencial. El tratamiento a largo plazo con doxiciclina ha demostrado que da lugar a su eliminación y se ha empleado en terapéutica. La dietilcarbamacina también se emplea en infecciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

Para la cromomicosis, la escisión quirúrgica de una lesión cutánea o subcutánea resulta a menudo curativa, aunque la cirugía suele ir acompañada de tratamiento antifúngico.[8] Existen estudios clínicos limitados, sin que se hayan realizado ensayos aleatorizados extensos, referidos a la valoración de la eficacia del tratamiento antifúngico de esta alteración. Históricamente, la 5-flucitosina (5-FC, 150 mg/kg/día) se ha propuesto como tratamiento oral de la cromomicosis, tomando como base su moderada actividad *in vitro* y la experiencia clínica acumulada. No obstante, su limitada disponibilidad, la necesidad de tratamientos prolongados y la de mantener concentraciones séricas de seguimiento hacen que la 5-FC se use pocas veces para este propósito. Los triazoles, como itraconazol (200 mg orales dos veces/día), voriconazol (200 mg dos veces/día) y posaconazol (300 mg/día), muestran la mejor actividad *in vitro,* aunque los estudios clínicos sobre ellos son muy escasos. La terbinafina (500 mg orales dos veces/día) también se ha empleado satisfactoriamente en el tratamiento de la cromomicosis y constituye una alternativa eficaz a los azoles.

La anfotericina B presenta una modesta actividad *in vitro* contra la mayor parte de los hongos dematiáceos y suele reservarse para pacientes con enfermedad de riesgo vital o diseminada. Entre los triazoles, el posaconazol presenta el mayor potencial en el ámbito clínico, según informes aislados correspondientes a pacientes con infección del sistema nervioso central, si bien no se dispone de datos clínicos comparativos, debido a la relativa infrecuencia de este tipo de infecciones. La mayor parte de los pacientes con infecciones epidémicas por *Exserohilum rostratum* fueron tratados con voriconazol (por vía intravenosa y, a continuación, oral), con o sin formulación lipídica de anfotericina B para la afectación grave del sistema nervioso central, registrándose informes ocasionales que indican que este abordaje resultó en general satisfactorio. La duración idónea del tratamiento antifúngico en cualquiera de las infecciones sistémicas por hongos dematiáceos no está clara, aunque es probable que deba mantenerse durante 6 meses o hasta 1 mes después de la resolución de todos los signos y síntomas de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

344

TRATAMIENTO ANTIPARASITARIO

RICHARD D. PEARSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los viajes internacionales, la inmigración generalizada y el creciente número de personas con inmunodepresión por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), trasplantes de órganos, uso de corticoesteroides y otras circunstancias han generado mayor atención por las enfermedades parasitarias a nivel mundial. Se dispone de numerosos fármacos para tratarlas, aunque los médicos de los países industrializados a menudo no están familiarizados con ellos. El presente capítulo se centra en sus indicaciones terapéuticas, su farmacología y sus principales efectos secundarios. Surgen diversas generalizaciones que sirven de ayuda para organizar una información por lo demás extremadamente amplia.

Al hablar de quimioterapia de las enfermedades parasitarias, resulta útil dividir las infecciones en aquellas producidas por helmintos, gusanos multicelulares que presentan complejas estructuras internas, y en las originadas por protozoos, organismos unicelulares que se multiplican por división celular. Los helmintos se dividen en nematodos, o gusanos redondos, que a su vez se pueden subdividir en los que viven en el aparato digestivo y los que se encuentran en otras partes del organismo, y en platelmintos o gusanos planos, que a su vez se subdividen en cestodos o tenias, y trematodos o duelas.

Los protozoos se dividen en los que sobreviven en condiciones anaeróbicas en el aparato digestivo o en la vagina y aquellos que viven de forma aeróbica en el cuerpo. Las infecciones sistémicas más importantes producidas por protozoos son las atribuidas a miembros del orden Apicomplexa, que provocan paludismo, babesiosis y toxoplasmosis, y Kinetoplastida, responsables de la enfermedad de Chagas, la tripanosomiasis africana humana (enfermedad del sueño) y la leishmaniosis.

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ofrecen información detallada sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades parasitarias en su página web (www.cdc.gov). Una excelente recopilación de recomendaciones terapéuticas en forma de tabla se incluye en *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics,* «Drugs for Parasitic Infections» (disponible en www.medicalletter.org). Numerosos medicamentos antiparasitarios se comercializan en EE. UU, si bien otros solo pueden obtenerse solicitándolos al fabricante, a farmacias especializadas o al Drug Service de los CDC. Algunos de ellos están sujetos a protocolos de fármaco en fase de investigación. Varios de los medicamentos empleados contra enfermedades parasitarias son también activos contra patógenos bacterianos o micóticos y se analizan en otras partes del texto (caps. 287 y 331).

TRATAMIENTO DE LAS HELMINTIASIS

Gusanos redondos intestinales (nematodos)

Los gusanos redondos intestinales transmitidos por la tierra (cap. 357) son de los parásitos más prevalentes en todo el mundo y existen buenas opciones terapéuticas para ellos. Alrededor de 1.000 millones de personas están infectadas por *Ascaris lumbricoides,* anquilostomas como *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus,* y *Trichuris trichiura,* juntos o por separado. No es infrecuente que las personas de áreas desfavorecidas se encuentren infectadas con múltiples especies.

El ***albendazol*** presenta un amplio espectro de actividad frente a gusanos redondos intestinales. Es activo frente a *A. lumbricoides,* uncinarias *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus* y *T. trichiura.* Administrado en dosis única de 400 mg, se ha utilizado satisfactoriamente en programas de tratamiento masivo en países en desarrollo para niños que habitan en áreas de alta prevalencia. Sin embargo, la reinfección es frecuente y el tratamiento suele repetirse a intervalos de 3-4 meses. Los CDC recomiendan el tratamiento empírico de refugiados procedentes de regiones endémicas con dosis única de albendazol (600 mg), administrada en origen, antes de la salida hacia EE. UU. Esta pauta ha resultado muy eficaz en refugiados procedentes de África y el Sudeste Asiático.[1] Para la infección intensa por *T. trichiura* se recomienda tratamiento con una dosis diaria durante 3 días. También se administra en dosis de 600 mg dos veces al día durante 7 días, como alternativa al tratamiento con ivermectina para las infecciones por *Strongyloides stercoralis,* si bien pueden producirse fallos terapéuticos con cada uno de estos fármacos, por lo que a menudo se combinan durante períodos prolongados para tratar la hiperinfección diseminada. El albendazol es eficaz para el tratamiento de oxiuros en dosis única repetida en 2 semanas. Puede utilizarse también para el tratamiento de la larva *migrans* cutánea, producida por estadios larvarios migratorios de *Ancylostoma braziliense* y otros helmintos intestinales de animales. Es el fármaco de elección para la triquinosis y es una alternativa para el tratamiento del género *Trichostrongylus* y *Capillaria philippinensis.*

El ***mebendazol,*** administrado dos veces al día en dosis de 100 mg por vía oral durante 3 días, presenta un espectro de actividad similar al del albendazol frente a *A. lumbricoides,* las uncinarias y *T. trichiura.* Administrado de esta manera, el mebendazol es más eficaz que una dosis única de albendazol para *T. trichiura.* Se ha utilizado en dosis de 500 mg en programas de tratamiento en masa. El mebendazol también es eficaz para tratar la oxiuriasis (100 mg por vía oral en una dosis, con una segunda dosis a las 2 semanas). Es una alternativa al albendazol para el tratamiento de la triquinosis. El mebendazol se absorbe mal y no es eficaz frente a *S. stercolaris.*

El ***pamoato de pirantel*** es un fármaco relativamente seguro, con escasa absorción digestiva y de venta sin receta, que presenta actividad frente a las uncinarias, *A. lumbricoides* y los oxiuros, pero no frente a *T. trichiura* o *S. stercoralis.* Cuando se utiliza para el tratamiento de los oxiuros se administra en forma de suspensión oral a una dosis de 11 mg/kg (hasta un máximo de 1 g), que se repite al cabo de 2 semanas. Recientemente se ha constatado que la combinación de ***pamoato de oxantel,*** 20 mg/kg, y ***albendazol,*** 400 mg en días alternos, reporta tasas de curación y de reducción de huevos de *T. trichiura* mayores que las del tratamiento estándar.[A1]

La ***ivermectina*** en una dosis de 200 µg/kg diarios durante 2 días por vía oral es el tratamiento de elección para las infecciones por *S. stercoralis.*[2] También se recomienda para el tratamiento de la larva *migrans* cutánea y contra *A. lumbricoides,* pero no frente a las uncinarias. Se considera una alternativa al mebendazol para el tratamiento de *T. trichiura*. El albendazol, el mebendazol, el pamoato de pirantel y la ivermectina sustituyeron a una serie de antihelmínticos antiguos que eran más tóxicos, como la piperacina y el tiabendazol, o menos eficaces.

Gusanos redondos sistémicos (nematodos)

La ***dietilcarbamacina*** es el fármaco de elección en diversas filariasis linfáticas (cap. 358), como las producidas por *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* y *Brugia timori,* y para el tratamiento de pacientes con eosinofilia pulmonar tropical. Favorece la destrucción de las microfilarias de estas especies por el huésped a la vez que daña o mata a los gusanos adultos. Los efectos adversos inflamatorios son frecuentes y en parte se deben a la liberación de lipopolisacáridos desde las bacterias *Wolbachia* endosimbióticas en el interior de la filaria agonizante. *Wolbachia* es necesaria para el desarrollo de la filaria y constituye una diana farmacológica potencial. El tratamiento a largo plazo con doxiciclina ha demostrado que da lugar a su eliminación y se ha empleado en terapéutica. La dietilcarbamacina también se emplea en infecciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por *Loa loa* en personas con microfilaremia aceptablemente baja (< 8.000/ml). El tratamiento de personas con concentraciones superiores genera en ocasiones encefalopatía. En tal caso, la aféresis o el tratamiento con albendazol se aplican previamente, con objeto de reducir el número de microfilarias. La dietilcarbamacina también se utiliza como profilaxis frente a *L. loa*. La ivermectina es activa contra microfilarias de *W. bancrofti*, especies de *Brugia* y *L. loa*, aunque no mata a los gusanos adultos y no se recomienda para tratar a estos organismos.

La ***ivermectina*** es el tratamiento de elección para la oncocercosis.[A2] Se administra en una dosis única de 150 µg/kg. No mata a los gusanos adultos de *Onchocerca volvulus*, pero disminuye su producción de huevos y disminuye el número de microfilarias en la piel y los ojos. Habitualmente es necesario volver a tratar a intervalos de entre 6 y 12 meses hasta que el paciente no tenga síntomas. Los beneficios obtenidos con la utilización de ivermectina para el tratamiento de la filaria cardíaca del perro *Dirofilaria immitis* han permitido que el fabricante proporcione el fármaco de forma gratuita a las personas con oncocercosis de áreas en vías de desarrollo. La dietilcarbamacina no debe usarse en la oncocercosis. La dietilcarbamacina no debe emplearse para tratar la oncocercosis. Induce rápidamente muerte de las microfilarias de *O. volvulus*, pero la liberación del parásito y de antígenos de *Wolbachia* produce respuestas inflamatorias oculares y sistémicas graves. Estas últimas se conocen como reacción de Mazzotti. La ivermectina se asocia a menor grado de muerte rápida de microfilarias y menos reacciones graves.

Tenias (cestodos)

El ***pracicuantel***, con un amplio espectro de actividad frente a las tenias (cap. 354) y las duelas, es el fármaco de elección para el tratamiento de las tenias adultas que infectan el aparato digestivo humano. Administrado en dosis única, es eficaz frente a *Taenia solium* (tenia del cerdo), *Taenia saginata* (de la vaca), *Diphyllobothrium latum* (del pescado) e *Hymenolepis nana* (tenia enana). El tratamiento alternativo para *T. saginata* y *D. latum* es la niclosamida, que no se absorbe por vía digestiva. También destruye los adultos de *T. solium*, pero la desintegración del gusano y la liberación de huevos viables a la luz intestinal hacen temer la posibilidad teórica de autoinfección. En el caso de *H. nana*, una dosis de 500 mg dos veces al día de nitazoxanida durante 3 días proporciona una alternativa al pracicuantel. También posee actividad frente a *T. saginata* y potencialmente frente a otras especies de tenias.

La neurocisticercosis producida por la fase larvaria o tisular de *T. solium* es una de las principales causas de convulsiones y de otras afecciones del sistema nervioso central (SNC) en personas que viven en Latinoamérica y otras áreas endémicas, y en inmigrantes que proceden de estas regiones. Los síntomas pueden deberse a la presencia física de cisticercos, pero la inflamación desencadenada por la liberación de antígenos desde los cisticercos agonizantes suele ser más importante. Tanto el albendazol como el pracicuantel pueden destruir los cisticercos presentes en el cerebro; el albendazol es el fármaco de elección por razones farmacocinéticas. Su utilización depende del síndrome clínico. Los corticoesteroides se administran simultáneamente, y a veces solos, para reducir la respuesta inflamatoria y el aumento de la presión intracraneal asociada con la presencia de cisticercos. El albendazol se administra durante 15-30 días a una dosis de 400 mg dos veces al día. El pracicuantel se administra a una dosis de 100 mg/kg en tres dosis durante el primer día y a continuación a una dosis de 50 mg/kg/día divididos en tres dosis durante 29 días. La administración simultánea de corticoesteroides aumenta la concentración sérica de albendazol pero disminuye la de pracicuantel. Ni el albendazol ni el pracicuantel deben usarse si hay cisticercos en el ojo o la médula espinal, porque la liberación de antígenos puede desencadenar una reacción inflamatoria localmente destructiva.

La cirugía o la aspiración percutánea, inyección de compuestos químicos y reaspiración (APIR) son los abordajes preferidos para los quistes de *Echinococcus granulosus*. El albendazol se emplea para la enfermedad inoperable por *E. granulosus* y *Echinococcus multilocularis*, y en personas en las que el tratamiento médico es preferido por otras razones. Administrado en dosis de 400 mg dos veces al día para adultos, generalmente durante entre 1 y 6 meses, el albendazol cura hasta un tercio de los quistes hepáticos debidos a *Echinococcus granulosus*. El fármaco se administra asimismo antes de la APIR guiada por ecografía o la cirugía para prevenir la diseminación al peritoneo si el contenido quístico se vierte. La depresión de médula ósea, potencialmente mortal, y la hepatitis son posibles complicaciones en personas tratadas a largo plazo con dosis altas de albendazol.

Duelas (trematodos)

El ***pracicuantel*** es el fármaco de elección para el tratamiento de todas las formas de esquistosomiasis (cap. 355), así como de las duelas intestinales, pulmonares y hepáticas (cap. 356), con la excepción de *Fasciola hepatica*. Para la esquistosomiasis se administran dos o tres dosis en 1 día. Las duelas se tratan con tres dosis en 1 o 2 días, dependiendo de la especie que haya que tratar. La oxamniquina es una alternativa frente a *Schistosoma mansoni*, pero es más tóxica y menos eficaz. En determinadas áreas de Egipto y de África Ecuatorial, donde el parásito es menos sensible, se recomiendan dosis más elevadas de oxamniquina para el tratamiento de las infecciones por *S. mansoni*. Para tratar la infestación por *Clonorchis sinensis* pueden utilizarse tanto pracicuantel como albendazol. *F. hepatica* responde al tratamiento con el producto veterinario triclabendazol. El bitionol, que es más tóxico, y la nitazoxanida son alternativas terapéuticas.

Fármacos utilizados para las helmintiasis

El ***albendazol*** es poco soluble en agua, pero se absorbe bien cuando se administra con una comida grasa. En el hígado sufre un metabolismo de primer paso a sulfóxido de albendazol, que presenta una excelente actividad antihelmíntica. La semivida plasmática del sulfóxido de albendazol es de 8-9 h. Su eliminación y la de otros metabolitos del albendazol se produce principalmente por vía renal. El albendazol se une a la tubulina de los parásitos sensibles, inhibe el ensamblado de los microtúbulos, y disminuye la absorción de glucosa. No afecta a la tubulina humana. También inhibe la fumarato reductasa de los helmintos. La administración simultánea de dexametasona, utilizada con frecuencia para prevenir el edema cerebral en la neurocisticercosis, eleva los niveles séricos aproximadamente en un 50%. La concentración de albendazol en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es de aproximadamente un 40% de la que se alcanza en suero.

Generalmente, el albendazol se tolera bien cuando se administra en dosis única contra infecciones intestinales por nematodos, aunque en ocasiones aparecen molestias gastrointestinales o los enfermos experimentan migración de los adultos de *A. lumbricoides* a la nariz o la boca, o presencia de ellos en las heces. El albendazol en dosis altas y durante períodos prolongados se utiliza en personas con neurocisticercosis. Simultáneamente se administran corticoesteroides para reducir la inflamación intracraneal, con la consiguiente elevación de la presión. El albendazol está contraindicado en las personas con cisticercos en el ojo o la médula espinal. El tratamiento prolongado con dosis elevadas del fármaco, como el recomendado en la equinococosis, puede verse complicado por alopecia, hepatitis o depresión de la médula ósea, no siempre reversibles al interrumpir el fármaco. El albendazol es embriotóxico en animales y está contraindicado durante el embarazo.

El ***mebendazol*** es solo ligeramente soluble en agua y se absorbe relativamente poco por vía digestiva, lo que resulta una ventaja en el tratamiento de las parasitosis intestinales, pero limita su eficacia frente a los helmintos tisulares. El fármaco absorbido se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina. El mebendazol se une selectivamente a la tubulina de los helmintos, bloquea su ensamblaje en los microtúbulos e inhibe la captación de glucosa, provocando con ello el agotamiento de las reservas de glucógeno y finalmente la muerte del parásito. Se tolera relativamente bien a las dosis utilizadas para tratar las helmintiasis intestinales. En un pequeño número de pacientes aparece dolor abdominal transitorio y diarrea. El mebendazol está contraindicado durante el embarazo.

La ***ivermectina*** es una lactona macrocíclica producida por *Streptomyces avermitilis*. Presenta un amplio espectro de actividad frente a helmintos y artrópodos, incluyendo *Sarcoptes scabiei*, productor de la sarna. Se absorbe bien por vía oral. La ivermectina se une a proteínas en una proporción elevada, tiene una semivida plasmática de 12 h y se acumula en el tejido adiposo y en el hígado. Está sujeta a recirculación enterohepática y en último término se elimina por las heces. La ivermectina activa la apertura de los canales dependientes de cloro, que se encuentran solo en los helmintos y artrópodos sensibles. El resultado es una entrada masiva de iones de cloro y parálisis de los mecanismos de bombeo faríngeo en los helmintos. Generalmente se tolera bien en los seres humanos, aunque pueden aparecer reacciones inflamatorias en respuesta a los antígenos liberados desde los parásitos agonizantes.

La ***dietilcarbamacina***, un derivado de la piperacina, se absorbe bien por vía oral y presenta una semivida de 8 h. Tanto el fármaco primario como sus metabolitos se excretan por vía renal. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción, el núcleo de piperacina puede provocar la parálisis de los helmintos sensibles. La dietilcarbamacina también altera las membranas externas de las microfilarias sensibles, favoreciendo así la destrucción de estas por el propio sistema inmunitario del huésped. Entre los efectos secundarios se encuentran los directamente atribuibles al fármaco y aquellos que se producen como consecuencia de la liberación de antígenos parasitarios, así como de los lipopolisacáridos derivados de la bacteria endosimbiótica *Wolbachia* presente en las filarias. Algunos efectos adversos observados son náuseas, vómitos, anorexia, cefalea, malestar general, debilidad, artralgias y, con menos frecuencia, reacciones psicóticas agudas. Durante el tratamiento de los enfermos con filariasis linfática pueden desarrollarse hinchazones localizadas o nódulos a lo largo de los vasos linfáticos, o puede aparecer linfedema transitorio o hidrocele.

El ***pracicuantel*** se absorbe bien por vía oral. Sufre un amplio metabolismo de primer paso, y sus metabolitos inactivos se excretan por la orina. El pracicuantel se une a las proteínas aproximadamente en un 80%; su semivida plasmática es de 4-6 h. Es rápidamente captado por los cestodos y trematodos sensibles. En el caso de los esquistosomas, el pracicuantel daña sus tegumentos, lo que produce una intensa vacuolización y aumento de la permeabilidad al calcio. Los esquistosomas adultos quedan paralizados y son transportados al hígado a través de la circulación portal. Algunos antígenos secuestrados quedan expuestos en la superficie del parásito, lo que permite que puedan unirse anticuerpos y fagocitos y la destrucción del parásito por el sistema inmunitario. El pracicuantel es una alternativa al albendazol para el tratamiento de la neurocisticercosis. La administración simultánea de corticoesteroides, necesaria para disminuir la inflamación y el edema cerebral, disminuye la concentración sérica de pracicuantel. Su concentración en el LCR es aproximadamente entre el 15 y 20% de la del suero.

booksmedicos.org

El pracicuantel se asocia a menudo a efectos adversos leves y transitorios, como cefaleas, lasitud, mareos, náuseas, vómitos y molestias abdominales, pero raramente son suficientemente intensos como para interrumpir el tratamiento. Se han descrito reacciones adversas aparentemente producidas por la liberación de antígenos parasitarios en pacientes tratados por esquistosomiasis y paragonimiasis pulmonar. En los pacientes que reciben pracicuantel para el tratamiento de la neurocisticercosis, una consecuencia potencialmente letal es el aumento de la presión intracraneal debida a la liberación de antígenos del cisticerco. Deben administrarse corticoesteroides simultáneamente. El pracicuantel está contraindicado en pacientes con cisticercos oculares o de la médula espinal.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR PROTOZOOS

Protozoos intestinales y vaginales

Varios de los principales patógenos de las superficies mucosas, como *Entamoeba histolytica* (cap. 352), *Giardia lamblia* (cap. 351) y *Trichomonas vaginalis* (cap. 353), que viven en condiciones anaeróbicas en el intestino o la vagina, son sensibles al metronidazol y al tinidazol. Este último presenta características farmacodinámicas favorables y es mejor tolerado. Como ni el metronidazol ni el tinidazol erradican de forma fiable los quistes de *E. histolytica,* debe utilizarse, además, paromomicina o yodoquinol, que son activos en la luz intestinal. Cualquiera de estos fármacos, o el furoato de diloxanida, puede utilizarse por separado para tratar a personas con excreción asintomática de quistes.

La nitazoxanida puede utilizarse para el tratamiento de la giardiasis. Se tolera bien y existe una formulación oral para el tratamiento de los niños. Es el único fármaco disponible para el tratamiento de la criptosporidiosis (cap. 350). Es eficaz en personas inmunocompetentes, pero, desgraciadamente, es frecuente que se produzcan fallos del tratamiento en las personas con sida. La trimetoprim-sulfametoxazol, que inhibe los pasos sucesivos en la vía metabólica del ácido fólico, es el fármaco de elección para el tratamiento de *Cystoisospora (Isospora) belli* y de *Cyclospora cayetanensis*. Una alternativa es el ciprofloxacino, un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas. La tetraciclina es el tratamiento de elección para *Balantidium coli;* el metronidazol y el yodoquinol son alternativas. Finalmente, el albendazol es el tratamiento eficaz de las microsporidiosis intestinal y diseminada producidas por *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* y por algunos otros microsporidios en pacientes con sida.

El ***metronidazol,*** un nitroimidazol, se absorbe rápidamente tras su administración oral y tiene una semivida de 8 h. Más de la mitad de cada dosis se metaboliza en el hígado. Tanto el fármaco primario que permanece sin metabolizar como sus metabolitos se excretan por la orina. Se activa por reducción de su grupo 5-nitro a través de una secuencia de pasos intermedios en los que están involucradas proteínas microbianas de transporte de electrones con bajo potencial de oxidorreducción. Se concentra en los organismos anaerobios sensibles y se comporta como un sumidero de electrones. Su administración se asocia a menudo con la aparición de náuseas, vómitos, diarrea y sabor metálico en la boca. Estos efectos secundarios son menos frecuentes con las dosis más reducidas recomendadas para el tratamiento de la giardiasis que con las dosis elevadas que se utilizan en la amebiasis. Otros efectos adversos son cefaleas, mareos, vértigo y entumecimiento. En pacientes que ingieren alcohol mientras están recibiendo metronidazol pueden aparecer intensas reacciones similares a las del disulfiram.

El ***tinidazol,*** otro 5-nitroimidazol, tiene un mecanismo de acción y un espectro de actividad similares a los del metronidazol, pero con una farmacodinamia más favorable y se tolera mejor. Ha sido ampliamente utilizado en todo el mundo para el tratamiento de la giardiasis, la amebiasis intestinal y la tricomoniasis. En comparación con el metronidazol, presenta una semivida más prolongada, un régimen de dosificación más corto y menos complicado, y menos efectos adversos gastrointestinales. Al igual que el metronidazol, también puede originar intensas reacciones similares a las del disulfiram tras la ingesta de alcohol.

La ***nitazoxanida,*** un derivado de la 5-nitrotiazol-salicilamida, presenta un amplio espectro de actividad frente a protozoos y helmintos. Está disponible en formulación líquida para su uso en niños. La nitazoxanida se absorbe bien por vía oral y se hidroliza a tizoxanida, su metabolito activo, que sufre conjugación a glucurónido de tizoxanida. El compuesto primario no alcanza niveles detectables en suero. La máxima concentración de los metabolitos se observa al cabo de 1-4 h. Se excretan tanto por la orina como por la bilis. La tizoxanida presenta un elevado nivel de unión a proteínas séricas. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción antiparasitario, la tizoxanida podría inhibir las reacciones de transporte de electrones dependientes de la oxidorreductasa de piruvato:ferredoxina, esenciales para el metabolismo de los organismos anaerobios sensibles. Se tolera bien en niños y adultos.

Profilaxis y tratamiento del paludismo

Como se comenta en este apartado, existen varios fármacos para la profilaxis y el tratamiento del paludismo. La mayoría actúa frente a los estadios de *Plasmodium* en el interior de los eritrocitos. Solamente la primaquina destruye los hipnozoítos de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* en el hígado. El antipalúdico de elección depende de la región geográfica visitada y de las cepas de *Plasmodium* encontradas (cap. 345). Actualmente se ha generalizado la resistencia antimicrobiana entre cepas de *Plasmodium falciparum* y está bien documentada en *Plasmodium vivax* en algunas regiones. Los CDC proporcionan recomendaciones concretas para cada país para la profilaxis y el tratamiento en su página de Internet www.cdc.gov/travel/y en «CDC Health Information for International Travel 2014».[3,4] Se ha añadido al arsenal terapéutico en EE. UU. la combinación de artemetero más lumefantrina, que se utiliza para el tratamiento oral del paludismo agudo adquirido en áreas con *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina, y artesunato para la administración intravenosa en aquellos casos de paludismo grave que no pueden tomar medicación oral, y en aquellos en los que la quinidina está contraindicada o no está disponible. El artesunato puede obtenerse de los CDC como nuevo medicamento en investigación con carácter urgente.

La combinación de ***atovacuona*** más ***proguanilo*** (comprimidos para adultos con 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanilo) es eficaz como profilaxis y tratamiento del paludismo resistente o sensible a la cloroquina. La atovacuona es un compuesto altamente lipófilo, poco soluble en agua. Su administración con alimentos duplica su absorción. Las concentraciones plasmáticas no aumentan proporcionalmente con la dosis. La atovacuona se une a las proteínas plasmáticas en proporción muy elevada, con una semivida superior a 60 h. Se ve sometida a una amplia recirculación enterohepática y finalmente se excreta sin cambios por las heces. La atovacuona inhibe de forma selectiva el transporte de electrones a nivel del complejo del citocromo bc_1 mitocondrial, lo que provoca el colapso del potencial de membrana mitocondrial. También afecta a la biosíntesis de pirimidinas, que va necesariamente ligada al transporte de electrones en *Plasmodium.* Cuando se utiliza atovacuona de forma aislada para el tratamiento del paludismo, se desarrolla resistencia rápidamente. Por lo general, la atovacuona se tolera bien, pero puede producir efectos secundarios gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, además de exantema y prurito.

El proguanilo se absorbe lentamente tras su administración por vía oral. Los niveles séricos caen a cero en 24 h, por lo que debe administrarse a diario. Su metabolito triacínico, el cicloguanilo, inhibe la dihidrofolato reductasa de las especies sensibles de *Plasmodium.* Se ha documentado ampliamente la aparición de resistencia cuando se utiliza proguanilo solo. El proguanilo también actúa de forma sinérgica con la atovacuona para producir colapso del potencial de membrana mitocondrial en las especies sensibles de *Plasmodium.*

La combinación de atovacuona-proguanilo es, por lo general, la mejor tolerada de las opciones para la prevención del paludismo resistente a cloroquina. Comienza a administrarse 1-2 días antes de la salida, y se mantiene durante el tiempo de la exposición y los 7 días posteriores. Se administran dosis mayores durante 3 días para tratar los casos de paludismo agudo no complicado. Puede producir dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, prurito y exantema. Con las dosis recomendadas para el tratamiento se han observado elevaciones transitorias y asintomáticas de las enzimas hepáticas.

La ***doxiciclina*** en dosis de 100 mg al día para adultos proporciona una profilaxis eficaz frente a todas las especies de *Plasmodium.* Se empieza a tomar entre 1 y 2 días antes de la salida y se mantiene durante el tiempo de la exposición y hasta 4 semanas después de haber abandonado la región endémica. Tanto la tetraciclina como la doxiciclina pueden administrarse junto a quinina para tratar la fase aguda del paludismo resistente a cloroquina, pero ninguna de las dos actúa con suficiente rapidez como para poder utilizarse aisladamente. La doxiciclina suele tolerarse bien, aunque puede provocar síntomas gastrointestinales y esofagitis por «píldora». Para evitar esto último, debe tomarse con un gran vaso de agua, y el paciente debe permanecer después en posición erecta durante 1 h tras su ingestión. Otros efectos adversos potenciales son dermatitis por fotosensibilidad, vaginitis por *Candida albicans* y colitis asociada a los antibióticos. Por último, la doxiciclina y la tetraciclina no deben utilizarse en niños menores de 8 años ni en mujeres durante el embarazo o la lactancia.

La ***mefloquina,*** un compuesto metanol quinolínico derivado de la quinina, ha sido ampliamente utilizada para la profilaxis y ocasionalmente para el tratamiento del paludismo causado por cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina. La mefloquina solo está disponible para administración oral y se absorbe lentamente y de forma incompleta. Se une a las proteínas séricas en un 99% y presenta una semivida variable que oscila entre 6 y 23 días, con una media de aproximadamente 14 días. Se metaboliza y se excreta lentamente por la bilis y las heces.

El temor a la aparición de toxicidad neuropsiquiátrica y de otro tipo, y la disponibilidad de alternativas mejor toleradas, han limitado su utilización en años recientes. Se asocia a náuseas, mareo, sueños vívidos, fatiga y laxitud. Menos frecuentes, pero sensiblemente problemáticos, son los cuadros de ansiedad, depresión, psicosis aguda y convulsiones. La mefloquina está contraindicada en caso de antecedentes de epilepsia o trastornos psiquiátricos. En EE. UU, actualmente el fármaco se comercializa con una advertencia de riesgo de la Food and Drug Administration (FDA) en el etiquetado. También reduce la conducción auriculoventricular y no debe

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

recetarse a personas que toman β-bloqueantes por indicaciones cardíacas. Aunque no aprobada para su uso durante el embarazo o en niños de menos de 15 kg de peso, la mefloquina se ha utilizado en tales situaciones cuando se consideraba que sus potenciales beneficios superaban a los riesgos.

La ***cloroquina,*** una 4-aminoquinolina, tiene un gusto amargo pero se absorbe bien por vía digestiva. Su semivida, que varía de una persona a otra, es de unos 4 días en promedio, lo que permite su administración semanal para la profilaxis. La cloroquina se concentra en las vesículas digestivas que contienen hemoglobina de los parásitos asexuales intraeritrocíticos. Inhibe la polimerasa del grupo hemo del parásito que incorpora los complejos de ferriprotoporfirina de tipo IX, potencialmente tóxicos para el parásito, a la hemozoína cristalina insoluble y no tóxica. Las cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquina transportan de forma activa la cloroquina al exterior del compartimento intraparasitario. Aunque esta acción puede ser bloqueada *in vitro* por antagonistas de los canales de calcio, no se ha conseguido revertir de forma eficaz la resistencia a cloroquina en el hombre. La hidroxicloroquina, que se utiliza para el tratamiento de enfermedades reumatológicas, también es eficaz frente a las especies de *Plasmodium* sensibles a cloroquina.

Por lo general, la cloroquina es bien tolerada cuando se utiliza a las dosis recomendadas para la profilaxis y el tratamiento del paludismo. Los efectos secundarios son cefaleas, náuseas, vómitos, visión borrosa, mareos y fatiga. Algunos africanos y afroamericanos experimentan prurito, que responde a antihistamínicos. Otros efectos secundarios más infrecuentes son despigmentación del cabello, exacerbación de la psoriasis, discrasias sanguíneas, convulsiones, síntomas neuropsiquiátricos y reacciones en personas con porfiria. Se han descrito lesiones retinianas en pacientes que recibían dosis elevadas de cloroquina para el tratamiento de procesos reumatológicos, pero no se ha documentado como efecto adverso en personas que la toman semanalmente a lo largo de un período de muchos años como profilaxis para el paludismo. Se han producido paradas cardiopulmonares y muertes por sobredosis accidentales y tras intento de suicidio en adultos. Las dosis tan reducidas de cloroquina como son 5 g pueden ser mortales a menos que se inicie un tratamiento con soporte respiratorio mecánico, medicamentos para controlar las convulsiones y tratamiento de soporte de la presión arterial.

La ***primaquina,*** una 8-aminoquinolina, erradica la fase de hipnozoítos hepáticos de *P. vivax* y *P. ovale* y se utiliza en un ciclo de 14 días al final del tratamiento o de la profilaxis para prevenir recaídas en personas que están o pueden estar infectadas por estas especies de *Plasmodium.* En tal caso, empieza a tomarse 1 o 2 días antes de la exposición, y se mantiene durante la misma y durante los 7 días posteriores a la partida de la región endémica.

La primaquina se absorbe bien por vía oral y se convierte rápidamente en carboxiprimaquina, que posee una semivida de aproximadamente 7 días. Por lo general, la primaquina se tolera bien, aunque algunas personas experimentan retortijones abdominales, molestias epigástricas y náuseas. La principal preocupación es la posibilidad de hemólisis en personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (cap. 161). Antes de su administración debe determinarse siempre el estado de la G6PD de la persona que recibirá este fármaco. En raras ocasiones, la primaquina produce neutropenia, metahemoglobinemia, hipertensión o arritmias. Está contraindicada durante el embarazo y la lactancia porque puede provocar hemólisis potencialmente mortal si el feto o el lactante presentan déficit de G6PD. Se debe advertir a los viajeros que no deben dar el fármaco a otros compañeros de viaje si no han sido sometidos a pruebas de cribado sobre un posible déficit de G6PD.

El ***sulfato de quinina,*** un alcaloide de la chinchona, es el más antiguo de los antipalúdicos. Tiene un gusto muy amargo. Se absorbe rápidamente por vía oral y presenta una semivida de 16-18 h en los enfermos de paludismo. La quinina presenta el peor índice de efectos terapéuticos y toxicidad de todos los fármacos antipalúdicos. Sus efectos secundarios, conocidos en conjunto como quinismo, consisten en acúfenos, pérdida de audición, cefalea, náuseas, vómitos, disforia y trastornos visuales. Están relacionados con la dosis recibida y son reversibles. La quinina también se ha asociado a hipoglucemia grave en personas con parasitación intensa por *P. falciparum* como consecuencia de la utilización de glucosa por los parásitos y la liberación de insulina desde el páncreas. La aparición de hipoglucemia puede evitarse o tratarse con la administración simultánea de glucosa intravenosa. Entre las complicaciones infrecuentes de la quinina se encuentra la hemólisis masiva en pacientes con parasitación intensa por *P. falciparum,* que origina hemoglobinuria y fracaso renal (fiebre de las aguas negras), reacciones cutáneas por hipersensibilidad, agranulocitosis y hepatitis. La quinina puede producir parálisis respiratoria en personas con miastenia grave. Estimula las contracciones uterinas y puede provocar abortos, pero ha salvado la vida de muchas mujeres embarazadas con paludismo por *P. falciparum*. El dihidroclorhidrato de quinina por vía intravenosa puede provocar depresión miocárdica, insuficiencia vascular periférica, depresión respiratoria y potencialmente la muerte del individuo.

El ***gluconato de quinidina,*** el estereoisómero de la quinina, está recomendado para el tratamiento intravenoso de los enfermos con paludismo grave y en los que no pueden tomar antipalúdicos por vía oral. El gluconato de quinidina fue en tiempos ampliamente utilizado para el tratamiento de la ectopia ventricular. Actualmente ha sido reemplazado por nuevos antiarrítmicos, lo que ha disminuido su disponibilidad en muchos centros médicos. Entre sus efectos secundarios se incluye la prolongación del intervalo QT, arritmias e hipotensión, especialmente cuando se administra demasiado rápido. Las personas que reciban quinidina intravenosa deben ser monitorizadas en un entorno de cuidados intensivos y pasar a recibir quinina oral tan pronto como puedan ingerir medicación por boca.

El ***artemetero,***[5] el ***artesunato***[6] y otros derivados de la artemisinina son lactonas sesquiterpénicas derivadas del *quinghaosu,* la hierba medicinal china utilizada para la fiebre, obtenida del ajenjo dulce *Artemisia annua*. Son compuestos que contienen endoperóxido. En presencia del hierro intraparasitario, parece que se convierten en radicales libres y en otros compuestos intermedios que producen alquilación de algunas proteínas palúdicas específicas y actúan rápidamente provocando la muerte de los parásitos intraeritrocíticos. Se han empleado ampliamente en todo el mundo para el tratamiento del paludismo agudo provocado por *P. falciparum* resistente a cloroquina, y otras especies de *Plasmodium*. Las artemisininas suelen administrarse con un segundo antipalúdico que tenga un mecanismo de acción diferente y una semivida más prolongada para prevenir el desarrollo de resistencia. La vía de administración varía en las distintas artemisininas; algunas se absorben bien por vía oral, mientras que otras se administran por vía intravenosa, intramuscular o en supositorios. Sus semividas cortas impiden su uso como profilaxis. Los efectos adversos en humanos son comunes, aunque rara vez obligan a suspender el uso del fármaco. Se han descrito toxicidad neurológica y disfunción cerebelosa en perros a los que se administraban dosis elevadas de forma crónica.

La combinación farmacológica fija de ***artemetero-lumefantrina*** está disponible en EE. UU y se ha empleado con profusión en todo el mundo para tratar el paludismo resistente a la cloroquina. Puede tomarse con alimentos, aunque es conveniente evitar el consumo simultáneo de zumo de pomelo. Entre los efectos adversos de esta combinación se cuentan cefalea, anorexia, mareo, astenia, artralgia y mialgia. Los más comunes en los niños son fiebre, tos, vómitos, anorexia y cefalea. No suele requerir suspensión del tratamiento. El artemetero-lumefantrina induce prolongación del intervalo QT y está contraindicado en personal con anomalías de este. Asimismo, inhibe el CYP206, puede reducir el metabolismo de medicamentos que prolongan el intervalo QT y aminora la eficacia de las píldoras anticonceptivas. Debe revisarse minuciosamente la lista de medicamentos que esté tomando el paciente antes de recetarlo.

El ***artesunato*** puede obtenerse de los CDC como nuevo medicamento en investigación para tratamiento intravenoso del paludismo grave en las personas que no pueden tomar gluconato de quinidina y en las que la quinidina no está disponible (contacte con la CDC Malaria Hot Line más más información). El artesunato es rápidamente hidrolizado a dihidroartemisinina, responsable del efecto antipalúdico. Los estudios en regiones endémicas indican que el artesunato parenteral es más eficaz y genera menos efectos adversos que la quinidina. Además de los efectos secundarios descritos para artemetero-lumefantrina, el artesunato se ha asociado a hemólisis retardada unas 2 semanas después de la conclusión del tratamiento.

Toxoplasmosis, babesiosis y encefalitis amebiana

Toxoplasma gondii (cap. 349) y las especies de *Babesia* (cap. 353) son otros importantes patógenos del filo Apicomplexa. Para el tratamiento de la toxoplasmosis se recomiendan la pirimetamina y la sulfadiacina. Inhiben pasos secuenciales de la vía metabólica del ácido fólico. La pirimetamina inhibe principalmente la dihidrofolato reductasa de los parásitos sensibles. Se absorbe bien por vía oral. El efecto secundario más importante que produce es anemia macrocítica, que puede evitarse con la administración simultánea de leucovorina. Las sulfamidas reducen la actividad de la dihidropteroato sintetasa y la unión del ácido *p*-aminobenzoico a esta. En la toxoplasmosis ocular con afectación de la mácula se recomienda la administración de corticoesteroides junto a la quimioterapia anti-*Toxoplasma* para minimizar la respuesta inflamatoria local. La clindamicina más pirimetamina, y la atovacuona más pirimetamina, son alternativas terapéuticas en los pacientes con intolerancia a las sulfamidas. Las personas con sida, recuentos de $CD4^+$ inferiores a $100/mm^3$ y evidencia serológica de infección por *T. gondii* deben recibir profilaxis con uno de los siguientes regímenes: trimetoprim-sulfametoxazol diario, pirimetamina más dapsona, pirimetamina más atovacuona o atovacuona sola. Para el tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo se utiliza el macrólido espiramicina. Para el tratamiento de la babesiosis se dispone de dos regímenes diferentes. Se tiene más experiencia con la combinación de clindamicina y quinina, pero es frecuente la aparición de efectos adversos. La combinación de atovacuona más azitromicina es eficaz y se tolera mejor (cap. 353). Finalmente, la adición de miltefosina, fármaco contra la leishmania (v. más adelante), a regímenes multifármaco ha mejorado el pronóstico de las personas con encefalitis por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* de vida libre. Actualmente se recomienda como parte de los regímenes destinados a tratar estas infecciones y las causadas por *Naegleria,* y puede obtenerse a través de los CDC para tales indicaciones.

booksmedicos.org

ENFERMEDAD DE CHAGAS, TRIPANOSOMIASIS AFRICANA Y LEISHMANIOSIS

Las especies de *Leishmania* causantes de las leishmaniosis cutánea, mucosa y visceral, *Trypanosoma cruzi,* que produce la enfermedad de Chagas, y *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *Trypanosoma brucei gambiense,* responsables de la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño), plantean complejos retos terapéuticos.

Para el tratamiento de la enfermedad de Chagas aguda solo se dispone de nifurtimox y benznidazol por vía oral (cap. 347).[7] El benznidazol se ha utilizado ampliamente en regiones endémicas de Latinoamérica y el nifurtimox en EE. UU. Reducen la mortalidad y acortan la duración de la enfermedad de Chagas aguda. El tratamiento también se recomienda para personas con infección reciente y niños y adultos de mediana edad asintomáticos con infección por *T. cruzi* en estadio indeterminado. El porcentaje de curaciones parasitológicas por efecto del tratamiento es objeto de debate. Ni el benznidazol ni el nifurtimox revierten las manifestaciones de la enfermedad de Chagas una vez desarrolladas. Los efectos adversos son comunes para ambos fármacos y aumentan de frecuencia con la edad. El benznidazol se asocia a dermatitis alérgica, neuropatía periférica, insomnio y síntomas gastrointestinales, como anorexia y pérdida de peso. El nifurtimox provoca anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, cefalea, mareos o vértigo, parestesias, debilidad y polineuropatía.

Para el tratamiento de la tripanosomiasis humana africana (enfermedad del sueño) (cap. 346) se utiliza suramina, pentamidina, eflornitina y melarsoprol. La suramina se recomienda para la fase hemolinfática de la infección por *T. brucei rhodesiense*, y el melarsoprol se utiliza en casos de afectación del SNC. Ambos fármacos se asocian con efectos adversos potencialmente graves. La eflornitina se tolera mucho mejor y es eficaz frente a los estadios hemolinfáticos y del SNC de la infección por *T. brucei gambiense*. Carece de actividad frente a *T. brucei rhodesiense*. Desafortunadamente, la eflornitina es cara y no está disponible en numerosas regiones endémicas, y los abastecimientos son limitados. Cuando no se dispone de eflornitina, se utiliza pentamidina, que provoca efectos adversos indeseables sustanciales, para el estadio hemolinfático de la infección por *T. brucei gambiense*, y se emplea suramina como alternativa. Se usa melarsoprol para la afectación del SNC.

La ***anfotericina B liposómica*** y la miltefosina son los únicos fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la leishmaniosis visceral (cap. 348) en EE. UU. El desoxicolato de anfotericina B es muy efectivo, pero tiene más efectos adversos. Los liposomas llevan el fármaco hasta los macrófagos y son, en teoría, muy atractivos, porque las leishmanias residen en ellos. Además, la anfotericina B liposómica se tolera mejor que la anfotericina B. Existen otras preparaciones de anfotericina B asociadas a lípidos pero han sido menos estudiadas y no cuentan con la aprobación de la FDA para estas indicaciones.

Los antimoniales pentavalentes, estibogluconato sódico y antimoniato de meglumina, se han utilizado durante muchos años para tratar la leishmaniosis visceral, pero en la actualidad son frecuentes las resistencias en cepas de *Leishmania donovani* en la India y en otras regiones se producen fracasos terapéuticos. Además, los antimoniales pentavalentes requieren administración parenteral. Los efectos adversos aumentan con la edad y consisten en molestias gastrointestinales, pancreatitis, mialgias, cefaleas, elevación de las enzimas hepáticas y en ocasiones supresión de la médula ósea. Son frecuentes los cambios en el intervalo ST y en la onda T. Se han publicado casos de muerte súbita en personas que recibían más de la dosis recomendada.

La ***miltefosina***,[8] un análogo del alquilfosfolípido y la fosfocolina inicialmente desarrollado como antineoplásico, se ha mostrado eficaz en la leishmaniosis visceral resistente a antimonio en el subcontinente indio y se ha estudiado para la cutánea en otras regiones. Una importante ventaja es su administración oral. Su farmacocinética se caracteriza por semivida de eliminación prolongada y notable acumulación del fármaco. Su mecanismo de acción es incierto, pero induce cambios seudoapoptósicos en el parásito y ejerce efectos inmunomoduladores en el huésped. Los efectos secundarios son frecuentes, aunque generalmente leves o moderados. La toxicidad digestiva dependiente de la dosis provoca náuseas, vómitos y diarrea, que habitualmente se resuelven con administración continuada del fármaco. La elevación de las enzimas hepáticas y la creatinina es común pero transitoria. La miltefosina es embriotóxica, por lo que está contraindicada durante el embarazo. La cobertura anticonceptiva es obligada en mujeres en edad fértil durante el tratamiento y hasta 4 meses después. Aunque se ha demostrado eficaz contra la leishmaniosis visceral en el subcontinente indio, se han notificado recidivas en el 10-20% de los casos, porcentaje potencialmente superior en la coinfección por el VIH/sida. También se han referido resistencias.

El tratamiento de las leishmaniosis cutáneas depende del tamaño, número, complejidad y localización de las lesiones cutáneas, su efecto cosmético, la especie de *Leishmania* infectante y su tendencia a producir afectación mucosa. Las lesiones simples adquiridas en Europa, África y Asia, donde la diseminación mucosa es infrecuente, a menudo se tratan tópicamente o, si remiten de modo espontáneo, son solo sometidas a seguimiento. Las opciones terapéuticas dirigidas a la lesión comprenden crioterapia, termoterapia, que requiere sistemas de administración especializados, o inyección intralesional de antimoniato de meglumina, no disponible en EE. UU. Otra opción es la aplicación tópica directa de paromomicina. Una pomada con paromomicina al 15% y cloruro de metilbencetonio al 12% en parafina blanca desarrollada en Israel es el recurso más utilizado. Los recientes resultados de una formulación de paromomicina tópica desarrollada por el ejército de EE. UU. parecen muy prometedores.[9]

El tratamiento parenteral u oral de la leishmaniosis se aplica a personas con enfermedad cutánea complicada y en infectados por especies de *Leishmania* del Nuevo Mundo, potencialmente asociadas a leishmaniosis mucosa. El estibogluconato sódico y el antimoniato de meglumina se han utilizado con profusión durante años, aunque su toxicidad y la necesidad de administración parenteral resultan problemáticas. La miltefosina también se ha empleado contra leishmaniosis cutáneas y mucosas. Su eficacia varía según las especies y la localización geográfica. Los antimicóticos imidazólicos son de actividad variable en función de la especie de *Leishmania.* Recientes experiencias desarrolladas en Brasil indican que dosis elevadas de fluconazol son más eficaces que la dosis de 200 mg/día utilizada en ensayos anteriores. La anfotericina B liposómica y la anfotericina B desoxicolato son alternativas parenterales eficaces, pero más tóxicas y costosas.

La leishmaniosis mucosa responde menos que la cutánea al tratamiento, y las recidivas son frecuentes. Entre sus opciones terapéuticas se cuentan estibogluconato sódico, antimoniato de meglumina, anfotericina B liposómica, anfotericina B desoxicolato y miltefosina.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Speich B, Ame SM, Ali SM, et al. Ozantel pamote-albendazole for *Trichuris trichiura* infection. *N Engl J Med*. 2014;370:610-620.

A2. Basanez MG, Pion SD, Boakes E, et al. Effect of single-dose ivermectin on *Onchocerca volvulus*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:310-322.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

345

PALUDISMO

PHILIP J. ROSENTHAL Y MOSES R. KAMYA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El paludismo, o malaria, se debe a la infección por parásitos protozoarios del género *Plasmodium,* y todos son transmitidos por las picaduras de los mosquitos anofeles infectados.[1] Se caracteriza típicamente por un cuadro febril agudo cuando los parásitos infectan a un gran número de eritrocitos, y clásicamente conlleva la presencia de episodios recurrentes de fiebre y escalofríos. Se describió por primera vez hace miles de años y recibió uno de sus nombres (malaria) por la creencia de que estaba causada por el mal aire procedente de los pantanos que rodeaban Roma. El paludismo es frecuente y provoca cientos de millones de casos cada año, la mayoría se centra en las regiones tropicales. La afectación puede ser grave, sobre todo en la infección por *Plasmodium falciparum,* con el desarrollo agudo de disfunción orgánica grave o cuando la infección crónica y repetida conduce a una anemia intensa. Se estima que la fiebre terciana maligna o paludismo por *P. falciparum* mata aproximadamente a 660.000 personas cada año, y en particular a niños que viven en el África subsahariana.

Organismo patógeno

P. falciparum es responsable de la mayoría de los episodios de paludismo grave. Es endémico en la mayoría de las regiones palúdicas y es, con mucho, la especie predominante en África. *Plasmodium vivax* es casi tan común como *P. falciparum,* salvo en África, pero provoca cuadros graves con mucha menos frecuencia. No obstante, los estudios sugieren que los cuadros graves asociados a la infección por *P. vivax* son más frecuentes de lo que previamente se había estimado.[2] *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae* son etiologías mucho menos frecuentes de la enfermedad y por lo general no dan lugar a casos graves. Un quinto parásito causa la infección en los seres humanos, *Plasmodium knowlesi,* un parásito de los monos macacos que da lugar a una zoonosis bastante frecuente en regiones del Sudeste Asiático y que ha sido responsable de casos de paludismo, incluso graves, en individuos expuestos a vectores que han picado a los macacos en regiones forestales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ENFERMEDAD DE CHAGAS, TRIPANOSOMIASIS AFRICANA Y LEISHMANIOSIS

Las especies de *Leishmania* causantes de las leishmaniosis cutánea, mucosa y visceral, *Trypanosoma cruzi,* que produce la enfermedad de Chagas, y *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *Trypanosoma brucei gambiense,* responsables de la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño), plantean complejos retos terapéuticos.

Para el tratamiento de la enfermedad de Chagas aguda solo se dispone de nifurtimox y benznidazol por vía oral (cap. 347).[7] El benznidazol se ha utilizado ampliamente en regiones endémicas de Latinoamérica y el nifurtimox en EE. UU. Reducen la mortalidad y acortan la duración de la enfermedad de Chagas aguda. El tratamiento también se recomienda para personas con infección reciente y niños y adultos de mediana edad asintomáticos con infección por *T. cruzi* en estadio indeterminado. El porcentaje de curaciones parasitológicas por efecto del tratamiento es objeto de debate. Ni el benznidazol ni el nifurtimox revierten las manifestaciones de la enfermedad de Chagas una vez desarrolladas. Los efectos adversos son comunes para ambos fármacos y aumentan de frecuencia con la edad. El benznidazol se asocia a dermatitis alérgica, neuropatía periférica, insomnio y síntomas gastrointestinales, como anorexia y pérdida de peso. El nifurtimox provoca anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, cefalea, mareos o vértigo, parestesias, debilidad y polineuropatía.

Para el tratamiento de la tripanosomiasis humana africana (enfermedad del sueño) (cap. 346) se utiliza suramina, pentamidina, eflornitina y melarsoprol. La suramina se recomienda para la fase hemolinfática de la infección por *T. brucei rhodesiense*, y el melarsoprol se utiliza en casos de afectación del SNC. Ambos fármacos se asocian con efectos adversos potencialmente graves. La eflornitina se tolera mucho mejor y es eficaz frente a los estadios hemolinfáticos y del SNC de la infección por *T. brucei gambiense*. Carece de actividad frente a *T. brucei rhodesiense*. Desafortunadamente, la eflornitina es cara y no está disponible en numerosas regiones endémicas, y los abastecimientos son limitados. Cuando no se dispone de eflornitina, se utiliza pentamidina, que provoca efectos adversos indeseables sustanciales, para el estadio hemolinfático de la infección por *T. brucei gambiense*, y se emplea suramina como alternativa. Se usa melarsoprol para la afectación del SNC.

La ***anfotericina B liposómica*** y la miltefosina son los únicos fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la leishmaniosis visceral (cap. 348) en EE. UU. El desoxicolato de anfotericina B es muy efectivo, pero tiene más efectos adversos. Los liposomas llevan el fármaco hasta los macrófagos y son, en teoría, muy atractivos, porque las leishmanias residen en ellos. Además, la anfotericina B liposómica se tolera mejor que la anfotericina B. Existen otras preparaciones de anfotericina B asociadas a lípidos pero han sido menos estudiadas y no cuentan con la aprobación de la FDA para estas indicaciones.

Los antimoniales pentavalentes, estibogluconato sódico y antimoniato de meglumina, se han utilizado durante muchos años para tratar la leishmaniosis visceral, pero en la actualidad son frecuentes las resistencias en cepas de *Leishmania donovani* en la India y en otras regiones se producen fracasos terapéuticos. Además, los antimoniales pentavalentes requieren administración parenteral. Los efectos adversos aumentan con la edad y consisten en molestias gastrointestinales, pancreatitis, mialgias, cefaleas, elevación de las enzimas hepáticas y en ocasiones supresión de la médula ósea. Son frecuentes los cambios en el intervalo ST y en la onda T. Se han publicado casos de muerte súbita en personas que recibían más de la dosis recomendada.

La ***miltefosina***,[8] un análogo del alquilfosfolípido y la fosfocolina inicialmente desarrollado como antineoplásico, se ha mostrado eficaz en la leishmaniosis visceral resistente a antimonio en el subcontinente indio y se ha estudiado para la cutánea en otras regiones. Una importante ventaja es su administración oral. Su farmacocinética se caracteriza por semivida de eliminación prolongada y notable acumulación del fármaco. Su mecanismo de acción es incierto, pero induce cambios seudoapoptósicos en el parásito y ejerce efectos inmunomoduladores en el huésped. Los efectos secundarios son frecuentes, aunque generalmente leves o moderados. La toxicidad digestiva dependiente de la dosis provoca náuseas, vómitos y diarrea, que habitualmente se resuelven con administración continuada del fármaco. La elevación de las enzimas hepáticas y la creatinina es común pero transitoria. La miltefosina es embriotóxica, por lo que está contraindicada durante el embarazo. La cobertura anticonceptiva es obligada en mujeres en edad fértil durante el tratamiento y hasta 4 meses después. Aunque se ha demostrado eficaz contra la leishmaniosis visceral en el subcontinente indio, se han notificado recidivas en el 10-20% de los casos, porcentaje potencialmente superior en la coinfección por el VIH/sida. También se han referido resistencias.

El tratamiento de las leishmaniosis cutáneas depende del tamaño, número, complejidad y localización de las lesiones cutáneas, su efecto cosmético, la especie de *Leishmania* infectante y su tendencia a producir afectación mucosa. Las lesiones simples adquiridas en Europa, África y Asia, donde la diseminación mucosa es infrecuente, a menudo se tratan tópicamente o, si remiten de modo espontáneo, son solo sometidas a seguimiento. Las opciones terapéuticas dirigidas a la lesión comprenden crioterapia, termoterapia, que requiere sistemas de administración especializados, o inyección intralesional de antimoniato de meglumina, no disponible en EE. UU. Otra opción es la aplicación tópica directa de paromomicina. Una pomada con paromomicina al 15% y cloruro de metilbencetonio al 12% en parafina blanca desarrollada en Israel es el recurso más utilizado. Los recientes resultados de una formulación de paromomicina tópica desarrollada por el ejército de EE. UU. parecen muy prometedores.[9]

El tratamiento parenteral u oral de la leishmaniosis se aplica a personas con enfermedad cutánea complicada y en infectados por especies de *Leishmania* del Nuevo Mundo, potencialmente asociadas a leishmaniosis mucosa. El estibogluconato sódico y el antimoniato de meglumina se han utilizado con profusión durante años, aunque su toxicidad y la necesidad de administración parenteral resultan problemáticas. La miltefosina también se ha empleado contra leishmaniosis cutáneas y mucosas. Su eficacia varía según las especies y la localización geográfica. Los antimicóticos imidazólicos son de actividad variable en función de la especie de *Leishmania.* Recientes experiencias desarrolladas en Brasil indican que dosis elevadas de fluconazol son más eficaces que la dosis de 200 mg/día utilizada en ensayos anteriores. La anfotericina B liposómica y la anfotericina B desoxicolato son alternativas parenterales eficaces, pero más tóxicas y costosas.

La leishmaniosis mucosa responde menos que la cutánea al tratamiento, y las recidivas son frecuentes. Entre sus opciones terapéuticas se cuentan estibogluconato sódico, antimoniato de meglumina, anfotericina B liposómica, anfotericina B desoxicolato y miltefosina.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Speich B, Ame SM, Ali SM, et al. Ozantel pamote-albendazole for *Trichuris trichiura* infection. *N Engl J Med*. 2014;370:610-620.

A2. Basanez MG, Pion SD, Boakes E, et al. Effect of single-dose ivermectin on *Onchocerca volvulus*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:310-322.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

345

PALUDISMO

PHILIP J. ROSENTHAL Y MOSES R. KAMYA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El paludismo, o malaria, se debe a la infección por parásitos protozoarios del género *Plasmodium,* y todos son transmitidos por las picaduras de los mosquitos anofeles infectados.[1] Se caracteriza típicamente por un cuadro febril agudo cuando los parásitos infectan a un gran número de eritrocitos, y clásicamente conlleva la presencia de episodios recurrentes de fiebre y escalofríos. Se describió por primera vez hace miles de años y recibió uno de sus nombres (malaria) por la creencia de que estaba causada por el mal aire procedente de los pantanos que rodeaban Roma. El paludismo es frecuente y provoca cientos de millones de casos cada año, la mayoría se centra en las regiones tropicales. La afectación puede ser grave, sobre todo en la infección por *Plasmodium falciparum,* con el desarrollo agudo de disfunción orgánica grave o cuando la infección crónica y repetida conduce a una anemia intensa. Se estima que la fiebre terciana maligna o paludismo por *P. falciparum* mata aproximadamente a 660.000 personas cada año, y en particular a niños que viven en el África subsahariana.

Organismo patógeno

P. falciparum es responsable de la mayoría de los episodios de paludismo grave. Es endémico en la mayoría de las regiones palúdicas y es, con mucho, la especie predominante en África. *Plasmodium vivax* es casi tan común como *P. falciparum,* salvo en África, pero provoca cuadros graves con mucha menos frecuencia. No obstante, los estudios sugieren que los cuadros graves asociados a la infección por *P. vivax* son más frecuentes de lo que previamente se había estimado.[2] *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae* son etiologías mucho menos frecuentes de la enfermedad y por lo general no dan lugar a casos graves. Un quinto parásito causa la infección en los seres humanos, *Plasmodium knowlesi,* un parásito de los monos macacos que da lugar a una zoonosis bastante frecuente en regiones del Sudeste Asiático y que ha sido responsable de casos de paludismo, incluso graves, en individuos expuestos a vectores que han picado a los macacos en regiones forestales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EPIDEMIOLOGÍA

Paludismo en países endémicos

El paludismo es la parasitosis más importante en los seres humanos, ya que ocasiona cientos de millones de casos y cientos de miles de muertes al año. La enfermedad es endémica en la mayor parte de las regiones tropicales, y abarca muchas áreas de Suramérica y Centroamérica, África, Oriente Medio, el subcontinente Indio, el Sudeste Asiático y Oceanía. La transmisión, la morbilidad y la mortalidad son máximas en África, donde predomina la infección por *P. falciparum*. En la mayor parte de las regiones endémicas, es frecuente la enfermedad ocasionada por *P. falciparum* y *P. vivax*. En las regiones con endemicidad alta, el grupo etario expuesto al riesgo más alto lo constituyen los niños pequeños, que son los que sufren la mayoría de los episodios y suponen el grueso de los casos mortales. Un segundo grupo de alto riesgo lo constituyen las mujeres embarazadas, con riesgos altos de morbilidad materna y fetal derivados del paludismo por *P. falciparum,* incluyendo muchos casos de muerte secundarios a bajo peso al nacer. En las regiones sumamente endémicas, además de la elevada tasa de mortalidad, el paludismo se cobra un peaje sumamente alto a través de efectos adversos sobre el desarrollo del niño, contribuciones al absentismo escolar y laboral, y, en conjunto, miles de millones de dólares en pérdidas de ingresos entre los ciudadanos más pobres de los países más pobres del mundo. En las regiones de los países en vías de desarrollo con niveles menores de transmisión de paludismo, la enfermedad puede ser epidémica, con incrementos en la transmisión responsables de la morbilidad principal en poblaciones relativamente no inmunes.

Paludismo en viajeros

El paludismo también es frecuente entre las personas de cualquier edad que viajan desde zonas no endémicas hasta países tropicales y puede manifestarse al cabo de varios meses de haber regresado a regiones no endémicas. De hecho, el paludismo es la causa de enfermedad febril documentada con mayor frecuencia en los viajeros que regresan desde países tropicales a países desarrollados. En contadas ocasiones puede transmitirse la enfermedad en países considerados no endémicos, como EE. UU., cuando los parásitos importados son transmitidos por mosquitos anofeles locales, a través de hemoderivados o mediante la diseminación congénita de la infección.

Transmisión del paludismo

El paludismo lo transmiten numerosas especies de mosquitos del género *Anopheles,* cuya distribución geográfica, preferencias ecológicas y sensibilidad a las medidas de control de los mosquitos es variable. Los mosquitos anofelinos pican durante la noche, por lo que las medidas de control personales deben centrarse en evitar las picaduras de los mosquitos durante dichas horas. Los niveles de transmisión del paludismo en las áreas endémicas son sumamente variables, desde áreas en las que los residentes rara vez sufren picaduras infecciosas, hasta regiones de África donde los individuos pueden recibir cientos de picaduras infecciosas cada año.

Cambios recientes en la epidemiología del paludismo

Un gran esfuerzo para erradicar el paludismo después de la Segunda Guerra Mundial condujo a la eliminación de la enfermedad en muchas regiones, incluidos EE. UU. y Europa, pero finalmente fracasó en el control de la enfermedad en la mayoría de los países tropicales. Durante los decenios siguientes se produjeron pocos adelantos en el control de la enfermedad y la morbilidad empeoró en muchas zonas impulsada por la pérdida de entusiasmo en el control de los vectores, la creciente resistencia de los mosquitos a los insecticidas y, en particular, por la resistencia de los parásitos a los antipalúdicos de uso más común. Más de 50 años más tarde, se ha iniciado un nuevo intento a gran escala para tratar de controlar el paludismo y en último término erradicarlo.[3] Entre las medidas de control más importantes están la pulverización residual de los interiores de las casas con insecticidas, la distribución de mosquiteras impregnadas de insecticidas, el suministro puntual de fármacos eficaces para los afectados de paludismo y la administración focalizada de fármacos para prevenir la infección en los grupos de alto riesgo. Los esfuerzos más recientes han conducido a una disminución documentada de las cifras de morbimortalidad en algunas regiones, sobre todo en África,[4] Asia y Oceanía, con valores relativamente bajos de intensidad de la transmisión. Es de gran interés conocer si los adelantos recientes debidos a los esfuerzos de control intensificados pueden producir mejorías significativas en aquellas regiones del mundo más afectadas por el paludismo y, sobre todo, en las áreas hiperendémicas de África y Asia.

Paludismo e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Contrariamente a lo que ocurre con las infecciones oportunistas, el paludismo no difiere notablemente entre los afectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) respecto a los no infectados. Sin embargo, se han establecido diversas interacciones entre el paludismo y la infección por el VIH. En primer lugar, parece que la infección por el VIH desorganiza la respuesta inmunitaria adquirida al paludismo, por lo que aumenta la incidencia y la gravedad del cuadro. En segundo lugar, el paludismo agudo eleva la carga viral del VIH, por lo que puede incrementar el riesgo de transmisión de dicho virus. En tercer lugar, la infección por el VIH puede asociarse a una menor eficacia del tratamiento antipalúdico, especialmente en el contexto de una inmunodepresión grave. En cuarto lugar, los tratamientos para cada infección pueden interactuar entre sí y dar lugar a efectos imprevistos sobre la eficacia farmacológica y su toxicidad. En quinto lugar, las intervenciones de rutina para el VIH pueden influir en la incidencia del paludismo; es de destacar que la administración diaria de trimetoprim-sulfametoxazol, un régimen habitual en los pacientes infectados por el VIH, ofrece cierta protección contra el paludismo. Como la infección por el VIH y el paludismo son frecuentes en muchas regiones, y más concretamente en el África subsahariana, incluso las asociaciones modestas son importantes. Así pues, la coinfección de paludismo en los individuos infectados por el VIH puede constituir un factor importante que favorezca la diseminación de la infección por el VIH en África. No obstante, la generalización del uso de mosquiteras tratadas con insecticida, la profilaxis de infecciones oportunistas con trimetoprim-sulfametoxazol y el tratamiento antirretroviral probablemente reducirán de manera sustancial el riesgo de paludismo en infectados por el VIH, de modo que el riesgo, si reciben tratamiento óptimo, no será mucho mayor que el de la población general.

BIOPATOLOGÍA

Ciclo vital del parásito

El paludismo es transmitido por la picadura de los mosquitos anofelinos hembra. Al alimentarse, los mosquitos inyectan esporozoítos, que circulan hasta el hígado e infectan los hepatocitos, lo que provoca una infección hepática asintomática (fig. 345-1). Los

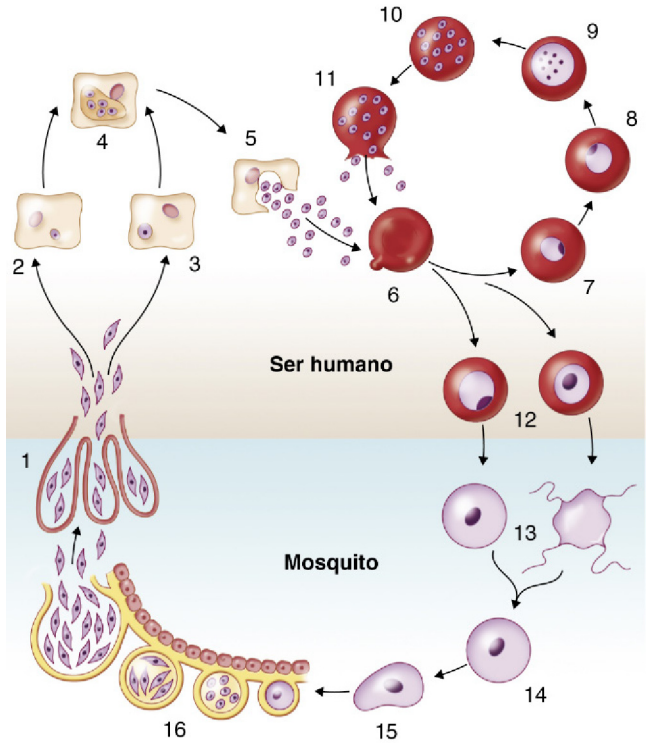

FIGURA 345-1. Ciclo vital del parásito del paludismo. Las *mitades superior* e *inferior* del diagrama representan, respectivamente, las partes del ciclo que se desarrollan en el hombre y en el mosquito anofelino. Los esporozoítos procedentes de la glándula salival de una hembra de mosquito *Anopheles* son inyectados bajo la piel (1). A continuación, se trasladan por el torrente sanguíneo hasta el hígado (2) y maduran dentro de los hepatocitos hasta convertirse en esquizontes tisulares (4). Hasta 30.000 parásitos se liberan entonces a la sangre en forma de merozoítos (5), que producen infección sintomática cuando invaden y destruyen los eritrocitos. Sin embargo, en la infección por *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale,* algunos parásitos permanecen latentes en el hígado en forma de hipnozoítos (3), que más tarde se transforman en esquizontes y merozoítos tisulares, responsables de las recaídas. Una vez dentro del torrente sanguíneo, los merozoítos (5) invaden los eritrocitos (6) y maduran a las fases asexuales de formas en anillo (7, 8), trofozoíto (9) y esquizonte (10). Los esquizontes maduros lisan los eritrocitos del huésped y liberan entonces la siguiente generación de merozoítos (11), que invaden otros eritrocitos no infectados previamente. Dentro del eritrocito, algunos parásitos se diferencian a formas sexuales (gametocitos masculino y femenino) (12). Cuando son ingeridos por una hembra de mosquito *Anopheles,* los gametocitos maduran a gametos masculino y femenino (13), se fusionan para producir cigotos (14) y a continuación se desarrollan hacia oocinetos que invaden el intestino del mosquito (15) y se desarrollan hasta formar un ovoquiste (16). Los ovoquistes maduros producen esporozoítos, que migran a las glándulas salivales del mosquito (1) para permitir otra infección humana. (Tomado de Krogstad DJ: Blood and tissue protozoa. In: Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI, eds. *Mechanisms of Microbial Diseases.* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993:600.)

booksmedicos.org

merozoítos son liberados a continuación desde el hígado, e infectan rápidamente los eritrocitos[5] para empezar la fase eritrocítica asexual de la infección, que es la responsable de la enfermedad en los seres humanos. Múltiples ciclos de desarrollo eritrocítico, con la producción de merozoítos que invaden otros eritrocitos, conducen a la aparición de cifras enormes de parásitos circulantes y de manifestaciones clínicas. Cada ciclo eritrocítico dura aproximadamente 24 h para *P. knowlesi;* 48 h para *P. falciparum, P. vivax* y *P. ovale;* y 72 h para *P. malariae*. Algunos parásitos eritrocíticos también se desarrollan hacia gametocitos sexuados, que son captados por los mosquitos, en cuyo interior maduran a gametos, y tras la fusión de los gametos macho y hembra para producir el cigoto, los parásitos se transforman en oocinetos, ovoquistes y posteriormente en esporozoítos en las glándulas salivares, que son infecciosos para los seres humanos, lo que permite que se cierre el ciclo vital y la infección de otros individuos. *P. vivax* y *P. ovale* también provocan una infección hepática crónica en la que los hipnozoítos persisten en el interior de los hepatocitos en una fase latente que no es erradicada por la mayoría de los tratamientos para la enfermedad aguda y que con el tiempo puede progresar a infección eritrocítica y a una recidiva de las manifestaciones clínicas.

Rasgos patogénicos de los parásitos del paludismo

La manifestación clínica más frecuente del paludismo es la fiebre, la cual coincide con la rotura de un gran número de eritrocitos infectados por esquizontes a la conclusión del ciclo eritrocítico y con niveles circulantes altos de factor de necrosis tumoral α (TNF-α). El paludismo grave por *P. falciparum* se asocia a valores sumamente altos de TNF-α y de otras citocinas inflamatorias, si bien no se conocen con detalle los papeles concretos de las citocinas en la patogenia. *P. falciparum* infecta los eritrocitos de cualquier edad, por lo que es capaz de provocar de forma rutinaria parasitemias altas, con la infección de más del 1% de los eritrocitos y más de 10^5 eritrocitos infectados por microlitro de sangre. Los parásitos diferentes al *P. falciparum* infectan un número menor de eritrocitos, lo que limita la extensión de la infección y la morbilidad, y tienen más probabilidades de causar infecciones sumamente sincrónicas, con ciclos regulares de fiebre cada 48 h (*P. vivax* y *P. ovale*) o cada 72 h *(P. malariae)* si no se tratan, a menudo con síntomas mínimos entre los episodios febriles.

Se sabe poco acerca de la contribución de los determinantes de la virulencia parasitaria a la gravedad del paludismo. Un rasgo biológico clave de la infección por *P. falciparum* es la capacidad de los parásitos para actuar como intermediarios en la adherencia de los eritrocitos infectados a una serie de ligandos sobre las células endoteliales. Gracias a este mecanismo, los eritrocitos infectados con los estadios más maduros de los parásitos eritrocíticos no circulan, sino que se adhieren en el interior de los vasos sanguíneos de pequeño calibre en el cerebro y otros órganos. Este fenómeno, conocido como citoadherencia, les permite a los parásitos evitar su paso a través del bazo, donde en condiciones normales se eliminarían los eritrocitos. También es probable que la citoadherencia desempeñe un papel clave en la mediación de las manifestaciones graves del paludismo por *P. falciparum*, de manera que los cambios inflamatorios locales están mediados por cifras altas de parásitos adheridos que ocasionan disfunción orgánica. En concreto, el paludismo por *P. falciparum* puede evolucionar a paludismo cerebral, con coma; a edema pulmonar no cardiogénico, con compromiso respiratorio grave; y a insuficiencia renal, anemia grave, acidosis, hipoglucemia y otros síndromes de disfunción orgánica. El embarazo selecciona una serie de cepas de *P. falciparum* que se unen específicamente a ligandos en la placenta. Las mujeres embarazadas de las regiones endémicas, y en concreto las que están en su primera gestación y carecen de anticuerpos específicos para los parásitos que se unen a la placenta, están expuestas a un riesgo alto de morbilidad, que incluye anemia secundaria a las cargas elevadas de parásitos en la placenta y una evolución fetal desfavorable en forma de retraso del crecimiento, aborto espontáneo y bajo peso al nacer.

Una causa frecuente de muerte por paludismo secundaria a *P. falciparum,* y en particular en los niños de las zonas endémicas, es la anemia grave por la destrucción de eritrocitos infectados y no infectados, la disminución de la hematopoyesis y las hemorragias. En muchas zonas endémicas, la mayoría de los niños pequeños asintomáticos están infectados por *P. falciparum,* de manera que la infección crónica contribuye a la cronicidad de la anemia. Otros factores que contribuyen a la anemia son las carencias nutricionales y las infecciones por nematodos intestinales. La frecuencia de las infecciones palúdicas y de la anemia crónica condiciona que los niños estén mal preparados para enfrentarse a empeoramientos agudos de la anemia secundarios a nuevas recaídas de la enfermedad. Debido a la limitación del acceso a la asistencia sanitaria, los niños suelen acudir tarde en busca de tratamiento en el transcurso de la enfermedad, si es que lo llegan a hacer, lo cual conlleva una mortalidad alta.

Los parásitos de *P. falciparum* utilizan la variación antigénica para evadir la respuesta inmunitaria del huésped. La proteína más importante que actúa como mediadora de la citoadherencia de los eritrocitos infectados a las células endoteliales, la proteína 1 de la membrana eritrocítica de *P. falciparum* (PfEMP-1), es transportada hasta la superficie del eritrocito y constituye la diana de las respuestas inmunitarias del huésped que limitan la infección. La familia de la PfEMP-1 abarca unas 60 proteínas, pero solo se expresa una variante de la PfEMP-1 sobre la superficie de los eritrocitos infectados cada vez. Durante la evolución de la infección, es habitual que los parásitos varíen la expresión de la PfEMP-1 para bloquear las respuestas del huésped. Este factor, y la elevada variabilidad en la secuencia de muchas moléculas de la PfEMP-1, representan un repertorio amplio de antígenos y probablemente ayuden a explicar la lenta adquisición de la inmunidad antipalúdica protectora. La variación antigénica y otros aspectos de la diversidad inmunológica no se conocen en detalle en el caso de las especies distintas a *P. falciparum,* pero parece que cada especie es capaz de desencadenar infecciones repetidas.

Los plasmodios diferentes del *P. falciparum* no provocan citoadherencia de los eritrocitos infectados, infectan un menor número de eritrocitos y ocasionan con menos frecuencia cuadros graves y complicados. Sin embargo, en artículos recientes se sugiere que *P. vivax* puede provocar cuadros graves, sobre todo con compromiso respiratorio, con más frecuencia de lo que se creía previamente. *P. vivax* también es particularmente propenso a desencadenar rotura esplénica, aunque esta complicación puede apreciarse con cualquiera de las especies etiológicas del paludismo. *P. malariae* ocasiona sobre todo cuadros febriles leves, aunque la infección crónica o repetida se ha asociado a glomerulonefritis por inmunocomplejos con síndrome nefrótico (cap. 121). En publicaciones recientes se señala que *P. knowlesi* puede provocar cuadros graves, que llegan incluso hasta la muerte. El ciclo eritrocítico corto (24 h) de *P. knowlesi,* que permite una replicación más rápida de estos parásitos comparado con el resto, puede explicar en parte la propensión de estos parásitos zoonóticos para causar cuadros graves.

Inmunidad del huésped y genética

La naturaleza de las respuestas inmunitarias humanas al paludismo sigue sin estar bien aclarada, pero parece que las respuestas protectoras requieren infecciones múltiples y aparentemente respuestas humorales y celulares. En las regiones en las que es frecuente el paludismo por *P. falciparum*, la enfermedad aparece principalmente en los niños. Tras una cierta protección durante los primeros meses de vida, probablemente secundaria a los efectos protectores de los anticuerpos maternos antiplasmódicos y a la hemoglobina fetal, los niños pequeños se infectan con frecuencia, sufren cuadros palúdicos febriles repetidos y están expuestos a un riesgo alto de que la enfermedad evolucione con gravedad. A medida que van repitiéndose los episodios de paludismo, los niños van desarrollando una inmunidad parcial. La inmunidad va desarrollándose gradualmente, y se adquiere una cierta protección contra el paludismo grave después de unas pocas infecciones, que aumenta la protección contra los cuadros sintomáticos en los niños, y a la larga, una protección intensa contra la infección. Así pues, en las zonas hiperendémicas, los niños pequeños experimentan episodios frecuentes de paludismo, especialmente entre los 6 meses y los 5 años de edad; los niños mayores también se infectan con frecuencia, pero rara vez desarrollan síntomas, y los adultos experimentan en contadas ocasiones una parasitemia palúdica identificable. Sin embargo, la inmunidad antipalúdica no es completa; el paludismo puede aparecer en individuos de cualquier edad. Además, la inmunidad necesita el refuerzo que le proporcionan las infecciones repetidas, de manera que los adultos están más expuestos a desarrollar síntomas si regresan a zonas hiperendémicas después de una estancia prolongada en una zona no endémica.

Una serie de polimorfismos genéticos humanos aporta una cierta protección frente al paludismo.[6] La mejor caracterizada es la hemoglobina falciforme (cap. 163). Los heterocigotos con hemoglobina S tienen una protección parcial contra el paludismo grave por *P. falciparum*, que conduce a un polimorfismo equilibrado en el cual la ventaja de la supervivencia del polimorfismo permite que persista la drepanocitosis en los homocigotos. Otros polimorfismos eritrocíticos que probablemente ofrecen una cierta protección frente al paludismo son las hemoglobinas C y E, las talasemias (cap. 162), el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (cap. 161) y la ovalocitosis (cap. 161). El antígeno Duffy, un receptor de quimiocina eritrocítico de función incierta, es el principal receptor en los eritrocitos humanos para el acoplamiento y la invasión posterior de *P. vivax*. La mayoría de los africanos carece del antígeno Duffy eritrocítico, lo cual explicaría la ausencia prácticamente completa de paludismo por *P. vivax* en África.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Paludismo no complicado

La mayoría de los episodios palúdicos, incluso con infección por *P. falciparum,* no son complicados. El período de incubación después de una picadura infecciosa suele ser de 10 a 14 días para *P. falciparum* y de aproximadamente 2 semanas para el resto, si bien este período puede ser mucho más prolongado, sobre todo en los cuadros por cepas diferentes a *P. falciparum* y en individuos con inmunidad previa. El rasgo que distingue al paludismo es la fiebre, a menudo con pródromos seudogripales inespecíficos que consisten en cefalea y fatiga, seguidos del paroxismo palúdico clásico con escalofríos, fiebre alta y posteriormente sudoración. Los pacientes pueden estar absolutamente asintomáticos entre los episodios febriles. La fiebre es típicamente irregular al comienzo de la enfermedad, pero sin tratamiento puede adquirir un carácter regular, con ciclos de 48 h (*P. vivax* y *P. ovale*) o 72 h *(P. malariae),* especialmente en los casos por plasmodios diferentes al *P. falciparum*. Es frecuente la presencia de cefaleas, malestar, mialgias, artralgias, escalofríos, confusión, tos, dolor torácico, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Las convulsiones a menudo son simples convulsiones febriles, especialmente en los niños pequeños, pero también pueden representar signos de un cuadro neurológico grave. Es posible que no haya signos físicos o que consistan en anemia, ictericia, esplenomegalia y hepatomegalia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

leve. El exantema y las adenopatías no son típicos del paludismo y, por tanto, su presencia es sugestiva de otra causa de fiebre. Los resultados analíticos muestran normalmente anemia, trombocitopenia y anomalías de las funciones hepática y renal.

Paludismo grave por *P. falciparum*

El paludismo grave puede definirse por la presencia de signos de un cuadro grave o de disfunción orgánica (con postración, deterioro de la conciencia, convulsiones, dificultad respiratoria, shock, acidosis, anemia intensa, sangrado excesivo, hipoglucemia, ictericia, hemoglobinuria y deterioro renal) o una carga de parásitos alta (por lo general, una parasitemia periférica > 5% o > 200.000 parásitos/μl). El paludismo cerebral, la complicación más grave en los niños, se define generalmente por alteración de la conciencia en el contexto de paludismo por *P. falciparum*. Las convulsiones son frecuentes y puede apreciarse coma profundo, posturas anormales, defectos neurológicos focales y patrones respiratorios anormales. La tasa de mortalidad oscila entre el 15 y el 25%, con una persistencia de secuelas neurológicas de aproximadamente el 10%, aunque numerosos pacientes evolucionan notablemente bien con el tratamiento adecuado.

La anemia intensa es un síntoma de presentación frecuente, sobre todo en los niños pequeños. Deben evitarse las transfusiones sanguíneas siempre que sea posible, pero pueden desempeñar un papel clave en el tratamiento de aquellos con un compromiso grave. La insuficiencia respiratoria se debe a edema pulmonar no cardiogénico y es más frecuente en los adultos que en los niños. La ventilación mecánica, en caso de estar disponible, puede salvar la vida del paciente. La insuficiencia renal aguda también es más frecuente en los adultos y, por lo general, se debe a hipoperfusión y a necrosis tubular aguda; la hemofiltración y la hemodiálisis, en caso de estar disponibles, son sumamente valiosas. La fiebre de las aguas negras o de los pantanos, con hemólisis intravascular y hemoglobinuria, tiene una etiología incierta, pero puede deberse a la quinina. Puede apreciarse disfunción hepática, con ictericia; esta última puede deberse también a hemólisis. La esplenomegalia es frecuente, y en ocasiones se ven casos de roturas esplénicas. La hipoglucemia es habitual debido al consumo de glucosa por parte de los parásitos, al aumento de la demanda, al deterioro de la gluconeogenia y a la secreción de insulina inducida por la quinina; las cifras de glucemia deben monitorizarse de cerca, reponiéndola en caso de necesidad. La acidosis metabólica secundaria a acidosis láctica y a otros factores es frecuente; el valor de los tratamientos específicos para la acidosis o la fluidoterapia intensiva es incierto. Pueden verse desequilibrios electrolíticos. La coagulopatía, secundaria al consumo de factores de la coagulación, y una trombocitopenia notable, secundaria al aumento del recambio de las plaquetas, pueden dar lugar a una hemorragia significativa. La infección bacteriana y la sepsis pueden coexistir con el paludismo; está justificada la administración preventiva de antibióticos cuando se observen signos de sepsis.

Complicaciones del paludismo por plasmodios diferentes a *P. falciparum*

La gran mayoría de las infecciones por parásitos diferentes a *P. falciparum* no son complicadas, ni en las zonas endémicas ni en los viajeros no inmunizados. No obstante, la infección por *P. vivax* es frecuente en muchas zonas, y los estudios realizados en varias regiones de Asia y Oceanía han demostrado que es responsable de hasta un cuarto de los ingresos hospitalarios de niños con paludismo grave, con una mortalidad cercana al 1%. Algunas de las características importantes del paludismo por *P. vivax* son la anemia intensa y la dificultad respiratoria. Todos los tipos de paludismo pueden complicarse con rotura esplénica, pero sobre todo el secundario a la infección por *P. vivax*. Las infecciones palúdicas crónicas pueden complicarse con esplenomegalia palúdica hiperreactiva, con esplenomegalia masiva y signos de hiperesplenismo. Las infecciones crónicas pueden dar lugar también a síndrome nefrótico, sobre todo en la infección por *P. malariae*.

DIAGNÓSTICO

Características clínicas

En los individuos con cuadros febriles y riesgo de paludismo, es esencial establecer el diagnóstico con celeridad y distinguir las diferentes especies que infectan a los seres humanos, ya que el tratamiento de cada una de ellas es distinto en función de la especie etiológica. El paludismo es una causa frecuente de cuadros febriles en numerosas áreas, y con posibilidades diagnósticas limitadas, muchas veces se diagnostica basándose solo en la presencia de un cuadro febril. Sin embargo, es preferible establecer un diagnóstico formal. Los detalles históricos de un viaje pueden facilitar el diagnóstico en las personas que vuelven con fiebre de regiones endémicas. El paludismo es más probable en individuos que no utilizan medidas para prevenir la infección y en viajeros procedentes de áreas hiperendémicas, como las zonas rurales subsaharianas. El paludismo por *P. falciparum* presenta un período de incubación bastante corto en los individuos no inmunes y de este modo los síntomas empiezan a aparecer en los dos primeros meses después del regreso en más del 90% de los viajeros. La infección con el resto de especies de paludismo puede debutar varios meses después y en contadas ocasiones una vez transcurrido más de 1 año desde la exposición.

Frotis sanguíneos

Los medios convencionales para el diagnóstico en las áreas de paludismo endémico son los frotis sanguíneos gruesos. En este procedimiento, se deja secar una gota de sangre sobre un portaobjetos, los eritrocitos se lisan y a continuación se tiñen los parásitos con Giemsa. Los microscopistas experimentados pueden identificar fácilmente los parásitos y calcular la densidad de los mismos basándose en los recuentos con respecto a los leucocitos. No obstante, los frotis sanguíneos gruesos no permiten identificar la morfología del eritrocito, la cual resulta de gran ayuda para diagnosticar la especie, y resultan difíciles para aquellos con poca formación. Los frotis sanguíneos delgados teñidos con Giemsa permiten estudiar mejor la morfología del parásito, pero el proceso es mucho menos eficaz que con los frotis gruesos. Así pues, los frotis gruesos constituyen los medios convencionales de diagnóstico en las áreas hiperendémicas, mientras que los frotis delgados son los de elección en las zonas en las que el paludismo es infrecuente y donde el personal de laboratorio dispone de mucho tiempo para examinar múltiples campos microscópicos. Es importante distinguir las especies etiológicas del paludismo. En la infección por *P. falciparum* generalmente se aprecian parásitos asexuados con forma anillada. Los trofozoítos de *P. vivax* y *P. ovale* están presentes en el interior de eritrocitos aumentados de tamaño (y ovoides en el caso de *P. ovale*) que contienen inclusiones conocidas como puntos o manchas de Schüffner. Los trofozoítos intraeritrocíticos de *P. malariae* y *P. knowlesi* a menudo tienen una configuración alargada. Los gametocitos en estadio sexual (que tienen característicamente una configuración alargada en el *P. falciparum*) también pueden verse en los frotis sanguíneos; la mayoría de los tratamientos no erradica los gametocitos, por lo que la persistencia de estas formas durante unas pocas semanas no constituye un signo de fracaso terapéutico.

Detección de antígenos

Un medio novedoso e importante para el diagnóstico del paludismo es la detección de antígenos. En la actualidad existen varias pruebas sencillas que incorporan la detección colorimétrica de uno o dos antígenos en un análisis que exige una formación limitada y tarda en realizarse solo unos pocos minutos.[7] Los análisis más usados en África utilizan proteína 2 rica en histidina, una proteína abundante y de vida larga pero que únicamente la expresa *P. falciparum*. Otros análisis identifican la lactato deshidrogenasa y la aldolasa del plasmodio, las cuales son producidas por todas las especies palúdicas de los seres humanos. Algunas pruebas emplean por separado dos antígenos para identificar *P. falciparum* y todas las especies de plasmodios infecciosos. Recientemente, las pruebas diagnósticas rápidas se han convertido en el componente estándar de numerosos programas de control del paludismo. Una de ellas está aprobada en EE. UU. Sin embargo, debido a la gran diversidad de pruebas en todo el mundo, la estandarización no es todo lo óptima que debiera y todavía no se ha establecido el papel concreto de las pruebas antigénicas rápidas para el diagnóstico del paludismo en diferentes contextos epidemiológicos.

Otras pruebas diagnósticas

Existen pruebas serológicas para identificar una infección palúdica previa, pero las respuestas se desarrollan lentamente y persisten durante un período prolongado, por lo que su valor clínico es limitado, a menos que sea útil para diagnosticar la etiología de una enfermedad febril retrospectivamente en un individuo sin antecedentes de paludismo. Los parásitos palúdicos pueden identificarse fácilmente mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) empleando cebadores que codifican secuencias específicas de géneros y de especies. Estas pruebas son idóneas con fines investigadores, ya que pueden llevarse a cabo sobre el ADN extraído de la sangre esparcida sobre un papel de filtro en el propio campo. La PCR es más sensible que otras modalidades diagnósticas. No resulta práctica para el diagnóstico de rutina por el tiempo que se precisa para completar el análisis, por lo incierto de la relevancia que tiene un resultado de la prueba positivo en áreas endémicas en las que puede ser habitual una parasitemia de bajo grado y clínicamente insignificante, y por los costes y requisitos logísticos del procedimiento en los países en vías de desarrollo.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del paludismo por *P. falciparum* se ha visto desafiado por la aparición de resistencias farmacológicas durante muchos años[8,9] y recientemente ha cambiado de manera espectacular, con recomendaciones de un tratamiento combinado basado en artemisininas (TCA) en la práctica totalidad de los países endémicos para paludismo por *P. falciparum* (tabla 345-1). El paludismo secundario al resto de plasmodios suele tratarse por lo general con cloroquina, aunque los casos de resistencia de *P. vivax* a este fármaco cada vez son más frecuentes; el paludismo *vivax* resistente puede tratarse con otros fármacos estandarizados para el paludismo *falciparum*.

Cloroquina y otras aminoquinolinas

La cloroquina se ha utilizado ampliamente para tratar el paludismo durante más de 60 años. Sigue siendo el tratamiento de elección para el paludismo debido

booksmedicos.org

TABLA 345-1 TRATAMIENTO DEL PALUDISMO*

***PLASMODIUM FALCIPARUM* RESISTENTE A LA CLOROQUINA, *PLASMODIUM VIVAX* RESISTENTE U OTRAS ESPECIES NO IDENTIFICADAS**	
ENFERMEDAD NO COMPLICADA	
Artemetero 20 mg, lumefantrina 120 mg	4 comprimidos por vía oral dos veces al día durante 3 días
o	
Atovacuona 250 mg, proguanilo 100 mg	4 comprimidos al día durante 3 días
o	
Quinina	650 mg de sulfato de quinina tres veces al día durante 3-7 días
más	
Doxiciclina	100 mg dos veces al día durante 7 días
o más	
Clindamicina	600 mg dos veces al día durante 7 días
o	
Mefloquina	750 mg seguidos de 500 mg en 6-8 h; también puede administrarse en una dosis única de 1.250 mg, aunque se tolera peor que la dosis dividida
PALUDISMO POR *P. FALCIPARUM* COMPLICADO O PACIENTE CON INTOLERANCIA A MEDICACIÓN POR VÍA ORAL†	
Artesunato i.v.‡	2,4 mg/kg cada 12 h el día 1, y a continuación cada 24 h durante otros 2 días
o	
Gluconato de quinidina i.v.§	10 mg/kg durante 1-2 h, y a continuación 0,02 mg/kg/min *o* 15 mg/kg durante 4 h, y a continuación 7,5 mg/kg durante 4 h cada 8 h
o	
Dihidroclorhidrato de quinina i.v.§,‖	20 mg/kg durante 4 h, y a continuación 10 mg/kg cada 8 h
o	
Artemetero i.m.‖	3,2 mg/kg i.m., y a continuación 1,6 mg/kg/día
***P. FALCIPARUM* Y OTRAS ESPECIES SENSIBLES A LA CLOROQUINA**	
Fosfato de cloroquina	1 g, seguido de 500 mg a las 6, 24 y 48 h *o* 1 g a las 0 y las 24 h, y a continuación 0,5 g a las 48 h
más (para *P. vivax* y *P. ovale* solamente)	
Primaquina¶	30 mg de base (52,6 mg fosfato de primaquina) diarios durante 14 días

*Las dosis están referidas a sales, a menos que se indique lo contrario, y son para adultos. Para la dosificación pediátrica y las recomendaciones globales de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), consúltese la página http://www.cdc.gov/malaria/pdf/treatmenttable.pdf
†Los regímenes i.v. deben mantenerse hasta que el paciente pueda tolerar medicación oral, seguida a continuación de un ciclo de tratamiento por vía oral (doxiciclina, clindamicina o ciclos de tratamiento completos de otros fármacos, como los enumerados) cuando los pacientes son capaces de tolerarlo.
‡Disponibles en EE. UU. como medicamento en investigación a través de los CDC.
§El paciente debe estar con monitorización cardíaca durante la administración i.v. de quinina o quinidina.
‖No disponible en EE. UU.
¶Usar la primaquina solamente después de haber confirmado que los valores de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son normales.
i.m. = intramuscular; i.v. = intravenoso.

a plasmodios distintos al *P. falciparum* y para el producido por *P. falciparum* en las pocas regiones en las que no se ha observado resistencia (fundamentalmente Centroamérica y Caribe) y por lo general su eficacia es rápida y se tolera bien. Para las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, también debe administrarse primaquina para erradicar las formas hepáticas latentes y evitar, por tanto, las recaídas subsiguientes. La cloroquina sigue siendo eficaz como quimioprofilaxis semanal para evitar el paludismo en áreas sin resistencia. La amodiaquina y la piperaquina probablemente comparten mecanismos de acción con la cloroquina, pero muestran actividad contra los parásitos resistentes a la cloroquina gracias a su mayor potencia, comparada con la cloroquina, y a algunas diferencias en los mecanismos de la resistencia. Se desaconseja la monoterapia con cualquiera de ellos, pero cada uno de estos fármacos es actualmente uno de los componentes del TCA (tabla 345-2). En cierto modo, la amodiaquina se tolera peor que otras aminoquinolinas. Su administración a corto plazo suele ser segura, aunque puede originar toxicidades graves, como toxicidad hepática y de la médula ósea, especialmente con el tratamiento crónico, por lo que no se recomienda para la quimioprofilaxis. La piperaquina se toleraba bien durante su administración extensa en China hace unas décadas; aunque con frecuencia se mencionaban casos de resistencia, no parece que en la actualidad sea un problema.

TABLA 345-2 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO POR *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN LOS PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO*

RÉGIMEN	COMENTARIOS
Artemetero-lumefantrina	Tratamiento de primera línea en muchos países; aprobado por la FDA
Artesunato-amodiaquina (ASAQ)	Tratamiento de primera línea en muchos países africanos; su eficacia está limitada por la resistencia a la amodiaquina en muchas zonas
Artesunato-mefloquina	Tratamiento estándar en zonas del Sudeste Asiático
Artesunato-sulfadoxina-pirimetamina	Eficacia baja comparada con otros regímenes en la mayoría de las regiones
Dihidroartemisinina-piperaquina	Régimen novedoso; sumamente eficaz en estudios en Asia y África

*Recomendaciones modificadas por la Organización Mundial de la Salud. *Normas para el tratamiento del paludismo.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010.
FDA = Food and Drug Administration.

Mefloquina, halofantrina y lumefantrina

La mefloquina ofrece una terapia y una quimioprofilaxis eficaz para la mayoría de las cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina y para otras especies. La resistencia a la mefloquina es infrecuente, pero se ha observado en algunas regiones del Sudeste Asiático. Actualmente se utiliza para tratar el paludismo provocado por *P. falciparum* junto con artesunato y es uno de los tres fármacos recomendados para la quimioprofilaxis contra *P. falciparum* por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). La tolerancia de las dosis quimioprofilácticas, y en especial de las terapéuticas, suele estar limitada por la toxicidad neurológica y digestiva. La halofantrina es un fármaco eficaz, sin embargo, su uso está limitado por la aparición de trastornos peligrosos del ritmo cardíaco. La lumefantrina es un fármaco relacionado que no comparte esta toxicidad y ofrece una terapia eficaz en combinación con artemetero, como artemetero-lumefantrina.

Quinina y quinidina

La quinina se ha utilizado para tratar el paludismo durante cientos de años. Posee una acción rápida frente a todas las especies, con pocos casos conocidos de resistencia en el Sudeste Asiático, donde los fracasos contra el paludismo por *P. falciparum* son bastante comunes. La quinina puede usarse para tratar el paludismo no complicado, pero la toxicidad digestiva y otras toxicidades inespecíficas hacen que resulte difícil tolerar un ciclo de tratamiento completo de 7 días. Este problema puede solventarse combinando un ciclo de 3 días de quinina con otros fármacos. Para los cuadros graves, la quinina intravenosa (i.v.) o, en EE. UU., la quinidina i.v., ha sido el tratamiento estándar durante muchos años; la terapia debería acompañarse de monitorización cardíaca por la toxicidad de estos fármacos sobre el corazón.

Primaquina

La primaquina es el único fármaco disponible para erradicar las formas hepáticas latentes de *P. vivax* y *P. ovale* que no se han eliminado por otros fármacos y que pueden dar lugar a recaídas tras el tratamiento con cloroquina y otros fármacos. La primaquina también es un fármaco eficaz para la quimioprofilaxis frente a *P. falciparum* y otras especies. Su uso está limitado principalmente por la hemólisis o la metahemoglobinemia (cap. 158) en individuos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (cap. 161). Se deben realizar pruebas para descartar este déficit antes de administrar el fármaco.

Inhibidores del metabolismo del folato

Los inhibidores de dos enzimas parasitarias implicadas en el metabolismo del folato, como la dihidrofolato reductasa y la dihidropteroato sintetasa, se usan en regímenes combinados de dosis fijas para el tratamiento y la prevención del paludismo. Para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* no complicado se utilizaba en gran medida sulfadoxina-pirimetamina, pero la resistencia ha aumentado notablemente en la mayoría de las áreas endémicas. El inhibidor de la dihidrofolato reductasa, el proguanilo, se combina con atovacuona en algunos preparados (v. más adelante). Para la quimioprofilaxis ha dejado de recomendarse la sulfadoxina-pirimetamina debido a la aparición de resistencias farmacológicas y las toxicidades dermatológicas infrecuentes pero potencialmente mortales. No obstante, una dosificación menos frecuente, con regímenes terapéuticos preventivos intermitentes, ha sido bien tolerada y ha disminuido el paludismo en grupos africanos de alto riesgo y, en particular, en mujeres embarazadas y niños pequeños. La quimioprevención del paludismo estacional con combinación mensual de sulfadoxina-pirimetamina y amodiaquina durante la época de transmisión se recomienda actualmente para controlar el paludismo en áreas de África con elevada transmisión estacional y resistencia farmacológica limitada. La administración diaria de trimetoprim-sulfametoxazol, un profiláctico frecuente para prevenir infecciones oportunistas en individuos con infección por el VIH, ha ofrecido cierta protección contra el paludismo en África.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Artemisininas

La artemisinina, el componente activo de una fitoterapia originaria de China, y una serie de análogos, ofrecen una eliminación rápida de los parásitos palúdicos circulantes y actividad contra los gametocitos para limitar la transmisión de la enfermedad. Todos los fármacos de esta clase tienen una acción corta, por lo que es habitual que aparezcan recidivas de la infección tras ciclos breves de monoterapia. Por este motivo, y para limitar la selección de resistencia, las artemisininas se utilizan actualmente en regímenes combinados con fármacos de acción prolongada para tratar el paludismo en regímenes de 3 días. Algunas de estas combinaciones medicamentosas se han convertido en las terapias estándar para el paludismo por *P. falciparum* en la mayoría de los países endémicos (v. tabla 345-2). Los principales regímenes son combinaciones de dosis fija de artemetero-lumefantrina, artesunato-amodiaquina, artesunato-mefloquina y dihidroartemisinina-piperaquina, y el artesunato-pironaridina estará pronto disponible.[A1-A10] En determinados contextos, los principales TCA se priorizan por eficacia terapéutica, y la eficacia óptima corresponde a artemetero-lumefantrina o dihidroartemisinina-piperaquina, aunque los resultados varían según lo detallado del estudio y la geografía. De ellos, artemetero-lumefantrina es el que se aconseja más a menudo, el que cuenta con la aprobación para su uso en EE. UU. e incluye un fármaco que nunca ha estado disponible como monoterapia, pero requiere una dosificación cada 12 h. El resto de regímenes ofrece una terapia con una dosis diaria, pero presenta problemas potenciales con la resistencia de los fármacos acompañantes. La resistencia a las artemisininas es una preocupación reciente, con pruebas de tiempos prolongados para la eliminación del parásito en el Sudeste Asiático sugestivos de una menor respuesta de *P. falciparum* al fármaco.[9-11] Las artemisininas desempeñan un papel cada vez más importante en el tratamiento del paludismo grave. Se ha demostrado que la administración i.v. de artesunato consigue mejores efectos que la quinina para el tratamiento del paludismo grave, principalmente en poblaciones de adultos en Asia[A11] y en niños africanos,[A12] con notables ventajas en cuanto a supervivencia respecto de la quinina en ambas poblaciones. En lugares con infraestructuras limitadas, la administración de artemetero intramuscular y de artesunato intrarrectal ha demostrado también una buena eficacia. El artesunato i.v. debería considerarse en la actualidad como el tratamiento de primera línea para el paludismo grave en EE. UU., donde está disponible en los CDC. Las artemisininas suelen tolerarse muy bien, con una toxicidad mínima.

Atovacuona-proguanilo

La combinación en una dosis fija de un inhibidor de la dihidrofolato reductasa y atovacuona, que posee un mecanismo antipalúdico único, posee una eficacia excelente contra las infecciones por *P. falciparum*. Está aprobado tanto para el tratamiento como para la quimioprofilaxis del paludismo por *P. falciparum* en EE. UU., donde en la actualidad se utiliza ampliamente para ambas indicaciones. Ofrece una eficacia excelente con una toxicidad mínima. Entre los efectos adversos cabe destacar síntomas digestivos, elevaciones de las enzimas hepáticas, cefalea y exantema. La generalización de su uso en los países en vías de desarrollo está limitada por sus elevados costes y por las preocupaciones sobre la aparición de resistencias, ya que la resistencia a cada uno de sus componentes aparece fácilmente.

Antibióticos

Algunos antibacterianos se comportan como antipalúdicos de acción lenta. Las tetraciclinas y la clindamicina no deberían usarse solas para tratar el paludismo, sino que deben combinarse con quinina para acortar la terapia con cada uno de estos fármacos. Además, la doxiciclina es eficaz para la quimioprofilaxis de la mayor parte de los casos de paludismo por *P. falciparum* y es recomendada con esta finalidad por los CDC, sobre todo en los individuos que viajan a regiones del Sudeste Asiático con niveles altos de resistencia a otros fármacos. Los macrólidos también presentan actividad antipalúdica y actualmente son objeto de estudio para su uso contra el paludismo.

Tratamiento del paludismo grave

El paludismo grave constituye una emergencia médica y exige un tratamiento por vía parenteral. Con una terapia y unas medidas de soporte oportunas, lo normal es que el cuadro se recupere rápidamente en los individuos gravemente enfermos. Como ya se ha señalado, el tratamiento estándar para el paludismo grave ha sido la quinina o la quinidina i.v., con monitorización cardíaca si fuese posible. Sin embargo, como se ha indicado, el artesunato intravenoso ha demostrado mayor eficacia y menor toxicidad. Aunque todavía no está disponible en todas las áreas endémicas, se ha convertido en el patrón estándar en todo el mundo para tratar el paludismo grave. En EE. UU. no está disponible la quinidina i.v. en todos los hospitales, y el artesunato i.v. debe solicitarse a los CDC; el tratamiento inicial debe llevarse a cabo con el fármaco que se obtenga con mayor rapidez. El abordaje del paludismo grave consiste en cuidados de enfermería; mantenimiento de líquidos, electrólitos y glucosa; soporte respiratorio y hemodinámico, y consideración de la conveniencia de transfusiones sanguíneas, antiepilépticos, antibióticos para infecciones bacterianas y hemodiálisis o hemofiltración. Una fluidoterapia de reanimación intensiva, las transfusiones sanguíneas en anemias moderadas, la exanguinotransfusión y el tratamiento específico de la acidosis son de valor incierto. Tras el cuadro agudo, la administración parenteral de quinina, quinidina o artesunato debe ir seguida de fármacos de acción más prolongada, como un ciclo completo de un TCA oral, atovacuona/proguanilo, mefloquina o quinina más doxiciclina o clindamicina.

TABLA 345-3 QUIMIOPROFILAXIS PARA EL PALUDISMO*

ÁREAS CON *PLASMODIUM FALCIPARUM* RESISTENTE A LA CLOROQUINA	
Atovacuona-proguanilo	1 comprimido (250 mg artesunato/100 mg proguanilo) diario
Mefloquina	250 mg semanalmente
Doxiciclina	100 mg diarios
Primaquina†	30 mg diarios durante la exposición (quimioprofilaxis) o 30 mg al día durante 14 días (profilaxis terminal contra *P. vivax* y *P. ovale*)
ÁREAS SIN *PLASMODIUM FALCIPARUM* RESISTENTE A LA CLOROQUINA	
Fosfato de cloroquina	500 mg semanalmente

*Las recomendaciones pueden variar en función de los patrones de resistencia farmacológica. Para otros detalles y dosificación pediátrica, consulte las normas de los Centers for Disease Control and Prevention (http://www.cdc.gov). Empezar 1 a 2 semanas antes del viaje en el caso de la mefloquina y 2 días antes para la doxiciclina, atovacuona-proguanilo y la primaquina; continuar durante 4 semanas una vez abandonada la zona endémica (1 semana para atovacuona-proguanilo; 2 semanas para primaquina). Todas las dosis se refieren a sales a menos que se indique lo contrario.
†Usar la primaquina solamente después de haber confirmado que los valores de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son normales.

PREVENCIÓN

En los últimos años se ha producido un incremento espectacular en los intereses y las inversiones para controlar el paludismo. Entre las intervenciones más importantes para controlar el paludismo en las regiones endémicas están el control de los mosquitos vectores mediante la pulverización residual con insecticidas del interior de las casas; las medidas de protección personales contra las picaduras de los mosquitos con mosquiteras impregnadas de insecticidas; la utilización rutinaria de TCA, que permiten controlar rápidamente las infecciones palúdicas y ofrecen actividad contra los gametocitos para limitar la transmisión a los mosquitos; y la utilización seleccionada de terapias preventivas intermitentes para disminuir la incidencia del paludismo en los grupos de alto riesgo. Actualmente no se dispone de ninguna vacuna para prevenir el paludismo, pero se están llevando a cabo experimentos sobre algunas vacunas potenciales. La RTS,S, basada en un antígeno esporozoítico inmunógeno, es la vacuna candidata más avanzada. Recientes ensayos clínicos han corroborado la protección uniforme en niños vacunados con RTS,S, con protección frente al paludismo del 30-60% en el año siguiente a la vacunación, aunque con niveles menores en niños de muy corta edad en áreas de alta exposición, y cuando se consideran períodos más largos desde la vacunación.[A13-A15]

Medidas preventivas para los individuos que viajan a regiones endémicas de paludismo

Es importante que los individuos no inmunizados que viajen a zonas endémicas (cap. 286) estén protegidos contra el paludismo, una enfermedad potencialmente mortal. Los viajeros deben disminuir su exposición a las picaduras nocturnas de los mosquitos anofeles utilizando repelentes insecticidas y durmiendo en habitaciones protegidas o equipadas con mosquiteras impregnadas de insecticidas. También se aconseja de forma rutinaria a estos viajeros que utilicen dosis bajas de fármacos preventivos elegidos en función del perfil de resistencia de la región en particular. La cloroquina sigue recomendándose para las regiones endémicas de paludismo en Centroamérica y el Caribe. Para la práctica totalidad del resto de regiones, los CDC recomiendan la utilización diaria de atovacuona/proguanilo, mefloquina semanalmente o doxiciclina diaria; los detalles de la dosificación son variables, pero es importante mantener el tratamiento una vez que hayan regresado del viaje para eliminar los parásitos que puedan abandonar el hígado (tabla 345-3). En áreas con riesgo elevado de paludismo por *P. vivax*, algunas autoridades recomiendan un ciclo de tratamiento completo de primaquina después del viaje para eliminar los estadios hepáticos latentes. Para la totalidad de la quimioprofilaxis, es importante saber que ningún método de evitación de los mosquitos ni ningún régimen farmacológico ofrece una protección completa, por lo que resulta esencial considerar la posibilidad de que el paludismo sea la causa de la fiebre en los viajeros que han regresado desde zonas endémicas (cap. 286).

PRONÓSTICO

Los pacientes con paludismo secundario a *P. vivax, P. ovale* o *P. malariae* responden bien, por lo general, a la cloroquina y se recuperan sin complicaciones. La resistencia a la cloroquina está aumentando en cepas de *P. vivax* de diferentes regiones; los fracasos del tratamiento inicial no suelen ser peligrosos, pero deben seguirse del tratamiento con otro régimen, como un TCA, atovacuona/proguanilo o mefloquina. Los pacientes con paludismo por *P. falciparum* también responden bien por lo general a un tratamiento en el momento oportuno, siempre y cuando la enfermedad no esté manifiestamente avanzada en el momento de presentarse. La tasa de mortalidad entre los que tienen paludismo por plasmodios no falciparum ronda el 0,1%. Los factores que con mayor importancia contribuyen a la mortalidad probablemente son el retraso entre la aparición de los síntomas y la presentación para el tratamiento definitivo, y la utilización de terapias subóptimas. La presentación con una parasitemia intensa

booksmedicos.org

(> 200.000 parásitos/µl o una parasitemia > 5%) o con signos de paludismo grave predicen una evolución desfavorable. A pesar de todo, con un tratamiento intensivo, incluso los individuos con cuadros graves pueden recuperarse por completo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mutabingwa TK, Anthony D, Heller A, et al. Amodiaquine alone, amodiaquine+sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine+artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial. *Lancet*. 2005;365:1474-1480.

A2. Smithuis F, Kyaw MK, Phe O, et al. Efficacy and effectiveness of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine in falciparum malaria: an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2006;367:2075-2085.

A3. Yeka A, Lameyre V, Afizi K, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Artesunate-Amodiaquine vs. Artemether-Lumefantrine for Repeated Treatment of Uncomplicated Malaria in Ugandan Children. *PLoS ONE*. 2014;9:e113311.

A4. Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, et al. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated Plasmodium vivax malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10. CD008492.

A5. Zongo I, Dorsey G, Rouamba N, et al. Randomized comparison of amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine, artemether-lumefantrine, and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Burkina Faso. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1453-1461.

A6. Esu E, Effa EE, Opie ON, et al. Artemether for severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9. CD010678.

A7. Tshefu AK, Gaye O, Kayentao K, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose oral combination of pyronaridine-artesunate compared with artemether-lumefantrine in children and adults with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2010;375:1457-1467.

A8. Four Artemisinin-Based Combinations (4ABC) Study Group. A head-to-head comparison of four artemisinin-based combinations for treating uncomplicated malaria in African children: a randomized trial. *PLoS Med*. 2011;8:e1001119.

A9. Zani B, Gathu M, Donegan S, et al. Dihydroartemisinin-piperquine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1. CD010927.

A10. Bukirwa H, Unnikrishnan B, Kramer CV, et al. Artesunate plus pyronaridine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3. CD006404.

A11. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366:717-725.

A12. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1647-1657.

A13. Agnandji ST, Lell B, Soulanoudjingar SS, et al. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med*. 2011;365:1863-1875.

A14. Agnandji ST, Lell B, Fernandes JF, et al. A phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African infants. *N Engl J Med*. 2012;367:2284-2295.

A15. Olotu A, Fegan G, Wambua J, et al. Four-year efficacy of RTS,S/AS01E and its interaction with malaria exposure. *N Engl J Med*. 2013;368:1111-1120.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

346

ENFERMEDAD DEL SUEÑO AFRICANA

WILLIAM A. PETRI, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La tripanosomiasis africana humana (TAH), conocida vulgarmente como enfermedad del sueño, es una parasitosis que se transmite a los seres humanos y los animales por la picadura del vector, la mosca tse-tsé (género *Glossina*). La infección está ocasionada por protozoos del género *Trypanosoma* y especies *brucei*. La enfermedad en los seres humanos puede manifestarse de dos formas diferentes por la acción de dos subespecies distintas que son morfológicamente idénticas, pero diferentes en su distribución geográfica y en sus manifestaciones clínicas. *Trypanosoma brucei gambiense* habita típicamente en la zona occidental y central de África, mientras que *Trypanosoma brucei rhodesiense* lo hace en la zona oriental. *T. b. gambiense* tiene una evolución más crónica, mientras que el cuadro provocado por *T. b. rhodesiense* es más rápido; ambos cuadros presentan estadios tardíos caracterizados por meningoencefalitis, que provocan coma y muerte si no se tratan. Existe una tercera subespecie, *Trypanosoma brucei brucei*, que provoca una infección crónica conocida como nagana en el ganado vacuno; sin embargo, los seres humanos no son sensibles a este organismo.

Organismo patógeno

Al ser un microbio extracelular, el parásito debe evitar el sistema inmunitario para poder establecer una infección persistente. La superficie del tripanosoma del torrente sanguíneo está recubierta de una capa densa y homogénea de glucoproteínas variables de superficie (VSG), que son inmunodominantes. Cada tripanosoma expresa solamente una VSG a la vez, pero posee más de 1.000 copias silentes diferentes del gen de la VSG, y el cambio a una VSG nueva se produce a una frecuencia de aproximadamente 1×10^{-6} parásitos. De este modo, los tripanosomas que expresan una VSG concreta, a la larga serán eliminados por la respuesta de anticuerpos del huésped, pero cualquier tripanosoma que haya variado a una VSG nueva evitará dicha eliminación por parte del sistema inmunitario, provocando un pico nuevo de parasitemia. La recombinación entre los alelos de las VSG asegura un repertorio prácticamente ilimitado de nuevas VSG; por tanto, es imposible la erradicación del parásito mediada por los anticuerpos.

EPIDEMIOLOGÍA

La TAH ya no supone un problema tan grave como lo era hace un siglo, en parte por las epidemias cíclicas del pasado y por el incremento reciente en los esfuerzos sanitarios públicos puestos en práctica para controlar la enfermedad. A pesar de todo, continúa siendo una amenaza permanente para cerca de 60 millones de personas que viven en las áreas donde habita la mosca tse-tsé en unos 36 países del África Subsahariana y es responsable de una morbilidad notable, que da lugar en su conjunto, a una pérdida de 1,5 millones de años de vida con discapacidad en África.

El organismo etiológico se identificó por primera vez durante la segunda mitad del siglo XIX, período que se corresponde más o menos con la primera de las tres epidemias que se produjeron durante el siglo pasado. La primera se produjo en la cuenca del Congo y en Uganda entre 1896 y 1906, impulsada en parte por diferentes desastres naturales que diezmaron las poblaciones de ganado y por las sequías regionales, así como por los cambios en la distribución de la población influenciados por el colonialismo. La segunda epidemia se produjo en numerosos países endémicos en la década de los veinte; se consiguió controlarla tras esfuerzos ímprobos para detectar y tratar sistemáticamente a los individuos afectados, junto con programas amplios de control del vector, con limpiezas de matorrales y pulverizaciones de insecticidas. Gracias a estas actuaciones se detuvo la transmisión hacia la década de los sesenta; sin embargo, la independencia de muchas naciones africanas por dicha época dificultó la sostenibilidad de los programas de prevención y control. La incidencia comenzó a aumentar hacia la década de los setenta y sufrió un incremento súbito una década más tarde, lo que dio origen a la tercera epidemia del siglo XX. A pesar de todo, durante los últimos 15 años, la mejoría en el acceso a las poblaciones de riesgo para su diagnóstico y tratamiento ha conducido a una reducción del 68% en la incidencia de casos declarados.

A pesar de los esfuerzos en la vigilancia durante los últimos 15 años, sigue habiendo áreas de riesgo que carecen de programas de monitorización activa y se cree que muchas personas mueren de TAH sin un diagnóstico exacto. La Organización Mundial de la Salud publicó una incidencia anual de 12.000 casos en el año 2007, lo cual supone un descenso espectacular sobre la incidencia estimada de 300.000 casos hace una década. Se calcula que cada año se infectan entre 300.000 y 500.000 personas, cifra que contribuye a los aproximadamente 100.000 fallecimientos que se producen cada año. Más del 90% de los casos publicados se deben a *T. b. gambiense*, y la mayoría procede de la República Democrática del Congo.

La distribución geográfica abarca zonas donde cohabitan el vector, el parásito, los huéspedes que actúan de reservorios y los huéspedes humanos (fig. 346-1). En general,

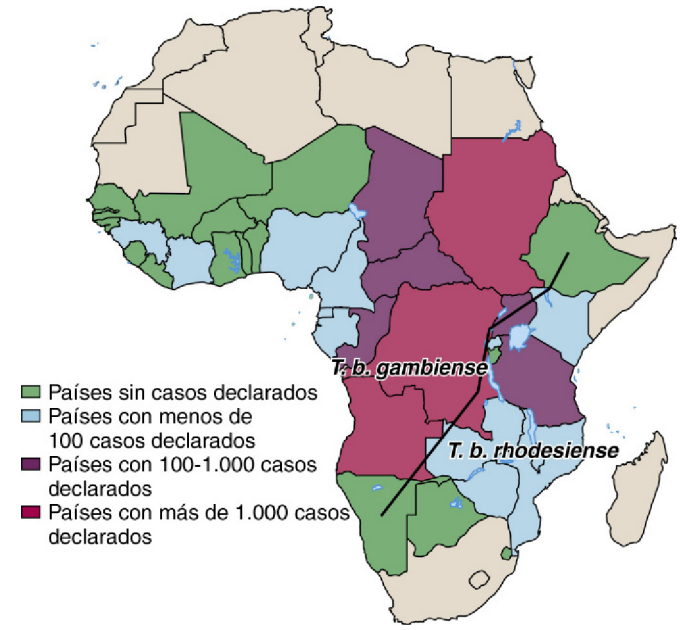

FIGURA 346-1. Mapa de la tripanosomiasis africana humana (TAH). Estos 36 países del África Subsahariana se consideran endémicos para la TAH. Las *áreas sombreadas* representan la incidencia declarada desde 1997 hasta 2006. La *línea negra* representa aproximadamente la línea divisoria para los dos parásitos, aunque puede haber cierto solapamiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(> 200.000 parásitos/µl o una parasitemia > 5%) o con signos de paludismo grave predicen una evolución desfavorable. A pesar de todo, con un tratamiento intensivo, incluso los individuos con cuadros graves pueden recuperarse por completo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mutabingwa TK, Anthony D, Heller A, et al. Amodiaquine alone, amodiaquine+sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine+artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial. *Lancet*. 2005;365:1474-1480.

A2. Smithuis F, Kyaw MK, Phe O, et al. Efficacy and effectiveness of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine in falciparum malaria: an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2006;367:2075-2085.

A3. Yeka A, Lameyre V, Afizi K, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Artesunate-Amodiaquine vs. Artemether-Lumefantrine for Repeated Treatment of Uncomplicated Malaria in Ugandan Children. *PLoS ONE*. 2014;9:e113311.

A4. Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, et al. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated Plasmodium vivax malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10. CD008492.

A5. Zongo I, Dorsey G, Rouamba N, et al. Randomized comparison of amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine, artemether-lumefantrine, and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Burkina Faso. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1453-1461.

A6. Esu E, Effa EE, Opie ON, et al. Artemether for severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9. CD010678.

A7. Tshefu AK, Gaye O, Kayentao K, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose oral combination of pyronaridine-artesunate compared with artemether-lumefantrine in children and adults with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2010;375:1457-1467.

A8. Four Artemisinin-Based Combinations (4ABC) Study Group. A head-to-head comparison of four artemisinin-based combinations for treating uncomplicated malaria in African children: a randomized trial. *PLoS Med*. 2011;8:e1001119.

A9. Zani B, Gathu M, Donegan S, et al. Dihydroartemisinin-piperquine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1. CD010927.

A10. Bukirwa H, Unnikrishnan B, Kramer CV, et al. Artesunate plus pyronaridine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3. CD006404.

A11. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366:717-725.

A12. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1647-1657.

A13. Agnandji ST, Lell B, Soulanoudjingar SS, et al. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med*. 2011;365:1863-1875.

A14. Agnandji ST, Lell B, Fernandes JF, et al. A phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African infants. *N Engl J Med*. 2012;367:2284-2295.

A15. Olotu A, Fegan G, Wambua J, et al. Four-year efficacy of RTS,S/AS01E and its interaction with malaria exposure. *N Engl J Med*. 2013;368:1111-1120.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

346

ENFERMEDAD DEL SUEÑO AFRICANA

WILLIAM A. PETRI, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La tripanosomiasis africana humana (TAH), conocida vulgarmente como enfermedad del sueño, es una parasitosis que se transmite a los seres humanos y los animales por la picadura del vector, la mosca tse-tsé (género *Glossina*). La infección está ocasionada por protozoos del género *Trypanosoma* y especies *brucei*. La enfermedad en los seres humanos puede manifestarse de dos formas diferentes por la acción de dos subespecies distintas que son morfológicamente idénticas, pero diferentes en su distribución geográfica y en sus manifestaciones clínicas. *Trypanosoma brucei gambiense* habita típicamente en la zona occidental y central de África, mientras que *Trypanosoma brucei rhodesiense* lo hace en la zona oriental. *T. b. gambiense* tiene una evolución más crónica, mientras que el cuadro provocado por *T. b. rhodesiense* es más rápido; ambos cuadros presentan estadios tardíos caracterizados por meningoencefalitis, que provocan coma y muerte si no se tratan. Existe una tercera subespecie, *Trypanosoma brucei brucei*, que provoca una infección crónica conocida como nagana en el ganado vacuno; sin embargo, los seres humanos no son sensibles a este organismo.

Organismo patógeno

Al ser un microbio extracelular, el parásito debe evitar el sistema inmunitario para poder establecer una infección persistente. La superficie del tripanosoma del torrente sanguíneo está recubierta de una capa densa y homogénea de glucoproteínas variables de superficie (VSG), que son inmunodominantes. Cada tripanosoma expresa solamente una VSG a la vez, pero posee más de 1.000 copias silentes diferentes del gen de la VSG, y el cambio a una VSG nueva se produce a una frecuencia de aproximadamente 1×10^{-6} parásitos. De este modo, los tripanosomas que expresan una VSG concreta, a la larga serán eliminados por la respuesta de anticuerpos del huésped, pero cualquier tripanosoma que haya variado a una VSG nueva evitará dicha eliminación por parte del sistema inmunitario, provocando un pico nuevo de parasitemia. La recombinación entre los alelos de las VSG asegura un repertorio prácticamente ilimitado de nuevas VSG; por tanto, es imposible la erradicación del parásito mediada por los anticuerpos.

EPIDEMIOLOGÍA

La TAH ya no supone un problema tan grave como lo era hace un siglo, en parte por las epidemias cíclicas del pasado y por el incremento reciente en los esfuerzos sanitarios públicos puestos en práctica para controlar la enfermedad. A pesar de todo, continúa siendo una amenaza permanente para cerca de 60 millones de personas que viven en las áreas donde habita la mosca tse-tsé en unos 36 países del África Subsahariana y es responsable de una morbilidad notable, que da lugar en su conjunto, a una pérdida de 1,5 millones de años de vida con discapacidad en África.

El organismo etiológico se identificó por primera vez durante la segunda mitad del siglo XIX, período que se corresponde más o menos con la primera de las tres epidemias que se produjeron durante el siglo pasado. La primera se produjo en la cuenca del Congo y en Uganda entre 1896 y 1906, impulsada en parte por diferentes desastres naturales que diezmaron las poblaciones de ganado y por las sequías regionales, así como por los cambios en la distribución de la población influenciados por el colonialismo. La segunda epidemia se produjo en numerosos países endémicos en la década de los veinte; se consiguió controlarla tras esfuerzos ímprobos para detectar y tratar sistemáticamente a los individuos afectados, junto con programas amplios de control del vector, con limpiezas de matorrales y pulverizaciones de insecticidas. Gracias a estas actuaciones se detuvo la transmisión hacia la década de los sesenta; sin embargo, la independencia de muchas naciones africanas por dicha época dificultó la sostenibilidad de los programas de prevención y control. La incidencia comenzó a aumentar hacia la década de los setenta y sufrió un incremento súbito una década más tarde, lo que dio origen a la tercera epidemia del siglo XX. A pesar de todo, durante los últimos 15 años, la mejoría en el acceso a las poblaciones de riesgo para su diagnóstico y tratamiento ha conducido a una reducción del 68% en la incidencia de casos declarados.

A pesar de los esfuerzos en la vigilancia durante los últimos 15 años, sigue habiendo áreas de riesgo que carecen de programas de monitorización activa y se cree que muchas personas mueren de TAH sin un diagnóstico exacto. La Organización Mundial de la Salud publicó una incidencia anual de 12.000 casos en el año 2007, lo cual supone un descenso espectacular sobre la incidencia estimada de 300.000 casos hace una década. Se calcula que cada año se infectan entre 300.000 y 500.000 personas, cifra que contribuye a los aproximadamente 100.000 fallecimientos que se producen cada año. Más del 90% de los casos publicados se deben a *T. b. gambiense*, y la mayoría procede de la República Democrática del Congo.

La distribución geográfica abarca zonas donde cohabitan el vector, el parásito, los huéspedes que actúan de reservorios y los huéspedes humanos (fig. 346-1). En general,

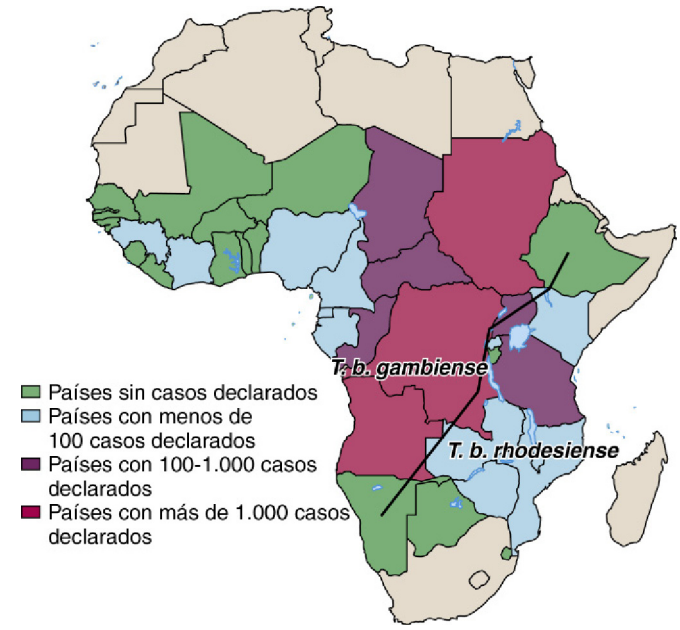

FIGURA 346-1. Mapa de la tripanosomiasis africana humana (TAH). Estos 36 países del África Subsahariana se consideran endémicos para la TAH. Las *áreas sombreadas* representan la incidencia declarada desde 1997 hasta 2006. La *línea negra* representa aproximadamente la línea divisoria para los dos parásitos, aunque puede haber cierto solapamiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

estas zonas abarcan zonas concretas del continente africano situadas entre las latitudes 15° Norte y 15° Sur, con predilección por las áreas rurales. Los seres humanos expuestos al mayor riesgo de infección son aquellos que dependen de la ganadería, la agricultura, la pesca y la caza para su sustento. A menudo, la enfermedad se concentra en focos de áreas rurales, lo que ejerce un gran impacto socioeconómico sobre los pueblos afectados. Con pocas excepciones, esta infección no se detecta nunca en áreas urbanas. La cifra de casos anuales declarados fuera de África es inferior a 50, y por lo general suelen deberse a viajes de norteamericanos o europeos a reservas de caza africanas.[1]

T. b. gambiense es transmitido por moscas tse-tsé del grupo *Glossina palpalis,* cuyo genoma anotado se dio a conocer recientemente. Las moscas tse-tsé suelen hallarse en las orillas de los ríos en zonas boscosas de las regiones tropicales del África central y occidental. Los huéspedes que actúan como reservorios para *T. b. gambiense* y el eje de las campañas de salud pública son principalmente los seres humanos. Debido a ello, *T. b. gambiense* no suele considerarse ya una enfermedad zoonótica; el papel del reservorio animal para este organismo sigue sin estar aclarado, aunque se han descrito infecciones naturales en animales domésticos como perros, ovejas, ganado vacuno y cerdos.

T. b. rhodesiense se transmite por las moscas tse-tsé del grupo *Glossina morsitans,*[2] que habitan normalmente las zonas boscosas y de la sabana del centro y este de África. *T. b. rhodesiense* es una enfermedad zoonótica en la que numerosas especies de animales salvajes y domésticos actúan como reservorio. Con esta infección, el reservorio animal desempeña un papel importante en el ciclo vital, sosteniendo la transmisión del parásito y las infecciones humanas. Las especies domésticas, y en especial el ganado vacuno, tienen el potencial de impulsar brotes y no es de sorprender que hayan sido el eje de campañas de prevención eficaces.

BIOPATOLOGÍA

Tras la picadura de la mosca tse-tsé portadora de tripanomastigotos metacíclicos, puede formarse una reacción local (chancro) en el foco de inoculación. Este síntoma se aprecia en la infección por *T. b. rhodesiense* y sobre todo en los viajeros, pero es más infrecuente en la infección por *T. b. gambiense*. Los parásitos se diseminan a continuación hacia los vasos sanguíneos y el sistema linfático en lo que se considera el estadio I de la enfermedad. La diseminación de los parásitos hacia el sistema nervioso central (SNC) define el estadio II, cuya evolución invariablemente es mortal si no se trata. A lo largo de toda la evolución de la enfermedad, el parásito permanece fuera de la célula.

Durante el estadio I se producen picos y ondas de parasitemia que son los responsables de la sintomatología clásica de la fiebre intermitente. Estos brotes de fiebre se corresponden con una respuesta inflamatoria de tipo 1 (cap. 48), en la cual los macrófagos activados por la vía clásica producen valores altos de factor de necrosis tumoral (TNF) y de óxido nítrico. Esto ayuda a controlar la parasitemia, pero también contribuye a la afectación tisular. A continuación pueden aparecer respuestas inflamatorias de tipo 2, con una producción elevada de interleucina 10, que limita la producción de TNF y de óxido nítrico una vez que se ha controlado la parasitemia inicial. Las respuestas de anticuerpos van dirigidas hacia la VSG y otros antígenos tripanosómicos (p. ej., antígenos procedentes de los parásitos lisados), pero también se producen autoanticuerpos. Los episodios febriles generalizados se asocian a adenopatías e inflamación miocárdica y pericárdica. Por lo general, la afectación cardíaca es más grave en la infección por *T. b. rhodesiense*. También puede observarse anemia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada y afectación renal.

En el estadio II de la enfermedad, los parásitos atraviesan la barrera hematoencefálica e invaden el SNC, dando lugar a meningoencefalitis aguda, con una variedad de células inflamatorias que infiltran el cerebro, como macrófagos, linfocitos, células plasmáticas, células de Mott y células morulares. Estas células inflamatorias se observan en las meninges, las cuales están engrosadas, así como en los espacios perivasculares y en el neurópilo. A menudo hay edema, hemorragia y lesiones granulomatosas, así como trombosis y degeneración neuronal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la TAH son diferentes en función del organismo etiológico.[3] *T. b. gambiense* produce un cuadro más crónico, con una duración media estimada de 3 años; la infección por *T. b. rhodesiense* progresa mucho más rápidamente, dando lugar a coma y muerte en cuestión de semanas o meses. Sin embargo, se sabe que la infección por *T. b. gambiense* puede provocar un declive rápido. Existen otras similitudes, como un estadio hemolinfático precoz (estadio I) y un estadio tardío caracterizado por un cuadro sobresaliente del SNC, con meningoencefalitis (estadio II).[4,5]

Enfermedad del sueño africana occidental

La infección comienza tras la picadura de una mosca infectada por *T. b. gambiense*. En el lugar de la inoculación puede desarrollarse un chancro tripanosómico doloroso, indurado y eritematoso entre 1 y 2 semanas después de la picadura, que se resuelve espontáneamente al cabo de varias semanas. El chancro puede ulcerarse en ocasiones. Sin embargo, estas características rara vez se observan en el momento de la presentación clínica y a veces se desconoce que se haya producido al realizar la anamnesis; así pues, muchos desarrollan un cuadro diseminado sin tener conciencia de una infección localizada.

Es posible que el estadio hemolinfático, cuando los parásitos se diseminan a través del cuerpo, no se manifieste clínicamente hasta que hayan transcurrido semanas o meses tras la picadura inicial. Los síntomas típicos consisten en picos febriles intermitentes, acompañados ocasionalmente de cefaleas y malestar general. Estos síntomas pueden persistir durante semanas o meses por la naturaleza cíclica de la parasitemia y por la producción de anticuerpos contra diversos antígenos expresados secuencialmente por el parásito.

Las adenopatías (cap. 168) constituyen un signo frecuente en la enfermedad del sueño africana occidental. Mientras que las adenopatías regionales pueden desarrollarse después de la picadura inicial, las adenopatías generalizadas alrededor de la cabeza y el cuello suelen observarse cuando la enfermedad se cronifica. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos en el triángulo cervical posterior, conocido normalmente como signo de Winterbottom, es el signo clásico; no obstante, también pueden afectarse los ganglios cervicales y supraclaviculares. Los ganglios afectados representan adenopatías discretas, móviles y elásticas que no duelen a la palpación; con el tiempo pueden indurarse más debido a la fibrosis.

Otros síntomas mencionados son prurito, acompañado en ocasiones de exantema, artralgias, tumefacción periarticular, así como edema transitorio de las extremidades y la cara. Otros síntomas menos frecuentes pueden estar en consonancia con la disfunción neuroendocrina como pérdida de la libido e impotencia, amenorrea e infertilidad, alopecia y ginecomastia. Los signos de enfermedad consisten en hepatomegalia y esplenomegalia, disfunción cardíaca con taquicardia, anomalías electroencefalográficas como intervalos QTc prolongados y cambios de la repolarización y, menos frecuentemente, pericarditis o miocarditis. Puede observarse anemia hemolítica y trastornos de los resultados de las pruebas funcionales hepáticas.

Meses o incluso años después de la infección inicial se desarrolla el estadio II, el cual se caracteriza por cefaleas, somnolencia diurna y síntomas neuropsiquiátricos. Entre los primeros signos de afectación del SNC están los cambios conductuales, como irritabilidad, confusión, incapacidad para concentrarse y lasitud; también se ha descrito la aparición de psicosis. Los signos neurológicos son numerosos y abarcan una gran variedad de trastornos motores y sensitivos, como síntomas extrapiramidales, disestesias y deterioro visual. Estos síntomas han dado a la infección su denominación común de enfermedad del sueño y se manifiestan con somnolencia diurna e irritabilidad nocturna. Las últimas fases de la enfermedad se caracterizan por edema cerebral y meningoencefalitis. Progresivamente, la pérdida de función neurológica puede conducir a parálisis y muchos pacientes fallecen por una neumonía por aspiración o por desnutrición; por lo demás, el coma conduce al fallecimiento del paciente en ausencia de tratamiento.

Enfermedad del sueño africana oriental

Comparada con la enfermedad del sueño gambiana, la enfermedad del sueño africana oriental tiene una progresión más rápida. La picadura infecciosa se asocia con más frecuencia al desarrollo de chancro, aunque en algunos estudios se reduce al 20% de los pacientes. Se necesita un período de incubación de días a semanas antes de que puedan demostrarse los síntomas. Los primeros síntomas consisten en fiebre intensa intermitente que puede parecerse a la observada en el paludismo. Las adenopatías no son tan frecuentes como en la variante occidental; es típica la ausencia del signo de Winterbottom. Los cambios cutáneos son más notables y los exantemas en el estadio inicial son particularmente frecuentes en los expatriados con la infección. Además, las manifestaciones cardíacas son más frecuentes y de relevancia clínica; se han documentado taquicardias, arritmias, miocarditis e insuficiencia cardíaca congestiva, que en ocasiones son lo suficientemente graves como para causar la muerte antes de que se desarrolle un cuadro grave del SNC. El cuadro del SNC se parece mucho al de la enfermedad del sueño africana occidental, pero suele comenzar antes y el ritmo del deterioro es más rápido. Las anomalías hematológicas consisten en anemia, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada. Sin tratamiento, la muerte puede sobrevenir en cuestión de semanas o meses.

DIAGNÓSTICO

Las pistas epidemiológicas y los signos clínicos pueden sugerir conjuntamente el diagnóstico de TAH, pero el diagnóstico definitivo se fundamenta en la demostración del parásito. En las primeras fases de la enfermedad puede emplearse el microscopio de luz y la tinción de Giemsa para visualizar los parásitos sumamente móviles directamente de las muestras de líquido en fresco expresado desde los chancros o los aspirados de los ganglios linfáticos. Los frotis sanguíneos periféricos, como los frotis gruesos y delgados teñidos con Giemsa, y los aspirados de la médula ósea, han dado sus frutos. Los frotis sanguíneos han aumentado su sensibilidad cuando se han llevado a cabo durante el estadio I de la enfermedad, cuando la parasitemia es alta (fig. 346-2); el umbral para la visualización de los parásitos con el frotis grueso es aproximadamente de 5.000 parásitos/ml. El rendimiento es superior en la infección por *T. b. rhodesiense,* dado que la carga de parásitos es mayor. Si el análisis del frotis inicial es negativo, deben realizarse nuevos análisis. Las técnicas de concentración, como el examen de la capa leucocítica, deben emplearse cuando sea factible desde el punto de vista técnico. El cultivo de cualquiera de estos líquidos puede tener una sensibilidad mayor que los preparados de los frotis.

También debe analizarse el líquido cefalorraquídeo (LCR) para determinar cuál es el tratamiento más adecuado. Las anomalías en el análisis del LCR suelen comenzar

booksmedicos.org

con un aumento del recuento celular, y progresan hasta incluir una elevación de la presión de apertura y una elevación de los valores de proteínas totales, con un incremento de la inmunoglobulina M (IgM) policlonal. El estadio II de la enfermedad se define por la presencia de más de 5 leucocitos/μl, la presencia de tripanosomas o un recuento de proteínas totales elevado (> 370 mg/l) en el LCR. Los métodos diagnósticos más modernos, como la reacción en cadena de la polimerasa del LCR y la prueba de aglutinación en látex para la IgM del LCR parecen prometedoras, pero todavía deben validarse para determinar los resultados después del tratamiento de pacientes con resultados de las pruebas positivos.

La asignación de recursos para esta enfermedad tropical olvidada en los últimos años ha permitido un progreso lento, pero excitante, en el campo del diagnóstico de la TAH. Se han cartografiado los genomas de especies de *T. brucei* y se han elaborado análisis moleculares que pueden distinguir entre especies de TAH con una prueba simple de reacción en cadena de la polimerasa. Se han desarrollado aplicaciones modernas de la espectrometría de masas que emplean el análisis de la firma proteómica para identificar huellas digitales concretas de la TAH con el huésped.

A diferencia de estos métodos extremadamente técnicos y caros, se están validando otras pruebas para ponerlas en práctica en el lugar de los hechos, como la prueba *dot*-ELISA, que podría aportar información sobre el estadio de la enfermedad. También existen pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por *T. b. gambiense*. La prueba de aglutinación en tarjeta para la tripanosomiasis por *T. b. gambiense* (CATT, del inglés *card agglutination test for trypanosomiasis with T. b. gambiense*) se utiliza con frecuencia en los programas de cribado; la sensibilidad oscila entre el 87 y el 98%, según la población de estudio, y la especificidad puede llegar a ser de hasta el 95%. No existen pruebas serológicas disponibles para la infección por *T. b. rhodesiense*. Las pruebas de diagnóstico rápido para la infección por *T. b. gambiense* comprenden la HAT Sero-Strop (que utiliza un método de tira reactiva) y la HAT Sero + K SeT (que emplea un dispositivo de flujo lateral), para pruebas en sangre o plasma, respectivamente, cuyos resultados están disponibles en 15 min y cuyo coste es de 2,5 dólares cada una.[6]

TRATAMIENTO

Tto

Hay pocos fármacos para el tratamiento de la TAH, y los que se suelen administrar son bastante tóxicos (tabla 346-1).[7] El tratamiento depende del organismo etiológico y del estadio de la enfermedad. En el estadio I de la infección por *T. b. gambiense*, la pentamidina es el fármaco de elección. El régimen estándar consiste en una dosis parenteral diaria durante 1 semana; sin embargo, están llevándose a cabo estudios para determinar la eficacia de una terapia abreviada de tres dosis.

La suramina también se utiliza para el estadio I de la infección por *T. b. rhodesiense*. Es un medicamento difícil de mezclar y de administrar. El fármaco debe administrarse mediante una infusión lenta periódica durante 3 semanas. Aunque los casos de anafilaxia son infrecuentes (aproximadamente 1:20.000 pacientes), se recomienda administrar una dosis de prueba antes de iniciar el tratamiento completo. Existen diferentes efectos secundarios que obligan a una monitorización estrecha, y la nefrotoxicidad es el más importante. Se recomienda realizar un análisis de orina antes de administrar cada dosis y la administración del fármaco debería interrumpirse en caso de que persista la proteinuria o se vean cilindros en el sedimento urinario.

El melarsoprol es un fármaco sumamente eficaz pero impresionantemente tóxico para el estadio II de cualquier organismo. Los efectos secundarios son numerosos, pero el más importante es una encefalopatía potencialmente mortal que puede desarrollarse a partir del arsénico (sumamente mortal) o como una reacción inflamatoria. La administración simultánea de corticoesteroides puede ser de gran ayuda para disminuir el riesgo de encefalopatía y de la mortalidad sin comprometer la eficacia del melarsoprol. Se ha comprobado que el incremento gradual en el primer ciclo de tratamiento entre 2 y 3,6 mg/kg, en dosis fraccionadas tres veces al día durante 3 días, reduce los riesgos de encefalopatía. El melarsoprol ha sido reemplazado por la eflornitina en la infección por *T. b. gambiense,* pero sigue siendo el único fármaco disponible para el estadio II de la infección por *T. b. rhodesiense*.

La eflornitina, desarrollada hace ya más de 20 años, es el fármaco más novedoso y constituye la terapia de elección para el tratamiento del estadio II de la infección por *T. b. gambiense*. Desafortunadamente, no resulta eficaz como monoterapia para la infección por *T. b. rhodesiense* por la escasa sensibilidad del organismo a este fármaco. La eflornitina requiere una administración intravenosa frecuente y hasta el 40% de los pacientes puede referir algunos efectos secundarios. El fármaco se tolera mejor que su predecesor melarsoprol y se asocia a una menor mortalidad, comparativamente.

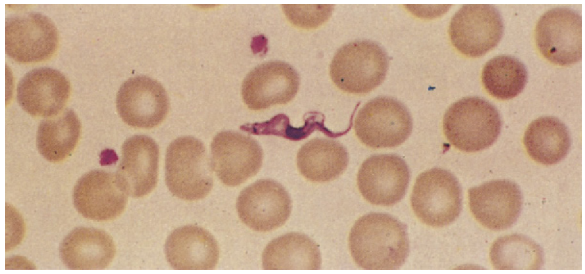

FIGURA 346-2. ***Trypanosoma rhodesiense*** **en sangre periférica. Posee un núcleo, un cinetoplasto posterior, una membrana ondulante y un flagelo (×1.500).**

PREVENCIÓN

Hasta la fecha no se ha logrado desarrollar una vacuna contra la TAH. Los pilares de la prevención consisten en la detección de los casos activos con un tratamiento precoz y el control del vector. Dada la naturaleza de cada infección, la vigilancia de los casos activos es más idónea para la infección por *T. b. gambiense,* pero el control del vector es más eficaz para la prevención de la infección por *T. b. rhodesiense.* El objetivo de la detección de los casos activos es identificar a los individuos infectados que pueden seguir estando en un estadio asintomático o en estadios iniciales. Este planteamiento, que es más idóneo para la infección por *T. b. gambiense*, consiste típicamente en un cribado de adenopatías seguido de la prueba CATT. Si los resultados son positivos para ambos, el paciente debería someterse a una evaluación adicional con aspirado de los ganglios linfáticos y pruebas sanguíneas. En caso de encontrarse tripanosomas, el paciente debería tratarse. Entre las medidas para controlar el vector están las trampas para las moscas tse-tsé y las mosquiteras impregnadas de insecticida; los lugareños pueden mantener fácilmente las trampas, mientras que las mosquiteras requieren nuevas impregnaciones con regularidad, por lo que su mantenimiento y sus costes son más altos. La pulverización en masa, cuyos resultados fueron satisfactorios allá por la década de los sesenta, ha dejado de practicarse. Sin embargo, en caso de que se produzca una epidemia, la pulverización aérea o terrestre, junto con la interrupción del hábitat del reservorio animal puede ser el método más eficaz para lograr controlar rápidamente al vector.

TABLA 346-1 FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA TRIPANOSOMIASIS AFRICANA HUMANA

FÁRMACO	CLASE	ESTADIO	VÍA	DOSIS DEL ADULTO	EFECTOS SECUNDARIOS
TRYPANOSOMA BRUCEI GAMBIENSE					
Pentamidina	Diamidina aromática	I	i.m. o i.v.	4 mg/kg al día durante 7 días	Dolor, síntomas digestivos, hipoglucemia o hiperglucemia, trastornos electrolíticos, leucopenia, trombocitopenia
Eflornitina	Inhibidor de la ornitina carboxilasa	II	i.v.	100 mg/kg cada 6 h durante 14 días	Síntomas digestivos, toxicidad de la médula ósea, convulsiones
Melarsoprol (opción alternativa)	Arsénico trivalente	II	i.v.	2,2 mg/kg al día durante 10 días (dosis máxima diaria de 180 mg)	Síndromes encefalopáticos, neuropatía, parálisis, arritmias cardíacas, síntomas digestivos, exantema, prurito, tromboflebitis
TRYPANOSOMA BRUCEI RHODESIENSE					
Suramina	Derivado naftilamínico polisulfonado de la urea	I	i.v.	1 g i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21 (después de una dosis de prueba de 100-200 mg)	Anafilaxia, nefrotoxicidad, fiebre, exantema, prurito, artralgias, neuropatía periférica reversible y toxicidad de la médula ósea
Melarsoprol	Arsénico trivalente	II	i.v.	1,2 mg/kg cada 8 h durante 3 días consecutivos cada semana durante 3 semanas (dosis máxima diaria de 180 mg)	Síndromes encefalopáticos, neuropatía periférica, parálisis, arritmias cardíacas, síntomas digestivos, exantema, prurito, tromboflebitis

i.m. = intramuscular; i.v. = intravenosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las personas que viajan a zonas endémicas deben conocer la posibilidad de esta enfermedad y deben usar las medidas de protección básicas. Deben ponerse prendas de vestir protectoras, al menos con un grosor medio; los colores neutros son los más eficaces ya que las moscas son atraídas por los colores brillantes y oscuros. Las moscas tse-tsé también son atraídas por los vehículos en movimiento, pero descansan en la sombra o los arbustos. La utilización de repelentes de insectos es una medida prudente para otras enfermedades transmitidas por vectores que pueden ser endémicas en dichas zonas, pero no se ha demostrado que reduzca sustancialmente el riesgo de picaduras por la mosca tse-tsé. No existe ninguna quimioprofilaxis recomendada para los viajeros.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

347

ENFERMEDAD DE CHAGAS

LOUIS V. KIRCHHOFF

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad de Chagas, o tripanosomiasis americana, está causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*. Los términos *enfermedad de Chagas, tripanosomiasis americana* e *infección por T. cruzi* son sinónimos.

Organismo patógeno

Varias docenas de especies están incluidas en el género *Trypanosoma,* pero únicamente el tripanosoma africano *Trypanosoma brucei* (subespecies *T. b. gambiense* [África Occidental] y *T. b. rhodesiense* [África Oriental]) (cap. 346) y el tripanosoma americano *T. cruzi* provocan enfermedad en los seres humanos. Muchas especies de insectos triatominos, llamados también chinches besuconas, actúan como vectores del *T. cruzi,* y numerosas especies de mamíferos salvajes y domésticos, así como los seres humanos, están implicadas en el ciclo vital complejo de este organismo fascinante. Los vectores se infectan al ingerir la sangre de los mamíferos portadores de parásitos en su torrente sanguíneo. A continuación, los parásitos se multiplican en el intestino de los insectos y finalmente son eliminados en las heces del vector. La transmisión a un nuevo huésped mamífero se produce cuando las heces del vector cargadas de parásitos entran en contacto con superficies vulnerables, como las mucosas de la boca o la nariz, las conjuntivas o grietas de la piel. Una vez en contacto con los tejidos del nuevo huésped, los parásitos contaminantes penetran en las células locales, se multiplican intracelularmente y, como las células parasitadas se rompen, son liberados hacia los vasos linfáticos y hacia el torrente sanguíneo. Los organismos circulantes penetran en el interior de células nuevas en focos situados a distancia y de este modo mantienen un proceso sin fin de multiplicación asincrónica. El ciclo vital se completa cuando los parásitos son recogidos en los festines de sangre realizados por los vectores. Además de la transmisión a través de vectores, *T. cruzi* puede transmitirse a través de la sangre o de órganos donados por personas infectadas, mediante la transmisión desde la madre a su hijo, por el consumo de alimentos o bebidas contaminadas[1] o por accidentes en el laboratorio.

EPIDEMIOLOGÍA

Epizootiología de *T. cruzi*

Los vectores triatominos que transmiten *T. cruzi* se encuentran en el continente americano, desde el sur de Argentina hasta la mitad sur de EE. UU. Se ha aislado el parásito a partir de más de 100 especies de mamíferos domésticos y salvajes, los cuales, en su mayoría se infectan cuando se alimentan de vectores infectados. Los armadillos, los roedores salvajes, los mapaches y las zarigüeyas suelen ser los mamíferos salvajes que actúan de reservorios con más frecuencia, y tanto estas especies como otras que albergan *T. cruzi,* pueden detectarse en zonas del sur y el oeste de EE. UU.

Lo habitual es que los seres humanos adquieran la infección por *T. cruzi* cuando habitan en casas ubicadas en áreas zoonóticas en las que el ciclo silvestre de la transmisión sea activo. El proceso comienza cuando las especies que actúan de vectores, que son capaces de adaptarse a vivir en lugares de residencia de seres humanos, edifican sus nichos en casas de madera, barro y piedra que son típicas en muchas regiones de Latinoamérica. Estos vectores pasan a ser inquilinos habituales y comienzan a alimentarse de sangre, habitualmente por la noche, de los seres humanos que habitan en los lugares que ellos han invadido, así como de los animales domésticos que duermen allí, y en particular de los perros. Así pues, la enfermedad de Chagas es, sobre todo, un problema de salud pública entre las personas pobres que viven en áreas rurales.

Epidemiología de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica

La enfermedad de Chagas es una zoonosis endémica en México y en todos los países de Centroamérica y Suramérica. Ninguna de las islas del Caribe es endémica. En el año 2006, la Organización Panamericana de la Salud calculó que 8 millones de personas están infectadas de forma crónica por *T. cruzi* y que anualmente la mortalidad de la enfermedad de Chagas puede llegar hasta los 12.000 casos.[2] Desde el año 1991, un programa de control internacional de vectores en los países del Cono Sur de Sudamérica (Chile, Argentina, Paraguay, Brasil, Bolivia y Uruguay) ha logrado una disminución notable de la transmisión de *T. cruzi* gracias a una mejoría de la vivienda, de la educación de las personas con riesgo de adquirir la infección y de la pulverización con insecticidas residuales. Las reducciones sustanciales en las tasas de prevalencia en los niños en edad escolar y en los donantes de sangre constituyen una prueba clara del éxito del programa. En los años 1997, 1999 y 2006, respectivamente, se certificó la ausencia de transmisión por vectores en Uruguay, Chile y Brasil. También se ha logrado una reducción notable de la transmisión en Argentina. Se han iniciado programas similares en Centroamérica y en los países andinos, de forma simultánea a la implantación de programas de control del vector, y se han puesto en marcha cribados de donantes en la práctica totalidad de las zonas endémicas y, con la notable excepción de México, la transmisión de *T. cruzi* a través de transfusiones prácticamente se ha erradicado.

Epidemiología de la enfermedad de Chagas en EE. UU.

Como ya se ha señalado, el ciclo silvestre del *T. cruzi* existe en gran parte de las regiones del sur y el oeste de EE. UU., pero solo se han declarado seis casos de transmisión autóctona; tres en Texas y uno en Tennessee, otro en Luisiana y otro en California. Además, el cribado de donantes de sangre de ámbito nacional empezado en enero del 2007, en el que se comprobaron más de 50 millones de unidades de sangre, solo ha puesto de manifiesto 17 donantes infectados por *T. cruzi*, que al parecer habían adquirido la infección autóctonamente.[3] En los últimos 30 años, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) solo han mencionado 15 casos adquiridos en el laboratorio y casos importados de enfermedad de Chagas aguda. Solo una de estas últimas infecciones se produjo en un turista que había regresado a EE. UU., pero tres de dichos casos se han comunicado en Europa y uno en Canadá. Por tanto, la enfermedad de Chagas aguda es extremadamente rara en EE. UU.

Los datos del censo señalan que, incluyendo a los inmigrantes legales e ilegales, 23 millones de personas nacidas en países endémicos para la enfermedad de Chagas viven actualmente en EE. UU. Aproximadamente 17 millones de estos individuos proceden de México, donde parece que la prevalencia global de infección por *T. cruzi* oscila entre el 0,5 y el 1%. Además, más de la mitad de los inmigrantes de países diferentes a México proceden de Centroamérica, una región donde la prevalencia de infección por *T. cruzi* es relativamente alta. Un cálculo reciente cifra en 300.000 las personas infectadas por *T. cruzi* que actualmente viven en EE. UU. Varios estudios realizados antes de que comenzase el cribado de donantes de sangre en el año 2007 identificaron a personas infectadas por *T. cruzi* en el colectivo de donantes y se describieron nueve casos de transmisión por transfusión en EE. UU. y Canadá. Desde que comenzó a practicarse el cribado en 2007, se han comprobado más de 50 millones de unidades y se han identificado cerca de 3.000 donantes infectados por *T. cruzi* a los cuales se les ha impedido seguir donando. La tasa confirmada de infección por *T. cruzi* en los donantes es de aproximadamente 1 por cada 13.300.[4] Con la finalidad de disminuir los ingentes gastos que conlleva un cribado universal (entre 100 y 200 millones de dólares estadounidenses anuales), se ha puesto en práctica un protocolo de cribado selectivo basado en los resultados previamente negativos de la prueba.

En EE. UU. el trasplante de órganos procedentes de tres personas con infección por *T. cruzi* no diagnosticada provocó la aparición de enfermedad de Chagas en cinco receptores, uno de los cuales falleció como consecuencia de la infección. Hasta la fecha solo se ha notificado un caso de transmisión congénita de *T. cruzi.* Una estimación razonable del número de niños nacidos en EE. UU. al año con enfermedad de Chagas congénita se sitúa en torno a los 63.000. El hecho de que la mayoría de ellos sean asintomáticos[5] y el escaso nivel de conocimientos sobre la enfermedad de Chagas del personal encargado de su cuidado probablemente explica la escasez de casos comunicados.

BIOPATOLOGÍA

En la enfermedad de Chagas aguda puede aparecer una lesión inflamatoria, denominada chagoma, en el punto de entrada de los parásitos. Los cambios histológicos locales consisten en parasitismo intracelular del músculo y de otros tejidos subcutáneos, infiltración linfocítica, edema intersticial e hiperplasia de los ganglios linfáticos que drenan la zona. A medida que los parásitos se diseminan sistémicamente a través de los vasos linfáticos y del torrente sanguíneo, los músculos, incluido el miocardio, son los tejidos que más intensamente se ven invadidos por los parásitos, pero los organismos pueden invadir prácticamente cualquier tejido. Puede desarrollarse miocarditis en relación con

booksmedicos.org

Las personas que viajan a zonas endémicas deben conocer la posibilidad de esta enfermedad y deben usar las medidas de protección básicas. Deben ponerse prendas de vestir protectoras, al menos con un grosor medio; los colores neutros son los más eficaces ya que las moscas son atraídas por los colores brillantes y oscuros. Las moscas tse-tsé también son atraídas por los vehículos en movimiento, pero descansan en la sombra o los arbustos. La utilización de repelentes de insectos es una medida prudente para otras enfermedades transmitidas por vectores que pueden ser endémicas en dichas zonas, pero no se ha demostrado que reduzca sustancialmente el riesgo de picaduras por la mosca tse-tsé. No existe ninguna quimioprofilaxis recomendada para los viajeros.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

347

ENFERMEDAD DE CHAGAS

LOUIS V. KIRCHHOFF

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad de Chagas, o tripanosomiasis americana, está causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*. Los términos *enfermedad de Chagas, tripanosomiasis americana* e *infección por T. cruzi* son sinónimos.

Organismo patógeno

Varias docenas de especies están incluidas en el género *Trypanosoma,* pero únicamente el tripanosoma africano *Trypanosoma brucei* (subespecies *T. b. gambiense* [África Occidental] y *T. b. rhodesiense* [África Oriental]) (cap. 346) y el tripanosoma americano *T. cruzi* provocan enfermedad en los seres humanos. Muchas especies de insectos triatominos, llamados también chinches besuconas, actúan como vectores del *T. cruzi,* y numerosas especies de mamíferos salvajes y domésticos, así como los seres humanos, están implicadas en el ciclo vital complejo de este organismo fascinante. Los vectores se infectan al ingerir la sangre de los mamíferos portadores de parásitos en su torrente sanguíneo. A continuación, los parásitos se multiplican en el intestino de los insectos y finalmente son eliminados en las heces del vector. La transmisión a un nuevo huésped mamífero se produce cuando las heces del vector cargadas de parásitos entran en contacto con superficies vulnerables, como las mucosas de la boca o la nariz, las conjuntivas o grietas de la piel. Una vez en contacto con los tejidos del nuevo huésped, los parásitos contaminantes penetran en las células locales, se multiplican intracelularmente y, como las células parasitadas se rompen, son liberados hacia los vasos linfáticos y hacia el torrente sanguíneo. Los organismos circulantes penetran en el interior de células nuevas en focos situados a distancia y de este modo mantienen un proceso sin fin de multiplicación asincrónica. El ciclo vital se completa cuando los parásitos son recogidos en los festines de sangre realizados por los vectores. Además de la transmisión a través de vectores, *T. cruzi* puede transmitirse a través de la sangre o de órganos donados por personas infectadas, mediante la transmisión desde la madre a su hijo, por el consumo de alimentos o bebidas contaminadas[1] o por accidentes en el laboratorio.

EPIDEMIOLOGÍA

Epizootiología de *T. cruzi*

Los vectores triatominos que transmiten *T. cruzi* se encuentran en el continente americano, desde el sur de Argentina hasta la mitad sur de EE. UU. Se ha aislado el parásito a partir de más de 100 especies de mamíferos domésticos y salvajes, los cuales, en su mayoría se infectan cuando se alimentan de vectores infectados. Los armadillos, los roedores salvajes, los mapaches y las zarigüeyas suelen ser los mamíferos salvajes que actúan de reservorios con más frecuencia, y tanto estas especies como otras que albergan *T. cruzi,* pueden detectarse en zonas del sur y el oeste de EE. UU.

Lo habitual es que los seres humanos adquieran la infección por *T. cruzi* cuando habitan en casas ubicadas en áreas zoonóticas en las que el ciclo silvestre de la transmisión sea activo. El proceso comienza cuando las especies que actúan de vectores, que son capaces de adaptarse a vivir en lugares de residencia de seres humanos, edifican sus nichos en casas de madera, barro y piedra que son típicas en muchas regiones de Latinoamérica. Estos vectores pasan a ser inquilinos habituales y comienzan a alimentarse de sangre, habitualmente por la noche, de los seres humanos que habitan en los lugares que ellos han invadido, así como de los animales domésticos que duermen allí, y en particular de los perros. Así pues, la enfermedad de Chagas es, sobre todo, un problema de salud pública entre las personas pobres que viven en áreas rurales.

Epidemiología de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica

La enfermedad de Chagas es una zoonosis endémica en México y en todos los países de Centroamérica y Suramérica. Ninguna de las islas del Caribe es endémica. En el año 2006, la Organización Panamericana de la Salud calculó que 8 millones de personas están infectadas de forma crónica por *T. cruzi* y que anualmente la mortalidad de la enfermedad de Chagas puede llegar hasta los 12.000 casos.[2] Desde el año 1991, un programa de control internacional de vectores en los países del Cono Sur de Sudamérica (Chile, Argentina, Paraguay, Brasil, Bolivia y Uruguay) ha logrado una disminución notable de la transmisión de *T. cruzi* gracias a una mejoría de la vivienda, de la educación de las personas con riesgo de adquirir la infección y de la pulverización con insecticidas residuales. Las reducciones sustanciales en las tasas de prevalencia en los niños en edad escolar y en los donantes de sangre constituyen una prueba clara del éxito del programa. En los años 1997, 1999 y 2006, respectivamente, se certificó la ausencia de transmisión por vectores en Uruguay, Chile y Brasil. También se ha logrado una reducción notable de la transmisión en Argentina. Se han iniciado programas similares en Centroamérica y en los países andinos, de forma simultánea a la implantación de programas de control del vector, y se han puesto en marcha cribados de donantes en la práctica totalidad de las zonas endémicas y, con la notable excepción de México, la transmisión de *T. cruzi* a través de transfusiones prácticamente se ha erradicado.

Epidemiología de la enfermedad de Chagas en EE. UU.

Como ya se ha señalado, el ciclo silvestre del *T. cruzi* existe en gran parte de las regiones del sur y el oeste de EE. UU., pero solo se han declarado seis casos de transmisión autóctona; tres en Texas y uno en Tennessee, otro en Luisiana y otro en California. Además, el cribado de donantes de sangre de ámbito nacional empezado en enero del 2007, en el que se comprobaron más de 50 millones de unidades de sangre, solo ha puesto de manifiesto 17 donantes infectados por *T. cruzi*, que al parecer habían adquirido la infección autóctonamente.[3] En los últimos 30 años, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) solo han mencionado 15 casos adquiridos en el laboratorio y casos importados de enfermedad de Chagas aguda. Solo una de estas últimas infecciones se produjo en un turista que había regresado a EE. UU., pero tres de dichos casos se han comunicado en Europa y uno en Canadá. Por tanto, la enfermedad de Chagas aguda es extremadamente rara en EE. UU.

Los datos del censo señalan que, incluyendo a los inmigrantes legales e ilegales, 23 millones de personas nacidas en países endémicos para la enfermedad de Chagas viven actualmente en EE. UU. Aproximadamente 17 millones de estos individuos proceden de México, donde parece que la prevalencia global de infección por *T. cruzi* oscila entre el 0,5 y el 1%. Además, más de la mitad de los inmigrantes de países diferentes a México proceden de Centroamérica, una región donde la prevalencia de infección por *T. cruzi* es relativamente alta. Un cálculo reciente cifra en 300.000 las personas infectadas por *T. cruzi* que actualmente viven en EE. UU. Varios estudios realizados antes de que comenzase el cribado de donantes de sangre en el año 2007 identificaron a personas infectadas por *T. cruzi* en el colectivo de donantes y se describieron nueve casos de transmisión por transfusión en EE. UU. y Canadá. Desde que comenzó a practicarse el cribado en 2007, se han comprobado más de 50 millones de unidades y se han identificado cerca de 3.000 donantes infectados por *T. cruzi* a los cuales se les ha impedido seguir donando. La tasa confirmada de infección por *T. cruzi* en los donantes es de aproximadamente 1 por cada 13.300.[4] Con la finalidad de disminuir los ingentes gastos que conlleva un cribado universal (entre 100 y 200 millones de dólares estadounidenses anuales), se ha puesto en práctica un protocolo de cribado selectivo basado en los resultados previamente negativos de la prueba.

En EE. UU. el trasplante de órganos procedentes de tres personas con infección por *T. cruzi* no diagnosticada provocó la aparición de enfermedad de Chagas en cinco receptores, uno de los cuales falleció como consecuencia de la infección. Hasta la fecha solo se ha notificado un caso de transmisión congénita de *T. cruzi.* Una estimación razonable del número de niños nacidos en EE. UU. al año con enfermedad de Chagas congénita se sitúa en torno a los 63.000. El hecho de que la mayoría de ellos sean asintomáticos[5] y el escaso nivel de conocimientos sobre la enfermedad de Chagas del personal encargado de su cuidado probablemente explica la escasez de casos comunicados.

BIOPATOLOGÍA

En la enfermedad de Chagas aguda puede aparecer una lesión inflamatoria, denominada chagoma, en el punto de entrada de los parásitos. Los cambios histológicos locales consisten en parasitismo intracelular del músculo y de otros tejidos subcutáneos, infiltración linfocítica, edema intersticial e hiperplasia de los ganglios linfáticos que drenan la zona. A medida que los parásitos se diseminan sistémicamente a través de los vasos linfáticos y del torrente sanguíneo, los músculos, incluido el miocardio, son los tejidos que más intensamente se ven invadidos por los parásitos, pero los organismos pueden invadir prácticamente cualquier tejido. Puede desarrollarse miocarditis en relación con

booksmedicos.org

áreas focales de cardiomiocitos infectados, inflamación y necrosis. Los seudoquistes característicos que se observan en los cortes de tejidos infectados por *T. cruzi* en realidad son células del huésped rellenas de formas multiplicadoras del parásito (fig. 347-1). En algunos pacientes pueden observarse parásitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

El órgano que más frecuentemente se afecta en la enfermedad de Chagas crónica es el corazón. Los corazones obtenidos en las autopsias de pacientes que fallecieron de miocardiopatía de Chagas suelen mostrar un aspecto global de hipertrofia biventricular y adelgazamiento de las paredes ventriculares (fig. 347-2). Suele ser típica la presencia de trombos murales, así como de un aneurisma apical del ventrículo izquierdo en los casos con enfermedad avanzada. A nivel celular, el proceso que subyace en estas anomalías anatomopatológicas macroscópicas es una inflamación crónica con infiltrado de mononucleares, fibrosis intersticial difusa y atrofia de las células miocárdicas. La inflamación crónica afecta también al sistema de conducción y provoca una serie de trastornos del ritmo, como bradiarritmias auriculares y fibrilación auricular; contracciones ventriculares prematuras; bloqueos de rama, sobre todo de la rama derecha; taquicardia ventricular y bloqueo auriculoventricular de tercer grado. Los parásitos rara vez se observan en los tejidos afectados mediante métodos histológicos convencionales, pero en varios estudios en los que se aplicaba la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se observó una correlación entre la intensidad de la inflamación y la presencia de parásitos. Las pruebas acumuladas hasta la fecha apoyan el hecho de que la base de la patogenia en los pacientes con infección crónica por *T. cruzi* es la persistencia de los parásitos y la inflamación crónica resultante en los tejidos afectados, en lugar de los mecanismos autoinmunitarios.

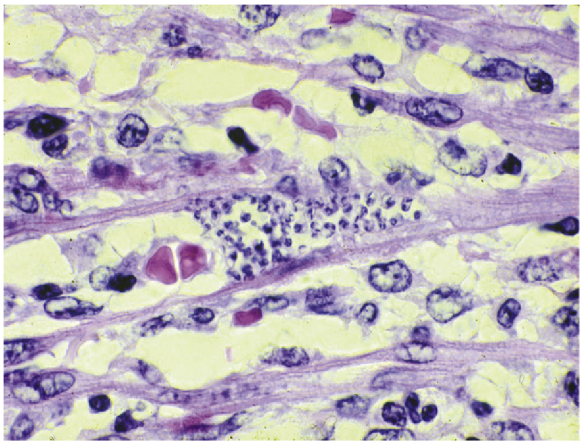

FIGURA 347-1. ***Trypanosoma cruzi*** **en el músculo cardíaco de un niño que falleció de una miocarditis de Chagas aguda.** Miocito infectado con varias docenas de amastigotes de *T. cruzi* en el centro del campo (tinción de hematoxilina-eosina, ×900).



FIGURA 347-2. **Radiografía de tórax de un paciente originario de Bolivia con infección crónica por** ***Trypanosoma cruzi*****, trastornos del ritmo y miocardiopatía. Pueden apreciarse los cables del marcapasos en la zona del ventrículo izquierdo.**

La dilatación y la hipertrofia que se aprecian en el examen macroscópico del esófago o el colon de un paciente con enfermedad de Chagas del aparato digestivo (megaesófago o megacolon) resultan sorprendentes. En el examen con microscopio óptico de los tejidos afectados se observan lesiones inflamatorias focales con infiltrados linfocíticos. Asimismo, está disminuido el número de neuronas en el plexo mientérico, aparte de la presencia de fibrosis periganglionar e intraganglionar con proliferación de células de Schwann y linfocitosis. En la mayoría de los pacientes, las consecuencias clínicas de esta denervación parasimpática se limitan al esófago o al colon (o a ambos), aunque también pueden afectarse los uréteres, el árbol biliar y otras vísceras huecas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad de Chagas aguda

La enfermedad de Chagas aguda suele ser una enfermedad de los niños, si bien puede afectar a personas de cualquier edad.[6] Los síntomas suelen ser leves e inespecíficos. Puede aparecer un chagoma con linfoadenopatía local cuando el parásito accede al interior del organismo a través de una grieta de la piel o por el foco de punción del vector. El signo de Romaña, que es el hallazgo clásico en la enfermedad de Chagas aguda, consiste en la presencia de edema indoloro de los tejidos palpebrales y perioculares y puede aparecer cuando la conjuntiva es la puerta de entrada. Estos signos locales iniciales pueden seguirse de fiebre, malestar general, anorexia y edema de la cara y de las extremidades inferiores. También puede haber linfoadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia. También puede desarrollarse una miocarditis grave y la mayoría de los casos mortales se deben a la insuficiencia cardíaca congestiva resultante. La meningoencefalitis es una complicación rara. En los pacientes no tratados, el cuadro agudo se resuelve espontáneamente a lo largo de 6-8 semanas mientras el paciente entra en la fase indeterminada de la enfermedad de Chagas, que se caracteriza por parasitemia no evidente, ausencia de signos y síntomas y anticuerpos contra *T. cruzi* fácilmente detectables.

Cardiopatía de la enfermedad de Chagas crónica

Solamente del 10 al 30% de las personas con infección crónica por *T. cruzi* manifiesta síntomas clínicos, que suelen consistir en trastornos del ritmo o miocardiopatía.[7,8] Los síntomas de la enfermedad de Chagas pueden desarrollarse insidiosamente a lo largo de años, y a menudo decenios, tras la infección inicial. Los signos clínicos reflejan los trastornos del ritmo, la insuficiencia cardíaca congestiva y la tromboembolia que caracterizan el cuadro. Los mareos, el síncope e incluso las convulsiones pueden deberse a una amplia gama de arritmias. La miocardiopatía da lugar a menudo a insuficiencia biventricular, y en las fases avanzadas de la enfermedad puede predominar una insuficiencia cardíaca de las cavidades derechas. Se ha validado un instrumento de valoración de la puntuación del riesgo para poder calibrar el pronóstico. La enfermedad de Chagas crónica constituye un factor de riesgo independiente de ictus.

Enfermedad de Chagas gastrointestinal crónica (megaesófago y megacolon)

El esófago y el colon son los segmentos del aparato digestivo que más frecuentemente se ven afectados en las personas con infección crónica por *T. cruzi*. En los pacientes con megaesófago, los síntomas son parecidos a los de la acalasia idiopática (cap. 138) y pueden consistir en tos, disfagia, odinofagia y regurgitación. En las fases avanzadas de la disfunción esofágica algunos pacientes desarrollan hipersalivación y la hipertrofia consiguiente de las glándulas salivares. Los pacientes pueden aspirar, especialmente durante el sueño, y cuando no reciben tratamiento para la enfermedad son frecuentes los episodios repetidos de neumonitis por aspiración. La pérdida de peso e incluso la caquexia en los pacientes con un megaesófago grave pueden combinarse con la neumonitis hasta provocarles la muerte. Los individuos con megacolon chagásico padecen dolores abdominales intermitentes y estreñimiento crónico, y en los casos avanzados pueden transcurrir varias semanas entre una deposición y otra. En raras ocasiones, una obstrucción aguda, en ocasiones por un vólvulo, puede provocar perforación intestinal, sepsis y muerte.

INMUNODEPRESIÓN Y TRASPLANTE EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR *T. CRUZI*

Cuando los portadores crónicos de *T. cruzi* sufren una inmunodepresión, la infección puede reactivarse, a veces con una intensidad que resulta atípica para la enfermedad de Chagas aguda en las personas inmunocompetentes.[9] Se desconoce la incidencia global de reactivación en las personas inmunodeprimidas que albergan el parásito de forma crónica. Se ha referido reactivación tras trasplante renal y, en casos infrecuentes, se ven implicados abscesos en el sistema nervioso central y lesiones cutáneas. La visión de consenso es que la enfermedad de Chagas no debería constituir una contraindicación para el trasplante renal. No obstante, en los pacientes infectados por *T. cruzi* que se someten a este procedimiento debe monitorizarse la aparición de signos y síntomas de enfermedad de Chagas aguda, incluida una evaluación neurológica detallada, y pruebas parasitológicas cuando la enfermedad aguda aparece en el período postoperatorio.

La reactivación de la infección por *T. cruzi* puede producirse también en personas coinfectadas con el parásito y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

han descrito docenas de estos pacientes. Resulta sorprendente que en muchos de estos pacientes se desarrollaron abscesos cerebrales por *T. cruzi*, los cuales no se producen en los pacientes inmunocompetentes con enfermedad de Chagas crónica. Se ha demostrado que las cargas virales de VIH aumentan en el contexto de una enfermedad de Chagas aguda reactivada. Los cálculos basados en las epidemiologías solapadas de la infección por el VIH y *T. cruzi* en los países endémicos sugieren que la incidencia de la reactivación de la última en los pacientes coinfectados es baja.

DIAGNÓSTICO

Enfermedad de Chagas aguda

El primer paso para considerar el diagnóstico de enfermedad de Chagas aguda es establecer que una persona está en situación de riesgo para infectarse por *T. cruzi*. Entre los factores de riesgo están la residencia reciente en una zona endémica o el haberse sometido a una transfusión sanguínea, ser hijo de una madre con riesgo geográfico o asociado a transfusión en el caso de los recién nacidos, o un accidente de laboratorio durante la manipulación de estos parásitos. El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Chagas aguda solo puede establecerse detectando los parásitos. Los análisis serológicos para la detección de inmunoglobulina M (IgM) específica de *T. cruzi* no son lo suficientemente precisos como para justificar su uso. En las personas inmunocompetentes con sospecha de padecer enfermedad de Chagas aguda, el planteamiento más productivo consiste en el examen de los preparados en fresco de sangre anticoagulada o de la capa leucocítica para observar los parásitos sumamente móviles del torrente sanguíneo. Pueden verse también en los frotis teñidos con Giemsa. Además, en los pacientes inmunodeprimidos, a veces pueden detectarse los parásitos en otras muestras, como los aspirados de los ganglios linfáticos, las muestras de biopsia de las lesiones cutáneas, de la médula ósea, del tejido endomiocárdico, del LCR y del líquido pericárdico.

Cuando estos métodos directos no consiguen detectar los organismos en una persona de riesgo, las muestras deben someterse al estudio con PCR (v. más adelante).[10] Se ha demostrado que los análisis de PCR son más sensibles que los métodos directos descritos anteriormente para detectar *T. cruzi*. Otro método es el hemocultivo o el cultivo de otras muestras en medios líquidos especializados, pero la utilidad de este planteamiento está limitada por la baja sensibilidad (50-70% para los hemocultivos) y por el hecho de que los cultivos tardan 2 semanas en virar a positivos. En los recién nacidos cuya sangre sea negativa, tanto en el examen directo como en el análisis de la PCR después del nacimiento, debe llevarse a cabo un estudio serológico en busca de inmunoglobulina específica de *T. cruzi* entre 6 y 9 meses más tarde, momento en el cual ya habrán desaparecido los anticuerpos maternos.

Enfermedad de Chagas crónica

La infección crónica por *T. cruzi* suele diagnosticarse mediante la detección de anticuerpos IgG que se unen específicamente a los antígenos del parásito, y en la práctica mayoría de los casos no es necesario aislar el organismo. Actualmente existen en el mercado más de 30 análisis serológicos para diagnosticar la enfermedad de Chagas en los países endémicos, los cuales se utilizan ampliamente para analizar las muestras clínicas y para el cribado de los donantes de sangre. Aunque estas pruebas suelen tener una sensibilidad buena y una especificidad razonable, hay reacciones falsas positivas, sobre todo en muestras de pacientes que padecen otras enfermedades infecciosas u otros cuadros autoinmunitarios. La Organización Mundial de la Salud ha recomendado que se realicen las pruebas con dos análisis basados en diferentes formatos. En EE. UU., el sistema de prueba Ortho® *T. cruzi* ELISA y el análisis Abbott Prism Chagas se utilizan para el cribado de la sangre donada. Las pruebas Abbott ESA Chagas y Chagas RIPA[11] se emplean para la confirmación de muestras de donantes que son positivas en el cribado.

Desde la publicación en 1989 de dos informes en los que se describía la utilización de la PCR para detectar *T. cruzi*, han aparecido más de 100 artículos que abordan este tema. En estudios en seres humanos, la sensibilidad de los análisis de PCR oscilaba entre el 44,7 y el 100%, y en la mayoría era mayor del 90%. Por lo general, se acepta que el grado de sensibilidad de estos análisis no es lo suficientemente alto para justificar su uso como prueba de confirmación de las muestras de los donantes serológicamente positivos. Por el contrario, los análisis de PCR pueden ser útiles en personas con resultados serológicos limítrofes, en los pacientes que se sospecha una enfermedad de Chagas aguda o congénita cuando no se detectan los parásitos microscópicamente y en los pacientes infectados que han recibido un tratamiento específico. En todos estos individuos, y debido a la sensibilidad, solamente pueden tomarse los resultados de la PCR positivos como verdaderamente indicativos del estado infeccioso.

TRATAMIENTO Tto

Fármacos antiparasitarios (v. también cap. 344)

Los dos fármacos actualmente disponibles para tratar la enfermedad de Chagas no son satisfactorios y la necesidad de un régimen farmacológico curativo contra los parásitos es el reto más importante en la investigación de la enfermedad de Chagas.[12] El nifurtimox es un derivado nitrofurano que se ha venido utilizando durante más de tres décadas. Disminuye los síntomas y la mortalidad en los pacientes con enfermedad de Chagas aguda, eliminando los parásitos en aproximadamente el 70% de los casos. También consigue una tasa de curación sustancial en los niños en la fase indeterminada, pero, desafortunadamente, las tasas de curación pueden ser menores del 10% en la infección crónica de larga duración por *T. cruzi* en los adultos.

Entre las desventajas del nifurtimox están la duración prolongada del tratamiento y la aparición en ocasiones de efectos indeseables como molestias digestivas como anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso y dolor abdominal. Los pacientes tratados con este fármaco pueden padecer además síntomas neurológicos como insomnio, intranquilidad, fasciculaciones, parestesias, polineuritis e incluso convulsiones.[13] La dosis oral recomendada en los adultos es de 8 a 10 mg/kg de peso corporal al día. En los adolescentes, la dosis es de 12,5 a 15 mg/kg/día, y en los niños de 1 a 10 años de 15 a 20 mg/kg/día. El fármaco debe administrarse todos los días fraccionado en cuatro dosis, y el tratamiento debe mantenerse durante 90-120 días. En EE. UU., el nifurtimox solo puede obtenerse del servicio farmacológico de los CDC (404-639-3670).

El segundo fármaco para tratar la infección por *T. cruzi* es el derivado nitroimidazólico benznidazol. Las tasas de curación son similares, o incluso un poco mayores que las logradas con nifurtimox. Se han alcanzado tasas de curación superiores al 90% en lactantes con infecciones congénitas tratados con benznidazol. Entre los efectos secundarios cabe destacar la aparición de exantema, neuropatía periférica y granulocitopenia.[14] El benznidazol es considerado el fármaco de elección por la mayoría de los expertos de Latinoamérica. La dosis oral recomendada es de 5 a 10 mg/kg de peso corporal al día para los niños y de 5 mg/kg de peso corporal en los adultos, y en ambos casos la duración del tratamiento se prolonga 60 días.

Hay un amplio consenso entre los expertos de que el tratamiento está indicado en todos los pacientes con infecciones agudas o congénitas, así como en los niños de hasta 18 años con una infección crónica. Esta recomendación está respaldada por varios estudios en los que se confirma que una mayoría de estos pacientes puede curarse desde el punto de vista parasitológico. Por extensión, sería razonable tratar a cualquier individuo de 18 años o más que haya adquirido una infección por *T. cruzi* en los 17 años precedentes. También se ha alcanzado un amplio consenso de que a las personas con una infección sintomática avanzada por *T. cruzi* no se les debería administrar un tratamiento específico. La cuestión restante, por tanto, es si deberían tratarse los adultos con infecciones en fase indeterminada de larga duración, que constituyen, con mucho, el grupo más amplio de personas infectadas por *T. cruzi*. Este asunto es espinoso, ya que la carga que supone el cumplimiento de este régimen terapéutico tan prolongado de cualquiera de los fármacos puede ser sustancial y las tasas de curación parasitológicas son bajas. Es importante señalar la ausencia de pruebas claras a partir de estudios controlados aleatorizados de que la terapia con cualquiera de estos fármacos retrase el comienzo de los síntomas o la progresión de la enfermedad o que reduzca la tasa de mortalidad en los adultos con infección crónica por *T. cruzi*. En el año 2006, un grupo de expertos reunido en los CDC recomendó que se ofreciera tratamiento a los adultos de 19 a 50 años con un cuadro en fase indeterminada o con síntomas leves. Se está llevando a cabo un estudio aleatorizado a gran escala (el estudio multicéntrico BENEFIT) diseñado para valorar la eficacia clínica y parasitológica del benznidazol en pacientes con enfermedad de Chagas con edades comprendidas entre los 18 y los 75 años sin enfermedad avanzada en Colombia, Bolivia, Brasil y Argentina. Los resultados iniciales estarán disponibles en 2015. Un ensayo aleatorizado recientemente publicado en el que se comparaban benznidazol (150 mg dos veces/día) con posaconazol, que carece de actividad tripanocida en modelos murinos, administrado en doble dosis (400 mg dos veces/día o 100 mg dos veces/día), en ambos casos durante 60 días, para tratar la enfermedad de Chagas crónica, mostró que el benznidazol registraba un porcentaje significativamente inferior de fracasos terapéuticos que cualquiera de las dosis de posaconazol.[A1] Un estudio recientemente publicado en Argentina constató que el tratamiento con benznidazol o nifurtimox antes del embarazo reduce la probabilidad de transmisión congénita subyacente del parásito.[15]

Tratamiento de la enfermedad de Chagas sintomática

Se ha elaborado un algoritmo para evaluar a las personas con un diagnóstico nuevo de enfermedad de Chagas (fig. 347-3). Los pacientes infectados con *T. cruzi* en los que se desarrolla un cuadro sintomático cardíaco o digestivo deben ser derivados a las subespecialidades adecuadas. Aparte del posible uso de nifurtimox o de benznidazol, el tratamiento de la enfermedad de Chagas aguda y crónica es sintomático. En los pacientes con enfermedad de Chagas crónica con síntomas cardíacos, el tratamiento debe ir encaminado a controlar los síntomas con los anticoagulantes y fármacos cardiótropos utilizados en los pacientes con una miocardiopatía de otra etiología. Los marcapasos son útiles en los pacientes con arritmias de mal pronóstico. La utilidad de los cardioversores/desfibriladores implantables en los pacientes con cardiopatía de Chagas no ha sido determinada y se requieren ulteriores investigaciones en ensayos aleatorizados prospectivos.

El trasplante cardíaco (cap. 82) es una alternativa en los pacientes con cardiopatía de Chagas terminal y más de 150 de estos pacientes se han sometido a este procedimiento en Brasil y EE. UU.[16] Al igual que en otros pacientes inmunodeprimidos infectados por *T. cruzi*, la reactivación es un riesgo, si bien puede controlarse. No se ha evaluado ni la utilidad ni los efectos secundarios a largo plazo de la profilaxis para la reactivación con benznidazol o nifurtimox en pacientes infectados por *T. cruzi* después del trasplante cardíaco. La supervivencia a largo plazo de los pacientes con enfermedad de Chagas con trasplantes cardíacos parece ser más larga que en aquellos

booksmedicos.org

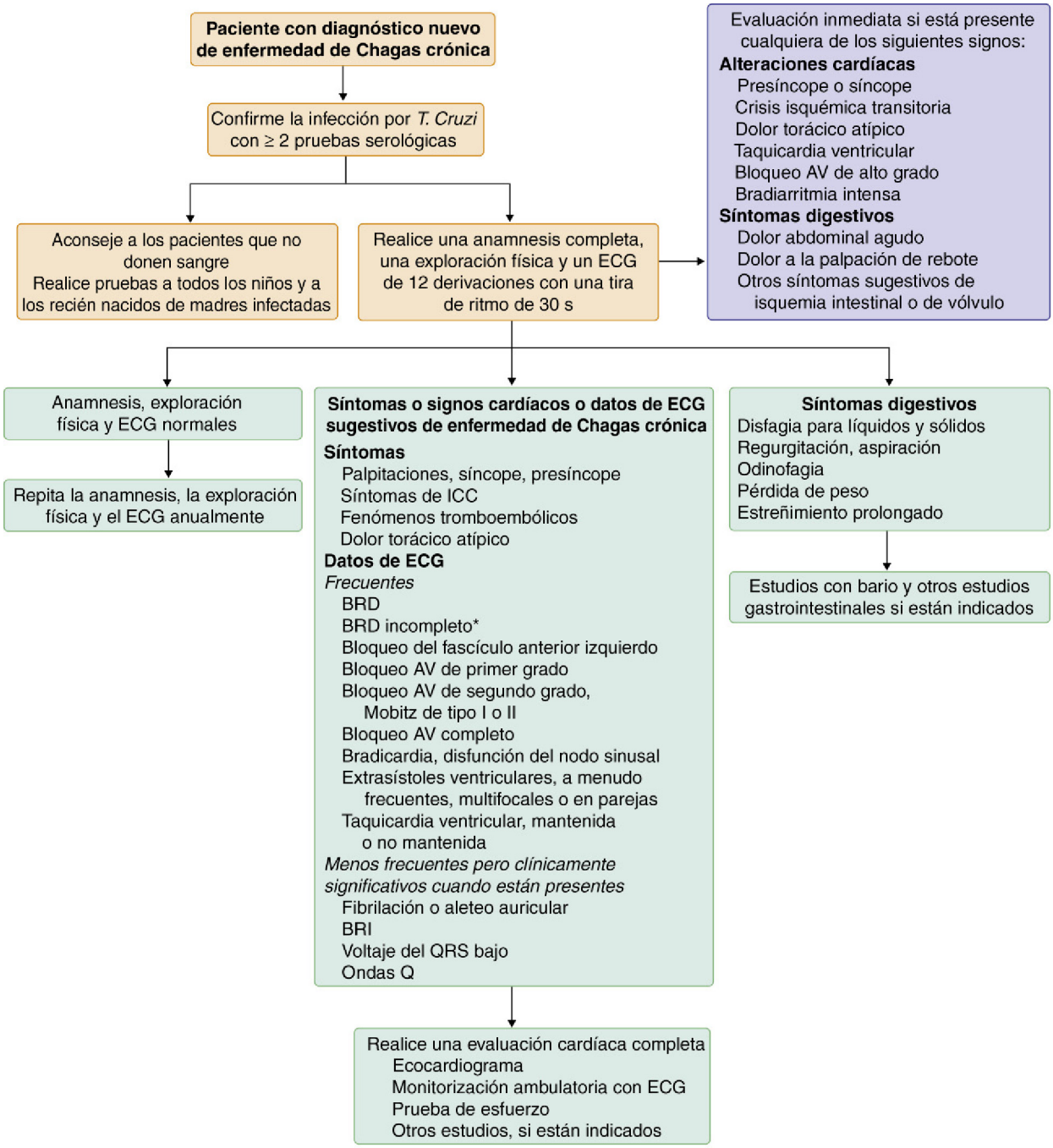

*Intervalo QRS de 0,1 a 0,11 s en los adultos. Criterios basados en el *Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings* con modificaciones de Maguire et al. En los ECG de los niños pueden indicarse criterios diferentes.

FIGURA 347-3. Algoritmo para el estudio de base de un paciente con un diagnóstico nuevo de infección crónica por *Trypanosoma cruzi*. AV = auriculoventricular; BRD = bloqueo de la rama derecha; BRI = bloqueo de la rama izquierda; ECG = electrocardiograma; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva. (Tomado de Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:2171-2181.)

que se someten a un trasplante cardíaco por otros motivos, probablemente porque las lesiones de la enfermedad asociada a *T. cruzi* afectan principalmente al corazón.

El megaesófago de la enfermedad de Chagas debe tratarse de la misma forma que la acalasia idiopática (cap. 138), la cual suele responder a dilatación con globo del esfínter esofágico inferior cuando los síntomas son leves. En los pacientes que no responden a dilataciones con globo repetidas puede ser necesaria una intervención quirúrgica. La miotomía laparoscópica se está aplicando cada vez con más asiduidad para tratar el megaesófago de la enfermedad de Chagas, al igual que en la acalasia.

El megacolon de la enfermedad de Chagas en su fase inicial puede tratarse con dietas ricas en fibra y en ocasiones con laxantes o enemas. Las impactaciones fecales obligan a realizar desimpactaciones manuales, mientras que el megacolon tóxico obliga a la cirugía. En los pacientes con megacolon avanzado puede desarrollarse un vólvulo (cap. 142) cuando el colon sigmoide hipertrofiado y alargado gira y se pliega sobre sí mismo; el vólvulo da lugar a una miríada de síntomas y en muchas ocasiones obliga a practicar una cirugía urgente. Aunque los síntomas asociados al vólvulo se resuelvan espontáneamente sin cirugía, a la larga suele ser preciso practicar alguna cirugía porque el vólvulo tiende a recidivar. Existen diferentes procedimientos quirúrgicos para tratar el megacolon avanzado de la enfermedad de Chagas, pero todos ellos comparten la resección del colon sigmoide y la extirpación de parte del recto.

PREVENCIÓN

La reducción del contacto de los seres humanos con los vectores triatominos mediante la educación de las personas de riesgo, las mejoras en los lugares de residencia y la pulverización de insecticidas residuales en los países endémicos ha disminuido o eliminado los vectores de la transmisión de *T. cruzi* en una parte importante del ámbito endémico y es de esperar que sigan produciéndose progresos. El cribado serológico de la sangre de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los donantes ha eliminado prácticamente la transmisión del parásito asociada a transfusiones en las zonas más endémicas. Los brotes de enfermedad de Chagas aguda a través de la transmisión oral pueden evitarse poniendo en práctica estándares de seguridad alimenticia mejorados. El tratamiento farmacológico de las mujeres infectadas por *T. cruzi* antes del embarazo disminuye la probabilidad de transmisión congénita. No se han definido ni validado protocolos para prevenir la reactivación de la infección por *T. cruzi* en las personas con infección crónica que están inmunodeprimidas de forma yatrógena o por el VIH. Se necesita un régimen terapéutico que consiga una cura parasitológica fiable para prevenir el inicio o la progresión de la enfermedad de Chagas crónica sintomática.

PRONÓSTICO

El pronóstico para los pacientes con enfermedad de Chagas aguda suele ser excelente, ya que la mayoría de las personas que se infectan con carácter agudo presenta solamente síntomas leves que se resuelven espontáneamente, incluso sin un tratamiento específico. Los pocos pacientes con miocarditis de Chagas aguda sintomática deberían evolucionar bien si se tratan precozmente. En las personas con una infección crónica por *T. cruzi*, el riesgo de por vida para el desarrollo de disfunción cardíaca o gastrointestinal es solamente del 10-30%.[17] Se ha validado un instrumento de puntuación del riesgo para calibrar el pronóstico.[18] No se ha determinado en ningún estudio aleatorizado si este ritmo de progresión hacia la enfermedad clínica o hacia la mortalidad global se afectan de un modo significativo por el tratamiento con nifurtimox o benznidazol.

Visite *expertconsult.com* para consultar el capítulo electrónico extendido.

Bibliografía de grado A

A1. Molina I, Gomez I, Prat J, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Eng J Med*. 2014;370:1899-1908.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

348 LEISHMANIOSIS

SIMON L. CROFT Y PIERRE A. BUFFET

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La leishmaniosis está causada por parásitos protozoarios del género *Leishmania* que son transmitidos normalmente entre huéspedes mamíferos por moscas de la arena hembra de la familia de los flebótomos. La enfermedad en los seres humanos tiene una serie de manifestaciones clínicas cuya gravedad varía desde una resolución espontánea hasta lesiones cutáneas limitadas o diseminadas, o hasta una afectación visceral potencialmente mortal. El parásito en el intestino de la mosca existe en forma flagelada extracelular, o promastigoto, de la arena y como una forma intracelular, el amastigote, que sobrevive y se multiplica en un compartimento fagolisosómico de los macrófagos en el huésped mamífero.

Esta enfermedad compleja está causada por 17 especies de *Leishmania,* distribuidas ampliamente en Europa, Asia, África y Suramérica y Centroamérica, con focos limitados en el Sudeste Asiático.[1] Las características de las principales especies de *Leishmania* se resumen en la tabla 348-1. Se calcula que anualmente se declaran entre 1,5 y 2 millones de casos nuevos, con una cifra de mortalidad cercana a 70.000, aunque estos cálculos probablemente estén infravalorados, ya que la leishmaniosis no es una enfermedad de declaración obligatoria en muchos de los 101 países y territorios en los que se sabe que aparece. Muchas infecciones por *Leishmania* son asintomáticas o se diagnostican erróneamente.

Como la leishmaniosis es una enfermedad compleja, consideraremos los aspectos clínicos de la leishmaniosis visceral (LV) y la leishmaniosis cutánea (LC) en distintos apartados.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección se establece en el huésped mamífero después de la picadura de una mosca de la arena hembra perteneciente al género *Phlebotomus* en Europa, Asia y África o del género *Lutzomyia* en América. Diferentes especies de moscas de la arena se asocian a la transmisión de diferentes especies de *Leishmania*. La mayoría de las especies que provocan LC tiene un ciclo de transmisión zoonótico (adquirido a partir de otro mamífero), con la excepción de *Leishmania tropica*, que a veces es antroponótica (se transmite entre seres humanos). Normalmente, la LV puede ser antroponótica (en el caso de *Leishmania donovani*) o zoonótica (en el caso de *Leishmania infantum*). Los huéspedes mamíferos predominantes (los reservorios) se asocian a diferentes especies de *Leishmania* en diversos ecosistemas (fig. 348-1).

La LV está causada por *L. donovani* o por *L. infantum* (la cual es idéntica a *Leishmania chagasi* en Sudamérica). Estas especies muestran una distribución geográfica diferente, y la incidencia máxima se sitúa en las comunidades más pobres de seis países (Bangladesh, Nepal, India, Sudán, Etiopía y Brasil), y su evolución es potencialmente mortal si no se trata. Se calcula que entre 1 de cada 5 y 1 de cada 50 infecciones son asintomáticas, en función de la especie del parásito y de la inmunidad del huésped. Desde el año 2005 se ha implantado un programa regional para eliminar la LV (con el objetivo de reducir la incidencia anual a < 1 por cada 10.000) en el subcontinente indio.[2]

La LC, que suele curarse espontáneamente en más del 90% de los pacientes en un período de 3 a 18 meses, tiene una distribución amplia, pero resulta difícil calcular su prevalencia porque no se declaran todos los casos. La prevalencia se asocia a la edad, posiblemente relacionada con la adquisición de inmunidad y con factores de riesgo, como la presencia de animales domésticos, roedores u otros huéspedes mamíferos.[3] Se han identificado condiciones ecológicas para las moscas de la arena, como los hábitats sombríos y húmedos en grietas rocosas y madrigueras de mamíferos. La enfermedad debe considerarse en los viajeros que regresan de áreas endémicas.[4]

La urbanización, la deforestación y la migración han cambiado los patrones de la enfermedad, de modo que la transmisión se produce en ciclos peridomésticos.[5] Otras formas de transmisión, como las agujas intravenosas compartidas por los drogadictos, se han mencionado en España.

BIOPATOLOGÍA

La infección se establece inicialmente en la piel tras la inoculación de promastigotos metacíclicos infecciosos desde la mosca de la arena. Estas formas infecciosas poseen un revestimiento glucoproteico (un lipofosfoglucano) que les permite resistir el complemento y adherirse a las células huésped e invadirlas. Los péptidos en la saliva de las moscas de la arena (p. ej., maxadilano) provocan vasodilatación y eritema y ayudan a establecer la infección en la capa dérmica de la piel. Las respuestas iniciales a la infección consisten en un infiltrado de neutrófilos y en la invasión de macrófagos del huésped. La progresión de la enfermedad depende de la especie del parásito y de las respuestas del huésped. Tanto en la LV como en la LC, la progresión de la enfermedad depende del mantenimiento del estado de inmunodepresión específico de cada parásito. Los macrófagos del huésped se mantienen en un estado desactivado, pero la curación se produce cuando se activan y destruyen los parásitos, los cuales son sensibles al óxido nítrico y a los radicales libres en el compartimento fagolisosómico. La resolución de la enfermedad tras la activación de los macrófagos está mediada por una respuesta de linfocitos T colaboradores T_H1 tras la interacción de las células que presentan el antígeno (p. ej., células dendríticas) con linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, y la secreción posterior de citocinas proinflamatorias (p. ej., interleucina 12, interferón γ, factor de necrosis tumoral α). Sin embargo, en formas clínicas como la LV activa o la LC difusa, predomina una respuesta celular de tipo T_H2 en la que la regulación a la baja de la actividad de los macrófagos sigue a la producción de citocinas tales como las interleucinas 4, 10 y 13, y el factor-β transformador del crecimiento. Este perfil se ha definido en modelos experimentales, principalmente en ratones endogámicos, y los estudios clínicos en marcha respaldan esta idea de un perfil similar en la infección en seres humanos.

En los pacientes con LV, la ausencia de una respuesta inmunitaria específica de linfocitos T frente a los antígenos leishmaniásicos se asocia a una progresión incontrolada de la infección. Esto se relaciona con valores elevados de interleucina 10 y con una disminución en la producción de interferón γ. La predisposición genética a *L. donovani* en Sudán se ha asociado a una familia transportadora de solutos (previamente NRAMP1) que regula la activación de los macrófagos, y con un polimorfismo en el gen de la interleucina 4. En la LC simple localizada, los pacientes muestran una respuesta de tipo T_H1 y una respuesta de hipersensibilidad tardía (RHT). Esta se cuantifica a menudo mediante la prueba cutánea de Montenegro, la cual puede usarse también en estudios de prevalencia epidemiológicos. La infección crónica muestra una respuesta de tipo T_H2, sobre todo en pacientes con LC difusa, en los que hay una anergia completa al antígeno leishmaniásico, y ausencia de RHT. Los pacientes con leishmaniosis mucosa (LM) tienen respuestas de tipos T_H1 y T_H2 y una RHT intensa. La leishmaniosis dérmica después de kala-azar (LDDK), una rara secuela de la LV, se conoce poco. Las funciones de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD25^+$ parecen diferentes en las formas india y sudanesa de la LDDK.[6]

LEISHMANIOSIS VISCERAL

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la LV, referida a menudo como kala-azar cuando se debe a *L. donovani*, se produce semanas o meses después de la infección inicial. Los signos y síntomas clínicos de la LV no se diferencian de la esplenomegalia palúdica hiperreactiva o de otros cuadros infecciosos o hematológicos. La presencia de anemia, leucopenia, trombocitopenia, inflamación sistémica o hipergammaglobulinemia policlonal, por separado o en combinación, sugieren pero no confirman el diagnóstico. Por dicho motivo, es imprescindible realizar pruebas parasitológicas antes de adoptar una decisión terapéutica.[7]

booksmedicos.org

los donantes ha eliminado prácticamente la transmisión del parásito asociada a transfusiones en las zonas más endémicas. Los brotes de enfermedad de Chagas aguda a través de la transmisión oral pueden evitarse poniendo en práctica estándares de seguridad alimenticia mejorados. El tratamiento farmacológico de las mujeres infectadas por *T. cruzi* antes del embarazo disminuye la probabilidad de transmisión congénita. No se han definido ni validado protocolos para prevenir la reactivación de la infección por *T. cruzi* en las personas con infección crónica que están inmunodeprimidas de forma yatrógena o por el VIH. Se necesita un régimen terapéutico que consiga una cura parasitológica fiable para prevenir el inicio o la progresión de la enfermedad de Chagas crónica sintomática.

PRONÓSTICO

El pronóstico para los pacientes con enfermedad de Chagas aguda suele ser excelente, ya que la mayoría de las personas que se infectan con carácter agudo presenta solamente síntomas leves que se resuelven espontáneamente, incluso sin un tratamiento específico. Los pocos pacientes con miocarditis de Chagas aguda sintomática deberían evolucionar bien si se tratan precozmente. En las personas con una infección crónica por *T. cruzi*, el riesgo de por vida para el desarrollo de disfunción cardíaca o gastrointestinal es solamente del 10-30%.[17] Se ha validado un instrumento de puntuación del riesgo para calibrar el pronóstico.[18] No se ha determinado en ningún estudio aleatorizado si este ritmo de progresión hacia la enfermedad clínica o hacia la mortalidad global se afectan de un modo significativo por el tratamiento con nifurtimox o benznidazol.

Visite *expertconsult.com* para consultar el capítulo electrónico extendido.

Bibliografía de grado A

A1. Molina I, Gomez I, Prat J, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Eng J Med*. 2014;370:1899-1908.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

348 LEISHMANIOSIS

SIMON L. CROFT Y PIERRE A. BUFFET

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La leishmaniosis está causada por parásitos protozoarios del género *Leishmania* que son transmitidos normalmente entre huéspedes mamíferos por moscas de la arena hembra de la familia de los flebótomos. La enfermedad en los seres humanos tiene una serie de manifestaciones clínicas cuya gravedad varía desde una resolución espontánea hasta lesiones cutáneas limitadas o diseminadas, o hasta una afectación visceral potencialmente mortal. El parásito en el intestino de la mosca existe en forma flagelada extracelular, o promastigoto, de la arena y como una forma intracelular, el amastigote, que sobrevive y se multiplica en un compartimento fagolisosómico de los macrófagos en el huésped mamífero.

Esta enfermedad compleja está causada por 17 especies de *Leishmania,* distribuidas ampliamente en Europa, Asia, África y Suramérica y Centroamérica, con focos limitados en el Sudeste Asiático.[1] Las características de las principales especies de *Leishmania* se resumen en la tabla 348-1. Se calcula que anualmente se declaran entre 1,5 y 2 millones de casos nuevos, con una cifra de mortalidad cercana a 70.000, aunque estos cálculos probablemente estén infravalorados, ya que la leishmaniosis no es una enfermedad de declaración obligatoria en muchos de los 101 países y territorios en los que se sabe que aparece. Muchas infecciones por *Leishmania* son asintomáticas o se diagnostican erróneamente.

Como la leishmaniosis es una enfermedad compleja, consideraremos los aspectos clínicos de la leishmaniosis visceral (LV) y la leishmaniosis cutánea (LC) en distintos apartados.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección se establece en el huésped mamífero después de la picadura de una mosca de la arena hembra perteneciente al género *Phlebotomus* en Europa, Asia y África o del género *Lutzomyia* en América. Diferentes especies de moscas de la arena se asocian a la transmisión de diferentes especies de *Leishmania*. La mayoría de las especies que provocan LC tiene un ciclo de transmisión zoonótico (adquirido a partir de otro mamífero), con la excepción de *Leishmania tropica*, que a veces es antroponótica (se transmite entre seres humanos). Normalmente, la LV puede ser antroponótica (en el caso de *Leishmania donovani*) o zoonótica (en el caso de *Leishmania infantum*). Los huéspedes mamíferos predominantes (los reservorios) se asocian a diferentes especies de *Leishmania* en diversos ecosistemas (fig. 348-1).

La LV está causada por *L. donovani* o por *L. infantum* (la cual es idéntica a *Leishmania chagasi* en Sudamérica). Estas especies muestran una distribución geográfica diferente, y la incidencia máxima se sitúa en las comunidades más pobres de seis países (Bangladesh, Nepal, India, Sudán, Etiopía y Brasil), y su evolución es potencialmente mortal si no se trata. Se calcula que entre 1 de cada 5 y 1 de cada 50 infecciones son asintomáticas, en función de la especie del parásito y de la inmunidad del huésped. Desde el año 2005 se ha implantado un programa regional para eliminar la LV (con el objetivo de reducir la incidencia anual a < 1 por cada 10.000) en el subcontinente indio.[2]

La LC, que suele curarse espontáneamente en más del 90% de los pacientes en un período de 3 a 18 meses, tiene una distribución amplia, pero resulta difícil calcular su prevalencia porque no se declaran todos los casos. La prevalencia se asocia a la edad, posiblemente relacionada con la adquisición de inmunidad y con factores de riesgo, como la presencia de animales domésticos, roedores u otros huéspedes mamíferos.[3] Se han identificado condiciones ecológicas para las moscas de la arena, como los hábitats sombríos y húmedos en grietas rocosas y madrigueras de mamíferos. La enfermedad debe considerarse en los viajeros que regresan de áreas endémicas.[4]

La urbanización, la deforestación y la migración han cambiado los patrones de la enfermedad, de modo que la transmisión se produce en ciclos peridomésticos.[5] Otras formas de transmisión, como las agujas intravenosas compartidas por los drogadictos, se han mencionado en España.

BIOPATOLOGÍA

La infección se establece inicialmente en la piel tras la inoculación de promastigotos metacíclicos infecciosos desde la mosca de la arena. Estas formas infecciosas poseen un revestimiento glucoproteico (un lipofosfoglucano) que les permite resistir el complemento y adherirse a las células huésped e invadirlas. Los péptidos en la saliva de las moscas de la arena (p. ej., maxadilano) provocan vasodilatación y eritema y ayudan a establecer la infección en la capa dérmica de la piel. Las respuestas iniciales a la infección consisten en un infiltrado de neutrófilos y en la invasión de macrófagos del huésped. La progresión de la enfermedad depende de la especie del parásito y de las respuestas del huésped. Tanto en la LV como en la LC, la progresión de la enfermedad depende del mantenimiento del estado de inmunodepresión específico de cada parásito. Los macrófagos del huésped se mantienen en un estado desactivado, pero la curación se produce cuando se activan y destruyen los parásitos, los cuales son sensibles al óxido nítrico y a los radicales libres en el compartimento fagolisosómico. La resolución de la enfermedad tras la activación de los macrófagos está mediada por una respuesta de linfocitos T colaboradores T_H1 tras la interacción de las células que presentan el antígeno (p. ej., células dendríticas) con linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, y la secreción posterior de citocinas proinflamatorias (p. ej., interleucina 12, interferón γ, factor de necrosis tumoral α). Sin embargo, en formas clínicas como la LV activa o la LC difusa, predomina una respuesta celular de tipo T_H2 en la que la regulación a la baja de la actividad de los macrófagos sigue a la producción de citocinas tales como las interleucinas 4, 10 y 13, y el factor-β transformador del crecimiento. Este perfil se ha definido en modelos experimentales, principalmente en ratones endogámicos, y los estudios clínicos en marcha respaldan esta idea de un perfil similar en la infección en seres humanos.

En los pacientes con LV, la ausencia de una respuesta inmunitaria específica de linfocitos T frente a los antígenos leishmaniásicos se asocia a una progresión incontrolada de la infección. Esto se relaciona con valores elevados de interleucina 10 y con una disminución en la producción de interferón γ. La predisposición genética a *L. donovani* en Sudán se ha asociado a una familia transportadora de solutos (previamente NRAMP1) que regula la activación de los macrófagos, y con un polimorfismo en el gen de la interleucina 4. En la LC simple localizada, los pacientes muestran una respuesta de tipo T_H1 y una respuesta de hipersensibilidad tardía (RHT). Esta se cuantifica a menudo mediante la prueba cutánea de Montenegro, la cual puede usarse también en estudios de prevalencia epidemiológicos. La infección crónica muestra una respuesta de tipo T_H2, sobre todo en pacientes con LC difusa, en los que hay una anergia completa al antígeno leishmaniásico, y ausencia de RHT. Los pacientes con leishmaniosis mucosa (LM) tienen respuestas de tipos T_H1 y T_H2 y una RHT intensa. La leishmaniosis dérmica después de kala-azar (LDDK), una rara secuela de la LV, se conoce poco. Las funciones de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD25^+$ parecen diferentes en las formas india y sudanesa de la LDDK.[6]

LEISHMANIOSIS VISCERAL

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la LV, referida a menudo como kala-azar cuando se debe a *L. donovani*, se produce semanas o meses después de la infección inicial. Los signos y síntomas clínicos de la LV no se diferencian de la esplenomegalia palúdica hiperreactiva o de otros cuadros infecciosos o hematológicos. La presencia de anemia, leucopenia, trombocitopenia, inflamación sistémica o hipergammaglobulinemia policlonal, por separado o en combinación, sugieren pero no confirman el diagnóstico. Por dicho motivo, es imprescindible realizar pruebas parasitológicas antes de adoptar una decisión terapéutica.[7]

booksmedicos.org

TABLA 348-1 CARACTERÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES ESPECIES DE *LEISHMANIA*

LEISHMANIA SPP.	SUBGÉNEROS DE *LEISHMANIA*	DISTRIBUCIÓN: VIEJO MUNDO	DISTRIBUCIÓN: NUEVO MUNDO	FORMA PRIMARIA	FORMAS SECUNDARIAS	ANTROPONÓTICA: ÁREAS DE TRANSMISIÓN	ZOONÓTICA: RESERVORIO	DENOMINACIÓN ALTERNATIVA
L. donovani	*Leishmania*	Subcontinente Indio África Oriental		LV	LDDK LC, LM IOLV	Subcontinente Indio África Oriental		Kala-azar
L. infantum (*L. chagasi*)	*Leishmania*	Europa Asia	Suramérica y Centroamérica	LV	LC, LM IOLV		Cánidos	
L. major	*Leishmania*	Asia Zonas oriental y del norte de África Europa		LC			Roedores	
L. tropica	*Leishmania*	Asia Europa		LC	Recidivantes	Siria Afganistán	Roedores	Botón de Aleppo
L. aethiopica	*Leishmania*	Etiopía		LC	LCD		Hiraco	
L. mexicana	*Leishmania*		Centroamérica	LC			Roedores	Úlcera de Chiclero
L. amazonensis	*Leishmania*	Suramérica y Centroamérica		LC	LCD		Roedores	
L. braziliensis	*Viannia*	Suramérica		LC LM	LCDis LN		Roedores, marsupiales	LM-espundia
L. panamensis	*Viannia*	Suramérica y Centroamérica		LC	LM LN		Roedores desdentados	Úlcera de bejuco
L. guyanensis	*Viannia*	Suramérica		LC	LM LN		Roedores, desdentados	Botón de Pian
L. peruviana	*Viannia*	Suramérica		LC			Cánidos	Uta
L. siamensis		Sudeste Asiático		LC LV				

IOLV = infección oportunista con LV en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana; LC = leishmaniosis cutánea; LCD = leishmaniosis cutánea difusa; LCDis = leishmaniosis cutánea diseminada; LDDK = leishmaniosis dérmica después de kala-azar; LM = leishmaniosis mucosa; LN = linfangitis nodular; LV = leishmaniosis visceral.

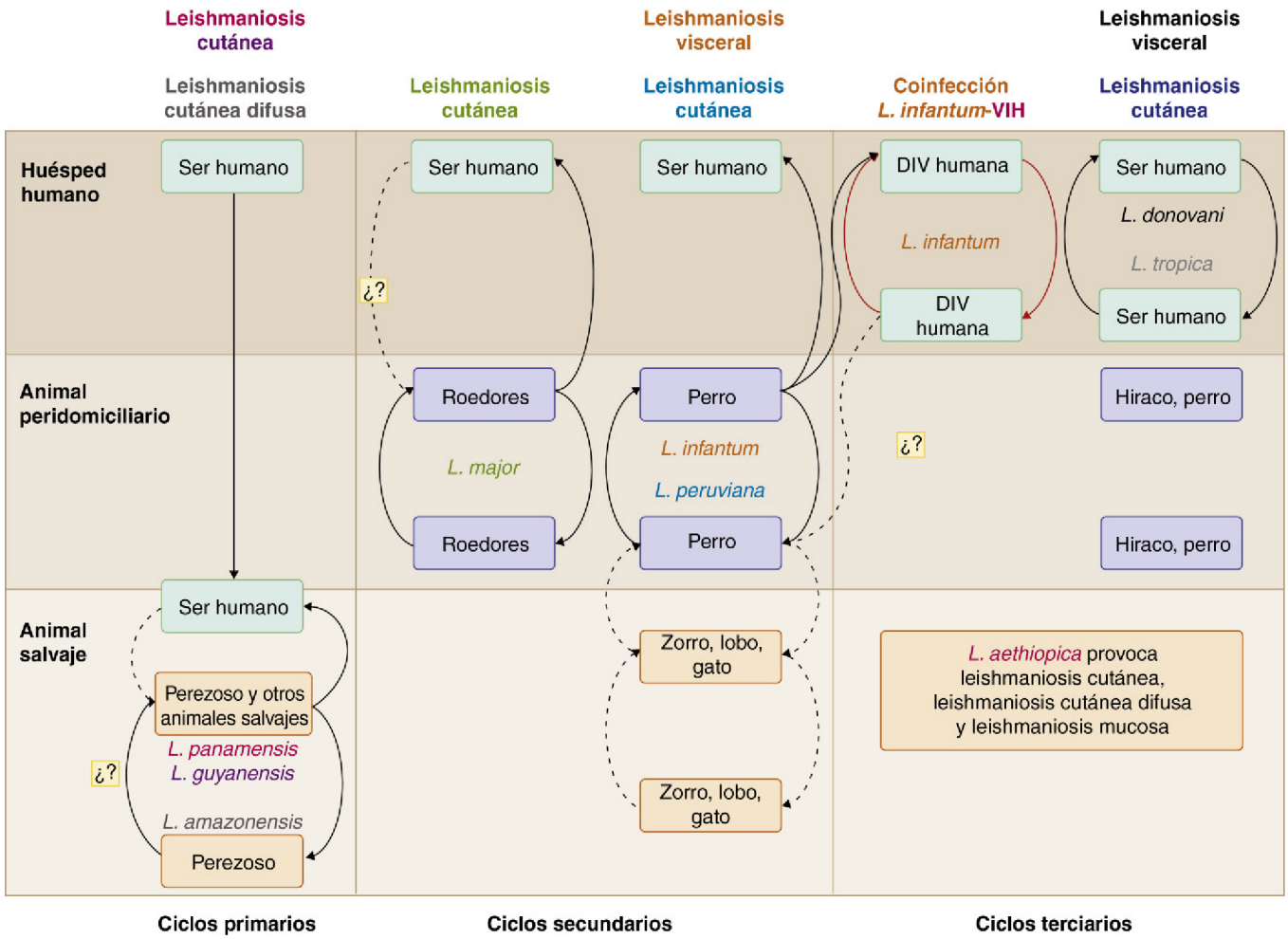

FIGURA 348-1. Ciclos vitales zoonóticos y antroponóticos de las principales especies de *Leishmania* en el Viejo Mundo y en el Nuevo Mundo. La leishmaniosis suele denominarse complejo nosológico, ya que diferentes formas de la enfermedad pueden estar causadas por las mismas especies de parásitos y formas similares de la enfermedad pueden deberse a especies del parásito distintas. DIV = drogadicción intravenosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

Parasitología

La visualización microscópica de los amastigotes en las muestras de ganglios linfáticos, médula ósea, hígado, bazo u otros órganos suele ser el primer paso. Dado que la aspiración del bazo puede desencadenar complicaciones potencialmente mortales en aproximadamente el 0,1% de los pacientes, solamente debe llevarse a cabo en instituciones con la formación suficiente y únicamente en caso de que no puedan ponerse en práctica otros métodos menos arriesgados. Sigue usándose en entornos hiperendémicos debido a que la aspiración de la médula ósea conlleva costes elevados, limitaciones logísticas y una menor sensibilidad. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es más sensible que el examen microscópico y se ha convertido en la prueba de primera línea en varios hospitales y centros de investigación de referencia.[8] La PCR cuantitativa con umbrales validados permite un diagnóstico preciso con muestras de sangre venosa, por lo que de este modo se evita la necesidad de aspirar la médula ósea.

Serología

Las pruebas serológicas basadas en el análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas, en la inmunofluorescencia indirecta o en la inmunotransferencia de Western consiguen un rendimiento alto, pero exigen la disponibilidad de medios que en muchas ocasiones se adaptan mal al lugar de los hechos. Dos técnicas sencillas, la prueba de aglutinación directa y la inmunocromatografía (tira reactiva) mediante el antígeno rK39, poseen una elevada precisión diagnóstica y pueden usarse en centros sanitarios periféricos.[9] Independientemente de la prueba serológica utilizada, varios años después de la curación o de una infección asintomática siguen detectándose anticuerpos específicos.

Pruebas de detección de antígenos

Una prueba de aglutinación en látex que detecta antígenos termoestables de hidratos de carbono de bajo peso molecular en la orina de los pacientes con LV ha mostrado una buena especificidad, pero una sensibilidad de moderada a baja en la zona oriental de África y en el subcontinente Indio. Es necesario que se siga optimizando su rendimiento.

Manifestaciones complejas de la leishmaniosis visceral

COINFECCIÓN POR LEISHMANIOSIS VISCERAL Y VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Aunque las manifestaciones clínicas de la LV en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sin inmunodepresión grave son similares a las de los pacientes inmunocompetentes, pueden apreciarse rasgos clínicos atípicos con recuentos de linfocitos T $CD4^+$ bajos ($< 200/\mu l$). En este último grupo, los médicos pueden solicitar pruebas para la LV, incluso en ausencia de signos clásicos (p. ej., ausencia de esplenomegalia). Una proporción sustancial de pacientes con LV coinfectados por el VIH pueden padecer otras infecciones oportunistas que compliquen el diagnóstico clínico. La carga parasitaria suele ser mayor y los parásitos se encuentran en tejidos distintos de los del bazo, el hígado, la médula ósea y los ganglios linfáticos (p. ej., en el intestino o el pulmón), especialmente con inmunodepresión grave. Por tanto, la sensibilidad del examen microscópico, del cultivo o de la PCR en sangre (sangre simple o capa leucocítica) o en aspirados de la médula ósea, generalmente es mayor que en los pacientes inmunocompetentes con LV. Unos pocos datos han confirmado también una sensibilidad alta de la prueba de aglutinación en látex en la orina de los pacientes con LV y coinfección por el VIH. Por el contrario, la sensibilidad de las pruebas serológicas es menor en los pacientes coinfectados, aunque los resultados de los estudios son contradictorios y dependen de varios factores, como el formato de la prueba, la región endémica y el grado de inmunodepresión. Por ejemplo, la prueba de aglutinación directa ha demostrado una sensibilidad alta en Etiopía. Puede incrementarse la sensibilidad utilizando una combinación secuencial de diferentes pruebas serológicas.

LEISHMANIOSIS DÉRMICA DESPUÉS DE KALA-AZAR

Después del tratamiento satisfactorio de la enfermedad visceral por *L. donovani*, un porcentaje de los pacientes evolucionan hacia un cuadro cutáneo diseminado. En una pequeña proporción de casos de LDDK se registra uveítis, con mal pronóstico en cuanto a preservación de la visión. Esta evolución se describe hasta en el 20% de los pacientes en Sudán y en el 0,5% en la India y Bangladés. Los estudios realizados en la India han confirmado que los frotis tienen más probabilidades de mostrar amastigotes si las muestras se obtienen de lesiones nodulares en vez de papulares o maculares. Las pruebas serológicas, como las de aglutinación directa y enzimoinmunoanálisis de adsorción, y la inmunocromatografía rK39, tienen valor limitado, ya que un resultado positivo puede deberse a anticuerpos persistentes tras un episodio antiguo de LV. No obstante, la serología es útil con antecedentes de LV inciertos.

TRATAMIENTO Tto

Principios generales

El abordaje terapéutico de pacientes con LV requiere renutrición, antibióticos de amplio espectro en casos sospechosos de sobreinfección, transfusión en caso de anemia grave e hidratación apropiada, especialmente cuando se emplea anfotericina B contra la leishmaniosis.

La respuesta clínica a los fármacos contra la leishmania depende de la forma clínica o de las especies infectantes, o incluso de las subespecies (cimodemo). Muchos de estos fármacos son tóxicos, caros o difíciles de administrar en el lugar de los hechos. No se ha validado una única opción satisfactoria para la mayoría de las formas clínicas o de las especies. Aunque las decisiones terapéuticas y el seguimiento se han simplificado bastante para el tratamiento de la LV en los países no endémicos y en algunos endémicos, basándose en un fármaco potente y relativamente bien tolerado como es la anfotericina B liposómica,[10] aún persiste la complejidad en el tratamiento de la LV en África oriental y en países endémicos donde no se dispone de anfotericina B liposómica.[11] La decisión terapéutica sobre la LC o la LV a menudo requiere asesoramiento de expertos.[12]

Leishmaniosis visceral en pacientes inmunocompetentes

Monoterapias

La *pentamidina* es eficaz para tratar la LV únicamente cuando se administra en dosis altas (más de siete inyecciones de 4 mg/kg). Estas dosis son tóxicas, y la pentamidina ha dejado de administrarse para el tratamiento de la LV. Las dosis menores (menos de cuatro inyecciones de 4 mg/kg) inducen efectos secundarios muchos menos graves y siguen usándose para la profilaxis secundaria de la LV en los pacientes infectados por el VIH (inyecciones quincenales a mensuales) y en aquellos con LC secundaria a *Leishmania guyanensis* o *Leishmania panamensis* (de una a tres inyecciones).

Los *antimoniales pentavalentes* (estibogluconato de sodio, antimoniato de meglumina) siguen prescribiéndose como fármacos de primera línea en muchas áreas. En el subcontinente Indio (sobre todo en la zona norte de Bihar), *L. donovani* es resistente a los antimoniales pentavalentes.[13] Su eficacia ha disminuido desde el 90 hasta el 40% durante los últimos 40 años. En otros focos de LV, las tasas de fracaso del tratamiento inicial no superan el 10%, siempre y cuando se respete la dosis (20 mg de antimonio pentavalente por kilo y día durante 28 días). En un país endémico, la mortalidad en los pacientes tratados puede superar el 10%, y se observa una correlación entre toxicidad y edad. Los antimoniales pentavalentes están contraindicados en los pacientes con enfermedad cardíaca, renal o hepática o en personas de edad avanzada o mujeres embarazadas. Los preparados genéricos han demostrado, de forma general, pero no constante, una actividad y una tolerancia idénticas a las del estibogluconato sódico.

La *miltefosina* es una fosfocolina alquilada. La formulación oral (2,5 mg/kg/día durante 28 días) es eficaz para la LV en la India. En pacientes etíopes con LV (el 28% de ellos con infección por el VIH), se ha observado una mortalidad notablemente mayor con estibogluconato sódico (genérico) que con miltefosina (9,7 frente a 2,1%), a pesar de la menor eficacia parasitológica de la miltefosina (92,1 frente a 99,3%). La miltefosina está contraindicada en las mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas. Dada la persistencia de las concentraciones del fármaco, deben observarse medidas anticonceptivas durante 3 meses después del tratamiento. En comparación con hace una década, en la India y Nepal se ha observado un sustancial aumento de la tasa de fracasos de la miltefosina oral en el tratamiento de la leishmaniosis desde 2012.

La *paromomicina* (sulfato de aminosidina) (15 mg/kg en la forma de sulfato equivalen a 11 mg de base por kilogramo intramuscular durante 21 días) es sumamente eficaz en la India, donde está registrada en 2006. En la zona oriental de África su eficacia es significativamente menor. Al igual que sucede con la miltefosina, la longevidad del producto probablemente podría preservarse mejor si se utilizara en combinación con otro fármaco.

La *anfotericina B* (dosis acumulada de 7 a 15 mg/kg) cura a más del 98% de los pacientes en la India, mientras que el tratamiento de la infección visceral por *L. infantum/chagasi* obliga a administrar al menos 14 mg/kg.

La *anfotericina B liposómica* alcanza tasas de curación muy altas en la India, con dosis acumuladas menores que las necesarias con la formulación de desoxicolato. En los estudios preliminares llevados a cabo en la zona oriental de África, las dosis de anfotericina B liposómica necesarias para curar la LV (unos 30 mg/kg acumulados) son notablemente mayores que las usadas en la India. La anfotericina B liposómica se asocia a una menor incidencia de fiebre y escalofríos relacionados con las infusiones, menos toxicidad renal y una reducción en el número de las infusiones y de la duración del ingreso hospitalario. La mejor tolerancia renal de la anfotericina B liposómica resulta especialmente beneficiosa en los pacientes con insuficiencia renal o con injertos renales, y en aquellos con elevación de los niveles de creatinina sérica durante la terapia con anfotericina B desoxicolato. La anfotericina B liposómica es el fármaco con la mejor proporción entre beneficios y riesgos para el tratamiento de la leishmaniosis. Actualmente constituye el fármaco de elección en la mayoría de los países no endémicos, tanto en niños como en adultos. Los elevados costes de la anfotericina B liposómica se han reducido para poder usarla en los países endémicos, pero la generalización de este tratamiento se facilitaría con la donación. En 2010 se describió que una infusión simple de anfotericina

booksmedicos.org

B liposómica a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal no obtenía resultados peores y resultaba más barata que el tratamiento convencional con anfotericina B desoxicolato. En este estudio realizado en la India, 304 de 304 pacientes (100%) con LV del grupo de tratamiento con anfotericina B liposómica, y 106 de 108 (98%) del grupo de tratamiento convencional permanecían aparentemente curados a los 30 días del tratamiento. Las tasas de curación a los 6 meses fueron similares: 95,7% con la terapia liposómica y 96,3% con la terapia convencional.[A1]

Combinaciones y administraciones simultáneas

Se están investigando ciclos terapéuticos más breves para limitar la extensión de la resistencia a los antimoniales pentavalentes y para prevenir la aparición de resistencias a la paromomicina o la miltefosina. Como solo la miltefosina puede administrarse por vía oral, este planteamiento se basa, al menos en parte, en productos administrados por vía parenteral. Dado que se han referido altas tasas de curación, la combinación de antimonio y paromomicina se ha aprobado para su uso en África oriental, aunque aún requiere varias inyecciones. Las combinaciones de anfotericina con miltefosina oral (secuencial) y la paromomicina con miltefosina intramuscular alcanzan tasas de curación del 98%, con ciclos de 7-10 días. Una infusión simple de anfotericina B liposómica, seguida de miltefosina por vía oral, ha sido sumamente eficaz en la India, si bien se necesitan estudios de confirmación, tanto en la India como en otros países.

Leishmaniosis visceral en pacientes inmunodeficientes

Coinfección por *Leishmania infantum* y VIH

Al igual que con las infecciones oportunistas principales durante la infección por el VIH, el tratamiento puede subdividirse en un ciclo inicial y una profilaxis secundaria. Con el tratamiento inicial, la eficacia del antimoniato de meglumina y la de la anfotericina B es similar. Los efectos secundarios graves de los derivados antimoniales son más frecuentes en este contexto. Las dosis de anfotericina B liposómica administradas a pacientes inmunodeficientes son mayores (de 30 a 40 mg/kg en dosis acumulada) que las administradas a pacientes inmunocompetentes. La profilaxis secundaria suele proponerse cuando no es posible disminuir la inmunodepresión terapéutica u optimizar la terapia antirretroviral sumamente activa. El complejo lipídico de la anfotericina B disminuye moderadamente la frecuencia de las recurrencias. Normalmente se utiliza una administración discontinua de la anfotericina B liposómica, si bien se ha mencionado una reducción progresiva de su eficacia, aunque aparentemente no se ha asociado a una disminución de la sensibilidad parasitaria *in vitro*. La miltefosina es una alternativa, especialmente si la reducción de la carga parasitaria es apoyada por la PCR cuantitativa con un umbral validado (una carga residual baja probablemente se asocia a un riesgo de resistencia menor). La administración de pentamidina, una o dos veces al mes, constituye otra alternativa potencialmente interesante, ya que las concentraciones del fármaco se mantienen durante semanas o meses tras una administración simple. La tolerancia pancreática debe monitorizarse de cerca.

Coinfección por *Leishmania donovani* y VIH

Los pacientes deberían beneficiarse de un tratamiento antirretroviral eficaz. La experiencia de la coinfección por *L. infantum* con el VIH es en parte intercambiable. El riesgo potencial de aparición de resistencias a los fármacos contra la leishmania sigue siendo bastante notable en este contexto, ya que *L. donovani* (pero no *L. infantum*) puede transmitirse de un ser humano a otro. En la zona oriental de África se están llevando a cabo estudios clínicos importantes.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque los signos y síntomas de la LC pueden ser sumamente variables (fig. 348-2), desde lesiones nodulares puras hasta úlceras en desarrollo, pasando por lesiones con costras duras y placas escamosas, suele haber una serie de rasgos bastante constantes. En primer lugar, casi siempre hay un infiltrado firme (la excepción es la mácula inicial de la LDDK). En segundo lugar, la evolución es subaguda, lo cual es un criterio útil en la práctica. Es más probable que una lesión que alcanza su máximo en menos de 1 semana no se deba a una LC. Finalmente, salvo en los pacientes con numerosas lesiones papulopustulosas satélites, la lesión o las lesiones están claramente definidas. La colonización de la úlcera de la LC por bacterias puede dar lugar a una lesión de aspecto purulento, mientras que una sobreinfección patente añade una anillo eritematoso que claramente sobrepasa el borde infiltrado de la úlcera y que hace que una lesión habitualmente fría e indolora se vuelva dolorosa y caliente. Varios cuadros dermatológicos, como la infección estafilocócica o estreptocócica, la úlcera micobacteriana, la lepra, la infección micótica, el cáncer, la sarcoidosis y la úlcera tropical pueden parecerse a las lesiones de la LC o la LM (v. fig. 348-2). Dado lo costoso del tratamiento y su potencial tóxico, es precisa la confirmación diagnóstica.

DIAGNÓSTICO

Parasitología

El raspado, la aspiración con aguja fina o la biopsia de las lesiones proporcionan muestras apropiadas en las que pueden identificarse amastigotes (fig. 348-3). El raspado debería realizarse tanto en el centro como en los bordes de la lesión con una hoja de bisturí curva. La anestesia local disminuye considerablemente las molestias del paciente y aumenta la sensibilidad. La utilización de un anestésico local con adrenalina (contraindicado en las lesiones situadas de las extremidades), o la presión de la lesión entre los dedos índice y pulgar hasta lograr su blanqueamiento, facilita la obtención de raspados exangües, optimizando de este modo el examen microscópico. El fragmento de piel de 2 a 4 mm de grosor obtenido mediante biopsia con sacabocados proporciona material suficiente, lo que facilita la investigación en el caso de que el número de parásitos sea escaso y de diagnósticos alternativos mediante cultivo (p. ej., micobacterias, hongos), así como para el examen histopatológico. El cultivo de una muestra de biopsia obliga a realizar una homogenización en suero salino o en un medio de cultivo en condiciones estériles.

El material obtenido por cualquiera de estos métodos puede usarse para su examen microscópico, para cultivo y para PCR. El examen microscópico del material teñido con Giemsa es el método más ampliamente disponible. El cultivo del parásito en medios específicos (como el medio de Schneider complementado con suero bovino fetal y el medio de Novy-Nicolle-McNeal) permite identificar, caracterizar y almacenar las cepas aisladas. La detección de ácidos nucleicos parasitarios mediante diagnóstico molecular (fundamentalmente PCR) aumenta la sensibilidad y permite identificar las especies de *Leishmania* (v. tabla 348-1). Esto resulta particularmente útil en regiones (p. ej., Nuevo Mundo) donde coexisten varias especies de *Leishmania*, con una evolución clínica y respuestas al tratamiento diferentes. El diagnóstico mediante cultivo y de base molecular requiere una infraestructura de laboratorio y una experiencia técnica considerables.

Serología

El diagnóstico serológico tiene una utilidad limitada para la LC, ya que la sensibilidad es baja y la especificidad es variable. La prueba cutánea de leishmanina (o de Montenegro; LST, del inglés *leishmanin skin test*) evalúa la respuesta mediada por células contra las especies de *Leishmania*. La LST requiere el cultivo y la fijación, preferentemente, de especies locales de *Leishmania*, por lo que carece de estandarización. La producción de formulaciones comerciales de LST carece de sostenibilidad. Al igual que las pruebas serológicas, la LST no distingue entre infecciones antiguas y actuales.

Manifestaciones complejas de la leishmaniosis cutánea

LEISHMANIOSIS MUCOSA

Un porcentaje de infecciones de la LC (1-10% en Brasil, Bolivia y Perú) causadas por *Leishmania braziliensis* o *L. guyanensis* evoluciona a una infección metastásica de la mucosa de la cavidad oral y nasal, o de la laringe, a menudo entre 1 y 5 años después de que haya cicatrizado la lesión cutánea simple inicial. Una respuesta inmunopatológica da lugar a una destrucción extensa de los tejidos locales. La rinitis alérgica, la paracoccidioidomicosis u otras micosis profundas, la *cancrum oris* (noma), la lepra y la sarcoidosis pueden imitar a las lesiones de la LM. La serología positiva (p. ej., inmunofluorescencia indirecta, análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas) o la LST indican una LM posible. Los parásitos son escasos en las lesiones mucosas. Por tanto, una investigación en las muestras de las mucosas, obtenidas mediante raspado o biopsia, mediante examen microscópico o mediante cultivo, carece de sensibilidad. La PCR ha demostrado ser el método más sensible para confirmar una LM.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA DIFUSA

Los pacientes con LC difusa muestran una respuesta anérgica a los antígenos de la *Leishmania*, de modo que desde el foco inicial de la lesión, los nódulos no ulcerados cargados de parásitos se diseminan a diferentes lugares en otras partes del cuerpo. La lesión no se cura espontáneamente y su tratamiento es difícil. Esta forma de la enfermedad se observa en Sudamérica y en la zona oriental de África, asociada a menudo a infección por *L. amazonensis* y *L. aethiopica*.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA RECIDIVANTE

La LC recidivante se caracteriza por el desarrollo de lesiones que contienen tejido granulomatoso. Las lesiones tardan a menudo años en cicatrizar y pueden aparecer años después de la cicatrización de una lesión simple localizada. Pueden formarse úlceras y pápulas nuevas en el borde de la cicatriz antigua. Esta entidad se asocia habitualmente a la infección por *L. tropica* y es difícil de tratar.

TRATAMIENTO

Tto

Las consecuencias clínicas de la LC son dermatológicas; el deterioro visceral simultáneo es excepcional. La intensidad de las molestias, relacionadas con una o varias lesiones antiestéticas o exudativas, y el impacto de las cicatrices atróficas, hipo- o hiperpigmentadas, dependen de la topografía de las lesiones. En el Nuevo Mundo, el deterioro de las mucosas puede afectar hasta el 1-15% de los pacientes en ciertos países (mayor en Bolivia). El riesgo de metástasis (inicialmente son nasales y posteriormente afectan a la totalidad de la región orofaríngea) ha influenciado notablemente las decisiones terapéuticas. Se ha recomendado el tratamiento sistémico de cualquier LC del Nuevo Mundo, si bien los datos más recientes señalan que probablemente debería considerarse una estrategia diferente.[14] Una resección quirúrgica inadecuada y la adminis-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 348-2. Características clínicas de la leishmaniosis cutánea (LC). A. Formas típicas de la LC. **A1.** Lesión papular-nodular. **A2.** Lesión escamosa. **A3.** Lesión costrosa. **A4.** Lesión ulcerada. **A5.** Lesión sobreinfectada. **B.** Formas atípicas de LC y de la leishmaniosis mucosa. **B1.** Múltiples pápulas en la cara (*L. infantum*, islas Baleares). **B2.** Linfangitis nodular (*L. braziliensis*, Brasil). **B3.** Múltiples lesiones con numerosas pápulas periféricas (*L. major*, Túnez). **B4.** Diseminación inicial hasta la mucosa nasal (tabique anterior, *L. braziliensis*, Bolivia). **B5.** Infiltración y ulceración de las amígdalas (*L. infantum*, Francia). **C.** Manifestaciones clínicas que no son de LC. **C1.** Múltiples pápulas (sífilis secundaria tardía) (cap. 319). **C2.** Linfangitis nodular (esporotricosis) (cap. 337). **C3.** Úlcera costrosa única (infección por *Mycobacterium ulcerans*) (cap. 325). **C4.** Infección aguda y ulcerada por *Staphylococcus aureus* (cap. 288). **C5.** Queratoacantoma nodular ulcerado (cap. 203).

booksmedicos.org

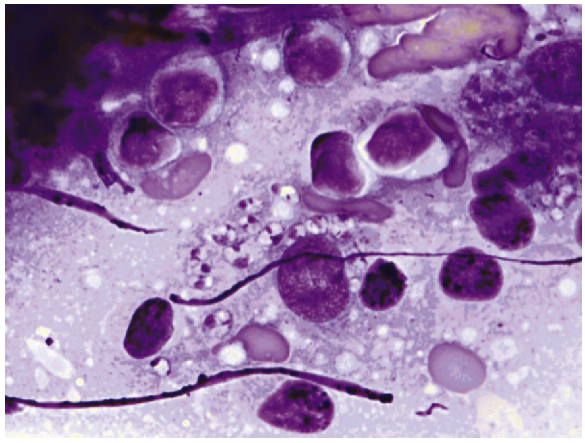

FIGURA 348-3. **Amastigotes de *Leishmania major* en raspados de una úlcera cutánea.**

tración de dosis excesivas o sin un seguimiento suficiente de antimoniales pentavalentes o de pentamidina sistémica puede suponer, paradójicamente, un riesgo significativo para los pacientes con LC. El análisis del número, el tamaño y la topografía de las lesiones, la presencia de signos clínicos de diseminación (cutánea, mucosa o linfática) y el impacto estético o funcional previsible facilita el cálculo de los riesgos y los beneficios.[15]

La terapia oral con fármacos relativamente carentes de toxicidad (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, miltefosina) sería la opción más sencilla, y la monoterapia con miltefosina oral ha logrado resultados satisfactorios en Brasil.[A2] La terapia local con inyecciones de antimoniales pentavalentes en el interior de las lesiones (con o sin crioterapia), la terapia fotodinámica y la termoterapia constituyen opciones atractivas para evitar dosificaciones sistémicas potencialmente tóxicas, caras o poco prácticas. Sin embargo, la puesta en práctica de estos métodos se ve obstaculizada por limitaciones logísticas y exige la actuación de profesionales sanitarios experimentados. Una pomada tópica eficiente resolvería la mayoría de estos aspectos, pero la disponibilidad de una formulación de este tipo está aún por concretarse. Se han probado varias formulaciones de paromomicina tópica con resultados variables. Recientemente se ha demostrado la eficacia de una pomada con paromomicina y gentamicina con una tolerancia local aceptable en los pacientes con LC por *L. major* y *L. panamensis*.[A3,A4] Un algoritmo para la toma de decisiones correcta, recientemente validado para viajeros, se propone en la e-figura 348-1.

PREVENCIÓN

No hay vacunas modernas para la enfermedad en el ser humano ni tampoco regímenes farmacológicos profilácticos. La leishmanización, o inoculación de parásitos virulentos vivos para desencadenar una lesión limitada y proporcionar protección, se ha usado en la LC (p. ej., en Irán), pero la Organización Mundial de la Salud no la recomienda. Las moscas de la arena son sensibles a la mayoría de los insecticidas y la transmisión se ha controlado con las campañas de erradicación del paludismo y con las pulverizaciones residuales en los hogares. Se está estudiando la utilidad de las mosquiteras impregnadas de insecticida y de los collares para los perros (para prevenir la transmisión de la LC zoonótica). Las altas tasas de transmisión vertical y sexual en perros podrían condicionar el fracaso de los programas de eliminación de los focos de *L. infantum*.

PRONÓSTICO

A la larga, la mayoría de los pacientes con un cuadro establecido de LV fallece si no recibe tratamiento. La LV tiene un pronóstico excelente, con una tasa de mortalidad menor del 2% en los pacientes que se tratan lo suficientemente pronto con anfotericina B liposómica. La mortalidad aumenta en casos de hemorragia (principalmente del aparato digestivo o el pulmón) o cuando ocurren infecciones secundarias, por lo general tras una larga evolución sin tratamiento o sin respuesta a agentes de primera línea. Las recidivas tras el tratamiento son frecuentes en pacientes coinfectados por el VIH con recuentos de $CD4^+$ inicialmente bajos o persistentemente bajos. En los pacientes inmunodeprimidos, la LV raramente es la causa directa de la muerte, pero determina situaciones terapéuticas complejas. Una proporción de personas con infección con *L. donovani* experimentan LDDK semanas o años después del episodio inicial, que raramente produce afectación ocular grave. La LC secundaria a *L. braziliensis* puede metastatizar a la nariz y otras membranas mucosas con una frecuencia variable en diferentes áreas. La LC secundaria a *L. tropica* recidiva a menudo (LC recidivante). Un pequeño porcentaje de pacientes infectados por *L. amazonensis* y *L. aethiopica* experimenta LC difusa. Aun con tratamiento, la mayoría de las lesiones de la LC deja cicatrices desfiguradoras, hipotróficas, e hipo- o hiperpigmentadas.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, et al. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med*. 2010;362:504-512.

A2. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, et al. Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis Caused by Leishmania (Viannia) guyanensis in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84:255-260.

A3. Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med*. 2013;368:524-532.

A4. Sosa N, Capitan Z, Nieto J, et al. Randomized, double-blinded, phase 2 trial of WR 279, 396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:557-563.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

349 TOXOPLASMOSIS

JOSE G. MONTOYA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El parásito ubicuo *Toxoplasma gondii* es el organismo etiológico de la toxoplasmosis. El término *toxoplasmosis* se reserva para el proceso patológico en el cual hay manifestaciones clínicas presentes, mientras que *infección por Toxoplasma* es el término que mejor describe la presencia asintomática del parásito. La toxoplasmosis puede dar lugar a una morbimortalidad significativa en el feto, el recién nacido y el paciente inmunodeprimido. Sin embargo, *T. gondii* también puede ser responsable de coriorretinitis, linfoadenopatía, neumonía, abscesos cerebrales, miositis, miocarditis y hepatitis en pacientes inmunocompetentes.

En ciertas localizaciones geográficas de Latinoamérica puede aparecer una variedad más agresiva de la toxoplasmosis congénita y del adulto, donde se han mencionado casos con neumonía, fiebre de origen desconocido, abscesos cerebrales y muerte en pacientes VIH negativos y personas por lo demás inmunocompetentes. Estudios epidemiológicos han establecido recientemente el papel de factores de riesgo novedosos para la adquisición de la infección aguda, como la ingestión de aguas no tratadas, ostras, mejillones o almejas.

Organismo patógeno

T. gondii es un parásito intracelular con una enorme capacidad para invadir células del huésped gracias a la forma invasora móvil (taquizoíto o trofozoítos) caracterizada por un complejo apical exclusivo, desde el punto de vista evolutivo, y un mecanismo de motilidad basado en actina.

T. gondii mantiene una estructura de población sumamente clonal en Norteamérica y Europa que consta de tres linajes: los tipos I, II y III. Esta diversidad genética relativamente escasa resulta sorprendente, dado que el parásito tiene la capacidad para infectar a cualquier animal de sangre caliente. Su ciclo de vida sexual se produce en el intestino delgado de los gatos. En Europa, las cepas de tipo II son predominantes y con mayor frecuencia se asocian a la toxoplasmosis humana, tanto en las infecciones congénitas como en los pacientes inmunodeprimidos. En Norteamérica, los tipos I y II parecen igualmente frecuentes. En Latinoamérica, las cepas de tipo I son habituales, aunque las cepas de *Toxoplasma* parecen genéticamente más diversas, con numerosos genotipos descritos sobre todo en Brasil y la Guayana Francesa. Estas cepas latinoamericanas atípicas, denominadas inicialmente cepas exóticas, pertenecen a varios haplogrupos que son endémicos en Latinoamérica y se ha observado que se asocian a manifestaciones clínicas más graves; los médicos deben contemplar el diagnóstico de toxoplasmosis en los pacientes con neumonía, fiebre de origen desconocido, abscesos cerebrales, adenopatía o coriorretinitis, que son o que proceden de estas áreas endémicas.

El parásito existe en la naturaleza en diversas formas, como el taquizoíto (fig. 349-1A), el ovoquiste que contiene esporozoítos (fig. 349-1B), el quiste tisular que contiene bradizoítos (fig. 349-1C) y las formas sexuales (macro- y microgametos). El taquizoíto es la forma de proliferación rápida del parásito responsable de las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis observadas en el caso de infección aguda o de la reactivación de una infección latente. El quiste tisular es la forma metabólica más lenta del parásito responsable de la infección crónica y de la transmisión a través del consumo de carne en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

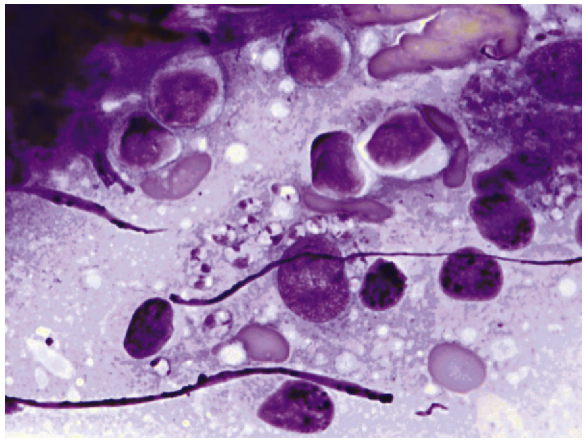

FIGURA 348-3. **Amastigotes de *Leishmania major* en raspados de una úlcera cutánea.**

tración de dosis excesivas o sin un seguimiento suficiente de antimoniales pentavalentes o de pentamidina sistémica puede suponer, paradójicamente, un riesgo significativo para los pacientes con LC. El análisis del número, el tamaño y la topografía de las lesiones, la presencia de signos clínicos de diseminación (cutánea, mucosa o linfática) y el impacto estético o funcional previsible facilita el cálculo de los riesgos y los beneficios.[15]

La terapia oral con fármacos relativamente carentes de toxicidad (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, miltefosina) sería la opción más sencilla, y la monoterapia con miltefosina oral ha logrado resultados satisfactorios en Brasil.[A2] La terapia local con inyecciones de antimoniales pentavalentes en el interior de las lesiones (con o sin crioterapia), la terapia fotodinámica y la termoterapia constituyen opciones atractivas para evitar dosificaciones sistémicas potencialmente tóxicas, caras o poco prácticas. Sin embargo, la puesta en práctica de estos métodos se ve obstaculizada por limitaciones logísticas y exige la actuación de profesionales sanitarios experimentados. Una pomada tópica eficiente resolvería la mayoría de estos aspectos, pero la disponibilidad de una formulación de este tipo está aún por concretarse. Se han probado varias formulaciones de paromomicina tópica con resultados variables. Recientemente se ha demostrado la eficacia de una pomada con paromomicina y gentamicina con una tolerancia local aceptable en los pacientes con LC por *L. major* y *L. panamensis*.[A3,A4] Un algoritmo para la toma de decisiones correcta, recientemente validado para viajeros, se propone en la e-figura 348-1.

PREVENCIÓN

No hay vacunas modernas para la enfermedad en el ser humano ni tampoco regímenes farmacológicos profilácticos. La leishmanización, o inoculación de parásitos virulentos vivos para desencadenar una lesión limitada y proporcionar protección, se ha usado en la LC (p. ej., en Irán), pero la Organización Mundial de la Salud no la recomienda. Las moscas de la arena son sensibles a la mayoría de los insecticidas y la transmisión se ha controlado con las campañas de erradicación del paludismo y con las pulverizaciones residuales en los hogares. Se está estudiando la utilidad de las mosquiteras impregnadas de insecticida y de los collares para los perros (para prevenir la transmisión de la LC zoonótica). Las altas tasas de transmisión vertical y sexual en perros podrían condicionar el fracaso de los programas de eliminación de los focos de *L. infantum*.

PRONÓSTICO

A la larga, la mayoría de los pacientes con un cuadro establecido de LV fallece si no recibe tratamiento. La LV tiene un pronóstico excelente, con una tasa de mortalidad menor del 2% en los pacientes que se tratan lo suficientemente pronto con anfotericina B liposómica. La mortalidad aumenta en casos de hemorragia (principalmente del aparato digestivo o el pulmón) o cuando ocurren infecciones secundarias, por lo general tras una larga evolución sin tratamiento o sin respuesta a agentes de primera línea. Las recidivas tras el tratamiento son frecuentes en pacientes coinfectados por el VIH con recuentos de $CD4^+$ inicialmente bajos o persistentemente bajos. En los pacientes inmunodeprimidos, la LV raramente es la causa directa de la muerte, pero determina situaciones terapéuticas complejas. Una proporción de personas con infección con *L. donovani* experimentan LDDK semanas o años después del episodio inicial, que raramente produce afectación ocular grave. La LC secundaria a *L. braziliensis* puede metastatizar a la nariz y otras membranas mucosas con una frecuencia variable en diferentes áreas. La LC secundaria a *L. tropica* recidiva a menudo (LC recidivante). Un pequeño porcentaje de pacientes infectados por *L. amazonensis* y *L. aethiopica* experimenta LC difusa. Aun con tratamiento, la mayoría de las lesiones de la LC deja cicatrices desfiguradoras, hipotróficas, e hipo- o hiperpigmentadas.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, et al. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med*. 2010;362:504-512.

A2. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, et al. Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis Caused by Leishmania (Viannia) guyanensis in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84:255-260.

A3. Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med*. 2013;368:524-532.

A4. Sosa N, Capitan Z, Nieto J, et al. Randomized, double-blinded, phase 2 trial of WR 279, 396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:557-563.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

349 TOXOPLASMOSIS

JOSE G. MONTOYA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El parásito ubicuo *Toxoplasma gondii* es el organismo etiológico de la toxoplasmosis. El término *toxoplasmosis* se reserva para el proceso patológico en el cual hay manifestaciones clínicas presentes, mientras que *infección por Toxoplasma* es el término que mejor describe la presencia asintomática del parásito. La toxoplasmosis puede dar lugar a una morbimortalidad significativa en el feto, el recién nacido y el paciente inmunodeprimido. Sin embargo, *T. gondii* también puede ser responsable de coriorretinitis, linfoadenopatía, neumonía, abscesos cerebrales, miositis, miocarditis y hepatitis en pacientes inmunocompetentes.

En ciertas localizaciones geográficas de Latinoamérica puede aparecer una variedad más agresiva de la toxoplasmosis congénita y del adulto, donde se han mencionado casos con neumonía, fiebre de origen desconocido, abscesos cerebrales y muerte en pacientes VIH negativos y personas por lo demás inmunocompetentes. Estudios epidemiológicos han establecido recientemente el papel de factores de riesgo novedosos para la adquisición de la infección aguda, como la ingestión de aguas no tratadas, ostras, mejillones o almejas.

Organismo patógeno

T. gondii es un parásito intracelular con una enorme capacidad para invadir células del huésped gracias a la forma invasora móvil (taquizoíto o trofozoítos) caracterizada por un complejo apical exclusivo, desde el punto de vista evolutivo, y un mecanismo de motilidad basado en actina.

T. gondii mantiene una estructura de población sumamente clonal en Norteamérica y Europa que consta de tres linajes: los tipos I, II y III. Esta diversidad genética relativamente escasa resulta sorprendente, dado que el parásito tiene la capacidad para infectar a cualquier animal de sangre caliente. Su ciclo de vida sexual se produce en el intestino delgado de los gatos. En Europa, las cepas de tipo II son predominantes y con mayor frecuencia se asocian a la toxoplasmosis humana, tanto en las infecciones congénitas como en los pacientes inmunodeprimidos. En Norteamérica, los tipos I y II parecen igualmente frecuentes. En Latinoamérica, las cepas de tipo I son habituales, aunque las cepas de *Toxoplasma* parecen genéticamente más diversas, con numerosos genotipos descritos sobre todo en Brasil y la Guayana Francesa. Estas cepas latinoamericanas atípicas, denominadas inicialmente cepas exóticas, pertenecen a varios haplogrupos que son endémicos en Latinoamérica y se ha observado que se asocian a manifestaciones clínicas más graves; los médicos deben contemplar el diagnóstico de toxoplasmosis en los pacientes con neumonía, fiebre de origen desconocido, abscesos cerebrales, adenopatía o coriorretinitis, que son o que proceden de estas áreas endémicas.

El parásito existe en la naturaleza en diversas formas, como el taquizoíto (fig. 349-1A), el ovoquiste que contiene esporozoítos (fig. 349-1B), el quiste tisular que contiene bradizoítos (fig. 349-1C) y las formas sexuales (macro- y microgametos). El taquizoíto es la forma de proliferación rápida del parásito responsable de las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis observadas en el caso de infección aguda o de la reactivación de una infección latente. El quiste tisular es la forma metabólica más lenta del parásito responsable de la infección crónica y de la transmisión a través del consumo de carne en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

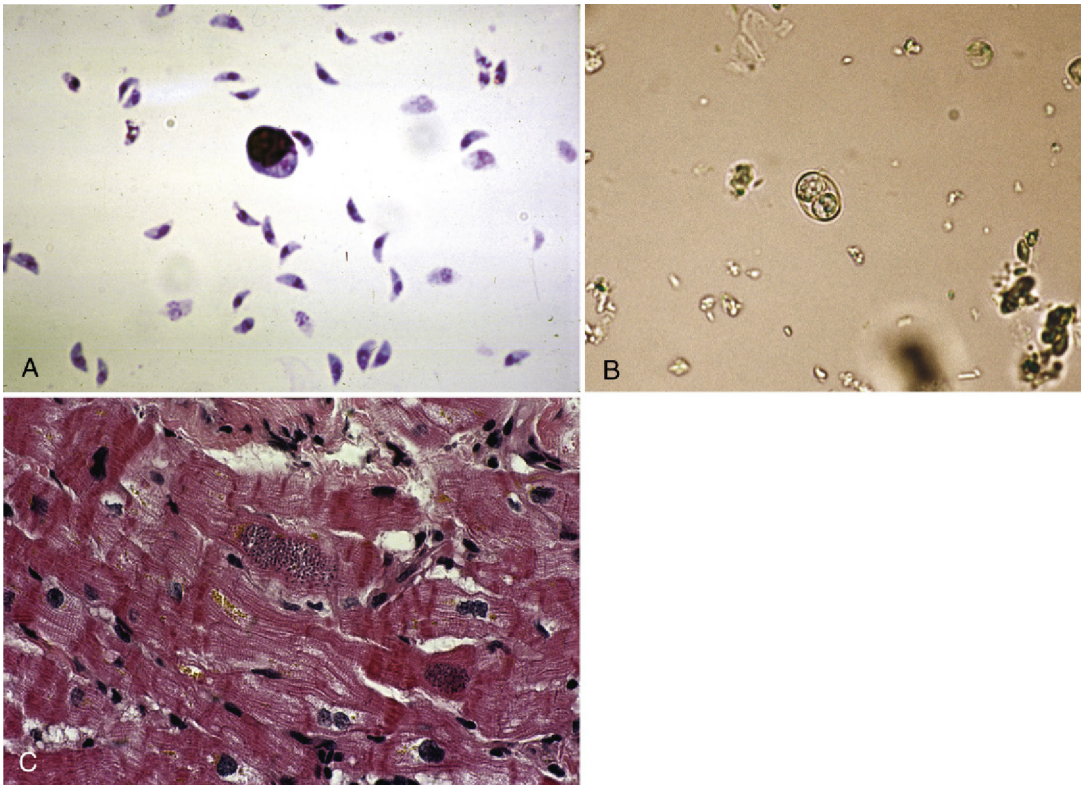

FIGURA 349-1. ***Toxoplasma gondii*** **existe en la naturaleza principalmente en tres formas. A. Los taquizoítos tienen forma de plátano o de arco, miden de 2 a 3 µm de ancho y de 5 a 7 µm de largo, y pueden teñirse con tinción de Wright-Giemsa. B. Los ovoquistes aislados de las heces del gato tienen una forma casi esférica o esférica y miden 10 × 12 µm de diámetro. C. Quiste tisular observado en el tejido miocárdico humano y teñido con hematoxilina y eosina. Los quistes tisulares tienen una forma y un tamaño variables y pueden llegar a alcanzar más de 100 µm.**

seres humanos y animales. Los quistes tisulares persisten en los tejidos a lo largo de la vida del huésped y no pueden erradicarse mediante fármacos. Estos quistes tisulares difieren en forma y tamaño de los quistes tisulares más jóvenes, que contienen solo unos pocos bradizoítos, o de los quistes tisulares más antiguos, que pueden albergar varios miles de bradizoítos y cuyo tamaño puede alcanzar más de 100 µm. El sistema nervioso central (SNC), el ojo y los músculos esquelético, liso y muscular son los focos más frecuentes de los quistes tisulares (esto es, de la infección latente). Los ovoquistes son los principales responsables de la distribución a gran escala y en todo el mundo del parásito entre diferentes poblaciones de otros animales y de seres humanos. Los animales domésticos y salvajes pertenecientes a la familia *Felidae* eliminan los ovoquistes después de haber ingerido cualquiera de las formas infecciosas del parásito: taquizoítos, quistes tisulares y ovoquistes. En las heces de un animal infectado pueden eliminarse hasta 10 millones de ovoquistes en un solo día durante períodos que oscilan entre 7 y 20 días. Los ovoquistes pueden mantenerse viables durante 18 meses en terrenos húmedos; esto da origen a un reservorio ambiental, a partir del cual pueden infectarse accidentalmente los huéspedes.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección por *T. gondii* varía significativamente en función de la localización geográfica y de la situación socioeconómica de la población. Puede ser tan baja como el 7% en Inglaterra, y tan alta como el 80% en la República Centroafricana. La seroprevalencia aumenta con la edad debido a la mayor exposición con la edad, y guarda una relación inversa con la situación socioeconómica, debido a las fuertes influencias de los hábitos higiénicos y alimentarios en la transmisión del parásito. La seroprevalencia global ajustada a la edad para la infección por *T. gondii* en EE. UU. se ha cifrado recientemente en el 11%, pero puede ser mayor en ciertas regiones geográficas o grupos socioeconómicos. La seroprevalencia del parásito ha disminuido durante los últimos 30 años en EE. UU.[1] y en otros países, pero parece que se mantiene estable o creciente en ciertas localizaciones geográficas, como los trópicos (p. ej., Latinoamérica).

Los seres humanos y los animales diferentes de los felinos constituyen huéspedes accidentales que se infectan principalmente por la ingestión de carne infectada que contiene quistes tisulares o a través de agua, alimentos o suelos contaminados con ovoquistes. También pueden infectarse durante la gestación mediante la transmisión vertical del parásito desde la madre a su descendencia. Asimismo, los seres humanos pueden infectarse a través del trasplante de órganos y, con menor asiduidad, en el contexto de accidentes de laboratorio. La ingestión de carne cruda o poco cocinada contaminada con quistes tisulares probablemente es una de las rutas de transmisión principales en los seres humanos. La ingestión de agua no tratada, alimentos o suelos contaminados por ovoquistes es otra vía significativa de infección por el parásito. Se ha comprobado que las aguas no tratadas han sido la fuente de epidemias de toxoplasmosis a gran escala en Canadá y Brasil.

Los principales factores de riesgo para la infección por *T. gondii* son ingestión de carne picada cruda; ingestión de cordero a medio cocer; ingestión de carne curada, secada o ahumada producida localmente; manipulación de la carne; consumo de leche de cabra no pasteurizada; tener tres o más gatitos. En este estudio también se identificó el consumo de ostras, almejas o mejillones crudos como un factor de riesgo novedoso. Se ha establecido el papel de las aguas no tratadas como vehículo potencial para la transmisión de *T. gondii* en varios estudios epidemiológicos a gran escala y se ha comprobado la existencia de una tendencia hacia un mayor riesgo de infección aguda en los individuos expuestos a las mismas en EE. UU.

Hasta en el 50% de los individuos infectados de forma aguda por *T. gondii* no es posible identificar la presencia de un factor de riesgo conocido para la infección aguda. Así pues, el intento por establecer si un paciente está expuesto al riesgo de padecer toxoplasmosis, únicamente según los antecedentes epidemiológicos, es una tarea inútil. Los pacientes pueden haberse infectado por *T. gondii* aunque no tuvieran gatos ni contacto con ellos, aunque no hubieran ingerido carne o marisco poco cocinado y aunque no hubieran bebido agua no tratada.

La seroprevalencia de la infección por *T. gondii* en los pacientes inmunodeprimidos refleja la seroprevalencia de la población concreta de la que proceden. La infección latente por *T. gondii* puede reactivarse en estos individuos, sobre todo en aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y en los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH, incluidos los receptores de trasplante de médula ósea) y los receptores de trasplantes hepáticos. En estos pacientes, es importante establecer si han sido infectados por el parásito antes de que una inmunodepresión grave se instaure o de un trasplante, ya que las pruebas serológicas en la inmunodepresión grave o tras un trasplante pueden no ser fiables. Aproximadamente el 30% de los pacientes con sida infectados por *T. gondii* desarrollará toxoplasmosis por la reactivación de su infección crónica si su recuento de CD4 desciende por debajo de 200 células/µl y no reciben profilaxis primaria contra *Toxoplasma.* La aparición de la terapia antirretroviral sumamente activa, aparte del uso de la profilaxis primaria contra el *Toxoplasma,* ha contribuido claramente al descenso de la incidencia de toxoplasmosis en los pacientes con sida. Entre los pacientes que han recibido un TCMH (incluidos los receptores de trasplante de médula ósea), aquellos que son seropositivos para *Toxoplasma* antes del trasplante, reciben un aloinjerto y desarrollan enfermedad del injerto contra el huésped, son los que presentan el riesgo de reactivación más alto.

En el caso de los trasplantes de órganos sólidos, el riesgo más alto de toxoplasmosis se observa cuando se trasplanta un aloinjerto procedente de un donante seropositivo para *Toxoplasma* (D^+) a un receptor seronegativo (R^-). En los pacientes D^+/R^-, hay un 25% de riesgo de desarrollar una toxoplasmosis potencialmente mortal si no se instaura una profilaxis eficaz contra *Toxoplasma*. Por dicho motivo, es sumamente

booksmedicos.org

recomendable determinar el estado serológico del donante y del receptor frente a *Toxoplasma* antes del trasplante. Los resultados de las pruebas serológicas son menos fiables después del trasplante, y pueden variar notablemente sin que tengan relevancia clínica.

La transmisión de *T. gondii* al feto puede producirse durante el embarazo cuando la mujer adquiere su infección primaria durante la gestación. La incidencia de seroconversión en las mujeres embarazadas en EE. UU. se ha cifrado en el 0,27%. La tasa global de transmisión del parásito (prevalencia de toxoplasmosis congénita) en las mujeres en las que se documenta una seroconversión oscilaba entre el 50 y el 60% antes de instaurase el tratamiento con espiramicina para intentar disminuir la transmisión vertical, y entre el 25 y el 30% posteriormente. La tasa de transmisión aumenta con la edad gestacional a la que la mujer adquiere la infección materna. En las mujeres que han sido tratadas de toxoplasmosis durante la gestación, puede ser tan baja como un 4,5% durante el primer trimestre, un 31,7% durante el segundo trimestre y alcanzar hasta un 63% durante el tercer trimestre. La probabilidad de que se produzca un cuadro grave es inversamente proporcional a la edad gestacional a la cual se adquirió la infección materna. Aunque no existen datos objetivos sobre la prevalencia de la toxoplasmosis congénita en EE. UU., se ha calculado que de los cerca de 4,2 millones de recién nacidos vivos anuales, la infección por *T. gondii* se produce en 500-5.000 recién nacidos. La incidencia anual global de la toxoplasmosis se ha estimado en 190.100 casos, lo que equivale a una carga de 1,2 millones de años de vida ajustados por discapacidad. Cargas particularmente elevadas se registran en Sudamérica, en parte de Oriente Medio y en países de renta baja.[2]

La transmisión congénita en las embarazadas que se infectaron antes de la concepción se ha mencionado en contadas ocasiones en las pacientes inmunodeprimidas, en aquellas que se infectaron poco tiempo antes de la concepción (esto es, en los 3 meses previos a la concepción) y en aquellas que sufrieron una reinfección por una cepa más virulenta.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

Tras la infección por vía oral con quistes tisulares (p. ej., carne contaminada) u ovoquistes (p. ej., agua, alimentos o suelos contaminados), los jugos digestivos del aparato digestivo rompen la pared de ambas formas infecciosas. De este modo se liberan bradizoítos (desde los quistes) y esporozoítos (desde los ovoquistes), que se convierten en taquizoítos. Estos últimos tienen la capacidad de infectar células contiguas o tejidos situados a distancia mediante diseminación hematógena o linfática. Los taquizoítos se activan y migran con rapidez a través de las células epiteliales, y pueden desplazarse a focos distantes mientras son extracelulares (infección aguda).[3] Su sello histológico característico es la presencia de necrosis rodeada de inflamación.

En los individuos inmunocompetentes, el sistema inmunitario controla la proliferación de los taquizoítos e induce su conversión a bradizoítos, lo que facilita la formación final de quistes tisulares (infección crónica). Los quistes tisulares persisten a lo largo de toda la vida del huésped, y *T. gondii* puede aislarse de tejidos de individuos que han fallecido por otras causas diferentes a la toxoplasmosis.

Parece que se necesita la activación de respuestas inmunitarias bien orquestadas para que la resistencia contra *T. gondii* sea satisfactoria. Las respuestas inmunitarias innata, humoral y celular probablemente estén implicadas en la prevención de una proliferación descontrolada de taquizoítos y abarcan la activación del sistema de monocitos y macrófagos, las células dendríticas, las linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) y los linfocitos T $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$; los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ citotóxicos específicos contra *T. gondii*, y el interferón γ, la interleucina 12, el factor de necrosis tumoral α, la interleucina 10 y otras citocinas, el factor β transformador del crecimiento, las moléculas coestimuladoras (p. ej., ligando CD28, CD40) y, en alguna medida, las inmunoglobulinas. Estudios recientes han revelado que las respuestas inmunitarias de tipo 1 innatas relacionadas con linfocitos citolíticos productores de interferón γ y neutrófilos, más que las vinculadas a linfocitos T productores de interferón γ, predeterminan la resistencia del huésped a *T. gondii*.[4]

En los pacientes inmunodeprimidos infectados previamente por *T. gondii*, la disminución de las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T o la alteración grave de las mediadas por linfocitos B pueden facilitar la reactivación de su infección (esto es, la conversión de los bradizoítos de sus quistes tisulares en taquizoítos de proliferación rápida). En este contexto, la toxoplasmosis es letal al 100% si no se trata.

Anatomía patológica

La mayoría de los datos sobre la anatomía patológica de la toxoplasmosis procede de estudios de lactantes infectados congénitamente y de pacientes inmunodeprimidos. Las lesiones del SNC de los pacientes con toxoplasmosis se caracterizan por zonas de necrosis rodeada de inflamación. Cuando la infección es congénita, las áreas necróticas pueden calcificarse y dar lugar a datos radiográficos típicos sugestivos, pero no diagnósticos, de toxoplasmosis. La hidrocefalia puede deberse a la obstrucción del acueducto de Silvio o del agujero de Monro. Pueden visualizarse taquizoítos y quistes tisulares cerca de los focos necróticos, cerca de los nódulos gliales, en las regiones perivasculares y en el tejido cerebral no afectado por los cambios inflamatorios.

El desarrollo de abscesos cerebrales es relativamente frecuente en los pacientes con sida. En las áreas que rodean los abscesos puede haber edema, vasculitis, hemorragia e infarto cerebral secundario a la afectación vascular. Otras características asociadas importantes en la encefalitis toxoplásmica son arteritis, infiltrado perivascular y astrocitosis. Se ha descrito una «forma difusa» de la encefalitis toxoplásmica con datos histopatológicos de nódulos microgliales diseminados sin formación de abscesos en la materia gris del cerebro, el cerebelo y el tronco encefálico.

La afectación pulmonar por *T. gondii* en el paciente inmunodeprimido puede dar lugar a neumonitis intersticial, neumonitis necrosante, consolidación, derrame pleural o empiema, o todo lo anterior. La coriorretinitis en los pacientes con sida se caracteriza por panoftalmitis segmentaria y zonas de necrosis coagulativa asociada a quistes tisulares y taquizoítos.

La linfadenitis toxoplásmica en los individuos inmunocompetentes puede dar origen a patrones de hallazgos que son diagnósticos de la enfermedad: una hiperplasia folicular reactiva, grupos irregulares de histiocitos epitelioides que invaden y difuminan los márgenes de los centros germinales y distensión focal de los senos con células monocitoides.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La toxoplasmosis debe considerarse en el diagnóstico diferencial de varios síndromes clínicos en pacientes inmunocompetentes, en no nacidos, en recién nacidos, en lactantes, en pacientes pediátricos, en adultos o en inmunodeprimidos (tabla 349-1). Los síntomas se deben a infección primaria o a reactivación del parásito por inmunodeficiencia mediada por linfocitos T o por linfocitos B grave. La infección primaria puede ser asintomática en un número significativo de individuos, y puede que en un paciente en concreto no haya factores de riesgo convencionales para la infección aguda. Así pues, no debería descartarse la posibilidad de toxoplasmosis aguda o de infección por *T. gondii* por la ausencia de factores de riesgo epidemiológicos (p. ej., exposición a gatos o a carne mal cocinada) o por los síntomas en un paciente en concreto. Por este motivo, si el objetivo es detectar cada caso de infección primaria por *T. gondii* en una población de pacientes (p. ej., mujeres embarazadas), únicamente los métodos sistemáticos y universales pueden alcanzar dicha meta; la realización de pruebas únicamente en los pacientes sintomáticos o en aquellos con factores de riesgo epidemiológico convencionales provocará que se pierda un número significativo de casos agudos.

La gravedad de la toxoplasmosis secundaria a infección primaria o a reactivación en un paciente o una población en concreto puede estar influenciada por la cepa infectante (p. ej., cepa tipo I), el tamaño del inóculo, la forma infecciosa (p. ej., ovoquiste frente a quiste) o la genética del huésped (p. ej., presencia de HLA-DQ3). Durante la última década, ha quedado claro que los pacientes infectados en determinadas áreas geográficas (p. ej., Sudamérica) tienen manifestaciones clínicas más agresivas, como una infección primaria grave y un cuadro secundario a reactivación. Es preciso tener en consideración estas observaciones al valorar a los pacientes que regresan de áreas endémicas o en los pacientes que han nacido en dichas zonas geográficas, y en los que la toxoplasmosis por reactivación se ha incluido en el diagnóstico diferencial.

La linfoadenopatía secundaria a toxoplasmosis puede ser completamente asintomática o acompañarse de otros síntomas, como fiebre (temperatura de 40 °C), cefalea, malestar general y fatiga. Puede ser localizada o generalizada. Una adenopatía solitaria, occipital e indolora puede ser la única manifestación de la toxoplasmosis en un niño, una mujer embarazada o un adulto. Sin embargo, también se ha mencionado la presencia de linfoadenopatías más generalizadas cervicales, axilares y abdominales. Las adenopatías suelen tener un tamaño de 1 a 3 cm, no supuran y no son dolorosas a la palpación. Suelen remitir en unas 12 semanas, si bien se han observado recidivas al cabo de 3-6 meses. La recurrencia de la linfoadenopatía toxoplásmica más allá de los 6 meses es sumamente inusual.

La afectación ocular por *T. gondii* puede ser asintomática o sintomática y puede ser el resultado de una infección congénita o adquirida posnatalmente. En ambos casos (adquisición congénita o posnatal), la coriorretinitis toxoplásmica puede descubrirse en el momento del diagnóstico de la infección o como una reactivación de una infección latente subsiguiente meses o años más tarde.[5] Hasta el 17% de los pacientes infectados de forma aguda con el parásito en brotes de toxoplasmosis en Brasil y en Canadá manifestaba coriorretinitis toxoplásmica sintomática simultánea en el momento en el que se diagnosticaba la infección aguda. Se han descrito casos similares en Europa y en EE. UU. El tipo de cepa de *T. gondii* parece contribuir a la determinación de la gravedad y la tasa de recidiva de la toxoplasmosis ocular.[6] Los cuadros oculares sintomáticos consisten principalmente en coroidorretinitis, que puede manifestarse en forma de visión borrosa, dolor ocular, disminución de la agudeza visual, miodesopsias («moscas volantes»), escotoma, fotofobia o epífora. La morfología de las lesiones retinianas en el examen del fondo de ojo parece ser característica de la toxoplasmosis. Suele apreciarse un infiltrado blanquecino activo adherido al borde pigmentado oscuro de una cicatriz antigua (fig. 349-2). Sin embargo, las lesiones retinianas suelen ser menos típicas en los pacientes inmunodeprimidos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 349-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA TOXOPLASMOSIS EN LOS SERES HUMANOS

CATEGORÍAS CLÍNICAS	MANIFESTACIONES Y SÍNDROMES CLÍNICOS
Infección primaria	
Individuos inmunocompetentes y mujeres embarazadas	La mayoría de los pacientes están asintomáticos. Sin embargo, ≈10% se han mencionado los síntomas o los síndromes siguientes, aislados o en diferentes combinaciones: fiebre, linfoadenopatía, cefalea, mialgias, artralgias, dolor de garganta, rigidez cervical, náuseas, dolor abdominal, anorexia, exantema, confusión, otalgia, dolor ocular, malestar general, fatiga Coriorretinitis que da lugar a visión borrosa, dolor ocular, disminución de la agudeza visual, miodesopsias, escotoma, fotofobia o epífora Hepatitis; miositis; miocarditis En individuos inmunocompetentes infectados por cepas atípicas de *T. gondii* (p. ej., en Latinoamérica), se ha observado enfermedad diseminada, neumonía, abscesos cerebrales e incluso muerte
Toxoplasmosis congénita	
Feto	El estudio ecográfico puede ser normal o revelar hidrocefalia, calcificaciones cerebrales o hepáticas, esplenomegalia, ascitis, pericarditis. La muerte fetal también se debe a veces a infección fulminante
Recién nacido	Los recién nacidos pueden ser completamente normales, manifestar un cuadro inespecífico o presentar hallazgos anómalos en la exploración física con coriorretinitis, estrabismo, ceguera, convulsiones, encefalitis, perímetro cefálico anómalo (micro- o hidrocefalia), retraso psicomotriz o mental, hepatoesplenomegalia, neumonitis, diarrea, hipotermia, ictericia, petequias, exantema. Pueden apreciarse calcificaciones intracraneales en estudios de imagen cerebrales. Los recién nacidos pueden morir por infección fulminante
Niños y adultos	Los niños siguen a menudo sufriendo secuelas crónicas del cuadro congénito. Sin embargo, los niños pueden nacer aparentemente normales y desarrollar síntomas por primera vez durante la infancia, la adolescencia o la edad adulta, sobre todo con reactivación de una coriorretinitis adquirida congénitamente
Infección crónica	Asintomáticos. Sin embargo, algunos investigadores han propuesto cierto papel de la infección crónica en individuos con esquizofrenia, trastorno bipolar y aspectos conductuales, como mayor incidencia de accidentes de tráfico La coriorretinitis puede producirse en forma de reactivación de un cuadro congénito o adquirido postnatalmente en individuos por lo demás inmunocompetentes
Reactivación de infección crónica en pacientes inmunodeprimidos	Abscesos cerebrales múltiples, encefalitis difusa, convulsiones, coriorretinitis, fiebre de origen desconocido, neumonía, miocarditis, hepatoesplenomegalia, linfoadenopatía, exantema

Otros síndromes menos frecuentes, pero bien definidos, se han asociado a la infección aguda, como hepatitis, miositis, miocarditis y lesiones cutáneas. En pacientes inmunocompetentes de Latinoamérica se han observado cuadros más agresivos con neumonía, abscesos cerebrales y muerte.

La infección primaria puede observarse en receptores de trasplantes de órganos sólidos cuando se trasplanta un aloinjerto de un donante seropositivo a un receptor seronegativo (D^+/R^-). Se han mencionado casos de toxoplasmosis diseminada y localizada en estos casos, como miocarditis, neumonía, fiebre de origen desconocido y encefalitis.

Los cuadros congénitos pueden ser asintomáticos en el feto, el recién nacido, el niño o el adulto. Sin embargo, la mayoría de la descendencia infectada desarrollará, a largo plazo, signos y síntomas de toxoplasmosis (v. tabla 349-1). La tríada clásica de coriorretinitis, hidrocefalia (fig. 349-3A y B) y calcificaciones cerebrales es sumamente sugestiva de toxoplasmosis y se observa sobre todo en lactantes cuyas madres no han sido tratadas contra el parásito durante la gestación. El examen ocular por parte de un oftalmólogo pediátrico experimentado puede poner de manifiesto una coriorretinitis toxoplásmica activa o inactiva. Se han comunicado lesiones nuevas hasta en el 30% de los niños infectados congénitamente hasta la edad de 11 años cuando sus madres habían sido tratadas, pero hasta en el 70% cuando no lo habían sido.



FIGURA 349-2. Morfología de las lesiones retinianas en el examen del fondo de ojo que parecen ser características de coriorretinitis toxoplásmica. Un infiltrado blanquecino activo suele ir adherido al borde pigmentado oscuro de una cicatriz antigua.

Parece que la infección crónica es asintomática. Sin embargo, varios investigadores han sugerido recientemente la posibilidad de que la infección crónica pueda desempeñar cierto papel en la predisposición de los individuos infectados a una mayor frecuencia de accidentes de tráfico, enfermedad mental (p. ej., esquizofrenia, trastorno bipolar) y anomalías conductuales.

La reactivación de la infección crónica suele observarse en los pacientes con deterioro significativo de la inmunidad mediada por linfocitos T o trastorno grave de la mediada por linfocitos B. La toxoplasmosis por reactivación provoca abscesos cerebrales, encefalitis difusa, convulsiones, coriorretinitis, fiebre de origen desconocido, neumonía, miocarditis, hepatoesplenomegalia, adenopatía y exantema. Aunque con frecuencia se describe la presencia de varios abscesos cerebrales (fig. 349-3C) en pacientes con encefalitis toxoplásmica, también se han mencionado casos de encefalitis difusa sin lesiones ocupantes de espacio mediante resonancia magnética, con una mortalidad sumamente elevada. La fiebre con neumonía puede ser la única manifestación de la toxoplasmosis en los pacientes inmunodeprimidos, en los receptores de un TCMH y en los de trasplantes de órganos sólidos. La neumonitis toxoplásmica puede manifestarse en forma de tos, disnea, hipoxia e infiltrados bilaterales o localizados. En la mayoría de los pacientes con neumonía se han referido opacidades en vidrio esmerilado bilaterales, que pueden confundir con neumonía por *Pneumocystis* o etiologías virales. La fiebre aislada se ha descrito con frecuencia en los receptores de un TCMH alogénicos y en los de trasplantes hepáticos. Se ha descrito la reactivación en el tejido cardíaco, que ocasiona insuficiencia cardíaca, arritmias y pericarditis.

DIAGNÓSTICO

Los métodos de laboratorio para el diagnóstico de la infección por *T. gondii* y de la toxoplasmosis consisten en pruebas serológicas, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el estudio microscópico de tejidos y líquidos corporales, e intentos de aislamiento del parásito (tabla 349-2).

El primer paso es establecer si no ha sido nunca infectado por *Toxoplasma* o presenta infección por *T. gondii* latente o aguda, lo que se hace mediante pruebas serológicas, que permiten determinar si un paciente padece infección aguda o crónica, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas. Entre las técnicas serológicas disponibles hay métodos para detectar IgG, IgM, IgA e IgE específicas de *T. gondii,* y las pruebas de avidez y aglutinación diferencial (AC/HS) basadas en la IgG.

Gracias a los equipos comerciales para la detección de IgG e IgM, la mayoría de los laboratorios comerciales u hospitalarios puede diagnosticar con fiabilidad la ausencia de infección por *T. gondii* (IgG negativa/IgM negativa) y la presencia de infección crónica (IgG positiva/IgM negativa). Sin embargo, el diagnóstico de infección aguda supone un reto mayor. Durante la infección aguda se observa un resultado positivo de la prueba de la IgM, pero se mantiene positivo durante meses o años en ciertos individuos sin que tenga aparentemente relevancia clínica. Además, se han diseñado equipos comerciales de IgM para ser extremadamente sensibles, de modo que rara vez se pasa por alto una infección aguda; como consecuencia, en cierto modo se sacrifica su especificidad. Del total de pacientes con IgM positiva en los laboratorios comerciales u hospitalarios, el 60% muestra una infección crónica cuando se comprueba su suero en el laboratorio de referencia nacional para el estudio y el diagnóstico de la toxoplasmosis en EE. UU. (Palo Alto Medical Foundation

booksmedicos.org

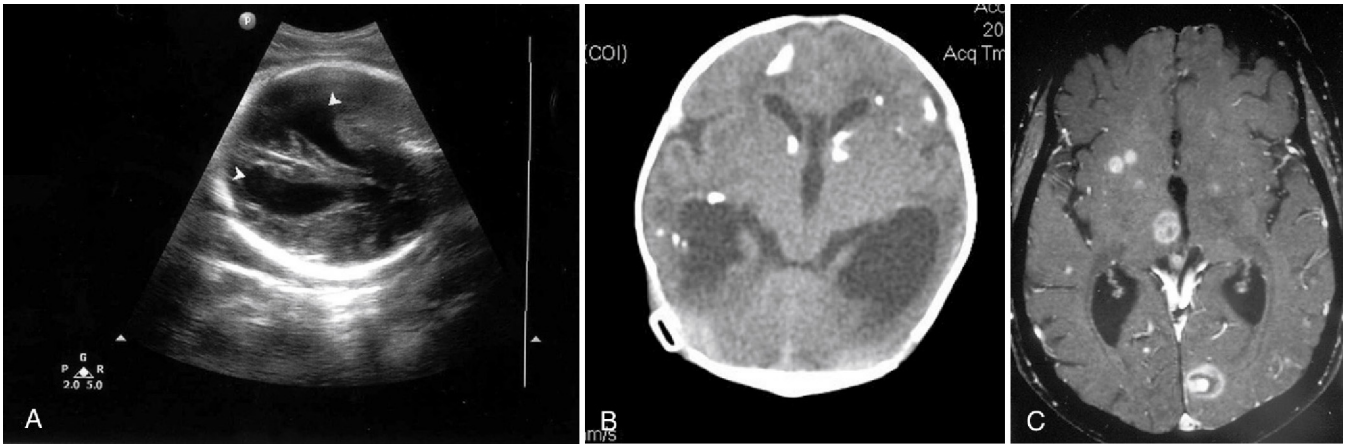

FIGURA 349-3. Manifestaciones radiológicas de la toxoplasmosis del sistema nervioso central. A. Ecografía de un feto infectado congénitamente por *T. gondii* en EE. UU. que revela hidrocefalia. **B.** Tomografía computarizada del cerebro de un recién nacido infectado congénitamente por *T. gondii* en EE. UU. que revela hidrocefalia y calcificaciones. **C.** Resonancia magnética del cerebro de un paciente con sida que revela múltiples lesiones cerebrales con refuerzo en anillo.

TABLA 349-2 MÉTODOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *T. GONDII* Y TOXOPLASMOSIS* EN SERES HUMANOS

MÉTODO	INTERPRETACIÓN CLÍNICA
Pruebas serológicas	
IgG	Un resultado de la prueba positivo establece que el paciente ha sido infectado por *T. gondii*. Sin embargo, puede observarse un resultado negativo en pacientes infectados en las 4 semanas previas a la obtención de las muestras de suero o en pacientes incapaces de producir IgG (p. ej., huéspedes inmunodeprimidos)
IgM	Un resultado de la prueba positivo sugiere, aunque no es necesariamente diagnóstico, una infección aguda Los sueros con prueba de IgM positiva deber remitirse a laboratorios de referencia para realizar pruebas confirmatorias, como un análisis de IgM más específico, y adicionales, como las de avidez, aglutinación diferencial en taquizoítos fijados en acetona (AC) o formol (HS) (AC/HS), e IgA e IgE.† Pueden verse resultados positivos de la prueba de la IgM en pacientes con infección crónica por la persistencia de la respuesta de IgM o bien pueden observarse resultados falsos positivos en ciertos equipos comerciales
Prueba de confirmación para los resultados positivos de la prueba de IgM	Prueba de avidez de la IgG; aglutinación diferencial (AC/HS); IgA, IgE realizadas en un laboratorio de referencia†. En el PAMF, una prueba de avidez‡ de la inmunoglobulina alta indica que el paciente lleva infectado más de 4 meses (avidez) o 12 meses (AC/HS)
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Los genes *B1* y *AF487550* son las dianas de uso más frecuente para la amplificación La prueba de la PCR puede realizarse en cualquier líquido corporal, como el líquido amniótico, la sangre periférica, el líquido cefalorraquídeo, el líquido del lavado broncoalveolar, el líquido vítreo, el humor acuoso, el líquido peritoneal, el líquido pleural, el líquido ascítico y la orina. La PCR puede realizarse también en cualquier tejido Un resultado positivo en cualquier líquido corporal establece que el paciente padece una toxoplasmosis aguda o reactivada. Sin embargo, una PCR positiva en el tejido es más difícil de interpretar, ya que no distingue entre una toxoplasmosis sintomática y una infección latente Aunque la extracción de ADN es más engorrosa, puede intentarse en tejido incluido en parafina
Visualización directa del parásito	La identificación de los taquizoítos en cualquier líquido o tejido es diagnóstica de toxoplasmosis debida a una infección aguda o a la reactivación de una infección crónica. Los taquizoítos pueden identificarse mediante estudios con hematoxilina y eosina o citológicos, pero se visualizan mejor con tinciones de Wright-Giemsa y de inmunoperoxidasa La identificación de los quistes mediante tinciones de hematoxilina y eosina o con inmunoperoxidasa confirma la presencia de *T. gondii* en el huésped, pero no establece necesariamente que el paciente padezca toxoplasmosis No obstante, una respuesta inflamatoria intensa alrededor de los quistes es sumamente sugestiva de toxoplasmosis, lo que posiblemente explica los síntomas del paciente
Intentos para aislar el parásito	Un estudio de aislamiento positivo en cualquier líquido corporal establece el diagnóstico de toxoplasmosis El aislamiento de *T. gondii* en cultivos celulares o en la cavidad peritoneal de ratones puede intentarse en laboratorios de referencia. Estos estudios pueden ser importantes para intentar establecer una correlación entre la genética del parásito y sus manifestaciones clínicas
Histología del ganglio linfático	La tríada histológica clásica se considera diagnóstica: hiperplasia folicular, histiocitos epitelioides que impactan contra los márgenes de los centros germinales y células monocitoides que distienden focalmente las paredes de los senos

*Infección por *T. gondii* = presencia asintomática del parásito. Toxoplasmosis = presencia de síntomas y signos activos.
†Por ejemplo, Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, California; *www.pamf.org/serology*; 650-853-4828; *toxolab@pamf.org*.
‡La ventana de exclusión para la infección aguda varía para cada equipo de avidez (habitualmente entre 3 y 5 meses).

Toxoplasma Serology Laboratory [PAMF-TSL], Palo Alto, California; www.pamf.org/serology; 650-853-4828; toxolab@pamf.org). En el PAMF-TSL se lleva a cabo una batería de pruebas de confirmación (avidez, aglutinación diferencial, IgA, IgE) aparte de la prueba del colorante *(dye test)* de «referencia» para la IgG y el análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) con captura en sándwich «doble» para la IgM para pruebas confirmatorias de resultados de IgM positivos obtenidos en laboratorios hospitalarios o comerciales. Estas pruebas se utilizan en diferentes combinaciones en función del cuadro clínico de cada paciente y de las solicitudes del médico responsable del caso. Para que puedan interpretarse correctamente los resultados de la pruebas serológicas obtenidas en el PAMF-TSL, también es crucial disponer de información clínica relevante para los consultores médicos (p. ej., los resultados de IgG e IgM positivos, pero bajos, con un resultado de avidez de la IgG alto, indicarán la ausencia de riesgo de toxoplasmosis congénita para una mujer embarazada de 16 semanas, pero los mismos resultados pueden respaldar sólidamente el diagnóstico de encefalitis toxoplásmica en un paciente con sida con múltiples lesiones cerebrales). En el PAMF-TSL pueden darse tres interpretaciones a los resultados finales de las pruebas serológicas: 1) agudo, los resultados concuerdan con una infección reciente; 2) crónico, los resultados concuerdan con una infección adquirida en el pasado, y 3) ambiguos, no puede descartarse una infección adquirida recientemente; se necesita una muestra anterior o posterior para intentar establecer si la infección es aguda o crónica. En el caso de resultados de las pruebas serológicas compatibles con una infección aguda, los consultores médicos del PAMF-TSL intentan fijar la fecha aproximada en la que se adquirió la infección.

Para establecer el diagnóstico definitivo de toxoplasmosis (por una infección primaria o la reactivación de una infección crónica) es imprescindible identificar los taquizoítos en los tejidos o los líquidos corporales, o amplificar el ADN del parásito en cualquier líquido corporal (v. tabla 349-2). Los taquizoítos pueden visualizarse en cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina o en preparados citológicos sin

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ninguna tinción concreta, pero se visualizan mejor en tinciones de Wright-Giemsa (v. fig. 349-1A) y de inmunoperoxidasa específica para *T. gondii*. La PCR en tiempo real se ha convertido en un método útil para el diagnóstico de la toxoplasmosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y constituye el instrumento diagnóstico de elección para la encefalitis toxoplásmica en los pacientes inmunodeprimidos (en el LCR, asumiendo que la punción lumbar se considera segura y factible) y para el diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita (en el líquido amniótico). El aislamiento del parásito en cualquier líquido corporal también es diagnóstico y puede intentarse en los laboratorios de referencia. El diagnóstico de toxoplasmosis puede respaldarse indirectamente utilizando instrumentos serológicos, demostrando los quistes en los tejidos (v. fig. 349-1C) rodeados de una respuesta inflamatoria y tratando de aislar al parásito (v. tabla 349-2); las características histológicas pueden ser diagnósticas en la linfadenitis toxoplásmica.

Pacientes inmunocompetentes, mujeres embarazadas y pacientes con linfoadenopatía

El primer objetivo diagnóstico en estos pacientes es establecer si han sido infectados alguna vez por *T. gondii*. Si los resultados de la prueba de IgG e IgM específicas de *T. gondii* son negativos, puede descartarse la posibilidad de que los síntomas del paciente se deban al parásito. Durante el embarazo, estos resultados confirman que la madre no ha estado expuesta a *T. gondii* pero que se encuentra en una situación de riesgo, si se ve expuesta, de adquirir una infección primaria durante el embarazo y que, por tanto, potencialmente puede transmitir *T. gondii* a su descendencia.[7] Para intentar establecer si la paciente está infectada por *T. gondii,* es importante realizar las pruebas de IgG e IgM, ya que durante las primeras 4 semanas de la infección aguda, la IgG puede seguir siendo negativa, mientras que la IgM será positiva. En dichos casos, puede diagnosticarse la seroconversión con un resultado positivo nuevo para la IgG en una muestra de suero posterior. En contadas ocasiones, las pacientes infectadas pueden tener negativa la IgG por su incapacidad para producir esta inmunoglobulina.

Si se observa que el paciente es positivo para la IgG, el siguiente objetivo sería determinar si padece una infección aguda o una infección crónica (p. ej., > 6 meses). Si el título de IgG es bajo (p. ej., una prueba del colorante en el PAMF-TSL ≤ 512) y el resultado de la IgM es negativo, en esencia, el paciente lleva infectado más de 6 meses. Con estos resultados, un paciente cuyos síntomas o cuya linfoadenopatía hubieran comenzado en los 6 meses previos a la fecha de obtención de la muestra de suero, tendría escasas posibilidades de padecer toxoplasmosis. En una mujer embarazada cuyo suero hubiera sido obtenido en los primeros 6 meses de la gestación, estos resultados significarían que su infección se adquirió antes de la concepción y que el riesgo de toxoplasmosis congénita es prácticamente nulo.

Si se detecta que el paciente tiene una prueba de IgM positiva confirmada en un laboratorio de referencia como indicativa de una infección adquirida recientemente, y el comienzo de los síntomas o de la linfoadenopatía se sitúa dentro del intervalo de tiempo vaticinado por los resultados de las pruebas serológicas para la adquisición de *T. gondii,* será diagnosticado de una toxoplasmosis aguda. En el caso de una mujer embarazada, si el tiempo vaticinado para la adquisición de la infección se sitúa dentro de su edad gestacional, se diagnosticará de toxoplasmosis durante el embarazo y se la considerará como persona de riesgo para transmitir el parásito a su hijo.

En los pacientes con linfoadenopatía, el estudio histológico del tejido ganglionar obtenido mediante biopsia de escisión puede ser diagnóstico o patognomónico de linfadenitis toxoplásmica (v. apartado «Anatomía patológica», anteriormente).

Diagnóstico prenatal y posnatal de toxoplasmosis congénita

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de toxoplasmosis aguda o de infección por *T. gondii,* o cuando las sospechas son altas en la madre, el siguiente paso consiste en establecer si se ha infectado su descendencia. Es sumamente recomendable consultar con los centros de referencia para el estudio y el diagnóstico de toxoplasmosis congénita.

Las anomalías ecográficas pueden ser compatibles o sugestivas de toxoplasmosis congénita (v. fig. 349-3A), pero no son diagnósticas. El método de elección para el diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita es la PCR del líquido amniótico obtenido a las 18 semanas de gestación. Deberían evitarse los intentos por diagnosticar la toxoplasmosis congénita a partir del líquido amniótico obtenido antes de las 18 semanas de gestación, ya que los estudios publicados hasta la fecha han incluido solamente a mujeres embarazadas cuya edad gestacional era de 18 semanas o más. Además, se han mencionado resultados falsos negativos en mujeres cuyas amniocentesis se llevaron a cabo antes de las 18 semanas de gestación. La sensibilidad global de la PCR del líquido amniótico se ha cifrado entre el 64 y el 92%, y depende en gran medida de la edad gestacional a la cual adquirió la infección la madre.

La toxoplasmosis congénita puede confirmarse en el recién nacido mediante resultados serológicos positivos específicos de *T. gondii* o mediante PCR.[8] Las muestras para el estudio serológico deben obtenerse de sangre periférica del bebé. Debería evitarse la sangre del cordón, dada la alta tasa de contaminación por sangre materna. Sin embargo, sigue habiendo un pequeño grado de contaminación por sangre materna de la sangre del recién nacido obtenida por venopunción periférica, durante los primeros 5 días de vida en el caso de los anticuerpos IgM y durante los primeros 10 días de vida para los anticuerpos IgA. Un análisis de aglutinación inmunoadsorbente positivo para IgM (después de 5 días de vida) o de inmunoadsorción ligado a enzimas para la IgA (al cabo de 10 días) es diagnóstico de enfermedad congénita. Los bebés infectados congénitamente pueden tener resultados positivos en ambas pruebas, en solo una de ellas o pueden tener negativas ambas. Una IgM positiva específica para *T. gondii* en el LCR es diagnóstica de enfermedad congénita, si bien se recomienda comprobar el LCR mediante PCR en lugar de hacerlo con la IgM, dada la mayor sensibilidad de la PCR. El diagnóstico también puede establecerse mediante una PCR positiva en sangre periférica, LCR u orina. El LCR de los lactantes infectados puede mostrar valores altos de proteínas (p. ej., 1.000 mg/dl). La respuesta celular en el LCR se caracteriza por linfocitosis y puede haber eosinofilia. Los estudios de imagen cerebrales pueden revelar calcificaciones o hidrocefalia; la tomografía computarizada tiene mejor rendimiento que el examen ecográfico para la detección de anomalías del SNC (v. fig. 349-3B).

Afectación ocular

La PCR y las pruebas serológicas pueden ser de utilidad para diagnosticar la coriorretinitis toxoplásmica. Es poco probable que un paciente con IgG negativa/IgM negativa padezca una afección ocular secundaria a toxoplasmosis. Sin embargo, debe realizarse la comprobación en laboratorios de referencia (p. ej., PAMF-TSL), ya que puede haber IgG específica de *T. gondii* en valores muy bajos, de manera que solo puede detectarse mediante un método de referencia como es la prueba del colorante. En los pacientes con lesiones oculares típicas de coriorretinitis toxoplásmica (v. fig. 349-2), un resultado positivo de la prueba de IgG con un título relativamente bajo (p. ej., una prueba del colorante en PAMF-TSL ≤ 512) y una prueba de IgM negativa son diagnósticas de un cuadro ocular por reactivación del parásito. Si las pruebas serológicas revelan un resultado positivo de la IgM y las pruebas de confirmación del PAMF-TSL establecen el diagnóstico de una infección aguda en pacientes de más de 1 año de vida, lo más probable es que el cuadro ocular se deba a la afectación del ojo en el contexto de una infección adquirida recientemente o en el período posnatal.

En los pacientes con lesiones aparentemente atípicas, o en los que la respuesta a los fármacos contra *Toxoplasma* es atípica o ausente, debe considerarse la determinación de la carga inmunitaria específica de *T. gondii* (humor acuoso) o la PCR en los líquidos oculares (el humor vítreo es preferible al humor acuoso, ya que probablemente su sensibilidad sea mayor, si bien su obtención es más arriesgada).

Pacientes inmunodeprimidos

Parece que la infección aguda rara vez ocurre en los pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, pueden producirse cuadros potencialmente mortales cuando se reactiva la infección latente del paciente por sida, en los TCMH, en el trasplante de hígado o en otras enfermedades caracterizadas por un déficit intenso de linfocitos T.

La toxoplasmosis también puede desarrollarse cuando *T. gondii* se transmite de un donante seropositivo a un receptor seronegativo a través de un aloinjerto infectado (p. ej., corazón, hígado, riñón).[9] Por tanto, para establecer el riesgo de toxoplasmosis y tener un índice de sospecha alto cuando los pacientes desarrollan un cuadro sugestivo de toxoplasmosis, en todos los pacientes inmunodeprimidos deben realizarse pruebas de detección de IgG específica de *T. gondii* en cuanto hayan sido diagnosticados de la enfermedad subyacente o se haya establecido que requerirán en el futuro tratamiento inmunodepresor. Por otra parte, puede que las pruebas serológicas no sean fiables en los casos de inmunodepresión avanzada o grave. Tras el trasplante, los resultados de las pruebas serológicas para la IgG pueden permanecer positivos o pueden aumentar, disminuir o incluso negativizarse. Así pues, los estudios serológicos de *Toxoplasma* previos al trasplante son esenciales para poder interpretar los resultados de las pruebas posteriores y para poder realizar la evaluación clínica. Los donantes de órganos sólidos deberían someterse también a la determinación de IgG específica para *T. gondii*, ya que su aloinjerto tiene el potencial de transmitir el parásito al paciente trasplantado (p. ej., corazón, corazón y pulmón, riñón, riñón y páncreas, hígado, hígado y páncreas). La toxoplasmosis en los receptores de trasplantes de órganos sólidos causa una sustancial morbilidad, incluida la enfermedad diseminada, y mortalidad.

En los pacientes con sida y sospecha de encefalitis toxoplásmica, la presencia de múltiples lesiones ocupantes de espacio y con refuerzo en anillo (v. fig. 349-3C), un recuento de CD4 menor de 200 células/µl e IgG específica de *T. gondii* positiva, la respuesta al tratamiento específico contra *Toxoplasma* se considera un indicador «diagnóstico» adicional de encefalitis toxoplásmica. En dichos individuos, se

booksmedicos.org

consideran innecesarias las pruebas diagnósticas cruentas (p. ej., punción lumbar, biopsia cerebral), a menos que no respondan al tratamiento en un intervalo de 7-10 días. Este paradigma diagnóstico no debería aplicarse a otras poblaciones de pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes trasplantados), ya que su diagnóstico diferencial abarca a menudo otros patógenos, como las infecciones por hongos invasivos. En dichos pacientes debería intentarse el examen del LCR mediante PCR o la biopsia cerebral al inicio del cuadro.

El diagnóstico definitivo de toxoplasmosis en los pacientes inmunodeprimidos se basa en la PCR, en la visualización directa del parásito y en los intentos de aislamiento del organismo (v. tabla 349-2). La PCR es el método diagnóstico de elección en los pacientes inmunodeprimidos con riesgo de toxoplasmosis que desarrollan fiebre inexplicada (p. ej., en sangre entera), neumonía (en líquido de lavado broncoalveolar), lesiones cerebrales (en LCR) u otros síndromes compatibles. Teóricamente, la PCR puede realizarse en cualquier líquido o tejido corporal, y los laboratorios han validado su uso en la mayoría de los líquidos y en ciertos tejidos. Los intentos de identificar taquizoítos o quistes tisulares deben potenciarse con tinción de inmunoperoxidasa específica de *T. gondii*. El examen del LCR o la biopsia cerebral deberían considerarse inicialmente en los pacientes con sida con una probabilidad baja de padecer encefalitis toxoplásmica, como aquellos con una lesión única en la resonancia magnética, con seronegatividad comprobada para la infección por *T. gondii*, con un recuento de CD4 mayor de 200 células/μl o que no responden a un régimen terapéutico apropiado frente a *Toxoplasma*.

TRATAMIENTO

Tto

Los fundamentos del tratamiento antiparasitario se describen en el capítulo 344. El tratamiento de la toxoplasmosis está indicado en los pacientes inmunocompetentes con una infección aguda en el contexto de fiebre continua, miocarditis, miositis, hepatitis, neumonía, lesiones cerebrales o lesiones cutáneas y linfoadenopatía acompañada de síntomas graves o persistentes. El tratamiento está indicado también en los pacientes con coriorretinitis activa secundaria a infección primaria o a reactivación de una infección latente (tabla 349-3).[10] En los pacientes inmunocompetentes, el tratamiento se prescribe durante 3-4 semanas o hasta que los síntomas hayan cedido, lo que tarde más. Para la linfadenitis, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) (8 mg de TMP/40 mg de SMZ por kg/día divididos en dos dosis durante 1 mes) elevan la tasa de curación al 65%, en comparación con el 13% del placebo.[A1] El tratamiento también se recomienda en todas las mujeres embarazadas con sospecha o diagnóstico de infección primaria durante la gestación (tabla 349-4) en un intento por evitar la transmisión del parásito al feto (espiramicina) o, si se ha producido una infección congénita, para empezar el tratamiento del feto intraútero (pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico). Durante el embarazo, los regímenes terapéuticos se prescriben durante toda la duración de la gestación. Existe controversia a nivel mundial sobre la eficacia de la espiramicina para disminuir la incidencia de la toxoplasmosis congénita, y de la pirimetamina, la sulfadiacina y el ácido folínico en la reducción de la frecuencia de signos clínicos en la descendencia infectada. Aunque no hay estudios definitivos que desmientan su eficacia, varios ensayos epidemiológicos concluyeron erróneamente que no existía evidencia de beneficio. No obstante, desde 2006, varios estudios han comunicado una estrecha correlación entre el tratamiento prenatal de las mujeres infectadas durante la gestación (con pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico) y disminuciones en la incidencia de la toxoplasmosis congénita y la frecuencia de signos clínicos en la descendencia infectada. La espiramicina se recomienda para las mujeres embarazadas en las que se haya confirmado definitivamente el diagnóstico o presenten elevada sospecha de infección aguda contraída durante la gestación o 18 semanas antes de ella. La espiramicina debe administrarse a lo largo del embarazo, salvo que se sospeche o se constate infección fetal. Esta ha de investigarse con PCR de líquido amniótico a las 18 semanas de gestación, para comprobar si el ADN de *Toxoplasma* es amplificado, y con exploraciones ecográficas de seguimiento mensuales. El tratamiento con pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico se recomienda para gestantes diagnosticadas definitivamente o que susciten elevada sospecha de infección aguda, adquirida durante el embarazo o hasta 18 semanas después de la gestación, cuya PCR en el líquido amniótico sea positiva para la presencia de ADN de *Toxoplasma*, o bien cuyas exploraciones ecográficas de seguimiento indiquen toxoplasmosis congénita en un contexto de infección gestacional aguda por *Toxoplasma*. Asimismo, los recién nacidos o los lactantes diagnosticados o con sospecha de toxoplasmosis congénita también deberían tratarse durante su primer año de vida (v. tabla 349-4).

El tratamiento, en dosis mayores, está indicado con urgencia en todos los pacientes inmunodeprimidos con toxoplasmosis secundaria a reactivación de su infección latente o por una infección primaria adquirida por exposición natural al parásito o por el trasplante de un órgano sólido (v. tabla 349-3). Si no se trata la toxoplasmosis en dichos pacientes, la tasa de morbimortalidad es muy alta.

TABLA 349-3 REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA LOS PACIENTES CON TOXOPLASMOSIS PRIMARIA O AGUDA Y PARA LOS PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS CON TOXOPLASMOSIS SECUNDARIA A REACTIVACIÓN*

	PACIENTES INMUNOCOMPETENTES CON INFECCIÓN AGUDA†	PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS
Pirimetamina (v.o.)	50 mg cada 12 h durante 2 días, seguidos de 25-50 mg/día	Dosis de carga de 200 mg, seguida de entre 50 mg/día (< 60 kg) y 75 mg/día (> 60 kg)
más		
Ácido folínico‡	10-20 mg al día (durante el tratamiento con pirimetamina y 1 semana después)	10-20 mg al día (hasta 50 mg/día)
más sulfadiacina, clindamicina o atovacuona según las pautas siguientes:		
Sulfadiacina (v.o.)	75 mg/kg (primera dosis), seguidos de 50 mg/kg cada 12 h (máx. 4 g/día)	Entre 1.000 (< 60 kg) y 1.500 mg (> 60 kg) cada 6 h
o		
Clindamicina (v.o. o i.v.)	300 mg cada 6 h	600 mg cada 6 h (hasta 1.200 mg cada 6 h)
o		
Atovacuona (v.o.)	1.500 mg por vía oral dos veces al día	1.500 mg por vía oral dos veces al día
Trimetoprim-sulfametoxazol (v.o. o i.v.)	10 mg/kg/día (componente de trimetoprim) en dos o tres dosis	10 mg/kg/día (componente de trimetoprim) en dos o tres dosis (se han usado dosis de hasta 15-20 mg/kg/día)
Pirimetamina y ácido folínico	Las dosis indicadas arriba	Las dosis indicadas arriba
más		
Claritromicina (v.o.)	500 mg cada 12 h	500 mg cada 12 h
o		
Dapsona (v.o.)	100 mg/día	100 mg/día
o		
Azitromicina (v.o.)	900-1.200 mg/día	900-1.200 mg/día

Tras el éxito de un régimen combinado durante la fase de terapia aguda o primaria, suelen usarse los mismos fármacos a la mitad de la dosis como mantenimiento o como profilaxis secundaria.
*Regímenes de elección: pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico o trimetoprim-sulfametoxazol. Existe ayuda para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con toxoplasmosis en el Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, California; *www.pamf.org/serology*; 650-853-4828; *toxolab@pamf.org*
†Particularmente en el contexto de miocarditis, miositis, hepatitis, neumonía, lesiones cerebrales o cutáneas y linfoadenopatía acompañada de síntomas graves o persistentes. Indicada también en aquellos con enfermedad ocular activa secundaria a infección primaria o a reactivación.
‡Ácido folínico = leucovorina; el ácido fólico no debe usarse como sustituto del ácido folínico.

PREVENCIÓN

Infección primaria

Dado que aproximadamente el 50% de los pacientes pueden infectarse de manera inadvertida con el parásito sin tener un factor de riesgo reconocido para una infección aguda, solamente las pruebas serológicas sistemáticas pueden determinar si el paciente ha estado expuesto a *T. gondii*. Así pues, debe comprobarse la situación de la IgG y la IgM específica para *T. gondii* en toda mujer embarazada y en todo paciente inmunodeprimido, independientemente de sus antecedentes epidemiológicos. A las mujeres embarazadas seronegativas y a los individuos inmunodeprimidos se les debe aconsejar sobre la mejor manera de maximizar sus esfuerzos preventivos para evitar la infección por *T. gondii*. Asimismo, las mujeres embarazadas seronegativas deberían someterse a pruebas seriadas durante la gestación para intentar diagnosticar la seroconversión lo antes posible. En algunos países, como Francia, las mujeres embarazadas seronegativas están obligadas por ley a someterse a pruebas mensuales de IgG e IgM específica para *T. gondii*. A las mujeres que presentan una seroconversión se les ofrece espiramicina (si se infectan antes de las 18 semanas de gestación) o pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico (si se infectan después de las 18 semanas de gestación). A las madres cuyo líquido amniótico es positivo en la PCR, o en las que el estudio ecográfico fetal es sumamente sugestivo de toxoplasmosis congénita, se les ofrece pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico. Aunque la infección se produce a menudo en ausencia de factores de riesgo conocidos para infección aguda, las intervenciones educativas para evitar la exposición al parásito han demostrado su eficacia para disminuir la incidencia de seroconversión durante la gestación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 349-4 REGÍMENES DE TRATAMIENTO EN MUJERES EMBARAZADAS QUE PROBABLEMENTE HAYAN ADQUIRIDO LA INFECCIÓN POR *T. GONDII* DURANTE LA GESTACIÓN Y EN LACTANTES EN LOS QUE SE SOSPECHA O CONFIRMA LA PRESENCIA DE TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

	DURANTE EL EMBARAZO	EN CASO DE ENFERMEDAD CONGÉNITA
Espiramicina (oral)	Recomendada para mujeres embarazadas con sospecha o confirmación de infección adquirida durante la gestación y antes de las 18 semanas de gestación. La espiramicina debería administrarse hasta el alumbramiento en aquellas con resultados negativos de la PCR en el líquido amniótico y estudios ecográficos de seguimiento normales o con sospecha baja de infección fetal La espiramicina no es teratógena y está disponible en EE. UU. solamente a través del proceso del Investigational New Drug (IND) de la Food and Drug Administration (301-796-1600). Se necesita una consulta previa* Dosis: 1 g (3 millones de unidades) cada 8 h (para un total de 3 g o 9 millones de unidades al día)	No se recomienda durante el embarazo si se ha documentado o se sospecha que el feto ha sido infectado. En el contexto de infección fetal, debería instaurarse un régimen con pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico (v. más abajo)
Pirimetamina (oral) más sulfadiacina (oral) más ácido folínico† (oral)	Recomendada para mujeres con ≥ 18 semanas de gestación en las que se sospecha o se confirma que la infección aguda se ha adquirido en la semana 18 de gestación o después, o con un resultado de la PCR positivo en el líquido amniótico o un estudio ecográfico anómalo sugestivo de toxoplasmosis congénita La pirimetamina es teratógena y no debería usarse durante el embarazo antes de las 18 semanas de gestación (en algunos centros europeos se usa hasta en la semana 14) La sulfadiacina no debería usarse sola Dosis: Pirimetamina: 50 mg cada 12 h durante 2 días seguidos de 50 mg al día Sulfadiacina: 75 mg/kg (primera dosis) seguidos de 50 mg/kg cada 12 h (máximo 4 g/día) Ácido folínico† (leucovorina): 10-20 mg al día (durante el tratamiento con pirimetamina y 1 semana después)	**Lactante** (el régimen terapéutico suele recomendarse para 1 año): Pirimetamina: 1 mg/kg cada 12 h durante 2 días; seguido de 1 mg/kg/día durante 2-6 meses; seguido de 1 mg/kg/día cada lunes, miércoles, viernes Sulfadiacina: 50 mg/kg cada 12 h Ácido folínico† (leucovorina): 10 mg tres veces a la semana Prednisona (si el valor de las proteínas en el LCR ≥ 1 g/dl o coriorretinitis grave): 0,5 mg/kg cada 12 h (hasta que el valor de las proteínas en el LCR sea < 1 g/dl o se resuelva la coriorretinitis grave) **Niños mayores con enfermedad activa** (habitualmente 1-2 semanas más allá de la resolución de las manifestaciones clínicas): Pirimetamina: 1 mg/kg cada 12 h (máx. 50 mg) durante 2 días seguido de 1 mg/kg/día (máx. 25 mg) Sulfadiacina: 75 mg/kg (primera dosis) seguidos de 50 mg/kg cada 12 h Ácido folínico† (leucovorina): 10-20 mg tres veces a la semana Prednisona (coriorretinitis grave): 1 mg/kg/día, divididos en dos dosis, máx. 40 mg/día, con disminución rápida

*Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, California; *www.pamf.org/serology*; 650-853-4828; *toxolab@pamf.org*; o U.S. (Chicago) National Collaborative Treatment Trial Study (NCCTS), 773-834-4152.
†El ácido fólico no debe usarse como sustituto del ácido folínico.
LCR = líquido cefalorraquídeo; PCR = reacción en cadena de la polimerasa.

La mayoría de los estudios epidemiológicos a nivel mundial ha reconocido que la carne contaminada o mal cocinada constituye uno de los factores de riesgo principales para la transmisión del parásito. Parece ser que esto es lo que sucede en Europa, Norteamérica y Latinoamérica. En la carne, los quistes tisulares pierden su viabilidad mediante irradiación γ (0,4 kGy), calentándola en profundidad hasta 67 °C o congelándola hasta −20 °C durante 48 h y dejándola descongelar a continuación. La carne curada, secada o ahumada se ha asociado a la infección aguda y no debería considerarse exenta de *Toxoplasma*. La exposición al suelo y las actividades relacionadas con él desempeñan un papel más importante en la transmisión en ciertas regiones geográficas, como Latinoamérica.

En los receptores seronegativos de un órgano sólido procedente de un donante seropositivo, se ha mencionado que la administración de TMP-SMZ, durante al menos 6 meses, o de pirimetamina, durante al menos 6 semanas, es eficaz para prevenir la infección primaria en un paciente con inmunodepresión reciente.

Reactivación de una infección latente en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos con afectación ocular

Entre los fármacos empleados para prevenir la reactivación de la infección latente en los huéspedes inmunodeprimidos están la TMP-SMZ (p. ej., dosis simple u 80 mg de TMP/400 mg de SMZ, 1 comprimido al día) y la atovacuona (1.500 mg/día). Las asociaciones de dapsona y pirimetamina, y sulfadoxina con pirimetamina, también son eficaces, pero su aplicación parece estar limitada por la toxicidad hematológica potencial.

La profilaxis contra la reactivación de la infección latente ha sido satisfactoria en los pacientes con sida infectados por el VIH y *T. gondii* (*Toxoplasma* IgG seropositivo) y cuyos recuentos de linfocitos T $CD4^+$ son menores de 200 células/μl. Con fines profilácticos, probablemente no debería usarse TMP-SMZ en una dosis inferior a 160 mg de TMP/800 mg de SMZ por vía oral dos veces al día tres veces por semana u 80 mg de TMP/400 mg de SMZ una vez al día. En los pacientes con sida también se ha comprobado la eficacia del tratamiento con 100 mg de dapsona más 50 mg de pirimetamina por vía oral dos veces a la semana o de atovacuona (1.500 mg/día) para prevenir la encefalitis toxoplásmica. Los hallazgos en dichos estudios se han extrapolado a pacientes inmunodeprimidos sin sida, dada la ausencia de datos en esta población.

Los receptores de TCMH alogénicos seropositivos *para Toxoplasma* (cap. 178) que desarrollan enfermedad del injerto contra el huésped suponen un reto especial. La reactivación de la toxoplasmosis puede manifestarse como un cuadro inespecífico (p. ej., fiebre o neumonía) y ser potencialmente mortal. La enfermedad a menudo pasa desapercibida. Se ha propuesto la profilaxis con atovacuona como régimen alternativo en estos pacientes, dada la toxicidad potencial de TMP-SMZ sobre la médula ósea. Algunos investigadores han propuesto una estrategia preventiva en la que los pacientes seropositivos para *Toxoplasma* que son receptores de TCMH alogénicos sean monitorizados de forma rutinaria (p. ej., semanalmente durante los primeros 100 días) con PCR para *T. gondii*. Aquellos con resultados positivos deberían recibir profilaxis anticipada con TMP-SMZ o atovacuona.

La interrupción de la profilaxis contra la encefalitis toxoplásmica ha demostrado ser segura en los pacientes con sida que reciben una terapia antirretroviral sumamente activa que demuestran un aumento en su recuento de linfocitos T $CD4^+$ hasta al menos 200 células/μl y cuya carga viral se ha mantenido indetectable durante al menos 6 meses.

En los pacientes con toxoplasmosis ocular que experimentan recidivas frecuentes (p. ej., más de dos episodios al año), se ha demostrado que la administración de 80 mg de TMP/400 mg de SMZ al día, durante al menos 1 año, es eficaz para prevenir sus recurrencias.[A2]

PRONÓSTICO

La infección primaria tiene un espectro amplio de manifestaciones en los seres humanos, desde una mayoría de individuos asintomáticos hasta casos de neumonía o cuadros potencialmente mortales si se adquiere en ciertas regiones geográficas del mundo. La infección primaria también puede ser mortal en el feto y en los individuos inmunodeprimidos. El diagnóstico y el tratamiento precoces pueden determinar una diferencia importante en el pronóstico de estos pacientes.

No está claro en este momento si la infección crónica en los individuos inmunocompetentes es clínicamente irrelevante. Diversos investigadores han propuesto que la infección latente con el parásito puede desempeñar un papel notable en algunas enfermedades mentales (p. ej., esquizofrenia) o en la propensión de los individuos afectados a sufrir accidentes con vehículos a motor. Los pacientes inmunocompetentes pueden sufrir una reactivación de la infección crónica en la retina, y el pronóstico depende de la proximidad de las lesiones a la mácula, de la afectación de uno o ambos ojos o del número de recaídas. Parece que el tratamiento puede ralentizar la progresión de dichas lesiones y acelerar su cicatrización.

Sin tratamiento, la reactivación de la infección latente en inmunodeprimidos con defectos significativos en la inmunidad mediada por linfocitos T o B es mortal en el 100% de los casos. Aun con tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, la toxoplasmosis diseminada en inmunodeprimidos registra una mortalidad de alrededor del 80%.[11]

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Alavi SM, Alavi L. Treatment of toxoplasmic lymphadenitis with co-trimoxazole: double-blind, randomized clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2010;3:e67-e69.
A2. Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:762-766.e1.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

350

CRIPTOSPORIDIOSIS

ALDO A. M. LIMA Y RICHARD L. GUERRANT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La criptosporidiosis en una enfermedad de humanos y animales causada por parásitos protozoarios del género *Cryptosporidium* (Apicomplexa). Sus especies se reconocen como importantes parásitos transmitidos por agua, de distribución mundial, y 14 de las 30 documentadas hasta la fecha infectan a humanos. Dos, *C. hominis* y *C. pestis*, son las de mayor significación para la salud pública. Sendos grupos de 4 (*C. cuniculus, C. meleagridis, C. viatorum* y *C. felis)* y de 8 (*C. parvum, C. fayeri, C. canis, C. suis, C. ubiquitum, C. scrofarum C. muris* y *C. andersoni*) de las 14 especies designadas se consideran, respectivamente, de importancia moderada y menor en cuanto a salud pública. Hay 9 especies de las 30 totales compartidas entre seres humanos y ganado vacuno.

Organismo patógeno

La familia *Cryptosporidiidae* presenta un esporoquiste oculto y su ciclo se completa como monoxeno en un huésped, donde provoca predominantemente infecciones intestinales, cloacales y gástricas.

EPIDEMIOLOGÍA

El ciclo vital comienza con la ingestión de ovoquistes de *Cryptosporidium* (2-5 µm) por parte del huésped vertebrado, con el desenquistamiento consiguiente en el interior de la luz del intestino delgado para liberar cuatro esporozoítos (fig. 350-1). Los esporozoítos se adhieren a las células del huésped y penetran en su interior para formar vacuolas parasitóforas extracitoplásmicas, pero intracelulares, donde se desarrollan hacia trofozoítos y posteriormente hacia merontes de tipo 1 (esquizontes). Mediante división nuclear asexuada se multiplican y liberan de seis a ocho merozoítos de tipo 1 que invaden las células vecinas y evolucionan hacia merontes de tipo 2, o trofozoítos, para completar el ciclo reproductivo asexual. Los merontes de tipo 2 sufren dos divisiones nucleares y liberan cuatro merozoítos de tipo 2 que pueden infectar a las células del huésped y evolucionan a continuación hacia formas masculinas (microgamonte) o femeninas (macrogameto). Los microgametos liberados desde el microgamonte pueden penetrar en el interior de los macrogametos para formar cigotos. Aproximadamente el 20% de los cigotos evolucionan hacia ovoquistes autoinfecciosos de paredes delgadas; cerca del 80% se transforman en ovoquistes de paredes gruesas que se excretan en las heces.

Los ovoquistes de *Cryptosporidium* poseen, al menos, cinco características que convierten al organismo en un problema frecuente y que ayudan a definir el riesgo potencial para la diseminación entre personas y para la aparición de brotes de enfermedad de transmisión alimenticia y acuática. En primer lugar, los ovoquistes de *Cryptosporidium* son resistentes a numerosos desinfectantes químicos, como el cloro. En segundo lugar, el organismo es sumamente infeccioso, de tal forma que la dosis media infecciosa de *C. parvum* es de 132 quistes o menos. En tercer lugar, el tamaño de los ovoquistes, de 2 a 5 µm, les permite pasar a través de muchos de los filtros convencionales. En cuarto lugar, el ciclo vital monoxeno permite que se excrete una gran cantidad de ovoquistes infecciosos por las heces, los cuales se diseminan con suma facilidad. En quinto lugar, el organismo se asocia a diferencias geográficas, estacionales y socioeconómicas en la distribución de las especies de *Cryptosporidium*.

La criptosporidiosis es estacional y está relacionada con las fluctuaciones pluviales y de temperatura en todo el mundo.[1] El desenquistamiento de *C. parvum* aumenta en aguas con una temperatura de hasta 46 °C (luz solar natural durante 12 h). Dos brotes transmitidos por el agua llamaron la atención de los organismos en términos de salud pública. En enero de 1989 se publicó un aumento en el número de casos de criptosporidiosis en Swindon y Oxfordshire, Reino Unido, con un máximo en el mes de marzo. La distribución geográfica de los primeros casos confirmaba la presencia de nexos con suministros de agua. A finales de febrero, la autoridad responsable del abastecimiento de agua detectó ovoquistes de *Cryptosporidium* en muestras del agua que abastecía a las áreas afectadas y en el agua tratada. Se observó contaminación del agua sin depurar del río Támesis en tres plantas depuradoras, con pruebas de polución procedente de excedentes de granjas vecinas. Este brote dio lugar a 516 casos que despertaron el interés público y condujeron a una investigación oficial. El segundo brote se produjo a comienzos de la primavera de 1993 en Milwaukee, Wisconsin, y fue el brote de enfermedad transmitida por agua de mayor calado documentado nunca en EE. UU., con aproximadamente 403.000 casos de diarrea acuosa y unas 112 muertes potenciales. Los hallazgos de dicho brote indicaban que los ovoquistes de *Cryptosporidium* pasaban a través de los sistemas de filtración de una de las plantas depuradoras de la ciudad. De nuevo, se sugería que los estándares de calidad del agua y los métodos de detección de *Cryptosporidium* eran inadecuados. Los casos mayoritarios se asocian a contaminación de piscinas, especialmente las grandes, las frecuentadas por público heterogéneo, como las municipales, y las infantiles (de escasa profundidad) se asocian con más casos.[2] También se han comunicado brotes transmitidos por alimentos como la sidra, la leche no pasteurizada, las ensaladas de pollo, las verduras, los productos crudos y los mariscos contaminados.[3]

La prevalencia de la criptosporidiosis varía según la zona geográfica, y los índices más altos se observan en los países en vías de desarrollo. La mayoría de los casos de criptosporidiosis se producen en los niños pequeños, lo cual sugiere que la respuesta inmunitaria del huésped desempeña un papel en la propensión a desarrollar la enfermedad. Además, la criptosporidiosis en los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) es persistente y en ocasiones potencialmente mortal, y puede constar de infecciones de los árboles hepatobiliar y respiratorio, además de la totalidad del aparato digestivo. Esta enfermedad, potencialmente devastadora, únicamente puede controlarse mediante una terapia antirretroviral eficaz con el restablecimiento de la función inmunitaria. La prevalencia de la criptosporidiosis en los pacientes con sida oscila desde el 31% en aquellos con recuentos de $CD4^+$ iguales o mayores a 200/µl hasta el 38% en aquellos con recuentos de $CD4^+$ menores de 100/µl.

BIOPATOLOGÍA

Los ovoquistes y esporozoítos de *Cryptosporidium* interactúan con las células en procesos tales como excitación por deslizamiento, fijación, invasión, formación de vacuolas parasitóforas, mantenimiento intracelular y lesión de la célula huésped.[4] Los ovoquistes de *Cryptosporidium* utilizan proteasas de cisteína y serina y aminopeptidasa para realizar la exquistación en la parte superior del intestino delgado y liberar esporozoítos, que invaden el epitelio mucoso y, ocasionalmente, las células M de las placas de Peyer, y pueden extenderse hasta el íleon terminal y el colon. Los esporozoítos secretan proteínas por sus orgánulos apicales de locomoción y fijación. En inmunodeprimidos, los microorganismos se encuentran en el intestino, las vías biliares, el páncreas y las vías respiratorias. Como se ha indicado, los trofozoítos se reproducen asexualmente por merogonia, formando merontes de tipos 1 y 2. Los esporozoítos y los merozoítos se internalizan mediante una maquinaria de invasión similar y por reorganización de actina. Dos clases de proteínas, las glucoproteínas similares a mucina y las proteínas adhesivas relacionadas con trombospondina, median la adhesión del parásito. Este utiliza proteasas para el procesado proteolítico de las proteínas de superficie y del complejo apical, para invadir las células huésped y salir de ellas. La entrada a las células del huésped se produce en unos 30 s y depende del citoesqueleto de actinomiosina del parásito para poder entrar en las vacuolas parasitóforas de doble membrana derivadas del huésped en un nicho extracitoplásmico, pero intracelular, exclusivo.[5] Una banda densa de actina polimerizada se forma en la zona basal de fusión entre las membranas dobles del parásito y el huésped. La invasión de las células del huésped provoca el desplazamiento del borde de microvellosidades, la atrofia de vellosidades, la obliteración y la hiperplasia de células de las criptas, y un infiltrado notable por linfocitos, células plasmáticas y algunos neutrófilos en la lámina propia, con apoptosis de las células infectadas y una alteración significativa de la permeabilidad intestinal, cuantificada por marcadores como el manitol y la lactulosa. Esta prueba funcional incruenta demuestra una disminución del área de absorción y una desorganización de la función de barrera, las cuales son incluso más graves en los pacientes con VIH/sida. La regulación al alza del factor nuclear κB y de la cascada proinflamatoria provoca una diarrea secretora y levemente inflamatoria. Las citocinas proinflamatorias y los biomarcadores potenciales, como el factor de necrosis tumoral α, las interleucinas 1β y 8 y la lactoferrina, aumentan notablemente en infecciones de ratones y de seres humanos. Las interleucinas 1β y 8 regulan al alza la ciclooxigenasa 2, con lo que se sintetizan prostaglandinas en las células epiteliales y se produce sustancia P por parte de las células inflamatorias; estos productos, conjuntamente, disminuyen la absorción neta de sodio y aumentan la secreción neta de cloro, lo que provoca la diarrea secretora que se observa en ocasiones con esta infección.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Alavi SM, Alavi L. Treatment of toxoplasmic lymphadenitis with co-trimoxazole: double-blind, randomized clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2010;3:e67-e69.
A2. Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:762-766.e1.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

350 CRIPTOSPORIDIOSIS

ALDO A. M. LIMA Y RICHARD L. GUERRANT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La criptosporidiosis en una enfermedad de humanos y animales causada por parásitos protozoarios del género *Cryptosporidium* (Apicomplexa). Sus especies se reconocen como importantes parásitos transmitidos por agua, de distribución mundial, y 14 de las 30 documentadas hasta la fecha infectan a humanos. Dos, *C. hominis* y *C. pestis*, son las de mayor significación para la salud pública. Sendos grupos de 4 (*C. cuniculus, C. meleagridis, C. viatorum* y *C. felis)* y de 8 (*C. parvum, C. fayeri, C. canis, C. suis, C. ubiquitum, C. scrofarum C. muris* y *C. andersoni*) de las 14 especies designadas se consideran, respectivamente, de importancia moderada y menor en cuanto a salud pública. Hay 9 especies de las 30 totales compartidas entre seres humanos y ganado vacuno.

Organismo patógeno

La familia *Cryptosporidiidae* presenta un esporoquiste oculto y su ciclo se completa como monoxeno en un huésped, donde provoca predominantemente infecciones intestinales, cloacales y gástricas.

EPIDEMIOLOGÍA

El ciclo vital comienza con la ingestión de ovoquistes de *Cryptosporidium* (2-5 µm) por parte del huésped vertebrado, con el desenquistamiento consiguiente en el interior de la luz del intestino delgado para liberar cuatro esporozoítos (fig. 350-1). Los esporozoítos se adhieren a las células del huésped y penetran en su interior para formar vacuolas parasitóforas extracitoplásmicas, pero intracelulares, donde se desarrollan hacia trofozoítos y posteriormente hacia merontes de tipo 1 (esquizontes). Mediante división nuclear asexuada se multiplican y liberan de seis a ocho merozoítos de tipo 1 que invaden las células vecinas y evolucionan hacia merontes de tipo 2, o trofozoítos, para completar el ciclo reproductivo asexual. Los merontes de tipo 2 sufren dos divisiones nucleares y liberan cuatro merozoítos de tipo 2 que pueden infectar a las células del huésped y evolucionan a continuación hacia formas masculinas (microgamonte) o femeninas (macrogameto). Los microgametos liberados desde el microgamonte pueden penetrar en el interior de los macrogametos para formar cigotos. Aproximadamente el 20% de los cigotos evolucionan hacia ovoquistes autoinfecciosos de paredes delgadas; cerca del 80% se transforman en ovoquistes de paredes gruesas que se excretan en las heces.

Los ovoquistes de *Cryptosporidium* poseen, al menos, cinco características que convierten al organismo en un problema frecuente y que ayudan a definir el riesgo potencial para la diseminación entre personas y para la aparición de brotes de enfermedad de transmisión alimenticia y acuática. En primer lugar, los ovoquistes de *Cryptosporidium* son resistentes a numerosos desinfectantes químicos, como el cloro. En segundo lugar, el organismo es sumamente infeccioso, de tal forma que la dosis media infecciosa de *C. parvum* es de 132 quistes o menos. En tercer lugar, el tamaño de los ovoquistes, de 2 a 5 µm, les permite pasar a través de muchos de los filtros convencionales. En cuarto lugar, el ciclo vital monoxeno permite que se excrete una gran cantidad de ovoquistes infecciosos por las heces, los cuales se diseminan con suma facilidad. En quinto lugar, el organismo se asocia a diferencias geográficas, estacionales y socioeconómicas en la distribución de las especies de *Cryptosporidium*.

La criptosporidiosis es estacional y está relacionada con las fluctuaciones pluviales y de temperatura en todo el mundo.[1] El desenquistamiento de *C. parvum* aumenta en aguas con una temperatura de hasta 46 °C (luz solar natural durante 12 h). Dos brotes transmitidos por el agua llamaron la atención de los organismos en términos de salud pública. En enero de 1989 se publicó un aumento en el número de casos de criptosporidiosis en Swindon y Oxfordshire, Reino Unido, con un máximo en el mes de marzo. La distribución geográfica de los primeros casos confirmaba la presencia de nexos con suministros de agua. A finales de febrero, la autoridad responsable del abastecimiento de agua detectó ovoquistes de *Cryptosporidium* en muestras del agua que abastecía a las áreas afectadas y en el agua tratada. Se observó contaminación del agua sin depurar del río Támesis en tres plantas depuradoras, con pruebas de polución procedente de excedentes de granjas vecinas. Este brote dio lugar a 516 casos que despertaron el interés público y condujeron a una investigación oficial. El segundo brote se produjo a comienzos de la primavera de 1993 en Milwaukee, Wisconsin, y fue el brote de enfermedad transmitida por agua de mayor calado documentado nunca en EE. UU., con aproximadamente 403.000 casos de diarrea acuosa y unas 112 muertes potenciales. Los hallazgos de dicho brote indicaban que los ovoquistes de *Cryptosporidium* pasaban a través de los sistemas de filtración de una de las plantas depuradoras de la ciudad. De nuevo, se sugería que los estándares de calidad del agua y los métodos de detección de *Cryptosporidium* eran inadecuados. Los casos mayoritarios se asocian a contaminación de piscinas, especialmente las grandes, las frecuentadas por público heterogéneo, como las municipales, y las infantiles (de escasa profundidad) se asocian con más casos.[2] También se han comunicado brotes transmitidos por alimentos como la sidra, la leche no pasteurizada, las ensaladas de pollo, las verduras, los productos crudos y los mariscos contaminados.[3]

La prevalencia de la criptosporidiosis varía según la zona geográfica, y los índices más altos se observan en los países en vías de desarrollo. La mayoría de los casos de criptosporidiosis se producen en los niños pequeños, lo cual sugiere que la respuesta inmunitaria del huésped desempeña un papel en la propensión a desarrollar la enfermedad. Además, la criptosporidiosis en los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) es persistente y en ocasiones potencialmente mortal, y puede constar de infecciones de los árboles hepatobiliar y respiratorio, además de la totalidad del aparato digestivo. Esta enfermedad, potencialmente devastadora, únicamente puede controlarse mediante una terapia antirretroviral eficaz con el restablecimiento de la función inmunitaria. La prevalencia de la criptosporidiosis en los pacientes con sida oscila desde el 31% en aquellos con recuentos de $CD4^+$ iguales o mayores a 200/µl hasta el 38% en aquellos con recuentos de $CD4^+$ menores de 100/µl.

BIOPATOLOGÍA

Los ovoquistes y esporozoítos de *Cryptosporidium* interactúan con las células en procesos tales como excitación por deslizamiento, fijación, invasión, formación de vacuolas parasitóforas, mantenimiento intracelular y lesión de la célula huésped.[4] Los ovoquistes de *Cryptosporidium* utilizan proteasas de cisteína y serina y aminopeptidasa para realizar la exquistación en la parte superior del intestino delgado y liberar esporozoítos, que invaden el epitelio mucoso y, ocasionalmente, las células M de las placas de Peyer, y pueden extenderse hasta el íleon terminal y el colon. Los esporozoítos secretan proteínas por sus orgánulos apicales de locomoción y fijación. En inmunodeprimidos, los microorganismos se encuentran en el intestino, las vías biliares, el páncreas y las vías respiratorias. Como se ha indicado, los trofozoítos se reproducen asexualmente por merogonia, formando merontes de tipos 1 y 2. Los esporozoítos y los merozoítos se internalizan mediante una maquinaria de invasión similar y por reorganización de actina. Dos clases de proteínas, las glucoproteínas similares a mucina y las proteínas adhesivas relacionadas con trombospondina, median la adhesión del parásito. Este utiliza proteasas para el procesado proteolítico de las proteínas de superficie y del complejo apical, para invadir las células huésped y salir de ellas. La entrada a las células del huésped se produce en unos 30 s y depende del citoesqueleto de actinomiosina del parásito para poder entrar en las vacuolas parasitóforas de doble membrana derivadas del huésped en un nicho extracitoplásmico, pero intracelular, exclusivo.[5] Una banda densa de actina polimerizada se forma en la zona basal de fusión entre las membranas dobles del parásito y el huésped. La invasión de las células del huésped provoca el desplazamiento del borde de microvellosidades, la atrofia de vellosidades, la obliteración y la hiperplasia de células de las criptas, y un infiltrado notable por linfocitos, células plasmáticas y algunos neutrófilos en la lámina propia, con apoptosis de las células infectadas y una alteración significativa de la permeabilidad intestinal, cuantificada por marcadores como el manitol y la lactulosa. Esta prueba funcional incruenta demuestra una disminución del área de absorción y una desorganización de la función de barrera, las cuales son incluso más graves en los pacientes con VIH/sida. La regulación al alza del factor nuclear κB y de la cascada proinflamatoria provoca una diarrea secretora y levemente inflamatoria. Las citocinas proinflamatorias y los biomarcadores potenciales, como el factor de necrosis tumoral α, las interleucinas 1β y 8 y la lactoferrina, aumentan notablemente en infecciones de ratones y de seres humanos. Las interleucinas 1β y 8 regulan al alza la ciclooxigenasa 2, con lo que se sintetizan prostaglandinas en las células epiteliales y se produce sustancia P por parte de las células inflamatorias; estos productos, conjuntamente, disminuyen la absorción neta de sodio y aumentan la secreción neta de cloro, lo que provoca la diarrea secretora que se observa en ocasiones con esta infección.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

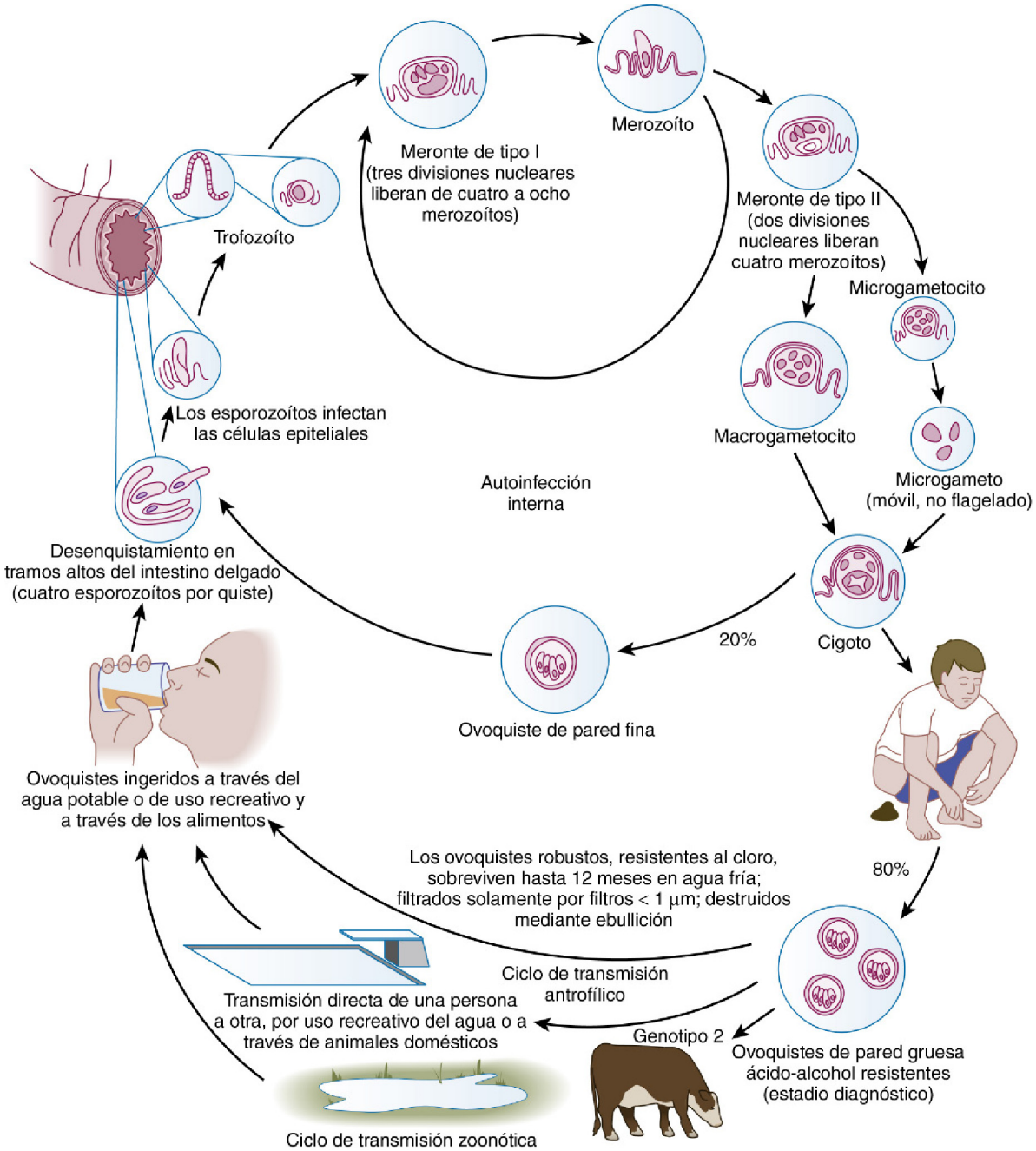

FIGURA 350-1. Ciclo vital de las cepas de *Cryptosporidium*. (Reproducido con autorización a partir de Kosek M, Alcantara C, Lima AAM, et al. Cryptosporidiosis: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:262-269.)

Tanto las respuestas inmunitarias innatas como las adaptativas se asocian a la inmunidad frente a la criptosporidiosis. Dos quimiocinas, la CXCL-10 y quizás la CXCL-8, están implicadas inicialmente en la atracción de las células proinflamatorias. La activación del sistema inmunitario supone la estimulación precoz por parte de la interleucina 15, la cual puede ser importante para la eliminación inicial del parásito. Los linfocitos T $CD4^+$ y el interferón γ desempeñan papeles importantes en la defensa inmunitaria eficaz contra esta infección, probablemente más que los linfocitos B o los linfocitos T $CD8^+$.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La criptosporidiosis es una enfermedad cosmopolita y autolimitada en huéspedes inmunocompetentes que afecta a todos los grupos de edad y a ambos sexos. En los países en vías de desarrollo, la enfermedad aparece con mayor frecuencia en niños menores de 5 años, debido a la elevada incidencia de exposición fecal-oral y al desarrollo de inmunidad parcial en los niños mayores y en los adultos. En los países desarrollados, la enfermedad puede aparecer a cualquier edad y la mayoría de los casos se asocian a brotes pequeños transmitidos por el agua, con frecuencia por la contaminación de acumulaciones de agua recreativa. Los pacientes procedentes de países desarrollados suelen ser adultos. El período de incubación es aproximadamente de 1 semana, con un intervalo de entre 1 y 30 días.[6] La diarrea puede tener un inicio súbito, frecuentemente con deposiciones acuosas copiosas, dolor abdominal, náuseas o vómitos, distensión abdominal, malestar, fatiga, pérdida de peso y, en ocasiones, fiebre. En los niños pequeños de riesgo en los países en vías de desarrollo, puede tener un impacto a largo plazo sobre la actividad física, el rendimiento escolar y el desarrollo de la función cognitiva. La infección respiratoria y la tos son raras. En los huéspedes normales, el cuadro suele durar entre 1 y 3 semanas, pero a veces se prolonga hasta 2 meses. La eliminación de ovoquistes se prolonga normalmente entre 1 y 2 semanas, pero puede durar incluso hasta 2 meses. Los pacientes con déficit de linfocitos T, como los afectados por neoplasias malignas hematológicas (sobre todo los niños), defectos primarios de linfocitos T (inmunodeficiencia combinada grave y déficit del ligando CD40) y aquellos afectados por el VIH/sida, están expuestos a un riesgo alto de desarrollar una enfermedad más grave y, por tanto, su riesgo de muerte es mayor.

Huésped inmunocompetente

Los datos de la evolución natural de la criptosporidiosis en los huéspedes inmunocompetentes se han obtenido principalmente de países desarrollados, y proceden de brotes de transmisión por el agua, de pacientes que solicitan asistencia médica, de viajeros, de personal que trabaja con animales, de niños que acuden a guarderías y de sus contactos. La mayoría de los pacientes de los brotes y viajeros son adultos que suelen presentar diarrea de una duración media de 14 días, con un intervalo de 1 a

booksmedicos.org

100 días. La duración y la gravedad de la diarrea parece ser similar para las infecciones por *C. parvum* y *C. hominis*. La recurrencia de la diarrea es frecuente y se produce en el 30-41% de los pacientes. Los casos publicados en el Reino Unido cursan con dolor abdominal (96%), vómitos (65%), fiebre (59%) y diarrea sanguinolenta (11%). Las manifestaciones clínicas en 285 personas estudiadas con un diagnóstico de laboratorio de confirmación de infección por *Cryptosporidium* en el brote masivo de Milwaukee confirmaban una duración media de 9 días (intervalo de 1 a 55 días), con diarrea acuosa en el 93%, retortijones abdominales en el 84%, fiebre en el 57% y vómitos en el 48%. Los pacientes a veces continúan diseminando ovoquistes durante 7 meses, aun manteniéndose asintomáticos.[7]

Criptosporidiosis infantil en los países en vías de desarrollo

En los países en vías de desarrollo, la criptosporidiosis se asocia a diarrea prolongada (7-13 días) o persistente (≥ 14 días), aumento de la carga global de diarrea, riesgo de malnutrición y mortalidad del lactante. En un estudio anidado de casos y controles de una cohorte de niños de Brasil se confirmaba que los niños menores de 1 año con criptosporidiosis presentaban una mayor incidencia de diarrea posterior y retraso del crecimiento. Estos hallazgos se han ampliado en barriadas pobres de Perú, donde la criptosporidiosis se asocia con retraso del crecimiento. Esto se cumplía también en niños con infecciones asintomáticas, las cuales son incluso más frecuentes en áreas endémicas. El impacto a largo plazo de la diarrea infantil y de la criptosporidiosis se evaluó también en un estudio de una cohorte de Brasil en el que se demostró que los niños con mayor morbilidad de diarrea o de criptosporidiosis durante los primeros años de la vida (0-2 años) presentaban un estado físico y una función cognitiva peor a la edad de 6-9 años. En varios estudios se ha confirmado ahora que los ovoquistes se eliminan durante más tiempo y que el número de ovoquistes es mayor con la infección por *C. hominis* que con la infección por *C. parvum*. En Brasil, en un estudio de una cohorte al nacimiento se demostraba que los niños con infección por *C. hominis* tenían un valor de lactoferrina fecal mayor y un retraso del crecimiento más marcado que los infectados por *C. parvum*. La diarrea, las náuseas, los vómitos y el malestar general se asociaban con más frecuencia a la infección por *C. hominis*. El análisis de familias de subtipos de *C. hominis* (Ia, Ib, Id y Ie) indicó que el Ib se asociaba con más frecuencia a náuseas, vómitos y malestar general.

Huéspedes inmunodeprimidos

Los recuentos de linfocitos $CD4^+$ en los pacientes infectados por el VIH se asocian a diarrea grave por criptosporidios. Por ejemplo, los individuos con recuentos de $CD4^+$ mayores de 180/mm^3 suelen tener cuadros transitorios y autolimitados, mientras que cuando el recuento es menor de 50/mm^3, el cuadro suele ser grave, con más de 2 l de deposiciones al día. La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) presagiaba una disminución de las tasas de criptosporidiosis en los pacientes con VIH/sida. El TARGA también puede inhibir directamente el desarrollo de los esporozoítos y la invasión de las células del huésped. Los pacientes con otros trastornos inmunitarios, como una inmunodeficiencia de linfocitos T (inmunodeficiencia combinada grave y déficit del ligando CD40) o neoplasias malignas hematológicas, y en concreto los niños, están expuestos a un riesgo más alto de cuadros más graves, prolongados y extensos, en los que la infección se extiende en ocasiones a la vesícula biliar, al conducto pancreático e incluso al árbol bronquial. En estos pacientes se han descrito diversas complicaciones, como pancreatitis, colecistitis, colangitis esclerosante, papilitis y estenosis del conducto biliar terminal, con la cirrosis biliar consiguiente.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas y los datos de la exploración física en los pacientes con criptosporidiosis no son específicos, y en el diagnóstico diferencial deben incluirse otras causas de gastroenteritis infecciosa, como *Giardia, Cyclospora, Isospora,* microsporidios, tipos patogénicos de *Escherichia coli* (enteropatógeno [ECEP], enteroagregativo [ECEA], adherente difuso [ECAD], enterohemorrágico [ECEH], enteroinvasivo [ECEI] y enterotoxígeno [ECET]), *Campylobacter, Salmonella, Shigella,* rotavirus, norovirus y otros. El diagnóstico definitivo de la infección entérica por *Cryptosporidium* se realiza mediante un examen de las heces. Hasta tres muestras fecales con fijación y concentración, antes de realizar la tinción permanente o el análisis de la reacción en cadena de polimerasa,[8,9] pueden aumentar las tasas de detección. Los ovoquistes se tiñen con tinción ácido-alcohol resistente, con tinción de Ziehl-Nielsen modificada, con tinción fluorescente con auramina-fenol o con tinciones inmunofluorescentes. La visualización mediante la tinción ácido-alcohol resistente requiere aproximadamente la presencia de 500.000 ovoquistes por gramo de heces formadas, mientras que la inmunofluorescencia es, al menos, 10 veces más sensible, y los inmunoanálisis asociados a enzimas disponibles en el mercado tienen una sensibilidad y una especificidad cercana al 100% para *Cryptosporidium*. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa puede detectar cifras tan bajas como 50-500 ovoquistes por mililitro de heces líquidas y se puede usar para diferenciar o incluso cuantificar las especies y genotipos de *Cryptosporidium*.

TRATAMIENTO Tto

La nitazoxanida ha surgido como el único candidato prometedor para el tratamiento de la criptosporidiosis, está autorizada en EE. UU. para el tratamiento de la criptosporidiosis en niños y adultos inmunocompetentes, y en varios estudios doble ciego controlados con placebo se ha descrito que disminuye la duración de la diarrea y la eliminación de ovoquistes. En un ensayo clínico realizado en Egipto en adultos (500 mg dos veces al día durante 3 días) y niños (200 mg para niños de 4 a 11 años, y 100 mg para niños de 1 a 3 años, dos veces al día durante 3 días) con criptosporidiosis se confirmó que el 80% de los pacientes mostraba una resolución de la diarrea, frente al 41% en el grupo con placebo.[A1] En un segundo ensayo clínico con un ciclo terapéutico de 3 días se confirmaba una resolución de los síntomas a los 4 días en el 96% de los pacientes que recibían comprimidos de nitazoxanida (500 mg dos veces al día durante 3 días) frente a solamente el 41% de aquellos que recibían comprimidos de placebo.[A2]

Se ha revisado la prevención y el tratamiento de la criptosporidiosis en los pacientes inmunodeprimidos, y no se encontraron pruebas de que se redujera la duración ni la frecuencia de la diarrea con nitazoxanida. Sin embargo, con la nitazoxanida se lograba una eliminación notablemente mayor de los ovoquistes que con placebo en todos los niños tratados.[A3] El TARGA se ha convertido en la terapia más importante parta prevenir y disminuir la gravedad y la frecuencia de la criptosporidiosis en los pacientes con VIH/sida. La terapia de rehidratación oral, o la fluidoterapia intravenosa en los cuadros más graves, es la clave para prevenir la deshidratación y el riesgo de muerte inmediata.

PREVENCIÓN

La prevención de la transmisión de una persona a otra debe lograrse mediante normas de higiene, como un lavado frecuente de las manos después de usar y de limpiar el cuarto de baño, los cambios de pañales y los cuidados de personas con diarrea. Se recomienda que las personas con criptosporidiosis sean excluidas de su puesto de trabajo hasta que hayan transcurrido 48 h después del último episodio diarreico. Las granjas deben contar con instalaciones para lavarse las manos para facilitar la higiene personal. Dado que la mayoría de los brotes de criptosporidiosis están relacionados con la presencia de ovoquistes en abastecimientos de agua, una de las claves para prevenir una diseminación importante de la enfermedad es el análisis de la presencia de este parásito en las aguas tratadas. La optimización de los métodos de barrera múltiple, como el tratamiento químico y la filtración del agua con sistemas de depuración es sumamente recomendable. La irradiación ultravioleta y el ozono son métodos eficaces para inactivar los quistes de *Cryptosporidium* y *Giardia* en el agua y han demostrado su utilidad en el control de la transmisión de los protozoos transportados por el agua.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by Cryptosporidium parvum: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis*. 2001;184:103-106.

A2. Rossignol JF, Kabil SM, Younis AM, et al. Effect of nitazoxanide in diarrhea and enteritis caused by Cryptosporidium species. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:320-324.

A3. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, et al. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systemic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:387-393.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

351

GIARDIASIS

THEODORE E. NASH Y DAVID R. HILL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Giardia lamblia (Giardia duodenalis, Giardia intestinalis) es un parásito protozoario ubicuo del intestino delgado de los seres humanos y otros mamíferos que reside. Es la infección parasitaria más frecuente del aparato digestivo en EE. UU. y en todo el mundo, y es responsable de brotes de diarrea y de cuadros endémicos esporádicos.[1,2]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

100 días. La duración y la gravedad de la diarrea parece ser similar para las infecciones por *C. parvum* y *C. hominis*. La recurrencia de la diarrea es frecuente y se produce en el 30-41% de los pacientes. Los casos publicados en el Reino Unido cursan con dolor abdominal (96%), vómitos (65%), fiebre (59%) y diarrea sanguinolenta (11%). Las manifestaciones clínicas en 285 personas estudiadas con un diagnóstico de laboratorio de confirmación de infección por *Cryptosporidium* en el brote masivo de Milwaukee confirmaban una duración media de 9 días (intervalo de 1 a 55 días), con diarrea acuosa en el 93%, retortijones abdominales en el 84%, fiebre en el 57% y vómitos en el 48%. Los pacientes a veces continúan diseminando ovoquistes durante 7 meses, aun manteniéndose asintomáticos.[7]

Criptosporidiosis infantil en los países en vías de desarrollo

En los países en vías de desarrollo, la criptosporidiosis se asocia a diarrea prolongada (7-13 días) o persistente (≥ 14 días), aumento de la carga global de diarrea, riesgo de malnutrición y mortalidad del lactante. En un estudio anidado de casos y controles de una cohorte de niños de Brasil se confirmaba que los niños menores de 1 año con criptosporidiosis presentaban una mayor incidencia de diarrea posterior y retraso del crecimiento. Estos hallazgos se han ampliado en barriadas pobres de Perú, donde la criptosporidiosis se asocia con retraso del crecimiento. Esto se cumplía también en niños con infecciones asintomáticas, las cuales son incluso más frecuentes en áreas endémicas. El impacto a largo plazo de la diarrea infantil y de la criptosporidiosis se evaluó también en un estudio de una cohorte de Brasil en el que se demostró que los niños con mayor morbilidad de diarrea o de criptosporidiosis durante los primeros años de la vida (0-2 años) presentaban un estado físico y una función cognitiva peor a la edad de 6-9 años. En varios estudios se ha confirmado ahora que los ovoquistes se eliminan durante más tiempo y que el número de ovoquistes es mayor con la infección por *C. hominis* que con la infección por *C. parvum*. En Brasil, en un estudio de una cohorte al nacimiento se demostraba que los niños con infección por *C. hominis* tenían un valor de lactoferrina fecal mayor y un retraso del crecimiento más marcado que los infectados por *C. parvum*. La diarrea, las náuseas, los vómitos y el malestar general se asociaban con más frecuencia a la infección por *C. hominis*. El análisis de familias de subtipos de *C. hominis* (Ia, Ib, Id y Ie) indicó que el Ib se asociaba con más frecuencia a náuseas, vómitos y malestar general.

Huéspedes inmunodeprimidos

Los recuentos de linfocitos $CD4^+$ en los pacientes infectados por el VIH se asocian a diarrea grave por criptosporidios. Por ejemplo, los individuos con recuentos de $CD4^+$ mayores de 180/mm^3 suelen tener cuadros transitorios y autolimitados, mientras que cuando el recuento es menor de 50/mm^3, el cuadro suele ser grave, con más de 2 l de deposiciones al día. La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) presagiaba una disminución de las tasas de criptosporidiosis en los pacientes con VIH/sida. El TARGA también puede inhibir directamente el desarrollo de los esporozoítos y la invasión de las células del huésped. Los pacientes con otros trastornos inmunitarios, como una inmunodeficiencia de linfocitos T (inmunodeficiencia combinada grave y déficit del ligando CD40) o neoplasias malignas hematológicas, y en concreto los niños, están expuestos a un riesgo más alto de cuadros más graves, prolongados y extensos, en los que la infección se extiende en ocasiones a la vesícula biliar, al conducto pancreático e incluso al árbol bronquial. En estos pacientes se han descrito diversas complicaciones, como pancreatitis, colecistitis, colangitis esclerosante, papilitis y estenosis del conducto biliar terminal, con la cirrosis biliar consiguiente.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas y los datos de la exploración física en los pacientes con criptosporidiosis no son específicos, y en el diagnóstico diferencial deben incluirse otras causas de gastroenteritis infecciosa, como *Giardia, Cyclospora, Isospora,* microsporidios, tipos patogénicos de *Escherichia coli* (enteropatógeno [ECEP], enteroagregativo [ECEA], adherente difuso [ECAD], enterohemorrágico [ECEH], enteroinvasivo [ECEI] y enterotoxígeno [ECET]), *Campylobacter, Salmonella, Shigella,* rotavirus, norovirus y otros. El diagnóstico definitivo de la infección entérica por *Cryptosporidium* se realiza mediante un examen de las heces. Hasta tres muestras fecales con fijación y concentración, antes de realizar la tinción permanente o el análisis de la reacción en cadena de polimerasa,[8,9] pueden aumentar las tasas de detección. Los ovoquistes se tiñen con tinción ácido-alcohol resistente, con tinción de Ziehl-Nielsen modificada, con tinción fluorescente con auramina-fenol o con tinciones inmunofluorescentes. La visualización mediante la tinción ácido-alcohol resistente requiere aproximadamente la presencia de 500.000 ovoquistes por gramo de heces formadas, mientras que la inmunofluorescencia es, al menos, 10 veces más sensible, y los inmunoanálisis asociados a enzimas disponibles en el mercado tienen una sensibilidad y una especificidad cercana al 100% para *Cryptosporidium*. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa puede detectar cifras tan bajas como 50-500 ovoquistes por mililitro de heces líquidas y se puede usar para diferenciar o incluso cuantificar las especies y genotipos de *Cryptosporidium*.

TRATAMIENTO

Tto

La nitazoxanida ha surgido como el único candidato prometedor para el tratamiento de la criptosporidiosis, está autorizada en EE. UU. para el tratamiento de la criptosporidiosis en niños y adultos inmunocompetentes, y en varios estudios doble ciego controlados con placebo se ha descrito que disminuye la duración de la diarrea y la eliminación de ovoquistes. En un ensayo clínico realizado en Egipto en adultos (500 mg dos veces al día durante 3 días) y niños (200 mg para niños de 4 a 11 años, y 100 mg para niños de 1 a 3 años, dos veces al día durante 3 días) con criptosporidiosis se confirmó que el 80% de los pacientes mostraba una resolución de la diarrea, frente al 41% en el grupo con placebo.[A1] En un segundo ensayo clínico con un ciclo terapéutico de 3 días se confirmaba una resolución de los síntomas a los 4 días en el 96% de los pacientes que recibían comprimidos de nitazoxanida (500 mg dos veces al día durante 3 días) frente a solamente el 41% de aquellos que recibían comprimidos de placebo.[A2]

Se ha revisado la prevención y el tratamiento de la criptosporidiosis en los pacientes inmunodeprimidos, y no se encontraron pruebas de que se redujera la duración ni la frecuencia de la diarrea con nitazoxanida. Sin embargo, con la nitazoxanida se lograba una eliminación notablemente mayor de los ovoquistes que con placebo en todos los niños tratados.[A3] El TARGA se ha convertido en la terapia más importante parta prevenir y disminuir la gravedad y la frecuencia de la criptosporidiosis en los pacientes con VIH/sida. La terapia de rehidratación oral, o la fluidoterapia intravenosa en los cuadros más graves, es la clave para prevenir la deshidratación y el riesgo de muerte inmediata.

PREVENCIÓN

La prevención de la transmisión de una persona a otra debe lograrse mediante normas de higiene, como un lavado frecuente de las manos después de usar y de limpiar el cuarto de baño, los cambios de pañales y los cuidados de personas con diarrea. Se recomienda que las personas con criptosporidiosis sean excluidas de su puesto de trabajo hasta que hayan transcurrido 48 h después del último episodio diarreico. Las granjas deben contar con instalaciones para lavarse las manos para facilitar la higiene personal. Dado que la mayoría de los brotes de criptosporidiosis están relacionados con la presencia de ovoquistes en abastecimientos de agua, una de las claves para prevenir una diseminación importante de la enfermedad es el análisis de la presencia de este parásito en las aguas tratadas. La optimización de los métodos de barrera múltiple, como el tratamiento químico y la filtración del agua con sistemas de depuración es sumamente recomendable. La irradiación ultravioleta y el ozono son métodos eficaces para inactivar los quistes de *Cryptosporidium* y *Giardia* en el agua y han demostrado su utilidad en el control de la transmisión de los protozoos transportados por el agua.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by Cryptosporidium parvum: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis*. 2001;184:103-106.

A2. Rossignol JF, Kabil SM, Younis AM, et al. Effect of nitazoxanide in diarrhea and enteritis caused by Cryptosporidium species. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:320-324.

A3. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, et al. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systemic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:387-393.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

351

GIARDIASIS

THEODORE E. NASH Y DAVID R. HILL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Giardia lamblia (Giardia duodenalis, Giardia intestinalis) es un parásito protozoario ubicuo del intestino delgado de los seres humanos y otros mamíferos que reside. Es la infección parasitaria más frecuente del aparato digestivo en EE. UU. y en todo el mundo, y es responsable de brotes de diarrea y de cuadros endémicos esporádicos.[1,2]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 351-1. ***Giardia lamblia*.** **Esta microfotografía electrónica de barrido pone de relieve algunos de los detalles ultraestructurales externos del parásito protozoario flagelado *G. lamblia*.**

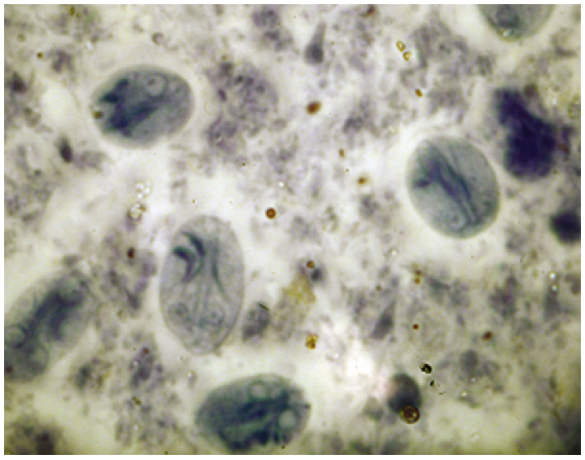

FIGURA 351-2. Tinción de hematoxilina férrica de los quistes de *Giardia lamblia* procedentes de las heces.

Organismo patógeno

Giardia tiene un ciclo vital simple. El trofozoíto, de 9 a 21 µm de largo, de 5 a 15 µm de ancho y de 2 a 4 µm de grosor (fig. 351-1), reside en el intestino delgado y es el responsable de las manifestaciones de la enfermedad. Posee cuatro pares de flagelos, dos núcleos y un disco de succión ventral mediante el cual se adhiere a las células epiteliales intestinales. La superficie dorsal tiene forma de pera y muestra simetría bilateral, de manera que los dos núcleos sumamente característicos se visualizan mejor después de la tinción. En la porción baja del intestino delgado, el trofozoíto se transforma en un quiste resistente al entorno. La detección de proteínas solubles de la pared del quiste en las heces constituye la base de muchos de los análisis de antígenos en las heces.

Los quistes excretados son maduros e infecciosos. Tienen una forma oval de unos 8-12 µm de longitud y de 7 a 10 µm de ancho (fig. 351-2). Tras la ingestión y la exposición al ácido y a las proteasas en el estómago y el intestino, se desenquistan en el intestino delgado, liberando dos trofozoítos desde cada quiste, los cuales se dividen de nuevo con rapidez. El número de trofozoítos *in vitro* se duplica cada 6 h en las cepas de crecimiento más rápido.

Diversas *giardias,* morfológicamente idénticas pero genéticamente diferentes, infectan a seres humanos y, en la actualidad, presentan ocho ensamblajes distintos. Los seres humanos y algunos animales se infectan por los genotipos A o B. Estos dos genotipos tienen diversidad genética y biológica y parecen ser dos especies diferentes.[3]

Giardia está bien adaptada a su existencia como parásito. Tiene dos núcleos con la misma funcionalidad y carece de mitocondrias y peroxisomas. Su metabolismo está simplificado y depende del huésped para obtener nutrientes como purinas, pirimidinas, cisteína y colesterol. La cepa WB, el genotipo A, tiene un genoma compacto (11,7 Mb) con promotores inusualmente cortos. El citoesqueleto rígido del parásito está compuesto de familias exclusivas de proteínas e hidratos de carbono estructurales.

Giardia es el único parásito que reside en el intestino que sufre variación antigénica. Solamente una familia de las aproximadamente 250 proteínas variantes específicas de superficie (VSP) se expresa sobre la superficie del trofozoíto cada vez.[4] En los seres humanos y los animales afectados de giardiasis aparecen trofozoítos, seleccionados desde el punto de vista inmunitario y biológico, que expresan VSP específicas. Las VSP deben ser compatibles con el ambiente intestinal del huésped y probablemente no son reconocidas por su sistema inmunitario, ya que los anticuerpos frente a las VSP son inhibidores o citotóxicos. Todas las VSP se transcriben, pero todos salvo uno de los transcriptos se eliminan mediante mecanismos basados en la interferencia del ARN, dando lugar a la expresión de una única proteína de superficie VSP.[5] No se sabe con exactitud cómo se produce la selección y la permuta.

EPIDEMIOLOGÍA

Giardia está entre las infecciones parasitarias más frecuentes de los seres humanos; es sumamente infecciosa, y los quistes se excretan con frecuencia en grandes cantidades (hasta 10^7 quistes por cada gramo de heces), especialmente en los niños pequeños. Los quistes pueden sobrevivir durante meses en agua fría, son relativamente resistentes a la cloración, pero toleran peor la desecación y el calor que los relativamente resistentes huevos de criptosporidios y helmintos. Experimentalmente, entre 10 y 100 quistes bastan para producir infección en el 100% de los casos. En consecuencia, la ingestión de agua o alimentos con grados de contaminación pequeños puede desencadenar una infección. Anualmente se declaran unas 20.000 infecciones en EE. UU., pero como no se comunican todos los casos, se calcula que, en la actualidad, se producen más de 100.000 infecciones al año.

Las infecciones son más frecuentes en los niños pequeños y sobre todo en los meses de verano y otoño. La giardiasis se adquiere tras la ingestión de agua o alimentos contaminados, o a través del contacto entre personas. En las décadas anteriores se produjeron brotes a gran escala en países desarrollados como EE. UU. tras el consumo de agua potable contaminada procedente de abastecimientos superficiales como reservorios, lagos y arroyos de montaña. Sin embargo, gracias a las medidas de tratamiento de las aguas, la ingestión de agua contaminada de lugares de ocio como piscinas y lagos constituye en la actualidad la fuente más frecuente de los brotes. Los mochileros que ingieren aguas superficiales no tratadas corren riesgo de infectarse.

Aunque están bien descritos los brotes por alimentos contaminados o por manipuladores de alimentos infectados, no suelen documentarse casos de este tipo. La transmisión de una persona a otra, en todo el mundo, puede ser el modo de transmisión más frecuente y constituye la vía principal por la cual se infectan los niños en las guarderías, donde la infección puede ser frecuente. La diseminación entre personas se produce entre familiares con niños infectados y tras relaciones sexuales que conduzcan a un contacto fecal-oral.[6] En las regiones sumamente endémicas con escasos recursos económicos, casi todos los niños se infectan entre los 2 y los 3 años de vida. Los adultos previamente expuestos pueden desarrollar inmunidad parcial, pero la reinfección de los niños tras el tratamiento es frecuente en las áreas con una endemicidad alta. Los viajes prolongados, y en concreto al sur de Asia, aumentan el riesgo de giardiasis. En todo viajero de regreso con una diarrea persistente debería descartarse una giardiasis.

El conocimiento de la inmunidad en los seres humanos se basa principalmente en modelos animales que tienen una aplicación limitada a la infección y al cuadro patológico en los seres humanos. Además, algunos de los hallazgos son contradictorios. En las infecciones experimentales en seres humanos clásicas publicadas por Rendtorff y colaboradores en la década de los cincuenta, el 84% de los individuos se curó de forma espontánea. En un estudio experimental reciente realizado en seres humanos, en el cual estaba bien caracterizado el parásito infeccioso y se conocía el inóculo, una reexposición con la misma cepa después del tratamiento daba lugar a infecciones breves asintomáticas, lo que sugería el desarrollo de inmunidad parcial. Los seres humanos con hipogammaglobulinemia son sensibles a *Giardia* y presentan cuadros más graves y resistentes al tratamiento. Los estudios en animales respaldan el papel fundamental de los anticuerpos intestinales (sobre todo de la IgA) en la inmunidad protectora y el papel esencial de la inmunidad por linfocitos T en el control de la infección por *G. lamblia.*

Las infecciones por *Giardia* no son ni más frecuentes ni más graves en los estados de inmunodepresión ni en personas con un déficit selectivo de la IgA. Aunque la mayoría de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana responde al tratamiento habitual, un subgrupo desarrolla infecciones recurrentes o repetidas que son difíciles de tratar.

BIOPATOLOGÍA

Las infecciones por *Giardia* implican la existencia de interacciones complejas entre el huésped y el parásito. Los dos genotipos (A y B) que infectan a los seres humanos están compuestos por cepas genéticamente diferentes, con grados variables de infectividad, antigenicidad y virulencia. Además, los huéspedes humanos tienen una sensibilidad variable a la infección y a la enfermedad y una respuesta o tolerancia variables a la infección. Los mecanismos patogénicos deben explicar la amplia gama de manifestaciones clínicas, aparte de la situación discrepante en la cual hay tasas altas de infección y de enfermedad, en los brotes de giardiasis transmitidos por el agua en regiones donde las infecciones son esporádicas, como en EE. UU., en comparación con el gran número de infecciones

booksmedicos.org

asintomáticas en niños de regiones con escasos recursos económicos. Además, la infección por *Giardia* puede dar lugar a malabsorción, pérdida de peso y carencias nutricionales en algunos contextos y poco efecto sobre los parámetros nutricionales en otros.

Giardia es estrictamente un parásito intraluminal que se adhiere al epitelio mediante un disco adhesivo o de succión. No invade el epitelio, o si lo hace es sumamente infrecuente. El número de trofozoítos en el intestino puede ser tan alto que los organismos adherentes ocultan gran parte de la superficie. Esto podría alterar el borde en cepillo epitelial y contribuir al déficit de disacaridasas que se observa en algunos pacientes. En una serie de estudios se demuestra la disfunción directa de la barrera celular epitelial *in vitro* e *in vivo* en los seres humanos. Se desconoce con exactitud cómo se produce. No hay pruebas de la producción de una enterotoxina clásica, aunque es posible que las proteínas secretadas o de superficie puedan ser lesivas para las células. De los pacientes con giardiasis persistente después del tratamiento, cerca de la mitad mostraba inflamación en muestras procedentes del intestino delgado, lo que respaldaba la visión de que las respuestas inflamatorias crónicas contribuyen al desarrollo de la enfermedad, al menos, en este subgrupo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas, la evolución y la duración de las infecciones por *Giardia* son variables. Las infecciones pueden ser autolimitadas o persistentes, sintomáticas o asintomáticas. En general, los pacientes no están tan enfermos como aquellos afectados de diarreas bacterianas. Las manifestaciones agudas del cuadro aparecen frecuentemente en viajeros y en forma de brotes, y se caracterizan por diarrea, náuseas, anorexia, deshidratación, flatulencias, eructos, deposiciones malolientes, distensión, retortijones y pérdida de peso. La malabsorción suele verse con frecuencia en las infecciones crónicas. La fiebre y los vómitos son inusuales. La presencia en las heces de sangre, moco y células polimorfonucleares, que no suelen ser características habituales en las infecciones del intestino delgado, deberían sugerir un diagnóstico alternativo o adicional. La deshidratación, aunque infrecuente, puede ser grave y obligar al ingreso hospitalario del paciente; la hospitalización por giardiasis en EE. UU. se produce casi con la misma frecuencia que por la shigelosis. En ocasiones predominan las náuseas y los vómitos, lo cual sugerirá otra etiología.

En infecciones experimentales con quistes inoculados, la presencia de quistes en las deposiciones se producía entre 6 y 15 días (media, 9 días) tras la inoculación. En infecciones experimentales más recientes, el antígeno de *Giardia* se detectaba 1 día antes de la excreción del quiste. En un brote bien documentado transmitido por alimentos, el 74% enfermaba, con un período de incubación de 2 a 19 días, con un máximo de los síntomas hacia el día 5-6. Los síntomas se mantuvieron durante una media de 18 días.

Los síntomas agudos pueden resolverse, aumentar de intensidad o desvanecerse, o arraigarse y cronificarse, con una duración de semanas a meses. La presencia de síntomas de larga duración debería impulsar la búsqueda del parásito. El déficit de lactosa es frecuente y puede persistir algunas semanas después del tratamiento, y es preciso distinguirlo en los pacientes sintomáticos de la recidiva o la reinfección. En los casos extremos, la malabsorción y la pérdida de peso son graves y simulan un esprúe. Los lactantes y los niños son particularmente propensos a la infección y a la enfermedad, lo que podría retrasar su crecimiento, aunque esta complicación puede revertirse con la instauración del tratamiento apropiado.

Un escenario típico sería el de una persona con un cuadro leve o moderado que se queja de un aumento en el número y la urgencia de deposiciones sueltas, con flato, retortijones, anorexia y pérdida de peso. Puede haber períodos en los que la persona se siente mejor, pero después vuelve a recaer y su estado empeora notablemente. Al cabo de unos días o semanas, el individuo solicitará asistencia médica. Al igual que en otras causas de diarreas infecciosas, los síntomas pueden mantenerse después de un tratamiento satisfactorio y evolucionar hacia un síndrome de colon irritable (cap. 136).[7] En pocas ocasiones se observa la presencia de *Giardia* en los conductos biliar y pancreático, que puede provocar colecistitis y pancreatitis. Las manifestaciones extraintestinales y las consecuencias a largo plazo son infrecuentes, aunque un estudio de casos esporádicos las documentó en un tercio de los pacientes.[8] Las manifestaciones comprenden exantema, artritis reactiva, síntomas oculares y trastornos cognitivos.[9]

El cuadro patológico y los síntomas provocados por *Giardia* en niños de regiones de bajo nivel socioeconómico tienen una presentación variable, a pesar de que la infección es prácticamente universal hacia los 3 años de vida y que las reinfecciones son frecuentes, con tasas de prevalencia que normalmente se sitúan por encima del 20%. Aunque hay estudios convincentes que demuestran efectos nocivos nutricionales y sobre el crecimiento en algunas poblaciones, otros estudios muestran efectos mínimos o nulos. Un análisis de los estudios publicados indica que la diarrea persistente por *Giardia* causa desnutrición.[10] Los motivos para la disparidad de estos resultados pueden deberse a diferencias de la población, como exposiciones previas, factores maternos, estado nutricional y la dieta, o a la variabilidad en el organismo, como la genética de la cepa (p. ej., tipo de agregado), y a las propiedades de las VSP expresadas. Por el contrario, los visitantes sin exposición previa a *Giardia* desarrollan con frecuencia una giardiasis sintomática al visitar o trabajar en regiones con un grado de endemicidad alto, lo que sugiere que las poblaciones endémicas se han acomodado a la enfermedad. Ciertos estudios indican que la giardiasis protege de otros episodios diarreicos.[11]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de giardiasis se basa en la detección de quistes, trofozoítos o, más recientemente, antígenos específicos del parásito en muestras fecales. La reacción en cadena de la polimerasa se ha experimentado durante mucho tiempo y cada vez se emplea más en estudios de campo y de laboratorio. Es sensible y específica y permite identificar los ensamblajes infectantes.[12] Como la excreción de los quistes puede ser variable o de concentraciones bajas, la sensibilidad de un único examen en busca de huevos o parásitos se cifra solamente en el 50-80%, por lo que suelen necesitarse dos o tres exámenes. Las pruebas de antígenos en heces por lo general son sensibles (> 90%), específicas (próximas al 100%) y relativamente baratas, y no requieren especialización del microscopista. El examen de muestras de biopsia del intestino delgado o de contenido intestinal en busca de trofozoítos constituía el método de referencia para el diagnóstico, pero en la actualidad rara vez se necesita para establecer o confirmar el diagnóstico. En las infecciones de baja intensidad, todas las pruebas pueden dar lugar a resultados falsos negativos que obligan a repetirlas.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos. El recuento de leucocitos y los resultados de las pruebas funcionales hepáticas suelen ser normales. Puede haber trastornos electrolíticos si la diarrea y los vómitos son intensos. En las deposiciones no se detectan leucocitos, sangre ni moco. Los valores de inmunoglobulinas suelen ser normales, aunque pueden observarse valores anormalmente bajos o ausentes en individuos hipogammaglobulinémicos susceptibles.

TRATAMIENTO

Tto

Los detalles del tratamiento antiparasitario se comentan en el capítulo 344. El tinidazol, un nitroimidazol aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) parecido al metronidazol, es el tratamiento de elección;[A1,A2] otros nitroimidazoles (p. ej., ornidazol y secnidazol) no están aprobados en EE. UU., pero también son eficaces. El tinidazol se administra en una dosis única, y comparado con el metronidazol, tiene menos efectos secundarios y una mayor eficacia. La dosis de los adultos es de 2 g por vía oral; en los niños, la dosis es de 50 mg/kg en una dosis única con un máximo de 2 g. El metronidazol se ha usado para tratar la giardiasis durante decenios, pero nunca ha contado con la aprobación de la FDA para esta indicación; requiere una dosificación múltiple a razón de 250 mg por vía oral tres veces al día durante 5-7 días en el caso de los adultos, y de 15 mg/kg/día en tres dosis fraccionadas durante 5-7 días en los niños. Los efectos secundarios gastrointestinales del metronidazol son relativamente frecuentes, y no debería consumirse alcohol simultáneamente por la posibilidad de que se produzca una reacción de tipo disulfiram con ambos fármacos. Un metaanálisis indicó que el albendazol (400 mg/día durante 5 días), no aprobado actualmente por la FDA para la giardiasis, es de eficacia similar al metronidazol y tiene menos efectos secundarios.[A3] No obstante, numerosos estudios analizaron la eficacia poco después de la interrupción del tratamiento, por lo que la infección recidivante no puede precisarse adecuadamente, y además la experiencia con el albendazol es limitada. La nitazoxanida es un fármaco con una actividad amplia frente a protozoos, helmintos y bacterias y está aprobada por la FDA para el tratamiento de la giardiasis. Se administra a una dosis de 100 mg por vía oral cada 12 h durante 3 días en niños de 12 meses a 3 años, de 200 mg por vía oral cada 12 h durante 3 días en niños de 4 a 11 años, y de 500 mg por vía oral cada 12 h durante 3 días en personas mayores de 12 años. Gracias a su disponibilidad en formulación líquida, así como en comprimidos de 500 mg, puede ser más fácil de administrar a los niños más pequeños. Debe administrarse junto con alimentos. La mayoría de los efectos secundarios son síntomas gastrointestinales y cefalea.

La paromomicina, un aminoglucósido no absorbible, posee actividad frente a *Giardia* y se ha usado en mujeres embarazadas para evitar los efectos secundarios fetales teóricos de los nitroimidazoles, especialmente durante el primer trimestre. En los adultos se administra a una dosis de 500 mg tres veces al día durante 5-10 días, y en los niños a una dosis de 25 a 35 mg/kg/día por vía oral, fraccionada en tres dosis durante 5-10 días. La quinacrina y la furazolidona (aprobadas por la FDA, pero difícilmente disponibles) también son eficaces frente a *Giardia,* pero deberían reservarse para situaciones concretas.

Los síntomas de los pacientes suelen ceder con el tratamiento. El fracaso de la terapia viene presagiado en ocasiones por la reaparición de los síntomas días o semanas después de completar el tratamiento, lo que exige la reanudación del mismo con un fármaco de una clase alternativa o aumentando la dosis del fármaco inicial. Los casos con resistencia clínica suelen responder a un tratamiento combinado; la quinacrina y el metronidazol han demostrado la máxima eficacia, aunque también se ha observado en la combinación de metronidazol y albendazol.[13]

PREVENCIÓN

La infección se previene mediante higiene personal escrupulosa y eliminación adecuada de aguas residuales, o erradicando los quistes de la red de abastecimiento de agua y previniendo la contaminación de alimentos y agua. Los quistes son relativamente lábiles y sensibles al calor y la filtración con filtros de pequeños volúmenes de agua, de 0,2 a 1 µm. Se prefiere el calentamiento (llevando el agua hasta ebullición), ya que así se inactivan también otros patógenos presentes en las heces. Los quistes no son lo bastante sensibles a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cloración, ya que las concentraciones de cloro, la temperatura del agua, la turbidez y el pH cuando se trata el agua de la red comercial de abastecimiento son subóptimos. Cuatro gotas de lejía al 5,25% en 1 l de agua durante 1 h a temperatura ambiente bastan para matar los microorganismos. A temperaturas inferiores es posible que la inactivación sea incompleta.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Escobedo AA, Alvarez G, Gonzalez ME, et al. The treatment of giardiasis in children: single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide. *Ann Trop Med Parasitol*. 2008;102:199-207.

A2. Pasupulet V, Escobedo AA, Despande A, et al. Efficacy of 5-nitromidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2733.

A3. Solaymani-Mohammadi S, Genkinger JM, Loffredo CA, et al. A meta-analysis of the effectiveness of albendazole compared with metronidazole as treatments for infections with *Giardia duodenalis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e682.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

352

AMEBIASIS

WILLIAM A. PETRI, JR. Y ALDO A. M. LIMA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La amebiasis se debe a una infección por el parásito protozoario entérico *Entamoeba histolytica*. La amebiasis puede provocar colonización asintomática, diarrea, disentería y colitis, además de diseminarse fuera del intestino para dar lugar a la formación de abscesos hepáticos y, en contadas ocasiones, cerebrales (fig. 352-1).

Organismo patógeno

E. histolytica tiene una dosis infecciosa baja (< 100 organismos), es resistente al cloro y estable desde el punto de vista ambiental. Estas propiedades la convierten en una amenaza para los abastecimientos de agua y alimentos, tal y como se puso de manifiesto en el brote de abscesos hepáticos amebianos en Tbilisi, Georgia, en 1998 cuyo origen confirmado fue el suministro de aguas municipales. Sus propiedades destructoras de tejidos («histolíticas») son el motivo de que se haya denominado *histolytica*.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las infecciones por *E. histolytica* se producen en países en vías de desarrollo, como el subcontinente indio, el Sudeste Asiático, el África Subsahariana, Centroamérica y Suramérica, como resultado de una transmisión fecal-oral. En un estudio serológico a nivel nacional realizado en México se puso de manifiesto la presencia de anticuerpos frente a *E. histolytica* en el 8,4% de la población. En una barriada urbana de Fortaleza, Brasil, el 25% de la población sometida a estudio era portadora de anticuerpos frente a *E. histolytica,* y la prevalencia en los niños de 6 a 14 años era del 40%. En Dhaka, Bangladesh, donde las enfermedades diarreicas son la principal causa de muerte infantil, la incidencia anual de infección por *E. histolytica* en una cohorte de niños preescolares era del 40%. La incidencia anual de abscesos hepáticos amebianos era de 21 casos por cada 100.000 habitantes en Hue City, Vietnam. La mejor estimación actual de la Organización Mundial de la Salud es que la infección por *E. histolytica* provoca entre 34 y 50 millones de casos sintomáticos cada año en todo el mundo y hasta 100.000 muertes.

En EE. UU., la amebiasis es la tercera infección parasitaria en frecuencia, tras la giardiasis y la criptosporidiosis (1,2 casos/100.000 estadounidenses). La mayoría de los casos en los países industrializados se producen en viajeros procedentes de regiones endémicas o que viajan a ellas, así como en individuos ingresados en centros asistenciales. En los viajeros de regreso, la diarrea es el motivo principal para que el paciente acuda al médico, y la amebiasis es la segunda causa de diarrea en este tipo de individuos. Las tasas elevadas previamente publicadas de la infección por *E. histolytica* en los hombres homosexuales en EE. UU. reflejan en realidad la elevada prevalencia de la infección por *Entamoeba dispar* en esta población. Por el contrario, en Asia, la amebiasis es con más frecuencia un síntoma inicial de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), debido al riesgo común de adquisición de la infección por el VIH y de la amebiasis mediante las prácticas sexuales entre hombres. El paciente típico con un absceso hepático amebiano en EE. UU. es un hombre inmigrante de origen hispano de entre 20 y 40 años. Varios grupos tienen más riesgo de padecer amebiasis grave, como los muy jóvenes o los de edades avanzadas, las personas malnutridas, las mujeres embarazadas y los pacientes tratados con corticoesteroides.

BIOPATOLOGÍA

El parásito necesita destruir las células del huésped para invadir el intestino. El proceso de destrucción de dichas células se ha dividido experimentalmente en pasos secuenciales de adherencia, citotoxicidad dependiente del contacto, seguida finalmente de fagocitosis del cadáver de la célula huésped. El contacto inicial del parásito con el huésped está mediado por la galactosa y por la lectina específica de la *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc), la cual se une a los determinantes de los hidratos de carbono en el epitelio intestinal del huésped. Las células humanas mueren por la apoptosis inducida por *E. histolytica* en un proceso que requiere de la unión de la lectina Gal/GalNAc al receptor de la célula del huésped, así como de vesículas intracelulares ácidas del parásito, que pueden servir de vehículos para la secreción de una proteína amebiana formadora de poros. *E. histolytica* inicia la apoptosis en las células del huésped activando directamente la maquinaria apoptósica distal de la célula: la caspasa 3 es activada a los pocos minutos de la adhesión de *E. histolytica,* un inhibidor de la caspasa 3 bloquea la destrucción de *E. histolytica* y los ratones con déficit de caspasa 3 o con sobreexpresión de bcl-2 son resistentes a la infección amebiana. Para que el colon se infecte por el parásito se necesita el reconocimiento y la ingestión del cadáver apoptósico del huésped, con la implicación de numerosos ligandos y receptores, como la lectina Gal/GalNAc, un receptor de fosfatidilserina, una proteína de *E. histolytica* rica en serina y colectinas. Tras la ingestión del cadáver de la célula del huésped, otra serie de factores parasitarios participan en la invasión hacia el interior de la mucosa intestinal. Por ejemplo, *E. histolytica* codifica al menos 44 genes de cisteína proteinasa que se han implicado en la degradación de glucoproteínas de mucina cólica, la digestión de la matriz extracelular, la hemoglobina y la villina, y la inactivación de la interleucina (IL) 18.

En la respuesta inmunitaria innata a la infección amebiana está implicada la activación de la vía alternativa del complemento, de modo que tanto C3a como C5a reclutan neutrófilos hasta el foco infeccioso, pero las amebas se resisten a ser destruidas por el complejo de ataque de membrana por la vía de la lectina Gal/GalNAc. En el modelo murino de amebiasis intestinal, la resistencia innata viene conferida por células no hematopoyéticas, lo cual sugiere la importancia de la producción epitelial de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), las interleucinas IL-1α, IL-6, IL-8, el oncogén α relacionado con el crecimiento (GROα) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos. Los neutrófilos son las primeras células de la respuesta inmunitaria innata (en los primeros 2 días), tanto en la amebiasis intestinal como en la hepática. El consumo de neutrófilos por anticuerpos neutralizadores anti-Gr-1 en un modelo murino desencadena la exacerbación de los cuadros amebianos hepático e intestinal. Los macrófagos y los linfocitos T también son reclutados a los 3 días de la infección. Los macrófagos adquieren actividad amebicida tras la estimulación *in vitro* con interferón γ (IFN-γ), TNF-α o factor 1 estimulador de las colonias. Los linfocitos citolítico naturales (NK, del inglés *natural killer*) pueden tener importancia, en parte como fuente de IFN-γ, así como los mastocitos infiltrantes por su capacidad para contribuir a la respuesta inmunitaria a través de la producción de IL-6 y TNF-α.

La respuesta inmunitaria adquirida refleja los papeles opuestos de la IL-4 y el IFN-γ en la persistencia y la eliminación de la infección amebiana, respectivamente. Los ratones endogámicos de la cepa CBA son sensibles a la amebiasis intestinal y desarrollan una respuesta inmunitaria fenotípica T_H2 rápida nociva, en la medida en que la inhibición de la IL-4 puede convertir la respuesta en una curativa mediada por el IFN-γ. La inmunidad adquirida eficaz en los seres humanos se asocia tanto a la respuesta de IFN-γ sistémica como de IgA de la mucosa dirigida a la lectina Gal/GalNAc. Se comprobó que los niños con IgA de la mucosa contra la lectina Gal/GalNAc tenían un 86% menos de infecciones nuevas por *E. histolytica* el año siguiente. Del mismo modo, parece que el riesgo de amebiasis es un 50% menor en los niños que estaban en el percentil 50 de producción de IFN-γ por parte de las células mononucleares en sangre periférica estimuladas con el antígeno amebiano soluble, o por encima de dicho percentil. Por el contrario, hay una asociación entre una mayor producción de TNF-α y diarrea por *E. histolytica,*[1] lo que indica lo fina que es la línea que separa la respuesta inmunitaria celular proinflamatoria protectora de la que potencia el cuadro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Amebiasis intraluminal asintomática

El estado de portador y eliminador de quistes asintomático es el tipo de infección amebiana más frecuente. Todas las infecciones por *Entamoeba moshkovskii* y *E. dispar* y hasta el 80% de las infecciones por *E. histolytica* son asintomáticas. Los individuos infectados asintomáticamente representan un riesgo para la comunidad, ya que son una fuente de infecciones nuevas, aparte de un riesgo para ellos mismos, ya que 1 de cada 10-20 individuos colonizados evoluciona hacia una infección sintomática. Se ha confirmado que los niños heterocigotos para el haplotipo DQB1*0601/DRB1*1501 del HLA de clase II están protegidos de la infección sintomática de la amebiasis. Además, parece que ciertos genotipos de *E. histolytica* se asocian a la propensión para la colonización, en oposición a la invasión.

booksmedicos.org

cloración, ya que las concentraciones de cloro, la temperatura del agua, la turbidez y el pH cuando se trata el agua de la red comercial de abastecimiento son subóptimos. Cuatro gotas de lejía al 5,25% en 1 l de agua durante 1 h a temperatura ambiente bastan para matar los microorganismos. A temperaturas inferiores es posible que la inactivación sea incompleta.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Escobedo AA, Alvarez G, Gonzalez ME, et al. The treatment of giardiasis in children: single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide. *Ann Trop Med Parasitol*. 2008;102:199-207.

A2. Pasupulet V, Escobedo AA, Despande A, et al. Efficacy of 5-nitromidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2733.

A3. Solaymani-Mohammadi S, Genkinger JM, Loffredo CA, et al. A meta-analysis of the effectiveness of albendazole compared with metronidazole as treatments for infections with *Giardia duodenalis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e682.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

352

AMEBIASIS

WILLIAM A. PETRI, JR. Y ALDO A. M. LIMA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La amebiasis se debe a una infección por el parásito protozoario entérico *Entamoeba histolytica*. La amebiasis puede provocar colonización asintomática, diarrea, disentería y colitis, además de diseminarse fuera del intestino para dar lugar a la formación de abscesos hepáticos y, en contadas ocasiones, cerebrales (fig. 352-1).

Organismo patógeno

E. histolytica tiene una dosis infecciosa baja (< 100 organismos), es resistente al cloro y estable desde el punto de vista ambiental. Estas propiedades la convierten en una amenaza para los abastecimientos de agua y alimentos, tal y como se puso de manifiesto en el brote de abscesos hepáticos amebianos en Tbilisi, Georgia, en 1998 cuyo origen confirmado fue el suministro de aguas municipales. Sus propiedades destructoras de tejidos («histolíticas») son el motivo de que se haya denominado *histolytica*.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las infecciones por *E. histolytica* se producen en países en vías de desarrollo, como el subcontinente indio, el Sudeste Asiático, el África Subsahariana, Centroamérica y Suramérica, como resultado de una transmisión fecal-oral. En un estudio serológico a nivel nacional realizado en México se puso de manifiesto la presencia de anticuerpos frente a *E. histolytica* en el 8,4% de la población. En una barriada urbana de Fortaleza, Brasil, el 25% de la población sometida a estudio era portadora de anticuerpos frente a *E. histolytica,* y la prevalencia en los niños de 6 a 14 años era del 40%. En Dhaka, Bangladesh, donde las enfermedades diarreicas son la principal causa de muerte infantil, la incidencia anual de infección por *E. histolytica* en una cohorte de niños preescolares era del 40%. La incidencia anual de abscesos hepáticos amebianos era de 21 casos por cada 100.000 habitantes en Hue City, Vietnam. La mejor estimación actual de la Organización Mundial de la Salud es que la infección por *E. histolytica* provoca entre 34 y 50 millones de casos sintomáticos cada año en todo el mundo y hasta 100.000 muertes.

En EE. UU., la amebiasis es la tercera infección parasitaria en frecuencia, tras la giardiasis y la criptosporidiosis (1,2 casos/100.000 estadounidenses). La mayoría de los casos en los países industrializados se producen en viajeros procedentes de regiones endémicas o que viajan a ellas, así como en individuos ingresados en centros asistenciales. En los viajeros de regreso, la diarrea es el motivo principal para que el paciente acuda al médico, y la amebiasis es la segunda causa de diarrea en este tipo de individuos. Las tasas elevadas previamente publicadas de la infección por *E. histolytica* en los hombres homosexuales en EE. UU. reflejan en realidad la elevada prevalencia de la infección por *Entamoeba dispar* en esta población. Por el contrario, en Asia, la amebiasis es con más frecuencia un síntoma inicial de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), debido al riesgo común de adquisición de la infección por el VIH y de la amebiasis mediante las prácticas sexuales entre hombres. El paciente típico con un absceso hepático amebiano en EE. UU. es un hombre inmigrante de origen hispano de entre 20 y 40 años. Varios grupos tienen más riesgo de padecer amebiasis grave, como los muy jóvenes o los de edades avanzadas, las personas malnutridas, las mujeres embarazadas y los pacientes tratados con corticoesteroides.

BIOPATOLOGÍA

El parásito necesita destruir las células del huésped para invadir el intestino. El proceso de destrucción de dichas células se ha dividido experimentalmente en pasos secuenciales de adherencia, citotoxicidad dependiente del contacto, seguida finalmente de fagocitosis del cadáver de la célula huésped. El contacto inicial del parásito con el huésped está mediado por la galactosa y por la lectina específica de la *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc), la cual se une a los determinantes de los hidratos de carbono en el epitelio intestinal del huésped. Las células humanas mueren por la apoptosis inducida por *E. histolytica* en un proceso que requiere de la unión de la lectina Gal/GalNAc al receptor de la célula del huésped, así como de vesículas intracelulares ácidas del parásito, que pueden servir de vehículos para la secreción de una proteína amebiana formadora de poros. *E. histolytica* inicia la apoptosis en las células del huésped activando directamente la maquinaria apoptósica distal de la célula: la caspasa 3 es activada a los pocos minutos de la adhesión de *E. histolytica,* un inhibidor de la caspasa 3 bloquea la destrucción de *E. histolytica* y los ratones con déficit de caspasa 3 o con sobreexpresión de bcl-2 son resistentes a la infección amebiana. Para que el colon se infecte por el parásito se necesita el reconocimiento y la ingestión del cadáver apoptósico del huésped, con la implicación de numerosos ligandos y receptores, como la lectina Gal/GalNAc, un receptor de fosfatidilserina, una proteína de *E. histolytica* rica en serina y colectinas. Tras la ingestión del cadáver de la célula del huésped, otra serie de factores parasitarios participan en la invasión hacia el interior de la mucosa intestinal. Por ejemplo, *E. histolytica* codifica al menos 44 genes de cisteína proteinasa que se han implicado en la degradación de glucoproteínas de mucina cólica, la digestión de la matriz extracelular, la hemoglobina y la villina, y la inactivación de la interleucina (IL) 18.

En la respuesta inmunitaria innata a la infección amebiana está implicada la activación de la vía alternativa del complemento, de modo que tanto C3a como C5a reclutan neutrófilos hasta el foco infeccioso, pero las amebas se resisten a ser destruidas por el complejo de ataque de membrana por la vía de la lectina Gal/GalNAc. En el modelo murino de amebiasis intestinal, la resistencia innata viene conferida por células no hematopoyéticas, lo cual sugiere la importancia de la producción epitelial de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), las interleucinas IL-1α, IL-6, IL-8, el oncogén α relacionado con el crecimiento (GROα) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos. Los neutrófilos son las primeras células de la respuesta inmunitaria innata (en los primeros 2 días), tanto en la amebiasis intestinal como en la hepática. El consumo de neutrófilos por anticuerpos neutralizadores anti-Gr-1 en un modelo murino desencadena la exacerbación de los cuadros amebianos hepático e intestinal. Los macrófagos y los linfocitos T también son reclutados a los 3 días de la infección. Los macrófagos adquieren actividad amebicida tras la estimulación *in vitro* con interferón γ (IFN-γ), TNF-α o factor 1 estimulador de las colonias. Los linfocitos citolítico naturales (NK, del inglés *natural killer*) pueden tener importancia, en parte como fuente de IFN-γ, así como los mastocitos infiltrantes por su capacidad para contribuir a la respuesta inmunitaria a través de la producción de IL-6 y TNF-α.

La respuesta inmunitaria adquirida refleja los papeles opuestos de la IL-4 y el IFN-γ en la persistencia y la eliminación de la infección amebiana, respectivamente. Los ratones endogámicos de la cepa CBA son sensibles a la amebiasis intestinal y desarrollan una respuesta inmunitaria fenotípica T_H2 rápida nociva, en la medida en que la inhibición de la IL-4 puede convertir la respuesta en una curativa mediada por el IFN-γ. La inmunidad adquirida eficaz en los seres humanos se asocia tanto a la respuesta de IFN-γ sistémica como de IgA de la mucosa dirigida a la lectina Gal/GalNAc. Se comprobó que los niños con IgA de la mucosa contra la lectina Gal/GalNAc tenían un 86% menos de infecciones nuevas por *E. histolytica* el año siguiente. Del mismo modo, parece que el riesgo de amebiasis es un 50% menor en los niños que estaban en el percentil 50 de producción de IFN-γ por parte de las células mononucleares en sangre periférica estimuladas con el antígeno amebiano soluble, o por encima de dicho percentil. Por el contrario, hay una asociación entre una mayor producción de TNF-α y diarrea por *E. histolytica,*[1] lo que indica lo fina que es la línea que separa la respuesta inmunitaria celular proinflamatoria protectora de la que potencia el cuadro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Amebiasis intraluminal asintomática

El estado de portador y eliminador de quistes asintomático es el tipo de infección amebiana más frecuente. Todas las infecciones por *Entamoeba moshkovskii* y *E. dispar* y hasta el 80% de las infecciones por *E. histolytica* son asintomáticas. Los individuos infectados asintomáticamente representan un riesgo para la comunidad, ya que son una fuente de infecciones nuevas, aparte de un riesgo para ellos mismos, ya que 1 de cada 10-20 individuos colonizados evoluciona hacia una infección sintomática. Se ha confirmado que los niños heterocigotos para el haplotipo DQB1*0601/DRB1*1501 del HLA de clase II están protegidos de la infección sintomática de la amebiasis. Además, parece que ciertos genotipos de *E. histolytica* se asocian a la propensión para la colonización, en oposición a la invasión.

booksmedicos.org

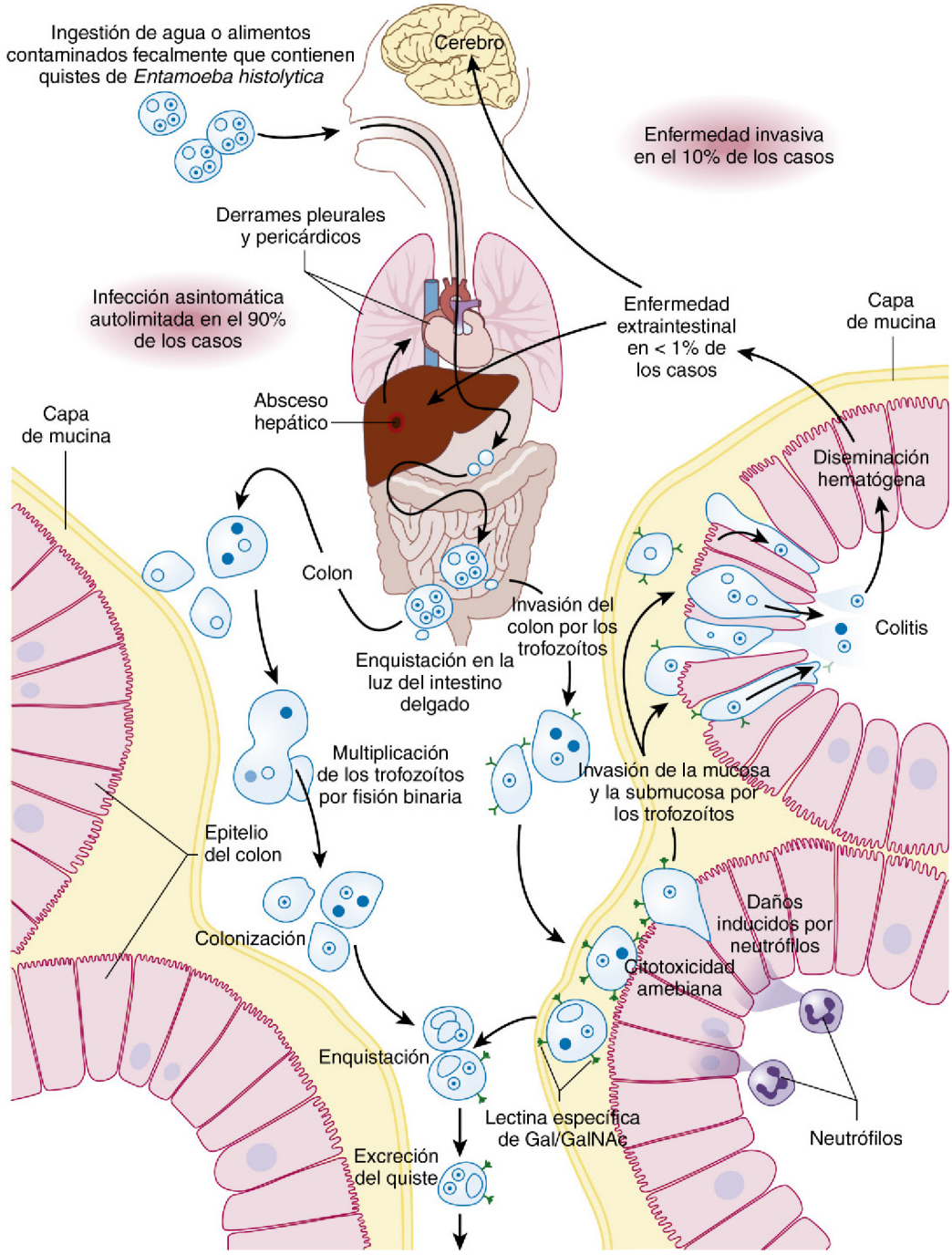

FIGURA 352-1. Ciclo vital de *Entamoeba histolytica*. La infección se inicia normalmente por la ingestión de agua o alimentos contaminados fecalmente que contienen quistes de *E. histolytica*. El quiste infeccioso del parásito sobrevive a su paso por el estómago y el intestino delgado. La enquistación se produce en la luz intestinal, donde se forman los trofozoítos móviles y potencialmente invasivos. En la mayoría de las infecciones, los trofozoítos se agregan en la capa de mucina intestinal y forman nuevos quistes, lo cual da origen a una infección asintomática y autolimitada. No obstante, en algunos casos, la adherencia y la lisis del epitelio del colon, mediada por la galactosa y la lectina específica de *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc), inicia la invasión del colon por los trofozoítos. Los neutrófilos que responden a la invasión contribuyen a la protección celular en el foco de invasión. Una vez que se ha invadido el epitelio intestinal, se produce la diseminación extraintestinal hacia el peritoneo, el hígado y otros focos. Los factores que controlan la invasión, a diferencia de la enquistación, probablemente consisten en una «percepción de quórum» parasitaria señalizada por la lectina específica de Gal/GalNAc, interacciones de las amebas con la flora bacteriana del intestino y respuestas inmunitarias innatas y adquiridas del huésped. (Reproducido con autorización a partir de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.)

Diarrea amebiana

La diarrea amebiana sin disentería es el cuadro amebiano más frecuente. Se define como la presencia de diarrea en un individuo infectado por *E. histolytica*. No se necesita la presencia de moco ni de sangre macroscópica o microscópica en las heces para que se diagnostique la diarrea amebiana. En un estudio extrahospitalario de una cohorte de niños preescolares en Bangladesh, la incidencia anual de infección amebiana, diarrea y disentería era del 45, 9 y 3%, respectivamente. En un estudio, el promedio de duración de la diarrea amebiana era de 3 días. Provoca cerca del 2% de los casos de diarrea lo suficientemente grave como para justificar una evaluación hospitalaria en países en vías de desarrollo, como Bangladesh.

Disentería o colitis amebiana

La disentería o colitis amebiana se define por la presencia de diarrea con moco o sangre macroscópica o microscópica en un paciente con infección por *E. histolytica*. Aproximadamente el 15-33% de los pacientes con diarrea por *E. histolytica* tiene además disentería amebiana. El inicio de los síntomas suele ser gradual a lo largo de las 3-4 semanas siguientes a la infección, y el dolor a la palpación abdominal y la diarrea de intensidad creciente son las manifestaciones principales. Los pacientes con causas bacterianas de disentería suelen tener síntomas durante 1 o 2 días. Sorprendentemente, la fiebre solo está presente en una minoría de pacientes con colitis amebiana. En los niños pequeños puede desarrollarse con rapidez invaginación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

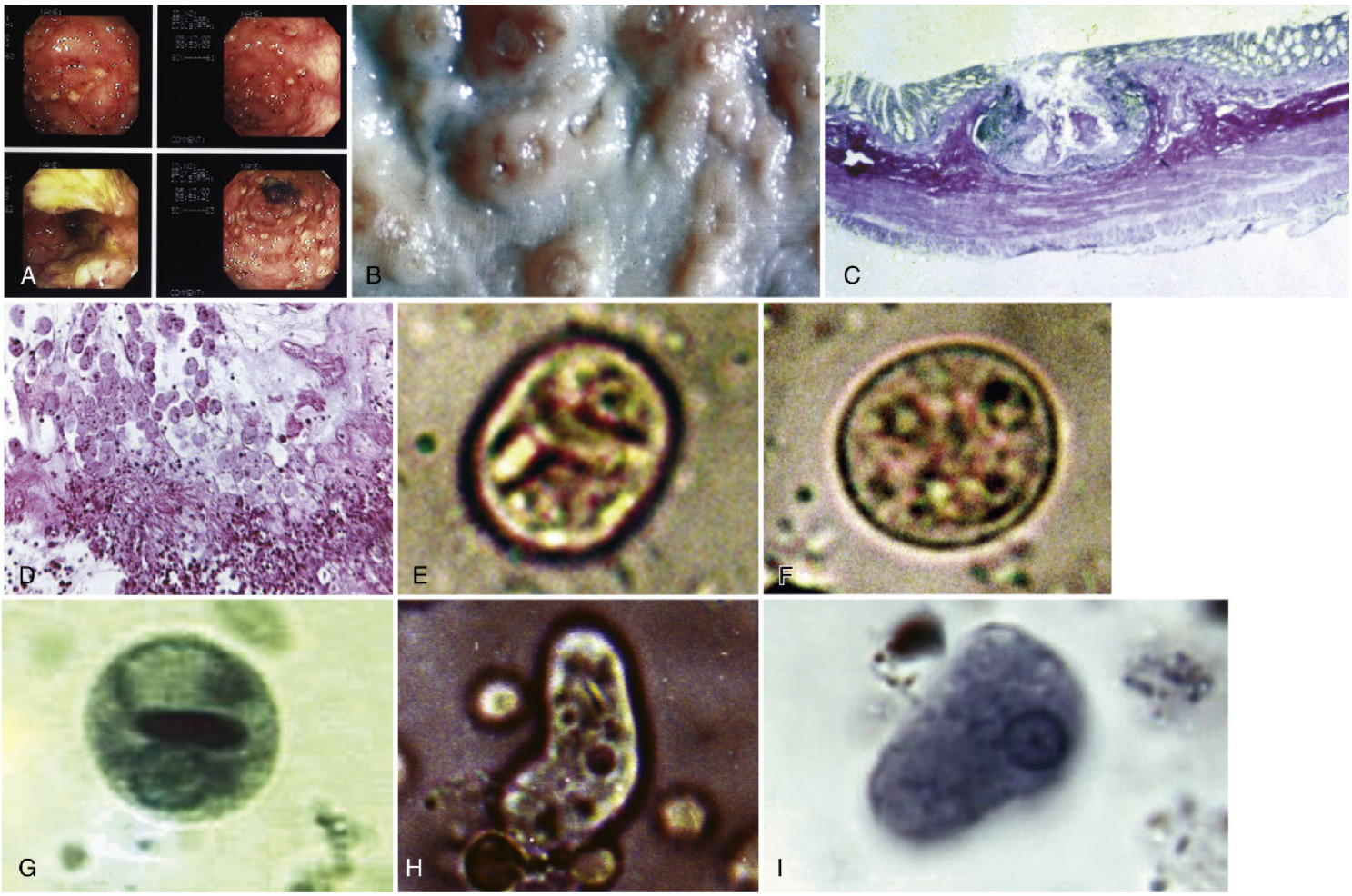

FIGURA 352-2. Características endoscópicas y anatomopatológicas de la amebiasis intestinal. A. Aspecto colonoscópico de la amebiasis intestinal. **B.** Úlceras del colon de 1-2 mm de diámetro en el examen anatomopatológico macroscópico. **C.** Corte transversal de una úlcera del colon con forma de matraz (tinción de hematoxilina-eosina, amplificación ×20). **D.** Respuesta inflamatoria a la invasión intestinal por *Entamoeba histolytica* (tinción de hematoxilina-eosina, amplificación ×100). **E y F.** Quistes de *E. histolytica* en una preparación salina (amplificación ×1.000). **G.** Quiste procedente de las heces teñido con yodo (amplificación ×1.000). **H.** Trofozoíto de *E. histolytica* con un eritrocito ingerido en una preparación salina procedente de las heces (amplificación ×1.000). **I.** Trofozoíto teñido con tinción tricrómica (amplificación ×1.000). (B-D, tomados de la colección de diapositivas del Dr. Harrison Juniper.) (Tomado de Haque R, Huston CD, Hughes M et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.)

intestinal, perforación, peritonitis o enterocolitis necrosante (fig. 352-2). Entre las manifestaciones inusuales de colitis amebiana están el megacolon tóxico (0,5% de los casos, que por lo general requieren intervención quirúrgica) y el ameboma (tejido de granulación en la luz del colon que imita en su aspecto al cáncer de colon).[2]

Absceso hepático amebiano

El absceso hepático amebiano es 10 veces más frecuente en hombres que en mujeres, pero inusual en los niños. El prototipo de paciente con un absceso amebiano en EE. UU. es un hombre inmigrante procedente de una región endémica, de entre 20 y 40 años, con fiebre, dolor en el hipocondrio derecho, leucocitosis, valores anormales de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina y presencia de un defecto en los estudios de imagen hepáticos.[3] La mayoría de los pacientes presenta un período de 2-4 semanas de fiebre, tos y dolor en el hipocondrio derecho o en el epigastrio. La afectación de la superficie diafragmática del hígado puede provocar dolor pleural en el lado derecho o dolor referido al hombro y una elevación del hemidiafragma derecho en la radiografía de tórax (fig. 352-3). Un signo típico es la hepatomegalia con dolor a punta de dedo sobre el hígado, por debajo de las costillas o en los espacios intercostales.

El diagnóstico diferencial de una lesión ocupante de espacio en el hígado abarca: 1) la amebiasis (más frecuente en hombres con antecedentes de un viaje o de residencia en un país en vías de desarrollo); 2) el absceso piógeno o bacteriano (sobre todo sospechado en mujeres, pacientes con colecistitis, ancianos, diabéticos y pacientes con ictericia); 3) el absceso equinocócico (que podría ser un hallazgo casual, ya que el absceso equinocócico no debería provocar dolor ni fiebre), y 4) el cáncer. En la mayoría de los pacientes con absceso hepático amebiano se detectará antígeno circulante en el suero, además de anticuerpos antiamebianos séricos.

En los niños, el dolor abdominal rara vez se relaciona con un absceso hepático amebiano. Lo más habitual es que se manifieste con fiebre alta, distensión abdominal, irritabilidad y taquipnea. Algunos de estos niños son ingresados en el hospital con fiebre de origen desconocido. La hepatomegalia es frecuente, pero la provocación de dolor a la palpación hepática no está bien documentada. En un artículo, cuatro de cinco niños menores de 5 años fallecieron de un absceso hepático porque no se sospechó el diagnóstico.

Otras manifestaciones extraintestinales inusuales de la amebiasis son la extensión directa del absceso hepático hasta la pleura o el pericardio y los abscesos cerebrales. La muerte suele ser consecuencia de la rotura del absceso hepático en el peritoneo, el tórax o el pericardio, pero también puede deberse a una lesión hepática extensa o a insuficiencia hepática.

Otras infecciones intestinales

La amebiasis torácica es el tipo más frecuente de amebiasis extraabdominal después de un absceso hepático y se produce aproximadamente en el 10% de los pacientes con absceso hepático amebiano. Se desarrolla como consecuencia de la extensión directa desde el hígado. La amebiasis pericárdica es la siguiente afectación extraintestinal más frecuente y puede deberse a la rotura de un absceso hepático en el lóbulo izquierdo del hígado hacia el pericardio o por la extensión de una amebiasis pleural del lado derecho. Se han observado abscesos amebianos cerebrales en el 0,5-5% de los pacientes con abscesos hepáticos amebianos. En una serie de 18 pacientes con amebiasis cerebral demostrada, la exploración neurológica inicial era normal en 13 de ellos. Otros focos de infección son raros, si bien se han descrito fístulas rectovesicales amebianas y afectación de la faringe, el corazón, la aorta y la escápula. La salida de los trofozoítos desde el recto puede dar lugar a infecciones cutáneas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la amebiasis se establece mejor combinando la serología con la identificación del parásito en las heces o en los focos de invasión extraintestinales (como el pus obtenido por aspiración con aguja fina de un absceso hepático).[4] El examen de las heces en busca de huevos o parásitos *no* debería usarse para diagnosticar la amebiasis (tabla 352-1). El planteamiento diagnóstico más sensible consiste en la combinación de la detección del antígeno específico de *E. histolytica* o la reacción en cadena de la polimerasa más la serología.

booksmedicos.org

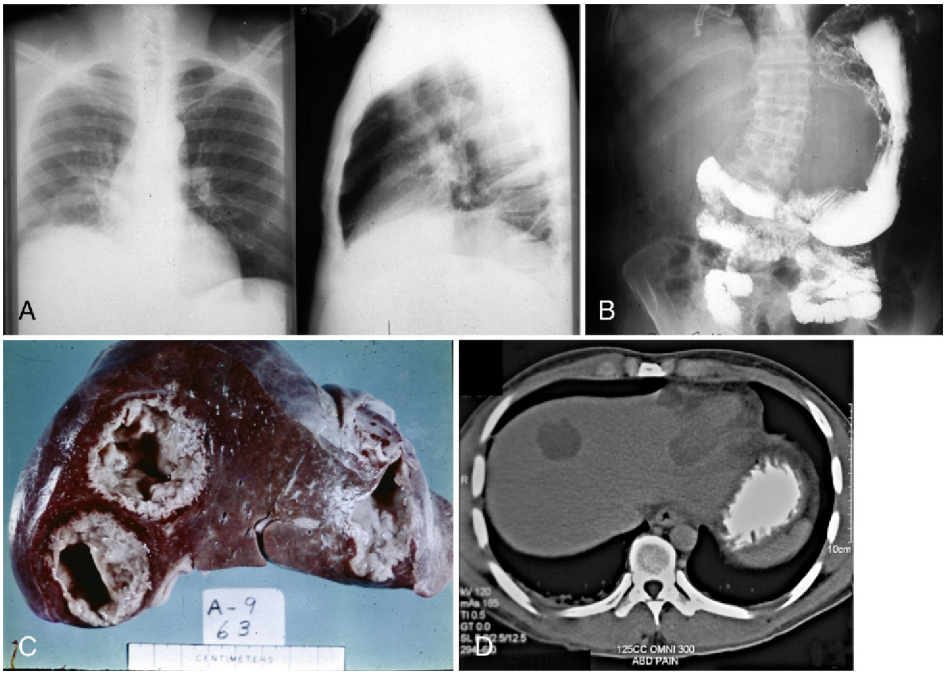

FIGURA 352-3. Características radiográficas y anatomopatológicas de la amebiasis extraintestinal. A. Radiografías de tórax anteroposterior izquierda y lateral derecha en un paciente con absceso hepático amebiano. Los hallazgos consisten en una elevación del hemidiafragma derecho y signos de atelectasias. **B.** Estrechamiento de la luz demostrado mediante un enema de barrio en un paciente con un ameboma. **C.** Dos abscesos en el lóbulo derecho y un absceso en el lóbulo izquierdo de un paciente con un absceso hepático amebiano. **D.** Tomografía computarizada abdominal que demuestra la presencia de un absceso en el lóbulo derecho y un absceso en el lóbulo izquierdo en un paciente con absceso hepático amebiano. (Tomado de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.)

TABLA 352-1 SENSIBILIDAD DE LAS PRUEBAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA AMEBIASIS

PRUEBA	COLITIS	ABSCESO HEPÁTICO
Microscopia: heces	25-60%	10-40%
Detección de antígeno en las heces	80%	≈40%
Detección de antígenos en el suero	65%	> 95%
Microscopia: líquido del absceso	N/D	≤ 20%
PCR en tiempo real	> 95%	> 95%
Pruebas serológicas (hemaglutinación indirecta)		
Fase aguda	70%	70-80%
Fase de convalecencia	> 90%	> 90%

N/D = no disponible; PCR = reacción en cadena de la polimerasa.
Modificado de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.

TRATAMIENTO (v. también cap. 344)

Tto

La terapia para la infección invasiva difiere de la aplicada en los casos de infección no invasiva, la cual puede tratarse con paromomicina (tabla 352-2). En las infecciones invasivas se necesita tratamiento con nitroimidazoles, sobre todo metronidazol, tinidazol, secnidazol u ornidazol. En la colitis amebiana, el tinidazol reduce las tasas de fracaso terapéutico y los efectos secundarios, comparado con metronidazol.[A1] En los raros casos de colitis amebiana fulminante, lo más prudente sería añadir antibióticos de amplio espectro para tratar las bacterias intestinales que pueden acceder al peritoneo. Los parásitos persisten hasta en el 50% de los pacientes tratados con un nitroimidazol, de modo que el tratamiento debe seguirse de paromomicina o con el fármaco de segunda línea, diloxanida furoato, para curar la infección intraluminal. El cribado farmacológico de alto rendimiento ha identificado la auranofina, aprobada por la Food and Drug Administration para tratar la artritis reumatoide, como fármaco potencialmente activo contra *E. histolytica.* Debe considerarse el drenaje del absceso hepático en los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico en 5-7 días, o en aquellos con riesgo de rotura del absceso, definido por una cavidad de un diámetro mayor de 5 cm o por la presencia de lesiones en el lóbulo izquierdo. La aspiración percutánea con aguja o el drenaje con catéter son los procedimientos de elección para drenar el absceso hepático. En ocasiones es preciso intervenir quirúrgicamente para drenar el absceso hepático y en caso de abdomen agudo, de hemorragia digestiva o de megacolon tóxico.

TABLA 352-2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA AMEBIASIS

FÁRMACO	DOSIS EN ADULTOS	EFECTOS SECUNDARIOS
ABSCESO HEPÁTICO AMEBIANO		
Metronidazol	750 mg v.o. tres veces al día × 10 días	Fundamentalmente efectos secundarios digestivos: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, molestias abdominales o sabor metálico desagradable Reacción de intolerancia a bebidas alcohólicas similar al disulfiram Neurotoxicidad, en forma de convulsiones, neuropatía periférica, mareos, confusión, irritabilidad
o		
Tinidazol	2 g v.o. una vez al día × 5 días	Fundamentalmente efectos secundarios digestivos y una reacción a las bebidas alcohólicas similar al disulfiram, parecida al metronidazol
Seguido de un fármaco activo en la luz intestinal		
Paromomicina	30 mg/kg/día v.o. divididos en tres dosis al día × 5-10 días	Fundamentalmente efectos secundarios digestivos: diarrea, molestias gastrointestinales
o		
Diloxanida furoato	500 mg v.o. tres veces al día × 10 días	Fundamentalmente efectos secundarios digestivos: flatulencia, náuseas, vómitos Prurito, urticaria
COLITIS AMEBIANA		
Metronidazol	750 mg v.o. tres veces al día × 5-10 días	Los mismos que en los abscesos hepáticos amebianos
Más un fármaco activo en la luz intestinal (al igual que en los abscesos hepáticos amebianos)		
COLONIZACIÓN INTESTINAL ASINTOMÁTICA		
Tratamiento con un fármaco activo en la luz intestinal, al igual que en los abscesos hepáticos amebianos		

Modificado de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 352-3 AMEBAS DE VIDA LIBRE

MICROORGANISMO	ENFERMEDAD	EPIDEMIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	EVOLUCIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Naegleria fowleri	Encefalitis amebiana primaria	Exposición a aguas dulces cálidas	Preparación microscópica de LCR para amebas, PCR	Muerte a las 1-2 semanas del comienzo	Anfotericina B
Género *Acanthamoeba*	Queratitis	Traumatismos corneales, habitualmente por lentes de contacto	Raspado corneal en busca de amebas y quistes	Subaguda	Polihexametileno biguanida, clorhexidina, propamidina, hexamidina
Género *Acanthamoeba*	Encefalitis amebiana granulomatosa	Inmunodeficiencia (trasplante de órganos, VIH/sida)	Biopsia cerebral o de absceso cutáneo; IFA o PCR	Subaguda	Tratamiento combinado con pentamidina, un azol (fluconazol o itraconazol), flucitosina y sulfadiacina
Balamuthia mandrillaris	Encefalitis amebiana granulomatosa	Inmunodeficiencia, pero también en individuos inmunocompetentes	Biopsia cerebral	Subaguda	Tratamiento combinado con flucitosina, pentamidina, fluconazol y sulfadiacina más azitromicina o claritromicina
Sappinia	Encefalitis amebiana	Un solo paciente que no era inmunodeficiente			Azitromicina, pentamidina, itraconazol, flucitosina

IFA = inmunofluorescencia indirecta; LCR = líquido cefalorraquídeo; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.
Modificado de Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp, *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri*, and *Sappinia diploidea*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;50:1-26.

PREVENCIÓN

La viabilidad de la prevención mediante vacunación con la lectina Gal/GalNAc del parásito está respaldada por suficientes datos en seres humanos y por estudios *in vitro*.[5] Esta vacuna está en las últimas fases del desarrollo preclínico para la prevención de la amebiasis en lactantes y niños en países en vías de desarrollo. La provisión de agua potable y el desarrollo de alcantarillados, así como la seguridad en las relaciones sexuales para prevenir la transmisión fecal-oral, son de gran importancia, si bien su eficacia no es universal, dada la baja dosis infecciosa y la resistencia al cloro de los quistes.

PRONÓSTICO

El tratamiento de la amebiasis es sumamente eficaz. No se han mencionado resistencias farmacológicas.

AMEBAS DE VIDA LIBRE

Pueden observarse infecciones raras del sistema nervioso central por la infección con amebas de vida libre del género *Naegleria, Balamuthia, Acanthamoeba* y *Sappinia. Naegleria fowleri* es la causa principal de la meningoencefalitis amebiana primaria, que aparece en niños y adultos jóvenes sanos que han nadado en agua dulce entre 2 y 5 días antes del comienzo de la meningoencefalitis. El líquido cefalorraquídeo muestra predominancia de polimorfonucleares y pueden observarse amebas móviles en los preparados en fresco de líquido cefalorraquídeo. La enfermedad es implacablemente progresiva hasta la muerte en la mayoría de los pacientes. En un caso de tratamiento satisfactorio se utilizó una combinación de anfotericina B y miconazol intratecal e intravenoso y rifampicina oral. *Acanthamoeba* puede provocar queratitis[6] en individuos con lesiones corneales (habitualmente por el uso de lentes de contacto), así como encefalitis granulomatosa en los pacientes inmunodeprimidos. La encefalitis amebiana granulomatosa puede deberse también a *Balamuthia* y *Sappinia;* suele asociarse a signos neurológicos focales y tiene una evolución subaguda (tabla 352-3).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gonzales ML, Dans LF, Martinez EG. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2. CD006085.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

353

BABESIOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES PROTOZOARIAS

SAM R. TELFORD III Y PETER J. KRAUSE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

BABESIOSIS

La babesiosis es una enfermedad seudopalúdica transmitida por una garrapata y provocada por parásitos protozoarios del género *Babesia.*

EPIDEMIOLOGÍA

Existen tres patrones epidemiológicos aparentes a escala mundial. En el primero está implicada *Babesia microti,* que comprende un complejo de especies distribuidas por la región holártica, mantenido por roedores. Entre 2011 y 2013 se registraron como media más de 1.000 casos de babesiosis por *B. microti* en el nordeste y el norte del Medio Oeste de EE. UU., y esos fueron los primeros 3 años en que la babesiosis humana fue designada como enfermedad infecciosa de declaración obligatoria por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). En comparación, en el país se registran anualmente unos 30.000 casos de enfermedad de Lyme. El vector de *B. microti* es el mismo que el de esta (cap. 321), la garrapata del ciervo, *Ixodes dammini,* también conocida como población septentrional de *I. scapularis.* Ciertamente, es frecuente la coincidencia de babesiosis y enfermedad de Lyme. Se encuentran expuestas a riesgo tanto las personas de inmunidad intacta como las inmunodeprimidas. En EE. UU., en la última década se ha observado una distribución cada vez más extendida de *B. microti* desde los focos originales en la costa de Nueva Inglaterra y en el norte del Medio Oeste, y ahora es posible encontrar casos de babesiosis en áreas en las que la enfermedad de Lyme es intensamente zoonótica. Además, se han notificado casos de babesiosis por *B. microti* o por una especie afín en Australia, China, Alemania, Japón y Taiwán, aunque los vectores no han sido identificados de manera definitiva.[1] El segundo patrón es representado por menos de 50 casos de babesiosis inducidos por *Babesia divergens* o por especies estrechamente relacionadas (p. ej., *Babesia venatorum* o EU1), comunicados en Europa. Casi todos se han dado en pacientes esplenectomizados residentes en áreas donde abundan la garrapata común europea *(Ixodes ricinus)* y los ciervos.[2] Se han descrito casos aislados de esta segunda modalidad en EE. UU. y en las islas Canarias. El tercer patrón corresponde a casos esporádicos debidos a distintas especies de *Babesia.* Entre ellos se cuentan infecciones por *Babesia duncani* (WA-1) y parásitos de tipo CA del oeste de EE. UU, por una especie afín a *B. divergens* (MO-1), por una especie similar a *Babesia motasi* (KO-1) en Corea del Sur, y por especies no identificadas de *Babesia* en Colombia, Egipto, India, México y Sudáfrica. Existen al menos 100 especies descritas de *Babesia* en mamíferos y aves, y estos hemoparásitos causan infecciones animales comunes en

booksmedicos.org

TABLA 352-3 AMEBAS DE VIDA LIBRE

MICROORGANISMO	ENFERMEDAD	EPIDEMIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	EVOLUCIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Naegleria fowleri	Encefalitis amebiana primaria	Exposición a aguas dulces cálidas	Preparación microscópica de LCR para amebas, PCR	Muerte a las 1-2 semanas del comienzo	Anfotericina B
Género *Acanthamoeba*	Queratitis	Traumatismos corneales, habitualmente por lentes de contacto	Raspado corneal en busca de amebas y quistes	Subaguda	Polihexametileno biguanida, clorhexidina, propamidina, hexamidina
Género *Acanthamoeba*	Encefalitis amebiana granulomatosa	Inmunodeficiencia (trasplante de órganos, VIH/sida)	Biopsia cerebral o de absceso cutáneo; IFA o PCR	Subaguda	Tratamiento combinado con pentamidina, un azol (fluconazol o itraconazol), flucitosina y sulfadiacina
Balamuthia mandrillaris	Encefalitis amebiana granulomatosa	Inmunodeficiencia, pero también en individuos inmunocompetentes	Biopsia cerebral	Subaguda	Tratamiento combinado con flucitosina, pentamidina, fluconazol y sulfadiacina más azitromicina o claritromicina
Sappinia	Encefalitis amebiana	Un solo paciente que no era inmunodeficiente			Azitromicina, pentamidina, itraconazol, flucitosina

IFA = inmunofluorescencia indirecta; LCR = líquido cefalorraquídeo; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.
Modificado de Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp, *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri*, and *Sappinia diploidea*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;50:1-26.

PREVENCIÓN

La viabilidad de la prevención mediante vacunación con la lectina Gal/GalNAc del parásito está respaldada por suficientes datos en seres humanos y por estudios *in vitro*.[5] Esta vacuna está en las últimas fases del desarrollo preclínico para la prevención de la amebiasis en lactantes y niños en países en vías de desarrollo. La provisión de agua potable y el desarrollo de alcantarillados, así como la seguridad en las relaciones sexuales para prevenir la transmisión fecal-oral, son de gran importancia, si bien su eficacia no es universal, dada la baja dosis infecciosa y la resistencia al cloro de los quistes.

PRONÓSTICO

El tratamiento de la amebiasis es sumamente eficaz. No se han mencionado resistencias farmacológicas.

AMEBAS DE VIDA LIBRE

Pueden observarse infecciones raras del sistema nervioso central por la infección con amebas de vida libre del género *Naegleria, Balamuthia, Acanthamoeba* y *Sappinia. Naegleria fowleri* es la causa principal de la meningoencefalitis amebiana primaria, que aparece en niños y adultos jóvenes sanos que han nadado en agua dulce entre 2 y 5 días antes del comienzo de la meningoencefalitis. El líquido cefalorraquídeo muestra predominancia de polimorfonucleares y pueden observarse amebas móviles en los preparados en fresco de líquido cefalorraquídeo. La enfermedad es implacablemente progresiva hasta la muerte en la mayoría de los pacientes. En un caso de tratamiento satisfactorio se utilizó una combinación de anfotericina B y miconazol intratecal e intravenoso y rifampicina oral. *Acanthamoeba* puede provocar queratitis[6] en individuos con lesiones corneales (habitualmente por el uso de lentes de contacto), así como encefalitis granulomatosa en los pacientes inmunodeprimidos. La encefalitis amebiana granulomatosa puede deberse también a *Balamuthia* y *Sappinia;* suele asociarse a signos neurológicos focales y tiene una evolución subaguda (tabla 352-3).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gonzales ML, Dans LF, Martinez EG. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2. CD006085.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

353

BABESIOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES PROTOZOARIAS

SAM R. TELFORD III Y PETER J. KRAUSE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

BABESIOSIS

La babesiosis es una enfermedad seudopalúdica transmitida por una garrapata y provocada por parásitos protozoarios del género *Babesia.*

EPIDEMIOLOGÍA

Existen tres patrones epidemiológicos aparentes a escala mundial. En el primero está implicada *Babesia microti,* que comprende un complejo de especies distribuidas por la región holártica, mantenido por roedores. Entre 2011 y 2013 se registraron como media más de 1.000 casos de babesiosis por *B. microti* en el nordeste y el norte del Medio Oeste de EE. UU., y esos fueron los primeros 3 años en que la babesiosis humana fue designada como enfermedad infecciosa de declaración obligatoria por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). En comparación, en el país se registran anualmente unos 30.000 casos de enfermedad de Lyme. El vector de *B. microti* es el mismo que el de esta (cap. 321), la garrapata del ciervo, *Ixodes dammini,* también conocida como población septentrional de *I. scapularis.* Ciertamente, es frecuente la coincidencia de babesiosis y enfermedad de Lyme. Se encuentran expuestas a riesgo tanto las personas de inmunidad intacta como las inmunodeprimidas. En EE. UU., en la última década se ha observado una distribución cada vez más extendida de *B. microti* desde los focos originales en la costa de Nueva Inglaterra y en el norte del Medio Oeste, y ahora es posible encontrar casos de babesiosis en áreas en las que la enfermedad de Lyme es intensamente zoonótica. Además, se han notificado casos de babesiosis por *B. microti* o por una especie afín en Australia, China, Alemania, Japón y Taiwán, aunque los vectores no han sido identificados de manera definitiva.[1] El segundo patrón es representado por menos de 50 casos de babesiosis inducidos por *Babesia divergens* o por especies estrechamente relacionadas (p. ej., *Babesia venatorum* o EU1), comunicados en Europa. Casi todos se han dado en pacientes esplenectomizados residentes en áreas donde abundan la garrapata común europea *(Ixodes ricinus)* y los ciervos.[2] Se han descrito casos aislados de esta segunda modalidad en EE. UU. y en las islas Canarias. El tercer patrón corresponde a casos esporádicos debidos a distintas especies de *Babesia.* Entre ellos se cuentan infecciones por *Babesia duncani* (WA-1) y parásitos de tipo CA del oeste de EE. UU, por una especie afín a *B. divergens* (MO-1), por una especie similar a *Babesia motasi* (KO-1) en Corea del Sur, y por especies no identificadas de *Babesia* en Colombia, Egipto, India, México y Sudáfrica. Existen al menos 100 especies descritas de *Babesia* en mamíferos y aves, y estos hemoparásitos causan infecciones animales comunes en

booksmedicos.org

todos los continentes. Salvo raras excepciones, las diversas especies de *Babesia* son transmitidas por garrapatas de la familia *Ixodidae.* En consecuencia, allí donde los humanos se encuentren intensamente expuestos a estas garrapatas de cuerpo duro, la babesiosis debe formar parte del diagnóstico diferencial en pacientes con fiebre y anomalías hematológicas.

Aunque las garrapatas conocidas *(I. dammini, I. ricinus)* como vectores zoonóticos poseen períodos de actividad marcadamente estacionales (de mayo a agosto), y aunque la mayoría de los casos se registran en esta época, es posible diagnosticar casos de babesiosis durante todo el año. Se han notificado más de 150 casos de enfermedad adquirida por transfusión por *B. microti* y 3 provocados por *B. duncani.* Se cree que el número real de casos debe ser mucho mayor. En la actualidad, *B. microti* es el agente patógeno transmitido por transfusión que se notifica con mayor frecuencia en EE. UU., y el número de este tipo de casos, incluidos los que terminan en muerte, va en aumento.[3] Se producen casos durante todo el año, y en torno al 10% se registran en áreas no endémicas, por exportación de sangre infectada por *Babesia* a áreas no endémicas o porque las personas se infectan en áreas endémicas y posteriormente donan sangre en zonas no endémicas. Se han dado ocasionales cuadros de babesiosis de transmisión transplacentaria.

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la infección por *Babesia* está directamente relacionada con el desarrollo de la parasitemia. Se han referido parasitemias en sangre periférica del 70% o superiores, aunque en la mayoría de los casos son del orden del 0,5 al 5%. En los hámsteres infectados mediante la inoculación de cepas de *B. microti* derivadas de seres humanos se desarrolla hemólisis intravascular a medida que aumenta la parasitemia, lo que provoca una anemia intensa. El hematocrito puede descender a menos del 20%. Durante esta fase aguda de la enfermedad hay hematopoyesis extramedular e hiperplasia de la pulpa roja esplénica. Los hígados de los hámsteres infectados contienen células de Kupffer hipertrofiadas, muchas de ellas con eritrocitos parasitados ingeridos, pero con pocos productos de degradación de la hemoglobina. Los túbulos contorneados proximales de los riñones contienen una cantidad abundante de hemosiderina, lo que concuerda con la presencia de hemólisis intravascular notable.

La producción excesiva de citocinas proinflamatorias parece explicar mejor las manifestaciones clínicas más frecuentes, como fiebre, sudoración, escalofríos, cefaleas, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea y palidez. La administración del factor de necrosis tumoral (TNF) recombinante a voluntarios humanos induce la mayoría de los síntomas de la babesiosis y el paludismo. Dichos hallazgos no se observan cuando la lisis eritrocítica se debe a causas no infecciosas, lo que sugiere que la liberación de merozoítos actúa como desencadenante de la cascada proinflamatoria. La elevación de las concentraciones séricas de TNF, así como de interferón γ, interleucinas 2 y 6, E-selectina, la molécula 1 de adhesión a la célula vascular y la molécula 1 de adhesión celular intracelular se detecta durante la fase aguda de la infección humana por *B. microti* y vuelve a sus valores normales de base 3 meses después de la resolución de la infección.

Los cuadros graves causados por *Babesia* abarcan una serie compleja de anomalías metabólicas y de disfunción orgánica. La afectación pulmonar es la complicación más frecuente en las personas con infección grave por *Babesia*, de las cuales hasta el 20% padecen edema pulmonar no cardiogénico. Parece que las citocinas proinflamatorias actúan de mediadoras en las complicaciones pulmonares de la infección por *Babesia*, al menos en parte. El ARNm tanto del TNF como del interferón γ está regulado al alza en los pulmones de ratones infectados por *B. duncani*, mientras que los ratones a los que se ha eliminado el gen del TNF tienen menos probabilidades de fallecer de una infección fulminante por *B. duncani* que aquellos que tienen una respuesta de TNF intacta. También es posible que la enfermedad pulmonar y de otros órganos esté mediada, al menos en parte, por estasis vascular, la cual se ha descrito en pulmones de hámster y ratones infectados por *B. duncani.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cerca del 25% de las infecciones por *B. microti* en los adultos y la mitad de las que afectan a los niños son subclínicas. Este cálculo procede de un estudio epidemiológico en el que se determinaba la frecuencia de las personas que presentaban seroconversión en el transcurso de la temporada estival de transmisión pero que no declaraba la enfermedad, junto con un recuento cuidadoso de los casos sintomáticos. La mayor parte de la gente experimenta un cuadro leve o moderado de 1 semana de duración. Gradualmente va apareciendo malestar, anorexia, fatiga, fiebre (temperatura de hasta 40 °C), sudoración y mialgias. También se han descrito cefaleas, vómitos, náuseas, escalofríos, labilidad emocional, depresión, hemoglobinuria e hiperestesia. Los signos de la exploración física consisten en fiebre, palidez, esplenomegalia y hepatomegalia. Las anomalías analíticas consisten en anemia, trombocitopenia y leucopenia. La parasitemia oscila normalmente entre una parasitemia apenas detectable en el frotis sanguíneo, hasta el 5% en personas previamente sanas, si bien puede alcanzar el 85% en pacientes asplénicos e inmunodeprimidos. Los valores de lactato deshidrogenasa, bilirrubina y transaminasas pueden estar elevados en los casos más graves. Los individuos sumamente inmunodeprimidos pueden presentar recaídas persistentes de la enfermedad, sin que se consiga erradicar la infección durante meses o más de 1 año a pesar de numerosos ciclos de antibióticos. La tasa de mortalidad secundaria a babesiosis por *B. microti* se ha cifrado en el 6-9% en los pacientes hospitalizados, pero puede llegar hasta el 20% en los huéspedes inmunodeprimidos, incluidos quienes adquieren la infección por transfusiones de sangre. La babesiosis grave suele producirse solamente en personas con asplenia, neoplasias malignas, coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tratamiento inmunodepresor o una edad inferior a 2 meses o superior a 50 años.

Los casos de babesiosis causados por especies diferentes a *B. microti* suelen ser graves, al menos en parte, porque suelen ocurrir principalmente en pacientes inmunodeprimidos. La práctica totalidad de los pacientes europeos que experimenta infección por *B. divergens* han sido esplenectomizados y cerca de un tercio de los pacientes fallecieron. En estos individuos, el cuadro comenzaba de forma aguda con hemoglobinuria, fiebre alta no periódica persistente (temperatura, 40-41 °C), escalofríos, sudoración intensa, cefaleas y mialgias, así como dolor lumbar y abdominal. Pueden producirse vómitos y diarrea. Puede desarrollarse con rapidez insuficiencia pulmonar, renal o hepática. En los casos mortales, los pacientes entran en coma con fracaso multiorgánico. Las infecciones por *B. duncani, B. venatorum* y *B. divergens* también han sido descritos a menudo en pacientes inmunodeprimidos con la misma evolución grave del cuadro.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la babesiosis se basa en los hallazgos epidemiológicos y clínicos y se confirma con las pruebas de laboratorio. Cuando los hallazgos clínicos concuerdan con babesiosis, el diagnóstico puede confirmarse examinando una extensión fina de sangre teñida con Giemsa en busca de eritrocitos con parásitos. En un paciente inmunodeprimido, es probable que las parasitemias excedan de una célula infectada por campo de inmersión en aceite, por lo que la detección es rápida. En la babesiosis por *B. microti* (fig. 353-1), es posible que sea necesario realizar el examen de la extensión durante 10 min o de tantos campos como sean necesarios para contabilizar 200 leucocitos (que no están infectados, pero que sirven de marcadores de la exhaustividad del procedimiento), y repetir los frotis dos veces al día. Las tinciones de Romanovski convencionales (Giemsa, Wright) utilizando protocolos para el paludismo son óptimas. Las inclusiones de artefactos se limitan principalmente a los precipitados del colorante (los cuales pueden ser reconocidos por su presencia en los espacios de plasma entre las células), a los cuerpos de Howell-Jolly o de Heinz (cap. 157) o a las plaquetas superpuestas sobre los eritrocitos, que tienen siempre un halo de color claro cuando se visualizan de este modo. Las especies de *Babesia* tienen una cromatina claramente definida con un citoplasma de un color más claro (fig. 353-2A). Pueden confundirse con trofozoítos palúdicos jóvenes. Ni los anillos palúdicos ni los babesianos tienen hemozoína (pigmento palúdico), por lo que no constituye una característica buena para hacer una distinción entre ambos. Las parejas de parásitos piriformes, dispuestas en *v,* son sugestivas de infección por *B. divergens* o seudo-*B. divergens* (fig. 353-2B). Pueden verse anillos de todos los tamaños en todas las especies. También pueden verse con frecuencia múltiples parásitos en un solo eritrocito, así como aglomeraciones de parásitos extracelulares. Las tétradas (fig. 353-2C) y las formas en cruz de Malta (fig. 353-2D) son diagnósticas, pero rara vez se ven en la infección por *B. microti*. Parece que son más frecuentes en las infecciones por *B. duncani* o de tipo CA.

Los análisis de reacción en cadena de polimerasa (PCR) son un complemento importante a los frotis sanguíneos. La PCR suele ser más sensible que los frotis

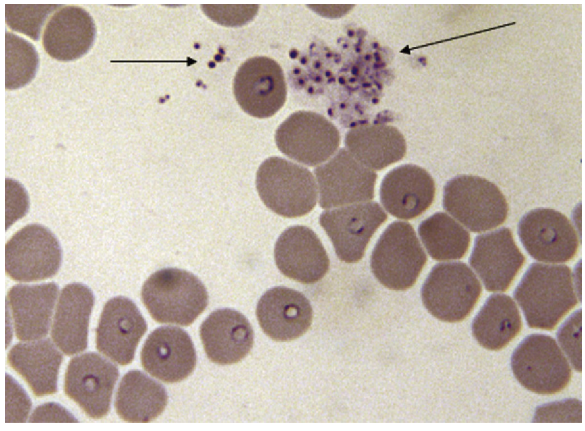

FIGURA 353-1. ***Babesia microti*. Infección humana, isla de Nantucket. Se observa una predominancia de formas en anillo con un grupo de parásitos extraeritrocíticos *(flecha)* libre en el plasma.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

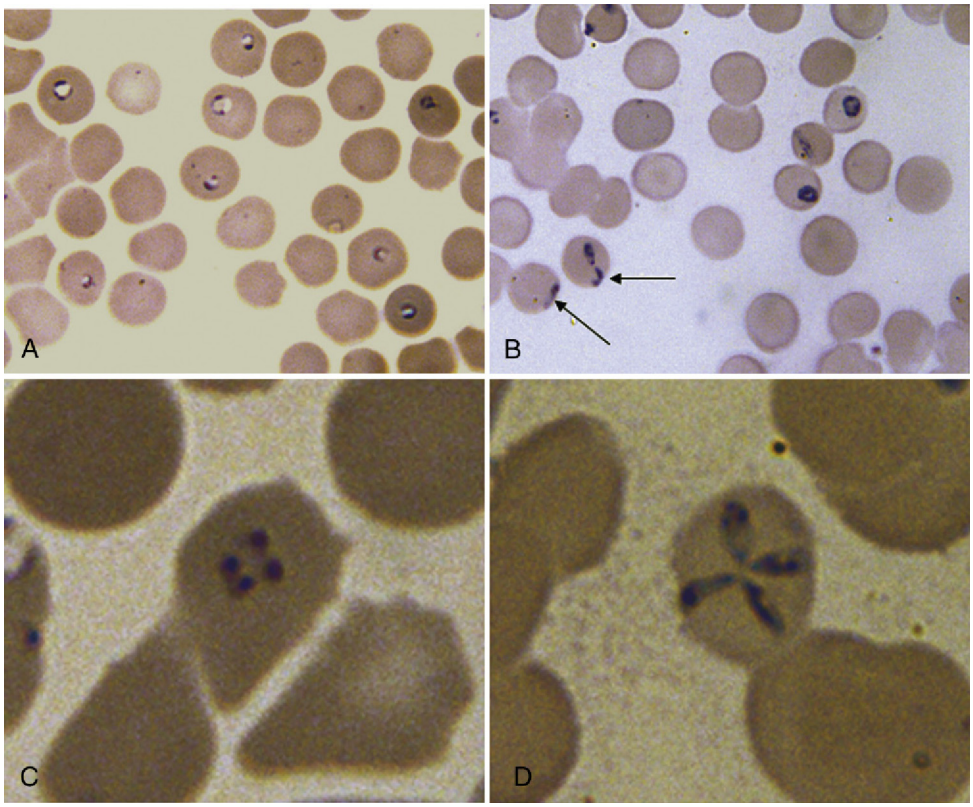

FIGURA 353-2. Diagnóstico de la infección por *Babesia*. A. Campo de extensión fina típico en el que se aprecian las formas en anillo de *B. microti* con una vacuola o citoplasma «blanquecino» delimitado por una cromatina definida, teñida de oscuro. **B.** Tipo *Divergens* (MO-1) con anillos robustos; la forma aplicada o *accolé* y los parásitos piriformes en parejas están señalados por *flechas*. **C.** Formas en tétrada de *B. microti*. D. MO-1, clásica cruz de Malta. (Portaobjetos de microscopia óptica de un caso humano de MO-1 proporcionado amablemente por el Dr. J. F. Beattie, Department of Pathology, The Medical Center, Bowling Green, Ky.)

sanguíneos en los casos en los que las parasitemias son escasas. Las PCR en tiempo real caseras podrían confirmar la infección casi con la misma rapidez que el microscopio, con la ventaja añadida del aumento de la sensibilidad.[4] Al igual que en otros estudios diagnósticos moleculares, la aplicación de la PCR para *Babesia* (ya sea convencional o cuantitativa en tiempo real) está limitada por los falsos positivos, por la validación de los análisis experimentales y por el reembolso del seguro. La secuenciación de la PCR, que la realizan laboratorios de investigación colaboradores, es extremadamente valiosa para identificar de modo retrospectivo las especies de *Babesia* cuando no está clara la identidad.

Las pruebas serológicas son útiles para confirmar la infección por *B. microti*. La prueba de inmunofluorescencia indirecta empleando el antígeno de eritrocitos de hámster infectado es sensible y específica, y constituye en la actualidad el método de elección. El análisis de pares de muestras de suero en fase aguda y de la fase de convalecencia resulta de mucha utilidad para confirmar la infección por *B. microti*. La presencia de IgM específica del parásito puede indicar que el paciente padece una infección aguda, aun en ausencia de una parasitemia fácilmente demostrable. La serología no suele usarse para la babesiosis por *B. divergens*, dada su evolución natural fulminante. Debido a que la parasitemia sobreviene antes de que haya una respuesta de anticuerpos y a que el tiempo de duplicación de *B. divergens* llega a ser de apenas 8 h, es preciso instaurar inmediatamente el tratamiento, basándose en la sospecha clínica y en los resultados de laboratorio iniciales.

Los vectores conocidos de la babesiosis humana son las garrapatas, que también transmiten los organismos de la enfermedad de Lyme, la anaplasmosis granulocítica humana, la infección por *Borrelia miyamotoi*, la infección relacionada con *Ehrlichia muris* y el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. Así pues, en todos los pacientes con babesiosis debe considerarse la posibilidad de estas coinfecciones. Los cuadros agudos en los pacientes coinfectados con enfermedad de Lyme y babesiosis son de mayor gravedad y más persistentes que en los pacientes que únicamente experimentan enfermedad de Lyme.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los casos de *B. microti* leve o moderada debe consistir en una combinación de atovacuona (750 mg por vía oral dos veces al día durante 7-10 días) y azitromicina (dosis inicial de 500 a 1.000 mg, seguida de 250 mg al día por vía oral durante 7-10 días; en los huéspedes inmunodeprimidos, la dosis es de 600-1.000 mg al día por vía oral durante 7-10 días). En un estudio aleatorizado prospectivo se demostró que los pacientes tratados con atovacuona y azitromicina eliminaban la parasitemia con la misma eficacia que aquellos que recibían clindamicina y quinina, pero con menos efectos secundarios. En las babesiosis graves debe usarse un ciclo de 7-10 días de una combinación de clindamicina (300-600 mg por vía intravenosa cada 6 h o 600 mg por vía oral cada 8 h) y quinina (650 mg por vía oral cada 8 h). El régimen pediátrico consiste en clindamicina, 7-10 mg/kg cada 6-8 h (máximo de 600 mg por dosis) y quinina, 8 mg/kg cada 8 h por vía oral (máximo de 650 mg por dosis).

El tratamiento puede fracasar ocasionalmente en los pacientes de alto riesgo o en aquellos que interrumpen la terapia con quinina por los efectos secundarios, como acúfenos intensos o molestias gastrointestinales. Para eliminar la parasitemia en los pacientes inmunodeprimidos pueden necesitarse varios cursos de tratamiento durante un período prolongado de tiempo; debe usarse la terapia combinada y puede incluir dos o más de los antimicrobianos siguientes: artemisinina, atovacuona, azitromicina, clindamicina, doxiciclina, atovacuona-proguanilo, pentamidina, quinina y trimetoprim-sulfametoxazol. Una vez identificada la combinación eficaz, debería mantenerse durante al menos 6 semanas, y 2 semanas más allá del momento en que deje de visualizarse *Babesia* en el frotis o las muestras de sangre sean PCR negativas.

La exanguinotransfusión debería considerarse en los pacientes con cuadros graves con parasitemias superiores al 10%, datos de hemólisis grave o afectación orgánica. En los casos de babesiosis particularmente graves debe realizarse una exanguinotransfusión parcial o completa (1-3 volúmenes de sangre), aparte del tratamiento con clindamicina y quinina.

PREVENCIÓN

La prevención depende de la reducción del riesgo de picaduras de las garrapatas. Los individuos inmunodeprimidos deben ser especialmente cuidadosos en el uso de protección personal, e incluso deberían plantearse evitar viajar a zonas de alta endemicidad, como las zonas costeras de Nueva Inglaterra y Long Island durante los meses de mayo a julio, cuando el riesgo es máximo.[5] El uso de repelentes, como *N,N*-dietil-3-metilbenzamida [DEET], o la aplicación de permetrina a las ropas, reducirá notablemente la adhesión de las garrapatas. Dichos productos deben aplicarse al calzado, los calcetines y los dobladillos de los pantalones. También ayudará a evitar que las garrapatas accedan a los lugares de adhesión llevar pantalones largos de colores claros y meter los dobladillos de los pantalones por dentro de los calcetines. Debe descartarse a diario que no se han adherido garrapatas; la mejor manera de hacerlo

booksmedicos.org

es palpando la presencia de protuberancias nuevas con el cuerpo enjabonado en la ducha. Cualquier garrapata adherida debe retirarse simplemente tirando de ella, lo cual se consigue mejor utilizando unas pinzas. Al igual que con el organismo etiológico de la enfermedad de Lyme, las garrapatas deben estar pegadas al menos 36-48 h hasta que transmitan un inóculo de esporozoítos de *Babesia* suficiente. La prevención extrahospitalaria debe centrarse en la información sobre los riesgos de transmisión de la infección por garrapatas, la reducción de su hábitat (eliminación de maleza y acondicionamiento de campos y jardines) o la de huéspedes en los que se reproduce el parásito. La regulación de la población de ciervos repercute asimismo en la abundancia de la garrapata del ciervo, vector de la babesiosis por *B. microti*. En la actualidad, la detección sistemática de *Babesia* en sangre donada se centra en preguntas específicas sobre antecedentes de infección por *Babesia*, aunque se están desarrollando métodos de cribado en laboratorio.

PRONÓSTICO

La babesiosis grave puede provocar la muerte, pero no se han comunicado secuelas a largo plazo en casos debidamente tratados. En la mayoría de los pacientes que concluyen un régimen terapéutico completo, a los 3 meses el ADN de *B. microti* es indetectable con PCR. Basándose en modelos murinos, la infección no implica inmunidad protectora, aunque las infecciones ulteriores son de duración e intensidad limitadas. Se han referido infecciones recidivantes, sobre todo en inmunodeprimidos.

PROTOZOOS MISCELÁNEOS

Los sistemas gastrointestinal y urogenital pueden contener representantes de cuatro grupos principales de protozoos (amebas, esporozoos, flagelados y ciliados). La diarrea y otros síntomas gastrointestinales inferiores se asocian a distintos protozoos. No es posible establecer un diagnóstico clínico específico; se necesita el apoyo de un experto en parasitología clínica para poder determinar si el organismo que se ha detectado en la muestra de heces es una especie patógena.[6] La identificación es un paso imprescindible, ya que las opciones terapéuticas dependen de la clase de organismo. Con la excepción de la infección por *Trichomonas vaginalis* (transmitida sexualmente), todos los protozoos entéricos se adquieren por la ingestión de alimentos o materiales contaminados por heces humanas; un pequeño subgrupo experimenta manifestaciones extraintestinales. Dado un modo de transmisión compartido (fecal-oral), la demostración de la presencia de cualquiera de estos protozoos en una muestra de heces procedente de un paciente justifica una investigación más minuciosa de patógenos de relevancia clínica (*Entamoeba histolytica, Giardia lamblia/intestinalis, Cyclospora cayetanensis, Cystoisospora belli* y *Cryptosporidium parvum/hominis*). Otros protozoos, muchos de los cuales se parecen desde el punto de vista morfológico a patógenos verdaderos, se detectan frecuentemente en las heces de pacientes con trastornos en la parte baja de aparato digestivo, pero el respaldo de su papel como organismos etiológicos es débil.

La criptosporidiosis (cap. 350), la giardiasis (cap. 351) y la amebiasis (cap. 352) se comentan en otros capítulos. La tricomoniasis y la enteritis coccidiana se describen aquí, ya que son infecciones relativamente frecuentes.

Tricomoniasis

EPIDEMIOLOGÍA

Trichomonas vaginalis es uno de los protozoos patógenos más prevalentes y una de las infecciones de transmisión sexual más común en EE. UU. y, probablemente, en todo el mundo.[7] Hasta el 30% de las estudiantes universitarias y hasta el 40% de las mujeres nigerianas embarazadas estaban infectadas. La incidencia de infección más alta se produce en las mujeres con varios compañeros sexuales y en aquellas con otras enfermedades de transmisión sexual (cap. 285). *T. vaginalis* también puede transmitirse desde las madres infectadas a sus hijas recién nacidas, pero rara vez origina síntomas en las niñas antes de la menarquia. El parásito es capaz de sobrevivir durante algún tiempo en ambientes húmedos, y también puede producirse, aunque infrecuentemente, una transmisión no venérea. La tricomoniasis, al igual que otras enfermedades de transmisión sexual, puede aumentar la probabilidad de transmisión del VIH.

BIOPATOLOGÍA

T. vaginalis, conocida coloquialmente como flagelado, se encuadra en el filo Metamonada y la clase Parabasalia, junto con otro patógeno de los seres humanos, *Dientamoeba fragilis* (que antiguamente se creía que era una ameba). Los trofozoítos de 10 a 15 µm de largo, se multiplican por fisión binaria longitudinal sobre la superficie epitelial de la vagina o la uretra, así como en las secreciones vaginales y uretrales, y, por tanto, se transmite durante las relaciones sexuales. No se conocen formas quísticas, y los trofozoítos se destruyen fácilmente al secarse.

Los parabasálidos, grupo filogenético afín de la clase *Eopharingia*, que incluye *Giardia* spp., carecen de mitocondrias y son anaerobios; todos ellos presentan un singular orgánulo celular, el hidrogenosoma, vestigio mitocondrial sede del metabolismo anaeróbico del piruvato y en el que se produce una hemolisina, potencial causante de daño epitelial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tricomoniasis es una de las tres causas más frecuentes de vaginitis o vaginosis (junto con la vaginosis bacteriana y la candidiasis vulvovaginal). Se caracteriza por un exudado poco denso y espumoso de coloración gris o verde amarillenta, eritema vulvovaginal, eritema ectocervical o «cuello uterino con aspecto de fresa» observable principalmente mediante colposcopia, un pH mayor de 4,5, presencia aumentada de leucocitos polimorfonucleares y una prueba de olor (aminas) positiva, en la cual se intensifica un olor pestilente a pescado cuando se añade hidróxido potásico. El período de incubación de la tricomoniasis oscila entre 5 y 28 días. Aparte del exudado espumoso, la vaginitis puede acompañarse de irritación vulvovaginal, dispareunia, dolor abdominal y disuria. Los síntomas pueden agravarse durante la menstruación. Los estudios de poblaciones indican que hasta la mitad de las infecciones por *T. vaginalis* en las mujeres y en la mayoría de los hombres son asintomáticas. Con frecuencia, puede aislarse *T. vaginalis* en los compañeros del sexo masculino de las mujeres infectadas, en los cuales puede provocar uretritis sintomática. El exudado uretral suele ser escaso en estos casos. En raras ocasiones, *T. vaginalis* se asocia a epididimitis, úlceras penianas superficiales que suelen localizarse bajo el prepucio o prostatitis.

DIAGNÓSTICO

Las directrices de los CDC (http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginaldischarge.htm#a2) establecen que todas las mujeres con infección de transmisión sexual deben someterse a pruebas específicas para la detección de *T. vaginalis*, y que las mujeres VIH positivas han de someterse a pruebas anuales. En las mujeres deben examinarse las secreciones vaginales y uretrales. *T. vaginalis* se detecta en los preparados en fresco de las secreciones vaginales en aproximadamente el 60% de las mujeres infectadas, confirmando de este modo el diagnóstico. Las *T. vaginalis* vivas tienen un movimiento espasmódico o en volteretas en los preparados en fresco, y suele haber leucocitos polimorfonucleares. La inmunofluorescencia directa es más sensible que los preparados en fresco, pero técnicamente más complicada. Los cultivos son un método de diagnóstico incluso más sensible y existen en el mercado equipos para cultivo, pero los resultados tardan entre 3 y 7 días en estar disponibles. *T. vaginalis* se identifica en ocasiones en frotis teñidos con Papanicolaou; también se puede usar la tinción de Giemsa (fig. 353-3). En los hombres, el preparado en fresco de material procedente de un raspado con asa de platino de la uretra anterior pone de manifiesto el organismo en aproximadamente el 50% de los casos. El masaje prostático antes de la recogida de la muestra de orina para el cultivo de *Trichomonas* es un procedimiento diagnóstico más sensible. *T. vaginalis* no se encuentra en el aparato digestivo y la presencia de *Trichomonas* en los preparados fecales en fresco o en frotis fecales fijados y teñidos (hematoxilina férrica o tinción tricrómica) probablemente representan al comensal *Pentatrichomonas* (denominado antiguamente *Trichomonas*) *hominis*. El uso de pruebas serológicas está limitado por problemas de sensibilidad y especificidad, y porque la evidencia de exposición no implica enfermedad en curso. Actualmente se empieza a disponer de nuevas pruebas, que probablemente acabarán reemplazando a la observación microscópica. Una prueba de diagnóstico inmediato con antígenos, o prueba rápida de *Trichomonas* (OSOM® Trichomonas Rapid Test OSOM), aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y no exigida por la CLIA, posee sensibilidad y especificidad mayores que la observación al microscopio.

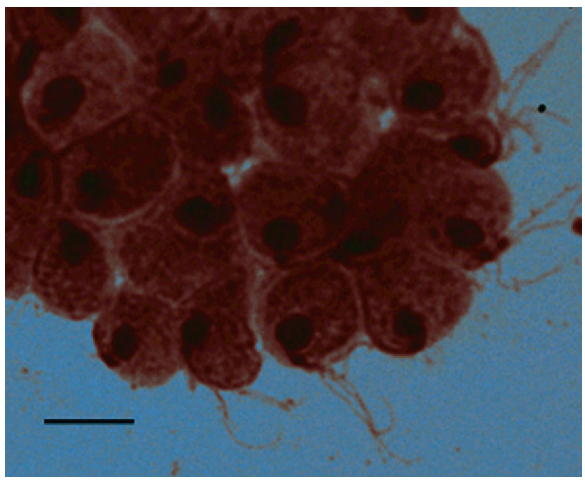

FIGURA 353-3. ***Trichomonas vaginalis*.** Frotis teñido con Giemsa de trofozoítos cultivados. (Microscopia de campo claro, ×630. Barra de escala, 15 µm.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La FDA también ha autorizado un análisis de PCR simple (APTIMA® *Trichomonas vaginalis* Assay), con excelentes sensibilidad y especificidad, aunque requieren muestras (de frotis) fijadas en una solución patentada.

TRATAMIENTO (v. también cap. 344)

Tto

El tratamiento de elección consiste en una dosis oral única de 2 g de tinidazol en los adultos, o 2 g al día por vía oral de metronidazol, o 500 mg dos veces al día durante 7 días. El tinidazol es el que mejor se tolera de los dos. Una terapia de dosis única (metronidazol o tinidazol) garantiza el cumplimiento terapéutico, pero puede producir náuseas y un sabor metálico, sobre todo con metronidazol. Tanto el tinidazol como el metronidazol tienen un efecto similar al disulfiram, y los pacientes que consumen alcohol en el intervalo de 24 h después de haber tomado metronidazol, o de 72 h después de haber tomado tinidazol, pueden experimentar náuseas intensas, vómitos y rubefacción. La administración de tinidazol y de metronidazol está relativamente contraindicada durante el embarazo, dada la falta de estudios controlados. Los fracasos terapéuticos con metronidazol son infrecuentes, pero están bien documentados. Las mujeres VIH positivas deben recibir tratamiento durante 7 días con 500 mg de metronidazol, debido al frecuente recrudecimiento que se registra con el tratamiento en monodosis. Ciertos casos de fracaso terapéutico en mujeres con inmunidad intacta son consecuencia de una nueva infección, y otros lo son del mal cumplimiento del tratamiento, aunque algunos se deben a parásitos resistentes al metronidazol. Puede intentarse una pauta de administración repetida de metronidazol (2 g/día por vía oral durante 5 días). Si continua habiendo resistencia, es posible optar por una prueba de sensibilidad al metronidazol de los CDC (disponible en www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/DiagnosticProcedures.htm).

PREVENCIÓN

Los condones (masculinos o femeninos) disminuyen el riesgo de adquisición de la tricomoniasis. Los compañeros sexuales deben tratarse simultáneamente para evitar la reinfección, ya que casi el 20% de los compañeros del sexo masculino también están infectados.

PRONÓSTICO

Entre las complicaciones infrecuentes está la enfermedad inflamatoria pélvica. La infección durante la gestación puede dar lugar a retraso del crecimiento fetal. No hay inmunidad natural ni adquirida, por lo que la reinfección es frecuente.

Enteritis coccidiana

EPIDEMIOLOGÍA

Los coccidios, con 43 géneros y más de 1.700 especies identificadas, son patógenos bien conocidos en veterinaria.[8] Al menos dos de ellos, *Cyclospora cayetanensis* (un eimérido) y *Cystoisospora belli* (un sarcocístido), inducen enteritis en el ser humano. A pesar de su ubicuidad (se han descrito cerca de 100 especies), el género *Sarcocystis* ha sido causa infrecuente de enteritis en humanos y muy ocasional de miositis, aunque *Sarcocystis nesbitti* provocó un cuadro que cursaba con fiebre, mialgia, dolor de cabeza y miositis en 89 estudiantes universitarios que habían viajado a Malasia.[9]

C. cayetanensis puede tener reservorios animales y humanos, pero parece que *C. belli* es una antroponosia. La ciclosporiasis es una causa de gastroenteritis en regiones tropicales y subtropicales, y la mayoría de los casos declarados se sitúan en Perú, México, Haití, países del Caribe y Nepal. Desde 1990, al menos 11 brotes transmitidos por alimentos, que han afectado aproximadamente a 3.600 personas, se han documentado en EE. UU. y Canadá, en personas que comieron frambuesas, albahaca fresca, guisantes chinos o ensaladas con mezclas de hojas tiernas y brotes. La ciclosporiasis no es infrecuente en personas que realizan viajes al extranjero, y se han registrado importante brotes en cruceros.[10]

BIOPATOLOGÍA

Los ovoquistes se eliminan por las heces y deben esporular al menos durante 1 día (*C. belli*) o entre 5 y 11 días (*C. cayetanensis*) antes de adquirir capacidad infecciosa. Los esporozoítos se liberan en el intestino delgado y penetran en los enterocitos (para *C. cayetanensis*, principalmente en el yeyuno). Parece que *C. cayetanensis* tiene un ciclo de desarrollo complicado, con al menos dos ciclos merogónicos en el intestino, que dan lugar a la formación de gametos. Los gametos se fusionan dentro del citoplasma del enterocito, y alrededor del zigoto se deposita la pared del ovoquiste. El ciclo sexual comienza aproximadamente 1 semana después de la infección, de modo que los ovoquistes se descaman en la luz intestinal y posteriormente salen del cuerpo a través de las heces. En las muestras de biopsia de los pacientes infectados hay infiltrados de mononucleares y eosinófilos en la lámina propia, así como alteraciones en la morfología de las vellosidades. Los seres humanos parecen ser huéspedes intermediarios de *S. nesbitti*, con esporozoítos que se liberan en el intestino delgado, penetran en los vasos y forman quistes en los músculos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un período de incubación de aproximadamente 1 semana, cualquiera de los organismos produce diarrea acuosa, náuseas, vómitos, dolor abdominal, mialgias, anorexia y fatiga. El cuadro suele ser autolimitado, pero los síntomas pueden ser prolongados (10-12 semanas) y asociarse a esteatorrea, flatulencia y una pérdida sustancial de peso en las personas inmunodeprimidas, en especial en aquellas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Las infecciones también pueden ser asintomáticas. Con *S. nesbitti*, la fiebre y las mialgias pronunciadas son la presentación predominante.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma identificando los coccidios en las muestras de heces teñidas con preparaciones ácido-alcohol resistentes o de safranina modificada, o mediante microscopia de contraste de fase o microscopia de campo brillante (usando yodo como medio de contraste) de los preparados en fresco (fig. 353-4). *C. cayetanensis* y *C. belli* pueden detectarse con sensibilidad mediante microscopia fluorescente de los preparados en fresco. La PCR es específica y puede ser sensible, según la modalidad de extracción de ADN, aunque ningún análisis ha sido aprobado por la FDA. El uso de PCR ha de solicitarse a los CDC a través de los departamentos estatales de salud pública. *S. nesbitti* parece experimentar un ciclo asexual aberrante solo en humanos y, en ocasiones, no libera ovoquistes al intestino delgado, por lo que su diagnóstico ha requerido biopsia muscular y detección de sarcocistos por histología o de ADN del microorganismo por PCR.

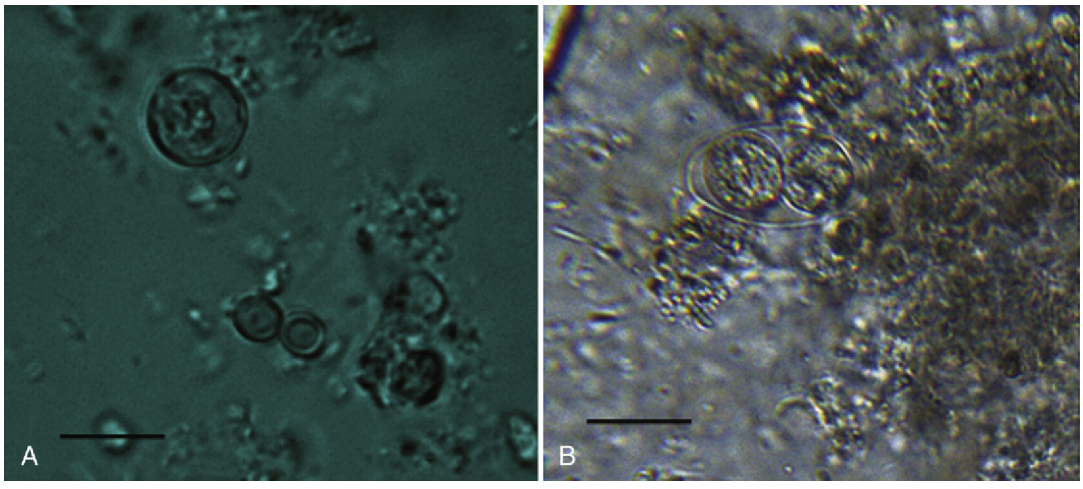

FIGURA 353-4. Diagnóstico de enteritis coccidiana. A. *Cyclospora cayetanensis* no esporulada, en heces humanas fijadas con formol. (Microscopia de campo claro, ×1.000 con filtro de contraste verde. Barra de escala, 10 µm.) Obsérvense un par de células de levadura en la parte inferior derecha de la microfotografía. **B.** *Cystoisospora belli*, parcialmente esporulada, en heces humanas fijadas con formol. (Microscopia de campo claro, ×400. Barra de escala, 15 µm.)

booksmedicos.org

TABLA 353-1 OTROS PROTOZOOS ENTÉRICOS

MICROORGANISMO	EPIDEMIOLOGÍA	MANIFESTACIONES	TERAPIA*
Balantidium coli	Fundamentalmente una infección de animales, especialmente de los cerdos, pero también afecta a los seres humanos	Asintomática o leve y de resolución espontánea; en ocasiones es más grave, con dolor abdominal, sangre y moco en las heces	Tetraciclina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días) Alternativa: metronidazol (750 mg tres veces al día durante 5 días) o yodoquinol (650 mg tres veces al día durante 20 días)
Blastocystis hominis	Probablemente en todo el mundo, incluida Norteamérica; a menudo se observa conjuntamente con *Giardia lamblia*	Patogenicidad discutible	Se discute la necesidad de tratamiento, pero se ha mencionado la mejoría sintomática con metronidazol (750 mg tres veces al día durante 10 días) o trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg de TMP/800 mg de SMX dos veces/día durante 7 días)
Dientamoeba fragilis	Distribución mundial; con frecuencia se observa asociada al oxiuro *Enterobius*	A menudo asintomática; se ha comunicado diarrea	Paromomicina (25-35 mg/kg de peso corporal al día en 3 dosis durante 7 días), tetraciclina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días), metronidazol (500-750 mg tres veces al día durante 10 días) o yodoquinol (650 mg tres veces al día durante 20 días)
Microsporidia† (*Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon intestinalis*)	Distribución aparentemente mundial	Pacientes con sida con diarrea persistente y caquexia; casos autolimitados en personas inmunocompetentes	La fumagilina oral (20 mg tres veces al día) ha sido eficaz para *E. bieneusi*, pero se ha asociado a trombocitopenia. El albendazol (400 mg dos veces al día) ha sido eficaz para *E. intestinalis*. El TARGA puede lograr respuesta clínica en los pacientes infectados por el VIH con diarrea por microsporidios
Sarcocystis	Patógenos frecuentes de animales, raros en seres humanos; se adquieren a través de la ingestión de ternera o cerdo contaminado	A menudo asintomática; puede manifestarse en forma de náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea; se han comunicado casos de enteritis necrosante eosinofílica	No existe un tratamiento específico

*Basada en las recomendaciones de los CDC, www.cdc.gov/parasites/az/index.html. Acceso 9 marzo, 2015. Las dosis y las duraciones son para adultos.
†Asociada a diarrea grave y persistente en pacientes con sida.
Sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TARGA = tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

TRATAMIENTO

Tto

La rehidratación es importante, como en cualquier diarrea grave. Ambas infecciones pueden responder al tratamiento con 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol dos veces al día durante 7-10 días. Los pacientes infectados por el VIH precisan a veces ciclos terapéuticos más largos. El uso generalizado de profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol para *Pneumocystis* ha reducido la incidencia de la diarrea coccidiana en infectados por el VIH. No se han recomendado tratamientos específicos para la sarcocistosis.

PREVENCIÓN

A nivel comunitario, la prevención de la contaminación del agua y los alimentos (principalmente verduras y frutas) por heces humanas o animales disminuye el riesgo de transmisión. El lavado de las verduras y las frutas con agua disminuirá el inóculo potencial, pero no elimina todo el riesgo. La sarcocistosis se previene asegurando la correcta cocción de la carne.

PRONÓSTICO

Entre las complicaciones de cualquier enteritis coccidiana están la artritis reactiva, el síndrome de Guillain-Barré, el síndrome de Reiter, la colecistitis y la colangitis, sobre todo en pacientes con sida. Por lo demás, parece que el tratamiento erradica el organismo. Se desconoce si puede producirse reinfección. Las comunicaciones sobre el desarrollo extraintestinal de *C. belli* y *C. cayetanensis* sugieren la posibilidad de reinvasión del intestino con la consiguiente recrudescencia de los signos y síntomas.

Otros protozoos entéricos

Una serie de otros protozoos transmitidos por contaminación fecal-oral han sido relacionados con enfermedad entérica (tabla 353-1). Algunos residen en la luz intestinal y otros invaden y se multiplican en el interior de los enterocitos. Los protozoos entéricos deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con diarrea persistente y síntomas abdominales, particularmente en aquellos con antecedentes recientes de viajes internacionales. En raras ocasiones puede establecerse un diagnóstico clínico; las pruebas de laboratorio, principalmente para huevos y parásitos en las heces, establecen el diagnóstico. Se necesitan microscopistas expertos, ya que estos parásitos pueden confundirse con restos fecales. Los protozoos patógenos deben diferenciarse también de otros comensales como *Entamoeba coli, Endolimax nana, Iodamoeba bütschlii, Pentatrichomonas hominis* y *Chilomastix mesnili*. La terapia consiste en la administración de los antiprotozoarios apropiados y en la rehidratación, como se especifica en la tabla 353-1[11] (v. también cap. 344).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

354

CESTODOS

A. CLINTON WHITE Y ENRICO BRUNETTI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Organismos patógenos

Los cestodos son miembros del reino animal del subfilo *Cestoda*. Se caracterizan por varios estadios de ciclo vital, que típicamente se desarrollan en huéspedes diferentes. El estadio adulto es la tenia, la cual se adquiere al ingerir tejidos crudos que albergan las formas larvarias. Tras la ingestión, las larvas se desenquistan y los escólex se unen al intestino. Los segmentos, denominados *proglótides,* se desarrollan en la base del escólex y son desplazados desde este por nuevos proglótides para formar una cadena o tenia. El huésped en el que se desarrolla la tenia se denomina *huésped definitivo*. Las proglótides contienen órganos sexuales masculinos y femeninos y generan una gran cantidad de huevos. Las proglótides, o sus huevos, se eliminan por las heces. Los seres humanos son los huéspedes definitivos para una serie de tenias diferentes, como las del género *Taenia, Diphyllobothrium* e *Hymenolepis nana*. Los seres humanos también pueden ser huéspedes accidentales para las tenias del perro y el gato del género *Dipylidium* (tabla 354-1).

Los huéspedes intermedios albergan la forma larvaria del parásito. La ingestión de los huevos desencadena la infección. Bajo la influencia de los fluidos gástricos e intestinales, los huevos eclosionan, liberando larvas invasivas (oncosferas), que migran a los tejidos, dando lugar a las formas tisulares, las cuales varían de un organismo a otro, y que pueden abarcar los cisticercos (una vesícula que contiene un solo escólex invaginado), los cenuros (una vesícula con múltiples escólex), la hidátide (una estructura quística con una capa germinal, que forma numerosos protoescólex) o el plerocercoide (una forma sólida que se ve en las especies de *Spirometra*). Los seres humanos pueden hospedar las formas intermedias de *Taenia solium* (cisticercosis), el grupo de *Echinococcus granulosus* (hidatidosis quística), *Echinococcus multilocularis*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 353-1 OTROS PROTOZOOS ENTÉRICOS

MICROORGANISMO	EPIDEMIOLOGÍA	MANIFESTACIONES	TERAPIA*
Balantidium coli	Fundamentalmente una infección de animales, especialmente de los cerdos, pero también afecta a los seres humanos	Asintomática o leve y de resolución espontánea; en ocasiones es más grave, con dolor abdominal, sangre y moco en las heces	Tetraciclina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días) Alternativa: metronidazol (750 mg tres veces al día durante 5 días) o yodoquinol (650 mg tres veces al día durante 20 días)
Blastocystis hominis	Probablemente en todo el mundo, incluida Norteamérica; a menudo se observa conjuntamente con *Giardia lamblia*	Patogenicidad discutible	Se discute la necesidad de tratamiento, pero se ha mencionado la mejoría sintomática con metronidazol (750 mg tres veces al día durante 10 días) o trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg de TMP/800 mg de SMX dos veces/día durante 7 días)
Dientamoeba fragilis	Distribución mundial; con frecuencia se observa asociada al oxiuro *Enterobius*	A menudo asintomática; se ha comunicado diarrea	Paromomicina (25-35 mg/kg de peso corporal al día en 3 dosis durante 7 días), tetraciclina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días), metronidazol (500-750 mg tres veces al día durante 10 días) o yodoquinol (650 mg tres veces al día durante 20 días)
Microsporidia† (*Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon intestinalis*)	Distribución aparentemente mundial	Pacientes con sida con diarrea persistente y caquexia; casos autolimitados en personas inmunocompetentes	La fumagilina oral (20 mg tres veces al día) ha sido eficaz para *E. bieneusi*, pero se ha asociado a trombocitopenia. El albendazol (400 mg dos veces al día) ha sido eficaz para *E. intestinalis*. El TARGA puede lograr respuesta clínica en los pacientes infectados por el VIH con diarrea por microsporidios
Sarcocystis	Patógenos frecuentes de animales, raros en seres humanos; se adquieren a través de la ingestión de ternera o cerdo contaminado	A menudo asintomática; puede manifestarse en forma de náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea; se han comunicado casos de enteritis necrosante eosinofílica	No existe un tratamiento específico

*Basada en las recomendaciones de los CDC, www.cdc.gov/parasites/az/index.html. Acceso 9 marzo, 2015. Las dosis y las duraciones son para adultos.
†Asociada a diarrea grave y persistente en pacientes con sida.
Sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TARGA = tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

TRATAMIENTO

Tto

La rehidratación es importante, como en cualquier diarrea grave. Ambas infecciones pueden responder al tratamiento con 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol dos veces al día durante 7-10 días. Los pacientes infectados por el VIH precisan a veces ciclos terapéuticos más largos. El uso generalizado de profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol para *Pneumocystis* ha reducido la incidencia de la diarrea coccidiana en infectados por el VIH. No se han recomendado tratamientos específicos para la sarcocistosis.

PREVENCIÓN

A nivel comunitario, la prevención de la contaminación del agua y los alimentos (principalmente verduras y frutas) por heces humanas o animales disminuye el riesgo de transmisión. El lavado de las verduras y las frutas con agua disminuirá el inóculo potencial, pero no elimina todo el riesgo. La sarcocistosis se previene asegurando la correcta cocción de la carne.

PRONÓSTICO

Entre las complicaciones de cualquier enteritis coccidiana están la artritis reactiva, el síndrome de Guillain-Barré, el síndrome de Reiter, la colecistitis y la colangitis, sobre todo en pacientes con sida. Por lo demás, parece que el tratamiento erradica el organismo. Se desconoce si puede producirse reinfección. Las comunicaciones sobre el desarrollo extraintestinal de *C. belli* y *C. cayetanensis* sugieren la posibilidad de reinvasión del intestino con la consiguiente recrudescencia de los signos y síntomas.

Otros protozoos entéricos

Una serie de otros protozoos transmitidos por contaminación fecal-oral han sido relacionados con enfermedad entérica (tabla 353-1). Algunos residen en la luz intestinal y otros invaden y se multiplican en el interior de los enterocitos. Los protozoos entéricos deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con diarrea persistente y síntomas abdominales, particularmente en aquellos con antecedentes recientes de viajes internacionales. En raras ocasiones puede establecerse un diagnóstico clínico; las pruebas de laboratorio, principalmente para huevos y parásitos en las heces, establecen el diagnóstico. Se necesitan microscopistas expertos, ya que estos parásitos pueden confundirse con restos fecales. Los protozoos patógenos deben diferenciarse también de otros comensales como *Entamoeba coli, Endolimax nana, Iodamoeba bütschlii, Pentatrichomonas hominis* y *Chilomastix mesnili*. La terapia consiste en la administración de los antiprotozoarios apropiados y en la rehidratación, como se especifica en la tabla 353-1[11] (v. también cap. 344).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

354

CESTODOS

A. CLINTON WHITE Y ENRICO BRUNETTI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Organismos patógenos

Los cestodos son miembros del reino animal del subfilo *Cestoda*. Se caracterizan por varios estadios de ciclo vital, que típicamente se desarrollan en huéspedes diferentes. El estadio adulto es la tenia, la cual se adquiere al ingerir tejidos crudos que albergan las formas larvarias. Tras la ingestión, las larvas se desenquistan y los escólex se unen al intestino. Los segmentos, denominados *proglótides,* se desarrollan en la base del escólex y son desplazados desde este por nuevos proglótides para formar una cadena o tenia. El huésped en el que se desarrolla la tenia se denomina *huésped definitivo*. Las proglótides contienen órganos sexuales masculinos y femeninos y generan una gran cantidad de huevos. Las proglótides, o sus huevos, se eliminan por las heces. Los seres humanos son los huéspedes definitivos para una serie de tenias diferentes, como las del género *Taenia, Diphyllobothrium* e *Hymenolepis nana*. Los seres humanos también pueden ser huéspedes accidentales para las tenias del perro y el gato del género *Dipylidium* (tabla 354-1).

Los huéspedes intermedios albergan la forma larvaria del parásito. La ingestión de los huevos desencadena la infección. Bajo la influencia de los fluidos gástricos e intestinales, los huevos eclosionan, liberando larvas invasivas (oncosferas), que migran a los tejidos, dando lugar a las formas tisulares, las cuales varían de un organismo a otro, y que pueden abarcar los cisticercos (una vesícula que contiene un solo escólex invaginado), los cenuros (una vesícula con múltiples escólex), la hidátide (una estructura quística con una capa germinal, que forma numerosos protoescólex) o el plerocercoide (una forma sólida que se ve en las especies de *Spirometra*). Los seres humanos pueden hospedar las formas intermedias de *Taenia solium* (cisticercosis), el grupo de *Echinococcus granulosus* (hidatidosis quística), *Echinococcus multilocularis*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 354-1 INFECCIONES POR TENIAS FRECUENTES EN LOS SERES HUMANOS

MICROORGANISMO	HUÉSPED INTERMEDIO	NOMBRE COMÚN	PRESENTACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Especies de *Diphyllobothrium*	Peces	Tenia de los peces	Elimina segmentos, anemia perniciosa	Pracicuantel, niclosamida
Hymenolepis nana	Seres humanos	Tenia enana	Asintomática, diarrea	Pracicuantel, niclosamida
Taenia saginata	Ganado vacuno	Tenia de la vaca	Asintomática, elimina segmentos	Pracicuantel, niclosamida
Taenia asiatica	Cerdos	Tenia asiática	Asintomática, elimina gusanos	Pracicuantel, niclosamida
Taenia solium	Cerdos	Tenia del cerdo	Asintomática, elimina segmentos	Pracicuantel, niclosamida
Dipylidium caninum	Pulgas	Tenia del perro	Elimina segmentos	Pracicuantel, niclosamida

TABLA 354-2 INFECCIONES POR LARVAS DE CESTODOS EN SERES HUMANOS

MICROORGANISMO	NOMBRE COMÚN	ÓRGANOS IMPLICADOS
Taenia solium	Cisticercosis	Cerebro, líquido cefalorraquídeo, ojo, músculo
Grupo de *Echinococcus granulosus*	Hidatidosis quística	Hígado, pulmón, otros
Echinococcus multilocularis	Hidatidosis alveolar	Hígado
Taenia multiceps, otras especies de *Taenia*	Cenurosis	Cerebro, ojos
Género *Spirometra*	Esparganosis	Tejido subcutáneo, vísceras

(hidatidosis alveolar) y en raras ocasiones otros organismos (tabla 354-2). Los seres humanos pueden servir de huéspedes definitivos e intermediarios para dos especies, *T. solium* y *H. nana*. En el caso de *T. solium,* los seres humanos son los huéspedes obligados para el estadio de tenia (tenia del cerdo), pero también pueden albergar la forma quística (cisticercosis). En el caso de *H. nana*, ambos estadios se desarrollan típicamente en una misma persona, con la forma cisticercoide en la pared intestinal y la tenia en la luz.

INFECCIONES POR TENIAS INTESTINALES

Especies de *Diphyllobothrium* (tenia de los peces)

Las tenias del género *Diphyllobothrium* son parásitos segmentados de gran tamaño que se adquieren al ingerir platos de pescado de agua dulce crudos o adobados (*sushi, sashimi,* ceviche, carpacho, pescado relleno o «albóndigas de pescado»). Las tenias se desarrollan en pocas semanas y pueden vivir durante más de 10 años.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El género *Diphyllobothrium* tiene una distribución mundial, con focos en Europa, Norteamérica y Sudamérica, y Asia. Parece que podrían estar infectadas 20 millones de personas en todo el mundo. Los focos principales se sitúan en Rusia, Japón y Sudamérica. La enfermedad era antiguamente endémica en Escandinavia, donde en la actualidad rara vez se diagnostica.

En la mayoría de los casos, la infección tiene poco impacto sobre el huésped. Sin embargo, una especie, *Diphyllobothrium latum,* contiene receptores de la vitamina B_{12} sobre la superficie del gusano, que pueden competir con el huésped por esta vitamina, dando lugar a una carencia de la misma (cap. 164). Esta manifestación se ha descrito únicamente en Escandinavia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los afectados, las especies de *Diphyllobothrium* desencadenan pocos o ningún síntoma. Algunos se quejan de síntomas gastrointestinales (molestias abdominales, náuseas, pérdida de peso). La manifestación clínica principal es la observación de proglótides en las heces. La infección por *D. latum* puede dar lugar a anemia perniciosa, con síntomas de anemia o de neuropatía periférica. El diagnóstico depende de la observación de los huevos operculados característicos en las heces.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

Una sola dosis de pracicuantel (5-10 mg/kg) suele ser adecuada para el tratamiento (tabla 354-3). La niclosamida puede usarse como alternativa (2 g [adultos] o 50 mg/kg [niños] en una dosis única masticada y tragada), pero no está disponible en EE. UU. Los parásitos en los peces pueden destruirse con calor (> 56 °C, > 5 min) o congelación (−20 °C, 24 h). Los peces infectados pueden identificarse mediante inspección.

TABLA 354-3 TRATAMIENTO PARA LAS INFECCIONES POR LOMBRICES INTESTINALES

	PRACICUANTEL	NICLOSAMIDA	NITAZOXANIDA
Dosis			
Adultos	5-10 mg/kg en todos los grupos etarios (25 mg/kg para *Hymenolepis nana*)	2 g (4 comprimidos)	500 mg
Niños > 34 kg		1,5 g (3 comprimidos)	200 mg
Niños 11-34 kg		1 g (2 comprimidos)	100 mg
Administración	En dosis única	En dosis única; los comprimidos deben masticarse y tragarse	Dos veces al día durante 3 días
Efectos secundarios	Leves, pero frecuentes, con mareos, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, mareos, cefaleas, prurito	
Embarazo		Sin efectos mutágenos conocidos; se considera segura si está indicada	

Hymenolepis nana

Hymenolepis nana es la tenia enana humana. *Hymenolepis diminuta,* una tenia de las ratas, también puede provocar infecciones en los seres humanos.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

H. nana tiene una prevalencia amplia en todo el mundo, y las personas infectadas se cifran en 50-75 millones. La infección sigue a la ingestión de los huevos. Las larvas son liberadas e invaden las vellosidades intestinales, y se desarrollan hacia formas cisticercoides en ellas. Al cabo de unos pocos días, los cisticercoides maduran, invaden la luz intestinal y se transforman en escólex, formando tenias pequeñas (de hasta 5 cm de largo), que empiezan a producir huevos en cuestión de 2-3 semanas. La autoinfección, en el intestino o por vía fecal-oral, puede dar lugar a una infección intensa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de las infecciones son asintomáticas. Sin embargo, algunos niños pueden infectarse por cientos o miles de gusanos, lo que puede originar dolor abdominal, heces sueltas, diarrea y malabsorción. El diagnóstico depende de la observación de los huevos característicos en las heces. Puede requerirse más de una muestra.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

El pracicuantel (15-25 mg/kg en una dosis única oral) suele ser eficaz para tratar la infección por *H. nana,*[1] aunque en ocasiones es preciso repetirla cuando la infección es intensa (v. tabla 354-3). La nitazoxanida (100 mg por boca dos veces al día durante 3 días en niños de 1 a 3 años, o 200 mg por boca dos veces al día durante 3 días en niños de 4 a 11 años y 500 mg por boca dos veces al día durante 3 días en niños mayores) es una alternativa razonable; su eficacia ronda el 75-82%. La niclosamida puede usarse como alternativa. La transmisión se produce por vía fecal-oral y podría prevenirse mejorando la higiene. La quimioterapia en masa se ha usado para controlar la infección en algunas poblaciones.

booksmedicos.org

Dipylidium caninum

Dipylidium caninum es una tenia común de los perros y los gatos. Los perros se infectan al ingerir pulgas que transportan a los cisticercos en sus cavidades corporales. Los gusanos también pueden desarrollarse en los niños que han ingerido las pulgas. Tiene una distribución mundial, pero las infecciones en seres humanos son inusuales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La infección puede ser asintomática. En algunos casos pueden observarse proglótides móviles en las heces. Las proglótides tienen un tamaño y una forma similar a los granos de arroz. El diagnóstico depende de la identificación de los huevos en las heces o de la identificación de las proglótides.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

No se han realizado estudios controlados sobre el tratamiento de la infección por *Dipylidium,* pero es probable que la infección responda a regímenes empleados para otras tenias (v. tabla 354-3). La principal medida preventiva es el tratamiento de las mascotas contra las pulgas y las tenias intestinales.

Taenia saginata

La teniasis hace referencia a la infección con la tenia de una de las tres especies de *Taenia*. *Taenia solium* y *Taenia asiatica* se adquieren al ingerir carne de cerdo cruda. *Taenia saginata,* denominada tenia solitaria o tenia de la vaca, es una infección intestinal de distribución mundial. El ganado vacuno es el huésped intermedio, ya que alberga los cisticercos tisulares en sus músculos. Los seres humanos son los huéspedes definitivos obligatorios, albergando los gusanos.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

T. saginata es frecuente en todo el mundo en áreas en las que se cría ganado vacuno y el material fecal humano contamina los pastos. Se cree que están infectadas entre 45 y 60 millones de personas. Se encuentra en la mayoría de los continentes. Se han observado tasas sumamente altas (> 20% de la población) en el este de África, Bali y Tíbet. También es endémica en Oriente Medio, el continente americano y Europa. *T. saginata* también es frecuente en otras partes de Asia, pero muchos de los estudios epidemiológicos no distinguían *T. saginata* de *T. asiatica*.

Los gusanos de *T. saginata* se adquieren al ingerir carne de vaca cruda. Los escólex se unen a la pared intestinal y las proglótides se forman en la base del escólex. Las proglótides aumentan gradualmente de tamaño a medida que son desplazadas desde el escólex por las proglótides más jóvenes. La cadena de proglótides puede alcanzar una longitud de hasta 10 m. Las proglótides terminales son liberadas periódicamente en las heces. Las proglótides terminales tienen típicamente un color blanco cremoso, de 2 a 3 cm de largo, de 0,5 a 1 cm de ancho y de 1 a 2 mm de grosor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Pueden observarse síntomas leves (p. ej., náuseas, molestias abdominales, anorexia y prurito). Las proglótides móviles pueden generar molestias al salir por el ano o bien pueden identificarse en las heces.

Los huevos pueden detectarse en las heces. Tienen un tamaño de 40 µm de diámetro, rodeados de estrías radiales marrones, y los embriones tienen seis ganchos. Sin embargo, los huevos de las tres especies de *Taenia* son indistinguibles desde el punto de vista morfológico. Las proglótides pueden distinguirse de las de *T. solium* mediante el recuento del número de ramas uterinas (≥ 14 ramas sugieren *T. saginata*). Sin embargo, las proglótides de *T. saginata* no pueden distinguirse fácilmente de las de *T. asiatica*.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

Tto

La teniasis puede tratarse con una sola dosis de pracicuantel (v. tabla 354-3). También es eficaz una única dosis de niclosamida. La nitazoxanida también se ha utilizado para *T. saginata*. La teniasis puede prevenirse inspeccionando la carne de vaca. Las larvas infecciosas se destruyen con calor hasta 56 °C durante 5 min, o con frío hasta −20 °C durante 7-10 días. Solo se observan síntomas menores, que a la larga son autolimitados, con o sin tratamiento.

Taenia asiatica

T. asiatica es una causa de teniasis en Asia, donde recibe el nombre de *teniasis asiática.* La infección se adquiere al ingerir carne de cerdo cruda. Los cerdos se infectan al ingerir huevos de portadores de gusanos. *T. asiatica* se ha descrito ampliamente en China, Taiwán, Corea, Indonesia y el Sudeste Asiático. Las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la infección por *T. asiatica* son similares a los descritos para la infección por *T. saginata*.

Taenia solium

T. solium, conocida también como tenia del cerdo, puede causar infección por el gusano o por las larvas, lo que se denomina *cisticercosis*. Las infecciones por los gusanos de *T. solium* se deben a la ingestión de carne de cerdo cruda infectada. Los escólex experimentan evaginación y se adhieren a los intestinos, formando proglótides. Las proglótides maduran gradualmente a medida que se separan del escólex por nuevas proglótides. Los gusanos adultos suelen tener entre 3 y 7 m de largo. En el interior de las proglótides maduras se desarrollan miles de huevos microscópicos. Los huevos son excretados en las heces o con las proglótides. Por el contrario, la ingestión de los huevos da lugar a infección larvaria, conocida como cisticercosis (v. más adelante). Así pues, el portador de los gusanos está expuesto al riesgo de autoinfección o bien puede infectar a otras personas.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

T. solium es frecuente en todo el mundo en áreas donde se crían cerdos y donde estos tienen acceso a material fecal humano. Se cree que solo unos pocos millones de personas albergan la forma de gusano. La infección por tenia del cerdo es sumamente endémica en Latinoamérica, el África Subsahariana, el sur de Asia y el Sudeste Asiático.

Los gusanos de *T. solium* se adquieren al ingerir carne de cerdo cruda. Los escólex se unen a la pared intestinal y las proglótides se forman en la base del escólex. Las proglótides aumentan gradualmente de tamaño a medida que son desplazadas por proglótides nuevas. Las proglótides terminales son liberadas periódicamente en las heces y muestran un color blanco cremoso, de 2 cm de largo, 0,5-1 cm de ancho y 1-2 mm de grosor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Pueden observarse síntomas leves (p. ej., náuseas, molestias abdominales, anorexia y prurito). Las proglótides pueden detectarse en las heces. El diagnóstico se establece mediante la identificación de los huevos en las heces. Estos tienen un tamaño de 40 µm de diámetro, rodeados de estrías radiales marrones, y los embriones tienen seis ganchos, pero son indistinguibles de otras especies de *Taenia* desde el punto de vista morfológico. Las proglótides pueden distinguirse de las de *T. saginata* y *T. asiatica* mediante el recuento del número de ramas uterinas (< 14 ramas sugieren *T. solium*).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

La teniasis puede tratarse con una dosis única de pracicuantel. También son eficaces las dosis únicas de niclosamida. La teniasis puede prevenirse inspeccionando la carne de cerdo, o calentándola hasta 56 °C durante 5 min o congelándola hasta −20 °C durante 7-10 días para destruir las larvas infecciosas. Entre las medidas de control actuales está la quimioterapia en masa para poblaciones enteras con pracicuantel. Los programas de control integrales incluyen la quimioterapia en masa para eliminar a los portadores de tenias, el tratamiento de la cisticercosis porcina con fármacos como oxfendazol y la mejora de la higiene para limitar el acceso de los cerdos al material fecal humano.

INFECCIÓN POR CESTODOS TISULARES (QUISTES)

Taenia solium (cisticercosis)

DEFINICIÓN

T. solium es la causa de la infección larvaria humana denominada cisticercosis. Los huéspedes normales de las formas larvarias (cisticercos) son los cerdos. Cuando son ingeridos por los cerdos, los huevos eclosionan, liberando las larvas invasivas (denominadas *oncosferas*), las cuales invaden los intestinos, migran hasta los tejidos (especialmente el músculo) y maduran hacia cisticercos en su interior. Los cisticercos consisten en una vesícula translúcida fina que contiene un escólex invaginado, el cual está dispuesto para formar un gusano después de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

haber sido ingerido por el huésped humano. Los huevos también son infecciosos para los seres humanos. Los huevos pegajosos se adhieren a las manos del portador del gusano y se transmiten por vía oral hasta el portador o sus contactos íntimos. Tras la ingestión, los huevos pueden migrar a los tejidos y formar quistes (cisticercosis). La presencia de cisticercos en el sistema nervioso central se denomina *neurocisticercosis*.[2] La neurocisticercosis consiste en la presencia de cisticercos en el parénquima cerebral (neurocisticercosis parenquimatosa) y en los ventrículos, el espacio subaracnoideo, la columna y el ojo (neurocisticercosis extraparenquimatosa).

EPIDEMIOLOGÍA

La cisticercosis se observa en todas las regiones del mundo donde se crían cerdos con acceso a material fecal humano. Algunos cifran en 60 millones las personas infectadas por cisticercos de *T. solium*. No obstante, los datos exactos sobre la incidencia y la prevalencia únicamente proceden de un número limitado de estudios, debido al requisito de técnicas de neuroimagen para establecer el diagnóstico.

En el siglo XIX, la infección era sumamente endémica en Europa. Sin embargo, al mejorar los estándares de vida, la transmisión local se limita actualmente a unas pocas zonas rurales en la zona sur y oriental de Europa. La cisticercosis está ampliamente distribuida en zonas rurales de Latinoamérica. Se han documentado tasas de prevalencia altas en zonas de México, Guatemala, Honduras, Ecuador, Perú, Brasil y Bolivia. En las comunidades endémicas, más del 10% de la población puede tener anomalías en los estudios de neuroimagen compatibles con neurocisticercosis. Los estudios han destacado la importancia de la cisticercosis en el África Subsahariana. Está ampliamente distribuida en la India, Nepal, Sudeste Asiático y regiones de China. En la India, la neurocisticercosis se manifiesta sobre todo con lesiones únicas captadoras de contraste, que son la lesión principal asociada a los trastornos epilépticos en dicho país. En EE. UU. se diagnostican aproximadamente 2.000 casos cada año. La mayoría se diagnostica en inmigrantes procedentes de pueblos criadores de cerdos en México y Latinoamérica. Sin embargo, también hay casos importados de Asia y unas pocas infecciones adquiridas localmente.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia y la fisiopatología de la cisticercosis varían según la localización de los cisticercos y de la respuesta inflamatoria del huésped. Los cisticercos en el parénquima cerebral suprimen inicialmente la respuesta inflamatoria del huésped. Tras el período silente, estimado en varios años, los cisticercos pierden la capacidad para suprimir la respuesta inflamatoria del huésped, con lo que se produce inflamación parenquimatosa, que se manifiesta típicamente por convulsiones. Los cisticercos inducen una respuesta granulomatosa, la cual degrada gradualmente los parásitos. En algunos casos se resuelven las lesiones. Sin embargo, en otros, la degradación da lugar a la formación de granulomas calcificados. Estas lesiones calcificadas se pueden inflamar intermitentemente (como se pone de manifiesto por el edema o el refuerzo de contraste en la resonancia magnética [RM]) y pueden provocar convulsiones recurrentes durante un período de años. En algunas ocasiones, los cisticercos se desarrollan en el interior de los ventrículos del cerebro y pueden ocasionar una hidrocefalia obstructiva. Los cisticercos en el espacio subaracnoideo pueden provocar aracnoiditis crónica, la cual puede manifestarse como vasculitis e ictus, hidrocefalia comunicante, meningitis basilar y, en algunos casos, como efecto de masa. Los cisticercos también pueden desarrollarse en la columna (manifestándose en forma de radiculitis), el ojo, el tejido subcutáneo y el músculo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas varían según la localización de los cisticercos y de la respuesta del huésped asociada (fig. 354-1).[3,4] La neurocisticercosis induce una serie de anomalías cognitivas, que comprenden alteración en un solo dominio, deterioro cognitivo y, ocasionalmente, demencia. Todas las formas de la enfermedad pueden asociarse a cefaleas. En general, los cisticercos parenquimatosos se asocian a convulsiones,[5] mientras que la cisticercosis ventricular y subaracnoidea se asocia a hidrocefalia.

Lesión única con refuerzo

Una lesión única con refuerzo de contraste es la manifestación más frecuente de la cisticercosis en la India y EE. UU. Los pacientes debutan típicamente con convulsiones, que pueden ser focales o focales con generalización secundaria. Muchos tendrán una sola convulsión o unas pocas durante el período de degeneración del cisticerco, pero a la larga la duración de las convulsiones se autolimita en la mayoría de los casos. No obstante, unos pocos evolucionan hacia lesiones calcificadas, que son un factor de riesgo para convulsiones recurrentes.

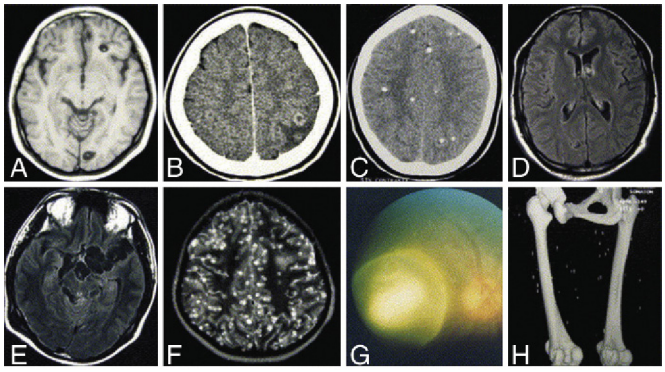

FIGURA 354-1. **La neurocisticercosis en los seres humanos puede clasificarse basándose en estudios de neuroimagen. A.** Lesiones quísticas múltiples. **B.** Lesión única con refuerzo. **C.** Calcificaciones múltiples. **D.** Cisticerco intraventricular. **E.** Cisticerco subaracnoideo. **F.** Infección difusa con edema cerebral, denominada encefalitis cisticercosa. **G.** Cisticerco ocular. **H.** Calcificaciones musculares difusas. (Reproducido a partir de Garcia HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol*. 2005;4:653-661.)

Cisticercos múltiples parenquimatosos

En los pacientes con lesiones múltiples, la manifestación principal son las convulsiones, asociadas a la inflamación del parénquima. A diferencia de las lesiones únicas, las convulsiones tienen más probabilidades de recurrir.

Lesiones calcificadas

Muchos pacientes no manifiestan síntomas hasta que tienen lesiones calcificadas. Pueden presentar convulsiones recurrentes durante varios años.

Cisticercos ventriculares

Los cisticercos se manifiestan típicamente en forma de hidrocefalia obstructiva. El paciente puede debutar con cefalea, náuseas y vómitos, mareos, trastornos del estado mental o papiledema con trastornos visuales. Constituye una urgencia médica y puede ser mortal si no se trata.

Cisticercos subaracnoideos

Los cisticercos en las cisternas basilares suelen acompañarse de cisticercos en otras localizaciones, como los cisticercos o las calcificaciones parenquimatosas, los cisticercos ventriculares y los cisticercos medulares u oculares; los pacientes pueden acudir con un cuadro achacable a los cisticercos en dichos focos. Los cisticercos en las cisternas basilares son particularmente propensos a provocar aracnoiditis, la cual se manifiesta con afectación vascular (ictus de vasos de gran o pequeño calibre), signos meníngeos o hidrocefalia comunicante (cefaleas, náuseas, vómitos, mareos y trastornos del estado mental).

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas principales de la neurocisticercosis (p. ej., convulsiones e hidrocefalia) son inespecíficas y resulta difícil identificar los parásitos. Los principales instrumentos para diagnosticar la neurocisticercosis son los estudios de neuroimagen. La tomografía computarizada (TC) es sensible para identificar las calcificaciones parenquimatosas, las cuales aparecen como nódulos de 2-5 mm. La TC también puede poner de manifiesto cisticercos parenquimatosos o hidrocefalia obstructiva. La RM es más sensible para la identificación de los cisticercos, especialmente en el espacio subaracnoideo y los ventrículos. Las secuencias de imagen rápida tridimensional con adquisición en estado de equilibrio (FIESTA) son particularmente eficaces para cisticercos ventriculares. Los cisticercos son típicamente redondos, con un diámetro de 1-2 cm. El líquido del quiste suele ser isodenso con el líquido cefalorraquídeo. En los cisticercos no inflamados puede que no se vean las paredes. Sin embargo, la mayoría de los casos demuestran un refuerzo de la pared de los quistes o de los tejidos circundantes y edema asociado. En algunos casos puede visualizarse el escólex como un nódulo sólido de 1-2 mm, cilíndrico o espiral, en un lado de las lesiones quísticas. Los estudios serológicos son útiles para confirmar el diagnóstico. Los análisis con antígeno sin purificar, como el análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas, se asocian a una sensibilidad y una especificidad bajas y no son fiables. Un análisis de inmunotransferencia con glucoproteínas de membrana semipurificadas es sumamente específico para establecer el diagnóstico. La sensibilidad es excelente en los casos de cisticercos extraparenquimatosos o parenquimatosos múltiples. Sin embargo, la sensibilidad es mala en los casos de lesiones únicas con refuerzo o solamente con calcificaciones. Los análisis de detección antigénica son sensibles y más específicos para los casos viables, y cada vez están más disponibles en EE. UU.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento varía con las manifestaciones clínicas y la forma de la infección. Las convulsiones deben tratarse con antiepilépticos (cap. 403). Normalmente se usan fenitoína y carbamacepina para controlar las convulsiones. Los antiepilépticos más modernos pueden ser más eficaces. No hay parásitos viables en los casos con lesiones calcificadas, de modo que la medida fundamental es controlar los síntomas (p. ej., antiepilépticos en los casos de convulsiones). En los pacientes con hidrocefalia, la cirugía para restablecer el flujo del líquido cefalorraquídeo es el paso inicial crítico del tratamiento. El papel de los antiparasitarios (cap. 344) varía con la forma de la infección. En estudios controlados aleatorizados se ha demostrado una resolución más rápida de las lesiones quísticas parenquimatosas, con menos convulsiones generalizadas, en los tratados con corticoesteroides y albendazol (15 mg/kg/día en dos dosis diarias) comparado con aquellos tratados con placebo.[A1] Puede usarse pracicuantel (50-100 mg/kg/día en tres dosis diarias) como alternativa. Aumentan los estudios sobre el uso combinado de ambos fármacos, que puede desplegar mayor actividad quisticida.[A2] En una serie de ensayos clínicos en individuos con lesiones únicas con refuerzo se ha demostrado una resolución radiológica ligeramente más rápida y menos convulsiones en los pacientes tratados con corticoesteroides o antiparasitarios.[A3] Sin embargo, los beneficios de los corticoesteroides, incluso en dosis altas, no son manifiestos.[A4] En el caso de pacientes con cisticercos en los ventrículos, el tratamiento suele consistir en la extirpación de los cisticercos, lo cual puede lograrse mejor mediante neuroendoscopia.[6] Sin embargo, el enfoque terapéutico principal es la colocación de una derivación ventriculoperitoneal. El tratamiento crónico con corticoesteroides o con antiparasitarios puede disminuir la tasa de fracaso de la derivación, el cual suele deberse a oclusiones de las derivaciones por los cisticercos o por restos proteináceos. No se han realizado estudios controlados sobre el tratamiento de la cisticercosis subaracnoidea. No obstante, la opinión de los expertos respalda el tratamiento de la cisticercosis subaracnoidea con ciclos prolongados de antiparasitarios (p. ej., albendazol durante meses), dosis elevadas de albendazol o combinaciones de albendazol y pracicuantel. El uso crónico de antiinflamatorios (1 mg/kg/día de prednisona o 24 mg/día de dexametasona) es también esencial. Los pacientes que vayan a ser tratados con corticoesteroides crónicos han de someterse a cribado de *Mycobacterium tuberculosis* y *Strongyloides* antes de iniciar su administración. El metotrexato se recomienda de modo creciente para limitar el uso de corticoesteroides. Los pacientes con hidrocefalia deberían tratarse con derivación del líquido cefalorraquídeo (p. ej., derivación ventriculoperitoneal). Antes del tratamiento con antiparasitarios, los pacientes deben someterse a un examen del fondo de ojo. Los parásitos intraoculares pueden dar lugar a respuestas inflamatorias activas tras el tratamiento con antiparasitarios. Como esta inflamación podría dar lugar a ceguera, la mayoría de las autoridades recomienda extraer los parásitos antes de comenzar el tratamiento antiparasitario. No obstante, hay casos publicados de tratamiento de los parásitos intraoculares con antiparasitarios.

PRONÓSTICO

El pronóstico varía significativamente entre las diferentes formas de cisticercosis. Las lesiones con refuerzo parenquimatoso y las lesiones quísticas parenquimatosas se resuelven a la larga, aunque eso puede tardar meses o años. Los pacientes que tienen o que han desarrollado calcificaciones presentan riesgo de padecer convulsiones a lo largo de toda su vida. Los pacientes con cuadros ventriculares o subaracnoideos tienen un riesgo de morbimortalidad elevado. Sin embargo, en una serie reciente de casos no se comunicaron muertes con un tratamiento óptimo.

Hidatidosis quística (grupo de *Echinococcus granulosus*)

DEFINICIÓN

La equinococosis quística (EQ), denominada también hidatidosis quística, está causada por la etapa larvaria de los cestodos del complejo *Echinococcus granulosus*. Inicialmente se pensaba que todos estos parásitos eran una única especie, *E. granulosus*. Sin embargo, los estudios moleculares demuestran que *E. granulosus* abarca una serie de especies y genotipos diferentes. Las manifestaciones clínicas en los seres humanos varían desde una infección asintomática hasta un cuadro grave y potencialmente mortal.

Los quistes equinocócicos constan de tejido del huésped periparasitario (periquiste o adventicia), que comprende el endoquiste larvario, y el endoquiste propiamente dicho. El endoquiste tiene una capa externa laminada y acelular y una capa interna o germinativa, que da origen a una progenie de cápsulas y protoescólex. El quiste está lleno de líquido claro, numerosas cápsulas hijas y protoescólex. Algunos quistes pueden albergar además quistes hijos de un tamaño variable. Los protoescólex se convierten en gusanos en los huéspedes caninos definitivos, pero también pueden formar quistes nuevos cuando son liberados en los tejidos de los mamíferos.

EPIDEMIOLOGÍA

Las especies de *E. granulosus* aparecen en todos los continentes y en regiones circumpolares, templadas, subtropicales y tropicales. La prevalencia más alta del parásito se sitúa en zonas de Eurasia, África, Australia y Sudamérica. Dentro de las zonas endémicas, la prevalencia de los parásitos varía de esporádica a alta, pero solo unos pocos países pueden considerarse libres de *E. granulosus*.

Resulta complicado establecer la incidencia verdadera de la EQ, dada la tasa de crecimiento lenta y la variabilidad de la presentación clínica. La mayoría de los artículos epidemiológicos está basada en estudios hospitalarios y quirúrgicos en los que se infravaloran en gran medida las tasas reales de infección, especialmente en los grupos socioeconómicos más pobres, con un acceso limitado al diagnóstico y al tratamiento.

No obstante, desde mediados de la década de los ochenta se han llevado a cabo estudios basados en grandes colectivos con ecografías portátiles en muchas regiones remotas y rurales del mundo. Se ha comprobado que la sensibilidad y la especificidad de la ecografía han sido mayores que las de la serología en los estudios de prevalencia. En dichos estudios se confirmaba la carga real de la enfermedad, que reveló tasas de infección en la población de hasta el 6,6%.

E. granulosus existe como un complejo de especies y cepas que difieren en una amplia gama de criterios que pueden tener impacto sobre la epidemiología, la anatomía patológica y el control de la EQ. Hasta la fecha se han identificado 10 genotipos distintos (de G1 a G10). Se han identificado algunas especies distintas (*Echinococcus equinus, Echinococcus ortleppi*). La inmensa mayoría de las cepas de *E. granulosus* aisladas de seres humanos hasta ahora han sido del genotipo ovino (G1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación de la EQ humana es proteica.[6] Los pacientes acuden en busca de asistencia médica cuando un quiste de gran tamaño tiene algún impacto mecánico sobre la función orgánica o cuando la rotura de un quiste desencadena reacciones de hipersensibilidad agudas. El quiste suele diagnosticarse fortuitamente durante un examen ecográfico, una radiografía de tórax o una tomografía corporal por otros motivos clínicos. El hígado es la localización más frecuente de los quistes equinocócicos, supone aproximadamente el 70% de los casos.[7,8] Los pulmones son la segunda localización en frecuencia. Sin embargo, la EQ puede aparecer en ocasiones en prácticamente cualquier órgano.

Entre los síntomas más frecuentes están las molestias y el dolor en la parte alta del abdomen, un apetito escaso y la presencia de una masa en el abdomen. Los signos físicos consisten en hepatomegalia, una masa palpable sobre la superficie del hígado y otros órganos y distensión abdominal. Otras manifestaciones son ictericia, dolores seudocólicos, hipertensión portal, ascitis y compresión de la vena cava inferior. Si los quistes pulmonares se rompen en el interior de los bronquios, los síntomas pueden consistir en tos intensa, sabor salado en la boca o vómitos de material de la hidátide o de las membranas quísticas. Los pacientes pueden acudir con una masa en el tórax, dolor torácico, tos crónica, neumotórax, neumonitis eosinofílica, derrame pleural, embolia pulmonar parasitaria, hemoptisis o biliptisis. Los quistes en el corazón pueden ocasionar una masa cardíaca, derrame pericárdico y embolia. Los quistes en la mama deben diferenciarse de las neoplasias. Los quistes localizados en la columna y en el cerebro pueden desencadenar síntomas neurológicos serios, como parálisis y convulsiones.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EQ se basa en métodos de imagen y en serología, pero esta última solo desempeña un papel de confirmación. Los análisis de laboratorio de rutina son inespecíficos. La rotura del quiste en el árbol biliar puede provocar elevación de la fosfatasa alcalina, asociada a veces a hiperamilasemia y eosinofilia (hasta el 60%). A menos que el quiste se rompa, la eosinofilia es de bajo grado o nula.

Pruebas de imagen

Los instrumentos de imagen modernos (ecografía, TC y, en menor medida, RM) constituyen los ejes del diagnóstico y del tratamiento clínico de la EQ. La ecografía es el procedimiento de elección para el diagnóstico de la EQ asintomática. También es útil para los estudios longitudinales, como la monitorización de la respuesta de los quistes al tratamiento y el registro de la tasa de crecimiento de los quistes. En el año 2003, el Informal Working Group de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la equinococosis propuso una clasificación ecográfica estandarizada (fig. 354-2). Esta clasificación define seis estadios quísticos que se asignan a tres grupos clínicos. El grupo activo abarca los quistes en desarrollo, que pueden ser uniloculares (CE1) o multivesiculares con quistes hijos (clase CE2), y por lo general son viables. El grupo de transición (clase CE3) contiene quistes que suelen empezar a degenerar. Hay dos tipos de CE3: el «signo del lirio acuático» para las membranas flotantes, el cual se conoce como subclase CE3a; y los quistes predominantemente sólidos con quistes hijos, o subclase CE3b. Esta subdivisión se basa en su respuesta diferente al tratamiento percutáneo (v. más adelante) y al albendazol, la cual suele ser buena para CE3a y mala para CE3b. En un estudio con espectroscopia por RM se comprobó que CE3a y CE3b pueden tener características metabólicas distintas. El grupo inactivo (clases CE4 y CE5) exhibe involución y signos de solidificación del contenido quístico, con grados crecientes de calcificación, y casi siempre es inviable.

La TC tiene la ventaja de que se puede inspeccionar cualquier órgano, detectar quistes más pequeños localizados fuera del hígado, localizar quistes con mayor precisión y en ocasiones diferenciar los quistes parasitarios de los no parasitarios. La RM puede ofrecer algunas ventajas sobre la TC para la evaluación de lesiones residuales posquirúrgicas,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

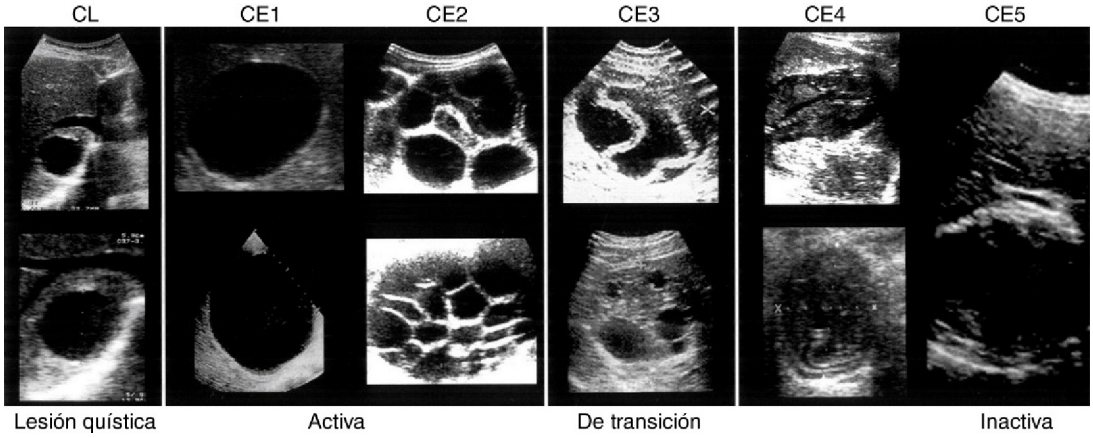

FIGURA 354-2. Informal Working Group de la Organización Mundial de la Salud sobre la clasificación ecográfica estandarizada de la equinococosis quística. Las lesiones CL son lesiones quísticas que carecen de una pared definida y que pueden tener otros diagnósticos. Las lesiones CE1 son lesiones quísticas con una pared visible que puede mostrar protoescólex («arena hidatídica»). Las lesiones CE2 tienen tabicación interna. Las lesiones CE3 pueden estar desprendidas de la pared (CE3a, *fila superior*) o tener quistes hijos con engrosamiento interno (CE3b, *fila inferior*). Las lesiones CE4 son lesiones heterogéneas con degeneración. Las lesiones CE5 muestran una calcificación gruesa.

recurrencias y determinadas infecciones extrahepáticas, como las infecciones cardíacas. Además, un estudio ha constatado que la RM reproduce las características ecográficas de la EQ mejor que la TC. Cuando no puede realizarse una ecografía por la localización de los quistes o razones específicas del paciente, la RM con series intensamente ponderadas en T2 es preferible a la TC. Las radiografías simples se utilizan en los quistes situados en los pulmones, el hueso y el músculo para detectar quistes calcificados.

Serología

Las pruebas serológicas son útiles para confirmar los diagnósticos sospechosos en las modalidades de imagen. Sin embargo, existen infinidad de pruebas y su aplicación no está estandarizada. Su sensibilidad varía según la localización de los quistes. Los quistes hepáticos tienen más probabilidades de desencadenar una respuesta inmunitaria que los pulmonares, cerebrales o esplénicos. Los resultados de las pruebas serológicas suelen ser positivos cuando el endoquiste se desprende (CE3a) y en los estadios activo (CE2) y de transición (CE3b). Los resultados de las pruebas serológicas suelen ser negativos en los pacientes con quistes inactivos (CE4 y CE5). Los títulos tienden a disminuir lentamente cuando el quiste comienza a inactivarse (CE4, CE5) y después de la cirugía radical. Los títulos siguen siendo positivos después de la cirugía conservadora, en la cual no se elimina por completo el origen del antígeno (la capa germinal). Los títulos de anticuerpos suelen aumentar inmediatamente después de los tratamientos médicos o percutáneos, debido a la movilización del antígeno tras la rotura de la integridad del quiste.[9]

Otros procedimientos diagnósticos

La aspiración con aguja fina del quiste con guía ecográfica, con una vía de abordaje transhepática, con cobertura antihelmíntica, resulta de gran ayuda para diferenciar la EQ, las neoplasias malignas, los abscesos y los quistes no parasitarios. El procedimiento debe llevarse a cabo en presencia de un anestesiólogo preparado para tratar cualquier reacción anafiláctica, infrecuente pero posible.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento apropiado depende de factores de cada paciente, de las características del quiste, de los recursos terapéuticos disponibles y de las preferencias del médico. Hay pocos estudios clínicos aleatorizados en los que se hayan evaluado las opciones terapéuticas, por lo que no hay datos que apoyen una modalidad terapéutica sobre otra.

Cirugía

La cirugía ha sido durante mucho tiempo la única opción para el tratamiento de la EQ. Sin embargo, durante las dos últimas décadas, el tratamiento médico, los procedimientos percutáneos y el planteamiento de «vigilar y esperar» se han introducido satisfactoriamente y han reemplazado a la cirugía como el tratamiento de elección en casos seleccionados. La cirugía sigue siendo la terapia principal en los quistes complicados (esto es, rotura, fístula biliar, compresión de estructuras vitales, sobreinfección, hemorragia), los quistes con riesgo alto de rotura o los quistes grandes con muchas vesículas hijas que no pueden tratarse por medios percutáneos. La cirugía puede practicarse a cielo abierto, con técnicas radicales o conservadoras, o por vía laparoscópica, pero hay opiniones contrapuestas sobre cuál es la técnica más segura y eficaz y en qué casos debe aplicarse. En todos los casos se recomienda una profilaxis perioperatoria con albendazol, desde 1 semana antes de la cirugía hasta 4 semanas después de la misma, como medida preventiva para minimizar el riesgo de vertido del líquido y de equinococosis secundaria consiguiente por la siembra de protoescólex en la cavidad abdominal. Algunas autoridades tratan también con praziquantel.

Tratamientos percutáneos

Las técnicas percutáneas proporcionan una alternativa a la cirugía y a los derivados bencimidazólicos. Estas modalidades terapéuticas están encaminadas a destruir la capa germinal con productos escolicidas o a evacuar la totalidad del endoquiste. El método más popular encaminado a destruir la capa germinal es la punción, aspiración, inyección de un fármaco escolicida y reaspiración (PAIR). Se han empleado numerosas técnicas de cateterismo modificadas para evacuar el endoquiste, y por lo general se reservan para los quistes que son difíciles de drenar o que tienden a recidivar tras la PAIR, como los quistes multivesiculados o los quistes con un contenido predominantemente sólido, o con quistes hijos. Un número creciente de artículos señala la seguridad de este procedimiento para el tratamiento de los quistes equinocócicos abdominales, sobre todo hepáticos. En un estudio de 5.943 punciones percutáneas de quistes equinocócicos, la anafilaxia mortal sobrevino en el 0,03% de las intervenciones y las reacciones alérgicas reversibles complicaron el 1,7% de las punciones. La administración profiláctica de albendazol, durante al menos 30 días después de la punción, es una medida preventiva que siempre debería acompañar a la PAIR. La PAIR suele conseguir la inducción de una solidificación permanente de los quistes CE1 y CE3a. En unos pocos artículos con seguimientos de larga duración se señala que los quistes multivesiculares (es decir, CE2 y CE3b) tienden a recidivar repetidamente tras la PAIR.

Quimioterapia

El albendazol (cap. 344) es el antiparasitario de elección para la EQ. Se administra por vía oral a una dosis de 10 a 15 mg/kg/día; la administración debe ser continua, sin interrupciones del tratamiento. Sin embargo, no se ha valorado formalmente la dosis óptima ni la duración idónea, y los datos de estudios clínicos a pequeña escala no han tenido en cuenta las características del quiste. En una revisión sistemática reciente del efecto del albendazol se confirmaba que la eficacia del fármaco podía haberse exagerado en los estudios retrospectivos previos no aleatorizados. El albendazol induce solidificación en los quistes de tamaño pequeño e intermedio (CE1 y CE3a), mientras que por lo general tiene poco efecto en los quistes gigantes (diámetro > 10 cm) (CE1 y CE3a). Carece de efecto en la mayoría de los quistes CE2 y CE3b.

Los efectos secundarios de los bencimidazoles (cap. 344) consisten en hepatotoxicidad, leucopenia, trombocitopenia y alopecia. Las elevaciones en las aminotransferasas pueden deberse a la eficacia relacionada con el fármaco o a una toxicidad real del mismo. Los riesgos teratógenos son teóricos, pero no obstante es una buena práctica evitar su administración durante el embarazo siempre que sea posible y demorar el tratamiento hasta el parto, a menos que sea absolutamente necesario.

Vigilar y esperar

Los quistes hepáticos libres de complicaciones, como la compresión de órganos próximos, cada vez se vigilan más sin instaurar ningún tratamiento.[10] Es preciso realizar estudios prospectivos para confirmar la seguridad de este planteamiento.

Seguimiento

El seguimiento es crucial para evaluar la eficacia del tratamiento. Se necesita un seguimiento a largo plazo, generalmente durante más de 5 años, para evaluar las recurrencias locales, ya que se han observado recurrencias incluso 10 años después de un tratamiento aparentemente satisfactorio. Cuando la combinación de un estudio de imagen y de los resultados de la serología no es concluyente, debe realizarse una aspiración con aguja fina para asegurar la viabilidad del contenido del quiste.

booksmedicos.org

Hidatidosis alveolar *(Echinococcus multilocularis)*

La hidatidosis alveolar está causada por las formas tisulares de *Echinococcus multilocularis*. En los tejidos, y típicamente en el hígado, *E. multilocularis* crece como una masa germinativa en lugar de hacerlo como una lesión quística grande. Los tejidos se parecen a los tejidos pulmonares, de ahí que se denomine «alveolar». Los huéspedes definitivos habituales son los cánidos, incluidos los lobos y los zorros. Los huéspedes intermedios normales son los roedores. Los seres humanos se infectan de manera accidental al contactar con suelos que contienen huevos.

EPIDEMIOLOGÍA

E. multilocularis es endémico en regiones árticas y alpinas del hemisferio norte. Su endemicidad es alta en la zona occidental de China, Tíbet y Asia Central. En los últimos años, *E. multilocularis* se ha convertido en un problema importante en las regiones alpinas de Europa Central y en las áreas boscosas adyacentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La infección por *E. multilocularis* en los seres humanos afecta casi invariablemente al hígado, en el cual se manifiesta como una masa seudotumoral que se expande gradualmente durante décadas. Los síntomas principales son molestias y tumefacción hepática. El diagnóstico se establece mediante la demostración de una masa característica en los estudios de imagen, la etiología se confirma mediante pruebas serológicas.[11]

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La cirugía sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento de *E. multilocularis*. Deben resecarse todos los tejidos infectado, siempre que sea posible. Una terapia aparentemente curativa debe seguirse de un ciclo de albendazol durante 2 años para disminuir el riesgo de recaídas. En algunos casos, la resección solo es factible cuando se acompaña de trasplante hepático. En los casos en los que no puede practicarse resección quirúrgica, los ciclos prolongados de albendazol pueden suprimir el crecimiento de la lesión. Tras tratamiento con bencimidazoles, la mortalidad es similar a la de la población general equiparada por edad y sexo.

Otras infecciones por larvas de cestodos

La esparganosis se debe a la infección por el estadio larvario (plerocercoide) de *Spirometra mansonoides*. La infección se adquiere por la ingestión o la aplicación de carne infectada (ranas, pájaros, peces) o por la exposición de la piel a carne infectada (p. ej., cataplasmas de tejidos infectados). Tras la infección, los plerocercoides se desarrollan en los tejidos, y se manifiestan típicamente como nódulos subcutáneos o en el sistema nervioso central y en ocasiones con síntomas de larva *migrans*. El tratamiento suele consistir en la resección del nódulo.

La cenurosis es una infección por larvas de cestodos infrecuente secundaria a la infección humana por el estadio larvario de las tenias de los perros *Taenia multiceps* y *Taenia serialis*. En el tejido, las larvas forman una lesión quística que contiene múltiples escólex (el cenuro). La lesión quística suele ser única y con frecuencia se identifica en el cerebro, el ojo o los tejidos blandos. El tratamiento suele consistir en la resección.

Echinococcus oligarthrus y *Echinococcus vogeli* se han asociado a hidatidosis poliquística en la zona norte de Sudamérica. *Taenia crassiceps* se ha identificado en el ojo y en tejidos de huéspedes inmunodeprimidos. También se han identificado organismos parecidos a *Hymenolepis* en tejidos de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Bibliografía de grado A

A1. Baird A, Wiebe S, Zunt JR, et al. Evidence-based guideline: treatment of parenchymal neurocysticercosis: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80:1424-1429.

A2. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:687-695.

A3. Otte WM, Singla M, Sander JW, et al. Drug therapy for solitary cysticercus granuloma: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80:152-162.

A4. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Enhanced steroid dosing reduces seizures during antiparasitic treatment for cysticercosis and early after. *Epilepsia*. 2014;55:1452-1459.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

355

ESQUISTOSOMIASIS (BILHARZIASIS)

EDGAR M. CARVALHO Y ALDO A. M. LIMA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La esquistosomiasis, causada por trematodos del género *Schistosoma,* es una de las enfermedades parasitarias humanas más importantes y representa un problema de salud pública en países en vías de desarrollo de todo el mundo.[1] *S. mansoni, S. haematobium, S. japonicum, S. intercalatum* y *S. mekongi* son las cinco principales especies de *Schistosoma* que afectan al ser humano. Otras especies que parasitan ocasionalmente a las personas son *S. bovis, S. matthei* y algunos esquistosomas aviares.

EPIDEMIOLOGÍA

La esquistosomiasis se produce principalmente en zonas tropicales y subtropicales, especialmente en comunidades depauperadas, sin acceso a agua potable segura o a condiciones higiénicas adecuadas.[2] Se estima que 200 millones de personas presentan este helminto y que entre 600 y 799 millones viven en condiciones de riesgo de contraer la enfermedad.[3] *S. mansoni* está presente en 55 países, principalmente en África, Oriente Medio, Caribe, Brasil, Venezuela y Surinam. *S. haematobium* es endémico en 53 países de Oriente Medio y en la mayor parte del continente africano. *S. japonicum* es endémico en China, Indonesia y Filipinas. Por último, se ha registrado presencia de *S. intercalatum* en 10 países africanos. *S. mekongi* se encuentra en Camboya y Laos.

El carácter endémico de la esquistosomiasis depende de los sistemas urbanos de eliminación de orina *(S. haematobium)* y heces *(S. mansoni, S. japonicum, S. intercalatum, S. mekongi),* de la presencia de ciertos caracoles que actúan como huéspedes y de la exposición humana a las cercarias.[4] Los caracoles de agua dulce que actúan como huéspedes intermediarios pertenecen al género *Biomphalaria* en África y a *Biomphalaria glabrata (Australorbis)* y *Tropicarbis* en Sudamérica e islas del Caribe. En algunos casos, el carácter endémico de la esquistosomiasis se mantiene por la participación de reservorios animales. Tal es el caso de *S. japonicum,* que infecta a perros y vacas. En la naturaleza se han encontrado roedores, monos y babuinos infestados, aunque la función de estos animales como reservorios no parece importante desde el punto de vista epidemiológico.

Etiología y ciclo vital

Los esquistosomas son parásitos trematodos digenéticos (fig. 355-1). Aunque morfológicamente sean distintas, las especies de *Schistosoma* que infectan a humanos comparten ciertas características. El macho, de gran tamaño (0,6-2,2 cm × 2-4 mm), posee un canal ginecóforo ventral, que aloja a la hembra (1,2-2,6 cm × 1-2 mm) durante la cópula. La secuenciación genómica de *S. mansoni* ha quedado bien establecida.

Los gusanos adultos viven en las venas mesentéricas (*S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum*) o en el plexo venoso en torno a los extremos inferiores de los uréteres y la vejiga urinaria *(S. haematobium).* En estas localizaciones inician su reproducción sexual, liberando huevos. Una vez depositados en el huésped, los huevos permanecen



FIGURA 355-1. Ciclo vital del esquistosoma.

booksmedicos.org

Hidatidosis alveolar *(Echinococcus multilocularis)*

La hidatidosis alveolar está causada por las formas tisulares de *Echinococcus multilocularis*. En los tejidos, y típicamente en el hígado, *E. multilocularis* crece como una masa germinativa en lugar de hacerlo como una lesión quística grande. Los tejidos se parecen a los tejidos pulmonares, de ahí que se denomine «alveolar». Los huéspedes definitivos habituales son los cánidos, incluidos los lobos y los zorros. Los huéspedes intermedios normales son los roedores. Los seres humanos se infectan de manera accidental al contactar con suelos que contienen huevos.

EPIDEMIOLOGÍA

E. multilocularis es endémico en regiones árticas y alpinas del hemisferio norte. Su endemicidad es alta en la zona occidental de China, Tíbet y Asia Central. En los últimos años, *E. multilocularis* se ha convertido en un problema importante en las regiones alpinas de Europa Central y en las áreas boscosas adyacentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La infección por *E. multilocularis* en los seres humanos afecta casi invariablemente al hígado, en el cual se manifiesta como una masa seudotumoral que se expande gradualmente durante décadas. Los síntomas principales son molestias y tumefacción hepática. El diagnóstico se establece mediante la demostración de una masa característica en los estudios de imagen, la etiología se confirma mediante pruebas serológicas.[11]

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La cirugía sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento de *E. multilocularis*. Deben resecarse todos los tejidos infectado, siempre que sea posible. Una terapia aparentemente curativa debe seguirse de un ciclo de albendazol durante 2 años para disminuir el riesgo de recaídas. En algunos casos, la resección solo es factible cuando se acompaña de trasplante hepático. En los casos en los que no puede practicarse resección quirúrgica, los ciclos prolongados de albendazol pueden suprimir el crecimiento de la lesión. Tras tratamiento con bencimidazoles, la mortalidad es similar a la de la población general equiparada por edad y sexo.

Otras infecciones por larvas de cestodos

La esparganosis se debe a la infección por el estadio larvario (plerocercoide) de *Spirometra mansonoides*. La infección se adquiere por la ingestión o la aplicación de carne infectada (ranas, pájaros, peces) o por la exposición de la piel a carne infectada (p. ej., cataplasmas de tejidos infectados). Tras la infección, los plerocercoides se desarrollan en los tejidos, y se manifiestan típicamente como nódulos subcutáneos o en el sistema nervioso central y en ocasiones con síntomas de larva *migrans*. El tratamiento suele consistir en la resección del nódulo.

La cenurosis es una infección por larvas de cestodos infrecuente secundaria a la infección humana por el estadio larvario de las tenias de los perros *Taenia multiceps* y *Taenia serialis*. En el tejido, las larvas forman una lesión quística que contiene múltiples escólex (el cenuro). La lesión quística suele ser única y con frecuencia se identifica en el cerebro, el ojo o los tejidos blandos. El tratamiento suele consistir en la resección.

Echinococcus oligarthrus y *Echinococcus vogeli* se han asociado a hidatidosis poliquística en la zona norte de Sudamérica. *Taenia crassiceps* se ha identificado en el ojo y en tejidos de huéspedes inmunodeprimidos. También se han identificado organismos parecidos a *Hymenolepis* en tejidos de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Bibliografía de grado A

A1. Baird A, Wiebe S, Zunt JR, et al. Evidence-based guideline: treatment of parenchymal neurocysticercosis: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80:1424-1429.

A2. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:687-695.

A3. Otte WM, Singla M, Sander JW, et al. Drug therapy for solitary cysticercus granuloma: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80:152-162.

A4. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Enhanced steroid dosing reduces seizures during antiparasitic treatment for cysticercosis and early after. *Epilepsia*. 2014;55:1452-1459.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

355

ESQUISTOSOMIASIS (BILHARZIASIS)

EDGAR M. CARVALHO Y ALDO A. M. LIMA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La esquistosomiasis, causada por trematodos del género *Schistosoma,* es una de las enfermedades parasitarias humanas más importantes y representa un problema de salud pública en países en vías de desarrollo de todo el mundo.[1] *S. mansoni, S. haematobium, S. japonicum, S. intercalatum* y *S. mekongi* son las cinco principales especies de *Schistosoma* que afectan al ser humano. Otras especies que parasitan ocasionalmente a las personas son *S. bovis, S. matthei* y algunos esquistosomas aviares.

EPIDEMIOLOGÍA

La esquistosomiasis se produce principalmente en zonas tropicales y subtropicales, especialmente en comunidades depauperadas, sin acceso a agua potable segura o a condiciones higiénicas adecuadas.[2] Se estima que 200 millones de personas presentan este helminto y que entre 600 y 799 millones viven en condiciones de riesgo de contraer la enfermedad.[3] *S. mansoni* está presente en 55 países, principalmente en África, Oriente Medio, Caribe, Brasil, Venezuela y Surinam. *S. haematobium* es endémico en 53 países de Oriente Medio y en la mayor parte del continente africano. *S. japonicum* es endémico en China, Indonesia y Filipinas. Por último, se ha registrado presencia de *S. intercalatum* en 10 países africanos. *S. mekongi* se encuentra en Camboya y Laos.

El carácter endémico de la esquistosomiasis depende de los sistemas urbanos de eliminación de orina *(S. haematobium)* y heces *(S. mansoni, S. japonicum, S. intercalatum, S. mekongi),* de la presencia de ciertos caracoles que actúan como huéspedes y de la exposición humana a las cercarias.[4] Los caracoles de agua dulce que actúan como huéspedes intermediarios pertenecen al género *Biomphalaria* en África y a *Biomphalaria glabrata (Australorbis)* y *Tropicarbis* en Sudamérica e islas del Caribe. En algunos casos, el carácter endémico de la esquistosomiasis se mantiene por la participación de reservorios animales. Tal es el caso de *S. japonicum,* que infecta a perros y vacas. En la naturaleza se han encontrado roedores, monos y babuinos infestados, aunque la función de estos animales como reservorios no parece importante desde el punto de vista epidemiológico.

Etiología y ciclo vital

Los esquistosomas son parásitos trematodos digenéticos (fig. 355-1). Aunque morfológicamente sean distintas, las especies de *Schistosoma* que infectan a humanos comparten ciertas características. El macho, de gran tamaño (0,6-2,2 cm × 2-4 mm), posee un canal ginecóforo ventral, que aloja a la hembra (1,2-2,6 cm × 1-2 mm) durante la cópula. La secuenciación genómica de *S. mansoni* ha quedado bien establecida.

Los gusanos adultos viven en las venas mesentéricas (*S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum*) o en el plexo venoso en torno a los extremos inferiores de los uréteres y la vejiga urinaria *(S. haematobium).* En estas localizaciones inician su reproducción sexual, liberando huevos. Una vez depositados en el huésped, los huevos permanecen



FIGURA 355-1. Ciclo vital del esquistosoma.

booksmedicos.org

en la vena mesentérica, quedan atrapados en los intestinos, pasan a la luz intestinal y migran por la sangre portal hasta el hígado *(S. mansoni, S. japonicum)*. Los huevos de *S. haematobium* pueden quedar atrapados en el intestino y la vejiga, pasar a la luz de estos órganos o quedar en el aparato genital femenino. Después de ser excretados con las heces o la orina al agua, los huevos eclosionan y liberan miracidios ciliados móviles, que penetran en el caracol que actúa como huésped intermediario. Tras la multiplicación asexual en el caracol, el desarrollo de las cercarias, las formas infectantes para el ser humano, se produce en 4-7 semanas. Después de salir de los caracoles, las cercarias sobreviven en agua dulce casi 72 h. Cuando se produce la penetración en la piel del huésped humano, las cercarias pierden la cola y se transforman en esquistosómulos. Estas migran a los pulmones y maduran en alrededor de 6 semanas, dando lugar a gusanos adultos, que descienden a su hábitat final. Es posible ver huevos viables en las excreciones (es decir, heces u orina) 5 a 9 semanas después de la penetración de las cercarias. Los gusanos viven entre 5 y 10 años.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la esquistosomiasis humana aguda se relaciona principalmente con la puesta de huevos y la liberación de antígenos de gusanos adultos y de huevos. En la patogenia de la fase aguda de la enfermedad interviene una intensa respuesta inflamatoria, caracterizada por niveles elevados de citocinas proinflamatorias, como interleucinas 1 y 6 y factor de necrosis tumoral α, y por inmunocomplejos circulantes.

En la esquistosomiasis crónica, la lesión tisular se debe a los granulomas inducidos por los huevos y a la consiguiente aparición de fibrosis. Debido a que el hábitat de los gusanos de *S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum* es el integrado por los vasos sanguíneos mesentéricos, el intestino es la localización de afectación primaria, y la embolia de huevos induce afectación hepática secundaria. La genética del huésped, la respuesta inmunitaria y la carga parasitaria, valorada en función del recuento de huevos en heces, determinan la probabilidad de fibrosis hepática causante de hepatoesplenomegalia. La existencia de polimorfismos en el gen del receptor 1 del interferón γ *(IFNGR1)* guarda relación con la enfermedad hepática grave causada por *S. mansoni.* También hay pruebas de que el aumento de las concentraciones de interleucina 5 y factor de necrosis tumoral α se asocian a fibrosis.[5] Los granulomas constan principalmente de macrófagos, eosinófilos, fibroblastos y depósito de colágeno. El tamaño de estos granulomas y la fibrosis resultante generan la mayoría de las lesiones fibroobstructivas crónicas de la esquistosomiasis. En el hígado, los granulomas provocan obstrucción perisinusoidal del flujo sanguíneo portal, hipertensión portal, esplenomegalia, varices esofágicas y circulación colateral portosistémica. La perfusión de las células hepáticas se conserva y los resultados de las pruebas de función hepática se mantienen normales hasta bien avanzada la enfermedad. En la infección por *S. haematobium,* los huevos y la formación de granulomas afectan sobre todo a uréteres, vejiga y aparato genital.

En las personas con esquistosomiasis, la intensidad de la infección aumenta durante las dos primeras décadas de vida, pues los niños acumulan gusanos y, posteriormente, tal intensidad va disminuyendo. En los individuos infestados por *S. haematobium,* los aumentos progresivos de IgE con la edad y la presencia de anticuerpos IgE dirigidos contra los antígenos de gusano adulto se asocian con bajas intensidades en posteriores reinfestaciones. Sin embargo, en sujetos muy expuestos a aguas contaminadas, pero con resultados negativos en exámenes de heces, no existe evidencia de mayor producción de interferón γ en respuesta a antígenos de *S. mansoni*.[6] Ha quedado demostrada la existencia de un gen principal codominante, llamado *SM1,* que controla la intensidad de la infección por *S. mansoni.* Los niveles de infección por *S. mansoni* se hallan bajo el control de un locus en el cromosoma 5q31-q33, que se encuentra junto con un locus de regulación de los niveles de IgE, lo cual indica que los factores genéticos son probablemente cruciales en lo referente a la susceptibilidad y a la resistencia a la esquistosomiasis.

Debido a que la modulación de la respuesta inmunitaria es característica de la esquistosomiasis crónica, la infestación por *S. mansoni* atenúa las manifestaciones clínicas de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, aunque también afecta a la respuesta inmunológica a las vacunas y altera las manifestaciones de otras enfermedades infecciosas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la esquistosomiasis se clasifican como dermatitis por esquistosomas, esquistosomiasis aguda y esquistosomiasis crónica. La dermatitis por esquistosomas, o prurito del nadador, es una manifestación infrecuente que se observa principalmente cuando las cercarias aviares penetran en la piel y son destruidas. Se trata de un fenómeno de sensibilización que se produce en personas previamente expuestas. Las cercarias desencadenan una respuesta inflamatoria aguda con edema, infiltración temprana de neutrófilos y linfocitos y posterior invasión de eosinófilos. En las 24 h siguientes a la penetración de las cercarias se produce una erupción papular pruriginosa, que alcanza su máxima intensidad a los 2-3 días.

La esquistosomiasis aguda se produce, por lo general, entre 20 y 50 días tras la exposición primaria. Aunque es asintomática en zonas endémicas, la esquistosomiasis aguda se está convirtiendo en un problema clínico frecuente e importante en personas no inmunizadas de regiones urbanas que se exponen por primera vez a una carga infecciosa importante en un área endémica. El síndrome clínico (es decir, con fiebre, escalofríos, aumento de tamaño de hígado y bazo y marcada eosinofilia) descrito en un principio a propósito de la enfermedad por *S. japonicum,* y todavía común en la infestación por esta especie, se está diagnosticando con frecuencia creciente en Brasil en infestados por *S. mansoni.* Malestar general, diarrea, pérdida de peso, tos, disnea, dolor torácico, insuficiencia respiratoria restrictiva y pericarditis son hallazgos importantes en esta fase. Los altos niveles de inmunocomplejos circulantes guardan relación con manifestaciones respiratorias, y los niveles de factor de necrosis tumoral α están ligados a la presencia de dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. La ecografía abdominal revela en ocasiones hepatoesplenomegalia. En personas que viven en zonas endémicas de esquistosomiasis no se observa la enfermedad aguda, debido a la modulación a la baja de la respuesta inmunitaria por parte de los antígenos o idiotipos transferidos de madres a hijos.

En la esquistosomiasis crónica, los principales síntomas de afectación intestinal son dolor abdominal, deposiciones irregulares y sangre en heces. Puede producirse poliposis cólica, especialmente frecuente en Egipto. La afectación hepatoesplénica es la principal causa de morbilidad por *S. mansoni* y *S. japonicum.* Los pacientes pueden permanecer asintomáticos hasta la manifestación de la fibrosis hepática y el desarrollo de hipertensión portal. La fibrosis hepática se debe a una reacción granulomatosa frente a los huevos de *Schistosoma* transportados hasta el hígado. Puede producirse hematemesis a partir de varices gástricas o esofágicas sangrantes. En tales casos, se observan anemia y disminución de las concentraciones séricas de albúmina. Algunos pacientes presentan grave enfermedad hepatoesplénica, con hepatopatía descompensada. Se observan así ictericia, ascitis e insuficiencia hepática. La infección concomitante por especies de *Salmonella* y, en menor medida, por otras bacterias gramnegativas, junto con *S. mansoni* o *S. haematobium,* induce un cuadro de fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia y leucocitosis leve con eosinofilia. Glomerulonefritis, infantilismo e hiperesplenismo son otras complicaciones asociadas a la esquistosomiasis hepatoesplénica. La detección de hipertensión pulmonar se halla en aumento debido al uso de técnicas de diagnóstico más avanzadas. La hipertensión pulmonar, que solía vincularse exclusivamente a la forma hepatoesplénica de la enfermedad, ha sido documentada en pacientes sin fibrosis hepática.[7] En pacientes adultos hospitalizados con infestación por *S. japonicum* se registra esquistosomiasis cerebral en el 1,7 al 4,3% de los casos.[8] Puede ocurrir a las 6 semanas de la infestación y el signo más común es el de epilepsia focal jacksoniana. Ocasionalmente se observan signos y síntomas de encefalitis generalizada. En la esquistosomiasis por *S. mansoni,* la afectación neurológica es infrecuente y, de producirse, se caracteriza principalmente por una mielitis transversa, que se registra principalmente en pacientes sin fibrosis hepática ni hepatoesplenomegalia.[9]

En la infestación por *S. haematobium,* el principal sistema orgánico afectado es el genitourinario. La respuesta granulomatosa aguda frente a los huevos del parásito en las primeras etapas provoca enfermedad urinaria, con úlceras uretrales o poliposis vesical. En la enfermedad crónica, más habitual a edad avanzada, los granulomas existentes en el extremo inferior de los uréteres obstruyen el flujo urinario y causan hidrouréter e hidronefrosis. En esta fase también se observan fibrosis y calcificación vesicales. Hasta el 70% de los infestados presentan hematuria, disuria o polaquiuria. El análisis de orina revela proteinuria y hematuria. Los hallazgos radiológicos son hidronefrosis, hidrouréter, estenosis, dilatación o distorsión ureteral, calcificaciones ureterales, litiasis de uréteres, vejiga calcificada, pólipos, reducción de la capacidad vesical, contracción irregular de la pared vesical o vejiga dilatada por fibrosis del cuello vesical. En zonas endémicas de *S. haematobium* se ha referido aumento de la incidencia de carcinoma epidermoide de vejiga.[10] De manera ocasional se han encontrado huevos de *S. haematobium* en los pulmones, con las consiguientes arteritis pulmonar focal e hipertensión pulmonar. En áreas endémicas de *S. haematobium* se ha documentado esquistosomiasis genital hasta en el 75% de las mujeres,[11] y también se ha referido en niñas.[12] Los síntomas apuntados con mayor frecuencia son sangrado espontáneo, sensación de escozor genital, dispareunia, prurito, tumores por granulomas e infertilidad. Se ha reconocido la asociación entre esquistosomiasis genital e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los monocitos y los linfocitos T $CD4^+$, así como la elevada expresión de los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4 documentados en la esquistosomiasis, podrían facilitar la unión del virus después de la penetración a través de un epitelio friable ulcerado.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de esquistosomiasis solo se establece por identificación de huevos de esquistosoma en heces, orina o en una muestra de biopsia, generalmente rectal (tabla 355-1). Sin embargo, en zonas de bajo endemismo se observa una brusca disminución de la sensibilidad. Los antecedentes de contacto con agua contaminada y las manifestaciones clínicas correspondientes son datos importantes para precisar el diagnóstico. Debido a que los huevos de esquistosomas pueden ser escasos, se ha de proceder a concentración por sedimentación. Todos los huevos en heces, orina o tejidos deben ser examinados a gran aumento para determinar su viabilidad mediante visualización de la actividad de los cilios de las células flamígeras excretoras del miracidio contenido en su interior. Los huevos muertos persisten durante mucho tiempo tras tratamiento satisfactorio o muerte natural de los gusanos. Debido a que la intensidad de la infestación se correlaciona con la morbilidad, se recomiendan métodos cuantitativos, como la técnica de gota gruesa de Kato-Katz para *S. mansoni* y *S. japonicum.* En parasitosis leves se utiliza biopsia rectal. La ecografía permite determinar el grado de fibrosis hepática. La infestación por *S. mekongi* y *S. intercalatum* se diagnostica mediante examen de heces para identificación de los huevos.

booksmedicos.org

TABLA 355-1 DIAGNÓSTICO DE LA ESQUISTOSOMIASIS

ESQUISTOSOMA	HUEVOS	DIAGNÓSTICO
S. haematobium	Presentes sobre todo en la orina, aunque pueden encontrarse también en heces o muestras rectales para biopsia Huevos: 143 × 50 µm; forma ahusada; extremos, anterior redondeado, y posterior cónico, en disminución hasta una fina espina terminal	Obtención de muestra de orina a mediodía (cuando son excretados los huevos): puede ser necesaria más de una muestra Examen de orina directo o mediante filtración de 10 ml de orina a través de membrana de policarbonato Biopsia rectal en casos sospechosos, pero con orina normal Pruebas serológicas para el diagnóstico precoz o en parasitosis leves
S. mansoni	Huevos: 155 × 66 µm; ovalado con larga espina lateral	Examen de heces en busca de huevos Técnica de gota gruesa de Kato-Katz con propósitos de cuantificación Biopsia rectal o pruebas serológicas para diagnosticar casos negativos en heces, especialmente en pacientes con parasitosis leve
S. japonicum	Presentes en heces Huevos: 89 × 67 µm; ovalados o redondeados, con espina lateral corta, en ocasiones curvada	Examen de heces en busca de huevos Técnica de gota gruesa de Kato-Katz (para cuantificación) Biopsia rectal para pacientes con parasitosis leve, especialmente con manifestaciones inhabituales (p. ej., esquistosomiasis cerebral)
S. mekongi	Presentes en heces Huevos: 60 × 32 µm; más pequeños que los huevos de *S. japonicum*	Examen de heces en busca de huevos
S. intercalatum	Presentes en heces Huevos: 180 × 65 µm; espina terminal	Examen de heces en busca de huevos

El examen de la orina en busca de huevos de *S. haematobium* se realiza mediante métodos directos o de concentración. Las muestras deben obtenerse al mediodía, cuando la excreción de huevos es máxima. En pacientes con resultados negativos en orina puede obtenerse una biopsia rectal. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para esquistosomas en orina y heces es sensible y específica.[13] Una vez diagnosticada la esquistosomiasis por *S. haematobium,* se recomienda valoración de la enfermedad del aparato urinario mediante ecografía. Debido al aumento de la incidencia del carcinoma de vejiga, en los pacientes afectados por *S. haematobium* se debe aplicar una estrategia de vigilancia oncológica.

Las pruebas serológicas ayudan a diagnosticar la esquistosomiasis aguda, porque los síntomas son inespecíficos y el hallazgo de huevos en heces refleja la esquistosomiasis crónica.

La determinación cuantitativa de antígenos circulantes en suero y orina es una alternativa para el diagnóstico de la esquistosomiasis. Sin embargo, la sensibilidad del método disminuye en pacientes con infestación leve (< 100 huevos por cada gramo de heces). Esta prueba también se utiliza para controlar la eficacia de la quimioterapia antiesquistosómica. Transcurridos apenas 10 días desde el tratamiento, se observa reducción significativa de las concentraciones de antígeno o negatividad de la prueba.

TRATAMIENTO

Tto

La quimioterapia es, con mucho, el principal método utilizado en profilaxis, control y curación de la esquistosomiasis. En ella se usan diversos compuestos: metrifonato, oxamniquina, pracicuantel y derivados de la artemisina (artesunato y artemetero).[14] El pracicuantel, derivado de la piracinoisoquinolina, es el fármaco de elección para el tratamiento de la esquistosomiasis, por cuatro razones: alta eficacia contra todas las especies de esquistosoma y frente a cestodos, ausencia de graves efectos secundarios a corto y largo plazo, administración de una dosis oral única y coste competitivo. Recientes revisiones confirman que una dosis única (40 mg/kg) es eficaz en la esquistosomiasis por *S. mansoni*.[A1,A2] Dosis inferiores a 40 mg/kg pueden ser menos eficaces y dosis superiores no ofrecen beneficio adicional. La oxamniquina (40 mg/kg) también es eficaz y, sobre la base de los datos limitados de los que se dispone actualmente, no se sabe cuál es la estrategia más eficaz. Un metaanálisis también ha confirmado que los derivados de la artemisinina (a diferencia de los de la oxamniquina), en combinación con pracicuantel, aumentaban las tasas de curación de la esquistosomiasis, lo que no se consiguió en cambio con derivados de artemisinina u oxamniquina únicamente.[A3]

El tratamiento estándar recomendado consiste en una dosis única de pracicuantel, 40 mg/kg, para la infestación por *S. mansoni, S. haematobium* y *S. intercalatum*. En la infestación por *S. japonicum* se recomienda una dosis total de 60 mg/kg, repartida en 2 o 3 dosis en un solo día. Aunque no se han encontrado diferencias significativas en las tasas globales de curación entre pautas de administración de pracicuantel para *S. haematobium* de dosis única (40 mg/kg) y de doble tratamiento (40 mg/kg, con intervalo de 2 semanas), el efecto de este último dio lugar a una reducción significativa de la intensidad de la infestación y a microhematuria, lo cual podría influir en la reducción de la morbilidad.[A4] *S. mekongi* requiere en ocasiones dos tratamientos de 60 mg/kg de peso corporal. Con estas dosis de pracicuantel, las tasas de curación registradas son del 75 al 85% para *S. haematobium,* del 63 al 85% para *S. mansoni,* del 80 al 90% para *S. japonicum,* del 89% para *S. intercalatum* y del 60 al 80% para infecciones dobles por *S. mansoni* y *S. haematobium*. Se ha observado cierta disminución en la eficacia de pracicuantel en pacientes infectados, además, por el virus linfótropo T humano de tipo 1.

El pracicuantel es bien tolerado y es eficaz en pacientes de todas las edades y para las diferentes formas clínicas de esquistosomiasis, incluidos los casos avanzados de afectación hepatoesplénica *(S. mansoni),* esquistosomiasis cerebral *(S. japonicum)* y síndromes neurológicos (*S. mansoni* y *S. haematobium*), posiblemente en asociación con corticoesteroides.[15] Sin embargo, el fármaco tiene escaso efecto profiláctico, lo que reduce su eficacia en zonas de alta transmisión. Existen varios informes de eliminación persistente de huevos de esquistosoma después del tratamiento, lo que fomenta la preocupación por la aparición de resistencias.[16] Un metaanálisis y una revisión sistemática muestran que tanto el artesunato como el artemetero tienen efecto profiláctico, confirmado por varios estudios realizados en China. Se hacen necesarios nuevos estudios que analicen la combinación de quimioterápicos antiesquistosómicos en infestaciones por *S. haematobium* en las que la repetición del tratamiento estándar no consigue acabar con la parasitosis.

Los acontecimientos adversos más frecuentes observados con el uso de pracicuantel u oxamniquina están relacionados con el tubo digestivo: dolor o molestias abdominales, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Estos síntomas se observan hasta en el 50% de los pacientes, aunque generalmente son bien tolerados. Otros efectos secundarios están relacionados con el sistema nervioso central (p. ej., cefalea, mareos, somnolencia) y la piel (p. ej., prurito, erupciones) o son inespecíficos (p. ej., fiebre, fatiga). En general, la experiencia acumulada a partir de numerosos estudios permite concluir que el pracicuantel es un fármaco muy bien tolerado y que requiere mínima supervisión médica, razón por la cual resulta particularmente adecuado para programas masivos de quimioterapia. Aunque se haya documentado reducción de la intensidad de la infestación y de la morbilidad tras quimioterapia masiva, también son necesarios para controlar la enfermedad suministro adecuado de agua potable, uso de molusquicidas, desarrollo de sistemas efectivos de saneamiento y mejora de las condiciones socioeconómicas de la población.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Danso-Appiah A, Olliaro PL, Donegan S, et al. Drugs for treating Schistosoma mansoni infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2. CD000528.

A2. Kramer CV, Zhang F, Sinclair D, et al. Drugs for treating urinary schistosomiasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8. CD000053.

A3. Pérez del Villar L, Burguillo FJ, López-Abán J, et al. Systematic review and meta-analysis of artemisinin based therapies for the treatment and prevention of schistosomiasis. *PLoS ONE*. 2012;7:e45867.

A4. Sacko M, Magnussen P, Traore M, et al. The effect of single dose versus two doses of praziquantel on Schistosoma haematobium infection and pathology among school-aged children in Mali. *Parasitology*. 2009;136:1851-1857.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

356

INFECCIONES POR TREMATODOS HEPÁTICOS, INTESTINALES Y PULMONARES

EDUARDO GOTUZZO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los trematodos, o duelas, pertenecen al filo *Platyhelminthes* y la clase *Trematoda*. En este capítulo se describen las duelas de mayor importancia médica, distintas del *Schistosoma;* pertenecen a las familias *Fasciolidae, Opisthorchiidae, Heterophyidae, Echinostomatidae* y *Troglotrematidae.* Con la excepción de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 355-1 DIAGNÓSTICO DE LA ESQUISTOSOMIASIS

ESQUISTOSOMA	HUEVOS	DIAGNÓSTICO
S. haematobium	Presentes sobre todo en la orina, aunque pueden encontrarse también en heces o muestras rectales para biopsia Huevos: 143 × 50 µm; forma ahusada; extremos, anterior redondeado, y posterior cónico, en disminución hasta una fina espina terminal	Obtención de muestra de orina a mediodía (cuando son excretados los huevos): puede ser necesaria más de una muestra Examen de orina directo o mediante filtración de 10 ml de orina a través de membrana de policarbonato Biopsia rectal en casos sospechosos, pero con orina normal Pruebas serológicas para el diagnóstico precoz o en parasitosis leves
S. mansoni	Huevos: 155 × 66 µm; ovalado con larga espina lateral	Examen de heces en busca de huevos Técnica de gota gruesa de Kato-Katz con propósitos de cuantificación Biopsia rectal o pruebas serológicas para diagnosticar casos negativos en heces, especialmente en pacientes con parasitosis leve
S. japonicum	Presentes en heces Huevos: 89 × 67 µm; ovalados o redondeados, con espina lateral corta, en ocasiones curvada	Examen de heces en busca de huevos Técnica de gota gruesa de Kato-Katz (para cuantificación) Biopsia rectal para pacientes con parasitosis leve, especialmente con manifestaciones inhabituales (p. ej., esquistosomiasis cerebral)
S. mekongi	Presentes en heces Huevos: 60 × 32 µm; más pequeños que los huevos de *S. japonicum*	Examen de heces en busca de huevos
S. intercalatum	Presentes en heces Huevos: 180 × 65 µm; espina terminal	Examen de heces en busca de huevos

El examen de la orina en busca de huevos de *S. haematobium* se realiza mediante métodos directos o de concentración. Las muestras deben obtenerse al mediodía, cuando la excreción de huevos es máxima. En pacientes con resultados negativos en orina puede obtenerse una biopsia rectal. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para esquistosomas en orina y heces es sensible y específica.[13] Una vez diagnosticada la esquistosomiasis por *S. haematobium,* se recomienda valoración de la enfermedad del aparato urinario mediante ecografía. Debido al aumento de la incidencia del carcinoma de vejiga, en los pacientes afectados por *S. haematobium* se debe aplicar una estrategia de vigilancia oncológica.

Las pruebas serológicas ayudan a diagnosticar la esquistosomiasis aguda, porque los síntomas son inespecíficos y el hallazgo de huevos en heces refleja la esquistosomiasis crónica.

La determinación cuantitativa de antígenos circulantes en suero y orina es una alternativa para el diagnóstico de la esquistosomiasis. Sin embargo, la sensibilidad del método disminuye en pacientes con infestación leve (< 100 huevos por cada gramo de heces). Esta prueba también se utiliza para controlar la eficacia de la quimioterapia antiesquistosómica. Transcurridos apenas 10 días desde el tratamiento, se observa reducción significativa de las concentraciones de antígeno o negatividad de la prueba.

TRATAMIENTO

Tto

La quimioterapia es, con mucho, el principal método utilizado en profilaxis, control y curación de la esquistosomiasis. En ella se usan diversos compuestos: metrifonato, oxamniquina, pracicuantel y derivados de la artemisina (artesunato y artemetero).[14] El pracicuantel, derivado de la piracinoisoquinolina, es el fármaco de elección para el tratamiento de la esquistosomiasis, por cuatro razones: alta eficacia contra todas las especies de esquistosoma y frente a cestodos, ausencia de graves efectos secundarios a corto y largo plazo, administración de una dosis oral única y coste competitivo. Recientes revisiones confirman que una dosis única (40 mg/kg) es eficaz en la esquistosomiasis por *S. mansoni*.[A1,A2] Dosis inferiores a 40 mg/kg pueden ser menos eficaces y dosis superiores no ofrecen beneficio adicional. La oxamniquina (40 mg/kg) también es eficaz y, sobre la base de los datos limitados de los que se dispone actualmente, no se sabe cuál es la estrategia más eficaz. Un metaanálisis también ha confirmado que los derivados de la artemisinina (a diferencia de los de la oxamniquina), en combinación con pracicuantel, aumentaban las tasas de curación de la esquistosomiasis, lo que no se consiguió en cambio con derivados de artemisinina u oxamniquina únicamente.[A3]

El tratamiento estándar recomendado consiste en una dosis única de pracicuantel, 40 mg/kg, para la infestación por *S. mansoni, S. haematobium* y *S. intercalatum*. En la infestación por *S. japonicum* se recomienda una dosis total de 60 mg/kg, repartida en 2 o 3 dosis en un solo día. Aunque no se han encontrado diferencias significativas en las tasas globales de curación entre pautas de administración de pracicuantel para *S. haematobium* de dosis única (40 mg/kg) y de doble tratamiento (40 mg/kg, con intervalo de 2 semanas), el efecto de este último dio lugar a una reducción significativa de la intensidad de la infestación y a microhematuria, lo cual podría influir en la reducción de la morbilidad.[A4] *S. mekongi* requiere en ocasiones dos tratamientos de 60 mg/kg de peso corporal. Con estas dosis de pracicuantel, las tasas de curación registradas son del 75 al 85% para *S. haematobium,* del 63 al 85% para *S. mansoni,* del 80 al 90% para *S. japonicum,* del 89% para *S. intercalatum* y del 60 al 80% para infecciones dobles por *S. mansoni* y *S. haematobium*. Se ha observado cierta disminución en la eficacia de pracicuantel en pacientes infectados, además, por el virus linfótropo T humano de tipo 1.

El pracicuantel es bien tolerado y es eficaz en pacientes de todas las edades y para las diferentes formas clínicas de esquistosomiasis, incluidos los casos avanzados de afectación hepatoesplénica *(S. mansoni),* esquistosomiasis cerebral *(S. japonicum)* y síndromes neurológicos (*S. mansoni* y *S. haematobium*), posiblemente en asociación con corticoesteroides.[15] Sin embargo, el fármaco tiene escaso efecto profiláctico, lo que reduce su eficacia en zonas de alta transmisión. Existen varios informes de eliminación persistente de huevos de esquistosoma después del tratamiento, lo que fomenta la preocupación por la aparición de resistencias.[16] Un metaanálisis y una revisión sistemática muestran que tanto el artesunato como el artemetero tienen efecto profiláctico, confirmado por varios estudios realizados en China. Se hacen necesarios nuevos estudios que analicen la combinación de quimioterápicos antiesquistosómicos en infestaciones por *S. haematobium* en las que la repetición del tratamiento estándar no consigue acabar con la parasitosis.

Los acontecimientos adversos más frecuentes observados con el uso de pracicuantel u oxamniquina están relacionados con el tubo digestivo: dolor o molestias abdominales, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Estos síntomas se observan hasta en el 50% de los pacientes, aunque generalmente son bien tolerados. Otros efectos secundarios están relacionados con el sistema nervioso central (p. ej., cefalea, mareos, somnolencia) y la piel (p. ej., prurito, erupciones) o son inespecíficos (p. ej., fiebre, fatiga). En general, la experiencia acumulada a partir de numerosos estudios permite concluir que el pracicuantel es un fármaco muy bien tolerado y que requiere mínima supervisión médica, razón por la cual resulta particularmente adecuado para programas masivos de quimioterapia. Aunque se haya documentado reducción de la intensidad de la infestación y de la morbilidad tras quimioterapia masiva, también son necesarios para controlar la enfermedad suministro adecuado de agua potable, uso de molusquicidas, desarrollo de sistemas efectivos de saneamiento y mejora de las condiciones socioeconómicas de la población.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Danso-Appiah A, Olliaro PL, Donegan S, et al. Drugs for treating Schistosoma mansoni infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2. CD000528.

A2. Kramer CV, Zhang F, Sinclair D, et al. Drugs for treating urinary schistosomiasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8. CD000053.

A3. Pérez del Villar L, Burguillo FJ, López-Abán J, et al. Systematic review and meta-analysis of artemisinin based therapies for the treatment and prevention of schistosomiasis. *PLoS ONE*. 2012;7:e45867.

A4. Sacko M, Magnussen P, Traore M, et al. The effect of single dose versus two doses of praziquantel on Schistosoma haematobium infection and pathology among school-aged children in Mali. *Parasitology*. 2009;136:1851-1857.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

356

INFECCIONES POR TREMATODOS HEPÁTICOS, INTESTINALES Y PULMONARES

EDUARDO GOTUZZO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los trematodos, o duelas, pertenecen al filo *Platyhelminthes* y la clase *Trematoda*. En este capítulo se describen las duelas de mayor importancia médica, distintas del *Schistosoma;* pertenecen a las familias *Fasciolidae, Opisthorchiidae, Heterophyidae, Echinostomatidae* y *Troglotrematidae.* Con la excepción de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 356-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR DUELAS HEPÁTICAS, INTESTINALES Y PULMONARES EN LOS SERES HUMANOS

DUELA, NÚMERO DE PERSONAS INFECTADAS Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS FASES AGUDA Y CRÓNICA	DIAGNÓSTICO*	TRATAMIENTO†
DUELAS HEPÁTICAS			
Fasciola spp. 17 millones Cosmopolita	Aguda Hepatomegalia, eosinofilia, fiebre, dolor abdominal, lesiones seudometastásicas en la TC hepática‡ Crónica Obstrucción biliar, cálculos biliares, fibrosis, colangitis§	Heces negativas Serología (Fas2 ELISA) Huevos en las heces Fas2 ELISA	TCZ
Opisthorchis spp. 11,2 millones Asia	Fiebre, malestar, artralgias, linfoadenopatía y exantema‡ Ictericia, colangitis, colangiocarcinoma§	Serología Huevos en las heces	PZQ
Clonorchis spp. 35 millones Asia Europa del Este	Fiebre, exantema, malestar y molestias en el HD‡ Coledocolitiasis, colangitis, colecistitis, absceso hepático y posible colangiocarcinoma§	Serología Huevos en las heces	PZQ
DUELAS INTESTINALES			
Fasciolopsis buski y otras¶ 50 millones Asia y norte de África	Inflamación del intestino delgado, úlceras, secreción mucosa, enteropatía con pérdida de proteínas, malabsorción	Huevos en las heces	PZQ
DUELA PULMONAR			
Paragonimus spp. 22 millones Asia, América, África	Dolor abdominal, dolor pleurítico, tos, eosinofilia‡ Hemoptisis, tos, derrames pleurales crónicos, quistes pulmonares, absceso§	Serología Huevos en el esputo o las heces	PZQ o TCZ

*Remítase al texto, al apartado «Diagnóstico», para consultar la morfología y el tamaño de los huevos.
†Remítase al texto, al apartado «Tratamiento» para consultar los regímenes terapéuticos.
‡Aguda.
§Crónica. En la infección crónica es de elección una técnica de sedimentación (técnica sugerida: técnica de sedimentación rápida o técnica de Kato-Katz).
¶Diagnóstico y tratamiento aplicable también a otras duelas intestinales.

ELISA = análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas; HD = hipocondrio derecho; PZQ = pracicuantel; TC = tomografía computarizada; TCZ = triclabendazol.

esquistosomas, todos los gusanos planos de relevancia clínica son hermafroditas. Las duelas sanguíneas, o esquistosomas, se comentan en el capítulo 355. En la tabla 356-1 se resume la epidemiología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento.

DUELAS HEPÁTICAS

Fasciolosis

La fasciolosis es una zoonosis causada por *Fasciola hepatica* (adulto: 30 por 13 mm) o por *Fasciola gigantica* (adulto: 75 por 20 mm). Los huéspedes naturales más frecuentes son las ovejas, el ganado vacuno y las cabras.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección tiene una distribución global. Las tierras altas de Perú, Bolivia, Ecuador, Egipto y Vietnam son las regiones del mundo más afectadas. En Perú y en Bolivia se han detectado tasas de prevalencia mayores del 60%. Las estimaciones del número de personas infectadas en algunos países son 830.000 en Egipto, 742.000 en Perú, 360.000 en Bolivia, 37.000 en Yemen, 20.000 en Ecuador y 10.000 en Irán. Se ha calculado que, en todo el mundo, están infectadas entre 2,4 y 17 millones de personas.[1]

BIOPATOLOGÍA

El ciclo vital empieza cuando se depositan en el agua los huevos del parásito procedentes de las heces; aparecen los miracidios, los cuales se desarrollan y eclosionan en 9-14 días e invaden numerosas especies de caracoles de agua dulce (especies de *Lymnaea*), en las que se multiplican a esporozoítos, redias y cercarias durante un período de 4-7 semanas. Migran a continuación en forma de cercarias nadando libremente, que posteriormente se unen a los berros, la alfalfa, la menta, el perejil o el *khat*. La fuente de infección principal es el consumo de verduras crudas o de agua contaminada con metacercarias. Las mujeres tienen una incidencia de enfermedad mayor, con infecciones y complicaciones más graves que los hombres.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras el consumo de verduras contaminadas, las larvas se desenquistan en el duodeno y migran a continuación a través de la pared intestinal hasta el hígado por la cavidad peritoneal. En 4 semanas alcanzan el hígado, atraviesan la cápsula de Glisson y desencadenan dolor e inflamación. Tras la invasión hepática a veces se produce diarrea aguda, de 2-5 días de duración. Durante la migración a través del hígado, el proceso inflamatorio en curso va acompañado de fiebre, dolor e hipereosinofilia. En casos aislados hay hemorragia intensa, manifestada como hematoma subcapsular. La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética o la ecografía pueden detectar estas lesiones iniciales. Asimismo, la migración del parásito deja una huella o un rastro que puede apreciarse en los cortes histológicos o mediante imágenes (TC). Las duelas a veces mueren y dejan cavidades llenas de restos necróticos, que a la larga son sustituidas por tejido cicatricial, el cual se calcifica posteriormente. Al cabo de 3-5 meses de migración en el hígado, las larvas juveniles alcanzan finalmente las vías biliares. Durante esta fase invasiva, migratoria o aguda, las manifestaciones clínicas consisten en fiebre prolongada, hepatomegalia, dolor abdominal y eosinofilia. En la TC se aprecian numerosas lesiones hipodensas, parecidas a metástasis, pero cambian de posición, atenuación y configuración a lo largo del tiempo, ya que los parásitos siguen migrando. La fasciolosis aguda se parece clínicamente a la colecistitis, pero con el añadido de una eosinofilia significativa. Puede manifestarse en viajeros con hematoma subcapsular o con lesiones seudometastásicas en la TC del hígado. La hiperbilirrubinemia está notablemente ausente en esta fase. Otras manifestaciones son anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, tos, diarrea, urticaria, linfoadenopatía y artralgias. En ocasiones, las larvas juveniles alcanzan otros focos ectópicos o extrahepáticos, como el tejido subcutáneo, el páncreas, el ojo, el cerebro[2] y la pared gástrica, entre otros. En las regiones endémicas, la manifestación de la fase aguda puede superponerse a la infección crónica.

La llegada del parásito a las vías biliares marca el inicio de la fase crónica. Las duelas maduras consumen hepatocitos y el epitelio del conducto, y residen durante años en las vías biliares comunes y hepáticas, y a veces en la vesícula biliar. En esta fase crónica, el hígado contiene vías biliares grandes, dilatadas, de pared gruesa y calcárea, con bilis de color amarillo parduzco. Las vías biliares tienen una pared hiperplásica engrosada con una fibrosis notable. Los síntomas suelen reflejar obstrucción biliar con dolor cólico en el hipocondrio derecho y la región epigástrica. La eosinofilia está ausente en la mitad de los casos crónicos. Los quistes pueden sobreinfectarse por bacterias y desencadenar colangitis. Otras complicaciones son hemobilia y fibrosis hepática. La fosfatasa alcalina está elevada con frecuencia debido a la obstrucción biliar, la cual obliga a veces a practicar una intervención quirúrgica. En las modalidades de imagen, a menudo las lesiones iniciales pueden confundirse con metástasis hepáticas. Otros signos en la TC son hepatomegalia, lesiones hipodensas en surco en localizaciones subcapsulares, múltiples áreas nodulares hipodensas (lesiones seudoabscesificadas) o lesiones ramificadas en forma de embudo, serpiginosas y tortuosas de baja densidad con un tamaño de 2-10 mm. La TC puede poner de manifiesto también la presencia de hematoma subcapsular, refuerzo de la cápsula

booksmedicos.org

de Glisson, granuloma necrótico y calcificaciones quísticas. Tras la maduración, las duelas adultas comienzan a depositar huevos, los cuales son eliminados a través del esfínter de Oddi hasta el intestino y se eliminan al exterior junto con las heces. Los parásitos adultos pueden vivir en las vías biliares hasta 13 años. En las poblaciones endémicas, la infección crónica se manifiesta con síntomas leves, mientras que en los viajeros o en los residentes transitorios, puede provocar obstrucción biliar, y se observan parásitos adultos en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

En resumen, la presentación típica de la fasciolosis aguda debe diferenciarse de la colecistitis. La «metástasis hepática», con fiebre e hipereosinofilia, plantea la posibilidad de esta infección y, en niños y adolescentes, la toxocariasis sistémica es el diagnóstico diferencial.

Clonorquiasis y opistorquiasis

La clonorquiasis es la enfermedad causada por *Clonorchis sinensis,* también denominada duela hepática china u oriental (adulto: 10-25 por 3-5 mm). La opistorquiasis está causada por *Opisthorchis viverrini* (adulto: 5-10 por 1-2 mm) y *Opisthorchis felineus* (adulto: 7-12 por 2-3 mm). Los huéspedes naturales más frecuentes son perros, gatos, cerdos y algunos mamíferos salvajes pequeños.

EPIDEMIOLOGÍA

El cálculo global de personas infectadas es de 46,2 millones: 35 millones por *C. sinensis* (15 millones en China), 10 millones por *O. viverrini* (8 millones en Tailandia) y 1,2 millones por *O. felineus.* Hay 601 millones de personas con riesgo de infección por *Clonorchis* y 79,8 millones con riesgo de infección por *Opisthorchis*. Ambas infecciones son endémicas en el Lejano Oriente, en el Sudeste Asiático y Europa del Este. *C. sinensis* es endémica en el noreste de China, el sur de Corea, Japón, Taiwán, el norte de Vietnam y la zona más oriental de Rusia, mientras que *O. viverrini* es endémica en Laos, Tailandia, Vietnam y Camboya. La infección por *O. felineus* es prevalente en Rusia, Ucrania y Kazajistán.

BIOPATOLOGÍA

El ciclo vital empieza cuando el gusano adulto deposita los huevos completamente desarrollados, los cuales son eliminados al exterior con las heces. Eclosionan en el agua y los miracidios infectan su primer huésped intermedio, un caracol de agua dulce (especies de *Bithynia* o especies de *Parafossarulus*), donde se transforman en esporozoítos, redias y cercarias. Estas últimas son liberadas desde el caracol y penetran en el interior de peces de agua dulce, que son los segundos huéspedes intermedios (especies de *Cyclocheilichthys,* especies de *Puntius, Hampala dispar*); las cercarias se enquistan en forma de metacercarias en los músculos o bajo las escamas. En general, la infección se adquiere al ingerir productos de peces ciprínidos crudos o poco cocinados en áreas rurales o platos como el *koi-pla,* una ensalada hecha con pescado crudo. Las metacercarias pasan por el estómago y alcanzan el intestino delgado sanas y salvas. A continuación, a través de la ampolla de Vater, alcanzan las vías biliares, donde maduran hasta gusanos adultos en 4 semanas y depositan huevos operculados de color amarillento. Los parásitos pueden vivir hasta 45 años en un huésped humano.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clonorquiasis, como infección aguda secundaria a *C. sinensis,* suele ser asintomática, pero algunos pacientes pueden manifestar fiebre, exantema, malestar general y molestias en el hipocondrio derecho.[3] Las infecciones crónicas pueden manifestarse en forma de colangitis piógena recurrente, colecistitis, ictericia obstructiva, hepatomegalia, tumores hepáticos múltiples, colelitiasis o pancreatitis. En portadores crónicos con alta carga parasitaria puede desarrollarse colangiocarcinoma, especialmente en Tailandia.

La opistorquiasis, como infección aguda secundaria a *O. viverrini,* puede causar dolor en el hipocondrio derecho, flatulencias, fatiga y sensación de calor sobre el abdomen. En la fase crónica aparece una hepatomegalia leve, principalmente en los pacientes con infestación intensa (recuento de huevos > 10.000/g). No se observa ictericia ni esplenomegalia. Los cálculos en las vías biliares intrahepáticas y la colangitis supurativa recurrente son manifestaciones frecuentes de la opistorquiasis. Debe sospecharse la posibilidad de un colangiocarcinoma asociado a duelas siempre que se detecte ictericia y colangitis ascendente.[4]

En la opistorquiasis causada por *O. felineus,* la infestación suele aparecer tras el consumo de pescado crudo, ligeramente sazonado y congelado («estroganina»), y los síntomas agudos aparecen entre 2 y 4 semanas más tarde, con fiebre alta, náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar general, artralgias, linfoadenopatías y exantema. La eosinofilia periférica es un hallazgo habitual, especialmente durante las primeras 2-6 semanas de la infección, junto con elevación de las enzimas hepáticas. En la infección crónica, la eosinofilia suele ser más leve. Los pacientes pueden presentar colangitis supurativa y abscesos hepáticos por obstrucción biliar. La ecografía o la TC demuestran los cambios anatomopatológicos en el hígado, como la dilatación de las vías biliares intrahepáticas y cambios periductales.

Las consecuencias clínicas y patológicas de estas duelas guardan relación con la intensidad y la duración de las infestaciones acumuladas. En general, provocan inflamación alrededor del árbol biliar, hiperplasia intensa de las células epiteliales, metaplasia de las células productoras de mucina en la mucosa y fibrosis periductal progresiva. Hay una asociación clara entre la infección por *O. viverrini* y el colangiocarcinoma.[5] Varios compuestos *N*-nitroso y sus precursores aparecen en valores bajos en los alimentos fermentados, como la pasta de pescado fermentada *(pla ra),* un condimento que constituye un componente ubicuo de la cocina del noreste de Tailandia y Laos.

DUELAS INTESTINALES

El trematodo más frecuente en los seres humanos es *Fasciolopsis buski* (adulto: 20-75 por 8-20 mm). Se encuentra principalmente en las regiones central y del sudeste de Asia. *F. buski* es un parásito frecuente en los cerdos. Otros son *Heterophyes* (adulto: 1-2 mm de longitud), *Metagonimus yokogawai* (adulto: 1-2,5 por 0,4-0,75 mm) y especies de *Echinostoma* (adulto: 6,5 por 1-2 mm).

EPIDEMIOLOGÍA

Se han identificado más de 50 especies de trematodos intestinales del Lejano Oriente, Oriente Medio y norte de África, que causan infecciones en los seres humanos. *H. heterophyes* también se ha detectado en la región del delta del Nilo en Egipto. Se calcula que entre 40 y 50 millones de personas están infectadas con una o varias especies de duelas intestinales. Sus ciclos de vida son similares. El gusano adulto, unido a la pared intestinal de los seres humanos, produce huevos que son eliminados por las heces. Los huevos alcanzan el agua y los miracidios se desarrollan y penetran en el primer huésped intermedio, los caracoles. Durante las 6-7 semanas que pasan en el interior de los caracoles, desarrollan esporozoítos, redias y cercarias. Las cercarias abandonan los caracoles para enquistarse en el segundo huésped intermedio, que pueden ser caracoles de agua dulce, peces, renacuajos y verduras. Los seres humanos se infectan al comer tallos crudos, hojas (especialmente brotes de bambú), berros o castañas de agua con metacercarias enquistadas. En el duodeno de los seres humanos, las metacercarias se unen a las paredes y se convierten en gusanos adultos en aproximadamente 3 meses.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A pesar del hecho de que la mayoría de las infecciones por duelas intestinales son asintomáticas, pueden ocasionar inflamación, úlceras y secreción mucosa en el lugar de adhesión, sobre todo en el duodeno y el yeyuno. De hecho, se han observado casos de hemorragia digestiva, perforación y abscesos. El diagnóstico diferencial comprende fiebre tifoidea, tuberculosis intestinal y amebiasis. En estos casos endémicos, la colitis ulcerosa y otras enfermedades inflamatorias intestinales son inhabituales. En las infestaciones intensas se han mencionado casos de obstrucción intestinal, enteropatía con pérdida de proteínas, enteropatía, malabsorción, trastornos de absorción de la vitamina B_{12}, hipoalbuminemia y anasarca. El gusano adulto provoca cuadros traumáticos, tóxicos y obstructivos de la mucosa intestinal. Algunos casos se han diagnosticado por la visualización directa del parásito mediante esofagogastroduodenoscopia.

DUELAS PULMONARES

La paragonimiasis es una zoonosis causada por especies de *Paragonimus* (tamaño del adulto: 10 por 5 mm).[6] Entre los huéspedes que actúan de reservorio están los felinos, los cánidos, los vivérridos, los mustélidos, algunos roedores y los cerdos. Se conocen al menos 10 especies de *Paragonimus* que provocan enfermedad en los seres humanos; de ellos, *Paragonimus westermani* es el más frecuente.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que en todo el mundo hay unos 22 millones de personas infectadas por especies de *Paragonimus*, y 293 millones están en riesgo de infectarse. La paragonimiasis humana se distribuye principalmente en el Sudeste Asiático, Japón, Corea, China y Filipinas, donde *P. westermani* es la especie principal. En otras áreas de endemicidad baja se han identificado otras especies, como *Paragonimus mexicanus* en Latinoamérica, *Paragonimus kellicotti* en Norteamérica, *Paragonimus heterotremus* en la India y *Paragonimus africanus* y *Paragonimus uterobilateralis* en la zona oriental de África.

BIOPATOLOGÍA

El ciclo vital empieza cuando los huevos anembrionados son excretados en el esputo, o bien pueden deglutirse y eliminarse por las heces. En el exterior, los huevos desarrollan embriones, los miracidios eclosionan, buscan su primer huésped intermedio, un caracol (familias *Pleuroceridae* y *Thiaridae*), y penetran en tejidos blandos. En el interior del caracol se produce la reproducción asexual durante varias semanas, con la transformación hacia esporozoítos, redias y cercarias; estas últimas salen del caracol e invaden el segundo huésped intermedio, un crustáceo como los cangrejos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de mar o de río, donde se enquistan y se transforman en cercarias. Este es el estadio infeccioso para el huésped mamífero. La infección en los seres humanos se produce al ingerir cangrejos de río o de mar mal cocinados o escabechados que albergan las metacercarias del parásito. Las metacercarias se desenquistan en el duodeno, atraviesan la pared intestinal y migran a través de la cavidad peritoneal hacia los pulmones. Durante la migración a través del peritoneo y el diafragma, el proceso inflamatorio provoca dolor abdominal y tos seca. Cuando invaden los pulmones, se encapsulan y se desarrollan hacia formas adultas. Las infecciones pueden persistir durante 20 años en los seres humanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La paragonimiasis aparece típicamente por el consumo de crustáceos crudos o poco cocidos, sobre todo cangrejos. Recientemente se han documentado varios casos autóctonos en EE. UU. en la zona del Medio Oeste en personas que consumieron cangrejos de río crudos al acampar durante el verano.[7] La mayoría de las personas infectadas permanece asintomática y presenta un cuadro subclínico. Durante el primer mes de la infección, el dolor abdominal puede reflejar la migración de las larvas juveniles a través de la cavidad abdominal antes de alcanzar los pulmones. La irritación del diafragma o la pleura puede desencadenar tos seca, que se sigue de fiebre, dolor torácico, fatiga y urticaria, así como de eosinofilia. En esta etapa pueden verse derrames pleurales, y se aprecia una eosinofilia significativa en el análisis del líquido pleural, lo cual podría ser la primera pista diagnóstica. De hecho, las manifestaciones pleurales predominan al principio de la enfermedad, mientras que las lesiones del parénquima pulmonar predominan más tarde en la evolución del cuadro. Además, puede aparecer neumotórax y eosinofilia leve al cabo de solo 1 mes después de la infección. Los gusanos en migración pueden provocar bronquiectasias, neumonitis intersticial, hemorragia transitoria o bronconeumonía. De nuevo, las lesiones pulmonares y la eosinofilia pueden suscitar la posibilidad de paragonimiasis. La tos y la hemoptisis recurrente son signos clínicos frecuentes en esta fase. El estadio crónico se produce cuando los gusanos se emparejan en un quiste en el parénquima pulmonar. Los huevos se generan 6 semanas después de la infección, y si hay comunicación con el árbol bronquial, pueden verse en la muestra de esputo con microscopio, o pueden deglutirse y eliminarse por las heces. La coloración herrumbrosa del esputo se debe a la presencia de huevos de *Paragonimus* de color marrón claro u oscuro; los esputos de estos pacientes se han descrito clásicamente como «limaduras de hierro». Pueden verse cristales de Charcot-Leyden.

La eosinofilia en sangre periférica y la elevación de los valores séricos de IgE se observan en cerca del 80% de los pacientes. Los signos frecuentes en la TC son derrame pleural, hidroneumotórax, nódulos pulmonares o consolidación de espacios aéreos y quistes. La forma ectópica más frecuente es la paragonimiasis cerebral, que se manifiesta como meningitis o meningoencefalitis eosinofílica, tumores cerebrales o simplemente calcificaciones residuales por una infección antigua.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR DUELAS HEPÁTICAS, INTESTINALES Y PULMONARES

DIAGNÓSTICO

En general, la transmisión de los trematodos por los alimentos está restringida geográficamente y su distribución es uno de los factores más importantes para sospechar este diagnóstico. En un contexto clínico apropiado, los datos de laboratorio y de imagen pueden añadir información para acotar el diagnóstico diferencial. Las infecciones por duelas agudas exigen un elevado nivel de sospecha. Las pruebas serológicas, la visualización directa de las larvas que migran o el tratamiento empírico con una respuesta clínica significativa (como la disminución de la eosinofilia) constituyen criterios mayores para confirmar el diagnóstico. En la fase crónica, el diagnóstico suele establecerse mediante la visualización de los huevos en las heces o, en el caso de *Paragonimus,* en el esputo. Debe realizarse una técnica de sedimentación en una serie de, al menos, tres muestras de heces, en días alternos o incluso en semanas alternas. Algunas de las técnicas de sedimentación o de concentración parasitológicas empleadas para estas infecciones son la técnica de sedimentación rápida de Lumbreras, la técnica de Kato-Katz y la técnica de concentración de formalina en éter. Los inmunodiagnósticos son instrumentos excelentes, sobre todo en los pacientes en los que no se demuestran huevos en las muestras clínicas.

Si se sospecha firmemente una fasciolosis aguda, el siguiente paso debería ser la serología. El análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) de anticuerpos basados en la catepsina 1 tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 84%. Si fuesen negativos, el diagnóstico sería improbable. En caso de no disponer de serología, en la TC del hígado pueden visualizarse los trayectos de migración típicos. Sin embargo, como las lesiones parasitarias se parecen mucho a las metástasis, puede que sea necesario realizar una biopsia hepática. Si no se dispone de serología ni de TC, el mejor criterio para establecer el diagnóstico consiste en observar la resolución clínica (incluida la eosinofilia) con la administración de un curso de triclabendazol. En la fasciolosis crónica, la técnica de sedimentación rápida de Lumbreras es la técnica de elección para detectar los huevos en las heces. Se prefieren al menos tres muestras. Si fuesen negativas, la serología podría ser de utilidad. La ecografía y la TC tienen una sensibilidad baja en esta fase. La CPRE suele detectar los parásitos adultos en el conducto biliar cuando se practica por otros motivos. No obstante, la CPRE puede ser de suma utilidad para eliminar los parásitos adultos que provocan obstrucción biliar.

En la opistorquiasis puede realizarse un examen serológico o de las heces para acercarse al diagnóstico. La prueba de ELISA basada en Ov-CP-1 tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96%. En el caso de *C. sinensis*, la prueba de ELISA tiene una sensibilidad del 81,3-96% y una especificidad del 92,6-96,2%. La técnica de Kato-Katz es la prueba de elección para detectar los huevos y para medir la intensidad de la infección. Los huevos intestinales pueden detectarse mediante una técnica de sedimentación de las heces, preferiblemente en muestras de heces consecutivas.

En la paragonimiasis se ha usado la inmunotransferencia con un extracto de antígeno crudo de *P. westermani* en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; la sensibilidad de la prueba es del 96%, y la especificidad, del 99%. Este sería el primer paso ideal para confirmar el diagnóstico. En la fase aguda se desconoce la localización precisa de las larvas que están migrando, y una biopsia puede no necesariamente localizar el parásito. Cuando los hallazgos serológicos son negativos (o no está disponible), un ciclo de pracicuantel o de triclabendazol con una respuesta clínica positiva en 48-72 h constituye un criterio mayor para el diagnóstico. En la fase crónica deben examinarse varias muestras de esputo mediante una técnica de sedimentación para aumentar la sensibilidad. Los exámenes de las heces son complementarios, ya que los huevos pueden ser deglutidos por el huésped y eliminados a continuación por las heces. Si un quiste pulmonar contiene parásitos adultos, pero los huevos no tienen comunicación con el bronquio principal, la evaluación serológica está indicada para confirmar el diagnóstico. En caso de no disponer de ella, estaría justificada la biopsia.

Las características morfológicas y el tamaño de los huevos en el microscopio óptico pueden ser suficientes para identificar la duela concreta. En el caso de *Fasciola*, el huevo es grande, elíptico y oval, con un opérculo poco claro y una coraza fina. El huevo de *F. hepatica* mide 120-150 por 63-90 µm, el huevo de *F. gigantica* mide 160-190 por 70-90 µm y el huevo de *F. buski* mide 130-159 por 78-98 µm. Los huevos de *Opisthorchis* son alargados con un opérculo en el extremo anterior y un «botón» terminal afilado en el extremo posterior (26-30 por 11-15 µm). Los huevos de *C. sinensis* (27-35 por 11-20 µm) son pequeños, ovoides o alargados, con extremos posteriores redondos y anchos, un opérculo convexo que descansa sobre los «hombros» y una pequeña «protuberancia» en los extremos posteriores. Los huevos de *H. heterophyes* y *M. yokogawai* tienen un tamaño similar, de 26-30 por 15-17 µm. Los huevos de *Echinostoma* son de color marrón y operculados y miden 83-116 por 58-69 µm. Los huevos de *Paragonimus* miden 68-118 por 39-67 µm, su color es marrón rojizo y tienen un aspecto ovoide o alargado, con una coraza fina; el opérculo está ligeramente aplanado y encaja en la zona del hombro de la coraza, mientras que el extremo posterior está engrosado. El huevo suele ser asimétrico, con un lado ligeramente aplanado.

TRATAMIENTO

Tto

Los fundamentos y los detalles del tratamiento antiparasitario se comentan en el capítulo 344. En la fasciolosis, el tratamiento con una o dos dosis de 10 mg/kg de triclabendazol, consigue una tasa de curación mayor del 90% y constituye el tratamiento de elección.[A1] La curación se consigue si los exámenes de las heces siguen siendo negativos durante al menos 3 meses. La serología suele tardar más de un año en resolverse. En el tratamiento de la fase crónica, los parásitos muertos en ocasiones pueden provocar obstrucción biliar, con la necesidad consiguiente de una interconsulta quirúrgica. En caso de fracaso, algunos expertos recomiendan dosis dobles de triclabendazol durante 2 días. Recientemente, la nitazoxanida ha mostrado resultados alentadores en México, aunque se requieren más experiencias. En la infección por *O. viverrini*, una dosis única de pracicuantel (40-50 mg/kg) consigue una tasa de curación del 91 al 97%. En la clonorquiasis, la dosis recomendada de pracicuantel es de 25 mg/kg tres veces al día (dosis total de 75 mg/kg), que alcanza una tasa de curación del 83 al 85%. La tribendimidina se ha demostrado tan eficaz como el pracicuantel contra la infección por *C. sinensis,* con menos efectos adversos, en un ensayo abierto con 74 pacientes.[A2] Para las duelas intestinales se recomienda pracicuantel, 25 mg/kg por boca, tres veces al día durante 1 día. En la paragonimiasis, la administración de pracicuantel, 25 mg/kg por boca, tres veces al día durante 3 días, o de triclabendazol, 10 mg/kg por boca una o dos veces, es sumamente eficaz. La cirugía puede ser necesaria en los casos ectópicos. Durante el seguimiento, la negatividad de los exámenes de las heces en las semanas posteriores puede confirmar la curación. Sin embargo, como la tasa de reinfección es alta en los individuos de las regiones endémicas, un resultado positivo súbito del examen de las heces es altamente sugestivo de una infección nueva, en lugar de un fracaso en la respuesta al tratamiento.

booksmedicos.org

PREVENCIÓN

La prevención de la infección por estas duelas depende de varios factores, como el reconocimiento de su distribución geográfica y la evitación del consumo de verduras, pescados o cangrejos de río crudos, o agua contaminada procedente de regiones endémicas. Los individuos que vayan a viajar o que estén planeando residir en áreas endémicas, deben recibir el asesoramiento adecuado, no solo para prevenir la infección por duelas, sino también para informarles del riesgo de coinfección por otros parásitos. El control de estas duelas en los animales no es una medida práctica, ya que los reservorios son animales salvajes. Sin embargo, el control de las infecciones en los seres humanos es problemático, ya que implicaría cambiar hábitos culturales, dietéticos y sanitarios largamente establecidos. La quimioterapia masiva en las poblaciones con índices de endemia altos puede disminuir la infección en los seres humanos y en determinados animales.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Hien TT, Truong NT, Minh NH, et al. A randomized controlled pilot study of artesunate versus triclabendazole for human fascioliasis in central Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:388-392.

A2. Qian MB, Yap B, Yang YC, et al. Efficacy and safety of tribendimidine against Clonorchis sinesis. *Clin Infect Dis.* 2013;56:e76-e82.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

357 INFECCIONES INTESTINALES POR NEMATODOS

DAVID J. DIEMERT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los nematodos son gusanos redondos no segmentados que pertenecen al filo *Nematoda*. La mayoría de las especies vive libremente en el suelo o el agua, pero solo unos pocos parasitan a los seres humanos. Estas infecciones son muy prevalentes y afectan a millones de personas en todo el mundo. Los nematodos son organismos pluricelulares complejos con órganos especializados, como una cubierta protectora o cutícula, un tracto digestivo completo y funcional, y sistemas muscular, nervioso y reproductor.

Los nematodos de importancia médica pueden dividirse en aquellos que afectan predominantemente al aparato digestivo, donde los gusanos adultos se establecen y causan enfermedad, y aquellos que afectan a otros tejidos y órganos. En este capítulo comentamos los del primer grupo, entre los que se encuentran los gusanos redondos o *Ascaris lumbricoides,* las uncinarias o anquilostomas *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus,* los oxiuros *Enterobius vermicularis*, el tricocéfalo *Trichuris trichiura* y el filiforme *Strongyloides stercoralis*. Los nematodos intestinales zoonóticos, como *Trichostrongylus* y *Anisakis,* también infectan ocasionalmente y pueden provocar cuadros patológicos en el aparato digestivo de los seres humanos. Los nematodos que invaden y que provocan enfermedad sobre todo en tejidos fuera del aparato digestivo, abarcan a aquellos que causan la filariasis linfática (*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* y *Brugia timori*), *Onchocerca volvulus, Loa,* el gusano de Guinea *Dracunculus medinensis, Trichinella* y especies de *Angiostrongylus* (cap. 358).

El tamaño de los nematodos que infectan a los seres humanos oscila desde unos pocos milímetros hasta más de un metro de longitud y, a menudo, sobreviven durante meses o años en el interior de sus huéspedes. Con la excepción de *S. stercoralis* y *Capillaria philippinensis,* los gusanos adultos no completan su ciclo vital en el huésped humano. En su lugar, tras el apareamiento de los gusanos adultos maduros sexualmente se producen huevos o larvas, que deben pasar al menos una fase de desarrollo fuera del huésped, bien en el medioambiente o en un huésped intermediario.

Las infecciones por nematodos rara vez son mortales; lo más habitual es que produzcan procesos mórbidos crónicos, como anemia ferropénica por uncinarias o ceguera por oncocercosis. En la mayoría de las infecciones por nematodos, la gravedad de las manifestaciones clínicas de la infección es proporcional al número de gusanos que alberga un huésped concreto; aunque las infecciones leves con unos pocos gusanos suelen ser asintomáticas, las cargas mayores de gusanos determinan la aparición de enfermedad.

Las infecciones por nematodos son prevalentes en las regiones templadas y tropicales de África, Asia y Latinoamérica. Se transmiten mediante la ingestión oral de huevos embrionados o por la penetración de larvas infecciosas a través de la piel, bien por contacto directo con suelo contaminado o a través de vectores artrópodos. Las infecciones por nematodos son más comunes en regiones con malas condiciones de salubridad, donde el entorno está contaminado por desechos humanos y en climas que favorezcan la supervivencia del insecto vector, cuando este participe en el ciclo vital.

En áreas endémicas, la mayoría de los individuos albergan un escaso número de gusanos y una minoría presenta cargas de gusanos relativamente altas y contribuyen desproporcionadamente tanto a la transmisión como a la morbilidad.

ASCARIDIASIS

Organismo patógeno

A. lumbricoides, conocido coloquialmente como *gusano redondo,* se adquiere al ingerir huevos embrionados. En el estómago, el ácido gástrico disuelve la cubierta externa protectora del huevo, liberando las larvas hacia el intestino delgado, donde atraviesan la pared intestinal y entran en la circulación portal. Las larvas migran hacia el hígado y a continuación hacia la vasculatura pulmonar, donde entran por la fuerza en los espacios alveolares, ascienden por el árbol bronquial, y son deglutidos para volver a entrar al intestino delgado, donde se transforman en gusanos adultos aproximadamente a las 9-11 semanas de la ingestión del huevo. El tamaño de los gusanos adultos (fig. 357-1) oscila entre 15 y 50 cm y sobreviven en el huésped durante aproximadamente 18 meses.[1] Los gusanos *Ascaris* hembras adultos producen aproximadamente 240.000 huevos al día, los cuales son eliminados por las heces. Los huevos fertilizados embrionados necesitan un suelo cálido, húmedo y sombrío, tras lo cual se vuelven infecciosos (fig. 357-2). Los huevos pueden sobrevivir hasta 15 años en el ambiente, son extremadamente duros y resisten temperaturas extremas, así como la desecación.

EPIDEMIOLOGÍA

A. lumbricoides es el nematodo de mayor prevalencia en todo el mundo, de manera que aproximadamente mil millones de personas están infectadas de forma crónica.[2] La infección es más frecuente en África Subsahariana, el sur y sudeste de Asia y Latinoamérica, sobre todo en áreas rurales de elevada densidad de población, con saneamientos o tratamiento inadecuados de las aguas residuales y donde se utilizan



FIGURA 357-1. Masa de gusanos adultos de *Ascaris lumbricoides* recuperados de un niño tras la administración de mebendazol. (Reproducido con autorización a partir de Dickson Despommier.)

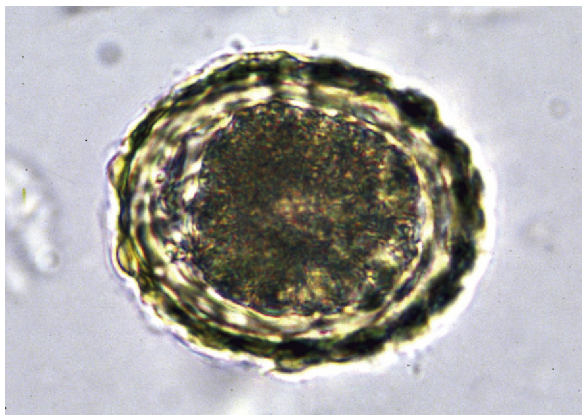

FIGURA 357-2. Huevo fertilizado anembrionado de *Ascaris lumbricoides*. (Reproducido con autorización a partir de Dickson Despommier.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PREVENCIÓN

La prevención de la infección por estas duelas depende de varios factores, como el reconocimiento de su distribución geográfica y la evitación del consumo de verduras, pescados o cangrejos de río crudos, o agua contaminada procedente de regiones endémicas. Los individuos que vayan a viajar o que estén planeando residir en áreas endémicas, deben recibir el asesoramiento adecuado, no solo para prevenir la infección por duelas, sino también para informarles del riesgo de coinfección por otros parásitos. El control de estas duelas en los animales no es una medida práctica, ya que los reservorios son animales salvajes. Sin embargo, el control de las infecciones en los seres humanos es problemático, ya que implicaría cambiar hábitos culturales, dietéticos y sanitarios largamente establecidos. La quimioterapia masiva en las poblaciones con índices de endemia altos puede disminuir la infección en los seres humanos y en determinados animales.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Hien TT, Truong NT, Minh NH, et al. A randomized controlled pilot study of artesunate versus triclabendazole for human fascioliasis in central Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:388-392.

A2. Qian MB, Yap B, Yang YC, et al. Efficacy and safety of tribendimidine against Clonorchis sinesis. *Clin Infect Dis.* 2013;56:e76-e82.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

357 INFECCIONES INTESTINALES POR NEMATODOS

DAVID J. DIEMERT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los nematodos son gusanos redondos no segmentados que pertenecen al filo *Nematoda*. La mayoría de las especies vive libremente en el suelo o el agua, pero solo unos pocos parasitan a los seres humanos. Estas infecciones son muy prevalentes y afectan a millones de personas en todo el mundo. Los nematodos son organismos pluricelulares complejos con órganos especializados, como una cubierta protectora o cutícula, un tracto digestivo completo y funcional, y sistemas muscular, nervioso y reproductor.

Los nematodos de importancia médica pueden dividirse en aquellos que afectan predominantemente al aparato digestivo, donde los gusanos adultos se establecen y causan enfermedad, y aquellos que afectan a otros tejidos y órganos. En este capítulo comentamos los del primer grupo, entre los que se encuentran los gusanos redondos o *Ascaris lumbricoides,* las uncinarias o anquilostomas *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus,* los oxiuros *Enterobius vermicularis*, el tricocéfalo *Trichuris trichiura* y el filiforme *Strongyloides stercoralis*. Los nematodos intestinales zoonóticos, como *Trichostrongylus* y *Anisakis,* también infectan ocasionalmente y pueden provocar cuadros patológicos en el aparato digestivo de los seres humanos. Los nematodos que invaden y que provocan enfermedad sobre todo en tejidos fuera del aparato digestivo, abarcan a aquellos que causan la filariasis linfática (*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* y *Brugia timori*), *Onchocerca volvulus, Loa,* el gusano de Guinea *Dracunculus medinensis, Trichinella* y especies de *Angiostrongylus* (cap. 358).

El tamaño de los nematodos que infectan a los seres humanos oscila desde unos pocos milímetros hasta más de un metro de longitud y, a menudo, sobreviven durante meses o años en el interior de sus huéspedes. Con la excepción de *S. stercoralis* y *Capillaria philippinensis,* los gusanos adultos no completan su ciclo vital en el huésped humano. En su lugar, tras el apareamiento de los gusanos adultos maduros sexualmente se producen huevos o larvas, que deben pasar al menos una fase de desarrollo fuera del huésped, bien en el medioambiente o en un huésped intermediario.

Las infecciones por nematodos rara vez son mortales; lo más habitual es que produzcan procesos mórbidos crónicos, como anemia ferropénica por uncinarias o ceguera por oncocercosis. En la mayoría de las infecciones por nematodos, la gravedad de las manifestaciones clínicas de la infección es proporcional al número de gusanos que alberga un huésped concreto; aunque las infecciones leves con unos pocos gusanos suelen ser asintomáticas, las cargas mayores de gusanos determinan la aparición de enfermedad.

Las infecciones por nematodos son prevalentes en las regiones templadas y tropicales de África, Asia y Latinoamérica. Se transmiten mediante la ingestión oral de huevos embrionados o por la penetración de larvas infecciosas a través de la piel, bien por contacto directo con suelo contaminado o a través de vectores artrópodos. Las infecciones por nematodos son más comunes en regiones con malas condiciones de salubridad, donde el entorno está contaminado por desechos humanos y en climas que favorezcan la supervivencia del insecto vector, cuando este participe en el ciclo vital.

En áreas endémicas, la mayoría de los individuos albergan un escaso número de gusanos y una minoría presenta cargas de gusanos relativamente altas y contribuyen desproporcionadamente tanto a la transmisión como a la morbilidad.

ASCARIDIASIS

Organismo patógeno

A. lumbricoides, conocido coloquialmente como *gusano redondo,* se adquiere al ingerir huevos embrionados. En el estómago, el ácido gástrico disuelve la cubierta externa protectora del huevo, liberando las larvas hacia el intestino delgado, donde atraviesan la pared intestinal y entran en la circulación portal. Las larvas migran hacia el hígado y a continuación hacia la vasculatura pulmonar, donde entran por la fuerza en los espacios alveolares, ascienden por el árbol bronquial, y son deglutidos para volver a entrar al intestino delgado, donde se transforman en gusanos adultos aproximadamente a las 9-11 semanas de la ingestión del huevo. El tamaño de los gusanos adultos (fig. 357-1) oscila entre 15 y 50 cm y sobreviven en el huésped durante aproximadamente 18 meses.[1] Los gusanos *Ascaris* hembras adultos producen aproximadamente 240.000 huevos al día, los cuales son eliminados por las heces. Los huevos fertilizados embrionados necesitan un suelo cálido, húmedo y sombrío, tras lo cual se vuelven infecciosos (fig. 357-2). Los huevos pueden sobrevivir hasta 15 años en el ambiente, son extremadamente duros y resisten temperaturas extremas, así como la desecación.

EPIDEMIOLOGÍA

A. lumbricoides es el nematodo de mayor prevalencia en todo el mundo, de manera que aproximadamente mil millones de personas están infectadas de forma crónica.[2] La infección es más frecuente en África Subsahariana, el sur y sudeste de Asia y Latinoamérica, sobre todo en áreas rurales de elevada densidad de población, con saneamientos o tratamiento inadecuados de las aguas residuales y donde se utilizan



FIGURA 357-1. Masa de gusanos adultos de *Ascaris lumbricoides* recuperados de un niño tras la administración de mebendazol. (Reproducido con autorización a partir de Dickson Despommier.)

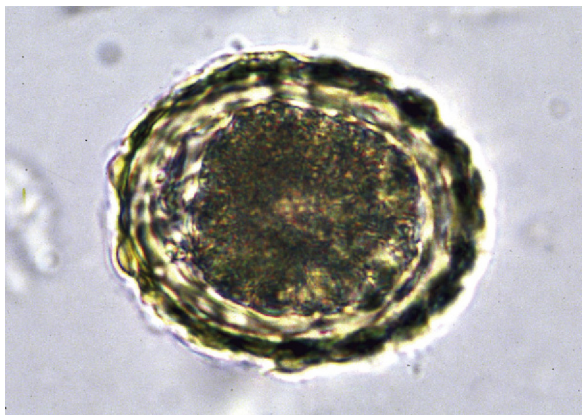

FIGURA 357-2. Huevo fertilizado anembrionado de *Ascaris lumbricoides*. (Reproducido con autorización a partir de Dickson Despommier.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

como fertilizantes las heces humanas no tratadas. El clima es un determinante importante de la enfermedad, ya que para que los huevos desarrollen embriones en el suelo se necesita una temperatura cálida y un grado de humedad adecuado. En las áreas endémicas, la prevalencia y la intensidad de la infección por *A. lumbricoides* aumenta espectacularmente durante los primeros 2-3 años de vida; sigue siendo elevada entre los 4 y los 15 años de edad y posteriormente declina durante la edad adulta.[3]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *A. lumbricoides* suele ser asintomática. Las manifestaciones clínicas se asocian a cargas grandes de gusanos y pueden clasificarse en aquellas que resultan de la migración larvaria a través de los pulmones y las que se deben a la parasitación del aparato digestivo por los gusanos adultos.

Las larvas de *A. lumbricoides* pueden inducir una reacción intensa durante su migración por los pulmones, que se debe a la rotura física que ocasiona su migración y a la respuesta de hipersensibilidad inflamatoria tan espectacular que se produce ante los antígenos secretados. Este fenómeno es más frecuente en áreas en las que la transmisión es estacional, como en la Península Arábiga, donde los brotes de neumonitis suelen aparecer después de la estación de lluvias por la reanudación de la transmisión. Los síntomas pueden durar entre 2 y 3 semanas y consisten en un comienzo súbito de sibilancias, disnea, tos seca paroxística y fiebre alta. Los síntomas respiratorios pueden coincidir o preceder a la aparición de un exantema urticarial, angioedema, dolor abdominal y vómitos. Estos síntomas suelen resolverse espontáneamente.

En las infecciones moderadas o intensas, los signos y los síntomas pueden deberse a la obstrucción provocada por la masa de gusanos en el intestino delgado o a la migración de los gusanos hasta el árbol biliar, el conducto pancreático o el apéndice. La obstrucción intestinal es más frecuente en los niños pequeños, debido al menor tamaño de la luz intestinal, y se caracteriza por un dolor abdominal cólico y vómitos que pueden progresar hacia signos de perforación intestinal. La ascaridiasis hepatobiliar y pancreática es más frecuente en los adultos, presumiblemente porque su árbol biliar es lo suficientemente grande para acomodar a los gusanos migratorios. La infección intestinal crónica también se manifiesta con dolor y distensión abdominal, diarrea y náuseas. Efectos más graduales, especialmente en los niños, son disminución de la absorción de proteínas y grasas, carencias de vitaminas A y C, e intolerancia a la lactosa, que induce a su vez a retraso del crecimiento y deterioro del desarrollo cognitivo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ascaridiasis suele establecerse mediante el examen microscópico de una muestra de heces en busca de huevos con su característica cubierta gruesa.[4] La ascaridiasis pulmonar no puede diagnosticarse basándose en la identificación de los huevos en las heces, ya que los gusanos adultos aún no han madurado y no han comenzado a producir huevos; en su lugar, pueden visualizarse larvas, así como eosinófilos o cristales de Charcot-Leyden (formados por la degradación de los eosinófilos) en el examen microscópico del esputo. El cuadro pulmonar suele estar marcado por eosinofilia periférica e infiltrados transitorios en las radiografías de tórax. El diagnóstico de la obstrucción intestinal o biliar por *A. lumbricoides* se basa cada vez más en el examen radiológico con ecografía o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

TRATAMIENTO

Tto

La ascaridiasis intestinal suele tratarse con una única dosis de albendazol por vía oral (tabla 357-1).[A1] Las alternativas son el mebendazol, la ivermectina o el pamoato de pirantel. No se recomienda ningún tratamiento específico para los síntomas de ascaridiasis pulmonar, ya que el cuadro es autolimitado. En los casos graves de obstrucción biliar, como la colangitis, la CPRE, con o sin resección de la ampolla de Vater, es muy eficaz y puede disminuir la necesidad de intervención quirúrgica.

PREVENCIÓN

Las medidas preventivas definitivas de la infección por *Ascaris* son la mejoría de la higiene y la eliminación adecuada de los desechos humanos. En las comunidades endémicas en las que estas medidas no son factibles, los esfuerzos se centran en una administración en masa regular (al menos anualmente) de medicación antihelmíntica, como albendazol o mebendazol.[5]

UNCINARIAS

Organismo patógeno

La infección en los seres humanos por uncinarias se debe casi exclusivamente a dos especies: *N. americanus* y *A. duodenale.* Los seres humanos también pueden infectarse esporádicamente por uncinarias zoonóticas como *Ancylostoma caninum, Ancylostoma braziliensis, Bunostomum phlebotomum* y *Uncinaria stenocephala,* las cuales pueden dar lugar a lesiones dermatológicas autolimitadas conocidas como larva *migrans* cutánea (fig. 357-3). Además, *Ancylostoma ceylanicum,* una uncinaria que normalmente infecta a los gatos, ha causado cuadros intestinales en seres humanos, sobre todo en Asia, mientras que *A. caninum* se ha visto implicada como causa de enteritis eosinofílica en Australia.

La infección se produce cuando la piel expuesta entra en contacto con larvas filariformes infecciosas en el suelo o la hierba contaminados. Las larvas atraviesan la piel, acceden a la circulación aferente y migran hacia la vasculatura pulmonar, donde fuerzan su entrada en los espacios alveolares, ascienden por el árbol bronquial hasta la tráquea, y se degluten hacia el aparato digestivo. Las larvas tardan 2 meses en madurar a gusanos adultos, después de que hayan transcurrido entre 5 y 9 semanas

TABLA 357-1 TRATAMIENTO DE LOS NEMATODOS INTESTINALES

NEMATODO	TRATAMIENTO
Ascaris lumbricoides	Albendazol, 400 mg una sola vez. Alternativas: mebendazol, 100 mg dos veces al día durante 3 días; ivermectina, 150-200 µg/kg una vez, o pamoato de pirantel, 11 mg/kg durante 3 días, con una dosis diaria máxima no superior a 1 g
Uncinarias (*Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*)	Albendazol, 400 mg/día durante 3 días. Alternativas: mebendazol, 100 mg dos veces al día durante 3 días, o pamoato de pirantel, 11 mg/kg durante 3 días sin superar la dosis máxima de 1 g
Trichuris trichiura	Mebendazol, 100 mg dos veces al día, o albendazol, 400 mg/día, durante 3 días; o pamoato de oxantel, 20 mg/kg, más albendazol, 400 mg, administrados una vez al día durante 2 días*
Enterobius vermicularis	Pamoato de pirantel, 11 mg/kg una sola vez, con una segunda dosis 2 semanas más tarde; dosis máxima de 1 g. Alternativas: mebendazol, 100 mg una sola vez o albendazol, 400 mg una sola vez, repetido en 2 semanas
Strongyloides stercoralis	Infección no complicada: ivermectina, 200 µg/kg/día durante 2 días.† Alternativa: albendazol, 400 mg/día durante 7 días
Trichostrongylus spp.	Pamoato de pirantel, 11 mg/kg una sola vez; dosis máxima de 1 g. Alternativas: albendazol, 400 mg una sola vez, o mebendazol, 100 mg dos veces al día durante 3 días
Capillaria philippinensis	Albendazol, 400 mg/día durante 10 días. Alternativa: mebendazol, 200 mg dos veces al día durante 20 días

*El pamoato de oxantel no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para este uso al redactar este texto.
†Puede que sea necesario ampliar el tratamiento en los pacientes inmunodeprimidos con enfermedad diseminada.



FIGURA 357-3. Lesión típica de la larva *migrans* cutánea. Lesión eritematosa y serpiginosa provocada por la migración intradérmica de una larva de uncinaria del perro *(Ancylostoma caninum)* o del gato *(Ancylostoma braziliense).* (Reproducido con autorización a partir de Gregory L. Zalar.)

booksmedicos.org

desde la penetración de la piel. Las uncinarias adultas residen en la luz de las primeras porciones del intestino delgado, donde se unen a la mucosa mediante una serie de dientes cortantes *(A. duodenale)* o una placa cortante redondeada *(N. americanus)*. Tras aparearse en el aparato digestivo del huésped, un gusano adulto hembra produce miles de huevos al día, los cuales salen posteriormente del cuerpo a través de las heces; los gusanos hembra de *A. duodenale* depositan aproximadamente unos 28.000 huevos al día, mientras que la cantidad de huevos depositados por *N. americanus* es considerablemente menor, rondando los 10.000 al día. Los huevos de las uncinarias eclosionan en suelos cálidos y húmedos y liberan larvas que pueden infectar a otro huésped. Los seres humanos son el único huésped principal definitivo para estos dos parásitos y no hay ni huéspedes intermedios ni reservorios. *A. duodenale* sobrevive un promedio de 1 año en el intestino del hombre, mientras que *N. americanus* vive de 3 a 5 años.

EPIDEMIOLOGÍA

Hay más de 500 millones de personas infectadas por uncinarias en todo el mundo. *N. americanus* es la uncinaria de mayor distribución, mientras que *A. duodenale* tiene una distribución geográfica más restringida. La prevalencia más alta de la infección se produce en áreas rurales de países tropicales y menos desarrollados, donde las condiciones ambientales y socioeconómicas favorecen la transmisión. El clima es un determinante importante de la transmisión de las uncinarias, de manera que las condiciones de humedad y de calor adecuadas son esenciales para el desarrollo de las larvas en el suelo. Otro determinante de la infección es la pobreza y las condiciones de salubridad y de abastecimiento de agua potable inadecuadas. En las áreas endémicas, la prevalencia aumenta con la edad en los niños pequeños y alcanza su máximo aproximadamente a los 10 años de edad, mientras que la intensidad de la infección aumenta a un ritmo más lento durante la infancia, y alcanza su máximo hacia los 20 años de edad, para aumentar posteriormente de nuevo en la tercera edad. Sigue siendo motivo de controversia si la dependencia de la edad refleja diferencias en la exposición, en la inmunidad adquirida o una combinación de ambas.

Aunque la larva *migrans* cutánea se localiza en los trópicos, en EE. UU. se diagnostica principalmente en turistas que han regresado recientemente de unas vacaciones en playas tropicales, sobre todo en el Caribe, México, Brasil y el Sudeste Asiático. En ocasiones se han comunicado casos autóctonos en EE. UU., normalmente procedentes de zonas costeras del sudeste como Florida y Carolina del Sur. Lo más habitual es que la larva *migrans* cutánea se produzca cuando la piel expuesta entra en contacto con los estadios larvarios de las uncinarias del perro o del gato *A. caninum* y *A. braziliense,* respectivamente, presentes en suelos o arenas húmedas (sobre todo en las playas) contaminadas con heces animales. Otras uncinarias animales, como *U. stenocephala* y *B. phlebotomum,* son causas menos frecuentes.

BIOPATOLOGÍA

La patología principal de la infección por uncinarias se debe a la hemorragia digestiva asociada y a la anemia ferropénica resultante. Las uncinarias se unen a la mucosa intestinal y secretan enzimas que les permiten invadir los tejidos submucosos e ingerir tejido de las vellosidades y sangre. Las hemoglobinasas del interior del canal digestivo de las uncinarias permiten degradar la hemoglobina humana como fuente de nutrientes esenciales. La cantidad de sangre está directamente relacionada con la carga total de gusanos. *A. duodenale* provoca más pérdida de sangre que *N. americanus,* cada gusano de *N. americanus* produce una pérdida diaria de sangre de unos 0,03-0,1 ml, mientras que un mismo número de *A. duodenale* produce pérdidas de 0,15-0,26 ml.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de la infección por uncinarias pueden dividirse en las manifestaciones agudas asociadas a la migración de las larvas a través de la piel y otros tejidos, y las manifestaciones agudas y crónicas secundarias a la parasitación del aparato digestivo por parte de los gusanos adultos. La exposición cutánea repetida a las larvas de uncinarias puede dar lugar a una reacción de hipersensibilidad conocida como «erupción tórpida» o «prurito del campo», que consiste en un exantema papular y eritematoso pruriginoso que aparece sobre todo en las manos y los pies. Por el contrario, cuando las larvas de uncinarias zoonóticas atraviesan la piel para producir larva *migrans* cutánea, afectan sobre todo a los pies, los muslos y las nalgas, son incapaces de completar su ciclo vital en el huésped humano y a larga mueren, después de causar un síndrome clínico típico de huellas lineares eritematosas intensamente pruriginosas, trayectorias serpiginosas eritematosas (v. fig. 357-3). Estos trayectos aparecen después de un período de incubación de unos pocos días, pueden ser únicos o múltiples, y progresan varios milímetros o unos pocos centímetros cada día. A lo largo de estos trayectos pueden aparecer lesiones vesiculoampollosas o papulares, y el rascado puede provocar una infección bacteriana secundaria. Las lesiones no tratadas suelen cicatrizar espontáneamente en semanas o meses, una vez que las larvas mueren en la piel.

La migración de las larvas de uncinarias a través de los pulmones puede inducir la aparición de síntomas pulmonares transitorios que consisten en tos seca, dolor de garganta, sibilancias o febrícula. Los cuadros sintomáticos agudos pueden deberse con poca frecuencia a la ingestión oral de larvas de *A. duodenale,* lo que da lugar al denominado síndrome de Wakana, que se caracteriza por náuseas, vómitos, irritación faríngea, tos, disnea y ronquera.

Los síntomas y signos abdominales causados por las uncinarias son poco frecuentes. En su lugar, las manifestaciones de la infección por estos organismos ocurren cuando la pérdida sanguínea intestinal supera a las reservas nutricionales del huésped y da lugar a anemia ferropénica. Por lo general, solamente las infecciones por uncinarias de una intensidad moderada o alta (≥ 2.000 huevos por cada gramo de heces) producen enfermedad clínica, que se parece a la anemia ferropénica secundaria a otras causas (cap. 159). Además, las pérdidas proteicas asociadas a las infecciones intensas pueden acabar en hipoproteinemia y anasarca. A medida que va produciéndose y agravándose la anemia ferropénica, el individuo afectado puede manifestar debilidad, palpitaciones, mareos, desfallecimientos, disnea, languidez y cefaleas. Con poca frecuencia puede manifestarse estreñimiento o diarrea con sangre oculta en heces o melenas francas, sobre todo en los niños; también puede manifestarse urgencia por comer tierra (pica). Las infecciones abrumadoras pueden causar apatía, coma e incluso muerte, sobre todo en los lactantes. Como los niños y las mujeres en edad fértil tienen las reservas de hierro disminuidas, están expuestos a un riesgo particular de enfermedad sintomática. La anemia ferropénica grave causada por uncinarias durante el embarazo puede reportar consecuencias adversas para la madre, el feto (aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino) y el recién nacido (anemia, retraso del crecimiento). En los niños, la anemia y la desnutrición proteica asociadas al parasitismo intestinal crónico provocan alteraciones a largo plazo del desarrollo físico y cognitivo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por uncinarias se establece mediante la identificación microscópica de los huevos característicos en las heces. Los huevos de *N. americanus* y *A. duodenale* no pueden distinguirse, porque ambos son incoloros y tienen una cubierta hialina única y fina con extremos romos; su tamaño es de 55-75 por 36-40 µm. Las técnicas de concentración de huevos, como el método de sedimentación en acetato de etilo-formalina, pueden aplicarse para detectar incluso las infecciones más leves, aunque la visualización directa de los preparados en fresco es adecuada para detectar las infecciones moderadas o intensas. Asimismo, la eosinofilia es un dato frecuente en la infección crónica y también durante la migración larvaria a través de los pulmones.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento recomendado de la infección intestinal por uncinarias consiste en tres dosis diarias de 400 mg de albendazol por vía oral (v. tabla 357-1).[A2] Alternativas menos eficaces son mebendazol, pamoato de pirantel y monodosis de albendazol. En la larva *migrans* cutánea, aunque la enfermedad es autolimitada y se resolverá espontáneamente en cuestión de semanas o unos pocos meses, el tratamiento con una dosis única de ivermectina conducirá a la resolución más rápida de los síntomas y de las manifestaciones cutáneas. El albendazol es un tratamiento alternativo de la larva *migrans* cutánea.

PREVENCIÓN

El método preventivo ideal de la infección por uncinarias es la mejora de la higiene y la correcta eliminación de los desechos humanos. Hasta que ello sucede, en comunidades endémicas el control de la enfermedad consiste en administración masiva (al menos anual) de antihelmínticos, como albendazol o mebendazol. Para la larva *migrans* cutánea, debe aconsejarse a los turistas que lleven calzado o sandalias al andar hacia y en las playas y que eviten playas frecuentadas por perros y gatos vagabundos.

TRICUROSIS

Organismo patógeno

La infección por *T. trichiura,* conocido también como tricocéfalo, carece de fase migratoria tisular como *A. lumbricoides* y uncinarias, y todo su ciclo vital en el huésped está limitado al aparato digestivo. Una vez que se ingieren los huevos embrionados, las larvas se liberan en el intestino delgado, donde sufren una serie de mudas antes de ser transportadas pasivamente hasta el colon transverso y descendente. El extremo anterior estrecho de los gusanos adultos se incrusta en el epitelio cilíndrico, de modo que el extremo posterior sobresale hacia la luz, lo que permite que los huevos sean liberados hacia las heces y que se eliminen posteriormente hacia el exterior, donde son embrionados en terrenos cálidos y húmedos para completar su ciclo vital. Los gusanos adultos pueden medir hasta 50 mm de longitud y sobreviven en el huésped durante aproximadamente 1,5-2 años. El período entre la ingestión de los huevos y la detección de los mismos en las heces tarda aproximadamente 90 días.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EPIDEMIOLOGÍA

Al igual que otros helmintos transmitidos por el suelo, la tricurosis es más frecuente en áreas pobres, fundamentalmente rurales, de los trópicos y la zona subtropical, donde la eliminación de los desechos humanos no es la más adecuada. La prevalencia estimada en todo el mundo es de 800 millones. Los niños se infectan con más frecuencia que los adultos y tienen más probabilidades de presentar cargas de helmintos más intensas. Los seres humanos son el único huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por *T. trichiura* son asintomáticas. La mayoría de los cuadros se ve en niños, ya que la mayor parte de las infecciones intensas (> 10.000 huevos por cada gramo de heces) se producen en este grupo de edad. Las infestaciones intensas pueden acompañarse de disentería aguda o colitis crónica, parecida a una enfermedad intestinal inflamatoria, que provoca dolor abdominal y diarrea. La inflamación crónica de la mucosa y el edema del colon y el recto pueden dar lugar a un tenesmo prolongado, con prolapso rectal. La colitis crónica por *Trichuris* también puede conducir a malnutrición, deterioro del crecimiento y anemia.

DIAGNÓSTICO

La infección se diagnostica identificando microscópicamente los típicos huevos en forma de barrica con tapones bipolares en frotis directos o concentrados de muestras fecales.

TRATAMIENTO

Tto

Aunque *T. trichiura* responde menos eficazmente que *A. lumbricoides* o que las uncinarias al tratamiento con albendazol o mebendazol, un ciclo de 3 días de cualquiera de estos dos bencimidazoles es la terapia recomendada, como se describe en la tabla 357-1. La tasa de respuesta aumenta significativamente al añadir ivermectina (200 µg/kg) a cualquiera de los fármacos.[A3] Más recientemente, la combinación de pamoato de oxantel, 20 mg/kg, y albendazol, 400 mg diarios, determinó mayores tasas de curación y reducción de huevos en la infección por *T. trichiura* que las del tratamiento estándar.[A4] El oxantel no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration en el momento de redactar este texto.

PREVENCIÓN

Como para *A. lumbricoides* y las uncinarias, el control de la tricurosis en áreas endémicas se centra en la administración masiva regular de antihelmínticos, especialmente en los niños en edad escolar, aunque las monodosis de albendazol o mebendazol son eficaces, de modo limitado, para este nematodo intestinal.

ENTEROBIOSIS

Organismo patógeno

E. vermicularis, u oxiuro, se transmite por vía fecal-oral. Los huevos embrionados sobre las uñas de los dedos, los pijamas o la ropa de cama, se ingieren y eclosionan en la porción superior del intestino delgado, donde se desarrollan a adultos antes de asentarse en el intestino grueso. Los gusanos adultos miden entre 2 y 5 mm, y viven libremente en la luz del colon, donde se aparean. Los gusanos hembra grávidos migran por la noche al exterior del recto y depositan una gran cantidad de huevos (11.000 por gusano) en la piel perianal y perineal. Los huevos embrionan rápidamente en las 6 h siguientes a ser depositados. Si se quedan en la piel, se liberan larvas infecciosas que pueden migrar de vuelta hacia el recto a través del ano (retroinfección); alternativamente, la autoinfección se produce cuando los huevos pasan a la boca, por rascado de la piel perianal en la que se han depositado, sobre todo en los niños. En las mujeres infectadas, las larvas pueden migrar también hacia el aparato genital y establecer una infección ectópica.

EPIDEMIOLOGÍA

E. vermicularis se encuentra en el resto del mundo y es el nematodo de mayor prevalencia en los climas templados. La transmisión es especialmente frecuente en las escuelas de primaria y en las guarderías, donde los niños están en íntimo contacto. Se calcula que hasta el 25% de todos los niños del mundo están infectados por oxiuros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la mayoría de las infecciones por oxiuros, o lombrices intestinales, son asintomáticas, el prurito perianal es el síntoma más frecuente y se debe a una reacción alérgica a proteínas del gusano. El prurito puede ser intenso y provocar una privación crónica del sueño. En raros casos, el *E. vermicularis* adulto puede provocar apendicitis. Cuando las larvas eclosionadas migran hacia el aparato genital femenino, pueden desencadenar vulvovaginitis, salpingitis o peritonitis.

DIAGNÓSTICO

La infección por oxiuros se diagnostica identificando los huevos en el microscopio sobre un trozo de celofán aplicado a la zona perianal, inmediatamente después de levantarse y antes de ir al aseo. Los huevos característicos de *E. vermicularis* son ovales y ligeramente aplanados en un lado. No es habitual encontrar huevos en las heces ni gusanos adultos en la zona perianal. Puede que sea necesario repetir los exámenes.

TRATAMIENTO

Tto

La infección por oxiuros se trata con una dosis única de pamoato de pirantel, mebendazol o albendazol, que debe repetirse 2 semanas más tarde, ya que los fármacos no matan los huevos ni las larvas en desarrollo (v. tabla 357-1). Como la tasa de transmisión es muy alta, todos los miembros de la casa y los individuos que tengan un contacto íntimo con el paciente (p. ej., otros niños que acuden a la misma guardería), también deberían tratarse. La ropa de cama y la interior deben lavarse bien con agua caliente, con posterior secado en caliente para eliminar los huevos.

ESTRONGILOIDOSIS

Organismo patógeno

La infección por *S. stercoralis* es endémica en los climas templados de todo el mundo, incluidas algunas regiones de EE. UU.[6] La infección se produce cuando la piel expuesta entra en contacto con larvas filariformes de vida libre que habitan los suelos contaminados con heces humanas. Tras penetrar por la piel, las larvas acceden a la circulación aferente y viajan hasta la vasculatura pulmonar, desde donde se abren paso hacia el interior de los espacios alveolares, suben por el árbol bronquial a la faringe y son deglutidos hacia el aparato digestivo. El posterior desarrollo hacia gusanos adultos se produce en la porción superior del intestino delgado, donde los parásitos viven incrustados en la mucosa. A diferencia de la mayoría de los nematodos, *S. stercoralis* se reproduce por partenogenia, sin que haya aparentemente un gusano macho presente en la infección de los seres humanos. Los gusanos hembra empiezan a depositar huevos a los 25-30 días de la infección. Los huevos embrionados eclosionan rápidamente en la luz del intestino delgado y liberan larvas rabditiformes no infecciosas que migran hasta el colon y son eliminadas en las heces. Otra alternativa es que las larvas penetren directamente la mucosa del colon o la piel perianal después de migrar fuera del ano y accedan directamente a la circulación, mecanismo que se conoce como *autoinfección.* Este fenómeno puede condicionar el mantenimiento del parasitismo en el huésped durante décadas.

Las larvas filariformes infecciosas se desarrollan en el suelo mediante transformación directa desde las larvas rabditiformes o indirectamente a partir de los huevos producidos por gusanos adultos de vida libre que se han desarrollado a partir de las larvas rabditiformes en suelos cálidos, húmedos y arenosos.

Un tipo de estrongiloidosis menos frecuente, denominado *síndrome del vientre hinchado,* se ha atribuido a la infección por *Strongyloides fuelleborni* en lactantes que viven en África Subsahariana y Papúa Nueva Guinea.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *S. stercoralis* es endémica en las regiones tropicales y subtropicales del África Subsahariana, Asia, Latinoamérica y regiones del este y sur de Europa, con una prevalencia en todo el mundo de entre 30 y 100 millones. En EE. UU., la infección se diagnostica más frecuentemente en los inmigrantes, sobre todo en los procedentes del Sudeste Asiático, aunque la estrongiloidosis sigue siendo endémica en zonas rurales de los Apalaches. *S. stercoralis* también se transmite por vía sexual mediante contacto oral-anal, generalmente en hombres con relaciones homosexuales. También se han referido casos de transmisión por trasplante de órganos sólidos.

BIOPATOLOGÍA

En los individuos inmunocompetentes, la infección suele ser asintomática o se asocia a síntomas gastrointestinales leves. Sin embargo, las complicaciones principales de la infección ocurren en personas con inmunodeficiencia mediada por células, como aquellas sometidas a tratamiento crónico de corticoesteroides, en los receptores de trasplantes renales, en los pacientes con enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, en pacientes con leucemias y en aquellos infectados por el virus linfótropo de linfocitos T de tipo 1.[7] En estos individuos, el ciclo vital en el caso de autoinfección por *S. stercoralis* puede amplificarse y dar lugar a un síndrome de hiperinfección con un incremento intenso de la carga total de gusanos en la persona infectada. La hiperinfección puede provocar una diseminación potencialmente mortal de las larvas y de los gusanos adultos hasta focos aberrantes como el cerebro, el páncreas y los riñones. Por motivos desconocidos, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida avanzado no se ha asociado al síndrome de hiperinfección o con estrongiloidosis diseminada.

booksmedicos.org

La estrongiloidosis diseminada se acompaña con frecuencia de sepsis bacteriana, probablemente como resultado de la translocación de organismos entéricos transportados por las larvas que migran.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por *S. stercoralis*, sobre todo en los huéspedes inmunocompetentes, son asintomáticas o se asocian solo a manifestaciones gastrointestinales leves como dolor abdominal, distensión y diarrea acuosa. La hemorragia digestiva, manifestada por hematoquecia o melenas, ocurre en menos del 20% de los infectados. Otras causas de morbilidad infrecuentes son la obstrucción del intestino delgado, el íleo paralítico y el síndrome de malabsorción (especialmente en los niños).[8]

Durante la fase migratoria de las larvas a través de los pulmones, los síntomas son infrecuentes en los pacientes inmunocompetentes, aunque puede acompañarse de eosinofilia periférica. Sin embargo, los síntomas y signos pulmonares en las personas inmunodeprimidas con síndrome de hiperinfección pueden ser graves y parecerse a los del síndrome de dificultad respiratoria agudo, con disnea, tos productiva y hemoptisis, acompañado de fiebre, taquipnea e hipoxemia.

La migración de las larvas filariformes desde el ano puede dar lugar a una manifestación dermatológica conocida como larva *currens,* que se caracteriza por trayectorias exantemáticas maculopapulares, eritematosas y serpiginosas que migran a 5-15 cm/h, principalmente en la piel de las nalgas, la cara superior de los muslos y la parte baja del abdomen.

En las personas con defectos de la inmunidad mediada por células puede producirse autoinfección, la cual da lugar a cargas de gusanos excepcionalmente altas (esto es, hiperinfección) y a estrongiloidosis diseminada. Como la infección asintomática por *S. stercoralis* puede persistir durante décadas tras la infección inicial, es importante recordar que un cambio en el estado inmunitario asociado a cuadros como la administración de fármacos inmunodepresores tras un trasplante de órganos sólidos, puede dar lugar a un síndrome de hiperinfección, incluso aunque la infección haya sido previamente asintomática. Los incrementos masivos en el número de larvas de *Strongyloides* por la hiperinfección pueden manifestarse como una enteritis aguda con diarrea intensa y enfermedad ulcerosa del intestino delgado y grueso. Durante la infección diseminada, las larvas, y en ocasiones los gusanos adultos, atraviesan la mucosa intestinal, migran hasta focos aberrantes, como el sistema nervioso central, y dan lugar a abscesos metastásicos y a meningitis por gramnegativos como resultado de las bacterias entéricas transportadas por los parásitos migratorios. Las complicaciones menos frecuentes del cuadro diseminado son la glomerulonefritis y el síndrome nefrótico de cambios mínimos, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la hemorragia alveolar. La mortalidad de la hiperinfección y la enfermedad diseminada puede ser alta, aunque el diagnóstico precoz y la instauración rápida del tratamiento adecuado se asocian a una buena evolución.

Los lactantes con síndrome de vientre hinchado secundario a *S. fuelleborni* manifiestan a menudo ascitis abdominal que no se acompaña de diarrea o fiebre. La ascitis se debe a la pérdida de proteínas digestivas; puede ser lo bastante significativa como para deteriorar el sistema respiratorio y se asocia a una tasa de mortalidad elevada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la infección por *S. stercoralis* se basa en la identificación microscópica de las larvas en las heces u otros líquidos (como el esputo) o tejidos. La detección de larvas filariformes en las heces implica una autoinfección activa. La estrongiloidosis intestinal puede diagnosticarse identificando las larvas en frotis directos de heces recientes, aunque la sensibilidad de una sola muestra fecal no llega casi al 30%. La sensibilidad puede incrementarse examinando varias muestras fecales, usando técnicas de concentración y colocando las heces sobre una placa de agar e inspeccionando los trayectos de las colonias creadas por las bacterias al ser arrastradas por las larvas que migran.

El síndrome de hiperinfección y la estrongiloidosis diseminada pueden diagnosticarse detectando las larvas filariformes en el líquido duodenal obtenido por endoscopia, en el esputo o en muestras de lavado broncoalveolar. Las larvas también se han recuperado del líquido cefalorraquídeo, la orina, los lavados peritoneales, la piel y los cerebros de personas inmunodeprimidas.

La eosinofilia fluctuante es frecuente en la estrongiloidosis intestinal no complicada, especialmente durante la fase de migración pulmonar de la infección inicial. Sin embargo, la eosinofilia puede estar ausente en los pacientes con hiperinfección y diseminación. De hecho, aquellos con hiperinfección y eosinofilia parecen tener un mejor pronóstico que aquellos sin eosinofilia.

El diagnóstico serológico mediante análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), que detecta anticuerpos frente a los antígenos de larvas filariformes, es muy sensible y específico, incluso en los huéspedes inmunodeprimidos con estrongiloidosis diseminada, aunque en casos de coinfección con otros nematodos, particularmente filarias, se registran falsos positivos. La especificidad mejora con los análisis con los nuevos sistemas de inmunoprecipitación luciferasa (LIPS, del inglés *luciferase immunoprecipitation systems*), que incorporan antígenos recombinantes específicos de *Strongyloides.* Los análisis con LIPS tienen la ventaja adicional de inducir inversión rápida de la seronegatividad tras el tratamiento, en comparación con la lenta reducción de los títulos de ELISA.[9]

TRATAMIENTO

Tto

La estrongiloidosis intestinal no complicada puede tratarse eficazmente con ivermectina (200 µg/kg de peso corporal al día durante 2 días), con tasas de curación que superan el 90%.[A5] El albendazol es un tratamiento alternativo (v. tabla 357-1). Los descensos en el título de anticuerpos serológicos y en la eosinofilia indican una respuesta terapéutica en ausencia de una exposición continuada. A los 6 meses, los títulos de ELISA deben disminuir sustancialmente, mientras que los de LIPS pasan a ser negativos.

En los pacientes inmunodeprimidos con hiperinfección o enfermedad diseminada, debe ampliarse el tratamiento diario. Algunos expertos recomiendan mantener el tratamiento hasta 2 semanas después de que los exámenes de las heces se hayan negativizado (es decir, para un ciclo de autoinfección). En los pacientes con cuadros graves incapaces de tolerar el tratamiento por vía oral se han usado preparados veterinarios parenterales y enemas de ivermectina. El tratamiento combinado de ivermectina y albendazol puede usarse también para tratar la estrongiloidosis diseminada, pero no hay pruebas que demuestren que la terapia combinada sea mejor que la monoterapia para mejorar el pronóstico.

PREVENCIÓN

En las regiones endémicas, el riesgo de infección puede reducirse minimizando el contacto cutáneo con el suelo contaminado, aunque la eliminación de esta infección solo se producirá con las mejoras en las condiciones de salubridad y de tratamiento de los desechos humanos. Para prevenir la hiperinfección en los individuos ya infectados, debe intentarse establecer el diagnóstico antes de iniciar la inmunodepresión siempre que sea posible, como antes de un trasplante de órganos o de la instauración de quimioterapia oncológica. Cualquiera que haya residido o que haya viajado a una zona endémica debe someterse a un cribado para infección asintomática, preferiblemente mediante pruebas serológicas, o, si no fuera posible, mediante el examen microscópico de al menos tres muestras fecales en busca de larvas. Los pacientes con resultados positivos del cribado deben tratarse empíricamente con ivermectina. Los individuos con resultados negativos del cribado pero con una eosinofilia inexplicada y antecedentes de exposición deben considerarse candidatos al tratamiento empírico. En los que se van a someter a un trasplante de células madre hematopoyéticas, se recomienda documentar la curación mediante, al menos, tres exámenes negativos de las heces consecutivos o análisis de LIPS negativos antes de proceder al trasplante.

NEMATODIASIS INTESTINALES INFRECUENTES

Los seres humanos pueden servir de huéspedes accidentales para varios nematodos que normalmente parasitan los intestinos de otros mamíferos.

Trichostrongylus

La infección en el hombre por diferentes especies del género *Trichostrongylus* se ha publicado en Irán, Lejano Oriente y Australia. Los seres humanos se infectan accidentalmente cuando las larvas se ingieren con las hojas de verduras que se han contaminado con suelos que contienen heces de animales herbívoros. Los gusanos de *Trichostrongylus* se parecen a los anquilostomas en su morfología, en el aspecto de sus huevos en el examen de las heces y en la enfermedad que inducen. Las infestaciones intensas pueden acompañarse de diarrea y anemia. Los fármacos recomendados para el tratamiento son el pamoato de pirantel, el albendazol y el mebendazol (v. tabla 357-1).

Anisaquiasis

La anisaquiasis se produce tras la ingestión de las larvas de nematodos que normalmente infectan mamíferos marinos como delfines, ballenas y focas. Las larvas de los géneros *Anisakis, Phocanema* y *Pseudoterranova* infectan la carne de especies de peces de agua salada como huéspedes intermedios. El consumo de pescado crudo o poco cocinado, a menudo en forma de *sushi* o *sashimi,* provoca la liberación de larvas infecciosas hacia el estómago, seguido de la invasión de la pared gástrica o duodenal, lo que desencadena dolor abdominal alto, que puede ser intenso. Los gusanos anisakis no pueden seguir desarrollándose en los seres humanos y fallecen en unos pocos días; se puede provocar una reacción granulomatosa eosinofílica que imita a un tumor gástrico. El diagnóstico y el tratamiento se consiguen mediante la eliminación endoscópica del parásito. La infección se previene cocinando o congelando el pescado antes de consumirlo. Merece la pena destacar que el pescado en salazón, ahumado o marinado no destruye las larvas de anisakis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Capillaria philippinensis

C. philippinensis puede provocar una infección intestinal grave que se ha descrito principalmente en Filipinas y Tailandia, aunque se ha observado también en Japón, Taiwán, Corea y Egipto. Los gusanos adultos se parecen a los de *Trichinella spiralis*, aunque biológicamente se parecen a *S. stercoralis* por el hecho de que tienen un ciclo autoinfeccioso de reproducción en el que se desarrollan las larvas hacia gusanos adultos sin tener que abandonar el huésped. Aunque el ciclo vital no se conoce con detalle, este nematodo parasita probablemente a las aves acuáticas que se alimentan de peces y crustáceos, que sirven de huéspedes intermedios. Los seres humanos se infectan al comer gambas o pescados infectados crudos o poco cocinados. Los gusanos adultos viajan hasta las criptas mucosas del intestino delgado, donde depositan larvas vivas, lo que a veces provoca una infección abrumadora. El cuadro clínico consiste en diarrea intensa, asociada a anorexia, vómitos y pérdida de peso. Se han publicado tasas de mortalidad de hasta el 10%, y la causa de la muerte es la malabsorción grave y la enteropatía con pérdida de proteínas. El diagnóstico depende de la detección de los huevos o las larvas en las heces. El tratamiento de elección es el albendazol o el mebendazol (v. tabla 357-1).

Otras infecciones por nematodos intestinales

Varios nematodos que normalmente parasitan el intestino de primates no humanos muy rara vez infectan el aparato digestivo de los seres humanos. Se han mencionado infecciones por *Oesophagostomum bifurcum* en África, Asia y Sudamérica por la ingestión oral de larvas infecciosas. Los gusanos adultos pueden dar lugar a la formación de nódulos en la pared intestinal, que pueden manifestarse como masas abdominales. Finalmente, la infección por *Ternidens diminutus* da origen a úlceras del colon y lesiones nodulares en personas que viven en el sur de África.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;299:1937-1948.

A2. Steinmann P, Utzinger J, Du ZW, et al. Efficacy of single-dose and triple-dose albendazole and mebendazole against soil-transmitted helminths and Taenia spp.: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2011;6:e25003.

A3. Knopp S, Mohammed KA, Speich B, et al. Albendazole and mebendazole administered alone or in combination with ivermectin against Trichuris trichiura: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1420-1428.

A4. Speich B, Ame SM, Ali SM, et al. Oxantel pamoate-albendazole for Trichuris trichiura infection. *N Engl J Med*. 2014;370:610-620.

A5. Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, et al. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1044.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

358 INFECCIONES POR NEMATODOS TISULARES

DAVID J. DIEMERT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los nematodos tisulares pueden dividirse a grandes rasgos en aquellos en los que los seres humanos actúan como huésped principal (las filariasis) y los que normalmente infectan a animales y accidentalmente a los seres humanos. Varios nematodos zoonóticos, como *Toxocara, Trichinella* y *Angiostrongylus,* pueden infectar a los seres humanos mediante la ingestión accidental de huevos de helmintos o larvas, pero no son capaces de completar su ciclo vital en el huésped. Las manifestaciones clínicas se deben principalmente a la migración aberrante de las larvas a través de diversos tejidos.

TOXOCARIASIS

DEFINICIÓN

La ingestión accidental de huevos embrionados del nematodo del perro *Toxocara canis,* o menos frecuentemente el ascáride del gato *Toxocara cati,* puede dar lugar a síndromes clínicos de larva *migrans* visceral y larva *migrans* ocular.[1] Los síntomas se deben a la migración de las larvas a través del cuerpo, invadiendo órganos para causar cuadros graves e incluso la muerte.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *Toxocara* en los animales son ubicuas en su distribución por todo el mundo y son más frecuentes en los animales más jóvenes que en los adultos. En los seres humanos, los niños son los infectados con mayor frecuencia, probablemente por la exposición a suelos contaminados por heces de perro o gato al jugar en areneros o parques. La larva *migrans* visceral aparece sobre todo en niños menores de 5 años, mientras que la larva *migrans* ocular afecta a niños mayores, de edades comprendidas entre 5 y 10 años.

BIOPATOLOGÍA

El ciclo vital de *Toxocara* en el huésped animal se parece al del *Ascaris lumbricoides* en los seres humanos; las larvas atraviesan la pared intestinal después de haberse liberado hacia la luz intestinal desde los huevos ingeridos, migran a través de la vasculatura hasta los pulmones, acceden al espacio alveolar y ascienden por el árbol bronquial hasta que son deglutidos de vuelta hacia el aparato digestivo, donde se desarrollan a gusanos adultos que producen huevos. Sin embargo, cuando los huevos embrionados de *Toxocara* son ingeridos por los seres humanos, las larvas liberadas migran por todo el cuerpo (sobre todo los pulmones, el hígado, el sistema nervioso central [SNC] y en ocasiones los ojos), pero no pueden desarrollarse a gusanos adultos. Finalmente, las larvas mueren, e inducen reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato y tardío que dan lugar a la formación de granulomas eosinofílicos. La larva *migrans* visceral y la larva *migrans* ocular parecen ser mutuamente excluyentes, lo que sugiere que cepas diferentes de *Toxocara* pueden tener tropismos tisulares distintos. Por otro lado, la larva *migrans* visceral puede deberse a infecciones repetidas, mientras que la larva *migrans* ocular puede ser una manifestación de una infección en niños que no han sido previamente sensibilizados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por *Toxocara* en los seres humanos son asintomáticas. La larva *migrans* visceral se caracteriza por febrícula, síntomas pulmonares como tos y sibilancias,[2] y menos frecuentemente, hepatoesplenomegalia acompañada de dolor en el hipocondrio derecho. Los síntomas tienen un comienzo gradual y se resuelven en 4-8 semanas. La miocarditis, la nefritis y la afectación del SNC son menos frecuentes. La afectación del SNC puede dar lugar a convulsiones, encefalopatía, síntomas neuropsiquiátricos o una meningoencefalitis eosinofílica. Se ha descrito un síndrome más sutil, denominado toxocariasis encubierta, que puede ser secundario a una migración menos espectacular a través de los órganos. Por ejemplo, se ha descrito *T. canis* como un factor de riesgo ambiental para el asma en las poblaciones de los centros urbanos.

La larva *migrans* ocular se manifiesta típicamente en forma de deterioro visual unilateral, acompañado en ocasiones de estrabismo.[3] El grado de pérdida visual depende de la estructura ocular concreta afectada, y puede producirse una ceguera permanente. Puede resultar difícil distinguir la larva *migrans* ocular que afecta a la retina de otras causas de lesiones intrarretinianas focales, como el retinoblastoma o la tuberculosis.

DIAGNÓSTICO

Puede presumirse la presencia de toxocariasis basándose en una presentación clínica compatible y en un antecedente de exposición a perros o gatos. A menudo hay eosinofilia e hipergammaglobulinemia. El diagnóstico serológico mediante análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), con antígenos secretados por larvas en el estadio secundario para medir anticuerpos contra *Toxocara,* puede aportar cierta información. Aunque resulta difícil establecer la sensibilidad y la especificidad por la incapacidad para llegar a un diagnóstico parasitológico definitivo, se calcula que cuando se utiliza como valor de corte de los títulos 1:32, la sensibilidad de la prueba de ELISA es del 78% para la larva *migrans* visceral, pero menor para la larva migrans ocular; la especificidad para ambos síndromes es mayor del 90%. No se recomienda la biopsia de los tejidos para documentar la presencia de larvas, ya que su sensibilidad es baja.

La tomografía computarizada y la angiografía con fluoresceína pueden ser de gran ayuda en el diagnóstico de la larva *migrans* ocular, especialmente para diferenciarla del retinoblastoma y de otras causas de lesiones intraoculares ocupantes de espacio. Pueden detectarse anticuerpos contra *Toxocara* en los humores acuoso y vítreo, y la presencia de valores elevados con respecto al suero son sugestivos de larva *migrans* ocular.

TRATAMIENTO Tto

El albendazol (400 mg, dos veces al día durante 5 días) es el tratamiento de elección para la toxocariasis (tabla 358-1). No se recomienda mebendazol, dada su escasa biodisponibilidad oral. En los pacientes con afectación pulmonar, cardíaca o neurológica grave, los corticoesteroides reducen la gravedad y la duración de los síntomas. La larva *migrans* ocular se trata mediante vitrectomía, corticoesteroides o albendazol. Véase también el capítulo 344.

booksmedicos.org

Capillaria philippinensis

C. philippinensis puede provocar una infección intestinal grave que se ha descrito principalmente en Filipinas y Tailandia, aunque se ha observado también en Japón, Taiwán, Corea y Egipto. Los gusanos adultos se parecen a los de *Trichinella spiralis*, aunque biológicamente se parecen a *S. stercoralis* por el hecho de que tienen un ciclo autoinfeccioso de reproducción en el que se desarrollan las larvas hacia gusanos adultos sin tener que abandonar el huésped. Aunque el ciclo vital no se conoce con detalle, este nematodo parasita probablemente a las aves acuáticas que se alimentan de peces y crustáceos, que sirven de huéspedes intermedios. Los seres humanos se infectan al comer gambas o pescados infectados crudos o poco cocinados. Los gusanos adultos viajan hasta las criptas mucosas del intestino delgado, donde depositan larvas vivas, lo que a veces provoca una infección abrumadora. El cuadro clínico consiste en diarrea intensa, asociada a anorexia, vómitos y pérdida de peso. Se han publicado tasas de mortalidad de hasta el 10%, y la causa de la muerte es la malabsorción grave y la enteropatía con pérdida de proteínas. El diagnóstico depende de la detección de los huevos o las larvas en las heces. El tratamiento de elección es el albendazol o el mebendazol (v. tabla 357-1).

Otras infecciones por nematodos intestinales

Varios nematodos que normalmente parasitan el intestino de primates no humanos muy rara vez infectan el aparato digestivo de los seres humanos. Se han mencionado infecciones por *Oesophagostomum bifurcum* en África, Asia y Sudamérica por la ingestión oral de larvas infecciosas. Los gusanos adultos pueden dar lugar a la formación de nódulos en la pared intestinal, que pueden manifestarse como masas abdominales. Finalmente, la infección por *Ternidens diminutus* da origen a úlceras del colon y lesiones nodulares en personas que viven en el sur de África.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;299:1937-1948.

A2. Steinmann P, Utzinger J, Du ZW, et al. Efficacy of single-dose and triple-dose albendazole and mebendazole against soil-transmitted helminths and Taenia spp.: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2011;6:e25003.

A3. Knopp S, Mohammed KA, Speich B, et al. Albendazole and mebendazole administered alone or in combination with ivermectin against Trichuris trichiura: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1420-1428.

A4. Speich B, Ame SM, Ali SM, et al. Oxantel pamoate-albendazole for Trichuris trichiura infection. *N Engl J Med*. 2014;370:610-620.

A5. Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, et al. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1044.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

358 INFECCIONES POR NEMATODOS TISULARES

DAVID J. DIEMERT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los nematodos tisulares pueden dividirse a grandes rasgos en aquellos en los que los seres humanos actúan como huésped principal (las filariasis) y los que normalmente infectan a animales y accidentalmente a los seres humanos. Varios nematodos zoonóticos, como *Toxocara, Trichinella* y *Angiostrongylus,* pueden infectar a los seres humanos mediante la ingestión accidental de huevos de helmintos o larvas, pero no son capaces de completar su ciclo vital en el huésped. Las manifestaciones clínicas se deben principalmente a la migración aberrante de las larvas a través de diversos tejidos.

TOXOCARIASIS

DEFINICIÓN

La ingestión accidental de huevos embrionados del nematodo del perro *Toxocara canis,* o menos frecuentemente el ascáride del gato *Toxocara cati,* puede dar lugar a síndromes clínicos de larva *migrans* visceral y larva *migrans* ocular.[1] Los síntomas se deben a la migración de las larvas a través del cuerpo, invadiendo órganos para causar cuadros graves e incluso la muerte.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *Toxocara* en los animales son ubicuas en su distribución por todo el mundo y son más frecuentes en los animales más jóvenes que en los adultos. En los seres humanos, los niños son los infectados con mayor frecuencia, probablemente por la exposición a suelos contaminados por heces de perro o gato al jugar en areneros o parques. La larva *migrans* visceral aparece sobre todo en niños menores de 5 años, mientras que la larva *migrans* ocular afecta a niños mayores, de edades comprendidas entre 5 y 10 años.

BIOPATOLOGÍA

El ciclo vital de *Toxocara* en el huésped animal se parece al del *Ascaris lumbricoides* en los seres humanos; las larvas atraviesan la pared intestinal después de haberse liberado hacia la luz intestinal desde los huevos ingeridos, migran a través de la vasculatura hasta los pulmones, acceden al espacio alveolar y ascienden por el árbol bronquial hasta que son deglutidos de vuelta hacia el aparato digestivo, donde se desarrollan a gusanos adultos que producen huevos. Sin embargo, cuando los huevos embrionados de *Toxocara* son ingeridos por los seres humanos, las larvas liberadas migran por todo el cuerpo (sobre todo los pulmones, el hígado, el sistema nervioso central [SNC] y en ocasiones los ojos), pero no pueden desarrollarse a gusanos adultos. Finalmente, las larvas mueren, e inducen reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato y tardío que dan lugar a la formación de granulomas eosinofílicos. La larva *migrans* visceral y la larva *migrans* ocular parecen ser mutuamente excluyentes, lo que sugiere que cepas diferentes de *Toxocara* pueden tener tropismos tisulares distintos. Por otro lado, la larva *migrans* visceral puede deberse a infecciones repetidas, mientras que la larva *migrans* ocular puede ser una manifestación de una infección en niños que no han sido previamente sensibilizados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por *Toxocara* en los seres humanos son asintomáticas. La larva *migrans* visceral se caracteriza por febrícula, síntomas pulmonares como tos y sibilancias,[2] y menos frecuentemente, hepatoesplenomegalia acompañada de dolor en el hipocondrio derecho. Los síntomas tienen un comienzo gradual y se resuelven en 4-8 semanas. La miocarditis, la nefritis y la afectación del SNC son menos frecuentes. La afectación del SNC puede dar lugar a convulsiones, encefalopatía, síntomas neuropsiquiátricos o una meningoencefalitis eosinofílica. Se ha descrito un síndrome más sutil, denominado toxocariasis encubierta, que puede ser secundario a una migración menos espectacular a través de los órganos. Por ejemplo, se ha descrito *T. canis* como un factor de riesgo ambiental para el asma en las poblaciones de los centros urbanos.

La larva *migrans* ocular se manifiesta típicamente en forma de deterioro visual unilateral, acompañado en ocasiones de estrabismo.[3] El grado de pérdida visual depende de la estructura ocular concreta afectada, y puede producirse una ceguera permanente. Puede resultar difícil distinguir la larva *migrans* ocular que afecta a la retina de otras causas de lesiones intrarretinianas focales, como el retinoblastoma o la tuberculosis.

DIAGNÓSTICO

Puede presumirse la presencia de toxocariasis basándose en una presentación clínica compatible y en un antecedente de exposición a perros o gatos. A menudo hay eosinofilia e hipergammaglobulinemia. El diagnóstico serológico mediante análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), con antígenos secretados por larvas en el estadio secundario para medir anticuerpos contra *Toxocara,* puede aportar cierta información. Aunque resulta difícil establecer la sensibilidad y la especificidad por la incapacidad para llegar a un diagnóstico parasitológico definitivo, se calcula que cuando se utiliza como valor de corte de los títulos 1:32, la sensibilidad de la prueba de ELISA es del 78% para la larva *migrans* visceral, pero menor para la larva migrans ocular; la especificidad para ambos síndromes es mayor del 90%. No se recomienda la biopsia de los tejidos para documentar la presencia de larvas, ya que su sensibilidad es baja.

La tomografía computarizada y la angiografía con fluoresceína pueden ser de gran ayuda en el diagnóstico de la larva *migrans* ocular, especialmente para diferenciarla del retinoblastoma y de otras causas de lesiones intraoculares ocupantes de espacio. Pueden detectarse anticuerpos contra *Toxocara* en los humores acuoso y vítreo, y la presencia de valores elevados con respecto al suero son sugestivos de larva *migrans* ocular.

TRATAMIENTO Tto

El albendazol (400 mg, dos veces al día durante 5 días) es el tratamiento de elección para la toxocariasis (tabla 358-1). No se recomienda mebendazol, dada su escasa biodisponibilidad oral. En los pacientes con afectación pulmonar, cardíaca o neurológica grave, los corticoesteroides reducen la gravedad y la duración de los síntomas. La larva *migrans* ocular se trata mediante vitrectomía, corticoesteroides o albendazol. Véase también el capítulo 344.

booksmedicos.org

TABLA 358-1 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR NEMATODOS TISULARES

INFECCIÓN POR NEMATODO	TRATAMIENTO
Toxocariasis	Albendazol, 400 mg dos veces al día durante 5 días
Triquinosis	Albendazol, 400 mg dos veces al día durante 8-14 días*
Angioestrongilosis	El tratamiento con albendazol o mebendazol es controvertido, pero puede aliviar la sintomatología
Gnatostomiasis	Albendazol, 400 mg al día durante 3 semanas Alternativa: ivermectina, 200 µg/kg/día durante 2 días ± extirpación quirúrgica
Filariasis linfática	Dietilcarbamacina, 6 mg/kg/día fraccionada en 3 dosis durante 12 días† Alternativa: doxiciclina, 100-200 mg/día durante 4-8 semanas
Oncocercosis	Ivermectina, 150 µg/kg en una sola dosis, repetida cada 6-12 meses hasta la resolución de los síntomas
Loiasis	Dietilcarbamacina, 9 mg/kg/día fraccionada en 3 dosis durante 21 días†,‡
Mansonella perstans	Doxiciclina, 200 mg/día durante 6 semanas
Mansonella ozzardi	Ivermectina, 200 µg/kg en una sola dosis
Mansonella streptocerca	Dietilcarbamacina, 6 mg/kg/día fraccionada en 3 dosis durante 12 días Alternativa: ivermectina, 150 µg/kg en una sola dosis
Dracunculosis	Extracción del gusano adulto

*El tratamiento solamente es eficaz si se instaura durante la fase intestinal de la infección.
†Empezar a una dosis de 50 mg el primer día, 50 mg tres veces/día el segundo, 100 mg tres veces/día el tercero y posteriormente a una dosis de 6 mg/kg/día a partir del cuarto día y en lo sucesivo.
‡A menudo suele ser necesario repetir el tratamiento a los 6 meses si persisten los síntomas y la eosinofilia.

PREVENCIÓN

La larva *migrans* visceral y la larva *migrans* ocular pueden prevenirse mediante el tratamiento antihelmíntico periódico de los perros y los gatos, recogida de sus defecaciones, tapando los cajones de arena, lavándose las manos después de jugar con perros o gatos y manteniendo a los niños alejados de las zonas de juego en las que hayan defecado las mascotas.

BAILISASCARIASIS

La bailisascariasis es una zoonosis rara causada por la infección por el áscaris *Baylisascaris procyonis,* el cual es fundamentalmente un nematodo que parasita los mapaches y otros carnívoros pequeños. En Norteamérica, la infección se asocia sobre todo al contacto con mapaches o con ambientes contaminados por sus heces, y aparece predominantemente en lactantes y niños pequeños que ingieren los huevos embrionados mientras juegan con la tierra. Desde un punto de vista clínico, la enfermedad se manifiesta como una larva *migrans* nerviosa por la invasión larvaria del SNC tras su liberación desde los huevos ingeridos en el aparato digestivo. Los hallazgos característicos consisten en fiebre y trastornos del estado mental, junto con defectos neurológicos y convulsiones; el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) revela una meningitis eosinofílica. *B. procyonis* también se ha asociado a larva *migrans* ocular, habitualmente en adultos por lo demás sanos. La infección puede ser mortal o provocar deterioros visuales o neurológicos significativos. Una vez que está presente la larva *migrans* nerviosa, la respuesta al tratamiento con antihelmínticos es escasa, aunque los corticoesteroides pueden ser de gran ayuda. Se ha mencionado el resultado satisfactorio de la aplicación de fotocoagulación en la larva *migrans* ocular. La administración profiláctica de albendazol (25 mg/kg/día durante 20 días), instaurada en los días de la exposición, puede prevenir el cuadro clínico.

TRIQUINOSIS

DEFINICIÓN

Trichinella infecta una serie de mamíferos, y el cerdo doméstico es el reservorio más importante en todo el mundo. Los seres humanos se infectan al comer carne de cerdo cruda o poco cocinada u otras carnes de animales salvajes o domésticos que están contaminadas con larvas enquistadas en el tejido muscular. Aunque las larvas se desarrollan hacia adultos en el aparato digestivo del hombre, se aparean y producen larvas, el cuadro clínico no se caracteriza tanto por la infección intestinal sino por las larvas recién nacidas que penetran la pared intestinal y diseminan por todo el cuerpo.

EPIDEMIOLOGÍA

Diversas especies diferentes de *Trichinella* pueden causar enfermedad en los seres humanos, si bien *Trichinella spiralis* es el más importante. *T. spiralis* es enzoótica en todo el mundo en animales salvajes omnívoros y carnívoros, como osos, jabalíes y ratas. *Trichinella nativa* afecta predominantemente a carnívoros (p. ej., morsas, osos polares y focas) que habitan regiones árticas y subárticas de Norteamérica, Europa y Asia. *Trichinella* se introduce en las poblaciones de animales domésticos, habitualmente cerdos y caballos, al suministrarles alimentos sin procesar que contengan restos cárnicos de animales infectados, sobre todo de ratas. Gracias a las regulaciones que prohíben esta práctica en EE. UU., Canadá y la Unión Europea, prácticamente se ha eliminado la infección en el hombre por el consumo de productos del cerdo poco cocinados o ahumados, o por carne de cordero contaminada con larvas enquistadas, aunque siguen produciéndose casos en el resto del mundo. En la actualidad, el consumo de carne de caza poco cocinada, especialmente de osos y jabalíes, es la fuente más frecuente de infección en estos lugares. Una fuente importante de infección por *T. nativa* en las poblaciones autóctonas de Alaska y Canadá procede del consumo de carne de morsa poco cocinada.

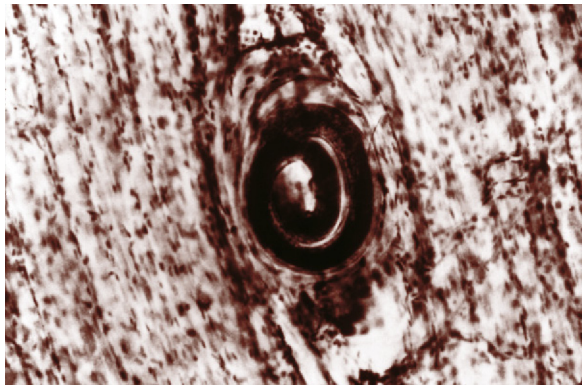

FIGURA 358-1. Célula de crianza en el tejido muscular que contiene una larva de *Trichinella spiralis*. (Por cortesía del Dr. I. Kagan, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.)

BIOPATOLOGÍA

La triquinosis se produce por la ingestión de músculo estriado que contiene larvas infecciosas enquistadas.[4] Las larvas son liberadas desde el tejido muscular por enzimas digestivas en el estómago y migran a continuación hasta los dos tercios superiores del intestino delgado, donde rápidamente se desarrollan en gusanos adultos, sexualmente maduros, al cabo de solamente 2 días. Los adultos viven incrustados en el epitelio cilíndrico, donde crecen hasta alcanzar una longitud de 3 mm (hembras) o de 1,5 mm (machos). Las hembras empiezan a producir larvas a los 5 días del apareamiento. Los gusanos adultos se mantienen viables durante otras 3-5 semanas, tras las cuales se desarrolla la inmunidad adquirida que conduce a su expulsión desde el huésped.

Las larvas recién nacidas presentan un estilete en forma de espada en su cavidad oral que les permite atravesar la lámina propia y acceder a los vasos linfáticos y sanguíneos del huésped, lo que permite su distribución por todo el cuerpo. Las larvas penetran en todo tipo de células, donde suelen morir, con la excepción de las células de los músculos cardíaco y esquelético estriado. Las larvas de *Trichinella* maduras, exclusivas entre los nematodos, tienen una fase intracelular, en la que desarrollan y transforman las células musculares en «células de crianza» que apoyan el crecimiento y el desarrollo de las larvas (fig. 358-1). En estas células de crianza, las larvas de *Trichinella* pueden sobrevivir durante décadas. Aunque las células de crianza no suelen dar lugar a cuadros patológicos en la mayoría de los mamíferos, pueden inducir una reacción granulomatosa eosinofílica en los seres humanos que puede acabar en una lesión y una disfunción tisular significativas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cuadros clínicos en los seres humanos pueden dividirse en una fase intestinal seguida de una fase sistémica o muscular. La fase inicial de la infección, que se produce a los pocos días de la ingestión de las larvas, puede asociarse diarrea, dolor abdominal y vómitos leves. Esta fase es autolimitada y suele resolverse espontáneamente en 10 días.

La diseminación sistémica de las larvas de *Trichinella* puede dar lugar a manifestaciones miocárdicas, pulmonares y neurológicas focales,[5] aunque por lo general solo lo hacen en las personas con infestaciones más intensas. Esta fase sistémica de la infección suele comenzar 2 o 3 semanas después de la ingestión de las larvas infecciosas y puede persistir durante varias semanas. Las manifestaciones clínicas consisten normalmente en fiebre, edema facial o periorbitario, o miositis inflamatoria difusa (cap. 421), que se caracteriza por mialgias y dolores musculares, así como hemorragias petequiales que se observan más fácilmente en la piel subungueal y en las conjuntivas. La invasión larvaria del miocardio puede dar lugar a miocarditis (cap. 60), que puede precipitar la aparición de insuficiencia cardíaca y arritmias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Al igual que con la mayoría de los nematodos, la gravedad de los síntomas guarda relación con la carga total de gusanos. Como los gusanos adultos son incapaces de reproducirse en el interior del huésped, el número de larvas enquistadas ingeridas es el determinante más importante del número de larvas que invaden los músculos y otros tejidos.

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse el diagnóstico de triquinosis en los individuos con manifestaciones clínicas compatibles, antecedentes de haber ingerido carne cruda o poco cocinada, eosinofilia y elevación de las enzimas musculares, como creatina cinasa y lactato deshidrogenasa. El diagnóstico definitivo depende de la visualización de las células de crianza en una muestra de biopsia muscular o en la detección de ADN específico de *Trichinella* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque la disponibilidad de esta técnica no está generalizada. Los hallazgos en la biopsia muscular pueden ser normales, incluso en los pacientes con infestaciones intensas, por un error de la muestra. La detección de anticuerpos anti-*Trichinella* puede ser de suma utilidad para establecer el diagnóstico; el análisis ELISA es el método usado con más frecuencia. Se detectan anticuerpos al cabo de tan solo 12 días tras la infección.

TRATAMIENTO

Tto

Si los pacientes acuden durante la fase intestinal de la infección, se recomienda administrar albendazol a una dosis de 400 mg, dos veces al día durante 8-14 días, para destruir los gusanos adultos y evitar de este modo la liberación de larvas recién nacidas (v. tabla 358-1). Aunque se desconoce la eficacia del albendazol contra las larvas recién nacidas, la administración de este fármaco durante la fase sistémica de la infección podría, en teoría, agravar los síntomas, al exacerbar la respuesta inflamatoria del huésped contra las larvas agonizantes. El tratamiento de los cuadros sistémicos graves, como la miocarditis y las manifestaciones neurológicas, debería encaminarse hacia la reducción de la inflamación, sobre todo con corticoesteroides, aunque en estos casos también debe administrarse albendazol, ya que los corticoesteroides retardan la expulsión de gusanos adultos del intestino, incrementando el número de larvas recién generadas que pueden ser liberadas. Debe considerarse también tratamiento sintomático con antipiréticos y analgésicos. Véase también el capítulo 344.

PREVENCIÓN

La infección por *Trichinella* se previene cocinando a fondo los productos cárnicos para destruir las larvas enquistadas. La congelación de la carne hasta una temperatura de −20 °C durante al menos 3 días destruirá *T. spiralis,* pero no todas las especies de *Trichinella.* Merece la pena señalar que las técnicas de curación y de ahumado de la carne no destruyen de modo fiable este nematodo.

ANGIOESTRONGILOSIS

DEFINICIÓN

Angiostrongylus cantonensis y *Angiostrongylus costaricensis* son nematodos que infectan normalmente a roedores, y sobre todo ratas.[6] Los gusanos adultos de *A. cantonensis,* o gusano pulmonar de la rata, residen en las arterias pulmonares de los roedores; las larvas producidas migran hasta la faringe, son deglutidas y finalmente son expulsadas con las heces. Algunos moluscos, como caracoles, babosas y camarones, sirven de huéspedes intermedios hasta que son ingeridos por los huéspedes definitivos. Las larvas liberadas migran hasta el cerebro, donde se desarrollan a gusanos adultos inmaduros antes de viajar hasta la vasculatura pulmonar para convertirse en adultos maduros sexualmente. Los seres humanos se infectan accidentalmente tras consumir moluscos crudos o escasamente cocinados; las larvas pueden migrar hasta el SNC, pero no pueden desarrollarse más. Las verduras frescas también pueden servir de vehículos de la infección humana si se contaminan con componentes de moluscos que contengan larvas infecciosas. A diferencia de las de *A. cantonensis,* las larvas de *A. costaricensis* se desarrollan para transformarse en gusanos adultos en los ganglios linfáticos locales y las arteriolas mesentéricas humanos, liberándose huevos y larvas en el tejido intestinal y originando una intensa reacción granulomatosa eosinofílica.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones en seres humanos por *A. cantonensis* ocurren principalmente en el Sudeste Asiático y en el Pacífico Sur, y menos frecuentemente en Brasil y en el Caribe, y recientemente en Luisiana (EE. UU.). La angioestrongilosis abdominal secundaria a *A. costaricensis* se ha detectado principalmente en Latinoamérica, sobre todo en niños pequeños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los casos humanos de infección por *A. cantonensis,* las larvas ingeridas atraviesan la pared intestinal y migran hasta el cerebro, las meninges y menos frecuentemente la médula espinal y el ojo. Los síntomas pueden consistir en fiebre, cefalea intensa, meningismo, náuseas, vómitos, convulsiones y defectos neurológicos focales. La infección por *A. costaricensis* puede parecerse a una apendicitis, con dolor abdominal en el costado derecho, vómitos y fiebre. Puede aparecer hemorragia digestiva, pero con menos frecuencia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por *A. cantonensis* se basa en el antecedente de ingestión de alimentos potencialmente contaminados, en la presencia de eosinofilia periférica y en la detección de eosinófilos, y en raras ocasiones en la detección de larvas en el LCR.[7] Ni en el SNC ni en la angioestrongilosis intestinal hay larvas o huevos en las heces, aunque ambos pueden hallarse en muestras tisulares en las que se detecte *A. costaricensis.* No se dispone de pruebas serológicas comerciales Centroamérica y Sudamérica.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

La mayoría de los pacientes infectados por cualquiera de las especies de *Angiostrongylus* se recupera por completo al cabo de aproximadamente 2 semanas. La utilización de antihelmínticos (cap. 344) es controvertida, y solo en unos pocos informes se comentan los beneficios de la administración de albendazol o mebendazol, habitualmente combinados con analgésicos y corticoesteroides para mitigar los síntomas. Las punciones lumbares seriadas para extraer LCR puede aliviar los síntomas de hipertensión intracraneal causados por la infección de *A. cantonensis.* La infección puede prevenirse cocinando adecuadamente los alimentos y lavando las verduras.

GNATOSTOMIASIS

Gnathostoma spinigerum es un nematodo intestinal de los perros y los gatos; entre los huéspedes intermedios están crustáceos diminutos (copépodos), anfibios, peces de agua dulce y pájaros.[8] La infección humana fortuita ocurre por todo el Lejano Oriente, Tailandia y Latinoamérica, en especial México al comer huéspedes invertebrados crudos o poco cocinados que albergan las larvas. Las larvas son liberadas en el intestino y posteriormente migran por el cuerpo, pero son incapaces de alcanzar la madurez sexual en los seres humanos. La presentación clínica más frecuente son las tumefacciones subcutáneas pruriginosas y dolorosas migratorias. También puede aparecer una meningitis eosinofílica y larva *migrans* ocular, con resultados potencialmente devastadores, como parálisis, hemorragia subaracnoidea y pérdida visual permanente. Suele haber eosinofilia periférica, a menudo elevada; con la meningitis, también hay eosinófilos en el LCR. Aunque en EE. UU. no se dispone de pruebas serológicas comercializadas, estas son realizadas por laboratorios en Tailandia y México. Se recomienda el tratamiento de la enfermedad cutánea con un ciclo de 3 semanas de albendazol o de 2 días de ivermectina (200 µg/kg/día) (v. tabla 358-1). Para la afectación neurológica u ocular, no se aconsejan los antihelmínticos, que pueden agravar las manifestaciones. La gnatostomiasis puede evitarse cocinando concienzudamente el pescado.

FILARIASIS

DEFINICIÓN

Las filariasis son un grupo de infecciones transmitidas por artrópodos que son endémicas sobre todo en regiones tropicales del mundo. En lugar de residir en el intestino, las filarias adultas maduras viven en los vasos linfáticos o en el tejido conectivo (tabla 358-2). Ocho especies de filarias infectan a los seres humanos: *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Onchocerca volvulus, Brugia timori, Loa loa, Mansonella streptocerca, Mansonella perstans* y *Mansonella ozzardi.* Las tres primeras son las filariasis más frecuentes en todo el mundo. Aunque no suelen ser mortales, estas infecciones pueden dar lugar a una discapacidad y una desfiguración significativas, como un linfedema irreversible de las extremidades (*W. bancrofti* y *B. malayi*) o ceguera (*O. volvulus*). La mayoría de las filariasis requiere una exposición prolongada para que se manifieste la enfermedad, y, por tanto, son infrecuentes en viajeros que pasan poco tiempo en las regiones endémicas. La única excepción es la loiasis, que puede aparecer en expatriados y en viajeros que regresan después de haber pasado períodos prolongados en regiones endémicas.

En todos los casos de filariasis, la infección empieza por la picadura del artrópodo vector infectado que deposita larvas infecciosas, denominadas microfilarias, en la piel o la sangre. Durante varios meses, las microfilarias maduran hacia gusanos adultos capaces de aparearse para producir microfilarias, las cuales pueden ser ingeridas por otro artrópodo vector para completar su ciclo vital. Los gusanos adultos pueden sobrevivir desde 5 hasta 17 años en el huésped humano; las microfilarias viven entre 5 meses y 5 años. Para la mayoría de las filarias, salvo para *B. malayi* y *M. perstans,* los seres humanos son el único huésped definitivo.

Las manifestaciones clínicas de la infección son variables y se deben al gusano adulto o a las microfilarias migratorias. La gravedad del cuadro es, en la mayoría de

booksmedicos.org

TABLA 358-2 FILARIAS PARASITARIAS DE LOS SERES HUMANOS

			MICROFILARIAE		
ESPECIES	**DISTRIBUCIÓN**	**VECTOR**	**LOCALIZACIÓN PRIMARIA**	**PERIODICIDAD**	**PRESENCIA DE VAINA**
Wuchereria bancrofti	Trópicos en todo el mundo	Mosquitos	Sangre	Nocturna, subperiódica	+
Brugia malayi	India, Sudeste Asiático	Mosquitos	Sangre	Nocturna, subperiódica	+
Brugia timori	Indonesia	Mosquitos	Sangre	Nocturna	+
Onchocerca volvulus	África, Centroamérica y Sudamérica	Moscas negras *Simulium*	Piel, ojo	Ninguna o mínima	–
Loa loa	Zona central y occidental de África	Mosca *Chrysops*	Sangre	Diurna	+
Mansonella perstans	África, Sudamérica, Caribe	Mosquitos	Sangre	Ninguna	–
Mansonella ozzardi	Centroamérica y Sudamérica, Caribe	Mosquitos, moscas negras *Simulium*	Sangre	Ninguna	–
Mansonella streptocerca	Zona central y occidental de África	Mosquitos	Piel	Ninguna	–

los casos, proporcional a la carga de gusanos albergados por un individuo, de manera que las infecciones relativamente leves con frecuencia son asintomáticas. En varias de las filariasis, la respuesta inflamatoria del huésped a la infección solo se evidencia a la muerte del gusano adulto o de las microfilarias. Esto puede desencadenarse por la exposición a antígenos de las filarias que estaban previamente ocultos al sistema inmunitario o bien por la liberación de endosimbiontes bacterianos del género *Wolbachia* que viven dentro de varias filarias *Wolbachia* pertenece al orden *Rickettsiales* y se encuentra en la hipodermis de los gusanos adultos y en los ovoquistes, los embriones y las microfilarias; desempeña un papel crítico en la viabilidad y fertilidad de los gusanos.[9]

El diagnóstico de las filariasis suele depender del examen microscópico de las muestras de sangre o cutáneas en busca de las microfilarias características (v. tabla 358-2). Las microfilarias de diferentes especies miden entre 170 y 320 µm de largo y pueden distinguirse según la fuente de tejido de la muestra, por la presencia o la ausencia de vaina y por la disposición de los núcleos en la cola. En algunas especies de filarias, las microfilarias solo están presentes en la sangre durante ciertos períodos del día que coinciden con los hábitos de picaduras del vector artrópodo, lo que debe tenerse en cuenta para programar la extracción de las muestras de sangre para el diagnóstico microscópico. La serología no suele ser de ayuda en las regiones endémicas, ya que un resultado positivo no distingue entre una infección previa y una actual, y hay una reactividad antigénica cruzada considerable entre las filarias y otros nematodos. Sin embargo, la detección de anticuerpos antifilariásicos puede ser útil en los viajeros que regresan de viajes largos o en los expatriados que no proceden originariamente de áreas endémicas.

Los principales fármacos contra las filarias son la dietilcarbamacina (DEC), la ivermectina y el albendazol, aunque su eficacia es variable frente a las diferentes especies (v. tabla 358-1). La DEC es macrofilaricida (activa contra el gusano adulto) para *W. bancrofti,* especies de *Brugia* y *L. loa,* aunque para lograr este efecto se necesitan ciclos prolongados o repetidos. Con más frecuencia, el objetivo es suprimir la producción de las microfilarias por parte de los gusanos hembra adultos, lo cual puede conseguirse con dosis únicas de fármacos contra las filarias administrados solos o combinados, una o dos veces al año. La disminución de las microfilarias en la sangre o la piel puede aliviar, en ocasiones, la sintomatología o prevenir la progresión de la enfermedad, aparte de interrumpir la transmisión. Además, la actuación contra los endosimbiontes de *Wolbachia* de ciertas especies de filarias con ciclos prolongados de antibióticos, como doxiciclina, puede tener efectos macrofilaricidas.

Filariasis linfática

DEFINICIÓN

Los tres organismos etiológicos de la filariasis linfática, *W. bancrofti, B. malayi* y *B. timori,* se transmiten a los seres humanos a través de la picadura del mosquito infectado.[10] Las microfilarias depositadas en el lugar de la picadura migran a continuación a través del tejido subcutáneo hasta el sistema linfático, donde se desarrollan los gusanos adultos después de aproximadamente 4-12 meses. Los gusanos residen enrollados en los ganglios linfáticos y pueden extenderse hacia los vasos linfáticos aferentes y hacia el tejido subcutáneo circundante. Los linfáticos de las extremidades superiores e inferiores, y los genitales masculinos, son los que se afectan con mayor frecuencia. Tras aparearse, las hembras, que miden entre 4 y 10 cm de largo, el doble que los machos, liberan más de 10.000 microfilarias al día que migran hacia el torrente sanguíneo hasta que son ingeridas por los huéspedes intermedios, los mosquitos, cuando toman la sangre. En la mayoría de las regiones endémicas, las microfilarias están presentes en la sangre periférica solo por la noche, cuando el mosquito tiene más probabilidades de picar. Las filarias adultas viven entre 5 y 8 años dentro del huésped, aunque se han documentado infecciones que han durado decenios.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que unos 120 millones de personas están infectadas por filariasis linfática en todo el mundo; la mayoría de los casos se deben a *W. bancrofti,* y solo unos 10-20 millones se deben a *B. malayi*. *B. timori* tiene menos importancia, y queda limitada al sudeste de Indonesia. *W. bancrofti* presenta una distribución amplia en los trópicos, sobre todo en el Sudeste Asiático, el subcontinente Indio, África, Sudamérica, el Caribe y el Pacífico Sur. Los principales vectores de la filariasis bancroftiana son los mosquitos *Culex* en las áreas urbanas, los mosquitos anófeles en las áreas rurales de África y especies de *Aedes* en el Pacífico.

Los seres humanos son el único huésped definitivo para *W. bancrofti*. *B. malayi,* por otra parte, puede ser zoonótico, y algunas especies de monos y de felinos sirven de reservorios animales y transmitirse a los seres humanos a través de los mosquitos *Mansonia*. La filariasis brugiánica se observa principalmente en la India, Malasia y otras áreas restringidas del Sudeste Asiático.

BIOPATOLOGÍA

El proceso anatomopatológico inducido por las infecciones por filarias se debe principalmente al bloqueo de la circulación linfática, por el daño causado por los gusanos adultos, específicamente por linfangitis inflamatoria local, con componentes de respuestas inmunitarias innata y adaptativa que provocan hipertrofia de paredes vasculares.[11] Esta respuesta inflamatoria se desencadena por liberación de antígenos de gusanos muertos o agonizantes, aunque la evidencia indica que también es inducida por gusanos vivos y antígenos de *Wolbachia* excretados o secretados al medio circundante. El daño inflamatorio es agravado por infecciones bacterianas y micóticas secundarias.

La respuesta inflamatoria inicial desencadena una proliferación de tejido conectivo y endotelial y dilatación vascular, con lo que se deteriora la función linfática, con la consiguiente aparición de linfedema, que inicialmente es reversible. Sin embargo, la muerte de los gusanos provoca una reacción granulomatosa a los antígenos liberados por los gusanos y por *Wolbachia*. El infiltrado de células gigantes, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos, puede obstruir por completo la luz del vaso linfático. Con el tiempo, la fibrosis y la obstrucción del flujo linfático progresivos provocan un edema irreversible.[12] Aunque puede producirse una recanalización y una colateralización de los vasos linfáticos, la función linfática permanece comprometida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la filariasis linfática abarcan un amplio espectro, desde una infección asintomática hasta una obstrucción linfática crónica grave, acompañada de linfedema y aumento de tamaño de la extremidad o de la zona del cuerpo afectada (denominado *elefantiasis*). Otras consecuencias clínicas frecuentes son la linfadenitis episódica aguda (también denominada *fiebre filariásica*) y eosinofilia pulmonar tropical. La mayoría de los individuos infectados que viven en regiones endémicas están asintomáticos, aunque pueden apreciarse microfilarias en su sangre. A pesar de la ausencia de una respuesta inflamatoria significativa, estos individuos pueden mostrar, no obstante, una dilatación de los linfáticos afectados en la ecografía, lo que precede al inicio del cuadro clínicamente aparente.

Por motivos desconocidos, los individuos expuestos de nuevas pueden desarrollar reacciones inflamatorias agudas que pueden progresar rápidamente a cambios crónicos o irreversibles, comparados con aquellos nacidos en áreas endémicas. Los episodios graves de linfadenitis, a menudo con afectación de los genitales, puede dar lugar al desarrollo relativamente rápido de linfedema y elefantiasis en el año posterior a su llegada. Los signos suelen resolverse muy deprisa si el individuo es sacado rápidamente de la zona endémica. En estos pacientes no suelen detectarse microfilarias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 358-2. Elefantiasis, o linfedema crónico secundario a infección por *Wuchereria bancrofti*. (Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.)

LINFADENITIS AGUDA

Los episodios agudos de linfadenitis retrógrada aparecen sobre todo en adolescentes en áreas endémicas, a menudo en respuesta a un gusano adulto agonizante. El aumento de tamaño del ganglio linfático afectado, doloroso y eritematoso, sobre todo inguinal, precede al inicio de la linfangitis y se acompaña de fiebre y escalofríos. Los episodios suelen durar aproximadamente 1 semana, recidivan con frecuencia y pueden ser incapacitantes. La defervescencia es brusca y se asocia a descamación de la piel que lo recubre. En los hombres, la linfadenitis inguinal puede complicarse con epididimitis y orquitis. Los pacientes con fiebre filariásica pueden presentar microfilarias en la sangre, pero a menudo no las tienen.

ELEFANTIASIS

Los episodios repetidos de linfadenitis conducen a la larga a dilatación de los vasos linfáticos, que provoca un linfedema crónico en el transcurso de meses o años (fig. 358-2). Las zonas que se afectan con mayor frecuencia son las extremidades, las mamas y los genitales, aunque en la infección por *B. malayi* suelen afectarse solamente las regiones inferiores de las piernas. El edema tiene inicialmente una naturaleza con fóvea, pero a la larga, el tejido subcutáneo pierde su elasticidad, y da lugar a un edema leñoso con engrosamiento del tejido subcutáneo e hiperqueratosis. La infección bacteriana o micótica secundaria contribuye de manera notable a los procesos patológicos crónicos de la elefantiasis.

En la filariasis bancroftiana, el desarrollo de hidrocele es una manifestación frecuente de la filariasis crónica en los hombres y en ocasiones puede ser masiva y debilitante; el linfedema de la vulva se ve con menos frecuencia en las mujeres. La afectación de los vasos linfáticos retroperitoneales puede provocar su rotura, con la quiluria o el quilocele subsiguientes.

EOSINOFILIA PULMONAR TROPICAL

La eosinofilia pulmonar tropical se desarrolla en una pequeña minoría de individuos con infecciones filariásicas. El síndrome suele verse sobre todo en hombres jóvenes que viven en el sur de la India, aunque también puede observarse en Pakistán, Sri Lanka, Sudeste Asiático y Brasil. Los hallazgos clínicos característicos consisten en tos paroxística nocturna, sibilancias y febrícula, que se acompañan de pérdida de peso y eosinofilia periférica notable. Los valores de inmunoglobulina E (IgE) total y de anticuerpos contra la filaria son típicamente altos. Las radiografías de tórax pueden poner de relieve infiltrados intersticiales difusos u opacidades moteadas en los campos pulmonares medio e inferior. Sin tratamiento puede progresar hacia una neumopatía restrictiva crónica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo suele basarse en el examen microscópico de un frotis de sangre teñida con Giemsa en busca de las microfilarias. Aunque los frotis sanguíneos gruesos son relativamente insensibles, salvo en los casos de una microfilaremia alta, las técnicas de concentración o de filtrado pueden aumentar el rendimiento diagnóstico. Las microfilarias características tienen entre 250 y 320 µm de largo. La recogida de la sangre debe programarse según la periodicidad conocida de las microfilarias.

Se dispone de una prueba rápida inmunocromatográfica para *W. bancrofti* circulante (no hay equivalente para infecciones por *Brugia*), que tiene la ventaja de que no requiere extracción de sangre nocturna, ya que detecta el antígeno del gusano adulto, no las microfilarias. También se han desarrollado métodos de PCR para detectar antígenos filariásicos en sangre, aunque su disponibilidad no está generalizada. La detección serológica de anticuerpos antifilariásicos tiene un valor limitado, ya que puede presentar una reactividad cruzada antigénica considerable con otros nematodos. Además, los individuos con infección activa no pueden distinguirse de aquellos infectados previamente, y los meramente expuestos pero no infectados pueden tener también resultados positivos en las pruebas serológicas.

Se puede usar la exploración ecográfica de los vasos linfáticos del cordón espermático de los hombres para visualizar el «signo de la danza de las filarias», que es patognomónico de un nido de filarias.

Los individuos con elefantiasis pueden carecer de microfilaremia. El diagnóstico depende, por tanto, de la compatibilidad de la anamnesis y la exploración física en el contexto de una epidemiología apropiada, y puede verse respaldado por un resultado positivo de la prueba antigénica, o en los hombres, por una ecografía escrotal sugestiva. Debe distinguirse de la podoconiosis, linfedema tropical debido a la exposición continuada de los pies descalzos a suelos de arcilla roja de origen volcánico, que puede ser una enfermedad inflamatoria mediada por linfocitos T.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la filariasis linfática difiere si el objetivo es controlar el cuadro o la curación del paciente. En áreas endémicas, la administración colectiva de una combinación de dos fármacos antifilariásicos reduce la transmisión, al aminorar el número de microfilarias en sangre disponibles para la picadura de los mosquitos. Estos programas utilizan diferentes combinaciones de una dosis única de DEC, ivermectina y albendazol, administradas por lo menos una vez al año. La DEC se administra junto al albendazol, salvo en las zonas en las que también se observa oncocercosis o loiasis, en cuyo caso debe usarse ivermectina más albendazol.

Se recomienda tratar con medicación antifilariásica a todos los individuos con infección activa por una filaria linfática, con independencia de que presenten o no síntomas (v. tabla 358-1). El tratamiento de elección es DEC (6 mg/kg/día, fraccionada en tres dosis durante 12 días). La DEC solo está disponible en EE. UU. a través del servicio de farmacología de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC; http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html). En los pacientes con concentraciones altas de microfilarias en sangre, el tratamiento puede instaurarse a una dosis baja de 50 mg/día, incrementándola paulatinamente durante los primeros 3 días para disminuir los efectos secundarios del tratamiento, como fiebre, cefaleas, mareos, náuseas, vómitos, exantemas, mialgias y artralgias. Estas complicaciones se resuelven normalmente a los pocos días de instaurado el tratamiento y pueden tratarse con antipiréticos, antihistamínicos y, si son intensas, con corticoesteroides.

La DEC es microfilaricida y parcialmente macrofilaricida. En los individuos que no regresarán a áreas endémicas, suelen intentarse ciclos repetidos de DEC para matar los gusanos adultos, en lugar de reducir únicamente la concentración de las microfilarias en sangre. Lo habitual es que se repitan los ciclos de DEC cada 6-12 meses. Aunque la carga de gusanos adultos disminuye en la mayoría de los individuos tratados, la eliminación de todos los parásitos solo se consigue en menos de un cuarto. En los hombres con gusanos adultos vivos danzando visiblemente en la ecografía de los linfáticos escrotales, pueden realizarse estudios seriados para monitorizar los efectos de la terapia.

Desgraciadamente, el linfedema secundario a la filariasis linfática no suele ser reversible con la administración de DEC, salvo en los estadios más precoces. No obstante, pueden emplearse diversas modalidades terapéuticas para limitar las secuelas crónicas de la filariasis linfática. Algunas de las más importantes son la prevención de las infecciones bacterianas y micóticas secundarias mediante una higiene meticulosa y un tratamiento expeditivo de las infecciones sospechosas con antimicrobianos. La elevación de la extremidad, la fisioterapia y la utilización de medias elásticas puede retrasar el agravamiento del linfedema. No suele estar indicada la cirugía, salvo en los casos de hidrocele.

Un hecho que hay que destacar es que el tratamiento dirigido contra los endosimbiontes de *Wolbachia* ha demostrado ser eficaz también para matar los gusanos adultos de *W. bancrofti* y *Brugia*. La doxiciclina, a una dosis de 100 o 200 mg al día durante 4-8 semanas, reduce la fertilidad de los gusanos hembra, con la supresión resultante de la microfilaremia hasta un año, y disminuye el número de gusanos adultos vivos.[A1] Dada la duración del tratamiento, estos regímenes no son los ideales para los programas de control de la enfermedad en los países endémicos.

La DEC es sumamente eficaz para el tratamiento de la eosinofilia pulmonar tropical. El tratamiento con una dosis de 6 mg/kg/día durante 14-21 días consigue la resolución de los síntomas en 1 semana, aunque pueden producirse recidivas incluso al cabo de unos años. Véase también el capítulo 344.

PREVENCIÓN

El tratamiento en masa anual con una dosis única de fármacos antifilariásicos puede disminuir de forma notable la prevalencia de la infección en una comunidad.[13] En algunas regiones se han usado comprimidos de sal enriquecidos con DEC para disminuir los niveles de microfilaremia en las comunidades afectadas para interrumpir el ciclo de la transmisión. El control de los vectores mediante mosquiteras tratadas con insecticidas y la pulverización con insecticidas residuales del interior de los hogares parecen ser efectivos.[14]

booksmedicos.org

Oncocercosis

DEFINICIÓN

La oncocercosis, o ceguera del río, está causada por el nematodo *O. volvulus* y se transmite a los seres humanos por las moscas negras *Simulium*. Las microfilarias infecciosas se desarrollan en gusanos adultos macho y hembra durante varios meses y viven de 9 a 14 años enrollados en el interior de nódulos fibrosos subcutáneos (oncocercomas). Las hembras adultas miden entre 20 y 70 cm de largo y permanecen confinadas en los nódulos; los machos tienen solo de 3 a 5 cm de largo y migran libremente a través de los tejidos subcutáneos entre los nódulos para inseminar a las hembras. Los gusanos hembra maduros producen hasta 1.500 microfilarias al día, que abandonan el nódulo para migrar principalmente a través de la piel y los tejidos oculares.[13] Las microfilarias viven en el huésped durante 12-18 meses.

EPIDEMIOLOGÍA

La oncocercosis es endémica en la zona ecuatorial de África, con focos pequeños en cuatro países latinoamericanos (Guatemala, sur de México, Venezuela y Brasil) y en Yemen. Se calcula que están infectadas más de 37 millones de personas, 500.000 de las cuales manifiestan un deterioro visual notable y 270.000 de ellas son ciegas.[15] Más del 90% de los casos aparecen en el África Subsahariana, con Nigeria a la cabeza de los países más endémicos. Como las moscas negras *Simulium* necesitan agua bien oxigenada y de flujo rápido para el depósito de los huevos y su reproducción, la oncocercosis se concentra alrededor de torrentes y ríos, a menudo en las áreas agrícolas más fértiles. En las comunidades que bordean dichas vías fluviales en las áreas endémicas, hasta el 50% de la población puede estar afectada.

La ceguera secundaria a *O. volvulus* genera una morbilidad notable, con discapacidad a largo plazo y disminución de la productividad económica. Además, la oncocercosis se ha asociado a una menor expectativa de vida, de al menos 10 años, comparada con la de los individuos no infectados de la misma zona, un efecto que parece ser independiente de la ceguera que produce.

BIOPATOLOGÍA

Los cambios anatomopatológicos de la oncocercosis se deben principalmente a la reacción inflamatoria desencadenada por las microfilarias, sobre todo en la piel, los ojos y los ganglios linfáticos. Los gusanos adultos contenidos en los nódulos están relativamente aislados de la respuesta inmunitaria del huésped. Los daños tisulares se deben a la respuesta inmunitaria celular contra las microfilarias agonizantes, los cuales se intensifican conforme persiste la infección. El grado de afectación tisular está directamente relacionado con la intensidad de la infección, así como con la magnitud de la respuesta del huésped. La queratitis esclerosante, la causa principal de la ceguera, se debe a la reacción inflamatoria contra las microfilarias intraoculares agonizantes, que parece depender de citocinas de linfocitos T de tipo 2 (T_H2). Con el tiempo, la neovascularización y la cicatrización de la córnea dan lugar a opacificación corneal y finalmente ceguera. En la piel, las respuestas inmunitarias desencadenan prurito y angioedema. Una inflamación mantenida de bajo grado en la piel da lugar finalmente a una pérdida de elasticidad y atrofia. En los ganglios linfáticos también se aprecian cambios inflamatorios crónicos y fibrosis.

Al igual que los nematodos responsables de la filariasis linfática, los gusanos adultos de *O. volvulus* contienen bacterias endosimbióticas de *Wolbachia* que son imprescindibles para el desarrollo, la supervivencia y la fertilidad de estos gusanos. Las proteínas proinflamatorias de *Wolbachia* liberadas desde las microfilarias agonizantes son responsables de una cantidad notable de procesos inmunopatológicos asociados a oncocercosis. Por ejemplo, se ha demostrado que los antígenos de *Wolbachia* interaccionan con el sistema inmunitario innato a través de un mecanismo mediado por el receptor de tipo *toll* 2 (cap. 45).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Oncodermatitis

La oncocercosis se manifiesta con frecuencia con una dermatitis papulosa difusa intensamente pruriginosa. En los individuos con infestaciones intensas en áreas endémicas, el prurito es intratable, y provoca escoriaciones por rascado, hasta el punto de generar hemorragia e incluso llegar al intento de suicidio. En el diagnóstico diferencial de la dermatitis papulosa de la oncocercosis deben considerarse las reacciones de hipersensibilidad, la sarna, las picaduras de insectos y la dermatitis de contacto o atópica. La piel de las zonas afectadas se edematiza y aumenta de grosor, pierde su elasticidad y adquiere una textura de piel de naranja. Puede aparecer una dermatitis liquenificada (denominada *dermatitis reactiva oncocercótica* o, popularmente en zonas endémicas, *sowda*); consiste en una erupción intensamente pruriginosa limitada a una extremidad, habitualmente la pierna, con pápulas y placas hiperpigmentadas, acompañadas de edema de toda la extremidad. Con el tiempo, la piel se atrofiará y aparecerán arrugas finas, especialmente en la región de las nalgas. En este punto el prurito es infrecuente. Pueden aparecer áreas de despigmentación, sobre todo en las zonas de las espinillas, lo que da lugar a un fenómeno denominado *piel de leopardo.*

Nódulos subcutáneos

Los oncocercomas subcutáneos que contienen gusanos adultos suelen palparse sobre los salientes óseos. En África, los nódulos suelen aparecer en las caderas y en las extremidades inferiores; en Latinoamérica suelen localizarse en la cabeza y el hemicuerpo superior. Los nódulos suelen medir entre 0,5 y 3 cm de diámetro y se mueven con libertad. En los individuos con infestaciones leves, como los expatriados, no suelen detectarse dichos nódulos.

Lesiones oculares

La afectación ocular inicial se caracteriza por conjuntivitis, lagrimeo excesivo y fotofobia en respuesta a las microfilarias agonizantes. En dicho momento, la afectación corneal consiste en una queratitis puntiforme o en opacidades corneales en copos de nieve. Durante 20-30 años, esto conduce a queratitis esclerosante, neovascularización y opacificación corneal. La cámara anterior también puede verse afectada, con iritis, iridociclitis y glaucoma secundario. La afectación ocular posterior puede manifestarse en forma de coriorretinitis, neuritis óptica y atrofia óptica.

Linfoadenopatía

La linfoadenopatía suele detectarse sobre todo en las regiones inguinal y femoral en África, y en la cabeza y el cuello en Latinoamérica. Los cuadros avanzados en la región inguinal pueden dar lugar a la denominada ingle colgante, con una piel atrófica distendida que contiene adenopatías fibróticas e indoloras a la palpación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se establece tradicionalmente por observación de microfilarias móviles sin vaina, de 200-300 µm de longitud, halladas en «pellizcos cutáneos». Para obtener un trocito de piel se recorta con una hoja de bisturí un segmento fino de la piel que recubre un saliente óseo, y que ha sido previamente levantado con la ayuda de una aguja, o bien puede usarse un dispositivo en sacabocados esclerocorneal para obtener un trocito de piel sin extraer sangre. Es de suma importancia evitar que la pieza se contamine con sangre, ya que de este modo se evitan confusiones con microfilarias transportadas por la sangre en los casos de pacientes coinfectados por otras filarias. Por lo general se obtienen seis piezas de piel, procedentes de cada escápula, de la cresta ilíaca y de la cara externa de cada pantorrilla, se incuban a continuación en suero fisiológico caliente y se examinan con el microscopio en busca de microfilarias móviles una vez que han transcurrido, al menos, 30 min de incubación, aunque en ocasiones pueden necesitarse hasta 24 h. Las técnicas más modernas, como la amplificación mediante PCR del ADN de las microfilarias directamente de las piezas cutáneas, son más sensibles que la visualización directa. En los cuadros oculares pueden visualizarse microfilarias libres en la cámara anterior o en el humor acuoso mediante el examen con lámpara de hendidura.

Pueden obtenerse muestras de los nódulos subcutáneos o bien pueden examinarse con ecografía para demostrar la presencia de gusanos adultos. Las pruebas serológicas suelen ser positivas para anticuerpos antifilariásicos, pero carecen de especificidad, ya que existe una reactividad cruzada antigénica amplia con otros nematodos. La eosinofilia es frecuente, pero es un dato que carece de consistencia.

En el pasado, se usaba la prueba de Mazzotti para diagnosticar la oncocercosis. En dicha prueba, se administraba una dosis de prueba de DEC a los pacientes con sospecha de oncocercosis; en la infección por *O. volvulus* se desarrollaba una intensa reacción cutánea pruriginosa en cuestión de horas. Sin embargo, en los pacientes con infestaciones intensas, la reacción de Mazzotti podía ser intensa y agravar incluso el cuadro ocular, provocando pérdidas visuales permanentes. Por tanto, esta prueba ha dejado de recomendarse, aunque algunos autores sugieren la aplicación de una cantidad pequeña de crema de DEC sobre la piel para provocar una reacción de Mazzotti localizada.

TRATAMIENTO

Tto

La ivermectina es el tratamiento de elección para la oncocercosis (v. tabla 358-1).[16] La administración de una dosis única de ivermectina (150 µg/kg) mitiga de forma eficaz el cuadro ocular y dermatológico al destruir las microfilarias y suprimir su liberación desde los gusanos hembra. Como la ivermectina carece de actividad contra los gusanos adultos encapsulados, el tratamiento debe repetirse cada 6-12 meses, probablemente durante al menos 10 años, en aquellos sin una exposición adicional. Por motivos desconocidos, el prurito en los individuos con infestaciones leves puede obligar a instaurar un tratamiento más intensivo y a ciclos de tratamiento frecuentes durante los primeros 2 años. A las 24 h del tratamiento con ivermectina pueden aparecer fiebre y prurito como reacción a las microfilarias agonizantes o a los antígenos de *Wolbachia* liberados, especialmente en aquellos con concentraciones elevadas de microfilarias previas al tratamiento. La utilización de ivermectina en zonas donde *L. loa* (v. más adelante) es coendémica debe adoptarse con cautela, ya que el tratamiento puede precipitar reacciones graves, como encefalopatía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en aquellos individuos con niveles elevados de microfilaremia. La DEC nunca debería usarse para el tratamiento de la oncocercosis, ya que con frecuencia aparecen reacciones inaceptables frente a las microfilarias agonizantes, desde urticaria hasta angioedema e hipotensión, llegando incluso a la muerte. Aunque la suramina (dispensada por el servicio de farmacología de los CDC) es activa contra los gusanos adultos de *O. volvulus*, solamente se utiliza en contadas ocasiones por su excesiva toxicidad y por los efectos potencialmente mortales. La resección quirúrgica de los nódulos palpables ha resuelto de manera satisfactoria la infección en algunas zonas, sobre todo en Centroamérica.

Se ha demostrado que la doxiciclina, administrada a una dosis de 200 mg/día durante 4-6 semanas, seguida de una dosis única de ivermectina, merma considerablemente los endosimbiontes de *Wolbachia* procedentes de los gusanos adultos y suprime la embriogenia de *O. volvulus* y la producción de microfilarias hasta 18 meses.[A2] Algunos expertos recomiendan actualmente este régimen para los pacientes con oncocercosis que han abandonado una zona endémica y que no volverán a verse expuestos. Véase también el capítulo 344.

PREVENCIÓN

La administración regular en masa de ivermectina a las comunidades afectadas constituye el eje de la estrategia de erradicación global de la oncocercosis.[17] La puesta en marcha de este programa se ha visto facilitada porque el fabricante ha donado el fármaco. Además de beneficiar a los individuos infectados, la administración del fármaco en masa disminuye el número de microfilarias disponible para los vectores y de este modo interrumpe el ciclo de la transmisión. La utilización de repelentes contra insectos puede ser beneficiosa en las personas que vayan a desplazarse hasta áreas endémicas.

Loiasis

DEFINICIÓN

La loiasis se debe a la infección por la filaria *Loa loa,* conocida también como gusano ocular africano. Se transmite por moscas del género *Chrysops* al alimentarse de sangre. Los gusanos adultos se desarrollan durante un período de 1 a 4 años y viven hasta 17 años.[18] Migran libremente en el tejido subcutáneo, incluida la zona subconjuntival o la esclerótica del ojo. Las hembras adultas miden entre 40 y 70 mm de largo, pero los machos son más pequeños, entre 25 y 35 mm de largo. Tras aparearse, las hembras liberan microfilarias en la sangre. Las microfilarias de *L. loa* muestran una periodicidad diurna, que coincide con los hábitos alimenticios de las moscas *Chrysops,* de modo que la microfilaremia alcanza su máximo hacia el mediodía.

EPIDEMIOLOGÍA

La loiasis es endémica en las selvas tropicales del centro y el oeste de África. Aunque no se dispone de cifras exactas, parece que esta infección es más prevalente en Gabón, Camerún, República Democrática del Congo, Nigeria y República Centroafricana. A diferencia de otras infecciones filariásicas, la loiasis requiere un período de exposición más breve y puede verse en viajeros que vuelven a sus puntos de origen o en expatriados que han pasado períodos prolongados en África.

BIOPATOLOGÍA

Ni los gusanos adultos de *L. loa* ni las microfilarias tienen efectos anatomopatológicos directos. En un subgrupo de individuos infectados se desarrolla una reacción de hipersensibilidad, denominada *edema de Calabar,* a las secreciones de los gusanos adultos o de las microfilarias liberadas, que precipita la aparición de un angioedema localizado recurrente, que a menudo precede a la migración de los gusanos. Estos pacientes presentan valores sumamente altos de anticuerpos IgE y eosinofilia. Esta reacción se observa sobre todo en visitantes de áreas endémicas, en vez de en residentes autóctonos. A diferencia de otras filarias, *L. loa* no contiene endosimbiontes de *Wolbachia.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los individuos con loiasis están asintomáticos, a pesar de mostrar microfilaremia. Las manifestaciones clínicas de la infección son más frecuentes en visitantes de larga duración en zonas endémicas que en las personas que residen en dichas regiones. Los edemas de Calabar recurrentes son el dato más frecuente en estos individuos, que no suelen mostrar microfilaremia. Son tumefacciones no eritematosas de 5 a 20 cm de diámetro, que habitualmente aparecen en las extremidades y la cara, con una duración de varios días. El inicio suele ir precedido de prurito y dolor. En ocasiones, los gusanos adultos pueden migrar a través de la zona subconjuntival o de la esclerótica del ojo en ambos grupos de pacientes, precipitando la aparición de dolor intenso e inflamación (fig. 358-3). Otras complicaciones infrecuentes son la nefropatía y la encefalitis, esta última suele desarrollarse en pacientes con concentraciones altas de microfilarias después de recibir un tratamiento con DEC o ivermectina para otras infecciones filariásicas. Se han mencionado casos de fibrosis endomiocárdica secundaria a infiltración eosinofílica asociada a loiasis.

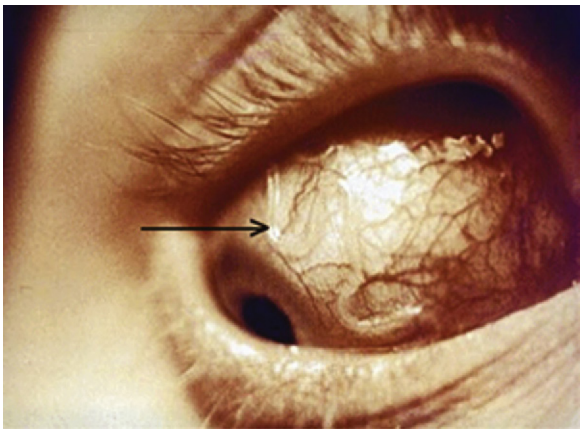

FIGURA 358-3. Gusano adulto de *Loa loa* migrando por el ojo *(flecha).*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo depende del examen microscópico de una extensión sanguínea teñida con tinción de Giemsa en busca de las microfilarias recubiertas de su vaina características. La sangre debe obtenerse entre las 10:00 y las 14:00 h, dada la periodicidad diurna de las microfilarias. Como los individuos que no han nacido en las áreas endémicas no suelen ser microfilarémicos, el diagnóstico se basa en la concordancia de la historia clínica compatible, la exploración clínica, la eosinofilia periférica y la elevación de los títulos de anticuerpos antifilariásicos. En ocasiones pueden extraerse quirúrgicamente los gusanos adultos durante su migración a través del ojo o de los tejidos subcutáneos. Los edemas de Calabar deben distinguirse de los oncocercomas y de otras causas de angioedema.

TRATAMIENTO

Tto

La DEC (9 mg/kg/día durante 21 días) es activa contra los gusanos adultos y las microfilarias de *L. loa* (v. tabla 358-1). El tratamiento suele incrementarse desde una dosis de 50 mg/día el primer día hasta la dosis completa al cuarto día, para minimizar la probabilidad de complicaciones asociadas al tratamiento, las más graves de las cuales son la glomerulonefritis y la encefalopatía potencialmente mortal. Las complicaciones asociadas al tratamiento son más frecuentes cuando las concentraciones de microfilarias previas a la terapia son altas y se deben a reacciones alérgicas del huésped contra las microfilarias agonizantes. Pueden administrarse antihistamínicos y corticoesteroides para disminuir los efectos secundarios alérgicos, o bien puede aplicarse una aféresis para eliminar las microfilarias circulantes antes de instaurar la terapia con DEC en estos individuos. El albendazol, que es microfilaricida, pero que carece de actividad contra los gusanos adultos, se ha usado para disminuir la concentración de microfilarias antes de instaurar el tratamiento con DEC. Puede ser necesario repetir los ciclos de DEC en aproximadamente la mitad de los pacientes antes de que se resuelvan por completo las manifestaciones clínicas. La eosinofilia persistente o creciente, o los valores de anticuerpos antifilariásicos 6 meses después del tratamiento, debería impulsar una reevaluación urgente de la necesidad de repetir el tratamiento. Los gusanos adultos en el ojo pueden eliminarse quirúrgicamente.

La ivermectina es microfilaricida, pero carece de efecto macrofilaricida y puede provocar encefalopatía tóxica en los individuos con niveles altos de microfilarias. En las regiones donde la oncocercosis es coendémica, debería descartarse está infección antes de instaurar el tratamiento con DEC para la loiasis para prevenir la toxicidad de las microfilarias de *O. volvulus* agonizantes. Véase también el capítulo 344.

PREVENCIÓN

La quimioprofilaxis semanal con DEC a una dosis de 300 mg previene de forma eficaz la loiasis en las personas que residen durante mucho tiempo en zonas endémicas.

Infecciones filariásicas menos frecuentes

MANSONELLA PERSTANS

La infección por *M. perstans* se produce en la práctica totalidad de la zona central de África, en el noreste de Sudamérica y en zonas del Caribe. Las microfilarias se transmiten por mosquitos pequeños *Culicoides* y se desarrollan hacia gusanos adultos que viven en cavidades corporales serosas, como los espacios pleural, pericárdico y peritoneal, así como en los tejidos mesentéricos y retroperitoneales. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, aunque se ha mencionado la presencia de nódulos conjuntivales indoloros con edema palpebral. También puede manifestarse con angioedema transitorio y tumefacciones parecidas al Calabar, fiebre, cefaleas,

booksmedicos.org

artralgias y síntomas neurológicos. Las microfilarias no muestran periodicidad y pueden observarse en extensiones de sangre teñidas. La eosinofilia es frecuente. *M. perstans* alberga endosimbiontes de *Wolbachia*, y se ha demostrado que el tratamiento con 200 mg/día de doxiciclina durante 6 semanas suprime con suma eficacia la microfilaremia durante hasta 3 años, lo cual sugiere que el tratamiento es macrofilaricida.[A3]

MANSONELLA OZZARDI

Las infecciones por *M. ozzardi* se producen en Centroamérica y Sudamérica y en regiones del Caribe, y en especial en Haití. Los vectores son las moscas negras *Simulium* y los mosquitos pequeños. Los gusanos adultos se localizan en las cavidades peritoneal y torácica o en los vasos linfáticos; las microfilarias circulan en la sangre sin periodicidad. La infección suele dar lugar a eosinofilia asintomática, aunque puede haber artritis y síntomas alérgicos como urticaria y linfoadenopatía. Se ha descrito que la administración de ivermectina en una dosis única de 200 µg/kg consigue una supresión duradera de la microfilaremia y mejora los síntomas. Ni la DEC ni los bencimidazoles son eficaces.

MANSONELLA STREPTOCERCA

M. streptocerca es endémica en las selvas tropicales de la zona central y occidental de África y se transmite por las picaduras de mosquitos pequeños. Al igual que *O. volvulus*, los gusanos adultos viven en los tejidos subcutáneos, como las microfilarias. Sin embargo, a diferencia de la oncocercosis, las microfilarias no invaden el ojo. La infección suele ser asintomática, aunque una dermatitis pruriginosa con despigmentación parecida a la oncodermatitis puede afectar al tronco y a las extremidades superiores. Son frecuentes las adenopatías axilares o inguinales asociadas. Las microfilarias tienen colas encorvadas características y pueden visualizarse en las secciones de piel. En las áreas en las que la oncocercosis es coendémica, deben teñirse las muestras de piel para diferenciar *M. streptocerca* de *O. volvulus*. La DEC es microfilaricida y macrofilaricida y se administra a una dosis de 6 mg/kg/día durante 12 días. La ivermectina es eficaz contra las microfilarias, pero no contra los gusanos adultos.

FILARIASIS ZOONÓTICAS

Una infección filariásica accidental inusual de los seres humanos con el gusano del corazón del perro *Dirofilaria immitis* presenta una distribución mundial. La infección es transmitida por los mosquitos, pero las microfilarias de *D. immitis* no pueden alcanzar la madurez en el hombre, sino que embolizan hasta el pulmón tras morir en el ventrículo derecho. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero algunas personas experimentan tos, dolor torácico y hemoptisis compatibles con un infarto pulmonar. Las radiografías de tórax demuestran lesiones nodulares típicas que pueden confundirse con un carcinoma. Otras filarias animales, como *Dirofilaria repens* de los perros y *Dirofilaria tenuis* de los mapaches, pueden infectar a los seres humanos y provocar la aparición de nódulos subcutáneos que pueden ser migratorios. La eosinofilia y los anticuerpos antifilariásicos no suelen aparecer en las filariasis zoonóticas. La resección quirúrgica de las lesiones es diagnóstica y curativa.

DRACUNCULOSIS

La dracunculosis es una enfermedad desfiguradora provocada por el *Dracunculus medinensis*, conocido también como gusano guineano. Aunque antiguamente se detectó en la India, Pakistán y Latinoamérica, en la actualidad es endémica solamente en cinco países en el África Subsahariana (Sudán del Sur, Sudán, Chad, Mali y Etiopía) gracias a los esfuerzos concertados para su erradicación. A partir de 2014, se cree que existen menos de 200 casos, y la concentración más alta se sitúa en Sudán del Sur. La transmisión a los seres humanos se produce tras la ingestión de crustáceos diminutos que actúan de huéspedes intermedios, denominados copépodos, que albergan las larvas infecciosas. Las larvas liberadas atraviesan la pared intestinal y migran hasta los tejidos subcutáneos, donde se desarrollan en gusanos adultos. Al cabo de aproximadamente un año, los gusanos hembra inducen lesiones cutáneas vesiculares, habitualmente en las extremidades inferiores, que finalmente se ulceran. El gusano hembra, al entrar en contacto con agua dulce, libera miles de larvas móviles que pueden completar el ciclo de la transmisión al infectar a los copépodos en el agua. Los gusanos adultos pueden medir hasta un metro de largo. La fiebre y los síntomas alérgicos, como sibilancias y urticaria, pueden preceder a la rotura de la ampolla o aparecer con los intentos de extracción del gusano. Es frecuente la infección bacteriana secundaria de las lesiones cutáneas. Aunque no suele ser mortal, la dracunculosis puede provocar una discapacidad notable.

Tradicionalmente, los gusanos que emergen se extraen enrollando lentamente unos pocos centímetros del parásito sobre un bastoncillo cada día, con cuidado de no romperlo. Puede intentarse la extracción quirúrgica, pero pueden exacerbarse los síntomas alérgicos. No existe una quimioterapia eficaz para esta infección. Los esfuerzos de prevención han tenido mucho éxito para romper el ciclo de la transmisión y han conducido a la erradicación del parásito de numerosos países. Entre las estrategias preventivas están el filtrado del agua potable a través de tejidos de trama fina, la educación de los individuos infectados para no bañarse en agua dulce, el tratamiento de los abastecimientos de agua con larvicidas y el abastecimiento de agua potable segura de pozos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Taylor MJ, Makunde WH, McGarry HF, et al. Macrofilaricidal activity after doxycycline treatment of Wuchereria bancrofti: a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:2116-2121.

A2. Hoerauf A, Specht S, Büttner M, et al. Wolbachia endobacteria depletion by doxycycline as antifilarial therapy has macrofilaricidal activity in onchocerciasis: a randomized placebo-controlled study. *Med Microbiol Immunol*. 2008;197:295-311.

A3. Coulibaly YI, Dembele B, Diallo AA, et al. A randomized trial of doxycycline for Mansonella perstans infection. *N Engl J Med*. 2009;361:1448-1458.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

359

ARTRÓPODOS Y SANGUIJUELAS

DIRK M. ELSTON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ARTRÓPODOS

Organismos patógenos

Los artrópodos actúan como vectores de enfermedades y precipitan lesiones en los seres humanos a través de los efectos tóxicos directos de sus venenos o al inducir una respuesta inmunitaria contra sus antígenos (tablas 359-1 a 359-4). Las reacciones inmediatas a las picaduras pueden relacionarse con la histamina, la serotonina, el ácido fórmico o las cininas contenidas en el veneno. Las reacciones tardías a las picaduras y mordeduras representan, por lo general, una respuesta del huésped a alérgenos proteináceos contenidos en el veneno o la saliva.[1]

Numerosas enfermedades son transmitidas por un único vector, mientras que otras tienen varios vectores. Por ejemplo, la tularemia se adquiere con frecuencia a partir de garrapatas o por la manipulación de reses muertas infectadas, pero también puede transmitirse por las moscas del venado y del caballo. Las rickettsias son transmitidas tanto por las garrapatas como por las pulgas. Cabe destacar que el vector puede influir en las manifestaciones de la enfermedad. Por ejemplo, *Bartonella*, transmitida por una pulga, puede provocar angiomatosis bacilar, mientras que el mismo organismo transmitido por un piojo tiene muchas más probabilidades de manifestarse en forma de endocarditis. Las manifestaciones de la enfermedad pueden reflejar también la situación inmunitaria subyacente del huésped, la sensibilización previa o los procesos mórbidos asociados. Por ejemplo, las reacciones de hipersensibilidad a las picaduras de insectos son más frecuentes en aquellos con una diátesis atópica, y la anafilaxia puede ser la manifestación de una mastocitosis subyacente. Las reacciones exageradas a las mordeduras (fig. 359-1) pueden ser un signo de una enfermedad linfoproliferativa subyacente.

TABLA 359-1 ARTRÓPODOS IMPORTANTES DESDE EL PUNTO DE VISTA MÉDICO

Arachnida
Acari: ácaros, garrapatas
Araneida: arañas
Scorpionida: escorpiones
Pentastomida: gusanos lengua
Chilopoda: ciempiés
Diplopoda: milpiés
Crustacea
Copepoda: Cyclops, Diaptomus
Decapoda: gamba, langosta, cangrejos de río y marinos
Insecta
Anoplura: piojos
Coleoptera: escarabajos
Diptera: mosquitos, moscas negras, jejenes, diversos tábanos como moscas de las caballerías, moscas del venado y de cabeza verde, moscas tsé-tsé, moscas de los establos, moscas de la arena, moscas domésticas, moscas de la carne
Hemiptera: chinches, redúvidos
Hymenoptera: moscas, abejas, avispas
Lepidoptera: polillas, orugas
Siphonaptera: pulgas

booksmedicos.org

artralgias y síntomas neurológicos. Las microfilarias no muestran periodicidad y pueden observarse en extensiones de sangre teñidas. La eosinofilia es frecuente. *M. perstans* alberga endosimbiontes de *Wolbachia*, y se ha demostrado que el tratamiento con 200 mg/día de doxiciclina durante 6 semanas suprime con suma eficacia la microfilaremia durante hasta 3 años, lo cual sugiere que el tratamiento es macrofilaricida.[A3]

MANSONELLA OZZARDI

Las infecciones por *M. ozzardi* se producen en Centroamérica y Sudamérica y en regiones del Caribe, y en especial en Haití. Los vectores son las moscas negras *Simulium* y los mosquitos pequeños. Los gusanos adultos se localizan en las cavidades peritoneal y torácica o en los vasos linfáticos; las microfilarias circulan en la sangre sin periodicidad. La infección suele dar lugar a eosinofilia asintomática, aunque puede haber artritis y síntomas alérgicos como urticaria y linfoadenopatía. Se ha descrito que la administración de ivermectina en una dosis única de 200 µg/kg consigue una supresión duradera de la microfilaremia y mejora los síntomas. Ni la DEC ni los bencimidazoles son eficaces.

MANSONELLA STREPTOCERCA

M. streptocerca es endémica en las selvas tropicales de la zona central y occidental de África y se transmite por las picaduras de mosquitos pequeños. Al igual que *O. volvulus*, los gusanos adultos viven en los tejidos subcutáneos, como las microfilarias. Sin embargo, a diferencia de la oncocercosis, las microfilarias no invaden el ojo. La infección suele ser asintomática, aunque una dermatitis pruriginosa con despigmentación parecida a la oncodermatitis puede afectar al tronco y a las extremidades superiores. Son frecuentes las adenopatías axilares o inguinales asociadas. Las microfilarias tienen colas encorvadas características y pueden visualizarse en las secciones de piel. En las áreas en las que la oncocercosis es coendémica, deben teñirse las muestras de piel para diferenciar *M. streptocerca* de *O. volvulus*. La DEC es microfilaricida y macrofilaricida y se administra a una dosis de 6 mg/kg/día durante 12 días. La ivermectina es eficaz contra las microfilarias, pero no contra los gusanos adultos.

FILARIASIS ZOONÓTICAS

Una infección filariásica accidental inusual de los seres humanos con el gusano del corazón del perro *Dirofilaria immitis* presenta una distribución mundial. La infección es transmitida por los mosquitos, pero las microfilarias de *D. immitis* no pueden alcanzar la madurez en el hombre, sino que embolizan hasta el pulmón tras morir en el ventrículo derecho. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero algunas personas experimentan tos, dolor torácico y hemoptisis compatibles con un infarto pulmonar. Las radiografías de tórax demuestran lesiones nodulares típicas que pueden confundirse con un carcinoma. Otras filarias animales, como *Dirofilaria repens* de los perros y *Dirofilaria tenuis* de los mapaches, pueden infectar a los seres humanos y provocar la aparición de nódulos subcutáneos que pueden ser migratorios. La eosinofilia y los anticuerpos antifilariásicos no suelen aparecer en las filariasis zoonóticas. La resección quirúrgica de las lesiones es diagnóstica y curativa.

DRACUNCULOSIS

La dracunculosis es una enfermedad desfiguradora provocada por el *Dracunculus medinensis*, conocido también como gusano guineano. Aunque antiguamente se detectó en la India, Pakistán y Latinoamérica, en la actualidad es endémica solamente en cinco países en el África Subsahariana (Sudán del Sur, Sudán, Chad, Mali y Etiopía) gracias a los esfuerzos concertados para su erradicación. A partir de 2014, se cree que existen menos de 200 casos, y la concentración más alta se sitúa en Sudán del Sur. La transmisión a los seres humanos se produce tras la ingestión de crustáceos diminutos que actúan de huéspedes intermedios, denominados copépodos, que albergan las larvas infecciosas. Las larvas liberadas atraviesan la pared intestinal y migran hasta los tejidos subcutáneos, donde se desarrollan en gusanos adultos. Al cabo de aproximadamente un año, los gusanos hembra inducen lesiones cutáneas vesiculares, habitualmente en las extremidades inferiores, que finalmente se ulceran. El gusano hembra, al entrar en contacto con agua dulce, libera miles de larvas móviles que pueden completar el ciclo de la transmisión al infectar a los copépodos en el agua. Los gusanos adultos pueden medir hasta un metro de largo. La fiebre y los síntomas alérgicos, como sibilancias y urticaria, pueden preceder a la rotura de la ampolla o aparecer con los intentos de extracción del gusano. Es frecuente la infección bacteriana secundaria de las lesiones cutáneas. Aunque no suele ser mortal, la dracunculosis puede provocar una discapacidad notable.

Tradicionalmente, los gusanos que emergen se extraen enrollando lentamente unos pocos centímetros del parásito sobre un bastoncillo cada día, con cuidado de no romperlo. Puede intentarse la extracción quirúrgica, pero pueden exacerbarse los síntomas alérgicos. No existe una quimioterapia eficaz para esta infección. Los esfuerzos de prevención han tenido mucho éxito para romper el ciclo de la transmisión y han conducido a la erradicación del parásito de numerosos países. Entre las estrategias preventivas están el filtrado del agua potable a través de tejidos de trama fina, la educación de los individuos infectados para no bañarse en agua dulce, el tratamiento de los abastecimientos de agua con larvicidas y el abastecimiento de agua potable segura de pozos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Taylor MJ, Makunde WH, McGarry HF, et al. Macrofilaricidal activity after doxycycline treatment of Wuchereria bancrofti: a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:2116-2121.

A2. Hoerauf A, Specht S, Büttner M, et al. Wolbachia endobacteria depletion by doxycycline as antifilarial therapy has macrofilaricidal activity in onchocerciasis: a randomized placebo-controlled study. *Med Microbiol Immunol*. 2008;197:295-311.

A3. Coulibaly YI, Dembele B, Diallo AA, et al. A randomized trial of doxycycline for Mansonella perstans infection. *N Engl J Med*. 2009;361:1448-1458.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

359

ARTRÓPODOS Y SANGUIJUELAS

DIRK M. ELSTON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ARTRÓPODOS

Organismos patógenos

Los artrópodos actúan como vectores de enfermedades y precipitan lesiones en los seres humanos a través de los efectos tóxicos directos de sus venenos o al inducir una respuesta inmunitaria contra sus antígenos (tablas 359-1 a 359-4). Las reacciones inmediatas a las picaduras pueden relacionarse con la histamina, la serotonina, el ácido fórmico o las cininas contenidas en el veneno. Las reacciones tardías a las picaduras y mordeduras representan, por lo general, una respuesta del huésped a alérgenos proteináceos contenidos en el veneno o la saliva.[1]

Numerosas enfermedades son transmitidas por un único vector, mientras que otras tienen varios vectores. Por ejemplo, la tularemia se adquiere con frecuencia a partir de garrapatas o por la manipulación de reses muertas infectadas, pero también puede transmitirse por las moscas del venado y del caballo. Las rickettsias son transmitidas tanto por las garrapatas como por las pulgas. Cabe destacar que el vector puede influir en las manifestaciones de la enfermedad. Por ejemplo, *Bartonella*, transmitida por una pulga, puede provocar angiomatosis bacilar, mientras que el mismo organismo transmitido por un piojo tiene muchas más probabilidades de manifestarse en forma de endocarditis. Las manifestaciones de la enfermedad pueden reflejar también la situación inmunitaria subyacente del huésped, la sensibilización previa o los procesos mórbidos asociados. Por ejemplo, las reacciones de hipersensibilidad a las picaduras de insectos son más frecuentes en aquellos con una diátesis atópica, y la anafilaxia puede ser la manifestación de una mastocitosis subyacente. Las reacciones exageradas a las mordeduras (fig. 359-1) pueden ser un signo de una enfermedad linfoproliferativa subyacente.

TABLA 359-1 ARTRÓPODOS IMPORTANTES DESDE EL PUNTO DE VISTA MÉDICO

Arachnida
Acari: ácaros, garrapatas
Araneida: arañas
Scorpionida: escorpiones
Pentastomida: gusanos lengua
Chilopoda: ciempiés
Diplopoda: milpiés
Crustacea
Copepoda: Cyclops, Diaptomus
Decapoda: gamba, langosta, cangrejos de río y marinos
Insecta
Anoplura: piojos
Coleoptera: escarabajos
Diptera: mosquitos, moscas negras, jejenes, diversos tábanos como moscas de las caballerías, moscas del venado y de cabeza verde, moscas tsé-tsé, moscas de los establos, moscas de la arena, moscas domésticas, moscas de la carne
Hemiptera: chinches, redúvidos
Hymenoptera: moscas, abejas, avispas
Lepidoptera: polillas, orugas
Siphonaptera: pulgas

booksmedicos.org

TABLA 359-2 VECTORES DE ARTRÓPODOS

ENFERMEDAD	VECTOR
Anaplasmosis humana	*Ixodes scapularis*
Arboviridae	Mosquitos *Culex*
Babesiosis	*Ixodes scapularis* (garrapata del ciervo)
Bartonelosis	Pulgas, piojos y moscas de la arena
Dengue	Mosquitos *Aedes*
Erliquiosis monocítica humana	*Amblyomma americanum* (garrapata de la estrella solitaria)
Encefalitis viral	Mosquitos *Aedes*
Enfermedad de Lyme	*Ixodes scapularis*
Fiebre amarilla	Mosquitos *Aedes*
Fiebre del Nilo Occidental	Mosquitos *Culex*
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	*Dermacentor variabilis* (garrapata del perro) *Dermacentor andersoni* (garrapata de la madera) *Amblyomma americanum*
Fiebre recurrente transmitida por garrapatas	Género *Ornithodoros* (garrapata blanda)
Filariasis	Mosquitos anofelinos y *Aedes*
Leishmaniosis	Moscas de la arena
Oncocercosis	Moscas *Simulum*
Paludismo	Mosquitos anofelinos
Parálisis por garrapatas	*Dermacentor andersoni* *Dermacentor variabilis*
Peste	*Xenopsylla cheopis* y *Pulex irritans* (pulgas humanas)
Rickettsiosis	*Liponyssoides sanguineus* (ácaro del ratón casero)
Tifus	*Pediculus humanus* (piojos)
Tifus de los matorrales	Ácaros
Tifus endémico	*Ctenocephalides felis* y *Xenopsylla cheopis* (pulgas)
Tripanosomiasis	Mosca tsé-tsé, hemiptéridos
Tripanosomiasis africana	Moscas tsé-tsé
Tripanosomiasis americana	Chinches triatómidos
Tularemia	*Amblyomma americanum* *Dermacentor andersoni* *Dermacentor variabilis* Moscas del venado *Chrysops* Moscas de las caballerías

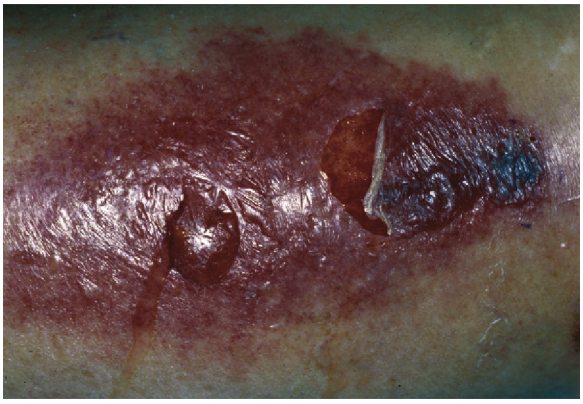

FIGURA 359-1. Respuesta exagerada a la picadura de un artrópodo en un paciente con leucemia linfocítica crónica.

TABLA 359-3 ÁCAROS DE IMPORTANCIA MÉDICA

FAMILIA	
Acaridae	Se encuentran normalmente en el grano, la harina y otros alimentos
Cheyletidae	Caspa andante en perros, gatos y conejos
Demodicidae	Ácaros de folículos pilosos humanos
Dermanyssidae	Ácaros de pájaros y roedores
Glycyphagidae	Asociada a alimentos, animales y hojarasca
Hemoganasidae	Ácaros de la paja
Psoroptidae	Ácaros de la sarna
Pyemotidae	Grano u ácaros de la paja
Sarcoptidae	Ácaros de la sarna
Trombiculidae	Ácaros de la cosecha

TABLA 359-4 CAUSAS DE AFECTACIÓN TÓXICA DIRECTA POR ARTRÓPODOS Y SANGUIJUELAS

ORGANISMO	TIPOS DE LESIÓN	DISTRIBUCIÓN Y POBLACIÓN AFECTADA
Arañas australianas de tela de araña en embudo (*Hadronyche* y *Atrax*)	La neurotoxina produce hormigueo perioral, fasciculaciones musculares, náuseas, vómitos, sudoración profusa, coma, lesión miocárdica	Australianos
Escarabajos ampollosos	Reacciones ampollosas	Distribución amplia, pero más frecuente en climas cálidos
Araña errante brasileña (arañas *Phoneutria*)	La neurotoxina provoca parálisis	Brasileños
Arañas pardas *Loxosceles*	Reacciones dermonecróticas	Contacto a través de áticos o pilas de leña
Ciempiés	La neurotoxina puede producir dolor, parestesias, eritema, edema y hemorragia profusa. En raras ocasiones, isquemia coronaria, rabdomiólisis, proteinuria e insuficiencia renal	La mayoría de las especies tóxicas habita en Asia
Himenópteros	Reacciones anafilácticas	Distribución amplia
Sanguijuelas	Hemorragia	Exposición a agua dulce
Lepidópteros	Exantema, oftalmia nudosa, queratoconjuntivitis	Distribución amplia
Orugas *Lonomia*	Diátesis hemorrágica mortal	Brasil
Milpiés	Quemaduras químicas	La mayoría de las especies tóxicas habitan en Australia y África
Arañas del Pacífico de tela de araña en embudo (*Tegenaria agrestis*)	Reacciones dermonecróticas	Sótanos en regiones del Pacífico noroccidental
Escorpiones		
Centruroides sculpturatus	Síntomas sistémicos leves, a veces graves en los niños	Sudoeste de EE. UU.
Escorpiones Buthid	Cardiotoxicidad grave	Asia, África y Latinoamérica
Tarántulas	Urticaria de contacto y oftalmia nudosa	Climas cálidos
Arañas viudas (*Latrodectus*)	La neurotoxina simula un abdomen agudo	Contacto a través de cobertizos y pilas de leña

booksmedicos.org

INFECCIÓN POR ARÁCNIDOS

SARNA

DEFINICIÓN

La sarna humana está ocasionada por el ácaro *Sarcoptes scabiei* variedad *hominis,* un patógeno humano estricto que pertenece a la clase *Arachnida,* subclase *Acari,* orden *Astigmata,* y la familia *Sarcoptidae.* La sarna animal está causada por los ácaros *Sarcoptes* o *Psoroptes*. Estos ácaros zoonóticos pueden producir síntomas transitorios en los seres humanos expuestos, pero raras veces son capaces de desencadenar una infestación mantenida. *Sarcoptes scabiei* variedad *hominis* tiene una forma redondeada u oval con una porción anterior pequeña, espinas dorsales y proyecciones seudopilosas sobre patas rudimentarias.

BIOPATOLOGÍA

Tras aparearse sobre la superficie de la piel, la hembra comienza a excavar su madriguera y deposita huevos a un ritmo de 1 a 3 por día. Los huevos maduran y eclosionan durante 3-4 días. Las larvas pasan por los estadios de protoninfa y tritoninfa antes de mudar a adultos. La duración de todo el ciclo oscila entre 30 y 60 días. Todos los estadios del ácaro son capaces de atravesar el estrato córneo gracias a la secreción de enzimas. En los sujetos inmunodeprimidos, las poblaciones de ácaros pueden alcanzar proporciones asombrosas en el interior de costras duras, blanquecinas y sumamente infecciosas.

En los pacientes inmunocompetentes, los ácaros de la sarna pueden inducir una respuesta intensa del huésped caracterizada por un infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo compuesto de linfocitos, histiocitos y eosinófilos. Hay una producción notable de interleucina 6 (IL-6) que desencadena la proliferación de queratinocitos, la activación de linfocitos Th1 $CD4^+$ que dan lugar a producción de IL-2, y la activación de linfocitos Th2 $CD4^+$ que producen IL-4. Las manifestaciones de la enfermedad guardan relación con el equilibrio complejo de la respuesta inmunitaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En adultos inmunocompetentes, las manifestaciones son prurito intenso, con exacerbación nocturna, y erupción papulovesicular eritematosa simétrica. El prurito se percibe en zonas tanto afectadas como no afectadas. Los ácaros tienen cierta predilección por los espacios interdigitales, las muñecas (fig. 359-2), los pliegues axilares anteriores, la piel periumbilical, las aréolas en las mujeres, y el pene y el escroto en los hombres. En la población pediátrica suelen verse afectados la cabeza, el cuello, la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. La sarna nodular es una variante clínica que engloba el 7% de los casos. Los afectados presentan nódulos pardo-rojizos intensamente pruriginosos, de 2-10 mm, en los genitales, las nalgas, las ingles y las regiones axilares. Los nódulos no contienen ácaros, pero son signo de hipersensibilidad a las sustancias que estos producen. La sarna costrosa en inmunodeprimidos se manifiesta con costras, de color plateado o blanco, que afectan a cualquier porción del cuerpo, pero muestran cierta predilección por las manos y las orejas. En los pacientes de edad avanzada, las manifestaciones pueden ser sutiles, con prurito leve y pápulas similares al prurigo en el tronco y las extremidades. En los pacientes con infección por el virus linfótropo humano de tipo 1, la sarna suele manifestarse con lesiones lineales psoriasiformes hiperqueratósicas en el dorso de las manos y los pies. La sarna costrosa deriva en ocasiones en sepsis, con mortalidad a 5 años del 50%.

Los hallazgos más patognomónicos son la presencia de surcos y los nódulos genitales. El surco consiste en una línea corta y serpenteante, queratósica, de color gris o blanco, de 1 a 4 mm de largo. Los surcos son más frecuentes en las manos y los pies, sobre todo en los espacios interdigitales, en las eminencias tenar e hipotenar y en las muñecas. Los nódulos genitales pueden afectar el glande, el escroto o los labios mayores. Un antecedente de picor en otros familiares o en compañeros sexuales es sumamente sugestivo del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece mediante la identificación de los ácaros hembra, los huevos o las heces en una muestra del raspado de un surco (fig. 359-3). El diagnóstico definitivo se basa en la visualización directa en el microscopio de ácaros, agregados de ellos o huevos. Otros métodos diagnósticos son la prueba de tinta, la videodermoscopia y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el inmunoanálisis de adsorción ligado a enzimas (ELISA) para productos de ácaros o inmunoglobulina E (IgE) específica.

TRATAMIENTO

Tto

Entre los productos tópicos de uso más frecuente están la permetrina al 5% y el azufre precipitado al 2-10% en vaselina. Los productos tópicos usados en todo el mundo son el benzoato de bencilo al 10-25%, el monosulfiram al 5-25%, el malatión al 0,5% y la esdepaletrina al 0,63%. El fármaco tópico crotamitón al 10% ejerce una actividad escabicida relativamente débil, pero presenta efectos antipruriginosos y antibacterianos. Una alternativa al tratamiento tópico es la ivermectina, 200-400 µg/kg en monodosis, repetida a los 10 días.[2]

La correcta aplicación de cualquier producto tópico debería abarcar el ombligo, los genitales, la región subungueal y la piel que rodea el borde de cualquiera de los orificios corporales. Los fómites son importantes para la diseminación de la sarna costrosa, y es de especial preocupación la ropa de cama de los hospitales. Los cuidadores encargados de asear y levantar a los pacientes, los compañeros sexuales y los familiares están expuestos a un riesgo elevado de infección y deberían tratarse al mismo tiempo que los pacientes, independientemente de la sintomatología. La vestimenta y la ropa de cama deben lavarse a máquina a una temperatura de 60 °C, seguida de un secado caliente.

OTROS ÁCAROS

Los ácaros son ubicuos en el ambiente y constituyen una causa frecuente de dermatitis. En la tabla 359-3 se enumeran los ácaros de mayor importancia médica.

La mayoría de los ácaros vive libremente, pero miles de especies son parásitos estrictos de animales y plantas. Al igual que las garrapatas, los ácaros maduran a lo largo de varios estadios. Típicamente, hay un estadio larvario único de seis patas o apéndices, seguido de varios estadios de ninfa y uno de adulto. Tanto las ninfas como los adultos tienen típicamente ocho patas. La mayoría de los ácaros deposita huevos, pero el ácaro de la rata espinosa *(Laelaps echidninus)* es vivíparo, y el ácaro del prurito de la paja *(Pyemotes tritici)* protege a su progenie internamente durante la totalidad de su ciclo vital hasta que emergen como adultos maduros sexualmente. Las manifestaciones de las infestaciones por ácaros son proteicas y consisten en erupciones papulares, vesiculares, urticariales y morbiliformes. Las larvas de los ácaros suelen afectar



FIGURA 359-2. La infestación de sarna en los niños se manifiesta frecuentemente con surcos (mostrados aquí entre las eminencias tenar e hipotenar), formas papulovesiculares y costras que afectan a las muñecas y a las flexuras.

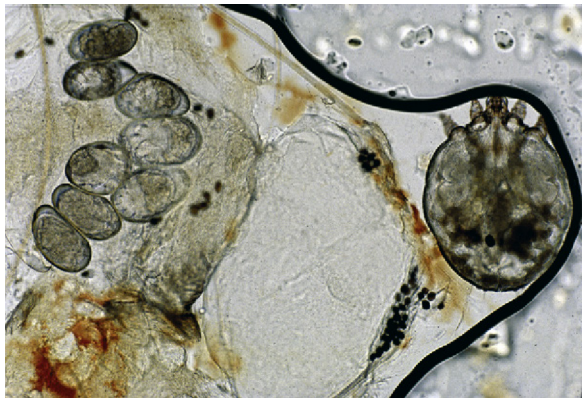

FIGURA 359-3. Preparación de sarna en la que se demuestran el ácaro adulto, los huevos y las heces.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

las piernas, las zonas donde contactan los bordes de la ropa interior y los genitales. En esta zona se manifiesta por pápulas dolorosas a la palpación y pruriginosas del glande y el escroto, y sus síntomas pueden parecerse a la infestación por la sarna. Las larvas de ácaros trombicúlidos en Asia son vectores del tifus de los matorrales; mientras que los ácaros de los ratones domésticos en la ciudad de Nueva York transmiten la rickettsiosis vesicular. En áreas endémicas, la presencia de una escara en un paciente con cuadro febril agudo es de alto valor diagnóstico para la infección por rickettsias.

Muchos exantemas inducidos por ácaros representan una lesión de «mordedura y huida» y pueden tratarse con corticoesteroides tópicos o una loción de alcanfor y mentol para mitigar la sintomatología.

GARRAPATAS

Las garrapatas son vectores de importancia, y las garrapatas *Dermacentor* pueden provocar una parálisis mortal en los niños. Es causada por una neurotoxina secretada por las glándulas salivales de una hembra de garrapata llena de sangre. La parálisis se manifiesta con desarrollo de marcha inestable, seguida de parálisis flácida ascendente progresiva. Cuando la garrapata se fija al cuero cabelludo, a menudo detrás de la oreja, es posible que no se detecte, y se produce la muerte, por insuficiencia respiratoria, en el 10% de los niños afectados. La histología de las lesiones nodulares con frecuencia es seudolinfomatosa.

Las rickettsiosis se manifiestan típicamente con fiebre y cefalea, y el tratamiento con una tetraciclina no debería evitarse nunca por la ausencia de un exantema. Un retraso en la instauración del tratamiento antibiótico podría resultar mortal y nunca debería retrasarse el tratamiento empírico hasta que se disponga de resultados de pruebas de confirmación. Normalmente se recomienda doxiciclina, tanto en niños como en adultos.

Se siguen produciendo casos de rickettsiosis, como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, en todo el mundo, sobre todo en Sudamérica. La mayoría de estos organismos provoca síndromes más leves parecidos a la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

La exclusión de los animales que actúan de huéspedes de las zonas de ocio es fundamental para controlar las enfermedades transmitidas por garrapatas.[3] Pueden usarse productos por vía oral, como las mazorcas de maíz empacadas con avermectina, para destruir las garrapatas que se alimentan de los venados. La eliminación de los restos de hojarasca consigue disminuir el número de garrapatas mediante la deshidratación de los adultos y los huevos. La comercialización de permetrina, un insecticida piretroide con actividad neurotóxica, es amplia y se emplea como acaricida tópico para aplicarlo sobre la ropa. Mantiene su estabilidad durante varios ciclos de lavado. Algunas garrapatas norteafricanas de tipo *Hyalomma* han demostrado niveles de resistencia altos y la permetrina puede producir una respuesta de adhesión similar a las feromonas en estas garrapatas. La resistencia de las garrapatas norteamericanas puede basarse en esterasas o bien puede estar relacionada con mutaciones génicas en los canales de sodio, y la resistencia a la permetrina se ha ligado a brotes de babesiosis y anaplasmosis bovinas.

Debería consultarse con un veterinario lo relativo al control de las garrapatas en las mascotas y el ganado.

La profilaxis antibiótica tras la picadura de garrapata rara vez está justificada. Lo está en áreas de alto endemismo donde las garrapatas se llenan considerablemente de sangre. Cuando aparecen los signos y síntomas, suele bastar con un ciclo antibiótico de 10 días. En un ensayo controlado en el que se comparaba un ciclo de doxiciclina oral durante 10 días (con o sin ceftriaxona intravenosa) con 20 días de doxiciclina por vía oral para el tratamiento de la enfermedad de Lyme se observó una tasa de respuesta similar en los tres grupos de tratamiento.

ARAÑAS

Las arañas tóxicas se encuentran por todo el mundo.[4] Las más temibles son las que tejen telas de araña en embudo de Australia y las arañas errantes *Phoneutria* en Brasil, que pueden ser mortales. En Norteamérica, las arañas reclusas pardas pueden provocar una reacción dermonecrótica grave, pero cabe destacar que la mayoría de las picaduras de arañas dan lugar solamente a reacciones cutáneas locales leves.

Las arañas viudas negras y pardas tienen una distribución mundial. *Latrodectus mactans* es la araña viuda negra más ampliamente distribuida en Norteamérica. *Latrodectus curacaviensis* es frecuente en Sudamérica y *Latrodectus tredecimguttatus* en Europa. Tanto la viuda negra *(Latrodectus indistinctus)* como la parda *(Latrodectus geometricus)* se encuentran en África y en Madagascar; en Australia y Nueva Zelanda hay arañas rojo-negruzcas *(L. mactans hasselti)*.

Las arañas viudas suelen hallarse en pilas de leña y las mordeduras, frecuentes en las manos, se producen por acción defensiva cuando las arañas son molestadas. Las latrotoxinas actúan aumentando las concentraciones intracelulares de calcio, despolarizando las neuronas y estimulando la liberación incontrolada de neurotransmisores, noradrenalina y acetilcolina. Los tetrámeros de α-latrotoxina dependientes de cationes divalentes generan poros en la membrana de las células de mamíferos. El veneno solo es producido por las hembras, identificadas por una mancha roja en forma de reloj de arena sobre el abdomen, negro y brillante. Las mordeduras inducen síndrome de envenenamiento, con dolor local, diaforesis, hipertensión, debilidad, calambres musculares y dolor intenso en áreas como el abdomen o la espalda. El cuadro se asemeja



FIGURA 359-4. Las arañas reclusas pardas se caracterizan por un patrón dorsal en estuche de violín.



FIGURA 359-5. Las reacciones dermonecróticas de las arañas reclusas pardas pueden ser intensas, pero la mayoría produce cuadros leves. Los forúnculos o la piodermia gangrenosa son diagnósticos erróneos comunes en pacientes con picaduras por arañas reclusas pardas. (Por cortesía de Larry Becker, MD.)

al abdomen agudo quirúrgico. Se han usado benzodiacepinas y gluconato cálcico intravenoso para tratar la tetania asociada, aunque el antídoto induce alivio más rápido de la tetania resistente y el priapismo. Actualmente se dispone de un antídoto purificado de fragmentos de F(ab)2 asociado a menor riesgo de reacciones adversas.

Las arañas pardas *Loxosceles* se encuentran en todo el mundo; la más conocida es la araña reclusa parda, *Loxosceles reclusa* (fig. 359-4).[5] La necrosis resultante puede ser grave (fig. 359-5), aunque la mayoría de las picaduras no inducen necrosis cutánea, y las de las arañas afines, como *Loxosceles rufescens, Loxosceles deserta* y *Loxosceles arizonica,* son incluso más leves. Las arañas reclusas pardas son endémicas en zonas sudorientales y centrooccidentales de EE. UU. Son bastante huidizas y sus picaduras son muy infrecuentes. Sin embargo, el envenenamiento provoca en ocasiones dermatonecrosis y anemia hemolítica. La mayoría de las reacciones cutáneas diagnosticadas como «picaduras por reclusas pardas» constan de forúnculos o piodermia gangrenosa. El diagnóstico se confirma mediante enzimoinmunoanálisis, medición de glucoforina A o prueba de inhibición de hemaglutinación pasiva.

La esfingomielinasa D es la principal toxina del veneno de la reclusa parda, y la hialuronidasa permite que las escaras se diseminen siguiendo la ley de la gravedad. Las reacciones sistémicas consisten en coagulación intravascular diseminada y anemia hemolítica con Coombs positivo, pero estas reacciones también son inusuales. La mayoría de las picaduras pueden tratarse con reposo, hielo y elevación de la zona. La inyección intradérmica de fragmentos de Fab anti-*Loxosceles* policlonales o de antídoto puede reducir el tamaño de la zona necrótica, pero no es fácil disponer de ellos. Los estudios con dapsona, colchicina, oxígeno hiperbárico y prednisona han sido, por lo general, desalentadores. La dapsona produce hemólisis, sobre todo en sujetos con déficit congénito de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (cap. 161). Basándose en los escasos datos en animales y en datos anecdóticos en seres humanos, parece que la administración intralesional de triamcinolona puede ser apropiada en los pacientes con áreas de necrosis en rápida expansión. El inhibidor del complemento eculizumab ha demostrado capacidad de prevención de la hemólisis inducida por veneno *in vitro.*

Las arañas de tela de embudo de los géneros *Hadronyche* y *Atrax* son endémicas de una región de Australia oriental. Su veneno contiene neurotoxinas de pequeños péptidos, como las δ-atracotoxinas, que ralentizan la inactivación de los canales del sodio regulados por voltaje. El exceso de catecolaminérgicos y colinérgicos provoca bradicardia o taquicardia, hipertensión, shock, hipersalivación y diaforesis.

booksmedicos.org

Ocasionalmente se registran parestesia, fasciculaciones y espasmos musculares, y se han notificado también lesiones miocárdicas.

Las arañas del género *Phoneutria* son propias de Sudamérica, las más notorias clínicamente de Brasil, y de Costa Rica. Las picaduras causan dolor local de intensidad variable que irradia proximalmente desde el punto en el que se producen. El 90% de los casos registran envenenamiento sistémico, al menos leve. Los síntomas son náuseas, vómitos, mareo, taquicardia, hipertensión, diaforesis, alteraciones visuales y priapismo. El envenenamiento grave induce edema pulmonar y shock. Se dispone de antídoto.

Tegenaria agrestis habita en sótanos en la zona noroccidental de la costa del Pacífico. En Europa existe en entornos rurales; *Tegenaria gigantea* y *Tegenaria domestica* tienen más probabilidades de detectarse en los hogares. La mayoría de las reacciones son leves, aunque algunas reacciones dermonecróticas se han atribuido a estas arañas. Las tarántulas provocan urticaria de contacto y oftalmia nudosa, asociada a pelos que se incrustan en la córnea.

ESCORPIONES

Los síntomas locales y sistémicos de las picaduras de los escorpiones normalmente son desproporcionados con respecto a los signos cutáneos. *Centruroides sculpturatus* provoca una intoxicación, en cierto sentido más grave, en el sudoeste de EE. UU., pero los peligrosos escorpiones Buthid no habitan en dicho país.[6] La mayor parte de los casos mortales se relacionan con manifestaciones cardiorrespiratorias, como shock cardiogénico y edema pulmonar, y se dan en menores de 10 años. La pancreatitis es una importante causa de morbilidad tras envenenamiento por picadura de escorpión. Los escorpiones tóxicos Buthid habitan en Asia, África y Latinoamérica. La prazosina revierte la tormenta autonómica característica de la picadura del escorpión rojo de la India (*Mesobuthus amulus*), y la recuperación acelerada con preservación de la función miocárdica se ha constatado cuando se administra junto con antídoto.

Infección a través de *Pentastoma, Chilipoda, Diplopoda* y *Crustacea*

GUSANO LINGUAL (PENTASTOMIASIS)

La pentastomiasis es una infestación zoonótica que a veces afecta a los seres humanos. Los pentastómidos *Armillifer* y *Linguatula* son artrópodos parecidos a gusanos endémicos de Asia y África. Suelen infestar el sistema respiratorio de pájaros, reptiles y pequeños mamíferos. En los seres humanos, la inflamación grave asociada a la infestación puede provocar tos, hemoptisis, lagrimeo, coriza y edema facial. En raras ocasiones se han dado casos de asfixia. Este síndrome se conoce como *halzoun* o *marrara,* que significa ahogamiento.

CIEMPIÉS Y MILPIÉS

Los ciempiés tienen mandíbulas poderosas que inyectan un veneno neurotóxico. Las mordeduras de los ciempiés pueden provocar dolor, parestesias, eritema, edema y una hemorragia profusa. En raras ocasiones, las mordeduras se han asociado a isquemia coronaria, rabdomiólisis, proteinuria e insuficiencia renal. Los milpiés no muerden, pero causan quemaduras químicas arqueadas mediante una sustancia cáustica que segregan al sentirse amenazados. Pueden encontrarse en la ropa tendida y las quemaduras que provocan pueden simular malos tratos infantiles.

CRUSTÁCEOS COMO FUENTE DE INFECCIÓN

Los copépodos son crustáceos acuáticos diminutos que actúan de huéspedes intermedios para nematodos como el gusano guineano *Dracunculus medinensis* y el gusano del *sushi Gnathostoma spinigerum.* También pueden transmitir los cestodos *Spirometra mansonoides* y *Diphyllobothrium latum.*

Pediculosis

La pediculosis es el resultado de la infestación por piojos chupadores del filo *Arthropoda,* clase *Insecta,* orden *Phthiraptera,* suborden *Anoplura*, familia *Pediculidae* o *Pthiridae.* Los piojos son ectoparásitos estrictos, y tres tipos que infestan a los seres humanos: *Pediculushumanus capitis* (piojo de la cabeza), *Pediculus humanus* (piojo del cuerpo), *Pthirus pubis* (piojo del pubis o ladilla).

PIOJOS DE LA CABEZA

EPIDEMIOLOGÍA

Los piojos de la cabeza infestan cada año a 6-12 millones de personas, solamente en EE. UU. En todo el mundo, gran parte de la población está afectada, y la prevalencia más alta se sitúa en los niños de edades comprendidas entre 3 y 12 años. La transmisión se produce por contacto directo o con el contacto íntimo con gorros y bufandas.

DIAGNÓSTICO

La infestación por piojos de la cabeza debe sospecharse en cualquier niño con prurito del cuero cabelludo y adenopatías cervicales. La exploración visual puede demostrar la presencia de liendres, sobre todo en el área retroauricular. Es frecuente la presencia de pequeñas mordeduras y costras de sangre en el cuero cabelludo. El diagnóstico definitivo requiere hallar al menos un piojo vivo en la inspección visual del cuero cabelludo.

TRATAMIENTO Tto

Las actuales recomendaciones terapéuticas son favorables a los pediculicidas que actúan por oclusión de los espiráculos respiratorios. Uno de estos preparados utiliza bencilalcohol para actuar sobre el espiráculo abierto y conseguir su oclusión. Para la infección de rutina, una única aplicación de 10 min de loción de ivermectina al 0,5% es eficaz en un 95% a 1 día, en un 85% a 7 días y en un 74% a 14 días del tratamiento contra la infestación por piojos de la cabeza.[A1] Para infestaciones resistentes en niños, la ivermectina oral (400 µg/kg), administrada dos veces con un intervalo de 7 días, es más eficaz que la loción tópica de malatión al 0,5%, lo que indica que puede ser una alternativa.[A2]

El malatión es un organofosforado expendido con receta que actúa interfiriendo en la acetilcolinesterasa. En EE. UU. se comercializa como loción inflamable (precaución), que contribuye de modo sustancial a mejorar su eficacia. La resistencia a este fármaco es relativamente escasa, aunque se tiende a no utilizar neurotoxinas en los niños.

El lindano es un compuesto organoclorado disponible con receta. La toxicidad sobre el sistema nervioso central es infrecuente, pero su posible efecto nocivo medioambiental ha provocado su prohibición en California.

PIOJOS DEL CUERPO

EPIDEMIOLOGÍA

La infestación por piojos corporales es común en campos de refugiados, en guerras y en indigentes en zonas urbanas. Se trata de un importante problema sanitario, ya que los piojos actúan como vectores de al menos tres bacterias patógenas intracelulares: *Bartonella quintana* (causante de fiebre de las trincheras y endocarditis), *Rickettsia prowazekii* (agente del virus epidémico) y *Borrelia recurrentis* (que provoca fiebre recurrente transmitida por piojos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fase inicial de la infestación desencadena una dermatitis generalizada que puede imitar a la dermatitis atópica, a la dermatitis de contacto alérgica o a un exantema viral. En los pacientes con excoriaciones generalizadas, el diagnóstico diferencial más probable es la sarna. El diagnóstico se establece detectando máculas cerúleas azuladas (fig. 359-6), lo que debería impulsar la búsqueda de piojos del cuerpo o liendres en las costuras de la ropa.

TRATAMIENTO Tto

El lavado y el secado en caliente de la ropa, o el planchado, destruirán los piojos. También se ha usado permetrina en las ropas; aunque un pediculicida no es siempre necesario.



FIGURA 359-6. Las máculas cerúleas son manchas rojizas azuladas que representan los focos donde el piojo del cuerpo se ha alimentado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PIOJOS DEL PUBIS

BIOPATOLOGÍA

La infestación por ladillas se disemina como una enfermedad de transmisión sexual. Cerca del 30% de los pacientes padecerá otra enfermedad de transmisión sexual simultáneamente, y los adolescentes con piojos del pubis tienen el doble de posibilidades que los adolescentes no infectados de padecer una infección por clamidias o gonorreica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan un prurito intenso, y tanto los piojos como las liendres pueden detectarse en el vello púbico, así como en el vello del tórax, el abdomen y las piernas. Los piojos del pubis pueden provocar en ocasiones una infestación del cuero cabelludo en aquellos con un pelo tosco y rizado. También infestan las pestañas, provocando ftiriasis palpebral. Cuando se observan en niños, debe considerarse una posible exposición sexual.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es a base de afeitado o de productos tópicos para tratar los piojos de la cabeza. La ivermectina por vía oral se ha usado en dosis de 200-400 µg/kg, repetida en 10 días.

Dermatitis asociada a escarabajos

Los escarabajos ampollosos (orden *Coleoptera*) están distribuidos por todo el mundo y abarcan miembros de las familias *Meloidae* y *Staphylinidae*. Algunos miembros de la familia *Oedemeridae* se clasifican como «falsos» escarabajos ampollosos, pero pueden provocar manifestaciones cutáneas similares. La cantaridina se acumula durante las fases larvarias del escarabajo y les proporciona protección contra las aves depredadoras. Cuando se sienten amenazados, los escarabajos se autoprotegen exudando un líquido que contiene cantaridina. El contacto con los escarabajos ampollosos desencadena la aparición de vesículas y ampollas. El «ojo de Nairobi», o dermatitis del escarabajo vagabundo, en la zona norte de Kenia, se debe a *Paederus eximius*. Los escarabajos vagabundos estaban implicados en una epidemia reciente de erupción pustulosa entre las fuerzas militares estadounidenses en Pakistán. El tratamiento de todas las manifestaciones de los escarabajos ampollosos es principalmente sintomático.

PULGAS

Las pulgas (orden *Siphonaptera*) son ubicuas entre las mascotas y los animales salvajes. Actúan como vectores de tifus endémico, peste bubónica, brucelosis, melioidosis y erisipeloide. Las pulgas más frecuentes en los perros son las pulgas del gato, *Ctenocephalides felis*. *Pulex irritans,* la pulga humana, puede encontrarse en los perros y convertirse en un vector importante de la peste durante las grandes epidemias. Las mordeduras de las pulgas se agrupan en las piernas y se manifiestan en forma papulovesicular intensamente pruriginosa. La tungiasis se debe a la pulga de la arena o nigua, *Tunga penetrans*. Se manifiesta típicamente con una pústula necrótica próxima a la uña del dedo gordo del pie.

Debería consultarse con un veterinario el método de control de las pulgas, incluidos el lufenurón y el fipronilo. Las mascotas deberían tener prohibida su entrada a las zonas de playa para prevenir la infestación.

MOSCAS

Los mosquitos y otras moscas pertenecen al orden *Diptera* y representan vectores importantes de enfermedades. Los mosquitos *Anopheles* pican sobre todo por la noche y son los vectores principales del paludismo. También transmiten filariasis. Los mosquitos *Aedes* pican durante el día y transmiten dengue, encefalitis viral, fiebre amarilla y filariasis. Los mosquitos *Culex* pican por la noche y transmiten encefalitis del Nilo Occidental, filariasis y encefalitis viral. Los mosquitos *Culex* también pican al atardecer o en las primeras horas de la noche. Muchas enfermedades transmitidas por artrópodos tienen un vector principal, pero también pueden diseminarse por otros vectores. Por ejemplo, mientras que los mosquitos *Culex* representan el vector principal del virus del Nilo Occidental en EE. UU., las especies *Aedes* y *Anopheles* también pueden transmitir la enfermedad. Las moscas *Simulium* (moscas negras, moscas jorobadas, mosquitos búfalo, mosquitos turcos) transmiten oncocercosis. Las moscas de la arena *Lutzomyia* y *Phlebotomus* transmiten leishmaniosis, *Bartonella bacilliformis* y fiebre de la mosca de arena. Los mosquitos hematófagos son lo suficientemente pequeños como para pasar a través de las mosquiteras y provocar reacciones papulovesiculares y nodulares en los sujetos sensibles. Los tábanos abarcan las moscas de las caballerizas, las moscas del venado y las de cabeza verde. Como grupo, se trata de moscas grandes y coloridas que provocan picaduras dolorosas. Las moscas del venado *Chrysops* transmiten loiasis en África y tularemia en EE. UU. La mosca tsé-tsé *Glossina* transmite tripanosomiasis.

La miasis foruncular está causada por el moscardón y es frecuente en Latinoamérica. *Dermatobia hominis* adhiere sus huevos a un mosquito, que actúa como vector intermedio. *Cordylobia anthropophaga,* la mosca del mango, mosca tumbu, mosca putzi o mosca de la larva cutánea, es oriunda de África y deposita sus huevos en la ropa tendida al sol. Produce miasis en placas con numerosas larvas. *Cochliomyia hominivorax,* o gusano barrenador del ganado, deposita sus huevos sobre heridas o membranas mucosas. Los gusanos barrenadores del ganado son temibles, ya que dejan la carne necrótica y siguen viajando a través de los tejidos viables. Las moscas sarcofágidas depositan sus larvas vivas sobre los huéspedes, donde producen un tipo de larva *migrans*. La miasis se trata mediante la extracción mecánica con unas pinzas o mediante una incisión de la herida. Al cubrir las larvas incrustadas con una sustancia oclusiva, como un lubricante quirúrgico, vaselina o tocino, se facilita su desplazamiento hacia arriba, lo que favorece su extracción.

La prevención de las enfermedades transmitidas por vectores exige el control de las aguas estancadas, la utilización de pantallas y de mosquiteras y la protección personal con repelentes. Las pantallas impregnadas de piretroides son más eficaces que las no tratadas. La prevención secundaria abarca la quimioprofilaxis del paludismo y el tratamiento precoz de la enfermedad. Otras intervenciones son las pulverizaciones con insecticidas y las trampas para mosquitos a gas. La mayoría de las trampas para mosquitos generan dióxido de carbono y utilizan atrayentes químicos como octenol y butanona. Algunos mosquitos *Culex* pueden repelerse con octenol.

La *N,N*-dietil-3-metilbenzamida (DEET) sigue siendo el repelente contra insectos más utilizado, aunque la picaridina se utiliza ampliamente en Europa y está ampliando su mercado en EE. UU. IR3535, KBR 3023 y paramentanodiol se emplean también como repelentes de aplicación cutánea. La permetrina se usa con profusión para impregnar tejidos. La DEET tiene un largo historial de seguridad, pero en ocasiones provoca dermatitis ampollosa, anafilaxia y encefalopatía tóxica. La Academia Americana de Pediatría recomienda productos de liberación lenta a una concentración menor del 30%. Los productos de aceite de nim funcionan razonablemente bien contra diferentes mosquitos, mientras que la citronela tiene una eficacia limitada.

HEMÍPTEROS: CHINCHES VERDADERAS

Las chinches se han convertido en una pandemia y cada vez se detectan con más frecuencia en hogares suburbanos, en hoteles y sobre todo en campus universitarios.[7] Tienen un color pardo rojizo y un tamaño similar al de garrapatas pequeñas (fig. 359-7). Las alas son vestigiales. *Cimex lectularius* y *C. hemipterus* (chinches tropicales) parasitan los pájaros y los murciélagos, los cuales las introducen en los edificios. También se diseminan fácilmente con el equipaje. Estos organismos se ocultan en fisuras y hendiduras de las camas, en particular, en las costuras de los colchones. Se ha detectado hepatitis B en chinches, aunque, sin embargo, no son competentes vectores para transmitir la enfermedad humana. Las picaduras aparecen habitualmente en la cara, el cuello y los brazos. En áreas cubiertas son características las hileras de picaduras, conocidas como «desayuno, comida y cena» (fig. 359-8). Las picaduras se tratan con corticoesteroides tópicos. La desinfestación requiere eliminación de los organismos, lavado y secado en caliente de toda la ropa de cama e introducción del colchón y el somier o base de cama en sendas fundas de plástico con cremallera. La hipertermia en la habitación es otra opción viable.

Los triatominos redúvidos son vectores importantes de la tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas). Sus alas se solapan y están esclerosadas proximalmente. El abdomen a rayas es visible lateral a las alas. La tumefacción del párpado unilateral (signo de Romaña) se debe a la reacción conjuntival a la mordedura y a las heces del triatomino infectadas por los tripanosomas.

PICADURAS DE HIMENÓPTEROS

Los himenópteros abarcan los insectos de alas membranosas como avispas, abejas y hormigas rojas. Todos estos insectos provocan picaduras dolorosas y tienen el



FIGURA 359-7. Las chinches son de color pardo rojizo y del tamaño de garrapatas pequeñas.

booksmedicos.org



FIGURA 359-8. Las picaduras de las chinches suelen disponerse siguiendo un patrón característico de «desayuno, comida y cena».

potencial de desencadenar reacciones anafilácticas.[8] Con frecuencia se producen picaduras inesperadas; por tanto, los individuos alérgicos deben llevar siempre consigo un dispensador de adrenalina. Las abejas se evisceran al picar, y la glándula venenosa sigue adherida para inyectar una cantidad de veneno adicional. Por tanto, los aguijones de las abejas deben extraerse lo más rápidamente posible, sin preocuparse demasiado del método utilizado para ello. La inmunoterapia con veneno puede mejorar la calidad de vida. La inmunoterapia rápida (un método para desensibilizar rápidamente a los pacientes frente a los alérgenos) puede llevarse a cabo en los sujetos con reacciones graves. El omalizumab se ha empleado con inmunoterapia y ha demostrado eficacia clínica, aunque aún ha de investigarse su función precisa.

LEPIDÓPTEROS

Las polillas y las orugas pueden tener pelos tóxicos que pueden contener histamina, cininas, activadores del plasminógeno y otras toxinas proteináceas. Las reacciones suelen ser de efectos tóxicos, en lugar de alérgicos. Las manifestaciones clínicas consisten en dolor, eritema, tumefacción y hemorragia. Las reacciones sistémicas pueden incluir insuficiencia renal. Las orugas *Lonomia* pueden provocar una diátesis hemorrágica mortal, con hemorragia intracraneal. Otras reacciones a los pelos son queratoconjuntivitis, nódulos subconjuntivales, iritis y afectación vitreorretiniana. Los cuadros esofágicos y traqueobronquiales son menos frecuentes.

DELIRIOS DE LAS PARASITOSIS

Los pacientes con delirios de parasitosis acuden a consulta completamente convencidos de que están infestados por patógenos, como insectos, gusanos y otros parásitos, bacterias u hongos.[9] Algunos se creen infestados por materiales inanimados, como pelos, filamentos, fibras y partículas. Resulta difícil ayudarlos. Una exploración minuciosa debe descartar las sensaciones de hormigueo secundarias a la adicción a la cocaína y el prurito relacionado con enfermedades sistémicas, como la insuficiencia renal y el hipertiroidismo. Aunque estos delirios se han tratado tradicionalmente con pimocida, nuevos antipsicóticos atípicos, como la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la ciprasidona y el aripiprazol, aminoran la necesidad de control electrocardiográfico.

SANGUIJUELAS Y OTROS ANÉLIDOS

Las sanguijuelas habitan en agua dulce y pueden asociarse a infecciones de heridas por *Pseudomonas* o *Aeromonas*. Las sanguijuelas contienen anticoagulantes, y los puntos en los que se acoplan pueden sangrar sin restricciones cuando se desprende la sanguijuela. Se han mencionado casos de trastornos hemorrágicos más graves con hemorragias masivas. Se han usado soluciones salinas saturadas para facilitar el desprendimiento de las sanguijuelas, pero no disminuyen el riesgo de infección.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Pariser DM, Meinking TL, Bell M, et al. Topical 0.5% ivermectin lotion for treatment of head lice. *N Engl J Med*. 2012;367:1687-1693.

A2. Chosidow O, Giraudeau B, Cottrell J, et al. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N Engl J Med*. 2010;362:896-905.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

360

TRATAMIENTO ANTIVIRAL (EXCLUIDO EL DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA)

JOHN H. BEIGEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Aunque ciertas infecciones virales remiten espontáneamente, otras generan morbimortalidad significativa. Para muchas se dispone de tratamientos eficaces. El presente capítulo revisa los fármacos antivirales disponibles para tratar infecciones causadas por virus distintos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No todos los fármacos analizados están autorizados en todos los países.

Los fármacos actualmente disponibles se diferencian entre aquellos que inhiben directamente la replicación viral a nivel celular (antivirales), los que modifican la respuesta del virus a la infección (inmunomoduladores) y los que inactivan de forma directa partículas virales (microbicidas/viricidas). Los antivirales pueden clasificarse según su mecanismo de acción. Por ejemplo, los análogos de los ácidos nucleicos inhiben la síntesis del ADN o ARN virales por competencia con ácidos nucleicos endógenos y bloquean la polimerasa del ADN y las transcriptasas del ARN viral. En comparación, los inhibidores de la proteasa impiden la replicación viral uniéndose a enzimas que descomponen los precursores de las proteínas virales para formar proteínas activas.

Entre las estrategias que no se analizan en el presente capítulo se cuentan medidas que destruyen a nivel local simultáneamente los tejidos del huésped y los virus, tales como crioterapia, láser o tratamiento de verrugas con podofilina. Aunque eficaces, estas estrategias solo resultan útiles para infecciones mucocutáneas aisladas o localizadas.

ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La infección por hepatitis B aguda (cap. 148) no suele requerir tratamiento antiviral. En la actualidad, los antivirales aprobados para la hepatitis B crónica (cap. 149) comprenden cinco análogos de los ácidos nucleicos (adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina y tenofovir) y dos inmunomoduladores (interferón α-2b e interferón α-2a pegilado [PEG]) (tablas de 360-1 a 360-3). El tratamiento puede iniciarse con cualquier antiviral autorizado, aunque los de elección suelen ser el tenofovir, el entecavir y el interferón PEG α-2a.[1] El tenofovir y el entecavir son los recomendados para pacientes con cirrosis compensada (cap. 153).

TABLA 360-1 ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS

INFECCIÓN VIRAL	FÁRMACO	VÍA	DOSIS USUAL PARA ADULTOS
Hepatitis B crónica	Tenofovir	v.o.	300 mg/día
	Entecavir		
	Virus sin tratamiento previo	v.o.	0,5 mg/día; duración óptima del tratamiento desconocida
	Virus resistente a la lamivudina	v.o.	1 mg/día; duración óptima del tratamiento desconocida
	Interferón α-2b	s.c.	6 MU/m² (hasta 10 MU) tres veces/semana durante 16-24 semanas
	Interferón PEG α-2a	s.c.	180 µg/semana durante 48 semanas
	Adefovir	v.o.	10 mg/día
	Lamivudina	v.o.	100 mg/día
	Telbivudina	v.o.	600 mg/día
Hepatitis C crónica	Ledipasvir/sofosbuvir	v.o.	90 mg/400 mg una vez/día durante 12-24 semanas
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir	v.o.	12,5/75/50 mg una vez/día más dasabuvir 250 mg dos veces/día
	Sofosbuvir	v.o.	400 mg una vez/día durante 12-24 semanas
	Simeprevir	v.o.	150 mg una vez/día durante 12 semanas
	Boceprevir	v.o.	800 mg/8 h durante 24-44 semanas
	Interferón PEG α-2a	s.c.	180 µg/semana durante 48 semanas
	o interferón PEG α-2b	s.c.	1,5 µg/kg/semana durante 48 semanas
	más ribavirina	v.o.	800-1.200 mg/día, dependiendo del peso

booksmedicos.org



FIGURA 359-8. Las picaduras de las chinches suelen disponerse siguiendo un patrón característico de «desayuno, comida y cena».

potencial de desencadenar reacciones anafilácticas.[8] Con frecuencia se producen picaduras inesperadas; por tanto, los individuos alérgicos deben llevar siempre consigo un dispensador de adrenalina. Las abejas se evisceran al picar, y la glándula venenosa sigue adherida para inyectar una cantidad de veneno adicional. Por tanto, los aguijones de las abejas deben extraerse lo más rápidamente posible, sin preocuparse demasiado del método utilizado para ello. La inmunoterapia con veneno puede mejorar la calidad de vida. La inmunoterapia rápida (un método para desensibilizar rápidamente a los pacientes frente a los alérgenos) puede llevarse a cabo en los sujetos con reacciones graves. El omalizumab se ha empleado con inmunoterapia y ha demostrado eficacia clínica, aunque aún ha de investigarse su función precisa.

LEPIDÓPTEROS

Las polillas y las orugas pueden tener pelos tóxicos que pueden contener histamina, cininas, activadores del plasminógeno y otras toxinas proteináceas. Las reacciones suelen ser de efectos tóxicos, en lugar de alérgicos. Las manifestaciones clínicas consisten en dolor, eritema, tumefacción y hemorragia. Las reacciones sistémicas pueden incluir insuficiencia renal. Las orugas *Lonomia* pueden provocar una diátesis hemorrágica mortal, con hemorragia intracraneal. Otras reacciones a los pelos son queratoconjuntivitis, nódulos subconjuntivales, iritis y afectación vitreorretiniana. Los cuadros esofágicos y traqueobronquiales son menos frecuentes.

DELIRIOS DE LAS PARASITOSIS

Los pacientes con delirios de parasitosis acuden a consulta completamente convencidos de que están infestados por patógenos, como insectos, gusanos y otros parásitos, bacterias u hongos.[9] Algunos se creen infestados por materiales inanimados, como pelos, filamentos, fibras y partículas. Resulta difícil ayudarlos. Una exploración minuciosa debe descartar las sensaciones de hormigueo secundarias a la adicción a la cocaína y el prurito relacionado con enfermedades sistémicas, como la insuficiencia renal y el hipertiroidismo. Aunque estos delirios se han tratado tradicionalmente con pimocida, nuevos antipsicóticos atípicos, como la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la ciprasidona y el aripiprazol, aminoran la necesidad de control electrocardiográfico.

SANGUIJUELAS Y OTROS ANÉLIDOS

Las sanguijuelas habitan en agua dulce y pueden asociarse a infecciones de heridas por *Pseudomonas* o *Aeromonas*. Las sanguijuelas contienen anticoagulantes, y los puntos en los que se acoplan pueden sangrar sin restricciones cuando se desprende la sanguijuela. Se han mencionado casos de trastornos hemorrágicos más graves con hemorragias masivas. Se han usado soluciones salinas saturadas para facilitar el desprendimiento de las sanguijuelas, pero no disminuyen el riesgo de infección.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Pariser DM, Meinking TL, Bell M, et al. Topical 0.5% ivermectin lotion for treatment of head lice. *N Engl J Med*. 2012;367:1687-1693.

A2. Chosidow O, Giraudeau B, Cottrell J, et al. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N Engl J Med*. 2010;362:896-905.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

360

TRATAMIENTO ANTIVIRAL (EXCLUIDO EL DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA)

JOHN H. BEIGEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Aunque ciertas infecciones virales remiten espontáneamente, otras generan morbimortalidad significativa. Para muchas se dispone de tratamientos eficaces. El presente capítulo revisa los fármacos antivirales disponibles para tratar infecciones causadas por virus distintos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No todos los fármacos analizados están autorizados en todos los países.

Los fármacos actualmente disponibles se diferencian entre aquellos que inhiben directamente la replicación viral a nivel celular (antivirales), los que modifican la respuesta del virus a la infección (inmunomoduladores) y los que inactivan de forma directa partículas virales (microbicidas/viricidas). Los antivirales pueden clasificarse según su mecanismo de acción. Por ejemplo, los análogos de los ácidos nucleicos inhiben la síntesis del ADN o ARN virales por competencia con ácidos nucleicos endógenos y bloquean la polimerasa del ADN y las transcriptasas del ARN viral. En comparación, los inhibidores de la proteasa impiden la replicación viral uniéndose a enzimas que descomponen los precursores de las proteínas virales para formar proteínas activas.

Entre las estrategias que no se analizan en el presente capítulo se cuentan medidas que destruyen a nivel local simultáneamente los tejidos del huésped y los virus, tales como crioterapia, láser o tratamiento de verrugas con podofilina. Aunque eficaces, estas estrategias solo resultan útiles para infecciones mucocutáneas aisladas o localizadas.

ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La infección por hepatitis B aguda (cap. 148) no suele requerir tratamiento antiviral. En la actualidad, los antivirales aprobados para la hepatitis B crónica (cap. 149) comprenden cinco análogos de los ácidos nucleicos (adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina y tenofovir) y dos inmunomoduladores (interferón α-2b e interferón α-2a pegilado [PEG]) (tablas de 360-1 a 360-3). El tratamiento puede iniciarse con cualquier antiviral autorizado, aunque los de elección suelen ser el tenofovir, el entecavir y el interferón PEG α-2a.[1] El tenofovir y el entecavir son los recomendados para pacientes con cirrosis compensada (cap. 153).

TABLA 360-1 ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS

INFECCIÓN VIRAL	FÁRMACO	VÍA	DOSIS USUAL PARA ADULTOS
Hepatitis B crónica	Tenofovir	v.o.	300 mg/día
	Entecavir		
	Virus sin tratamiento previo	v.o.	0,5 mg/día; duración óptima del tratamiento desconocida
	Virus resistente a la lamivudina	v.o.	1 mg/día; duración óptima del tratamiento desconocida
	Interferón α-2b	s.c.	6 MU/m² (hasta 10 MU) tres veces/semana durante 16-24 semanas
	Interferón PEG α-2a	s.c.	180 µg/semana durante 48 semanas
	Adefovir	v.o.	10 mg/día
	Lamivudina	v.o.	100 mg/día
	Telbivudina	v.o.	600 mg/día
Hepatitis C crónica	Ledipasvir/sofosbuvir	v.o.	90 mg/400 mg una vez/día durante 12-24 semanas
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir	v.o.	12,5/75/50 mg una vez/día más dasabuvir 250 mg dos veces/día
	Sofosbuvir	v.o.	400 mg una vez/día durante 12-24 semanas
	Simeprevir	v.o.	150 mg una vez/día durante 12 semanas
	Boceprevir	v.o.	800 mg/8 h durante 24-44 semanas
	Interferón PEG α-2a	s.c.	180 µg/semana durante 48 semanas
	o interferón PEG α-2b	s.c.	1,5 µg/kg/semana durante 48 semanas
	más ribavirina	v.o.	800-1.200 mg/día, dependiendo del peso

booksmedicos.org

TABLA 360-2 MECANISMOS DE EXCRECIÓN Y UMBRALES PARA EL AJUSTE DE DOSIS

	PRINCIPAL VÍA DE ELIMINACIÓN	UMBRAL PARA EL AJUSTE EN CASO DE INSUFICIENCIA RENAL	AJUSTE EN CASO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA	AJUSTE ESPECIAL EN ANCIANOS
Adefovir	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Entecavir	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Lamivudina	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Ledipasvir/sofosbuvir	Renal	ClCr < 20 ml/min	Sin ajuste	
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir	Renal	Sin ajuste	Sin ajuste	
Ribavirina	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Interferón PEG α-2a	Renal	ClCr < 50 ml/min	Elevación progresiva de alanina transaminasa	> 60 años, considere una reducción
Telbivudina	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Sofosbuvir	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Simeprevir	Hepática	Sin ajuste	Sin ajuste	
Boceprevir	Hepática	Sin ajuste	Sin ajuste	

TABLA 360-3 EFECTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS (ETIQUETA DE ADVERTENCIA DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)

FÁRMACO	SINOPSIS DE LA ETIQUETA DE ADVERTENCIA
Adefovir	Pueden producirse exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B al interrumpir el tratamiento Puede producirse nefrotoxicidad en pacientes con riesgo de disfunción renal o con disfunción renal en curso Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis
Entecavir	Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis; pueden producirse exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B al interrumpir el tratamiento
Lamivudina	Pueden producirse exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B al interrumpir el tratamiento Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis
Ribavirina	La monoterapia en la hepatitis C es ineficaz Anemia hemolítica Teratógena y embriocida
Interferón α	Puede causar o agravar trastornos neuropsiquiátricos, autoinmunitarios, isquémicos e infecciosos
Telbivudina	Pueden producirse exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B al interrumpir el tratamiento; acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Los pacientes con hepatitis B crónica (positivos para antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg] durante > 6 meses, ADN del virus de la hepatitis B [VHB] detectable en suero > 20.000 UI/ml y concentración de alanina aminotransferasa [ALT] > 2 veces la concentración normal) han de ser evaluados para su eventual tratamiento. Los casos de hepatitis B clínicamente descompensada (p. ej., con ictericia u otros signos) requieren en general tratamiento antiviral. El tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica positivos para el antígeno de la hepatitis B (HBeAg) debe mantenerse hasta la seroconversión del HBeAg y hasta que el ADN del VHB sérico sea indetectable, con al menos 6 meses de tratamiento adicional tras la aparición de anti-HBe. En la hepatitis B crónica negativa para HBeAg, el abordaje continúa al menos durante 1 año. Los pacientes con cirrosis descompensada o hepatitis B recurrente tras trasplante hepático son tratados de por vida.

Tenofovir

El tenofovir, análogo del nucleótido del monofosfato de adenosina, fue inicialmente aprobado para tratar la infección por el VIH. El preparado comercialmente disponible, disoproxil fumarato de tenofovir, es un éster profármaco del tenofovir, con biodisponibilidad eficaz del principio activo del 25%. La administración tras una comida con alto contenido graso incrementa la biodisponibilidad oral.

Usos clínicos

El tenofovir está autorizado para tratar la hepatitis B crónica en adultos con evidencia de replicación viral activa y elevaciones persistentes de las concentraciones séricas de aminotransferasas o enfermedad histológicamente activa. Es más eficaz que adefovir en cuanto a mejoría histológica y supresión viral en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-negativos o HBeAg-positivos.[A1] El tenofovir ha demostrado también su eficacia en pacientes con VHB resistentes a la lamivudina.[A2,A3]

Toxicidad

El tenofovir suele ser seguro y bien tolerado hasta 5 años.[2] Los efectos secundarios más habituales son náuseas, diarrea, vómitos y anorexia. Se han notificado casos de acidosis láctica con esteatosis hepática, sobre todo cuando el fármaco se combina con otros análogos nucleosídicos. Se han referido, asimismo, agravamientos agudos de la hepatitis B tras suspensión del tenofovir en pacientes con coinfección por el VIH y el VHB.

Resistencia a antivirales

Las mutaciones en la polimerasa del VHB que confieren menor sensibilidad al tenofovir se desarrollan con su uso prolongado (> 12 meses). Estudios *in vitro* han demostrado que las mutaciones del VHB resistentes a adefovir se asocian a disminuciones de entre tres y cinco veces en la respuesta al tenofovir, sin que se conozcan las implicaciones clínicas de este hecho.

Entecavir

El entecavir, análogo de nucleósido de la desoxiguanosina con actividad antiviral específica contra hepadnavirus, es más potente que la lamivudina y mantiene cierta actividad contra las variantes de VHB resistentes a esta. Se absorbe bien tras administración oral y su semivida prolongada (128-149 h) permite una única dosis diaria.

Usos clínicos

El entecavir está aprobado para tratar la hepatitis B crónica en adultos con evidencia de replicación viral activa y elevaciones persistentes de las concentraciones séricas de aminotransferasas o enfermedad histológicamente activa. En comparación con la lamivudina o la telbivudina, el entecavir es más eficaz en la reducción de las concentraciones de ADN de VHB y normalización de las aminotransferasas séricas, así como en la mejora de las anomalías histológicas.[A4,A5] Al igual que el tenofovir, el entecavir se aplica a infecciones por el VHB resistentes a la lamivudina, aun siendo necesarias dosis y duraciones de los tratamientos mayores.

Toxicidad

Entre los efectos secundarios referidos durante el tratamiento con entecavir se cuentan cefalea, fatiga, mareo, náuseas, dolor abdominal, rinitis, fiebre, diarrea, tos y mialgia. Se han notificado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis. Tras la suspensión del tratamiento se han registrado agravamientos importantes de la hepatitis B.

Resistencia a antivirales

Los rebrotes virológicos se producen en hasta el 4% de los casos, aunque ello no implica presencia de virus resistentes. La resistencia verdadera al entecavir, resistencia causada por mutaciones específicas en la polimerasa del VHB, es inhabitual (1,2% tras 5 años de tratamiento). Los estudios *in vitro* demuestran que las mutaciones resistentes al entecavir son sensibles al adefovir y al tenofovir, aunque los datos clínicos que avalan esta hipótesis son escasos.

Interferones

Los interferones son citocinas (glucoproteínas) con una compleja diversidad de propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antineoplásicas. En la actualidad se diferencian en interferones α, β o γ. Sus fuentes originales son en general leucocitos, fibroblastos y linfocitos, aunque modernamente se producen, asimismo, mediante

booksmedicos.org

tecnología de ADN recombinante. Aunque el mecanismo completo de la acción de los interferones no se ha definido, en general inducen síntesis de ARN y proteínas celulares nuevas que median los efectos antivirales a través de numerosos procesos.

Habitualmente, los interferones se administran a diario o varias veces por semana. Sin embargo, la combinación de interferón y polietilenglicol para formar un interferón PEG prolonga de modo significativo la absorción, aportando concentraciones superiores y más sostenidas que favorecen la administración una vez por semana.

Usos clínicos

En la hepatitis B activa crónica, el tratamiento con interferón α induce pérdida de ADN del VHB y mejora bioquímica e histológica en el 25-40% de los pacientes. La administración de interferón PEG α-2a o α-2b durante 48 semanas hace que alrededor del 30% de los pacientes pasen a estado seronegativo tras 6 meses de tratamiento. No se sabe si el abordaje combinado con interferones y antivirales de la hepatitis B crónica reporta algún beneficio adicional en comparación con la monoterapia.

Adefovir

El adefovir, análogo acíclico del monofosfato de adenosina, se administra por vía oral en forma de profármaco, el adefovir dipivoxil, rápidamente convertido enzimáticamente en adefovir en el epitelio intestinal.

Usos clínicos

En la hepatitis B crónica, la administración prolongada de adefovir es eficaz en la mejora de las anomalías histológicas del hígado, reduciendo las concentraciones de ADN de VHB y normalizando los marcadores bioquímicos (ALT) en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-positivos y HBeAg-negativos.[A6,A7] Adefovir es un antiviral de efecto relativamente más débil, por lo que no se considera como opción de primera línea, aunque es útil para virus resistentes (eficaz contra la hepatitis B crónica resistente a la lamivudina) y para coinfección por el VIH/VHB (v. más adelante).

Toxicidad

El principal efecto adverso es la nefrotoxicidad, manifestada por incremento de las concentraciones séricas de creatinina y, en ocasiones, por hipofosfatemia, ambos generalmente reversibles al suspender la administración del fármaco. Efectos secundarios frecuentes son, por otra parte, astenia, cefalea, náuseas, vómitos y diarrea. La interrupción del uso del medicamento ha dado lugar a agravamientos importantes de la hepatitis B.

Resistencia a antivirales

La resistencia a adefovir por mutaciones puntuales en la polimerasa del VHB se desarrolla en alrededor del 6% de los casos tras 3 años de tratamiento. La lamivudina habitualmente mantiene su actividad contra las variantes resistentes a adefovir.

Lamivudina

La lamivudina es un análogo del nucleósido desoxicitidina activo contra retrovirus y hepadnavirus. El trifosfato inhibe la polimerasa del VHB, y su incorporación al ADN induce terminación de la cadena de ADN.

Usos clínicos

La lamivudina inhibe la replicación del VHB, mejora las anomalías histológicas hepáticas, reduce la progresión de la fibrosis y atenúa el riesgo de complicaciones tardías.[A8] La monoterapia con lamivudina parece resultar inferior a los nuevos antivirales, así como a la monoterapia con interferón, en lo que respecta al control sostenido de la replicación del VHB. El tratamiento de combinación con lamivudina e interferón no ha exhibido beneficios uniformes comparados con los de ambos fármacos por separado.

Toxicidad

Los efectos adversos de la lamivudina incluyen diarrea, cefalea y elevación de las enzimas hepáticas. Los agravamientos intensos de la hepatitis B, incluyendo casos de muerte, se han registrado tras la suspensión del fármaco, particularmente en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH.

Resistencia a antivirales

La resistencia a la lamivudina por mutaciones en la polimerasa del VHB es frecuente en tratamientos prolongados de la hepatitis B y se desarrolla en alrededor del 20% de los tratamientos aplicados al año. Se asocia a aumentos de la replicación viral y las aminotransferasas.

Telbivudina

La telbivudina es un análogo sintético del nucleósido timidina con actividad frente al VHB, incluyendo ciertas variantes resistentes a la lamivudina. Su forma de trifosfato inhibe competitivamente la polimerasa del ADN del VHB (transcriptasa inversa).

Usos clínicos

En ensayos comparativos frente a la lamivudina o al adefovir, la telbivudina registró mayor respuesta virológica en la semana 52 (60 frente al 40% de sujetos negativos para ADN de VHB en el análisis de reacción en cadena de la polimerasa).[A9] El desarrollo de resistencia con telbivudina es de hasta el 5% después de 1 año y del 25% después de 2 años. Los virus resistentes a telbivudina presentan resistencia cruzada con la lamivudina. Como consecuencia de los elevados índices de resistencia y resistencia cruzada, telbivudina no se considera como primera opción terapéutica en la hepatitis B.

Toxicidad

Efectos secundarios comunes son cefalea, náuseas y vómitos. Se han notificado exacerbaciones graves de la hepatitis B en pacientes que han interrumpido el tratamiento. Asimismo, se han registrado ocasionales informes de miopatía, manifestada con dolores o debilidad musculares y elevación de las concentraciones séricas de creatina cinasa.

Consideraciones especiales: coinfección por el VIH/VHB

La lamivudina y el tenofovir presentan actividad y están autorizados contra el VIH y el VHB. El entecavir también está aprobado para tratar el VHB, aunque su actividad frente al VIH es débil. La monoterapia contra el VHB con estos fármacos no debe aplicarse en pacientes coinfectados por el VIH ante el eventual desarrollo de resistencias. La emtricitabina está autorizada solo para el tratamiento del VIH, aun siendo débilmente activa frente al VHB. La retirada de este medicamento, como la del tenofovir o la lamivudina, produce agravamientos agudos, en ocasiones fulminantes de la hepatitis B en casos de coinfección por el VIH/VHB.

Si el tratamiento concomitante del VHB y el VIH está justificado, es posible considerar como base nucleosídica el uso de tenofovir más emtricitabina o tenofovir más lamivudina. En coinfectados que requieren tratamiento del VHB pero no del VIH (p. ej., pacientes HBeAg-positivos con recuentos de CD4 elevados) o ya controlados con tratamiento con antivirales contra el VIH pero que requieren en un determinado momento tratamiento de la hepatitis B, pueden considerarse el interferón PEG α-2a o el adefovir, con objeto de evitar la adición de un antiviral con actividad frente al VIH y el VHB y el potencial desarrollo de resistencia del VIH. Cuando el régimen antirretroviral debe modificarse por fracaso virológico frente al VIH mientras que el VHB es inhibido adecuadamente, los antivirales activos contra el VHB deben mantenerse para atacar a este último.

ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

El tratamiento de la hepatitis C crónica (cap. 149) ha cambiado significativamente en años recientes. El objetivo del tratamiento del VHC es la consecución de una respuesta virológica sostenida (ausencia de ARN del VHC durante al menos 12 semanas tras la conclusión del ciclo terapéutico). Se ha constatado que el tratamiento reduce la inflamación hepática y la cirrosis, además del riesgo de carcinoma hepatocelular.

Actualmente se prefieren los regímenes sin interferones a los basados en estos agentes (v. tablas 360-1 a 360-3). La combinación ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir más simeprevir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir son los regímenes preferidos para el genotipo 1 de VHC. El sofosbuvir y la ribavirina en dosis basada en el peso es la opción de elección, en cambio, para los genotipos 2 y 3 y ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir más simeprevir se recomiendan para el genotipo 4. Los datos sobre las indicaciones para los genotipos 5 y 6 del VHC son escasos.

En la actualidad, los regímenes basados en interferones suelen reservarse para casos en los que no se tiene acceso a regímenes libres de ellos. El sofosbuvir en combinación con ribavirina e interferón PEG resulta eficaz para todos los genotipos.[3,4] El simeprevir se emplea como alternativa para los genotipos 1 y 4.

El tratamiento de la hepatitis C aguda continúa siendo sintomático y, en general, en él no están indicados los antivirales.

Ledipasvir/sofosbuvir

El ledipasvir es un inhibidor del NS5A del VHC. El sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que, al fosforilarse, inhibe el NS5B del VHC, una ARN polimerasa dependiente de ARN. Tanto NS5A como NS5B son importantes para la replicación viral del VHC. La combinación ledipasvir/sofosbuvir está disponible como combinación de dosis fijas en comprimidos de administración oral diaria.

Usos clínicos

La combinación ledipasvir/sofosbuvir está autorizada para el tratamiento del genotipo 1 del VHC crónico. Para pacientes no tratados previamente, con o sin cirrosis, el régimen, que ha de mantenerse 12 semanas, se ha asociado a una respuesta virológica sostenida del 99% para ese intervalo.[A10] La duración del abordaje puede reducirse a 8 semanas sin cambios sustanciales en la eficacia.[A11] Para pacientes tratados con anterioridad, se recomiendan 12 semanas para los que no padecen cirrosis y 24 para los que sí la sufren. La respuesta virológica sostenida es del 94-99%.[A12] La combinación ledipasvir/sofosbuvir también se recomienda para el genotipo 4 del VHC crónico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Toxicidad
Los efectos secundarios más habituales son cefaleas y fatiga. Son posibles interacciones farmacológicas significativas con medicamentos como rifampicina o hipérico (hierba de san Juan).

Resistencia
La resistencia a los componentes individuales del combinado puede producirse, aunque es inhabitual. El ledipasvir es activo ante virus resistentes al sofosbuvir, mientras que este mantiene su actividad contra los resistentes al ledipasvir, por lo que la significación clínica de las mutaciones de resistencia es desconocida.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir
El ombitasvir es un inhibidor del NS5A del VHC y el paritaprevir lo es de la proteasa NS3/4A del VHC. Ritonavir no es activo contra el VHC, pero inhibe el CYP3A hepático y se incorpora a la combinación para elevar las concentraciones de paritaprevir. Estos tres fármacos presentan una coformulación en un comprimido, envasado con dasabuvir, inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC.

Usos clínicos
La combinación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir está actualmente autorizado para tratar el genotipo 1 del VHC crónico. En pacientes sin cirrosis, el abordaje de 12 semanas se ha asociado a una respuesta virológica sostenida del 97-99%. Para el genotipo 1a, la adición de ribavirina puede disminuir los fracasos virológicos.[A13]

Toxicidad
Las numerosas interacciones farmacológicas debidas a la inhibición del CYP3A por efecto del ritonavir han de evaluarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento. Los efectos secundarios más comunes son náuseas y diarrea, junto con exantema, cefalea y fatiga.

Resistencia
Se han observado mutaciones emergentes durante el tratamiento en pacientes con fracaso virológico, aunque su significación clínica es desconocida.

Sofosbuvir
Usos clínicos
El sofosbuvir está autorizado actualmente como componente de un régimen antiviral combinado para los genotipos del 1 al 4 del VHC. Para los genotipos 1 y 4, el sofosbuvir se emplea en combinación con interferón PEG y ribavirina durante 12 semanas. Este régimen se ha correlacionado con una respuesta virológica sostenida del orden del 90% a 12 semanas.[A14] En los genotipos 2 y 3, el sofosbuvir combinado con ribavirina durante 12 o 24 semanas se ha asociado igualmente a respuesta virológica sostenida del 90%.[A15] En caso de intolerancia de un régimen basado en interferones (trastornos autoinmunitarios, hepatopatía descompensada, leucopenia, trombocitopenia, anemia o cardiopatía preexistente), el sofosbuvir se administra con simeprevir o ribavirina durante 24 semanas.

Toxicidad
Efectos secundarios comunes son cefalea, fatiga, anemia y diarrea. Se han referido casos graves de pancitopenia y depresión. El sofosbuvir es un sustrato del transportador P-gp, por lo que los fármacos que son potentes inductores de este (p. ej., rifampicina y hierba de san Juan) aminoran en ocasiones la concentración plasmática del medicamento.

Resistencia
El desarrollo de resistencias durante el tratamiento con sofosbuvir es extremadamente inhabitual.

Simeprevir
El simeprevir es un inhibidor de la proteasa que se une a la proteasa NS3/4a de la hepatitis C.

Usos clínicos
El simeprevir está autorizado actualmente para el tratamiento de genotipo 1 de la hepatitis C, como abordaje inicial o tras fracaso de un tratamiento basado en interferones previo. El medicamento se administra durante 12 semanas combinado con interferón PEG α y ribavirina, con uso adicional de interferón PEG α y ribavirina durante otras 12 semanas (para pacientes sin tratamiento previo) o 36 semanas (con ausencia de respuesta anterior). En pacientes sin tratamiento precedente, la respuesta virológica es de alrededor del 80%.[A16] Aunque no tan eficaz como el sofosbuvir, el simeprevir es superior a otros inhibidores de la proteasa, por lo que se considera fármaco de segunda línea para el genotipo 1 (aprobado por la Food and Drug Administration [FDA]) y para el genotipo 4 (no aprobado por la FDA).

Toxicidad
Las reacciones adversas más comunes son dermatológicas (exantema, prurito y fotosensibilidad) y gastrointestinales.

Resistencia
La resistencia intrínseca de la NS3 al simeprevir puede deberse a un polimorfismo en Q80K. Antes del tratamiento conviene proceder a detección selectiva de una eventual mutación basal en este gen.

Boceprevir
El boceprevir es un inhibidor de la proteasa que se une a la proteasa NS3/4a de la hepatitis C.

Usos clínicos
En la actualidad, el fármaco solo está autorizado para tratar el genotipo 1 en pacientes con hepatopatía compensada.[5] Se aplica combinado con interferón PEG y ribavirina en pacientes no tratados previamente y en los que no responden de manera idónea a interferón PEG y ribavirina solos. El boceprevir no debe emplearse en monoterapia. Se empieza a administrar 4 semanas después del comienzo del régimen de interferón PEG y ribavirina, y el tratamiento de combinación se continúa entre 24 y 44 semanas más, según la respuesta virológica.[A17] En personas con concentraciones de ARN de VHC indetectables en las semanas 8 y 24, puede considerarse un tratamiento más breve (28 semanas en total). En caso de evidencia de fracaso virológico (concentración de ARN del VHC > 100 UI/ml en la semana 12 o detectable en la semana 24), el tratamiento con los tres fármacos debe interrumpirse. Por su menor eficacia, el boceprevir no se considera opción de primera línea en la hepatitis C.

Toxicidad
Efectos secundarios comunes son fatiga, náuseas, escalofríos, alopecia y disgeusia. Han de controlarse posibles efectos secundarios graves, como anemia y neutropenia, que en ocasiones limitan la dosis. En pacientes que desarrollan anemia con tratamiento combinado que incluya boceprevir, es aconsejable disminuir la dosis de ribavirina. El boceprevir es un potente inhibidor del citocromo P450 3A4/5, por lo que cabe considerar eventuales interacciones fármaco-fármaco (con medicamentos sin receta o anticonceptivos orales).

Resistencia
La resistencia al boceprevir puede aparecer durante el tratamiento. Dada la semejanza estructural entre el boceprevir y el telaprevir, es posible el desarrollo de mutaciones de resistencia cruzada, por lo que no se debe aplicar retratamiento con otro inhibidor de la proteasa.

Telaprevir
El telaprevir estuvo autorizado para tratar el VHC crónico, pero fue retirado del mercado en 2014.

Interferón pegilado 2b y ribavirina
Usos clínicos
Ni la ribavirina ni el interferón han de emplearse en monoterapia para la hepatitis C. En el genotipo 1, cabe contemplar la administración de interferón PEG y ribavirina en pacientes no tratados anteriormente a los que no pueda aplicárseles regímenes libres de interferón, aunque las tasas de respuesta virológica sostenida son significativamente inferiores. Los abordajes más prolongados, de hasta 72 semanas, mejoran la respuesta virológica.[A18] El interferón PEG y la ribavirina se administran durante 24 semanas para los genotipos 2 y 3 del VHC y durante 48 semanas para los genotipos 4, 5 y 6.

Toxicidad
Entre los efectos secundarios habituales de la administración de interferones se cuentan síntomas seudogripales (fiebre, escalofríos, cefalea, malestar general), que sin embargo suelen ser cada vez más leves al repetir los tratamientos. Las reacciones adversas importantes comprenden mielodepresión, especialmente granulocitopenia y trombocitopenia, en general reversibles al suspender el tratamiento. Entre las manifestaciones neuropsiquiátricas cabe citar depresión, ansiedad, somnolencia, confusión y cambios conductuales. Otros efectos secundarios son fatiga y anorexia intensas, pérdida de peso, hipotiroidismo o hipertiroidismo, alopecia y cardiotoxicidad, con arritmias y miocardiopatía reversible. Ciertos efectos (p. ej., el hipotiroidismo) se presentan a veces 1 año o más después de la conclusión del tratamiento.

La ribavirina sistémica se asocia a menudo a anemia hemolítica (hasta en el 60% en algunos estudios) y, a veces, a alteraciones electrolíticas como hipocalcemia e hipomagnesemia. Se han notificado arritmias, prurito, exantema, náuseas y mialgia, junto con efectos neurológicos como insomnio e irritabilidad. La ribavirina puede ser gonadotóxica y teratógena en humanos.

booksmedicos.org

Consideraciones especiales

La confección por el VIH/VHC puede abordarse de forma concomitante, aunque son posibles complicaciones por interacciones farmacológicas y reacciones adversas significativas.[6] La combinación ledipasvir/sofosbuvir se considera la opción de primera línea. El ledipasvir eleva las concentraciones de tenofovir, por lo que son evaluables los regímenes contra el VIH sin este fármaco. La combinación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir desarrolla interacciones con múltiples antirretrovirales. Este régimen se emplea con la mayoría de los inhibidores de nucleósidos y raltegravir, mientras que la utilización de otros inhibidores de la proteasa, sobre todo en regímenes potenciados con ritonavir, requieren consultar a expertos.

El antiviral contra el VIH didanosina (DDI [cap. 388]) no se emplea con ribavirina, ya que las concentraciones de DDI y su metabolito activo se elevan al administrarse con ribavirina, pudiendo causar insuficiencia hepática, neuropatía periférica grave, pancreatitis y acidosis láctica. La zidovudina (o acidotimidina [AZT]) administrada con ribavirina puede generar anemia neutropénica grave, por lo que esta combinación está contraindicada. Si la ribavirina es la opción preferente, antes de comenzar su uso ha de considerarse la retirada de la DDI o la AZT.

ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES

Aciclovir y valaciclovir

Aciclovir, análogo acíclico del nucleósido guanosina, se convierte en su forma activa mediante monofosforilación inicial de una timidina cinasa (TK) codificada por virus. Aunque las células humanas normales poseen TK, la afinidad del aciclovir por la TK viral es aproximadamente 200 veces mayor que la exhibida para la TK humana. A continuación, el monofosfato experimenta dos fosforilaciones adicionales mediadas por enzimas de la célula huésped, para formar trifosfato de aciclovir (trifosfato de acicloguanosina), que inhibe preferencialmente la ADN-polimerasa viral. Las mayores concentraciones de la forma activada en células infectadas y su afinidad por las polimerasas virales generan baja toxicidad para las células huésped normales.

El valaciclovir es el profármaco L-valil éster del aciclovir. La adición del L-valil éster potencia la absorción oral, tras lo cual el valaciclovir se transforma en aciclovir; el profármaco proporciona una biodisponibilidad de tres a cinco veces mayor que el aciclovir oral.

Usos clínicos

El aciclovir y el valaciclovir (tablas de 360-4 a 360-6) se aplican principalmente al tratamiento de infecciones por el virus del herpes simple (VHS [cap. 374]) y el virus de la varicela-zóster (VVZ [cap. 375]). Según los países, el aciclovir está disponible en pomada y crema tópicas, cápsulas orales y formulaciones intravenosas y oftálmicas. El valaciclovir solo está disponible en cápsulas orales.

El aciclovir o el valaciclovir orales reducen la duración de los síntomas en alrededor de un 50% y la de la excreción viral el torno a un 90% en los episodios iniciales de herpes genital. Un tratamiento de 2 o 3 días parece suficiente para el herpes genital recurrente. La supresión crónica es muy eficaz en la disminución de las recidivas clínicas y virales, y el valaciclovir aminora el riesgo de transmisión de VHS genital

TABLA 360-4 ANTIVIRALES PARA LAS INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES

INFECCIÓN VIRAL	FÁRMACO	VÍA	DOSIS USUAL PARA ADULTOS
VIRUS DEL HERPES SIMPLE			
Herpes genital			
Primer episodio	Aciclovir	v.o.	400 mg tres veces/día o 200 mg cinco veces/día durante 7-10 días
	Famciclovir	v.o.	250 mg tres veces/día durante 7-10 días
	Valaciclovir	v.o.	1 g dos veces/día durante 7-10 días
Recurrente	Aciclovir	v.o.	800 mg tres veces/día durante 2 días, o 400 mg tres veces/día o 200 mg cinco veces/día durante 5 días
	Famciclovir	v.o.	1.000 mg dos veces/día × 2 dosis
	Valaciclovir	v.o.	500 mg dos veces/día durante 3 días o 1 g/día durante 5 días
Supresión	Aciclovir	v.o.	400 mg dos veces/día o 200 mg tres veces/día
	Famciclovir	v.o.	250 mg dos veces/día
	Valaciclovir	v.o.	500 mg/día o 1 g/día (10 o más episodios/año)
Herpes orolabial	Penciclovir al 1%	Tópica	Aplicación de crema cada 2 h mientras se está despierto, durante 4 días
	Aciclovir al 5%	Tópica	Aplicación de crema cinco veces/día durante 4 días
	Docosanol al 10%	Tópica	Aplicación de crema cinco veces/día hasta la curación
	Valaciclovir	v.o.	2 g cada 12 h × 2 dosis
	Aciclovir	v.o.	400 mg cinco veces/día durante 5 días
	Famciclovir	v.o.	1.500 mg en monodosis
Enfermedad mucocutánea	Aciclovir	i.v.	5 mg/kg/8 h durante 7-14 días
	Aciclovir	v.o.	400 mg cinco veces/día durante 7-14 días
	Valaciclovir	v.o.	500 mg o 1 g dos veces/día durante 7-10 días
Encefalitis	Aciclovir	i.v.	10 mg/kg/8 h durante 10 días
Neonatal	Aciclovir	i.v.	10-20 mg/kg/8 h durante 14-21 días
Queratoconjuntivitis	Trifluridina	Tópica	1 gota de solución al 1% cada 2 h hasta 9 gotas/día
	Vidarabina	Tópica	1 porción de 1 cm de pomada al 3% cinco veces/día
VHS resistente al aciclovir	Foscarnet	i.v.	40 mg/kg/8-12 h hasta la curación
CITOMEGALOVIRUS			
Retinitis por CMV	Ganciclovir	i.v.	Inducción: 5 mg/kg/12 h durante 14-21 días (mantenimiento: 5 mg/kg/día)
	Valganciclovir	v.o.	Inducción: 900 mg dos veces/día durante 21 días (mantenimiento: 900 mg/día)
	Cidofovir	i.v.	5 mg/kg una vez/semana × 2, a continuación en semanas alternas (mantenimiento: 5 mg/kg cada 2 semanas)
	Foscarnet	i.v.	60 mg/kg/8 h o 90 mg/kg/12 h durante 14-21 días (mantenimiento: 90-120 mg/kg/día)
	Fomivirsén	Intravítrea	330 µg cada 2 semanas × 2, a continuación cada 4 semanas (mantenimiento: 330 µg/mes)
Infección por el VIH, colitis o esofagitis por CMV	Ganciclovir	i.v.	5 mg/kg/12 h durante 14-28 días (hasta la resolución de los síntomas)
Profilaxis (trasplante)	Ganciclovir	i.v.	5 mg/kg/12 h durante 7-14 días y a continuación 5 mg/kg i.v. 1 vez/día
	Valganciclovir	v.o.	900 mg/día
Profilaxis (infección por el VIH avanzada)	Ganciclovir	i.v.	5 mg/kg/día
VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER			
Varicela	Aciclovir	v.o.	800 mg cuatro veces/día durante 5 días
Varicela en inmunodeprimidos	Aciclovir	i.v.	10 mg/kg/8 h durante 7-10 días
Herpes zóster en inmunodeprimidos	Aciclovir	i.v.	10 mg/kg/8 h durante 7-10 días
Herpes zóster en huéspedes normales	Aciclovir	v.o.	800 mg cinco veces/día durante 7-10 días
	Valaciclovir	v.o.	1 g tres veces/día durante 7 días
	Famciclovir	v.o.	500 mg tres veces/día durante 7 días

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 360-5 MECANISMOS DE EXCRECIÓN Y UMBRALES PARA AJUSTE DE DOSIS

	PRINCIPAL VÍA DE ELIMINACIÓN	UMBRAL PARA EL AJUSTE EN CASO DE INSUFICIENCIA RENAL	AJUSTE EN CASO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA	AJUSTE EN CASO DE OBESIDAD
Aciclovir i.v.	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	Dosis según el peso ideal
Aciclovir v.o.	Renal	ClCr < 25 ml/min	Sin ajuste	Dosis según el peso ideal
Valaciclovir	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	Desconocido
Famciclovir	Renal	ClCr < 60 ml/min	Sin ajuste	Desconocido
Foscarnet	Renal	ClCr < 1,4 ml/min/kg	Sin ajuste	Desconocido
Ganciclovir i.v.	Renal	ClCr < 70 ml/min	Sin ajuste	Desconocido
Valganciclovir	Renal	ClCr < 60 ml/min	Sin ajuste	Desconocido
Cidofovir	Renal	ClCr < 55 ml/min	Sin ajuste	Desconocido

TABLA 360-6 EFECTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS (ETIQUETA DE ADVERTENCIA DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)

FÁRMACO	SINOPSIS DE LA ETIQUETA DE ADVERTENCIA
Cidofovir	Deterioro renal, incluida insuficiencia renal; prehidratación y uso de probenecida Neutropenia Puede ser carcinógeno y teratógeno, y causar hipospermia o aspermia
Foscarnet	Nefrotoxicidad; prehidratación Convulsiones relacionadas con alteraciones de minerales y electrólitos
Ganciclovir	Neutropenia, anemia, trombocitopenia Puede ser carcinógeno y teratógeno, y causar hipospermia o aspermia
Valganciclovir	Neutropenia, anemia, trombocitopenia Puede ser carcinógeno y teratógeno, y causar hipospermia o aspermia

entre parejas heterosexuales en un 48%.[A19] Para el herpes labial (calenturas), 1 día de tratamiento oral con valaciclovir mejora el tiempo de curación y disminuye el dolor, mientras que la pomada de aciclovir no muestra beneficio clínico sistemático.

El aciclovir parenteral está indicado para tratamiento inicial de la infección por el VHS mucosa o cutánea en pacientes inmunodeprimidos, de las infecciones por el VHS neonatales y de las infecciones diseminadas o invasivas de órganos en pacientes inmunocompetentes. En determinadas circunstancias, es posible un ulterior cambio a valaciclovir. Para la encefalitis por el VHS, el fármaco de elección es aciclovir parenteral en dosis altas.

El aciclovir es eficaz, asimismo, contra infecciones por el VVZ que, no obstante, precisan dosis superiores que las de las infecciones por el VHS mucosas. En adultos tratados en las primeras 24 h desde el desarrollo de un exantema de varicela, aciclovir atenúa la gravedad de la afección y el número de lesiones, si bien valaciclovir oral es generalmente más eficaz que el aciclovir oral. El uso de este último por vía intravenosa está justificado en el abordaje inicial de la varicela y el zóster en inmunodeprimidos. La quimioprofilaxis, tanto con aciclovir como con valaciclovir, reduce la incidencia de infección recurrente por el VHS en receptores de trasplantes de células madre y órganos sólidos, aunque el segundo es superior en la prevención de la enfermedad por citomegalovirus (CMV).

Toxicidad

El aciclovir y el valaciclovir presentan excelentes perfiles de seguridad y son en general bien tolerados. Efectos secundarios comunes son náuseas, vómitos y cefaleas. Entre las reacciones adversas importantes cabe reseñar disfunción renal y toxicidad en el sistema nervioso central. La deshidratación y la disfunción renal preexistente predisponen al desarrollo de deterioro renal. Los efectos secundarios neurológicos comprenden temblor, mioclonía, confusión, letargo, agitación y alucinaciones. La disfunción renal favorece, asimismo, la neurotoxicidad. En contadas ocasiones se han referido neutropenia y otros signos de toxicidad de médula ósea.

Resistencia a antivirales

A pesar del uso generalizado del aciclovir, el desarrollo de resistencia en el VHS en personas inmunocompetentes es infrecuente (prevalencia < 1%). En cambio, la resistencia a los antivirales es mayor en inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH (prevalencia del 5%) o los receptores de trasplante de médula ósea (prevalencia de hasta el 30%). Las infecciones por el VVZ resistentes a fármacos se dan en pacientes con alto grado de inmunodepresión. Foscarnet o cidofovir por vía intravenosa son en ocasiones eficaces en infecciones virales resistentes a aciclovir.

Penciclovir y famciclovir

El penciclovir es un análogo acíclico de la guanina, que, a diferencia del aciclovir, no es terminador de cadena obligado y puede incorporarse al ADN. El fármaco es fosforilado por la TK viral para formar monofosfato de penciclovir, que posteriormente se convierte en trifosfato de penciclovir. Muestra actividad *in vitro* contra VVZ y VHS comparable a la de aciclovir. La biodisponibilidad de penciclovir tras administración oral es inferior al 2%. Por su parte, el famciclovir es un profármaco oral, desacetilado y oxidado en el hígado para formar penciclovir; la biodisponibilidad de este último tras la administración de famciclovir promedia un 77%.

Usos clínicos

El penciclovir y el famciclovir se usan para tratar las infecciones por el VHS y el VVZ. El penciclovir está disponible como crema tópica y, en algunos países, en formulación intravenosa. El famciclovir solo se prepara en cápsulas.

El penciclovir tópico, aprobado para tratar la infección recurrente por el VHS labial, reduce el dolor y las lesiones en aproximadamente 1 día. El famciclovir está aprobado para tratar también el VHS labial recurrente, así como las infecciones genitales y el herpes zóster, y su eficacia es equiparable a la de valaciclovir o aciclovir. El famciclovir también se emplea en tratamientos depresores.

Toxicidad

El penciclovir tópico es bien tolerado; la mayoría de sus reacciones adversas son irritaciones locales y eritemas leves. Entre los efectos secundarios del famciclovir se cuentan cefalea, mareo, náuseas y diarrea.

Resistencia a antivirales

La resistencia a penciclovir en el VHS es inusual en personas inmunocompetentes, pero, al igual que en el caso del aciclovir, es más común en inmunodeprimidos (2,1%). La mayor parte de los aislamientos de VHS resistentes a aciclovir presentan resistencia cruzada a penciclovir.

Ganciclovir y valganciclovir

El ganciclovir es un análogo acíclico de la desoxiguanosina con actividad antiviral contra múltiples virus del herpes, como el VHS, el VVZ, CMV (cap. 376), el virus de Epstein-Barr (VEB [cap. 377]) y el virus del herpes de tipo 8 humano. Es mucho más activo que el aciclovir contra el CMV y el VEB. La biodisponibilidad del ganciclovir es inferior al 10%. El valganciclovir, el profármaco L-valil de ganciclovir, eleva la biodisponibilidad de este hasta alrededor del 60% tras su administración oral.

Usos clínicos

El ganciclovir se encuentra disponible en forma de cápsula oral, inyección parenteral e implante ocular, mientras que valganciclovir solo se presenta en comprimidos. El ganciclovir y el valganciclovir son eficaces en el tratamiento de la retinitis por CMV, con eficacia comparable. En ausencia de reconstitución inmunitaria, es necesario tratamiento inmunodepresor a largo plazo. También se aplican en infecciones por CMV potencialmente mortales en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y otros trastornos inmunodepresores, así como en la prevención de enfermedades por CMV en receptores de trasplantes. Para pacientes inmunodeprimidos con infecciones por CMV invasivas de órganos, el ganciclovir intravenoso reporta tasas de respuesta clínica del 70-90%, inferiores en caso de neumonitis por CMV tras trasplante de células madre o como consecuencia de encefalitis por CMV en pacientes con sida. El valganciclovir oral aporta resultados a largo plazo similares a los del ganciclovir intravenoso en la enfermedad por CMV.

La profilaxis a largo plazo con ganciclovir o valganciclovir reduce la incidencia de la enfermedad por CMV tras trasplante de órgano sólido o de células madre, aunque presenta sustanciales efectos secundarios, incluida mielodepresión. Estos fármacos se

booksmedicos.org

emplean igualmente como prevención de la viremia o la antigenemia por CMV. En la prevención de la enfermedad por CMV, la eficacia del tratamiento preventivo con valganciclovir es equiparable a la de la profilaxis con valaciclovir crónico.

Toxicidad

El efecto adverso más habitual de ganciclovir y valganciclovir es la depresión de médula ósea, particularmente con neutropenia y trombocitopenia, presente en hasta el 50% de los pacientes tratados con ganciclovir intravenoso. En el tratamiento con este fármaco se han referido, asimismo, fiebre, edema, flebitis, cefalea, neuropatía, desorientación, náuseas, anorexia, exantema y mialgias. Los implantes de ganciclovir intravítreos pueden producir hemorragia vítrea y desprendimiento de retina.

Resistencia a antivirales

La resistencia al ganciclovir secundaria a mutaciones en una cinasa del CMV, y en ocasiones en la ADN-polimerasa, se relaciona con la duración de la exposición al fármaco y el grado de inmunodepresión. La resistencia puede asociarse a progresión de la enfermedad durante el uso continuado de ganciclovir; foscarnet y cidofovir son posibles alternativas.

Cidofovir

El cidofovir, fosfonato acíclico derivado de la citosina, es fosforilado a su forma activa de difosfato por enzimas celulares del huésped. El difosfato de cidofovir inhibe competitivamente la ADN-polimerasa viral y la síntesis de ADN viral. A pesar de su breve semivida sérica, sus efectos antivirales son duraderos por las prolongadas concentraciones intracelulares de su metabolito fosforilado.

Usos clínicos

El cidofovir se comercializa como infusión intravenosa, existiendo también formulaciones en investigación entre las que se cuentan un gel tópico y preparaciones para inyección intravítrea e intralesional. El cidofovir intravenoso está autorizado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus. Debido a sus reacciones adversas, suele reservarse para casos en los que fracasan los tratamientos con ganciclovir o foscarnet. Existen datos limitados que indican que el cidofovir intravenoso resulta eficaz en otras infecciones por CMV (neumonitis, gastroenteritis), infecciones por el VHS resistentes a aciclovir o foscarnet, ciertas formas de enfermedad por el virus del papiloma humano, infecciones invasivas por adenovirus en receptores de trasplantes y, posiblemente, infecciones por el virus BK en receptores de trasplante renal. Datos *in vivo* y de estudios en animales apuntan cierta eficacia de cidofovir contra infecciones por viruela, viruela vacuna o viruela de los monos.

Toxicidad

La nefrotoxicidad relacionada con la dosis, caracterizada por elevación de la creatinina sérica, proteinuria y disfunción tubular, es el principal efecto secundario del cidofovir intravenoso. La hidratación adecuada y la probenecida oral reducen el riesgo de padecerla. Otros efectos secundarios comunes son diarrea, astenia, náuseas, vómitos, neutropenia, fiebre y exantema. Con cidofovir intravenoso se han referido casos de iritis, cambios de presión intraocular, pérdida de agudeza visual y uveítis. El cidofovir intravítreo es eficaz, pero localmente tóxico.

Resistencia a antivirales

La exposición sostenida a cidofovir no induce resistencia con facilidad, aunque se han notificado casos infrecuentes en infecciones por el VHS y CMV.

Foscarnet

El foscarnet es un análogo de pirofosfato que actúa como inhibidor no competitivo de diversas ARN y ADN-polimerasas. Cuando un nucleótido se incorpora a una cadena de ADN o ARN por una polimerasa, se libera pirofosfato. El foscarnet inhibe directamente las polimerasas virales sin fosforilación, por lo que los VHS y VVZ resistentes a aciclovir y con deficiencia de TK son sensibles a este fármaco.

Usos clínicos

Foscarnet es tan eficaz como ganciclovir en la retinitis por CMV en pacientes con sida, y el tratamiento de combinación con ganciclovir es a veces superior a la monoterapia con cualquiera de ambos fármacos en la retinitis resistente. En la enfermedad por CMV extrarretiniana, foscarnet ha demostrado eficacia equiparable a la de ganciclovir. La elección depende del perfil de efectos secundarios en cada caso. El foscarnet también se aplica a infecciones por el VHS y el VVZ resistentes a aciclovir.

Toxicidad

La nefrotoxicidad con azoemia y proteinuria es limitante de la dosis y afecta a más de un tercio de los pacientes. Una velocidad de infusión lenta y la hidratación salina reducen el riesgo. Otros efectos secundarios son anemia (30-50% de los casos), granulocitopenia, diarrea, náuseas, vómitos, fiebre, convulsiones, parestesias, cefalea y úlceras genitales. En ocasiones se registran notables trastornos electrolíticos, con hipofosfatemia, hipocalcemia, hipopotasemia e hipomagnesemia. Foscarnet prolonga el intervalo QT y se asocia ocasionalmente a arritmias cardíacas, como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y *torsades de pointes*.

Resistencia a antivirales

El desarrollo por el CMV de resistencia a foscarnet por mutaciones en la ADN-polimerasa viral es infrecuente, salvo con administración prolongada. En pacientes de sida con retinitis, la resistencia al foscarnet se detecta en un 13% de los casos a 6 meses y en un 37% a 12 meses.

Fomivirsén

El fomivirsén, oligonucleótido no codificante (antisentido) que inhibe la replicación del CMV, se presenta en la actualidad como formulación para inyección intravítrea, eficaz para la retinitis por CMV de nuevo diagnóstico o resistente a tratamientos habituales, aunque no hay comparaciones directas con otros fármacos. La administración intravítrea de fomivirsén provoca presión intraocular aumentada, iritis, vitreítis y cataratas en el 10-20% de los pacientes. Los corticoesteroides tópicos se emplean para tratar alteraciones inflamatorias.

Docosanol

El docosanol, alcohol graso saturado de 22 carbonos que inhibe la penetración intracelular de virus con envoltura lipídica, está aprobado en forma de crema para tratar el herpes labial. Las aplicaciones tópicas frecuentes han inducido reducción del tiempo de cesación del dolor y la curación, aun en ausencia de comparación con otros medicamentos. Efectos secundarios comunes son la reacción local, el exantema y el prurito.

ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA GRIPE

Los antivirales actualmente aprobados para tratar la gripe comprenden dos inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) y dos adamantanos (amantadina y rimantadina) (tablas 360-7 y 360-8). La elección del tratamiento es determinada por las cepas circulantes, su resistencia a antivirales y los perfiles de efectos secundarios.

Oseltamivir, zanamivir y peramivir (inhibidores de la neuraminidasa)

El oseltamivir, el zanamivir y el peramivir son análogos del ácido siálico que inhiben los virus de la gripe por interacción competitiva con las neuraminidasas virales A y B. La neuraminidasa de la gripe descompone los residuos de ácido siálico terminales y destruye los receptores reconocidos por la hemaglutinina viral. Mediante este mecanismo, los fármacos inhiben la liberación de virus por parte de las células infectadas, evitando la agregación de virus y su diseminación en las vías respiratorias.

El oseltamivir se administra por vía oral como profármaco fosfato, rápidamente absorbido e hidrolizado a la forma carboxilato de oseltamivir. Su biodisponibilidad supera el 75%. En cambio, la biodisponibilidad oral de zanamivir es escasa, por lo que se administra como polvo inhalado por vía oral. El peramivir solo está disponible en solución infundida parenteralmente.

Usos clínicos

El oseltamivir y el zanamivir se aplican al tratamiento y profilaxis de las infecciones por gripe A y B agudas. El tratamiento precoz en adultos reduce la duración y gravedad de la enfermedad, las complicaciones en las vías respiratorias inferiores, el uso de antibióticos y, con oseltamivir, las hospitalizaciones.[7,8] En pacientes ambulatorios de bajo riesgo, oseltamivir alivia los síntomas más que el placebo y atenúa el riesgo de complicaciones de vías respiratorias inferiores. En estudios de cohortes de personas hospitalizadas, el tratamiento con oseltamivir se asocia a una significativa disminución de la mortalidad.[9] El zanamivir también alivia los síntomas y aminora el riesgo de complicaciones de las vías respiratorias inferiores. Tanto zanamivir como oseltamivir son, asimismo,

TABLA 360-7 ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA GRIPE

VIRUS	FÁRMACO	VÍA	DOSIS HABITUAL PARA ADULTOS
Virus de la gripe A y B	Oseltamivir	v.o.	75 mg dos veces/día durante 5 días
	Peramivir	i.v.	600 mg en monodosis i.v.
	Zanamivir	Inhalación	10 mg dos veces/día por inhalador durante 5 días
Virus de la gripe A	Amantadina	v.o.	100 mg dos veces/día o 200 mg/día durante 5 días
	Rimantadina	v.o.	100 mg dos veces/día durante 5 días

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 360-8 MECANISMOS DE EXCRECIÓN Y UMBRALES PARA AJUSTE DE DOSIS

	PRINCIPAL VÍA DE ELIMINACIÓN	UMBRAL PARA AJUSTE EN CASO DE INSUFICIENCIA RENAL	AJUSTE EN CASO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA	AJUSTES ESPECIALES EN ANCIANOS
Amantadina	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	> 65 años: 100 mg/día
Rimantadina	Hepática y renal	ClCr < 10 ml/min/1,72 m^2	100 mg/día	100 mg/día
Oseltamivir	Renal	ClCr < 30 ml/min/1,72 m^2	Sin ajuste	
Peramivir	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Zanamivir	Renal	Sin ajuste	Sin ajuste	

muy eficaces en la prevención de la gripe. El peramivir está autorizado para uso en monodosis de infusión i.v. para gripe no complicada. Sin embargo, la infusión diaria en pacientes hospitalizados con gripe tiene una eficacia similar a la del oseltamivir.[A20]

Toxicidad

Los efectos secundarios más comunes de oseltamivir son náuseas y vómitos, con asociación a cefalea, exantema y, posiblemente, concentraciones anómalas de aminotransferasas. El zanamivir suele ser bien tolerado, aunque se han referido casos de broncoespasmo, especialmente en pacientes con afectación respiratoria subyacente. Los principales efectos secundarios del peramivir son náuseas, diarrea y neutropenia leve.

Resistencia a antivirales

La resistencia al oseltamivir puede ser preexistente (generalizada o local) o desarrollarse durante el tratamiento. En inmunodeprimidos o, tal vez, en afectados por cepas H5N1 o H1N1, la aparición de resistencia se asocia a fracaso terapéutico. La resistencia al zanamivir es inusual, y el fármaco conserva su eficacia contra las variantes resistentes al oseltamivir más comunes.

Amantadina y rimantadina (adamantanos)

La amantadina y la rimantadina son aminas tricíclicas simétricas con actividad contra numerosos virus de la gripe (cap. 364). Inhibiendo la función del canal iónico de la proteína M2 de la gripe A, interfieren en el desprendimiento de la envoltura y la liberación del genoma del virus.

Usos clínicos

La amantadina y la rimantadina reducen la duración y la gravedad de la gripe A no complicada por cepas sensibles si se aplican en los primeros 2 días desde el comienzo de los síntomas, aunque no hay certeza sobre su implicación en la reducción de complicaciones. Ambas presentan formulaciones para administración oral y la amantadina también se formula en jarabe pediátrico. En los últimos años, los significativos aumentos de las resistencias en aislamientos extrahospitalarios han limitado la utilidad de estos medicamentos.

Para virus sensibles a amantadina circulantes, tanto rimantadina como amantadina resultan eficaces como profilaxis (promedio global del 66% para la rimantadina y del 74% para la amantadina). Aun con profilaxis, son posibles infecciones subclínicas generadoras de respuestas inmunitarias protectoras frente a virus antigénicamente relacionados.

Toxicidad

La amantadina causa efectos secundarios en el sistema nervioso central en el 10-30% de los adultos jóvenes por lo demás sanos que toman dosis estándar para adultos de 200 mg/día; su frecuencia es significativamente menor con rimantadina. Los efectos secundarios neuropsiquiátricos comprenden ansiedad, nerviosismo, insomnio y, particularmente en ancianos o personas con insuficiencia renal, alucinaciones, confusión, desorientación y psicosis o coma. La amantadina, o con menor frecuencia la rimantadina, se correlaciona con mayor riesgo de convulsiones. Ambos fármacos producen efectos secundarios gastrointestinales. La hipotensión ortostática se registra en el 1-5% de los casos. En receptores de amantadina se producen efectos secundarios anticolinérgicos, como sequedad de boca.

Resistencia a antivirales

Las mutaciones puntuales en M2 confieren resistencia de alto nivel a estos fármacos, que los hace ineficaces. Estas variantes resistentes suelen desarrollarse durante el tratamiento y son transmisibles. En la actualidad, los virus circulantes de cepas H1N1 y H3N2 son muy resistentes a los adamantanos.

OTROS ANTIVIRALES

Ribavirina

La ribavirina es un nucleósido de purina con actividad antiviral contra ciertos ADN virus y numerosos ARN virus, como los de gripe A y B, paragripal, coronavirus como el causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (cap. 366), sarampión (cap. 367), virus sincitial respiratorio (VSR [cap. 362]), retrovirus (cap. 378), arenavirus como el de Lassa (cap. 381) y ciertos hantavirus (cap. 381).

Usos clínicos

La administración en aerosol de ribavirina se ha empleado para tratar la bronquiolitis y la neumonía por el VSR en niños y las infecciones por gripe A y B. En la gripe no complicada, sus efectos beneficiosos por vía oral han sido limitados. La ribavirina en aerosol combinada con una inmunoglobulina intravenosa, en particular con el anticuerpo monoclonal anti-VSR palivizumab, parece reducir la mortalidad por infección por el VSR en trasplantados de médula ósea y otros pacientes altamente inmunodeprimidos.

La ribavirina sistémica reduce la mortalidad asociada a fiebre de Lassa y fiebre hemorrágica asiática (coreana) con síndrome renal (cap. 381), aunque no en pacientes con síndrome cardiopulmonar asociado a hantavirus. Parece ser activa en la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y en las infecciones por el virus de Nipah. A menudo se recomienda para tratar fiebres hemorrágicas de etiología desconocida o secundarias a infección por arenavirus o bunyavirus, en caso de que estos se utilicen como armas biológicas.

Dada la magnitud de la actividad de ribavirina contra numerosos virus, a menudo se emplea en enfermedades infecciosas emergentes (p. ej., síndrome respiratorio agudo grave [SRAG] y síndrome respiratorio de Oriente Medio). No obstante, las concentraciones necesarias para mostrar eficacia en cultivos celulares y modelos animales pueden ser significativamente superiores a las obtenidas en humanos. En el tratamiento de estas enfermedades, el uso de ribavirina ha de ser, pues, cauto.

Imiquimod

El imiquimod y su afín, el resiquimod, son modificadores tópicos de la respuesta inmunitaria carentes de efectos antivirales directos. Sin embargo, inducen activación de células inmunitarias (monocitos, fagocitos y linfocitos citolíticos naturales) para producir citocinas antivirales, particularmente interferón α y factor de necrosis tumoral α.

El imiquimod tópico en crema está aprobado para tratar el condiloma acuminado (cap. 373). En pacientes inmunocompetentes, imiquimod induce revisión completa de las verrugas en el 37-52% de los casos. Se administra tópicamente tres veces por semana durante un máximo de 16 semanas, lavándose de 6 a 10 h después de cada aplicación.

Sus principales efectos secundarios son locales, como eritema, irritación, dolor a la palpación y (ocasionalmente) erosión. Suelen remitir al interrumpir el uso del fármaco.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008;359:2442-2455.
A2. Kim YJ, Sinn DH, Gwak GY, et al. Tenofovir rescue therapy for chronic hepatitis B patients after multiple treatment failures. *World J Gastroenterol*. 2012;18:6996-7002.
A3. Patterson SJ, George J, Strasser SI, et al. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. *Gut*. 2011;60:247-254.
A4. Shim JH, Suh DJ, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone. *Hepatology*. 2009;50:1064-1071.
A5. Tsai MC, Lee CM, Chiu KW, et al. A comparison of telbivudine and entecavir for chronic hepatitis B in real-world clinical practice. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:696-699.
A6. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:800-807.
A7. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:808-816.
A8. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-1531.
A9. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136:486-495.

booksmedicos.org

A10. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889-1898.
A11. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879-1888.
A12. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1483-1493.
A13. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983-1992.
A14. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-1887.
A15. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993-2001.
A16. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:403-413.
A17. Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195-1206.
A18. Sarrazin C, Schwendy S, Moller B, et al. Improved responses to pegylated interferon alfa-2b and ribavirin by individualizing treatment for 24-72 weeks. *Gastroenterology*. 2011;141:1656-1664.
A19. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*. 2004;350:11-20.
A20. Ison MG, Hui DS, Clezy K, et al. A clinical trial of intravenous peramivir compared with oral oseltamivir for the treatment of seasonal influenza in hospitalized adults. *Antivir Ther*. 2013;18:651-661.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

361

RESFRIADO COMÚN

RONALD B. TURNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El resfriado común es un síndrome respiratorio de vías altas consistente en rinorrea y obstrucción nasal, que suelen acompañarse de dolor faríngeo, estornudos y tos. Este síndrome viral es una de las enfermedades más comunes de la humanidad.

Organismos patógenos

Los rinovirus causan al menos la mitad de todos los casos de resfriado común. Los rinovirus, que son virus de ARN capaces de infectar el epitelio respiratorio, se han considerado durante mucho tiempo virus del resfriado común, pero también son una causa destacada de las exacerbaciones de la bronquitis crónica y del asma. Datos más recientes sugieren que los rinovirus también pueden asociarse con bronquiolitis en niños pequeños.

Los coronavirus (cap. 366), virus paragripal (cap. 363), virus respiratorio sincitial (VRS [cap. 370]), metapneumovirus,[1] adenovirus (cap. 365) y virus de la gripe (cap. 364) también pueden causar resfriado común (tabla 361-1). Los bocavirus se han asociado recientemente con el resfriado común, pero estos virus también se aíslan con frecuencia en personas de control sanas, por lo que su papel como organismos patógenos es incierto. Los patógenos bacterianos, como *Bordetella pertussis* (cap. 313) y el estreptococo del grupo A (cap. 290) se asocian ocasionalmente con rinorrea, pero estas enfermedades suelen distinguirse con facilidad del resfriado común.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de los resfriados comunes disminuye con la edad, desde al menos seis episodios anuales en los niños pequeños a unos dos episodios al año en los adultos. La incidencia de la enfermedad es mayor en los adultos que tienen exposición laboral o doméstica a niños y en los pequeños que acuden a guarderías. Los resfriados comunes se producen todo el año en climas templados, pero tienen una incidencia sustancialmente mayor entre principios del otoño y finales de la primavera. Esta «estación» del resfriado común consta de brotes secuenciales causados por virus respiratorios diferentes. En los climas tropicales, los resfriados se producen durante todo el año, sin estacionalidad definida.

BIOPATOLOGÍA

Los patógenos respiratorios se transmiten de persona a persona por contacto directo, ya sea a través de personas infectadas o de objetos contaminados en el entorno, o bien por aerosoles de partículas tanto grandes como pequeñas. Los rinovirus se diseminan por contacto directo, aunque datos recientes apuntan a otros posibles mecanismos.[2] El VRS (cap. 362) puede transmitirse por contacto directo o por aerosoles de partículas grandes, mientras que la gripe (cap. 364) puede propagarse por aerosoles de partículas pequeñas.

Con independencia de la vía de propagación, el síndrome de resfriado común comienza por una infección del epitelio nasal. La gripe y los adenovirus producen una lesión evidente del epitelio respiratorio. En cambio, los rinovirus y el VRS tienen un impacto escaso o nulo sobre el epitelio. Independientemente de la histopatología, todos estos virus estimulan una respuesta inflamatoria inespecífica del huésped que parece ser responsable de muchos de los síntomas asociados con el resfriado común.

La obstrucción nasal del resfriado común parece deberse sobre todo a un aumento del flujo sanguíneo nasal y a la acumulación de sangre en los vasos de capacitancia de la nariz. El aumento de la secreción nasal asociado con el resfriado común también puede contribuir a la obstrucción nasal. La rinorrea se debe sobre todo al incremento de la permeabilidad vascular con extravasación de suero a las secreciones nasales. El aumento de la producción de moco contribuye a las secreciones durante las últimas etapas de la enfermedad.

Múltiples factores pueden intervenir en la patogenia de la tos. Esta puede estar relacionada con la infección de las vías respiratorias inferiores, irritación de los receptores de las vías respiratorias superiores con reactividad de las vías respiratorias mediada por mecanismos neurológicos, o goteo posnasal con irritación faríngea.

El riesgo de infección después de la exposición a los virus respiratorios depende sobre todo de la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos. Las respuestas de anticuerpos a los rinovirus, adenovirus y virus de la gripe tienen un efecto protector contra la infección posterior. La frecuencia de la infección por estos virus se debe al gran número de serotipos diferentes de rinovirus y adenovirus y a la capacidad de los virus de la gripe de comportarse como si hubiera múltiples serotipos de virus debido a la rápida mutación de los antígenos presentados en la superficie viral. Los virus paragripal, VRS y metapneumovirus no producen inmunidad protectora, por lo que la reinfección es común, aunque los anticuerpos preexistentes moderan la gravedad de la enfermedad.

La deficiencia de lectina de unión a manosa se ha asociado con una mayor incidencia de resfriados comunes en los niños pequeños. La protección por esta respuesta innata puede ser menos relevante a medida que los niños sufren varias infecciones y desarrollan inmunidad específica. Los polimorfismos que mejoran las respuestas de citocinas inflamatorias pueden asociarse a una enfermedad respiratoria más grave.

TABLA 361-1 VIRUS ASOCIADOS AL RESFRIADO COMÚN

GRUPO VIRAL	TIPOS ANTIGÉNICOS	PORCENTAJE DE CASOS
Rinovirus	> 100	40-50
Coronavirus	5	10-15
Virus paragripal	5	5
Virus respiratorio sincitial	2	5
Virus de la gripe	3	25-30
Adenovirus	47	5-10
Metapneumovirus	2	5
Otros virus: enterovirus, bocavirus		

Tomado de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010:810.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incubación del resfriado común suele ser corta y oscila de 2 a 8 días, aunque los adenovirus pueden tener una incubación de hasta 13 días. El dolor o prurito faríngeo es frecuente como primera manifestación. Los estornudos también son un síntoma precoz habitual. La obstrucción nasal y rinorrea se desarrollan rápidamente y, unos 2-3 días después del inicio del cuadro, son los síntomas más molestos. La tos suele aparecer más tarde y a menudo es el síntoma más molesto a medida que el resfriado se resuelve. El resfriado común suelen durar 1 semana, aunque en alrededor del 25% de los pacientes puede persistir hasta 2 semanas.

Los signos físicos se limitan a las vías respiratorias altas. El aumento de la secreción nasal puede ser evidente en la exploración. Un cambio del color o la consistencia de las secreciones nasales es común durante el curso de la enfermedad y no es indicativo de sinusitis ni de sobreinfección bacteriana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A10. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889-1898.
A11. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879-1888.
A12. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1483-1493.
A13. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983-1992.
A14. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-1887.
A15. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993-2001.
A16. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:403-413.
A17. Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195-1206.
A18. Sarrazin C, Schwendy S, Moller B, et al. Improved responses to pegylated interferon alfa-2b and ribavirin by individualizing treatment for 24-72 weeks. *Gastroenterology*. 2011;141:1656-1664.
A19. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*. 2004;350:11-20.
A20. Ison MG, Hui DS, Clezy K, et al. A clinical trial of intravenous peramivir compared with oral oseltamivir for the treatment of seasonal influenza in hospitalized adults. *Antivir Ther*. 2013;18:651-661.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

361

RESFRIADO COMÚN

RONALD B. TURNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El resfriado común es un síndrome respiratorio de vías altas consistente en rinorrea y obstrucción nasal, que suelen acompañarse de dolor faríngeo, estornudos y tos. Este síndrome viral es una de las enfermedades más comunes de la humanidad.

Organismos patógenos

Los rinovirus causan al menos la mitad de todos los casos de resfriado común. Los rinovirus, que son virus de ARN capaces de infectar el epitelio respiratorio, se han considerado durante mucho tiempo virus del resfriado común, pero también son una causa destacada de las exacerbaciones de la bronquitis crónica y del asma. Datos más recientes sugieren que los rinovirus también pueden asociarse con bronquiolitis en niños pequeños.

Los coronavirus (cap. 366), virus paragripal (cap. 363), virus respiratorio sincitial (VRS [cap. 370]), metapneumovirus,[1] adenovirus (cap. 365) y virus de la gripe (cap. 364) también pueden causar resfriado común (tabla 361-1). Los bocavirus se han asociado recientemente con el resfriado común, pero estos virus también se aíslan con frecuencia en personas de control sanas, por lo que su papel como organismos patógenos es incierto. Los patógenos bacterianos, como *Bordetella pertussis* (cap. 313) y el estreptococo del grupo A (cap. 290) se asocian ocasionalmente con rinorrea, pero estas enfermedades suelen distinguirse con facilidad del resfriado común.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de los resfriados comunes disminuye con la edad, desde al menos seis episodios anuales en los niños pequeños a unos dos episodios al año en los adultos. La incidencia de la enfermedad es mayor en los adultos que tienen exposición laboral o doméstica a niños y en los pequeños que acuden a guarderías. Los resfriados comunes se producen todo el año en climas templados, pero tienen una incidencia sustancialmente mayor entre principios del otoño y finales de la primavera. Esta «estación» del resfriado común consta de brotes secuenciales causados por virus respiratorios diferentes. En los climas tropicales, los resfriados se producen durante todo el año, sin estacionalidad definida.

BIOPATOLOGÍA

Los patógenos respiratorios se transmiten de persona a persona por contacto directo, ya sea a través de personas infectadas o de objetos contaminados en el entorno, o bien por aerosoles de partículas tanto grandes como pequeñas. Los rinovirus se diseminan por contacto directo, aunque datos recientes apuntan a otros posibles mecanismos.[2] El VRS (cap. 362) puede transmitirse por contacto directo o por aerosoles de partículas grandes, mientras que la gripe (cap. 364) puede propagarse por aerosoles de partículas pequeñas.

Con independencia de la vía de propagación, el síndrome de resfriado común comienza por una infección del epitelio nasal. La gripe y los adenovirus producen una lesión evidente del epitelio respiratorio. En cambio, los rinovirus y el VRS tienen un impacto escaso o nulo sobre el epitelio. Independientemente de la histopatología, todos estos virus estimulan una respuesta inflamatoria inespecífica del huésped que parece ser responsable de muchos de los síntomas asociados con el resfriado común.

La obstrucción nasal del resfriado común parece deberse sobre todo a un aumento del flujo sanguíneo nasal y a la acumulación de sangre en los vasos de capacitancia de la nariz. El aumento de la secreción nasal asociado con el resfriado común también puede contribuir a la obstrucción nasal. La rinorrea se debe sobre todo al incremento de la permeabilidad vascular con extravasación de suero a las secreciones nasales. El aumento de la producción de moco contribuye a las secreciones durante las últimas etapas de la enfermedad.

Múltiples factores pueden intervenir en la patogenia de la tos. Esta puede estar relacionada con la infección de las vías respiratorias inferiores, irritación de los receptores de las vías respiratorias superiores con reactividad de las vías respiratorias mediada por mecanismos neurológicos, o goteo posnasal con irritación faríngea.

El riesgo de infección después de la exposición a los virus respiratorios depende sobre todo de la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos. Las respuestas de anticuerpos a los rinovirus, adenovirus y virus de la gripe tienen un efecto protector contra la infección posterior. La frecuencia de la infección por estos virus se debe al gran número de serotipos diferentes de rinovirus y adenovirus y a la capacidad de los virus de la gripe de comportarse como si hubiera múltiples serotipos de virus debido a la rápida mutación de los antígenos presentados en la superficie viral. Los virus paragripal, VRS y metapneumovirus no producen inmunidad protectora, por lo que la reinfección es común, aunque los anticuerpos preexistentes moderan la gravedad de la enfermedad.

La deficiencia de lectina de unión a manosa se ha asociado con una mayor incidencia de resfriados comunes en los niños pequeños. La protección por esta respuesta innata puede ser menos relevante a medida que los niños sufren varias infecciones y desarrollan inmunidad específica. Los polimorfismos que mejoran las respuestas de citocinas inflamatorias pueden asociarse a una enfermedad respiratoria más grave.

TABLA 361-1 VIRUS ASOCIADOS AL RESFRIADO COMÚN

GRUPO VIRAL	TIPOS ANTIGÉNICOS	PORCENTAJE DE CASOS
Rinovirus	> 100	40-50
Coronavirus	5	10-15
Virus paragripal	5	5
Virus respiratorio sincitial	2	5
Virus de la gripe	3	25-30
Adenovirus	47	5-10
Metapneumovirus	2	5
Otros virus: enterovirus, bocavirus		

Tomado de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010:810.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incubación del resfriado común suele ser corta y oscila de 2 a 8 días, aunque los adenovirus pueden tener una incubación de hasta 13 días. El dolor o prurito faríngeo es frecuente como primera manifestación. Los estornudos también son un síntoma precoz habitual. La obstrucción nasal y rinorrea se desarrollan rápidamente y, unos 2-3 días después del inicio del cuadro, son los síntomas más molestos. La tos suele aparecer más tarde y a menudo es el síntoma más molesto a medida que el resfriado se resuelve. El resfriado común suelen durar 1 semana, aunque en alrededor del 25% de los pacientes puede persistir hasta 2 semanas.

Los signos físicos se limitan a las vías respiratorias altas. El aumento de la secreción nasal puede ser evidente en la exploración. Un cambio del color o la consistencia de las secreciones nasales es común durante el curso de la enfermedad y no es indicativo de sinusitis ni de sobreinfección bacteriana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial del resfriado común abarca trastornos no infecciosos, así como otras infecciones del tracto respiratorio superior. La rinitis alérgica (cap. 251) tiene un complejo sintomático similar al del resfriado común, aunque la presencia de prurito nasal o conjuntival sugiere una enfermedad alérgica. La mayoría de los pacientes pueden diferenciar con fiabilidad estas enfermedades.

La afectación sinusal está presente en el resfriado común no complicado y la sobreinfección por sinusitis bacteriana (cap. 426) es difícil de diferenciar de un resfriado simple.[3] La persistencia de la rinorrea sin mejoría durante más de 10 días puede sugerir la presencia de sinusitis bacteriana que responderá a los antibióticos.

Los estudios de laboratorio rutinarios no son útiles para el diagnóstico ni el tratamiento del resfriado común. Aunque los virus asociados con el resfriado común pueden detectarse mediante cultivo, detección de antígenos, reacción en cadena de la polimerasa o métodos serológicos, estos estudios son poco útiles a menos que se prevea un tratamiento con un fármaco antiviral.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento antiviral específico no suele ser útil para el resfriado común. Los inhibidores de la neuraminidasa oseltamivir y zanamivir (cap. 360) tienen un efecto modesto sobre las infecciones por el virus de la gripe, pero la dificultad de distinguir la gripe de otros patógenos del resfriado común y la necesidad de iniciar un tratamiento precoz de la enfermedad para obtener el máximo beneficio constituyen limitaciones prácticas de la utilización de estos fármacos para las infecciones leves del tracto respiratorio superior. El uso de antibióticos no aporta beneficios en el tratamiento del resfriado común.

El tratamiento del resfriado común se basa en remedios sintomáticos. Por ejemplo, una combinación de paracetamol, clorfenamina y fenilefrina (agonista adrenérgico) es segura y eficaz en el tratamiento de los síntomas del resfriado común.[A1,A2] Sin embargo, es preferible utilizar tratamientos específicos ajustados a los síntomas específicos de la persona adulta de obstrucción nasal, rinorrea o dolor de garganta, a fin de evitar los efectos secundarios de fármacos innecesarios.

Congestión nasal

Los agentes adrenérgicos tanto tópicos como orales (tabla 361-2) son descongestionantes nasales eficaces. Aunque no se ha realizado una comparación directa en el resfriado común, suele aceptarse que los agentes tópicos sin receta, como la xilometazolina intranasal, son más eficaces que los fármacos orales para la congestión nasal. El uso prolongado de los agentes adrenérgicos tópicos debe evitarse para prevenir el desarrollo de un efecto de rebote aparente cuando se interrumpe el fármaco. La absorción sistémica de la oximetazolina y la xilometazolina pocas veces se ha asociado con bradicardia, hipotensión y coma. Los efectos secundarios de los fármacos adrenérgicos son estimulación del sistema nervioso central, hipertensión y palpitaciones. Los antihistamínicos no tienen ningún efecto sobre la congestión nasal.

Rinorrea

El tratamiento de la rinorrea consiste sobre todo en el bloqueo de la estimulación colinérgica de la secreción glandular. El bromuro de ipratropio intranasal reduce la rinorrea en los resfriados en un 22-31% en comparación con placebo.[A3] Los efectos secundarios más frecuentes del ipratropio nasal son la irritación nasal y la hemorragia.

Los antihistamínicos de primera generación (sedantes) reducen la rinorrea alrededor de un 25% en comparación con placebo.[A4] Estas observaciones, la ausencia de histamina en las secreciones de la mayoría de los pacientes con resfriado y la similitud de la respuesta al ipratropio y a los antihistamínicos de primera generación, sugieren que los efectos de los antihistamínicos sobre la rinorrea se relacionan con su efecto anticolinérgico más que con sus propiedades antihistamínicas. Los principales efectos secundarios asociados con el uso de los antihistamínicos son la sedación y la sequedad ocular, bucal y nasal.

Tos

La tos durante los resfriados se debe a varios mecanismos diferentes, y el tratamiento debe dirigirse a la causa subyacente más probable (caps. 83 y 429). Si la tos se debe a la obstrucción nasal o al goteo posnasal, puede responder al tratamiento con un antihistamínico o una combinación de antihistamínico-descongestivo.[A5] Si la tos es más persistente debido a una enfermedad reactiva de la vía respiratoria inducida por el virus o a una infección viral de las vías respiratorias inferiores, el tratamiento con broncodilatadores puede ser beneficioso (cap. 87). La persistencia de la tos después de la resolución de otros síntomas de resfriado o asociada a rinorrea continua puede deberse a sinusitis y puede responder al tratamiento con antibióticos (cap. 426). La supresión inespecífica de la tos con codeína o hidrobromuro de dextrometorfano no ha demostrado ser eficaz y los expectorantes como la guaifenesina no son antitusígenos eficaces.

Síntomas relacionados con el dolor

Los antiinflamatorios no esteroideos son eficaces para el dolor de garganta, la cefalea, la otalgia y la mialgia, pero no alivian la congestión nasal, la rinorrea o la tos.[A6]

Otros tratamientos

El cinc es un inhibidor de la 3C proteasa de rinovirus, que es esencial para la replicación viral. No obstante, el cinc no tiene efecto antiviral significativo a las dosis de tratamiento y ha mostrado unos efectos nulos o relativamente modestos en la reducción de la gravedad del resfriado común.[A7] Este beneficio incierto también debe considerarse a la luz de los efectos secundarios del cinc; las pastillas orales de cinc pueden asociarse a dolor bucal y náuseas ocasionales, mientras que el cinc intranasal puede causar irritación nasal. Diversos estudios no han demostrado que la equinácea sea beneficiosa para reducir los síntomas del resfriado común.[A8] Debido a la heterogeneidad de los productos de equinácea, es posible que los preparados con diferentes perfiles fitoquímicos sean útiles. La evidencia acumulada sugiere que es prudente asumir que la equinácea no tiene ningún efecto beneficioso hasta que se obtengan datos de un efecto terapéutico. Los antibióticos no resultan útiles, ni siquiera en los pacientes con secreción natural purulenta, y pueden inducir efectos adversos.[A9]

TABLA 361-2 TRATAMIENTOS DEL RESFRIADO COMÚN

FÁRMACO	DOSIS Y DURACIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS
Adrenérgico tópico: oximetazolina	2-3 pulverizaciones de solución al 0,05% cada 12 h a demanda durante un máximo de 3 días	Congestión nasal de rebote con el uso prolongado Prurito o quemazón nasales
Adrenérgico oral: seudoefedrina	60 mg cada 4-6 h, con un máximo de 240 mg/día a demanda para la congestión nasal	Insomnio, agitación
Antihistamínico: clorfenamina	4 mg v.o. cada 4-6 h con un máximo de 24 mg/día a demanda para la rinorrea o los estornudos	Sedación
Anticolinérgico: bromuro de ipratropio	2 pulverizaciones por narina de solución al 0,06% cada 6-8 h a demanda para la rinorrea	Sequedad nasal

PREVENCIÓN

La quimioprofilaxis o inmunoprofilaxis no suele estar disponible para el resfriado común. La inmunización o quimioprofilaxis contra la gripe (cap. 364) puede ser útil para la prevención de los resfriados causados por este patógeno, pero la gripe solo produce una pequeña proporción de todos los resfriados. La vitamina C, incluso en megadosis, no es beneficiosa. Otras intervenciones no farmacológicas a las que se ha atribuido eficacia en la profilaxis eficaz para el resfriado común, pero cuyo beneficio no se ha demostrado, son el cinc, la vitamina E, la equinácea, el *ginseng*, el ejercicio y el lavado de manos. El lavado de manos y el ejercicio tienen innegables beneficios para la salud en general y se pueden recomendar a pesar de la escasa evidencia específica para la prevención del resfriado común. Otras intervenciones que probablemente sean seguras no tienen ningún beneficio demostrable y simplemente contribuyen a un gasto sanitario innecesario relacionado con el resfriado común.

PRONÓSTICO

El resfriado común suele tener poca relevancia médica. Sin embargo, estas enfermedades se complican con frecuencia con otitis media (cap. 426) o sinusitis (cap. 426), que pueden ser una consecuencia directa de la infección viral o deberse a sobreinfección bacteriana. Las exacerbaciones de asma (cap. 87) y la bronquitis crónica (cap. 88) también son complicaciones destacadas del resfriado común.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, et al. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD004976.

A2. Picon PD, Costa MB, da Veiga Picon R, et al. Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorpheniramine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2013;13:556.

A3. AlBalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD008231.

booksmedicos.org

A4. Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, et al. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD001267.
A5. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD001831.
A6. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD006362.
A7. Science M, Johnstone J, Roth DE, et al. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2012;184:E551-E561.
A8. Barrett B, Brown R, Rakel D, et al. Echinacea for treating the common cold: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:769-777.
A9. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD000247.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

362

VIRUS RESPIRATORIO SINCITIAL

EDWARD E. WALSH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El virus respiratorio sincitial (VRS), agente causal de brotes todos los inviernos en los climas templados, es la causa más importante de bronquiolitis y neumonía en lactantes de corta edad, es causa frecuente de enfermedad en niños mayores y adultos jóvenes y da lugar a afectación grave en ancianos y adultos con enfermedad cardiopulmonar subyacente o inmunodepresión importante.[1]

Organismo patógeno

EL VRS es un virus ARN monocatenario y con envoltura, perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*, género *Pneumovirus;* está relacionado con el metaneumovirus humano. Posee dos glucoproteínas transmembrana (G, proteína de fijación; F, proteína de fusión) que transportan epítopos neutralizantes y dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2) que bloquean la actividad antiviral de los interferones de tipo I, mientras que una forma secretada de G que contiene un motivo de quimiocina CX3C modula las respuestas inmunitarias. Se distinguen dos grupos principales de virus (A y B), cada uno de ellos con múltiples genotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., las epidemias comienzan en el sur a finales de otoño, avanzan gradualmente hacia el norte y alcanzan su máximo en febrero y marzo en los climas más fríos.[2] En zonas tropicales, el VRS afecta a la población durante todo el año, con máximos en la estación húmeda. El virus provoca anualmente alrededor de 100.000 hospitalizaciones y es responsable del 60% de las bronquiolitis y del 25% de los casos de neumonía en lactantes. La mortalidad es muy baja en EE. UU. (< 400 muertes al año), aunque en países subdesarrollados es considerablemente superior.[3] Alrededor de la mitad de los bebés se infectan en su primer invierno de vida y todos a los 2 años. El VRS se transmite principalmente por contacto directo con fómites de secreciones respiratorias en partículas grandes, más que por partículas pequeñas en forma de aerosol.

Entre el 1 y el 3% de las infecciones primarias dan lugar a hospitalización; factores como bajo nivel socioeconómico, hacinamiento, prematuridad, anomalías cardíacas congénitas, displasia broncopulmonar e inmunodepresión se asocian a mayor riesgo de enfermedad importante. La enfermedad grave también está asociada a polimorfismos específicos en regiones promotoras de genes de citocina. La hospitalización es más frecuente en la franja de edad comprendida entre 1 y 6 meses, alcanzando el máximo a los 2 meses, con una tasa de 25,9 por cada 1.000 niños.[4] Sin embargo, la mayoría de los lactantes hospitalizados son bebés normales y sanos, sin factores de riesgo identificables. La carga global de VRS en lactantes de 0 a 6 meses es de 132 visitas a consulta, 55 visitas a urgencias y 17 hospitalizaciones por cada 1.000. Con frecuencia se produce reinfección a lo largo de la vida del individuo, aunque la enfermedad subsiguiente es menos grave y la hospitalización, inusual, salvo en personas con enfermedades cardíacas o pulmonares subyacentes.

Aunque a menudo no se tiene en cuenta en los adultos, la infección por el VRS es frecuente y puede ser grave en los ancianos.[5,6] En un estudio británico, el VRS fue responsable del 17% de las enfermedades respiratorias en personas mayores de 45 años que recibieron atención médica respiratoria, y un estudio reciente realizado en Países Bajos estimó que la mortalidad asociada a VRS en personas de 65 años o más era aproximadamente del 90%, tan alta como la asociada a la gripe A y más del doble que la registrada para la gripe B.[7] En dos estudios recientes realizados en EE. UU., la infección por el VRS estuvo implicada en el 6-10% de las hospitalizaciones debidas a la presentación, en invierno, de síntomas pulmonares agudos en ancianos que vivían en casa, porcentajes similares a los registrados para la gripe.[8,9]

BIOPATOLOGÍA

En general, el virus penetra por la nariz o los ojos y después se propaga de las vías respiratorias superiores a las inferiores. Los signos patológicos son infiltración linfocítica peribronquial con edema, obstrucción y necrosis. En los pacientes infectados se desarrolla bronquiolitis con múltiples áreas de atelectasia y neumonía con infiltrado intersticial de células mononucleares, así como alvéolos llenos por edema y necrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes experimentan síntomas de vías respiratorias superiores consistentes en hiperemia conjuntival, secreción nasal mucopurulenta, tos y febrícula tras un período de incubación de 2 a 8 días. A menudo se observa otitis media (cap. 426), asociada a infección bacteriana secundaria. Al cabo de unos días, en el 25-50% de los niños aparecen los síntomas de vías respiratorias inferiores, con tos, sibilancias, taquipnea y uso de los músculos accesorios según avanza la enfermedad. Sibilancias espiratorias, roncus y estertores finos son los hallazgos más frecuentes en el examen pulmonar. En los niños más pequeños puede desarrollarse apnea súbita. El tórax en tonel y la neumonía intersticial difusa son los signos radiológicos más frecuentes. La excreción de títulos elevados del virus dura entre 7 y 10 días, si bien los niños inmunodeprimidos pueden excretar el virus durante 1 mes o más, aun sin tener síntomas. La coinfección con otros virus respiratorios se produce hasta en el 30% de los pacientes, pero por lo general no es clínicamente identificable ni se asocia de forma definitiva a enfermedad más grave.

Los adultos con VRS comienzan por lo general con síntomas de las vías respiratorias superiores, aunque muchos pacientes presentan síntomas de vías respiratorias bajas, especialmente sibilancias. A menudo, la excreción de títulos bajos de virus persiste durante 10 o más días. En las personas de edad avanzada, las tasas de infección por el VRS son del 3 al 5% anual; las sibilancias son más frecuentes que en la gripe (cap. 364), mientras que la fiebre es menos común. En ancianos frágiles y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con insuficiencia cardíaca puede desarrollarse enfermedad grave. Las tasas de enfermedad en los brotes en residencias de ancianos son del 10 al 15%, con crepitantes y sibilancias en un tercio de los pacientes y neumonía confirmada mediante radiografía en alrededor del 10%. No se conoce la incidencia exacta de la sobreinfección bacteriana en adultos hospitalizados, pero varía entre el 15 y el 40%, siendo, por tanto, similar a la registrada para la gripe.

Se ha documentado infección por el VRS hasta en el 10% de receptores de trasplante de médula ósea (cap. 178), pacientes con leucemia aguda (cap. 183) y receptores de trasplante de corazón/pulmón (caps. 82 y 101) en los meses invernales.[10] Los síntomas de vías respiratorias superiores evolucionan a síntomas de vías respiratorias inferiores en alrededor del 30% de los pacientes.

DIAGNÓSTICO

En lactantes, los síntomas característicos, propios de la estación epidémica, conducen a un diagnóstico provisional que, sin embargo, a menudo no se tiene en cuenta en adultos. El diagnóstico se establece a partir de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), que es la prueba de elección, con sensibilidad y especificidad elevadas. El cultivo del virus, que puede requerir hasta 10 días, alcanza una sensibilidad de apenas un 75%.

En adultos, el cultivo del virus muestra baja sensibilidad (30%), mientras que la RT-PCR detecta la infección en tres cuartas partes de los casos de cultivo negativo, que resultan seropositivos utilizando suero de paciente agudo y convaleciente. Debido a su escasa sensibilidad, la detección de antígeno mediante inmunofluorescencia y enzimoinmunoanálisis no resulta útil en adultos, incluso si estos presentan inmunodepresión. En pacientes inmunodeprimidos, las radiografías de tórax muestran infiltrados alveolares e intersticiales difusos. Una pista clínica útil sobre la presencia de VRS es la existencia de sinusitis demostrada mediante radiografía. Los síntomas de las vías respiratorias superiores diferencian esta enfermedad de la neumonía por citomegalovirus (cap. 376).

TRATAMIENTO

Tto

Para la mayoría de los pacientes lactantes, el tratamiento es sintomático y generalmente se limita a hidratación y oxígeno suplementario.[11] Los broncodilatadores no se han mostrado eficaces, aunque en ocasiones se utilizan. Del mismo modo, en la mayoría de los estudios no se ha demostrado que los glucocorticoides reporten beneficio alguno. La ribavirina inhalada (20 mg/ml en solución adminis-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A4. Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, et al. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD001267.
A5. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD001831.
A6. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD006362.
A7. Science M, Johnstone J, Roth DE, et al. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2012;184:E551-E561.
A8. Barrett B, Brown R, Rakel D, et al. Echinacea for treating the common cold: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:769-777.
A9. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD000247.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

362

VIRUS RESPIRATORIO SINCITIAL

EDWARD E. WALSH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El virus respiratorio sincitial (VRS), agente causal de brotes todos los inviernos en los climas templados, es la causa más importante de bronquiolitis y neumonía en lactantes de corta edad, es causa frecuente de enfermedad en niños mayores y adultos jóvenes y da lugar a afectación grave en ancianos y adultos con enfermedad cardiopulmonar subyacente o inmunodepresión importante.[1]

Organismo patógeno

EL VRS es un virus ARN monocatenario y con envoltura, perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*, género *Pneumovirus;* está relacionado con el metaneumovirus humano. Posee dos glucoproteínas transmembrana (G, proteína de fijación; F, proteína de fusión) que transportan epítopos neutralizantes y dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2) que bloquean la actividad antiviral de los interferones de tipo I, mientras que una forma secretada de G que contiene un motivo de quimiocina CX3C modula las respuestas inmunitarias. Se distinguen dos grupos principales de virus (A y B), cada uno de ellos con múltiples genotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., las epidemias comienzan en el sur a finales de otoño, avanzan gradualmente hacia el norte y alcanzan su máximo en febrero y marzo en los climas más fríos.[2] En zonas tropicales, el VRS afecta a la población durante todo el año, con máximos en la estación húmeda. El virus provoca anualmente alrededor de 100.000 hospitalizaciones y es responsable del 60% de las bronquiolitis y del 25% de los casos de neumonía en lactantes. La mortalidad es muy baja en EE. UU. (< 400 muertes al año), aunque en países subdesarrollados es considerablemente superior.[3] Alrededor de la mitad de los bebés se infectan en su primer invierno de vida y todos a los 2 años. El VRS se transmite principalmente por contacto directo con fómites de secreciones respiratorias en partículas grandes, más que por partículas pequeñas en forma de aerosol.

Entre el 1 y el 3% de las infecciones primarias dan lugar a hospitalización; factores como bajo nivel socioeconómico, hacinamiento, prematuridad, anomalías cardíacas congénitas, displasia broncopulmonar e inmunodepresión se asocian a mayor riesgo de enfermedad importante. La enfermedad grave también está asociada a polimorfismos específicos en regiones promotoras de genes de citocina. La hospitalización es más frecuente en la franja de edad comprendida entre 1 y 6 meses, alcanzando el máximo a los 2 meses, con una tasa de 25,9 por cada 1.000 niños.[4] Sin embargo, la mayoría de los lactantes hospitalizados son bebés normales y sanos, sin factores de riesgo identificables. La carga global de VRS en lactantes de 0 a 6 meses es de 132 visitas a consulta, 55 visitas a urgencias y 17 hospitalizaciones por cada 1.000. Con frecuencia se produce reinfección a lo largo de la vida del individuo, aunque la enfermedad subsiguiente es menos grave y la hospitalización, inusual, salvo en personas con enfermedades cardíacas o pulmonares subyacentes.

Aunque a menudo no se tiene en cuenta en los adultos, la infección por el VRS es frecuente y puede ser grave en los ancianos.[5,6] En un estudio británico, el VRS fue responsable del 17% de las enfermedades respiratorias en personas mayores de 45 años que recibieron atención médica respiratoria, y un estudio reciente realizado en Países Bajos estimó que la mortalidad asociada a VRS en personas de 65 años o más era aproximadamente del 90%, tan alta como la asociada a la gripe A y más del doble que la registrada para la gripe B.[7] En dos estudios recientes realizados en EE. UU., la infección por el VRS estuvo implicada en el 6-10% de las hospitalizaciones debidas a la presentación, en invierno, de síntomas pulmonares agudos en ancianos que vivían en casa, porcentajes similares a los registrados para la gripe.[8,9]

BIOPATOLOGÍA

En general, el virus penetra por la nariz o los ojos y después se propaga de las vías respiratorias superiores a las inferiores. Los signos patológicos son infiltración linfocítica peribronquial con edema, obstrucción y necrosis. En los pacientes infectados se desarrolla bronquiolitis con múltiples áreas de atelectasia y neumonía con infiltrado intersticial de células mononucleares, así como alvéolos llenos por edema y necrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes experimentan síntomas de vías respiratorias superiores consistentes en hiperemia conjuntival, secreción nasal mucopurulenta, tos y febrícula tras un período de incubación de 2 a 8 días. A menudo se observa otitis media (cap. 426), asociada a infección bacteriana secundaria. Al cabo de unos días, en el 25-50% de los niños aparecen los síntomas de vías respiratorias inferiores, con tos, sibilancias, taquipnea y uso de los músculos accesorios según avanza la enfermedad. Sibilancias espiratorias, roncus y estertores finos son los hallazgos más frecuentes en el examen pulmonar. En los niños más pequeños puede desarrollarse apnea súbita. El tórax en tonel y la neumonía intersticial difusa son los signos radiológicos más frecuentes. La excreción de títulos elevados del virus dura entre 7 y 10 días, si bien los niños inmunodeprimidos pueden excretar el virus durante 1 mes o más, aun sin tener síntomas. La coinfección con otros virus respiratorios se produce hasta en el 30% de los pacientes, pero por lo general no es clínicamente identificable ni se asocia de forma definitiva a enfermedad más grave.

Los adultos con VRS comienzan por lo general con síntomas de las vías respiratorias superiores, aunque muchos pacientes presentan síntomas de vías respiratorias bajas, especialmente sibilancias. A menudo, la excreción de títulos bajos de virus persiste durante 10 o más días. En las personas de edad avanzada, las tasas de infección por el VRS son del 3 al 5% anual; las sibilancias son más frecuentes que en la gripe (cap. 364), mientras que la fiebre es menos común. En ancianos frágiles y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con insuficiencia cardíaca puede desarrollarse enfermedad grave. Las tasas de enfermedad en los brotes en residencias de ancianos son del 10 al 15%, con crepitantes y sibilancias en un tercio de los pacientes y neumonía confirmada mediante radiografía en alrededor del 10%. No se conoce la incidencia exacta de la sobreinfección bacteriana en adultos hospitalizados, pero varía entre el 15 y el 40%, siendo, por tanto, similar a la registrada para la gripe.

Se ha documentado infección por el VRS hasta en el 10% de receptores de trasplante de médula ósea (cap. 178), pacientes con leucemia aguda (cap. 183) y receptores de trasplante de corazón/pulmón (caps. 82 y 101) en los meses invernales.[10] Los síntomas de vías respiratorias superiores evolucionan a síntomas de vías respiratorias inferiores en alrededor del 30% de los pacientes.

DIAGNÓSTICO

En lactantes, los síntomas característicos, propios de la estación epidémica, conducen a un diagnóstico provisional que, sin embargo, a menudo no se tiene en cuenta en adultos. El diagnóstico se establece a partir de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), que es la prueba de elección, con sensibilidad y especificidad elevadas. El cultivo del virus, que puede requerir hasta 10 días, alcanza una sensibilidad de apenas un 75%.

En adultos, el cultivo del virus muestra baja sensibilidad (30%), mientras que la RT-PCR detecta la infección en tres cuartas partes de los casos de cultivo negativo, que resultan seropositivos utilizando suero de paciente agudo y convaleciente. Debido a su escasa sensibilidad, la detección de antígeno mediante inmunofluorescencia y enzimoinmunoanálisis no resulta útil en adultos, incluso si estos presentan inmunodepresión. En pacientes inmunodeprimidos, las radiografías de tórax muestran infiltrados alveolares e intersticiales difusos. Una pista clínica útil sobre la presencia de VRS es la existencia de sinusitis demostrada mediante radiografía. Los síntomas de las vías respiratorias superiores diferencian esta enfermedad de la neumonía por citomegalovirus (cap. 376).

TRATAMIENTO

Tto

Para la mayoría de los pacientes lactantes, el tratamiento es sintomático y generalmente se limita a hidratación y oxígeno suplementario.[11] Los broncodilatadores no se han mostrado eficaces, aunque en ocasiones se utilizan. Del mismo modo, en la mayoría de los estudios no se ha demostrado que los glucocorticoides reporten beneficio alguno. La ribavirina inhalada (20 mg/ml en solución adminis-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

trada por aerosol durante 6 h tres veces/día, durante 3-5 días, o 60 mg/ml durante 2 h tres veces/día) resulta beneficiosa en niños con alto riesgo de enfermedad grave, así como en los gravemente enfermos, aunque en la mayoría de los lactantes los ensayos clínicos no han confirmado que beneficie al paciente.

No se han realizado estudios controlados con placebo sobre el efecto de ribavirina inhalada en adultos con enfermedad grave por el VRS, pero los datos disponibles indican efecto beneficioso en adultos inmunodeprimidos con neumonía por el VRS (2 g en dosis de 60 mg/ml, durante 5-10 días), en especial si empezó a administrarse antes del desarrollo de síntomas de vías respiratorias inferiores.[12]

Algunos estudios basados en tratamiento con anticuerpos (anticuerpo monoclonal palivizumab, 15 mg/kg en dosis única, o inmunoglobulina policlonal) en combinación con ribavirina inhalada indican efecto beneficioso en el tratamiento de la neumonía por el VRS en adultos inmunodeprimidos, aunque no se han llevado a cabo estudios aleatorizados concluyentes.[13] Un nuevo inhibidor de la entrada del VRS por vía oral se ha mostrado prometedor a la hora de reducir la carga viral.[14] Puede producirse sobreinfección bacteriana, siendo los microorganismos más frecuentes *Streptococcus pneumoniae* (cap. 289) y *Haemophilus influenzae* (cap. 300). Para estos pacientes, es obligado el tratamiento antimicrobiano pertinente (cap. 97).

PREVENCIÓN

El cumplimiento de los principios estándares de control de infecciones (guantes, batas, frecuente lavado de manos) reduce sustancialmente la propagación hospitalaria. No hay vacuna disponible. El anticuerpo monoclonal de VRS humanizado parenteral (palivizumab, 15 mg/kg/mes durante la estación propia del VRS) ha demostrado eficacia cuando se administra de manera profiláctica a grupos específicos de lactantes de alto riesgo.[A1] La profilaxis con palivizumab en lactantes prematuros sanos hacia el final de la gestación (32-35 semanas) reduce en un 50% la posterior incidencia de sibilancias durante el primer año de vida del niño.[A2]

PRONÓSTICO

La infección por el VRS en adultos con inmunodepresión intensa, como los receptores de trasplante de médula ósea (cap. 178) y los afectados por leucemia aguda (cap. 183) sometidos a quimioterapia citotóxica, alcanza tasas de mortalidad del 60% cuando se desarrolla neumonía.[15] La linfopenia ($< 100/\mu l$) y la radiación corporal en dosis altas se asocian a enfermedad más grave, aunque la progresión de la neumonía es muy infrecuente en pacientes con un valor absoluto de linfocitos superior a $1.000/\mu l$. En receptores de trasplante de pulmón, en el 10-50% de los pacientes se registra síndrome de bronquiolitis como secuela tardía de la infección por el VRS.

La mortalidad es baja en lactantes por lo demás sanos, pero llega al 37% en bebés con trastornos cardíacos. En niños, sigue sin esclarecerse la relación entre bronquiolitis y el subsiguiente desarrollo de asma grave. En lactantes normales y adultos sanos, el pronóstico es en general favorable.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD006602.

A2. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368:1791-1799.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

363 ENFERMEDAD POR VIRUS PARAGRIPALES

GEOFFREY A. WEINBERG Y KATHRYN M. EDWARDS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los virus paragripales que afectan al ser humano (VPIh) son importantes causantes de un amplio espectro de enfermedades respiratorias. En lactantes y niños de corta edad dan lugar a infecciones agudas de vías respiratorias superiores e inferiores, que abarcan desde el resfriado común (cap. 361) y la otitis media (cap. 426) hasta grave laringotraqueobronquitis (crup), bronquiolitis y neumonía (cap. 97). En niños mayores y adultos, las infecciones por el VPIh se limitan, en general, a las vías respiratorias superiores (cap. 96), aunque los individuos inmunodeprimidos pueden desarrollar insuficiencia respiratoria mortal.

Organismo patógeno

Los VPIh son virus de ARN monocatenarios con envoltura y no segmentados, que pertenecen a dos géneros de la familia *Paramyxoviridae*. Entre los miembros de esta familia se encuentran también el virus respiratorio sincitial (VRS [cap. 362]), el metaneumovirus humano (cap. 361), el virus del sarampión (cap. 367), el virus de las paperas (cap. 369), los virus Hendra y Nipah y, además, algunos virus causantes de infección en animales como los de la enfermedad de Newcastle, del moquillo canino y de la peste bovina. El genoma del VPIh codifica seis proteínas estructurales. Las proteínas hemaglutinina-neuraminidasa (HN) y de fusión (F), que se encuentran expuestas en la envoltura bicapa lipídica que rodea el complejo nucleocápside-ARN helicoidal, median tanto la fijación de las glucoproteínas del huésped que contienen ácido siálico como la penetración del virus en las células de mamíferos sensibles.[1] Estas proteínas han conservado su estabilidad antigénica durante muchos años, a diferencia de las variaciones antigénicas mayores y menores de hemaglutinina y neuraminidasa de los virus de la gripe. Los cuatro serotipos de VPIh reciben la denominación de tipos 1, 2, 3 y 4 e incluyen dos subgrupos (A y B) del virus de tipo 4.

Los VPIh se replican en células epiteliales ciliadas que revisten la superficie luminal de las vías respiratorias. Este tropismo selectivo concuerda con la ausencia de enfermedad invasiva o viremia en el huésped inmunocompetente. La formación de sincitio, observada en cultivos de células infectadas por virus y en los pulmones de inmunodeprimidos con neumonía grave, no se considera importante en la clásica infección de personas antes sanas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los VPIh están muy extendidos, con distribución geográfica mundial. Su transmisión se produce principalmente por contacto directo de persona a persona y por grandes partículas a través de fómites. La actividad del virus paragripal presenta patrones tanto endémicos como epidémicos, y cada serotipo muestra preferencia por distintos grupos de edad e induce diferentes síndromes clínicos, pero con solapamiento suficiente para dificultar el diagnóstico específico exclusivamente sobre bases clínicas y epidemiológicas.

La infección primaria con VPIh se produce pronto en la infancia.[2,3] De todos los virus paragripales, el tipo 3 (VPIh-3) infecta generalmente a lactantes en primer lugar, de manera que entre el 50 y el 67% de ellos muestran al año de edad signos serológicos de infección. Los virus paragripales 1 y 2 (VPIh-1 y VPIh-2, respectivamente) infectan con mayor frecuencia a niños entre 2 y 5 años. El virus paragripal de tipo 4 (VPIh-4) causa menos infecciones respiratorias sintomáticas; en algunos estudios, este es más habitual en coinfección viral con otros patógenos.[4]

Hasta principios de los años sesenta, el VPIh-1 era causa de enfermedad endémica anual en EE. UU. Sin embargo, desde hace varias décadas, el VPIh-1 se asocia a brotes bienales en otoño, en años impares. Las infecciones por el VPIh-2 siguen en gran medida este mismo curioso patrón, si bien se presentan con menor frecuencia que las infecciones por el VPIh-1. Las infecciones por el VPIh-3 siguen siendo endémicas durante todo el año, con máximos al final de la primavera. El período de incubación de todos los serotipos de VPIh es de entre 3 y 6 días en adultos infectados experimentalmente, pero las infecciones naturales en niños tienen períodos de incubación de 2 a 4 días.

En EE. UU., los VPIh son superados solo por el VRS como causa de infecciones agudas de vías respiratorias superiores e inferiores en niños pequeños. En un estudio de base poblacional realizado entre niños menores de 5 años hospitalizados con fiebre o infección respiratoria aguda, el 7% presentaron VPIh confirmada en laboratorio (mediante cultivo celular y técnicas de amplificación molecular), frente al 19% que presentaron infección por el VRS y el 6% que mostraron infecciones por el virus de la gripe A o B. La tasa de hospitalización por infección por el VPIh en niños menores de 5 años fue de 1,02 por cada 1.000 niños/año. Extrapolando los datos a toda la población de EE. UU., estos resultados indican que se producen alrededor de 23.000 hospitalizaciones anuales por el VPIh en niños menores de 5 años. Las tasas de visitas al servicio de urgencias y a centros de atención ambulatoria atribuibles a infecciones por el VPIh en niños pequeños son entre 10 y 50 veces mayores que las tasas de hospitalización. Además, la inmunidad frente a la infección por el VPIh no es ni completa ni duradera, por lo que los niños mayores y los adultos presentan infección sintomática, causante de consultas médicas u hospitalizaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección primaria

La enfermedad asociada a infección primaria por el VPIh varía según la edad y el serotipo viral. Enfermedades subyacentes, como afectación cardiopulmonar y trastornos inmunitarios, aumentan la gravedad de la enfermedad. Extensos estudios longitudinales familiares y de cohortes han revelado que las infecciones por el VPIh son responsables

booksmedicos.org

trada por aerosol durante 6 h tres veces/día, durante 3-5 días, o 60 mg/ml durante 2 h tres veces/día) resulta beneficiosa en niños con alto riesgo de enfermedad grave, así como en los gravemente enfermos, aunque en la mayoría de los lactantes los ensayos clínicos no han confirmado que beneficie al paciente.

No se han realizado estudios controlados con placebo sobre el efecto de ribavirina inhalada en adultos con enfermedad grave por el VRS, pero los datos disponibles indican efecto beneficioso en adultos inmunodeprimidos con neumonía por el VRS (2 g en dosis de 60 mg/ml, durante 5-10 días), en especial si empezó a administrarse antes del desarrollo de síntomas de vías respiratorias inferiores.[12]

Algunos estudios basados en tratamiento con anticuerpos (anticuerpo monoclonal palivizumab, 15 mg/kg en dosis única, o inmunoglobulina policlonal) en combinación con ribavirina inhalada indican efecto beneficioso en el tratamiento de la neumonía por el VRS en adultos inmunodeprimidos, aunque no se han llevado a cabo estudios aleatorizados concluyentes.[13] Un nuevo inhibidor de la entrada del VRS por vía oral se ha mostrado prometedor a la hora de reducir la carga viral.[14] Puede producirse sobreinfección bacteriana, siendo los microorganismos más frecuentes *Streptococcus pneumoniae* (cap. 289) y *Haemophilus influenzae* (cap. 300). Para estos pacientes, es obligado el tratamiento antimicrobiano pertinente (cap. 97).

PREVENCIÓN

El cumplimiento de los principios estándares de control de infecciones (guantes, batas, frecuente lavado de manos) reduce sustancialmente la propagación hospitalaria. No hay vacuna disponible. El anticuerpo monoclonal de VRS humanizado parenteral (palivizumab, 15 mg/kg/mes durante la estación propia del VRS) ha demostrado eficacia cuando se administra de manera profiláctica a grupos específicos de lactantes de alto riesgo.[A1] La profilaxis con palivizumab en lactantes prematuros sanos hacia el final de la gestación (32-35 semanas) reduce en un 50% la posterior incidencia de sibilancias durante el primer año de vida del niño.[A2]

PRONÓSTICO

La infección por el VRS en adultos con inmunodepresión intensa, como los receptores de trasplante de médula ósea (cap. 178) y los afectados por leucemia aguda (cap. 183) sometidos a quimioterapia citotóxica, alcanza tasas de mortalidad del 60% cuando se desarrolla neumonía.[15] La linfopenia ($< 100/\mu l$) y la radiación corporal en dosis altas se asocian a enfermedad más grave, aunque la progresión de la neumonía es muy infrecuente en pacientes con un valor absoluto de linfocitos superior a $1.000/\mu l$. En receptores de trasplante de pulmón, en el 10-50% de los pacientes se registra síndrome de bronquiolitis como secuela tardía de la infección por el VRS.

La mortalidad es baja en lactantes por lo demás sanos, pero llega al 37% en bebés con trastornos cardíacos. En niños, sigue sin esclarecerse la relación entre bronquiolitis y el subsiguiente desarrollo de asma grave. En lactantes normales y adultos sanos, el pronóstico es en general favorable.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD006602.

A2. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368:1791-1799.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

363 ENFERMEDAD POR VIRUS PARAGRIPALES

GEOFFREY A. WEINBERG Y KATHRYN M. EDWARDS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los virus paragripales que afectan al ser humano (VPIh) son importantes causantes de un amplio espectro de enfermedades respiratorias. En lactantes y niños de corta edad dan lugar a infecciones agudas de vías respiratorias superiores e inferiores, que abarcan desde el resfriado común (cap. 361) y la otitis media (cap. 426) hasta grave laringotraqueobronquitis (crup), bronquiolitis y neumonía (cap. 97). En niños mayores y adultos, las infecciones por el VPIh se limitan, en general, a las vías respiratorias superiores (cap. 96), aunque los individuos inmunodeprimidos pueden desarrollar insuficiencia respiratoria mortal.

Organismo patógeno

Los VPIh son virus de ARN monocatenarios con envoltura y no segmentados, que pertenecen a dos géneros de la familia *Paramyxoviridae*. Entre los miembros de esta familia se encuentran también el virus respiratorio sincitial (VRS [cap. 362]), el metaneumovirus humano (cap. 361), el virus del sarampión (cap. 367), el virus de las paperas (cap. 369), los virus Hendra y Nipah y, además, algunos virus causantes de infección en animales como los de la enfermedad de Newcastle, del moquillo canino y de la peste bovina. El genoma del VPIh codifica seis proteínas estructurales. Las proteínas hemaglutinina-neuraminidasa (HN) y de fusión (F), que se encuentran expuestas en la envoltura bicapa lipídica que rodea el complejo nucleocápside-ARN helicoidal, median tanto la fijación de las glucoproteínas del huésped que contienen ácido siálico como la penetración del virus en las células de mamíferos sensibles.[1] Estas proteínas han conservado su estabilidad antigénica durante muchos años, a diferencia de las variaciones antigénicas mayores y menores de hemaglutinina y neuraminidasa de los virus de la gripe. Los cuatro serotipos de VPIh reciben la denominación de tipos 1, 2, 3 y 4 e incluyen dos subgrupos (A y B) del virus de tipo 4.

Los VPIh se replican en células epiteliales ciliadas que revisten la superficie luminal de las vías respiratorias. Este tropismo selectivo concuerda con la ausencia de enfermedad invasiva o viremia en el huésped inmunocompetente. La formación de sincitio, observada en cultivos de células infectadas por virus y en los pulmones de inmunodeprimidos con neumonía grave, no se considera importante en la clásica infección de personas antes sanas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los VPIh están muy extendidos, con distribución geográfica mundial. Su transmisión se produce principalmente por contacto directo de persona a persona y por grandes partículas a través de fómites. La actividad del virus paragripal presenta patrones tanto endémicos como epidémicos, y cada serotipo muestra preferencia por distintos grupos de edad e induce diferentes síndromes clínicos, pero con solapamiento suficiente para dificultar el diagnóstico específico exclusivamente sobre bases clínicas y epidemiológicas.

La infección primaria con VPIh se produce pronto en la infancia.[2,3] De todos los virus paragripales, el tipo 3 (VPIh-3) infecta generalmente a lactantes en primer lugar, de manera que entre el 50 y el 67% de ellos muestran al año de edad signos serológicos de infección. Los virus paragripales 1 y 2 (VPIh-1 y VPIh-2, respectivamente) infectan con mayor frecuencia a niños entre 2 y 5 años. El virus paragripal de tipo 4 (VPIh-4) causa menos infecciones respiratorias sintomáticas; en algunos estudios, este es más habitual en coinfección viral con otros patógenos.[4]

Hasta principios de los años sesenta, el VPIh-1 era causa de enfermedad endémica anual en EE. UU. Sin embargo, desde hace varias décadas, el VPIh-1 se asocia a brotes bienales en otoño, en años impares. Las infecciones por el VPIh-2 siguen en gran medida este mismo curioso patrón, si bien se presentan con menor frecuencia que las infecciones por el VPIh-1. Las infecciones por el VPIh-3 siguen siendo endémicas durante todo el año, con máximos al final de la primavera. El período de incubación de todos los serotipos de VPIh es de entre 3 y 6 días en adultos infectados experimentalmente, pero las infecciones naturales en niños tienen períodos de incubación de 2 a 4 días.

En EE. UU., los VPIh son superados solo por el VRS como causa de infecciones agudas de vías respiratorias superiores e inferiores en niños pequeños. En un estudio de base poblacional realizado entre niños menores de 5 años hospitalizados con fiebre o infección respiratoria aguda, el 7% presentaron VPIh confirmada en laboratorio (mediante cultivo celular y técnicas de amplificación molecular), frente al 19% que presentaron infección por el VRS y el 6% que mostraron infecciones por el virus de la gripe A o B. La tasa de hospitalización por infección por el VPIh en niños menores de 5 años fue de 1,02 por cada 1.000 niños/año. Extrapolando los datos a toda la población de EE. UU., estos resultados indican que se producen alrededor de 23.000 hospitalizaciones anuales por el VPIh en niños menores de 5 años. Las tasas de visitas al servicio de urgencias y a centros de atención ambulatoria atribuibles a infecciones por el VPIh en niños pequeños son entre 10 y 50 veces mayores que las tasas de hospitalización. Además, la inmunidad frente a la infección por el VPIh no es ni completa ni duradera, por lo que los niños mayores y los adultos presentan infección sintomática, causante de consultas médicas u hospitalizaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección primaria

La enfermedad asociada a infección primaria por el VPIh varía según la edad y el serotipo viral. Enfermedades subyacentes, como afectación cardiopulmonar y trastornos inmunitarios, aumentan la gravedad de la enfermedad. Extensos estudios longitudinales familiares y de cohortes han revelado que las infecciones por el VPIh son responsables

booksmedicos.org

de aproximadamente el 65% de las laringotraqueobronquitis, del 20 al 40% de las infecciones de las vías respiratorias inferiores y del 20% de las infecciones de las vías respiratorias superiores en niños de corta edad. La mayoría de los niños sufren infección primaria por el VPIh al comenzar la escuela primaria. Así, aunque el VPIh también causa infecciones respiratorias en adultos, estas son reinfecciones, más que infecciones primarias (v. más adelante). En general, VPIh-1 y VPIh-2 suelen asociarse con mayor frecuencia a laringotraqueobronquitis, mientras que la infección por el VPIh-3 se presenta a menudo como enfermedad febril indiferenciada, bronquiolitis o neumonía.

La infección suele comenzar con signos y síntomas de vías respiratorias superiores, con resfriado nasal, rinorrea, faringitis sin adenopatía cervical y febrícula. Los síntomas, que normalmente persisten de 3 a 5 días, son impredecibles y pueden dar lugar a insuficiencia respiratoria súbita. Entre el 15 y el 25% de los niños infectados desarrollan síntomas de laringotraqueobronquitis o progresión a enfermedad de vías respiratorias inferiores (p. ej., bronquiolitis, neumonía) indiferenciable de la infección por el VRS.

La laringotraqueobronquitis (crup) se caracteriza por tos perruna áspera, acompañada de notable estridor inspiratorio, disnea y dificultad respiratoria. Estos síntomas, que suelen ser espasmódicos, generan inflamación subglótica y edema. En ocasiones se desarrolla intenso estridor, lo cual permite diferenciar esta afección de la supraglotitis causada por *Haemophilus influenzae* de tipo B (cap. 300), si bien la supraglotitis es mucho menos común en EE. UU. desde que se implantó en 1990 la vacunación universal contra *Haemophilus influenzae* de tipo B.

La laringotraqueobronquitis es infrecuente en adultos, pero en informes de casos aislados se ha asociado a VPIh. En adultos es más frecuente la supraglotitis, pero sobre todo asociada a infección estafilocócica o estreptocócica. La supraglotitis es una urgencia médica en pacientes de todas las edades y debe distinguirse de la laringotraqueobronquitis para poder instaurar el tratamiento adecuado, incluida intubación urgente de vía respiratoria (cap. 429). En los pacientes en los que se considera viable la radiografía de urgencia en lugar de una traqueotomía urgente porque presentan suficiente estabilidad de vías respiratorias, las diferencias entre ambas entidades se muestran claras en radiografías laterales del cuello, en las cuales, si se trata de laringotraqueobronquitis, se observan edema subglótico y estrechamiento, mientras que, si se trata de supraglotitis, se observa tumefacción de la epiglotis (figs. 363-1 y 363-2). Los niños con bronquiolitis o neumonía causadas por el VPIh presentan tos, estertores y sibilancias asociados a hipoxia, y sus radiografías de tórax revelan a menudo atrapamiento aéreo.

Reinfección

La reinfección por el VPIh es menos grave y por lo general provoca rinorrea en niños y adultos normales. Se estima que es responsable del 1 al 15% de todas las enfermedades respiratorias agudas en adultos, la mayoría de los cuales presentan infecciones simples de vías respiratorias superiores.[5] Sin embargo, como ocurre con el VRS, algunos adultos desarrollan una enfermedad grave que requiere hospitalización e incluso ventilación mecánica. En estos pacientes son frecuentes síntomas como fiebre, tos, disnea y sibilancias. En más del 50% de los adultos hospitalizados con infección por el VPIh se observan cambios radiográficos, principalmente infiltrados lobulares o intersticiales.

Pacientes ancianos e inmunodeprimidos

Los brotes de infección por el VPIh en residencias de ancianos conllevan una incidencia elevada de neumonía, del mismo modo que las infecciones por el VPIh suelen causar neumonía grave en adultos y niños inmunodeprimidos. Entre los ancianos sanos residentes en centros de atención a largo plazo, las infecciones por el VPIh son tan comunes como las infecciones causadas por el virus de la gripe A, el virus de la gripe B o VRS. El 10% de los niños y entre el 2 y el 7% de los adultos con leucemia o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas desarrollan infecciones por el VPIh, y alrededor del 90% de tales infecciones se deben a VPIh-3.[6-8] Aunque un 80-90% de las infecciones por el VPIh en pacientes con neoplasias malignas son extrahospitalarias, se han producido también brotes nosocomiales en unidades de trasplante de células madre.

Alrededor del 25% de los receptores de trasplante de células madre con infección por el VPIh desarrollan enfermedades de vías respiratorias inferiores, sobre todo en los primeros 100 días después del trasplante, cuando la linfopenia y la neutropenia son más intensas. En este marco, los factores identificados de riesgo más alto de infección por el VPIh son neutropenia, linfopenia, mayor gravedad de la enfermedad subyacente y uso de corticoesteroides, especialmente en las dosis más altas. Fiebre, tos, disnea y expectoración son los síntomas más frecuentes. En receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas con neumonía también se ha referido coinfección por *Aspergillus* (cap. 339) y otros patógenos.

DIAGNÓSTICO

Aunque los datos clínicos y epidemiológicos pueden ser indicativos de infección por el VPIh, el diagnóstico específico requiere aislamiento del virus o detección de ARN o antígeno viral en las secreciones respiratorias. Los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) son muy sensibles y específicos para el diagnóstico. Como alternativa, los cultivos de células renales de mono o de células embrionarias humanas de riñón pueden utilizarse para el crecimiento del virus, detectándose efectos citopáticos en entre 5 y 10 días (a excepción del VPIh-4, que requiere hasta 3 semanas). Las pruebas de inmunofluorescencia rápida directa o indirecta son menos sensibles que el cultivo, aunque siguen utilizándose en numerosos laboratorios clínicos.

En adultos, el diagnóstico definitivo de la infección por el virus paragripal resulta más difícil que en los niños, incluso mediante RT-PCR, presumiblemente porque los adultos, parcialmente inmunizados, eliminan menos virus. No obstante, en los

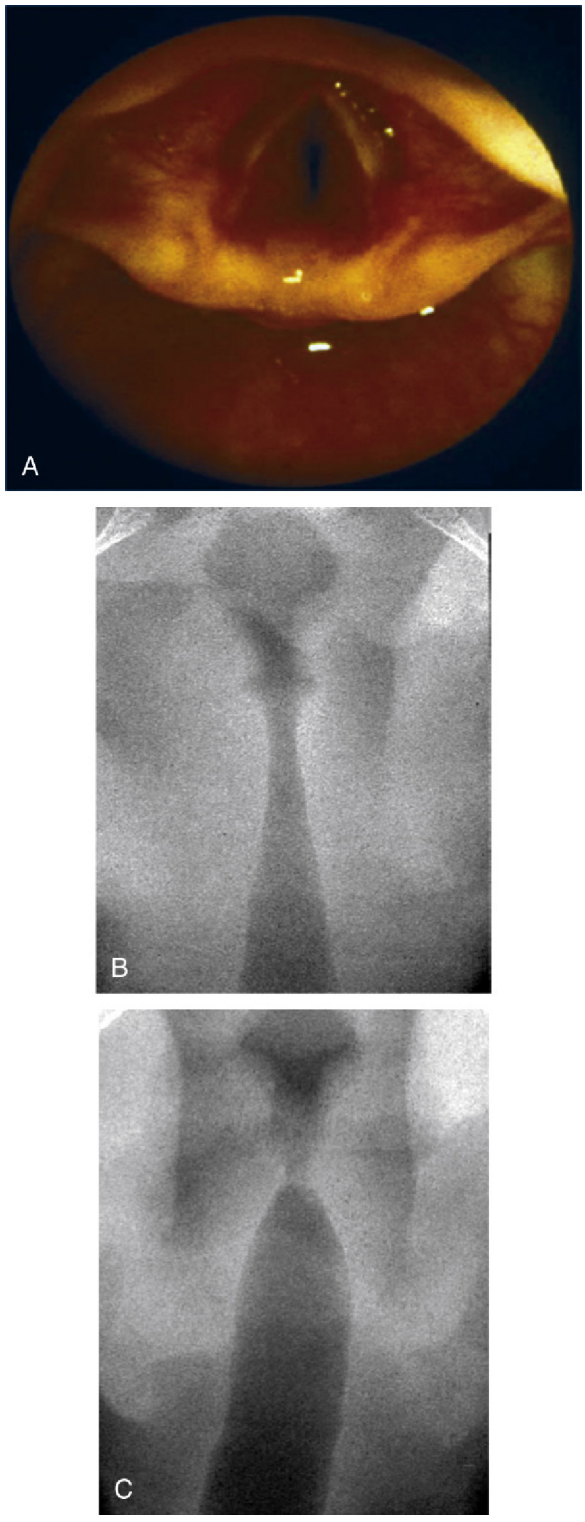

FIGURA 363-1. Edema subglótico. A. Imagen endoscópica de edema subglótico en laringotraqueobronquitis viral. **B.** Imagen radiológica de edema subglótico en la laringotraqueobronquitis viral, causante de estrechamiento («signo del campanario») de la sombra de aire traqueal, en comparación con **(C)** una sombra de aire traqueal normal. (Tomado de Hammer J. Acquired upper airway obstruction. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:25-33.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

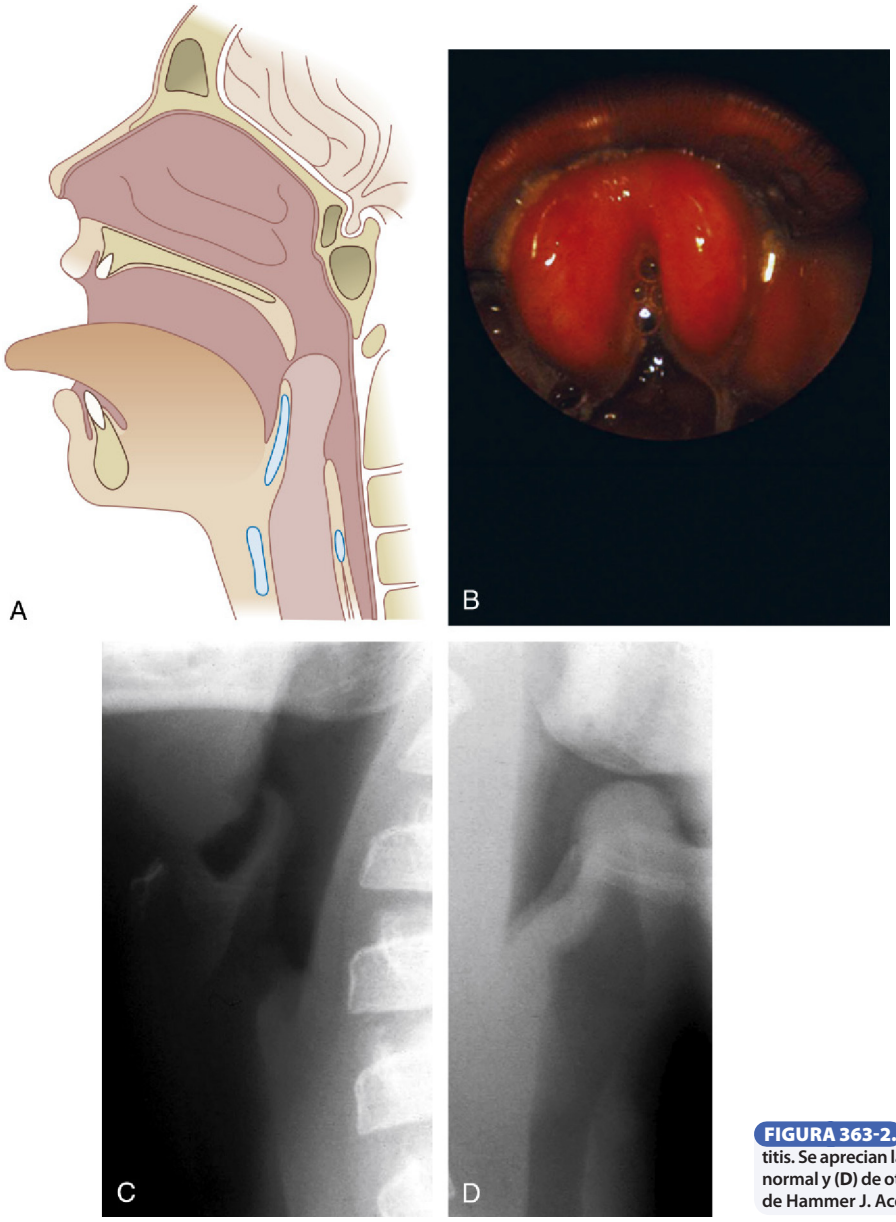

FIGURA 363-2. Supraglotitis. Imágenes esquemática (A) y endoscópica (B) de supraglotitis. Se aprecian las imágenes radiográficas laterales características del cuello (C) de un niño normal y (D) de otro con supraglotitis («signo del pulgar» de epiglotis tumefacta). (Tomado de Hammer J. Acquired upper airway obstruction. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:25-33.)

receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas con neumonía suele ser posible aislar el virus a partir de secreciones nasofaríngeas o líquido de lavado broncoalveolar.

TRATAMIENTO

En la actualidad no se dispone de un tratamiento antiviral o específico para la infección por el VPIh. La ribavirina aerosolizada posee actividad *in vitro* contra VPIh y está aprobada para uso en la infección por el VRS. Aunque son manifiestos algunos de sus efectos beneficiosos en niños y adultos inmunodeprimidos con neumonía grave por el VPIh, incluso si es administrada junto con inmunoglobulina intravenosa, algunos expertos proponen la administración de ribavirina en aerosol o intravenosa, con o sin inmunoglobulina intravenosa para inmunodeprimidos con enfermedad grave.

En niños con laringotraqueobronquitis y anteriormente sanos se recomienda favorecer la comodidad general, lo cual suele suponer que el pequeño se siente en el regazo de su progenitor o cuidador.[9] Se ha observado que la humidificación del aire (nebulización) de manera repetida no tiene efectos beneficiosos y, de hecho, se asocia a efectos adversos, como ansiedad, dificultad para la monitorización cardiorrespiratoria y contaminación bacteriana y fúngica de humidificadores de vapor tanto caliente como frío. El oxígeno puede administrarse sosteniendo el extremo de la cánula junto a la nariz y la boca (oxígeno *blow-by*).

A los niños con laringotraqueobronquitis entre leve y moderada (es decir, sin estridor ni importante tiraje de la pared torácica en reposo o con estridor y tiraje pero sin agitación) se les puede administrar dexametasona oral, 0,6 mg/kg de peso corporal, y observarlos; si mejoran, pueden ser dados de alta y regresar a casa.[A1] A los niños con laringotraqueobronquitis grave (estridor, tiraje de pared torácica y agitación) puede resultarles beneficiosa la administración de oxígeno *blow-by,* la adrenalina racémica inhalada (0,05 ml/kg de peso corporal de una solución de adrenalina racémica al 2,25% para nebulización, hasta una dosis máxima de 0,5 ml) o L-adrenalina nebulizada (0,5 ml/kg de L-adrenalina 1:1.000, hasta una dosis máxima de 5 ml) y dexametasona concomitante.[A2] Los niños deben ser hospitalizados si no se produce mejora clínica significativa tras varias horas de observación y tratamiento.

La dexametasona oral es tan eficaz como la intramuscular o la budesonida nebulizada y es más fácil de administrar. Los corticoesteroides reducen la necesidad de hospitalización y de nuevas consultas médicas, la duración de la estancia tanto en los servicios de urgencias como después del ingreso y la necesidad de intubación. En general, no hay razones para instaurar antibioterapia o un tratamiento con un broncodilatador de acción corta en niños con laringotraqueobronquitis.

Los tratamientos en estudio para la infección por el VPIh consisten en medidas específicas e inespecíficas. La inhalación de heliox (mezcla de helio y oxígeno) disminuye el esfuerzo respiratorio y mejora el intercambio de gases en los niños con laringotraqueobronquitis moderada a grave, si bien no se dispone aún de datos de ensayos clínicos debidamente controlados.[10] El nuevo antiviral DAS181, una proteína de fusión con actividad sialidasa frente a los virus de la gripe y paragripal, ha demostrado efectos beneficiosos en algunos adultos con infección por el VPIh grave y está siendo objeto de ensayos clínicos.[11]

PREVENCIÓN

Se hallan en curso ensayos clínicos de vacunas vivas atenuadas para VPIh. Se han adoptado dos enfoques para producir vacunas intranasales de VPIh vivo atenuado. Una estrategia ha consistido en la atenuación de una cepa de VPIh por repetidos pases en frío y la manipulación mediante técnica recombinante. Un segundo enfoque

booksmedicos.org

ha consistido en la utilización de un virus relacionado pero no virulento, el VPI-3 bovino, como infraestructura en la que insertar genes de VPIh-3 para producir un virus vacunal quimérico atenuado.[12] Otro candidato en estudio utiliza el virus quimérico humano-bovino VPI-3, pero con un gen adicional de VRS insertado en el genoma del virus vacunal, en un intento por evitar estas dos infecciones comunes en niños.[13]

PRONÓSTICO

En niños sanos, la mortalidad tras infección por el VPIh es menor del 0,1%. Comparativamente, la mortalidad tras neumonía por el VPIh en pacientes sometidos a trasplante de células madre alcanza un 10-30%.[14]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Russell KF, Liang Y, O'Gorman K, et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1:CD001955.

A2. Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, et al. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD006619.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

364

GRIPE

FREDERICK G. HAYDEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La gripe es una enfermedad viral respiratoria febril aguda que suele producirse en brotes anuales de gravedad variable y que, ocasionalmente, genera epidemias mundiales (pandemias) e infecciones zoonóticas esporádicas. Los virus gripales infectan las vías respiratorias, son altamente contagiosos y provocan síntomas sistémicos notables al principio de la enfermedad. La infección gripal causa diversos síndromes clínicos en adultos, como resfriados comunes no febriles (cap. 361), faringitis (caps. 290 y 429), traqueobronquitis (cap. 96), neumonía (cap. 97) y diversas complicaciones no respiratorias. Ciertas infecciones por otros virus respiratorios, como el virus respiratorio sincitial (VRS [cap. 362]) o los adenovirus (cap. 365), provocan enfermedades seudogripales. Los virus de la gripe A han causado cinco pandemias de gravedad variable en los últimos 120 años (tabla 364-1). La pandemia de 1918-1919 provocó al menos 500.000 muertes en EE. UU. y más de 40 millones en todo el mundo, mientras que la producida en 2009 por la cepa H1N1 se asoció a mortalidad sustancialmente menor. Las epidemias estacionales originan ingente morbilidad, grandes pérdidas económicas y, a menudo, mortalidad importante. Se estima que las epidemias recientes han generado un promedio de más de 24.000 muertes relacionadas con procesos respiratorios y circulatorios y más de 200.000 hospitalizaciones, solo en EE. UU.

TABLA 364-1 SUBTIPOS ANTIGÉNICOS DEL VIRUS DE LA GRIPE A ASOCIADOS A GRIPE PANDÉMICA Y SEUDOPANDÉMICA

AÑO	INTERVALO (AÑOS)	DESIGNACIÓN DE SUBTIPO	ALCANCE DEL CAMBIO ANTIGÉNICO EN LA PROTEÍNA DE SUPERFICIE INDICADA*	GRAVEDAD DE LA PANDEMIA (MORTALIDAD)
1889	¿42-59?	H3N¿?	H+++N¿?	Grave
1918	18	H1N1†	H+++N+++	Muy grave
1957	39	H2N2	H+++N+++	Grave
1968	11	H3N2	H+++N–	Moderada‡
1977	9	H1N1	H+++N+++	Insignificante§
2009	32	H1N1	H++N++	Leve-moderada§

*En comparación con el virus antecedente o cocirculante.
†Antes designado como H0N1 (prototipo de virus porcino) o Hsw1N1.
‡La población presentaba cierto grado de inmunidad a neuraminidasa N2.
§La población de edad avanzada estaba parcialmente inmunizada por infecciones previas con virus antes circulantes, antigénicamente idénticos (1977) o relacionados (2009); los nacidos después de 1957 fueron los principales afectados. El efecto del virus pandémico de 2009 en EE. UU., según la estimación de años de vida perdidos, fue comparable al de la pandemia de 1968.
+ = cambio menor; ++ = cambio moderado; +++ = cambio importante; – = sin cambio.

Organismo patógeno

El virus de la gripe pertenece a la familia *Orthomyxoviridae* y se diferencia en tres tipos (A, B y C), según su composición proteica y otras propiedades (tabla 364-2). El virión (fig. 364-1) es una partícula pleomorfa con envoltura, de tamaño medio, cubierta con dos tipos de espículas de glucoproteínas de superficie: la hemaglutinina (H o HA), trímera, y la neuraminidasa (N o NA), tetrámera y con forma de seta. La envoltura está compuesta por una bicapa lipídica dispuesta sobre la proteína de matriz (M1), que rodea el genoma viral, constituido por ocho segmentos de ARN no codificante monocatenario en los virus de la gripe A y B. Los de la gripe C presentan siete segmentos y un solo tipo de glucoproteína superficial. La replicación genómica se produce en el núcleo de las células infectadas y son múltiples las proteínas y vías celulares implicadas durante la infección de las células huésped.

Mientras que los virus gripales B y C son patógenos principalmente humanos, el de la gripe A afecta, además, a aves acuáticas y, en ocasiones, se establecen linajes transmitidos a otros huéspedes animales, como otras aves, cerdos, caballos, mamíferos marinos y perros. Los virus de la gripe A se diferencian en subtipos según sus glucoproteínas HA y NA. Actualmente se distinguen 16 subtipos de HA y 9 de NA, además de otras 2 en murciélagos. Hasta la fecha solo se han documentado 3 HA (H1, H2 y H3) y 2 NA (N1 y N2) en virus de la gripe A humana epidémica o pandémica, si bien otras HA (p. ej., H5, H6, H7, H9, H10) y NA (p. ej., N4, N7, N8, N9) se han hallado en infecciones zoonóticas. Cada cepa se identifica por tipo, subtipo en el caso de la gripe A, localización, número de muestras y año de aislamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Variación antigénica y genética

Los virus de la gripe son singulares en relación con los otros virus respiratorios, por el alcance de su variación genética y antigénica, su comportamiento epidémico y su frecuente asociación a elevada mortalidad durante los brotes, características que ejemplifican la dependencia del virus de la transmisión de huésped a huésped para su supervivencia. La antigenicidad cambiante de las glucoproteínas de superficie es en buena medida responsable de las repetidas epidemias de gripe. Los anticuerpos contra las HA neutralizan la infectividad viral, por lo que son el principal determinante de la inmunidad. Las actuales vacunas se basan esencialmente en la inducción de inhibición de la hemaglutinación (IHA) o la neutralización de anticuerpos contra las HA. Los anticuerpos anti-NA limitan la replicación viral y probablemente reducen la gravedad de la infección. La variabilidad viene determinada por cambios menores o mayores de la antigenicidad. La variación antigénica significativa es mucho menos frecuente en las gripes B y C que en la A.

Las variaciones antigénicas menores derivan de mutaciones puntuales en el segmento génico de la HA que generan sustituciones de aminoácidos en al menos uno de los sitios antigénicos clave en la HA. Estas variaciones menores también se registran en la NA y en los epítopos de los linfocitos T en las proteínas internas. Con frecuencia variable (anual o cada pocos años) surgen variantes antigénicas en virus de la gripe A y B. Por ejemplo, la variante de la cepa original H3N2, A/Aichi/68, ha experimentado sucesivas variaciones menores en cepas epidémicas que han favorecido la reciente entrada en circulación de virus similares a la variedad A/Suiza/9715293/2013. La selección inmunológica favorece la transmisión de nuevas variantes a otras antiguas, por menor presencia de anticuerpos contra los nuevos virus en la población.

Los cambios antigénicos mayores determinan la aparición de un nuevo virus de la gripe A con glucoproteínas HA o HA y NA, que resultan nuevos para los humanos o reaparecen tras permanecer ausentes durante décadas. Ante la falta de inmunidad en la población, una nueva cepa transmisible de persona a persona puede provocar una pandemia (v. tabla 364-1). El origen de las nuevas cepas pandémicas y el determinante de su recirculación se conocen solo parcialmente. El virus de la gripe aviaria (o aviar) ha actuado como reservorio de nuevos genes para virus pandémicos humanos. El reordenamiento de segmentos génicos puede producirse cuando dos virus de la gripe infectan simultáneamente una misma célula, y precisamente tales reordenamientos en virus humanos fueron los responsables de la adquisición de genes aviarios, generando sendos virus pandémicos en 1957 y 1968. Dado que los cerdos sirven como reservorio para la replicación de virus tanto humanos como aviarios, se ha planteado la hipótesis de que actúen como huéspedes para la generación de nuevas cepas o en los que los virus aviarios se adapten a los mamíferos. El virus H1N1, causante de una pandemia en 2009, surgió de un cuádruple reordenamiento de segmentos génicos de linajes virales porcinos procedentes de Asia y Norteamérica que albergaban genes de virus porcinos, aviarios y humanos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ha consistido en la utilización de un virus relacionado pero no virulento, el VPI-3 bovino, como infraestructura en la que insertar genes de VPIh-3 para producir un virus vacunal quimérico atenuado.[12] Otro candidato en estudio utiliza el virus quimérico humano-bovino VPI-3, pero con un gen adicional de VRS insertado en el genoma del virus vacunal, en un intento por evitar estas dos infecciones comunes en niños.[13]

PRONÓSTICO

En niños sanos, la mortalidad tras infección por el VPIh es menor del 0,1%. Comparativamente, la mortalidad tras neumonía por el VPIh en pacientes sometidos a trasplante de células madre alcanza un 10-30%.[14]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Russell KF, Liang Y, O'Gorman K, et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1:CD001955.

A2. Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, et al. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD006619.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

364

GRIPE

FREDERICK G. HAYDEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La gripe es una enfermedad viral respiratoria febril aguda que suele producirse en brotes anuales de gravedad variable y que, ocasionalmente, genera epidemias mundiales (pandemias) e infecciones zoonóticas esporádicas. Los virus gripales infectan las vías respiratorias, son altamente contagiosos y provocan síntomas sistémicos notables al principio de la enfermedad. La infección gripal causa diversos síndromes clínicos en adultos, como resfriados comunes no febriles (cap. 361), faringitis (caps. 290 y 429), traqueobronquitis (cap. 96), neumonía (cap. 97) y diversas complicaciones no respiratorias. Ciertas infecciones por otros virus respiratorios, como el virus respiratorio sincitial (VRS [cap. 362]) o los adenovirus (cap. 365), provocan enfermedades seudogripales. Los virus de la gripe A han causado cinco pandemias de gravedad variable en los últimos 120 años (tabla 364-1). La pandemia de 1918-1919 provocó al menos 500.000 muertes en EE. UU. y más de 40 millones en todo el mundo, mientras que la producida en 2009 por la cepa H1N1 se asoció a mortalidad sustancialmente menor. Las epidemias estacionales originan ingente morbilidad, grandes pérdidas económicas y, a menudo, mortalidad importante. Se estima que las epidemias recientes han generado un promedio de más de 24.000 muertes relacionadas con procesos respiratorios y circulatorios y más de 200.000 hospitalizaciones, solo en EE. UU.

TABLA 364-1 SUBTIPOS ANTIGÉNICOS DEL VIRUS DE LA GRIPE A ASOCIADOS A GRIPE PANDÉMICA Y SEUDOPANDÉMICA

AÑO	INTERVALO (AÑOS)	DESIGNACIÓN DE SUBTIPO	ALCANCE DEL CAMBIO ANTIGÉNICO EN LA PROTEÍNA DE SUPERFICIE INDICADA*	GRAVEDAD DE LA PANDEMIA (MORTALIDAD)
1889	¿42-59?	H3N¿?	H+++N¿?	Grave
1918	18	H1N1†	H+++N+++	Muy grave
1957	39	H2N2	H+++N+++	Grave
1968	11	H3N2	H+++N–	Moderada‡
1977	9	H1N1	H+++N+++	Insignificante§
2009	32	H1N1	H++N++	Leve-moderada§

*En comparación con el virus antecedente o cocirculante.
†Antes designado como H0N1 (prototipo de virus porcino) o Hsw1N1.
‡La población presentaba cierto grado de inmunidad a neuraminidasa N2.
§La población de edad avanzada estaba parcialmente inmunizada por infecciones previas con virus antes circulantes, antigénicamente idénticos (1977) o relacionados (2009); los nacidos después de 1957 fueron los principales afectados. El efecto del virus pandémico de 2009 en EE. UU., según la estimación de años de vida perdidos, fue comparable al de la pandemia de 1968.
+ = cambio menor; ++ = cambio moderado; +++ = cambio importante; – = sin cambio.

Organismo patógeno

El virus de la gripe pertenece a la familia *Orthomyxoviridae* y se diferencia en tres tipos (A, B y C), según su composición proteica y otras propiedades (tabla 364-2). El virión (fig. 364-1) es una partícula pleomorfa con envoltura, de tamaño medio, cubierta con dos tipos de espículas de glucoproteínas de superficie: la hemaglutinina (H o HA), trímera, y la neuraminidasa (N o NA), tetrámera y con forma de seta. La envoltura está compuesta por una bicapa lipídica dispuesta sobre la proteína de matriz (M1), que rodea el genoma viral, constituido por ocho segmentos de ARN no codificante monocatenario en los virus de la gripe A y B. Los de la gripe C presentan siete segmentos y un solo tipo de glucoproteína superficial. La replicación genómica se produce en el núcleo de las células infectadas y son múltiples las proteínas y vías celulares implicadas durante la infección de las células huésped.

Mientras que los virus gripales B y C son patógenos principalmente humanos, el de la gripe A afecta, además, a aves acuáticas y, en ocasiones, se establecen linajes transmitidos a otros huéspedes animales, como otras aves, cerdos, caballos, mamíferos marinos y perros. Los virus de la gripe A se diferencian en subtipos según sus glucoproteínas HA y NA. Actualmente se distinguen 16 subtipos de HA y 9 de NA, además de otras 2 en murciélagos. Hasta la fecha solo se han documentado 3 HA (H1, H2 y H3) y 2 NA (N1 y N2) en virus de la gripe A humana epidémica o pandémica, si bien otras HA (p. ej., H5, H6, H7, H9, H10) y NA (p. ej., N4, N7, N8, N9) se han hallado en infecciones zoonóticas. Cada cepa se identifica por tipo, subtipo en el caso de la gripe A, localización, número de muestras y año de aislamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Variación antigénica y genética

Los virus de la gripe son singulares en relación con los otros virus respiratorios, por el alcance de su variación genética y antigénica, su comportamiento epidémico y su frecuente asociación a elevada mortalidad durante los brotes, características que ejemplifican la dependencia del virus de la transmisión de huésped a huésped para su supervivencia. La antigenicidad cambiante de las glucoproteínas de superficie es en buena medida responsable de las repetidas epidemias de gripe. Los anticuerpos contra las HA neutralizan la infectividad viral, por lo que son el principal determinante de la inmunidad. Las actuales vacunas se basan esencialmente en la inducción de inhibición de la hemaglutinación (IHA) o la neutralización de anticuerpos contra las HA. Los anticuerpos anti-NA limitan la replicación viral y probablemente reducen la gravedad de la infección. La variabilidad viene determinada por cambios menores o mayores de la antigenicidad. La variación antigénica significativa es mucho menos frecuente en las gripes B y C que en la A.

Las variaciones antigénicas menores derivan de mutaciones puntuales en el segmento génico de la HA que generan sustituciones de aminoácidos en al menos uno de los sitios antigénicos clave en la HA. Estas variaciones menores también se registran en la NA y en los epítopos de los linfocitos T en las proteínas internas. Con frecuencia variable (anual o cada pocos años) surgen variantes antigénicas en virus de la gripe A y B. Por ejemplo, la variante de la cepa original H3N2, A/Aichi/68, ha experimentado sucesivas variaciones menores en cepas epidémicas que han favorecido la reciente entrada en circulación de virus similares a la variedad A/Suiza/9715293/2013. La selección inmunológica favorece la transmisión de nuevas variantes a otras antiguas, por menor presencia de anticuerpos contra los nuevos virus en la población.

Los cambios antigénicos mayores determinan la aparición de un nuevo virus de la gripe A con glucoproteínas HA o HA y NA, que resultan nuevos para los humanos o reaparecen tras permanecer ausentes durante décadas. Ante la falta de inmunidad en la población, una nueva cepa transmisible de persona a persona puede provocar una pandemia (v. tabla 364-1). El origen de las nuevas cepas pandémicas y el determinante de su recirculación se conocen solo parcialmente. El virus de la gripe aviaria (o aviar) ha actuado como reservorio de nuevos genes para virus pandémicos humanos. El reordenamiento de segmentos génicos puede producirse cuando dos virus de la gripe infectan simultáneamente una misma célula, y precisamente tales reordenamientos en virus humanos fueron los responsables de la adquisición de genes aviarios, generando sendos virus pandémicos en 1957 y 1968. Dado que los cerdos sirven como reservorio para la replicación de virus tanto humanos como aviarios, se ha planteado la hipótesis de que actúen como huéspedes para la generación de nuevas cepas o en los que los virus aviarios se adapten a los mamíferos. El virus H1N1, causante de una pandemia en 2009, surgió de un cuádruple reordenamiento de segmentos génicos de linajes virales porcinos procedentes de Asia y Norteamérica que albergaban genes de virus porcinos, aviarios y humanos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 364-2 PROTEÍNAS DEL VIRUS DE LA GRIPE A

DESIGNACIÓN	LOCALIZACIÓN (TAMAÑO APROXIMADO)	FUNCIÓN	OTROS ASPECTOS
Hemaglutinina (HA)	Superficie, transmembrana (566 aa)	Unión a la célula mediante receptores portadores de ácido siálico y penetración en ella; fusión de célula huésped y membranas virales	Antígenos específicos de tipo, subtipo o cepa; antígenos fundamentales en vacunas inactivadas
Neuraminidasa (NA)	Superficie, transmembrana (454 aa)	Liberación y diseminación de virus; la actividad enzimática causa retirada de residuos de ácido siálico de los receptores	Antígenos específicos de tipo, subtipo o cepa; actividad vinculada a riesgo de neumonía; sitio de acción de inhibidores de la neuraminidasa
M1 o matriz	Interna (252 aa)	Principal proteína estructural de la envoltura; ensamblaje viral	Antígeno específico de tipo; epítopos de linfocitos T conservados
M2	Superficie, transmembrana (97 aa)	Canal iónico; desencapsidación y gemación virales	Solo en la gripe A; sitio de acción de amantadina/rimantadina; ectodominio como posible candidato vacunal
Nucleoproteína (NP)	Interna (498 aa)	Principal componente del complejo de ribonucleoproteínas; asociada a proteínas de ARN y polimerasa	Antígeno específico de tipo; epítopos de linfocitos T conservados
Proteínas de polimerasa (PB1, PB2, PA)	Interna (PB1-757 aa, PB2-759 aa, PA-716 aa)	Replicación de ARN viral y transcripción de ARNm (endonucleasa, «robo de la caperuza» *[cap-snatching]*, adición de nucleótidos)	Determinantes de la eficacia de la replicación; mutaciones PB2 específicas asociadas a mamíferos; sitio de acción del favipiravir
NS1	No estructural (230 aa)	Multifuncional; regulación de síntesis de ARN viral y proteínas; interacciones con proteínas del huésped	Antagonista de interferones; inhibición de señalización inmunitaria innata
NEP (NS2)	Interna (121 aa)	Factor de exportación nuclear	Por empalme de ARNm de NS1
PB1-F2	No estructural (87 aa)	Factor proapoptósico; efectos proinflamatorios; antagonista de interferones	Expresada por marco de lectura 1+ de PB1 de ciertos virus
PA-X	No estructural (41-61 aa)	Actividad de endonucleasa; represión de la expresión génica celular	Modulación de la respuesta del huésped a la infección; expresada por cambio del marco de lectura ribosómico 1+

Modificado de Krug RA, Fodor E. Chapter 4, The virus genome and its replication. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, eds. *Textbook of Influenza*. 2nd ed. Oxford: John Wiley and Sons; 2013:57-66.
NOTA: La gripe B también presenta ocho segmentos génicos, uno de los cuales codifica las proteínas tanto NA como NB, siendo esta última de función incierta, mientras que los otros codifican las proteínas M1 (de matriz) y BM2, actuando esta última como canal iónico, pero sin ser inhibida por los adamantanos. Las proteínas no estructurales solo están presentes en células. Otras pequeñas proteínas no estructurales (PB1-N40), descritas en la gripe A, se están estudiando.

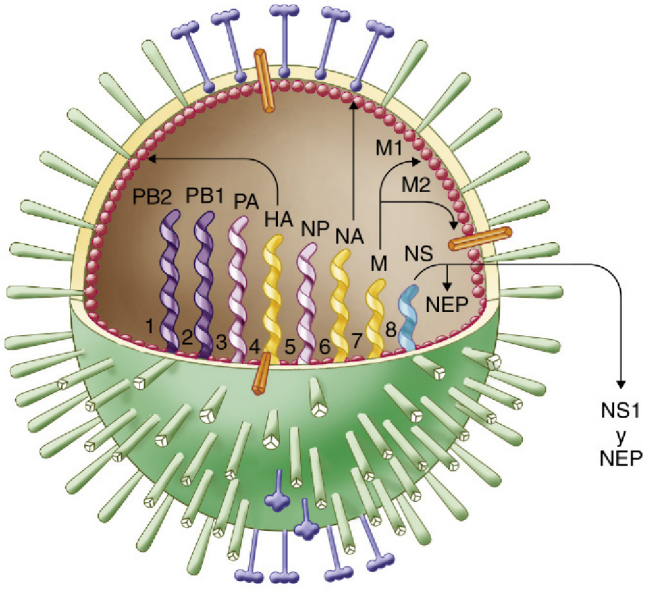

FIGURA 364-1. Diagrama de la estructura del virus de la gripe. Ocho segmentos de ARN viral están contenidos dentro de la cubierta lipídica y la cubierta de matriz (M1). Cada uno codifica una o más proteínas que forman el virus o regulan su replicación intracelular. Las supuestas funciones de cada uno se enumeran en la tabla 364-2. (Por cortesía del Dr. Robert G. Webster.)

Antes de que se desencadene una pandemia pueden sobrevenir múltiples reordenamientos a lo largo de años. Por ejemplo, el virus pandémico de 1918 fue probablemente consecuencia de reordenamientos compuestos de genes humanos y porcinos, incluidos algunos de origen aviario, que experimentaron adaptación a un huésped mamífero, humano o porcino, antes de que se desatara la pandemia. El reordenamiento intrasubtípico es asimismo frecuente en el virus de la gripe humana estacional, lo que genera nuevas variantes antigénicas o virulencia alterada.

TABLA 364-3 TASAS DE ENFERMEDAD Y MORTALIDAD ESPECÍFICAS DE LA EDAD EN EPIDEMIAS DE GRIPE URBANAS

EDAD (AÑOS)	VISITAS AL MÉDICO POR CADA 100 HABITANTES	HOSPITALIZACIONES POR ENFERMEDAD RESPIRATORIA AGUDA POR CADA 10.000 HABITANTES	MORTALIDAD RELACIONADA CON NEUMONÍA Y GRIPE POR CADA 100.000 HABITANTES
< 5	28	43	3
5-14	14	5	1
15-44	10	8	1
45-54	9	13	10
55-64	10	21	10
≥ 65	No establecidas	73	104

Modificado de Glezen WP. Anatomy of an urban influenza epidemic. In: Hannoun C, Kendal AP, Klenk HD, et al., eds. *Options for the Control of Influenza II*. Amsterdam: Elsevier; 1993:12.

Gripe epidémica o interpandémica

Una epidemia es un brote de gripe confinado a una localización geográfica determinada. En climas templados, las epidemias por infección gripal de tipo A presentan un patrón característico, alcanzando habitualmente un máximo en 2 o 3 semanas tras el reconocimiento inicial del proceso y persistiendo entre 6 y 10 semanas. El aumento del número de escolares con enfermedad respiratoria febril es a menudo la primera indicación de brote epidémico en una comunidad, seguida por extensión inmediata de la enfermedad a los adultos y, 1 o 2 semanas después, con incremento del número de hospitalizaciones de pacientes con complicaciones relacionadas con la gripe. Las tasas de hospitalización de personas de alto riesgo aumentan de dos a cinco veces en epidemias importantes (tabla 364-3). El absentismo escolar y laboral crece, al igual que los índices de mortalidad por neumonía y alteraciones subyacentes, especialmente en personas de edad avanzada en epidemias de gripe A/H3N2. Estas epidemias se producen casi de manera exclusiva al final del otoño y en los meses invernales en zonas templadas, mientras que en áreas tropicales se distribuyen a lo largo del año o presentan otros patrones. Los motivos de la estacionalidad diferenciada en regiones de clima templado son inciertos, aunque es posible que en ella influyan el calendario escolar, el mayor contacto en ambientes cerrados y el nivel de humedad absoluta, que afecta a la transmisibilidad aérea. En EE. UU., el comienzo de la gripe invernal se asocia

booksmedicos.org

a bajos niveles de humedad absoluta en las semanas previas. En ocasiones los brotes se producen entre grupos de turistas que viajan juntos, por tierra o por mar, y en centros de atención a pacientes crónicos, en particular tras aparición de variantes antigénicas menores. Son habituales diferencias regionales en el momento de presentación, la magnitud y los virus causantes de los brotes. En el curso de las epidemias, las tasas de ataque globales suelen oscilar entre el 5 y el 20% en adultos. En poblaciones semirrecluidas, como las de hospitales y centros de atención crónica, y en grupos especialmente sensibles, como los niños, dichas tasas llegan al 40 o 50%. Los virus de la gripe A y B, dos subtipos distintos de gripe A, dos linajes diferentes de gripe B o dos cepas diferenciadas de un mismo subtipo pueden cocircular y sobrevenir simultáneamente en un mismo período estacional en una localización determinada. En ocasiones se registran brotes simultáneos de virus de gripe A y VRS u otros virus respiratorios. Las cepas circulantes al final de una epidemia estacional son a veces responsables del brote de la temporada siguiente (en el llamado fenómeno de ola de contagio).

Las muertes relacionadas con neumonía y gripe fluctúan anualmente, con máximos en los meses invernales en regiones templadas. Cuando dichas muertes superan el umbral previsto, la causa suele ser la gripe A, aunque en ocasiones el motivo se asocia a virus de la gripe B o a VRS. Las temporadas en las que predomina el virus de tipo A/H3N2 se relacionan con mortalidad de dos a tres veces mayor que la de aquellas en las que prevalecen los virus de tipo B y las cepas H1N1. Aunque la mortalidad suele ser mayor durante las pandemias, en las epidemias también se registran niveles importantes. Durante la gripe estacional, más del 85% de las muertes relacionadas con neumonía y gripe se registran en personas de 65 años o más. El riesgo de mortalidad es especialmente elevado en personas de 85 años o más. Otras enfermedades cardiopulmonares y crónicas también generan mayor mortalidad tras una epidemia, por lo que la mortalidad global asociada a la gripe es de dos a cuatro veces superior al de muertes relacionadas con neumonía y gripe.

Gripe pandémica

Las pandemias de gripe A se deben a aparición de un nuevo virus con capacidad sostenida de transmisión de persona a persona y afectan a poblaciones con inmunidad nula o limitada. En este caso el virus se expande a nivel mundial, excediendo a menudo la circulación dentro de los patrones habituales de la gripe estacional y suele infectar a personas de cualquier edad. La inmunidad preexistente por infección previa por virus relacionados antigénicamente puede aportar protección parcial, como sucedió en personas de edad avanzada en la pandemia de H1N1 de 2009. Las pandemias se asocian a altas tasas de morbilidad, sobre todo en niños, y en ocasiones se dan índices de mortalidad notablemente elevados en embarazadas y adultos jóvenes o de mediana edad. Por ejemplo, más del 90% de las muertes de las pandemias de 1918 y 2009 se registraron en personas de menos de 65 años. En la de 2009, los adultos hospitalizados con la cepa H1N1 presentaban mayor probabilidad de padecer neumonía grave, shock, sepsis e insuficiencia multiorgánica y de requerir atención en unidades de cuidados intensivos que los afectados por gripe estacional.

El intervalo entre pandemias es variable (10-40 años) e impredecible. Las pandemias más graves se han asociado a alteraciones antigénicas mayores en ambos antígenos de superficie. Dependiendo de la sensibilidad de la población y de los cambios en los virus, una o más oleadas, a veces de gravedad creciente, suceden a la inicial. A medida que el grado de inmunidad de la población aumenta, las variaciones antigénicas menores del subtipo correspondiente pueden desencadenar epidemias repetidas en años sucesivos, y el exceso de mortalidad en menores de 65 años se mantiene en ese período. Por ejemplo, la pandemia por el virus H1N1 de 2009 continuó originando infecciones mortales en adultos jóvenes al menos 4 años después del brote inicial.

Gripe zoonótica

Las infecciones zoonóticas se contraen a partir de contacto con ganado porcino, aves de corral o, más ocasionalmente, otros animales. Aunque la mayoría de los virus de la gripe aviaria no inducen infección directa humana, las infecciones zoonóticas por H5, H7, H9 y otros subtipos más infrecuentes continúan siendo potenciales amenazas a nivel global. Inicialmente identificado en un grupo de casos humanos en Hong Kong en 1997, un brote epizoótico de infecciones por virus aviarios H5N1 afectó a aves de corral de numerosas áreas de Asia, Oriente Medio, Europa y África, y continúa generando casos esporádicos en humanos, con mortalidad elevada, y algunos casos no continuados de transmisión de humano a humano. Desde 2013, un brote de infecciones por el subtipo aviario H7N9 en China oriental se ha asociado a una letalidad aproximada del 30% en pacientes hospitalizados.[1] El cierre temporal de los mercados en los que se vendían aves vivas y, probablemente, la reducción estacional de las infecciones aviarias redujeron con rapidez el número de afectados en un primer momento, aunque una segunda oleada, de mayor alcance, se produjo a finales de ese mismo año. El brote incluyó múltiples afectados en grupos familiares, numerosos casos graves en la comunidad y creciente dispersión geográfica. Su evolución aún es incierta.

En EE. UU., se han registrado durante décadas ocasionales infecciones zoonóticas en personas expuestas a ganado porcino. Desde 2012, virus H3N2 porcinos reordenados que adquirieron el gen M y, en ocasiones, otros genes procedentes del virus pandémico H1N1 de 2009 (designados como variantes H3N2 o H3N2v) han provocado cientos de infecciones esporádicas, particularmente en el ámbito de ferias agrícolas, a veces seguidas de transmisión limitada de humano a humano y de infecciones graves. Otras variantes de virus de origen porcino (H1N1v, H1N2v) también han inducido infecciones zoonóticas.

BIOPATOLOGÍA

La infección por el virus de la gripe se transmite de persona a persona a través de secreciones respiratorias que contienen virus. En el proceso parecen intervenir gotículas grandes y pequeñas partículas aerosolizadas a distancias cortas (1-2 m),[2] aunque también son posibles otras vías de transmisión, como la contaminación de las manos a partir de fómites con secreciones y posterior autoinoculación en ojos y nariz. La infección por virus aviarios se produce por contacto directo con aves infectadas o sus secreciones, exposición a entornos contaminados, ingestión de alimentos inadecuadamente cocinados y, a veces, inoculación en la conjuntiva.

Los patrones de unión a receptores celulares y el tropismo tisular de los virus son determinantes para su transmisibilidad y patogenia. La transmisión eficaz de virus entre humanos depende de su adhesión y de su replicación en células que cuentan con sialosacáridos en posición α-2,6 en las vías respiratorias superiores y el árbol traqueobronquial. En comparación los sialosacáridos en posición α-2,3, receptores preferidos por los virus aviarios, se concentran en células de los bronquíolos distales, los alvéolos y la conjuntiva. Una vez que el virus inicia la infección del epitelio respiratorio, ciclos sucesivos de replicación viral infectan a cada vez más células, con la consiguiente destrucción de dicho epitelio y, a veces de neumocitos, por efecto citopático directo o apoptosis. La virulencia, característica multigénica con contribuciones de proteínas de HA, NA, NS y polimerasa (v. tabla 364-2), varía ampliamente según las cepas y no tiene por qué estar relacionada con la transmisibilidad.

El promedio del período de incubación es de 2 días y oscila entre 1-4 días para la gripe estacional y 1 semana o más en las infecciones por virus aviarios. La cantidad de virus en muestras de las vías respiratorias generalmente se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y con los niveles de respuesta a citocinas-quimiocinas proinflamatorias (hallazgos que avalan la importancia de la replicación viral en curso en la producción de enfermedad aguda). Las respuestas celulares innatas rápidas son inducidas por receptores de tipo *toll* y el gen inducible por ácido retinoico I *(RIG-1)*, que detectan el ARN viral y generan producción de citocinas e interferones. Las concentraciones elevadas de mediadores tales como interferón (IFN) α, interleucina (IL) 6 y factor de necrosis tumoral (TNF) α se registran en sangre y secreciones respiratorias y, probablemente, contribuyen al desarrollo de síntomas sistémicos y fiebre. Las respuestas deficientes a IFN se asocian a casos de gripe graves. La duración de la replicación viral depende de factores como edad, estado inmunitario, alteraciones subyacentes, cepa viral y método de análisis. En la gripe estacional, la detección de virus en vías respiratorias superiores suele continuar hasta 3-5 días, aunque perdura más en ancianos y pacientes hospitalizados y dura semanas o meses en huéspedes inmunodeprimidos. La replicación viral de alto grado y prolongada, a veces durante semanas, es propia de pacientes con neumonía viral, como los afectados por la pandemia de 2009 y por infecciones aviarias por H5N1 y H7N9. Esta evolución se asocia habitualmente a significativas respuestas a citocinas-quimiocinas proinflamatorias plasmáticas,[3] sobre todo a IL-6, a IL-8 y a la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1β, lo que probablemente refleja su producción en el pulmón infectado. En la gripe humana típica rara vez se detectan viremia o diseminación extrapulmonar, aunque ambas se registran en ciertos pacientes con infecciones por virus aviarios H5N1, en las que también hay replicación gastrointestinal.

Las muestras de biopsia nasal y bronquial de personas con gripe no complicada revelan descamación del epitelio cilíndrico ciliado y pérdida de cilios. En casos mortales de gripe, los pulmones muestran bronquitis necrosante, lesión alveolar difusa con necrosis epitelial, edema alveolar y hemorragia o formación de membrana hialina, seguidos más tarde de metaplasia escamosa y fibrosis. Las infecciones bacterianas secundarias se desarrollan por alteración de la flora bacteriana, lesión del epitelio bronquial con disminución de la depuración mucociliar, atenuación de las funciones de los polimorfonucleares y los macrófagos alveolares, acumulación de líquido alveolar e inhibición de otras respuestas inmunitarias.

La inmunidad humoral frente a la gripe parece ser en buena medida específica de cada subtipo y perdurable para una cepa en particular. La neutralización, la IHA, la función anti-NA, la fijación del complemento, el enzimoinmunoanálisis de adsorción y los anticuerpos inmunofluorescentes comienzan a desarrollarse en personas con infección gripal primaria durante la segunda semana tras dicha infección, alcanzando un máximo a las 4 semanas. Los anticuerpos secretores se desarrollan en las vías respiratorias superiores y son predominantemente inmunoglobulinas (Ig) A. Las respuestas de anticuerpos son más activas en infecciones subsiguientes. La inmunidad protectora frente a la infección gripal es mediada por anticuerpos neutralizantes, y la protección frente a la enfermedad suele asociarse a títulos de IHA de 1:40 o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

superiores, a títulos de anticuerpos neutralizantes séricos de 1:8 o superiores o a títulos de anticuerpos neutralizantes nasales de 1:4 o superiores.

Las respuestas inmunitarias mediadas por células habitualmente se desarrollan 1 semana después de la infección y se consideran importantes para la terminación de la replicación viral.[4] Los linfocitos de memoria por infecciones previas limitan la gravedad de la enfermedad aun en ausencia de anticuerpos específicos y confieren cierto grado de inmunidad heterosubtípica. En el proceso parecen implicadas las respuestas de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ específicos de los virus a los epítopos conservados en las proteínas internas.

Se está identificando un número creciente de factores genéticos del huésped asociados a mayor riesgo de gripe grave. Un alelo del gen de la proteína transmembrana inducida por IFN 3 *(IFITM3)* se ha vinculado a afectación por H1N1 pandémico y por H7N9 aviario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síndrome gripal

La aparición repentina de febrícula, escalofríos, rigidez muscular, cefalea, mialgia y malestar general es característica de la gripe, aunque se registra en menos de dos tercios de los casos. Inicialmente predominan los síntomas sistémicos y, en los cuadros más graves, se produce estado de postración. Los síntomas iniciales más molestos son mialgia, artralgias, malestar general y cefalea, y su intensidad suele relacionarse con el grado de fiebre. A veces se presentan síntomas oculares, como fotofobia, lagrimeo, escozor y dolor al mover los ojos. La conjuntivitis es característica de ciertas infecciones por virus aviarios H7, pero no de los casos recientes por H7N9. Síntomas respiratorios, como tos seca y secreción nasal, son propios del comienzo de la enfermedad, aunque pueden ser eclipsados por los síntomas sistémicos. Otros signos usuales son obstrucción nasal, ronquera y dolor de garganta. Las gripes pandémica por H1N1 de 2009 y aviaria se han asociado a náuseas, vómitos y diarrea en algunos adultos. A medida que la afectación sistémica remite, los síntomas y hallazgos respiratorios se hacen más patentes. La tos es el síntoma más frecuente y molesto y en ocasiones va acompañada de molestias o sensación de ardor retroesternal. La tos, la debilidad y el malestar general persisten a menudo varias semanas hasta la completa recuperación.

La fiebre es el hallazgo físico inicial más común, aunque a veces es mínima o inexistente, especialmente en ancianos o inmunodeprimidos. La temperatura suele elevarse con rapidez hasta valores máximos de 38 a 40 °C a las 12 h del comienzo, en concurrencia con síntomas sistémicos. Suele ser continua, aunque puede ser intermitente, sobre todo si se administran antitérmicos. En adultos su duración clásica es de unos 3 días, aunque puede oscilar entre 1 y 5 días o más. Al comienzo de la enfermedad, el paciente está febril, con la cara enrojecida y la piel caliente y húmeda. Los ojos suelen aparecer acuosos y enrojecidos. Es común la secreción nasal transparente. Las mucosas de la nariz y la garganta están hiperémicas, aunque no se observa exudado. A menudo hay pequeños ganglios cervicales sensibles a la palpación. En más del 20% de los casos se detectan roncus diseminados o áreas localizadas con estertores.

El mismo patrón de la enfermedad caracteriza cualquiera de las cepas de los virus de tipos A y B. No obstante, la afección es más frecuente y grave en fumadores. En niños, las temperaturas máximas son a menudo superiores, y son más habituales la adenopatía cervical, las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal. Entre las personas con alto riesgo de complicaciones y hospitalización relacionadas con gripe se cuentan (tabla 364-4) las embarazadas (especialmente durante los trimestres segundo y tercero o en el inmediato posparto) y los pacientes con obesidad mórbida, inmunodeprimidos o con afecciones concomitantes. Las personas de edad avanzada, sobre todo las enfermizas, desarrollan fiebre, dolores musculares, dolor de garganta y cefalea con menor frecuencia, pero registran mayores tasas de estado mental alterado y complicaciones pulmonares. Las personas inmunodeprimidas también pueden presentar enfermedad inicial en apariencia leve que, con posterioridad, evoluciona a afectación grave de las vías respiratorias inferiores. En la enfermedad esporádica atribuible a virus H5N1 o H7N9, los síntomas respiratorios superiores son menos frecuentes, la diarrea es más habitual y es más probable la neumonía viral progresiva, de mortalidad elevada. El virus de la gripe C generalmente provoca afectación esporádica de las vías respiratorias superiores o bronquitis febril. La mayoría de los adultos hospitalizados con gripe estacional sufren agravamientos de trastornos subyacentes cardiopulmonares (p. ej., isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o metabólicos (p. ej., diabetes), y en torno a un tercio padecen neumonía.

Complicaciones respiratorias

Se han descrito tres síndromes neumónicos: neumonía viral primaria por gripe, neumonía bacteriana secundaria y neumonía mixta viral y bacteriana (cap. 97), aunque sus presentaciones y evoluciones clínicas se solapan considerablemente. Los virus de la gripe A y B a menudo se asocian a otras complicaciones respiratorias, como agravamientos de la bronquitis crónica, el asma o la fibrosis quística; crup o bronquiolitis en niños de corta edad, y otitis media, sinusitis y, ocasionalmente, parotiditis o traqueítis bacteriana. En apariencia, la gripe no complicada a menudo produce traqueobronquitis y va acompañada de alteración de los mecanismos de limpieza, hiperactividad de las vías respiratorias y disfunción de las vías respiratorias pequeñas, prolongada durante semanas. Asimismo se ha descrito un síndrome que simula embolia pulmonar, con gammagrafías de perfusión transitoriamente alteradas.

TABLA 364-4 GRUPOS ESPECÍFICOS PARA VACUNACIÓN CONTRA LA GRIPE ESTACIONAL*

GRUPOS CON MAYOR RIESGO DE COMPLICACIONES POR GRIPE
Personas de 50 años o más
Ingresados en residencias de ancianos y otros centros de atención crónica
Pacientes con trastornos pulmonares crónicos (asma) o cardíacos (excepto hipertensión aislada)
Pacientes con trastornos crónicos metabólicos (diabetes), renales, hepáticos, hematológicos (hemoglobinopatías) o neurológicos (como afectación de la función respiratoria o riesgo aumentado de aspiración)
Pacientes con inmunodepresión (como la causada por fármacos o infección por el VIH)
Mujeres embarazadas o en las 2 semanas siguientes al parto durante la temporada de gripe
Personas con obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 35)
Indios nativos de Norteamérica o de Alaska
Niños de 6 a 59 meses de edad, especialmente de < 24 meses
Niños y adolescentes tratados con ácido acetilsalicílico a largo plazo
GRUPOS EN CONTACTO CON PERSONAS DE ALTO RIESGO†
Médicos, personal de enfermería y otros profesionales sanitarios, incluidos los que están en período de formación
Empleados de residencias de ancianos y centros de atención crónica y vida asistida
Personas que convivan con afectados (incluidos niños) y cuidadores de personas de riesgo, incluidos niños de < 5 años (sobre todo en contacto con niños de < 6 meses), adultos de ≥ 50 años y afectados por trastornos asociados a complicaciones graves de la gripe (v. arriba)

*La vacunación anual sistemática se recomienda para todas las personas de 6 meses o más sin contraindicaciones. Las enumeradas corresponden a los grupos prioritarios si el suministro vacunal es limitado o se retrasa. Los grupos de riesgo de complicaciones gripales han aumentado según las observaciones relativas a la gripe pandémica de 2009.
†La vacuna antigripal inactivada se recomienda para personas que conviven con afectados, personal sanitario y otras que mantienen estrecho contacto con personas gravemente inmunodeprimidas (p. ej., receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas) en períodos en los que estas requieran atención en un entorno protector.
VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.
Modificado de Centers for Disease Control and Prevention. Summary recommendations: prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2013-14. Disponible en: http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/2013-summary-recommendations.htm.

La neumonía viral primaria por gripe grave y asociada a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA [cap. 104]) es inusual en las epidemias, pero causa entre el 20 y el 50% de las neumonías durante las pandemias, habiendo sido la principal manifestación patológica en la pandemia por H1N1 o en las de gripe aviaria por H5N1 y H7N9. La neumonía viral grave afecta predominantemente a personas con trastornos pulmonares y cardíacos subyacentes o estados de inmunodeficiencia, si bien hasta el 40% de los casos referidos y casi el total de afectados por el virus H5N1 no tenían enfermedad subyacente reconocida. Tras un inicio típico de gripe, a menudo los pacientes experimentan tos progresiva, disnea y, a veces, hemoptisis e incluso cianosis, en un plazo de entre 3 y 7 días. Los infiltrados pulmonares bilaterales y la hipoxemia, frecuentemente indicativos de SDRA, pueden evolucionar con rapidez. A menudo, la tinción de Gram muestra abundantes leucocitos polimorfonucleares, aunque con escasa flora bacteriana. Los aspirados de esputo y endotraqueales suelen presentar títulos elevados de virus de la gripe por detección del ARN o cultivo, si bien las muestras respiratorias superiores son en ocasiones negativas.

En pacientes con sobreinfección bacteriana clásica, la mejora transitoria durante entre 1 y 4 días y va seguida de un recrudecimiento de la fiebre, aumento de la tos, producción de esputo, dolor torácico pleural y área localizada de consolidación. Algunos pacientes padecen neumonía fulminante. La tinción de Gram y el cultivo de esputo o el hemocultivo suelen revelar presencia de *Streptococcus pneumoniae* (cap. 289), *Staphylococcus aureus* (cap. 288), incluido *S. aureus* resistente a meticilina extrahospitalario, *Haemophilus influenzae* (cap. 300) o *Streptococcus pyogenes*. Estos pacientes responden usualmente a la antibioterapia específica, aunque las infecciones estafilocócicas son en ocasiones particularmente virulentas, induciendo lesiones pulmonares destructivas. El uso de corticoesteroides es factor de riesgo de aspergilosis invasiva (cap. 339), inhabitual tras la gripe.

Durante un brote de gripe se observan, además, otros síndromes menos diferenciados, como traqueobronquitis viral (cap. 96), formas leves de neumonía viral

booksmedicos.org

localizada o infección mixta viral y bacteriana, muchos de los cuales responden a los antibióticos. Los pacientes inmunodeprimidos, entre ellos receptores de trasplantes y pacientes con leucemia aguda sometidos a quimioterapia, registran elevadas tasas de neumonía y mortalidad asociada a la gripe si no reciben los antivirales y antimicrobianos apropiados.

Complicaciones no respiratorias

La gripe grave, incluidas las formas pandémica por H1N1 y aviaria por H5N1 o H7N9, puede asociarse a síndrome relacionado con sepsis (cap. 108), insuficiencia renal aguda (cap. 120) e insuficiencia multiorgánica. La linfopenia y la trombocitopenia son comunes en la gripe grave, en la que también son posibles el síndrome hemofagocítico y la coagulación intravascular diseminada (cap. 175). La miositis con músculos de las piernas dolorosos a la palpación y concentraciones elevadas de creatina cinasa es inhabitual en adultos, mientras que la rabdomiólisis (cap. 113) es grave en ocasiones y produce mioglobinuria. Las embarazadas presentan mayor riesgo de parto prematuro o aborto espontáneo. Otras posibles complicaciones son el síndrome de shock tóxico (cap. 288), causado por infección respiratoria por *S. aureus* o *Streptococcus pyogenes* portadores de toxinas, y ciertos brotes de infección meningocócica (cap. 298) asociados a gripe A o B. La miocarditis (cap. 60) o la pericarditis (cap. 77) son inusuales. Entre las complicaciones neurológicas se cuentan meningitis aséptica (cap. 412), mielitis (cap. 411), encefalopatía (cap. 414), encefalitis necrosante, síndrome de Guillain-Barré posgripal (cap. 420) o encefalitis o cerebelitis inmunomediadas. El síndrome de Reye (cap. 150), complicación reconocida de la infección por los virus de la gripe A y B en niños y más raramente en adultos, se relaciona con uso de salicilatos. Las posibles asociaciones con síndrome de Parkinson de desarrollo tardío o trastornos neuropsiquiátricos en la descendencia de mujeres que experimentan infección intraparto son objeto de controversia.

DIAGNÓSTICO

Es frecuente que la gripe no pueda diferenciarse de la infección por otros patógenos, virales o no, generadores de manifestaciones clínicas similares (caps. 96 y 429). A su vez, cuando las autoridades de salud pública refieren una epidemia de gripe en una determinada comunidad y en un paciente adulto se observa una típica enfermedad respiratoria febril, es muy probable que los síntomas correspondan a infección por gripe A o B.[5] En tales circunstancias, la presencia de fiebre y tos tiene un valor predictivo positivo del orden del 80% en adultos ambulatorios con gripe confirmada en laboratorio. Sin embargo, el valor predictivo de la enfermedad seudogripal en pacientes hospitalizados es menor.

La prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) es más sensible que el cultivo para detectar el ARN viral y es la prueba rápida de elección para hospitalizados con sospecha de infección gripal. Ciertos análisis comerciales de detección de múltiples microorganismos detectan los virus de la gripe y otros virus respiratorios y se aplican en 1 o 2 h.

En comparación, las pruebas de diagnóstico rápido de la gripe disponibles comercialmente, que detectan los antígenos virales gripales en menos de 15 min, presentan baja sensibilidad (de < 20 al 70%) en adultos, por lo que sus resultados negativos no determinan las decisiones terapéuticas individuales. No obstante, dichas pruebas son útiles en la investigación de brotes mientras se esperan resultados de pruebas más concluyentes. La limitada especificidad (generalmente del 90-95%) de algunas pruebas rápidas hace que su valor predictivo sea reducido para la gripe no estacional, aunque los lectores ópticos mejoren su rendimiento.

El cultivo viral de secreciones nasales, de esputo o traqueales durante los primeros 2-3 días de enfermedad es más sensible que las pruebas diagnósticas rápidas, aunque sus resultados tardan de 48 a 72 h en obtenerse. Los métodos serológicos son menos útiles desde el punto de vista clínico, al requerir suero de convaleciente obtenido de 14 a 21 días tras la aparición de la infección.

La detección de infecciones bacterianas secundarias generalmente se basa en estudios microbiológicos estándares (p. ej., hemocultivo, tinción de Gram y cultivo de esputo, prueba de antígeno en orina). En pacientes hospitalizados, la baja concentración sérica de calcitonina ayuda a discriminar la neumonía viral de la viral-bacteriana mixta (cap. 97).

PREVENCIÓN

Vacunación

En EE. UU., la vacunación anual contra la gripe se recomienda para todas las personas de más de 6 meses (cap. 18).[6] Las personas con alto riesgo de complicaciones relacionadas con gripe y las que las cuidan o conviven con ellas son prioritarias en las campañas de vacunación (v. tabla 364-4), especialmente con retrasos o limitaciones en la disponibilidad de vacunas. Las políticas de vacunación antigripal varían según los países. Dado que beneficia tanto a madres como a lactantes, la OMS establece la máxima prioridad para las mujeres gestantes, seguidas (sin un orden particular) por trabajadores sanitarios, niños de entre 6 y 59 meses de edad, ancianos y personas con enfermedades de alto riesgo.

La vacuna estacional debe administrase en otoño, lo antes posible, preferiblemente en octubre, en áreas de clima templado del hemisferio norte. Las vacunas tetravalentes, para antígenos de dos linajes A (H1N1, H3N2) y dos linajes B (Yamagata, Victoria), están reemplazando cada vez más a las trivalentes. En años recientes, el virus pandémico de 2009 se ha incorporado como componente H1N1.

En la actualidad, en EE. UU. están autorizadas las vacunas antigripales inactivadas con crecimiento en huevo y de administración intramuscular para personas de 6 meses o más, las vacunas inactivadas de dosis alta para personas de 65 años o más y vacunas intranasales vivas atenuadas para personas por lo demás sanas de entre 2 y 49 años (e-tabla 364-1). También se emplean para uso estacional una vacuna inactivada administrada por vía intradérmica, una vacuna cultivada en células de mamífero y una vacuna contra el antígeno HA producida a partir de ADN recombinante, particularmente idónea para personas con alergia importante al huevo. Las disparidades raciales y étnicas en cuanto a tasas de vacunación aún persisten y las registradas en otros grupos de población, como los trabajadores sanitarios, son subóptimas. La vacunación de profesionales sanitarios, importante para la seguridad de los pacientes, debe potenciarse mediante estrategias que faciliten el acceso a las vacunas y, sobre todo, por imposición de los empleadores o los estamentos responsables.

Las vacunas inactivadas (cap. 18) administradas por inyección intramuscular proporcionan protección de entre el 50 y el 70% frente a la gripe estacional en adultos jóvenes y de mediana edad, aunque con sustanciales variaciones de año a año,[A1] y aminoran el absentismo laboral y el uso de recursos sanitarios y antibióticos cuando la vacuna está bien adaptada a la cepa epidémica. Las vacunas vivas atenuadas son altamente protectoras contra la gripe infantil, pero parecen menos eficaces en adultos en comparación con las inactivadas.[A2] Las vacunas inactivadas contra la cepa pandémica H1N1 de 2009 son altamente inmunógenas para niños mayores y adultos tras una dosis estándar de 15-µg de HA, tal vez en parte por relación con inmunidad preexistente, en tanto que la eficacia de la vacuna monovalente contra la cepa pandémica H1N1 de 2009 oscila entre el 60 y el 93%.

La inmunogenicidad y las consiguientes tasas de protección de las vacunas inactivadas estacionales son inferiores en ancianos, en particular ingresados en residencias, y en pacientes inmunodeprimidos. Se estima que la eficacia de la vacuna antigripal en la prevención de enfermedad respiratoria aguda en ancianos ingresados en residencias es de entre el 20 y el 40%. En pacientes de alto riesgo ambulatorios, la vacunación reduce las hospitalizaciones por neumonía, gripe y episodios cardiovasculares importantes,[A3] así como la mortalidad por cualquier causa durante la temporada de gripe. Las vacunas inactivadas en dosis altas (cuatro veces más HA por cepa) son más inmunógenas y protectoras que la vacuna estándar contra la gripe estacional en adultos ambulatorios de edad avanzada.[A4] La vacunación infantil parece disminuir la incidencia de enfermedad respiratoria en personas que conviven con los niños o mantienen contactos en su entorno.[A5] La vacunación de profesionales sanitarios atenúa tanto el riesgo de transmisión a los pacientes como su propio riesgo de infección.[7] Por último, la vacunación materna beneficia tanto a madres como a niños.

Dado que la protección es sustancialmente inferior, cuando no nula, en determinadas épocas y en ciertos grupos de pacientes, se están desarrollando nuevas vacunas con inmunogenicidad mejorada. Los adyuvantes de aceite en agua (p. ej., MF-59, AS03) son inmunógenos con menores dosis de HA y parecen especialmente eficaces para inducir respuestas inmunitarias adecuadas ante nuevos virus, como los de la gripe aviaria H5N1 y H7N9. Para las vacunas contra H5 y H7, parecen necesarias dos dosis de adyuvante de aceite en agua a fin de conseguir una inmunogenicidad idónea. En 2013 se aprobó en EE. UU. una vacuna H5N1 con adyuvante AS03 (que contiene solo 3,75 µg de antígeno de HA). La vacuna estacional con adyuvante MF59 está autorizada en Europa y Canadá para adultos de 65 años o más, en tanto que en Europa se ha aprobado también otra con adyuvante de virosoma. La vacuna con adyuvante AS03 parece aportar mayor protección a ancianos ambulantes.[A6]

Con vacunas inactivadas, la fiebre y los síntomas sistémicos son comparables a los de adultos a los que se les administra placebo, mientras que son más comunes en niños de corta edad. En adultos, el 25% o más experimentan reacciones locales leves en el punto de inyección. En las 24 h sucesivas a la administración, se han notificado ocasionales síntomas oculares o respiratorios, que suelen remitir pronto sin tratamiento específico. Las reacciones en el punto de inyección y los síntomas sistémicos (cefalea, fatiga, mialgia, artralgia) son más comunes cuando el contenido de HA es alto[A4] o con vacunas inactivadas con adyuvantes de aceite en agua. Una vacuna contra la cepa H1N1 pandémica de 2009 con coadyuvante AS03 se asoció a narcolepsia en niños y adolescentes, aparentemente por predisposición genética específica.[8] La vacuna intranasal causa rinitis y dolor de garganta en adultos.

Las reacciones de hipersensibilidad a proteínas de huevo residuales u otros componentes vacunales son inhabituales, y la vacuna está contraindicada en personas con hipersensibilidad anafiláctica al huevo de gallina si no han sido desensibilizadas. La vacuna inactivada no produce agravamiento del asma, pero, en contadas ocasiones, se asocia a síndrome de Guillain-Barré en adultos de edad avanzada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 364-5 RECOMENDACIONES SOBRE DOSIS DE ANTIVIRALES EN ADULTOS

FÁRMACO	VÍA	TRATAMIENTO	PROFILAXIS	REDUCCIONES DE DOSIS	COMENTARIO
Oseltamivir	Oral	75 mg dos veces/día	75 mg una vez/día†	ClCr ≤ 60 ml/min	Efectos digestivos y, ocasionalmente, del SNC
Zanamivir	Inhalada	10 mg dos veces/día	10 mg una vez/día†	Deben evitarse en caso de enfermedad respiratoria subyacente	Es importante la instrucción en el uso del dispositivo inhalador
Peramivir*	Intravenosa	600 mg en una dosis i.v.	No estudiada	ClCr < 50 ml/min	Monodosis autorizada para gripe no complicada en adultos en EE. UU.
Laninamivir*	Inhalada	40 mg una vez (Japón)	20 mg una vez/día durante 2 días (Japón)	Deben evitarse en caso de enfermedad respiratoria subyacente	En fase de investigación en EE. UU.
Zanamivir*	Intravenosa	600 mg/12 h	No estudiada	ClCr < 80 ml/min	En fase de investigación en EE. UU.
Favipiravir*	Oral	1.600 mg dos veces el día 1, 600 mg dos veces/día (Japón)	No estudiada	Pendientes; deben evitarse durante el embarazo	En fase de investigación en EE. UU.; inhibidor para virus resistentes a INA
Amantadina	Oral	100 mg dos veces/día	100 mg dos veces/día	Edad > 64 años, ClCr < 50-80 ml/min	Efectos secundarios digestivos y del SNC
Rimantadina	Oral	100 mg dos veces/día	100 mg dos veces/día	Edad > 64 años, ClCr < 10 ml/min, o disfunción hepática grave	Menor riesgo de efectos de secundarios del SNC que con amantadina

*En la actualidad, el zanamivir intravenoso está disponible para uso humanitario/como producto en fase de investigación clínica de urgencia (PEIu) en EE. UU. El laninamivir inhalado está autorizado en Japón. En EE. UU. también se están analizando tratamientos con dosis superiores (80 mg). El favipiravir oral está aprobado en Japón, aunque solo para el tratamiento de infecciones gripales nuevas o reemergentes, cuando otros fármacos son ineficaces o insuficientes; los regímenes de dosis superiores están estudiándose, asimismo, en EE. UU.
†Las dosis terapéuticas completas para profilaxis postexposición (p. ej., 2 dosis/día) son apropiadas para infecciones por nuevos virus de la gripe y en huéspedes inmunodeprimidos.
La duración estándar del tratamiento sin complicaciones es de 5 días, excepto para el laninamivir o el peramivir i.v., con los que basta una dosis. Puede considerarse su prolongación (p. ej., 10 días) en enfermos graves, inmunodeprimidos o infecciones por nuevos virus. Dosis superiores de oseltamivir (p. ej., 150 o 225 mg dos veces/día) se han aplicado en caso de enfermedades de las vías respiratorias inferiores graves, inmunodepresión o infección por nuevos virus. La duración de la profilaxis depende del contexto epidemiológico; son apropiadas 2 semanas tras la vacunación o 7-10 días tras la exposición. La profilaxis antiviral puede interferir en la respuesta a la vacuna viva atenuada intranasal, pero no a la inactivada intramuscular.
ClCr = aclaramiento de creatinina; INA = inhibidor de la neuraminidasa; SNC = sistema nervioso central.

Medicamentos

El zanamivir inhalado y el oseltamivir oral son eficaces como quimioprofilaxis de la gripe A y B,[9] incluida la profilaxis postexposición en quienes conviven con los afectados (tabla 364-5), lo que reduce el riesgo de infección gripal sintomática en un 60-80%.[A7] Ante la difusión de las resistencias, la rimantadina y la amantadina ya no resultan eficaces ni como profilaxis ni como tratamiento. Cuando se produce un brote, a las personas de alto riesgo no vacunadas se les pueden administrar quimioprofilaxis y una vacuna inactivada simultáneamente, interrumpiendo la primera a los 14 días. Como alternativa, si no se dispone de vacuna o esta está contraindicada o mal adaptada al virus correspondiente, o en caso de inmunodepresión significativa, la quimioprofilaxis puede mantenerse mientras dure el brote en la comunidad. Administrados a los pacientes y al personal que los atiende, estos fármacos ayudan a controlar los brotes hospitalarios. Las dosis terapéuticas (p. ej., dos diarias) han de considerarse como profilaxis postexposición en inmunodeprimidos y personas expuestas a nuevos virus de la gripe, con objeto de incrementar su eficacia y, eventualmente, limitar el desarrollo de resistencias a antivirales.

La mayoría de las autoridades sanitarias no recomiendan uso sistemático de quimioprofilaxis antiviral, sobre todo por el potencial de resistencias y el posible desabastecimiento de medicamentos. En un entorno comunitario, el seguimiento estrecho y el inicio precoz de los tratamientos antivirales constituyen una alternativa ante la sospecha de exposiciones gripales. La quimioprofilaxis no se suele aconsejar si han pasado más de 2 o 3 días desde el contacto con un afectado por gripe estacional.

Precauciones

Al ingresar en un centro sanitario, los pacientes sintomáticos deben ser instruidos sobre control de posibles contagios (p. ej., uso de mascarillas faciales), higiene respiratoria y forma de cubrirse la boca al toser. A los pacientes hospitalizados con gripe sospechada o confirmada se les aplican precauciones estándares y de dispersión de gotículas, manteniéndolos, si es posible, en habitaciones individuales. Es posible que las mascarillas proporcionen cierta protección durante la atención de rutina al paciente,[A8] aunque los respiradores de tipo N-95 ofrecen mayores garantías. El respirador de tipo N95 debe combinarse con otras precauciones (uso de guantes, bata y protección de ocular, con pantallas faciales o gafas, habitaciones con sistema de aislamiento frente a infecciones transmitidas por aire o aplicación de técnicas generadoras de aerosolización). Otras estrategias de prevención de la gripe hospitalaria comprenden vacunación antigripal de personal sanitario y pacientes y habilitación de medidas de control de infecciones (p. ej., de intercambios de aire adecuados). La aplicación temprana de tales medidas y el correcto uso de mascarillas y pautas de higiene de manos parecen reducir el riesgo de infecciones secundarias en quienes conviven o están en contacto con infectados.

El riesgo de infecciones zoonóticas se reduce evitando exposiciones a aves de corral o ganado porcino potencialmente infeccioso o su entorno en países afectados. Es reseñable que, mientras el virus H5N1, altamente patógeno, causa brotes mortales en aves de corral, el H7N9, de patogenicidad baja, no provoca enfermedad discernible en las aves afectadas.

TRATAMIENTO

Tto

El zanamivir inhalado y el oseltamivir oral (v. tabla 364-5) son activos contra los virus de la gripe A y B.[10] El tratamiento antiviral lo más temprano posible se recomienda en pacientes con gripe sospechada o confirmada, con afectación grave, complicada o progresiva, hospitalizados o que presentan alteraciones subyacentes que elevan el riesgo de complicaciones (v. tabla 364-4), incluidos adultos mayores de 64 años y niños menores de 5 (especialmente < 2 años). En pacientes con enfermedad grave o alteraciones de alto riesgo, las decisiones sobre el inicio del tratamiento antiviral no deben esperar a la confirmación analítica de la gripe. El tratamiento en los primeros 2 días tras la aparición de los síntomas puede valorarse, asimismo, en pacientes ambulatorios de bajo riesgo con afectación febril no complicada, en los que el abordaje terapéutico disminuye en 1-2 días la duración de los síntomas, el tiempo de recuperación funcional y el riesgo de complicaciones en vías respiratorias inferiores que lleven al uso de antibióticos. El abordaje precoz con oseltamivir aminora igualmente el riesgo de neumonía y hospitalización, e incluso el tardío parece reducir la mortalidad de pacientes hospitalizados.[A9] Las dosis dobles de oseltamivir no son más eficaces que las estándares,[A10] aunque erradican los virus de la gripe B más rápidamente. Ciclos más prolongados (p. ej., de 10 días) y, tal vez, dosis mayores están justificados en pacientes críticos e inmunodeprimidos, en los que es pertinente el control del aclaramiento virológico. Una única dosis intravenosa de peramivir[A11] parece tan eficaz como un régimen de 5 días de oseltamivir para tratar la gripe no complicada.

Durante el tratamiento, la resistencia a oseltamivir, en cualquier caso infrecuente, es más común en niños y huéspedes inmunodeprimidos, y se desarrolló en las infecciones por H5N1 y en la debida a la cepa H1N1 pandémica de 2009, por sustitución de NA específica (H275Y). La circulación global de virus H1N1 estacionales resistentes a oseltamivir en 2008-2009 y otras sustituciones que confieren resistencias de NA en virus aviarios H7N9 durante el tratamiento con oseltamivir, y otros inhibidores de la neuraminidasa ponen de manifiesto la necesidad del control continuado de este y otros fármacos inhibidores de la neuraminidasa.[11] Zanamivir inhibe la mayoría de las variantes resistentes a oseltamivir, incluyendo la H275Y, en tanto que zanamivir intravenoso se usa actualmente en infecciones graves con sospecha o confirmación de resistencia a oseltamivir. Los fármacos con otros mecanismos de acción, como el

booksmedicos.org

inhibidor de la polimerasa favipiravir, son inhibidores de las variantes resistentes a neuraminidasa. En ocasiones poco frecuentes, el zanamivir inhalado se asocia a broncoespasmo, a veces grave, y la nebulización de la formulación comercial que contiene lactosa está contraindicada en pacientes intubados. Oseltamivir se relaciona con náuseas, vómitos, exantema y ocasionales síntomas neuropsiquiátricos. La rimantadina o la amantadina orales abrevian la fiebre y los síntomas en la gripe A no complicada causada por cepas sensibles (v. tabla 364-5), aunque no se recomiendan por la generalización del desarrollo de resistencias a estas.

Entre los recursos sintomáticos se cuentan antitérmicos y antitusígenos. Los salicilatos no han de emplearse, especialmente en menores de 16 años, por su correlación con el síndrome de Reye.

La neumonía viral por gripe fulminante, en particular tras infección gripal pandémica por H1N1 o aviaria, requiere cuidados intensivos, con soporte respiratorio (cap. 105), a menudo hemodiálisis y, ocasionalmente, incluso oxigenación con membrana extracorpórea. La administración temprana de oseltamivir parece reducir la mortalidad si se inicia antes del desarrollo de insuficiencia respiratoria. Las formulaciones intravenosas de zanamivir aportan concentraciones elevadas de fármaco en personas con afectación grave y, en EE. UU., están disponibles para uso humanitario en enfermos terminales. El peramivir intravenoso, la ribavirina intravenosa o aerosolizada, el zanamivir nebulizado y un régimen triple de amantadina, ribavirina y oseltamivir se han aplicado con efecto beneficioso. La administración oportuna de plasma de convaleciente o globulina hiperinmunitaria con anticuerpos neutralizantes pareció reducir la mortalidad en enfermos críticos durante la pandemia por H1N1.[A12] La adición de sirolimús al oseltamivir aceleró el aclaramiento viral y la recuperación clínica en afectados por la cepa pandémica H1N1 de 2009 con ventilación mecánica, aunque la combinación aún se está investigando como tratamiento de la gripe.[12] Comparativamente, la combinación de oseltamivir y zanamivir parece inferior a la monoterapia con el primero. Los corticoesteroides sistémicos aplicados a neumonía o SDRA asociados a gripe se relacionan con replicación viral prolongada, efectos adversos y mayor mortalidad, por lo que conviene evitar su uso sistemático.[13]

Los adultos ingresados por neumonía extrahospitalaria (cap. 97) durante la temporada de gripe inicialmente deben recibir tanto tratamiento antiviral como antibióticos, con ulterior tratamiento orientado según los resultados del estudio microbiológico. Son comunes las complicaciones en la unidad de cuidados intensivos, entre ellas neumonía asociada a respirador.

PRONÓSTICO

La mayoría de los enfermos con gripe se recuperan completamente, aunque a veces precisan varias semanas para recuperar la plena funcionalidad. En ancianos, la enfermedad provoca disfuncionalidad y afectación de las actividades de la vida diaria prolongadas. La mortalidad por gripe estacional o por la enfermedad pandémica por H1N1 de 2009 ha sido en general baja (≈1 de cada 10.000 afectados), aunque varía en virtud de la edad y los grupos de riesgo. Aunque alrededor del 90% de las muertes relacionadas con gripe estacional se registran en personas de más de 65 años o de alto riesgo por trastornos concomitantes, la mayoría de los fallecimientos sobrevenidos en la pandemia de 2009 se dieron en menores de esa edad. La mortalidad afecta a entre el 5 y el 10% de los adultos hospitalizados por gripe estacional, mientras que llega al 40-60% en infecciones por H5N1 H7N9 zoonóticas. Las infecciones bacterianas (cap. 97) se asociaron a más del 90% de las neumonías mortales en la pandemia de 1918 y al 20-40% en la pandemia por H1N1 de 2009.[14] La detección de ARN viral en sangre es un mal factor pronóstico, potencial reflejo de carga viral en vías respiratorias inferiores.[15] Si la neumonía viral evoluciona a insuficiencia respiratoria, la mortalidad alcanza o supera el 50%, si bien el riesgo disminuye con tratamiento antiviral temprano y cuidados intensivos de alta calidad.

Bibliografía de grado A

A1. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36-44.

A2. Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, et al. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med*. 2009;361:1260-1267.

A3. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310:1711-1720.

A4. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371:635-645.

A5. Loeb M, Russell ML, Moss L, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 2010;303:943-950.

A6. McElhaney JE, Beran J, Devaster JM, et al. AS03-adjuvanted versus non-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine against seasonal influenza in elderly people: a phase 3 randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:485-496.

A7. Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, et al. Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Intern Med*. 2009;151:464-473.

A8. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302:1865-1871.

A9. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2:395-404.

A10. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2013;346:f3039.

A11. Whitley R, Laughlin A, Carson S, et al. Single dose peramivir for the treatment of acute seasonal influenza: integrated analysis of efficacy and safety from two placebo-controlled trials. *Antivir Ther*. 2014;. [Epub ahead of print].

A12. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest*. 2013;144:464-473.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

365 ENFERMEDADES POR ADENOVIRUS

MICHAEL G. ISON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los adenovirus humanos, miembros de la familia *Adenoviridae* y el género *Mastadenovirus,* se dividen en 57 serotipos y 7 especies (A, B, C, D, E, F y G; tabla 365-1). Los adenovirus son virus de ADN bicatenario sin envoltura que codifican 20 proteínas tempranas y 15 tardías. La fibra de botón protruye desde la base de fibras (e-fig. 365-1).

EPIDEMIOLOGÍA

Los adenovirus producen diversas infecciones, de leves infecciones respiratorias virales de remisión espontánea, conjuntivitis y diarrea a enfermedad diseminada grave.[1] Son de distribución mundial y causan infecciones a lo largo del año sin variabilidad estacional significativa. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han descrito epidemias locales o regionales. La infección respiratoria asintomática es común y se asocia a estado portador prolongado, sobre todo en heces y tejido amigdalino. La mayor parte de los infectados por adenovirus son niños, generalmente menores de 5 años, y presentan evidencias serológicas de exposición al virus hacia los 10 años. Solo el 25% de los casos sintomáticos se dan en adultos. Los AdV 1, 2 y 5 son más habituales en niños, mientras que los AdV 3, 4 y 7 son más propios de adultos.

TABLA 365-1 SUBGRUPOS Y SEROTIPOS DE ADENOVIRUS Y PRINCIPALES SITIOS DE INFECCIÓN

SUBGRUPO	SEROTIPO	SITIO DE INFECCIÓN PRINCIPAL
A	12, 18, 31*	Respiratorio, urinario, digestivo
B1	3, 7, 16, 21, 50	Respiratorio, ojo (incluida fiebre faringoconjuntival), digestivo
B2	11,† 14,‡ 34,† 35†	Infecciones urinarias
C	1, 2, 5, 6, 57	Respiratorio, urinario, digestivo (especialmente hepatitis)
D	8§-10, 13, 15, 17, 19,§ 20, 22-30, 32, 33, 36, 37§-39, 42-49, 51, 53, 54, 56	Ojo, digestivo
E	4	Infección de vías respiratorias superiores, neumonía
F	40,* 41*	Digestivo
G	52	Digestivo

*Asociado a gastroenteritis del lactante.
†Asociado a cistitis hemorrágica y nefritis intersticial.
‡Asociado a neumonía epidémica con mortalidad elevada.
§Asociado a queratoconjuntivitis epidémica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inhibidor de la polimerasa favipiravir, son inhibidores de las variantes resistentes a neuraminidasa. En ocasiones poco frecuentes, el zanamivir inhalado se asocia a broncoespasmo, a veces grave, y la nebulización de la formulación comercial que contiene lactosa está contraindicada en pacientes intubados. Oseltamivir se relaciona con náuseas, vómitos, exantema y ocasionales síntomas neuropsiquiátricos. La rimantadina o la amantadina orales abrevian la fiebre y los síntomas en la gripe A no complicada causada por cepas sensibles (v. tabla 364-5), aunque no se recomiendan por la generalización del desarrollo de resistencias a estas.

Entre los recursos sintomáticos se cuentan antitérmicos y antitusígenos. Los salicilatos no han de emplearse, especialmente en menores de 16 años, por su correlación con el síndrome de Reye.

La neumonía viral por gripe fulminante, en particular tras infección gripal pandémica por H1N1 o aviaria, requiere cuidados intensivos, con soporte respiratorio (cap. 105), a menudo hemodiálisis y, ocasionalmente, incluso oxigenación con membrana extracorpórea. La administración temprana de oseltamivir parece reducir la mortalidad si se inicia antes del desarrollo de insuficiencia respiratoria. Las formulaciones intravenosas de zanamivir aportan concentraciones elevadas de fármaco en personas con afectación grave y, en EE. UU., están disponibles para uso humanitario en enfermos terminales. El peramivir intravenoso, la ribavirina intravenosa o aerosolizada, el zanamivir nebulizado y un régimen triple de amantadina, ribavirina y oseltamivir se han aplicado con efecto beneficioso. La administración oportuna de plasma de convaleciente o globulina hiperinmunitaria con anticuerpos neutralizantes pareció reducir la mortalidad en enfermos críticos durante la pandemia por H1N1.[A12] La adición de sirolimús al oseltamivir aceleró el aclaramiento viral y la recuperación clínica en afectados por la cepa pandémica H1N1 de 2009 con ventilación mecánica, aunque la combinación aún se está investigando como tratamiento de la gripe.[12] Comparativamente, la combinación de oseltamivir y zanamivir parece inferior a la monoterapia con el primero. Los corticoesteroides sistémicos aplicados a neumonía o SDRA asociados a gripe se relacionan con replicación viral prolongada, efectos adversos y mayor mortalidad, por lo que conviene evitar su uso sistemático.[13]

Los adultos ingresados por neumonía extrahospitalaria (cap. 97) durante la temporada de gripe inicialmente deben recibir tanto tratamiento antiviral como antibióticos, con ulterior tratamiento orientado según los resultados del estudio microbiológico. Son comunes las complicaciones en la unidad de cuidados intensivos, entre ellas neumonía asociada a respirador.

PRONÓSTICO

La mayoría de los enfermos con gripe se recuperan completamente, aunque a veces precisan varias semanas para recuperar la plena funcionalidad. En ancianos, la enfermedad provoca disfuncionalidad y afectación de las actividades de la vida diaria prolongadas. La mortalidad por gripe estacional o por la enfermedad pandémica por H1N1 de 2009 ha sido en general baja (≈1 de cada 10.000 afectados), aunque varía en virtud de la edad y los grupos de riesgo. Aunque alrededor del 90% de las muertes relacionadas con gripe estacional se registran en personas de más de 65 años o de alto riesgo por trastornos concomitantes, la mayoría de los fallecimientos sobrevenidos en la pandemia de 2009 se dieron en menores de esa edad. La mortalidad afecta a entre el 5 y el 10% de los adultos hospitalizados por gripe estacional, mientras que llega al 40-60% en infecciones por H5N1 H7N9 zoonóticas. Las infecciones bacterianas (cap. 97) se asociaron a más del 90% de las neumonías mortales en la pandemia de 1918 y al 20-40% en la pandemia por H1N1 de 2009.[14] La detección de ARN viral en sangre es un mal factor pronóstico, potencial reflejo de carga viral en vías respiratorias inferiores.[15] Si la neumonía viral evoluciona a insuficiencia respiratoria, la mortalidad alcanza o supera el 50%, si bien el riesgo disminuye con tratamiento antiviral temprano y cuidados intensivos de alta calidad.

Bibliografía de grado A

A1. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36-44.

A2. Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, et al. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med*. 2009;361:1260-1267.

A3. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310:1711-1720.

A4. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371:635-645.

A5. Loeb M, Russell ML, Moss L, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 2010;303:943-950.

A6. McElhaney JE, Beran J, Devaster JM, et al. AS03-adjuvanted versus non-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine against seasonal influenza in elderly people: a phase 3 randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:485-496.

A7. Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, et al. Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Intern Med*. 2009;151:464-473.

A8. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302:1865-1871.

A9. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2:395-404.

A10. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2013;346:f3039.

A11. Whitley R, Laughlin A, Carson S, et al. Single dose peramivir for the treatment of acute seasonal influenza: integrated analysis of efficacy and safety from two placebo-controlled trials. *Antivir Ther*. 2014;. [Epub ahead of print].

A12. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest*. 2013;144:464-473.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

365 ENFERMEDADES POR ADENOVIRUS

MICHAEL G. ISON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los adenovirus humanos, miembros de la familia *Adenoviridae* y el género *Mastadenovirus,* se dividen en 57 serotipos y 7 especies (A, B, C, D, E, F y G; tabla 365-1). Los adenovirus son virus de ADN bicatenario sin envoltura que codifican 20 proteínas tempranas y 15 tardías. La fibra de botón protruye desde la base de fibras (e-fig. 365-1).

EPIDEMIOLOGÍA

Los adenovirus producen diversas infecciones, de leves infecciones respiratorias virales de remisión espontánea, conjuntivitis y diarrea a enfermedad diseminada grave.[1] Son de distribución mundial y causan infecciones a lo largo del año sin variabilidad estacional significativa. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han descrito epidemias locales o regionales. La infección respiratoria asintomática es común y se asocia a estado portador prolongado, sobre todo en heces y tejido amigdalino. La mayor parte de los infectados por adenovirus son niños, generalmente menores de 5 años, y presentan evidencias serológicas de exposición al virus hacia los 10 años. Solo el 25% de los casos sintomáticos se dan en adultos. Los AdV 1, 2 y 5 son más habituales en niños, mientras que los AdV 3, 4 y 7 son más propios de adultos.

TABLA 365-1 SUBGRUPOS Y SEROTIPOS DE ADENOVIRUS Y PRINCIPALES SITIOS DE INFECCIÓN

SUBGRUPO	SEROTIPO	SITIO DE INFECCIÓN PRINCIPAL
A	12, 18, 31*	Respiratorio, urinario, digestivo
B1	3, 7, 16, 21, 50	Respiratorio, ojo (incluida fiebre faringoconjuntival), digestivo
B2	11,† 14,‡ 34,† 35†	Infecciones urinarias
C	1, 2, 5, 6, 57	Respiratorio, urinario, digestivo (especialmente hepatitis)
D	8§-10, 13, 15, 17, 19,§ 20, 22-30, 32, 33, 36, 37§-39, 42-49, 51, 53, 54, 56	Ojo, digestivo
E	4	Infección de vías respiratorias superiores, neumonía
F	40,* 41*	Digestivo
G	52	Digestivo

*Asociado a gastroenteritis del lactante.
†Asociado a cistitis hemorrágica y nefritis intersticial.
‡Asociado a neumonía epidémica con mortalidad elevada.
§Asociado a queratoconjuntivitis epidémica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Brotes recientes en EE. UU. generaron casos que requirieron hospitalización, y la transmisión hospitalaria provoca infecciones graves en profesionales sanitarios. Los adenovirus son la principal causa de infecciones virales respiratorias en personal militar. En este grupo, a diferencia de la distribución a lo largo del año propia de civiles, se registran picos en las 4 primeras semanas de las maniobras militares desarrolladas en otoño.[2] Las tasas de adenovirus en personal militar se redujeron de manera significativa a raíz de la administración generalizada de una vacuna viva atenuada oral en 1971, registrándose un nuevo aumento cuando en 1999 se agotaron sus existencias, con una ulterior reducción tras la aprobación en 2011 de otra vacuna viva atenuada oral con AdV 4 y 7 (e-fig. 365-2).

BIOPATOLOGÍA

Los adenovirus penetran en huéspedes propensos por boca, nasofaringe o conjuntiva ocular. La proteína de fibra del virus se une a un receptor celular, variable según el serotipo. Tras la infección inicial, la replicación local induce en ocasiones un importante daño celular por infección invasiva de tejidos. Durante las infecciones pulmonares, en los alvéolos se observan bronquitis necrosante, bronquiolitis, neumonía intersticial y membranas de fibrina y hialinas. En las infecciones oculares se desarrollan infiltrados exudativos y mononucleares bajo el epitelio. La replicación provoca células epiteliales descamadas, que a su vez inducen hipertrofia del tejido linfático regional y centros germinales proliferativos activos. Esta reacción causa a veces adenoides inflamadas o invaginación intestinal (cap. 142), debidas a hipertrofia de ganglios linfáticos mesentéricos, sobre todo en niños.[3]

Los componentes de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas son importantes para controlar la replicación de los adenovirus. Los macrófagos alveolares y las células de Kupffer ayudan a eliminar los adenovirus de pulmón e hígado e inducen secreción de citocinas, tales como factor de necrosis tumoral (TNF), interferón (IFN) γ e interleucinas (IL) 1β, IL-6, IL-8 e IL-12. Los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ desempeñan un papel particularmente relevante en el control y eliminación de adenovirus en humanos, y las concentraciones absolutas de linfocitos y linfocitos T $CD4^+$ guardan correlación inversa con la infección por adenovirus y el riesgo de infecciones adenovirales diseminadas en pacientes trasplantados inmunodeprimidos.[4]

En respuesta a la infección y para limitarla se producen anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes específicos de grupo y tipo. Los anticuerpos específicos de grupo no neutralizan el virus, pero permiten limitar la infección. Los neutralizantes protegen frente a las manifestaciones de la enfermedad en huéspedes previamente infectados o contra la reinfección con el mismo serotipo, si bien no eliminan el estado portador.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por adenovirus presentan manifestaciones clínicas muy diversas, asociadas a tipo de virus (v. tabla 365-1), edad e inmunocompetencia del huésped. Entre los síndromes comunes se cuentan infecciones respiratorias, oculares, digestivas, genitourinarias y del sistema nervioso central (SNC). También se registra infección diseminada, especialmente en inmunodeprimidos.

Infecciones de vías respiratorias

En torno al 10% de las neumonías infantiles y hasta el 5% de las extrahospitalarias en ciertos estudios de adultos[5] son atribuibles a adenovirus. Síntomas característicos son congestión nasal, rinitis y tos, a veces similar a la de la tos ferina (cap. 313). Malestar general, fiebre, escalofríos, mialgia, cefalea y dolor abdominal son síntomas generales comunes. Se registran, asimismo, amigdalitis exudativa y adenopatía cervical. Cuando la conjuntivitis acompaña a estos signos y síntomas, la patología se designa como fiebre faringoconjuntival.[6] La otitis media es frecuente, particularmente en lactantes de menos de 1 año. Los casos tanto infantiles como de adultos, especialmente los que afectan a personal militar, son indistinguibles de otras infecciones respiratorias virales, como la gripe (cap. 364), la paragripales (cap. 363) y por el virus respiratorio sincitial (cap. 362).

Infecciones oculares

Las dos manifestaciones más usuales de infección ocular por adenovirus son la fiebre faringoconjuntival y la queratoconjuntivitis epidémica. La primera es una forma leve de conjuntivitis folicular aguda que acompaña a la faringitis febril o la adenitis cervical tras una incubación de 6-9 días y ataca a ambos ojos, con afectación conjuntival bulbar o palpebral. Piscinas y lagos son fuente habitual de la infección. Los síntomas suelen remitir sin tratamiento ni secuelas.

Diferenciada de la fiebre faringoconjuntival, la queratoconjuntivitis epidémica es más grave, con edema palpebral, dolor, lagrimeo y fotofobia. Se registran opacidades corneales dolorosas, que suelen remitir con el tiempo. Es típicamente monoocular, remite espontáneamente y rara vez origina lesión corneal permanente, aunque la recuperación puede retrasarse hasta 4 semanas.[7]

Infecciones del tubo digestivo

Los adenovirus pueden infectar cualquier parte del tubo digestivo, causando fiebre, náuseas, vómitos y diarrea. Hasta el 10% de los casos pediátricos de diarrea se deben a adenovirus, a menudo con síntomas persistentes durante 8-12 días. Ciertos adenovirus provocan también adenitis mesentérica, que clínicamente puede asemejarse a la apendicitis y, en contadas ocasiones, produce invaginación (cap. 142). Se observan inclusiones adenovirales en un tercio o la mitad de los apéndices extirpados quirúrgicamente.

Infecciones genitourinarias

La cistitis hemorrágica, que suele manifestarse con presencia micro o macroscópica de sangre en orina y dolor y calambres vesicales, se ha referido en infecciones infantiles por AdV 11 y 21. Los adultos presentan uretritis, con o sin cistitis, por AdV 19 y 37. Ambos cuadros suelen remitir con el tiempo sin intervención.

Otras manifestaciones de los adenovirus

Ocasionalmente se detectan casos de meningitis (cap. 412) y encefalitis (caps. 383 y 414) asociados a infección por adenovirus, potencial causa también de miocarditis y miocardiopatía dilatada (cap. 60).

Varios estudios han constatado vínculos entre detección de adenovirus en el líquido amniótico y fetos anómalos. En tales casos fueron particularmente frecuentes las lesiones hepáticas ecógenas y los defectos neurales fetales.

Enfermedades por adenovirus en pacientes inmunodeprimidos

La infección primaria o la reinfección por adenovirus generan diversos síndromes infecciosos en niños y adultos inmunodeprimidos. En la población sometida a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (cap. 178), la incidencia de tales enfermedades oscila entre el 3 y el 47%.[8] Los factores de riesgo comprenden trasplante alogénico, injertos con linfocitos T agotados, uso de alemtuzumab y enfermedad del injerto contra el huésped aguda.

Son asimismo posibles enfermedad respiratoria grave, hepatitis, colitis, cistitis hemorrágica y queratoconjuntivitis adenoviral. La linfopenia grave (< 300 células/μl) se asocia a enfermedad diseminada.[9] Aunque esta solo afecta al 1-7% de los receptores de TCMH, conlleva riesgo de mortalidad significativo (8-26%).

La viremia por adenovirus asintomática es común en receptores de trasplantes de distintos órganos sólidos. No obstante, la progresión a enfermedad sintomática es más usual en receptores de trasplantes de intestino delgado e hígado y receptores de trasplantes pediátricos, en tratados con anticuerpos antilinfocíticos y en pacientes con estado de adenovirus donante positivo/receptor negativo.[10] La hepatitis adenoviral, causada característicamente por AdV 1, 2, o 5, es más habitual en receptores de trasplante hepático y se diagnostica por detección de viremia o visualización de inclusiones intranucleares en la biopsia. La enterocolitis por adenovirus afecta a trasplantados de intestino delgado y puede asemejarse al rechazo. La neumonía adenoviral se relaciona con pérdida del injerto, muerte o progresión a bronquiolitis obliterante en receptores de trasplante pulmonar. En trasplantados de riñón, los adenovirus inducen cistitis hemorrágica, con o sin nefritis intersticial. El ADN adenoviral comporta peor pronóstico en trasplantados cardíacos pediátricos.

Las infecciones adenovirales primarias causan frecuentemente enfermedades graves, a menudo mortales, en niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria, como la enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave (cap. 250). Se han notificado casos mortales en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), aunque la mayoría de ellos remiten de modo espontáneo, particularmente en quienes reciben tratamiento antirretroviral altamente activo o sin linfopenia de CD4 significativa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por adenovirus depende del aislamiento del virus en tejido infectado y de la evidencia histopatológica de replicación viral o síntomas clínicos compatibles con infección. La detección del virus por sí sola no es diagnóstica de enfermedad por adenovirus, ya que el virus puede estar latente en ciertos tejidos y diseminarse intermitentemente desde la garganta o en las heces durante meses o años tras la infección primaria. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) presenta mayor rendimiento diagnóstico que el cultivo o la detección directa de antígenos fluorescentes. Los análisis de PCR cuantitativos son, asimismo, útiles para predecir la progresión a enfermedad diseminada en niños y, en menor medida, en adultos, receptores de TCMH y para determinar la respuesta a las intervenciones terapéuticas.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

No hay antivirales aprobados específicamente para tratar adenovirus. Se ha empleado cidofovir, potente inhibidor de adenovirus en cultivo celular (5 mg/kg/semana durante 2 semanas y, a continuación, en semanas alternas, o 1 mg/kg tres veces/semana), aunque los datos indican que la relación eficacia/toxicidad (predominantemente nefrotoxicidad) es demasiado estrecha para que resulte de utilidad clínica, excepto, tal vez, como prevención en pacientes pediátricos con TCMH y carga adenoviral persistente o creciente. La ribavirina no se ha mostrado útil.

El brincidofovir, un fármaco experimental, no es nefrotóxico y está en estudio para pacientes pediátricos con TCMH, en los que generalmente es bien tolerado y elimina los adenovirus, en comparación con placebo.[11] Se hallan en curso nuevos estudios al respecto, así como ensayos prospectivos sobre un nuevo enfoque que emplea linfocitos T específicos de adenovirus y multivirus.[12]

PREVENCIÓN

El control de los contactos y de la transmisión por gotículas permite evitar brotes asociados a atención sanitaria y en hospitales y centros asistenciales de infección por adenovirus, incluidos los de queratoconjuntivitis epidémica. Una vacuna viva atenuada oral con AdV 4 y 7 es bien tolerada y registra eficacia vacunal del 99,3%.[A1] En la actualidad solo está indicada y disponible en EE. UU. para personal militar de entre 17 y 50 años.

PRONÓSTICO

El pronóstico está estrechamente vinculado a la inmunocompetencia. Los pacientes inmunocompetentes suelen padecer afecciones que remiten espontáneamente y que en general solo requieren tratamiento sintomático, aunque algún brote epidémico, incluido uno por AdV 14, generó elevados índices de letalidad.[13] En adultos inmunodeprimidos, la viremia persistente o creciente por adenovirus es predictiva de infección progresiva, lo cual o bien nos induce a iniciar tratamiento antiviral en algunos casos o simplemente a reducir la inmunodepresión, porque la viremia tiende a remitir sin intervenciones específicas al recuperarse los linfocitos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Kuschner RA, Russell KL, Abuja M, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of the live, oral adenovirus type 4 and type 7 vaccine, in U.S. military recruits. *Vaccine*. 2013;31:2963-2971.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

366

CORONAVIRUS

SUSAN I. GERBER Y LARRY J. ANDERSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Hasta el año 2003, los coronavirus humanos se identificaban como una causa frecuente de resfriado común y, ocasionalmente, de infecciones respiratorias de las vías inferiores, pero pocas veces como una causa de enfermedad grave. En el año 2003, se reconoció un nuevo coronavirus en seres humanos desde un huésped animal como agente etiológico del brote de síndrome respiratorio agudo grave (SRAG).[1,2] El brote de SRAG demostró que los coronavirus pueden ser graves patógenos humanos y provocó el descubrimiento de otros coronavirus humanos nuevos, así como de varios coronavirus nuevos en murciélagos, que son el reservorio probable del coronavirus del SRAG. Además, en 2012 surgió el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, del inglés *Middle East respiratory syndrome*), otro ejemplo de la capacidad de este tipo de virus de provocar enfermedades humanas graves.[3,4]

Organismos patógenos

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae*, que consta de dos subfamilias, *Coronavirinae* y *Torovirinae*. Los coronavirus son virus de ARN monocatenario de polaridad positiva con un genoma de unos 30 kDa, el genoma más largo entre los virus de ARN. Estos virus se denominaron coronavirus porque al microscopio electrónico muestran unas proyecciones proteicas externas en forma de maza que dan a la partícula viral un aspecto de corona. El genoma codifica cuatro o cinco proteínas estructurales (una proteína de las espículas [S], un proteína pequeña de la envoltura [E], una proteína de la membrana [M], una proteína de la nucleocápside [N] y en algunos virus una proteína hemaglutinina-esterasa [HE]), varios marcos de lectura abierta dispersos por los genes estructurales, así como una poliproteína que se procesa en múltiples proteínas (por lo general 16) no estructurales. Estas proteínas no estructurales participan en la replicación del virus pero no se incorporan en el virión. Los coronavirus se han aislado también de diferentes animales y aves, y en sus respectivas especies causan una gran variedad de enfermedades respiratorias, gastrointestinales, neurológicas y sistémicas. Los coronavirus se dividen en cuatro géneros: α, β, γ y δ. El virus 229E y el NL63 son α-coronavirus, mientras que el OC43 y el HKU1 son β-coronavirus. Los del SRAG y el MERS son β-coronavirus, aunque de linajes diferentes. La detección y tipificación de nuevos coronavirus en murciélagos ha ampliado nuestros conocimientos sobre la diversidad entre los coronavirus, que, probablemente, continuará aumentando.

EPIDEMIOLOGÍA

Los coronavirus más comunes de los seres humanos, 229E, OC43, NL63 y HKU1, parecen transmitirse a través de contactos próximos que probablemente incluyan contaminación de las manos por contacto interpersonal o por fómites, seguido de autoinoculación de las mucosas de la boca, nariz u ojos e inhalación de gotículas grandes infectivas y posiblemente aerosoles. Los síntomas aparecen a los 2-4 días tras la infección. Estos coronavirus se detectan en pacientes con enfermedades respiratorias agudas, sobre todo un cuadro respiratorio leve de las vías superiores (es decir, resfriado común), pero también en pacientes con enfermedades respiratorias más graves como neumonía, bronquiolitis y crup. Las infecciones por coronavirus se detectan a edades tempranas en la infancia y pueden ocurrir reinfecciones repetidas a lo largo de toda la vida. Alrededor del 50% de los niños tienen anticuerpos frente al coronavirus OC43 a los 3 años de edad, y alrededor del 70% de los adultos presentan dichos anticuerpos. Hasta el 75% de los niños tienen anticuerpos contra NL63 y 229E a los 3-4 años. Los estudios sobre las infecciones por los coronavirus parecidos a 229E y OC43 sugieren que los coronavirus se asocian al 15% de los casos de resfriado común y hasta con un 10% de los casos de enfermedad respiratoria aguda en niños y adultos. De forma individual, los virus 229E, OC43, HKU1 y NL63 se detectan en menos del 1-4% de los casos, y sus contribuciones individuales varían en función de la localización y el año. Se han descrito enfermedades graves en brotes en pacientes mayores que viven en residencias de ancianos. En un brote asociado con infección por OC43, por ejemplo, 23 residentes y 24 trabajadores refirieron un cuadro seudogripal, y 3 residentes fallecieron. Sin embargo, algunos informes han constatado tasas de detección de coronavirus en niños hospitalizados con enfermedad respiratoria aguda y/o fiebre, similares a las de los controles asintomáticos, lo que plantea interrogantes sobre el papel de los virus en las enfermedades más graves y en la hospitalización. Los coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU1 se detectan durante todo el año, aunque los máximos se registran en otoño e invierno en climas templados. Un segundo patógeno viral se identifica en el 20-60% de las muestras positivas para uno de estos coronavirus.

La mayoría de las infecciones demostradas en humanos por el coronavirus del SRAG ocurrieron en personas con un cuadro similar al SRAG durante el brote global de 2002-2003. Es probable que los mercados de animales salvajes en la provincia de Guangdong, en China, hayan desempeñado un papel clave en la amplificación e introducción del virus en humanos, pero la fuente original del virus del brote fue probablemente los murciélagos. La detección de múltiples coronavirus similares al SRAG y de otro tipo en murciélagos sugiere que estos animales son una fuente abundante de coronavirus. Un coronavirus recientemente aislado en murciélagos tiene un 95% de identidad de su secuencia nucleotídica con respecto al del SRAG y puede infectar a humanos mediante el receptor de ECA2. Aunque los animales fueron la fuente original de las infecciones humanas, la propagación planetaria del coronavirus del SRAG ocurrió a través de la transmisión interpersonal por gotículas y transmisión por fómites, y en algunos casos probablemente por aerosoles de partículas pequeñas. La mayoría de los contagios ocurrieron en el entorno doméstico, hospitales y otros centros sanitarios, con pocos contagios comunitarios. El hecho de que la transmisión ocurriera solo tras el inicio de los síntomas, normalmente después de que la enfermedad se agravara y requiriera hospitalización, explica la relevancia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

No hay antivirales aprobados específicamente para tratar adenovirus. Se ha empleado cidofovir, potente inhibidor de adenovirus en cultivo celular (5 mg/kg/semana durante 2 semanas y, a continuación, en semanas alternas, o 1 mg/kg tres veces/semana), aunque los datos indican que la relación eficacia/toxicidad (predominantemente nefrotoxicidad) es demasiado estrecha para que resulte de utilidad clínica, excepto, tal vez, como prevención en pacientes pediátricos con TCMH y carga adenoviral persistente o creciente. La ribavirina no se ha mostrado útil.

El brincidofovir, un fármaco experimental, no es nefrotóxico y está en estudio para pacientes pediátricos con TCMH, en los que generalmente es bien tolerado y elimina los adenovirus, en comparación con placebo.[11] Se hallan en curso nuevos estudios al respecto, así como ensayos prospectivos sobre un nuevo enfoque que emplea linfocitos T específicos de adenovirus y multivirus.[12]

PREVENCIÓN

El control de los contactos y de la transmisión por gotículas permite evitar brotes asociados a atención sanitaria y en hospitales y centros asistenciales de infección por adenovirus, incluidos los de queratoconjuntivitis epidémica. Una vacuna viva atenuada oral con AdV 4 y 7 es bien tolerada y registra eficacia vacunal del 99,3%.[A1] En la actualidad solo está indicada y disponible en EE. UU. para personal militar de entre 17 y 50 años.

PRONÓSTICO

El pronóstico está estrechamente vinculado a la inmunocompetencia. Los pacientes inmunocompetentes suelen padecer afecciones que remiten espontáneamente y que en general solo requieren tratamiento sintomático, aunque algún brote epidémico, incluido uno por AdV 14, generó elevados índices de letalidad.[13] En adultos inmunodeprimidos, la viremia persistente o creciente por adenovirus es predictiva de infección progresiva, lo cual o bien nos induce a iniciar tratamiento antiviral en algunos casos o simplemente a reducir la inmunodepresión, porque la viremia tiende a remitir sin intervenciones específicas al recuperarse los linfocitos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Kuschner RA, Russell KL, Abuja M, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of the live, oral adenovirus type 4 and type 7 vaccine, in U.S. military recruits. *Vaccine*. 2013;31:2963-2971.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

366

CORONAVIRUS

SUSAN I. GERBER Y LARRY J. ANDERSON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Hasta el año 2003, los coronavirus humanos se identificaban como una causa frecuente de resfriado común y, ocasionalmente, de infecciones respiratorias de las vías inferiores, pero pocas veces como una causa de enfermedad grave. En el año 2003, se reconoció un nuevo coronavirus en seres humanos desde un huésped animal como agente etiológico del brote de síndrome respiratorio agudo grave (SRAG).[1,2] El brote de SRAG demostró que los coronavirus pueden ser graves patógenos humanos y provocó el descubrimiento de otros coronavirus humanos nuevos, así como de varios coronavirus nuevos en murciélagos, que son el reservorio probable del coronavirus del SRAG. Además, en 2012 surgió el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, del inglés *Middle East respiratory syndrome*), otro ejemplo de la capacidad de este tipo de virus de provocar enfermedades humanas graves.[3,4]

Organismos patógenos

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae*, que consta de dos subfamilias, *Coronavirinae* y *Torovirinae*. Los coronavirus son virus de ARN monocatenario de polaridad positiva con un genoma de unos 30 kDa, el genoma más largo entre los virus de ARN. Estos virus se denominaron coronavirus porque al microscopio electrónico muestran unas proyecciones proteicas externas en forma de maza que dan a la partícula viral un aspecto de corona. El genoma codifica cuatro o cinco proteínas estructurales (una proteína de las espículas [S], un proteína pequeña de la envoltura [E], una proteína de la membrana [M], una proteína de la nucleocápside [N] y en algunos virus una proteína hemaglutinina-esterasa [HE]), varios marcos de lectura abierta dispersos por los genes estructurales, así como una poliproteína que se procesa en múltiples proteínas (por lo general 16) no estructurales. Estas proteínas no estructurales participan en la replicación del virus pero no se incorporan en el virión. Los coronavirus se han aislado también de diferentes animales y aves, y en sus respectivas especies causan una gran variedad de enfermedades respiratorias, gastrointestinales, neurológicas y sistémicas. Los coronavirus se dividen en cuatro géneros: α, β, γ y δ. El virus 229E y el NL63 son α-coronavirus, mientras que el OC43 y el HKU1 son β-coronavirus. Los del SRAG y el MERS son β-coronavirus, aunque de linajes diferentes. La detección y tipificación de nuevos coronavirus en murciélagos ha ampliado nuestros conocimientos sobre la diversidad entre los coronavirus, que, probablemente, continuará aumentando.

EPIDEMIOLOGÍA

Los coronavirus más comunes de los seres humanos, 229E, OC43, NL63 y HKU1, parecen transmitirse a través de contactos próximos que probablemente incluyan contaminación de las manos por contacto interpersonal o por fómites, seguido de autoinoculación de las mucosas de la boca, nariz u ojos e inhalación de gotículas grandes infectivas y posiblemente aerosoles. Los síntomas aparecen a los 2-4 días tras la infección. Estos coronavirus se detectan en pacientes con enfermedades respiratorias agudas, sobre todo un cuadro respiratorio leve de las vías superiores (es decir, resfriado común), pero también en pacientes con enfermedades respiratorias más graves como neumonía, bronquiolitis y crup. Las infecciones por coronavirus se detectan a edades tempranas en la infancia y pueden ocurrir reinfecciones repetidas a lo largo de toda la vida. Alrededor del 50% de los niños tienen anticuerpos frente al coronavirus OC43 a los 3 años de edad, y alrededor del 70% de los adultos presentan dichos anticuerpos. Hasta el 75% de los niños tienen anticuerpos contra NL63 y 229E a los 3-4 años. Los estudios sobre las infecciones por los coronavirus parecidos a 229E y OC43 sugieren que los coronavirus se asocian al 15% de los casos de resfriado común y hasta con un 10% de los casos de enfermedad respiratoria aguda en niños y adultos. De forma individual, los virus 229E, OC43, HKU1 y NL63 se detectan en menos del 1-4% de los casos, y sus contribuciones individuales varían en función de la localización y el año. Se han descrito enfermedades graves en brotes en pacientes mayores que viven en residencias de ancianos. En un brote asociado con infección por OC43, por ejemplo, 23 residentes y 24 trabajadores refirieron un cuadro seudogripal, y 3 residentes fallecieron. Sin embargo, algunos informes han constatado tasas de detección de coronavirus en niños hospitalizados con enfermedad respiratoria aguda y/o fiebre, similares a las de los controles asintomáticos, lo que plantea interrogantes sobre el papel de los virus en las enfermedades más graves y en la hospitalización. Los coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU1 se detectan durante todo el año, aunque los máximos se registran en otoño e invierno en climas templados. Un segundo patógeno viral se identifica en el 20-60% de las muestras positivas para uno de estos coronavirus.

La mayoría de las infecciones demostradas en humanos por el coronavirus del SRAG ocurrieron en personas con un cuadro similar al SRAG durante el brote global de 2002-2003. Es probable que los mercados de animales salvajes en la provincia de Guangdong, en China, hayan desempeñado un papel clave en la amplificación e introducción del virus en humanos, pero la fuente original del virus del brote fue probablemente los murciélagos. La detección de múltiples coronavirus similares al SRAG y de otro tipo en murciélagos sugiere que estos animales son una fuente abundante de coronavirus. Un coronavirus recientemente aislado en murciélagos tiene un 95% de identidad de su secuencia nucleotídica con respecto al del SRAG y puede infectar a humanos mediante el receptor de ECA2. Aunque los animales fueron la fuente original de las infecciones humanas, la propagación planetaria del coronavirus del SRAG ocurrió a través de la transmisión interpersonal por gotículas y transmisión por fómites, y en algunos casos probablemente por aerosoles de partículas pequeñas. La mayoría de los contagios ocurrieron en el entorno doméstico, hospitales y otros centros sanitarios, con pocos contagios comunitarios. El hecho de que la transmisión ocurriera solo tras el inicio de los síntomas, normalmente después de que la enfermedad se agravara y requiriera hospitalización, explica la relevancia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

del contagio en el entorno sanitario y la relativa baja incidencia de la transmisión extrahospitalaria.

Más recientemente, el coronavirus del MERS surgió en la península Arábiga, y se han documentado los primeros casos identificados retrospectivamente en abril de 2012 en Jordania. Como en el caso del coronavirus del SRAG, la detección de coronavirus similares al del MERS indica que los murciélagos pueden ser el origen de este virus, aunque es probable que existan especies huéspedes intermediarias. Las secuencias génicas del coronavirus del MERS y los anticuerpos que lo neutralizan se han identificado en dromedarios, lo que indica un posible papel de los camélidos en la transmisión del coronavirus del MERS. La diseminación de persona a persona del virus se ha documentado principalmente entre miembros de una familia que habitan en la misma vivienda y en entornos de asistencia sanitaria,[5] si bien, desde diciembre de 2013, no se han hallado evidencias de transmisión sostenida en una comunidad.[6] El período de incubación medio se estima en algo más de 5 días (intervalo, 2-14 días), y continúan registrándose casos esporádicos de infección por coronavirus del MERS.

TABLA 366-1 PORCENTAJE DE PACIENTES INFECTADOS POR CORONAVIRUS DEL SRAG Y EL MERS CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE ESTAS INFECCIONES

	SRAG	MERS
Datos clínicos o de laboratorio	***En la hospitalización***	***En la presentación***
Fiebre	90-100%	≈90-100%
Tos o disnea	40-75%	83%
Diarrea	20-30%	26%
Anomalías en la radiografía de tórax	65-90%	100%
Linfopenia*	50-90%	34%

*Los recuentos de los linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$ están reducidos.
MERS = síndrome respiratorio de Oriente Medio; SRAG = síndrome respiratorio agudo grave.
Tomado de Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:752-761.

BIOPATOLOGÍA

Los coronavirus humanos tipificados hasta ahora infectan a las personas a través de las vías respiratorias. El lugar en el que se produce la replicación viral es determinado, al menos parcialmente, por las células que expresan los respectivos receptores. Los receptores de los coronavirus 229E y NL63 son la aminopeptidasa N y la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), respectivamente. Los receptores de los coronavirus OC43 y HKU1 no se han determinado, aunque el OC43 puede usar como receptores varias moléculas de la superficie celular, como el ácido neuramínico 9-*O*-acetilado. El receptor principal del coronavirus del SRAG es la ECA2, aunque el virus también se une a dos lectinas de tipo C expresadas en células dendríticas, DC-SIGN y L-SIGN. La aminopeptidasa N se expresa en varios tipos de células (respiratorias, digestivas, del epitelio renal y mieloides), aunque se sabe que el virus 229E solo infecta células epiteliales respiratorias. La ECA2 se expresa en varios tejidos, que incluyen los pulmonares, el aparato digestivo, el corazón y el riñón. El coronavirus del SRAG se ha detectado repetidamente en neumocitos del pulmón y en enterocitos del aparato digestivo, y de manera ocasional en otras células, como las células de los túbulos distales del riñón y macrófagos en varios tejidos. Varios estudios en autopsias sugieren que la infección del pulmón produce inicialmente una lesión alveolar difusa y luego un proceso de reparación que incluye fibrosis en las paredes alveolares. No se sabe si el coronavirus NL63, que también utiliza la ECA2 como receptor, infecta otros sitios además del aparato respiratorio. El receptor del coronavirus del MERS es la exopeptidasa dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), también conocida como CD26. La DPP4 se halla en diversos tipos celulares, como las células epiteliales bronquiales no ciliadas, las epiteliales bronquiales, las epiteliales alveolares, las células endoteliales y las de cultivos de órganos *ex vivo* pulmonares. Además, la DPP4 se expresa en células epiteliales del riñón, del intestino delgado, del hígado y de la próstata, así como en leucocitos activados.

Es probable que la enfermedad asociada a las infecciones por coronavirus se deba tanto al efecto citopático del virus como a la respuesta inmunitaria e inflamatoria del huésped a la infección. No está claro de qué manera la interacción entre estos dos efectos contribuye a la patogenia. La evolución bifásica del SRAG en algunos pacientes, con inicio de los síntomas graves en la segunda semana de la enfermedad, y la disminución del número de linfocitos, sugieren que la respuesta del huésped y la inmunodepresión inducida por el virus en el progreso de la enfermedad intervienen en esa interacción. Es probable que la respuesta del huésped y la inmunodepresión inducida por el virus contribuyan también a la enfermedad por coronavirus del MERS.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU1 a menudo se asocian con enfermedades respiratorias agudas que suelen ser leves y compatibles con un resfriado común (cap. 361), pero también pueden dar lugar a cualquier enfermedad respiratoria, como neumonía (cap. 97), crup (cap. 429), bronquiolitis (cap. 92) y bronquitis (cap. 96). Estos virus mejor estudiados (coronavirus humanos 229E y OC43) causan síntomas respiratorios (p. ej., rinorrea, congestión nasal, faringitis, tos), así como síntomas sistémicos (p. ej., fiebre, cefalea, malestar general) cuando se inoculan por vía intranasal en voluntarios adultos. Los síntomas se manifiestan 2-4 días después de la inoculación, pero alrededor del 30% de los voluntarios que excretaban virus no tenían enfermedad asociada. Por lo general, los síntomas persisten alrededor de 1 semana, aunque algunas veces pueden durar hasta 3 semanas. Las infecciones anteriores no inducen niveles altos de inmunidad protectora. Los humanos pueden reinfectarse con coronavirus respiratorios a lo largo de toda la vida, y los voluntarios pueden reinfectarse sintomáticamente con la misma cepa de coronavirus un año después de la primera infección. Al igual que en otras infecciones, la gravedad de la enfermedad varía entre diferentes pacientes del mismo brote y entre grupos de pacientes durante diferentes brotes en la misma comunidad.

A diferencia de la enfermedad leve asociada con los virus 229E y OC43, la infección por el coronavirus del SRAG produce casi siempre un cuadro grave que requiere hospitalización, a menudo en una unidad de cuidados intensivos (UCI), con una mortalidad elevada. En casi todas las personas infectadas por el coronavirus del SRAG se observaron signos radiológicos de neumonía; en el 20% o más de los pacientes se desarrolló un síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 104) que requirió su ingreso en una UCI y respiración asistida. Las manifestaciones clínicas iniciales del SRAG consistieron a menudo en síntomas sistémicos de fiebre, malestar general y mialgias a los 2-10 días tras la infección (rara vez > 10 días). Varios días después del inicio de los síntomas sistémicos, se apreciaron síntomas respiratorios de las vías inferiores, como tos no productiva y disnea. A diferencia de los pacientes afectados por otras infecciones respiratorias virales, la mayoría de los pacientes con SRAG nunca experimentaron síntomas de las vías respiratorias superiores, como rinorrea, faringitis o congestión nasal (tabla 366-1). Al igual que ocurre en otras infecciones, los signos y síntomas del SRAG pueden estar inicialmente ocultos o ausentes en pacientes ancianos o con enfermedades crónicas subyacentes. Durante el curso de su enfermedad, la mayoría de los infectados por el coronavirus del SRAG tenían elevación de las enzimas hepáticas y linfopenia, que incluían una reducción sustancial de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$. Los pacientes infectados por el coronavirus del SRAG que sufrieron complicaciones graves, por ejemplo aquellos que requirieron cuidados intensivos, también padecieron las complicaciones graves de esta situación, como infecciones bacterianas secundarias. Un cuadro más grave de infección por el virus del SRAG se ha asociado a una mayor edad, a la presencia de enfermedades crónicas subyacentes, a valores más altos de las enzimas hepáticas, a recuentos más bajos de linfocitos y plaquetas, y a títulos más altos del virus o del ARN viral. También ha habido infecciones asintomáticas o leves, aunque de forma infrecuente. En estudios realizados con personal sanitario y pacientes expuestos que no tenían una enfermedad similar al SRAG, menos del 1% presentaron evidencias serológicas definitivas de una infección por coronavirus del SRAG (p. ej., test de neutralización del virus positivo). En general, los niños mostraban una enfermedad menos grave que los adultos.

El espectro clínico de la enfermedad por coronavirus del MERS oscila entre la infección asintomática y la afectación grave.[7] Los síntomas comprenden tos, fiebre, malestar general, artralgias, escalofríos intensos y disnea. Alrededor del 25% de los casos presentan síntomas gastrointestinales, como diarrea, vómitos y dolor abdominal. Los pacientes con afectación grave sufren neumonía, que, en ocasiones, evoluciona a síndrome de dificultad respiratoria aguda.[8]

Los hallazgos de laboratorio comprenden leucopenia y, a veces, trombocitopenia y enzimas hepáticas anómalas. Entre los hallazgos radiográficos torácicos se cuentan infiltrados parcheados, opacidades lobulares y, como en los del coronavirus del SRAG, aspecto de vidrio esmerilado.

DIAGNÓSTICO

Debido a que la enfermedad suele ser leve y no existe un tratamiento eficaz, el diagnóstico de la infección por coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU1 no ha sido relevante para el tratamiento. Sin embargo, el diagnóstico de la infección por coronavirus del SRAG y el MERS es fundamental para el tratamiento de pacientes individuales y para la respuesta de salud pública a la reaparición del SRAG y la actual difusión del MERS en Oriente Medio.

booksmedicos.org

Infecciones por coronavirus 229E, OC43, HKU1 y NL63

Los análisis por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los coronavirus, que pueden diseñarse para detectar coronavirus tanto conocidos como nuevos, son las pruebas de elección para diagnosticar la infección. La mayoría de las PCR son específicas de tipo, es decir, específicas para coronavirus del SRAG, MERS, 229E, OC43, HKU1 o NL63 ARN. Los análisis diagnósticos para coronavirus son cada vez más accesibles y, ocasionalmente, forman parte de las baterías de pruebas destinadas a detectar virus respiratorios. La presencia del virus también se puede deducir por microscopia electrónica y confirmarse mediante análisis *in situ* o inmunohistológico de los tejidos afectados. Los estudios positivos inmunohistológicos y de hibridación *in situ* documentan el foco de la infección y ayudan a respaldar la asociación entre el virus y el proceso patológico. Se han utilizado con éxito varios inmunoanálisis enzimáticos o fluorescentes frente a anticuerpos para detectar la infección. La mayoría de los análisis detectan anticuerpos inmunoglobulina (Ig) G, pero los análisis de anticuerpos de neutralización del virus son más específicos. La necesidad de detectar un aumento diagnóstico de anticuerpos entre las muestras de suero agudo y convaleciente para las infecciones por coronavirus 229E, OC43, HKU1 y NL63 significa que las pruebas serológicas no son útiles para el tratamiento de la enfermedad aguda, pero pueden ser útiles para los estudios epidemiológicos.

Síndrome respiratorio agudo grave

Existen tres características de los casos de SRAG que ayudan a guiar la estrategia para su diagnóstico. En primer lugar, el SRAG se ha producido solo en personas que tienen alguna exposición potencial, es decir, a pacientes con SRAG, a un lugar con contagio de SRAG, a un laboratorio que trabaja con coronavirus del SRAG, o a ambientes donde podría haber animales infectados por el SRAG (p. ej., sur de China). En segundo lugar, casi el 100% de los pacientes infectados desarrollan anomalías en la radiografía de tórax a los 10 días de la enfermedad. Por último, el SRAG casi siempre apareció en los primeros 10 días de exposición. Por tanto, la sospecha de SRAG y la evaluación diagnóstica se pueden limitar a los pacientes que tienen una enfermedad grave de vías respiratorias inferiores y una cierta exposición potencial al SRAG en los 10 días previos a la aparición de la enfermedad.

La confirmación de laboratorio de infección por coronavirus del SRAG en una fase precoz de la enfermedad ha sido problemática, incluso con análisis sensibles de PCR en tiempo real. A diferencia de la mayoría de las infecciones respiratorias virales, los títulos más altos de virus, o de ARN viral, se han encontrado en muestras clínicas de la segunda semana de enfermedad. Durante la primera semana, la mejor manera para detectar la infección es un análisis sensible de PCR o un inmunoanálisis enzimático sensible para el antígeno de la proteína N aplicado a las muestras respiratorias y séricas. Durante la segunda semana de enfermedad, las muestras respiratorias y las heces son las que más probabilidades tienen de ser positivas para el ARN viral. Debido a que la mayoría de la población es negativa para los anticuerpos de coronavirus del SRAG, la detección de dichos anticuerpos séricos es un indicador fiable de la infección. Los anticuerpos se han detectado en ocasiones a principios de la segunda semana de enfermedad, pero a veces no se detectan hasta 4 semanas después durante su evolución. Debido a que los anticuerpos persisten en el suero, se puede recoger una muestra tardía sin comprometer la capacidad para detectar anticuerpos. Los análisis serológicos, a diferencia de los de PCR, no se confunden por problemas de contaminación de la muestra. Debido a que los anticuerpos contra el coronavirus del SRAG aparecían pocas veces antes del brote de 2003, un solo resultado positivo en la prueba de anticuerpos en una persona enferma podría considerarse diagnóstico de una infección aguda por el coronavirus del SRAG. Sin embargo, debido a que la reaparición de este coronavirus tendrá un impacto considerable para la salud pública, social y económico, y debido a la presencia ocasional de anticuerpos con reacción cruzada inducidos por otros coronavirus, una prueba de neutralización para detectar anticuerpos y otra de confirmación por un laboratorio de referencia son necesarias para confirmar el diagnóstico. Los departamentos de salud pública han de ser consultados para cuestiones relativas a las pruebas diagnósticas del SRAG.[9]

Síndrome respiratorio de Oriente Medio

Aunque es poco lo que se sabe sobre la transmisión del coronavirus del MERS, parece apropiado mantener al respecto un planteamiento similar al del SRAG. El diagnóstico de infección por coronavirus del MERS debe considerarse en los pacientes con infección respiratoria aguda grave de causa desconocida y posible exposición o nexo epidemiológico con Oriente Medio. Los análisis de PCR se han utilizado para detectar ARN en muestras de vías respiratorias superiores e inferiores (nasofaríngeas, orofaríngeas y de esputo, aspirado traqueal y líquido de lavado broncoalveolar), suero, heces y orina. Un caso confirmado de infección por coronavirus del MERS requiere PCR positiva en al menos dos dianas génicas específicas o una sola diana positiva con secuenciación en una segunda.

Diversos análisis serológicos permiten detectar anticuerpos antinucleocápside y antiproteínas espiculares. La sensibilidad y la especificidad de estas pruebas para diagnosticar la infección por coronavirus del MERS en curso o pasada aún no se han determinado. Los departamentos de salud pública han de ser consultados para cuestiones relativas a las pruebas diagnósticas del MERS.

TRATAMIENTO

Tto

No se dispone de un tratamiento antiviral específico para las infecciones por coronavirus 229E, OC43, HKU1 y NL63, aunque la infección es leve y suele resolverse en unos pocos días o 1 semana. Los pacientes requieren tratamiento sintomático o, rara vez, tratamiento de las complicaciones de la infección.

El tratamiento de las infecciones por coronavirus del SRAG o el MERS es más complejo. En la actualidad ningún fármaco antiviral se ha demostrado eficaz. Ante la alta mortalidad generada por ambos virus y la falta de datos clínicos o *in vitro* que orienten el tratamiento, se recurre a medidas de abordaje de los síntomas, como la ventilación mecánica y la oxigenación (cap. 104). En el brote de SRAG, los datos obtenidos *in vitro* registraron escasa o nula eficacia de ribavirina e indicaron que el interferón α, la inmunoglobulina de fase convaleciente del SRAG y la combinación de lopinavir más ritonavir pueden resultar útiles. Aunque fueron muchas las personas tratadas durante el brote, la falta de grupos control hizo imposible determinar qué tratamientos, en caso de existir, eran beneficiosos. Para el coronavirus del MERS, los datos *in vitro* revelaron efectos inhibidores en varios fármacos antivirales, como interferones, ribavirina, ciclosporina A y ácido micofenólico. No obstante, no se dispone de información sobre su eficacia en la infección humana.

PREVENCIÓN

El lavado de las manos y otras medidas de control de la infección probablemente disminuyan la propagación de coronavirus a nivel doméstico, en centros sanitarios y en otros contextos. Estas estrategias se centran en reforzar la necesidad de que los pacientes con enfermedades respiratorias se cubran la nariz y la boca al toser o estornudar, que usen tejidos para contener las secreciones respiratorias y que se laven las manos tras el contacto con secreciones respiratorias. El personal debería respetar las prácticas adecuadas de control de la infección.

A los 4 meses del inicio del brote de SRAG en 2003, se contuvo dicho brote y se detuvo la transmisión interpersonal. Esto se logró sin una vacuna ni terapia antiviral eficaz, gracias a la implementación exhaustiva de las medidas clásicas de salud pública de detección y aislamiento de los casos, asociada al rastreo y tratamiento de los contactos, incluyendo la cuarentena de los contactos. El bajo riesgo de contagio del SRAG en la fase temprana de la enfermedad y la ínfima tasa de infecciones asintomáticas fueron factores decisivos del éxito de estas medidas preventivas.

Los casos de infección por coronavirus del SRAG en laboratorios, y la subsiguiente transmisión de la enfermedad a otras personas, refuerza la relevancia de un estricto seguimiento de las normas de seguridad en el laboratorio. Debido a que la reaparición del SRAG podría causar una propagación global, los profesionales de salud pública y el personal sanitario a nivel local, nacional y global deben ser alertados con rapidez y actualizarse con regularidad sobre los nuevos casos y la situación de la transmisión.

Para los pacientes infectados por coronavirus del SRAG o el MERS en el entorno hospitalario se recomienda un meticuloso seguimiento de las precauciones estándar de contacto y de transmisión aérea. Las infecciones por coronavirus del MERS continúan produciéndose en Oriente Medio, y los estamentos de salud pública locales, nacionales e internacionales han de ser inmediatamente informados de cada caso. Está en curso el desarrollo de vacunas contra el SRAG y el MERS.

PRONÓSTICO

Los pacientes con infecciones por coronavirus extrahospitalarias suelen recuperarse por completo. Sin embargo, los que presentan afectación cardíaca, pulmonar o inmunitaria corren riesgo de enfermedad de las vías respiratorias inferiores más grave y los brotes de infección por coronavirus en ancianos ingresados en centros de cuidados crónicos pueden generar tasas elevadas de enfermedad de las vías respiratorias inferiores y mortalidad. En el brote de SRAG, alrededor del 10% de los pacientes murieron. La mortalidad fue máxima, del orden del 50%, en los ancianos y las personas con enfermedades subyacentes. Aunque muchos supervivientes de la infección por coronavirus del SRAG parecieron recuperarse por completo 6 meses o más después de la enfermedad, hasta el 25% de los afectados registraron alteraciones pulmonares, como opacidades en vidrio esmerilado en la radiografía de tórax o resultados anómalos en las pruebas de función pulmonar (p. ej., menor capacidad de difusión). El índice de letalidad inicialmente notificado para el MERS fue del orden del 40%, aunque muchos de los fallecidos eran personas de edad avanzada con enfermedades concomitantes, por lo que probablemente dicho índice sea inferior al identificar los casos menos graves.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

367

SARAMPIÓN

MARTIN WEISSE Y MARK PAPANIA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El sarampión es una enfermedad viral sistémica y muy contagiosa, caracterizada por exantema maculopapular generalizado, fiebre, tos, rinitis y conjuntivitis. El virus del sarampión es un virus ARN de cadena negativa del género *Morbillivirus,* familia *Paramyxoviridae,* con 1 solo serotipo y 24 genotipos.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

En la era prevacunal, el sarampión era una afección prácticamente universal en la infancia, que afectaba a casi todos los niños antes de los 15 años. Como resultado de la alta cobertura vacunal, el sarampión no es endémico en EE. UU. desde hace más de una década (incidencia < 1 caso/millón de personas).[2] Sin embargo, siguen registrándose anualmente casos de sarampión en el país debido a la importación del virus de otros países, seguida de una limitada transmisión local.[3] Muchos otros países han eliminado el sarampión endémico, entre ellos casi todos los del continente americano. No obstante, desgraciadamente el sarampión sigue siendo endémico en otros países, tanto desarrollados como en vías de desarrollo, y en 2013 causó una cifra estimada de 145.000 muertes en todo el mundo, frente a una estimación de 545.000 muertes en 2000. Los países del sudeste asiático concentran actualmente alrededor del 25% de la mortalidad por sarampión, mientras que en los países africanos se registra alrededor del 50%. Se estima que en 2013 se produjeron en la India en torno a 10.000 muertes por sarampión, la cifra más alta en todo el mundo, que representa alrededor del 7% del total mundial estimado de fallecimientos.[4]

El sarampión, que es una de las enfermedades más contagiosas que existen, infecta a más del 90% de las personas sensibles y en contacto cercano con un paciente infectado. El virus causal se transmite principalmente por contacto directo con gotículas respiratorias grandes, aunque la propagación aérea también es posible. Las personas con sarampión son consideradas infecciosas desde 4 días antes de la aparición del exantema y hasta 4 días después de este. Los pacientes inmunodeprimidos eliminan el virus durante un tiempo prolongado y han de ser considerados infecciosos mientras tengan síntomas catarrales.

La infección por el virus del sarampión y la vacunación contra este confieren, en general, inmunidad permanente. Sin embargo, los títulos de anticuerpos son más bajos después de la vacunación y disminuyen con el tiempo en ausencia de reexposición.[5] Estudios serológicos llevados a cabo en EE. UU. muestran una seroprevalencia de anticuerpos contra el sarampión superior al 95% en mayores de 6 años, porcentaje que se encuentra por encima del nivel umbral de inmunización de la población (90-95%), necesario para mantener la interrupción de la transmisión endémica del sarampión. Los anticuerpos de la madre contra el sarampión, que son transferidos a través de la placenta, protegen durante los primeros meses de vida a los lactantes hijos de madres inmunizadas. Sin embargo, los títulos más bajos de anticuerpos de madres nacidas en la era vacunal dan lugar a menor transferencia de anticuerpos y aumento de la sensibilidad al sarampión en los niños.

BIOPATOLOGÍA

La infección por sarampión se produce generalmente por inhalación de gotículas infecciosas, que llegan hasta el epitelio respiratorio, o por inoculación directa en la conjuntiva. El virus se adhiere a las células huésped mediante su proteína hemaglutinina, mientras que su proteína de fusión permite la entrada del virus y facilita la propagación entre las células. El virus se replica inicialmente en los tejidos epiteliales respiratorios o en los ganglios linfáticos adyacentes. Una viremia primaria disemina el virus hasta los tejidos reticuloendoteliales de amígdalas, pulmones, tubo digestivo, bazo y ganglios linfáticos alejados. Varios días después, el inicio de síntomas prodrómicos anuncia una viremia secundaria, que favorece la posterior propagación del virus a piel, vísceras, riñones y vejiga. Los cambios histológicos en piel y membranas mucosas consisten en la aparición de células gigantes epiteliales con infiltrados mononucleares alrededor y de edema. Las manchas de Koplik, que son lesiones inflamatorias de las glándulas submucosas bucales, tienen características histológicas similares.

El desarrollo de inmunoglobulina (Ig) M como anticuerpos coincide con la aparición del exantema; a lo largo de la semana siguiente aparecen los anticuerpos IgG, que suelen persistir durante toda la vida. La inmunidad celular también es fundamental para la resolución de la infección aguda. La infección por el virus del sarampión da lugar a importante inmunodepresión, que predispone a los pacientes infectados a sufrir infecciones secundarias bacterianas y virales, que aumentan la tasa de mortalidad por sarampión. No se conocen los mecanismos exactos de la inmunodepresión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación del sarampión es por lo general de 8 a 12 días, desde la exposición hasta el desarrollo de los primeros síntomas. Los síntomas prodrómicos del sarampión son fiebre asociada a tos, rinitis, conjuntivitis y manchas de Koplik, todo ello acompañado a menudo de malestar, mialgia y cefalea. La fiebre aumenta con la gravedad de los síntomas catarrales y alcanza sus valores máximos con la aparición del exantema; con frecuencia alcanza los 40-41 °C y puede persistir durante 6 días. Las manchas de Koplik, un enantema de pequeñas manchas de color blanco azulado sobre fondo rojo, de aparición en la mucosa bucal lateral a los dientes molares (fig. 367-1), se consideran patognomónicas de sarampión.[6] Las manchas de Koplik aparecen 1 día antes del exantema y no son visibles ya a los 2 días.

El exantema del sarampión (fig. 367-2) se presenta, por lo general, entre 2 y 6 días después de la aparición de los síntomas catarrales. Comienza en la cara o detrás de las orejas en forma de máculas rojas aisladas, que se tornan blancas a la presión. En 12-24 h, las máculas son ya papulosas y tienden a confluir. El exantema avanza de la cabeza hacia el tronco y las extremidades y mantiene el mismo patrón de progresión de máculas a pápulas coalescentes. Hacia el cuarto día desde el exantema, todo el cuerpo suele estar ya afectado, aunque es posible que manos y pies queden libres. El exantema va desapareciendo siguiendo el orden de aparición, es decir, de la cabeza a los pies, a menudo con intensa descamación durante las semanas siguientes. En personas de pigmentación oscura, el eritema resulta difícil de apreciar y es posible que el exantema se detecte mejor mediante tacto que a simple vista.



FIGURA 367-1. Típicas manchas de Koplik.

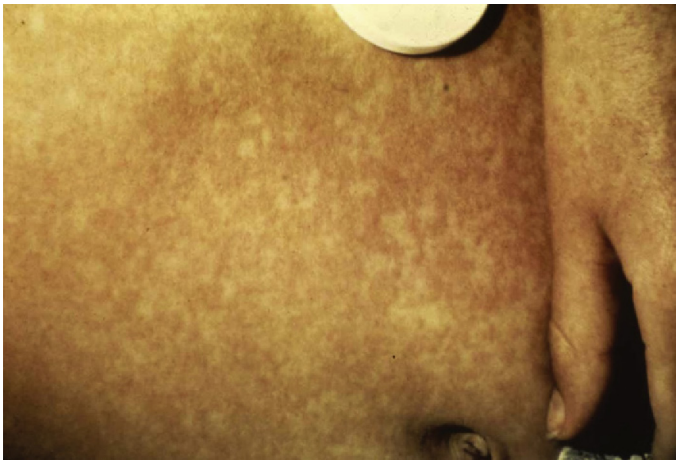

FIGURA 367-2. Erupción morbiliforme característica del sarampión, con amplias áreas de lesiones rojas maculopapulares confluentes e islas de piel normal.

booksmedicos.org

Variaciones importantes con respecto a la presentación clásica del sarampión son el «sarampión modificado», en pacientes que han recibido profilaxis con inmunoglobulina, y el «sarampión leve», en personas previamente vacunadas. En ambas variedades, cualquiera de los síntomas clásicos puede ser débil o inexistente. Estos casos son muy difíciles de diagnosticar en ausencia de exposición conocida al sarampión. Además, los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar una neumonía grave por sarampión sin exantema. El sarampión ha de ser considerado en cualquier paciente inmunodeprimido con neumonía de etiología desconocida.

Complicaciones

Las complicaciones más comunes del sarampión son diarrea, otitis media y neumonía. La diarrea se produce al inicio de la enfermedad y es probablemente consecuencia de la infección por el virus del sarampión intestinal. La diarrea asociada al sarampión contribuye sensiblemente a la morbimortalidad en pacientes desnutridos.[7] La neumonía es la complicación común más grave y es responsable de la mayoría de las muertes relacionadas con la enfermedad. La neumonía asociada a sarampión puede ser de células gigantes, debida a la infección directa por el virus del sarampión o tener su causa en un patógeno bacteriano secundario, sobre todo *Staphylococcus aureus* (cap. 288) o *Streptococcus pneumoniae* (cap. 289).

En general, los niños menores de 5 años y los adultos mayores de 20 presentan las tasas más altas de complicaciones. Estas no varían mucho en función del sexo, salvo para mujeres embarazadas, expuestas a riesgo elevado. El sarampión es especialmente peligroso durante el primer trimestre de gestación, cuando causa a menudo muerte fetal. Más adelante en el embarazo, la tasa de prematuridad es alta, al igual que la neumonía materna.

La desnutrición se asocia a tasas más altas de mortalidad, y los niños con carencia de vitamina A corren alto riesgo de queratoconjuntivitis grave, que puede generar ceguera. Los pacientes inmunodeprimidos (p. ej., con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], con cáncer o que están recibiendo quimioterapia o fármacos inmunodepresores, como esteroides) corren mayor riesgo de sufrir complicaciones graves por sarampión. Entre 1 y 2 semanas tras la aparición del sarampión se produce neumonía intersticial, que es la causa más común de muerte relacionada con sarampión en inmunodeprimidos. La encefalitis con cuerpos de inclusión del sarampión se produce en pacientes inmunodeprimidos entre 1 y 6 meses después del sarampión agudo y suele ser mortal.

La encefalomielitis postinfecciosa se registra en 1 de cada 1.000 casos de sarampión. Dentro de las 2 semanas siguientes a la aparición del exantema, los pacientes presentan cefalea, recidiva de fiebre, vómitos y rigidez de cuello. Hasta el 25% de los pacientes mueren y el 33% de los supervivientes sufren secuelas neurológicas. Los valores de IgG e IgM en líquido cefalorraquídeo pueden ser elevados, aunque no es posible aislar el virus, lo cual es indicativo de un proceso patológico autoinmunitario. Una complicación infrecuente del sarampión que afecta al sistema nervioso central es la panencefalitis esclerosante subaguda (cap. 370), enfermedad desmielinizante degenerativa debida a infección crónica. La panencefalitis subaguda esclerosante se produce años después de la infección aguda por el virus del sarampión y es casi siempre mortal.[8]

DIAGNÓSTICO

En muchos países, el sarampión se ha convertido en una enfermedad tan infrecuente que la mayoría de los médicos no han atendido nunca un caso. La clave para establecer el diagnóstico de sarampión consiste en considerarlo en cualquier paciente que presente erupción maculopapular generalizada y fiebre. El índice de sospecha debe elevarse si existen tos, rinitis y conjuntivitis y si en el área se está produciendo transmisión del virus del sarampión o si el paciente ha viajado al extranjero o ha tenido alguna relación con viajeros internacionales. Aunque las manchas de Koplik se consideran patognomónicas, su ausencia no excluye el diagnóstico. La falta de vacunación debe aumentar el nivel de sospecha, aunque el sarampión puede aparecer aun habiendo administrado dos dosis documentadas de la vacuna contra el sarampión.

La confirmación del sarampión requiere pruebas de laboratorio. La prueba de laboratorio estándar para el sarampión es un ensayo de anticuerpos IgM contra el sarampión en una sola muestra de suero. Sin embargo, durante los primeros 3 días de exantema, hasta el 25% de los casos pueden no presentar IgM detectable; es posible repetir la prueba si el exantema y la fiebre persisten durante 3 días. En ocasiones, la comparación de los títulos de anticuerpos IgG medidos en la fase aguda y en la convalecencia permite el diagnóstico. La orina, exudados faríngeos o muestras de sangre pueden ser enviados para cultivo del virus o para la detección del ARN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).[9] El análisis de la secuencia del genotipo resulta de ayuda para el seguimiento de la fuente del virus, para controlar los patrones de transmisión y para distinguir un caso leve de sarampión de una reacción a la vacuna en pacientes que han sido recientemente vacunados contra el sarampión.

Diagnóstico diferencial (tabla 367-1)

Otras infecciones virales que pueden confundirse con el sarampión son la rubéola (cap. 368), la infección por los virus del herpes humano de tipos 6 y 7 (cap. 374), la mononucleosis infecciosa (cap. 377) y la infección por parvovirus B19 (eritema infeccioso [cap. 371]). En general, estas infecciones tienen un curso más leve. Las infecciones bacterianas que pueden parecer sarampión son la sífilis secundaria (cap. 319), la escarlatina (cap. 290), el síndrome de shock tóxico estreptocócico o estafilocócico (cap. 439) y la leptospirosis (cap. 323). Las erupciones medicamentosas (cap. 440) y la enfermedad de Kawasaki (cap. 270) también han de ser valoradas. En ocasiones resulta extremadamente difícil distinguir las reacciones a la vacuna contra el sarampión, que consisten en fiebre y exantema, de un caso leve de sarampión. En poblaciones con índice elevado de vacunación, el sarampión es muy infrecuente y los síntomas clínicos pueden presentarse atenuados; los análisis serológicos y virológicos son fundamentales para distinguir el sarampión de otras enfermedades.

TRATAMIENTO

Tto

La vitamina A evita la ceguera por queratoconjuntivitis grave y reduce la mortalidad un 50%. Se recomienda el tratamiento con vitamina A para todos los niños con sarampión, en dosis de 50.000 UI para lactantes menores de 6 meses, 100.000 UI para niños de 6 a 12 meses y 200.000 UI para niños mayores de 1 año. En niños con signos clínicos de carencia de vitamina A debe administrarse una dosis adicional específica entre 2 y 4 semanas más tarde.[A1] No existen recomendaciones a favor ni en contra del tratamiento con vitamina A de adultos con sarampión.

No se recomiendan antivirales específicos ni otros tratamientos para el sarampión. La ribavirina, la isoprinosina y el interferón α han demostrado modestos beneficios en estudios reducidos, pero no se han realizado ensayos controlados. Para la mayoría de los pacientes, el tratamiento del sarampión es sintomático y consiste en la administración de antitérmicos, analgésicos y líquidos para mantener la hidratación.

PREVENCIÓN

Vacunación

Las vacunas de virus del sarampión vivo atenuado (cap. 18) constituyen el mejor medio para prevenir la enfermedad. Aunque las cepas de virus vacunales varían según el fabricante, todas ofrecen una protección equivalente. La vacuna del sarampión generalmente se administra como parte de la vacuna contra el sarampión, la rubéola y las paperas (SRP) o de la vacuna contra el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela (SRPV). Las vacunas contra el sarampión se administran al mismo tiempo que otras vacunas de virus vivos o muertos. En EE. UU., la primera dosis de la

TABLA 367-1 GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SARAMPIÓN

	CONJUNTIVITIS	RINITIS	FARINGITIS	ENANTEMA	LEUCOCITOSIS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DISPONIBLES
Sarampión	++	++	0	+	0	Sí
Rubéola	±	0	0	0	0	Sí
Exantema súbito	0	0	0	0	0	Sí
Infección por enterovirus	0	0	±	±	0	Sí
Infección por adenovirus	+	+	+	0	0	Sí
Escarlatina	0	0	++	+	+	Sí
Mononucleosis infecciosa	0	0	++	+	±	Sí
Exantema medicamentoso	0	0	0	0	0	No

0 = no presente habitualmente o pruebas no disponibles; ± = variable en cuanto a presentación; + = presente: prueba disponible (cultivo de virus o bacteria, serología); ++ = presente y grave.
Modificado de Brunell PA. Measles. In: Ausiello D, Goldman L, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2477.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vacuna contra el sarampión se administra generalmente entre los 12 y los 15 meses de edad, aunque se aplica a los 6 meses cuando se trata de niños con alto riesgo de exposición al sarampión, por ejemplo, por viajes al extranjero. Se recomienda una segunda dosis cuando el niño comienza a ir a la escuela, entre los 4 y los 6 años. Los niños infectados por el VIH deben ser vacunados siguiendo el mismo calendario si no presentan inmunodepresión grave. Los afectados por infección perinatal por el VIH que recibieron la vacunación contra el sarampión antes de recibir tratamiento antirretroviral (TAR) deben ser revacunados con dos dosis una vez establecido TAR eficaz.[10,11]

En países en vías de desarrollo en los que la transmisión infantil está muy extendida y la mortalidad es alta, la primera dosis vacunal se administra a los 9 meses. La Organización Mundial de la Salud recomienda vacunar también a lactantes con infección conocida o supuesta por el VIH a los 6 meses[A2] (cap. 18). La mayoría de los países recomiendan, asimismo, la administración sistemática de una segunda dosis a diferentes edades o proporcionan una segunda oportunidad de vacunación en las campañas masivas para asegurar la protección. Sin embargo, la prioridad es siempre una alta tasa de cobertura de la primera dosis.

Las contraindicaciones para la vacunación contra el sarampión son embarazo, inmunodeficiencia, leucemia y otras enfermedades inmunodepresoras, la administración de fármacos inmunodepresores como corticoesteroides sistémicos o antimetabolitos y la tuberculosis activa no tratada. Se deben extremar las precauciones cuando se contemple la vacunación en pacientes con alergias graves a la gelatina, la neomicina u otros componentes de la vacuna o con antecedentes de púrpura trombocitopénica. Las personas con infección por el VIH deben ser vacunadas contra el sarampión, a menos que presenten signos de grave inmunodepresión.

Son reacciones adversas frecuentes después de la vacunación contra el sarampión la fiebre transitoria y el exantema leve, que se producen aproximadamente en el 5% de los vacunados. Episodios adversos más graves, aunque infrecuentes, son convulsiones febriles (< 1 caso/10.000 dosis) y púrpura trombocitopénica de origen inmunológico (< 2 casos/100.000 dosis).[12,13]

Prevención de la transmisión del virus del sarampión

Para prevenir la transmisión del sarampión, se debe reducir al mínimo el contacto entre las personas con sarampión probable o confirmado y las que puedan ser sensibles al sarampión; en pacientes hospitalizados, están indicados aislamiento y medidas de precaución relacionadas con el contagio por aire. Cuando se sospeche un caso de sarampión, se debe avisar inmediatamente al departamento de salud local para la aplicación de medidas preventivas de la transmisión del virus.

Profilaxis postexposición

Salvo que esté contraindicada, se recomienda la vacunación de todas las personas vulnerables de 6 meses de edad o mayores que hayan sido identificadas en un plazo de 72 h tras la exposición al sarampión, con objeto de prevenir la enfermedad o alterar su curso.[A3] A las personas vulnerables que convivan con afectados por sarampión debe administrárseles inmunoglobulina dentro de los 6 días siguientes a la exposición, especialmente si son demasiado jóvenes (del nacimiento a los 6 meses) para la vacunación, si presentan contraindicaciones (p. ej., embarazo, inmunodeficiencia) o no fueron identificadas en las 72 h siguientes a la exposición. La inmunoglobulina previene el sarampión o atenúa su gravedad.

PRONÓSTICO

En poblaciones con buena alimentación y con acceso a atención médica adecuada el índice de letalidad suele ser de 1-3 muertes/1.000 casos, aunque en algunos países en vías de desarrollo se registran tasas de hasta el 20%, como consecuencia de la desnutrición, el acceso limitado a la sanidad y la inmunodeficiencia. La mayoría de las muertes por sarampión se asocian a neumonía o encefalitis. El tratamiento antimicrobiano de las infecciones secundarias, especialmente neumonías, reduce considerablemente las muertes por sarampión. La carencia de vitamina A se asocia a enfermedad más grave, ceguera y aumento de la mortalidad por causas respiratorias y diarreicas y la administración de suplementos de vitamina A reduce la gravedad de tales complicaciones. Los pacientes con infección por el VIH y otras enfermedades que cursan con inmunodepresión presentan a menudo trastornos más graves, con tasas más altas de complicaciones y mortalidad.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Sudfeld CR, Navar AM, Halsey NA. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. *Int J Epidemiol*. 2010;39(suppl 1):i48-i55.

A2. Chandwani S, Beeler J, Li H, et al. Safety and immunogenicity of early measles vaccination in children born to HIV-infected mothers in the United States: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) protocol 225. *J Infect Dis*. 2011;204(suppl 1):S179-S189.

A3. Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, et al. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4. CD010056.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

368

RUBÉOLA

SUSAN E. REEF

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La rubéola es una enfermedad viral aguda que suele presentarse con un exantema maculopapular generalizado de 1-3 días de duración, febrícula o normotermia, y síntomas clínicos asociados, como adenopatías, artropatía y conjuntivitis. Sin embargo, alrededor del 20-50% de las personas infectadas con rubéola pueden no tener exantema ni otros síntomas.

Organismo patógeno

El virus de la rubéola pertenece a la familia *Togaviridae* y al género *Rubivirus*. El virus tiene un ARN monocatenario con envoltura y un único tipo antigénico. Mide 50-70 nm de diámetro y tiene dos proteínas de envoltura (E1, E2) y una proteína del núcleo (c). La proteína del núcleo está rodeada por una envoltura lipoproteica monocapa con proyecciones espiculares que contienen las dos glucoproteínas, E1 y E2. El ser humano es el único reservorio conocido.

EPIDEMIOLOGÍA

En la era prevacunal, se producía una epidemia de rubéola aproximadamente cada 6-9 años en EE. UU. Se estima que la última epidemia a gran escala en América, que se produjo en 1964-1965, afectó a alrededor de 12,5 millones de personas, con alrededor de 20.000 casos de síndrome de rubéola congénita. En 1969, las vacunas vivas atenuadas contra la rubéola fueron autorizadas en EE. UU. y se introdujeron en el programa de inmunización infantil sistemática. La estrategia inicial de vacunación contra la rubéola se centró en los niños de 12 meses de edad hasta la pubertad, con una campaña masiva de actualización. Durante los primeros 8 años del programa de vacunación, el número de casos de rubéola y de síndrome de rubéola congénita disminuyó en un 78 y un 66%, respectivamente. Sin embargo, en 1977-1978 se produjo una reaparición de la rubéola entre los adolescentes y adultos jóvenes, por lo que el programa de vacunación contra la rubéola se modificó para incluir a las niñas pospúberes susceptibles, las personas que cumplían el servicio militar, los estudiantes universitarios y las personas que estaban en ciertos contextos laborales (p. ej., asistencia sanitaria). En 1979, la vacuna contra el virus de la rubéola RA 27/3 sustituyó a las otras vacunas contra la rubéola (HPV-77 y Cendehill). Desde 2003, se han descrito menos de 18 casos anuales en EE. UU. y la rubéola ya no es endémica en dicho país.[1]

El éxito de la vacunación en América ha hecho que el número de casos de rubéola notificado haya descendido de 135.947 en 1998 a 11 en 2013 y, en 2009, se comunicó en Argentina el último de rubéola endémica. En Europa, casi todos los casos de la enfermedad se registraron en Polonia.[2]

Pese a que la rubéola y el síndrome de rubéola congénita ya no son endémicos en el hemisferio occidental, siguen siendo un problema relevante a nivel de salud pública mundial. Para la mayoría de los países, la epidemiología de la rubéola refleja la observada en EE. UU. durante la época prevacunal, cuando la rubéola afectaba sobre todo a los niños. El número de casos de rubéola notificados en todo el mundo ha disminuido de 875.000 en 1999 a unos 101.331 en 2013, pero la incidencia está muy subestimada porque los casos de rubéola en muchos países se identifican por la vigilancia de los casos de sarampión, que se centra solo en la detección de casos sospechosos de sarampión. Incluso países desarrollados como Japón continúan notificando brotes.[3] El número anual de nuevos casos de síndrome de rubéola congénita en todo el mundo se estima en 100.000 durante 2010.

Durante las décadas de los setenta y ochenta, el uso de vacunas que contienen la de la rubéola (VCR) se limitaba sobre todo a los países industrializados. El número de países miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que usaban VCR en los calendarios nacionales de vacunación infantil aumentó de 83 (43%) en 1996 a 141 en 2014. A partir del final de 2013, el control de la rubéola y la prevención del síndrome de rubéola congénita o los objetivos de su eliminación se han establecido en cuatro de las seis regiones de la OMS (América, Europa, Pacífico occidental y Sudeste Asiático). En 2013, las otras dos regiones de la OMS (es decir, Mediterráneo

booksmedicos.org

vacuna contra el sarampión se administra generalmente entre los 12 y los 15 meses de edad, aunque se aplica a los 6 meses cuando se trata de niños con alto riesgo de exposición al sarampión, por ejemplo, por viajes al extranjero. Se recomienda una segunda dosis cuando el niño comienza a ir a la escuela, entre los 4 y los 6 años. Los niños infectados por el VIH deben ser vacunados siguiendo el mismo calendario si no presentan inmunodepresión grave. Los afectados por infección perinatal por el VIH que recibieron la vacunación contra el sarampión antes de recibir tratamiento antirretroviral (TAR) deben ser revacunados con dos dosis una vez establecido TAR eficaz.[10,11]

En países en vías de desarrollo en los que la transmisión infantil está muy extendida y la mortalidad es alta, la primera dosis vacunal se administra a los 9 meses. La Organización Mundial de la Salud recomienda vacunar también a lactantes con infección conocida o supuesta por el VIH a los 6 meses[A2] (cap. 18). La mayoría de los países recomiendan, asimismo, la administración sistemática de una segunda dosis a diferentes edades o proporcionan una segunda oportunidad de vacunación en las campañas masivas para asegurar la protección. Sin embargo, la prioridad es siempre una alta tasa de cobertura de la primera dosis.

Las contraindicaciones para la vacunación contra el sarampión son embarazo, inmunodeficiencia, leucemia y otras enfermedades inmunodepresoras, la administración de fármacos inmunodepresores como corticoesteroides sistémicos o antimetabolitos y la tuberculosis activa no tratada. Se deben extremar las precauciones cuando se contemple la vacunación en pacientes con alergias graves a la gelatina, la neomicina u otros componentes de la vacuna o con antecedentes de púrpura trombocitopénica. Las personas con infección por el VIH deben ser vacunadas contra el sarampión, a menos que presenten signos de grave inmunodepresión.

Son reacciones adversas frecuentes después de la vacunación contra el sarampión la fiebre transitoria y el exantema leve, que se producen aproximadamente en el 5% de los vacunados. Episodios adversos más graves, aunque infrecuentes, son convulsiones febriles (< 1 caso/10.000 dosis) y púrpura trombocitopénica de origen inmunológico (< 2 casos/100.000 dosis).[12,13]

Prevención de la transmisión del virus del sarampión

Para prevenir la transmisión del sarampión, se debe reducir al mínimo el contacto entre las personas con sarampión probable o confirmado y las que puedan ser sensibles al sarampión; en pacientes hospitalizados, están indicados aislamiento y medidas de precaución relacionadas con el contagio por aire. Cuando se sospeche un caso de sarampión, se debe avisar inmediatamente al departamento de salud local para la aplicación de medidas preventivas de la transmisión del virus.

Profilaxis postexposición

Salvo que esté contraindicada, se recomienda la vacunación de todas las personas vulnerables de 6 meses de edad o mayores que hayan sido identificadas en un plazo de 72 h tras la exposición al sarampión, con objeto de prevenir la enfermedad o alterar su curso.[A3] A las personas vulnerables que convivan con afectados por sarampión debe administrárseles inmunoglobulina dentro de los 6 días siguientes a la exposición, especialmente si son demasiado jóvenes (del nacimiento a los 6 meses) para la vacunación, si presentan contraindicaciones (p. ej., embarazo, inmunodeficiencia) o no fueron identificadas en las 72 h siguientes a la exposición. La inmunoglobulina previene el sarampión o atenúa su gravedad.

PRONÓSTICO

En poblaciones con buena alimentación y con acceso a atención médica adecuada el índice de letalidad suele ser de 1-3 muertes/1.000 casos, aunque en algunos países en vías de desarrollo se registran tasas de hasta el 20%, como consecuencia de la desnutrición, el acceso limitado a la sanidad y la inmunodeficiencia. La mayoría de las muertes por sarampión se asocian a neumonía o encefalitis. El tratamiento antimicrobiano de las infecciones secundarias, especialmente neumonías, reduce considerablemente las muertes por sarampión. La carencia de vitamina A se asocia a enfermedad más grave, ceguera y aumento de la mortalidad por causas respiratorias y diarreicas y la administración de suplementos de vitamina A reduce la gravedad de tales complicaciones. Los pacientes con infección por el VIH y otras enfermedades que cursan con inmunodepresión presentan a menudo trastornos más graves, con tasas más altas de complicaciones y mortalidad.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Sudfeld CR, Navar AM, Halsey NA. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. *Int J Epidemiol*. 2010;39(suppl 1):i48-i55.

A2. Chandwani S, Beeler J, Li H, et al. Safety and immunogenicity of early measles vaccination in children born to HIV-infected mothers in the United States: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) protocol 225. *J Infect Dis*. 2011;204(suppl 1):S179-S189.

A3. Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, et al. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4. CD010056.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

368

RUBÉOLA

SUSAN E. REEF

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La rubéola es una enfermedad viral aguda que suele presentarse con un exantema maculopapular generalizado de 1-3 días de duración, febrícula o normotermia, y síntomas clínicos asociados, como adenopatías, artropatía y conjuntivitis. Sin embargo, alrededor del 20-50% de las personas infectadas con rubéola pueden no tener exantema ni otros síntomas.

Organismo patógeno

El virus de la rubéola pertenece a la familia *Togaviridae* y al género *Rubivirus*. El virus tiene un ARN monocatenario con envoltura y un único tipo antigénico. Mide 50-70 nm de diámetro y tiene dos proteínas de envoltura (E1, E2) y una proteína del núcleo (c). La proteína del núcleo está rodeada por una envoltura lipoproteica monocapa con proyecciones espiculares que contienen las dos glucoproteínas, E1 y E2. El ser humano es el único reservorio conocido.

EPIDEMIOLOGÍA

En la era prevacunal, se producía una epidemia de rubéola aproximadamente cada 6-9 años en EE. UU. Se estima que la última epidemia a gran escala en América, que se produjo en 1964-1965, afectó a alrededor de 12,5 millones de personas, con alrededor de 20.000 casos de síndrome de rubéola congénita. En 1969, las vacunas vivas atenuadas contra la rubéola fueron autorizadas en EE. UU. y se introdujeron en el programa de inmunización infantil sistemática. La estrategia inicial de vacunación contra la rubéola se centró en los niños de 12 meses de edad hasta la pubertad, con una campaña masiva de actualización. Durante los primeros 8 años del programa de vacunación, el número de casos de rubéola y de síndrome de rubéola congénita disminuyó en un 78 y un 66%, respectivamente. Sin embargo, en 1977-1978 se produjo una reaparición de la rubéola entre los adolescentes y adultos jóvenes, por lo que el programa de vacunación contra la rubéola se modificó para incluir a las niñas pospúberes susceptibles, las personas que cumplían el servicio militar, los estudiantes universitarios y las personas que estaban en ciertos contextos laborales (p. ej., asistencia sanitaria). En 1979, la vacuna contra el virus de la rubéola RA 27/3 sustituyó a las otras vacunas contra la rubéola (HPV-77 y Cendehill). Desde 2003, se han descrito menos de 18 casos anuales en EE. UU. y la rubéola ya no es endémica en dicho país.[1]

El éxito de la vacunación en América ha hecho que el número de casos de rubéola notificado haya descendido de 135.947 en 1998 a 11 en 2013 y, en 2009, se comunicó en Argentina el último de rubéola endémica. En Europa, casi todos los casos de la enfermedad se registraron en Polonia.[2]

Pese a que la rubéola y el síndrome de rubéola congénita ya no son endémicos en el hemisferio occidental, siguen siendo un problema relevante a nivel de salud pública mundial. Para la mayoría de los países, la epidemiología de la rubéola refleja la observada en EE. UU. durante la época prevacunal, cuando la rubéola afectaba sobre todo a los niños. El número de casos de rubéola notificados en todo el mundo ha disminuido de 875.000 en 1999 a unos 101.331 en 2013, pero la incidencia está muy subestimada porque los casos de rubéola en muchos países se identifican por la vigilancia de los casos de sarampión, que se centra solo en la detección de casos sospechosos de sarampión. Incluso países desarrollados como Japón continúan notificando brotes.[3] El número anual de nuevos casos de síndrome de rubéola congénita en todo el mundo se estima en 100.000 durante 2010.

Durante las décadas de los setenta y ochenta, el uso de vacunas que contienen la de la rubéola (VCR) se limitaba sobre todo a los países industrializados. El número de países miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que usaban VCR en los calendarios nacionales de vacunación infantil aumentó de 83 (43%) en 1996 a 141 en 2014. A partir del final de 2013, el control de la rubéola y la prevención del síndrome de rubéola congénita o los objetivos de su eliminación se han establecido en cuatro de las seis regiones de la OMS (América, Europa, Pacífico occidental y Sudeste Asiático). En 2013, las otras dos regiones de la OMS (es decir, Mediterráneo

booksmedicos.org

oriental y África) no establecieron el control de la rubéola congénita regional ni del síndrome de rubéola como metas regionales de prevención.[4]

BIOPATOLOGÍA

Rubéola

El virus de la rubéola se transmite de forma interpersonal por las gotitas desprendidas de las secreciones respiratorias de personas infectadas. El primer punto de entrada es la nasofaringe, donde se produce la replicación y luego se propaga a los ganglios linfáticos. La viremia posterior puede propagarse a varios órganos, incluida la placenta. La viremia se produce entre 8 y 9 días después de la exposición y alcanza el máximo a los 10-17 días, justo antes de la aparición del exantema, que suele producirse 16-18 días después de la exposición. Aunque las personas con rubéola se consideran solo moderadamente contagiosas, pueden propagar el virus desde 7 días antes de la aparición del exantema hasta unos 5-7 días o más tras su desaparición. Las personas con infecciones clínicas y subclínicas se consideran contagiosas.

Rubéola congénita

La viremia de la rubéola puede infectar la placenta de las mujeres embarazadas, y la replicación viral puede infectar todos los órganos fetales. En las muestras tisulares, las infecciones por el virus de la rubéola tienen efectos diversos, que oscilan desde pequeños focos de células infectadas en el tejido aparentemente sano a hipoplasia, vasculitis generalizada y destrucción celular. El sello distintivo de la infección fetal es una infección crónica que persiste durante toda la vida del feto, con excreción del virus en niños de hasta 1 año de edad.

Los lactantes con síndrome de rubéola congénita pueden excretar grandes cantidades de virus en las secreciones corporales, sobre todo de la faringe. El virus de la rubéola se puede detectar en las secreciones nasofaríngeas de más del 80% de los lactantes durante el primer mes de vida. El virus se encuentra en el 11% de los lactantes infectados entre 9 y 12 meses de edad y solo en el 3% en el segundo año de vida. La excreción del virus por los lactantes con síndrome de rubéola congénita puede causar brotes nosocomiales, por lo que solo las personas inmunes a él deben estar en contacto con los lactantes con síndrome de rubéola congénita o con infección congénita, incluso en ausencia de signos clínicos del síndrome.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Rubéola adquirida en la etapa posnatal

La rubéola adquirida, que se produce en el 50-80% de las personas infectadas con el virus de la rubéola, se caracteriza por un exantema maculopapular generalizado que suele persistir durante 1-3 días (fig. 368-1). El exantema suele empezar en la cara y el cuello, con progresión descendente. El exantema es más tenue que el del sarampión (cap. 367) y no confluye. Debido a la sutileza del exantema, puede ser difícil de detectar en las personas de piel más oscura. Los niños suelen tener pocos o ningún síntoma prodrómico, por lo que el exantema suele ser el primer signo de enfermedad. Sin embargo, en los niños mayores y los adultos, un pródromo de 1-5 días de febrícula, malestar general y síntomas respiratorios de vías altas suele preceder al exantema. El período de incubación es de 14 días, con un rango de 12-23 días. Pueden aparecer adenopatías, sobre todo a nivel occipital y retroauricular, durante la segunda semana después de la exposición.



FIGURA 368-1. Exantema de la rubéola en la piel de la espalda de un niño. La distribución es similar a la del sarampión, pero las lesiones tienen un color rojo menos intenso. (Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 712.)

La enfermedad de la rubéola suele ser leve y provoca pocas complicaciones. La artralgia y la artritis son frecuentes en adultos infectados, sobre todo en las mujeres pospúberes. Otras complicaciones menos comunes son la trombocitopenia (1:3.000 casos de rubéola) y la encefalitis (1:6.000 casos de rubéola).

Síndrome de rubéola congénita

Las consecuencias más graves de la infección por el virus de la rubéola se producen cuando una mujer se infecta durante el embarazo, sobre todo durante el primer trimestre. Las complicaciones pueden consistir en aborto espontáneo, muerte fetal o nacimiento de un niño con una serie de anomalías congénitas que constituyen el síndrome de rubéola congénita. Los defectos más comunes de este síndrome afectan a los ojos (p. ej., cataratas, retinopatía pigmentaria, microftalmía, glaucoma congénito), los oídos (p. ej., hipoacusia neurosensorial) y el corazón (p. ej., persistencia del conducto arterioso, estenosis de la arteria pulmonar). Otras manifestaciones clínicas del síndrome de rubéola congénita pueden consistir en microcefalia, retraso del desarrollo y púrpura, incluida la eritropoyesis cutánea (síndrome de *muffin* de arándanos).

Entre las mujeres embarazadas infectadas por el virus de la rubéola durante las primeras 10 semanas de gestación, hasta el 90% de sus lactantes nacidos vivos puede tener el síndrome de rubéola congénita. Entre las mujeres infectadas durante las primeras 20 semanas de gestación, la tasa de síndrome de rubéola congénita en los bebés nacidos vivos es del 20%. Los lactantes que nacen con la infección por el virus de la rubéola, pero que no tienen ningún signo o síntoma aparente del síndrome de rubéola congénita se denominan simplemente recién nacidos con infección congénita por rubéola.

DIAGNÓSTICO

Rubéola adquirida en la etapa posnatal

Debido a que muchas enfermedades exantemáticas pueden simular una infección por el virus de la rubéola y dado que el 20-50% de las infecciones por este virus pueden ser subclínicas, las pruebas de laboratorio son la única manera de confirmar el diagnóstico. Algunas enfermedades con presentación clínica similar a la de la rubéola son la escarlatina (cap. 290), la roséola (cap. 439), la quinta enfermedad (cap. 371) y el sarampión (cap. 367).

Las pruebas serológicas son el método más habitual para el diagnóstico de la rubéola adquirida. Los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M se suelen detectar durante un máximo de 6 semanas después del inicio del exantema. Debido a que los anticuerpos IgM pueden no ser detectables antes del quinto día de la erupción, las pruebas serológicas no se deben repetir antes de ese día. El diagnóstico también puede establecerse basándose en un aumento significativo del título de anticuerpos IgG en muestras emparejadas de las fases aguda y de convalecencia. La muestra de suero aguda debe extraerse en los 7-10 días posteriores a la aparición del exantema y la de convalecencia debe recogerse 14-21 días después de la primera.

El virus de la rubéola se puede aislar en muestras de la nasofaringe (nasal, faríngea), sangre, orina y líquido cefalorraquídeo de las personas con rubéola y síndrome de rubéola congénita. Los resultados positivos son más frecuentes a partir de exudados faríngeos. El virus se puede aislar durante el período prodrómico y hasta 2 semanas después del inicio del exantema. Para los cultivos virales, las muestras deben obtenerse durante el momento de la máxima secreción viral (hasta 4 días después de la aparición del exantema). Durante los primeros 4 días tras la aparición del exantema, la detección del ARN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) es más sensible que el análisis de IgM contra el virus.

Diagnóstico en mujeres embarazadas

En EE. UU., todas las mujeres embarazadas deben someterse al cribado de anticuerpos IgG contra la rubéola como parte de la asistencia prenatal rutinaria. Las embarazadas que tienen un resultado positivo en la prueba serológica para el anticuerpo IgG antirrubéola se consideran inmunes si no tienen antecedentes recientes de exposición al virus. Las embarazadas susceptibles deben vacunarse después del parto. Las gestantes expuestas al virus de la rubéola deben evaluarse para detectar la infección aguda mediante el análisis de anticuerpos IgM en el suero o de un aumento significativo de anticuerpos IgG entre los sueros de la fase aguda y de convalecencia. Las embarazadas con evidencia de infección aguda deben controlarse clínicamente y hay que determinar a qué edad gestacional se produjo la infección para evaluar el riesgo de infección fetal.

Rubéola congénita

El diagnóstico de síndrome de rubéola congénita en los lactantes puede confirmarse por métodos serológicos o virológicos. Los niños con síndrome de rubéola congénita

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pueden tener anticuerpos séricos IgM hasta un año después del nacimiento; sin embargo, el anticuerpo IgM puede no ser detectable durante el primer mes de vida. Por tanto, los lactantes menores de 1 mes con síntomas compatibles con síndrome de rubéola congénita deben evaluarse al mes de vida. El síndrome de rubéola congénita también se puede confirmar si se demuestra la persistencia del título sérico de IgG antirrubéola después del período esperado de transferencia pasiva de anticuerpos IgG maternos (es decir, cuando el título de IgG antirrubéola no disminuye al ritmo esperado de una dilución doble cada mes).

El virus de la rubéola en lactantes con infección congénita puede aislarse con mayor frecuencia a partir de exudados faríngeos y en menos ocasiones de la orina y muestras de líquido cefalorraquídeo. Los lactantes con rubéola congénita pueden excretar el virus durante un máximo de 1 año, pero las muestras para el aislamiento del virus tienen más probabilidades de ser positivas si se han obtenido en los primeros 6 meses tras el nacimiento. El virus de la rubéola en lactantes con síndrome de rubéola congénita también puede detectarse por RT-PCR usando las mismas muestras empleadas para el aislamiento viral.

TRATAMIENTO

Tto

No existe un tratamiento específico de la rubéola o del síndrome de rubéola congénita. Las personas con rubéola pueden requerir tratamiento sintomático para las manifestaciones clínicas como artralgias, mialgias y fiebre. Las manifestaciones clínicas específicas de los lactantes con síndrome de rubéola congénita deben ser evaluadas y tratadas por especialistas.

PREVENCIÓN

Inmunización pasiva

La administración de inmunoglobulina tras la exposición al virus de la rubéola no previene la infección o viremia, pero podría modificar o suprimir los síntomas. Por tanto, la inmunoglobulina no se recomienda para la profilaxis postexposición rutinaria de la rubéola en ninguna circunstancia.

Inmunización activa

Una dosis de vacuna viva atenuada contra la rubéola (RA 27/3, VCR) induce una seroconversión de anticuerpos IgG antirrubéola en el 95% o más de las personas. Se considera que la inmunidad es a largo plazo, probablemente de por vida. La VCR se encuentra disponible como una formulación monovalente o combinada con las vacunas del sarampión y parotiditis (SPR) y del sarampión, parotiditis y varicela (SPVR) (cap. 18).

En EE. UU., la política rutinaria de vacunación contra la rubéola consiste en inmunizar a los niños con la primera dosis de SPR a los 12-15 meses de edad y proporcionar una segunda dosis a los 4-6 años de edad. La vacuna SPVR también se puede administrar a niños de hasta 12 años. Las personas que nacieron en 1957 o después (a excepción de las mujeres en edad fértil que están embarazadas o que podrían estarlo) y que no tienen una contraindicación médica (p. ej., embarazo) deben recibir por lo menos una dosis de SPR salvo que hayan recibido una dosis de vacuna viva del virus de la rubéola o que tengan evidencia analítica de inmunidad o confirmación de laboratorio de la enfermedad. Los grupos de alto riesgo que deben considerarse objetivos de la vacunación son el personal sanitario, estudiantes universitarios, militares, viajeros internacionales y las mujeres no embarazadas en edad fértil.

En estudios de seguimiento de más de 2.700 mujeres susceptibles que no sabían que estaban embarazadas y que recibieron la vacuna de virus vivos atenuados contra la rubéola, ninguno de sus lactantes nació con síndrome de rubéola congénita. Sin embargo, debido al riesgo teórico de síndrome de rubéola congénita en los lactantes nacidos de mujeres embarazadas vacunadas con VCR, la vacuna no debería administrarse a mujeres embarazadas, y debe evitarse el embarazo durante al menos 28 días después de la vacunación. La administración de la VCR durante la gestación no suele considerarse una indicación para la interrupción del embarazo.

PRONÓSTICO

Debido a que la rubéola suele ser una enfermedad leve, el pronóstico es excelente, con recuperación completa en casi todas las personas. La encefalitis por rubéola tiene una mortalidad del 0-50%. El pronóstico de los lactantes con síndrome de rubéola congénita depende de sus manifestaciones clínicas y del acceso a la atención médica de calidad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

369

PAROTIDITIS EPIDÉMICA

JOHN W. GNANN, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La parotiditis epidémica, conocida mayoritariamente como paperas, es una infección viral sistémica y aguda, más frecuente en niños, que suele resolverse de manera espontánea y se caracteriza clínicamente por parotiditis no supurativa.

Organismo patógeno

El virus de las paperas pertenece a la familia *Paramyxoviridae*. Los viriones son partículas pleomorfas más o menos esféricas, con un diámetro medio de 200 nm y con envoltura. Las espículas de glucoproteínas sobresalen de la superficie de la envoltura. Una nucleocápside helicoidal integrada por nucleoproteínas y ARN monocatenario lineal, no segmentado y de sentido negativo, con un tamaño aproximado de 15,3 kilobases codifica 7 proteínas importantes, así como varias proteínas menores. El ser humano es el único huésped natural del virus de las paperas, si bien es posible inducir experimentalmente la infección en varias especies de mamíferos. *In vitro*, el virus se cultiva en diversas líneas celulares de mamíferos y en huevos de gallina embrionados.

EPIDEMIOLOGÍA

En las poblaciones urbanas no vacunadas, la parotiditis epidémica es una enfermedad de niños en edad escolar (de 5 a 9 años); a los 15 años, más del 90% de las personas presentan anticuerpos de parotiditis. Antes de la comercialización en EE. UU. de la vacuna contra las paperas, en 1967, era esta una enfermedad endémica, con un pico estacional entre enero y mayo. El mayor número de casos comunicados en EE. UU. se produjo en 1941, año en el que la incidencia de paperas fue de 250 casos por cada 100.000 habitantes. En 1968, cuando se empezó a introducir el uso clínico de la vacuna, la incidencia de parotiditis epidémica era de 76 casos por cada 100.000 habitantes. En 1985 se registraron solo 2.982 casos de paperas, con una incidencia de 1,1 por cada 100.000 habitantes, lo cual representa una disminución de 98% con respecto al número de casos notificados en 1967. Los brotes esporádicos registrados en escuelas secundarias entre 1985 y 2005 fueron atribuidos al fracaso de la vacuna primaria. Después de 1989, cuando el Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. emitió una recomendación para que todos los niños recibieran una segunda dosis de la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola al comenzar la escuela, el problema de la ineficacia de la vacuna primaria se redujo. En 2003, los CDC notificaron apenas 231 casos de parotiditis en EE. UU., el total anual más bajo jamás registrado. En 2006, sin embargo, se comunicaron 6.584 casos, con una incidencia nacional de 2,2 casos por cada 100.000 habitantes. Desde entonces se han producido varios brotes. En 2010, un brote de paperas produjo en Nueva York y Nueva Jersey 3.500 casos, siendo más alta la incidencia entre hombres de 13 a 17 años que asistían a centros escolares de tradición judía;[1] el 89% de los casos habían recibido al menos dos dosis de una vacuna que incluía las paperas, lo cual sugiere que su enfermedad se debía a exposición intensa, especialmente en hombres. En otro brote en la ciudad de Nueva York, en el 90% de los casos la persona había recibido una dosis de vacuna y en el 77% había recibido dos dosis. La eficacia de un régimen de dos dosis para la prevención de las paperas fue del 86%.[2] En un brote declarado en la isla de Guam en 2009 y 2010 se produjeron 505 casos de paperas en niños en edad escolar, a pesar de que el 93% había recibido dos dosis de vacuna; el hacinamiento en los hogares y las altas tasas de contacto entre los estudiantes fueron identificados como factores de riesgo de transmisión.[3] Aunque en los brotes recientes algunos casos puedan atribuirse a la falta de vacunación, la mayoría se debieron a ineficacia primaria (respuesta inmunitaria inicial insuficiente) o secundaria (respuesta inmunitaria decreciente) de la vacuna, lo cual sugiere la necesidad bien de una vacuna contra las paperas que confiera una protección de mayor duración bien de una revisión de la política de vacunación centrada en adultos jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

La parotiditis epidémica es muy contagiosa y se transmite experimentalmente por inoculación del virus en la mucosa nasal o bucal, lo cual indica que la mayoría de las infecciones naturales son el resultado de la propagación por gotículas a partir de secreciones de las vías respiratorias superiores. El período medio de incubación para las paperas es de 18 días. La replicación viral primaria tiene lugar en las células epiteliales de las vías respiratorias superiores, seguida de diseminación del virus a los ganglios linfáticos regionales y posterior viremia.[4] Dado que es posible aislar el

booksmedicos.org

pueden tener anticuerpos séricos IgM hasta un año después del nacimiento; sin embargo, el anticuerpo IgM puede no ser detectable durante el primer mes de vida. Por tanto, los lactantes menores de 1 mes con síntomas compatibles con síndrome de rubéola congénita deben evaluarse al mes de vida. El síndrome de rubéola congénita también se puede confirmar si se demuestra la persistencia del título sérico de IgG antirrubéola después del período esperado de transferencia pasiva de anticuerpos IgG maternos (es decir, cuando el título de IgG antirrubéola no disminuye al ritmo esperado de una dilución doble cada mes).

El virus de la rubéola en lactantes con infección congénita puede aislarse con mayor frecuencia a partir de exudados faríngeos y en menos ocasiones de la orina y muestras de líquido cefalorraquídeo. Los lactantes con rubéola congénita pueden excretar el virus durante un máximo de 1 año, pero las muestras para el aislamiento del virus tienen más probabilidades de ser positivas si se han obtenido en los primeros 6 meses tras el nacimiento. El virus de la rubéola en lactantes con síndrome de rubéola congénita también puede detectarse por RT-PCR usando las mismas muestras empleadas para el aislamiento viral.

TRATAMIENTO

Tto

No existe un tratamiento específico de la rubéola o del síndrome de rubéola congénita. Las personas con rubéola pueden requerir tratamiento sintomático para las manifestaciones clínicas como artralgias, mialgias y fiebre. Las manifestaciones clínicas específicas de los lactantes con síndrome de rubéola congénita deben ser evaluadas y tratadas por especialistas.

PREVENCIÓN

Inmunización pasiva

La administración de inmunoglobulina tras la exposición al virus de la rubéola no previene la infección o viremia, pero podría modificar o suprimir los síntomas. Por tanto, la inmunoglobulina no se recomienda para la profilaxis postexposición rutinaria de la rubéola en ninguna circunstancia.

Inmunización activa

Una dosis de vacuna viva atenuada contra la rubéola (RA 27/3, VCR) induce una seroconversión de anticuerpos IgG antirrubéola en el 95% o más de las personas. Se considera que la inmunidad es a largo plazo, probablemente de por vida. La VCR se encuentra disponible como una formulación monovalente o combinada con las vacunas del sarampión y parotiditis (SPR) y del sarampión, parotiditis y varicela (SPVR) (cap. 18).

En EE. UU., la política rutinaria de vacunación contra la rubéola consiste en inmunizar a los niños con la primera dosis de SPR a los 12-15 meses de edad y proporcionar una segunda dosis a los 4-6 años de edad. La vacuna SPVR también se puede administrar a niños de hasta 12 años. Las personas que nacieron en 1957 o después (a excepción de las mujeres en edad fértil que están embarazadas o que podrían estarlo) y que no tienen una contraindicación médica (p. ej., embarazo) deben recibir por lo menos una dosis de SPR salvo que hayan recibido una dosis de vacuna viva del virus de la rubéola o que tengan evidencia analítica de inmunidad o confirmación de laboratorio de la enfermedad. Los grupos de alto riesgo que deben considerarse objetivos de la vacunación son el personal sanitario, estudiantes universitarios, militares, viajeros internacionales y las mujeres no embarazadas en edad fértil.

En estudios de seguimiento de más de 2.700 mujeres susceptibles que no sabían que estaban embarazadas y que recibieron la vacuna de virus vivos atenuados contra la rubéola, ninguno de sus lactantes nació con síndrome de rubéola congénita. Sin embargo, debido al riesgo teórico de síndrome de rubéola congénita en los lactantes nacidos de mujeres embarazadas vacunadas con VCR, la vacuna no debería administrarse a mujeres embarazadas, y debe evitarse el embarazo durante al menos 28 días después de la vacunación. La administración de la VCR durante la gestación no suele considerarse una indicación para la interrupción del embarazo.

PRONÓSTICO

Debido a que la rubéola suele ser una enfermedad leve, el pronóstico es excelente, con recuperación completa en casi todas las personas. La encefalitis por rubéola tiene una mortalidad del 0-50%. El pronóstico de los lactantes con síndrome de rubéola congénita depende de sus manifestaciones clínicas y del acceso a la atención médica de calidad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

369

PAROTIDITIS EPIDÉMICA

JOHN W. GNANN, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La parotiditis epidémica, conocida mayoritariamente como paperas, es una infección viral sistémica y aguda, más frecuente en niños, que suele resolverse de manera espontánea y se caracteriza clínicamente por parotiditis no supurativa.

Organismo patógeno

El virus de las paperas pertenece a la familia *Paramyxoviridae*. Los viriones son partículas pleomorfas más o menos esféricas, con un diámetro medio de 200 nm y con envoltura. Las espículas de glucoproteínas sobresalen de la superficie de la envoltura. Una nucleocápside helicoidal integrada por nucleoproteínas y ARN monocatenario lineal, no segmentado y de sentido negativo, con un tamaño aproximado de 15,3 kilobases codifica 7 proteínas importantes, así como varias proteínas menores. El ser humano es el único huésped natural del virus de las paperas, si bien es posible inducir experimentalmente la infección en varias especies de mamíferos. *In vitro*, el virus se cultiva en diversas líneas celulares de mamíferos y en huevos de gallina embrionados.

EPIDEMIOLOGÍA

En las poblaciones urbanas no vacunadas, la parotiditis epidémica es una enfermedad de niños en edad escolar (de 5 a 9 años); a los 15 años, más del 90% de las personas presentan anticuerpos de parotiditis. Antes de la comercialización en EE. UU. de la vacuna contra las paperas, en 1967, era esta una enfermedad endémica, con un pico estacional entre enero y mayo. El mayor número de casos comunicados en EE. UU. se produjo en 1941, año en el que la incidencia de paperas fue de 250 casos por cada 100.000 habitantes. En 1968, cuando se empezó a introducir el uso clínico de la vacuna, la incidencia de parotiditis epidémica era de 76 casos por cada 100.000 habitantes. En 1985 se registraron solo 2.982 casos de paperas, con una incidencia de 1,1 por cada 100.000 habitantes, lo cual representa una disminución de 98% con respecto al número de casos notificados en 1967. Los brotes esporádicos registrados en escuelas secundarias entre 1985 y 2005 fueron atribuidos al fracaso de la vacuna primaria. Después de 1989, cuando el Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. emitió una recomendación para que todos los niños recibieran una segunda dosis de la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola al comenzar la escuela, el problema de la ineficacia de la vacuna primaria se redujo. En 2003, los CDC notificaron apenas 231 casos de parotiditis en EE. UU., el total anual más bajo jamás registrado. En 2006, sin embargo, se comunicaron 6.584 casos, con una incidencia nacional de 2,2 casos por cada 100.000 habitantes. Desde entonces se han producido varios brotes. En 2010, un brote de paperas produjo en Nueva York y Nueva Jersey 3.500 casos, siendo más alta la incidencia entre hombres de 13 a 17 años que asistían a centros escolares de tradición judía;[1] el 89% de los casos habían recibido al menos dos dosis de una vacuna que incluía las paperas, lo cual sugiere que su enfermedad se debía a exposición intensa, especialmente en hombres. En otro brote en la ciudad de Nueva York, en el 90% de los casos la persona había recibido una dosis de vacuna y en el 77% había recibido dos dosis. La eficacia de un régimen de dos dosis para la prevención de las paperas fue del 86%.[2] En un brote declarado en la isla de Guam en 2009 y 2010 se produjeron 505 casos de paperas en niños en edad escolar, a pesar de que el 93% había recibido dos dosis de vacuna; el hacinamiento en los hogares y las altas tasas de contacto entre los estudiantes fueron identificados como factores de riesgo de transmisión.[3] Aunque en los brotes recientes algunos casos puedan atribuirse a la falta de vacunación, la mayoría se debieron a ineficacia primaria (respuesta inmunitaria inicial insuficiente) o secundaria (respuesta inmunitaria decreciente) de la vacuna, lo cual sugiere la necesidad bien de una vacuna contra las paperas que confiera una protección de mayor duración bien de una revisión de la política de vacunación centrada en adultos jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

La parotiditis epidémica es muy contagiosa y se transmite experimentalmente por inoculación del virus en la mucosa nasal o bucal, lo cual indica que la mayoría de las infecciones naturales son el resultado de la propagación por gotículas a partir de secreciones de las vías respiratorias superiores. El período medio de incubación para las paperas es de 18 días. La replicación viral primaria tiene lugar en las células epiteliales de las vías respiratorias superiores, seguida de diseminación del virus a los ganglios linfáticos regionales y posterior viremia.[4] Dado que es posible aislar el

booksmedicos.org

virus a partir de la saliva durante 5-7 días antes del inicio de los síntomas clínicos y hasta 9 días después de su aparición, la persona infectada puede transmitir las paperas durante 2 semanas. Se estima que el 30% de las infecciones por el virus de la parotiditis epidémica en niños son subclínicas o se asocian únicamente a síntomas inespecíficos de infección de vías respiratorias superiores. Las respuestas de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M transitorios se detectan precozmente en el curso de la infección, seguidas de la aparición de anticuerpos IgG y linfocitos T citotóxicos. Las IgG específicas de paperas se detectan durante la primera semana de infección aguda, con picos a las 3 o 4 semanas, y persisten durante décadas. La infección natural da lugar a inmunización de por vida. Los pacientes que refieren más de un episodio de paperas, probablemente sufrieron parotiditis por otra causa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Parotiditis

Las paperas comienzan generalmente con una corta fase prodrómica de febrícula, malestar general, cefalea y anorexia.[5] Los niños pequeños pueden quejarse inicialmente de dolor de oído. A continuación, se desarrollan los síntomas característicos de dolor a la palpación y aumento de tamaño de las glándulas parótidas, a consecuencia del cual el lóbulo de la oreja se despega hacia delante y esconde el ángulo de la mandíbula (fig. 369-1). Las glándulas parótidas son las afectadas con mayor frecuencia, aunque en ocasiones presentan hipertrofia otras glándulas salivales. Inicialmente la parotiditis puede ser unilateral, con inflamación de la glándula parótida contralateral 2-3 días más tarde; finalmente, el 70% de los pacientes desarrollan parotiditis bilateral, con afectación sintomática de glándulas salivales. El aumento doloroso de tamaño de la glándula parótida continúa durante unos 3 días, tras los cuales va desapareciendo la fiebre, y en alrededor de 7 días remiten la inflamación y el dolor parotídeos. Las secuelas a largo plazo de la parotiditis por paperas son infrecuentes.

Meningitis aséptica

En el 15% de los casos de paperas se produce meningitis sintomática, que es la segunda manifestación más común de la enfermedad. Alrededor del 50% de los pacientes con parotiditis epidémica presentan pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque muchos no muestran síntomas clínicos de meningitis. Los signos y síntomas de inflamación meníngea (cefalea, rigidez de cuello, vómitos y letargo), además de fiebre alta, se desarrollan generalmente entre 4 y 5 días después del inicio de la parotiditis, aunque en ocasiones la meningitis precede a esta. De hecho, entre el 40 y el 50% de los casos documentados de meningitis por paperas ocurren en pacientes que nunca manifestaron parotiditis clínica. Por razones que se desconocen, la implicación sintomática del sistema nervioso central (SNC) en los casos de paperas es entre dos y tres veces más frecuente en niños que en niñas. El examen del LCR suele revelar presión de apertura normal y pleocitosis de células mononucleares, con recuento celular medio de 450/μl. En algunos pacientes se observa predominio de leucocitos polimorfonucleares en el LCR en fase temprana durante el curso de la meningitis por paperas. El valor de proteínas en LCR suele ser normal o ligeramente elevado (< 100 mg/dl). En el 10-30% de los pacientes con meningitis por paperas se observa hipoglucorraquia, que no suele darse en la meningitis viral. Es posible aislar el virus de las paperas a partir del LCR. Los síntomas de la meningitis por paperas suelen remitir en 7-10 días, mientras que las anomalías en el LCR persisten hasta 5 semanas. La meningitis por las paperas es en general benigna y son muy infrecuentes las complicaciones neurológicas importantes.



FIGURA 369-1. Paperas. Niño con inflamación submandibular por parotiditis epidémica. (Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 4491.)

Encefalitis

El espectro de la enfermedad del SNC inducida por el virus de las paperas varía de meningitis «aséptica» leve (frecuente) a encefalitis grave (inusual). Algunos casos de encefalitis se desarrollan conjuntamente con la parotiditis y se considera que son consecuencia de la extensión directa de la infección viral desde el epéndimo del plexo coroideo hasta las neuronas del parénquima. Otros casos de encefalitis por paperas se producen entre 1 y 2 semanas tras la aparición de la parotiditis y corresponden a una encefalitis postinfecciosa desmielinizante. Los síntomas clínicos de la encefalitis por paperas son obnubilación (menos a menudo delirio), convulsiones generalizadas y fiebre alta. Otros síntomas neurológicos son convulsiones focales, afasia, paresia y movimientos involuntarios. La recuperación de la encefalitis por paperas suele ser completa, aunque se han referido complicaciones como estenosis del acueducto con hidrocefalia, convulsiones y retraso psicomotor. La tasa de mortalidad total por encefalitis debida a paperas es del 0,5-2,3%.

Orquitis

La orquiepididimitis es infrecuente en niños con paperas, pero se registra en el 15-35% de los hombres pospúberes con paperas.[6] La orquitis es sobre todo unilateral (se produce afectación bilateral en el 17-38% de los casos) y es el resultado de la replicación del virus de las paperas en los túbulos seminíferos, con posterior infiltración linfocítica y edema. La orquitis se suele desarrollar en la semana siguiente a la aparición de la parotiditis, si bien puede aparecer antes o incluso en ausencia de parotiditis, como ocurre con la meningitis por paperas. La orquitis por paperas se caracteriza por marcada inflamación testicular y dolor intenso acompañado de fiebre, náuseas y cefalea. El dolor y la inflamación se resuelven en entre 5 y 7 días, aunque la sensibilidad dolorosa residual de los testículos puede persistir durante semanas. Tras la orquitis se produce atrofia testicular en el 35-50% de los casos; sin embargo, la esterilidad es una complicación poco usual, incluso en caso de orquitis bilateral.

Otras manifestaciones

Las paperas pueden cursar con inflamación de otros tejidos glandulares, por ejemplo pancreatitis y tiroiditis. Se han referido ovaritis y mastitis en mujeres pospuberales con paperas. También son frecuentes en las paperas las anomalías transitorias de la función renal y es posible aislar fácilmente el virus a partir de la orina; no obstante, son infrecuentes las lesiones renales importantes. Otras manifestaciones inusuales de las paperas son sordera neurosensorial (ya sea transitoria o permanente), artritis, miocarditis y trombocitopenia. La infección por paperas durante el primer trimestre del embarazo da lugar con frecuencia a abortos espontáneos, pero no se ha demostrado la existencia de una asociación clara entre malformaciones congénitas y paperas en la madre.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de paperas suele basarse en los signos clínicos del niño que presenta fiebre y parotiditis, sobre todo si se sabe que es vulnerable y ha estado expuesto a la infección en las 2 o 3 semanas previas. Una presentación clínica atípica (p. ej., meningitis u orquitis sin parotiditis) requiere confirmación de laboratorio. El cultivo del virus de las paperas ha sido reemplazado en gran medida por ensayos basados en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). La detección del virus ARN de las paperas permite diagnosticar la infección.[7] La RT-PCR parece ser más sensible que el cultivo en la detección del virus de las paperas a partir de muestras orofaríngeas o de LCR. La demostración serológica de IgM, anticuerpo de las paperas, constituye una prueba consistente de infección reciente. La IgM se detecta durante la primera semana de enfermedad y persiste durante al menos 6 semanas. Como alternativa, las pruebas serológicas de inmunoanálisis de adsorción ligado a enzimas (ELISA) durante la fase aguda y la convalecencia deben poner de manifiesto al menos una cuadruplicación de los títulos de anticuerpos IgG de las paperas. Alrededor del 30% de los pacientes presentan una concentración de amilasa sérica elevada, por parotiditis o pancreatitis.

El diagnóstico diferencial de un síndrome similar a las paperas ha de establecerse con infecciones causadas por otros virus, como el de Epstein-Barr (cap. 377), el virus del herpes humano de tipo 6, el adenovirus (cap. 365), el virus de la gripe A (cap. 364), el virus paragripal (cap. 363), el virus de Coxsackie (cap. 379) o el virus de la coriomeningitis linfocítica. Entre 101 casos esporádicos de parotiditis evaluados en EE. UU. entre 2009 y 2011, por ejemplo, los virus detectados con mayor frecuencia fueron el virus de Epstein-Barr (23%) y el del herpes humano tipo 6 (10%); el virus de las paperas no se detectó en ninguna muestra, aunque el 17% de los casos resultaron positivos para IgM de las paperas.[8] Bacterias como *Staphylococcus aureus* causan parotiditis supurativa. También puede producirse tumefacción de la glándula parótida en pacientes con sida, en particular en niños. También puede asociarse a síndrome de Sjögren (cap. 268), sarcoidosis (cap. 95), amiloidosis (cap. 188), ingestión de tiacidas, sensibilidad al yodo, tumor u obstrucción del conducto salival. Un examen minucioso debe distinguir una parotiditis de una adenopatía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de un paciente con paperas se centra en la adopción de medidas conservadoras para proporcionar alivio sintomático y en una hidratación y una nutrición adecuadas. El tratamiento de la orquitis incluye reposo en cama, suspensión escrotal, analgésicos y bolsas de hielo. Los pacientes con afectación importante del SNC requieren hospitalización para observación y tratamiento adicional. Por ahora no ha quedado establecido el papel que desempeñan en el tratamiento de las paperas los medicamentos antivirales, el interferón, los corticoesteroides o la inmunoterapia pasiva.

PREVENCIÓN

La base de la prevención de las paperas es la inmunización activa con la vacuna de virus vivo atenuado (cap. 18). En EE. UU., la vacuna contra las paperas se administra en combinación con la del sarampión y la rubéola a niños de entre 12 y 15 meses, con una segunda dosis entre los 4 y los 6 años.[9] La eficacia estimada de la vacuna contra las paperas es del 70-80% después de dos dosis.[10] Está indicada también para adultos vulnerables. La administración de la vacuna de virus vivos de las paperas está contraindicada en embarazadas. Tampoco se recomienda para personas que han recibido en los 3 meses anteriores tratamiento con inmunoglobulinas, que interfieren en la respuesta inmunitaria a la vacuna, ni para personas con inmunodepresión sistémica grave por enfermedad o tratamiento médico.

La cepa Jeryl-Lynn del virus atenuado de las paperas, que se utiliza en EE. UU. desde 1967, es una vacuna muy bien tolerada, aunque se hayan notificado después de la vacunación casos de fiebre, parotiditis y, posiblemente, meningitis aséptica. En 1988 empezó a observarse en otros países un aumento de la frecuencia de los casos de meningitis relacionados con la vacuna de las paperas. Estos casos sobrevenían después de la administración de vacuna triple viral (contra sarampión, paperas y rubéola) que contenía otras cepas de virus de las paperas, tales como Urabe AM9 o Leningrado 3. Este problema no se ha observado en EE. UU., donde se sigue utilizando la vacuna contra la cepa Jeryl-Lynn.

Cuando alguien sin antecedentes de paperas (suele ser un hombre adulto) entra en contacto con un paciente con paperas manifiestas, surgen dudas relacionadas con la prevención. Es posible determinar cuál es el estado inmunológico del individuo expuesto mediante pruebas serológicas (IgG de las paperas mediante ELISA), aunque ello puede suponer cierto retraso. La prueba cutánea de las paperas no es un indicador fiable del estado inmunitario del individuo. La mayoría de los adultos (> 90%) nacidos en EE. UU. antes de 1957 se infectaron de forma natural y, por tanto, están inmunizados. La vacuna contra las paperas puede administrarse con seguridad a personas cuyo estado inmunitario se desconoce, aunque no se ha determinado la eficacia de la vacunación para prevenir las paperas una vez que se ha producido la exposición.

En lo referente al control de la infección, los pacientes con paperas requieren medidas de precaución estándar y orientadas a impedir la transmisión por gotículas durante al menos 5 días desde la aparición de la parotiditis.[11] En el ámbito ambulatorio, un paciente con posibles paperas debe usar mascarilla y ha de ser aislado de otras personas vulnerables. Cuando un paciente con paperas ingresa en un hospital, requiere una habitación individual; los cuidadores han de utilizar mascarilla y el paciente debe llevarla puesta en los traslados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

370

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR CITOMEGALOVIRUS, EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR Y VIRUS LENTOS

JOSEPH R. BERGER Y AVINDRA NATH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

El citomegalovirus (CMV) humano es un virus herpes ubicuo que infecta a las personas de cualquier edad (cap. 376). En los niños, el CMV es una causa destacada y relativamente frecuente de deficiencias neurológicas congénitas. En EE. UU., las tasas de seroprevalencia son del 40% en adolescentes y del 60-90% en adultos. La primoinfección suele ser asintomática en los adultos jóvenes sanos, pero puede asociarse a un síndrome seudomononucleósico. La infección por CMV en personas inmunodeprimidas provoca disfunciones neurológicas graves, sobre todo en receptores de trasplantes y en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y neoplasias malignas. El CMV puede afectar a la retina, las meninges, el cerebro, la médula espinal, los nervios periféricos y los músculos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Encefalitis por citomegalovirus

En los pacientes con sida, la encefalitis por CMV solo se registra en presencia de inmunodepresión profunda (recuento de linfocitos T CD4 < 100/μl). La presentación más habitual es la encefalopatía difusa subaguda, que evoluciona durante varias semanas y se caracteriza por cefalea, alteraciones cognitivas y del nivel de conciencia, apatía y retraimiento social. La exploración neurológica muestra el déficit cognitivo y características motoras variables, como hiperreflexia, ataxia y debilidad. Suele producirse ventriculitis y en ocasiones se observa una dilatación ventricular progresiva. Otras características pueden sugerir encefalitis del tronco cerebral, como la oftalmoplejía internuclear, parálisis de nervios craneales, paresia de la mirada, ataxia y cuadriparesia. En estos pacientes, también se producen infartos cerebrales debido a vasculitis por CMV, hemorragia subaracnoidea aguda y hemorragia intracerebral. Casi todos los pacientes con encefalitis por CMV tienen infección sistémica por el virus. Con la encefalitis por CMV también pueden producirse mielitis, polirradiculitis y neuritis multifocal. En la exploración oftalmoscópica se pueden apreciar lesiones retinianas características (cap. 376) y puede servir como útil indicio diagnóstico. El CMV también se transmite verticalmente, y produce infección congénita en el feto, con la clásica tríada de coriorretinitis, microcefalia y calcificaciones cerebrales.

Las pruebas de imagen cerebrales tienen una sensibilidad limitada y una especificidad baja en pacientes con encefalitis por CMV. Se puede visualizar un realce ependimario o meníngeo, así como áreas focales de infarto o necrosis. La difusión restringida o las lesiones con alta intensidad de señal que revisten los epéndimos de los ventrículos laterales suelen observarse mejor en las imágenes ponderadas por difusión.[1] La dilatación ventricular progresiva debe sugerir una ventriculitis por CMV. Ocasionalmente, la infección por CMV se manifiesta como lesión de masa cerebral.

Los resultados del estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) son variables. La mayoría de los pacientes tienen hiperproteinorraquia y pleocitosis, pero los leucocitos pueden estar ausentes y los niveles de glucosa pueden ser normales o disminuidos. A diferencia de otras infecciones virales que suelen provocar predominio linfocítico en el LCR, en pacientes con ventriculoencefalitis por CMV, puede haber una pleocitosis marcada con predominio de leucocitos polimorfonucleares. En raras ocasiones, se puede cultivar el CMV a partir del LCR. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real en el LCR es el método diagnóstico más específico, pero el diagnóstico suele ser difícil y se basa en un índice alto de sospecha clínica. La serología del CMV no ayuda a diagnosticar una infección activa. La exploración histopatológica revela células multinucleadas con inclusiones intranucleares citomegálicas (fig. 370-1).

Mielitis

La mielitis transversa por CMV, que puede producirse en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos, es indistinguible desde el punto de vista neurológico de otras formas de mielitis transversa (caps. 400 y 411). Los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pueden desarrollar una mielitis necrosante grave por CMV, que suele ser extensa longitudinalmente y afecta a varios segmentos vertebrales, que se asocia a menudo con polirradiculitis. Se han descrito algunos casos de mielitis necrosante en ausencia de un síndrome de polirradiculitis típica, con paraplejía aguda o progresiva y alteraciones funcionales de los esfínteres urinario y rectal. Los reflejos de las piernas se conservan o están aumentados, a menos que haya una neuropatía concurrente. Puede demostrarse la presencia de un nivel sensitivo. La combinación de síntomas radiculares y de pleocitosis por polimorfonucleares en el LCR puede servir como pista diagnóstica. La serología del CMV puede ser útil en las personas inmunocompetentes.

Polirradiculomielitis

Hasta el 25% de los pacientes que mueren de sida sufren trastornos neuromusculares por CMV, que se localizan sobre todo en las regiones perineurales y epineurales. La polirradiculomielitis por CMV en pacientes infectados por el VIH se manifiesta de forma subaguda a lo largo de un período que oscila entre varios días y unas semanas. Los síntomas iniciales de parestesias o dolor disestésico localizado en las regiones perineal y de las extremidades inferiores se siguen de paraparesia rápidamente progresiva con hipotonía e hiporreflexia o arreflexia de las extremidades

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de un paciente con paperas se centra en la adopción de medidas conservadoras para proporcionar alivio sintomático y en una hidratación y una nutrición adecuadas. El tratamiento de la orquitis incluye reposo en cama, suspensión escrotal, analgésicos y bolsas de hielo. Los pacientes con afectación importante del SNC requieren hospitalización para observación y tratamiento adicional. Por ahora no ha quedado establecido el papel que desempeñan en el tratamiento de las paperas los medicamentos antivirales, el interferón, los corticoesteroides o la inmunoterapia pasiva.

PREVENCIÓN

La base de la prevención de las paperas es la inmunización activa con la vacuna de virus vivo atenuado (cap. 18). En EE. UU., la vacuna contra las paperas se administra en combinación con la del sarampión y la rubéola a niños de entre 12 y 15 meses, con una segunda dosis entre los 4 y los 6 años.[9] La eficacia estimada de la vacuna contra las paperas es del 70-80% después de dos dosis.[10] Está indicada también para adultos vulnerables. La administración de la vacuna de virus vivos de las paperas está contraindicada en embarazadas. Tampoco se recomienda para personas que han recibido en los 3 meses anteriores tratamiento con inmunoglobulinas, que interfieren en la respuesta inmunitaria a la vacuna, ni para personas con inmunodepresión sistémica grave por enfermedad o tratamiento médico.

La cepa Jeryl-Lynn del virus atenuado de las paperas, que se utiliza en EE. UU. desde 1967, es una vacuna muy bien tolerada, aunque se hayan notificado después de la vacunación casos de fiebre, parotiditis y, posiblemente, meningitis aséptica. En 1988 empezó a observarse en otros países un aumento de la frecuencia de los casos de meningitis relacionados con la vacuna de las paperas. Estos casos sobrevenían después de la administración de vacuna triple viral (contra sarampión, paperas y rubéola) que contenía otras cepas de virus de las paperas, tales como Urabe AM9 o Leningrado 3. Este problema no se ha observado en EE. UU., donde se sigue utilizando la vacuna contra la cepa Jeryl-Lynn.

Cuando alguien sin antecedentes de paperas (suele ser un hombre adulto) entra en contacto con un paciente con paperas manifiestas, surgen dudas relacionadas con la prevención. Es posible determinar cuál es el estado inmunológico del individuo expuesto mediante pruebas serológicas (IgG de las paperas mediante ELISA), aunque ello puede suponer cierto retraso. La prueba cutánea de las paperas no es un indicador fiable del estado inmunitario del individuo. La mayoría de los adultos (> 90%) nacidos en EE. UU. antes de 1957 se infectaron de forma natural y, por tanto, están inmunizados. La vacuna contra las paperas puede administrarse con seguridad a personas cuyo estado inmunitario se desconoce, aunque no se ha determinado la eficacia de la vacunación para prevenir las paperas una vez que se ha producido la exposición.

En lo referente al control de la infección, los pacientes con paperas requieren medidas de precaución estándar y orientadas a impedir la transmisión por gotículas durante al menos 5 días desde la aparición de la parotiditis.[11] En el ámbito ambulatorio, un paciente con posibles paperas debe usar mascarilla y ha de ser aislado de otras personas vulnerables. Cuando un paciente con paperas ingresa en un hospital, requiere una habitación individual; los cuidadores han de utilizar mascarilla y el paciente debe llevarla puesta en los traslados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

370

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR CITOMEGALOVIRUS, EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR Y VIRUS LENTOS

JOSEPH R. BERGER Y AVINDRA NATH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

El citomegalovirus (CMV) humano es un virus herpes ubicuo que infecta a las personas de cualquier edad (cap. 376). En los niños, el CMV es una causa destacada y relativamente frecuente de deficiencias neurológicas congénitas. En EE. UU., las tasas de seroprevalencia son del 40% en adolescentes y del 60-90% en adultos. La primoinfección suele ser asintomática en los adultos jóvenes sanos, pero puede asociarse a un síndrome seudomononucleósico. La infección por CMV en personas inmunodeprimidas provoca disfunciones neurológicas graves, sobre todo en receptores de trasplantes y en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y neoplasias malignas. El CMV puede afectar a la retina, las meninges, el cerebro, la médula espinal, los nervios periféricos y los músculos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Encefalitis por citomegalovirus

En los pacientes con sida, la encefalitis por CMV solo se registra en presencia de inmunodepresión profunda (recuento de linfocitos T CD4 < 100/μl). La presentación más habitual es la encefalopatía difusa subaguda, que evoluciona durante varias semanas y se caracteriza por cefalea, alteraciones cognitivas y del nivel de conciencia, apatía y retraimiento social. La exploración neurológica muestra el déficit cognitivo y características motoras variables, como hiperreflexia, ataxia y debilidad. Suele producirse ventriculitis y en ocasiones se observa una dilatación ventricular progresiva. Otras características pueden sugerir encefalitis del tronco cerebral, como la oftalmoplejía internuclear, parálisis de nervios craneales, paresia de la mirada, ataxia y cuadriparesia. En estos pacientes, también se producen infartos cerebrales debido a vasculitis por CMV, hemorragia subaracnoidea aguda y hemorragia intracerebral. Casi todos los pacientes con encefalitis por CMV tienen infección sistémica por el virus. Con la encefalitis por CMV también pueden producirse mielitis, polirradiculitis y neuritis multifocal. En la exploración oftalmoscópica se pueden apreciar lesiones retinianas características (cap. 376) y puede servir como útil indicio diagnóstico. El CMV también se transmite verticalmente, y produce infección congénita en el feto, con la clásica tríada de coriorretinitis, microcefalia y calcificaciones cerebrales.

Las pruebas de imagen cerebrales tienen una sensibilidad limitada y una especificidad baja en pacientes con encefalitis por CMV. Se puede visualizar un realce ependimario o meníngeo, así como áreas focales de infarto o necrosis. La difusión restringida o las lesiones con alta intensidad de señal que revisten los epéndimos de los ventrículos laterales suelen observarse mejor en las imágenes ponderadas por difusión.[1] La dilatación ventricular progresiva debe sugerir una ventriculitis por CMV. Ocasionalmente, la infección por CMV se manifiesta como lesión de masa cerebral.

Los resultados del estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) son variables. La mayoría de los pacientes tienen hiperproteinorraquia y pleocitosis, pero los leucocitos pueden estar ausentes y los niveles de glucosa pueden ser normales o disminuidos. A diferencia de otras infecciones virales que suelen provocar predominio linfocítico en el LCR, en pacientes con ventriculoencefalitis por CMV, puede haber una pleocitosis marcada con predominio de leucocitos polimorfonucleares. En raras ocasiones, se puede cultivar el CMV a partir del LCR. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real en el LCR es el método diagnóstico más específico, pero el diagnóstico suele ser difícil y se basa en un índice alto de sospecha clínica. La serología del CMV no ayuda a diagnosticar una infección activa. La exploración histopatológica revela células multinucleadas con inclusiones intranucleares citomegálicas (fig. 370-1).

Mielitis

La mielitis transversa por CMV, que puede producirse en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos, es indistinguible desde el punto de vista neurológico de otras formas de mielitis transversa (caps. 400 y 411). Los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pueden desarrollar una mielitis necrosante grave por CMV, que suele ser extensa longitudinalmente y afecta a varios segmentos vertebrales, que se asocia a menudo con polirradiculitis. Se han descrito algunos casos de mielitis necrosante en ausencia de un síndrome de polirradiculitis típica, con paraplejía aguda o progresiva y alteraciones funcionales de los esfínteres urinario y rectal. Los reflejos de las piernas se conservan o están aumentados, a menos que haya una neuropatía concurrente. Puede demostrarse la presencia de un nivel sensitivo. La combinación de síntomas radiculares y de pleocitosis por polimorfonucleares en el LCR puede servir como pista diagnóstica. La serología del CMV puede ser útil en las personas inmunocompetentes.

Polirradiculomielitis

Hasta el 25% de los pacientes que mueren de sida sufren trastornos neuromusculares por CMV, que se localizan sobre todo en las regiones perineurales y epineurales. La polirradiculomielitis por CMV en pacientes infectados por el VIH se manifiesta de forma subaguda a lo largo de un período que oscila entre varios días y unas semanas. Los síntomas iniciales de parestesias o dolor disestésico localizado en las regiones perineal y de las extremidades inferiores se siguen de paraparesia rápidamente progresiva con hipotonía e hiporreflexia o arreflexia de las extremidades

booksmedicos.org

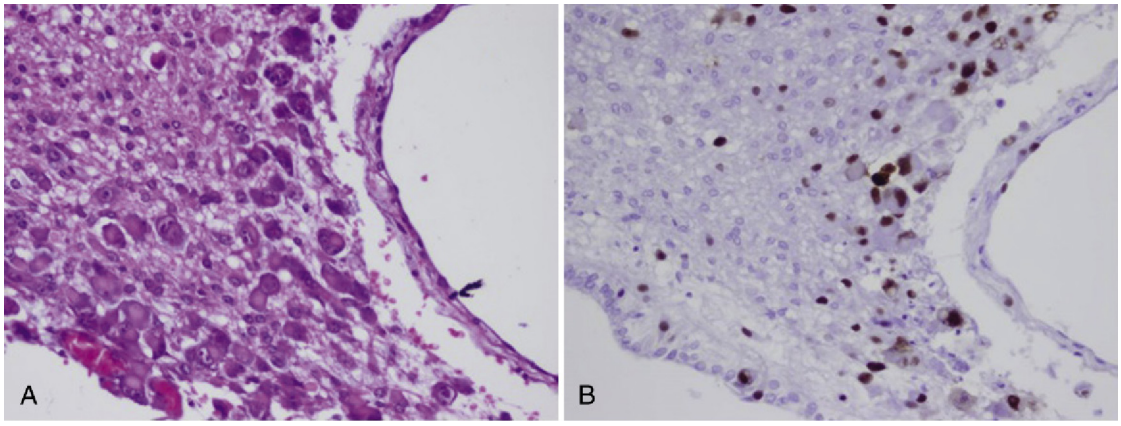

FIGURA 370-1. Anatomía patológica de la encefalitis por citomegalovirus (CMV). A. Se observan grandes células, algunas multinucleadas, en la región perivascular. **B.** Inclusiones citomegálicas presentes en el núcleo que se tiñen con un anticuerpo anti-CMV *(marrón)*. Aumento ×40. (Por cortesía de Martha Quezado, National Institutes of Health, Bethesda, MD.)

inferiores. La retención urinaria es característica, y la incontinencia del esfínter rectal es frecuente. Otros síntomas sensitivos variables suelen estar eclipsados por la debilidad. Los signos de Babinski y la disminución de la sensibilidad en todo el tronco por debajo de un nivel diferenciado indican la existencia de una mielitis asociada. Con el tiempo, los síntomas progresan en sentido ascendente hasta afectar a los brazos, y a veces a los nervios craneales. El examen del LCR revela por lo general pleocitosis polimorfonuclear, una hiperproteinorraquia marcada e hipoglucorraquia. La resonancia magnética (RM) puede ser normal o mostrar un realce del cono medular, la cola de caballo, las meninges y las raíces nerviosas. Los estudios electrofisiológicos revelan una neuropatía axonal con evidencia de denervación aguda. Puede producirse una ralentización variable de la conducción nerviosa.

La aparición del síndrome agudo de cola de caballo en un paciente con sida o en un receptor de trasplante de órgano sólido o de médula ósea es sugestiva de infección por CMV cuando hay pleocitosis polimorfonuclear en el LCR; sin embargo, el síndrome no es patognomónico. Otras afecciones que pueden producir este síndrome en pacientes con sida son la meningitis linfomatosa, sífilis, toxoplasmosis, otros virus herpes y la meningitis criptocócica o bacteriana. En pacientes con infección por CMV, también se han visto casos de neuropatía motora y sensitiva multifocal progresiva que evoluciona a lo largo de semanas o meses. A la parestesia y disestesia les sigue rápidamente una intensa debilidad motora con afectación asimétrica de los miembros superiores e inferiores. Puede haber una atrofia neurógena considerable. La biopsia de nervio revela neuritis necrosante con infiltrados mononucleares y polimorfonucleares, así como citomegalocitos localizados alrededor de los capilares endoneurales en troncos y raíces nerviosas. Algunos pacientes pueden tener arteritis necrosante. La PCR para detectar CMV en LCR y la comparación de las concentraciones de anticuerpos anti-CMV en suero y LCR son a menudo útiles a efectos diagnósticos.

TRATAMIENTO

Tto

Las complicaciones neurológicas del CMV deben tratarse con ganciclovir (5 mg/kg/12 h i.v.) más foscarnet (60 mg/kg/8 h i.v. o 90 mg/kg/12 h i.v. hasta la mejoría sintomática), seguido de tratamiento de mantenimiento con valganciclovir oral (900 mg/día) y foscarnet intravenoso (90-120 mg/kg i.v. durante 2 h cada 24 h); sin embargo, la evidencia de su eficacia en estas enfermedades se reduce principalmente a casos aislados y series cortas. El cidofovir es un agente de segunda línea (5 mg/kg en infusión i.v. durante 1 h una vez a la semana durante 2 semanas consecutivas, con hidratación mediante suero salino y probenecida, 2 g v.o. 3 h antes de la dosis y 1 g v.o. a las 2 y 8 h tras la dosis). Han surgido cepas de CMV resistentes a estos agentes, y se ha producido encefalitis por CMV en presencia de tratamiento de mantenimiento con ganciclovir para la retinitis por CMV. Se debería plantear el tratamiento combinado (foscarnet y ganciclovir) o terapias alternativas en pacientes que ya reciban monoterapia supresora o en aquellos con pleocitosis persistente en el LCR. El tratamiento de mantenimiento, que consiste en la misma pauta en semanas alternas, es necesario a menos que el paciente experimente una reconstitución inmunitaria, como sucede después de administrar tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en un paciente con sida o de interrumpir los regímenes inmunodepresores en un paciente trasplantado o con cáncer. La retinitis por CMV se puede tratar con ganciclovir intravítreo o fomivirsén.

PRONÓSTICO

El pronóstico de supervivencia a largo plazo, especialmente con sida, es muy malo, y la mayoría de los pacientes experimentan solamente una recuperación neurológica limitada.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El virus de Epstein-Barr (VEB), la principal causa de la mononucleosis infecciosa (cap. 377), se distribuye por todo el mundo. Las personas que viven en zonas de alta densidad de población y que pertenecen a estratos sociales más bajos adquieren el virus en la primera infancia. Sin embargo, hay estudios seroepidemiológicos que indican que casi todas las personas están infectadas por el VEB a los 30 años.

El 1-5% de los pacientes con primoinfección por el VEB tienen manifestaciones neurológicas, que pueden ser el hallazgo clínico principal. El trastorno neurológico más frecuente asociado con la mononucleosis infecciosa es la meningoencefalitis. Esta complicación es inhabitual en la primera infancia y se observa con mayor frecuencia en personas de edades comprendidas entre los 15 y 25 años. Su comienzo puede ser gradual durante un lapso de varios días o bien ser explosivo. Las características más típicas son fiebre, cefalea, leve rigidez de cuello, confusión, letargo, crisis comiciales e hiperreflexia. Algunos pacientes presentan predominio de ataxia, cerebelitis u otros rasgos neurológicos focales, como hemiparesia, convulsiones focales y signos troncoencefálicos. Son frecuentes las anomalías de señal hiperintensa en las imágenes de RM craneal ponderadas en T2 o en recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR), que, sin embargo, no son diagnósticas. La PCR para detectar el VEB en suero y LCR es a veces útil para el diagnóstico.

El tratamiento con ganciclovir (10 mg/kg/día i.v. durante 3 semanas seguido de 1.000 mg/día v.o. durante otras 3 semanas o hasta la eliminación del virus) se ha utilizado en algunos casos, pero su utilidad no se ha demostrado. El pronóstico para los pacientes con meningoencefalitis por el VEB es excelente, con una resolución completa en 1-2 semanas.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR VIRUS LENTOS

Virus linfótropo T humano de tipo 1 y virus de la inmunodeficiencia humana

Estos virus y sus secuelas neurológicas se describen en los capítulos 378 y 394, respectivamente.

Panencefalitis esclerosante subaguda

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La panencefalitis esclerosante subaguda (PES) está causada por el virus del sarampión (cap. 367). Suele afectar a niños, pero también puede aparecer en adultos jóvenes. Los pacientes suelen tener antecedentes de sarampión en los 2 primeros años de vida, y se ha especulado que esa exposición temprana del huésped al virus permite la aparición de una replicación persistente de virus defectivos, porque el genoma del virus de la PES, sobre todo el gen de la matriz, difiere del que aparece en el sarampión de tipo salvaje. La PES sobreviene tras un período de latencia de meses o años tras una infección aguda por sarampión. La incidencia de la PES ha disminuido considerablemente como resultado de las estrategias eficaces de vacunación contra el virus del sarampión hasta 4-5 casos anuales en EE. UU., aunque se mantienen en 21 casos por millón de personas en la India.[2]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La sustancia gris es la estructura más afectada. Las características anatomopatológicas de la PES consisten en gliosis, pérdida de mielina e infiltrados perivasculares de linfocitos y células plasmáticas en las sustancias blanca y gris. En las etapas tardías de la enfermedad, se observa una pérdida neuronal. En las neuronas y la glía, se identifican inclusiones intranucleares de Cowdry de tipo A que contienen nucleocápsides virales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La PES suele comenzar con cambios cognitivos y conductuales. La ceguera cortical es a menudo una alteración precoz. Su progresión se asocia a disfunción motora, en la que destaca la presencia de mioclonías, deterioro cognitivo, coreoatetosis, distonía y rigidez muscular. Su curso avanza a lo largo de un período de 1-3 años hacia una tetraparesia rígida y estado vegetativo, que se acompaña con frecuencia de trastornos neurovegetativos, como hipertermia, hiperhidrosis y alteración del pulso y la presión arterial. La enfermedad es más frecuente en zonas rurales y afecta más a hombres que a mujeres. Cambios retinianos, como la retinitis macular, anteceden en ocasiones en varios meses a las manifestaciones neurológicas.

El electroencefalograma suele mostrar complejos periódicos con salvas sincrónicas de dos o tres ondas lentas de gran amplitud por segundo, con repetición a intervalos regulares de 5-8 s y relación de 1:1 con sacudidas mioclónicas.[3] La RM muestra lesiones de alta intensidad de señal difusas en la sustancia blanca subcortical y periventricular, con atrofia cortical, que ocasionalmente se extienden a los ganglios basales y el tronco del encéfalo. En las fases iniciales de la enfermedad, la RM puede ser normal. La tomografía computarizada (TC) del cerebro muestra atrofia generalizada. En el LCR, los niveles de proteínas, de glucosa y de células suelen ser normales; el LCR se caracteriza por una alta concentración de inmunoglobulinas, bandas oligoclonales y síntesis intratecal de anticuerpos contra antígenos del virus del sarampión. El título sérico de anticuerpos frente al sarampión también es alto. Por lo general, estos resultados son suficientemente característicos para el diagnóstico, pero El ARN del sarampión puede detectarse en el cerebro mediante PCR. En pocas ocasiones se requiere una biopsia cerebral para obtener un diagnóstico definitivo en los casos atípicos. El virus del sarampión también puede provocar una encefalitis subaguda en huéspedes inmunodeprimidos. La intensidad de la disfunción cognitiva y motora en estos pacientes recuerda a la de la PES, pero en el contexto clínico, su inicio subagudo y su evolución más rápida, así como la presencia de crisis comiciales generalizadas en lugar de mioclonías, son datos distintivos. Las anomalías cerebrales consisten en inclusiones intranucleares abundantes, pero con una inflamación mínima. Además, los títulos de anticuerpos contra el virus del sarampión no están elevados ni en el suero ni en el LCR. Por este motivo, suele requerirse una biopsia cerebral para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

No hay un tratamiento establecido y que tenga una eficacia uniforme para la PES, aunque se han descrito casos de interrupción de la enfermedad en algunos pacientes con PES tras tratamientos prolongados con interferón α intratecal con ribavirina intravenosa o inosina oral. En alrededor del 5% de los casos, el cuadro remite espontáneamente, aunque en el resto lo habitual es la progresión a coma, afectación troncoencefálica y fallecimiento en 2-5 años. En los niños inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH, la PES es a menudo fulminante y causa la muerte en un período de entre semanas y 3-4 meses.

Panencefalitis progresiva por rubéola

La panencefalitis progresiva por rubéola es un trastorno raro parecido a la PES pero causada por el virus de la rubéola (cap. 368). Se produce como complicación del síndrome de rubéola congénita, o, con más frecuencia, después de la rubéola en la infancia. La aparición de la vacunación generalizada contra la rubéola ha hecho que este trastorno haya sido eliminado casi del todo en EE. UU.

Un paréntesis de años separa la infección temprana de la aparición del deterioro neurológico, que se caracteriza por cambios conductuales, deterioro cognitivo, ataxia cerebelosa, espasticidad y, en ocasiones, crisis comiciales. La mioclonía es una característica menos destacada que en la PES. La serología o el aislamiento del virus del cerebro o de linfocitos de sangre periférica confirman la etiología. No existe un tratamiento eficaz y el pronóstico es similar al de la PES.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

DEFINICIÓN

Esta enfermedad desmielinizante se asocia a infección de los oligodendrocitos por el virus JC, un papovavirus ampliamente distribuido en humanos y que debe experimentar reordenamientos genéticos en su región de control no codificante para replicarse eficazmente en tejido glial.[4] La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) fue una de las primeras enfermedades desmielinizantes que se asoció de forma inequívoca con una infección viral.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios serológicos indican que la infección se produce predominantemente durante la infancia y que más de la mitad de la población se ha infectado a los 20 años. Posteriormente se observan incrementos menores en la seropositividad por virus JC. A pesar de la amplia difusión de la infección por este virus, pocas veces se ha observado LMP en ausencia de inmunodepresión celular subyacente. Su presencia en la infancia es también infrecuente. Hasta la epidemia de sida, la LMP se registraba con más frecuencia en los pacientes con trastornos linfoproliferativos (62% de los casos) y en menos ocasiones en las enfermedades mieloproliferativas (7%) o carcinomatosas (2%), otros estados de inmunodeficiencia y trastornos granulomatosos, como la tuberculosis o la sarcoidosis. La prevalencia de la LMP aumentó drásticamente durante la pandemia de sida, siendo así que hasta el 5% de los pacientes con sida desarrollan LMP, y este síndrome es la afección más habitualmente asociada a LMP. También se produce en asociación a administración de anticuerpos monoclonales para enfermedades que no se habían asociado previamente con ella, como natalizumab, inhibidor de las integrinas α4b1 y α4b7 utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple (cap. 411) y de la enfermedad de Crohn (cap. 141), y efalizumab, anticuerpo anti-CD11 eficaz para tratar la psoriasis (cap. 438). Otros agentes terapéuticos (p. ej., rituximab, un anticuerpo anti-CD20, brentuximab vedotina, un anticuerpo monoclonal utilizado en el tratamiento de trastornos linfoproliferativos, y micofenolato mofetilo) también se han asociado a LMP, aunque habitualmente cuando se usan para tratar trastornos que ya comportan riesgo de LMP y con tasas de incidencia muy inferiores a las observadas con natalizumab.[5]

BIOPATOLOGÍA

La principal característica de la LMP es la desmielinización, que suele ser multifocal, aunque en ocasiones es unifocal (fig. 370-2). Estas lesiones pueden ocurrir en cualquier lugar de la sustancia blanca, pero tienen predilección por las regiones parietooccipitales. El tamaño de las lesiones varía entre 1 mm y varios centímetros; las lesiones más grandes pueden reflejar la fusión de varias lesiones pequeñas. El otro rasgo distintivo histopatológico de la LMP es la presencia de núcleos oligodendrogliales hipercromáticos y aumentados de tamaño, así como de astrocitos grandes y anómalos con núcleos lobulados hipercromáticos. El examen con microscopio electrónico muestra los viriones JC, que tienen 28-45 nm de diámetro y aparecen en las células de oligodendroglía por separado o en conjuntos cristalinos densos y, con menor frecuencia, en astrocitos reactivos. No suele haber infiltrados inflamatorios, salvo en pacientes que presentan una reconstitución del sistema inmunitario, como en los pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento con TARGA, en quienes pueden observarse macrófagos y linfocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica clínica típica de la LMP es la presencia de síntomas neurológicos focales y de signos asociados, con evidencia radiográfica de enfermedad de la materia blanca en ausencia de lesiones ocupantes de espacio.[6] Los síntomas iniciales más frecuentes son debilidad, alteraciones del habla y el lenguaje, y trastornos conductuales y cognitivos. Los trastornos de la marcha, déficits sensitivos y alteraciones visuales se producen todos en alrededor del 20-30% de los afectados. Las crisis comiciales y los síntomas troncoencefálicos son menos habituales. Los signos que se han observado en la exploración física son análogos a los síntomas descritos, y en la evaluación inicial se detecta debilidad (normalmente una hemiparesia) en más de la mitad de los pacientes. En la primera visita, en casi el 25% de los pacientes se observan anomalías de la marcha, problemas cognitivos, y trastornos del habla y el lenguaje (es decir, disartria y disfasia). La ataxia de extremidades y del tronco refleja la participación cerebelosa, que se detecta hasta en el 10% de los pacientes, pero a veces puede deberse a un deterioro grave de la percepción de la posición (es decir, ataxia sensitiva). El 50% de los pacientes con LMP presentan síntomas neurooftalmológicos, que, a menudo, son la manifestación inicial del trastorno. El déficit visual más común es la hemianopsia o cuadrantanopsia homónima secundaria a lesiones de las radiaciones ópticas. Se puede desarrollar ceguera cortical. La agnosia óptica, la alexia sin agrafia y las anomalías motoras oculares son también otras manifestaciones neurooftalmológicas. En la LMP se producen alteraciones sensitivas, pero son mucho menos comunes que el deterioro de la fuerza o de la función visual.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas y las pruebas de imagen pueden sugerir con fuerza un diagnóstico de LMP. Cuando la clínica se une a un resultado positivo de la PCR del virus JC en LCR, el diagnóstico de LMP es prácticamente seguro. La biopsia cerebral,

booksmedicos.org

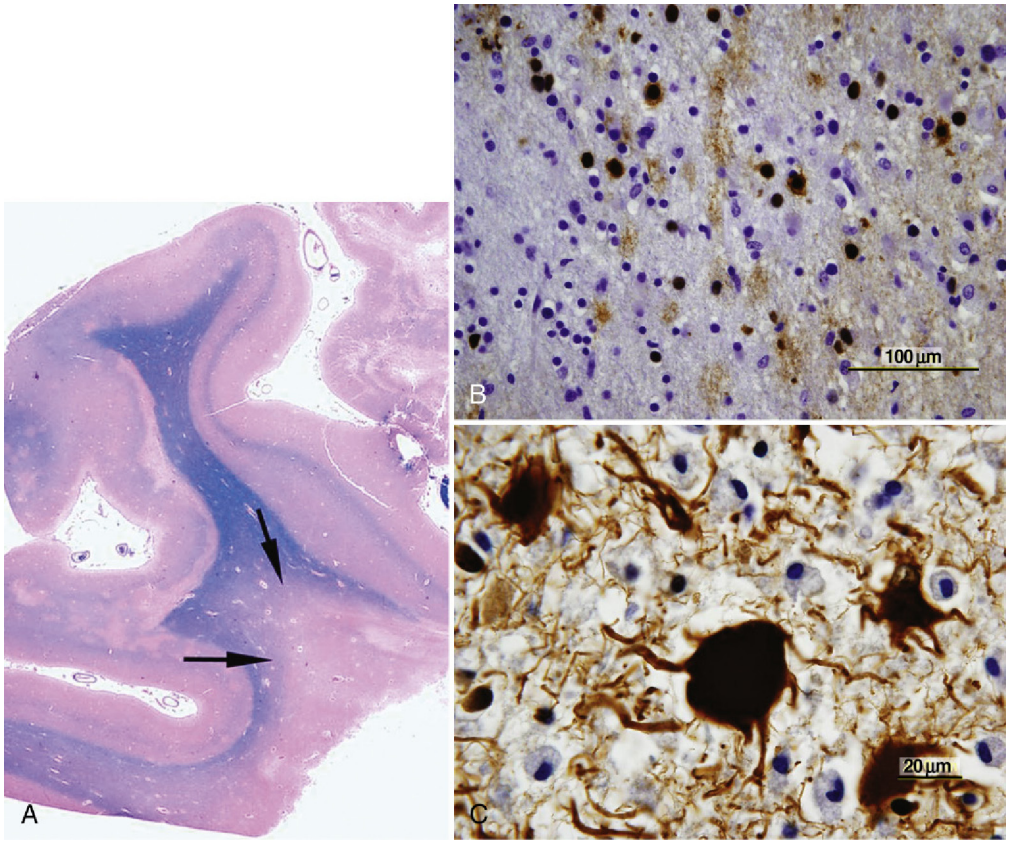

FIGURA 370-2. Anatomía patológica de la leucoencefalopatía multifocal progresiva. A. Se aprecia un área de desmielinización en la sustancia blanca que no se tiñe con el colorante azul rápido de Luxol. **B.** Tinción inmunohistoquímica con anticuerpos contra el papovavirus que muestra núcleos teñidos de color marrón en oligodendrocitos, indicativos de la infección por el virus JC. **C.** La tinción inmunohistoquímica para la proteína fibrilar glial ácida muestra astrocitos anómalos de gran tamaño. (Por cortesía del Dr. Carlos Pardo, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.)

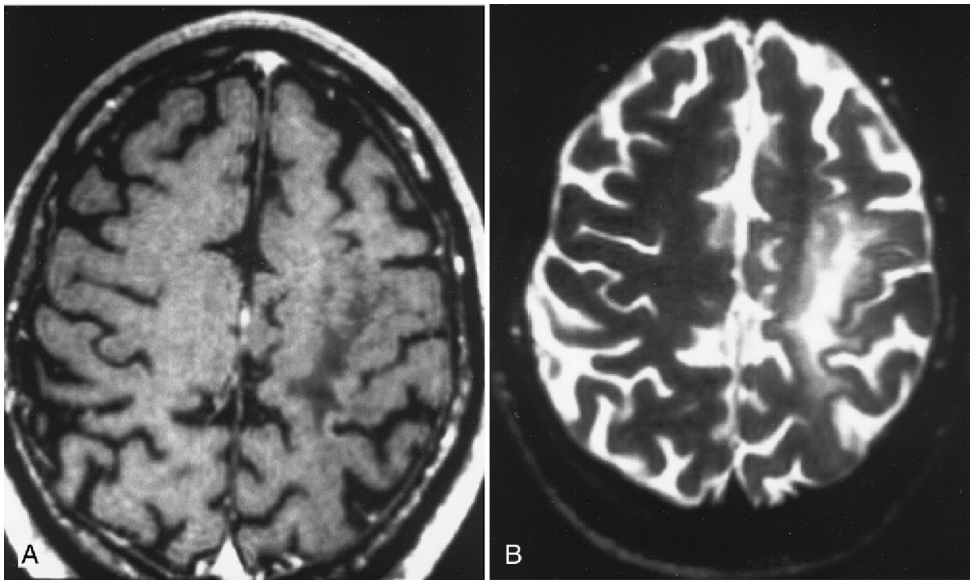

FIGURA 370-3. Imágenes de resonancia magnética craneal de leucoencefalopatía multifocal progresiva. A. Una imagen potenciada en T1 muestra una señal hipointensa anómala en la sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo. **B.** En una imagen potenciada en T2, la lesión es hiperintensa.

con la demostración de la tríada histopatológica característica de la LMP, junto con la evidencia inmunohistoquímica o de microscopia electrónica del virus JC, sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico.

La TC cerebral muestra lesiones hipodensas de la sustancia blanca afectada que, en general, tienen una apariencia «festoneada» debido a la participación de las fibras arqueadas subcorticales que se extienden directamente debajo de la corteza cerebral. La RM craneal muestra una lesión hiperintensa en imágenes potenciadas en T2 o FLAIR en las regiones afectadas (fig. 370-3) y, por lo general, muestra una lesión hipointensa en imágenes potenciadas en T1. Un tenue realce del contraste, habitualmente en la periferia de las lesiones, se observa en el 5-10% de los casos confirmados mediante anatomía patológica de LMP asociados a sida y en el 40-50% de los de LMP asociados a natalizumab en la RM. Puede apreciarse realce nodular intralesional intenso en los pacientes con reconstitución inmunitaria. Predominan la lesiones en los lóbulos frontales y parietooccipitales, aunque también se detectan en otras localizaciones, como los ganglios basales, las cápsulas internas y externas, y las estructuras de la fosa posterior (es decir, cerebelo y tronco del encéfalo).

Los resultados de los análisis de rutina del LCR no son diagnósticos, pero las proteínas del LCR pueden estar elevadas. La prueba de PCR en LCR para virus JC no solo es sensible sino también específica.[7]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

Aunque varios compuestos impiden la replicación del virus JC *in vitro*, actualmente no existe una medicación eficaz para la LMP. El mejor tratamiento es el restablecimiento de la función inmunitaria normal abordando la causa subyacente. En la LMP asociada a sida, un régimen antirretroviral eficaz mejora el pronóstico.[8] En la LMP vinculada a natalizumab, la plasmaféresis acelera la eliminación del fármaco. Cuando el sistema inmunitario se recupera, los pacientes desarrollan a veces un síndrome por reconstitución inmunitaria por LMP, en el que un paradójico empeoramiento clínico y radiográfico acompaña a la recuperación de la respuesta inmunitaria sólida.[9]

PRONÓSTICO

Antes se consideraba que la LMP era una enfermedad mortal con una supervivencia media de alrededor de 3-4 meses en un paciente típico. Después de la introducción del TARGA, alrededor del 50% de los pacientes con LMP asociada al sida sobreviven más de 12 meses, a menudo con recuperación clínica y radiográfica parcial o casi completa.[10] Algunos de los factores asociados con un curso más benigno son la aparición de LMP como primera manifestación del sida, recuentos altos o en ascenso de linfocitos T $CD4^+$, realce de las lesiones con contraste en los estudios radiológicos, así como cualquier evidencia clínica o radiográfica de recuperación. Los linfocitos T específicos para el virus JC parecen ser decisivos para controlar la infección.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

371

PARVOVIRUS

NEAL S. YOUNG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El parvovirus B19 fue descubierto a mediados de la década de los setenta mediante observación con microscopio electrónico de una reacción anómala de precipitinas en un suero de donante sano (que ocupaba el pocillo 19 de la placa B). Este virus se asoció por primera vez a una enfermedad humana cuando se observó su presencia y la de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M específicos en sueros de personas con drepanocitosis que sufrían una crisis aplásica transitoria (cap. 163). La enfermedad común causada por el virus se identificó más tarde durante brotes de eritema infeccioso (quinta enfermedad), una enfermedad exantemática de la infancia muy contagiosa, de la que se sospechaba una etiología viral desde hacía tiempo. La capacidad del parvovirus de causar infecciones persistentes y manifestarse como un síndrome hematológico aislado se demostró por la presencia del virus en muestras hepáticas de autopsias de recién nacidos hidrópicos y en pacientes inmunodeprimidos con aplasia eritrocítica pura crónica (cap. 165).

Organismo patógeno

Los parvovirus forman pequeñas cápsides icosaédricas de alrededor de 25 nm. Poseen un genoma reducido de ADN monocatenario. Los alrededor de 5.600 nucleótidos del genoma del parvovirus B19 muestran una escasa variación de secuencia entre las cepas; la relevancia clínica de las dos variantes V9 y A6 es dudosa.

La familia *Parvoviridae* comprende muchos virus animales patógenos: el virus de la panleucopenia felina, que causa una agranulocitosis mortal en gatos; el parvovirus canino, que probablemente surgió en la década de los setenta del parvovirus del gato por salto entre especies y causó una pandemia global, y que puede producir miocarditis mortal en cachorros; el virus de la enfermedad del visón aleutiano, que constituye un modelo de enfermedad por inmunocomplejos; y el parvovirus porcino, responsable de la pérdida masiva de las camadas de lechones. Los anticuerpos contra adenovirus asociados a humanos, que son dependoparvovirus utilizados como vectores en terapia génica, se desarrollan de forma natural, pero el B19 es el único parvovirus conocido que es patógeno para el ser humano.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por parvovirus B19 se producen en todo el mundo; las tasas de infección, evaluada por la presencia de anticuerpos IgG antiparvovirus en suero, son similares en todo el mundo. Tan solo en poblaciones aisladas, como algunas tribus amazónicas o poblaciones de islas remotas alejadas de la costa africana, no se detecta la presencia del virus. La infección por parvovirus B19 es frecuente en la infancia, y la mitad de los adolescentes de 15 años tienen anticuerpos específicos contra este virus. La infección se prolonga a lo largo de la vida y la mayoría de los ancianos son seropositivos. En los climas templados, la mayoría de la infecciones ocurren en primavera en pequeñas ondas epidémicas que son típicas cada pocos años. El virus se contagia por vía respiratoria mediante pequeñas gotas, y la tasa de infecciones secundarias en los contactos domiciliarios es elevada. También puede producirse la transmisión nosocomial por hemoderivados, sobre todo con productos de múltiples donantes, como los concentrados de factores VIII y IX. En la actualidad, los productores de derivados de plasma realizan un cribado voluntario del ADN del parvovirus B19 para reducir el riesgo de transmisión yatrógena.[1] La falta de envoltura lipídica y la estabilidad de su genoma de ADN hacen que los parvovirus sean muy resistentes a la inactivación por calor y por detergentes-disolventes.

BIOPATOLOGÍA

La biología de los *Parvoviridae* los hace especialmente dependientes de las funciones de las células huésped o de otros virus.[2] Los parvovirus autónomos se replican en células que están en multiplicación activa. La familia *Parvoviridae* incluye virus animales patógenos. Los parvovirus asociados a adenovirus crecen en cultivos tisulares infectados por adenovirus o virus del herpes, y son vectores muy empleados en la transducción y terapia génicas. El B19 es el miembro tipo del género *Erythrovirus,* que incluye virus de simios muy parecidos, los cuales se propagan mejor en células madre eritroides, que son responsables de la producción de los eritrocitos en la médula ósea. Se puede detectar la replicación activa del virus por la presencia de formas intermedias bicatenarias mediante métodos sencillos de hibridación de ADN. El mapa de transcripción del genoma de los eritrovirus se distingue claramente del resto de los *Parvoviridae*. Solo tres genes producen proteínas con una función conocida. Muchos determinantes antigénicos reconocidos por el sistema inmunitario del huésped están situados en bucles helicoidales que forman la superficie de cada capsómero. La mayor parte de la cápside del virus está formada por la proteína estructural mayoritaria VP2, y el 5%, por la proteína minoritaria VP1, que difiere de la VP2 solo por la presencia de 226 aminoácidos adicionales en su extremo aminoterminal; esta región específica de la VP1 está situada en la superficie externa de la cápside del virus y contiene epítopos lineales reconocidos por los anticuerpos neutralizantes.

La única célula huésped natural conocida del parvovirus B19 es el precursor eritroide humano. El tropismo del virus por una célula eritroide se debe a su receptor celular, el globósido, un glucolípido neutro, también denominado antígeno P de eritrocitos. Muy pocas personas con el fenotipo p, que carecen de forma congénita de globósidos en sus eritrocitos, son resistentes genéticamente a la infección por parvovirus B19; no muestran ninguna evidencia serológica de infección previa por el virus, y sus precursores eritroides de la médula ósea proliferan con normalidad en presencia de altas concentraciones del virus. El parvovirus destruye los precursores eritroides por expresión de su proteína no estructural, y es posible que algunas células, como los megacariocitos, sean lisadas por la expresión restringida de las proteínas del virus en ausencia de propagación viral. El parvovirus B19 puede propagarse con eficacia en cultivo tisular o en células hematopoyéticas primarias humanas, en las que la diferenciación eritropoyética se estimula por eritropoyetina.

La respuesta inmunitaria humoral es mayoritaria en la infección por parvovirus B19. La producción natural de anticuerpos se correlaciona con la desaparición del virus en la sangre, y la presencia de IgG parece conferir una protección duradera frente a infecciones secundarias por el virus. El parvovirus puede provocar infecciones persistentes cuando la producción de inmunoglobulina es defectiva, de forma que los anticuerpos no pueden neutralizar el virus; la reactividad de los anticuerpos frente a la región aminoterminal específica de la proteína VP1 del virus es fundamental.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Quinta enfermedad

La mayoría de las infecciones por parvovirus B19 son asintomáticas. La manifestación clínica más frecuente de la infección primaria es el eritema infeccioso (quinta enfermedad), una afección exantemática de la infancia que se caracteriza por un aspecto de «mejillas abofeteadas» (fig. 371-1). En voluntarios adultos inoculados por vía intranasal con el parvovirus B19, pronto se manifestaron síntomas seudogripales inespecíficos junto con viremia; 1 semana después, se inició la erupción cutánea coincidiendo con la aparición de anticuerpos antiparvovirus. Estos síntomas más específicos de la infección por parvovirus B19 se deben a la formación y depósito de inmunocomplejos. Las pruebas serológicas suelen mostrar la seroconversión frente al virus, anticuerpos IgM o la aparición de anticuerpos IgG contra el parvovirus. El exantema de la quinta enfermedad puede ser evanescente, y las recidivas del mismo pueden deberse a la luz solar, calor, emociones o ejercicio físico. Es posible confundir el eritema infeccioso con la rubéola. En adultos, el exantema es menos característico, puede presentarse como púrpura palpable, se asocia a prurito hasta en el 50% de los pacientes[3] y es difícil de visualizar en las personas de piel oscura.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO

Tto

Aunque varios compuestos impiden la replicación del virus JC *in vitro*, actualmente no existe una medicación eficaz para la LMP. El mejor tratamiento es el restablecimiento de la función inmunitaria normal abordando la causa subyacente. En la LMP asociada a sida, un régimen antirretroviral eficaz mejora el pronóstico.[8] En la LMP vinculada a natalizumab, la plasmaféresis acelera la eliminación del fármaco. Cuando el sistema inmunitario se recupera, los pacientes desarrollan a veces un síndrome por reconstitución inmunitaria por LMP, en el que un paradójico empeoramiento clínico y radiográfico acompaña a la recuperación de la respuesta inmunitaria sólida.[9]

PRONÓSTICO

Antes se consideraba que la LMP era una enfermedad mortal con una supervivencia media de alrededor de 3-4 meses en un paciente típico. Después de la introducción del TARGA, alrededor del 50% de los pacientes con LMP asociada al sida sobreviven más de 12 meses, a menudo con recuperación clínica y radiográfica parcial o casi completa.[10] Algunos de los factores asociados con un curso más benigno son la aparición de LMP como primera manifestación del sida, recuentos altos o en ascenso de linfocitos T $CD4^+$, realce de las lesiones con contraste en los estudios radiológicos, así como cualquier evidencia clínica o radiográfica de recuperación. Los linfocitos T específicos para el virus JC parecen ser decisivos para controlar la infección.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

371

PARVOVIRUS

NEAL S. YOUNG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El parvovirus B19 fue descubierto a mediados de la década de los setenta mediante observación con microscopio electrónico de una reacción anómala de precipitinas en un suero de donante sano (que ocupaba el pocillo 19 de la placa B). Este virus se asoció por primera vez a una enfermedad humana cuando se observó su presencia y la de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M específicos en sueros de personas con drepanocitosis que sufrían una crisis aplásica transitoria (cap. 163). La enfermedad común causada por el virus se identificó más tarde durante brotes de eritema infeccioso (quinta enfermedad), una enfermedad exantemática de la infancia muy contagiosa, de la que se sospechaba una etiología viral desde hacía tiempo. La capacidad del parvovirus de causar infecciones persistentes y manifestarse como un síndrome hematológico aislado se demostró por la presencia del virus en muestras hepáticas de autopsias de recién nacidos hidrópicos y en pacientes inmunodeprimidos con aplasia eritrocítica pura crónica (cap. 165).

Organismo patógeno

Los parvovirus forman pequeñas cápsides icosaédricas de alrededor de 25 nm. Poseen un genoma reducido de ADN monocatenario. Los alrededor de 5.600 nucleótidos del genoma del parvovirus B19 muestran una escasa variación de secuencia entre las cepas; la relevancia clínica de las dos variantes V9 y A6 es dudosa.

La familia *Parvoviridae* comprende muchos virus animales patógenos: el virus de la panleucopenia felina, que causa una agranulocitosis mortal en gatos; el parvovirus canino, que probablemente surgió en la década de los setenta del parvovirus del gato por salto entre especies y causó una pandemia global, y que puede producir miocarditis mortal en cachorros; el virus de la enfermedad del visón aleutiano, que constituye un modelo de enfermedad por inmunocomplejos; y el parvovirus porcino, responsable de la pérdida masiva de las camadas de lechones. Los anticuerpos contra adenovirus asociados a humanos, que son dependoparvovirus utilizados como vectores en terapia génica, se desarrollan de forma natural, pero el B19 es el único parvovirus conocido que es patógeno para el ser humano.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por parvovirus B19 se producen en todo el mundo; las tasas de infección, evaluada por la presencia de anticuerpos IgG antiparvovirus en suero, son similares en todo el mundo. Tan solo en poblaciones aisladas, como algunas tribus amazónicas o poblaciones de islas remotas alejadas de la costa africana, no se detecta la presencia del virus. La infección por parvovirus B19 es frecuente en la infancia, y la mitad de los adolescentes de 15 años tienen anticuerpos específicos contra este virus. La infección se prolonga a lo largo de la vida y la mayoría de los ancianos son seropositivos. En los climas templados, la mayoría de la infecciones ocurren en primavera en pequeñas ondas epidémicas que son típicas cada pocos años. El virus se contagia por vía respiratoria mediante pequeñas gotas, y la tasa de infecciones secundarias en los contactos domiciliarios es elevada. También puede producirse la transmisión nosocomial por hemoderivados, sobre todo con productos de múltiples donantes, como los concentrados de factores VIII y IX. En la actualidad, los productores de derivados de plasma realizan un cribado voluntario del ADN del parvovirus B19 para reducir el riesgo de transmisión yatrógena.[1] La falta de envoltura lipídica y la estabilidad de su genoma de ADN hacen que los parvovirus sean muy resistentes a la inactivación por calor y por detergentes-disolventes.

BIOPATOLOGÍA

La biología de los *Parvoviridae* los hace especialmente dependientes de las funciones de las células huésped o de otros virus.[2] Los parvovirus autónomos se replican en células que están en multiplicación activa. La familia *Parvoviridae* incluye virus animales patógenos. Los parvovirus asociados a adenovirus crecen en cultivos tisulares infectados por adenovirus o virus del herpes, y son vectores muy empleados en la transducción y terapia génicas. El B19 es el miembro tipo del género *Erythrovirus,* que incluye virus de simios muy parecidos, los cuales se propagan mejor en células madre eritroides, que son responsables de la producción de los eritrocitos en la médula ósea. Se puede detectar la replicación activa del virus por la presencia de formas intermedias bicatenarias mediante métodos sencillos de hibridación de ADN. El mapa de transcripción del genoma de los eritrovirus se distingue claramente del resto de los *Parvoviridae*. Solo tres genes producen proteínas con una función conocida. Muchos determinantes antigénicos reconocidos por el sistema inmunitario del huésped están situados en bucles helicoidales que forman la superficie de cada capsómero. La mayor parte de la cápside del virus está formada por la proteína estructural mayoritaria VP2, y el 5%, por la proteína minoritaria VP1, que difiere de la VP2 solo por la presencia de 226 aminoácidos adicionales en su extremo aminoterminal; esta región específica de la VP1 está situada en la superficie externa de la cápside del virus y contiene epítopos lineales reconocidos por los anticuerpos neutralizantes.

La única célula huésped natural conocida del parvovirus B19 es el precursor eritroide humano. El tropismo del virus por una célula eritroide se debe a su receptor celular, el globósido, un glucolípido neutro, también denominado antígeno P de eritrocitos. Muy pocas personas con el fenotipo p, que carecen de forma congénita de globósidos en sus eritrocitos, son resistentes genéticamente a la infección por parvovirus B19; no muestran ninguna evidencia serológica de infección previa por el virus, y sus precursores eritroides de la médula ósea proliferan con normalidad en presencia de altas concentraciones del virus. El parvovirus destruye los precursores eritroides por expresión de su proteína no estructural, y es posible que algunas células, como los megacariocitos, sean lisadas por la expresión restringida de las proteínas del virus en ausencia de propagación viral. El parvovirus B19 puede propagarse con eficacia en cultivo tisular o en células hematopoyéticas primarias humanas, en las que la diferenciación eritropoyética se estimula por eritropoyetina.

La respuesta inmunitaria humoral es mayoritaria en la infección por parvovirus B19. La producción natural de anticuerpos se correlaciona con la desaparición del virus en la sangre, y la presencia de IgG parece conferir una protección duradera frente a infecciones secundarias por el virus. El parvovirus puede provocar infecciones persistentes cuando la producción de inmunoglobulina es defectiva, de forma que los anticuerpos no pueden neutralizar el virus; la reactividad de los anticuerpos frente a la región aminoterminal específica de la proteína VP1 del virus es fundamental.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Quinta enfermedad

La mayoría de las infecciones por parvovirus B19 son asintomáticas. La manifestación clínica más frecuente de la infección primaria es el eritema infeccioso (quinta enfermedad), una afección exantemática de la infancia que se caracteriza por un aspecto de «mejillas abofeteadas» (fig. 371-1). En voluntarios adultos inoculados por vía intranasal con el parvovirus B19, pronto se manifestaron síntomas seudogripales inespecíficos junto con viremia; 1 semana después, se inició la erupción cutánea coincidiendo con la aparición de anticuerpos antiparvovirus. Estos síntomas más específicos de la infección por parvovirus B19 se deben a la formación y depósito de inmunocomplejos. Las pruebas serológicas suelen mostrar la seroconversión frente al virus, anticuerpos IgM o la aparición de anticuerpos IgG contra el parvovirus. El exantema de la quinta enfermedad puede ser evanescente, y las recidivas del mismo pueden deberse a la luz solar, calor, emociones o ejercicio físico. Es posible confundir el eritema infeccioso con la rubéola. En adultos, el exantema es menos característico, puede presentarse como púrpura palpable, se asocia a prurito hasta en el 50% de los pacientes[3] y es difícil de visualizar en las personas de piel oscura.

booksmedicos.org

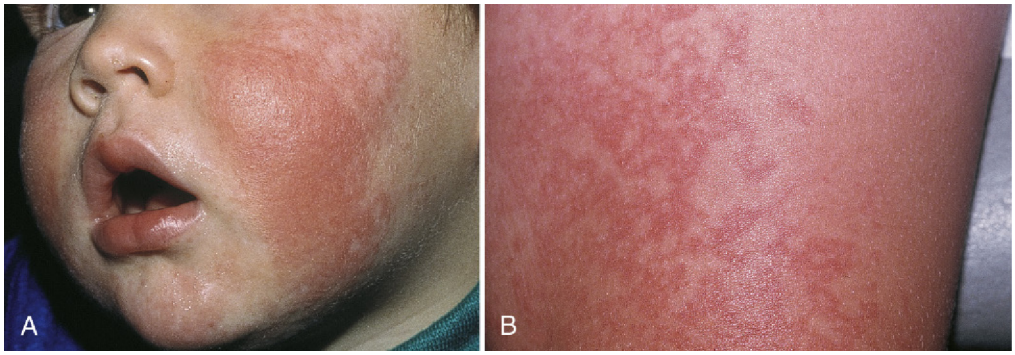

FIGURA 371-1. Eritema infeccioso. En esta infección por parvovirus B19, un niño desarrolla un eritema prominente en las mejillas, conocido como «mejillas abofeteadas» (A), seguido de un eritema «en encaje» en las extremidades (B) y las nalgas. El cuadro también se denomina quinta enfermedad.

Artropatía por parvovirus B19

A diferencia del curso leve de la infección en niños con eritema infeccioso, la infección aguda en adultos, sobre todo en mujeres de mediana edad, puede causar artropatías significativas.[4] La infección por parvovirus B19 puede producir no solo artralgias sino una auténtica artritis inflamatoria en el 50% de los pacientes de mayor edad. La afectación simétrica de las articulaciones de las manos, tobillos, rodillas y muñecas puede simular una artritis reumatoide (cap. 264), y la prueba del factor reumatoide puede ser positiva. Normalmente, las artropatías por parvovirus B19 se resuelven en unas pocas semanas; no se produce destrucción articular. El parvovirus no es la causa de la artritis reumatoide, pero hay estudios que sugieren que la infección por parvovirus B19 puede simular, precipitar o exacerbar diversas enfermedades reumáticas, como artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico y fibromialgia.

Crisis aplásica transitoria

En personas con hemólisis subyacente o con alta demanda de producción de eritrocitos circulantes, la infección aguda por parvovirus causa crisis aplásicas transitorias, una interrupción abrupta de la producción de eritrocitos que exacerba o, en estados previamente compensados, provoca anemia grave. La eritropoyesis se suprime temporalmente en todas las infecciones por parvovirus B19, aunque los niveles de hemoglobina permanecen estables debido a la larga vida media de los eritrocitos. Las crisis anémicas con reticulocitos bajos o ausentes en la esferocitosis hereditaria y la drepanocitosis se deben casi siempre a una infección por parvovirus B19. La parvoviremia está presente en las crisis aplásicas transitorias, y la producción de eritrocitos se reanuda una vez que se producen los anticuerpos anti-B19 y la infección se resuelve. La crisis aplásica transitoria suele ser un episodio aislado en la vida del paciente, lo que sugiere que se induce una inmunidad protectora de larga duración. Aunque la crisis aplásica es autolimitada, a menudo requiere transfusión y puede provocar una anemia grave, incluso mortal, que puede precipitar una insuficiencia cardíaca congestiva y accidentes cerebrovasculares. La crisis aplásica transitoria se asocia a morfología de médula ósea estereotípica, ausencia de precursores eritroides en maduración y presencia de «pronormoblastos gigantes» (fig. 371-2), que se deben al efecto citopático de la infección por el parvovirus.

Los recuentos de leucocitos y plaquetas pueden disminuir ligeramente durante las crisis aplásicas transitorias, sobre todo en pacientes con bazo funcional. Es posible que algunos casos de agranulocitosis se deban a una infección por parvovirus B19; se han comunicado casos de trombopenia y pancitopenia, y el B19 puede desencadenar un síndrome hemofagocítico benigno asociado al virus.

Infección persistente

En los pacientes que no despliegan una respuesta apropiada de anticuerpos, el parvovirus B19 persiste en la circulación, a menudo con concentraciones muy altas ($> 10^{12}$ copias de genoma por mililitro). Los pacientes no presentan rasgos clínicos de quinta enfermedad, sino síndrome de aplasia eritrocítica pura. La anemia es grave y requiere transfusión; no hay reticulocitos en la sangre ni precursores eritroides en la médula ósea. La observación de pronormoblastos gigantes en la médula ósea permite establecer el diagnóstico. La falta de producción de anticuerpos neutralizantes contra el parvovirus B19 afecta a pacientes con inmunodeficiencia congénita (síndrome de Nezelof), inmunodeficiencia yatrógena (quimioterapia o fármacos inmunodepresores) o inmunodeficiencia adquirida. La aplasia eritrocítica pura causada por el parvovirus puede ser la primera manifestación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), aunque esta presentación es menos habitual tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Los estudios epidemiológicos indican que el parvovirus agrava las manifestaciones del paludismo (cap. 345) y, en especial, la de la anemia.[5]

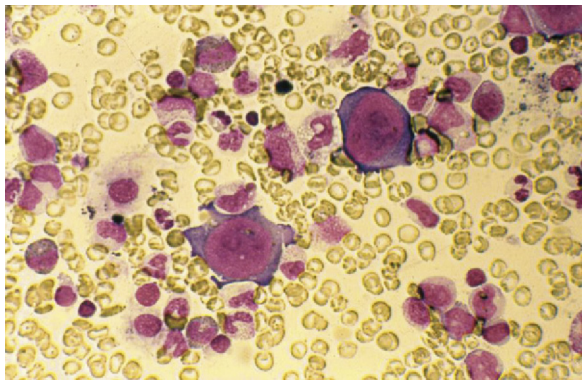

FIGURA 371-2. Aspirado de médula ósea de un paciente con aplasia eritrocítica pura crónica secundaria a una infección persistente por parvovirus B19. Se observan la ausencia de precursores eritroides maduros y la presencia de pronormoblastos gigantes prominentes típicos de la infección por parvovirus B19.

Hidropesía fetal

La infección por parvovirus B19 de una embarazada, seguida de la transmisión transplacentaria al feto, puede causar un desenlace adverso, bien aborto espontáneo o bien hidropesía fetal.[6] El parvovirus infecta el hígado fetal, lugar de la producción de eritrocitos en las etapas tempranas del desarrollo. La hidropesía se debe a la anemia grave, y quizás a la miocarditis, que contribuye a la insuficiencia cardíaca congestiva. Varios estudios prospectivos han estimado en el 30% el riesgo de infección transplacentaria y en el 9% el riesgo de pérdida del feto en mujeres infectadas por el parvovirus B19 durante el embarazo. Las infecciones en el segundo trimestre conllevan el riesgo más alto de recién nacidos con hidropesía fetal; el parvovirus B19 causa el 10-20% de todos los casos de hidropesía fetal de origen no inmunológico. El riesgo de aborto espontáneo debido a infección en el primer trimestre del embarazo ha sido más difícil de evaluar. La probabilidad de infección por el virus aumenta en los años epidémicos y se correlaciona con el grado de contacto de las embarazadas con niños. Aunque es probable que la mayoría de las infecciones por parvovirus B19 durante el embarazo no causen la pérdida del feto ni anomalías congénitas, la infección por este virus es una causa de muerte fetal. No se han asociado malformaciones congénitas con infección intrauterina por parvovirus. Sin embargo, sí ha habido casos de anemia grave al nacimiento con histología de la médula ósea compatible con aplasia eritrocítica pura (anemia de Diamond-Blackfan) o anemia diseritropoyética congénita en lactantes salvados mediante transfusión sanguínea intrauterina o exanguinotransfusión al nacer.

Otros síndromes

Puede producirse una elevación de las aminotransferasas hepáticas en el eritema infeccioso, y la infección por parvovirus se ha asociado con hepatitis grave pero normalmente autolimitada en algunos niños.[7] La presencia de secuencias genéticas de parvovirus B19 en el tejido cardíaco ha sugerido una posible miocarditis por parvovirus.[8] La evidencia serológica y de ADN viral de la infección por B19 ha implicado al parvovirus en algunos pacientes con vasculitis necrosante, enfermedad de Kawasaki, púrpura de Schönlein-Henoch y arteritis de células gigantes. El denominado síndrome de «guante y calcetín», un exantema localizado en manos y pies que incluye edema, eritema, parestesias y prurito, se ha asociado también a la infección por B19. El síndrome de fatiga crónica podría ser una secuela de la infección por este virus. La meningitis, encefalitis y diferentes complicaciones neurológicas pueden asociarse al eritema infeccioso y a otras infecciones por parvovirus.[9]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 371-1 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL PARVOVIRUS B19

ENFERMEDAD	IgM	IgG	TRANSFERENCIA PUNTUAL DE B19*	PCR DE B19
Quinta enfermedad	+++	++	–	+
Síndrome de poliartropatía	++	+	–	+
Crisis aplásica transitoria	+/–	+/–	++	++
Anemia persistente	+/–	+/–	++	++
Hidropesía/infección congénita	+/–	+	+/–	++
Infección previa	–	++	–	+/–

*Sensibilidad de alrededor de 10^6 copias de genoma por mililitro.
Ig = inmunoglobulina; PCR = reacción en cadena de la polimerasa.

Pueden darse resultados falsos positivos cuando el diagnóstico de la infección se basa en la detección del genoma del parvovirus B19 por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y además hay que tener en cuenta que el parvovirus B19 puede persistir en niveles bajos en personas sanas durante muchos meses tras la infección.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio se basa en pruebas serológicas y de ADN[10] (tabla 371-1). Los anticuerpos específicos de virus se miden en inmunoanálisis marcados con enzimas de fase sólida estandarizados comerciales, generalmente con proteínas de cápside recombinante. Se prefieren los métodos de «captura» para determinar la IgM específica en suero: la IgM se une primero a una fase sólida que se ha cubierto con anticuerpos anticadenas μ; luego se añade el antígeno viral y un anticuerpo monoclonal antivirus. Los anticuerpos IgM son positivos en casi todos los casos de eritema infeccioso en la evaluación inicial y aparecen unos días después del inicio de la crisis aplásica transitoria; la IgM puede persistir meses tras una infección aguda. La IgG se suele determinar por análisis indirectos convencionales y se detecta más tarde que la IgM, por lo general al final de la primera semana de la enfermedad. Aunque los títulos de IgG suelen ser máximos en el año posterior a la infección aguda, las variaciones interindividuales considerables y la presencia de IgG en una proporción elevada de la población hacen que la determinación de la IgG sea menos útil que otras pruebas para el diagnóstico de la infección por parvovirus. Son necesarios análisis de ADN para las infecciones persistentes por B19, en las que la producción de anticuerpos es nula o mínima. El parvovirus se puede detectar también en el suero de pacientes con crisis aplásica transitoria precoz. Los métodos de hibridación directa son fiables y pueden detectar títulos virales clínicamente útiles de más de 10^6 unidades internacionales (órdenes de magnitud inferiores a los niveles que se pueden encontrar en infecciones agudas y persistentes). Los métodos de amplificación génica son más sensibles pero menos fiables, debido a los resultados falsos positivos. También se puede detectar el virus en el líquido amniótico, y tanto el virus como los anticuerpos IgM contra él se pueden detectar en la sangre del cordón umbilical; el suero materno mostrará seroconversión durante el embarazo, pero la IgM materna puede ser negativa al inicio de la hidropesía fetal.

PREVENCIÓN

Se han desarrollado vacunas eficaces para parvovirus animales, y probablemente la infección humana por parvovirus B19 también se pueda prevenir. Un inmunógeno recombinante en fase de desarrollo para el virus humano carece de ADN viral y, por tanto, no es infectivo; las cápsides vacías se han diseñado por ingeniería genética para sobreexpresar la proteína VP1 estructural minoritaria y altamente inmunógena, y una única dosis de 2,5 μg de cápsides vacías indujo una excelente respuesta de anticuerpos neutralizantes en voluntarios sanos. La vacunación podría prevenir la crisis aplásica transitoria en pacientes con drepanocitosis y otras anemias hemolíticas, aplasia eritrocítica pura en algunas personas inmunodeficientes, e hidropesía fetal en casos de madres seronegativas que hubieran sido inoculadas al principio del embarazo.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de las infecciones por parvovirus en niños y adultos sanos no requieren ningún tratamiento específico. El aislamiento de las personas infectadas no es práctico, con la excepción de los casos hospitalizados. Se puede acabar drásticamente con la aplasia eritrocítica pura y la infección persistente por parvovirus B19 con la interrupción de la terapia inmunodepresora o la instauración de una terapia antirretroviral eficaz en los casos de pacientes con sida. Las inmunoglobulinas comerciales son una buena fuente de anticuerpos frente al parvovirus, y las infecciones persistentes por parvovirus B19 responden a un ciclo de 5-10 días de IgG en dosis de 0,4 g/kg, con una rápida reducción del nivel de ADN viral en suero, medido por métodos de hibridación, acompañada de reticulocitosis y aumento de la hemoglobina. Este régimen ha sido curativo en inmunodeficiencias congénitas, pero en personas con sida el parvovirus puede persistir a niveles menores, y las recidivas de la anemia pueden requerir la administración repetida de IgG. La terapia con inmunoglobulinas puede desencadenar el exantema del eritema infeccioso y artralgias.[11] La hidropesía fetal puede resolverse de manera espontánea, aunque se han usado transfusiones de sangre intrauterinas con aparente éxito. Las artropatías crónicas se han tratado sintomáticamente con antiinflamatorios, y no hay una indicación para usar inmunoglobulinas. Igual de relevante que identificar una infección por parvovirus es no malinterpretar los estudios de laboratorio, como la serología positiva de IgG o resultados dudosos de pruebas de IgM o ADN viral, así como evitar las intervenciones mal dirigidas que retrasan la aplicación de tratamientos alternativos apropiados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

372

VIRUELA, VIRUELA DEL MONO Y OTRAS INFECCIONES POR POXVIRUS

INGER K. DAMON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad humana causada por poxvirus se caracteriza por manifestaciones cutáneas; la enfermedad puede ser localizada o sistémica, dependiendo del tipo de poxvirus concreto y de la vía de infección. Los métodos más precisos para la identificación y diferenciación de los géneros, las especies, las cepas y las variantes de poxvirus son los análisis basados en ADN, entre ellos la secuenciación de ADN. El contenido de guanosina más citosina de los ortopoxvirus, los yatapoxvirus, el molusco contagioso y *Parapoxvirus* es de alrededor del 33, 32, 60 y 63%, respectivamente.

Organismos patógenos

Todos los poxvirus descritos en este capítulo (tabla 372-1) pertenecen a la familia *Poxviridae* y a la subfamilia *Chordopoxvirinae.*

EPIDEMIOLOGÍA

Resulta útil reconocer las características epidemiológicas de las enfermedades causadas por poxvirus para poder evaluar el posible agente etiológico de una lesión con sospecha de haber sido causada por un determinado poxvirus. Para poder hacer una evaluación clínica y adoptar las medidas de control adecuadas es fundamental conocer los reservorios zoonóticos, las localizaciones geográficas y la capacidad de transmisión epidémica. Todas las infecciones humanas por poxvirus son de naturaleza zoonótica, a excepción del molusco contagioso y de la viruela, que son únicamente patógenos humanos. La transmisión a humanos y a animales se produce por contacto directo con las lesiones o fómites.

Las infecciones por *Parapoxvirus* y *Molluscipoxvirus* son endémicas en todo el mundo; las infecciones por ortopoxvirus y yatapoxvirus tienen limitaciones geográficas, probablemente debido a la distribución de los huéspedes reservorios competentes. Con la excepción del virus de la viruela (el agente causante de la viruela, enfermedad que fue declarada erradicada en 1980), no es obligatorio notificar ninguna de esas enfermedades a los sistemas de salud pública; por otra parte, en muchos lugares no se dispone de medios diagnósticos, por lo que es difícil estimar con seguridad la incidencia y la prevalencia. Además del virus de la viruela, el Gobierno de EE. UU. también considera agentes selectos al virus de la viruela del mono de la estirpe de la cuenca del Congo; por tanto, en caso de detectarlos, hay que notificarlos y manejarlos de manera apropiada, y comunicar si hay muestras de los mismos en ese país.

Ortopoxvirus

Se ha dilucidado la epidemiología de la viruela, causada por el ortopoxvirus de la viruela, gracias a los estudios detallados que se realizaron durante la etapa final de

booksmedicos.org

TABLA 371-1 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL PARVOVIRUS B19

ENFERMEDAD	IgM	IgG	TRANSFERENCIA PUNTUAL DE B19*	PCR DE B19
Quinta enfermedad	+++	++	–	+
Síndrome de poliartropatía	++	+	–	+
Crisis aplásica transitoria	+/–	+/–	++	++
Anemia persistente	+/–	+/–	++	++
Hidropesía/infección congénita	+/–	+	+/–	++
Infección previa	–	++	–	+/–

*Sensibilidad de alrededor de 10^6 copias de genoma por mililitro.
Ig = inmunoglobulina; PCR = reacción en cadena de la polimerasa.

Pueden darse resultados falsos positivos cuando el diagnóstico de la infección se basa en la detección del genoma del parvovirus B19 por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y además hay que tener en cuenta que el parvovirus B19 puede persistir en niveles bajos en personas sanas durante muchos meses tras la infección.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio se basa en pruebas serológicas y de ADN[10] (tabla 371-1). Los anticuerpos específicos de virus se miden en inmunoanálisis marcados con enzimas de fase sólida estandarizados comerciales, generalmente con proteínas de cápside recombinante. Se prefieren los métodos de «captura» para determinar la IgM específica en suero: la IgM se une primero a una fase sólida que se ha cubierto con anticuerpos anticadenas μ; luego se añade el antígeno viral y un anticuerpo monoclonal antivirus. Los anticuerpos IgM son positivos en casi todos los casos de eritema infeccioso en la evaluación inicial y aparecen unos días después del inicio de la crisis aplásica transitoria; la IgM puede persistir meses tras una infección aguda. La IgG se suele determinar por análisis indirectos convencionales y se detecta más tarde que la IgM, por lo general al final de la primera semana de la enfermedad. Aunque los títulos de IgG suelen ser máximos en el año posterior a la infección aguda, las variaciones interindividuales considerables y la presencia de IgG en una proporción elevada de la población hacen que la determinación de la IgG sea menos útil que otras pruebas para el diagnóstico de la infección por parvovirus. Son necesarios análisis de ADN para las infecciones persistentes por B19, en las que la producción de anticuerpos es nula o mínima. El parvovirus se puede detectar también en el suero de pacientes con crisis aplásica transitoria precoz. Los métodos de hibridación directa son fiables y pueden detectar títulos virales clínicamente útiles de más de 10^6 unidades internacionales (órdenes de magnitud inferiores a los niveles que se pueden encontrar en infecciones agudas y persistentes). Los métodos de amplificación génica son más sensibles pero menos fiables, debido a los resultados falsos positivos. También se puede detectar el virus en el líquido amniótico, y tanto el virus como los anticuerpos IgM contra él se pueden detectar en la sangre del cordón umbilical; el suero materno mostrará seroconversión durante el embarazo, pero la IgM materna puede ser negativa al inicio de la hidropesía fetal.

PREVENCIÓN

Se han desarrollado vacunas eficaces para parvovirus animales, y probablemente la infección humana por parvovirus B19 también se pueda prevenir. Un inmunógeno recombinante en fase de desarrollo para el virus humano carece de ADN viral y, por tanto, no es infectivo; las cápsides vacías se han diseñado por ingeniería genética para sobreexpresar la proteína VP1 estructural minoritaria y altamente inmunógena, y una única dosis de 2,5 μg de cápsides vacías indujo una excelente respuesta de anticuerpos neutralizantes en voluntarios sanos. La vacunación podría prevenir la crisis aplásica transitoria en pacientes con drepanocitosis y otras anemias hemolíticas, aplasia eritrocítica pura en algunas personas inmunodeficientes, e hidropesía fetal en casos de madres seronegativas que hubieran sido inoculadas al principio del embarazo.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de las infecciones por parvovirus en niños y adultos sanos no requieren ningún tratamiento específico. El aislamiento de las personas infectadas no es práctico, con la excepción de los casos hospitalizados. Se puede acabar drásticamente con la aplasia eritrocítica pura y la infección persistente por parvovirus B19 con la interrupción de la terapia inmunodepresora o la instauración de una terapia antirretroviral eficaz en los casos de pacientes con sida. Las inmunoglobulinas comerciales son una buena fuente de anticuerpos frente al parvovirus, y las infecciones persistentes por parvovirus B19 responden a un ciclo de 5-10 días de IgG en dosis de 0,4 g/kg, con una rápida reducción del nivel de ADN viral en suero, medido por métodos de hibridación, acompañada de reticulocitosis y aumento de la hemoglobina. Este régimen ha sido curativo en inmunodeficiencias congénitas, pero en personas con sida el parvovirus puede persistir a niveles menores, y las recidivas de la anemia pueden requerir la administración repetida de IgG. La terapia con inmunoglobulinas puede desencadenar el exantema del eritema infeccioso y artralgias.[11] La hidropesía fetal puede resolverse de manera espontánea, aunque se han usado transfusiones de sangre intrauterinas con aparente éxito. Las artropatías crónicas se han tratado sintomáticamente con antiinflamatorios, y no hay una indicación para usar inmunoglobulinas. Igual de relevante que identificar una infección por parvovirus es no malinterpretar los estudios de laboratorio, como la serología positiva de IgG o resultados dudosos de pruebas de IgM o ADN viral, así como evitar las intervenciones mal dirigidas que retrasan la aplicación de tratamientos alternativos apropiados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

372

VIRUELA, VIRUELA DEL MONO Y OTRAS INFECCIONES POR POXVIRUS

INGER K. DAMON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad humana causada por poxvirus se caracteriza por manifestaciones cutáneas; la enfermedad puede ser localizada o sistémica, dependiendo del tipo de poxvirus concreto y de la vía de infección. Los métodos más precisos para la identificación y diferenciación de los géneros, las especies, las cepas y las variantes de poxvirus son los análisis basados en ADN, entre ellos la secuenciación de ADN. El contenido de guanosina más citosina de los ortopoxvirus, los yatapoxvirus, el molusco contagioso y *Parapoxvirus* es de alrededor del 33, 32, 60 y 63%, respectivamente.

Organismos patógenos

Todos los poxvirus descritos en este capítulo (tabla 372-1) pertenecen a la familia *Poxviridae* y a la subfamilia *Chordopoxvirinae.*

EPIDEMIOLOGÍA

Resulta útil reconocer las características epidemiológicas de las enfermedades causadas por poxvirus para poder evaluar el posible agente etiológico de una lesión con sospecha de haber sido causada por un determinado poxvirus. Para poder hacer una evaluación clínica y adoptar las medidas de control adecuadas es fundamental conocer los reservorios zoonóticos, las localizaciones geográficas y la capacidad de transmisión epidémica. Todas las infecciones humanas por poxvirus son de naturaleza zoonótica, a excepción del molusco contagioso y de la viruela, que son únicamente patógenos humanos. La transmisión a humanos y a animales se produce por contacto directo con las lesiones o fómites.

Las infecciones por *Parapoxvirus* y *Molluscipoxvirus* son endémicas en todo el mundo; las infecciones por ortopoxvirus y yatapoxvirus tienen limitaciones geográficas, probablemente debido a la distribución de los huéspedes reservorios competentes. Con la excepción del virus de la viruela (el agente causante de la viruela, enfermedad que fue declarada erradicada en 1980), no es obligatorio notificar ninguna de esas enfermedades a los sistemas de salud pública; por otra parte, en muchos lugares no se dispone de medios diagnósticos, por lo que es difícil estimar con seguridad la incidencia y la prevalencia. Además del virus de la viruela, el Gobierno de EE. UU. también considera agentes selectos al virus de la viruela del mono de la estirpe de la cuenca del Congo; por tanto, en caso de detectarlos, hay que notificarlos y manejarlos de manera apropiada, y comunicar si hay muestras de los mismos en ese país.

Ortopoxvirus

Se ha dilucidado la epidemiología de la viruela, causada por el ortopoxvirus de la viruela, gracias a los estudios detallados que se realizaron durante la etapa final de

booksmedicos.org

TABLA 372-1 TAXONOMÍA DE LOS POXVIRUS QUE SE SABE QUE INFECTAN AL SER HUMANO

GÉNERO	ESPECIE
Ortopoxvirus	Virus de la viruela, virus vaccinia, poxvirus bovino, virus de la viruela del mono
Parapoxvirus	Virus orf, virus de los nódulos de los ordeñadores, virus de la estomatitis papular bovina, poxvirus de la foca
Yatapoxvirus	Virus tanapox (virus de la enfermedad semejante a yaba), virus tumoral de mono yaba
Molluscipoxvirus	Virus del molusco contagioso

la campaña para su erradicación. La transmisión del virus de la viruela entre seres humanos ocurría generalmente por la inhalación de gotitas grandes de secreciones respiratorias suspendidas en el aire. La transmisión requería por lo general contacto de proximidad cara a cara prolongado u otro tipo de contacto próximo, pero también se han comunicado casos de transmisión a través del aire y distancias mayores. También se ha informado de casos de contagio por fómites o por contacto con material infectivo del exantema. El conjunto de datos recogidos durante la campaña de erradicación de la viruela indica una tasa de ataque secundaria del 58,4% entre los contactos próximos o domésticos de personas que no han sido vacunadas y una tasa de ataque secundaria del 3,8% en contactos próximos o en el hogar de personas que sí han sido vacunadas. Las tasas de letalidad de la viruela variaban según el tipo de enfermedad manifestada, pero se han descrito índices totales de un 10-30% en algunos brotes. La gravedad de la enfermedad se correlacionaba con la intensidad del exantema y era más grave en niños y mujeres embarazadas. La viruela menor, o alastrim, es una variante de la viruela con una tasa de letalidad inferior al 1%, y tiene unas características similares de transmisión entre los seres humanos.

La viruela del mono tiene una epidemiología más compleja; el virus es zoonótico y se han descrito dos clados virales genéticamente diferenciados, con parámetros clínicos y epidemiológicos claramente distintos. Las infecciones en humanos ocurridas en África Occidental y Central se identificaron por primera vez en 1970. Las investigaciones realizadas en República Democrática del Congo (antes Zaire), país situado en la cuenca del Congo, demostraron que la transmisión de la viruela del mono entre seres humanos era menos frecuente que la que se daba en los casos de la viruela. En contactos no vacunados, la tasa de ataque secundaria de los casos de viruela del mono fue del 9,3% frente a la de la viruela, que fue del 37-88%. La vacunación contra la viruela aplicada a una edad más temprana (antes se administraba entre los 3 y los 19 años) impedía contraer la enfermedad en un 85% de los contactos y también reducía la gravedad de la enfermedad. En general, la mayoría de los casos que se identificaron habían adquirido la enfermedad a través de una supuesta exposición animal; solo el 28% de los casos se atribuyeron a transmisiones entre seres humanos. La tasa de letalidad entre personas que no habían sido vacunadas fue de casi el 10% y la mayoría de los fallecimientos y los casos más graves se produjeron entre niños menores de cinco años. Los datos serológicos sugieren que la infección subclínica puede haberse producido hasta en el 28% de los contactos cercanos de los pacientes con viruela del mono en algunas comunidades; esta tasa relativamente baja puede haber contribuido a la escasez de generaciones mantenidas de transmisión entre seres humanos en contextos domésticos y de otros tipos de contacto estrecho.

Entre los casos primarios, se identificó que había habido un contacto cercano reciente (a través de la caza, el despellejado de animales, la matanza, el cocinado o el juego con cuerpos de animales muertos) con las siguientes especies de animales: *Cercopithicus, Colobus* y *Cercocebus* (primates), *Cricetomys* (roedor terrestre) y *Funisciurus* y *Heliosciurus* (especies de ardillas). Las muestras de animales recogidas en áreas de África Central y Occidental en donde se dieron casos en seres humanos mostraron la seroprevalencia del ortopoxvirus y, algunas veces, de viruela específica del mono en varios miembros de estas especies, pero no en la especie *Cricetomys*. La hipótesis más probable fue que la especie de las ardillas constituía el reservorio probable de la enfermedad.

La enfermedad reapareció en 1996 en República Democrática del Congo, con un 88% de los casos debidos a un contacto secundario entre humanos se piensa que debido a la interrupción de la vacunación sistemática contra la viruela en 1980, después de su erradicación. La mortalidad fue solo del 1%. Las serovigilancias ecológicas mostraron una seroprevalencia de los ortopoxvirus en roedores terrestres *(Cricetomys emini)* y en un cerdo doméstico *(Sus scrofa)*.

El virus de la viruela del mono se introdujo en EE. UU. en 2003 a través de una remesa de animales provenientes de Ghana, país del África Occidental. El virus que se identificó pertenecía a un clado de la viruela del mono que incluía cepas anteriores de monos provenientes de África Occidental, así como cepas derivadas de los brotes que se produjeron anteriormente en colonias de primates. Los casos de EE. UU. tenían un exantema menos pronunciado y una enfermedad menos grave, sin mortalidad ni transmisión interpersonal. Cuando se compararon los casos registrados en EE. UU. (2003) con los de la cuenca del Congo (1980-1986), se apreció que los primeros eran más leves en función de los criterios clínicos, el alcance del exantema y el índice de letalidad, tras proceder a control por edad y estado vacunal.[1] Estos datos, junto con la comparación de los genomas de los virus de la viruela del mono del África Occidental y la cuenca del Congo, indican que hay al menos dos poblaciones o estirpes de este virus. La aparente reducción de la patogenicidad y de la transmisibilidad de la estirpe del África Occidental condujo a su desclasificación como agente seleccionado en EE. UU. en 2013.

El poxvirus vacuno se encuentra en Europa y Asia y se mantiene en un reservorio de roedores; en Gran Bretaña, los reservorios son los campañoles y ratones leonados. La infección humana es una zoonosis. El gato doméstico es una fuente de infección humana, lo que probablemente explica la aparición de casos en niños; el 26% de 54 casos ocurrieron en niños menores de 12 años. La mayoría de los casos en felinos y humanos ocurre entre julio y octubre, y se produce algún caso ocasional entre enero y junio. Recientes brotes registrados en Europa apuntan a que las ratas de laboratorio, los roedores usados como mascotas o los destinados a alimentar reptiles son posibles fuentes de transmisión a humanos. No se ha detectado ningún caso de viruela bovina desde 1976. El poxvirus vacuno también es prevalente en zoológicos europeos, donde los guepardos, leones, osos hormigueros, rinocerontes, elefantes y okapis han transmitido la infección de forma ocasional a sus cuidadores.

El virus vaccinia es el virus vivo de las vacunas usadas para erradicar la viruela. En EE. UU., la vacuna se recomienda para los trabajadores de laboratorio que utilizan ortopoxvirus replicativos y para personal militar seleccionado. Los contactos de las personas vacunadas en ocasiones desarrollan infecciones por vaccinia. Se ignora el origen del virus vaccinia y no se conoce ningún huésped natural para este virus. Estudios recientes han diferenciado el poxvirus bovino del virus vaccinia, ambos utilizados como vacuna de la viruela, y han identificado al menos tres grupos de poxvirus bovino y la mayoría de los integrantes del grupo del virus vaccinia con una de esas estirpes del poxvirus bovino.[2] Se ha descrito una serie de «variantes» del virus vaccinia, como el poxvirus del búfalo por contacto con animales infectados en la India y los virus vaccinia en manipuladores de ganado en Brasil.

Parapoxvirus

La infección humana es un riesgo laboral de los trabajadores agrícolas y de mataderos, de los cirujanos veterinarios y de los estudiantes. Es más frecuente en la época del nacimiento de corderos y terneras, así como en los cuidadores de ovejas.

Los factores responsables de la transmisión se han atribuido tanto a la estabilidad ambiental del virus orf en las costras como a la manifestación de infecciones crónicas en algunos animales. Un nuevo *Parapoxvirus* se ha identificado en cazadores de ciervos que sufren heridas al cazar o desollar animales.[3]

Molluscipoxvirus

El virus del molusco contagioso está presente en todo el mundo, y el aumento en las notificaciones de la enfermedad ha ido en paralelo con el aumento del número de casos notificados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).[4] Los modos tradicionales de transmisión se asocian con traumatismos cutáneos leves, como abrasiones, contacto directo con una lesión y en algunos casos fómites (p. ej., compartir toallas). Sin embargo, cada vez hay más pruebas de que la enfermedad se transmite sexualmente y que las lesiones genitales son más comunes que en otras partes del cuerpo. Los niños que asisten a guarderías o escuelas pueden transmitir la enfermedad a otros niños. La diseminación secundaria de las lesiones se puede producir por autoinoculación (excoriación de lesiones primarias y extensión a zonas de piel sana), así como por el afeitado. No se conoce la existencia de ningún reservorio animal de este virus.

Yatapoxvirus

El virus tanapox solo se encuentra en África, principalmente en Kenia y República Democrática del Congo, y probablemente tiene un reservorio en simios. Se han descrito casos de una transmisión directa desde primates hacia humanos a través de heridas en la piel en cuidadores de animales, aunque estos casos parecen ser muy raros y puede que un insecto o un artrópodo intermediario participen en la transmisión del virus tanapox a los seres humanos. No se han descrito casos de contagio entre personas. El virus tumoral de monos Yaba causa infecciones localizadas tras el contacto con lesiones de primates infectados. No se sabe mucho acerca de la epidemiología de este virus.

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de las infecciones de la viruela se iniciaron por la inhalación de gotas respiratorias y la implantación del virus en la mucosa orofaríngea y respiratoria. No había ningún sitio claro de infección primaria si la vía de exposición había sido por inhalación. La enfermedad también podía ser inducida a través de suspensiones de virus obtenidos a partir de costras de los pacientes que eran introducidos por vía percutánea y que constituían la práctica de la variolización. En estos casos (cuando se administraba hábilmente a través de la piel), la enfermedad solía ser menos virulenta, se establecía una lesión infecciosa primaria localizada y se abortaba el período de incubación asintomático.

Después de la entrada, el virus se traslada a los ganglios linfáticos locales, tras lo que se disemina al sistema reticuloendotelial para seguir replicándose. Hasta este

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

momento, la persona es asintomática. En unos 10-14 días, se produce una viremia secundaria que anuncia el pródromo de la enfermedad sintomática. Durante este tiempo el virus infecta la orofaringe y la epidermis. La ausencia de una estructura queratinizada en la mucosa de la orofaringe causa ulceración y la liberación del virus en la saliva; el virus se replica en la epidermis y causa las erupciones maculares, papulares y vesiculares características de la viruela.

En experimentos con monos, se observan concentraciones elevadas de interferones de tipo I, interleucina 6 e interferón γ; los dímeros D y la trombocitopenia sugieren una coagulación intravascular diseminada. Asimismo, se observaba apoptosis con pérdida de linfocitos T en los órganos linfoides. Hay que resaltar que los niveles del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) fueron mínimos en los animales infectados, con una notable disminución de la expresión de genes regulados por el factor nuclear κB y el TNF-α.

En los seres humanos, la lesión viral característica de la enfermedad se desarrolla principalmente en la epidermis, donde las células de la capa de Malpighi se hinchan y vacuolizan para sufrir una degeneración balonizante. El citoplasma sigue agrandándose, se detecta la pérdida de material nuclear y la coalescencia de las vacuolas por ruptura de las células produce la degeneración reticular de las capas media y superior del estrato espinoso. En las siguientes etapas, se completa la formación de las vesículas. En el interior de las lesiones se encuentran títulos altos de virus. En la superficie de las mucosas, la ausencia de una capa córnea permite que la necrosis causada por la proliferación de virus en el epitelio cree úlceras y lleve a la liberación en la orofaringe de grandes cantidades de virus. La evaluación de otros órganos en caso de viruela humana únicamente se ha realizado en algunas autopsias seleccionadas. Se observan cambios patológicos leves en los pulmones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ortopoxvirus

Viruela

La infección natural por el virus de la viruela se caracteriza por fiebre y un exantema típico, con varias presentaciones clínicas diferentes (tabla 372-2).[5] Cuando la enfermedad aún existía, un período de incubación asintomático de 10-14 días (rango de 7-17 días) se seguía de una fiebre que rápidamente ascendía a 38-40 °C, en ocasiones con petequias dérmicas. Los síntomas constitucionales asociados incluían dolor de espalda, cefalea, vómitos y postración. Un día o dos después de la incubación, aparecía una erupción cutánea sistémica con una distribución centrífuga típica (es decir, había mayor cantidad de lesiones en la mucosa oral, la cara y las extremidades que en el tronco). La fiebre solía remitir coincidiendo con el desarrollo de la erupción cutánea. Las lesiones solían aparecer a nivel palmoplantar. Las lesiones del exantema eran maculares en su fase inicial y, luego, evolucionaban a la fase papular, momento en el que crecían y progresaban a vesícula, en el día 4-5, y a una pústula, en el día 7. Cuando las lesiones se convertían en pústulas, a menudo volvía a rebrotar la fiebre. En el día 14, las lesiones se endurecían en su superficie y formaban costras que más tarde se desprendían. Las lesiones cutáneas en las etapas vesicular y pustulosa eran profundas y estaban en la misma fase de desarrollo en cualquier parte del cuerpo (fig. 372-1). La enfermedad común se subdividió en tres categorías basándose en la extensión del exantema en la cara y el cuerpo: confluente, semiconfluente y discreta. En la *enfermedad confluente común*, no se podía ver ningún área de piel entre las lesiones eruptivas vesiculopustulosas en el tronco o en la cara. En la *enfermedad semiconfluente* y *discreta común* se podían ver zonas de piel normal entre las lesiones ocasionadas por la erupción cutánea del tronco y la cara, respectivamente. Se producían manifestaciones menos graves (viruela modificada o *variola sine eruptione*) tanto en personas no vacunadas como, la mayoría de las veces, vacunadas. La mortalidad se correlacionaba con la extensión del exantema.

TABLA 372-2 TIPOS DE VIRUELA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

TIPO DE VIRUELA DE LA OMS	DEFINICIÓN CLÍNICA
Sin erupción	Fiebre, sin exantema
Modificada	Como la común, con un curso acelerado
Común discreta	Fiebre, exantema, zonas de piel normal entre las pústulas, incluso en la cara
Común semiconfluente	Fiebre, exantema, pústulas confluentes en la cara, separadas en el resto
Común confluente	Fiebre, exantema, pústulas confluentes en la cara y los antebrazos
Plana	Fiebre, eritema y edema en la piel; vesículas blandas, planas y ampollosas
Hemorrágica temprana	Fiebre (persistente), hemorragias y petequias, exantema purpúrico al inicio de la enfermedad
Hemorrágica tardía	Fiebre (persistente), exantema, hemorragias en la base de las vesículas en fases tardías de la enfermedad

La viruela se puede subdividir en cuatro tipos clínicos principales de acuerdo con el esquema de clasificación de la OMS: la *viruela común* (≈90% de los casos) producía viremia, fiebre, decaimiento y erupción cutánea, con una mortalidad generalmente proporcional a la magnitud de la erupción cutánea y que oscilaba según las cifras descritas anteriormente; la *viruela modificada (vacuna)* (5% de los casos) producía un leve pródromo con pocas lesiones en la piel en personas que habían sido vacunadas, con una mortalidad muy inferior al 10%; la *viruela plana* (≈5% de los casos hospitalizados) producía lesiones que se desarrollaban lentamente y que eran difíciles de distinguir porque en la etapa vesicular no sobresalían sobre el nivel de la piel edematosa, y era casi siempre mortal, y la *viruela hemorrágica* (< 1% de los casos), que provocaba hemorragias cutáneas y de las mucosas, y era siempre mortal. Un tipo moderado de la forma común, con un pródromo febril típico y erupción cutánea, se debía a la infección por el virus de alastrim o viruela menor. La situación de las personas que sufrían esta forma de la enfermedad no se parecía ni de lejos a la de las personas con infección por el virus de la viruela mayor, ni en cuanto al riesgo de fallecimiento ni en cuanto al grado de «toxemia». La vacunación previa no siempre protegía contras las formas hemorrágicas de la enfermedad, pero parecía ser protectora contra la viruela plana.

En la viruela plana, la enfermedad se anunciaba por la aparición brusca de una fiebre de 38,3-38,9 °C y la aparición de la erupción cutánea después de 3-4 días. El enantema oral solía ser confluente, y también se describieron casos de desprendimiento de la mucosa rectal. En la etapa papulovesicular de la enfermedad, las lesiones aparecían como pequeñas muescas (día 6) con hemorragias en su base y estaban rodeadas por un anillo eritematoso. Las lesiones eran planas a los 7-8 días de la enfermedad. Se comunicaron casos de lesiones ampollosas que podían desprenderse. La fiebre persistía a lo largo de todo el curso de la enfermedad, y se observaban complicaciones respiratorias frecuentes al cabo de 7-8 días. Se comunicaron casos de trombocitopenia, neutropenia y linfocitosis.

En las formas hemorrágicas de la viruela, la enfermedad comenzaba con fiebre y síntomas prodrómicos típicos; la fiebre nunca disminuía. Poco después de la aparición de la fiebre, se observaban petequias y púrpura, así como hemorragias subconjuntivales, hematuria y colporragia. Por lo general, los pacientes fallecían al sexto día de la enfermedad, mucho antes de que se evidenciara cualquier erupción vesiculopustulosa clásica. En la enfermedad hemorrágica tardía, después de la aparición de la fiebre, se desarrollaban lesiones maculopapulares típicas, pero la fiebre no disminuía. La lesión evolucionaba lentamente, y se hacían evidentes zonas de hemorragia en la base de las lesiones. Entre los días 8 y 10 de la enfermedad, se producían hemorragias de las mucosas, la trombocitopenia era más profunda y el paciente fallecía.

Viruela del mono

Después de un período de incubación de 7-17 días (media, 12 días), comienza un pródromo de fiebre, cefalea, dolor de espalda y fatiga.[6] La erupción cutánea evoluciona de forma similar a la de la viruela. Las lesiones evolucionan con simultaneidad en la misma fase en cualquier parte del cuerpo a partir de máculas, pápulas y vesículas a pústulas, y luego a costras y cicatrización (fig. 372-2). Después de la resolución de la erupción cutánea, la hipopigmentación se sigue de una hiperpigmentación



FIGURA 372-1. Lesiones pustulosas de la viruela e inicio de la formación de cicatrices en la cara y en la parte superior del torso. (Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 7055. Fotografía de Stan Foster.)

booksmedicos.org



FIGURA 372-2. Erupción de viruela del mono de la cabeza (A) y las extremidades (B) en una niña de 7 años en la zona central de Zaire. (Tomado de Peters W, Pasvol G. *Tropical Medicine and Parasitology.* 5th ed. New York: Mosby; 2002:238.)

de las lesiones cicatrizadas. Una notable linfoadenopatía (cervical, retroauricular, submandibular e inguinal) distingue clínicamente la viruela del mono de la viruela humana.

Vaccinia

En EE. UU., el régimen de vacunación actual contra la viruela para el personal de laboratorio que trabaja con ortopoxvirus, el personal asistencial de la salud pública y los militares es la inoculación con el virus vaccinia en punciones múltiples con una aguja bifurcada. La mayoría de las veces, la infección progresa a través de una sucesión estándar de eventos desde vesícula hasta pústula. Sin embargo, de todas las vacunas que se utilizan en la actualidad, la vacuna contra la viruela, que se compone de virus vaccinia vivos y replicativos, tiene uno de los índices más altos de efectos adversos. Entre las principales complicaciones se pueden citar vaccinia progresiva, eccema *vaccinatum,* vaccinia generalizada, encefalitis posvaccinia, infección accidental y carditis.[7]

La *vaccinia progresiva* es una complicación rara y a menudo mortal de la vacuna en personas con graves deficiencias de inmunidad celular. Se produce en alrededor de una de cada millón de vacunas, con una tasa de letalidad de alrededor del 35%. La vaccinia progresiva se caracteriza por el crecimiento y la propagación del virus de la vacuna de una manera a menudo indolora, más allá del sitio de la inoculación, lo que muchas veces causa necrosis y, en ocasiones, metástasis en otros sitios del cuerpo. Se debería sospechar la posibilidad de vaccinia progresiva si, 15 días después de la vacunación, la lesión del sitio de vacunación sigue avanzando y expandiéndose sin curación aparente.

El *eccema vaccinatum*[8] puede ocurrir en personas con antecedentes de dermatitis atópica (eccema), independientemente de la gravedad o actividad de la enfermedad, debido a la propagación o diseminación local desde el sitio de la vacunación primaria o por contacto con el sitio de vacunación no cicatrizado de otra persona. Puede aparecer un exantema papular, vesicular o pustuloso, localizado o generalizado, en cualquier parte del cuerpo o localizado en lesiones eccematosas previas. Puede desarrollarse una enfermedad sistémica con fiebre, malestar general y linfoadenopatía. En el estudio de vigilancia nacional de EE. UU. de la vacuna antivariólica que se realizó en 1968, hubo 66 casos (sin fallecimientos) de eccema *vaccinatum* entre 14,5 millones de personas vacunadas (4,6 casos/millón) y 60 casos (con 1 fallecimiento) entre sus varios millones de contactos.

El término *vaccinia generalizada* se utiliza para describir un exantema vesicular que se desarrolla después de la vacunación. Si se excluye la diseminación asociada con el eccema *vaccinatum* y la vaccinia progresiva, ha resultado muy difícil demostrar la presencia del virus en estas lesiones. Se cree que la vaccinia generalizada verdadera representa el producto final de la diseminación virémica del virus, y no se han identificado factores predisponentes. Se estima que la vaccinia generalizada ocurre en unos 242 casos por cada millón de vacunaciones primarias. Estudios realizados durante el programa de vacunación en 2002 en EE. UU. indican que la mayoría de los casos previamente notificados como vaccinia generalizada probablemente correspondían a exantemas generalizados por respuestas inflamatorias o alérgicas a la vacuna, y no a vaccinia generalizada. La *encefalomielitis posvacunación* es una complicación rara, pero grave, que normalmente se produce solo en los vacunados primarios. Los pacientes han presentado de forma variable característicticas clínicas y diagnósticas que sugieren una encefalomielitis desmielinizante postinmunización o una invasión viral directa del sistema nervioso. Esta reacción posvacunación se suele producir 11-15 días después de la vacunación. Los síntomas consisten en fiebre, cefalea, vómitos, confusión, delirio, desorientación, agitación, somnolencia o letargo, crisis comiciales y coma. El líquido cefalorraquídeo puede tener una presión elevada, pero en general tiene un recuento celular y un perfil químico normales. El diagnóstico es de exclusión y no se dispone de pruebas específicas para confirmarlo. No obstante, se ha constatado que unos pocos casos presentan respuestas de inmunoglobulina (Ig) M o de IgG en líquido cefalorraquídeo.



FIGURA 372-3. Autoinoculación ocular del virus vaccinia. (Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 3322.)

Se producen *infecciones accidentales* cuando los virus localizados en el sitio de vacunación se transfieren a otra parte del cuerpo o a otra persona a través del contacto cutáneo íntimo. Esto suele ocurrir más en personas que reciben la vacuna por primera vez que tras la revacunación. La autoinoculación accidental, que se produce con mayor frecuencia en la cara, la boca, los labios o los genitales, no suele ser grave y no requiere tratamientos específicos. La inoculación del ojo o de los párpados es más grave y puede comprometer la vista si no es evaluada y tratada de forma correcta (fig. 372-3). Entre 1963 y 1968, se notificaron 348 casos de vaccinia ocular; 22 tenían afectada la córnea y 11 sufrieron defectos permanentes.

Se han descrito hasta 10 lesiones por el virus de la viruela del búfalo en la India y por el virus Cantagalo en Brasil en las manos o los brazos de personas que trabajan con ganado o búfalos. Otros síntomas asociados son fiebre, linfoadenopatía, dolor de espalda y fatiga. Se cree que la transmisión se produce por el contacto sin protección con lesiones activas de las ubres y los pezones de los animales. Se ha comunicado que la transmisión del poxvirus del búfalo de una persona a otros miembros de su familia se produce a través del contacto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Viruela bovina

La lesión de la viruela bovina suele limitare a las manos y la cara; la mayoría de los pacientes (72%) tienen solo una lesión. Las lesiones múltiples pueden deberse a inoculaciones primarias reiteradas, por autoinoculación, y muy pocas veces a diseminación linfática o virémica. La lesión de la viruela bovina pasa por las fases macular, papular, vesicular y pustulosa antes de formar una costra negra dura. La lesión suele ser muy dolorosa, y el eritema y el edema son frecuentes en la etapa vesicular y pustulosa tardía. Los pacientes suelen tener linfadenitis, fiebre y malestar general. Estas características suelen ser graves en los niños, y es común el absentismo escolar y laboral. Alrededor del 30% de los pacientes pueden estar hospitalizados. La mayor parte de los pacientes precisan entre 6 y 8 semanas de recuperación, pero en algunos casos este período se alarga hasta las 12 semanas. En ocasiones, puede producirse una infección muy grave y el fallecimiento, por lo general en pacientes inmunodeprimidos. Las cicatrices son permanentes.

Parapoxvirus

Las lesiones, como las del virus orf, empiezan como pápulas eritematosas y progresan en 1-2 semanas a lesiones en diana, con un centro rojo rodeado por un halo blanco y un halo exterior inflamado. Las lesiones progresan a una etapa nodular y, a continuación, a una etapa papilomatosa, que a menudo tiene una superficie «supurante». En algunos pacientes, las lesiones pueden hacerse más grandes y persistir durante varias semanas antes de resolverse, pasando por una fase de costras, que también puede durar algunas semanas. De vez en cuando, se producen grandes lesiones granulomatosas que pueden requerir resección quirúrgica.

La mayoría de los pacientes solo tienen una lesión, pero pueden aparecer múltiples lesiones primarias. La reacción sistémica es relativamente infrecuente y la lesión no suele ser especialmente dolorosa. Algunos pacientes desarrollan una linfoadenopatía, pero la linfangitis es relativamente infrecuente. Hasta un tercio de los pacientes desarrollan eritema multiforme (cap. 439).

Virus del molusco contagioso

La infección por el virus del molusco se produce cuando dicho virus entra en contacto con piel no intacta. La lesión característica comienza como una pequeña pápula que, cuando madura, es un nódulo discreto, de 2-5-mm de diámetro, liso, en forma de cúpula, nacarado o de color carne y a menudo umbilicado (v. fig. 440-9). Si se presionan las lesiones, puede salir con facilidad un material caseoso, blanquecino o amarillento. La mayoría de los pacientes tienen entre 1 y 20 lesiones, pero en alguna ocasión pueden presentarse hasta cientos. Como consecuencia de múltiples infecciones simultáneas o de una propagación mecánica, las lesiones pueden llegar a ser confluentes a lo largo de la línea de un arañazo, y a veces se ven lesiones satélite.

En los niños, las lesiones de molusco se producen sobre todo en el tronco y el extremo proximal de las extremidades, y en los adultos tienden a ocurrir en el tronco, el pubis y los muslos; sin embargo, en todos los casos, la infección se puede transmitir a otras partes por autoinoculación. En los hombres infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las lesiones de molusco parecen aparecer a lo largo de la línea de la barba y causar afectación ocular.

Las lesiones individuales duran unos 2 meses, pero la enfermedad suele durar de 6 a 9 meses. Una infección más grave y prolongada tiende a desarrollarse en personas con problemas de inmunidad celular, como aquellas con infección por el VIH.

Yatapoxvirus

La infección por el virus tanapox comienza con una breve enfermedad febril (38-39 °C) de 2-4 días, que a veces se acompaña de cefalea, dolor de espalda o postración. Un prurito en el lugar del brote suele anunciar la erupción de una lesión. Esta aparece como una mácula hiperpigmentada, a menudo con elevación central, que evoluciona a una pápula con induración palpable. Alrededor del 80% de los pacientes tienen un nódulo solitario, pero pueden aparecer hasta 10 lesiones. La mayoría de estas (72%) se localizan en las extremidades inferiores (72%), y una pequeña parte se sitúa en la cara y en áreas normalmente cubiertas por la ropa.

La fiebre y los síntomas sistémicos desaparecen cuando se produce la erupción de la lesión. Después, la pápula se hace más «acneiforme», pero no contiene líquido; en esta etapa se suele producir la umbilicación o la formación de una seudocostra. Normalmente, la pápula se transforma en un nódulo firme, de asentamiento profundo y elevado. Al final de la primera semana, la lesión está rodeada por eritema y piel indurada. La linfangitis regional es común en esta etapa. Durante la siguiente fase, las lesiones se convierten en úlceras o en nódulos más grandes (hasta 2 cm de diámetro) en 2 semanas, y luego disminuye la respuesta inflamatoria local y la lesión comienza a granular. La resolución de las lesiones se produce en un período de 6 semanas. La infección parece conferir inmunidad de por vida.

DIAGNÓSTICO

Antes de su erradicación, la viruela era relativamente fácil de reconocer. La varicela (cap. 375) produce una erupción distribuida de forma centrípeta y rara vez aparece a nivel palmoplantar. Además, en el caso de la varicela, la fiebre prodrómica y las manifestaciones sistémicas son leves, las lesiones tienen una naturaleza superficial y puede haber lesiones en diferentes etapas de desarrollo en la misma zona del cuerpo. Otras enfermedades y cuadros que podrían confundirse con la viruela en una etapa vesicular son la viruela del mono, la vaccinia generalizada, el herpes zóster diseminado o la infección diseminada por el virus herpes simple (caps. 374 y 375), las reacciones a fármacos (erupciones), el eritema multiforme (cap. 439), las infecciones enterovirales (cap. 379), la sarna (cap. 359), las picaduras de insectos, el impétigo (cap. 439) y el molusco contagioso. Entre las enfermedades que se pueden confundir con la viruela hemorrágica se incluyen la leucemia aguda (cap. 183), la meningococemia (cap. 298) y la púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 172). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han desarrollado un protocolo para la evaluación de los pacientes con posible viruela (disponible en http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox/diagnosis/evalposter.asp) y un algoritmo para la evaluación en el laboratorio de la fase vesiculopustulosa del exantema (disponible en http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox/diagnosis/pdf/poxalgorithm1-5-12.pdf).

Ortopoxvirus

El cultivo viral o la evaluación por microscopia electrónica de las partículas virales en muestras clínicas de exantemas ha sido el método para el diagnóstico de las infecciones por ortopoxvirus. Las pruebas serológicas suelen ser específicas para el género, detectan anticuerpos IgG y no suelen diferenciar especies, aunque los niveles de IgM pueden ayudar a la diferenciación de una infección reciente por ortopoxvirus de una vacunación antigua. Las pruebas basadas en ácidos nucleicos y análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son otras opciones. Si se sospecha un diagnóstico de viruela, se debe hacer el cultivo del virus de la viruela únicamente en laboratorios de virología con un nivel 4 de bioseguridad (BSL-4) y con la aprobación de la Organización Mundial de la Salud para el uso de virus de la viruela.

Parapoxvirus

El diagnóstico diferencial de las lesiones por *Parapoxvirus* puede incluir el ectima gangrenoso como resultado de una infección por *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 306), una infección por vaccinia o poxvirus vacuno, carbunco cutáneo (cap. 294), celulitis erisipeloide (cap. 295), tularemia (cap. 311) o un tumor. Los trabajadores de las granjas reconocen la infección y, en los casos normales, tienden a no pedir atención médica, por lo que alrededor del 45% de los casos notificados pueden no tener un contacto conocido con animales infectados y el diagnóstico clínico de estos casos puede ser difícil. Por medio de la microscopia electrónica de transmisión tras tinción negativa, en extractos de lesiones se pueden ver a menudo los viriones con la morfología característica de los *Parapoxvirus,* lo que proporciona un diagnóstico rápido y certero del género. El virus puede aislarse en cultivos celulares y se puede utilizar detección mediante PCR. También se han desarrollado métodos diagnósticos para *Parapoxvirus* basados en proteínas con especificidad de género o de especie.

Virus del molusco contagioso

El aspecto clínico de las lesiones producidas por el virus del molusco suele ser lo bastante típico para realizar un diagnóstico clínico. Por lo general, cuando el material caseoso que se ha obtenido de la lesión se examina por microscopia electrónica de transmisión tras tinción negativa se pueden ver abundantes viriones con forma de ladrillo. El virus no se cultiva en los sistemas de cultivos celulares habituales. La histopatología característica de estas lesiones es diagnóstica, aunque los métodos que usan PCR también pueden identificar el virus del molusco contagioso.

Yatapoxvirus

En el diagnóstico de la infección por tanapox, la distribución geográfica limitada de este virus y los antecedentes de viajes del paciente sirven de ayuda. Las características clínicas únicas que permiten diferenciar el tanapox de otras infecciones por ortopoxvirus son la naturaleza nodular de la lesión eruptiva, el escaso número de lesiones, el curso benigno de la enfermedad y la prolongada resolución del exantema. Las lesiones sólidas nodulares/ulceradas son más grandes y se desarrollan de forma más lenta que las de la viruela del mono, pero son más pequeñas y aparecen con mayor rapidez que las de las úlceras tropicales.

El virus tanapox puede detectarse por microscopia electrónica, pero el aspecto de los viriones no permite excluir una infección por otros poxvirus con forma de ladrillo y morfología similar. Las pruebas de ácidos nucleicos o el cultivo en líneas celulares permiten realizar el diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

Ortopoxvirus

La vacunación con la vacuna contra la viruela es el pilar para prevenir la infección por ortopoxvirus y fue la principal herramienta utilizada en la erradicación de la viruela. Actualmente, se han generado unas reservas de la vacuna para su utilización en el caso de que la viruela reapareciera. Sin embargo, en

booksmedicos.org

EE. UU. las recomendaciones para el uso de la vacuna contra la viruela se limitan al personal de laboratorio que trabaja con ortopoxvirus vivos e infectivos, algunos profesionales del sistema de salud pública y algunos miembros de las fuerzas armadas. En parte por intervenciones de precribado rigurosas, los efectos secundarios recientes son infrecuentes con la vacunación, pero se han documentado casos de miocarditis o pericarditis en 18 de 230.734 (8 por millón) militares estadounidenses vacunados por primera vez en 2002 y 2003. En ensayos clínicos recientes, tanto una vacuna contra la viruela con virus atenuados cultivados en tejido (LC16m8) y una vacuna contra la viruela con replicación deficiente (MVA) tuvieron una eficacia de alrededor del 95% en adultos vacunados por primera vez y como refuerzo.[A1,A2] Los estudios en animales han constatado eficacia protectora ante la provocación con viruela del mono mortal.[9]

En la actualidad, no se ha autorizado ningún medicamento antiviral para el tratamiento de ortopoxvirus u otras enfermedades causadas por poxvirus. La administración precoz de la inmunoglobulina antivaccinia (IGV) puede reducir la mortalidad del eccema *vaccinatum* del 30-40 al 7%, y la IGV también puede ser útil para otras complicaciones (p. ej., vaccinia progresiva, vaccinia generalizada grave o infección de contactos) de la administración de la vacuna contra vaccinia (viruela), así como para otras infecciones por ortopoxvirus. Sin embargo, la IGV por sí sola no ha demostrado tener un beneficio claro en el tratamiento de la viruela.

Los antivirales (cap. 360) con actividad *in vitro* e *in vivo* contra los poxvirus son, de forma específica, la 5-yodo-2′-desoxiuridina, el arabinósido de adenina y la trifluorotimidina. Debido a su toxicidad sistémica, estos compuestos se han utilizado de forma tópica para el tratamiento de infecciones oculares por ortopoxvirus. *In vitro,* se ha demostrado que el cidofovir es activo contra el poxvirus bovino, la vaccinia, el poxvirus del mono y el virus de la viruela. *In vivo,* el cidofovir ha protegido con éxito a animales inoculados con virus cuando se administró de forma profiláctica o al principio de la enfermedad. El cidofovir tiene una toxicidad renal demostrada y se administra con hidratación y probenecida. El CMX-001/brincidofovir ha sido eficaz para el tratamiento de la infección sistémica por el virus de la viruela del conejo en estos animales y se ha utilizado como parte de un régimen con múltiples fármacos para tratar un caso de vaccinia progresiva.

El tecovirimat es un antiviral de molécula pequeña eficaz en modelos animales de infección por ortopoxvirus sistémica,[10] empleado satisfactoriamente como parte de un régimen de múltiples fármacos para tratar un caso humano de eccema de la vacuna y un caso de vaccinia progresiva. Aunque no está actualmente autorizado, forma parte de la Strategic National Stockpile de EE. UU. y se aplica con fines humanitarios contra infecciones por ortopoxvirus, incluido el de la viruela, en calidad de fármaco en fase de investigación patrocinado por los Centers for Disease Control and Prevention.

Parapoxvirus

La mayoría de los trabajadores con riesgo de infectarse lo hace en algún momento y también hay reinfecciones. La vacuna utilizada para el control del virus orf en el ganado ovino es muy virulenta y ha llegado a infectar a humanos. Las opciones terapéuticas son escasas; algunos informes anecdóticos han descrito el uso del cidofovir por vía tópica, y otras opciones podrían ser formulaciones tópicas de compuestos moduladores del interferón, como el imiquimod.

Virus del molusco contagioso

La infección por molusco contagioso es benigna y la recuperación suele ser espontánea, pero se puede solicitar tratamiento por razones estéticas, en especial para las lesiones faciales o múltiples. Se han probado varios tratamientos, entre ellos la crioterapia, el legrado mecánico y los tratamientos químicos como podofilina/podofilox, cantaridina, yodo y tretinoína. La irritación ha sido un efecto secundario de muchos de los tratamientos químicos. Se ha descrito que la aplicación tópica de una crema o suspensión antiviral con un 3% de cidofovir resulta beneficiosa, así como el uso de cimetidina potencialmente inmunomoduladora o de terapia tópica con imiquimod. Sin embargo, no se ha documentado que ningún tratamiento sea beneficioso mediante ensayos aleatorizados y con un grupo control adecuado,[A3] aunque a veces se recomienda una solución de hidróxido de potasio al 10% aplicada dos veces diarias. Cubrir las lesiones y un hábito de higiene apropiada de las manos después del contacto con ellas debería prevenir la transmisión en la mayoría de las situaciones. Para las personas con sida y molusco contagioso, la administración de una terapia antirretroviral de gran actividad, con el aumento subsiguiente de los linfocitos $CD4^+$, parece ser eficaz.[11]

PRONÓSTICO

Tanto la viruela del mono como la viruela causan enfermedades humanas, con una mortalidad del 10-40%; sin embargo, las variantes de viruela menor tienen una mortalidad inferior al 1%. Las infecciones por yatapoxvirus son autolimitadas y la enfermedad se resuelve en unas pocas semanas. Las infecciones por *Parapoxvirus* se manifiestan principalmente por síntomas localizados, y en huéspedes no inmunodeprimidos las lesiones se resuelven en alrededor de 1 mes. La infección por el virus del molusco contagioso es benigna y la recuperación suele ser espontánea, pero puede durar meses. La viruela menor tiene una mortalidad inferior al 1%.

Bibliografía de grado A

A1. Saito T, Fujii T, Kanatani Y, et al. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. *JAMA*. 2009;301:1025-1033.

A2. von Krempelhuber A, Vollmar J, Pokorny R, et al. A randomized, double-blind, dose-finding Phase II study to evaluate immunogenicity and safety of the third generation smallpox vaccine candidate IMVAMUNE. *Vaccine*. 2010;28:1209-1216.

A3. van der Wouden JC, van der Sande R, van Suijlekom-Smit LW, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4. CD004767.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

373

VIRUS DEL PAPILOMA

JOHN M. DOUGLAS, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los virus del papiloma humano (VPH) constituyen un grupo de pequeños virus de ADN causantes de numerosas lesiones benignas y malignas en piel y membranas mucosas. Entre las enfermedades más habitualmente reconocidas asociadas a los VPH se cuentan las verrugas (cap. 440) en localizaciones anogenitales (condiloma acuminado), en otras superficies cutáneas (verrugas vulgares) y en la superficie plantar del pie (verruga plantar). Por otra parte, la infección por el VPH produce lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino, también conocidas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC), y de otras localizaciones anogenitales. Se considera el agente etiológico de diversos cánceres, en especial del de cuello uterino.

Organismo patógeno

El VPH pertenece a la familia *Papillomaviridae.* Como todos los virus del papiloma, carece de envoltura, mide 55 nm de diámetro y presenta un genoma de ADN circular bicatenario con unos 7.900 pares de bases incluidos en una cápside icosaédrica. El genoma del VPH contiene tres regiones funcionales: una de genes tempranos (seis en total: E1, E2, E4, E5, E6 y E7), expresados poco después de la infección y que controlan la replicación, la transcripción y la proliferación nuclear; una de genes tardíos (dos en total: L1 y L2), expresados en fases posteriores de la infección y codificantes de las proteínas estructurales de la cápside; y la región de control larga, que contiene las secuencias reguladoras encargadas de coordinar la replicación y transcripción de genes tempranos y tardíos. Los virus del papiloma completan su ciclo vital solo en células epiteliales diferenciadas terminalmente, por lo que es difícil que crezcan en cultivo celular. Su taxonomía se basa en un sistema de genotipificación que implica uso de la interrelación de la secuencia de ADN del gen codificante L1, la principal proteína de la cápside, con los diferentes tipos definidos con menos del 90% de homología.[1]

Los virus del papiloma se ordenan taxonómicamente designándolos por género (letras griegas) y especie (numerada), conteniendo uno o varios tipos. La mayor parte de los tipos del VPH se incluyen en tres grandes géneros: α (tipos principalmente mucosos o genitales), β y γ (causantes ambos de lesiones cutáneas). Se han identificado más de 150 tipos de VPH, más de 40 de los cuales infectan la piel y las mucosas genitales. De los tipos genitales, unos 15 se consideran de alto riesgo, por asociarse a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y a cánceres de cuello uterino, ano, pene, vulva, vagina y orofaringe, mientras que otros se consideran de bajo riesgo por relacionarse mayoritariamente con verrugas genitales y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VPH se transmite principalmente por contacto directo de la piel o las membranas mucosas con una lesión infectada. La infección genital por el VPH suele contraerse durante el coito, aunque también son posibles vías de transmisión como contacto sexual sin penetración o contacto orogenital o manual-genital. Además, la infección genital por el VPH puede transmitirse a través de la boca y las vías respiratorias superiores perinatalmente, de madres a recién nacidos. En la infección por el VPH no genital desempeña un papel destacado el contacto personal de piel a piel, en tanto que para las verrugas plantares la transmisión por fómites en superficies

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EE. UU. las recomendaciones para el uso de la vacuna contra la viruela se limitan al personal de laboratorio que trabaja con ortopoxvirus vivos e infectivos, algunos profesionales del sistema de salud pública y algunos miembros de las fuerzas armadas. En parte por intervenciones de precribado rigurosas, los efectos secundarios recientes son infrecuentes con la vacunación, pero se han documentado casos de miocarditis o pericarditis en 18 de 230.734 (8 por millón) militares estadounidenses vacunados por primera vez en 2002 y 2003. En ensayos clínicos recientes, tanto una vacuna contra la viruela con virus atenuados cultivados en tejido (LC16m8) y una vacuna contra la viruela con replicación deficiente (MVA) tuvieron una eficacia de alrededor del 95% en adultos vacunados por primera vez y como refuerzo.[A1,A2] Los estudios en animales han constatado eficacia protectora ante la provocación con viruela del mono mortal.[9]

En la actualidad, no se ha autorizado ningún medicamento antiviral para el tratamiento de ortopoxvirus u otras enfermedades causadas por poxvirus. La administración precoz de la inmunoglobulina antivaccinia (IGV) puede reducir la mortalidad del eccema *vaccinatum* del 30-40 al 7%, y la IGV también puede ser útil para otras complicaciones (p. ej., vaccinia progresiva, vaccinia generalizada grave o infección de contactos) de la administración de la vacuna contra vaccinia (viruela), así como para otras infecciones por ortopoxvirus. Sin embargo, la IGV por sí sola no ha demostrado tener un beneficio claro en el tratamiento de la viruela.

Los antivirales (cap. 360) con actividad *in vitro* e *in vivo* contra los poxvirus son, de forma específica, la 5-yodo-2′-desoxiuridina, el arabinósido de adenina y la trifluorotimidina. Debido a su toxicidad sistémica, estos compuestos se han utilizado de forma tópica para el tratamiento de infecciones oculares por ortopoxvirus. *In vitro,* se ha demostrado que el cidofovir es activo contra el poxvirus bovino, la vaccinia, el poxvirus del mono y el virus de la viruela. *In vivo,* el cidofovir ha protegido con éxito a animales inoculados con virus cuando se administró de forma profiláctica o al principio de la enfermedad. El cidofovir tiene una toxicidad renal demostrada y se administra con hidratación y probenecida. El CMX-001/brincidofovir ha sido eficaz para el tratamiento de la infección sistémica por el virus de la viruela del conejo en estos animales y se ha utilizado como parte de un régimen con múltiples fármacos para tratar un caso de vaccinia progresiva.

El tecovirimat es un antiviral de molécula pequeña eficaz en modelos animales de infección por ortopoxvirus sistémica,[10] empleado satisfactoriamente como parte de un régimen de múltiples fármacos para tratar un caso humano de eccema de la vacuna y un caso de vaccinia progresiva. Aunque no está actualmente autorizado, forma parte de la Strategic National Stockpile de EE. UU. y se aplica con fines humanitarios contra infecciones por ortopoxvirus, incluido el de la viruela, en calidad de fármaco en fase de investigación patrocinado por los Centers for Disease Control and Prevention.

Parapoxvirus

La mayoría de los trabajadores con riesgo de infectarse lo hace en algún momento y también hay reinfecciones. La vacuna utilizada para el control del virus orf en el ganado ovino es muy virulenta y ha llegado a infectar a humanos. Las opciones terapéuticas son escasas; algunos informes anecdóticos han descrito el uso del cidofovir por vía tópica, y otras opciones podrían ser formulaciones tópicas de compuestos moduladores del interferón, como el imiquimod.

Virus del molusco contagioso

La infección por molusco contagioso es benigna y la recuperación suele ser espontánea, pero se puede solicitar tratamiento por razones estéticas, en especial para las lesiones faciales o múltiples. Se han probado varios tratamientos, entre ellos la crioterapia, el legrado mecánico y los tratamientos químicos como podofilina/podofilox, cantaridina, yodo y tretinoína. La irritación ha sido un efecto secundario de muchos de los tratamientos químicos. Se ha descrito que la aplicación tópica de una crema o suspensión antiviral con un 3% de cidofovir resulta beneficiosa, así como el uso de cimetidina potencialmente inmunomoduladora o de terapia tópica con imiquimod. Sin embargo, no se ha documentado que ningún tratamiento sea beneficioso mediante ensayos aleatorizados y con un grupo control adecuado,[A3] aunque a veces se recomienda una solución de hidróxido de potasio al 10% aplicada dos veces diarias. Cubrir las lesiones y un hábito de higiene apropiada de las manos después del contacto con ellas debería prevenir la transmisión en la mayoría de las situaciones. Para las personas con sida y molusco contagioso, la administración de una terapia antirretroviral de gran actividad, con el aumento subsiguiente de los linfocitos $CD4^+$, parece ser eficaz.[11]

PRONÓSTICO

Tanto la viruela del mono como la viruela causan enfermedades humanas, con una mortalidad del 10-40%; sin embargo, las variantes de viruela menor tienen una mortalidad inferior al 1%. Las infecciones por yatapoxvirus son autolimitadas y la enfermedad se resuelve en unas pocas semanas. Las infecciones por *Parapoxvirus* se manifiestan principalmente por síntomas localizados, y en huéspedes no inmunodeprimidos las lesiones se resuelven en alrededor de 1 mes. La infección por el virus del molusco contagioso es benigna y la recuperación suele ser espontánea, pero puede durar meses. La viruela menor tiene una mortalidad inferior al 1%.

Bibliografía de grado A

A1. Saito T, Fujii T, Kanatani Y, et al. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. *JAMA*. 2009;301:1025-1033.

A2. von Krempelhuber A, Vollmar J, Pokorny R, et al. A randomized, double-blind, dose-finding Phase II study to evaluate immunogenicity and safety of the third generation smallpox vaccine candidate IMVAMUNE. *Vaccine*. 2010;28:1209-1216.

A3. van der Wouden JC, van der Sande R, van Suijlekom-Smit LW, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4. CD004767.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

373

VIRUS DEL PAPILOMA

JOHN M. DOUGLAS, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los virus del papiloma humano (VPH) constituyen un grupo de pequeños virus de ADN causantes de numerosas lesiones benignas y malignas en piel y membranas mucosas. Entre las enfermedades más habitualmente reconocidas asociadas a los VPH se cuentan las verrugas (cap. 440) en localizaciones anogenitales (condiloma acuminado), en otras superficies cutáneas (verrugas vulgares) y en la superficie plantar del pie (verruga plantar). Por otra parte, la infección por el VPH produce lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino, también conocidas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC), y de otras localizaciones anogenitales. Se considera el agente etiológico de diversos cánceres, en especial del de cuello uterino.

Organismo patógeno

El VPH pertenece a la familia *Papillomaviridae.* Como todos los virus del papiloma, carece de envoltura, mide 55 nm de diámetro y presenta un genoma de ADN circular bicatenario con unos 7.900 pares de bases incluidos en una cápside icosaédrica. El genoma del VPH contiene tres regiones funcionales: una de genes tempranos (seis en total: E1, E2, E4, E5, E6 y E7), expresados poco después de la infección y que controlan la replicación, la transcripción y la proliferación nuclear; una de genes tardíos (dos en total: L1 y L2), expresados en fases posteriores de la infección y codificantes de las proteínas estructurales de la cápside; y la región de control larga, que contiene las secuencias reguladoras encargadas de coordinar la replicación y transcripción de genes tempranos y tardíos. Los virus del papiloma completan su ciclo vital solo en células epiteliales diferenciadas terminalmente, por lo que es difícil que crezcan en cultivo celular. Su taxonomía se basa en un sistema de genotipificación que implica uso de la interrelación de la secuencia de ADN del gen codificante L1, la principal proteína de la cápside, con los diferentes tipos definidos con menos del 90% de homología.[1]

Los virus del papiloma se ordenan taxonómicamente designándolos por género (letras griegas) y especie (numerada), conteniendo uno o varios tipos. La mayor parte de los tipos del VPH se incluyen en tres grandes géneros: α (tipos principalmente mucosos o genitales), β y γ (causantes ambos de lesiones cutáneas). Se han identificado más de 150 tipos de VPH, más de 40 de los cuales infectan la piel y las mucosas genitales. De los tipos genitales, unos 15 se consideran de alto riesgo, por asociarse a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y a cánceres de cuello uterino, ano, pene, vulva, vagina y orofaringe, mientras que otros se consideran de bajo riesgo por relacionarse mayoritariamente con verrugas genitales y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VPH se transmite principalmente por contacto directo de la piel o las membranas mucosas con una lesión infectada. La infección genital por el VPH suele contraerse durante el coito, aunque también son posibles vías de transmisión como contacto sexual sin penetración o contacto orogenital o manual-genital. Además, la infección genital por el VPH puede transmitirse a través de la boca y las vías respiratorias superiores perinatalmente, de madres a recién nacidos. En la infección por el VPH no genital desempeña un papel destacado el contacto personal de piel a piel, en tanto que para las verrugas plantares la transmisión por fómites en superficies

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

húmedas es una fuente infecciosa potencialmente importante. Las infecciones tanto genitales como no genitales pasan a nuevas localizaciones por autoinoculación.

Por lo que respecta al VPH genital, en EE. UU. se estima que unos 80 millones de personas están infectadas, con 14 millones de nuevos contagios anuales, lo que hace que sea la infección de transmisión sexual más frecuente.[2] La prevalencia de las verrugas anogenitales se sitúa en torno al 1% de la población adulta sexualmente activa. La adquisición de la infección suele producirse poco después del inicio de las relaciones sexuales, con incidencia estimada del 40-60% de al menos un tipo viral en los primeros 2 años desde las primeras relaciones sexuales. Entre los factores de riesgo de infección se cuentan variables relacionadas con probable exposición (p. ej., edad joven de inicio de relaciones sexuales, mayor número de parejas sexuales recientes o durante la vida), predisposición (p. ej., ausencia de circuncisión en hombres) y falta de medidas de prevención (p. ej., no utilización de preservativos o falta de vacunación). La mayoría de las infecciones son asintomáticas y remiten sin tratamiento; se estima que solo el 10% persisten más de 2 años.[3] La incidencia de la infección genital por el VPH y las verrugas genitales parece estar disminuyendo en países que han abordado programas de vacunación.[4]

La infección oral por el VPH suele ser asintomática. Su prevalencia en estadounidenses adultos es del 5-7%, y casi la mitad de los casos corresponden a tipos de alto riesgo.[5] Las infecciones oncógenas por el VPH son infrecuentes en hombres sanos y la mayoría remiten en 1 año.[6] La infección cutánea por el VPH se reconoce generalmente como frecuente y, en el caso de las verrugas plantares, sobre todo en niños, se han notificado tasas de incidencia anual de hasta el 30%.

Todos los tipos y manifestaciones de infección por el VPH son más comunes en personas con deterioro de la inmunidad de mediación celular, como los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con tratamiento inmunodepresor. Entre hombres con relaciones homosexuales infectados por el VIH, la prevalencia de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado anales alcanza casi el 30%, y la de cáncer anal es de 46 por 100.000.[7] Es reseñable que la infección por el VPH aumenta la propensión a la infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual, lo que implica la posibilidad de que las vacunas contra el VPH contribuyan a prevenir la infección por el VIH.

El cáncer de cuello uterino ha disminuido en los países desarrollados desde el comienzo de los programas de cribado citológico, si bien se estima que en EE. UU. aún se registran 12.000 casos y 4.000 muertes al año por esta causa.[8] En cambio, la enfermedad continúa siendo un importante problema en países en vías de desarrollo, donde el cribado es limitado, calculándose que, a escala mundial, es el tercer cáncer más frecuente en mujeres, con unos 500.000 casos anuales. Considerando todas las localizaciones anatómicas, se estima que, a nivel global, se producen más de 600.000 cánceres asociados al VPH (5% del total de los procesos cancerosos).[9] En EE. UU., el VPH causa cada año unos 18.000 cánceres en mujeres y unos 8.000 en hombres. Los cánceres orales asociados a VPH han aumentado en el país y se prevé que hacia 2020 sean los procesos oncológicos asociados a VPH más comunes.[10]

BIOPATOLOGÍA

La infección por el VPH provoca enfermedad por crecimiento celular aberrante. En los tipos cutáneos y de bajo riesgo, lesiones como las verrugas sobrevienen por proliferación benigna inducida por el VPH de capas epidérmicas. En los tipos genitales de alto riesgo se desarrollan lesiones precancerosas y cancerosas al producirse sustitución del epitelio por células indiferenciadas, por interferencia inducida por el VPH en el crecimiento celular normal.

La infección empieza en la capa inferior y menos diferenciada del epitelio, la de células basales, en la que la exposición se ve facilitada por microtraumatismos. La transcripción y la expresión de proteínas están altamente coordinadas con el nivel de diferenciación celular. En la capa basal, el genoma viral queda establecido en el núcleo, como un episoma que se replica en tándem con la replicación celular, manteniendo un número de copias estable de genomas virales. A medida que las células basales migran y se diferencian en las capas superficiales del epitelio, se producen una replicación vegetativa completa del ADN viral y la expresión de proteínas estructurales, con ensamblaje de viriones infecciosos en la capa más superficial del epitelio, donde son liberados con la pérdida de células muertas durante el intercambio celular normal.

La infección persistente por varios tipos de VPH genital de alto riesgo está firmemente establecida como causa del carcinoma escamoso y el adenocarcinoma de cuello uterino, y el VPH 16 en particular desempeña una función causal en otros cánceres escamosos anogenitales y orofaríngeos. Hay otras asociaciones de tipos β de VPH con cáncer espinocelular cutáneo. El ADN de VPH se detecta en más del 99% de los casos de cáncer de cuello uterino, correspondiendo el 70% de ellos a los provocados por los dos tipos de alto riesgo más comunes: VPH 16 y 18. La patogenia del cáncer inducido por el VPH conlleva integración viral en el genoma del huésped, con la consiguiente alteración del gen regulador de la transcripción de E2 y aumento de la expresión de las proteínas E6 y E7. Estas proteínas presentan actividad oncógena y afectan al crecimiento celular, uniéndose a las proteínas supresoras tumorales, E6 con p53 y E7 con proteína de supresión tumoral del retinoblastoma, alterando la apoptosis y la regulación del ciclo celular.

Aunque la infección persistente con tipos de alto riesgo es «necesaria» para el desarrollo de cáncer cervical, no se considera «suficiente», puesto que dicho cáncer no aparece en la mayoría de las mujeres infectadas. Entre los posibles cofactores cabe citar consumo de cigarrillos, uso prolongado de anticonceptivos hormonales, multiparidad, carencia de micronutrientes, inmunodeficiencia (p. ej., por infección por el VIH) y otras infecciones (*Chlamydia trachomatis* y virus del herpes simple de tipo 2). Los datos que avalan el potencial riesgo familiar de cáncer cervical apuntan a posibles factores genéticos, como los referidos a genes reguladores de la respuesta inmunitaria (p. ej., *HLA, TNF*) y el ciclo celular (p. ej., *p53*).

Los cánceres de cuello uterino (cap. 199) son más comunes en la zona de transformación cervical, el borde comprendido entre el epitelio escamoso del ectocérvix y el cilíndrico del endocérvix. Análogamente, el cáncer anal (cap. 145) se desarrolla sobre todo en la zona de transición anocilíndrica, anatómicamente similar.

La respuesta inmunitaria a la infección por el VPH es menos intensa que la de otras infecciones virales. Las proteínas virales y los viriones infecciosos se desarrollan en células superficiales, con limitado contacto con el sistema inmunitario, sin lisis celular o viremia desencadenantes de una respuesta inflamatoria. Por otro lado, el VPH inhibe diversos componentes de la respuesta inmunitaria, como la vía de los interferones y la expresión de citocinas inflamatorias y del complejo principal de histocompatibilidad de clase I. Los anticuerpos contra el VPH se desarrollan en solo aproximadamente el 60% de los infectados, a menudo hasta 6-12 meses tras la infección. En cambio, la dinámica de la respuesta inmunitaria es muy diferente tras la vacunación, con seroconversión de casi el 100% en varios meses y concentraciones de anticuerpos muy superiores a las de la infección natural. La alta eficacia de las vacunas contra el VPH, que producen inmunidad fundamentalmente humoral, avala la importancia de la respuesta a los anticuerpos en la protección frente a la infección. En cambio, una vez que la infección se instaura, para su remisión parece esencial la inmunidad celular.

Los cambios histopatológicos de las verrugas comprenden papilomatosis y acantosis epitelial, con hiperqueratosis, paraqueratosis e hiperplasia de células parabasales. Un rasgo característico es la presencia en la epidermis superior de coilocitos, que son grandes queratinocitos atípicos, con núcleos irregulares hipercromáticos rodeados por un halo perinuclear. Las lesiones intraepiteliales se caracterizan por hiperqueratosis, paraqueratosis, coilocitosis e hiperplasia epidérmica, con figuras mitóticas aumentadas en la mitad superior de la epidermis. Para clasificar estas lesiones y su riesgo de progresión se han utilizado diversos sistemas, basados en la proporción de epitelio reemplazado por células indiferenciadas. El sistema de las NIC distingue las lesiones NIC 1 (con células indiferenciadas que ocupan el tercio inferior), NIC 2 (con células indiferenciadas en el tercio o los dos tercios inferiores) y NIC 3/carcinoma *in situ* (CIS, con células indiferenciadas en todo el epitelio). Alternativamente, el sistema Bethesda, desarrollado originalmente para ser aplicado en citología, pero cada vez más empleado para clasificación histológica, comprende solo dos categorías: las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (equivalentes a la NIC 1) y las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (equivalentes a la NIC 2 y la NIC 3/CIS).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VPH varían según la localización anatómica y el tipo viral. Las verrugas comunes son pápulas exofíticas hiperqueratósicas, que habitualmente aparecen en las manos, aunque pueden desarrollarse en cualquier superficie cutánea, incluida la piel genital. Suelen deberse a los tipos 1, 2, 4, 27 y 57 del VPH. Las verrugas plantares, por tipos de VPH similares, son hiperqueratósicas, endofíticas y a menudo muy dolorosas. En cambio, las verrugas planas, pequeñas pápulas lisas más habituales en cara, manos y piernas, se asocian a tipos diferentes de VPH no genitales (p. ej., 3, 10, 28, 38, 42, 49, 75 y 76).

La epidermodisplasia verruciforme es una infrecuente enfermedad autosómica recesiva que suele manifestarse en la infancia, con verrugas difusas que responden mal al tratamiento y suelen deberse a VPH de tipo β, sobre todo de tipo 5, que presenta una singular asociación con ella. La enfermedad, que se cree originada por un defecto selectivo en la inmunidad mediada por células, ya que no se registran otras infecciones oportunistas, se relaciona con dos tipos de lesiones: verrugas planas causadas por los mismos tipos de VPH que en huéspedes normales y lesiones de tipo tiña versicolor escamosa, provocadas por tipos asociados a epidermodisplasia verruciforme. Estas últimas se relacionan con desarrollo de cáncer espinocelular en zonas expuestas al sol en el 30-70% de las personas. Lesiones cutáneas similares y, ocasionalmente, cánceres cutáneos afectan a otros pacientes con defectos adquiridos de la inmunidad celular.

Las manifestaciones clínicas más comunes de la infección oral por el VPH son los papilomas escamosos orales y el condiloma acuminado, por los tipos 6 y 11 del VPH. Menos frecuentes son las verrugas cutáneas comunes y la hiperplasia epitelial focal, constituidas por pápulas redondeadas planas causadas por los tipos 13 y 32 del VPH. Las verrugas provocadas por los tipos genitales del VPH aparecen, asimismo, en contadas ocasiones en las vías respiratorias superiores, donde producen un trastorno grave denominado papilomatosis respiratoria recurrente, posible causante

booksmedicos.org

de ronquera e insuficiencia respiratoria. La leucoplasia bucal (caps. 190 y 425), que se presenta con un parche o placa blanquecinos y se considera potencialmente premaligna, se ha asociado a infección por el VPH de tipos 16 y 18.

Las verrugas anogenitales son proliferaciones papilomatosas en piel y mucosas, generalmente en zonas genitales de fricción. La mayoría de estas verrugas se deben al VPH de tipos 6 y 11, causantes de desarrollos verrugosos en alrededor de la mitad de los infectados. Las verrugas perianales son más comunes en personas con antecedentes de coito anal y a menudo se combinan con verrugas intraanales, aunque también se registran sin ese tipo de contactos, por autoinoculación. Las verrugas anogenitales varían de lesiones planas papulares al clásico condiloma acuminado, pedunculado y con forma de coliflor. Las verrugas suelen ser asintomáticas, percibidas por el paciente como un «bulto» o detectadas accidentalmente en una exploración genital, aunque pueden provocar prurito, ardor, dolor y, ocasionalmente, hemorragia u obstrucción mecánica del canal del parto en embarazadas.

Las lesiones intraepiteliales escamosas se aprecian habitualmente en el cuello uterino durante la detección de precursores de cáncer cervical en la citología (prueba de Papanicolaou) o en pruebas moleculares del VPH, con confirmación mediante colposcopia y biopsia. Como las verrugas, también aparecen en diversas localizaciones anogenitales y, como las lesiones cervicales, se diferencian en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo o alto grado o en diferentes estadios de neoplasia intraepitelial (p. ej., vulvar [NIV], vaginal [NIVa], anal [NIA] o peniana [NIP]). Las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado son causadas por tipos de bajo o alto riesgo, mientras que las de alto grado corresponden principalmente a tipos de alto riesgo. La mayoría de las lesiones intraepiteliales escamosas no son visibles en superficies mucosas sin aplicación de ácido acético al 3-5% y aumento, aunque a veces aparecen como pápulas planas hiperpigmentadas, conocidas como papulosis bowenoide en genitales externos.

DIAGNÓSTICO

Tanto las verrugas cutáneas (fig. 373-1) como las genitales (fig. 373-2) suelen presentar un cuadro clínico fácilmente reconocible y se diagnostican mediante anamnesis y exploración física, sin pruebas de laboratorio. La aplicación de ácido acético al 3-5% provoca blanqueamiento de las lesiones por el VPH en la mucosa genital («acetoblanqueamiento») y, junto con la observación con aumento, puede ser útil en mujeres. Sin embargo, dado que la sensibilidad y la especificidad de dicha aplicación no se han definido, no se recomienda su uso sistemático. Las lesiones orales también se suelen reconocer mediante exploración física.

El diagnóstico diferencial de las verrugas cutáneas comprende queratosis seborreica y solar, nevos, acrocordones irritados, clavos y carcinoma espinocelular (caps. 203 y 440); el liquen plano (cap. 438) puede asemejarse a las verrugas planas y callos en los pies o a verrugas plantares. Las verrugas genitales deben diferenciarse, asimismo, de las lesiones de condiloma plano de la sífilis secundaria (cap. 319) y el molusco contagioso (caps. 372 y 440). La biopsia para examen histopatológico es útil en todas las lesiones en localizaciones anatómicas atípicas o que no responden al tratamiento, las indicativas de posible lesión intraepitelial escamosa de alto grado o cáncer (p. ej., pigmentadas, induradas, fijas, hemorrágicas o ulceradas) o en lesiones de inmunodeprimidos.

Las lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino suelen detectarse en la citología cervical mediante pruebas de Papanicolaou, con evaluación de resultados anómalos por colposcopia y biopsia para examen histopatológico. No obstante, las pruebas moleculares para VPH de alto riesgo están comenzando a aplicarse en el cribado y abordaje de anomalías citológicas de bajo grado.[11,12] Varios grandes ensayos comparativos han constatado que las pruebas de VPH son más sensibles que las de Papanicolaou para detectar NIC 2/3 y más eficaces en la prevención del cáncer cervical.[A1,A2] Las pruebas de VPH en combinación con citología (pruebas combinadas) se han aprobado para mejorar la sensibilidad del cribado en mujeres de más de 30 años. Las pruebas de VPH se recomiendan igualmente para el triaje de mujeres cuyos resultados de la prueba de Papanicolaou muestran células escamosas atípicas de significación indeterminada, que pueden generar resultados equívocos. Aunque las pruebas de VPH han sido recientemente aprobadas por la Food and Drug Administration estadounidense como prueba única para la detección del cáncer de cuello uterino, en la actualidad su utilización como prueba única sin citología no se recomienda. El cribado del VPH no se aconseja tampoco para detección de infección en otras localizaciones (p. ej., ano, orofaringe).

TRATAMIENTO Tto

El abordaje de la infección por el VPH se orienta a la consecución del diagnóstico y el tratamiento de las propias lesiones, ya que no existen pautas terapéuticas específicas contra el virus. Muchas lesiones remiten espontáneamente, por lo que el objetivo del tratamiento es la mejora o prevención de los síntomas o, en lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, la prevención de la progresión a cáncer. Dicho abordaje supone destrucción de las lesiones



FIGURA 373-1. Verruga plantar. Es característica la pápula o placa verrugosa hiperqueratósica bajo un punto de presión en la planta del pie. Los tipos de virus del papiloma humanos más comunes son el 1 (mirmecia), el 2 (mosaico) y el 4. Al acentuarse por la presión al caminar o estar de pie, las verrugas plantares suelen ser las más resistentes al tratamiento.

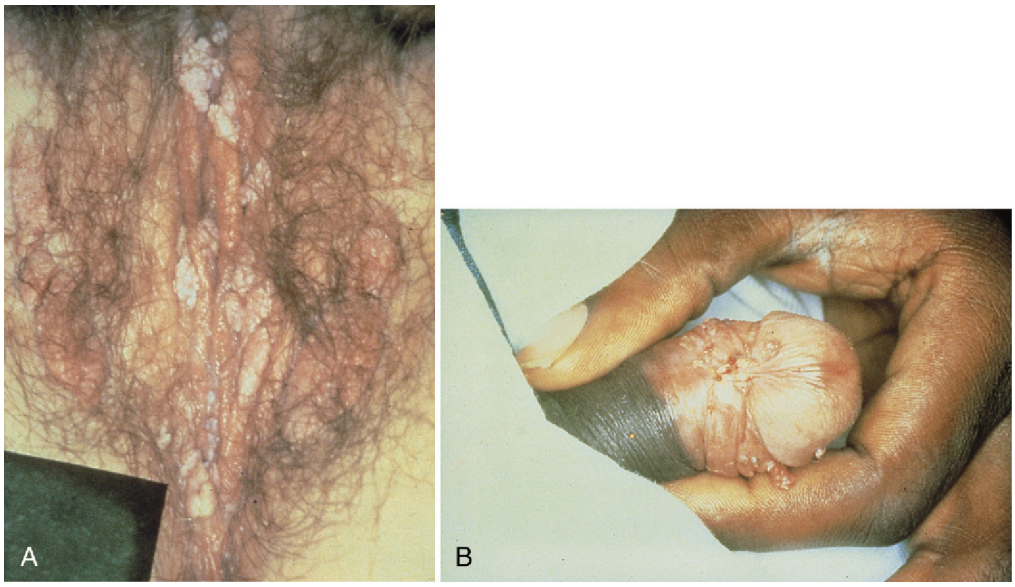

FIGURA 373-2. Infección por el virus del papiloma humano (VPH) genital. A. Infección vulvovaginal por el VPH. **B.** Infección peniana por el VPH. (Tomado de Vermund SH, Bhatta MP. Papillomavirus infections. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Diseases,* 2nd ed. St Louis: Mosby; 2004.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 373-1 TRATAMIENTO RECOMENDADO DE LAS VERRUGAS GENITALES

APLICADO POR EL PACIENTE
Podofilotoxina en solución o gel al 0,5%; aplicada durante hasta cuatro ciclos semanales (dos veces/día durante 3 días, seguidos de 4 días sin tratamiento)
Imiquimod, crema al 3,75% (aplicada una vez/día al acostarse) o crema al 5% (aplicada una vez/día al acostarse tres veces/semana) durante 6-10 h y durante hasta 16 semanas
Sinecatequinas, pomada al 15%; aplicada tres veces/día durante hasta 16 semanas
ADMINISTRADO POR PERSONAL SANITARIO
Crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda; aplicada una vez cada 1-2 semanas*
Ácido tricloroacético o bicloroacético en solución al 80-90%; aplicado una vez/semana*
Cirugía en consulta* (escisión, electrocauterización, legrado)

*Segura para embarazadas.
Modificado de Workowski KA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014 (in press).

mediante técnicas físicas o aplicación tópica o por inyección de citotóxicos. Como el tratamiento no erradica la infección en tejidos circundantes, son comunes las recidivas.

El tratamiento de las verrugas depende de su localización y tamaño, las preferencias del paciente y la experiencia del profesional sanitario. El tratamiento de primera línea recomendado para las verrugas comunes, planas y plantares comprende aplicación tópica de ácido salicílico y crioterapia. El tratamiento de segunda línea de lesiones resistentes incluye imiquimod tópico (crema al 5% aplicada una vez/día al acostarse tres veces/semana durante hasta 16 semanas), bleomicina intralesional, láser coloreado pulsado y escisión quirúrgica.[A3] Para las verrugas genitales (tabla 373-1), el abordaje comprende podofilotoxina aplicada por el paciente (solución o gel al 0,5 o al 0,15% aplicados dos veces/día durante 3 días, repitiendo semanalmente durante 4 ciclos), imiquimod o sinecatequinas, así como crioterapia a cargo del profesional sanitario, ácido tricloroacético o escisión quirúrgica; otras alternativas son interferón intralesional y cirugía láser.[13] Las lesiones orales pueden tratarse mediante técnicas físicas destructivas a nivel local.

En las lesiones cervicales, el tratamiento depende de la estadificación histológica tras colposcopia y biopsia y del contexto clínico. Dado que la NIC 1 suele remitir espontáneamente, se recomienda seguimiento (por citología, prueba de VPH y/o colposcopia) sin tratamiento.[14] Este suele aconsejarse, en cambio, en todas las lesiones de NIC 2/3, excepto en embarazadas, que registran mayores tasas de remisión espontánea y presentan mayor riesgo de complicaciones del aparato reproductor tras el tratamiento, y en mujeres jóvenes con NIC 2. Las opciones terapéuticas comprenden diversas técnicas de ablación y escisión, como criocirugía, escisión electroquirúrgica con asa y cirugía láser. El tratamiento es eficaz en un 90-95% en la prevención de la recidiva de las lesiones, y varios ensayos clínicos comparativos han mostrado eficacia similar en diferentes modalidades terapéuticas.[A4]

PREVENCIÓN

Prevención primaria

La prevención primaria de la infección por el VPH depende de la evitación del contacto con lesiones infecciosas y la atenuación de la propensión a ella mediante vacunación. Por ejemplo, el uso de calzado en vestuarios previene las verrugas plantares. Para la infección genital por el VPH, el uso correcto y sistemático de preservativos disminuye el riesgo tanto de infección por el VPH como el de desarrollo de verrugas genitales y lesiones intraepiteliales escamosas y cáncer de cuello uterino. La circuncisión masculina aminora la prevalencia de las infecciones genitales por el VPH de alto y de bajo riesgo y la transmisión del virus a sus parejas sexuales.[A5,A6]

El factor preventivo más importante son las vacunas contra el VPH (cap. 18), compuestas por partículas seudovirales ensambladas a partir de la proteína de la cápside principal, L1. Se han establecido recomendaciones sobre dos vacunas actualmente autorizadas, una tetravalente (tipos 6, 11, 16 y 18) y una bivalente (tipos 16 y 18). Aún están pendientes las relativas a una vacuna monovalente recientemente autorizada (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) que evitaría una mayor proporción de enfermedades asociadas al VPH.[15,16] La vacuna tetravalente, administrada en tres dosis durante 6 meses, es altamente eficaz. En mujeres previene la NIC 1 y las NIC 2/3, así como las verrugas genitales, la NIVa y la NIV causadas por cualquiera de los cuatro tipos.[A7] En hombres, previene las verrugas genitales y la NIA.[A8,A9] La vacuna bivalente proporciona un alto nivel de protección frente a la NIC, pero no frente a verrugas genitales.[A10] Ambas están recomendadas para la vacunación de rutina de niñas de 11 y 12 años y de adolescentes y mujeres de 13 a 26 años (tabla 373-2). Sin embargo, estas vacunas solo protegen frente a dos de los tipos de VPH asociados a cáncer, por lo que las vacunadas han de continuar bajo supervisión para detección del cáncer cervical.

TABLA 373-2 RECOMENDACIONES DEL ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES ESTADOUNIDENSE SOBRE VACUNAS CONTRA EL VPH TETRAVALENTE (VPH DE TIPOS 6, 11, 16 Y 18) Y BIVALENTE (VPH DE TIPOS 16 Y 18)

SEXO FEMENINO
• Vacunación de rutina con series de tres dosis de vacuna tetra- o bivalente recomendada en niñas de 11-12 años; se puede comenzar hasta a los 9 años • Vacunación de actualización recomendada en mujeres de entre 13 y 26 años que no hayan recibido previamente series vacunales completas
SEXO MASCULINO
• Vacunación de rutina con series de tres dosis de vacuna tetravalente recomendada en niños de 11-12 años; se puede comenzar hasta a los 9 años • Vacunación de actualización recomendada en inmunodeprimidos y en niños de entre 13 y 21 años que no hayan recibido previamente series vacunales completas • Vacunación de actualización recomendada en hombres con relaciones homosexuales de hasta 26 años que no hayan recibido previamente series vacunales completas
Dosis y calendario recomendados: 0,5 ml por vía intramuscular a los 0, 2 y 6 meses
Modificaciones del calendario: si se omiten dosis, no es necesario reiniciar la serie, aunque la segunda y la tercera dosis han de administrarse lo antes posible
Cribado de cáncer de cuello uterino: sin cambios en el intervalo recomendado
Situaciones especiales: las mujeres con verrugas genitales, resultados anómalos de la prueba de Papanicolaou o resultado positivo de la prueba del virus del papiloma humano es improbable que estén vacunadas con los cuatro tipos vacunales y han de vacunarse para otras recomendaciones; los hombres con verrugas genitales han de vacunarse para otras recomendaciones
Mujeres gestantes y lactantes: no se recomienda el uso durante el embarazo, por carecerse de datos; las vacunas pueden utilizarse en mujeres lactantes
Personas inmunodeprimidas: no hay problemas de seguridad, porque la vacuna no es infecciosa, aunque pueden reducirse la respuesta inmunitaria y la eficacia
No recomendadas en hombres ni en mujeres < 9 y > 26 años

Modificado de Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al.; Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus vaccination. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*. 2014;63:1-30.

La vacuna tetravalente se recomienda, asimismo, para su administración de rutina a niños de 11 y 12 años y de adolescentes del sexo masculino y hombres de entre 13 y 21 años para prevenir las verrugas genitales (cap. 18). En hombres con relaciones homosexuales, se recomienda la vacunación hasta los 26 años, por el beneficio adicional en la prevención de la NIA (v. tabla 373-2). Los niños y niñas de 9-10 años pueden recibir también la vacuna, en función del criterio del profesional que los atiende.

Estas vacunas no aportan beneficio terapéutico frente a infecciones o lesiones ya existentes y son más eficaces antes del comienzo de la actividad sexual. Dado que las vacunas contra el VPH no contienen virus vivos, pueden administrarse con seguridad a personas con alteración de la función inmunitaria (p. ej., infección por el VIH). Entre las prioridades en cuanto a investigación, cabe reseñar la duración de la inmunidad tras la vacunación, la eficacia del régimen de dosis doble,[17] el alcance de la protección cruzada frente a tipos virales sin vacuna y los beneficios en la prevención contra cánceres asociados a VPH no genitales.

Prevención secundaria

El cribado y el tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado es una de las estrategias de protección anticancerosa más eficaces. Los programas de cribado se han basado convencionalmente en la realización de pruebas de Papanicolaou, si bien las pruebas de VPH se utilizan cada vez más en el cribado primario y el abordaje de las anomalías citológicas de bajo grado. Las directrices en EE. UU. han evolucionado y en la actualidad recomiendan la realización de pruebas de detección selectiva a partir de los 21 años, con intervalos de 3 años.[18] Las pruebas de VPH no se consideran indicadas en mujeres más jóvenes, por la elevada prevalencia de las infecciones de adquisición reciente y probablemente transitorias. En cambio, en mujeres de más de 30 años, las pruebas combinadas de VPH y citología constituyen una alternativa idónea a la citología sola, ya que su mayor sensibilidad facilita la ampliación de los intervalos de cribado a 5 años (cap. 199). Las mujeres con citología negativa y prueba de VPH positiva pueden someterse a seguimiento con pruebas combinadas repetidas en 1 año o a triaje con pruebas de VPH de tipos 16 y 18. El abordaje de otras anomalías se basa en el nivel de los hallazgos citológicos y la edad, con umbral de tratamiento más elevado para tratar a mujeres más jóvenes cuyas anomalías presenten una probabilidad más elevada de remitir. Con las mejoras de las pruebas de cribado, uno de los importantes retos en lo que a la prevención respecta continúa siendo el mayor acceso y uso de los servicios de cribado, ya que aproximadamente la mitad de los cánceres cervicales en EE. UU. afectan a mujeres sometidas a pruebas de detección infrecuentes, si no inexistentes.

booksmedicos.org

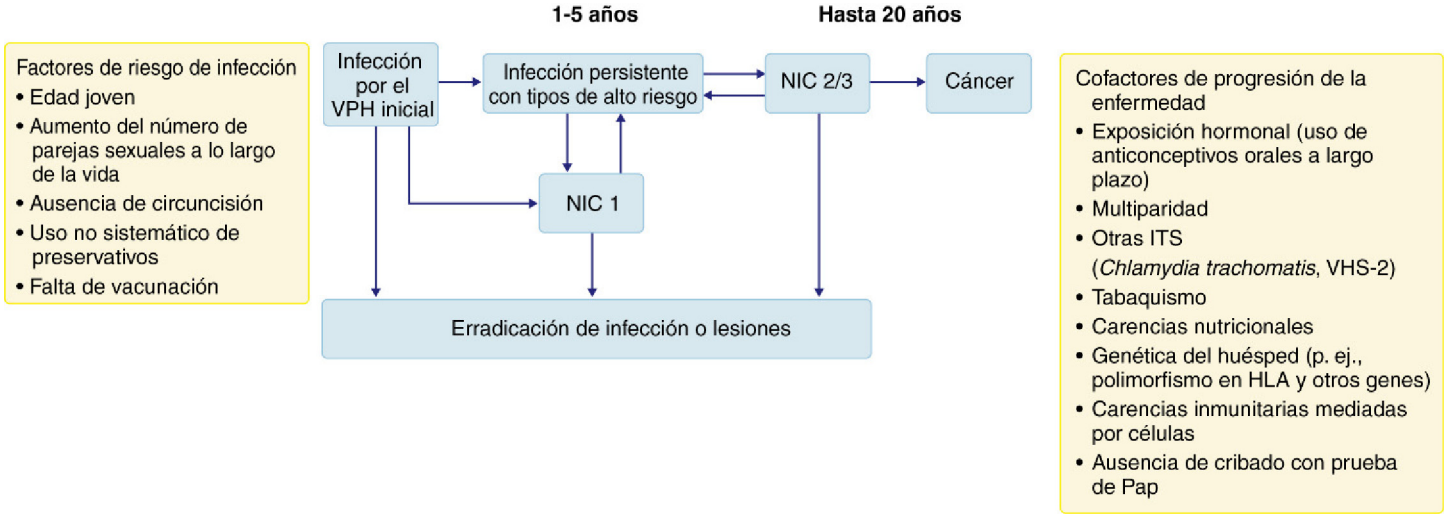

FIGURA 373-3. Evolución natural de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) genital y del cáncer de cuello uterino. ITS = infecciones de transmisión sexual; NIC = neoplasia intraepitelial cervical; VHS = virus del herpes simple.

El valor del cribado citológico de lesiones intraepiteliales anales en hombres con relaciones homosexuales VIH positivos es controvertido, aunque no suele recomendarse, debido a los limitados datos sobre la evolución natural de estas lesiones precursoras, la fiabilidad de los métodos de detección y la seguridad y eficacia del tratamiento.[13]

PRONÓSTICO

Aunque la evolución natural de la infección por el VPH no se ha tipificado por completo, la gran mayoría de las infecciones y lesiones premalignas remiten espontáneamente en la mayor parte de los pacientes inmunocompetentes. No ha sido definido si una infección no detectable indica que ha sido eliminada por el sistema inmunitario o que permanece latente en los estratos basales y, por tanto, con capacidad de reactivarse; la mayor prevalencia de infección detectable en estadios avanzados de la enfermedad por el VIH que en los iniciales apoya la posibilidad de reactivación de la infección a largo plazo. Muchas, si no la gran mayoría, de las lesiones remiten de modo espontáneo después de que el paciente desarrolla inmunidad mediada por células. Se calcula que la regresión espontánea se produce en el 25% de las verrugas genitales y en más del 50% de las verrugas comunes en niños.

La evolución natural de la NIC se ha estudiado más a fondo por su relación con el cáncer de cuello uterino, a pesar de lo cual son varias las preguntas que aún no tienen respuesta. Las estimaciones de probabilidad de remisión en comparación con la de progresión a cáncer invasivo son del 90 y el 1% para la NIC 1, del 40 y el 5% para la NIC 2 y del 32 y el 30% para la NIC 3. Los diferentes estadios de las lesiones precursoras se han considerado tradicionalmente como un proceso continuo, en el que la NIC 1 progresa hacia mayores grados hasta devenir en cáncer. Sin embargo, datos recientes indican que las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado pueden corresponder a procesos distintos, en los que las lesiones de bajo grado (NIC 1) representan una infección en general transitoria, caracterizada por producción de proteínas de cápside (y tal vez de viriones infecciosos) y con anomalías celulares solo menores, mientras que las lesiones de alto grado (NIC 2/3) corresponden a proliferaciones de células inmaduras, derivadas de la actividad oncógena de las proteínas de los tipos de alto riesgo (fig. 373-3). La infección inicial a menudo induce una lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, con infección persistente en menos del 10% de los casos. Esta infección persistente puede por su parte evolucionar directamente a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, progresando a cáncer invasivo después de varias décadas. La evolución natural de las lesiones intraepiteliales escamosas en otras localizaciones anogenitales está menos definida, si bien puede asociarse a mayores tasas de remisión espontánea.

La mayoría de los pacientes con infección por el VPH presentan un excelente pronóstico, siendo infrecuentes los casos importantes de cáncer entre el gran número de personas infectadas. El tratamiento apresura la resolución de las verrugas cutáneas y genitales y es muy eficaz en lesiones cervicales. En mujeres con NIC 3, los estudios a largo plazo indican que el riesgo de cáncer, del 30% en casos no tratados, disminuye hasta el 1% con tratamiento.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383:524-532.

A2. Bouchard-Fortier G, Hajifathalian K, McKnight MD, et al. Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Public Health (Oxf)*. 2014;36:46-55.

A3. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, et al. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9. CD001781.

A4. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12. CD001318.

A5. Tobian AAR, Serwadda D, Quinn TC, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med*. 2009;360:1298-1309.

A6. Wawer MJ, Tobian AA, Kigozi G, et al. Effect of circumcision of HIV-negative men on transmission of human papillomavirus to HIV-negative women: a randomised trial in Rakai, Uganda. *Lancet*. 2011;377:209-218.

A7. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Nat Cancer Inst*. 2010;102:325-339.

A8. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364:401-411.

A9. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365:1576-1585.

A10. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:89-99.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

374

INFECCIONES POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

RICHARD J. WHITLEY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Organismo patógeno

El virus del herpes simple (VHS), un miembro de la familia *Herpesviridae*, se ha implicado en infecciones humanas desde las descripciones de lesiones cutáneas contagiosas en tiempos de los antiguos griegos. En 1968, se demostraron diferencias antigénicas y biológicas bien definidas entre el VHS de tipo 1 (VHS-1) y el VHS de tipo 2 (VHS-2). De todos los virus del herpes, el VHS-1 y el VHS-2 son los que están más relacionados entre sí, con una homología genómica de alrededor del 60%. Desde un punto de vista histórico, el VHS-1 se asociaba más con la infección no genital y el VHS-2 con la enfermedad genital, aunque estas distinciones son menos relevantes ahora, ya que el VHS-1 causa más del 50% de las infecciones genitales en ciertas poblaciones. Estos dos virus se pueden diferenciar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

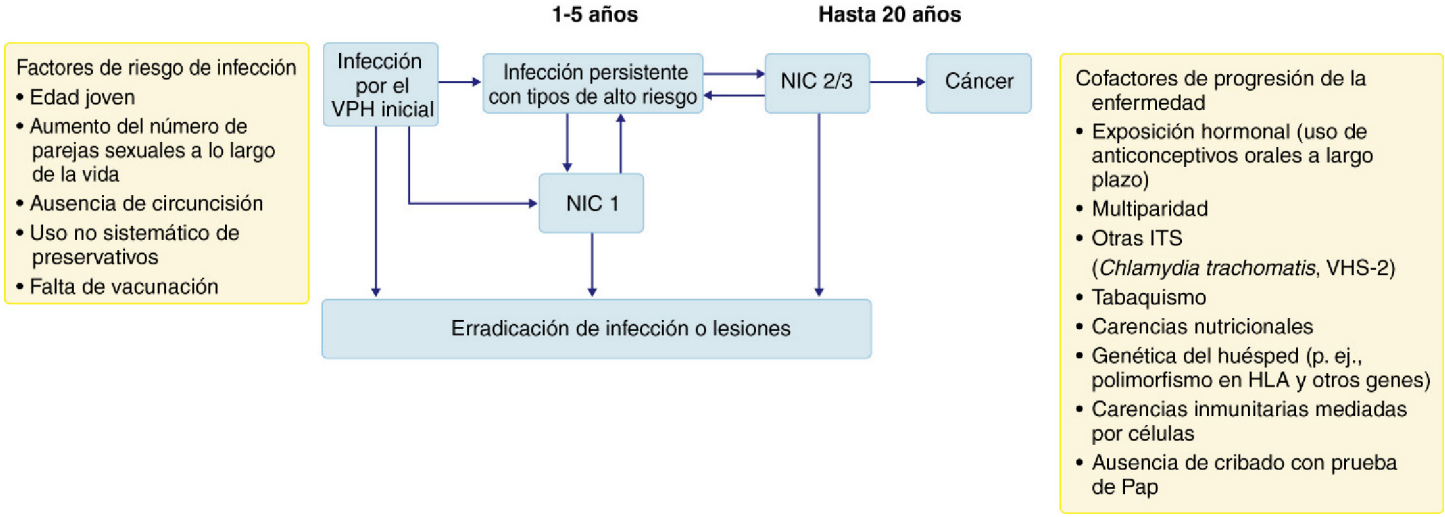

FIGURA 373-3. Evolución natural de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) genital y del cáncer de cuello uterino. ITS = infecciones de transmisión sexual; NIC = neoplasia intraepitelial cervical; VHS = virus del herpes simple.

El valor del cribado citológico de lesiones intraepiteliales anales en hombres con relaciones homosexuales VIH positivos es controvertido, aunque no suele recomendarse, debido a los limitados datos sobre la evolución natural de estas lesiones precursoras, la fiabilidad de los métodos de detección y la seguridad y eficacia del tratamiento.[13]

PRONÓSTICO

Aunque la evolución natural de la infección por el VPH no se ha tipificado por completo, la gran mayoría de las infecciones y lesiones premalignas remiten espontáneamente en la mayor parte de los pacientes inmunocompetentes. No ha sido definido si una infección no detectable indica que ha sido eliminada por el sistema inmunitario o que permanece latente en los estratos basales y, por tanto, con capacidad de reactivarse; la mayor prevalencia de infección detectable en estadios avanzados de la enfermedad por el VIH que en los iniciales apoya la posibilidad de reactivación de la infección a largo plazo. Muchas, si no la gran mayoría, de las lesiones remiten de modo espontáneo después de que el paciente desarrolla inmunidad mediada por células. Se calcula que la regresión espontánea se produce en el 25% de las verrugas genitales y en más del 50% de las verrugas comunes en niños.

La evolución natural de la NIC se ha estudiado más a fondo por su relación con el cáncer de cuello uterino, a pesar de lo cual son varias las preguntas que aún no tienen respuesta. Las estimaciones de probabilidad de remisión en comparación con la de progresión a cáncer invasivo son del 90 y el 1% para la NIC 1, del 40 y el 5% para la NIC 2 y del 32 y el 30% para la NIC 3. Los diferentes estadios de las lesiones precursoras se han considerado tradicionalmente como un proceso continuo, en el que la NIC 1 progresa hacia mayores grados hasta devenir en cáncer. Sin embargo, datos recientes indican que las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado pueden corresponder a procesos distintos, en los que las lesiones de bajo grado (NIC 1) representan una infección en general transitoria, caracterizada por producción de proteínas de cápside (y tal vez de viriones infecciosos) y con anomalías celulares solo menores, mientras que las lesiones de alto grado (NIC 2/3) corresponden a proliferaciones de células inmaduras, derivadas de la actividad oncógena de las proteínas de los tipos de alto riesgo (fig. 373-3). La infección inicial a menudo induce una lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, con infección persistente en menos del 10% de los casos. Esta infección persistente puede por su parte evolucionar directamente a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, progresando a cáncer invasivo después de varias décadas. La evolución natural de las lesiones intraepiteliales escamosas en otras localizaciones anogenitales está menos definida, si bien puede asociarse a mayores tasas de remisión espontánea.

La mayoría de los pacientes con infección por el VPH presentan un excelente pronóstico, siendo infrecuentes los casos importantes de cáncer entre el gran número de personas infectadas. El tratamiento apresura la resolución de las verrugas cutáneas y genitales y es muy eficaz en lesiones cervicales. En mujeres con NIC 3, los estudios a largo plazo indican que el riesgo de cáncer, del 30% en casos no tratados, disminuye hasta el 1% con tratamiento.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383:524-532.

A2. Bouchard-Fortier G, Hajifathalian K, McKnight MD, et al. Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Public Health (Oxf)*. 2014;36:46-55.

A3. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, et al. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9. CD001781.

A4. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12. CD001318.

A5. Tobian AAR, Serwadda D, Quinn TC, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med*. 2009;360:1298-1309.

A6. Wawer MJ, Tobian AA, Kigozi G, et al. Effect of circumcision of HIV-negative men on transmission of human papillomavirus to HIV-negative women: a randomised trial in Rakai, Uganda. *Lancet*. 2011;377:209-218.

A7. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Nat Cancer Inst*. 2010;102:325-339.

A8. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364:401-411.

A9. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365:1576-1585.

A10. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:89-99.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

374

INFECCIONES POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

RICHARD J. WHITLEY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Organismo patógeno

El virus del herpes simple (VHS), un miembro de la familia *Herpesviridae*, se ha implicado en infecciones humanas desde las descripciones de lesiones cutáneas contagiosas en tiempos de los antiguos griegos. En 1968, se demostraron diferencias antigénicas y biológicas bien definidas entre el VHS de tipo 1 (VHS-1) y el VHS de tipo 2 (VHS-2). De todos los virus del herpes, el VHS-1 y el VHS-2 son los que están más relacionados entre sí, con una homología genómica de alrededor del 60%. Desde un punto de vista histórico, el VHS-1 se asociaba más con la infección no genital y el VHS-2 con la enfermedad genital, aunque estas distinciones son menos relevantes ahora, ya que el VHS-1 causa más del 50% de las infecciones genitales en ciertas poblaciones. Estos dos virus se pueden diferenciar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

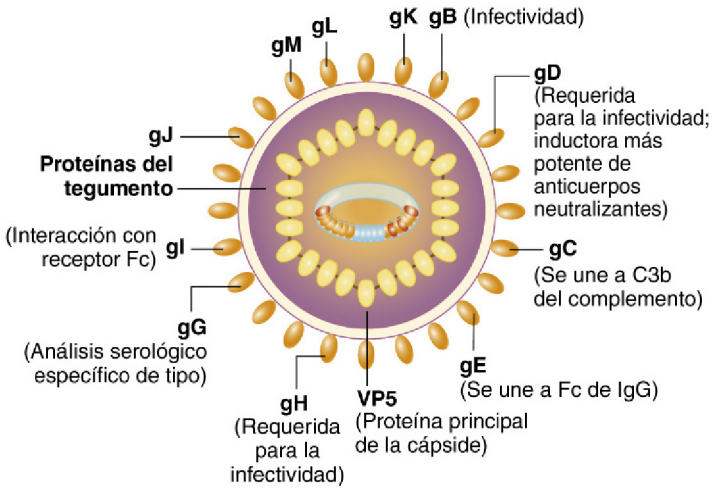

FIGURA 374-1. **Esquema del virión herpes simple.** IgG = inmunoglobulina G.

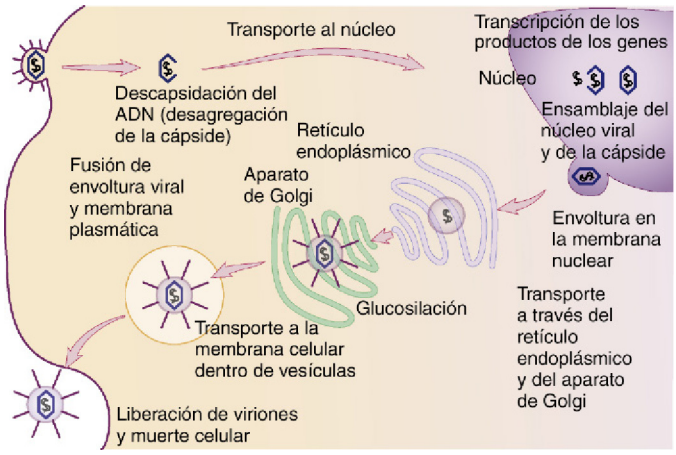

FIGURA 374-2. **Esquema de la replicación del virus del herpes simple.**

con fiabilidad por análisis de ADN utilizando enzimas de restricción, aunque su distinta expresión antigénica y las propiedades biológicas también sirven como métodos de diferenciación.

La inclusión en la familia *Herpesviridae* se basa en la estructura del virión (fig. 374-1). El VHS contiene ADN bicatenario en su núcleo central, tiene un peso molecular de unos 100 millones y codifica al menos 80 polipéptidos. El núcleo de ADN está rodeado por una cápside que consta de 162 capsómeros dispuestos en simetría icosapentaédrica. El diámetro de la cápside es de 100-110 nm. El tegumento, que consiste en material amorfo, está estrechamente adherido a la cápside. Una envoltura lipídica derivada de la membrana de la célula huésped rodea holgadamente la cápside y el tegumento. La envoltura consta de poliaminas, lípidos y glucoproteínas. Estas glucoproteínas confieren propiedades características a los virus y proporcionan antígenos específicos a los que el huésped es capaz de responder. En especial, la glucoproteína G (gG) confiere una especificidad antigénica al VHS que da lugar a una respuesta que permite establecer la distinción entre el VHS-1 (gG-1) y el VHS-2 (gG-2).

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el VHS se producen en todo el mundo, en los países desarrollados y en vías de desarrollo. No se han descrito vectores animales para las infecciones humanas por el VHS y no hay variación estacional en la incidencia de infecciones por el virus. El VHS se transmite desde personas infectadas a personas susceptibles por contacto personal estrecho, y el virus debe contactar con superficies mucosas o lesiones cutáneas para que se inicie la infección. Dado que alrededor del 33% de la población del mundo tiene infecciones recidivantes y que la infección pocas veces es mortal, existe un gran reservorio de VHS en la población.

Los estudios de seroprevalencia han demostrado que la infección por el VHS-1 se relaciona con factores socioeconómicos. Se detectan anticuerpos, que indican infección pasada, a edades tempranas entre personas de grupos de menor nivel económico, probablemente como consecuencia de las condiciones de vida de hacinamiento que suponen una mayor oportunidad de contacto directo con personas infectadas. En poblaciones de menor nivel económico, hasta el 75-90% de los niños de 10 años ya ha desarrollado anticuerpos para el VHS. En cambio, solo el 30-40% de los jóvenes en torno a los 15 años de clase socioeconómica media y alta son seropositivos.

Dado que las infecciones por el VHS-2 se adquieren por lo general por vía sexual, los anticuerpos frente a este virus pocas veces se encuentran hasta el inicio de la actividad sexual. Hay un aumento progresivo de las tasas de infección por el VHS-2 en todas las poblaciones a partir de la adolescencia. En general, uno de cada cinco norteamericanos tiene infección genital por el VHS-2. Al igual que ocurre con las infecciones por el VHS-1, la tasa de infección por el VHS-2 parece estar relacionada con factores socioeconómicos. El número de contactos sexuales también es un factor de riesgo relevante para la adquisición del VHS-2. Se ha observado que la infección por herpes genital también es un factor de riesgo para otro virus de transmisión sexual: el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 386).

La infección recidivante localizada del VHS-2 es la forma más común de infección por el VHS durante la gestación. La transmisión de la infección al feto se relaciona a menudo con la excreción del virus en el momento del parto. La incidencia de excreción del virus por el cuello uterino en mujeres embarazadas con infección por el VHS asintomática es de alrededor del 1%. La mayoría de los lactantes en quienes se desarrolla la enfermedad neonatal nacen de madres completamente asintomáticas en el momento del parto, que no tienen ni antecedentes de herpes genital anterior ni pareja sexual con erupción vesicular genital conocida. Estas mujeres representan el 60-80% de todas aquellas cuyos hijos adquieren la infección por el VHS neonatal. Las mujeres con infección primaria sintomática o asintomática durante el tercer trimestre de gestación corren un riesgo del 30-50% de transmitirla a su hijo.

BIOPATOLOGÍA

La replicación del VHS es un proceso de múltiples pasos (fig. 374-2). Después de iniciarse la infección, el ADN se libera de la cubierta del virus y se transporta al núcleo de la célula huésped. Este paso se sigue de la transcripción de genes inmediatos-precoces, que codifican las proteínas reguladoras, así como de la expresión de proteínas codificadas por genes precoces y después tardíos.[1] Estas proteínas incluyen las enzimas necesarias para la replicación viral y las proteínas estructurales.

El ensamblaje del núcleo viral y de la cápside tiene lugar en el núcleo celular. La envoltura en la membrana nuclear y el transporte fuera del núcleo se produce a través del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi. La glucosilación de la membrana viral se produce en el aparato de Golgi. Los viriones maduros son transportados a la membrana externa de la célula huésped dentro de vesículas. La liberación de la progenie del virus se acompaña de la muerte celular. Para todos los virus del herpes, se considera que la replicación es ineficaz, con una elevada proporción entre partículas virales no infectivas y partículas virales infectivas.

Un factor crucial para la transmisión del VHS, con independencia del tipo de virus, es el contacto íntimo entre una persona que excreta el virus y un huésped susceptible. Al ser inoculado en la piel o las mucosas, el VHS se replica en las células epiteliales; el período de incubación es de 4-6 días (fig. 374-3). A medida que avanza la replicación, se producen la lisis celular y la inflamación local que dan lugar a la aparición de vesículas características sobre una base eritematosa. Los vasos y ganglios linfáticos regionales se ven implicados debido al drenaje de secreciones infectadas desde las áreas de replicación del virus. Puede producirse viremia y diseminación visceral del virus, dependiendo de la competencia inmunológica del huésped. En todos los huéspedes, el virus asciende generalmente por los nervios sensitivos periféricos para llegar a los ganglios de la raíz dorsal. La replicación del VHS dentro del tejido neuronal se sigue de su propagación hacia otras mucosas y hacia la superficie de la piel por medio de los nervios sensitivos periféricos. El VHS continúa replicándose en las células epiteliales y reproduce las lesiones de la infección inicial hasta que la inmunidad del huésped contiene la infección.

Los cambios histopatológicos inducidos por la replicación del VHS son similares, tanto en la primoinfección como en la infección recidivante. Los cambios inducidos por la infección viral consisten en el balonamiento de las células infectadas y la aparición de cromatina condensada en los núcleos celulares, seguidas de una degeneración posterior de dichos núcleos. Las células pierden las membranas plasmáticas intactas y se forman células gigantes multinucleadas. También pueden mostrar inclusiones intranucleares, denominadas cuerpos de Cowdry de tipo A, que son sugestivas pero no diagnósticas de una infección por el VHS. Con la lisis celular, se forma entre las capas de la epidermis y la dermis un líquido claro vesicular que contiene gran cantidad de virus. La dermis muestra una intensa respuesta inflamatoria, en mayor medida con la infección primaria que con la enfermedad recidivante. A medida que la curación avanza, la concentración de células inflamatorias hace que el líquido vesicular claro se convierta en purulento. Después, la pústula forma una costra; las cicatrices son poco frecuentes.

Los cambios vasculares en el área de la infección consisten en manguitos perivasculares y necrosis hemorrágica. Estos cambios son especialmente prominentes

booksmedicos.org

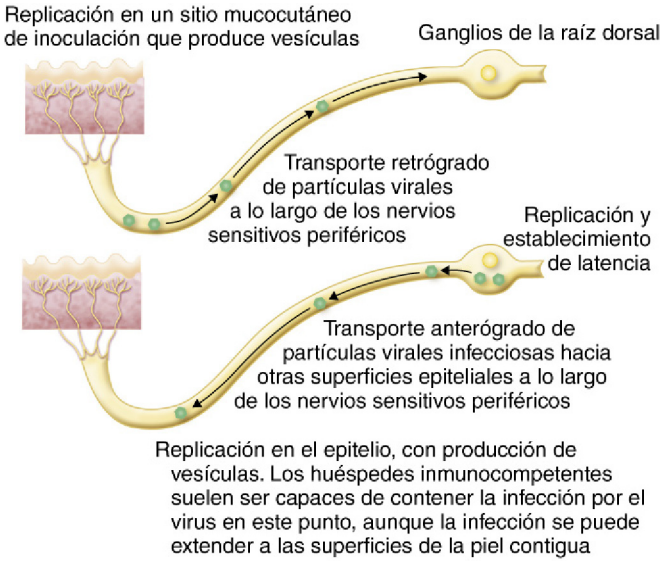

FIGURA 374-3. **Esquema de primoinfección por el virus del herpes simple.**

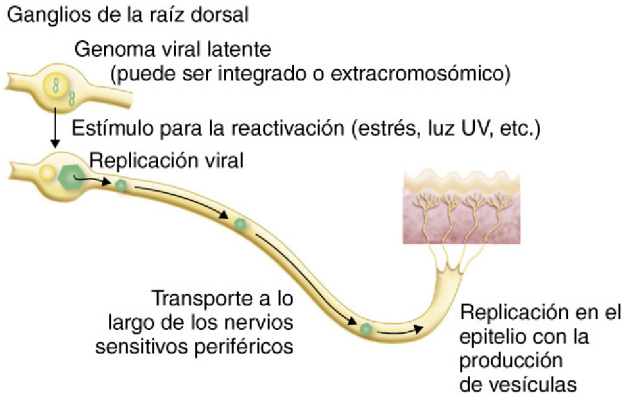

FIGURA 374-4. **Esquema de latencia y reactivación del virus del herpes simple.** UV = ultravioleta.



FIGURA 374-5. **Herpes labial con vesículas clásicas agrupadas.**

cuando se afectan otros órganos aparte de la piel, como es el caso de la encefalitis herpética o de la infección diseminada neonatal por el VHS. Los ganglios linfáticos locales pueden mostrar evidencia de infección con intrusión de células inflamatorias por el drenaje de las secreciones infectadas de la zona de la replicación viral. A medida que aumentan las defensas del huésped, se detecta una afluencia de células mononucleares en los tejidos infectados.

Una característica específica de todos los virus del herpes es su capacidad para crear infecciones latentes, persistir en un estado aparentemente inactivo durante diferentes períodos de tiempo y, luego, reactivarse (fig. 374-4).[2] Dependiendo del tipo de virus, el genoma viral latente puede ser extracromosómico o estar integrado en el ADN de la célula huésped.

La latencia se establece cuando el VHS llega a los ganglios de la raíz dorsal después de la transmisión retrógrada a través de las vías nerviosas sensitivas. El virus latente puede reactivarse y entrar en un ciclo replicativo en cualquier momento. La reactivación de virus latentes es un fenómeno biológico bien conocido, pero que no se ha explicado desde un punto de vista molecular. Entre los estímulos asociados con la reactivación del VHS latente se incluyen el estrés, la fiebre, la menstruación y la exposición a la luz ultravioleta. Lo que queda por definir es precisamente la forma en la que estos factores interactúan a nivel de los ganglios. La reactivación puede ser clínicamente asintomática, o puede que se produzca una enfermedad potencialmente mortal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Gingivoestomatitis

La gingivoestomatitis (causada generalmente por el VHS-1) es más habitual en niños menores de 5 años. La enfermedad se caracteriza por fiebre asociada a dolor, edema y eritema faríngeos, así como por el desarrollo de lesiones vesiculares o ulcerativas en la mucosa oral y faríngea. Las infecciones recidivantes de la orofaringe por el VHS-1 se manifiestan con más frecuencia como herpes simple labial (calenturas) y suelen aparecer en el borde rojo del labio (fig. 374-5). Las recidivas se desencadenan por la fiebre, el estrés y la exposición a luz ultravioleta, así como por otros factores. Las lesiones intraorales como una manifestación de enfermedad recidivante son poco frecuentes.

Herpes genital

El herpes genital es provocado a menudo por el VHS-2, aunque alrededor del 50% del total de nuevos casos primarios se deben al VHS-1. La primoinfección en mujeres suele afectar a la vulva, la vagina y el cuello uterino. En los hombres, la infección inicial se asocia en la mayoría de los casos a lesiones en el glande, el prepucio o el cuerpo del pene. En personas de ambos sexos, la enfermedad primaria se asocia a fiebre, malestar general, anorexia y adenopatía inguinal bilateral. Las mujeres suelen tener disuria y retención urinaria debido a la implicación de la uretra. Se desarrolla meningitis aséptica hasta en el 10% de las personas con primoinfección. La radiculomielitis sacra puede ocurrir en hombres y mujeres y produce neuralgias, retención urinaria o estreñimiento. La curación completa de la primoinfección puede requerir varias semanas. El primer episodio de infección genital es menos grave en personas que anteriormente han tenido infecciones por el VHS-1 en otras localizaciones. Los anticuerpos contra el VHS-1 parecen mejorar la expresión clínica de la enfermedad por el VHS-2, aunque este efecto es controvertido.

Las infecciones genitales recidivantes, ya sea en hombres o en mujeres, pueden ser especialmente desagradables. La frecuencia de la recidiva varía en gran medida entre las personas. Hay que señalar que el ADN viral puede detectarse por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en las secreciones genitales con una frecuencia tres o cuatro veces mayor que la de las recidivas sintomáticas. Además, las recidivas detectadas por PCR pueden producirse con frecuencia durante 24 h y persistir durante períodos breves. Un tercio de las personas infectadas prácticamente no tienen recidivas clínicas o tienen pocas, un tercio tiene alrededor de tres repeticiones anuales y otro tercio tiene más de tres por año. En varios estudios seroepidemiológicos se ha observado que entre el 25 y el 65% de las personas en EE. UU. tienen anticuerpos frente al VHS-2 y que la seroprevalencia se correlaciona con el número de parejas sexuales.

La diseminación del VHS desde el aparato genital es sintomática o, más habitualmente, asintomática. La transmisión puede sobrevenir en ausencia de síntomas. La enfermedad ulcerosa genital atribuida a VHS es factor de riesgo de infección por el VIH.

Queratitis herpética

La queratitis por herpes simple (cap. 423) suele estar causada por el VHS-1 y, en muchos casos, se acompaña de conjuntivitis. Se considera la causa infecciosa más común de ceguera en EE. UU. Las lesiones características de la queratoconjuntivitis por el VHS son úlceras dendríticas detectables por tinción con fluoresceína de la córnea. También puede producir afectación profunda del estroma, que puede causar pérdida de visión.

Otras manifestaciones cutáneas

Las infecciones por el VHS pueden ocurrir en cualquier localización cutánea. Entre los trabajadores sanitarios, son comunes las lesiones en la piel erosionada o en los dedos de la mano, que se denominan panadizo herpético. Del mismo modo, en los luchadores se pueden producir lesiones cutáneas, conocidas como herpes de los gladiadores, como consecuencia del contacto físico.

INFECCIONES POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE EN HUÉSPEDES INMUNODEPRIMIDOS

Las infecciones por el VHS en huéspedes inmunodeprimidos, incluidos los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, se deben por lo general a la reactivación de la infección latente y son clínicamente más graves, pueden ser progresivas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

y requieren un tiempo más prolongado para su curación. Las manifestaciones de las infecciones por el VHS en esta población de pacientes consisten en neumonitis, esofagitis, hepatitis, colitis y enfermedad cutánea diseminada. Las personas con infección por el VIH pueden tener ulceraciones orofaciales o perianales extensas. La gravedad de las infecciones por el VHS también es mayor en los pacientes con quemaduras amplias.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de infección por el VHS requiere detección de ADN viral por PCR o aislamiento del virus. La amplificación de ADN se ha convertido en el método diagnóstico de elección para evaluar muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), con objeto de detectar infección por el VHS del sistema nervioso central y herpes labial o genital. La principal función de los cultivos virales es valorar la posible resistencia al tratamiento antiviral.

Si no se dispone de PCR o de instalaciones de virología diagnóstica, el examen citológico del raspado de células de una lesión clínica puede ser útil para el diagnóstico de una presunta infección por el VHS. El material obtenido a partir del raspado de la base de una lesión debe extenderse en un portaobjetos de vidrio y fijarse rápidamente con etanol frío. La preparación se puede teñir según los métodos de Papanicolaou, Giemsa o Wright. La presencia de inclusiones intranucleares y células gigantes multinucleadas es indicativa, pero no diagnóstica, de infección por el VHS. Este método tiene una sensibilidad de tan solo el 60-70% y no debe ser la única técnica diagnóstica utilizada.

Además de las nuevas pruebas para ADN viral, se dispone de análisis serológicos comerciales específicos de tipo. Estas pruebas se basan en las diferencias entre la gG del VHS-1 y la del VHS-2.

TRATAMIENTO

Tto

En pacientes *inmunodeprimidos,* como los que padecen cáncer o son tratados con inmunodepresores, y en los que sufren infecciones mucocutáneas diseminadas o encefalitis herpética, el tratamiento de elección es el aciclovir intravenoso (5-10 mg/kg cada 8 h durante 5-7 días).[A1] Hay que tener cuidado al usar aciclovir i.v., porque puede cristalizar en los túbulos renales si se administra demasiado rápido o en pacientes deshidratados. El valaciclovir (500-1.000 mg/8-12 h) y el famciclovir (250-500 mg/8 h), dependiendo de la gravedad, son igual de eficaces[A2] y tienen una farmacocinética mejor, como se demuestra por la biodistribución optimizada y unos intervalos de posología menos frecuentes en comparación con el aciclovir oral. Por tanto, deberían utilizarse preferentemente para el tratamiento de una infección por el VHS sin compromiso vital.[3] En la enfermedad potencialmente mortal solo se deben administrar fármacos intravenosos. Los pacientes inmunodeprimidos con infecciones mucocutáneas por el VHS sin compromiso vital pueden recibir valaciclovir oral (500-1.000 mg/12-24 h durante 5-7 días), famciclovir (250-500 mg/8 h durante 7 días) o aciclovir (400 mg/8-12 h durante 7-10 días),

Los pacientes inmunodeprimidos de alto riesgo pueden sufrir infección resistente al aciclovir, habitualmente por alteración o carencia de la enzima timidina cinasa, que activa el aciclovir en las células infectadas. Estos casos se tratan con foscarnet o cidofovir, mantenidos hasta percibir evidencias de curación, con dosis basadas en la función renal (v. tablas 360-4 y 360-5).

En huéspedes *inmunocompetentes* con infecciones mucocutáneas, el aciclovir oral (200 mg cinco veces al día durante 5 días) reduce las lesiones y acelera la recuperación. El valaciclovir oral (1 g/día durante 5 días o 500 mg/12 h durante 3 días) y el famciclovir oral (1 g/12 h durante 1 día) son igual de eficaces.[A3,A4] El pritelivir (inhibidor del complejo viral helicasa-primasa, 25-75 mg/día o 400 mg/semana) ha demostrado recientemente que reduce la diseminación viral y la duración de las lesiones genitales en los hombres y las mujeres, aunque está siendo evaluado por la Food and Drug Administration ante su potencial toxicidad.[A5] El aciclovir tópico no es tan fiable como por vía oral y no se recomienda.[4]

Se ha utilizado el VHS para la terapia génica experimental. Al eliminar el gen *γ134.5,* se eliminan tanto la neurovirulencia como la propensión a establecer latencia. Se están probando de forma experimental estos virus modificados por ingeniería genética en pacientes con glioblastoma multiforme y metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

PREVENCIÓN

Algunos pacientes con recidivas orales especialmente incapacitantes o recidivas genitales son candidatos para recibir tratamiento supresor crónico. Las posibles pautas consisten en aciclovir oral (400 mg/12 h), valaciclovir oral (500 mg o 1 g/día) y famciclovir oral (250 mg/12 h). Estas pautas están aprobadas por la Food and Drug Administration para el herpes genital, pero no para el herpes labial. Sin embargo, este tratamiento no evita la meningitis por el VHS-2 recurrente.[A6]

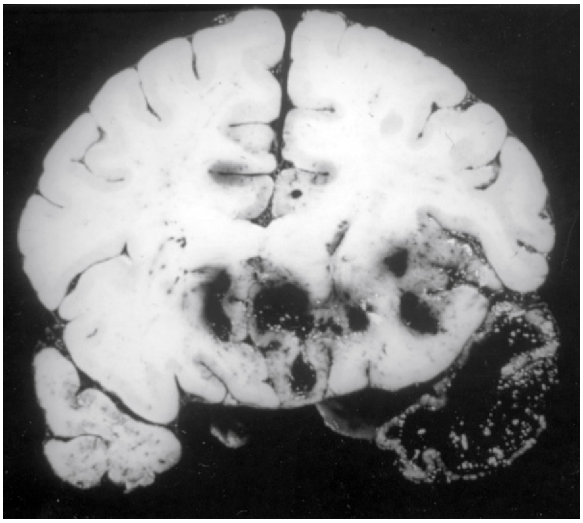

FIGURA 374-6. **Necrosis hemorrágica en la encefalitis por herpes simple.**

En la actualidad, se siguen investigando vacunas experimentales para el VHS-1 y VHS-2.[5] Se está administrando aciclovir, valaciclovir y famciclovir a receptores de órganos sólidos y de trasplantes de médula ósea en el período inmediatamente posterior al trasplante para prevenir la reactivación de la enfermedad latente, en las dosis indicadas con anterioridad. Se ha demostrado que el valaciclovir (500 mg/día) disminuye la transmisión interpersonal del VHS-2. El tratamiento de un infectado por el VHS-2 VIH seronegativo no evita el contagio por parejas VIH seropositivas.[6]

ENCEFALITIS POR HERPES SIMPLE

La encefalitis por herpes simple[7] se caracteriza por la necrosis hemorrágica del lóbulo temporal (cap. 414). La enfermedad comienza de manera unilateral y se extiende al lóbulo temporal contralateral (fig. 374-6). Hoy en día, es la causa más común de encefalitis focal esporádica en EE. UU. y ocurre en alrededor de 1 de cada 150.000 personas. La mayoría de los casos se deben al VHS-1. La patogenia real de la encefalitis por herpes simple requiere una mayor aclaración, aunque se ha especulado que el virus primario o recidivante puede llegar al lóbulo temporal ascendiendo por vías neurales, como los tractos del trigémino o los nervios olfatorios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la encefalitis por herpes simple son características de la afectación del lóbulo temporal, e incluyen cefalea, fiebre, alteración de la conciencia, afasia y anomalías conductuales. También pueden aparecer crisis comiciales focales. Los hallazgos en el LCR de estos pacientes son variables, pero por lo general consisten en una pleocitosis con presencia de leucocitos polimorfonucleares y monocitos. La concentración de proteínas a menudo está elevada y el nivel de glucosa suele ser normal. La resonancia magnética puede sugerir el diagnóstico al mostrar edema de cualquiera de los lóbulos temporales. El diagnóstico se puede confirmar mediante la detección con PCR del ADN del VHS en el LCR en laboratorios experimentados.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La mortalidad y la morbilidad son elevadas, incluso con un tratamiento antiviral adecuado mediante aciclovir. Hoy en día, la mortalidad está en torno al 30% 1 año después del tratamiento. Además, alrededor del 60% de los supervivientes tienen trastornos neurológicos moderados o graves.

INFECCIÓN NEONATAL POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

En EE. UU., se estima que la infección neonatal por el VHS se produce en alrededor de 1 de cada 3.500 partos al año.[8] En alrededor del 70% de los casos, la infección está causada por el VHS-2 y suele deberse al contacto del feto con secreciones genitales maternas infectadas en el momento del parto. Las manifestaciones de la infección neonatal por el VHS se pueden dividir en tres categorías: 1) enfermedad de la piel, los ojos y la boca; 2) encefalitis, y 3) infección diseminada. Como el propio nombre implica, la enfermedad de la piel, los ojos y la boca consiste en lesiones cutáneas en las que no están implicados otros órganos y sistemas. En la encefalitis y en la infección diseminada puede afectarse el sistema nervioso central, y generalmente acaba en una encefalitis difusa. El análisis del

booksmedicos.org

LCR muestra una hiperproteinorraquia característica y pleocitosis mononuclear. La infección diseminada afecta a múltiples órganos y sistemas y puede causar coagulación intravascular diseminada, neumonitis hemorrágica, encefalitis y lesiones cutáneas. El diagnóstico es difícil si no hay lesiones en la piel, lo que ocurre hasta en el 36% de los casos. La mortalidad para cada grupo de enfermedades varía desde cero, para la enfermedad de la piel, los ojos y la boca, hasta el 5% en la encefalitis y el 25% para recién nacidos con infección diseminada, incluso con tratamiento antiviral adecuado. Además de la elevada mortalidad asociada a estas infecciones, la morbilidad es considerable, ya que solo el 40% de los niños con encefalitis o enfermedad diseminada se desarrollan con normalidad, incluso con un tratamiento antiviral adecuado (aciclovir, 20 mg/kg/8 h durante 14 días para las infecciones de la piel, los ojos y la boca, y 21 días para la enfermedad del sistema nervioso central o diseminada).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Glenny AM, Fernandez Mauleffinch LM, Pavitt S, et al. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1. CD006706.

A2. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med*. 2008;168:1137-1144.

A3. Abudalu M, Tyring S, Koltun W, et al. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valacyclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Infect Dis*. 2008;47:651-658.

A4. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*. 2004;350:11-20.

A5. Wald A, Corey L, Timmler B, et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:201-210.

A6. Aurelius E, Franzen-Rohl E, Glimaker M, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1304-1313.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

375 VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER (VARICELA, HERPES ZÓSTER)

JEFFREY COHEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La primoinfección por el virus de la varicela-zóster (VVZ) provoca la enfermedad exantemática denominada varicela. El virus establece una infección latente en el sistema nervioso y su reactivación en una etapa posterior de la vida provoca el herpes zóster.[1]

Organismo patógeno

El VVZ pertenece a la familia *Alphaherpesvirus* y tiene un núcleo de ADN rodeado por una nucleocápside, que está recubierta a su vez por una envoltura viral compuesta por glucoproteínas. Los anticuerpos contra las glucoproteínas virales tienen un papel relevante para neutralizar la infectividad del virus y para proteger contra la primoinfección. El virus codifica una timidina cinasa, que fosforila aciclovir, que a su vez bloquea la replicación del ADN viral por inhibición de la ADN polimerasa del VVZ.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la aparición de una vacuna eficaz, más del 95% de los niños de países de climas templados se infectaban con el VVZ. En comparación, la infección suele retrasarse hasta la edad adulta en los climas tropicales. La varicela suele afectar a niños menores de 5 años. El zóster es menos común en las zonas tropicales, probablemente debido a un retraso de la adquisición de la varicela. La varicela es más común en invierno y primavera, mientras que el zóster no tiene predilección estacional.

La primoinfección por varicela puede ocurrir después de la exposición a la varicela o al zóster. El virus se transmite por las gotitas o los aerosoles de los pacientes o por contacto con lesiones vesiculares. Las personas son infecciosas desde unos 2 días antes de que aparezca la erupción y siguen siéndolo hasta que las lesiones hayan formado costras. Aunque el 60-90% de los contactos domésticos susceptibles desarrollan varicela, solo el 20-30% de las personas susceptibles expuestas al zóster se infectan. Más del 95% de las primoinfecciones provocan síntomas de varicela, mientras que los episodios secundarios de la varicela son infrecuentes. La varicela es más grave en personas con alteraciones de la inmunidad celular, incluidos los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y los lactantes cuyas madres desarrollan una varicela desde 5 días antes hasta 2 días después del parto.

Alrededor del 50% de las personas que han tenido varicela y viven hasta los 85 años desarrollarán herpes zóster. El riesgo de padecer herpes zóster aumenta con la edad (sobre todo a partir de los 50 años) y con el deterioro progresivo de la inmunidad celular. Por ejemplo, los hombres con sida tienen un riesgo 20 veces mayor de desarrollar herpes zóster que los controles emparejados por edad. Menos del 5% de las personas tienen un segundo episodio de herpes zóster, pero el zóster recidivante es más común en personas con alteración de la inmunidad celular.

BIOPATOLOGÍA

La varicela se transmite por vía respiratoria. Se cree que el virus infecta las células epiteliales y los linfocitos en la orofaringe y el tracto respiratorio superior o en la conjuntiva, tras lo que los linfocitos infectados diseminan el virus por todo el cuerpo. Después, el virus entra en la piel atravesando las células endoteliales de los vasos sanguíneos y se extiende a las células epiteliales, donde provoca el exantema vesicular de la varicela. Las lesiones son inicialmente vesiculares, pero se vuelven pustulosas por la infiltración de células inflamatorias. Más tarde, las lesiones se abren y se secan para formar costras que suelen curar sin dejar cicatriz. Durante la primoinfección, las neuronas de los ganglios de los pares craneales y los ganglios de la raíz dorsal desarrollan una infección latente con el virus.

Si la inmunidad celular específica frente al VVZ disminuye, el virus puede reactivarse a partir de un ganglio, recorrer el axón en sentido distal y replicarse en las células epiteliales para causar zóster en el dermatoma correspondiente. En personas muy inmunodeprimidas, una viremia de alto grado durante la reactivación causa un cuadro de zóster diseminado.

Los anticuerpos, que suelen estar presentes cuando aparecen los síntomas clínicos de varicela, persisten de por vida. Los anticuerpos son relevantes para la protección contra la varicela, como se evidencia por la capacidad de la inmunoglobulina contra la varicela para atenuar la enfermedad. Los linfocitos T citotóxicos aparecen 2-3 días después del inicio de la varicela y limitan su gravedad. La varicela es más grave en personas con alteraciones de la inmunidad celular, pero no en pacientes con hipogammaglobulinemia. Para evitar la reactivación del virus y el herpes zóster se requiere inmunidad celular, pero no anticuerpos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Varicela

La varicela comienza con fiebre y malestar general, seguidos 1-2 días después por un exantema vesicular pruriginoso y diseminado (fig. 375-1).[2] El período de incubación habitual de la varicela es de 2 semanas (rango, 10-21 días) después de la exposición a una persona infectada. Las lesiones comienzan como pápulas que se convierten en vesículas, seguidas por pústulas y luego costras. Las lesiones aparecen en la cabeza y después se extienden al tronco y a las extremidades; las mucosas también pueden afectarse. Suele haber 200-500 lesiones cutáneas en diferentes estadios. Las nuevas lesiones siguen apareciendo durante un máximo de 5 días en huéspedes inmunocompetentes, y la formación de costras se completa en 2 semanas.

La complicación más común de la varicela es la sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas. Las infecciones por estreptococo del grupo A (cap. 290) o *Staphylococcus aureus* (cap. 288) pueden causar celulitis, bacteriemia y fascitis necrosante. Otras complicaciones son la ataxia cerebelosa, la neumonitis viral, la hepatitis y la trombocitopenia. Las complicaciones menos frecuentes son la meningitis viral, la encefalitis, la vasculopatía (que se presenta como ictus), la coagulopatía intravascular diseminada (cap. 175) y el síndrome de Reye (más habitual en niños que toman ácido acetilsalicílico). Las complicaciones que afectan a los pulmones y el hígado son más comunes en niños con alteración de la inmunidad celular, incluidos los que reciben esteroides sistémicos, aquellos con enfermedad pulmonar o cutánea crónica, los adultos y las mujeres embarazadas durante el tercer trimestre. El síndrome de varicela fetal, que ocurre en los fetos infectados durante el primer trimestre, se caracteriza por atrofia de las extremidades con formación de cicatrices cutáneas, coriorretinitis o cataratas y anomalías del sistema nervioso central. Los pacientes con sida y una reducción moderada de los recuentos de linfocitos CD4 pueden desarrollar lesiones recidivantes de varicela en ausencia de nuevas exposiciones, y los pacientes con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200/μl pueden desarrollar varicela progresiva con aparición de nuevas lesiones por lo menos durante 1 mes o formación de lesiones verrugosas crónicas.

Zóster

En personas sanas, los síntomas iniciales del zóster consisten en dolor localizado e hipersensibilidad, que aparecen 1-3 días antes del desarrollo de una erupción vesicular

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

LCR muestra una hiperproteinorraquia característica y pleocitosis mononuclear. La infección diseminada afecta a múltiples órganos y sistemas y puede causar coagulación intravascular diseminada, neumonitis hemorrágica, encefalitis y lesiones cutáneas. El diagnóstico es difícil si no hay lesiones en la piel, lo que ocurre hasta en el 36% de los casos. La mortalidad para cada grupo de enfermedades varía desde cero, para la enfermedad de la piel, los ojos y la boca, hasta el 5% en la encefalitis y el 25% para recién nacidos con infección diseminada, incluso con tratamiento antiviral adecuado. Además de la elevada mortalidad asociada a estas infecciones, la morbilidad es considerable, ya que solo el 40% de los niños con encefalitis o enfermedad diseminada se desarrollan con normalidad, incluso con un tratamiento antiviral adecuado (aciclovir, 20 mg/kg/8 h durante 14 días para las infecciones de la piel, los ojos y la boca, y 21 días para la enfermedad del sistema nervioso central o diseminada).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Glenny AM, Fernandez Mauleffinch LM, Pavitt S, et al. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1. CD006706.

A2. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med*. 2008;168:1137-1144.

A3. Abudalu M, Tyring S, Koltun W, et al. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valacyclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Infect Dis*. 2008;47:651-658.

A4. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*. 2004;350:11-20.

A5. Wald A, Corey L, Timmler B, et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:201-210.

A6. Aurelius E, Franzen-Rohl E, Glimaker M, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1304-1313.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

375 VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER (VARICELA, HERPES ZÓSTER)

JEFFREY COHEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La primoinfección por el virus de la varicela-zóster (VVZ) provoca la enfermedad exantemática denominada varicela. El virus establece una infección latente en el sistema nervioso y su reactivación en una etapa posterior de la vida provoca el herpes zóster.[1]

Organismo patógeno

El VVZ pertenece a la familia *Alphaherpesvirus* y tiene un núcleo de ADN rodeado por una nucleocápside, que está recubierta a su vez por una envoltura viral compuesta por glucoproteínas. Los anticuerpos contra las glucoproteínas virales tienen un papel relevante para neutralizar la infectividad del virus y para proteger contra la primoinfección. El virus codifica una timidina cinasa, que fosforila aciclovir, que a su vez bloquea la replicación del ADN viral por inhibición de la ADN polimerasa del VVZ.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la aparición de una vacuna eficaz, más del 95% de los niños de países de climas templados se infectaban con el VVZ. En comparación, la infección suele retrasarse hasta la edad adulta en los climas tropicales. La varicela suele afectar a niños menores de 5 años. El zóster es menos común en las zonas tropicales, probablemente debido a un retraso de la adquisición de la varicela. La varicela es más común en invierno y primavera, mientras que el zóster no tiene predilección estacional.

La primoinfección por varicela puede ocurrir después de la exposición a la varicela o al zóster. El virus se transmite por las gotitas o los aerosoles de los pacientes o por contacto con lesiones vesiculares. Las personas son infecciosas desde unos 2 días antes de que aparezca la erupción y siguen siéndolo hasta que las lesiones hayan formado costras. Aunque el 60-90% de los contactos domésticos susceptibles desarrollan varicela, solo el 20-30% de las personas susceptibles expuestas al zóster se infectan. Más del 95% de las primoinfecciones provocan síntomas de varicela, mientras que los episodios secundarios de la varicela son infrecuentes. La varicela es más grave en personas con alteraciones de la inmunidad celular, incluidos los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y los lactantes cuyas madres desarrollan una varicela desde 5 días antes hasta 2 días después del parto.

Alrededor del 50% de las personas que han tenido varicela y viven hasta los 85 años desarrollarán herpes zóster. El riesgo de padecer herpes zóster aumenta con la edad (sobre todo a partir de los 50 años) y con el deterioro progresivo de la inmunidad celular. Por ejemplo, los hombres con sida tienen un riesgo 20 veces mayor de desarrollar herpes zóster que los controles emparejados por edad. Menos del 5% de las personas tienen un segundo episodio de herpes zóster, pero el zóster recidivante es más común en personas con alteración de la inmunidad celular.

BIOPATOLOGÍA

La varicela se transmite por vía respiratoria. Se cree que el virus infecta las células epiteliales y los linfocitos en la orofaringe y el tracto respiratorio superior o en la conjuntiva, tras lo que los linfocitos infectados diseminan el virus por todo el cuerpo. Después, el virus entra en la piel atravesando las células endoteliales de los vasos sanguíneos y se extiende a las células epiteliales, donde provoca el exantema vesicular de la varicela. Las lesiones son inicialmente vesiculares, pero se vuelven pustulosas por la infiltración de células inflamatorias. Más tarde, las lesiones se abren y se secan para formar costras que suelen curar sin dejar cicatriz. Durante la primoinfección, las neuronas de los ganglios de los pares craneales y los ganglios de la raíz dorsal desarrollan una infección latente con el virus.

Si la inmunidad celular específica frente al VVZ disminuye, el virus puede reactivarse a partir de un ganglio, recorrer el axón en sentido distal y replicarse en las células epiteliales para causar zóster en el dermatoma correspondiente. En personas muy inmunodeprimidas, una viremia de alto grado durante la reactivación causa un cuadro de zóster diseminado.

Los anticuerpos, que suelen estar presentes cuando aparecen los síntomas clínicos de varicela, persisten de por vida. Los anticuerpos son relevantes para la protección contra la varicela, como se evidencia por la capacidad de la inmunoglobulina contra la varicela para atenuar la enfermedad. Los linfocitos T citotóxicos aparecen 2-3 días después del inicio de la varicela y limitan su gravedad. La varicela es más grave en personas con alteraciones de la inmunidad celular, pero no en pacientes con hipogammaglobulinemia. Para evitar la reactivación del virus y el herpes zóster se requiere inmunidad celular, pero no anticuerpos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Varicela

La varicela comienza con fiebre y malestar general, seguidos 1-2 días después por un exantema vesicular pruriginoso y diseminado (fig. 375-1).[2] El período de incubación habitual de la varicela es de 2 semanas (rango, 10-21 días) después de la exposición a una persona infectada. Las lesiones comienzan como pápulas que se convierten en vesículas, seguidas por pústulas y luego costras. Las lesiones aparecen en la cabeza y después se extienden al tronco y a las extremidades; las mucosas también pueden afectarse. Suele haber 200-500 lesiones cutáneas en diferentes estadios. Las nuevas lesiones siguen apareciendo durante un máximo de 5 días en huéspedes inmunocompetentes, y la formación de costras se completa en 2 semanas.

La complicación más común de la varicela es la sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas. Las infecciones por estreptococo del grupo A (cap. 290) o *Staphylococcus aureus* (cap. 288) pueden causar celulitis, bacteriemia y fascitis necrosante. Otras complicaciones son la ataxia cerebelosa, la neumonitis viral, la hepatitis y la trombocitopenia. Las complicaciones menos frecuentes son la meningitis viral, la encefalitis, la vasculopatía (que se presenta como ictus), la coagulopatía intravascular diseminada (cap. 175) y el síndrome de Reye (más habitual en niños que toman ácido acetilsalicílico). Las complicaciones que afectan a los pulmones y el hígado son más comunes en niños con alteración de la inmunidad celular, incluidos los que reciben esteroides sistémicos, aquellos con enfermedad pulmonar o cutánea crónica, los adultos y las mujeres embarazadas durante el tercer trimestre. El síndrome de varicela fetal, que ocurre en los fetos infectados durante el primer trimestre, se caracteriza por atrofia de las extremidades con formación de cicatrices cutáneas, coriorretinitis o cataratas y anomalías del sistema nervioso central. Los pacientes con sida y una reducción moderada de los recuentos de linfocitos CD4 pueden desarrollar lesiones recidivantes de varicela en ausencia de nuevas exposiciones, y los pacientes con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200/μl pueden desarrollar varicela progresiva con aparición de nuevas lesiones por lo menos durante 1 mes o formación de lesiones verrugosas crónicas.

Zóster

En personas sanas, los síntomas iniciales del zóster consisten en dolor localizado e hipersensibilidad, que aparecen 1-3 días antes del desarrollo de una erupción vesicular

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 375-1. Niño con varicela. (Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention.)



FIGURA 375-2. Zóster con distribución dermatomérica. (Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention.)

que sigue una distribución dermatomérica, sin cruzar la línea media (fig. 375-2). El zóster se presenta con mayor frecuencia en los dermatomas inervados por los ganglios del trigémino o torácicos. El exantema suele asociarse a prurito, parestesias o dolor. Las lesiones evolucionan a partir de las vesículas hasta pústulas, y la formación de costras suele completarse en 10 días. En huéspedes inmunocompetentes, pueden aparecer algunas lesiones fuera del dermatoma, debido a una viremia de bajo grado. Algunos pacientes con zóster sin herpes nunca desarrollan exantema. En las personas con una alteración muy marcada de la inmunidad celular, la reactivación suele asociarse con una viremia de alto grado, con diseminación a grandes áreas de la piel y afectación de múltiples órganos. Como consecuencia de ello, los pacientes con neoplasias malignas subyacentes tienen mayor probabilidad de complicaciones más graves de las infecciones por zóster.[3]

Una complicación temida del herpes zóster es la neuralgia postherpética (cap. 30) con dolor que persiste durante al menos 1 mes después de la resolución del exantema. Los pacientes pueden tener alodinia (sensación de dolor después de estímulos no dolorosos), parestesias, disestesias o dolor neuropático intenso. La neuralgia postherpética es más común en personas mayores de 50 años. Otras complicaciones del herpes zóster son la sobreinfección bacteriana, la enfermedad ocular con afectación de cualquier estructura del ojo (debido a la reactivación de la rama oftálmica del ganglio trigémino), la parálisis facial causada por la reactivación en el par craneal VII, el síndrome de Ramsay Hunt (con dolor y vesículas en la oreja, adormecimiento del tercio anterior de la lengua y parálisis facial ipsolateral por reactivación en el ganglio geniculado del par craneal VII), la neuropatía motora y la meningitis. La vasculopatía por zóster, que puede aparecer a la vez que el zóster o unos meses más tarde, puede causar un ictus debido a la inflamación de las arterias cerebrales.

Se produce una necrosis retiniana externa progresiva, con pocas células inflamatorias oculares, cuando el VVZ se reactiva en el ojo de personas con una inmunodepresión intensa, incluidos los pacientes con sida y recuentos bajos de linfocitos CD4. Por el contrario, la necrosis retiniana aguda, con una marcada respuesta inflamatoria, se produce cuando el virus se reactiva en personas por lo demás sanas. Los pacientes con sida o receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas pueden tener pancreatitis, hepatitis y neumonitis sin erupción o antes de esta.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos de varicela y de zóster se diagnostican basándose en su presentación clínica. Una erupción vesicular diseminada con lesiones en diversas etapas evolutivas suele ser suficiente para diagnosticar la varicela. El diagnóstico diferencial engloba el impétigo (cap. 441), las infecciones por enterovirus (cap. 379), el herpes simple (cap. 374), el síndrome de Stevens-Johnson (cap. 440) y la psoriasis *guttata* (cap. 438). Una erupción vesicular con un patrón de dermatoma que no cruza la línea media en un paciente con antecedentes de dolor en la zona suele ser diagnóstica de herpes zóster. El herpes simple es la enfermedad más frecuente similar al zóster.

Cuando se requiere una confirmación definitiva del diagnóstico de varicela o zóster, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para VVZ en el líquido vesicular es la prueba más sensible y específica. La PCR para VVZ en la sangre puede ser útil para el diagnóstico de herpes zóster visceral en personas muy inmunodeprimidas antes de la aparición del exantema. La PCR para VVZ en el líquido cefalorraquídeo y la síntesis intratecal de anticuerpos específicos frente a VVZ son útiles para el diagnóstico de enfermedades neurológicas causadas por el VVZ. El cultivo es menos sensible que la PCR, ya que el virus es muy lábil. La prueba de anticuerpos fluorescentes directos en el líquido de la vesícula es rápida pero menos sensible que la PCR. La detección de células gigantes multinucleadas (frotis de Tzanck) es menos específica, porque las lesiones del virus del herpes simple tienen un aspecto similar. En las muestras de biopsia se observan cuerpos de inclusión intranucleares eosinofílicos y células gigantes multinucleadas.

La serología para VVZ es útil para determinar la necesidad de profilaxis postexposición en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad después de la exposición a la varicela o al zóster. La prueba de ELISA es menos sensible que los análisis de aglutinación con látex y puede no detectar los anticuerpos en personas vacunadas.

TRATAMIENTO

Tto

Varicela

El tratamiento sintomático consiste en paracetamol para la fiebre y lociones o baños para el prurito. Aunque el aciclovir está autorizado para el tratamiento de la varicela, este fármaco no se recomienda en niños por lo demás sanos, ya que solo disminuye los síntomas en alrededor de 1 día.[A1] El aciclovir reduce la diseminación visceral en personas inmunodeprimidas, en quienes el aciclovir intravenoso (500 mg/m^2 cada 8 h en niños, 10 mg/kg cada 8 h en adultos) se recomienda durante 7-10 días o hasta que las lesiones hayan formado costras. El aciclovir oral (20 mg/kg cuatro veces al día en niños, 800 mg cinco veces al día en adultos) administrado en las primeras 24 h tras la aparición del exantema reduce la duración de los síntomas y se recomienda para el tratamiento de adolescentes, adultos, recién nacidos cuyas madres desarrollan la varicela cerca del momento del parto, personas inmunodeprimidas, niños con enfermedades pulmonares o cutáneas crónicas y personas con complicaciones de la varicela. El aciclovir también debe plantearse para los contactos domésticos de personas con varicela o para mujeres embarazadas en el tercer trimestre; estos pacientes suelen tener una enfermedad más grave. El valaciclovir oral también está aprobado para niños y jóvenes de 2 a < 18 años con varicela (20 mg/kg tres veces al día, con dosis diaria máxima de 1 g). El valaciclovir oral, 1 g tres veces al día, o el famciclovir, 500 mg tres veces al día, inducen concentraciones más elevadas del antiviral que el aciclovir oral, y se utilizan en los adultos, salvo en el embarazo.

Zóster

El aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir (durante 7 días en las mismas dosis que para la varicela) están autorizados para el tratamiento del herpes zóster. El valaciclovir y el famciclovir orales dan lugar a mayores niveles de actividad antiviral que el aciclovir oral. Aunque el tratamiento debe iniciarse en los primeros 3 días del exantema, aún puede ser beneficioso si continúan apareciendo nuevas lesiones después de ese período. Dado que los pacientes menores de 50 años suelen tener poco dolor asociado al zóster, a menudo la terapia antiviral no se utiliza en estos pacientes a menos que tengan dolor moderado o grave, enfermedad ocular, otras complicaciones o sean pacientes inmunodeprimidos. Los fármacos antivirales (v. anteriormente) reducen la duración de las lesiones y el dolor asociado a zóster, pero no la incidencia de neuralgia postherpética.[A2] En las personas con inmunodeficiencia grave, el aciclovir intravenoso (7-10 días o hasta que las lesiones hayan formado costras) reduce el riesgo de diseminación visceral. El valaciclovir o el famciclovir oral pueden utilizarse en personas que tienen una inmunodepresión menos intensa.

Los corticoesteroides (p. ej., prednisona, 60 mg/día con descenso progresivo durante 21 días) combinados con aciclovir reducen el dolor agudo y mejoran la calidad de vida en personas mayores de 50 años, pero no reducen el riesgo de neuralgia postherpética. Los pacientes con dolor moderado o grave suelen requerir opiáceos.

booksmedicos.org

El tratamiento de la neuralgia postherpética es complicado.[4] La gabapentina (dosis inicial de 300 mg al acostarse, hasta un máximo de 1.200 mg tres veces al día) o la pregabalina (dosis inicial de 75 mg al acostarse, hasta un máximo de 300 mg dos veces al día) puede reducir el dolor. Otros fármacos son nortriptilina (comenzando con 25 mg al acostarse y ajustando hasta un máximo de 150 mg/día), parches de lidocaína y capsaicina tópica (que por sí misma produce dolor, no tolerado hasta en un tercio de los pacientes). Los analgésicos opioides (v. tabla 30-5) pueden ser necesarios, aunque existen dudas sobre su eficacia y seguridad a largo plazo.

Tratamiento de las complicaciones del virus de la varicela-zóster y resistencia al aciclovir

El aciclovir intravenoso se recomienda para las personas con necrosis retiniana aguda. Los corticoesteroides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día durante 3-5 días) y el aciclovir intravenoso (10-15 mg/kg cada 8 h durante 14 días) se recomiendan para las personas no inmunodeprimidas con vasculopatía por el VVZ. El zóster ocular debe evaluarlo un oftalmólogo para determinar la posible utilidad del tratamiento tópico o intraocular, como la necesidad de reducir la presión intraocular para tratar el glaucoma o el uso de midriáticos para prevenir sinequias.

Las infecciones por el VVZ resistentes al aciclovir son infrecuentes y se limitan casi exclusivamente a pacientes con sida o a receptores de trasplantes. El foscarnet (40 mg/kg cada 8 h) durante 2 semanas o hasta que las lesiones hayan formado costras es el tratamiento de elección para los VVZ resistentes a aciclovir.

PREVENCIÓN

Varicela

Los pacientes con varicela o zóster se consideran infecciosos hasta que todas las lesiones hayan pasado a la fase de costras por completo. Se recomienda el aislamiento respiratorio y de contacto para la varicela, mientras que para las personas inmunocompetentes con zóster localizado solo se requiere aislamiento de contacto.

La vacuna viva atenuada contra la varicela se recomienda para los niños de 1-12 años y para las personas a partir de 13 años sin inmunidad frente al virus. La vacuna tiene una eficacia del 75-90% contra la varicela sintomática y superior al 95% contra la enfermedad grave.[A3] Se administran dos dosis de la vacuna por vía subcutánea. La vacuna contra la varicela también se administra como parte de una vacuna combinada contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (SPRV) en niños de 1-12 años en EE. UU. La morbilidad debida a la varicela se redujo en un 90% en EE. UU. durante los primeros 13 años después de la autorización de la vacuna.[5]

Las complicaciones más comunes de la vacunación contra la varicela son el dolor en el sitio de inyección, fiebre y una erupción cutánea leve en las 2 semanas posteriores a la vacunación. La erupción se suele localizar en las áreas de vacunación y a menudo es papular; en algunas personas sanas, la erupción puede ser diseminada, a pesar de que hay menos lesiones y los síntomas son mucho menos intensos que con virus de tipo salvaje. En las personas con una alteración grave de la inmunidad celular, el exantema es más habitual, puede ser extenso y se puede acompañar de disfunción orgánica. La vacuna contra la varicela establece latencia y puede causar herpes zóster, aunque esta complicación se produce con menos frecuencia con el virus de la vacuna que con el de tipo salvaje. La cepa de la vacuna de la varicela se ha transmitido a terceras personas solo por pacientes vacunados que desarrollaron exantema. La vacuna contra la varicela está contraindicada en mujeres embarazadas y en personas que reciben dosis altas de terapia inmunodepresora (p. ej., ≥ 2 mg/kg/día de prednisona) o que tienen tumores malignos hematológicos. La vacunación debe plantearse en los niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con linfocitos T $CD4^+$ específicos para la edad del 15% o más, así como en los adolescentes y adultos con recuentos de linfocitos $CD4^+$ de 200 células/μl o más. Las pruebas serológicas para verificar la inmunidad no se recomiendan para los trabajadores sanitarios que hayan recibido dos dosis de la vacuna, debido a que los análisis de anticuerpos comerciales disponibles en la actualidad no son lo bastante sensibles para detectar los niveles protectores de anticuerpos.

Zóster

La vacuna contra el zóster ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para personas de 50 años o más[A4] y está recomendada por el Advisory Committee on Immunization Practices para personas de 60 años o más (cap. 18). Esta vacuna es similar a la de la varicela, salvo porque el título de virus es unas 14 veces mayor. La vacuna proporciona alrededor del 50% de protección en la prevención del herpes zóster y una eficacia del 66% en la prevención de la neuralgia postherpética.[6] Aunque la eficacia de la vacuna para prevenir el zóster disminuye en personas mayores de 70 años, la eficacia para prevenir la neuralgia postherpética no se reduce.[A5] El dolor y el eritema transitorios en el sitio de inyección no son infrecuentes, pero no se han descrito complicaciones graves atribuibles a la vacuna. La vacuna también se administra con seguridad a adultos con antecedentes de zóster.[7] La vacuna está contraindicada en personas con neoplasias malignas hematológicas, sida o infección por el VIH con recuento de CD4 de 200/μl o menos, así como en quienes reciben dosis altas de terapia inmunodepresora (p. ej., ≥ 20 mg/día de prednisona) o terapia antifactor de necrosis tumoral α.

Profilaxis postexposición

En las personas expuestas a la varicela, se dispone de tres opciones. La vacuna contra la varicela se prefiere si la exposición se produjo en los 3 días previos y el paciente no está inmunodeprimido.[A6] Se estima que la vacuna tiene una eficacia del 70-90% en personas sanas. VariZIG® (disponible previamente como inmunoglobulina antivaricela) previene o atenúa la varicela en el 90% de las personas susceptibles si se administra en los primeros 4 días tras la exposición. Recientemente, la FDA ha aprobado VariZIG®, para uso en los primeros 10 días tras la exposición, aunque debe administrarse lo antes posible.[8] VariZIG® (por vía intramuscular en dosis de 125 unidades/10 kg de peso corporal, hasta un máximo de 625 unidades) está indicada para las personas susceptibles con riesgo de desarrollar una varicela grave (p. ej., mujeres embarazadas, lactantes prematuros, recién nacidos de madres con varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto, personas inmunodeprimidas), que están en contacto estrecho con pacientes que tengan varicela o zóster. VariZIG® no tiene ningún efecto en el tratamiento del herpes zóster.

El aciclovir oral (40-80 mg/kg durante 1 semana comenzando 7-9 días después de la exposición) tiene una eficacia estimada del 80-85% en la profilaxis postexposición. Se suele utilizar cuando ha pasado demasiado tiempo desde la exposición para poder usar la vacunación o VariZIG®.

PRONÓSTICO

Antes de la vacunación, unos 100 niños morían de varicela cada año en EE. UU. Actualmente la varicela es la causa subyacente de una media de tres muertes anuales en menores de 20 años.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Klassen TP, Hartling L, Wiebe N, et al. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;4:CD002980.

A2. Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD006866.

A3. Committee on Infectious Diseases. Policy statement. Prevention of varicella: update of recommendations for use of quadrivalent and monovalent varicella vaccines in children. *Pediatrics*. 2011;128:630-632.

A4. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012;54:922-928.

A5. Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10. CD008858.

A6. Macartney K, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD001833.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

376

CITOMEGALOVIRUS

W. LAWRENCE DREW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia de los virus del herpes y comparte con los demás miembros de dicha familia la capacidad de causar infección latente de larga duración. La enfermedad clínica causada por este virus resulta en su mayor parte de la reactivación del virus latente en pacientes inmunodeficientes, aunque en ellos también la infección inicial puede ser devastadora.

Organismo patógeno

El CMV tiene un genoma de ADN lineal de doble cadena, con cerca de 250.000 pares de bases que codifican unas 160 proteínas. En el examen microscópico, el signo característico de la infección por CMV es una célula grande (citomegalia), de 25

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El tratamiento de la neuralgia postherpética es complicado.[4] La gabapentina (dosis inicial de 300 mg al acostarse, hasta un máximo de 1.200 mg tres veces al día) o la pregabalina (dosis inicial de 75 mg al acostarse, hasta un máximo de 300 mg dos veces al día) puede reducir el dolor. Otros fármacos son nortriptilina (comenzando con 25 mg al acostarse y ajustando hasta un máximo de 150 mg/día), parches de lidocaína y capsaicina tópica (que por sí misma produce dolor, no tolerado hasta en un tercio de los pacientes). Los analgésicos opioides (v. tabla 30-5) pueden ser necesarios, aunque existen dudas sobre su eficacia y seguridad a largo plazo.

Tratamiento de las complicaciones del virus de la varicela-zóster y resistencia al aciclovir

El aciclovir intravenoso se recomienda para las personas con necrosis retiniana aguda. Los corticoesteroides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día durante 3-5 días) y el aciclovir intravenoso (10-15 mg/kg cada 8 h durante 14 días) se recomiendan para las personas no inmunodeprimidas con vasculopatía por el VVZ. El zóster ocular debe evaluarlo un oftalmólogo para determinar la posible utilidad del tratamiento tópico o intraocular, como la necesidad de reducir la presión intraocular para tratar el glaucoma o el uso de midriáticos para prevenir sinequias.

Las infecciones por el VVZ resistentes al aciclovir son infrecuentes y se limitan casi exclusivamente a pacientes con sida o a receptores de trasplantes. El foscarnet (40 mg/kg cada 8 h) durante 2 semanas o hasta que las lesiones hayan formado costras es el tratamiento de elección para los VVZ resistentes a aciclovir.

PREVENCIÓN

Varicela

Los pacientes con varicela o zóster se consideran infecciosos hasta que todas las lesiones hayan pasado a la fase de costras por completo. Se recomienda el aislamiento respiratorio y de contacto para la varicela, mientras que para las personas inmunocompetentes con zóster localizado solo se requiere aislamiento de contacto.

La vacuna viva atenuada contra la varicela se recomienda para los niños de 1-12 años y para las personas a partir de 13 años sin inmunidad frente al virus. La vacuna tiene una eficacia del 75-90% contra la varicela sintomática y superior al 95% contra la enfermedad grave.[A3] Se administran dos dosis de la vacuna por vía subcutánea. La vacuna contra la varicela también se administra como parte de una vacuna combinada contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (SPRV) en niños de 1-12 años en EE. UU. La morbilidad debida a la varicela se redujo en un 90% en EE. UU. durante los primeros 13 años después de la autorización de la vacuna.[5]

Las complicaciones más comunes de la vacunación contra la varicela son el dolor en el sitio de inyección, fiebre y una erupción cutánea leve en las 2 semanas posteriores a la vacunación. La erupción se suele localizar en las áreas de vacunación y a menudo es papular; en algunas personas sanas, la erupción puede ser diseminada, a pesar de que hay menos lesiones y los síntomas son mucho menos intensos que con virus de tipo salvaje. En las personas con una alteración grave de la inmunidad celular, el exantema es más habitual, puede ser extenso y se puede acompañar de disfunción orgánica. La vacuna contra la varicela establece latencia y puede causar herpes zóster, aunque esta complicación se produce con menos frecuencia con el virus de la vacuna que con el de tipo salvaje. La cepa de la vacuna de la varicela se ha transmitido a terceras personas solo por pacientes vacunados que desarrollaron exantema. La vacuna contra la varicela está contraindicada en mujeres embarazadas y en personas que reciben dosis altas de terapia inmunodepresora (p. ej., ≥ 2 mg/kg/día de prednisona) o que tienen tumores malignos hematológicos. La vacunación debe plantearse en los niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con linfocitos T $CD4^+$ específicos para la edad del 15% o más, así como en los adolescentes y adultos con recuentos de linfocitos $CD4^+$ de 200 células/μl o más. Las pruebas serológicas para verificar la inmunidad no se recomiendan para los trabajadores sanitarios que hayan recibido dos dosis de la vacuna, debido a que los análisis de anticuerpos comerciales disponibles en la actualidad no son lo bastante sensibles para detectar los niveles protectores de anticuerpos.

Zóster

La vacuna contra el zóster ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para personas de 50 años o más[A4] y está recomendada por el Advisory Committee on Immunization Practices para personas de 60 años o más (cap. 18). Esta vacuna es similar a la de la varicela, salvo porque el título de virus es unas 14 veces mayor. La vacuna proporciona alrededor del 50% de protección en la prevención del herpes zóster y una eficacia del 66% en la prevención de la neuralgia postherpética.[6] Aunque la eficacia de la vacuna para prevenir el zóster disminuye en personas mayores de 70 años, la eficacia para prevenir la neuralgia postherpética no se reduce.[A5] El dolor y el eritema transitorios en el sitio de inyección no son infrecuentes, pero no se han descrito complicaciones graves atribuibles a la vacuna. La vacuna también se administra con seguridad a adultos con antecedentes de zóster.[7] La vacuna está contraindicada en personas con neoplasias malignas hematológicas, sida o infección por el VIH con recuento de CD4 de 200/μl o menos, así como en quienes reciben dosis altas de terapia inmunodepresora (p. ej., ≥ 20 mg/día de prednisona) o terapia antifactor de necrosis tumoral α.

Profilaxis postexposición

En las personas expuestas a la varicela, se dispone de tres opciones. La vacuna contra la varicela se prefiere si la exposición se produjo en los 3 días previos y el paciente no está inmunodeprimido.[A6] Se estima que la vacuna tiene una eficacia del 70-90% en personas sanas. VariZIG® (disponible previamente como inmunoglobulina antivaricela) previene o atenúa la varicela en el 90% de las personas susceptibles si se administra en los primeros 4 días tras la exposición. Recientemente, la FDA ha aprobado VariZIG®, para uso en los primeros 10 días tras la exposición, aunque debe administrarse lo antes posible.[8] VariZIG® (por vía intramuscular en dosis de 125 unidades/10 kg de peso corporal, hasta un máximo de 625 unidades) está indicada para las personas susceptibles con riesgo de desarrollar una varicela grave (p. ej., mujeres embarazadas, lactantes prematuros, recién nacidos de madres con varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto, personas inmunodeprimidas), que están en contacto estrecho con pacientes que tengan varicela o zóster. VariZIG® no tiene ningún efecto en el tratamiento del herpes zóster.

El aciclovir oral (40-80 mg/kg durante 1 semana comenzando 7-9 días después de la exposición) tiene una eficacia estimada del 80-85% en la profilaxis postexposición. Se suele utilizar cuando ha pasado demasiado tiempo desde la exposición para poder usar la vacunación o VariZIG®.

PRONÓSTICO

Antes de la vacunación, unos 100 niños morían de varicela cada año en EE. UU. Actualmente la varicela es la causa subyacente de una media de tres muertes anuales en menores de 20 años.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Klassen TP, Hartling L, Wiebe N, et al. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;4:CD002980.

A2. Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD006866.

A3. Committee on Infectious Diseases. Policy statement. Prevention of varicella: update of recommendations for use of quadrivalent and monovalent varicella vaccines in children. *Pediatrics*. 2011;128:630-632.

A4. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012;54:922-928.

A5. Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10. CD008858.

A6. Macartney K, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD001833.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

376

CITOMEGALOVIRUS

W. LAWRENCE DREW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia de los virus del herpes y comparte con los demás miembros de dicha familia la capacidad de causar infección latente de larga duración. La enfermedad clínica causada por este virus resulta en su mayor parte de la reactivación del virus latente en pacientes inmunodeficientes, aunque en ellos también la infección inicial puede ser devastadora.

Organismo patógeno

El CMV tiene un genoma de ADN lineal de doble cadena, con cerca de 250.000 pares de bases que codifican unas 160 proteínas. En el examen microscópico, el signo característico de la infección por CMV es una célula grande (citomegalia), de 25

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

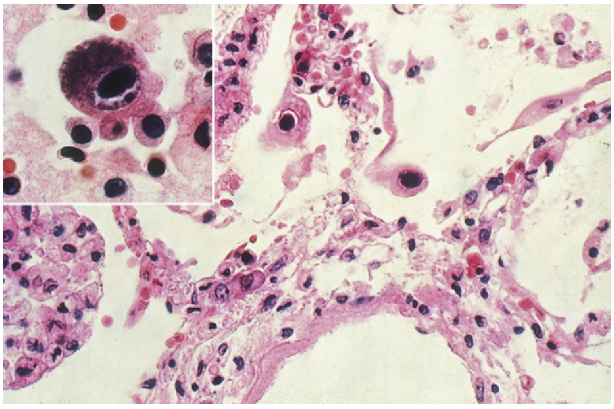

FIGURA 376-1. Neumonía por citomegalovirus (CMV). Muestra de biopsia de pulmón teñida con hematoxilina-eosina y observada a 250 aumentos. El *recuadro* ilustra una inclusión de CMV en «ojo de búho».

a 35 µm, que encierra una gran inclusión intranuclear central basófila (fig. 376-1), llamada ojo de búho.

EPIDEMIOLOGÍA

Son múltiples los mecanismos implicados en la propagación del virus, incluidos el contacto vertical (en el útero, durante el parto vaginal y por la leche materna) y horizontal (genital o por saliva u orina). Estas vías de transmisión inducen, en conjunto, una seroprevalencia del 15 al 20% a los 15 años de edad en los países desarrollados, siendo tal seroprevalencia mayor en entornos socioeconómicos más desfavorecidos.[1] A partir de dicha edad, se observa una tendencia al alza constante de un 1 a un 2% anual, debida en parte a la transmisión sexual. Como resultado de todo ello, aproximadamente el 50% de la población general de EE. UU. es positiva para anticuerpos frente a este virus a los 35 años, produciéndose a partir de ese momento un incremento de la tasa del 1% por año. En los países subdesarrollados, hasta el 90% de las personas son seropositivas a los 2 años de edad. Cabe suponer que las condiciones de hacinamiento favorecen la propagación del virus por contacto con líquidos corporales. Un estudio reciente puso de manifiesto que el CMV era viable en el metal y la madera hasta 1 h, en vidrio y plástico durante 3 h y en goma, tejidos y galletas durante 6 h.[2] Era más probable aislar CMV a partir de superficies húmedas y muy absorbentes. Estos aspectos se consideran especialmente importantes, porque los niños pueden eliminar de manera activa CMV a través de la saliva y la orina durante meses o años, y el contacto con los líquidos corporales de niños pequeños supone un riesgo considerable de exposición a CMV para mujeres en edad reproductiva. Otros dos mecanismos de transmisión son las transfusiones de sangre y el trasplante de órganos. Un dato importante desde el punto de vista epidemiológico es que, en seropositivos para CMV, puede producirse reinfección por una cepa diferente de CMV, sobre todo en personas inmunodeprimidas, sexualmente promiscuas o embarazadas.

BIOPATOLOGÍA

En individuos plenamente inmunocompetentes, el CMV pocas veces causa enfermedad clínica evidente de órgano diana. Cuando los mecanismos inmunitarios son deficientes, especialmente los mediados por linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$, tiene lugar la replicación del virus latente, con efectos directos e indirectos.[3] Ejemplos de enfermedades mediadas directamente por el virus son la esofagitis y la retinitis necrosante por CMV. En cambio, la neumonía por CMV se manifiesta con frecuencia con sutiles alteraciones histológicas, acompañadas de limitada replicación del virus, lo cual sugiere que la lesión mediada por la inmunidad podría ser el mecanismo patológico primario. Dicha lesión puede ser el resultado de la regulación al alza y la liberación de citocinas, entre las que se incluyen el factor de necrosis tumoral α, el interferón γ y la interleucina 2. La lesión tisular mediada por la inmunidad también puede producirse por efecto de los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ dirigidos contra células diana infectadas por CMV. Las manifestaciones clínicas de la infección por CMV, como meningoencefalitis, retinitis, enteritis, vasculitis, neumonía, miocarditis, linfadenitis, hepatitis, inflamación de suprarrenales y pancreatitis, reflejan la variedad de tipos celulares que el CMV es capaz de infectar.

La respuesta inmunitaria a la infección por CMV es tanto humoral como celular, si bien la respuesta de los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos parece ser la más importante. Las glucoproteínas de la envoltura del CMV que participan en la entrada del virus son gB, gH/gL y gCII. La respuesta inmunitaria humoral dirigida contra gB ha sido detectada en sueros en la fase de convalecencia y se ha demostrado que bloquea la entrada del virus, la transmisión de célula a célula y la formación de sincitios en células infectadas por CMV.

En la patogenia del CMV es fundamental la latencia o persistencia del genoma viral en las células huésped sin evidencia de replicación productiva. Se piensa que los monocitos y las células madre de la médula ósea son sitios de latencia del CMV humano. La reactivación a partir del estado latente se asocia siempre a estados de inmunodepresión. La exposición a un medio rico en citocinas y factores de crecimiento da como resultado la activación de vías de transducción de señales, el aumento de los niveles de factores de transcripción intracelulares y la producción de virus viable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección congénita y neonatal

En el mundo desarrollado, la infección congénita se presenta en el 0,2-0,7% de los recién nacidos.[4] En EE. UU., nacen cada año aproximadamente 40.000 niños que excretan CMV, y alrededor de 4.000 (~10%) de estos recién nacidos muestran evidencia clínica de enfermedad congénita, como microcefalia, calcificación intracerebral, hepatoesplenomegalia y erupción cutánea. Aproximadamente el 90% de estos recién nacidos clínicamente infectados sobrevivirán, aunque la mitad de los supervivientes presentan pérdida unilateral o bilateral de audición, retraso mental o ambos. Las madres de la mayoría de los bebés con estos estigmas tuvieron una primoinfección durante el embarazo, aunque ahora es bien sabido que la infección congénita clínicamente evidente se produce en niños nacidos tanto de madres con primoinfección como con infección pasada por CMV.

Infección en personas inmunocompetentes

Prácticamente todas las infecciones por CMV que se producen en personas inmunocompetentes son asintomáticas. En algunos pacientes se desarrolla una enfermedad clínica similar a la mononucleosis infecciosa (cap. 377), pero con faringitis y linfoadenopatía mínimas. En estos pacientes se produce linfocitosis atípica, similar a la de la infección por el virus de Epstein-Barr, aunque con resultado negativo de la prueba de anticuerpos heterófilos. La reactivación del CMV es frecuente (33%) en pacientes inmunocompetentes en estado crítico, en los cuales se asocia a hospitalización prolongada y mortalidad, si bien no se sabe cómo causa tales efectos.

Infección en receptores de trasplantes

Cuando un receptor CMV-seronegativo recibe un órgano sólido de un donante CMV-seropositivo, las enfermedades resultantes son el «síndrome de CMV», caracterizado por fiebre, neutropenia, linfocitos atípicos y, a menudo, hepatoesplenomegalia. La enfermedad por CMV puede también desarrollarse en el órgano trasplantado. Por ejemplo, la hepatitis por CMV en receptores de trasplantes de hígado se asocia a fiebre, hiperbilirrubinemia y elevación de enzimas hepáticas; puede sobrevenir insuficiencia hepática y ser necesario un retrasplante. Los receptores CMV-seropositivos de un trasplante de órgano sólido pueden desarrollar enfermedad por CMV por reactivación de infección latente o por transmisión del CMV de un donante seropositivo. Por fortuna, la enfermedad en los receptores CMV-seropositivos es menos grave que la resultante de una primoinfección. La infección por CMV es más frecuente en los receptores de trasplantes de pulmón o hígado que en los receptores de trasplantes renales.

Tras un trasplante de órgano sólido puede producirse neumonía por CMV, que sin embargo es más frecuente después de un trasplante de células madre. Fiebre, tos no productiva y disnea aparecen rápidamente. La presencia en las radiografías de tórax de infiltrados entre intersticiales y nodulares, en lugar de densidades alveolares, apunta al diagnóstico. La enfermedad por CMV después de trasplante de células madre, a diferencia de cuanto ocurre tras el trasplante de un órgano sólido, suele deberse a reactivación de CMV latente en un receptor seropositivo, más que a nueva primoinfección.

El CMV puede causar enfermedad en todo el tubo digestivo. La colitis, síndrome común en receptores de trasplantes, se manifiesta con diarrea, pérdida de peso y fiebre. Se caracteriza por hemorragias submucosas difusas y úlceras.

Infección en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Antes de la introducción de las terapias antirretrovirales de gran actividad, se observaba retinitis por CMV en aproximadamente un tercio de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), sobre todo en aquellos con recuentos de CD4 por debajo de 50/mm^3. Por lo general comienza con visión borrosa unilateral, moscas volantes, pérdida de agudeza visual y disminución de campo visual y, si no se trata, progresa a ceguera. El examen de la retina es anómalo y el hallazgo de hemorragias y exudados evidentes es la mejor prueba diagnóstica (fig. 376-2). La colitis por CMV es similar a la observada en los receptores de trasplante, aunque la esofagitis también es frecuente y se caracteriza por ulceración distal, que puede ser única pero extensa. La enfermedad neurológica por CMV se presenta bajo múltiples formas, entre ellas encefalitis y síndrome de polirradiculopatía/mielitis. Gracias a la eficacia del tratamiento antirretroviral combinado, la incidencia de todos estos síndromes por CMV ha disminuido de manera drástica, si bien aún se observan antes del tratamiento del VIH o cuando dicho tratamiento se interrumpe o resulta ineficaz.

booksmedicos.org

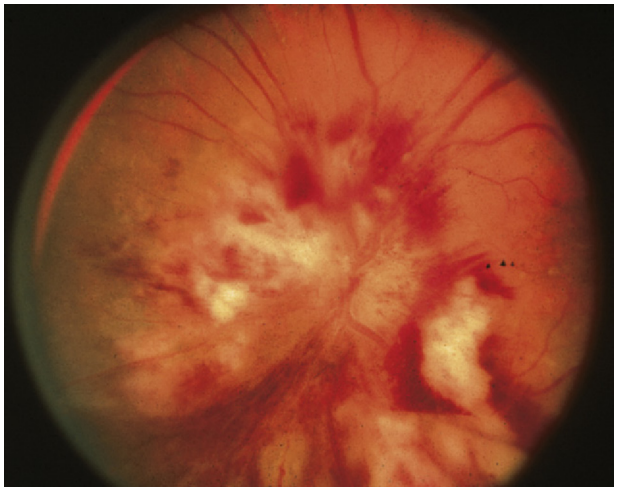

FIGURA 376-2. Retinitis por citomegalovirus tal como se observa en el examen oftalmoscópico directo.

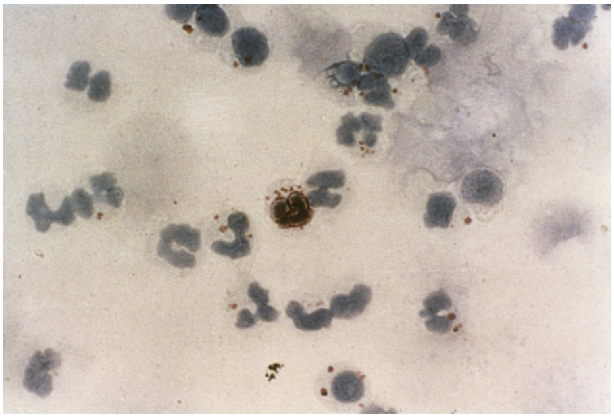

FIGURA 376-3. Leucocitosis en muestra de sangre periférica teñida con anticuerpos monoclonales frente al antígeno de citomegalovirus pp65 mediante técnica de inmunoperoxidasa (aumento ×500).

DIAGNÓSTICO

La prueba de ADN viral de reacción en cadena de la polimerasa es más sensible que el cultivo del virus y es la mejor valoración para la detección temprana de la enfermedad por CMV. La prueba cuantifica la viremia por CMV y ayuda a determinar su importancia clínica y a realizar el seguimiento del tratamiento. Los ensayos de anticuerpos monoclonales también se emplean para cuantificar la viremia a través del recuento de células positivas a antígenos de CMV directamente en los leucocitos de sangre periférica (antigenemia) (fig. 376-3).

La seroconversión es un excelente marcador de primoinfección por CMV, pero incrementos en los títulos de inmunoglobulina G (IgG), incluso de más de cuatro veces, no tienen valor diagnóstico de infección adquirida recientemente. Los anticuerpos IgM específicos de CMV se desarrollan durante la primoinfección, pero pueden volver a aparecer durante la reactivación de CMV latente. La presencia de anticuerpos IgG es un marcador sensible de infección pasada y se utiliza para el cribado de receptores y donantes de trasplantes, así como de ciertos destinatarios y donantes de productos sanguíneos. Una prueba de avidez puede ayudar a determinar si la infección es reciente.

El cultivo del virus, que en el pasado era la prueba de referencia para el diagnóstico de CMV, ha sido sustituido por los ensayos arriba descritos. El cultivo como prueba sistemática requiere, como mínimo, 4-6 semanas, mientras que los nuevos métodos que incorporan inmunofluorescencia pueden dar resultados en unos días. La importancia clínica de cultivos de CMV positivos resulta difícil de determinar, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo, el CMV puede estar presente en la saliva o la orina de hasta el 60-90% de los receptores de trasplantes y pacientes con sida, y la presencia del virus en estas localizaciones no es una prueba de que el CMV haya sido la causa de la enfermedad del paciente. Las anomalías citológicas e histológicas no son parámetros sensibles de infección por CMV, pero son específicas e indicativas de enfermedad por CMV.

PREVENCIÓN

Se ha desarrollado una vacuna no viable frente a CMV que contiene el antígeno gB y que disminuye en un 50% la primoinfección en mujeres jóvenes, pero no ha sido comercializada. Actualmente se están desarrollando otras posibles vacunas, aún en fase experimental.

Debido a que el CMV se transmite por intercambio de secreciones o excreciones, es posible frenar la infección mediante reducción de la exposición a líquidos corporales. Por ejemplo, la transmisión por coito vaginal y anal, que es práctica de riesgo bidireccional, puede disminuir si se practica «sexo seguro». Del mismo modo, la limitación del contacto de mujeres embarazadas seronegativas con las secreciones y excreciones de los niños, especialmente en edad preescolar en guarderías, reduce la primoinfección y, a su vez, la enfermedad congénita.

El riesgo de adquirir la enfermedad por CMV puede reducirse en pacientes inmunodeprimidos seronegativos mediante el uso de productos sanguíneos o injertos de órganos de donantes seronegativos para CMV. El valganciclovir y el ganciclovir proporcionan profilaxis eficaz en el trasplante de órganos sólidos.[A1,A2,5] La profilaxis ha sido infrecuente para receptores de trasplante de células madre y estos pacientes han sido normalmente sometidos a controles semanales (desde el día 10 hasta el día 100 tras el trasplante) para valoración de ADN de CMV o de antigenemia, con introducción preventiva de tratamiento antiviral si se produce seroconversión o si la prueba de PCR resulta positiva.[A3] Con esta estrategia no se previene la infección, pero sí se evita la enfermedad en órganos diana. No obstante, la enfermedad de órgano diana por CMV de aparición tardía puede producirse al interrumpirse más adelante la administración de antiviral.[6] Recientemente se ha demostrado que en estos pacientes el letermovir, un sustituto de la terminasa del CMV, reduce la incidencia de infección por CMV cuando se administra en dosis de 120 mg o 240 mg/día.[A4] La globulina hiperinmune específica de CMV (CMVIG) es eficaz para el tratamiento de mujeres embarazadas con infección primaria por CMV y para la prevención de la infección congénita, aunque son necesarios ensayos controlados. La globulina CMVIG también se ha utilizado con fines profilácticos en receptores seronegativos de trasplantes de órganos de alto riesgo, en los que se ha observado disminución de la enfermedad y de la mortalidad por CMV. Sin embargo, su coste es elevado y los antivirales constituyen por ello la alternativa más empleada.

TRATAMIENTO

Tto

Valganciclovir oral, ganciclovir intravenoso, ganciclovir intravenoso seguido de valganciclovir oral, foscarnet intravenoso, cidofovir intravenoso y la inyección intraocular de ganciclovir junto con valganciclovir son todos tratamientos eficaces en los síndromes por CMV (tabla 376-1).

El ganciclovir (dihidroxipropoximetilguanosina [DHPG]) se administra por vía intravenosa, 5 mg/kg dos veces al día durante la inducción inicial (2-3 semanas); el tratamiento de mantenimiento consiste en 5 mg/kg una vez al día (cap. 360). El valganciclovir alcanza niveles comparables a los del ganciclovir intravenoso en dosis de 5 mg/kg cuando se administra por vía oral en una dosis de 900 mg. La respuesta inicial en la retinitis (mejoría o estabilización de la visión o de la imagen oftalmoscópica) se produce en aproximadamente el 75% de los pacientes tratados con ganciclovir o valganciclovir.[A5] La retinitis por CMV también se trata localmente mediante inyección intraocular de ganciclovir, pero este enfoque debe ir acompañado de valganciclovir para tratar y/o prevenir la enfermedad de órganos diana extraoculares. El ganciclovir junto con globulina hiperinmune para CMV reduce la mortalidad de la neumonía por CMV después de trasplante de células madre de un 85 a un 40%, aunque el efecto beneficioso del anticuerpo no ha sido probado. Puede aparecer resistencia al ganciclovir como resultado de mutaciones en el gen de fosforilación *(UL97)* y/o en el gen de la ADN polimerasa *(UL54)*.[7] A veces, para compensar la neutropenia, se hace necesario el factor estimulante de colonias de granulocitos.

El foscarnet, o ácido fosfonofórmico, bloquea el sitio de unión al pirofosfato de la ADN polimerasa viral, evitando la escisión del pirofosfato a partir del trifosfato de desoxiadenosina. El tratamiento inicial recomendado con foscarnet es de 60 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h o de 90 mg/kg cada 12 h. La dosis de mantenimiento varía de 90 a 120 mg/kg/día. Los efectos adversos incluyen insuficiencia renal, anemia, hipocalcemia (calcio ionizado en especial), hipomagnesemia e hipofosfatemia. Se puede desarrollar resistencia a foscarnet por mutaciones en la ADN polimerasa. Aunque es eficaz para el tratamiento de la retinitis por CMV, su toxicidad y la ausencia de una formulación oral convierten el foscarnet en un agente de segunda elección para el tratamiento de la enfermedad por CMV. En ocasiones se emplea en combinación con ganciclovir para infecciones como las enfermedades del sistema nervioso central o para el tratamiento de virus resistente al ganciclovir.[8]

El cidofovir, o 3-hidroxi-2-fosfonometoxipropil citosina (HPMPC), se muestra ante la célula como un nucleótido y no requiere fosforilación por parte de la enzima codificada por el virus. Por tanto, es activo contra cepas de CMV resistentes al ganciclovir que tienen mutaciones de resistencia solo en *UL97*, el gen de la fosforilación. Cuando las mutaciones de la ADN polimerasa *(UL54)* se producen en pacientes tratados con ganciclovir, es frecuente la resistencia cruzada al cidofovir. Estas mutaciones de resistencia también se producen en los pacientes tratados únicamente con cidofovir. El fármaco tiene una vida media extremadamente larga, que permite la administración intravenosa con una frecuencia tan baja como es cada 2 semanas durante el tratamiento de mantenimiento.

El cidofovir es nefrotóxico, especialmente para el túbulo renal proximal, aunque este efecto secundario parece reducirse mediante prehidratación y tratamiento complementario con probenecida. La toxicidad del cidofovir lo convierte en fármaco de segunda o tercera línea contra el CMV. Otros fármacos en estudio son brincidofovir, maribavir y letermovir.[9]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 376-1 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
Retinitis por citomegalovirus (CMV)*	Valganciclovir, 900 mg dos veces/día v.o., más inyección intraocular de ganciclovir	Ganciclovir i.v.; foscarnet i.v.; más inyección intraocular de ganciclovir
Lesiones que amenazan la visión		
Lesiones periféricas	Valganciclovir, 900 mg dos veces/día v.o.	Ganciclovir i.v. o foscarnet i.v.
Tratamiento de mantenimiento	Valganciclovir, 900 mg una vez/día v.o.	Ganciclovir i.v. o foscarnet i.v.
Recidiva	Reinducción con ganciclovir i.v. o valganciclovir, 900 mg dos veces/día v.o., ± inyección intraocular de ganciclovir	
Resistente al ganciclovir	Foscarnet i.v. ± inyección intraocular de ganciclovir	Cidofovir (si solo hay mutación de *UL97*)
Enfermedad gastrointestinal por CMV	Ganciclovir i.v. durante 3-6 semanas o valganciclovir, 900 mg dos veces/día v.o. durante 3-6 semanas	Foscarnet i.v. durante 3-6 semanas
Enfermedad neurológica por CMV	Ganciclovir i.v. + foscarnet i.v.	
Síndrome por viremia de CMV	Valganciclovir, 900 mg dos veces/día v.o. o ganciclovir i.v. hasta la desaparición de la viremia	Foscarnet i.v.
Resistente al ganciclovir	Foscarnet i.v.	

*Si no se ha iniciado, el tratamiento antirretroviral debe instaurarse al tiempo que el tratamiento anti-CMV, salvo posiblemente cuando exista enfermedad del sistema nervioso central. Para la retinitis, debe continuarse el tratamiento anti-CMV hasta que el recuento de CD4 supere las 100-150 células/mm^3 durante ≥ 6 meses y la retinitis esté inactiva. Si se interrumpe el tratamiento anti-CMV, se deben mantener los exámenes oculares mensuales regulares. Los primeros brotes de retinitis por CMV en pacientes sometidos a tratamiento sistémico se deben, en general, a una inadecuada penetración del fármaco, y la reinducción con el mismo fármaco a menudo resulta eficaz. En pacientes tratados durante ≥ 3 meses puede producirse farmacorresistencia. Para el tratamiento de estos pacientes pueden considerarse como guía las pruebas de sensibilidad de antivirales.

Adaptado de Drew WL, Erlich KS. Management of herpesvirus infections (cytomegalovirus, herpes simplex virus, and varicella-zoster virus). In: Volberding PA, Greene WC, Lange J, et al., eds. *HIV/AIDS Medicine Medical Management of AIDS 2012*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012:433.

PRONÓSTICO

En pacientes inmunocompetentes, el síndrome por CMV similar a la mononucleosis remite de manera espontánea. En pacientes inmunodeprimidos, las infecciones son mucho más graves y dan lugar a insuficiencia de órgano sólido trasplantado y/o a enfermedad sistémica por CMV. En la neumonía por CMV a menudo sobreviene la muerte incluso si se instaura tratamiento antiviral, especialmente después de un trasplante de células madre. En los pacientes con sida, la infección por CMV se resuelve generalmente cuando los recuentos de CD4 superan el valor de 100/mm^3, pero se considera un signo de pronóstico grave que los valores no se recuperen hasta esas concentraciones.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2. CD003774.

A2. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, et al. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2. CD005133.

A3. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:1-10.

A4. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370:1781-1789.

A5. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 2002;346:1119-1126.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

377

VIRUS DE EPSTEIN-BARR

ROBERT T. SCHOOLEY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El virus de Epstein-Barr (VEB) pertenece a la familia *Herpesviridae,* subfamilia *Gammaherpesviridae,* es el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa y de diversos síndromes neoplásicos.

EPIDEMIOLOGÍA

El VEB es ubicuo en las poblaciones humanas y se encuentra en el 90-95% de los adultos de todo el mundo. Como ocurre con otros virus del herpes, la infección por el VEB es de por vida. El virus reside en los linfocitos B y se excreta de manera intermitente y asintomática en las secreciones orofaríngeas, lo que supone la forma mayoritaria de transmisión del virus en las poblaciones humanas. El virus no es muy contagioso; por lo general se adquiere en la infancia temprana por compartir fómites que portan saliva, o durante la adolescencia a través de los besos, aunque la infección puede ocurrir a cualquier edad. Así, por ejemplo, en los dormitorios universitarios los seronegativos por el VEB no tienen un riesgo mayor de infectarse con mononucleosis infecciosa a causa de sus compañeros de habitación que otros estudiantes de la misma universidad. Además de por la saliva, el VEB se puede transmitir por transfusiones de sangre y trasplantes de órganos.

La mayor parte de las infecciones por el VEB en la infancia son asintomáticas, pero en adolescentes y adultos produce entre el 25 y el 50% de las veces el síndrome de la mononucleosis infecciosa, dependiendo del ámbito. La incidencia de la mononucleosis infecciosa en el grupo de edades de 15-24 años es la más alta. La incidencia entre hombres y mujeres es la misma, aunque el pico de incidencia es 2 años más temprano en mujeres que en hombres. La tasa de incidencia es menor en poblaciones con menor nivel socioeconómico, en los que la probabilidad de infección es mayor en la infancia que en la adolescencia.

BIOPATOLOGÍA

El VEB entra en los linfocitos B a través de su interacción con la molécula CD21 (también denominada receptor C3d) en la superficie de los linfocitos B o de las células epiteliales de la nasofaringe. Las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II actúan como receptores secundarios en los linfocitos B. Una vez que el virus ha penetrado en la célula, expresa varias proteínas nucleares (denominadas antígenos nucleares de Epstein-Barr [EBNA]), que activan las proteínas de la membrana de latencia codificadas por el VEB y otros productos génicos que regulan la multiplicación de los linfocitos B. Estos episodios se asocian a transformación o inmortalización de linfocitos B, rasgo característico de su infección. Estos linfocitos B transformados por el VEB proliferan de forma activa y mantienen el ADN del VEB dentro del núcleo celular en un estado episómico. Durante la fase aguda de la infección por el VEB, hasta el 20% de los linfocitos B de la sangre periférica expresan antígenos EBNA.

El huésped reacciona a la infección aguda por el VEB con una respuesta inmunitaria celular y humoral vigorosa y coordinada. La respuesta inmunitaria humoral incluye anticuerpos IgM e IgG dirigidos a los antígenos de cápside viral (VCA) y nucleares (EBNA), así como anticuerpos *heterófilos* que reconocen los antígenos de superficie de eritrocitos de carnero. Los anticuerpos heterófilos son de utilidad diagnóstica y están presentes en algún momento hasta en el 90% de los casos. Estos anticuerpos son un epifenómeno de las defensas del huésped y no tienen reactividad cruzada con ningún antígeno viral conocido.

La respuesta inmunitaria celular comprende linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) y linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ específicos del VEB. La expansión de los linfocitos T $CD8^+$ durante la infección aguda incluye un subgrupo de células grandes activadas que se pueden observar en el frotis de sangre periférica y que se denominan linfocitos «atípicos». Esta intensa respuesta inmunitaria celular se asocia a una profusión de citocinas, como el factor de necrosis tumoral, la interleucina 1 y la interleucina 6, que son responsables de muchos de los síntomas y signos de la mononucleosis infecciosa. En la mayoría de los pacientes, los mecanismos de respuesta inmunitaria consiguen controlar la proliferación de linfocitos B inducida por el VEB en un período de 4-6 semanas después de la evaluación inicial, y se alcanza una simbiosis con el huésped que puede durar de por vida. En alrededor del 15% de los casos, el virus se excreta de forma asintomática en las secreciones orofaríngeas por adolescentes y adultos VIH-1 seronegativos. La tasa de excreción del virus aumenta de forma significativa en pacientes con una inmunidad celular deteriorada, como en la infección por el VIH-1 o en la inmunodepresión asociada a trasplante de órganos.

booksmedicos.org

TABLA 376-1 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
Retinitis por citomegalovirus (CMV)*	Valganciclovir, 900 mg dos veces/día v.o., más inyección intraocular de ganciclovir	Ganciclovir i.v.; foscarnet i.v.; más inyección intraocular de ganciclovir
Lesiones que amenazan la visión		
Lesiones periféricas	Valganciclovir, 900 mg dos veces/día v.o.	Ganciclovir i.v. o foscarnet i.v.
Tratamiento de mantenimiento	Valganciclovir, 900 mg una vez/día v.o.	Ganciclovir i.v. o foscarnet i.v.
Recidiva	Reinducción con ganciclovir i.v. o valganciclovir, 900 mg dos veces/día v.o., ± inyección intraocular de ganciclovir	
Resistente al ganciclovir	Foscarnet i.v. ± inyección intraocular de ganciclovir	Cidofovir (si solo hay mutación de *UL97*)
Enfermedad gastrointestinal por CMV	Ganciclovir i.v. durante 3-6 semanas o valganciclovir, 900 mg dos veces/día v.o. durante 3-6 semanas	Foscarnet i.v. durante 3-6 semanas
Enfermedad neurológica por CMV	Ganciclovir i.v. + foscarnet i.v.	
Síndrome por viremia de CMV	Valganciclovir, 900 mg dos veces/día v.o. o ganciclovir i.v. hasta la desaparición de la viremia	Foscarnet i.v.
Resistente al ganciclovir	Foscarnet i.v.	

*Si no se ha iniciado, el tratamiento antirretroviral debe instaurarse al tiempo que el tratamiento anti-CMV, salvo posiblemente cuando exista enfermedad del sistema nervioso central. Para la retinitis, debe continuarse el tratamiento anti-CMV hasta que el recuento de CD4 supere las 100-150 células/mm^3 durante ≥ 6 meses y la retinitis esté inactiva. Si se interrumpe el tratamiento anti-CMV, se deben mantener los exámenes oculares mensuales regulares. Los primeros brotes de retinitis por CMV en pacientes sometidos a tratamiento sistémico se deben, en general, a una inadecuada penetración del fármaco, y la reinducción con el mismo fármaco a menudo resulta eficaz. En pacientes tratados durante ≥ 3 meses puede producirse farmacorresistencia. Para el tratamiento de estos pacientes pueden considerarse como guía las pruebas de sensibilidad de antivirales.

Adaptado de Drew WL, Erlich KS. Management of herpesvirus infections (cytomegalovirus, herpes simplex virus, and varicella-zoster virus). In: Volberding PA, Greene WC, Lange J, et al., eds. *HIV/AIDS Medicine Medical Management of AIDS 2012*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012:433.

PRONÓSTICO

En pacientes inmunocompetentes, el síndrome por CMV similar a la mononucleosis remite de manera espontánea. En pacientes inmunodeprimidos, las infecciones son mucho más graves y dan lugar a insuficiencia de órgano sólido trasplantado y/o a enfermedad sistémica por CMV. En la neumonía por CMV a menudo sobreviene la muerte incluso si se instaura tratamiento antiviral, especialmente después de un trasplante de células madre. En los pacientes con sida, la infección por CMV se resuelve generalmente cuando los recuentos de CD4 superan el valor de 100/mm^3, pero se considera un signo de pronóstico grave que los valores no se recuperen hasta esas concentraciones.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2. CD003774.

A2. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, et al. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2. CD005133.

A3. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:1-10.

A4. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370:1781-1789.

A5. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 2002;346:1119-1126.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

377

VIRUS DE EPSTEIN-BARR

ROBERT T. SCHOOLEY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El virus de Epstein-Barr (VEB) pertenece a la familia *Herpesviridae,* subfamilia *Gammaherpesviridae,* es el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa y de diversos síndromes neoplásicos.

EPIDEMIOLOGÍA

El VEB es ubicuo en las poblaciones humanas y se encuentra en el 90-95% de los adultos de todo el mundo. Como ocurre con otros virus del herpes, la infección por el VEB es de por vida. El virus reside en los linfocitos B y se excreta de manera intermitente y asintomática en las secreciones orofaríngeas, lo que supone la forma mayoritaria de transmisión del virus en las poblaciones humanas. El virus no es muy contagioso; por lo general se adquiere en la infancia temprana por compartir fómites que portan saliva, o durante la adolescencia a través de los besos, aunque la infección puede ocurrir a cualquier edad. Así, por ejemplo, en los dormitorios universitarios los seronegativos por el VEB no tienen un riesgo mayor de infectarse con mononucleosis infecciosa a causa de sus compañeros de habitación que otros estudiantes de la misma universidad. Además de por la saliva, el VEB se puede transmitir por transfusiones de sangre y trasplantes de órganos.

La mayor parte de las infecciones por el VEB en la infancia son asintomáticas, pero en adolescentes y adultos produce entre el 25 y el 50% de las veces el síndrome de la mononucleosis infecciosa, dependiendo del ámbito. La incidencia de la mononucleosis infecciosa en el grupo de edades de 15-24 años es la más alta. La incidencia entre hombres y mujeres es la misma, aunque el pico de incidencia es 2 años más temprano en mujeres que en hombres. La tasa de incidencia es menor en poblaciones con menor nivel socioeconómico, en los que la probabilidad de infección es mayor en la infancia que en la adolescencia.

BIOPATOLOGÍA

El VEB entra en los linfocitos B a través de su interacción con la molécula CD21 (también denominada receptor C3d) en la superficie de los linfocitos B o de las células epiteliales de la nasofaringe. Las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II actúan como receptores secundarios en los linfocitos B. Una vez que el virus ha penetrado en la célula, expresa varias proteínas nucleares (denominadas antígenos nucleares de Epstein-Barr [EBNA]), que activan las proteínas de la membrana de latencia codificadas por el VEB y otros productos génicos que regulan la multiplicación de los linfocitos B. Estos episodios se asocian a transformación o inmortalización de linfocitos B, rasgo característico de su infección. Estos linfocitos B transformados por el VEB proliferan de forma activa y mantienen el ADN del VEB dentro del núcleo celular en un estado episómico. Durante la fase aguda de la infección por el VEB, hasta el 20% de los linfocitos B de la sangre periférica expresan antígenos EBNA.

El huésped reacciona a la infección aguda por el VEB con una respuesta inmunitaria celular y humoral vigorosa y coordinada. La respuesta inmunitaria humoral incluye anticuerpos IgM e IgG dirigidos a los antígenos de cápside viral (VCA) y nucleares (EBNA), así como anticuerpos *heterófilos* que reconocen los antígenos de superficie de eritrocitos de carnero. Los anticuerpos heterófilos son de utilidad diagnóstica y están presentes en algún momento hasta en el 90% de los casos. Estos anticuerpos son un epifenómeno de las defensas del huésped y no tienen reactividad cruzada con ningún antígeno viral conocido.

La respuesta inmunitaria celular comprende linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) y linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ específicos del VEB. La expansión de los linfocitos T $CD8^+$ durante la infección aguda incluye un subgrupo de células grandes activadas que se pueden observar en el frotis de sangre periférica y que se denominan linfocitos «atípicos». Esta intensa respuesta inmunitaria celular se asocia a una profusión de citocinas, como el factor de necrosis tumoral, la interleucina 1 y la interleucina 6, que son responsables de muchos de los síntomas y signos de la mononucleosis infecciosa. En la mayoría de los pacientes, los mecanismos de respuesta inmunitaria consiguen controlar la proliferación de linfocitos B inducida por el VEB en un período de 4-6 semanas después de la evaluación inicial, y se alcanza una simbiosis con el huésped que puede durar de por vida. En alrededor del 15% de los casos, el virus se excreta de forma asintomática en las secreciones orofaríngeas por adolescentes y adultos VIH-1 seronegativos. La tasa de excreción del virus aumenta de forma significativa en pacientes con una inmunidad celular deteriorada, como en la infección por el VIH-1 o en la inmunodepresión asociada a trasplante de órganos.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones agudas por el VEB son asintomáticas. El síndrome de la mononucleosis infecciosa consiste en la tríada clínica: fiebre, faringitis (cap. 429) y adenopatías, con linfocitosis atípica y aparición transitoria de anticuerpos heterófilos. El período de incubación entre la infección y el inicio de los síntomas suele ser de 30-50 días. El inicio de los síntomas puede ser abrupto o puede ir precedido por pródromos inespecíficos de malestar general y febrícula de varios días de duración. Aunque el síndrome clásico comprende fiebre, faringitis y adenopatías, los hallazgos pueden consistir en un único síntoma dominante o en cualquier combinación de ellos. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son la cefalea, el malestar general y la anorexia. Por lo general, en la exploración física los pacientes tienen fiebre. Se suele observar eritema faríngeo, hipertrofia amigdalina (v. fig. 429-5) y adenopatías cervicales, así como un ligero edema periorbitario. Los hallazgos de la exploración abdominal pueden incluir esplenomegalia y/o hepatomegalia. La esplenomegalia se identifica por exploración ecográfica en casi todos los pacientes con mononucleosis infecciosa, aunque la esplenomegalia palpable solo afecta al 20% de ellos. La hipertrofia esplénica suele ser máxima entre la segunda y la tercera semana, y a veces no se detecta en la evaluación inicial. Las adenopatías pueden aparecer en regiones no cervicales, pero de una forma mucho menos prominente que en el cuello. En torno al 5% de los pacientes presentan un exantema de naturaleza macular, escarlatiniforme o urticariforme. Si se administra ampicilina, o sus derivados, a los pacientes con mononucleosis infecciosa en la fase aguda, el 90-100% desarrolla una erupción maculopapular pruriginosa. Los pacientes con exantema inducido por ampicilina en la fase aguda de una infección por el VEB suelen tolerar el fármaco y otros derivados de la penicilina cuando se administran después de que se haya resuelto la infección.

DIAGNÓSTICO

Dado que las manifestaciones clínicas de la infección aguda por el VEB son variables y que otros agentes pueden causar síntomas similares, se precisan pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico etiológico. Desde hace décadas se utiliza la detección de anticuerpos heterófilos reactivos con eritrocitos de carnero para el diagnóstico de la mononucleosis por el VEB. Aunque finalmente se demuestra su presencia en alrededor del 90% de las infecciones agudas sintomáticas por el VEB, estos anticuerpos solo aparecen en dos terceras partes de los pacientes en la primera visita. Si los anticuerpos heterófilos son negativos al comienzo y la sospecha clínica es alta, está justificada la repetición de la prueba a la segunda o tercera semana de la enfermedad. Aunque la determinación de anticuerpos específicos del VEB sigue siendo método de referencia para el diagnóstico de la infección aguda por el VEB, si se demuestran anticuerpos heterófilos en un caso claro de mononucleosis infecciosa no sería necesario solicitar estudios serológicos específicos del VEB. Los anticuerpos IgM contra antígenos de la cápside del VEB (VCA) constituyen el estudio serológico más útil a la hora de diagnosticar una infección aguda por el VEB. Unos títulos relativamente altos de anticuerpos IgG anti-VCA persisten de por vida después de la infección inicial y no sirven para establecer el diagnóstico de una infección aguda por el VEB. Los anticuerpos anti-EBNA tardan más en aparecer que los anticuerpos de la cápside y la infección aguda por el VEB puede diagnosticarse demostrando que ha habido una seroconversión al EBNA. Si el diagnóstico se basa en la aparición de anticuerpos anti-EBNA, las dos pruebas deben realizarse en el mismo laboratorio.

Entre los patógenos que causan síntomas clínicos que se pueden interpretar de manera equivocada como una infección aguda por el VEB, el citomegalovirus (cap. 376) es el más frecuente. Es menos probable que los pacientes con infección por CMV presenten un comienzo abrupto de síntomas, y la faringitis es con menos frecuencia una manifestación prominente de la mononucleosis. La infección por *Toxoplasma gondii* (cap. 349) puede presentarse también como un cuadro febril inespecífico que puede confundirse con la mononucleosis infecciosa. La faringitis estreptocócica (cap. 290) y la estomatitis herpética primaria (cap. 374) pueden causar en alguna ocasión síntomas que pueden confundirse con los de la infección aguda por el VEB. Ninguno de estos síndromes se asocia a la producción de anticuerpos heterófilos ni con pruebas serológicas específicas para el diagnóstico del VEB. Por lo general, el diagnóstico diferencial se realiza mediante pruebas serológicas o cultivo de estos agentes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los microorganismos como el estreptococo A β-hemolítico (cap. 290) y el virus del herpes simple también son frecuentes en la población humana y se puede demostrar su presencia en personas cuyos síntomas se deben a la infección aguda por el VEB.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Dado que el VEB se transmite por lo general por personas asintomáticas que lo excretan oralmente y como es tan frecuente en la población humana, las intervenciones epidemiológicas para impedir su propagación no son prácticas. Todavía no se ha desarrollado ninguna vacuna. El cuadro clínico suele ser autolimitado y normalmente no es necesaria ninguna terapia específica más allá del uso de ácido acetilsalicílico o paracetamol, como antipiréticos y analgésicos ligeros, salvo en presencia de determinadas complicaciones, como cuando las adenopatías amenazan la vía respiratoria o en determinados casos de anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 160) o trombocitopenia (cap. 172). Se han empleado ciclos cortos de corticoesteroides para acelerar la recuperación en aquellos casos en los que los síntomas son graves o refractarios.[A1] Los corticoesteroides no deben usarse de manera sistemática y han de administrarse en ciclos no superiores a 10-14 días, con disminución progresiva de la dosis, comenzando por una dosis equivalente a 0,5 mg/kg de prednisona. Aunque la replicación del VEB puede inhibirse *in vitro* o *in vivo* con aciclovir y antivirales relacionados, los síntomas de la mononucleosis infecciosa se deben sobre todo a la respuesta inmunitaria contra el virus y aparecen tras el nivel de máxima replicación. No se ha demostrado que los antivirales aceleren significativamente la resolución de los síntomas o prevengan complicaciones de la enfermedad. Un pequeño ensayo aleatorizado ha notificado una reducción de 1 día en el tiempo de hospitalización cuando los pacientes con mononucleosis infecciosa grave reciben metronidazol, aunque se requieren datos confirmatorios antes de generalizar este abordaje.[1]

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes se recuperan sin incidencias de los síntomas y signos agudos de la mononucleosis infecciosa en un período de 2-3 semanas, aunque muchos pueden tener malestar general y fatiga durante un período variable que puede llegar a 3-4 semanas. Algunos pacientes tardan más tiempo en recuperarse del todo y experimentan fatiga y dificultad de concentración hasta 6 meses después del diagnóstico. A menudo, la intensidad de los síntomas aumenta y disminuye y pueden ser muy molestos. Por lo general, la mejor ayuda para estos pacientes es restablecer la confianza en la curación. Los corticoesteroides no son beneficiosos en este contexto. La recuperación puede ser menos sencilla en pacientes con determinadas complicaciones de la infección aguda por el VEB (que se esbozan en el siguiente apartado). El fallecimiento por mononucleosis infecciosa es infrecuente, y cuando ocurre se asocia con mayor frecuencia a complicaciones neurológicas de la enfermedad, a rotura esplénica o al síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (que se explica más adelante).

Complicaciones

Aunque en la mayoría de los pacientes con infección aguda por el VEB la recuperación es espontánea, pueden surgir varias complicaciones. En algunos casos, estas complicaciones dominan los hallazgos clínicos, y la seroconversión puede ser la única evidencia de la infección aguda. La complicación más grave se da en personas con el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Este síndrome ocurre en hombres con mutaciones en la proteína asociada a la molécula activadora de la transmisión de señales en linfocitos (SLAM; SAP, del inglés *SLAM associated protein*) que regula los linfocitos T y NK. Estas personas, por lo demás sanas, presentan síntomas clínicos graves, una elevada linfocitosis que consiste en linfocitos T y B y hepatitis grave. En el caso de que los pacientes sobrevivan a la infección aguda por el VEB, el síndrome puede evolucionar en los meses siguientes hacia una agammaglobulinemia progresiva o hacia un linfoma. El defecto genético asociado a este síndrome puede diagnosticarse intrauterinamente, y se recomienda trasplante de médula ósea precoz para prevenir el asolador síndrome clínico asociado a infección por el VEB.

Varias complicaciones menos graves específicas de sistemas orgánicos se observan con mayor frecuencia que en el síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X. Hay que advertir de manera específica a los pacientes de que se puede producir la rotura del bazo, una complicación atribuible a la esplenomegalia (cap. 168) y la consecuente distensión de la cápsula esplénica que ocurre con mayor frecuencia en la segunda o tercera semana de la enfermedad, cuando los síntomas de esta remiten. En ocasiones acompaña a traumatismos mayores o menores, aunque también se da sin episodios previos manifiestos. Hay que aconsejar a los pacientes que eviten realizar actividades que puedan causar un traumatismo abdominal durante 6-8 semanas a partir del comienzo de los síntomas. Un dolor en el hipocondrio izquierdo, sobre todo el que irradia a la región subescapular, alertaría de este posible diagnóstico. Al igual que con otras complicaciones de la infección aguda por el VEB, la ruptura del bazo puede ocurrir de manera ocasional en pacientes sin ninguna manifestación clínica prominente de infección aguda por el VEB. Otras complicaciones hematológicas son la anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 160), la trombocitopenia (cap. 172) y la neutropenia (cap. 167). Estas complicaciones suelen deberse a la combinación de anticuerpos autorreactivos e hiperesplenismo, y generalmente son autolimitadas y desaparecen con la resolución de la enfermedad. En la anemia hemolítica autoinmunitaria o la trombocitopenia graves, puede ser beneficiosa la administración de corticoesteroides.

Diversos síndromes neurológicos son complicaciones inusuales de la infección aguda por el VEB. ADN del VEB se ha detectado en el tejido cerebral de un reducido número de pacientes con manifestaciones clínicas compatibles con encefalitis por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

herpes simple (cap. 414). Aunque estos pacientes tienen mucho mejor pronóstico que los afectados por encefalitis por herpes simple, deben recibir por vía parenteral aciclovir o ganciclovir, como en el herpes simple (caps. 360 y 414). Otras complicaciones neurológicas son meningitis aséptica (cap. 412), cerebelitis, mononeuritis múltiple (cap. 420), parálisis facial (cap. 420), síndrome de Guillain-Barré (cap. 420) y mielitis transversa (caps. 400 y 411). Estas complicaciones pueden ser importantes, aunque habitualmente remiten de forma espontánea y se asocian a recuperación plena en el 85% de los pacientes sin necesidad de tratamiento antiviral específico.

La hepatomegalia leve puede detectarse en la mononucleosis infecciosa aguda, y en casi todos los casos cabe esperar evidencia bioquímica de hepatitis (cap. 148). Las complicaciones hepáticas más graves y las renales, cardíacas, pulmonares y del músculo esquelético son infrecuentes.

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de la mononucleosis infecciosa, el VEB se asocia a neoplasia y trastornos linfoproliferativos que, si bien se ven con mayor frecuencia en pacientes con defectos de la inmunidad celular, no se limitan a los mismos.

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante

La proliferación de linfocitos B inducida por el VEB, que está insuficientemente regulada en la presencia de períodos prolongados de inmunodeficiencia T grave, puede causar una proliferación policlonal de linfocitos B, que inicialmente es similar a la observada en la mononucleosis infecciosa aguda. Aunque su presencia es más frecuente en trasplantes de órganos, sobre todo cuando los pacientes reciben inmunodepresión con agentes dirigidos específicamente contra los linfocitos T, como los anticuerpos anti-CD3 o la ciclosporina, este síndrome puede observarse en otras afecciones con niveles y duraciones similares de inmunodeficiencia, como la infección por el VIH-1. La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT)[2] se observa más a menudo si el donante es VEB seropositivo y el receptor seronegativo, con mayor nivel de inmunodepresión por trasplante de células madre hematopoyéticas[3] (cap. 178) asociado a enfermedad del injerto contra el huésped, en pacientes esplenectomizados antes del trasplante, y en pares paciente-donante con alto grado de incompatibilidad HLA. Estos tumores son de frecuencia decreciente, dado que la inmunodepresión asociada a aloinjertos cada vez es más dirigida y menos intensa.

Los pacientes con ELPT a menudo presentan fiebre, adenopatías y esplenomegalia. Si la inmunodeficiencia persiste, estos trastornos suelen evolucionar de un estadio policlonal, que puede revertirse por restauración de la inmunidad, a un estadio monoclonal u oligoclonal, que es progresivo a pesar de la restauración de la inmunodeficiencia celular.

El diagnóstico no suele ser difícil en el contexto clínico adecuado, y se puede hacer por histopatología. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ADN de VEB se asocian a mayor riesgo de ELPT tras el trasplante de células madre hematopoyéticas,[4] aunque su valor predictivo está menos establecido tras el trasplante de órgano sólido.

Hay ciertas evidencias de que la ELPT puede ser menos frecuente en los pacientes tratados con aciclovir o ganciclovir después del trasplante, si bien estos fármacos son menos útiles después del desarrollo del síndrome. El tratamiento satisfactorio depende del alcance de la inversión de la alteración inmunodepresora antes de la evolución de la clonalidad restringida. La administración de anticuerpos anti-CD205,[5] con o sin quimioterapia,[6] es el tratamiento de elección de la ELPT (cap. 185). En algunos casos también se aplica radioterapia.

Linfoma de Burkitt

El VEB se describió inicialmente en pacientes con linfoma de Burkitt africano (cap. 185). Este tumor está compuesto de linfocitos B pequeños y no segmentados y, si no se trata de forma enérgica, es rápidamente mortal. Este linfoma B agresivo con predilección por la cabeza y el cuello es endémico en África Ecuatorial y está geográficamente asociado al paludismo por *Plasmodium falciparum*. El ADN del VEB se detecta con facilidad en biopsias del tumor y en el plasma se encuentran títulos altos de anticuerpos contra antígenos estructurales del VEB. Se han observado también casos esporádicos de linfomas B abdominales con una histología similar al linfoma de Burkitt, pero solo un 25% de los casos se asocian con el virus. El tumor suele verse en pacientes con infección por el VIH-1. Aunque la función etiológica del VEB en el linfoma de Burkitt es ampliamente reconocida, la base molecular del proceso por el que el VEB provoca la neoplasia no se ha precisado aún.

El riesgo de linfoma de Burkitt asociado a VIH aumenta al progresar la inmunodeficiencia, pero también existe en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 relativamente preservados. El tratamiento antirretroviral reduce, aunque no elimina, el riesgo de linfoma de Burkitt en infectados por el VIH-1. Con independencia de la evolución de alto grado del tumor, este ha de tratarse agresivamente, ya que suele responder a la quimioterapia, con o sin radioterapia (cap. 185).

Linfoma de Hodgkin

El VEB se asocia a un subconjunto de linfomas de Hodgkin (cap. 186), sobre todo a los subtipos histológicos de depleción linfocítica y de celularidad mixta. Se detectan ADN y proteínas del VEB en las células de Reed-Sternberg, características del linfoma de Hodgkin. El tratamiento de los linfomas de Hodgkin asociados a VEB está dirigido a la histología y el estadio del tumor (cap. 186) y no hacia su eventual relación con el VEB.

Linfoma del sistema nervioso central

El VEB también se asocia con el linfoma del sistema nervioso central (SNC) (cap. 185).[7] Este tumor se detectó con mayor frecuencia en trasplantados antes de la epidemia por el VIH, pero hoy en día es la neoplasia del SNC más habitual en personas infectadas por el VIH-1. La principal dificultad de su diagnóstico diferencial es la infección por *T. gondii* (cap. 349). Aunque el estudio de una biopsia es definitivo, las estrategias no invasivas de neurodiagnóstico combinadas con la demostración de ADN del VEB en el líquido cefalorraquídeo por reacción en cadena de la polimerasa apoyan con fuerza el diagnóstico del linfoma frente al de infección por *T. gondii*. El tratamiento consiste en radioterapia, pero sus efectos suelen ser paliativos.

Carcinoma nasofaríngeo

El VEB también se asocia solo con determinados casos de carcinoma nasofaríngeo (cap. 190). Este tumor es raro en los países occidentales, pero es mucho más frecuente en el sur de China y en la población inuit de Alaska. Los casos asociados al VEB suelen tener una histología menos diferenciada que los casos esporádicos de carcinoma nasofaríngeo. El ADN del VEB se detecta en el tejido tumoral y en el plasma se encuentran títulos altos de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) A e IgG contra los antígenos de la cápside del virus. El pronóstico para este tumor es malo, aunque a menudo se trata con radioterapia (cap. 190).

Otras neoplasias asociadas al virus de Epstein-Bar

El VEB colabora con otro virus del herpes γ humano, el virus del herpes humano de tipo 8, para provocar el linfoma en los pacientes infectados por el VIH-1. Estos tumores agresivos se producen en las cavidades del cuerpo, como los espacios pleural, peritoneal y pericárdico.

El ADN del VEB también se puede detectar en los tumores faciales angiocéntricos de la línea media de fenotipos T y NK que causan una destrucción moderada y lentamente progresiva; esta neoplasia se manifiesta desde el punto de vista clínico como un síndrome que antes se denominaba granuloma letal de la línea media (cap. 185). El VEB también interviene de forma clave en la patogenia de un tumor angiocéntrico de linfocitos B asociados al VEB que se manifiesta clínicamente como granulomatosis linfomatoide (cap. 270).

Leucoplasia oral vellosa

Esta manifestación clínica de la infección por el VEB se caracteriza por una lesión en forma de placa ondulada o «vellosa» que afecta a la superficie lateral de la lengua (cap. 425). La frecuencia de la leucoplasia oral vellosa es más alta en personas con inmunodeficiencia celular crónica, sobre todo en aquellas infectadas por el VIH-1 y recuentos de linfocitos $CD4^+$ inferiores a 200/μl. Desde el punto de vista clínico, se confunde muy a menudo con la candidiasis mucocutánea (cap. 338), pero se puede diferenciar por su distribución restringida a la superficie lateral de la lengua y, a diferencia del muguet, no afecta a la mucosa bucal, el paladar o la faringe y no se desprende totalmente por raspado superficial. La biopsia muestra un patrón histopatológico característico, junto con la presencia de ADN y antígenos del VEB dentro de las células epiteliales escamosas. Aunque las lesiones pueden resultar problemáticas desde un punto de vista estético, no suelen ser dolorosas. En la leucoplasia oral vellosa asociada a la infección por el VIH-1, las lesiones se resuelven con un tratamiento antirretroviral eficaz. Si no se puede revertir la inmunodepresión, la leucoplasia oral vellosa responde por lo general al valaciclovir, al valganciclovir o al foscarnet (cap. 425).

Infección crónica activa por el virus de Epstein-Barr

De forma excepcional, se han descrito casos de pacientes sin una inmunodeficiencia celular clara en los que la infección crónica por el VEB se asocia a hepatitis y/o enfermedad pulmonar intersticial persistente o intermitente. Estos pacientes esporádicos que tienen una auténtica enfermedad de un aparato orgánico no deben confundirse con aquellos que presentan el síndrome de fatiga crónica o fibromialgia reumática (cap. 274), sin correlación con el VEB.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Candy B, Hotopf M. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004402.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

378

OTROS RETROVIRUS DISTINTOS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

WILLIAM A. BLATTNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 378-1 TRANSMISIÓN DEL HTLV-1 Y EL HTLV-2

MODO DE TRANSMISIÓN	HTLV-1	HTLV-2
VERTICAL		
Transplacentaria	Sí	Desconocida
Lactancia materna	Sí	Probable
SEXUAL		
De hombre a mujer	Sí	Sí
Mujer a hombre	Sí	Sí
De hombre a hombre	Sí	Desconocida
PARENTERAL		
Transfusión de sangre	Sí	Sí
Consumo de drogas intravenosas	Sí	Sí
COFACTORES		
Lesiones genitales ulcerativas	Sí	Desconocidas
Productos de transfusión celulares	Sí	Sí
Compartir instrumentos de inyección de drogas*	Sí	Sí
CARGA VIRAL ELEVADA		
Transmisión vertical	Sí	Desconocida
Heterosexual	Sí	Desconocida

*Parafernalia intravenosa, como agujas.
HTLV = virus linfótropo T humano.

DEFINICIÓN

En la actualidad se conocen cuatro miembros del grupo de los virus linfótropos T humanos (HTLV): el HTLV-1, descubierto en 1979; el HTLV-2, descubierto en 1982; así como el HTLV-3 y el HTLV-4, descubiertos en 2005. El HTLV-1 se ha asociado con la etiología de la leucemia/linfoma T del adulto (LTA) y con varias enfermedades crónicas degenerativas, sobre todo con la mielopatía asociada al HTLV-1/paraparesia espástica tropical (MAH/PET); mientras que las enfermedades asociadas al HTLV-2 son raras, y los virus HTLV-3 y HTLV-4 no se han asociado a ninguna enfermedad.

Organismos patógenos

Dentro de los taxones de los virus que retrotranscriben ARN, los virus HTLV se agrupan junto con el virus de la leucemia bovina en la subfamilia *Retroviridae*, género *Deltaretrovirus* (antes denominados *oncovirus*). Las propiedades oncogénicas de estos virus y su estructura molecular los distinguen de los virus de la inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2 (cap. 386), que pertenecen al género Lentivirus. Tanto los δ-retrovirus como los lentivirus pueden establecer infecciones asintomáticas prolongadas. Sin embargo, *in vitro*, el VIH-1 y el VIH-2 causan un efecto citopático en los linfocitos T humanos, mientras que el HTLV-1 y el HTLV-2 son capaces de transformar los linfocitos T humanos en líneas celulares inmortalizadas. Los virus HTLV poseen un genoma diploide de ARN monocatenario que se replica a través de un ADNc, un intermediario proviral, mediante la polimerasa viral transcriptasa inversa.

EPIDEMIOLOGÍA

El HTLV-1 presenta una amplia distribución a escala mundial y se estima que infecta a 10-25 millones de personas, de las que un 1-5% desarrolla a lo largo de su vida la agresiva neoplasia maligna LTA, y otro 1-5% una enfermedad inflamatoria crónica, principalmente la MAH/PET.[1] De forma similar al VIH, la epidemiología molecular sugiere que los cuatro subtipos principales de HTLV identificados en humanos surgieron por saltos independientes entre especies, de simios a humanos. El descubrimiento del HTLV-3 y el HTLV-4 se realizó en Camerún, donde la presencia de virus estrechamente relacionados en primates no humanos permitió el descubrimiento en personas con exposición como cazadores de animales salvajes. En relación con la transmisión del virus por saltos entre especies, se conocen cuatro subtipos geográficos principales de HTLV-1: subtipo A cosmopolita, subtipo B centroafricano, subtipo C australomelanesio (Papúa-Nueva Guinea, Melanesia y aborígenes australianos) y subtipo D centroafricano/pigmeos. En África central hay algunos otros subtipos infrecuentes (E, F y G). Dentro de la estirpe cosmopolita, se distinguen cuatro subgrupos: transcontinental, japonés, africano occidental y norteafricano. El virus procedente de Australia-Melanesia difiere en la secuencia de su genoma de las estirpes de Japón y África en un 5-10% como resultado de la evolución independiente en esas poblaciones separadas entre sí por decenas de miles de años. La mayor estabilidad del HTLV-1 en comparación con el VIH-1 refleja que el HTLV favorece la diseminación del virus a través de la proliferación de células que contienen ADN proviral, en lugar de la infección de nuevas células por viriones extracelulares. Los subtipos de HTLV presentan diferencias filogenéticas de alrededor del 30-40% entre sí.

El HTLV-1 no está mundialmente presente en todas las poblaciones humanas, sino que se confina geográficamente en el sur de Japón, Melanesia, Australia (en sus poblaciones aborígenes), África Occidental y, a través del comercio de esclavos desde África, en el Caribe y en los afroamericanos de EE. UU., Centroamérica, Suramérica y la región de Mashhad en Irán. En EE. UU., la infección por el HTLV-1 se detecta a menudo en inmigrantes procedentes de todas esas regiones. El HTLV-2 se encuentra en pueblos nativos de Norteamérica, Centroamérica y Suramérica, y en África Occidental. La mayoría de las infecciones por el HTLV-2 en EE. UU. y Europa se producen en drogadictos por vía parenteral, en quienes el virus se disemina por compartir agujas y otras prácticas de inyección. HTLV-3 y HTLV-4 se detectaron originariamente en Camerún, pero su extensión en África Occidental aún no se conoce.

Vías de transmisión

El HTLV, al igual que el VIH-1, se transmite por vía sexual, perinatal, y mediante transfusiones y drogadicción por vía intravenosa (tabla 378-1).

Transmisión sexual

Se ha demostrado la transmisión sexual del HTLV-1 de hombre a mujer, de hombre a hombre y entre hombres. La transmisión del HTLV-1 se produce a través de células infectadas por el virus, y es unas 10 veces menos infectivo que el VIH-1. La infección coincidente con otras enfermedades de transmisión sexual, sobre todo las asociadas a lesiones genitales ulcerativas e inflamatorias, amplifica el riesgo de transmisión. Para el HTLV-1, la carga viral elevada se asocia a una mayor transmisión del virus. En las regiones en las que el HTLV-1 es endémico, se observa una elevación característica de la seroprevalencia frente al virus en función de la edad. Este incremento es evidente en la adolescencia, es más pronunciado en mujeres que en hombres y continúa en mujeres pasados los 40 años, mientras que en los hombres alcanza una meseta alrededor de los 40 años. Este patrón refleja una mayor transmisibilidad de hombre a mujer. Para el HTLV-2, las tasas del aumento de la seroprevalencia son similares en ambos sexos, lo que sugiere que puede haber diferencias en la cinética de transmisión entre ambos virus.

Transmisión perinatal

La transmisión del HTLV-1 por la lactancia es mayor que la intrauterina o la perinatal. Entre los principales factores de riesgo que incrementan la eficacia de la transmisión se cuentan cargas de provirus elevadas y lactancia materna prolongada (> 6 meses). Como media, el 20% de los lactantes de madres infectadas por el HTLV-1 seroconvierten al HTLV-1, mientras que solo lo hace el 1-2% de los alimentados con biberón nacidos de madres positivas para el virus. En cambio, para el VIH-1, la transmisión intrauterina y perinatal es responsable de casi todas las transmisiones del virus de madres infectadas a hijos en los países occidentales, y la lactancia lo es del 15-20% adicional de la transmisión de madre a hijo en África. Esta diferencia podría deberse al hecho de que los anticuerpos maternos neutralizantes contra el HTLV-1 transmitidos a través de la placenta neutralizan el HTLV-1 perinatal, pero no el VIH-1, que es muy mutante. Se detecta HTLV-2 en la leche materna de mujeres infectadas, y, al igual que ocurre con el HTLV-1, es causa de muchas infecciones infantiles.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Candy B, Hotopf M. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004402.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

378

OTROS RETROVIRUS DISTINTOS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

WILLIAM A. BLATTNER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 378-1 TRANSMISIÓN DEL HTLV-1 Y EL HTLV-2

MODO DE TRANSMISIÓN	HTLV-1	HTLV-2
VERTICAL		
Transplacentaria	Sí	Desconocida
Lactancia materna	Sí	Probable
SEXUAL		
De hombre a mujer	Sí	Sí
Mujer a hombre	Sí	Sí
De hombre a hombre	Sí	Desconocida
PARENTERAL		
Transfusión de sangre	Sí	Sí
Consumo de drogas intravenosas	Sí	Sí
COFACTORES		
Lesiones genitales ulcerativas	Sí	Desconocidas
Productos de transfusión celulares	Sí	Sí
Compartir instrumentos de inyección de drogas*	Sí	Sí
CARGA VIRAL ELEVADA		
Transmisión vertical	Sí	Desconocida
Heterosexual	Sí	Desconocida

*Parafernalia intravenosa, como agujas.
HTLV = virus linfótropo T humano.

DEFINICIÓN

En la actualidad se conocen cuatro miembros del grupo de los virus linfótropos T humanos (HTLV): el HTLV-1, descubierto en 1979; el HTLV-2, descubierto en 1982; así como el HTLV-3 y el HTLV-4, descubiertos en 2005. El HTLV-1 se ha asociado con la etiología de la leucemia/linfoma T del adulto (LTA) y con varias enfermedades crónicas degenerativas, sobre todo con la mielopatía asociada al HTLV-1/paraparesia espástica tropical (MAH/PET); mientras que las enfermedades asociadas al HTLV-2 son raras, y los virus HTLV-3 y HTLV-4 no se han asociado a ninguna enfermedad.

Organismos patógenos

Dentro de los taxones de los virus que retrotranscriben ARN, los virus HTLV se agrupan junto con el virus de la leucemia bovina en la subfamilia *Retroviridae*, género *Deltaretrovirus* (antes denominados *oncovirus*). Las propiedades oncogénicas de estos virus y su estructura molecular los distinguen de los virus de la inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2 (cap. 386), que pertenecen al género Lentivirus. Tanto los δ-retrovirus como los lentivirus pueden establecer infecciones asintomáticas prolongadas. Sin embargo, *in vitro*, el VIH-1 y el VIH-2 causan un efecto citopático en los linfocitos T humanos, mientras que el HTLV-1 y el HTLV-2 son capaces de transformar los linfocitos T humanos en líneas celulares inmortalizadas. Los virus HTLV poseen un genoma diploide de ARN monocatenario que se replica a través de un ADNc, un intermediario proviral, mediante la polimerasa viral transcriptasa inversa.

EPIDEMIOLOGÍA

El HTLV-1 presenta una amplia distribución a escala mundial y se estima que infecta a 10-25 millones de personas, de las que un 1-5% desarrolla a lo largo de su vida la agresiva neoplasia maligna LTA, y otro 1-5% una enfermedad inflamatoria crónica, principalmente la MAH/PET.[1] De forma similar al VIH, la epidemiología molecular sugiere que los cuatro subtipos principales de HTLV identificados en humanos surgieron por saltos independientes entre especies, de simios a humanos. El descubrimiento del HTLV-3 y el HTLV-4 se realizó en Camerún, donde la presencia de virus estrechamente relacionados en primates no humanos permitió el descubrimiento en personas con exposición como cazadores de animales salvajes. En relación con la transmisión del virus por saltos entre especies, se conocen cuatro subtipos geográficos principales de HTLV-1: subtipo A cosmopolita, subtipo B centroafricano, subtipo C australomelanesio (Papúa-Nueva Guinea, Melanesia y aborígenes australianos) y subtipo D centroafricano/pigmeos. En África central hay algunos otros subtipos infrecuentes (E, F y G). Dentro de la estirpe cosmopolita, se distinguen cuatro subgrupos: transcontinental, japonés, africano occidental y norteafricano. El virus procedente de Australia-Melanesia difiere en la secuencia de su genoma de las estirpes de Japón y África en un 5-10% como resultado de la evolución independiente en esas poblaciones separadas entre sí por decenas de miles de años. La mayor estabilidad del HTLV-1 en comparación con el VIH-1 refleja que el HTLV favorece la diseminación del virus a través de la proliferación de células que contienen ADN proviral, en lugar de la infección de nuevas células por viriones extracelulares. Los subtipos de HTLV presentan diferencias filogenéticas de alrededor del 30-40% entre sí.

El HTLV-1 no está mundialmente presente en todas las poblaciones humanas, sino que se confina geográficamente en el sur de Japón, Melanesia, Australia (en sus poblaciones aborígenes), África Occidental y, a través del comercio de esclavos desde África, en el Caribe y en los afroamericanos de EE. UU., Centroamérica, Suramérica y la región de Mashhad en Irán. En EE. UU., la infección por el HTLV-1 se detecta a menudo en inmigrantes procedentes de todas esas regiones. El HTLV-2 se encuentra en pueblos nativos de Norteamérica, Centroamérica y Suramérica, y en África Occidental. La mayoría de las infecciones por el HTLV-2 en EE. UU. y Europa se producen en drogadictos por vía parenteral, en quienes el virus se disemina por compartir agujas y otras prácticas de inyección. HTLV-3 y HTLV-4 se detectaron originariamente en Camerún, pero su extensión en África Occidental aún no se conoce.

Vías de transmisión

El HTLV, al igual que el VIH-1, se transmite por vía sexual, perinatal, y mediante transfusiones y drogadicción por vía intravenosa (tabla 378-1).

Transmisión sexual

Se ha demostrado la transmisión sexual del HTLV-1 de hombre a mujer, de hombre a hombre y entre hombres. La transmisión del HTLV-1 se produce a través de células infectadas por el virus, y es unas 10 veces menos infectivo que el VIH-1. La infección coincidente con otras enfermedades de transmisión sexual, sobre todo las asociadas a lesiones genitales ulcerativas e inflamatorias, amplifica el riesgo de transmisión. Para el HTLV-1, la carga viral elevada se asocia a una mayor transmisión del virus. En las regiones en las que el HTLV-1 es endémico, se observa una elevación característica de la seroprevalencia frente al virus en función de la edad. Este incremento es evidente en la adolescencia, es más pronunciado en mujeres que en hombres y continúa en mujeres pasados los 40 años, mientras que en los hombres alcanza una meseta alrededor de los 40 años. Este patrón refleja una mayor transmisibilidad de hombre a mujer. Para el HTLV-2, las tasas del aumento de la seroprevalencia son similares en ambos sexos, lo que sugiere que puede haber diferencias en la cinética de transmisión entre ambos virus.

Transmisión perinatal

La transmisión del HTLV-1 por la lactancia es mayor que la intrauterina o la perinatal. Entre los principales factores de riesgo que incrementan la eficacia de la transmisión se cuentan cargas de provirus elevadas y lactancia materna prolongada (> 6 meses). Como media, el 20% de los lactantes de madres infectadas por el HTLV-1 seroconvierten al HTLV-1, mientras que solo lo hace el 1-2% de los alimentados con biberón nacidos de madres positivas para el virus. En cambio, para el VIH-1, la transmisión intrauterina y perinatal es responsable de casi todas las transmisiones del virus de madres infectadas a hijos en los países occidentales, y la lactancia lo es del 15-20% adicional de la transmisión de madre a hijo en África. Esta diferencia podría deberse al hecho de que los anticuerpos maternos neutralizantes contra el HTLV-1 transmitidos a través de la placenta neutralizan el HTLV-1 perinatal, pero no el VIH-1, que es muy mutante. Se detecta HTLV-2 en la leche materna de mujeres infectadas, y, al igual que ocurre con el HTLV-1, es causa de muchas infecciones infantiles.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Transfusiones e inyección de drogas

La transmisión parenteral, bien por transfusiones o por inyección de drogas, es una fuente destacada de transmisión del HTLV. En los donantes de sangre en EE. UU., más de la mitad de las infecciones por el HTLV se deben al HTLV-2. Entre los adictos a la drogas por vía parenteral, la mayoría de las infecciones se deben al HTLV-2; estos datos sugieren que el HTLV-2 se transmite por esta vía de forma más eficaz que el HTLV-1.

La transmisión tanto del HTLV-1 como del HTLV-2 se asocia a componentes celulares a través de una «sinapsis virológica»,[2] a diferencia del VIH-1 que se transmite por células, plasma y derivados del plasma. Alrededor del 50% de los receptores de sangre positiva para HTLV-1/HTLV-2 seroconvierten, mientras que en el caso del VIH-1 la cifra es superior al 95%.

La única enfermedad demostrada relacionada con la transmisión por transfusión de HTLV-1 o HTLV-2 es el síndrome neurológico desmielinizante MAH/PET asociado al HTLV. La leucemia no se ha asociado con la transfusión de sangre positiva para HTLV. En EE. UU., entre los donantes de sangre seropositivos para HTLV confirmados (algo menos de la mitad son positivos para HTLV-1, y el resto positivos para HTLV-2), los principales factores de riesgo son la drogodependencia por vía intravenosa, el nacimiento en áreas del Caribe o Japón en las que el HTLV es endémico o tener contactos sexuales con personas con estos perfiles.

La coinfección por el HTLV-1 y el VIH-1 parece acelerar el desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) a través de mecanismos no esclarecidos que posiblemente estén relacionados con los efectos de la proliferación celular inducidos por el HTLV-1 sobre los linfocitos T infectados por el VIH-1. Esta relación no se ha observado en el caso del HTLV-2. No se ha probado que otros modos de transmisión que impliquen «contactos casuales» sean fuente de infección. El personal sanitario y de laboratorio que sufre pinchazos o exposición de piel o mucosas desprotegidas tiene un riesgo muy pequeño o nulo de infectarse, pero debe ser sometido a seguimiento.

BIOPATOLOGÍA

Virología

Los virus HTLV, que poseen un genoma diploide de ARN monocatenario, se replican a través de un ADN intermediario que se integra como un provirus en el genoma del linfocito T diana, causando así una infección que persiste de por vida. La partícula del HTLV-1 observada al microscopio electrónico tiene alrededor de 100 nm de diámetro y presenta una envoltura exterior delgada electrodensa y una nucleoproteína interior también electrodensa y casi esférica. El genoma proviral completo contiene 9.032 nucleótidos con dos secuencias en sus extremos 5′ y 3′ idénticas entre sí, denominadas *repeticiones terminales largas* (LTR, del inglés *long terminal repeats*), que contienen elementos reguladores que controlan la expresión de los genes y la producción de viriones. Los genes retrovirales estructurales (*gag* y *pol*) codifican largas proteínas solapantes, que después se procesan en productos péptidos funcionales mediante proteasas codificadas por el virus y proteasas celulares. Los genes codificantes del virus son *gag* (antígenos específicos de grupo), *pol* (polimerasa/integrasa/proteasa) y *env* (envoltura), más una serie de genes reguladores, *tax* y *rex,* junto con otros genes más pequeños que regulan la infección y expresión del virus. Un gen viral de reciente descubrimiento es el gen del factor de cremallera de leucina básica *(HBZ),* codificado por la hebra negativa del provirus HTLV-1 y transcrito a partir de la LTR 3′. La proteína Tax tiene un papel clave en la estimulación de la transcripción de productos génicos del virus y celulares que promueven la replicación del virus y la transformación de los linfocitos T humanos. Al unirse a las secuencias LTR, la proteína Tax estimula la activación de la transcripción del genoma del virus y, al unirse con proteínas reguladoras clave de la vía de señalización NF-κB, promueve la activación celular y la patogenia de la enfermedad. Con su unión a secuencias estimuladoras de la célula y mediante la inhibición de genes supresores clave, la Tax fomenta la inmortalización de los linfocitos T infectados. No obstante, el gen *Tax* es susceptible de experimentar mutaciones y se expresa solamente en alrededor del 60% de los casos de LTA. La proteína Rex estabiliza el ARNm del virus, fundamental para la exportación del ARNm de longitud completa de Gag/Pol y del ARNm con corte y empalme único de Env desde el núcleo celular hasta el citoplasma. El gen *HBZ,* el único gen viral expresado de modo uniforme en todos los pacientes con LTA, parece esencial para la infección persistente por el HTLV-1.[3] La proteína HBZ inhibe la activación mediada por Tax de la transcripción de genes virales mediante la LTR 5′, que, en última instancia, reprime la expresión de las proteínas virales, al tiempo que favorece la proliferación y supervivencia de las células infectadas, independientemente de la expresión de Tax. Se estima que en las personas con infección asintomática existen entre 500 y 5.000 clones de HTLV, con una elevada proporción de ellos detectables en un seguimiento de años.[4]

Ciclo replicativo viral

El estadio inicial de la infección por el HTLV comprende varios mecanismos: *sinapsis viral,* contacto de célula a célula; *conductos celulares,* extensiones de membrana transitorias; *ensamblaje viral extracelular,* virus unido a membrana, y *transfección mediante células dendríticas,* virus capturado en la superficie de dichas células. Tras la infección, el ciclo vital viral implica fusión con la membrana, seguida de transcripción inversa de una plantilla de ARN a un provirus de ADN circular, que es transportado al núcleo celular e integrado en el genoma del huésped. Después de que la célula se infecte, la expansión viral se consigue fundamentalmente por proliferación de células portadoras del ADN proviral, más que por ciclos repetidos de infección de célula a célula. Para la penetración del virus, el HTLV-1 utiliza tres moléculas distintas en la infección de los linfocitos $CD4^+$: proteoglucanos de sulfato de heparina, neuropilina 1 y transportador de glucosa 1. El HTLV-2 utiliza las dos últimas para penetrar en los linfocitos $CD8^+$ activados. Tras la internalización y la descapsidación, el ARN viral se transcribe a ADN bicatenario por la transcriptasa inversa, una ADN polimerasa dependiente de ARN unida al ARN viral dentro de la nucleocápside de la partícula viral. Este ADN bicatenario se integra en el genoma celular por medio de la enzima viral integrasa, lo que causa la infección celular de por vida. Los elementos LTR del virus son esenciales para la integración y la regulación de la expresión del genoma del virus, la cual es controlada principalmente por Tax y HBZ.

Patogenia de la leucemia T del adulto

La infección por el HTLV-1 es esencial en la patogenia de la LTA a través de un proceso en múltiples estadios, que incluye la integración clonal del virus (en ocasiones incluidas ciertas secuencias parciales del genoma viral que engloban siempre el gen *HBZ*) en secuencias de genes celulares activos. Hay que destacar que el gen *HBZ* siempre está presente en la LTA y su cuantificación puede ser un marcador útil para monitorizar la respuesta terapéutica. El patrón clonal de integración indica que la LTA deriva de una única célula tumoral transformada que evolucionó a partir de una infección por el virus *antes* de producirse la transformación, y no a partir de una infección posterior a la transformación como un virus pasajero. La proteína Tax es una oncoproteína que interacciona con numerosas proteínas celulares para reprogramar procesos celulares con el fin de alterar la transcripción, la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis, lo que permite que células con mutaciones potencialmente carcinogénicas sobrevivan y escapen a la muerte celular. La HBZ también se está configurando como proteína oncógena clave implicada en la modulación de las vías relacionadas con el crecimiento celular, la respuesta inmunitaria y la diferenciación de linfocitos T.

En algunos portadores asintomáticos, se desarrollan proliferaciones policlonales u oligoclonales de linfocitos T que después pueden progresar a neoplasia o desaparecer de forma espontánea. En los frotis de sangre periférica de portadores asintomáticos de HTLV-1, pueden observarse células con morfología característica que son linfocitos T con núcleo grande polilobulado en forma de pétalo («células en flor») (fig. 378-1) y que recuerdan a las células leucémicas presentes en la LTA. Aparecen en gran número en personas con mayores cargas virales de HTLV.

Patogenia de la mielopatía/paraparesia espástica

La sobreproducción de virus, medida por cargas virales elevadas, parece deberse a una respuesta inmunitaria deficiente del huésped que se caracteriza por niveles muy altos de linfocitos T citotóxicos. Las alteraciones patológicas locales en el tejido neuronal pueden ser consecuencia de una lesión mediada por mecanismos inmunitarios causada por una respuesta equivocada a un mimetismo molecular de algunas proteínas del virus o a la lesión local debida al daño inducido por citocinas del tejido neuronal a medida que el HTLV-1 infiltra el espacio perivascular y las neuronas del sistema nervioso central (SNC), sobre todo la médula espinal.

LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La incidencia acumulada de por vida de la LTA en personas infectadas por el HTLV-1 es de alrededor del 2-6%, por lo que se producen unos 2.500-5.000 casos anuales en los 10-25 millones de personas infectadas en el mundo. El período de latencia es de 30-40 días tras la infección, con leve aumento del riesgo en hombres infectados por el HTLV. La tasa de incidencia ajustada por edad de la LTA en EE. UU. es de 0,05 casos para los hombres y de 0,03 para las mujeres por cada 100.000 personas.[5] En zonas endémicas para el HTLV-1, como el sur de Japón y las islas del Caribe, la LTA supone la mitad o más de las neoplasias malignas linfoides en adultos. La LTA es poco frecuente en los niños, pero en una serie de casos pediátricos de LTA, cuatro de los ocho pacientes mostraban una deleción homocigota en el locus del gen *p16,* y otro niño mostraba deleciones de los exones 7 y 8 del gen *p53,* lo que sugiere que existe una predisposición genética que interactúa con la infección viral para acelerar la progresión de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neoplasia más frecuente causada por el HTLV-1 es la LTA, un tipo de linfoma T/NK en la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (tabla 378-2). La LTA es un linfoma de alto grado (cap. 185), generalmente con características morfológicas grandes, medianas, pleótropas o combinadas y estadio clínico avanzado.

La forma aguda de la LTA, que supone el 55% de los casos, se caracteriza por un linfoma agresivo de linfocitos T maduros, cuya evolución clínica se asocia a

booksmedicos.org

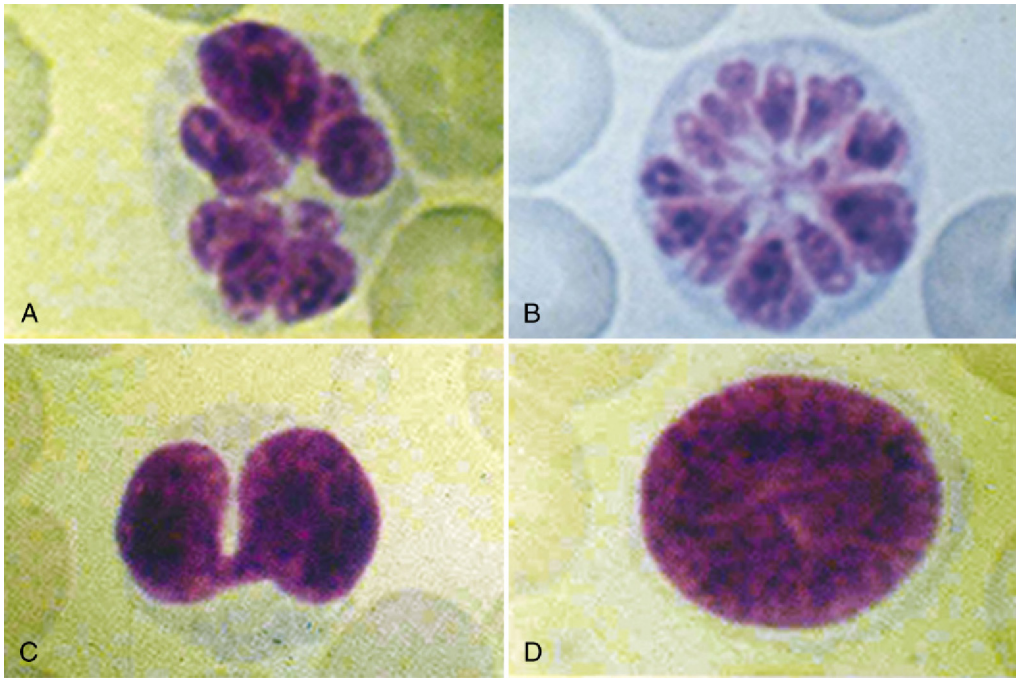

FIGURA 378-1. **Microfotografías que muestran las características morfológicas de las células leucémicas en los diferentes tipos de la leucemia/linfoma T del adulto (LTA). A y B.** Morfología polilobulada de tipo agudo, con una «célula en flor» muy característica en **B. C.** Típica célula de núcleo hendido observada en el tipo crónico de la LTA. **D.** Morfología típica de la LTA tipo latente. (Por cortesía de K. Yamaguchi y K. Takatsuki.)

TABLA 378-2 ENFERMEDADES ASOCIADAS AL HTLV

DIAGNÓSTICO	NATURALEZA DEL SÍNDROME	FUERZA DE ASOCIACIÓN
ENFERMEDADES ASOCIADAS AL HTLV-1		
Leucemia/linfoma T del adulto	Enfermedad maligna linfoproliferativa agresiva de linfocitos T maduros	Fuerte
Mielopatía asociada al HTLV/paraparesia espástica tropical (MAH/PET)	Síndrome desmielinizante crónico progresivo de los tractos motores largos de la médula espinal	Fuerte
Polimiositis	Síndrome inflamatorio degenerativo del músculo esquelético	Probable
Miositis esporádica de cuerpos de inclusión	Miopatía inflamatoria asociada al HTLV de reciente descripción	Posible
Dermatitis infecciosa	Eccema generalizado crónico en niños con riesgo potencial de preleucemia e inmunodeficiencia	Fuerte
Uveítis	Infiltración inflamatoria de la úvea ocular	Fuerte
Síndrome de Sjögren/queratoconjuntivitis seca	Pérdida de producción lagrimal, con sequedad ocular y bucal	Probable
Alveolitis linfocítica pulmonar/alveolitis fibrosante criptogénica	Infiltrado pulmonar que incluye linfocitosis T en los pulmones de los pacientes con MAH/PET y uveítis por el HTLV	Posible
Artritis asociada al HTLV	Poliartropatía de las grandes articulaciones; factor reumatoide positivo, con células HTLV-1 positivas que infiltran la sinovial	Probable
Inmunodeficiencia	Subclínica (p. ej., disminución de la respuesta a la PPD) o clínica (p. ej., asociación con tuberculosis clínica y mala respuesta a la terapia para la estrongiloidosis sintomática)	Probable
Diversas afecciones clínicas	Casos aislados de cáncer de pulmón microcítico con integración monoclonal del HTLV-1 y cáncer invasivo del cuello uterino	Dudosa
ENFERMEDADES ASOCIADAS AL HTLV-2		
Mielopatía asociada al HTLV	Mayor número de casos entre los donantes de sangre	Segura, pero infrecuente

HTLV = virus linfótropo T humano; PPD = derivado proteico purificado.

menudo con leucocitosis, hipercalcemia y lesiones cutáneas. El tipo linfomatoso (alrededor del 20% de los casos) comparte todas las características de la LTA, salvo la afectación de la sangre periférica. Otros casos se asemejan a la leucemia prolinfocítica T y se denominan *LTA crónica* (alrededor del 20% de los casos). Un subgrupo de pacientes con forma crónica de LTA, con altas concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa (LDH) y nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), y concentraciones bajas de albúmina, registran mala respuesta al tratamiento y sus tasas de supervivencia son similares a las de los pacientes con las formas de LTA aguda y tipo linfoma más agresivas. La LTA latente (alrededor del 5%) se asemeja a la micosis fungoide/síndrome de Sézary (cap. 185) con lesiones cutáneas, como eritema, placas infiltrantes o tumores (fig. 378-2). En algunas ocasiones, se observa un largo pródromo de signos (como exantemas cutáneos) y síntomas (como fiebre) en la LTA crónica y latente antes de la transformación en una LTA de tipo agudo o linfomatoso, que es rápidamente mortal.

DIAGNÓSTICO

Se debe considerar el diagnóstico de LTA en un adulto con linfoma de linfocitos T maduros e hipercalcemia o lesiones cutáneas, o ambas, con las células en flor características (v. fig. 378-1), sobre todo en personas que pertenecen a un grupo de riesgo conocido o que provienen de un área geográfica endémica. El diagnóstico se establece mediante la determinación en suero de anticuerpos para el HTLV-1. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede detectar la infección y distinguir el tipo de virus. Una característica morfológica específica es la presencia de las denominadas células en flor, sin las que no puede establecerse el diagnóstico de leucemia por el HTLV-1. Las células con esta morfología también están presentes en portadores sanos. En ocasiones, se han observado casos con una clínica característica pero sin anticuerpos, aunque se detecta provirus positivo mediante PCR en células sanguíneas o muestras de biopsia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 378-2. Afectación cutánea en leucemia/linfoma T del adulto. (Tomado de Tomita H, Fumihide O, Kuwatsuka S, et al. Attenuation of an adult T-cell leukemia lesion after treatment of a concomitant simplex infection: a case study. *Virol J.* 2012;9:224. *http://www.virologyj.com/content/9/1/224*. Creative Commons Attribution License.)

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento se basa en el tipo de LTA y en su evolución natural, aunque también se ve influido por la edad del paciente y la presencia de determinados biomarcadores.

Leucemia/linfoma T del adulto latente y crónica

Se recomienda un seguimiento expectante en pacientes con LTA latente y en algunos con LTA latente con perfil de biomarcadores favorable (concentraciones normales de LDH, BUN y albúmina), ya que el tratamiento citoablativo aumenta el riesgo de infecciones oportunistas mortales. Algunos datos de observación indican, sin embargo, que la supervivencia a 5 años mejora tratando la LTA latente y ciertos casos de LTA crónica con dosis altas del antirretroviral zidovudina (800-1.000 mg/día en dosis divididas) en combinación con interferón α (6-9 millones de unidades)[6] sobre base diaria durante 30-60 días, aunque se requieren ensayos controlados para definir la dosis y el régimen óptimos.[7]

Leucemia/linfoma T del adulto aguda, de tipo linfoma, crónica agresiva

En un ensayo aleatorizado, un régimen de nueve fármacos (vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona [VCAP]; doxorubicina, ranimustina y prednisona [AMP]; y vindesina, etopósido, carboplatino y prednisona [VECP] [cap. 185]) resultó significativamente mejor que el uso bisemanal de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) para la inducción de una remisión completa.[A1] El régimen de nueve fármacos aportó mejoras no significativas de la supervivencia libre de progresión a 1 año (28 frente a 16%), la mediana de tiempo de supervivencia (13 frente a 11 meses) y la supervivencia global a 3 años (24 frente a 13%), aunque se asoció a más complicaciones hematológicas e infecciosas. Un estudio de casos retrospectivos refirió una supervivencia a largo plazo del 20-40% tras el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico (cap. 178), aunque con significativa mortalidad relacionada con el tratamiento.[8] Series de casos reducidas han notificado cierto efecto beneficioso de la zidovudina y el interferón α, con posible beneficio incremental por la adición de trifosfato de arsénico. Nuevos tratamientos, como el anticuerpo anti-CCR4 humanizado desfucosilado (mogamulizumab) y denileucina diftitox (conjugado de interleucina 2 y toxina diftérica), que actúa sobre el receptor de interleucina 2 de alta afinidad en las células de LTA, se han mostrado prometedores, aunque requieren un estudio más pormenorizado. En ausencia de datos concluyentes de ensayos aleatorizados, un abordaje razonable para los pacientes con formas agresivas de LTA y factores pronósticos favorables es el uso de VCAP-AMP-VECP solos. En cambio, para los pacientes con perfil pronóstico desfavorable (trombocitopenia, eosinofilia, afectación de la médula ósea, concentraciones elevadas de LDH, alta concentración sérica de interleucina 5, expresión de receptor 4 de quimiocina C-C, proteína relacionada con resistencia pulmonar, mutación p53 o deleción p16), se recomienda quimioterapia con VCAP-AMP-VECP seguida de trasplante alogénico de células madre.

PRONÓSTICO

El subtipo latente de la LTA presenta un pronóstico relativamente bueno, con supervivencia a 5 años del 70%. El subtipo crónico registra una supervivencia a 5 años de solo el 20%, aun considerando el subgrupo de pacientes más favorable, con concentraciones normales de LDH, BUN y albúmina. En las formas agresivas de LTA aguda y de tipo linfoma, la supervivencia media sin enfermedad es de 0,6 años, con una supervivencia media de 0,8 años y elevada mortalidad asociada a rápido crecimiento tumoral y complicaciones infecciosas y metabólicas, especialmente hipercalcemia. Entre los factores significativos de mal pronóstico se incluyen mal estado general en el momento del diagnóstico, edad o estadio avanzados y concentraciones séricas elevadas de LDH. Normalmente, el fallecimiento se debe a crecimiento rápido de células tumorales, hipercalcemia, sepsis bacteriana y complicaciones por infecciones oportunistas o de otro tipo.

MIELOPATÍA ASOCIADA AL VIRUS LINFÓTROPO T HUMANO/PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El HTLV-1 causa un síndrome neurológico inflamatorio denominado MAH/PET.[9] La incidencia durante la vida es de alrededor de la mitad de los casos de LTA, y alrededor del 1-2% de los portadores están afectados. Las mujeres son unas dos veces más propensas a desarrollar MAH/PET que los hombres. La mayoría de los casos en adultos se producen entre los 30 y los 50 años, aunque también existen casos en niños de tan solo 3 años. Estos patrones sugieren que el período de latencia de la MAH/PET es más corto que el de la LTA y que tanto la infección en la infancia como en la edad adulta puede causar enfermedad. Se han descrito más de 12 casos de MAH/PET asociados a HTLV-2, pero su incidencia es infrecuente en comparación con los portadores de HTLV-1.

La patogenia se debe al tráfico de linfocitos T infectados en las áreas perivasculares y el parénquima de la médula espinal, donde provocan astrocitosis. La inflamación continua de las sustancias gris y blanca de la médula espinal provoca una desmielinización y degeneración progresivas y preferentes de las columnas laterales y posteriores, seguidas por la pérdida de mielina y axones en las columnas anteriores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas consisten en marcha agarrotada, espasticidad, pérdida de fuerza de las extremidades inferiores, dolor de espalda, incontinencia urinaria e impotencia y, en raras ocasiones, ataxia. El síntoma inicial es la marcha agarrotada, que progresa (normalmente con lentitud) con un aumento de la espasticidad y la pérdida de fuerza, hasta llegar a incontinencia e impotencia. A diferencia de la esclerosis múltiple clásica (cap. 411), la MAH/PET se caracteriza por un curso progresivo generalmente lento, ausencia de síntomas oscilantes y desmielinización de las motoneuronas largas en vez del SNC. Sin embargo, algunos casos son de progresión rápida grave, sobre todo los que se asocian a transfusiones de sangre positiva por el HTLV-1. No es infrecuente que existan otras manifestaciones de enfermedad «autoinmunitaria» asociada al HTLV-1 coincidiendo con el síndrome neurológico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se sospecha en pacientes con enfermedad del SNC sin causa aparente y pérdida de funciones del tracto piramidal, y se confirma mediante análisis sérico en busca de anticuerpos del HTLV-1. Las bandas de inmunoglobulinas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con MAH/PET reaccionan contra los antígenos del HTLV-1 y la proporción LCR/suero de anticuerpos contra el HTLV-1 es mayor de 1. La cuantificación por PCR de provirus asociados a células del HTLV-1 también es diagnóstica. Las lesiones de la médula espinal suelen tener un aspecto hiperintenso en la resonancia magnética potenciada en T2.

TRATAMIENTO

Tto

Los corticoesteroides (p. ej., metilprednisolona, 1,5 g durante 3 días consecutivos en la primera semana, 2 días consecutivos en la segunda semana y 1 día en la tercera semana, con una dosis mensual después durante 6 meses; una pauta alternativa es 1 mg/kg/día de prednisona oral en dosis descendente durante 2-4 meses) reducen los síntomas en casi el 40% de los casos, en especial en la fase temprana o en los pacientes con progresión rápida. Estudios de evaluación de antivirales, como la lamivudina y la zidovudina, no han resultado concluyentes. El interferón α (3 MU tres veces a la semana) puede mejorar los síntomas neurológicos. La pentoxifilina (400-1.200 mg/día) reduce los niveles del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y del interferón γ y mejora la disfunción motora en ensayos clínicos sin grupo control. La ciclofosfamida también beneficia a

booksmedicos.org

algunos pacientes. La espasticidad puede tratarse con tizanidina (2-12 mg/día) e inyección de toxina botulínica (100-400 UI cada 4-6 meses). La incontinencia urinaria se trata con oxibutinina (5-30 mg/día), imipramina (10-75 mg/día) o doxazosina mesilato (1-6 mg/día), y la retención urinaria se trata con betanecol (10-50 mg/día). El tratamiento con danazol (100-400 mg/día en dos dosis divididas) ha mejorado la incontinencia urinaria y fecal, pero no el déficit neurológico subyacente. Se están realizando ensayos clínicos con Hu-Mik-(β)1, un anticuerpo sintetizado por ingeniería genética que bloquea la acción de la interleucina 15 con el objetivo de atenuar la respuesta inmunitaria que produce la MAH/PET.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la MAH/PET es malo, con una progresión inexorable del deterioro neurológico.

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VIRUS LINFÓTROPO T HUMANO

La MAH/PET es el prototipo de una serie de síndromes inmunopatológicos que se caracterizan por una alta carga viral, una respuesta inmunitaria activada y un mecanismo patogénico indirecto producido por una perturbación de la función inmunitaria causada por el virus. La polimiositis del músculo esquelético, la miositis esporádica de cuerpos de inclusión, la uveítis (30-40% de los casos en áreas endémicas de HTLV), la artropatía de grandes articulaciones, la alveolitis linfocítica pulmonar/alveolitis fibrosante criptogénica, el síndrome de Sjögren/queratoconjuntivitis seca y la dermatitis infecciosa (que es un síndrome pediátrico caracterizado por la incapacidad de eliminar las infecciones cutáneas saprofíticas; v. tabla 378-2) son algunos ejemplos. Los portadores de HTLV-1 también presentan altas tasas de cáncer de cuello uterino invasivo, tuberculosis, infestaciones parasitarias (p. ej., estrongiloidosis), sarna y eccema generalizado resistente al tratamiento asociado con dermatitis infecciosa. Un estudio prospectivo realizado con consumidores de drogas positivos para el HTLV-2 mostró la existencia de un exceso de fallecimientos relacionados con asma y un aumento de la frecuencia de infecciones cutáneas y de los tejidos blandos.

PREVENCIÓN

Los pacientes suelen solicitar asistencia médica cuando presentan un resultado positivo para HTLV en el cribado de banco de sangre.[10] En tal caso, se requiere la confirmación mediante un análisis de inmunotransferencia de Western o con PCR. Cuando se confirme el resultado positivo, hay que decirles que las complicaciones relacionadas con la infección por el HTLV-1 son raras y que el HTLV-2 en contadas ocasiones se asocia con enfermedad clínica. En segundo lugar, se debe enfatizar que estos virus no son fácilmente transmisibles. En tercer lugar, se debe dejar clara la distinción entre HTLV y VIH, para evitar que piensen que son portadores del virus del sida. Otras reglas para la prevención son las siguientes:

- La sangre para donaciones debe someterse a cribado antes de una transfusión, y los donantes positivos deberán ser excluidos de la donación.
- Hay que desaconsejar a las madres positivas por el HTLV-1 o HTLV-2 que den lactancia materna para prevenir la transmisión de la madre al lactante (excepto en entornos concretos, como en las zonas tropicales, donde las enfermedades diarreicas en niños no alimentados con lactancia materna tienen un alto grado de morbilidad y mortalidad).
- Hay que usar preservativos con parejas serodiscordantes, aunque dada la baja frecuencia de transmisión sexual a través de las relaciones sexuales, las parejas que deseen un embarazo podrían dejar de usar el preservativo en las fechas de máxima fertilidad. Sin embargo, estas decisiones requieren una conversación cuidadosa entre médico y paciente.

No se recomienda la profilaxis postexposición con zidovudina, dado que su eficacia frente al HTLV no ha sido comprobada. Las vacunas que contienen el virus completo y antígenos recombinantes de la envoltura han evitado la infección por el HTLV-1 en monos y en un modelo experimental en conejos. Sin embargo, es poco probable que una vacuna para el ser humano tenga una prioridad alta, dado que la incidencia de la enfermedad clínica es relativamente baja.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol*. 2007;25:5458-5464.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

379 ENTEROVIRUS

JOSÉ R. ROMERO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los enterovirus pertenecen al género *Enterovirus* de la familia *Picornaviridae*. Gracias a los avances en virología molecular ha sido posible clasificar las más de 100 cepas reconocidas sobre la base de análisis filogenéticos de las secuencias de ácidos nucleicos de VP1, la principal proteína de la cápside del enterovirus (tabla 379-1).

Organismos patógenos

Los enterovirus son virus de pequeño tamaño (30 nm de diámetro) y forma icosaédrica, sin envoltura. La cápside del virus se compone de cuatro proteínas virales (de VP1 a VP4). Los enterovirus tienen un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo y de 7,4 kilobases. El extremo 5′ del genoma está unido covalentemente a una proteína pequeña, VPg. El genoma está organizado en una región 5′ no traducida de gran longitud (en torno a 740 nucleótidos), que precede a un único marco abierto de lectura continuo de 6,63 kilobases. El marco abierto de lectura, seguido de una corta región 3′ no traducida y una cola de poliadenilato terminal, produce una única poliproteína de gran tamaño, que después de la traducción es modificada para producir cuatro proteínas de cápside, siete proteínas no estructurales y varios intermediarios proteicos funcionales. Las regiones 5′ y 3′ no traducidas de la VPg participan en la replicación del genoma viral. La región 5′ no traducida del enterovirus es esencial para la traducción y contiene determinantes de la neurovirulencia en los poliovirus.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que se producen anualmente en todo el mundo 1.000 millones de infecciones o más por enterovirus. En EE. UU. entre 30 y 50 millones de infecciones anuales generan de 10 a 15 millones de casos sintomáticos, siendo los virus de Coxsackie B1, virus ECHO 6, virus ECHO 9, virus ECHO 18 y virus de Coxsackie A9 responsables de más del 50% de estas infecciones enterovirales.[1]

Los seres humanos constituyen el único reservorio conocido para el enterovirus. Las infecciones por enterovirus son estacionales y la mayoría se producen en verano y a principios de otoño en las regiones templadas. Por ejemplo, en EE. UU. más del 80% de las infecciones se producen entre junio y octubre. Sin embargo, los brotes invernales ponen de manifiesto su posible presentación en cualquier estación del año. En las regiones tropicales y subtropicales, las infecciones se registran durante todo el año, con mayor incidencia en la temporada de lluvias.

En todo el mundo, los serotipos dominantes de enterovirus en circulación varían anualmente según la región geográfica. En EE. UU., 15 serotipos han sido responsables de aproximadamente el 90% de todos los casos registrados (tabla 379-2).

Más del 80% de las infecciones afectan a menores de 20 años, con mayor incidencia en lactantes y niños de 4 años o menos. Casi el 45% de todas las infecciones sobrevienen en niños menores de 1 año. Entre las personas que conviven con los niños infectados, se observa evidencia clínica o serológica de infección secundaria

TABLA 379-1 CLASIFICACIÓN DE LOS ENTEROVIRUS

ESPECIE	SEROTIPOS
Enterovirus A	CV- A2-A8, A10, A12, A14, A16 EV- A71, A76, A90-A92, A114, A119, A120
Enterovirus B	CV- A9 CV- B1-B6 E- 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33 EV- B69, B73-B75, B77-B88, B93, B97, B98, B100, B101, B106, B107, B110, B111
Enterovirus C	PV- 1-3 CV- A1, A11, A13, A17, A19-A22, A24 EV- C95, C96, C99, C102, C104, C105, C109, C113, C116-C118
Enterovirus D	EV- D68, D70, D94, D111

booksmedicos.org

algunos pacientes. La espasticidad puede tratarse con tizanidina (2-12 mg/día) e inyección de toxina botulínica (100-400 UI cada 4-6 meses). La incontinencia urinaria se trata con oxibutinina (5-30 mg/día), imipramina (10-75 mg/día) o doxazosina mesilato (1-6 mg/día), y la retención urinaria se trata con betanecol (10-50 mg/día). El tratamiento con danazol (100-400 mg/día en dos dosis divididas) ha mejorado la incontinencia urinaria y fecal, pero no el déficit neurológico subyacente. Se están realizando ensayos clínicos con Hu-Mik-(β)1, un anticuerpo sintetizado por ingeniería genética que bloquea la acción de la interleucina 15 con el objetivo de atenuar la respuesta inmunitaria que produce la MAH/PET.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la MAH/PET es malo, con una progresión inexorable del deterioro neurológico.

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VIRUS LINFÓTROPO T HUMANO

La MAH/PET es el prototipo de una serie de síndromes inmunopatológicos que se caracterizan por una alta carga viral, una respuesta inmunitaria activada y un mecanismo patogénico indirecto producido por una perturbación de la función inmunitaria causada por el virus. La polimiositis del músculo esquelético, la miositis esporádica de cuerpos de inclusión, la uveítis (30-40% de los casos en áreas endémicas de HTLV), la artropatía de grandes articulaciones, la alveolitis linfocítica pulmonar/alveolitis fibrosante criptogénica, el síndrome de Sjögren/queratoconjuntivitis seca y la dermatitis infecciosa (que es un síndrome pediátrico caracterizado por la incapacidad de eliminar las infecciones cutáneas saprofíticas; v. tabla 378-2) son algunos ejemplos. Los portadores de HTLV-1 también presentan altas tasas de cáncer de cuello uterino invasivo, tuberculosis, infestaciones parasitarias (p. ej., estrongiloidosis), sarna y eccema generalizado resistente al tratamiento asociado con dermatitis infecciosa. Un estudio prospectivo realizado con consumidores de drogas positivos para el HTLV-2 mostró la existencia de un exceso de fallecimientos relacionados con asma y un aumento de la frecuencia de infecciones cutáneas y de los tejidos blandos.

PREVENCIÓN

Los pacientes suelen solicitar asistencia médica cuando presentan un resultado positivo para HTLV en el cribado de banco de sangre.[10] En tal caso, se requiere la confirmación mediante un análisis de inmunotransferencia de Western o con PCR. Cuando se confirme el resultado positivo, hay que decirles que las complicaciones relacionadas con la infección por el HTLV-1 son raras y que el HTLV-2 en contadas ocasiones se asocia con enfermedad clínica. En segundo lugar, se debe enfatizar que estos virus no son fácilmente transmisibles. En tercer lugar, se debe dejar clara la distinción entre HTLV y VIH, para evitar que piensen que son portadores del virus del sida. Otras reglas para la prevención son las siguientes:

- La sangre para donaciones debe someterse a cribado antes de una transfusión, y los donantes positivos deberán ser excluidos de la donación.
- Hay que desaconsejar a las madres positivas por el HTLV-1 o HTLV-2 que den lactancia materna para prevenir la transmisión de la madre al lactante (excepto en entornos concretos, como en las zonas tropicales, donde las enfermedades diarreicas en niños no alimentados con lactancia materna tienen un alto grado de morbilidad y mortalidad).
- Hay que usar preservativos con parejas serodiscordantes, aunque dada la baja frecuencia de transmisión sexual a través de las relaciones sexuales, las parejas que deseen un embarazo podrían dejar de usar el preservativo en las fechas de máxima fertilidad. Sin embargo, estas decisiones requieren una conversación cuidadosa entre médico y paciente.

No se recomienda la profilaxis postexposición con zidovudina, dado que su eficacia frente al HTLV no ha sido comprobada. Las vacunas que contienen el virus completo y antígenos recombinantes de la envoltura han evitado la infección por el HTLV-1 en monos y en un modelo experimental en conejos. Sin embargo, es poco probable que una vacuna para el ser humano tenga una prioridad alta, dado que la incidencia de la enfermedad clínica es relativamente baja.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol*. 2007;25:5458-5464.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

379 ENTEROVIRUS

JOSÉ R. ROMERO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los enterovirus pertenecen al género *Enterovirus* de la familia *Picornaviridae*. Gracias a los avances en virología molecular ha sido posible clasificar las más de 100 cepas reconocidas sobre la base de análisis filogenéticos de las secuencias de ácidos nucleicos de VP1, la principal proteína de la cápside del enterovirus (tabla 379-1).

Organismos patógenos

Los enterovirus son virus de pequeño tamaño (30 nm de diámetro) y forma icosaédrica, sin envoltura. La cápside del virus se compone de cuatro proteínas virales (de VP1 a VP4). Los enterovirus tienen un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo y de 7,4 kilobases. El extremo 5′ del genoma está unido covalentemente a una proteína pequeña, VPg. El genoma está organizado en una región 5′ no traducida de gran longitud (en torno a 740 nucleótidos), que precede a un único marco abierto de lectura continuo de 6,63 kilobases. El marco abierto de lectura, seguido de una corta región 3′ no traducida y una cola de poliadenilato terminal, produce una única poliproteína de gran tamaño, que después de la traducción es modificada para producir cuatro proteínas de cápside, siete proteínas no estructurales y varios intermediarios proteicos funcionales. Las regiones 5′ y 3′ no traducidas de la VPg participan en la replicación del genoma viral. La región 5′ no traducida del enterovirus es esencial para la traducción y contiene determinantes de la neurovirulencia en los poliovirus.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que se producen anualmente en todo el mundo 1.000 millones de infecciones o más por enterovirus. En EE. UU. entre 30 y 50 millones de infecciones anuales generan de 10 a 15 millones de casos sintomáticos, siendo los virus de Coxsackie B1, virus ECHO 6, virus ECHO 9, virus ECHO 18 y virus de Coxsackie A9 responsables de más del 50% de estas infecciones enterovirales.[1]

Los seres humanos constituyen el único reservorio conocido para el enterovirus. Las infecciones por enterovirus son estacionales y la mayoría se producen en verano y a principios de otoño en las regiones templadas. Por ejemplo, en EE. UU. más del 80% de las infecciones se producen entre junio y octubre. Sin embargo, los brotes invernales ponen de manifiesto su posible presentación en cualquier estación del año. En las regiones tropicales y subtropicales, las infecciones se registran durante todo el año, con mayor incidencia en la temporada de lluvias.

En todo el mundo, los serotipos dominantes de enterovirus en circulación varían anualmente según la región geográfica. En EE. UU., 15 serotipos han sido responsables de aproximadamente el 90% de todos los casos registrados (tabla 379-2).

Más del 80% de las infecciones afectan a menores de 20 años, con mayor incidencia en lactantes y niños de 4 años o menos. Casi el 45% de todas las infecciones sobrevienen en niños menores de 1 año. Entre las personas que conviven con los niños infectados, se observa evidencia clínica o serológica de infección secundaria

TABLA 379-1 CLASIFICACIÓN DE LOS ENTEROVIRUS

ESPECIE	SEROTIPOS
Enterovirus A	CV- A2-A8, A10, A12, A14, A16 EV- A71, A76, A90-A92, A114, A119, A120
Enterovirus B	CV- A9 CV- B1-B6 E- 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33 EV- B69, B73-B75, B77-B88, B93, B97, B98, B100, B101, B106, B107, B110, B111
Enterovirus C	PV- 1-3 CV- A1, A11, A13, A17, A19-A22, A24 EV- C95, C96, C99, C102, C104, C105, C109, C113, C116-C118
Enterovirus D	EV- D68, D70, D94, D111

booksmedicos.org

TABLA 379-2 LOS 14 SEROTIPOS DE ENTEROVIRUS MÁS FRECUENTES NOTIFICADOS POR LOS LABORATORIOS DEL NATIONAL ENTEROVIRAL SURVEILLANCE SYSTEM A LOS CDC, 2006-2008

SEROTIPO DE ENTEROVIRUS	PORCENTAJE
Virus de Coxsackie B1	16,5
Virus ECHO 6	10,7
Virus ECHO 9	10,7
Virus ECHO 18	8,8
Virus de Coxsackie A9	7,5
Virus de Coxsackie B4	6,7
Virus ECHO 11	5,8
Virus de Coxsackie B3	5,4
Virus ECHO 30	4,5
Virus de Coxsackie B5	4,4
Virus de Coxsackie B2	3,4
Virus ECHO 25	1,8
Virus ECHO 7	1,7
Virus de Coxsackie A16	1,7
Total	89,6

Tomado de Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonpolio enterovirus and human parechovirus surveillance—United States, 2006-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:1577-1580.

en más del 50% de los individuos sensibles. En menores de 20 años se observa preponderancia masculina (relación hombre:mujer 1,4:1), aunque no en personas mayores.

Se han referido brotes infecciosos por enterovirus en unidades neonatales, guarderías, escuelas infantiles, campamentos y equipos deportivos. Son frecuentes los brotes que afectan ampliamente a una colectividad. En la región de Asia-Pacífico se han producido extensos brotes regionales de EV-A71. También se han registrado de manera ocasional pandemias, como una de conjuntivitis hemorrágica aguda causada por EV-D70 y CV-A24.

Los programas eficaces de vacunación antipolio han erradicado el serotipo 2 del poliovirus salvaje en todo el mundo y también han erradicado los serotipos 1 y 3 en casi todos los países, salvo en Afganistán, Pakistán y Nigeria, donde lamentablemente siguen siendo endémicos.[2] Como resultado de ello, siguen produciéndose brotes esporádicos de poliovirus o virus de la poliomielitis en África, Asia occidental, China[3] y Siria,[4] devastada por la guerra, a partir de reservorios locales o de infecciones importadas. El uso de vacunas de poliovirus vivos atenuados ha dado lugar al problema de los poliovirus derivados de la vacuna (PVDV) como resultado de la excreción de cepas de la vacuna (Sabin) susceptibles de neurorreversión por parte de individuos con inmunodeficiencias humorales primarias, pero no con inmunodeficiencias humorales secundarias u otras inmunodeficiencias, o como resultado de la recombinación natural entre cepas Sabin y miembros de las especie de *Enterovirus C*.[5] Los PVDV que circulan en el medio con evidencia de transmisión de persona a persona han sido bautizados como poliovirus derivados de la vacuna circulantes (PVDVc). Un tercer grupo de PVDV, denominado PVDVs, consta de cepas clínicas aisladas a partir de personas sin inmunodeficiencia conocida o a partir de aguas residuales cuyo origen primario se desconoce. Similar al poliovirus salvaje, los PVDVc pueden causar parálisis flácida aguda en individuos no inmunizados o inmunizados de forma incompleta y ha sido causa de múltiples brotes en todo el mundo.

BIOPATOLOGÍA

Los poliovirus y la mayoría de los enterovirus no poliomielíticos se transmiten por vía fecal-oral. Son excepciones notables CV-A21 y EV-D68, que se transmiten por vía respiratoria, y EV-D70, que puede contagiarse por fómites contaminados o por secreciones respiratorias u oculares. Los datos disponibles son, asimismo, indicativos de transmisión transplacentaria de los enterovirus.

La ingestión de enterovirus produce infección de células de la faringe y del tubo digestivo inferior, dado que el virus es resistente a los ácidos. La replicación inicial del virus, que se cree que se produce en los tejidos mucosos de la nasofaringe y del tubo intestinal (es decir, amígdalas y placas de Peyer), da lugar a la diseminación a ganglios linfáticos mesentéricos y cervicales profundos. La posterior replicación en estos sitios conduce a una viremia menor, con diseminación a múltiples órganos, como hígado, pulmones y corazón, y al sistema nervioso central (SNC). La replicación del virus en estas localizaciones induce muchas de las manifestaciones clínicas de la infección y se produce seguida de una viremia importante que puede infectar el SNC, si es que se salvó durante la viremia inicial. El virus es eliminado por acción de anticuerpos neutralizantes específicos para ese tipo y dirigidos a las proteínas de la cápside entre 7 y 10 semanas después de la infección. Los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) A aparecen en las vías respiratorias y gastrointestinales entre 2 y 4 semanas después de la infección.

La respuesta inmunitaria humoral del huésped es fundamental en la prevención y erradicación de las infecciones enterovirales. Las inmunodeficiencias de linfocitos B, congénitas o adquiridas, provocan infección crónica o prolongada. Los datos experimentales indican que los interferones son importantes a la hora de limitar la propagación de poliovirus una vez que se ha producido la infección. Es posible que los linfocitos citolíticos naturales y los linfocitos T γ o δ intervengan en la regulación de la respuesta de linfocitos T del huésped.

Los hallazgos histopatológicos en pacientes fallecidos por poliomielitis revelan necrosis neuronal en asociación a infiltrados mononucleares y polimorfonucleares que son inicialmente de distribución perivascular, pero que más tarde muestran una localización difusa en la materia gris de las astas anteriores de la médula espinal, la formación reticular del cerebro posterior, los núcleos vestibulares y los núcleos del techo del cerebelo. En las infecciones del SNC por enterovirus no poliomielíticos en huéspedes inmunocompetentes, los hallazgos son edema de meninges y parénquima cerebral, con infiltración linfocítica perivascular microscópica, aumento del número de oligodendrocitos y áreas focales de necrosis y hemorragia. En los casos de miocarditis por enterovirus (cap. 60), la inflamación de células mononucleares se asocia a extensa necrosis miocárdica seguida de fibrosis, que puede ser focal, pero que induce lesión miocárdica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de las infecciones por enterovirus es, en general, de 3 a 6 días, con un intervalo de 2 días a 2 semanas. Dependiendo del serotipo y la edad del paciente, hasta el 90% de las personas infectadas presentan infección subclínica. Los enterovirus son responsables de numerosos síndromes clínicos que afectan a casi todos los sistemas orgánicos, y ningún serotipo de enterovirus se asocia exclusivamente a una sola enfermedad o a un solo síndrome clínico (tabla 379-3).

El síndrome más frecuente por enterovirus, que se observa en el 50-80% de los casos, es una enfermedad febril inespecífica, más frecuente en lactantes, bebés y niños pequeños. El inicio de la enfermedad es brusco, con fiebre, falta de apetito, letargo, irritabilidad, vómitos, diarrea y síntomas de vías respiratorias superiores. Los hallazgos en la exploración física son mínimos y consisten en ligera congestión faríngea y conjuntival y linfoadenopatía. En alrededor del 25% de los casos se producen exantemas.

DIAGNÓSTICO

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa [RT-PCR] y la amplificación de secuencias con base en ácidos nucleicos) son los métodos preferidos para la detección y la identificación de todos los enterovirus. Múltiples estudios han documentado que las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos son más sensibles y rápidas que el cultivo de células para la detección de enterovirus en líquido cefalorraquídeo (LCR). La RT-PCR puede detectar enterovirus en LCR, sangre, tejidos, heces y otros líquidos corporales en cuestión de horas y los resultados pueden servir para acortar hospitalizaciones, reducir el uso de antibióticos y limitar los costes de la atención sanitaria.

Las pruebas serológicas son de uso limitado, aunque la multiplicación por cuatro de los títulos de anticuerpos frente a un serotipo específico de enterovirus en pares de muestras de suero de pacientes agudos y convalecientes permiten establecer el diagnóstico. No se recomiendan los cultivos celulares debido a su limitada sensibilidad, a su positividad prolongada incluso después de que el síndrome clínico relacionado se ha resuelto y a que son necesarios varios días para la detección del virus.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Las infecciones febriles e inespecíficas por enterovirus suelen resolverse en menos de 5 días sin secuelas. No obstante, la posible infección bacteriana oculta hace que un número significativo de lactantes y niños sean hospitalizados para su evaluación y tratamiento empírico. Después de la infección, el virus puede propagarse a la nasofaringe durante entre 2 y 6 semanas y estar presente en las heces durante varios meses.

booksmedicos.org

TABLA 379-3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES POR ENTEROVIRUS NO POLIOMIELÍTICOS*

SÍNDROME CLÍNICO	VIRUS DE COXSACKIE DEL GRUPO A†	VIRUS DE COXSACKIE DEL GRUPO B	VIRUS ECHO	ENTEROVIRUS
Infección asintomática	Todos los serotipos	Todos los serotipos	Todos los serotipos	Todos los serotipos
Enfermedad febril indiferenciada («catarro de verano») con o sin síntomas respiratorios	Todos los serotipos	Todos los serotipos	Todos los serotipos	68, 70, 71
Meningitis aséptica (asociada a menudo a exantema)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 22, 24	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 30, 31, 33	70, 71
Encefalitis	2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 16	1, 2, 3, 4, 5	2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 17, 18, 19, 25, 30, 33	70, 71
Parálisis flácida aguda (similar a poliomielitis)	4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 16, 21, 24	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 30	68, 70, 71
Miopericarditis	1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 14, 16	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 16, 17, 19, 25, 30	
Pleurodinia	1, 2, 4, 6, 9, 10, 16	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 25, 30	
Herpangina	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16, 22	1, 2, 3, 4, 5	6, 9, 11, 16, 17, [22], 25	71
Exantema viral de manos, pies y boca	4, 5, 6, 7, 9, 10, 16	2, 5	7	71
Exantemas	2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 16	1, 2, 3, 4, 5	2, 4, 5, 6, 9, 11, 16, 18, 25	71
Catarro común	2, 10, 21, 24	1, 2, 3, 4, 5	2, 4, 8, 9, 11, 20, 25	
Infecciones de vías respiratorias inferiores (bronquiolitis, neumonía)	7, 9, 16	1, 2, 3, 4, 5	4, 8, 9, 11, 12, 14, 19, 20, 21, 25, 30	68, 71, 104
Conjuntivitis hemorrágica aguda§	24			70
Enfermedad generalizada del recién nacido	3, 9, 16	1, 2, 3, 4, 5	3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 30	

*Se han relacionado numerosos serotipos de enterovirus con la mayoría de estos síndromes, al menos en casos esporádicos. Los serotipos aquí reflejados son los que han sido identificados como implicados de forma clara o frecuente. Los serotipos con una asociación fuerte figuran subrayados.
†Dado que la detección de muchos de los virus de Coxsackie del grupo A requería originariamente la inoculación en un ratón lactante, es probable que fueran notificados a la baja como causa de enfermedad.
§La conjuntivitis sin hemorragia se observa con frecuencia asociada a otras manifestaciones en pacientes infectados por numerosos virus de Coxsackie y virus ECHO de los grupos A y B, especialmente los virus de Coxsackie A9, A16 y B1-B5, y los virus ECHO 2, 7, 9, 11, 16 y 30.
Tomado de Modlin JR. Enterovirus. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008, con mínimos cambios.

SÍNDROMES CLÍNICOS ESPECÍFICOS

Infecciones del sistema nervioso central

PARÁLISIS FLÁCIDA AGUDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En las epidemias de poliovirus, el 90-95% de las infecciones son subclínicas. En otro 4-8% de los pacientes la infección determina fiebre, fatiga, cefalea, anorexia, mialgias y dolor de garganta, que se resuelven en entre 2 y 3 días. Se desarrolla poliomielitis paralítica en menos del 1-2% de los individuos infectados.

Es posible ver casos esporádicos de parálisis flácida aguda también con otros enterovirus, especialmente con el virus de Coxsackie CV-A7, el enterovirus EV-A71 y ocasionalmente el EV-D68. Con la excepción del EV-A71, la parálisis asociada a los enterovirus no poliomielíticos tiende a ser más leve y, cuando comienza la parálisis, no existe fiebre.[6] Resultan afectadas con mayor frecuencia las extremidades superiores y la cara. Las vías sensoriales permanecen intactas.

El LCR puede revelar leve pleocitosis linfocítica (< 100 células/μl), asociada a un ligero aumento de proteínas y a concentraciones normales de glucosa. Las pruebas neurológicas por imagen no suelen ser de utilidad, aunque, en pacientes con parálisis flácida aguda causada por poliovirus y enterovirus no poliomielíticos, la resonancia magnética potenciada en T2 permite detectar aumento de la señal en las regiones del asta anterior de la médula espinal.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

No existe tratamiento específico. Los esfuerzos deben centrarse en el seguimiento del paciente por posible desarrollo de insuficiencia respiratoria o afectación de las vías respiratorias, así como en el control del dolor asociado a los espasmos musculares.

La mortalidad asociada a la poliomielitis espinal es aproximadamente del 5%. No se conocen las tasas de mortalidad por enterovirus asociados a parálisis flácida aguda por enterovirus no poliomielíticos. Antes de la introducción de los modernos métodos de asistencia respiratoria y cardiovascular, en los pacientes con poliomielitis medular o bulbar eran habituales tasas de mortalidad superiores al 50%. El resultado final de la parálisis es muy variable y abarca desde la completa resolución a la persistencia durante toda la vida del individuo. Los mejores resultados en cuanto a recuperación de la fuerza se producen durante los primeros 6 meses de convalecencia. Las extremidades paralizadas sufren atrofia, lo cual conduce a deformidades esqueléticas. Los pacientes con enterovirus no poliomielíticos suelen presentar una recuperación más rápida y menor atrofia que los afectados por la poliomielitis clásica.

El síndrome de atrofia muscular pospoliomielítico, que se observa en un 25 a un 85% de los individuos entre dos y tres décadas después de la recuperación de la enfermedad paralítica, se caracteriza por el desarrollo gradual de debilidad, dolor y atrofia. Los posibles mecanismos en virtud de los cuales se produce esta atrofia son el envejecimiento y el fracaso neuronal en las conexiones neuromusculares afectadas[7] o, menos probablemente, a reactivación/infección por poliovirus.

MENINGITIS

Los enterovirus, sobre todo los virus ECHO y los virus de Coxsackie del grupo B, son la principal causa de meningitis viral (cap. 412) a todas las edades.[8]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico varía con la edad. Los síntomas predominantes de la meningitis en los recién nacidos son fiebre inespecífica, irritabilidad, letargo y falta de apetito, a menudo con fontanela abultada y erupción cutánea generalizada. En los recién nacidos con meningoencefalitis, los síntomas clínicos pueden consistir en fiebre, letargo, convulsiones, fontanela abultada y anomalías neurológicas focales. En los casos graves pueden existir hepatitis, miocarditis o neumonía, por separado o combinadas.

En lactantes y niños, la aparición repentina de fiebre es el síntoma inicial más frecuente. La fiebre puede persistir durante 1-5 días y mostrar un patrón bifásico. Es frecuente la irritabilidad o bien el letargo. Otros síntomas inespecíficos son la falta de apetito, vómitos, diarrea y exantema. La cefalea está presente en casi todos los niños con edad suficiente para comunicarlo. Es frecuente la aparición de exantema, malestar general, dolor de garganta, dolor abdominal y mialgias y a veces se refiere también fotofobia. Se registran convulsiones en menos del 5% de los casos. La exploración puede revelar una fontanela abombada. Los signos de irritación meníngea (rigidez de nuca, signos de Brudzinski y Kernig) aparecen en menos del 10% de los niños menores de 3 meses y aumentan con la edad.

En adolescentes y adultos existe casi siempre una cefalea lo suficientemente grave como para que su control requiera analgésicos narcóticos. Algunos pacientes refieren alivio temporal de la cefalea después de punción lumbar. La fiebre no es universal, pero en más de dos tercios de los pacientes se producen fotofobia, signos de irritación meníngea, náuseas, vómitos y rigidez de cuello. Se registra mialgia en el 20-90% de los pacientes. Los síntomas más frecuentes son exantema y dolor abdominal.

El análisis del LCR revela generalmente pleocitosis linfocítica (< 500 células/μl) leve o moderada. No obstante, algunos pacientes presentan recuentos linfocíticos superiores a 1.000 o pleocitosis neutrófila en una etapa temprana de la enfermedad, con progresión hacia un predominio de linfocitos horas o días más tarde. En un reducido porcentaje de pacientes, en particular lactantes, no existe pleocitosis a pesar de que es posible detectar enterovirus. La concentración de proteínas es a veces alta. Aunque la concentración de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

glucosa es generalmente normal, puede producirse hipoglucorraquia, particularmente en asociación con meningitis por el virus de Coxsackie del grupo B. Los estudios neurológicos por imagen en los casos de meningitis resultan en general poco reveladores. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos detectan enterovirus en LCR. Los serotipos identificados con mayor frecuencia a partir de muestras de LCR son, por orden descendente, E-9, E-11, E-30, CV-B5, E-6, CV-B2, CV-A9, E-4, CV-B4, E-7, E-18, E-5 y E-13.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático, con control de fiebre y dolor. Actualmente los agentes antivirales disponibles no son útiles. La hospitalización puede no ser necesaria en los adolescentes y adultos que parecen encontrarse bien, si es posible excluir de forma fiable una causa bacteriana. Tanto en lactantes y niños como en adultos en los que no es posible excluir de manera fiable la infección bacteriana se aconsejan la hospitalización y el tratamiento antimicrobiano empírico inicial (cap. 412) mientras se esperan los resultados de los cultivos bacterianos de sangre y LCR. Los líquidos intravenosos son necesarios en ciertos casos para prevenir la deshidratación. El control de la cefalea puede requerir analgésicos narcóticos. Son complicaciones poco frecuentes a cualquier edad el coma, el aumento de la presión intracraneal y la secreción inadecuada de hormona antidiurética.

La gran mayoría de los pacientes se recuperan completamente. La duración de la enfermedad en lactantes y niños es generalmente inferior a 1 semana. En los adultos, la recuperación completa puede llevar hasta 3 semanas.

ENCEFALITIS

Los enterovirus son responsables de hasta el 22% de las causas identificables de encefalitis viral (cap. 414). En el informe más extenso realizado sobre encefalitis relacionada con enterovirus, el 73% de los casos confirmados se registraron en personas menores de 20 años, produciéndose el 40% de los casos entre menores de 10 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La aparición de síntomas neurológicos puede ser brusca o ir precedida de fiebre, cefalea, malestar general, mialgias, síntomas de vías respiratorias superiores, exantema, náuseas, vómitos o diarrea. Son frecuentes la somnolencia, el letargo y la alteración de la conciencia. Los pacientes pueden mostrar irritabilidad, cambios en la personalidad o alucinaciones. Se registran convulsiones generalizadas o focales hasta en el 30% de los pacientes y en una minoría se produce progresión de la enfermedad hasta el coma. La rigidez de cuello y la ataxia son síntomas físicos frecuentes. Hallazgos neurológicos focales, tales como hemiplejía, hemicorea y parestesias, aparecen en casi el 30% de los pacientes. La naturaleza focal de las convulsiones y de los signos neurológicos anómalos puede ser una reminiscencia de la encefalitis por el virus del herpes simple (cap. 374).

Entre las encefalitis por enterovirus, la debida a EV-A71 se asocia de forma especial a encefalitis grave del tronco del encéfalo (romboencefalitis), principalmente en niños. La manifestación inicial puede ser un pródromo de la enfermedad mano-pie-boca o de la herpangina, seguida de mioclonías asociadas a veces a temblores, ataxia o alteraciones de los pares craneales y a un rápido inicio de edema pulmonar neurógeno, shock, coma y apnea.

La evaluación del LCR puede revelar pleocitosis linfocítica entre leve y moderada (< 500 células/μl), pero el recuento de leucocitos en LCR puede ser normal. Es posible que la concentración de proteína se encuentre aumentada y que esta sea la única anomalía. La concentración de glucosa es generalmente normal. A menudo los enterovirus se detectan mediante las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos a partir de LCR.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático, con seguimiento por si se produjera insuficiencia respiratoria o afectación de las vías respiratorias. Casi el 50% de los pacientes requieren cuidados intensivos. En los pacientes con signos neurológicos focales, el aciclovir empírico (10-15 mg/kg cada 8 h) halla justificación hasta descartar el virus del herpes simple.

La duración media de la hospitalización es inferior a 1 semana y la mortalidad es inferior al 10%. Sin embargo, para la romboencefalitis grave por EV-A71, la mortalidad puede acercarse al 70%. Las secuelas a largo plazo de la romboencefalitis son mioclonías, parálisis del nervio motor ocular externo, diplejía facial, ataxia, disartria, oftalmoplejía internuclear y apnea central.

Miopericarditis

Miembros de la especie *Enterovirus B* y sobre todo los virus de Coxsackie del grupo B son responsables de aproximadamente un tercio de los casos de miocarditis aguda (cap. 60). La mayoría de los casos se registran en adultos jóvenes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Una infección de las vías respiratorias superiores puede preceder a la aparición de síntomas cardíacos en entre 1 y 2 semanas. Es posible que exista fiebre, y los síntomas iniciales habituales son disnea, dolor torácico y fatiga. La exploración física revela en ocasiones ritmo de galope o roce pericárdico.

En la radiografía de tórax se observa cardiomegalia. Los signos electrocardiográficos varían e incluyen complejos QRS de bajo voltaje, depresión del segmento ST, inversión de la onda T, ondas Q patológicas, arritmias ventriculares y bloqueo cardíaco. Los signos ecocardiográficos son disminución de la fracción de eyección, dilatación ventricular y derrame pericárdico. Con frecuencia, los niveles de troponina en sangre se muestran elevados. La resonancia magnética cardíaca ayuda a localizar las áreas de miocarditis. En ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca resistente o posible miocarditis de células gigantes (cap. 60) se recomienda biopsia del miocardio; es posible detectar los enterovirus mediante ensayos de amplificación de ácidos nucleicos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento sintomático consiste en reposo en cama y abordaje de la insuficiencia cardíaca (cap. 59), las arritmias (caps. 64 y 65) y la pericarditis con o sin derrame pericárdico (cap. 77). En términos generales, no se recomienda el tratamiento inmunodepresor (cap. 60). En aproximadamente un tercio de los pacientes con miocarditis aguda se desarrolla miocardiopatía dilatada crónica. Los pacientes con pericarditis pueden desarrollar en el futuro derrames pericárdicos recurrentes o pericarditis constrictiva crónica.

Exantemas y enantemas

Las infecciones por enterovirus pueden dar lugar a un amplio espectro de exantemas y enantemas febriles, de tipo macular, papuloso, maculopapular, morbiliforme, rubeliforme, vesicular, urticarial, papulopustuloso y escarlatiniforme. Los exantemas son más frecuentes en niños hasta los 15 años. Un serotipo puede causar varios exantemas diferentes. Con la excepción de CV-A16, ningún serotipo se asocia a una sola erupción cutánea. El virus ECHO 9 y el CV-A9 pueden causar erupciones cutáneas de tipo petequial o de tipo púrpura que recuerdan la meningococemia (cap. 298).

Exantema viral de manos, pies y boca, y herpangina

El exantema viral de manos, pies y boca suele asociarse a la especie de enterovirus A y en particular a CV-A16, CV-A6 y EV-A71.[9] La herpangina también tiene usualmente su causa en virus de Coxsackie del grupo A, dentro de la especie de enterovirus A, aunque también se ha asociado a virus de Coxsackie del grupo B, virus ECHO y enterovirus B.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El exantema viral de manos, pies y boca comienza con febrícula, malestar general, anorexia y dolor bucal. Pasados 1 o 2 días aparecen máculas orales, que después rápidamente se convierten en vesículas y se ulceran. Las lesiones orales se distribuyen normalmente por mucosa bucal y lengua, aunque también pueden aparecer en el paladar, la úvula, pilares anteriores y encías. En aproximadamente dos tercios de los pacientes, el enantema se acompaña de un exantema, con vesículas dolorosas a la palpación de 3 a 7 mm en el dorso de manos y pies y con frecuencia también en palmas y plantas. Pueden aparecer lesiones en las nalgas, pero no suelen ser vesiculares. El exantema viral de manos, pies y boca asociado al CV-A6 tiene una distribución más amplia de las lesiones cutáneas, que se extienden y se tornan vesiculares. Entre 1 y 2 meses después de la infección puede producirse onicomadesis (pérdida de las uñas).

La herpangina comienza con fiebre alta, sobre todo en pacientes jóvenes. Otros signos son dolor de garganta, leve linfoadenopatía cervical, sialorrea, anorexia, disfagia, dolor abdominal y vómitos. El examen de boca y garganta revela lesiones papulovesiculares de un color blanco grisáceo de 1 a 2 mm, con un halo de eritema, que se localizan fundamentalmente en los pilares anteriores de las fauces. También pueden resultar afectados el paladar blando, la úvula y las amígdalas. En raras ocasiones, se hallan implicadas las superficies bucales posteriores y la punta dorsal de la lengua. Durante un período de 2 a 3 días, las lesiones aumentan entre 3 y 4 mm de tamaño. Suelen estar presente una media de cinco lesiones.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El exantema viral de manos, pies y boca suele resolverse en menos de 1 semana y la herpangina en 10 días, en ambos casos generalmente sin mayores complicaciones, sin necesidad de hospitalización ni secuelas. Los lactantes y niños pequeños pueden requerir hospitalización para la administración de líquidos

booksmedicos.org

parenterales. La enfermedad asociada a CV-A6 tiene una mayor tasa de hospitalización. El exantema viral de manos, pies y boca por EV-A71 puede preceder al desarrollo de romboencefalitis, potencialmente mortal (v. apartado «Encefalitis»).

Conjuntivitis hemorrágica aguda

La conjuntivitis hemorrágica aguda (cap. 423) se asocia a EV-D70 y CV-A24. Las enfermedades causadas por estos dos serotipos son indiferenciables entre sí. No obstante, la conjuntivitis hemorrágica aguda causada por CV-A24 suele cursar acompañada de síntomas sistémicos y de vías respiratorias superiores y puede ir asociada a hemorragia conjuntival menos grave. Es habitual que existan elevadas tasas de ataque secundario entre las personas que conviven con el afectado. Otros enterovirus pueden causar también conjuntivitis aguda o queratoconjuntivitis, pero generalmente sin manifestaciones hemorrágicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un período de incubación de 1-2 días precede a la rápida aparición de hinchazón palpebral asociada a lagrimeo, fotofobia, visión borrosa y dolor ocular grave. Las características hemorragias subconjuntivales varían en tamaño desde petequias hasta manchas extensas. Aunque con frecuencia se produce queratitis transitoria, esta pocas veces da lugar a opacidades subepiteliales. Es frecuente la adenopatía preauricular, pero no la fiebre. En ocasiones se observa una secreción mucopurulenta ocular.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático. La enfermedad suele persistir durante 1-2 semanas, aunque generalmente se produce la recuperación completa. En algunos pacientes pueden desarrollarse mielorradiculopatía lumbar transitoria y enfermedad similar a parálisis flácida aguda.

Síndromes de vías respiratorias

Los enterovirus pueden causar síndromes de vías respiratorias superiores e inferiores, solamente o junto con otros síndromes. Según los resultados de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, los enterovirus son responsables de hasta el 15% de los síndromes de las vías respiratorias superiores. También causan el 18% de los síndromes de vías respiratorias inferiores en niños hospitalizados y el 25% de las hospitalizaciones en pacientes con sibilancias agudas. Últimamente los enterovirus EV-D68 y EV-C104 son identificados cada vez con mayor frecuencia como causa de enfermedad de las vías respiratorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El «catarro de verano» por enterovirus (cap. 361) consiste en congestión nasal, rinorrea y estornudos. Pueden aparecer malestar y tos. Es característico que no existan fiebre ni dolor de garganta o que sean mínimos.

La faringitis, la amigdalitis o la faringoamigdalitis comienzan bruscamente, con fiebre y dolor de garganta. La nasofaringe, las amígdalas, la úvula y el paladar blando presentan eritema e inflamación. Pueden existir petequias y la linfadenitis cervical es habitual. Otros síndromes asociados a los enterovirus son bronquitis (cap. 96) y bronquiolitis.

Las neumonías por enterovirus comienzan gradualmente con coriza, anorexia y febrícula. Suelen producirse tos no productiva, taquipnea, tiraje intercostal, aleteo nasal y sibilancias. En los casos graves, se desarrolla cianosis. Las radiografías de tórax pueden mostrar infiltrados perihiliares, consolidación irregular, atrapamiento aéreo y atelectasia. Recientemente, el enterovirus EV-D68 se ha convertido en causa importante de enfermedad respiratoria, sobre todo en niños pequeños y lactantes, pero también en adolescentes y adultos. En el 70-80% de los casos se ha referido un trastorno pulmonar subyacente, como asma o sibilancias. Los síndromes respiratorios asociados al enterovirus EV-D68 son neumonía, bronquiolitis, bronquitis asmática, exacerbación del asma y sibilancias. Los signos y síntomas son tos, sibilancias, disnea, taquicardia y tiraje intercostal y subcostal. La parálisis flácida aguda es una complicación poco frecuente. Puede no existir fiebre, pero la hipoxia es habitual. La radiografía de tórax revela en ocasiones la existencia de infiltrados y atelectasias.[10]

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático y consiste en control de la fiebre y del dolor. En niños mayores y adultos no suele ser necesaria hospitalización. La resolución se produce en 7 días o menos. En la infección por EV-D68 se requieren en ocasiones hospitalización e ingreso en una unidad de cuidados intensivos para prestar la debida asistencia respiratoria. Es inhabitual que se produzca la muerte, pero puede ocurrir.

Miositis

PLEURODINIA

Los virus de Coxsackie del grupo B son la principal causa de pleurodinia esporádica y epidémica, aunque el síndrome también se asocia a ciertos virus ECHO y virus de Coxsackie del grupo A dentro de las especies enterovirus A y enterovirus B.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El inicio de la enfermedad es brusco en aproximadamente el 75% de los pacientes. En el resto, la aparición de dolor torácico pleurítico va precedida por pródromo de cefalea, malestar general, anorexia y vagas mialgias que duran hasta 10 días. El dolor puede percibirse en las costillas inferiores o en el esternón e irradia a hombros, cuello o escápula. Se agrava con la respiración profunda, la tos, los estornudos o el movimiento. En las crisis, los pacientes tienden a presentar taquipnea y respiración superficial. Otros signos pueden ser dolor abdominal, cefalea, tos, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. La fiebre puede ser bifásica.

La exploración física no suele revelar sensibilidad muscular, miositis manifiesta ni inflamación muscular. En el 25% de los pacientes existe roce pleural. La radiografía de tórax suele ser normal.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático, con especial énfasis en analgésicos no esteroideos (p. ej., ibuprofeno, 200-400 mg cada 4-6 h) o hidrocodona (5 a 10 mg cuatro veces/día) por separado o en combinación con paracetamol para controlar el dolor. Los síntomas pueden persistir durante 1 a 14 días (media, 3,5 días) y resolverse sin secuelas, aunque en el 25% de los pacientes reaparecen los síntomas.

MIOSITIS INFLAMATORIA

Son múltiples los serotipos de enterovirus asociados a miositis focal o generalizada. En los pacientes con inmunodeficiencias de linfocitos B, puede desarrollarse un síndrome similar a la dermatomiositis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre los síntomas inespecíficos se incluyen fiebre y escalofríos. Los músculos implicados pueden mostrarse débiles, dolorosos a la palpación y edematosos. La demostración química de miositis reside en los elevados niveles séricos de creatina cinasa en la mioglobinemia y la mioglobinuria.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático. Salvo en los pacientes con inmunodeficiencia de linfocitos B, la recuperación es completa y rápida.

Infecciones por enterovirus en poblaciones especiales

PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS DE LINFOCITOS B

Los enterovirus no poliomielíticos y los poliovirus pueden dar lugar a infecciones crónicas o prolongadas en pacientes con inmunodeficiencias de linfocitos B congénitas o adquiridas (cap. 250), como son los individuos con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, síndrome de hiper-IgM, síndrome de inmunodeficiencia combinada grave o inmunodeficiencia variable común, o en pacientes que reciben quimioterapia o tratamientos inmunomoduladores, especialmente con rituximab, y que se someten a trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Pueden producirse meningoencefalitis, infecciones pulmonares y gastroenteritis grave. En ocasiones, los síntomas iniciales son solamente cefaleas persistentes y letargo. A medida que la enfermedad progresa, se desarrollan síntomas neurológicos adicionales y pueden producirse ataxia, pérdida de habilidades cognitivas y de memoria, demencia, labilidad emocional, parestesias, debilidad, disartria y convulsiones. Son manifestaciones ajenas al SNC un síndrome similar a la dermatomiositis, edema, exantemas y hepatitis. El LCR presenta una concentración elevada persistente de proteínas, así como pleocitosis. Es posible detectar el enterovirus en LCR mediante RT-PCR.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los niños con inmunodeficiencia humoral (cap. 250) deben recibir tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas de por vida, en un intento por prevenir la infección crónica. No obstante, en algunos pacientes se desarrolla meningoencefalitis crónica que, en última instancia, suele ser mortal. Se han referido infecciones graves o mortales por enterovirus en individuos tratados con rituximab.

PREVENCIÓN

El lavado de manos es el método esencial de prevención de las infecciones por enterovirus. Solo las infecciones por poliovirus pueden prevenirse actualmente mediante vacunación. Sin embargo, ya se han completado con éxito en China ensayos con vacunas de EV-A71 inactivados.[A1,A2] Estas vacunas podrían reducir significativamente la incidencia de enfermedad grave de SNC por EV-A71 en China. La posibilidad de que la vacuna sea eficaz en otras regiones del mundo depende de su capacidad de protección frente a la enfermedad causada por los diferentes genotipos hallados por todo el mundo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Zhu FC, Meng FY, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2024-2032.

A2. Zhu F, Xu W, Xia J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med*. 2014;370:818-828.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

380

ROTAVIRUS, NOROVIRUS Y OTROS VIRUS GASTROINTESTINALES

MANUEL A. FRANCO Y HARRY B. GREENBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los virus son la principal causa de la gastroenteritis infecciosa aguda, síndrome de vómitos, diarrea acuosa, o ambos que comienza súbitamente en personas por lo demás sanas. Dos virus concretos provocan la mayoría de los casos. Los rotavirus son la causa más frecuente de gastroenteritis esporádica grave en los niños pequeños y son responsables del fallecimiento de alrededor de 1.200 niños diarios en todo el mundo,[1] sobre todo en los países en vías de desarrollo. Los norovirus son la principal causa de gastroenteritis infecciosa epidémica, tanto en niños como en adultos en los países desarrollados. Por ejemplo, los brotes de gastroenteritis en entornos cerrados, como cruceros y residencias de ancianos, son una manifestación típica de las infecciones por norovirus. Sin embargo, estos virus también son una causa común de gastroenteritis grave esporádica en niños pequeños.[2]

Organismos patógenos

Norovirus

Los norovirus, que son uno de los cinco géneros de la familia *Caliciviridae,* son virus icosaédricos sin envoltura, con un genoma de ARN monocatenario relativamente pequeño, de sentido positivo. El género de los norovirus se subclasifica en cinco genogrupos (de GI a GV), de los cuales solo tres (GI, GII y GIV) causan infecciones en el ser humano. Los virus GIII y GV infectan a bovinos y ratones, respectivamente, y hasta la fecha no se ha demostrado que estos virus animales infecten al ser humano. Los virus de cada genogrupo se subdividen en genotipos (se han descrito más de 25) y subgrupos. El virus Norwalk es un virus del genogrupo I genotipo 1 (GI.1) prototípico. El genoma del norovirus tiene alrededor de 7,7 kilobases de tamaño y consta de tres marcos de lectura abiertos, el primero de los cuales codifica proteínas no estructurales que son esenciales para la replicación del virus. El segundo marco de lectura abierto codifica la proteína principal de la cápside, o proteína viral 1 (VP1). Cuando se expresa como una proteína recombinante, 180 moléculas de VP1 se autoensamblan en partículas similares a virus (PSV) que son esenciales para el estudio de la epidemiología y la inmunidad de los norovirus. Los norovirus humanos aún no se han adaptado para el cultivo celular, por lo que el diagnóstico suele depender de la amplificación de los genes virales mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR; v. más adelante) o el uso de partículas similares a virus como antígenos recombinantes para análisis serológicos.

Rotavirus

Los rotavirus, que pertenecen a la familia *Reoviridae,* son virus grandes icosaédricos sin envoltura, con un genoma de ARN bicatenario segmentado y una cubierta proteica de tres capas. Los rotavirus se clasifican en los grupos A a G basándose en la presencia de epítopos antigénicos con reactividad cruzada y en su relación genética global. Los rotavirus del grupo A son los patógenos intestinales virales más comunes en humanos jóvenes y en muchas otras especies. Los virus del grupo B se han identificado de forma esporádica en brotes de enfermedades diarreicas en adultos en China y más recientemente en estudios de niños con gastroenteritis esporádica, sobre todo en la India. Comparados con los del grupo A, los rotavirus del grupo C son principalmente patógenos animales que, en casos aislados, se asocian a enfermedad diarreica en humanos y animales en todo el mundo. Los rotavirus de los grupos D a G se han aislado solo en animales, principalmente en especies de aves. Los rotavirus son partículas de 100 nm que tienen tres capas concéntricas de proteínas: el núcleo está compuesto de VP1, VP2 y VP3 y de un genoma de ARN bicatenario segmentado; la capa intermedia está formada por VP6, que es la proteína viral estructural más abundante y antigénica, mientras que la capa externa está compuesta por VP7 y VP4. El genoma está compuesto de 11 segmentos de ARN bicatenario que, en conjunto, suman alrededor de 18 kilobases y codifican seis proteínas estructurales y seis no estructurales. Como sucede con casi todos los otros virus de ARN, la ARN polimerasa del rotavirus es propensa a errores y, junto con la presión selectiva, como la evolución de la inmunidad, dirige la diversidad viral. En los rotavirus, la reorganización génica (que es la mezcla de segmentos de genes de virus de diferentes cepas parentales en células coinfectadas por dos o más cepas) y el reordenamiento del genoma viral también contribuyen a la diversidad genética. La reorganización de segmentos de genes entre las cepas de rotavirus animales y humanos también se produce en contextos naturales, sobre todo en los países menos desarrollados.

Otros patógenos

Otros agentes virales que causan una gastroenteritis infecciosa aguda en el ser humano difícil de distinguir de la enfermedad debida a rotavirus y norovirus son los sapovirus (un miembro de la familia *Caliciviridae,* al igual que los norovirus), adenovirus entéricos (cap. 365) pertenecientes a los tipos 40 y 41, y astrovirus (tabla 380-1). La frecuencia de detección (mediante análisis de PCR) de estos virus en las personas con gastroenteritis aguda depende del contexto, pero casi siempre se detectan con mucha menos frecuencia que los rotavirus y los norovirus.[3] Los coronavirus (cap. 366), torovirus, picobirnavirus, picornavirus (cap. 379), bocavirus, parechovirus y pestivirus también se han aislado ocasionalmente en personas con gastroenteritis aguda, pero sus papeles como agentes causales de enfermedades entéricas siguen siendo inciertos. Entre los pacientes con gastroenteritis aguda, ningún agente etiológico causa alrededor del 25-50% de los casos.

EPIDEMIOLOGÍA

Norovirus

Con el tiempo, los norovirus parecen sufrir variaciones antigénicas menores en respuesta a la adquisición de inmunidad en la población general, de forma muy parecida a los virus de la gripe.[4] En la actualidad, los casos de gastroenteritis en todo el mundo se deben sobre todo a la cepa de norovirus GII.4, pero las cepas nuevas suelen evolucionar cada 2-4 años a causa de variaciones antigénicas menores. Los brotes suelen producirse en entornos de contacto humano estrecho, como instalaciones militares, cruceros, residencias de ancianos y escuelas, sobre todo en clima frío y seco (v. tabla 380-1). La propagación viral se ve reforzada por el alto grado de infectividad de los norovirus, pues los datos sugieren que la dosis infecciosa es de 1-10 partículas virales.

Los norovirus de los genotipos GII.4 y GII.3 también causan alrededor del 12% de las gastroenteritis esporádicas en los niños menores de 5 años, en países tanto desarrollados como en vía de desarrollo. En EE. UU., los norovirus han superado recientemente a los rotavirus como causa principal de visitas médicas por gastroenteritis en los niños menores de 5 años.[5] Se estima que, en el país, los norovirus causan anualmente un promedio de 570-800 muertes, 56.000-71.000 hospitalizaciones, 400.000 visitas a urgencias, 1,7-1,9 millones de consultas externas y 19-21 millones de casos de enfermedad por año. Las muertes se registran principalmente en los ancianos y los costes sanitarios corresponden sobre todo a los niños de menos de 5 años.[6]

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los niños con inmunodeficiencia humoral (cap. 250) deben recibir tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas de por vida, en un intento por prevenir la infección crónica. No obstante, en algunos pacientes se desarrolla meningoencefalitis crónica que, en última instancia, suele ser mortal. Se han referido infecciones graves o mortales por enterovirus en individuos tratados con rituximab.

PREVENCIÓN

El lavado de manos es el método esencial de prevención de las infecciones por enterovirus. Solo las infecciones por poliovirus pueden prevenirse actualmente mediante vacunación. Sin embargo, ya se han completado con éxito en China ensayos con vacunas de EV-A71 inactivados.[A1,A2] Estas vacunas podrían reducir significativamente la incidencia de enfermedad grave de SNC por EV-A71 en China. La posibilidad de que la vacuna sea eficaz en otras regiones del mundo depende de su capacidad de protección frente a la enfermedad causada por los diferentes genotipos hallados por todo el mundo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Zhu FC, Meng FY, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2024-2032.

A2. Zhu F, Xu W, Xia J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med*. 2014;370:818-828.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

380

ROTAVIRUS, NOROVIRUS Y OTROS VIRUS GASTROINTESTINALES

MANUEL A. FRANCO Y HARRY B. GREENBERG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los virus son la principal causa de la gastroenteritis infecciosa aguda, síndrome de vómitos, diarrea acuosa, o ambos que comienza súbitamente en personas por lo demás sanas. Dos virus concretos provocan la mayoría de los casos. Los rotavirus son la causa más frecuente de gastroenteritis esporádica grave en los niños pequeños y son responsables del fallecimiento de alrededor de 1.200 niños diarios en todo el mundo,[1] sobre todo en los países en vías de desarrollo. Los norovirus son la principal causa de gastroenteritis infecciosa epidémica, tanto en niños como en adultos en los países desarrollados. Por ejemplo, los brotes de gastroenteritis en entornos cerrados, como cruceros y residencias de ancianos, son una manifestación típica de las infecciones por norovirus. Sin embargo, estos virus también son una causa común de gastroenteritis grave esporádica en niños pequeños.[2]

Organismos patógenos

Norovirus

Los norovirus, que son uno de los cinco géneros de la familia *Caliciviridae,* son virus icosaédricos sin envoltura, con un genoma de ARN monocatenario relativamente pequeño, de sentido positivo. El género de los norovirus se subclasifica en cinco genogrupos (de GI a GV), de los cuales solo tres (GI, GII y GIV) causan infecciones en el ser humano. Los virus GIII y GV infectan a bovinos y ratones, respectivamente, y hasta la fecha no se ha demostrado que estos virus animales infecten al ser humano. Los virus de cada genogrupo se subdividen en genotipos (se han descrito más de 25) y subgrupos. El virus Norwalk es un virus del genogrupo I genotipo 1 (GI.1) prototípico. El genoma del norovirus tiene alrededor de 7,7 kilobases de tamaño y consta de tres marcos de lectura abiertos, el primero de los cuales codifica proteínas no estructurales que son esenciales para la replicación del virus. El segundo marco de lectura abierto codifica la proteína principal de la cápside, o proteína viral 1 (VP1). Cuando se expresa como una proteína recombinante, 180 moléculas de VP1 se autoensamblan en partículas similares a virus (PSV) que son esenciales para el estudio de la epidemiología y la inmunidad de los norovirus. Los norovirus humanos aún no se han adaptado para el cultivo celular, por lo que el diagnóstico suele depender de la amplificación de los genes virales mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR; v. más adelante) o el uso de partículas similares a virus como antígenos recombinantes para análisis serológicos.

Rotavirus

Los rotavirus, que pertenecen a la familia *Reoviridae,* son virus grandes icosaédricos sin envoltura, con un genoma de ARN bicatenario segmentado y una cubierta proteica de tres capas. Los rotavirus se clasifican en los grupos A a G basándose en la presencia de epítopos antigénicos con reactividad cruzada y en su relación genética global. Los rotavirus del grupo A son los patógenos intestinales virales más comunes en humanos jóvenes y en muchas otras especies. Los virus del grupo B se han identificado de forma esporádica en brotes de enfermedades diarreicas en adultos en China y más recientemente en estudios de niños con gastroenteritis esporádica, sobre todo en la India. Comparados con los del grupo A, los rotavirus del grupo C son principalmente patógenos animales que, en casos aislados, se asocian a enfermedad diarreica en humanos y animales en todo el mundo. Los rotavirus de los grupos D a G se han aislado solo en animales, principalmente en especies de aves. Los rotavirus son partículas de 100 nm que tienen tres capas concéntricas de proteínas: el núcleo está compuesto de VP1, VP2 y VP3 y de un genoma de ARN bicatenario segmentado; la capa intermedia está formada por VP6, que es la proteína viral estructural más abundante y antigénica, mientras que la capa externa está compuesta por VP7 y VP4. El genoma está compuesto de 11 segmentos de ARN bicatenario que, en conjunto, suman alrededor de 18 kilobases y codifican seis proteínas estructurales y seis no estructurales. Como sucede con casi todos los otros virus de ARN, la ARN polimerasa del rotavirus es propensa a errores y, junto con la presión selectiva, como la evolución de la inmunidad, dirige la diversidad viral. En los rotavirus, la reorganización génica (que es la mezcla de segmentos de genes de virus de diferentes cepas parentales en células coinfectadas por dos o más cepas) y el reordenamiento del genoma viral también contribuyen a la diversidad genética. La reorganización de segmentos de genes entre las cepas de rotavirus animales y humanos también se produce en contextos naturales, sobre todo en los países menos desarrollados.

Otros patógenos

Otros agentes virales que causan una gastroenteritis infecciosa aguda en el ser humano difícil de distinguir de la enfermedad debida a rotavirus y norovirus son los sapovirus (un miembro de la familia *Caliciviridae,* al igual que los norovirus), adenovirus entéricos (cap. 365) pertenecientes a los tipos 40 y 41, y astrovirus (tabla 380-1). La frecuencia de detección (mediante análisis de PCR) de estos virus en las personas con gastroenteritis aguda depende del contexto, pero casi siempre se detectan con mucha menos frecuencia que los rotavirus y los norovirus.[3] Los coronavirus (cap. 366), torovirus, picobirnavirus, picornavirus (cap. 379), bocavirus, parechovirus y pestivirus también se han aislado ocasionalmente en personas con gastroenteritis aguda, pero sus papeles como agentes causales de enfermedades entéricas siguen siendo inciertos. Entre los pacientes con gastroenteritis aguda, ningún agente etiológico causa alrededor del 25-50% de los casos.

EPIDEMIOLOGÍA

Norovirus

Con el tiempo, los norovirus parecen sufrir variaciones antigénicas menores en respuesta a la adquisición de inmunidad en la población general, de forma muy parecida a los virus de la gripe.[4] En la actualidad, los casos de gastroenteritis en todo el mundo se deben sobre todo a la cepa de norovirus GII.4, pero las cepas nuevas suelen evolucionar cada 2-4 años a causa de variaciones antigénicas menores. Los brotes suelen producirse en entornos de contacto humano estrecho, como instalaciones militares, cruceros, residencias de ancianos y escuelas, sobre todo en clima frío y seco (v. tabla 380-1). La propagación viral se ve reforzada por el alto grado de infectividad de los norovirus, pues los datos sugieren que la dosis infecciosa es de 1-10 partículas virales.

Los norovirus de los genotipos GII.4 y GII.3 también causan alrededor del 12% de las gastroenteritis esporádicas en los niños menores de 5 años, en países tanto desarrollados como en vía de desarrollo. En EE. UU., los norovirus han superado recientemente a los rotavirus como causa principal de visitas médicas por gastroenteritis en los niños menores de 5 años.[5] Se estima que, en el país, los norovirus causan anualmente un promedio de 570-800 muertes, 56.000-71.000 hospitalizaciones, 400.000 visitas a urgencias, 1,7-1,9 millones de consultas externas y 19-21 millones de casos de enfermedad por año. Las muertes se registran principalmente en los ancianos y los costes sanitarios corresponden sobre todo a los niños de menos de 5 años.[6]

booksmedicos.org

TABLA 380-1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS NOROVIRUS Y LOS ROTAVIRUS

	NOROVIRUS	ROTAVIRUS	ASTROVIRUS
Epidemias	Se producen durante todo el año; los brotes tienden a alcanzar un máximo en climas fríos	Se producen durante todo el año en países ecuatoriales; pico invernal en otros países	Epidemias invernales en niños y endemia durante todo el año
Estímulo clave de las epidemias	Cepas con variaciones antigénicas menores estimuladas por la presión inmunológica basada en la población	Tamaño de la cohorte de nacimiento susceptible	Desconocido
Transmisión	Fecal-oral, agua y brotes transmitidos por alimentos	Fecal-oral	Fecal-oral
Gravedad de la diarrea en niños	Por lo general leve, pero puede ser grave	La mayoría de las veces es grave	Más leve que rotavirus o norovirus
Reservorio	El ser humano es el único reservorio conocido de los norovirus que infectan a personas	Sobre todo humanos, pero los rotavirus de animales de granja y mascotas (sobre todo en países en vías de desarrollo) infectan a personas	El ser humano es el único reservorio conocido de los astrovirus que infectan a personas
Prevención	Se está desarrollando una vacuna basada en la proteína viral 1	Se dispone de varias vacunas	No se está desarrollando ninguna vacuna
Predisposición por edad	Todas las edades	Niños < 5 años; la transmisión de la enfermedad a contactos familiares mayores es baja (< 25%)	Por lo general en niños, pero los adultos también pueden enfermar

Rotavirus

La incidencia de la enfermedad por rotavirus es similar en los niños tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo, lo que sugiere que las medidas como el acceso a agua limpia no reemplazan la necesidad de una vacuna eficaz. Antes de la introducción de una vacuna eficaz, se estimaba que el rotavirus causaba alrededor de 600.000 fallecimientos anuales en todo el mundo. En los países desarrollados el rotavirus pocas veces es mortal, pero antes de la introducción de vacunas en EE. UU. motivaba la hospitalización por gastroenteritis debida a rotavirus en alrededor de 1 de cada 75 niños de hasta 5 años de edad.

En las zonas templadas del mundo, la infección por rotavirus se produce sobre todo durante los picos epidémicos en los meses más fríos del año (v. tabla 380-1). Sin embargo, este patrón no se observa en los países situados entre los 10° de latitud norte y 10° de latitud sur, donde la infección es endémica todo el año. Antes de la introducción de la vacunación contra el rotavirus, una ola anual de enfermedad por rotavirus se propagaba por todo EE. UU. y Europa siguiendo unos patrones espaciotemporales peculiares. En EE. UU., esta pauta de propagación se ha correlacionado con la variación de las tasas de natalidad, lo que sugiere que el número de bebés que experimentan su primoinfección es uno de los principales factores que dirigen la epidemia de rotavirus. La elevada natalidad en los países en vías de desarrollo también puede influir en la distribución epidemiológica diferencial de los rotavirus. La generalización de la vacuna contra los rotavirus ha reducido sustancialmente, o eliminado, la diseminación espaciotemporal de estos virus en EE. UU.

Los anticuerpos contra las proteínas externas de la cápside son la base de la clasificación serotípica de rotavirus en los serotipos G (glucoproteína, VP7) y P (sensible a proteasa, VP4). Por razones técnicas, no suele disponerse de reactivos para la serotipificación P y la clasificación se basa en el genotipo P (siempre entre corchetes). En todo el mundo, la mayoría de las infecciones en el ser humano están causadas por cinco tipos de rotavirus del grupo A; P[8]G1 es el más común con gran diferencia (alrededor del 53% de las cepas), seguido de P[8]G3, P[4]G2, P[8]G9 y P[8]G4. En algunas zonas en vías de desarrollo, como la India, Brasil y África, los rotavirus P[6]G9, G5 y G8, respectivamente, se encuentran con frecuencia. Algunas cepas de rotavirus humanos pueden haber surgido después de la recombinación con rotavirus bovino o porcino. Recientemente, se ha observado una prevalencia elevada de los virus G12 en varios países, lo que sugiere que este serotipo puede ser una cepa de rotavirus emergente. Los resultados de un extenso estudio multicéntrico desarrollado en el África subsahariana y el Sudeste Asiático, en el que la mayoría de las muertes por gastroenteritis se produjeron en niños menores de 5 años, confirmaron al rotavirus como agente etiológico más común de este síndrome y como causa de una importante carga nutricional en los niños.[7]

BIOPATOLOGÍA

Norovirus

Los antígenos de los grupos histosanguíneos (HBGA, del inglés *histo-blood group antigens*) son los receptores de los norovirus y determinan la susceptibilidad a la enfermedad con especificidad de cepa. Los HBGA son oligosacáridos de hidratos de carbono complejos unidos a proteínas o lípidos que se expresan en los epitelios de la mucosa del aparato digestivo. Las tres familias principales de HBGA (ABO, Lewis y secretora) están involucradas en la unión a los norovirus. El estado secretor de una persona está controlado por el gen de la fucosiltransferasa 2 *(FUT2)*. Las personas secretoras-negativas son especialmente resistentes a la infección con el virus Norwalk (GI.1) y algunos virus GII.

Aunque el ARN de norovirus se ha detectado en el torrente sanguíneo de hasta el 15% de los pacientes con gastroenteritis por norovirus, el sitio de la replicación viral primaria es más probablemente el aparato digestivo. En consonancia con la frecuente presencia de vómitos en la enfermedad por norovirus, el vaciamiento gástrico está retrasado. Las biopsias del yeyuno proximal muestran aplanamiento de las vellosidades con hiperplasia de las células de las criptas y vacuolización del citoplasma, a veces con un aumento de la apoptosis de las células epiteliales. Es probable que se produzca una alteración funcional de la barrera epitelial. En la actualidad se desconoce la eficacia y la persistencia de la inmunidad de larga duración en el contexto de la infección natural, en la que la dosis infecciosa suele ser bastante baja.

Rotavirus

Para los rotavirus, los HBGA se han propuesto recientemente como receptores que determinan la sensibilidad a la enfermedad a partir de la especificidad de las cepas. Los rotavirus se replican en las células de la punta de las vellosidades del intestino delgado, donde el proceso patológico asocia el acortamiento y atrofia de las vellosidades, vacuolización de los enterocitos, infiltración mononuclear en la lámina propia y distensión de las cisternas del retículo endoplásmico. Sin embargo, la gravedad de la enfermedad clínica no está directamente relacionada con la magnitud de la enfermedad intestinal, sino que se relaciona con los niveles de ARN viral en las heces.

Durante las fases iniciales de la enfermedad, la alteración de la secreción intestinal, la motilidad y la permeabilidad contribuyen al mecanismo fisiopatológico de la diarrea. En una fase posterior de la enfermedad puede producirse malabsorción. La proteína NSP4 de rotavirus, codificada por el gen 10 del rotavirus, es una enterotoxina viral que media, al menos en parte, los componentes secretores tempranos de la diarrea. También se ha sugerido que la infección viral aumenta la motilidad intestinal mediante la estimulación del sistema nervioso entérico, posiblemente a través de NSP4. Aún está por determinar si el efecto de la enterotoxina NSP4 es clínicamente relevante (y en qué grado) en los niños o en otras especies animales. Las personas infectadas tienen un período corto de viremia, pero sus consecuencias clínicas no están claras, salvo su correlación con el nivel de la fiebre. Sin embargo, la mayoría de los niños infectados presentan elevaciones leves de las enzimas hepáticas, lo que indica que la hepatitis de bajo nivel es frecuente.[8]

Las concentraciones séricas de inmunoglobulina (Ig) A contra el rotavirus medidas poco después de la infección natural en los niños se suelen correlacionar con los niveles de IgA intestinal y parece ser que también con la protección.[9] Una explicación para las infecciones recidivantes por rotavirus y norovirus es que la protección de la reinfección está mediada por IgA intestinal, que no es de larga duración en el ser humano. Otra explicación es que la protección es dependiente de anticuerpos neutralizantes frente a una o ambas de las proteínas externas altamente variables de rotavirus. Sin embargo, una vacuna monovalente frente a P[8]G1 induce una protección significativa contra cepas de serotipos diferentes, con lo que apoya la conclusión de que la inmunidad protectora contra la infección por rotavirus es, en gran parte, heterotípica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Norovirus

Las manifestaciones clínicas de la infección por norovirus son variables y dependen en parte de la edad del paciente. Alrededor de un tercio de las infecciones son asintomáticas, pero los síntomas consisten en diarrea, náuseas, vómitos, calambres abdominales, fiebre y malestar general, que suelen persistir durante 1-3 días. En los niños menores de 11 años la enfermedad suele comenzar con la aparición súbita de vómitos y puede durar 4-6 días. Las personas por lo demás sanas pueden excretar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el virus en títulos bajos durante un máximo de 8 semanas y los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia intensa durante más de un año. En los recién nacidos y lactantes prematuros a menudo no hay vómitos y la infección se ha asociado con enterocolitis necrosante. Para apoyar el diagnóstico de los brotes de norovirus se han propuesto los siguientes cuatro criterios: 1) vómitos en más de la mitad de las personas afectadas; 2) media (o mediana) del período de incubación de 24-48 h; 3) media (o mediana) de la duración de la enfermedad de 12-60 h, y 4) ausencia de patógenos bacterianos en el coprocultivo.

Rotavirus

La diarrea y la deshidratación por rotavirus tienden a ser más graves que la enfermedad causada por otros patógenos entéricos infantiles. La diarrea por rotavirus es acuosa, dura unos 5 días, suele estar precedida por la aparición brusca de vómitos y a menudo se acompaña de fiebre y deshidratación. Se estima que el período de incubación de rotavirus es menor de 48 h. La excreción viral persiste en las heces durante 10 días en la mayoría de los niños y puede mantenerse hasta por 57 días. Los períodos de excreción son más largos cuando se evalúan mediante análisis sensibles basados en PCR en lugar de con inmunoanálisis en fase sólida. A los 5 años, casi todos los niños han adquirido inmunidad al rotavirus y la enfermedad grave después de esta edad es poco común.

DIAGNÓSTICO

Norovirus

La PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) es en la actualidad el procedimiento de elección para la detección de norovirus en muestras clínicas, los alimentos y el agua. Aunque en Europa se dispone de análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) para detectar norovirus, su sensibilidad es dependiente del genotipo, y la especificidad y sensibilidad diagnósticas varían según la diversidad de las cepas circulantes en la población. Además, estos inmunoanálisis no son fácilmente adaptables para la detección de nuevas cepas. El ARN de norovirus se detecta mediante RT-PCR en muestras de heces de hasta un 16% de las personas sanas, un hallazgo que complica el diagnóstico de gastroenteritis por norovirus. Aunque la relación entre síntomas de la enfermedad y carga viral no se ha establecido por completo, se ha propuesto una RT-PCR cuantitativa en tiempo real para establecer un umbral relativo de positividad con el fin de atribuir la enfermedad a los norovirus.

Rotavirus

Antes de la introducción de la vacuna contra el rotavirus en los países desarrollados, mucho más del 50% de los episodios de diarrea moderados o graves en los niños pequeños durante la «estación» de rotavirus se debía a estos. En los países tropicales, la presencia de otros patógenos entéricos y la ausencia de aparición estacional de la enfermedad por rotavirus dificultan determinar qué episodios diarreicos están causados por el rotavirus sin un análisis diagnóstico. Se dispone de muchas pruebas de ELISA para rotavirus a nivel comercial y suelen ser sensibles, específicas y fáciles de usar en la mayoría de condiciones. La PCR ha aumentado la sensibilidad para la detección de rotavirus y ha permitido facilitar la tipificación de los virus. Sin embargo, con métodos basados en PCR, hasta el 29% de los niños sanos menores de 1 año pueden ser positivos para el rotavirus, por lo que es difícil asociar la detección del virus con la gastroenteritis. Por tanto, es preferible usar ELISA o RT-PCR cuantitativa (con un nivel de umbral para el norovirus) para el diagnóstico de gastroenteritis por rotavirus.

PREVENCIÓN

Norovirus

El desarrollo de una vacuna contra los norovirus humanos es complejo, debido a la gran heterogeneidad antigénica entre cepas circulantes, la propensión de los norovirus a desarrollar variaciones antigénicas menores y la falta de correlaciones conocidas de protección. Sin embargo, una nueva vacuna candidata a base de partículas similares a virus recientemente ha mostrado resultados prometedores en estudios experimentales de virus.[A1]

El alcohol de alto grado (etanol al 99,5%) y las soluciones de povidona iodada al 10% son más eficaces que otras soluciones alcohólicas para descontaminar los sanitarios. El simple lavado de las manos en casa con jabón y agua del grifo también disminuye la contaminación.

Rotavirus

La primera vacuna que utilizó una mezcla tetravalente de rotavirus Rhesus-humano, cada uno de cuyos componentes contenía una proteína G de un serotipo de rotavirus humano común, se autorizó en EE. UU., pero fue retirada por su asociación a invaginación intestinal. Posteriormente, se demostró en estudios a gran escala que dos vacunas de segunda generación eran seguras, eficaces y rentables en los países desarrollados y en vías de desarrollo. Las dos vacunas actuales contra rotavirus se basan en dos enfoques. Uno de los tipos (RV5) es una vacuna modificada pentavalente elaborada con mezcla de virus bovino y humano.[A2] El otro (RV1) es una vacuna monovalente atenuada de virus humano.[A3-A5] Ninguno de ellos previene ulteriores infecciones por rotavirus o la enfermedad leve, pero ambos evitan la afectación grave, sobre todo en los países desarrollados.

Las tasas de protección en los países de renta alta y media para cada vacuna son similares, y oscilan del 70-80% contra cualquier enfermedad por rotavirus al 90-100% contra la gastroenteritis grave. Datos recientes indican que las dos vacunas autorizadas elevan ligeramente el riesgo de invaginación,[10,11] aunque sus beneficios compensan con creces los riesgos de bajo nivel. En EE. UU, donde la carga de enfermedad grave por rotavirus es baja, las vacunas han reducido sensiblemente el uso de servicios sanitarios y el gasto asociados a diarrea infantil.

En EE. UU., la vacunación ha tenido asimismo repercusiones inesperadas en la diarrea por rotavirus en personas no vacunadas, lo que apunta a una posible inmunidad de grupo. El Advisory Committee on Immunization Practices estadounidense (cap. 18) y la Organización Mundial de la Salud[12] recomiendan actualmente el uso sistemático de estas vacunas.

Las vacunas disponibles solo presentan una eficacia de alrededor del 50% contra cuadros graves en los países en vía de desarrollo más pobres.[A6-A9] Sin embargo, incluso con menor eficacia, las dos vacunas autorizadas siguen siendo rentables en ellos.

TRATAMIENTO

Tto

Debido a que la enfermedad causada tanto por norovirus como por rotavirus se resuelve en pocos días sin tratamiento, el objetivo terapéutico fundamental es prevenir la deshidratación aguda. La solución salina de rehidratación oral recomendada, que ahora tiene una osmolaridad de 331 mmol/l, es tan eficaz como las soluciones de osmolaridad más elevada.[A10] Después de la rehidratación se recomienda una realimentación rápida apropiada para la edad. La enfermedad por rotavirus induce una deficiencia autolimitada de lactasa intestinal, pero los productos que contienen lactosa, sobre todo la leche materna, no deben suspenderse.

La inmunoterapia pasiva oral con diversas preparaciones de inmunoglobulinas puede acortar la duración de la infección por rotavirus, pero es probable que solo sea viable desde el punto de vista económico para los pacientes inmunodeficientes o lactantes de bajo peso al nacer en los países desarrollados. En Bangladés, fragmentos de anticuerpos de cadena pesada derivados de camélidos, específicos de rotavirus, se mostraron recientemente eficaces en la reducción de la producción de heces en lactantes del sexo masculino con diarrea grave asociada a rotavirus.[A11] *Lactobacillus,* una bacteria presente en el yogur, es segura y, en unos pocos estudios, presenta una eficacia moderada para el tratamiento de la gastroenteritis aguda por rotavirus. Sin embargo, las diferentes preparaciones de lactobacilos varían en gran medida en cuanto a la dosis de bacterias, y no se ha publicado una recomendación general sobre su uso. Varios estudios realizados en países en vías de desarrollo han demostrado que la suplementación con cinc (10 mg/día para lactantes menores de 6 meses y 20 mg/día para niños mayores) es útil para el tratamiento y prevención de la diarrea, pero se necesitan estudios adicionales para determinar si el tratamiento será útil en todos los países en países en vías de desarrollo y desarrollados.

En la actualidad no se recomienda el tratamiento farmacológico de la diarrea por rotavirus o norovirus.[13] El racecadotrilo (4,5 mg/kg/día), un inhibidor de la encefalinasa que actúa sobre el sistema nervioso entérico, ha demostrado ser útil como complemento para el tratamiento de la diarrea por rotavirus en varios estudios a pequeña escala. El ondansetrón (0,15 mg/kg/día), un antagonista de la serotonina, es eficaz para reducir los vómitos de la gastroenteritis durante la fase de rehidratación oral. En varios estudios a pequeña escala, la nitazoxanida (15 mg/kg/día) ha sido útil en el tratamiento de la gastroenteritis por rotavirus. Se necesitan más estudios antes de que cualquiera de estas preparaciones pueda recomendarse de forma general para el tratamiento de la diarrea por rotavirus.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Atmar RL, Bernstein DI, Harro CD, et al. Norovirus vaccine against experimental human Norwalk virus illness. *N Engl J Med*. 2011;365:2178-2187.

A2. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354:23-33.

A3. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370:1757-1763.

A4. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354:11-22.

A5. Linhares AC, Velázquez FR, Pérez-Schael I, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet*. 2008;371:1181-1189.

A6. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 2010;362:289-298.

booksmedicos.org

A7. Zaman K, Dang DA, Victor JC, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:615-623.
A8. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:606-614.
A9. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, et al. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:2136-2143.
A10. CHOICE Study Group. Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a reduced osmolarity oral rehydration salts solution in children with acute watery diarrhea. *Pediatrics*. 2001;107:613-618.
A11. Sarker SA, Jäkel M, Sultana S, et al. Anti-rotavirus protein reduces stool output in infants with diarrhea: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2013;145:740-748.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

381

FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

DANIEL G. BAUSCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La fiebre hemorrágica viral es una enfermedad sistémica aguda que suele determinar fiebre, una constelación de signos y síntomas inicialmente inespecíficos y propensión a hemorragia y shock. Es causada por más de 30 virus pertenecientes a 4 familias, *Filoviridae, Arenaviridae, Bunyaviridae* y *Flaviviridae* (tabla 381-1), aunque no todos los virus que las integran generan este síndrome. Los virus de la fiebre hemorrágica a menudo se designan con el nombre del lugar en el que se reconoció por primera vez un caso de la correspondiente infección. Todos ellos son virus de ARN monocatenario, con cubierta lipídica y genoma pequeño (10-19 kilobases) que pueden ser inactivados con relativa facilidad en el medioambiente. Su patogenicidad varía dentro de amplios márgenes entre virus y, a veces, entre cepas de un mismo virus. Muchos de los virus generadores de fiebre hemorrágica han sido incluidos por los Centers for Disease Control and Prevention en la lista de agentes patógenos de potencial uso bioterrorista (cap. 21).

EPIDEMIOLOGÍA

Mantenimiento en el medio natural y transmisión a seres humanos

Con la excepción del virus del dengue, para el que los reservorios actualmente considerados son los humanos, los virus de la fiebre hemorrágica son zoonóticos y en estado natural se mantienen en reservorios mamíferos (v. tabla 381-1). Aunque las fiebres hemorrágicas virales colectivamente son de distribución mundial, el área endémica de cada virus específico es menor que la de su reservorio natural o su vector artrópodo. Exceptuando el del dengue y ciertos hantavirus, la infección humana es en general infrecuente, siendo los humanos huéspedes terminales.

Los virus de la fiebre hemorrágica se transmiten a humanos por exposición directa, habitualmente inadvertida a través de membranas mucosas o discontinuidades de la piel, a sangre o excreciones infectadas de los reservorios animales o, en el caso de los flavivirus y la mayoría de los bunyavirus, por picadura de un vector artrópodo. La dosis infecciosa de la mayor parte de los virus de la fiebre hemorrágica parece baja, a veces de solo pocos viriones. La transmisión por aerosol no es una forma predominante de diseminación, si es que de hecho se da algún caso, aunque estudios desarrollados en primates no humanos demuestran que la transmisión de muchos de estos virus es posible a través de aerosoles artificiales, lo que hace que sean potenciales medios de ataque bioterrorista (cap. 21).

Virus transmitidos por murciélagos

Los filovirus (del latín *filus,* «hilo», en referencia a su forma filamentosa), como los de Marburg y Ébola, son probablemente los virus de la fiebre hemorrágica más temidos.[1] Los murciélagos de la fruta parecen ser sus reservorios, siendo probable que la transmisión a humanos se produzca por exposición a excreciones o saliva de estos animales. Los primates no humanos, sobre todo gorilas y chimpancés, y otros animales salvajes pueden infectarse, presumiblemente por exposición similar, y transmitir los filovirus a los humanos por contacto con sangre o líquidos corporales de esos animales, habitualmente en relación con la caza. Los primates no humanos, que también son huéspedes terminales que desarrollan enfermedades graves, muchas veces mortales y similares a las humanas, son presas más fáciles para los cazadores cuando están enfermos. Dado que los virus de la fiebre hemorrágica son rápidamente inactivados por el calor, es probable que la exposición se produzca durante el despiece y preparación de las carnes. En Filipinas, se han aislado virus del Ébola-Reston en cerdos presumiblemente infectados por exposición a murciélagos.

En el reciente brote registrado en África Occidental, iniciado en marzo de 2014, a finales de ese año se habían cuantificado más de 20.000 casos y 8.000 muertes, cifras muy superiores a las registradas en todos los brotes previos combinados de infección por el virus del Ébola.[2] La respuesta en este caso se vio obstaculizada por lo limitado de las infraestructuras sanitarias y la falta de personal médico debidamente formado, entre el cual se produjeron varias infecciones y muertes.

Virus transmitidos por roedores

Los arenavirus (del latín *arena,* en referencia al aspecto «terroso» que presentan al microscopio electrónico) se dividen en dos grupos: los del complejo del Viejo Mundo (o coriomeningitis linfocítica/Lassa) y los del complejo del Nuevo Mundo (o Tacaribe).[3] Los virus de Lassa y Lujo están presentes en África, mientras que los de Junín, Machupo, Guanarito, Sabiá y Chapare se hallan en Sudamérica. Aunque estos últimos originan síndromes con sutiles diferencias, suelen agruparse conjuntamente como generadores de fiebres hemorrágicas sudamericanas.

El género *Hantavirus* de la familia *Bunyaviridae* se divide también en grupos del Viejo y el Nuevo Mundo. Los hantavirus del Viejo Mundo, como los de Hantaan, Seúl y Puumala, entre muchos otros, han causado casos de fiebre hemorrágica con significativa afectación renal en Europa y Asia. Los hantavirus del Nuevo Mundo, que incluyen entre otros el Sin Nombre y el de Los Andes, causan una fiebre hemorrágica viral llamada síndrome pulmonar por hantavirus o, en ocasiones, síndrome cardiopulmonar por hantavirus, para destacar su significativo componente cardiogénico.

Los arenavirus y hantavirus patógenos se mantienen en la naturaleza en forma de infección crónica asintomática en roedores de la familia *Muridae,* con un estricto emparejamiento entre cada virus específico y cada especie de roedor. La transmisión entre roedores puede ser vertical, horizontal o de ambos tipos, según el virus específico. La transmisión a humanos se produce por exposición directa a excreciones de roedor, bien por aerosoles generados a partir de la orina de roedor o por inoculación directa en membranas mucosas. La generación de aerosoles secundaria es sensiblemente ineficaz, por lo que la diseminación de orina es un mecanismo de contagio improbable. En África Occidental, el virus de Lassa se contrae cuando roedores son cazados con trampas para consumir su carne o, en casos menos frecuentes, por mordedura de roedor. Datos experimentales indican que los humanos pueden infectarse con arenavirus por vía oral.

Los roedores transmisores de los virus de Lassa, Machupo y la mayoría de los hantavirus del Viejo Mundo invaden con frecuencia entornos peridomésticos en el medio rural, por lo que mujeres encargadas de las labores del hogar, niños y personas que pasan mucho tiempo dentro de las viviendas están expuestas a mayor riesgo. En cambio, los reservorios de los virus de Junín, Guanarito y la mayor parte de los hantavirus del Nuevo Mundo suelen habitar en campos de cultivo, bosques y explotaciones forestales, por lo que el riesgo es mayor para quienes trabajan al aire libre o practican acampada o senderismo.

Virus transmitidos por mosquitos

El virus de la fiebre del valle del Rift se mantiene en reservorios de ganado doméstico, como vacas, búfalos, ovejas, cabras y camellos, provocando en ocasiones abortos espontáneos. El virus es transmisible a humanos por exposición directa a estos animales, sobre todo en los partos, o por mosquitos. Granjeros, trabajadores de mataderos y veterinarios están expuestos a especial riesgo.[4]

El virus de la fiebre amarilla presenta un ciclo que comprende monos y mosquitos que habitan en los bosques. La picadura de estos mosquitos produce contagios esporádicos a humanos, si bien los mayores brotes se registran cuando, a través de los humanos, el virus se asienta en entornos más estructurados, donde el mosquito urbano *Aedes aegypti* disemina la infección directamente entre humanos. *Ae. aegypti,* que suele poner sus huevos en contenedores de basura y que pica durante el día, se convierte en infeccioso pocas semanas después de haber picado a un mono o un humano virémico. Las mejoras de las condiciones higiénicas y de control de plagas de mosquitos han erradicado virtualmente la fiebre amarilla urbana en América, aunque continúan registrándose ocasionales brotes urbanos en África. Por ejemplo, en un reciente brote registrado en Sudán, se notificaron 849 casos y 171 muertes.[5]

Aunque los primates no humanos son también reservorios de cepas selváticas del dengue, en la actualidad el virus se mantiene mayoritariamente en humanos, con un ciclo de transmisión regular similar al de la fiebre amarilla urbana. A pesar de la presencia del virus del dengue en regiones tropicales de todo el mundo, la fiebre hemorrágica solo se desarrolla en el 10% de los infectados, principalmente en niños de entre 4 y 12 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A7. Zaman K, Dang DA, Victor JC, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:615-623.
A8. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:606-614.
A9. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, et al. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:2136-2143.
A10. CHOICE Study Group. Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a reduced osmolarity oral rehydration salts solution in children with acute watery diarrhea. *Pediatrics*. 2001;107:613-618.
A11. Sarker SA, Jäkel M, Sultana S, et al. Anti-rotavirus protein reduces stool output in infants with diarrhea: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2013;145:740-748.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

381

FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

DANIEL G. BAUSCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La fiebre hemorrágica viral es una enfermedad sistémica aguda que suele determinar fiebre, una constelación de signos y síntomas inicialmente inespecíficos y propensión a hemorragia y shock. Es causada por más de 30 virus pertenecientes a 4 familias, *Filoviridae, Arenaviridae, Bunyaviridae* y *Flaviviridae* (tabla 381-1), aunque no todos los virus que las integran generan este síndrome. Los virus de la fiebre hemorrágica a menudo se designan con el nombre del lugar en el que se reconoció por primera vez un caso de la correspondiente infección. Todos ellos son virus de ARN monocatenario, con cubierta lipídica y genoma pequeño (10-19 kilobases) que pueden ser inactivados con relativa facilidad en el medioambiente. Su patogenicidad varía dentro de amplios márgenes entre virus y, a veces, entre cepas de un mismo virus. Muchos de los virus generadores de fiebre hemorrágica han sido incluidos por los Centers for Disease Control and Prevention en la lista de agentes patógenos de potencial uso bioterrorista (cap. 21).

EPIDEMIOLOGÍA

Mantenimiento en el medio natural y transmisión a seres humanos

Con la excepción del virus del dengue, para el que los reservorios actualmente considerados son los humanos, los virus de la fiebre hemorrágica son zoonóticos y en estado natural se mantienen en reservorios mamíferos (v. tabla 381-1). Aunque las fiebres hemorrágicas virales colectivamente son de distribución mundial, el área endémica de cada virus específico es menor que la de su reservorio natural o su vector artrópodo. Exceptuando el del dengue y ciertos hantavirus, la infección humana es en general infrecuente, siendo los humanos huéspedes terminales.

Los virus de la fiebre hemorrágica se transmiten a humanos por exposición directa, habitualmente inadvertida a través de membranas mucosas o discontinuidades de la piel, a sangre o excreciones infectadas de los reservorios animales o, en el caso de los flavivirus y la mayoría de los bunyavirus, por picadura de un vector artrópodo. La dosis infecciosa de la mayor parte de los virus de la fiebre hemorrágica parece baja, a veces de solo pocos viriones. La transmisión por aerosol no es una forma predominante de diseminación, si es que de hecho se da algún caso, aunque estudios desarrollados en primates no humanos demuestran que la transmisión de muchos de estos virus es posible a través de aerosoles artificiales, lo que hace que sean potenciales medios de ataque bioterrorista (cap. 21).

Virus transmitidos por murciélagos

Los filovirus (del latín *filus,* «hilo», en referencia a su forma filamentosa), como los de Marburg y Ébola, son probablemente los virus de la fiebre hemorrágica más temidos.[1] Los murciélagos de la fruta parecen ser sus reservorios, siendo probable que la transmisión a humanos se produzca por exposición a excreciones o saliva de estos animales. Los primates no humanos, sobre todo gorilas y chimpancés, y otros animales salvajes pueden infectarse, presumiblemente por exposición similar, y transmitir los filovirus a los humanos por contacto con sangre o líquidos corporales de esos animales, habitualmente en relación con la caza. Los primates no humanos, que también son huéspedes terminales que desarrollan enfermedades graves, muchas veces mortales y similares a las humanas, son presas más fáciles para los cazadores cuando están enfermos. Dado que los virus de la fiebre hemorrágica son rápidamente inactivados por el calor, es probable que la exposición se produzca durante el despiece y preparación de las carnes. En Filipinas, se han aislado virus del Ébola-Reston en cerdos presumiblemente infectados por exposición a murciélagos.

En el reciente brote registrado en África Occidental, iniciado en marzo de 2014, a finales de ese año se habían cuantificado más de 20.000 casos y 8.000 muertes, cifras muy superiores a las registradas en todos los brotes previos combinados de infección por el virus del Ébola.[2] La respuesta en este caso se vio obstaculizada por lo limitado de las infraestructuras sanitarias y la falta de personal médico debidamente formado, entre el cual se produjeron varias infecciones y muertes.

Virus transmitidos por roedores

Los arenavirus (del latín *arena,* en referencia al aspecto «terroso» que presentan al microscopio electrónico) se dividen en dos grupos: los del complejo del Viejo Mundo (o coriomeningitis linfocítica/Lassa) y los del complejo del Nuevo Mundo (o Tacaribe).[3] Los virus de Lassa y Lujo están presentes en África, mientras que los de Junín, Machupo, Guanarito, Sabiá y Chapare se hallan en Sudamérica. Aunque estos últimos originan síndromes con sutiles diferencias, suelen agruparse conjuntamente como generadores de fiebres hemorrágicas sudamericanas.

El género *Hantavirus* de la familia *Bunyaviridae* se divide también en grupos del Viejo y el Nuevo Mundo. Los hantavirus del Viejo Mundo, como los de Hantaan, Seúl y Puumala, entre muchos otros, han causado casos de fiebre hemorrágica con significativa afectación renal en Europa y Asia. Los hantavirus del Nuevo Mundo, que incluyen entre otros el Sin Nombre y el de Los Andes, causan una fiebre hemorrágica viral llamada síndrome pulmonar por hantavirus o, en ocasiones, síndrome cardiopulmonar por hantavirus, para destacar su significativo componente cardiogénico.

Los arenavirus y hantavirus patógenos se mantienen en la naturaleza en forma de infección crónica asintomática en roedores de la familia *Muridae,* con un estricto emparejamiento entre cada virus específico y cada especie de roedor. La transmisión entre roedores puede ser vertical, horizontal o de ambos tipos, según el virus específico. La transmisión a humanos se produce por exposición directa a excreciones de roedor, bien por aerosoles generados a partir de la orina de roedor o por inoculación directa en membranas mucosas. La generación de aerosoles secundaria es sensiblemente ineficaz, por lo que la diseminación de orina es un mecanismo de contagio improbable. En África Occidental, el virus de Lassa se contrae cuando roedores son cazados con trampas para consumir su carne o, en casos menos frecuentes, por mordedura de roedor. Datos experimentales indican que los humanos pueden infectarse con arenavirus por vía oral.

Los roedores transmisores de los virus de Lassa, Machupo y la mayoría de los hantavirus del Viejo Mundo invaden con frecuencia entornos peridomésticos en el medio rural, por lo que mujeres encargadas de las labores del hogar, niños y personas que pasan mucho tiempo dentro de las viviendas están expuestas a mayor riesgo. En cambio, los reservorios de los virus de Junín, Guanarito y la mayor parte de los hantavirus del Nuevo Mundo suelen habitar en campos de cultivo, bosques y explotaciones forestales, por lo que el riesgo es mayor para quienes trabajan al aire libre o practican acampada o senderismo.

Virus transmitidos por mosquitos

El virus de la fiebre del valle del Rift se mantiene en reservorios de ganado doméstico, como vacas, búfalos, ovejas, cabras y camellos, provocando en ocasiones abortos espontáneos. El virus es transmisible a humanos por exposición directa a estos animales, sobre todo en los partos, o por mosquitos. Granjeros, trabajadores de mataderos y veterinarios están expuestos a especial riesgo.[4]

El virus de la fiebre amarilla presenta un ciclo que comprende monos y mosquitos que habitan en los bosques. La picadura de estos mosquitos produce contagios esporádicos a humanos, si bien los mayores brotes se registran cuando, a través de los humanos, el virus se asienta en entornos más estructurados, donde el mosquito urbano *Aedes aegypti* disemina la infección directamente entre humanos. *Ae. aegypti,* que suele poner sus huevos en contenedores de basura y que pica durante el día, se convierte en infeccioso pocas semanas después de haber picado a un mono o un humano virémico. Las mejoras de las condiciones higiénicas y de control de plagas de mosquitos han erradicado virtualmente la fiebre amarilla urbana en América, aunque continúan registrándose ocasionales brotes urbanos en África. Por ejemplo, en un reciente brote registrado en Sudán, se notificaron 849 casos y 171 muertes.[5]

Aunque los primates no humanos son también reservorios de cepas selváticas del dengue, en la actualidad el virus se mantiene mayoritariamente en humanos, con un ciclo de transmisión regular similar al de la fiebre amarilla urbana. A pesar de la presencia del virus del dengue en regiones tropicales de todo el mundo, la fiebre hemorrágica solo se desarrolla en el 10% de los infectados, principalmente en niños de entre 4 y 12 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 381-1 PRINCIPALES VIRUS CAUSANTES DE FIEBRE HEMORRÁGICA

VIRUS	ENFERMEDAD	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD	PRINCIPAL RESERVORIO/VECTOR	CASOS ANUALES	PROPORCIÓN ENTRE INFECCIONES Y CASOS	TRANSMISIBILIDAD DE HUMANO A HUMANO
FILOVIRIDAE						
Virus del Ébola[a]	FH del Ébola	África Subsahariana	¿Murciélago de la fruta?	—[b]	1:1	Alta
Virus de Marburg	FH de Marburg	África Subsahariana	Murciélago de la fruta: murciélago egipcio de la fruta *(Rousettus aegyptiacus)*, tal vez otros	—[b]	1:1	Alta
ARENAVIRIDAE[c,d]						
Grupo del Viejo Mundo						
Lassa	Fiebre de Lassa	África Occidental	Roedores: ratón de Benin *(Mastomys natalensis)*	50.000-100.000	1:5-10	Moderada
Lujo[e]	FH de Lujo	Zambia	Desconocido, presumiblemente roedor	Desconocidos	Desconocida	Moderada o alta
Grupo del Nuevo Mundo						
Junín	FH argentina	Pampas de Argentina	Roedores: ratón maicero *(Calomys musculinus)*	≈100	1:1,5	Baja
Machupo	FH boliviana	Departamento de Beni, Bolivia	Roedores: laucha campestre *(Calomys callosus)*	≤ 50	1:1,5	Baja
Guanarito	FH venezolana	Estado de Portuguesa, Venezuela	Roedores: rata cañera *(Zygodontomys brevicauda)*	≤ 50	1:1,5	Baja
Sabiá[f]	Nombre propuesto: FH brasileña	¿Áreas rurales próximas a São Paulo, Brasil?	Desconocido, presumiblemente roedor	Desconocidos	1:1,5	¿Baja?
Chapare[g]	FH de Chapare	Cochabamba, Bolivia	Desconocido, presumiblemente roedor	Desconocidos	Desconocida	Desconocida
BUNYAVIRIDAE[c]						
Grupo del Viejo Mundo						
Hantaan, Seúl, Puumala, Dobrava-Belgrado, otros	FH con síndrome renal	Hantaan: nordeste de Asia Seúl: áreas urbanas de todo el r o Dobrava-Belgrado: Europa	Roedores Hantaan: ratón listado *(Apodemus agrarius)* Seúl: rata parda o de alcantarilla *(Rattus norvegicus)* Puumala: topillo rojo *(Clethrionomys glareolus)* Dobrava-Belgrado: ratón leonado *(Apodemus flavicollis)*	50.000-150.000	Hantaan: 1:1,5 Otros: 1:20	Ninguna

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 01, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Grupo del Nuevo Mundo						
Sin Nombre, Andes, Laguna Negra, otros	Síndrome cardiopulmonar por hantavirus	América	Roedores Sin Nombre: ratón ciervo *(Peromyscus maniculatus)* Andes: ratón de cola larga *(Oligoryzomys longicaudatus)* Laguna Negra: laucha chica o de campo *(Calomys laucha)*	50.000-150.000	Sin Nombre: 1:1 Otros: hasta 1:20	Ninguna, salvo para el virus de Los Andes
Fiebre del valle del Rift	Fiebre del valle del Rift	África Subsahariana, Madagascar, Arabia Saudí, Yemen	Ganado doméstico/mosquitos (*Aedes* selváticos y otros)	100-100.000[b,h]	1:100	Ninguna
FH de Crimea-Congo	FH de Crimea-Congo	África, Balcanes, Rusia meridional, Oriente Medio, India, Pakistán, Afganistán, China Occidental	Vertebrados silvestres y domésticos/garrapatas, principalmente del género *Hyalomma*	≈500	1:1-2	Alta
FLAVIVIRIDAE						
Fiebre amarilla	Fiebre amarilla	África Subsahariana, Sudamérica y Panamá	Monos/mosquitos (*Aedes aegypti*, otras especies de *Aedes* y *Haemagogus*)	5.000-200.000[i]	1:2-20	Ninguna
Dengue	FH por dengue	Zonas tropicales y subtropicales de todo el mundo	Humano/mosquito (*Ae. aegypti* y *albopictus*)	100.000-200.000[i]	1:10-100, en función de factores como edad, infección previa, dotación genética y serotipo infectante	Ninguna
FH de Omsk	FH de Omsk	Siberia Occidental	Roedores/garrapatas (sobre todo géneros *Dermacentor* e *Ixodes*)	100-200	Desconocida	No notificada
Enfermedad del bosque de Kyasanur	Enfermedad del bosque de Kyasanur	Estado de Karnataka, India; provincia de Yunán, China; Arabia Saudí	Vertebrados (roedores, murciélagos, aves, monos, otros)/ garrapatas (género *Haemaphysalis* y otros)	≈500	Desconocida	No notificada, aunque se han registrado infecciones en laboratorios
FH de Alkhumra[j]	Nombre propuesto: FH de Alkhumra	Arabia Saudí, Egipto	¿Garrapatas?	≤ 50	Desconocida	No notificada

[a]Se han identificado seis especies o subtipos del virus del Ébola, con índices de letalidad variables (v. tabla 381-2). Todos ellos son endémicos del África Subsahariana, salvo Ébola-Reston, de Filipinas, y Ébola-Lloviu, detectado en murciélagos en España.
[b]Aunque se han registrado ocasionales transmisiones endémicas entre filovirus (virus del Ébola > virus de Marburg) y virus de la fiebre del valle del Rift, estos virus suelen asociarse a brotes.
[c]Las familias de virus *Arenaviridae* y *Bunyaviridae* se dividen serológica, filogenética y geográficamente en complejos del Viejo Mundo (predominantemente África) y del Nuevo Mundo (América).
[d]Además de los arenavirus citados en la tabla, los virus Flexal y Tacaribe han generado enfermedades humanas por accidentes en laboratorio. Otros arenavirus, como Whitewater Arroyo, se han detectado en personas enfermas en California, aunque su función patógena no se ha determinado con claridad.
[e]Descubierto en 2008. Solo se han registrado cinco casos (cuatro mortales) en un pequeño brote. El caso inicial llegó a Sudáfrica desde Zambia.
[f]Descubierto en 1990. Solo se han registrado tres casos (uno mortal), dos de ellos por accidentes en laboratorio.
[g]Descubierto en 2003 en un pequeño brote en el que se obtuvo sangre de un caso mortal en la que se aisló el virus Chapare. Se han referido pocos detalles sobre el caso.
[h]Aunque el virus de la fiebre del valle del Rift puede hallarse en toda el África Subsahariana, los grandes brotes son propios de la región africana oriental del valle del Rift.
[i]Basado en estimaciones de la Organización Mundial de la Salud. Es significativa la tendencia a notificar menos casos de los reales. La incidencia fluctúa ampliamente en tiempo y lugar.
[j]El virus de Alkhumra es considerado en ocasiones una variante del de la enfermedad del bosque de Kyasanur. Hay controversia sobre su grafía; así, en ciertas publicaciones se designa como virus de Alkhurma.
FH = fiebre hemorrágica.

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 01, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Virus transmitidos por garrapatas

Los virus causantes de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, fiebre hemorrágica de Omsk,[6] enfermedad del bosque de Kyasanur y fiebre hemorrágica de Alkhumra se mantienen en pequeños mamíferos, como roedores, liebres y erizos, en los que los virus son diseminados por garrapatas. Los humanos se infectan por picadura de garrapata o por exposición a sangre o excreciones contaminadas de los reservorios. Las garrapatas también diseminan el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo a mamíferos grandes, como ganado vacuno y otros animales domésticos de granja, en los que la viremia, transitoria y asintomática, expone a riesgo de contagio a granjeros, trabajadores de mataderos y veterinarios.

Transmisión de humano a humano

La transmisión secundaria de humano a humano se registra en numerosos virus de la fiebre hemorrágica, mientras que la terciaria es inhabitual y asociada a enfermedad leve (v. tabla 381-1). Las tasas de ataque secundario por el virus de la fiebre hemorrágica son en general bajas (15-20% para el virus del Ébola-Zaire), probablemente porque la transmisión entre humanos requiere contacto directo con sangre o fluidos corporales contaminados. La infección de humano a humano es posible que se produzca por exposición a través de la membrana oral o mucosa, predominantemente en un contexto de atención sanitaria a un miembro enfermo de una familia (en una vivienda) o a un paciente (transmisión intrahospitalaria) o, en ocasiones, durante rituales funerarios que supongan contacto con el cadáver, en especial en el caso de los filovirus. La infección por fómites no se descarta, mientras que la producida por aerosol se considera muy poco o nada probable. Los grandes brotes casi siempre se amplifican a través de las redes asistenciales en las que se producen fallos en las medidas de control, en general por condiciones de extrema pobreza o de conflictos o enfrentamientos sociales.

Con la excepción de los hantavirus y de ciertos flavivirus, la infectividad evoluciona en paralelo al estado clínico. Las personas suelen generar mayor infectividad en la fase grave de la enfermedad, en especial con hemorragia. El riesgo de transmisión durante el período de incubación o en personas asintomáticas es insignificante, aunque un caso de fiebre hemorrágica argentina sobrevino a raíz de una transfusión de sangre de un donante asintomático. En casos aislados, se han registrado contagios por transmisión sexual de virus tales como Ébola, Marburg, Lassa y Junín, durante los primeros 3 meses de convalecencia, por retraso en la eliminación del virus de las gónadas, que son localizaciones inmunológicamente protegidas. A pesar de las modernas infraestructuras para los viajes, la importación de casos de fiebre hemorrágica viral es muy inhabitual.

BIOPATOLOGÍA

Aunque el mecanismo preciso varía según el virus específico, la inestabilidad microvascular y el deterioro de la hemostasia son los rasgos biopatológicos definitorios de la fiebre hemorrágica viral. Los datos de modelos animales indican que el inotropismo cardíaco puede ser inhibido de forma directa o indirecta en ciertas fiebres hemorrágicas virales, especialmente la de Lassa.

Tras la inoculación, el virus se replica en primer lugar en células dendríticas y otros tejidos locales, migrando a continuación a ganglios linfáticos regionales y diseminándose a través de la linfa y los monocitos sanguíneos hacia una amplia variedad de tejidos y órganos, tales como hígado, bazo, ganglios linfáticos, glándulas suprarrenales, pulmones y endotelio. La migración de los macrófagos a los tejidos origina una infección secundaria de células parenquimatosas permisivas. Durante la enfermedad aguda, los virus son detectables en diversos líquidos corporales, incluidos sangre, saliva, heces y leche materna.

La interacción de los virus con los inmunocitos, especialmente macrófagos y células endoteliales, induce activación celular directa o indirecta (a través de mediadores solubles) y un proceso inflamatorio y vasoactivo acorde con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La síntesis de factor tisular superficial celular pone en funcionamiento la vía de coagulación extrínseca. Por su parte, la alteración de la hemostasia implica disfunción de células endoteliales, plaquetas o factor de coagulación. La coagulopatía intravascular diseminada (CID) se aprecia con frecuencia, sobre todo en infecciones por el virus del Ébola, de Marburg y de Crimea-Congo.

El daño tisular es mediado por necrosis directa de las células infectadas o, indirectamente, por apoptosis de inmunocitos, como en otras formas de shock séptico. Los órganos más afectados varían según el virus (tabla 381-2). Por ejemplo, la necrosis tubular renal y el edema retroperitoneal se registran en fiebres hemorrágicas con síndrome renal, mientras que la neumonitis intersticial y la depresión miocárdica son características del síndrome pulmonar por hantavirus. El hígado resulta particularmente afectado en la fiebre amarilla, con degeneración grasa, necrosis mediozonal coagulativa de hepatocitos y presencia de cuerpos de Councilman. El cerebro y las meninges se ven particularmente afectados en la enfermedad del bosque de Kyasanur y la fiebre hemorrágica de Omsk y, en ocasiones, también en fiebres hemorrágicas sudamericanas. La proliferación reticuloendotelial es propia de la enfermedad del bosque de Kyasanur, con eritrofagocitosis esplénica pronunciada.

Con excepción de las enfermedades causadas por hantavirus y determinados flavivirus, la patogenia de la fiebre hemorrágica viral parece relacionarse con viremia no comprobada, correspondiendo la mayoría de los casos mortales a falta de respuesta de anticuerpos significativa. En comparación, en supervivientes el virus es eliminado de la sangre con rapidez. Los infiltrados en células inflamatorias, en general leves, constan de una mezcla de células mononucleares y neutrófilos. En ciertas fiebres hemorrágicas virales, como la del Ébola, la replicación y la diseminación del virus se ven favorecidas por depresión de la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped inducida por el virus. Por ejemplo, la falta de respuesta inmunitaria adecuada parece un determinante esencial de la gravedad de la fiebre de Lassa.[7]

En infecciones por dengue, fiebre amarilla y hantavirus, en las que la viremia suele desaparecer antes de la fase más grave de la enfermedad, la respuesta inmunitaria del huésped puede ser nociva. El singular proceso de potenciación inmunitaria mediada por anticuerpos, en el que la infección secundaria del virus del dengue distinto del original es más grave que la primaria, es importante en la patogenia de la fiebre hemorrágica por dengue.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre hemorrágica viral afecta a ambos sexos y a todos los grupos de edad, con manifestaciones que oscilan entre un cuadro relativamente leve, o incluso asintomático, y uno de permeabilidad vascular grave, causante de shock, insuficiencia sistémica multiorgánica o muerte. Aunque la presentación de las fiebres hemorrágicas virales varía a medida que la enfermedad progresa, lo limitado de los datos impide discernir las diferencias en la mayoría de los casos, especialmente en las fases tempranas. Los virus del dengue y de la fiebre del valle del Rift causan diversos síntomas, entre ellos exantema y afectación del sistema nervioso central (caps. 382 y 383), pero la fiebre hemorrágica es en ellos minoritaria.

Tras un período de incubación que oscila entre días y semanas, la mayoría de los pacientes presentan signos y síntomas inespecíficos difíciles de diferenciar de otras enfermedades febriles (v. tabla 381-2),[8] como fiebre, malestar general, anorexia, cefalea, dolor torácico o retroesternal, dolor de garganta, mialgia, artralgia y dolor lumbosacro. La hiperemia o la hemorragia conjuntivales son frecuentes, aunque no van acompañadas de prurito, secreción o rinitis (fig. 381-1). La bradicardia relativa (signo de Faget) y la hipotensión ortostática son a veces significativas, especialmente en infecciones como la fiebre amarilla y el dengue. La faringe puede estar eritematosa o, con menor frecuencia, exudativa, sobre todo en la fiebre de Lassa, y a veces lleva a un diagnóstico incorrecto de faringitis estreptocócica o mononucleosis. De inmediato se suceden signos y síntomas digestivos, como náuseas, vómitos, dolor epigástrico y abdominal, dolor a la palpación abdominal (especialmente hepática en la infección por filovirus) y diarrea no hemorrágica o estreñimiento. En ocasiones un diagnóstico erróneo de apendicitis u otra urgencia abdominal aguda (cap. 142) conduce precipitadamente a intervenciones quirúrgicas de riesgo.

En el reciente brote del virus del Ébola registrado en África Occidental, el período de incubación promedió de 6 a 8 días. La mayoría de los pacientes presentaban combinación de fiebre (90%), cefalea (80%), diarrea (50%) o vómitos (35%), a menudo en asociación a mialgias, debilidad o dolor abdominal. En la fase inicial de la fiebre hemorrágica del Ébola son frecuentes, asimismo, los ataques de hipo.[9]

El dolor y la rigidez cervicales, el dolor retroorbitario, la fotofobia y otros signos meníngeos son comunes en la fiebre del valle del Rift, la enfermedad del bosque de Kyasanur y la fiebre hemorrágica de Omsk. Es habitual igualmente la tos seca, a veces acompañada de estertores difusos en la auscultación, mientras que los síntomas pulmonares significativos son inusuales en fases tempranas, excepto en el síndrome pulmonar por hantavirus. Las embarazadas a menudo sufren aborto espontáneo y hemorragia vaginal. Salvo en la fiebre amarilla, la ictericia no es característica, aunque se presenta en pacientes con síndrome de Gilbert subyacente, reacciones farmacológicas o coinfección. La hepatoesplenomegalia es frecuente, aunque no se sabe si es específica de la fiebre hemorrágica viral o simplemente es debida a la alta prevalencia de hepatoesplenomegalia en poblaciones del África Subsahariana.

Se observan diversas formas de exantemas morbiliforme, maculopapular, petequial y equimótico (v. tabla 381-2). Un exantema maculopapular en tronco o cara puede ser indicador precoz y relativamente específico, aunque apenas sensible, de fiebre hemorrágica por Ébola o Marburg. El exantema aparece casi siempre en personas de piel clara con fiebre de Lassa, pero es inhabitual en cambio, por razones desconocidas, en personas de raza negra.

En casos graves, tras 7-10 días de enfermedad, los pacientes evolucionan a un cuadro de inestabilidad vascular, manifestado con hiperemia y hemorragia conjuntival, rubor facial, edema, hemorragia, hipotensión, shock y proteinuria. La inflamación facial y de cuello son signos clásicos y relativamente específicos de la fiebre de Lassa y la fiebre hemorrágica de Lujo.[10] La probabilidad de hemorragia clínicamente discernible varía según el virus infectante (v. tabla 381-2) y se manifiesta con hematemesis, melena, hematoquecia, metrorragia, petequias, púrpura, epistaxis y hemorragia en encías y puntos de venopunción (fig. 381-2). La hemoptisis y la hematuria son infrecuentes. La hemorragia casi nunca está presente en los primeros días de la enfermedad. Las equimosis extensas son propias de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. En fases terminales son posibles manifestaciones

booksmedicos.org

TABLA 381-2 ASPECTOS BIOPATOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

ENFERMEDAD	PERÍODO DE INCUBACIÓN (DÍAS)	INICIO	HEMORRAGIA	EXANTEMA	ICTERICIA	CORAZÓN	PULMÓN	RIÑÓN	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	OJO	PROPORCIÓN CASOS-MORTALIDAD	ABORDAJE CLÍNICO
FILOVIRIDAE												
FH del Ébola	3-21	Variable	++	+++	+	¿++?	+	+	+	+	40-85%[a]	Sintomático
FH de Marburg	3-21	Repentino	++	+++	+	¿++?	+	+	+	+	22-85%[b]	Sintomático
ARENAVIRIDAE												
Fiebre de Lassa	5-16	Gradual	+	+[c]	0	++	+	0	+	0	20%	Ribavirina
FH de Lujo	9-13	Repentino	++	+	0	¿?	+	+	+	0	80%	Ribavirina
FH sudamericanas[d]	4-14	Gradual	+++	+	0	++	+	0	+++	0	15-40%	Ribavirina, plasma de convalecencia
BUNYAVIRIDAE												
FH con síndrome renal	9-35	Repentino	+++	0	0	++	+	+++	+	0	< 1-50%, dependiendo del virus específico	Ribavirina
Síndrome pulmonar por hantavirus	7-35	Gradual	0 (salvo infección por el virus de Los Andes)	0	0	+++	+++	+	+	0	< 1-50%, en función del virus específico	Sintomático, ¿OMEC?
Fiebre del valle del Rift[e]	2-5	Repentino	++	+	++	¿+?	0	+	++	++	Hasta el 50% en formas graves	¿Ribavirina?
FH de Crimea-Congo	1-12[f]	Repentino	+++	0	++	¿+?	+	0	+	0	15-30%	Ribavirina
FLAVIVIRIDAE												
Fiebre amarilla	3-6	Repentino	+++	0	+++	++	+	++	++	0	20-50%	Sintomático
Dengue	3-15	Repentino	++	+++	+	++	+	0	+	0	Sin tratamiento: 10-15% Con tratamiento: ≤ 1%	Sintomático
FH de Omsk	3-8	Repentino	++	0	0	+	++	0	+++	+	1-3%	Sintomático
Enfermedad del bosque de Kyasanur	3-8	Repentino	++	0	0	+	++	0	+++	+	3-5%	Sintomático
FH de Alkhumra[g]	3-8	Repentino	++	+	+	+	+	0	++	+	20-25%	Sintomático

[a]Se han identificado seis especies o subtipos de virus del Ébola, con índice de letalidad asociado variable: Zaire, 85%; Sudán, 55%; Bundibugyo, 40%; Bosque Taï (también llamado Costa de Marfil), 0% (un solo caso reconocido, que sobrevivió); Reston, 0% (no es patógeno en el ser humano); Lloviu, sin infecciones humanas identificadas.
[b]El índice de letalidad fue del 22% en el primer brote reconocido de FH de Marburg en Alemania y Yugoslavia en 1967, pero ha sido sistemáticamente superior al 80% en otros brotes en el África Central, donde el virus es endémico. Las posibles causas de las diferencias son la distinta calidad de la asistencia, la patogenicidad de las cepas, la vía y las dosis de la infección, la prevalencia subyacente de inmunodeficiencia y enfermedades concomitantes, y la predisposición genética.
[c]Un exantema morbiliforme o maculopapular casi siempre aparece en personas de piel clara (generalmente extranjeros), aunque, por razones dudosas, rara vez se da en africanos de piel oscura de áreas endémicas.
[d]Los datos son insuficientes para diferenciar los síndromes producidos por los distintos arenavirus hallados en América. A menudo se unifican como fiebres hemorrágicas sudamericanas.
[e]En la fiebre del valle del Rift pueden observarse, de forma independiente, fiebre hemorrágica, encefalitis y retinitis.
[f]El período de incubación de la FH de Crimea-Congo varía según la modalidad de transmisión: de 1 a 3 días tras la picadura de garrapata y de 5 a 6 tras el contacto con sangre o tejidos de un animal infectado.
[g]Basado en observaciones preliminares. Se han notificado menos de 100 casos.
FH = fiebre hemorrágica; OMEC = oxigenación por membrana extracorpórea; 0 = signo no percibido/órgano no afectado a habitualmente; + = signo percibido/órgano afectado ocasionalmente; ++ = signo percibido/órgano afectado habitualmente; +++ = signo característico/afectación de órgano grave.

del sistema nervioso central, como delirio, temblor, anomalías de la marcha, convulsiones y ataques de hipo, especialmente en la enfermedad del bosque de Kyasanur, la fiebre hemorrágica de Omsk y las fiebres hemorrágicas sudamericanas, sobre todo la argentina. En cambio, los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo suelen ser normales, salvo en la meningoencefalitis por enfermedad del bosque de Kyasanur o fiebre hemorrágica de Omsk, en las que son comunes concentraciones altas de proteínas. También es usual la insuficiencia renal, especialmente en fiebre hemorrágica con síndrome renal.

La evolución bifásica es clásica de las fiebres hemorrágicas por flavivirus, en las que un período de latencia de días (fiebre amarilla, fiebre hemorrágica por dengue y fiebre del valle del Rift) o semanas (enfermedad del bosque de Kyasanur y fiebre hemorrágica de Omsk) precede a manifestaciones más graves, como hemorragia, shock, insuficiencia renal y meningoencefalitis. Es típica, aunque no aplicable a todos los casos, la descripción de diversas fases progresivas de enfermedad y recuperación en la fiebre hemorrágica con síndrome renal (pródromo, hipotensión, oliguria/insuficiencia renal, diuresis y convalecencia) y fiebre amarilla (infección, intoxicación, recuperación). Las manifestaciones iniciales del síndrome pulmonar por hantavirus son a veces leves e inespecíficas, aunque la enfermedad puede evolucionar hasta requerir ventilación mecánica y soporte de la tensión arterial en 24 h; en ocasiones se registran bradicardia sinusal y taquicardia o fibrilación ventriculares. En la fiebre del valle del Rift en ocasiones se desarrollan encefalitis y retinitis, con independencia de la presencia o ausencia de fiebre hemorrágica viral.

El edema pulmonar intersticial no cardiogénico bilateral, compatible con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), es el rasgo característico del síndrome pulmonar por hantavirus, aunque las radiografías de tórax pueden ser normales al principio de la enfermedad, incluso si los pacientes refieren disnea. Solo alrededor del 30% de los pacientes con este síndrome presentan evidencia radiográfica de edema pulmonar en la evaluación inicial, si bien este se desarrolla en casi todos los casos en 48 h.

DIAGNÓSTICO

Ante la gravedad asociada, el riesgo de diseminación secundaria, el alto grado de potencial alarma social y la escasa familiaridad de la mayoría de los médicos con este tipo de cuadros, la consulta con un especialista con experiencia en fiebres hemorrágicas virales ha de plantearse tan pronto como se sospeche el diagnóstico. El momento de «dar la alarma» sobre la fiebre hemorrágica viral es una decisión individualizada caso a caso, que corresponde al facultativo, asesorado por especialistas en el tema. En general, las fiebres hemorrágicas virales son infrecuentes, y las prácticas universales aplicadas de rutina aportan protección en la mayoría de las situaciones.

La presentación inicial inespecífica de estas fiebres hace que sean muy difíciles de diagnosticar clínicamente, en especial si no hay un brote reconocido, que suele detectarse cuando se identifican grupos concentrados de casos, sobre todo en personal sanitario. El diagnóstico diferencial comprende un amplio espectro de afecciones febriles, variables según la región geográfica (tabla 381-3). Resultan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 381-1. **Hemorragia subconjuntival e inflamación facial en un niño con fiebre de Lassa en Sierra Leona.**



FIGURA 381-2. **Hemorragia en un paciente con fiebre hemorrágica del Ébola.** (Tomado de Bausch DG. Viral hemorrhagic fevers. In: Schlossberg D, ed. *Clinical Infectious Disease.* New York: Cambridge University Press; 2008.)

TABLA 381-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIADORAS Y COMENTARIOS
PARÁSITOS	
Paludismo	Paroxismos de fiebre y escalofríos habituales; manifestaciones hemorrágicas poco frecuentes; el frotis o la prueba rápida de paludismo suelen ser positivos; coinfección (o parasitemia asintomática basal) común; respuesta a antipalúdicos
Amebiasis	No suele haber más manifestaciones hemorrágicas que las diarreicas; trofozoítos amebianos identificados en heces al microscopio o en pruebas antigénicas; respuesta a antiparasitarios
Giardiasis	Prueba antigénica en heces positiva o identificación de trofozoítos o quistes en heces; respuesta a antiparasitarios
Tripanosomiasis africana (fases agudas)	Especialmente la forma africana oriental; el examen de frotis sanguíneo/capa leucocítica puede mostrar tripanosomas
BACTERIAS (INCLUIDAS ESPIROQUETAS, RICKETTSIAS, *EHRLICHIA* Y *COXIELLA*)	
Fiebre tifoidea	No suele haber más manifestaciones hemorrágicas que las diarreicas; respuesta a antibióticos
Disentería bacilar (por shigelosis, campilobacteriosis, salmonelosis, *Escherichia coli* enterohemorrágica y otras)	No suele haber más manifestaciones hemorrágicas que las diarreicas; respuesta a antibióticos
Infección por *Capnocytophaga canimorsus*	Asociada a mordeduras de perro y gato, en general en inmunodeprimidos y, en especial, en asplénicos; respuesta a antibióticos
Meningococemia	La CID inducida por bacterias puede asemejarse a la diátesis hemorrágica de las FHV; hemorragia en las primeras 24-48 h desde el inicio de la enfermedad y progresión rápida de la enfermedad característica; las grandes equimosis propias de la meningococemia son inhabituales en las FHV, salvo en la de Crimea-Congo; las pruebas de aglutinación de látex séricas detectan el antígeno bacteriano en la septicemia meningocócica; puede responder a antibióticos (esencial la administración precoz)
Estafilococemia	La CID inducida por bacterias puede asemejarse a la diátesis hemorrágica de las FHV; puede responder a antibióticos
Aborto séptico	Antecedentes de embarazo o pruebas de embarazo positivas
Peste septicémica o neumónica	La CID inducida por bacterias puede asemejarse a la diátesis hemorrágica de las FHV; las grandes equimosis propias de la peste son inhabituales en las FHV, salvo en la de Crimea-Congo; la peste neumónica puede asemejarse al síndrome pulmonar por hantavirus; puede responder a antibióticos
Faringitis estreptocócica o por el virus de Epstein-Barr	Puede parecerse a la faringitis exudativa observada a veces en la fiebre de Lassa
Tuberculosis	La hemoptisis de la tuberculosis pulmonar avanzada puede sugerir FHV, aunque la progresión de la tuberculosis suele ser mucho más lenta
Tularemia	Son más frecuentes las formas ulceroglandular y neumónica; respuesta a antibióticos
Urgencias abdominales agudas	Apendicitis, peritonitis y úlcera gastrointestinal superior sangrante
Pielonefritis y glomerulonefritis postestreptocócica	Puede asemejarse a la FH con síndrome renal
Carbunco (por inhalación o gastrointestinal)	Manifestaciones pulmonares patentes y mediastino ensanchado en la radiografía de tórax en la forma inhalatoria; respuesta a antibióticos
Neumonía bacteriana atípica (*Legionella, Mycoplasma, Chlamydophila pneumoniae, C. psittaci,* otros)	Puede simular un síndrome pulmonar por hantavirus; exposición a aves; síntomas a menudo ausentes hasta fases avanzadas en la psitacosis; respuesta a antibióticos

booksmedicos.org

TABLA 381-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES *(cont.)*

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIADORAS Y COMENTARIOS
Fiebre recurrente	Fiebre recurrente y síndromes seudogripales, con afectación neurológica directa y esplenomegalia; espiroquetas visibles en sangre con estado febril; respuesta a antibióticos
Leptospirosis	Ictericia, insuficiencia renal y miocarditis en casos graves; respuesta a antibióticos
Infecciones por rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas (fiebre por picadura de garrapata africana, fiebre botonosa, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas)	Incubación de 7-10 días tras la picadura de garrapata frente a los 1-3 días de la FH de Crimea-Congo; lesiones necróticas (escaras) típicas en el punto de mordedura de la garrapata en algunas rickettsiosis, diferenciada de la ligera equimosis de la FH de Crimea-Congo; el exantema (si existe) en las rickettsiosis suele afectar a las palmas de las manos y las plantas de los pies
Fiebre Q *(Coxiella burnetii)*	Amplio espectro patológico que incluye hepatitis, neumonitis, encefalitis y afectación multisistémica con hemorragia; respuesta a antibióticos
Erliquiosis	Diagnóstico por serología y PCR; puede ser útil el frotis de sangre periférica; respuesta a antibióticos
VIRUS	
Gripe	Presentación con componente clínico respiratorio importante, sin manifestaciones hemorrágicas; la prueba rápida de gripe puede ser positiva; puede responder a antigripales
Infección por arbovirus (dengue y fiebre del Nilo Occidental)	Encefalitis infrecuente, aunque cuando se presenta puede asemejarse a las FHV con afectación neurológica significativa (enfermedad del bosque de Kyasanur, FH de Omsk); menos grave que las FHV; hemorragia no notificada
Hepatitis virales (hepatitis A, B y E, por el virus de Epstein-Barr o citomegalovirus)	Ictericia atípica en las FH, salvo en la fiebre amarilla; pruebas antigénicas de hepatitis positivas; puede haber infección fulminante similar a una FHV en personas con alteraciones inmunitarias subyacentes
Herpes simple o varicela-zóster	Infección fulminante con hepatitis (con o sin exantema vesicular); características elevación de transaminasas y leucopenia; posible enfermedad diseminada en personas por lo demás sanas; mala respuesta al aciclovir, salvo en la fase temprana
VIH/sida	Síndrome de seroconversión o VIH/sida o con infecciones secundarias, especialmente septicemia
Sarampión	El exantema se puede asemejar al de las fases iniciales de las FHV y a veces es hemorrágico; la intensidad de la rinitis y de los síntomas de las vías respiratorias superiores contribuye a diferenciarlo; es prevenible con vacuna
Rubéola	El exantema se puede asemejar al de las fases iniciales de ciertas FHV; generalmente es una enfermedad leve, prevenible con vacuna
Viruela hemorrágica o plana	Lesiones difusas hemorrágicas o maculares; a diferencia de las FHV, el exantema puede afectar a la mucosa oral, las palmas de las manos y las plantas de los pies; la viruela en el entorno natural se ha erradicado
Infección por α-virus (Chikungunya y o'nyong-nyong)	Dolor articular como rasgo predominante
HONGOS	
Histoplasmosis	Enfermedad pulmonar que puede asemejarse al síndrome pulmonar por hantavirus; entrada reciente en cuevas o minas
ETIOLOGÍAS NO INFECCIOSAS	
Golpe de calor	Antecedentes de exposición a calor extremo; ausencia de sudoración; hemorragia inhabitual, aunque puede haber CID
Púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica (PTI/PTT)	Presentación menos aguda que la de las FHV; puede haber síntomas neurológicos destacados en la PTT; factores de coagulación normales y ausencia de CID; respuesta frecuente a corticoesteroides (PTI) o intercambio de plasma (PTT)
Glaucoma agudo	Puede evocar manifestaciones oculares propias de la fiebre del valle del Rift
Neoplasias malignas hematológicas (leucemia, linfoma)	Pueden simular reacciones leucemoides a veces presentes en la FH con síndrome renal
Hipersensibilidad a fármacos o sobredosis	Síndrome de Stevens-Johnson y sobredosis de anticoagulantes (warfarina)
Intoxicación química por productos industriales o agrícolas	Especialmente anticoagulantes; ausencia de otros síntomas de FHV
Envenenamiento por mordedura de serpiente hemotóxica	Antecedentes de mordedura de serpiente

CID = coagulopatía intravascular diseminada; FH = fiebre hemorrágica; FHV = fiebre hemorrágica viral; PCR = reacción en cadena de la polimerasa.

esenciales una completa anamnesis epidemiológica (con detalles sobre viajes, posibles exposiciones, riesgos laborales y progresión de la enfermedad), la exploración física y la obtención de resultados analíticos preliminares (tabla 381-4). El diagnóstico de fiebre hemorrágica viral debe considerarse en pacientes con un síndrome clínicamente compatible que, con un período de incubación acorde a la fiebre hemorrágica viral en cuestión: 1) residan en un área endémica o hayan viajado a ella (v. tabla 381-1); 2) hayan mantenido potencial contacto con sangre o líquidos corporales de personas afectadas por fiebre hemorrágica viral aguda, como trabajadores sanitarios, personas que atienden a familiares de un enfermo o que hayan intervenido en la preparación del cadáver para su ritual fúnebre o personal de laboratorio; 3) hayan mantenido contacto con animales salvajes (especialmente primates no humanos), vivos o muertos hace poco tiempo, en un área endémica de fiebre hemorrágica viral (si bien este tipo de contacto no suele referirse, aun en casos confirmados); 4) que trabajen en laboratorios o instalaciones en los que se opere con virus de este tipo, o 5) hayan mantenido relaciones sexuales con personas recuperadas de una fiebre hemorrágica viral en los últimos 3 meses.

El índice de sospecha ha de ser especialmente elevado en personas con actividades de alto riesgo, como trabajadores sanitarios, de mataderos o de granjas, veterinarios, cazadores, taxidermistas o personas recientemente regresadas de zonas endémicas.[11] En el SDRA (cap. 104) u otras afecciones respiratorias en una persona que habita en un área endémica de hantavirus del Nuevo Mundo se ha de considerar de inmediato un posible diagnóstico de síndrome pulmonar por hantavirus. En caso de sospecha de fiebre hemorrágica viral transmitida por garrapatas, se ha de valorar el riesgo de infección, procediendo a exploración física para detectar una escara. No obstante, la mayoría de las fiebres hemorrágicas virales son inusuales incluso en personas con uno de tales factores de riesgo, por lo que siempre deben investigarse a fondo diagnósticos alternativos, sobre todo paludismo y fiebre tifoidea, en áreas endémicas. Eventuales ataques bioterroristas (cap. 21) han de considerarse cuando existe sospecha fundada de fiebre hemorrágica viral en una persona sin ninguno de los factores de riesgo mencionados, especialmente si se registran casos agrupados. Este tipo de situaciones han de notificarse de inmediato a las autoridades sanitarias locales y nacionales.

Pruebas de laboratorio

La confirmación de laboratorio inmediata es fundamental, pero, desafortunadamente, las pruebas específicas solo están disponibles en pocos laboratorios especializados, excepción hecha de los equipos de diagnóstico serológico de sensibilidad y especificidad variables para dengue y síndrome pulmonar por hantavirus. Los análisis habitualmente utilizados en el diagnóstico de la fiebre hemorrágica viral comprenden reacción en cadena de la polimerasa,[12] enzimoinmunoanálisis de adsorción para antígeno viral y anticuerpo, cultivo de virus e inmunohistoquímica en tejidos de cadáver. Estas pruebas tienen sensibilidades y especificidades del orden del 90%, aunque el diagnóstico serológico de la infección se ve a veces complicado por reacciones cruzadas. En EE. UU., las pruebas son proporcionadas por los Centers for Disease Control and Prevention (teléfono: 404-639-1115, atención continua: 770-488-7100; correo electrónico: dvd-1spath@cdc.gov).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 381-4 PRUEBAS CLÍNICAS DE LABORATORIO INDICADAS Y HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS EN PACIENTES CON FIEBRE HEMORRÁGICA VIRAL

PRUEBA	HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS Y COMENTARIOS
Recuento de leucocitos	Inicial: leucopenia moderada (salvo con infección por hantavirus, en la que es característica la leucocitosis temprana con inmunoblastos) Tardío: leucocitosis con derivación izquierda; granulocitosis más indicativa de infección bacteriana
Hemoglobina y hematocrito	Hemoconcentración (especialmente en fiebre hemorrágica con síndrome renal y síndrome pulmonar por hantavirus)
Recuento plaquetario	Trombocitopenia leve o moderada
Electrólitos	Alteraciones de sodio, potasio y acidobásicas dependientes del equilibro de líquidos y del estadio de la enfermedad
BUN/creatinina	Posible en la insuficiencia renal en fase tardía
Bioquímica sérica (AST, ALT, amilasa, γ-glutamiltransferasa, fosfatasa alcalina, creatinina cinasa, lactato deshidrogenasa, lactato)	Valores habitualmente elevados, especialmente en casos graves; AST > ALT La concentración de lactato > 4 mmol/l (36 mg/dl) puede ser indicativa de hipoperfusión persistente o sepsis Característica elevación de la lactato deshidrogenasa en el síndrome pulmonar por hantavirus
Velocidad de sedimentación	Normal o aumentada
Gasometría	La acidosis metabólica puede indicar shock e hipoperfusión
Pruebas de coagulación (TP, TTP, fibrinógeno, productos de degradación de la fibrina, plaquetas, dímero D)	La CID es común en infecciones por los virus del Ébola, de Marburg y de Lujo, en la FH de Crimea-Congo y en infecciones por arenavirus del Nuevo Mundo
Análisis de orina	Proteinuria frecuente; ocasional hematuria En ocasiones los sedimentos muestran cilindros hialinos-granulares y células redondeadas con inclusiones citoplásmicas
Hemocultivo	Útil para descartar la FHV y, a continuación, para evaluar la eventual infección bacteriana secundaria La muestra de sangre ha de obtenerse antes del inicio de la antibioterapia
Coprocultivo	Útil para descartar la FHV (en favor de la disentería bacilar hemorrágica)
Frotis sanguíneos de gota gruesa y gota fina	Contribuyen al diagnóstico de parásitos hemáticos (paludismo y tripanosomiasis), sepsis bacteriana (meningococos, *Capnocytophaga* y carbunco) y erliquiosis Todos negativos en las FHV, salvo en la coinfección
Prueba rápida, PCR y otras pruebas para el paludismo	Negativas en las FHV, salvo en la coinfección por paludismo

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; BUN = nitrógeno ureico sanguíneo; CID = coagulación intravascular diseminada; FHV = fiebre hemorrágica viral; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; TP = tiempo de protrombina; TTP = tiempo de tromboplastina parcial.

TRATAMIENTO

Tto

La infrecuencia de las fiebres hemorrágicas virales y su característica localización en entornos remotos hacen que los estudios controlados sobre su tratamiento resulten difíciles. Las directrices terapéuticas suelen seguir las pautas establecidas para el shock séptico (cap. 108). Los pacientes deben permanecer ingresados en una unidad de cuidados intensivos en aislamiento, minimizando las inyecciones intramusculares y subcutáneas por riesgo de hematoma.

Directrices de abordaje clínico

Tratamiento con líquidos y electrólitos

La grave inestabilidad microvascular, a menudo complicada por vómitos, diarrea intensa y voluminosa y reducción de la ingesta líquida, requiere en general una agresiva reposición de líquidos para prevenir el shock. En el reciente brote del Ébola africano, los pacientes precisaron hasta 5 l/día de líquidos intravenosos con aporte complementario de potasio, además de rehidratación oral.[13,14] Sin embargo, la rehidratación excesiva y no controlada puede generar un significativo edema de tercer espacio y pulmonar, especialmente en el síndrome pulmonar por hantavirus.

Los tratamientos tempranos guiados por objetivos con cristaloides, hemoderivados y vasopresores mitigan la disfunción orgánica y, probablemente, reducen la mortalidad (cap. 108). La diálisis peritoneal y la hemodiálisis (cap. 131) se han empleado con profusión en pacientes con fiebre hemorrágica con síndrome renal sin complicaciones frecuentes, aunque se dispone de escasos datos a este respecto para otras fiebres hemorrágicas virales. Las directrices específicas de la Organización Mundial de la Salud sobre tratamiento con líquidos del síndrome de shock por dengue, en entornos de recursos limitados, recomiendan una estrategia de reposición de líquidos conservadora, ante la incapacidad de controlar el estado de hidratación con precisión, con el consiguiente riesgo de hipervolemia o edema pulmonar. Es posible el desequilibrio electrolítico significativo y la hipopotasemia requiere en ocasiones aporte complementario de potasio.

Hemoderivados y tratamiento de la coagulación intravascular diseminada

Aunque en ciertas fiebres hemorrágicas virales, especialmente las de Crimea-Congo, Ébola y Marburg, la hemorragia puede ser profusa, los hemoderivados no deben administrarse en régimen empírico, salvo para cumplir con parámetros clínicos y de laboratorio definidos ante una hemorragia clínicamente significativa. Las transfusiones, preferiblemente con concentrado de eritrocitos, se emplean para mantener la concentración de hemoglobina por encima de 7 g/dl, evitando la hipervolemia y teniendo en cuenta que la anemia crónica por paludismo y malnutrición suele ser frecuente en ciertas áreas geográficas. Si no se dispone de concentrado de eritrocitos, puede utilizarse sangre entera.

La posibilidad de CID (cap. 175) debe evaluarse según los parámetros analíticos pertinentes (v. tabla 381-4), como las concentraciones de dímero D. La transfusión de concentrado de plaquetas (1-2 U/10 kg) se considera si el recuento plaquetario es inferior a 50.000/µl en pacientes hemorrágicos o inferior a 20.000/µl sin hemorragia. El recuento debe elevarse en al menos 2.000/µl por unidad de plaquetas transfundidas, aunque la respuesta puede ser menor con CID y consumo plaquetario en curso. El deterioro de la agregación plaquetaria favorece la hemorragia en ciertas fiebres hemorrágicas virales, sobre todo en la de Lassa, aunque los recuentos plaquetarios no sean drásticamente bajos. La transfusión de plasma fresco congelado (PFC) (15-20 ml/kg) se considera en presencia de hemorragia y concentraciones de fibrinógeno inferiores a 100 mg/dl. El concentrado (dosis total de 2-3 g) o crioprecipitado (1 U/10 kg) de fibrinógeno puede administrarse en vez del PFC, aunque este tiene la ventaja teórica de contener todos los factores e inhibidores de la coagulación carentes en la CID, pero no factores de coagulación activados. Puede administrarse vitamina K (10 mg i.v. u orales 3 días consecutivos), especialmente si se sospechan malnutrición o hepatopatía subyacentes. En ocasiones se ha añadido ácido fólico, para prevenir el efecto nocivo de la carencia aguda de folato sobre la producción de plaquetas, sobre todo en pacientes malnutridos, si bien la eficacia de este recurso no se conoce.

Oxigenación y ventilación

En las primeras fases de la enfermedad y en ausencia de edema pulmonar yatrógeno, la mayoría de los pacientes pueden recibir aporte complementario de oxígeno por cánula nasal o mascarilla facial. La excepción a este planteamiento es el síndrome pulmonar por hantavirus, en el que la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica (cap. 105) salvan a menudo la vida del enfermo. Los afectados por fiebre hemorrágica viral presentan alto riesgo de lesión pulmonar inducida por respirador (es decir, barotraumatismo) y hemorragia pulmonar. En pacientes neurológicamente intactos con hipoxemia, la ventilación con presión positiva no invasiva es a veces útil como complemento de la ventilación anticipada. Cuando se requiere ventilación mecánica, pueden emplearse volúmenes corrientes de protección pulmonar de 6 a 8 ml/kg de peso corporal ideal. La oxigenación por membrana extracorpórea se ha aplicado con beneficio aparente en el síndrome pulmonar por hantavirus. Dado el riesgo de hemorragia, el uso de punción arterial para gasometría ha de intentar minimizarse.

Antibióticos e infección secundaria

Hasta la confirmación del diagnóstico de fiebre hemorrágica viral, es importante la cobertura inmediata con tratamientos antibacterianos o antiparasitarios, con consideración específica de paludismo (cap. 345) y rickettsiosis transmitidas por garrapatas (cap. 327). A continuación el uso de estos fármacos debe interrumpirse, salvo evidencia de coinfección. Cabe sospechar de infección bacteriana secundaria si hay fiebre persistente o de nuevo desarrollo tras 2 semanas de enfermedad, plazo tras el cual las fiebres hemorrágicas virales remiten o causan la muerte del paciente.

Tratamiento antiviral

El único tratamiento antiviral específico para las fiebres hemorrágicas virales es actualmente la ribavirina, un análogo de la guanosina no aprobado, sin embargo, por la Food and Drug Administration para esta indicación (tabla 381-5). Los mejores datos sobre el fármaco son los referidos a la fiebre de Lassa y la fiebre hemorrágica con síndrome renal,[A1] en las que el beneficio máximo corresponde al abordaje precoz. Datos ocasionales indican cierta eficacia para otras fiebres hemorrágicas por arenavirus, aunque ensayos controlados, de resultado controvertido, no mostraron eficacia de la ribavirina en la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y ni en la del valle del Rift.[A2] En general, los datos *in vitro* indican eficacia de ribavirina contra dengue, fiebre amarilla y fiebre hemorrágica de Omsk, aunque no se han efectuado estudios clínicos al respecto. El fármaco es ineficaz, por lo que no se emplea, en las fiebres hemorrágicas por Ébola o Marburg. Los principales efectos secundarios de la ribavirina intravenosa son anemia hemolítica leve o moderada, que rara vez requiere transfusión y desaparece al

booksmedicos.org

TABLA 381-5 TRATAMIENTO CON RIBAVIRINA DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA VIRAL

INDICACIÓN	VÍA	DOSIS[a]	INTERVALO
Tratamiento	i.v.[b]	30 mg/kg (máximo 2 g)[c]	Dosis de carga, y después:
	i.v.[b]	15 mg/kg (máximo 1 g)[c]	cada 6 h durante 4 días, y luego:
	i.v.[b]	7,5 mg/kg (máximo 500 mg)[c]	cada 8 h durante 6 días
Profilaxis	v.o.	35 mg/kg (máximo 2,5 g)[c]	Dosis de carga, y después:
	v.o.	15 mg/kg (máximo 1 g)[c]	cada 8 h durante 10 días:

[a]Las pruebas farmacocinéticas y de sensibilidad para ribavirina no se han aplicado genéricamente para cada fiebre hemorrágica viral. La dosis intravenosa utilizada deriva de la que se demostró eficaz en la fiebre de Lassa. También se ha referido que la ribavirina oral es eficaz para diversas fiebres hemorrágicas virales, especialmente para la de Crimea-Congo, aunque se dispone de pocos datos controlados. Siempre que sea posible, se recomienda la vía intravenosa.
[b]El fármaco debe diluirse en 150 ml de solución salina al 0,9% e infundirse lentamente.
[c]Se ha de reducir la dosis en personas con insuficiencia renal significativa conocida (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min).

cesar el tratamiento, y escalofríos si la infusión es demasiado rápida. ZMapp™, combinación de tres anticuerpos monoclonales, es eficaz contra el virus del Ébola en primates no humanos.[15] También se ha empleado en régimen de uso compasivo en humanos, aunque aún no se han efectuado ensayos controlados que constaten su eficacia de modo concluyente. Otros tratamientos experimentales son TKM-Ébola (inhibidor del ARN), brincidofovir y favipiravir.

Diversos antivirales experimentales han mostrado actividad *in vitro* y, en ciertos casos, efectos beneficiosos en estudios animales. Se cuentan entre ellos varios análogos de nucleósidos, inhibidores de la *S*-adenosil-L-homocisteína hidrolasa, pequeños ARN de interferencia, oligómeros de fosfodiamidato morfolino, compuestos no codificantes, inhibidores de la tirosina cinasa y otras pequeñas moléculas.[16] El fármaco chino *chongcao shenkang* ha sido citado como eficaz en la fiebre hemorrágica con síndrome renal. Ninguno de estos medicamentos ha recibido hasta ahora autorización generalizada para tratamiento humano de fiebres hemorrágicas virales.

Tratamiento con plasma de convalecencia y anticuerpos

Aunque se cree que la inmunidad celular actúa como protección primaria en la mayoría de las fiebres hemorrágicas virales, se ha notificado que la transfusión de plasma de convalecencia, adecuadamente titulado, en los primeros 8 días de enfermedad reduce el índice de letalidad de la fiebre hemorrágica argentina del 15-30% a menos del 1%. Sin embargo, el abordaje se asocia a síndrome neurológico de fase de convalecencia, caracterizado por fiebre, signos cerebelosos y parálisis de pares craneales en el 10% de los tratados. En estudios animales se ha constatado que el plasma de convalecencia es también eficaz en la fiebre de Lassa, aunque solo si contiene títulos elevados de anticuerpos neutralizantes y si existe estrecha coincidencia entre los virus infectantes de donante y receptor. El plasma de convalecencia parece igualmente eficaz en la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y la del valle del Rift, aun sin disponer de datos controlados. El plasma o la sangre de convalecencia se ha administrado a numerosos pacientes con fiebre hemorrágica del Ébola, si bien su eficacia aún se desconoce. Dados los importantes retos médicos y logísticos del uso de plasma inmunitario de convalecencia, incluyendo el riesgo de contagio concomitante de otros patógenos de transmisión hemática, este abordaje se reserva para la fiebre hemorrágica argentina y para casos graves y resistentes en los que ribavirina no se contempla como opción. Numerosas preparaciones a base de anticuerpos mono y policlonales han arrojado resultados prometedores en modelos animales y es posible que pronto estén disponibles para ensayos sobre seguridad en humanos.

Coagulación e inmunomoduladores

Un creciente volumen de referencias bibliográficas indica que las alteraciones del equilibrio procoagulante-anticoagulante desempeñan un papel destacado en la mediación frente al shock séptico. Un escaso beneficio en cuanto a supervivencia (33%) se registró en monos tratados con rNAPc2, potente inhibidor recombinante experimental de la vía de coagulación del factor tisular/factor VIIa.

Diversos inmunomoduladores, como ibuprofeno, corticoesteroides, antifactor de necrosis tumoral α, inhibidores del óxido nítrico, estatinas e interleucinas, no han demostrado efectos positivos concluyentes en el tratamiento de la sepsis. En un reducido estudio, la interleucina 2 recombinante atenuó el grado de insuficiencia renal aguda en la fiebre hemorrágica con síndrome renal, aunque se precisan nuevos estudios antes de incorporarla a la asistencia estandarizada. Los ensayos clínicos sobre corticoesteroides en la fiebre hemorrágica con síndrome renal arrojaron resultados mixtos. Los corticoesteroides (p. ej., 200 mg/día de hidrocortisona divididos en 2 o 4 dosis/día o administrados en infusión continua) no se recomiendan, salvo con alto grado de sospecha de insuficiencia suprarrenal, falta de mantenimiento de la presión arterial a pesar de una correcta reposición de líquidos y administración de vasopresores o sospecha de edema cerebral.

Abordaje del embarazo

El legrado uterino en embarazadas afectadas parece reducir la mortalidad materna y debe tomarse en consideración, dadas las tasas extremadamente altas de mortalidad tanto materna como fetal asociadas a fiebre hemorrágica viral. Sin embargo, la intervención ha de efectuarse con la máxima precaución, por su elevado riesgo de potencial transmisión hospitalaria. Aunque está técnicamente contraindicado durante el embarazo (categoría X de la Food and Drug Administration), el uso de la ribavirina puede contemplarse, en consulta con la paciente, ya que puede salvar la vida de madres con fiebre hemorrágica viral en las que el medicamento resulta eficaz (v. tablas 381-2 y 381-5).

Otras consideraciones

Por vía oral o parenteral, fármacos como paracetamol, tramadol, opiáceos y otros analgésicos se utilizan según las necesidades para controlar el dolor (v. tablas 30-4 y 30-5), ajustando las dosis según sea preciso en la insuficiencia hepática. El uso de salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos ha de evitarse ante el riesgo de hemorragia. Se recomienda tratamiento profiláctico de úlceras gastroduodenales agudas con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H_2 de la histamina (v. tabla 138-1). A menudo está justificado el uso de antieméticos, como las fenotiacinas. Las convulsiones suelen abordarse con tratamiento estándar (cap. 403).

PREVENCIÓN

Aislamiento de pacientes, equipo de protección personal y precauciones de enfermería

Las precauciones de enfermería de barrera normales para evitar la exposición parenteral y por gotículas a sangre y líquidos corporales suelen bastar en la mayoría de los casos. No obstante, cuando se sospecha el diagnóstico, se ha de pasar al nivel de «precauciones para fiebre hemorrágica viral», como aislamiento del paciente y uso de mascarillas quirúrgicas, pantallas faciales, guantes dobles, bata, cubrecabeza y cubrecalzado y delantales protectores.[17] Si es posible, es prudente ubicar al paciente en una habitación con presión negativa, aunque no son precisas cámaras de aislamiento hermético. En entornos al aire libre se han de disponer en las camas mosquiteras y entre ellas biombos de separación, ambos tratados con insecticida para prevenir el contagio de virus transmitidos por artrópodos. El acceso al paciente ha de limitarse a un determinado número de integrantes del personal sanitario y la familia, convenientemente designados, con instrucciones y formación específicas sobre las directrices de control de la infección y el uso de equipo de protección personal. Las precauciones frente a aerosolización de pequeñas partículas han de aplicarse cuando se efectúan intervenciones que generen aerosoles, como la intubación endotraqueal. Se aconseja la desinfección con lejía u otros desinfectantes comercialmente disponibles y la inactivación química o térmica de excreciones humanas.

Seguimiento de contactos

La presentación temprana inespecífica de fiebres hemorrágicas virales plantea un importante problema desde el punto de vista de la vigilancia epidemiológica. Por fortuna, la reducida tasa de ataques secundarios favorece la aplicación de medidas de apoyo, incluso cuando los casos no se reconocen antes de la pertinente aplicación de medidas de aislamiento. Por otra parte, dado que los casos leves, incluso más difíciles de reconocer, no suelen ser muy infecciosos, es improbable que el diagnóstico erróneo o retardado plantee problemas desde el punto de vista del control de la infección.

Las personas que mantienen contacto directo sin protección con un paciente durante la fase sintomática de una fiebre hemorrágica viral comunicable de humano a humano deben ser controladas a diario ante eventuales evidencias de enfermedad durante la máxima duración del período de incubación, comenzando a partir del último de los contactos (v. tabla 381-2). Ante la generalmente baja tasa de ataque secundario, exceptuando al personal sanitario, el seguimiento, las pruebas de laboratorio y la profilaxis postexposición sistemáticos en los contactos ocasionales no están indicados. Todas las personas en contacto con el paciente han de tomarse la temperatura a diario y registrarla convenientemente. Aun en ausencia de falta de indicios de contagio durante el período de incubación, suele recomendarse que las personas expuestas eviten contactos estrechos con las personas con las que conviven, en lo que respecta a mantenimiento de relaciones sexuales, besos o uso compartido de utensilios durante dicho período de incubación. El confinamiento de personas asintomáticas no está justificado, aunque quienes desarrollan fiebre u otros signos y síntomas indicativos de fiebre hemorrágica viral han de ser aislados de inmediato hasta descartar el diagnóstico.

Vacunas

Las vacunas contra las fiebres hemorrágicas virales se encuentran en diversas fases de desarrollo. La vacuna viva atenuada 17D contra la fiebre amarilla ofrece, en general, excelentes protección y perfil de seguridad, a pesar de la reciente identificación de ocasionales episodios adversos graves en ancianos.[A3] La vacunación previa confirmada con 17D debe descartar en esencia el diagnóstico de fiebre amarilla, a no ser que el paciente sufriera inmunodepresión en el momento de la vacunación. Candid 1, vacuna viva atenuada altamente eficaz, se aplica a la fiebre hemorrágica argentina,[A4] estando autorizada solo en ese país. Candid 1 también puede ser eficaz contra la fiebre hemorrágica boliviana, pero

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

no protege de otros arenavirus. Cabe la posibilidad de que vacunas experimentales contra la fiebre hemorrágica con síndrome renal, fiebre del valle del Rift, fiebre hemorrágica de Omsk y enfermedad del bosque de Kyasanur den resultado, aunque en su mayor parte no se han probado de forma generalizada, no han sido aprobadas y no se encuentran aún disponibles. Varias vacunas candidatas han demostrado recientemente su eficacia en modelos animales contra los virus del Ébola, Marburg y Lassa.[18] Asimismo, hay varios ensayos clínicos en curso de vacunas contra el Ébola, con resultados preliminares que apuntan a posible generación de inmunogenicidad.[19]

Profilaxis postexposición

La profilaxis postexposición ha de considerarse solo en personas con exposición diferenciada de alto riesgo, definida como: 1) penetración de la piel con un instrumento cortante contaminado (p. ej., lesión punzante); 2) exposición de membranas mucosas o piel con discontinuidad a sangre o líquidos corporales (p. ej., salpicadura de sangre a ojos o boca); 3) participación en intervenciones de urgencia sin equipo de protección personal apropiado (p. ej., reanimación tras parada cardíaca, intubación o succión), y 4) contacto prolongado (de horas) y continuado en ambiente cerrado sin equipo de protección personal apropiado. Los pacientes más infecciosos son los que presentan afectación grave, habitualmente en la fase tardía de la enfermedad. No es necesaria la profilaxis cuando la única exposición se produce durante la incubación o cuando ha remitido la fiebre.

La profilaxis postexposición con ribavirina oral se ha recomendado para la fiebre de Lassa, otras infecciones por arenavirus y la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, aunque no se dispone de datos sistemáticos sobre su eficacia y es posible que ciertos efectos secundarios menores se confundan con signos iniciales de enfermedad.[20] La administración de ribavirina oral ha de comenzar inmediatamente después de la exposición, pero no antes de una decisión al respecto acordada entre paciente y médico. El fármaco debe tomarse con alimento, registrándose la hemoglobina basal, el hematocrito, las concentraciones de bilirrubina y creatinina y ajustando el tratamiento o reconsiderándolo en caso de anemia o insuficiencia renal significativas.

El plasma de convalecencia se administra como profilaxis postexposición para la fiebre hemorrágica argentina. En este tipo de profilaxis hay varias vacunas experimentales, anticuerpos monoclonales y otros compuestos que han demostrado su eficacia en modelos animales, especialmente para infecciones por filovirus, aunque aún no se ha aprobado su uso en humanos.

Control de reservorios y vectores

La evitación del contacto con murciélagos, sobre todo al entrar en cuevas o minas en áreas endémicas, es una medida preventiva esencial del contagio por el virus del Ébola y de Marburg. Para mineros y personas que trabajan en entornos similares está indicado el uso de equipo de protección personal. Se ha de eludir, asimismo, la exposición a sangre, líquidos corporales o carne de animales salvajes, especialmente primates no humanos.

Para virus transmitidos por roedores cuyos reservorios suelen colonizar los asentamientos humanos, se recomienda la mejora de la «higiene del entorno de las aldeas», eliminando acumulaciones de residuos o alimentos a la intemperie o los orificios que permitan la entrada de los roedores en las viviendas. La prevención frente a virus de la fiebre hemorrágica transmitidos por mosquitos se basa en buena medida en el control de los del género *Aedes* en las viviendas y en su entorno, fundamentalmente por erradicación de contenedores de agua potable estancada, que sirvan como hábitat para las larvas, y mediante uso de redes protectoras en ventanas y puertas, mosquiteras tratadas con insecticida, indumentaria protectora y uso de repelentes de insectos e insecticidas en aerosol en espacios cerrados. Medidas análogas protegen de las picaduras de garrapata.

PRONÓSTICO

La evolución clínica de la fiebre hemorrágica viral es en general rápida. En casos mortales, el fallecimiento suele sobrevenir a los 7-10 días del inicio de los síntomas en la infección por filovirus y en torno a las 2 semanas en la generada por arenavirus y otros grupos virales. Habitualmente la muerte no se produce por exanguinación directa y la hemorragia externa es minoritaria. La mayor parte de los decesos obedecen a un proceso inflamatorio intenso semejante al shock séptico (cap. 108), cuando un volumen intravascular eficaz insuficiente induce hipotensión, disfunción celular e insuficiencia sistémica multiorgánica.

Entre los indicadores habituales de mal pronóstico se cuentan shock, hemorragia, manifestaciones neurológicas, altos niveles de viremia (o marcadores indirectos de antígenos o copias genómicas), altas concentraciones de aspartato aminotransferasa (> 150 UI/l) y embarazo, sobre todo en el tercer trimestre, en el que la mortalidad materna y fetal supera el 90%.

Sin embargo, también se han referido casos leves, incluso asintomáticos, de fiebres hemorrágicas virales, en principio consideradas entre las más virulentas. Las razones de tal heterogeneidad son en buena parte desconocidas, aunque se han apuntado entre ellas las diferencias en la vía y la dosis de infección, las enfermedades concomitantes y la predisposición genética.

Los supervivientes no suelen padecer secuelas patentes a largo plazo. Notables excepciones son la sordera, presente en hasta el 30% de los supervivientes de fiebre de Lassa y, ocasionalmente, de fiebre hemorrágica venezolana, y la retinopatía óptica con pérdida de visión propia de quienes han sufrido fiebre del valle del Rift. En cualquier caso, la convalecencia puede ser prolongada, en especial por las fiebres hemorrágicas del Ébola y Marburg, con mialgia, artralgia, anorexia, pérdida de peso, alopecia, pancreatitis, uveítis y orquitis, hasta 1 año después de la infección. Entre los efectos psicológicos se cuentan irritabilidad significativa, depresión, trastorno por estrés postraumático y estigmatización social. En el caso del virus del Ébola, las tasas de mortalidad han alcanzado el 70% en África Occidental.[21] En cambio, una proporción muy elevada de pacientes tratados en EE. UU. y Europa con atención sintomática moderna y tratamientos experimentales han sobrevivido.[22] Dado que estos últimos pacientes han recibido tratamientos múltiples combinados de forma no controlada, no ha sido posible evaluar la eficacia de cada abordaje concreto.

El tratamiento clínico durante la convalecencia comprende compresas calientes, paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, cosméticos, estimulantes del crecimiento capilar, ansiolíticos, antidepresivos y apoyo nutricional y psicológico. La uveítis en pacientes recuperados de la fiebre hemorrágica del Ébola, recientemente renombrada como enfermedad por el virus del Ébola, responde a los esteroides tópicos y la atropina.

Dado que el estado clínico del paciente y la infectividad suelen correlacionarse con el nivel de viremia, cabe suponer que los pacientes que se recuperan de la enfermedad aguda han erradicado dicha viremia y pueden ser dados de alta sin riesgo de ulterior transmisión del virus en su domicilio. Las pruebas de RT-PCR en sangre y otros líquidos corporales han revelado en ocasiones ácidos nucleicos residuales, aunque su significación está poco clara en ausencia de confirmación de la presencia del virus infeccioso por cultivo celular. La eliminación del virus puede retrasarse semanas o meses en ciertas localizaciones protegidas inmunológicamente, como sistema nervioso central, cámaras del ojo y gónadas, siendo estas últimas motivo de infrecuentes casos de transmisión sexual meses después de la recuperación de la enfermedad aguda. Por ello se recomiendan la abstinencia sexual o el uso de preservativos hasta 3 meses después de la recuperación del cuadro agudo. Aunque no se han constatado casos de contagio por uso común de aseos e inodoros o por contacto con secreciones oculares, resulta prudente evitar el contacto con cualquier líquido potencialmente infectado y proceder a lavado de manos regular. Salvo que no haya recurso, la lactancia materna debe evitarse durante la convalecencia.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 1991;164:1119-1127.

A2. Koksal I, Yilmaz G, Aksoy F, et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol*. 2010;47:65-68.

A3. Gotuzzo E, Yactayo S, Cordova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:434-444.

A4. Enria DA, Ambrosio AM, Briggiler AM, et al. Candid#1 vaccine against Argentine hemorrhagic fever produced in Argentina. Immunogenicity and safety. *Medicina (B Aires)*. 2010;70:215-222.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

382

ARBOVIRUS CAUSANTES DE SÍNDROMES FEBRILES Y EXANTEMÁTICOS

STANLEY J. NAIDES

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FIEBRE DE COLORADO TRANSMITIDA POR GARRAPATAS

DEFINICIÓN

La fiebre de Colorado transmitida por garrapatas (fiebre de las montañas, fiebre de las montañas americanas) es una enfermedad febril aguda, a menudo de curación espontánea y normalmente bifásica; es frecuente en zonas de las Montañas Rocosas, las cordilleras de Sierra Nevada y Wasatch y las montañas Black Hills.[1] El virus se transmite por la picadura de la garrapata de caparazón duro *Dermacentor andersoni* (garrapata de la madera de las Montañas Rocosas), y la distribución de la enfermedad

booksmedicos.org

no protege de otros arenavirus. Cabe la posibilidad de que vacunas experimentales contra la fiebre hemorrágica con síndrome renal, fiebre del valle del Rift, fiebre hemorrágica de Omsk y enfermedad del bosque de Kyasanur den resultado, aunque en su mayor parte no se han probado de forma generalizada, no han sido aprobadas y no se encuentran aún disponibles. Varias vacunas candidatas han demostrado recientemente su eficacia en modelos animales contra los virus del Ébola, Marburg y Lassa.[18] Asimismo, hay varios ensayos clínicos en curso de vacunas contra el Ébola, con resultados preliminares que apuntan a posible generación de inmunogenicidad.[19]

Profilaxis postexposición

La profilaxis postexposición ha de considerarse solo en personas con exposición diferenciada de alto riesgo, definida como: 1) penetración de la piel con un instrumento cortante contaminado (p. ej., lesión punzante); 2) exposición de membranas mucosas o piel con discontinuidad a sangre o líquidos corporales (p. ej., salpicadura de sangre a ojos o boca); 3) participación en intervenciones de urgencia sin equipo de protección personal apropiado (p. ej., reanimación tras parada cardíaca, intubación o succión), y 4) contacto prolongado (de horas) y continuado en ambiente cerrado sin equipo de protección personal apropiado. Los pacientes más infecciosos son los que presentan afectación grave, habitualmente en la fase tardía de la enfermedad. No es necesaria la profilaxis cuando la única exposición se produce durante la incubación o cuando ha remitido la fiebre.

La profilaxis postexposición con ribavirina oral se ha recomendado para la fiebre de Lassa, otras infecciones por arenavirus y la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, aunque no se dispone de datos sistemáticos sobre su eficacia y es posible que ciertos efectos secundarios menores se confundan con signos iniciales de enfermedad.[20] La administración de ribavirina oral ha de comenzar inmediatamente después de la exposición, pero no antes de una decisión al respecto acordada entre paciente y médico. El fármaco debe tomarse con alimento, registrándose la hemoglobina basal, el hematocrito, las concentraciones de bilirrubina y creatinina y ajustando el tratamiento o reconsiderándolo en caso de anemia o insuficiencia renal significativas.

El plasma de convalecencia se administra como profilaxis postexposición para la fiebre hemorrágica argentina. En este tipo de profilaxis hay varias vacunas experimentales, anticuerpos monoclonales y otros compuestos que han demostrado su eficacia en modelos animales, especialmente para infecciones por filovirus, aunque aún no se ha aprobado su uso en humanos.

Control de reservorios y vectores

La evitación del contacto con murciélagos, sobre todo al entrar en cuevas o minas en áreas endémicas, es una medida preventiva esencial del contagio por el virus del Ébola y de Marburg. Para mineros y personas que trabajan en entornos similares está indicado el uso de equipo de protección personal. Se ha de eludir, asimismo, la exposición a sangre, líquidos corporales o carne de animales salvajes, especialmente primates no humanos.

Para virus transmitidos por roedores cuyos reservorios suelen colonizar los asentamientos humanos, se recomienda la mejora de la «higiene del entorno de las aldeas», eliminando acumulaciones de residuos o alimentos a la intemperie o los orificios que permitan la entrada de los roedores en las viviendas. La prevención frente a virus de la fiebre hemorrágica transmitidos por mosquitos se basa en buena medida en el control de los del género *Aedes* en las viviendas y en su entorno, fundamentalmente por erradicación de contenedores de agua potable estancada, que sirvan como hábitat para las larvas, y mediante uso de redes protectoras en ventanas y puertas, mosquiteras tratadas con insecticida, indumentaria protectora y uso de repelentes de insectos e insecticidas en aerosol en espacios cerrados. Medidas análogas protegen de las picaduras de garrapata.

PRONÓSTICO

La evolución clínica de la fiebre hemorrágica viral es en general rápida. En casos mortales, el fallecimiento suele sobrevenir a los 7-10 días del inicio de los síntomas en la infección por filovirus y en torno a las 2 semanas en la generada por arenavirus y otros grupos virales. Habitualmente la muerte no se produce por exanguinación directa y la hemorragia externa es minoritaria. La mayor parte de los decesos obedecen a un proceso inflamatorio intenso semejante al shock séptico (cap. 108), cuando un volumen intravascular eficaz insuficiente induce hipotensión, disfunción celular e insuficiencia sistémica multiorgánica.

Entre los indicadores habituales de mal pronóstico se cuentan shock, hemorragia, manifestaciones neurológicas, altos niveles de viremia (o marcadores indirectos de antígenos o copias genómicas), altas concentraciones de aspartato aminotransferasa (> 150 UI/l) y embarazo, sobre todo en el tercer trimestre, en el que la mortalidad materna y fetal supera el 90%.

Sin embargo, también se han referido casos leves, incluso asintomáticos, de fiebres hemorrágicas virales, en principio consideradas entre las más virulentas. Las razones de tal heterogeneidad son en buena parte desconocidas, aunque se han apuntado entre ellas las diferencias en la vía y la dosis de infección, las enfermedades concomitantes y la predisposición genética.

Los supervivientes no suelen padecer secuelas patentes a largo plazo. Notables excepciones son la sordera, presente en hasta el 30% de los supervivientes de fiebre de Lassa y, ocasionalmente, de fiebre hemorrágica venezolana, y la retinopatía óptica con pérdida de visión propia de quienes han sufrido fiebre del valle del Rift. En cualquier caso, la convalecencia puede ser prolongada, en especial por las fiebres hemorrágicas del Ébola y Marburg, con mialgia, artralgia, anorexia, pérdida de peso, alopecia, pancreatitis, uveítis y orquitis, hasta 1 año después de la infección. Entre los efectos psicológicos se cuentan irritabilidad significativa, depresión, trastorno por estrés postraumático y estigmatización social. En el caso del virus del Ébola, las tasas de mortalidad han alcanzado el 70% en África Occidental.[21] En cambio, una proporción muy elevada de pacientes tratados en EE. UU. y Europa con atención sintomática moderna y tratamientos experimentales han sobrevivido.[22] Dado que estos últimos pacientes han recibido tratamientos múltiples combinados de forma no controlada, no ha sido posible evaluar la eficacia de cada abordaje concreto.

El tratamiento clínico durante la convalecencia comprende compresas calientes, paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, cosméticos, estimulantes del crecimiento capilar, ansiolíticos, antidepresivos y apoyo nutricional y psicológico. La uveítis en pacientes recuperados de la fiebre hemorrágica del Ébola, recientemente renombrada como enfermedad por el virus del Ébola, responde a los esteroides tópicos y la atropina.

Dado que el estado clínico del paciente y la infectividad suelen correlacionarse con el nivel de viremia, cabe suponer que los pacientes que se recuperan de la enfermedad aguda han erradicado dicha viremia y pueden ser dados de alta sin riesgo de ulterior transmisión del virus en su domicilio. Las pruebas de RT-PCR en sangre y otros líquidos corporales han revelado en ocasiones ácidos nucleicos residuales, aunque su significación está poco clara en ausencia de confirmación de la presencia del virus infeccioso por cultivo celular. La eliminación del virus puede retrasarse semanas o meses en ciertas localizaciones protegidas inmunológicamente, como sistema nervioso central, cámaras del ojo y gónadas, siendo estas últimas motivo de infrecuentes casos de transmisión sexual meses después de la recuperación de la enfermedad aguda. Por ello se recomiendan la abstinencia sexual o el uso de preservativos hasta 3 meses después de la recuperación del cuadro agudo. Aunque no se han constatado casos de contagio por uso común de aseos e inodoros o por contacto con secreciones oculares, resulta prudente evitar el contacto con cualquier líquido potencialmente infectado y proceder a lavado de manos regular. Salvo que no haya recurso, la lactancia materna debe evitarse durante la convalecencia.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 1991;164:1119-1127.

A2. Koksal I, Yilmaz G, Aksoy F, et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. *J Clin Virol*. 2010;47:65-68.

A3. Gotuzzo E, Yactayo S, Cordova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:434-444.

A4. Enria DA, Ambrosio AM, Briggiler AM, et al. Candid#1 vaccine against Argentine hemorrhagic fever produced in Argentina. Immunogenicity and safety. *Medicina (B Aires)*. 2010;70:215-222.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

382

ARBOVIRUS CAUSANTES DE SÍNDROMES FEBRILES Y EXANTEMÁTICOS

STANLEY J. NAIDES

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FIEBRE DE COLORADO TRANSMITIDA POR GARRAPATAS

DEFINICIÓN

La fiebre de Colorado transmitida por garrapatas (fiebre de las montañas, fiebre de las montañas americanas) es una enfermedad febril aguda, a menudo de curación espontánea y normalmente bifásica; es frecuente en zonas de las Montañas Rocosas, las cordilleras de Sierra Nevada y Wasatch y las montañas Black Hills.[1] El virus se transmite por la picadura de la garrapata de caparazón duro *Dermacentor andersoni* (garrapata de la madera de las Montañas Rocosas), y la distribución de la enfermedad

booksmedicos.org

se corresponde con la del vector. Otros *Coltivirus,* como los virus Salmon River, Eyach, Banna, Beijing y Gansu, se han asociado a enfermedad en los seres humanos.

Organismo patógeno

El organismo causal, el virus de la fiebre de Colorado transmitida por garrapatas, pertenece al género *Coltivirus,* de la familia *Reoviridae. Coltivirus* tiene un genoma de 12 segmentos de ARN bicatenario. El virus de la fiebre de Colorado transmitida por garrapatas es el prototipo de este grupo.

EPIDEMIOLOGÍA

D. andersoni se encuentra en zonas situadas entre 1.200 y 3.000 m de altitud. Los cambios estacionales de temperatura influyen en su distribución, de modo que el vector se encuentra en cotas más altas en las estaciones cálidas y en cotas más bajas en las estaciones frías. La infección de seres humanos suele ocurrir durante actividades recreativas al aire libre en estas áreas. De forma ocasional se producen infecciones en áreas no endémicas por garrapatas exportadas de regiones endémicas en la ropa, equipos de montaña o equipajes. Las infecciones suelen tener lugar entre marzo y septiembre, cuando las garrapatas adultas son más abundantes, lo que ocurre en los hábitats meridionales más secos y rocosos favorables a los pequeños roedores huéspedes (ardillas listadas, ardillas terrestres y marmotas), con protección de la maleza, madrigueras y humedad para las garrapatas. El virus de la fiebre de Colorado por garrapatas se encuentra en garrapatas ninfas y adultas, que hibernan sobre los roedores huéspedes en los que la viremia persiste durante semanas o meses. En las zonas endémicas, hasta el 14% de las garrapatas *D. andersoni* son portadoras del virus. Los seres humanos son huéspedes accidentales. Desde 1992 se han notificado menos de 50 casos al año en Colorado. El número real de casos es probablemente mucho mayor, e incluye casos asintomáticos, leves y casos no notificados.

El área geográfica de la fiebre de Colorado por garrapata puede ser más extensa que la ya conocida de las zonas endémicas montañosas. En California se han confirmado serológicamente casos que se han atribuido al virus S1-14-03, que está relacionado con el virus de la fiebre de Colorado por garrapatas, y que se transmite por *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro americano). El virus Salmon River causa una enfermedad semejante a la fiebre de Colorado por garrapatas en balseros del río Salmon en Idaho. Otro virus similar, el virus Eyach, se ha asociado a una enfermedad neurológica en Francia y Alemania y se ha aislado de las garrapatas del ciervo *Ixodes ricinus* e *Ixodes ventalloi.* Casos aislados de fiebre de Colorado transmitida por garrapatas se han notificado en China continental.

BIOPATOLOGÍA

El virus de la fiebre de Colorado por garrapatas se replica en las células madre $CD34^+$ de la médula ósea y causa leucopenia y trombocitopenia de leves a moderadas. El virus también se replica en precursores eritrocíticos diferenciados y puede detectarse en eritrocitos circulantes hasta 4 semanas después de la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes refieren un contacto o picadura de garrapata en el 90% de los casos, pero no hay una reacción local apreciable en la picadura. Tras un período de incubación medio de 3-4 días (que puede oscilar entre 0 y 14 días) aparece de forma brusca fiebre, junto con malestar general, escalofríos, mialgias, debilidad muscular, cefalea, fotofobia, dolor retroorbitario e hiperestesia cutánea. Puede haber hiperemia conjuntival y orofaríngea, enantema en paladar, linfadenopatía y esplenomegalia. La ausencia de síntomas notables respiratorios y gastrointestinales ayuda a excluir otras enfermedades febriles. Un exantema petequial o maculopapular, que aparece en el 15% de los pacientes, puede confundirse con la erupción de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 327). La enfermedad tiene un patrón febril en forma de silla de montar que consiste en la resolución de la fiebre inicial dentro de la primera semana y una recrudescencia posterior tras un paréntesis de 2-3 días. Puede ocurrir un tercer episodio de fiebre.

Pasados 5-6 días desde el inicio de la enfermedad el paciente tiene leucopenia y puede desarrollar una trombocitopenia y anemia leves.

En los adultos pueden aparecer complicaciones, como miocarditis, neumonitis, hepatitis, orquitis y epididimitis, y hasta en el 10% de las infecciones infantiles puede producirse meningitis aséptica o encefalitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico se confirma por la demostración del genoma del virus de la fiebre de Colorado por garrapatas o de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M específicos en la fase aguda. El genoma viral puede detectarse en sangre o coágulos de sangre hasta 6 semanas después de la infección mediante métodos de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Pueden detectarse viriones en eritrocitos circulantes mediante anticuerpos marcados con inmunofluorescencia. Los anticuerpos IgM antivirus de la fiebre de Colorado por garrapatas pueden determinarse por el análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) de captura de anticuerpos o con fijación del complemento. Los análisis de neutralización del virus con células Vero o BHK-21 han sido útiles.

Puede ser difícil distinguir la fiebre de Colorado por garrapatas y la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 327) antes de la aparición del típico exantema de esta última. Sin embargo, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas no presenta el patrón de fiebre en silla de montar y es unas 20 veces menos frecuente que la fiebre de Colorado por garrapatas en la zona endémica del oeste de EE. UU.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es sintomático. El ácido acetilsalicílico está contraindicado para evitar complicaciones por trombocitopenia.

PRONÓSTICO

Tras la remisión de la fiebre puede persistir una debilidad y malestar general durante semanas o meses. Los pacientes mayores tardan en recuperarse. El 70% de los pacientes mayores de 30 años pueden sentir fatiga hasta 3 semanas después de la fiebre, mientras que los niños y adolescentes se recuperan completamente en 1 semana. Se han comunicado ejemplos raros de transmisión materno-fetal. Finalmente, la recuperación es completa, excepto cuando el curso de la enfermedad se complica por lesiones neurológicas. Los pacientes con esta enfermedad deben abstenerse de donar sangre durante 6 meses.

DENGUE

DEFINICIÓN

El dengue es una enfermedad febril aguda que se caracteriza por un intenso dolor muscular y articular, exantema, malestar general y linfoadenopatía. La intensidad de los dolores musculoesqueléticos ha dado lugar al sobrenombre de *fiebre quebrantahuesos.* El dengue se da en los climas tropicales y subtropicales del Caribe, América Central y del Sur, Asia y África. La zona endémica para el mosquito se extiende por el sureste de EE. UU., donde el dengue reapareció en la década de los ochenta. Después de la Segunda Guerra Mundial, una pandemia mundial se ha asociado a la relajación de los programas de control de los mosquitos, extensión de las poblaciones humanas en entornos rurales, incremento de los viajes aéreos, deterioro de las infraestructuras sanitarias públicas y calentamiento global. Más de 200 millones de personas se infectan de dengue anualmente en el mundo.[2]

Organismo patógeno

El virus del dengue pertenece la familia *Flaviviridae,* que agrupa a virus con genoma de ARN monocatenario, con envoltura lipídica, y un diámetro aproximado de 50 nm. Se conocen cuatro serotipos de dengue: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. No hay protección cruzada entre los serotipos, de modo que las personas pueden tener dengue después de haber sido infectadas con un virus de otro serotipo. La infección con un segundo serotipo sitúa a la persona en situación de riesgo de desarrollar la fiebre de dengue hemorrágica (cap. 381).

EPIDEMIOLOGÍA

El dengue se transmite a los seres humanos por la picadura de la hembra de los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus. A. albopictus* se ha convertido en la plaga dominante de mosquitos en muchos centros urbanos. Los miembros de las dos especies de mosquitos adquieren el virus del dengue al picar a los seres humanos, normalmente durante el día. Los mosquitos se crían en aguas estancadas alrededor de las viviendas humanas; normalmente no se encuentran en el interior de la selva. En el huésped humano, el virus del dengue puede alcanzar títulos superiores a 10^8 dosis infectivas medias/ml. El mosquito se infecta al alimentarse de un huésped viral. El virus sigue replicándose en el epitelio del intestino medio y las glándulas salivales de las hembras de los mosquitos, las cuales se hacen infecciosas para el resto de su vida. Al cabo de 8-12 días de la infección inicial, las glándulas salivales del mosquito se infectan por el virus, que se excreta con la saliva durante la siguiente ingestión de sangre del mosquito. Un mosquito dado puede infectar a varias personas teniendo en cuenta su alimentación caprichosa: un leve movimiento del huésped interrumpe su comida, tras lo cual vuelve al huésped original o bien a otro. Se han demostrado ciclos vitales zoonóticos en primates no humanos (es decir, chimpancés, gibones y macacos) y especies de *Aedes* que habitan el dosel de la selva en el oeste de África y Malasia.

El período de incubación suele ser de 4-7 días, pero puede variar entre 3 y 14 días. Durante los brotes en el sureste de EE. UU. y Puerto Rico el riesgo de infección puede llegar hasta el 79% en huéspedes no infectados, y la enfermedad clínica puede desarrollarse en hasta el 20% de los mismos. La inmunidad frente al virus del serotipo infectante es probablemente de por vida, pero las personas siguen siendo susceptibles a virus de los restantes serotipos. Los picos de transmisión se producen después del aumento de las precipitaciones, cuando el agua de lluvia recogida en los contenedores domésticos permite la expansión de las poblaciones de mosquitos. Las epidemias tienden a ocurrir en ciclos de 3-5 años, pero casos interepidémicos se producen con cierta regularidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El dengue es un riesgo especial para las personas que visitan los trópicos y es una causa destacada de morbimortalidad pediátrica en áreas endémicas.[3] La globalización y el cambio climático han contribuido a la expansión de su hábitat. En un estudio de personas que en la actualidad habitan en EE. UU., pero que nacieron, vivieron o estuvieron en países endémicos de dengue, el 19% presentaban anticuerpos IgG contra él, aunque el 85% carecían de antecedentes clínicos de dengue. El dengue causa alrededor del 2% de las enfermedades febriles en viajeros que regresan a EE. UU.

BIOPATOLOGÍA

El dengue hemorrágico (cap. 381) y el síndrome de shock por dengue son formas de reinfección por el virus del dengue que se caracterizan por la permeabilidad capilar y hemorragia. La infección anterior por un serotipo alternativo permite que los anticuerpos frente al serotipo previo se combinen con antígenos del nuevo virus infectante. Aunque los anticuerpos generados tras la primera infección no son neutralizantes para la segunda, sí permiten una mayor captación mediada por anticuerpos por parte de los macrófagos, lo que activa estas células y provoca un aumento de la replicación del virus y de la carga viral. La excreción por los macrófagos de mediadores inflamatorios vasoactivos da lugar a extravasación vascular que, si es grave, puede causar un estado de shock. Puede producirse una hinchazón de las células endoteliales y edema perivascular. Pocas veces el síndrome de shock por dengue ocurre en la primoinfección. La variación de la capacidad de las estirpes del virus para inducir anticuerpos estimuladores, así como las diferencias en cuanto a virulencia, pueden explicar las discordancias en el comportamiento clínico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por el virus del dengue suele ser asintomática. Cuando es sintomático, el dengue puede manifestarse como dengue clásico, fiebre hemorrágica por dengue o síndrome de shock por dengue. Los pacientes pueden manifestar también una enfermedad leve inespecífica con fiebre, anorexia y cefalea.

El dengue clásico, que normalmente se manifiesta en niños mayores y adultos no indígenas, se caracteriza por un inicio brusco de fiebre, intensa cefalea frontal, dolor retroorbitario, mialgias y, en muchos casos, náuseas, vómitos, exantema, linfadenopatías y artralgias.[4] Los pacientes pueden experimentar una debilidad generalizada, alteraciones del gusto, escalofríos violentos e hiperestesia cutánea. El dengue clásico es autolimitado, pero algunos pacientes progresan a la fiebre hemorrágica dengue o al síndrome de shock por dengue, que se caracteriza por extravasación capilar, hipotensión, estrechamiento de la presión diferencial y shock. El dengue en el embarazo puede ser grave.[5]

En la exploración física se observa fiebre, bradicardia relativa, hiperemia de la esclerótica, dolor ocular a la presión e hiperemia faríngea. El primer o segundo día de la enfermedad aparece un exantema macular transitorio. A los 2-3 días del inicio de la enfermedad, la fiebre y otros síntomas pueden mejorar. La fiebre suele ser bifásica, aunque no siempre. Tras un paréntesis de 2 días la fiebre y otros síntomas se recrudecen, aunque con menor intensidad. Puede aparecer una linfadenopatía generalizada no dolorosa al tacto de las regiones cervicales posteriores, epitrocleares e inguinales. El exantema también recidiva y aparece como unas motas pálidas de 2-5 mm rodeadas de un eritema que de forma ocasional pueden ir acompañadas de disestesias con quemazón a nivel palmoplantar. El exantema puede descamarse.

DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico diferencial, recopilar los antecedentes adecuados de los viajes y de las enfermedades ocurridas en la comunidad puede ayudar a considerar la presencia de dengue. En las infecciones por los virus DEN-1, DEN-2 y DEN-3, la viremia tiene la intensidad adecuada para permitir el aislamiento del virus. En el caso de las infecciones por el virus DEN-4, la viremia suele ser menos intensa y más difícil de detectar por inoculación de células de mosquito *in vitro*. Los anticuerpos IgM aparecen 3-5 días después de la infección. Los anticuerpos IgG aparecen 9-10 días tras la infección. La reactividad cruzada con otros flavivirus impide hacer el diagnóstico específico de serotipos. Los análisis de neutralización con inhibición de la hemaglutinación son más específicos y la fijación del complemento en suero emparejados de la fase aguda y de convalecencia son útiles. Se dispone de análisis basados en PCR.

Al segundo día de fiebre se desarrolla una leucopenia, cayendo hasta un mínimo de 1.000-2.000 células/ml hacia los 5-6 días, y se asocia con granulocitopenia. En la fiebre hemorrágica dengue, la trombocitopenia es inferior a 100.000 plaquetas/ml y es característico un tiempo de protrombina aumentado.[6] Se puede detectar una proteinuria de ligera a moderada con presencia de unos pocos cilindros. Los niveles de aspartato-aminotransferasa pueden estar elevados.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

Tto

El dengue clásico se resuelve de forma abrupta en 5-7 días, pero la fatiga y la depresión pueden durar semanas; la supervivencia es habitual. El pronóstico del dengue hemorrágico (cap. 381) y del síndrome de shock por dengue depende de que se haga un diagnóstico precoz y de la implantación de medidas sintomáticas tempranas. El tratamiento es sintomático y consiste en antipiréticos y analgésicos. La reanimación inicial de los pacientes con shock (cap. 106) mediante soluciones de cristaloides y coloidales está indicada en pacientes con síndrome de shock por dengue moderadamente grave. El plasma fresco congelado y los hemoderivados se emplean a demanda.

Una nueva vacuna tetravalente contra el dengue previene unos dos tercios de los casos y el 95% de los más graves.[A1] La mayoría de los infectados se recuperan completamente, aunque la mortalidad global aproximada es del 1%, por el mal pronóstico del shock y la fiebre hemorrágica por dengue (cap. 381).

VIRUS DE LA FIEBRE DEL NILO OCCIDENTAL

DEFINICIÓN

La fiebre del Nilo Occidental es una enfermedad febril aguda acompañada de malestar general, exantema, cefalea, mialgias y linfadenopatías. La infección implica un ciclo de transmisión del virus ave-mosquito-ser humano.[7] La viremia se desarrolla en todas las variedades de aves. Pueden infectarse por el virus los murciélagos, gatos, ardillas listadas, conejos domésticos, caballos, mofetas, ardillas, perros, ovejas, llamas y alpacas.

Organismo patógeno

El virus del Nilo Occidental es el flavivirus más extendido por el mundo, que es transmitido por diversas especies de mosquitos. El mosquito vector varía: *Culex univittatus, Culex pipiens* y *Culex molestus* en Oriente Medio y África; *Mansonia metalliicus* en Uganda, y *Culex tritaeniorhynchus* en Asia. Tras la introducción en el área de Nueva York en 1999, *C. pipiens* se ha convertido en el vector principal en EE. UU. Otras especies de mosquitos pueden ser portadoras del virus.

EPIDEMIOLOGÍA

En la transmisión del virus están implicados mosquitos y aves salvajes, y los mamíferos, incluidos los humanos, son los huéspedes accidentales finales de la cadena. En las zonas endémicas, más del 60% de los adultos jóvenes tiene anticuerpos, lo que sugiere una alta prevalencia de infecciones asintomáticas o enfermedades febriles inespecíficas en niños. No se observa un predominio en función del sexo. El 0,5-1% de las personas infectadas experimentan una enfermedad más grave. El período de incubación suele ser de 3-15 días, aunque puede durar tan solo 1 día. El virus del Nilo Occidental apareció en EE. UU. en Nueva York y se ha extendido por el territorio continental de EE. UU., Canadá, México, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica. En EE. UU., las aves de la familia *Corvidae* (p. ej., cuervos, grajos y grajillas) se infectaban a menudo, y la observación del aumento de la mortalidad en las poblaciones de cuervos sigue siendo una señal de la presencia del virus del Nilo Occidental. Además de la transmisión a través de los mosquitos, el virus se ha transmitido por trasplante de órganos, transfusión sanguínea, a través de la placenta y, de forma accidental, en los laboratorios. De 1999 a 2004, casi 17.000 casos neuroinvasivos fueron notificados a los Centers for Disease Control and Prevention.

El virus Zika, un flavivirus relacionado con los virus del dengue y del Nilo Occidental, ha aparecido en África, Asia y las islas Yap del Pacífico suroccidental. Provoca brotes de fiebre, exantema, artralgias y conjuntivitis.

BIOPATOLOGÍA

El virus del Nilo Occidental crece en una variedad de células *in vitro* y produce efectos citopáticos en las células *A. albopictus*. Las personas que desarrollan encefalitis muestran inflamación difusa cerebral y degeneración neuronal, con detección del virus en múltiples sitios. El virus se replica inicialmente en queratinocitos y células dendríticas residentes en la piel, que migran a ganglios linfáticos locales, donde la replicación genera viremia y diseminación a órganos. La circulación de inmunocitos o la alteración de la barrera hematoencefálica permiten la neuroinvasión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Alrededor del 80% de las infecciones son asintomáticas y la mayor parte del resto son leves, con fiebre, malestar general, cefalea, náuseas, anorexia, linfadenopatía generalizada y mialgia.[8] Las personas mayores pueden desarrollar meningitis aséptica o encefalitis (cap. 383) y, en menor medida, también las muy jóvenes. Puede producirse una enfermedad neurológica grave, con meningitis, mielitis, encefalitis y parálisis flácida de las extremidades y los músculos respiratorios. Al igual que la fiebre de Colorado por garrapatas y el dengue, la fiebre del Nilo Occidental puede ser bifásica. La mitad de los pacientes desarrolla en el tórax, espalda y brazos un exantema maculopapular no pruriginoso, o exantema rosáceo, que comienza durante o tras la remisión de la fiebre. El exantema puede llegar a persistir 1 semana y después cede con descamación. Los pacientes pueden experimentar vómitos, diarrea, dolor abdominal y faringitis. También pueden desarrollar mielitis anterior o hepatitis. La enfermedad suele ser más leve en niños que en adultos.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

El virus del Nilo Occidental puede aislarse hasta en el 77% de los pacientes con la fiebre del Nilo Occidental el primer día de la enfermedad, aunque el aislamiento es menos frecuente en los pacientes con encefalitis (cap. 383). Una viremia de bajo grado puede persistir durante los primeros 5 días. Las pruebas séricas de fase aguda o convaleciente para anticuerpos específicos contra el virus, mediante ELISA o inmunofluorescencia, son diagnósticas. Sin embargo, en una minoría, la IgM específica del virus persiste en el suero 1 año después de la infección. La detección de IgM específica del virus del Nilo Occidental en el líquido cefalorraquídeo es diagnóstica de neuroinvasión, ya que normalmente la IgM no atraviesa la barrera hematoencefálica. Los análisis de neutralización distinguen los anticuerpos con reactividad cruzada con otros flavivirus. La RT-PCR detecta el ARN viral en muestras humanas y de aves e insectos.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento es sintomático. Se desconoce el valor clínico de los antivirales. La infección se controla mediante el desarrollo endógeno de anticuerpos neutralizantes contra la proteína E (proteína de la envuelta viral).

PRONÓSTICO

La enfermedad suele persistir entre 3 y 6 días antes de una rápida recuperación. El pronóstico es excelente, aunque la mortalidad es del 10% entre los pacientes con encefalitis (cap. 383).

FIEBRE TRANSMITIDA POR FLEBÓTOMOS

DEFINICIÓN

La fiebre transmitida por flebótomos (es decir, fiebre del jején, fiebre *pappataci* y fiebres tercianas) es una enfermedad febril aguda, leve y autolimitada, transmitida por la picadura de las moscas del género *Phlebotomus.*

Organismo patógeno

Los virus causantes de la fiebre transmitida por flebótomos pertenecen al género *Phlebovirus,* familia *Bunyaviridae.* Estos últimos consisten en un grupo de virus con genoma de tres segmentos de ARN monocatenario, con partículas virales con envoltura lipídica de 80-120 nm de diámetro. Un virus relacionado, el virus Toscana, cuyo huésped es *Phlebotomus perniciosus* y *Phlebotomus perfiliewi,* causa una patología similar en los países de la cuenca mediterránea septentrional, emergente también en Europa Occidental. Los virus Púnica, Granada y Turquía causante de fiebre por flebótomos generan cuadros febriles similares, meningitis aguda o meningoencefalitis.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución del virus coincide con la de las moscas *Phlebotomus:* por toda la cuenca del Mediterráneo, en Oriente Medio, en el occidente de la India y también en Pakistán. Por su parte, en Centroamérica, el virus se transmite por las especies de la mosca *Lutzomyia*. Estos jejenes diminutos pasan a través de las redes mosquiteras para alimentarse al atardecer. El virus se mantiene en el insecto huésped por transmisión transovárica y a través de la metamorfosis. Durante los brotes, los seres humanos pueden ser reservorio del virus. La infección a los humanos es mucho más frecuente en las áreas rurales durante los meses estivales.[9] El período de incubación es de 2-6 días. Los jejenes se desplazan mediante saltos, por lo que su radio de movilidad es limitado. La pulverización local de insecticidas resulta eficaz para reducir el riesgo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El virus de la fiebre por jejenes causa una enfermedad febril aguda que se manifiesta por malestar general, cefalea, fotofobia, dolor ocular, alteraciones del gusto, mialgias y artralgias. Las mialgias pueden localizarse en zonas específicas (p. ej., tórax) y simular síndromes regionales, como pleurodinia. Puede aparecer un exantema macular o urticariforme. En la exploración se puede observar una bradicardia relativa tras el primer día, hiperemia conjuntival, ligero papiledema o pequeñas vesículas palatinas. La fiebre dura 2-4 días y luego remite. La debilidad y el malestar general pueden persistir durante la convalecencia. En alrededor del 15% de los pacientes la enfermedad puede recrudecer en un período de 2-12 semanas. En algunos casos, puede manifestarse una meningitis aséptica con ligera pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. En la fase temprana de la enfermedad puede observarse leucopenia y linfopenia periféricas. Sin embargo, la leucopenia puede retrasarse hasta el tercer día de la enfermedad, y se puede encontrar una linfocitosis relativa de rebote.[10]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la fiebre por flebótomos se confirma con el aislamiento del virus por inoculación intracerebral de ratones lactantes, detección del genoma viral por RT-PCR o detección de anticuerpos IgM específicos mediante ELISA.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO Tto

El tratamiento es sintomático y la recuperación completa. Se ha propuesto la administración de ribavirina (cap. 360) como una opción terapéutica.

FIEBRE DEL VALLE DEL RIFT

La fiebre del valle del Rift es una enfermedad febril de inicio agudo, que suele asociarse con olas epizoóticas de abortos espontáneos en el ganado.[11]

DEFINICIÓN

El virus de la fiebre del valle del Rift pertenece a la familia *Bunyaviridae,* género *Phlebovirus,* pero, a diferencia de otros miembros de este género, es transmitido por mosquitos *Aedes*.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre del valle del Rift se da en casi toda África, pero la mayoría de los brotes epizoóticos ocurren en el este y el sur del continente, aunque también se han registrado en Arabia Saudí y Yemen, en 2000, y en Mauritania, en 1998, 2003, 2010 y 2012. Los principales vectores iniciales son probablemente especies de mosquitos *Aedes* asociados a inundaciones, aunque también se ha constatado la transmisión por moscas del género *Stomoxys.* Los estanques poco profundos que bordean ríos y riachuelos destacan como lugares donde proliferan los mosquitos. La alimentación de los mismos en el ganado cercano conduce a brotes epizoóticos y a diseminación del virus en las poblaciones de mosquitos, incluidos *C. pipiens* en Egipto y *Culex theileri* en el resto de África Oriental. La exposición a abortos de ganado aumenta el riesgo de infección humana.

En los seres humanos la fiebre hemorrágica suele aparecer 1-2 semanas después de una ola de abortos en el ganado. Los primeros casos en las personas se producen en quienes tienen un mayor contacto con el ganado. El virus es muy transmisible mediante aerosoles. Aunque el riesgo de infección grave en las personas es inferior al 1%, la infección extensiva asociada a epidemias puede causar una morbimortalidad significativa. Así por ejemplo, se estimó que en la epidemia ocurrida en Egipto en 1977-1978, asociada al tránsito de camellos desde Sudán, se infectaron unas 200.000 personas, de las que 600 fallecieron. El virus Zinga, aislado en África central y Madagascar y responsable de una enfermedad humana leve, es una cepa del virus de la fiebre del valle del Rift.

BIOPATOLOGÍA

El virus del valle del Rift crece bien en diversos cultivos celulares y produce efectos citopáticos. Tras la infección por una picadura de mosquito, el virus es transportado a través de los conductos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales, donde se replica y así amplifica el inóculo y se produce una viremia con diseminación sistémica. La replicación del virus en tejidos del hígado, bazo, ganglios linfáticos, glándulas suprarrenales, pulmones y riñones es muy citopática. En los casos graves puede producir necrosis hepática y, de forma infrecuente, necrosis focal en el cerebro. La encefalitis no se asocia a viremia, lo que sugiere que está mediada por la respuesta inmunitaria y no es un efecto directo del virus. La infiltración de células inflamatorias se asocia con necrosis focal en el cerebro. Mientras que el aborto espontáneo es frecuente en el ganado, la pérdida de fetos en el ser humano no se correlaciona claramente con la infección viral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones humanas por el virus son leves, con un inicio brusco de fiebre, escalofríos, malestar general y artralgias después de un período de 2-6 días de incubación. Sin embargo, a pesar del desarrollo de anticuerpos neutralizantes, alrededor del 1-2% de las infecciones progresan a una enfermedad más grave, con fiebre hemorrágica intensa asociada a necrosis hepática y coagulopatía intravascular diseminada. Durante la convalecencia pueden surgir complicaciones, como vasculitis retiniana o encefalitis, lo que ocurre en menos del 0,5% de los pacientes 1-4 semanas después de la recuperación y se asocia con fiebre recurrente. En los casos graves una necrosis focal cerebral y una encefalitis pueden causar alucinaciones, estupor, coma y el fallecimiento.

DIAGNÓSTICO

La intensa viremia permite la detección del virus mediante RT-PCR en tiempo real cuantitativa. La detección de anticuerpos específicos de clase IgM e IgG se puede determinar por técnicas ELISA en sueros emparejados de la fase aguda y de convalecencia (después de 1-2 semanas).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático. Se ha propuesto administrar ribavirina (v. tabla 381-5; cap. 360) como una opción terapéutica, pero atraviesa poco la barrera hematoencefálica. El favipiravir, inhibidor selectivo de la ARN polimerasa dependiente de ARN, es otro candidato terapéutico en estudio. En áreas endémicas, la vacunación del ganado es la medida preventiva más eficaz.

El pronóstico es bueno en ausencia de retinitis o encefalitis. Una carga viral elevada en la evaluación inicial es un indicador de mal pronóstico.

FIEBRE DE CHIKUNGUNYA

DEFINICIÓN

La fiebre de Chikungunya es una artritis febril que se da en casos aislados y en epidemias.[12]

Organismo patógeno

El virus Chikungunya (un virus de ARN monocatenario con envuelta y de 60-70 nm de diámetro) pertenece a la familia *Togaviridae,* género *Alphavirus.* Este virus se transmite por mosquitos, sobre todo especies de *Aedes,* pero también por *Mansonia africana* y otros géneros. Son reservorios animales conocidos los monos, babuinos y, en Senegal, las especies de murciélagos *Scotophilus.* Durante los brotes, los seres humanos son el reservorio principal.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre de Chikungunya, que es endémica en África subsahariana, la India, Filipinas y el sureste de Asia, se propagó en 2004-2005 a las islas Seychelles, Mauricio y Mayotte con un genotipo mejor adaptado a *A. albopictus*. Este genotipo se difundió después a la India, donde el brote sigue activo con millones de personas afectadas. La expansión global de esta enfermedad queda demostrada por brotes en la isla de Reunión, Bután, Papúa Nueva Guinea e Italia, así como por casos recientemente notificados en varias islas del Caribe.[13] Algunos casos no relacionados con viajes se han detectado en Florida, EE. UU.[14] Los brotes suelen aparecer tras las grandes lluvias. En las zonas urbanas las epidemias son explosivas. En las zonas endémicas la prevalencia de seropositivos llega a alcanzar el 90%, lo que sugiere que el tiempo que se necesita para que se pierda la inmunidad de grupo es la causa de la larga ausencia de casos tras un brote en un área geográfica. La globalización puede contribuir a aumentar su propensión a propagarse. Tras la inoculación el período de incubación típico es de 2-3 días, aunque puede oscilar entre 1 y 12 días.

BIOPATOLOGÍA

Se desarrolla una intensa viremia en las primeras 48 h tras la picadura del mosquito y desaparece 2-3 días más tarde. La aparición de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación y neutralizantes hace desaparecer la viremia. Los capilares superficiales en las zonas de la piel con exantema muestran extravasación de eritrocitos y manguitos perivasculares. El virus se une a las plaquetas y causa su agregación. Posiblemente, la sinovitis es el resultado de la infección directa de la membrana sinovial por el virus Chikungunya.[15]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre de Chikungunya se caracteriza por un inicio explosivo de fiebre e intensa artralgia. Son frecuentes los síntomas constitucionales, fiebre (temperatura de hasta 40 °C), escalofríos, cefalea, fotofobia, dolor retroorbitario, hiperemia conjuntival, faringitis, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, linfoadenopatías duras al tacto y mialgias. En la mayoría de los pacientes, entre el primer y décimo día de la enfermedad se manifiesta un exantema maculopapular localizado en el torso, extremidades y, de forma ocasional, en la cara, palmas y plantas. La aparición del exantema se asocia a menudo con una defervescencia inicial transitoria; el exantema puede reaparecer con fiebre y puede ser pruriginoso. Aunque pueden aparecer petequias aisladas y hemorragias de mucosas, las hemorragias graves son infrecuentes. Cuando el exantema se desvanece puede producirse descamación. La enfermedad aguda inicial puede durar 2-3 días (con un margen de 1-7 días). La fiebre puede recrudecerse después de un paréntesis de 1-2 días. La poliartralgia es migratoria, con predominio de la afectación de las pequeñas articulaciones de las manos, muñecas, pies y tobillos, con menor afectación de las grandes articulaciones.[16] Las articulaciones dañadas con anterioridad pueden afectarse de forma más intensa. Es posible que se produzcan rigidez e hinchazón, pero los grandes derrames articulares son raros. El líquido sinovial muestra una viscosidad reducida, disminución del coágulo de mucina y 2.000-5.000 leucocitos por mililitro. Los síntomas, incluidas la artralgia, artritis y tenosinovitis, pueden persistir de meses a años. La transmisión materno-fetal puede causar una infección neonatal grave.

DIAGNÓSTICO

La fiebre de Chikungunya debe diferenciarse del dengue y de la fiebre de o'nyong-nyong. El virus Chikungunya puede aislarse a partir de la sangre en los primeros 2-4 días de la enfermedad. Debido a la intensidad de la viremia, los antígenos del virus pueden detectarse en el suero de la fase aguda mediante análisis de hemaglutinación. Se pueden utilizar análisis comerciales de RT-PCR en tiempo real en suero de la fase aguda para confirmar el diagnóstico. Los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación y neutralizantes se desarrollan al mismo tiempo que la viremia remite. Los anticuerpos fijadores del complemento se detectan en la tercera semana de la enfermedad y su título decrece despacio a lo largo del año siguiente.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son útiles. Durante la artritis aguda, los ejercicios físicos moderados para mantener la amplitud de movimiento reducen la rigidez. En la mayoría de los casos, algunos síntomas articulares leves pueden durar meses. La artropatía destructiva es infrecuente y puede asociarse con títulos bajos de factor reumatoide que sugieren una artritis inflamatoria subyacente no relacionada con la infección. Tras el brote de la isla de Reunión en 2006, el 70% de los afectados registraron artralgia episódica, habitualmente simétrica e incapacitante, con inflamación articular en el 63% de los casos en los 3 años siguientes a la infección.[17] En los niños, la artralgia es más leve y corta. Se está investigando una vacuna inmunógena segura.[18]

FIEBRE DE O'NYONG-NYONG

DEFINICIÓN

O'nyong-nyong significa «rompearticulaciones» en el dialecto de los acholi, en el noroeste de Uganda, donde la fiebre de o'nyong-nyong apareció por primera vez en febrero de 1959.

Organismo patógeno

La fiebre de o'nyong-nyong es clínicamente similar a la fiebre de Chikungunya y ambos virus muestran antígenos similares. El virus de o'nyong-nyong también pertenece a la familia *Togaviridae,* género *Alphavirus.*

EPIDEMIOLOGÍA

En los dos años siguientes a su aparición en 1959, el virus de la fiebre o'nyong-nyong se extendió por toda Uganda y el este de África e infectó a 2 millones de personas. La tasa de ataque, determinada por serología, osciló del 50 al 60%, siendo la tasa de casos del 9-78%. La enfermedad se propagó a una velocidad de 2-3 km diarios. Pasada aquella epidemia, el virus no se volvió a detectar de nuevo hasta que fue aislado de mosquitos *Anopheles funestus* en Kenia, en 1978. El mosquito *Anopheles gambiae* también puede ser un vector para este virus. Hay estudios serológicos que sugieren que el virus de o'nyong-nyong es endémico, aunque no se volvieron a detectar casos hasta 1996-1997, durante un brote en la región centro-meridional de Uganda. En 2003 tuvo lugar una epidemia en la región occidental de Costa de Marfil. Se desconoce el vertebrado no humano reservorio para el virus, cuyo período de incubación dura al menos 8 días. Entre los vectores del virus se encuentran los mosquitos *A. funestus, A. gambiae* y otras especies.

El virus de Igbo-ora (que significa «enfermedad que rompe tus alas») es una variante del virus de o'nyong-nyong, con un 98,5% de homología entre los dos genomas. El virus es serológicamente similar al Chikungunya y al o'nyong-nyong. En 1984, una fiebre epidémica con exantema, artralgias y mialgias surgió en poblados de Costa de Marfil. El virus se aisló a partir de los mosquitos *A. funestus* y *A. gambiae* y de personas afectadas.

BIOPATOLOGÍA

Se conocen pocos datos de la biopatología del virus de la fiebre o'nyong-nyong.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad comienza con un inicio brusco de poliartralgias y poliartritis. Entre 4 y 7 días más tarde aparece el exantema con la mejora de los síntomas articulares. El exantema es de naturaleza uniforme, surge primero en la cara y luego se extiende por el torso y las extremidades y algunas veces llega hasta las palmas. El exantema dura 4-7 días hasta que desaparece. La fiebre no es muy alta, pero las linfoadenopatías retrocervicales sí pueden ser prominentes. Las artralgias son incapacitantes durante 1 semana en la mayoría de los pacientes, aunque un dolor articular residual puede persistir durante meses.

DIAGNÓSTICO

La fiebre de o'nyong-nyong es difícil de distinguir de la fiebre Chikungunya y también puede confundirse con el sarampión. Se dispone de pruebas específicas de inhibición

booksmedicos.org

de la hemaglutinación y de fijación del complemento. Los antisueros de ratón por inmunización con el virus Chikungunya reaccionan igual de bien frente al virus o'nyong-nyong, pero los antisueros contra el virus o'nyong-nyong no reaccionan bien frente al virus Chikungunya. Se dispone de análisis mediante RT-PCR específicos contra el virus o'nyong-nyong en laboratorios de referencia.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO Tto

El tratamiento es sintomático. Aunque a menudo persiste un dolor articular residual, no parece dejar ninguna secuela a la larga.

FIEBRE DE MAYARO

DEFINICIÓN

La fiebre de Mayaro es una enfermedad febril aguda que se caracteriza por fiebre, exantema, artralgias y artritis. El virus Mayaro se identificó por primera vez en Trinidad en 1954. Ha causado brotes registrados en Bolivia y Brasil, y es endémico en la zona de pluvisilva en la que Bolivia, Brasil y Perú comparten fronteras. El reservorio del virus Mayaro es un mono, y se transmite a los seres humanos a través de los mosquitos *Haemagogus* moradores del dosel de la pluvisilva tropical.

Organismo patógeno

El virus Mayaro pertenece a la familia *Togaviridae,* género *Alphavirus.*

EPIDEMIOLOGÍA

El virus Mayaro fue responsable de un brote en Belterra, Brasil, en 1988. Ochocientos de 4.000 recolectores de caucho expuestos se infectaron por el virus, con una tasa de ataque clínica del 80%. Los trabajadores forestales y los cazadores están expuestos a mayor riesgo. Se han demostrado casos de virus Mayaro en EE. UU. y Europa, que han sido importados por viajeros provenientes de la zona endémica entre Brasil, Bolivia y Perú.[19] El virus se ha aislado de un ave en Luisiana, lo que ha suscitado el miedo de la presencia del virus en Norteamérica.

BIOPATOLOGÍA

La viremia por el virus Mayaro se detecta durante los primeros 1-2 días de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad se caracteriza por un inicio brusco de fiebre, cefalea, mareos, escalofríos y artralgia en las articulaciones pequeñas de manos y pies. Alrededor del 20% de los pacientes presenta tumefacción articular. En algunas ocasiones se observa linfoadenopatía inguinal unilateral. Es frecuente que haya leucopenia. La fiebre remite después de 3-7 días, pero posteriormente se desarrolla un exantema maculopapular en el tronco y en las extremidades en casi dos terceras partes de los pacientes que dura unos 3 días.

DIAGNÓSTICO

El virus Mayaro puede aislarse de la sangre por crecimiento en células Vero o C6/36. Se dispone de RT-PCR y ELISA, así como de un análisis para la detección de IgM específica mediante ELISA de captura de anticuerpos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO Tto

La recuperación es completa, aunque algunos pacientes tienen artralgias persistentes 6 meses más tarde.

VIRUS DE LA FIEBRE DEL RÍO ROSS (POLIARTRITIS EPIDÉMICA FEBRIL)

El virus de la fiebre del río Ross causa una enfermedad febril de inicio brusco que se caracteriza por un exantema y artralgias. El virus del río Ross pertenece a la familia *Togaviridae,* género *Alphavirus.*

EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1928 se han observado en Australia epidemias de fiebre acompañada de exantema. El aislamiento del virus del río Ross a partir de mosquitos, su asociación serológica con la poliartritis epidémica y el aislamiento del virus también a partir de pacientes con poliartritis epidémica en Australia confirmó que este virus era el organismo etiológico de la poliartritis epidémica. Se ha observado seroprevalencia frente al virus en poblaciones nativas de Papúa Nueva Guinea, Nueva Guinea occidental, archipiélago Bismarck, isla de Rossel e islas Salomón. En 1979-1980, una epidemia en las islas Fiyi afectó a más de 40.000 personas. Otra epidemia similar ocurrió en las Islas Cook a comienzos de 1980. No se han detectado anticuerpos frente al virus del río Ross al oeste de la línea de Weber, una línea imaginaria que separa la zona australiana de la zona asiática. Los casos endémicos y las epidemias ocurren en las regiones tropicales y templadas de Australia. Los estados de Queensland y Nueva Gales del Sur tienen una incidencia especialmente alta de la enfermedad asociada a una alta pluviosidad. Por lo general, la estación de las lluvias precede al período epidémico, y los casos de infección se producen desde la primavera hasta el otoño. La seroprevalencia puede llegar al 6-15% de la población en las zonas templadas costeras, pero es del 27-39% en las planicies de la cuenca del río Murray. En Queensland, las tasas anuales de incidencia de la enfermedad oscilan entre 31,5 y 288,3 casos por cada 100.000 personas-años. De 1992 a 2006 se notificaron 55.000 casos de infección por el virus del río Ross en Australia.

Aedes vigilax es el vector principal en la costa oriental de Australia y *Aedes camptorhynchus* lo es en las marismas del sur de Australia. *Culex annulirostris* es un vector que se cría en aguas dulces. Otras especies australianas de *Aedes* y *Mansonia uniformis* pueden actuar también como vectores. En los brotes de las islas del Pacífico, *Aedes polynesiensis, A. aegypti, A. vigilax* y *C. annulirostris* podrían haber contribuido a la transmisión del virus. Los animales domésticos, roedores y marsupiales pueden actuar como huéspedes intermediarios. El virus puede persistir en los mosquitos *Aedes.*

El número de casos de infección en las mujeres es mayor. En los niños, la tasa de caso/infección es más baja que en los adultos. El período de incubación es de 7-11 días.

La infección por el virus del bosque de Barmah, otro alfavirus encontrado en Australia en 1986, puede manifestarse de forma similar a la poliartritis epidémica. Desde su descubrimiento, el número de casos comunicados anualmente ha ido en aumento.

BIOPATOLOGÍA

Los antígenos del virus del río Ross pueden detectarse en monocitos y macrófagos en la fase temprana de la infección, pero el virus intacto no se ha identificado al microscopio electrónico ni en cultivos celulares. En las áreas eritematosas y purpúricas, los vasos dérmicos muestran ligeros infiltrados perivasculares de células mononucleares, sobre todo linfocitos T. En los vasos de las áreas purpúricas también se aprecia extravasación de eritrocitos. Se pueden detectar antígenos virales en células epiteliales en la piel eritematosa o purpúrica y en las zonas perivasculares de la piel eritematosa. Sin embargo, no se detectan antígenos virales en la piel sana. En la sinovia se produce hipertrofia de las células de revestimiento y una proliferación vascular por debajo, con infiltración por células mononucleares. Se puede detectar ARN viral mediante RT-PCR. El recuento celular en el líquido sinovial es de 1.500-13.800 células/ml, que consisten en monocitos, macrófagos vacuolados y unos pocos neutrófilos. En modelos animales de la infección hay indicaciones de que el virus del río Ross muestra tropismo por el hueso, articulaciones y músculo esquelético e induce una respuesta inflamatoria mediada por el sistema inmunitario innato.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artralgia suele tener un comienzo brusco, seguida 1-2 días después por un exantema macular, papular o maculopapular que puede ser pruriginoso.[20] El 75% de los pacientes tienen una intensa artralgia incapacitante, con una distribución asimétrica y migratoria. Con frecuencia se afectan las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas de la mano, muñecas, rodillas y tobillos. Las articulaciones de los hombros, codos, dedos de los pies, columna, cadera, rodillas y temporomandibulares también pueden verse afectadas. Las artralgias son más intensas por la mañana y tras períodos de inactividad. El 33% de los pacientes muestran sinovitis. Son frecuentes la tumefacción poliarticular y la tenosinovitis. Hasta el 33% de los pacientes tienen parestesias o dolor palmar o plantar. Puede aparecer un síndrome del túnel carpiano clásico.

En algunas personas, el exantema puede producirse unos 11 días antes o 15 días después de los síntomas articulares. Algunas veces se pueden observar vesículas, pápulas o petequias. El tronco y las extremidades suelen afectarse, pero también pueden estarlo las palmas, las plantas y la cara. El exantema desaparece dejando una coloración pardusca de la piel o descamación. La fiebre suele ser leve o moderada y dura 1-3 días. Son comunes la cefalea, las náuseas y las mialgias, y pueden aparecer fotofobia leve, síntomas respiratorios y linfoadenopatías.

DIAGNÓSTICO

En las epidemias australianas anteriores a 1979, los pacientes eran ya seropositivos en la primera evaluación. Sin embargo, en las epidemias de las islas del Pacífico de 1979-1980, los pacientes mantuvieron la viremia y fueron seronegativos hasta 1 semana después del inicio de los síntomas. El virus en el suero es estable hasta 1 mes si se mantiene refrigerado entre 0 y –10 °C. Actualmente, en Australia se emplea un procedimiento de ELISA indirecto. La presencia de anticuerpos específicos de clase IgM o la seroconversión para IgG indican infección reciente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático. Los AINE alivian el dolor articular. La mitad de los pacientes reanuda sus actividades o vida normal a las 4 semanas, a pesar de la presencia de poliartralgias residuales. Los síntomas articulares pueden recidivar, pero los episodios remiten gradualmente. En algunos pacientes los síntomas articulares pueden persistir hasta 3 años. El ejercicio moderado mejora los síntomas articulares.

SINDBIS

El virus Sindbis causa una enfermedad febril de inicio súbito, asociada a artralgias y exantema. Se denomina enfermedad de Ockelbo en Suecia, enfermedad de Pogosta en Finlandia y fiebre Kareliana en el istmo de Carelia en Rusia. Los mosquitos *Aedes, Culex* y *Culiseta* transmiten el virus a los seres humanos, siendo las aves los huéspedes intermediarios.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus se aisló por primera vez en 1952 a partir de mosquitos *Culex* en la ciudad egipcia de Sindbis. Se producen brotes frecuentes en zonas boscosas de Suecia, Finlandia y el istmo de Carelia, aunque se han dado casos esporádicos y pequeños brotes en Uganda, Sudáfrica, Zimbabue, la zona central de África y Australia. Las personas que trabajan o realizan actividades al aire libre tienen un riesgo mayor de contraer esta enfermedad. En el norte de Suecia, el 2,9% de la población es positivo para IgG sérica específica del virus Sindbis, lo que indica exposición previa.[21]

BIOPATOLOGÍA

Las lesiones cutáneas muestran hemorragias perivasculares, infiltrados linfocíticos, edema y áreas de necrosis. Se ha aislado el virus a partir de lesiones cutáneas. Los anticuerpos de clase IgM pueden persistir durante años, lo que sugiere que la artritis por el virus Sindbis se asocia a la persistencia del virus y a un efecto directo del mismo en la sinovia. La autofagia, un mecanismo intracelular conservado a lo largo de la evolución para reciclar el material citoplásmico hacia los lisosomas con el fin de degradarlo durante épocas de estrés, puede estar alterada en las neuronas debido a la infección por el virus Sindbis, lo que provoca la muerte celular programada o apoptosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales son artralgias y exantema, aunque uno puede preceder al otro en unos pocos días. La artralgia y la artritis afectan a las pequeñas articulaciones de manos y pies, muñecas, codos, tobillos y rodillas. En ocasiones, la artralgia afecta a la columna. Es frecuente la tendinitis, que suele afectar al tendón de Aquiles y a los tendones extensores de las manos. La fiebre, si aparece, es baja o moderada. Pueden presentarse síntomas constitucionales, cefalea, fatiga, malestar general, náuseas, vómitos, faringitis y parestesias, aunque suelen ser leves. Por lo general, el exantema macular comienza en el torso y luego afecta a brazos, piernas, palmas, plantas y, ocasionalmente, a la cabeza. Las máculas evolucionan a pápulas con tendencia a convertirse en vesículas. Estas tienden a formarse en zonas de presión, como las plantas y las palmas. Cuando la erupción se disipa es sustituida por una decoloración parduzca de la piel. Las vesículas plantares y palmares pueden hacerse hemorrágicas. El exantema puede recidivar durante la convalecencia.

DIAGNÓSTICO

La detección de anticuerpos específicos de clase IgM mediante inmunoanálisis enzimático respalda el diagnóstico de infección por el virus Sindbis. Los títulos de IgM pueden desaparecer a lo largo de un período de 3-4 años.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático. Una artropatía crónica no erosiva es frecuente en Suecia y Finlandia, y hasta la mitad de los pacientes tiene síntomas articulares 2,5 años después de la infección. En algunos casos los síntomas pueden persistir hasta 6 años.

Grado A **Bibliografía de grado A**

A1. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372:113-123.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

383

ARBOVIRUS QUE AFECTAN AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

THOMAS P. BLECK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los arbovirus, que también se denominan *virus transmitidos por artrópodos,* pueden afectar al sistema nervioso central (SNC). Estos virus comparten una serie de similitudes clínicas y epidemiológicas y tienen un genoma de ARN, pero no forman un auténtico grupo taxonómico virológico. Por lo general, los arbovirus tienen reservorios aviares o de pequeños mamíferos y se transmiten a los seres humanos y otros grandes mamíferos por casualidad, cuando un mosquito u otro artrópodo infectado se alimenta con su sangre.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad humana suele ser asintomática; algunos pacientes tienen una breve enfermedad febril similar a la gripe, y un pequeño porcentaje, por lo general en los extremos de edad, sufre meningitis o encefalitis. Las enfermedades (tabla 383-1) reflejan las características cotidianas y estacionales de sus insectos vectores. Otros virus del mismo género causan fiebre hemorrágica (cap. 381) y algunos arbovirus menos frecuentes también son capaces de producir encefalitis.

Muchos de estos virus provocan enfermedades de declaración obligatoria en EE. UU.: el virus de la encefalitis de San Luis, el del Nilo Occidental, el de Powassan, el de la encefalitis equina oriental y el de la encefalitis equina occidental, así como los virus de encefalitis del serogrupo de California. La definición de los casos y otra información adicional están disponibles en la página de Internet http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/index.htm.

Las enfermedades que se describen en este capítulo son zoonosis (cap. 328), es decir, enfermedades causadas por virus transmitidas por animales al ser humano. Son más prevalentes en los trópicos y las zonas subtropicales, y suelen ser localizadas debido a las restricciones ecológicas para su transmisión.

BIOPATOLOGÍA

Dos procesos patológicos son comunes a las encefalitis por arbovirus: lesión neuronal y glial debida a la infección intracelular viral y migración de células inmunológicamente activas al espacio perivascular y parénquima cerebral. En algunas encefalitis por arbovirus se produce una tumefacción y proliferación de las células endoteliales, destrucción de vainas de mielina en la sustancia blanca profunda y vasculitis.

Tras una picadura por un artrópodo infectado, el virus se replica en tejidos locales y ganglios linfáticos regionales. Se produce una viremia, que disemina el virus a los tejidos extraneurales y persiste en función del grado de replicación en estos, de la velocidad de eliminación del virus por el sistema reticuloendotelial y de la aparición de anticuerpos humorales. Los sitios de infección extraneural varían según los virus. Muchos alfavirus y flavivirus invaden el músculo estriado y el endotelio, mientras que el virus de la encefalitis venezolana se asocia a la invasión de tejido mieloide y linfoide. Durante la viremia, el parénquima neural puede verse invadido, pero no se conoce del todo el modo de penetración del virus a través de la barrera hematoencefálica. Entre los posibles mecanismos se incluyen el movimiento pasivo de virus a través de las membranas vasculares y la replicación viral en el endotelio capilar cerebral. Los factores que aumentan la permeabilidad vascular o alteran la barrera hematoencefálica favorecen la invasión del sistema nervioso, también facilitada por monocitos infectados. En modelos de infección animal experimental, los flavivirus acceden al SNC a través del epitelio olfativo.

La respuesta inmunitaria a los flavivirus comienza con respuesta de interferón innata a la replicación viral. A continuación, las neuronas producen quimiocinas, que activan varios componentes de la respuesta inmunitaria celular. La circulación de linfocitos T y monocitos es necesaria para eliminar el virus del SNC, pero también daña las neuronas.

El cerebro inmaduro es más susceptible a la lesión causada por los virus de la encefalitis equina occidental, equina venezolana y encefalitis por virus del serogrupo de California (tabla 383-2). Los virus de la encefalitis de San Luis y del Nilo Occidental afectan principalmente a las personas de edad avanzada, mientras que las encefalitis japonesa y equina oriental tienen una incidencia bimodal y afectan tanto a niños como a personas mayores. En las zonas endémicas, el aumento acumulado de la inmunidad con la edad puede reducir para algunos virus la incidencia de la enfermedad en personas mayores; sin embargo, para otros virus las razones para el aumento de la gravedad de la enfermedad siguen siendo desconocidas.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO Tto

El tratamiento es sintomático. Los AINE alivian el dolor articular. La mitad de los pacientes reanuda sus actividades o vida normal a las 4 semanas, a pesar de la presencia de poliartralgias residuales. Los síntomas articulares pueden recidivar, pero los episodios remiten gradualmente. En algunos pacientes los síntomas articulares pueden persistir hasta 3 años. El ejercicio moderado mejora los síntomas articulares.

SINDBIS

El virus Sindbis causa una enfermedad febril de inicio súbito, asociada a artralgias y exantema. Se denomina enfermedad de Ockelbo en Suecia, enfermedad de Pogosta en Finlandia y fiebre Kareliana en el istmo de Carelia en Rusia. Los mosquitos *Aedes, Culex* y *Culiseta* transmiten el virus a los seres humanos, siendo las aves los huéspedes intermediarios.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus se aisló por primera vez en 1952 a partir de mosquitos *Culex* en la ciudad egipcia de Sindbis. Se producen brotes frecuentes en zonas boscosas de Suecia, Finlandia y el istmo de Carelia, aunque se han dado casos esporádicos y pequeños brotes en Uganda, Sudáfrica, Zimbabue, la zona central de África y Australia. Las personas que trabajan o realizan actividades al aire libre tienen un riesgo mayor de contraer esta enfermedad. En el norte de Suecia, el 2,9% de la población es positivo para IgG sérica específica del virus Sindbis, lo que indica exposición previa.[21]

BIOPATOLOGÍA

Las lesiones cutáneas muestran hemorragias perivasculares, infiltrados linfocíticos, edema y áreas de necrosis. Se ha aislado el virus a partir de lesiones cutáneas. Los anticuerpos de clase IgM pueden persistir durante años, lo que sugiere que la artritis por el virus Sindbis se asocia a la persistencia del virus y a un efecto directo del mismo en la sinovia. La autofagia, un mecanismo intracelular conservado a lo largo de la evolución para reciclar el material citoplásmico hacia los lisosomas con el fin de degradarlo durante épocas de estrés, puede estar alterada en las neuronas debido a la infección por el virus Sindbis, lo que provoca la muerte celular programada o apoptosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales son artralgias y exantema, aunque uno puede preceder al otro en unos pocos días. La artralgia y la artritis afectan a las pequeñas articulaciones de manos y pies, muñecas, codos, tobillos y rodillas. En ocasiones, la artralgia afecta a la columna. Es frecuente la tendinitis, que suele afectar al tendón de Aquiles y a los tendones extensores de las manos. La fiebre, si aparece, es baja o moderada. Pueden presentarse síntomas constitucionales, cefalea, fatiga, malestar general, náuseas, vómitos, faringitis y parestesias, aunque suelen ser leves. Por lo general, el exantema macular comienza en el torso y luego afecta a brazos, piernas, palmas, plantas y, ocasionalmente, a la cabeza. Las máculas evolucionan a pápulas con tendencia a convertirse en vesículas. Estas tienden a formarse en zonas de presión, como las plantas y las palmas. Cuando la erupción se disipa es sustituida por una decoloración parduzca de la piel. Las vesículas plantares y palmares pueden hacerse hemorrágicas. El exantema puede recidivar durante la convalecencia.

DIAGNÓSTICO

La detección de anticuerpos específicos de clase IgM mediante inmunoanálisis enzimático respalda el diagnóstico de infección por el virus Sindbis. Los títulos de IgM pueden desaparecer a lo largo de un período de 3-4 años.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO Tto

El tratamiento es sintomático. Una artropatía crónica no erosiva es frecuente en Suecia y Finlandia, y hasta la mitad de los pacientes tiene síntomas articulares 2,5 años después de la infección. En algunos casos los síntomas pueden persistir hasta 6 años.

Grado A **Bibliografía de grado A**

A1. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372:113-123.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

383

ARBOVIRUS QUE AFECTAN AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

THOMAS P. BLECK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los arbovirus, que también se denominan *virus transmitidos por artrópodos,* pueden afectar al sistema nervioso central (SNC). Estos virus comparten una serie de similitudes clínicas y epidemiológicas y tienen un genoma de ARN, pero no forman un auténtico grupo taxonómico virológico. Por lo general, los arbovirus tienen reservorios aviares o de pequeños mamíferos y se transmiten a los seres humanos y otros grandes mamíferos por casualidad, cuando un mosquito u otro artrópodo infectado se alimenta con su sangre.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad humana suele ser asintomática; algunos pacientes tienen una breve enfermedad febril similar a la gripe, y un pequeño porcentaje, por lo general en los extremos de edad, sufre meningitis o encefalitis. Las enfermedades (tabla 383-1) reflejan las características cotidianas y estacionales de sus insectos vectores. Otros virus del mismo género causan fiebre hemorrágica (cap. 381) y algunos arbovirus menos frecuentes también son capaces de producir encefalitis.

Muchos de estos virus provocan enfermedades de declaración obligatoria en EE. UU.: el virus de la encefalitis de San Luis, el del Nilo Occidental, el de Powassan, el de la encefalitis equina oriental y el de la encefalitis equina occidental, así como los virus de encefalitis del serogrupo de California. La definición de los casos y otra información adicional están disponibles en la página de Internet http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/index.htm.

Las enfermedades que se describen en este capítulo son zoonosis (cap. 328), es decir, enfermedades causadas por virus transmitidas por animales al ser humano. Son más prevalentes en los trópicos y las zonas subtropicales, y suelen ser localizadas debido a las restricciones ecológicas para su transmisión.

BIOPATOLOGÍA

Dos procesos patológicos son comunes a las encefalitis por arbovirus: lesión neuronal y glial debida a la infección intracelular viral y migración de células inmunológicamente activas al espacio perivascular y parénquima cerebral. En algunas encefalitis por arbovirus se produce una tumefacción y proliferación de las células endoteliales, destrucción de vainas de mielina en la sustancia blanca profunda y vasculitis.

Tras una picadura por un artrópodo infectado, el virus se replica en tejidos locales y ganglios linfáticos regionales. Se produce una viremia, que disemina el virus a los tejidos extraneurales y persiste en función del grado de replicación en estos, de la velocidad de eliminación del virus por el sistema reticuloendotelial y de la aparición de anticuerpos humorales. Los sitios de infección extraneural varían según los virus. Muchos alfavirus y flavivirus invaden el músculo estriado y el endotelio, mientras que el virus de la encefalitis venezolana se asocia a la invasión de tejido mieloide y linfoide. Durante la viremia, el parénquima neural puede verse invadido, pero no se conoce del todo el modo de penetración del virus a través de la barrera hematoencefálica. Entre los posibles mecanismos se incluyen el movimiento pasivo de virus a través de las membranas vasculares y la replicación viral en el endotelio capilar cerebral. Los factores que aumentan la permeabilidad vascular o alteran la barrera hematoencefálica favorecen la invasión del sistema nervioso, también facilitada por monocitos infectados. En modelos de infección animal experimental, los flavivirus acceden al SNC a través del epitelio olfativo.

La respuesta inmunitaria a los flavivirus comienza con respuesta de interferón innata a la replicación viral. A continuación, las neuronas producen quimiocinas, que activan varios componentes de la respuesta inmunitaria celular. La circulación de linfocitos T y monocitos es necesaria para eliminar el virus del SNC, pero también daña las neuronas.

El cerebro inmaduro es más susceptible a la lesión causada por los virus de la encefalitis equina occidental, equina venezolana y encefalitis por virus del serogrupo de California (tabla 383-2). Los virus de la encefalitis de San Luis y del Nilo Occidental afectan principalmente a las personas de edad avanzada, mientras que las encefalitis japonesa y equina oriental tienen una incidencia bimodal y afectan tanto a niños como a personas mayores. En las zonas endémicas, el aumento acumulado de la inmunidad con la edad puede reducir para algunos virus la incidencia de la enfermedad en personas mayores; sin embargo, para otros virus las razones para el aumento de la gravedad de la enfermedad siguen siendo desconocidas.

booksmedicos.org

TABLA 383-1 VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS Y ASOCIADOS A ENCEFALITIS HUMANA

VIRUS	INSECTO VECTOR	HUÉSPEDES VERTEBRADOS COMUNES	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA
TOGAVIRIDAE			
Alfavirus	Mosquitos		
Encefalitis equina oriental	*Culiseta* spp., *Aedes* spp., *Coquillettidia* spp.		Este de EE. UU. y costa del Golfo, región del Caribe, Sudamérica
Encefalitis equina occidental	*Culiseta* spp., *Culex* spp.		Oeste de EE. UU., Canadá
Encefalitis equina venezolana	*Aedes* spp., *Culex* spp., *Psorophora* spp. y *Mansonia* spp.		Sudamérica, Centroamérica, Florida y suroeste de EE. UU.
FLAVIVIRIDAE			
Serogrupo japonés	Mosquitos		
Encefalitis japonesa	*Culex* y *Aedes* spp.		Este y sureste de Asia, India, Australia
Encefalitis del Nilo Occidental	*Aedes* spp., *Culex* spp. y otros		África, Oriente Medio, Norteamérica
Encefalitis de San Luis	*Culex* spp.		Hemisferio occidental
Encefalitis del valle Murray	*Culex* spp.		Australia
Complejo de encefalitis transmitidas por garrapatas			
Encefalitis central europea	*Ixodes* spp.	Cabras, ovejas	Europa, Rusia
Encefalitis rusa de primavera-verano	*Ixodes* spp.		Europa, norte y centro de Asia
Enfermedad del bosque de Kyasanur	*Haemaphysalis spinigera*	Roedores, insectívoros	India
Fiebre hemorrágica de Omsk	*Dermacentor reticulatus*	Roedores	Asia central
Powassan	*Ixodes* spp.	Ardillas, marmotas	Norteamérica, Rusia
Encefalomielitis infecciosa ovina	*Ixodes ricinus*	Pequeños mamíferos, ovejas, aves	Islas Británicas
Langat	*Ixodes* spp.	Roedores	Malasia, Tailandia, partes de la antigua Unión Soviética
BUNYAVIRIDAE			
Encefalitis de California	*Aedes melanimon, Aedes dorsalis*	Roedores, conejos	California
Encefalitis La Crosse	*Aedes triseriatus*	Ardillas, ardillas listadas	Este y medio oeste de EE. UU.

TABLA 383-2 CARACTERÍSTICAS DE ENCEFALITIS POR ARBOVIRUS RELEVANTES EN EE. UU.

	ENCEFALITIS EQUINA ORIENTAL	ENCEFALITIS EQUINA OCCIDENTAL	ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA	ENCEFALITIS DEL NILO OCCIDENTAL	ENCEFALITIS DE SAN LUIS	ENCEFALITIS DEL SEROGRUPO DE CALIFORNIA
Casos anuales de enfermedad sintomática en EE. UU.	10	0-2 casos, la mayoría son lactantes y niños	Escasos, la mayoría son niños	Hasta 3.000, la mayoría > 40 años	0-2.000, la mayoría > 50 años	10-50, la mayoría son niños
Época del año	Final del verano, principio del otoño	Principios y mediados del verano	Verano	Verano, otoño	De mediados a finales del verano	Julio-septiembre
Tasa de letalidad	50-70%, máxima en niños < 15 años y adultos > 55 años	3-5% en niños	35% en niños, < 10% en personas mayores	14-19%, 30% en adultos > 70 años	9% global; 0% < 20 años, 30% > 65 años	< 1%
Daños residuales	30-50%, especialmente en niños	33% en lactantes	Frecuente en niños	50%, más frecuente en ancianos	Frecuente en ancianos	Probablemente raros
Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (células/μl)	500-2.000 células, con predominio de neutrófilos	< 500 células con predominio de linfocitos	< 500 células, con predominio de linfocitos	< 500 células, con predominio de linfocitos	< 500 células, con predominio de linfocitos	< 500 células, con predominio de linfocitos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos clínicos varían entre los virus causantes (v. más adelante), aunque todos comparten los mismos signos y síntomas de encefalitis (cap. 414).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico depende de una anamnesis cuidadosa, que abarca la exposición a animales vertebrados y artrópodos vectores, edad, temporada y viajes, incluido el lugar geográfico de la exposición. La confirmación de la infección por el laboratorio de virología es esencial. El virus puede aislarse en animales de laboratorio o en cultivo de tejidos a partir de suero o sangre completa de fase aguda. También puede obtenerse un diagnóstico correcto mediante neutralización, fijación del complemento (FC), inhibición de la hemaglutinación (IHA), anticuerpos fluorescentes y análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), de sueros agudos y de sueros de la tercera semana de convalecencia. En la mayoría de los casos, la detección de antígeno y la técnica ELISA de captura de inmunoglobulina (Ig) M permiten establecer el diagnóstico en la evaluación inicial y a la semana de la aparición de la enfermedad. Actualmente están en preparación análisis altamente sensibles de amplificación de ácidos nucleicos que utilizan transcriptasa inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para varios arbovirus, lo que puede permitir un diagnóstico más precoz.

Diagnóstico diferencial

La consideración inicial más relevante es diferenciar las encefalitis por arbovirus de otras infecciones agudas del SNC, incluidas las infecciones que no sean encefalitis (caps. 412 y 413), causas tratables de encefalitis (cap. 414), así como encefalitis paraneoplásicas y autoinmunitarias (caps. 412 y 414). La encefalitis por anticuerpos anti-*N*-metil-D-aspartato (NMDA), tan frecuente como la mayoría de las causas virales de encefalitis en ciertas zonas de EE. UU.,[1] es un importante componente del diagnóstico diferencial, en particular en mujeres jóvenes y, especialmente, porque, a diferencia de las infecciones por arbovirus, a menudo responde al tratamiento inmunodepresor.

La fase temprana del pródromo se asemeja a la gripe (cap. 364). La meningitis bacteriana (cap. 412; sobre todo en fase temprana o tratada parcialmente), la endocarditis infecciosa bacteriana (cap. 76), el absceso cerebral (cap. 413), el empiema subdural (cap. 413) y la tromboflebitis cerebral pueden simular una encefalitis viral, y el perfil del líquido cefalorraquídeo (LCR) es a veces similar. Otras infecciones que de vez en cuando causan meningoencefalitis parecidas a las encefalitis producidas por arbovirus son la tuberculosis (cap. 324), criptococosis (cap. 336), histoplasmosis (cap. 332), coccidioidomicosis (cap. 333), fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 327), leptospirosis (cap. 323), paludismo por *P. falciparum* (cap. 345), triquinosis (cap. 357), meningitis por *Naegleria* (cap. 412), fiebre tifoidea (cap. 308), enfermedad de Lyme (cap. 321) y neumonía por *Mycoplasma* (cap. 317).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las meningoencefalitis agudas pueden deberse a infecciones por otros virus, entre ellos virus del herpes (cap. 374), el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 386), el virus de la parotiditis (cap. 369), enterovirus (cap. 379), el virus de la coriomeningitis leucocítica (cap. 412), el virus de la rabia (cap. 414), el virus de la gripe (cap. 364) y los virus que provocan las infecciones virales exantemáticas de la infancia (caps. 367 y 368). La historia del contacto, la presencia de enfermedad similar en la comunidad y la aparición en verano-otoño son las principales pistas para una etiología en la que están implicados arbovirus. Los enterovirus (cap. 379) también causan brotes en verano-otoño, pero el síndrome predominante es la meningitis aséptica, y una pista útil es la aparición de una erupción cutánea o de pleurodinia. La encefalitis por herpes simple (cap. 414) supone un reto diagnóstico considerable, ya que se dispone de tratamiento eficaz y debe iniciarse rápidamente. La presencia de signos neurológicos a nivel local, la localización por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), o la detección de ADN de herpes simple en el LCR por PCR ayudan a distinguir la encefalitis por herpes simple de la encefalitis por arbovirus.

Las enfermedades no infecciosas del SNC, como un ictus (cap. 407), pocas veces pueden confundirse con una encefalitis viral. La hemorragia subaracnoidea (cap. 408) produce meningismo, fiebre, cefalea y signos neurológicos que simulan una etiología infecciosa. Las encefalopatías metabólicas de vez en cuando tienen características que sugieren una encefalitis infecciosa. También deben considerarse en el diagnóstico diferencial enfermedades neoplásicas o granulomatosas que afecten al SNC y una variedad de enfermedades de etiología incierta (enfermedad de Behçet [cap. 270], síndrome de Reye, esclerosis múltiple aguda [cap. 411] y lupus eritematoso sistémico [cap. 266]).

PREVENCIÓN

El control se puede lograr interrumpiendo el ciclo, incluida la vacunación de los reservorios animales y el control de los vectores, y educando a la población para que evite el vector. Las medidas prácticas son el uso de la manga larga en prendas de vestir, la utilización de repelentes de insectos, la limitación de las actividades al aire libre durante la temporada álgida de mosquitos y la eliminación de reservorios de agua embalsada. Actualmente está disponible la vacuna para la encefalitis japonesa.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento es sintomático y puede consistir en reposo en cama, antipiréticos y analgésicos. En algunas situaciones, y mientras se documenta el diagnóstico de encefalitis por arbovirus, puede ser apropiado el tratamiento empírico precoz para la encefalitis por herpes simple (cap. 374). Hasta la fecha, ningún tratamiento inmunológico ha mostrado utilidad en humanos.

ENCEFALITIS EQUINA ORIENTAL

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad en humanos es relativamente rara, con menos de 10 casos anuales en la costa del Golfo y en los estados del Atlántico, por lo general en asociación con una epizootia equina que afecta a 100-300 animales. Los brotes se suelen producir durante el verano y principios del otoño. La aparición de casos equinos o brotes de encefalitis mortales en aves exóticas enjauladas se produce unas semanas antes que la aparición de los casos humanos. Se ha informado de epizootias de encefalitis equina oriental en el Caribe (La Española) y Sudamérica.[2]

En las zonas templadas, el virus de la encefalitis equina oriental circula entre las aves silvestres y mosquitos *Culiseta melanura* en hábitats de pantanos de agua dulce. Las epizootias equinas y los casos humanos asociados son el resultado de la ampliación del ciclo de transmisión de mosquitos *Aedes y Coquillettidia,* que se alimentan de los caballos y los seres humanos.[3]

BIOPATOLOGÍA

A nivel macroscópico se observa edema y congestión cerebral, con una respuesta inflamatoria sobre todo polimorfonuclear. Las zonas más afectadas son los ganglios basales, el tálamo, el hipocampo y las zonas corticales frontal y occipital. Es notable la presencia de vasculitis focal, inflamación de células endoteliales, formación de trombos intravenosos y arteriolares, desmielinización, necrosis, neuronólisis y neuronofagia. El virus de la encefalitis equina oriental parece hacer uso de los micro-ARN del huésped para limitar la replicación en células mieloides, restringe la respuesta inmunitaria e induce mayor afectación neurológica grave.[4]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio es brusco, con fiebre alta, vómitos y somnolencia. El paciente puede manifestar estupor, coma, mioclonías y crisis comiciales generalizadas desde las primeras 24 h hasta 10 días más tarde. Pueden producirse trastornos autónomos marcados (sialorrea) y son frecuentes la dificultad respiratoria y cianosis. En los niños se puede observar edema facial, periorbitario o edema generalizado.

En pacientes con encefalitis equina oriental se produce a menudo una llamativa leucocitosis periférica con neutrófilos inmaduros. El examen del LCR revela de 500 a 2.000 leucocitos/μl (sobre todo neutrófilos). A medida que el recuento celular total disminuye, los neutrófilos pueden persistir como una fracción relevante. Puede haber presencia de eritrocitos, las proteínas están elevadas y el nivel de glucosa es normal.

DIAGNÓSTICO

La TC y la RM cerebrales suelen mostrar alteraciones y ponen de manifiesto lesiones en los ganglios basales, tálamo y tronco del encéfalo. En pocas ocasiones, el virus puede aislarse de la sangre o del LCR. El análisis más práctico y disponible consiste en hacer el diagnóstico serológico mediante la demostración de un aumento de títulos de anticuerpos en sueros pareados que fueron tomados en el momento adecuado. Dado el rápido curso de la enfermedad clínica, los sueros deben obtenerse a intervalos de 2-3 días durante la fase aguda de la enfermedad.

PREVENCIÓN

Una vacuna experimental cultivada en células de embrión de pollo e inactivada con formol se utiliza para proteger al personal de laboratorio y los trabajadores del campo. La reducción de las poblaciones de mosquitos debido al uso adecuado de los insecticidas puede ser eficaz cuando hay amenazas de brote o en los brotes ya establecidos.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento es sintomático. Es fundamental controlar la fiebre, la presión intracraneal, las crisis comiciales, los desequilibrios hidroelectrolíticos y la permeabilidad de la vía respiratoria. Aunque se han descrito casos en los que se ha probado una terapia inmunológica, no se dispone de datos que incluyan controles.

PRONÓSTICO

La tasa de letalidad es del 50-70%. La mortalidad, al igual que la incidencia, es más alta en niños menores de 15 años y en personas mayores de 55 años, sin predilección de género. El fallecimiento se produce por lo general durante la primera semana; en los pacientes que sobreviven, la recuperación comienza a partir de la segunda semana y puede progresar con rapidez. Una buena recuperación funcional se asocia con una evolución prodrómica prolongada y ausencia de coma. El daño residual, que se produce en el 30-50% de los pacientes, es a menudo grave, especialmente en los niños, y se caracteriza por retraso mental, parálisis espástica y evidencia radiográfica de atrofia cerebral.

ENCEFALITIS EQUINA OCCIDENTAL

EPIDEMIOLOGÍA

En las últimas décadas se han registrado pocos casos de esta encefalitis; la epidemia más reciente ocurrió en Colorado en 1987. Las epidemias se producen a principios o mediados del verano y pueden seguir a grandes deshielos o a inundaciones, condiciones que son favorables para la reproducción de los mosquitos. Los casos de encefalitis en equinos suelen producirse antes que la aparición de la enfermedad en el ser humano. La enfermedad afecta sobre todo a los miembros de las comunidades rurales y la incidencia es mayor en hombres que en mujeres.

La relación entre infecciones asintomáticas e infecciones sintomáticas depende también de la edad y oscila alrededor de 1:1 en los niños menores de 1 año, 58:1 en niños de 1-4 años y sube hasta más de 1.000:1 en personas mayores de 14 años. La infección por el virus de la encefalitis equina occidental también se produce en Suramérica. Las epizootias equinas en Argentina se han asociado con casos humanos.

El virus de la encefalitis equina occidental circula entre las aves silvestres y los mosquitos *Culex tarsalis.* Este mosquito es el responsable de la infección de equinos y de seres humanos, que tienen viremia baja o indetectable y que no perpetúan la cadena de transmisión. En las zonas templadas la transmisión cesa durante los meses de invierno.

BIOPATOLOGÍA

El examen anatomopatológico de los cerebros de los niños revela que hay destrucción masiva del parénquima; los niños que fallecen meses o años después de la infección aguda tienen a menudo grandes lesiones quísticas en muchas áreas del cerebro. En niños mayores y adultos, la encefalitis aguda equina occidental se caracteriza por necrosis focal y manguitos perivasculares, principalmente en los ganglios basales y el tálamo, así como en la sustancia blanca cerebral profunda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad suele comenzar como un síndrome seudogripal, con fiebre, cefalea, malestar general y mialgias, y dura entre 1 y 4 días. Puede continuar con somnolencia, letargo, fotofobia, vómitos y rigidez de nuca; la afectación neurológica puede progresar

booksmedicos.org

rápidamente a estupor, coma y crisis comiciales. Puede haber paresia, afectación de los nervios craneales, temblores y reflejos anómalos. En los casos mortales, los pacientes mueren 1-2 días después de producirse el coma. Se han descrito casos de infecciones congénitas que causan un deterioro neurológico grave y progresivo.

Son frecuentes la leucocitosis y la desviación izquierda. El LCR contiene menos de 500 leucocitos/µl (al principio polimorfonucleares, después mononucleares) y una elevada concentración de proteínas (por lo general, 90-110 mg/dl).

DIAGNÓSTICO

El aislamiento del virus de la sangre o del LCR casi nunca tiene éxito. El diagnóstico se logra mediante la demostración de un aumento del título de anticuerpos antivirus determinados por las técnicas de IHA, FC, inmunofluorescencia indirecta, ELISA, o los títulos de anticuerpos neutralizantes en sueros pareados que se tomaron en el momento adecuado (10-14 días de separación). La demostración de anticuerpos IgM en suero o LCR mediante ELISA proporciona un diagnóstico de sospecha.

PREVENCIÓN

Se ha utilizado una vacuna experimental cultivada en células de embrión de pollo e inactivada con formol para proteger al personal de laboratorio, pero no se indica para otros colectivos. En una situación de amenaza de epidemia o en epidemias ya en curso, se debe aconsejar a los residentes que utilicen ropa protectora, repelentes de insectos, mosquiteras en ventanas y que limiten la actividad al aire libre en las primeras horas de la mañana y al atardecer (las horas de mayor actividad de los mosquitos). Las medidas de salud pública incluyen la fumigación con insecticidas dirigidos a los vectores *Cx. tarsalis* adultos.

TRATAMIENTO

Tto

No existe una terapia específica para la encefalitis equina occidental. El tratamiento es sintomático, similar al indicado anteriormente para la encefalitis equina oriental.

PRONÓSTICO

La encefalitis equina occidental es más grave en los lactantes y niños de corta edad. La tasa de letalidad es del 3-5%. Los supervivientes suelen experimentar una recuperación repentina y rápida. Sin embargo, alrededor de un tercio de los niños supervivientes sufren retraso mental, daño cerebeloso, coreoatetosis y parálisis espástica. Los niños con enfermedades prolongadas en los que se producen crisis comiciales durante la fase aguda son más propensos a sufrir secuelas neurológicas de larga duración. Los adultos pueden tener un síndrome de convalecencia prolongada, pero las secuelas objetivas son infrecuentes.

ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA

Desde el punto de vista serológico se reconocen seis subtipos antigénicos del virus de la encefalitis equina venezolana (de I a VI), con diversas variantes de los subtipos I y III. Los subtipos IAB y IC son responsables de las epidemias en equinos y seres humanos. En Florida, el subtipo II es enzoótico y produce enfermedades humanas esporádicas. En la década de los sesenta se desarrollaron métodos para transmitir el virus de la encefalitis equina venezolana como agente de guerra biológica; una epidemia de encefalitis equina venezolana, sobre todo si los seres humanos y los caballos enferman simultáneamente, podría representar un ataque en lugar de la enfermedad de origen natural.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de 1973 las grandes epizootias equinas se producían en intervalos de 5-10 años en Venezuela, Colombia, Ecuador y Perú con infección de muchos miles de animales y con tasas de mortalidad de hasta el 40%. La morbilidad humana asociada también era alta (hasta 32.000 casos clínicos). La enfermedad estuvo inactiva durante varios años, pero ha reaparecido en la región de la costa del golfo de México en la última década. El último gran brote se produjo en Venezuela y Colombia en 1995, con más de 85.000 casos humanos. Las infecciones en laboratorio son frecuentes en personas no vacunadas que trabajan con el virus o con animales infectados.

Una gran variedad de mosquitos vectores, incluidas las especies de los géneros *Aedes, Psorophora* y *Mansonia,* transmiten los subtipos IAB y IC durante epidemias epizoóticas. Los equinos son los principales huéspedes virales. Los virus pueden estar presentes en las excreciones faríngeas de los pacientes; la propagación por contacto o aerosol de persona a persona, aunque posible, carece de relevancia epidemiológica.

Los otros miembros del complejo viral de la encefalitis equina venezolana, incluido el subtipo II en Florida, tienen ciclos de transmisión enzoótica en los que intervienen mosquitos *Culex,* pequeños roedores de zonas boscosas y marsupiales. La enfermedad en humanos es esporádica y relativamente poco frecuente.

BIOPATOLOGÍA

Las alteraciones anatomopatológicas en el SNC consisten en edema, congestión, inflamación meníngea y perivascular, hemorragia intracerebral, degeneración neuronal y vasculitis. Además, son frecuentes la degeneración y necrosis hepatocelular, la depleción linfoide generalizada y la necrosis folicular, así como la neumonitis intersticial. Los fetos que se han infectado de forma congénita muestran necrosis masiva y generalizada de tejido cerebral, hemorragia y reabsorción de la sustancia cerebral, lo que causa hidranencefalia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome predominante es una enfermedad seudogripal autolimitada; la encefalitis solo se desarrolla en alrededor del 4% de las personas infectadas, sobre todo en niños menores de 15 años. Las infecciones asintomáticas son raras.

Después de un período de incubación de 2-5 días se produce una aparición súbita de fiebre, escalofríos, malestar general y cefalea, seguidos por mialgias, náuseas, vómitos y, en ocasiones, diarrea. La exploración física muestra fiebre, taquicardia, hiperemia conjuntival y, en algunos casos, faringitis no exudativa. La enfermedad aguda suele remitir en 4-6 días, y los síntomas de la convalecencia pueden durar hasta 3 semanas. A veces se ha observado un curso bifásico; los síntomas agudos pueden reaparecer después de una breve remisión, en la semana posterior al inicio.

Cuando esto ocurre, la encefalitis grave se caracteriza por signos meníngeos, crisis comiciales, temblor, estupor, coma, parálisis espástica, reflejos anómalos, afectación de los nervios craneales e insuficiencia respiratoria central. En los casos graves se produce daño neurológico residual. Las infecciones adquiridas por mujeres embarazadas durante el primer y segundo trimestre pueden causar encefalitis y muerte fetales.

El número de leucocitos periféricos suele ser bajo, con una disminución de linfocitos y neutrófilos, o normal, con linfopenia relativa. En pacientes que muestran signos de enfermedad neurológica del SNC, el LCR contiene hasta 500 células/µl, con predominio de linfocitos. Las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa y aspartato aminotransferasa pueden estar elevadas.

DIAGNÓSTICO

Al contrario de lo que ocurre con las otras encefalitis por arbovirus, el virus de la encefalitis equina venezolana puede aislarse a partir de sangre o de torundas o lavados faríngeos durante los primeros 3-4 días de la enfermedad. El serodiagnóstico suele ser más práctico y se logra mediante las pruebas con sueros pareados que fueron tomados en el momento adecuado por determinación de anticuerpos frente al virus por medio de las técnicas de IHA, FC, ELISA, neutralización del virus, o determinación de anticuerpos específicos IgM por inmunoanálisis.

PREVENCIÓN

Para el personal adulto de laboratorio se ha utilizado una vacuna experimental viva atenuada creada a partir del subtipo IAB. Proporciona inmunidad completa para el subtipo IAB y IC, aunque protege de forma incompleta contra otros virus heterólogos de encefalitis equina venezolana. Las epidemias y epizootias se pueden prevenir mediante la vacunación eficaz de equinos. La pulverización de insecticidas para reducir las poblaciones de mosquitos adultos (infectivos) es el único medio de control inmediato en el transcurso de una epidemia. Se recomienda la protección individual contra los mosquitos.

TRATAMIENTO

Tto

No se dispone de terapia específica y el tratamiento de los casos de encefalitis es sintomático.

PRONÓSTICO

La mortalidad en niños de 5 años, o menores, con encefalitis está en torno al 35%, pero en las personas de más edad es inferior al 10%.

ENCEFALITIS JAPONESA

EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la encefalitis japonesa es un flavivirus que causa epizootias de encefalitis clínica en equinos. La enfermedad se produce en toda Asia, incluidos Japón, China, península de Corea, Taiwán, Okinawa, Vietnam, Filipinas, Birmania, Malasia, Bangladesh, este y sur de la India, Sri Lanka, Tailandia e Indonesia. Cada año se producen más de 30.000 casos clínicos, de los que alrededor de un tercio son mortales. La encefalitis japonesa es una enfermedad estival en áreas templadas, pero se produce esporádicamente durante todo el año en los trópicos. Varias especies de mosquitos del género *Culex* transmiten el virus, especialmente *Cx. tritaeniorhynchus.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las epidemias son más frecuentes en la franja norte de la zona tropical, y se ha observado una alta incidencia en el sur de China.[5] Es sobre todo una enfermedad rural, y la incidencia en los hombres es a menudo superior a la de las mujeres. En zonas hiperendémicas, más del 70% de la población adulta estudiada tiene anticuerpos, y los niños menores de 15 años son los más afectados por la enfermedad. Sin embargo, en las zonas sin una alta prevalencia de antecedentes de inmunidad (p. ej., en el norte de la India), todos los grupos de edad están afectados. En Japón, donde los escolares han sido protegidos por campañas de vacunación dirigidas a este grupo de edad, la encefalitis es notable en las personas de edad avanzada. La relación entre infección asintomática e infección sintomática es superior a 500:1 en niños y disminuye con la edad; en Corea, esta relación se ha estimado en 25:1 para los militares norteamericanos.

BIOPATOLOGÍA

Las alteraciones neuropatológicas y la distribución de las lesiones son similares a las descritas para la encefalitis de San Luis (v. más adelante).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la encefalitis japonesa consisten en fiebre de inicio abrupto, cefalea y síntomas digestivos. La irritación meníngea se desarrolla en 24 h y se sigue, en el segundo o tercer día, por la aparición de irritabilidad, alteraciones del nivel de conciencia, crisis comiciales (sobre todo en niños), rigidez muscular, signos de parkinsonismo, ataxia, temblor grosero, movimientos involuntarios, afectación de los pares craneales, paresia, reflejos tendinosos profundos hiperactivos y reflejos patológicos. A menudo existe una pérdida de peso y una deshidratación marcadas. En casos leves, la fiebre disminuye después de la primera semana y los signos neurológicos desaparecen al final de la segunda semana después de su inicio. En los casos graves, la hipertermia, disfunción neurológica progresiva y coma preceden a la muerte, por lo general entre el séptimo y el décimo día. Alrededor del 25% de los pacientes sufren una recuperación prolongada, a menudo con secuelas permanentes. La aparición de esas secuelas se correlaciona con la gravedad de la fase aguda de la enfermedad y los niños pequeños son más susceptibles. En estos pacientes, las complicaciones cardiorrespiratorias son frecuentes durante la fase aguda. Un mal pronóstico se asocia con fiebre alta prolongada, crisis comiciales frecuentes o prolongadas, hiperproteinorraquia, signo de Babinski e insuficiencia respiratoria temprana. Se han comunicado casos de muerte fetal por infección transplacentaria por el virus de la encefalitis japonesa.

DIAGNÓSTICO

Al principio de la enfermedad se produce una leucocitosis periférica moderada y neutrofilia. En el LCR, la pleocitosis (con predominio de linfocitos), la elevación de proteínas y un nivel de glucosa normal son hallazgos habituales.

La RM en la encefalitis japonesa muestra edema en los ganglios basales, tálamo y áreas focales de la corteza cerebral; también puede verse hemorragia en estas áreas. Asimismo, puede observarse un realce de la señal en las meninges, el tronco del encéfalo y la médula espinal.

El virus se puede aislar de la sangre, aunque pocas veces. Tampoco es frecuente el aislamiento del virus a partir del LCR de los pacientes vivos, pero sí puede aislarse del LCR de un tercio de los pacientes que han fallecido. Durante la primera semana aparecen los anticuerpos IHA y neutralizantes del virus, y durante la segunda semana se detectan los anticuerpos FC. Las reacciones cruzadas con otros flavivirus dificultan el serodiagnóstico. En el momento de su ingreso en el hospital, en más del 75% de los pacientes se pueden detectar anticuerpos IgM específicos en suero o LCR mediante inmunoanálisis.

PREVENCIÓN

Nuevas vacunas derivadas de cultivo de virus inactivados en células Vero, como la IC51, CC-JEV y Jenvac, están disponibles para personas de más de 17 años[A1] y, recientemente, han demostrado su seguridad en niños.[A2] Son más inmunógenas que la antigua vacuna inactivada derivada de cerebro de ratón. Una vacuna combinada contra fiebre amarilla-encefalitis japonesa está disponible en Australia y Tailandia. Una nueva vacuna quimérica, eficaz cuando se administra en concomitancia con la vacuna de sarampión-paperas-rubéola, resulta prometedora para niños de áreas endémicas.[A3] En China se emplea habitualmente una vacuna viva atenuada (SA14-14-2).

La vacuna IC51 está autorizada en EE. UU. a partir de los 2 meses de edad para quienes viajen a zonas de alto riesgo.[6] En el 0,3% de los casos se registran urticaria generalizada y angioedema. Dado que se emplean dos dosis de vacuna inactivada y se requiere aproximadamente 1 mes para que confieran protección, la vacunación no resulta práctica en epidemias en curso.[7]

La reducción de la población de mosquitos vectores mediante insecticidas ayuda a combatir los brotes. La vacunación de ganado porcino es una estrategia de control complementaria.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es sintomático (v. apartado «Encefalitis equina oriental»). Un estudio aleatorizado con interferón α no ha mostrado ningún beneficio.

PRONÓSTICO

La tasa de letalidad está probablemente en torno al 25%. Hasta el 75% de los pacientes presentan secuelas, como deterioro mental, labilidad emocional, coreoatetosis, temblor, parkinsonismo, trastornos autónomos, parálisis y perturbaciones psiquiátricas.

FIEBRE Y ENCEFALITIS DEL NILO OCCIDENTAL

Antes de 1996, la manifestación clínica predominante del virus del Nilo Occidental era un breve síndrome seudogripal, a veces con un exantema cutáneo (cap. 382), pero pocas veces con síntomas neurológicos. Desde entonces, las epidemias que han tenido lugar en Rumanía, Israel y Norteamérica han añadido la meningitis, la meningoencefalitis y la mielitis a la lista de enfermedades atribuibles a este virus.[8] El análisis de la secuencia de las diversas cepas del virus indica la existencia de dos estirpes. La primera incluye los virus de Norteamérica, Europa, Israel, el oeste de África, la India, Rusia y Australia, y la segunda, los virus de África subsahariana y Madagascar.

EPIDEMIOLOGÍA

Véase el capítulo 382. La incidencia de enfermedad invasiva del Nilo Occidental varía en distintas partes de EE. UU., pero puede aparecer casi en cualquier lugar (e-fig. 383-1).[9] En un reciente brote sobrevenido en Dallas, Texas, la incidencia de la encefalitis del Nilo Occidental fue del 7,3% por 100.000 residentes, con casos concentrados en barrios con alta densidad de personas en las viviendas.[10]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas infectadas permanecen asintomáticas. Se produce fiebre en alrededor del 20% de los casos y se observan manifestaciones del SNC en menos del 1%, aunque este porcentaje es mayor en las personas de edad avanzada (cap. 382). En los pacientes que desarrollan manifestaciones clínicas, un período de incubación de 1-6 días se sigue por la aparición repentina de síntomas, por lo general sin un pródromo. La temperatura aumenta con rapidez a 38,3-40 °C, con escalofríos en una tercera parte de los pacientes. Los síntomas consisten en somnolencia, cefalea frontal intensa, dolor ocular, mialgias y dolor abdominal y de espalda. Un pequeño número de pacientes tiene sequedad faríngea, anorexia y náuseas. La tos es frecuente. La exploración muestra rubefacción facial, hiperemia conjuntival y lengua saburral. La presencia de una linfoadenopatía generalizada ha sido una característica destacada en las últimas epidemias, pero ya no se comunican esos casos muy a menudo. A veces se observa una ligera esplenomegalia y hepatomegalia. La curva de temperatura puede ser bifásica. A pesar de que en la actualidad también es menos común, del segundo al quinto día puede aparecer un exantema maculopapular rosáceo pálido, sobre todo en el tronco y la parte superior de los brazos; puede ser evanescente (durar varias horas) o persistir hasta la defervescencia, y no se descama. Rara vez se producen lesiones vesiculares. La enfermedad dura 3-5 días en el 80% de los pacientes. Las manifestaciones parecen más frecuentes en receptores de trasplantes de órganos.

En la última década se ha observado un incremento de la incidencia de la enfermedad del SNC en varias epidemias, al parecer a causa de un cierto aumento de la capacidad invasiva y neurovirulenta del virus. Este ocasiona un síndrome semejante al de la poliomielitis (cap. 379), con una notable disfunción de las motoneuronas inferiores (parálisis flácida aguda, con debilidad muscular asimétrica y disminución de los reflejos tendinosos profundos, pero con conservación de la función sensitiva), que puede observarse sola o con signos de meningoencefalitis. En algunos pacientes se produce una insuficiencia respiratoria prolongada, posiblemente permanente, que requiere ventilación mecánica. Alrededor del 95% de los pacientes presentan enfermedad neuroinvasiva y déficit neurológico significativo; en torno al 50%, debilidad; el 35%, temblores, y el 15%, neuropatías craneales.[11] Algunos pacientes pueden tener crisis comiciales, afectación de los nervios craneales, ataxia, temblores o mioclonías. También se han notificado casos de polineuropatía inflamatoria aguda (p. ej., síndrome de Guillain-Barré; cap. 420). Otras complicaciones raras consisten en miocarditis, pancreatitis y hepatitis. La convalecencia suele ser prolongada, de varias semanas de duración, con fatiga intensa. La disminución del tamaño de los ganglios linfáticos requiere varios meses. A menudo, los resultados de laboratorio muestran leucocitosis, mientras que el 10-15% de los pacientes tiene leucopenia.

DIAGNÓSTICO

El examen del LCR puede mostrar una pleocitosis linfocítica (< 1.800 células/μl) con una ligera hiperproteinorraquia, pero con concentración de glucosa normal. Aunque el virus del Nilo Occidental puede aislarse en la sangre de las tres cuartas partes de los pacientes con fiebre del Nilo Occidental el primer día de enfermedad (cap. 382), es menos probable que los pacientes con encefalitis del Nilo Occidental sean virales, y es infrecuente el aislamiento de virus del LCR. En alrededor del 50% de los casos se puede detectar ARN viral por RT-PCR (fig. 383-1). El inmunoanálisis de captura de anticuerpos IgM es la prueba de elección y es más sensible que la RT-PCR. Los anticuerpos IgM pueden seguir siendo detectables hasta 500 días después de la infección, por lo que su presencia debe sugerir una infección aguda solo en presencia

booksmedicos.org

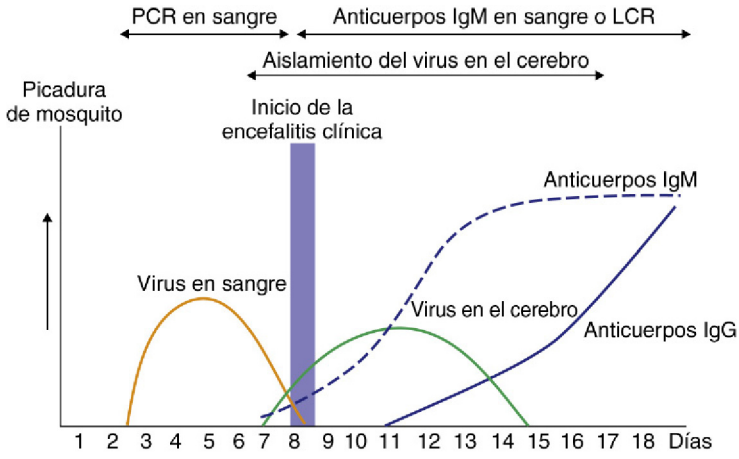

FIGURA 383-1. Evolución temporal típica del desarrollo del virus del Nilo Occidental en la sangre y el cerebro, y aparición de anticuerpos IgG e IgM en el ser humano tras la infección con dicho virus. LCR = líquido cefalorraquídeo; PCR = reacción en cadena de la polimerasa. (Reproducido a partir de Davis LE, Beckham JD, Tyler KL. North American encephalitic arboviruses. *Neurol Clin*. 2008;26:727-757.)

de manifestaciones clínicas compatibles. En algunas situaciones, la reacción cruzada con otros flavivirus, sobre todo el virus de la encefalitis de San Luis, puede complicar la interpretación de los inmunoanálisis para la IgM.

PREVENCIÓN

Dos ensayos clínicos en fase II sobre una vacuna quimérica humana viva atenuada han constatado seguridad y respuestas de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos.[12] Un ensayo en fase I sobre otra vacuna quimérica también resulta prometedor. Dado que el virus del Nilo Occidental se transmite en trasplantes de órganos, es importante considerarlo en donantes.[13]

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es sintomático y similar al propuesto para la encefalitis equina oriental. Los pacientes pueden requerir ventilación mecánica prolongada, ya sea por el síndrome semejante a la poliomielitis o por el síndrome de Guillain-Barré. El síndrome de Guillain-Barré que se ve en los pacientes con encefalitis por el virus del Nilo Occidental no parece responder a la plasmaféresis. Un ensayo sobre inmunoglobulina humana intravenosa, con elevada actividad contra el virus del Nilo Occidental, no pudo concluirse ante las variaciones geográficas anuales de la actividad patológica. Un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante pareció seguro en un ensayo en fase I, aunque no volvió a investigarse. La ribavirina es activa contra el virus, si bien no se conoce su utilidad clínica.

PRONÓSTICO

La tasa de letalidad global es del 4-14%, pero es mayor en las personas de edad avanzada. Los factores de riesgo de muerte incluyen debilidad muscular grave o coma, inmunodepresión y el fracaso de la producción de IgM específica frente al virus. El pronóstico de recuperación neurológica suele ser bueno; la mayoría de los pacientes estadounidenses recupera la función física y mental, pero alrededor de la mitad en algunas series aún presenta alteraciones 1 año después de la enfermedad.

ENCEFALITIS DE SAN LUIS

ETIOLOGÍA

El virus de la encefalitis de San Luis, un miembro de la familia *Flaviviridae,*[14] está muy relacionado antigénicamente con los virus de la encefalitis japonesa, encefalitis del valle Murray y virus del Nilo Occidental. También está relacionado con los virus de la fiebre amarilla (cap. 381) y el dengue (cap. 382). Las cepas del virus asociadas con las epidemias transmitidas por *Culex pipiens* en la región norte de EE. UU. son distintas a las estirpes endémicas transmitidas por *Cx. tarsalis* en los estados del oeste.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus está presente en toda América, pero las epidemias solo se producen en Norteamérica y algunas islas del Caribe. Durante los años epidémicos, el virus ha sido responsable de hasta el 80% de todos los casos comunicados de encefalitis de etiología conocida en EE. UU. Se han producido epidemias de hasta 2.000 casos, sobre todo en zonas urbanas y suburbanas de localidades de la cuenca de los ríos Ohio-Mississippi, en las regiones oriental y central de Texas y en Florida. También se han producido pequeños brotes en el oeste de EE. UU. Las epidemias suelen tener lugar entre julio y septiembre, pero pueden aparecer en una época más tardía en áreas templadas, como Florida. La exposición anterior y la inmunidad al dengue pueden proporcionar una cierta protección cruzada contra la encefalitis clínica de San Luis. La proporción entre infección asintomática y sintomática es de 800:1 en niños de hasta 9 años, de 400:1 en personas de 10-49 años y de 85:1 en personas mayores de 60 años.

En la mayor parte de la región oriental de EE. UU., el virus de la encefalitis de San Luis circula entre las aves silvestres y mosquitos *Cx. pipiens,* que se reproducen en aguas contaminadas. En Florida y en algunas partes del Caribe, el principal vector es *Cx. nigripalpus.* El ciclo en el oeste de EE. UU. también afecta a las aves silvestres, pero el vector es *Cx. tarsalis,* el mismo de la encefalitis equina occidental. En el oeste, dada la ecología similar del virus de la encefalitis de San Luis y de la encefalitis equina occidental, se producen brotes mixtos, sobre todo en las zonas agrícolas rurales.

Las temperaturas estivales por encima de la media y condiciones como la falta de precipitaciones, que crean estancamientos de agua adecuados para la reproducción del *Cx. pipiens,* se asocian con epidemias en el este de EE. UU. En los estados del oeste la encefalitis de San Luis se ve favorecida por las cálidas temperaturas primaverales, los grandes deshielos y las inundaciones.

BIOPATOLOGÍA

Las alteraciones anatomopatológicas en los casos mortales se limitan a cambios microscópicos. La leptomeningitis se caracteriza por inflamación linfocítica. Las alteraciones parenquimatosas consisten en la presencia de manguitos linfocíticos perivasculares, formación de nódulos celulares y degeneración neuronal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se reconocen tres síndromes clínicos: cefalea febril, meningitis aséptica y encefalitis. Después de un período de incubación de 4-21 días sigue un período variable de síntomas inespecíficos, como fiebre (38-41 °C), cefalea, malestar general, somnolencia, mialgias y faringitis, que, a su vez, puede ir seguido de un inicio agudo o subagudo de signos meníngeos o encefalíticos, o ambos. Son frecuentes las náuseas, los vómitos y la fotofobia.

Hasta el 25% de los pacientes desarrollan alteraciones neurológicas. Los hallazgos más destacados son las anomalías extrapiramidales y las alteraciones del nivel de conciencia. Otros hallazgos son meningismo, déficits de los nervios craneales (en especial, el nervio facial), reflejos patológicos, temblores, espasmos mioclónicos, nistagmo y ataxia. Las anomalías motoras son infrecuentes y las alteraciones sensitivas son muy poco habituales. Casi el 10% de los pacientes sufren crisis comiciales, lo que es un signo de mal pronóstico, como también lo es la persistencia de una temperatura alta de 40-41 °C. Los signos de aumento notable de la presión intracraneal son inusuales. De forma ocasional, se ha asociado con la encefalitis de San Luis un síndrome análogo al de Guillain-Barré (cap. 420), tanto como una manifestación aguda como en el período de convalecencia.

En casos no complicados de encefalitis de San Luis se observa una leucocitosis periférica neutrofílica moderada y una desviación izquierda. La presión del LCR es elevada, hay una leve hiperproteinorraquia y la glucosa es normal; se observa una pleocitosis de hasta 500 células/μl, al principio con un predominio de neutrófilos, que en días cambia a linfocitosis. En el suero, los niveles de creatina cinasa, aspartato aminotransferasa y aldolasa están a menudo elevados. Normalmente, el electroencefalograma muestra actividad con ritmo δ polimorfo, más notable en las regiones frontal y temporal; son frecuentes las crisis comiciales electrográficas. La TC es normal, pero la RM puede mostrar edema con participación de las estructuras profundas, como la sustancia negra. En un tercio de los pacientes se observa hipoosmolalidad, posiblemente como consecuencia del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (cap. 225).

La presencia de síntomas del tracto genitourinario (urgencia miccional, polaquiuria, incontinencia y retención), hematuria microscópica, leucocituria, proteinuria y elevación del nitrógeno ureico en sangre es frecuente. Se han detectado antígenos del virus de encefalitis de San Luis en células del sedimento urinario con técnicas de inmunofluorescencia, así como partículas virales en la orina por inmunomicroscopia electrónica.

DIAGNÓSTICO

El virus de la encefalitis de San Luis se puede aislar ocasionalmente a partir de la sangre o LCR obtenidos durante la fase aguda de la enfermedad. El diagnóstico serológico se consigue demostrando cambio de títulos de anticuerpos; las pruebas de IHA, inmunofluorescencia, ELISA y neutralización detectan anticuerpos en la primera semana después del inicio, y los títulos suben durante las 2 semanas siguientes. Los anticuerpos fijadores del complemento aparecen a los 10-20 días del inicio. El diagnóstico precoz y rápido es posible mediante la detección de anticuerpos específicos de clase IgM con la técnica ELISA de captura en el suero y en el LCR. Pueden producirse reacciones serológicas cruzadas en personas con infección previa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por dengue, virus del Nilo Occidental y otros flavivirus relacionados. La RT-PCR proporciona un diagnóstico más específico, pero su sensibilidad es dudosa.

PREVENCIÓN

No se dispone de ninguna vacuna para la encefalitis de San Luis. Para definir el riesgo de infección de los seres humanos e iniciar los esfuerzos para el control de los vectores, se recurre a la vigilancia de la presencia del virus en mosquitos vectores y huéspedes aviares. Los únicos medios eficaces de control en un brote ya establecido son evitar las picaduras de mosquitos y fumigar para reducir la población de mosquitos adultos infectados.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es sintomático.

PRONÓSTICO

En el 30-50% de las personas mayores se produce un síndrome de convalecencia que se caracteriza por debilidad muscular, fatiga, nerviosismo, temblores, insomnio, irritabilidad, depresión, dificultad para concentrarse y cefalea, que en el 80% de los casos desaparece en menos de 3 años. En general, la tasa de letalidad está en torno al 9%. La mortalidad es insignificante en personas menores de 20 años, pero se eleva mucho después de los 55 años, hasta llegar a alrededor del 30% en pacientes mayores de 65 años. En torno al 50% de los fallecimientos ocurren durante la primera semana de enfermedad y el 80% se producen a lo largo de las 2 semanas después de su inicio.

ENCEFALITIS DEL VALLE MURRAY Y ENCEFALITIS DE ROCÍO

Las encefalitis del valle Murray y de Rocío son similares a la encefalitis japonesa en su patogenia y características clínicas, y están causadas por flavivirus estrechamente relacionados. La encefalitis del valle Murray se ha producido en pequeñas epidemias en los valles de los ríos Murray y Darling de Victoria y Nueva Gales del Sur, en Australia. El virus es endémico en el norte de Australia y Nueva Guinea, donde se mantiene en un ciclo ave-mosquito. La encefalitis de Rocío ha causado epidemias de 1.000 casos, o más, en el estado de São Paulo, en Brasil.

ENCEFALITIS TRANSMITIDA POR GARRAPATAS

ORGANISMOS PATÓGENOS

Un complejo de seis flavivirus antigénicamente relacionados transmitidos por garrapatas provoca encefalitis: Powassan, encefalitis por garrapatas, encefalomielitis infecciosa ovina, enfermedad del bosque de Kyasanur, fiebre hemorrágica de Omsk y Langat. El síndrome predominante es la fiebre hemorrágica (cap. 381), pero la meningoencefalitis puede ser un componente del espectro de enfermedades. Dos subtipos del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (encefalitis de Europa central y encefalitis rusa de primavera-verano) se distinguen mediante pruebas serológicas, son ecológicamente distintos y difieren en su grado de virulencia con los seres humanos. Los virus Powassan y de la encefalomielitis infecciosa ovina son una causa infrecuente de encefalitis en Norteamérica y las Islas Británicas, respectivamente. Estos virus se distinguen fácilmente por serología de los flavivirus transmitidos por mosquitos, pero inducen reacciones cruzadas dentro del complejo.

EPIDEMIOLOGÍA

La encefalitis transmitida por garrapatas se produce en Europa (incluida Europa del Este y Ucrania), sur de Escandinavia y zona más oriental de Rusia durante los meses de verano, que se corresponde con el pico de población de las garrapatas vectores.[15] Cada año se producen entre varios cientos y más de 2.000 casos, con índices de morbilidad de hasta 20 por cada 100.000 habitantes. Se afectan sobre todo los adultos mayores de 20 años, y tienen un mayor riesgo las personas que frecuentan zonas boscosas que están muy infestadas de garrapatas. En Europa la enfermedad es relativamente leve (tasa de letalidad del 1-2%), pero en Extremo Oriente es grave (20-25%).

En Europa, el vector de la encefalitis por garrapatas es *Ixodes ricinus,* y en Extremo Oriente *Ixodes persulcatus.* La garrapata que es vector también sirve como reservorio para el virus. Durante la primavera y el verano las larvas de garrapata parasitan pequeños roedores, que sirven de amplificadores de los huéspedes virales. Los grandes vertebrados (cabras, ovejas, vacas) son huéspedes de las ninfas y garrapatas adultas. Se han producido brotes en familias o grupos de personas por la ingestión de leche o queso de cabra u oveja no pasteurizados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones asintomáticas son frecuentes. La encefalitis por garrapatas sintomática en Europa suele tener (pero no siempre) un curso bifásico; empieza entre 7 y 14 días después de la infección con un síndrome seudogripal que dura 1 semana, seguido por un período de remisión clínica durante varios días y luego aparece de forma abrupta una meningitis o meningoencefalitis aséptica. La meningoencefalitis suele ser benigna, aunque puede producirse una enfermedad paralítica grave, mielitis, mielorradiculitis y afectaciones bulbares.

En Extremo Oriente, la encefalitis por garrapatas comienza de repente con fiebre, cefalea y síntomas gastrointestinales, seguidos rápidamente por la aparición de disminución del nivel de conciencia, coma, crisis comiciales y parálisis. Son frecuentes la parálisis bulbar y la mielitis cervical. En los casos mortales, el fallecimiento se produce en la primera semana después del inicio de la enfermedad. También se producen meningitis aséptica y formas más leves de encefalitis. Se han descrito casos de formas crónicas de encefalitis por garrapatas, con presencia de clínica activa y anomalías anatomopatológicas pasado un año o más desde el inicio.

DIAGNÓSTICO

En pacientes con encefalitis por garrapatas, la RM cerebral muestra evidencia de edema en los ganglios basales, tálamo y tronco del encéfalo en casi el 20% de los casos. La RM de la médula espinal puede mostrar lesiones de células del asta anterior que se corresponden con la debilidad de las motoneuronas inferiores encontradas en la exploración.

El aislamiento del virus a partir de la sangre también es posible durante la primera fase de la enfermedad. El diagnóstico serológico se efectúa por técnicas de IHA, FC, neutralización del virus o ELISA.

PREVENCIÓN

En Europa del Este y la antigua Unión Soviética, las vacunas se utilizan en los grupos de alto riesgo (trabajadores forestales y agrícolas, personal militar). En Austria, la inmunización de la población se ha traducido en un marcado descenso de la incidencia. En áreas de alta actividad del virus de la encefalitis por garrapatas se puede recomendar el uso de prendas de vestir de protección y de repelentes.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es sintomático (v. apartado «Encefalitis equina oriental»).

PRONÓSTICO

En la encefalitis europea por garrapatas la convalecencia suele ser prolongada, y puede ir seguida de parálisis residual en los casos graves. En Extremo Oriente los supervivientes tienen con frecuencia parálisis residual, sobre todo parálisis de motoneuronas inferiores de las extremidades superiores o cintura escapular, como resultado de la afectación de la médula espinal.

Encefalomielitis infecciosa ovina

La encefalomielitis infecciosa ovina *(louping ill)* afecta a los ovinos (rara vez al ganado vacuno, caballos y cerdos) en Escocia, el norte de Inglaterra e Irlanda. Se han descrito casos esporádicos en humanos. El virus se mantiene en la naturaleza por la garrapata *I. ricinus* y diversos huéspedes, como pequeños mamíferos, aves terrestres (urogallos) y probablemente ovejas. Las características clínicas de esta enfermedad se parecen a la forma europea de la encefalitis por garrapatas.

Encefalitis por el virus Powassan

Se ha documentado la presencia de encefalitis por el virus Powassan en un pequeño número de casos en el noreste de EE. UU. y el este de Canadá. El virus no se asocia con enfermedades de animales. Su ciclo de transmisión implica a las especies *Ixodes cookei, Ixodes marxi* y posiblemente a otras especies de garrapatas, junto con mamíferos, especialmente roedores y carnívoros. La encefalitis Powassan se caracteriza por fiebre y síntomas inespecíficos, seguidos de signos encefalíticos, que son con frecuencia graves. Las alteraciones en sangre periférica y LCR son similares a las descritas para otras formas de encefalitis por flavivirus. La tasa de letalidad es de alrededor del 50% y en los supervivientes puede persistir parálisis residual.

ENCEFALITIS DEL SEROGRUPO DE CALIFORNIA

Al menos cuatro virus miembros del serogrupo de California, de la familia *Bunyaviridae* (género *Bunyavirus*) causan encefalitis: virus La Crosse, virus de la encefalitis de California, virus de Jamestown Canyon y virus de la liebre de raqueta. El virus de la encefalitis de California se encuentra en el oeste de EE. UU. (California, Nuevo México, Utah, Texas) y ha sido relacionado solo en raras ocasiones con infecciones humanas. Por el contrario, el virus La Crosse, más distribuido en la mitad oriental de EE. UU. y el sur de Canadá, es un organismo

booksmedicos.org

patógeno humano destacado. Los virus de Jamestown Canyon y de la liebre de raqueta también se han implicado en casos esporádicos de encefalitis humana en la zona central del norte de EE. UU. y en Canadá. Los virus del serogrupo de California se han implicado en enfermedad de humanos en China y la antigua Unión Soviética.

EPIDEMIOLOGÍA

El serogrupo de la encefalitis de California provoca una enfermedad endémica en vez de una enfermedad epidémica, con casos individuales o de pequeños grupos dispersos en las zonas afectadas. Cada año se notifican 70-120 casos producidos, por lo general entre julio y septiembre, con una incidencia máxima en agosto. El virus afecta sobre todo a personas menores de 15 años que viven en zonas rurales y zonas suburbanas caracterizadas por bosques de árboles caducifolios. Es más prevalente en los estados centrales del norte, donde causa hasta el 20% de los casos de infecciones agudas del SNC en niños. Se sabe que en verano existen «puntos calientes» (comunidades, incluso patios) de actividad viral recurrente. Se ha estimado que la proporción entre infección asintomática y sintomática varía entre 26:1 y 157:1.

El vector del virus La Crosse es *Aedes triseriatus,* que se multiplica en los huecos de árboles de bosques y en contenedores artificiales, sobre todo los neumáticos desechados. Este vector también sirve como reservorio para el virus La Crosse. Los roedores silvestres (ardillas, ardillas listadas) contribuyen al ciclo de transmisión como huéspedes virales. Los seres humanos adquieren la enfermedad al ser picados por un mosquito infectado. En la transmisión del virus Jamestown Canyon están implicados *Aedes communis, Aedes stimulans, A. triseriatus* y, posiblemente, los mosquitos anofelinos, mientras que los ciervos son los principales huéspedes vertebrados.

BIOPATOLOGÍA

Las características histopatológicas en el SNC son cualitativamente similares a las de otras encefalitis virales. Sin embargo, la ausencia de lesiones inflamatorias en el cerebelo, bulbo raquídeo y la médula espinal puede ser una característica destacable de la infección por el virus La Crosse.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la infección por los virus del serogrupo de California incluye una enfermedad febril inespecífica, meningitis aséptica y meningoencefalitis. La enfermedad comienza con fiebre, cefalea, faringitis y síntomas digestivos. En los casos leves, los signos del SNC aparecen en el tercer día después del inicio y disminuyen en 7-8 días. En la forma más grave, los signos neurológicos aparecen en las primeras 24-48 h, a menudo en forma de crisis comiciales generalizadas, aumento de la presión intracraneal y alteraciones del nivel de conciencia, y persisten durante más tiempo. Las encefalitis pueden ser graves en la fase aguda, pero la enfermedad casi siempre es autolimitada; los casos mortales son muy infrecuentes.

Los leucocitos periféricos están elevados, con un predominio de células polimorfonucleares y desviación izquierda. El LCR contiene hasta 500 linfocitos/μl, con concentración normal o ligeramente elevada de proteínas y una concentración de glucosa normal. El electroencefalograma muestra ralentización generalizada de los ritmos δ y θ; una actividad focal de onda δ relacionada con destrucción cortical y las crisis comiciales focales también son hallazgos frecuentes.

DIAGNÓSTICO

A diferencia de las otras encefalitis por arbovirus, la RM cerebral en pacientes con encefalitis del serogrupo de California puede mostrar lesiones en el lóbulo temporal de patrón similar al de la encefalitis por herpes simple. El virus no puede aislarse de la sangre o el LCR obtenidos durante la fase aguda. El diagnóstico se logra mejor por detección de anticuerpos en sueros de fase aguda y convaleciente mediante contrainmunoelectroforesis, IHA, FC, inmunofluorescencia, ELISA y neutralización. Los métodos más prácticos, sensibles y fiables son la prueba de IHA con antígeno viral La Crosse y ELISA de captura de anticuerpos IgM. El ARN viral puede detectarse en el LCR o en tejido de cerebro mediante RT-PCR, aunque la sensibilidad del análisis está por determinar.

PREVENCIÓN

No hay vacuna para la encefalitis de California, aunque la investigación sobre las vacunas basadas en ADN parece prometedora. Los métodos de control de los vectores son de dudosa utilidad en esta enfermedad. En los puntos calientes definidos de actividad viral recurrente, los sitios de cría de *A. triseriatus* deben eliminarse, sobre todo mediante el drenaje o la eliminación del agua estancada (p. ej., neumáticos descartados o baños de pájaros) y rellenando los agujeros en los árboles. Los progenitores deben proteger a los niños limitando la exposición a los vectores y usando repelentes de mosquitos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es sintomático.

PRONÓSTICO

La tasa de letalidad es inferior al 1%. El riesgo de secuelas neuropsiquiátricas permanentes no está claro, pero se han descrito casos de hemiparesia y trastornos comiciales persistentes.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Feroldi E, Pancharoen C, Kosalaraksa P, et al. Single-dose, live-attenuated Japanese encephalitis vaccine in children aged 12-18 months: randomized, controlled phase 3 immunogenicity and safety trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8:929-937.

A2. Miyazaki C, Okada K, Ozaki T, et al. Phase III clinical trials comparing the immunogenicity and safety of the Vero cell–derived Japanese encephalitis vaccine Encevac with those of mouse brain–derived vaccine by using the Beijing-1 strain. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21:188-195.

A3. Huang LM, Lin TY, Chiu CH, et al. Concomitant administration of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) and measles, mumps, rubella (MMR) vaccine: randomized study in toddlers in Taiwan. *Vaccine.* 2014;32:5363-5369.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

384

EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

THOMAS C. QUINN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ESTADÍSTICA MUNDIAL

En el año 2014, y desde el inicio de la epidemia en 1981, el VIH había infectado aproximadamente a 80 millones de personas. De entre ellos, más de 45 millones ya habían fallecido como consecuencia del sida, y esta enfermedad se había convertido en una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial.[1,2] Según las estimaciones del Joint United Nations Program on HIV/AIDS, en 2013 vivían 35 millones de personas infectadas por el VIH (fig. 384-1 y tabla 384-1). Solo en 2013 se infectaron por primera vez 2,1 millones de personas, la mitad de ellas individuos jóvenes con edades comprendidas entre los 15 y los 24 años. El continuo aumento de la cantidad de personas vivas infectadas por el VIH es consecuencia de la alta frecuencia de nuevas infecciones, unida a los efectos beneficiosos del tratamiento antirretroviral (TAR), que reduce el número de fallecimientos[3] (fig. 384-2).

Los datos epidemiológicos más recientes indican que la diseminación del VIH a nivel mundial alcanzó su máxima intensidad en 1996, año en que se registraron 3,5 millones de nuevas infecciones por el VIH.[4] En 2013, el número estimado de nuevas infecciones fue aproximadamente un 35% menor que 15 años atrás, en el momento álgido de la epidemia. Parece que la epidemia se ha estabilizado en casi todas las regiones, y el número de nuevas infecciones se ha reducido al menos un 50% en 25 países. En los 2 últimos años, la mitad de esta disminución de la incidencia se ha producido entre la población infantil. Pese a esta tendencia positiva observada en algunos países, la prevalencia sigue en aumento en el este de Europa, en Asia Central y en otras zonas del continente asiático, debido a la alta frecuencia de infección por el VIH. La región más afectada sigue siendo el África subsahariana, y se ha producido allí el 72% del número total de nuevas infecciones en el año 2013.

Casi el 90% de las nuevas infecciones se produjeron en países en vías de desarrollo; el 50% afectaron a mujeres, y la vía más importante de transmisión fueron las relaciones heterosexuales, aunque la velocidad de diseminación entre los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HRSH) sigue siendo elevada. Existen datos que demuestran claramente el repunte de la epidemia entre los HRSH en los países con mayor renta.[2] En todas las regiones se observan diferencias, y la epidemia se encuentra en expansión en determinados países pertenecientes a regiones en las que la incidencia global de infección por el VIH se encuentra estabilizada. Las pautas de la epidemia se han ido modificando a lo largo del tiempo. En los países en vías de desarrollo en los que no se tiene acceso a fármacos antirretrovirales capaces de prevenir la transmisión de madre a hijo, se siguen produciendo casos de transmisión perinatal. En 2013 se registraron 240.000 nuevas infecciones infantiles, y han quedado huérfanos 25 millones de niños debido a la muerte prematura de sus padres como consecuencia del sida. En 2013 fallecieron debido al sida 1,5 millones de personas, 230.000 de ellas, niños.

CONSECUENCIAS DEMOGRÁFICAS, SOCIALES Y ECONÓMICAS

Durante las dos primeras décadas de la epidemia, las tasas de mortalidad debidas al sida fueron aumentando progresivamente, y en algunos países del África subsahariana la esperanza de vida media se redujo desde los 62 hasta los 47 años. En Haití, la esperanza de vida llegó a ser casi 6 años menor que la que hubiese existido en ausencia de la enfermedad. En Camboya, la esperanza de vida se redujo en más de 4 años. No obstante, y como se explica más adelante, el incremento progresivo de la disponibilidad de tratamientos antirretrovirales en los países de renta media o baja ha traído consigo grandes cambios en las respuestas de estas naciones ante el sida y ha supuesto una considerable mejoría de la situación sanitaria (fig. 384-3). Desde 1995, los tratamientos antirretrovirales han salvado la vida a 14 millones de personas en dichos países de renta media o baja, 9 millones de ellas habitantes de los países del África subsahariana. El progresivo incremento de la aplicación de estos programas ha originado beneficios sanitarios de magnitud cada vez mayor, y se ha cuadriplicado el número de años de vida salvados en el África subsahariana en los últimos 4 años. La experiencia adquirida en la provincia sudafricana de KwaZulu-Natal pone de manifiesto los efectos beneficiosos del aumento de la disponibilidad de tratamientos tanto sobre los parámetros macroeconómicos como sobre las economías familiares, y los individuos a los que se les administra tratamiento antirretroviral tienen muchas más posibilidades de conseguir empleo.[5,6]

RESPUESTA MUNDIAL

En 2001 se celebró una reunión especial de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre el sida, en la que 189 naciones se mostraron de acuerdo en considerar el sida un asunto de seguridad nacional e internacional de la máxima importancia. El Fondo Mundial de lucha contra el sida, la tuberculosis y el paludismo, mediante donaciones privadas y aportaciones de los países industrializados, ha facilitado el acceso a los cuidados y tratamientos en los países en vías de desarrollo. Esta iniciativa se ha visto apoyada también por el Emergency Plan for AIDS Relief del gobierno de EE. UU., que en los últimos 10 años, y bajo las presidencias de Bush y Obama, ha proporcionado tratamiento y cuidados a pacientes infectados por el VIH, así como recursos adicionales para fomentar la prevención y evitar nuevos contagios. En 2014 se estaba administrando tratamiento antirretroviral (TAR) aproximadamente a 13,6 millones de personas residentes en los países de renta media y baja, lo que supone un incremento de más de 25 veces sobre las cifras de 2003 (v. fig. 384-3). La rápida difusión del tratamiento antirretroviral es uno de los éxitos más importantes en la historia de la salud pública de los últimos tiempos. La administración de TAR a pacientes con recuentos de linfocitos $CD4^+$ inferiores a 350 células/mm^3 aumentó desde un 7% en 2003 hasta un 54% en 2012, y se han alcanzado coberturas especialmente elevadas en Latinoamérica (68%), el Caribe (67%), Oceanía (69%), y el este y el sur de África (56%). El 63% de los pacientes que reciben tratamiento en la actualidad en los países de renta media o baja pertenecen al África subsahariana, frente al 25% de finales de 2003. La cobertura sigue siendo baja en Europa del Este y en Asia Central (25%), así como en Oriente Medio y el norte de África (15%).

Desgraciadamente no todas las personas tienen las mismas posibilidades de acceder al tratamiento, incluso en los países con alta o mediana prevalencia. Por ejemplo, se calcula que en la actualidad unos 800.000 niños de menos de 15 años precisan TAR, pero solo 200.000 tiene acceso al mismo. Los niños constituyen aproximadamente el 14% de los individuos fallecidos por sida. Casi el 90% de los niños infectados por el VIH son africanos. La mediana de la proporción de niños infectados por el VIH que reciben tratamiento en el África subsahariana es de tan solo el 28%. De la misma manera, en los países de renta media o baja menos del 40% de las mujeres embarazadas infectadas por el VIH tienen acceso a la profilaxis antirretroviral, pese al éxito obtenido en determinados países, como Botsuana, Brasil o Tailandia, y a la práctica erradicación de la enfermedad pediátrica por el VIH en el mundo industrializado. De forma parecida, en Europa del Este y en Asia Central más del 70% de las personas infectadas por el VIH han adquirido el virus al inyectarse drogas. Sin embargo, en esta región solamente un 25% de los pacientes tratados son usuarios de drogas administradas por vía parenteral. En los años venideros serán precisos más recursos para que los tratamientos antirretrovirales lleguen a los millones de personas infectadas por el VIH que los necesitan, especialmente teniendo en cuenta las últimas recomendaciones, según las cuales el tratamiento debería ampliarse a todos los adultos infectados por el VIH con recuentos de células $CD4^+$ inferiores a 500/mm^3, dado que se ha constatado que el inicio precoz del TAR reduce la mortalidad y la incidencia de tuberculosis.

EPIDEMIAS REGIONALES

África subsahariana

El África subsahariana constituye el epicentro de la pandemia mundial de VIH/sida (v. tabla 384-1). Los estudios llevados a cabo a finales de la década de los noventa y a principios del siglo XXI sustentan la teoría de que el VIH se originó en África y que los seres humanos se infectaron a mediados del siglo XX a partir de un retrovirus parecido que infecta a chimpancés y mangabeyes negros. Durante años, la infección se mantuvo confinada en remotas regiones rurales africanas, pero la urbanización trajo consigo la emigración de individuos infectados a las grandes ciudades, en donde la transmisión se vio amplificada y miles de personas sufrieron el contagio del VIH en un período de tiempo relativamente corto.

El 75% de las mujeres infectadas por el VIH viven en el África subsahariana. En Costa de Marfil, el país de África occidental en que la epidemia es más grave, la prevalencia del VIH en las mujeres (6,4%) es más del doble que en los hombres (2,9%). En el conjunto de toda el África subsahariana, las mujeres representan el 60% del número total estimado de infecciones por el VIH. El riesgo de infección que presentan las niñas y las mujeres jóvenes es desproporcionado. En Kenia, las mujeres jóvenes de entre 15 y 19 años tienen una probabilidad de ser infectadas tres veces mayor que la de los hombres de esa misma edad, mientras que la prevalencia de la infección entre las mujeres de entre 20 y 24 años es 5,5 mayor que la de los hombres de la misma cohorte de edad. En Tanzania, y entre las personas con edades comprendidas entre 15 y 24 años, las mujeres tienen una probabilidad cuatro veces mayor que los hombres de albergar el VIH. En los nueve países sudafricanos más afectados por el VIH, la prevalencia en las mujeres jóvenes de entre 15 y 24 años resultó ser tres veces mayor que en los hombres de esa misma edad.

booksmedicos.org

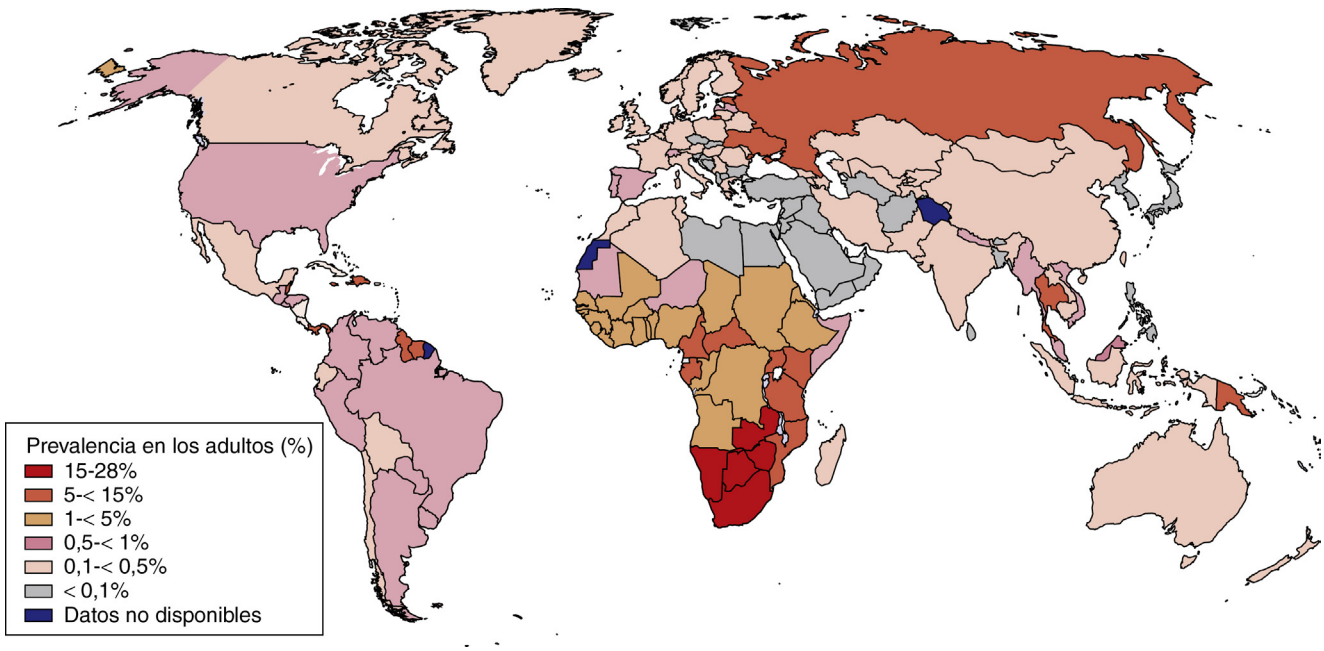

FIGURA 384-1. En 2013 se encontraban infectadas por el VIH 35 millones (entre 33,2 y 37,2 millones) de personas. En el mapa se muestra la prevalencia de la infección por el VIH en los diferentes países. (Datos tomados de UNAIDS GAP Report. UNAIDS; 2014.)

TABLA 384-1 ESTADÍSTICAS Y CARACTERÍSTICAS REGIONALES RELATIVAS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y AL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A FINALES DEL AÑO 2013

REGIÓN	ADULTOS Y NIÑOS CON VIH/SIDA	NUEVAS INFECCIONES POR EL VIH EN NIÑOS Y ADULTOS	TASA DE PREVALENCIA EN ADULTOS* (%)	PRINCIPALES MODOS DE TRANSMISIÓN EN ADULTOS CON VIH/SIDA
África subsahariana	24.700.000	1.500.000	4,9	Hetero
Norte de África y Oriente Medio	230.000	25.000	0,2	Hetero, IDVP
Asia y el Pacífico	4.800.000	350.000	0,3	Hetero, IDVP
Latinoamérica	1.600.000	94.000	0,4	HRSH, IDVP, Hetero
Caribe	250.000	12.000	1	Hetero, HRSH
Europa del Este y Asia Central	1.100.000	110.000	1	IDVP, Hetero, HRSH
Europa occidental	1.100.000	30.000	0,2	HRSH, IDVP, Hetero
América del Norte	1.300.000	55.000	0,6	HRSH, IDVP, Hetero
Total	35.000.000	2.100.000	0,8	

*Proporción de adultos (entre 15 y 49 años) infectados por el VIH o con sida en 2013, calculada de acuerdo con la población en ese mismo año.
Hetero = transmisión heterosexual; HRSH = transmisión sexual entre hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres; IDVP = inyección de drogas por vía parenteral; sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

La vulnerabilidad de las mujeres del África subsahariana al VIH no se debe únicamente a una mayor susceptibilidad fisiológica frente a la transmisión heterosexual, sino también a las importantes desventajas sociales, legales y económicas a que suelen verse expuestas. La prevalencia máxima del VIH suele observarse en edades más tempranas entre las mujeres que entre los hombres. Los más jóvenes suelen presentar un riesgo extremo de infección mediante transmisión de madre a hijo.

Desgraciadamente, la accesibilidad a los TAR en el África subsahariana ha sido muy irregular, y existen países en los que la cobertura supera el 50% (Botsuana, Namibia y Uganda), mientras que se mantiene por debajo del 20% en la mayoría de los demás.

Aunque en algunos países del África subsahariana, como Kenia, Uganda y Zimbabue, se ha observado recientemente una disminución de la prevalencia del VIH, no ocurre lo mismo en África del sur, concretamente en la República de Sudáfrica, Botsuana, Namibia y Suazilandia, en donde las tasas de infección siguen siendo extraordinariamente elevadas. África del sur sigue siendo la región más afectada por la epidemia. Los nueve países del mundo con mayor prevalencia de VIH se encuentran localizados en esta subregión, y en estos países la prevalencia del VIH en los adultos supera el 10%; la prevalencia alcanza el 26% en Suazilandia, el 24% en Botsuana y el 23% en Lesoto. La República de Sudáfrica alberga a la población más grande del mundo de infectados por el VIH (6,3 millones), con una prevalencia del 17,3%. Casi una tercera parte de las mujeres embarazadas que acuden a los centros públicos de cuidados prenatales están infectadas por el VIH. Aunque un importante porcentaje del incremento de la accesibilidad a los TAR en el África subsahariana es atribuible a África del sur, en 2013 estos tratamientos solamente alcanzaban al 55% de los sudafricanos en los que estaban indicados.

En 2013, en Botsuana, más de una tercera parte de las mujeres que acudieron a las consultas de cuidados prenatales y cerca del 50% de las mujeres con edades comprendidas entre 30 y 34 años estaban infectadas por el VIH. De forma parecida, en Lesoto, la prevalencia del VIH en los adultos es del 23%, y del 27% en las mujeres que acuden a las clínicas de cuidados prenatales. Un tercio de las mujeres de entre 25 y 34 años estaban infectadas. En Namibia, la prevalencia de la infección por el VIH en el conjunto de todos los adultos es del 13,4%, y alcanza cifras del 42% en las clínicas prenatales de determinadas zonas. En los países vecinos de Mozambique, Malawi y Zambia se han observado prevalencias del VIH comprendidas entre el 10 y el 14%. No obstante, existe una gran variabilidad geográfica, y las proporciones de mujeres embarazadas infectadas por el VIH oscilan entre menos del 10 y más del 30%.

En los países del África oriental, la prevalencia del VIH se ha reducido o ha permanecido estable en los últimos años. En Uganda, la prevalencia de la infección por el VIH se redujo acusadamente a mediados y finales de la década de los noventa, y se ha estimado en 2005 una prevalencia del 6,7%. Sin embargo, las tendencias observadas en los últimos tiempos indican que es posible que la prevalencia de infección por el VIH se esté incrementando en determinadas zonas (la nacional es del 7,2%), debido en parte a una disminución de la mortalidad por el mejor acceso a los TAR, pero posiblemente también como consecuencia de la menor utilización profiláctica de preservativos y del aumento de las relaciones con múltiples parejas. En los países vecinos, Kenia, Eritrea, Tanzania, Burundi y Ruanda, la epidemia del VIH se ha mantenido estable en los últimos años, con cifras de prevalencia que oscilan entre el 1% de Eritrea y el 6% de Kenia, Tanzania, Burundi y Ruanda. En Etiopía, la prevalencia del VIH (1,4%) se ha estabilizado en las zonas urbanas, pero parece que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

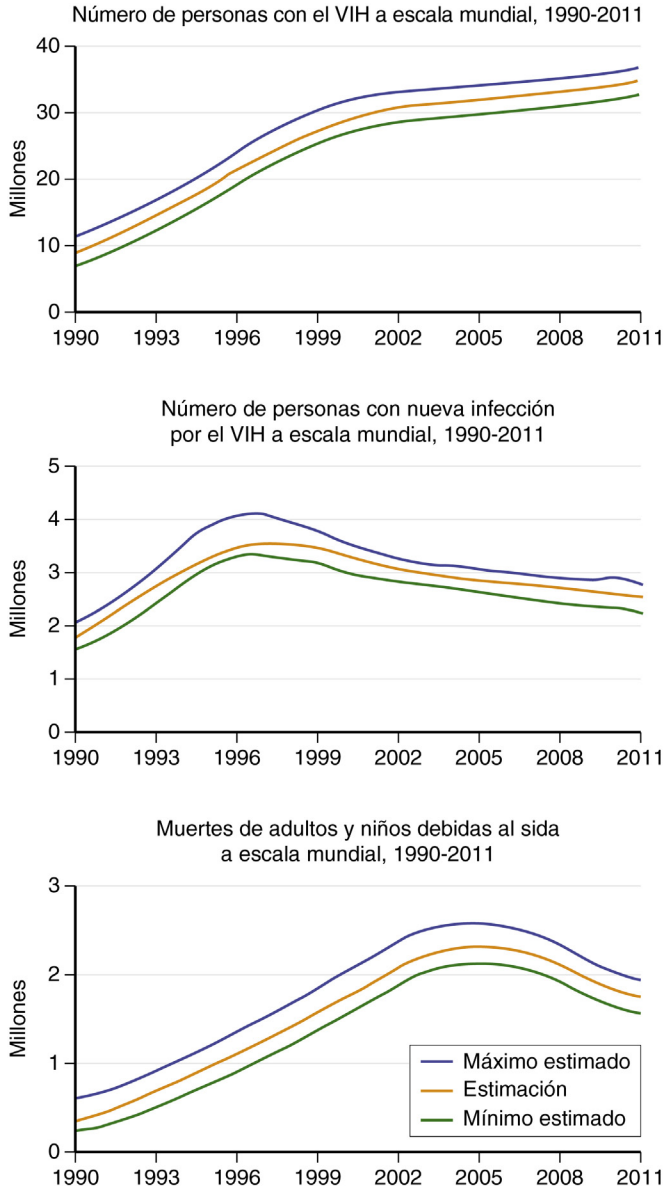

FIGURA 384-2. Tendencias globales de prevalencia de la infección, incidencia de nuevas infecciones y mortalidad debidas al VIH entre 1990 y 2011. (Datos tomados de UNAIDS Global Report. *UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012.* Geneva: UNAIDS; 2013.)

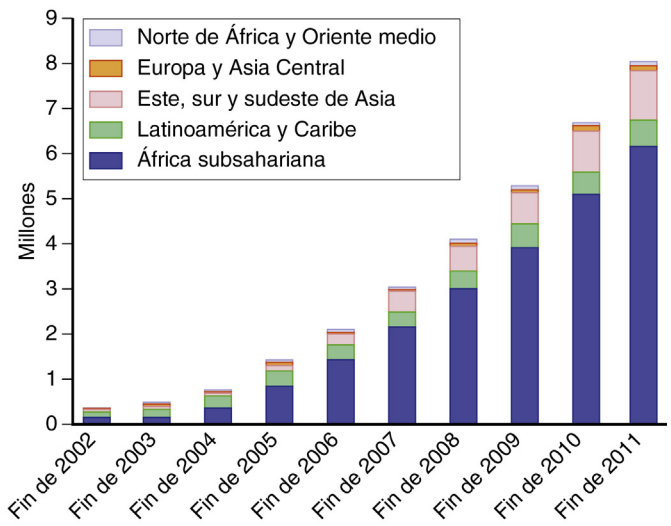

FIGURA 384-3. Número estimado de personas a las que se administró tratamiento antirretroviral en los países de renta media o baja entre 2002 y 2011. (Datos tomados de UNAIDS Global Report. *UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012.* Geneva: UNAIDS; 2013.)

está en ascenso en las zonas rurales más alejadas, en las que el acceso a los tratamientos y cuidados es más complicado.

África occidental no está tan afectada como otras regiones del África subsahariana, con prevalencias nacionales de infección por el VIH en adultos del 2% en varios países. Las cifras más elevadas se observan en Costa de Marfil, con un 3%. En Nigeria, la prevalencia de la infección varía radicalmente a lo largo del país, desde un 2,6% en el sudoeste hasta un 6,1% en las zonas centrales del norte (la prevalencia nacional es del 3,7%). El VIH se sigue diseminando rápidamente entre prostitutas y sus clientes, así como entre la población general. En algunas poblaciones urbanas, más del 10% de los adultos se encuentran infectados, y la incidencia anual asciende hasta el 3%.

Pese a la mayor accesibilidad a los tratamientos, el sida sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y de pérdida de años de vida productiva en todo el continente. Los fallecimientos atribuibles al VIH son más elevados en el grupo con edades comprendidas entre los 25 y los 34 años, un grupo en el que la mortalidad generalmente es baja. Casi el 90% de los fallecimientos en este grupo de edad exceden las cifras normales y son atribuibles al VIH. Como los fallecimientos debidos al sida se concentran en grupos de niños y adultos jóvenes, sus efectos son importantes y originan una reducción muy acusada de la esperanza de vida en varios países. Los casos de infección por el VIH y el sida seguirán planteando serias exigencias a los sistemas nacionales de salud, que se encuentran ya desbordados, así como a los hogares que tratan de sobrevivir con recursos económicos muy limitados. Una preocupación que va en aumento es cómo cuidar y apoyar a los niños huérfanos que genera la epidemia del sida.

Asia y el Pacífico

Después del África subsahariana, la segunda zona que más casos de infección por el VIH alberga, unos 4,8 millones, está formada por Asia y los territorios del océano Pacífico, en donde habita el 60% de la población terrestre. En 2013 se registraron 350.000 nuevas infecciones de adultos y niños, debido en parte a la expansión de la epidemia del VIH en China, India y otros países del Sudeste Asiático. Con la excepción de Tailandia, la prevalencia nacional del VIH se mantiene a un nivel comparativamente bajo en la mayor parte de los países de Asia y el Pacífico, inferior al 1%; esto se debe, en parte, al gran tamaño de la base poblacional. Esta gran cantidad de habitantes de la región es la causa de que en Asia se registre un número considerable de los casos de enfermedad por el VIH a nivel mundial, pese a la baja prevalencia. La cifra de prevalencia de la infección de adultos por el VIH en India, que es de alrededor del 0,3%, no ilustra adecuadamente la gravedad del problema al que se enfrenta este país. Se calcula que a finales de 2013 vivían en el mismo unos 4,8 millones de personas infectadas, una cifra superada solo por Sudáfrica.

Una de las vías más importantes de transmisión del VIH en esta región sigue siendo la inyección de drogas por vía parenteral. Más del 50% de los usuarios de drogas por vía parenteral se encuentran infectados por el VIH en Malasia, Birmania, Nepal, Tailandia, Indonesia, Manipur y el sur de China. Se ha observado que compartir agujas es una práctica muy habitual entre drogadictos en Bangladés y Vietnam, así como que un número considerable de prostitutas vietnamitas también son adictas a las drogas por vía parenteral. Más recientemente, la epidemia se está extendiendo progresivamente en muchas partes de Asia entre las poblaciones de bajo riesgo mediante la transmisión sexual a las parejas de individuos de alto riesgo. En China, donde la epidemia se adquiría antes fundamentalmente mediante la inyección de drogas, la transmisión heterosexual se ha convertido en la principal vía de transmisión.

China, que alberga a la quinta parte de la población mundial, ha sido testigo de una tremenda expansión de la epidemia del VIH en la última década. Se calcula que unos 780.000 chinos se encuentran infectados por el VIH. La epidemia es especialmente grave entre los usuarios de drogas por vía parenteral, que representan una cuarta parte del total de infecciones por el VIH. La tragedia de la epidemia en China se ve acrecentada por informes como el procedente de Henan, una provincia de China central en la que decenas de miles de campesinos, o tal vez más, se infectaron al donar sangre en centros de extracción en los que no se seguían las normas básicas de seguridad para la donación de sangre. Se calcula que unas 150.000 personas se han infectado debido a estas malas prácticas sanitarias. En la actualidad existen signos de epidemias de VIH debidas a transmisión heterosexual al menos en tres provincias, Guangdong, Guangxi y Yunnan. Hay otros factores que ponen de manifiesto la progresión de la infección por el VIH en China. Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) se cuadruplicaron en China entre 1997 y 2002, lo que sugiere un aumento de las interacciones sexuales sin protección entre personas polígamas. La movilidad de la población es extraordinaria. Aproximadamente 100 millones de chinos se encuentran temporal o permanentemente alejados del lugar en que se encuentran empadronados, y las crecientes diferencias socioeconómicas promueven también la expansión del VIH.

Indonesia es el cuarto país más poblado del mundo y otro ejemplo de la gran velocidad con la que se puede diseminar una epidemia de sida. Tras más de 10 años de prevalencia prácticamente nula, la proporción de usuarios de drogas por vía parenteral, prostitutas y donantes de sangre infectados está aumentando con rapidez en algunas regiones, y se ha producido un aumento del 25% entre 2001 y 2013. Papúa Nueva Guinea presenta las tasas más elevadas de infección por el VIH entre los países y territorios de las islas del Pacífico. Aunque en Filipinas la prevalencia del VIH se ha mantenido baja, el incremento

booksmedicos.org

de la frecuencia de las ETS entre prostitutas, sus clientes y HRSH indican que la utilización de preservativos es baja, lo que facilitaría una diseminación rápida del VIH.

En algunos países del Sudeste Asiático en los que la prevalencia del VIH aumentó rápidamente en la década de los noventa, se ha conseguido frenar parcialmente la diseminación del virus mediante estrictos programas de prevención, especialmente en Tailandia, Camboya y Birmania. Además, la mayor accesibilidad a los TAR ha conducido a una disminución espectacular de la mortalidad debida al sida. Pese a estos avances, el sida sigue siendo una causa importante de muerte en Tailandia y el 1,2% de la población del país se encuentra infectado por el VIH. Aunque las ETS y la transmisión heterosexual han disminuido como consecuencia de los programas gubernamentales de prevención, el VIH se sigue extendiendo rápidamente entre los usuarios de drogas por vía parenteral y los HRSH.

La introducción de los tratamientos en Asia ha sido irregular. En diciembre de 2013, el 47% de las personas que requerían TAR en el sur y el sudeste de Asia disponían del mismo, pero en el este de Asia esta proporción se reducía al 18%, una cifra muy por debajo de la media mundial (54%) en los países de renta media o baja. En 2013 solamente un país de la región de Asia y el Pacífico (Camboya) presentaba una cobertura superior al 80%, mientras que en Pakistán menos del 20% de las personas que necesitaban el tratamiento disponían del mismo. En Oceanía se estimó que un 69% eran tratados.

Europa del Este y Asia Central

La epidemia del VIH se ha extendido en Europa del Este y en Asia Central entre 2000 y 2013 más rápidamente que en cualquier otro lugar del mundo. En 2013 se estimaba que 1,1 millones de personas estaban infectadas por el VIH, y se ha multiplicado por 20 el número de casos en menos de una década. En la Federación Rusa, en los últimos años se ha producido un aumento espectacular de casos notificados de infección por el VIH, el 90% de ellos atribuibles a la inyección de drogas por vía parenteral. Se calcula que casi el 1% de los individuos jóvenes de Europa del Este y de Asia Central se inyectan drogas, lo que pone a estas personas y a sus parejas sexuales en serio riesgo de contraer la infección por el VIH. El incremento de los casos de infección por el VIH en países como Azerbaiyán, Georgia, Tayikistán y Uzbekistán ha sido explosivo. Otro tanto está ocurriendo entre los usuarios de drogas por vía parenteral y heterosexuales con riesgo de contraer ETS en otros países de la Comunidad de Estados Independientes, en las repúblicas bálticas y en Rumania.

En Estonia, Letonia y Lituania se están observando importantes brotes de VIH en determinadas poblaciones, como las personas recluidas en prisión. En una cárcel de Lituania, el 15% de los internos resultaron ser seropositivos frente al VIH, lo que confirma el papel que desempeñan estos establecimientos en la diseminación del VIH en muchos países de esta región. La concentración de muchos individuos jóvenes en establecimientos penitenciarios o correccionales saturados en los que abundan las drogas, pero escasean la información acerca del VIH, las agujas limpias y los preservativos, constituye un excelente caldo de cultivo para la rápida diseminación del VIH entre los internos y, tras su liberación, entre poblaciones más extensas.

Tras una fase en que la infección se solía adquirir por el uso de drogas por parte de individuos jóvenes, la transmisión heterosexual del VIH se ha convertido en una vía importante de contagio en Ucrania y Bielorrusia. Ucrania es uno de los países más afectados de la región, con una prevalencia estimada en adultos del 0,8%. Tres cuartas partes de las infecciones por el VIH en Ucrania están relacionadas con el consumo de drogas, y la prevalencia en usuarios de drogas por vía parenteral es del 21,5%; la proporción de infecciones transmitidas por vía sexual (ITS) va en aumento, lo que sugiere que se están transmitiendo infecciones de forma heterosexual y en HRSH. Aunque muchas de estas infecciones afectan a parejas sexuales de drogadictos, la tendencia también puede indicar que la enfermedad está empezando a extenderse entre una población más amplia en estos países. En la Federación Rusa y en Ucrania hasta un 30% de las mujeres que utilizan drogas por vía parenteral ejercen también la prostitución. En Odesa, el 67% de las prostitutas que se inyectaban drogas resultaron ser seropositivas frente al VIH. Los esfuerzos de los servicios de salud pública para detener la epidemia en estos países son limitados y, en algunos casos, inexistentes. Por el contrario, la prevalencia se mantiene baja en Polonia, la República Checa, Hungría y Eslovenia, en donde sí se han implementado programas nacionales de lucha contra el VIH/sida bien diseñados.

En una serie de países de esta zona, la accesibilidad a los TAR ha mejorado, aunque la cobertura sigue siendo relativamente baja. En diciembre de 2013 solo el 25% de los adultos que necesitaban tratamiento tenían acceso al mismo, un porcentaje muy inferior al total mundial. La probabilidad de recibir TAR suele ser menor entre los usuarios de drogas por vía parenteral, la población que presenta más riesgo de infección por el VIH en Europa del Este y Asia Central. Si no se toman las medidas adecuadas, es probable que en 5 años la situación en los países más afectados se torne dramática.

Latinoamérica y el Caribe

Se estima que en Latinoamérica y el Caribe hay 1,6 millones de niños y adultos infectados con el VIH. Doce países de esta región presentan una prevalencia estimada de VIH en las mujeres embarazadas superior al 1%. En varios países del Caribe, la prevalencia de la infección por el VIH en los adultos solo se ve superada por la existente en el África subsahariana, lo que convierte a esta región en la segunda más afectada del mundo. Esto es especialmente cierto en Haití y las Bahamas, con prevalencias del 2,8% en las Bahamas y superior al 1,8% en Haití. El sida es la principal causa de muerte en algunos países de la cuenca del Caribe. En Haití, las Bahamas y Guyana, el número de fallecimientos entre individuos con edades comprendidas entre los 15 y los 34 años es 2,5 veces mayor que lo que debería ser en ausencia del sida.

La principal vía de transmisión en esta región continúan siendo las relaciones sexuales homosexuales y heterosexuales, aunque existen datos que indican que la diseminación del VIH se está viendo favorecida por el uso compartido de dispositivos de inyección de drogas. Las altas tasas de desempleo y la pobreza originan una movilidad de la población que se está revelando como un factor importante para la extensión de la epidemia en esta región. La situación geográfica de América Central la convierte en una zona importante de tránsito para las personas que se desplazan entre el resto de la región y los países norteamericanos. Un programa que se está aplicando adecuadamente en América Central en la actualidad tiene por objeto proteger a los individuos vulnerables que realicen estos desplazamientos, como las niñas adolescentes y las mujeres jóvenes. En México, la prevalencia de la infección por el VIH en la población general adulta es considerablemente inferior al 1%, si bien es más elevada en determinados grupos de población, como los usuarios de drogas por vía parenteral (6%) y los HRSH (15%). Hay un solapamiento considerable entre los usuarios de drogas por vía parenteral y los HRSH, especialmente en Brasil y en los países del sur de Latinoamérica, en donde la inyección de drogas sigue siendo un fenómeno social en ascenso. El uso de drogas constituye también una importante forma de transmisión del VIH en Argentina, Chile y Uruguay.

Pese a los numerosos impedimentos, la región ha progresado en lo relativo a la accesibilidad a tratamientos y cuidados. Se calcula que la reducción de la morbilidad relacionada con el VIH mediante la utilización de tratamientos dentro de un programa específico llevado a cabo en Brasil ha evitado 234.000 hospitalizaciones durante un período de 4 años, lo que demuestra la buena relación coste-efectividad de estas medidas. En la actualidad, en Argentina, Costa Rica, Uruguay y Cuba, el tratamiento gratuito y universal a través del sector público está garantizado, y se han conseguido importantes disminuciones recientemente en Honduras y Panamá. Los tratamientos, que en 2004 solo llegaban al 10% de los pacientes que los necesitaban, en 2012 fueron accesibles ya para el 68% de los mismos. De la misma manera, la cobertura antirretroviral pediátrica en el Caribe fue elevada (> 60%) en comparación con la media mundial del 28%. De acuerdo con la evolución de las directrices sobre el tratamiento del VIH, en Latinoamérica, un número creciente de individuos infectados por el VIH están empezando a ser tratados más precozmente, cuando el recuento de células $CD4^+$ cae por debajo de 350/mm^3, en lugar de esperar a que llegue hasta 200/mm^3. La iniciación más temprana del tratamiento hará posible que los resultados clínicos mejoren aún más en esta región y que se reduzca el nivel de carga viral de la población, lo que puede conllevar una menor incidencia de contagios.

Europa occidental

En Europa occidental viven más de 1,1 millones de personas infectadas por el VIH, que presentan tendencias parecidas a las que se observan en EE. UU., Australia y Nueva Zelanda. La supervivencia más prolongada de los individuos infectados por el VIH ha conducido a un paulatino aumento del número de personas infectadas por el VIH en los países ricos. En un estudio llevado a cabo en Australia, Canadá y varios países de Europa, las tasas de mortalidad de los individuos infectados por el VIH se aproximan en la actualidad a las de los no infectados, aunque el exceso de mortalidad en las personas infectadas aumenta al aumentar la duración de la infección. En el Reino Unido, la mitad de las personas infectadas por el VIH están sometidas a TAR, sin que se hayan detectado aumentos significativos del número de fracasos terapéuticos ni de resistencia a los fármacos.

La epidemia del VIH en Europa occidental es consecuencia de multitud de epidemias que difieren en su curso temporal, grado de intensidad y efectos sobre las poblaciones afectadas. Cada vez se diagnostican más infecciones por el VIH en Europa occidental adquiridas en el curso de relaciones heterosexuales. En 2013, más de la mitad de las nuevas infecciones que se produjeron en el Reino Unido fueron debidas a relaciones heterosexuales, en comparación con el 33% de 1998. En Irlanda se aprecia una tendencia parecida, y se ha multiplicado por cuatro el número de infecciones transmitidas por vía heterosexual entre 1998 y 2001. La práctica de relaciones sexuales no seguras entre hombres sigue constituyendo una fuente importante de contagio en la mayoría de los países europeos, especialmente en el Reino Unido, Alemania, Holanda y España. La inyección de drogas sigue siendo una vía de transmisión importante en España, Francia y Portugal, pero en estos países, al igual que en otros países europeos, aproximadamente una cuarta parte de las nuevas infecciones por el VIH se adquieren en la actualidad durante la práctica de relaciones heterosexuales. La mayoría de los datos obtenidos en los países ricos demuestran que la epidemia se ha desplazado hacia los sectores más pobres y marginales de la sociedad. Existen hallazgos que apuntan a un aumento de los comportamientos de alto riesgo, una disminución de la utilización de preservativos y un aumento de la incidencia de las ETS en diversos países, lo que hace preciso recalcar la importancia de una intensificación de las medidas preventivas, especialmente entre los más jóvenes. En el Reino Unido, por ejemplo, la incidencia de la gonorrea, la sífilis y las infecciones por clamidias es en la actualidad más del doble que en 1995, y se ha observado esta tendencia también en otros países de Europa occidental.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EE. UU.

En 2013 vivían en EE. UU. más de 1,2 millones de personas infectadas por el VIH (v. tabla 384-1). Se estimó una prevalencia en los adultos a nivel nacional del 0,6%. Este incremento refleja que los esfuerzos llevados a cabo en EE. UU. para combatir la epidemia han dado lugar a resultados irregulares. Hay más individuos infectados por el VIH que viven más tiempo debido al tratamiento antirretroviral, pero desgraciadamente los logros iniciales en lo relativo a la prevención no han perdurado (fig. 384-4). El número de nuevos casos registrados en 46 estados mediante encuestas anónimas se ha modificado mínimamente desde finales de la década de los noventa. En 2006 se estimaba una incidencia anual de infección por el VIH de 56.300, aproximadamente un 40% mayor que la de la estimación anterior. Los CDC estiman que cada año se infectan por primera vez en EE. UU. 50.000 personas. En 2011 se calcularon 50.007 nuevas infecciones. Casi las dos terceras partes de estas infecciones afectaron a HRSH; un 18% eran mujeres que adquirieron el VIH a través de relaciones heterosexuales, un 10% hombres que lo adquirieron también por vía heterosexual (figs. 384-5 y 384-6), y un 11% se contagiaron al inyectarse drogas por vía parenteral. La tasa estimada de diagnóstico de la infección por el VIH en EE. UU. fue del 16,1 por 100.000, con 31,4 por 100.000 en hombres y 8 por 100.000 en mujeres.[7] En EE. UU. han fallecido debido al sida más de 620.000 personas desde el inicio de la epidemia.

Cada vez se infectan con el VIH más mujeres debido a relaciones heterosexuales sin protección (84%) y a la inyección de drogas (14%).[8] El principal factor de riesgo de las mujeres que se contagian al mantener relaciones sexuales son los comportamientos de riesgo de sus parejas masculinas, como el uso de drogas por vía parenteral, las prácticas sexuales remuneradas o las relaciones sexuales con otros hombres. Al igual que ocurre en Latinoamérica, parece que las mujeres que viven en condiciones de pobreza y marginalidad presentan un riesgo desproporcionado de contraer la infección por el VIH. En Carolina del Norte, las mujeres seropositivas frente al VIH tendían a estar en el paro, a precisar ayuda pública y a mantener relaciones sexuales a cambio de dinero o regalos.

En EE. UU., la epidemia está evolucionando y convirtiéndose en un problema que afecta especialmente a la población afroamericana y a otras minorías (v. fig. 384-5). Los afroamericanos constituyen el 12% de la población de EE. UU., pero padecen el 47% de los nuevos contagios del VIH. Los hispanos forman el 17% de la población y el 21% de los nuevos casos diagnosticados. La mayoría de los hombres afroamericanos e hispanos adquirieron la infección al mantener relaciones sexuales con otros hombres (el 72 y el 79%, respectivamente), mientras que la mayor parte de las mujeres se infectaron en el curso de relaciones heterosexuales (el 89 y el 86%, respectivamente). Las mujeres afroamericanas tienen una probabilidad 10 veces mayor de adquirir el VIH que las mujeres de raza blanca. El sida sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en las mujeres afroamericanas con edades comprendidas entre 25 y 34 años, y se encuentra entre las tres principales causas de muerte entre los hombres afroamericanos de entre 25 y 54 años. En EE. UU., el reto de reducir la aparición de nuevas infecciones por el VIH se solapa con la necesidad de proporcionar medios diagnósticos, tratamientos y cuidados sanitarios de una manera más equitativa. El número de fallecimientos debidos al sida es ahora un 69% menor que en 1994. No obstante, para que la mortalidad siga decreciendo será preciso conseguir que los diagnósticos de la infección por el VIH sean cada vez más precoces. Aproximadamente un 21% de las personas infectadas por el VIH ignoran estarlo[9] (fig. 384-7). Además, el 36% de los pacientes a los que se diagnosticó infección por el VIH desarrollaron sida en menos de 12 meses. Para incrementar el porcentaje de personas a las que se les diagnostique la infección por el VIH lo antes posible, los Centers for Disease Control and Prevention recomiendan la realización de pruebas voluntarias frente al VIH en todos los entornos sanitarios, a no ser que el paciente se niegue a ello.

La epidemia del VIH se encuentra ya casi en su tercera década, lo que origina una menor atención a la misma, así como la relajación de las medidas preventivas a consecuencia de la mortalidad decreciente. Hay múltiples estudios que demuestran que los esfuerzos preventivos no están llegando a gran cantidad de individuos en riesgo que mantienen relaciones sexuales no seguras. En EE. UU., Australia, el Reino Unido, Canadá y otros países desarrollados se ha detectado un aumento de las ETS entre HRSH. En determinadas ciudades europeas y de EE. UU., la incidencia de gonorrea, sífilis e infecciones por clamidias ha aumentado a más del doble en los últimos 5 años. Se está tratando de transmitir a todos estos países, y especialmente a las clínicas especializadas en el VIH existentes en los mismos, que redoblen sus esfuerzos en lo relativo a la prevención de la infección por el VIH.

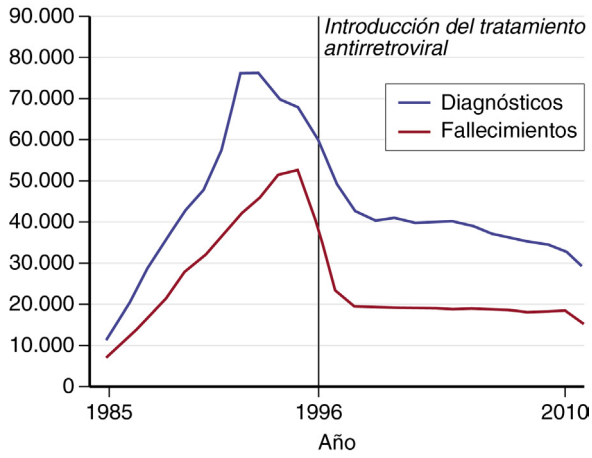

FIGURA 384-4. Diagnósticos y fallecimientos por sida en EE. UU. entre 1985 y 2010. (Datos tomados de los Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance—United States, 1981-2008. *MMWR.* 2011;60:689-693.)

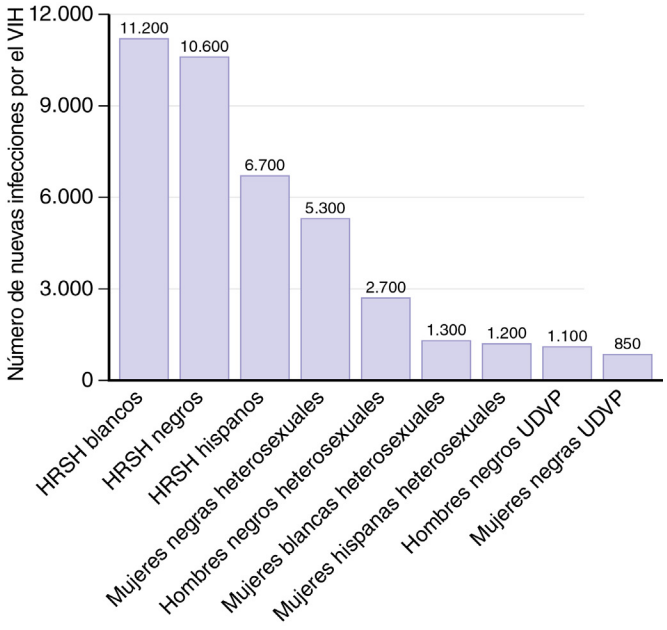

FIGURA 384-5. Distribución estimada de nuevas infecciones por el VIH en EE. UU. en 2010 entre las subpoblaciones más afectadas. HRSH = hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres; UDVP = usuarios de drogas por vía parenteral. (Datos tomados de los Centers for Disease Control and Prevention. Estimated HIV incidence in the United States, 2007-2010. *HIV Surveillance Suppl Rep.* 2012;17:4.)

DIAGNÓSTICO

Detección sistemática de la infección por el VIH

La historia clínica y la exploración física no son muy útiles para el diagnóstico de las fases tempranas de la infección por el VIH,[10] por lo que las pruebas de laboratorio son esenciales para llevarlo a cabo. El Preventive Services Task Force de EE. UU. recomienda para la detección sistemática del VIH que los médicos realicen pruebas de detección de la infección por el VIH a todos los adolescentes y adultos con edades comprendidas entre los 15 y los 65 años.[11] Los adultos más jóvenes o mayores que presenten un riesgo elevado también deberían ser sometidos a pruebas de detección sistemática.[12] Además, recomiendan que los médicos sometan a un cribado para el VIH a todas las mujeres embarazadas, incluidas las que se presentan en el momento

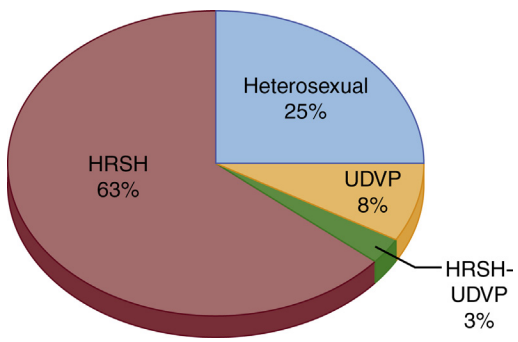

FIGURA 384-6. Distribución estimada de nuevas infecciones por el VIH en EE. UU. en 2010 según la vía de transmisión. HRSH = hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres; UDVP = usuarios de drogas por vía parenteral. (Datos tomados de los Centers for Disease Control and Prevention. Estimated HIV incidence in the United States, 2007-2010. *HIV Surveillance Suppl Rep.* 2012;17:4.)

booksmedicos.org

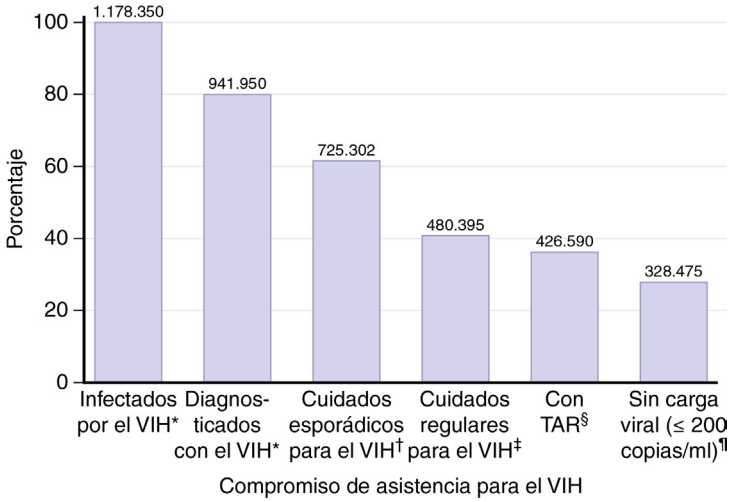

FIGURA 384-7. Número y porcentaje de personas infectadas por el VIH en EE. UU. según su posición en el espectro de cuidados para este tipo de pacientes. TAR = tratamiento antirretroviral; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana. (Datos tomados de Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: HIV prevention through care and treatment—United States. *MMWR.* 2011;60:1618-1623.)
*Infectados por el VIH, *n* = 1.178.350; diagnosticados, *n* = 941.950.
†Calculado como número estimado de pacientes diagnosticados (941.950) × porcentaje estimado de pacientes que reciben cuidados esporádicos (77%); *n* = 725.302.
‡Calculado como número estimado de pacientes diagnosticados (941.950) × porcentaje estimado de pacientes que reciben cuidados regularmente (51%); *n* = 480.395.
§Calculado como número estimado de pacientes que reciben cuidados regularmente (480.395) × porcentaje de pacientes a los que se ha prescrito TAR en el Medical Monitoring Project (MMP) (88,8%); *n* = 426.590.
¶Calculado como número estimado de pacientes con TAR (426.590) × porcentaje de pacientes con supresión de la carga viral en el MMP (77%); *n* = 328.475 (el 28% de las 1.178.350 personas que se estima que están infectadas por el VIH en EE. UU.).

del parto sin haber sido sometidas a pruebas y cuya situación con respecto al VIH, por tanto, sea desconocida. El fundamento de estas recomendaciones actualizadas es la creciente evidencia de las ventajas del tratamiento precoz para las personas infectadas por el VIH[A1] y de su eficacia para prevenir la transmisión del virus.[A2] La recomendación para que se incremente el número de pruebas de detección sistemática se basa en el hecho de que más del 20% de los individuos infectados por el VIH nunca han sido sometidos a prueba de detección alguna y no son conscientes de estar infectados, así como en la evidencia de que la detección y el tratamiento de la infección por el VIH van asociados a un riesgo mucho menor de progresión a sida, de acontecimientos adversos relacionados con el sida y de fallecimiento en los individuos con enfermedad inmunológicamente avanzada. En un ensayo clínico aleatorizado (HPTN 052) se demostró claramente que la utilización de tratamientos antirretrovirales va asociada a un riesgo considerablemente reducido de transmisión del VIH desde personas portadoras a sus compañeros sexuales libres de infección. Además, también se ha demostrado que la detección y el tratamiento de las mujeres embarazadas reducen espectacularmente la frecuencia de casos de transmisión de madre a hijo.[A3] El beneficio que se obtiene mediante la detección sistemática de la infección por el VIH en los adolescentes, los adultos y las mujeres embarazadas es considerable.

Según los datos de prevalencia del VIH, los HRSH y los usuarios de drogas por vía parenteral presentan un riesgo muy elevado de primoinfección por el VIH, lo que hace aconsejable que sean sometidos a programas de detección sistemática más intensivos. Entre los comportamientos que aumentan el riesgo de infección por el VIH se encuentran el mantenimiento de relaciones sexuales vaginales o anales sin protección; el tener compañeros sexuales infectados por el VIH, bisexuales o usuarios de drogas por vía parenteral; o el intercambio de relaciones sexuales por drogas o dinero. Otros individuos que se consideran de alto riesgo son los que han contraído otras ETS o han solicitado ser sometidos a pruebas para detectarlas. Los pacientes pueden solicitar la realización de pruebas para el VIH sin que existan factores de riesgo asociados. Los individuos considerados de bajo riesgo son los sexualmente inactivos, los que mantienen relaciones sexuales exclusivamente monógamas con parejas no infectadas y los que no se pueden encuadrar en ninguna de las categorías anteriores. Se acepta que estas categorías de riesgo no son mutuamente excluyentes, que el riesgo sexual se distribuye a lo largo de una gradación y que los individuos pueden no ser conscientes de los factores de riesgo de infección por el VIH de sus parejas sexuales. Para pacientes con menos de 15 años o más de 65 parece razonable que los médicos consideren los factores de riesgo para el VIH de forma individual, especialmente en aquellos con nuevas parejas sexuales. No obstante, los médicos también deben tener en cuenta que los pacientes adultos o adolescentes pueden ocultar la realización de ciertas prácticas de riesgo aunque se les pregunte.

No existen suficientes datos como para determinar cuáles son los intervalos de tiempo idóneos para llevar a cabo pruebas de detección sistemática del VIH. Una estrategia razonable podría consistir en realizar una primera prueba a adolescentes y adultos para detectar a los que ya sean seropositivos, repitiendo después periódicamente las pruebas a los que presentan riesgo de infección por el VIH, a los que manifiestan asiduamente conductas de riesgo y a los que viven o reciben atención médica en entornos de alta prevalencia (seroprevalencia del VIH > 1%). Se consideran entornos de alta prevalencia las clínicas en que se tratan ETS, los correccionales, los albergues para vagabundos, los hospitales de tuberculosos, las clínicas especializadas en HRSH y los centros médicos para adolescentes en los que haya una alta prevalencia de ETS. En la actualidad, una estrategia razonable podría consistir en realizar pruebas de detección sistemática al menos anualmente a los grupos con riesgo *muy elevado* de nueva infección por el VIH, y a intervalos algo más prolongados (de 3 a 5 años) a los individuos con riesgo *incrementado*. Las mujeres sometidas a cribado del VIH en embarazos anteriores deben ser sometidas de nuevo al mismo en cada nuevo embarazo. Los CDC recomiendan también que todas las personas con edades comprendidas entre 13 y 65 años sean sometidas a pruebas de detección sistemática del VIH en establecimientos sanitarios situados en las zonas en que la prevalencia de la infección no diagnosticada por el VIH sea superior al 0,1%, y que, en las que presenten riesgo, las pruebas se repitan al menos anualmente.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico de la infección por el VIH suele depender de la detección serológica de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) frente a proteínas específicas del VIH. Los criterios serológicos convencionales para el diagnóstico de la infección por el VIH consisten en inmunoanálisis repetidamente positivos seguidos de la confirmación mediante inmunotransferencia de Western o inmunofluorescencia. La combinación de estas pruebas proporciona una gran exactitud, con sensibilidades y especificidades superiores al 99,5%. En la mayoría de los laboratorios, los resultados pueden estar disponibles en 1 o 2 días. En la actualidad se dispone de sistemas analíticos para la detección y confirmación temprana de la infección aguda por el VIH, como pruebas combinadas (antígeno p24 y anticuerpos frente al VIH) y de detección cualitativa y cuantitativa del ARN del VIH-1.

La exactitud diagnóstica de la infección por el VIH ha ido aumentando con cada nueva generación de pruebas serológicas. Mientras que las pruebas de primera generación se llevaban a cabo empleando virus enteros lisados y enzimoinmunoanálisis indirectos, en los de segunda generación se utilizan péptidos antigénicos sintéticos y recombinantes, con lo que se incrementa la sensibilidad y la especificidad. Las pruebas de tercera generación utilizan formatos analíticos tipo «sándwich» que permiten detectar simultáneamente la presencia de anticuerpos IgG e IgM. En la actualidad, mediante las técnicas de cuarta generación se pueden detectar anticuerpos y antígenos en una sola prueba. La sensibilidad creciente de estas pruebas ha reducido el «período ventana» que sigue a la infección aguda o muy reciente por el VIH, durante el cual no se detectan anticuerpos, desde 6 semanas a menos de 3.[13] Este estrechamiento de la ventana es especialmente importante cuando no haya motivos para sospechar una infección aguda. En los pacientes con signos y síntomas de infección aguda por el VIH se pueden usar pruebas directas de alta sensibilidad, como la detección del ARN del VIH.

Las pruebas rápidas constituyen un importante avance para el diagnóstico serológico de la infección por el VIH. Las pruebas rápidas para el VIH se pueden llevar a cabo utilizando sangre o líquido de la cavidad oral, y se puede disponer de los resultados en un plazo de entre 5 y 40 min. La sensibilidad y la especificidad de las pruebas rápidas son también superiores al 99,5%; sin embargo, los resultados iniciales positivos han de ser confirmados mediante métodos convencionales. Las pruebas rápidas se pueden realizar *in situ* en lugares tan diversos como hospitales, furgonetas, ferias sanitarias y lugares de culto. Las pruebas rápidas se están convirtiendo en el método de elección para los pacientes que solicitan los análisis y desean disponer inmediatamente de los resultados y de información, consejos y asistencia. Las pruebas rápidas son especialmente útiles para la toma de decisiones en casos de exposición ocupacional o no ocupacional al VIH, en situaciones en que la seroprevalencia es elevada y es poco probable que los pacientes vuelvan para recoger los resultados, como ocurre en las clínicas especializadas en ETS o en las unidades de urgencias, y en casos de pacientes con una enfermedad aguda en los que se esté considerando la posibilidad de que se trate de una complicación relacionada con el VIH, pero se desconozca la situación serológica del individuo.

En 2012, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense autorizó la prueba casera para el VIH OraQuick, el primer sistema de análisis del VIH para uso personal capaz de detectar anticuerpos frente al VIH-1 y el VIH-2. Los consumidores pueden adquirirlo en supermercados y disponer de resultados entre 20 y 40 min más tarde, tras recoger una muestra de líquido de la cavidad oral mediante frotamiento de las encías superior e inferior con un escobillón y su subsiguiente inmersión en un vial de reacción proporcionado con el equipo. Como ocurre con todas las pruebas rápidas de detección del VIH, los resultados positivos han de ser considerados preliminares y ser confirmados mediante una prueba de detección de anticuerpos estándar. En los ensayos clínicos, estas pruebas de uso personal han mostrado una sensibilidad del 92% y una especificidad del 99,98% en relación con la prueba de cribado con el enzimoinmunoanálisis (EIA) estándar. Una alternativa para las determinaciones caseras es la toma de muestras de sangre en el hogar mediante tiras especiales que después se remiten a un laboratorio de análisis clínicos para la realización de pruebas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

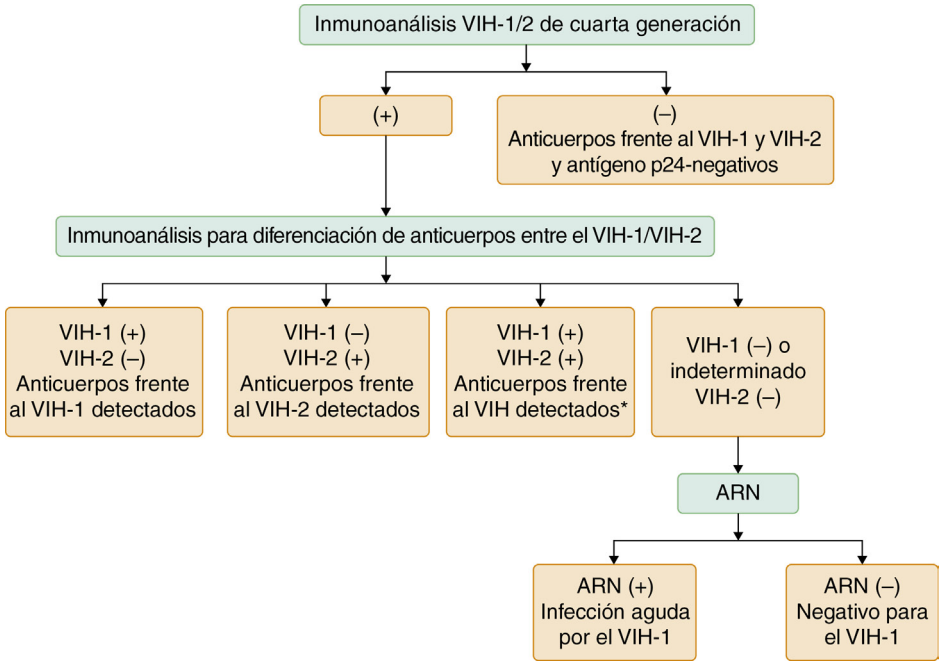

FIGURA 384-8. **Nuevo algoritmo para la interpretación de las pruebas diagnósticas del VIH evaluado en EE. UU. entre 2011 y 2013. VIH = virus de la inmunodeficiencia humana. *Se requieren pruebas adicionales para poder descartar una infección mixta por el VIH-1 y el VIH-2. (Tomado de Centers for Disease Control and Prevention. Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm—United States, 2011-2013. *MMWR*. 2013;62:489-494.**

de cribado y confirmatorias. Los resultados se comunican telefónicamente utilizando un código de identificación personal que se entrega al cliente con el producto.

Otros métodos para confirmar la infección por el VIH son el aislamiento del virus y la detección cualitativa o cuantitativa del ácido nucleico del VIH mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, pruebas de ADN ramificado o amplificación de ácidos nucleicos basada en secuenciación. Los inconvenientes de estas pruebas son su coste, la necesidad de llevar a cabo una punción venosa, los mayores requerimientos técnicos del laboratorio, y el intervalo de tiempo entre la toma de muestra y la emisión de resultados. Ninguna de estas pruebas se considera mejor que las pruebas serológicas rutinarias. Sin embargo, la detección del virus puede ser útil en situaciones concretas, como el diagnóstico de la infección neonatal por el VIH, en que los anticuerpos transferidos pasivamente por la madre al feto pueden dar lugar a resultados falsamente positivos, aunque el neonato no esté infectado, en los pacientes con resultados serológicos indeterminados y en los que pudieran encontrarse en el período ventana previo a la seroconversión.[14]

En 2013, los CDC evaluaron y, a continuación, publicaron un nuevo algoritmo para el diagnóstico de la infección por el VIH[15] (fig. 384-8). Según este algoritmo, la prueba inicial en suero se ha de llevar a cabo siempre mediante un inmunoanálisis VIH-1/2 de cuarta generación autorizado por la FDA. Las muestras que presentan reactividad al llevar a cabo esta prueba de cuarta generación deben volver a ser analizadas y confirmadas mediante un inmunoanálisis de segunda generación capaz de diferenciar los anticuerpos frente al VIH-1 de otros anticuerpos frente al VIH, y se obtiene así un diagnóstico definitivo de infección por el VIH-1 o VIH-2. En el caso de los individuos seropositivos se han de iniciar inmediatamente los cuidados médicos, entre los que se deben incluir la realización de pruebas de laboratorio adicionales, como las determinaciones de carga viral, células $CD4^+$ y resistencia frente a los antirretrovirales, encaminadas a establecer el estadio de la enfermedad y a diseñar el tratamiento farmacológico inicial. Las muestras que presenten reactividad en el inmunoanálisis de cuarta generación, pero que sean negativas en la prueba de diferenciación de anticuerpos frente al VIH-1/VIH-2, deben ser reanalizadas mediante un sistema de detección de ARN del VIH-1 autorizado por la FDA. En esas circunstancias, la presencia de ácido nucleico implica la existencia de una infección aguda por el VIH. Un resultado negativo indicaría la ausencia del VIH-1 y, o bien un falso positivo en la prueba de cuarta generación o, con menor frecuencia, una infección reciente por el VIH-2. Si existe la posibilidad de la existencia de una infección por el VIH-2, se puede considerar la posibilidad de llevar a cabo una prueba de amplificación de ácido nucleico (PAAN) del VIH-2. No obstante, la infección por el VIH-2 es poco frecuente en EE. UU., y no hay ninguna PAAN para el VIH-2 autorizada por la FDA. Si no se dispone de una prueba de cribado de cuarta generación, se puede utilizar como prueba inicial un inmunoanálisis de tercera generación frente al VIH-1/2, siguiendo después los restantes pasos del algoritmo. Mediante esta estrategia escaparían a la detección algunos casos de infección aguda por el VIH en personas que aún no presentan anticuerpos.

Con el inmunoanálisis de cuarta generación, el algoritmo descrito previamente pretende conseguir una alta sensibilidad en la prueba inicial, aunque esto puede conducir a que se produzcan resultados falsamente positivos con algunas muestras; el problema puede solucionarse llevando a cabo las pruebas de laboratorio adicionales recomendadas para la evaluación clínica inicial. En el nuevo algoritmo diagnóstico se sustituye la inmunotransferencia de Western por la diferenciación entre VIH-1/VIH-2 como prueba suplementaria, y se incluye una prueba de detección de ARN para los casos con inmunoanálisis positivo y pruebas suplementarias negativas. En estudios retrospectivos se ha constatado que este algoritmo da mejor resultado que la utilización del inmunotransferencia de Western para la detección de personas seropositivas, y es capaz de detectar infecciones agudas por el VIH y de diagnosticar infecciones inesperadas por el VIH-2.

Bibliografía de grado A

A1. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363:257-265.
A2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493-505.
A3. De Vicenzi I. Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnant and breast-feeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:171-180.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

385

INMUNOPATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

JOEL N. BLANKSON Y ROBERT F. SILICIANO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) origina una desregulación progresiva del sistema inmunitario que termina en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), un síndrome que se caracteriza por una profunda depleción de linfocitos T $CD4^+$ y la incapacidad para controlar infecciones

booksmedicos.org

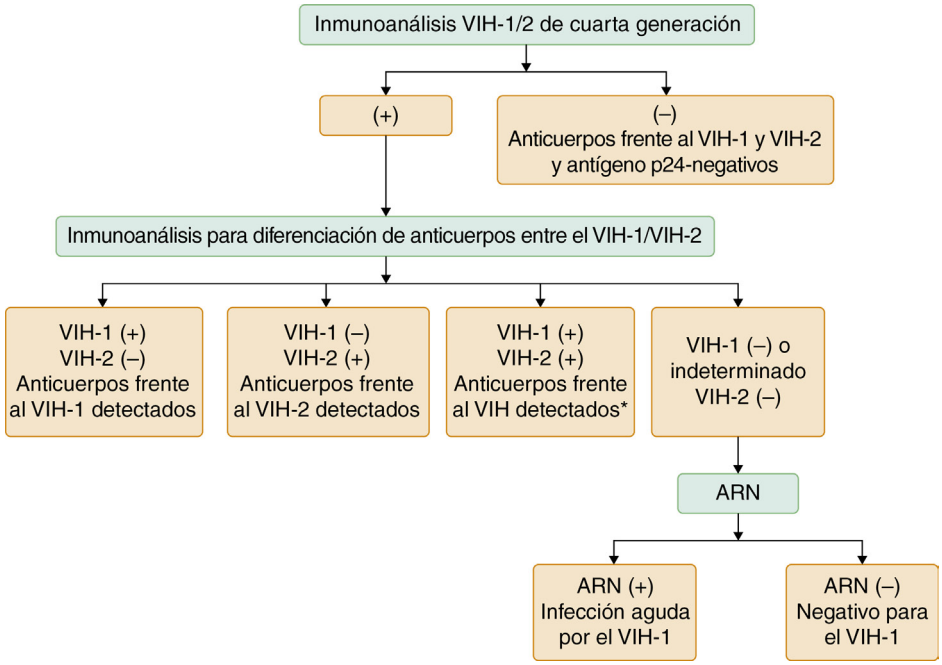

FIGURA 384-8. **Nuevo algoritmo para la interpretación de las pruebas diagnósticas del VIH evaluado en EE. UU. entre 2011 y 2013. VIH = virus de la inmunodeficiencia humana. *Se requieren pruebas adicionales para poder descartar una infección mixta por el VIH-1 y el VIH-2. (Tomado de Centers for Disease Control and Prevention. Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm—United States, 2011-2013. *MMWR*. 2013;62:489-494.**

de cribado y confirmatorias. Los resultados se comunican telefónicamente utilizando un código de identificación personal que se entrega al cliente con el producto.

Otros métodos para confirmar la infección por el VIH son el aislamiento del virus y la detección cualitativa o cuantitativa del ácido nucleico del VIH mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, pruebas de ADN ramificado o amplificación de ácidos nucleicos basada en secuenciación. Los inconvenientes de estas pruebas son su coste, la necesidad de llevar a cabo una punción venosa, los mayores requerimientos técnicos del laboratorio, y el intervalo de tiempo entre la toma de muestra y la emisión de resultados. Ninguna de estas pruebas se considera mejor que las pruebas serológicas rutinarias. Sin embargo, la detección del virus puede ser útil en situaciones concretas, como el diagnóstico de la infección neonatal por el VIH, en que los anticuerpos transferidos pasivamente por la madre al feto pueden dar lugar a resultados falsamente positivos, aunque el neonato no esté infectado, en los pacientes con resultados serológicos indeterminados y en los que pudieran encontrarse en el período ventana previo a la seroconversión.[14]

En 2013, los CDC evaluaron y, a continuación, publicaron un nuevo algoritmo para el diagnóstico de la infección por el VIH[15] (fig. 384-8). Según este algoritmo, la prueba inicial en suero se ha de llevar a cabo siempre mediante un inmunoanálisis VIH-1/2 de cuarta generación autorizado por la FDA. Las muestras que presentan reactividad al llevar a cabo esta prueba de cuarta generación deben volver a ser analizadas y confirmadas mediante un inmunoanálisis de segunda generación capaz de diferenciar los anticuerpos frente al VIH-1 de otros anticuerpos frente al VIH, y se obtiene así un diagnóstico definitivo de infección por el VIH-1 o VIH-2. En el caso de los individuos seropositivos se han de iniciar inmediatamente los cuidados médicos, entre los que se deben incluir la realización de pruebas de laboratorio adicionales, como las determinaciones de carga viral, células $CD4^+$ y resistencia frente a los antirretrovirales, encaminadas a establecer el estadio de la enfermedad y a diseñar el tratamiento farmacológico inicial. Las muestras que presenten reactividad en el inmunoanálisis de cuarta generación, pero que sean negativas en la prueba de diferenciación de anticuerpos frente al VIH-1/VIH-2, deben ser reanalizadas mediante un sistema de detección de ARN del VIH-1 autorizado por la FDA. En esas circunstancias, la presencia de ácido nucleico implica la existencia de una infección aguda por el VIH. Un resultado negativo indicaría la ausencia del VIH-1 y, o bien un falso positivo en la prueba de cuarta generación o, con menor frecuencia, una infección reciente por el VIH-2. Si existe la posibilidad de la existencia de una infección por el VIH-2, se puede considerar la posibilidad de llevar a cabo una prueba de amplificación de ácido nucleico (PAAN) del VIH-2. No obstante, la infección por el VIH-2 es poco frecuente en EE. UU., y no hay ninguna PAAN para el VIH-2 autorizada por la FDA. Si no se dispone de una prueba de cribado de cuarta generación, se puede utilizar como prueba inicial un inmunoanálisis de tercera generación frente al VIH-1/2, siguiendo después los restantes pasos del algoritmo. Mediante esta estrategia escaparían a la detección algunos casos de infección aguda por el VIH en personas que aún no presentan anticuerpos.

Con el inmunoanálisis de cuarta generación, el algoritmo descrito previamente pretende conseguir una alta sensibilidad en la prueba inicial, aunque esto puede conducir a que se produzcan resultados falsamente positivos con algunas muestras; el problema puede solucionarse llevando a cabo las pruebas de laboratorio adicionales recomendadas para la evaluación clínica inicial. En el nuevo algoritmo diagnóstico se sustituye la inmunotransferencia de Western por la diferenciación entre VIH-1/VIH-2 como prueba suplementaria, y se incluye una prueba de detección de ARN para los casos con inmunoanálisis positivo y pruebas suplementarias negativas. En estudios retrospectivos se ha constatado que este algoritmo da mejor resultado que la utilización del inmunotransferencia de Western para la detección de personas seropositivas, y es capaz de detectar infecciones agudas por el VIH y de diagnosticar infecciones inesperadas por el VIH-2.

Bibliografía de grado A

A1. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363:257-265.
A2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493-505.
A3. De Vicenzi I. Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnant and breast-feeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:171-180.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

385

INMUNOPATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

JOEL N. BLANKSON Y ROBERT F. SILICIANO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) origina una desregulación progresiva del sistema inmunitario que termina en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), un síndrome que se caracteriza por una profunda depleción de linfocitos T $CD4^+$ y la incapacidad para controlar infecciones

booksmedicos.org

oportunistas que no causan enfermedad en individuos con un sistema inmunitario íntegro. A pesar de las décadas de investigación, todavía hoy no se conocen completamente los mecanismos patogénicos básicos. Este capítulo revisa los conocimientos actuales sobre la inmunopatogenia de la infección por el VIH-1.

INFECCIÓN PRIMARIA

La figura 385-1 muestra la historia natural de la infección por el VIH-1. Durante la infección aguda, se produce una replicación viral masiva en los linfocitos T $CD4^+$ en ausencia de una respuesta inmunitaria adaptativa. Los linfocitos T $CD4^+$ en el tejido linfático asociado al tubo digestivo y otras mucosas expresan altos niveles de correceptor CCR5 y, por tanto, son susceptibles a la infección y a la depleción por los frecuentes variantes R5. En modelos animales se ha observado que aproximadamente un 30% de las linfocitos $CD4^+$ memoria se infectan y se agotan 4 días después de la infección. Esto contrasta con la infección crónica, en la que menos de un 1% de todos los linfocitos T $CD4^+$ están infectados en cualquier momento dado. Como resultado de esta infección temprana masiva, es posible detectar típicamente una concentración plasmática de ARN del virión asociado a VIH-1 de más de 1 millón de copias por mililitro en plasma a las 2 semanas de la infección y los pacientes tienden a presentar una constelación de signos y síntomas conocidos como el *síndrome retroviral agudo*. Pueden darse caídas importantes en el recuento de linfocitos T $CD4^+$ periféricos durante esta infección primaria que originan infecciones oportunistas. Al cabo de varias semanas, el desarrollo de una respuesta específica anti VIH-1 de linfocitos T citolíticos consigue un control parcial de la replicación viral y la concentración plasmática de ARN del VIH-1 (denominada habitualmente carga viral) disminuye hasta alcanzar un valor estable que se denomina *set point*. La magnitud del *set point* de carga viral durante la segunda fase asintomática de la infección refleja un equilibrio dinámico entre la replicación viral y la respuesta inmunitaria específica contra el VIH-1. Este *set point* determina la progresión hacia la fase final, el sida clínico. El *set point* medio es de aproximadamente 30.000 copias de ARN de VIH-1 por mililitro, y la mayoría de los pacientes que tienen este nivel de viremia desarrollarán sida en un período de 5 a 10 años si no reciben tratamiento. Los pacientes con cargas virales muy por encima de este *set point* tenderán a una progresión rápida y desarrollarán sida mucho antes; los pacientes con cargas virales más bajas tienden a ser no progresores a largo plazo.

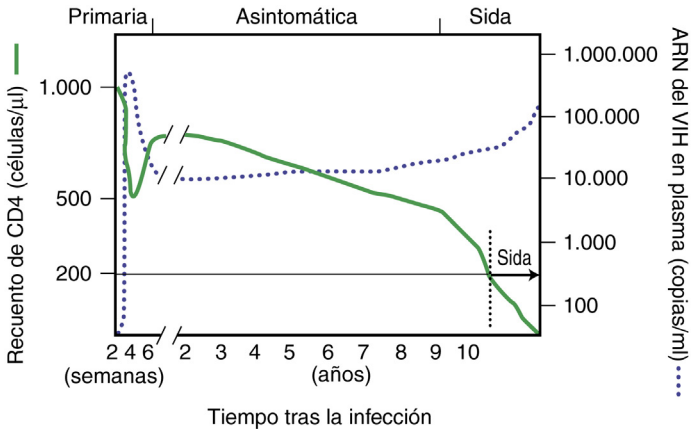

FIGURA 385-1. Evolución natural de la infección por el VIH-1. Se muestran los recuentos de CD4 y la carga viral en cada una de las tres fases de la infección. Sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

INMUNIDAD ESPECÍFICA PARA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El huésped pone en marcha una respuesta inmunitaria vigorosa a la infección por el VIH-1. Se piensa que el virus activa las células dendríticas plasmocitoides a través de los receptores de tipo *toll,* produciendo una secreción de interferón de tipo 1 y otras citocinas inflamatorias. El interferón de tipo 1 tiene propiedades antivirales y promueve una respuesta inmunitaria específica contra el VIH-1; sin embargo, su secreción en exceso puede desempeñar un papel clave en la activación inmunitaria patogénica de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ (fig. 385-2). Las células citolíticas espontáneas (NK) son importantes células efectoras en la respuesta inmunitaria innata que se activan cuando la infección de células diana por el VIH-1 o por otros virus desemboca en una regulación a la baja de las moléculas HLA. Los pacientes que expresan ciertos alelos del receptor NK tienen más probabilidades de convertirse en no progresores a largo plazo, lo que sugiere que estas células pueden tener un rol protector posiblemente mediante el control precoz de la replicación del VIH-1, lo que lleva a una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz. Las células mieloides dendríticas desempeñan un papel también clave en la presentación de antígenos del VIH-1 a células $CD4^+$ y $CD8^+$ específicas, lo que inicia la respuesta inmunitaria adaptativa. Expresan moléculas CD4 y se ha observado que se unen al VIH-1. Se piensa que durante el proceso de presentación de antígenos, estas células pueden transmitir inadvertidamente el VIH-1 a agregados de células T $CD4^+$ activadas.

El papel que desempeña la respuesta humoral en la infección por el VIH-1 no se conoce bien. Los anticuerpos específicos anti-VIH-1, empleados en el diagnóstico de la infección, no se desarrollan hasta que se llega al pico de viremia. Existe, por tanto, un período ventana en la infección por el VIH-1 primaria en el que hay viremia, pero en ausencia de anticuerpos detectables. Un subgrupo de anticuerpos que eventualmente aparece es capaz de prevenir la infección mediante el bloqueo de la interacción de la proteína de envoltura gp120 del VIH-1 con CD4 y proteínas del correceptor en la superficie de las células diana. Estos anticuerpos, llamados neutralizantes, están presentes a títulos relativamente bajos y tienen acceso limitado a las regiones críticas de la gp120. Estudios llevados a cabo recientemente indican que los anticuerpos neutralizantes más eficaces no aparecen hasta que han transcurrido 2 o 3 años desde el momento de la infección.[1] Estos anticuerpos neutralizantes de amplio espectro podrían ser la base de una futura vacuna, al prevenir la infección por el virus. No obstante, aunque los anticuerpos neutralizantes en general pueden ejercer una importante presión selectiva sobre el virus, es frecuente que este eluda los mecanismos inmunitarios mediante mecanismos evolutivos rápidos, y casi todos los datos apuntan a que estos anticuerpos no desempeñan un papel importante en el control de la replicación viral en la mayoría de los pacientes con enfermedad de larga duración no progresiva.

La depleción selectiva de las células $CD4^+$ es la razón principal por la que la infección por el VIH-1 origina una inmunodepresión tan profunda; estas células llamadas T cooperadoras desempeñan un papel importante en todos los aspectos de la respuesta inmunitaria adaptativa. La capacidad de las células $CD4^+$ específicas de

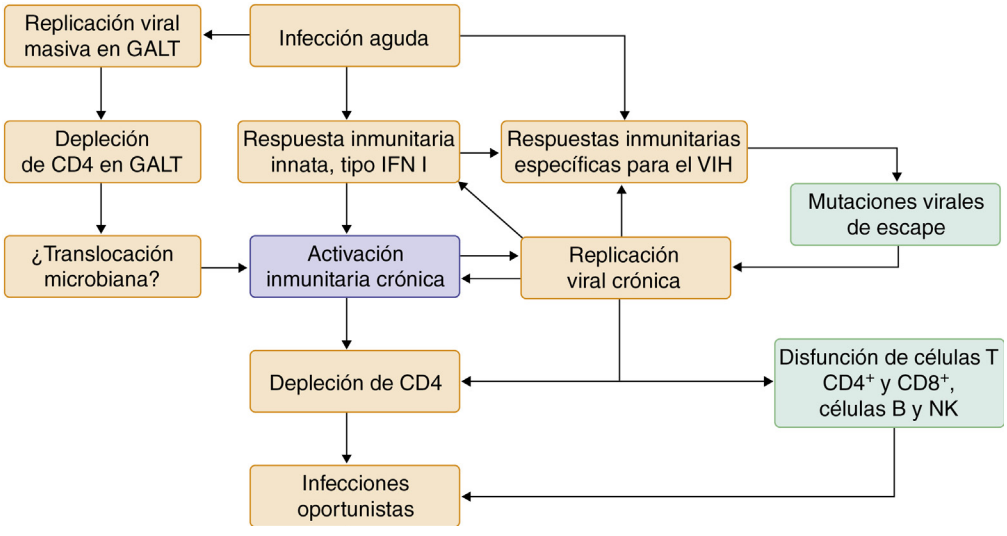

FIGURA 385-2. Parámetros implicados en la activación inmunitaria crónica y en la depleción de células $CD4^+$. GALT = tejido linfoide asociado al tubo digestivo; IFN = interferón; NK = citolíticas espontáneas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

proliferar y secretar citocinas clave, como la interleucina 2 (IL-2), se pierde al poco tiempo de iniciada la infección primaria, lo que lleva al fracaso en la construcción de la respuesta completa específica para VIH-1.

Las células T $CD8^+$ contribuyen al control de la infección por el VIH-1 mediante la lisis directa de las células infectadas y la secreción de factores solubles como la proteína inflamatoria de los macrófagos 1β que se une a receptores de quimiocinas, lo que previene la entrada del VIH-1 en las células diana.[2] Sin embargo, la respuesta T $CD8^+$ específica que controla parcialmente la replicación del VIH-1 tras el pico de viremia en la infección primaria, no consigue una inmunidad esterilizante en parte porque poco tiempo después de la infección se crea un reservorio latente de virus en las células $CD4^+$ memoria en reposo. Estas células quiescentes probablemente no producen proteínas VIH-1 y por ello no son reconocidas por los linfocitos T citolíticos. Además, la respuesta citolítica en los pacientes con enfermedad progresiva es de mala calidad y con capacidad proliferativa limitada. Lo más importante es que la poca fidelidad de la transcriptasa inversa da lugar al desarrollo de mutaciones en cada ronda de replicación. Las mutaciones que dan lugar al escape de la respuesta linfocítica T citolítica tienen una ventaja selectiva y, por tanto, son rápidamente seleccionadas.

EFECTO DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA 1 EN EL SISTEMA INMUNITARIO

Mientras que la respuesta inmunitaria específica contra el VIH-1 limita la tasa de replicación viral, no se consigue nunca una inmunidad esterilizante y la replicación viral continua tiene un impacto negativo en el sistema inmunitario. La replicación viral continua origina una activación inmunitaria crónica (v. fig. 385-2).[3] Este mecanismo se desconoce. La respuesta inmunitaria crónica al virus puede resultar en inflamación inespecífica y la translocación microbiana que resulta de la depleción de células $CD4^+$ en el tejido linfático asociado al tubo digestivo también puede ser importante. Independientemente del mecanismo, la activación inmunitaria condiciona la depleción de las células $CD4^+$. En pacientes no tratados, el nivel de marcadores de activación inmunitaria en las células $CD8^+$ se correlaciona mejor con la tasa de pérdida de CD4 que en la magnitud de la replicación viral.

Las células NK, células B y células $CD4^+$ y $CD8^+$ muestran niveles altos de marcadores de activación. La activación se acompaña de un aumento de la tasa de recambio de estas células. La función de las células NK está comprometida, lo que puede predisponer a un peor control de otros virus. Los defectos de las células B producen hipergammaglobulinemia y la producción de autoanticuerpos. Según se pierden células $CD4^+$ se observan peores respuestas de anticuerpos a las vacunas.

Los estudios de dinámica viral muestran que las células más infectadas viven aproximadamente solo 1 día antes de sucumbir a los efectos virales citopáticos, a los linfocitos T citolíticos o a las células NK. Aunque la destrucción de las células T $CD4^+$ infectadas es uno de los motivos de la depleción de células CD4, esta depleción es acusada independientemente del hecho de que en cualquier momento de la infección crónica solamente un 1% de las células, como máximo, se encuentran infectadas de forma productiva. No obstante, estudios recientes indican que las células T $CD4^+$ infectadas de forma no productiva también pueden ser destruidas mediante respuestas inflamatorias y apoptóticas del huésped. Por ello, en la actualidad se cree que los mecanismos principales que conducen a la depleción de las células CD4 son la muerte de las células T $CD4^+$ infectadas de forma no productiva y la activación inmunitaria crónica que da lugar a la muerte de células T $CD4^+$ no infectadas.[4,5] Esta idea se basa en estudios sobre el virus de la inmunodeficiencia de los simios, que se replica en huéspedes simios naturales sin causar activación inmunitaria o depleción de CD4. Además de la pérdida cuantitativa de células T $CD4^+$ en la infección por el VIH-1, se observa una marcada reducción del repertorio de células T CD4 y la respuesta de memoria ante antígenos se ve cualitativamente reducida, incluso antes de que el recuento de T $CD4^+$ baje por debajo de 200 células/μl. La activación crónica y la elevada tasa de recambio de estas células condicionan al final una pérdida progresiva de CD4, que caracteriza a la infección por el VIH-1.

Existe evidencia de que se produce un agotamiento tanto de las células $CD4^+$ como $CD8^+$ y hay una reducción de las características cualitativas de la respuesta de células $CD8^+$ a otros virus crónicos, como el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. Esto puede ser el resultado de anergia o depleción de las células T $CD4^+$ que se precisan para mantener respuestas de T $CD8^+$ funcionales.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La inmunodeficiencia clínica se asocia a estadios tardíos de la infección por el VIH-1, cuando la depleción de T $CD4^+$ ya es profunda. Sin embargo, poco tiempo después de la infección puede existir ya cierto nivel de inmunodeficiencia debido a los cambios cualitativos en la respuesta inmunitaria en relación con la replicación viral persistente. Como resultado de esto, los pacientes son más susceptibles a infecciones, por ejemplo, por *Mycobacterium tuberculosis* antes de que el recuento de CD4 baje hasta 200 células/μl, umbral de definición de sida. Los pacientes también son más susceptibles a las neoplasias malignas, como el linfoma no Hodgkin con cualquier recuento de T $CD4^+$. Otras infecciones oportunistas acontecen con recuentos de linfocitos T $CD4^+$ relativamente predecibles. Las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* aparecen con recuentos de CD4 por debajo de 200 células/μl, las infecciones por *Cryptococcus neoformans* y *Toxoplasma gondii* lo hacen con recuentos de CD4 inferiores a 100 células/μl, y las causadas por el complejo *Mycobacterium avium* y citomegalovirus con recuentos de CD4 por debajo de 50 células/μl. Aunque estas infecciones son consecuencia de una debilitada inmunidad celular, también hay un marcado incremento de infecciones neumocócicas invasivas en pacientes con infección por el VIH-1, posiblemente en relación con defectos en la inmunidad humoral.

Respuesta al tratamiento antirretroviral

El tratamiento con combinaciones de fármacos antirretrovirales, conocido como tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), suprime la replicación viral hasta niveles por debajo del límite de detección de las pruebas comerciales actuales (50 copias de ARN de VIH-1 por mililitro de plasma). La evidencia actual sugiere que el TARGA produce una parada completa o casi completa de la replicación viral en pacientes que cumplen bien el tratamiento, pero persisten cantidades pequeñas de carga viral debido a los reservorios virales estables, incluido el reservorio latente de células $CD4^+$ en reposo. Esta supresión de la replicación viral suele acompañarse de un incremento sustancial en el recuento de T $CD4^+$. El aumento inicial del recuento de T $CD4^+$ ocurre fundamentalmente como consecuencia de la migración de células desde los ganglios linfáticos (donde reside un 98% de las células T $CD4^+$) hacia la circulación periférica a medida que se reduce la inflamación en el tejido linfático. Posteriormente, se produce un aumento de la producción de células T $CD4^+$ memoria en la mayoría de los individuos. En ocasiones también se observa producción de células vírgenes a menores niveles. Los ensayos clínicos han mostrado que los pacientes que experimentan una reconstitución inmunitaria significativa[6] pueden interrumpir la profilaxis contra enfermedades oportunistas con seguridad. Sin embargo, se desconoce si los pacientes que mantienen cargas virales indetectables con el TARGA, pero que no consiguen una reconstitución inmunitaria de linfocitos T $CD4^+$ significativa siguen presentando riesgo de infección oportunista. Dos grandes estudios han mostrado que, aunque la IL-2 junto con el TARGA produce un incremento significativo del recuento de T $CD4^+$, esta reconstitución no se asocia a beneficio clínico.

Al igual que tras la infección se observa una pérdida de la respuesta T $CD4^+$ funcional, nada más iniciar el TARGA se identifica también una mejora cualitativa de la función de las células T $CD4^+$. En algunos casos, las respuestas inmunitarias frente a infecciones oportunistas son exageradas, y dan lugar al síndrome de reconstitución inmunitaria (SRI; cap. 395), especialmente cuando la replicación viral se controla rápidamente tras el inicio del TARGA. El SRI suele presentarse como un empeoramiento paradójico de una enfermedad unas semanas después del inicio del TARGA y puede acontecer incluso antes de que se hayan producido cambios significativos en el recuento absoluto de T $CD4^+$. Se ha descrito en prácticamente todas las infecciones oportunistas y en algunos casos puede presentarse en respuesta a infecciones previamente no diagnosticadas. No hay ensayos clínicos para valorar el tratamiento del SRI, pero los antiinflamatorios no esteroideos y los corticoides se han empleado de rutina con resultados variables (cap. 395).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

386

BIOLOGÍA DE LOS VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

FRANK MALDARELLI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) provoca un debilitamiento progresivo del sistema inmunitario y la muerte debido a infecciones oportunistas o enfermedades neoplásicas. En la actualidad hay en el mundo más de 34 millones de personas infectadas por el VIH, y más de 30 millones han fallecido desde que se detectó por primera vez la enfermedad en 1981. Los avances en el diagnóstico, prevención y tratamiento han reducido la morbilidad y mortalidad debidas al VIH, pero la epidemia sigue siendo muy importante; en 2012 se produjeron 2,3 millones de nuevas infecciones por el VIH y 1,6 millones de personas fallecieron como consecuencia del VIH y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).[1] Los avances en el cuidado de los pacientes infectados por el VIH han sido posibles en virtud del descubrimiento, la caracterización y la elucidación de la forma de replicarse del VIH.

booksmedicos.org

proliferar y secretar citocinas clave, como la interleucina 2 (IL-2), se pierde al poco tiempo de iniciada la infección primaria, lo que lleva al fracaso en la construcción de la respuesta completa específica para VIH-1.

Las células T $CD8^+$ contribuyen al control de la infección por el VIH-1 mediante la lisis directa de las células infectadas y la secreción de factores solubles como la proteína inflamatoria de los macrófagos 1β que se une a receptores de quimiocinas, lo que previene la entrada del VIH-1 en las células diana.[2] Sin embargo, la respuesta T $CD8^+$ específica que controla parcialmente la replicación del VIH-1 tras el pico de viremia en la infección primaria, no consigue una inmunidad esterilizante en parte porque poco tiempo después de la infección se crea un reservorio latente de virus en las células $CD4^+$ memoria en reposo. Estas células quiescentes probablemente no producen proteínas VIH-1 y por ello no son reconocidas por los linfocitos T citolíticos. Además, la respuesta citolítica en los pacientes con enfermedad progresiva es de mala calidad y con capacidad proliferativa limitada. Lo más importante es que la poca fidelidad de la transcriptasa inversa da lugar al desarrollo de mutaciones en cada ronda de replicación. Las mutaciones que dan lugar al escape de la respuesta linfocítica T citolítica tienen una ventaja selectiva y, por tanto, son rápidamente seleccionadas.

EFECTO DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA 1 EN EL SISTEMA INMUNITARIO

Mientras que la respuesta inmunitaria específica contra el VIH-1 limita la tasa de replicación viral, no se consigue nunca una inmunidad esterilizante y la replicación viral continua tiene un impacto negativo en el sistema inmunitario. La replicación viral continua origina una activación inmunitaria crónica (v. fig. 385-2).[3] Este mecanismo se desconoce. La respuesta inmunitaria crónica al virus puede resultar en inflamación inespecífica y la translocación microbiana que resulta de la depleción de células $CD4^+$ en el tejido linfático asociado al tubo digestivo también puede ser importante. Independientemente del mecanismo, la activación inmunitaria condiciona la depleción de las células $CD4^+$. En pacientes no tratados, el nivel de marcadores de activación inmunitaria en las células $CD8^+$ se correlaciona mejor con la tasa de pérdida de CD4 que en la magnitud de la replicación viral.

Las células NK, células B y células $CD4^+$ y $CD8^+$ muestran niveles altos de marcadores de activación. La activación se acompaña de un aumento de la tasa de recambio de estas células. La función de las células NK está comprometida, lo que puede predisponer a un peor control de otros virus. Los defectos de las células B producen hipergammaglobulinemia y la producción de autoanticuerpos. Según se pierden células $CD4^+$ se observan peores respuestas de anticuerpos a las vacunas.

Los estudios de dinámica viral muestran que las células más infectadas viven aproximadamente solo 1 día antes de sucumbir a los efectos virales citopáticos, a los linfocitos T citolíticos o a las células NK. Aunque la destrucción de las células T $CD4^+$ infectadas es uno de los motivos de la depleción de células CD4, esta depleción es acusada independientemente del hecho de que en cualquier momento de la infección crónica solamente un 1% de las células, como máximo, se encuentran infectadas de forma productiva. No obstante, estudios recientes indican que las células T $CD4^+$ infectadas de forma no productiva también pueden ser destruidas mediante respuestas inflamatorias y apoptóticas del huésped. Por ello, en la actualidad se cree que los mecanismos principales que conducen a la depleción de las células CD4 son la muerte de las células T $CD4^+$ infectadas de forma no productiva y la activación inmunitaria crónica que da lugar a la muerte de células T $CD4^+$ no infectadas.[4,5] Esta idea se basa en estudios sobre el virus de la inmunodeficiencia de los simios, que se replica en huéspedes simios naturales sin causar activación inmunitaria o depleción de CD4. Además de la pérdida cuantitativa de células T $CD4^+$ en la infección por el VIH-1, se observa una marcada reducción del repertorio de células T CD4 y la respuesta de memoria ante antígenos se ve cualitativamente reducida, incluso antes de que el recuento de T $CD4^+$ baje por debajo de 200 células/μl. La activación crónica y la elevada tasa de recambio de estas células condicionan al final una pérdida progresiva de CD4, que caracteriza a la infección por el VIH-1.

Existe evidencia de que se produce un agotamiento tanto de las células $CD4^+$ como $CD8^+$ y hay una reducción de las características cualitativas de la respuesta de células $CD8^+$ a otros virus crónicos, como el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. Esto puede ser el resultado de anergia o depleción de las células T $CD4^+$ que se precisan para mantener respuestas de T $CD8^+$ funcionales.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La inmunodeficiencia clínica se asocia a estadios tardíos de la infección por el VIH-1, cuando la depleción de T $CD4^+$ ya es profunda. Sin embargo, poco tiempo después de la infección puede existir ya cierto nivel de inmunodeficiencia debido a los cambios cualitativos en la respuesta inmunitaria en relación con la replicación viral persistente. Como resultado de esto, los pacientes son más susceptibles a infecciones, por ejemplo, por *Mycobacterium tuberculosis* antes de que el recuento de CD4 baje hasta 200 células/μl, umbral de definición de sida. Los pacientes también son más susceptibles a las neoplasias malignas, como el linfoma no Hodgkin con cualquier recuento de T $CD4^+$. Otras infecciones oportunistas acontecen con recuentos de linfocitos T $CD4^+$ relativamente predecibles. Las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* aparecen con recuentos de CD4 por debajo de 200 células/μl, las infecciones por *Cryptococcus neoformans* y *Toxoplasma gondii* lo hacen con recuentos de CD4 inferiores a 100 células/μl, y las causadas por el complejo *Mycobacterium avium* y citomegalovirus con recuentos de CD4 por debajo de 50 células/μl. Aunque estas infecciones son consecuencia de una debilitada inmunidad celular, también hay un marcado incremento de infecciones neumocócicas invasivas en pacientes con infección por el VIH-1, posiblemente en relación con defectos en la inmunidad humoral.

Respuesta al tratamiento antirretroviral

El tratamiento con combinaciones de fármacos antirretrovirales, conocido como tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), suprime la replicación viral hasta niveles por debajo del límite de detección de las pruebas comerciales actuales (50 copias de ARN de VIH-1 por mililitro de plasma). La evidencia actual sugiere que el TARGA produce una parada completa o casi completa de la replicación viral en pacientes que cumplen bien el tratamiento, pero persisten cantidades pequeñas de carga viral debido a los reservorios virales estables, incluido el reservorio latente de células $CD4^+$ en reposo. Esta supresión de la replicación viral suele acompañarse de un incremento sustancial en el recuento de T $CD4^+$. El aumento inicial del recuento de T $CD4^+$ ocurre fundamentalmente como consecuencia de la migración de células desde los ganglios linfáticos (donde reside un 98% de las células T $CD4^+$) hacia la circulación periférica a medida que se reduce la inflamación en el tejido linfático. Posteriormente, se produce un aumento de la producción de células T $CD4^+$ memoria en la mayoría de los individuos. En ocasiones también se observa producción de células vírgenes a menores niveles. Los ensayos clínicos han mostrado que los pacientes que experimentan una reconstitución inmunitaria significativa[6] pueden interrumpir la profilaxis contra enfermedades oportunistas con seguridad. Sin embargo, se desconoce si los pacientes que mantienen cargas virales indetectables con el TARGA, pero que no consiguen una reconstitución inmunitaria de linfocitos T $CD4^+$ significativa siguen presentando riesgo de infección oportunista. Dos grandes estudios han mostrado que, aunque la IL-2 junto con el TARGA produce un incremento significativo del recuento de T $CD4^+$, esta reconstitución no se asocia a beneficio clínico.

Al igual que tras la infección se observa una pérdida de la respuesta T $CD4^+$ funcional, nada más iniciar el TARGA se identifica también una mejora cualitativa de la función de las células T $CD4^+$. En algunos casos, las respuestas inmunitarias frente a infecciones oportunistas son exageradas, y dan lugar al síndrome de reconstitución inmunitaria (SRI; cap. 395), especialmente cuando la replicación viral se controla rápidamente tras el inicio del TARGA. El SRI suele presentarse como un empeoramiento paradójico de una enfermedad unas semanas después del inicio del TARGA y puede acontecer incluso antes de que se hayan producido cambios significativos en el recuento absoluto de T $CD4^+$. Se ha descrito en prácticamente todas las infecciones oportunistas y en algunos casos puede presentarse en respuesta a infecciones previamente no diagnosticadas. No hay ensayos clínicos para valorar el tratamiento del SRI, pero los antiinflamatorios no esteroideos y los corticoides se han empleado de rutina con resultados variables (cap. 395).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

386

BIOLOGÍA DE LOS VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

FRANK MALDARELLI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) provoca un debilitamiento progresivo del sistema inmunitario y la muerte debido a infecciones oportunistas o enfermedades neoplásicas. En la actualidad hay en el mundo más de 34 millones de personas infectadas por el VIH, y más de 30 millones han fallecido desde que se detectó por primera vez la enfermedad en 1981. Los avances en el diagnóstico, prevención y tratamiento han reducido la morbilidad y mortalidad debidas al VIH, pero la epidemia sigue siendo muy importante; en 2012 se produjeron 2,3 millones de nuevas infecciones por el VIH y 1,6 millones de personas fallecieron como consecuencia del VIH y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).[1] Los avances en el cuidado de los pacientes infectados por el VIH han sido posibles en virtud del descubrimiento, la caracterización y la elucidación de la forma de replicarse del VIH.

booksmedicos.org

Sucesivas investigaciones condujeron al descubrimiento de los procesos celulares implicados y la patogenia, así como de nuevos conceptos relativos a la inmunidad del huésped frente a los virus. En este capítulo resumiremos los conceptos básicos de la biología del VIH. Nuestro conocimiento del VIH es aún incompleto, y se están llevando a cabo esfuerzos encaminados a mejorar las pruebas diagnósticas, conocer más detalles acerca de la replicación viral y la patogenia, identificar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar estrategias novedosas para erradicar la infección por el VIH.

CLASIFICACIÓN Y ORIGEN

El VIH pertenece al género lentivirus de la subfamilia *Orthoretrovirinae* de los *Retroviridae;* todos los retrovirus se caracterizan por la presencia de una enzima específica, la transcriptasa inversa, que cataliza la síntesis de ADN a partir de un molde de ARN, un paso esencial y único en la replicación de los retrovirus que les permite integrar su ADN en el genoma del huésped. La familia de virus *Retroviridae* es extensa e incluye especies que infectan a diversos huéspedes vertebrados, principalmente mamíferos y aves y, en menor medida, reptiles y peces. Los retrovirus provocan diversas enfermedades, como inmunodeficiencias, encefalitis, y trastornos neoplásicos, neurológicos, hematológicos e inflamatorios. Los miembros del género lentivirus provocan enfermedades crónicas, recurrentes o progresivas, entre las que se encuentran inmunodeficiencias en diversas especies de mamíferos.

El origen de las variantes de VIH que infectan en la actualidad a los seres humanos se ha descifrado mediante el análisis de secuencias del ácido nucleico del VIH y de virus estrechamente relacionados que infectan a primates; estos análisis indican claramente que el VIH surgió como consecuencia de transmisiones zoonóticas de primates a humanos en África central y occidental entre 1890 y 1930.[2] La transmisión zoonótica requiere un contacto estrecho de sangre o líquidos corporales; los arañazos, los mordiscos y la preparación de la carne de animales capturados constituyen excelentes mecanismos de transmisión. Probablemente estas oportunidades de transmisión han existido durante miles de años, y no se sabe con certeza por qué la expansión de la epidemia no se produjo hasta hace relativamente poco tiempo. La diseminación de la epidemia durante finales del siglo XIX y el siglo XX puede deberse a una serie de factores, como el gran aumento de la densidad de población, la destrucción del hábitat y el consiguiente aumento del contacto entre el hombre y otros primates, la malnutrición y la inmunodeficiencia subyacente que origina, los desplazamientos de la población debidos a conflictos políticos y el desarrollo de infraestructuras, como carreteras, que han permitido que los seres humanos recorran grandes distancias.

La etiología viral del sida fue descubierta tras investigaciones exhaustivas llevadas a cabo en pacientes con esta enfermedad. La inoculación de cultivos celulares con plasma de individuos con sida, o el cultivo conjunto con linfocitos de estos mismos individuos, llevaba consigo un acusado efecto citopático; los extractos acelulares transmitían la infección a cultivos no infectados, y se reproducía el mismo efecto citopático; en los cultivos se detectaba actividad enzimática de tipo transcriptasa inversa y partículas virales con las características propias de los lentivirus. El virus se denominó inicialmente HTLV-III debido a su aparente relación con los otros retrovirus humanos, HTLV-I y II; en estudios posteriores se demostró que la relación entre el virus que causaba el sida y los HTLV era remota, por lo que se rebautizó como VIH. Se construyeron clones moleculares capaces de reproducir los efectos citopatológicos. El plasma de los individuos infectados contenía una importante cantidad de anticuerpos frente al virus, lo que permitió desarrollar pruebas fiables de enzimoinmunoanálisis (ELISA) e inmunotransferencia de Western que servían para el diagnóstico de los pacientes, para la vigilancia epidemiológica y para garantizar la seguridad de los productos derivados de la sangre.

Tras el desarrollo de estas primeras herramientas para el diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, en nuevos análisis se detectaron individuos con síntomas de sida que no presentaban las respuestas serológicas características del VIH, lo que condujo a la identificación de un segundo virus de la inmunodeficiencia que se denominó VIH-2. El VIH-2 presentaba una distribución geográfica limitada a África occidental y a países con lazos económicos, políticos o culturales con esta región.

Subsiguientes análisis genéticos y estudios de muestras obtenidas de especies de primates no humanos aportaron nuevos indicios sobre el origen de la epidemia de VIH. Mediante secuenciación de ácidos nucleicos, el VIH-1 se puede clasificar en cuatro grupos diferentes: un grupo extenso de virus que se encuentran distribuidos por todo el mundo (M, del inglés *main,* principal), un grupo relativamente pequeño de virus localizados en África central (O, del inglés *other,* otros) y dos pequeños grupos que infectaron a individuos procedentes de África occidental, que se detectaron en menos de 20 casos y se denominaron N (no M, no O) y P. Las reconstrucciones filogenéticas indican que los diferentes grupos del VIH-1 pertenecen a distintas estirpes, cada una de ellas consecuencia de un acontecimiento zoonótico concreto (fig. 386-1), y el VIH-1 M se ha extendido por todo el mundo. Los virus M se encuentran estrechamente relacionados con un virus parecido, el virus de la inmunodeficiencia de los simios, que infecta a ciertos chimpancés (denominado VIS_{cpz}, virus de la inmunodeficiencia de los simios; cpz indica el reservorio animal concreto, *chimpanzee* en inglés). El grupo O se encuentra relacionado principalmente con el VIS que afecta a gorilas y chimpancés. Por el contrario, el VIH-2 está estrechamente relacionado con el VIS_{smm}, un lentivirus que suele infectar al mangabey negro, un simio que habita en África central y occidental, regiones geográficas en que se detectó el VIH-2.

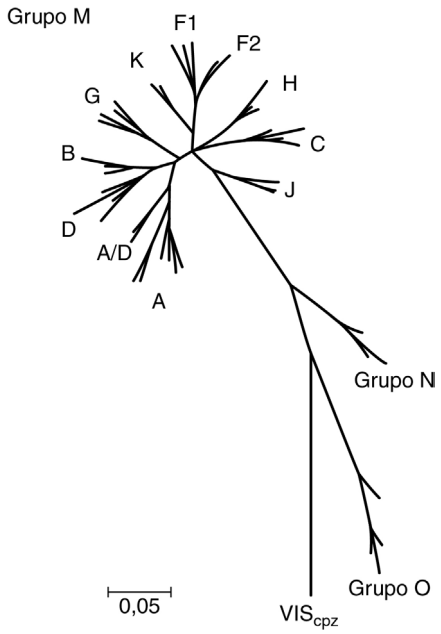

FIGURA 386-1. Relaciones filogenéticas de los grupos y subtipos del VIH-1. Se compararon secuencias de referencia de la TI del VIH para construir árboles genéticos alrededor de la secuencia del antecesor remoto VIS (VIS_{cpz}), que infecta a chimpancés. Los virus del grupo M se disponen en forma de estrella, lo que es compatible con la existencia de un antepasado común. Un ejemplo de secuencias recombinantes (A/D) que contienen porciones de los subtipos progenitores A y D y se clasifican como intermedias entre los subtipos progenitores. Los grupos O y N presentan menor relación con el grupo M, y probablemente proceden de fenómenos zoonóticos diferentes. Marcador = distancia genética que representa el porcentaje de diferencia. (HIV Sequence Database, http://www.hiv.lanl.gov/.)

Los virus del grupo M son los causantes de la inmensa mayoría de las infecciones de los seres humanos y presentan una considerable diversidad, con al menos nueve subtipos denominados desde la A hasta la D, desde la F hasta la H, J y K. El estudio de las relaciones entre sus secuencias de ácidos nucleicos revela una filogenia en forma de «estrella» (v. fig. 386-1), lo que indica que, en general, todas las variantes actuales proceden de un mismo progenitor. El análisis de las secuencias más antiguas que se conocen indica que probablemente la diversificación del VIH se inició muy poco tiempo después de su transmisión desde los reservorios animales. Entre estos subtipos pueden producirse fenómenos de recombinación (v. fig. 386-1, *A/D;* v. más adelante) que dan lugar a virus recombinantes que se clasifican como formas recombinantes circulantes. En las regiones en que circulan tanto el VIH-1 como el VIH-2, especialmente en África occidental, se pueden dar infecciones mixtas.

El VIH se diseminó rápidamente por todo el mundo tras la aparición del sida; mientras que en África se mantuvo una alta diversidad de grupos de virus, el efecto fundacional dio lugar a que en los países ajenos a ese continente se propagara solamente un subtipo o una cantidad limitada de subtipos del virus. En EE. UU., la epidemia la inició el virus de subtipo B; aunque en un principio la introducción del virus se atribuyó a casos individuales aislados, cuidadosos y exhaustivos estudios llevados a cabo posteriormente permitieron demostrar que la epidemia se extendió desde África a EE. UU. a través de Haití. Es importante recalcar el hecho de que en la actualidad los métodos de laboratorio para la detección del VIH identifican *todas* las variantes de VIH-1 y VIH-2. En los individuos procedentes de zonas geográficas especiales, sobre todo de África occidental, es imprescindible identificar el virus exactamente para poder administrar el tratamiento adecuado; el VIH-2 y los VIH-1 pertenecientes al grupo O son intrínsecamente resistentes a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos y a los inhibidores de la fusión.[3] Como la coinfección por VIH-1 y VIH-2 es posible, es ineludible que todos los individuos procedentes de las zonas en las que estos dos virus sean endémicos (especialmente África occidental) sean sometidos a pruebas de detección de VIH-1 *y* VIH-2.

ESTRUCTURA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Estructura y organización del genoma

Como todos los retrovirus, el VIH se replica a través de un ADN intermedio. El virión contiene dos copias de ARN monocatenario de sentido (+) (denominado ARN viral), mientras que las células infectadas de forma estable contienen ADN viral bicatenario integrado en el genoma del huésped (denominado provirus). Como se muestra en la figura 386-4 y en la e-figura 386-1, el ARN viral y el provirus presentan una organización genómica diferente en las regiones no traducidas 3' y 5'. Las regiones no traducidas de cada extremo del genoma contienen una corta repetición terminal, así como secuencias especiales en las regiones 5' (U5) y 3' (U3) que se duplican durante la replicación, lo que da lugar a una secuencia duplicada más larga denominada *repetición terminal larga* en cada extremo del provirus.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El VIH codifica nueve genes cuyos productos son necesarios para funciones estructurales, enzimáticas, reguladoras y neutralizantes de la inmunidad innata (v. e-fig. 386-1). Por convenio, los genes del VIH se designan con letras minúsculas en cursiva (*gag*, *pol*, etc.) y con nombres que hacen referencia aproximada a su función, a su localización en la partícula viral o a algún vestigio histórico de la antigua clasificación de los virus (p. ej., *gag*, «antígeno de grupo», del inglés *group antigen*). Se han descrito genes adicionales que intervienen en la regulación o en la replicación (*tat, rev, vpr*) o en el bloqueo de las respuestas inmunitarias frente al VIH (*vif, vpu, nef*); todos ellos son esenciales para la capacidad infectiva del virus *in vivo*.

Estructura del virión

El virión del VIH contiene productos de los genes virales y componentes celulares esenciales para que la infección se pueda transmitir y se pueda alcanzar el estado de provirus. Los viriones del VIH son partículas aproximadamente esféricas con un diámetro de entre 80 y 120 nm, y están compuestos de un núcleo viral recubierto por una membrana lipídica (fig. 386-2).

El núcleo del virión maduro es una estructura en forma de cono,[4] compuesta de la cápside (CA) p24 del VIH, que alberga componentes necesarios para la replicación: dos copias del ARN genómico del VIH, que se encuentran formando un complejo con la nucleocápside (NC) p6 del VIH; el cebador $ARNt^{lys}$; las enzimas del VIH transcriptasa inversa, proteasa e integrasa, y el Vif del VIH. La cubierta viral procede de la membrana plasmática de la célula huésped y se forma durante el proceso de gemación del virus; contiene las proteínas virales Gp120 (SU) y Gp41 (TM), así como una proteína matriz estructural, MA.

Ciclo de replicación

Fases iniciales de la replicación

Unión y fusión

La replicación viral se inicia mediante el contacto directo entre partículas virales o células infectadas y células susceptibles del huésped (fig. 386-3). Para que la infección se produzca son precisas interacciones específicas y esenciales ejercidas por complejos ternarios de la glucoproteína de superficie Env consistentes en SU sp120 VIH unida de forma no covalente a TM gp41 VIH.[5] La fase de unión depende exclusivamente de SU, que interacciona con dos proteínas diferentes de la superficie celular, un receptor y un correceptor (v. fig. 386-3). El VIH se une inicialmente a CD4, lo que da lugar a un cambio conformacional en Env que facilita la unión al correceptor. Lo más habitual es que las proteínas SU utilicen el receptor de quimiocinas humano de tipo 5 (CCR5) o el receptor de quimiocinas humano de tipo 4 (CXCR4) para infectar las células T $CD4^+$, pero también circulan cepas del virus con tropismo doble CCR5/CXCR4. Aunque la infección viral se puede propagar utilizando CCR5 o CXCR4 como correceptor, es probable que la infección inicial requiera un virus con tropismo por CCR5. Entre los seres humanos hay una importante subpoblación de individuos que poseen un gen de CCR5 mutante y que, en consecuencia, no sintetizan CCR5 funcional. La infección de individuos homocigotos para la mutación de CCR5 es extremadamente rara, lo que sugiere que para que se inicie la infección casi siempre es precisa una interacción con

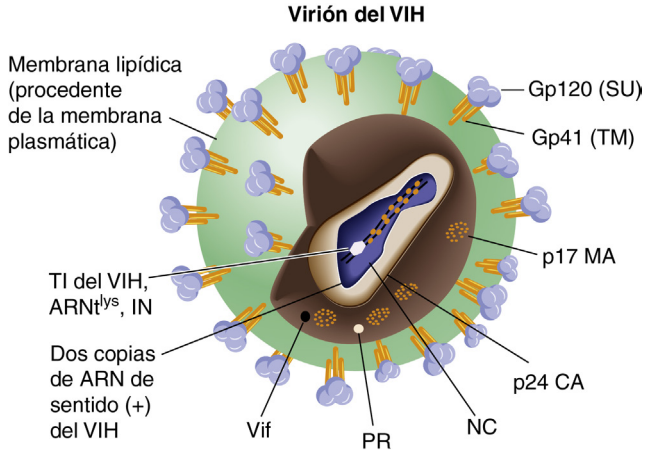

FIGURA 386-2. Virión del VIH. El VIH es un virus recubierto consistente en dos copias de ARN viral de sentido (+) y las enzimas necesarias para la replicación, todo ello contenido en un núcleo viral recubierto de una membrana que procede de la célula infectada, de la que se desprende por gemación.

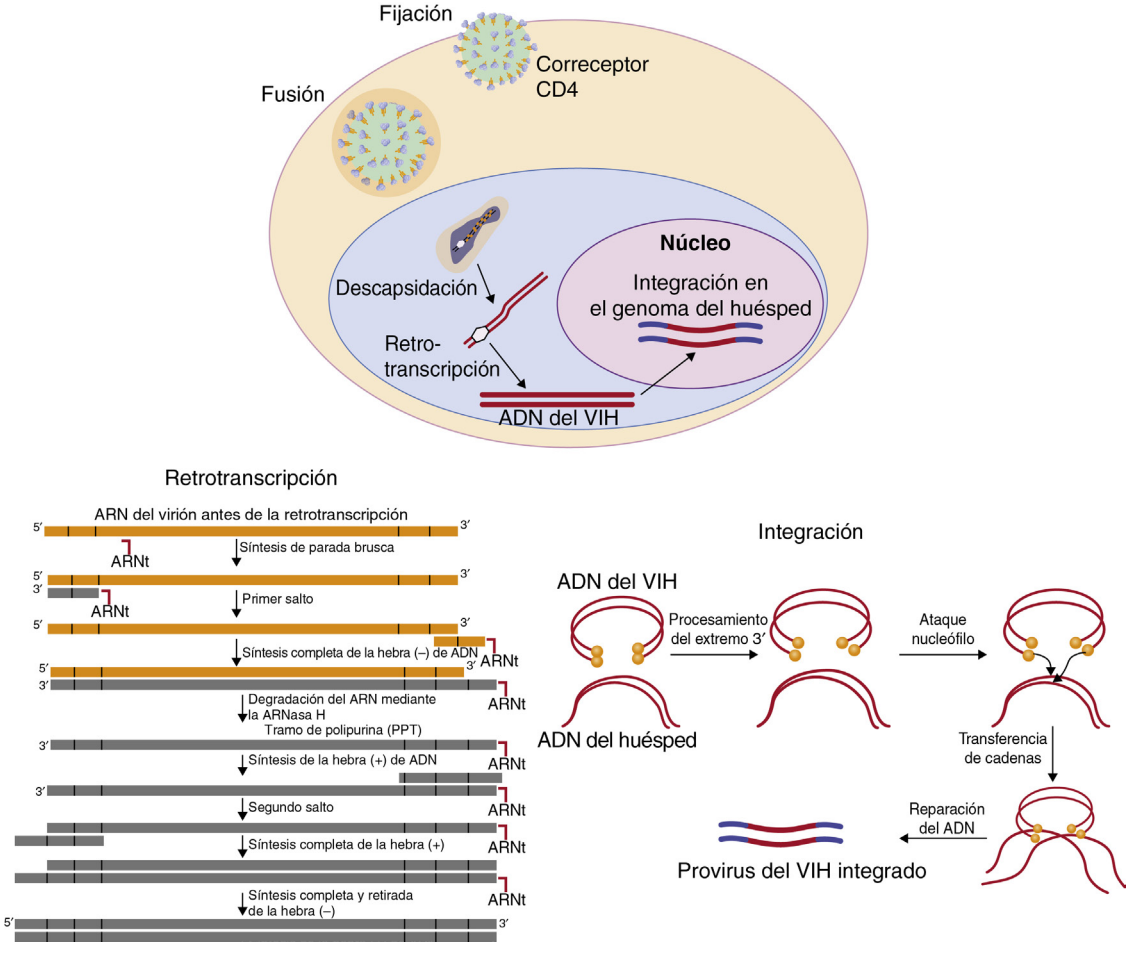

FIGURA 386-3. Las fases iniciales de la replicación del VIH son la fijación, la fusión, la descapsidación, la retrotranscripción y la integración en el genoma del huésped. Se muestran detalles de la retrotranscripción y de la integración.

booksmedicos.org

CCR5. Se ha conseguido inhibir farmacológicamente las interacciones entre SU y sus correceptores, y el inhibidor de correceptores maraviroc ha sido autorizado por la Food and Drug Administration estadounidense y posee una elevada potencia anti-VIH.[6]

La unión a receptor y correceptor induce un cambio conformacional en Gp41, cuya estructura se reorganiza haciéndolo capaz de proporcionar la energía suficiente como para que se produzca la fusión de membranas. La fusión de membranas mediada por TM se puede inhibir utilizando péptidos inhibidores específicos que se unen a Gp41; uno de estos péptidos inhibidores de la fusión, denominado enfuvirtida, se está utilizando en la actualidad en la práctica clínica.

Descapsidación

Tras la penetración del VIH en las células CD4, el núcleo del VIH experimenta un proceso de descapsidación (v. fig. 386-3) a raíz del cual el ácido nucleico del virión se libera en el citoplasma. La descapsidación constituye una de las fases que puede ser inhibida por la actividad antiviral innata del huésped, impidiendo así la infección.[7,8] Existe una proteína inducida por el interferón, TRIM5-α, que puede bloquear la descapsidación de diversos virus mediante sus interacciones con el núcleo viral; desgraciadamente, TRIM5-α no es capaz de frenar al VIH-1 ni al VIH-2. TRIM5-α está sometida a una importante selección genética y está codificada por uno de los genes con mayor velocidad de selección positiva. Los estudios indican que la versión de TRIM5-α presente en la actualidad en los seres humanos pudo haber sido seleccionada en alguna epidemia en que protegió a la especie frente a alguna infección retroviral arcaica. Según este modelo, que puede resumirse en la frase «los generales siempre están luchando en la guerra anterior, especialmente si la ganaron», el TRIM5-α actual habría sido seleccionado en el pasado para combatir una infección retroviral. Lamentablemente, el TRIM5-α actual no es capaz de actuar sobre el VIH, por lo que la descapsidación en las células humanas se produce sin oposición alguna.

Retrotranscripción: replicación del genoma viral

Después de la descapsidación, el VIH dispone los trifosfatos de nucleósido que le van a permitir llevar a cabo la retrotranscripción en el citoplasma (v. fig. 386-3).[9] Las cadenas molde (+) de ARN del VIH forman un complejo con la transcriptasa inversa y un $ARNt^{lys}$ específico que actúa como cebador en el punto específico de unión del cebador (v. e-fig. 386-1), próximo al extremo 5' del ARN molde y del ARN del VIH. La retrotranscripción es un proceso escalonado (v. fig. 386-3) que se inicia con la síntesis de una copia de ADN a partir del genoma de ARN; a continuación, el ARN se separa del complejo ARN-ADN mediante la actividad ARNasa H de la transcriptasa inversa. No todo el ARN se separa del complejo, sino que parte de él queda retenido en una región denominada tramo de polipurina (v. fig. 386-3) y sirve para cebar el siguiente ciclo de síntesis de ADN. Durante la retrotranscripción se producen una serie de transferencias de secuencias, lo que posibilita frecuentes fenómenos de recombinación. La transcriptasa presenta una alta frecuencia de errores y posee una capacidad de edición rudimentaria. En consecuencia, la retrotranscripción da lugar al menos a una mutación por virión sintetizado en cada ciclo de replicación. El ciclo de replicación del VIH, que se estima que dura entre 1 y 2 días, es relativamente corto, y el tamaño de la población replicada, grande. Como consecuencia de esta combinación de síntesis rápida y alta frecuencia de errores, la replicación de una población extensa da lugar a una población genéticamente heterogénea que puede responder rápidamente a las presiones inmunitarias y farmacológicas. Por ello, la rapidez de la replicación, su inexactitud y los fenómenos de recombinación constituyen un determinante de patogenicidad importante del VIH.

La retrotranscripción fue la primera diana terapéutica a la que se dirigió el tratamiento antirretroviral, y se han desarrollado diversos inhibidores directos y alostéricos de la misma. Todos los inhibidores de la retrotranscripción inhiben la síntesis de ADN dependiente de ARN o la síntesis de ADN dependiente de ADN. Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos y nucleótidos son los didesoxinucleótidos correspondientes a los desoxinucleótidos que se deberían ir incorporando al irse copiando el molde, y actúan como terminadores de la cadena impidiendo que la síntesis del ácido nucleico siga su curso. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos se unen a un dominio hidrófobo de la transcriptasa próximo al centro activo, deforman la estructura de la misma e impiden la síntesis del ácido nucleico.

Transporte nuclear e integración

El ADN del VIH recién sintetizado es transportado hasta el núcleo para que se integre en el genoma del huésped. Se ha denominado *intasoma* al complejo formado por la integrasa del VIH, el ADN del VIH recién sintetizado y otras proteínas. En los estudios estructurales se ha puesto de manifiesto un tetrámero de moléculas de integrasa que se une a los extremos del ADN retroviral y los aproxima, preparándolos de esa manera para su integración en el genoma celular mediante un proceso que consta de varias fases (v. fig. 386-3). La integración es una buena diana para el tratamiento antirretroviral, y están siendo utilizados en la actualidad en la práctica clínica inhibidores que impiden que el ADN del VIH sea transferido al genoma del huésped.

Evasión inicial de la inmunidad intracelular: Vif y Vpu

La infección por el VIH desencadena un complejo conjunto de respuestas inmunitarias, y diversos factores virales actúan para contrarrestar la inmunidad innata y adaptativa. Como se ha señalado anteriormente, el VIH es capaz de infectar las células humanas porque el mecanismo inhibidor de la descapsidación mediado por TRIM5-α, eficaz en otros casos, no es capaz de detectar el virus invasor. La infección da lugar a la activación de otros dos genes inducidos por el interferón, la familia APOBEC de enzimas editoras de ácidos nucleicos y BST-2 (teterina). A su vez, el VIH codifica funciones específicas capaces de contrarrestar estos mecanismos antivirales.

La familia APOBEC (enzima editora del ARNm de la apolipoproteína B de tipo polipéptido catalítico) de proteínas inducibles por interferones son enzimas editoras de ácidos nucleicos capaces de catalizar la eliminación del grupo amino de las citosinas integrantes de las moléculas de citidina; durante el proceso de copia, estas citidinas desaminadas se emparejan con la base adenosina, en lugar de con guanina, dando como resultado múltiples mutaciones de G a A, es decir, un proceso de hipermutación que inactiva completamente el virus. En ausencia de factores virales, APOBEC puede ser incorporada en los nuevos viriones. Durante el siguiente ciclo de infección, una vez que el VIH haya penetrado en una célula huésped, APOBEC genera hipermutaciones en los nuevos genomas retrotranscritos del VIH. Para impedir que APOBEC inactive el VIH, el producto de un gen viral, Vif (v. e-fig. 386-1), se une directamente a las proteínas APOBEC y las deriva a las vías de degradación de la ubiquitina. El redireccionamiento de APOBEC hacia su eliminación impidiendo que se incorpore a los viriones neutraliza de una forma muy efectiva esta potente respuesta inmunitaria innata.

Otro producto inducido por el interferón es el antígeno 2 del estroma de la médula ósea (BST-2), denominado también CD317 o teterina. El BST-2 se encuentra anclado a la membrana plasmática por sus extremos amino y carboxilo, y su concentración aumenta durante el proceso de gemación del virión. La teterina es capaz de bloquear el proceso de gemación directamente; los viriones recién liberados por gemación pueden contener en su membrana un extremo de la molécula de teterina, mientras que el otro extremo permanece amarrado a la membrana celular, con lo que la liberación del virus queda bloqueada. Para contrarrestar este mecanismo de defensa del huésped, el VIH codifica la proteína Vpu, que inhibe a la teterina mediante diversos mecanismos, entre los que se encuentran la unión directa a la misma y el redireccionamiento de la proteína hacia el interior de la célula para ser degradada.

Fases finales de la replicación

Transcripción y traducción: utilización de los procesos celulares para equilibrar la síntesis de productos de los genes virales

Una vez establecido el estado proviral, el VIH produce ARN viral y proteínas utilizando factores virales y los mecanismos celulares de transcripción y traducción. Por tanto, el VIH no desmantela el funcionamiento celular para replicarse, sino que aprovecha interacciones específicas entre factores del huésped, lo que le garantiza una abundancia equilibrada de productos de los genes virales.

Transcripción

El provirus integrado se expresa en el contexto de la cromatina del huésped. La porción U3 de la repetición terminal larga del VIH contiene puntos de unión para factores de transcripción comunes en las estirpes linfocítica y macrófago-monocítica, como los puntos a los que se fijan la proteína activadora 1 (AP-1), la proteína de especificidad 1 (SP-1), el factor nuclear kappa B (NF-κB) y el factor nuclear de las células T activadas (NFAT). La presencia del factor de transcripción viral transactivador de la transcripción (Tat)[10,11] estimula notablemente la transcripción mediante su unión a una región activadora específica del ARN, denominada región transactivadora (TAR), y la movilización de factores de transcripción adicionales (fig. 386-4).

Procesamiento postranscripcional

Los retrovirus transcriben todos sus genes a partir de un único promotor. A continuación, la cadena única de ARN del VIH que se forma es procesada de tal manera que se expresen los nueve productos génicos que codifica, y recubierta finalmente por la cápside, dando lugar a viriones que contienen el genoma viral. Para que se produzca ARNm suficiente como para que se expresen todas las proteínas del VIH, el procesamiento del ARN se encuentra regulado estrechamente mediante una eliminación de intrones alternativa y el transporte diferencial del ARN (v. fig. 386-4).

El ARN completo consiste en un ARNm primario con caperuza de aproximadamente 9,2 kb, que experimenta una eliminación de intrones alternativa y da lugar a tres grandes clases de ARN: el ARN íntegro de 9,2 kb, que se encarga de la traducción de *gag/pol;* varios tipos distintos de ARN de 4,5 kb en los que solo se ha eliminado un intrón, cuya misión es traducir *vif, vpr,* y *vpu/env,* y otros ARN de 1,8 kb de los que se han eliminado varios intrones y que traducen *tat, rev,* y *nef.* Estos ARN de 1,8 kb se expresan de forma constitutiva, pero los ARNm de 9,2 y 4,5 kb requieren un sistema de transporte específico para salir del núcleo. El mecanismo de retención en el núcleo no se conoce bien, pero la presencia de secuencias reguladoras cis en *gag/pol* y en *env* promueve la retención nuclear. Para exportar los ARN virales de 9,2 y 4,5 kb, la proteína Rev se une a una región

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

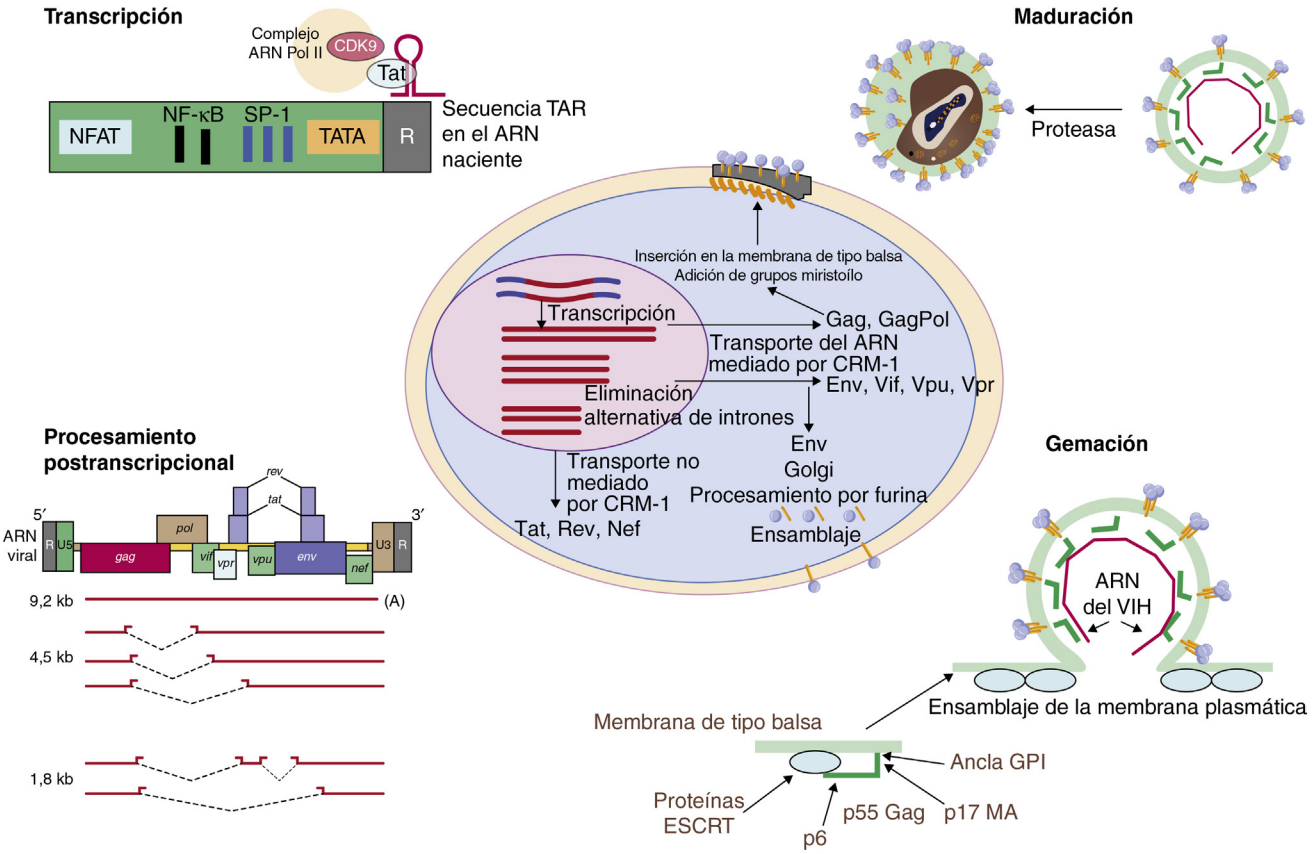

FIGURA 386-4. Fases finales de la replicación del VIH. Tras la formación del provirus se producen la transcripción, el procesamiento postranscripcional, la traducción, el ensamblaje del virus, la gemación y la maduración del virión, todo ello mediante la apropiación de la maquinaria celular.

específica de la porción *env* de dichos ARN, denominada elemento de respuesta a Rev (RRE); el RRE es una secuencia de aproximadamente 240 nucleótidos que se pliega y da lugar a una estructura específica a la que se une Rev. A continuación, el complejo Rev-ARN se sirve del mecanismo transportador CRM-1 nuclear del huésped para sacar el ARN hasta el exterior del núcleo. Por tanto, la explotación de los elementos adecuados del huésped da lugar finalmente a tres tipos de ARNm de 9,2, 4,5, y 1,8 kb.[12]

Traducción del ARNm

Todos los ARNm del VIH son traducidos por los ribosomas, ya sea en el retículo endoplásmico liso o rugoso. La abundancia de algunas de las proteínas del VIH está regulada por mecanismos relacionados con la traducción y por modificaciones postraduccionales mediadas por mecanismos del huésped que son esenciales para la funcionalidad de las proteínas virales.

El ARN del VIH no escindido se empaqueta en la cápside del virión, y también sirve para la síntesis de Gag/Pol. Gag es sintetizada en forma de poliproteína precursora de 55 kDa en cantidades relativamente altas; la proteína Gag presenta sustituyentes miristoílo en posición N, lo que permite a la proteína unirse a membranas celulares. Los productos del gen *pol* se traducen mediante mecanismos de desplazamiento del cuadro de lectura.[13] El desplazamiento del cuadro de lectura es un mecanismo relativamente ineficiente, y la abundancia relativa de los productos enzimáticos del gen *pol* es considerablemente menor que la de las proteínas Gag; de esta manera se controla eficazmente la concentración de enzimas y se favorece la abundancia de proteínas estructurales.

Las proteínas Vpu y Env del VIH se traducen a partir de un ARNm de 4,5 kb con dos cistrones, lo que permite la producción eficiente de ambas proteínas. Al apoderarse Vpu de CD4 mediante interacciones directas proteína-proteína sobre las membranas intracelulares (v. más adelante), se evitan las interacciones CD4-Env que confinarían a Env en el interior celular. Por tanto, la expresión coordinada de Vpu y Env garantiza la expresión eficiente de Env. Env se sintetiza en forma de precursor gp160 de SU y TM, se inserta cotraduccionalmente en el seno de las membranas de retículo endoplásmico rugoso y se glucosila predominantemente en una serie de puntos canónicos de N-glucosilación.

Los ARNm de 1,8 kb resultantes de la eliminación de varios intrones codifican *tat, rev,* y *nef,* y son los primeros que se traducen tras la infección; las proteínas Tat y Rev son transportadas al núcleo, en donde activan la transcripción y el transporte (v. anteriormente). Nef lleva a cabo una serie de funciones citoplásmicas encaminadas a eludir los mecanismos inmunitarios del huésped mediante su unión a CPH-1 y CD4, alejándolos así de las membranas plasmáticas. Así, las moléculas que sirven para señalar al sistema inmunitario en las fases más tempranas del ciclo infeccioso qué células se encuentran infectadas se mantienen alejadas de la superficie de dichas células, lo que facilita la replicación del virus.

Transporte y ensamblaje de los componentes del virión: un elegante baile

Las últimas fases de la replicación del virus son complejas, pero la disección de cada uno de los pasos individuales ha permitido identificar una serie de interacciones críticas entre el huésped y los componentes del virión, abriendo nuevas perspectivas para el desarrollo de tratamientos eficaces.

Las proteínas y el ARN del virión del VIH se desplazan hasta la membrana plasmática, en donde tiene lugar el ensamblaje del virión. Los precursores poliproteicos nacientes de Gag y GagPol experimentan modificaciones cotraduccionales que dirigen a Gag hacia las membranas.[14] Gag tiene capacidad de ensamblaje intrínseca, pero, para que el núcleo del virión se organice correctamente en forma de matriz hexagonal desde el principio, es necesaria la incorporación del ARN del virión y de factores adicionales. El ARN del virión se dimeriza, debido en gran parte a interacciones ARN-ARN directas que requieren secuencias especiales de ARN en la región 5' del genoma denominadas secuencias psi (ψ), que garantizan que solo se incorpore ARN intacto, sin intrones eliminados. La poliproteína precursora Gag se puede unir directamente al ARN del VIH, lo que constituye un posible mecanismo de transporte hacia la membrana celular. Gag se acumula también en microdominios especializados de la membrana ricos en fosfolípidos saturados de esfingomielina y colesterol típico de balsas lipídicas, y se une a componentes de los complejos de ordenación endosómicos necesarios para la vía de transporte (ESCRT; v. fig. 386-4). Normalmente, la actividad de la vía ESCRT consiste en la remodelación intracelular de la membrana y en la realización de procesos de escisión necesarios para cuestiones como la biogénesis de los orgánulos, la formación de lisosomas y la citocinesis; al desplazar ESCRT hacia los lugares de ensamblaje del VIH en la membrana plasmática, el VIH explota una maquinaria altamente especializada para la gemación. Hay estudios muy elegantes sobre la transmisión del VIH que sugieren que estos procesos también pueden intervenir en la transmisión del virus de célula a célula, a través de «sinapsis virales», zonas especiales de contacto entre células.

Durante el proceso de gemación, el VIH experimenta varios pasos de maduración, entre los que se encuentra el procesamiento proteolítico de las proteínas precursoras Gag y GagPol por parte de la proteasa del VIH (v. fig. 386-4). La proteasa forma parte del precursor GagPol, cataliza su propia escisión y, a continuación, divide Gag y GagPol en sus proteínas componentes. Este procesamiento es esencial para que el virus adquiera infectividad, por lo que los inhibidores de la proteasa son fármacos altamente eficaces para el tratamiento de la infección por VIH. Durante el procesamiento, la matriz del núcleo se empieza a doblar como consecuencia de la introducción de pentámeros de CA en posiciones críticas de la estructura hexagonal, con lo que se forma un cono de tipo fulereno en cuyo interior se encapsidan los dímeros ARN-ARNt^{lys} del VIH y las enzimas del mismo. La escisión proteolítica en la

booksmedicos.org

posición CA-SP1 es un paso crítico; el desarrollo de inhibidores de la maduración que bloquean esta escisión mediante su unión a Gag, en lugar de inhibiendo la proteasa, constituye una nueva forma de abordar el tratamiento farmacológico de la infección.

La glucoproteína precursora de Env del VIH es procesada por una proteasa celular de tipo furina y da lugar a los productos finales gp120 (SU) y gp41, que son derivados a las membranas plasmáticas a través de las membranas de Golgi y post-Golgi. Como el receptor celular CD4 también es procesado mediante mecanismos parecidos, la unión intracelular de Env y CD4 impide eficazmente que Env alcance la superficie celular. La proteína Vpu del VIH, que se une directamente a CD4 y lo redirige hacia las vías de degradación proteolítica, incrementa, por tanto, la proporción de Env que alcanza la superficie celular y los puntos de gemación del VIH.

RESUMEN

Al completar su ciclo infeccioso, el VIH ha producido progenie suficiente para el siguiente ciclo de infección, ha obstaculizado las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas, y ha establecido el estado proviral en la célula infectada. Pese a los múltiples mecanismos de evasión inmunitaria, la mayoría de las células infectadas (> 99,9%) mueren 1 o 2 días después de la infección. Por ello, el virus dispone de un período de tiempo sorprendentemente corto para explotar las vías metabólicas celulares y conseguir replicarse mientras las células se van destruyendo. Unas pocas células sobreviven a la infección y persisten durante períodos prolongados de tiempo. En consecuencia, los tratamientos antirretrovirales actuales dirigidos contra los pasos activos de la replicación del VIH no consiguen erradicar la infección por el virus. Los mecanismos de persistencia siguen sin conocerse bien, pero es probable que en ellos se encuentren implicados factores transcripcionales e inmunológicos.[15] Se hacen precisas nuevas investigaciones para determinar cuáles son los mecanismos de persistencia y para poder diseñar nuevas estrategias para la curación de la infección por el VIH.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

387

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

CARLOS DEL RIO Y MYRON S. COHEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Han transcurrido más de 30 años desde que se detectó el primer caso de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y desde entonces la pandemia se ha extendido por todo el mundo y han resultado infectadas más de 70.000.000 de personas, de las que aproximadamente 35.000.000 han fallecido como consecuencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Los esfuerzos para prevenir el VIH han sido prioritarios desde que se supo que el virus era el causante del sida, como se ilustra en la figura 387-1. Es probable que las intervenciones conductuales dirigidas a personas no infectadas por el VIH hayan influido en la disminución de la incidencia en algunos países que refleja el United Nations Program in HIV/AIDS (UNAIDS) en su informe de 2012; no obstante, se siguen produciendo aproximadamente 2,7 millones de nuevas infecciones anualmente, y la incidencia del VIH en los grupos de riesgo más alto se ha reducido poco. En los últimos años se han conseguido algunos éxitos con novedosas estrategias preventivas cuya eficacia se ha demostrado mediante ensayos clínicos y que se encuentran actualmente en fase de implementación,[1] lo que ha hecho al presidente Obama augurar unas futuras «generaciones libres de sida». En este capítulo se estudiarán detalladamente las estrategias para la prevención de la infección por el VIH que pueden resultar útiles en la práctica clínica.

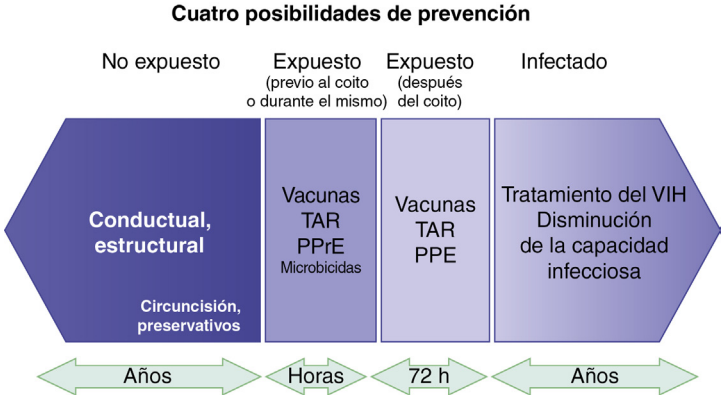

FIGURA 387-1. Posibilidades para prevenir el VIH. PPE = profilaxis postexposición; PPrE = profilaxis preexposición; TAR = tratamiento antirretroviral. (Modificado de Cohen MS. Recent developments in HIV prevention. *AIDS* 2008, Abstract TUPL0102.)

MODOS DE TRANSMISIÓN Y PREVENCIÓN

Transmisión sexual

La principal vía de transmisión del VIH en el mundo son las relaciones sexuales. Sin embargo, la distribución geográfica de los casos atribuibles a transmisión homosexual y heterosexual presenta una destacable variabilidad. En EE. UU., la mayoría de los casos de transmisión sexual del VIH afectan a hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HRSH), mientras que la transmisión heterosexual es causa de un número más pequeño de nuevas infecciones, excepto entre las mujeres. No obstante, las relaciones heterosexuales son la principal causa de transmisión a nivel mundial, y son la vía más importante de contagio de la enfermedad en África. La transmisión sexual del VIH es relativamente ineficaz, pero hay factores biológicos y conductuales de los que depende en gran medida que la transmisión se produzca o no en una determinada relación sexual. En concreto, la coexistencia de enfermedades de transmisión sexual (ETS) clásicas (especialmente las que producen úlceras genitales, como la causada por el virus herpes simple) aumenta enormemente la capacidad infectiva del virus y la susceptibilidad del individuo. Las ETS aumentan la concentración del VIH en las secreciones genitales, lo que incrementa a su vez la probabilidad de transmisión.

Se ha estimado que el riesgo de adquirir la infección por el VIH en cada coito vaginal sin protección es del 5 por 10.000, frente a un 50 por 10.000 en los receptores en el coito anal sin protección. No obstante, el riesgo no es fijo y depende del estadio en que se encuentre la infección y de otros cofactores amplificadores. El riesgo de transmisión del VIH es máximo en las personas infectadas recientemente y en las infecciones avanzadas (fig. 387-2), lo que demuestra que la concentración viral en las secreciones genitales es el factor predictor más importante en lo relativo al riesgo de transmisión.

Estrategias preventivas

Las estrategias tradicionales para la prevención de la transmisión sexual del VIH se han centrado en promover la abstinencia, reducir los comportamientos sexuales peligrosos (especialmente las relaciones anales sin preservativo y la promiscuidad), fomentar la utilización adecuada de preservativos y tratar las ETS. Estas intervenciones van dirigidas especialmente a las personas no infectadas por el VIH.

En situaciones en que se decida entablar una relación sexual con una pareja infectada o cuya situación con respecto al VIH no se conozca, las prácticas sexuales que se lleven a cabo deben ser seguras («sexo seguro»). Se ha comprobado que la utilización habitual de preservativos de látex es eficaz para la prevención de la transmisión del VIH, tanto a nivel individual como poblacional. Los preservativos deben ser de látex y deben ser

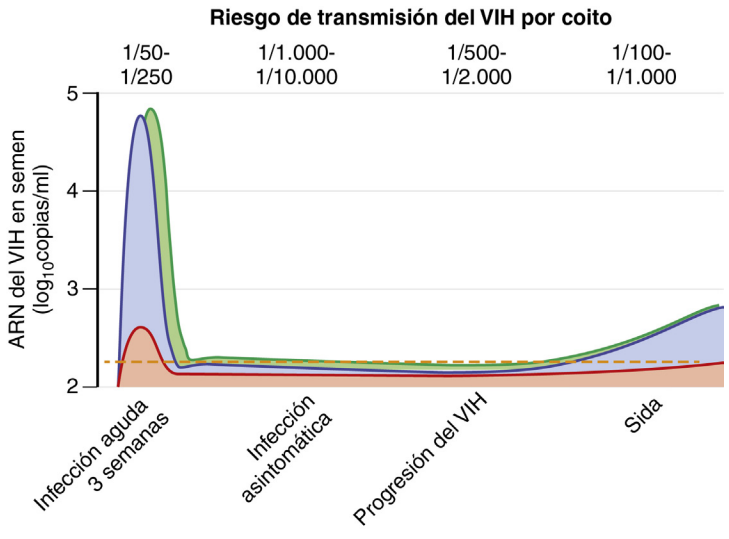

FIGURA 387-2. Predicción de la eficacia de la transmisión del VIH según la concentración del virus en el tracto genital. Probabilidad de la transmisión del VIH de hombre a mujer en cada coito, en función del estadio de la enfermedad en que se encuentre el caso índice. La línea de trazos indica el posible umbral para la transmisión del VIH; la roja, el efecto teórico de una intervención biológica diseñada para reducir la excreción de virus; la azul, la distribución prevista de la concentración del virus en semen en hombres a lo largo del tiempo. (Modificado de Cohen MS, Pilcher CD. Amplified HIV transmission and new approaches to HIV prevention. *J Infect Dis.* 2005;191:1391-1393.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

posición CA-SP1 es un paso crítico; el desarrollo de inhibidores de la maduración que bloquean esta escisión mediante su unión a Gag, en lugar de inhibiendo la proteasa, constituye una nueva forma de abordar el tratamiento farmacológico de la infección.

La glucoproteína precursora de Env del VIH es procesada por una proteasa celular de tipo furina y da lugar a los productos finales gp120 (SU) y gp41, que son derivados a las membranas plasmáticas a través de las membranas de Golgi y post-Golgi. Como el receptor celular CD4 también es procesado mediante mecanismos parecidos, la unión intracelular de Env y CD4 impide eficazmente que Env alcance la superficie celular. La proteína Vpu del VIH, que se une directamente a CD4 y lo redirige hacia las vías de degradación proteolítica, incrementa, por tanto, la proporción de Env que alcanza la superficie celular y los puntos de gemación del VIH.

RESUMEN

Al completar su ciclo infeccioso, el VIH ha producido progenie suficiente para el siguiente ciclo de infección, ha obstaculizado las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas, y ha establecido el estado proviral en la célula infectada. Pese a los múltiples mecanismos de evasión inmunitaria, la mayoría de las células infectadas (> 99,9%) mueren 1 o 2 días después de la infección. Por ello, el virus dispone de un período de tiempo sorprendentemente corto para explotar las vías metabólicas celulares y conseguir replicarse mientras las células se van destruyendo. Unas pocas células sobreviven a la infección y persisten durante períodos prolongados de tiempo. En consecuencia, los tratamientos antirretrovirales actuales dirigidos contra los pasos activos de la replicación del VIH no consiguen erradicar la infección por el virus. Los mecanismos de persistencia siguen sin conocerse bien, pero es probable que en ellos se encuentren implicados factores transcripcionales e inmunológicos.[15] Se hacen precisas nuevas investigaciones para determinar cuáles son los mecanismos de persistencia y para poder diseñar nuevas estrategias para la curación de la infección por el VIH.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

387

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

CARLOS DEL RIO Y MYRON S. COHEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Han transcurrido más de 30 años desde que se detectó el primer caso de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y desde entonces la pandemia se ha extendido por todo el mundo y han resultado infectadas más de 70.000.000 de personas, de las que aproximadamente 35.000.000 han fallecido como consecuencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Los esfuerzos para prevenir el VIH han sido prioritarios desde que se supo que el virus era el causante del sida, como se ilustra en la figura 387-1. Es probable que las intervenciones conductuales dirigidas a personas no infectadas por el VIH hayan influido en la disminución de la incidencia en algunos países que refleja el United Nations Program in HIV/AIDS (UNAIDS) en su informe de 2012; no obstante, se siguen produciendo aproximadamente 2,7 millones de nuevas infecciones anualmente, y la incidencia del VIH en los grupos de riesgo más alto se ha reducido poco. En los últimos años se han conseguido algunos éxitos con novedosas estrategias preventivas cuya eficacia se ha demostrado mediante ensayos clínicos y que se encuentran actualmente en fase de implementación,[1] lo que ha hecho al presidente Obama augurar unas futuras «generaciones libres de sida». En este capítulo se estudiarán detalladamente las estrategias para la prevención de la infección por el VIH que pueden resultar útiles en la práctica clínica.

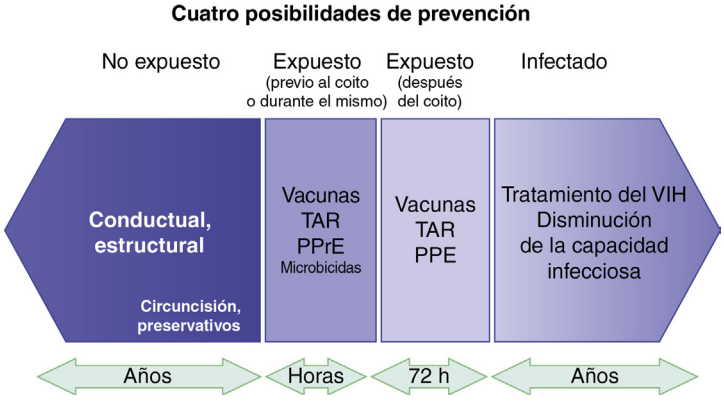

FIGURA 387-1. Posibilidades para prevenir el VIH. PPE = profilaxis postexposición; PPrE = profilaxis preexposición; TAR = tratamiento antirretroviral. (Modificado de Cohen MS. Recent developments in HIV prevention. *AIDS* 2008, Abstract TUPL0102.)

MODOS DE TRANSMISIÓN Y PREVENCIÓN

Transmisión sexual

La principal vía de transmisión del VIH en el mundo son las relaciones sexuales. Sin embargo, la distribución geográfica de los casos atribuibles a transmisión homosexual y heterosexual presenta una destacable variabilidad. En EE. UU., la mayoría de los casos de transmisión sexual del VIH afectan a hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HRSH), mientras que la transmisión heterosexual es causa de un número más pequeño de nuevas infecciones, excepto entre las mujeres. No obstante, las relaciones heterosexuales son la principal causa de transmisión a nivel mundial, y son la vía más importante de contagio de la enfermedad en África. La transmisión sexual del VIH es relativamente ineficaz, pero hay factores biológicos y conductuales de los que depende en gran medida que la transmisión se produzca o no en una determinada relación sexual. En concreto, la coexistencia de enfermedades de transmisión sexual (ETS) clásicas (especialmente las que producen úlceras genitales, como la causada por el virus herpes simple) aumenta enormemente la capacidad infectiva del virus y la susceptibilidad del individuo. Las ETS aumentan la concentración del VIH en las secreciones genitales, lo que incrementa a su vez la probabilidad de transmisión.

Se ha estimado que el riesgo de adquirir la infección por el VIH en cada coito vaginal sin protección es del 5 por 10.000, frente a un 50 por 10.000 en los receptores en el coito anal sin protección. No obstante, el riesgo no es fijo y depende del estadio en que se encuentre la infección y de otros cofactores amplificadores. El riesgo de transmisión del VIH es máximo en las personas infectadas recientemente y en las infecciones avanzadas (fig. 387-2), lo que demuestra que la concentración viral en las secreciones genitales es el factor predictor más importante en lo relativo al riesgo de transmisión.

Estrategias preventivas

Las estrategias tradicionales para la prevención de la transmisión sexual del VIH se han centrado en promover la abstinencia, reducir los comportamientos sexuales peligrosos (especialmente las relaciones anales sin preservativo y la promiscuidad), fomentar la utilización adecuada de preservativos y tratar las ETS. Estas intervenciones van dirigidas especialmente a las personas no infectadas por el VIH.

En situaciones en que se decida entablar una relación sexual con una pareja infectada o cuya situación con respecto al VIH no se conozca, las prácticas sexuales que se lleven a cabo deben ser seguras («sexo seguro»). Se ha comprobado que la utilización habitual de preservativos de látex es eficaz para la prevención de la transmisión del VIH, tanto a nivel individual como poblacional. Los preservativos deben ser de látex y deben ser

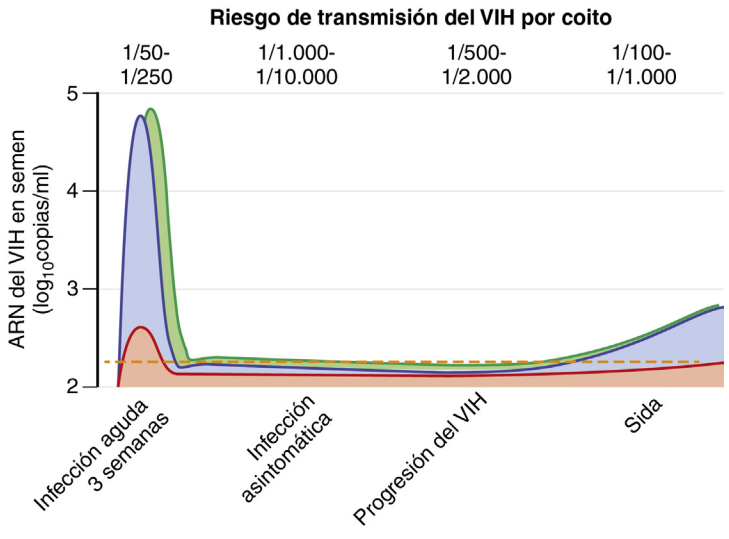

FIGURA 387-2. Predicción de la eficacia de la transmisión del VIH según la concentración del virus en el tracto genital. Probabilidad de la transmisión del VIH de hombre a mujer en cada coito, en función del estadio de la enfermedad en que se encuentre el caso índice. La línea de trazos indica el posible umbral para la transmisión del VIH; la roja, el efecto teórico de una intervención biológica diseñada para reducir la excreción de virus; la azul, la distribución prevista de la concentración del virus en semen en hombres a lo largo del tiempo. (Modificado de Cohen MS, Pilcher CD. Amplified HIV transmission and new approaches to HIV prevention. *J Infect Dis.* 2005;191:1391-1393.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

usados adecuadamente. Los preservativos de piel natural no se deben utilizar, ya que no previenen la transmisión del VIH. Los lubricantes derivados del petróleo facilitan la ruptura de los preservativos de látex, por lo que su uso se debe evitar. En caso de ser necesario, se deben utilizar lubricantes de naturaleza acuosa, como la gelatina K-Y.

Se ha estimado que la eficacia de los preservativos para la prevención de la transmisión heterosexual del VIH es del 87%, pero puede que sea solamente del 60% o que alcance hasta el 96%. La menor eficacia de los preservativos en las relaciones anales se debe probablemente a que la frecuencia de ruptura o deslizamiento de los mismos es considerablemente mayor que en el caso de las relaciones vaginales. La circuncisión constituye una medida alternativa para proteger a los hombres de la infección por el VIH. Tres estudios clínicos aleatorizados han puesto de manifiesto el efecto protector de la circuncisión en los hombres, y se ha observado una reducción de la transmisión a través de relaciones heterosexuales de aproximadamente un 60%, con una mayor disminución de la infección por el VIH a lo largo del tiempo. Sin embargo, este efecto beneficioso no se ha podido constatar en el caso de HRSH.

El tratamiento antirretroviral puede condicionar la capacidad infecciosa del virus y, consiguientemente, el riesgo de transmisión mediante contacto sexual. En el estudio HPTN 052, la instauración precoz del tratamiento antirretroviral en pacientes infectados con el VIH con recuentos de células CD4 comprendidos entre 350 y 550/μl redujo en un 96% la transmisión sexual del VIH-1.[A1] Hay estudios observacionales que sugieren que una utilización más amplia del tratamiento antirretroviral en una población puede reducir la incidencia del VIH en la misma. Los fármacos antirretrovirales también son eficaces para prevenir el contagio del VIH administrados como profilaxis previa a la exposición (PPrE) a individuos no infectados que presenten riesgo de contagio. En un estudio aleatorizado, la administración diaria de tenofovir y emtricitabina en formulación única como PPrE a HRSH redujo un 44% el riesgo de infección por el VIH.[A2] En otros estudios en que se utilizaron tenofovir y emtricitabina se observaron disminuciones de hasta dos terceras partes en el número de infecciones,[2] aunque estos hallazgos han diferido entre unos y otros estudios debido al distinto grado de cumplimiento terapéutico.[A3-A5] A la luz de estos estudios, en 2013, la Food and Drug Administration estadounidense autorizó la utilización del tenofovir y la emtricitabina en formulación única como profilaxis previa a la exposición para la prevención de la transmisión sexual del VIH. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) han publicado directrices dirigidas al personal médico sobre la profilaxis con fármacos antirretrovirales previa a la exposición para la prevención de la infección por el VIH en EE. UU.[3] De la misma manera, con un gel vaginal que contiene tenofovir se ha conseguido una reducción del 39% del riesgo de infección con el VIH en las mujeres, si bien dicho gel no está disponible comercialmente.[A6] Además, los antirretrovirales se pueden administrar después de la exposición para prevenir la transmisión del VIH (profilaxis postexposición [PPE]). Los CDC y algunas organizaciones profesionales han publicado directrices relativas a la profilaxis con antirretrovirales tras el contacto con el VIH por motivos sexuales, inyección de drogas o cualquier otra causa de índole extralaboral.[4] En estas directrices se recomienda que las personas que se hayan expuesto en un entorno extralaboral a sangre, secreciones genitales o cualquier otro líquido corporal potencialmente infectado procedente de personas infectadas por el VIH soliciten asistencia médica antes de que transcurran 72 h después de la exposición y sean sometidas a un ciclo de 28 días de tratamiento con fármacos antirretrovirales.

Transmisión en usuarios de drogas por vía parenteral

La causa principal de transmisión del VIH en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) es la utilización compartida de agujas y jeringas. El rito de compartir el material de inyección es una costumbre muy extendida entre estos consumidores de drogas, y se ve reforzado por las circunstancias culturales, económicas y legales propias de esta comunidad. El riesgo de transmisión del VIH es máximo en individuos que comparten agujas y utilizan drogas que se inyectan con más frecuencia, como la cocaína o las metanfetaminas.

Estrategias preventivas

La mejor manera de prevenir la transmisión del VIH entre los usuarios de drogas por vía parenteral es que estos dejen de inyectarse drogas. Los programas educativos que más posibilidades tienen de reducir el consumo de drogas son los que están bien enfocados culturalmente y dirigidos a personas jóvenes. Lo mejor es facilitar el acceso a los centros para el tratamiento de adictos a drogas por vía parenteral. No obstante, en EE. UU., aproximadamente el 80% de las personas que se inyectan drogas de forma activa no se encuentran inmersos en programas de desintoxicación, ya sea por su propia voluntad o porque no dispongan de centros de tratamiento adecuados a los que acudir. Para estos consumidores de drogas que rechazan la asistencia médica o que no disponen de ella, la mejor estrategia para prevenir la infección por el VIH es evitar el uso compartido de jeringas y, en general, de toda la parafernalia asociada a la administración de drogas. En algunas comunidades se han llevado a cabo programas para proporcionar agujas y jeringas de forma gratuita a los usuarios de drogas por vía parenteral, y existen datos que indican claramente que estos programas, cuando se implementan correctamente, reducen la transmisión del VIH sin provocar al mismo tiempo un aumento en el consumo de drogas por parte de los participantes. En lugares en que no se disponga de agujas y jeringas, estas se deben limpiar después de cada inyección, preferiblemente con sustancias con capacidad para destruir virus que se puedan conseguir con facilidad, como lejía diluida al 1:10. Al igual que en el caso de la transmisión sexual, datos obtenidos en Vancouver (Canadá) indican que el tratamiento antirretroviral de los usuarios de drogas por vía parenteral reduce la incidencia del VIH entre los mismos. Más recientemente se ha llevado a cabo en Tailandia un estudio controlado y aleatorizado en usuarios de drogas por vía parenteral en el que se ha observado una reducción del 49% de contagios del VIH tras la administración de tenofovir como PPrE. En consecuencia, los CDC han publicado unas recomendaciones en las que aconsejan la PPrE entre usuarios de drogas por vía parenteral, pero utilizando tenofovir y emtricitabina en formulación única en lugar de tenofovir únicamente como pauta preferible en estos individuos.[5] En cualquier caso, esta es una indicación que aún no ha sido autorizada oficialmente.

Transmisión a través de derivados sanguíneos y otros tejidos

El VIH se ha transmitido mediante la transfusión de sangre y derivados sanguíneos (sangre entera, plasma fresco congelado, concentrados de eritrocitos, crioprecipitados, factores de coagulación y plaquetas) procedentes de un donante único. El riesgo de contraer la infección por el VIH a través de transfusiones de sangre o productos sanguíneos se ha reducido hasta alrededor de 1 entre 2.135.000, tras generalizarse la exclusión confidencial de donantes, así como la implantación del cribado de anticuerpos en 1985, de las determinaciones de anticuerpos frente al VIH-2 y el antígeno p24 en 1996, y de las pruebas de detección de ácidos nucleicos en 2002. También se han descrito casos de transmisión del VIH tras trasplantes de hígado, corazón, riñón, páncreas, hueso y, tal vez, piel. Por el contrario, no se han asociado a la transmisión los trasplantes de tejidos relativamente poco vascularizados, como córneas y tejidos procesados.

Estrategias preventivas

La implantación en 1985 de la determinación de anticuerpos frente al VIH en sangre y derivados sanguíneos procedentes de donantes dio lugar a una reducción espectacular de la incidencia de transmisiones asociadas a transfusiones. Esta práctica, combinada con la autorrenuncia a la donación y con la detección de ácidos nucleicos, ha hecho que las reservas de sangre estén exentas de VIH prácticamente en su totalidad en casi todos los países del mundo. La transmisión a través de crioprecipitados y de concentrados de factores de coagulación se ha eliminado mediante la inactivación térmica del virus. Otros productos, como los preparados de inmunoglobulinas y las vacunas de la hepatitis B, se obtienen mediante procesos de fraccionamiento que elimina el VIH, por lo que nunca se han asociado a la transmisión del VIH. Los donantes de órganos y tejidos deben ser estudiados y sometidos a un cribado serológico de forma análoga a la que se aplica en el caso de donantes de sangre. Además, las donaciones de semen y de hueso por parte de personas vivas se pueden mantener en cuarentena hasta que las pruebas de laboratorio hayan descartado definitivamente la posibilidad de seroconversión tardía del donante.

Transmisión a profesionales de la salud

Se han llevado a cabo detallados estudios del riesgo asociado a exposiciones específicas del personal sanitario, como punciones accidentales o contacto con superficies mucosas, y se ha demostrado que el riesgo de transmisión en el entorno laboral es bajo. Se ha sometido a un cuidadoso seguimiento de forma prospectiva a más de 3.628 profesionales sanitarios en 10 centros sanitarios con una alta incidencia de VIH. El riesgo total de seroconversión tras una punción percutánea accidental con material que había estado en contacto con una fuente infectada con el VIH resultó ser del 0,3% por exposición. En un estudio retrospectivo llevado a cabo por los CDC se observó que el riesgo de transmisión del VIH al personal sanitario aumenta cuando el dispositivo que origina la lesión está visiblemente contaminado con sangre, cuando se ha insertado previamente en una vena o arteria, cuando la herida es profunda o cuando el paciente infectado originalmente fallece antes de que transcurran 2 meses tras la exposición. La exposición de membranas mucosas a sangre infectada con el VIH ha dado lugar a seroconversiones solo en raras ocasiones, y se estima que el riesgo de transmisión en este caso es del 0,09% por exposición.

Estrategias preventivas

En agosto de 1987, los CDC publicaron unas directrices en las que recomendaban que los principios de las «precauciones universales» se implementasen en todos los ámbitos sanitarios para evitar dentro de lo posible el contacto de los profesionales sanitarios con sangre y líquidos corporales que pudieran estar contaminados con patógenos sanguíneos como el VIH. Las precauciones universales se basan en el principio de que cualquier paciente puede ser portador sanguíneo de agentes infecciosos y en que puede ser difícil, si no imposible, distinguir a los que están infectados de los que no lo están. Todas las muestras que contengan sangre o líquidos sanguinolentos procedentes de *cualquier* paciente deben ser consideradas peligrosas y manejadas como tal. Las precauciones universales previenen la transmisión de muchas enfermedades infecciosas, además de la del VIH.

La utilización de batas, protección ocular y mascarillas no suele ser necesaria, excepto en circunstancias en que se prevea que se pueden producir salpicaduras de líquidos que contengan sangre. Los profesionales sanitarios con erosiones cutáneas, heridas abiertas o dermatitis activa deben evitar entrar en contacto directo con el

booksmedicos.org

paciente y no deben manejar equipos ni materiales contaminados. El manejo de instrumentos cortantes o punzantes constituye el principal riesgo de transmisión del VIH a los profesionales sanitarios. Aunque al manejar estos instrumentos es inevitable que en algunas ocasiones se produzcan heridas, el número de estas se puede reducir sustancialmente si se respeta la recomendación de adoptar siempre precauciones universales. Antes de utilizar un instrumento cortante o punzante se debe tener decidido dónde se desechará después de usarlo. En todos los lugares en que se atienda a pacientes debe haber disponibles recipientes resistentes a la perforación, cuya ubicación debe ser comprobada por el profesional sanitario *antes* de utilizar el instrumento peligroso. Estos contenedores deben ser revisados con frecuencia, sin permitir que se llenen en exceso. Las agujas usadas nunca se deben manipular, doblar, romper o volver a encapsular. La reencapsulación de agujas es la maniobra que da lugar a mayor número de punciones accidentales. Se han desarrollado sistemas, como las agujas con funda protectora, que no dependen del cumplimiento de las recomendaciones por parte del personal sanitario y que también han contribuido de forma importante en la reducción del riesgo de punción accidental.

Los fármacos antirretrovirales también se utilizan para la PPE en el caso de los trabajadores sanitarios. Un estudio de casos y controles indica que el riesgo de seroconversión frente al VIH tras una exposición ocupacional se reduce aproximadamente en un 81% cuando se utiliza zidovudina en monoterapia. En recomendaciones posteriores sobre el manejo de las exposiciones ocupacionales al VIH se han incorporado los nuevos fármacos antirretrovirales, así como la estratificación según el tipo de exposición. En 2013, los CDC publicaron unas recomendaciones revisadas acerca de la utilización de la PPE tras el contacto con el VIH de los profesionales sanitarios.[6] Los elementos esenciales tras la exposición de un trabajador por punción accidental o a través de mucosas son una evaluación adecuada del donante (paciente) y del receptor (profesional sanitario) en el momento de la exposición, el asesoramiento al trabajador y el seguimiento mediante la realización de pruebas de detección del VIH. Ya no se considera necesario determinar la gravedad de la exposición para decidir el número de fármacos antirretrovirales que se utilizarán; ahora se recomienda utilizar una pauta con tres o más fármacos, y la preferida es la de tenofovir/emtricitabina en formulación única asociados a raltegravir. El tratamiento antirretroviral para la PPE se debe iniciar dentro de las primeras 72 h tras la exposición y prolongarse durante 4 semanas. El Public Health Service estadounidense dispone de la línea telefónica National Clinicians' Post-Exposure Prophylaxis Hotline (PEPline), en donde se puede obtener asesoramiento por parte de expertos acerca de las medidas que se deben adoptar en casos de exposición al VIH de profesionales sanitarios. El número de la PEPline es 1-888-448-4911, y se puede acceder también a través de Internet en la dirección http://www.ucsf.edu/hivcntr/Hotlines/PEPline.

INTERVENCIONES PREVENTIVAS EN INDIVIDUOS INFECTADOS

La administración de tratamiento antirretroviral a individuos infectados por el VIH reduce el riesgo de transmisión en más de un 96%, por lo que la supresión de la replicación del VIH hasta niveles indetectables es la intervención más eficaz para reducir el riesgo de transmisión del virus por parte de una persona infectada. En consecuencia, las directrices actuales sobre tratamiento antirretroviral del Department of Health and Human Services estadounidense recomiendan iniciar el tratamiento antirretroviral independientemente del resultado del recuento de células CD4, así como la monitorización de la carga viral para constatar la supresión viral.

Además, los CDC, la Health Resources and Services Administration, los National Institutes of Health y la Infectious Diseases Society of America han publicado recomendaciones conjuntas para incorporar la prevención del VIH al entorno médico en que se tratan estas infecciones. Estas directrices dan prioridad a cuatro aspectos: 1) la detección sistemática de comportamientos de riesgo y de ETS; 2) proporcionar información general y personalizada acerca de la formas de reducir el riesgo al mínimo; 3) cuando esté indicado, derivar a los pacientes a servicios en que el riesgo pueda ser reducido (p. ej., centros de desintoxicación), y 4) garantizar que los pacientes sean bien asesorados y dispongan de servicios de referencia a los que acudir. Las personas infectadas por el VIH deben ser sometidas a seguimiento sistemático para la detección de ETS y ser tratadas en caso de que sea necesario. En sus directrices para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual publicadas en el año 2010, los CDC recomiendan que todos los pacientes diagnosticados por primera vez de infección por el VIH sean estudiados para comprobar si padecen gonorrea, infección por clamidias, hepatitis B o C, y sífilis. Este cribado de ETS curables (gonorrea, infección por clamidias, sífilis) se debe llevar a cabo anualmente en los pacientes sexualmente activos. Puede ser conveniente llevar a cabo este cribado con más frecuencia según el comportamiento de riesgo del paciente, la epidemiología local de las ETS y la forma en que se suelan detectar las ETS, por cribado o por la presencia de síntomas.

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS EN DESARROLLO

Como se muestra en la figura 387-1, se dispone de muchas estrategias preventivas, y hay algunas que se encuentran en fase de desarrollo. En cuanto a las vacunas, los esfuerzos se centran en la generación de diferentes tipos de anticuerpos. Los anticuerpos neutralizantes de amplio espectro confieren a los macacos una protección casi total frente a la infección durante varios meses, lo que abre las puertas a la posible consecución de una vacuna protectora.[7] Se encuentran en fase 2 de desarrollo fármacos antirretrovirales inyectables que podrían suponer avances en la PPE y la PPrE. También hay en curso dos ensayos clínicos en los que se estudia la administración tópica de tenofovir mediante su lenta liberación a partir de un anillo uterino.

Bibliografía de grado A

A1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493-505.
A2. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363:2587-2599.
A3. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367:399-410.
A4. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367:423-434.
A5. Choopanya K, Martin M, Sutharasami P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection among people who inject drugs in Bangkok, Thailand: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381:2083-2090.
A6. Abdool Karim Q, Abdoool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010;329:1168-1174.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

388

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

ROY M. GULICK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El desarrollo de un tratamiento antirretroviral (TAR) eficaz para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los logros más notables de la medicina moderna. Los primeros casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se detectaron en Los Ángeles en 1981. A principios y mediados de la década de los ochenta no se disponía de tratamiento antirretroviral alguno, por lo que la esperanza de vida de una persona diagnosticada de sida era tan solo de entre 6 y 12 meses. El primer fármaco antirretroviral, la zidovudina (acidotimidina, AZT), fue autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense en 1987 basándose en que incrementaba ligeramente la supervivencia. El tratamiento triple se introdujo a mediados de la década de los noventa y trajo como consecuencia una disminución de dos tercios de los fallecimientos relacionados con el VIH en los 2 primeros años en los países desarrollados. Hoy en día se dispone de 28 fármacos antirretrovirales autorizados por la FDA, y existen tres tratamientos estándar en que se utilizan combinaciones de tres fármacos. Los buenos resultados obtenidos mediante el TAR se han ido extendiendo a los países en vías de desarrollo, y en la actualidad se calcula que se está administrando TAR a más de 14 millones de personas en el mundo. Hoy en día se estima que la esperanza de vida de un individuo infectado con el VIH tratado adecuadamente es parecida a la de la población general, tanto en los países desarrollados[1] como en los que se encuentran en vías de desarrollo.[2]

¿CUÁNDO INICIAR EL TAR?

Las razones por las que es conveniente iniciar precozmente el TAR en las personas infectadas por el VIH son las siguientes: 1) la infección no tratada provoca una inmunodeficiencia progresiva que propicia infecciones oportunistas y conduce finalmente a la muerte; 2) las pautas de TAR utilizadas en la actualidad reducen la concentración plasmática de ARN del VIH (carga viral) y el riesgo de que aparezcan resistencias a los fármacos, y mejoran además los recuentos de linfocitos T $CD4^+$ y el funcionamiento general del sistema inmunitario, y 3) los tratamientos actuales conducen a una supresión viral que se prolonga durante años. Además, hoy en día se sabe que el TAR reduce la inflamación y la activación inmunitaria que conducen a enfermedades orgánicas terminales (cardíacas, hepáticas, neurológicas, oncológicas y renales), y que el TAR reduce la transmisión del VIH.[A1] Los motivos por los que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

paciente y no deben manejar equipos ni materiales contaminados. El manejo de instrumentos cortantes o punzantes constituye el principal riesgo de transmisión del VIH a los profesionales sanitarios. Aunque al manejar estos instrumentos es inevitable que en algunas ocasiones se produzcan heridas, el número de estas se puede reducir sustancialmente si se respeta la recomendación de adoptar siempre precauciones universales. Antes de utilizar un instrumento cortante o punzante se debe tener decidido dónde se desechará después de usarlo. En todos los lugares en que se atienda a pacientes debe haber disponibles recipientes resistentes a la perforación, cuya ubicación debe ser comprobada por el profesional sanitario *antes* de utilizar el instrumento peligroso. Estos contenedores deben ser revisados con frecuencia, sin permitir que se llenen en exceso. Las agujas usadas nunca se deben manipular, doblar, romper o volver a encapsular. La reencapsulación de agujas es la maniobra que da lugar a mayor número de punciones accidentales. Se han desarrollado sistemas, como las agujas con funda protectora, que no dependen del cumplimiento de las recomendaciones por parte del personal sanitario y que también han contribuido de forma importante en la reducción del riesgo de punción accidental.

Los fármacos antirretrovirales también se utilizan para la PPE en el caso de los trabajadores sanitarios. Un estudio de casos y controles indica que el riesgo de seroconversión frente al VIH tras una exposición ocupacional se reduce aproximadamente en un 81% cuando se utiliza zidovudina en monoterapia. En recomendaciones posteriores sobre el manejo de las exposiciones ocupacionales al VIH se han incorporado los nuevos fármacos antirretrovirales, así como la estratificación según el tipo de exposición. En 2013, los CDC publicaron unas recomendaciones revisadas acerca de la utilización de la PPE tras el contacto con el VIH de los profesionales sanitarios.[6] Los elementos esenciales tras la exposición de un trabajador por punción accidental o a través de mucosas son una evaluación adecuada del donante (paciente) y del receptor (profesional sanitario) en el momento de la exposición, el asesoramiento al trabajador y el seguimiento mediante la realización de pruebas de detección del VIH. Ya no se considera necesario determinar la gravedad de la exposición para decidir el número de fármacos antirretrovirales que se utilizarán; ahora se recomienda utilizar una pauta con tres o más fármacos, y la preferida es la de tenofovir/emtricitabina en formulación única asociados a raltegravir. El tratamiento antirretroviral para la PPE se debe iniciar dentro de las primeras 72 h tras la exposición y prolongarse durante 4 semanas. El Public Health Service estadounidense dispone de la línea telefónica National Clinicians' Post-Exposure Prophylaxis Hotline (PEPline), en donde se puede obtener asesoramiento por parte de expertos acerca de las medidas que se deben adoptar en casos de exposición al VIH de profesionales sanitarios. El número de la PEPline es 1-888-448-4911, y se puede acceder también a través de Internet en la dirección http://www.ucsf.edu/hivcntr/Hotlines/PEPline.

INTERVENCIONES PREVENTIVAS EN INDIVIDUOS INFECTADOS

La administración de tratamiento antirretroviral a individuos infectados por el VIH reduce el riesgo de transmisión en más de un 96%, por lo que la supresión de la replicación del VIH hasta niveles indetectables es la intervención más eficaz para reducir el riesgo de transmisión del virus por parte de una persona infectada. En consecuencia, las directrices actuales sobre tratamiento antirretroviral del Department of Health and Human Services estadounidense recomiendan iniciar el tratamiento antirretroviral independientemente del resultado del recuento de células CD4, así como la monitorización de la carga viral para constatar la supresión viral.

Además, los CDC, la Health Resources and Services Administration, los National Institutes of Health y la Infectious Diseases Society of America han publicado recomendaciones conjuntas para incorporar la prevención del VIH al entorno médico en que se tratan estas infecciones. Estas directrices dan prioridad a cuatro aspectos: 1) la detección sistemática de comportamientos de riesgo y de ETS; 2) proporcionar información general y personalizada acerca de la formas de reducir el riesgo al mínimo; 3) cuando esté indicado, derivar a los pacientes a servicios en que el riesgo pueda ser reducido (p. ej., centros de desintoxicación), y 4) garantizar que los pacientes sean bien asesorados y dispongan de servicios de referencia a los que acudir. Las personas infectadas por el VIH deben ser sometidas a seguimiento sistemático para la detección de ETS y ser tratadas en caso de que sea necesario. En sus directrices para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual publicadas en el año 2010, los CDC recomiendan que todos los pacientes diagnosticados por primera vez de infección por el VIH sean estudiados para comprobar si padecen gonorrea, infección por clamidias, hepatitis B o C, y sífilis. Este cribado de ETS curables (gonorrea, infección por clamidias, sífilis) se debe llevar a cabo anualmente en los pacientes sexualmente activos. Puede ser conveniente llevar a cabo este cribado con más frecuencia según el comportamiento de riesgo del paciente, la epidemiología local de las ETS y la forma en que se suelan detectar las ETS, por cribado o por la presencia de síntomas.

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS EN DESARROLLO

Como se muestra en la figura 387-1, se dispone de muchas estrategias preventivas, y hay algunas que se encuentran en fase de desarrollo. En cuanto a las vacunas, los esfuerzos se centran en la generación de diferentes tipos de anticuerpos. Los anticuerpos neutralizantes de amplio espectro confieren a los macacos una protección casi total frente a la infección durante varios meses, lo que abre las puertas a la posible consecución de una vacuna protectora.[7] Se encuentran en fase 2 de desarrollo fármacos antirretrovirales inyectables que podrían suponer avances en la PPE y la PPrE. También hay en curso dos ensayos clínicos en los que se estudia la administración tópica de tenofovir mediante su lenta liberación a partir de un anillo uterino.

Bibliografía de grado A

A1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493-505.
A2. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363:2587-2599.
A3. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367:399-410.
A4. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367:423-434.
A5. Choopanya K, Martin M, Sutharasami P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection among people who inject drugs in Bangkok, Thailand: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381:2083-2090.
A6. Abdool Karim Q, Abdoool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010;329:1168-1174.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

388

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

ROY M. GULICK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El desarrollo de un tratamiento antirretroviral (TAR) eficaz para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los logros más notables de la medicina moderna. Los primeros casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se detectaron en Los Ángeles en 1981. A principios y mediados de la década de los ochenta no se disponía de tratamiento antirretroviral alguno, por lo que la esperanza de vida de una persona diagnosticada de sida era tan solo de entre 6 y 12 meses. El primer fármaco antirretroviral, la zidovudina (acidotimidina, AZT), fue autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense en 1987 basándose en que incrementaba ligeramente la supervivencia. El tratamiento triple se introdujo a mediados de la década de los noventa y trajo como consecuencia una disminución de dos tercios de los fallecimientos relacionados con el VIH en los 2 primeros años en los países desarrollados. Hoy en día se dispone de 28 fármacos antirretrovirales autorizados por la FDA, y existen tres tratamientos estándar en que se utilizan combinaciones de tres fármacos. Los buenos resultados obtenidos mediante el TAR se han ido extendiendo a los países en vías de desarrollo, y en la actualidad se calcula que se está administrando TAR a más de 14 millones de personas en el mundo. Hoy en día se estima que la esperanza de vida de un individuo infectado con el VIH tratado adecuadamente es parecida a la de la población general, tanto en los países desarrollados[1] como en los que se encuentran en vías de desarrollo.[2]

¿CUÁNDO INICIAR EL TAR?

Las razones por las que es conveniente iniciar precozmente el TAR en las personas infectadas por el VIH son las siguientes: 1) la infección no tratada provoca una inmunodeficiencia progresiva que propicia infecciones oportunistas y conduce finalmente a la muerte; 2) las pautas de TAR utilizadas en la actualidad reducen la concentración plasmática de ARN del VIH (carga viral) y el riesgo de que aparezcan resistencias a los fármacos, y mejoran además los recuentos de linfocitos T $CD4^+$ y el funcionamiento general del sistema inmunitario, y 3) los tratamientos actuales conducen a una supresión viral que se prolonga durante años. Además, hoy en día se sabe que el TAR reduce la inflamación y la activación inmunitaria que conducen a enfermedades orgánicas terminales (cardíacas, hepáticas, neurológicas, oncológicas y renales), y que el TAR reduce la transmisión del VIH.[A1] Los motivos por los que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

tradicionalmente se retrasaba la instauración del TAR eran de índole práctica: el cumplimiento terapéutico puede ser complicado; los fármacos presentan toxicidad y no se conocen los efectos adversos a largo plazo de los antirretrovirales, y el riesgo de progresión clínica en las fases tempranas de la enfermedad es bajo. Además, aunque el TAR puede prevenir la transmisión del VIH, se pueden diseminar entre la población cepas de virus resistentes. De hecho, según estimaciones de los Centers for Disease Control and Prevention, al menos el 15% de los estadounidenses recién diagnosticados de infección por el VIH son portadores de cepas resistentes.[3]

Mientras que antes de 2008 en EE. UU. las directrices de tratamiento recomendaban retrasar el inicio del tratamiento antirretroviral, las directrices actuales del Department of Health and Human Services y de la International Antiviral Society-USA recomiendan iniciar el tratamiento en *todos* los pacientes infectados por el VIH, independientemente del valor del recuento de células $CD4^+$, debido al beneficio clínico que supone para el paciente y a que se reduce el riesgo de transmisión del VIH a otras personas.[4,5] Estas recomendaciones vienen avaladas por la potencia, comodidad y buena tolerancia que caracterizan en la actualidad a los TAR, así como por los datos clínicos positivos obtenidos en estudios de cohortes[6] y en ensayos clínicos controlados y aleatorizados.[A2] No se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico que demuestre la utilidad de iniciar el TAR en pacientes con recuentos de células $CD4^+$ superiores a 550/µl, por lo que sigue existiendo algo de controversia en esta cuestión, como demuestra el hecho de que las directrices de tratamiento británicas, europeas y de la Organización Mundial de la Salud no recomiendan instaurar el TAR de forma rutinaria en pacientes con recuentos de células CD4 superiores a 500/µl (tabla 388-1).

¿CON QUÉ EMPEZAR?

La FDA ha autorizado desde 1987 28 fármacos antirretrovirales que actúan según seis mecanismos diferentes (tabla 388-2). El objetivo del TAR es interrumpir la replicación del virus, evitar la aparición de cepas virales resistentes a los fármacos, estimular las respuestas inmunitarias, reducir el número de acontecimientos clínicos adversos y prolongar la vida en buen estado de salud. Los fármacos antirretrovirales interfieren con pasos concretos del ciclo de replicación del VIH (fig. 388-1). El primer paso del ciclo vital del VIH es la penetración, un proceso que consta de tres fases y que se inicia con la unión de la glucoproteína gp120 de la membrana externa del VIH con los receptores CD4 de la superficie de los linfocitos T. Esta unión induce un cambio conformacional de gp120 que desencadena la segunda fase de la penetración del VIH, la unión a un segundo receptor celular, un receptor de quimiocinas que puede ser CCR5 (al que se unen los virus R5) o CXCR4 (para los virus X4). Algunas cepas de VIH presentan un doble tropismo y se pueden unir tanto a receptores CCR5 como

TABLA 388-1 CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DIRECTRIZ Y AÑO (REFERENCIA)	SIDA/ SÍNTOMAS	*ASINTOMÁTICO*			
		CD4 < 200	CD4 200-349	CD4 350-499	CD4 ≥ 500
Department of Health and Human Services (DHHS) de EE. UU. 2014 http://www.aidsinfo.nih.gov	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
International Antiviral Society–USA 2014 *JAMA*. 2014;312:390	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
British HIV Association (BHIVA) 2013 *HIV Med.* 2014;15(suppl 1):1-85 http://www.bhiva.org	Sí	Sí	Sí	Algunos pacientes	Algunos pacientes
European AIDS Clinical Society (EACS) 2014 http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/	Sí	Sí	Sí	Algunos pacientes	Algunos pacientes
Organización Mundial de la Salud (OMS) 2013 http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/index.html	Sí	Sí	Sí	Sí	No

TABLA 388-2 FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

TIPO DE FÁRMACO SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN	NOMBRE GENÉRICO	ABREVIATURA	AÑO DE AUTORIZACIÓN POR LA FDA
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA DEL VIH ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITIAN)			
	zidovudina	ZDV, AZT	1987
	didanosina	ddI	1991
	zalcitabina	ddC	1992*
	estavudina	d4T	1994
	lamivudina	3TC	1995
	abacavir	ABC	1998
	tenofovir	TDF	2001
	emtricitabina	FTC	2003
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA DEL VIH NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITINAN)			
	nevirapina	NVP	1996
	delavirdina	DLV	1997
	efavirenz	EFV	1998
	etravirina	ETR	2008
	rilpivirina	RPV	2010
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP) DEL VIH			
	saquinavir	SQV	1995
	ritonavir	RTV	1996
	indinavir	IDV	1996
	nelfinavir	NFV	1997
	amprenavir	APV	1999*
	lopinavir/ritonavir	LPV/r	2000
	atazanavir	ATV	2003
	fosamprenavir	FPV	2003
	tipranavir	TPV	2005
	darunavir	DRV	2006
INHIBIDORES DE LA PENETRACIÓN DEL VIH			
Inhibidor de la fusión	enfuvirtida	ENF, T-20	2003
Antagonista CCR5	maraviroc	MVC	2007
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DEL VIH (II)			
	raltegravir	RAL	2007
	elvitegravir	EVG	2011
	dolutegravir	DTG	2013

*Retirado.
FDA = Food and Drug Administration; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

booksmedicos.org

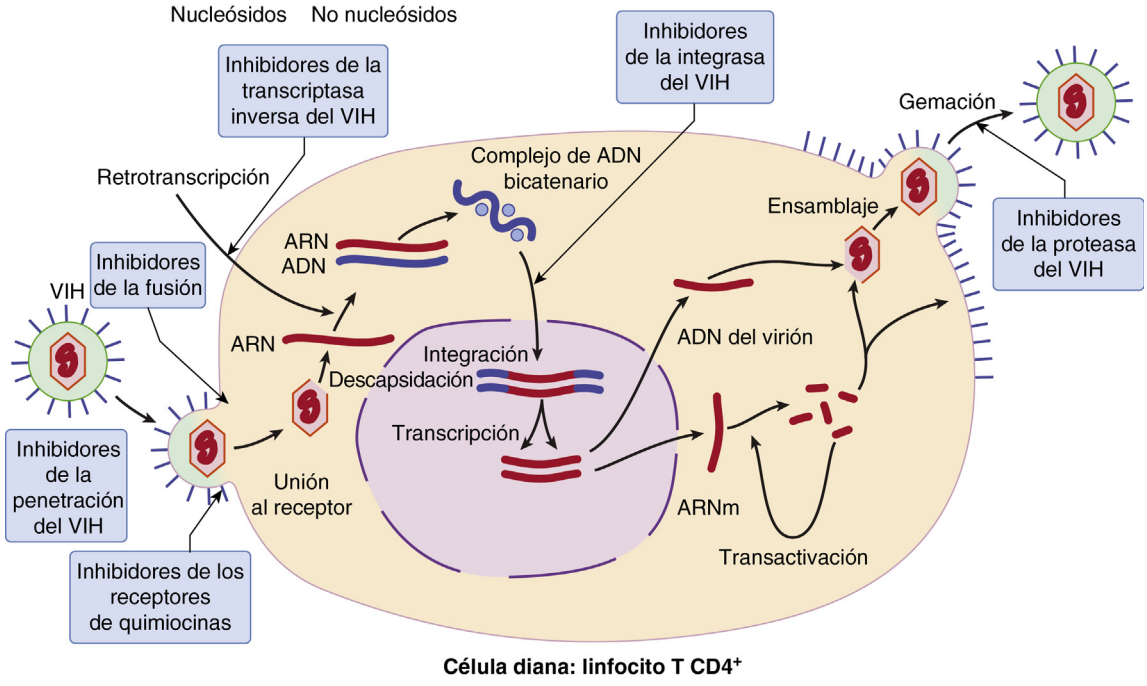

FIGURA 388-1. Ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia humana *(VIH)* y mecanismos de acción de los seis tipos de fármacos antirretrovirales. Véanse detalles en el texto (apartado «¿Con qué empezar?»).

CXCR4, y existen algunos individuos infectados con una mezcla de cepas R5 y X4. La unión al receptor de quimiocinas induce un nuevo cambio conformacional que permite a la proteína gp41 perforar la membrana de la célula diana y, a continuación, plegarse sobre sí misma en forma de espiral enrollada, dando lugar a interacciones que conducen a la fusión de las membranas celular y viral y a la liberación del contenido de la partícula viral (ARN viral, proteínas virales) en el citoplasma celular.

En el interior de la célula, una enzima viral denominada *transcriptasa inversa del VIH* lleva a cabo la transcripción del ARN viral a ADN viral. Tras la transcripción, la unión de dos hebras del ADN viral da lugar a un complejo bicatenario; este proceso está catalizado por una segunda enzima específica del virus, la *integrasa del VIH,* que también promueve el transporte del complejo de ADN viral al interior del núcleo y la transferencia de las cadenas, es decir, la integración del ADN viral en una región aleatoria del genoma celular. Una vez integrado el ADN viral, la célula queda infectada para siempre. Puede entrar en estado de latencia, sobreviviendo de esa manera hasta 60 años, o activarse, con la consiguiente transcripción de ADN celular y viral a ARN y la posterior traducción de este último a proteínas, incluidas las proteínas virales que se ensamblan en la superficie de la célula y después experimentan un proceso de gemación, dando lugar a nuevas partículas virales. Tras la gemación, una tercera proteína específica del virus, la *proteasa del VIH,* escinde las proteínas precursoras virales, un paso necesario para que el virus madure y adquiera capacidad infectiva. Una célula infectada puede producir entre cientos y miles de nuevas partículas virales, muchas de las cuales serán capaces de iniciar el proceso de nuevo al entrar en contacto con otro linfocito T $CD4^+$.

Los fármacos antirretrovirales inhiben diferentes pasos del ciclo de replicación del VIH (v. fig. 388-1). Hay dos tipos de fármacos que inhiben la primera fase del ciclo vital del VIH, la penetración; unos inhiben la unión al receptor de quimiocinas CCR5 (antagonistas CCR5) y los otros la fusión de las membranas (inhibidores de la fusión). Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) van dirigidos contra la enzima específica del virus *transcriptasa inversa del VIH.* Existe una segunda clase de inhibidores de la transcriptasa inversa denominados inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN), que se unen a una región diferente de dicha enzima. Los inhibidores de la transferencia de cadenas por parte de la integrasa (ITCI) inhiben la enzima específica del virus *integrasa del VIH,* impidiendo la transferencia del ADN viral al genoma de la célula huésped. Los inhibidores de la proteasa (IP) se unen al centro activo de la enzima *proteasa del VIH* e interfieren en el proceso de escisión de los precursores proteicos, en la maduración del virus y en la adquisición de su capacidad infectiva.

En un principio se estudió la utilidad de pautas con un único análogo de nucleósidos para el tratamiento de la infección por el VIH. Sin embargo, la supresión del virus, la estimulación inmunitaria y la mejoría clínica solo eran transitorias, y empezaron a aparecer virus resistentes a los fármacos (fig. 388-2). Cuando se dispuso de más de un fármaco, se procedió a estudiar el tratamiento con dos análogos de nucleósidos, que resultó ser más eficaz que la monoterapia, pero en cualquier caso las mejorías virológica, inmunitaria y clínica seguían siendo transitorias. El tratamiento con tres fármacos resultó ser más eficaz que el llevado a cabo solamente con dos, conduciendo a una

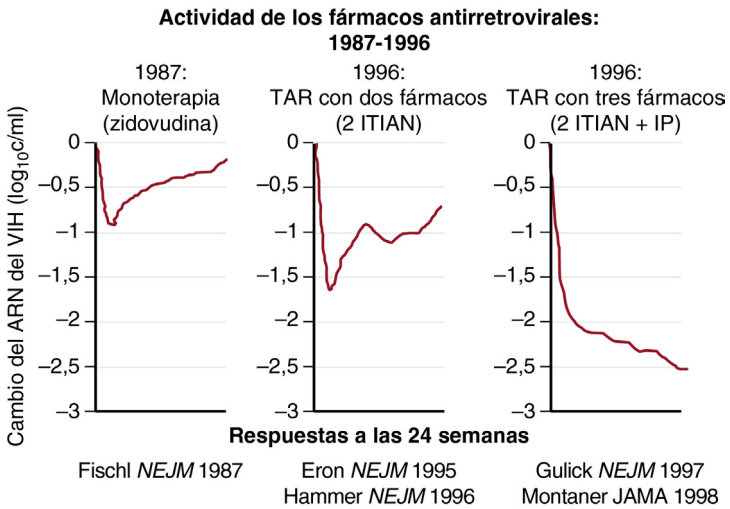

FIGURA 388-2. Actividad de los fármacos antirretrovirales *(TAR)*: de 1987 a 1996. Principales ensayos clínicos que han demostrado la prolongada eficacia del tratamiento antirretroviral con tres fármacos. IP = inhibidor de la proteasa; ITIAN = inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos. (1987: Fischl MA, et al. *N Engl J Med.* 1987;317:185-191; 1994: Eron JJ, et al. *N Engl J Med.* 1995;333:1662-1669, y Hammer SM, et al. *N Engl J Med.* 1996;335:1081-1090; 1996: Gulick RM, et al. *N Engl J Med*. 1997; 337:734-739, y Montaner JS, et al. 1998;279: 930-937.)

supresión viral prácticamente completa, impidiendo la aparición de cepas resistentes del virus e incrementando los recuentos de células CD4, y además sus efectos eran duraderos. La potente capacidad supresora del virus y promotora de la recuperación inmunitaria trajo como consecuencia espectaculares disminuciones de la incidencia de enfermedades relacionadas con el VIH y una supervivencia más prolongada.

Pese a su innegable capacidad para salvar vidas, las primeras pautas de fármacos antirretrovirales daban lugar a importantes efectos adversos y tóxicos, y no eran de fácil cumplimiento. Algunos de estos primeros fármacos se asociaron a anemia y leucopenia (zidovudina), neuropatía periférica (didanosina, zalcitabina, estavudina), pancreatitis (didanosina, estavudina), cálculos renales (indinavir), náuseas y vómitos (ritonavir), diarrea (nelfinavir) y síndrome de Stevens-Johnson (nevirapina). En 1996, una pauta de tres fármacos típica suponía tener que ingerir 20 pastillas diarias, repartidas en tres tomas cada 8 h. Mientras que durante la primera década de los TAR se desarrollaron pautas eficaces que permitían controlar la replicación viral, la segunda década se dedicó a la búsqueda de nuevas pautas que en virtud de su potencia, ausencia de efectos adversos y facilidad de administración fuesen adecuadas para su uso a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 388-3 COMBINACIONES DE ANTIRRETROVIRALES EN DOSIS FIJAS

CLASES DE FÁRMACOS	NOMBRES GENÉRICOS	ABREVIATURAS	DOSIFICACIÓN	AÑO DE AUTORIZACIÓN POR LA FDA
2 ITIAN	zidovudina + lamivudina	ZDV/3TC	Dos veces al día	1997
3 ITIAN	abacavir + zidovudina + lamivudina	ABC/ZDV/3TC	Dos veces al día	2000
IP reforzado	lopinavir + ritonavir	LPV/RTV	Una o dos veces al día	2000
2 ITIAN	tenofovir + emtricitabina	TDF/FTC	Una vez al día	2004
2 ITIAN	abacavir + lamivudina	ABC/3TC	Una vez al día	2004
2 ITIAN + ITINAN	tenofovir + emtricitabina + efavirenz	TDF/FTC/EFV	Una vez al día	2006
2 ITIAN + ITINAN	tenofovir + emtricitabina + rilpivirina	TDF/FTC/RPV	Una vez al día	2011
2 ITIAN + ITCI reforzado	tenofovir + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat	TDF/FTC/EVG/c	Una vez al día	2012
2 ITIAN + ITCI	abacavir + lamivudina + dolutegravir	ABC/3TC/DTG	Una vez al día	2014

IP = inhibidor de la proteasa; ITCI = inhibidor de la transferencia de cadenas por parte de la integrasa; ITIAN = inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos; ITINAN = inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos.

TABLA 388-4 PAUTAS RECOMENDADAS PARA EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL

PAUTA*	FÁRMACOS
Basada en no análogos de nucleósidos (ITINAN)	tenofovir/emtricitabina/efavirenz (en formulación única) tenofovir/emtricitabina (en formulación única) + atazanavir/ritonavir† abacavir/emtricitabina + efavirenz‡ tenofovir/emtricitabina/rilpivirina (en formulación única)§
Basada en inhibidores de la proteasa (IP)	tenofovir/emtricitabina (en formulación única) + darunavir/ritonavir† abacavir/lamivudina + atazanavir/ritonavir†
Basada en inhibidores de la transferencia de cadena mediante la integrasa (II)	tenofovir/emtricitabina (en formulación única) + raltegravir tenofovir/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat (en formulación única) tenofovir/emtricitabina + dolutegravir abacavir/lamivudina + dolutegravir

*Tomado de Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.
†El ritonavir y el cobicistat se utilizan como refuerzo farmacocinético.
‡Solo para concentraciones iniciales de ARN del VIH < 100.000 copias/ml.
§Solo para concentraciones iniciales de ARN del VIH < 100.000 copias/ml y recuentos CD4 > 200 células/µl.

largo plazo. La utilización de bajas dosis de ritonavir o del nuevo fármaco cobicistat inhibe la isoenzima 3A4 del citocromo P-450, lo que reduce el metabolismo de la mayoría de los inhibidores de la proteasa y del inhibidor de la integrasa elvitegravir, lo que permite la administración de las dosis una o dos veces al día; esta estrategia se ha denominado refuerzo farmacocinético. Con el paso del tiempo se han ido autorizando nuevos fármacos antirretrovirales y se han desarrollado formulaciones conjuntas (más de un fármaco en una misma pastilla) que permiten tratar el VIH tomando únicamente una pastilla diaria (tabla 388-3).[A3-A6]

En la actualidad se dispone de cuatro pautas de una sola pastilla diaria autorizadas por la FDA; disfrutan de gran aceptación entre proveedores sanitarios y pacientes y conducen a un excelente cumplimiento terapéutico, con una supresión del virus superior al 85% en algunos grupos. Las características más importantes de los tratamientos antirretrovirales actuales son su potencia, comodidad y tolerabilidad, que son la causa de los beneficios clínicos de larga duración que se obtienen con los mismos. En las directrices estadounidenses sobre TAR (tabla 388-4), las pautas iniciales consisten en combinaciones de dos análogos de nucleósidos y un tercer fármaco (un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos, un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la integrasa). A escala mundial, la pauta más utilizada es la que combina dos análogos de nucleósidos y un inhibidor no análogo de nucleósidos (ITINAN). En un estudio danés se ha estimado que la esperanza de vida de un individuo infectado con el VIH, tratado adecuadamente y exento de otros trastornos asociados (infección por el virus de la hepatitis C, uso de drogas por vía parenteral) es igual en la actualidad a la de la población general, una vez realizados los correspondientes ajustes por edad.

¿CUÁNDO SE DEBE MODIFICAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL?

El ARN del VIH de un paciente estable sometido a TAR se debe controlar cada 3-6 meses. Aunque la supresión del virus se consigue en más del 85% de los casos, hay algunos pacientes en los que el tratamiento antirretroviral fracasa, lo que se manifiesta generalmente en forma de fracaso virológico cuando la carga viral, previamente indetectable, supera de nuevo el umbral de detección de la técnica de determinación del ARN del VIH (20, 40 o 50 copias/ml). Los motivos por los que el tratamiento puede fracasar son un cumplimiento incompleto, la resistencia inicial o la resistencia cruzada, la utilización previa de algún TAR, la utilización de pautas antirretrovirales no suficientemente potentes, la concentraciones de fármacos y las interacciones farmacológicas, la penetración en reservorios tisulares (p. ej., tracto genital, sistema nervioso central [SNC]), la falta de experiencia del personal sanitario responsable del paciente u otras razones desconocidas. Además, en un paciente concreto, el fracaso puede deberse a más de una de estas causas. Uno de los retos que se presentan cuando un tratamiento falla es determinar cuál es la razón de este fracaso, para poder elegir una nueva pauta de tratamiento que pueda corregir la situación.

Las directrices sobre TAR en EE. UU. sugieren mantenerse alerta y cambiar inmediatamente la pauta de tratamiento cuando se detecte un fracaso virológico. Se puede definir fracaso virológico como la detección repetida de ARN del VIH en un paciente que está cumpliendo adecuadamente la pauta de tratamiento. Las concentraciones de ARN del VIH inferiores al umbral de detección de la prueba raramente darán lugar a la aparición de cepas resistentes. Las concentraciones superiores a 200 copias/ml (y desde luego las superiores a 500 copias/ml) conducirán a la selección de cepas del virus resistentes a los fármacos y al consiguiente fracaso del tratamiento. Existe más controversia acerca de los casos en que la concentración de ARN del VIH se encuentra comprendida entre el umbral de detección y las 200 copias/ml; es posible que esta situación sea el reflejo de un nivel de estabilización del virus más alto de lo normal, y no de la existencia de actividad replicativa, en cuyo caso no sería necesario modificar el tratamiento.

El VIH tiende a cometer muchos errores al replicarse, por lo que un individuo no está infectado por un único tipo de virus, sino por un «enjambre» de cepas virales relacionadas con diferentes mutaciones genéticas. La resistencia a los fármacos aparece cuando se generan cepas con sustituciones específicas de aminoácidos en las proteínas virales (transcriptasa inversa del VIH, proteasa del VIH, integrasa del VIH), que son seleccionadas en presencia del fármaco antirretroviral. Por ejemplo, cuando el virus se está replicando en presencia de los análogos de nucleósidos emtricitabina o lamivudina, se puede seleccionar una cepa del virus en que se haya producido una sustitución de metionina en posición 184 de la transcriptasa inversa del VIH por valina (M184V), que será completamente resistente a dichos fármacos. Se considera que los fármacos a los que el virus se puede hacer resistente mediante una única sustitución poseen una baja barrera frente a la resistencia; entre ellos se encuentran los análogos de nucleósidos emtricitabina y lamivudina, los ITINAN efavirenz y nevirapina, y los inhibidores de la integrasa elvitegravir y raltegravir. Por el contrario, se considera que los fármacos que requieren múltiples sustituciones, como el análogo de nucleósidos zidovudina y la mayoría de los inhibidores de la proteasa del VIH, presentan una barrera más alta a la resistencia. Los fármacos con patrones de resistencia solapados dan lugar a resistencia cruzada. Por ejemplo, un paciente que desarrolle resistencia a la emtricitabina mediante la sustitución M184V presentará resistencia cruzada total a la lamivudina, aunque el

booksmedicos.org

paciente no haya sido expuesto jamás a esta última. La resistencia a los fármacos se puede constatar mediante la determinación del genotipo del VIH (identificando las sustituciones de aminoácidos que se correlacionan con la resistencia) o del fenotipo del VIH (que verifica si se produce crecimiento viral en presencia de cada uno de los fármacos.)[7]

Otro problema frecuente en la práctica clínica es el fracaso inmunitario, que se presenta cuando un paciente sometido a TAR consigue la supresión viral, pero sin que aumente su recuento de células CD4. Las causas del fracaso inmunitario no se conocen bien, pero se ha observado que se asocian a diversos factores, como recuentos de células CD4 inferiores a 200/μl al inicio del TAR, edad avanzada, coinfecciones, algunos medicamentos (p. ej., zidovudina, la asociación de didanosina y tenofovir), la activación inmunitaria persistente y la pérdida de potencial regenerativo. No existe ningún tratamiento aceptado para el fracaso inmunitario. La respuesta de las células CD4 no mejora ni cambiando el tratamiento ni añadiendo nuevos fármacos. Se han probado sin éxito tratamientos de tipo inmunológico. En dos extensos ensayos clínicos aleatorizados se asoció la interleucina 2 con un incremento de los recuentos de células CD4, pero no se pudo demostrar que esto aportase ventaja clínica alguna. En la actualidad, el tratamiento consiste en seguir administrando el tratamiento antirretroviral, en optimizar la profilaxis de las infecciones oportunistas y en someter al paciente a un seguimiento estricto.

¿A QUÉ TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL CAMBIAR?

El objetivo en todos los casos de pacientes sometidos a TAR, independientemente de si han sido tratados previamente o no, es reducir al mínimo la carga viral, de forma que se mantenga por debajo del umbral de detección de las técnicas utilizadas para determinarla.[4] En pacientes tratados previamente, esto se lleva a cabo revisando el curso del tratamiento, haciendo especial hincapié en el cumplimiento terapéutico, la tolerabilidad y las posibles interacciones farmacológicas; realizando pruebas de resistencia a fármacos (genotipo del VIH en el primer o segundo fracaso; genotipo y fenotipo en fracasos sucesivos); identificando qué fármacos y clases de fármacos pueden ser eficaces y, finalmente, diseñando una pauta de tratamiento con al menos dos (preferiblemente tres) fármacos antirretrovirales que sean completamente activos.[4]

En los últimos 10 años, una serie de nuevos fármacos antirretrovirales han hecho esto posible; entre ellos se encuentran fármacos con mecanismos de acción que ya se habían explotado, pero activos frente a virus resistentes a otros fármacos de su misma clase (los inhibidores de la proteasa del VIH darunavir y tipranavir, y el ITINAN del VIH etravirina), así como fármacos con nuevos mecanismos de acción (el inhibidor de la fusión enfuvirtida; el antagonista CCR5 maraviroc, y los inhibidores de la integrasa del VIH raltegravir, elvitegravir y dolutegravir). Varios estudios recientes llevados a cabo en pacientes tratados previamente han puesto de manifiesto que las nuevas pautas de tratamiento antirretroviral dan lugar a unas cifras de supresión parecidas a las que se observan en pacientes sin tratamiento previo.[8] En un estudio reciente se ha comprobado que la inclusión de análogos de nucleósidos en pautas subsiguientes no es necesario si dichas pautas contienen más de dos fármacos antirretrovirales activos.

EFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD

Los fármacos antirretrovirales (al igual que todos los fármacos) dan lugar a efectos adversos y tóxicos.[4] Probablemente, los efectos adversos más frecuentes del TAR son los que afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas), aunque algunos fármacos (p. ej., zidovudina, ritonavir) tienden a producirlos más que otros. La toxicidad se puede clasificar según su gravedad y la clase de fármaco que la provoca. En algunas ocasiones se producen efectos tóxicos que ponen en peligro la vida del paciente, como ocurre con las hepatitis yatrógenas asociadas a la administración de ITINAN y los inhibidores de la proteasa. Entre ellos, la nevirapina se caracteriza por provocar hepatitis yatrógena con más frecuencia en los pacientes con los recuentos más elevados de células CD4 (> 250/μl en mujeres y > 400/μl en hombres), debido probablemente a un mecanismo inmunitario. La administración del análogo de nucleósidos abacavir y de los ITINAN etravirina y nevirapina puede dar lugar a una reacción de hipersensibilidad que se manifiesta en forma de exantema y síntomas constitucionales. En un estudio muy elegante se consiguió asociar la reacción de sensibilidad asociada a abacavir con un locus genético que se puede detectar sistemáticamente en los pacientes (HLA-B*5701, a un coste aproximado de 50 dólares); evitando la administración del fármaco a pacientes portadores de este marcador genético se reduce al mínimo el riesgo de RHS.[A7] Se ha relacionado la aparición de episodios de acidosis láctica con fármacos de la clase análogos de nucleósidos (especialmente con la estavudina y la zalcitabina). Los ITINAN, aunque no presentan similitud estructural, se asocian todos ellos a exantema; en raras ocasiones se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson tras la administración de etravirina o nevirapina. El efavirenz es teratógeno (categoría D de la escala de la FDA); no obstante, en EE. UU., las recomendaciones más recientes permiten seguir administrando el fármaco si la mujer presenta una supresión viral total, aunque no se recomienda iniciar un tratamiento con este fármaco en una mujer embarazada.[9]

Los efectos adversos agudos pueden causar problemas al paciente y ser causa de incumplimiento terapéutico. El personal que atienda a pacientes que estén iniciando un nuevo tratamiento antirretroviral debe mantener un estrecho contacto con los mismos, sustituyendo inmediatamente cualquier fármaco que pueda estar provocando efectos adversos o tóxicos. Como ya se ha indicado, probablemente los efectos adversos más comunes de los fármacos antirretrovirales son de índole intestinal, aunque esto se suele poder evitar tomando la medicación con alimentos. La zidovudina provoca anemia, neutropenia y fatiga. El efavirenz da lugar a efectos adversos relacionados con el SNC (p. ej., sueños vívidos, somnolencia) hasta en un 50% de los pacientes, y debería ser administrado antes de dormir. El atazanavir eleva la concentración de bilirrubina indirecta mediante la inhibición de la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa, lo que puede dar lugar a intensa ictericia, si bien no resulta alterado ningún otro parámetro hepático.

Como en la actualidad se piensa que el TAR se debe administrar durante toda la vida, cobra importancia la posible toxicidad crónica y acumulativa. Algunos inhibidores de la proteasa se han asociado con un incremento de la frecuencia de acontecimientos cardiovasculares adversos;[10] es posible que esto ocurra también con abacavir, si bien existe una cierta controversia en este sentido. El indinavir y el atazanavir dan lugar a la formación de cálculos renales. La estavudina y algunos inhibidores de la proteasa se han asociado a cambios metabólicos, como hiperglucemia y diabetes franca, hiperlactacidemia y/o hiperlipidemia. Pueden producirse alteraciones morfológicas muy molestas para los pacientes, como la lipoatrofia (pérdida de grasa en el rostro y las extremidades) asociada a la estavudina y la zidovudina, y la lipoacumulación (incremento del contenido graso en las mamas, el abdomen y la región dorsocervical [joroba de búfalo]) debida a algunos inhibidores de la proteasa. Algunos ITIAN, como la didanosina y la estavudina, provocan una neuropatía tóxica periférica progresiva. El tenofovir se ha relacionado con alteraciones de los túbulos renales proximales, que se caracterizan por hipofosfatemia, proteinuria, glucosuria y, finalmente, elevaciones de la concentración de creatinina. El tenofovir también se ha asociado a pérdida de densidad mineral ósea a lo largo del primer año de tratamiento, aunque parece que después se estabiliza. Los nuevos fármacos antirretrovirales y los que se encuentran en fase de investigación se desarrollan prestando especial atención a su posible toxicidad.

POBLACIONES ESPECIALES

Infección aguda

Aunque antes era tema de debate, en la actualidad se recomienda que a cualquier individuo diagnosticado de infección aguda por el VIH se le administre TAR de tres fármacos. El TAR atenúa los signos y síntomas de la infección aguda por VIH y previene la transmisión del virus. Dado el riesgo de que el VIH adquirido sea resistente a los fármacos, el TAR se debe iniciar mientras se esperan los resultados del análisis del genotipo del virus. Casi todos los médicos son partidarios de iniciar una pauta que contenga un inhibidor de la proteasa y de ajustarla después cuando se disponga de los resultados del estudio genotípico.

Infección oportunista aguda

Un paciente que se presenta aquejado de una infección oportunista sin que previamente se supiese que estaba infectado por el VIH plantea la cuestión de cuál es en este caso el momento óptimo para el inicio del TAR. Pese a que antes preocupaban las posibles interacciones farmacológicas del TAR y el que este último pudiese desencadenar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) (cap. 395), se ha demostrado que su instauración beneficia a los pacientes con infecciones oportunistas. En un estudio con individuos que padecían una infección oportunista tratable diagnosticada en las 2 semanas previas (la mayoría neumonía por *Pneumocystis*), se les dividió en dos grupos, uno al que se administró TAR en las primeras 48 h y otro en el que se esperó a administrar el TAR hasta transcurridas al menos 4 semanas.[A8] Se registró un número significativamente menor de acontecimientos clínicos (progresión de la enfermedad y muerte) en el grupo en que el TAR se inició precozmente. En estudios adicionales con pacientes con tuberculosis también se ha demostrado que iniciar pronto el tratamiento es beneficioso para los pacientes, especialmente cuando los recuentos de células CD4 son inferiores a 50/μl.[A9-A11] Hoy en día se considera una práctica estándar iniciar el TAR dentro de las primeras 2 semanas tras una infección oportunista. Una excepción son las infecciones oportunistas del SNC (p. ej., meningitis criptocócica o tuberculosa), ya que hay estudios en que se ha observado una mayor mortalidad en los pacientes que fueron tratados antes.[11,12]

Coinfección con el virus de la hepatitis B

Si se inicia el tratamiento para cualquiera de las dos infecciones, ambas se deben tratar de forma óptima, es decir, utilizando dos fármacos activos frente al virus de la hepatitis B y tres fármacos activos frente al VIH. Los fármacos antirretrovirales emtricitabina, lamivudina y tenofovir presentan actividad frente a ambos virus; por tanto, una pauta adecuada para tratar las dos infecciones podría consistir en tenofovir, emtricitabina (o lamivudina) y un tercer fármaco antirretroviral. La interrupción de la administración de fármacos activos frente al virus de la hepatitis B puede dar lugar a un grave brote de hepatitis.

Coinfección con el virus de la hepatitis C

No se sabe con certeza cuál es el momento idóneo para tratar una infección por el virus de la hepatitis C en una persona infectada también con el VIH. El fármaco para la hepatitis C ribavirina presenta importantes interacciones con los antirretrovirales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

didanosina, estavudina y zidovudina, por lo que estas asociaciones deben ser evitadas. Los nuevos inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C no guardan relación alguna con los inhibidores de la proteasa del VIH y no son, por tanto, activos frente a este último, pero es posible que presenten interacciones farmacológicas importantes con los ITINAN y los inhibidores de la proteasa del VIH; este es un terreno de gran actividad investigadora en la actualidad.

Embarazo

Las recientemente actualizadas Perinatal Treatment Guidelines estadounidenses recomiendan administrar TAR a todas las mujeres embarazadas infectadas para la prevención de la transmisión del VIH de madre a hijo, independientemente del recuento de células CD4 y de la concentración de ARN viral. Según los registros de seguridad, los fármacos recomendados durante el embarazo son los ITIAN lamivudina y zidovudina; el ITINAN nevirapina, y los IP atazanavir, lopinavir y ritonavir. Otros fármacos se consideran alternativas (p. ej., los ITIAN abacavir y tenofovir, y el IP darunavir), pero no existen suficientes datos acerca de los nuevos fármacos (los ITINAN etravirina y rilpivirina, y el antagonista CCR5 maraviroc). El efavirenz es teratógeno, por lo que no se debe iniciar un tratamiento con el mismo en ninguna mujer embarazada; no obstante, las directrices más recientes recomiendan no interrumpir la administración en curso de efavirenz en las mujeres embarazadas si la supresión viral es total.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PREVENTIVO

Una de las estrategias más efectivas para prevenir el VIH es la utilización del TAR, tanto en individuos infectados con el virus como en los que no lo están. El primer ejemplo de ello fue la administración de TAR a mujeres infectadas con el VIH para prevenir la transmisión a sus hijos. En un estudio clásico se demostró que la administración de un único fármaco, zidovudina, a una madre infectada por el VIH reducía el riesgo de transmisión al neonato desde un 25 a un 8%. Hoy en día se administra de forma estándar a las madres TAR compuesto de tres fármacos, con lo que el riesgo de transmisión es inferior al 1%.

En un reciente estudio aleatorizado se repartieron en dos grupos individuos infectados por el VIH con recuentos de células CD4 de entre 350 y 550/μl y con una pareja no infectada por el VIH y conocedora de dicho estudio; en uno de los grupos se inició inmediatamente el TAR, mientras que en el otro se esperó hasta que el recuento de células CD4 cayó por debajo de 250/μl, y en ambos casos se llevó a cabo un seguimiento del miembro seronegativo de la pareja con objeto de detectar una posible seroconversión. De los 28 casos que se detectaron, 27 afectaron al grupo al que no se administraba TAR, frente a solo uno en un individuo del grupo tratado (cuyo tratamiento acababa de comenzar); por tanto, la administración de TAR a un individuo infectado por el VIH supuso una reducción del 96% del riesgo de transmisión a su pareja no infectada.

La administración de TAR a individuos de alto riesgo no infectados por el VIH para evitar el contagio es otra estrategia que se ha estudiado. La profilaxis tras la exposición se recomienda en virtud de un antiguo estudio llevado a cabo con personal sanitario expuesto al VIH en el que se demostró que la administración de zidovudina estaba relacionada con una disminución del 81% del riesgo de seroconversión en relación con los individuos a los que no se administró profilaxis. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan administrar TAR con tres fármacos durante 4 semanas tras una exposición significativa (laboral o no laboral) al VIH.[13,14]

La profilaxis previa a la exposición (PPrE)[15] es una nueva estrategia en la que se administra TAR con uno o dos fármacos a individuos no infectados por el VIH que presentan riesgo de contagio; esta estrategia se basa en estudios publicados sobre hombres que mantenían relaciones sexuales con otros hombres,[A12] parejas en que un miembro era seropositivo y el otro no,[A13] heterosexuales sexualmente activos[A14] y, más recientemente, usuarios de drogas por vía parenteral.[A15] Es destacable el hecho de que en otros dos estudios sobre PPrE en mujeres africanas no se observó beneficio alguno, aunque esto pudo haberse debido a incumplimiento terapéutico.[A16] En EE. UU., las directrices actuales de los CDC recomiendan para individuos de alto riesgo en que se haya excluido previamente la infección crónica o aguda por el VIH la PPrE con un TAR con dos fármacos (tenofovir y emtricitabina, en una sola formulación), el seguimiento sistemático de la situación serológica frente al VIH y de la función renal, el cribado de enfermedades de transmisión sexual, el asesoramiento para la reducción del riesgo y la distribución de preservativos.

CURA

Aunque el TAR de que disponemos en la actualidad es muy eficaz, no cura la enfermedad. Muy poco tiempo después de la infección, el VIH se acantona en un reservorio de linfocitos T $CD4^+$ en donde se estima que puede permanecer en estado de latencia durante 60 años. Incluso tras años de supresión viral ininterrumpida, este reservorio no se reduce significativamente. Los intentos de destruir este reservorio mediante la intensificación del TAR, ya sea cambiando o añadiendo fármacos antirretrovirales al mismo, tampoco han tenido éxito. En 2009 se describió el primer caso de cura de la infección por el VIH: se trataba de un paciente de 40 años infectado por el VIH y bien controlado mediante TAR que desarrolló una leucemia mieloide aguda y fue sometido a radioterapia, quimioterapia citotóxica y finalmente a un trasplante de médula ósea procedente de un donante con una deleción en el gen que codifica el receptor CCR5, necesario para que el VIH penetre en las células.[16] El curso clínico del paciente se complicó debido al rechazo del trasplante, la administración de fármacos antirrechazo, la interrupción del TAR y un segundo trasplante de médula ósea. Finalmente, el ARN del VIH se mantuvo indetectable incluso en ausencia de TAR, el recuento de células CD4 volvió a la normalidad, y todos los estudios adicionales que fueron llevados a cabo no pudieron poner de manifiesto la presencia de virus con capacidad de replicación. Tras más de 5 años sin TAR, se considera que este paciente se ha curado. Este caso clínico es intrigante, ya que no se sabe con certeza cuál fue la causa de la curación (la radioterapia, la quimioterapia, el trasplante de células sin CCR5, el rechazo del trasplante, el tratamiento antirrechazo o una combinación de varios de los elementos anteriores), pero el hecho de que se produjese ha promovido intensas investigaciones dirigidas a conseguir una cura para la infección por el VIH.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493-505.
A2. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363:257-265.
A3. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:229-237.
A4. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378:238-246.
A5. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:2429-2438.
A6. Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012;379:2439-2448.
A7. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568-579.
A8. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE*. 2009;4:e5575.
A9. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365:1492-1501.
A10. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-1481.
A11. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-1491.
A12. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363:2587-2599.
A13. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367:399-410.
A14. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367:423-434.
A15. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2083-2090.
A16. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367:411-422.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

389

COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y METABÓLICAS DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

HENRY MASUR, LETHA M. HEALEY Y COLLEEN HADIGAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se pusieron de manifiesto al detectarse enfermedades infecciosas poco frecuentes en pacientes que no habían sido diagnosticados previamente de inmunodeficiencia. La neumonía

booksmedicos.org

didanosina, estavudina y zidovudina, por lo que estas asociaciones deben ser evitadas. Los nuevos inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C no guardan relación alguna con los inhibidores de la proteasa del VIH y no son, por tanto, activos frente a este último, pero es posible que presenten interacciones farmacológicas importantes con los ITINAN y los inhibidores de la proteasa del VIH; este es un terreno de gran actividad investigadora en la actualidad.

Embarazo

Las recientemente actualizadas Perinatal Treatment Guidelines estadounidenses recomiendan administrar TAR a todas las mujeres embarazadas infectadas para la prevención de la transmisión del VIH de madre a hijo, independientemente del recuento de células CD4 y de la concentración de ARN viral. Según los registros de seguridad, los fármacos recomendados durante el embarazo son los ITIAN lamivudina y zidovudina; el ITINAN nevirapina, y los IP atazanavir, lopinavir y ritonavir. Otros fármacos se consideran alternativas (p. ej., los ITIAN abacavir y tenofovir, y el IP darunavir), pero no existen suficientes datos acerca de los nuevos fármacos (los ITINAN etravirina y rilpivirina, y el antagonista CCR5 maraviroc). El efavirenz es teratógeno, por lo que no se debe iniciar un tratamiento con el mismo en ninguna mujer embarazada; no obstante, las directrices más recientes recomiendan no interrumpir la administración en curso de efavirenz en las mujeres embarazadas si la supresión viral es total.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PREVENTIVO

Una de las estrategias más efectivas para prevenir el VIH es la utilización del TAR, tanto en individuos infectados con el virus como en los que no lo están. El primer ejemplo de ello fue la administración de TAR a mujeres infectadas con el VIH para prevenir la transmisión a sus hijos. En un estudio clásico se demostró que la administración de un único fármaco, zidovudina, a una madre infectada por el VIH reducía el riesgo de transmisión al neonato desde un 25 a un 8%. Hoy en día se administra de forma estándar a las madres TAR compuesto de tres fármacos, con lo que el riesgo de transmisión es inferior al 1%.

En un reciente estudio aleatorizado se repartieron en dos grupos individuos infectados por el VIH con recuentos de células CD4 de entre 350 y 550/μl y con una pareja no infectada por el VIH y conocedora de dicho estudio; en uno de los grupos se inició inmediatamente el TAR, mientras que en el otro se esperó hasta que el recuento de células CD4 cayó por debajo de 250/μl, y en ambos casos se llevó a cabo un seguimiento del miembro seronegativo de la pareja con objeto de detectar una posible seroconversión. De los 28 casos que se detectaron, 27 afectaron al grupo al que no se administraba TAR, frente a solo uno en un individuo del grupo tratado (cuyo tratamiento acababa de comenzar); por tanto, la administración de TAR a un individuo infectado por el VIH supuso una reducción del 96% del riesgo de transmisión a su pareja no infectada.

La administración de TAR a individuos de alto riesgo no infectados por el VIH para evitar el contagio es otra estrategia que se ha estudiado. La profilaxis tras la exposición se recomienda en virtud de un antiguo estudio llevado a cabo con personal sanitario expuesto al VIH en el que se demostró que la administración de zidovudina estaba relacionada con una disminución del 81% del riesgo de seroconversión en relación con los individuos a los que no se administró profilaxis. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan administrar TAR con tres fármacos durante 4 semanas tras una exposición significativa (laboral o no laboral) al VIH.[13,14]

La profilaxis previa a la exposición (PPrE)[15] es una nueva estrategia en la que se administra TAR con uno o dos fármacos a individuos no infectados por el VIH que presentan riesgo de contagio; esta estrategia se basa en estudios publicados sobre hombres que mantenían relaciones sexuales con otros hombres,[A12] parejas en que un miembro era seropositivo y el otro no,[A13] heterosexuales sexualmente activos[A14] y, más recientemente, usuarios de drogas por vía parenteral.[A15] Es destacable el hecho de que en otros dos estudios sobre PPrE en mujeres africanas no se observó beneficio alguno, aunque esto pudo haberse debido a incumplimiento terapéutico.[A16] En EE. UU., las directrices actuales de los CDC recomiendan para individuos de alto riesgo en que se haya excluido previamente la infección crónica o aguda por el VIH la PPrE con un TAR con dos fármacos (tenofovir y emtricitabina, en una sola formulación), el seguimiento sistemático de la situación serológica frente al VIH y de la función renal, el cribado de enfermedades de transmisión sexual, el asesoramiento para la reducción del riesgo y la distribución de preservativos.

CURA

Aunque el TAR de que disponemos en la actualidad es muy eficaz, no cura la enfermedad. Muy poco tiempo después de la infección, el VIH se acantona en un reservorio de linfocitos T $CD4^+$ en donde se estima que puede permanecer en estado de latencia durante 60 años. Incluso tras años de supresión viral ininterrumpida, este reservorio no se reduce significativamente. Los intentos de destruir este reservorio mediante la intensificación del TAR, ya sea cambiando o añadiendo fármacos antirretrovirales al mismo, tampoco han tenido éxito. En 2009 se describió el primer caso de cura de la infección por el VIH: se trataba de un paciente de 40 años infectado por el VIH y bien controlado mediante TAR que desarrolló una leucemia mieloide aguda y fue sometido a radioterapia, quimioterapia citotóxica y finalmente a un trasplante de médula ósea procedente de un donante con una deleción en el gen que codifica el receptor CCR5, necesario para que el VIH penetre en las células.[16] El curso clínico del paciente se complicó debido al rechazo del trasplante, la administración de fármacos antirrechazo, la interrupción del TAR y un segundo trasplante de médula ósea. Finalmente, el ARN del VIH se mantuvo indetectable incluso en ausencia de TAR, el recuento de células CD4 volvió a la normalidad, y todos los estudios adicionales que fueron llevados a cabo no pudieron poner de manifiesto la presencia de virus con capacidad de replicación. Tras más de 5 años sin TAR, se considera que este paciente se ha curado. Este caso clínico es intrigante, ya que no se sabe con certeza cuál fue la causa de la curación (la radioterapia, la quimioterapia, el trasplante de células sin CCR5, el rechazo del trasplante, el tratamiento antirrechazo o una combinación de varios de los elementos anteriores), pero el hecho de que se produjese ha promovido intensas investigaciones dirigidas a conseguir una cura para la infección por el VIH.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493-505.
A2. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363:257-265.
A3. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:229-237.
A4. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378:238-246.
A5. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:2429-2438.
A6. Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012;379:2439-2448.
A7. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568-579.
A8. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE*. 2009;4:e5575.
A9. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365:1492-1501.
A10. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-1481.
A11. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-1491.
A12. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363:2587-2599.
A13. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367:399-410.
A14. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367:423-434.
A15. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2083-2090.
A16. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367:411-422.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

389

COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y METABÓLICAS DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

HENRY MASUR, LETHA M. HEALEY Y COLLEEN HADIGAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se pusieron de manifiesto al detectarse enfermedades infecciosas poco frecuentes en pacientes que no habían sido diagnosticados previamente de inmunodeficiencia. La neumonía

booksmedicos.org

por *Pneumocystis* (NPC), la encefalitis por *Toxoplasma,* la retinitis por citomegalovirus (CMV) y la bacteriemia por *Mycobacterium avium,* así como el sarcoma de Kaposi y el linfoma del sistema nervioso central (SNC), eran tan raras en pacientes previamente sanos que inmediatamente se sospechó que estas personas debían padecer alguna nueva forma de déficit inmunitario, especialmente al constatarse que pacientes concretos contraían más de una de estas infecciones sucesiva o simultáneamente, y que el número de pacientes de este tipo aumentaba rápidamente. Los síndromes infecciosos que afectaban a los pacientes eran tan característicos de este nuevo síndrome que su detección en pacientes previamente sanos fue pronto considerada «definitoria de sida», hasta que se descubrió la etiología retroviral del síndrome y se dispuso ampliamente de pruebas diagnósticas para el VIH.

Pese a la extensa disponibilidad en EE. UU. de tratamientos antirretrovirales eficaces desde finales de la década de los noventa, las infecciones oportunistas relacionadas con el sida siguen siendo frecuentes en muchos establecimientos sanitarios, especialmente en los que se atiende a personas con dificultades de acceso a la atención sanitaria. En EE. UU., las infecciones oportunistas afectan a dos grupos diferentes de la población: a los que no reciben los cuidados adecuados y a los que han iniciado un tratamiento antirretroviral (TAR) eficaz recientemente.[1]

Al menos un 25% de los pacientes infectados por el VIH en EE. UU. desconocen que lo están. Estos individuos suelen presentarse en los establecimientos sanitarios aquejados de enfermedades oportunistas, lo que constituye la primera señal de que se encuentran infectados por el VIH. Además, un número considerable de pacientes saben que están infectados por el VIH, pero no reciben atención médica debido a factores económicos, conductuales o sociales. Estos pacientes también suelen presentarse afectados por una o más infecciones oportunistas, ya que no aprovechan las ventajas de un TAR estable y efectivo.

Otro segmento de la población que contrae infecciones oportunistas son los pacientes que reciben asistencia médica y se encuentran en una situación de supresión viral prolongada. En este grupo aparecen infecciones oportunistas cuando el inicio del TAR desenmascara la presencia de agentes patógenos oportunistas, lo que da lugar a síndromes clínicos sintomáticos. Además, durante las primeras semanas o meses tras la iniciación del TAR se pueden producir síndromes inflamatorios de reconstitución inmunitaria, que reflejan respuestas inmunitarias exageradas frente a organismos viables u otros antígenos (cap. 395).

Aparte de las infecciones oportunistas relativamente agudas que se han venido asociando tradicionalmente con el sida, ahora que la supervivencia de los pacientes es más prolongada se está viendo un incremento de la morbilidad y la mortalidad debida a determinados virus latentes, como el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis B (VHB) (cap. 149), así como el virus del papiloma humano (VPH) (cap. 373).[2] La progresión del VHC y del VHB es más rápida en los pacientes infectados con el VIH que en los que no lo están, lo que conduce a un desarrollo más temprano de cirrosis, insuficiencia hepática y hepatoma.[3,4] El VPH se asocia a carcinoma cervical y anal, así como a cánceres orales.

Además de las infecciones oportunistas y de las neoplasias malignas, existe una complicación inesperada que aparece también en los pacientes con VIH crónico con carga viral indetectable, y que consiste en un estado inflamatorio persistente que parece estar relacionado con la presencia de una viremia de muy bajo grado. Esta viremia suele estar por debajo del límite de detección de las pruebas sanguíneas estándar, y puede ser debida a la replicación del virus en reservorios no bien conocidos. Parece que este estado inflamatorio persistente acelera la enfermedad ateroesclerótica cardiovascular y cerebrovascular, la nefropatía y la hepatopatía. Este estado inflamatorio persistente interactúa con las disfunciones metabólicas propias del sida, como las disglucemias y dislipidemias, lo que exacerba y complica la ateroesclerosis acelerada debida a la inflamación.[5,6]

BIOPATOLOGÍA

La infección por el VIH provoca una disfunción de la inmunidad celular mediante múltiples mecanismos, entre los que se encuentra la disminución del número y capacidad funcional de los linfocitos CD4. El defecto inmunitario de los pacientes infectados por el VIH es muy especial: no existe ninguna otra población en la que sean tan frecuentes ni se presenten con características tan exclusivas la NPC, la encefalitis por *Toxoplasma,* la retinitis por CMV, la meningitis criptocócica, la criptosporidiosis, la microsporidiosis y el sarcoma de Kaposi. Las infecciones oportunistas que afectan a los pacientes infectados por el VIH difieren sustancialmente en prevalencia y curso clínico de las que se observan en los pacientes con otras inmunodeficiencias. Se diferencian sutilmente en cuanto a su respuesta al tratamiento y prevención de los síndromes y organismos causales que afectan a los pacientes con otros trastornos inmunitarios, debidos, por ejemplo, a la administración de corticoides o inhibidores de la calcineurina, así como de los defectos inmunitarios e inflamatorios asociados a neutropenia, déficit de anticuerpos o anomalías del complemento.

El número de células CD4 circulantes es un marcador pronóstico excelente, así como un buen indicador de la susceptibilidad de los pacientes con VIH/sida a las infecciones oportunistas (fig. 389-1). La monitorización prospectiva de los recuentos de células CD4 se ha convertido, por tanto, en la piedra angular de los cuidados

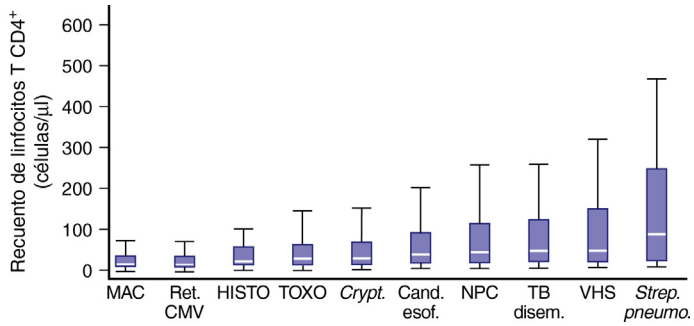

FIGURA 389-1. Distribución de los recuentos de linfocitos CD4⁺ en el momento del diagnóstico de la infección oportunista.

del paciente. La carga viral del VIH en sangre predice también de forma independiente la susceptibilidad del huésped a las infecciones oportunistas, pero es mucho menos sensible y específica que los recuentos de células CD4 a la hora de estimar la supervivencia y la susceptibilidad frente a las infecciones oportunistas.[7] Aunque en todas las personas las células CD4 son elementos defensivos esenciales, el recuento de células CD4 circulantes no predice con tanta sensibilidad y especificidad en la población general el riesgo de contraer una infección oportunista como lo hace en la población de personas infectadas por el VIH.

Las infecciones oportunistas concretas que desarrolla un paciente infectado por el VIH no dependen solamente de los defectos inmunitarios específicos del paciente, sino también de factores ambientales y conductuales. Por ejemplo, en las regiones del mundo en las que la exposición a *M. tuberculosis* es frecuente, la tuberculosis es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con sida, independientemente del recuento de células CD4, aunque la incidencia de la enfermedad aumenta al irse reduciendo dicho recuento. Por el contrario, en las zonas del mundo en donde la exposición a la tuberculosis es relativamente infrecuente, como en EE. UU., no se suelen detectar casos de tuberculosis excepto en inmigrantes y en personas expuestas a poblaciones especiales, como los presos o las personas sin hogar. Las infecciones por otras micobacterias, como las ocasionadas por el patógeno ambiental *Mycobacterium avium,* son actualmente mucho más frecuentes que la tuberculosis. De la misma manera, en los países en vías de desarrollo, la salmonelosis es hoy en día una complicación frecuente de la infección por el VIH, que suele causar diarrea y bacteriemias potencialmente fatales. Por el contrario, en el mundo desarrollado, la exposición a *Salmonella* es mucho menos frecuente, por lo que las enteritis suelen estar causadas por microsporidios, criptosporidios o patógenos no oportunistas, como *Clostridium difficile,* y no por *Salmonella.*

El comportamiento también es un importante determinante del tipo de infecciones oportunistas que se producen. Una vez realizados los correspondientes ajustes, los pacientes con antecedentes de abuso de drogas por vía parenteral tienden a estar infectados por el VHC y el VHB con mayor frecuencia que otros pacientes que no las utilizan. También son más propensos a contraer infecciones no oportunistas, como sepsis estafilocócica, debido a su exposición parenteral. Los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres y desarrollan proctitis o colitis son más proclives a padecer proctitis por linfogranuloma venéreo o proctitis gonocócica que los pacientes con otros factores de riesgo diferentes.

Los patógenos que originan una enfermedad activa en los pacientes infectados con el VIH pueden ser organismos de adquisición reciente o desarrollarse como consecuencia de la reactivación de organismos latentes adquiridos con meses o años de anterioridad. *Mycobacterium tuberculosis, Pneumocystis jirovecii, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis* son todos ellos patógenos que pueden producir enfermedades agudas poco tiempo después de la exposición o tras muchos meses o años de latencia, como se ha demostrado mediante estudios de caracterización molecular y epidemiología clínica. Por tanto, hay muchos patógenos que deben ser considerados posibles agentes etiológicos aunque haya transcurrido mucho tiempo desde la exposición.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una de las primeras observaciones que se hicieron acerca de la enfermedad clínica de los pacientes con sida fue que en ellos las manifestaciones clínicas de las infecciones oportunistas no eran iguales que en otros pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo, en los pacientes con sida, la NPC tiende a manifestarse con síntomas subclínicos a lo largo de semanas o meses con mucha más frecuencia que en los individuos no infectados por el VIH que padecen cáncer o han recibido un trasplante, en los que la neumonía se suele presentar de forma aguda en el plazo de unos pocos días. Entre los pacientes diagnosticados de NPC, los que padecen sida suelen presentar menos hipoxemia que los demás, así como infiltrados radiográficos menos espectaculares, pese a la larga duración de los síntomas antes del diagnóstico. El número de organismos que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

se detecta en muestras de esputo o de lavado broncoalveolar también es mayor en los pacientes con sida que en otros individuos inmunodeprimidos, como los enfermos por cáncer o los receptores de trasplantes, pese a la menor gravedad de los síntomas. Los pacientes con sida tienden también a experimentar fenómenos de toxicidad que obligan a limitar el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol con más frecuencia que los que padecen cáncer o han recibido un trasplante. Además, los pacientes con sida son más propensos a sufrir recurrencias múltiples si no son tratados mediante quimioprofilaxis que el resto de los individuos inmunodeprimidos.

En cuanto a las infecciones por *Toxoplasma gondii,* los pacientes con sida se caracterizan por desarrollar encefalitis por toxoplasma. Otros individuos inmunodeprimidos suelen desarrollar más habitualmente enfermedades viscerales diseminadas que afectan al hígado, el bazo o los riñones. De la misma manera, el CMV provoca en los pacientes con VIH/sida retinitis y colitis. Por el contrario, en los pacientes con trasplantes de células madre, la retinitis es relativamente poco común, mientras que la neumonía es frecuente.

Hay patógenos que infectan frecuentemente a los pacientes con VIH/sida que muy pocas veces habían sido descritos como agentes potencialmente letales antes de la epidemia del VIH; entre ellos se encuentran *M. avium, Cryptosporidium, Microsporidium* y *Bartonella.* Incluso pese a los avances en los sistemas de detección de estos patógenos, siguen siendo detectados con mucha mayor frecuencia en los pacientes con VIH/sida que en otras poblaciones de pacientes intensamente inmunodeprimidos. Por el contrario, otros patógenos que se consideraba que podían afectar de forma importante a los pacientes con sida teniendo en cuenta la naturaleza de los mecanismos de respuesta inmunitarios habituales frente a los mismos, como *Listeria monocytogenes* y *Strongyloides stercoralis* diseminado, rara vez infectan a los pacientes con VIH/sida. Las razones por las que algunos organismos patógenos son inesperadamente frecuentes o infrecuentes en un mismo entorno ambiental no se conocen con exactitud.

DIAGNÓSTICO

Cualquier infección que afecte a cualquier población de pacientes se puede tratar con más eficacia y da lugar a menos complicaciones si se consigue identificar de forma inequívoca el agente causal específico, ya que de esa manera se puede instaurar rápidamente el tratamiento adecuado y se evita la administración de fármacos innecesarios. Esto es especialmente importante en el caso de los pacientes infectados por el VIH, dado el gran número de infecciones oportunistas y no oportunistas que pueden dar lugar a un determinado síndrome, así como las causas no infecciosas, toxicidad farmacológica incluida, que pueden simular una infección.

Aunque la estrategia diagnóstica siempre debe ser individualizada para cada paciente concreto, teniendo en cuenta el recuento de células CD4, las exposiciones antiguas y recientes, las infecciones previas, los antecedentes, los hallazgos en la exploración física y las pruebas rutinarias de laboratorio, hay ciertas determinaciones que suelen ser siempre útiles. Los hemocultivos para bacterias y hongos habituales, la prueba de detección de antígeno criptocócico o las pruebas serológicas de la sífilis pueden proporcionar importante información. Si el paciente presenta disfunción pulmonar, la tinción de Gram y el cultivo de una muestra de esputo espontáneo o inducido suelen ser útiles. En caso de que exista una posible exposición por motivos geográficos, se deben llevar a cabo determinaciones de antígeno de *Histoplasma* en suero y orina, y de anticuerpos frente a *Coccidioides;* también puede ser útil la prueba de detección de anticuerpos IgG frente a *Toxoplasma.*

La utilidad de cada prueba concreta debe ser validada en cada población de pacientes para determinar sus valores predictivos positivo y negativo. Hay determinadas pruebas que, siendo útiles en otros pacientes o para llevar a cabo estudios de investigación, no tienen por qué servir para el diagnóstico de las infecciones oportunistas. Por ejemplo, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el CMV es muy útil para el seguimiento de los pacientes que han sido sometidos a un trasplante de células madre, ya que sus valores predictivos positivo y negativo son elevados. No obstante, la PCR para CMV en el suero de los pacientes infectados por el VIH guarda relación fundamentalmente con el grado de inmunodepresión y no tiene un valor predictivo positivo ni negativo suficiente como para poder ser utilizada para establecer la causa final del trastorno orgánico. Por el mismo motivo, las PCR séricas para el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la varicela-zóster (VVZ) y el virus del herpes simple (VHS) tampoco son útiles en la mayor parte de las situaciones. Hay cada vez más laboratorios en los que se llevan a cabo otras pruebas moleculares frente a patógenos oportunistas, pero antes de utilizarlas hay que estar seguro de que sus valores predictivos sean adecuados. Por ejemplo, la PCR para *Pneumocystis* en lavado broncoalveolar presenta un valor predictivo negativo excelente, pero su valor predictivo positivo es muy bajo, ya que parece que una cantidad muy grande de los pacientes inmunodeprimidos están colonizados por *Pneumocystis,* por lo que un resultado positivo no prueba en absoluto que la disfunción pulmonar esté causada por *Pneumocystis.*

Las pruebas de imagen constituyen un aspecto importante en la evaluación de estos pacientes. Los individuos infectados por el VIH pueden presentar procesos patológicos incluso cuando apenas existan síntomas y la radiografía de tórax, por ejemplo, no muestre anomalía alguna. Por el contrario, la tomografía computarizada (TC) pulmonar puede poner de manifiesto hallazgos patológicos inesperados, como infiltrados intersticiales difusos sugestivos de NPC en ausencia de tos, disnea o baja saturación de oxígeno. Este hallazgo podría conducir al diagnóstico del proceso mediante un esputo inducido o un lavado broncoalveolar cuando la enfermedad es aún de carácter leve y la probabilidad de que el tratamiento tenga éxito es elevada. También se debe considerar la posibilidad de llevar a cabo una TC abdominal en los pacientes con recuentos bajos de células CD4, incluso en ausencia de síntomas abdominales, ya que un estudio de estas características podría revelar adenopatías o infiltraciones de órganos inesperadas y fáciles de estudiar mediante biopsias, que aportan más información que la que se puede obtener tomando en consideración otras manifestaciones clínicas más evidentes. La tomografía de emisión de positrones y la resonancia magnética nuclear también son útiles para determinar la etiología de los síndromes infecciosos.

TRATAMIENTO Tto

Tratamiento empírico

Para el abordaje inicial de un presunto síndrome infeccioso en un paciente con infección por el VIH o sida, los médicos han de determinar cuán urgente es iniciar el tratamiento antes de que se identifique con certeza el agente causal específico. Dada la gran cantidad de procesos que pueden ser causa de enfermedad en los pacientes infectados con el VIH o con sida, lo ideal es determinar la etiología antes del inicio del tratamiento. No obstante, algunos pacientes se encuentran tan enfermos o se deterioran tan rápidamente que no es posible retrasar el tratamiento hasta que se disponga de un diagnóstico. Por ello, en estos casos, el tratamiento inicial idóneo puede ser de naturaleza empírica, con una monitorización cuidadosa del paciente para comprobar si responde al tratamiento.

Al evaluar cualquier síndrome en un paciente infectado con el VIH, especialmente en presencia de fiebre, se debe pensar siempre en una infección oportunista. Sin embargo, la probabilidad de que exista una infección depende del recuento de células CD4: si el recuento de células CD4 del paciente es mayor de 200 o 300/µl, es poco probable (aunque no imposible) la presencia de la mayoría de las infecciones oportunistas (con la excepción de la tuberculosis). Independientemente del recuento de células CD4, en cualquier paciente infectado por el VIH se deben considerar también todas las infecciones comunitarias no oportunistas más frecuentes, a las que estos pacientes son igual de susceptibles que las personas no infectadas por el VIH. Además, se deben considerar también los síndromes no infecciosos, especialmente en los pacientes de mayor edad en los que el estado inflamatorio inducido por el VIH puede acelerar el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades cerebrovasculares o nefropatías crónicas. Los pacientes también pueden padecer simultáneamente más de un trastorno. Por ejemplo, una situación que se presenta con frecuencia es la de un paciente al que se ha diagnosticado NPC y en el que el deterioro respiratorio no se debe a NPC progresiva, sino al solapamiento con insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, embolias pulmonares o infección pulmonar secundaria debida a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Streptococcus pneumoniae* o *Cryptococcus neoformans.*

El tratamiento empírico es adecuado para la mayoría de los pacientes con algunos síndromes concretos, y en estos casos la respuesta al tratamiento puede proporcionar un diagnóstico de presunción. Por ejemplo, para un paciente con sida, una masa en el SNC, un recuento de células CD4 inferior a 100/µl y anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) frente a *Toxoplasma* en suero, sería adecuado un tratamiento empírico de 2 semanas con pirimetamina y sulfadiacina hasta que se pudiese llevar a cabo una biopsia cerebral. Dado el riesgo de morbilidad de una biopsia cerebral, unido a la alta probabilidad de que un paciente con sida y toxoplasmosis cerebral mejore clínica y radiológicamente en el plazo de 14 días, se considera preferible esta estrategia en lugar de llevar a cabo inmediatamente una biopsia cerebral o incluso, en algunas circunstancias, una punción lumbar. De la misma manera, en un paciente con un recuento de células CD4 inferior a 200/µl que presente fiebre, tos, disnea, hipoxemia intensa e infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales, y cuyo estado sea demasiado inestable como para tolerar una broncoscopia sin correr un grave riesgo de intubación, suele ser adecuado administrar una tratamiento empírico con ceftriaxona o vancomicina, azitromicina y trimetoprim-sulfametoxazol, que proporciona cobertura frente a las causas más habituales de neumonía adquirida en la comunidad, así como frente a la NPC.

Tratamiento definitivo

En las Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents de los NIH-CDC-HIVMA, así como en otros capítulos de este libro, se proporcionan detalles sobre las estrategias diagnósticas, terapéuticas y preventivas que se deben adoptar frente a cada síndrome concreto. En la tabla 389-1, adaptada de la publicada en las Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents de los NIH-CDC-HIVMA, se enumeran también los fármacos de elección; la versión electrónica de estas directrices se actualiza regularmente a lo largo del año (http://www.aidsinfo.nih.gov).

Los tratamientos para las enfermedades oportunistas se van modificando según se va disponiendo de nuevos fármacos y se van publicando nuevos datos.[8] Por ello, las versiones electrónicas de las principales directrices relativas al sida se van

booksmedicos.org

también actualizando rápidamente (www.aidsinfo.nih.gov). En el caso de la hepatitis C, las recomendaciones están cambiando tan rápidamente que es conveniente consultar la página en la red antes de iniciar cualquier tratamiento, salvo que el médico este muy familiarizado con los datos más recientes (www.hcvguidelines.org).

La utilización de fármacos con fines terapéuticos o preventivos requiere tener en cuenta cuestiones farmacocinéticas y las posibles interacciones entre diferentes fármacos. Muy frecuentemente, los pacientes infectados con el VIH presentan disfunciones orgánicas que pueden alterar la absorción o la excreción de los fármacos. Además, estos pacientes suelen estar siendo sometidos a tratamiento con múltiples fármacos (relacionados y no relacionados con el sida) que pueden interaccionar entre sí, dando lugar a importantes consecuencias clínicas en cuanto a su eficacia y toxicidad. Por tanto, el médico que prescriba estos tratamientos precisa una considerable experiencia y estar siempre al corriente de las últimas directrices publicadas.

Mediante estudios prospectivos se ha demostrado que cuando un paciente con VIH/sida que no ha recibido TAR contrae una infección oportunista, su supervivencia será mayor y desarrollará menos complicaciones propias del sida si se instaura rápidamente el TAR. Definir «rápidamente», es decir, en qué momento preciso se debe iniciar el TAR, requiere un análisis complejo en el que se han de tomar en consideración la voluntad y la capacidad del paciente para recibir el tratamiento, la evolución de la infección oportunista si no se inicia el TAR, la accesibilidad a cuidados médicos y fármacos cuando el paciente sea dado de alta, la capacidad de absorción de los fármacos, las posibles interacciones entre el TAR y otros fármacos, incluidos los empleados para combatir la infección oportunista, la tolerancia del paciente a los posibles efectos tóxicos de alguno de los fármacos y las posibles consecuencias si se presenta el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.[9] En principio, el TAR se debe iniciar lo antes posible, pero cada paciente debe ser evaluado individualmente para determinar el intervalo óptimo entre el diagnóstico de la enfermedad oportunista y el inicio del TAR.

Cuando los pacientes a los que ya se les está administrando TAR desarrollan una infección oportunista o cualquier otra complicación no relacionada con los fármacos que utilizan, la administración del TAR no se debe interrumpir. Se debe revisar la pauta, para comprobar que es la idónea en términos de actividad antiviral, tolerabilidad, posible toxicidad e interacciones medicamentosas, y capacidad del paciente para absorber suficiente fármaco por vía oral como para obtener concentraciones séricas eficaces.

PREVENCIÓN

Poco tiempo después del descubrimiento del sida, antes de la era del TAR o de la quimioprofilaxis frente a patógenos específicos, los médicos observaron que, en EE. UU., la NPC acababa afectando a entre el 60 y el 80% de los pacientes. Además, muchos de los pacientes que sobrevivían a un primer episodio de NPC presentaban uno o más episodios posteriores. Una de las primeras intervenciones que demostró su efectividad para prolongar la vida de los pacientes fue la institución de la profilaxis frente a *Pneumocystis* para pacientes que presentaban candidiasis oral, leucoplasia vellosa oral, un episodio previo de NPC o un recuento de células CD4 inferior a 200/μl. Más tarde se amplió el concepto de quimioprofilaxis primaria y secundaria a otros patógenos, como los organismos pertenecientes al complejo *M. avium* (MAC) y los toxoplasmas.

Estas observaciones acerca de *Pneumocystis,* MAC y *Toxoplasma* condujo al desarrollo de una estrategia preventiva global para minimizar las consecuencias de las infecciones oportunistas en los individuos infectados por el VIH e inmunológicamente vulnerables de acuerdo con sus recuentos de células CD4 o su carga viral, o afectados con anterioridad por una infección oportunista (Guideline on Management of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents de los CDC-NIH-IDSA, http://www.aidsinfo.nih.gov). La quimioterapia específica para la prevención primaria está indicada durante todo el tiempo que dure la inmunodepresión, dependiendo los recuentos de células CD4 aplicables de cada patógeno en concreto. El tratamiento de supresión crónica se debe prolongar durante un tiempo que depende del patógeno y del recuento de células CD4 del paciente. En la tabla 389-2 se resumen las recomendaciones para la profilaxis primaria, y en la Guideline on Management of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents de los CDC-NIH-IDSA (http://www.aidsinfo.nih.gov) se puede obtener una información más completa sobre profilaxis primaria y secundaria.

Aunque la reconstitución inmunitaria mediante el TAR es el método más eficaz para prevenir las infecciones oportunistas, la quimioprofilaxis sigue siendo útil para muchos pacientes con recuentos bajos de células CD4 y con una viremia fuera de control. La administración de la quimioprofilaxis debe ser reconsiderada cuando la viremia de los pacientes se haya hecho indetectable y sus recuentos de células CD4 hayan aumentado.

El texto continúa en la página 2302.

TABLA 389-1 PROFILAXIS PARA PREVENIR UN PRIMER EPISODIO DE UNA ENFERMEDAD OPORTUNISTA

INFECCIONES OPORTUNISTAS	INDICACIÓN	DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA
Streptococcus pneumoniae	Para individuos a los que no se ha administrado ninguna vacuna neumocócica, independientemente del recuento de CD4, seguido de:	PCV13 0,5 ml i.m. × 1	PPV23 0,5 ml i.m. × 1
	• Si recuento de CD4 ≥ 200 células/μl	PPV23 0,5 ml i.m. al menos 8 semanas después de la vacuna PCV13	
	• Si recuento de CD4 < 200 células/μl	Se puede ofrecer PPV23 tras 8 semanas desde la administración de PCV13, o se puede esperar hasta que el recuento de CD4 aumente hasta > 200 células/μl	
	Para individuos a los que se ha administrado previamente PPV23	Se debe administrar una dosis de PCV13 al menos 1 año después de la última dosis de PPV23	
	Revacunación		
	• Si edad 19-64 años y si ≥ 5 años desde la primera dosis de PPV23	PPV23 0,5 ml i.m. × 1	
	• Si edad ≥ 65 años y si ≥ 5 años desde la última dosis de PPV23	PPV23 0,5 ml i.m. × 1	
Virus de la gripe A y B	Todos los pacientes infectados por el VIH	Vacuna de la gripe inactivada anual (según la recomendación de la temporada) La vacuna de la gripe atenuada está contraindicada en los pacientes infectados por el VIH	
Sífilis	Para individuos expuestos a un compañero sexual diagnosticado de sífilis primaria, secundaria o latente en los 90 días previos *O* Para individuos expuestos a un compañero sexual > 90 días antes del diagnóstico de este último, si no se puede disponer inmediatamente de las pruebas serológicas y no existe posibilidad de seguimiento	Penicilina G benzatina 2,4 millones U i.m. en una dosis	*Para pacientes alérgicos a penicilina:* • Doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día durante 14 días *O* • Ceftriaxona 1 g/día i.m. o i.v. durante 8-10 días *O* • Azitromicina 2 g v.o. en dosis única; no recomendado para HRSH ni para mujeres embarazadas
Histoplasma capsulatum	Recuento CD4 ≤ 150 células/μl y con alto riesgo por exposición ocupacional o por vivir en una comunidad en la que la histoplasmosis sea hiperendémica (> 10 casos/100 pacientes-años)	Itraconazol 200 mg/día v.o.	

HRSH = hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres; i.m. = por vía intramuscular; i.v. = por vía intravenosa; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; v.o. = por vía oral.
Tomado de Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *http://aidsinfo.nih.gov/guidelines.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 389-2 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS ASOCIADAS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (INCLUYE RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO AGUDO Y PARA LA PROFILAXIS SECUNDARIA/SUPRESIÓN CRÓNICA/TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO)

INFECCIÓN OPORTUNISTA	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO	OBSERVACIONES
Neumonía por *Pneumocystis* (NPC)	Es habitual que los pacientes que desarrollan NPC pese a la profilaxis con TMP-SMX puedan ser tratados con dosis estándar de TMP-SMX Duración del tratamiento para la NPC: 21 días *Para la NPC de moderada a grave:* • TMP-SMX: (TMP 15-20 mg y SMX 75-100 mg)/kg/día cada 6 h o cada 8 h i.v.; se puede pasar a v.o. cuando el paciente mejore *Para la NPC de leve a moderada:* • TMP-SMX: (TMP 15-20 mg y SMX 75-100 mg)/kg/día, v.o. dividido en tres dosis *O* • TMP-SMX: (160 mg/800 mg o DS) dos comprimidos cada 8 h v.o. *Profilaxis secundaria, tras completar el tratamiento para la NPC:* • TMP-SMX DS: un comprimido/día v.o. *O* • TMP-SMX (80 mg/400 mg o SS): un comprimido/día v.o.	*Para la NPC de moderada a grave:* • Pentamidina 4 mg/kg/día i.v. en infusión durante ≥ 60 min; la dosis se puede reducir a 3 mg/kg/día i.v. si existe toxicidad *O* • Primaquina 30 mg (base)/día v.o. + (clindamicina 600 mg cada 6 h i.v. o 900 mg cada 8 h i.v.) o (clindamicina 300 mg cada 6 h v.o. o 450 mg cada 8 h v.o.) *Para la NPC de leve a moderada:* • Dapsona 100 mg/día v.o. + TMP 5 mg/kg cada 8 h v.o. *O* • Primaquina 30 mg (base)/día v.o. + (clindamicina 300 mg cada 6 h o 450 mg cada 8 h v.o.) *O* • Atovacuona 750 mg cada 12 h v.o. con alimentos *Profilaxis secundaria tras completar el tratamiento para la NPC* • TMP-SMX DS: 1 comprimido v.o. tres veces a la semana *O* • Dapsona 100 mg/día v.o. *O* • Dapsona 50 mg/día v.o. + (pirimetamina 50 mg + leucovorina 25 mg)/semana v.o. *O* • (Dapsona 200 mg + pirimetamina 75 mg + leucovorina 25 mg)/semana v.o. *O* • Pentamidina en aerosol 300 mg/mes vía nebulizador Respirgard II *O* • Atovacuona 1.500 mg/día v.o. *O* • (Atovacuona 1.500 mg + pirimetamina 25 mg + leucovorina 10 mg)/día v.o.	*Situaciones en que está indicada la adición de corticoesteroides:* • $PaO_2 < 70$ mmHg respirando aire ambiental *O* • Gradiente alveoloarterial de $O_2 > 35$ mmHg *Dosis de prednisona (que se debe iniciar lo antes posible y en las primeras 72 h tras el inicio del tratamiento de la NPC):* • Días 1-5: 40 mg cada 12 h v.o. • Días 6-10: 40 mg/día v.o. • Días 11-21: 20 mg/día v.o. Se puede administrar metilprednisolona i.v. en forma del 75% de la dosis de prednisona No se sabe si la administración de corticoesteroides más de 72 h después del inicio del tratamiento es beneficiosa, pero algunos médicos la utilizan en casos de NPC de moderada a grave Siempre que sea posible se debe determinar la G6PD antes de administrar dapsona o primaquina. Si el paciente presenta déficit de G6PD, se debe utilizar un tratamiento alternativo Los pacientes a los que se administra pirimetamina/sulfadiacina para el tratamiento o supresión de la toxoplasmosis no necesitan profilaxis adicional para la NPC Si se interrumpe el tratamiento con TMP-SMX debido a una reacción adversa leve, se debe considerar la posibilidad de reanudar la administración al desaparecer la reacción. Se puede incrementar gradualmente la dosis (desensibilización) o reducirla, o se puede modificar la frecuencia de administración La administración de TMP-SMX se debe interrumpir de forma permanente en pacientes con sospecha o certeza de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 01, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Encefalitis por *Toxoplasma gondii*	*Tratamiento de la infección aguda:* • Pirimetamina 200 mg v.o. una vez, y a continuación este tratamiento según peso: • Si < 60 kg, pirimetamina 50 mg/día v.o. + sulfadiacina 1.000 mg cada 6 h v.o. + leucovorina 10-25 mg/día v.o. • Si > 60 kg, pirimetamina 75 mg/día v.o. + sulfadiacina 1.500 mg cada 6 h v.o. + leucovorina 10-25 mg/día v.o. • La dosis de leucovorina se puede incrementar hasta 50 mg cada 12 h o cada 24 h *Duración del tratamiento agudo:* • Al menos 6 semanas; más tiempo si las manifestaciones clínicas o radiológicas son importantes o si la respuesta tras las 6 semanas no es completa *Tratamiento crónico de mantenimiento:* • Pirimetamina 25-50 mg/día v.o. + sulfadiacina 2.000-4.000 mg/día v.o. (divididas en 2-4 dosis) + leucovorina 10-25 mg/día v.o.	*Tratamiento de la infección aguda:* • Pirimetamina (leucovorina)* + clindamicina 600 mg cada 6 h i.v. o v.o. *O* • TMP-SMX (TMP 5 mg/kg y SMX 25 mg/kg) cada 12 h i.v. o v.o. *O* • Atovacuona 1.500 mg cada 12 h v.o. con alimentos + pirimetamina (leucovorina)* *O* • Atovacuona 1.500 mg cada 12 h v.o. con alimentos + sulfadiacina 1.000-1.500 mg cada 6 h v.o. (dosificación según peso, como en el tratamiento de elección) *O* • Atovacuona 1.500 mg cada 12 h v.o. con alimentos *O* • Pirimetamina (leucovorina)* + azitromicina 900-1.200 mg/día v.o. *Tratamiento crónico de mantenimiento:* • Clindamicina 600 mg cada 8 h v.o. + (pirimetamina 25-50 mg + leucovorina) *O* • TMP-SMX DS un comprimido cada 12 h *O* • Atovacuona 750-1.500 mg cada 12 h v.o. + (pirimetamina 25 mg + leucovorina 10 mg)/día v.o. *O* • Atovacuona 750-1.500 mg cada 12 h v.o. + sulfadiacina 2.000-4.000 mg/día v.o. (divididas en 2-4 dosis) *O* • Atovacuona 750-1.500 mg cada 12 h v.o. con alimentos • Las dosis de pirimetamina y leucovorina son las mismas que en el tratamiento de elección	Solo se deben administrar corticoesteroides adicionalmente (p. ej., dexametasona) cuando esté indicado clínicamente para tratar el efecto de masa asociado a lesiones focales o a edema; interrumpir la administración tan pronto como sea posible clínicamente Se deben administrar anticonvulsionantes a los pacientes con antecedentes de convulsiones durante todo el tratamiento agudo, pero no deben utilizarse como profilaxis para las convulsiones Si se utiliza clindamicina en lugar de sulfadiacina, se deben añadir más fármacos para prevenir la NPC
Enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* (TB)	Una vez recogidas las muestras para el cultivo y las pruebas de diagnóstico molecular, se debe iniciar un tratamiento empírico para la TB en los individuos con características clínicas y radiológicas sugestivas de TB Fase inicial (2 meses, administración diaria, de cinco a siete veces a la semana BO): • INH + (RIF o RFB) + PZA + EMB Fase de continuación: • INH + (RIF o RFB) diariamente (de cinco a siete veces a la semana) o tres veces a la semana Duración total del tratamiento (para TB sensible a los fármacos): • TB pulmonar: 6 meses • TB pulmonar y cultivo positivo tras 2 meses de tratamiento para TB: 9 meses • TB extrapulmonar con infección del SNC: 9-12 meses • TB extrapulmonar con afectación ósea o articular: 6-9 meses • TB extrapulmonar en otras localizaciones: 6 mese La duración total del tratamiento debe depender del nú total de dosis administradas, no del tiempo que dure el tra nto	*Tratamiento de la TB resistente a fármacos* Resistente a INH: • (RIF o RFB) + EMB + PZA + (moxifloxacino o levofloxacino) durante 2 meses; seguido de (RIF o RFB) + EMB + (moxifloxacino o levofloxacino) durante 7 meses Resistente a rifamicina + otro fármaco: • La pauta y la duración del tratamiento deben establecerse para cada individuo según el patrón de resistencia y las respuestas clínicas y microbiológicas, siempre en colaboración con profesionales expertos	La administración adicional de corticoesteroides aumenta la supervivencia en la meningitis y la pericarditis TB ***No se recomienda*** la RIF en pacientes tratados con IP del VIH, ya que induce el metabolismo de estos últimos La RFB es un inductor menos potente del CYP3A4 que la RIF, por lo que es preferible para pacientes tratados con IP La administración semanal de rifapentina puede dar lugar al desarrollo de resistencia a la rifamicina en los pacientes infectados por el VIH, por lo que ***no se recomienda*** su uso Se debe considerar la posibilidad de controlar el tratamiento farmacológico en pacientes tratados con rifamicina y TAR que presenten interacciones con ella El SIRI paradójico leve se puede tratar con AINE sin necesidad de modificar el tratamiento del VIH ni de la TB Si el SIRI es grave, se puede considerar la administración de prednisona reduciendo paulatinamente las dosis a lo largo de 4 semanas según la sintomatología clínica Por ejemplo: • Si se administra RIF: prednisona 1,5 mg/kg/día durante 2 semanas, después 0,75 mg/kg/día durante 2 semanas • Si se administra RFB: prednisona 1 mg/kg/día durante 2 semanas, después 0,5 mg/kg/día durante 2 semanas En algunos pacientes puede ser preciso un período más prolongado de reducción paulatina de la dosis

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 01, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TABLA 389-2 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS ASOCIADAS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (INCLUYE RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO AGUDO Y PARA LA PROFILAXIS SECUNDARIA/SUPRESIÓN CRÓNICA/TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO) *(cont.)*

INFECCIÓN OPORTUNISTA	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO	OBSERVACIONES
Enfermedad diseminada por organismos del complejo *Mycobacterium avium* (MAC)	*Al menos dos fármacos como tratamiento inicial con:* • Claritromicina 500 mg cada 12 h v.o. + etambutol 15 mg/kg/día v.o. *O* • (Azitromicina 500-600 mg + etambutol 15 mg/kg)/día v.o. si las interacciones o la intolerancia farmacológica impiden administrar claritromicina Duración: • Al menos 12 meses de tratamiento, que puede interrumpirse si no existen signos ni síntomas de enfermedad por MAC y el recuento CD4 se mantiene durante > 6 meses > 100 células/µl como respuesta al TAR	Se debe considerar la adición de un tercero o cuarto fármaco en pacientes con inmunodepresión profunda (recuentos CD4 < 50 células/µl) y con concentraciones elevadas de micobacterias (> 2 log UFC/ml de sangre), o en ausencia de eficacia del TAR *Entre los posibles tercero o cuarto fármacos se encuentran:* • RFB 300 mg/día v.o. (puede ser preciso ajustar las dosis debido a las interacciones farmacológicas) • Amikacina 10-15 mg/kg/día i.v. *O* • Estreptomicina 1 g/día i.v. o i.m. *O* • Moxifloxacino 400 mg/día v.o. o levofloxacino 500 mg/día v.o.	Se recomienda realizar pruebas de sensibilidad frente a claritromicina y azitromicina Se puede tratar con AINE a los pacientes que presenten síntomas moderados o graves atribuibles al SIRI Si persisten los síntomas de SIRI, se pueden utilizar corticoesteroides sistémicos (equivalentes a 20-40 mg de prednisona) durante un corto período de tiempo (4-8 semanas)
Salmonelosis	Todos los pacientes infectados por el VIH que padezcan salmonelosis deben ser tratados debido al alto riesgo de bacteriemia • Ciprofloxacino 500-750 mg cada 12 h v.o. (o 400 mg cada 12 h i.v.) si los organismos son sensibles *Duración del tratamiento:* Para gastroenteritis sin bacteriemia: • Si recuento de CD4 ≥ 200 células/µl: 7-14 días • Si recuento de CD4 < 200 células/µl: 2-6 semanas Para gastroenteritis con bacteriemia: • Si recuento de CD4 ≥ 200 células/µl: 14 días; más tiempo si la bacteriemia persiste o si la infección se complica (p. ej., si existen focos metastásicos de la lesión) • Si recuento de CD4 < 200 células/µl: 2-6 semanas *Se debe considerar la posibilidad de administrar profilaxis secundaria en:* • Pacientes con gastroenteritis ± bacteriemia por *Salmonella* recurrente *O* • Pacientes con recuentos de CD4 < 200 células/µl y diarrea grave	• Levofloxacino 750 mg cada 24 h v.o. o i.v. *O* • Moxifloxacino 400 mg cada 24 h v.o. o i.v. *O* • TMP 160 mg, SMX 800 mg cada 12 h (v.o. o i.v.) *O* • Ceftriaxona 1 g cada 24 h i.v. *O* • Cefotaxima 1 g cada 8 h i.v.	Rehidratación oral o intravenosa si es precisa Se debe evitar la utilización de fármacos antimovilidad No está demostrada la eficacia de la profilaxis secundaria a largo plazo en los pacientes con bacteriemia por *Salmonella* recurrente. Se deben considerar los posibles riesgos y ventajas de la exposición prolongada a antibióticos Un TAR eficaz puede reducir la frecuencia, la gravedad y la recurrencia de las infecciones por *Salmonella*
Candidiasis mucocutánea	*Para candidiasis orofaríngea; episodios iniciales (durante 7-14 días):* Tratamiento oral: • Fluconazol 100 mg/día v.o. *O* Tratamiento tópico: • Clotrimazol en pastillas para chupar, 10 mg v.o. cinco veces al día *O* • Miconazol bucal mucoadhesivo, comprimidos de 50 mg: aplicación sobre la superficie de la mucosa en la fosa canina una vez al día (sin tragar ni masticar) *Para candidiasis esofágica (durante 14-21 días):* • Fluconazol 100 mg (hasta 400 mg)/día v.o. o i.v. *O* • Itraconazol oral en solución 200 mg/día v.o. *Para candidiasis vulvovaginal no complicada:* • Fluconazol oral 150 mg en una dosis *O* • Azoles tópicos (clotrimazol, butoconazol, micona tioconazol o terconazol) durante 3-7 días *Para candidiasis vulvovaginal grave o recurrente:* • Fluconazol 100-200 mg/día v.o. durante ≥ 7 días *O* • Antifúngicos tópicos ≥ 7 días	*Para candidiasis orofaríngea; episodios iniciales (durante 7-14 días):* Tratamiento oral: • Itraconazol oral en solución 200 mg/día v.o. *O* • Posaconazol oral en solución 400 mg cada 12 h v.o. durante 1 día, después 400 mg/día Tratamiento tópico: • Nistatina en suspensión 4-6 ml cada 6 h, 1-2 pastillas con saborizante cuatro o cinco veces al día *Para candidiasis esofágica (durante 14-21 días):* • Voriconazol 200 mg cada 12 h v.o. o i.v. *O* • Posaconazol 400 mg cada 12 h v.o. *O* • Anidulafungina 100 mg i.v. una vez, después 50 mg/día i.v. *O* • Caspofungina 50 mg/día i.v. *O* • Micafungina 150 mg/día i.v. *O* • Anfotericina B desoxicolato 0,6 mg/kg/día i.v. *O* • Formulación lipídica de anfotericina B 3-4 mg/kg/día i.v. *Para candidiasis vulvovaginal no complicada:* • Itraconazol oral en solución 200 mg/día v.o. durante 3-7 días	La utilización crónica o prolongada de azoles puede dar lugar al desarrollo de resistencias Se producen más recidivas de candidiasis esofágica cuando se utilizan equinocandinas en lugar de fluconazol El tratamiento de supresión no es aconsejable, salvo si el paciente presenta recurrencias graves o muy frecuentes *Si se decide utilizar tratamiento de supresión:* Candidiasis orofaríngea: • Fluconazol 100 mg/día v.o. o tres veces a la semana • Itraconazol oral en solución 200 mg/día v.o. Candidiasis esofágica: • Fluconazol 100-200 mg/día v.o. • Posaconazol 400 mg cada 12 h v.o. Candidiasis vulvovaginal: • Fluconazol 150 mg v.o. una vez a la semana

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 01, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Criptococosis	*Meningitis criptocócica:* Inducción (durante al menos 2 semanas, seguido de tratamiento de consolidación): • Anfotericina B liposómica 3-4 mg/kg/día i.v. + flucitosina 25 mg/kg v.o. cuatro veces al día (*Nota:* La dosis de flucitosina se debe ajustar en pacientes con disfunciones renales) Tratamiento de consolidación (durante al menos 8 semanas, seguido del tratamiento de mantenimiento): • Fluconazol 400 mg/día v.o. (o i.v.) Tratamiento de mantenimiento liposómico: • Fluconazol 200 mg/día v.o. durante al menos 12 meses *Para la criptococosis extrapulmonar y para la enfermedad pulmonar difusa que no afecten al SNC:* • El mismo tratamiento que en la meningitis criptocócica *Criptococosis que no afecte al SNC con síntomas de leves a moderados e infiltrados pulmonares focales:* • Fluconazol, 400 mg/día v.o. durante 12 meses	*Meningitis criptocócica:* Inducción (durante al menos 2 semanas, seguido de tratamiento de consolidación): • Anfotericina B desoxicolato 0,7 mg/kg/día i.v. + flucitosina 25 mg/kg cada 6 h v.o. *O* • Complejo lipídico de anfotericina B 5 mg/kg/día i.v. + flucitosina 25 mg/kg cada 6 h v.o. *O* • Anfotericina B liposómica 3-4 mg/kg/día i.v. + fluconazol 800 mg/día v.o. o i.v. *O* • Anfotericina B desoxicolato 0,7 mg/kg/día i.v. + fluconazol 800 mg/día v.o. o i.v. *O* • Fluconazol 400-800 mg/día v.o. o i.v. + flucitosina 25 mg/kg cada 6 h v.o. *O* • Fluconazol 1.200 mg/día v.o. o i.v. *Tratamiento de consolidación (durante al menos 8 semanas, seguido del tratamiento de mantenimiento):* • Itraconazol 200 mg cada 12 h v.o. durante 8 semanas (menos eficaz que el fluconazol) *Tratamiento de mantenimiento:* • No existe ningún tratamiento alternativo recomendable	La adición de flucitosina a la anfotericina B se ha asociado con una esterilización más rápida del LCR y un menor riesgo de recaídas Los pacientes tratados con flucitosina deben ser sometidos a control de sus concentraciones sanguíneas (la concentración máxima 2 h después de la dosis debe estar comprendida entre 30 y 80 µg/ml) o del recuento celular en sangre, para detectar posibles citopenias. Las dosis deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal Al llevar a cabo una punción lumbar siempre se debe registrar la presión de apertura. Para controlar con eficacia la PIC, son esenciales las punciones lumbares repetidas o la derivación del LCR Los corticoesteroides y el manitol no sirven para reducir la PIC, por lo que su uso **no está recomendado** Algunos especialistas recomiendan administrar un breve tratamiento con corticoesteroides en casos que cursen con síntomas graves de SIRI
Histoplasmosis	*Enfermedad diseminada grave o moderadamente grave:* Inducción (durante al menos 2 semanas o hasta que se produzca una mejoría clínica): • Anfotericina B liposómica 3 mg/kg/día i.v. Tratamiento de mantenimiento: • Itraconazol 200 mg cada 8 h v.o. durante 3 días, después 200 mg cada 12 h v.o. *Enfermedad diseminada de menor gravedad:* Inducción y tratamiento de mantenimiento: • Itraconazol 200 mg cada 8 h v.o. durante 3 días, después 200 mg cada 12 h v.o. Duración del tratamiento: • Al menos 12 meses *Meningitis:* Inducción (4-6 semanas): • Anfotericina B liposómica 5 mg/kg/día Tratamiento de mantenimiento: • Itraconazol 200 mg cada 8 h o cada 12 h v.o. durante ≥ 1 año y hasta que desaparezcan las anomalías del LCR Tratamiento de supresión a largo plazo: Para pacientes con infección grave diseminada o del SNC tras haber completado al menos 12 meses de tratamiento y para los que presentan recidivas pese a haber sido tratados correctamente: • Itraconazol 200 mg/día v.o.	*Enfermedad diseminada grave o moderadamente grave:* Inducción (durante al menos 2 semanas o hasta que se produzca una mejoría clínica): • Complejo lipídico de anfotericina B 3 mg/kg/día i.v. *O* • Anfotericina B/sulfato de colesterilo 3 mg/kg/día i.v. Alternativas al itraconazol para el tratamiento de mantenimiento o de las formas menos graves de la enfermedad: • Voriconazol 400 mg cada 12 h v.o. durante 1 día, después 200 mg cada 12 h *O* • Posaconazol 400 mg cada 12 h v.o. • Fluconazol 800 mg/día v.o. *Meningitis:* • No se recomienda ningún tratamiento alternativo Tratamiento de supresión a largo plazo: • Fluconazol 400 mg/día v.o.	El itraconazol, el posaconazol y el voriconazol pueden presentar interacciones importantes con algunos fármacos ARV. Estas interacciones son complejas y pueden ser bidireccionales Pueden ser precisos el ajuste de las dosis y el control de fármacos para garantizar la eficacia del tratamiento ARV y de los triazoles frente a los hongos, así como para reducir los efectos tóxicos relacionados con la concentración La concentración de itraconazol + hidroxiitraconazol debe ser en todo momento > 1 µg/ml Existe poca experiencia clínica sobre el tratamiento de la histoplasmosis con voriconazol y posaconazol La histoplasmosis pulmonar aguda en pacientes infectados por el VIH con recuentos de CD4 > 300 células/µl debe ser tratada como se haría en un paciente sin inmunodepresión

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 01, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TABLA 389-2 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS ASOCIADAS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (INCLUYE RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO AGUDO Y PARA LA PROFILAXIS SECUNDARIA/SUPRESIÓN CRÓNICA/TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO) *(cont.)*

INFECCIÓN OPORTUNISTA	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO	OBSERVACIONES
Enfermedad por citomegalovirus (CMV)	*Retinitis por CMV:* Tratamiento de inducción: Para lesiones que amenacen con una pérdida inmediata de la vista (adyacentes a la fóvea o al nervio óptico): • Inyección intravítrea de una a cuatro dosis de ganciclovir (2 mg) o foscarnet (2,4 mg) durante un período de 7-10 días, para obtener más rápidamente una alta concentración intraocular • Más uno de los tratamientos sistémicos de elección o alternativos de la lista: Tratamiento sistémico de elección para la inducción: Valganciclovir 900 mg cada 12 h v.o. durante 14-21 días Para lesiones periféricas: administración de uno de los tratamientos sistémicos de elección o alternativos Mantenimiento crónico (profilaxis secundaria): Valganciclovir 900 mg/día v.o. *Esofagitis o colitis por CMV:* • Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h i.v.; se puede cambiar a valganciclovir 900 mg cada 12 h v.o. una vez que el paciente tolere el tratamiento oral • Duración: 21-42 días o hasta la desaparición de los síntomas • No suele ser necesario un tratamiento de mantenimiento, pero podría considerarse si se producen recidivas *Neumonía por CMV bien documentada y confirmada histológicamente:* • Existe poca experiencia sobre el tratamiento de la neumonitis por CMV en los pacientes infectados por el VIH. Parece razonable el uso de ganciclovir i.v. o foscarnet i.v. (mismas dosis que en la retinitis por CMV) • No se conocen la duración óptima del tratamiento ni el papel que puede desempeñar el valganciclovir ora *Enfermedad neurológica por CMV:* (***Nota:* El tratamiento se debe iniciar de forma pr** • Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h i.v. + (foscarnet 90 kg cada 12 h i.v. o 60 mg/kg cada 8 h i.v.) para estabil enfermedad y conseguir una respuesta máxima, c ar hasta que mejore la sintomatología y desaparezcar síntomas neurológicos • No se conocen la duración óptima del tratamient papel que puede desempeñar el valganciclovir ora	*Retinitis por CMV:* Tratamiento sistémico de inducción alternativo: • Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h i.v. durante 14-21 días *O* • Foscarnet 90 mg/kg cada 12 h i.v. o 60 mg/kg cada 8 h durante 14-21 días *O* • Cidofovir 5 mg/kg/semana i.v. durante 2 semanas; hidratación con salina antes y durante el tratamiento y probenecida, 2 g v.o. 3 h antes de cada dosis, seguido de 1 g v.o. 2 y 8 h después de la dosis (4 g en total). (*Nota:* Esta pauta no debe utilizarse en pacientes alérgicos a las sulfamidas debido a la sensibilidad cruzada con la probenecida) Mantenimiento crónico (profilaxis secundaria): • Ganciclovir 5 mg/kg i.v. de cinco a siete veces a la semana *O* • Foscarnet 90-120 mg/kg i.v. una vez al día *O* • Cidofovir 5 mg/kg i.v. cada 2 semanas con hidratación salina y probenecida como se ha indicado anteriormente *Esofagitis y colitis por CMV:* • Foscarnet 90 mg/kg cada 12 h i.v. o 60 mg/kg cada 8 h para pacientes en los que el tratamiento con ganciclovir se vea limitado por sus efectos tóxicos o el desarrollo de resistencia *O* • Valganciclovir 900 mg cada 12 h v.o. en los casos más leves y si se tolera el tratamiento v.o. *O* • En los casos leves, se puede retardar el tratamiento frente al CMV si se puede iniciar rápidamente el TAR • Duración: 21-42 días o hasta la desaparición de los síntomas	La elección del tratamiento para la retinitis por CMV debe ser individualizada, según la localización y gravedad de las lesiones, el grado de inmunodepresión y otros factores (p. ej., tratamientos farmacológicos concomitantes y capacidad para cumplir el tratamiento) El implante ocular de ganciclovir es eficaz para el tratamiento de la retinitis por CMV, pero ya no está disponible. Cuando la retinitis suponga una amenaza para la vista del paciente, se deben administrar inyecciones intravítreas de ganciclovir o foscarnet para conseguir rápidamente una elevada concentración ocular La elección del tratamiento crónico de mantenimiento (fármacos y vía de administración) se debe hacer en colaboración con un oftalmólogo. Se deben tener en cuenta la localización anatómica de la lesión retiniana, la visión en el ojo contralateral, la situación inmunitaria y virológica del paciente, y la respuesta al TAR Los pacientes con retinitis por CMV en los que se interrumpa el tratamiento de mantenimiento deben ser sometidos regularmente a exámenes oculares –normalmente cada 3 meses– para la detección precoz de las recaídas de URI, y luego anualmente tras la recuperación inmunitaria Durante la recuperación inmunitaria puede producirse URI *Tratamiento de la URI:* • Corticoesteroides perioculares o pautas cortas de corticoesteroides sistémicos En el tratamiento inicial de los pacientes con retinitis, esofagitis, colitis o neumonitis por CMV se debe incluir la iniciación u optimización del TAR

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 01, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Enfermedad por el virus del herpes simple (VHS)	*Lesiones orolabiales (durante 5-10 días):* • Valaciclovir 1 g cada 12 h v.o. *O* • Famciclovir 500 mg cada 12 h v.o. *O* • Aciclovir 400 mg cada 8 h v.o. *Infección genital por el VHS inicial o recurrente (durante 5-14 días):* • Valaciclovir 1 g cada 12 h v.o. *O* • Famciclovir 500 mg cada 12 h v.o. *O* • Aciclovir 400 mg cada 8 h v.o. *Infección mucocutánea por el VHS grave:* • Tratamiento inicial con aciclovir 5 mg/kg cada 8 h i.v. • Una vez que las lesiones empiezan a desaparecer, cambiar a tratamiento v.o., como se ha indicado anteriormente. Continuar el tratamiento hasta que las lesiones estén totalmente curadas *Tratamiento para la supresión a largo plazo:* Para pacientes con recidivas graves de herpes genital que quieran reducir al mínimo la frecuencia de las recidivas: • Valaciclovir 500 mg cada 12 h v.o. • Famciclovir 500 mg cada 12 h v.o. • Aciclovir 400 mg cada 12 h v.o. • Tratar indefinidamente independientemente del recuento de células CD4	*Para el VHS resistente a aciclovir:* Tratamiento de elección: • Foscarnet 80-120 mg/kg/día i.v. dividido entre dos y tres dosis hasta que se obtenga respuesta clínica Tratamiento alternativo: • Cidofovir i.v. (dosis como en la retinitis por CMV) *O* • Trifluridina tópica *O* • Cidofovir tópico *O* • Imiquimod tópico • Duración del tratamiento: 21-28 días como mínimo	Los pacientes con infecciones por el VHS pueden ser tratados cuando se producen episodios sintomáticos o mediante tratamientos de supresión administrados diariamente para prevenir las recurrencias No hay formulaciones tópicas de trifluridina y cidofovir disponibles comercialmente Se pueden preparar productos adecuados para la administración tópica utilizando solución oftálmica de trifluridina y la formulación i.v. del cidofovir
Enfermedad por el virus de la varicela-zóster (VVZ)	*Infección primaria por el VVZ (varicela):* Casos no complicados (durante 5-7 días): • Valaciclovir 1 g cada 8 h v.o. *O* • Famciclovir 500 mg cada 8 h v.o. Casos graves o complicados: • Aciclovir 10-15 mg/kg cada 8 h i.v. durante 7-10 días • Se puede cambiar a valaciclovir, famciclovir o aciclovir v.o. al desaparecer la fiebre si no existen signos de afectación visceral *Herpes zóster:* Agudo localizado en un dermatoma: • Durante 7-10 días; se puede prolongar si las lesiones persisten • Valaciclovir 1 g cada 8 h v.o. *O* • Famciclovir 500 mg cada 8 h Lesiones cutáneas extensas o afectación visceral: • Aciclovir 10-15 mg/kg cada 8 h i.v. hasta que se produzca una mejoría evidente • Se puede cambiar a tratamiento v.o. (valaciclovir, famciclovir o aciclovir) una vez que se produzca una mejoría clínica (es decir, cuando no se formen nuevas vesículas o mejoren los signos y síntomas viscerales), durante 10-14 días Necrosis retiniana externa progresiva (NREP): • (Ganciclovir 5 mg/kg ± foscarnet 90 mg/kg) cada i.v. + (ganciclovir 2 mg/0,05 ml ± foscarnet 1,2 mg/0 l) en inyección intravítrea dos veces a la semana • Inicio u optimización del TAR Necrosis retiniana aguda (NRA): • (Aciclovir 10-15 mg/kg cada 8 h i.v.) + (ganciclovir 2 mg/0,05 ml en inyección intravítrea dos veces a la semana × 1-2 dosis) durante 10-14 días, seguido de valaciclovir 1 g cada 8 h v.o. durante 6 semanas	*Infección primaria por el VVZ (varicela):* Casos no complicados (durante 5-7 días): • Aciclovir 800 mg v.o. cinco veces al día *Herpes zóster:* Agudo localizado en un dermatoma: • Durante 7-10 días; se puede prolongar si las lesiones persisten • Aciclovir 800 mg v.o. cinco veces al día	Para el tratamiento de la retinitis por VVZ se recomienda encarecidamente consultar a un oftalmólogo experto en el tratamiento de la retinitis por VVZ La duración del tratamiento para la retinitis por VVZ no está bien definida, y debe basarse en las respuestas clínica, virológica, oftalmológica e inmunitaria Se recomienda la optimización del TAR para las infecciones por VVZ graves o difíciles de tratar (p. ej., retinitis, encefalitis)

AINE = fármacos antiinflamatorios no esteroideos; ARV = antirretroviral; BO = bajo observación; DS = e potencia; EMB = etambutol; IP = inhibidor de la proteasa; PIC = presión intracraneal; PZA = piracinamida; RFB = rifabutina; RIF = rifampicina; SIRI = síndrome de reconstitución inmunitaria; SNC = sistema nervioso central; SS = potencia normal; TAR = tratamie tirretroviral; TMP-SMX = trimetoprim/sulfametoxazol; URI = uveítis por recuperación inmunitaria.

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 01, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Las estrategias preventivas no solo se centran en la quimioprofilaxis, sino también en la inmunización y en la reducción de la exposición a los patógenos oportunistas. Algunos ejemplos de intervenciones encaminadas a reducir la exposición a estos patógenos que podrían ser eficaces serían evitar la exposición a cachorros de perros y gatos de criadores comerciales, y reducir el consumo de aguas superficiales no tratadas para prevenir la criptosporidiosis. Otras intervenciones útiles serían tomar las precauciones adecuadas si es necesario viajar al sudoeste de EE. UU. para evitar el contacto con *Coccidioides* y eludir el contacto con gatos callejeros y la ingestión de carne poco hecha para prevenir la toxoplasmosis.

Las inmunizaciones, como la vacuna neumocócica, la vacuna frente al VPH y la vacuna de la hepatitis B, también pueden ser importantes, aunque la respuesta de los pacientes inmunodeprimidos a las vacunas es menor de lo normal. Deben evitarse las vacunas que contengan virus vivos en los pacientes con recuentos bajos de células CD4.

TRASTORNOS METABÓLICOS

La efectividad y buena tolerabilidad del TAR ha aumentado la esperanza de vida de los individuos infectados por el VIH hasta casi igualar a la de las personas no infectadas.[10] También ha quedado claro que los pacientes infectados por el VIH tienden a presentar una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares; enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus; nefropatías y hepatopatías crónicas, y tal vez un deterioro neurocognitivo más veloz que los individuos no infectados. Se ha propuesto una etiología multifactorial para estos trastornos, en la que se incluyen diversos efectos tóxicos del TAR, anomalías de la regulación inmunitaria y la inflamación persistente que causa la enfermedad retroviral crónica, incluso en ausencia de virus detectables.

En la actualidad disponemos de numerosos estudios en los que se ha demostrado un aumento del riesgo de enfermedad coronaria (EC) en los individuos infectados con el VIH, en comparación con los no infectados.[11] Aunque gran parte de este incremento del riesgo es atribuible a los factores de riesgo tradicionales de la EC, como la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia y el tabaquismo, existen factores específicos presentes en los pacientes con VIH, como la exposición al TAR, la inflamación crónica y las anomalías inmunitarias, que es probable que también contribuyan en este sentido. Se puede atribuir a los aumentos de lípidos asociados al TAR y a la toxicidad inespecífica del mismo parte del incremento de la EC en la enfermedad por el VIH. Algunos de los datos más convincentes sobre esta cuestión se obtuvieron en el estudio Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART), que se diseñó para comprobar si reducir la exposición al TAR en función de los recuentos de células T $CD4^+$ tenía como consecuencia una reducción en la incidencia de acontecimientos cardiovasculares. Inesperadamente, al modificar a la baja el tratamiento se detectó un aumento del número de acontecimientos cardiovasculares. En un estudio posterior en el que se llevó a cabo un análisis anidado de casos y controles de estos mismos datos, se pusieron de manifiesto fuertes asociaciones entre la elevación basal de los marcadores de inflamación, como la interleucina 6 y el dímero D, y la mortalidad por cualquier causa,[12] lo que demuestra la importancia de la inflamación y de la activación inmunitaria en el contexto de la infección viral crónica.

La cuidadosa identificación y abordaje de los factores de riesgo de EC es imprescindible en el caso de los pacientes con VIH. El tabaquismo, cuya prevalencia suele ser mayor de lo normal entre los pacientes infectados por el VIH, es un factor de riesgo modificable importante al que se puede recurrir para disminuir el riesgo de EC. Al igual que en la población general, el abandono del tabaco en los pacientes infectados con el VIH va acompañado de una disminución de la incidencia de EC.[13] La dislipidemia, que es frecuente también entre los pacientes infectados por el VIH y se debe en parte a ciertos inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, ofrece otra posibilidad para reducir el riesgo de EC. Se puede tratar de optimizar las concentraciones de lípidos seleccionando fármacos para el TAR que provoquen dislipidemia, pero también suele estar indicada la administración de tratamientos hipolipidemiantes. No obstante, hay datos observacionales que sugieren que el tratamiento estándar mediante la administración de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) puede ser menos eficaz para la prevención de la enfermedad cardiovascular[14] en los pacientes con VIH, pese a su demostrada capacidad para reducir los marcadores de inflamación.[15] Además, hay que ser muy cauto con las posibles interacciones entre fármacos al administrar simultáneamente varios inhibidores de la proteasa y estatinas, debido a los efectos sobre la actividad de CYP3A4 que pueden conducir a un aumento de la concentración de estatina.

Los individuos infectados por el VIH presentan también una mayor incidencia de diabetes, resistencia a la insulina, nefropatías y disfunciones neurocognitivas. Al igual que ocurre entre la población general, la presencia de infección crónica por el VHC en los pacientes infectados por el VIH va asociada a un mayor riesgo de diabetes y del desarrollo de enfermedad renal crónica.[16] No obstante, la disfunción inmunitaria y las toxicidades asociadas a determinados TAR también aumentan el riesgo de diabetes y nefropatía en estos pacientes.[17] Finalmente, el riesgo de desarrollar una disfunción neurocognitiva asociada al VIH (DNAV) ha disminuido en la era del TAR; sin embargo, la prolongación de la supervivencia y la mayor edad media de la población infectada por el VIH ha conducido a un aumento de la prevalencia total de DNAV.[18] De hecho, este incremento de la esperanza de vida de las personas infectadas por el VIH hará cada vez más importantes los cuidados encaminados a la detección y tratamiento de los trastornos metabólicos, cardiovasculares y neurodegenerativos que puedan afectarles.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

390

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

TAMSIN A. KNOX Y CHRISTINE WANKE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades gastrointestinales (GI) se encontraban entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) antes de la aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996. La diarrea crónica y el debilitamiento siguen siendo manifestaciones de enfermedad terminal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en personas que no han recibido o son resistentes a tratamiento antirretroviral (TAR). Sin embargo, las complicaciones GI encontradas en la actualidad en personas que están recibiendo TAR han dejado de ser infecciones entéricas y hepatobiliares asociadas con un recuento bajo de linfocitos T $CD4^+$. Hoy en día se deben principalmente a los efectos secundarios de los fármacos antirretrovirales, a trastornos nutricionales y metabólicos asociados con enfermedad y tratamiento crónicos por el VIH, y a enfermedades hepáticas por coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC).

El grado de inmunodepresión, medido por el recuento de linfocitos $CD4^+$, es el factor que determina con mayor probabilidad la enfermedad GI, el tipo de enfermedad y su gravedad. Cuanto más acentuada es la inmunodepresión, más probable es que exista una enfermedad GI.

La vía de transmisión del VIH puede afectar a la función GI. Los hombres que tienen relaciones con otros hombres (HRSH) tienen tasas más elevadas de diarrea y sarcoma de Kaposi que aquellos que han adquirido el VIH por administración de drogas por vía parenteral (ADVP). El alcoholismo o la ADVP predisponen a padecer enfermedad hepática. La exposición regional puede incrementar el riesgo de infección. En entornos con recursos limitados, la ausencia de tratamiento antirretroviral, la mayor exposición a patógenos, la ausencia de agua potable, la pobreza y el hambre se asocian con una mayor prevalencia y gravedad de enfermedad GI. En contraposición, las enfermedades nutricionales y metabólicas como la obesidad, el síndrome metabólico y el hígado graso se observan en poblaciones con VIH con elevada ingesta calórica y de grasas y poco ejercicio. En la tabla 390-1 se resumen las complicaciones gastrointestinales de la infección por el VIH y las recomendaciones para su tratamiento.

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES CON RECUENTOS DE LINFOCITOS T $CD4^+$ SUPERIORES A 200-500/μl

Las enfermedades GI descritas en esta sección también pueden observarse en infecciones más avanzadas de VIH.

Efectos secundarios de los fármacos

Los efectos secundarios de los fármacos se observan con frecuencia a lo largo del tratamiento del VIH y pueden deberse al tratamiento antirretroviral[A1] o a los fármacos requeridos para el tratamiento o la prevención de infecciones oportunistas. Los efectos gástricos, entre los que se incluyen náuseas, vómitos, pérdida de apetito y dispepsia, pueden ocurrir como un síntoma de la propia infección por el VIH o en respuesta al tratamiento antirretroviral, particularmente con zidovudina, didanosina, ritonavir, amprenavir o indinavir. Las reacciones de hipersensibilidad al tratamiento antirretroviral, como se observa en personas con el haplotipo HLA-B5701 que toman abacavir, también pueden manifestarse como fiebre, dolor abdominal y exantema. La didanosina, la estavudina y la pentamidina pueden provocar pancreatitis aguda.

La acidosis láctica es un trastorno potencialmente mortal causado por toxicidad mitocondrial debida a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

booksmedicos.org

Las estrategias preventivas no solo se centran en la quimioprofilaxis, sino también en la inmunización y en la reducción de la exposición a los patógenos oportunistas. Algunos ejemplos de intervenciones encaminadas a reducir la exposición a estos patógenos que podrían ser eficaces serían evitar la exposición a cachorros de perros y gatos de criadores comerciales, y reducir el consumo de aguas superficiales no tratadas para prevenir la criptosporidiosis. Otras intervenciones útiles serían tomar las precauciones adecuadas si es necesario viajar al sudoeste de EE. UU. para evitar el contacto con *Coccidioides* y eludir el contacto con gatos callejeros y la ingestión de carne poco hecha para prevenir la toxoplasmosis.

Las inmunizaciones, como la vacuna neumocócica, la vacuna frente al VPH y la vacuna de la hepatitis B, también pueden ser importantes, aunque la respuesta de los pacientes inmunodeprimidos a las vacunas es menor de lo normal. Deben evitarse las vacunas que contengan virus vivos en los pacientes con recuentos bajos de células CD4.

TRASTORNOS METABÓLICOS

La efectividad y buena tolerabilidad del TAR ha aumentado la esperanza de vida de los individuos infectados por el VIH hasta casi igualar a la de las personas no infectadas.[10] También ha quedado claro que los pacientes infectados por el VIH tienden a presentar una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares; enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus; nefropatías y hepatopatías crónicas, y tal vez un deterioro neurocognitivo más veloz que los individuos no infectados. Se ha propuesto una etiología multifactorial para estos trastornos, en la que se incluyen diversos efectos tóxicos del TAR, anomalías de la regulación inmunitaria y la inflamación persistente que causa la enfermedad retroviral crónica, incluso en ausencia de virus detectables.

En la actualidad disponemos de numerosos estudios en los que se ha demostrado un aumento del riesgo de enfermedad coronaria (EC) en los individuos infectados con el VIH, en comparación con los no infectados.[11] Aunque gran parte de este incremento del riesgo es atribuible a los factores de riesgo tradicionales de la EC, como la diabetes, la hipertensión, la dislipidemia y el tabaquismo, existen factores específicos presentes en los pacientes con VIH, como la exposición al TAR, la inflamación crónica y las anomalías inmunitarias, que es probable que también contribuyan en este sentido. Se puede atribuir a los aumentos de lípidos asociados al TAR y a la toxicidad inespecífica del mismo parte del incremento de la EC en la enfermedad por el VIH. Algunos de los datos más convincentes sobre esta cuestión se obtuvieron en el estudio Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART), que se diseñó para comprobar si reducir la exposición al TAR en función de los recuentos de células T $CD4^+$ tenía como consecuencia una reducción en la incidencia de acontecimientos cardiovasculares. Inesperadamente, al modificar a la baja el tratamiento se detectó un aumento del número de acontecimientos cardiovasculares. En un estudio posterior en el que se llevó a cabo un análisis anidado de casos y controles de estos mismos datos, se pusieron de manifiesto fuertes asociaciones entre la elevación basal de los marcadores de inflamación, como la interleucina 6 y el dímero D, y la mortalidad por cualquier causa,[12] lo que demuestra la importancia de la inflamación y de la activación inmunitaria en el contexto de la infección viral crónica.

La cuidadosa identificación y abordaje de los factores de riesgo de EC es imprescindible en el caso de los pacientes con VIH. El tabaquismo, cuya prevalencia suele ser mayor de lo normal entre los pacientes infectados por el VIH, es un factor de riesgo modificable importante al que se puede recurrir para disminuir el riesgo de EC. Al igual que en la población general, el abandono del tabaco en los pacientes infectados con el VIH va acompañado de una disminución de la incidencia de EC.[13] La dislipidemia, que es frecuente también entre los pacientes infectados por el VIH y se debe en parte a ciertos inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, ofrece otra posibilidad para reducir el riesgo de EC. Se puede tratar de optimizar las concentraciones de lípidos seleccionando fármacos para el TAR que provoquen dislipidemia, pero también suele estar indicada la administración de tratamientos hipolipidemiantes. No obstante, hay datos observacionales que sugieren que el tratamiento estándar mediante la administración de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) puede ser menos eficaz para la prevención de la enfermedad cardiovascular[14] en los pacientes con VIH, pese a su demostrada capacidad para reducir los marcadores de inflamación.[15] Además, hay que ser muy cauto con las posibles interacciones entre fármacos al administrar simultáneamente varios inhibidores de la proteasa y estatinas, debido a los efectos sobre la actividad de CYP3A4 que pueden conducir a un aumento de la concentración de estatina.

Los individuos infectados por el VIH presentan también una mayor incidencia de diabetes, resistencia a la insulina, nefropatías y disfunciones neurocognitivas. Al igual que ocurre entre la población general, la presencia de infección crónica por el VHC en los pacientes infectados por el VIH va asociada a un mayor riesgo de diabetes y del desarrollo de enfermedad renal crónica.[16] No obstante, la disfunción inmunitaria y las toxicidades asociadas a determinados TAR también aumentan el riesgo de diabetes y nefropatía en estos pacientes.[17] Finalmente, el riesgo de desarrollar una disfunción neurocognitiva asociada al VIH (DNAV) ha disminuido en la era del TAR; sin embargo, la prolongación de la supervivencia y la mayor edad media de la población infectada por el VIH ha conducido a un aumento de la prevalencia total de DNAV.[18] De hecho, este incremento de la esperanza de vida de las personas infectadas por el VIH hará cada vez más importantes los cuidados encaminados a la detección y tratamiento de los trastornos metabólicos, cardiovasculares y neurodegenerativos que puedan afectarles.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

390

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

TAMSIN A. KNOX Y CHRISTINE WANKE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades gastrointestinales (GI) se encontraban entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) antes de la aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996. La diarrea crónica y el debilitamiento siguen siendo manifestaciones de enfermedad terminal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en personas que no han recibido o son resistentes a tratamiento antirretroviral (TAR). Sin embargo, las complicaciones GI encontradas en la actualidad en personas que están recibiendo TAR han dejado de ser infecciones entéricas y hepatobiliares asociadas con un recuento bajo de linfocitos T $CD4^+$. Hoy en día se deben principalmente a los efectos secundarios de los fármacos antirretrovirales, a trastornos nutricionales y metabólicos asociados con enfermedad y tratamiento crónicos por el VIH, y a enfermedades hepáticas por coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC).

El grado de inmunodepresión, medido por el recuento de linfocitos $CD4^+$, es el factor que determina con mayor probabilidad la enfermedad GI, el tipo de enfermedad y su gravedad. Cuanto más acentuada es la inmunodepresión, más probable es que exista una enfermedad GI.

La vía de transmisión del VIH puede afectar a la función GI. Los hombres que tienen relaciones con otros hombres (HRSH) tienen tasas más elevadas de diarrea y sarcoma de Kaposi que aquellos que han adquirido el VIH por administración de drogas por vía parenteral (ADVP). El alcoholismo o la ADVP predisponen a padecer enfermedad hepática. La exposición regional puede incrementar el riesgo de infección. En entornos con recursos limitados, la ausencia de tratamiento antirretroviral, la mayor exposición a patógenos, la ausencia de agua potable, la pobreza y el hambre se asocian con una mayor prevalencia y gravedad de enfermedad GI. En contraposición, las enfermedades nutricionales y metabólicas como la obesidad, el síndrome metabólico y el hígado graso se observan en poblaciones con VIH con elevada ingesta calórica y de grasas y poco ejercicio. En la tabla 390-1 se resumen las complicaciones gastrointestinales de la infección por el VIH y las recomendaciones para su tratamiento.

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES CON RECUENTOS DE LINFOCITOS T $CD4^+$ SUPERIORES A 200-500/μl

Las enfermedades GI descritas en esta sección también pueden observarse en infecciones más avanzadas de VIH.

Efectos secundarios de los fármacos

Los efectos secundarios de los fármacos se observan con frecuencia a lo largo del tratamiento del VIH y pueden deberse al tratamiento antirretroviral[A1] o a los fármacos requeridos para el tratamiento o la prevención de infecciones oportunistas. Los efectos gástricos, entre los que se incluyen náuseas, vómitos, pérdida de apetito y dispepsia, pueden ocurrir como un síntoma de la propia infección por el VIH o en respuesta al tratamiento antirretroviral, particularmente con zidovudina, didanosina, ritonavir, amprenavir o indinavir. Las reacciones de hipersensibilidad al tratamiento antirretroviral, como se observa en personas con el haplotipo HLA-B5701 que toman abacavir, también pueden manifestarse como fiebre, dolor abdominal y exantema. La didanosina, la estavudina y la pentamidina pueden provocar pancreatitis aguda.

La acidosis láctica es un trastorno potencialmente mortal causado por toxicidad mitocondrial debida a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

booksmedicos.org

TABLA 390-1 RELACIÓN DE LAS ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES CON EL RECUENTO DE LINFOCITOS CD4⁺ EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

RECUENTO CD4⁺	SISTEMA	SÍNTOMAS Y ENFERMEDADES	TRATAMIENTO
> 200-500/µl	Gastrointestinal y páncreas	**Náuseas, vómitos, dolor abdominal**	Cambios en el tratamiento antirretroviral
		Efectos secundarios de fármacos	Fármacos hipolipidemiantes, dieta baja en grasas, abstinencia alcohólica
		Pancreatitis	Tratamiento de patógenos específicos, si presentes
		Diarrea	Fármacos antimotilidad y fibra
	Nutricional y metabólico	**Acidosis láctica**	Eliminar los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa
		Estavudina, didanosina, zidovudina	
		Cambios en la forma corporal	
		Obesidad	Dieta, ejercicio
		Síndrome metabólico	Dieta, ejercicio, fármacos hipolipidemiantes, antidiabéticos
		Obesidad visceral	hGH/GHRH en ensayos clínicos
	Hígado	**Disfunción hepática, cirrosis**	
		Hepatitis crónica con VHC	Asociación de fármacos con acción directa sobre el VHC
		Infección crónica por el VHB	Nucleósidos/nucleótidos para infección por el VHB
		Hepatotoxicidad	Eliminar los antirretrovirales implicados
	Lesiones orales (≈400-500/µl)	**Placas, dolor**	
		Aftas orales	Clotrimazol en pastillas, nistatina, azoles orales
		Leucoplaquia vellosa	Aciclovir
		Herpes simple 1	Aciclovir, famciclovir, valaciclovir
		Úlceras idiopáticas	Corticoesteroides, talidomida (hombres)
		Gingivitis	Clorhexidina tópica, metronidazol oral
		Sarcoma de Kaposi	Radiación, inyección intralesional, quimioterapia sistémica
	Lesiones anorrectales	**Dolor anorrectal, masas, secreciones, tenesmo**	
		Fisura anal, fístula o absceso perirrectal	Cuidados locales, cirugía
		Cuerpo extraño en el recto	Endoscopia o extracción quirúrgica
		Enfermedad de transmisión sexual	
		Gonorrea, *Chlamydia trachomatis,* sífilis	Tratamiento antibiótico específico
		Infección por herpes simple	Aciclovir, famciclovir, valaciclovir
		Condiloma	Podofilina, escisión quirúrgica, ablación
		Cáncer anal	Cirugía, quimiorradioterapia
< 200 células/µl	Esófago	**Disfagia, odinofagia**	
	< 200/µl	*Candida*	Fluconazol, itraconazol, (voriconazol)
	< 50/µl	CMV	Ganciclovir
		Úlceras idiopáticas	Corticoesteroides orales, talidomida (hombres)
		VHS	Aciclovir, famciclovir, valaciclovir
< 100 células/µl	Intestino	**Diarrea**	
		Infección bacteriana, viral o protozoaria	Tratamiento específico de los patógenos
		Enteropatía por sida	Fármacos antimotilidad, soporte nutricional, tratamiento antirretroviral
		Dolor abdominal, fiebre	
		CMV	Tratamiento específico de los patógenos
		Mycobacterium tuberculosis, MAC, *Histoplasma Cryptosporidium*	Cirugía si hay perforación o necrosis
	Neoplasia	**Sangrado GI, pérdida de peso o dolor abdominal**	
		Sarcoma de Kaposi	Véase arriba
		Linfoma	Quimioterapia sistémica
< 50 células/µl	Consunción	**Pérdida de peso**	
		Aumento de la demanda metabólica (infección, VIH)	Tratamiento del VIH y de las infecciones subyacentes
		Disminución de la ingesta oral	Estimuladores de apetito
		Malabsorción	Esteroides anabólicos, hGH
	Hepatobiliar	**Hepatomegalia, elevación de enzimas hepáticas**	
		Infecciones oportunistas: MAC, fúngicas	Considérese biopsia del hígado
		Linfoma	
		Ictericia, dolor en hipocondrio derecho, elevación de enzimas hepáticas	
		Colangiopatía asociada al sida	CPRE y esfinterectomía
		Colecistitis alitiásica	Colecistectomía laparoscópica

CPRE = colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; GHRH = hormona liberadora de hormona de crecimiento; GI = gastrointestinal; hGH = hormona de crecimiento humana; MAC = complejo *Mycobacterium avium;* VHB = virus de la hepatitis B; VHC = virus de la hepatitis C; VHS = virus del herpes simple.

(ITIAN), especialmente estavudina, didanosina y zidovudina. La interrupción precoz de ITIAN y los cuidados generales son claves para la recuperación, aunque este síndrome puede ser difícil de diagnosticar debido a signos no específicos como fatiga, náuseas, dolor muscular, pérdida de peso o dolor abdominal. Los niveles de lactato en sangre suelen ser mayores de 5 mmol/ml. La nevirapina se ha asociado con toxicidad hepática cuando se emplea en hombres y mujeres con recuentos de linfocitos CD4⁺ mayores de 250 y 400/µl, respectivamente. Uno de los efectos secundarios más común del atazanavir es el aumento asintomático de bilirrubina indirecta. Algunos fármacos se han asociado también con aumentos significativos de triglicéridos, a niveles superiores a 1.000 mg/dl, y pancreatitis.

Aunque todos los antirretrovirales se han asociado con diarrea, el nelfinavir se conoce por provocar una diarrea secretora. Aunque en la actualidad es probable que la causa más frecuente de diarrea en los individuos sometidos a tratamiento antirretroviral sea el propio tratamiento, se debe seguir investigando la presencia de patógenos intestinales en las heces, incluso aunque el recuento de células CD4⁺ sea normal o la carga viral baja.

Alteraciones nutricionales y metabólicas

Con la aparición del tratamiento antirretroviral eficaz y la conversión del VIH a una enfermedad crónica y tratable, la sobrealimentación y la obesidad se han convertido en complicaciones frecuentes de la infección por el VIH. Los hábitos de vida y una dieta pobre pueden ayudar a la aparición de sobrepeso/obesidad, pero algunas ganancias de peso y el aumento de la grasa visceral pueden estar relacionados con el uso de fármacos específicos. El síndrome de lipodistrofia asociada al VIH,[1] que fue identificado tras la introducción de la triple terapia, tiene cuatro componentes principales: acumulación de grasa visceral, atrofia de la grasa subcutánea, perfil lipídico aterógeno e intolerancia a la glucosa. La patogenia aún no está clara, pero la ingesta nutricional probablemente influye en todos los componentes excepto en la atrofia de la grasa subcutánea. También se ha relacionado la inflamación crónica producida por infección a largo plazo por el VIH y determinados antirretrovirales, especialmente los inhibidores de proteasa. Los factores del huésped (p. ej., la genética) probablemente desempeñan un papel en el desarrollo de estos síndromes. El síndrome metabólico viene definido por la coexistencia de acumulación de grasa visceral, perfil lipídico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

aterógeno e intolerancia a la glucosa. Para su diagnóstico se requieren tres de los siguientes factores: concentraciones altas de triglicéridos y bajas de lipoproteínas de alta densidad, hipertensión, perímetro de cintura grande e intolerancia a la glucosa. La prevalencia del síndrome metabólico ha aumentado de forma dramática en los individuos infectados por el VIH y se sospecha que pueda contribuir a aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular en personas infectadas.[1,2]

Enfermedad hepática

La enfermedad hepática es la segunda causa de muerte en las personas infectadas por el VIH debido a la prevalencia de coinfección con hepatitis viral crónica (cap. 149). La coinfección con el VHC se observa en el 25% aproximadamente, dependiendo de la categoría de transmisión del VIH: 50-90% de los ADVP y hemofílicos, 10-20% de los heterosexuales y 5-10% de los HRSH.[3] La infección crónica por el VHB, definida por la presencia de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) se observa en aproximadamente el 10% de las personas con VIH y algunas tienen más de una coinfección viral. La fibrosis hepática evoluciona más rápidamente en individuos con VIH y conduce a cirrosis, descompensación o insuficiencia hepática (cap. 154). Esto puede acelerarse por el consumo de alcohol, esteatosis o hígado graso y por hepatotoxicidad por TAR. La coinfección con VHC o VHB aumenta el riesgo de muerte de cuatro a seis veces sobre la monoinfección por el VIH e incrementa el riesgo de descompensación hepática.[4] La mortalidad por enfermedades hepáticas aumenta a medida que disminuyen las células $CD4^+$, de forma más marcada si el recuento de $CD4^+$ es menor de 100/μl. Un diagnóstico y tratamiento precoz del VHC y el VHB puede interrumpir o ralentizar la progresión de la fibrosis hepática y reducir la hepatotoxicidad asociada con el tratamiento antirretroviral.

En todas las personas con infección por el VIH debería descartarse la coinfección por el VHB y el VHC.[5] Un resultado serológico positivo para HBsAg indica infección crónica por el VHB y deberían realizarse a continuación pruebas de ADN de VHB y para el antígeno e de la hepatitis B. Las personas sin infección crónica por el VHB y sin anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB (anti-HBs negativo) deben vacunarse contra el VHB. Si debe iniciarse el tratamiento de la hepatitis B en ausencia de tratamiento antirretroviral, debe realizarse un tratamiento combinado con telbivudina y adefovir dado que estos fármacos no seleccionan resistencias al VIH. Deben realizarse pruebas de ARN de VHC tras un resultado positivo al antígeno de VHC, que determinarán si hay infección por el VHC. Se han desarrollado marcadores no invasivos de fibrosis hepática, marcadores serológicos y elastografía hepática (para medir la rigidez hepática) para sustituir a la biopsia. La prevalencia de carcinoma hepatocelular (CHC) (cap. 196) aumenta en las personas con coinfección por el VIH, se observa a menor edad y es más agresivo en pacientes infectados por el VIH. Cada 6 meses debe realizarse un seguimiento para identificar precozmente el CHC con determinación de las concentraciones de α-fetoproteína y ecografía hepática en pacientes con cirrosis.

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el tratamiento anti-VHC puede inducir una respuesta virológica sostenida (RVS), es decir, niveles no detectables de ARN de VHC 6 meses después del final del tratamiento. Sin embargo, la tasa de RVS es aproximadamente del 60 al 80% de la tasa de RVS en personas con monoinfección por el VHC. Se espera que las nuevas pautas de tratamiento con agentes antivirales de acción directa que se encuentran en fase de desarrollo mejoren las tasas de RVS sin producir los efectos adversos del interferón pegilado.[6] Para evitar la interacción entre fármacos no debe administrarse didanosina (acidosis láctica) ni zidovudina (anemia) con ribavirina.

La hepatotoxicidad por tratamiento antirretroviral se da en hasta un 12% de los pacientes que comenzaron un nuevo régimen de tratamiento antirretroviral. Los factores de riesgo para la hepatotoxicidad son la infección crónica por el VHC o el VHB, el sexo femenino y el uso de ritonavir o nevirapina en el tratamiento. El tratamiento antirretroviral efectivo se ha asociado con reducción de la inflamación hepática, menor desarrollo de fibrosis hepática y reducción de la mortalidad por enfermedad hepática.

Lesiones orales

La aparición de nuevas lesiones orales puede ser un signo de sida. Las lesiones pueden ser antiestéticas pero asintomáticas o provocar malestar y dificultad para comer. Las aftas aparecen como placas blancas, normalmente en la mucosa oral. La leucoplasia oral vellosa (v. fig. 425-5), que se asocia con el virus de Epstein-Barr, consiste en placas blanquecinas formadas por proyecciones fibrilares de color blanco en los laterales de la lengua, pero no es premaligna.

Las úlceras orales (cap. 425) son causadas por infección por el virus herpes simple de tipo 1 (VHS-1) y tienden a ser más graves y persistentes que las úlceras en huéspedes inmunocompetentes. Las úlceras idiopáticas, similares a las que se encuentran en el esófago, se observan en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH. Estas úlceras profundas y necróticas se suelen encontrar en la mucosa oral y faríngea y responden a tratamiento con corticoesteroides por vía sistémica o talidomida. La gingivitis y la enfermedad periodontal se manifiestan como un eritema lineal o difuso de las encías. Si disminuye el recuento de linfocitos $CD4^+$ puede evolucionar a gingivitis necrosante con dolor y hemorragia. Se sospecha que estas enfermedades bacterianas pueden contribuir a una inflamación sistémica y una progresión más rápida de la enfermedad por el VIH.

El sarcoma de Kaposi (cap. 393) es una neoplasia multicéntrica de las células endoteliales provocada por infección por el virus del herpes humano 8. Es más común en HRSH con infección por el VIH en EE. UU., pero también es prevalente en África. En la mitad de las personas con otras localizaciones de sarcoma de Kaposi se encuentran lesiones orales en el paladar o las encías en forma de nódulos rojizos o azulados sobreelevados.

Enfermedades anorrectales

Las enfermedades anorrectales en los individuos infectados por el VIH prevalecen más en HRSH. En la exploración anal pueden encontrarse fisuras anales, fístulas, abscesos y objetos extraños como consecuencia de manipulación o relación sexual anal. La proctitis por gonorrea *(Neisseria gonorrhoeae)* (cap. 299) se caracteriza por secreción mucopurulenta del ano, tenesmo y sangrado. La infección por *Chlamydia trachomatis* (cap. 318) también causa proctitis y linfoadenopatía inguinal. Se diagnostican mediante estudio directo y cultivo de la secreción.

La sífilis primaria (cap. 319) se manifiesta como un chancro o úlcera anal que puede ser blanda al tacto. La sífilis secundaria aparece de 2 a 6 meses después como condilomas planos o masas granulosas alrededor del ano. El VHS comienza como vesículas y posteriormente se rompe dando lugar a úlceras perianales superficiales y dolorosas causadas por el VHS (cap. 374). Se puede diagnosticar el VHS mediante cultivo o en el raspado, que mostrará inclusiones virales. Los pacientes pueden tener proctitis herpética concurrente.

El virus del papiloma humano (VPH) produce condilomas o verrugas anales (cap. 373), que aparecen como lesiones blancas, rosas o grises indoloras alrededor del ano y en el canal anal. El VPH de tipo 16 y 18 se asocia con el desarrollo de displasia y carcinoma epidermoide del ano, que se manifiesta como sangrado o masa. La prevalencia de displasia anal puede llegar a ser del 50% en HRSH VIH-positivos. La incidencia de cáncer anal ha aumentado en más de seis veces en las últimas dos décadas. Actualmente se está promoviendo un seguimiento mediante citología anal en individuos de alto riesgo.

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES MÁS COMUNES CON RECUENTOS DE LINFOCITOS T $CD4^+$ INFERIORES A 200/μl

La prevalencia y gravedad de las enfermedades GI aumentan a medida que disminuye el recuento de $CD4^+$. En inmunodepresiones acusadas pueden existir múltiples infecciones concurrentes. Aunque el tratamiento antimicrobiano específico puede controlar la infección, el tratamiento antirretroviral de alta eficacia es el tratamiento más eficaz.

Enfermedades esofágicas

La esofagitis por cándida (cap. 338) es la infección esofágica más común en individuos infectados por el VIH. La combinación de aftas orales y disfagia suele indicar en un 90% de los casos candidiasis esofágica. Si los síntomas no desaparecen con tratamiento en 7 días, se recomienda realizar una endoscopia.[7] Puede aparecer citomegalovirus (CMV) (cap. 376) y ulceraciones idiopáticas esofágicas cuando el recuento de $CD4^+$ cae por debajo de 50/μl. El síntoma inicial es la odinofagia, o dolor agudo al tragar. La endoscopia muestra grandes ulceraciones con los márgenes elevados y las biopsias muestran inclusiones de CMV. Las infecciones por el VHS son mucho menos comunes y aparecen como ulceraciones superficiales y confluentes en el esófago. La ulceración idiopática se diagnostica por la ausencia de inclusiones virales en biopsias.

Diarrea

La diarrea continúa siendo una enfermedad común en individuos infectados por el VIH, incluso en la era del tratamiento antirretroviral eficaz. Las infecciones del intestino delgado van acompañadas de grandes volúmenes de diarrea acuosa. La enfermedad del colon puede manifestarse mediante diarrea poco voluminosa, sanguinolenta, inflamatoria y con tenesmo. Se han documentado casos de diarrea en pacientes infectados por el VIH causada por patógenos bacterianos comunes, incluidos *Salmonella*, *Campylobacter* y *Shigella.* Se ha identificado *Escherichia coli* enteroagregante como la causa de diarrea persistente en individuos infectados por el VIH. La frecuencia de colitis por *Clostridium difficile* ha aumentado debido al uso de múltiples antibióticos en pacientes con VIH (cap. 296). Las infecciones micobacterianas, ya sean por *Mycobacterium tuberculosis* o por micobacterias atípicas, normalmente por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC), pueden infiltrarse en el intestino delgado en pacientes infectados por el VIH. Aunque la infección por *M. tuberculosis* ocurre tras la exposición en individuos con una reducción moderada de linfocitos $CD4^+$, la enfermedad diseminada por MAC ocurre tan solo en individuos con recuento de $CD4^+$ menor de 50/μl.

Normalmente, dado que las diarreas virales se manifiestan de la misma forma que en la población general, los patógenos no son identificados de rutina en la práctica clínica habitual y la enfermedad es autolimitada. Sin embargo, el CMV puede provocar enfermedad a lo largo de todo el tracto GI en individuos infectados por el VIH con recuento de linfocitos $CD4^+$ menor de 50/μl. En el intestino delgado, el CMV puede provocar una diarrea acuosa, y en el colon una colitis con sangre y signos de inflamación en la endoscopia. Para diagnosticar la enfermedad por CMV debe identificarse el virus en el tejido mediante biopsia.

booksmedicos.org

La diarrea de origen parasitario es común en los individuos infectados por el VIH.[8] Los patógenos oportunistas son *Cryptosporidium parvum, Enterocytozoon bieneusi, Encephalitozoon intestinalis* y *Cyclospora cayetanensis.* La diarrea persistente originada por criptosporidiosis (cap. 350) ocurre cuando el recuento de $CD4^+$ es menor de 200/µl. La forma más eficaz de controlar este patógeno es el tratamiento del VIH.

En casi la mitad de los casos de diarrea en pacientes infectados por el VIH no se encuentran patógenos, ni siquiera después de una evaluación diagnóstica completa. Esto se conoce como enteropatía por sida y se asocia con diarrea crónica, desnutrición y debilitamiento.[9] Es posible que parte de la diarrea crónica esté causada por patógenos que aún no se han reconocido o por causas no infecciosas, como los linfomas. También es probable que algunas de estas diarreas patógeno-negativas estén causadas por el propio VIH, el cual puede infectar el enterocito así como el tejido linfoide presente en el intestino.

Neoplasias

El sarcoma de Kaposi (cap. 393) puede desarrollarse en cualquier punto del tracto GI. Las lesiones de Kaposi se observan por endoscopia como unos nódulos rojizos y elevados que pueden sangrar de forma espontánea. Los linfomas no Hodgkin pueden aparecer en cualquier parte del tracto GI, así como en el hígado, y se manifiestan como sangrado, obstrucción, pérdida de peso o dolor abdominal.

Debilitamiento

La Organización Mundial de la Salud define el debilitamiento en individuos infectados por el VIH como un índice de masa corporal menor de 18,5 kg/m^2. La pérdida de peso y el debilitamiento se siguen observando en pacientes con infección por el VIH tratada, e incluso una leve pérdida de peso del 3% o mayor aumenta la mortalidad.

En la infección por el VIH no controlada existen varios factores que contribuyen al debilitamiento. Las necesidades calóricas aumentan por las demandas metabólicas de la replicación del VIH, por las infecciones oportunistas concurrentes y por fiebre. La ingesta oral puede ser mala debido a náuseas, anorexia, disfagia, odinofagia o diarrea crónica o como resultado de inseguridad alimentaria, depresión o demencia.[10] La pérdida de peso se agrava por la malabsorción de nutrientes debida a enfermedades del intestino delgado o del páncreas. Las personas infectadas con VIH pueden no ser capaces de aumentar la ingesta calórica para compensar la pérdida de nutrientes por las heces y satisfacer la demanda metabólica de su enfermedad. El debilitamiento y la pérdida de peso se combaten de forma directa mediante el tratamiento del VIH o las infecciones oportunistas, pequeñas comidas frecuentes y el uso de estimuladores del apetito (acetato de megestrol, dronabinol), esteroides anabólicos (testosterona, oxandrolona, nandrolona[A2]) o la hormona del crecimiento humano recombinante. El control de la replicación del VIH suele mejorar el estado nutricional y el peso, aunque pueden no volver a los niveles premórbidos si el debilitamiento ha sido grave.

Enfermedad hepatobiliar

La enfermedad hepatobiliar se asocia con recuentos muy bajos de linfocitos $CD4^+$, a menudo menores de 20/µl. El estudio de alteraciones de la función hepática debe excluir inicialmente la infección por el VHB y el VHC y la hepatotoxicidad inducida por fármacos, especialmente antirretrovirales o sulfamidas. La presencia de hepatomegalia sugiere un proceso infiltrante, como MAC, infección fúngica o linfoma. La fosfatasa alcalina se encuentra desproporcionadamente elevada. Las pruebas de imagen del hígado con frecuencia no muestran una lesión localizada, pero determinan si hay dilatación biliar, lo que sugeriría una enfermedad extrahepática. La biopsia del hígado con tinciones y cultivos especiales puede ser definitiva.

En contraposición, la presencia de dolor en el cuadrante superior derecho, con o sin ictericia, indica enfermedad del tracto biliar (cap. 155). La colangiopatía asociada al sida[11] es un proceso similar a la colangitis esclerosante, con constricciones y dilataciones biliares difusas y estenosis papilar con estrechamiento del conducto colédoco distal, en la entrada al duodeno. En la estenosis papilar, el conducto colédoco proximal a la estenosis se dilata. También puede observarse una colecistitis alitiásica. Estos cambios son provocados por la infección del árbol biliar por *Cryptosporidium*, microsporidios, *Isospora belli* o CMV en el marco de una marcada inmunodepresión. La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada se realiza para establecer el diagnóstico, obtener muestras con cepillado y tratar la estenosis papilar mediante esfinterectomía. El tratamiento contra microorganismos específicos rara vez erradica la infección debido al grado de inmunodepresión. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral puede conseguir mejoras significativas en la enfermedad biliar.

ABORDAJE A ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

El tracto GI puede alojar miles de infecciones y enfermedades infiltrantes en las personas infectadas por el VIH. Aun así, deben tenerse en cuenta enfermedades GI comunes como diverticulitis, coledocolitiasis o úlceras pépticas, especialmente en aquellos pacientes en tratamiento antirretroviral. El facultativo puede guiarse por el conjunto de síntomas, como se expone en la tabla 390-1, para identificar los microorganismos o tumores mediante hallazgos clínicos. El recuento de $CD4^+$ influye en la probabilidad del tipo de infección GI. Es importante recordar que existen varias enfermedades que pueden ocurrir de forma simultánea con la infección por el VIH y que encontrar la causa de un síntoma o dolencia puede no ser suficiente.

En caso de diarrea, el análisis de las heces debe incluir cultivos para *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter;* identificación de toxina de *Clostridium difficile,* y al menos tres pruebas para parásitos, además de tinción ácido-alcohol resistente para MAC y *Cryptosporidium.* En caso de que estas medidas no den resultados positivos, debe realizarse una endoscopia digestiva alta con biopsia del intestino delgado para diagnosticar infecciones protozoarias por *Cryptosporidium*, *Isospora belli* o microsporidios. Los signos de colitis se evalúan mejor mediante sigmoidoscopia flexible o colonoscopia con biopsias y cultivos. Se debe realizar el análisis y la biopsia del íleon terminal con tinción ácido-alcohol resistente para confirmar el diagnóstico de patógenos, como *M. tuberculosis* o MAC.

Debe hacerse un seguimiento de todas las personas con VIH para descartar infección por el VHB y el VHC y deben vacunarse contra la hepatitis A y B si no presentan inmunidad. Finalmente, debe prestarse especial atención a las mediciones del peso y el cálculo de la masa corporal para identificar a aquellos pacientes que pueden tener peor evolución debido a la pérdida o a la ganancia excesiva de peso.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Malan N, Su J, Mancini M, et al. Gastrointestinal tolerability and quality of life in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: data from the CASTLE study. *AIDS Care.* 2010;22:677-686.

A2. Sardar P, Jha A, Roy D, et al. Therapeutic effects of nandrolone and testosterone in adult male HIV patients with AIDS wasting syndrome (AWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *HIV Clin Trials.* 2010;11:220-229.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

391

MANIFESTACIONES PULMONARES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

KRISTINA CROTHERS Y ALISON MORRIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares han sido tradicionalmente una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). La aparición en la década de los ochenta de múltiples casos de neumonía por *Pneumocystis* (NPC), una entidad poco frecuente hasta ese momento, fue una de las primeras señales de la epidemia de sida, y en los primeros tiempos de la era del VIH las infecciones pulmonares, como la neumonía bacteriana, la NPC y la tuberculosis (TB), eran extremadamente frecuentes. Muchos pacientes se vieron afectados también por enfermedades pulmonares malignas, como el sarcoma de Kaposi o el linfoma. El pronóstico de los pacientes con VIH ha cambiado espectacularmente tras la introducción de la quimioprofilaxis para las infecciones más comunes, como la NPC, y de los tratamientos antirretrovirales (TAR). Las enfermedades pulmonares que afectan a los pacientes infectados por el VIH también han ido variando a lo largo de la epidemia; en la actualidad se detectan menos infecciones oportunistas y pueden estar en aumento otros trastornos, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Biopatología del VIH y efectos sobre la inmunidad pulmonar

En ausencia de TAR, la infección por el VIH se caracteriza por un mal funcionamiento y una regulación anómala del sistema inmunitario, con la consiguiente inmunodeficiencia que incrementa considerablemente el riesgo de infecciones y otras complicaciones (fig. 391-1). Tras la infección inicial, la cantidad de linfocitos CD4 presentes en el tejido linfoide asociado a mucosas se reduce drásticamente. Durante la fase crónica de la infección por el VIH no tratada se produce una activación inmunitaria generalizada y una disminución a nivel sistémico del número de linfocitos CD4; las células T

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La diarrea de origen parasitario es común en los individuos infectados por el VIH.[8] Los patógenos oportunistas son *Cryptosporidium parvum, Enterocytozoon bieneusi, Encephalitozoon intestinalis* y *Cyclospora cayetanensis.* La diarrea persistente originada por criptosporidiosis (cap. 350) ocurre cuando el recuento de $CD4^+$ es menor de 200/µl. La forma más eficaz de controlar este patógeno es el tratamiento del VIH.

En casi la mitad de los casos de diarrea en pacientes infectados por el VIH no se encuentran patógenos, ni siquiera después de una evaluación diagnóstica completa. Esto se conoce como enteropatía por sida y se asocia con diarrea crónica, desnutrición y debilitamiento.[9] Es posible que parte de la diarrea crónica esté causada por patógenos que aún no se han reconocido o por causas no infecciosas, como los linfomas. También es probable que algunas de estas diarreas patógeno-negativas estén causadas por el propio VIH, el cual puede infectar el enterocito así como el tejido linfoide presente en el intestino.

Neoplasias

El sarcoma de Kaposi (cap. 393) puede desarrollarse en cualquier punto del tracto GI. Las lesiones de Kaposi se observan por endoscopia como unos nódulos rojizos y elevados que pueden sangrar de forma espontánea. Los linfomas no Hodgkin pueden aparecer en cualquier parte del tracto GI, así como en el hígado, y se manifiestan como sangrado, obstrucción, pérdida de peso o dolor abdominal.

Debilitamiento

La Organización Mundial de la Salud define el debilitamiento en individuos infectados por el VIH como un índice de masa corporal menor de 18,5 kg/m^2. La pérdida de peso y el debilitamiento se siguen observando en pacientes con infección por el VIH tratada, e incluso una leve pérdida de peso del 3% o mayor aumenta la mortalidad.

En la infección por el VIH no controlada existen varios factores que contribuyen al debilitamiento. Las necesidades calóricas aumentan por las demandas metabólicas de la replicación del VIH, por las infecciones oportunistas concurrentes y por fiebre. La ingesta oral puede ser mala debido a náuseas, anorexia, disfagia, odinofagia o diarrea crónica o como resultado de inseguridad alimentaria, depresión o demencia.[10] La pérdida de peso se agrava por la malabsorción de nutrientes debida a enfermedades del intestino delgado o del páncreas. Las personas infectadas con VIH pueden no ser capaces de aumentar la ingesta calórica para compensar la pérdida de nutrientes por las heces y satisfacer la demanda metabólica de su enfermedad. El debilitamiento y la pérdida de peso se combaten de forma directa mediante el tratamiento del VIH o las infecciones oportunistas, pequeñas comidas frecuentes y el uso de estimuladores del apetito (acetato de megestrol, dronabinol), esteroides anabólicos (testosterona, oxandrolona, nandrolona[A2]) o la hormona del crecimiento humano recombinante. El control de la replicación del VIH suele mejorar el estado nutricional y el peso, aunque pueden no volver a los niveles premórbidos si el debilitamiento ha sido grave.

Enfermedad hepatobiliar

La enfermedad hepatobiliar se asocia con recuentos muy bajos de linfocitos $CD4^+$, a menudo menores de 20/µl. El estudio de alteraciones de la función hepática debe excluir inicialmente la infección por el VHB y el VHC y la hepatotoxicidad inducida por fármacos, especialmente antirretrovirales o sulfamidas. La presencia de hepatomegalia sugiere un proceso infiltrante, como MAC, infección fúngica o linfoma. La fosfatasa alcalina se encuentra desproporcionadamente elevada. Las pruebas de imagen del hígado con frecuencia no muestran una lesión localizada, pero determinan si hay dilatación biliar, lo que sugeriría una enfermedad extrahepática. La biopsia del hígado con tinciones y cultivos especiales puede ser definitiva.

En contraposición, la presencia de dolor en el cuadrante superior derecho, con o sin ictericia, indica enfermedad del tracto biliar (cap. 155). La colangiopatía asociada al sida[11] es un proceso similar a la colangitis esclerosante, con constricciones y dilataciones biliares difusas y estenosis papilar con estrechamiento del conducto colédoco distal, en la entrada al duodeno. En la estenosis papilar, el conducto colédoco proximal a la estenosis se dilata. También puede observarse una colecistitis alitiásica. Estos cambios son provocados por la infección del árbol biliar por *Cryptosporidium*, microsporidios, *Isospora belli* o CMV en el marco de una marcada inmunodepresión. La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada se realiza para establecer el diagnóstico, obtener muestras con cepillado y tratar la estenosis papilar mediante esfinterectomía. El tratamiento contra microorganismos específicos rara vez erradica la infección debido al grado de inmunodepresión. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral puede conseguir mejoras significativas en la enfermedad biliar.

ABORDAJE A ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

El tracto GI puede alojar miles de infecciones y enfermedades infiltrantes en las personas infectadas por el VIH. Aun así, deben tenerse en cuenta enfermedades GI comunes como diverticulitis, coledocolitiasis o úlceras pépticas, especialmente en aquellos pacientes en tratamiento antirretroviral. El facultativo puede guiarse por el conjunto de síntomas, como se expone en la tabla 390-1, para identificar los microorganismos o tumores mediante hallazgos clínicos. El recuento de $CD4^+$ influye en la probabilidad del tipo de infección GI. Es importante recordar que existen varias enfermedades que pueden ocurrir de forma simultánea con la infección por el VIH y que encontrar la causa de un síntoma o dolencia puede no ser suficiente.

En caso de diarrea, el análisis de las heces debe incluir cultivos para *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter;* identificación de toxina de *Clostridium difficile,* y al menos tres pruebas para parásitos, además de tinción ácido-alcohol resistente para MAC y *Cryptosporidium.* En caso de que estas medidas no den resultados positivos, debe realizarse una endoscopia digestiva alta con biopsia del intestino delgado para diagnosticar infecciones protozoarias por *Cryptosporidium*, *Isospora belli* o microsporidios. Los signos de colitis se evalúan mejor mediante sigmoidoscopia flexible o colonoscopia con biopsias y cultivos. Se debe realizar el análisis y la biopsia del íleon terminal con tinción ácido-alcohol resistente para confirmar el diagnóstico de patógenos, como *M. tuberculosis* o MAC.

Debe hacerse un seguimiento de todas las personas con VIH para descartar infección por el VHB y el VHC y deben vacunarse contra la hepatitis A y B si no presentan inmunidad. Finalmente, debe prestarse especial atención a las mediciones del peso y el cálculo de la masa corporal para identificar a aquellos pacientes que pueden tener peor evolución debido a la pérdida o a la ganancia excesiva de peso.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Malan N, Su J, Mancini M, et al. Gastrointestinal tolerability and quality of life in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: data from the CASTLE study. *AIDS Care.* 2010;22:677-686.

A2. Sardar P, Jha A, Roy D, et al. Therapeutic effects of nandrolone and testosterone in adult male HIV patients with AIDS wasting syndrome (AWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *HIV Clin Trials.* 2010;11:220-229.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

391

MANIFESTACIONES PULMONARES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

KRISTINA CROTHERS Y ALISON MORRIS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares han sido tradicionalmente una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). La aparición en la década de los ochenta de múltiples casos de neumonía por *Pneumocystis* (NPC), una entidad poco frecuente hasta ese momento, fue una de las primeras señales de la epidemia de sida, y en los primeros tiempos de la era del VIH las infecciones pulmonares, como la neumonía bacteriana, la NPC y la tuberculosis (TB), eran extremadamente frecuentes. Muchos pacientes se vieron afectados también por enfermedades pulmonares malignas, como el sarcoma de Kaposi o el linfoma. El pronóstico de los pacientes con VIH ha cambiado espectacularmente tras la introducción de la quimioprofilaxis para las infecciones más comunes, como la NPC, y de los tratamientos antirretrovirales (TAR). Las enfermedades pulmonares que afectan a los pacientes infectados por el VIH también han ido variando a lo largo de la epidemia; en la actualidad se detectan menos infecciones oportunistas y pueden estar en aumento otros trastornos, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Biopatología del VIH y efectos sobre la inmunidad pulmonar

En ausencia de TAR, la infección por el VIH se caracteriza por un mal funcionamiento y una regulación anómala del sistema inmunitario, con la consiguiente inmunodeficiencia que incrementa considerablemente el riesgo de infecciones y otras complicaciones (fig. 391-1). Tras la infección inicial, la cantidad de linfocitos CD4 presentes en el tejido linfoide asociado a mucosas se reduce drásticamente. Durante la fase crónica de la infección por el VIH no tratada se produce una activación inmunitaria generalizada y una disminución a nivel sistémico del número de linfocitos CD4; las células T

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

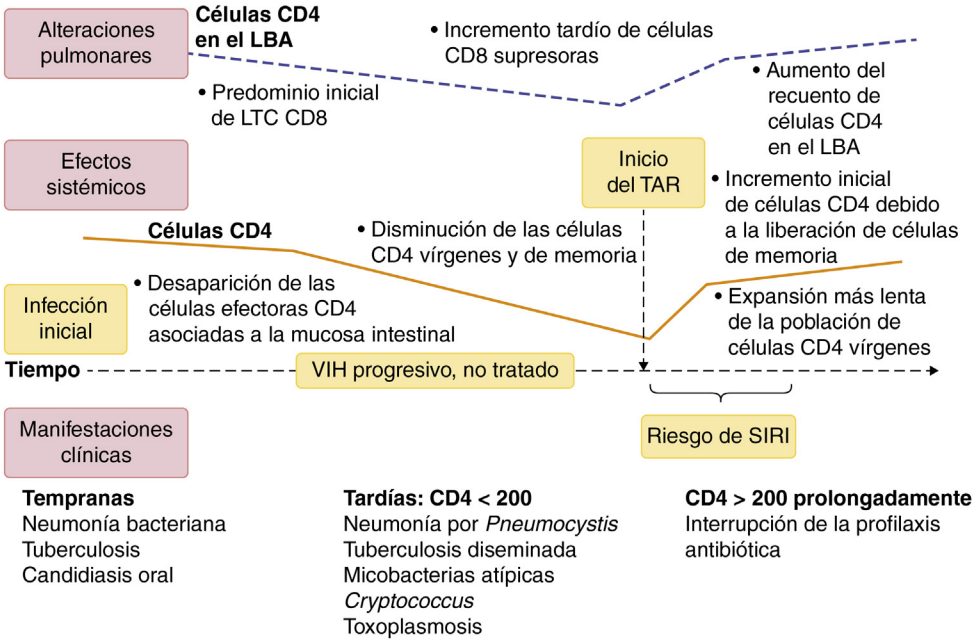

FIGURA 391-1. Alteraciones sistémicas y pulmonares de los linfocitos T infectados por el VIH antes y después del inicio del tratamiento antirretroviral (TAR). Tras la infección inicial por el VIH se reduce drásticamente el número de linfocitos CD4 de memoria/efectores en el tejido linfoide asociado a las mucosas; esto no afecta inicialmente a las células CD4 del espacio alveolar, aunque, si no se trata el VIH y la enfermedad progresa, sí se va produciendo una desaparición paulatina de las mismas. Durante la fase crónica de la infección por el VIH el recuento de células CD4 sistémicas va disminuyendo progresivamente, debido al bajo número de células T vírgenes y de memoria. En el espacio alveolar predominan los linfocitos T CD8 citotóxicos (LTC) específicos frente al VIH, aunque en las fases más avanzadas de la enfermedad son sustituidos por linfocitos CD8 supresores. Como se indica en el texto, la infección por el VIH va asociada también a un funcionamiento anormal de las células T, a disfunciones de las células B y, en el pulmón, a anomalías de otros componentes del sistema defensivo del huésped. Cuando se inicia el TAR, el recuento de células CD4 sistémicas y pulmonares se eleva. LBA = lavado broncoalveolar; SIRI = síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria; TAR = tratamiento antirretroviral.

restantes pueden responder de manera anormal frente a los antígenos. La disfunción simultánea de células B da lugar a una activación anómala de naturaleza policlonal, a hipergammaglobulinemia y a la ausencia de respuestas de anticuerpos específicos. Aunque con los TAR han disminuido la frecuencia de infecciones oportunistas y la mortalidad de los pacientes infectados por el VIH, estos siguen presentando activación y disfunciones inmunitarias, así como inflamación crónica de bajo grado, lo que puede guardar alguna relación con el riesgo elevado de desarrollar diversas enfermedades crónicas propio de estos pacientes. Hasta la fecha se desconoce la relación entre esta activación inmunitaria crónica y las enfermedades pulmonares como la EPOC.

La infección por el VIH provoca respuestas inmunitarias innatas y adaptativas anómalas frente a los patógenos en el parénquima pulmonar.[1] Los macrófagos alveolares y las células T CD4 pulmonares de los individuos infectados por el VIH son defectuosas y responden de forma anormal frente a los patógenos que reconocen (p. ej., virus de la gripe, *Mycobacterium tuberculosis*).[2] El VIH también puede originar defectos en otros mecanismos de defensa pulmonares del huésped, como el sistema mucociliar y las moléculas solubles defensivas presentes en las secreciones respiratorias. La concentración de VIH en los pulmones y la inflamación pulmonar suelen reducirse al iniciarse el TAR, de forma análoga a lo que ocurre a nivel circulatorio. No obstante, parece que los individuos infectados por el VIH presentan un riesgo anormalmente alto de desarrollar enfermedades pulmonares crónicas, aunque aún no se comprende bien qué mecanismos intervienen en este sentido.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH CON ENFERMEDAD PULMONAR

La enfermedad respiratoria es causa frecuente de consulta y de ingreso hospitalario en pacientes infectados por el VIH. En esta población, las enfermedades pulmonares pueden ser de naturaleza infecciosa y no infecciosa, y relacionadas o no con el VIH o los medicamentos utilizados para su tratamiento. Estas enfermedades pulmonares suelen tener características clínicas y radiológicas especiales, pero también existe variabilidad y solapamiento entre las mismas. Además, muchas veces los pacientes infectados por el VIH presentan más de un trastorno al mismo tiempo. Por ello, siempre que sea posible se recomienda que se establezca un diagnóstico definitivo de la enfermedad pulmonar concreta. La evaluación diagnóstica debe fundamentarse en el conjunto de signos y síntomas clínicos, las pruebas de laboratorio y el aspecto radiológico, así como en la gravedad de la enfermedad (fig. 391-2A, B).

Hallazgos clínicos

Muchas veces, la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio son suficientes para establecer un diagnóstico concreto (tabla 391-1). Por ejemplo, los usuarios de drogas por vía parenteral presentan mayor riesgo de neumonía bacteriana y tuberculosis, mientras que los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres son más propensos a padecer sarcoma de Kaposi. Al igual que en los individuos no infectados por el VIH, el tabaquismo se asocia a neumonía bacteriana y EPOC. En general, los pacientes con antecedentes de infecciones oportunistas como la NPC tienen mayor riesgo de recurrencia, aunque la utilización de medidas profilácticas reduce la incidencia de las mismas. Los viajes o el lugar de residencia también influyen en el riesgo de infecciones fúngicas endémicas y de TB. Algunos síntomas extrapulmonares también pueden implicar la existencia de ciertas enfermedades. Por ejemplo, las cefaleas o las alteraciones del estado mental en una persona con síntomas respiratorios deben hacer sospechar neumonía criptocócica asociada a meningitis. Muchas enfermedades, como la TB, el cáncer y las infecciones fúngicas, pueden originar signos y síntomas extrapulmonares, como adenopatías, anomalías hepáticas e infiltración de la médula ósea.

El recuento de células CD4 es uno de los elementos más importantes para el diagnóstico diferencial de los trastornos pulmonares asociados al VIH (tabla 391-2). Algunas enfermedades, como la TB y la neumonía bacteriana, pueden aparecer sea cual sea el valor del recuento de células CD4, si bien son más frecuentes cuando dicho recuento es bajo; en este último caso, la presentación de la enfermedad se aleja más de lo habitual y presenta tendencia a la diseminación. Por el contrario, enfermedades como el sarcoma de Kaposi pulmonar, la neumonía por *Toxoplasma gondii* y las infecciones por organismos del complejo *Mycobacterium avium* solo suelen afectar a individuos con recuentos de células CD4 por debajo de 100 células/µl, y con más frecuencia inferiores a 50 células/µl. La NPC es infrecuente cuando los recuentos superan las 200 células/µl, y relativamente poco frecuente en personas tratadas con antirretrovirales y con recuentos comprendidos entre 100 y 200 células/µl. Siempre que se encuentre disponible, el último recuento de células CD4 realizado *antes* de la hospitalización es más orientativo que el que presente el paciente con VIH en el momento del ingreso, ya que las enfermedades agudas pueden provocar disminuciones de dicho recuento.

Estudios radiológicos

El cuadro radiológico también aporta datos importantes a la hora de diagnosticar una enfermedad pulmonar asociada al VIH (tabla 391-3). Algunos hallazgos radiológicos son «clásicos» de determinadas enfermedades, como los infiltrados difusos perihiliares bilaterales de la NPC (fig. 391-3), pero no son raras las presentaciones atípicas de ciertas enfermedades pulmonares. La presentación radiológica depende también del recuento de células CD4. Por ejemplo, en pacientes con recuentos de células CD4 superiores a 200 células/µl, la TB suele dar lugar a infiltrados en la zona superior del pulmón que frecuentemente presentan cavitación (fig. 391-4), pero esta cavitación no es habitual en pacientes con recuentos de células CD4 bajos, en los que a veces se observa una consolidación en los lóbulos inferiores parecida a la de la neumonía bacteriana (fig. 391-5).

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 01, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

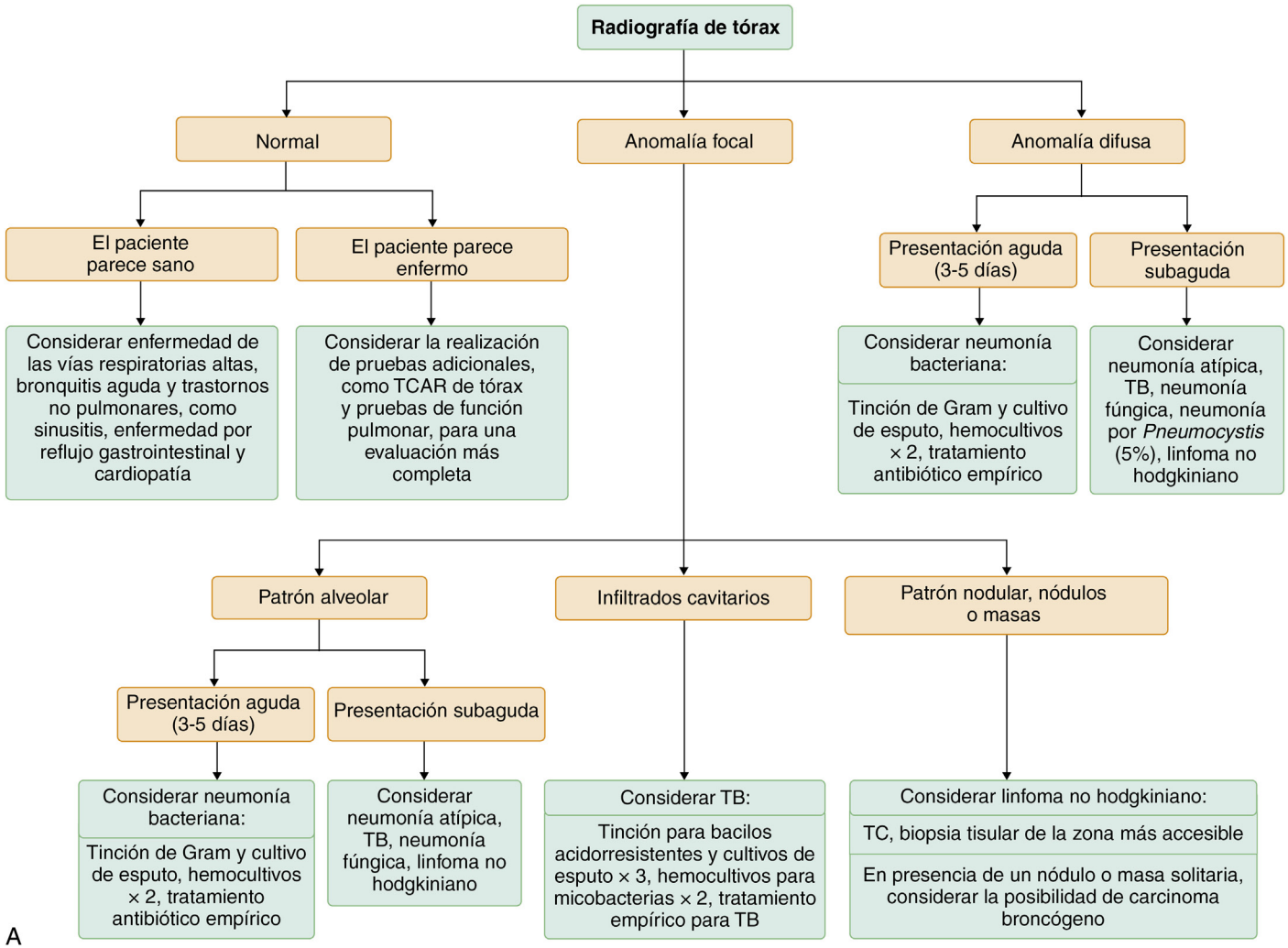

FIGURA 391-2. Algoritmo diagnóstico para pacientes infectados p **VIH con manifestaciones clínicas compatibles con enfermedad respiratoria y recuentos de células CD4 mayores de 200 células/µl (A) y menores de 200 células/µl (B).** TB = tuberculosis; TCAR = tomografía computariza alta resolución.

(Continúa)

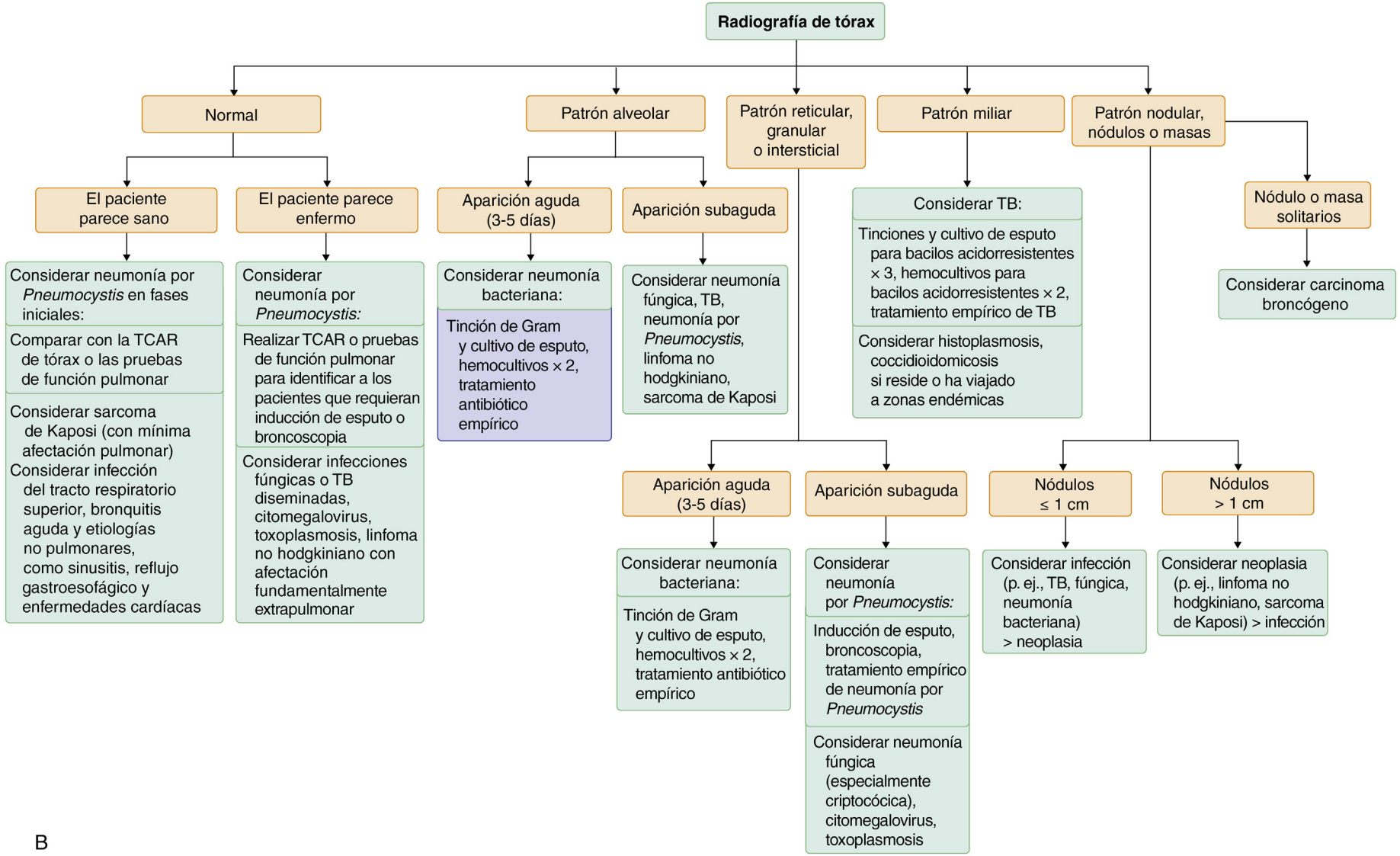

B

FIGURA 391-2. *(cont.)*

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 01, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TABLA 391-1 DATOS DIAGNÓSTICOS ÚTILES PARA ESTABLECER LA ETIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES ASOCIADAS AL VIH

ENTORNO CLÍNICO
Ambulatorio: IVRS > bronquitis aguda > neumonía bacteriana > neumonía por *Pneumocystis*
Hospitalario: neumonía bacteriana > neumonía por *Pneumocystis* > TB > SK pulmonar
Unidad de cuidados intensivos: neumonía por *Pneumocystis* > neumonía bacteriana; trastornos no relacionados con el sida > trastornos relacionados con el sida
RECUENTO DE CÉLULAS CD4 (v. tabla 391-2)
ANTECEDENTES DEL PACIENTE
Forma de transmisión del VIH: HRSH: mayor incidencia de SK; UDVP: mayor incidencia de neumonía bacteriana, TB
Hábitos: cigarrillos: aumento de la incidencia de bronquitis bacteriana, neumonía bacteriana, EPOC, carcinoma broncógeno
Viajes y lugar de residencia: evaluar el riesgo de enfermedades fúngicas endémicas, TB, MNT
ANTECEDENTES MÉDICOS Y USO DE PROFILAXIS
Enfermedades previas: aumento de la incidencia de recurrencias de neumonía bacteriana, neumonía por *Pneumocystis,* neumonías fúngicas
Profilaxis/mantenimiento: menor incidencia de enfermedad: neumonía por *Pneumocystis,* neumonías fúngicas, TB (si la prueba con PPD o la de liberación de interferón γ son positivas)
SIGNOS Y SÍNTOMAS
Síntomas respiratorios: especialmente tos (productiva o no productiva) y duración de los síntomas
Síntomas sugestivos de enfermedad extrapulmonar o diseminada
Exploración física del tórax: hallazgos focales o no focales
Signos sugestivos de enfermedad extrapulmonar o diseminada
PRUEBAS DE LABORATORIO
Recuento de leucocitos: elevado o, si es normal, elevado con respecto al nivel basal: neumonía bacteriana
LDH sérica: elevada: inespecífica, pero típica de la neumonía por *Pneumocystis*
Gasometría arterial: inespecífica, pero útil para establecer el pronóstico y adoptar decisiones sobre la forma de abordar el trastorno (p. ej., ingreso hospitalario, administración de corticoesteroides en la neumonía por *Pneumocystis*)
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX (v. tabla 391-3)

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HRSH = hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres; IVRS = infección de las vías respiratorias superiores; LDH = lactato deshidrogenasa; MNT = micobacterias no tuberculosas; PPD = derivado proteico purificado (en individuos infectados por el VIH, la prueba se considera positiva cuando la induración es ≥ 5 mm); sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SK = sarcoma de Kaposi; TB = tuberculosis; UDVP = usuario de drogas por vía parenteral; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 391-2 INTERVALOS DE RECUENTO DE CÉLULAS CD4 EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES ASOCIADAS AL VIH

CUALQUIER RECUENTO DE CÉLULAS CD4
Neumonía bacteriana (casi siempre *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus* spp.)
Neumonía por *Mycobacterium tuberculosis*
Gripe
Linfoma no hodgkiniano
Cáncer de pulmón
Neumonitis intersticial inespecífica
Neumonitis intersticial linfocítica
Hipertensión arterial pulmonar
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
RECUENTO DE CÉLULAS CD4 < 200 CÉLULAS/µl
Neumonía por *Pneumocystis*
Neumonía por *Cryptococcus neoformans*
RECUENTO DE CÉLULAS CD4 < 100 CÉLULAS/µl
Neumonía bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa*
Neumonía por *Toxoplasma gondii*
Sarcoma de Kaposi pulmonar
RECUENTO DE CÉLULAS CD4 < 50 CÉLULAS/µl
Complejo *Mycobacterium avium:* asociado habitualmente a enfermedad diseminada
Histoplasma capsulatum: asociado habitualmente a enfermedad diseminada
Coccidioides immitis: asociado habitualmente a enfermedad diseminada
Neumonía por *Aspergillus* spp. (casi siempre *Aspergillus fumigatus*)
Neumonía por citomegalovirus: asociada habitualmente a enfermedad diseminada

TABLA 391-3 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS HABITUALES DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES ASOCIADAS AL VIH

TRASTORNO	HALLAZGOS RADIOLÓGICOS HABITUALES
Neumonía por *Pneumocystis*	Infiltrados perihiliares bilaterales Neumatoceles, neumotórax Opacidades en forma de vidrio esmerilado Normal (radiografía de tórax) Infiltrados en el lóbulo superior o asimétricos (menos frecuente)
Neumonía bacteriana	Infiltrados focales Derrames pleurales Lesiones cavitarias
Mycobacterium tuberculosis	Infiltrados focales Normal (en la enfermedad extrapulmonar) Infiltrados difusos/patrón miliar Nódulos Lesiones cavitarias Adenopatía intratorácica Derrames pleurales Afectación del lóbulo superior si el recuento de células CD4 es elevado
Mycobacterium kansasii	Consolidación Nódulos Infiltrados difusos Adenopatía intratorácica Lesiones cavitarias Derrames pleurales
Complejo *Mycobacterium avium*	Normal Adenopatía intratorácica Neumonía focal (rara)
Neumonía fúngica	Infiltrados multifocales o difusos Infiltrado focal Normal Lesiones quísticas Nódulos Adenopatía intratorácica Derrames pleurales (especialmente *Cryptococcus neoformans*)
Citomegalovirus	Infiltrados multifocales o difusos Patrón reticular Opacidades en forma de vidrio esmerilado
Toxoplasma gondii	Infiltrados bilaterales Derrames pleurales
Linfoma no hodgkiniano	Nódulos solitarios o múltiples Infiltrados focales Infiltrados intersticiales difusos Derrames pleurales Adenopatía intratorácica
Sarcoma de Kaposi	Infiltrados multifocales o difusos Opacidades centrales bilaterales Nódulos Engrosamiento peribronquial, signo de vías de tren Líneas B de Kerley Derrames pleurales Adenopatía intratorácica
Cáncer de pulmón	Masas Nódulos Adenopatía intratorácica Derrames pleurales
EPOC	Grandes volúmenes pulmonares Achatamiento del diafragma Bullas Enfisema (TC de tórax)
Enfermedades pulmonares intersticiales	Normal (radiografía de tórax) Acentuación de las marcas intersticiales Pequeños volúmenes pulmonares Fibrosis Bronquiectasia de tracción Nódulos peribroncovasculares (sarcoidosis, NIL) Adenopatía intratorácica (sarcoidosis, raramente NIL)
Hipertensión pulmonar	Normal Hipertrofia de las arterias pulmonares Atenuación vascular pulmonar Hipertrofia cardíaca derecha

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NIL = neumonía intersticial linfocítica; TC = tomografía computarizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

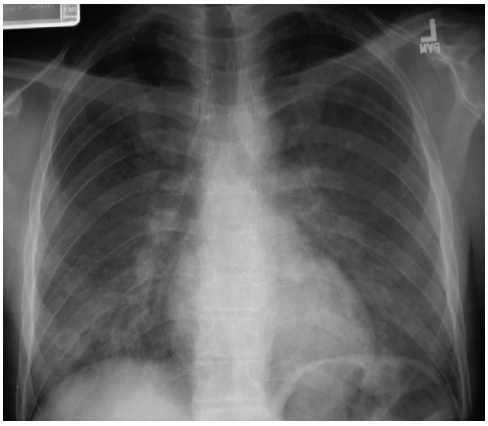

FIGURA 391-3. Radiografía de tórax de una persona infectada por el VIH con un recuento de células CD4 por debajo de 200 células/μl, en la que se aprecian las opacidades reticulogranulares bilaterales características de la neumonía por *Pneumocystis*. En el lavado broncoalveolar teñido por el método de Giemsa se detectó *Pneumocystis*. (Por cortesía de Laurence Huang, MD. Con autorización.)

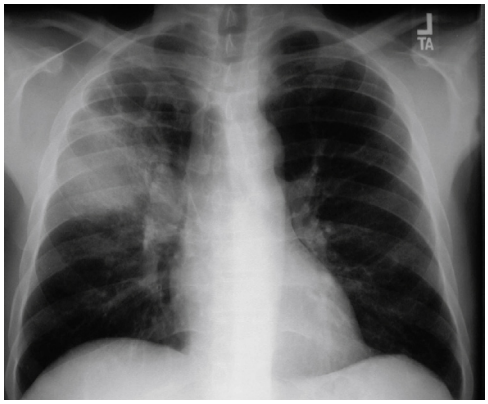

FIGURA 391-4. Radiografía de tórax de una persona infectada por el VIH con un recuento de células CD4 superior a 200 células/μl, en la que se aprecia un infiltrado en el lóbulo superior derecho y zonas de cavitación. La tinción para bacilos acidorresistentes del esputo fue positiva, y en varios cultivos de esputo se aisló *Mycobacterium tuberculosis*. (Por cortesía de Laurence Huang, MD. Con autorización.)

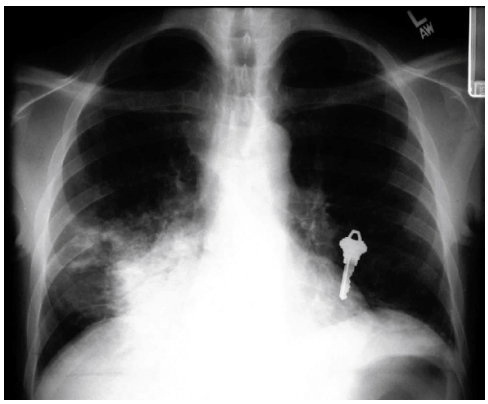

FIGURA 391-5. Radiografía de tórax de una persona infectada por el VIH con un recuento de células CD4 por debajo de 200 células/μl, en la que se aprecia una zona de consolidación en la parte inferior del pulmón derecho con broncogramas aéreos. En el cultivo de esputo se aisló *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina. (Por cortesía de Laurence Huang, MD. Con autorización.)

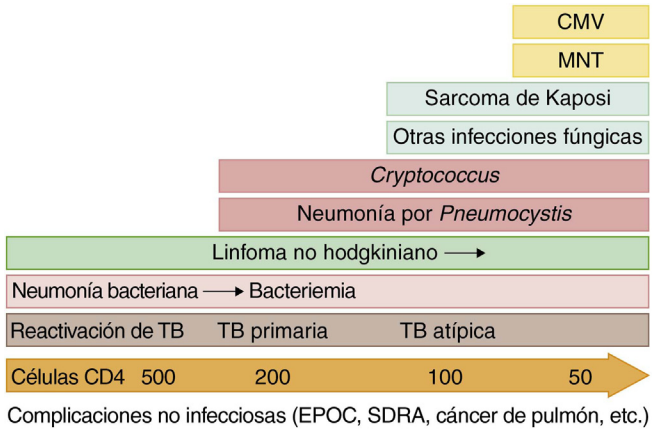

FIGURA 391-6. Riesgo de complicaciones pulmonares según el recuento de células CD4. CMV = citomegalovirus; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MNT = micobacteria no tuberculosa; SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda; TB = tuberculosis.

INFECCIONES PULMONARES

Las infecciones pulmonares siguen siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes infectados por el VIH. Aunque las infecciones pulmonares son más frecuentes en pacientes que no pueden acceder al TAR, en un estudio en el que se incluyeron más de 9.000 personas infectadas y no infectadas por el VIH se observó que las infecciones pulmonares seguían siendo más frecuentes entre los primeros incluso en esta época de TAR combinados.[3] El recuento de células CD4 influye decisivamente en la epidemiología de la neumonía, y los individuos infectados por el VIH que se encuentran intensamente inmunodeprimidos presentan un elevado riesgo de padecer neumonías de origen infeccioso debidas a un gran número de organismos patógenos diferentes (fig. 391-6). Los individuos con recuentos de células CD4 más elevados también presentan mayor riesgo de neumonía bacteriana y de TB al compararlos con personas no infectadas por el VIH. El abordaje general del paciente infectado por el VIH con neumonía se ha descrito anteriormente, por lo que aquí nos limitaremos a estudiar con más detalle las tres infecciones pulmonares más frecuentemente asociadas al VIH.

Neumonía bacteriana

EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía bacteriana recurrente, que se define como la aparición de dos o más episodios en un período de 12 meses, es una enfermedad definitoria de sida. El riesgo de neumonía bacteriana es considerablemente más elevado entre los individuos infectados por el VIH y, al contrario de lo que ocurre con otras enfermedades oportunistas, persiste un riesgo más elevado en la era del TAR combinado. Por ejemplo, en un estudio con veteranos infectados por el VIH en la era del TAR, la incidencia de neumonía bacteriana en individuos infectados con el VIH resultó ser de 28 por cada 1.000 personas/año, frente a 5,8 por 1.000 personas/año en el grupo de individuos no infectados por el VIH.[4] La neumonía bacteriana puede aparecer en cualquier momento del curso de la infección por el VIH y sea cual sea el recuento de linfocitos CD4, si bien la incidencia va aumentando al decrecer el recuento de linfocitos CD4. Otros factores de riesgo de neumonía bacteriana son la utilización de drogas por vía parenteral y el tabaquismo.

BIOPATOLOGÍA Y PATÓGENOS

La inmunodeficiencia puesta de manifiesto por el número de linfocitos T CD4 circulantes y por las anomalías locales de los mecanismos de defensa pulmonares del huésped origina un aumento del riesgo de neumonía bacteriana. Hay muchas bacterias que pueden causar neumonía a pacientes infectados por el VIH. *Streptococcus pneumoniae* es el microorganismo aislado con más frecuencia en casos de neumonía adquirida en la comunidad por pacientes infectados por el VIH; se suele ver complicada por bacteriemias e invasión de otros órganos. Otras causas frecuentes de neumonía en pacientes infectados por el VIH son *Haemophilus* spp. y *Staphylococcus aureus*, y este último puede causar neumonía adquirida en la comunidad tanto en los pacientes con antecedentes de uso de drogas por vía parenteral como en los que carecen de ellos. Otros organismos que causan neumonía con menos frecuencia en pacientes infectados por el VIH son *Rhodococcus equi* y *Nocardia* spp. Parece que los agentes etiológicos de las neumonías atípicas adquiridas en la comunidad no infectan con más frecuencia a los individuos infectados por el VIH que a los que no lo están.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas suelen aparecer de forma aguda, a lo largo de unos pocos días, y suelen consistir en tos con producción de esputo purulento, fiebre, malestar general y leucocitosis con predominio de neutrófilos. Los hallazgos radiológicos típicos consisten en consolidaciones segmentarias, lobulares o multilobulares en la radiografía de tórax, aunque también pueden aparecer patrones reticulares o intersticiales más difusos. Determinados organismos, entre los que se encuentran *S. aureus, Pseudomonas* spp. y *Nocardia* spp., pueden dar lugar a infiltrados cavitarios. La existencia de numerosos infiltrados cavitarios hace preciso descartar la presencia de émbolos pulmonares sépticos, especialmente cuando la infección es de naturaleza estafilocócica. El riesgo de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* es mayor en los individuos no sometidos

booksmedicos.org

a TAR y que no han sido vacunados frente al neumococo. Otros factores de riesgo de bacteriemia secundaria por *S. pneumoniae* son un recuento bajo de células CD4, el alcoholismo, el tabaquismo, la hospitalización reciente y la presencia de otras enfermedades concomitantes.

DIAGNÓSTICO

Se deben realizar hemocultivos, especialmente en individuos con recuentos de células CD4 bajos, y considerar la posibilidad de llevar a cabo cultivos de esputo. En pacientes con derrame pleural puede ser conveniente la toracocentesis, sobre todo si la respuesta al tratamiento antimicrobiano no es adecuada.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los pacientes infectados por el VIH con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad se debe ajustar a las directrices publicadas.[5] El tratamiento empírico inicial debe proporcionar cobertura frente a los organismos causales más frecuentes (p. ej., *S. pneumoniae* y *Haemophilus* spp.) y debe ir dirigido tanto a las causas típicas de neumonía bacteriana como a las atípicas. Se deben tener en cuenta las pautas de resistencia de los organismos locales, y se debe evitar la monoterapia con un macrólido si el paciente ya está siendo sometido a profilaxis con algún macrólido. También se deben evitar los macrólidos si en el diagnóstico diferencial existe la posibilidad de TB, ya que se pueden desarrollar resistencias. Para los pacientes con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/μl, hospitalizados recientemente, neutropénicos, tratados con antibióticos de amplio espectro o con enfermedades pulmonares subyacentes, se debe considerar la posibilidad de incluir algún antibiótico activo frente a *Pseudomonas aeruginosa.* En el caso de pacientes que hayan recibido atención médica recientemente, puede ser conveniente que el tratamiento antimicrobiano vaya dirigido también contra microorganismos asociados a neumonía nosocomial (p. ej., organismos grampositivos y gramnegativos altamente resistentes). En los usuarios de drogas por vía parenteral y en otros grupos de alto riesgo también puede ser necesaria la cobertura frente a *S. aureus* resistente a meticilina mediante la administración de vancomicina.

PREVENCIÓN

Todos los pacientes infectados por el VIH deben ser vacunados frente a neumococo. En la actualidad se recomienda administrar en primer lugar la vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (PCV13), seguida 8 o más semanas después por la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (PPV23; cap. 18). Para los pacientes que ya hayan sido vacunados con la PPV23, se debe administrar la PCV13 al menos 1 año más tarde. Para la prevención de la neumonía en los pacientes infectados por el VIH, también se les debe administrar anualmente una vacuna antigripal inactivada.

PRONÓSTICO

Los tiempos de estabilización clínica y de hospitalización de los pacientes infectados por el VIH con neumonía adquirida en la comunidad son generalmente parecidos a los de los pacientes no infectados por el VIH. Aunque la mortalidad global a los 90 días tras un episodio de neumonía de los pacientes infectados por el VIH ha disminuido cuando se compara la época actual con los primeros tiempos del TAR, la tasa de mortalidad sigue siendo considerablemente más alta durante el año siguiente a la neumonía. Entre los factores de riesgo de mortalidad tras una neumonía se encuentran los recuentos de células CD4 inferiores a 200 células/μl, no estar sometido a TAR, la edad avanzada y un número mayor de enfermedades concomitantes.

Mycobacterium tuberculosis

EPIDEMIOLOGÍA

La TB es la infección oportunista más frecuente en pacientes infectados por el VIH en todo el mundo (cap. 324). La epidemia del sida ha dado lugar a un incremento espectacular de los casos de TB en el mundo, especialmente en los países más pobres. Al contrario que otras muchas infecciones asociadas al VIH, la TB se puede transmitir de persona a persona por vía respiratoria, dando lugar a que enfermen también los individuos no infectados por el VIH. Muchas veces, la TB es la primera manifestación del sida y la principal causa de muerte asociada con el mismo. Aunque en EE. UU. el número de casos de TB se ha reducido, esta enfermedad sigue siendo una importante complicación infecciosa en los pacientes infectados con el VIH, especialmente entre los pertenecientes a grupos de alto riesgo, como los que viven en comunidades cerradas o en prisiones, los inmigrantes o los que presentan antecedentes de exposición a la TB. La TB multirresistente (que se define como la que es resistente al menos a la isoniacida y la rifampicina) y la TB extremadamente resistente (la TB multirresistente que es además resistente a todas las quinolonas y al menos a alguno de los fármacos inyectables de segunda línea) van en aumento entre las personas infectadas por el VIH, y en algunos estudios se ha observado que el VIH constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de resistencia a los fármacos. La resistencia a los fármacos se asocia a una supervivencia más corta, especialmente en los individuos infectados por el VIH con recuentos bajos de células CD4 o que no reciben TAR. La administración de TAR reduce considerablemente el riesgo de TB.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la presentación de la TB en personas infectadas con el VIH puede ser la típica, con fiebre, sudoración, pérdida de peso y tos, la presentación de la misma en los individuos más inmunodeprimidos (recuentos de células CD4 < 350 células/μl) es muchas veces atípica, con sintomatología mínima. Los pacientes en los que la infección por el VIH se encuentra en estadios más avanzados presentan con más frecuencia enfermedad diseminada, y el riesgo es mayor cuanto más bajo sea el recuento de células CD4. Otro antecedente clínico sugestivo de TB es la exposición reciente o antigua a la TB, o la existencia de TB latente tratada inadecuadamente. En la exploración física, los pacientes pueden presentar signos de consolidación pulmonar, adenopatías o hepatoesplenomegalia. Las pruebas de laboratorio son muchas veces inespecíficas, pero pueden reflejar la afectación subyacente de algunos órganos. La presentación radiológica depende del grado de inmunodepresión. Los pacientes con TAR y cifras normales en los recuentos de células CD4 suelen presentar en la radiografía de tórax un patrón parecido al de los pacientes no infectados por el VIH con una TB reactivada, con infiltrados en las zonas pulmonares superiores, muchas veces con cavitación (v. fig. 391-4). En los pacientes más inmunodeprimidos, la radiografía de tórax es más parecida a la de una TB primaria (v. fig. 391-5). Se observan infiltrados difusos que afectan con frecuencia a las regiones media e inferior del pulmón. La cavitación no es frecuente en pacientes con recuentos bajos de células CD4. Algunos pacientes con recuentos de células CD4 bajos pueden presentar también una radiografía normal, con enfermedad miliar o adenopatías. También se pueden producir derrames pleurales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo viene dado por el cultivo de *M. tuberculosis* a partir de una zona corporal afectada o por la identificación del microorganismo mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN). En algunos entornos desfavorecidos, la visualización de bacilos acidorresistentes (BAR) en una extensión de esputo puede ser la única prueba disponible; no obstante, los individuos infectados por el VIH son más propensos a presentar extensiones negativas pese a padecer enfermedad activa. Las recomendaciones actuales aconsejan obtener tres muestras de esputo para tinción de BAR y cultivo, y realizar pruebas de AAN al menos en una de las muestras. La utilización de las técnicas de AAN permite identificar rápidamente la especie micobacteriana presente en las muestras positivas para BAR, con lo que se puede diferenciar la micobacteria TB de las micobacterias no tuberculosas. También permite detectar *M. tuberculosis* más rápidamente que mediante el cultivo en muestras en que la extensión haya resultado negativa para BAR. Como las pruebas de AAN no proporcionan información alguna sobre la sensibilidad del organismo a los fármacos, el cultivo siempre ha de llevarse a cabo. También se pueden utilizar pruebas genotípicas para detectar rápidamente mutaciones que confieren resistencia a determinados fármacos, pero esta tecnología no está disponible en muchos centros. Si no se pueden obtener tres muestras de esputo espontáneo, se deben obtener muestras mediante inducción del esputo o broncoscopia. También se pueden estudiar muestras procedentes de otras localizaciones, como líquido cefalorraquídeo, líquido pleural o aspirados de médula ósea. En los pacientes que solamente presenten un derrame pleural y en los que exista la sospecha de TB, se debe considerar la posibilidad de llevar a cabo una biopsia pleural para obtener muestras para cultivo y estudios de sensibilidad. También se deben llevar a cabo hemocultivos para micobacterias, especialmente en los pacientes con recuentos de células CD4 por debajo de 200 células/μl.

TRATAMIENTO

Tto

Para prevenir la transmisión de la TB se debe iniciar un tratamiento empírico en toda persona infectada por el VIH en la que se sospeche la existencia de TB, incluso aunque la tinción de las extensiones sea negativa (cap. 324). El tratamiento frente a la TB también debe ser iniciado en los pacientes en los que se detecten BAR en las extensiones o el cultivo, mientras se espera a que se identifique la especie de micobacteria. La pauta recomendada para pacientes infectados por el VIH con sospecha de TB es isoniacida, rifampicina, piracinamida y etambutol con piridoxina (tabla 391-4). En caso de que existan resistencias se recomienda el asesoramiento de un experto en tratamientos antituberculosos. En los pacientes con VIH y tuberculosis se recomienda el tratamiento bajo observación directa.

El TAR es un complemento importante en el caso de los individuos infectados con el VIH y TB. Se ha demostrado que la administración simultánea de TAR reduce la mortalidad, prolonga el período de tiempo sin sida y reduce el tiempo que tarda el esputo en tornarse negativo.[A1-A3] Los pacientes sometidos a TAR deben continuar el mismo durante el tratamiento de la TB. En estudios aleatorizados se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 391-4 PAUTAS PARA EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

	FÁRMACOS	DURACIÓN TOTAL	COMENTARIOS
Tuberculosis (TB) pulmonar sensible a los fármacos	*Fase inicial (2 meses):* Isoniacida + Rifampicina o rifabutina + Piracinamida + Etambutol *Fase de continuación (4-7 meses):* Isoniacida Rifampicina o rifabutina	• 6 meses • 9 meses si el cultivo sigue siendo positivo tras 2 meses de tratamiento para la TB	• Administrar suplementos de piridoxina junto con la isoniacida • La rifabutina es preferible si el paciente está siendo tratado con algún inhibidor de la proteasa • Se recomienda el tratamiento bajo observación directa durante 5-7 días/semana
TB pulmonar resistente a isoniacida	*Fase inicial (2 meses):* Rifampicina o rifabutina + Piracinamida + Etambutol + Moxifloxacino o levofloxacino *Fase de continuación (7 meses):* Rifampicina o rifabutina + Etambutol + Moxifloxacino o levofloxacino	• 9 meses	• La rifabutina es preferible si el paciente está siendo tratado con algún inhibidor de la proteasa • Se recomienda el tratamiento bajo observación directa
TB pulmonar resistente a rifamicina u otro tipo de TB pulmonar resistente	Pauta según el patrón de resistencia y las respuestas clínica y microbiológica		Se recomienda solicitar el asesoramiento de personas expertas
TB latente: pautas preferidas	Isoniacida 300 mg v.o. diariamente *O* Isoniacida 900 mg v.o. dos veces a la semana	• 9 meses	Se define la TB latente como: 1. Prueba de cribado positiva en ausencia de enfermedad activa y sin antecedentes de tratamiento por TB activa *O* 2. Contacto estrecho con alguna persona con TB infecciosa sin señales de enfermedad activa • Administrar suplementos de piridoxina junto con la isoniacida • El tratamiento de dos dosis por semana se debe administrar bajo observación directa
TB latente: pautas alternativas	Rifampicina 600 mg/día v.o. o rifabutina (ajuste de la dosis según los fármacos usados para el TAR)	• 4 meses	• La rifabutina es preferible si el paciente está siendo tratado con algún inhibidor de la proteasa

Para detalles sobre la dosificación y otra información adicional, véase la referencia 5.
TAR = tratamiento antirretroviral.

ha demostrado que los pacientes con recuentos de células CD4 por debajo de 50 células/μl se ven beneficiados si se inicia el TAR durante las primeras 2 semanas del tratamiento frente a la TB.[A4] En individuos con recuentos de células CD4 superiores y enfermedad clínicamente grave, el TAR debe ser iniciado entre 2 y 4 semanas después del de la TB. En todos los demás casos (excepto en la meningitis TB, en la que el TAR se debe aplazar), el TAR se debe iniciar entre 8 y 12 semanas más tarde. El inicio del TAR durante el tratamiento frente a la TB puede ser problemático, debido a la gran cantidad de interacciones farmacológicas que pueden producirse. Aproximadamente una tercera parte de los individuos tratados desarrollarán el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI; cap. 395). El SIRI es una reacción paradójica que se presenta en forma de un agravamiento pasajero de los síntomas clínicos o los hallazgos radiológicos, y se debe a una exacerbación de la respuesta inmunitaria frente a la TB (v. más adelante).

PREVENCIÓN

La prevención de la infección primaria por el bacilo de la TB se basa en evitar la exposición al mismo. Es especialmente importante la prevención de la transmisión de la TB resistente a los fármacos. Para reducir el riesgo de transmisión a otros pacientes o a los trabajadores sanitarios, los pacientes infectados por el VIH con la más mínima sospecha de padecer TB deben ser aislados hasta que tres extensiones de muestras de esputo hayan dado resultados negativos en la tinción para BAR. La transmisión nosocomial se puede minimizar mediante mejoras de la ventilación, un inicio rápido del tratamiento, la pronta disponibilidad de los resultados de los estudios de sensibilidad, la utilización de mascarillas y la rápida derivación del paciente a los servicios de atención ambulatoria.

Los individuos infectados por el VIH expuestos a la TB y que desarrollan infecciones latentes presentan un alto riesgo de reactivación, pero este riesgo puede ser reducido de manera importante mediante una profilaxis adecuada. Para la prevención de la reactivación se deben llevar a cabo pruebas para detectar la infecciones TB latentes (ITBL), ya sea mediante la prueba cutánea de la tuberculina o la prueba de liberación de interferón γ (PLIG). Estas pruebas deben llevarse a cabo en las personas infectadas en el momento del primer diagnóstico, y más adelante dependiendo de su situación clínica (tabla 391-5). A los individuos con resultados positivos (induración ≥ 5 mm en la prueba cutánea o con resultado positivo en la PLIG) se les debe administrar profilaxis una vez que se haya descartado la existencia de infección aguda. Se debe administrar isoniacida (300 mg/día o 900 mg dos veces por semana) asociada a piridoxina durante 9 a 12 meses.[A5] En un reciente estudio aleatorizado se ha observado que el tratamiento bajo observación con rifapentina e INH durante 3 meses presenta una eficacia parecida y es llevado a término por una mayor proporción de pacientes.[A6] También se pueden utilizar otras pautas (v. tabla 391-4).

TABLA 391-5 INDICACIONES DE LAS PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE TUBERCULOSIS LATENTE EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

INDICACIONES	COMENTARIOS
Al detectar por primera vez el VIH Anualmente si el paciente sigue en riesgo de exposición a la tuberculosis Cuando el recuento de células CD4 de un individuo con pruebas negativas experimente un aumento hasta > 200 células/μl como consecuencia del tratamiento antirretroviral	Para el diagnóstico de la tuberculosis latente se pueden usar la prueba cutánea de la tuberculina o la de liberación de interferón γ Se debe descartar la existencia de enfermedad activa antes del inicio del tratamiento

La prevención secundaria de la TB tras el tratamiento de una infección activa no se recomienda en la actualidad en EE. UU. Algunos estudios indican que seguir administrando isoniacida después del tratamiento de 6 meses de la TB puede reducir el riesgo de recurrencia en algunos países en que la prevalencia de la enfermedad es alta.

PRONÓSTICO

La respuesta al tratamiento y el tiempo que tardan en hacerse negativos los hemocultivos dependen del entorno y de la situación inmunitaria del paciente. En EE. UU., la respuesta al tratamiento y el tiempo que tardan en hacerse negativos los hemocultivos son parecidos en los pacientes infectados por el VIH y en los que no lo están. Por el contrario, en el África subsahariana, el riesgo de muerte y de recidiva es mayor en los pacientes infectados por el VIH que en los que no lo están. La supervivencia de los pacientes con TB resistente a los fármacos es menor, especialmente en los infectados con cepas extremadamente resistentes, en los que la mortalidad puede alcanzar el 90%.

Neumonía por *Pneumocystis*

EPIDEMIOLOGÍA

La NPC fue la primera infección oportunista descrita en la epidemia del sida y el motivo de casi dos terceras partes de los diagnósticos de sida (cap. 341). La incidencia

booksmedicos.org

de la NPC ha disminuido espectacularmente tras la introducción de la profilaxis para la NPC primero y, más tarde, de los TAR, aunque sigue siendo la infección oportunista grave más común en EE. UU. En algunas regiones en vías de desarrollo, como Asia y Sudamérica, la incidencia de NPC es alta, pero es posible que en África sea menor, tal vez por variaciones geográficas en la distribución de *Pneumocystis,* una menor propensión a la NPC, la falta de recursos para detectar *Pneumocystis* o la competencia con otras causas de mortalidad (p. ej., TB, neumonía bacteriana) que hacen su aparición antes de que los recuentos de células CD4 de los individuos infectados por el VIH alcancen niveles tan bajos como para que sean susceptibles a la NPC.

La mayoría de los casos de NPC afectan a individuos infectados con el VIH a los que no se administra TAR, que incumplen la profilaxis frente a *Pneumocystis* o que no saben que están infectados por el VIH. El principal factor de riesgo es un recuento de células CD4 inferior a 200 células/μl, y el riesgo es mayor cuanto más bajo sea dicho recuento. El riesgo de NPC también es mayor en individuos con candidiasis orofaríngea o antecedentes de NPC. Este riesgo puede ser contrarrestado mediante un TAR eficaz. Los individuos a los que se administra TAR también presentan un menor riesgo de NPC primaria si presentan una carga viral indetectable y un recuento de células CD4 comprendido entre 101 y 200 células/μl.[6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clásica de la NPC en un paciente infectado por el VIH consiste en fiebre, tos no productiva y disnea de esfuerzo. El curso de la NPC en la infección por el VIH puede ser de naturaleza subaguda con síntomas de 2 o más semanas de duración, lo que contrasta con el curso fulminante propio de pacientes inmunodeprimidos por causas ajenas al VIH y del de la neumonía bacteriana, de carácter agudo. El dolor pleurítico torácico y el esputo purulento son mucho menos frecuentes en la NPC que en la neumonía bacteriana. Si existe hemoptisis, se deben investigar otros posibles diagnósticos. En la NPC, la exploración física suele ser inespecífica y la auscultación pulmonar normal. La anomalía más frecuente son las crepitaciones, y es menos frecuente que aparezcan signos de consolidación focal. Los pacientes suelen presentar hipoxia o desaturación al realizar esfuerzos, pero este hallazgo es inespecífico. El recuento de células CD4 suele estar por debajo de 200 células/μl. La lactato deshidrogenasa (LDH) sérica suele presentar concentraciones elevadas en los pacientes con NPC, pero esta elevación no es suficientemente específica como para poder emitir un diagnóstico de NPC, ni una LDH normal es lo bastante sensible como para poder descartarla. Si es posible, se debe llevar a cabo una gasometría con el paciente respirando aire ambiental, y es frecuente el incremento del gradiente de oxígeno alveoloarterial (A-a). La presentación radiológica clásica consiste en infiltrados reticulares o granulares bilaterales (v. fig. 391-3). Los infiltrados comienzan en la región perihiliar y se extienden hacia la periferia al ir progresando la enfermedad. Las opacidades son típicamente simétricas, aunque pueden aparecer casos con patrones unilaterales o asimétricos. Las radiografías de tórax también pueden ser normales, y en algunas ocasiones se observan manifestaciones radiológicas atípicas, como consolidación lobular focal, nódulos, lesiones cavitarias o enfermedad miliar. Los infiltrados en la parte superior de los pulmones son más frecuentes en los pacientes que han sido tratados con aerosoles de pentamidina como profilaxis, debido a que el fármaco tiende a acumularse en los lóbulos inferiores; esta presentación se puede confundir con la TB. Son frecuentes los neumatoceles (quistes con paredes finas) y los neumotórax (fig. 391-7). Por el contrario, las adenopatías intratorácicas y los derrames pleurales son raros. La tomografía computarizada (TC) de tórax es una herramienta diagnóstica útil en los pacientes en los que se sospecha la existencia de NPC, pero que presentan una radiografía de tórax normal. En estos pacientes, las opacidades en forma de vidrio esmerilado (fig. 391-8) pueden ser sugestivas de NPC, aunque no son suficientes para confirmarla, debido a la inespecificidad de este hallazgo; sin embargo, la TC de tórax de alta resolución sí que sirve para descartar con casi total certeza una NPC.

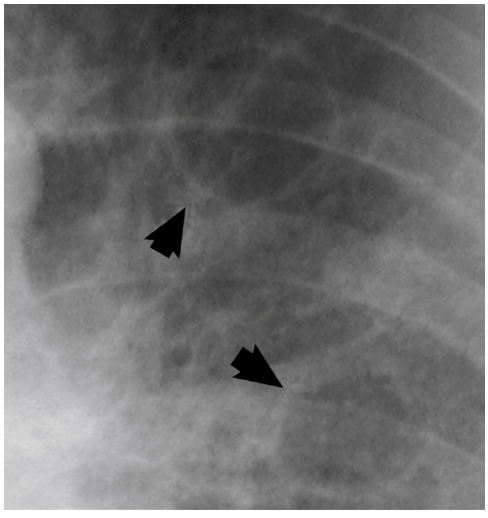

FIGURA 391-7. Detalle del pulmón izquierdo en una radiografía de tórax de un individuo infectado por el VIH, con un recuento de células CD4 inferior a 200 células/μl, y con neumonía por *Pneumocystis*. Se observan dos quistes con paredes finas *(flechas)*. (Por cortesía de Laurence Huang, MD. Con autorización.)

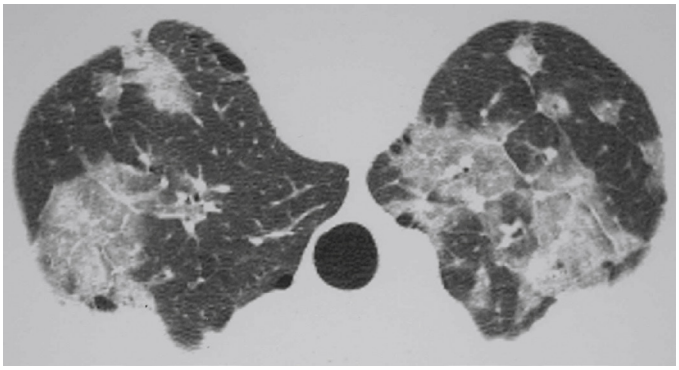

FIGURA 391-8. Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de un individuo infectado por el VIH, con un recuento de células CD4 inferior a 200 células/μl, y cuya radiografía de tórax era normal. Dada la sospecha clínica de neumonía por *Pneumocystis* (NPC), se realizó al paciente una TCAR, que mostró las típicas zonas con opacidades parcheadas en vidrio esmerilado compatibles con NPC. (Por cortesía de Laurence Huang, MD. Con autorización.)

DIAGNÓSTICO

En algunos entornos en los que los medios disponibles son limitados puede ser preciso establecer el diagnóstico de forma empírica, pero es preferible visualizar *Pneumocystis* en muestras del tracto respiratorio. Como *Pneumocystis* no es cultivable, es preciso recurrir a tinciones de muestras del tracto respiratorio para visualizar los organismos. Las paredes de los quistes se tiñen con metenamina de plata o azul de toluidina O. Las tinciones de Giemsa y de Diff-Quik permiten visualizar tanto las formas quísticas como los trofozoítos. También existen tinciones inmunofluorescentes, que son más sensibles que las anteriores.

El esputo emitido de forma espontánea no suele servir para el diagnóstico de la NPC, aunque casi siempre la primera muestra que se obtiene de estos pacientes es un esputo inducido. La sensibilidad usando esputo inducido depende del entorno clínico y de la experiencia de la institución. No se suelen obtener muestras seriadas como en la TB. Como un esputo inducido negativo no basta para descartar la NPC, si el primer esputo inducido es negativo, se debe llevar a cabo un lavado broncoalveolar (LBA) mediante broncoscopia (cap. 341). La sensibilidad del LBA en los pacientes infectados por el VIH es excelente (> 90%), por lo que la confirmación del diagnóstico de NPC mediante biopsia transbronquial no suele ser precisa.

En la actualidad se están investigando nuevas técnicas diagnósticas que pueden popularizarse en el futuro. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite detectar ADN de *Pneumocystis* en muestras del tracto respiratorio, incluidos lavados orales. Es una técnica muy sensible y específica para *Pneumocystis,* pero puede ser difícil distinguir entre infección y colonización, y está disponible en pocos sitios. Las pruebas que detectan cantidades elevadas de 1→3, β-D-glucano (un componente de las paredes celulares de los hongos) se pueden utilizar para apoyar un diagnóstico de NPC, pero la concentración de esta sustancia también se encuentra elevada en otras infecciones fúngicas.[7]

TRATAMIENTO

Tto

Tratamientos anti-*Pneumocystis*

El fármaco de primera elección para el tratamiento de la NPC, independientemente de la gravedad de la misma, es el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; tabla 391-6). Es tan eficaz como la pentamidina administrada por vía intravenosa (i.v.), pero menos tóxico. No existen pruebas para detectar la resistencia clínica en la NPC, pero el TMP-SMX se puede administrar aun cuando los pacientes lo hayan estado utilizando como profilaxis. Los pacientes con NPC leve (Pao_2 > 70 mmHg y gradiente de oxígeno A-a < 35 mmHg) capaces de tolerar un tratamiento por vía oral pueden ser tratados con TMP-SMX por esta vía. Los que tienen NPC de moderada a grave o que son incapaces de tolerar un tratamiento por vía oral deben ser tratados con TMP-SMX por vía i.v. El tratamiento debe prolongarse durante 21 días, y se puede cambiar a la administración oral cuando la situación clínica del paciente mejore. Los efectos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

adversos del TMP-SMX son frecuentes en individuos infectados por el VIH. Entre ellos se encuentran los exantemas, las náuseas y vómitos, las anomalías en las pruebas de función hepática, la hiperpotasemia, la fiebre y la mielodepresión. Algunos de los efectos tóxicos del TMP-SMX pueden poner en peligro la vida del paciente; entre ellos se encuentran el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y un síndrome de shock distributivo cuya presentación es parecida a la de la anafilaxia, pero se trata de efectos tóxicos poco frecuentes. Si los efectos adversos son de carácter leve, se recomienda no interrumpir el tratamiento y tratar sintomáticamente dichos efectos adversos.

Si los pacientes no pueden ser tratados con TMP-SMX o si aparecen efectos adversos que hagan preciso interrumpir el tratamiento, se dispone de varias pautas de tratamiento alternativo (v. tabla 391-6). Se pueden utilizar pentamidina por vía i.v., clindamicina con primaquina, trimetoprim con dapsona o atovacuona. La pentamidina i.v. da lugar a múltiples efectos adversos, entre ellos disfunción renal, disglucemias, pancreatitis y *torsades de pointes*. Durante el tratamiento es preciso un seguimiento sistemático de la función renal y de la glucemia, dada la frecuencia con que se producen disfunciones renales, hipoglucemia e hiperglucemia. La clindamicina asociada a primaquina presenta una eficacia parecida a la del TMP-SMX y a la del TMP-dapsona en casos de enfermedad de leve a moderada. Puede que también sea más eficaz que la pentamidina i.v. en pacientes en estado grave. Como la primaquina se administra por vía oral, esta pauta es menos aconsejable si existen dudas sobre la eficacia de la absorción gastrointestinal. La dapsona asociada a trimetoprim solo se recomienda en casos de NPC leve o moderada. La atovacuona oral no se debe utilizar en casos de enfermedad moderada o grave, y es menos eficaz que los otros fármacos en casos de enfermedad leve.

Corticoesteroides de apoyo

En estudios aleatorizados se ha demostrado un incremento de la supervivencia de los pacientes con NPC cuando se utilizan corticoesteroides como tratamiento de apoyo. Los pacientes con una P_{O_2} inferior a 70 mmHg o con un gradiente A-a superior a 35 mmHg deben ser tratados con corticoesteroides (v. tabla 391-6). La administración de corticoesteroides se debe iniciar al mismo tiempo que el tratamiento para la NPC, o como muy tarde en las primeras 72 h tras el inicio del mismo, porque su efecto se basa en la reducción de la inflamación debida a la destrucción de *Pneumocystis,* lo que previene el deterioro de la oxigenación. La administración de los corticoesteroides no se debe mantener durante el tratamiento mientras se espera a que se confirme el diagnóstico de NPC.

Tratamiento antirretroviral

Muchos pacientes con NPC no reciben TAR en el momento del diagnóstico. Un estudio aleatorizado indica que es conveniente iniciar lo antes posible el TAR durante el tratamiento de la NPC aguda, ya que en él se demostró que el inicio del TAR durante las 2 semanas siguientes al diagnóstico de una enfermedad oportunista reduce la frecuencia de progresión a sida y la mortalidad.[A7] En este estudio no se incluyeron pacientes con NPC ventilados mecánicamente. Dado el riesgo de que estos pacientes desarrollen SIRI, no se sabe con certeza cuál es el momento óptimo para iniciar el TAR en este subgrupo (v. «Cuidados intensivos del paciente infectado por el VIH»).

Fracaso del tratamiento

Es frecuente que el estado de los pacientes con NPC empeore clínicamente al inicio del tratamiento, con disminución de la oxigenación, aumento de los infiltrados en las pruebas de imagen y fiebre, y este fenómeno se debe a la reacción del huésped frente a los organismos muertos. Si el paciente no mejora entre 4 y 8 días después del inicio del tratamiento, se debe considerar la posibilidad de que este haya fracasado. En estos casos, antes de cambiar el tratamiento conviene excluir otras causas de empeoramiento clínico, como sobrecarga de líquidos, desarrollo de un neumotórax o presencia de otra infección.

TABLA 391-6 PAUTAS DE TRATAMIENTO PARA LA NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS* EN LA INFECCIÓN POR EL VIH*

PAUTA DE TRATAMIENTO	DOSIS, FRECUENCIA	TOXICIDAD
NPC LEVE† (P_{O_2} ARTERIAL > 70 mmHg Y DIFERENCIA DE O_2 ALVEOLOARTERIAL < 35 mmHg)		
Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	15-20 mg/kg (del componente TMP)/día (cada 6-8 h o TMP-SMX dos pastillas de fuerza doble cada 8 h)	Fiebre, dermatológica, gastrointestinal (GI), hematológica
TMP *y* dapsona	15 mg/kg/día (cada 8 h) 100 mg una vez al día	Dermatológica, GI, hematológica
Clindamicina *y* primaquina	1.800 mg/día (cada 6-8 h) 30 mg (base) una vez al día	Dermatológica, GI, hematológica
Atovacuona	750 mg dos veces al día (con alimentos)	Dermatológica, GI
NPC MODERADA-GRAVE‡ (P_{O_2} ARTERIAL > 70 mmHg O DIFERENCIA DE O_2 ALVEOLOARTERIAL < 35 mmHg)		
TMP-SMX	15-20 mg/kg (del componente TMP)/día (cada 6-8 h)	Fiebre, dermatológica, gastrointestinal (GI), hematológica
Pentamidina	3-4 mg/kg una vez al día	Renal, pancreática
Clindamicina *y* primaquina	1.800-2.400 mg (cada 6-8 h) 30 mg (base) una vez al día	Dermatológica, GI, hematológica

*Duración recomendada del tratamiento = 21 días.
†La vía oral es preferible para pacientes con NPC leve tratados de forma ambulatoria.
‡La vía i.v. es preferible (al menos hasta que se produzca una mejoría clínica) para pacientes con NPC moderada-grave.
También se deben administrar corticoesteroides complementarios (prednisona 40 mg v.o. dos veces al día durante 5 días, después 40 mg v.o. una vez al día durante 5 días, después 20 mg v.o. una vez al día durante 11 días, o dosis de igual potencia de metilprednisolona i.v.).
Para detalles sobre la dosificación e información adicional, véase la referencia 5.

TABLA 391-7 PAUTAS DE PREVENCIÓN DE *PNEUMOCYSTIS* EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

PAUTA PREVENTIVA	DOSIS ALTERNATIVA	COMENTARIOS
Trimetoprim-sulfametoxazol un comprimido/día de fuerza doble (DS)	Un comprimido/día de fuerza normal Un comprimido DS tres veces a la semana	Efectivo también como profilaxis frente a *Toxoplasma gondii* y muchos patógenos bacterianos
Dapsona 100 mg/día		Combinar con pirimetamina y leucovorina en personas con anticuerpos de tipo inmunoglobulina G frente a *T. gondii*. Considerar la combinación con pirimetamina y leucovorina cuando se utilice como profilaxis secundaria
Atovacuona en suspensión 1.500 mg/día		Mejor biodisponibilidad que los comprimidos
Pentamidina en aerosol 300 mg/mes administrados mediante un nebulizador Respirgard II		Puede ir asociada a un mayor riesgo de enfermedad extrapulmonar

PREVENCIÓN

La evidencia de que la NPC es transmisible por vía respiratoria, así como la detección de brotes de casos agrupados, sugiere que el aislamiento de los pacientes con NPC podría prevenir la transmisión de la infección, pero en las directrices publicadas hasta este momento se ha considerado que no existen suficientes datos que avalen recomendar el aislamiento respiratorio de los pacientes con NPC. Se administra profilaxis a los individuos infectados por el VIH con recuentos de células CD4 por debajo de 200 células/μl o a los que presentan candidiasis oral. El fármaco de elección para la profilaxis es el TMP-SMX (tabla 391-7). También se pueden utilizar dapsona, atovacuona en suspensión o aerosoles de pentamidina. Se debe administrar profilaxis secundaria a todos los pacientes que completen el tratamiento de una NPC. En general, la profilaxis secundaria de la NPC es parecida a la profilaxis primaria, pero los aerosoles de pentamidina se han relacionado con una mayor incidencia de fracasos profilácticos cuando los recuentos de células CD4 son inferiores a 100 células/μl. La profilaxis debe prolongarse durante el resto de la vida del paciente si este no experimenta una reconstitución inmunitaria como consecuencia del TAR. Si el recuento de células CD4 se mantiene por encima de 200 células/μl durante al menos 3 meses, se pueden interrumpir tanto la profilaxis primaria como la secundaria.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las personas con NPC ha mejorado espectacularmente desde los comienzos de la epidemia del sida. El primer avance provino de la utilización de corticoides en los casos más graves. Existe un debate acerca de si la utilización de los TAR ha mejorado el pronóstico a corto plazo de la NPC. La modificación de ciertas técnicas en las unidades de cuidados intensivos (UCI), como, por ejemplo, la ventilación con volúmenes corrientes bajos, también ha mejorado el pronóstico de las NPC graves. La mortalidad total de los pacientes con NPC es de alrededor del 10%, y asciende hasta el 30% en los que requieren ventilación mecánica.[8] Hay estudios en los que se ha demostrado que la supervivencia guarda relación con el grado de hipoxemia, la existencia de enfermedades concomitantes, la juventud del paciente, las concentraciones elevadas de albúmina y el primer episodio de NPC.

Otras infecciones

INFECCIONES FÚNGICAS

Aunque *Pneumocystis* es el agente causal más frecuente de neumonía fúngica en los pacientes afectados por el VIH, hay otros hongos endémicos y no endémicos que pueden

booksmedicos.org

causar enfermedad, especialmente en los pacientes más profundamente inmunodeprimidos (p. ej., recuentos de células CD4 < 200 células/μl, y más frecuentemente cuando son < 100 células/μl). La histoplasmosis puede afectar a personas que hayan estado en el medio oeste de EE. UU., y la coccidioidomicosis a las que hayan estado en el sudoeste. *Cryptococcus neoformans* se encuentra en todo el mundo. Es destacable el hecho de que, aunque la aspergilosis invasiva es una complicación bien descrita en muchos trastornos que cursan con inmunodepresión, apenas afecta a los pacientes infectados por el VIH. Entre los factores de riesgo de aspergilosis en individuos infectados por el VIH se encuentran la utilización de corticoesteroides, la neutropenia, el consumo de marihuana y la administración de agentes antimicrobianos de amplio espectro.

En pacientes infectados por el VIH con un mayor grado de inmunodepresión, las enfermedades fúngicas suelen ser diseminadas. Por ejemplo, la manifestación más común de enfermedad criptocócica es la meningitis. La coccidioidomicosis se puede presentar en pacientes infectados por el VIH en forma de neumonía focal o difusa, así como de enfermedad cutánea, meningitis, afectación hepática o de los ganglios linfáticos, o enfermedad diseminada. La histoplasmosis diseminada se suele presentar en los pacientes infectados por el VIH en forma de enfermedad febril debilitante. La enfermedad pulmonar aislada secundaria a infección fúngica tiende a ser menos frecuente, pero puede aparecer, especialmente en los casos de la histoplasmosis y la coccidioidomicosis; la enfermedad pulmonar aislada o focal es más probable en los individuos con recuentos de células CD4 por encima de 250 o 300 células/μl. Los hallazgos más frecuentes en la radiografía de tórax en las infecciones por criptococos, *Coccidioides* e *Histoplasma* son infiltrados intersticiales bilaterales difusos que muchas veces son reticulares o reticulonodulares. Aunque son menos frecuentes, también pueden aparecer consolidación focal, opacidades nodulares, cavitación, derrames pleurales y adenopatía hiliar (fig. 391-9). Los hallazgos radiológicos pueden ser parecidos a los de otras enfermedades, especialmente la NPC y las infecciones bacterianas atípicas.

El diagnóstico de las infecciones fúngicas pulmonares se suele establecer mediante el cultivo de esputo, de LBA o, en algunas ocasiones, de líquido pleural; no obstante, se dispone de pruebas serológicas y de detección de antígenos que pueden ayudar a diagnosticar diversas enfermedades fúngicas. La detección de antígeno criptocócico en suero, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido de LBA o líquido pleural es una prueba sensible y específica. La prueba de detección de antígeno de *Histoplasma* también es un método sensible para el diagnóstico rápido de la enfermedad que se puede llevar a cabo utilizando orina, suero, líquido cefalorraquídeo o líquido de LBA. Las pruebas serológicas son útiles para evaluar casos sospechosos de coccidioidomicosis, y las sensibilidades diagnósticas de las pruebas de fijación del complemento y de la precipitina en tubo están comprendidas entre el 80 y el 90%.

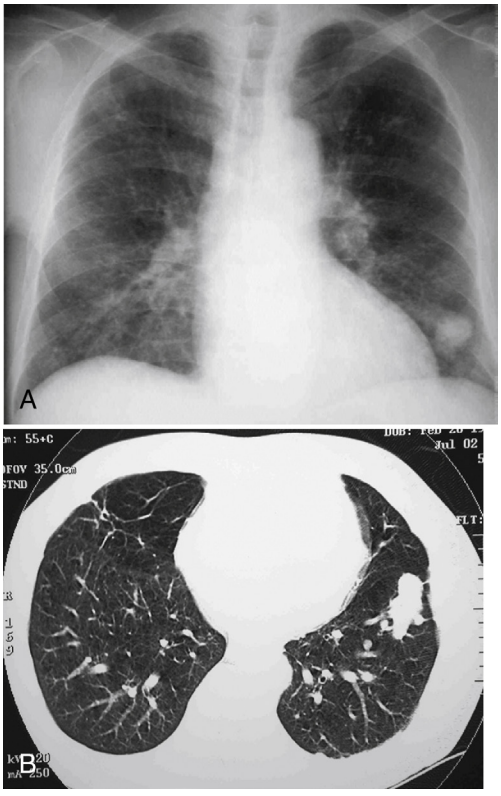

FIGURA 391-9. **Radiografía de tórax (A) y tomografía computarizada (TC) de tórax (B) de un individuo infectado por el VIH y con un recuento de células CD4 inferior a 200 células/μl. En el lóbulo inferior izquierdo se observa una masa multilobulada no calcificada de 4,6 × 2,4 cm de tamaño, con múltiples nódulos satélite adyacentes. En el cultivo del material obtenido mediante aspiración por punción transtorácica dirigida mediante TC se aisló *Cryptococcus neoformans*. (Por cortesía de Laurence Huang, MD. Con autorización.)**

INFECCIONES VIRALES

Las neumonías virales no son frecuentes en los pacientes infectados por el VIH. Aunque muchas veces se aísla citomegalovirus (CMV) en el LBA, se trata de una causa poco habitual de neumonía (cap. 376). La mayoría de los casos de enfermedad por CMV se producen en los pacientes con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/μl. Los síntomas de la neumonía por CMV son inespecíficos; en la radiografía de tórax se observan opacidades reticulares o en forma de vidrio esmerilado, infiltrados alveolares, y nódulos u opacidades nodulares. El diagnóstico de la enfermedad pulmonar por CMV puede constituir un reto, porque el cultivo del líquido de LBA no es específico. Para el diagnóstico definitivo es preciso recurrir a la biopsia para comprobar la existencia de numerosos cambios citopáticos específicos en los pulmones, pero en algunos casos no es posible llevar a cabo dicha biopsia. Cuando se sospeche que un paciente puede padecer neumonitis por CMV, se le debe someter a una cuidadosa evaluación para descartar la existencia de enfermedad diseminada, especialmente de afectación ocular. El tratamiento de la neumonía por CMV es el mismo que el recomendado en la actualidad para la enfermedad diseminada.

En general, la presentación y el curso clínico de la gripe en los individuos infectados por el VIH es parecido al de los que no lo están (cap. 364). No parece que la infección por el VIH incremente el riesgo de gripe, aunque es posible que en EE. UU. la mortalidad relacionada con la gripe sea mayor entre los pacientes con sida que en la población general. Se recomienda iniciar lo antes posible un tratamiento antiviral frente al virus de la gripe. Todas las personas infectadas por el VIH deben ser vacunadas frente a la gripe anualmente utilizando una vacuna inactivada.

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

La TB es la enfermedad micobacteriana más frecuente en la infección por el VIH, pero también se pueden producir otras infecciones por micobacterias no tuberculosas. Los dos agentes etiológicos más comunes son los microorganismos pertenecientes al complejo *Mycobacterium avium* (MAC) y *Mycobacterium kansasii* (cap. 325). Aunque los pulmones pueden constituir la vía de entrada para los MAC, los pacientes suelen presentar enfermedad diseminada, y es rara en los pacientes con VIH la infección por MAC limitada exclusivamente a los pulmones. Las infecciones exclusivamente pulmonares afectan a pacientes con TAR, por lo que pueden constituir una manifestación más del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. En la infección por MAC, la radiografía de tórax suele ser normal, incluso cuando se aísla el microorganismo en muestras del tracto respiratorio. Los infiltrados focales son poco frecuentes. En algunas ocasiones pueden aparecer lesiones endobronquiales que contienen MAC. El tratamiento del MAC consiste en una asociación de al menos etambutol y un macrólido. Cuando la inmunodepresión es intensa, la carga micobacteriana elevada o no es posible administrar TAR al paciente, puede ser conveniente agregar a esta pauta más agentes antimicrobianos. Se recomienda administrar azitromicina o claritromicina como profilaxis primaria para el MAC a todos los pacientes infectados por el VIH con recuentos de células CD4 inferiores a 50 células/μl. La profilaxis secundaria es recomendable tras 12 meses de tratamiento y puede interrumpirse cuando el recuento de células CD4 es mayor de 100 células/μl durante al menos 6 meses.

M. kansasii es especialmente común en el sur y el centro de EE. UU., y se han descrito también agrupaciones de casos en Europa, Asia y África. Puede aparecer sea cual sea el recuento de células CD4, pero es más frecuente en los individuos en los que el mismo es inferior a 100 células/μl. La presentación clínica y radiológica de *M. kansasii* es parecida a la de la TB. El procedimiento diagnóstico también es parecido al de la TB, excepto por el hecho de que el aislamiento de *M. kansasii* no siempre implica la existencia de enfermedad, ya que puede reflejar simplemente un estado de colonización. El tratamiento consiste en isoniacida, rifampicina y etambutol asociados a piridoxina durante un tiempo mínimo de 12 meses desde el momento en que los cultivos se tornen negativos. La rifampicina puede ser sustituida por rifabutina o un macrólido si el paciente está siendo tratado con un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos.

ENFERMEDADES PULMONARES NO INFECCIOSAS

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VIH se ha relacionado con varias manifestaciones diferentes de enfermedad pulmonar obstructiva, con características de enfisema y bronquitis crónica que, conjuntamente, constituyen la EPOC, así como con hiperreactividad bronquial, que es lo que caracteriza al asma. La bronquiectasia origina un defecto obstructivo de la ventilación y ha sido descrita en pacientes con VIH. La EPOC y las bronquiectasias son secuelas bien conocidas de las infecciones oportunistas graves o repetidas; no obstante, los datos disponibles indican que la infección por el VIH

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

va asociada a un incremento de la incidencia de EPOC independientemente de los efectos de dichas infecciones oportunistas y tras los ajustes necesarios para eliminar los efectos de otros factores de riesgo tradicionales de la EPOC, como el tabaquismo o la utilización de drogas de abuso (cap. 88).[9]

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la EPOC en la infección por el VIH no se comprende en su totalidad, y probablemente depende de múltiples vías. Probablemente las infecciones del tracto respiratorio, las neumonías bacterianas o PNC previas y la colonización con microorganismos son factores importantes. La asociación entre el funcionamiento pulmonar y marcadores específicos del VIH sugiere que el propio virus podría desempeñar algún papel en la patogenia de la enfermedad. Las personas infectadas por el VIH en las que el virus no está bien controlado o cuyo grado de inmunodepresión es más elevado presentan alteraciones de la capacidad de difusión más importantes que las de los individuos no infectados por el VIH.[10] Además, en un estudio longitudinal de cohortes llevado a cabo con usuarios de drogas por vía parenteral se asociaron las cargas virales más altas o los recuentos de células T CD4 más bajos (< 100 células/μl) a una disminución más rápida del flujo aéreo a lo largo del tiempo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general, la presentación clínica de las enfermedades obstructivas crónicas del pulmón es parecida en las personas infectadas por el VIH y en las que no lo están. La mayoría de los pacientes con EPOC son fumadores de cigarrillos. Es posible que para un determinado grado de afectación del funcionamiento pulmonar, los individuos infectados por el VIH sean más propensos a experimentar síntomas respiratorios, como tos crónica, producción de flemas y disnea de esfuerzo, que los que no están infectados por el virus.

TRATAMIENTO

Tto

En general, el tratamiento del asma y la EPOC en los pacientes infectados por el VIH es parecido al de la población no infectada, aunque no existen estudios en que se hayan examinado específicamente estos tratamientos en personas con VIH. La principal prioridad es el abandono del tabaquismo. Se han descrito elevaciones de la concentración sistémica de fluticasona inhalada o intranasal en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa, especialmente con ritonavir. La administración de corticoesteroides inhalados en altas dosis a los pacientes con EPOC infectados por el VIH requiere un cuidadoso seguimiento para detectar precozmente la posible aparición de candidiasis oral o de neumonías.

PRONÓSTICO

No hay estudios en los que se haya investigado si el pronóstico de la EPOC en los pacientes infectados por el VIH es similar al de los individuos que no están infectados. Es probable que la EPOC constituya una importante causa de morbilidad y mortalidad cuando los pacientes infectados por el VIH van envejeciendo.

Cáncer de pulmón

EPIDEMIOLOGÍA

Mientras que la incidencia de tumores definitorios de sida, como el sarcoma de Kaposi o el linfoma no hodgkiniano, ha ido en declive, los tumores no definitorios de sida han ido en aumento, especialmente entre individuos de 50 o más años. En la actualidad, el cáncer de pulmón es el tumor no definitorio de sida y no relacionado con infecciones más común en los pacientes infectados por el VIH, y es además una de las causas de mortalidad más importantes en este grupo de población. La incidencia del cáncer de pulmón es mayor entre las personas infectadas por el VIH que entre las que no lo están.[11]

BIOPATOLOGÍA

Aunque el cáncer de pulmón puede aparecer sea cual sea el recuento de linfocitos CD4, se ha postulado que la inmunodepresión es una de las causas del mayor riesgo de cáncer de pulmón que conlleva la infección por el VIH. Otros factores de riesgo que han sido puestos en evidencia mediante estudios epidemiológicos son las enfermedades e infecciones pulmonares previas, especialmente la neumonía bacteriana y la TB. No parece que exista relación alguna entre el riesgo de cáncer de pulmón y la carga viral del VIH, el recuento de células CD4 o la administración de TAR.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes infectados por el VIH que desarrollan cáncer son fumadores de cigarrillos. Aunque se han descrito casos de todas las formas anatomopatológicas, la más frecuente es el adenocarcinoma, seguida en frecuencia por el carcinoma de células escamosas. Parece que las distribuciones del estadio del tumor en el momento del diagnóstico y de los tipos histológicos del mismo son parecidas en las personas infectadas y no infectadas por el VIH. La presentación radiológica también es parecida en ambas poblaciones (e-fig. 391-2).

TRATAMIENTO

Tto

Se debe considerar la posibilidad de resección quirúrgica en cualquier paciente que reúna los criterios establecidos de acuerdo con el estadio del cáncer y la situación clínica subyacente. También pueden estar indicadas la quimioterapia y la radioterapia. La quimioterapia puede originar disminuciones importantes del número de células CD4 y toxicidad hematológica.

PRONÓSTICO

Los estudios realizados difieren en sus conclusiones con respecto a las consecuencias de la infección por el VIH sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón. Algunos de estos estudios sugieren que la supervivencia total es parecida cuando se estratifica a los pacientes según el estadio de la enfermedad y el índice de propensión, con una mediana global de supervivencia para todos los estadios de 7 meses en los pacientes no infectados por el VIH frente a 8 meses en los infectados. En otros estudios se ha observado que, cuando se controlan los posibles factores de confusión y de riesgo adicional, la infección por el VIH se asocia a un mayor riesgo de fallecer debido al cáncer de pulmón, con una mediana global de supervivencia de 6 meses entre los pacientes con cáncer de pulmón (no de células pequeñas) y VIH frente a los 20 meses de los pacientes sin evidencia de infección. Es posible que a los pacientes infectados por el VIH se les administre tratamiento para el cáncer con menor frecuencia, lo que podría justificar las diferencias de supervivencia. No se sabe todavía si el cribado sistemático anual de los fumadores infectados por el VIH mediante TC de baja dosis puede tener efectos beneficiosos en lo que respecta a la mortalidad para estos pacientes, como sí que los tiene en el caso de grandes fumadores de edad avanzada no infectados por el VIH.[12,13]

Otros tumores torácicos

La enfermedad tumoral que se asocia con más frecuencia al VIH es el sarcoma de Kaposi (SK), aunque su incidencia ha disminuido espectacularmente desde la introducción de los TAR combinados. El SK es un tumor angioproliferativo que suele presentarse con afectación mucocutánea. También pueden verse afectados los ganglios linfáticos, el tracto gastrointestinal y los pulmones. El SK asociado al VIH es sustancialmente más frecuente en hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres que en otros grupos de pacientes infectados por el VIH. En todas las formas del SK se ha detectado la presencia del virus del herpes humano de tipo 8 (VHH-8), y parece que este virus desempeña un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad.

El SK pulmonar aparece en la mayoría de los pacientes cuando sus recuentos de células CD4 son inferiores a 200 células/μl. Los síntomas respiratorios suelen ser inespecíficos y consisten en tos no productiva, disnea y fiebre. La mayoría de los pacientes con SK pulmonar, aunque no todos, presentan de forma concomitante enfermedad mucocutánea. Los hallazgos típicos en la radiografía de tórax de pacientes con SK pulmonar son opacidades centrales o perihiliares bilaterales, así como densidades lineales, opacidades nodulares, derrames pleurales y adenopatías intratorácicas (fig. 391-10A). Muchas veces se puede establecer el diagnóstico de SK mediante la visualización broncoscópica de las lesiones características. Las lesiones endobronquiales debidas al SK son planas o ligeramente elevadas, de color rojo o violáceo (fig. 391-10B), y su presencia suele ser suficiente para establecer un diagnóstico presuntivo sin necesidad de recurrir a la biopsia. En el LBA se puede detectar VHH-8. El número de los tumores y su tamaño pueden reducirse en respuesta al TAR, por lo que a todos los pacientes con SK se les debe administrar TAR combinado si no existe alguna contraindicación en este sentido. Para tratar la enfermedad sistémica más avanzada se debe administrar también quimioterapia. El SK es la enfermedad tumoral que se asocia con más frecuencia al SIRI en los pacientes que inician el TAR.

Casi todos los linfomas no hodgkinianos (LNH) asociados al VIH están causados por células de tipo B (cap. 185). La mayoría están asociados a infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). Al igual que en el caso del sarcoma de Kaposi, la incidencia del LNH ha disminuido espectacularmente en la era del TAR combinado. La mayoría de los pacientes infectados por el VIH con LNH presentan en el momento del diagnóstico enfermedad diseminada y afectación extraganglionar. Hasta un 30% de los pacientes con LNH relacionado con el sida presentan afectación pulmonar con trascendencia clínica. En algunas ocasiones, el pulmón puede ser el único órgano afectado. Aunque los LNH pueden aparecer en un amplio rango de recuentos de células CD4, la mayoría de los individuos afectados presentan infección avanzada por el VIH, con una mediana de recuentos de células T CD4 de alrededor de 100 células/μl.

Las características que presentan los pacientes con LNH y afectación torácica son inespecíficas, y consisten en tos y disnea. Son frecuentes los síntomas sistémicos,

booksmedicos.org

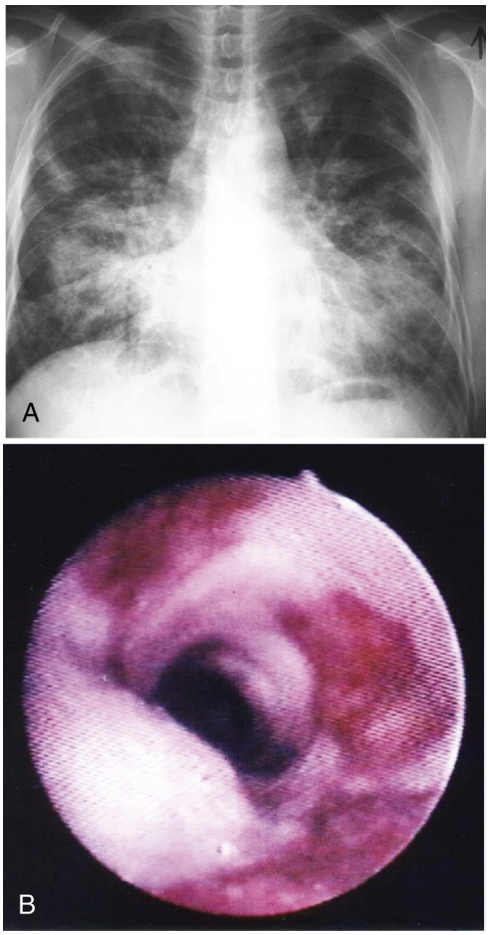

FIGURA 391-10. **Radiografía de tórax (A) de un paciente infectado por el VIH, con un recuento de células CD4 inferior a 100 células/μl, y con la característica distribución bilateral en las regiones pulmonares media y baja, con predominio central, de las anomalías del sarcoma de Kaposi.** El paciente no presentaba enfermedad mucocutánea y el diagnóstico se estableció mediante la visualización broncoscópica (B) en las vías respiratorias del característico eritema violáceo del sarcoma de Kaposi. (B, por cortesía de Laurence Huang, MD. Con autorización.)

como la fiebre, la sudoración y la pérdida de peso. En la radiografía de tórax es típica la presencia de nódulos solitarios o múltiples, opacidades nodulares o masas, infiltrados lobulares e infiltrados intersticiales difusos; otros hallazgos que suelen acompañar a los anteriores son los derrames pleurales y las adenopatías intratorácicas. Para establecer el diagnóstico de LNH es preciso detectar linfocitos malignos en exámenes citológicos o en muestras obtenidas mediante biopsia. Lo más frecuente es que la enfermedad se diagnostique a partir de una biopsia extratorácica. El rendimiento diagnóstico de la citología pleural es significativamente más elevado en los linfomas pulmonares asociados al VIH que en los casos en los que el paciente no está infectado por el VIH. La afectación pulmonar del LNH se trata como un elemento más de la enfermedad sistémica (cap. 185).

Enfermedad pulmonar intersticial

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad pulmonar intersticial es una causa de enfermedad pulmonar menos habitual que las infecciones, los tumores o las enfermedades obstructivas. Las personas infectadas por el VIH pueden desarrollar una serie de trastornos que también afectan a la población general, como la neumonitis intersticial inespecífica (NII), la sarcoidosis y la neumonitis por hipersensibilidad. La sarcoidosis se relaciona en algunas ocasiones con el inicio del TAR, y existe un debate acerca de si se trata o no de una manifestación del SIRI. La neumonía intersticial linfoide (NIL) es una entidad clínica más frecuente en los niños infectados por el VIH que en los adultos, y su incidencia se ha reducido notablemente desde la introducción del TAR.

BIOPATOLOGÍA

Las causas de las enfermedades pulmonares intersticiales no se conocen con detalle. Los hallazgos anatomopatológicos son parecidos a los que se observan en la población general (cap. 92). No se sabe con certeza si la NIL constituye una entidad patológica única o si se debe a múltiples causas que conducen a anomalías anatomopatológicas parecidas. En las biopsias pulmonares de los pacientes con NIL se observan linfocitos intersticiales invadiendo los tabiques alveolares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas varían según cuál sea el diagnóstico concreto, pero entre los síntomas suelen encontrarse la disnea progresiva y la tos no productiva. Los pacientes pueden presentar fiebre. En la exploración física se pueden detectar crepitaciones pulmonares. Algunos hallazgos sistémicos, como las adenopatías en la sarcoidosis, pueden proporcionar pistas para definir la etiología del proceso. Las manifestaciones radiológicas dependen de la enfermedad de que se trate. Las pruebas de funcionamiento pulmonar suelen mostrar un patrón compatible con enfermedad pulmonar restrictiva, y suelen apreciarse anomalías en la capacidad de difusión del monóxido de carbono.

DIAGNÓSTICO

El LBA constituye un procedimiento inicial útil para descartar las causas infecciosas de enfermedad pulmonar, pero el diagnóstico definitivo de enfermedad pulmonar intersticial suele requerir una biopsia pulmonar. En la mayor parte de los casos, la biopsia pulmonar toracoscópica asistida por vídeo es preferible a la biopsia transbronquial, si bien, en el caso de las sarcoidosis, la biopsia transbronquial sí que es útil para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tto

No se han llevado a cabo ensayos clínicos sobre el tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales en pacientes infectados por el VIH, por lo que los tratamientos deben hacerse según las directrices establecidas para los individuos no infectados por el virus (cap. 92). En la NIL se recomienda iniciar el TAR, y puede ser preciso administrar corticoesteroides en función de la gravedad del cuadro.

PRONÓSTICO

En general, el pronóstico es el mismo que el de la población no infectada por el VIH. En un pequeño número de casos, la NIL puede preceder a un linfoma, lo que conlleva un peor desenlace; no obstante, la NIL suele tener mejor pronóstico en las personas infectadas por el VIH, porque puede responder al inicio del TAR.

Hipertensión pulmonar

EPIDEMIOLOGÍA

El VIH está considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como causa de hipertensión arterial pulmonar (HAP) del grupo 1. Los estudios indican que la prevalencia de la HAP en los individuos infectados por el VIH es del 0,5%, frente a los 1-2 casos por millón en las personas no infectadas por el virus.[14] Además, los individuos infectados por el VIH pueden presentar otros factores de riesgo de HAP, como la utilización de drogas por vía intravenosa o hepatopatías.

BIOPATOLOGÍA

La manifestación anatomopatológica crucial de la HAP asociada al VIH son las lesiones plexiformes. También se pueden observar cambios más sutiles, como la hipertrofia medial y la hiperplasia de la íntima de las arteriolas pulmonares. No se conocen bien las causas exactas de la HAP en los enfermos con VIH, pero puede que, además de por el propio VIH, estén relacionadas con factores genéticos o agresiones de tipo ambiental.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HAP se presenta en los pacientes infectados por el VIH de forma parecida a como lo hace en los individuos no infectados, aunque los pacientes suelen ser más jóvenes y presentan menos deterioro según la clasificación de grupos funcionales de la New York Heart Association. Los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos, pero, al ir avanzando el proceso, los pacientes pueden sufrir disnea de esfuerzo, síncopes y dolor torácico ante los esfuerzos. La exploración física puede ser normal o sugestiva de insuficiencia cardíaca derecha.

DIAGNÓSTICO

La técnica de referencia para el diagnóstico de la HAP es el cateterismo cardíaco derecho. La ecocardiografía se suele utilizar como prueba de cribado, pero las presiones arteriales pulmonares medidas mediante esta técnica pueden no presentar correlación con las obtenidas mediante cateterismo. También se debe descartar la existencia de otras posibles causas de hipertensión pulmonar, como enfermedades pulmonares subyacentes, insuficiencia cardíaca derecha o cirrosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Existen pocos ensayos clínicos en los que se hayan evaluado los fármacos estándar para el tratamiento de la HAP en pacientes infectados por el VIH, pero, en general, se deben seguir las directrices publicadas para el tratamiento de la HAP en pacientes no infectados por el VIH (cap. 68). Es posible que el epoprostenol esté asociado a un mayor riesgo de infección intravascular en los individuos infectados por el VIH, especialmente en los usuarios de drogas por vía parenteral activos. La concentración de sildenafilo se puede elevar anormalmente cuando se administra junto con antirretrovirales, especialmente si entre estos últimos se encuentra el ritonavir. Parece que el tadalafilo presenta menos interacciones con el ritonavir. La warfarina también se puede utilizar conjuntamente con los tratamientos específicos para la HAP. Aunque los resultados de los estudios son contradictorios, es posible que el TAR beneficie a estos pacientes, por lo que se debe iniciar en todos los pacientes que no estén siendo tratados en el momento del diagnóstico.

PRONÓSTICO

La supervivencia a 1 año para los individuos con HAP infectados por el VIH está comprendida entre el 58 y el 88%, y varía según la cohorte que se estudie. La supervivencia es menor cuanto más bajos sean los recuentos de células CD4 y más altas las cargas virales del VIH.

Cuidados intensivos del paciente infectado por el VIH

La epidemiología del ingreso en una UCI en lo que respecta a los pacientes infectados por el VIH ha variado a lo largo de la epidemia del sida. En un estudio reciente llevado a cabo con veteranos infectados por el VIH ingresados en una UCI por vez primera entre 2002 y 2010, se observó que el 15% de los individuos infectados por el VIH había sido ingresado alguna vez en una UCI médica o coronaria, frente a un 10% de los individuos no infectados por el virus.[15] Además, los pacientes infectados por el VIH resultaron ser más jóvenes, tuvieron estancias más prolongadas y presentaron mayor tendencia a requerir ventilación mecánica. En otro estudio con más de 2.500 individuos infectados por el VIH se comprobó que el 4,2% de los mismos ingresaron en una UCI durante una mediana de 2,2 años de seguimiento tras el diagnóstico de sida; el diagnóstico de infección por el VIH una vez que el recuento de células CD4 cayó por debajo de 350 células/μl, así como los recuentos bajos de células CD4, se asociaron a una mayor incidencia de ingreso en UCI.[16] El TAR ejerció un efecto protector sobre el ingreso en UCI.

Los pacientes infectados por el VIH pueden ser ingresados en UCI debido a trastornos relacionados con el VIH, a efectos adversos del TAR o a razones no relacionadas con el VIH. En la actualidad, aproximadamente la mitad de los ingresos en UCI de estos pacientes se produce por motivos relacionados directamente con el VIH (p. ej., infecciones oportunistas, procesos tumorales). Los pacientes infectados por el VIH también pueden ser ingresados por trastornos comunes, como el infarto de miocardio, frente al que puede que presenten más riesgo los individuos infectados por el VIH sometidos a TAR. Las complicaciones del TAR que pueden constituir un riesgo para la vida del paciente, como la acidosis láctica o los casos más graves de SIRI, también pueden forzar el ingreso en la UCI. En una serie reciente, la insuficiencia respiratoria sigue siendo la causa más frecuente de ingreso en UCI, y la NPC, la TB o las neumonías bacterianas predominan como causa del mismo según la población que se considere. Hoy en día, los desenlaces de los pacientes infectados por el VIH ingresados en UCI debido a síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 104) son parecidos a los de los pacientes no infectados por el virus.[17] En un 20 a un 40% de los casos, la infección por el VIH no se conoce en el momento del ingreso, por lo que el médico debe tener en cuenta la posibilidad de la existencia de infección por el VIH en el diagnóstico diferencial, incluso aunque no esté confirmada.

Uso del tratamiento antirretroviral

Al atender a pacientes infectados por el VIH, los médicos de las UCI deben tener en cuenta los numerosos efectos adversos, interacciones farmacológicas e interferencias con la absorción y el metabolismo de otros fármacos que presentan los fármacos antirretrovirales. Los efectos adversos del TAR son numerosos. Algunos de ellos que pueden hacer preciso el ingreso en una UCI son la insuficiencia hepática aguda, la acidosis láctica, la pancreatitis y las reacciones de hipersensibilidad.

Los médicos deben decidir si instaurar o continuar el TAR de los pacientes ingresados en UCI infectados por el VIH. En general, los expertos opinan que el TAR se debe seguir administrando en la UCI a los pacientes en estado crítico que ya lo estén recibiendo, siempre y cuando exista un bajo riesgo de interacciones farmacológicas o de aparición de efectos tóxicos al combinarlo con los medicamentos que sea preciso administrar en la UCI. En el caso de pacientes que ingresen en la UCI debido a enfermedades relacionadas con el sida, se debe considerar seriamente la posibilidad de iniciar el TAR con el asesoramiento de un especialista en enfermedades infecciosas. Se sabe que la supervivencia aumenta cuando se inicia el TAR al mismo tiempo o muy poco tiempo después del inicio del tratamiento de la infección oportunista, pero en los datos de los que se dispone en la actualidad en este sentido no están incluidos los pacientes en estado crítico con insuficiencia respiratoria suficientemente grave como para requerir ventilación mecánica. En cualquier caso, también se debe considerar la posibilidad de iniciar el tratamiento antirretroviral en el caso de los pacientes infectados por el VIH ingresados debido a trastornos no relacionados con el sida, pero que van a estar ingresados en la UCI durante un período prolongado de tiempo o presentan recuentos muy bajos de células CD4.

Las personas infectadas por el VIH que inician el TAR, especialmente cuando este inicio coincide en el tiempo con el tratamiento de una infección oportunista, presentan riesgo de desarrollar SIRI. El SIRI es un agravamiento paradójico de la situación clínica cuando se recupera el sistema inmunitario después de un período de inmunodepresión (cap. 395). El SIRI se debe a la respuesta inflamatoria del huésped frente a infecciones conocidas previamente o subclínicas, frente a antígenos tumorales o frente a autoantígenos. Entre las manifestaciones del SIRI que pueden conducir a una situación crítica se encuentran la neumonitis, la meningitis, la hepatitis y la pericarditis. La insuficiencia respiratoria secundaria al SIRI se asocia frecuentemente a TB y NPC. Se deben descartar otras causas de empeoramiento clínico, como nuevas infecciones, fracaso del tratamiento o reacciones medicamentosas. El SIRI suele ser autolimitado y el TAR no se debe interrumpir. Los síntomas se pueden aliviar mediante la administración de antiinflamatorios no esteroideos.[A8]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365:1492-1501.
A2. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362:697-706.
A3. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-1481.
A4. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-1491.
A5. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:682-690.
A6. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365:2155-2166.
A7. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE*. 2009;4:e5575.
A8. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381-2390.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

392

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

TOBY MAURER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Desde el inicio de la epidemia, las enfermedades cutáneas han sido muchas veces la manifestación inicial de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Muchas veces las manifestaciones cutáneas permiten predecir el grado de inmunodepresión y el pronóstico a largo plazo.[1] La morbilidad cutánea, especialmente la debida a infecciones oportunistas, ha disminuido tras la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR), aunque en esta era post-TAR los individuos infectados por el VIH todavía siguen padeciendo importantes problemas dermatológicos (tabla 392-1). Los trastornos cutáneos que afectan a los pacientes con VIH se pueden clasificar en infecciosos, neoplásicos, inflamatorios y relacionados con el TAR.

MANIFESTACIONES INFECCIOSAS

Exantema de la seroconversión del VIH

El síndrome retroviral agudo (SRA) es una enfermedad parecida a la mononucleosis infecciosa que cursa con fiebre, adenopatías, faringitis y síntomas neurológicos.[2] Puede ser el signo de presentación de la infección primaria por el VIH en un 40-90% de los pacientes. El exantema se presenta en forma de erupción morbiliforme inespecífica que

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Existen pocos ensayos clínicos en los que se hayan evaluado los fármacos estándar para el tratamiento de la HAP en pacientes infectados por el VIH, pero, en general, se deben seguir las directrices publicadas para el tratamiento de la HAP en pacientes no infectados por el VIH (cap. 68). Es posible que el epoprostenol esté asociado a un mayor riesgo de infección intravascular en los individuos infectados por el VIH, especialmente en los usuarios de drogas por vía parenteral activos. La concentración de sildenafilo se puede elevar anormalmente cuando se administra junto con antirretrovirales, especialmente si entre estos últimos se encuentra el ritonavir. Parece que el tadalafilo presenta menos interacciones con el ritonavir. La warfarina también se puede utilizar conjuntamente con los tratamientos específicos para la HAP. Aunque los resultados de los estudios son contradictorios, es posible que el TAR beneficie a estos pacientes, por lo que se debe iniciar en todos los pacientes que no estén siendo tratados en el momento del diagnóstico.

PRONÓSTICO

La supervivencia a 1 año para los individuos con HAP infectados por el VIH está comprendida entre el 58 y el 88%, y varía según la cohorte que se estudie. La supervivencia es menor cuanto más bajos sean los recuentos de células CD4 y más altas las cargas virales del VIH.

Cuidados intensivos del paciente infectado por el VIH

La epidemiología del ingreso en una UCI en lo que respecta a los pacientes infectados por el VIH ha variado a lo largo de la epidemia del sida. En un estudio reciente llevado a cabo con veteranos infectados por el VIH ingresados en una UCI por vez primera entre 2002 y 2010, se observó que el 15% de los individuos infectados por el VIH había sido ingresado alguna vez en una UCI médica o coronaria, frente a un 10% de los individuos no infectados por el virus.[15] Además, los pacientes infectados por el VIH resultaron ser más jóvenes, tuvieron estancias más prolongadas y presentaron mayor tendencia a requerir ventilación mecánica. En otro estudio con más de 2.500 individuos infectados por el VIH se comprobó que el 4,2% de los mismos ingresaron en una UCI durante una mediana de 2,2 años de seguimiento tras el diagnóstico de sida; el diagnóstico de infección por el VIH una vez que el recuento de células CD4 cayó por debajo de 350 células/μl, así como los recuentos bajos de células CD4, se asociaron a una mayor incidencia de ingreso en UCI.[16] El TAR ejerció un efecto protector sobre el ingreso en UCI.

Los pacientes infectados por el VIH pueden ser ingresados en UCI debido a trastornos relacionados con el VIH, a efectos adversos del TAR o a razones no relacionadas con el VIH. En la actualidad, aproximadamente la mitad de los ingresos en UCI de estos pacientes se produce por motivos relacionados directamente con el VIH (p. ej., infecciones oportunistas, procesos tumorales). Los pacientes infectados por el VIH también pueden ser ingresados por trastornos comunes, como el infarto de miocardio, frente al que puede que presenten más riesgo los individuos infectados por el VIH sometidos a TAR. Las complicaciones del TAR que pueden constituir un riesgo para la vida del paciente, como la acidosis láctica o los casos más graves de SIRI, también pueden forzar el ingreso en la UCI. En una serie reciente, la insuficiencia respiratoria sigue siendo la causa más frecuente de ingreso en UCI, y la NPC, la TB o las neumonías bacterianas predominan como causa del mismo según la población que se considere. Hoy en día, los desenlaces de los pacientes infectados por el VIH ingresados en UCI debido a síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 104) son parecidos a los de los pacientes no infectados por el virus.[17] En un 20 a un 40% de los casos, la infección por el VIH no se conoce en el momento del ingreso, por lo que el médico debe tener en cuenta la posibilidad de la existencia de infección por el VIH en el diagnóstico diferencial, incluso aunque no esté confirmada.

Uso del tratamiento antirretroviral

Al atender a pacientes infectados por el VIH, los médicos de las UCI deben tener en cuenta los numerosos efectos adversos, interacciones farmacológicas e interferencias con la absorción y el metabolismo de otros fármacos que presentan los fármacos antirretrovirales. Los efectos adversos del TAR son numerosos. Algunos de ellos que pueden hacer preciso el ingreso en una UCI son la insuficiencia hepática aguda, la acidosis láctica, la pancreatitis y las reacciones de hipersensibilidad.

Los médicos deben decidir si instaurar o continuar el TAR de los pacientes ingresados en UCI infectados por el VIH. En general, los expertos opinan que el TAR se debe seguir administrando en la UCI a los pacientes en estado crítico que ya lo estén recibiendo, siempre y cuando exista un bajo riesgo de interacciones farmacológicas o de aparición de efectos tóxicos al combinarlo con los medicamentos que sea preciso administrar en la UCI. En el caso de pacientes que ingresen en la UCI debido a enfermedades relacionadas con el sida, se debe considerar seriamente la posibilidad de iniciar el TAR con el asesoramiento de un especialista en enfermedades infecciosas. Se sabe que la supervivencia aumenta cuando se inicia el TAR al mismo tiempo o muy poco tiempo después del inicio del tratamiento de la infección oportunista, pero en los datos de los que se dispone en la actualidad en este sentido no están incluidos los pacientes en estado crítico con insuficiencia respiratoria suficientemente grave como para requerir ventilación mecánica. En cualquier caso, también se debe considerar la posibilidad de iniciar el tratamiento antirretroviral en el caso de los pacientes infectados por el VIH ingresados debido a trastornos no relacionados con el sida, pero que van a estar ingresados en la UCI durante un período prolongado de tiempo o presentan recuentos muy bajos de células CD4.

Las personas infectadas por el VIH que inician el TAR, especialmente cuando este inicio coincide en el tiempo con el tratamiento de una infección oportunista, presentan riesgo de desarrollar SIRI. El SIRI es un agravamiento paradójico de la situación clínica cuando se recupera el sistema inmunitario después de un período de inmunodepresión (cap. 395). El SIRI se debe a la respuesta inflamatoria del huésped frente a infecciones conocidas previamente o subclínicas, frente a antígenos tumorales o frente a autoantígenos. Entre las manifestaciones del SIRI que pueden conducir a una situación crítica se encuentran la neumonitis, la meningitis, la hepatitis y la pericarditis. La insuficiencia respiratoria secundaria al SIRI se asocia frecuentemente a TB y NPC. Se deben descartar otras causas de empeoramiento clínico, como nuevas infecciones, fracaso del tratamiento o reacciones medicamentosas. El SIRI suele ser autolimitado y el TAR no se debe interrumpir. Los síntomas se pueden aliviar mediante la administración de antiinflamatorios no esteroideos.[A8]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365:1492-1501.
A2. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362:697-706.
A3. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-1481.
A4. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-1491.
A5. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:682-690.
A6. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365:2155-2166.
A7. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE*. 2009;4:e5575.
A8. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381-2390.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

392

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

TOBY MAURER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Desde el inicio de la epidemia, las enfermedades cutáneas han sido muchas veces la manifestación inicial de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Muchas veces las manifestaciones cutáneas permiten predecir el grado de inmunodepresión y el pronóstico a largo plazo.[1] La morbilidad cutánea, especialmente la debida a infecciones oportunistas, ha disminuido tras la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR), aunque en esta era post-TAR los individuos infectados por el VIH todavía siguen padeciendo importantes problemas dermatológicos (tabla 392-1). Los trastornos cutáneos que afectan a los pacientes con VIH se pueden clasificar en infecciosos, neoplásicos, inflamatorios y relacionados con el TAR.

MANIFESTACIONES INFECCIOSAS

Exantema de la seroconversión del VIH

El síndrome retroviral agudo (SRA) es una enfermedad parecida a la mononucleosis infecciosa que cursa con fiebre, adenopatías, faringitis y síntomas neurológicos.[2] Puede ser el signo de presentación de la infección primaria por el VIH en un 40-90% de los pacientes. El exantema se presenta en forma de erupción morbiliforme inespecífica que

booksmedicos.org

TABLA 392-1 TRASTORNOS CUTÁNEOS FRECUENTES EN PACIENTES CON RECUENTOS DE CD4 INFERIORES A 200 CÉLULAS/µl Y NO SOMETIDOS A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Fotodermatitis
Psoriasis, difícil de controlar o que afecta a más del 50% del cuerpo
Erupción papular pruriginosa asociada a la infección por el VIH
Prurigo nodular
Leucoplasia vellosa oral
Molusco contagioso
Foliculitis eosinófila

afecta a la parte superior del tronco y al rostro, respetando relativamente las regiones periféricas. Suele ir acompañado de ulceraciones en la boca y el pene. Existen datos que indican que, en las fases más iniciales de la infección, el VIH se dirige a las células dendríticas cutáneas y provoca una reacción inflamatoria, que podría ser la causa del exantema. Los pacientes con infección primaria por el VIH pueden ser altamente infecciosos, debido a la presencia de una gran cantidad de partículas virales en la sangre y las secreciones genitales. No obstante, las pruebas de anticuerpos frente al VIH suelen ser negativas, ya que el SRA aparece entre 2 y 6 semanas antes de la seroconversión. El SRA se puede confirmar mediante la detección de ARN del VIH en plasma en ausencia de anticuerpos frente a este virus. En la actualidad, las consecuencias potencialmente beneficiosas para la salud pública y para el individuo hacen justificable el tratamiento de los pacientes con infección aguda por el VIH, especialmente si presentan síntomas.[3] El inicio del TAR en esta fase puede reducir la gravedad de la enfermedad, modificar el valor inicial de estabilización de la carga viral y reducir la replicación viral, con la consiguiente disminución del riesgo de transmisión del VIH.

Virus

HERPES ZÓSTER

El herpes zóster es 10 veces más frecuente en los pacientes con VIH que en la población general.[4] Como la reactivación del virus de la varicela (VVZ) se puede producir incluso en presencia de recuentos de células $CD4^+$ relativamente normales, el herpes zóster puede ser la primera manifestación de la infección por el VIH. En los pacientes infectados por el VIH, el herpes zóster puede afectar a más de un dermatoma, aparecer en localizaciones poco frecuentes o diseminarse. La diseminación cutánea suele presentarse en forma de lesiones cutáneas vesiculares múltiples y monomórficas extensamente distribuidas. Pueden afectar a una serie de dermatomas distintos y suelen atravesar la línea media. Con frecuencia provocan complicaciones, como ceguera (cuando se ve afectada la distribución del VI par craneal), neuralgia postherpética, mielitis, encefalitis y afectación visceral. Los pacientes infectados por el VIH con enfermedad limitada suelen responder bien al tratamiento antiviral oral, que debe iniciarse en cualquier momento del curso de la enfermedad (no solo en las primeras 48 h, como ocurre con el herpes zóster no asociado al VIH). Cuando la enfermedad se ha diseminado o afecta al ojo, es preciso considerar la posibilidad de administrar aciclovir por vía intravenosa. Se ha descrito en algunas ocasiones una forma verrugosa crónica de zóster que afecta a pacientes profundamente inmunodeprimidos; esta forma de zóster suele ir asociada a resistencia al aciclovir. El zóster ha sido una de las enfermedades descritas con más frecuencia en casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI; cap. 395), y aparece típicamente durante la segunda fase (≈3 meses después del inicio del TAR). La vacuna frente al zóster no debe administrarse a pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 200 células/µl. Existe controversia acerca de su utilización en pacientes con recuentos de CD4 superiores a 200 células/µl, ya que la seguridad y la eficacia de la vacunación frente al zóster no han sido demostradas para este grupo de población.[5]

VIRUS DEL HERPES SIMPLE

La infección por el virus del herpes simple (VHS) siempre es un diagnóstico que se debe tomar en consideración en los pacientes infectados por el VIH con úlceras mucocutáneas (fig. 392-1), especialmente cuando afectan a la región anogenital. La presentación suele ser típica y se caracteriza por la presencia de múltiples vesículas de tamaño muy pequeño, erosiones o costras. También pueden aparecer lesiones atípicas o muy extensas de tipo ulceroso, vegetativo o con aspecto de tumor. Los pacientes con recuentos de $CD4^+$ inferiores a 200 células/µl pueden requerir dosis más elevadas de aciclovir para el tratamiento de la infección. Los pacientes que no responden al tratamiento pueden estar infectados por alguna cepa de VHS resistente al aciclovir, por lo que puede ser precisa la administración de fármacos alternativos, como foscarnet o cidofovir. Se ha sugerido que el tratamiento mediante cidofovir tópico o administrado directamente al seno de la lesión puede tener efectos beneficiosos para los pacientes que no toleren los efectos tóxicos de los tratamientos sistémicos.[6]

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La infección por el virus del papiloma humano (VPH; cap. 373) es muy frecuente en todos los estadios de la infección por el VIH. Las verrugas comunes, planas, genitales y plantares se ven cada vez con más frecuencia en la práctica clínica.



FIGURA 392-1. Infección crónica por el virus del herpes simple.

Muchas veces las lesiones son más extensas y difíciles de tratar que las que aparecen en los individuos inmunocompetentes. Las verrugas rara vez producen síntomas, a no ser que se encuentren localizadas en las plantas de los pies o alrededor de las uñas, en donde sí que pueden originar un dolor muy intenso. Los pacientes gravemente inmunodeprimidos pueden presentar gran número de verrugas resistentes al tratamiento estándar. Aunque la introducción del TAR no ha reducido ni el número ni la gravedad de las verrugas, la mayoría de los pacientes que inician el TAR suelen notar una considerable mejoría o la resolución de las lesiones preexistentes. Las verrugas de algunos pacientes sometidos a TAR no desaparecen pese a la mejoría del recuento de $CD4^+$, la supresión de la carga viral y la resolución de todas las demás infecciones oportunistas. El motivo de este fenómeno no se conoce en la actualidad. El tratamiento se puede llevar a cabo mediante crioterapia, cirugía, láser, preparados tópicos a base de ácido salicílico, podofilina, bleomicina administrada en el seno de la lesión e inmunoterapia de sensibilización por contacto. Los resultados obtenidos mediante tratamientos inmunomoduladores con imiquimod han sido menos prometedores en los pacientes infectados por el VIH. Se ha utilizado el cidofovir por vía tópica, pero el alto coste del tratamiento limita su utilización. Debido a la frecuente presencia de cepas del VPH de alto riesgo, los pacientes infectados por el VIH están expuestos al riesgo de transformación maligna. Son frecuentes el carcinoma anal y la neoplasia intraepitelial anal (NIA) tanto en podofilina hombres como en las mujeres; estos tumores pueden evolucionar más rápidamente en esta población. Las mujeres infectadas por el VIH deben ser sometidas regularmente a cribados para la detección de neoplasia cervical, y el cribado mediante la técnica de Papanicolau puede ser útil para detectar una displasia anal en los hombres. La vacunación frente al VPH parece segura y capaz de inducir inmunidad en presencia del VIH, por lo que parece razonable vacunar a los individuos de entre 9 y 26 años (igual que se recomienda en el caso de personas no infectadas por el VIH). Se están llevando a cabo estudios para determinar si la vacunación frente al VPH es beneficiosa en el extenso grupo de pacientes infectados por el VIH con más de 26 años.

MOLUSCO CONTAGIOSO

El molusco contagioso es un poxvirus que provoca una erupción papular umbilicada autolimitada que es frecuente en niños. No es tan habitual en las personas adultas y, cuando aparece en el rostro, es persistente o es de carácter grave, puede constituir una señal de infección por el VIH. Tiende a presentarse cuando el recuento de células $CD4^+$ cae por debajo de 200/µl. El tratamiento de primera línea es el TAR, ya que el molusco contagioso desaparece siempre cuando aumenta el recuento de células $CD4^+$. Las lesiones individuales se pueden tratar también de forma más radical mediante procedimientos ablativos como la crioterapia o el raspado; no obstante, si no se administra TAR, las lesiones tienden a recidivar.

VIRUS DE EPSTEIN-BARR (LEUCOPLASIA VELLOSA ORAL)

La leucoplasia vellosa oral (LVO) se caracteriza por la presencia de placas blancas e indoloras de contorno irregular que aparecen principalmente en los bordes laterales de la lengua. Está relacionada con el virus de Epstein-Barr y es muy poco frecuente en las personas inmunocompetentes. La LVO puede aparecer sea cual sea el recuento de células $CD4^+$, por lo que puede constituir la primera señal de la infección por el VIH. En la tabla 392-2 se enumeran las enfermedades que no dependen del recuento de células $CD4^+$. Antes de la introducción de los TAR, la aparición de la LVO se consideraba signo de mal pronóstico. No existe un tratamiento específico para la LVO, aunque la enfermedad tiende a desaparecer cuando los pacientes reciben TAR. Si las lesiones son dolorosas, se debe considerar la posibilidad de que exista sobreinfección por *Candida* spp.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 392-2 TRASTORNOS CUTÁNEOS QUE PUEDEN APARECER CON CUALQUIER RECUENTO DE CÉLULAS $CD4^+$

Eccema
Xerosis
Tiña/onicomicosis
Sarcoma de Kaposi
Verrugas
Sífilis



FIGURA 392-2. **Foliculitis estafilocócica.**

Bacterias

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* son frecuentes en la enfermedad por el VIH. La foliculitis estafilocócica (fig. 392-2) tiende a ser más virulenta o refractaria al tratamiento que en los pacientes no infectados por el VIH. La infección estafilocócica también se puede manifestar a nivel cutáneo en forma de celulitis, impétigo ampolloso, abscesos, ectima (placas necrosadas) o, más raramente, como botriomicosis. Los individuos infectados por el VIH presentan mayor riesgo de infección con *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y parece que son más propensos a las recidivas.[7] La elección del tratamiento depende de la localización y la gravedad de la infección. Los lavados antisépticos con peróxido de benzoílo o solución de clorhexidina pueden ser útiles en la foliculitis por *S. aureus,* pero estos productos puede resecar la piel y conducir a la aparición de erupciones edematosas que tienden a infectarse de forma secundaria con otras bacterias. Se pueden administrar antibióticos por vía sistémica; la elección de los mismos debe ir orientada por estudios de sensibilidad (o el conocimiento de los patrones de resistencia locales). La utilización de mupirocina tópica para reducir la tasa de portadores de SARM es motivo de controversia, ya que parece que no reduce las tasas de infección. Los abscesos deben ser tratados mediante incisión y drenaje. Se puede utilizar rifampicina asociada a otros antibióticos para reducir la tasa de portadores de *S. aureus,* pero se debe tener precaución con los pacientes a los que se administra TAR, ya que la rifampicina es un potente inductor del citocromo P-450 y, por tanto, presenta interferencias con los inhibidores de las proteasas. Las infecciones más graves pueden requerir el tratamiento con antibióticos por vía intravenosa.

BARTONELLA

La angiomatosis bacilar (AB) es causada por *Bartonella* spp. (casi siempre *Bartonella henselae* o *Bartonella quintana*). La afectación cutánea consiste en la aparición de lesiones angiomatosas que se pueden presentar en forma papular, nodular o verrugosa. Desde un punto de vista clínico son muy parecidas a las lesiones que aparecen en el sarcoma de Kaposi (SK), y también pueden ser confundidas con un granuloma pirógeno o un linfoma cutáneo. La afectación sistémica es frecuente; la enfermedad visceral se manifiesta en forma de lesiones óseas, tumores hepáticos y esplénicos, adenopatías, lesiones pulmonares, lesiones cerebrales, infiltración de la médula ósea y diseminación sistémica general fatal. La AB se puede presentar con fiebre de origen desconocido, bacteriemia o endocarditis, y la posibilidad de su existencia debe ser considerada en cualquier paciente infectado con el VIH y fiebre de origen desconocido. Se deben obtener siempre biopsias de las lesiones cutáneas sospechosas para su examen mediante las tinciones de hematoxilina, de eosina y de plata de Warthin-Starry. También se deben llevar a cabo cultivos de sangre y tejidos; si se dispone de ellas, las técnicas de inmunofluorescencia indirecta también resultan útiles. Las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) desempeñan un papel importante y pueden ser llevadas a cabo tanto en muestras obtenidas mediante biopsia como en suero. La tinción inmunohistoquímica con anticuerpos frente al VHH-8 se puede utilizar para diferenciar el KS y la AB. La angiomatosis bacilar responde a antibióticos como la eritromicina o la doxiciclina. Aunque las lesiones cutáneas desaparecen en 3 o 4 semanas, el tratamiento debe prolongarse al menos durante 3 meses. Los pacientes más graves deben ser tratados con doxiciclina por vía intravenosa asociada a gentamicina o rifampicina al menos durante 3 meses.



FIGURA 392-3. **Sífilis secundaria.**

SÍFILIS

La sífilis (cap. 319) afecta frecuentemente a los pacientes infectados por el VIH. Dado el número creciente de casos de sífilis que se están produciendo, se recomiendan las pruebas de detección sistemática de esta enfermedad, incluso en los pacientes sin síntomas aparentes de la misma. Sus manifestaciones cutáneas son sumamente variables, por lo que cualquier erupción cutánea nueva en un paciente infectado por el VIH debería despertar la sospecha de sífilis. En la figura 392-3 se muestra un ejemplo de exantema en un caso de sífilis secundaria. Las formas primaria, secundaria y terciaria de la sífilis se pueden manifestar clínicamente de la misma manera que en los individuos no infectados por el VIH, aunque también es frecuente que aparezcan rasgos atípicos. En pacientes con el VIH, el sistema nervioso central (SNC) puede verse afectado desde fases muy tempranas de la enfermedad, y es posible que una vez completado el tratamiento estándar las recidivas que afectan al SNC sean más frecuentes en estos pacientes. En la mayoría de los pacientes infectados por el VIH, las pruebas serológicas para el diagnóstico de la sífilis y la monitorización de la respuesta al tratamiento son exactas y fiables. Aun así, pueden darse resultados atípicos, por lo que, cuando dichos resultados no encajan en el cuadro clínico, se debe considerar la posibilidad de solicitar otras pruebas diagnósticas (biopsia y microscopia de campo oscuro).[8] El tratamiento de elección consiste en la administración de 2,4 millones de unidades de penicilina benzatina en una única dosis. La resistencia a la azitromicina va en aumento. Es esencial un seguimiento minucioso, y se debe mantener un registro de los títulos medidos en las pruebas serológicas para garantizar un tratamiento adecuado y la eliminación de la infección en el SNC. Los pacientes infectados por el VIH que reúnan los criterios de fracaso terapéutico deben ser tratados de la misma manera que las personas no infectadas por el virus, ya que la curación serológica de la sífilis no parece verse afectada por la administración de TAR. En los pacientes en los que los títulos de las pruebas no treponémicas no decrezcan adecuadamente transcurridos entre 6 y 12 meses después del tratamiento, se debe considerar la posibilidad de realizar un examen del LCR y de repetir el tratamiento.

Hongos

CANDIDA

La candidiasis oral es una infección común y localizada causada por la levadura *Candida albicans.* Es frecuente en los pacientes inmunodeprimidos, incluidos los infectados por el VIH. Se caracteriza por la presencia de placas caseosas y pápulas adheridas débilmente a la lengua y la orofaringe. Entre los tratamientos tópicos se encuentran los comprimidos de clotrimazol y la suspensión oral de nistatina. Para los casos moderados o graves se recomienda utilizar fluconazol, aunque se han detectado resistencias en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH y utilización previa de triazoles. El tratamiento de segunda elección es el itraconazol por vía oral, aunque no está claro si es preferible el tratamiento de pulsos.

booksmedicos.org

DERMATOFITOS

Las infecciones cutáneas por dermatofitos son frecuentes en los pacientes infectados por el VIH, pero no está claro si son más frecuentes que en la población no infectada por el VIH. Las tiñas se manifiestan de la forma habitual y pueden afectar a las manos, los pies, la parte inferior del tronco, las ingles y las nalgas. Los dermatofitos pueden extenderse a las zonas pilosas y adaptar la forma de placas de foliculitis denominadas granulomas de Majocchi. En los pacientes con VIH avanzado, las tiñas pueden manifestarse de forma atípica, difusa y grave. La tiña de las palmas de las manos, las plantas de los pies y otras zonas pueden tratarse por vía tópica con imidazoles o terbinafina. Si las zonas afectadas son extensas, suele ser más eficaz el tratamiento con antifúngicos orales, que en los casos de granuloma de Majocchi debe prolongarse durante aproximadamente 1 mes. El tratamiento estándar de la onicomicosis es el llevado a cabo con antifúngicos por vía oral, pero debe ser utilizado de forma selectiva una vez evaluados los riesgos y beneficios que pueda conllevar.

OTROS HONGOS

Cryptococcus neoformans es una levadura encapsulada bien conocida como patógeno oportunista en la enfermedad avanzada por el VIH (recuentos de $CD4^+$ < 200 células/μl). Suele afectar a los pulmones y el SNC, pero aproximadamente en el 10% de los pacientes se observa también diseminación cutánea.[9] Las lesiones de la piel pueden producirse en cualquier lugar del cuerpo y consisten en pápulas perladas con aspecto de molusco de entre 2 y 5 mm de diámetro. No obstante, se desarrollan en un período de tiempo corto, al contrario que el molusco. También pueden aparecer grandes placas gelatinosas con zonas umbilicadas. El diagnóstico se establece mediante biopsia cutánea y cultivo. En la enfermedad por el VIH, la criptococosis cutánea siempre va asociada a infección criptocócica sistémica, por lo que la determinación de antígeno de *Cryptococcus* en suero será positiva. *Histoplasma capsulatum* y *Penicillium marneffei* pueden parecerse morfológicamente al molusco. Los pacientes con estas enfermedades deben ser evaluados para ser sometidos a un tratamiento supresivo a largo plazo con fármacos antifúngicos.

Parásitos

SARNA

Las sarna se debe a la infestación por el ácaro *Sarcoptes scabiei* y es muy frecuente en la infección por el VIH. Se puede manifestar en forma de exantema clásico de la sarna, con formación de túneles en los dedos de las manos y los pies y la presencia de abundantes pápulas excoriadas preferentemente en las axilas, los pezones y los órganos genitales. Al ir avanzando la inmunodepresión, la infestación puede irse extendiendo y haciéndose más resistente al tratamiento. En casos de enfermedad por VIH avanzada, la infestación puede evolucionar a sarna costrosa, con costras gruesas y repletas de ácaros. En estos casos de sarna costrosa se recomienda el tratamiento combinado con un fármaco tópico, como permetrina o benzoato de benzoílo, y comprimidos de ivermectina por vía sistémica. Para la sarna clásica pueden ser suficientes los agentes tópicos. Las lociones de lindano se utilizan mucho para el tratamiento de la sarna, pero se han descrito casos de sarna resistente al lindano y de efectos neurológicos adversos de este fármaco.

TUMORES

Sarcoma de Kaposi

El SK es la enfermedad maligna asociada con más frecuencia al VIH, pero su incidencia ha disminuido considerablemente desde la introducción del TAR. Se caracteriza por la presencia de placas y nódulos violáceos oscuros que aparecen preferentemente en las extremidades y en la mucosa oral (fig. 392-4). Entre los factores de mal pronóstico se encuentran el linfedema y la afectación de órganos internos. Lo causa el VHH-8, también denominado virus asociado al sarcoma de Kaposi. Este virus se puede transmitir de forma vertical, sexual o casual, y su presencia es necesaria para el desarrollo del SK. En las primeras fases de la enfermedad, el tratamiento de primera línea consiste en la reconstitución inmunitaria mediante el TAR. En casos de SK agresivo o que no responda al tratamiento se puede administrar también quimioterapia.

Melanoma maligno

La incidencia del melanoma maligno en los pacientes infectados por el VIH es cada vez mayor. Estos melanomas se pueden comportar de forma más agresiva de lo normal, ya que los pacientes con VIH son más propensos a las metástasis y presentan peores desenlaces. Los pacientes de alto riesgo deben ser sometidos a controles anuales, y los que tengan antecedentes de melanoma maligno deben ser vigilados estrechamente para detectar recurrencias o metástasis en fases tempranas.[10]

Cáncer de piel distinto del melanoma

Las personas con sida presentan un riesgo entre tres y cinco veces mayor de desarrollar un cáncer de piel distinto del melanoma. Las manifestaciones clínicas del carcinoma de células escamosas (CCE) y del carcinoma de células basales (CCB) son idénticas a las de los individuos no infectados por el VIH. El CCE cutáneo puede ser peligroso en los pacientes con VIH, ya que las lesiones aparecen a edades más tempranas y están asociadas a un alto riesgo de recurrencia, metástasis y mayor mortalidad. El tratamiento del CCE es la extirpación quirúrgica, mientras que las lesiones del CCB en las extremidades o el tronco pueden ser tratadas mediante raspado o electrodesecación. El tratamiento de elección para el CCB facial es la extirpación quirúrgica.



FIGURA 392-4. Sarcoma de Kaposi.

MANIFESTACIONES INFLAMATORIAS

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

El inicio del TAR origina una marcada disminución de la morbilidad y la mortalidad en la mayoría de los pacientes a los que se administra. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes se observa la aparición de nuevas enfermedades cutáneas o el agravamiento paradójico de trastornos cutáneos preexistentes, fenómenos todos ellos atribuibles al SIRI (cap. 395). Los factores de riesgo para el desarrollo del SIRI son el inicio del TAR con recuentos muy bajos de células CD4 (< 200 células/μl) y la presencia de infecciones subclínicas oportunistas o de otro tipo en el inicio del TAR. La manifestación cutánea más común en el SIRI precoz es la reactivación del virus de la varicela-zóster y la foliculitis eosinófila. El SK puede presentarse con afectación de órganos internos durante el SIRI. Otras manifestaciones cutáneas son el VPH (en forma de verrugas genitales, planas o comunes), la reactivación del VHS o del citomegalovirus, las infecciones cutáneas por micobacterias o el molusco contagioso. También se han descrito lepra, infecciones fúngicas e infecciones parasitarias como la leishmaniasis. La mejor manera de tratar el SIRI es detectando y tratando las infecciones subyacentes que puedan existir.

Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica es una dermatosis común en la población general, pero presenta una prevalencia sorprendentemente elevada en los pacientes infectados por el VIH. Aunque es más frecuente en los individuos con enfermedad avanzada por el VIH, este trastorno se observa en todos los estadios de inmunodepresión. Aparece en forma de zonas escamosas anaranjadas o rojizas en el cuero cabelludo, las cejas, la nariz y las mejillas. La dermatitis seborreica también puede afectar a la región central del tórax y a los órganos genitales. Parece que el TAR hace que la dermatitis seborreica responda mejor al tratamiento estándar con combinaciones de antifúngicos tópicos (econazol o ketoconazol) y corticoesteroides de baja potencia.

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es frecuente en los pacientes infectados por el VIH. Este trastorno se caracteriza por la presencia de placas escamosas pruriginosas localizadas típicamente en las zonas flexurales. No obstante, la distribución puede variar según la etnia a la que pertenezca el pacientes; en las personas africanas de raza negra, la DA suele afectar a las superficies extensoras. El tratamiento de la DA es el mismo que en los individuos no infectados por el VIH. Se debe hacer hincapié en la aplicación frecuente de emolientes. Los brotes pueden ser tratados con esteroides tópicos y antihistamínicos sedantes. El pimecrolimús y el tacrolimús administrados por vía tópica están autorizados para el tratamiento de la dermatitis atópica, pero no existen datos que avalen su seguridad en los pacientes infectados por el VIH. Al igual que en el caso de otras dermatosis, la DA mejora con el TAR, pero en pacientes con recuentos de $CD4^+$ inferiores a 200 células/μl tiende a ser más persistente, incluso aunque se administre TAR.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Psoriasis

La psoriasis puede aparecer en las primeras fases de la infección por el VIH. Su gravedad oscila entre leve y grave, y va en aumento cuanto mayor sea la inmunodepresión. Este es un fenómeno paradójico, ya que se cree que la psoriasis es un trastorno mediado por las células T, pero puede deberse a la desregulación inmunitaria. Los pacientes con VIH se ven afectados por todos los tipos de psoriasis, pero las formas que se ven con más frecuencia son la inversa (flexural), en gotas y eritrodérmica. La artritis psoriásica es más frecuente y grave que en los individuos no infectados por el VIH. El tratamiento debe adecuarse a la gravedad de la enfermedad. En los casos de psoriasis leve o moderada, el tratamiento de primera elección puede consistir en la administración tópica de esteroides, calcipotriol o retinoides (tazaroteno). En los pacientes con enfermedad moderada o grave, los tratamientos de elección son la terapia ultravioleta (UVB, PUVA) y el TAR. Los retinoides por vía oral constituyen un tratamiento adecuado de segunda elección. En los casos de enfermedad grave o refractaria al tratamiento se pueden administrar fármacos inmunodepresores, como el metotrexato o la ciclosporina. Los pacientes sometidos a estos tratamientos deben ser monitorizados cuidadosamente, y se debe considerar la posibilidad de administrar profilaxis frente a infecciones oportunistas. Dados los pocos datos de que se dispone acerca de la eficacia y seguridad de los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF-α), especialmente entre los individuos infectados por el VIH, estos fármacos solo deben utilizarse en los casos de psoriasis altamente refractaria a los tratamientos y en los pacientes con artritis debilitante. El TAR atenúa siempre la gravedad de la psoriasis y se considera un tratamiento de primera línea en los individuos con enfermedad moderada o grave.

Erupción papular pruriginosa del VIH

La erupción papular pruriginosa (EPP) es frecuente en África y Asia en los pacientes infectados por el VIH. Este trastorno se manifiesta en forma de pápulas excoriadas que aparecen inicialmente en las extremidades extensoras, pero que más tarde se extienden al tronco y al rostro. El prurito puede ser intenso. Como su presentación es inespecífica, es preciso diferenciarla de otras enfermedades cutáneas que cursan con prurito, como el eccema o la foliculitis eosinófila. Se ha propuesto que las biopsias cutáneas son importantes para diferenciar entre la EPP y otras erupciones papulares que cursan con prurito.[11] Cuando aparece, la EPP predice con un alto grado de certeza la infección por el VIH, y en muchos casos es el primer signo detectable. Se ha especulado con la posibilidad de que esta enfermedad constituya una respuesta inmunitaria exagerada a las picaduras de artrópodos. El tratamiento es difícil, pero pueden presentar alguna utilidad los corticoesteroides tópicos de alta potencia y los rayos UVB. Como la EPP aparece cuando el recuento de células CD4 es igual o inferior a 350 células/μl, puede constituir una indicación para el inicio del TAR. Se ha observado que la administración de un TAR eficaz provoca una mejoría espectacular de los individuos que padecen este trastorno.

Foliculitis eosinófila

La foliculitis eosinófila se caracteriza por la presencia de pápulas y pústulas urticantes que se originan en los folículos y que afectan fundamentalmente al cuero cabelludo, el rostro, el cuello y la parte superior del tórax (fig. 392-5). Estas lesiones son intensamente pruriginosas, y la biopsia cutánea es útil para descartar otras causas de foliculitis. La foliculitis eosinófila tiende a aparecer cuando el recuento de células $CD4^+$ cae por debajo de 200 células/μl. También puede formar parte del síndrome de reconstitución inmunitaria durante las primeras 16 semanas del TAR. Entre los posibles tratamientos se encuentran los corticoesteroides tópicos, antihistamínicos, itraconazol, metronidazol, retinoides orales y fototerapia con rayos UV. Si existen problemas relacionados con la reconstitución inmunitaria, la administración de estos fármacos se puede prolongar durante 8-12 semanas hasta que se afiance la recuperación del sistema inmunitario.

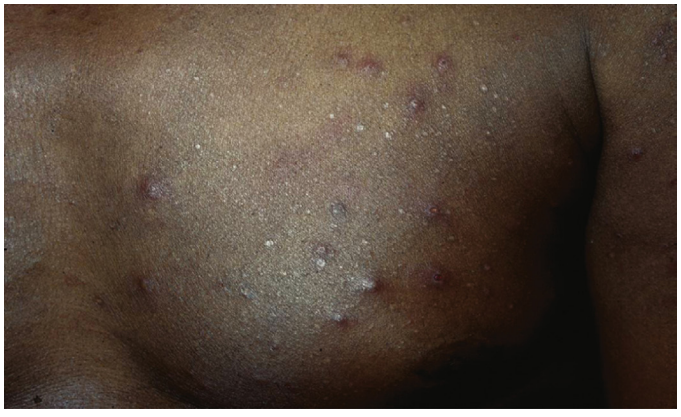

FIGURA 392-5. Foliculitis eosinófila.



FIGURA 392-6. Lipoatrofia facial asociada al VIH.

Prurigo nodular

El prurigo nodular se caracteriza por nódulos pruriginosos en forma de bóveda que se desarrollan inicialmente en las zonas de las extremidades expuestas a la luz, pero que finalmente se extienden por todo el tronco. El desarrollo de prurigo nodular está relacionado con la pigmentación cutánea de fondo y con recuentos de células CD4 inferiores a 100 células/μl. Entre las opciones estándar de tratamiento se encuentran los emolientes, los esteroides tópicos de alta potencia y los antihistamínicos sedantes, como la clorfeniramina o la hidroxicina. La talidomida suele ser eficaz en casos recalcitrantes, pero requiere una cuidadosa monitorización para prevenir neuropatía periférica, y en las mujeres en edad fértil se debe asociar a anticonceptivos eficaces. La reconstitución inmunitaria y la disminución de la viremia debido al TAR también son beneficiosas. En los casos refractarios se pueden utilizar pautas de tratamiento que incluyan raltegravir.[12]

Fotodermatitis

Los individuos infectados por el VIH tienen tendencia a la fotosensibilidad, un fenómeno cuyos motivos no son bien conocidos. Los pacientes suelen estar sometidos a la acción de medicamentos fotosensibilizantes, como el trimetoprim-sulfametoxazol o la dapsona, para la profilaxis o el tratamiento de infecciones concomitantes. Pero incluso en ausencia de los fármacos clásicamente fotosensibilizantes, el propio VIH y la pigmentación cutánea son factores de riesgo de fotodermatitis. La fotodermatitis se presenta en forma de placas pruriginosas o placas induradas en zonas de la piel expuestas a la luz, como las mejillas, las orejas, el labio inferior, la punta de la nariz y el dorso de las manos. El tratamiento consiste en evitar la exposición a la luz y en la utilización de protectores solares.

MANIFESTACIONES METABÓLICAS

Síndrome de lipodistrofia asociado al VIH

El síndrome de lipodistrofia fue descrito por primera vez en 1998 y consiste en lipoatrofia periférica, lipohipertrofia central, anomalías de los lípidos y resistencia a la insulina. Es probable que sea causado por un conjunto de factores, incluido el TAR, y es poco probable que el factor causal sea único. El aspecto dermatológico más problemático es la lipoatrofia cutánea facial, que conlleva una importante morbilidad psicológica (fig. 392-6). En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz para el síndrome de lipodistrofia, aunque se pueden implantar quirúrgicamente rellenos dérmicos para mejorar el aspecto del paciente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

393

HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

THOMAS S. ULDRICK Y ROBERT YARCHOAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) presentan un riesgo considerablemente elevado de padecer determinados tipos de cáncer. Tres de estos cánceres, el sarcoma de

booksmedicos.org

Psoriasis

La psoriasis puede aparecer en las primeras fases de la infección por el VIH. Su gravedad oscila entre leve y grave, y va en aumento cuanto mayor sea la inmunodepresión. Este es un fenómeno paradójico, ya que se cree que la psoriasis es un trastorno mediado por las células T, pero puede deberse a la desregulación inmunitaria. Los pacientes con VIH se ven afectados por todos los tipos de psoriasis, pero las formas que se ven con más frecuencia son la inversa (flexural), en gotas y eritrodérmica. La artritis psoriásica es más frecuente y grave que en los individuos no infectados por el VIH. El tratamiento debe adecuarse a la gravedad de la enfermedad. En los casos de psoriasis leve o moderada, el tratamiento de primera elección puede consistir en la administración tópica de esteroides, calcipotriol o retinoides (tazaroteno). En los pacientes con enfermedad moderada o grave, los tratamientos de elección son la terapia ultravioleta (UVB, PUVA) y el TAR. Los retinoides por vía oral constituyen un tratamiento adecuado de segunda elección. En los casos de enfermedad grave o refractaria al tratamiento se pueden administrar fármacos inmunodepresores, como el metotrexato o la ciclosporina. Los pacientes sometidos a estos tratamientos deben ser monitorizados cuidadosamente, y se debe considerar la posibilidad de administrar profilaxis frente a infecciones oportunistas. Dados los pocos datos de que se dispone acerca de la eficacia y seguridad de los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF-α), especialmente entre los individuos infectados por el VIH, estos fármacos solo deben utilizarse en los casos de psoriasis altamente refractaria a los tratamientos y en los pacientes con artritis debilitante. El TAR atenúa siempre la gravedad de la psoriasis y se considera un tratamiento de primera línea en los individuos con enfermedad moderada o grave.

Erupción papular pruriginosa del VIH

La erupción papular pruriginosa (EPP) es frecuente en África y Asia en los pacientes infectados por el VIH. Este trastorno se manifiesta en forma de pápulas excoriadas que aparecen inicialmente en las extremidades extensoras, pero que más tarde se extienden al tronco y al rostro. El prurito puede ser intenso. Como su presentación es inespecífica, es preciso diferenciarla de otras enfermedades cutáneas que cursan con prurito, como el eccema o la foliculitis eosinófila. Se ha propuesto que las biopsias cutáneas son importantes para diferenciar entre la EPP y otras erupciones papulares que cursan con prurito.[11] Cuando aparece, la EPP predice con un alto grado de certeza la infección por el VIH, y en muchos casos es el primer signo detectable. Se ha especulado con la posibilidad de que esta enfermedad constituya una respuesta inmunitaria exagerada a las picaduras de artrópodos. El tratamiento es difícil, pero pueden presentar alguna utilidad los corticoesteroides tópicos de alta potencia y los rayos UVB. Como la EPP aparece cuando el recuento de células CD4 es igual o inferior a 350 células/μl, puede constituir una indicación para el inicio del TAR. Se ha observado que la administración de un TAR eficaz provoca una mejoría espectacular de los individuos que padecen este trastorno.

Foliculitis eosinófila

La foliculitis eosinófila se caracteriza por la presencia de pápulas y pústulas urticantes que se originan en los folículos y que afectan fundamentalmente al cuero cabelludo, el rostro, el cuello y la parte superior del tórax (fig. 392-5). Estas lesiones son intensamente pruriginosas, y la biopsia cutánea es útil para descartar otras causas de foliculitis. La foliculitis eosinófila tiende a aparecer cuando el recuento de células $CD4^+$ cae por debajo de 200 células/μl. También puede formar parte del síndrome de reconstitución inmunitaria durante las primeras 16 semanas del TAR. Entre los posibles tratamientos se encuentran los corticoesteroides tópicos, antihistamínicos, itraconazol, metronidazol, retinoides orales y fototerapia con rayos UV. Si existen problemas relacionados con la reconstitución inmunitaria, la administración de estos fármacos se puede prolongar durante 8-12 semanas hasta que se afiance la recuperación del sistema inmunitario.

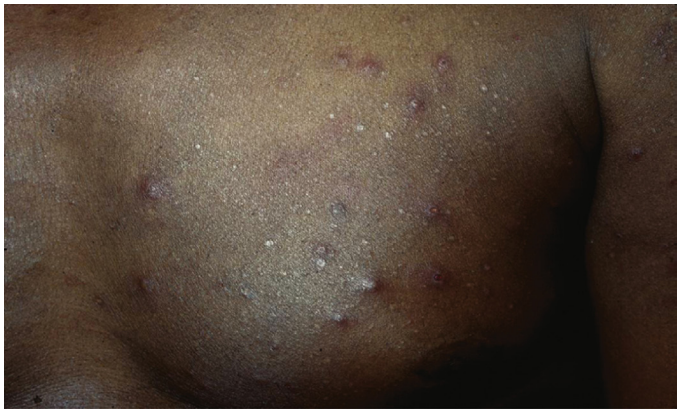

FIGURA 392-5. Foliculitis eosinófila.



FIGURA 392-6. Lipoatrofia facial asociada al VIH.

Prurigo nodular

El prurigo nodular se caracteriza por nódulos pruriginosos en forma de bóveda que se desarrollan inicialmente en las zonas de las extremidades expuestas a la luz, pero que finalmente se extienden por todo el tronco. El desarrollo de prurigo nodular está relacionado con la pigmentación cutánea de fondo y con recuentos de células CD4 inferiores a 100 células/μl. Entre las opciones estándar de tratamiento se encuentran los emolientes, los esteroides tópicos de alta potencia y los antihistamínicos sedantes, como la clorfeniramina o la hidroxicina. La talidomida suele ser eficaz en casos recalcitrantes, pero requiere una cuidadosa monitorización para prevenir neuropatía periférica, y en las mujeres en edad fértil se debe asociar a anticonceptivos eficaces. La reconstitución inmunitaria y la disminución de la viremia debido al TAR también son beneficiosas. En los casos refractarios se pueden utilizar pautas de tratamiento que incluyan raltegravir.[12]

Fotodermatitis

Los individuos infectados por el VIH tienen tendencia a la fotosensibilidad, un fenómeno cuyos motivos no son bien conocidos. Los pacientes suelen estar sometidos a la acción de medicamentos fotosensibilizantes, como el trimetoprim-sulfametoxazol o la dapsona, para la profilaxis o el tratamiento de infecciones concomitantes. Pero incluso en ausencia de los fármacos clásicamente fotosensibilizantes, el propio VIH y la pigmentación cutánea son factores de riesgo de fotodermatitis. La fotodermatitis se presenta en forma de placas pruriginosas o placas induradas en zonas de la piel expuestas a la luz, como las mejillas, las orejas, el labio inferior, la punta de la nariz y el dorso de las manos. El tratamiento consiste en evitar la exposición a la luz y en la utilización de protectores solares.

MANIFESTACIONES METABÓLICAS

Síndrome de lipodistrofia asociado al VIH

El síndrome de lipodistrofia fue descrito por primera vez en 1998 y consiste en lipoatrofia periférica, lipohipertrofia central, anomalías de los lípidos y resistencia a la insulina. Es probable que sea causado por un conjunto de factores, incluido el TAR, y es poco probable que el factor causal sea único. El aspecto dermatológico más problemático es la lipoatrofia cutánea facial, que conlleva una importante morbilidad psicológica (fig. 392-6). En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz para el síndrome de lipodistrofia, aunque se pueden implantar quirúrgicamente rellenos dérmicos para mejorar el aspecto del paciente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

393

HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

THOMAS S. ULDRICK Y ROBERT YARCHOAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) presentan un riesgo considerablemente elevado de padecer determinados tipos de cáncer. Tres de estos cánceres, el sarcoma de

booksmedicos.org

TABLA 393-1 TUMORES DEFINITORIOS DE SIDA Y TUMORES NO DEFINITORIOS DE SIDA MÁS FRECUENTES EN PERSONAS CON VIH EN LA ERA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL COMBINADO

TUMORES	COCIENTE DE INCIDENCIA ESTÁNDAR (SOLO VIH/SIDA)	PORCENTAJE ESTIMADO DEL TOTAL DE TUMORES EN EL VIH/SIDA EN EE. UU. (2004-2007)	VIRUS ASOCIADOS	OTROS FACTORES DE RIESGO IMPORTANTES
TUMORES DEFINITORIOS DE SIDA				
Linfoma no hodgkiniano				
Sistémico	10-15/30-60	25,9%	VEB, VHSK*	
Linfoma primario del SNC	250/1.020	3%	VEB	
Sarcoma de Kaposi	1.300/3.640	18,5%	VHSK	
Cáncer de cuello uterino	2,9/5,3	2,4%	VPH	Tabaquismo
TUMORES NO DEFINITORIOS DE SIDA				
Cáncer de pulmón	2,6/2,6	10%	—	Tabaquismo
Cáncer anal	9,2/20	5,7%	VPH	Tabaquismo
Linfoma de Hodgkin clásico	5,6/14	4,4%	VEB	
Carcinoma orofaríngeo	1,7/2,1	2,5%	VPH	Tabaquismo, alcoholismo
Carcinoma hepatocelular	2,7/3,3	2,3%	VHB, VHC	Alcoholismo, aflatoxinas, tabaquismo

*Las asociaciones con el VEB varían según el linfoma asociado al VIH de que se trate; aproximadamente un 30% en los linfomas de Burkitt, un 30-60% en los linfomas difusos de células B grandes y un 100% en los linfomas plasmablásticos. El VHSK se asocia al linfoma de efusión primaria (≈80% coinfectados con el VEB) y al linfoma de células grandes que aparece junto con la enfermedad de Castleman multicéntrica asociada al VHSK (VEB negativo).

SNC = sistema nervioso central; VEB = virus de Epstein-Barr; VHB = virus de la hepatitis B; VHC = virus de la hepatitis C; VHSK = virus del herpes del sarcoma de Kaposi; VPH = virus del papiloma humano. Tomado de HIV/AIDS Cancer Match Study: standardized incidence rates in people with HIV but not AIDS at baseline versus AIDS at baseline, each compared to the general U.S. population. Estimaciones de VIH tomadas de Engels EA, et al. *Int J Cancer.* 2008;123:187-194. Estimaciones de sida tomadas de Engels EA, et al. *AIDS.* 2006;20:1645-1654. Porcentajes de tumores totales basados en los datos de 34 estados del HIV/AIDS Cancer Match Study, tomados de Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:753-762.

Kaposi (SK), determinados tipos de linfomas no hodgkinianos (LNH) y el cáncer de cuello uterino, permiten establecer un diagnóstico de sida cuando aparecen en un individuo infectado por el VIH y se denominan tumores definitorios de sida (TDS). El VIH aumenta el riesgo de padecer otros tumores, como el linfoma de Hodgkin clásico (LHC), el cáncer de pulmón, el cáncer anal, el cáncer orofaríngeo, el carcinoma hepatocelular y los cánceres cutáneos distintos del melanoma. Estos otros tumores asociados al VIH se consideran no definitorios de sida (TNDS; tabla 393-1).[1] Las citopenias y las alteraciones de la coagulación también son frecuentes en pacientes con sida.

Desde 1996 se dispone de un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) eficaz frente al VIH. Su utilización a gran escala ha reducido espectacularmente la invidencia de infecciones oportunistas (IO) y aumentado la longevidad de los pacientes infectados por el VIH. Debido en parte a estas razones, el número de personas infectadas por el VIH que viven en EE. UU. se ha duplicado desde 1996. La utilización del TARC también ha reducido la incidencia del SK y del LNH en la población infectada por el VIH. Pese a ello, estos tumores siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Además, al ir envejeciendo la población infectada por el VIH, los TNDS y otros tipos de cáncer no relacionados con el VIH son cada vez más frecuentes, y en la actualidad el cáncer es una de las principales causas de muerte entre las personas infectadas por el VIH. El número de citopenias también se ha reducido con el TARC, y el tratamiento de la neutropenia y la anemia ya no se lleva a cabo aportando factores de crecimiento, sino tratando directamente la infección por el VIH. Aun así, el VIH aumenta el riesgo de anomalías hematológicas, que siguen constituyendo un reto diagnóstico y terapéutico. Dado que en la actualidad viven en EE. UU. más de 1 millón de personas infectadas por el VIH, y que en el mundo esta cifra asciende hasta los 30 millones, el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH con cánceres y anomalías hematológicas es cada vez más importante.

CÁNCER EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

El cuidado de los pacientes infectados por el VIH con cáncer requiere la colaboración de especialistas en oncología y en enfermedades infecciosas para evaluar las distintas enfermedades concomitantes, planificar la pauta y el momento de administrar el TARC, y decidir qué tratamientos profilácticos son necesarios para prevenir las IO. Aunque los pacientes con sida avanzado toleran mal la quimioterapia, aquellos en los que el VIH está controlado mediante el TARC pueden casi siempre ser tratados con las pautas estándar sin riesgo de padecer más efectos adversos que los pacientes no infectados por el VIH. Hay autorizados más de 30 fármacos antirretrovirales. Es preciso considerar las posibles interacciones farmacocinéticas entre los fármacos antirretrovirales y los administrados para tratar el cáncer.

EPIDEMIOLOGÍA

Una vez estandarizada, la proporción de incidencia del SK y de ciertos tipos de LNH de células B que se caracterizan por su agresividad es mucho mayor en los pacientes infectados por el VIH, especialmente en los que tienen recuentos de células CD4 bajos. El SK, algunos LNH, el cáncer de cuello uterino y algunos TNDS están causados directa o indirectamente por virus oncógenos, en concreto por el virus del herpes del sarcoma de Kaposi (VHSK, también denominado virus del herpes humano de tipo 8 [VHH-8]), el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del papiloma humano (VPH), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis B (VHB) (v. tabla 393-1). Muchos de estos virus presentan una elevada prevalencia en las distintas poblaciones infectadas por el VIH y no pueden ser controlados en situaciones de inmunodepresión. Además, los individuos infectados por el VIH están más expuestos que otras personas a otros factores de riesgo de cáncer, como el consumo de cigarrillos.

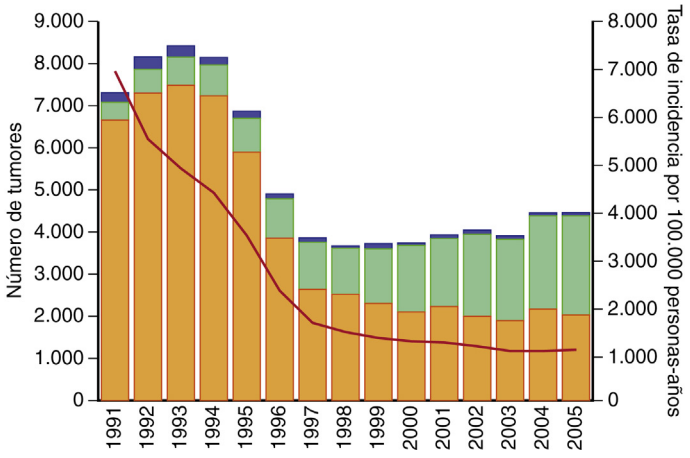

FIGURA 393-1. Tendencias de los tumores definitorios de sida *(barras naranjas)* y de otros tumores *(barras verdes)* en personas con VIH/sida en EE. UU. entre los años 1991 y 2005. En color azul se representan los tumores de clasificación dudosa; la línea representa la tasa de incidencia. (Tomado de Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:753-762.)

Desde la introducción del TARC, en EE. UU. se han observado cambios muy importantes en los cánceres relacionados con la epidemia del sida. La incidencia del SK y de los LNH ha decrecido, mientras que la de los TNDS, la mayoría de los cuales se desarrollan a lo largo de un período prolongado de tiempo, va en aumento. Mientras que al principio de la epidemia la mayoría de los cánceres que afectaban a los pacientes infectados por el VIH eran TDS, en la actualidad están distribuidos aproximadamente a partes iguales entre TDS y otro tipo de tumores (fig. 393-1).[2] En conjunto, el cáncer es una de las principales causas de muerte de las personas infectadas por el VIH en los países en los que es sencillo acceder al TARC, en parte porque los pacientes no fallecen por otras causas, como las IO asociadas a recuentos bajos de células CD4 o el propio sida. Por otra parte, los tumores asociados a la infección por el VIH, especialmente los TDS, constituyen un importante problema de salud pública en muchas regiones con recursos limitados, como el África subsahariana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PREVENCIÓN Y CRIBADO

Existen varias estrategias quimioprofilácticas e intervenciones conductuales que deben utilizarse para prevenir el cáncer asociado al VIH. El riesgo de SK y de LNH en los pacientes infectados con el VIH se reduce al administrar TARC.[A1] En algunos estudios se ha demostrado que el mejor funcionamiento inmunitario que induce el TARC también puede reducir la incidencia de tumores y lesiones premalignas relacionadas con el cáncer de cuello uterino asociado al VPH[3] y con la neoplasia intraepitelial escamosa anal. La vacunación frente al VHB y los tratamientos antivirales frente al VHB y el VHC reducen el riesgo de carcinoma hepatocelular en los individuos no infectados por el VIH, por lo que son aconsejables. La prevalencia del tabaquismo en la población de individuos infectados por el VIH es alta, por lo que se recomienda llevar a cabo actuaciones encaminadas al abandono del hábito. El cáncer de piel distinto del melanoma también es más frecuente en los infectados por el VIH, por lo que parece prudente reducir la exposición a la radiación ultravioleta.

Las vacunas frente al VPH pueden reducir el riesgo de cáncer y situaciones premalignas relacionadas con dicho virus. Lo ideal es administrarlas en los primeros años de la adolescencia, antes del inicio de la actividad sexual y la consiguiente exposición a la infección por el VPH. En este sentido, es preocupante que en la actualidad en EE. UU. la utilización de esta vacuna no sea frecuente, especialmente en los niños varones. Hay estudios recientes que indican que la vacunación tras el inicio de la actividad sexual también puede ser eficaz, en parte para prevenir reinfecciones una vez eliminadas cepas de alto riesgo. Se ha demostrado que la vacuna frente al VPH es segura tanto en niños como en adultos infectados por el VIH, y que aquellos cuyo sistema inmunitario presente todavía una relativa actividad son capaces de desarrollar anticuerpos al ser vacunados; no obstante, no se ha podido comprobar si la vacuna presenta un efecto protector en esta población. Las mujeres infectadas por el VIH, con lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) y/o poco control de los subtipos oncógenos del VPH requieren evaluación ginecológica con más frecuencia que las mujeres de bajo riesgo (v. la sección sobre cáncer de cuello uterino). Dado el alto riesgo de cáncer anal de los hombres y las mujeres infectados por el VIH (v. tabla 393-1), se han desarrollado programas de cribado consistentes en exámenes citológicos de la mucosa anal con objeto de detectar y tratar las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIEAG).[4] Está previsto que se lleve a cabo un estudio financiado por el National Cancer Institute (NCI) para comprobar si esta estrategia es eficaz para la prevención del cáncer anal.

Aunque no se ha evaluado su eficacia en individuos infectados por el VIH, se recomienda someter a estos pacientes a pruebas de cribado de cáncer en las mismas condiciones y con las mismas indicaciones que en la población general; entre ellas podrían encontrarse las pruebas de sangre oculta en heces mediante la técnica del guayaco o las colonoscopias, las mamografías y, tal vez, la tomografía computarizada (TC) de tórax de baja dosis.[5] Además de estas medidas preventivas, los médicos encargados de atender a pacientes infectados por el VIH deben conocer qué cánceres se asocian con más frecuencia a la infección (v. tabla 393-1) y mantenerse atentos ante el posible desarrollo de los mismos.

Linfoma no hodgkiniano y linfoma de Hodgkin clásico en la infección por el VIH

La definición de sida de 1993 de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) considera enfermedades definitorias de sida los linfomas de Burkitt (o equivalente), inmunoblástico (o equivalente) y cerebral primario. Esta clasificación está obsoleta, en cualquier caso. Según la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud, los individuos infectados por el VIH presentan un riesgo elevado de padecer ocho tipos concretos de linfomas o trastornos linfoproliferativos. En este capítulo utilizamos el término linfoma relacionado con el sida (LRS) para hacer referencia a los LNH que presentan tasas de incidencia estandarizada significativamente elevadas en los pacientes con VIH/sida.[6]

EPIDEMIOLOGÍA

Los LRS son linfomas agresivos de células B maduras, concretamente el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) con fenotipos centroblástico (centro germinal) o inmunoblástico (células B activadas), el linfoma de Burkitt (LB), el linfoma plasmablástico (LPB), el linfoma primario del sistema nervioso central difuso de células B grandes (LPSNC), el linfoma de efusión primaria y el linfoma de células grandes que aparece en presencia de enfermedad de Castleman multicéntrica asociada al VHSK (ECM-VHSK). El linfoma de Hodgkin clásico (LHC) y la ECM-VHSK también afectan cada vez con más frecuencia a los pacientes infectados por el VIH, aunque al no tratarse de LNH no se suelen clasificar como LRS. Cualquier paciente con uno de estos tumores debería ser sometido a pruebas de detección del VIH. El riesgo de LRS aumenta con el grado de inmunodepresión y con la carga viral del VIH. La incidencia de los LRS se ha reducido en EE. UU. en un 50% desde la introducción del TARC, debido fundamentalmente a la menor incidencia de los subtipos que aparecen cuando los recuentos de células $CD4^+$ son bajos. De todas formas, el riesgo de LRS sigue siendo muy alto. La incidencia estimada en EE. UU. es de 97 por 100.000 personas-años. Los LRS son un importante problema de salud pública en el África subsahariana.

BIOPATOLOGÍA

Muchos linfomas agresivos de células B maduras (LRS) son causados por los herpesvirus de tipo γ VEB o VHSK, y en estos casos los defectos inmunitarios del control viral, ya sean de tipo general o específicos de alguno de estos virus en concreto, conducen a la génesis del linfoma (v. tabla 393-1). El VEB y el VHSK codifican una serie de genes, algunos de los cuales presentan analogías con genes humanos relacionados con el sistema inmunitario; estos genes virales son importantes para la supervivencia y la transmisión del virus, aunque también guardan relación con la generación del linfoma. Entre ellos se encuentran la proteína latente de membrana (LMP-1) codificada por el VEB, que se parece a CD40, y la proteína viral inhibidora análoga a FLICE (vFLIP), codificada por el VHSK. Además, parece que también es importante la activación crónica de las células B, especialmente cuando el VIH no está bajo control o cuando el LNH pertenece a alguno de los subtipos que hacen su aparición aunque los recuentos de células $CD4^+$ no sean excesivamente bajos. La citidina desaminasa inducida por activación (AICDA) es una enzima necesaria para que en los centros germinales se produzcan la recombinación de cambio de clase y la hipermutación somática, pero también induce mutaciones y translocaciones patógenas. Es destacable el hecho de que las translocaciones *c-myc/Ig* aparecen en el linfoma de Burkitt (LB), en la mayoría de los linfomas plasmablásticos (LPB) en que está implicado el VEB, y en el 24% de los LDCBG, y probablemente es una de las causas de la alta velocidad de proliferación y de la naturaleza agresiva de estos tumores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los LRS y el linfoma de Hodgkin clásico (LHC) suelen presentarse con adenopatías o síntomas «B» (fiebre, sudoración nocturna o pérdida de más del 10% del peso corporal). Es frecuente la afectación de la médula ósea, el hígado, el tracto gastrointestinal (GI) y el SNC. En los individuos infectados por el VIH con LHC, la enfermedad va muchas veces asociada al VEB, y puede responder al subtipo de celularidad mixta o al de depleción de linfocitos; se presentan con enfermedad de alto riesgo, y puede existir también afectación de localizaciones extraganglionares. El LPB se presenta clásicamente como una masa en la cavidad oral; no obstante, también son frecuentes otras presentaciones ganglionares o extraganglionares. El linfoma de efusión primaria se suele presentar con derrames pleurales, peritoneales o pericárdicos, pero también existen presentaciones no relacionadas con estas cavidades. Los individuos con linfoma de efusión primaria suelen padecer al mismo tiempo SK o ECM-VHSK. El edema, la hipoalbuminemia y las citopenias también son frecuentes en el linfoma de efusión primaria, y están relacionados fundamentalmente con el cáncer subyacente asociado al VHSK y no con el VIH.

DIAGNÓSTICO

Determinación del estadio en el linfoma sistémico y en el linfoma de Hodgkin clásico

El diagnóstico de los linfomas agresivos de células B maduras (LRS) o del LHC requiere la biopsia de un ganglio linfático o de una lesión tumoral extraganglionar. La clasificación se lleva a cabo utilizando como marcadores inmunohistoquímicos una combinación de marcadores de las distintas estirpes de células B y del antígeno nuclear asociado a la latencia (LANA) del VHSK, así como la hibridación *in situ* para la detección de los ARN de pequeño tamaño codificados por el VEB (EBER). También es preciso investigar si existen translocaciones *c-myc/Ig*. Los marcadores virales son especialmente importantes en el caso de los linfomas plasmablásticos (LPB) de células grandes negativos para CD20, así como en el del linfoma de efusión primaria.

Para la determinación del estadio es preciso llevar a cabo una TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis; si se dispone de ella, una tomografía de emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}FDG-PET); y una biopsia de médula ósea. Para los LRS se requieren un estudio de imagen del SNC mediante resonancia magnética (RM) con gadolinio (preferible) o una TC con contraste; y una punción lumbar para el estudio citológico y mediante citometría de flujo del LCR. Los estudios de imagen del SNC y el análisis del LCR no constituyen técnicas estándar en la evaluación del LHC, pero, en casos asociados a la infección por el VIH, el SNC puede verse afectado.

Las pruebas de laboratorio básicas son la carga viral de VIH, el recuento de células CD4, la determinación de LDH, un recuento diferencial completo de células sanguíneas, la evaluación del funcionamiento hepático y renal, la detección del antígeno de superficie del VHB y de los anticuerpos frente a los antígenos de superficie y *core* de este mismo virus, y la serología frente al VHC o la determinación de la carga viral (ARN) del mismo. Los pacientes en los que se detecten anticuerpos frente al antígeno *core* del VHB o antígeno de superficie del mismo deberán ser sometidos a la determinación cuantitativa de la carga viral del VHB. También se recomienda la evaluación del funcionamiento cardíaco.

TRATAMIENTO

Tto

Aproximación a los cuidados de apoyo

Los cuidados de apoyo y el tratamiento antirretroviral combinado (TARC) requieren una consideración especial. La supervivencia de los pacientes con

booksmedicos.org

LRS y LHC ha aumentado en la era del TARC, y la utilización del TARC durante el tratamiento del LRS puede mejorar el desenlace a largo plazo. No obstante, el TARC no siempre es esencial durante la quimioterapia; se han conseguido supervivencias a largo plazo de entre el 85 y el 90% para el fenotipo de células de centro germinal del LDCBG y del LB con pautas en las que no se siguió administrando el TARC.[7,8] Se deben tener en consideración las posibles interacciones farmacocinéticas y tóxicas entre el TARC y los fármacos utilizados para la quimioterapia. Los inhibidores de la proteasa (sobre todo el ritonavir) y el cobicistat, que se utiliza como refuerzo farmacológico en algunas pautas de TARC, inhiben CYP3A4, reducen el metabolismo de muchos de los fármacos utilizados en quimioterapia y pueden aumentar su toxicidad, por lo que su uso debe ser evitado siempre que sea posible. La zidovudina tiene propiedades hematotóxicas que se solapan con las del tumor, y el tenofovir requiere monitorización renal. Siempre que sea posible, las pautas de TARC que estén funcionando bien no suelen interrumpirse, procurando evitar la administración de inhibidores de la proteasa; por otra parte, no siempre es necesario iniciar el TARC antes de empezar a tratar el linfoma. En los pacientes en tratamiento con fines curativos en los que se presenten efectos tóxicos debidos a interacciones medicamentosas es importante interrumpir temporalmente la administración de los fármacos no esenciales, incluido el TARC.

La profilaxis frente a las IO es importante, especialmente en los pacientes con recuentos de células CD4 inferiores a 100 células/μl. Independientemente del recuento basal de células CD4, los pacientes deben ser sometidos a profilaxis para prevenir la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPC), preferiblemente con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Los pacientes con menos de 100 células CD4/μl también deben recibir profilaxis con 1.200 mg semanales de azitromicina para evitar las infecciones por micobacterias atípicas. También se debe considerar seriamente la posibilidad de administrar valaciclovir para prevenir las reactivaciones de los virus del herpes simple y de la varicela-zóster. Los pacientes con VHB activo deben ser tratados frente al mismo. También se puede evaluar la conveniencia de administrar antifúngicos profilácticos para la candidiasis oral, pero se debe restringir el uso de azoles durante el período de quimioterapia. Estar atento a la posible aparición de IO en los pacientes con sida es importante. Los pacientes infectados por el VIH sometidos a tratamientos para los linfomas permanecen inmunodeprimidos tras la interrupción del tratamiento. Por ello, es razonable prolongar estas medidas profilácticas hasta transcurridos al menos 6 meses desde la finalización del tratamiento y hasta que los recuentos de células CD4 se normalicen.

LINFOMA PERIFÉRICO EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Linfoma difuso de células B grandes

En la era del TARC, las características de un linfoma y los factores relacionados con su tratamiento son importantes a la hora de determinar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad. La información adicional que proporcionan el índice pronóstico internacional ajustado por edad (que se basa en el estadio, el estado general y la LDH), el recuento de células CD4 (con el punto de corte establecido a 100 células/μl) y la situación con respecto al VHC sirve para pronosticar con más precisión la supervivencia total. La mayoría de los pacientes, incluso los que tienen recuentos bajos de células CD4 y mal estado general, deben ser tratados con intención curativa. En el caso de los tumores en los que se detecta el antígeno CD20, el anticuerpo monoclonal rituximab frente a dicho antígeno CD20 mejora considerablemente los desenlaces del cáncer a largo plazo, pero los pacientes con recuentos de células $CD4^+$ inferiores a 50 células/μl siguen presentando un riesgo extremo de complicaciones infecciosas,[9] por lo que en ellos esta estrategia no mejora los resultados finales.[A2] Las pautas mejor estudiadas para el tratamiento del LDCBG son la DA-EPOCH-R (rituximab; infusión continua de etopósido, doxorubicina y vincristina; prednisona por vía oral; ciclofosfamida en bolo, y filgrastim), la DA-EPOCH de curso corto con dosis condensadas de rituximab (SC-EPOCH-RR) y la R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).[10] El análisis de datos agrupados sugiere que la pauta EPOCH constituye un tratamiento de base más sólido que la CHOP en el LDCBG asociado al VIH, siempre y cuando el recuento de células $CD4^+$ se encuentre por encima de 50 células/μl.[A3]

Linfoma de Burkitt

La pauta CHOP no es adecuada para el linfoma de Burkitt. Los resultados preliminares de un ensayo clínico en pacientes con LB asociado al VIH tratados con una pauta CODOX-M/IVAC modificada asociada a rituximab indican que la supervivencia total a 1 año fue del 83%, pero con un 9% de mortalidad relacionada con el tratamiento. En un estudio reciente se ha obtenido una supervivencia total a largo plazo del 90% en una pequeña serie de individuos con LB e infectados por el VIH que fueron tratados con la pauta SC-EPOCH-RR, metotrexato intratecal e interrupción temporal del TARC. El perfil de toxicidad de la pauta EPOCH es mejor que el de la CODOX-M/IVAC. Durante el primer ciclo fue preciso administrar a los pacientes alopurinol y una hidratación adecuada para evitar el síndrome de lisis tumoral.

Linfoma plasmablástico

El LPB es un linfoma agresivo de células B grandes y carentes del antígeno CD20 que ha sido descrito recientemente. Los datos retrospectivos sugieren que el pronóstico es malo, ya sea tras el tratamiento con CHOP o con radiación, si el tumor está localizado; la supervivencia media es inferior a 2 años. Recientemente se ha observado que en la mayoría de los casos existen translocaciones *c-myc/Ig*. Se recomienda la utilización de pautas que resultan eficaces para los LNH altamente proliferativos, como la DA-EPOCH.

Linfomas asociados al VHSK, incluido el linfoma de efusión primaria

No existe ningún tratamiento de consenso para los LNH asociados al VHSK. En algunos casos, las pautas con antraciclina pueden ser curativas. Si al mismo tiempo existe VHSK-ECM, es preciso un tratamiento específico.

Profilaxis y tratamiento para el SNC

La afectación del SNC en los LRS es frecuente y empeora notablemente el pronóstico. La administración de profilaxis es obligada en el LB, y también suele administrarse para otros LRS. El tratamiento consiste en la administración intratecal de metotrexato y/o arabinósido de citosina. Los pacientes que presenten enfermedad leptomeníngea en el momento del diagnóstico deben ser tratados de forma intensiva por vía intraventricular o intratecal.

Entornos con escasez de medios

Los médicos responsables de tratar LRS en entornos con medios limitados se enfrentan a múltiples retos, entre ellos la falta de anatomopatólogos y de los medios de laboratorio necesarios para establecer un diagnóstico certero. Se suelen utilizar pautas de tratamiento baratas, fáciles de administrar y que no requieran excesivas medidas de apoyo. Una pauta utilizada con frecuencia para el tratamiento del LDCBG y de otros LRS es la CHOP, pero su administración puede no ser sencilla. En África, el LB asociado al VIH se suele tratar con una pauta combinada basada en ciclofosfamida.

Linfoma de Hodgkin clásico

Pese a que existen algunas diferencias biológicas entre los LHC de los pacientes infectados por el VIH y los de los que no lo están, parece que, en la era del TARC, los desenlaces son comparables. Se suelen utilizar la pauta ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina y dacarbacina) o la terapia adaptada al riesgo. En un estudio retrospectivo sobre la ABVD, la supervivencia sin progresión tras 5 años y la supervivencia total fueron, respectivamente, del 59 y el 81%. En un estudio prospectivo de terapia adaptada al riesgo, la supervivencia sin progresión tras 2 años y la supervivencia total fueron del 91 y el 92%, respectivamente. Sin embargo, cuando se utilizó la pauta BEACOPP (bleomicina, etopósido, ciclofosfamida, vincristina, procarbacina y prednisona), más agresiva, la mortalidad relacionada con el tratamiento ascendió al 6%.

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (LPSNC)

DIAGNÓSTICO

El LPSNC relacionado con el sida aparece casi siempre en los pacientes con recuentos de células CD4 inferiores a 50 células/μl, muchos de los cuales no son conscientes de que padecen sida o por cualquier otro motivo no han recibido TARC. Los pacientes con LPSNC relacionado con el sida suelen presentar signos neurológicos focales, convulsiones o cefaleas relacionadas con la masa existente en el SNC. Los desenlaces siguen siendo malos en la era del TARC, con una supervivencia total a los 2 años inferior al 25%. Esto se debe en parte a la dificultad para establecer el diagnóstico, a las enfermedades neurológicas asociadas y al tratamiento tardío o inadecuado del linfoma.[11] Los pacientes con sida y masas en el SNC deben ser evaluados urgentemente para poder instaurar un tratamiento adecuado lo más rápidamente posible. En el LPSNC, la RM cerebral con contraste de gadolinio pone de manifiesto una o varias masas que no se pueden distinguir fácilmente de las que se observan en la toxoplasmosis. Antes de que se dispusiese de un tratamiento eficaz frente al VIH, la primera medida que se adoptaba en los pacientes con sida que presentaban masas con realce en anillo en el SNC era la administración empírica de antibióticos; no obstante, el tratamiento empírico de la toxoplasmosis sin llevar a cabo al mismo tiempo una evaluación del SNC no debe utilizarse como maniobra diagnóstica inicial en la era del TARC. Mediante técnicas de imagen nuclear como la ^{201}Tl-SPECT o la ^{18}FDG-PET, suele ser posible diferenciar las infecciones de los tumores. Para descartar la presencia de cáncer sistémico es preciso llevar también a cabo pruebas de imagen de cuello, tórax, abdomen y pelvis. Siempre que no implique peligro, se debe llevar a cabo una punción lumbar para recuento celular y análisis citopatológico, determinaciones de glucosa y proteínas, estudio mediante citometría de flujo, y detección de VEB, virus JC, toxoplasmosis y antígeno criptocócico. Para establecer un diagnóstico definitivo es precisa la biopsia. No obstante, en los pacientes con menos de 50 células CD4/μl en los que no sea factible llevar a cabo una biopsia, ante la combinación de una masa cerebral con realce en anillo en la RM, una ^{201}Tl-SPECT o ^{18}FDG-PET positiva, y una elevada carga viral de VEB en el LCR, se debe iniciar el tratamiento de un presunto LPSNC relacionado con el sida. Para la determinación del estadio es necesaria una evaluación oftalmológica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Se ha utilizado frecuentemente la irradiación del cerebro completo, pero esta estrategia puede dar lugar a graves efectos neurológicos tóxicos. Desde que se dispone del TARC parece preferible utilizar tratamientos que eviten la irradiación, y hasta la fecha se han obtenido resultados prometedores en el único ensayo clínico que se ha llevado a cabo.

Sarcoma de Kaposi

EPIDEMIOLOGÍA

Desde el punto de vista epidemiológico, el SK se puede clasificar en cuatro categorías: 1) SK clásico, que suele afectar a hombres mediterráneos de avanzada edad; 2) endémico, propio de hombres, mujeres y niños africanos; 3) yatrógeno, que afecta a pacientes sometidos a tratamientos inmunodepresores crónicos por trasplantes u otros motivos, y 4) epidémico relacionado con el sida. El VHSK es el causante de todas estas variantes epidemiológicas, pero en ausencia de inmunodepresión relativamente pocas personas infectadas por el VHSK desarrollan SK. La coinfección por el VIH o cualquier otro motivo de inmunodepresión incrementa extraordinariamente el riesgo de SK en las personas infectadas por el VHSK. Parece que la forma más importante de transmisión del VHSK es a través de la saliva, y la transmisión puede ser más fácil en situaciones de infección no controlada por el VIH o de otras infecciones, como el paludismo. La seroprevalencia del VHSK es alta entre los homosexuales en EE. UU., pero menor entre los usuarios de drogas por vía parenteral, y no llega al 10% en la población general. En el África subsahariana, la seroprevalencia se encuentra comprendida entre el 40 y el 80%.

La incidencia del SK en EE. UU. descendió inicialmente un 84% tras la introducción del TARC. Los descensos subsiguientes no han sido tan importantes, y hoy en día se estima que la incidencia se ha estabilizado en torno a los 62 casos por 100.000 personas-años. En la actualidad, el SK es el segundo tumor más frecuente en EE. UU. entre las personas infectadas por el VIH. En determinadas regiones del África subsahariana, el SK es el tumor más frecuente en hombres y el segundo más frecuente en mujeres.

BIOPATOLOGÍA

El SK es un tumor angioproliferativo que se caracteriza por una vascularización anormal y la presencia de infiltrados de células inflamatorias. Las células en huso patognomónicas del SK son generalmente policlonales u oligoclonales, y están infectadas por el VHSK. El VHSK codifica varios micro-ARN y homólogos virales de genes humanos relacionados con la señalización inmunitaria y la angiogénesis. La mayoría de las células en huso infectadas por el VHSK expresan una cantidad limitada de proteínas virales latentes, como LANA, que estimulan la proliferación e inhiben la apoptosis. Una pequeña parte de estas células (entre el 2 y el 3%) también expresan proteínas líticas del VHSK, como la interleucina 6 viral del VHSK (vIL-6) y el receptor acoplado a proteínas G viral (vGPCR), que amplifican la producción de factores moduladores de la angiogénesis y de las respuestas inmunitarias, afectan al microentorno del tumor, y se cree que son importantes en la patogenia del SK. En los pacientes infectados por el VIH, la respuesta inmunitaria defectuosa frente a las células infectadas por el VHSK permite que se desarrolle el tumor. Es posible que el VIH también promueva el desarrollo del VHSK mediante otros mecanismos. Por ejemplo, la proteína Tat del VIH puede facilitar la infección de las células diana del VHSK.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SK se suele presentar en forma de lesiones cutáneas múltiples e indoloras, de color violáceo o marrón, que inicialmente son planas y pueden convertirse en nodulares y confluyentes (v. fig. 440-19). El SK aparece muchas veces en los pies (fig. 393-2), pero también puede afectar a otras zonas de la piel. En el SK avanzado pueden observarse edema, úlceras, dolor y sobreinfecciones. El SK afecta muchas veces al paladar. También pueden verse implicados los ganglios linfáticos, el sistema GI y los pulmones, y puede ir asociado a derrames pleurales. El SK pulmonar puede poner en peligro la vida del paciente. La enfermedad GI suele ser asintomática, pero es frecuente detectar sangre oculta en heces. También se ha descrito la afectación del hígado, el hueso y los tejidos blandos. Existe una forma de la enfermedad en que solo se ven afectadas las vísceras. El SK puede irse agravando y mejorando en sintonía con la situación inmunitaria. Se ha descrito una forma progresiva de la enfermedad tras el inicio del TARC, y se ha propuesto que pudiera tratarse de una forma del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI; cap. 395). El SK también puede progresar en situaciones de enfermedad de Castleman multicéntrica asociada al VHSK (ECM-VHSK) o de linfoma de efusión primaria.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El SK se diagnostica mediante biopsia. Es preciso estimar la extensión de la enfermedad cutánea y, en caso de enfermedad cutánea avanzada, evaluar las complicaciones que pudieran existir. Para comprobar si existe enfermedad visceral se utilizan la determinación de sangre oculta en heces y las pruebas de imagen torácicas. La presencia de anomalías hace precisa la utilización de técnicas endoscópicas. El diagnóstico del SK pulmonar se basa en la visualización de las típicas lesiones endobronquiales, y no es habitual llevar a cabo una biopsia debido al riesgo de hemorragia. La detección de SK en una muestra de ganglio linfático obtenida mediante biopsia suele hacer precisa una evaluación para descartar la existencia de linfoma o ECM-VHSK concurrente.



FIGURA 393-2. Sarcoma de Kaposi en el pie.

La determinación del estadio se lleva a cabo mediante el sistema TIS del AIDS Clinical Trials Group (ACTG), que se basa en la magnitud del tumor ($T_{0\,o\,1}$), la situación inmunitaria ($I_{0\,o\,1}$) y la presencia o ausencia de cualquier enfermedad sistémica ($S_{0\,o\,1}$). El riesgo más elevado (subíndice 1) viene dado por enfermedad oral extensa, edema o úlcera asociado al tumor, o enfermedad visceral no ganglionar (T_1); recuento de células CD4 inferior a 150 células/μl (I_1); y presencia de IO, síntomas constitucionales, o mal estado general (S_1).

TRATAMIENTO Tto

El TARC es esencial para el tratamiento del SK asociado al VIH. Se deben evitar siempre que sea posible los medicamentos inmunodepresores, como esteroides, ciclosporina y rituximab, y la única utilidad de la cirugía es la obtención de biopsias. El SK asociado al VIH de intensidad limitada (T_0) se suele poder controlar administrando exclusivamente el TARC, y puede conseguir la regresión del SK en unos pocos meses. El tratamiento específico para el SK se suele reservar para los casos que originen morbilidad o tras molestias al paciente. Los tratamientos locales, como la aplicación tópica de gel de alitretinoína, la inyección de vimblastina en el seno de la lesión, los tratamientos con láser o la crioterapia, pueden ser eficaces, pero van asociados a toxicidad local. Se utilizan ocasionalmente para tratar lesiones muy localizadas. En la actualidad, a la mayoría de los pacientes que precisan tratamiento específico para el SK se les administran medicaciones sistémicas. En caso de SK pulmonar sintomático puede ser necesario el tratamiento urgente con quimioterapia. En casos de SK progresivo en pacientes que han iniciado recientemente el TARC suele estar indicado el tratamiento específico del SK, y es mejor la combinación de quimioterapia y TARC que el TARC solo.[A4] Generalmente, el SK se trata hasta que se consigue la remisión o la respuesta se estabiliza. El número de ciclos necesarios es variable. El objetivo fundamental del tratamiento es la remisión a largo plazo o el tener la enfermedad controlada de forma estable. Como no es posible erradicar el VHSK, el SK se considera incurable y se presta a que se produzcan recidivas.

Las antraciclinas liposómicas (doxorubicina y daunorubicina) y el paclitaxel están autorizados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del sarcoma de Kaposi. El tratamiento utilizado con más frecuencia es la doxorubicina liposómica en dosis de 20 mg/m^2 cada 3 semanas. En la era del TARC cabe esperar respuestas de entre el 45 y el 80%. La FDA advierte del peligro de la acumulación de dosis superiores a 550 mg/m^2 a lo largo de toda la vida, aunque se cree que el riesgo de cardiotoxicidad es menor con las formulaciones liposómicas que con la administración en bolo de antraciclinas no liposómicas. Cuando no se produzca una regresión adecuada del SK, el paciente no tolere las antraciclinas liposómicas o se haya alcanzado la dosis máxima acumulativa de estas últimas, se puede considerar la posibilidad de administrar paclitaxel. En un estudio aleatorizado en que se compararon doxorubicina liposómica en dosis de 20 mg/m^2 cada 3 semanas con paclitaxel en dosis de 100 mg/m^2 cada 2 semanas no se observaron diferencias de eficacia significativas, si bien la toxicidad fue mayor en el grupo tratado con paclitaxel.[A5]

El interferón α puede ser eficaz en pacientes con recuentos de células CD4$^+$ normales, pero no se suele utilizar debido a sus efectos adversos. Recientemente se han evaluado varios tratamientos dirigidos para el SK. En el SK asociado a

booksmedicos.org

trasplante renal, la utilización como agente inmunodepresor del inhibidor de mTOR sirolimús en lugar de la ciclosporina conduce a una regresión del tumor. No obstante, en un estudio con sirolimús en el SK asociado al sida, las respuestas fueron muy limitadas, y las interacciones farmacológicas con el ritonavir complicaron la dosificación. Se ha comprobado que el bevacizumab y el imatinib también son activos, pero administrados individualmente muestran menor eficacia que los agentes citotóxicos. La talidomida también es activa, pero en dosis altas asociadas a efectos tóxicos. En la actualidad se están llevando a cabo estudios con los análogos de la talidomida (IMiD) lenalidomida y pomalidomida.

En el África subsahariana se necesitan fármacos baratos y fáciles de administrar para el tratamiento del SK. Para ello, se suelen utilizar vincristina, doxorubicina, bleomicina y etopósido. El etopósido administrado por vía oral presenta una respuesta total del 36% en pacientes tratados previamente, la mayoría de ellos sin TARC. En un estudio aleatorizado en que se compararon la pauta ABV (doxorubicina, bleomicina, vincristina) combinada con TARC y el TARC solo, en pacientes no tratados previamente, la mayoría de ellos con SK avanzado, la adición precoz de la quimioterapia fue factible y eficaz en la mayor parte de los casos, y la respuesta a 1 año aumentó desde el 39 hasta el 66%.[A6] Para reducir el riesgo de toxicidad cardíaca, algunos médicos prescinden de la doxorubicina y administran solo BV y TARC.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con SK relacionado con el sida ha mejorado extraordinariamente desde la introducción del TARC. Los pacientes se pueden clasificar en dos grandes grupos: los de bajo riesgo (T_0S_0, T_1S_0, o T_0S_1) y los de alto riesgo (T_1S_1). La afectación pulmonar aumenta el riesgo de muerte, y el pronóstico es peor en las mujeres independientemente de a qué grupo de riesgo TIS pertenezcan. La insuficiente reconstitución inmunitaria de las células CD4 va asociada a la necesidad de administrar tratamientos repetidamente.

Enfermedad de Castleman multicéntrica

Bajo la ECM se agrupan trastornos linfoproliferativos relacionados con una regulación anómala de la IL-6. La variante plasmablástica suele estar causada por el VHSK, y en los pacientes infectados con el VIH casi todos los casos de ECM son ECM-VHSK.

BIOPATOLOGÍA

La ECM-VHSK es un trastorno linfoproliferativo policlonal de células B con morfología plasmablástica infectadas por el VHSK. Los síntomas se deben a la activación lítica inducida por el VHSK y a la regulación positiva de la vIL-6. Se observan acusadas elevaciones de las IL-6 e IL-10 humanas, que, junto con el VHSK, desempeñan un importante papel en la patogenia de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La ECM-VHSK se caracteriza por síntomas inflamatorios graves e intermitentes, como fiebre, sudoración nocturna, fatiga y caquexia, y edema, así como adenopatías y esplenomegalia. Son frecuentes los síntomas GI y respiratorios; también pueden aparecer manifestaciones reumatológicas, neurológicas y dermatológicas. Entre las anomalías de las pruebas de laboratorio se encuentran la anemia, la trombocitopenia, la hiponatremia, la hipoalbuminemia y una elevada carga viral de VHSK. La mayoría de los pacientes que precisan tratamiento presentan concentraciones elevadas de proteína C reactiva, y puede ser útil incluir esta determinación entre las que se realizan para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de ECM-VHSK. El diagnóstico ha de ser confirmado anatomopatológicamente, generalmente mediante el estudio de un ganglio linfático. Se debe descartar la posible presencia de SK y de linfomas asociados. Aunque la ECM-VHSK ha sido considerada una entidad poco frecuente, muchas veces queda sin diagnosticar, por lo que puede que se den más casos de los que se informan. De hecho, existen datos que indican que la incidencia de la ECM-VHSK está aumentando en la era del TARC. La posibilidad de ECM-VHSK debe tomarse en consideración en los pacientes infectados por el VIH con fiebre de origen desconocido, anemia u otras manifestaciones, especialmente si padecen SK o presentan riesgo de infección por el VHSK. Se han descrito síntomas inflamatorios graves parecidos a la ECM-VHSK en pacientes infectados por el VHSK, pero sin ECM-VHSK, que también están relacionados con un exceso de citocinas, particularmente de IL-6.[12] Muchos de estos pacientes presentan también SK o linfoma de efusión primaria. Se ha propuesto para estos pacientes el término síndrome inflamatorio por citocinas asociado al VHSK (SICK).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento mejor estudiado para la ECM-VHSK es la administración semanal de 375 mg/m^2 de rituximab durante 4 semanas, que conduce a la desaparición de los síntomas en la mayor parte de los pacientes. Sin embargo, puede ser insuficiente en los casos de enfermedad avanzada, y se asocia a empeoramientos de los SK. Aproximadamente un 30% de los pacientes presentan recidivas en menos de 1 año. La combinación de rituximab y doxorubicina parece un tratamiento prometedor para los pacientes con SK concomitante o síntomas graves.[13] En algunas ocasiones se administran de manera transitoria corticoesteroides para intentar controlar los síntomas agudos potencialmente fatales, pero no parece que sirvan para combatir la enfermedad de base, pueden agravar el SK y aumentan el riesgo de infecciones, por lo que su uso debe evitarse siempre que sea posible. La zidovudina en dosis altas con valganciclovir es eficaz para el tratamiento de los síntomas inflamatorios graves y las citopenias, aunque no tanto como el rituximab. También se han utilizado pautas de quimioterapia como las que se emplean en los LNH y/o en la esplenectomía, pero han sido sustituidas en gran medida por los tratamientos dirigidos. Los pacientes infectados por el VIH deben recibir TARC. La duración del tratamiento de la ECM-VHSK, el papel de los tratamientos de mantenimiento, y la evaluación y tratamiento de los tumores asociados constituyen áreas de investigación en las que se trabaja activamente en la actualidad. Los pacientes son tratados con objeto de que desaparezcan los síntomas y se normalicen los valores de las pruebas de laboratorio.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, el pronóstico de la ECM-VHSK es malo, y los pacientes fallecen debido a las manifestaciones inflamatorias, a infecciones o a linfomas. Cuando se administra el tratamiento adecuado, la supervivencia a 1 año es superior al 85%, y es posible conseguir remisiones que se prolonguen durante el resto de la vida del paciente.

Cáncer de cuello uterino

Las pacientes infectadas por el VIH presentan un mayor riesgo de infección crónica con genotipos de alto riesgo del VPH, de LIEAG y de cáncer de cuello uterino que las mujeres no infectadas. En EE. UU., las directrices acerca del cribado del cáncer de cuello uterino para las mujeres no infectadas por el VIH se centran actualmente en la citología cervical regular o en la prueba de Papanicolaou, con la posibilidad de llevar ambas a cabo en mujeres de 30 años o más con alto riesgo de infección por el VPH. Debido al mayor riesgo y a la persistencia más prolongada del VPH en las mujeres infectadas por el VIH, las directrices vigentes en la actualidad del Department of Health and Human Services (DHHS) de EE. UU. para el cribado del cáncer de cuello uterino incluyen solamente la citología, y no las pruebas para los grupos de alto riesgo.[14] En estas directrices se señala que las mujeres infectadas por el VIH deben ser sometidas a cribado de cáncer de cuello uterino mediante la prueba de Papanicolaou en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH y 6 meses después del mismo. Si los resultados de ambas pruebas son normales, el cribado debe repetirse anualmente de entonces en adelante. En general, si se observan anomalías en la prueba de Papanicolaou, la paciente debe ser derivada inmediatamente para ser sometida a una evaluación colposcópica del cuello uterino, la vagina y la vulva, con las correspondientes biopsias dirigidas. No obstante, si en la prueba de Papanicolaou se observan células escamosas atípicas de dudoso significado (CEA-DS), se puede derivar a la paciente inmediatamente para el estudio colposcópico o repetir la citología 6 o 12 meses más tarde. Si la biopsia cervical revela la presencia de LIEAG, la paciente debe ser tratada para evitar la transformación maligna de estas células. Las opciones de tratamiento son parecidas a las que se utilizan en las mujeres no infectadas por el VIH, e incluyen estrategias ablativas (mediante crioterapia o láser) o extirpaciones (con conización mediante procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa [LEEP] o con cuchillo frío). Como después del tratamiento las mujeres con LIE infectadas por el VIH presentan una alta tasa de persistencia y recurrencias, especialmente las que tienen recuentos de CD4 bajos o las no sometidas a TARC, estas mujeres deben ser vigiladas estrechamente mediante citologías y colposcopias, y tratadas en caso de que sea necesario. Las directrices sobre el cribado del cáncer de cuello uterino en la población general se han actualizado con frecuencia a lo largo de las dos últimas décadas, por lo que los médicos deben estar pendientes ante posibles cambios en las recomendaciones sobre cribado en las mujeres infectadas por el VIH.

En entornos en los que los recursos son limitados, el cáncer de cuello uterino es la causa principal de mortalidad debida a tumores entre las mujeres. Se están evaluando estrategias de tipo «cribado y tratamiento» basadas en la inspección visual del cuello uterino con ácido acético (IVA) o en las pruebas rápidas de detección del VPH, seguidas de tratamiento inmediato.[A7] El tratamiento del cáncer de cuello uterino en las pacientes infectadas por el VIH es parecido al que se emplea para la población general. Las pacientes en las que el VIH está bien controlado mediante el TARC suelen tolerar bien el tratamiento y presentar desenlaces parecidos a los de la población no infectada.

Tumores no definitorios de sida

Bajo la denominación de tumores no definitorios de sida (TNDS) se agrupan una serie de formas de cáncer cuyos cocientes de incidencia estandarizada son mayores de lo normal en los pacientes infectados por el VIH, si bien no son considerados como definitorios de sida por los CDC. Al igual que en el caso de los tumores definitorios de sida, muchos de ellos son causados por virus oncógenos. Los TNDS más frecuentes son el cáncer de pulmón, el cáncer anal (fig. 393-3A) (causado por el VPH), el linfoma de Hodgkin clásico (fig. 393-3B) (causado por el VEB), los cánceres orofaríngeos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

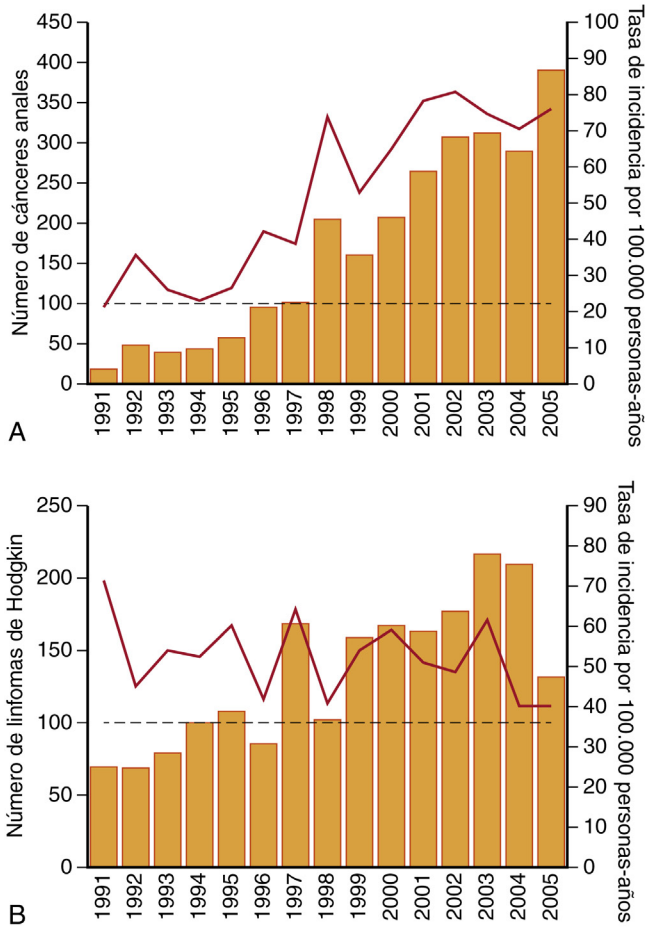

FIGURA 393-3. Tendencias del cáncer anal (A) y del linfoma de Hodgkin clásico (B) en personas con VIH/sida en EE. UU. en los años 1991-2005. Las barras representan el número de casos, y las líneas, la tasa de incidencia. (Tomado de Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:753-762.)

(causados por el VPH) y el cáncer de hígado (causado en muchas ocasiones por el VHB o el VHC). Otros TNDS menos comunes son el cáncer de vulva y de pene (causado por el VPH), el carcinoma de células de Merkel (causado por el poliomavirus de células de Merkel) y el carcinoma conjuntival, especialmente frecuente en el África subsahariana. La prevalencia elevada de tabaquismo aumenta el riesgo de cáncer de pulmón, así como el riesgo de otros TNDS. No obstante, el VIH constituye por sí solo un factor de riesgo de cáncer de pulmón independiente del tabaquismo, debido probablemente a la inflamación crónica o a las infecciones pulmonares recurrentes. La viremia por VIH es un factor de riesgo independiente al menos para algunos de los TNDS asociados a infecciones virales, como el cáncer anal y el LHC.[15] La longevidad cada vez mayor de los individuos infectados por el VIH con enfermedad hepática crónica debida al VHB, al VHC o a otras causas parece ser el motivo de que cada vez se detecten más casos de carcinoma hepatocelular entre estos pacientes. Además de los TNDS, al ir aumentando en número y en edad la población de personas infectadas por el VIH se ha detectado también un aumento de la incidencia de tumores cuyo riesgo no es mayor en presencia del VIH, como los cánceres de mama o colon.

El tratamiento de los TNDS en pacientes infectados por el VIH suele ser comparable al que se lleva a cabo en pacientes no infectados, y depende del estado general y del estadio en pacientes sin enfermedades importantes asociadas. Gracias al TARC, muchos pacientes infectados por el VIH toleran bien los tratamientos anticancerosos estándar, como la quimiorradiación con radioterapia de intensidad modulada para el cáncer de cuello uterino localizado o el cáncer anal, el trasplante de hígado para el carcinoma hepatocelular y el trasplante alogénico de células madre para los tumores hematológicos. Es preciso considerar las posibles interacciones farmacológicas entre el TARC y la quimioterapia. Se deben monitorizar los recuentos de células $CD4^+$ y la carga viral del VIH, y administrar una profilaxis adecuada para prevenir las IO.

ANOMALÍAS HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Trastornos eritrocíticos y anemia

La anemia es frecuente en los pacientes infectados por el VIH y su diagnóstico diferencial es complejo (tabla 393-2). Muchos pacientes presentan anemia debida a inflamación crónica.

TABLA 393-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ANEMIA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

DEBIDA FUNDAMENTALMENTE A UNA PRODUCCIÓN REDUCIDA DE ERITROCITOS
Anemia de la inflamación crónica
Tumores
Linfoma no hodgkiniano
Linfoma de Hodgkin clásico
Enfermedad de Castleman multicéntrica asociada al virus del herpes del sarcoma de Kaposi
Infecciones
Parvovirus B-19
Infecciones por micobacterias
Infecciones fúngicas (*Cryptococcus neoformans*, histoplasmosis)
Infecciones por *Bartonella*
Déficits nutricionales
Déficit de vitamina B_{12}
Déficit de folato
Déficit de hierro
Efectos medicamentosos
Zidovudina
Trimetoprim-sulfametoxazol
Quimioterapia citotóxica
Tratamiento de la hepatitis C (interferón α/ribavirina)
DEBIDA FUNDAMENTALMENTE A UN AUMENTO DE LA DESTRUCCIÓN DE ERITROCITOS O A PÉRDIDAS DE SANGRE
Síndrome hemofagocítico, generalmente asociado a agentes infecciosos
Enfermedades asociadas al virus de Epstein-Barr (p. ej., linfoma de Hodgkin clásico)
Enfermedades asociadas al virus del herpes del sarcoma de Kaposi
Citomegalovirus
Mycobacterium tuberculosis
Histoplasmosis
Anemia autoinmunitaria
Enfermedad de Castleman multicéntrica asociada al virus del herpes del sarcoma de Kaposi
Linfomas
Idiopática
Hemólisis
Hemoglobinopatías hereditarias
Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y exposición a fármacos tóxicos
Paludismo
Anemia hemolítica microangiopática
Púrpura trombocitopénica trombótica con baja actividad de ADAMTS13
Idiopática
Pérdidas gastrointestinales de sangre

EPIDEMIOLOGÍA

La anemia asociada al VIH está relacionada con recuentos de células $CD4^+$ bajos, complicaciones del sida y el propio VIH. Aunque es menos frecuente en pacientes sometidos a TARC, la anemia leve sigue afectado a más del 25% de los pacientes infectados por el VIH y a más del 70% de los que presentan sida avanzado. Entre un 5 y un 10% de los pacientes sometidos a TARC presentan una anemia de mayor gravedad (hemoglobina < 10 mg/dl), que también está relacionada con recuentos bajos de células CD4. La anemia puede ser signo de trastornos asociados, como desnutrición o cáncer no diagnosticado, así como un marcador de control deficiente del VIH. La anemia es un importante indicador pronóstico independiente de mortalidad.[16]

BIOPATOLOGÍA

En los pacientes infectados por el VIH, la anemia puede deberse a múltiples factores (v. tabla 393-2). Es frecuente la anemia de la inflamación crónica (cap. 158). La hepcidina es un mediador de la anemia de origen inflamatorio y su concentración presenta una correlación inversa con el recuento de células $CD4^+$. El propio VIH puede reducir el número de células precursoras de estirpe eritroide y afectar a las señales transmitidas mediante la eritropoyetina a través de sus efectos directos sobre citocinas inflamatorias, como IL-1 e IL-6.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con anemia pese a estar sometidos a TARC deben ser evaluados en busca de causas subyacentes; la etiología puede ser multifactorial. Se debe revisar la medicación administrada para comprobar si contiene fármacos que puedan afectar al funcionamiento de la médula ósea, como la quimioterapia o el TMP-SMX. La zidovudina provoca anemia macrocítica, pero las nuevas pautas de TARC rara vez causan anemia. La evaluación adicional deberá llevarse a cabo teniendo en cuenta el recuento celular completo, el recuento de reticulocitos y el volumen corpuscular medio (VCM). Para distinguir la anemia de la inflamación del déficit de hierro se pueden llevar

booksmedicos.org

a cabo determinaciones relacionadas con el metabolismo férrico, como la de ferritina. Se debe considerar la posibilidad de déficit de vitamina B_{12} o de ácido fólico. Los pacientes infectados por el VIH presentan muchas veces una prueba de Coombs positiva que no siempre está asociada a hemólisis. También se debe considerar la posibilidad de infección por el VHSK, especialmente en pacientes con SK o que presenten riesgo frente a esta infección. Los pacientes en los que se detecte hemólisis han de ser evaluados para identificar agentes etiológicos, como medicamentos (p. ej., la dapsona en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) o trastornos linfoproliferativos. Se deben descartar las hemorragias ocultas (debidas, p. ej., a un SK o a un linfoma del tracto GI) mediante pruebas de detección de sangre oculta en heces y endoscopia GI, si procede. La anemia grave de etiología incierta requiere llevar a cabo una biopsia de médula ósea para descartar tumores, síndrome hemofagocítico e infecciones.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de los pacientes anémicos infectados por el VIH requiere administrar TARC, que puede por sí solo solucionar el problema. Otros tratamientos están encaminados a corregir las causas subyacentes. La administración de eritropoyetina recombinante no suele estar indicada.

Trastornos leucocíticos

Una de las características distintivas de la infección por el VIH es la disminución del número de linfocitos T de tipo $CD4^+$, que se produce cuando el VIH no está bajo control. Las células $CD8^+$ no suelen verse grandemente afectadas. La neutropenia es común en el sida. El riesgo de infecciones bacterianas está aumentado en pacientes con recuentos de células CD4 inferiores a 200 células/µl, no sometidos a TARC y con recuentos de neutrófilos totales inferiores a 1.000×10^6/l. No obstante, los pacientes con ascendencia africana pueden presentar neutropenia benigna de origen étnico asociada a un polimorfismo en el gen del antígeno Duffy *(DARC)*, un receptor de quimiocinas, que parece que no incrementa el riesgo de infección. Cuando un paciente presente neutropenia, se deben determinar la carga viral del VIH, la existencia de déficits nutricionales y el posible consumo de medicamentos hematotóxicos. La neutropenia suele mejorar con el TARC y la reconstitución inmunitaria. La neutropenia asociada al VIH y la de origen étnico se suelen poder corregir mediante la administración de filgrastim, lo que puede ser necesario en los casos en que se vayan a administrar tratamientos de quimioterapia.

Trombocitopenia

La trombocitopenia es frecuente en los pacientes en que el VIH no está bajo control, y puede deberse a la destrucción de plaquetas debido a la activación plaquetaria o a la existencia de trombocitopenia inmunitaria o, con menor frecuencia, de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Los pacientes con trombocitopenia inmunitaria deben ser evaluados para detectar las causas subyacentes. Se han descrito PTT con disminución de la actividad de ADAMTS13 y anticuerpos frente a ADAMTS13, así como microangiopatías trombóticas idiopáticas asociadas al VIH. En el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia en la infección por el VIH también hay que considerar la medicación, las IO, los tumores, la ECM-VHSK, la infección por el VHC, las hepatopatías, la coagulación intravascular diseminada y la trombocitopenia inducida por heparina.

La trombocitopenia asociada al VIH suele mejorar con el TARC, mientras que las debidas a otras causas pueden requerir tratamientos específicos. La trombocitopenia inmunitaria grave responde a los esteroides, al rituximab, a las inmunoglobulinas intravenosas y a la globulina anti-D. En general, se debe evitar la esplenectomía, debido al riesgo de infecciones en pacientes infectados por el VIH y esplenectomizados. La PTT con actividad reducida de ADAMTS13 suele responder al TARC y al intercambio de plasma.

Trombosis

La incidencia estimada de tromboembolia venosa en pacientes infectados por el VIH está comprendida entre 2,6 y 5,7 por 1.000 personas-años. La incidencia es mayor en pacientes hospitalizados. Se asocia a recuentos bajos de células $CD4^+$ y suele estar relacionada con procedimientos quirúrgicos, catéteres, IO, tumores subyacentes (incluidos el SK y el LPSNC) o medicaciones. No obstante, una vez realizada una corrección para eliminar la influencia de los factores de riesgo tradicionales de tromboembolia, el propio VIH incrementa el riesgo aproximadamente en un 25%. En general, el tratamiento de la trombosis en pacientes infectados por el VIH se debe llevar a cabo de acuerdo con las directrices estándar (cap. 38). Aun así, se han descrito interacciones entre determinados fármacos antirretrovirales y la warfarina en pacientes sometidos a TARC, que pueden estar relacionadas con la inhibición de CYP2C9. Además, el VIH puede incrementar específicamente el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina.

ORIENTACIONES FUTURAS

La epidemiología del cáncer y de los trastornos hematológicos en pacientes infectados por el VIH seguirá evolucionando debido a la utilización cada vez más extendida a nivel mundial del TARC, al progresivo envejecimiento de la población infectada por el VIH y a los cambios en la prevalencia de otros factores de riesgo asociados con el cáncer. Además de tratar el VIH, puede que surjan oportunidades de reducir el riesgo de algunos de los tumores asociados al VIH mediante la prevención o el tratamiento específico frente a los virus oncógenos asociados a los mismos. Las vacunas frente al VHB y el VPH pueden conllevar una reducción espectacular de la incidencia de tumores hepatocelulares, anogenitales y orofaríngeos. Existe un estudio en curso que aclarará qué papel desempeñan el cribado y el tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas anales de alto grado en la prevención del cáncer anal. Las estrategias preventivas son especialmente importantes en el caso del África subsahariana.

A lo largo de la última década, los tumores definitorios de sida han seguido siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, mientras que la frecuencia de los tumores no definitorios de sida y la de los que aparecen sin relación alguna con la infección por el VIH ha ido en aumento. Aunque el pronóstico de los pacientes infectados por el VIH con cáncer puede ser parecido al de los individuos no infectados, su tratamiento suele ser más complejo. De cara al futuro, se necesita comprender mejor la seguridad y tolerabilidad de determinados fármacos antitumorales e inmunoterapias en pacientes infectados por el VIH. Los tratamientos dirigidos para los subtipos menos frecuentes de linfomas y para el SK puede que mejoren el pronóstico y reduzcan la toxicidad. Existe una iniciativa del NCI para promover la participación de las personas infectadas por el VIH en ensayos clínicos financiados por el NCI siempre que sea posible. Para que los tratamientos de los tumores definitorios de sida en entornos con recursos limitados sigan progresando serán precisas mejoras en el diagnóstico, en la formación del personal sanitario y en las infraestructuras. Se necesitan urgentemente pautas de tratamiento baratas y preferiblemente de administración oral para los tipos de cáncer más frecuentes. La evaluación de los efectos del VIH sobre las células progenitoras hematopoyéticas constituye un área en la que se investiga activamente, especialmente en todo lo relacionado con el trasplante alogénico de células madre y otras terapias celulares,[17] que están siendo evaluadas en busca de una posible cura para la enfermedad por el VIH.[18]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*. 2007;21:1957-1963.

A2. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. *Blood*. 2005;106:1538-1543.

A3. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;115:3008-3016.

A4. Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, et al. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8. CD003256.

A5. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus–associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. 2010;116:3969-3977.

A6. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:150-157.

A7. Kuhn L, Wang C, Tsai WY, et al. Efficacy of human papillomavirus–based screen-and-treat for cervical cancer prevention among HIV-infected women. *AIDS*. 2010;24:2553-2561.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

394

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

JOSEPH R. BERGER Y AVINDRA NATH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las complicaciones neurológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden afectar a cualquier porción del neuroeje. Pueden dividirse, a grandes rasgos, en dos grupos amplios: las que son consecuencia de la infección por el VIH y las que son de naturaleza secundaria y se producen sobre todo como resultado de la inmunodepresión asociada (tabla 394-1). Respecto al primer grupo, algunos de estos trastornos, como la meningitis aguda por el VIH, son relativamente infrecuentes, mientras que otros, como los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (TNAV) y la neuropatía periférica asociada al VIH, son frecuentes. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

a cabo determinaciones relacionadas con el metabolismo férrico, como la de ferritina. Se debe considerar la posibilidad de déficit de vitamina B_{12} o de ácido fólico. Los pacientes infectados por el VIH presentan muchas veces una prueba de Coombs positiva que no siempre está asociada a hemólisis. También se debe considerar la posibilidad de infección por el VHSK, especialmente en pacientes con SK o que presenten riesgo frente a esta infección. Los pacientes en los que se detecte hemólisis han de ser evaluados para identificar agentes etiológicos, como medicamentos (p. ej., la dapsona en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) o trastornos linfoproliferativos. Se deben descartar las hemorragias ocultas (debidas, p. ej., a un SK o a un linfoma del tracto GI) mediante pruebas de detección de sangre oculta en heces y endoscopia GI, si procede. La anemia grave de etiología incierta requiere llevar a cabo una biopsia de médula ósea para descartar tumores, síndrome hemofagocítico e infecciones.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de los pacientes anémicos infectados por el VIH requiere administrar TARC, que puede por sí solo solucionar el problema. Otros tratamientos están encaminados a corregir las causas subyacentes. La administración de eritropoyetina recombinante no suele estar indicada.

Trastornos leucocíticos

Una de las características distintivas de la infección por el VIH es la disminución del número de linfocitos T de tipo $CD4^+$, que se produce cuando el VIH no está bajo control. Las células $CD8^+$ no suelen verse grandemente afectadas. La neutropenia es común en el sida. El riesgo de infecciones bacterianas está aumentado en pacientes con recuentos de células CD4 inferiores a 200 células/µl, no sometidos a TARC y con recuentos de neutrófilos totales inferiores a 1.000×10^6/l. No obstante, los pacientes con ascendencia africana pueden presentar neutropenia benigna de origen étnico asociada a un polimorfismo en el gen del antígeno Duffy *(DARC)*, un receptor de quimiocinas, que parece que no incrementa el riesgo de infección. Cuando un paciente presente neutropenia, se deben determinar la carga viral del VIH, la existencia de déficits nutricionales y el posible consumo de medicamentos hematotóxicos. La neutropenia suele mejorar con el TARC y la reconstitución inmunitaria. La neutropenia asociada al VIH y la de origen étnico se suelen poder corregir mediante la administración de filgrastim, lo que puede ser necesario en los casos en que se vayan a administrar tratamientos de quimioterapia.

Trombocitopenia

La trombocitopenia es frecuente en los pacientes en que el VIH no está bajo control, y puede deberse a la destrucción de plaquetas debido a la activación plaquetaria o a la existencia de trombocitopenia inmunitaria o, con menor frecuencia, de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Los pacientes con trombocitopenia inmunitaria deben ser evaluados para detectar las causas subyacentes. Se han descrito PTT con disminución de la actividad de ADAMTS13 y anticuerpos frente a ADAMTS13, así como microangiopatías trombóticas idiopáticas asociadas al VIH. En el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia en la infección por el VIH también hay que considerar la medicación, las IO, los tumores, la ECM-VHSK, la infección por el VHC, las hepatopatías, la coagulación intravascular diseminada y la trombocitopenia inducida por heparina.

La trombocitopenia asociada al VIH suele mejorar con el TARC, mientras que las debidas a otras causas pueden requerir tratamientos específicos. La trombocitopenia inmunitaria grave responde a los esteroides, al rituximab, a las inmunoglobulinas intravenosas y a la globulina anti-D. En general, se debe evitar la esplenectomía, debido al riesgo de infecciones en pacientes infectados por el VIH y esplenectomizados. La PTT con actividad reducida de ADAMTS13 suele responder al TARC y al intercambio de plasma.

Trombosis

La incidencia estimada de tromboembolia venosa en pacientes infectados por el VIH está comprendida entre 2,6 y 5,7 por 1.000 personas-años. La incidencia es mayor en pacientes hospitalizados. Se asocia a recuentos bajos de células $CD4^+$ y suele estar relacionada con procedimientos quirúrgicos, catéteres, IO, tumores subyacentes (incluidos el SK y el LPSNC) o medicaciones. No obstante, una vez realizada una corrección para eliminar la influencia de los factores de riesgo tradicionales de tromboembolia, el propio VIH incrementa el riesgo aproximadamente en un 25%. En general, el tratamiento de la trombosis en pacientes infectados por el VIH se debe llevar a cabo de acuerdo con las directrices estándar (cap. 38). Aun así, se han descrito interacciones entre determinados fármacos antirretrovirales y la warfarina en pacientes sometidos a TARC, que pueden estar relacionadas con la inhibición de CYP2C9. Además, el VIH puede incrementar específicamente el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina.

ORIENTACIONES FUTURAS

La epidemiología del cáncer y de los trastornos hematológicos en pacientes infectados por el VIH seguirá evolucionando debido a la utilización cada vez más extendida a nivel mundial del TARC, al progresivo envejecimiento de la población infectada por el VIH y a los cambios en la prevalencia de otros factores de riesgo asociados con el cáncer. Además de tratar el VIH, puede que surjan oportunidades de reducir el riesgo de algunos de los tumores asociados al VIH mediante la prevención o el tratamiento específico frente a los virus oncógenos asociados a los mismos. Las vacunas frente al VHB y el VPH pueden conllevar una reducción espectacular de la incidencia de tumores hepatocelulares, anogenitales y orofaríngeos. Existe un estudio en curso que aclarará qué papel desempeñan el cribado y el tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas anales de alto grado en la prevención del cáncer anal. Las estrategias preventivas son especialmente importantes en el caso del África subsahariana.

A lo largo de la última década, los tumores definitorios de sida han seguido siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, mientras que la frecuencia de los tumores no definitorios de sida y la de los que aparecen sin relación alguna con la infección por el VIH ha ido en aumento. Aunque el pronóstico de los pacientes infectados por el VIH con cáncer puede ser parecido al de los individuos no infectados, su tratamiento suele ser más complejo. De cara al futuro, se necesita comprender mejor la seguridad y tolerabilidad de determinados fármacos antitumorales e inmunoterapias en pacientes infectados por el VIH. Los tratamientos dirigidos para los subtipos menos frecuentes de linfomas y para el SK puede que mejoren el pronóstico y reduzcan la toxicidad. Existe una iniciativa del NCI para promover la participación de las personas infectadas por el VIH en ensayos clínicos financiados por el NCI siempre que sea posible. Para que los tratamientos de los tumores definitorios de sida en entornos con recursos limitados sigan progresando serán precisas mejoras en el diagnóstico, en la formación del personal sanitario y en las infraestructuras. Se necesitan urgentemente pautas de tratamiento baratas y preferiblemente de administración oral para los tipos de cáncer más frecuentes. La evaluación de los efectos del VIH sobre las células progenitoras hematopoyéticas constituye un área en la que se investiga activamente, especialmente en todo lo relacionado con el trasplante alogénico de células madre y otras terapias celulares,[17] que están siendo evaluadas en busca de una posible cura para la enfermedad por el VIH.[18]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*. 2007;21:1957-1963.

A2. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. *Blood*. 2005;106:1538-1543.

A3. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;115:3008-3016.

A4. Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, et al. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8. CD003256.

A5. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus–associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. 2010;116:3969-3977.

A6. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:150-157.

A7. Kuhn L, Wang C, Tsai WY, et al. Efficacy of human papillomavirus–based screen-and-treat for cervical cancer prevention among HIV-infected women. *AIDS*. 2010;24:2553-2561.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

394

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

JOSEPH R. BERGER Y AVINDRA NATH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las complicaciones neurológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden afectar a cualquier porción del neuroeje. Pueden dividirse, a grandes rasgos, en dos grupos amplios: las que son consecuencia de la infección por el VIH y las que son de naturaleza secundaria y se producen sobre todo como resultado de la inmunodepresión asociada (tabla 394-1). Respecto al primer grupo, algunos de estos trastornos, como la meningitis aguda por el VIH, son relativamente infrecuentes, mientras que otros, como los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (TNAV) y la neuropatía periférica asociada al VIH, son frecuentes. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 394-1 CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

DIRECTAS (ASOCIADAS AL VIH)	INDIRECTAS
Meningitis aguda	Infecciones oportunistas
Meningitis crónica	Neoplasias
Encefalopatía	Tóxicas/metabólicas
Mielopatía	Efectos de los fármacos
Neuropatía periférica	Enfermedad cerebrovascular
Miositis/miopatía	
Trastornos neurocognitivos	

meningitis por el VIH suele producirse en el momento de la seroconversión, pero otros trastornos, como los TNAV, la mielopatía por el VIH y la neuropatía periférica por el VIH, no suelen observarse hasta fases avanzadas de inmunodepresión.

Las complicaciones neurológicas más frecuentes que se producen como consecuencia secundaria del virus son las infecciones oportunistas, de las que las más habituales son la toxoplasmosis del sistema nervioso central (SNC) (cap. 349), la criptococosis (cap. 336), la tuberculosis (cap. 324), la encefalitis por citomegalovirus (cap. 376) y la infección por el virus JC, que produce la leucoencefalopatía multifocal progresiva (cap. 370), y la encefalitis o mielitis por el virus de la varicela-zóster (cap. 375). Sin embargo, también se producen muchas complicaciones no infecciosas. La incidencia del linfoma primario del SNC es notablemente elevada. A diferencia del linfoma primario del SNC no asociado al sida, en el que solo se puede recuperar el virus de Epstein-Barr en el 50% de los tumores (cap. 185), todos los linfomas primarios del SNC relacionados con el sida se han asociado con la infección por el virus de Epstein-Barr (cap. 393). Se ha observado una gran variedad de complicaciones tóxicas y metabólicas en los pacientes infectados por el VIH, como la encefalopatía de Wernicke y la deficiencia de vitamina B_{12}. Los fármacos, sobre todo los agentes antirretrovirales, también se han asociado con complicaciones neurológicas. Algunos análogos nucleosídicos (p. ej., los fármacos «d» didanosina [ddI], dideoxicitidina [ddC] y estavudina [d4T]; v. tabla 394-5) suelen asociarse con neuropatía periférica. Por último, una gran variedad de trastornos cerebrovasculares se han asociado a la infección por el VIH. El ictus isquémico trombótico en esta población se ha atribuido a una tendencia procoagulante aún no definida. Algunas infecciones vistas con mayor frecuencia en pacientes infectados con el VIH, como la sífilis, la tuberculosis y la criptococosis, pueden asociarse a ictus. Además, en ocasiones se han observado vasculitis del SNC en pacientes con infección por el VIH, ya sea por el propio virus o por una infección por el virus de la varicela-zóster asociada.

En los últimos años, se ha observado cada vez con mayor frecuencia que unas semanas o unos meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado, algunos pacientes se deterioran clínicamente incluso cuando hay una fuerte caída de la carga viral en plasma y recuperación del recuento de linfocitos $CD4^+$. En estos pacientes, la recuperación de la función inmunitaria puede ocasionar un síndrome inflamatorio denominado *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* (SIRI; cap. 395). Esto ocurre con mayor frecuencia cuando un paciente tiene una infección oportunista subyacente, en cuyo caso la inflamación se centra en el punto de la infección. En ocasiones, el SIRI puede ocurrir en el cerebro sin ninguna infección oportunista identificable y es atribuible a la restauración de una respuesta inmunitaria potente frente al propio VIH.

Pocos pacientes infectados por el VIH se salvarán de padecer una o más de estas complicaciones durante su vida.[1] Son responsables de una gran morbimortalidad. No es infrecuente que en un paciente coexista más de una afección neurológica, lo que suele ser una fuente de confusión, porque puede que una de las enfermedades se diagnostique y se trate de forma adecuada, pero el paciente siga deteriorándose. Además, también debe considerarse que cualquier anomalía observada puede ser consecuencia de una afección más común, como una radiculopatía secundaria a una hernia de disco, sin relación con la infección por el VIH. En los pacientes que no respondan al tratamiento adecuado para un trastorno demostrado, es esencial realizar una reevaluación clínica cuidadosa.

TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS ASOCIADOS AL VIH

DEFINICIÓN

La demencia por el VIH ha recibido muchas denominaciones, como encefalitis subaguda, encefalitis de células gigantes multinucleadas, complejo de demencia-sida y trastornos neurocognitivos asociados al VIH (TNAV).

Se ha descrito un espectro de deterioro cognitivo creciente en asociación con la infección por el VIH. La alteración neurocognitiva asintomática se ha descrito como una alteración adquirida en la función cognitiva que implica a dos capacidades cognitivas, con un rendimiento de al menos 1 desviación estándar (DE) por debajo de la media en las pruebas neurofisiológicas estandarizadas, pero sin alteración cognitiva en la función diaria. Los pacientes con trastorno neurocognitivo leve tienen un trastorno similar en las pruebas neurofisiológicas, pero muestran menos problemas en las funciones diarias. Aquellos con demencia por el VIH tienen una alteración marcada ($\geq$ 2 DE) en al menos dos esferas cognitivas en las pruebas neurofisiológicas y una interferencia marcada en las actividades del día a día debido a la alteración cognitiva. Por definición, el diagnóstico de TNAV requiere que no exista delirio ni otra etiología que explique el déficit.

EPIDEMIOLOGÍA

En la era previa al tratamiento antirretroviral, la demencia por el VIH era más frecuente. Los primeros estudios sugirieron que era evidente en más del 50% de los pacientes preterminales. En el Multicenter AIDS Cohort Study se encontró una incidencia del 4%, coincidente con el diagnóstico de sida, y la demencia se desarrolló en el 7% de los pacientes en un plazo de 1 año tras la aparición del sida, y en el 14% en un plazo de 2 años. En otros estudios se han encontrado tasas ligeramente superiores. Después de la introducción del tratamiento antirretroviral combinado en 1996, la incidencia de la demencia por el VIH disminuyó de forma sustancial, pero la prevalencia del trastorno aumentó; este hallazgo puede deberse a la prolongación de la supervivencia de los pacientes afectados.[2] Los estudios sugieren que la incidencia acumulada de los TNAV puede estar experimentando un ascenso para afectar hasta al 50% de los pacientes con infección por el VIH, aunque la mayoría de los pacientes tienen formas leves de alteración cognitiva.[3] Los factores de riesgo para TNAV son recuentos bajos de linfocitos $CD4^+$, anemia concurrente y antecedentes de abuso o adicción. La depresión también es una comorbilidad común. Los niños con una infección congénita o perinatal pueden mostrar un retraso del desarrollo. Los factores genéticos, como la *APOE4* y los polimorfismos en la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos (CCL-2, una quimiocina) y del receptor del factor de necrosis tumoral, se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de TNAV.

BIOPATOLOGÍA

El VIH entra en el encéfalo poco después de la infección inicial. Lo más probable es que el virus penetre en el encéfalo en el interior de células mononucleares infectadas, aunque es posible que también lo haga como virus libre. El VIH puede demostrarse en el encéfalo en un período tan precoz como 2 semanas después de la infección. La infección viral predomina en los macrófagos que invaden el encéfalo, las células de la microglía y las células gigantes multinucleadas, por lo general en las áreas perivasculares. El VIH también puede infectar los astrocitos, y los estudios sugieren que en pacientes con discapacidad cognitiva, del 16 al 19% de los astrocitos pueden estar infectados. El VIH puede permanecer latente durante períodos prolongados. La infección de otros tipos celulares es poco frecuente. Por tanto, el encéfalo puede ser un reservorio significativo para el VIH y una posible causa de aparición de cepas de virus resistentes. Se ha demostrado que algunas proteínas del virus (Tat y gp120) tienen un efecto negativo marcado sobre la función y la viabilidad neuronal, ya sea por un efecto tóxico directo sobre las neuronas o por estimulación de las células gliales, que a su vez producen metabolitos neurotóxicos (citocinas y quimiocinas) o inducen estrés oxidativo. De forma similar, las células inflamatorias perivasculares infectadas por el VIH producen una gran variedad de quimiocinas y citocinas que también tienen un efecto perjudicial similar. Por tanto, parece haber varios caminos paralelos (neurotoxicidad viral directa y toxicidad por metabolitos inflamatorios) que culminan en el desarrollo de TNAV.[4] El abuso de drogas, como opiáceos, cocaína y metanfetamina, puede estimular la replicación del VIH en las células gliales y sinergizar con las proteínas del VIH para provocar neurotoxicidad y activación de la célula glial.

En el estudio macroscópico, el encéfalo suele mostrar una atrofia cortical, ensanchamiento de los surcos y dilatación ventricular. El estudio histopatológico muestra células gigantes multinucleadas, nódulos microgliales, palidez de la sustancia blanca, astrocitosis e inflamación perivascular (fig. 394-1). La célula gigante multinucleada, constituida por un sincitio de macrófagos, se ha considerado como el rasgo patognomónico de la infección, pero no está presente de forma uniforme en los pacientes con TNAV. Los cambios patológicos son más prominentes en los ganglios basales, la corteza prefrontal y el hipocampo. Hasta en un 40% de los pacientes se observa una mielopatía vacuolar asociada, aunque es menos frecuente desde la introducción del tratamiento antirretroviral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Lo más frecuente es que los pacientes refieran una alteración de la memoria y de la función ejecutiva, así como dificultades de concentración y para la lectura. Suelen encontrar dificultades para recordar un pasaje que acaban de leer. Otros síntomas frecuentes son problemas de la marcha, depresión y temblores. Los pacientes pueden mostrar apatía y lentitud, o desarrollar un retraimiento social. Es frecuente que exista cefalea, fatiga y disfunción sexual. Los signos físicos más frecuentes son la lentitud psicomotora con bradifrenia y la disdiadococinesia, la hiperreflexia, la hipertonía, la expresión facial reducida, los signos de liberación frontal (hociqueo, signo glabelar, prensión involuntaria) y las anomalías de la motilidad ocular con anomalías del seguimiento lento. La demencia tiene las características de una demencia subcortical, lo que resulta concordante con la relativa carga de enfermedad que se observa en los ganglios basales dopaminérgicos. Se han propuesto herramientas de despistaje de los TNAV (tabla 394-2) y una batería de pruebas neuropsicológicas específicas (tabla 394-3). Se ha adoptado de forma generalizada la estadificación de la enfermedad a lo largo de un continuo (tabla 394-4).

booksmedicos.org

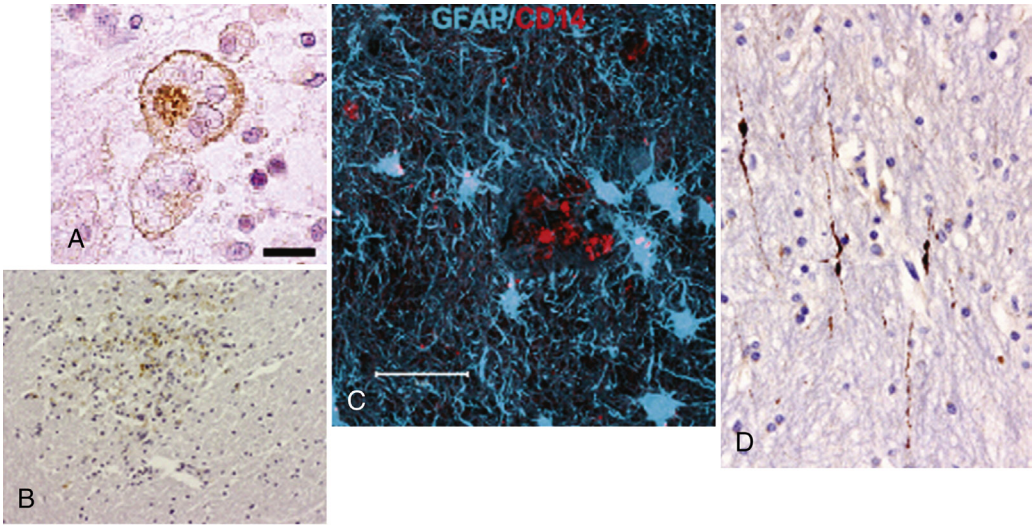

FIGURA 394-1. Histopatología de la demencia por el VIH. A. Célula gigante multinucleada inmunoteñida para el antígeno de VIH. **B.** Nódulo de microglía que muestra un conjunto de células inflamatorias. Las células infectadas por el VIH están inmunoteñidas para el antígeno de VIH y son marrones. **C.** Microfotografía confocal en la que se reconoce astrocitosis. Los astrocitos están teñidos de azul con anticuerpos para la proteína glial fibrilar ácida (GFAP). Los macrófagos están inmunoteñidos con anticuerpos para CD14 *(rojo)*. **D.** En las neuronas inmunoteñidas con anticuerpos para la proteína precursora del amiloide, la neuritis arrosariada sugiere una interrupción del flujo axónico. (**C,** por cortesía de Carlos Pardo, Johns Hopkins University, Baltimore, MD; **D,** por cortesía de Chris Zink, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.)

TABLA 394-2 CRIBADO DE ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS ASOCIADAS AL VIH

PUNTUACIÓN MÁXIMA	PUNTUACIÓN	
		REGISTRO DE MEMORIA
		Diga 4 palabras para recordar (perro, sombrero, verde, melocotón), 1 s para decir cada una. Pregunte al paciente por las 4 palabras después de haberlas dicho
4	( )	ATENCIÓN
		Movimiento ocular antisacádico: 20 órdenes _____ errores de 20 pruebas ≤ 3 errores = 4; 4 errores = 3; 5 errores = 2; 6 errores = 1; > 6 errores = 0
6	( )	VELOCIDAD PSICOMOTORA
		Pida al paciente que escriba el alfabeto en letras mayúsculas en horizontal a lo largo de un folio y registre el tiempo: _____ s ≤ 21 s = 6; 21,1-24 s = 5; 24,1-27 s = 4; 27,1-30 s = 3; 30,1-33 s = 2; 33,1-36 s = 1; > 36 s = 0
4	( )	RECUPERACIÓN DE MEMORIA
		Pregunte por las 4 palabras de la prueba de registro anterior. Adjudique un punto por cada respuesta correcta Ayude a recordar las palabras olvidadas con una pista «semántica»: animal (perro), prenda (sombrero), color (verde), fruta (melocotón). Dé medio punto por cada respuesta correcta tras la ayuda
2	( )	CONSTRUCCIÓN
		Copie el cubo; registre el tiempo: _____ s < 25 s = 2; 25-35 s = 1; 35 s = 0
PUNTUACIÓN TOTAL: _____/16		

Tomado de Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV dementia scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;8:273-278.

TABLA 394-3 PROPUESTA DE PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS PARA LA EVALUACIÓN DE TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS ASOCIADOS AL VIH

Control motor fino Prueba de destreza manual con tablero Percusión con los dedos
Resolución rápida de problemas de secuencia Prueba de trazo A y B Símbolos numéricos
Resolución de problemas visoespaciales Tarea de bloques
Espontaneidad Fluidez verbal
Memoria visual Reproducción visual

TABLA 394-4 ESCALA DEL MEMORIAL SLOAN-KETTERING PARA LOS TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS ASOCIADOS AL VIH

Estadio 0 (normal)	Función mental y motora normal
Estadio 0,5 (equívoco o subclínico)	Síntomas ausentes, mínimos o equívocos sin comprometer la capacidad de trabajo o de realizar actividades diarias
Estadio 1 (leve)	Capacidad para realizar todas las actividades del trabajo o de la vida diaria excepto las más exigentes
Estadio 2 (moderado)	Capacidad para realizar actividades básicas de autocuidado, pero no puede trabajar o mantener los aspectos más exigentes de la vida diaria
Estadio 3 (grave)	Gran incapacidad intelectual o discapacidad motora
Estadio 4 (terminal)	Casi vegetativo

Tomado de Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. *J Infect Dis.* 1988;158:1079-1083.

DIAGNÓSTICO

La tomografía computarizada craneal suele mostrar atrofia cerebral, pero los hallazgos pueden ser normales. La atrofia central suele ser más pronunciada que la atrofia cortical. En los niños, suele observarse la calcificación de los ganglios basales. En la resonancia magnética (RM) se encuentran hallazgos similares. En las imágenes potenciadas en T_2 se puede observar en pocos casos una hiperintensidad de los ganglios basales, que se puede resolver durante la administración de tratamiento antirretroviral. También es habitual detectar hiperintensidades de la sustancia blanca en las imágenes potenciadas en T_2 y en secuencias de inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) (fig. 394-2). Estas lesiones pueden ser discretas y focales o grandes y confluentes. Suelen tener una distribución simétrica y pueden confundirse con lesiones de leucoencefalopatía multifocal progresiva A diferencia de estas últimas, no suelen ser hipointensas en las secuencias potenciadas en T_1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 394-2. Resonancia magnética cerebral en una demencia por el VIH. La imagen FLAIR muestra áreas confluyentes de hiperintensidad adyacentes a los ventrículos.

TABLA 394-5 COCIENTE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO:PLASMA PARA LOS TRATAMIENTOS ANTIRRETROVIRALES

	COCIENTE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO:PLASMA
INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	
Zidovudina (AZT)	0,3-1,35
Estavudina (d4T)	0,16-0,97
Abacavir (ABC)	0,3-0,42
Didanosina (ddI)	0,16-0,19
Lamivudina (3TC)	0,11
Zalcitabina (ddC)	0,09-0,37
Emtricitabina	0,04
INHIBIDORES NUCLEÓTIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	
Tenofovir	< 0,05
INHIBIDORES DE FUSIÓN	
Enfuvirtida	ND
INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	
Nevirapina (NVP)	0,28-0,45
Delavirdina	0,02
Efavirenz	0,01
INHIBIDORES DE LA PROTEASA	
Indinavir	0,02-0,76
Saquinavir	< 0,05
Nelfinavir	< 0,05
Ritonavir	< 0,05
Amprenavir	< 0,05
Lopinavir	< 0,05
Atazanavir	0,0021-0,0226
Fosamprenavir	< 0,05

Adaptada de McArthur JC, Haughey N, Gartner S, et al. Human immunodeficiency virus–associated dementia: an evolving disease. *J Neurovirol.* 2003;9:205-221.

TRATAMIENTO

Tto

Se sigue dudando si es preciso que el tratamiento antirretroviral atraviese la barrera hematoencefálica para un mejor resultado neurocognitivo. Una mayor penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se asocia a una menor concentración de ARN del VIH en el LCR.[5] La prudencia determina que sería mejor utilizar un tratamiento antirretroviral (TAR) con una elevada penetración en el SNC, aunque deben considerarse otro factores (p. ej., la farmacocinética, unión a proteínas e IC_{95} del fármaco). Se ha demostrado que los pacientes con encefalopatía por el VIH presentan concentraciones cerebrales significativamente elevadas de ARN del VIH.[6] Los nuevos antagonistas de CCR5, maraviroc y vicriviroc, muestran una buena penetración en el LCR y pueden ser excepcionalmente apropiados para el tratamiento de los TNAV. En la tabla 394-5 se recoge una lista de TAR con sus respectivas proporciones LCR/plasma, lo que puede ofrecer una idea de la penetración en el SNC. Se han propuesto otras opciones terapéuticas para el tratamiento de TNAV, que se dirigen principalmente a la vía inflamatoria que se ha propuesto en la patogenia del trastorno. Hasta el momento, ninguna ha demostrado ser eficaz. El algoritmo de la figura 394-3 es una propuesta para el tratamiento de los

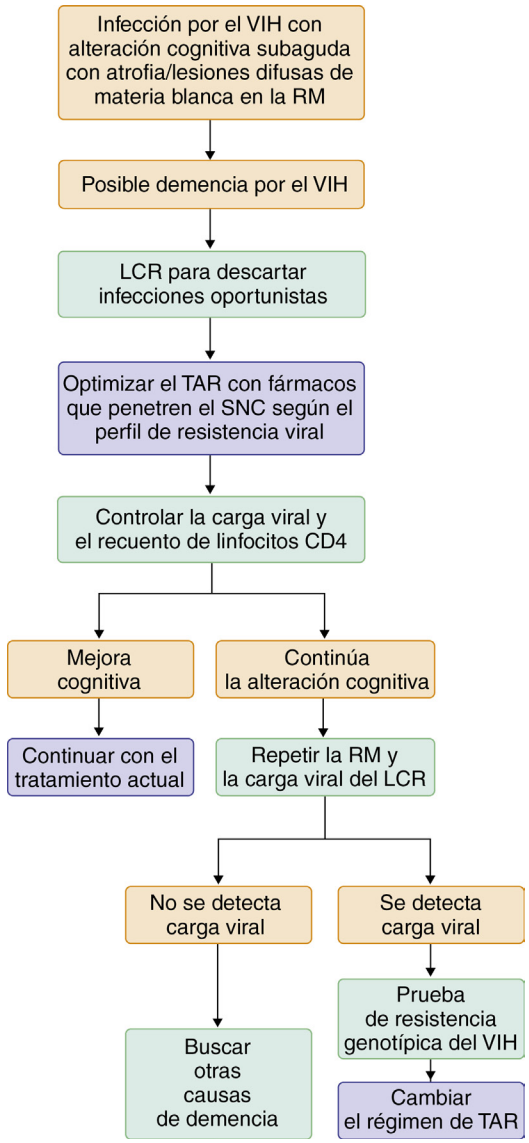

FIGURA 394-3. Algoritmo para el tratamiento de la demencia por el VIH. LCR = líquido cefalorraquídeo; SNC = sistema nervioso central; RM = resonancia magnética; TAR = tratamiento antirretroviral; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

TNAV. También es esencial prestar una especial atención a las comorbilidades del tratamiento. Es preciso considerar cuidadosamente qué anticonvulsionantes administrar, ya que son frecuentes las interacciones entre medicamentos debidas a la inducción de enzimas hepáticas o a las propiedades de fijación a la albúmina, y pueden verse alteradas las concentraciones de los fármacos utilizados para el TAR.

PRONÓSTICO

En la era previa al tratamiento antirretroviral, la esperanza de vida de los pacientes con demencia por el VIH era menor de 6 meses. La instauración de un tratamiento antirretroviral eficaz ha incrementado de un modo considerable dicha esperanza de vida y pueden encontrarse casos de recuperación parcial de los déficits neurocognitivos.

MIELOPATÍA POR EL VIH

En la infección por el VIH se puede encontrar un amplio espectro de mielopatías (tabla 394-6). El VIH causa una mielopatía específica, la vacuolar del VIH, que se encuentra en el 20-55% de las autopsias y está infradiagnosticada clínicamente. Se caracteriza por un inicio insidioso de debilidad de las piernas y de anomalías de la marcha que suelen aparecer durante la evolución de la infección avanzada por el VIH. Los síntomas sensitivos consisten en molestias difusas de las piernas y parestesias distales. Es frecuente que exista disfunción intestinal y vesical. La exploración física muestra una paraparesia espástica con hiperreflexia de las extremidades inferiores, una marcha espástica-atáxica y una alteración de la sensibilidad, con una afectación desproporcionada de la percepción vibratoria y de la posición. La pérdida sensitiva puede ser asimétrica, pero la presencia de un nivel sensitivo definido debería sugerir una causa alternativa de la mielopatía. La RM de la médula espinal suele ser normal, pero puede mostrar una atrofia medular o anomalías de señal hiperintensa en la médula en las imágenes potenciadas en T_2. El valor de la RM espinal radica en que excluye otras posibilidades diagnósticas, sobre todo las

booksmedicos.org

TABLA 394-6 ESPECTRO DE MIELOPATÍAS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

ASOCIADAS AL VIH
Mielopatía vacuolar
Mielitis aguda
Encefalomielitis recurrente
Mioclonía espinal
VIRALES
Citomegalovirus
HTLV-1 y HTLV-2
Virus de la varicela-zóster
Virus del sarampión
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
BACTERIANAS
Mycobacterium tuberculosis
Treponema pallidum
Pseudomonas cepacia
FÚNGICAS
Cryptococcus immitis
Aspergillus spp.
Nocardia
PARASITARIAS
Toxoplasma gondii
Esquistosomas
TUMORES
Linfoma primario del SNC
Linfoma metastásico del SNC
Otros tumores (p. ej., gliomas)
VASCULARES
Vasculitis necrosante
Coagulación intravascular diseminada
TÓXICAS/METABÓLICAS
Deficiencia de vitamina B_{12}
Lipomatosis epidural por inhibidor de proteasa

HTLV = virus linfótropo de células T humano; SNC = sistema nervioso central.

anomalías estructurales de la médula. Los potenciales evocados somatosensitivos suelen demostrar un retraso de la conducción. Aunque los hallazgos en el estudio macroscópico de la médula y la duramadre suelen ser normales, el estudio histopatológico suele mostrar una pérdida de mielina con degeneración espongiforme, conservación axónica, nódulos microgliales y células gigantes multinucleadas rodeando los cordones laterales y posteriores de la médula espinal. La patogenia de este trastorno sigue siendo un misterio. Las características clínicas y anatomopatológicas son sugestivas de deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 164), pero no se encuentran anomalías constantes de la concentración de vitamina B_{12} o sus metabolitos, y el tratamiento sustitutivo con cianocobalamina o *S*-metil-L-metionina no ha demostrado ser beneficioso. El tratamiento más eficaz parece ser el TAR asociado a la fisioterapia.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA POR EL VIH

Aunque se han descrito muchas neuropatías periféricas asociadas a la infección por el VIH, la que se observa con más frecuencia es una neuropatía periférica sensitivomotora simétrica que acaba por afectar a un 33% de las personas infectadas por el VIH. Esta neuropatía es más frecuente en la enfermedad avanzada. El paciente suele referir sensación de «pies ardientes». También se ha descrito la presencia de parestesias y entumecimiento distales, así como un dolor que puede ser debilitante. La percepción de la sensibilidad vibratoria, a los pinchazos y a la temperatura está disminuida y suele existir un signo de Romberg anómalo. El reflejo aquíleo está deprimido o ausente y suele observarse una debilidad leve de los dedos de los pies con una atrofia asociada de los músculos intrínsecos del pie. Los estudios de conducción nerviosa muestran una reducción de los potenciales de acción nerviosos sensitivos y de las velocidades de conducción. Las amplitudes de conducción nerviosa presentan una reducción desproporcionada respecto a la reducción de la velocidad de conducción. La electromiografía puede mostrar características compatibles con una desnervación aguda o crónica. La biopsia cutánea muestra una reducción de las fibras nerviosas cutáneas.

Con algunos de los fármacos antirretrovirales puede observarse una neuropatía indistinguible desde el punto de vista clínico, sobre todo con ddI, ddC y d4T. La neuropatía asociada a estos fármacos parece ser dependiente de la dosis. Otros fármacos usados en el tratamiento del sida o de sus complicaciones, como la hidroxiurea, la isoniacida, la vincristina y la talidomida, pueden producir una neuropatía periférica similar. La interrupción de estos fármacos debería producir una mejoría de las características neuropáticas; sin embargo, a lo largo de un período de varios meses se puede observar un fenómeno de deterioro *(coasting)*, en el que se produce un empeoramiento continuo de la neuropatía tras la interrupción del fármaco responsable.

Poco después de la seroconversión, puede observarse una neuropatía periférica desmielinizante idéntica al síndrome de Guillain-Barré o una polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica (cap. 420) si progresa durante un período de 3 semanas o más. La patogenia probable se atribuye a un proceso autoinmunitario, y estas neuropatías responden al tratamiento que suele usarse para tratar estas afecciones. En unos pocos casos, puede observarse una mononeuritis múltiple (cap. 420) con la infección por el VIH.

MIOPATÍA POR EL VIH

En la infección por el VIH se producen varias formas de miopatía y, al igual que otros trastornos neurológicos, pueden deberse al VIH o ser secundarias a otros procesos. Entre estos últimos se encuentran las miopatías asociadas a fármacos como la zidovudina y los hipolipidemiantes, las infecciones oportunistas, los infiltrados neoplásicos y las vasculopatías. La miopatía del VIH refleja los signos clínicos y de laboratorio de la polimiositis clásica (cap. 269). Se caracteriza por debilidad simétrica progresiva de las cinturas y de los músculos flexores del cuello. Hasta en el 50% de los pacientes afectados se observa fatiga, mialgias y emaciación. Las enzimas musculares (incluidas la creatina cinasa y la aldolasa) están elevadas y el electromiograma muestra potenciales de acción de la unidad motora cortos, breves y polifásicos. En la biopsia muscular se encuentra necrosis miofibrilar, fagocitosis, variación del tamaño de las fibras y regeneración-degeneración, típicamente con infiltrados inflamatorios en el endomisio. Esta miopatía es infrecuente, con una incidencia inferior al 1%, y se ha observado en cualquier estadio de la infección por el VIH. En todos los pacientes que toman un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) deberían medirse las concentraciones sanguíneas de lactato, debido a la asociación existente entre el síndrome de debilidad neuromuscular recientemente descrito en los pacientes que toman ITIAN. La contribución de la zidovudina a la patogenia de la miopatía asociada al VIH sigue siendo controvertida. Al igual que en la polimiositis no VIH, el tratamiento con corticoides es beneficioso y puede administrarse con unos efectos secundarios tolerables.

SIRI DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ASOCIADO AL VIH

Algunos individuos pueden desarrollar una encefalopatía subaguda tras el inicio del TAR. Entre los síntomas se encuentran las anomalías de las funciones neurocognitivas, las convulsiones y, finalmente, la pérdida de la conciencia y coma; si no se trata, este síndrome puede conducir a la muerte.[7] Entre los factores de riesgo se encuentran un recuento basal bajo de linfocitos CD4 (generalmente < 50 células/mm^3) o una disminución muy rápida de la carga viral tras el inicio del TAR. Aunque no se conoce bien cuál es el mecanismo exacto, se sabe que el síndrome está relacionado con la restauración inmunitaria (cap. 395) y la infiltración de células T citotóxicas CD8 en el cerebro. La RM puede poner de manifiesto hiperintensidades multifocales difusas en la sustancia blanca en secuencias FLAIR y en T_2, compatibles con edema. En el LCR se aprecia una leve linfocitosis. En algunos de estos pacientes, la carga viral del VIH en el LCR es mayor que en el plasma. Parece, por tanto, que la diana de la restauración inmunitaria podría ser el reservorio viral cerebral. También se ha descrito un segundo tipo de SIRI del SNC en el que la infección por el VIH se manifiesta en forma de encefalitis focal fulminante asociada a desmielinización. Esta entidad se asemeja a la variante de Marburg de la esclerosis múltiple. Se han descrito tratamientos exitosos con corticoesteroides para ambas variantes del SIRI (cap. 395), aunque no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico sobre esta cuestión.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

395

SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA EN EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

ROBERT COLEBUNDERS Y MARTYN A. FRENCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con tratamiento antirretroviral combinado resulta en la restauración de las respuestas inmunitarias patógeno-específicas y en la regresión o prevención de las infecciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 394-6 ESPECTRO DE MIELOPATÍAS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

ASOCIADAS AL VIH
Mielopatía vacuolar
Mielitis aguda
Encefalomielitis recurrente
Mioclonía espinal
VIRALES
Citomegalovirus
HTLV-1 y HTLV-2
Virus de la varicela-zóster
Virus del sarampión
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
BACTERIANAS
Mycobacterium tuberculosis
Treponema pallidum
Pseudomonas cepacia
FÚNGICAS
Cryptococcus immitis
Aspergillus spp.
Nocardia
PARASITARIAS
Toxoplasma gondii
Esquistosomas
TUMORES
Linfoma primario del SNC
Linfoma metastásico del SNC
Otros tumores (p. ej., gliomas)
VASCULARES
Vasculitis necrosante
Coagulación intravascular diseminada
TÓXICAS/METABÓLICAS
Deficiencia de vitamina B_{12}
Lipomatosis epidural por inhibidor de proteasa

HTLV = virus linfótropo de células T humano; SNC = sistema nervioso central.

anomalías estructurales de la médula. Los potenciales evocados somatosensitivos suelen demostrar un retraso de la conducción. Aunque los hallazgos en el estudio macroscópico de la médula y la duramadre suelen ser normales, el estudio histopatológico suele mostrar una pérdida de mielina con degeneración espongiforme, conservación axónica, nódulos microgliales y células gigantes multinucleadas rodeando los cordones laterales y posteriores de la médula espinal. La patogenia de este trastorno sigue siendo un misterio. Las características clínicas y anatomopatológicas son sugestivas de deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 164), pero no se encuentran anomalías constantes de la concentración de vitamina B_{12} o sus metabolitos, y el tratamiento sustitutivo con cianocobalamina o *S*-metil-L-metionina no ha demostrado ser beneficioso. El tratamiento más eficaz parece ser el TAR asociado a la fisioterapia.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA POR EL VIH

Aunque se han descrito muchas neuropatías periféricas asociadas a la infección por el VIH, la que se observa con más frecuencia es una neuropatía periférica sensitivomotora simétrica que acaba por afectar a un 33% de las personas infectadas por el VIH. Esta neuropatía es más frecuente en la enfermedad avanzada. El paciente suele referir sensación de «pies ardientes». También se ha descrito la presencia de parestesias y entumecimiento distales, así como un dolor que puede ser debilitante. La percepción de la sensibilidad vibratoria, a los pinchazos y a la temperatura está disminuida y suele existir un signo de Romberg anómalo. El reflejo aquíleo está deprimido o ausente y suele observarse una debilidad leve de los dedos de los pies con una atrofia asociada de los músculos intrínsecos del pie. Los estudios de conducción nerviosa muestran una reducción de los potenciales de acción nerviosos sensitivos y de las velocidades de conducción. Las amplitudes de conducción nerviosa presentan una reducción desproporcionada respecto a la reducción de la velocidad de conducción. La electromiografía puede mostrar características compatibles con una desnervación aguda o crónica. La biopsia cutánea muestra una reducción de las fibras nerviosas cutáneas.

Con algunos de los fármacos antirretrovirales puede observarse una neuropatía indistinguible desde el punto de vista clínico, sobre todo con ddI, ddC y d4T. La neuropatía asociada a estos fármacos parece ser dependiente de la dosis. Otros fármacos usados en el tratamiento del sida o de sus complicaciones, como la hidroxiurea, la isoniacida, la vincristina y la talidomida, pueden producir una neuropatía periférica similar. La interrupción de estos fármacos debería producir una mejoría de las características neuropáticas; sin embargo, a lo largo de un período de varios meses se puede observar un fenómeno de deterioro *(coasting)*, en el que se produce un empeoramiento continuo de la neuropatía tras la interrupción del fármaco responsable.

Poco después de la seroconversión, puede observarse una neuropatía periférica desmielinizante idéntica al síndrome de Guillain-Barré o una polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica (cap. 420) si progresa durante un período de 3 semanas o más. La patogenia probable se atribuye a un proceso autoinmunitario, y estas neuropatías responden al tratamiento que suele usarse para tratar estas afecciones. En unos pocos casos, puede observarse una mononeuritis múltiple (cap. 420) con la infección por el VIH.

MIOPATÍA POR EL VIH

En la infección por el VIH se producen varias formas de miopatía y, al igual que otros trastornos neurológicos, pueden deberse al VIH o ser secundarias a otros procesos. Entre estos últimos se encuentran las miopatías asociadas a fármacos como la zidovudina y los hipolipidemiantes, las infecciones oportunistas, los infiltrados neoplásicos y las vasculopatías. La miopatía del VIH refleja los signos clínicos y de laboratorio de la polimiositis clásica (cap. 269). Se caracteriza por debilidad simétrica progresiva de las cinturas y de los músculos flexores del cuello. Hasta en el 50% de los pacientes afectados se observa fatiga, mialgias y emaciación. Las enzimas musculares (incluidas la creatina cinasa y la aldolasa) están elevadas y el electromiograma muestra potenciales de acción de la unidad motora cortos, breves y polifásicos. En la biopsia muscular se encuentra necrosis miofibrilar, fagocitosis, variación del tamaño de las fibras y regeneración-degeneración, típicamente con infiltrados inflamatorios en el endomisio. Esta miopatía es infrecuente, con una incidencia inferior al 1%, y se ha observado en cualquier estadio de la infección por el VIH. En todos los pacientes que toman un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) deberían medirse las concentraciones sanguíneas de lactato, debido a la asociación existente entre el síndrome de debilidad neuromuscular recientemente descrito en los pacientes que toman ITIAN. La contribución de la zidovudina a la patogenia de la miopatía asociada al VIH sigue siendo controvertida. Al igual que en la polimiositis no VIH, el tratamiento con corticoides es beneficioso y puede administrarse con unos efectos secundarios tolerables.

SIRI DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ASOCIADO AL VIH

Algunos individuos pueden desarrollar una encefalopatía subaguda tras el inicio del TAR. Entre los síntomas se encuentran las anomalías de las funciones neurocognitivas, las convulsiones y, finalmente, la pérdida de la conciencia y coma; si no se trata, este síndrome puede conducir a la muerte.[7] Entre los factores de riesgo se encuentran un recuento basal bajo de linfocitos CD4 (generalmente < 50 células/mm^3) o una disminución muy rápida de la carga viral tras el inicio del TAR. Aunque no se conoce bien cuál es el mecanismo exacto, se sabe que el síndrome está relacionado con la restauración inmunitaria (cap. 395) y la infiltración de células T citotóxicas CD8 en el cerebro. La RM puede poner de manifiesto hiperintensidades multifocales difusas en la sustancia blanca en secuencias FLAIR y en T_2, compatibles con edema. En el LCR se aprecia una leve linfocitosis. En algunos de estos pacientes, la carga viral del VIH en el LCR es mayor que en el plasma. Parece, por tanto, que la diana de la restauración inmunitaria podría ser el reservorio viral cerebral. También se ha descrito un segundo tipo de SIRI del SNC en el que la infección por el VIH se manifiesta en forma de encefalitis focal fulminante asociada a desmielinización. Esta entidad se asemeja a la variante de Marburg de la esclerosis múltiple. Se han descrito tratamientos exitosos con corticoesteroides para ambas variantes del SIRI (cap. 395), aunque no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico sobre esta cuestión.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

395

SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA EN EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

ROBERT COLEBUNDERS Y MARTYN A. FRENCH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con tratamiento antirretroviral combinado resulta en la restauración de las respuestas inmunitarias patógeno-específicas y en la regresión o prevención de las infecciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 395-1 EJEMPLOS DE SÍNDROMES INFLAMATORIOS DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA

PATÓGENO	NOMENCLATURA	CARACTERÍSTICAS TÍPICAS DE LA ENFERMEDAD
Mycobacterium tuberculosis	SIRI-TB	Exacerbación paradójica de TB
Micobacterias no tuberculosas (MNTB)	Síndrome de reconstitución inmunitaria por MNTB	Fundamentalmente linfoadenitis, también enfermedad hepática y pulmonar
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	SIRI-BCG	Linfoadenitis necrosante regional
Mycobacterium leprae	SIRI asociado a lepra	Reacción de tipo 1 y lepra *borderline*
Cryptococcus neoformans	SIRI criptocócico	Fundamentalmente meningitis, también linfoadenitis
Pneumocystis jirovecii	SIRI-*Pneumocystis*	Exacerbación paradójica de neumonitis
Citomegalovirus (CMV)	Retinitis por CMV tras TAR o uveítis de restauración inmunitaria	Retinitis aguda tras inicio de TAR o uveítis
Poliomavirus JC	LMP inflamatoria	Leucoencefalopatía multifocal con características inflamatorias
Virus del herpes humano 8	SIRI-SK	Progresión rápida de lesiones existentes o aparición de lesiones nuevas
Virus hepatitis B o C	Casos de hepatotoxicidad por TAR	Repunte de hepatitis o elevación de enzimas hepáticas
Virus del herpes zóster		Fundamentalmente zóster monodermatoma o multidermatoma, ocasionalmente mielitis
Virus del *molluscum contagiosum*	*Molluscum contagiosum* inflamatorio	Lesiones de molusco inflamatorias
Malassezia spp.	Dermatitis seborreica inflamatoria	Dermatitis seborreica anormalmente inflamada

LMP = leucoencefalopatía multifocal progresiva; SIRI = síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria; SK = sarcoma de Kaposi; TAR = tratamiento antirretroviral; TB = tuberculosis.

oportunistas (IO) y los cánceres (cap. 389) en la mayoría de los individuos. Sin embargo, la restauración de la respuesta inmunitaria contra un patógeno puede ocasionar inmunopatología en las localizaciones donde se encuentra el patógeno. A este fenómeno se le ha denominado enfermedad por restauración inmunitaria para diferenciarlo de la enfermedad por inmunodeficiencia, pero comúnmente se conoce como síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) porque la presentación más frecuente es como una enfermedad inflamatoria.[1]

Cualquier patógeno que causa una infección debido a la inmunodeficiencia inducida por el VIH puede asociarse a SIRI tras el inicio del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, las características clínicas y la gravedad del SIRI asociado a cada patógeno varían enormemente (tabla 395-1). Por ejemplo, el SIRI asociado a *Mycobacterium tuberculosis*, criptococo o poliomavirus JC (VJC) se manifiesta de manera diferente a la IO causada por estos patógenos y la enfermedad que produce suele ser grave y a veces mortal. Por el contrario, el herpes zóster que se desarrolla con tratamiento antirretroviral es indistinguible del que se desarrolla antes del tratamiento, y tan solo el momento de inicio de los síntomas sugiere que sea resultado del SIRI.

El SIRI se desarrolla durante los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento antirretroviral fundamentalmente, pero también puede darse después. Existen dos patrones. El SIRI paradójico hace referencia al empeoramiento o las manifestaciones atípicas (o ambas) de una IO establecida tras el inicio del tratamiento antirretroviral. En la mayoría de los casos la infección había sido tratada antes de iniciar el tratamiento antirretroviral y la respuesta inmunitaria parece desarrollarse contra antígenos residuales. El SIRI por desenmascaramiento hace referencia a la enfermedad que acontece por primera vez, una vez iniciado el tratamiento antirretroviral, y se debe a la respuesta inmunitaria contra una infección subclínica por el agente oportunista.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia reportada de SIRI varía desde un 8% hasta más de un 40% según diferentes estudios. Hasta cierto punto, esta variación tan amplia refleja la ausencia de criterios diagnósticos universalmente establecidos. También refleja, probablemente, las diferencias en los factores de riesgo de las poblaciones estudiadas. El factor de riesgo más importante es el recuento de CD4 bajo al inicio del tratamiento antirretroviral y, en pacientes con SIRI paradójico, la infección diseminada y un intervalo corto de tiempo entre el tratamiento de la infección y el inicio del tratamiento antirretroviral.

BIOPATOLOGÍA

La información sobre la patogenia del SIRI se ha obtenido en su mayor parte de pacientes con enfermedad asociada a infección por micobacterias.[3] Tanto los estudios clínico-patológicos como los inmunológicos han mostrado una asociación con la respuesta inmunitaria celular de tipo Th1 contra antígenos de micobacterias, demostrada mediante la medida de respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada o mediante la frecuencia de células T específicas de antígeno circulantes que producen interferón γ (IFN-γ). No obstante, existen cada vez más datos que indican que las respuestas inmunitarias innatas propias de las células mieloides (monocitos, macrófagos y neutrófilos) y de sus mediadores también se encuentran implicadas en la inmunopatología, especialmente en el caso del SIRI tuberculoso (TB) paradójico. La inmunopatogenia del SIRI asociado a otros patógenos se conoce menos y parece variar dependiendo del patógeno que lo provoque. Por ejemplo, el SIRI asociado a infección por el VJC (leucoencefalopatía multifocal progresiva inflamatoria [LMP]) se caracteriza por infiltrados inflamatorios celulares, predominando las células T $CD8^+$, en las áreas afectadas del encéfalo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del SIRI difieren según el patógeno asociado y por ello se describen separadamente. Solo se describen aquellas enfermedades que son de importancia en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH.

Mycobacterium tuberculosis

M. tuberculosis es el patógeno más frecuentemente asociado a SIRI, con una incidencia estimada en el 7-43% de los pacientes infectados por el VIH tratados por TB. La mayoría de los SIRI por TB ocurren durante los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento antirretroviral. Los pacientes que desarrollan SIRI-TB paradójico típicamente han mejorado con el tratamiento de la TB antes de empezar con el tratamiento antirretroviral. Tras iniciar el tratamiento antirretroviral, aparecen signos radiológicos de TB recurrentes, empeoramiento de los ya presentes o manifestaciones nuevas. Las manifestaciones más frecuentes son la fiebre, la inflamación de adenopatías y el empeoramiento de los infiltrados pulmonares. La compresión traqueal por adenopatías intratorácicas o el derrame pleural masivo son causa de disnea grave. Se ha descrito insuficiencia respiratoria y dificultad respiratoria como resultado del empeoramiento de los infiltrados pulmonares. En un extenso estudio prospectivo de cohortes llevado a cabo en Mozambique en el que se incluyeron pacientes coinfectados por el VIH y *M. tuberculosis,* se observó una asociación independiente de otros factores entre la aparición de SIRI-TB en las primeras 12 semanas tras la instauración del TAR y la mortalidad de estos pacientes con VIH-TB en las 48 semanas siguientes al inicio del tratamiento.[3] En una serie prospectiva de casos en Sudáfrica, el SIRI-TB neurológico era el origen del 12% de los casos de SIRI-TB paradójico. La meningitis, los tuberculomas o ambos fueron las manifestaciones más frecuentes. Debe tenerse en cuenta el SIRI-TB como causa potencial de hepatitis, especialmente en pacientes con TB diseminada tratados con una combinación de anti-TB y antirretrovirales. La peritonitis secundaria a la perforación intestinal y la rotura esplénica son otras manifestaciones menos frecuentes. Los cultivos de micobacterias, en raras ocasiones, pueden ser positivos, especialmente en SIRI de instauración precoz y en casos de TB multirresistente. La histología muestra granulomas necrosantes.

Se han notificado elevadas tasas de TB durante el tratamiento antirretroviral, especialmente en los primeros meses del mismo, en regiones con recursos limitados. Este tipo de TB se ha denominado como asociada a tratamiento antirretroviral porque los mecanismos subyacentes muy probablemente son heterogéneos. La TB activa antes del inicio de antirretrovirales puede pasar desapercibida por la poca sensibilidad inherente de las pruebas diagnósticas de TB en estos pacientes y diagnosticarse después, durante el tratamiento. Como la recuperación inmunitaria inducida por el tratamiento antirretroviral es un proceso dependiente del tiempo y algunos pacientes no responden inmunológicamente, una proporción de casos puede desarrollar TB por inmunodeficiencia persistente. Otros pacientes pueden tener enfermedad subclínica al inicio del tratamiento antirretroviral, y se acelera la progresión a enfermedad sintomática por la restauración de la respuesta inmunitaria celular contra antígenos de *M. tuberculosis* con el tratamiento. En este último grupo de pacientes se encuentran casos muy floridos con manifestaciones inflamatorias propias del SIRI-TB.

Micobacterias no tuberculosas

Las manifestaciones atípicas de la enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en pacientes que habían comenzado tratamiento con zidovudina en monoterapia fueron los primeros signos de que el SIRI podía ser una complicación del tratamiento antirretroviral. El MAC y otras micobacterias no tuberculosas se han asociado al SIRI en un 3-4% de los pacientes que inician tratamiento antirretroviral con recuentos de linfocitos T $CD4^+$ inferiores a 100/μl. La enfermedad suele ser localizada, contrariamente a la enfermedad diseminada por micobacterias no tuberculosas de los pacientes con sida, y se presenta como fiebre, sudoración

booksmedicos.org

nocturna y linfoadenitis. La forma por desenmascaramiento es la más común. La linfoadenitis periférica puede ser supurativa y a veces originar fístulas cutáneas con supuración. La afectación abdominal cursa con dolor, generalmente asociado a linfoadenitis y ocasionalmente con masas peritoneales, hepatitis e inflamación esplénica (fig. 395-1). La afectación pulmonar y torácica cursa con tos asociada en ocasiones a dolor torácico. En la broncoscopia se pueden observar lesiones endobronquiales. La microscopia de material de biopsia o aspirados de tejidos afectados suele mostrar micobacterias, pero no son cultivables.

Los niños infectados por el VIH vacunados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) pueden desarrollar una linfoadenitis asociada a BCG que evoluciona a absceso al empezar el tratamiento antirretroviral de gran actividad (fig. 395-2).

El SIRI relacionado con la lepra se manifiesta como desenmascaramiento de una infección por *Mycobacterium leprae* subclínica, con estadio *borderline* y reacción de tipo I.

Criptococos

La proporción de pacientes con VIH y con tratamiento para criptococosis en los que se desarrolla SIRI criptocócico oscila entre el 8 y el 42%. La mayoría presenta una recaída de la meningitis criptocócica previamente tratada. También se han notificado reacciones inflamatorias a la infección meníngea quiescente durante las primeras semanas de tratamiento antirretroviral. El tiempo de inicio del SIRI va desde 4 días hasta 3 años tras la instauración del tratamiento antirretroviral. Las características del sistema nervioso central (SNC) del SIRI criptocócico son el criptococoma o el absceso intracraneal, los abscesos medulares, la hipertensión intracraneal recalcitrante, la inflamación del disco óptico, las lesiones de pares craneales, la disartria, la hemiparesia y la paraparesia. Las manifestaciones extracraneales del SIRI criptocócico son la linfoadenitis, la afección ocular, las lesiones supurativas de tejidos blandos y la enfermedad pulmonar de tipo cavitario o nodular.

Los recuentos de leucocitos iguales o inferiores a 25 células/μl y las concentraciones de proteínas iguales o menores de 50 mg/dl en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en el momento del diagnóstico de la meningitis criptocócica están asociados al desarrollo del SIRI. Por el contrario, en situaciones de SIRI paradójico asociado a infección criptocócica, el LCR puede presentar un aumento del número de leucocitos y una presión de apertura de más de 25 cmH_2O, aunque estas características se solapan de forma significativa con las observadas en pacientes con meningitis criptocócica recidivante no relacionada con SIRI. La utilidad de la determinación de los títulos de antígeno criptocócico en el suero y el LCR para predecir o diagnosticar el SIRI asociado a enfermedad criptocócica no está clara, pero el aislamiento de criptococos en cultivos de LCR llevados a cabo antes del inicio del TAR sí que predice el síndrome. Los cultivos de muestras de LCR u otros tejidos obtenidas durante el SIRI paradójico asociado a infección criptocócica pueden dar resultados negativos, aun cuando sea posible observar criptococos al microscopio.

Pneumocystis jirovecii

Los pacientes tratados de neumonía por *P. jirovecii* pueden sufrir inflamación pulmonar tras iniciar el tratamiento antirretroviral. Se caracteriza por fiebre, tos, disnea, dolor torácico e infiltrados alveolares parcheados en la radiografía simple (fig. 395-3). Algunos pacientes desarrollan neumonía.

Poliomavirus JC

La LMP cerebral acontece cuando la inmunidad celular no consigue controlar la infección por el VJC de los oligodendrocitos y los astrocitos. Se caracteriza por la escasez de células inflamatorias en las lesiones cerebrales. El tratamiento antirretroviral es el único eficaz, presumiblemente porque potencia la inmunidad celular contra los antígenos del VJC. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral también puede originar un empeoramiento paradójico de la LMP establecida o un desenmascaramiento de una infección subclínica por el VJC con la aparición de LMP por primera vez. Estas manifestaciones de LMP con frecuencia son atípicas, ya que los estudios de imagen cerebrales muestran cambios asociados a inflamación y las muestras de biopsia cerebral muestran infiltrados inflamatorios con predominio de células T $CD8^+$. Entre un 19 y un 23% de los casos de LMP en pacientes infectados por el VIH se deben a SIRI paradójico o por desenmascaramiento. La mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento antirretroviral hasta el inicio del SIRI es de 7 semanas y la mayoría de los casos se dan en los primeros 3 meses, ocasionalmente hasta 26 meses después de iniciar el TAR. No se han identificado factores predictivos de SIRI-LMP.

Virus del herpes humano 8

Un estudio prospectivo de sarcoma de Kaposi (SK) en pacientes de Mozambique que iniciaban tratamiento antirretroviral encontró que el SK-SIRI paradójico se desarrollaba en el 31% de los pacientes con SK pretratamiento y que el SK-SIRI de desenmascaramiento se desarrollaba en un 7% de los pacientes sin SK pretratamiento. Las manifestaciones clínicas fueron el aumento en el número de las lesiones cutáneas preexistentes que a veces presentan mayor nodularidad y ulceración, nuevas lesiones mucocutáneas y linfedema. Los factores de riesgo independientes de desarrollo de SIRI-SK fueron SK antes del tratamiento antirretroviral, ADN del VHH-8 detectable en plasma, hematocrito inferior a 30% y niveles de ARN VIH superiores a 5 $\log_{10}$ copias/ml.

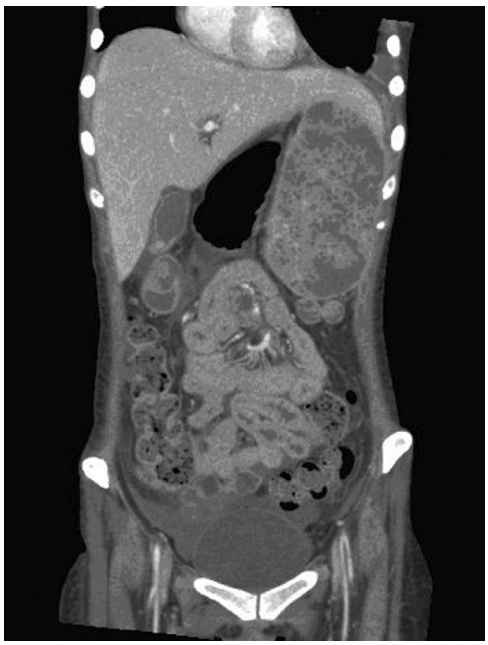

FIGURA 395-1. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado al complejo *Mycobacterium avium*, manifestado como inflamación necrosante del bazo y de los ganglios abdominales.

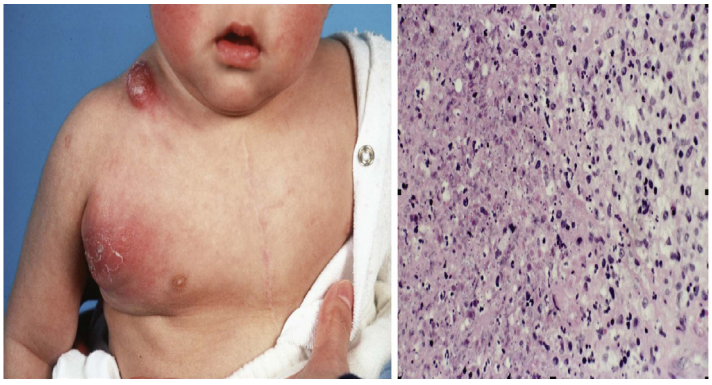

FIGURA 395-2. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a bacilo de Calmette-Guérin (BCG) tras tratamiento antirretroviral en un niño con VIH que recibió la vacunación con BCG poco tiempo después de nacer. La muestra de biopsia de la lesión más grande muestra inflamación granulomatosa necrosante.

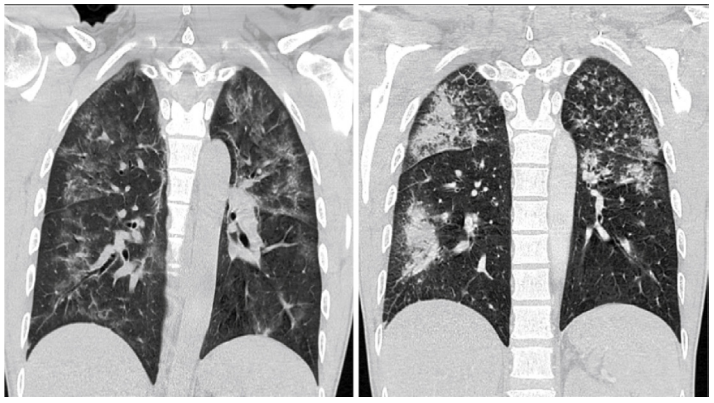

FIGURA 395-3. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a *Pneumocystis jirovecii*. *Izquierda,* antes del tratamiento de la infección por *P. jirovecii*. ***Derecha,*** después del tratamiento de la infección por *P. jirovecii* y del inicio del tratamiento antirretroviral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Algunos casos de SIRI-SK se resuelven sin tratamiento, pero la quimioterapia suele ser necesaria. El fármaco más usado ha sido la doxorubicina.

Citomegalovirus

La manifestación más frecuente de SIRI por citomegalovirus (CMV) es la enfermedad ocular. La retinitis se desarrolla durante las primeras semanas de tratamiento o como empeoramiento «paradójico» de la retinitis tratada o como nueva manifestación de la misma. La causa más frecuente de uveítis por recuperación inmunitaria (URI) es la infección previamente tratada por CMV, presumiblemente por la restauración de la inmunidad contra antígenos residuales de CMV en el ojo. El riesgo de desarrollo de URI asociada a CMV es mayor en pacientes con una proporción importante de retina afectada por el CMV. Puede desarrollarse hasta 21 meses tras el inicio del tratamiento antirretroviral y las manifestaciones clínicas varían en gravedad desde vitritis transitoria hasta uveítis persistente, papilitis, edema macular cistoide y membranas epirretinoides.

Virus de la hepatitis B y C

Hasta un 18% de los pacientes que inician tratamiento antirretroviral presentan hepatotoxicidad manifestada como elevación de las enzimas hepáticas. Se han identificado varias causas, pero los factores de riesgo más importantes son la infección concomitante por virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC). En estudios prospectivos llevados a cabo tras el inicio del TAR en los pacientes infectados por el VIH y coinfectados por el VHB, el VHC o ambos, se ha observado que entre el 22 y el 24% de los pacientes coinfectados por el VHB, el 13,5% de los pacientes coinfectados por el VHC y el 50% de los pacientes coinfectados por ambos virus experimentaron un «brote» de hepatitis. Los brotes de hepatitis B estuvieron asociados a incrementos de la concentración plasmática de varios mediadores inmunitarios, lo que sugiere que se trataba de manifestaciones hepáticas del SIRI. Los pacientes con brotes de hepatitis B presentaban concentraciones más elevadas de ADN del VHB en plasma y de alanina aminotransferasa en suero antes del inicio del TAR. Los episodios graves de hepatitis tras el inicio del TAR en los pacientes infectados por el VIH y coinfectados por el VHB o el VHC no son frecuentes, pero en algunas ocasiones pueden conducir a descompensación hepática y a la muerte.

Virus del herpes simple

Tras iniciar el tratamiento antirretroviral puede producirse una exacerbación de la enfermedad por el virus del herpes simple (VHS) mucocutánea. A veces, las lesiones se transforman en hemorrágicas y necróticas. Rara vez puede desenmascararse un infección encefálica por el VHS tras comenzar un TAR y manifestarse en forma de encefalitis.

DIAGNÓSTICO

No se dispone de pruebas inmunológicas de diagnóstico de SIRI para uso rutinario. En ausencia de pruebas diagnósticas, se puede establecer el SIRI con criterios diagnósticos de temporalidad, características clínicas y patología de la enfermedad, así como de la respuesta virológica al tratamiento antirretroviral.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del SIRI consiste en la continuación del tratamiento antirretroviral y la administración de tratamiento antimicrobiano si la infección que lo provoca está activa (generalmente en el SIRI por desenmascaramiento).[4] Solo se debe plantear la interrupción del tratamiento antirretroviral si peligra la vida del paciente y otras medidas han fallado. El tratamiento antiinflamatorio no se debe administrar de rutina salvo a pacientes muy graves en los que la inflamación pone en peligro su vida. Aunque se suelen emplear esteroides, su efectividad varía de un tipo de SIRI a otro. Así, un ensayo aleatorizado en Sudáfrica demostró que los esteroides (prednisona 1,5 mg/kg/día durante 2 semanas, luego 0,75 mg/kg/día durante 2 semanas) son seguros y eficaces en el SIRI-TB paradójico,[A1] En cambio, en un análisis de datos de casos previos de SIRI-LMP se sugería que el tratamiento con esteroides no era eficaz, aunque se indicó que tan solo el uso precoz de esteroides se mostraba eficaz. Hay evidencia anecdótica que sugiere que el tratamiento esteroideo puede ser eficaz en otros tipos de SIRI, pero hay riesgos potenciales al usar esteroides en pacientes infectados por el VIH muy inmunodeprimidos y solo debe considerarse una vez sopesados los riesgos y beneficios y basándose en la evidencia aportada por los ensayos clínicos. El tratamiento esteroideo de la enfermedad ocular por SIRI debe ser supervisado por un oftalmólogo.

PREVENCIÓN

Dado que un recuento bajo de células T CD4$^+$ es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de SIRI, iniciar el tratamiento antirretroviral con cifras por encima de 350/µl, como ya recomiendan algunas guías, podría prevenir muchos casos. Sin embargo, esto no es posible en pacientes que son vistos por primera vez con una IO o en pacientes de países en desarrollo. Por ello, se están investigando otras estrategias de prevención del SIRI paradójico.

Existen varias observaciones que indican que una carga elevada del agente patógeno es un factor de riesgo importante de SIRI, lo que incluye su asociación con la TB diseminada y resistente a fármacos, los tratamientos de corta duración frente a la TB o la meningitis criptocócica y el crecimiento de criptococos en los cultivos de LCR previos al inicio del TAR. Por tanto, es posible que posponer el inicio del TAR hasta que finalice el tratamiento de la IO sea beneficioso.[5,6] No obstante, esto puede incrementar el riesgo de que aparezcan nuevas IO o tumores. Los resultados del estudio A5164 del AIDS Clinical Trial Group proporcionan datos que avalan el inicio del TAR al mismo tiempo que el tratamiento antimicrobiano, especialmente en los pacientes con neumonía por *P. jirovecii.*[A2] Además, los resultados de tres estudios aleatorizados y controlados (SAPiT,[A3] CAMELIA[A4] y STRIDE[A5]) demuestran que en los pacientes infectados por el VIH con TB e inmunodepresión profunda los beneficios obtenidos iniciando el TAR durante las 2 primeras semanas del tratamiento antituberculoso podrían compensar el riesgo de SIRI y de otros efectos adversos. Sin embargo, en un ensayo clínico más reciente acerca de los efectos del momento de inicio del TAR sobre los resultados del tratamiento antituberculoso en los pacientes infectados por el VIH con recuentos de células CD4 iguales o superiores a 220 células/µl, se ha demostrado que en esta población el inicio del TAR se puede posponer hasta la finalización de los 6 meses de tratamiento frente a la TB.[A6] En contraste, se ha demostrado que comenzar el tratamiento antirretroviral al mismo tiempo que el tratamiento de la meningitis criptocócica reduce la supervivencia a largo plazo en comparación con el retraso del inicio del tratamiento antirretroviral hasta completar el tratamiento de la meningitis.[A7] Parece probable que el SIRI que afecta al SNC tiene más carga de morbimortalidad. Por ello, una estrategia común de tratamiento del SIRI no parece posible y la estrategia de cuándo comenzar el tratamiento antirretroviral habrá que establecerla para cada patógeno y teniendo en cuenta la afectación del SNC.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes que desarrollan SIRI es muy variable debido a las diferencias en la extensión de la infección, la inmunopatología causada por la respuesta inmunitaria restaurada y la localización. La mayoría de los casos de SIRI son autolimitados y el pronóstico generalmente es bueno. Sin embargo, se han notificado tasas de mortalidad de hasta un 66% en el caso del SIRI criptocócico. La tasa de mortalidad del SIRI-TB es más baja, pero causa muchas hospitalizaciones. La mortalidad y la tasa de hospitalización aumentan especialmente con el SIRI-TB o criptocócico que afecta al SNC. De hecho, la afectación del SNC por cualquier tipo de SIRI puede causar la muerte o una discapacidad permanente.[7-9] Por ejemplo, las tasas de mortalidad del SIRI-LMP paradójico alcanzan el 53% y del SIRI-LMP por desenmascaramiento el 31%. Los pacientes que sobreviven tienen secuelas neurológicas como hemiparesia o convulsiones. Los pacientes con linfoadenopatía por SIRI-TB o con meningitis por SIRI criptocócico en ocasiones sufren recaídas y pueden llegar a ser dependientes de esteroides.

Enfermedad autoinmunitaria y sarcoidosis

Los pacientes con VIH que reciben tratamiento antirretroviral tienen más susceptibilidad a algunas enfermedades autoinmunitarias, especialmente la enfermedad de Graves y la sarcoidosis. Aunque en ocasiones se consideran tipos de SIRI, parece que la inmunopatogenia es diferente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381-2390.

A2. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE*. 2009;4:e5575.

A3. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362:697-706.

A4. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-1481.

A5. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-1491.

A6. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:563-571.

A7. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370:2487-2498.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

396

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

ROBERT C. GRIGGS, RALPH F. JÓZEFOWICZ
Y MICHAEL J. AMINOFF

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La observación de muchos de los síntomas de las enfermedades del sistema nervioso forma parte del día a día de la mayoría de la población normal. Lapsus del habla, cefaleas, dolor de espalda y otros dolores, mareo, debilidad, parestesias, sacudidas musculares, movimientos, calambres y temblores aparecen todos ellos en personas absolutamente normales. Los cambios de humor con sentimientos de euforia y depresión, paranoia y ataques de ira son igualmente una parte del comportamiento de personas totalmente normales. El incremento rápido de la información acerca de las enfermedades neurológicas junto con el enorme interés de la población en todas las etapas de la vida sobre asuntos médicos han centrado la atención pública tanto en las enfermedades neurológicas habituales como en las raras.

La mayoría de los ancianos suelen preocuparse por si ellos mismos o sus cónyuges padecen o están desarrollando la enfermedad de Alzheimer o un ictus. El prácticamente omnipresente temblor del anciano rápidamente suscita la preocupación por una enfermedad de Parkinson. Bastantes pacientes más jóvenes están preocupados por la esclerosis múltiple o un tumor cerebral y algunas personas normales carecen de uno o más síntomas sugestivos de una enfermedad neurológica seria. Para la mayoría de estos y de otros diagnósticos habituales, los resultados de las pruebas de imagen y de otros estudios suelen ser normales cuando aparecen primero los síntomas; tales pruebas no deberían realizarse para tranquilizar al paciente o al médico. Es más, la amplia disponibilidad de pruebas neurodiagnósticas de imagen, electrofisiológicas, bioquímicas y genéticas ha llevado a la detección de «anomalías» en bastantes personas jóvenes y en la mayoría de las ancianas. Al evaluar los síntomas de un paciente es fundamental llegar a un diagnóstico clínico sin referencias a hallazgos de laboratorio neurodiagnósticos. Pacientes con trastornos como cefalea, ansiedad o depresión habitualmente no presentan alteraciones en los resultados de las pruebas complementarias. Las anomalías observadas en diversos estudios neurodiagnósticos con frecuencia son hallazgos fortuitos cuyo tratamiento puede estar justificado y ser necesario, pero que no mejora los síntomas del paciente. Las alteraciones detectadas fortuitamente que no se acompañan de síntomas o signos, como es el caso de la hipertensión, requieren una evaluación y tratamiento agresivos, aunque, en general, debe tenerse en cuenta el adagio de que es difícil mejorar a un paciente asintomático. Por tanto, en pacientes ancianos, pocos estudios de imagen o electrofisiológicos son interpretados como «normales», aunque, en ausencia de síntomas específicos compatibles con los hallazgos, el tratamiento e incluso evaluaciones adicionales deberían reflejar una estimación de la especificidad y sensibilidad de la prueba, así como la probabilidad de que el paciente requiera o se beneficie del tratamiento. Una buena regla de sentido común es no realizar (o referirse al resultado de) un procedimiento neurodiagnóstico sin un diagnóstico específico en mente o al menos un diagnóstico diferencial.

Es importante permitir a los pacientes que describan cualquiera de sus síntomas con sus propias palabras. A menudo son necesarias las preguntas directas para poder encuadrar completamente el problema, aunque frecuentemente el paciente no habituado a la terminología médica adopta términos y descripciones de síntomas y luego los transmite en entrevistas sucesivas. Siempre deberían utilizarse los términos del paciente al registrar los síntomas. Términos como *flojedad, debilidad, pesadez, calambres* y *cansancio* pueden significar dolor, debilidad o alteración de la sensibilidad en algunos pacientes.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

En el diagnóstico neurológico, la anamnesis generalmente indica la naturaleza de la enfermedad o el diagnóstico, mientras que la exploración neurológica la localiza y cuantifica su gravedad. En bastantes enfermedades, la anamnesis es la única vía que hay que explorar. Ejemplos de tales trastornos son las cefaleas, las crisis, los trastornos del desarrollo, los trastornos de la memoria y la enfermedad conductual. Al llegar a un diagnóstico, los siguientes puntos son útiles. Considérese la historia médica completa del paciente. Acontecimientos tempranos o procesos de larga evolución como un traumatismo craneal o medular, la pérdida de audición o visión unilateral, el pobre desenvolvimiento en las actividades deportivas, el mal rendimiento escolar, la escoliosis o las alteraciones óseas pasan desapercibidas fácilmente aunque pueden apuntar al proceso patológico subyacente.

Se debe considerar la evolución y duración de los síntomas. ¿Han sido progresivos los síntomas sin remisiones o se han producido mesetas o períodos de vuelta a la normalidad? Las masas cerebrales (tumor, subdural) tienden a seguir un curso progresivo aunque fluctuante; las crisis y la migraña, un curso episódico; y los ictus, un inicio abrupto, ictal, con empeoramiento durante 3-5 días, seguido de una recuperación parcial o completa.

¿Puede una enfermedad explicar todos los síntomas y signos? El clínico debería formular una opinión diagnóstica en términos anatómicos: ¿es sugestiva la anamnesis de un único foco (p. ej., ictus o tumor) o de afectación multifocal del sistema nervioso (p. ej., esclerosis múltiple) o es el proceso una enfermedad de un sistema (deficiencia de vitamina B_{12}, miopatía o polineuropatía)?

La anamnesis neurológica es el factor más importante del diagnóstico neurológico. Una anamnesis cuidadosa determina frecuentemente la causa y permite comenzar a localizar las lesiones, lo cual ayuda a establecer si la enfermedad es difusa o focal. Los síntomas de inicio agudo sugieren una causa vascular o una crisis; los síntomas de inicio subagudo, una masa como un tumor o un absceso; los síntomas de curso fluctuante con exacerbaciones y remisiones, una etiología desmielinizante, y los síntomas crónicos y progresivos, un trastorno degenerativo.

Frecuentemente la anamnesis es el único modo de diagnosticar enfermedades neurológicas que suelen presentar hallazgos normales o no focales a la exploración neurológica. En estas enfermedades se incluyen muchos trastornos epilépticos, narcolepsia, migrañas y la mayoría de síndromes de cefalea, diversas causas de mareos y la mayoría de los tipos de demencia. La anamnesis neurológica a menudo proporciona las primeras pistas de que un síntoma sea de origen psicógeno. Los puntos que hay que considerar cuando se obtenga una anamnesis neurológica son los siguientes:

- *Identificación cuidadosa del signo o síntoma guía o principal.* No solo es importante el signo o síntoma principal para aportar al facultativo la primera pista sobre el diagnóstico diferencial, sino también la razón por la que el paciente está buscando consejo médico y tratamiento. Si el signo o síntoma principal no es identificado y dirigido, puede soslayarse el diagnóstico apropiado y puede llevarse a cabo un plan de diagnóstico inapropiado. La elaboración de un diagnóstico que no incorpore el signo o síntoma principal se centra frecuentemente en un proceso coincidente irrelevante para el cuadro del paciente.
- *Escuchar cuidadosamente al paciente todo el tiempo que sea necesario.* Una buena regla de sentido común consiste en escuchar inicialmente al paciente durante al menos 5 min sin interrumpirle. Con frecuencia el paciente ofrece voluntariamente la información más importante al inicio de la anamnesis. Durante este tiempo, el explorador puede valorar también el estado mental, incluidos el habla, el lenguaje, el nivel de conocimientos y afectos, y observar en el paciente la presencia de una asimetría facial, alteraciones de la motilidad ocular y un incremento o pobreza de movimientos espontáneos como se observa en los trastornos del movimiento.
- *Apartar al paciente de discusiones sobre resultados de pruebas diagnósticas previas y de las opiniones de cuidadores previos.* Los resultados anómalos de las pruebas de laboratorio pueden ser secundarios al problema principal del paciente o simplemente pueden representar una variante de la normalidad.
- *Obtener una historia médica cuidadosa, la historia de medicación, la historia psiquiátrica, la historia familiar y la historia social y ocupacional.* Bastantes enfermedades neurológicas son complicaciones de trastornos médicos subyacentes o están debidas a efectos adversos de fármacos. Por ejemplo, el parkinsonismo es una complicación frecuente del uso de metoclopramida y de la mayoría de agentes neurolépticos. Una gran cantidad de trastornos neurológicos son hereditarios y una historia familiar positiva puede establecer el diagnóstico en bastantes ocasiones. La actividad laboral desempeña un papel principal en varias enfermedades neurológicas, como, por ejemplo, en el síndrome del túnel carpiano (en operarios de maquinaria y en personas que utilizan teclados) y en la neuropatía periférica (producida por exposición al plomo u otras toxinas).
- *Entrevistar a narradores sustitutos del paciente.* Puesto que los pacientes con demencia o alteración del estado mental generalmente son incapaces de aportar los detalles exactos de la anamnesis, puede ser necesario que un miembro de la familia aporte los detalles clave requeridos para elaborar un diagnóstico preciso. Esta situación es especialmente habitual en pacientes con demencia y determinadas lesiones hemisféricas derechas con agnosias diversas (falta de conciencia de la enfermedad) que puedan interferir en su capacidad para aportar una anamnesis convincente. Los narradores sustitutos también pueden aportar detalles históricos omitidos de pacientes con pérdida de conciencia episódica, como el síncope y la epilepsia.
- *Resumir la anamnesis al paciente.* Un resumen de la anamnesis es un modo muy eficaz de asegurar que todos los detalles se han cubierto adecuadamente para elaborar un diagnóstico provisional. El resumen también permite al facultativo rellenar lapsos de la historia que no se habían aclarado cuando se recogieron al principio. Además, el paciente o sustituto puede corregir cualquier información incorrecta de la historia en este momento.

booksmedicos.org

- *Finalizar preguntando qué piensa el paciente que está mal.* Esta pregunta permite al médico evaluar las preocupaciones del paciente y realizar una introspección sobre la situación. Algunos pacientes tienen en su mente un diagnóstico específico que les incita a buscar atención médica. La esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Alzheimer y los tumores cerebrales son enfermedades que el paciente a menudo sospecha que pueden ser la causa de sus síntomas neurológicos. Esta conversación también ayudará a orientar cómo comentar el pronóstico, especialmente en los pacientes con enfermedad neurológica avanzada.[1]

Retos diagnósticos

Dos situaciones frecuentes suponen unos retos especiales a las habilidades diagnósticas del médico.

Abusos físicos como una causa de síntomas neurológicos

Las lesiones traumáticas infligidas por unos miembros de la familia a otros son habitualmente difíciles de detectar en la anamnesis médica y la exploración. Los bebés maltratados físicamente, los niños sometidos a abusos, las mujeres maltratadas y los ancianos traumatizados a menudo son incapaces o no quieren referirse a ello como causa o coadyuvante de los síntomas. El único método para prevenir que se pase por alto esta causa frecuente de problemas comunes es la consideración sistemática de la posibilidad en cada paciente y ser consciente de los signos (con frecuencia sutiles) que sugieran un traumatismo físico: las equimosis o fracturas (a menudo atribuidas a una causa lógica), la negación de síntomas esperables, los fallos para acudir a las citas y la intensificación inexplicable de síntomas neurológicos (cefalea, mareo, acúfenos, fugas).

Alcoholismo y abuso de fármacos

Véanse los capítulos 33 y 34. Un huésped de enfermedades neurológicas puede ser el resultado de una ingesta intencional de toxinas (cap. 110). Los pacientes no aportan un informe preciso del uso de estas sustancias. Como consecuencia, los signos físicos y los resultados de las pruebas de laboratorio de despistaje que aporten indicios de alteraciones hepáticas relacionadas con drogas y otras anomalías metabólicas pueden apuntar a un problema principal subyacente.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS AGUDAS QUE REQUIEREN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INMEDIATOS

La mayoría de los diagnósticos neurológicos se obtienen mediante una anamnesis cuidadosa y exhaustiva y una exploración completa apropiada. Sin embargo, la evolución de la enfermedad y la disponibilidad de un tratamiento que salve la vida que sea efectivo solo si se administra a los pocos minutos de la primera evaluación del paciente, dictan una acción rápida en varias circunstancias específicas.[2] El coma (cap. 404), las crisis de repetición (cap. 403), el ictus agudo (caps. 407 y 408), la sospecha de meningitis y encefalitis (caps. 412 y 414), el traumatismo craneal y medular (cap. 399) y la compresión medular aguda se diagnostican mediante valoración clínica y de laboratorio, y el tratamiento urgente debe aplicarse tan pronto como se hayan estabilizado la ventilación y el estado cardíaco.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración neurológica siempre está diseñada según el contexto clínico del paciente. El abordaje de un paciente en la consulta ambulatoria es muy diferente del abordaje de un paciente con enfermedad grave.[3] Una exploración neurológica completa de un niño es muy diferente a la de un anciano, y la exploración de un paciente con síntomas específicos se centra sobre los hallazgos pertinentes a ese paciente. Por tanto, se indica una exploración más detallada de las funciones cognitivas en pacientes con trastornos de la memoria o del comportamiento y una exploración más detallada de la sensibilidad en pacientes con dolor, parestesias o debilidad.

Sin embargo, se indican rutinariamente bastantes pruebas de funciones neurológicas en todos los pacientes, ya que aportan una situación basal para exploraciones futuras y con frecuencia son útiles para detectar enfermedad neurológica no sospechada en personas aparentemente normales o en pacientes cuyos síntomas sugieran al principio enfermedad fuera del sistema nervioso. Es especialmente importante realizar todas las pruebas rutinarias en pacientes con alteraciones en una parcela de disfunción neurológica; de otro modo, es probable la localización errónea de una lesión o de un proceso patológico. Es esencial que el médico posea una vasta experiencia en la valoración rutinaria de personas normales con el fin de reconocer y cuantificar desviaciones de la normalidad.

Exploración general

Los síntomas y signos neurológicos específicos deberían dirigir rápidamente la atención a la valoración de hallazgos generales. Debería medirse el perímetro cefálico en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o medular (normalmente en adultos mide 55 ± 5 cm). La macrocefalia es en ocasiones una variante normal, frecuentemente hereditaria, aunque debería sugerir una anomalía cerebral o medular de larga evolución. Debería inspeccionarse la piel para descartar manchas café con leche, adenomas sebáceos, malformaciones vasculares, lipomas, neurofibromas y otras lesiones (cap. 417). Debería valorarse el rango de movimientos cervicales, realizarse la prueba de Lasègue y valorarse la curvatura vertebral (escoliosis). Está indicada en todos los adultos más mayores la auscultación carotídea por la presencia de soplos: la palpación carotídea raramente aporta información. En pacientes con síntomas vesicales, intestinales o en las extremidades inferiores se sugiere una exploración del tono y la capacidad de contracción voluntaria del esfínter anal. La limitación del rango de movimiento articular o la inflamación indolora de articulaciones es frecuentemente un signo de lesión neurológica no sospechada.

Exploración neurológica

Los diferentes aspectos de la exploración neurológica detallada son considerados en los síntomas específicos y las secciones de patología reseñadas más adelante. Deberían valorarse en todos los pacientes las cinco divisiones principales de la exploración. Durante la elaboración de una historia médica cuidadosa, el estado mental con frecuencia se valora adecuadamente: nivel de conciencia, orientación, memoria, función del lenguaje, afectos y juicio. Si cualquiera de estas funciones es anormal, se necesitan pruebas más detalladas. Entre las funciones de los pares craneales que deberían explorarse en todos los pacientes se incluyen agudeza visual (con y sin corrección), fondo del ojo, campos visuales, pupilas (tamaño y reactividad a la luz directa y reflejo consensual), motilidad ocular, movimientos mandibulares, faciales, linguales, palatales y cervicales, y audición.

La exploración del sistema motor (cap. 421) es esencial en todos los pacientes, pues una debilidad incipiente generalmente pasa inadvertida para el paciente. El tono muscular (flácido, espástico o rígido), el tamaño muscular (atrofia o hipertrofia) y la fuerza muscular pueden ser valorados con rapidez. La exploración de la fuerza muscular siempre debería valorar actividades funcionales específicas, incluida la capacidad para caminar de talones y de puntillas, sentarse desde la posición de decúbito supino, levantarse desde una posición inclinada de rodillas o desde una silla hundida, levantar los brazos por encima de la cabeza y apretar fuerte con el puño. Se valoran la marcha, la estación y la coordinación. Debería observarse al paciente para detectar temblor y otros movimientos anormales e inspeccionar los músculos para detectar fasciculaciones.

No es necesaria una exploración detallada de la sensibilidad (cap. 420) a menos que existan síntomas sensitivos. Sin embargo, debería valorarse la percepción vibratoria en los dedos de los pies y la percepción normal del dolor, la temperatura y el tacto superficial en las manos y los pies.

Los reflejos de estiramiento muscular y las respuestas plantares siempre deberían valorarse para comparar una asimetría derecha/izquierda y la disparidad entre reflejos proximales o distales o los reflejos en los brazos y las piernas. Deberían cuantificarse de 1 a 4 los reflejos bicipital, tricipital, estilorradial, rotuliano y aquíleo (4 = clono; 3 = exaltado; 2 = vivo; 1 = hipoactivo).

Paciente comatoso

La exploración rápida requerida en un paciente con una alteración del nivel de conciencia es muy diferente a la de un individuo alerta y consciente (cap. 404). Muchos aspectos de la exploración neurológica no pueden ser explorados: las funciones cognitivas, las sutilidades en la percepción sensitiva, las funciones motoras específicas, la coordinación, la marcha y la estación. Es más, es probable que los reflejos de estiramiento muscular fluctúen de un momento a otro, y son mucho menos importantes que en el paciente despierto las asimetrías menores. En su lugar, debería centrarse la atención en el examen del nivel de conciencia, el sistema respiratorio, la posición de los párpados y los movimientos oculares, las pupilas, los reflejos corneales, el fondo del ojo y las respuestas motoras. También deben valorarse rápidamente determinados elementos de la exploración general: indicios de traumatismo craneal o medular, fluctuación del cráneo a la percusión, rigidez de nuca (aunque no en pacientes con traumatismo craneal o cervical) e indicios de abusos físicos.

SIGNOS O SÍNTOMAS COMUNES DE POSIBLE CAUSA NEUROLÓGICA

Debilidad

Es un axioma que característicamente los pacientes tengan signos motores antes que síntomas motores y, de forma opuesta, síntomas sensitivos antes que signos sensitivos. Así, pacientes incluso con debilidad grave pueden no referir síntomas de debilidad. De algún modo paradójico, los pacientes que refieren «debilidad» a menudo no presentan signos confirmatorios en la exploración que documenten su presencia.

Cuando realmente la debilidad es un síntoma de una enfermedad neurológica, esta se debe con frecuencia a enfermedades de la unidad motora (caps. 419, 421 y 422) y generalmente es referida por el paciente en términos de pérdida de funciones específicas, como, por ejemplo, dificultades en tareas tales como subir escaleras, levantarse de una silla, alzar objetos sobre una estantería elevada o abrir tarros. Los síntomas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 396-1 ENFERMEDADES QUE SE ACOMPAÑAN HABITUALMENTE DE DEBILIDAD

Enfermedades de la unidad motora
Lesiones de la motoneurona superior (espasticidad)
Enfermedades de los ganglios basales (rigidez)
Condiciones médicas generales
Insuficiencia cardíaca
Insuficiencia respiratoria
Enfermedad renal, hepática y otras enfermedades metabólicas
Alcoholismo y otras enfermedades relacionadas con toxinas
Trastornos psiquiátricos y del comportamiento
Depresión
Simulación

también pueden reflejar las consecuencias de la debilidad, como caídas o tropiezos frecuentes. Tales síntomas pueden cuantificarse de forma remarcable. Un paciente con debilidad de la musculatura de la pierna, incluso si tiene caídas poco frecuentes (de una vez al mes, por ejemplo), casi invariablemente presenta una debilidad grave de los músculos extensores de la rodilla y puede mostrarse en la exploración como una claudicación en la extensión de la rodilla, una incapacidad para levantar la pierna de forma completa contra la gravedad y para bloquear la rodilla.

El síntoma de debilidad sin signos de debilidad en la exploración generalmente no es el resultado de una enfermedad neuromuscular, sino que puede ser un signo de una enfermedad neurológica que no afecte a la unidad motora o, con más frecuencia, un síntoma de enfermedad fuera del sistema nervioso en su conjunto (tabla 396-1).

Debilidad episódica e intermitente

La presencia de crisis de parálisis o debilidad grave en un paciente con una fuerza basal normal es un síntoma poco frecuente. Es típico de las parálisis periódicas y también puede observarse en las ataxias episódicas y en los trastornos miotónicos (cap. 421). Todos estos trastornos son canalopatías iónicas. Estas canalopatías (p. ej., la canalopatía del calcio de la parálisis periódica hipopotasémica) son trastornos poco comunes aunque tratables (cap. 421). La debilidad episódica también puede observarse en pacientes con trastornos de la unión neuromuscular como la miastenia grave y los síndromes miasténicos (cap. 422). De forma ocasional, los pacientes con narcolepsia refieren una parálisis intermitente como reflejo de una parálisis del sueño (cap. 405).

Fatiga

La fatiga, el cansancio y la falta de energía son incluso menos probables que la debilidad a la hora de reflejar una enfermedad neurológica definida. Con la excepción de trastornos de la unión neuromuscular como la miastenia grave, la fatiga es raramente un síntoma de enfermedad de la unidad motora. La fatiga puede ser un signo de una enfermedad de motoneurona superior (vías corticoespinales) y es un síntoma habitual de la esclerosis múltiple definida y de otras enfermedades multifocales del SNC. De forma similar, cualquier proceso que produzca una enfermedad bilateral del haz corticoespinal o una enfermedad extrapiramidal puede provocar fatiga. Algunos ejemplos son la enfermedad de motoneurona (cap. 419), la enfermedad de la médula espinal en la región de la columna cervical (cap. 400) y la enfermedad de Parkinson (cap. 409). Además, los trastornos que alteran el sueño (cap. 405) pueden incluir la fatiga como síntoma.

La fatiga, al igual que la debilidad, es mucho más frecuente un signo de enfermedad fuera del sistema nervioso central y periférico. La depresión y otras enfermedades psiquiátricas y de la conducta (cap. 397), así como las enfermedades médicas asociadas a síntomas de debilidad, son todas causas frecuentes de fatiga.

El síndrome de fatiga crónica y muchos casos de fibromialgia (cap. 274) tienen a la fatiga como un síntoma dominante y discapacitante. Estos trastornos se definen en parte por la ausencia de signos neurológicos compatibles y la falta de una enfermedad demostrable en el sistema nervioso.

Movimientos espontáneos

Los temblores musculares, las sacudidas, los calambres y los espasmos (cap. 410) son todos síntomas frecuentes. La causa de los movimientos espontáneos puede localizarse a cualquier nivel del sistema nervioso. En general, los movimientos que pueden producirse en todo el miembro o en más de un grupo muscular a la vez se deben a una enfermedad del SNC. Los movimientos confinados a un solo músculo se deben más probablemente a un trastorno de la unidad motora (incluidas las motoneuronas del tronco del encéfalo y de la médula espinal). Cuando los movimientos espontáneos de un músculo se asocian a un dolor grave, los pacientes utilizan con frecuencia el término *calambre*. Un calambre es un trastorno definido en términos médicos que refleja una contracción intensa de un grupo numeroso de unidades motoras. Los calambres de las piernas son en ocasiones un signo de una enfermedad de las células del asta anterior, de las raíces nerviosas o del nervio periférico. Sin embargo, los calambres son frecuentes en personas normales y especialmente habituales en pacientes más mayores, y generalmente son benignos. Cuando son graves, los calambres pueden provocar contracciones musculares de tal intensidad que se produce un daño muscular y pueden elevarse los niveles de enzimas musculares en la sangre (p. ej., creatina cinasa).

Las enfermedades musculares infrecuentes en las que un defecto enzimático interfiere en la utilización de sustratos utilizados como energía para el ejercicio (p. ej., enfermedad de McArdle) se asocian frecuentemente a contracturas musculares graves desencadenadas por el ejercicio. Estas contracturas son eléctricamente silentes en la electromiografía (EMG), al contrario que la actividad de unidad motora intensa que se observa en los calambres. Las contracturas no deben confundirse con una limitación del rango de movimiento articular resultante de una enfermedad articular de larga evolución o de debilidades de larga evolución, también conocidas como contracturas.

Las intensas contracciones musculares de la tetania son frecuentemente dolorosas. Aunque la tetania es habitualmente un reflejo de hipocalcemia (cap. 245), puede observarse ocasionalmente sin un trastorno electrolítico demostrable. La tetania se debe a una hiperexcitabilidad de los nervios periféricos. De forma similar, en el síndrome del tétanos producido por una toxina de clostridio (cap. 296) se producen contracciones musculares muy dolorosas por los nervios periféricos hiperexcitables que amenazan la supervivencia. Diversas enfermedades por tóxicos como el envenenamiento por estricnina y el envenenamiento por la araña «viuda negra» producen espasmos neurógenos similares.

Mialgia

El dolor muscular agudo en ausencia de contracciones musculares anómalas es un síntoma extremadamente común. Cuando aparecen estos dolores después de un ejercicio extenuante o en el contexto de una enfermedad viral aguda (p. ej., gripe), esto refleja probablemente daño muscular. En estos pacientes, el nivel de creatina cinasa sérica a menudo es elevado. Es poco habitual que este signo frecuente y en esencia normal de daño muscular esté asociado a una debilidad o a una enfermedad muscular en evolución demostrable. Las mialgias crónicas son un síntoma habitual, pero raramente están relacionadas con una enfermedad muscular concreta.

Pérdida de equilibrio

La inestabilidad en la marcha es un síntoma frecuente. Es una causa probable cuando se asocia a mareo o vértigo (cap. 428) o a una enfermedad laberíntica, del nervio vestibular, del tronco del encéfalo o del cerebelo. Cuando la inestabilidad y la pérdida de equilibrio no se asocian al mareo, especialmente si la inestabilidad parece ser desproporcionada con respecto a otros síntomas del paciente, es probable que exista un trastorno más amplio de la función sensitiva o motora.

Postura y marcha anómalas

La capacidad para la bipedestación y la marcha de un modo coordinado y sin esfuerzo requiere la integridad del sistema nervioso al completo.[4] Déficits relativamente sutiles localizados en una parte del sistema nervioso central o periférico producen alteraciones características (tabla 396-2).

Síntomas sensitivos

Los síntomas sensitivos pueden ser negativos o positivos. Los síntomas negativos representan una pérdida de sensibilidad, como, por ejemplo, una sensación de acorcha-miento. Por el contrario, los síntomas positivos consisten en fenómenos sensitivos que se producen sin la estimulación normal de los receptores y entre ellos se incluyen parestesias y disestesias. Las parestesias pueden incluir una sensación de hormigueo, reptante, de picor, compresión, firmeza, frío o calor y algunas veces se asocian a una sensación de pesadez. El término *disestesia* se utiliza correctamente para referirse a aquellas sensaciones anómalas, generalmente de hormigueo, dolorosas o incómodas, que se producen tras estímulos inocuos, mientras que la *alodinia* se refiere a la percepción dolorosa de un estímulo que normalmente no es doloroso. Algunos pacientes pueden tener dificultades para distinguir las parestesias y disestesias del dolor. La *hipoestesia* denota una pérdida o alteración de la sensibilidad, mientras que la *hipoalgesia* denota una pérdida de la sensibilidad al dolor. Por comparación, la *hiperestesia* y la *hiperalgesia* indican un umbral disminuido a los estímulos táctiles o dolorosos, como una sensibilidad aumentada ante tales estímulos.[5]

Utilizando un trozo de algodón, un alfiler de un solo uso y un diapasón se examinan las zonas del tronco y las extremidades con una sensibilidad anómala o ausente. Existen instrumentos especiales disponibles para cuantificar la función sensitiva, como, por ejemplo, el examen de la sensibilidad asistida por ordenador, que se basa en la detección de los umbrales para las sensaciones táctil, propioceptiva, vibratoria y térmica.

Generalmente, las alteraciones en la sensibilidad dolorosa y táctil pueden detectarse mediante la exploración clínica. Es importante localizar la distribución de cualquiera de estas pérdidas de sensibilidad con el fin de distinguir entre disfunción del nervio, de la raíz y central. De forma similar pueden detectarse mediante la

booksmedicos.org

TABLA 396-2 ALTERACIONES CARACTERÍSTICAS DE LA MARCHA

TRASTORNO ESPECÍFICO	LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	CARACTERÍSTICAS
Marcha espástica	Vías corticoespinales bilaterales dentro de la médula dorsal o cervical o en el encéfalo	Piernas rígidas, inversión de pies, marcha «en tijeras»
Marcha hemiparética	Sistema nervioso central unilateral, médula espinal o encéfalo	Circunducción de la extremidad afectada, extensión del pie, flexión del brazo
Ataxia sensitiva	Columnas posteriores de la médula espinal o nervio periférico	Amplia base, pasos elevados, signo de Romberg presente
Ataxia cerebelosa	Tronco del encéfalo o cerebelo	Pasos de base amplia, signo de Romberg ausente
Marcha parkinsoniana	Ganglios basales	Festinación, pasos pequeños
Marcha distónica	Ganglios basales; también vías corticoespinales	Posturas anómalas de los brazos, la cabeza, el cuello
Alteración de la marcha del anciano	Multifactorial: enfermedad hemisférica bilateral, enfermedad medular, propiocepción alterada, debilidad muscular	Postura encorvada, pasos de base amplia; con frecuencia retropulsión
Marcha equina	Debilidad muscular distal	Pasos altos *(steppage)*
Marcha anserina	Debilidad muscular proximal	Ambas extremidades inferiores en circunducción para permitir el bloqueo de las rodillas
Marcha antiálgica	No neurológica; refleja enfermedad articular, ósea o de tejidos blandos	Disminuye el dolor en la cadera, la columna, la pierna
Marcha histérica	Trastorno psiquiátrico o del comportamiento	Tambaleante de lado a lado, astasia-abasia, movimientos bizarros en el miembro superior y el tronco

exploración clínica anomalías en la propiocepción cuando los pacientes son incapaces de detectar en qué dirección se moviliza una articulación. En la pérdida de sensibilidad propioceptiva grave, los pacientes pueden presentar movimientos seudoatetoides al mantener las manos extendidas, ataxia sensitiva o temblor de acción o postural.

Los trastornos de los nervios periféricos habitualmente conducen a alteraciones sensitivas que dependen del grupo de fibras nerviosas afectadas (cap. 420). Algunas neuropatías son predominantemente neuropatías de fibra gruesa. Está alterada la apreciación del movimiento y de la posición y las parestesias son frecuentes. La exploración revela que las sensaciones vibratoria y posicional están alteradas y el movimiento es torpe y atáxico. La percepción del dolor y la temperatura se conservan relativamente. Los reflejos tendinosos se pierden en fases iniciales. En otras neuropatías las fibras finas las que están afectadas de forma selectiva. Es habitual el dolor espontáneo y puede tener características quemantes o lancinantes o ser sordo. La percepción del dolor y la temperatura se ven afectadas de forma desproporcionada en estas neuropatías y puede existir una disfunción autónoma. Entre los ejemplos de neuropatías de fibra fina se incluyen la diabetes (cap. 229) y el alcoholismo (cap. 33). La mayoría de las neuropatías sensitivas se caracterizan por una distribución distal del déficit sensitivo, mientras que las neuronopatías sensitivas se caracterizan por una pérdida sensorial que también puede afectar al tronco y la cara y tiende a ser especialmente grave. Los cambios sensitivos en una radiculopatía se distribuyen en un territorio de una raíz; en los síndromes de cola de caballo, los déficits sensitivos implican a múltiples raíces y pueden conducir a una anestesia en silla de montar y a una pérdida de la sensación normal asociada a la micción o a la defecación.

Las lesiones de las columnas posterolaterales de la médula, tal y como se producen en la esclerosis múltiple (cap. 411), la deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 416) y la espondilosis cervical (cap. 400), a menudo conducen a una sensación de compresión en la región afectada y a un signo de Lhermitte (parestesias que se irradian caudalmente a la espalda y los miembros inferiores tras la flexión del cuello). La exploración revela una alteración homolateral de la sensibilidad vibratoria y artrocinética, estando preservada la percepción del dolor y la temperatura. Por el contrario, las lesiones de la región anterolateral de la médula (como en la cordotomía) o las lesiones centrales que interrumpen las fibras que se cruzan para unirse a los tractos espinotalámicos (como en la siringomielia; cap. 417) conllevan una alteración en la percepción del dolor y la temperatura con una integridad relativa de la sensibilidad vibratoria, artrocinética y del tacto superficial. También pueden existir déficits motores, que ayudan a localizar la lesión. La disfunción de motoneurona superior (cap. 400) derivada de lesiones

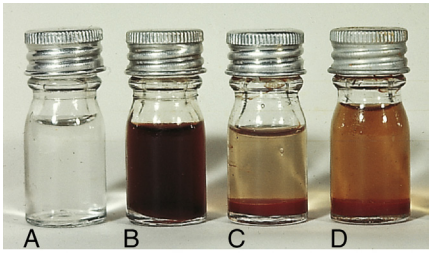

FIGURA 396-1. Examen del líquido cefalorraquídeo (LCR). A. LCR normal de aspecto cristalino. **B.** Sangre en el LCR; puede ser el resultado de una punción traumática (hemática) o de una hemorragia subaracnoidea. **C.** LCR centrifugado en una punción traumática. El sobrenadante es prácticamente claro. **D.** LCR de un paciente con una hemorragia subaracnoidea. Hay sangre en el fondo del tubo y el sobrenadante es amarillo (xantocrómico) como resultado de la fragmentación de los eritrocitos en el LCR antes de la punción lumbar. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003, con autorización.)

cervicales conduce a la tetraplejía, mientras que las lesiones más caudales provocan paraplejía; las lesiones por debajo del nivel de la primera vértebra lumbar pueden comprimir simplemente la cola de caballo y provocar déficits de motoneurona inferior derivados de una polirradiculopatía, así como una alteración de las funciones esfinteriana y sexual.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS EN NEUROLOGÍA

Punción lumbar

La toma de una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de una punción lumbar es fundamental para el diagnóstico preciso de las infecciones y carcinomatosis meníngeas (fig. 396-1). La ecografía puede reducir el riesgo de una punción lumbar fallida o traumática.[A1] El análisis del LCR también es útil en la evaluación de pacientes con enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico y en la hemorragia intracraneal, especialmente cuando los estudios de imagen no son concluyentes.

La fórmula del LCR a menudo aporta datos importantes sobre el proceso patológico implicado (tabla 396-3). Se observa un recuento leucocítico elevado en las infecciones y en otras enfermedades inflamatorias, así como en la carcinomatosis. El recuento diferencial leucocítico puede apuntar hacia un patógeno específico: la leucocitosis polimorfonuclear sugiere un proceso bacteriano, mientras que las células mononucleares sugieren una causa viral, fúngica o inmunológica. La concentración de glucosa en el LCR se reduce de forma característica en infecciones bacterianas y fúngicas, así como en ciertas infecciones virales (p. ej., el virus de la parotiditis) y en la sarcoidosis. La concentración de proteínas en el LCR se eleva en diversas enfermedades, incluidas la mayoría de las infecciones y las neuropatías desmielinizantes.

Entre las pruebas especializadas que pueden realizarse en el LCR se incluyen las bandas oligoclonales, un patrón patológico de bandas en la electroforesis del LCR que se observa hasta en el 90% de los pacientes con esclerosis múltiple. Las bandas, que representan inmunoglobulinas monoclonales que se sintetizan localmente dentro del SNC, no son específicas de la esclerosis múltiple y pueden observarse en otras condiciones inflamatorias y no inflamatorias, incluido el lupus eritematoso sistémico, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el ictus.

La reacción en cadena de la polimerasa en el LCR es una prueba rápida, sensible y específica para el diagnóstico de la encefalitis por herpes simple (cap. 414) que ha reemplazado a la biopsia cerebral como procedimiento diagnóstico de elección. El VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) en LCR es una prueba específica aunque poco sensible para la neurosífilis (cap. 319).

No debería realizarse una punción lumbar en pacientes con una hidrocefalia obstructiva no comunicante o con una masa focal del SNC que provoque un aumento de la presión intracraneal, pues la reducción aguda de la presión del LCR puede producir una herniación cerebral o cerebelosa. La punción lumbar puede realizarse con seguridad en pacientes con hidrocefalia comunicante, así como en la hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral), e incluso puede ser un tratamiento eficaz en pacientes seleccionados que sufran este trastorno.

Electroencefalografía

La electroencefalografía es el registro y medición de los potenciales eléctricos en el cuero cabelludo para la evaluación del funcionamiento cerebral basal y la actividad eléctrica cerebral paroxística sugestiva de un trastorno epiléptico.

La electroencefalografía se realiza mediante la fijación de 20 electrodos sobre el cuero cabelludo en unas localizaciones predeterminadas basadas en un sistema internacional que utiliza unos porcentajes estandarizados del perímetro cefálico,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 396-3 FÓRMULAS CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

	TURBIDEZ Y COLOR	PRESIÓN DE APERTURA	RECUENTO DE LEUCOCITOS	RECUENTO DIFERENCIAL CELULAR	RECUENTO DE ERITROCITOS	PROTEÍNAS	GLUCOSA
Normal	Claro, incoloro	70-180 mmH_2O	0-5 células/µl	Mononucleares	0	< 60 mg/dl	> $^2/_3$ sérica
Meningitis bacteriana	Turbio, pajizo	↑	↑↑	PMN	0	↑↑	↓
Meningitis viral	Claro o turbio, incoloro	↑	↑	Linfocitos	0	↑	Normal
Meningitis fúngica y tuberculosa	Turbio, pajizo	↑	↑	Linfocitos	0	↑↑	↓↓
Encefalitis viral	Claro o turbio, pajizo	De normal a ↑	↑	Linfocitos	0 (↑ en herpes)	De normal a ↑	Normal
Hemorragia subaracnoidea	Turbio, rosado	↑	↑	PMN y linfocitos	↑↑	↑	Normal (precozmente); ↓ (tardíamente)
Síndrome de Guillain-Barré	Claro, amarillo	De normal a ↑	0-5 células/µl	Mononucleares	0	↑	Normal

PMN = leucocitos polimorfonucleares.

el «sistema 10-20». Cada electrodo se etiqueta con una letra y un número; la letra identifica a la región del cráneo (Fp = frontopolar; F = frontal; P = parietal; C = central; T = temporal; O = occipital) y el número, la localización específica; los números impares representan el lado izquierdo, los números pares representan el lado derecho y cero representa los situados en la línea media. Después, estos electrodos se conectan en diversas combinaciones de parejas para generar diferencias del potencial de voltaje, y los potenciales se muestran en la pantalla de un ordenador.

Con el fin de representar la distribución espacial del campo eléctrico cambiante de un electroencefalograma (EEG) se utiliza una disposición ordenada de las parejas de electrodos, y cada disposición específica se conoce como un montaje. Generalmente, los montajes son de dos tipos: referencial, en el que cada electrodo está conectado a un electrodo de referencia único, como la oreja, y bipolar, en el que los electrodos se conectan secuencialmente uno a otro para formar una cadena. En general, un EEG estándar registra alrededor de 30 min de actividad cerebral, tanto en estado de vigilia como en las dos primeras fases del sueño. Se utilizan varios procedimientos de activación durante el registro de un EEG, incluidas la hiperventilación y la estimulación luminosa. Estos procedimientos de activación pueden desencadenar crisis en algunos pacientes con trastornos epilépticos, por lo que se incrementa la sensibilidad de la prueba.

Las amplitudes de los potenciales eléctricos en el cuero cabelludo son bajas, con un promedio de 30 a 100 µV. Estas representan una suma de los potenciales excitatorios e inhibitorios postsinápticos que son generados en gran medida por las células piramidales de la capa 4 de la corteza cerebral. Los potenciales de acción son de una duración demasiado breve como para tener efecto sobre el EEG.

El EEG se analiza respecto a la simetría entre cada hemisferio, la frecuencia y amplitud de las ondas y la presencia de puntas (20 a 70 ms) y ondas agudas (70 a 200 ms), las cuales pueden indicar un foco epileptógeno. Las frecuencias electroencefalográficas se dividen en cuatro categorías: delta (δ; < 4 Hz), theta (θ; 4-7 Hz), alfa (α; 8-13 Hz) y beta (β; > 13 Hz).

El EEG normal en vigilia (fig. 396-2A) de un paciente con los ojos cerrados contiene ritmos de frecuencia α en las derivaciones occipitales y frecuencia β en las derivaciones frontales. El sueño normal produce un enlentecimiento generalizado de las frecuencias electroencefalográficas y un aumento de la amplitud en cada fase del sueño, por lo que el sueño en fase N3 contiene más del 50% de ritmos δ de gran amplitud. Las alteraciones del EEG son de dos tipos: anomalías en el ritmo de base y alteraciones de naturaleza paroxística (tabla 396-4).[6]

La mayor utilidad del EEG es para el diagnóstico y clasificación de un trastorno epiléptico (fig. 396-2B).[7] Los EEG no son altamente sensibles ni completamente específicos para el diagnóstico de crisis. Dado que las crisis son fenómenos de naturaleza paroxística, no es infrecuente que un EEG sea normal (o solo esté mínimamente alterado) en un paciente con epilepsia si el registro se realiza durante una fase interictal (el período entre crisis). Solo alrededor del 50% de los pacientes con crisis muestran actividad epileptiforme en el primer EEG. La repetición del EEG con maniobras de provocación, como la privación de sueño, puede incrementar este porcentaje hasta el 90%. Por el contrario, alrededor del 1% de los adultos y el 3,5% de los niños neurológicamente normales y que nunca han tenido una crisis presentan actividad epileptiforme en el EEG.

El EEG puede aportar pistas para el diagnóstico de ciertas enfermedades neurológicas, como las encefalitis virales, las enfermedades por priones y algunos tipos de coma. En cada una de estas situaciones, el EEG puede adoptar patrones específicos que sugieren un diagnóstico neurológico concreto. En la encefalitis por herpes simple con frecuencia aparecen descargas epileptiformes periódicas lateralizadas que surgen de los lóbulos temporales. Las ondas trifásicas lentas son habituales en la encefalopatía hepática (fig. 396-2C), aunque se trata de un signo inespecífico. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se caracteriza por la presencia de ondas agudas de repetición, bilaterales y sincrónicas. El EEG también es útil para evaluar a los pacientes en coma, para confirmar la muerte cerebral cuando no se puede hacer un test de apnea debido a inestabilidad hemodinámica y para la determinación de las fases del sueño en la polisomnografía.

Antes, el EEG se utilizaba con frecuencia para localizar lesiones neurológicas como ictus, tumores cerebrales o abscesos. Con el advenimiento de la neuroimagen, el EEG ya casi no se emplea para estos propósitos en los países desarrollados.

Estudios de conducción nerviosa

Un estudio de conducción nerviosa (ECN) es el registro y medida de los potenciales de acción compuestos del nervio y el músculo obtenidos como respuesta a un estímulo eléctrico.

Para realizar un ECN se coloca un electrodo de superficie (activo) de registro sobre el vientre de un músculo distal inervado por el nervio en cuestión. Se coloca un electrodo de referencia distalmente sobre el tendón. El nervio es entonces estimulado de forma supramáxima a una distancia predeterminada proximal al electrodo activo y se registra el potencial de acción muscular compuesto (PAMC) resultante. La latencia distal, la amplitud y la duración del potencial evocado se miden directamente y se calcula la velocidad de conducción mediante las latencias de los potenciales evocados con estimulación en dos puntos distintos; la distancia entre los dos puntos (distancia de conducción) se divide entre las latencias correspondientes (tiempo de conducción) que deriva en un cálculo de la velocidad (velocidad de conducción = distancia ÷ tiempo).

Para realizar un ECN sensitivo, el electrodo activo de registro se coloca sobre la porción de la piel inervada por el nervio en cuestión, y se registra un potencial de acción nervioso sensitivo tras la estimulación eléctrica del nervio, similar al registrado en un ECN motor. Las anomalías en un ECN consisten en amplitudes reducidas, latencias distales aumentadas, bloqueo de conducción y velocidades de conducción disminuidas (tabla 396-5).

Un ECN es útil para documentar la existencia de una neuropatía, cuantificar su gravedad y definir su distribución (si es distal, proximal o difusa). Además, un ECN puede aportar información sobre la modalidad implicada (motora frente a sensitiva) y puede sugerir si la lesión es axónica o desmielinizante. Un ECN también es útil en el diagnóstico de mononeuropatías compresivas, como el síndrome del túnel carpiano, la parálisis cubital, la parálisis del nervio peroneo y el síndrome del túnel tarsiano.

Onda F y reflejo H

La onda F y el reflejo H son formas de comprobar las características de la conducción en partes proximales del nervio, incluidas las raíces nerviosas. La onda F es un PAMC tardío evocado intermitentemente desde un músculo mediante un estímulo eléctrico supramáximo en el nervio, y se debe a la activación antidrómica (descarga retrógrada) de las motoneuronas α. Las ondas F pueden obtenerse prácticamente de todos los nervios motores distales. El reflejo H es un PAMC tardío que se evoca de forma regular desde un músculo mediante un estímulo submáximo en un nervio, y se debe a la estimulación de las fibras aferentes Ia (un reflejo medular). El reflejo H puede obtenerse de forma rutinaria de los músculos de la pantorrilla solo con la estimulación del nervio tibial en la fosa poplítea.

Las ondas F son útiles para el diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré, en el que la desmielinización a menudo queda restringida a las porciones proximales de los nervios en la fase temprana del curso de la enfermedad. El reflejo H a menudo está ausente en pacientes con radiculopatía S1 aguda.

booksmedicos.org

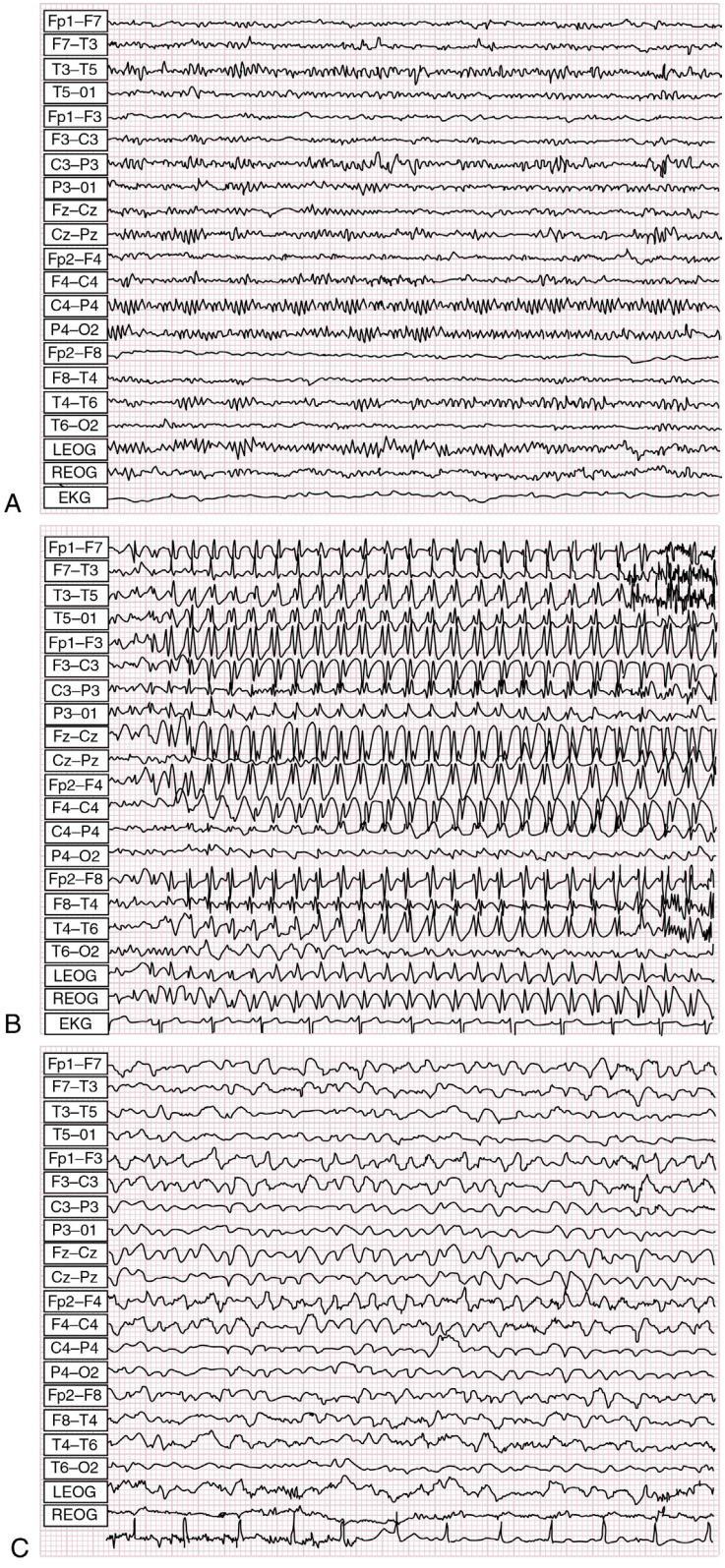

FIGURA 396-2. **Electroencefalogramas (EEG) normales y anormales. A.** El EEG de un adulto normal en vigilia. **B.** Una actividad de puntas y ondas a 3 Hz, patrón que se observa en la epilepsia con ausencias. En cada registro los canales del 1 al 8 y del 11 al 18 representan la colocación de electrodos bipolares a la izquierda y a la derecha, respectivamente. Los canales 9 y 10 representan la colocación de electrodos bipolares en la línea media y los canales 19 y 20, el electrooculograma izquierdo y derecho (movimientos oculares). Cada división horizontal principal representa 1 s. **C.** Ondas trifásicas lentas, patrón que se observa en la encefalopatía hepática o en otras encefalopatías metabólicas.

TABLA 396-4 ANOMALÍAS ELECTROENCEFALOGRÁFICAS

ANOMALÍA ELECTROENCEFALOGRÁFICA	CORRELATO CLÍNICO
ALTERACIONES DEL RITMO DE BASE	
Enlentecimiento generalizado	La mayor parte de encefalopatías metabólicas
Ondas trifásicas	Encefalopatía hepática renal y otras encefalopatías metabólicas
Enlentecimiento focal	Grandes masas lesionales (tumor, ictus extenso)
Inactividad cerebral con ausencia de respuesta a estímulos	Muerte neocortical, hipotermia, sobredosis de fármacos o drogas
ALTERACIONES PAROXÍSTICAS	
Puntas y ondas a 3 Hz; aumentan con la hiperventilación	Epilepsia con ausencias
Puntas y ondas entre 3 y 4 Hz en el sueño ligero o con la estimulación luminosa	Epilepsia generalizada primaria
Puntas centrales o temporales medias	Epilepsia rolándica benigna, otras epilepsias parciales
Puntas y ondas agudas temporales anteriores	Crisis focales (parciales) simples o complejas de origen temporal mesial
Hipsarritmia (enlentecimiento caótico de gran amplitud con puntas multifocales)	Espasmos infantiles (síndrome de West)
Brotes supresión	Daño anóxico cerebral grave, coma barbitúrico

TABLA 396-5 ANOMALÍAS EN EL ESTUDIO DE CONDUCCIÓN NERVIOSA

ANOMALÍA	CORRELATO CLÍNICO
Amplitud del PAMC reducida	Neuropatía axónica
Latencia distal prolongada	Neuropatía desmielinizante Neuropatía compresiva distal
Bloqueo de conducción	Neuropatía focal compresiva grave Neuropatía desmielinizante grave
Velocidad de conducción reducida	Neuropatía desmielinizante

PAMC = potencial de acción muscular compuesto.

Estudio mediante estimulación repetitiva

El estudio mediante estimulación repetitiva es un método para medir las propiedades de la conducción eléctrica en la unión neuromuscular. Para realizar un estudio mediante estimulación repetitiva se coloca un electrodo de superficie sobre un vientre muscular y el nervio que inerva ese músculo se estimula eléctricamente mediante un estímulo supramáximo a una frecuencia determinada. Entonces se registra una serie de potenciales eléctricos cuya amplitud es aproximadamente proporcional al número de fibras musculares que han sido activadas.

Un estudio mediante estimulación repetitiva es útil para el diagnóstico de trastornos de la unión neuromuscular como la miastenia grave y los síndromes miasténicos (síndrome de Lambert-Eaton). En la miastenia grave, las amplitudes de los potenciales evocados se hacen progresivamente más pequeñas con la estimulación repetitiva en los músculos afectados clínicamente. Con frecuencia, los músculos no afectados clínicamente no muestran esta disminución. En el síndrome miasténico se observa un incremento en las amplitudes de los potenciales evocados con la estimulación eléctrica repetitiva rápida.

Electromiografía

La electromiografía (EMG) es el registro y estudio de la actividad eléctrica del músculo de inserción, espontánea y voluntaria.[8] Permite la evaluación fisiológica de la unidad motora, incluida la célula del asta anterior, el nervio periférico y el músculo.

La EMG se realiza mediante la inserción de un electrodo de aguja dentro del músculo en cuestión y la evaluación de los potenciales de acción de la unidad motora tanto de forma visual (sobre la pantalla de un ordenador) como auditiva (en los altavoces). Los músculos se estudian de forma característica en reposo y durante la contracción muscular voluntaria. Durante la EMG se estudia la actividad eléctrica del músculo en cuatro aspectos (tabla 396-6): actividad de inserción (producida en el primer segundo tras la inserción de la aguja), actividad espontánea (actividad eléctrica en reposo), actividad voluntaria (actividad eléctrica con la contracción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

muscular) y patrón de reclutamiento (cambio en la actividad eléctrica con la contracción máxima).

La EMG es útil para evaluar a pacientes con debilidad en la que puede ayudar a determinar si la debilidad es debida a una enfermedad de la célula del asta anterior, de la raíz nerviosa periférica o de una enfermedad intrínseca del propio músculo (miopatía). La EMG puede distinguir entre una desnervación aguda y una desnervación crónica y, por tanto, puede proporcionar información sobre el curso temporal de la lesión que provoca la neuropatía. Además, es posible determinar si la neuropatía es debida a una lesión de una raíz nerviosa (radiculopatía) del plexo braquial o lumbosacro (plexopatía), de un nervio periférico individual (mononeuropatía) o de múltiples nervios periféricos (polineuropatía), teniendo en cuenta qué músculos presentan un patrón EMG anormal.

La EMG también es útil para diferenciar miopatías activas (inflamatorias) de miopatías crónicas. Entre las miopatías activas se incluyen la dermatomiositis, la polimiositis, la miositis por cuerpos de inclusión y algunas formas de distrofia muscular (p. ej., distrofia de Duchenne). Las miopatías crónicas comprenden las otras distrofias musculares, las miopatías congénitas y algunas miopatías metabólicas. La distrofia miotónica y la miotonía congénita provocan descargas miotónicas características.

TABLA 396-6 ANOMALÍAS ELECTROMIOGRÁFICAS

ANOMALÍA	CORRELATO CLÍNICO
ACTIVIDAD DE INSERCIÓN	
Prolongada	Desnervación aguda Miopatía activa (generalmente inflamatoria)
ACTIVIDAD ESPONTÁNEA	
Fibrilaciones y ondas positivas	Desnervación aguda Miopatía activa (generalmente inflamatoria)
Fasciculaciones	Neuropatías crónicas Enfermedad de motoneurona (pueden ser normales fasciculaciones raras)
Descargas miotónicas	Trastornos miotónicos Deficiencia de maltasa ácida
ACTIVIDAD VOLUNTARIA	
Potenciales neuropáticos: gran amplitud, larga duración, potenciales polifásicos	Neuropatías crónicas Enfermedades de células del asta anterior
Potenciales miopáticos: pequeña amplitud, corta duración, potenciales polifásicos	Miopatías crónicas Trastornos de la unión neuromuscular
RECLUTAMIENTO	
Disminuido	Trastornos neuropáticos crónicos
Rápido	Miopatías crónicas

Pueden ser necesarias varias semanas hasta que el músculo desarrolle signos EMG de desnervación aguda tras una sección transversal nerviosa. Por este motivo, debería interpretarse con precaución la EMG realizada en el contexto agudo tras una lesión nerviosa, y puede ser necesario repetir el estudio en una fecha posterior.

Potenciales evocados

Los potenciales evocados son formas de medir las velocidades de conducción de las vías sensitivas en el SNC mediante técnicas de promediación computarizada. Rutinariamente se realizan tres tipos de potenciales evocados: visuales, auditivos del tronco del encéfalo y somatosensoriales.

Potenciales evocados visuales en patrón invertido

El potencial evocado visual en patrón invertido (PEVPI) valora la función de las vías visuales centrales, particularmente la de los nervios ópticos. Para realizar esta prueba, se colocan electrodos de EEG sobre las regiones occipitales del cuero cabelludo y se solicita al paciente que mire al centro de una pantalla con un patrón en damero en blanco y negro con un ojo tapado. El color de los cuadros se alterna aproximadamente dos veces por segundo, proceso conocido como inversión del patrón. Los potenciales obtenidos en el cuero cabelludo mediante aproximadamente 100 inversiones del patrón son luego registrados y su señal se promedia mediante un ordenador. Este promedio de la señal cancela la actividad EEG aleatoria y amplifica de forma diferencial el potencial evocado, que consta de una onda positiva principal con una latencia de aproximadamente 100 ms (la llamada respuesta P100). Esta respuesta se registra en cada ojo y se mide su latencia. Una latencia P100 prolongada en un ojo, en ausencia de otras enfermedades oculares, implica una velocidad de conducción más lenta en el nervio óptico y sugiere la desmielinización de ese nervio. La determinación del PEVPI es útil cuando hay una sospecha clínica de esclerosis múltiple y es necesario documentar la presencia de una segunda lesión desmielinizante en el SNC que puede no ser evidente clínicamente (fig. 396-3).

Potenciales evocados auditivos de tronco del encéfalo

El potencial evocado auditivo de tronco del encéfalo (PEATC) valora la función de las vías auditivas centrales en el tronco del encéfalo. Se colocan electrodos de EEG sobre el vértice y la apófisis mastoides y se administran en cada oído series de clics a una frecuencia de 5 Hz de forma separada durante 3 min. Los potenciales obtenidos en el cuero cabelludo mediante clics luego son registrados y se promedia su señal mediante ordenador. Este promedio de la señal cancela la actividad EEG aleatoria y amplifica de forma diferencial el potencial evocado. En cada oído se registra una serie de cinco ondas y cada una de estas ondas se corresponde con un punto distinto dentro de la vía auditiva central (tabla 396-7). Se comparan las latencias de onda de los oídos derecho e izquierdo; un retraso en cualquiera de las latencias sugiere una lesión en ese punto de la vía auditiva central en el tronco del encéfalo. La determinación del PEATC es útil en el diagnóstico del schwannoma del acústico y en otros tumores del ángulo pontocerebeloso.

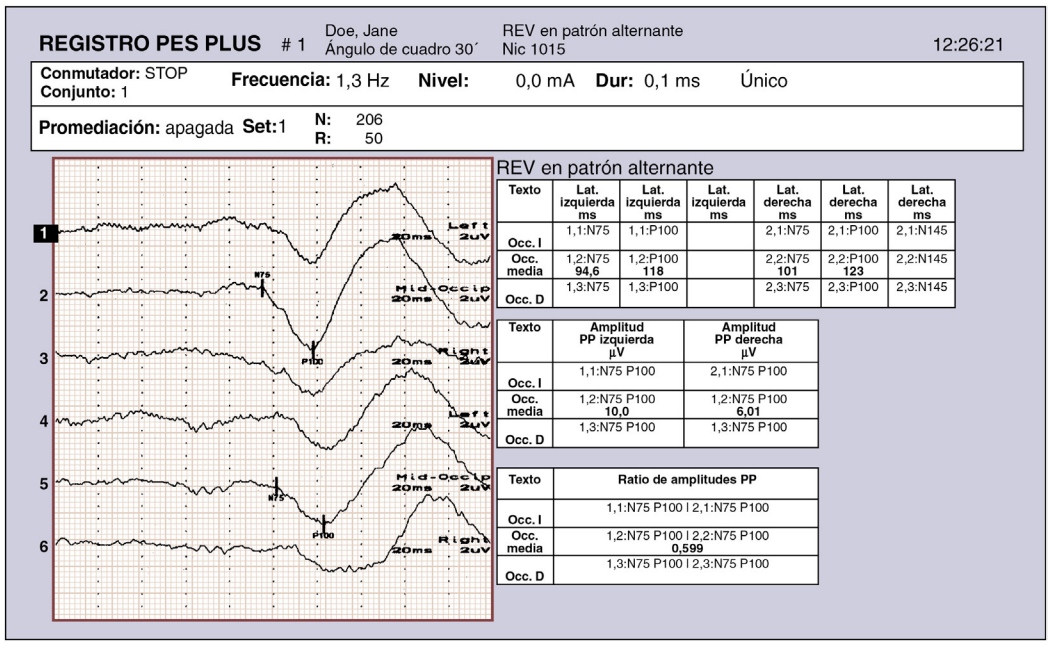

Texto	Lat. izquierda ms	Lat. izquierda ms	Lat. izquierda ms	Lat. derecha ms	Lat. derecha ms	Lat. derecha ms
Occ. I	1,1:N75	1,1:P100		2,1:N75	2,1:P100	2,1:N145
Occ. media	1,2:N75 94,6	1,2:P100 118		2,2:N75 101	2,2:P100 123	2,2:N145
Occ. D	1,3:N75	1,3:P100		2,3:N75	2,3:P100	2,3:N145

Texto	Amplitud PP izquierda µV	Amplitud PP derecha µV
Occ. I	1,1:N75 P100	2,1:N75 P100
Occ. media	1,2:N75 P100 10,0	1,2:N75 P100 6,01
Occ. D	1,3:N75 P100	1,3:N75 P100

Texto	Ratio de amplitudes PP
Occ. I	1,1:N75 P100 I 2,1:N75 P100
Occ. media	1,2:N75 P100 I 2,2:N75 P100 0,599
Occ. D	1,3:N75 P100 I 2,3:N75 P100

FIGURA 396-3. Potencial evocado visual en patrón invertido anómalo en un paciente con esclerosis múltiple. La latencia prolongada de la onda P100 tras la estimulación monocular izquierda sugiere un defecto de conducción en el nervio óptico izquierdo. Las tres canales superiores representan la estimulación monocular derecha y los tres canales inferiores, la estimulación monocular izquierda. Cada división horizontal representa 20 ms.

booksmedicos.org

Potenciales evocados somatosensoriales

El potencial evocado somatosensorial (PES) valora la conducción en las vías somatosensoriales centrales en las columnas posteriores de la médula espinal, el tronco del encéfalo, el tálamo y la corteza sensitiva primaria en los lóbulos parietales. Para realizar un estudio del PES se colocan los electrodos de registro sobre el punto de Erb y en la columna cervical (para la estimulación del nervio mediano o cubital), sobre la fosa poplítea y la columna lumbar (para la estimulación del nervio peroneo o tibial) y sobre el cuero cabelludo. Se aplica una serie de 1.000 a 2.000 estímulos eléctricos a una frecuencia de 5 Hz a los nervios mediano o cubital (para el PES en la extremidad superior) o a los nervios peroneo o tibial (para el PES en la extremidad inferior). Los potenciales obtenidos en el cuero cabelludo mediante la estimulación eléctrica son luego registrados y su señal se promedia mediante un ordenador. Este promedio de la señal cancela la actividad EEG aleatoria y amplifica de forma diferencial el potencial evocado. Se registra una serie de ondas por cada nervio estimulado, en la que cada onda se corresponde con un punto diferente de las vías somatosensoriales en la médula espinal, el tronco del encéfalo y la corteza cerebral. Se comparan las latencias de las ondas correspondientes a las extremidades derecha e izquierda; un retraso en cualquiera de estas latencias sugiere una lesión en ese punto de las vías somatosensoriales.

TABLA 396-7 GENERADORES DE ONDAS DEL POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO EN EL TRONCO DEL ENCÉFALO

ONDA	LOCALIZACIÓN
I	Nervio auditivo
II	Núcleo coclear
III	Núcleo olivar superior
IV	Lemnisco lateral
V	Tubérculo cuadrigémino inferior

El estudio del PES, al igual que el PEVPI, es útil cuando hay una sospecha clínica de esclerosis múltiple y es necesario documentar la presencia de una segunda lesión desmielinizante que puede no ser evidente clínicamente. El estudio del PES también es útil para el pronóstico en pacientes comatosos y para monitorizar la función de la médula espinal de forma intraoperatoria en pacientes que se someten a cirugía medular.

Electronistagmografía

La electronistagmografía registra de forma precisa los movimientos oculares y el nistagmo tras determinadas maniobras de provocación. Para realizar este estudio, se colocan electrodos de disco sobre el puente de la nariz y lateralmente a cada canto externo, y las derivaciones eléctricas de estos discos se conectan a un osciloscopio. Puesto que la córnea es electropositiva y la retina es electronegativa, estos electrodos registran de forma precisa los movimientos oculares laterales. Primero se observa al paciente para ver si hay presencia de nistagmo espontáneo con los ojos abiertos y cerrados, y luego para observar si existe un nistagmo evocado por la mirada lateral, un nistagmo inducido mediante aire caliente y frío instilado en el conducto auditivo externo (inducido por calor) o un nistagmo posicional. El último se realiza girando al paciente en una silla especial. El nistagmo espontáneo sugiere una lesión patológica vestibular, como lo es también un desequilibrio en el nistagmo evocado por estas maniobras en los oídos derecho e izquierdo.

Pruebas de imagen

Sobre la base de las ventajas y desventajas relativas de la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y otras técnicas de neuroimagen, pueden y deberían valorarse las distintas entidades clínicas de forma diferente (tabla 396-8). En el ictus isquémico agudo (cap. 407) sin sangrado, las anomalías en la TC aparecen de forma característica dentro de las primeras 4-12 h y pueden verse incluso antes en infartos más extensos y en infartos embólicos. La TC también detecta el ictus hemorrágico (cap. 408) de forma precisa y puede estimar su edad. La TC también es la modalidad de imagen inicial preferida para la detección de una hemorragia intraparenquimatosa y subaracnoidea y con frecuencia sugiere si la causa probable es un aneurisma. Tanto la angiografía mediante TC o por resonancia magnética pueden

TABLA 396-8 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN SELECCIONADAS

TÉCNICA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Tomografía computarizada (TC)	Rápida; la mejor prueba para hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa aguda y calcificaciones; fácil de monitorizar a los pacientes; excelente para huesos	Menos sensible que la RM en las lesiones parenquimatosas; reacción al material de contraste potencialmente significativa; exposición a radiaciones
Angiografía convencional	La mejor técnica de imagen para aneurismas, malformaciones vasculares y vasculitis	Invasiva y frecuentemente prolongada; riesgo de ictus y de otras complicaciones
Mielografía convencional	Buenas imágenes de las raíces nerviosas y de lesiones osteofíticas pequeñas; precisa para la estenosis ósea; útil en pacientes con contraindicaciones para la RM	Invasiva, con riesgo de complicaciones debidas a la punción lumbar y la instilación de material de contraste; no muestra buenas imágenes de las lesiones intramedulares
Mielografía-TC	Excelente para la imagen de raíces nerviosas y la detección de compresión por procesos degenerativos	Invasiva, con riesgo de complicaciones debidas a la punción lumbar y la instilación de material de contraste
Resonancia magnética (RM)	No invasiva; adecuada para el estudio de la enfermedad vascular extracraneal e intracraneal; puede realizarse con y sin contraste	Menos sensible que la TC para la detección de hemorragia subaracnoidea y de calcificación; menos sensible para las fracturas de huesos del cráneo; contraindicada en pacientes con dispositivos o cuerpos extraños metálicos implantados; el paciente debe ser capaz de colaborar y tolerar un espacio reducido; es más lenta que la TC
Angiografía por resonancia magnética (ARM)	No invasiva, sin radiaciones, multiplanar, extremadamente sensible, agente de contraste seguro	Se necesita la colaboración del paciente; técnicamente compleja; puede sobrestimar el grado de estenosis vascular (ARM sin contraste); no puede mostrar vasos distales de forma óptima sin agentes de contraste; puede pasar por alto lesiones pequeñas (p. ej., aneurismas)
Tomografía por emisión de positrones (PET)	Papel limitado para ayudar a distinguir entre necrosis por radiación y tumor; a veces es útil en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y epilepsia	Requiere un ciclotrón para producir radioisótopos de semivida corta; menor resolución y menor disponibilidad que la RM o la TC
Tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT)	En ocasiones útil en epilepsia; sensible en procesos patológicos difusos; mayor facilidad de uso que la PET	Menor resolución que la PET, la RM o la TC
Espectroscopia por resonancia magnética de protón	Localización del foco epiléptico; puede ayudar a diagnosticar y clasificar demencias como la enfermedad de Alzheimer; puede distinguir entre tumores cerebrales y otras masas; puede distinguir una necrosis por radiación de una recidiva tumoral	Todavía no se ha determinado su especificidad; no disponible rutinariamente; menor resolución; consume tiempo
Ecografía	Rápida; fácil de usar; puede realizarse a la cabecera del paciente para valorar la integridad vascular	No valora las arterias vertebrales; menos sensible y específica que la ARM; no puede mostrar vasos a nivel cervical superior ni en la base del cráneo
Ecografía Doppler transcraneal	Rápida; fácil de usar; valora las velocidades vasculares de forma cuantitativa; puede valorar el vasoespasmo cerebral y los vasos ocluidos	No muestra imágenes de los vasos

Reproducido y modificado de Hackney D. Radiologic imaging procedures. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2623-2627.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

mostrar la anatomía tridimensional de aneurismas con el detalle suficiente como para planificar un tratamiento, aunque el tratamiento quirúrgico generalmente requiere una arteriografía mediante cateterismo previa al procedimiento. La TC es el método de primera elección para la evaluación del traumatismo craneal y para el diagnóstico de un hematoma subdural o epidural (cap. 399), normalmente sin que se requiera material de contraste intravenoso. Sin embargo, la RM es superior a la TC para delimitar la anatomía de un hematoma subdural y para estimar la edad de la lesión. Muchos tumores cerebrales se reconocen inicialmente mediante TC, aunque la RM es la técnica preferida para la detección y caracterización de todos los tumores cerebrales (cap. 189), como los que pueden ser causa de crisis epilépticas de inicio en adultos.[9]

Bibliografía de grado A

A1. Shaikh F, Brzezinski J, Alexander S, et al. Ultrasound imaging for lumbar punctures and epidural catheterisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f1720.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

TABLA 397-1 CAUSAS IMPORTANTES DE SÍNDROMES PSIQUIÁTRICOS

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Traumatismo
Tumor
Tóxicos
Crisis epilépticas
Vascular
Infecciones
Malformaciones genéticas/congénitas
Enfermedades desmielinizantes
Enfermedades neurodegenerativas
Hidrocefalia
ENFERMEDADES SISTÉMICAS
Cardiovasculares
Pulmonares
Endocrinas
Metabólicas
Nutricionales
Infecciones
Cáncer
FÁRMACOS Y DROGAS
Intoxicación
Síndrome de abstinencia

397 TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS EN LA PRÁCTICA MÉDICA

JEFFREY M. LYNESS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PERSPECTIVA GENERAL

Trastornos en psiquiatría

Los trastornos psiquiátricos, también conocidos como enfermedades mentales, son extraordinariamente comunes y presentan un gran impacto sobre el bienestar y el estado funcional. De forma colectiva, los trastornos psiquiátricos son responsables de más discapacidad conjunta que aquellos que afectan a cualquier otro órgano o sistema, y la depresión por sí sola se encuentra en segundo lugar, tras los trastornos cardiovasculares.

Los trastornos psiquiátricos se definen como trastornos psíquicos, es decir, enfermedades que afectan a los pensamientos, sentimientos o comportamientos. Por definición, estas alteraciones mentales deben ser lo suficientemente intensas como para producir una afectación significativa en el paciente o una dificultad en el rol o en otras funciones. Dado que la patogenia de la mayoría de los trastornos psiquiátricos no se comprende en su totalidad, la clasificación se basa en síndromes clínicos, que se definen por criterios diagnósticos que poseen una alta fiabilidad interobservador, puesto que hacen hincapié en signos y síntomas concretos que pueden ser observados y comunicados. Sin embargo, es interesante que las variaciones genéticas y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes parecen trascender estas categorías diagnósticas descriptivas,[1] aunque estos hallazgos implícitos aún no ayudan a predecir la evolución clínica de la enfermedad ni a tomar decisiones terapéuticas.

Síndromes específicos

Dado que muchos trastornos psiquiátricos derivan de la influencia directa de enfermedades neurológicas, enfermedades sistémicas o fármacos sobre el funcionamiento cerebral, la valoración de cualquier enfermedad psiquiátrica nueva o empeorada debe incluir la evaluación de sus contribuyentes potenciales (tabla 397-1). El delirio (cap. 28) y la demencia (cap. 402), que son trastornos neurocognitivos que se definen por una dificultad de funciones intelectuales como la atención, la memoria o el lenguaje, siempre son consecuencia de anomalías neurológicas, enfermedades sistémicas o sustancias. Aunque la afectación intelectual es el marcador de los trastornos neurocognitivos, estas enfermedades también pueden manifestarse como alteraciones en otros aspectos del estado mental, como el ánimo, el contenido del pensamiento, los procesos del pensamiento y la conducta. Si un síndrome psiquiátrico no cognitivo está producido por una enfermedad subyacente identificable, se conoce como un trastorno psiquiátrico secundario (p. ej., una depresión asociada a hipotiroidismo).

Los principales síndromes psiquiátricos no secundarios no cognitivos (tabla 397-2)[2] pueden coexistir con múltiples síndromes; por ejemplo, un paciente con una depresión grave con características psicóticas puede tener síndrome depresivo, ansioso y psicótico simultáneamente. Los trastornos de las adicciones, se tratan en los capítulos 33 y 34.

Comorbilidades en psiquiatría

Es habitual que las personas que sufren trastornos mentales reúnan los criterios diagnósticos para más de una enfermedad. Aunque semejante comorbilidad puede reflejar las limitaciones de las aproximaciones actuales al diagnóstico, la comorbilidad psiquiátrica influye en las elecciones o en la secuencia de los tratamientos indicados y puede empeorar el pronóstico global. También es frecuente la comorbilidad junto con otras entidades médicas, lo que probablemente refleja las relaciones causales complejas bidireccionales entre las enfermedades físicas y mentales; esta comorbilidad también empeora frecuentemente el pronóstico de ambas entidades.

Tratamientos en psiquiatría

Los tratamientos en psiquiatría están destinados a reducir o eliminar los síntomas, por lo que mejoran la angustia y la disfunción del paciente y evitan el comportamiento suicida. La farmacoterapia continúa siendo un pilar principal basado en la evidencia del tratamiento de muchas entidades psiquiátricas. La evidencia de diversas formas de psicoterapia, administrada de forma individual, en grupos o en el contexto familiar, apoya su uso como un tratamiento principal o como un tratamiento adyuvante de bastantes enfermedades. Con frecuencia también son importantes otras intervenciones psicosociales, que van desde los grupos de autoayuda a la utilización de programas de tratamiento estructurados o residenciales. Los tratamientos somáticos no farmacológicos basados en la evidencia son el tratamiento electroconvulsivo, la luminoterapia (fototerapia) y la estimulación del nervio vagal para formas particulares de depresión mayor. Están surgiendo datos estimulantes que apoyan la estimulación encefálica profunda para casos seleccionados de trastornos obsesivo-compulsivos o depresivos graves.

Trastornos afectivos

Los trastornos afectivos se clasifican en depresivos (también denominados *unipolares*), caracterizados solo por episodios depresivos, o bipolares, caracterizados por episodios maníacos o hipomaníacos, también con episodios depresivos.

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

DEFINICIÓN

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por uno o más episodios de un síndrome depresivo mayor idiopático (tabla 397-3).

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la depresión mayor tiene una prevalencia a los 12 meses de aproximadamente un 7%, y es al menos 1,5 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. La prevalencia a lo largo de la vida es de hasta un 10% en los hombres y de un 20-25% en las mujeres. Los episodios depresivos nuevos presentan una incidencia anual aproximada del 3%. La depresión representa más del doble de la discapacidad en las edades medias de la vida de lo que produce cualquier otra entidad médica y su carga acumulativa global es mayor que la de cualquier otro trastorno, a excepción de los trastornos cardiovasculares. El impacto económico también es enorme; en

booksmedicos.org

mostrar la anatomía tridimensional de aneurismas con el detalle suficiente como para planificar un tratamiento, aunque el tratamiento quirúrgico generalmente requiere una arteriografía mediante cateterismo previa al procedimiento. La TC es el método de primera elección para la evaluación del traumatismo craneal y para el diagnóstico de un hematoma subdural o epidural (cap. 399), normalmente sin que se requiera material de contraste intravenoso. Sin embargo, la RM es superior a la TC para delimitar la anatomía de un hematoma subdural y para estimar la edad de la lesión. Muchos tumores cerebrales se reconocen inicialmente mediante TC, aunque la RM es la técnica preferida para la detección y caracterización de todos los tumores cerebrales (cap. 189), como los que pueden ser causa de crisis epilépticas de inicio en adultos.[9]

Bibliografía de grado A

A1. Shaikh F, Brzezinski J, Alexander S, et al. Ultrasound imaging for lumbar punctures and epidural catheterisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f1720.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

TABLA 397-1 CAUSAS IMPORTANTES DE SÍNDROMES PSIQUIÁTRICOS

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Traumatismo
Tumor
Tóxicos
Crisis epilépticas
Vascular
Infecciones
Malformaciones genéticas/congénitas
Enfermedades desmielinizantes
Enfermedades neurodegenerativas
Hidrocefalia
ENFERMEDADES SISTÉMICAS
Cardiovasculares
Pulmonares
Endocrinas
Metabólicas
Nutricionales
Infecciones
Cáncer
FÁRMACOS Y DROGAS
Intoxicación
Síndrome de abstinencia

397 TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS EN LA PRÁCTICA MÉDICA

JEFFREY M. LYNESS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PERSPECTIVA GENERAL

Trastornos en psiquiatría

Los trastornos psiquiátricos, también conocidos como enfermedades mentales, son extraordinariamente comunes y presentan un gran impacto sobre el bienestar y el estado funcional. De forma colectiva, los trastornos psiquiátricos son responsables de más discapacidad conjunta que aquellos que afectan a cualquier otro órgano o sistema, y la depresión por sí sola se encuentra en segundo lugar, tras los trastornos cardiovasculares.

Los trastornos psiquiátricos se definen como trastornos psíquicos, es decir, enfermedades que afectan a los pensamientos, sentimientos o comportamientos. Por definición, estas alteraciones mentales deben ser lo suficientemente intensas como para producir una afectación significativa en el paciente o una dificultad en el rol o en otras funciones. Dado que la patogenia de la mayoría de los trastornos psiquiátricos no se comprende en su totalidad, la clasificación se basa en síndromes clínicos, que se definen por criterios diagnósticos que poseen una alta fiabilidad interobservador, puesto que hacen hincapié en signos y síntomas concretos que pueden ser observados y comunicados. Sin embargo, es interesante que las variaciones genéticas y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes parecen trascender estas categorías diagnósticas descriptivas,[1] aunque estos hallazgos implícitos aún no ayudan a predecir la evolución clínica de la enfermedad ni a tomar decisiones terapéuticas.

Síndromes específicos

Dado que muchos trastornos psiquiátricos derivan de la influencia directa de enfermedades neurológicas, enfermedades sistémicas o fármacos sobre el funcionamiento cerebral, la valoración de cualquier enfermedad psiquiátrica nueva o empeorada debe incluir la evaluación de sus contribuyentes potenciales (tabla 397-1). El delirio (cap. 28) y la demencia (cap. 402), que son trastornos neurocognitivos que se definen por una dificultad de funciones intelectuales como la atención, la memoria o el lenguaje, siempre son consecuencia de anomalías neurológicas, enfermedades sistémicas o sustancias. Aunque la afectación intelectual es el marcador de los trastornos neurocognitivos, estas enfermedades también pueden manifestarse como alteraciones en otros aspectos del estado mental, como el ánimo, el contenido del pensamiento, los procesos del pensamiento y la conducta. Si un síndrome psiquiátrico no cognitivo está producido por una enfermedad subyacente identificable, se conoce como un trastorno psiquiátrico secundario (p. ej., una depresión asociada a hipotiroidismo).

Los principales síndromes psiquiátricos no secundarios no cognitivos (tabla 397-2)[2] pueden coexistir con múltiples síndromes; por ejemplo, un paciente con una depresión grave con características psicóticas puede tener síndrome depresivo, ansioso y psicótico simultáneamente. Los trastornos de las adicciones, se tratan en los capítulos 33 y 34.

Comorbilidades en psiquiatría

Es habitual que las personas que sufren trastornos mentales reúnan los criterios diagnósticos para más de una enfermedad. Aunque semejante comorbilidad puede reflejar las limitaciones de las aproximaciones actuales al diagnóstico, la comorbilidad psiquiátrica influye en las elecciones o en la secuencia de los tratamientos indicados y puede empeorar el pronóstico global. También es frecuente la comorbilidad junto con otras entidades médicas, lo que probablemente refleja las relaciones causales complejas bidireccionales entre las enfermedades físicas y mentales; esta comorbilidad también empeora frecuentemente el pronóstico de ambas entidades.

Tratamientos en psiquiatría

Los tratamientos en psiquiatría están destinados a reducir o eliminar los síntomas, por lo que mejoran la angustia y la disfunción del paciente y evitan el comportamiento suicida. La farmacoterapia continúa siendo un pilar principal basado en la evidencia del tratamiento de muchas entidades psiquiátricas. La evidencia de diversas formas de psicoterapia, administrada de forma individual, en grupos o en el contexto familiar, apoya su uso como un tratamiento principal o como un tratamiento adyuvante de bastantes enfermedades. Con frecuencia también son importantes otras intervenciones psicosociales, que van desde los grupos de autoayuda a la utilización de programas de tratamiento estructurados o residenciales. Los tratamientos somáticos no farmacológicos basados en la evidencia son el tratamiento electroconvulsivo, la luminoterapia (fototerapia) y la estimulación del nervio vagal para formas particulares de depresión mayor. Están surgiendo datos estimulantes que apoyan la estimulación encefálica profunda para casos seleccionados de trastornos obsesivo-compulsivos o depresivos graves.

Trastornos afectivos

Los trastornos afectivos se clasifican en depresivos (también denominados *unipolares*), caracterizados solo por episodios depresivos, o bipolares, caracterizados por episodios maníacos o hipomaníacos, también con episodios depresivos.

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

DEFINICIÓN

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por uno o más episodios de un síndrome depresivo mayor idiopático (tabla 397-3).

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la depresión mayor tiene una prevalencia a los 12 meses de aproximadamente un 7%, y es al menos 1,5 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. La prevalencia a lo largo de la vida es de hasta un 10% en los hombres y de un 20-25% en las mujeres. Los episodios depresivos nuevos presentan una incidencia anual aproximada del 3%. La depresión representa más del doble de la discapacidad en las edades medias de la vida de lo que produce cualquier otra entidad médica y su carga acumulativa global es mayor que la de cualquier otro trastorno, a excepción de los trastornos cardiovasculares. El impacto económico también es enorme; en

booksmedicos.org

TABLA 397-2 SÍNDROMES Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS IMPORTANTES

SÍNDROME	SÍNTOMAS Y SIGNOS PRINCIPALES	PUEDE APARECER COMO PARTE DE ESTOS TRASTORNOS
Neurocognitivo	Déficits de funciones intelectuales (p. ej., nivel de conciencia, orientación, atención, memoria, lenguaje, praxis, función visoespacial, funciones ejecutivas)	Trastornos neurocognitivos Discapacidad intelectual (si comienza en la infancia)
Ánimo: depresivo	Disminución del ánimo, anhedonia, pensamientos negativos, síntomas neurovegetativos	Trastornos neurocognitivos Trastornos del ánimo (bipolar o depresivo) (primario o secundario) Trastornos psicóticos (trastorno esquizoafectivo)
Ánimo: maníaco	Estado de ánimo elevado o irritable, grandiosidad, hiperactividad dirigida a un objetivo con aumento de energía, habla apresurada, disminución de necesidad de sueño	Trastornos neurocognitivos Trastorno bipolar (primario o secundario) Trastornos psicóticos (trastorno esquizoafectivo)
Ansiedad	Todos presentan ánimo ansioso y síntomas fisiológicos asociados (p. ej., palpitaciones, temblores, diaforesis). Puede incluir varios tipos de pensamientos (p. ej., temores catastróficos, obsesiones, *flashbacks*) y conductas disfuncionales (p. ej., compulsiones, evitación)	Trastornos neurocognitivos Trastornos del ánimo (bipolar o depresivo) (primario o secundario) Trastornos psicóticos (primarios o secundarios) Trastornos de ansiedad (primarios o secundarios) Trastornos obsesivo-compulsivo y relacionados
Psicótico	Alteraciones en las pruebas de la realidad: delirios, alucinaciones, descarrilamiento del proceso de pensamiento	Trastornos neurocognitivos Trastornos del ánimo (bipolar o depresivo) (primario o secundario) Trastornos psicóticos
Síndromes con síntomas somáticos	Síntomas somáticos con pensamientos, sentimientos o conductas angustiosos asociados	Trastornos del ánimo (bipolar o depresivo) (primario o secundario) Trastornos de ansiedad (primarios o secundarios) Trastornos obsesivo-compulsivo y relacionados Trastornos relacionados con episodios traumáticos Trastornos con síntomas somáticos
Patología de la personalidad	Patrones persistentes de regulación disfuncional emocional, de los patrones de pensamiento, conducta interpersonal, regulación de los impulsos	Trastornos neurocognitivos (demencia) Cambios de personalidad debidos a otra enfermedad médica Trastornos de personalidad

Resumen del autor basado en categorías y criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

EE. UU., los costes anuales estimados para la depresión exceden los 12.000 millones de dólares en el tratamiento, los 8.000 millones de dólares en la morbilidad asociada y los 33.000 millones de dólares en salarios perdidos y en productividad laboral.

BIOPATOLOGÍA

Probablemente, la depresión mayor no es una entidad única, sino más bien un grupo de entidades heterogéneas con mecanismos patogénicos múltiples. Es tanto multifactorial como poligénica: los factores genéticos son responsables de aproximadamente el 50% del riesgo de depresión, aunque probablemente están involucrados de un modo complejo múltiples locus genéticos, la mayoría desconocidos actualmente, que interactúan con influencias del desarrollo y ambientales. Las alteraciones en los sistemas cerebrales noradrenérgico y serotoninérgico están probablemente relacionadas con la eficacia de los tratamientos antidepresivos actuales. El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es hiperactivo en la depresión, como se evidencia por la ausencia de respuesta supresora a la prueba de supresión con dexametasona, aunque esta prueba es demasiado insensible e inespecífica como para usarla como herramienta diagnóstica. Los estudios de neuroimagen en sujetos con depresión muestran una diversidad de hallazgos, incluidos volúmenes menores del hipocampo, que pueden ser el resultado de la exposición crónica a niveles elevados de cortisol, y una actividad metabólica cerebral alterada en regiones como los circuitos frontoestriados y la corteza cingulada anterior. Los estudios psicológicos cognitivos han demostrado patrones disfuncionales de pensamiento negativo, con unos pensamientos distorsionados sobre uno mismo, el futuro y el entorno. También se asocian de forma muy marcada una pobre calidad o una ausencia de relaciones sociales y acontecimientos vitales estresantes, como fallecimientos, separaciones o incapacidad funcional.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de depresión (v. tabla 397-3) pueden agruparse conceptualmente como alteraciones del estado de ánimo, de la ideación (contenido del pensamiento) y de las funciones somáticas/neurovegetativas. Curiosamente, los pacientes con enfermedad depresiva pueden ser vistos sin un estado de ánimo deprimido, aunque, por definición, deben presentar un desinterés o una falta de placer hacia actividades que habitualmente desean. También pueden exhibir una ansiedad, irritabilidad o somatización prominentes. Aunque con frecuencia las formas leves de depresión mayor en la comunidad remiten espontáneamente sin asistencia médica en pocos meses, los pacientes pueden tener síntomas persistentes durante meses o años antes de buscar tratamiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza clínicamente mediante la obtención de hallazgos a partir de la anamnesis y la exploración del estado mental para determinar la presencia de un síndrome depresivo mayor. El diagnóstico diferencial comprende otros trastornos idiopáticos con episodios de depresión mayor, como el trastorno bipolar (que se distingue por una historia de episodios maníacos) y el trastorno esquizoafectivo (que se distingue por una historia de episodios psicóticos en ausencia de depresión). La depresión mayor puede acompañar al delirio o a la demencia, y, con frecuencia, una depresión secundaria puede acompañar a enfermedades médicas graves en los ancianos;[3] estas comorbilidades requieren una asistencia cuidadosa y bien coordinada. Los métodos de detección sistemática (v. tabla 27-3) pueden ayudar a identificar los casos de depresión. Por ejemplo, usando la versión de dos ítems del Cuestionario de Salud del Paciente, el entrevistador pregunta al paciente: en las últimas 2 semanas, con qué frecuencia: 1) ha tenido poco interés o placer en hacer cosas, o 2) se ha sentido decaído, deprimido o desesperanzado. Las respuestas a cada pregunta se puntúan como: 0 = nada en absoluto, 1 = varios días, 2 = más de la mitad de los días, 3 = casi todos los días. Una puntuación de 3 o más en el cuestionario de dos ítems se asocia con una probabilidad del 75% de tener un trastorno depresivo.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento se divide en tres fases: 1) aguda, en la cual se aporta el tratamiento para resolver el episodio depresivo mayor; 2) de continuación, en la cual se mantiene el tratamiento agudo durante al menos 4-8 meses para prevenir recurrencias, y 3) de mantenimiento, para pacientes con dos, tres o más episodios de depresión recurrentes, para los que el tratamiento se mantiene indefinidamente para reducir la frecuencia y la gravedad de recurrencias futuras.[4] En el caso de situaciones clínicas más complejas o graves se emplean combinaciones de psicoterapia y medicación.

El tratamiento agudo de la depresión incluye psicoterapias enfocadas (tabla 397-4), que son más eficaces que la asistencial habitual y equivalentes a los fármacos cuando se utilizan en el contexto de la atención primaria.[A1] Sobre la base de la preferencia del paciente, puede ser la psicoterapia el tratamiento inicial en lugar de los fármacos en la depresión mayor leve o moderada con factores psicosociales estresantes prominentes. La participación de miembros de la familia para la educación, el apoyo y algunas veces para una terapia formal puede ser una importante aproximación terapéutica principal o adyuvante. Estas terapias pueden ser administradas con una frecuencia decreciente durante las fases de continuación o de mantenimiento. Sin embargo, la psicoterapia sola es insuficiente en las formas más graves de depresión, como la depresión mayor con síntomas psicóticos. Los metaanálisis indican que la combinación de medicación con psicoterapia es más eficaz que la medicación sola en el tratamiento inicial de la depresión mayor leve a moderada.[A2]

Los fármacos deberían utilizarse como tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes con formas más graves de depresión mayor. Los fármacos antidepresivos (tabla 397-5) también son eficaces para el tratamiento agudo, de continuación y de mantenimiento. Según un metaanálisis, la sertralina y el escitalopram poseen los mejores perfiles de eficacia y de tolerabilidad, mientras que la mirtazapina y la venlafaxina también poseen una eficacia notable en comparación directa con otros antidepresivos.[A3] Sin embargo, los datos indican de forma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 397-3 SÍNTOMAS/SIGNOS DE UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ***(deben estar presentes un mínimo de 2 semanas consecutivas)***

Ánimo deprimido (puede ser ánimo irritable en niños y adolescentes) la mayor parte del día, casi todos los días, *O*
Interés o placer considerablemente disminuido la mayor parte del día casi todos los días *Y*
Pérdida o aumento de peso, o alteraciones del apetito (aumento o disminución) casi todos los días
Cambios del sueño (insomnio o hipersomnia) casi todos los días
Agitación o retardo psicomotor casi todos los días
Fatiga o pérdida de energía casi todos los días
Sensación de inutilidad o culpa casi todos los días
Disminución de la concentración o indecisión casi todos los días
Pensamientos recurrentes de muerte o de ideación suicida, tentativa de suicidio o un plan de suicidio específico

REGLA MNEMOTÉCNICA DE AYUDA PARA RECORDAR LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS: «*SIG: E CAPS*» *(es decir, prescribir cápsulas de energía) para el estado de ánimo deprimido*

Cambio del **S**ueño
Disminución de los **I**ntereses
Culpa *(**G**uilt)*
Disminución de la **E**nergía
Disminución de la **C**oncentración
Alteración del **A**petito/peso
Cambios **P**sicomotores
Pensamientos **S**uicidas

SÍNTOMAS/SIGNOS DEPRESIVOS AGRUPADOS CONCEPTUALMENTE, CON FENÓMENOS COMUNES ADICIONALES

Emocionales

Estado de ánimo deprimido, tristeza, llanto
Irritabilidad (observado a todas las edades, quizás más frecuentemente en niños/adolescentes y en ancianos)
Ansiedad
Pérdida de intereses o del placer (anhedonia)

De ideación

Inutilidad/autoestima disminuida
Culpa
Desesperanza/nihilismo
Impotencia
Pensamientos de muerte, de morir, de suicidio

Somáticos/neurovegetativos

Cambio en el apetito/peso
Cambio en el sueño
Falta de energía
Disminución de la libido
Problemas de concentración
Variación circadiana de los síntomas *(lo más característico es que sea por las mañanas)*

Otros

Pensamiento rumiante *(tendencia a ahondar sobre un tema [negativista])*
Síntomas somatomorfos o preocupación somática
Síntomas psicóticos *(los más característicos son los delirios negativistas)*: define el subtipo «Depresión mayor con características psicóticas»

Basado en los criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

TABLA 397-4 TRATAMIENTOS DE LA DEPRESIÓN

NOMBRE DE LA PSICOTERAPIA	ABORDAJE
Psicoterapia cognitiva	Identificar y corregir patrones de pensamiento negativista
Psicoterapia interpersonal	Identificar y trabajar sobre las transiciones del rol o las pérdidas, conflictos o déficits interpersonales
Terapia de resolución de problemas	Identificar y priorizar problemas de situación; planificar e implementar estrategias para tratar los problemas más prioritarios
Psicoterapia psicodinámica	Usar la relación terapéutica para utilizar al máximo los mecanismos de defensa y las estrategias de adaptación más saludables

global que ningún fármaco de segunda generación es previsiblemente mejor que los demás,[A4] aunque los que están dirigidos a los sistemas noradrenérgicos además de los serotoninérgicos pueden ser más eficaces en la depresión más grave. Dado que los fármacos antidepresivos no suelen empezar a mejorar los síntomas durante al menos 1-2 semanas, con un beneficio máximo acumulado durante al menos 6-8 semanas, es crucial ver a los pacientes regularmente (al principio cada 1-2 semanas) con el fin de monitorizar su situación clínica, suministrar apoyo y educación y fomentar la adherencia. Los fármacos antidepresivos parecen aumentar el riesgo relativo de conducta suicida en adolescentes y adultos jóvenes, por lo que estos pacientes requieren una valoración cuidadosa del cociente beneficio/riesgo y un control estrecho. Comparativamente, en los individuos mayores de 25 años, el riesgo relativo de conducta suicida no aumenta con el tratamiento farmacológico, y se reduce considerablemente en los adultos mayores. En los pacientes con depresión psicótica, la adición de un medicamento antipsicótico (v. más adelante) a un antidepresivo puede ser más eficaz que cualquiera de los dos solos.[A5] Una única dosis intravenosa de ketamina puede reducir rápidamente los síntomas depresivos graves en 24 h, aunque en la actualidad su uso debe considerarse en investigación.[A6] El tratamiento electroconvulsivo es preferible en las formas más graves de depresión mayor, como la depresión mayor con síntomas psicóticos, y también se utiliza en la depresión refractaria a otras formas de tratamiento. La estimulación encefálica profunda es un tratamiento en investigación para la depresión refractaria a otras formas.

La asistencia óptima para la depresión en el contexto de atención primaria y otros centros de tratamiento puede potenciarse con el empleo de modelos de asistencia crónicos cooperativos. No obstante, a pesar de la evidencia considerable que apoya tales modelos,[A7] la falta de mecanismos de reembolso ha limitado su implementación en la mayoría de comunidades y contextos clínicos.

PRONÓSTICO

El tratamiento óptimo de la depresión mayor basado en las guías consigue una remisión completa hasta en el 80% de los pacientes, y la expectativa es que los pacientes con depresión mayor regresen al funcionamiento basal tras la resolución de los episodios depresivos. No obstante, al menos un 50-70% de los pacientes sufrirán episodios recurrentes, hasta un 20% pueden experimentar una depresión mayor crónica y bastantes más tendrán solo una remisión parcial con síntomas persistentes de baja intensidad debido a una diversidad de factores, como el acceso limitado a la asistencia, la falta de adherencia y los tratamientos insuficientemente enérgicos.

TRASTORNO BIPOLAR

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El trastorno bipolar se caracteriza por episodios recurrentes de manía idiopática. La mayoría de las personas con trastorno bipolar también presentan episodios recurrentes de depresión mayor.[5]

La prevalencia a los 12 meses de trastorno bipolar es aproximadamente de un 0,6%. Afecta ligeramente con más frecuencia a los hombres que a las mujeres. La edad media de inicio es la adolescencia tardía o la edad adulta temprana. Es posible la aparición infantil, aunque el diagnóstico puede ser difícil debido al solapamiento sintomático con otras entidades infantiles, como el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. También es posible el inicio en la edad adulta media o tardía, aunque la mayoría de los cuadros maníacos de inicio en la edad adulta tardía son secundarios a otras enfermedades médicas o fármacos en lugar de un trastorno bipolar idiopático.

BIOPATOLOGÍA

Aunque todavía permanece sin aclarar la patogenia del trastorno bipolar, los factores genéticos desempeñan un papel mayor que en los trastornos depresivos unipolares. Se ha determinado un factor hereditario asociado a varios locus específicos en escasas familias, aunque el despistaje genético todavía no es útil clínicamente y, hasta la fecha, las asociaciones génicas no han mostrado temas fisiopatológicos unificadores. La mayoría de los casos de trastorno bipolar son poligénicos y multifactoriales; los factores genéticos representan aproximadamente el 50% del riesgo para el desarrollo del trastorno. Probablemente está implicada una desregulación de los sistemas frontoestriados en las manifestaciones de la enfermedad. Aunque no son específicos para el diagnóstico, los estudios de neuroimagen estructural muestran unas proporciones ventriculoencefálicas sugestivas de atrofia parenquimatosa. El avance de fase de los ritmos circadianos centrales puede precipitar episodios de manía, por lo que la disminución de la necesidad de sueño en pacientes con manía incipiente puede producir un círculo vicioso en el que la fase avanzada de los ciclos circadianos puede conducir a una menor necesidad de sueño, lo que conlleva un aumento mayor del avance de fase. Con frecuencia, los factores estresantes psicosociales también contribuyen a que aparezcan episodios tanto de manía como de depresión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre los síntomas de manía se incluyen: un período distintivo de un estado de ánimo elevado de forma anómala y persistente (eufórico) o irritable; una hiperactividad

booksmedicos.org

TABLA 397-5 FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS HABITUALMENTE*

NOMBRE DE LA CLASE/MEDICACIÓN ESPECÍFICA	MECANISMO DE ACCIÓN INMEDIATO	DOSIS INICIAL DE ADULTOS	RANGO DE OBJETIVO DE DOSIS DE ADULTOS†	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina)	Inhiben la captación presináptica de serotonina			Náuseas, diarrea disfunción sexual, síndrome serotoninérgico	
Citalopram		20 mg/día	20-40 mg/día (máximo 20 mg/día en pacientes > 60 años)	Riesgo de prolongación de QTc/*torsade de pointes* en pacientes de riesgo	Pocas interacciones fármaco-fármaco
Escitalopram		10 mg/día	10-20 mg/día		Enantiómero del citalopram
Fluoxetina		20 mg/día	20-40 mg/día (depresión), hasta 80 mg/día (TOC)		Semivida larga; tiende a ser activador
Paroxetina		20 mg/día	20-50 mg/día	Efectos anticolinérgicos	Tiende a ser sedante
Sertralina		25-50 mg/día	50-200 mg/día		Pocas interacciones fármaco-fármaco
IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina)	Inhiben la recaptación presináptica de serotonina y noradrenalina			Náuseas, diarrea, síndrome serotoninérgico, taquicardia sinusal, ligero aumento de la presión sanguínea, temblor	
Duloxetina		30-60 mg/día	30-60 mg/día en dos veces al día, máximo 120 mg/día		
Venlafaxina		37,5 mg cada 12 h	150-375 mg/día en dos veces al día		La forma de LE permite una dosis al día
Desvenlafaxina		50 mg/día	50 mg/día, máximo de 100 mg LE/día		Metabolito de venlafaxina
ATC (antidepresivos tricíclicos)	Inhiben la recaptación presináptica de serotonina y de noradrenalina (en proporciones variables en función del ATC específico)			Efectos anticolinérgicos, sedación, hipotensión ortostática, temblor, retrasos de la conducción cardíaca, arritmias ventriculares	
Amitriptilina		25-75/mg al acostarse	150-300 mg al acostarse		Anticolinérgico intenso y sedante; objetivo para un nivel sanguíneo combinado de amitriptilina/nortriptilina de 120-250 ng/ml
Desipramina		25-75 mg/día	150-300 mg/día		Objetivo para un nivel sanguíneo de 115-250 ng/ml
Doxepina		25-75 mg al acostarse	150-300 mg al acostarse		Sedante intenso
Imipramina		25-75 mg/día	150-300 mg/día		Anticolinérgico intenso; objetivo para un nivel sanguíneo combinado de imipramina/desipramina de 180-350 ng/ml
Nortriptilina		25-50 mg al acostarse	50-150 mg al acostarse		Objetivo para un nivel sanguíneo de 50-150 ng/ml; el menos anticolinérgico de los ATC
IMAO (inhibidores de la monoaminooxidasa)	Inhiben la monoaminooxidasa, la enzima que cataliza el metabolismo oxidativo de los neurotransmisores monoaminérgicos			Necesidad de una dieta libre en tiramina para evitar crisis simpaticomiméticas (hipertensivas); sedación, efectos anticolinérgicos, temblor, hipotensión ortostática	
Fenelcina		15 mg tres veces al día	45-90 mg/día en tres o cuatro veces al día		
Isocarboxacida		10 mg dos veces al día	20-60 mg/día en una o dos veces al día		
Selegilina	(inhibidor selectivo MAO-B)	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	No se requiere una dieta libre en tiramina	Se toma con alimentos
Tranilcipromina		10 mg tres veces al día	30-60 mg/día en tres veces al día		
Otros					
Bupropión	Desconocido, aunque es un inhibidor débil de la recaptación presináptica de noradrenalina y de dopamina	75-150 mg/día	300-450 mg/día	Activador; riesgo de crisis reducido al dividir las dosis y con una titulación cuidadosa de la dosis	Se requieren dosis divididas salvo que se usen formas de LS o de LE
Mirtazapina	Antagonista de los receptores α_2 y 5-HT_2	15 mg al acostarse	30-45 mg al acostarse; máximo de 45 mg al acostarse	Sedación, hiperfagia	Se hace más estimulante en dosis más altas
Trazodona	Inhibe la recaptación presináptica de serotonina; antagonista de los receptores 5-HT_2 y 5-HT_3	25-50 mg al acostarse	300-600 mg al acostarse para la depresión; 25-100 mg al acostarse para el insomnio	Sedación, priapismo	Pocos efectos adversos sexuales
Vilazodona	Inhibe la recaptación presináptica de serotonina; agonista de los receptores 5-HT_{1A}	10 mg/día	40 mg/día	Náuseas, diarrea, efectos colaterales sexuales	La dosis debe aumentarse lentamente

*Los pacientes con cualquiera de estos medicamentos deben controlarse por los pensamientos suicidas.
†Los objetivos de dosis en el anciano pueden ser menores.
5-HT_2 = 5-hidroxitriptamina; LE = liberación extendida; LS = liberación sostenida; TOC = trastorno obsesivo-compulsivo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 397-6 SÍNTOMAS Y SIGNOS DE UN EPISODIO DE MANÍA

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
Un período diferenciado de alteración; ánimo persistentemente elevado, expansivo o irritable, y actividad dirigida al objetivo o energía anómalas y persistentemente aumentadas que duran ≥ 1 semana y se presentan durante la mayor parte del día casi todos los días, Y
Tres o más de los siguientes síntomas/signos (cuatro o más si la anomalía del estado de ánimo es solo irritabilidad):
Autoestima exagerada/grandiosidad
Necesidad de sueño disminuida
Más hablador o presionado para seguir hablando
Experiencia subjetiva de pensamientos a la carrera o fuga de ideas observados en la exploración
Distracción fácil
Aumento en la actividad dirigida a un objetivo o agitación psicomotriz
Implicación excesiva en actividades con un potencial elevado de consecuencias dañinas
SÍNTOMAS/SIGNOS MANÍACOS AGRUPADOS CONCEPTUALMENTE, JUNTO CON FENÓMENOS COMUNES ADICIONALES
Emocionales
Euforia
Irritabilidad
Estado de ánimo lábil
De ideación
Grandiosidad
Somáticos/neurovegetativos
Aumento de energía
Agitación psicomotriz
Necesidad de sueño disminuida
Distracción fácil
Otros
Hiperactividad dirigida a un objetivo
Habla apresurada
Capacidad de juicio alterada
Fuga de ideas
Síntomas psicóticos (como delirios, alucinaciones o descarrilamiento de los procesos del pensamiento como asociaciones libres); definen el subtipo «manía con características psicóticas»

Tomado de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013, con autorización.

dirigida a un objetivo, con frecuencia hacia actividades placenteras con una capacidad de juicio pobre que conduce a consecuencias financieras, psicosociales o médicas adversas a largo plazo (p. ej., gastos en juergas, actividad sexual o apuestas); aumento de energía; necesidad disminuida de sueño; lenguaje apresurado, y distracción fácil.[6]

Como en la depresión mayor, el diagnóstico se basa en los hallazgos de la anamnesis y la exploración, que muestran un patrón de episodios maníacos recurrentes (tabla 397-6) que habitualmente se intercalan con episodios depresivos mayores y que no pueden explicarse por otras enfermedades médicas, fármacos u otras sustancias. Aunque las personas con trastorno bipolar pueden llegar a estar psicóticas durante los estados de manía o de depresión, una historia de síntomas psicóticos en ausencia de manía o de depresión señala un diagnóstico diferente al trastorno bipolar. Los episodios maníacos y depresivos también pueden observarse en el curso de un delirio (cap. 28) y de una demencia (cap. 402), en cuyo caso los síntomas psiquiátricos se acompañan del deterioro neurocognitivo, que es el factor fundamental de estas últimas entidades.

TRATAMIENTO

Tto

La base fundamental del tratamiento del trastorno bipolar es la medicación estabilizadora del estado de ánimo con el fin de reducir la frecuencia y la gravedad de los episodios maníacos y depresivos.[7] Entre los estabilizadores del estado de ánimo tradicionales con una evidencia suficiente como para apoyar su uso se encuentran el litio (en dosis habituales de 600-1.500 mg/día o superiores administrado en 2-3 dosis según necesidad para mantener unos niveles plasmáticos de 0,6-1,2 mEq/l [hasta 1,4 mEq/l en la manía aguda]), el ácido valproico (en dosis habituales de 500-1.500 mg/día o superiores según tolerancia para lograr unos niveles plasmáticos de 50-100 µg/ml) y la carbamacepina (en dosis habituales de 400-1.200 mg/día según tolerancia para lograr unos niveles plasmáticos de 4-12 µg/ml). La combinación de litio más valproato es superior al valproato solo para la prevención de recaídas.[A8] Se han ensayado diversos anticonvulsionantes con menor apoyo empírico para su uso, aunque puede usarse la lamotrigina como profilaxis contra episodios depresivos (comenzando con 25 mg/día, en una dosis máxima de 200 mg/día, con una titulación lenta para reducir al mínimo el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson). Incluso aunque varios fármacos antipsicóticos de segunda generación han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense por sus propiedades estabilizadoras del estado de ánimo, su potencial para precipitar un síndrome metabólico (y, en menor medida, discinesia tardía) debería limitar su uso como fármacos de mantenimiento para pacientes en los que otros estabilizadores del estado de ánimo sean ineficaces o se toleren mal. Para los episodios agudos de manía, los antipsicóticos de primera o segunda generación son más rápidos y eficaces que los estabilizadores del estado de ánimo, en dosis similares a las utilizadas para psicosis agudas (v. tabla 397-12). Para el tratamiento agudo de episodios depresivos, pueden requerirse antidepresivos, aunque pueden precipitar episodios de manía. Así pues, los pacientes deberían recibir primero dosis terapéuticas de un estabilizador del estado de ánimo, y la exposición a la medicación antidepresiva debería ser en la mínima dosis y duración requerida. La terapia electroconvulsiva es útil para la manía o la depresión refractaria y para pacientes con contraindicaciones relativas a los fármacos, como las mujeres embarazadas. La psicoterapia estándar para la depresión unipolar también puede utilizarse para la depresión bipolar. La psicoterapia continuada puede ser importante para estimular el cumplimiento del tratamiento y para ayudar a los pacientes a manejar los estresantes psicosociales, minimizando así su impacto sobre la precipitación de la manía o la depresión.

PRONÓSTICO

Aunque el curso del trastorno bipolar descrito clásicamente incluye la vuelta a un funcionamiento basal previo entre episodios, algunos pacientes pueden experimentar episodios debilitantes frecuentes (es lo que se conoce como «ciclado rápido»: cuatro o más episodios al año) y otros pueden experimentar un deterioro global en su actividad funcional basal a lo largo del tiempo.

OTROS TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

Aunque en pacientes con episodios depresivos mayores de larga duración debe hacerse el diagnóstico de depresión mayor crónica, otros pueden tener síntomas depresivos crónicos (≥ 2 años) más leves conocidos como trastorno depresivo persistente (distimia), y una minoría significativa de ellos mejorarán con una combinación de medicación antidepresiva y psicoterapia. Otros pacientes pueden tener algo «menor que una depresión mayor», de menor duración, a menudo denominada depresión «subsindrómica» o «subumbral». Hay pruebas crecientes de que en estos pacientes las intervenciones psicosociales extensas (p. ej., biblioterapia, activación social) pueden prevenir la progresión a una depresión mayor completamente desarrollada. El trastorno disfórico premenstrual se manifiesta con síntomas depresivos y de ansiedad cíclicos que se resuelven en la semana posterior a la menstruación y recurren en la semana previa al inicio de la misma; es el único trastorno del ánimo que puede responder a la administración cíclica breve de medicación antidepresiva.

Los trastornos bipolares menos graves comprende el trastorno bipolar II, que se caracteriza por episodios de hipomanía (síntomas maníacos a unos niveles bajos sin un deterioro funcional sustancial y sin psicosis) y episodios de depresión mayor. Este tipo de pacientes suelen solicitar asistencia de forma característica durante los episodios depresivos más que durante las fases de hipomanía, aunque la medicación antidepresiva puede empeorar los síntomas maníacos. Así pues, es imperativo preguntar sobre una historia de síntomas maníacos o hipomaníacos en la evaluación de todos los pacientes con depresión. El trastorno ciclotímico, que incluye episodios de hipomanía y episodios depresivos de baja intensidad, puede ser difícil de distinguir del estado de ánimo inestable que se observa en los trastornos de personalidad del «grupo B» (v. más adelante).

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

DEFINICIÓN

Los trastornos de ansiedad (tabla 397-7) son un grupo de entidades cuya marca distintiva es la ansiedad idiopática, que se acompaña de forma característica de síntomas psicológicos (en el contenido del pensamiento) y síntomas somáticos. La ansiedad es un síntoma acompañante habitual en muchos otros trastornos psiquiátricos, pero los trastornos de ansiedad primarios carecen de los déficits neurocognitivos, de los síntomas depresivos o maníacos o de los síntomas psicóticos que se observan en otros trastornos. Los trastornos obsesivo-compulsivos y relacionados con traumas se clasifican ahora separadamente de los trastornos de ansiedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos de ansiedad constituyen un problema mundial.[8] El trastorno de pánico tiene una prevalencia a los 12 meses del 2 al 3%. El trastorno de ansiedad generalizada tiene una prevalencia aproximada a los 12 meses del 3%, y las fobias colectivamente tienen una prevalencia del 10 al 15% en la población adulta. No se dispone de datos claros sobre las frecuencias de incidencia. La mayoría de los trastornos de ansiedad comienza entre la adolescencia y la mitad de la cuarta década de la vida. La mayoría de los síntomas de ansiedad con un inicio en la vida adulta más tardía son debidos a trastornos del estado de ánimo o a trastornos neurocognitivos

booksmedicos.org

TABLA 397-7 TIPOS DE TRASTORNOS DE ANSIEDAD

TRASTORNO DE ANSIEDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES
Trastorno de pánico	Ataques de pánico recurrentes inesperados, típicamente con ansiedad anticipatoria y comportamiento elusivo
Trastorno de ansiedad generalizada	Ansiedad y preocupación excesiva que no reúne criterios de otros trastornos de ansiedad, duración ≥ 6 meses
Fobias	
Agorafobia	Ansiedad acerca de (o evitar) lugares o situaciones de las cuales escapar pudiera ser difícil o embarazoso o en las que pudiera no haber ayuda disponible en el supuesto de síntomas de pánico
Fobia social (trastorno de ansiedad social)	Ansiedad provocada por la exposición a situaciones sociales, de forma característica con el comportamiento elusivo subsiguiente; puede ser generalizada (como respuesta a muchas situaciones interpersonales) o específica, como respuesta a una situación social particular (p. ej., acudir a un restaurante público, hablar en público)
Fobia específica	Ansiedad provocada por la exposición a un objeto específico temido o a una situación (no social), de forma característica con el comportamiento elusivo subsiguiente

Resumen del autor basado en las categorías y criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

TABLA 397-8 MANIFESTACIONES SOMÁTICAS COMUNES DE LA ANSIEDAD

CARDIORRESPIRATORIAS
Palpitaciones
Dolor torácico
Disnea o sensación de asfixia
GASTROINTESTINALES
Sensación de atragantamiento
Dispepsia
Náuseas
Diarrea
Distensión o dolor abdominal
GENITOURINARIAS
Frecuencia o urgencia urinaria
NEUROLÓGICAS/AUTÓNOMAS
Diaforesis
Rubefacción o escalofríos
Mareo o presíncope
Parestesias
Temblor
Cefalea

o son secundarios a enfermedades médicas o a fármacos; los verdaderos trastornos de ansiedad primarios de comienzo tardío están desencadenados con frecuencia por traumas u otros acontecimientos vitales estresantes.

BIOPATOLOGÍA

La ansiedad puede ser entendida en parte como una reacción inapropiada a la respuesta del sistema del estrés, habitualmente conocida como respuesta de «lucha o huye». Sin embargo, es importante reconocer que las respuestas implican a una gran variedad de sistemas cognitivos, motores, neuroendocrinos y autónomos y, por tanto, no se limitan a las manifestaciones de la actividad del sistema nervioso simpático. Se cree que el núcleo central de la amígdala desempeña un papel fundamental en la coordinación de la respuesta de ansiedad. La amígdala recibe aferencias excitatorias glutamatérgicas desde varias áreas corticales y desde el tálamo, lo que le permite responder a una amplia variedad de estímulos, incluidas aferencias sensoriales desde el mundo exterior, así como estresantes que son procesados y reconocidos por las áreas de asociación corticales. La amígdala emite proyecciones a muchas regiones cerebrales de las que dependen las manifestaciones clínicas de la respuesta de ansiedad, en parte a través de sus proyecciones directas a centros importantes de los sistemas monoaminérgicos: las neuronas dopaminérgicas del área tegmentaria ventral mesencefálica, las neuronas noradrenérgicas del *locus caeruleus* y las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe.

Desde la perspectiva de la psicología cognitiva, la patogenia de muchos de los trastornos de ansiedad, particularmente el pánico, puede entenderse como interpretaciones erróneas catastróficas de las sensaciones somáticas normales. Un individuo vulnerable puede ser consciente de una sensación somática normal o mínimamente anómala, que es interpretada como algo preocupante, lo que conduce, por tanto, a una activación del simpático y de otros sistemas autónomos, lo que a su vez conduce a sensaciones somáticas ulteriores (taquicardia, diaforesis) que precipitan un círculo vicioso de pensamientos y síntomas somáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los individuos experimentan uno o más síntomas somáticos (tabla 397-8) que acompañan a la ansiedad psíquica, independientemente de si la ansiedad es un componente normal o forma parte de un proceso patológico. Estos síntomas somáticos pueden estar referidos a prácticamente cualquier órgano o sistema.

Muchos trastornos de ansiedad incluyen fases agudas diferenciadas de síntomas conocidas como ataques de pánico. En un ataque de pánico, el paciente experimenta un aumento brusco de la ansiedad, pensamientos relacionados con temores y síntomas somáticos en el transcurso de escasos minutos («inicio *in crescendo*»). Los síntomas agudos se resuelven rápidamente, normalmente en 1 h o menos.

Trastorno de pánico

El trastorno de pánico consiste en ataques de pánico recurrentes. Aunque algunos ataques de pánico pueden precipitarse mediante situaciones reconocidas como estresantes, al menos algunos ataques deben ser inesperados («por arte de magia»). Algunos pacientes también muestran ansiedad anticipatoria, durante la cual experimentan angustia psíquica continuada al preocuparse por un futuro ataque de pánico o por los efectos del ataque (humillación si el ataque sobreviene en la vía pública). Además, los pacientes manifiestan un comportamiento elusivo alejándose de desencadenantes conocidos o de situaciones en las que pudiera ser peligroso padecer un ataque de pánico (p. ej., conduciendo) o que sean particularmente incómodas (p. ej., en espacios públicos). En bastantes pacientes la ansiedad anticipatoria y el comportamiento elusivo pueden ser más discapacitantes que los propios ataques de pánico. El comportamiento elusivo puede solaparse con agorafobia, que se define como un temor estresante y discapacitante de lugares o situaciones de las que escaparse puede ser difícil o embarazoso o para las que puede no haber ayuda disponible en el caso de síntomas semejantes al pánico. Entre las situaciones habituales en las que puede presentarse agorafobia se incluyen estar solo fuera del domicilio, permanecer en puentes o en túneles, viajar en coche o permanecer en atascos o aglomeraciones. Un tercio o más de los pacientes con trastorno de pánico tienen agorafobia concomitante, mientras que otros tienen agorafobia sola o asociada con otros trastornos.

Trastorno de ansiedad generalizada

Esta enfermedad más heterogénea se define por la presencia de ansiedad clínicamente significativa y síntomas somáticos asociados durante 6 meses o más. A menudo otras enfermedades que producen ansiedad «falsean» en la jerarquía diagnóstica el trastorno de ansiedad generalizada.

Fobias

Las fobias son un grupo de enfermedades definidas por la capacidad constante de un estímulo ambiental específico para desencadenar una respuesta de ansiedad patológica. La exposición a semejantes estímulos casi siempre provoca esta respuesta, por lo que el paciente evita el estímulo siempre que sea posible o soporta el estímulo con una angustia considerable. Además de la agorafobia, los otros tipos principales de fobias son la fobia social (trastornos de ansiedad social) y las fobias específicas (v. tabla 397-7).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los trastornos de ansiedad debe basarse en la consideración tanto de los aspectos sindrómicos como etiológicos.[9] Desde una perspectiva sindrómica, se requiere una anamnesis cuidadosa y una exploración del estado mental con el fin de determinar el patrón de ansiedad y los síntomas asociados y si el fenómeno se ajusta al patrón de cualquiera de los trastornos de ansiedad descritos anteriormente. La anamnesis y la exploración del estado mental también deben valorar la presencia de cualquier otro trastorno psiquiátrico que pudiera ser realmente comórbido con el trastorno de ansiedad pero que también pudiera reemplazar al trastorno de ansiedad en la jerarquía diagnóstica. Por ejemplo, puede observarse un estado de ansiedad generalizada como parte de los trastornos neurocognitivos (delirio o demencia), trastornos depresivos o bipolares y trastornos psicóticos.

Desde una perspectiva etiológica, es importante determinar si el trastorno de ansiedad es primario (idiopático) o secundario a una enfermedad sistémica o neurológica (v. tabla 397-1). La evaluación debería incluir pruebas de laboratorio (p. ej., un despistaje de tóxicos), según dictamine el diagnóstico diferencial que se derive de la evaluación clínica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 397-9 FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS SELECCIONADOS*

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	INTERVALO DE OBJETIVO DE DOSIS†	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Benzodiacepinas			Sedación, ataxia, riesgo de caídas	Potencial de abuso/dependencia
Loracepam	0,5 mg de dos a cuatro veces	Dosis de 2-6 mg/día, dos o tres veces		Absorción i.m. fiable
Diacepam	2-5 mg dos o tres veces	Dosis de 10-40 mg/día, dos o tres veces		Semivida del fármaco y metabolitos activos larga
Triazolam	0,125 mg al acostarse	0,125-0,25 mg al acostarse	Insomnio de rebote	Usado como hipnótico
Clordiacepóxido	5 mg dos o tres veces	Dosis de 10-40 mg/día, dos o tres veces		Semivida del fármaco y metabolitos activos larga
Temacepam	7,5 mg al acostarse	7,5-30 mg al acostarse		Usado como hipnótico
Alprazolam	0,25 mg tres o cuatro veces	Dosis de 2-8 mg/día, tres o cuatro veces	Posiblemente mayor potencial adictivo	
Cloracepato	7,5-15 mg dos o tres veces	Dosis de 15-60 mg/día, dos o tres veces		
Fluracepam	15-30 mg al acostarse	15-30 mg al acostarse	Somnolencia diurna	Usado como hipnótico
Oxacepam	10-15 mg tres o cuatro veces	10-30 mg tres o cuatro veces		
Clonacepam	0,5 mg dos o tres veces	0,5-5 mg dos o tres veces		Duración de acción larga
Zaleplón	5-10 mg al acostarse	5-20 mg al acostarse		Hipnótico «no benzodiacepínico»
Zolpidem	5-10 mg al acostarse	5-10 mg al acostarse		Hipnótico «no benzodiacepínico»
Eszopiclona	1-2 mg al acostarse	1-3 mg al acostarse		Hipnótico «no benzodiacepínico»
β-bloqueantes				
Propranolol	20 mg dos veces	Individualizar, 40-120 mg/día	Bradicardia, hipotensión, posible enlentecimiento mental	Solo ayuda en los síntomas somáticos de la ansiedad con mediación simpática

*Los antidepresivos (v. tabla 397-5) suelen ser los fármacos de primera elección para los trastornos de ansiedad primarios.
†Los objetivos de dosis en el anciano pueden ser más bajos.

TRATAMIENTO

Tto

Existe una evidencia empírica derivada de los ensayos clínicos controlados que demuestra la eficacia de las psicoterapias cognitivo-conductuales para la mayoría de los trastornos de ansiedad.[A9] Este tipo de tratamientos, que usan los principios de la teoría del aprendizaje para extinguir los comportamientos que no ayudan y refuerzan de forma positiva el comportamiento más funcional, ayudan al paciente a saber identificar y corregir los patrones disfuncionales de pensamiento («pensamientos automáticos») que subyacen o desencadenan la cascada cognitivo-fisiológica de las respuestas de ansiedad patológica. La terapia cognitivo-conductual puede usarse como tratamiento único, especialmente para fobias específicas, o combinada con farmacoterapia. Con frecuencia, la terapia cognitivo-conductual puede administrarse como una parte de la terapia familiar (p. ej., para ayudar a los miembros de la familia a evitar el comportamiento que refuerza inadvertidamente los síntomas del paciente) o en el contexto de la terapia de grupo.

Aunque los fármacos ansiolíticos, como las benzodiacepinas (tabla 397-9), habitualmente aliviarán los síntomas agudos de ansiedad, la preocupación sobre su eficacia a largo plazo y los efectos secundarios (p. ej., riesgo de abuso, riesgo de deterioro neurocognitivo o de caídas) hacen de los fármacos antidepresivos los agentes farmacológicos más atractivos para la mayoría de los trastornos de ansiedad (v. tabla 397-5). La mayoría de los antidepresivos, con la excepción probable del bupropión, son útiles para el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada y la fobia social.

PRONÓSTICO

En general, la mayoría de las personas con trastornos de ansiedad continuados tienden a presentar una evolución crónica con síntomas recidivantes y remitentes. En pacientes con trastornos de ansiedad más crónicos deben usarse terapias de mantenimiento, aunque las pruebas que apoyan el tratamiento a largo plazo no son tan sólidas como en los trastornos psicóticos y del ánimo.

Trastorno obsesivo-compulsivo

La quinta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) ha creado una nueva categoría de «Trastornos obsesivo-compulsivos y relacionados», al reconocer que el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) tiene una patogenia diferente a otros trastornos de ansiedad. El TOC está relacionado probablemente con otras enfermedades, como el trastorno dismórfico corporal, el trastorno por acumulación compulsiva, la tricotilomanía (tirarse del pelo) y el trastorno de excoriación (arrancarse la piel).

Los pacientes con TOC tienen obsesiones o compulsiones recurrentes (tabla 397-10), y la mayoría de los enfermos tienen ambas.[10] El TOC no debería confundirse con los rasgos o el trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo, que se describen más adelante en «Trastornos de la personalidad». Las obsesiones, que no deben confundirse con obsesionarse con un tema (rumiación), son pensamientos recurrentes y persistentes, característicamente producen angustia, y se experimentan como intrusos y no deseados en algún momento durante la evolución del trastorno. Esta última cualidad puede describirse en el lenguaje como: «No sé de dónde viene este pensamiento» o «No sé por qué tengo este pensamiento, ¡realmente nunca haría tal cosa!» Las compulsiones son conductas o actos mentales repetitivos que el individuo se siente impulsado a realizar en respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas rígidas. Por ejemplo, el lavado de manos compulsivo puede relacionarse con pensamientos obsesivos acerca de los gérmenes o la contaminación. Característicamente, los pacientes con TOC intentan ignorar, suprimir o neutralizar sus obsesiones, pero hacerlo les causa una gran inquietud psíquica. Los pacientes con TOC pueden pasar muchas horas del día relacionadas con sus obsesiones y compulsiones.

TABLA 397-10 TIPOS HABITUALES DE OBSESIONES Y COMPULSIONES EN EL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

OBSESIONES
Agresivas (miedo de autolesionarse o de lesionar a los demás, de soltar obscenidades o de otros actos agresivos no deseados; imágenes violentas u horrorosas no deseadas)
Contaminación (preocupaciones acerca de suciedad, gérmenes, desechos o secreciones corporales, contaminantes ambientales o animales/insectos)
Sexuales (preocupaciones acerca de imágenes o impulsos sexuales no deseados)
Acopio/ahorro
Religiosas (escrúpulos) (preocupaciones excesivas acerca de sacrilegio, blasfemia, bien/mal, moralidad)
Necesidad de simetría/exactitud
Somáticas (preocupación excesiva acerca de enfermedades, partes del cuerpo o el aspecto físico)
COMPULSIONES
Limpieza/lavado (lavado de manos, ducha u otro tipo de aseo excesivo o ritual)
Comprobación (comprobar cerraduras, estufas, dispositivos; comprobaciones corporales relacionadas con obsesiones somáticas; comprobar que no se hirió o se herirá uno mismo o a los demás)
Rituales repetitivos (relectura o reescritura; actividades rutinarias como atravesar una puerta o levantarse de una silla)
Recuentos
Orden/colocación
Acopio/ahorro

Adaptado de Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1006-1011.

La prevalencia a los 12 meses del TOC es aproximadamente del 1%, y se inicia característicamente en la infancia, la adolescencia o los adultos jóvenes. La frecuencia de remisión es baja en los adultos, y la mayor parte de las personas presentan una evolución recidivante remitente. La patogenia probablemente implica una alteración funcional de los sistemas frontoestriados, así como una función fundamental de los sistemas serotoninérgicos centrales. Las obsesiones y compulsiones pueden representar el desencadenamiento inadecuado de *scripts* (secuencias de órdenes) neuronales que dan lugar a pensamientos y conductas que se han comparado con los *scripts* implicados en el aseo animal y otras conductas complejas, pero estereotipadas.

Los únicos antidepresivos eficaces en el TOC son los que tienen una actividad intensa sobre los sistemas serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la

booksmedicos.org

recaptación de serotonina y el compuesto tricíclico clomipramina. Las terapias cognitivo-conductuales también han demostrado eficacia. La FDA ha aprobado la estimulación encefálica profunda (EEP)[11] orientada a la cápsula anterior/estriado ventral (como exención de dispositivo humanitario) para el TOC grave refractario al tratamiento. Aunque los estudios iniciales son relativamente estimulantes, la función de la EEP en la práctica clínica sigue pendiente de definir.

Trastorno por estrés agudo y trastorno por estrés postraumático

El trastorno por estrés agudo y el trastorno por estrés postraumático (TEPT) son manifestaciones específicas de síntomas relacionados con un episodio extremadamente traumático. Por definición, el episodio debe implicar exposición a muerte real o amenaza de muerte, lesión seria o violencia sexual, comunicadas directamente por el paciente o por miembros de la familia o amigos. Los pacientes sufren exposición repetida o extrema a detalles aversivos del episodio. Es importante reconocer que el trastorno por estrés agudo o el TEPT no se desarrollan en todos los individuos expuestos a un mismo fenómeno traumático (p. ej., un desastre natural o provocado por el hombre). En su lugar, algunos individuos pueden desarrollar otros trastornos de ansiedad, depresión mayor, manía o psicosis, y en algunos o muchos otros puede que nunca se desarrolle ninguna psicopatología diagnosticable en absoluto.

Por definición, los síntomas de TEPT persisten más de 1 mes después del episodio traumático y consisten en los siguientes tipos de fenómenos clínicos: 1) intrusión, como recuerdos, sueños y *flashbacks* intrusivos, o respuestas psicológicas o fisiológicas intensamente angustiantes a recuerdos del trauma; 2) evitación de los recuerdos angustiantes o de recuerdos externos del trauma; 3) cognición y ánimo negativos, como amnesia para algunos aspectos del episodio, pensamientos negativos acerca de sí mismo en general o culpa en relación con el episodio, emociones negativas persistentes, disminución de interés por las actividades o sentimientos de indiferencia, y 4) alteraciones del estado de alerta y la reactividad. El trastorno por estrés agudo, por definición, se resuelve en menos de 1 mes, con síntomas de intrusión, evitación o alerta, así como ánimo negativo o síntomas disociativos (p. ej., «en las nubes»).

La prevalencia a los 12 meses del TEPT en EE. UU. es aproximadamente del 3%, con un riesgo previsto a lo largo de la vida que alcanza un 9%. Cerca de la mitad de los adultos con TEPT presentan recuperación completa en 3 meses, pero el trastorno puede persistir durante muchos meses o años. La perspectiva de la psicología tanto cognitivo-conductual como psicodinámica es útil para conformar el tratamiento psicoterapéutico.[12] Los antidepresivos también han demostrado eficacia en el TEPT.

TRASTORNOS PSICÓTICOS

Entre los síntomas psicóticos, definidos como un pérdida de la percepción de la realidad, se incluyen delirios (creencias fijas falsas), alucinaciones (percepciones sensoriales falsas) y descarrilamientos en los procesos del pensamiento (p. ej., asociaciones libres). Pueden observarse síntomas psicóticos en el curso de trastornos neurocognitivos, secundarios y afectivos. Los trastornos psicóticos se definen por la presencia de síntomas psicóticos en ausencia de trastornos afectivos prominentes o déficits neurocognitivos de la intensidad observada en el delirio o la demencia. En general, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con trastornos psicóticos deberían llevarse a cabo en el contexto de la especialidad de salud mental, aunque el área de atención primaria es el punto de entrada habitual a la asistencia.

Esquizofrenia

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La esquizofrenia, el trastorno psicótico prototípico, incluye necesariamente síntomas de psicosis (síntomas «positivos») y a menudo también presenta «síntomas negativos», como aplanamiento afectivo, abulia, apatía y aislamiento social. El nivel de función está alterado en uno o más campos (p. ej., ocupacional, interpersonal o autocuidado). La prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida es ligeramente menor del 1%, y su evolución debilitante crónica cobra un peaje considerable a los pacientes, sus familias y la sociedad. La edad máxima de inicio es desde el final de la adolescencia hasta el inicio de la vida adulta, siendo ligeramente más jóvenes los hombres que las mujeres. La incidencia anual es aproximadamente de 15 por 100.000, pero con una variabilidad considerable entre muestras y poblaciones de estudio. Definida de forma estrecha como anteriormente, la enfermedad es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la esquizofrenia continúa siendo desconocida. Los estudios en gemelos muestran que la enfermedad es multifactorial. Los factores genéticos son responsables de hasta el 50% del riego, y parecen estar implicados múltiples genes. Los estudios de cerebros en necropsias indican un proceso neuropatológico no gliótico que produce disrupciones sutiles de la citoarquitectura cortical. Es probable que interactúen factores psicosociales y del desarrollo neural con una «lesión» cerebral no localizable que o bien está presente desde el nacimiento o se adquiere a edades tempranas de la vida. Las vías dopaminérgicas mesocorticales y mesolímbicas son importantes en la producción de los síntomas psicóticos.

TABLA 397-11 SÍNTOMAS Y SIGNOS DE LOS PRINCIPALES TRASTORNOS PSICÓTICOS

ESQUIZOFRENIA
Delirios Alucinaciones Discurso desorganizado (descarrilamientos en el proceso del pensamiento) Comportamiento desorganizado en gran medida o catatónico Síntomas negativos: aplanamiento afectivo, alogia, falta de volición Alteración importante en la situación funcional basal social o laboral Duración de al menos 6 meses
TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO
Durante el curso de la enfermedad, al menos un episodio de síntomas psicóticos similares a la esquizofrenia *MÁS* un síndrome afectivo (ya sea depresión mayor o manía) *Y* Durante el curso de la enfermedad, al menos 2 semanas de síntomas psicóticos similares a la esquizofrenia *en ausencia de* un síndrome afectivo
TRASTORNO DELIRANTE
Uno o más delirios durante al menos 1 mes, con mayor frecuencia no extravagantes (es decir, potencialmente plausibles: ser perseguido, envenenado, infectado, amado a distancia, engañado por cónyuge o amante, o padecer una enfermedad) *No* reúne los criterios completos de un episodio agudo de esquizofrenia Funcionalmente *no* invalidado de forma sustancial salvo en lo relacionado con el impacto del delirio (o los delirios) y sus ramificaciones

Basado en los criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la esquizofrenia se basa en la presencia de delirios, alucinaciones y desorganización del discurso y del comportamiento, a menudo acompañados de apatía y aislamiento social, que da lugar a una alteración fundamental en la situación funcional durante al menos 6 meses (tabla 397-11). En los pacientes con episodios psicóticos similares a la esquizofrenia de menor duración, con un retorno posterior a una situación funcional basal asintomática, puede hacerse el diagnóstico de trastorno psicótico breve (< 1 mes) o de trastorno esquizofreniforme (1 a 6 meses).

TRATAMIENTO

Tto

Los fármacos antipsicóticos (tabla 397-12) se usan para tratar los episodios psicóticos agudos, a menudo con un tratamiento coadyuvante con benzodiacepinas, habitualmente en el contexto de la hospitalización de pacientes agudos, de modo que el paciente pueda ser manejado de forma segura hasta que se resuelvan los síntomas agudos.[13] Aunque el mantenimiento de los fármacos antipsicóticos ayudan a reducir la gravedad y la frecuencia de episodios psicóticos agudos,[A10] se requieren programas integrales de rehabilitación psicosocial para ayudar a los pacientes a manejar factores estresantes interpersonales y de otro tipo y a mejorar la evolución clínica. Los fármacos antipsicóticos de segunda generación («atípicos») sustituyeron a los antipsicóticos de primera generación en la práctica común en EE. UU. por sus tasas menores de efectos secundarios extrapiramidales, como la discinesia tardía, aunque su eficacia es superior a la de los fármacos de primera generación. No obstante, los fármacos de segunda generación contribuyen a aumentar la obesidad y el síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia crónica (cap. 434). Un ensayo mostró que los ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados ω-3 reducían la tasa de inicio de psicosis en más de cuatro quintas partes durante el seguimiento de 1 año de adolescentes y adultos jóvenes con unos perfiles de riesgo para psicosis incipiente especialmente elevados. Lamentablemente, los programas que incluyen una supervisión compulsiva para asegurar la adherencia a las pautas de medicación ambulatoria no han reducido la frecuencia posterior de reingreso de los pacientes psicóticos.[A11]

PRONÓSTICO

El pronóstico de los individuos con esquizofrenia a menudo es malo, con episodios recurrentes de exacerbaciones psicóticas superpuestas a un deterioro progresivo de la situación funcional basal. Sin embargo, los fármacos antipsicóticos reducen significativamente la frecuencia de recaída al cabo de 1 año del 64 al 27%.[A12] Algunos pacientes tienen una evolución más favorable, y un pequeño número de individuos pueden recuperarse completamente. El sexo masculino, la presencia de síntomas negativos prominentes, una edad de inicio más temprana y factores estresantes psicosociales duraderos y discordias familiares son rasgos que predicen una evolución peor. Aunque bastantes pacientes con esquizofrenia sobreviven hasta una edad avanzada, la expectativa de vida global está acortada al menos entre 10 y 15 años debido a un comportamiento saludable malo, tasas más elevadas de otros trastornos médicos, como el síndrome metabólico, y a un riesgo de suicidio a lo largo de la vida de aproximadamente un 5-6%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 397-12 FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS USADOS HABITUALMENTE

NOMBRE DEL FÁRMACO	DOSIS INICIAL PARA LA PSICOSIS EN LA ESQUIZOFRENIA*	OBJETIVO DE DOSIS PARA LA PSICOSIS EN LA ESQUIZOFRENIA†	EFECTOS SECUNDARIOS	DOSIS EQUIVALENTE DE CLORPROMACINA (SOLO FÁRMACOS DE PRIMERA GENERACIÓN)/OTROS COMENTARIOS
Fármacos de primera generación			Fármacos de potencia baja: efectos anticolinérgicos, hipotensión ortostática, prolongación del intervalo QT, ictericia colestásica Fármacos de potencia alta: efectos secundarios extrapiramidales: (distonías, acatisia, parkinsonismo, síndrome neuroléptico maligno), hiperprolactinemia con galactorrea	
Clorpromacina	100 mg una vez al día	Dosis de 300-1.000 mg/día, una o dos veces al día		100 mg
Tioridacina	50-100 mg una vez al día	Dosis de 300-800 mg/día, una o dos veces al día	Retinopatía pigmentaria en dosis más altas	100 mg
Tiotixeno	2-5 mg una vez al día	Dosis de 5-60 mg/día, una o dos veces al día		5 mg
Trifluoperacina	2-5 mg una vez al día	Dosis de 5-40 mg/día, una o dos veces al día		5 mg
Perfenacina	4-8 mg una vez al día	Dosis de 8-64 mg/día, de una a tres veces al día		8 mg
Haloperidol	0,5-2 mg una vez al día	Dosis de 2-10 mg/día (hasta 40 mg/día o más en casos refractarios), una o dos veces al día		2 mg; disponible en forma depot i.m.
Flufenacina	1-2,5 mg una vez al día	Dosis de 2,5-10 mg/día (hasta 40 mg/día en casos refractarios), una o dos veces al día		2 mg; disponible en forma depot i.m.
Fármacos de segunda generación			Síndrome metabólico, riesgo de ictus y de mortalidad en pacientes más ancianos con demencia, prolongación del intervalo QT	
Risperidona	0,5-1 mg una o dos veces al día	Dosis de 2-4 mg/día, una o dos veces al día	Efectos secundarios extrapiramidales en dosis más altas	Disponible en forma depot i.m.
Olanzapina	5 mg una vez al día	5-10 mg una vez al día (hasta 20 mg/día en casos refractarios)		
Ciprasidona	20 mg dos veces al día	20-80 mg dos veces al día		
Quetiapina	25-50 mg dos o tres veces al día	Dosis de 300-800 mg/día, dos o tres veces		Formulación de liberación extendida para la dosis diaria única
Asenapina	5 mg dos veces al día	5-10 mg dos veces al día		Solo formulación sublingual
Paliperidona	3-6 mg una vez al día	6-12 mg una vez al día		
Iloperidona	1 mg dos veces al día	2-12 mg dos veces al día		
Lurasidona	40 mg al día	40-160 mg al día		
Aripiprazol	10-15 mg una vez al día	10-30 mg una vez al día		Agonista/antagonista parcial de los receptores D_2
Clozapina	12,5 mg una o dos veces al día	300-900 mg/día, una o dos veces al día (titulación lenta entre 25-50 mg/día cada 3-7 días)	Riesgo de agranulocitosis; requiere monitorización continua del hemograma completo	Eficacia superior a la de otros antipsicóticos, aunque los riesgos hematológicos y la necesidad de monitorización limitan su uso

*Las dosis para otras indicaciones, como la agitación en delirio o demencia, pueden ser mucho menores.
†Los objetivos de dosis en el anciano pueden ser menores.

Trastorno esquizoafectivo

El trastorno esquizoafectivo es una afección crónica recurrente con una prevalencia a lo largo de la vida de aproximadamente un 0,3%. Se caracteriza por episodios de psicosis en ausencia de manía o depresión, y también por episodios de alteración del ánimo (maníacos o depresivos) con características psicóticas. Como consecuencia, el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo requiere un conocimiento de la evolución del paciente con el tiempo y no puede basarse en los hallazgos clínicos en un momento puntual. El tratamiento es sintomático e implica el uso de fármacos antipsicóticos (v. tabla 397-12), estabilizadores del ánimo (v. cuadro de tratamiento de los trastornos bipolares) y medicamentos antidepresivos (v. tabla 397-5) dirigidos a los síntomas específicos psicóticos y del ánimo. El pronóstico del trastorno esquizoafectivo es heterogéneo, pero en general intermedio entre el de la esquizofrenia y los trastornos del ánimo.

Trastorno delirante

Los trastornos delirantes se caracterizan por uno o más delirios en ausencia de la alteración del proceso del pensamiento, las alucinaciones intensas o los síntomas negativos que se observan en la esquizofrenia. Los tipos de delirio más característicos son potencialmente verosímiles («no bizarros»), como la creencia infundada de infidelidad de la pareja. El trastorno delirante tiene una prevalencia a lo largo de la vida de aproximadamente un 0,2%. La patogenia del trastorno delirante sigue siendo desconocida en gran medida. A menudo solo responde parcialmente a la medicación antipsicótica (v. tabla 397-12), pero la función de los pacientes puede permanecer sin afectación largo tiempo si son capaces de evitar actuar sobre sus delirios con la ayuda de los antipsicóticos y la psicoterapia.

TRASTORNOS CON SÍNTOMAS SOMÁTICOS Y OTROS RELACIONADOS

Anteriormente denominados *trastornos somatoformes,* los trastornos con síntomas somáticos se caracterizan tanto por síntomas somáticos como por pensamientos, sentimientos o conductas que son angustiosos e incapacitantes (tabla 397-13). Aunque una enfermedad física identificable es insuficiente para explicar completamente la presentación del paciente, en todos estos trastornos (salvo en el trastorno facticio), la angustia y la disfunción *no* se producen conscientemente y, por tanto, son tan inquietantes y desconcertantes para los pacientes como lo serían los síntomas similares producidos por una enfermedad física. La simulación es el fingimiento consciente de una enfermedad para obtener una ganancia, y por ello no se encuentra en esta categoría; de hecho, la simulación no se considera un trastorno mental en absoluto.

TRATAMIENTO Tto

El manejo de pacientes con trastornos con síntomas somáticos a menudo es difícil porque los facultativos deben mantener de forma simultánea un nivel de vigilancia apropiado para una enfermedad física no diagnosticada a la vez que deben evitar herramientas diagnósticas y terapéuticas innecesarias. Las claves para la asistencia continua se basan en el mantenimiento de una alianza terapéutica, las visitas regulares a la consulta, la empatía con la angustia vívida del paciente sin alimentar su creencia sobre un trastorno físico identificable y el tratamiento enérgico de la depresión, la ansiedad u otra psicopatología asociada. Los fármacos antidepresivos pueden beneficiar a pacientes seleccionados (p. ej., algunos síndromes de dolor crónico), incluso en ausencia de comorbilidad psiquiátrica.

booksmedicos.org

TABLA 397-13 TRASTORNOS CON SÍNTOMAS SOMÁTICOS Y RELACIONADOS

TIPO	PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Trastorno con síntomas somáticos	Uno o más síntomas somáticos angustiantes, junto con pensamientos, sentimientos o conductas excesivas relacionadas con estos síntomas; incluye la mayor parte de los términos anteriores de trastorno por somatización, trastorno por dolor, trastorno somatoforme no diferenciado, y muchos con el diagnóstico previo de hipocondría
Trastorno de ansiedad por enfermedad	Preocupación por la enfermedad y conductas excesivas relacionadas con la salud, en ausencia de síntomas somáticos, o desproporcionadas con ellos; incluye algunos pacientes con el diagnóstico anterior de hipocondría
Trastorno de conversión (trastorno con síntomas neurológicos funcionales)	Síntomas somatoformes neurológicos (excepto dolor) con evidencia clínica incompatible con enfermedades médicas neurológicas o generales reconocidas (p. ej., parálisis, ceguera, descoordinación, fenómenos seudoconvulsivos, alteraciones de memoria o neurocognitivas de otro tipo)
Factores psicológicos que influyen en otras enfermedades médicas	Factores psicológicos que influyen adversamente en un síntoma o enfermedad médica (no un trastorno mental) empeorando su evolución, interfiriendo en el tratamiento, añadiendo riesgos de salud a los ya conocidos o afectando a la fisiopatología subyacente
Trastorno facticio (frecuentemente llamado Munchausen)	Falsificación de signos o síntomas físicos o psicológicos, con conductas de búsqueda de ayuda o atención sanitaria, en ausencia de recompensa externa clara

Resumen del autor basado en criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

TABLA 397-14 TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

TIPO DE TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD	PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS IDENTIFICADORAS
GRUPO A: RARO/EXCÉNTRICO	
Trastorno esquizoide de la personalidad	Indiferencia hacia las relaciones sociales, restricción de la expresión emocional
Trastorno esquizotípico de la personalidad	Incomodidad en las relaciones cercanas, distorsiones cognitivas o perceptivas, comportamiento excéntrico
Trastorno paranoide de la personalidad	Desconfianza y suspicacia dominante de los motivos de los otros interpretados como malévolos
GRUPO B: DRAMÁTICO/EMOCIONAL/ERRÁTICO	
Trastorno límite de la personalidad	Inestabilidad de las relaciones interpersonales, la autoimagen y los afectos, e impulsividad considerable
Trastorno narcisista de la personalidad	Grandiosidad, necesidad de admiración y falta de empatía
Trastorno antisocial de la personalidad	Indiferencia generalizada y violación de los derechos de los demás, ausencia de verdaderos remordimientos («conciencia»)
Trastorno histriónico de la personalidad	Emotividad excesiva dominante (teatralidad) y búsqueda de atención
GRUPO C: ANSIOSO/TEMEROSO	
Trastorno elusivo de la personalidad	Inhibición social, sentimientos de incapacidad y sensibilidad hacia los puntos de vista negativos de otros
Trastorno dependiente de la personalidad	Necesidad excesiva y generalizada de ser cuidado, dando lugar a conducta sumisa y empalagosa y a temores de separación
Trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad	Preocupación generalizada por el orden, el perfeccionismo y el control mental e interpersonal

Resumen del autor basado en los criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

La personalidad se define como la gama de patrones perdurables de experiencia mental interna y conducta, como el afecto y la regulación de los impulsos, los mecanismos de defensa y adaptación, y la capacidad de relación interpersonal.[14] Probablemente, los modelos dimensionales de personalidad (es decir, el uso de múltiples medidas continuas de conceptos como neuroticismo, extraversión y apertura a la experiencia) constituyan una representación más exacta del espectro de la personalidad humana, pero las categorías de clasificación diagnóstica (es decir, los trastornos de la personalidad) son más útiles para determinar el pronóstico y el tratamiento por los clínicos. La personalidad y los trastornos de la personalidad son el resultado de interacciones complejas entre factores genéticos, ambientales y del desarrollo. La prevalencia acumulada puntual de todos los trastornos de la personalidad en la población adulta general es de aproximadamente un 10-15%, con tasas de incluso un 50% en pacientes que reciben asistencia psiquiátrica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Un trastorno de personalidad se diagnostica cuando los rasgos de personalidad duraderos conducen a una alteración o disfunción generalizada (si es variable) en un amplio margen de situaciones personales y sociales (tabla 397-14). Para el diagnóstico de los trastornos de la personalidad, hay que distinguir entre *rasgos* de la personalidad, que por definición son duraderos, y *estados* limitados en el tiempo. La mayoría de las personas pueden retroceder a estilos de personalidad más primitivos, no característicos de sus rasgos de personalidad basales, bajo la influencia de situaciones de tensión psicosocial.

TRATAMIENTO

Tto

En la mayoría de las circunstancias, el objetivo no es alterar la estructura fundamental de la personalidad, sino más bien ayudar a los pacientes a utilizar al máximo las fortalezas de su personalidad (p. ej., los mecanismos de defensa y de adaptación óptimos) mientras se reducen al mínimo los efectos nocivos de la disregulación emocional, las defensas disfuncionales y el comportamiento destructivo. La terapia dialéctica del comportamiento es una psicoterapia centrada y basada en la evidencia y que se apoya en técnicas específicas cognitivo-conductuales y que ha demostrado reducir el comportamiento autolesivo y suicida en pacientes con un trastorno límite de la personalidad.

Aunque la farmacoterapia no es el pilar fundamental del tratamiento de la mayoría de los trastornos de la personalidad, los fármacos pueden ser útiles en pacientes seleccionados. Los fármacos antipsicóticos pueden utilizarse para tratar una paranoia en aumento en el trastorno paranoide de la personalidad o para la reducción a corto plazo en la regulación emocional y de impulsos en un amplio rango (con frecuencia en el grupo B; v. tabla 397-14) de trastornos de la personalidad en los momentos de crisis. Para el tratamiento más largo de la disregulación emocional en los trastornos límite de la personalidad y otros del grupo B, pueden utilizarse estabilizadores del estado de ánimo o antidepresivos.

SUICIDIO Y EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE SUICIDIO

El suicidio es una causa principal de fallecimiento en todo el mundo. Las tasas de suicidio en EE. UU. tienen un promedio de 11 por 100.000 habitantes al año aproximadamente, con una variabilidad geográfica y demográfica considerable. De todos los grupos demográficos basados en la edad, sexo y raza, las tasas de suicidio más altas se producen en EE. UU. en los hombres caucásicos más mayores, mientras que el suicidio es la tercera causa principal de fallecimiento en adolescentes y en adultos jóvenes y es la décima causa principal de muerte en la población global. Las tentativas de suicidio, que sobrepasan al número de suicidios consumados en un factor de hasta 11:1, conllevan una morbilidad considerable y la utilización de recursos de asistencia sanitaria. Las personas que intentan suicidarse representan una población solapada, aunque distinta de las que fallecen por suicidio. No obstante, una historia previa de tentativa de suicidio es un riesgo importante de que se produzca más adelante una muerte por suicidio. Las tentativas de suicidio y las amenazas verbales siempre deberían ser evaluadas cuidadosamente y nunca ser desestimadas como «gestos» o conductas para «llamar la atención».

El suicidio es una causa de muerte potencialmente prevenible, aunque, a pesar de la investigación considerable acerca de los riesgos del comportamiento suicida, no pueden realizarse con certeza predicciones específicas sobre los riesgos del comportamiento de un individuo. No obstante, el eje de la evaluación clínica es una valoración sistemática de los riesgos de suicidio (tabla 397-15), junto con preguntas directas acerca de los pensamientos del paciente que conciernen a la muerte, el hecho de morir y el suicidio, los planes específicos (en idea o en acción) para el suicidio y los detalles de cualquier tipo de tentativa. Los pacientes con un riesgo de suicidio significativamente elevado deberían ser remitidos para una evaluación psiquiátrica, con una derivación urgente si el riesgo se considera inminente o en aumento.

CUÁNDO DERIVAR A UN PACIENTE PARA UNA VALORACIÓN PSIQUIÁTRICA

Las decisiones clínicas para derivar a un paciente para una evaluación psiquiátrica especializada deben tomarse sobre una base individual teniendo en cuenta tanto los hallazgos clínicos del paciente, incluida cualquier historia previa y las necesidades inmediatas, como la propia experiencia del clínico en la valoración y el manejo del trastorno (tabla 397-16).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 397-15 ALGUNOS RIESGOS IMPORTANTES PARA EL SUICIDIO Y LAS TENTATIVAS DE SUICIDIO

Trastorno mental, particularmente depresión, bipolaridad, abuso de sustancias, trastornos psicóticos y de la personalidad
Otros síntomas de angustia psíquica aguda, particularmente la desesperación y los ataques de pánico
Historia previa de tentativa de suicidio
Historia familiar de suicidio o de tentativa de suicidio (y, en menor medida, de cualquier tipo de trastorno mental)
Violencia familiar, como abusos físicos o sexuales
Acceso a armas de fuego o a otras prácticas potencialmente letales
Encarcelamiento
Exposición al comportamiento suicida de otros (familia, compañeros, figuras públicas)
Aislamiento social
Discordias interpersonales u otras angustias psicosociales
Factores demográficos, incluidos sexo masculino, caucásico no hispano o amerindio/nativo de Alaska, edad avanzada

TABLA 397-16 CONSIDERACIONES GENERALES PARA DECIDIR LA DERIVACIÓN DE UN PACIENTE A LA ASISTENCIA PSIQUIÁTRICA ESPECIALIZADA

Diagnóstico y atención continuada de trastornos mentales graves/crónicos como el trastorno bipolar, trastornos psicóticos como la esquizofrenia y síntomas psicóticos de otros trastornos
Manejo de formas más graves de otros trastornos mentales y aquellos refractarios al tratamiento, como la depresión, trastornos de ansiedad y trastornos por abuso de sustancias
Necesidad de una evaluación o un manejo seguro, como capacidad para el suicidio, homicidio u otras situaciones agresivas, o incapacidad para el autocuidado
Incertidumbre diagnóstica
Enfermedades psiquiátricas que complican el diagnóstico o el tratamiento, incluidos trastornos de la personalidad y por abuso de sustancias que coexisten con otros trastornos psiquiátricos
Comorbilidades psiquiátrico-médicas que complican el diagnóstico o el tratamiento, como el manejo de trastornos psiquiátricos durante el embarazo
Necesidad de un experto en el tratamiento psicofarmacológico
Necesidad de un experto en otras terapias somáticas (p. ej., terapia electroconvulsiva, luminoterapia)
Necesidad de un experto en psicoterapia o en otras intervenciones psicosociales

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Bortolotti B, Menchetti M, Bellini F, et al. Psychological interventions for major depression in primary care: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30:293-302.
A2. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, et al. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry.* 2014;13:56-67.
A3. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:746-758.
A4. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155:772-785.
A5. Wijkstra J, Lijmer J, Burger H, et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11 CD004044.
A6. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2013;170:1134-1142.
A7. Woltmann E, Grogan-Kaylor A, Perron B, et al. Comparative effectiveness of collaborative chronic care models for mental health conditions across primary, specialty, and behavioral health care settings: systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2012;169:790-804.
A8. BALANCE investigators and collaborators. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open-label trial. *Lancet.* 2010;375:385-395.
A9. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, et al. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2014;34:130-140.
A10. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:951-962.
A11. Burns T, Rugkasa J, Molodynski A, et al. Community treatment orders for patients with psychosis (OCTET): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;381:1627-1633.
A12. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379:2063-2071.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

398

CEFALEAS Y OTROS TIPOS DE DOLOR CEFÁLICO

KATHLEEN B. DIGRE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La cefalea, que es un síntoma muy común, puede estar provocada por una anomalía subyacente grave, aunque habitualmente se trata de un trastorno primario, como la cefalea migrañosa, la cefalea de tipo tensional, la cefalea en acúmulos o en racimos y la hemicránea paroxística.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

Cerca del 90% de los adultos sufren cefalea en algún momento de su vida, y aproximadamente un 75% de los niños se han quejado de dolores de cabeza hacia los 15 años de edad. En EE. UU., los costes directos e indirectos asociados con migraña son de unos 20.000 millones de dólares anuales. Los pacientes con mayor riesgo de pérdida de días de trabajo son aquellos con migraña transformada y cefalea diaria.

En grandes estudios de poblaciones, el riesgo relativo de padecer migraña, cefaleas de tipo tensional o cefaleas en acúmulos aumenta hasta cuatro veces si un pariente de primer grado tiene el mismo tipo de cefaleas. Los estudios en gemelos, especialmente en gemelos idénticos, también muestran una susceptibilidad similar.

BIOPATOLOGÍA

La cefalea se inicia mediante aferencias trigeminales que inervan los vasos sanguíneos, la mucosa, los músculos y los tejidos. Las fibras procedentes de estos orígenes convergen en el ganglio del trigémino, especialmente en la primera división. Las aferencias trigeminales terminan en el núcleo sensorial principal del par craneal V y en su núcleo espinal, que posee varios subnúcleos pequeños, de los cuales el más importante es el subnúcleo caudal. Este subnúcleo recibe aferencias desde los vasos meníngeos, las neuronas de la sensibilidad de la duramadre e incluso de la médula cervical superior, y luego las proyecta al tálamo lateral y medial a través del fascículo espinotalámico y a las regiones diencefálicas y del tronco del encéfalo que están involucradas en la regulación de las funciones autónomas. La información talámica nociceptiva asciende a la corteza sensitiva y a otras áreas del cerebro.

Aunque las cefaleas secundarias pueden estimular la vía mediante procesos como la inflamación y la compresión, los trastornos de las cefaleas primarias se producen espontáneamente a través de mediadores químicos. La secuencia de acontecimientos comienza con la activación periférica producida por la extravasación neurógena del plasma, activada espontáneamente o por depresión cortical propagada. Entonces se activa el complejo trigémino-cervical, especialmente el núcleo caudal, y los pacientes pueden experimentar alodinia, una entidad en la que un estímulo no doloroso es percibido como doloroso.

El aura se define como una alteración neurológica visual, sensitiva o motora que puede producirse con o sin cefalea. Se piensa que el aura se produce cuando la depresión cortical propagada provoca despolarización de las membranas. Las neuronas y la glía pueden causar tanto constricción como dilatación de los vasos sanguíneos. La cefalea migrañosa tiene un claro componente genético. La migraña hemipléjica familiar puede estar producida por mutaciones del gen *CACNA1A,* que se localiza en el cromosoma 19p13.2-p13.1 y codifica los canales de calcio neuronales dependientes del voltaje. Mutaciones en el gen *CACNA1A* también causan ataxia episódica y epilepsia. Hay otra mutación sobre el gen *ATP1A2,* también llamada migraña hemipléjica familiar 2, que se localiza en el cromosoma 1q21-q23 y codifica la proteína de transporte sodio-potasio adenosina trifosfatasa (Na^+,K^+-ATPasa). Un tercer locus genético es el gen *SCN1A* en el cromosoma 2q24.3, que es un canal de sodio dependiente del voltaje. Además, se han asociado con la migraña muchos polimorfismos de nucleótidos simples. Aunque muchos locus genéticos se relacionan con las formas más frecuentes de migraña, esta y otras cefaleas probablemente tienen interacciones múltiples de genes con factores ambientales, y está claro que las contribuciones genéticas son complejas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con cefalea pueden describir el dolor como pulsátil, en forma de banda o cincha o como dolor continuo. Con frecuencia el dolor es unilateral,

booksmedicos.org

TABLA 397-15 ALGUNOS RIESGOS IMPORTANTES PARA EL SUICIDIO Y LAS TENTATIVAS DE SUICIDIO

Trastorno mental, particularmente depresión, bipolaridad, abuso de sustancias, trastornos psicóticos y de la personalidad
Otros síntomas de angustia psíquica aguda, particularmente la desesperación y los ataques de pánico
Historia previa de tentativa de suicidio
Historia familiar de suicidio o de tentativa de suicidio (y, en menor medida, de cualquier tipo de trastorno mental)
Violencia familiar, como abusos físicos o sexuales
Acceso a armas de fuego o a otras prácticas potencialmente letales
Encarcelamiento
Exposición al comportamiento suicida de otros (familia, compañeros, figuras públicas)
Aislamiento social
Discordias interpersonales u otras angustias psicosociales
Factores demográficos, incluidos sexo masculino, caucásico no hispano o amerindio/nativo de Alaska, edad avanzada

TABLA 397-16 CONSIDERACIONES GENERALES PARA DECIDIR LA DERIVACIÓN DE UN PACIENTE A LA ASISTENCIA PSIQUIÁTRICA ESPECIALIZADA

Diagnóstico y atención continuada de trastornos mentales graves/crónicos como el trastorno bipolar, trastornos psicóticos como la esquizofrenia y síntomas psicóticos de otros trastornos
Manejo de formas más graves de otros trastornos mentales y aquellos refractarios al tratamiento, como la depresión, trastornos de ansiedad y trastornos por abuso de sustancias
Necesidad de una evaluación o un manejo seguro, como capacidad para el suicidio, homicidio u otras situaciones agresivas, o incapacidad para el autocuidado
Incertidumbre diagnóstica
Enfermedades psiquiátricas que complican el diagnóstico o el tratamiento, incluidos trastornos de la personalidad y por abuso de sustancias que coexisten con otros trastornos psiquiátricos
Comorbilidades psiquiátrico-médicas que complican el diagnóstico o el tratamiento, como el manejo de trastornos psiquiátricos durante el embarazo
Necesidad de un experto en el tratamiento psicofarmacológico
Necesidad de un experto en otras terapias somáticas (p. ej., terapia electroconvulsiva, luminoterapia)
Necesidad de un experto en psicoterapia o en otras intervenciones psicosociales

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Bortolotti B, Menchetti M, Bellini F, et al. Psychological interventions for major depression in primary care: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30:293-302.
A2. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, et al. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry.* 2014;13:56-67.
A3. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:746-758.
A4. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155:772-785.
A5. Wijkstra J, Lijmer J, Burger H, et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11 CD004044.
A6. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2013;170:1134-1142.
A7. Woltmann E, Grogan-Kaylor A, Perron B, et al. Comparative effectiveness of collaborative chronic care models for mental health conditions across primary, specialty, and behavioral health care settings: systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2012;169:790-804.
A8. BALANCE investigators and collaborators. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open-label trial. *Lancet.* 2010;375:385-395.
A9. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, et al. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2014;34:130-140.
A10. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:951-962.
A11. Burns T, Rugkasa J, Molodynski A, et al. Community treatment orders for patients with psychosis (OCTET): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;381:1627-1633.
A12. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379:2063-2071.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

398

CEFALEAS Y OTROS TIPOS DE DOLOR CEFÁLICO

KATHLEEN B. DIGRE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La cefalea, que es un síntoma muy común, puede estar provocada por una anomalía subyacente grave, aunque habitualmente se trata de un trastorno primario, como la cefalea migrañosa, la cefalea de tipo tensional, la cefalea en acúmulos o en racimos y la hemicránea paroxística.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

Cerca del 90% de los adultos sufren cefalea en algún momento de su vida, y aproximadamente un 75% de los niños se han quejado de dolores de cabeza hacia los 15 años de edad. En EE. UU., los costes directos e indirectos asociados con migraña son de unos 20.000 millones de dólares anuales. Los pacientes con mayor riesgo de pérdida de días de trabajo son aquellos con migraña transformada y cefalea diaria.

En grandes estudios de poblaciones, el riesgo relativo de padecer migraña, cefaleas de tipo tensional o cefaleas en acúmulos aumenta hasta cuatro veces si un pariente de primer grado tiene el mismo tipo de cefaleas. Los estudios en gemelos, especialmente en gemelos idénticos, también muestran una susceptibilidad similar.

BIOPATOLOGÍA

La cefalea se inicia mediante aferencias trigeminales que inervan los vasos sanguíneos, la mucosa, los músculos y los tejidos. Las fibras procedentes de estos orígenes convergen en el ganglio del trigémino, especialmente en la primera división. Las aferencias trigeminales terminan en el núcleo sensorial principal del par craneal V y en su núcleo espinal, que posee varios subnúcleos pequeños, de los cuales el más importante es el subnúcleo caudal. Este subnúcleo recibe aferencias desde los vasos meníngeos, las neuronas de la sensibilidad de la duramadre e incluso de la médula cervical superior, y luego las proyecta al tálamo lateral y medial a través del fascículo espinotalámico y a las regiones diencefálicas y del tronco del encéfalo que están involucradas en la regulación de las funciones autónomas. La información talámica nociceptiva asciende a la corteza sensitiva y a otras áreas del cerebro.

Aunque las cefaleas secundarias pueden estimular la vía mediante procesos como la inflamación y la compresión, los trastornos de las cefaleas primarias se producen espontáneamente a través de mediadores químicos. La secuencia de acontecimientos comienza con la activación periférica producida por la extravasación neurógena del plasma, activada espontáneamente o por depresión cortical propagada. Entonces se activa el complejo trigémino-cervical, especialmente el núcleo caudal, y los pacientes pueden experimentar alodinia, una entidad en la que un estímulo no doloroso es percibido como doloroso.

El aura se define como una alteración neurológica visual, sensitiva o motora que puede producirse con o sin cefalea. Se piensa que el aura se produce cuando la depresión cortical propagada provoca despolarización de las membranas. Las neuronas y la glía pueden causar tanto constricción como dilatación de los vasos sanguíneos. La cefalea migrañosa tiene un claro componente genético. La migraña hemipléjica familiar puede estar producida por mutaciones del gen *CACNA1A,* que se localiza en el cromosoma 19p13.2-p13.1 y codifica los canales de calcio neuronales dependientes del voltaje. Mutaciones en el gen *CACNA1A* también causan ataxia episódica y epilepsia. Hay otra mutación sobre el gen *ATP1A2,* también llamada migraña hemipléjica familiar 2, que se localiza en el cromosoma 1q21-q23 y codifica la proteína de transporte sodio-potasio adenosina trifosfatasa (Na^+,K^+-ATPasa). Un tercer locus genético es el gen *SCN1A* en el cromosoma 2q24.3, que es un canal de sodio dependiente del voltaje. Además, se han asociado con la migraña muchos polimorfismos de nucleótidos simples. Aunque muchos locus genéticos se relacionan con las formas más frecuentes de migraña, esta y otras cefaleas probablemente tienen interacciones múltiples de genes con factores ambientales, y está claro que las contribuciones genéticas son complejas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con cefalea pueden describir el dolor como pulsátil, en forma de banda o cincha o como dolor continuo. Con frecuencia el dolor es unilateral,

booksmedicos.org

aunque puede ser bilateral. La cefalea migrañosa a menudo se asocia con náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. Es invariablemente de moderado a grave e interfiere en las actividades. Otras manifestaciones autónomas que pueden acompañar a la migraña, a la cefalea en acúmulos y a otras variedades de cefalea son ptosis, inyección conjuntival, lagrimeo, rinorrea, síndrome de Horner y edema facial. Las cefaleas secundarias a veces pueden parecer similares a las tensionales o migrañosas, pero las «señales de alerta» pueden indicar un trastorno cefalálgico secundario en lugar de primario (tabla 398-1). Debe prestarse una atención particular al inicio súbito de cefaleas intensas, que frecuentemente tienen una causa secundaria subyacente.[2]

DIAGNÓSTICO

La evaluación de la cefalea de un individuo se basa en cinco elementos de la anamnesis. Los antecedentes familiares ayudan a determinar si una persona presenta una predisposición genética a la cefalea. La historia vital de la cefalea determina si el dolor de cabeza es nuevo o ha evolucionado a lo largo de la vida. La anamnesis de la crisis aporta las características clínicas del dolor o de los dolores de cabeza. La anamnesis médica y psiquiátrica determina si existen comorbilidades que puedan provocar o empeorar la cefalea. La anamnesis sobre medicación y tóxicos determina si el dolor de cabeza está producido o ha empeorado por fármacos o drogas que la persona haya ingerido.

El diagnóstico del tipo de cefalea se basa en el tipo de dolor, la duración del dolor de cabeza y los factores que lo acompañan (tabla 398-2). Habitualmente las cefaleas secundarias son debidas a enfermedades subyacentes, como un tumor cerebral (cap. 189), presión intracraneal aumentada o baja, una enfermedad sinusal (cap. 426) o una malformación vascular (cap. 408); al extirpar la causa, el dolor de cabeza generalmente mejora. Los dolores de cabeza que se presentan menos de 15 días al mes se denominan episódicos, mientras que los que aparecen más de 15 días al mes se consideran crónicos.

La evaluación diagnóstica de la cefalea se basa en los hallazgos clínicos. Si existe una historia típica sin ninguna otra razón para una evaluación diagnóstica adicional y los hallazgos de la exploración neurológica son completamente normales, no se necesita otra valoración. Las características de la anamnesis que con mayor probabilidad predicen una cefalea migrañosa sin un trastorno secundario son estas: que sea de características pulsátiles, de una duración de 4 a 72 h, una localización unilateral, náuseas y una naturaleza discapacitante. No obstante, si existen características atípicas en la anamnesis o cualquier alteración en la exploración neurológica, se necesita una evaluación posterior. Los pacientes con cefalea en acúmulos y con dolores de cabeza de causa indeterminada necesitan estudios de imagen para descartar causas secundarias.[3]

En pacientes con cefalea aguda, la tomografía computarizada (TC) es la mejor técnica para valorar una hemorragia aguda como la causa del dolor de cabeza, mientras que la resonancia magnética (RM) es mejor para valorar las cefaleas más persistentes con el fin de buscar lesiones de tipo masa, evidencia de hipertensión o hipotensión intracraneal, hemosiderina (hemorragia antigua) y alteraciones congénitas (p. ej., una malformación de Chiari). En individuos mayores de 60 años con una cefalea nueva inexplicada o inusual, es necesario determinar la velocidad de sedimentación globular (VSG) y los niveles de proteína C reactiva (CRP) para la evaluación de una arteritis de células gigantes (cap. 78). Está indicado el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), incluyendo presión de apertura, proteínas, glucosa, células, cultivo y citología, en pacientes con sospecha de hipertensión intracraneal o meningitis.

TABLA 398-1 RAZONES PARA UNA EVALUACIÓN ADICIONAL EN LA DETECCIÓN DE CEFALEAS SECUNDARIAS

Comienzo de las cefaleas a una edad avanzada sin historia previa o sin antecedentes familiares positivos
Empeoramiento inexplicable o anormal de migrañas existentes previamente
Cambio drástico o inusual en el carácter del pródromo de la cefalea presente previamente
Cefaleas que despiertan al paciente en medio de la noche (excepto la cefalea en acúmulos)
Cefaleas que empeoran mucho más con la posición en decúbito, la tos, al estornudar o con la maniobra de Valsalva
Cefalea inusualmente intensa de inicio súbito («el peor dolor de cabeza de mi vida»)
Déficits focales que no desaparecen una vez que los ha hecho el dolor de cabeza
Cualquier hallazgo neurológico anómalo o psiquiátrico *de novo* en la exploración
Una cefalea nueva en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, una neoplasia maligna o durante el embarazo

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de una cefalea aguda depende del tipo y gravedad de la misma. Para las cefaleas leves, serán suficientes analgésicos simples como el paracetamol[A1] (500-1.000 mg), el paracetamol con cafeína,[A2] el ácido acetilsalicílico (250-1.000 mg)[A3] y los antiinflamatorios no esteroideos[A4] (AINE) (p. ej., ibuprofeno, 400-800 mg; naproxeno sódico, 220-500 mg).

PREVENCIÓN

Se recomiendan fármacos preventivos cuando las cefaleas son lo suficientemente frecuentes o intensas como para interferir en la calidad de vida. La elección de los fármacos debería basarse en el tipo de cefalea (migraña, de tipo tensional), su perfil de efectos secundarios y las comorbilidades del paciente (tabla 398-3).

PRONÓSTICO

La evolución natural de una cefalea depende de bastantes factores, como el tipo de cefalea, la comorbilidad que acompaña a la cefalea y el éxito del tratamiento. Los factores de riesgo para una cefalea crónica son: sexo femenino, cefaleas de tipo migrañoso, cefaleas frecuentes, obesidad, bajo nivel educativo y socioeconómico, abuso de la medicación, depresión, ansiedad, acontecimientos vitales estresantes y apnea del sueño.

TABLA 398-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA CEFALEA

TIPO DE CEFALEA	GENÉTICA	EPIDEMIOLOGÍA	FENÓMENOS CARACTERÍSTICOS	DURACIÓN	SÍNTOMAS ACOMPAÑANTES
Cefalea migrañosa	Genética compleja, aunque normalmente antecedentes familiares	Más frecuente en mujeres	Unilateral, bilateral; pulsátil; moderada a grave; empeora con la actividad	Horas a días	Fotofobia, fonofobia, náuseas y/o vómitos
Cefalea de tipo tensional	Normalmente antecedentes familiares	Igual frecuencia en hombres y mujeres	Dolor similar a una presión en banda; bilateral; el dolor puede ser de leve a moderado; mejora con la actividad	Horas a días	No hay náuseas o vómitos; escasa cuantía de sensibilidad a la luz o al sonido, pero no a ambos
Cefalea en racimos	Puede haber antecedentes familiares	Más frecuente en hombres	Unilateral, dolor intenso en la cara	Minutos a 1 h	Ptosis homolateral, miosis, rinorrea, edema palpebral, lagrimeo
Hemicránea paroxística	Normalmente no hay antecedentes familiares	Más frecuente en mujeres	Dolor unilateral en la cara	Minutos	Ptosis homolateral, miosis, rinorrea, edema palpebral, lagrimeo; responde a la indometacina
Cefalea unilateral breve con inyección conjuntival, lagrimeo	No hay antecedentes familiares	Más frecuente en hombres	Dolor ocular unilateral; dolor orbitario	Segundos a 4 min	Inyección conjuntival, lagrimeo
Hemicránea continua	No hay antecedentes familiares	Más frecuente en mujeres	Cefalea unilateral, continua, con dolores episódicos punzantes	Continuada	Fenómenos autónomos homolaterales: ptosis, miosis, rinorrea, edema palpebral, lagrimeo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 398-3 MEDICACIONES PREVENTIVAS PARA LA CEFALEA

FÁRMACO	USO RACIONAL	DOSIS	EFECTOS COLATERALES	CONTRAINDICACIONES/ PRECAUCIÓN
β-bloqueantes (p. ej., propranolol, nadolol, timolol)	Migraña, cualquiera con presión arterial elevada	20-80 mg; puede aumentarse	Letargo, depresión	Asma, hipotensión
Antagonistas de canales de calcio: verapamilo, amlodipino	Cefalea en racimos, presión arterial elevada	Verapamilo, 120-480 mg/día	Hipotensión	
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos:				
Naproxeno, ibuprofeno	Migraña, cefalea tensional y migraña menstrual	Naproxeno, 200-600 mg/día; ibuprofeno, 600-800 mg dos o tres veces/día	Digestivos	Úlceras, sensibilidad, alergia
Indometacina	Hemicránea paroxística, hemicránea continua	25 mg tres veces/día	Digestivos	Úlceras
Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina, imipramina	Migraña, cefalea tensional, cualquiera con deterioro del sueño	10-25 mg al acostarse; puede aumentarse	Boca seca, hipotensión ortostática, aumento de peso	Sensibilidad
Antiepilépticos: topiramato, valproato	Migraña, cefalea en racimos	Topiramato, 25-50 mg dos veces/día; valproato, 250-500 mg dos veces/día	Topiramato: pérdida de peso, litiasis renal, hipertensión intraocular Valproato: aumento de peso	Embarazo: ambos en el grupo D de la clasificación de la FDA de EE. UU.

CEFALEA MIGRAÑOSA

DEFINICIÓN

La migraña es un trastorno hereditario que cursa con dolores de cabeza, de forma característica unilateral aunque a veces bilateral, moderado a grave, que empeora con la actividad física rutinaria, se asocia a náuseas y vómitos y se acompaña de fotofobia y fonofobia. El dolor de cabeza se presenta en cualquier momento y persiste entre 4 y 72 h. Puede producirse con o sin un aura (un síntoma neurológico focal que puede ser visual, sensitivo o motor). Las auras visuales pueden tener características positivas (fotopsias) y negativas (escotomas).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la migraña es de un 15-20% en mujeres y de un 4-7% en hombres. En los niños puede ser de incluso un 17% y es igual en niños y niñas. Durante la pubertad, la prevalencia aumenta en las niñas y permanece más elevada a lo largo de toda su vida. Las prevalencias más elevadas se producen entre los 25 y los 55 años. La migraña con aura afecta al 5% de la población adulta y el 90% de las auras son visuales. La migraña es más prevalente en personas caucásicas y en aquellas con un nivel socioeconómico o de ingresos más bajo.

Las comorbilidades que pueden asociarse a una cefalea migrañosa son epilepsia, ictus, depresión, ansiedad, infarto de miocardio, agujero oval permeable, fenómeno de Raynaud, síndrome de intestino irritable y trastornos por dolor como la fibromialgia. La menstruación y la ovulación pueden aumentar la frecuencia de los dolores de cabeza.

BIOPATOLOGÍA

Se piensa que el aura de la cefalea migrañosa se debe en parte a una depresión cortical propagada, la cual se asocia a una reducción breve del flujo sanguíneo seguida de una hiperemia. Estos cambios no parecen relacionarse con la fase del dolor de cabeza. El dolor se produce cuando se estimulan las aferencias trigeminales de la duramadre.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con frecuencia la cefalea migrañosa comienza con un pródromo, que puede persistir durante horas o días, en los que el paciente nota dificultad para concentrarse o fatiga sin dolor de cabeza. Puede existir aura o no, aunque generalmente está presente antes de que comience el dolor de cabeza. La cefalea puede ser unilateral o bilateral, pulsátil, de moderada a grave y empeora con la actividad. Entre las características clínicas acompañantes se incluyen náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz y al sonido. Otras características clínicas son dolor cervical, mareos ocasionalmente, intolerancia a los olores y dificultad para pensar con claridad.

Generalmente, el aura migrañosa es visual, aunque puede ser sensitiva o puede incluir afasia o vértigo. El aura migrañosa sin cefalea comienza con un trastorno neurológico (p. ej., alteración visual), pero sin la cefalea posterior. Aunque tradicionalmente se piensa que el aura precede a la cefalea, puede estar presente durante la fase cefalálgica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la migraña se basa en la anamnesis. El diagnóstico diferencial incluye la cefalea de tipo tensional, aunque la mayoría de las cefaleas de moderadas a graves son migrañas. En pacientes con una anamnesis sugestiva de una cefalea secundaria, debería considerarse una evaluación posterior con un estudio mediante RM (v. tabla 398-2). Sin embargo, si la cefalea es característica de una migraña y los hallazgos de la exploración neurológica son normales, no se necesitan más estudios.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la migraña se divide en un tratamiento para el dolor de cabeza agudo y la prevención de ataques de migrañas posteriores. El tratamiento agudo se logra con más éxito con una asistencia específica para la migraña: un agente analgésico no específico o una terapia analgésica combinada para las migrañas más leves, y con más frecuencia una terapia agresiva específica para la migraña (tabla 398-4). Por ejemplo, en general las *crisis leves* pueden tratarse con éxito con analgésicos sin receta médica como el paracetamol (dosis sugerida de 650-1.000 mg) o AINE (ácido acetilsalicílico, 900-1.000 mg; ibuprofeno, 1.000-1.200 mg; naproxeno, 500-825 mg, o ketoprofeno, 75 mg). Si las cefaleas migrañosas son moderadas a intensas, los pacientes se benefician de tratamientos antimigrañosos específicos (v. tabla 398-4), como los triptanos (sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, almotriptán, naratriptán, frovatriptán y eletriptán), la ergotamina (dihidroergotamina, tartrato de ergotamina) o el isometepteno,[A4] y la combinación de naproxeno y sumatriptán puede ser mejor que cada uno de ellos por separado[A5] (v. tabla 398-4).

Durante el embarazo, las crisis entre leves y moderadas pueden tratarse con paracetamol. Las cefaleas de intensidad moderada pueden responder a la combinación de paracetamol, mucato de isometepteno (un vasoconstrictor suave, 65 mg) y dicloralfenazona (un sedante suave, 100 mg). Entre los agentes antieméticos se incluyen la proclorperacina (10-25 mg) y la metoclopramida (2,5-10 mg).

La estratificación de la asistencia, incluido un tratamiento a medida según el tipo de cefalea, conduce a menos días de discapacidad y de uso de fármacos.[A6] Saber qué tipo de fármaco antimigrañoso específico funcionará para un paciente concreto depende del paciente. Es importante evitar el abuso de analgésicos y de otros fármacos (especialmente de los opiáceos) porque el uso excesivo puede producir una cefalea crónica diaria en individuos susceptibles. El tratamiento precoz mejora la evolución del dolor de cabeza si se compara con el tratamiento tardío. Entre las contraindicaciones para el uso de triptanos (v. tabla 398-4) se incluyen una hipertensión no controlada, evidencia clínica de cardiopatía isquémica y una angina de Prinzmetal.

Los opioides como el *N*-acetil-*p*-aminofenol con codeína o el butorfanol benefician a algunos pacientes, aunque la meperidina no es eficaz. Los opiáceos orales no deberían utilizarse para las cefaleas primarias crónicas recurrentes, aunque a veces (p. ej., paracetamol, 325 mg, con codeína, 30 mg) son a menudo la única opción durante el embarazo o en pacientes con enfermedad vascular grave. Cuando se usan opiáceos se requiere precaución; tanto el paciente como el facultativo deben reconocer los riesgos de una cefalea de rebote y de una posible dependencia. Los barbitúricos (con cafeína y ácido acetilsalicílico)

booksmedicos.org

TABLA 398-4 FÁRMACOS TRIPTANOS ESPECÍFICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA AGUDA

	SUMATRIPTÁN	ZOLMITRIPTÁN	NARATRIPTÁN	RIZATRIPTÁN	ALMOTRIPTÁN	FROVATRIPTÁN	ELETRIPTÁN
Formas Dosis	s.c., nasal (AN), oral Oral: 50-100 mg (200 mg/24 h máx.) s.c.: 4-6 mg (12 mg/24 h máx.) AN: 5-20 mg (40 mg/24 h máx.)	Oral: AN 2,5-5 mg (10 mg/24 h máx.) 5 mg (10 mg/24 h máx.)	Oral 1-2,5 mg (5 mg/24 h máx.)	Oral 5-10 mg (30 mg/24 h máx.)	Oral 6,25-12,5 mg (25 mg/24 h máx.)	Oral 2,5 mg (7,5 mg/24 h máx.)	Oral 20-40 mg (80 mg/24 h máx.)
Semivida	2-3 h	3-4 h	6-8 h	2-3 h	3-4 h	26 h	4-6 h
Cruza la barrera hematoencefálica	–	+	+	+	+	+	+
Uso con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)	–	–	+	–	+	+	–
Bueno para recurrencias	–	–	+	–	–	+	–
Respuesta rápida	s.c., 10-15 min AN, 15-20 min Oral, 30 min	30 min	1-4 h	30 min	60 min	1-4 h	20-30 min
Migraña menstrual	+	+	+	+	+	+	+
Otros	Ahora en combinación con naproxeno			Reducir dosis a la mitad con propranolol			No usar con fármacos CYP3A4 (ketoconazol y algunos antibióticos macrólidos)

AN = aerosol nasal; s.c. = subcutáneo.

no han sido eficaces en ensayos clínicos controlados, pero pueden ayudar a pacientes concretos en los que no puedan usarse otros fármacos antimigrañosos específicos.

Para las crisis de moderadas a graves las opciones comprenden dihidroergotamina (1-2 mg por vía intranasal);[A7] sumatriptán administrado por vía oral, intranasal o subcutánea (oral, 30-100 mg; intranasal, 20 mg, y subcutánea, 4-6 mg), u otros triptanos (p. ej., naratriptán, 2,5 mg; zolmitriptán, 5 mg; rizatriptán, 10 mg; eletriptán, 40 mg; frovatriptán, 2,5 mg, o almotriptán, 12,5 mg).[A8] Si se administra ergotamina (2 mg por vía sublingual o 1-2 mg por vía oral) de forma precoz en la crisis migrañosa, puede ser eficaz si las náuseas y la vasoconstricción periférica asociadas son tolerables.

Para las crisis muy graves, habitualmente es eficaz la dihidroergotamina (1 mg por vía subcutánea o 0,5 mg por vía intravenosa), aunque generalmente se requiere un antiemético (p. ej., prometacina, 25 mg) antes de su uso intravenoso.[4,5] En pacientes que no responden o que tienen contraindicaciones para los fármacos abortivos vasoactivos, son útiles el ketorolaco (60 mg i.m. o 30 mg i.v.), la proclorperacina (10 a 25 mg i.m. o 10 mg i.v.[A9] administrados en un período de 5 min) o la metoclopramida (10 mg i.v.).[A10]

PREVENCIÓN

Con frecuencia se recomienda un tratamiento preventivo (v. tabla 398-3) cuando los dolores de cabeza interfieren en las actividades durante 3 o más días al mes, cuando las cefaleas son intensas o prolongadas o si la migraña se complica con acontecimientos como un infarto cerebral.[A11] Entre las opciones profilácticas se incluyen bloqueantes β-adrenérgicos, antagonistas de los canales del calcio, AINE, antidepresivos tricíclicos, valproato[A12] y topiramato.[A13] El topiramato, el divalproex, el timolol, el propranolol, el metoprolol, el atenolol, el nadolol, el acebutolol, el captopril, el lisinopril y el candesartán reducen la frecuencia de migraña en un 50% o más en comparación con el placebo, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.[A14] Otras alternativas son el fármaco serotoninérgico ciproheptadina (4-20 mg) o el inhibidor de la monoaminooxidasa fenelcina (30-60 mg). La acupuntura y la biorretroalimentación se han utilizado con éxito. La inyección de toxina botulínica A también es eficaz para la profilaxis de la migraña crónica.[A15]

PRONÓSTICO

El pronóstico para los pacientes con migraña es variable. En muchos pacientes, las cefaleas disminuyen de gravedad con la edad, aunque el aura migrañosa sin cefalea se hace más frecuente a edades mayores. La modificación de factores provocadores como la supresión de desencadenantes alimentarios (tiramina, feniletilamina, etanol), la atenuación o la prevención del insomnio y evitar desencadenantes ambientales (luz, sonido, olor) puede mejorar la evolución. Las migrañas pueden llegar a hacerse crónicas (más de 15 días al mes), especialmente cuando se asocian a obesidad, ronquidos, depresión y a un nivel socioeconómico bajo.[6]

CEFALEA DE TIPO TENSIONAL

DEFINICIÓN

La cefalea de tipo tensional se define como una cefalea holocraneal leve o moderada sin náuseas ni vómitos. Los pacientes pueden presentar tanto fotofobia como fonofobia pero no ambas, y la cefalea no empeora con la actividad.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia anual es de 14-93 por 100.000 individuos para la cefalea tensional episódica y de 8,1 por 100.000 para la cefalea tensional crónica. Las cefaleas tensionales son más frecuentes en mujeres que en hombres, independientemente de la edad, raza y nivel educativo. Las cefaleas tensionales son más habituales en los países occidentales y menos frecuentes en los países asiáticos, y son más frecuentes en personas caucásicas que en afroamericanos.

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la cefalea tensional se conoce peor que la de los otros tipos de cefalea. Existe una sensibilidad miofascial aumentada, sobre todo en la cefalea tensional crónica. Los factores genéticos no están claros. Con frecuencia coexisten migraña y cefalea tensional. Aunque las cefaleas tensionales no se deben a emociones o a una contractura muscular, los factores desencadenantes de una cefalea tensional son similares a los asociados a la migraña: estrés, fatiga y falta de sueño. Entre las comorbilidades en pacientes con cefalea de tipo tensional se incluyen la depresión y la ansiedad en más del 50% de los individuos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las cefaleas tensionales son habitualmente de intensidad leve a moderada, y la mayoría de los individuos no solicitan asistencia. La cefalea tensional puede ser episódica (se produce < 15 días al mes) o crónica (aparece > 15 días al mes). En bastantes pacientes las cefaleas se mantienen episódicas, aunque alrededor del 25% progresan a una cefalea crónica. De los pacientes con cefalea tensional crónica, aproximadamente entre una cuarta parte y un tercio se mantiene crónica, la mitad puede mejorar y pasar a episódica y en alrededor de una cuarta parte puede desarrollarse una cefalea por abuso de medicación. Las cefaleas tensionales episódicas pueden durar minutos, horas o días.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

Entre las cefaleas que pueden diagnosticarse erróneamente como cefalea tensional se incluyen la migraña, la hemicránea continua, la cefalea diaria persistente de reciente comienzo y las cefaleas producidas por tumores cerebrales, elevación o descenso de la presión intracraneal o arteritis de células gigantes. La mejor forma de distinguir otros tipos de cefaleas es mediante una anamnesis cuidadosa.

TRATAMIENTO

Tto

Las cefaleas tensionales episódicas en general se tratan con éxito[7] con paracetamol (650-1.000 mg) o AINE (ácido acetilsalicílico, 900-1.000 mg; naproxeno, 250-500 mg; ibuprofeno, 200-800 mg, o ketoprofeno, 12,5-75 mg). No obstante, el uso de analgésicos durante más de 3 días a la semana puede empeorar las cefaleas y causar cefalea inducida por medicamentos.

PREVENCIÓN

Las cefaleas tensionales de tipo crónico pueden beneficiarse del tratamiento profiláctico con amitriptilina (comenzando con 10 mg al acostarse e incrementando lentamente hasta 100 mg hasta que el paciente mejore o se desarrollen efectos secundarios intolerables), nortriptilina (25-100 mg cada noche), doxepina (25-75 mg/día), maprotilina (10-25 mg/día) o fluoxetina (10-20 mg/día). Generalmente los tricíclicos son más eficaces que los inhibidores de la recaptación de serotonina.[A16] Los relajantes musculares, la fisioterapia, la inyección localizada de toxina botulínica y la acupuntura pueden ser útiles.[A17]

PRONÓSTICO

La cefalea tensional tiene un pronóstico variable. Los adolescentes con cefalea de tipo tensional y dos o más factores psiquiátricos (p. ej., depresión y ansiedad) tienen peor pronóstico.

CEFALEA EN RACIMOS Y OTRAS CEFALALGIAS TRIGÉMINO-AUTÓNOMAS

DEFINICIÓN

Las cefalalgias trigémino-autónomas, como las cefaleas en racimos, son dolores de cabeza unilaterales asociados a síntomas autónomos homolaterales. Otra cefalea trigémino-autónoma es la hemicránea paroxística, que se caracteriza por ataques de dolor de cabeza que persisten entre 5 y 30 min, es generalmente unilateral y normalmente se produce en mujeres; suele responder a la indometacina. La hemicránea continua, otra cefalea que responde a la indometacina que se observa tanto en hombres como en mujeres, se caracteriza por un dolor continuo unilateral y síntomas autónomos leves asociados; frecuentemente coexiste con una forma de cefalea crónica diaria. La cefalea neuralgiforme unilateral breve con inyección conjuntival y lagrimeo es una cefalalgia autónoma trigeminal infrecuente que aparece en hombres; las crisis de cefalea duran un corto espacio de tiempo (de segundos a 2 min).

EPIDEMIOLOGÍA

La cefalea en acúmulos se produce en 56-401 por cada 100.000 personas y es más frecuente en hombres (3:1 a 7:1). Generalmente los ataques comienzan entre los 20 y los 30 años de edad. La hemicránea paroxística aparece en 56-381 por cada 100.000 personas; afecta con más frecuencia a mujeres (2:1) y puede empezar a cualquier edad, aunque habitualmente comienza entre los 34 y los 41 años. La cefalea corta unilateral neuralgiforme con inyección conjuntival y lagrimeo es rara, y tiene una discreta prevalencia en hombres (2:1).

BIOPATOLOGÍA

La cefalea en acúmulos puede tener una predisposición genética. Estudios de imagen como la tomografía por emisión de positrones y la RM funcional muestran una activación hipotalámica posteroinferior al inicio de la cefalea en acúmulos y en otras cefalalgias trigémino-autónomas. Además, se activan el complejo trigémino-vascular y el sistema autónomo craneal. La fisiopatología de la hemicránea continua es desconocida, y existe el debate acerca de si se asocia a afectación hipotalámica o bien se asemeja a la de la migraña.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las cefaleas en acúmulos son casi siempre unilaterales, raramente bilaterales, y presentan síntomas autónomos homolaterales característicos, habitualmente lagrimeo e inyección conjuntival y en ocasiones congestión nasal, rinorrea, ptosis, miosis, enrojecimiento y edema palpebral (tabla 398-5). El dolor se localiza generalmente por detrás o encima del ojo o en la sien, aunque pueden estar afectadas zonas como la frente, la mejilla, los dientes o la mandíbula. El dolor alcanza su intensidad máxima a los 9 min aproximadamente y tiende a terminar de forma abrupta. Los ataques se producen entre una y ocho veces al día y normalmente se describen como un dolor atroz «taladrante» o «punzante» que persiste entre 15 min y 2 h. Pueden coexistir síntomas migrañosos, como fotofobia unilateral, fonofobia y, en raras ocasiones, un aura. Al contrario que en los pacientes migrañosos, que habitualmente desean descansar, los pacientes con cefaleas en acúmulos van de un lado a otro y son incapaces de sentarse o de tumbarse. Las cefaleas en acúmulos, a menudo precipitadas por el alcohol, la histamina o la nitroglicerina, presentan una periodicidad diaria y también puede existir una periodicidad estacional. Por ejemplo, la cefalea en acúmulos episódica puede aparecer anualmente o cada 2 años, con frecuencia en la misma estación cada vez. Puede producirse una cefalea en acúmulos crónica sin una remisión.

La hemicránea paroxística es un dolor de corta duración, normalmente entre 2 y 30 min, y se produce unilateralmente alrededor del ojo, la sien o la región maxilar; a veces se precipita por los movimientos de la cabeza. Pueden aparecer manifestaciones autónomas similares a la de la cefalea en acúmulos. La tasa habitual es de hasta 40 episodios al día. Los ataques de dolor pueden ser episódicos, separados por una remisión, aunque la mayoría de los pacientes presentan una hemicránea paroxística crónica diaria sin una remisión.

Los ataques de cefalea corta unilateral neuralgiforme con inyección conjuntival y lagrimeo son unilaterales y aparecen de forma regular en el mismo lado. Aunque el dolor es insoportable, normalmente es breve, generalmente de segundos; la mayoría de los pacientes están libres de dolor entre ataques, aunque puede estar presente un dolor sordo. Los fenómenos autónomos asociados son lagrimeo e inyección conjuntival homolateral.

TABLA 398-5 CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DE LAS CEFALALGIAS TRIGÉMINO-AUTÓNOMAS

CARACTERÍSTICAS	ACÚMULOS	HEMICRÁNEA PAROXÍSTICA	HEMICRÁNEA CONTINUA	CEFALEA CORTA UNILATERAL NEURALGIFORME CON INYECCIÓN CONJUNTIVAL Y LAGRIMEO
Sexo: M:H	1:3-7	2:1	2:1	1:2
Unilateral	+	+	+	+
Frecuencia de crisis	1-8/día	1-40/día		3-200/día
Duración de la crisis	15-80 min	2-30 min	Continua con exacerbaciones episódicas	5-240 s
Fenómenos autónomos	+	+	+ con exacerbaciones	+
Efecto de la indometacina	–	+++	+++	–
Tratamiento agudo al inicio	Oxígeno, sumatriptán s.c., aerosol nasal de DHE; aerosol nasal de sumatriptán o zolmitriptán (nivel de evidencia A)	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Fármacos preventivos	Verapamilo, litio, corticoides, anticonvulsionantes (nivel A)	Indometacina (nivel A)	Indometacina (nivel A)	Lamotrigina, topiramato, gabapentina (nivel B)

DHE = dihidroergotamina; s.c, subcutáneo.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

Entre los criterios diagnósticos de la cefalea en acúmulos figuran un dolor grave unilateral orbitario, supraorbitario o temporal que persiste entre 15 y 180 min con al menos una de las siguientes características: inyección conjuntival homolateral o lagrimeo, congestión nasal o rinorrea, edema palpebral, diaforesis en la frente y facial, miosis con o sin ptosis e inquietud o agitación. Los ataques se producen entre una y hasta ocho veces al día. No existe otra causa para el trastorno.

La hemicránea paroxística se define como un dolor unilateral que persiste entre 2 y 30 min, alrededor de cinco veces al día, con una o más características autónomas como inyección conjuntival, congestión nasal, edema palpebral, diaforesis en la frente y facial y miosis o ptosis (o ambas). Puede lograrse la prevención completa con indometacina.

La hemicránea continua es una cefalea unilateral que se produce diaria y continuamente sin episodios libres de dolor; su intensidad es moderada, con exacerbaciones de dolor intenso. Durante las exacerbaciones está presente al menos un fenómeno autónomo homolateral: enrojecimiento conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, ptosis o miosis. Responde a la indometacina.

La cefalea corta unilateral neuralgiforme con inyección conjuntival y lagrimeo se diagnostica por un dolor punzante unilateral orbitario, supraorbitario o temporal que persiste entre 5 y 240 s con una frecuencia de entre 3 y 200 veces al día.

Está indicada una RM en todos los pacientes en el inicio de las cefaleas en acúmulos u otras cefalalgias trigémino-autónomas, pues pueden estar causadas por una infección (caps. 412 a 414), una malformación vascular (cap. 408) o una neoplasia, especialmente un tumor hipofisario (cap. 189). Otras posibilidades dentro del diagnóstico diferencial son la migraña, la cefalea hípnica (cefaleas raras en el anciano, de corta duración, exclusivamente durante el sueño) y la neuralgia del trigémino.

TRATAMIENTO

Tto

Dado que el curso de la cefalea es breve, los fármacos por vía oral tardan demasiado tiempo en hacer efecto para ser eficaces.[8] La utilización de oxígeno al 100% a 7-10 l/min durante 15-30 min beneficia a algunos pacientes.[A18] El nebulizador nasal de sumatriptán o de zolmitriptán o el sumatriptán por vía subcutánea (4-6 mg) pueden ser útiles.[A19] La dihidroergotamina puede ser útil cuando se administra por vía nasal, intramuscular o incluso intravenosa. Los casos refractarios pueden responder a la estimulación del nervio occipital. Las hemicráneas paroxísticas crónicas y la hemicránea continua se caracterizan por su respuesta a la indometacina, 25 a 50 mg tres veces al día. Los ataques de la cefalea corta unilateral neuralgiforme con inyección conjuntival y lagrimeo son tan cortos que no hay fármacos para el tratamiento agudo.

PREVENCIÓN

Los fármacos preventivos deberían iniciarse al comienzo de un acúmulo. El verapamilo, 240-480 mg, es el fármaco de elección. El litio (300 mg dos veces al día) es una alternativa. Los corticoides (p. ej., prednisona, 40 mg/día, o dexametasona, 4 mg dos veces al día durante 2 semanas) actúan rápidamente para prevenir la cefalea en acúmulos mientras se inicia el tratamiento con otros fármacos preventivos. A veces son beneficiosos el ácido valproico (500-1.500 mg/día en dosis divididas), el topiramato (50-100 mg/día), la melatonina (4 mg al acostarse) y la gabapentina (300 mg tres veces al día). Para esta cefalea discapacitante, en ocasiones son necesarias técnicas quirúrgicas, como inyecciones suboccipitales de corticoides,[A20] estimulación del nervio occipital, estimulación del ganglio esfenopalatino, estimulación hipotalámica e intervenciones destructivas.

La hemicránea paroxística y la hemicránea continua responden a la indometacina diaria (25-50 mg tres veces al día). Si el paciente no puede tolerar la indometacina, pueden ser útiles los bloqueantes de los canales del calcio (p. ej., verapamilo, 240-480 mg/día) o la melatonina. El tratamiento preventivo de la cefalea corta unilateral neuralgiforme con inyección conjuntival y lagrimeo comprende lamotrigina (100-400 mg/día), topiramato (50-100 mg), gabapentina (300-900 mg) o lidocaína i.v. (comenzando a 2 mg/min con monitorización cardíaca).[9]

La cefalea neuralgiforme breve con inyección conjuntival y lagrimeo se considera la más difícil de prevenir. Pueden ser útiles la lamotrigina y el topiramato.

PRONÓSTICO

La cefalea en racimos es a un menudo un problema a lo largo de toda la vida, aunque puede haber remisiones durante períodos más largos a medida que el paciente envejece. Las otras cefalalgias trigémino-autónomas probablemente duran toda la vida, por lo que es de utilidad el tratamiento sintomático combinado con fármacos preventivos.

CEFALEA CRÓNICA DIARIA

DEFINICIÓN

Aunque no es un trastorno específico, la cefalea crónica diaria, definida como un dolor de cabeza presente durante más de 15 días al mes, es un reto tanto para los pacientes como para los facultativos. Estas cefaleas pueden ser migraña crónica, cefalea tensional crónica o cefalea en acúmulos crónica, con o sin abuso de fármacos.

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta un 4-5% de la población sufre cefalea crónica diaria, con mayor frecuencia del tipo tensional crónico o migraña crónica. Factores desencadenantes como una infección previa, un traumatismo craneal leve o un acontecimiento vital estresante están presentes en el 40-60% de los pacientes con una cefalea diaria persistente de reciente comienzo. Los factores de riesgo para una cefalea crónica diaria comprenden abuso de medicación, antecedentes de cefalea migrañosa, cefalea frecuente, depresión, sexo femenino, obesidad, roncar, acontecimientos vitales estresantes y un nivel educativo bajo.

BIOPATOLOGÍA

La cefalea crónica diaria probablemente está relacionada con la migraña, con anomalías tanto centrales como periféricas. Una vez que la migraña ha sido prolongada y la cefalea se sucede de una forma diaria, con frecuencia se desarrolla alodinia, que consiste en la percepción anormal del dolor, nacido de un estímulo que habitualmente es indoloro. El uso de un opiáceo durante más de 8 días al mes, sobre todo en hombres, el uso de barbitúricos durante más de 5 días al mes, sobre todo en mujeres, o el uso de triptanos durante más de 10-14 días al mes a menudo puede conducir a una cefalea migrañosa crónica o al menos a un empeoramiento de los dolores de cabeza.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La nueva cefalea persistente diaria se caracteriza por aparición diaria, inicio a una hora específica y evolución constante. Generalmente es bilateral, no pulsátil, leve a moderada, y se asocia con características migrañosas, como fotofobia, fonofobia o náuseas. Las náuseas intensas y los vómitos son infrecuentes. La nueva cefalea persistente diaria puede ser discapacitante y es difícil de tratar. La cefalea crónica diaria a menudo se asocia con patología psiquiátrica importante, especialmente depresión y ansiedad; estas enfermedades psiquiátricas concomitantes predicen su intratabilidad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la cefalea crónica diaria se basa en la anamnesis. Es importante identificar el tipo de cefalea crónica primaria subyacente: migraña crónica, cefalea tensional crónica, cefalea diaria persistente de reciente comienzo o hemicránea continua. Las cefaleas de menos de 4 h de duración también pueden ser crónicas y diarias: la cefalea en acúmulos; la hemicránea paroxística; las cefaleas hípnicas, que ocurren cada noche (generalmente en el anciano) y las cefaleas punzantes episódicas. Es más importante excluir cefaleas secundarias (como la cefalea postraumática), las cefaleas asociadas a trastornos vasculares (p. ej., arteritis de células gigantes, malformaciones arteriovenosas, disecciones carotídeas y vertebrales) y las cefaleas asociadas a trastornos no vasculares (p. ej., hipertensión intracraneal, hipotensión intracraneal, infecciones). Habitualmente se recomiendan la RM y los estudios de laboratorio (p. ej., VSG en un individuo anciano). La punción lumbar (PL) para valorar la presión intracraneal también puede estar indicada en pacientes seleccionados.

TRATAMIENTO

Tto

La causa más habitual de cefalea crónica diaria es el abuso de fármacos, por lo que en los pacientes debe hacerse un lavado de la medicación sintomática de abuso. El tratamiento de una depresión, ansiedad o dolor subyacentes también puede ser útil. En ocasiones, es necesario el ingreso hospitalario para romper el círculo vicioso de la cefalea. Los tratamientos específicos para la migraña aguda (v. anteriormente), especialmente la dihidroergotamina i.v. (0,5-2 mg), son útiles para cortar las crisis migrañosas.

PREVENCIÓN

Entre los fármacos útiles en la prevención de la cefalea crónica diaria se incluyen antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

si los pacientes están deprimidos, anticonvulsionantes, β-bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio (v. tablas 398-3 y 398-4). Para la hemicránea continua el tratamiento de elección es la indometacina (25-50 mg tres veces al día).

PRONÓSTICO

El pronóstico depende del diagnóstico de la cefalea subyacente. Si la causa es el abuso de medicación y el paciente es desintoxicado con éxito, aproximadamente el 75% de los pacientes mejoran al tratarse con fármacos preventivos. El tratamiento puede fracasar si el diagnóstico es incorrecto o debido a un abuso continuado de medicación, un abuso de cafeína, falta de sueño, desencadenantes de la dieta o del estilo de vida, factores hormonales o factores psiquiátricos. Se ha visto que la explicación al paciente del abuso de medicamentos, la desintoxicación intrahospitalaria y ambulatoria, y los tratamientos con atención multidisciplinaria son útiles.

CAUSAS SECUNDARIAS DE CEFALEAS

Cefalea en la sinusitis

La rinosinusitis (cap. 426) se caracteriza por una inflamación o infección de la mucosa y de los senos nasales. Los senos son de por sí relativamente insensibles, aunque los conductos, los cornetes, los vasos sanguíneos y los forámenes son estructuras dolorosas.[10]

Las cefaleas atribuidas a rinosinusitis son cefaleas frontales con dolor en la cara, los oídos o los dientes. El inicio del dolor es simultáneo a la rinosinusitis, y la cefalea y el dolor facial se resuelven a los 7 días tras un tratamiento apropiado. El diagnóstico requiere pruebas de imagen y evidencia clínica que apoye el diagnóstico de una rinosinusitis aguda. Muchas de las cefaleas agudas y la mayoría de las crónicas que al principio se piensa que son debidas a enfermedad sinusal se descubre que en realidad son migrañas o cefaleas tensionales.

El tratamiento de la sinusitis aguda (cap. 426) debería resolver la cefalea. Si no es así, es probable que exista una cefalea primaria subyacente.

Arteritis de la temporal (de células gigantes)

La arteritis de la temporal (cap. 271) es un proceso inflamatorio que se observa casi exclusivamente en individuos ancianos. La cefalea, especialmente dolor en la mandíbula al masticar, es una de las características más comunes. Su incidencia es de aproximadamente 12 por 100.000 y aumenta con la edad a 51 por 100.000 en individuos con más de 80 años de edad. Afecta con más frecuencia a mujeres que a hombres (3:1) y es más frecuente en individuos caucásicos, especialmente en aquellos de descendencia escandinava o británica. Se asocia a la polimialgia reumática.

La cefalea no tiene una característica específica, aunque el dolor habitualmente es continuo, generalizado y en ocasiones pulsátil. Generalmente las sienes son dolorosas y el paciente se queja de dolor cuando realiza ciertas actividades de la vida diaria, como masticar comida o peinarse. Puede existir ceguera monocular transitoria, ceguera permanente y diplopía.

Se produce de forma casi invariable un aumento de la VSG y de la proteína C reactiva. El diagnóstico se realiza por el hallazgo de células gigantes en una muestra de biopsia de la arteria temporal. Es necesario el tratamiento inmediato con corticoides, a veces antes de que esté disponible el resultado de la biopsia, en dosis de 40-80 mg al día, con un descenso posterior de la dosis a la vez que se monitoriza la VSG o CRP. Cuando se emplean precozmente, los corticoides (cap. 271) generalmente previenen las complicaciones de la arteritis de la temporal, incluida la ceguera. El trastorno puede ser de larga duración.

Hipertensión intracraneal y seudotumor cerebral

La hipertensión intracraneal puede ser primaria e idiopática o secundaria a trombosis venosa cerebral (cap. 407), una lesión con efecto de masa en el encéfalo (cap. 189), hidrocefalia u otros procesos intracraneales. *Seudotumor cerebral* es un término universal que se refiere al aumento de presión intracraneal sin lesiones con efecto de masa obvias.[11] La hipertensión intracraneal idiopática primaria aparece en mujeres obesas en edad fértil. El seudotumor cerebral secundario causa un síndrome similar, pero se debe a una sustancia lesiva como medicamentos (p. ej., tetraciclina, minociclina, litio, medicamentos relacionados con la vitamina A, hormona de crecimiento), a trastornos endocrinos (p. ej., disfunción paratiroidea) y a apnea del sueño.

La hipertensión intracraneal idiopática aparece en 1-2 de cada 100.000 individuos, pero en 19-20 de cada 100.000 personas obesas (15-55 años de edad). Las mujeres están afectadas con más frecuencia que los hombres (6-8:1). Generalmente comienza al inicio de la vida adulta.

La causa del aumento de presión es una malabsorción del LCR, como se piensa que ocurre en la hipertensión intracraneal idiopática; hipertensión venosa, como se observa en la trombosis venosa, o una lesión con efecto de masa que causa un aumento de la presión. También es probable un componente genético, ya que existen comunicaciones de la aparición de la enfermedad en familias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipertensión intracraneal idiopática se caracteriza por cefalea en más del 90% de los individuos, cerca del 90% de los cuales son obesos. La cefalea puede ser pulsátil y frecuentemente se localiza detrás de los ojos. Los pacientes suelen referir dolor en el cuello, la parte superior de la espalda o incluso dolor radicular. La intensidad de la cefalea no se correlaciona con la elevación de la presión intracraneal. Los acúfenos sincrónicos con el pulso son un acompañamiento frecuente, así como el oscurecimiento visual transitorio y la diplopía.

A la exploración, puede hallarse un papiledema (cap. 423, fig. 423-27). El resto de la exploración general y neurológica habitualmente es normal en pacientes con hipertensión intracraneal idiopática, aunque las alteraciones en la exploración pueden apuntar a una causa secundaria, como una trombosis subyacente de un seno venoso (cap. 407), un ictus isquémico, una infección del sistema nervioso central (caps. 412 y 413) o un tumor cerebral (cap. 189). Aunque la hipertensión intracraneal idiopática a menudo persiste durante años, el trastorno puede ser autolimitado. En alrededor de un tercio de los pacientes, se desarrollan secuelas visuales permanentes relacionadas con el efecto del papiledema.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la presión intracraneal se realiza por la presencia de síntomas y signos como un papiledema (cap. 423, fig. 423-27). La RM es necesaria para descartar causas secundarias de aumento de la presión intracraneal. Con frecuencia es necesaria una venografía por RM o por TC para descartar una trombosis de un seno venoso (cap. 407). Debe realizarse una PL, a menos que los pacientes presenten una contraindicación (como una masa intracraneal), y debe medirse la presión del LCR. Puede realizarse el diagnóstico si la presión está elevada (LCR > 250 mmH_2O) y el propio líquido es normal en relación con su nivel de proteínas y glucosa, y recuento celular. Deben examinarse explícitamente los campos visuales, pues la agudeza visual no está afectada hasta fases tardías en el curso de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Tto

En individuos con hipertensión intracraneal idiopática y pérdida visual leve a moderada, la acetazolamida (dosis entre 500 y 4.000 mg/día) combinada con un programa de pérdida de peso es más eficaz que el placebo.[A21] También debe tratarse cualquier causa secundaria subyacente (p. ej., retirada de medicamentos causantes, tratamiento de la apnea del sueño [cap. 100]). La pérdida de peso es beneficiosa en sujetos obesos. Si la pérdida visual progresa, deben considerarse técnicas quirúrgicas. La fenestración de la vaina del nervio óptico permite que el LCR escape a la órbita a través de las hendiduras o ventanas; en ocasiones, el tratamiento en un lado disminuye también la tumefacción del disco óptico del otro lado. Las complicaciones consisten en pérdida visual o diplopía, de modo que debe hacerse un seguimiento cuidadoso de los campos visuales para anticipar y prevenir la pérdida visual. Las técnicas de derivación peritoneal ventricular o lumbar también reducen la presión intracraneal, pero tienen complicaciones, como infección y obstrucción de la derivación.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con hipertensión intracraneal idiopática es bueno con tratamiento, pero hasta un tercio de los pacientes tratados inadecuadamente pueden presentar defectos permanentes de los campos visuales o pérdida de agudeza visual. Los individuos son susceptibles de recurrencia si aumentan de peso súbitamente.

Hipotensión intracraneal

La hipotensión intracraneal (o hipovolemia del LCR) produce un dolor de cabeza que mejora de forma característica cuando el paciente está en decúbito supino y empeora cuando el paciente está en bipedestación. Puede ser primaria (espontánea) o secundaria a otra causa subyacente, con mayor frecuencia a una PL previa.[12]

La hipotensión intracraneal antes se consideraba rara, aunque las técnicas modernas de imagen sugieren una incidencia de alrededor de 5 por 100.000 al año; es ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres. Generalmente comienza alrededor de los 40 años de edad, pero puede aparecer en niños y ancianos. Las cefaleas post-PL aparecen con más frecuencia, pero solo persisten infrecuentemente.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

La causa de la hipotensión intracraneal primaria se cree que es una pequeña fuga o un desgarro en la duramadre, habitualmente en la región lumbar alrededor de estructuras quísticas denominadas quistes de Tarlov. La causa de la hipotensión intracraneal puede no ser el desgarro en sí mismo, sino el bajo volumen de LCR y una presión venosa epidural reducida que contribuyen al desarrollo de una menor presión y, por tanto, a la fistula. Las fístulas aparecen frecuentemente en la columna torácica y en la unión cervicotorácica. Solo en un tercio de los casos existen antecedentes de traumatismo previo. Los trastornos genéticos y del tejido conetivo (p. ej., síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan [cap. 260]) pueden predisponer a los individuos a presentar estas fístulas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clínicamente, la hipotensión intracraneal se caracteriza por cefalea postural. La localización del dolor es variable, y la característica más constante es el cambio ortostático del dolor. Si la fístula no se trata durante mucho tiempo, la cefalea puede perder la cualidad ortostática. También puede aparecer dolor en la zona posterior del cuello. Si se produce herniación del romboencéfalo, pueden desarrollarse cambios en la audición, el gusto y el equilibrio, así como visión borrosa y diplopía. Si ocurre una herniación muy grave del romboencéfalo, pueden producirse cambios de conciencia, higromas subdurales, ataxia y seudodemencia frontotemporal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hipotensión intracraneal se realiza mediante RM que muestra refuerzo paquimeníngeo, ingurgitación venosa, engrosamiento dural, aumento de tamaño de la fosa hipofisaria y herniación romboencefálica (fig. 398-1). La herniación del romboencéfalo aparece como un descenso de la fosa posterior junto con pérdida de la cisterna prequiasmática, aplanamiento de la protuberancia contra el clivus y descenso de las amígdalas cerebelosas, que a menudo se malinterpretan como una malformación de Chiari de tipo 1. La PL puede mostrar presión baja del LCR (< 50 mmH_2O), pero también puede ser normal. Más frecuentemente, el diagnóstico se hace por las características clínicas y la prueba de imagen, de modo que la decisión de hacer o no una PL debe tomarse según cada caso, porque existe el riesgo teórico de una mayor herniación romboencefálica. El diagnóstico diferencial se realiza con nueva cefalea persistente diaria, migraña crónica y otras cefaleas secundarias. El diagnóstico se confirma con la demostración de la fístula del LCR mediante estudios isotópicos, mielografía por TC o mielografía por RM.[13]

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento recomendado en la hipotensión intracraneal espontánea es reposo en cama y un parche hemático epidural (técnica ciega o dirigida). El tratamiento de las fístulas de LCR consiste en reposo en cama, cafeína (200-300 mg dos o tres veces al día), una faja alrededor del abdomen para aumentar la presión central y una ingesta oral de líquidos generosa.[14] En la cefalea pospunción dural y en la mayoría de episodios espontáneos, un parche hemático epidural generalmente mejora los síntomas en unos días.[A22] Es poco frecuente que requieran reparación quirúrgica. Los síntomas y los hallazgos en la RM deberían resolverse completamente con el tratamiento. La recurrencia es infrecuente.

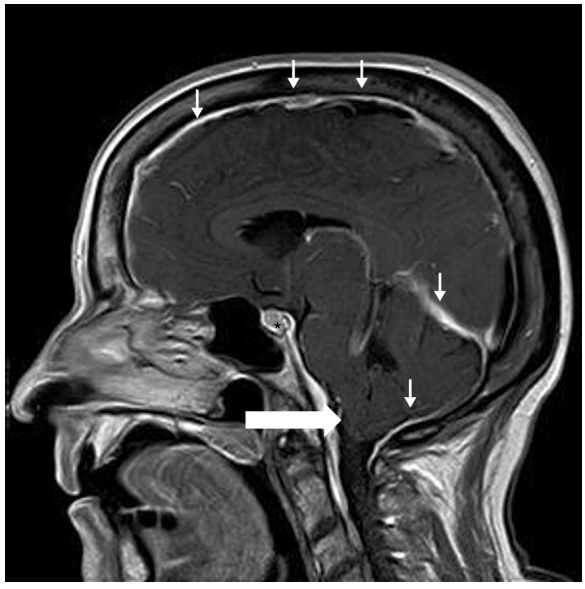

FIGURA 398-1. Hipotensión intracraneal. Esta mujer de 56 años de edad tenía cefaleas que inicialmente eran posturales. La resonancia magnética con contraste con gadolinio muestra los hallazgos característicos de ingurgitación de la hipófisis (*), caída de la fosa posterior con herniación amigdalina *(flecha grande)* y refuerzo meníngeo *(flechas pequeñas)*.

Neuralgia del trigémino

La neuralgia del trigémino es un trastorno bien diferenciado, terriblemente doloroso, provocado por la estimulación sensorial en la distribución del nervio trigémino.[15] Se produce en 4 por 100.000 individuos, con mayor frecuencia en personas de 50-70 años y ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres (1,5:1).

En individuos más jóvenes, la esclerosis múltiple (cap. 411) puede asociarse a esta entidad. En individuos más mayores, el síndrome a menudo lo produce una arteria ectásica del sistema vertebrobasilar. Se piensa que la zona de entrada de la raíz del nervio trigémino es el lugar del trastorno. Tanto la desmielinización como la compresión en esta región incrementan las descargas de las aferencias trigeminales. Cuando puede definirse una causa específica, a menudo se emplea el término *neuralgia del trigémino sintomática.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor de la neuralgia del trigémino es de forma característica agudo, lacerante (punzante) y similar al de una descarga eléctrica en la distribución del nervio trigémino: la mejilla (V2), la barbilla o los dientes inferiores (V3) y alrededor del ojo (V1). Lo más habitual es una combinación de V2 y V3. Los paroxismos son breves, normalmente de segundos pero hasta 2 min. Algunos pacientes presentan un dolor sordo y continuo intericital, mientras que la mayoría tienen solo descargas entrecortadas de dolor. El dolor habitualmente se desencadena por estímulos como tocarse la cara, cepillarse los dientes, aire en movimiento por la cara o masticar comida. Una vez que se ha desencadenado una ráfaga de dolor, suele haber un período refractario en el que no aparecerá dolor.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos comprenden ataques paroxísticos de dolor que persisten entre 1 s y 2 min y que afectan a una o más divisiones del nervio trigémino. Para llevar a cabo el diagnóstico, el dolor debe ser agudo, punzante o precipitado por un desencadenante. Cada ataque es estereotipado, y normalmente no existen otros déficits neurológicos. Por definición, la neuralgia del trigémino idiopática no tiene una lesión causal, mientras que la neuralgia del trigémino sintomática sí tiene una causa, como una compresión vascular en la zona de salida de la raíz del nervio trigémino. El diagnóstico diferencial incluye a la cefalalgia trigémino-autónoma, que presenta acompañamientos autónomos que no están asociados a la neuralgia del trigémino. En el diagnóstico diferencial también se incluyen el dolor facial atípico, la cefalea punzante idiopática y el síndrome de Tolosa-Hunt, un síndrome inflamatorio del seno cavernoso anterior. Se recomienda RM para evaluar posibles causas secundarias de neuralgia del trigémino, como desmielinización, tumores y asas vasculares en la zona de salida del nervio trigémino.

TRATAMIENTO

Tto

La neuralgia del trigémino se trata con fármacos o mediante cirugía. Se considera la carbamacepina como el fármaco de primera elección para la neuralgia.[A23] También se usa fenitoína (200-300 mg), baclofeno (40-80 mg), clonacepam (2-6 mg), ácido valproico (500-1.500 mg), lamotrigina (100-400 mg), gabapentina (900-1.800 mg), oxcarbacepina (300-1.800 mg), levetiracetam (2-4 g) y topiramato (50-200 mg). La toxina botulínica puede ser un tratamiento novedoso para este trastorno. Entre los tratamientos quirúrgicos se incluye la descompresión microvascular, que puede aliviar los síntomas y preservar la función sensitiva. Otros tratamientos son la destrucción parcial del nervio trigémino con calor (lesiones por radiofrecuencia) o con glicerol (destrucción química).[16]

PRONÓSTICO

Los pacientes con neuralgia del trigémino pueden tener remisiones espontáneas o inducidas por la medicación. La descompresión microvascular a menudo es curativa. En pacientes en los cuales el dolor se desencadena por la masticación, puede dar lugar a pérdida de peso e inanición; es esencial un tratamiento inmediato.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Neuralgia del glosofaríngeo

Menos habitual que la neuralgia del trigémino, la neuralgia del glosofaríngeo es un dolor unilateral en la distribución de los nervios glosofaríngeo y vago en el oído, la mandíbula, la garganta y la base de la lengua.[17] Esta neuralgia es infrecuente, con una prevalencia menor de 1/100.000. Se piensa que su causa es una compresión del nervio glosofaríngeo producida por vasos sanguíneos, tumores o aneurismas, y desmielinización o infección.

Los dolores son paroxísticos y persisten entre segundos y 2 min, aunque los pacientes pueden experimentar entre 30 y 40 ataques en 1 día. Al igual que en la neuralgia del trigémino, el dolor se desencadena al masticar, tragar o hablar.

El diagnóstico es clínico. Debe hacerse una RM para evaluar el nervio glosofaríngeo y excluir un tumor o anomalía vascular. El diagnóstico diferencial incluye neuralgia del trigémino, neuralgia geniculada y síndrome de dolor atípico.

El tratamiento farmacológico es similar al de la neuralgia del trigémino, y generalmente el fármaco de elección es la carbamacepina (200-800 mg). El tratamiento quirúrgico y la descompresión microvascular o la ablación por radiofrecuencia deben considerarse en pacientes cuya pérdida de peso no responde rápidamente a la medicación.[18]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Prior MJ, Codispoti JR, Fu M. A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache. *Headache.* 2010;50:819-833.
A2. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo M, et al. Comparison of tolerability and efficacy of a combination of paracetamol + caffeine and sumatriptan in the treatment of migraine attack: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study. *J Headache Pain.* 2012;13:669-675.
A3. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD008041.
A4. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009;16:968-981.
A5. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD008541.
A6. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al. Disability in Strategies of Care Study Group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *JAMA.* 2000;284:2599-2605.
A7. Aurora SK, Silberstein SD, Kori SH, et al. MAP0004, orally inhaled DHE: a randomized, controlled study in the acute treatment of migraine. *Headache.* 2011;51:507-517.
A8. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia.* 2014;34:258-267.
A9. Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, et al. A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2010;56:1-6.
A10. Friedman BW, Garber L, Yoon A, et al. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology.* 2014;82:976-983.
A11. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology.* 2012;78:1337-1345.
A12. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD010611.
A13. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD010610.
A14. Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J Gen Intern Med.* 2013;28:1225-1237.
A15. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand.* 2014;129:61-70.
A16. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c5222.
A17. Schiapparelli P, Allais G, Rolando S, et al. Acupuncture in primary headache treatment. *Neurol Sci.* 2011;32(suppl 1):S15-S18.
A18. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302:2451-2457.
A19. Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD008042.
A20. Leroux E, Valade D, Taifas I, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011;10:891-897.
A21. Wall M, McDermott MP, Kieburtz KD, et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA.* 2014;311:1641-1651.
A22. Bradbury CL, Singh SI, Badder SR, et al. Prevention of post-dural puncture headache in parturients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57:417-430.
A23. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology.* 2008;71:1183-1190.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

399

LESIONES TRAUMÁTICAS ENCEFÁLICAS Y DE LA MÉDULA ESPINAL

GEOFFREY S. F. LING

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

La lesión traumática encefálica y la lesión traumática de la médula espinal son enfermedades prevenibles frecuentes. En EE. UU. se comunican aproximadamente 1,4 millones de casos anuales de lesión encefálica traumática, pero se reconoce ampliamente que esta cifra está muy subestimada. En muchos millones de individuos se producen conmociones y lesiones encefálicas más leves cada año. Solo en el ejército de EE. UU., en 2013 sufrieron lesiones encefálicas traumáticas cerca de 25.000 miembros en servicio, y de ellas aproximadamente un 85% fueron conmociones leves. La lesión encefálica traumática moderada a grave da lugar a cerca de 52.000 muertes directas en EE. UU. anualmente –casi un tercio de todas las muertes relacionadas con traumatismos–, y es la principal causa aislada de muerte y discapacidad traumática (cap. 111). La mayoría de las lesiones encefálicas traumáticas se deben a caídas (cap. 25), accidentes de tráfico y agresiones. Aproximadamente se producen anualmente en EE. UU. unos 11.000 casos adicionales de lesión grave de la médula espinal, resultantes de accidentes de tráfico, caídas, lesiones deportivas y accidentes laborales (cap. 111). La mayoría de los pacientes con lesiones encefálicas y medulares traumáticas son hombres adultos jóvenes.

En los últimos 20 años, la mortalidad global asociada con lesiones encefálicas y medulares traumáticas ha disminuido gracias a la intervención neuroquirúrgica inmediata, la mejoría en la atención en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y la prevención de complicaciones, como trombosis venosa profunda y úlceras de decúbito. Los casi 5,5 millones de supervivientes de lesiones traumáticas encefálicas y de la médula espinal en EE. UU. a menudo requieren rehabilitación prolongada.[1] Puesto que la mayor parte de estos pacientes son jóvenes y por lo demás tienen buena salud física en el momento de la lesión, muchos necesitan cuidados crónicos durante décadas. Incluso las lesiones relativamente menores pueden conducir a una discapacidad importante. Si no se trata, muchos pacientes con lesión encefálica traumática leve a moderada siguen teniendo síntomas residuales meses después, y muchos son incapaces de recuperar un empleo remunerado.[2]

BIOPATOLOGÍA

La lesión traumática en el sistema nervioso central presenta dos fases. La primera es la lesión neuronal y se produce como resultado directo del episodio traumático inicial. La segunda fase o fase tardía, producida por múltiples procesos neuropatológicos, puede continuar de días a semanas tras el proceso inicial.

Fase de lesión primaria

La fase de lesión primaria es inmediata y su daño, que puede provocar la muerte prácticamente de forma instantánea, a menudo resulta completo en el momento en el que puede realizarse la asistencia médica. En un traumatismo cefálico o espinal cerrado, el impacto directo en el tejido nervioso sobre la bóveda craneal y la tracción de las estructuras neurovasculares provocan una lesión encefálica. Dado que las estructuras neuronales encefálicas se encuentran en un compartimento relleno de líquido, estas estructuras pueden quedar detrás de la estructura ósea a medida que esta se mueve durante el frenazo brusco del organismo en movimiento. Así, las estructuras se golpearán tanto anterior como posteriormente contra la tabla ósea interna y se producirá una lesión por golpe y contragolpe. Si existe un componente rotacional, las estructuras rotarán, se retorcerán y se seccionarán, lo que originará una lesión axónica difusa. Los accidentes de vehículos motorizados son particularmente lesivos debido a la deceleración brusca. En las lesiones penetrantes, el proyectil móvil desgarrará las estructuras neuronales, vasculares y de sostén a medida que atraviesa el cerebro o la médula espinal. Un proyectil que se desplaza a alta velocidad (p. ej., una bala) crea un vacío que puede causar cavitación tisular en su trayectoria. La cavidad temporal, que finalmente se colapsará, puede ser muchas veces mayor que la del propio proyectil. La expansión transitoria del tejido circundante puede causar una lesión irreversible considerable.

Fase de lesión secundaria

La fase secundaria diferida de la lesión, que empieza inmediatamente después de la fase primaria y que puede continuar durante un período de tiempo prolongado,

booksmedicos.org

Neuralgia del glosofaríngeo

Menos habitual que la neuralgia del trigémino, la neuralgia del glosofaríngeo es un dolor unilateral en la distribución de los nervios glosofaríngeo y vago en el oído, la mandíbula, la garganta y la base de la lengua.[17] Esta neuralgia es infrecuente, con una prevalencia menor de 1/100.000. Se piensa que su causa es una compresión del nervio glosofaríngeo producida por vasos sanguíneos, tumores o aneurismas, y desmielinización o infección.

Los dolores son paroxísticos y persisten entre segundos y 2 min, aunque los pacientes pueden experimentar entre 30 y 40 ataques en 1 día. Al igual que en la neuralgia del trigémino, el dolor se desencadena al masticar, tragar o hablar.

El diagnóstico es clínico. Debe hacerse una RM para evaluar el nervio glosofaríngeo y excluir un tumor o anomalía vascular. El diagnóstico diferencial incluye neuralgia del trigémino, neuralgia geniculada y síndrome de dolor atípico.

El tratamiento farmacológico es similar al de la neuralgia del trigémino, y generalmente el fármaco de elección es la carbamacepina (200-800 mg). El tratamiento quirúrgico y la descompresión microvascular o la ablación por radiofrecuencia deben considerarse en pacientes cuya pérdida de peso no responde rápidamente a la medicación.[18]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Prior MJ, Codispoti JR, Fu M. A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache. *Headache.* 2010;50:819-833.
A2. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo M, et al. Comparison of tolerability and efficacy of a combination of paracetamol + caffeine and sumatriptan in the treatment of migraine attack: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study. *J Headache Pain.* 2012;13:669-675.
A3. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD008041.
A4. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009;16:968-981.
A5. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD008541.
A6. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al. Disability in Strategies of Care Study Group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *JAMA.* 2000;284:2599-2605.
A7. Aurora SK, Silberstein SD, Kori SH, et al. MAP0004, orally inhaled DHE: a randomized, controlled study in the acute treatment of migraine. *Headache.* 2011;51:507-517.
A8. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia.* 2014;34:258-267.
A9. Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, et al. A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2010;56:1-6.
A10. Friedman BW, Garber L, Yoon A, et al. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology.* 2014;82:976-983.
A11. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology.* 2012;78:1337-1345.
A12. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD010611.
A13. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD010610.
A14. Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J Gen Intern Med.* 2013;28:1225-1237.
A15. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand.* 2014;129:61-70.
A16. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c5222.
A17. Schiapparelli P, Allais G, Rolando S, et al. Acupuncture in primary headache treatment. *Neurol Sci.* 2011;32(suppl 1):S15-S18.
A18. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302:2451-2457.
A19. Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD008042.
A20. Leroux E, Valade D, Taifas I, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011;10:891-897.
A21. Wall M, McDermott MP, Kieburtz KD, et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA.* 2014;311:1641-1651.
A22. Bradbury CL, Singh SI, Badder SR, et al. Prevention of post-dural puncture headache in parturients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57:417-430.
A23. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology.* 2008;71:1183-1190.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

399

LESIONES TRAUMÁTICAS ENCEFÁLICAS Y DE LA MÉDULA ESPINAL

GEOFFREY S. F. LING

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

La lesión traumática encefálica y la lesión traumática de la médula espinal son enfermedades prevenibles frecuentes. En EE. UU. se comunican aproximadamente 1,4 millones de casos anuales de lesión encefálica traumática, pero se reconoce ampliamente que esta cifra está muy subestimada. En muchos millones de individuos se producen conmociones y lesiones encefálicas más leves cada año. Solo en el ejército de EE. UU., en 2013 sufrieron lesiones encefálicas traumáticas cerca de 25.000 miembros en servicio, y de ellas aproximadamente un 85% fueron conmociones leves. La lesión encefálica traumática moderada a grave da lugar a cerca de 52.000 muertes directas en EE. UU. anualmente –casi un tercio de todas las muertes relacionadas con traumatismos–, y es la principal causa aislada de muerte y discapacidad traumática (cap. 111). La mayoría de las lesiones encefálicas traumáticas se deben a caídas (cap. 25), accidentes de tráfico y agresiones. Aproximadamente se producen anualmente en EE. UU. unos 11.000 casos adicionales de lesión grave de la médula espinal, resultantes de accidentes de tráfico, caídas, lesiones deportivas y accidentes laborales (cap. 111). La mayoría de los pacientes con lesiones encefálicas y medulares traumáticas son hombres adultos jóvenes.

En los últimos 20 años, la mortalidad global asociada con lesiones encefálicas y medulares traumáticas ha disminuido gracias a la intervención neuroquirúrgica inmediata, la mejoría en la atención en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y la prevención de complicaciones, como trombosis venosa profunda y úlceras de decúbito. Los casi 5,5 millones de supervivientes de lesiones traumáticas encefálicas y de la médula espinal en EE. UU. a menudo requieren rehabilitación prolongada.[1] Puesto que la mayor parte de estos pacientes son jóvenes y por lo demás tienen buena salud física en el momento de la lesión, muchos necesitan cuidados crónicos durante décadas. Incluso las lesiones relativamente menores pueden conducir a una discapacidad importante. Si no se trata, muchos pacientes con lesión encefálica traumática leve a moderada siguen teniendo síntomas residuales meses después, y muchos son incapaces de recuperar un empleo remunerado.[2]

BIOPATOLOGÍA

La lesión traumática en el sistema nervioso central presenta dos fases. La primera es la lesión neuronal y se produce como resultado directo del episodio traumático inicial. La segunda fase o fase tardía, producida por múltiples procesos neuropatológicos, puede continuar de días a semanas tras el proceso inicial.

Fase de lesión primaria

La fase de lesión primaria es inmediata y su daño, que puede provocar la muerte prácticamente de forma instantánea, a menudo resulta completo en el momento en el que puede realizarse la asistencia médica. En un traumatismo cefálico o espinal cerrado, el impacto directo en el tejido nervioso sobre la bóveda craneal y la tracción de las estructuras neurovasculares provocan una lesión encefálica. Dado que las estructuras neuronales encefálicas se encuentran en un compartimento relleno de líquido, estas estructuras pueden quedar detrás de la estructura ósea a medida que esta se mueve durante el frenazo brusco del organismo en movimiento. Así, las estructuras se golpearán tanto anterior como posteriormente contra la tabla ósea interna y se producirá una lesión por golpe y contragolpe. Si existe un componente rotacional, las estructuras rotarán, se retorcerán y se seccionarán, lo que originará una lesión axónica difusa. Los accidentes de vehículos motorizados son particularmente lesivos debido a la deceleración brusca. En las lesiones penetrantes, el proyectil móvil desgarrará las estructuras neuronales, vasculares y de sostén a medida que atraviesa el cerebro o la médula espinal. Un proyectil que se desplaza a alta velocidad (p. ej., una bala) crea un vacío que puede causar cavitación tisular en su trayectoria. La cavidad temporal, que finalmente se colapsará, puede ser muchas veces mayor que la del propio proyectil. La expansión transitoria del tejido circundante puede causar una lesión irreversible considerable.

Fase de lesión secundaria

La fase secundaria diferida de la lesión, que empieza inmediatamente después de la fase primaria y que puede continuar durante un período de tiempo prolongado,

booksmedicos.org

implica tanto a las neuronas como a la glía. La mayor parte de la lesión neurológica puede estar relacionada con la lesión secundaria, cuando el «suicidio neuronal» está producido por procesos como hipoxia, isquemia, inflamación y efectos de los radicales libres, aminoácidos excitadores y ciertos iones (p. ej., calcio). El cerebro dañado es más susceptible a estados hipóxico-isquémicos. Las áreas afectadas con mayor frecuencia son el hipocampo y los territorios «frontera». Se ha desarrollado la hipótesis de que gran parte del compromiso neurológico diferido puede atribuirse a una isquemia diferida.

La lesión microvascular difusa se debe a la pérdida precoz de la autorregulación vascular cerebral y a la pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica, con los cambios endoteliales resultantes, como la formación de microvellosidades intraluminales. Aunque resulta incierto el significado clínico de este daño, puede desempeñar un papel en el desarrollo del edema cerebral.

La lesión axónica difusa, que consiste en la sección de axones en la sustancia blanca cerebral, produce déficits neurológicos como la encefalopatía no focal. Las consecuencias de este tipo de lesión pueden diferirse hasta 12 h después del traumatismo inicial.

Tras una conmoción simple probablemente ocurran estos mismos procesos, pero no hasta un grado en que puedan causar una lesión permanente detectable. Si un paciente sufre múltiples conmociones durante su vida, sin embargo, puede desarrollarse una encefalopatía traumática crónica que da lugar a demencia y otros trastornos degenerativos. Un posible mecanismo es la acumulación de proteínas tau.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Lesión traumática encefálica

Sus signos y síntomas varían según su gravedad. Los pacientes que sufren lesión encefálica traumática leve, llamada frecuentemente *conmoción leve,* presentan a menudo pérdida transitoria de conciencia, cefalea, dificultad para concentrarse, ansiedad y alteración del sueño. La encefalopatía traumática crónica puede presentarse con alteraciones del ánimo y la conducta o con deterioro cognitivo.[3]

El examen clínico suele ser normal, aunque una exploración neuropsicológica detallada puede revelar alteraciones cognitivas leves. Los pacientes con una lesión traumática encefálica moderada pueden presentar alteraciones sensoriales, motoras y sensitivas y una alteración del lenguaje; los resultados del examen neurológico serán anormales. En la lesión traumática encefálica grave los pacientes están en coma; en el mejor de los casos pueden mostrar cierta apertura ocular y posturas en decorticación o en descerebración a los estímulos. La lesión encefálica traumática puede acompañarse de un aumento transitorio de la presión arterial sistémica, y algunos pacientes pueden presentar apnea.

Las lesiones focales provocan déficits neurológicos relacionados con el lugar del impacto. Las zonas afectadas más a menudo son las regiones orbitofrontales y las anteriores de los lóbulos temporales. Se requiere una vigilancia extrema para reconocer el desarrollo de hematomas diferidos y de edema, que pueden manifestarse días después.

Lesión traumática de la médula espinal

Síndromes de la médula espinal

Existen tres síndromes principales: de Brown-Séquard, centromedular y medular anterior. En el síndrome de Brown-Séquard los déficits están referidos a una lesión de la mitad lateral de la médula; los hallazgos consisten en una pérdida motora, de la sensibilidad táctil, artrocinética y vibratoria homolateral y de la sensibilidad algésica y térmica contralateral. El síndrome centromedular se manifiesta por una pérdida bilateral de la función motora que afecta a las extremidades superiores pero respeta las inferiores y a veces se le denomina «síndrome del hombre en barril». La debilidad proximal es mayor que la distal. Las sensibilidades algésica y térmica están disminuidas, mientras que la propioceptiva (artrocinética y vibratoria) normalmente está conservada. El síndrome medular anterior se manifiesta por déficits referidos a los cordones o fascículos anteriores y laterales de forma bilateral. Existe una pérdida de las sensibilidades táctil, algésica y térmica y de la función motora por debajo del nivel de la lesión, aunque las funciones de la sensibilidad propioceptiva artrocinética y vibratoria de los cordones posteriores permanecen intactas.

Shock medular

Después de lesión traumática aguda de la médula espinal, los pacientes pueden sufrir un shock medular o pérdida temporal de reflejos medulares por debajo del nivel de la lesión, con pérdida de los reflejos de estiramiento muscular, del reflejo bulbocavernoso y del reflejo anal. En las lesiones cervicales altas pueden estar preservados los reflejos inferiores (bulbocavernoso y anal). Algunos pacientes presentan el fenómeno de Schiff-Sherrington, en el cual los reflejos están afectados por encima del nivel de la lesión. Los pacientes con shock medular también pueden perder los reflejos autónomos, lo que conduce a hipotensión, íleo y retención urinaria de origen neurógeno.

DIAGNÓSTICO

Lesión encefálica traumática

Los instrumentos clínicos estandarizados en el lugar de la lesión, como la Standardized Assessment of Concussion (tabla 399-1), pueden ayudar a los servicios de urgencia a identificar a los pacientes con riesgo de haber sufrido una lesión encefálica traumática leve o conmoción. El diagnóstico de lesión encefálica traumática aún se hace clínicamente por un médico.

En las lesiones más agudas, debería calcularse con rapidez la escala del coma de Glasgow (tabla 399-2) y debería realizarse una exploración neurológica detallada para determinar la extensión de la lesión y la gravedad de la afectación. Mediante una exploración física general pueden detectarse signos clínicos importantes de una lesión oculta. Por ejemplo, debería palparse una laceración del cuero cabelludo para demostrar evidencia de una fractura craneal subyacente. Las equimosis periorbitarias («ojos de mapache») y postauriculares («signo de Battle») sugieren una fractura subyacente de la base del cráneo. Una salida de líquido claro o teñido de sangre desde la nariz o el oído puede indicar una fuga de líquido cefalorraquídeo.

TABLA 399-1 VALORACIÓN DE LA LESIÓN ENCEFÁLICA

Detección sistemática neurológica: pérdida de conciencia, incoordinación, pérdida de memoria, mirada inexpresiva, lesión facial			
Exploración del cuello: describa el arco de movilidad, sensibilidad en la palpación, fuerza y sensibilidad en las extremidades superiores e inferiores			
Exploración del equilibrio: posición sobre ambas piernas, posición sobre un pie, posición en tándem			
Exploración de la coordinación: dedo-nariz			
Orientación:			
¿Qué mes es?			
¿Qué fecha es hoy?			
¿Qué día de la semana es?			
¿Qué año es?			
¿Qué hora es? (límites dentro de 1 h)			
Memoria inmediata			
Lista de palabras:	*Listas alternativas:*		
codo	vela	bebé	dedo
manzana	papel	mono	céntimo
alfombra	azúcar	perfume	manta
silla	bocadillo	anochecer	limón
burbuja	vagón	hierro	insecto
Concentración: dígitos hacia atrás			
4-9-3	6-2-9	5-2-6	4-1-5
3-8-1-4	3-2-7-9	1-7-9-5	4-9-6-8
6-2-9-7-1	1-5-2-8-6	3-8-5-2-7	6-1-8-4-3
7-1-8-4-6-2	5-3-9-1-4-8	8-3-1-9-6-4	7-2-4-8-5-6
Concentración: meses del año en orden inverso			
Recuerdo tardío: memoria (después de la exploración física, la misma lista de palabras anterior)			

Modificado de McCrea M. Standardized mental status assessment of sports concussion. *Clin J Sport Med.* 2001;11:176-181; y SCAT3. *Br J Sports Med.* 2013;47:259.

TABLA 399-2 PUNTUACIÓN DE LA ESCALA DEL COMA DE GLASGOW

MEJOR RESPUESTA OCULAR	MEJOR RESPUESTA VERBAL	MEJOR RESPUESTA MOTORA
1 = Sin respuesta ocular	1 = Sin respuesta verbal	1 = Sin respuesta motora
2 = Apertura ocular al dolor	2 = Sonidos incomprensibles	2 = Extensión al dolor
3 = Apertura ocular a las órdenes verbales	3 = Palabras inapropiadas	3 = Flexión al dolor
4 = Ojos abiertos espontáneamente	4 = Confuso 5 = Orientado	4 = Retira al dolor 5 = Localiza el dolor 6 = Obedece órdenes

Para calcular la puntuación, sume los números de cada una de las tres columnas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 399-3 REGLAS DE DECISIÓN PARA DETERMINAR LA INDICACIÓN DE REALIZACIÓN DE UNA TC EN PACIENTES CON UNA LESIÓN CRANEAL LEVE

ESTUDIO	POBLACIÓN DE PACIENTES	INDICACIONES PARA REALIZACIÓN DE TC	PRECISIÓN COMUNICADA (%)* SENSIBILIDAD	PRECISIÓN COMUNICADA (%)* ESPECIFICIDAD
Protocolo canadiense para TC craneal[†]	Puntuación en la GCS de 13-15, pérdida de conciencia, sin déficit neurológico, edad ≥ 16 años	Pacientes de alto riesgo: puntuación en la GCS < 15 a las 2 h tras la lesión, sospecha de fractura de cráneo, cualquier signo de fractura de la base del cráneo, vómitos (≥ dos veces), edad ≥ 65 años[‡]	100	69
		Pacientes de riesgo medio: amnesia retrógrada > 30 min, mecanismo peligroso (peatón frente a vehículo motorizado, eyección desde un vehículo motorizado, caída desde una altura > 1 m o 5 escalones)[§]	98	50
Criterios de Nueva Orleans[¶]	Puntuación de la GCS de 15, pérdida de conciencia, sin déficit neurológico, sin crisis, sin anticoagulación, edad > 3 años	Cefalea, vómitos, crisis, intoxicación, déficit de memoria a corto plazo, edad ≥ 60 años o lesión por encima de las clavículas	100	25

*Validez para la identificación de pacientes con hallazgos traumáticos en la TC.
[†]Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet*. 2001;357:1391-1396.
[‡]Pacientes de alto riesgo en los que es obligatorio un escáner mediante TC.
[§]Pacientes de riesgo intermedio en los que un escáner mediante TC es recomendable, pero en los que la observación clínica estrecha es una alternativa.
[¶]Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, et al. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med*. 2000;343:100-105.
GCS = escala del coma de Glasgow; TC = tomografía computarizada.

TABLA 399-4 AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY: DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA CONMOCIÓN

PASOS CRÍTICOS	INFORMACIÓN DE APOYO
Retirada inmediata de la zona de juego o trabajo	Adherencia a las leyes del estado para la conmoción
Los servicios de urgencia deben usar un instrumento clínico validado para determinar el riesgo de conmoción	Véase la tabla 399-1
El diagnóstico y la atención clínica son realizados por un SL	Directrices clínicas para el tratamiento de los síntomas
Reanudación del juego o trabajo solo tras evaluación detallada y autorización escrita por el SL	Actividad física gradual que no exacerbe los síntomas Reestructuración cognitiva mediante educación, reconfirmación, reasignación de los síntomas
Retiro de la actividad aconsejada por el SL	La recomendación de retiro para los pacientes con antecedentes de conmociones múltiples con síntomas neuroconductuales subjetivos debe comenzar tratando el tema con el paciente

SL = sanitario licenciado, individuo que ha adquirido conocimientos y habilidades relevantes para la evaluación y el tratamiento de las conmociones deportivas y que ejerce en el ámbito de su formación y experiencia.
Adaptado de Giza CC, Kutcher JS, Ashwal S, et al. Summary of evidence-based guideline update: evaluation and management of concussion in sports: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80:2250-2257.

El sangrado intracraneal producido por una lesión traumática encefálica incluye hematoma subdural, hematoma epidural, hemorragia intraparenquimatosa y hemorragia subaracnoidea traumática (cap. 408). El más frecuente es el hematoma subdural, que representa aproximadamente un 50% de los ingresos por traumatismos craneales. El hematoma epidural representa aproximadamente un 3%. Una fractura craneal asociada, sobre todo en la unión temporoparietal, incrementa la incidencia de hematoma epidural, generalmente por laceración de la arteria meníngea media.

Pruebas de imagen

Debería obtenerse lo antes posible una tomografía computarizada (TC) sin contraste tras la valoración clínica inicial. La necesidad de neuroimagen se determina mejor mediante el empleo de la puntuación de la escala del coma de Glasgow y un instrumento validado de predicción clínica, como el protocolo canadiense para TC craneal (tabla 399-3). Debería valorarse la intensidad de la conmoción en cualquier paciente con sospecha de haber sufrido un traumatismo craneal (tabla 399-4). Un hematoma subdural (fig. 399-1) es una colección de sangre que se acumula por encima del cerebro pero debajo de la duramadre; en la TC aparece como una opacidad en semiluna o cóncava sobre el cerebro. Un hematoma epidural (fig. 399-2) consiste en una colección de sangre que se acumula debajo del cráneo pero por encima de la duramadre; aparece como una opacidad convexa o lenticular en la TC. El mejor modo de diagnosticar las fracturas de cráneo es mediante TC con la utilización de ventana ósea.



FIGURA 399-1. **Hematoma subdural.**

Lesión traumática de la médula espinal

Se requiere una exploración neurológica detallada para identificar el nivel de la lesión y la intensidad de cualquier déficit, así como para documentar el grado de disfunción neurológica lo más pronto posible. El nivel de la lesión es el segmento espinal más bajo con unas funciones motora y sensitiva intactas. La presencia de hallazgos neurológicos normales en pacientes con un nivel de alerta adecuado obvia la necesidad de pruebas de imagen. No obstante, cualquier queja de dolor sobre la columna, acorchamiento, pinchazos o debilidad debería levantar la sospecha de una lesión de médula espinal. En particular, una queja acerca de «quemazón en las manos» sugiere una lesión traumática de la médula espinal.

Debería registrarse de la forma más precisa posible el momento de la lesión. El pronóstico para la recuperación neurológica es mejor si la lesión es incompleta. Durante el período agudo deben realizarse exploraciones seriadas con frecuencia.

Si se sospecha una lesión de la médula espinal el paciente debería ser inmovilizado de manera apropiada, con un collarín rígido y una tabla en la espalda, por ejemplo. En los pacientes capaces de cooperar en la exploración neurológica, que no padezcan una intoxicación y que no sufran lesiones dolorosas que les distraigan (p. ej., fractura femoral que pudiera interferir en la exploración motora y sensitiva de la extremidad), una exploración neurológica normal descarta de forma efectiva lesión de médula cervical.

Pruebas de imagen

En pacientes que están alerta y estables, puede usarse la Canadian C-Spine Rule (fig. 399-3) para reducir las pruebas de imagen innecesarias de la columna sin ningún efecto adverso sobre el pronóstico de los pacientes.[A1] En otros, la evaluación radiológica debe iniciarse con radiografías simples de la columna ósea y posterior

booksmedicos.org

neuroimagen de cualquier anomalía que se haya encontrado. Las vértebras deben examinarse con TC, mientras que la médula espinal y los tejidos blandos intervertebrales y paravertebrales se estudian mejor con RM. Generalmente está indicada una radiografía de tórax que aporte imágenes de las vertebrales cervicales inferiores y torácicas; la presencia de un derrame pleural en el contexto de una posible lesión de columna torácica sugiere un hemotórax.

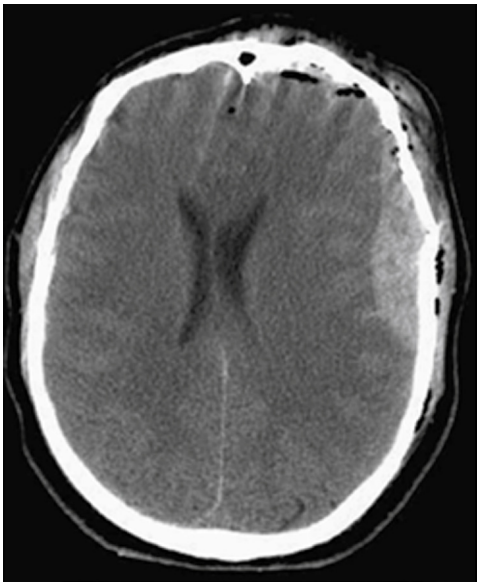

FIGURA 399-2. **Hematoma epidural.**

Lesión ligamentosa frente a lesión de la médula espinal

Si la radiología simple de la columna cervical es normal pero el paciente continúa quejándose de dolor cervical, debería considerarse una lesión ligamentosa. Esta puede evaluarse mediante radiografías de la columna cervical en flexoextensión. Si el dolor impide un estudio adecuado, los pacientes deberían llevar un collarín cervical rígido durante 3-5 días hasta que se resuelva el dolor y el espasmo muscular. Si las pruebas en ese momento son normales, el paciente no requerirá llevar el collarín más tiempo. Por el contrario, unos resultados anómalos justifican una valoración quirúrgica para determinar si se precisa una inmovilización más prolongada o una corrección quirúrgica.

TRATAMIENTO Tto

Los objetivos inmediatos del tratamiento son detener una lesión evolutiva, preservar y, si es posible, restaurar la función neurológica y evitar complicaciones médicas secundarias. Para lograrlo resulta fundamental un abordaje en equipo organizado. A pesar de los grandes esfuerzos de investigación, el tratamiento clínico actual está confinado en gran parte a medidas de sostén: mantenimiento de la presión de perfusión, disminución de la presión intracompartimental (p. ej., presión intracraneal [PIC] aumentada) e indirectamente tratamiento del edema.

Lesión traumática encefálica

Manejo inicial

Es crucial que los proveedores prehospitalarios optimicen la perfusión y oxigenación puesto que la duración y gravedad de la hipoxia y la hipotensión en este período crítico precoz pueden tener consecuencias dramáticas en la evolución clínica. El tratamiento comienza con una atención inmediata a las

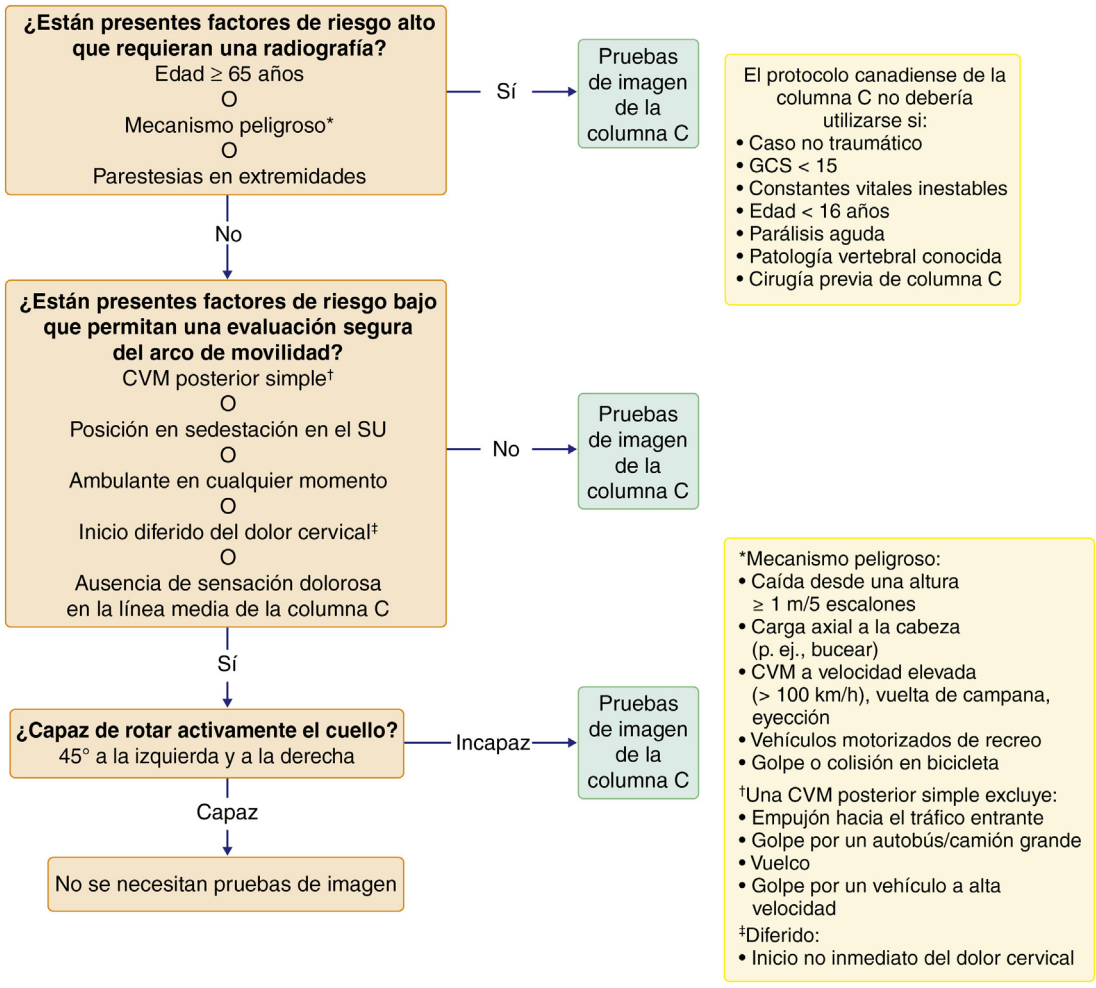

FIGURA 399-3. **Protocolo canadiense de la columna C.** Para pacientes alerta (escala del coma de Glasgow ≥ 15) y estables en los que es una preocupación una lesión de la columna cervical. CVM = colisión de vehículo motorizado; GCS = escala del coma de Glasgow (v. tabla 399-2); SU = servicio de urgencias. (Modificado de Stiell IG, Clement CM, McKnight RD, et al. Comparative validation of the Canadian C-Spine Rule and the NEXUS low-risk criteria in alert and stable patients. *N Engl J Med.* 2003;349:2510-2518; y Stiell IG, Wells GA, Vandemheen KL, et al. The Canadian C-Spine Rule for radiography in alert and stable trauma patients. *JAMA.* 2001;286:1841-1848).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

vías respiratorias y la función cardiopulmonar, la identificación precoz de la potencial lesión traumática encefálica y la disminución al mínimo de cuadros secundarios como hipoxia e isquemia.[4]

Los individuos con sospecha de conmoción deben sacarse inmediatamente del lugar de juego o trabajo[5] y, por ley, no deben regresar hasta que pueda hacerse una evaluación detallada con autorización escrita por un especialista médico adecuado y experimentado.[6] Los pacientes con lesión encefálica traumática leve o moderada a menudo han vuelto al estado normal o se han recuperado rápidamente en el momento en que reciben atención médica avanzada. El elemento crítico es la duración de la alteración del estado mental, de la amnesia o de la pérdida de conciencia (v. tabla 399-4). Cuanto mayores sean los períodos de alteración del sensorio mayores serán los grados de conmoción y más prolongados los períodos de convalecencia.

Lesión traumática encefálica grave

Se considera a los pacientes con puntuaciones en la escala del coma de Glasgow de 8 o menos que tienen una lesión traumática encefálica grave. Con este nivel de alteración de la conciencia, incluso con un reflejo nauseoso intacto, los pacientes no son capaces de proteger las vías respiratorias de forma adecuada. Debería procederse a intubación con un tubo orotraqueal o nasotraqueal, en función de las circunstancias clínicas. El paciente debería llevar un collarín rígido con la cabeza elevada 30°. El collarín cervical no solo se emplea para proteger la columna cervical hasta que pueda realizarse un estudio de imagen apropiado, sino también para mantener la cabeza en la línea media para evitar el compromiso del drenaje venoso.

Ciertas lesiones requieren una intervención quirúrgica precoz, mientras que otras no. Las heridas penetrantes, la hemorragia intracerebral con efecto de masa (p. ej., los sangrados subdural y epidural) y las lesiones óseas (como una fractura desplazada y una subluxación vertebral) precisan una evaluación quirúrgica urgente para una intervención. Sin embargo, las lesiones focales, hipóxico-anóxicas, axónicas difusas y microvasculares difusas no justifican una intervención quirúrgica; el tratamiento es principalmente el médico de cuidados críticos. Las fracturas craneales y las hemorragias intracraneales requieren una evaluación neuroquirúrgica. En general, si una fractura se desplaza más que el propio grosor del cráneo es necesaria su recolocación.

Si no se identifica una lesión quirúrgica, el paciente debe ingresarse en la unidad de cuidados intensivos. Cuando se sospecha hipertensión intracraneal, para reducirla puede ser preferible una dosis intravenosa (i.v.) de 30 ml de salino hipertónico al 23% a través de una vía venosa central[A2] que manitol (dosis de 0,5 a 1 g/kg i.v.). Los corticoides i.v. no son eficaces de forma aguda y aumentan la mortalidad a las 2 semanas tras la lesión.[A3] La perfusión continua de salino hipertónico al 3% a través de una vía venosa central puede iniciarse a 75-100 ml/h, con el objetivo de un nivel sérico de sodio de 150-155 mmol/l para mantener la PIC por debajo de 20 mmHg. También puede intentarse hiperventilación, pero tiene el potencial de exacerbar la isquemia; si se utiliza, el objetivo debe ser hiperventilar hasta una P_{CO_2} de 34-36 mmHg. La hipotermia inducida para la lesión encefálica traumática sigue siendo controvertida, pero hay ensayos aleatorizados de alta calidad que no muestran beneficio, sino incluso efectos deletéreos.[A4] En la lesión encefálica cerrada, el umbral de 7 g/dl para la transfusión es preferible al de 10 g/dl.[A5]

Además del control de la PIC, debe mantenerse la perfusión cerebral. La meta es mantener la presión de perfusión cerebral, que es la diferencia entre la presión arterial media y la PIC, mayor de 60 mmHg. La recuperación del volumen es la primera intervención terapéutica, con el fin de conseguir la euvolemia o solo una ligera hipervolemia hasta un objetivo de presión venosa central (PVC) de 4 a 6 mmHg. Para la reanimación con líquidos se prefiere el salino a la albúmina.[A6] Si no puede conseguirse una presión de perfusión cerebral por encima de 60 mmHg solo con líquidos i.v., pueden requerirse fármacos vasoactivos, como noradrenalina (comenzando con 2 µg/min en perfusión i.v. continua) y fenilefrina (100 µg/min). Puede ser necesaria la monitorización hemodinámica invasiva con una vía de presión arterial y un catéter de PVC.

Las exploraciones neurológicas regulares y pruebas de imagen encefálica apropiadas son útiles para guiar el tratamiento en curso. En un ensayo aleatorizado, la monitorización de la PIC para mantener una presión de 20 mmHg o menos no fue superior a los cuidados basados en las pruebas de imagen y la exploración clínica.[A7] Sin embargo, si el paciente tiene aún una puntuación de 8 o menos en la escala del coma de Glasgow, las directrices estadounidenses recomiendan utilizar un dispositivo de control de la PIC. Un catéter intraventricular proporciona los datos más fiables. También es una opción de tratamiento, porque permite el drenaje del líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, el tornillo subdural y el catéter fibroóptico son alternativas menos invasivas.

Coma farmacológico y descompresión quirúrgica

Si la PIC permanece mal controlada después de las medidas mencionadas anteriormente, se considera el coma farmacológico o la descompresión quirúrgica. El efecto postulado del coma farmacológico sobre la PIC es a través de la reducción del metabolismo cerebral. Si se toma la decisión de emplear un coma farmacológico, puede administrarse pentobarbital en una dosis de carga de 5 mg/kg i.v., seguido de una infusión de 1-3 mg/kg/h. Otra opción es el propofol (dosis de carga de 2 mg/kg i.v., seguida de una infusión de hasta 5 mg/kg/h). Resulta útil la monitorización electroencefalográfica continua porque el objetivo de respuesta es un patrón brotes-supresión. Los barbitúricos y el propofol son depresores miocárdicos, por lo que a menudo se necesita un manejo cardiovascular agresivo para obtener la presión de perfusión cerebral deseada.

La PIC elevada recalcitrante a pesar de estas medidas es un signo ominoso. En estos casos, la craniectomía bifrontotemporoparietal puede reducir la PIC y la duración del ingreso en la UCI, pero no se ha demostrado que mejore los resultados.[A8,A9]

Complicaciones

Si el paciente está agitado debería realizarse una evaluación para determinar si tiene dolor o está mal adaptado a la ventilación mecánica. Si el dolor representa un problema habría que administrar algún analgésico narcótico, como fentanilo (50-100 µg i.v.) o morfina (1-2 mg i.v.). Dado que el efecto de estos agentes es rápidamente reversible con naloxona, pueden realizarse valoraciones periódicas de la situación neurológica. Si el problema consiste únicamente en una agitación, debería considerarse el empleo de haloperidol (0,5-2 mg i.v.), un agente no sedante que continúa manteniendo la capacidad para poder realizar una exploración neurológica.

Debería mantenerse un nivel de P_{O_2} aproximadamente en 100 mmHg. La fenitoína (dosis de carga de 1.000 mg seguida de dosis de mantenimiento de 300 mg/día i.v.) reduce las crisis epilépticas durante la primera semana tras una lesión traumática encefálica, aunque su utilidad posterior está menos clara. La fiebre incrementa en gran medida el metabolismo cerebral; deberían emplearse medidas antipiréticas como paracetamol y mantas refrigerantes según sea necesario. Las úlceras gástricas de estrés pueden prevenirse con antagonistas H_2 como la ranitidina (50 mg/8 h i.v.) o inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol (20 mg/día v.o.). Deben emplearse dosis bajas de heparina (5.000 U/12 h s.c.) o heparina de bajo peso molecular como la enoxaparina (40 mg/día s.c.) y medias elásticas para evitar una trombosis venosa profunda. Debe colocarse una sonda nasogástrica u orogástrica para nutrición. La alimentación tendría que iniciarse tan pronto como sea factible, generalmente al segundo día tras el traumatismo. Puesto que el edema cerebral es una amenaza, debería administrarse una nutrición hiperosmolar. Si existe íleo, debería administrarse nutrición parenteral total (NPT; cap. 217).

Después de las primeras 6-12 h, los esfuerzos deben dirigirse a reducir la hiperventilación. De lo contrario, la compensación metabólica a la hiperventilación crónica contrarresta los efectos amortiguadores de la alcalosis respiratoria.

Las exploraciones neurológicas regulares y la monitorización de la PIC y de la presión de perfusión cerebral son útiles en la decisión del tratamiento que se ha de seguir. En general, el período pico de edema cerebral se sitúa entre las 48 y las 96 h después del traumatismo cerebral. Después de esto, el edema cerebral se resuelve espontáneamente y a menudo se asocia a mejoría clínica.

Recuperación

Los pacientes en fase de recuperación pueden experimentar un «síndrome posconmocional», que se manifiesta principalmente como cefalea. Otros síntomas pueden ser dificultades en la concentración, cambios del apetito, alteraciones del sueño e irritabilidad. En general, el síndrome posconmocional dura unas pocas semanas tras la lesión, aunque puede persistir 1 año o más. La amantadina (100 mg dos veces al día, aumentando hasta 200 mg dos veces al día) puede acelerar la recuperación precoz después de una lesión encefálica traumática grave, pero puede no mejorar el resultado final.[A10]

Los tratamientos están basados en los síntomas del paciente.[7] Para la cefalea pueden necesitarse agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., ibuprofeno, 400-600 mg v.o.), agentes para la migraña (p. ej., sumatriptán, 25-50 mg v.o.) y biorretroalimentación. Para la disfunción cognitiva una exploración neuropsicológica puede ser útil a la hora de determinar la intervención apropiada. La amantadina (100 mg dos veces al día) es eficaz para reducir la irritabilidad y la agresividad de los pacientes tras un traumatismo craneal, siempre que tengan función renal normal.[A11]

Lesión traumática de la médula espinal

Manejo inicial

El manejo de urgencias de la lesión traumática de la médula espinal comienza con el ABC básico (vía respiratorias, ventilación y circulación).[8] Resulta esencial una vía respiratorias segura. Aquellos pacientes que sufran lesiones cervicales altas perderán la ventilación espontánea. Las lesiones cervicales por debajo de C5 también pueden asociarse a una capacidad ventilatoria alterada. Si la vía respiratorias o el trabajo ventilatorio pueden verse comprometidos, se requiere la intubación urgente. En un paciente en el que no se haya realizado un estudio de imagen de la columna cervical, el método preferido consiste en la intubación nasotraqueal con guía mediante fibroscopia. Otros abordajes son la intubación nasotraqueal (ciega) u orotraqueal, con tal de que se aplique una tracción en línea.

Otras preocupaciones inmediatas son el sangrado y la circulación. La hipotensión puede deberse bien a un shock neurógeno o a hipovolemia. Para el shock neurógeno pueden requerirse agentes farmacológicos vasopresores como la fenilefrina (comenzando mediante una infusión continua a 100 µg/min i.v. con ascenso hasta que haya efecto clínico). Si existe taquicardia, es más probable la hipovolemia, por lo que sería más apropiada la reposición de líquidos.

booksmedicos.org

Tratamiento dirigido

En el tratamiento de la lesión medular aguda ya no se recomienda metilprednisolona. La decisión sobre una intervención quirúrgica debería basarse en las columnas vertebrales anterior, media y posterior. La anterior consiste en la mitad anterior del cuerpo vertebral y el disco vertebral. La media es la mitad posterior del cuerpo y el disco. La posterior está compuesta por arco, carillas y ligamentos. En general, si dos de las tres columnas están dañadas, se requiere estabilización quirúrgica. Si no está indicada la cirugía inmediata, el paciente debería ser ingresado en la UCI para el manejo posterior.

Manejo agudo y subagudo

Los pacientes con lesiones graves de la médula espinal requieren un cuidado cardiovascular y respiratorio estrecho, cuidados de sostén de las funciones vesical e intestinal, medidas para evitar úlceras por presión (cap. 25) y medidas generales similares a las empleadas en pacientes con lesión traumática encefálica.

Shock neurógeno y disautonomía

Después de una lesión traumática de la médula espinal, los pacientes corren el riesgo de sufrir shock neurógeno y disautonomía. Las lesiones de la columna cervical y torácica interrumpen las vías simpáticas descendentes a la columna celular intermediolateral de la médula espinal toracolumbar, lo que conduce a una vasodilatación periférica e hipotensión. Si la lesión está en T3 o por encima, se halla comprometido el tono simpático al corazón. En este contexto, una hipotensión se acompaña de bradicardia, por lo que se produce la tríada del shock neurógeno, que consiste en bradicardia, hipotensión y vasodilatación periférica.

El tratamiento inicial para la disautonomía debería ser la administración de líquidos para restaurar un volumen circulante adecuado con un objetivo de PVC de 4-6 mmHg. Un hematocrito de 30 es óptimo para la perfusión del sistema nervioso central, por lo que puede utilizarse sangre si el paciente está anémico. Si no hay necesidad de sangre, pueden usarse tanto coloides (p. ej., soluciones de albúmina) como cristaloides (p. ej., suero salino fisiológico). Si hay sospecha de enfermedad cardíaca o pulmonar, puede necesitarse brevemente un catéter en la arteria pulmonar para valorar el balance líquido y la relación entre la presión pulmonar y la PVC.

Una vez que se ha logrado un volumen circulatorio adecuado, debería manejarse la hipotensión con agentes vasopresores como fenilefrina (v. anteriormente), noradrenalina (v. anteriormente) o dopamina (iniciándola a 1 µg/kg/min i.v. mediante infusión continua) (cap. 106) con el objetivo de una presión arterial media de 85 mmHg o más. La bradicardia sintomática puede tratarse con atropina (1 mg i.v.).

Compromiso ventilatorio

Una lesión en C5 o más alta provoca una desnervación diafragmática y requiere asistencia ventilatoria completa.[9] El manejo apropiado precisa intubación orotraqueal o nasotraqueal y ventilación mecánica, con un volumen residual apropiado (6-10 ml/kg), una F_{IO_2} para obtener una P_{O_2} entre 80 y 100 mmHg y una frecuencia para lograr una P_{CO_2} de 40 mmHg. También debería administrarse una presión positiva teleespiratoria para reducir al mínimo la atelectasia (cap. 90). Si el paciente no muestra signos de recuperación ventilatoria en las 2 primeras semanas tras la intubación, debería considerarse una traqueostomía.

Las lesiones por debajo de C5 también pueden asociarse a una ventilación espontánea inadecuada. Las lesiones cervicales medias pueden asociarse a una función diafragmática intacta aunque comprometida. Si existe sospecha, puede realizarse una prueba de «inhalación» bajo radioscopia para determinar si ambos hemidiafragmas funcionan apropiadamente. Si no es así, puede requerirse la intubación/traqueostomía con ventilación mediante volumen controlado. Si la función está intacta, puede ser suficiente la ventilación mediante apoyo con presión (cap. 105) para obtener un volumen residual apropiado.

Las lesiones cervicales en C6 y por debajo respetan los nervios frénicos, aunque pueden interrumpir la inervación a los músculos intercostales. El hallazgo principal consiste en una disminución de la tos y una incapacidad para aumentar la ventilación cuando sea necesario, lo que conlleva atelectasia y neumonía; resulta fundamental la eliminación de las secreciones traqueales.

Enfermedad tromboembólica

La enfermedad tromboembólica (caps. 81 y 98) es la principal causa de morbilidad y mortalidad tras una lesión traumática de la médula espinal. La inmovilización prolongada de las extremidades inferiores provoca una trombosis venosa profunda hasta en el 70% de los pacientes con lesiones de la médula espinal. Los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina 30 mg s.c. dos veces al día) en las primeras 72 h tras la lesión. La anticoagulación puede mantenerse el día de la cirugía y, si no, debe reanudarse 24 h después de la misma. Una alternativa menos eficaz son los dispositivos de compresión intermitente (p. ej., medias neumáticas) con heparina no fraccionada en dosis bajas. Si el tratamiento anticoagulante está contraindicado, puede colocarse un filtro en la vena cava inferior.

Función visceral

La musculatura de la pared abdominal está inervada por T7 a T12. El estómago, el intestino delgado, el hígado, el páncreas y los dos tercios proximales del colon reciben inervación desde T5 hasta L2. Las lesiones de la médula espinal a estos niveles o por encima alteran la función visceral. Para el íleo debería colocarse una sonda nasogástrica que descomprima el estómago. Habría que comenzar la nutrición parenteral lo antes posible. La nutrición enteral debería diferirse hasta que reaparezca la motilidad gastrointestinal, habitualmente entre la segunda y la tercera semana. Comparada con el manejo intestinal conservador, la irrigación transanal mejora el estreñimiento, la incontinencia fecal y los síntomas relacionados con la calidad de vida de los pacientes con lesiones de la médula espinal.[A12]

La enfermedad ulcerosa péptica inducida por estrés se produce en casi una tercera parte de los pacientes sin profilaxis. Un antagonista de los receptores H_2 como la ranitidina (50 mg i.v. tres veces al día) o un inhibidor de la bomba de protones como el omeprazol (20 mg/día v.o.) reducen la incidencia de úlceras.

Puede perderse el tono vesical debido al shock medular. Se debería colocar un catéter de Foley durante un mínimo de 5-7 días para evacuar el contenido de la vejiga y evaluar el volumen y la función renal. Después de que se haya resuelto el shock espinal, puede producirse disreflexia autónoma como resultado de la distensión vesical. Pueden estar presentes signos clínicos como sudoración, rubefacción cutánea e hipertensión. El examen clínico junto con la percusión y la palpación revelarán una vejiga distendida, que puede tratarse mediante educación vesical o sondaje intermitente.

Nutrición

Hasta que pueda iniciarse la nutrición enteral, debería utilizarse la parenteral. De forma ideal debería comenzarse con una NPT. Sin embargo, si no es posible emplear esta, tendría que utilizarse nutrición parenteral periférica hasta que pueda comenzarse con la NPT (cap. 217). Se han documentado gastos energéticos de 19 kcal/kg/día en lesiones cervicales altas y de 35,8 kcal/kg/día en lesiones al nivel de T10 e inferiores. En pacientes tetrapléjicos debería emplearse un nivel calórico del 80% de la predicción de Harris-Benedict. La cantidad completa predicha de Harris-Benedict debería usarse en pacientes con lesiones de la columna torácica e inferiores. Para determinar las necesidades calóricas de cada paciente, así como para optimizar al aporte nutricional, debe usarse calorimetría indirecta.

Otros tratamientos

En un ensayo aleatorizado, pregabalina, 150-600 mg/día, fue eficaz para reducir el dolor neuropático central tras una lesión de la médula espinal.[A13] Los pacientes con lesión traumática de la médula espinal son propensos a desarrollar úlceras por decúbito y escaras (cap. 25). Las camas mecánicas cinéticas y el uso regular de rodillos (cada 2 h) y ortesis acolchadas son medidas útiles para reducir al mínimo esta complicación. Las ortesis, la fisioterapia y la terapia ocupacional (para lesiones de la columna cervical) también resultan importantes para disminuir al mínimo contracturas e iniciar el proceso de rehabilitación.

PRONÓSTICO

Lesión traumática encefálica

El indicador pronóstico más útil después de una lesión traumática encefálica es la exploración neurológica en la evaluación inicial. En pacientes con lesión traumática encefálica grave, la puntuación inicial en la escala del coma de Glasgow es el indicador pronóstico más fiable. Cuanto más baja sea la puntuación, menores probabilidades habrá de que el paciente tenga una recuperación neurológica o funcional significativa. Después de una lesión traumática encefálica, el 40% de los pacientes con una puntuación de 8 tienen una buena recuperación, frente a solo el 7% cuando la puntuación es de 3. Además, solo el 27% de los pacientes con una puntuación de 3 sobreviven, frente al 88% de pacientes con una puntuación de 8. Los pacientes en los que la puntuación de la escala del coma de Glasgow permanece igual o empeora durante un período de 6 h evolucionan clínicamente peor que aquellos en los que la puntuación mejora. Una estratificación pronóstica posterior a las 24 h puede basarse en las respuestas pupilares y motoras y en la edad (cap. 404). Un aumento considerable de α-sinucleína en el LCR puede indicar neurodegeneración extensa y reflejar episodios neuropatológicos secundarios tras la lesión encefálica traumática grave.[10]

Un traumatismo craneal posterior antes de la recuperación completa de una lesión traumática encefálica leve puede producir en ocasiones el «síndrome del segundo impacto», que puede empeorar la evolución clínica. Cuando se observa (la mayoría de las veces en niños y adolescentes), se produce un coma rápidamente después del segundo traumatismo, a menudo en minutos. Existe disminución de la autorregulación, edema cerebral difuso e hipertensión intracraneal. El síndrome del segundo impacto se asocia a una mortalidad elevada.

Lesión traumática de la médula espinal

En las lesiones traumáticas de la médula espinal, el grado de la lesión es el factor predictivo más útil (tabla 399-5). Un grado «A» o déficit motor y sensitivo completo por debajo de la lesión tiene un pronóstico malo. Si la lesión persiste durante 24 h, hay pocas probabilidades de recuperación satisfactoria. Por otra parte, incluso lesiones parciales graves presentan una probabilidad de recuperación elevada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 399-5 ESCALA DE AFECTACIÓN DE LA AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION

GRADO	TIPO DE DAÑO	DEFINICIÓN	PROBABILIDAD DE RECUPERACIÓN*
A	Completo	No hay función motora o sensitiva por debajo de la lesión	15,5% (cervical) y 7% (torácica)
B	Incompleto	Función sensitiva, aunque no motora	47%
C	Incompleto	Alguna motilidad (< 3)	84%
D	Incompleto	Fuerza > 3	84%
E	Ninguno	Funciones sensitiva y motora normales	100%

*Datos tomados de Coleman WP, Geisler FH. Injury severity as primary predictor of outcome in acute spinal cord injury: retrospective results from a large multicenter clinical trial. *Spine J.* 2004;4:373-378.

Bibliografía de grado A

A1. Stiell IG, Clement CM, Grimshaw J, et al. Implementation of the Canadian C-Spine Rule: prospective 12 centre cluster randomised trial. *BMJ.* 2009;339:b4146.
A2. Wakai A, McCabe A, Roberts I, et al. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD001049.
A3. Edwards P, Arango M, Balica L, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury–outcomes at 6 months. *Lancet.* 2005;365:1957-1959.
A4. Georgiou AP, Manara AR. Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2013;110:357-367.
A5. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:36-47.
A6. Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2007;357:874-884.
A7. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;367:2471-2481.
A8. Timmons SD, Ullman JS, Eisenberg HM. Craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2011;365:373.
A9. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2011;364:1493-1502.
A10. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;366:819-826.
A11. Hammond FM, Bickett AK, Norton JH, et al. Effectiveness of amantadine hydrochloride in the reduction of chronic traumatic brain injury irritability and aggression. *J Head Trauma Rehabil.* 2014;29:391-399.
A12. Christensen P, Bazzocchi G, Coggrave M, et al. A randomized, controlled trial of transanal irrigation versus conservative bowel management in spinal cord-injured patients. *Gastroenterology.* 2006;131:738-747.
A13. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology.* 2013;80:533-539.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

400

LESIONES MECÁNICAS Y OTRAS DE LA COLUMNA VERTEBRAL, LAS RAÍCES NERVIOSAS Y LA MÉDULA ESPINAL

RICHARD L. BARBANO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las lesiones de la columna vertebral, las raíces nerviosas y la médula espinal son razones frecuentes de consulta médica. Muchas de estas lesiones, inicial o finalmente, afectan a más de un elemento de la unidad vértebra-médula espinal-raíz nerviosa, por lo que hay un gran solapamiento en la biopatología y las manifestaciones clínicas de estas enfermedades.

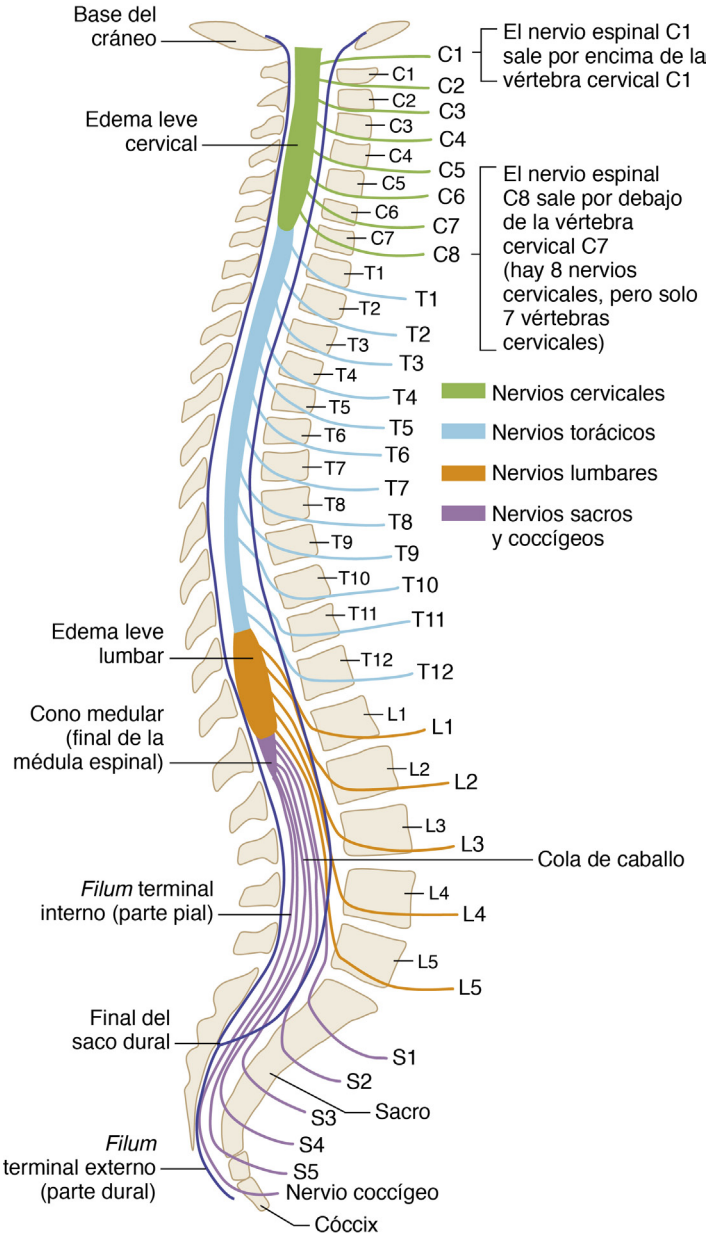

FIGURA 400-1. Anatomía de la médula espinal.

La columna consta de 30 vértebras: 7 cervicales (C), 12 torácicas (T), 5 lumbares (L), 5 sacras (S) y el cóccix (fig. 400-1). La forma de anillo de los cuerpos vertebrales crea un círculo protector alrededor de la médula espinal a la vez que deja un amplio espacio que permite a la médula espinal moverse dentro de este canal durante la flexión y la extensión de la columna. Los cuerpos vertebrales ayudan a soportar el peso compresivo del cuerpo y aportan una superficie de apoyo a los discos intervertebrales, los cuales actúan para amortiguar la fuerza axial a lo largo de la columna. El solapamiento de las carillas articulares y los múltiples conjuntos de ligamentos longitudinales proporcionan estabilidad a la columna durante sus múltiples variedades de movimientos. Los forámenes situados posteriormente permiten la salida de los nervios raquídeos.

La médula espinal está formada por 31 segmentos espinales, con un segmento de médula cervical más (8) que vértebras existentes; cada uno proporciona un par de nervios raquídeos. Los segmentos medulares de C1 a C7 salen del canal por encima de sus cuerpos vertebrales correspondientes, el nervio C8 sale por debajo de la vértebra C7 y los nervios inferiores subsiguientes también salen por debajo de la vértebra correspondiente. Sin embargo, los segmentos medulares se sitúan progresivamente más arriba de las vértebras correspondientes, por lo que el extremo final de la médula espinal, el cono medular, en adultos está aproximadamente adyacente a la vértebra L1. Los nervios raquídeos más caudales viajan como la cola de caballo en el espacio subaracnoideo dentro del canal vertebral antes de salir por sus forámenes respectivos. La médula espinal no posee un diámetro uniforme; los segmentos cervical y lumbar son más anchos comparados con las regiones torácica y sacra inferior debido a que la mayor cantidad de neuronas motoras y sensitivas que irrigan los brazos y las piernas agrandan la médula.

booksmedicos.org

TABLA 399-5 ESCALA DE AFECTACIÓN DE LA AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION

GRADO	TIPO DE DAÑO	DEFINICIÓN	PROBABILIDAD DE RECUPERACIÓN*
A	Completo	No hay función motora o sensitiva por debajo de la lesión	15,5% (cervical) y 7% (torácica)
B	Incompleto	Función sensitiva, aunque no motora	47%
C	Incompleto	Alguna motilidad (< 3)	84%
D	Incompleto	Fuerza > 3	84%
E	Ninguno	Funciones sensitiva y motora normales	100%

*Datos tomados de Coleman WP, Geisler FH. Injury severity as primary predictor of outcome in acute spinal cord injury: retrospective results from a large multicenter clinical trial. *Spine J.* 2004;4:373-378.

Bibliografía de grado A

A1. Stiell IG, Clement CM, Grimshaw J, et al. Implementation of the Canadian C-Spine Rule: prospective 12 centre cluster randomised trial. *BMJ.* 2009;339:b4146.
A2. Wakai A, McCabe A, Roberts I, et al. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD001049.
A3. Edwards P, Arango M, Balica L, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury–outcomes at 6 months. *Lancet.* 2005;365:1957-1959.
A4. Georgiou AP, Manara AR. Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2013;110:357-367.
A5. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:36-47.
A6. Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2007;357:874-884.
A7. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;367:2471-2481.
A8. Timmons SD, Ullman JS, Eisenberg HM. Craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2011;365:373.
A9. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2011;364:1493-1502.
A10. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;366:819-826.
A11. Hammond FM, Bickett AK, Norton JH, et al. Effectiveness of amantadine hydrochloride in the reduction of chronic traumatic brain injury irritability and aggression. *J Head Trauma Rehabil.* 2014;29:391-399.
A12. Christensen P, Bazzocchi G, Coggrave M, et al. A randomized, controlled trial of transanal irrigation versus conservative bowel management in spinal cord-injured patients. *Gastroenterology.* 2006;131:738-747.
A13. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology.* 2013;80:533-539.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

400

LESIONES MECÁNICAS Y OTRAS DE LA COLUMNA VERTEBRAL, LAS RAÍCES NERVIOSAS Y LA MÉDULA ESPINAL

RICHARD L. BARBANO

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las lesiones de la columna vertebral, las raíces nerviosas y la médula espinal son razones frecuentes de consulta médica. Muchas de estas lesiones, inicial o finalmente, afectan a más de un elemento de la unidad vértebra-médula espinal-raíz nerviosa, por lo que hay un gran solapamiento en la biopatología y las manifestaciones clínicas de estas enfermedades.

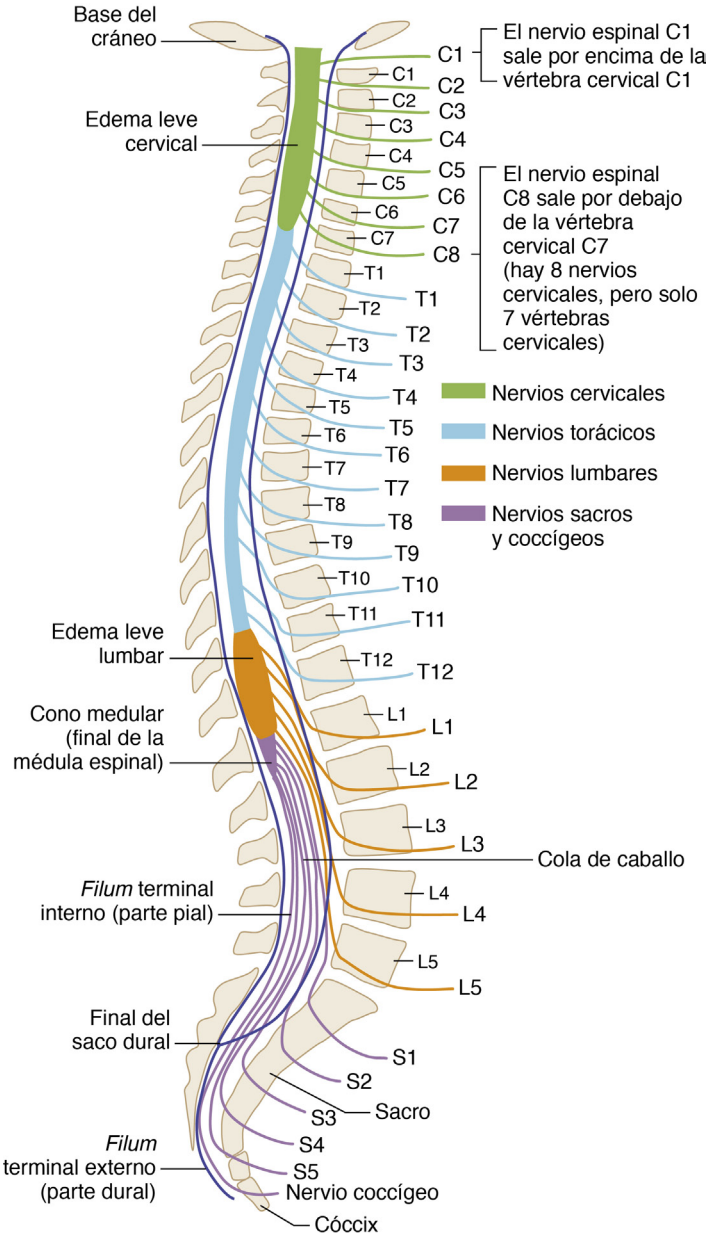

FIGURA 400-1. Anatomía de la médula espinal.

La columna consta de 30 vértebras: 7 cervicales (C), 12 torácicas (T), 5 lumbares (L), 5 sacras (S) y el cóccix (fig. 400-1). La forma de anillo de los cuerpos vertebrales crea un círculo protector alrededor de la médula espinal a la vez que deja un amplio espacio que permite a la médula espinal moverse dentro de este canal durante la flexión y la extensión de la columna. Los cuerpos vertebrales ayudan a soportar el peso compresivo del cuerpo y aportan una superficie de apoyo a los discos intervertebrales, los cuales actúan para amortiguar la fuerza axial a lo largo de la columna. El solapamiento de las carillas articulares y los múltiples conjuntos de ligamentos longitudinales proporcionan estabilidad a la columna durante sus múltiples variedades de movimientos. Los forámenes situados posteriormente permiten la salida de los nervios raquídeos.

La médula espinal está formada por 31 segmentos espinales, con un segmento de médula cervical más (8) que vértebras existentes; cada uno proporciona un par de nervios raquídeos. Los segmentos medulares de C1 a C7 salen del canal por encima de sus cuerpos vertebrales correspondientes, el nervio C8 sale por debajo de la vértebra C7 y los nervios inferiores subsiguientes también salen por debajo de la vértebra correspondiente. Sin embargo, los segmentos medulares se sitúan progresivamente más arriba de las vértebras correspondientes, por lo que el extremo final de la médula espinal, el cono medular, en adultos está aproximadamente adyacente a la vértebra L1. Los nervios raquídeos más caudales viajan como la cola de caballo en el espacio subaracnoideo dentro del canal vertebral antes de salir por sus forámenes respectivos. La médula espinal no posee un diámetro uniforme; los segmentos cervical y lumbar son más anchos comparados con las regiones torácica y sacra inferior debido a que la mayor cantidad de neuronas motoras y sensitivas que irrigan los brazos y las piernas agrandan la médula.

booksmedicos.org

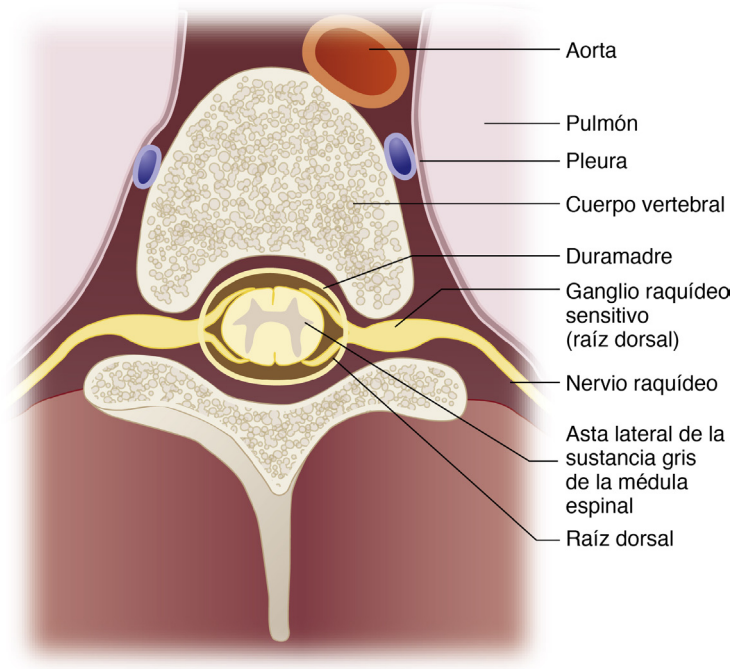

FIGURA 400-2. **Anatomía de la médula espinal: sección a través de una vértebra torácica.**

Los nervios raquídeos están formados por la unión de las raíces espinales anterior y posterior, las cuales salen directamente y entran en la médula espinal. Las raíces anteriores derivan mayoritariamente de los axones de las células del asta anterior y de las columnas laterales, y esto aporta las vías motoras y autónomas eferentes; la raíz posterior deriva mayoritariamente de los axones del ganglio de la raíz dorsal y transporta las señales sensitivas aferentes (fig. 400-2). La raíz sensitiva posee el doble de grosor que la motora y se localiza en una posición más anterior e inferior al atravesar el foramen.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones de la médula espinal producen signos y síntomas referidos a los dermatomas o miotomas correspondientes. Con diferencia, la queja más frecuente es un dolor cervical o de espalda localizado, aunque el compromiso de los nervios raquídeos o de la médula espinal producirá síntomas como sensaciones anómalas o dolorosas (parestesias o disestesias), pérdida de sensibilidad, debilidad y disfunción autónoma (con mayor frecuencia incontinencia vesical o intestinal).

Cuando se afecta un miotoma (el grupo de músculos inervados por las motoneuronas de un segmento de la médula espinal; fig. 400-3), el déficit motor asociado a una lesión de la raíz espinal es del tipo de motoneurona inferior. Los hallazgos característicos son debilidad, hipotonía, reflejos hipoactivos o ausentes y, si el síndrome se ha mantenido durante al menos 4 semanas, atrofia con o sin fasciculaciones. La sensibilidad a nivel radicular está disminuida o ausente para todas las modalidades, pero la sensibilidad por debajo del nivel radicular afectado está intacta.

De forma inversa, las lesiones de la médula espinal producen un «nivel» por debajo del cual la sensibilidad es anómala y los déficits motores son del tipo de motoneurona superior, con debilidad sin atrofia (salvo que se complique por desuso), hipertonía y reflejos aumentados. En una lesión a nivel de la médula espinal, los déficits motores pueden ser de tipo de motoneurona inferior si están afectados los cuerpos celulares del asta anterior o las fibras emergentes; por debajo de este nivel, predominará un

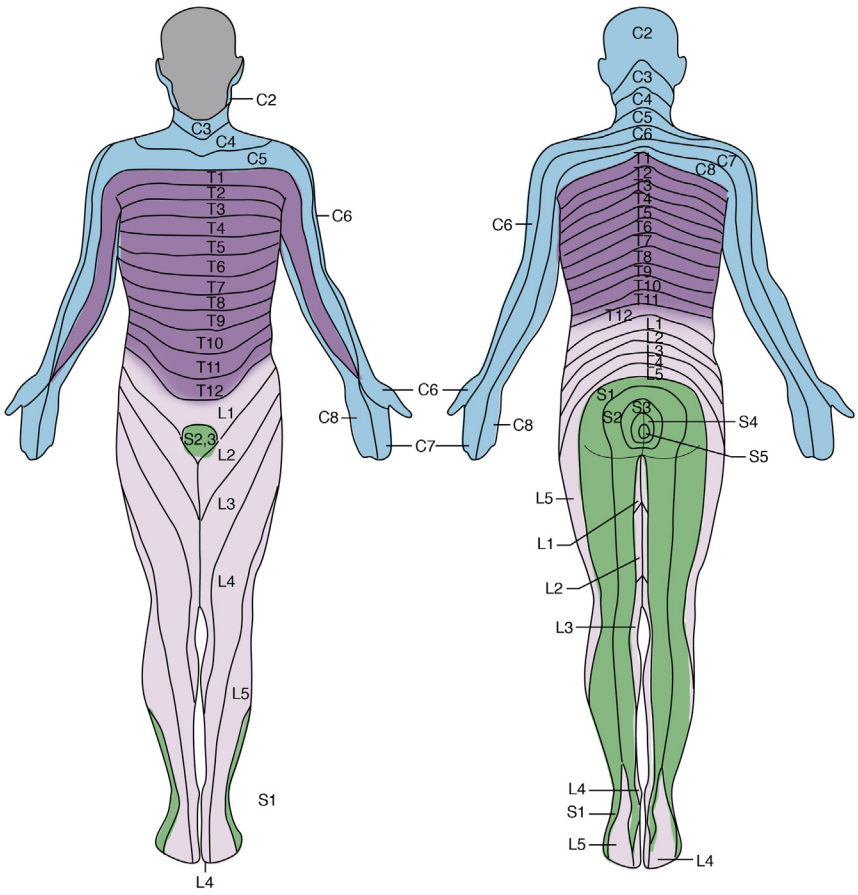

Niveles de los dermatomas principales

C5	Clavículas
C5,6,7	Partes laterales de las extremidades superiores
C8, T1	Caras mediales de las extremidades superiores
C6	Pulgar
C6,7,8	Mano
C8	Dedos anular y meñique
T4	Nivel de los pezones
T10	Nivel del ombligo
T12	Regiones inguinales
L1,2,3,4	Superficies anterior e interna de las extremidades inferiores
L4,5 S1	Pie
L4	Cara medial del dedo gordo
S1,2, L5	Superficies posterior y externa de las extremidades inferiores
S1	Margen lateral del pie y del dedo pequeño
S2.3.4	Perineo

FIGURA 400-3. **Demarcación esquemática de los niveles de los dermatomas principales mostrados como segmentos distintos.** Realmente existe un solapamiento considerable entre dos dermatomas adyacentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 400-1 EXAMEN MUSCULAR ESENCIAL

RAÍZ	MÚSCULOS	ACCIÓN/EXAMEN
BRAZO		
C5	Deltoides Infraespinoso	Abduce el brazo Rotación externa del brazo con el codo flexionado
C6	Braquiorradial	Flexiona el codo (junto con el bíceps [C5-C6])
C7	Tríceps Extensor de los dedos	Extiende el codo Extiende los dedos
C8	Flexor de los dedos Flexor del pulgar	Flexiona los dedos (tanto superficial como profundo) Flexiona la falange distal del pulgar
T1	Interóseos	Separa los dedos
PIERNA		
L1-L2	Ilíaco	Flexiona la cadera
L2-L3	Aductor mayor	Aduce el muslo (como parte del grupo aductor)
L3-L4	Cuádriceps	Extiende la rodilla
L4	Tibial anterior	Flexión dorsal del pie
L5	Extensor largo del dedo gordo Extensor largo de los dedos	Extiende el dedo gordo Extiende los dedos
S1	Isquiotibiales Flexor largo del dedo gordo	Flexionan la rodilla Flexiona el dedo gordo (junto con S2)

TABLA 400-2 EXPLORACIÓN ESENCIAL DE LOS REFLEJOS

REFLEJO	EFECTO	RAÍZ/IMPLICACIÓN
Mandibular	Cierre mandibular al golpear la mandíbula abierta levemente	Par craneal V; implica una lesión por encima de la médula cervical
Bicipital	Al golpear el tendón: flexión del codo	C5-C6; nervio musculocutáneo
Braquiorradial	Al golpear el tendón en la región radial distal con el codo en flexión y en pronación media: flexión del codo	C5-C6; nervio radial
Tricipital	Al golpear el tendón: extensión del codo	C6 < C7
Flexión de los dedos	Al golpear la punta de los dedos en flexión parcial: flexión de los dedos	C6-T1; si está exaltado, puede implicar una lesión por encima de la columna cervical media
Rotuliano	Al golpear la rótula: contracción del cuádriceps (extensión de la rodilla)	L2-L4
Aquíleo	Al golpear el tendón de Aquiles: flexión plantar	S1-S2
Babinski	Al rascar la planta: flexión del dedo gordo	La extensión del dedo gordo implica una lesión medular (o cerebral) por encima de L4
Contracción anal	Al rascar el perineo: contracción del esfínter anal externo	La ausencia de contracción implica una lesión de S2-S4

síndrome de motoneurona superior. En los ictus (cap. 406) y en otras patologías del sistema nervioso central (SNC), el síndrome completo de motoneurona superior puede no estar presente durante la fase aguda de la lesión medular y puede tardar en aparecer.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica puede ayudar a localizar los síntomas del paciente, sobre todo las quejas de dolor y las alteraciones sensitivas que puedan existir en ausencia de una pérdida objetiva de la sensibilidad al examinar el tacto superficial, al pinchazo y a estímulos vibratorios. La exploración neurológica debería incluir la evaluación de las funciones sensitiva, motora (tabla 400-1) y refleja (tabla 400-2). La comparación cuidadosa de un lado con el otro puede ayudar en la evaluación de déficits sutiles. Por ejemplo, con frecuencia los pacientes ancianos presentan unos reflejos aquíleos disminuidos o abolidos, por lo que es necesaria la comparación contralateral. Sin embargo, todos los músculos reciben inervación de más de una raíz/nivel medular, y todas las raíces envían fibras a múltiples músculos. La consecuencia clínica de este patrón anatómico es que los músculos individuales raramente presentan una debilidad muy marcada y los pacientes raramente refieren debilidad de músculos aislados en síndromes de afectación de una sola raíz. Del mismo modo, el solapamiento de los dermatomas sensitivos (v. fig. 400-3) explica por qué raramente existen unas delimitaciones marcadas en la exploración de la sensibilidad.

LESIONES DE LA COLUMNA VERTEBRAL

Dolor cervical y de espalda

DEFINICIÓN

La mayor parte del dolor cervical y de espalda es mecánico, esto es, que teóricamente deriva de los elementos estructurales de la columna, que son las vértebras, los discos, los ligamentos, los tendones y los músculos. Con respecto a su localización, el dolor puede ser axial, es decir, localizado a lo largo de la propia columna, o referido. A veces se emplea el término *dolor percibido* cuando el dolor procedente de una lesión de la columna el paciente lo siente en un sitio distinto, mientras que el término *dolor referido* a menudo se usa para describir el dolor que el paciente experimenta en el área espinal, pero que está producido por estructuras no espinales. Si el dolor sigue la distribución de un dermatoma (raíz nerviosa), se denomina *dolor radicular,* en el cual probablemente esté afectada la raíz nerviosa.

EPIDEMIOLOGÍA

El dolor cervical y de espalda es una causa frecuente de consulta al facultativo de atención primaria. El dolor lumbar es más frecuente que el dolor cervical, aunque ambos son frecuentes. La columna dorsal, posiblemente debido al anclaje de las costillas y al rango de movimientos limitado, es una localización poco frecuente del dolor de espalda. Una excepción a esta regla general es la enfermedad llamada hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID; cap. 273), que es un trastorno no inflamatorio relacionado con la edad, de etiología desconocida, caracterizado por osificación de los ligamentos paravertebrales y las entesis periféricas. Es más frecuente en hombres, con una prevalencia del 30% en los que tienen unos 65 años de edad. Aparece dolor en la zona de la columna torácica hasta en un 80% de los pacientes y se acompaña de una disminución considerable del arco de movilidad.

En la población general, la incidencia de dolor cervical autorreferido es de 213 por 1.000; la prevalencia a los 12 meses de cualquier dolor suele estar comprendida entre el 30 y el 50%, y la del dolor lo suficientemente grave como para limitar la actividad es del 1,7-11,5%. La prevalencia es mayor entre las mujeres. Entre los factores de riesgo de dolor cervical se incluyen factores hereditarios, mala salud psicológica y consumo de tabaco; la presencia de patología discal no es un factor significativo.

Más del 70% de la población experimentará dolor lumbar lo suficientemente grave como para impedir que realice las actividades de la vida diaria en algún momento de su vida. La prevalencia más elevada está en el grupo de edad comprendido entre los 45 y los 64 años. Existe menos diferencia por sexos que en el dolor cervical, aunque el consumo de tabaco es un factor de riesgo asociado. Los factores relacionados con un trabajo físico (p. ej., cargar pesos, estar sentado de forma prolongada y la torsión repetitiva) aumentan el riesgo; los estudios prospectivos muestran que también son factores fundamentales predisponentes aspectos psicológicos como la monotonía en el trabajo y la insatisfacción laboral.

BIOPATOLOGÍA

Aunque la impresión popular es que el disco es el origen de la mayor parte del dolor de columna, se estima que una lesión discal como la protrusión solo representa el 5% de todos los problemas lumbares. Los cambios degenerativos son una causa mucho más común de dolor de columna tanto agudo como crónico. Hay una predisposición genética para la degeneración discal intervertebral, con una posibilidad de herencia del 34-61%.

Los cambios degenerativos pueden provocar una espondilosis, cuadro que incluye una patología degenerativa discal con protrusión y ocasionalmente herniación. Con frecuencia este cuadro se acompaña de la formación de osteófitos, de hipertrofia ligamentosa y, algunas veces, de fractura de las carillas articulares y subluxación vertebral. La espondilosis, que es una consecuencia de la patología del disco relacionada con la edad, se evidencia por el hecho de que prácticamente todo el mundo presenta al menos osteófitos anteriores a la edad de 40 años, y esto no es necesariamente doloroso. La espondilosis comienza probablemente con la deshidratación del disco relacionada con la edad y con la pérdida de elasticidad del anillo fibroso. La tensión de los ligamentos longitudinales conduce a la formación de osteófitos hipertróficos. También puede contribuir el compromiso del aporte microvascular. Finalmente, las carillas articulares pueden montarse unas sobre otras, lo que provoca inestabilidad, la formación de más osteófitos y la inflamación sinovial articular. Si existe una fractura de la *pars interarticularis,* se emplea el término *espondilólisis.* Una inestabilidad aún mayor entre los segmentos intervertebrales conduce a una espondilolistesis, en la que un cuerpo vertebral se desplaza sagitalmente en relación con su vértebra adyacente. La espondilolistesis se clasifica según el grado de desplazamiento medido en las radiografía laterales de la columna en flexión y en extensión.

booksmedicos.org

La HEID se caracteriza por calcificación y osificación del ligamento longitudinal anterior de la columna vertebral y menos frecuentemente del ligamento longitudinal posterior. La osificación de este último puede afectar a las raíces espinales, así como a la propia médula espinal, especialmente en la región cervical.[1]

El latigazo, una lesión aguda de la columna cervical por flexoextensión, suele producirse después de accidentes de tráfico y otras situaciones de deceleración rápida. Aunque las manifestaciones específicas agudas y crónicas son controvertidas, generalmente se acepta el síndrome agudo como el resultado de una irritación mecánica de las estructuras sensibles al dolor en la columna cervical con o sin lesión nerviosa radicular. Los traumatismos más graves pueden provocar fracturas e inestabilidad vertebral, que requerirán una rápida valoración quirúrgica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor cervical agudo y el dolor lumbar habitualmente se limitan a la región axial, aunque pueden aparecer signos y síntomas radiculares en el contexto de una irritación de la raíz nerviosa. El dolor radicular más frecuente es el que aparece en la distribución de un dermatoma. Otros signos y síntomas radiculares pueden ser disestesias o una pérdida de sensibilidad en el dermatoma afectado, pérdida de fuerza en los músculos del miotoma afectado y disminución de reflejos. Los hallazgos en los pares craneales, una debilidad difusa a lo largo de toda una extremidad o en más de una extremidad, síntomas hemisensitivos, síntomas autónomos y un aumento de los reflejos no son manifestaciones de patología de columna y deberían sugerir una evaluación más extensa de otras lesiones que afectan al encéfalo o al tronco del encéfalo. Los síntomas intestinales y vesicales deberían sugerir una valoración urgente de un síndrome medular o de cola de caballo (v. más adelante).

Los problemas agudos de columna también pueden causar dolor referido o percibido en sitios distintos a su origen anatómico. Por ejemplo, el dolor lumbar mecánico puede incluir una sensación dolorosa en las nalgas o en el muslo, con mayor frecuencia a nivel posterior y en ocasiones en el área de la cadera, aunque raramente por debajo de la rodilla. Sin embargo, con mayor frecuencia, el término *dolor referido* denota una situación en la que otras estructuras, habitualmente órganos internos, refieren dolor hacia la columna o la espalda. Las áreas de dolor referido habitualmente comparten el mismo origen embriológico y, durante el desarrollo, las mismas vías sensitivas. La distinción entre el dolor referido y el dolor lumbar localizado depende de la anamnesis y la exploración. A menudo el dolor mecánico se exacerba con el movimiento, como retorcerse, inclinarse, la flexión o extensión, mientras que el dolor referido tiende a ser independiente de dichas actividades.

Las lesiones crónicas de la columna provocan un dolor lumbar crónico de forma directa y como complicación secundaria. Por ejemplo, la artropatía crónica degenerativa puede provocar una escoliosis lumbar degenerativa con afectación secundaria de las estructuras neurales. El dolor de espalda y la radiculopatía son los síntomas más relevantes, presentes en más del 80% de los pacientes, aunque pueden desarrollarse síntomas de claudicación neurógena en alrededor del 50% de los pacientes.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis y exploración clínica

La anamnesis y la exploración son esenciales en la evaluación inicial y en la derivación de pacientes con dolor cervical y lumbar. Los pacientes con las denominadas señales de alarma (tabla 400-3) merecen una atención especial, como la merece cualquier paciente a quien el dolor le despierta del sueño o presenta un dolor constante y que no cambia con la posición, no remite y es progresivo, o se acompaña de cualquier tipo de síntomas o signos sistémicos.

Como parte de la anamnesis en el contexto de un traumatismo cervical agudo, los protocolos de cribado bien establecidos como el protocolo canadiense de la columna C y los criterios NEXUS de riesgo bajo (fig. 400-4) son medios validados para detectar una fractura de la columna cervical y para dirigir una evaluación radiológica apropiada. En este tipo de contexto, la tomografía computarizada (TC) de la columna cervical debería ser la prueba de imagen de elección.

En la exploración clínica, la inspección debería valorar una evidencia de traumatismo, atrofia muscular, fasciculaciones, eritema, erupciones y cicatrices. La palpación se dirige a las áreas de dolor localizado durante la evaluación de regiones dolorosas de forma más difusa, del espasmo muscular y de masas. Si la percusión suave de las apófisis espinosas evoca un dolor significativo, debería considerarse un proceso focal, como una fractura, una neoplasia maligna (cap. 189) o una infección (cap. 413), puesto que tal tipo de hallazgo es infrecuente en el típico dolor mecánico de columna. Finalmente, debería reseñarse el rango de motilidad activa y pasiva para la flexión, extensión, rotación e inclinación. Se han descrito muchas maniobras provocadoras para la evaluación del dolor cervical y lumbar, aunque pocas han sido sometidas a una evaluación formal de su precisión diagnóstica. Para el dolor cervical, la rotación contralateral del cuello con la extensión del brazo y de los dedos (vídeo 400-1) sugiere un compromiso radicular cervical, particularmente si se combina con otras pruebas provocadoras, como la maniobra de Spurling, en la que la cabeza del paciente se rota 45° hacia el lado contralateral con el cuello en extensión leve para reducir al mínimo la apertura del foramen. Una presión hacia abajo en la parte superior de la cabeza reproducirá las disestesias en el brazo (vídeo 400-2). Las maniobras provocadoras también pueden disminuir los síntomas. Por ejemplo, en la prueba de distracción cervical, el examinador coloca las manos por debajo de la mandíbula y del occipucio; una tracción suave de la cabeza hacia arriba reducirá o aliviará temporalmente los síntomas (vídeo 400-3).

Para el dolor lumbar, la prueba de Lasègue (vídeo 400-4) tiene una sensibilidad del 0,85-0,91 pero una especificidad de solo el 0,26-0,52 para el diagnóstico de ciática debido a una hernia de disco. La prueba de Lasègue contralateral (vídeo 400-5) tiene una sensibilidad de solo el 0,23-0,34 pero una especificidad del 0,86-0,90. La prueba de Lasègue en sedestación (vídeo 400-6) puede utilizarse como confirmación de una irritación radicular mientras se aumenta a 90° el ángulo formado por la columna y la pierna. Un resultado negativo en sedestación en el contexto de un resultado positivo de la prueba de

TABLA 400-3 SEÑALES DE ALARMA EN LA EVALUACIÓN DEL DOLOR DE COLUMNA

Traumatismo significativo reciente o traumatismo menor con > 50 años
Pérdida de peso inexplicada
Fiebre inexplicada
Inmunodepresión
Antecedentes de cáncer
Antecedentes de cirugía local previa
Lesión sistémica, lesión ósea o artrítica
Uso de drogas por vía intravenosa
Uso prolongado de corticoides u osteoporosis
Edad > 70 años
Déficit neurológico focal con síntomas progresivos
Duración > 6 semanas
Dolor en la columna torácica

Modificado de Davis PC, Wippold FJ, Brunberg JA, et al. ACR Appropriateness Criteria on low back pain. *J Am Coll Radiol*. 2009;6:401-407.

Algoritmo de los criterios NEXUS de bajo riesgo (NLC) para el cribado de lesiones cervicales

- Ausencia de hipersensibilidad cervical en la línea media posterior: existe hipersensibilidad de la columna cervical en la línea media posterior si el paciente refiere dolor a la palpación cervical posterior en la línea media desde la prominencia occipital hasta la prominencia de la primera vértebra torácica, o si el paciente manifiesta dolor a la palpación directa de cualquier apófisis espinosa cervical
- Ausencia de evidencia de intoxicación: debería considerarse que los pacientes están intoxicados si presentan algunas de las siguientes características: una historia reciente aportada por el paciente o por un observador de intoxicación o de una ingesta tóxica, o evidencia de intoxicación a la exploración física, como olor a alcohol, habla farfullante, ataxia, dismetría u otros hallazgos cerebelosos, o cualquier conducta compatible con una intoxicación. También puede considerarse que los pacientes están intoxicados si son positivas en secreciones corporales las pruebas de detección de alcohol o drogas que puedan afectar al nivel de alerta
- Nivel de alerta normal: un nivel de alerta alterado puede incluir lo siguiente: puntuación en la escala del coma de Glasgow de 14 o menor; desorientación en persona, espacio, tiempo o acontecimientos; incapacidad para recordar tres objetos a los 5 min; una respuesta diferida o inapropiada a estímulos externos, u otros hallazgos
- Ausencia de déficit neurológico focal: un déficit neurológico focal es cualquier hallazgo neurológico focal en la exploración motora o sensitiva
- Ausencia de lesiones dolorosas que distraigan la atención: no es posible definir con precisión una lesión dolorosa que distraiga la atención. Esta categoría comprende cualquier lesión que a juicio del facultativo produzca un dolor suficiente como para distraer al paciente de una segunda lesión (cervical). Entre estas lesiones figuran cualquier fractura de un hueso largo; una lesión visceral que requiera valoración quirúrgica; una gran laceración, una lesión por avulsión o una lesión por aplastamiento; quemaduras extensas, o cualquier otra lesión que provoque una discapacidad funcional aguda. Los médicos también puede clasificarse cualquier lesión como capaz de distraer la atención si se piensa que tiene el potencial de alterar la capacidad del paciente de reconocer otras lesiones

FIGURA 400-4. Algoritmo de los criterios NEXUS de bajo riesgo (NLC) para el cribado de lesiones cervicales. (Reproducido de Hoffman JR, Mower WR, Wolfson AB, et al. Validity of a set of clinical criteria to rule out injury to the cervical spine in patients with blunt trauma. National Emergency X-Radiography Utilization Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:94-99.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

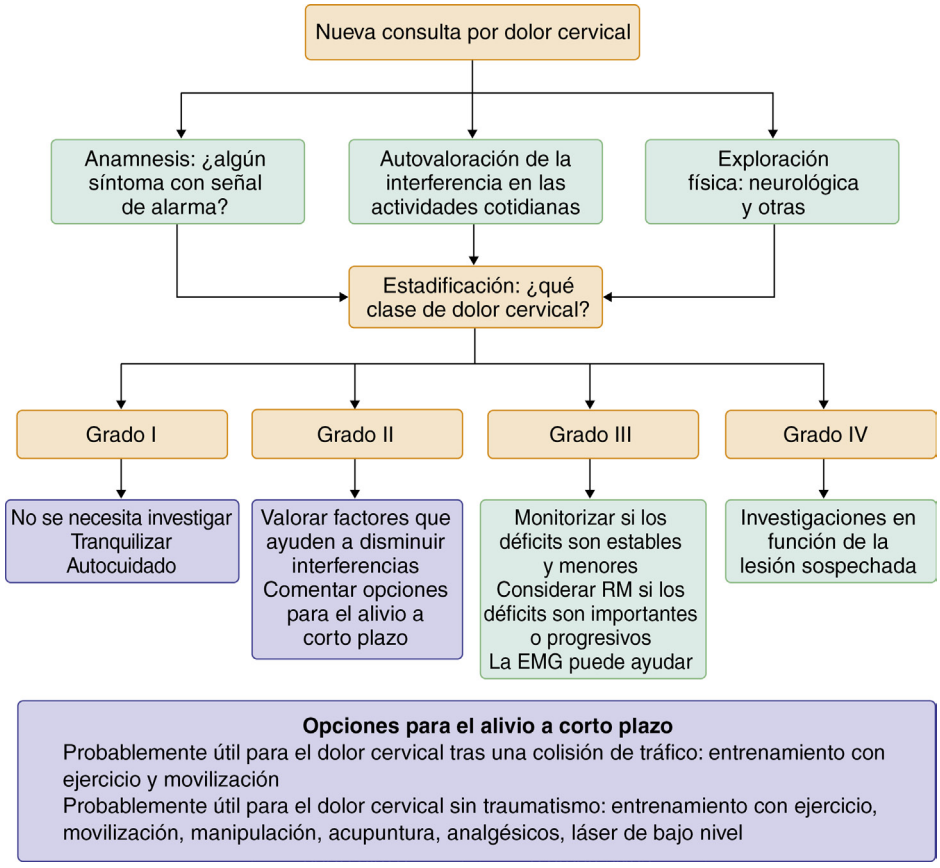

FIGURA 400-5. Abordaje del dolor cervical de inicio reciente. EMG = electromiografía; RM = resonancia magnética. (Modificado de Guzman J, Haldeman S, Carroll LJ, et al. Clinical practice implications of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. From concepts and findings to recommendations. *Spine*. 2008;33:S199-S213.)

TABLA 400-4 DOLOR CERVICAL MECÁNICO

	DISTENSIÓN CERVICAL	NÚCLEO PULPOSO HERNIADO	ARTROSIS	MIELOPATÍA	LATIGAZO
Edad (años)	20-40	30-50	> 50	> 60	30-40
Localización del dolor	Cuello	Brazo	Cuello	Brazo/pierna	Cuello
Inicio	Agudo	Agudo	Insidioso	Insidioso	Agudo
Flexión	+	+	–	–	+
Extensión	–	+/–	+	+	+
Radiografía simple	–	–	+	+	–

+ = presente; – = ausente.
Tomado de Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. *Neck Pain: Medical Diagnosis and Comprehensive Management*. Philadelphia: WB Saunders; 1996.

Lasègue sugiere la posibilidad de un componente no orgánico, aunque también debería considerarse una alteración mecánica en la zona radicular de salida en esta posición.

Exploraciones complementarias

Para el dolor cervical (fig. 400-5) la radiología simple y la TC, que son la base principal de las pruebas de imagen de la columna cervical, permiten una visión adecuada de las estructuras óseas. La resonancia magnética (RM) ha reemplazado en gran medida a la mielografía, que continúa utilizándose de forma ocasional para aportar información acerca de la médula espinal y las raíces nerviosas. Sin embargo, las alteraciones en la RM son frecuentes y puede haber una tasa elevada de falsos positivos; por ejemplo, el 12-17% de los pacientes menores de 30 años y el 86-89% de los pacientes de 60 años presentan degeneración discal evidenciada como una pérdida de la intensidad de señal, protrusión discal, estrechamiento del espacio del disco o estenosis foraminal. La discografía cervical también posee una tasa elevada de falsos positivos y no puede recomendarse como una prueba diagnóstica en la valoración del dolor cervical.

El dolor lumbar agudo no complicado, con o sin radiculopatía, generalmente es autolimitado, y no se necesitan estudios de imagen a menos que estén presentes algunas de las señales de alarma (v. tabla 400-3).[A1] El American College of Physicians recomienda RM solo en los pacientes que tienen déficits neurológicos importantes o progresivos, en los cuales se sospecha un trastorno subyacente grave o en los que se consideran cirugía o corticoides epidurales.[2] En los traumatismos, la osteoporosis o en pacientes mayores de 70 años, puede ser suficiente la radiología simple si los resultados son normales y no existen otras alteraciones. De otro modo, con escasas excepciones, la RM es el método de elección dada su superioridad para evaluar las estructuras de los tejidos blandos y la ausencia de exposición a radiaciones. Sin embargo, debe tenerse cuidado para asegurar una correlación con el síndrome clínico, pues un 28% de los voluntarios asintomáticos con una edad media de 42 años tenían hernias de disco, un 52% protrusiones discales y un 14% desgarros anulares. El porcentaje de anomalías en los estudios de imagen aumenta todavía más en voluntarios asintomáticos mayores de 60 años; un 57% presentan escáneres con anomalías significativas, con un 36% de hernias de disco y un 98% de degeneración discal. Las alteraciones del platillo terminal de Modic, la anterolistesis y la extrusión discal se asocian más estrechamente a dolor lumbar de lo que lo hace la degeneración discal sin cambios en los platillos. Entre las situaciones en las que debería considerarse una técnica de imagen alternativa se incluyen la espondilosis y la fractura de estrés, para las cuales la gammagrafía ósea con la TC por emisión monofotónica (SPECT) es más sensible que la RM. La TC también puede ser útil cuando esté contraindicada la RM o para evaluar una escoliosis, la integridad de un injerto óseo, la fusión quirúrgica y la instrumentación. Para el dolor lumbar y cervical que persista durante 6 semanas, los estudios neurofisiológicos pueden demostrar un compromiso de la función radicular, aunque habitualmente no son útiles en el dolor axial de columna sin síntomas neurológicos.

Diagnóstico diferencial

El dolor mecánico o idiopático explica hasta un 97% de los casos de dolor cervical (tabla 400-4) y de dolor lumbar (tabla 400-5); el 3% restante no es de origen mecánico

booksmedicos.org

TABLA 400-5 DOLOR LUMBAR MECÁNICO

	DISTENSIÓN MUSCULAR	NÚCLEO PULPOSO HERNIADO	ARTROSIS	ESTENOSIS RAQUÍDEA	ESPONDILOLISTESIS	ESCOLIOSIS
Edad (años)	20-40	30-50	> 50	> 60	20	30
Localización del patrón de dolor	Lumbar (unilateral)	Lumbar (unilateral)	Lumbar (unilateral)	Pierna (bilateral)	Lumbar	Lumbar
Inicio	Agudo	Agudo (episodios previos)	Insidioso	Insidioso	Insidioso	Insidioso
Bipedestación	↑	↓	↑	↑	↑	↑
Sedestación	↓	↑	↓	↓	↓	↓
Flexión	↑	↑	↓	↓	↑	↑
Pierna estirada	–	+	–	+ (forzada)	–	–
Radiografía simple	–	–	+	+	+	+

Tomado de Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. *Low Back Pain: Medical Diagnosis and Comprehensive Management.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995.

e incluye dolor referido y otras entidades. El dolor cervical mecánico agudo está causado con mayor frecuencia por una contractura cervical, por un núcleo pulposo herniado o por un latigazo; para el dolor de inicio insidioso, la artrosis y la mielopatía son las causas principales. Para el dolor lumbar, las causas agudas son una contractura muscular y un núcleo pulposo herniado; entre las causas insidiosas se incluye la artrosis, la estenosis vertebral, la espondilolistesis y la escoliosis. Las cuestiones acerca de las señales de alarma identificarán causas serias y no mecánicas del dolor cervical y lumbar (fig. 400-6).

Las estructuras abdominales y pélvicas pueden referir el dolor a la región lumbar. Los aneurismas aórticos abdominales (cap. 78) pueden presentarse como un dolor en la región lumbar media o baja que puede irradiarse a las caderas o la parte anterior de los muslos. Una colecistitis (cap. 155) puede producir dolor en la región torácica media; una patología pancreática (cap. 144) puede provocar dolor en la región L1, y una diverticulitis (cap. 142) en el cuadrante inferior izquierdo puede provocar dolor lumbar bajo difuso. Los trastornos genitourinarios (cap. 123) pueden causar dolor cólico referido a los flancos y al ángulo costovertebral. Los trastornos vesicales (cap. 123) ocasionalmente pueden producir dolor referido al área sacra, como lo pueden hacer los problemas prostáticos (cap. 129). Entre los trastornos pélvicos en mujeres que pueden causar dolor lumbar referido se incluye la endometriosis (cap. 236), el embarazo ectópico y la enfermedad pélvica inflamatoria (caps. 299 y 318). La mayoría de estos trastornos tienen signos y síntomas adicionales que ayudan en el diagnóstico.

La isquemia miocárdica (caps. 71 a 73) puede asociarse con un dolor cervical anterior, aunque con menos frecuencia con dolor del brazo izquierdo o mandibular. Las disecciones arteriales (cap. 78) se asocian más a menudo con dolor cervical; por ejemplo, hasta un 20% de los pacientes con disecciones carotídeas refieren dolor anterolateral, y alrededor del 80% de los pacientes con disecciones vertebrales tienen dolor posterior u occipital. Los pacientes con disecciones arteriales tienen con frecuencia, aunque no necesariamente, signos y síntomas de ictus (cap. 407). Los trastornos del esófago (cap. 138) y los tumores faríngeos (caps. 190 y 429) también pueden presentarse como dolor cervical.

El dolor vertebral agudo puede preceder a la erupción en el herpes zóster (cap. 375) o puede observarse en las crisis vasooclusivas de la anemia por células falciformes (cap. 163). Las infecciones discales (cap. 413) producen un dolor lumbar intenso que empeora con el movimiento. La aracnoiditis (cap. 412), un proceso inflamatorio del espacio aracnoideo, puede provocar un dolor lumbar difuso crónico, a menudo tras la introducción de sustancias extrañas o tras la manipulación del espacio intratecal. Finalmente, el 20-50% de los pacientes con depresión (cap. 397) referirán dolor lumbar que a menudo es difuso y se describe en términos con gran carga emocional. Las quejas de dolor lumbar también son frecuentes en pacientes simuladores.

TRATAMIENTO

Tto

Las opciones de tratamiento varían según la gravedad del dolor y la presencia de signos o síntomas radiculares y de cualquier patología subyacente. El dolor cervical agudo no traumático es frecuente y habitualmente benigno. Los tratamientos beneficiosos comprenden antiinflamatorios no esteroideos (AINE; p. ej., ibuprofeno, 600-800 mg, tres veces al día durante 2 semanas), ejercicio y fisioterapia.[A2] El riesgo bajo de infarto de miocardio o de hemorragia digestiva alta debe contraponerse al alivio del dolor y la benignidad relativa del trastorno. La manipulación quiropráctica es beneficiosa, aunque tiene la complicación infrecuente de ictus de la circulación posterior secundarios a disección arterial, especialmente en pacientes menores de 45 años. La terapia con láser de intensidad baja[A3] y la acupuntura[A4] también presentan beneficios a corto plazo. Los collarines cervicales y la tracción no presentan un beneficio establecido. Incluso en ausencia de dolor radicular, está indicada la intervención quirúrgica del dolor cervical en casos de inestabilidad vertebral, como los producidos por una fractura o una luxación. La cirugía, incluida la fusión, puede ser necesaria para la estabilización tras una cirugía para lesiones como tumores, infecciones o hemorragias. Para el dolor cervical que se acompaña de signos o síntomas de radiculopatía, debería considerarse la cirugía, aunque habitualmente no es el tratamiento inicial (v. más adelante). Si una lesión de la columna vertebral está produciendo una compresión de la médula cervical, está indicada la evaluación urgente para una eventual cirugía (v. más adelante). En el dolor cervical crónico, el tratamiento con yoga aporta un alivio significativo del dolor con posibles beneficios añadidos al mejorar la calidad de vida y el bienestar psicológico.[A5]

Puesto que el dolor lumbar agudo es generalmente benigno, el tratamiento invasivo debería evitarse en los 3 primeros meses. El tratamiento conservador comprende AINE (p. ej., ibuprofeno, 600-800 mg, tres veces al día según necesidad) y una actividad física controlada; el reposo en cama estricto de una duración mayor de 2 días no es mejor que la actividad física restringida.[A6] El paracetamol no es superior al placebo.[A7] Otras opciones consisten en calor local y masajes. La manipulación de la columna, el tratamiento con ejercicios, el masaje y la terapia cognitivo-conductual son moderadamente eficaces.[A8-A10] La verdadera acupuntura no parece ser mejor que la falsa.[A11]

Para el dolor lumbar no radicular crónico, se recomienda el ejercicio y la terapia cognitivo-conductual; también se puede considerar el yoga.[A12] Pueden ser útiles la proloterapia, en la cual se inyecta un irritante suave dentro de un tendón o de un ligamento para incrementar el flujo sanguíneo y promover la curación, y las inyecciones en las carillas articulares, aunque la inyección intradiscal de corticoides y la termocoagulación percutánea intradiscal por radiofrecuencia no son eficaces.[A13] La neuroestimulación eléctrica transcutánea (TENS) no parece aportar ninguna mejoría funcional en los pacientes con dolor lumbar crónico.[A14] La medicación analgésica oral que se ofrece habitualmente incluye los AINE; la duloxetina (30-60 mg diarios) puede ser una alternativa razonable. En un ensayo aleatorizado, el tanezumab (10-20 mg i.v., repetidos a las 8 semanas), un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe específicamente el factor de crecimiento nervioso, reducía el dolor mejor que el naproxeno o el placebo.[A15]

Cuando el dolor lumbar no radicular persistente se acompaña de cambios degenerativos vertebrales asociados, la fusión quirúrgica es beneficiosa, aunque no superior a la rehabilitación interdisciplinaria.[A16] Sin embargo, si los cambios degenerativos provocan una escoliosis lumbar con o sin signos neurológicos, la cirugía descompresiva con o sin fusión parece eficaz durante al menos 5 años para la mayoría de los pacientes. Los resultados tras la fusión instrumentalizada de la columna lumbar mejoran si la rehabilitación se retrasa durante 12 semanas tras la intervención. En afectaciones más focales, puede considerarse la cirugía para extirpar el material del disco que ejerza presión sobre las estructuras sensibles al dolor; entre las técnicas se incluyen cirugía abierta, láser y abordaje por microdiscectomía, con escasa evidencia que favorezca una opción sobre las otras.

PRONÓSTICO

Entre el 50 y el 85% de los pacientes que tienen dolor cervical que persiste durante más de 1 día comunican una recidiva de los síntomas en el seguimiento de 1 y 5 años. Algo más del 50% de los pacientes se recuperan en 3 meses, y los que siguen sintomáticos en general tienen relativamente poco dolor y discapacidad.[3] Los pacientes menores de 45 años tienen menor recurrencia, y los que tienen entre 45 y 59 años tienen el mayor riesgo. La lesión o dolor cervical previo, el dolor lumbar coexistente y la autopercepción de mala salud general son factores de riesgo para que los síntomas persistan después de 3 meses y para la recurrencia.

El dolor espinal mecánico, incluso con síntomas radiculares, se resuelve sin una intervención específica a los 30 días en muchos pacientes y dentro de los 3 meses en el 90% de los pacientes. Sin embargo, la recidiva es frecuente, sobre todo en pacientes con espondilosis, porque persiste el proceso subyacente y puede esperarse una degeneración adicional de los elementos espinales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

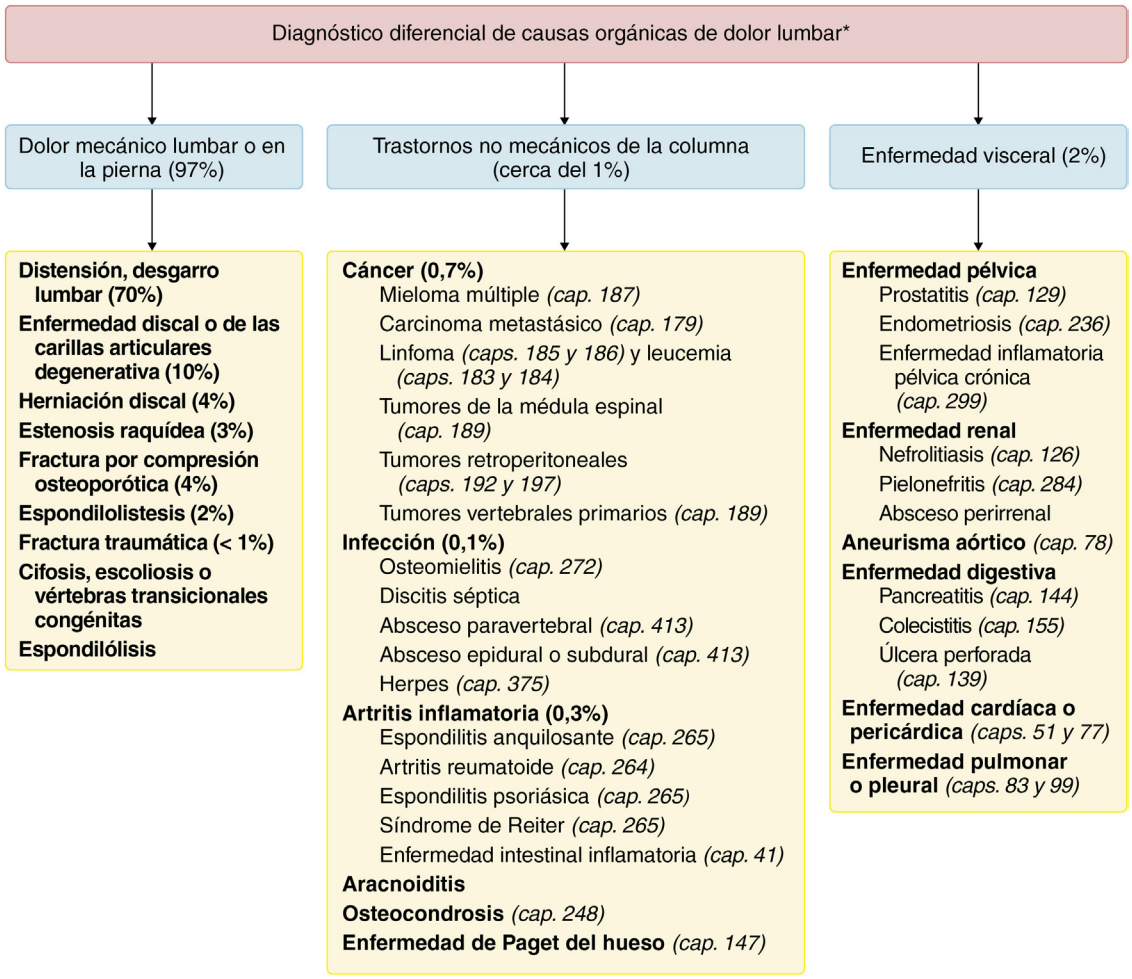

FIGURA 400-6. Diagnóstico diferencial de las causas orgánicas de dolor lumbar. *Los porcentajes son aproximaciones y pueden variar considerablemente en las diferentes consultas. (Datos tomados de Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med.* 2001;344:363-370.)

La discapacidad a largo plazo es más frecuente con la obesidad, un bajo nivel educativo, el consumo de tabaco, niveles de dolor elevados al inicio, la tendencia a la somatización, la falta de satisfacción laboral, la falta de empleos basados en tareas ligeras y la necesidad de levantar pesos significativos en el trabajo. Los factores más significativos que afectan al pronóstico son psicológicos, sobre todo preocupaciones, temor a ser rechazado, rabia y frustración.[4] La variabilidad genética, como en los polimorfismos de la catecol *O*-metiltransferasa, también puede tener una función en el desarrollo de dolor crónico.

Estenosis vertebral

DEFINICIÓN

La estenosis vertebral es un estrechamiento del canal vertebral que produce una compresión de las estructuras nerviosas en las regiones cervical y lumbar, donde el diámetro de la médula espinal es el más grande. Los signos y síntomas de la estenosis vertebral están referidos a estos niveles. En la región lumbar, L4-L5 es el nivel de estenosis más común, seguido de L3-L4 y de L5-S1.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de estenosis vertebral en EE. UU. es de aproximadamente 1-2 por 100.000 para la región cervical y de 5 por 100.000 para la región lumbar.[5] Con frecuencia coexiste estenosis vertebral en las regiones cervical y lumbar, y la incidencia es mayor en pacientes con una anatomía degenerativa más compleja.

BIOPATOLOGÍA

La estenosis vertebral primaria se debe a un estrechamiento congénito del canal vertebral. Entre las causas de estenosis secundaria se incluyen enfermedades crónicas degenerativas, como espondilosis y engrosamiento del ligamento amarillo y longitudinal posterior, neoplasias, osteomielitis y artritis reumatoide. En los pacientes en tratamiento con corticoides a largo plazo, la lipomatosis epidural es una causa predominantemente a nivel torácico. La causa subyacente de los síntomas puede ser multifactorial, y la presión directa sobre el nervio y la duración de la presión, la constricción capilar, la congestión venosa y la dependencia de las anastomosis de líquido cefalorraquídeo para la homeostasis metabólica pueden tener una función potencial.

En la estenosis vertebral, la mielopatía deriva de la compresión de las venas que drenan el canal, lo que provoca estasis capilar y edema, lo cual conduce a un mayor compromiso de la médula espinal. Si la arteria espinal anterior también se ocluye de forma intermitente o crónica, se desarrolla una gliosis isquémica. La propia médula puede estar comprimida, y se produce una lesión dinámica durante la flexión y la extensión, sobre todo en enfermedades crónicas degenerativas asociadas a engrosamiento y colapso del ligamento amarillo. Un traumatismo sobrevenido, como una flexoextensión grave derivada de una lesión por latigazo o por caídas, puede producir el síndrome medular central (v. más adelante «Lesiones de la médula espinal»).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una estenosis cervical, que habitualmente es el resultado de una espondilosis (mielopatía cervical espondilótica) y de cambios vertebrales degenerativos superpuestos o de una estenosis congénita, puede manifestarse de formas diversas. En el nivel C5-C8 están involucradas tanto la médula como las raíces, y los pacientes desarrollan hallazgos de motoneurona inferior en los brazos y signos de motoneurona superior en las piernas; el resultado es un comienzo insidioso de atrofia indolora de los músculos intrínsecos de las manos debilitados, acompañada de alteraciones de la marcha. Por encima del nivel de C5, los brazos pueden estar acorchados y torpes, pero existe escasa atrofia. Los trastornos de la marcha se describen frecuentemente como rigidez de piernas, pesadez o incoordinación, y los pacientes pueden quejarse de caídas o miedo a caerse, de dificultad para caminar en superficies irregulares y de la necesidad de mirar por dónde están caminando. En general, el dolor cervical no es tan relevante como queja como lo es el dolor lumbar en pacientes con estenosis vertebral lumbar, aunque aparece dolor radicular en alrededor de un tercio de los pacientes. En la exploración puede obtenerse un signo de Lhermitte, que consiste en una sensación similar a una descarga brusca que desciende por la columna con la flexión del cuello o, con menos frecuencia, con la extensión. Con frecuencia la sensibilidad algésica al pinchazo estará disminuida en las manos, pero este hallazgo puede ser parcheado y no estar bien delimitado. El aumento del tono muscular predominará en las piernas, y los reflejos probablemente estén aumentados; a menudo está presente el signo de Babinski. La estación y la marcha pueden tener una base amplia, con pasos lentos y cortos. Puede estar presente un signo de Romberg.

La estenosis del canal lumbar puede presentarse con signos y síntomas intermitentes o persistentes y referidos tanto a la médula como a las raíces; el dolor axial cervical o lumbar casi siempre está presente. Sin embargo, la correlación entre los síntomas y el diámetro del canal es escasa. El dolor también puede irradiarse en un patrón seudorradicular desde la región lumbar hacia la región glútea, las ingles y una o ambas porciones proximales de las

booksmedicos.org

extremidades inferiores, aunque el dolor raramente se irradia distal a la rodilla, a menos que exista compromiso radicular. La claudicación neurógena lumbar es quizás la más específica; los síntomas se precipitan por los efectos compresivos sobre la médula espinal y las raíces eferentes y se caracterizan por parestesias y debilidad en las piernas cuando el paciente permanece de pie y la gravedad empuja al engrosamiento lumbar de la médula al interior del segmento vertebral estrechado. Al contrario que en la claudicación vascular (cap. 79), los síntomas se producen incluso en reposo y solo pueden aliviarse al doblar la cintura o al sentarse; de forma característica, el paciente referirá mejoría en la capacidad para andar si dobla la cintura. Otras características que sugieren claudicación neurógena más que vascular son dolor lumbar, parestesias, acorchamiento, debilidad y la presencia prolongada de síntomas después de haber cambiado de posición (entre segundos y 1-2 min en la claudicación vascular, pero de 2 a 20 min en la claudicación neurógena).

DIAGNÓSTICO

Aunque la RM permite localizar y cuantificar la gravedad de la estenosis, el grado de la misma no se correlaciona bien con la intensidad de los síntomas. El diámetro normal del canal lumbar es de aproximadamente 22-25 mm; una estenosis lumbar relativa es la de un diámetro de 10-12 mm, y un diámetro de menos de 10 mm se considera estenosis absoluta. La RM también puede identificar cualquier comorbilidad vertebral, como cambios degenerativos y espondilolistesis. No obstante, la mielografía-TC, que aporta los detalles necesarios para el tratamiento quirúrgico, es otra alternativa. La electromiografía (EMG) generalmente no es útil en el diagnóstico de la estenosis de canal excepto en la valoración de enfermedades asociadas (p. ej., radiculopatía localizada), que puede ser importante en la planificación quirúrgica, así como en la detección de otros trastornos potencialmente significativos, como una polineuropatía.

El diagnóstico diferencial de la estenosis vertebral lumbar comprende la claudicación vascular debida a patología vascular periférica (cap. 79) y el aneurisma aórtico abdominal (cap. 78).[6] Los síntomas de una claudicación vascular dependen de la actividad, al contrario que la dependencia posicional de la estenosis vertebral. Otros trastornos que pueden simular estenosis lumbar son disfunción de la articulación sacroilíaca, radiculopatía o prolapso discal, polineuropatía, médula trabada y espina bífida. También debe considerarse la patología de la cadera, como la necrosis avascular. Puesto que la estenosis cervical puede causar síntomas tanto en los brazos como en las piernas, el diagnóstico diferencial también incluye esclerosis múltiple (cap. 411), siringomielia (cap. 417), malformación de Arnold-Chiari (cap. 417), patología vascular cerebral (caps. 407 y 408), hidrocefalia a presión normal (cap. 189) y trastornos de motoneurona (cap. 419).

TRATAMIENTO

Tto

La estenosis raquídea no es necesariamente indicación de cirugía. El tratamiento conservador con AINE (p. ej., ibuprofeno 400-800 mg cuatro veces al día, máx. 3,2 g/día) o paracetamol 650 mg cada 4-6 h (máx. 3,25 g/día), relajantes musculares, fisioterapia y un collarín cervical rígido puede ayudar a muchos pacientes. La inyección epidural de lidocaína es tan eficaz como la de lidocaína más corticoides en los pacientes cuyo dolor es discapacitante.[A17] En la estenosis raquídea, la inyección epidural de etanercept, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), tiene un efecto analgésico que puede ser superior a los corticoides.[A18] Sin embargo, debería considerarse la cirugía en pacientes con síntomas y signos graves de mielopatía progresiva. La laminectomía descompresiva, con o sin fusión, es superior al tratamiento no quirúrgico para el alivio del dolor y la función durante al menos 1 año en pacientes con estenosis vertebral lumbar.[A19]

PRONÓSTICO

Puesto que la estenosis raquídea generalmente es degenerativa, a menudo constituye un trastorno de evolución lentamente progresiva sin deterioro rápido. No obstante, hasta un 50% de los pacientes permanecen estables a largo plazo. Después de que se desarrollen los síntomas y se afecte la calidad de vida, debería considerarse la cirugía descompresiva. Sin embargo, puesto que la lesión subyacente es en sí misma progresiva, la cirugía no ofrece una curación permanente y a menudo los síntomas vuelven a aparecer.

LESIONES DE LAS RAÍCES NERVIOSAS

DEFINICIÓN

Las lesiones de la raíz nerviosa, denominadas *radiculopatías,* producen síntomas referidos a un dermatoma o un miotoma. Pueden estar implicadas tanto la raíz ventral (anterior, motora) como la posterior (dorsal, sensitiva), independientemente o después de haberse unido para formar el nervio raquídeo. Los síntomas seguirán la localización anatómica. Dado que la raíz debe atravesar el foramen vertebral, está predispuesta a las lesiones de la columna en estas localizaciones. La *ciática,* un término mal definido aunque se utiliza habitualmente, con frecuencia denota un dolor lumbar con irradiación hacia la pierna homolateral, lo que implica un dolor irradiado a lo largo del nervio ciático, que anatómicamente contiene fibras que se originan en las raíces L4-S2. El síndrome de cola de caballo se produce por patologías que afectan a las raíces de los niveles medulares lumbares bajos y sacros mientras atraviesan el interior del canal vertebral en su camino de salida por debajo de sus respectivos cuerpos vertebrales.

BIOPATOLOGÍA

La irritación de una raíz nerviosa sensitiva o del ganglio raquídeo dorsal produce síntomas referidos a ese dermatoma. Se ha establecido la hipótesis de que las disestesias espontáneas son el resultado de descargas ectópicas del nervio lesionado; la sensibilización del nervio lesionado provoca disestesias evocadas por el tacto en la misma distribución. La compresión mecánica del nervio contribuye al síndrome. Además, se produce una fuga de citocinas inflamatorias desde el núcleo pulposo al interior del espacio epidural, donde producen edema endoneural y dolor. El TNF-α es probablemente un contribuyente principal. La ruptura del núcleo pulposo libera fosfolipasa A_2, que también desempeña un papel importante en el proceso inflamatorio. El propio proceso inflamatorio puede producir dolor incluso en ausencia de una compresión radicular franca.

La raíz nerviosa sale a través del foramen intervertebral, donde puede sufrir compresión y ser lesionada. La porción proximal de la raíz nerviosa posee una pequeña zona con un aporte vascular reducido, donde es especialmente propensa al edema, que puede exacerbar el efecto del daño inicial. El tratamiento de este edema es uno de los efectos terapéuticos potenciales de las inyecciones de corticoides. La raíz S1 es la más susceptible de ser lesionada en el foramen porque es la que tiene el diámetro más grande de los nervios raquídeos y sale a través del foramen lumbar más estrecho. Además, dado que en su recorrido caudal desde el nivel medular S1 hasta pasar por fuera del foramen bajo el cuerpo vertebral de S1, atraviesa la parte superior más estrecha del foramen. La localización superior de la raíz sensitiva puede ser responsable del predominio precoz de los síntomas sensitivos frente a los síntomas motores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de una radiculopatía dependen de la raíz afectada. Es probable un compromiso radicular si el dolor se irradia más allá del hombro o de la rodilla. En la región torácica, el compromiso radicular produce con frecuencia síntomas que «envuelven» al tronco. Con frecuencia el dolor radicular empeora con actividades que aumentan la presión intrarraquídea, como la tos, los estornudos, los esfuerzos y otras maniobras de Valsalva. Las características del dolor varían, pero, cuando se exacerban por esas maniobras provocadoras, con frecuencia se describen como bruscas, punzantes, eléctricas y hormigueos. Al referir los síntomas, los pacientes pueden señalar o frotar el dermatoma distal donde experimentan el malestar (dolor percibido). Los pacientes también pueden referir posiciones específicas que aumentan o disminuyen el dolor; por ejemplo, la sedestación con frecuencia empeorará el dolor de una hernia de disco lumbar aguda, y la extensión del cuello puede provocar un dolor irradiado en el disco cervical herniado o en otros procesos que estrechen el foramen.

Es poco habitual que los pacientes noten una anestesia de forma espontánea, aunque con frecuencia notan disestesias en una radiculopatía, incluso en ausencia de dolor raquídeo. La localización de estas disestesias sigue con frecuencia el dermatoma, aunque también puede ser descrito de forma difusa por el paciente. Del mismo modo, las quejas acerca de debilidad pueden ser difíciles de aislar a un músculo concreto; sin embargo, existen excepciones, como el paciente que se queja de una debilidad para apretar o de un pie caído.

En la exploración, el examen de la fuerza de los músculos individuales y su comparación con el lado contralateral (cap. 421, tabla 421-3) puede ayudar a identificar una debilidad leve. También puede identificarse una debilidad discreta mediante la evaluación de la caída en pronación de los brazos o solicitando a los pacientes que caminan de puntillas, que caminen de talones y que doblen ligeramente las rodillas de forma independiente en cada pierna. La exploración de la sensibilidad debería comprobar todas las posibles distribuciones radiculares; a menudo es suficiente la sensibilidad al pinchazo, y también es útil preguntar al paciente si siente algún tipo de anomalía, no solo una hiperestesia franca. No debería observarse una hiperreflexia en los brazos en las lesiones de los nervios raquídeos y, si no es explicable, debería comprobarse si existe alguna lesión medular o cerebral (cap. 399). Los pacientes mayores de 65 años o que presentan una neuropatía periférica (cap. 420) podrían tener reducidos o incluso abolidos los reflejos aquíleos.

El síndrome de cola de caballo se manifiesta como debilidad crural unilateral o bilateral, anestesia en silla de montar, disfunción urinaria con urgencia o retención y, con menor frecuencia, disfunción intestinal. Dependiendo de la causa, con frecuencia se acompaña de dolor lumbar. El síndrome puede acompañarse de una ciatalgia grave, que puede ser unilateral o bilateral, aunque también implica dolor perineal. La debilidad de las piernas, que puede ser asimétrica, es del tipo de motoneurona inferior. Entre las causas principales del síndrome de cola de caballo se incluyen hernia de disco lumbar, neoplasia y estenosis raquídea.

DIAGNÓSTICO

La anamnesis y la exploración física son similares para la evaluación del dolor cervical y lumbar (v. anteriormente), con especial énfasis en la evidencia de hallazgos de compromiso radicular.

Debería preguntarse al paciente si tiene disfunción intestinal y urinaria. Una incontinencia franca necesita ser examinada por si se trata de un síndrome de cola de caballo o de una mielopatía. Si el paciente tiene algún tipo de pérdida de la sensibilidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

perineal, como la que pudiera notar tras la micción o la defecación, en la exploración debería comprobarse la sensibilidad perianal, el tono del esfínter anal y el reflejo de contracción anal. Dado que el síndrome de cola de caballo afecta a las raíces nerviosas, los reflejos deberían estar normales o hipoactivos; unos reflejos hiperactivos o un signo de Babinski indicarían una mielopatía (v. más adelante).

Exploraciones complementarias

Los estudios de imagen para evaluar una posible radiculopatía son similares a los de la evaluación del dolor cervical y lumbar (v. anteriormente), pero la RM debe interpretarse de forma juiciosa. Por ejemplo, una RM realizada 1 año después de una herniación discal con ciática no permite determinar qué pacientes continúan siendo sintomáticos y cuáles están libres de síntomas.[7] De forma alternativa, la EMG puede localizar alteraciones radiculares y su gravedad, así como valorar posibles comorbilidades neurológicas, como neuropatías periféricas difusas o neuropatías por atrapamiento. La localización electrodiagnóstica del EMG puede ser extraordinariamente útil para determinar si un hallazgo en la RM realmente se asocia a una alteración neurológica, dado que posee una sensibilidad y especificidad elevadas para la identificación de desnervación aguda y crónica cuando está implicada la porción motora (anterior) de la raíz. Sin embargo, la EMG es menos sensible (alrededor del 30-70%) si solo la rama sensitiva (posterior) de la raíz está involucrada en la lesión. La RM, con su elevada sensibilidad, y la EMG, con su alta especificidad, deberían ser consideradas exploraciones complementarias.

Diagnóstico diferencial

Bastantes procesos mecánicos pueden dañar a la raíz del nervio raquídeo (v. anteriormente «Dolor cervical y de espalda»), y la mayoría de las causas de dolor raquídeo pueden producir trastornos radiculares. La compresión de la médula cervical puede acompañar a una radiculopatía.

Además de las lesiones que pueden afectar a la raíz nerviosa cuando abandona el canal raquídeo, las alteraciones intrarraquídeas por debajo del nivel del cono medular pueden afectar a las raíces lumbares y sacras antes de que salgan, lo que provoca un síndrome de cola de caballo. Con mayor frecuencia, el síndrome de cola de caballo está provocado por una compresión extrínseca del saco caudal por una masa, como una gran hernia de disco lumbar central, un tumor metastásico, un absceso o un hematoma epidural, aunque debe considerarse una aracnoiditis o una meningitis crónica.

Las lesiones del plexo braquial o lumbosacro pueden producir dolor que se irradia hacia abajo por la extremidad con un patrón radicular o polirradicular. Las neuropatías periféricas dolorosas (cap. 420) también pueden semejar una radiculopatía. Los trastornos no neurológicos como la fibromialgia (cap. 274) y la polimialgia reumática (cap. 271) pueden producir dolor axial que simula una radiculopatía. Una radiculopatía cervical también puede ser imitada por una artropatía de la articulación acromioclavicular, una bursitis del hombro y el síndrome de pinzamiento del hombro; una radiculopatía lumbar puede ser imitada por una artritis de cadera, una bursitis trocantérea, un síndrome de la banda iliotibial y una tendinitis de los músculos de la pata de ganso (cap. 263).

TRATAMIENTO

Tto

El dolor cervical y lumbar agudo, incluso con síntomas radiculares, generalmente es autolimitado y se resuelve.[8] Si una radiculopatía se asocia a una lesión no estructural subyacente, como una infección o un tumor, el tratamiento debería dirigirse hacia la lesión subyacente (v. también más adelante «Compresión metastásica de la médula espinal»). Si los síntomas o la disfunción neurológica progresan o persisten durante más de 6 semanas, deberían considerarse opciones invasivas. La cirugía está indicada en inestabilidad espinal, déficits neurológicos progresivos o dolor radicular intenso que persiste más de 3 meses a pesar de tratamiento conservador, especialmente en pacientes con estenosis raquídea y hernias discales.

En la radiculopatía cervical, la inyección foraminal o epidural de corticoides puede ser beneficiosa. Una tanda de inyecciones, generalmente entre una y tres, aporta alivio de los síntomas radiculares a corto plazo con un perfil de efectos adversos aceptable. Aunque los episodios menores, como un aumento del dolor cervical, cefalea y reacciones vasovagales, son relativamente frecuentes (5-20%), los episodios graves, como un hematoma o un absceso epidural, son infrecuentes (< 1%). En la espondilopatía cervical con radiculopatía, la cirugía aporta un alivio del dolor más rápido de lo que lo hace la fisioterapia, aunque poco beneficio adicional a largo plazo.[A20] La discectomía cervical anterior, con o sin fusión, es beneficiosa. La discectomía cervical anterior y la artroplastia producen un riesgo menor de disfagia postoperatoria en comparación con la discectomía y la fusión, aunque no se han establecido los beneficios de cirugías más complicadas.

En el dolor lumbar radiculopático, las inyecciones epidurales de esteroides pueden proporcionar un alivio de los síntomas a corto plazo relativamente menor, durante 2-6 semanas, pero no mejoran la función ni alivian el dolor más allá de 3 meses. Generalmente no retrasan ni evitan la cirugía y, por tanto, no se recomiendan de forma rutinaria.[A21] La quimionucleólisis de un disco lumbar es moderadamente superior al placebo, aunque inferior a la cirugía.

Para una radiculopatía sintomática asociada a una hernia de disco, bien la discectomía quirúrgica abierta o bien la microdiscectomía es superior al tratamiento no quirúrgico durante al menos 3 meses.[9] Si la lesión afecta a un único disco y no existen cambios degenerativos significativos, son más probables unos períodos de beneficio más prolongados. Los pacientes que obtienen un mayor beneficio de la cirugía son los que presentan radiculopatía, en los que la RM muestra herniación discal con compresión resultante del saco tecal de un tercio o mayor, o los que tienen compresión de las raíces nerviosas.[10] Las revisiones sistemáticas sugieren que la discectomía conservadora permite una incorporación laboral más rápida y presenta menos dolor lumbar a largo plazo que la cirugía más agresiva,[11,12] aunque tiene el inconveniente de un riesgo elevado de hernia discal recurrente. El vídeo 400-7 muestra una hemilaminectomía L4-L5 derecha con extirpación de un fragmento de disco herniado. Las imágenes por RM prequirúrgicas muestran la posición y la extensión de la hernia de disco.

La HEID puede causar radiculopatía sintomática.[13] Cuando es progresiva o se asocia con mielopatía, debe considerarse la descompresión quirúrgica del ligamento longitudinal posterior osificado. Ninguna técnica quirúrgica específica ha demostrado ser superior, y cada caso debe abordarse basándose en los factores individuales.[14]

TABLA 400-6 CAUSAS DE MIELOPATÍA

- Traumatismo/compresión
  - Directo ± afectación vertebral
  - Mielopatía espondilótica/estenosis
  - Siringomielia postraumática
  - Quiste aracnoideo
- Vascular
  - Infarto medular
  - Malformación dural arteriovenosa
- Inflamatoria/autoinmunitaria
  - Esclerosis múltiple
  - Enfermedad de Devic
  - Encefalomielitis aguda diseminada
  - Adrenomieloneuropatía
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Síndrome de Sjögren
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo
  - Postinfecciosa/posvacunación
  - Aracnoiditis
- Neoplásica
  - Compresión medular metastásica
  - Tumores raquídeos
  - Paraneoplásica
- Infecciosa
  - Absceso epidural
  - Sífilis
  - Enfermedad de Lyme
  - Tuberculosis
  - Infección por VIH
  - Paraparesia espástica tropical
  - Herpes zóster
- Tóxica/metabólica
  - Mielopatía posradiación
  - Deficiencia de vitamina B_{12}
  - Deficiencia de vitamina E
  - Heroína
  - Lipomatosis epidural
- Congénita/hereditaria
  - Malformación de Chiari
  - Siringomielia

LESIONES DE LA MÉDULA ESPINAL

DEFINICIÓN Y CONCEPTOS GENERALES

Una lesión de la propia médula espinal se denomina *mielopatía.* Una mielopatía puede ser intramedular, como resultado de un trastorno intrínseco de la médula, o extramedular, como resultado de una anomalía que es extrínseca a la médula pero que la comprime.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las lesiones de la médula espinal pueden estar producidas por una amplia variedad de trastornos (tabla 400-6).

Los elementos funcionales de la médula espinal (fig. 400-7) incluyen en gran medida a las vías descendentes a las neuronas motoras y autónomas, a las motoneuronas, a las neuronas autónomas y a las vías sensitivas ascendentes. La motoneurona del asta anterior es el cuerpo celular de cuyo axón será parte la raíz anterior del nervio raquídeo y continúa directamente a inervar al músculo. Los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas primarias se ubican en el ganglio dorsal raquídeo, fuera de la propia médula espinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de una mielopatía derivan del nivel medular de la lesión. La mayoría de los signos serán bilaterales, aunque una asimetría, o incluso una unilateralidad, no excluye una lesión de la médula espinal.

En general, las tres funciones principales afectadas son la motora, la sensitiva y la autónoma, especialmente las funciones intestinal, vesical y eréctil. Si en el nivel de la lesión están implicadas las células del asta anterior, el miotoma correspondiente exhibirá una función de motoneurona disminuida (debilidad hipotónica) y los reflejos estarán disminuidos a ese nivel. Sin embargo, por debajo de la lesión, los pacientes tendrán una debilidad hipertónica que puede progresar a una parálisis espástica, hiperreflexia y signo de Babinski. La sensibilidad estará disminuida desde el nivel de la lesión y distalmente. Puesto que con frecuencia se desarrolla un aumento del tono muscular y espasticidad a lo largo del tiempo, estos pueden no ser intensos en la presentación clínica inicial. Si están comprometidas las columnas posteriores, los pacientes pierden

booksmedicos.org

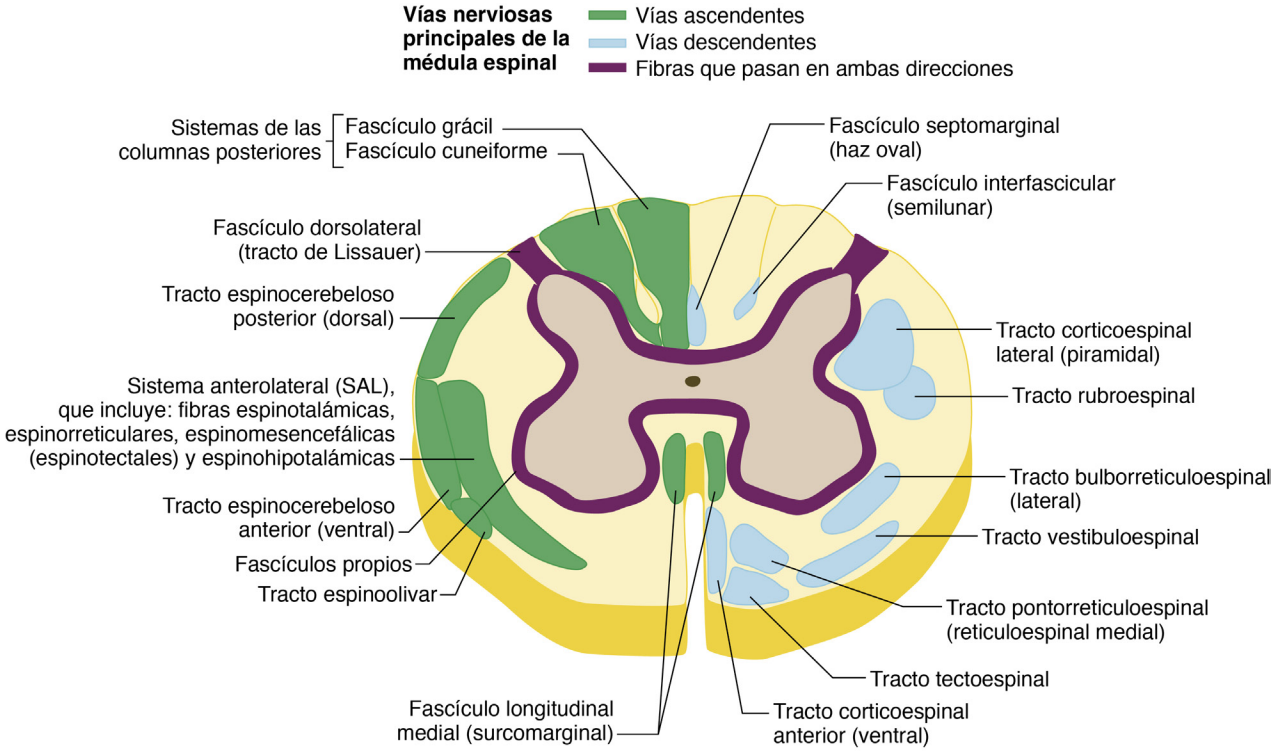

FIGURA 400-7. **Vías nerviosas principales de la médula espinal.**

el sentido posicional articular y desarrollan ataxia, especialmente de la marcha. Si están alteradas las columnas posteriores en la médula cervical, los pacientes pueden tener seudoatetosis de los dedos, que se manifiesta como unos movimientos atetoides inconscientes de los dedos del brazo extendido cuando están cerrados los ojos.

El síndrome medular anterior se manifiesta como una debilidad de motoneurona inferior al nivel de la lesión (asta anterior); una debilidad de motoneurona superior y espasticidad por debajo de la lesión (vías corticoespinales); una disfunción autónoma por debajo del nivel de la lesión (asta lateral), con mayor frecuencia disfunción intestinal y vesical; y pérdida de la sensibilidad algésica y térmica por debajo de la lesión (fascículo espinotalámico). La sensibilidad vibratoria y artrocinética permanecen intactas (columnas posteriores). Las causas principales de este síndrome son vasculares, como una arteria espinal anterior, o una lesión compresiva anterior, como una masa discal o vertebral.

El síndrome medular central se manifiesta por signos de motoneurona inferior y síntomas al nivel de la lesión (células del asta anterior) y signos y síntomas de motoneurona superior por debajo de la lesión (vías corticoespinales), retención urinaria y una banda de pérdida de sensibilidad térmica y algésica al nivel de la lesión (decusación de estas fibras en la comisura blanca anterior). A nivel cervical medio, este síndrome es típico de la siringomielia (cap. 417). Otra causas fundamentales son tumores intramedulares (cap. 189) y daño cervical postraumático (cap. 399) en pacientes con hernia de disco o espondilosis cervical preexistente.

El síndrome medular posterior se manifiesta como quejas de falta de equilibrio, sobre todo en la oscuridad o con los ojos cerrados, y en la exploración una ataxia notable, presencia de un signo de Romberg y pérdida del sentido vibratorio y de la propiocepción por debajo del nivel de la lesión (columnas posteriores), con preservación de la sensibilidad algésica y térmica. Raramente los pacientes tienen debilidad. Una compresión posterior puede deberse a una patología espondilótica, aunque otras causas fundamentales son deficiencia de vitamina B_{12} o de vitamina E (caps. 218 y 416), sífilis (cap. 319), mielopatía vacuolar asociada al sida (cap. 394) e inhalación de óxido nitroso (cap. 432).

El síndrome de Brown-Séquard (hemisección medular) combina características de estos síndromes. Al nivel de la lesión, los pacientes exhiben una debilidad de motoneurona homolateral (asta anterior) y una pérdida de todo tipo de sensibilidad (zona de entrada de la raíz posterior). Por debajo del nivel de la lesión, los pacientes presentan una debilidad homolateral de motoneurona superior y espasticidad (vía corticoespinal) y una pérdida de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva homolateral (columnas posteriores), con una pérdida de la sensibilidad térmica y algésica contralateral (vía espinotalámica; las fibras que han cruzado desde el lado opuesto a través de la comisura blanca anterior). A menudo el síndrome de Brown-Séquard se produce por un traumatismo (cap. 399) o por una compresión excéntrica.

El síndrome de cono medular hace referencia a la disfunción de la porción más distal y acuñada de la médula espinal, que anatómicamente se sitúa aproximadamente al nivel del cuerpo vertebral T12-L1. Los miembros superiores están intactos; la debilidad en los miembros inferiores es variable, aunque simétrica cuando está presente. Los signos y síntomas principales son disfunción sexual, pérdida del control intestinal y vesical y anestesia perianal con pérdida del reflejo de contracción anal. Las causas fundamentales son hernia de disco, estenosis raquídea y neoplasias.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas de afectación bilateral de miembros superiores o inferiores sugieren una mielopatía, aunque la afectación crural bilateral puede verse en la estenosis de columna lumbar y en el síndrome de cola de caballo. Las quejas acerca de una rigidez o incoordinación en las piernas sugieren espasticidad por una mielopatía. Otros síntomas son un cambio reciente en la función intestinal o vesical, disfunción eréctil, falta de equilibrio (sobre todo en la oscuridad o con los ojos cerrados) y tropiezos con los pies al caminar. Estos síntomas centrales también pueden reflejar lesiones del tronco del encéfalo y superiores, por lo que debería preguntarse al paciente si tiene síntomas corticales y del tronco del encéfalo (p. ej., función cognitiva, visión, motilidad facial, sensibilidad y deglución). Un dolor lumbar focal apoya una mielopatía.

La exploración de una posible mielopatía debe incluir una evaluación del tono anal y de la sensibilidad perineal. El paciente debería ser explorado con una bata que permita la inspección de la columna, así como de la piel suprayacente. También debería investigarse un nivel sensitivo, que representa un punto donde la sensibilidad distal (inferior) está alterada, aunque una lesión de la médula espinal raramente provoca una línea brusca de demarcación sensitiva. La sensibilidad artrocinética puede estar disminuida si las columnas posteriores están afectadas. La marcha en tándem valorará una posible ataxia de la marcha. Por último, debería explorarse en el paciente una hipertonía distal, o incluso una espasticidad franca, mediante la valoración de una hiperreflexia y signos de Babinski. En las lesiones agudas de la médula espinal, sin embargo, una situación de «shock espinal» puede producir hiporreflexia o incluso una parálisis flácida.

Exploraciones complementarias

La RM es el método de elección porque aporta un detalle anatómico de la columna y del espacio subaracnoideo, así como de la médula espinal. La RM también puede mostrar evidencia de desmielinización o de patología metastásica. La radiología simple no es adecuada para evaluar la médula espinal. Si la RM es normal, la punción lumbar a veces es útil para evaluar enfermedades que se parecen a una mielopatía: el síndrome de Guillain-Barré (cap. 420), meningitis infecciosa carcinomatosa (cap. 412), aracnoiditis y mielitis transversa.

Diagnóstico diferencial

Las diversas causas de mielopatía (v. tabla 400-6) pueden presentarse de forma característica en cualquier nivel espinal, aunque ciertas alteraciones predominan en unos niveles espinales específicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Cualquier lesión que tenga una localización en la médula cervical superior debe ser evaluada ante la posibilidad de lesiones de la unión craneocervical, sobre todo los trastornos que puedan provocar inestabilidad atloaxoidea, como la artritis reumatoide (cap. 264); después de un traumatismo debe excluirse una fractura cervical o de la odontoides. Las lesiones de la base de cráneo, como la malformación de Chiari de tipo I y otras malformaciones congénitas (cap. 417), a veces pueden afectar a la médula cervical superior. La siringomielia (cap. 417), que puede estar asociada o no a una malformación de Chiari, también tiene predilección por la médula cervical.

La médula torácica está relativamente protegida de todo excepto del traumatismo directo, aunque es el lugar más habitual para la compresión medular metastásica. La mielitis transversa es más frecuente a nivel torácico y la médula torácica también es particularmente vulnerable a la mielopatía isquémica limítrofe debida a hipotensión grave. La lipomatosis epidural a menudo es más sintomática a nivel torácico. La HEID también tiene predilección por la columna torácica y puede producir compresión de la médula espinal por la osificación del ligamento longitudinal posterior.

La región lumbar y del cono es el lugar más frecuente para las hernias de disco. Además, los ependimomas son relativamente frecuentes en esta región, como lo son las metástasis de localizaciones más caudales y la compresión por aracnoiditis.

La rapidez de inicio ayuda en el diagnóstico. Una mielopatía aguda o relativamente aguda sugiere causas vasculares, traumatismo, lesiones desmielinizantes o una descompensación súbita de una lesión preexistente, como una fractura patológica. En una persona joven sin otras comorbilidades, es sugestiva una enfermedad desmielinizante, como una esclerosis múltiple (cap. 411) o una encefalomielitis aguda diseminada (cap. 414); otras lesiones del SNC separadas en el espacio con alteraciones de señal en la sustancia blanca en la RM aumentarían la probabilidad de ese diagnóstico. En personas más mayores o en pacientes con factores de riesgo vascular conocidos, hipotensión o un inicio en el período postoperatorio inmediato, es posible un infarto de la médula espinal. Un dolor lumbar intenso súbito sugiere lesiones mecánicas (p. ej., fractura patológica, empeoramiento súbito de una espondilolistesis) o un infarto de la médula espinal, mientras que las lesiones desmielinizantes con frecuencia son indoloras.

La mielopatía que se desarrolla de forma subaguda, sobre todo la acompañada de dolor lumbar, puede deberse a patología metastásica (cap. 189) y a abscesos (cap. 413). Estos dos cuadros deben ser evaluados y tratados como verdaderas urgencias para prevenir una parálisis permanente. Entre las mielopatías subagudas o crónicas se incluye la deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 416), aunque la inhalación de óxido nitroso puede producir una expresión aguda del trastorno, la siringomielia (cap. 417) y los tumores de crecimiento más lentos, como meningiomas (cap. 189), lipomas y neurofibromas (cap. 417).

Debe considerarse una compresión medular metastásica (cap. 189) en el contexto de una enfermedad maligna conocida o de una pérdida de peso inexplicada. En una infección (caps. 412 y 413) y ocasionalmente en espondiloartropatías (cap. 265) puede verse pérdida de peso, dolor lumbar y fiebre. Las causas infecciosas también comprenden la paraparesia espástica tropical (virus linfótropo T humano de tipo 1 [HTLV-1; cap. 378]). La sífilis (cap. 319) es la causa de la tabes dorsal; los pacientes pueden tener otros signos y síntomas, como dolores lancinantes, ataxia, reflejos hipoactivos en las piernas y pupilas de Argyll Robertson. Entre las mielopatías que siguen a una enfermedad infecciosa se incluyen la encefalomielitis aguda diseminada y la mielopatía necrosante progresiva. Una mielitis transversa puede seguir a infecciones virales, como un herpes zóster (cap. 375). Una mielopatía acompañada de evidencia de disfunción cortical multifocal probablemente fuera una esclerosis múltiple o una encefalomielitis aguda diseminada (cap. 414). Una neuropatía periférica acompañante se observa en la deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 416), que tiende a producir ataxia de la marcha. La artritis reumatoide (cap. 264) produce una pérdida progresiva de cartílago y destrucción ósea, lo que potencialmente conduce a una inestabilidad atloaxoidea y a una subluxación cervical. Otras enfermedades sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), el síndrome de Behçet (cap. 270) y la sarcoidosis (cap. 95) también pueden producir mielopatías. En los pacientes con exceso de cortisol exógeno o endógeno (cap. 227), el depósito epidural de grasa no encapsulada puede producir una lipomatosis epidural que comprima la columna vertebral. Los pacientes con antecedentes de traumatismo deben ser valorados para descartar una siringomielia postraumática. Los pacientes con antecedentes de punción lumbar, cirugía o inyecciones intratecales pueden desarrollar una aracnoiditis.

En los pacientes más jóvenes es más probable la presencia de lesiones congénitas sintomáticas, espondilitis anquilosante o esclerosis múltiple. En pacientes mayores de 55 años, la mielopatía espondilótica cervical es la causa más frecuente de síntomas mielopáticos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Las dosis altas de corticoides deberían usarse en la compresión medular por tumores metastásicos (cap. 189). Los corticoides también se usan frecuentemente en la mielitis transversa, aunque no se han realizado ensayos controlados. Los corticoides ya no se recomiendan en el traumatismo agudo de la médula espinal (cap. 399).

Los pacientes con lesiones de la médula espinal deben ser valorados urgentemente ante cualquier tipo de complicaciones. En las lesiones altas de la columna cervical puede producirse una paresia o parálisis del diafragma y una depresión respiratoria. Aunque no es una urgencia, las mielopatías inflamatorias cervicales más altas o con extensión bulbar pueden provocar hipo y náuseas angustiantes. En las lesiones de la médula torácica o superiores, la interrupción de las vías autónomas de la columna lateral puede conducir a una inestabilidad autónoma, incluidas respuestas de la presión sanguínea alteradas. A casi cualquier nivel, aunque especialmente en el cono y en la cola de caballo, una retención urinaria aguda puede requerir sondaje. Entre las complicaciones a largo plazo del daño medular cervical se incluyen osteoporosis (cap. 243), hipotensión ortostática (caps. 51 y 62) y dolor neuropático crónico (cap. 420); todas ellas pueden requerir tratamiento específico. Otros aspectos del tratamiento y del pronóstico dependen de la causa específica.

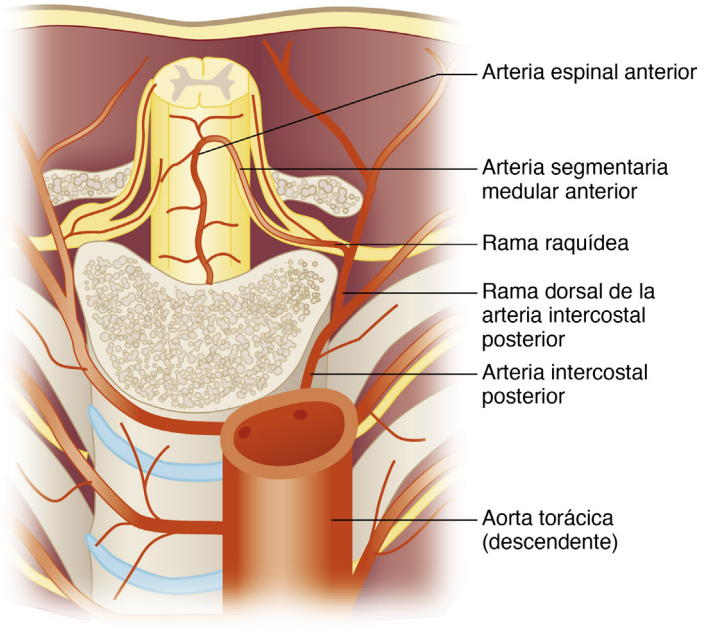

FIGURA 400-8. Aporte sanguíneo de la médula espinal: sección a nivel torácico, vista anterosuperior.

Causas específicas de mielopatía

MIELOPATÍAS VASCULARES

El tejido del SNC en la médula espinal es tan sensible a la isquemia como el cerebral. Se produce una mielopatía vascular cuando hay una pérdida de flujo sanguíneo a la médula espinal, ya sea agudo o crónico y ya sea la causa isquémica o hemorrágica.

El aporte sanguíneo a la médula espinal deriva de las arterias espinales anterior y posterior que discurren longitudinalmente a lo largo de toda la médula espinal (fig. 400-8). El par de arterias espinales posteriores deriva en su origen más rostral como ramas de las arterias vertebrales a nivel del bulbo raquídeo y luego discurre hacia abajo a lo largo de la superficie posterolateral de la médula espinal. A lo largo de su curso, son nutridas por una serie de arterias que entran en el canal vertebral a través de los forámenes intervertebrales. Dentro del canal, se anastomosan extensamente para aportar redundancia. La arteria espinal anterior se forma en la parte superior donde ramas de la arteria vertebral se unen para formar una única arteria espinal anterior, que discurre hacia abajo por la línea media de la superficie anterior de la médula espinal. También recibe aportes nutricios a lo largo de su longitud, aunque no en la misma medida que lo hacen las ramas segmentarias posteriores. Una arteria grande radicular anterior en C5-C6 irriga el engrosamiento cervical. Sin embargo, el caudal principal de aporte sanguíneo anterior procede de la gran arteria de Adamkiewicz que penetra en el canal espinal entre los niveles medulares de T9 y L2 y sirve como el principal aporte de sangre a la arteria espinal anterior, que irriga el engrosamiento lumbar, la médula torácica inferior y el cono medular.

El compromiso del aporte microvascular a la médula es la causa subyacente de los cambios glióticos de bastantes mielopatías lentamente progresivas, como la mielopatía espondilótica. Entre las causas isquémicas se incluyen hipotensión general, patología ateroesclerótica, fenómenos embólicos, vasculitis y robo vascular; los episodios hemorrágicos habitualmente derivan de la rotura de malformaciones vasculares anómalas.

Una hipotensión global grave o una disección o cirugía aórtica pueden producir una mielopatía isquémica, especialmente en las áreas limítrofes de la médula espinal, de forma notable en la región torácica. Una ateroesclerosis, especialmente de la arteria de Adamkiewicz, puede provocar un infarto isquémico de la médula bien por un descenso de la perfusión o bien por episodios tromboembólicos. También se ha documentado isquemia como resultado de la compresión de la arteria espinal anterior por una hernia de disco central en T12-L1.

booksmedicos.org

Durante el embarazo y en la enfermedad por células falciformes puede producirse fenómenos embólicos y trombosis local (cap. 163). Durante la enfermedad por descompresión (cap. 94), las burbujas de nitrógeno producen embolias microvasculares e isquemia. La vasculitis que afecta a la médula espinal es rara, pero la angitis granulomatosa del SNC y la panarteritis nudosa (cap. 270) pueden provocar un infarto.

Las fístulas arteriovenosas espinales durales son el tipo de malformación vascular más frecuente de la médula espinal. Las malformaciones vasculares son más frecuentes en la médula torácica, sobre todo en pacientes mayores de 30 años. Las malformaciones vasculares pueden producir una mielopatía por comportarse como masas que comprimen las estructuras locales, por interferir en el drenaje venoso normal, por derivar sangre como una parte del robo vascular con el ejercicio de músculos que compiten por el flujo sanguíneo, o por una hemorragia.

Una hemorragia de la médula espinal, que es algo raro, puede ocurrir intramedularmente en la propia médula o en localizaciones subaracnoideas, subdurales o epidurales. La hemorragia intramedular suele deberse a traumatismos, aunque también se puede producir por un sangrado intratumoral o en el seno de una malformación vascular intramedular. El sangrado de una malformación que penetre en el espacio subaracnoideo puede producir dolor lumbar y cefalea. Los hematomas epidurales, que pueden producir una compresión extramedular, pueden ocurrir como una complicación de la cirugía, una mielografía o una punción lumbar, sobre todo en pacientes con diátesis hemorrágicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La oclusión de la arteria de Adamkiewicz normalmente se presenta con signos de isquemia torácica en la zona limítrofe (paraplejía con una preservación relativa de las raíces sacras). Un infarto en la distribución de la arteria espinal anterior provoca una disfunción de los dos tercios anteriores de la médula, incluidas las astas anteriores, los fascículos espinotalámicos y los fascículos corticoespinales; los pacientes habitualmente presentan una paraparesia aguda y una alteración de las funciones intestinal y vesical. Con frecuencia se describe un dolor intenso y a veces circunscrito a nivel del infarto. Por debajo del nivel de la lesión se pierde la sensibilidad térmica y algésica, aunque está preservada la sensibilidad vibratoria y posicional (columnas posteriores).

Es menos frecuente un infarto de las arterias posteriores debido a su mejor circulación colateral. Entre las manifestaciones clínicas, que son menos drásticas, se incluyen una pérdida de la sensibilidad vibratoria y artrocinética, ataxia, problemas de coordinación en la marcha y signo de Romberg; los reflejos pueden estar disminuidos a nivel del infarto.

El síndrome medular central vascular es clínicamente similar al síndrome medular central traumático (cap. 399). Puede producirse como una lesión limítrofe entre los territorios de la circulación vertebral anterior y posterior y es más común en la médula cervical de pacientes más mayores con patología cervical espondilótica preexistente.

Las malformaciones vasculares tienen con mayor frecuencia un curso clínico crónico progresivo. El dolor es frecuente. Las fístulas arteriovenosas, habitualmente en la médula torácica, se presentan como una paraplejía progresiva. Los pacientes pueden tener exacerbaciones de los síntomas con el ejercicio y con ciertas posturas, y habitualmente un empeoramiento brusco indica una hemorragia.

DIAGNÓSTICO

Las malformaciones vasculares se evalúan inicialmente mediante RM, que también puede valorar la viabilidad del tejido circundante. Cuando la malformación vascular está conectada a la duramadre (fístula arteriovenosa), en ocasiones la mielografía puede detectar lesiones no visibles o mal definidas mediante la RM. Si se consideran la embolización o la cirugía, es necesaria una angiografía vertebral para identificar los vasos nutricios y de drenaje, aunque la exploración conlleva un pequeño riesgo de infarto. Las malformaciones arteriovenosas intramedulares se encuentran con mayor frecuencia en los segmentos cervical y torácico y pueden requerir una angiografía para su detección. Cuando la prueba de imagen es dudosa, puede considerarse la realización de punción lumbar; un recuento de leucocitos elevado (> 10 células/μl) indica una mielopatía inflamatoria más que lesión vascular.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Las opciones de tratamiento son limitadas; entre ellas, se incluye revertir la causa de la isquemia, mediante la corrección de una hipotensión (cap. 106), o tratar una crisis falciforme incipiente (cap. 163). En la mayoría de los casos de infarto de la médula espinal, el pronóstico es malo a menos que el flujo sanguíneo se restablezca rápidamente. En un estudio, por ejemplo, la mortalidad a los 3 años fue del 23%, y el 42% de los supervivientes necesitaron silla de ruedas, pero el 40% de los que usaban silla de ruedas en el alta hospitalaria fueron capaces de caminar a los 3 años de seguimiento.[15]

Las fístulas arteriovenosas se tratan mediante la oclusión del cortocircuito con embolización o cirugía. Un tratamiento con éxito puede detener y en ocasiones mejorar los síntomas. Los pacientes con sospecha de hematomas epidurales (cap. 399) requieren un tratamiento urgente y cirugía si se produce una disfunción neurológica progresiva.

MIELOPATÍAS INFLAMATORIAS Y METABÓLICAS

La mielitis transversa, la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes se tratan en el capítulo 411. Las mielopatías metabólicas pueden estar producidas por deficiencias de vitamina B_{12}, vitamina E y cobre (cap. 218).

La encefalomielitis aguda diseminada es principalmente un trastorno monofásico desmielinizante de la médula espinal y el encéfalo. Si está confinada a la médula espinal debería denominarse con mayor propiedad *mielitis transversa*. Los casos parainfecciosos o posvacunales representan al menos el 75% de los casos. La encefalomielitis aguda diseminada posvacunación se asocia a la vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola y a la vacuna contra la difteria-tétanos-poliomielitis, así como a vacunas contra la gripe, la hepatitis B, la tos ferina y la encefalitis japonesa B.

Raramente las enfermedades del tejido conectivo pueden ser una causa de mielopatía. El lupus eritematoso sistémico (cap. 266) con o sin anticuerpos antifosfolipídicos, puede producir mielitis en un 1-3% de los pacientes. El síndrome de Sjögren (cap. 268), el síndrome de Behçet (cap. 270), la sarcoidosis (cap. 95), la espondilitis anquilosante (cap. 265), la enfermedad mixta del tejido conectivo (cap. 270) y la esclerosis sistémica (cap. 267) pueden asociarse a una mielitis inflamatoria.

La mielopatía asociada a la paraparesia espástica tropical por el virus linfótropo humano de tipo 1 (HTLV-1) (cap. 378) es una mielopatía crónica progresiva que produce debilidad crural, espasticidad, pérdida de la sensibilidad vibratoria y disfunción vesical. Más del 90% de las personas infectadas permanecen asintomáticas, con transformación a un trastorno sintomático en gran medida relacionado con la respuesta inflamatoria del huésped. Otras alteraciones neurológicas asociadas a la infección por el HTLV-1 son un deterioro cognitivo leve, neuropatía sensitiva y disfunción eréctil. No existe tratamiento eficaz.

DIAGNÓSTICO

En general, el diagnóstico de las mielopatías inflamatorias se basa en la exploración clínica. Con frecuencia la RM muestra un engrosamiento de la médula con aumento de la señal en T_2.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN SECUNDARIA

Tto

Las infusiones intravenosas de corticoides (p. ej., metilprednisolona, 1 g i.v. al día durante 5 días) son habitualmente la base principal para el tratamiento de los ataques agudos de mielopatías inflamatorias.

En los pacientes que no responden a los corticoides, la plasmaféresis es eficaz en el tratamiento agudo de las lesiones desmielinizantes del SNC; alrededor del 60% de los pacientes muestran mejoría a los 6 meses. Los factores que predicen la mejoría son el inicio del tratamiento dentro de los primeros 15 días de la aparición de los síntomas y la evidencia de una mejoría precoz.

COMPRESIÓN METASTÁSICA DE LA MÉDULA ESPINAL

Cuando el cáncer metastásico invade la columna o el espacio epidural, la destrucción resultante y el crecimiento comprimen la médula espinal y conducen a una mielopatía. La prevalencia de compresión metastásica de la médula espinal puede ser de incluso un 5% en pacientes con cáncer, en función del tipo de neoplasia maligna y de su tendencia a metastatizar al hueso. Los carcinomas de próstata (cap. 201), mama (cap. 198) y pulmón (cap. 191) representan cada uno aproximadamente el 15-20% de los casos y el linfoma no Hodgkin (cap. 185), el carcinoma renal (cap. 197) y el mieloma múltiple (cap. 187) representan cada uno alrededor del 5-10%.

La mayor parte de las enfermedades metastásicas producen compresión como resultado de una lesión extradural, aunque un número más pequeño de lesiones metastásicas puede ser patología intradural-extramedular. Las metástasis intramedulares son raras. Los síntomas pueden estar causados por compresión directa de la médula y de las raíces en el espacio epidural como resultado de la extensión directa de metástasis hematógenas al cuerpo vertebral. Sin embargo, algunos tumores (p. ej., linfomas) pueden crecer a través del foramen intervertebral sin producir una destrucción ósea significativa; el edema acompañante puede comprometer la vascularización local y producir un daño isquémico además de la compresión directa. La destrucción vertebral puede provocar inestabilidad vertebral y fracturas patológicas, que pueden causar un daño medular y radicular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Alrededor del 90% de los pacientes presentan dolor que suele ser peor al tumbarse y aumenta con la maniobra de Valsalva. Si está afectada la raíz nerviosa, el dolor tendrá un componente radicular; si existe colapso óseo, el dolor puede empeorar con el movimiento. Existe debilidad muscular en un 35-75% de los pacientes en el momento del diagnóstico; existen déficits sensitivos en un 50-70% de los pacientes y disfunción autónoma en un 50-60%. El rango de signos dependerá del nivel de compresión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

Una compresión de la médula espinal, que debe sospecharse en cualquier paciente con cáncer que refiera dolor vertebral incluso en ausencia de signos o síntomas neurológicos, constituye una urgencia médica. La RM es el método de elección porque las radiografías simples, aunque pueden reconocer metástasis óseas y colapso vertebral, pasarán por alto los tumores de tejidos blandos situados en el espacio epidural y no aportan ninguna información sobre la propia médula espinal. Debería utilizarse la mielografía convencional si no puede realizarse una RM debido a su disponibilidad o a la presencia de implantes metálicos en el paciente. Dado que hasta un 35% de los pacientes presentan metástasis en más de un lugar, debe tenerse especial precaución en obtener una imagen de toda la consulta mediante RM, mielografía o gammagrafía ósea.

Diagnóstico diferencial

Para las lesiones extradurales, el diagnóstico diferencial comprende lipomas, fibromas, meningiomas y cordomas, así como malformaciones vasculares y abscesos. Las lesiones intradurales-extramedulares comprenden neurofibromas (cap. 417), neurinomas, meningiomas, malformaciones vasculares y (con menos frecuencia) metástasis. Los quistes aracnoideos, aunque benignos, pueden producir compresión a través de un efecto compresivo. Por último, las lesiones intramedulares que pueden presentarse como una mielopatía y deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de una compresión medular metastásica comprenden malformaciones vasculares, ependimomas, astrocitomas y siringomielia.

TRATAMIENTO

Tto

La administración precoz de corticoides (p. ej., dexametasona, en una dosis de carga de 10-16 mg seguida de un descenso durante 10-14 días) y la radioterapia son la base principal del tratamiento inicial. La cirugía descompresiva más la radioterapia son superiores a la radioterapia aislada para mantener la deambulación[A22] en pacientes que tienen un tumor radiosensible, presentan desplazamiento del cordón medular en la RM, presentan un único lugar de compresión y no han estado parapléjicos durante más de 48 h.

PRONÓSTICO

La compresión metastásica de la médula espinal se produce habitualmente en el contexto de metástasis en localizaciones múltiples, y el pronóstico esperable de supervivencia generalmente es menor de 6 meses. El pronóstico ha mejorado en pacientes con neoplasias malignas sensibles al tratamiento con corticoides (p. ej., mieloma múltiple, cáncer de pulmón de células pequeñas). Los pacientes que se mantienen ambulatorios en el momento del diagnóstico, que poseen un único lugar de compresión y que tienen un inicio de los síntomas menos rápido generalmente tienen también mejor pronóstico.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Chou R, Fu R, Carrino JA, et al. Imaging strategies for low-back pain: systemic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:463-472.
A2. Gross A, Miller J, D'Sylva J, et al. Manipulation or mobilization for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;5:CD004249.
A3. Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, et al. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet.* 2009;374:1897-1908.
A4. Fu LM, Li JT, Wu WS. Randomized controlled trials of acupuncture for neck pain: systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med.* 2009;15:133-145.
A5. Michalsen A, Traitteur H, Ludtke R, et al. Yoga for chronic neck pain: a pilot randomized controlled clinical trial. *J Pain.* 2012;13:1122-1130.
A6. Dahm KT, Brurberg KG, Jamtvedt G, et al. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;6:CD007612.
A7. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1586-1596.
A8. Chou R, Huffman LH, American Pain Society, American College of Physicians. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007;147:492-504.
A9. Cherkin DC, Sherman KJ, Kahn J, et al. A comparison of the effects of 2 types of massage and usual care on chronic low back pain: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2011;155:1-9.
A10. Bronfort G, Evans R, Anderson AV, et al. Spinal manipulation, medication, or home exercise with advice for acute and subacute neck pain: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156:1-10.
A11. Vas J, Aranda JM, Modesto M, et al. Acupuncture in patients with acute low back pain: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Pain.* 2012;153:1883-1889.
A12. Tilbrook HE, Cox H, Hewitt CE, et al. Yoga for chronic low back pain: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;155:569-578.
A13. Chou R, Atlas SJ, Stanos SP, et al. Nonsurgical interventional therapies for low back pain. A review of the evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline. *Spine.* 2009;34:1078-1093.
A14. Buchmuller A, Navez M, Milletre-Bernardin M, et al. Value of TENS for relief of chronic low back pain with or without radicular pain. *Eur J Pain.* 2012;16:656-665.
A15. Kivitz AJ, Gimbel JS, Bramson C, et al. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. *Pain.* 2013;154:1009-1021.
A16. Wang X, Wanyan P, Tian JH, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing fusion surgery to non-surgical treatment for discogenic chronic low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2014;. [Epub ahead of print].
A17. Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2014;371:11-21.
A18. Ohtori S, Miyagi M, Eguchi Y, et al. Epidural administration of spinal nerves with the tumor necrosis factor-alpha inhibitor, etanercept, compared with dexamethasone for treatment of sciatica in patients with lumbar spinal stenosis: a prospective randomized study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37:439-444.
A19. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical versus nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2008;358:794-810.
A20. Nikolaidis I, Fouyas IP, Sandercock PA, et al. Surgery for cervical radiculopathy or myelopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD001466.
A21. Bicket MC, Horowitz JM, Benzon HT, et al. Epidural injections in prevention of surgery for spinal pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine J.* 2015;15:348-362.
A22. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet.* 2005;366:643-648.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

401

DISFUNCIÓN CEREBRAL REGIONAL: FUNCIONES MENTALES SUPERIORES

DAVID S. KNOPMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las funciones mentales superiores son el núcleo por el que se define a los individuos competentes e independientes. La alteración de las funciones mentales superiores puede dividirse en cuatro categorías. El trastorno del desarrollo intelectual es una forma de alteración cognitiva que está presente desde la infancia. Las formas adquiridas de deterioro cognitivo son delirio, demencia y trastornos cognitivos focales. El delirio (cap. 28) se define por un inicio agudo o subagudo y alteraciones coexistentes en el nivel de alerta. La demencia (cap. 402) representa un trastorno cognitivo adquirido que generalmente tiene un inicio gradual y no se asocia a alteraciones en el nivel de alerta. Los trastornos cognitivos focales solo implican un aspecto de la cognición: memoria, lenguaje, cognición visoespacial o funcionamiento cognitivo ejecutivo, cada uno de los cuales está irrigado por regiones cerebrales distintas.

Para la mayoría de los pacientes en una asistencia no neurológica, una descripción global como «función mental normal» o «cognitivamente alterado» será suficiente. Alteración cognitiva es entonces un diagnóstico que engloba todas las formas de alteración de las funciones mentales independientemente de qué dominios estén afectados o de cómo sea la gravedad de la afectación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Una conversación informal con un paciente carece de sensibilidad para detectar un deterioro cognitivo. Si se sospecha un deterioro cognitivo a partir de la anamnesis del paciente, debería realizarse una evaluación formal. La evaluación a la cabecera del paciente de la orientación, la memoria, el lenguaje, el razonamiento y las funciones visoespaciales puede aportar una visión global de la función cognitiva, aunque no se traslada automáticamente a un diagnóstico porque debe tenerse en cuenta el nivel de alerta, la cooperación, la educación, la lengua nativa, la función sensitivo-motora y el estado de ánimo. Aunque las puntuaciones de las exploraciones del estado mental a la cabecera del paciente se correlacionan estrechamente con la gravedad y el pronóstico, solo aportan unas guías básicas de la capacidad cognitiva y no pueden localizar anatómicamente en el cerebro un déficit cognitivo. La prueba Mini-Cog (v. tabla 27-5) está entre las exploraciones más breves de que disponemos para realizar en la cabecera del enfermo. Si en el curso de la exploración a la cabecera del paciente se descubre una disfunción cognitiva, deben llevarse a cabo exploraciones ulteriores de las categorías cognitivas individuales.

FUNCIÓN MNÉSICA Y TRASTORNOS AMNÉSICOS

DEFINICIÓN

La memoria humana opera sobre un rango de tiempo amplio, de segundos a décadas, y con cantidades de información que oscilan entre una única palabra y la experiencia a lo largo de la vida. Cada sistema neural que logra este rango dinámico monumental tiene su propia localización cerebral[1,2] (tabla 401-1).

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

Una compresión de la médula espinal, que debe sospecharse en cualquier paciente con cáncer que refiera dolor vertebral incluso en ausencia de signos o síntomas neurológicos, constituye una urgencia médica. La RM es el método de elección porque las radiografías simples, aunque pueden reconocer metástasis óseas y colapso vertebral, pasarán por alto los tumores de tejidos blandos situados en el espacio epidural y no aportan ninguna información sobre la propia médula espinal. Debería utilizarse la mielografía convencional si no puede realizarse una RM debido a su disponibilidad o a la presencia de implantes metálicos en el paciente. Dado que hasta un 35% de los pacientes presentan metástasis en más de un lugar, debe tenerse especial precaución en obtener una imagen de toda la consulta mediante RM, mielografía o gammagrafía ósea.

Diagnóstico diferencial

Para las lesiones extradurales, el diagnóstico diferencial comprende lipomas, fibromas, meningiomas y cordomas, así como malformaciones vasculares y abscesos. Las lesiones intradurales-extramedulares comprenden neurofibromas (cap. 417), neurinomas, meningiomas, malformaciones vasculares y (con menos frecuencia) metástasis. Los quistes aracnoideos, aunque benignos, pueden producir compresión a través de un efecto compresivo. Por último, las lesiones intramedulares que pueden presentarse como una mielopatía y deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de una compresión medular metastásica comprenden malformaciones vasculares, ependimomas, astrocitomas y siringomielia.

TRATAMIENTO

Tto

La administración precoz de corticoides (p. ej., dexametasona, en una dosis de carga de 10-16 mg seguida de un descenso durante 10-14 días) y la radioterapia son la base principal del tratamiento inicial. La cirugía descompresiva más la radioterapia son superiores a la radioterapia aislada para mantener la deambulación[A22] en pacientes que tienen un tumor radiosensible, presentan desplazamiento del cordón medular en la RM, presentan un único lugar de compresión y no han estado parapléjicos durante más de 48 h.

PRONÓSTICO

La compresión metastásica de la médula espinal se produce habitualmente en el contexto de metástasis en localizaciones múltiples, y el pronóstico esperable de supervivencia generalmente es menor de 6 meses. El pronóstico ha mejorado en pacientes con neoplasias malignas sensibles al tratamiento con corticoides (p. ej., mieloma múltiple, cáncer de pulmón de células pequeñas). Los pacientes que se mantienen ambulatorios en el momento del diagnóstico, que poseen un único lugar de compresión y que tienen un inicio de los síntomas menos rápido generalmente tienen también mejor pronóstico.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Chou R, Fu R, Carrino JA, et al. Imaging strategies for low-back pain: systemic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:463-472.
A2. Gross A, Miller J, D'Sylva J, et al. Manipulation or mobilization for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;5:CD004249.
A3. Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, et al. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet.* 2009;374:1897-1908.
A4. Fu LM, Li JT, Wu WS. Randomized controlled trials of acupuncture for neck pain: systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med.* 2009;15:133-145.
A5. Michalsen A, Traitteur H, Ludtke R, et al. Yoga for chronic neck pain: a pilot randomized controlled clinical trial. *J Pain.* 2012;13:1122-1130.
A6. Dahm KT, Brurberg KG, Jamtvedt G, et al. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;6:CD007612.
A7. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1586-1596.
A8. Chou R, Huffman LH, American Pain Society, American College of Physicians. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007;147:492-504.
A9. Cherkin DC, Sherman KJ, Kahn J, et al. A comparison of the effects of 2 types of massage and usual care on chronic low back pain: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2011;155:1-9.
A10. Bronfort G, Evans R, Anderson AV, et al. Spinal manipulation, medication, or home exercise with advice for acute and subacute neck pain: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156:1-10.
A11. Vas J, Aranda JM, Modesto M, et al. Acupuncture in patients with acute low back pain: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Pain.* 2012;153:1883-1889.
A12. Tilbrook HE, Cox H, Hewitt CE, et al. Yoga for chronic low back pain: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;155:569-578.
A13. Chou R, Atlas SJ, Stanos SP, et al. Nonsurgical interventional therapies for low back pain. A review of the evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline. *Spine.* 2009;34:1078-1093.
A14. Buchmuller A, Navez M, Milletre-Bernardin M, et al. Value of TENS for relief of chronic low back pain with or without radicular pain. *Eur J Pain.* 2012;16:656-665.
A15. Kivitz AJ, Gimbel JS, Bramson C, et al. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. *Pain.* 2013;154:1009-1021.
A16. Wang X, Wanyan P, Tian JH, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing fusion surgery to non-surgical treatment for discogenic chronic low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2014;. [Epub ahead of print].
A17. Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2014;371:11-21.
A18. Ohtori S, Miyagi M, Eguchi Y, et al. Epidural administration of spinal nerves with the tumor necrosis factor-alpha inhibitor, etanercept, compared with dexamethasone for treatment of sciatica in patients with lumbar spinal stenosis: a prospective randomized study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37:439-444.
A19. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical versus nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2008;358:794-810.
A20. Nikolaidis I, Fouyas IP, Sandercock PA, et al. Surgery for cervical radiculopathy or myelopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD001466.
A21. Bicket MC, Horowitz JM, Benzon HT, et al. Epidural injections in prevention of surgery for spinal pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine J.* 2015;15:348-362.
A22. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet.* 2005;366:643-648.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

401

DISFUNCIÓN CEREBRAL REGIONAL: FUNCIONES MENTALES SUPERIORES

DAVID S. KNOPMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las funciones mentales superiores son el núcleo por el que se define a los individuos competentes e independientes. La alteración de las funciones mentales superiores puede dividirse en cuatro categorías. El trastorno del desarrollo intelectual es una forma de alteración cognitiva que está presente desde la infancia. Las formas adquiridas de deterioro cognitivo son delirio, demencia y trastornos cognitivos focales. El delirio (cap. 28) se define por un inicio agudo o subagudo y alteraciones coexistentes en el nivel de alerta. La demencia (cap. 402) representa un trastorno cognitivo adquirido que generalmente tiene un inicio gradual y no se asocia a alteraciones en el nivel de alerta. Los trastornos cognitivos focales solo implican un aspecto de la cognición: memoria, lenguaje, cognición visoespacial o funcionamiento cognitivo ejecutivo, cada uno de los cuales está irrigado por regiones cerebrales distintas.

Para la mayoría de los pacientes en una asistencia no neurológica, una descripción global como «función mental normal» o «cognitivamente alterado» será suficiente. Alteración cognitiva es entonces un diagnóstico que engloba todas las formas de alteración de las funciones mentales independientemente de qué dominios estén afectados o de cómo sea la gravedad de la afectación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Una conversación informal con un paciente carece de sensibilidad para detectar un deterioro cognitivo. Si se sospecha un deterioro cognitivo a partir de la anamnesis del paciente, debería realizarse una evaluación formal. La evaluación a la cabecera del paciente de la orientación, la memoria, el lenguaje, el razonamiento y las funciones visoespaciales puede aportar una visión global de la función cognitiva, aunque no se traslada automáticamente a un diagnóstico porque debe tenerse en cuenta el nivel de alerta, la cooperación, la educación, la lengua nativa, la función sensitivo-motora y el estado de ánimo. Aunque las puntuaciones de las exploraciones del estado mental a la cabecera del paciente se correlacionan estrechamente con la gravedad y el pronóstico, solo aportan unas guías básicas de la capacidad cognitiva y no pueden localizar anatómicamente en el cerebro un déficit cognitivo. La prueba Mini-Cog (v. tabla 27-5) está entre las exploraciones más breves de que disponemos para realizar en la cabecera del enfermo. Si en el curso de la exploración a la cabecera del paciente se descubre una disfunción cognitiva, deben llevarse a cabo exploraciones ulteriores de las categorías cognitivas individuales.

FUNCIÓN MNÉSICA Y TRASTORNOS AMNÉSICOS

DEFINICIÓN

La memoria humana opera sobre un rango de tiempo amplio, de segundos a décadas, y con cantidades de información que oscilan entre una única palabra y la experiencia a lo largo de la vida. Cada sistema neural que logra este rango dinámico monumental tiene su propia localización cerebral[1,2] (tabla 401-1).

booksmedicos.org

TABLA 401-1 DESCRIPCIÓN DE LOS SISTEMAS DE MEMORIA

TIPO DE FUNCIÓN MNÉSICA	LOCALIZACIÓN REGIONAL	EFICIENCIA EN EL APRENDIZAJE	LAPSO DE TIEMPO HASTA LA RECUPERACIÓN DE DATOS EFICAZ	CAPACIDAD	TÉCNICAS CLÍNICAS DE EXPLORACIÓN	EJEMPLOS EN LA VIDA DIARIA
Memoria declarativa episódica	Hipocampo, tálamo medial	Exposición única	Décadas	Muy grande, con el ensayo y la elaboración	Recuerdo de 3-4 palabras después de 5 min	Recuerdo de acontecimientos y conversaciones recientes
Memoria declarativa semántica	Corteza de asociación temporoparietal	Capaz mediante la exposición única; favorecida con la repetición	Décadas	Muy grande, quizás ilimitada	Denominación por confrontación, conocimiento general	Vocabulario, conocimiento de acontecimientos vitales desde el pasado remoto
Lapso de atención, «memoria inmediata»	Corteza visual o auditiva primaria	Solo exposición única	Segundos	Muy pequeña: 7 ± 2 dígitos (auditiva)	Lapso de dígitos	Marcar un número de teléfono después de haberlo visto o leído en una guía telefónica
Memoria de trabajo	Corteza frontal lateral	Solo exposición única	Segundos	Pequeña	Dígitos a la inversa	Soporte de bastantes actividades mentales, como aritmética mental o razonamiento abstracto
Memoria de procedimiento	Ganglios basales, probablemente neocorteza asociativa	Requiere entrenamiento extenso	Décadas	Moderada	Solo métodos experimentales de laboratorio	Retención de habilidades motoras (p. ej., montar en bicicleta o mecanografiar)

La memoria declarativa describe el tipo de aprendizaje y la recuperación de la información que se produce con la atención consciente e intencionada; entre los ejemplos se incluye rememoración de conversaciones, acontecimientos e intenciones. La memoria declarativa comprende los componentes semántico y episódico. La memoria semántica hace referencia al almacenamiento de conocimientos, palabras y hechos por el cerebro. La memoria episódica hace referencia al aprendizaje y recuerdo de acontecimientos específicos. La retención de la información durante más de unos segundos, a la vista de la exposición de hechos adicionales, detalles o acontecimientos, requiere la memoria declarativa episódica para almacenar y organizar la información de forma adecuada para la rememoración posterior. Es este sistema de la memoria declarativa episódica el que se valora como «memoria» en el contexto clínico. La amnesia anterógrada es la manifestación clínica de las alteraciones de la memoria declarativa episódica. Anterógrada hace referencia al fallo para aprender y, de ahí, para recordar información nueva sobre una base continua. La mayoría de los trastornos de la memoria también muestran una amnesia retrógrada, un trastorno de la capacidad para recuperar información del pasado.

La rememoración inmediata de la información con un retraso y una intervención de la información nulos es una función a muy corto plazo de la memoria declarativa. La memoria inmediata es capaz de almacenar una imagen o un mensaje auditivo de forma exacta, aunque solo una cantidad pequeña y durante un período corto. La fidelidad de la precisión en el recuerdo de la memoria inmediata cae drásticamente durante varios segundos, particularmente si los estímulos sensitivos que intervienen atraen la atención. Existe un sistema comparativo en la modalidad visual en el que la memoria actúa como una fotografía que se desvanece rápidamente. Desde una perspectiva clínica, la memoria inmediata está separada de la memoria declarativa episódica. La rememoración inmediata generalmente se usa como un marcador de atención y alerta y no de la memoria en sí.

BIOPATOLOGÍA

Las formaciones del hipocampo son las estructuras anatómicas importantes del sistema de la memoria declarativa episódica. Las formaciones del hipocampo se visualizan bien mediante resonancia magnética (RM) (fig. 401-1). La aferencia principal al hipocampo viene a través de la corteza entorrinal de las áreas de asociación multimodales de la neocorteza frontal, parietal y temporal. Una segunda aferencia importante es la vía colinérgica que se origina en la región orbitaria medial del lóbulo frontal. Existen dos circuitos eferentes principales de las formaciones hipocámpicas. Uno es a través del *subiculum* de vuelta a las áreas de asociación multimodales. La otra vía hipocámpica eferente se proyecta a través del fórnix a los cuerpos mamilares. La proyección desde los cuerpos mamilares pasa a través del tálamo medial, después a la corteza posterior del cíngulo y de nuevo de vuelta a la corteza entorrinal. Se cree que el circuito del hipocampo facilita la formación de la memoria en las áreas de neocorteza asociativa. El hipocampo no almacena un hecho particular aprendido, sino que facilita que lo haga la región apropiada en una región de la corteza asociativa multimodal.

Las lesiones en una formación del hipocampo generalmente no tendrán un impacto tan devastador en la memoria episódica como las lesiones bilaterales. Sin embargo, en personas más mayores que presentan patología hipocámpica bilateral sutil, una lesión unilateral, particularmente en el hemisferio dominante, puede producir una amnesia anterógrada densa. Las lesiones en las columnas del fórnix, los cuerpos mamilares y el tálamo medial también se han asociado a amnesia anterógrada.

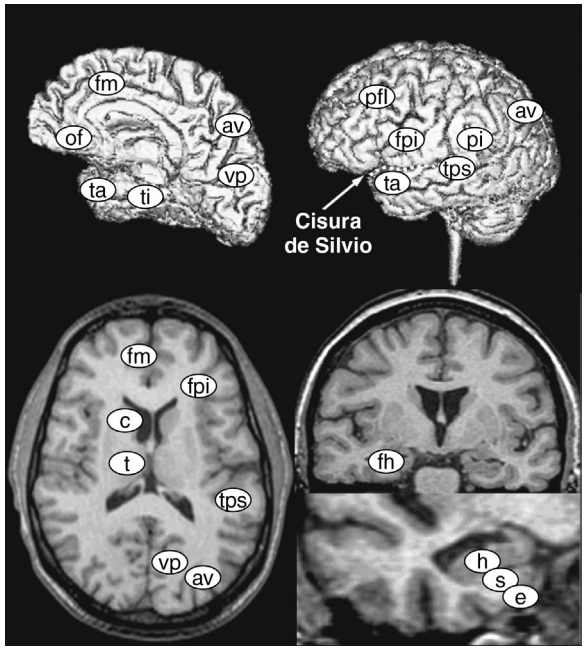

FIGURA 401-1. Imágenes de resonancia magnética del encéfalo normal. ***Superior izquierda,*** **visión sagital media;** ***superior derecha,*** **visión lateral izquierda;** ***inferior izquierda,*** **visión axial a través de la cabeza del caudado y la masa central del tálamo;** ***inferior derecha,*** **visión frontal a través de los cuerpos mamilares, con una visión ampliada del lóbulo temporal medial. av = corteza de asociación visual (áreas 18 y 19); c = núcleo caudado; e = corteza entorrinal; fh = formación del hipocampo; fm = corteza frontal medial; fpi = corteza frontal posteroinferior (área de Broca); h = hipocampo; of = corteza orbitaria frontal; pfl = corteza prefrontal lateral; pi = corteza parietal inferior; s =** ***subiculum*****; t = temporal; ta = temporal anterior; ti = temporal inferior; tps = temporal posterosuperior; vp = corteza visual primaria (área 17). (Por cortesía de Maria Shiung y Clifford Jack, MD.)**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con amnesia anterógrada poseen una capacidad de rememoración de hechos, conversaciones u observaciones muy pobre o nula. Los miembros de la familia refieren que los pacientes se repiten en la conversación o vuelven a preguntar las mismas cuestiones al cabo de unos minutos u horas. Los pacientes generalmente olvidarán acontecimientos y conversaciones importantes, incluso aunque estuvieran totalmente involucrados en los mismos. Perderán el curso de la fecha y la hora del día. Olvidarán citas, incluso con notas de recuerdo. En general, los pacientes con amnesia anterógrada fracasarán a la hora de codificar la mayor parte de acontecimientos y sucesos alrededor de ellos. Las consecuencias de semejantes fallos en la memoria en general son más evidentes para la familia y los conocidos de los pacientes con el trastorno que para los propios pacientes. La anosognosia (falta de conciencia) del déficit de memoria anterógrada es muy

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

habitual, aunque no universal. Los pacientes que se quejan de forma más vehemente de pérdida de memoria sufren con frecuencia depresión más que una disfunción cognitiva focal.

Puesto que algún grado de olvido es ubicuo en la experiencia humana, constituye un reto distinguir entre los olvidos de «todos los días» y el olvido patológico. Todos los adultos de forma ocasional olvidan asuntos importantes, pasan por alto una cita u olvidan alguna parte de una conversación. En individuos cognitivamente sanos, las distracciones, las preocupaciones, la falta de atención, estar exhausto, la falta de sueño u otros acontecimientos estresantes vitales principales inevitablemente producen algún grado de olvido excesivo. El olvido patológico como resultado de un trastorno cerebral provoca un grado de amnesia mucho mayor que el que se produce en el transcurso de la vida diaria normal, aunque no existe una fórmula que describa en qué momento termina el olvido normal y comienza el patológico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una amnesia anterógrada comienza con la queja por parte del paciente o de alguien cercano de una alteración de la memoria. En pacientes alerta, la exploración de la memoria puede realizarse a la cabecera del paciente. Se pide al paciente que aprenda tres o cuatro palabras y que luego las recuerde después de 1 o 2 min. Un paciente con amnesia anterógrada grave no recordará ninguna o a lo sumo una de las palabras, mientras que las personas con una memoria normal recuerdan todas las palabras o todas menos una.

En pacientes con pérdida de memoria cuestionable a menudo se necesita como parte de la evaluación la valoración por parte de un neuropsicólogo experimentado. Las exploraciones psicométricas de memoria validadas poseen mayor precisión y fiabilidad y requieren el uso de un material más extenso para recordar y un intervalo de diferencia más amplio entre el aprendizaje y la rememoración.

Determinación de la causa

La enfermedad de Alzheimer es la patología más frecuente en la que se produce amnesia anterógrada (cap. 402). En la enfermedad de Alzheimer, la amnesia anterógrada habitualmente es el síntoma cognitivo dominante, particularmente en fases precoces de la enfermedad. Es frecuente la atrofia del hipocampo (v. fig. 402-3). También se produce una amnesia anterógrada en otras enfermedades que cursan con demencia, como la demencia vascular y la demencia con cuerpos de Lewy.

Los ictus pueden lesionar regiones implicadas en la memoria episódica. La oclusión de la rama temporal medial de la arteria cerebral posterior produce un infarto del hipocampo. Los infartos en el territorio de las ramas penetrantes de la punta de la arteria basilar provocan infartos talámicos mediales bilaterales.

La amnesia anterógrada puede ser un déficit fundamental residual después de una encefalitis por herpes simple (cap. 374). La encefalitis por herpes simple posee una predilección para lesionar las estructuras de la base de los hemisferios cerebrales; a menudo se lesionan gravemente los lóbulos temporales. El síndrome de Korsakoff, la fase residual de la encefalopatía por deficiencia de tiamina (cap. 416), se caracteriza por una amnesia anterógrada profunda. En el síndrome de Korsakoff se produce una necrosis hemorrágica de los cuerpos mamilares. Los supervivientes de traumatismos craneales cerrados (cap. 399) pueden tener una amnesia anterógrada dado que la parte medial de los lóbulos temporales es vulnerable a los traumatismos por estar en estrecha proximidad con el hueso temporal. Los supervivientes de un episodio de encefalopatía anóxico-isquémica también pueden tener una amnesia anterógrada densa. Las neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo son particularmente vulnerables al daño hipóxico.

El síndrome de la amnesia global transitoria implica una amnesia anterógrada, aunque la duración de la amnesia es una cuestión de 6-12 h más que de semanas o meses como en la amnesia postraumática o los déficits permanentes de la enfermedad de Alzheimer o del síndrome de Korsakoff. Los pacientes con amnesia global transitoria permanecen alerta, aunque inatentos; el elemento clave del síndrome es que no depositan nuevos recuerdos durante el episodio. Como consecuencia, están amnésicos durante las horas que dura el episodio. La amnesia global transitoria afecta generalmente a individuos de edad media o ancianos. Se desconoce su causa, aunque habitualmente no se debe a una patología vascular cerebral típica o a epilepsia. De forma característica, el electroencefalograma no resulta específicamente anormal, pero la RM potenciada en difusión muestra con frecuencia anomalías características del hipocampo uno o más días después del inicio de la amnesia global transitoria.

AFASIAS

DEFINICIÓN

La afasia es un trastorno del lenguaje a nivel conceptual. Los afásicos pueden tener dificultad en la producción del lenguaje y/o en la comprensión del lenguaje.

BIOPATOLOGÍA

En más del 99% de los diestros, el lenguaje se localiza en el hemisferio izquierdo. En los zurdos, el lenguaje también se localiza de forma predominante en el hemisferio izquierdo, aunque pueden observarse grados variables de dominancia bilateral o, más raramente, hemisférica derecha. El hemisferio implicado en el lenguaje se denomina hemisferio dominante. Las diferencias anatómicas en los lóbulos parietal y temporal del hemisferio dominante frente al otro hemisferio también reflejan la especialización para el lenguaje.

Los diferentes aspectos del procesamiento del lenguaje pueden localizarse en regiones específicas del hemisferio dominante. Los estudios experimentales con tomografía de emisión de positrones y resonancia magnética funcional pueden aportar una perspectiva bastante detallada de la localización de diversas subfunciones del lenguaje,[3] pero la neuroanatomía clínica del lenguaje es menos precisa. Para la conceptualización de funciones del lenguaje, como la receptiva o expresiva, existen unas pocas relaciones clínico-anatómicas principales. Las lesiones en las áreas asociativas auditivas del hemisferio dominante producen una disfunción receptiva del lenguaje. Las regiones críticas se localizan en los lóbulos temporales superiores adyacentes a la corteza auditiva primaria y en las circunvoluciones supramarginal y angular adyacentes del lóbulo parietal inferior, área conocida como área de Wernicke. Las lesiones en el hemisferio dominante de la región posteroinferior lateral del lóbulo frontal, denominada frecuentemente área de Broca, producen déficits expresivos del lenguaje. La pérdida del acceso al propio vocabulario para comprender el lenguaje hablado o para expresarse uno mismo es el resultado de lesiones en cualquier porción de la región del hemisferio dominante alrededor de la cisura de Silvio, incluida la parte posteroinferior lateral del lóbulo frontal, el lóbulo parietal posterior y las circunvoluciones temporales superior y media. La RM frontal y axial muestra con detalle las regiones críticas para el lenguaje (v. fig. 401-1).

En la práctica clínica, la afasia puede estar causada por enfermedades cerebrovasculares o neurodegenerativas, especialmente por degeneración lobar frontotemporal y enfermedad de Alzheimer[4,5] (cap. 402). Menos frecuentemente pueden causar síndromes afásicos las lesiones ocupantes de espacio, como tumores (cap. 189) o abscesos encefálicos (cap. 413).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las dificultades en la comprensión del lenguaje en personas con afasia deben distinguirse de los trastornos auditivos (cap. 428) y la disfunción motora del habla de la afasia ha de diferenciarse de la disartria. Los errores en la articulación en personas afásicas reflejan un trastorno en la selección conceptual de lo que se va a decir. En la afasia, la pronunciación incorrecta de un sonido dentro de una palabra puede seguirse de una perfecta pronunciación del mismo sonido en una palabra distinta. Como comparación, en la disartria los errores en la articulación o en la fonación son constantes.

La afasia posee tres componentes principales: comprensión verbal alterada, expresión verbal desordenada y denominación alterada. Los trastornos de la lectura, la escritura y la repetición de frases son elementos adicionales del síndrome afásico. La comprensión verbal alterada puede oscilar entre profunda y leve. Cuando es profunda, los pacientes son incapaces de aprehender el significado de palabras aisladas. En las formas más leves de los trastornos de la comprensión, los pacientes pueden ser capaces de seguir órdenes de un solo paso, pero no órdenes de dos o tres pasos. Generalmente, la dificultad en la comprensión afecta tanto al lenguaje hablado como al escrito, aunque cada uno puede afectarse por separado. La anomia, que es la incapacidad para producir el nombre de personas u objetos, es frecuente en casi todos los síndromes afásicos.

En los síndromes afásicos expresivos, el material escrito y el lenguaje hablado están más afectados en paralelo. En las afasias expresivas, el habla se elabora, pero carece de la melodía normal y de la variación en la entonación que caracteriza al habla normal. La melodía y la entonación se denominan prosodia del lenguaje. Con frecuencia el habla está empobrecida gramaticalmente. El número de palabras producido está enormemente reducido, por lo que el habla da la impresión de que está entrecortada, en *staccato*. Estas características se denominan apraxia del habla. El *lenguaje no fluido* es un término relacionado que describe el número disminuido de palabras y la brusquedad de la producción verbal. En algunos síndromes afásicos, el habla está degradada a menudo por la anomia y los errores parafásicos (sustituciones de sílabas o de palabras), incluso a pesar de estar preservadas la fluidez, la melodía y la entonación.

Síndromes afásicos específicos

Los síndromes afásicos específicos habituales exhiben diversas combinaciones de dificultad receptiva y expresiva (tabla 401-2).

AFASIA DE WERNICKE

En la afasia de Wernicke, la comprensión verbal tanto de lenguaje verbal como escrito está alterada gravemente. Los pacientes con afasia de Wernicke tienen dificultad para la comprensión del significado de palabras individuales y pueden no ser capaces de

booksmedicos.org

TABLA 401-2 SÍNDROMES AFÁSICOS PRINCIPALES

SÍNDROME AFÁSICO	LOCALIZACIÓN REGIONAL	ANOMALÍAS DEL LENGUAJE ESPONTÁNEO	COMPRENSIÓN AUDITIVA	DENOMINACIÓN POR CONFRONTACIÓN	REPETICIÓN DE FRASES
Afasia de Broca	Lóbulo frontal lateral inferior	No fluido, laborioso, agramatical	Preservada	Mala	Mala
Afasia de Wernicke	Circunvolución temporoparietal posterosuperior supramarginal	Fluido, bastantes errores parafásicos, contenido informativo muy escaso	Muy alterada	Mala	Mala
Afasia global	Porciones principales del opérculo frontoparietal y el lóbulo temporal superior	No fluido o virtualmente ausente	Muy alterada	Mala	Mala
Afasia anómica	Lesión pequeña en algún lugar de la región perisilviana	Fluido, puede contener algunas parafasias	Normal o ligeramente alterada	Mala a moderadamente alterada	Preservada o alterada

seguir una orden de más de un paso. Su lenguaje es fluido pero enmarañado por parafasias y anomia. Los afásicos de Wernicke tienden a carecer de conciencia sobre el grado de sus dificultades para la comunicación y con frecuencia no son conscientes de que las palabras que emiten son fundamentalmente incorrectas. Los ictus embólicos son la causa más frecuente de afasia de Wernicke. La localización que provoca de forma característica una afasia de Wernicke está en la parte posterosuperior del lóbulo temporal dominante o en la circunvolución supramarginal inferior (v. fig. 401-1).

VARIANTE SEMÁNTICA DE LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA

El trastorno afásico de la variante semántica de la afasia progresiva primaria se caracteriza por la pérdida de acceso al significado de las palabras. La melodía espontánea del habla, la entonación y la integridad gramática están conservadas, pero los pacientes tienen dificultades marcadas para la producción de nombres y verbos. Este trastorno generalmente está causado por afectación del lóbulo temporal anterior izquierdo debido a una de las degeneraciones lobares frontotemporales (cap. 402).

AFASIA DE BROCA

La afasia de Broca es un síndrome en el que el lenguaje expresivo está afectado de forma prominente. Los pacientes con afasia de Broca poseen un lenguaje no fluido y laborioso. La localización de la lesión que típicamente provoca una afasia de Broca está en la parte posteroinferior del lóbulo frontal dominante (v. fig. 401-1). El síndrome característico generalmente se debe a ictus embólicos. Los pacientes con afasia de Broca presentan una comprensión preservada en gran medida y, como resultado, son totalmente conscientes de sus dificultades, por lo que se frustran consigo mismos. La depresión es frecuente en los afásicos de Broca.

VARIANTE NO FLUIDA/AGRAMÁTICA DE LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA

La variante no fluida/agramática de la afasia progresiva primaria se caracteriza por el inicio gradual de un habla trabajosa, dubitativa y escasa, a menudo gramaticalmente empobrecida. Característicamente, la comprensión del lenguaje hablado está preservada. Este síndrome generalmente está causado por una de las degeneraciones lobares frontotemporales (cap. 402).

AFASIA GLOBAL

Se produce una afasia global cuando están presentes tanto un problema expresivo como uno receptivo. La afasia global a menudo aparece de forma aguda después de un infarto hemisférico dominante extenso, una hemorragia o una lesión traumática encefálica. La afasia global también puede estar presente en el contexto de demencia grave.

ANOMIA

La anomia está en el extremo más leve dentro del espectro de los trastornos del lenguaje. Algunos afásicos anómicos también presentan dificultades con la repetición de frases, incluso en presencia de una comprensión relativamente preservada y de unas capacidades expresivas verbales. Existe alguna controversia sobre si este último síndrome, denominado afasia de conducción, representa una desconexión entre los centros perisilvianos para la comprensión y la expresión o si representa una lesión de las áreas corticales auditivas implicadas en la memoria auditiva inmediata.

APRAXIA IDEOMOTRIZ

La apraxia ideomotriz es un trastorno en la encrucijada entre la comprensión y la ejecución de las acciones motoras faciales o de las extremidades. Los pacientes con apraxia ideomotriz no tienen paresia de la musculatura facial o de las extremidades y son capaces de llevar a cabo tareas sencillas, pero incapaces de ejecutar tareas u órdenes más complejas. Por ejemplo, en una mujer que sea capaz de nombrar un peine y utilizar la mano derecha para señalar partes de su cuerpo puede demostrarse una apraxia ideomotriz si resulta incapaz de indicar a través de sus acciones cómo usaría el peine.

DISFEMIA (TARTAMUDEZ)

La porción opercular izquierda es un núcleo en el que está alterada la arquitectura funcional intrínseca de los procesos del lenguaje hablado en pacientes con disfemia del desarrollo persistente.[6]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una afasia se realiza escuchando cómo habla el paciente y examinando la comprensión, la capacidad de denominación, la lectura y la escritura de una forma estandarizada. Con frecuencia el diagnóstico de afasia se realiza durante el intento de obtener la anamnesis a través del propio paciente. Es útil estimular a los pacientes para que hablen sobre un tema neutro, como, por ejemplo, qué comieron en su última comida o qué hicieron el día anterior. Escuchar su lenguaje espontáneo permite caracterizar su fluidez, forma gramatical, articulación, melodía y entonación, así como la dificultad para encontrar palabras, la presencia de parafasias y la información global del contenido.

Debería explorarse la comprensión de modo formal pidiendo al paciente que realice tareas que oscilen entre uno y al menos tres pasos. La denominación puede explorarse solicitando al paciente que nombre una serie de objetos comunes, como las partes de la mano y del brazo (p. ej., pulgar, palma, nudillos, muñeca o codo). En general, cuanto más frecuente sea el empleo de una palabra en el lenguaje, más fácil será nombrarla, mientras que las palabras poco habituales son más difíciles para los afásicos. También debería explorarse la lectura y la escritura.

Pueden lesionarse partes de la corteza cerebral perisilviana por un infarto (caps. 407 y 408), una hemorragia y otras lesiones cerebrales ocupantes de espacio, como neoplasias (cap. 189) o abscesos (cap. 413). La afasia secundaria a un ictus tiene un inicio abrupto, habitualmente con alguna mejoría posterior. La recuperación de una afasia tras un ictus puede producirse a medida que las zonas isquémicas de alrededor del infarto finalmente recuperan la función. Las regiones alejadas del infarto también pueden estar deprimidas sinápticamente de forma aguda tras un ictus (diasquisis), aunque finalmente recuperan la función. Finalmente, hay regiones del hemisferio no dominante que pueden llegar a hacerse más activas durante el curso de la recuperación. La afasia que tiene un inicio gradual y lentamente progresivo se produce en los síndromes de demencia degenerativa de afasia progresiva y demencia semántica (cap. 402).

TRATAMIENTO

Tto

La logoterapia puede ser útil para los pacientes en los primeros meses después de una lesión cerebral que produzca afasia.

TRASTORNOS CORTICALES DE LA FUNCIÓN VISUAL Y NEGLIGENCIA HEMIESPACIAL

DEFINICIONES

Los trastornos corticales de la visión y de la cognición espacial se deben a lesiones en los lóbulos occipitales y temporales inferiores u occipitales y parietales posteriores. Los trastornos principales del funcionamiento visual cortical son alexia (alteración en la lectura), agnosia para los objetos (alteración en el reconocimiento de las formas visuales) y prosopagnosia (alteración en el reconocimiento de caras). Los trastornos principales del reconocimiento espacial son simultagnosia (integración alterada de escenas visuales complejas), apraxia del vestido y negligencia visual hemiespacial (falta de conciencia del hemiespacio personal o extrapersonal). Un diagnóstico de un trastorno visual requiere la integridad de la función visual primaria desde la córnea hasta los núcleos geniculados laterales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

La función visual superior se localiza en una red centrada en el lóbulo occipital e incluye los lóbulos temporal inferior y parietal posterior[7] (v. fig. 401-1). Desde el área 17, el procesamiento de la información visual pasa a las áreas 18 y 19 de asociación visual. Desde allí procede en direcciones diversas. Los trastornos de la función visual superior pueden relacionarse con una vía ventral o dorsal. La vía ventral desde los centros visuales al lóbulo temporal medial relaciona la información visual con el significado («¿qué es ese objeto?»). La vía de procesamiento visual posterior tiene varias zonas diana. Una relaciona los centros visuales con los lóbulos parietales y está relacionada con la localización de los objetos en el espacio y la determinación de relaciones espaciales entre los objetos con el fin de captar una escena visual completa («¿dónde está el objeto?»). Otra porción integral de la transmisión del procesamiento visual posterior es el control cortical de los músculos extraoculares en las regiones parietales y prefrontales, por medio del cual los ojos se dirigen hacia diversos elementos de una escena visual de modo que los elementos individuales se sinteticen en un conjunto coherente. Y una tercera parte de la vía visual posterior conduce a las áreas premotoras, que, junto con el control de los movimientos oculares, facilitan las acciones motoras de las extremidades guiadas visualmente.

La alexia aparece como consecuencia de lesiones en la vía anterior del hemisferio dominante. La agnosia para objetos también puede ocurrir con lesiones de la vía anterior, generalmente bilaterales. La alexia y la agnosia para objetos aparecen en enfermedades neurodegenerativas que afectan a la corteza parietooccipital (fig. 401-2). La simultagnosia, la apraxia del vestido y la negligencia hemiespacial son síndromes causados por lesiones de la vía posterior. La apraxia de las extremidades y la afectación de actividades visomotoras pueden ser consecuencia de una alteración de las vías premotoras que interaccionan con el sistema visual posterior. La simultagnosia generalmente requiere una lesión parietal posterior bilateral. La apraxia del vestido y la negligencia hemiespacial surgen de lesiones unilaterales, con mayor frecuencia en el hemisferio no dominante. La ceguera cortical es una consecuencia de una patología parietooccipital bilateral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La alexia puede producirse como un déficit aislado o en el contexto de otra evidencia de afasia. Los pacientes pueden ser capaces de reconocer letras individuales, pero son incapaces de reconocer una fila de letras como una palabra. En la alexia pura, la comprensión auditiva de palabras y frases está preservada. Los pacientes con agnosia para los objetos pueden ser incapaces de identificar los objetos de forma visual, pero son capaces de reconocer un objeto basado en su sonido característico y cómo se siente al tacto. En la simultagnosia, los pacientes pueden ser capaces de identificar objetos pequeños fácilmente si aparecen situados dentro del área estrecha de la visión en el centro de su campo visual. Al mismo tiempo, este tipo de pacientes fracasarán a la hora de aprehender una escena visual mayor. Pueden parecer funcionalmente ciegos. Este cuadro clínico es conocido como síndrome de Balint.

Los pacientes con trastornos corticales normalmente tienen dificultades en las tareas visoconstructivas, como copiar figuras o dibujar objetos simples como una flor, una casa o un reloj. La apraxia del vestido representa un déficit de significado práctico en el que los pacientes son incapaces de comprender la orientación de elementos como una camisa o una blusa y cómo manipularlos.

La forma más grave de un trastorno cortical del procesamiento visoespacial es la ceguera cortical. En este trastorno, en el que puede creerse razonablemente que las vías visuales anteriores están intactas, los pacientes parecen funcionalmente ciegos. En ocasiones también exhiben una anosognosia para la ceguera y afirman que pueden ver. Este último trastorno es conocido como síndrome de Anton.

Se produce una negligencia hemiespacial en el contexto de ictus agudos que afectan a la región perisilviana no dominante. Incluso sin que exista hemianopsia medida mediante estímulos visuales aislados, la presentación al paciente de estímulos dobles simultáneos revela una falta de conciencia del campo no dominante. La negligencia hemiespacial puede demostrarse a la cabecera del paciente con tareas como la de dibujar un reloj. Un paciente con negligencia hemiespacial fracasará a la hora de colocar los números en el lado no dominante (esto es, en el lado izquierdo en una persona diestra). Los pacientes con una negligencia hemiespacial a veces pueden negar que su extremidad parética les pertenece.

DIAGNÓSTICO

Puede obtenerse información acerca del funcionamiento visual a través de la anamnesis. El paciente o el que informa sobre él pueden referir que no puede leer, decir la hora de un reloj o encontrar objetos cuando se le pide que coja algo de encima de la mesa o saque algo de un armario. Con frecuencia hay antecedentes de accidentes de tráfico en los que el paciente no vio al otro vehículo, la curva o el lado del garaje. Los pacientes pueden referir dificultades para reconocer la cara de las personas, incluso aunque sean capaces de reconocerlas por sus voces o por otras pistas.

Las exploraciones a la cabecera del paciente que sirven de cribado de déficits visoespaciales incluyen copiar un diseño geométrico sencillo o dibujar un objeto. Los pentágonos que se intersectan y un cubo son objetos que se utilizan en la clínica. El dibujo de un reloj es un ejercicio breve pero informativo. También puede realizarse a la cabecera del paciente la lectura de palabras u órdenes y la denominación de objetos. El reconocimiento de caras resulta más difícil de valorar a la cabecera del paciente. La exploración formal de la función visoespacial en el laboratorio de neuropsicología implica el empleo de instrumentos diseñados especialmente para caracterizar el procesamiento visual.

La etiología de las lesiones que producen déficit en la visión cortical y en el reconocimiento espacial varía entre patología vascular cerebral focal, neoplasias, procesos infecciosos y traumatismo craneoencefálico y trastornos neurodegenerativos. Cuando un ictus provoca un trastorno del procesamiento visoespacial o una negligencia hemiespacial, el curso temporal habitualmente es de un inicio abrupto. Las lesiones cerebrales ocupantes de espacio, como neoplasias o abscesos cerebrales que provocan trastornos visuales corticales, lo hacen de una forma subaguda. Una alteración de la función visoespacial también puede aparecer de forma insidiosa cuando la produce el trastorno degenerativo de atrofia cortical posterior. Los pacientes con síndrome de atrofia cortical posterior, que generalmente se debe a enfermedad de Alzheimer, muestran una atrofia marcada del lóbulo occipital (v. fig. 401-2).

DISFUNCIÓN COGNITIVA EJECUTIVA Y CONTROL DEL COMPORTAMIENTO PERSONAL

DEFINICIONES

Entre las capacidades de integración que en general son conocidas como función cognitiva ejecutiva se incluye la agilidad mental, el razonamiento abstracto y la resolución de problemas. La función cognitiva ejecutiva representa los procesos que soportan flexibilidad mental, adaptabilidad, enfoque y tenacidad. El control de las acciones personales y la regulación de las relaciones interpersonales también están estrechamente relacionados con una disfunción cognitiva ejecutiva. El término *comportamiento* denota cómo se comporta una persona, particularmente con otras personas.

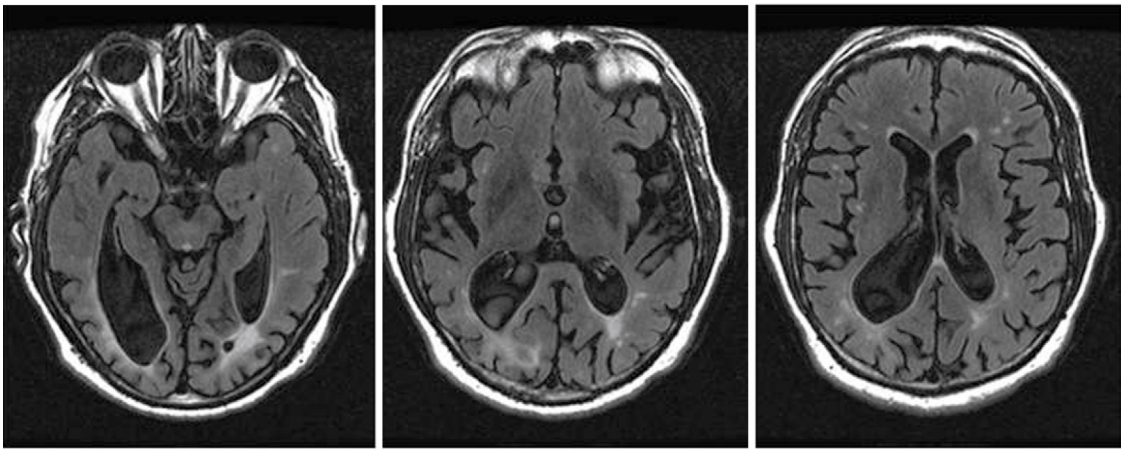

FIGURA 401-2. Resonancia magnética (RM) de un paciente con síndrome de atrofia cortical posterior causado por la enfermedad de Alzheimer. La RM muestra una atrofia marcada de las áreas visuales primarias y las áreas de asociación parietooccipitales. El hemisferio derecho está más afectado que el izquierdo.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

La base anatómica de la función cognitiva ejecutiva y del comportamiento es una red de regiones cerebrales dirigidas por la neocorteza prefrontal y el lóbulo temporal anterior[8,9] (v. fig. 401-1). Estas regiones reciben aferencias desde múltiples regiones corticales y subcorticales. El núcleo caudado es una zona de la vía eferente principal para el lóbulo frontal. El tálamo medial es una fuente aferente principal para los lóbulos frontales. Los lóbulos temporales anteriores también forman parte del mismo circuito integrador que las regiones prefrontales. Las lesiones de las regiones prefrontales laterales se asocian con un enlentecimiento del procesamiento cognitivo, dificultades con el cambio de esquema (pasar de una idea o tarea a otra), dificultad en el inicio de tareas y pérdida de la flexibilidad mental. Los lóbulos frontales y temporales anteriores están implicados en la modulación de la conducta personal y de las relaciones interpersonales. Los pacientes con lesiones del lóbulo prefrontal medial con frecuencia están apáticos y carecen de iniciativa. Los pacientes con lesiones de la parte orbitaria frontal o del lóbulo temporal anterior derecho pueden mostrar desinhibición, impulsividad y una pérdida acusada de la capacidad para interpretar o predecir los sentimientos de otros.

La lesión traumática encefálica (cap. 399) es una causa frecuente de daño del lóbulo frontal y temporal anterior. Las regiones orbitaria y polar frontal y la región temporal anterior son particularmente vulnerables a las contusiones debido a su proximidad con el cráneo (fig. 401-3). Los pacientes con lesiones traumáticas encefálicas también pueden sufrir daño difuso de sustancia blanca como resultado de lesiones por cercenamiento. La desconexión de los lóbulos frontal y temporal de otras partes del cerebro puede provocar disfunción cognitiva ejecutiva y una alteración en el control de la conducta personal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El funcionamiento cognitivo ejecutivo y el control y la regulación del comportamiento generalmente se afectan de forma concurrente. Los pacientes con disfunción ejecutiva son deficientes en el comportamiento orientado hacia un objetivo; pierden la capacidad de predecir las consecuencias de sus acciones o de sus palabras. Los pacientes con disfunción ejecutiva también exhiben una agilidad mental pobre y una inflexibilidad en su pensamiento y en el control de sus acciones. Se distraen fácilmente y muestran una tendencia a la perseveración, en la que la respuesta a una pregunta previa es repetida como respuesta a preguntas posteriores. Están desinhibidos; como consecuencia, cuando se les pide que recuerden un acontecimiento específico, pueden responder locuazmente con algo inventado, un fenómeno conocido como confabulación.

Los pacientes con patología prefrontal lateral exhiben una pobre ejecución en pruebas de razonamiento abstracto y en agilidad mental. En una exploración como las similitudes verbales tienden a ser muy concretos y se centran de forma muy parcelar. Se distraen fácilmente y son lentos en la realización de las tareas que requieren una atención mantenida. Debido a su rigidez mental y la dificultad en variar de esquema, realizan de forma insatisfactoria las pruebas que requieren habilidad para variar sus estrategias de respuesta, como las pruebas de fluidez verbal.

Los pacientes con lesiones frontales mediales tienen a menudo una apatía profunda y carecen de iniciativa y de motivación. Pueden ser lacónicos y completamente incapaces de expresar emoción, ya sea de rabia, tristeza o regocijo. Tienden a ser indiferentes con su entorno, estado que se denomina abulia. La mayoría de los pacientes con patología significativa prefrontal o temporal anterior carecen de introspección sobre el alcance de su comportamiento inapropiado.

Por el contrario, otros pacientes con alteración del comportamiento exhiben diferentes manifestaciones de falta de regulación de las acciones personales y de la conducta interpersonal. Entre estas alteraciones se incluye dificultad para el control de los impulsos, escasa amabilidad social (que se manifiesta como un comportamiento rudo o comentarios cáusticos), desatención hacia los sentimientos de los otros (falta de empatía) y fracaso general para comprender lo que constituye un comportamiento aceptable en un contexto social concreto. Si la enfermedad subyacente es progresiva, pueden aparecer alteraciones burdas en las reglas de educación en la mesa y pérdida de interés para mantener la higiene personal. Puede existir una conducta sexual inapropiada. Los pacientes con patología prominente de los lóbulos frontales también pueden exhibir hiperoralidad (compulsión de introducirse en la boca sustancias no alimenticias). La hiperoralidad puede ser una amenaza para la vida, dependiendo de la sustancia ingerida.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica es esencial para documentar los cambios característicos de personalidad, conducta y relaciones interpersonales. La historia siempre debe obtenerse de un informador que conozca bien al paciente, pues este puede afirmar que no existe problema alguno.

La exploración del examen mental es una parte integral del diagnóstico de un trastorno cognitivo ejecutivo. La simple interacción con el paciente puede ser bastante reveladora. El paciente puede exhibir abulia, desinhibición, comportamiento inapropiado socialmente o distracción fácil. Entre las pruebas de función cognitiva ejecutiva que son adecuadas para pasar a la cabecera del paciente se incluyen similitudes y diferencias verbales, el test de los dígitos a la inversa, recitar los meses del año al revés o deletrear una palabra al revés. La fluidez verbal, que es una prueba muy útil de flexibilidad mental y el cambio de esquema, se explora pidiendo a los pacientes que emitan el mayor número de palabras que puedan en 60 s que comiencen por una letra concreta del alfabeto. Con frecuencia un paciente con una lesión frontal emitirá rápidamente dos o tres palabras y luego se detendrá.

La exploración de una disfunción cognitiva ejecutiva a la cabecera del paciente solo aporta una visión superficial de la competencia cognitiva. Una valoración en el laboratorio de neuropsicología aporta una estimación más exhaustiva del grado de disfunción ejecutiva.

Las lesiones ocupantes de espacio en los lóbulos frontales (p. ej., neoplasias o abscesos cerebrales) pueden provocar síndromes cognitivos y conductuales de disfunción del lóbulo frontal. Con estas enfermedades, la disfunción cognitiva ejecutiva y la alteración en el control de comportamiento personal se desarrollan en un período de semanas.

En pacientes con traumatismo encefálico agudo (cap. 399), las pruebas de imagen cerebral en el momento de la evaluación médica y quirúrgica inicial revelarán si el encéfalo ha sufrido lesiones traumáticas agudas. Crónicamente, la lesión encefálica aguda puede llevar a encefalomalacia de los lóbulos frontales (v. fig. 401-3).

Enfermedades neurodegenerativas como la degeneración lobar frontotemporal (cap. 402) se asocian a disfunción y pérdida cerebral en los lóbulos prefrontal (v. fig. 402-7) y temporal anterior (v. fig. 402-8). Estos trastornos pueden provocar el espectro completo de disfunción cognitiva ejecutiva y una alteración en el control del comportamiento personal durante un período de 1 año o más.

Algunas enfermedades que no dañan directamente la neocorteza frontal o temporal anterior pueden provocar disfunción cognitiva ejecutiva debido a la interconexión de los lóbulos frontal y temporal anterior con otras regiones corticales y subcorticales. La esclerosis múltiple (cap. 411), un trastorno en las vías de la sustancia blanca, puede provocar anomalías cognitivas y del comportamiento de tipo frontal. De forma similar, la enfermedad de Huntington (cap. 410) y la parálisis supranuclear progresiva,

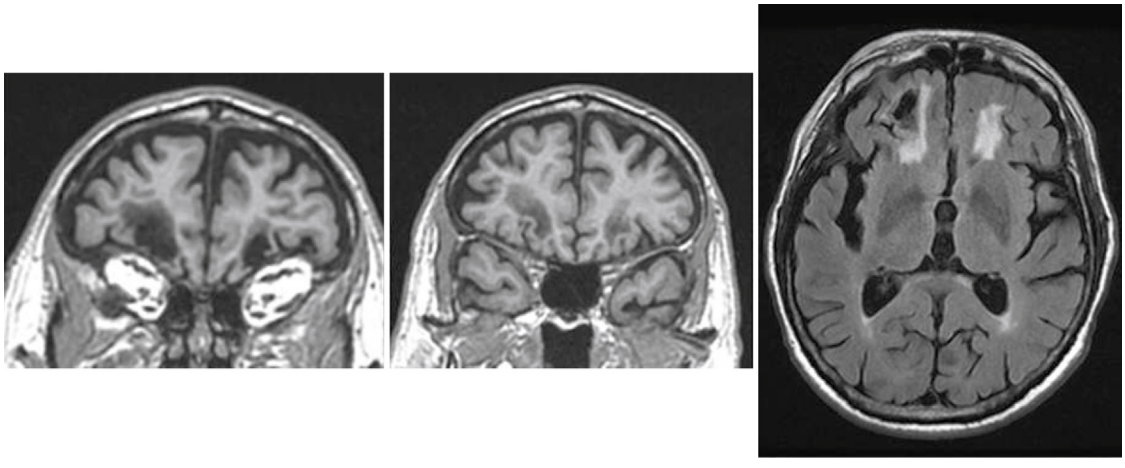

FIGURA 401-3. Resonancia magnética frontal *(izquierda y centro)* y axial de un traumatismo encefálico frontal. Este paciente, que sufrió una lesión craneal cerrada hace varios años, tiene ahora encefalomalacia en la corteza frontal orbitaria bilateralmente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

que afectan al núcleo caudado, también pueden simular un síndrome frontal cognitivo y conductual, con disfunción cognitiva ejecutiva y alteraciones en el comportamiento.

TRATAMIENTO

Tto

Las terapias cognitivo-conductuales ofrecen un beneficio modesto, aunque definido para pacientes con afasia y para pacientes con déficit de atención y déficits leves de memoria provocados por un daño cerebral.

ORIENTACIONES FUTURAS

La valoración de la función cognitiva se está complementando con las nuevas técnicas de imagen. La resonancia magnética funcional puede proporcionar una visión sin precedentes de los modelos de conectividad cortical, que están influenciados por el envejecimiento y la enfermedad.[10]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

402

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS

DAVID S. KNOPMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEMENCIA

DEFINICIÓN

La demencia es un trastorno de la cognición que interfiere en el funcionamiento de la vida diaria y produce una pérdida de la independencia (tabla 402-1). La mayoría de las demencias tienen un inicio gradual, son de curso progresivo y se producen en personas con un nivel cognitivo previo normal. Sin embargo, ninguno de estos factores constituyen aspectos necesarios de la definición de demencia. Algunas demencias, como las producidas por una enfermedad neurológica aguda, secundarias a un ictus, encefalitis o traumatismo craneoencefálico, pueden comenzar de forma abrupta y luego permanecer estáticas durante largos períodos de tiempo. De forma inversa, un pequeño subgrupo de demencias, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (cap. 415), presentan un inicio rápido y un curso que evoluciona en menos de 1 año. También puede producirse una demencia en pacientes con alteraciones del desarrollo y con déficits cognitivos de larga evolución.

TABLA 402-1 DEFINICIÓN DE DEMENCIA

Demencia es la alteración cognitiva que interfiere en la capacidad para el funcionamiento en el trabajo o en las actividades habituales; y Representa un deterioro con respecto al nivel anterior de funcionamiento y ejecución; y La alteración cognitiva y del funcionamiento no se explican por delirio o un trastorno psiquiátrico mayor
La alteración cognitiva de la demencia se detecta y diagnostica mediante una combinación de: (a) Antecedentes del paciente y datos de un informador que lo conozca; y (b) Valoración cognitiva objetiva, exploración del estado mental «en la cabecera» o pruebas neuropsicológicas
La alteración cognitiva o conductual de la demencia implica **al menos dos** de los siguientes campos: Alteración de la capacidad para adquirir y recordar nueva información Alteración del razonamiento y la realización de tareas complejas; deterioro del juicio Alteración de la capacidad visoespacial Alteración de las funciones del lenguaje (habla, lectura, escritura) Cambios de personalidad, conducta o comportamiento

Adaptado de McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-269.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia y la incidencia de demencia se incrementan con la edad avanzada. La demencia resulta poco habitual antes de los 50 años.[1] En individuos mayores de 65 años la prevalencia de todos los tipos de demencia es de alrededor del 7%. En el rango de edad comprendido entre los 65 y los 69 años la prevalencia de demencia es de solo un 1-2%, aunque se incrementa hasta el 20-25% en el rango de edad comprendido entre los 85 y los 89 años y continúa aumentando de forma constante después. La incidencia de casos nuevos de demencia es de alrededor del 1 por 100 por año a los 70 años y se eleva hasta alrededor de 2-3 casos nuevos por 100 por año a los 80 años. Las tasas de incidencia continúan aumentando hasta la novena y la décima década de la vida. Con el espectacular aumento de la longevidad en Norteamérica, la carga que representa la demencia para la sociedad se ha incrementado sustancialmente.

En números absolutos, las mujeres padecen bastante más demencia que los hombres, puesto que viven más tiempo. Sin embargo, tanto los hombres como las mujeres presentan el mismo riesgo de demencia ajustado a la edad. No existen diferencias raciales o étnicas para el riesgo de demencia.

BIOPATOLOGÍA

La demencia es la culminación de una disfunción de los hemisferios cerebrales, especialmente de la corteza asociativa, las formaciones del hipocampo y de las estructuras nucleares subcorticales que los apoyan (p. ej., núcleo caudado, tálamo) y sus interconexiones en la sustancia blanca (v. fig. 401-1). Las enfermedades concretas que producen demencia lo hacen al afectar a zonas específicas de la corteza cerebral, los núcleos subcorticales o las vías subyacentes en la sustancia blanca que unen las distintas regiones corticales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cualquiera de los principales dominios de la cognición (memoria declarativa episódica, funcionamiento cognitivo ejecutivo, función visoespacial o lenguaje) puede estar afectado en la demencia (cap. 401). Puesto que la enfermedad de Alzheimer es la demencia más común, de forma característica está presente primero y de forma más intensa la amnesia anterógrada en la mayoría de los pacientes con demencia. En otras patologías demenciantes pueden ser dominantes los déficits en otros dominios cognitivos. Un aspecto dominante y prácticamente invariable de la demencia consiste en la falta de introspección (anosognosia) sobre la extensión en uno mismo de las pérdidas cognitivas y funcionales.

También son frecuentes en la demencia los síntomas neuropsiquiátricos. La apatía y la falta de iniciativa casi siempre están presentes. Son comunes la depresión y la ansiedad, como también la irritabilidad, la paranoia, el pensamiento delirante y las alucinaciones. El funcionamiento diario de los pacientes con demencia está comprometido. En la demencia inicial es probable que exista dificultad en las finanzas, en el manejo de medicación, en viajar de forma independiente, en la preparación de las comidas y en el mantenimiento de las citas. En la enfermedad más avanzada se hacen evidentes las dificultades para las actividades básicas de la vida diaria, como bañarse, vestirse, asearse y alimentarse. Las demencias secundarias a patología vascular cerebral o enfermedad por cuerpos de Lewy se asocian a menudo a alteraciones específicas en la motilidad, la coordinación, la marcha o el equilibrio. La enfermedad de Alzheimer, la forma más frecuente de demencia, no presenta alteraciones motoras asociadas.

DIAGNÓSTICO

Exploración clínica

La demencia es un diagnóstico estrictamente clínico basado en la evidencia de disfunción cognitiva tanto a partir de la anamnesis como de la exploración del estado mental.[2] Los elementos clave de la anamnesis fluyen a partir de la definición de demencia: ¿qué evidencia hay de alteraciones en uno o más dominios de la cognición?, ¿qué evidencia existe sobre una repercusión en el funcionamiento diario? Se requiere la exploración del estado mental para establecer que la capacidad de alerta está preservada (es decir, el paciente no sufre un delirio; cap. 28) y para determinar qué áreas específicas de la cognición exhiben alteraciones objetivables de forma directa. Para diagnosticar el síndrome de una demencia no existe ninguna prueba de laboratorio que supere a la historia clínica y la exploración del estado mental. Sin embargo, las pruebas de laboratorio son fundamentales para determinar la causa de una demencia.

La exploración del estado mental está basada en los principios de la neurología cognitiva (cap. 401). Es precisa la exploración del estado mental a la cabecera del paciente con una prueba como el miniexamen mental para distinguir una demencia moderada o grave de los estados cognitivos normales (v. tabla 27-5). Sin embargo, en la demencia leve las exploraciones del estado mental a la cabecera del paciente carecen de sensibilidad (esto es, fracasan para diagnosticar algunos casos de demencia leve). Para pacientes con sospecha de demencia leve,[3] las pruebas neuropsicométricas constituyen un complemento útil además de la exploración a la cabecera del paciente. También resulta importante la exploración neurológica para la evaluación de signos de causas específicas de demencia, como signos de patología vascular cerebral (p. ej., hemiparesia [cap. 406]) y signos de patología extrapiramidal (p. ej., rigidez, bradicinesia o temblor de reposo; cap. 409).

booksmedicos.org

que afectan al núcleo caudado, también pueden simular un síndrome frontal cognitivo y conductual, con disfunción cognitiva ejecutiva y alteraciones en el comportamiento.

TRATAMIENTO

Tto

Las terapias cognitivo-conductuales ofrecen un beneficio modesto, aunque definido para pacientes con afasia y para pacientes con déficit de atención y déficits leves de memoria provocados por un daño cerebral.

ORIENTACIONES FUTURAS

La valoración de la función cognitiva se está complementando con las nuevas técnicas de imagen. La resonancia magnética funcional puede proporcionar una visión sin precedentes de los modelos de conectividad cortical, que están influenciados por el envejecimiento y la enfermedad.[10]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

402

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS

DAVID S. KNOPMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEMENCIA

DEFINICIÓN

La demencia es un trastorno de la cognición que interfiere en el funcionamiento de la vida diaria y produce una pérdida de la independencia (tabla 402-1). La mayoría de las demencias tienen un inicio gradual, son de curso progresivo y se producen en personas con un nivel cognitivo previo normal. Sin embargo, ninguno de estos factores constituyen aspectos necesarios de la definición de demencia. Algunas demencias, como las producidas por una enfermedad neurológica aguda, secundarias a un ictus, encefalitis o traumatismo craneoencefálico, pueden comenzar de forma abrupta y luego permanecer estáticas durante largos períodos de tiempo. De forma inversa, un pequeño subgrupo de demencias, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (cap. 415), presentan un inicio rápido y un curso que evoluciona en menos de 1 año. También puede producirse una demencia en pacientes con alteraciones del desarrollo y con déficits cognitivos de larga evolución.

TABLA 402-1 DEFINICIÓN DE DEMENCIA

Demencia es la alteración cognitiva que interfiere en la capacidad para el funcionamiento en el trabajo o en las actividades habituales; y Representa un deterioro con respecto al nivel anterior de funcionamiento y ejecución; y La alteración cognitiva y del funcionamiento no se explican por delirio o un trastorno psiquiátrico mayor
La alteración cognitiva de la demencia se detecta y diagnostica mediante una combinación de: (a) Antecedentes del paciente y datos de un informador que lo conozca; y (b) Valoración cognitiva objetiva, exploración del estado mental «en la cabecera» o pruebas neuropsicológicas
La alteración cognitiva o conductual de la demencia implica **al menos dos** de los siguientes campos: Alteración de la capacidad para adquirir y recordar nueva información Alteración del razonamiento y la realización de tareas complejas; deterioro del juicio Alteración de la capacidad visoespacial Alteración de las funciones del lenguaje (habla, lectura, escritura) Cambios de personalidad, conducta o comportamiento

Adaptado de McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-269.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia y la incidencia de demencia se incrementan con la edad avanzada. La demencia resulta poco habitual antes de los 50 años.[1] En individuos mayores de 65 años la prevalencia de todos los tipos de demencia es de alrededor del 7%. En el rango de edad comprendido entre los 65 y los 69 años la prevalencia de demencia es de solo un 1-2%, aunque se incrementa hasta el 20-25% en el rango de edad comprendido entre los 85 y los 89 años y continúa aumentando de forma constante después. La incidencia de casos nuevos de demencia es de alrededor del 1 por 100 por año a los 70 años y se eleva hasta alrededor de 2-3 casos nuevos por 100 por año a los 80 años. Las tasas de incidencia continúan aumentando hasta la novena y la décima década de la vida. Con el espectacular aumento de la longevidad en Norteamérica, la carga que representa la demencia para la sociedad se ha incrementado sustancialmente.

En números absolutos, las mujeres padecen bastante más demencia que los hombres, puesto que viven más tiempo. Sin embargo, tanto los hombres como las mujeres presentan el mismo riesgo de demencia ajustado a la edad. No existen diferencias raciales o étnicas para el riesgo de demencia.

BIOPATOLOGÍA

La demencia es la culminación de una disfunción de los hemisferios cerebrales, especialmente de la corteza asociativa, las formaciones del hipocampo y de las estructuras nucleares subcorticales que los apoyan (p. ej., núcleo caudado, tálamo) y sus interconexiones en la sustancia blanca (v. fig. 401-1). Las enfermedades concretas que producen demencia lo hacen al afectar a zonas específicas de la corteza cerebral, los núcleos subcorticales o las vías subyacentes en la sustancia blanca que unen las distintas regiones corticales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cualquiera de los principales dominios de la cognición (memoria declarativa episódica, funcionamiento cognitivo ejecutivo, función visoespacial o lenguaje) puede estar afectado en la demencia (cap. 401). Puesto que la enfermedad de Alzheimer es la demencia más común, de forma característica está presente primero y de forma más intensa la amnesia anterógrada en la mayoría de los pacientes con demencia. En otras patologías demenciantes pueden ser dominantes los déficits en otros dominios cognitivos. Un aspecto dominante y prácticamente invariable de la demencia consiste en la falta de introspección (anosognosia) sobre la extensión en uno mismo de las pérdidas cognitivas y funcionales.

También son frecuentes en la demencia los síntomas neuropsiquiátricos. La apatía y la falta de iniciativa casi siempre están presentes. Son comunes la depresión y la ansiedad, como también la irritabilidad, la paranoia, el pensamiento delirante y las alucinaciones. El funcionamiento diario de los pacientes con demencia está comprometido. En la demencia inicial es probable que exista dificultad en las finanzas, en el manejo de medicación, en viajar de forma independiente, en la preparación de las comidas y en el mantenimiento de las citas. En la enfermedad más avanzada se hacen evidentes las dificultades para las actividades básicas de la vida diaria, como bañarse, vestirse, asearse y alimentarse. Las demencias secundarias a patología vascular cerebral o enfermedad por cuerpos de Lewy se asocian a menudo a alteraciones específicas en la motilidad, la coordinación, la marcha o el equilibrio. La enfermedad de Alzheimer, la forma más frecuente de demencia, no presenta alteraciones motoras asociadas.

DIAGNÓSTICO

Exploración clínica

La demencia es un diagnóstico estrictamente clínico basado en la evidencia de disfunción cognitiva tanto a partir de la anamnesis como de la exploración del estado mental.[2] Los elementos clave de la anamnesis fluyen a partir de la definición de demencia: ¿qué evidencia hay de alteraciones en uno o más dominios de la cognición?, ¿qué evidencia existe sobre una repercusión en el funcionamiento diario? Se requiere la exploración del estado mental para establecer que la capacidad de alerta está preservada (es decir, el paciente no sufre un delirio; cap. 28) y para determinar qué áreas específicas de la cognición exhiben alteraciones objetivables de forma directa. Para diagnosticar el síndrome de una demencia no existe ninguna prueba de laboratorio que supere a la historia clínica y la exploración del estado mental. Sin embargo, las pruebas de laboratorio son fundamentales para determinar la causa de una demencia.

La exploración del estado mental está basada en los principios de la neurología cognitiva (cap. 401). Es precisa la exploración del estado mental a la cabecera del paciente con una prueba como el miniexamen mental para distinguir una demencia moderada o grave de los estados cognitivos normales (v. tabla 27-5). Sin embargo, en la demencia leve las exploraciones del estado mental a la cabecera del paciente carecen de sensibilidad (esto es, fracasan para diagnosticar algunos casos de demencia leve). Para pacientes con sospecha de demencia leve,[3] las pruebas neuropsicométricas constituyen un complemento útil además de la exploración a la cabecera del paciente. También resulta importante la exploración neurológica para la evaluación de signos de causas específicas de demencia, como signos de patología vascular cerebral (p. ej., hemiparesia [cap. 406]) y signos de patología extrapiramidal (p. ej., rigidez, bradicinesia o temblor de reposo; cap. 409).

booksmedicos.org

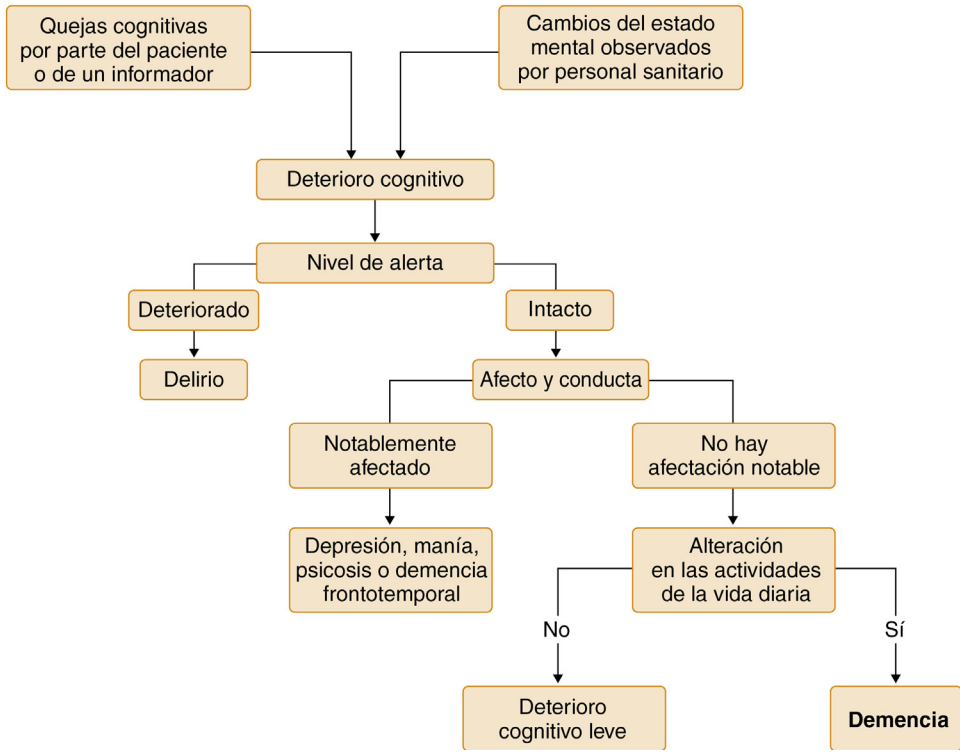

FIGURA 402-1. **Diagrama de flujo para establecer el diagnóstico de demencia.**

Diagnóstico diferencial

La demencia debe distinguirse de otros trastornos cognitivos (fig. 402-1). El delirio (cap. 28) también afecta directamente a la cognición; los factores clave para distinguirlo de la demencia consisten en una alteración del nivel de alerta y de atención. Casi siempre el delirio tiene un inicio brusco, mientras que la mayoría de los casos de demencia son de inicio gradual.

Las enfermedades psiquiátricas principales (cap. 397), como depresión mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia, también pueden alterar la cognición. Sin embargo, en la demencia la alteración cognitiva suele ser equivalente o más notable que los cambios en el estado de ánimo o del comportamiento.

Las principales enfermedades que provocan demencia son tres patologías neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad por cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal) y la patología vascular cerebral (fig. 402-2). Las enfermedades neurodegenerativas que causan demencia suelen ser de inicio lento e insidioso e inexorablemente progresivas. La demencia secundaria a patología vascular cerebral puede ser de comienzo brusco o gradual.

Otras numerosas causas secundarias mucho menos frecuentes representan menos del 2% de todas las demencias. Las intoxicaciones por fármacos (caps. 34 y 416), los trastornos metabólicos (cap. 205), las infecciones del sistema nervioso central (caps. 412 a 414) y las lesiones estructurales cerebrales (cap. 401) son de inicio típicamente subagudo; si se diagnostican y se tratan precozmente, los déficits cognitivos mejoran o se resuelven por completo. Diversas medicaciones, como sedantes, analgésicos, corticoides, digoxina y otras, provocan confusión mental, particularmente, aunque no siempre, a niveles tóxicos (cap. 110). Entre los trastornos metabólicos que también pueden provocar un cuadro confusional subagudo y un trastorno cognitivo se incluyen hipotiroidismo o hipertiroidismo (cap. 226), deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 416), hepatopatía crónica (cap. 153), insuficiencia renal crónica (cap. 130) e hipocalcemia o hipercalcemia (cap. 245). Las infecciones cerebrales virales crónicas, especialmente la infección por VIH, causan demencia frecuentemente (cap. 394). Entre las meningitis crónicas en el diagnóstico diferencial de la demencia se incluyen meningitis criptocócica (cap. 336), meningitis tuberculosa (cap. 324) y sífilis terciaria (cap. 319). Por último, las lesiones estructurales cerebrales, incluidos los tumores primarios y metastásicos (cap. 189), los hematomas subdurales crónicos (cap. 399) y la hidrocefalia a presión normal (cap. 189), pueden producir un síndrome que se asemeja a una demencia que consiste en un descenso de la cognición de forma subaguda o lentamente progresiva con escasez o ausencia de otros síntomas o signos neurológicos.

PRONÓSTICO

Excepto por las causas secundarias de demencia y por las raras enfermedades provocadas por episodios aislados de daño cerebral (p. ej., traumatismo craneal grave, encefalopatía anóxica), la demencia es un trastorno que invariablemente conduce a un empeoramiento de las funciones cognitivas. Casi todos los pacientes con demencia progresan desde estadios leves hasta una demencia grave durante el curso de varios años, si no mueren prematuramente. La tasa de descenso en la cognición resulta bastante variable entre individuos y, por supuesto, también varía con la enfermedad específica. En general, puede afirmarse que una demencia disminuye la expectativa de vida a la mitad en comparación con la de personas no demenciadas.

Cuidados terminales

La fase terminal y los aspectos en el cuidado al final de la vida (cap. 3) asociados a las demencias habituales son en general bastantes similares. La demencia por sí sola no provoca la muerte, aunque está estrechamente ligada a una disminución de la supervivencia. Los pacientes con demencia suelen morir de las mismas patologías que afectan a personas debilitadas, como sepsis, neumonía, embolia pulmonar o enfermedad cardíaca.

La mayoría de los pacientes con demencia sufren la fase terminal de la enfermedad en hospitales o en centros de cuidados asistidos. Dada la naturaleza progresiva de la mayor parte de enfermedades demenciantes y su probabilidad de producir una alteración cognitiva y funcional grave y completamente discapacitante, se acepta ampliamente que los pacientes con demencia en fases terminales deberían recibir unas medidas de asistencia conservadora. En general, no han de considerarse las sondas de nutrición ni el soporte ventilatorio.

DETERIORO COGNITIVO LEVE

DEFINICIÓN

El deterioro cognitivo leve representa la transición entre el estado cognitivo normal y la demencia.[4] Los pacientes con deterioro cognitivo leve poseen anomalías en un aspecto concreto de la cognición; es claramente distinto de la ejecución normal, pero no interfiere en el funcionamiento diario en un grado apreciable. Puede estar afectada más de una capacidad cognitiva. La forma amnésica del deterioro cognitivo leve, en la que está alterada la memoria declarativa episódica, es la más frecuente. También pueden verse alteraciones de la atención, la concentración y la agilidad mental (tabla 402-2). El término *deterioro cognitivo sin demencia* incluye a pacientes cuyo deterioro cognitivo leve puede progresar hacia una demencia, aunque también abarca a cualquiera que ni es cognitivamente normal ni está demenciado, individuos con un deterioro cognitivo estable a lo largo de la vida.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia y la incidencia del deterioro cognitivo leve son aproximadamente iguales que las de la demencia. Ambas se incrementan a edades más avanzadas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

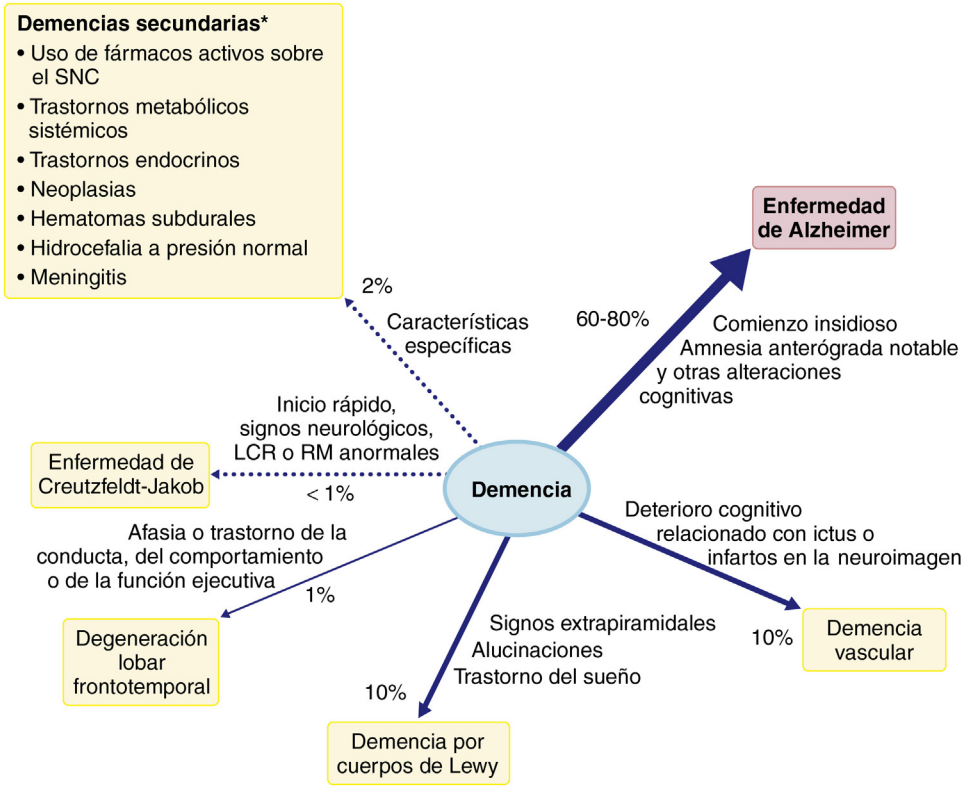

FIGURA 402-2. Diagrama de flujo para el diagnóstico diferencial de la demencia. Los porcentajes de los distintos diagnósticos son aproximados. *La lista de las causas secundarias de demencia no es exhaustiva. LCR = líquido cefalorraquídeo; RM = resonancia magnética; SNC = sistema nervioso central.

TABLA 402-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNÉSICO

La presencia de una nueva queja sobre la memoria, preferiblemente corroborada por un informador
Evidencia objetiva de un trastorno en la memoria declarativa episódica (ajustada a la edad)
Funciones cognitivas generales normales
No hay interferencia sustancial en el trabajo, las actividades sociales habituales u otras actividades de la vida diaria
No hay demencia

Adaptado de Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-279.

BIOPATOLOGÍA

El deterioro cognitivo leve es un estado de riesgo para el desarrollo posterior de una demencia. La enfermedad de Alzheimer, seguida de la patología vascular cerebral y de la enfermedad por cuerpos de Lewy, son las causas subyacentes más comunes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con deterioro cognitivo leve pueden tener más introspección sobre sus dificultades cognitivas emergentes que la que tienen los pacientes con demencia. De ahí que algunos pacientes con deterioro cognitivo leve puedan solicitar una valoración médica debido a preocupaciones por su memoria o sus pensamientos. Ellos o sus familiares pueden referir con una intensidad más leve bastantes síntomas de una demencia. Los pacientes con deterioro cognitivo leve olvidan sucesos y conversaciones recientes o tienen problemas con la flexibilidad mental, la realización de tareas múltiples, la resolución de problemas o el cumplimiento de actividades mentales que supongan un desafío a la velocidad con la que se hacían anteriormente. El examen del estado mental a veces corroborará las preocupaciones, aunque puede necesitarse una exploración neuropsicométrica para documentar el deterioro. Otros pacientes con un deterioro cognitivo leve pueden prácticamente no tener conciencia de su pérdida de memoria, si bien se diagnostica la alteración después de que los miembros de la familia fuerzan al paciente a que acuda a una evaluación.

DIAGNÓSTICO

Los diagnósticos alternativos principales cuando se sospecha un deterioro cognitivo leve son que la persona está cognitivamente intacta o tiene demencia. Debería apuntarse al diagnóstico de una función normal cuando el paciente y los familiares no tengan quejas de deterioro cognitivo y el paciente puntúe normalmente en los exámenes mentales básicos. Sin embargo, hay algunas circunstancias que pueden crear confusión, incluidos unos niveles educativos y de realización profesional muy altos o muy bajos, casos en los que el inglés (o cualquier lengua principal) sea una segunda lengua, sordera o ceguera graves o alteraciones importantes del estado de ánimo o discapacidades motoras importantes que interfieran en las actividades de la vida diaria. En tales circunstancias, la historia de dificultad cognitiva y la exploración del estado cognitivo pueden estar tan interferidas por esas cuestiones que puede constituir todo un reto la distinción entre una función cognitiva normal y un deterioro cognitivo leve. Por el contrario, la distinción entre deterioro cognitivo leve y demencia puede ser bastante evidente cuando está alterado el funcionamiento en las actividades de la vida diaria. En otras circunstancias puede resultar bastante difícil asegurar si una persona se vale por sí misma de forma completamente independiente o no. Por ejemplo, bastantes personas mayores residen en centros de cuidados asistidos que proporcionan servicios como cocinar o el cuidado del hogar. En estas personas con pocas responsabilidades diarias es difícil determinar si están alteradas funcionalmente.

TRATAMIENTO

Tto

Hasta el año 2014 no se ha aprobado tratamiento alguno para el deterioro cognitivo leve. No obstante, un ensayo aleatorizado demostró que el tratamiento con 10 mg/día de donepecilo redujo significativamente la tasa de desarrollo de demencia secundaria a enfermedad de Alzheimer en 1 año pero no a los 3 años.[A1] La actividad física parece aportar un enlentecimiento modesto del declive cognitivo.[A2]

PRONÓSTICO

El deterioro cognitivo leve debería contemplarse como una situación de riesgo para el desarrollo posterior de una demencia. Empleando la definición de deterioro cognitivo leve amnésico de la tabla 402-2, la tasa de evolución de deterioro cognitivo leve a demencia es de un 15% por año. El deterioro cognitivo leve (riesgo relativo, 1,2) y moderado (riesgo relativo, 1,4) también se asocia con un aumento de mortalidad de todas las causas.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

DEFINICIÓN

La enfermedad de Alzheimer, que implica un proceso fisiopatológico consistente en β-amiloidosis y degeneración límbica y neocortical, produce un trastorno

booksmedicos.org

TABLA 402-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA DEMENCIA POR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PROBABLE

El diagnóstico clínico de demencia por enfermedad de Alzheimer probable se hace cuando:
Cumple criterios de demencia (v. tabla 402-1) y la enfermedad tiene las siguientes características: Inicio insidioso: los síntomas tienen un comienzo gradual durante meses a años; *y* Antecedentes bien definidos de empeoramiento de las funciones cognitivas comunicados u observados; *y* Los déficits cognitivos iniciales y más llamativos evidentes en los antecedentes y la exploración son congruentes con un trastorno amnésico (lo más frecuente) o un trastorno cognitivo no amnésico (menos frecuente) (afasia, trastorno visoespacial o trastorno conductual/disejecutivo)
El diagnóstico de demencia por enfermedad de Alzheimer probable **no debe** aplicarse cuando existen pruebas significativas de otra enfermedad neurodegenerativa, de enfermedad cerebrovascular extensa o de enfermedad no neurológica concomitante, o del uso de medicación que podría tener un impacto importante sobre las funciones cognitivas
Criterios de investigación para demencia por enfermedad de Alzheimer probable con mayor certeza cuando se dispone de pruebas de imagen o biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo:
La demencia por enfermedad de Alzheimer probable está presente basándose en los criterios clínicos anteriores, y con los siguientes perfiles de neuroimagen y biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR) positivos: Perfil de biomarcadores de mayor probabilidad: marcador β-amiloide (LCR o imagen) «positivo» *y* marcador de lesión neuronal (tau en LCR, PET-FDG o RM estructural) «positivo» Perfil de biomarcadores de probabilidad intermedia: marcador β-amiloide «positivo» *y* marcador de lesión neuronal «negativo» o indeterminado La mayor probabilidad: demencia por enfermedad de Alzheimer probable presente según los criterios clínicos anteriores y una mutación patógena conocida presente en *APP, PSEN1* o *PSEN2*

PET-FDG = tomografía por emisión de positrones con ^{18}fluorodesoxiglucosa; RM = resonancia magnética. Adaptado de McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-269.

demenciante en el cual la amnesia anterógrada es el síntoma dominante (tabla 402-3). El diagnóstico clínico implica que el proceso patológico responsable es de tipo Alzheimer, mientras que el diagnóstico patológico se basa en los hallazgos anatomopatológicos característicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Entre el 60 y el 80% de todas las patologías que producen demencia se deben a la enfermedad de Alzheimer. Entre todos los individuos mayores de 65 años, la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer se estima que es del 5%. Como con la demencia en general, la prevalencia se dobla en cada intervalo de 5 años después de los 65 años de edad y la incidencia continúa aumentando en las décadas décima y undécima de la vida. Tanto los hombres como las mujeres se ven afectados por igual, aunque en términos absolutos bastantes más mujeres padecen una enfermedad de Alzheimer establecida porque viven más que los hombres. No existen diferencias étnicas o raciales en la predilección por la enfermedad de Alzheimer.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo establecidos para la enfermedad de Alzheimer se incluyen edad avanzada y antecedentes familiares. Los posibles factores de riesgo comprenden diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardiovascular y traumatismo craneal. La evidencia a favor y en contra de cada uno de estos cuatro cuadros no resulta concluyente, aunque el consenso es que al menos la diabetes y la hipertensión pueden desempeñar un papel en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Un nivel educativo bajo también constituye un factor de riesgo sistemático, aunque la mayoría de los expertos cree que el nivel educativo es un factor condicionante de otros, como el nivel socioeconómico o el ambiente médico y psicosocial en la infancia precoz. Se ha propuesto la existencia de factores protectores, si bien su situación está muy debatida.

BIOPATOLOGÍA

El diagnóstico histopatológico de la enfermedad de Alzheimer se basa en la presencia de una carga cerebral sustancial de placas neuríticas y de ovillos neurofibrilares.[5] Las placas neuríticas consisten en un núcleo de péptido β-amiloide rodeado de neuritas degeneradas, que son fragmentos de axones y de dendritas. El β-amiloide contiene de 39 a 42 aminoácidos y deriva mediante proteólisis de una proteína mayor, la proteína precursora de amiloide. Los ovillos neurofibrilares son agregados intracelulares de una forma hiperfosforilada de la proteína tau asociada al microtúbulo. La proteína tau alterada se autoagrega y forma ovillos neurofibrilares. En una sección microscópica a bajo aumento de la corteza frontal, temporal o parietal deberían ser visibles al menos seis placas neuríticas y ovillos neurofibrilares para realizar un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

Fisiopatología

La progresión de los cambios en la β-amiloidosis de la enfermedad de Alzheimer sigue un patrón predecible aproximadamente. La imagen mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con ligandos que se unen al β-amiloide muestra que el β-amiloide comienza a acumularse en la neocorteza hasta 20 años antes de que exista una demencia. Los agregados solubles de β-amiloide en formas oligoméricas (que consisten en un número reducido de monómeros) pueden ser las moléculas patogénicas clave que finalmente inducen o aceleran un daño neuronal. En el momento en que la demencia clínica debida a una enfermedad de Alzheimer está presente, invariablemente se encuentra un gran número de depósitos que contienen péptido β-amiloide en las placas neuríticas de la neocorteza. Las placas neuríticas representan la fase final del proceso del Alzheimer. Puesto que la β-amiloidosis comienza bastante antes de que aparezcan los síntomas clínicos y probablemente alcanza una meseta en términos de abundancia, la cantidad de β-amiloidosis no se corresponde estrechamente con la gravedad de la demencia en la enfermedad de Alzheimer.

La extensión regional de los ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer crece a medida que progresa la enfermedad. Los ovillos neurofibrilares aparecen en el lóbulo temporal medial y en el tronco del encéfalo en personas cognitivamente normales hacia la cuarta década de la vida. En las personas destinadas a desarrollar enfermedad de Alzheimer, una parte crítica de la fisiopatología consiste en la diseminación transináptica de la patología de los ovillos fibrilares a las áreas de asociación corticales. En el momento en que se desarrollan los síntomas clínicos, se encuentran ovillos neurofibrilares en las cortezas de asociación de los lóbulos frontal, parietal y temporal. Solo en las etapas más graves y finales es cuando se hallan ovillos neurofibrilares en la corteza de los lóbulos occipitales y en las cortezas primarias motoras y sensitivas. La localización de los ovillos neurofibrilares se corresponde fielmente con la evolución clínica de los síntomas específicos y con la gravedad de la enfermedad de Alzheimer. En el deterioro cognitivo leve, la manifestación clínica más precoz de la enfermedad de Alzheimer, la carga más intensa de ovillos neurofibrilares está en la corteza entorrinal y en los hipocampos, precisamente las regiones implicadas en la memoria declarativa episódica. Es característica la atrofia del hipocampo y pueden observarse en la resonancia magnética (RM) reducciones en el volumen del hipocampo (fig. 402-3). La afectación de las cortezas de asociación con ovillos neurofibrilares representa la correlación histológica de la progresión de la demencia. La RM cuantitativa de pacientes con deterioro cognitivo leve que posteriormente progresan a una demencia muestra una atrofia progresiva en áreas de asociación claves, como los lóbulos temporales laterales, la corteza cingulada posterior y los lóbulos frontales laterales. Como reflejo de la diseminación a la neocorteza asociativa, de forma característica se ven afectadas las funciones del lenguaje, las funciones visoespaciales y las funciones cognitivas ejecutivas algún tiempo después de que se produzca una disfunción de la memoria declarativa episódica.

El déficit de neurotransmisor más constante en la enfermedad de Alzheimer es en la transmisión colinérgica. Las células de origen en el hipocampo y las proyecciones colinérgicas neocorticales se localizan en el septum, la cintilla diagonal y el núcleo basal. Los ovillos neurofibrilares se acumulan en las neuronas de estas regiones a medida que se desarrolla la enfermedad de Alzheimer, aunque también existe evidencia neuroquímica de que estas neuronas están sometidas a estrés en fases mucho más precoces de la enfermedad.

Genética

La abrumadora mayoría de casos de enfermedad de Alzheimer se debe a patología esporádica (no genética). Sin embargo, en un número muy reducido de casos la enfermedad de Alzheimer se produce de forma autosómica dominante. Los tres genes conocidos implicados en la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante están directamente involucrados en la producción del péptido β-amiloide. El primero es el gen de la proteína precursora de amiloide *(APP)*, localizado en el cromosoma 21q21.3. Dieciocho mutaciones conocidas en este gen conllevan una producción excesiva de β-amiloide y se asocian de forma fiable a un inicio muy precoz (entre los 20 y los 50 años de edad) de la enfermedad de Alzheimer. Otra línea de evidencia que implica al gen de la *APP* con la enfermedad de Alzheimer es la aparición invariable de la histopatología de la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down (trisomía 21; cap. 41), que poseen una copia extra del gen de la *APP* como resultado de la trisomía.

Los otros dos genes asociados a una enfermedad de Alzheimer autosómica dominante son los genes de la presenilina 1 y 2, localizados en los cromosomas 14q24.3 y 1q31.42. Un gran número de mutaciones del gen de la presenilina 1 es responsable de la mayoría de casos de enfermedad de Alzheimer autosómica dominante. Ambos genes codifican una proteína similar conocida como presenilina. La presenilina está implicada en la degradación de la molécula APP en la zona de escisión gamma. Se cree que las mutaciones que producen la enfermedad de Alzheimer en la presenilina 1 y 2 conllevan una «ganancia tóxica de función» que provoca el exceso de péptido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

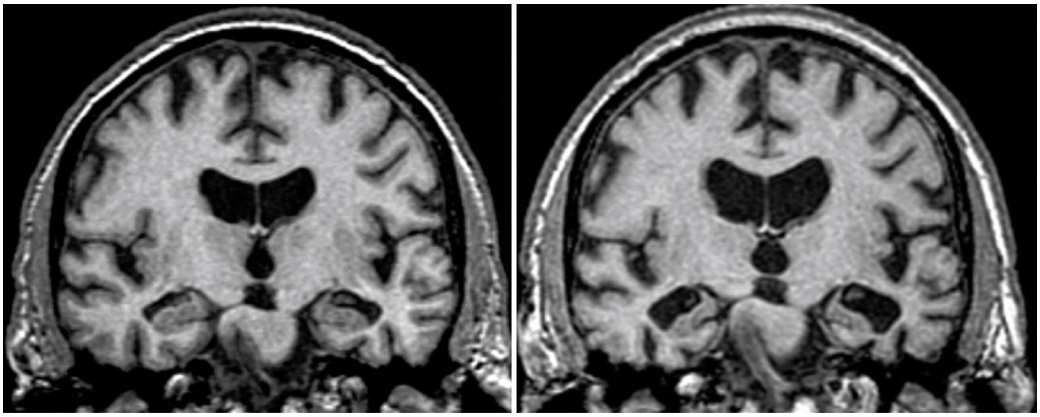

FIGURA 402-3. Imágenes frontales seriadas de resonancia magnética de un paciente con enfermedad de Alzheimer. El escáner de la izquierda se realizó cuando el paciente estaba clínicamente asintomático. El escáner de la derecha se realizó 11 años más tarde, cuando el paciente estaba demenciado. La atrofia del hipocampo se había incrementado de forma drástica entre el primer escáner y el siguiente. (Por cortesía de Maria Shiung y Clifford Jack.)

β-amiloide. Las mutaciones de la presenilina también se asocian a un comienzo precoz (40-60 años) de la enfermedad de Alzheimer.

Los estudios sobre la agregación familiar de la enfermedad de Alzheimer han mostrado que en la enfermedad de comienzo más tardío también son operativos los factores genéticos, aunque solo se ha establecido un nexo definitivo con unos pocos genes en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. El gen más importante relacionado con la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, localizado en el cromosoma 19q13.2, codifica la apolipoproteína E (apo E), una proteína implicada en el transporte de los lípidos. En los seres humanos se determinan tres variantes alélicas del gen de la apolipoproteína E *(APOE)* mediante diferencias en los aminoácidos cisteína y arginina de las posiciones 112 y 158 de la proteína de 299 aminoácidos. Una de las variantes alélicas, con arginina en ambas posiciones, denominada variante ε4, aumenta intensamente en 14 veces el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer en homocigotos y 3 veces en heterocigotos. En bastantes series casi el 50% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, aunque solo el 25% de los controles sin demencia, tienen al menos una copia del alelo ε4 de la *APOE*. La presencia de un alelo ε4 de la proteína *APOE* no siempre provoca enfermedad de Alzheimer, ya que la enfermedad nunca se desarrolla en algunos portadores del genotipo. El mecanismo por el cual el alelo ε4 de la *APOE* predispone a la enfermedad de Alzheimer no está establecido, aunque la estructura terciaria de la proteína APOE con arginina en las posiciones 112 y 158 puede conducir a una unión alterada con el β-amiloide, lo que se traduce en una disminución del aclaramiento de β-amiloide de las células.

Una mutación sin sentido infrecuente en el gen *TREM2* también aumenta el riesgo de enfermedad de Alzheimer.[6] La fisiopatología parece consistir en una afectación de la contención de los procesos inflamatorios más que en un efecto directo sobre la función neurológica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El curso precoz de la enfermedad de Alzheimer está marcado por dificultades de amnesia anterógrada. Algunas de las quejas habituales incluyen olvidos de acontecimientos y conversaciones recientes, colocación errónea de objetos, problemas para retener las fechas, pérdidas en lugares familiares y problemas para recordar tareas completas. La frecuencia y la gravedad de los lapsos de memoria progresan desde una dificultad ocasional hasta fallos más constantes y persistentes.

En la enfermedad de Alzheimer leve, la función de la memoria declarativa episódica puede haberse perdido. La familiaridad y el acceso al conocimiento previo pueden permitir a los pacientes funcionar en sus rutinas diarias habituales dado que no se requiere nada fuera de lo ordinario. Pueden continuar reteniendo la capacidad para preparar comidas sencillas y para pasear por su barrio sin perderse. Sin embargo, incluso en la enfermedad de Alzheimer leve es probable que se produzcan errores en la toma de la medicación, en el manejo del dinero o en cuadrar un libro de cuentas. Viajar a lugares no conocidos con frecuencia acentúa la confusión. Los cambios de la personalidad acompañan habitualmente a las pérdidas cognitivas. La apatía, la falta de iniciativa y la pérdida de interés por aficiones y pasatiempos previos son ubicuas en la enfermedad de Alzheimer precoz.

A medida que progresa la enfermedad, la capacidad para realizar las tareas diarias necesarias se hace cada vez más y más difícil, hasta el punto de que el paciente necesitará ayuda para preparar la comida, pagar las cuentas, tomar medios de transporte y mantener el cuidado del hogar. Cuando la enfermedad progresa a fases más graves requiere asistencia y supervisión en actividades básicas como bañarse, vestirse, asearse y alimentarse.

En las fases terminales de la enfermedad pueden perderse todas las capacidades comunicativas. La motilidad puede estar preservada hasta fases finales de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer habitualmente fallecen de enfermedades que afectan a otras personas mayores debilitadas, como sepsis, neumonía e insuficiencia cardíaca congestiva.

La duración del curso clínico de la enfermedad de Alzheimer es prolongada pero bastante variable. El tiempo transcurrido desde una demencia leve hasta la muerte puede ser de tan solo 2-3 años o mayor de una década. Para pacientes en los que se diagnostica una demencia leve, aproximadamente un 10% al año alcanzan una fase de demencia grave.

En raras ocasiones, la enfermedad de Alzheimer se asocia a síntomas notables en otros dominios cognitivos distintos de la memoria. El más frecuente de los síndromes atípicos es el de déficits visoespaciales intensos sin que se produzca la típica amnesia anterógrada grave. Este síndrome se denomina atrofia cortical posterior.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, al igual que el de la propia demencia, es principalmente clínico y se basa en la anamnesis y la exploración. Los elementos clave en la anamnesis son un inicio gradual y una progresión insidiosa del deterioro cognitivo, especialmente la amnesia anterógrada. La exploración del estado mental debería demostrar una alteración de la memoria a corto plazo y otros déficits cognitivos. Debería pensarse en la enfermedad de Alzheimer como un diagnóstico positivo: si la anamnesis y la exploración son compatibles con una enfermedad de Alzheimer y si puede verificarse la exclusión de ciertas causas, el diagnóstico puede hacerse con confianza.

La fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia puede valorarse con los marcadores proteicos (β-amiloide y tau) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (v. tabla 402-3)[7] y con pruebas de imagen encefálica (RM estructural, PET con ^{18}fluorodesoxiglucosa[8] y tomografía de emisión de positrones para amiloide[9]) (figs. 402-4 y 402-5). La imagen con PET del depósito anómalo de proteína tau, disponible ahora con propósitos de investigación, puede reforzar el diagnóstico exacto de la enfermedad de Alzheimer.[10] Ahora están en progreso trabajos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer mientras los individuos están aún asintomáticos.

Diagnóstico diferencial

En el contexto clínico o de laboratorio deben excluirse diversas condiciones que comparten similitudes con la enfermedad de Alzheimer (v. fig. 402-2). Una es la demencia por cuerpos de Lewy, sugerida por la presencia de parkinsonismo, alucinaciones visuales notables y un trastorno específico del sueño. En la necropsia a menudo coexisten los procesos patológicos de la enfermedad por cuerpos de Lewy y de la enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere que los diagnósticos se solapan. La degeneración frontotemporal viene sugerida por cambios notables en el comportamiento y la personalidad o dificultades importantes del lenguaje de forma precoz en el curso clínico. La esclerosis del hipocampo posee hallazgos neuropatológicos únicos, pero es virtualmente imposible de distinguir de la enfermedad de Alzheimer mediante parámetros clínicos. Otros cuadros neurodegenerativos en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer son la enfermedad de Huntington (cap. 410), la parálisis supranuclear progresiva (cap. 410), la degeneración corticobasal (cap. 410), la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 419) y la enfermedad de Wilson (cap. 211); sin embargo, estas enfermedades invariablemente poseen manifestaciones motoras importantes en fases precoces de su curso. La hidrocefalia de presión normal (cap. 189; v. más adelante) es una causa infrecuente de demencia asociada con un trastorno de la marcha.

La demencia provocada por patología vascular cerebral resulta particularmente complicada de distinguir de la enfermedad de Alzheimer (v. más adelante). La circunstancia de que la enfermedad de Alzheimer y la patología vascular cerebral coexistan con frecuencia requiere que los clínicos consideren ambas simultáneamente.

booksmedicos.org

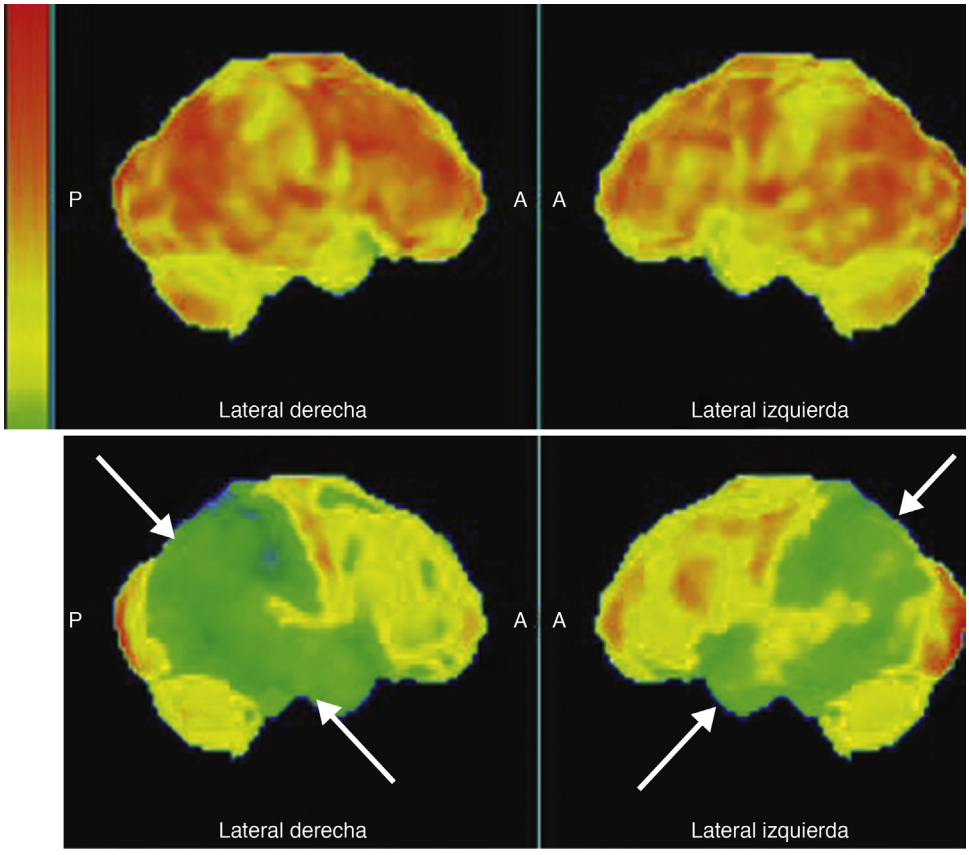

FIGURA 402-4. Tomografía por emisión de positrones con ^{18}fluorodesoxiglucosa en un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer. Las reconstrucciones por ordenador del cociente regional de captación de glucosa (usando la protuberancia como referencia) de la superficie cortical muestran colores más calientes *(amarillo y naranja)* en las zonas de captación normal de glucosa, mientras que los colores más fríos *(verde y azul)* indican hipometabolismo. La imagen superior es de un individuo normal de la misma edad. La imagen inferior es de un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer característica, y muestra hipometabolismo en las regiones corticales temporales y parietales *(flechas)*.

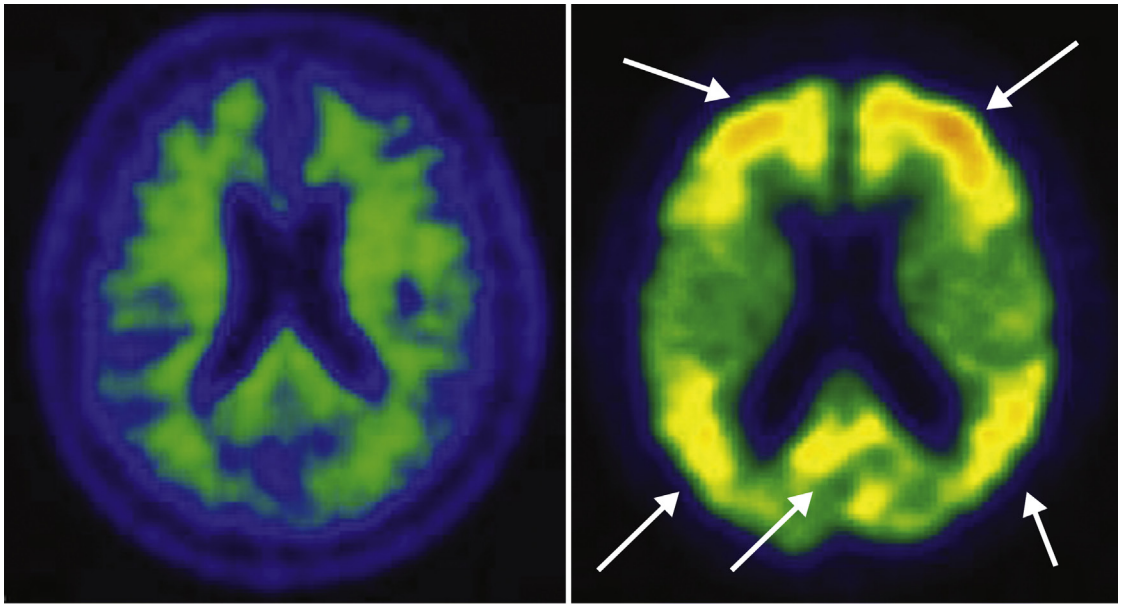

FIGURA 402-5. Tomografía por emisión de positrones (PET) para amiloide en un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer. En esta imagen axial de PET con compuesto B de Pittsburgh-^{11}C, el corte de la izquierda es de un individuo sin retención cortical de amiloide. La señal verde representa niveles bajos de unión inespecífica a la sustancia blanca. A la derecha, imagen de un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer que muestra la retención llamativa de la sustancia para amiloide en la corteza frontal, parietal y del cíngulo posterior *(flechas)*.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

No existen terapias preventivas establecidas. Aunque una dieta sana, ejercicio físico y actividades de ocio que estimulen la cognición son medidas razonables, no se ha mostrado que protejan frente a la enfermedad de Alzheimer. Excepto en los pacientes con deficiencia de folato o de vitamina B_{12}, el suplemento de vitamina B no es eficaz en la ralentización del deterioro cognitivo.[A3] El tratamiento de la diabetes (cap. 229) y la hipertensión (cap. 67) es beneficioso por otras razones, aunque no está claro que tales tratamientos alteren el curso de la enfermedad de Alzheimer. Generalmente, los antidepresivos son ineficaces y cuando se usan para tratar pacientes con enfermedad de Alzheimer hay un aumento de fenómenos adversos.[A4]

Una vez que la enfermedad de Alzheimer se hace sintomática, el apoyo a los cuidadores de la familia es algo fundamental. Los grupos de apoyo de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Alzheimer's Association (disponible en www.alz.org) pueden beneficiar a las familias para adaptarse a la enfermedad.

Las cuestiones importantes de seguridad comprenden supervisión de medicamentos, supervisión de las finanzas y vigilancia estrecha del manejo de vehículos motorizados. La utilización de otro tipo de maquinaria potencialmente peligrosa, armas de fuego, aplicaciones y equipamiento debería vigilarse cuidadosamente o evitarse. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer a menudo vagan de un lugar a otro y pueden perderse a distancias alejadas del hogar. La identificación de los pacientes puede prevenir desenlaces trágicos.

Tratamientos basados en la evidencia

Están aprobadas dos clases de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: inhibidores de la colinesterasa y memantina, un antagonista de los receptores de glutamato.[11] La base racional para el uso de los fármacos colinomiméticos (donepecilo, 5-10 mg/día; galantamina, 16 o 24 mg/día, o rivastigmina (6-12 mg/día v.o. o 4,5-9 mg/día por parche transdérmico) es la disminución de niveles de marcadores colinérgicos en la neocorteza de pacientes que fallecen de enfermedad de Alzheimer. Los tres agentes han mostrado que retrasan la progresión de los síntomas en 6-12 meses (aunque no a 3 años) en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada de forma estadísticamente significativa, aunque clínicamente marginal.[A5-A8] En pacientes que vivían en la comunidad que habían sido tratados con donepecilo durante al menos 3 meses y que tenían enfermedad de Alzheimer moderada o grave, los que continuaron con donepecilo 10 mg/día tuvieron beneficios funcionales importantes en los siguientes 12 meses en comparación con los que lo suspendieron. No hay pruebas convincentes de que estos fármacos alteren su progresión biológica. Los pacientes individuales a menudo no muestran ningún beneficio claro con el tratamiento. La memantina, que es un antagonista no competitivo del receptor de *N*-metil-D-aspartato de baja a moderada afinidad, que actúa sobre la neurotransmisión del glutamato, parece retrasar la progresión del deterioro funcional en los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave en dosis de 10 mg dos veces al día.[A9]

Un estudio de pacientes con enfermedad de Alzheimer moderadamente grave mostró que la vitamina E era eficaz para retrasar la progresión, y estudios recientes en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada también indican un beneficio.[A10] Los complejos multivitamínicos no son eficaces,[A11] ni tampoco los anticuerpos monoclonales humanizados que se unen a formas solubles de amiloide[A12,A13] o inhiben la formación de placas de amiloide.[A14]

PRONÓSTICO

La enfermedad de Alzheimer es progresiva inevitablemente, por lo que se desarrolla una alteración cognitiva grave y una dependencia completa de otras personas en casi todos los pacientes, a menos que mueran de forma prematura. La enfermedad de Alzheimer también contribuye a una muerte prematura; la tasa de mortalidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer es de aproximadamente un 10% al año. En pacientes con demencia avanzada, la mortalidad a los 6 meses es de alrededor del 55%; se asocian a un mal pronóstico la neumonía, la fiebre y los problemas de alimentación.

DEMENCIA VASCULAR

DEFINICIÓN

La demencia vascular es una patología demenciante en la que la causa subyacente es el infarto cerebral. Para que un trastorno cognitivo pueda atribuirse a patología vascular cerebral desde una perspectiva neuropatológica debe existir suficiente infarto cerebral en localizaciones conocidas que sea responsable de los déficits cognitivos en ausencia de otros cambios neuropatológicos neurodegenerativos (tabla 402-4). Cuando la enfermedad vascular cerebral provoca deterioro cognitivo que no es lo suficientemente grave para reunir criterios de demencia, se conoce como deterioro cognitivo vascular.

TABLA 402-4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE DEMENCIA PRODUCIDO POR PATOLOGÍA VASCULAR CEREBRAL (DEMENCIA VASCULAR)

Demencia (como se define en la tabla 402-1)
Patología vascular cerebral clínicamente relevante demostrable mediante *cualquiera* de los siguientes rasgos:
Inicio de los trastornos cognitivos *o* empeoramiento drástico de un trastorno existente que se produjo dentro de los 3 meses después de un ictus, donde este se define como un déficit neurológico focal de inicio agudo en el que los síntomas y signos persisten durante más de 24 h
Evidencia mediante neuroimagen de infartos cerebrales bilaterales en el tálamo y rostrales a él

EPIDEMIOLOGÍA

En los estudios clínicos, hasta el 20% de los pacientes con demencia presentan patología vascular cerebral. Al igual que en la enfermedad de Alzheimer, es menos frecuente en pacientes menores de 65 años y se incrementa de forma mantenida posteriormente. En los estudios neuropatológicos, alrededor del 25% de todos los casos de demencia presentan algún componente vascular. Aproximadamente la mitad de esas cifras corresponde a demencias vasculares relativamente puras; el resto consiste en patología vascular mixta con enfermedad de Alzheimer. Los hombres y las mujeres se ven afectados por igual.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo de demencia vascular se incluyen patología cardiovascular, fibrilación auricular,[12] niveles altos de glucosa,[13] diabetes e hipertensión. No existen factores protectores conocidos distintos del tratamiento de los factores de riesgo. Las poblaciones con tasas altas de enfermedad vascular generalizada deberían tener tasas más elevadas de demencia vascular, aunque la mortalidad paralela por patología cardiovascular puede difuminar en parte la relación. Los microinfartos contribuyen a la atrofia encefálica y el deterioro cognitivo, particularmente antes de que la demencia sea clínicamente evidente. En el primer año después de un ictus, el riesgo para el desarrollo de demencia es unas nueve veces superior al existente en personas sin un ictus; el riesgo permanece unas dos veces superior en los años siguientes.

BIOPATOLOGÍA

La mayor parte de la patología vascular que provoca deterioro cognitivo se debe a ateroesclerosis. Un mecanismo se produce a través de infartos extensos, como los secundarios a patología oclusiva de vasos cerebrales principales, como las arterias carótidas y las arterias cerebrales anterior, media y posterior (cap. 407). Un segundo mecanismo de infarto ocurre a nivel arteriolar, con infartos lagunares en el tálamo, los ganglios basales y la sustancia blanca subcortical. Ambos procesos pueden detectarse mediante RM cerebral. Es altamente probable que los infartos en las formaciones del hipocampo, el tálamo medial, los núcleos caudados y las áreas de asociación parietal produzcan deterioro cognitivo, aunque no necesariamente demencia. Los microinfartos, que son pequeñas áreas de infarto invisibles a simple vista pero que pueden observarse con el microscopio óptico, también pueden contribuir a la demencia. La presencia simultánea de enfermedad de Alzheimer es común en la demencia vascular.

Existen otras causas infrecuentes de demencia vascular. La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es una enfermedad hereditaria muy rara que normalmente se hace clínicamente evidente entre los 30 y los 50 años y provoca patología grave de la sustancia blanca, cefaleas y demencia. La causa de CADASIL es una mutación del gen *notch3* en el cromosoma 19q12. La angiopatía cerebral amiloidea, una β-amiloidosis en la que el péptido β-amiloide se acumula en la media de las arterias de pequeño a mediano calibre de las leptomeninges y de la corteza cerebral superficial, provoca hemorragias cerebrales que si se producen en un número suficiente y en localizaciones críticas pueden conducir a una demencia. La angiopatía cerebral amiloidea también se observa en la enfermedad de Alzheimer, aunque sus manifestaciones hemorrágicas pueden ocurrir en personas con escasa evidencia clínica de enfermedad de Alzheimer y evidencia histopatológica modesta. La vasculitis cerebral (cap. 270) supone una causa muy rara de demencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de los cambios cognitivos en pacientes con patología vascular cerebral es amplio. Los síndromes cognitivos más habituales en la patología vascular cerebral son deterioro cognitivo leve, demencia con amnesia anterógrada notable y demencia con cambios importantes de la personalidad y de las funciones ejecutivas. Algunos pacientes con deterioro cognitivo vascular sin demencia pueden tener déficit solo en un dominio (cap. 401). Se producen diversos síndromes afásicos como resultado de un infarto o una hemorragia cerebral en las regiones perisilvianas del hemisferio dominante. Un infarto o una hemorragia en las regiones temporooccipitales o parietooccipitales puede provocar uno de los trastornos de la cognición visual, como alexia o agnosia visual. Los infartos en los núcleos caudados, particularmente si son bilaterales, pueden producir un síndrome cognitivo que incluye tanto amnesia como alteración de las funciones ejecutivas, por lo que simula una demencia. También pueden producir demencia infartos extensos del lóbulo parietal derecho. Los infartos talámicos mediales o de las formaciones del hipocampo pueden originar amnesia aislada.

La evolución de los síntomas en la demencia vascular no sigue un patrón estereotipado. En algunos, el síndrome de demencia puede permanecer estático. En otros, nuevos ictus pueden provocar un deterioro sustancial de las funciones cognitivas. Algunos pacientes con demencia vascular pueden experimentar una enfermedad con un deterioro gradual. Los pacientes con deterioro cognitivo vascular sin demencia o con demencia vascular pueden presentar también otros signos neurológicos típicos, como hemiparesia, hemianopsia, cambios hemisensitivos o alteraciones de pares craneales.

booksmedicos.org

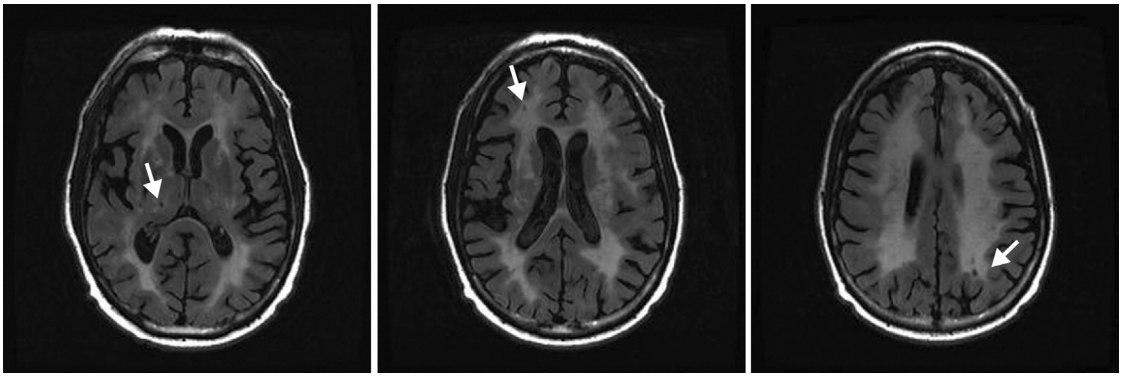

FIGURA 402-6. Resonancia magnética axial de un paciente con enfermedad cerebrovascular extensa. Las imágenes muestran hiperintensidades extensas de la sustancia blanca bilaterales. También existen infartos lagunares *(flechas)*.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de demencia vascular se basa en la anamnesis y la exploración neurológica. La neuroimagen, preferiblemente mediante RM, resulta esencial para establecer la presencia de infartos. Las características diagnósticas cardinales de la demencia vascular son: 1) que el trastorno cognitivo haya comenzado a los 3 meses del episodio ictal clínico, y 2) que deberían existir infartos cerebrales múltiples bilaterales en los hemisferios cerebrales visibles en los estudios de neuroimagen (fig. 402-6). La presencia de un nexo temporal entre el inicio y el empeoramiento del deterioro cognitivo y un ictus es importante para demostrar que la enfermedad vascular cerebral es etiológicamente relevante en el deterioro cognitivo. La demostración mediante neuroimagen de infartos cerebrales en la corteza cerebral, los ganglios basales, el tálamo y la sustancia blanca cerebral posee un valor obvio para establecer la presencia de patología vascular cerebral. Al contrario que la detección de infartos reales en la neuroimagen, la presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca sin infartos en la RM cerebral es mucho menos específica.

La precisión en el diagnóstico clínico de demencia vascular resulta generalmente inferior que en la enfermedad de Alzheimer. La combinación de 1) una relación temporal entre demencia e ictus, y 2) la evidencia mediante neuroimagen de infartos cerebrales posee especificidad diagnóstica para demencia vascular pero carece de sensibilidad. Unos criterios diagnósticos más laxos (v. tabla 402-4) son más sensibles pero menos específicos. El diagnóstico alternativo habitual es de enfermedad de Alzheimer y normalmente no es posible saber si existe, y en qué grado, tal enfermedad simultáneamente.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Algunos casos de demencia vascular deberían prevenirse. Con un tratamiento precoz agresivo a lo largo de toda la vida de la diabetes (cap. 229), la hipertensión (cap. 67) y la hiperlipidemia (cap. 206), debería reducirse el número de infartos cerebrales, con la correspondiente disminución del número de casos de demencia vascular. La evidencia de esta asociación surge de los estudios a gran escala en los que el tratamiento de la hipertensión redujo la frecuencia de ictus y de demencia incidente. Una vez que se desarrolla una demencia vascular, los inhibidores de la colinesterasa han mostrado algún beneficio en pacientes,[A15] aunque el objetivo principal es la prevención de ictus futuros.

PRONÓSTICO

Puede esperarse que con frecuencia los pacientes con demencia vascular tengan patología cardiovascular grave y una probabilidad mayor de ictus futuros y de episodios isquémicos cardíacos. La supervivencia de pacientes con demencia vascular es peor que la de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY

DEFINICIÓN

La demencia por cuerpos de Lewy es un trastorno demenciante con múltiples facetas en el que la patología subyacente incluye cuerpos de Lewy en las estructuras límbicas y corticales (tabla 402-5). Algunos clínicos realizan la distinción entre pacientes en los que el parkinsonismo precedió al trastorno cognitivo y aquellos en los que el trastorno cognitivo se produjo simultáneamente o antes del trastorno del movimiento. Esta distinción puede tener alguna utilidad en la práctica clínica, aunque existen muy pocas diferencias clínicas o neuropatológicas basadas en las distintas secuencias de síntomas y signos. El diagnóstico de demencia por cuerpos de Lewy es en principio similar tanto al de demencia como al de enfermedad de Parkinson (cap. 409) en el mismo individuo, si bien la *demencia por cuerpos de Lewy* es un término con connotaciones más amplias debido a la presencia de otras características (alucinaciones, fluctuaciones y trastorno del sueño) que pueden ser más aparentes que el trastorno del movimiento.

TABLA 402-5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE DEMENCIA ASOCIADO A PATOLOGÍA POR CUERPOS DE LEWY

Demencia (como se define en la tabla 402-1)
El trastorno cognitivo tiene un inicio insidioso y es progresivo, basado en la evidencia a partir de la anamnesis y las exploraciones cognitivas seriadas
La presencia de **al menos dos** de los siguientes rasgos: Parkinsonismo (rigidez, temblor de reposo, bradicinesia, inestabilidad postural, trastorno parkinsoniano de la marcha) Alucinaciones visuales llamativas completamente formadas Fluctuaciones sustanciales en la alerta o en la cognición Trastorno del comportamiento del sueño con movimientos oculares rápidos (cap. 405) Empeoramiento grave del parkinsonismo por fármacos antipsicóticos
El trastorno no se explica mejor por una enfermedad sistémica u otra patología cerebral

Adaptado de McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863-1872.

EPIDEMIOLOGÍA

La demencia por cuerpos de Lewy es aproximadamente una cuarta parte de frecuente respecto a la enfermedad de Alzheimer.[14] La patología por cuerpos de Lewy resulta más habitual con el aumento de la edad y la prevalencia de la demencia por cuerpos de Lewy también se incrementa con el envejecimiento. Al igual que con las otras demencias, no hay diferencias étnicas o raciales conocidas, aunque la demencia por cuerpos de Lewy puede ser más frecuente en hombres. No existen factores de riesgo conocidos para la demencia por cuerpos de Lewy. Se desarrolla una demencia hasta en el 30% de los pacientes con enfermedad de Parkinson y la edad avanzada constituye el factor de riesgo principal.

BIOPATOLOGÍA

La patología de la demencia por cuerpos de Lewy es una mezcla de enfermedad de los cuerpos de Lewy y de la enfermedad de Alzheimer. En general, cuanto más intensa sea la patología por cuerpos de Lewy, menos abundante será la enfermedad de Alzheimer. Los cuerpos de Lewy, que son inclusiones intraneuronales que contienen α-sinucleína, se encuentran en el núcleo basal, la *pars compacta* de la sustancia negra, el *locus caeruleus,* otras estructuras del tronco del encéfalo, la amígdala, circunvolución cingular y la neocorteza. Las localizaciones iniciales de los cuerpos de Lewy están en el tronco del encéfalo, donde afectan a los núcleos implicados en el sueño y la vigilia, la sustancia negra, el *locus caeruleus* y los núcleos de los pares craneales IX y X. De forma típica, el núcleo basal, la corteza transentorrinal, la circunvolución cingular y la neocorteza se afectan más tarde.

En la patología por cuerpos de Lewy, la proteína α-sinucleína se pliega de forma anómala y se agrega intraneuronalmente. Se han observado mutaciones del gen de la α-sinucleína en algunas familias con enfermedad de Parkinson autosómica dominante, aunque la amplia mayoría de los casos de demencia por cuerpos de Lewy es esporádica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las manifestaciones clínicas de la demencia por cuerpos de Lewy se incluyen cuatro anomalías principales: el trastorno cognitivo, el trastorno neuropsiquiátrico, el trastorno motor y el trastorno del sueño y la vigilia. El trastorno cognitivo puede diferir de la enfermedad de Alzheimer, aunque existe un solapamiento considerable.[15] En un paciente típico con demencia por cuerpos de Lewy, los déficits visoespaciales, la alteración en la concentración y los trastornos de la atención dominan el cuadro. En algunos pacientes, los déficits en las funciones ejecutivas pueden ser similares a los que se observan en la degeneración lobar frontotemporal. Habitualmente existe amnesia anterógrada, pero más leve que en la enfermedad de Alzheimer. Los déficits del lenguaje no son llamativos. Entre las manifestaciones neuropsiquiátricas de la demencia por cuerpos de Lewy se incluyen apatía notable, falta de iniciativa y depresión, y pueden ser más discapacitantes que los síntomas cognitivos. Entre las manifestaciones motoras se incluyen bradicinesia, trastornos de la marcha, alteraciones posturales y rigidez. El temblor de reposo resulta menos habitual en la demencia por cuerpos de Lewy en pacientes en los que el trastorno cognitivo aparece antes que el parkinsonismo. Las alucinaciones visuales, las fluctuaciones en el nivel de alerta y los trastornos en el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) constituyen parte de un trastorno más amplio de la regulación del sueño y la vigilia. Con frecuencia las alucinaciones visuales son muy gráficas, detalladas y extravagantes, quizás porque los fenómenos de las ensoñaciones del sueño se entrometen en la vigilia. Los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy presentan fluctuaciones importantes en su nivel de alerta y en el despertar de un día para otro.

El trastorno del comportamiento asociado al sueño REM (cap. 405) es un tipo de parasomnia en el que los pacientes exhiben un comportamiento dirigido a las ensoñaciones, a menudo con insinuaciones violentas y amenazantes. Los pacientes relatan característicamente que sienten como si hubieran sido cazados por alguien o por algo. Su comportamiento, mientras están dormidos, consiste en un habla excesiva, con gritos y sacudidas, a menudo hasta el punto de golpear a su compañero de cama o de caerse fuera de esta. El trastorno del comportamiento asociado al sueño REM puede preceder al desarrollo de enfermedad de Parkinson y demencia por cuerpos de Lewy en años.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de demencia por cuerpos de Lewy se basa en la información clínica que corrobora la presencia de alteraciones de la cognición, la función motora, el comportamiento neuropsiquiátrico y la vigilia. Con frecuencia la exploración neuropsicológica reglada resulta útil para evaluar la memoria y las funciones ejecutiva y visoespacial de una manera detallada. La neuroimagen solo desempeña un papel limitado en el diagnóstico de la demencia por cuerpos de Lewy.

Diagnóstico diferencial

Otro trastorno que debe considerarse en pacientes con demencia y un trastorno del movimiento es la parálisis supranuclear progresiva (cap. 410), que puede asemejarse a una demencia por cuerpos de Lewy en términos tanto de la demencia como del trastorno motor. En la parálisis supranuclear progresiva es mucho menos probable que los pacientes presenten trastornos del despertar y muestran de forma típica otros síntomas y signos distintivos, como la parálisis supranuclear de la mirada característica y otros hallazgos del tronco del encéfalo. Las degeneraciones corticobasales, pertenecientes a la familia de las demencias lobares frontotemporales (v. más adelante), también pueden producir un trastorno del movimiento y demencia. La enfermedad de Huntington (cap. 410) se asocia a demencia y a un trastorno del movimiento, aunque el trastorno del movimiento de la enfermedad de Huntington incluye corea y atetosis notables, no presentes en la demencia por cuerpos de Lewy.

La hidrocefalia a presión normal (cap. 189) es un trastorno raro caracterizado típicamente por la tríada de trastorno de la marcha, demencia e incontinencia urinaria. La alteración de la dinámica del flujo de LCR en el sistema ventricular parece reducir el metabolismo periventricular y también inducir lesión en los axones periventriculares.[16] Puede sospecharse una hidrocefalia cuando la tomografía computarizada o la RM muestran un aumento de los ventrículos de forma desproporcionada respecto al ensanchamiento de los surcos. Ha mostrado ser difícil predecir una respuesta favorable a la derivación ventriculoperitoneal ante una sospecha de hidrocefalia a presión normal. Los estudios de imagen que miden el flujo del LCR a través del acueducto de Silvio o el flujo de LCR marcado radiactivamente mediante cisternografía isotópica no han sido útiles. Algunas veces se utiliza la respuesta clínica a la evacuación de un volumen grande (p. ej., 30 ml) de LCR mediante punción lumbar para seleccionar a pacientes para cirugía, aunque su valor predictivo positivo y negativo no está aclarado. La hidrocefalia a presión normal resulta muy rara en relación con la demencia por cuerpos de Lewy y la enfermedad de Alzheimer.

TRATAMIENTO Tto

El manejo de pacientes con demencia por cuerpos de Lewy es un reto debido a la aparición simultánea de un trastorno cognitivo, neuropsiquiátrico, motor y del sueño. El tratamiento del trastorno motor se logra con fármacos antiparkinsonianos, como levodopa o agonistas dopaminérgicos (cap. 409). El tratamiento con estos agentes para la demencia por cuerpos de Lewy debería instaurarse si existen trastornos de la marcha o del equilibrio que amenacen la seguridad e interfieran en la independencia. Estas medicaciones pueden empeorar las alucinaciones y exacerbar los estados confusionales, pero esta preocupación no debería evitar un ensayo terapéutico si los síntomas motores suponen un riesgo para la seguridad o interfieren en la independencia.

Los inhibidores de la colinesterasa, que no exacerban los síntomas parkinsonianos, tienen un efecto beneficioso sobre los síntomas neuropsiquiátricos y quizás en el trastorno cognitivo.[A16] Las alteraciones autónomas, como incontinencia urinaria, pueden ser difíciles de tratar en las personas con demencia con cuerpos de Lewy, porque los medicamentos prescritos habitualmente tienen perfiles farmacológicos anticolinérgicos. Los fármacos anticolinérgicos tienen un riesgo definido de aumentar la confusión.

Las alucinaciones y la agitación alteran la calidad de vida de los pacientes y familiares y requieren tratamiento frecuentemente. Algunos agentes antipsicóticos que por otra parte podrían controlar estos síntomas exacerban de forma marcada el parkinsonismo en la demencia por cuerpos de Lewy. Habitualmente se recomiendan los antipsicóticos atípicos, aunque la experiencia a partir de los ensayos clínicos controlados es insuficiente. Muchos especialistas en trastornos del movimiento prefieren utilizar quetiapina en dosis de 25-200 mg/día o clozapina en dosis de 6,25-50 mg/día porque parece que estos agentes presentan las tasas más bajas de efectos secundarios de tipo extrapiramidal. Sin embargo, no es posible realizar ninguna afirmación firme sobre la eficacia relativa de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de las alucinaciones de la demencia por cuerpos de Lewy, especialmente teniendo en cuenta la posibilidad de que los agentes antipsicóticos atípicos puedan estar asociados a una mortalidad mayor de la esperada.

El trastorno del comportamiento del sueño REM (cap. 405) puede ser discapacitante, aunque no existen ensayos clínicos controlados que aporten información sobre el tratamiento. Algunos especialistas en trastornos del sueño utilizan o bien melatonina, 3-12 mg, o bien clonacepam, 0,5-2 mg, antes de acostarse.

El tratamiento de los síntomas depresivos puede mejorar sustancialmente el funcionamiento de un paciente. La utilización de alguno de los antidepresivos de nueva generación, como sertralina (25-100 mg/día) o citalopram (10-20 mg/día), puede ser beneficiosa y no necesariamente interfiere en el manejo de los otros síntomas (cap. 397).

PRONÓSTICO

Al contrario que los pacientes con enfermedad de Alzheimer, algunos estudios muestran que los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy presentan un curso más rápidamente progresivo y una supervivencia menor. Como resultado de la combinación de manifestaciones, los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy pueden llegar a estar discapacitados antes en el curso de su enfermedad.

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

DEFINICIÓN

Las degeneraciones lobares frontotemporales son un grupo de trastornos neurodegenerativos con manifestaciones clínicas distintivas y una predilección por la corteza prefrontal y temporal anterior. El síndrome clínico más frecuente es un trastorno de la conducta y de las relaciones personales (comportamiento) con una pérdida de las funciones ejecutivas (tabla 402-6). Con frecuencia este síndrome se denomina simplemente demencia frontotemporal variante conductual. Otros síndromes dentro del espectro clínico de la degeneración lobar frontotemporal implican aspectos diferentes del lenguaje o disfunción motora de las extremidades.

EPIDEMIOLOGÍA

Al contrario que en la enfermedad de Alzheimer, las degeneraciones lobares frontotemporales presentan una edad pico de inicio entre los 50 y los 70 años y la incidencia declina después de los 70 años. En pacientes con demencia menores de 70 años, la degeneración lobar frontotemporal representa el 10-20% de los casos.[17] Sin embargo, a lo largo del espectro completo de edades, las degeneraciones lobares frontotemporales son mucho menos comunes que la enfermedad de Alzheimer, la demencia por cuerpos de Lewy o la demencia vascular. Los hombres y las mujeres se ven afectados por igual. Salvo antecedentes familiares, no existen factores de riesgo conocidos para el desarrollo de degeneraciones lobares frontotemporales.

BIOPATOLOGÍA

El síndrome clínico de la degeneración lobar frontotemporal está determinado por la localización lobar de la patología. La patología prefrontal o temporal anterior derecha

booksmedicos.org

TABLA 402-6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA VARIANTE CONDUCTUAL DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Para cumplir los criterios de variante conductual de demencia frontotemporal deben estar presentes los siguientes síntomas:
- Muestra deterioro progresivo de conducta y/o función cognitiva por la observación o los antecedentes (proporcionados por un informador que lo conozca)

Para cumplir los criterios de **posible** variante conductual de demencia frontotemporal deben estar presentes **tres** de los siguientes síntomas conductuales/cognitivos que sean persistentes o recurrentes **en los primeros 3 años desde el inicio:**
- Desinhibición conductual precoz, con conducta social inadecuada, pérdida de maneras o decoro, o actos impulsivos, temerarios o descuidados
- Apatía o inercia precoz
- Pérdida precoz de simpatía o empatía
- Conducta perseverativa, estereotipada o compulsiva/ritualista precoz
- Hiperoralidad y cambios dietéticos, como alteración en las preferencias alimentarias, atracones de comida, aumento del consumo de alcohol o cigarrillos, y exploración o ingesta oral de objetos incomestibles
- El perfil neuropsicológico muestra déficits ejecutivos/generativos en relación con la preservación de la memoria y las funciones visoespaciales

La variante conductual de demencia frontotemporal probable se diagnostica cuando **todo lo siguiente** está presente:
- Cumple criterios de variante conductual de demencia frontotemporal posible
- Deterioro funcional significativo presente según comunicación del cuidador
- Resultados en las pruebas de imagen que demuestran atrofia frontal y/o temporal anterior en la RM o la TC, o hipoperfusión o hipometabolismo frontal en la PET o la SPECT

El diagnóstico de variante conductual de demencia frontotemporal **no debe** aplicarse cuando el patrón de los déficits se explica mejor por un diagnóstico psiquiátrico, otros trastornos no degenerativos del sistema nervioso o trastornos médicos

PET = tomografía por emisión de positrones; RM = resonancia magnética; SPECT = tomografía computarizada por emisión monofotónica; TC = tomografía computarizada.
Adaptado de Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134:2456-2477.

y la atrofia cerebral provocan síndromes conductuales similares a los de la demencia frontotemporal. La afectación frontal izquierda tiende a producir una afasia progresiva no fluida. La afectación predominante del lóbulo temporal anterior izquierdo puede provocar una demencia semántica.

En términos histopatológicos, las degeneraciones lobares frontotemporales pueden dividirse en tres grupos: aquellas cuyas inclusiones contienen la proteína tau asociada a microtúbulos; aquellas cuyas inclusiones contienen la proteína 43 de unión al ADN TAR (TDP-43), y aquellas cuyas inclusiones contienen la proteína fusionada en el sarcoma (FUS), otra proteína de unión a los ácidos ribonucleicos. Este último es mucho menos frecuente que los dos primeros. Cada tipo incluye formas tanto determinadas genéticamente como esporádicas.

Entre las variedades positivas para tau está la enfermedad de Pick, en la que se observan inclusiones intracelulares tau positivas conocidas como cuerpos de Pick. Existen otros subtipos positivos para tau, como la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y un trastorno asociado a mutaciones en el gen tau. Al menos 50 mutaciones del gen *MAPT* en el cromosoma 17q21 se asocian a síndromes de degeneración lobar frontotemporal autosómica dominante, cada uno de ellos con un fenotipo clínico y neuropatológico discretamente diferente.[18] El más frecuente es una mutación de prolina por leucina en el codón 301, localizado en el exón 10. El gen tau sufre una división alternativa que produce seis isoformas de la proteína tau. Las mutaciones patológicas parecen corromper esa escisión de las isoformas alternativas, lo que afecta de forma adversa a la unión de la proteína tau a los microtúbulos en las neuronas. Una unión disminuida de tau a los microtúbulos es perjudicial para la función del microtúbulo y la integridad neuronal.

Las degeneraciones lobares frontotemporales positivas para TDP-43 son casi igual de frecuentes. La inmunotinción muestra que son inclusiones características que contienen TDP-43. Las mutaciones en el gen de la granulina *(GRN)*, localizado también en el cromosoma 17q21, producen formas familiares autosómicas dominantes de degeneración lobar frontotemporal con inclusiones positivas para TDP-43. Hay aproximadamente 70 mutaciones diferentes en el gen de la granulina ligadas a degeneración lobar frontotemporal. Todas las mutaciones conducen a una degradación prematura del ARN mensajero, proceso denominado *haploinsuficiencia.* Los portadores de mutaciones de granulina poseen una cantidad anormalmente baja de la proteína progranulina. No está aclarada la función normal de la granulina en el cerebro, y se desconoce la base fisiopatológica de la demencia en personas con mutaciones del gen de la granulina. En el momento actual también se desconoce el nexo entre las alteraciones en TDP-43 y las mutaciones en *GRN.*

Una tercera mutación genética importante implicada en las degeneraciones lobares frontotemporales asociada con inclusiones TDP-43 es la expansión de hexanucleótido en el gen *C9ORF7* localizado en el cromosoma 9p21. Esta última es la más frecuente de las mutaciones que causan degeneración lobar frontotemporal.[19]

Las degeneraciones lobares frontotemporales que son positivas para FUS son mucho menos frecuentes. En el momento actual, todos los casos positivos para FUS han presentado la variante conductual de demencia frontotemporal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del síndrome de la demencia frontotemporal comienzan insidiosamente. Son síntomas precoces comunes la apatía, la falta de iniciativa y el embotamiento afectivo. A medida que progresa la enfermedad aparece el espectro completo de los cambios conductuales asociado a la enfermedad de los lóbulos frontal y temporal anterior.[20] En las valoraciones cognitivas, los pacientes pueden mantener preservadas las funciones mnésicas, aunque de forma característica tienen dificultad en las pruebas de funciones ejecutivas cognitivas. Cuando la demencia frontotemporal progresa a fases moderadas o graves, los cambios conductuales siguen siendo notables, pero la enfermedad se hace más difícil de distinguir de otras demencias, como la enfermedad de Alzheimer. La neuropatología de la variante conductual de demencia frontotemporal puede ser positiva para tau o positiva para TDP-43.

En algunos pacientes con degeneraciones lobares frontotemporales se desarrollan síntomas y signos de enfermedad de motoneurona (cap. 419), como debilidad, atrofia y fasciculaciones en las extremidades o en la musculatura bulbar. En otros pacientes con degeneración lobar frontotemporal se desarrolla una apraxia apendicular asimétrica que es parte del síndrome corticobasal. También pueden aparecer características de la parálisis supranuclear progresiva en pacientes con la variante conductual de demencia frontotemporal.

Los trastornos afásicos a menudo son la manifestación inicial en los pacientes con degeneración lobar frontotemporal. Los dos síndromes más característicos son una variante no fluida/agramática de la afasia progresiva primaria o la variante semántica de la afasia progresiva primaria. La variante no fluida/agramática de la afasia progresiva primaria se observa en pacientes que muestran vacilación al seleccionar las palabras para hablar, un problema que puede ser difícil de apreciar por los demás al principio. La anomia es un signo precoz. Gradualmente, el habla del paciente se hace lacónica y trabajosa. Finalmente se desarrolla un habla agramática, apráctica, no fluida. Los pacientes no tienen déficits en otros campos cognitivos. Otros pacientes con afasia progresiva primaria no fluida/agramática finalmente pueden llegar a presentar mutismo virtual, aunque parecen tener preservada la memoria y las funciones visoespaciales. Los pacientes con afasia no fluida/agramática a menudo tienen hallazgos neuropatológicos tau-positivos.

La variante semántica de la afasia progresiva primaria, previamente conocida como demencia semántica, es un trastorno que implica una disolución del significado de las palabras o los objetos. Un paciente con variante semántica de la afasia progresiva primaria también puede ser incapaz de acceder al conocimiento acerca de los objetos (agnosia de los objetos) y las caras de las personas (prosopagnosia). La demostración más llamativa del déficit en la variante semántica de la afasia progresiva primaria es cuando un paciente puede emitir el nombre de un objeto (p. ej., un reloj), pero no puede decir para qué es un reloj cuando se le pregunta. A menudo los pacientes con variante semántica tienen preservada la capacidad para aprender una lista de palabras, aunque esté disminuido el conocimiento del significado de las mismas. Los pacientes con esta variante generalmente tienen hallazgos neuropatológicos positivos para TDP-43.

No todos los pacientes con afasia progresiva primaria entran claramente en un síndrome bien delimitado. Aunque las variantes semántica y no fluida/agramática de la afasia progresiva primaria casi siempre se deben a degeneración lobar frontotemporal, otras variantes pueden deberse a enfermedad de Alzheimer, especialmente una en la que predominan los problemas para encontrar las palabras (la variante logopénica de la afasia progresiva primaria).

DIAGNÓSTICO

Primero debe sospecharse una degeneración lobar frontotemporal en un contexto clínico basado en la aparición de uno de los síndromes clínicos distintivos, como una demencia frontotemporal (v. tabla 402-6), o de uno de los subtipos afásicos.[21,22] La exploración neuropsicológica también puede ayudar al diagnóstico mediante la detección de anomalías en la función ejecutiva y al verificar que la función mnésica está preservada, como ocurre a menudo. En todos los síndromes de degeneración lobar frontotemporal, una RM que muestre atrofia focal de los lóbulos frontal (fig. 402-7) o temporal (fig. 402-8) es altamente probable que sea diagnóstica. La imagen mediante PET potenciada con fluorodesoxiglucosa también puede resultar útil cuando el diagnóstico clínico no es seguro y la RM no resulta diagnóstica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

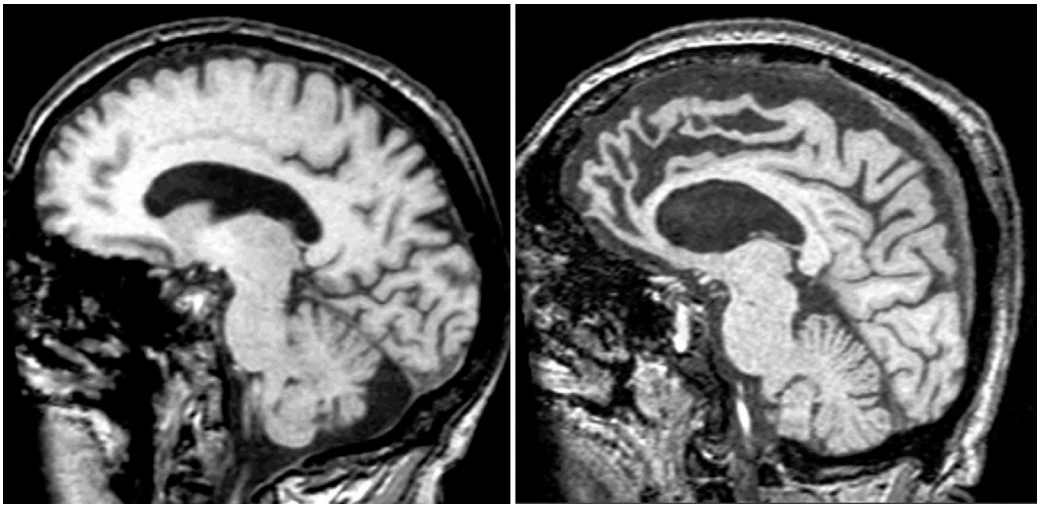

FIGURA 402-7. Imagen parasagital de RM de un paciente con demencia frontotemporal *(izquierda)*. La atrofia del lóbulo frontal es espectacular comparada con el cerebro de un individuo sano *(derecha)*. (Por cortesía de Maria Shiung y Clifford Jack.)

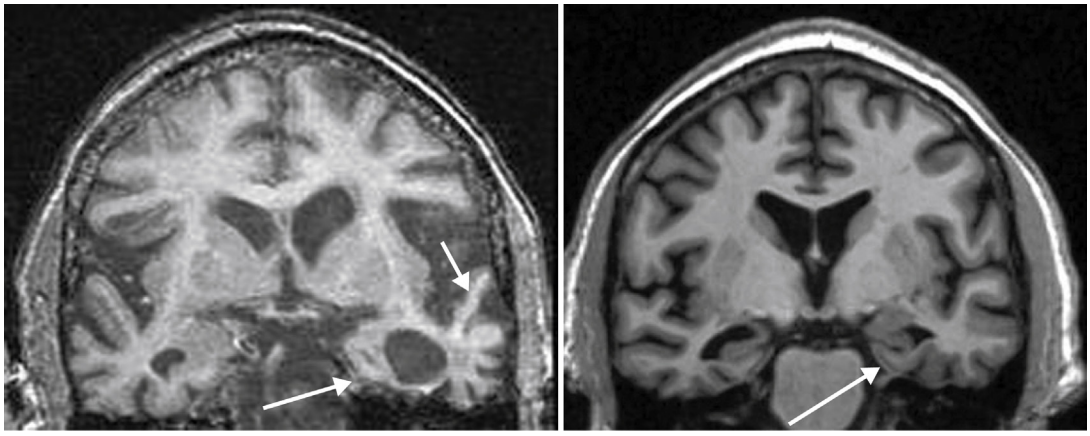

FIGURA 402-8. Imágenes frontales de resonancia magnética de un paciente con variante semántica de la afasia progresiva primaria *(izquierda)*. Existe una atrofia asimétrica llamativa del lóbulo temporal anterior izquierdo que afecta a la amígdala, la cabeza del hipocampo y la neocorteza del lóbulo temporal lateral. En comparación, en la imagen de un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer *(derecha)*, la neocorteza está preservada, aunque existe atrofia que afecta a la amígdala y la cabeza del hipocampo *(flecha)*.

TRATAMIENTO

Tto

No existe una terapia sintomática específica para la degeneración lobar frontotemporal. En pacientes con agitación, paranoia, delirios o conducta obsesiva se usan antipsicóticos atípicos (p. ej., quetiapina, 25-200 mg/día), aunque no hay disponibles ensayos clínicos controlados. No existen tratamientos preventivos o modificadores de la enfermedad para la degeneración lobar frontotemporal.

PRONÓSTICO

Los síndromes específicos de degeneración lobar frontotemporal presentan diferencias marcadas en su curso clínico y su pronóstico. En pacientes con síntomas y signos de motoneurona, el pronóstico resulta generalmente malo, con una supervivencia de solo 2 años desde el momento del diagnóstico. Los pacientes con la variante semántica y la variante no fluida de la afasia progresiva primaria tienen trayectorias mucho más extensas y graduales; la supervivencia más allá de los 10 años no es infrecuente. La propia variante conductual de la demencia frontotemporal también puede tener una evolución más prolongada.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005;352:2379-2388.

A2. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300:1027-1037.

A3. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:1774-1783.

A4. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;378:408-411.

A5. Courtney C, Farrell D, Gray R, AD2000 Collaborative Group. et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet.* 2004;363:2105-2115.

A6. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2008;148:379-397.

A7. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;366:893-903.

A8. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet.* 2006;367:1057-1065.

A9. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:1333-1341.

A10. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA.* 2014;311:33-44.

A11. Grodstein F, O'Brien J, Kang JH, et al. Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:806-814.

A12. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014;370:311-321.

A13. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014;370:322-333.

A14. Doody RS, Raman R, Farlow M, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013;369:341-350.

A15. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1283-1290.

A16. Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD006504.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

403

EPILEPSIAS

SAMUEL WIEBE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Una crisis epiléptica se define como la presencia de síntomas o signos transitorios focales o generalizados debidos a una actividad neuronal cerebral anómala excesiva o síncrona. Las crisis focales, que se originan dentro de los circuitos neuronales limitados a un hemisferio cerebral, producen signos y síntomas correspondientes a la región cerebral específica que se afecta por la crisis. Las crisis generalizadas afectan rápidamente a redes neuronales extensas de ambos hemisferios cerebrales, y sus signos y síntomas son constantes con afectación sustancial de ambas partes del cerebro.

Las crisis no son un sinónimo de epilepsia. Deberían distinguirse las epilepsias de situaciones en las que cuadros cerebrales agudos (p. ej., infecciones, traumatismos, intoxicaciones, alteraciones metabólicas) causan una o más crisis sin que resulte una tendencia crónica a las crisis. Las crisis agudas sintomáticas, o crisis provocadas, constituyen alrededor del 40% de todos los casos incidentes de crisis no febriles, característicamente responden al tratamiento del factor provocador y no requieren tratamiento a largo plazo con fármacos antiepilépticos.

Las epilepsias son un grupo de entidades en las que un trastorno neurológico subyacente provoca una tendencia crónica a presentar crisis recurrentes no provocadas. En estas circunstancias, el diagnóstico de epilepsia se establece si: 1) ocurren dos o más crisis no provocadas; 2) aparece una crisis en una persona cuyo riesgo de recurrencia es al menos del 60%, o 3) se producen una o más crisis en el contexto de un síndrome epiléptico conocido.[1] Las causas, tipos y expresión clínica de las epilepsias son numerosas y variadas. Sin embargo, algunas de las epilepsias se agrupan en síndromes epilépticos identificables, que consisten en agrupaciones de características clínicas y electroencefalográficas (EEG) que poseen causas específicas, responden a tratamientos concretos y pueden tener implicaciones pronósticas específicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia y prevalencia

Las crisis son frecuentes en la población general; aproximadamente 1 de cada 10 personas experimentará una crisis a lo largo de su vida. La mayoría de estas crisis están provocadas por episodios agudos y no están relacionadas con la epilepsia. La incidencia anual global de las crisis agudas sintomáticas, excluyendo las crisis febriles, en países desarrollados es de alrededor de 39 por 100.000 personas. La incidencia es más alta en hombres y sigue una distribución bimodal por edades. La incidencia tiene su pico más alto en el primer año de vida (hasta 300 por 100.000), alcanza un nadir de 15 por 100.000 en las décadas tercera y cuarta de la vida y aumenta de nuevo hasta 123 por 100.000 después de los 75 años de edad. Estas diferencias son atribuibles a la incidencia elevada de crisis agudas sintomáticas asociadas a causas metabólicas, infecciosas y encefalopáticas durante el período neonatal y a las enfermedades vasculares cerebrales y degenerativas de las personas ancianas.

Las epilepsias son frecuentes y afectan al ser humano a cualquier edad. Después de la cefalea, las epilepsias son la patología neurológica crónica más frecuente que se observa en la práctica clínica general en todo el mundo. En los países desarrollados, la prevalencia de una epilepsia activa oscila entre 5 y 7 por 1.000 personas y la incidencia anual media es de 45 por 100.000 (límites, 30 a 67), variando según la edad y el nivel socioeconómico.[2] Una de cada 26 personas desarrollará epilepsia durante su vida (1 de cada 21 hombres y 1 de cada 28 mujeres).[3] La incidencia de epilepsia alcanza el pico en niños menores de 5 años en 60-70 por 100.000, disminuye a lo largo de toda la adolescencia hasta 30 por 100.000 en la edad adulta temprana y aumenta de nuevo después de la sexta década, alcanzando un pico de 150-200 por 100.000 personas mayores de 75 años. De forma global, la incidencia y la prevalencia de las epilepsias son más altas en países en vías de desarrollo, en gran medida debido a la frecuencia más elevada de lesiones perinatales, traumatismos y trastornos infecciosos cerebrales y a un tratamiento subóptimo. En estos países, la prevalencia media de epilepsia activa es de 12,5 por 1.000 (rango, 5-57 por 1.000) y la incidencia anual oscila entre 78 y 190 por 100.000. Además, los patrones de incidencia específicos por edad son bastante diferentes en los países en vías de desarrollo, donde la incidencia alcanza su pico en adultos jóvenes, no en las personas ancianas.

Factores de riesgo

Entre todos los grupos de edad, los cinco factores de riesgo más importantes para el desarrollo de crisis agudas sintomáticas son traumatismo craneal (16%), ictus (16%), trastornos infecciosos (15%), trastornos tóxico-metabólicos (15%) y abstinencia de fármacos y de alcohol (14%) (tabla 403-1).

TABLA 403-1 CAUSAS COMUNES DE CRISIS AGUDAS SINTOMÁTICAS (PROVOCADAS)

METABÓLICAS
Hipernatremia, hiponatremia, hipocalcemia, hipoxia, hipoglucemia, hiperglucemia hiperosmolar no cetósica, insuficiencia renal
INDUCIDAS POR FÁRMACOS
Teofilina, meperidina, antidepresivos tricíclicos, efedra, *gingko*, fenotiacinas, quinolonas, β-lactámicos, isoniacida, antihistamínicos, ciclosporina, interferones, tacrolimús, cocaína, litio, anfetaminas
SÍNDROME DE ABSTINENCIA
Alcohol, benzodiacepinas, barbitúricos
ENDOCRINAS
Hipertiroidismo, hipotiroidismo, periparto
OTROS TRASTORNOS SISTÉMICOS
Crisis de células falciformes, encefalopatía hipertensiva, lupus eritematoso sistémico, panarteritis, eclampsia, fiebre elevada
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Traumatismo, ictus, hemorragia intracerebral, encefalitis, absceso, meningitis bacteriana

Los factores de riesgo para desarrollar epilepsia difieren en adultos y en niños. En la infancia, excluyendo las epilepsias hereditarias, el riesgo aumenta por las crisis febriles, el traumatismo craneal, las infecciones cerebrales, el retraso mental, la parálisis cerebral y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Las lesiones perinatales no conllevan un riesgo aumentado de epilepsia a menos que se acompañen de retraso mental o parálisis cerebral.

En los adultos, los factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia solo pueden identificarse en un tercio de los pacientes; los más frecuentes son traumatismo craneal, infecciones cerebrales, ictus y enfermedad de Alzheimer. El riesgo de desarrollar epilepsia aumenta más de 500 veces con antecedentes de lesión craneal en combate, 30 veces por traumatismos craneales graves en entorno civil (cap. 399), 20 veces tanto por ictus (cap. 407) como por neuroinfecciones (caps. 412 a 414)[4] y 10 veces tanto por enfermedad de Alzheimer (cap. 402) como por cefalea migrañosa (cap. 398) e hipertensión. En América Latina, el factor de riesgo que se identifica con más frecuencia es una infección cerebral. En áreas endémicas, la neurocisticercosis (cap. 354) representa alrededor del 10% de todos los casos nuevos de epilepsia diagnosticados.

Biopatología

Patogenia

Los sustratos y mecanismos patológicos implicados en el inicio y la propagación difieren en las crisis focales y las generalizadas. En las crisis focales, un agregado de neuronas corticales o subcorticales desarrolla descargas de alta frecuencia de potenciales de acción dependientes de sodio producidos por un desplazamiento en la conductancia del calcio, lo que provoca una descarga característica de una punta en el EEG (fig. 403-1). La propagación de la actividad en salvas a otras neuronas normalmente se previene mediante los mecanismos inhibitorios adyacentes, como la hiperpolarización y las interneuronas inhibitorias. Cuando está involucrado en las descargas sostenidas un número suficiente de neuronas, se producen fenómenos excitatorios ulteriores, como la liberación aumentada de neurotransmisores excitatorios, que permite la acumulación presináptica de Ca^{2+}, la despolarización de las neuronas adyacentes, que permite un incremento de K^+ extracelular, y una activación neuronal aún mayor producida por la activación inducida mediante despolarización de los receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA). A medida que aumenta la excitación y disminuye la inhibición, se reclutan neuronas adicionales regionales y a distancia, lo que provoca una propagación de la crisis. Entre los mecanismos por los que las neuronas tienden a una actividad paroxística anómala se incluyen alteraciones en los neurotransmisores, los receptores de membrana, los canales iónicos, los sistemas de segundo mensajero y la expresión génica de varias proteínas.

Los mecanismos básicos que subyacen en las crisis generalizadas son mucho menos conocidos; dependen de forma prominente de circuitos talamocorticales. En las crisis de ausencia, las clásicas descargas generalizadas de punta-onda que se observan en el EEG (vídeo 403-1) están relacionadas con alteraciones de ritmos oscilatorios generados por circuitos que conectan el tálamo y la corteza y que implican a los canales de Ca^{2+} tipo T, que se localizan en el núcleo reticular del tálamo. En las crisis convulsivas generalizadas, las neuronas corticales exhiben una despolarización prolongada durante la fase tónica, seguida de una despolarización y repolarización rítmicas durante la fase clónica. La activación de los receptores NMDA aumenta la entrada de Ca^{2+}, lo que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

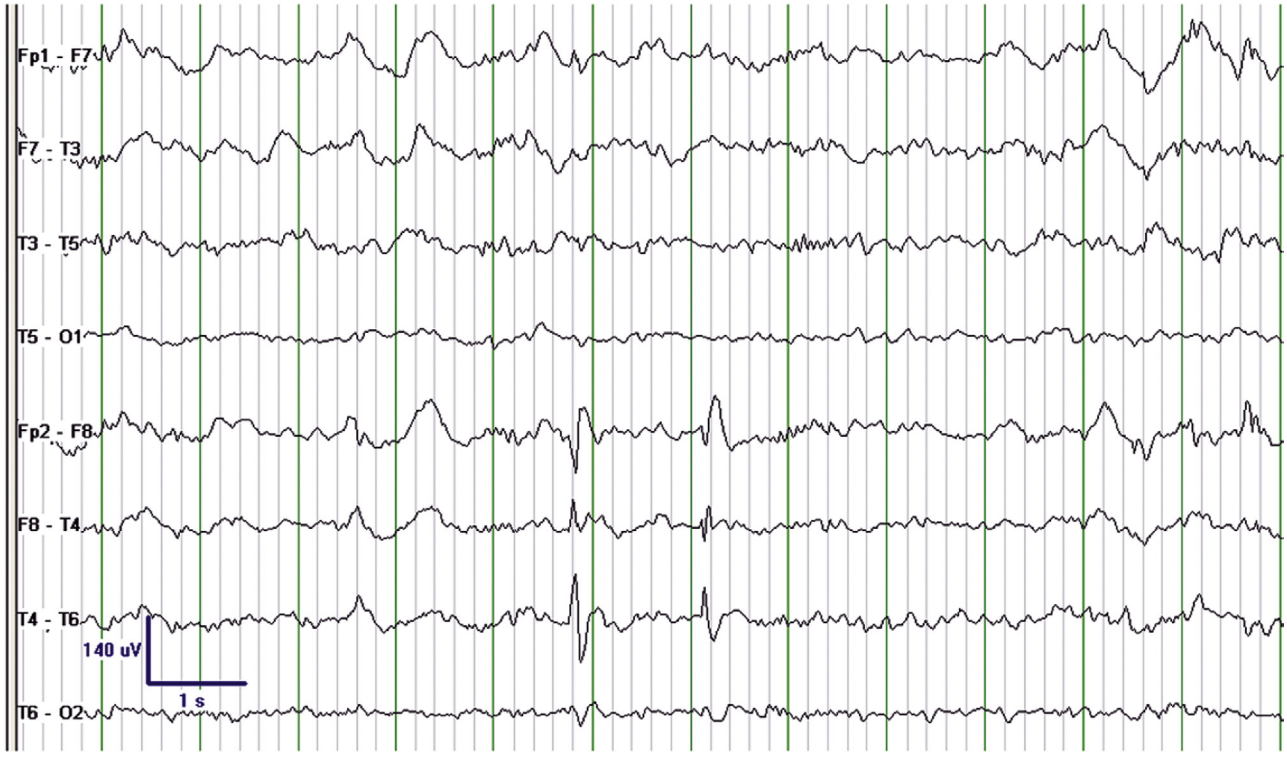

FIGURA 403-1. Canales seleccionados del electroencefalograma que muestran una punta característica temporal anterior derecha, la huella digital interictal arquetípica de la epilepsia del lóbulo temporal. El paciente tenía una esclerosis del hipocampo derecho.

produce una excitación aún mayor. El inicio y la modulación de las crisis convulsivas generalizadas implican aferencias colinérgicas, noradrenérgicas, serotoninérgicas e histaminérgicas desde el tronco del encéfalo y las estructuras prosencefálicas basales, que modulan la excitabilidad de los mecanismos hemisféricos motores.

Genética

Solo el 15% de los pacientes tienen uno o más familiares de primer grado que también padecen epilepsia, y, de esos, alrededor del 75% solo tienen un familiar afectado. Sin embargo, el riesgo continúa siendo más alto en familiares de primer grado que en la población general. En un gran estudio basado en la población, la incidencia acumulada de epilepsia a la edad de 20 años era 2,5 veces superior en hermanos y 3,4 veces superior en los descendientes de pacientes con epilepsia.

La genética de la epilepsia se está desarrollando rápidamente y puede clasificarse en tres grandes grupos:[5]

1. Las enfermedades en las que la epilepsia forma parte de un trastorno mendeliano comprenden más de 200 enfermedades raras, que engloban trastornos neurocutáneos (cap. 417), trastornos neurodegenerativos, malformaciones hereditarias del desarrollo cortical (cap. 417) y trastornos metabólicos hereditarios. Por ejemplo, se han identificado genes en epilepsias mioclónicas progresivas (p. ej., la enfermedad de Unverricht-Lundborg, la enfermedad de Lafora y las ceroidolipofuscinosis neuronales), epilepsias mioclónicas ligadas a X con retraso mental y síndromes corticales malformativos (p. ej., la polimicrogiria, la paquigiria y la heterotopia periventricular nodular).
2. Las epilepsias que pueden explicarse directamente por mutaciones de un único gen son infrecuentes y suponen solo cerca del 1% de todos los casos de epilepsia. Se han identificado cerca de 30 genes implicados en los 15 síndromes epilépticos siguientes: epilepsia genética con crisis febriles plus, epilepsia mioclónica grave de la lactancia y síndromes relacionados, convulsiones neonatales familiares benignas, crisis neonatales-del lactante familiares benignas, crisis del lactante familiares benignas, epilepsia mioclónica infantil, epilepsia de ausencias de la infancia, síndrome de West, encefalopatía epiléptica precoz del lactante con descargas de supresión, crisis parciales migratorias malignas del lactante, epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, epilepsia mioclónica del lactante familiar, epilepsia + discinesia paroxística inducida por el ejercicio, epilepsia del lóbulo temporal lateral familiar y epilepsia focal familiar con focos variables. Las mutaciones genéticas pueden afectar a la excitabilidad neuronal, el metabolismo neuronal, la función sináptica o el desarrollo de redes. Aunque la mayoría de estas mutaciones genéticas influyen en los canales iónicos *(SCN1A, SCN1B, SCN2A, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7)*, otras funciones celulares que resultan afectadas son la liberación de neurotransmisores *(STXBP1)*, los receptores de neurotransmisores *(CHRNA, CHRNB, GABRD, GABRG2, GRIN2A, GRIN2B)*, la función sináptica *(SYN1)*, el transporte de glucosa *(SLC2A1)*, el transporte de glutamato *(SLC25A22)*, la regulación y transcripción de genes *(ARX)*, la adhesión celular *(PCDH19)*, la función de la membrana celular *(PRRT2, TBC1D24, DEPDC5)*, la función de proteína cinasas y energía celular *(CDKL5, BCKDK, ATP1A2)* y la señal neuronal *(EFHC1, LGI1, PLCB1)*. En los pacientes que desarrollan epilepsia postraumática, el aumento de predisposición genética a la epilepsia se asocia con genotipos específicos *(MTHFR C677T)*. La estimulación magnética transcraneal muestra un aumento de excitabilidad cortical en los hermanos de los pacientes con epilepsia, incluso aunque estas epilepsias sean adquiridas.
3. En algunos pacientes, la epilepsia se asocia a una patología genética «compleja». En este gran grupo, que constituye alrededor del 50% de todos los pacientes con epilepsia, actúan múltiples genes con efectos individuales pequeños aunque aditivos en combinación con factores ambientales para producir un aumento del riesgo de epilepsia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La expresión clínica de las crisis varía ampliamente en función del tipo de crisis y de las áreas cerebrales que están implicadas en la actividad epiléptica. La identificación precisa de los tipos específicos de crisis determina el síndrome y dicta el tipo de fármaco que debería recibir el paciente.

Crisis focales

Las crisis focales se originan en el interior de los circuitos neuronales limitados a un área de un hemisferio cerebral y producen signos y síntomas correspondientes a la función suministrada por el área de la corteza cerebral involucrada por la crisis (tabla 403-2). Las crisis focales ahora se subclasifican según su expresión clínica; si la conciencia o el estado de alerta están afectados sustancialmente, se denominan crisis discognitivas. Por ejemplo, los pacientes que anteriormente se clasificaban por sufrir crisis parciales simples ahora se clasifican por crisis parciales con la conciencia preservada.

Un aura consta de síntomas sensitivos, autónomos o psíquicos que se experimentan al principio de una crisis objetivable. El aura es una crisis focal en sí misma, y con frecuencia se pasa por alto porque los pacientes y los clínicos se centran en las crisis discognitivas o convulsivas más dramáticas que suceden a continuación. Un interrogatorio cuidadoso sobre la presencia de un aura es crucial por tres razones. En primer lugar, hay que distinguir entre un inicio focal y un inicio generalizado, lo que implica una anomalía cerebral focal subyacente estructural o funcional (p. ej., un tumor) que requiere una investigación más profunda. En segundo lugar, las crisis focales tienen importantes implicaciones en el tratamiento y en el pronóstico (v. más adelante). Y en tercer lugar, la naturaleza de los síntomas apunta a un área del cerebro que hace surgir a la crisis y que puede ser una diana para el tratamiento quirúrgico.

La descarga neuronal que provoca la crisis focal puede permanecer confinada a la región donde comenzó (como un aura o un episodio focal más objetivo) o puede

booksmedicos.org

TABLA 403-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE CRISIS FOCALES Y ÁREAS CEREBRALES IMPLICADAS

TIPO DE CRISIS	ÁREAS CEREBRALES IMPLICADAS	EXPRESIÓN CLÍNICA
Somatosensorial	Poscentral rolándica; parietal	Hormigueo, adormecimiento contralateral intermitente o prolongado, sensación de movimiento, deseo de mover, calor, frío, shock eléctrico. La sensación puede extenderse hacia otros segmentos corporales
	Parietal	Agnosia contralateral de una extremidad, miembro fantasma, distorsión del tamaño o de la posición de una parte del cuerpo
	Sensitiva secundaria; sensitivo-motora suplementaria	Hormigueo, adormecimiento o dolor facial del tronco o de extremidad homolateral o bilateral. A menudo afecta a los labios, la lengua, las uñas y los pies
Motora	Rolándica precentral	Las sacudidas clónicas contralaterales regionales, normalmente rítmicas, pueden extenderse a otros segmentos corporales con una marcha motora jacksoniana. A menudo acompañada de síntomas sensitivos en la misma zona
	Sensitivo-motora suplementaria	Contracción bilateral tónica de extremidades que produce cambios posturales; puede exhibirse la postura clásica de esgrima; puede haber bloqueo del habla o vocalizaciones
	Frontal	Versión cefálica y ocular contralateral, salivación, bloqueo del habla o vocalizaciones; puede combinarse con otros signos motores (como arriba) dependiendo de la extensión de la crisis
Auditiva	Giro de Heschl (corteza auditiva en el lóbulo temporal superior)	Zumbido o percusión bilateral o contralateral, tonos simples, sonidos apagados
Olfativa	Corteza orbitofrontal; corteza temporal mesial	A menudo descrito como un olor desagradable
Gustativa	Parietal; opérculo rolándico; ínsula; lóbulo temporal	A menudo sabor desagradable, ácido, metálico, salado, dulce, ahumado
Vertiginosa	Unión occipitotemporal-parietal; lóbulo frontal	Sensación de desplazamiento corporal en direcciones diversas
Visual	Occipital	Luces, figuras o puntos de color o incoloros contralaterales, estáticos, en movimiento o centelleantes. Pérdida de visión parcial o completa contralateral o bilateral
	Temporal; unión occipitotemporal-parietal	Escenas visuales complejas, caras, personas, objetos, animales
Límbica	Estructuras límbicas: amígdala, hipocampo, cíngulo, corteza olfatoria, hipotálamo	Autónoma: sensación abdominal ascendente, náuseas, borborigmos, rubefacción, palidez, piloerección, transpiración, cambios en la frecuencia cardíaca, dolor torácico, falta de respiración, sensación cefálica, aturdimiento, sensación genital, orgasmo Psíquica: *déjà vu, jamais vu,* despersonalización, desrealización, estado onírico, memoria o pensamiento forzado, miedo, elación, tristeza, placer sexual, alucinaciones o ilusiones de naturaleza visual, auditiva u olfativa
Discognitiva	Normalmente afectación bilateral de estructuras límbicas (v. arriba)	Anteriormente conocidas como «crisis parciales complejas», caracterizadas por una alteración predominante del conocimiento o de la conciencia. La definición actual requiere la afectación de al menos dos de los cinco componentes de la cognición: percepción, atención, emoción, memoria y función ejecutiva

Nota: Las crisis focales pueden evolucionar a crisis convulsivas bilaterales.

TABLA 403-3 CRISIS GENERALIZADAS: CLASIFICACIÓN Y EXPRESIÓN CLÍNICA

TIPO DE CRISIS	SUBTIPO	EXPRESIÓN CLÍNICA
Ausencia	Típica	Cese abrupto de todas las actividades, con inmovilidad, mirada en blanco y pérdida del conocimiento de aproximadamente 10 s de duración. El ataque termina súbitamente y el paciente retoma inmediatamente sus actividades normales
	Atípica	Duración más larga que la ausencia atípica, a menudo acompañada de características mioclónicas, tónicas, atónicas y autónomas, así como de automatismos
	Con mioclonías	Ausencia con componentes mioclónicos de intensidad variable
Mioclónica	Mioclónica	Contracciones súbitas, breves (< 100 ms), similar a un shock, involuntarias, aisladas o múltiples de grupos musculares de localizaciones diversas
	Mioclónica atónica	Una secuencia que consiste en una fase mioclónica seguida de una fase atónica
	Mioclónica tónica	Una secuencia que consiste en una fase mioclónica seguida de una fase tónica
Tónica		Aumento sostenido en la contracción muscular que dura de unos segundos a minutos
Clónica		Contracciones prolongadas y regularmente repetitivas que implican a los mismos grupos musculares a una frecuencia de 2-3 ciclos por segundo
Atónica		Pérdida o disminución súbita del tono muscular de 1-2 s de duración que afecta a la cabeza, el tronco, la mandíbula o la musculatura de las extremidades
Tónico-clónica		Una secuencia que consiste en una fase tónica seguida de una fase clónica

propagarse y afectar a otras áreas cerebrales. Por tanto, una crisis focal que se origine en el área cortical que representa la sensibilidad de la mano (área rolándica) puede comenzar con hormigueo en la mano contralateral y luego progresar hasta afectar a otras regiones corticales homolateralmente, lo que produce síntomas sensitivos más amplios, así como signos motores clónicos. En particular, las crisis de origen rolándico exhiben un tipo de propagación peculiar, en la que la actividad crítica se «desplaza» desde el área de la mano al brazo y la pierna homolateral, un proceso denominado marcha jacksoniana. Después de que haya finalizado la actividad motora clónica, con frecuencia los pacientes tienen debilidad; una parálisis postictal o parálisis de Todd puede durar horas o incluso 1 o 2 días, con resolución gradual (vídeo 403-2). La crisis también puede propagarse hacia regiones homolaterales o contralaterales distantes a lo largo de vías anatómicas conocidas.

En las crisis discognitivas, la propagación crítica afecta lo suficiente a estructuras límbicas y bilaterales como para producir una alteración de la conciencia (vídeos 403-3 y 403-4). Las crisis focales que se originen en cualquier zona pueden llegar a hacerse crisis discognitivas, y las crisis focales unilaterales pueden progresar hasta afectar a áreas cerebrales bilaterales y producir una crisis convulsiva (vídeo 403-5). Estas crisis convulsivas habitualmente toman la forma de episodios tónico-clónicos generalizados más que de otro tipo de crisis generalizada (tabla 403-3).

La evolución de la crisis focal clínica refleja la evolución de los cambios EEG, lo que a su vez refleja la fisiopatología del proceso. Una descarga localizada simultánea rítmica (con frecuencia en el rango de 4 a 7 Hz) se hace de mayor amplitud y de menor frecuencia a medida que continúa la crisis (v. vídeo 403-5). Algunas crisis que se inician en la corteza de asociación (p. ej., lóbulos frontal o parietal) poseen manifestaciones clínicas extravagantes o extremadamente breves, sin déficits postictales, y crean retos diagnósticos (vídeos 403-6 a 403-8). La naturaleza estereotipada de estos episodios clínicos, con la identificación de los cambios EEG si están presentes, puede ser el único modo de realizar un diagnóstico apropiado. El diagnóstico puede ser un desafío aún mayor si la crisis se propaga a regiones corticales distintas durante los episodios críticos, lo que conlleva unas constelaciones variables de hallazgos clínicos en momentos distintos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

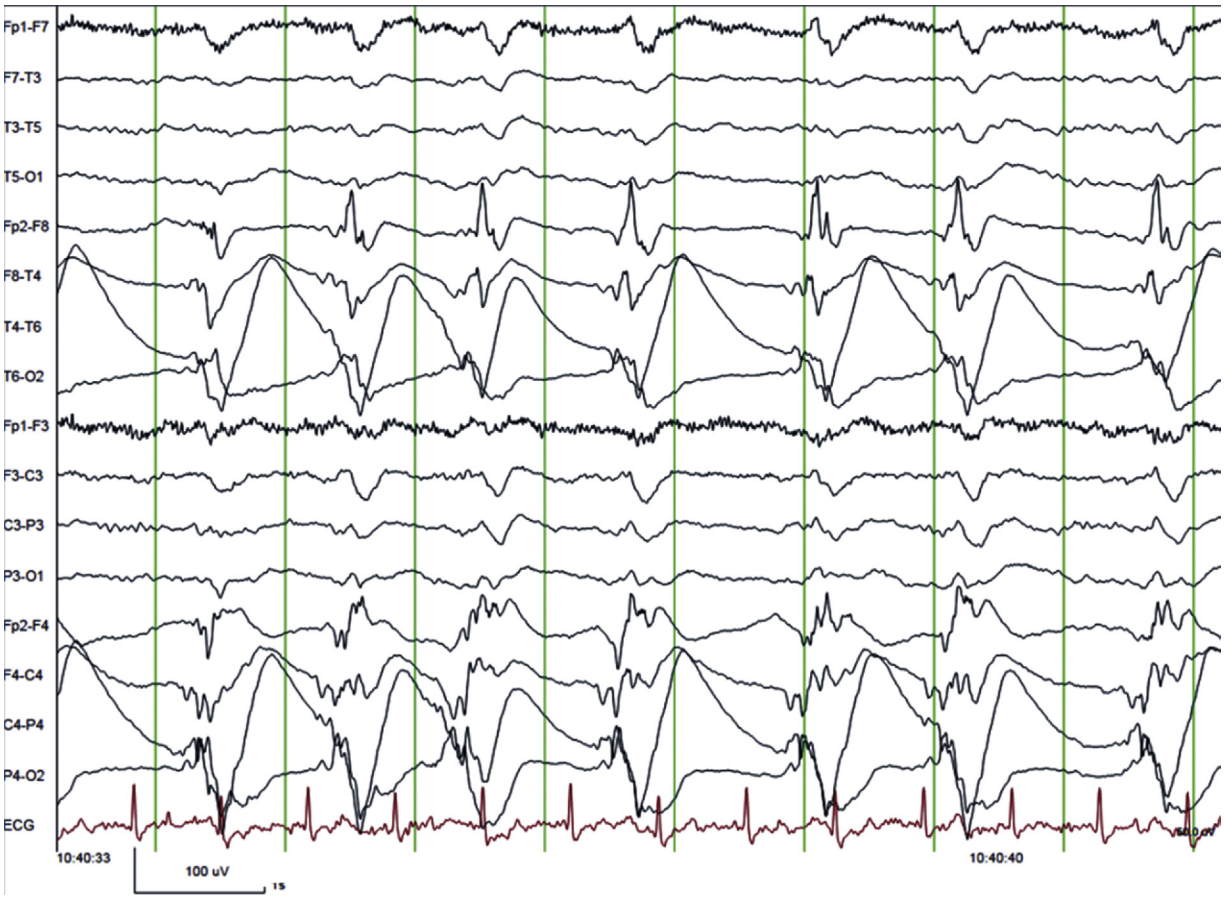

FIGURA 403-2. Estado epiléptico focal no convulsivo del hemisferio derecho en un paciente en coma con un infarto extenso del hemisferio derecho.

Las crisis focales con o sin características discognitivas también pueden producirse como una serie de acontecimientos aislados sin que exista un intervalo de comportamiento normal, por lo que el resultado deriva en un estado epiléptico focal. El estado epiléptico focal con crisis discognitivas se caracteriza por un comportamiento confuso prolongado. Los hallazgos EEG pueden ser normales en una crisis focal sin alteración del sensorio, incluso en pacientes con estado epiléptico, aunque por regla general el diagnóstico es evidente a partir de las características clínicas. En el estado epiléptico de las crisis focales discognitivas, los registros EEG muestran anomalías continuas que no son de la misma naturaleza que las observadas en crisis aisladas en ese individuo. Las más habituales son unos ritmos de base ralentizados junto con ondas agudas de gran amplitud superpuestas o descargas críticas rítmicas repetitivas (fig. 403-2). Este tipo de estado epiléptico es el más frecuente en las crisis del lóbulo frontal, pero también puede producirse en crisis del lóbulo temporal. Los factores que precipitan un estado epiléptico no están bien definidos, como tampoco lo están las implicaciones en el tratamiento o en el pronóstico.

El estado epiléptico no convulsivo consiste en una situación de confusión o de alteración del estado mental en pacientes con diagnósticos neurológicos diversos (p. ej., traumatismos, ictus) en el contexto de la unidad de cuidados intensivos (vídeo 403-9). También denota un cuadro que puede producirse *de novo* en adultos más mayores sin una causa precipitante y que se caracteriza por episodios confusionales prolongados, que se producen por un estado epiléptico generalizado de puntas-ondas lentas. La sospecha clínica debería sugerir un estudio EEG, que es esencial para el diagnóstico.

Crisis generalizadas

Las crisis generalizadas afectan rápidamente a ambos hemisferios cerebrales y su expresión clínica es compatible con una afectación sustancial de ambos lados del cerebro (v. tabla 403-3). Las crisis convulsivas, que también se denominan crisis de gran mal, consisten en contracciones musculares anómalas excesivas que pueden ser sostenidas o interrumpidas, y habitualmente son una combinación de las fases tónica y clónica (crisis generalizadas tónico-clónicas). Este tipo de crisis puede afectar a ambos hemisferios al inicio o puede derivar de la propagación de una crisis focal. Estas crisis dramáticas a menudo atemorizan a los testigos y causan una disrupción grave en la interacción y en el desarrollo social. Pueden comenzar con un «grito» como resultado de un movimiento abrupto de aire a través de la glotis y de la contracción muscular tónica súbita. El paciente adopta una rigidez difusa, habitualmente con extensión del tronco y las extremidades (vídeo 403-10). Se interrumpe la respiración, se produce cianosis y es frecuente la incontinencia urinaria. Después de 15-45 s, la actividad tónica da paso a sacudidas clónicas, rítmicas, a veces asimétricas, de las cuatro extremidades (vídeo 403-11). Las contracciones rítmicas gradualmente disminuyen de frecuencia hasta que termina el episodio; el paciente se encuentra apneico, comatoso y sudoroso, aunque en el transcurso de 60 s comienza a respirar con estridor y jadeos. Cuando los pacientes que sufren crisis tónico-clónicas en público, las personas que han presenciado la crisis suelen iniciar maniobras de recuperación, aunque este tipo de pacientes comienzan a respirar espontáneamente en 1 min aproximadamente. Persiste un estupor postictal durante un período de tiempo variable. Generalmente el paciente se duerme durante 2-8 h y luego refiere cefalea intensa, mialgias, mordedura de lengua e incapacidad para concentrarse durante 1 día o más. Después de crisis tónico-clónicas generalizadas, algunos individuos tienen una pérdida de memoria grave que mejora gradualmente, a veces durante un período de semanas. Las crisis tónico-clónicas generalizadas también son una expresión común de numerosos lesiones metabólicas, tóxicas, traumáticas o isquémicas (v. tabla 403-1), aunque estas crisis provocadas no cumplen los requisitos para el diagnóstico de epilepsia.

Las crisis de ausencia, o crisis de pequeño mal, son el segundo tipo más común de crisis generalizada. Los pacientes experimentan un lapso momentáneo de conciencia de inicio y final abruptos. Los pacientes no perciben ninguna característica del acontecimiento y pueden darse cuenta o no de que han perdido algo de tiempo, aunque hay individuos que con frecuencia pierden el hilo del pensamiento. Dado que se pierde bruscamente la conciencia y se recupera inmediatamente, no existen ni aura ni síntomas postictales residuales. Estas crisis comienzan en la niñez, y con frecuencia los maestros de la escuela son los primeros en darse cuenta de ellas. En las crisis de ausencia, los pacientes se detienen súbitamente, tienen los ojos fijos con la mirada perdida, pueden presentar un breve parpadeo o movimientos mioclónicos (v. tabla 403-3), particularmente si el episodio se prolonga más de 10 s (como se observa en el EEG), y recuperan la función instantáneamente (v. vídeo 403-1). Estas crisis pueden producirse muchas veces al día, aunque no sea asocian a una enfermedad neurológica progresiva. También pueden producirse de forma más continua como un estado epiléptico no convulsivo, con la consiguiente confusión.

Algunos pacientes con patología cerebral bilateral extensa presentan una variación de las crisis de ausencia conocida como ausencia atípica. El episodio es similar en cuanto a la pérdida de contacto, aunque existe más actividad motora, autónoma o automática, y el EEG demuestra descargas que son más lentas que las crisis de ausencia típica con punta-onda a 3 Hz.

Las crisis mioclónicas consisten en episodios breves de contracción motora súbita (v. tabla 403-3), que pueden ser focales (vídeo 403-12), con afectación de un brazo, o

booksmedicos.org

TABLA 403-4 TRASTORNOS QUE SE ASEMEJAN A CRISIS

TRASTORNOS VASCULARES Y DE PERFUSIÓN
Migraña, síncope, ataque isquémico transitorio, amnesia global transitoria, arritmia/hipoperfusión
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS
Crisis psicógenas no epilépticas, trastorno de pánico, trastorno disociativo
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO
Tics, distonía paroxística, coreoatetosis paroxística, ataxia paroxística
TRASTORNOS DEL SUEÑO
Terrores nocturnos, sonambulismo, mioclonía del sueño, narcolepsia/cataplejía, intrusiones de sueño de movimientos oculares rápidos
ALTERACIONES METABÓLICAS
Fugas alcohólicas, *delirium tremens,* hipoglucemia, sustancias alucinógenas
OTROS
Espasmo del sollozo, vértigo paroxístico, migraña con dolor abdominal recurrente y vómitos cíclicos

TABLA 403-5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS QUE AYUDAN A DISTINGUIR UNA CRISIS TÓNICO-CLÓNICA GENERALIZADA DE UN SÍNCOPE

	CRISIS	SÍNCOPE
Contexto y circunstancias clínicas	Trastornos neurológicos o sistémicos que predispongan a tener crisis, antecedentes familiares de crisis. Fatiga mental, privación de sueño, uso o privación de alcohol, enfermedad sistémica	Trastornos cardiovasculares, deshidratación, anemia. Antecedentes familiares de síncope
Desencadenantes	Habitualmente ninguno (salvo epilepsia refleja)	Hipotensión ortostática, punción venosa, estímulos dolorosos y nocivos, estrés emocional, micción, maniobra de Valsalva
Características clínicas		
Inicio	No hay aviso salvo si existe aura. Pérdida de conciencia abrupta, rigidez generalizada y caída. Sucede en cualquier posición	Cansancio, náuseas, diaforesis, visión en túnel. Pérdida de conciencia durante algunos segundos y caída. Normalmente sucede en bipedestación
Curso	Fase tónica prominente y luego movimientos clónicos que duran alrededor de 1 min, cianosis, respiración laboriosa, puede morderse la lengua o los carrillos, algunas veces incontinencia urinaria	Normalmente pérdida de tono, palidez, sacudidas mioclónicas multifocales que duran < 15 s, algunas veces incontinencia urinaria, normalmente sin mordedura de lengua o carrillos
Término	Somnolencia y confusión postictal que dura horas, cefalea, mialgias	Recuperación rápida en segundos a unos minutos, no hay confusión, cefalea o mialgias. Puede haber fatiga

bilaterales y masivos, con afectación de la cara, ambas extremidades superiores y el tronco. La conciencia está preservada, aunque puede ser difícil de evaluar debido a la brevedad de estas crisis. Las crisis mioclónicas forman parte de tres constelaciones clínicas fundamentales: la epilepsia mioclónica juvenil, que comienza en la infancia y en la adolescencia y con frecuencia persiste hasta la edad adulta; la epilepsia con diversas combinaciones de ausencias y crisis mioclónicas, y la epilepsia en el contexto de síndromes degenerativos o hereditarios con afectación cerebral bilateral y una función cerebral anómala. Las crisis mioclónicas aparecen con mayor frecuencia por la mañana tras despertarse y a menudo aumentan en frecuencia hasta culminar en una crisis tónico-clónica generalizada.

Las crisis atónicas y tónicas son episodios motores breves aunque extremadamente discapacitantes que se caracterizan por un aumento o descenso súbito del tono muscular. Su consecuencia son las caídas y lesiones con un grado variable de afectación de la conciencia. Estas crisis con frecuencia empiezan en la infancia con patología difusa del sistema nervioso central (SNC) y múltiples tipos de crisis, pero persisten durante la edad adulta (vídeos 403-13 y 403-14).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico básico de las crisis se establece por la historia clínica. Aunque con frecuencia se requiere un EEG, pruebas de imagen y estudios de laboratorio para determinar el tipo de epilepsia, el síndrome epiléptico, el lugar de origen de las crisis focales y la existencia de crisis no epilépticas, la respuesta a la pregunta básica de si los episodios del paciente son crisis o no se basa casi por completo en una historia clínica cuidadosa. El diagnóstico de epilepsia también puede establecerse por los antecedentes, porque la epilepsia se define por la aparición de dos crisis no provocadas o una crisis no provocada en el contexto de un riesgo subyacente elevado de recurrencia o de un síndrome epiléptico.

Diagnóstico diferencial

La primera pregunta a la que se enfrentan los clínicos es si los episodios que hay que considerar son realmente crisis. Las diversas expresiones clínicas de las crisis implican un diagnóstico diferencial extenso entre trastornos que producen disfunción neurológica episódica (tabla 403-4). Entre los trastornos frecuentes que se asemejan a crisis epilépticas se incluyen el síncope (caps. 51 y 62), los ataques isquémicos transitorios (cap. 407), la migraña (cap. 398), los trastornos del movimiento (cap. 410) y las crisis psicógenas no epilépticas (v. tabla 403-4).

Hay algunos elementos de la historia que cambian de forma drástica la probabilidad de este diagnóstico. Hay tres elementos esenciales que ayudan a determinar si un episodio es una crisis (tabla 403-5) y a distinguir las crisis de otras causas de pérdida momentánea de la conciencia, especialmente los síncopes (caps. 51 y 62):

1. El contexto clínico, incluidos los antecedentes médicos y familiares y las circunstancias bajo las cuales se produjo el episodio.
2. Desencadenantes específicos o factores provocadores.
3. Una descripción clínica detallada del episodio que incluya cuatro componentes clave:
   - ¿Cuál es el primer síntoma o signo (presencia y tipo de aura, evidencia de una crisis focal al inicio)?
   - ¿Cómo evoluciona tras el inicio (qué pasa durante la crisis propiamente dicha, cuáles son los signos y síntomas, cuánto tiempo dura)?
   - ¿Cómo termina (de forma gradual o abrupta)?
   - ¿Existen déficits neurológicos después de que termine la crisis?

Dado que los pacientes tienen un recuerdo limitado o nulo, es crucial la anamnesis a partir de otras personas. Los testigos pueden contribuir con información importante acerca de la actividad, las respuestas y la apariencia del paciente, como cambios de color, diaforesis, respiraciones, vocalizaciones y tono muscular. A menudo esta información es esencial para caracterizar el tipo de crisis y distinguirla de otros trastornos que se asemejan a crisis.

La migraña (cap. 398) y las crisis focales no solo se parecen entre sí, sino que también coexisten como comorbilidades y comparten locus de susceptibilidad genética. Entre las características que apoyan un diagnóstico de crisis sobre el de migraña con aura se incluyen una presencia inconstante de cefalea durante el episodio, una corta duración y la existencia de crisis más graves. La mioclonía (cap. 410) se produce en contextos diversos (p. ej., encefalopatías metabólicas) sin asociación alguna con epilepsia o con los cambios en el EEG que se observan en la epilepsia mioclónica.

Las crisis del lóbulo frontal surgen predominantemente durante el sueño y pueden tener una expresión motora espectacular. Pueden confundirse con crisis psicógenas no epilépticas, con trastornos del sueño (cap. 405) o con trastornos del movimiento (caps. 409 y 410). Puede ser necesaria para el diagnóstico la monitorización vídeo EEG (v. vídeos 403-7 y 403-8).

Los pacientes con ataques de pánico (cap. 397) pueden experimentar episodios que simulan crisis focales con características autónomas y psíquicas. Sin embargo, los ataques de pánico habitualmente tienen una duración mayor, no progresan a crisis más graves y pueden relacionarse con circunstancias específicas. No obstante, con frecuencia las crisis focales con síntomas límbicos son erróneamente diagnosticadas como ataques de pánico.

Las crisis psicógenas no epilépticas son comportamientos que se parecen a crisis y con frecuencia son parte de una reacción de conversión (cap. 397) precipitada por angustia psicológica subyacente. Las crisis psicógenas pueden ser difíciles de diagnosticar porque pueden mimetizar casi cualquier tipo de crisis, y con frecuencia coexisten con una epilepsia en el mismo paciente. Un diagnóstico erróneo de crisis no epilépticas supone un riesgo para una retirada inapropiada de la medicación, con el consiguiente estado epiléptico. A la inversa, un diagnóstico erróneo de crisis puede tener como resultado una patología yatrógena debido a una terapia innecesaria, a una sedación excesiva y a depresión cardiorrespiratoria. Entre las características que sugieren crisis no epilépticas se incluyen manifestaciones clínicas variables a lo largo de los episodios, episodios frecuentes y prolongados, falta de respuesta a la medicación antiepiléptica, movimientos corporales superiores e inferiores desfasados, impulsión pélvica prominente y falta de rigidez. Por lo general es evidente una ganancia secundaria, y a menudo existen antecedentes de abuso sexual. No obstante, las peculiaridades de estos ataques pueden requerir una monitorización vídeo EEG continua para el diagnóstico.

Investigaciones diagnósticas

Mediante una anamnesis detallada, los registros EEG y una resonancia magnética (RM) se puede establecer un diagnóstico definitivo de epilepsia y su causa en hasta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

un 50% de los pacientes. En el resto de pacientes, la información es insuficiente o contradictoria, aunque las alteraciones fisiológicas y del SNC que rodean al propio episodio permiten encuadrarlo de forma provisional en una categoría diagnóstica específica en otro 30% de pacientes. La monitorización vídeo EEG continua en una unidad hospitalaria de epilepsia puede aumentar la sensibilidad y la especificidad diagnósticas.

Crisis aisladas

Las crisis agudas sintomáticas (v. tabla 403-1) son la consecuencia conocida de un trastorno agudo, y las investigaciones deberían centrarse en la causa posible de las crisis. Cuando no se conozca fácilmente una causa aparente, se considera que las crisis son no provocadas. La evaluación de pacientes que acuden con una primera crisis no provocada incluye una tomografía computarizada (TC) craneal o una RM, que revela una posible causa en alrededor del 10% de los pacientes. Un EEG obtenido después de la crisis demostrará anomalías con significado pronóstico en un 20-25% de estos pacientes. Las pruebas analíticas en sangre (como las concentraciones de electrólitos séricos, glucosa, calcio y magnesio; las pruebas de función hepática y renal; un hemograma completo, y un cribado de posibles tóxicos) mostrarán anomalías en hasta un 15% de estos pacientes, aunque a menudo son inespecíficas. Está indicada una punción lumbar si se sospechan infecciones del SNC y en todos los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), incluso en ausencia de hallazgos clínicos sugestivos de infección.

Epilepsia

Electroencefalograma

El EEG es la investigación clave en todos los pacientes con crisis y con epilepsia. Entre las crisis, el EEG puede valorar la función cerebral global y el tipo, localización y cantidad de las descargas (puntas) epileptiformes. El EEG es crucial para determinar el síndrome epiléptico y para escoger los fármacos antiepilépticos apropiados. En las epilepsias focales, el EEG a menudo demuestra un enlentecimiento focal y descargas de puntas en el área de la anomalía.

El EEG puede establecer el diagnóstico definitivo de epilepsia si se registran cambios eléctricos compatibles con una crisis durante una crisis clínica. No obstante, el EEG puede fracasar a la hora de demostrar cambios eléctricos durante una crisis clínica típica si el foco epiléptico es demasiado pequeño (se necesitan al menos 6 cm^2 de afectación cortical para crear un cambio epileptiforme en el EEG), si el foco epiléptico es profundo o está en las superficies mesial o inferior del cerebro, o si el episodio en cuestión puede no ser una crisis epiléptica. El EEG siempre es anómalo durante las crisis convulsivas generalizadas y en las crisis de ausencia.

El EEG inicial es normal en hasta un 60% de las personas con epilepsia conocida. Sin embargo, se producen anomalías epileptiformes en más del 80% de los individuos con epilepsia focal si se realizan tres o más estudios EEG interictales. En las epilepsias generalizadas, las descargas epileptiformes interictales son más comunes y más fáciles de capturar en el EEG (v. vídeo 403-1).

El tipo de anomalía indica un síndrome epiléptico. Por ejemplo, el EEG puede mostrar hipsarritmia en el síndrome de West (v. más adelante) o la clásica punta-onda generalizada a 3 Hz en las epilepsias generalizadas con crisis de ausencia (v. tabla 403-3 y vídeo 403-1).

En algunas circunstancias es fundamental registrar las crisis, como en la evaluación de pacientes para cirugía de la epilepsia y cuando se cuestiona el diagnóstico de crisis epilépticas (vídeo 403-15; v. también vídeo 403-7). La monitorización vídeo EEG continua durante períodos prolongados ha hecho posible capturar estos episodios. También se usa la monitorización EEG continua en pacientes comatosos en la unidad de cuidados intensivos para descartar estado epiléptico o crisis no convulsivas.

Magnetoencefalografía

La magnetoencefalografía mide los pequeños campos magnéticos que se generan por la actividad eléctrica en el cerebro y aproxima su localización usando modelos matemáticos. Su uso está en gran medida restringido a la evaluación de pacientes para cirugía de la epilepsia, en los que se utiliza para el mapeo de descargas interictales y para la localización de la función cerebral cuando se superpone a la RM cerebral.

Estudios de imagen

La RM cerebral, que puede demostrar lesiones en la mayoría de los pacientes cuya epilepsia se asocia a una causa estructural, debería realizarse fundamentalmente en todos los pacientes con crisis de inicio reciente. Las lesiones más frecuentes en adultos con crisis focales de inicio son gliosis postictal o postraumática o encefalomalacia (50%), tumores (15%), anomalías vasculares (15%), anomalías del desarrollo (15%) y esclerosis temporal mesial (9%).[6] La utilización de secuencias mediante inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) (fig. 403-3A) aumenta la sensibilidad para detectar anomalías del desarrollo cortical, así como esclerosis del hipocampo, lo cual sugiere la necesidad de un tratamiento antiepiléptico crónico o de un posible tratamiento quirúrgico. Los procedimientos de imagen funcional como la tomografía por emisión de positrones (PET) para el análisis del metabolismo y la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) (fig. 403-3B) para la determinación del flujo sanguíneo también se usan para localizar áreas del cerebro susceptibles de cirugía.

Pruebas genéticas

Basándose en la exactitud de las pruebas genéticas, en las implicaciones diagnósticas y terapéuticas y en la capacidad para ofrecer consejo genético, un comité de consenso internacional ha identificado ocho síndromes epilépticos de origen genético para los cuales son más útiles las pruebas genéticas de los pacientes: síndrome de Ohtahara, espasmos del lactante de inicio precoz, espasmos del lactante ligados a X, síndrome de Dravet, epilepsia y retraso mental limitado a las mujeres, epilepsia de ausencia de inicio precoz, epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante y epilepsia con discinesia paroxística inducida por ejercicio. Como en otras enfermedades, deben considerarse cuidadosamente los aspectos éticos y los perjuicios y beneficios potenciales de las pruebas genéticas.

Constelaciones y síndromes epilépticos

Los síndromes epilépticos comprenden 27 entidades relacionadas con la edad, de las cuales todas excepto 6 comienzan o suceden en la lactancia o en la niñez (tabla 403-6). Además, las constelaciones clínicas específicas representan formas de epilepsia de una utilidad diagnóstica, con implicaciones específicas para el tratamiento, especialmente la cirugía, y también para categorizar las causas estructurales y metabólicas, las epilepsias de causa desconocida y los trastornos caracterizados por crisis que no son una forma de epilepsia (p. ej., crisis febriles). El diagnóstico de las constelaciones y síndromes epilépticos se basa en los tipos de crisis, el contexto en el que se producen las crisis, el estado neurológico y cognitivo del paciente, la edad de inicio, los antecedentes familiares y los resultados de los estudios diagnósticos, como el EEG y la RM. La selección de fármacos específicos y de tratamiento quirúrgico depende de los tipos de crisis presentes (tabla 403-7). La necesidad de un tratamiento para toda la vida, el riesgo de transmisión genética, la probabilidad de enfermedades neurológicas concurrentes, el riesgo de comorbilidades y el pronóstico a largo plazo son factores críticos que solo pueden ser encauzados con el conocimiento de la constelación o síndrome epiléptico específico.

Algunas constelaciones y síndromes epilépticos específicos

Síndromes de epilepsia neonatal y del lactante

Las convulsiones neonatales benignas se producen en neonatos previamente sanos alrededor del día 5, con crisis tónicas focales o generalizadas. Se han asociado a este síndrome dos mutaciones en los genes del canal de potasio *(KCNQ2, KCNQ3)*. La regulación del canal de potasio puede depender de la edad y, por tanto, ser responsable de la presentación de las crisis relacionadas con la edad. El EEG muestra una actividad rítmica de ondas lentas o de puntas con las crisis. Las crisis son refractarias al tratamiento, son recurrentes durante un intervalo breve y desaparecen en 1 mes. Alrededor del 90% de estos lactantes tienen un desarrollo posterior normal, mientras que el 10-20% tienen crisis posteriores.[7]

La epilepsia genética con crisis febriles plus (EGCF+) es un síndrome que consiste en crisis febriles junto con crisis no febriles de otros tipos, como mioclónicas, de ausencia, atónicas, tónico-clónicas y focales. Se han identificado mutaciones al menos en tres genes para los canales de sodio dependientes de voltaje *(SCN1A, SCN1B, SCN2A)*, dos para los receptores de GABA *(GABRD, GABRG2)* y una para la función de adhesión celular *(PCDH19)*.

El síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave de la lactancia) se inicia en el primer año de vida con crisis mioclónicas más otros tipos de crisis, como crisis de ausencias, tónicas y focales. En este síndrome devastador, las crisis son resistentes al tratamiento y se acompañan de un deterioro cognitivo y del desarrollo. Se han identificado mutaciones en el canal de sodio *SCN1A*.

El síndrome de West consta de una tríada de espasmos epilépticos, detención del desarrollo y un patrón EEG denominado hipsarritmia (un patrón EEG marcadamente anómalo con un enlentecimiento de gran amplitud y puntas multifocales superpuestas, polipuntas, y complejos punta-onda lenta). Aparece antes de los 12 meses de edad y cesa a la edad de 5 años; a menudo es reemplazado por otros síndromes epilépticos como el síndrome de Lennox-Gastaut. La esclerosis tuberosa (cap. 417) y la hipoxia se encuentran entre las causas más comunes; no obstante, puede no hallarse una causa. A menudo, las anomalías asociadas son retraso en el desarrollo, porencefalia, lesiones atróficas, calcificaciones y agenesia del cuerpo calloso. El síndrome de West y la encefalopatía epiléptica precoz del lactante se han asociado con mutaciones en genes implicados en una serie de funciones neurotransmisoras y celulares *(ARX, CDKL5, STXBP1)*.

Síndromes de epilepsia infantil

La epilepsia con ausencias infantil comienza antes de los 12 años y su inicio alcanza un pico entre los 5 y los 7 años, con una fuerte tendencia genética. Es más frecuente en

booksmedicos.org

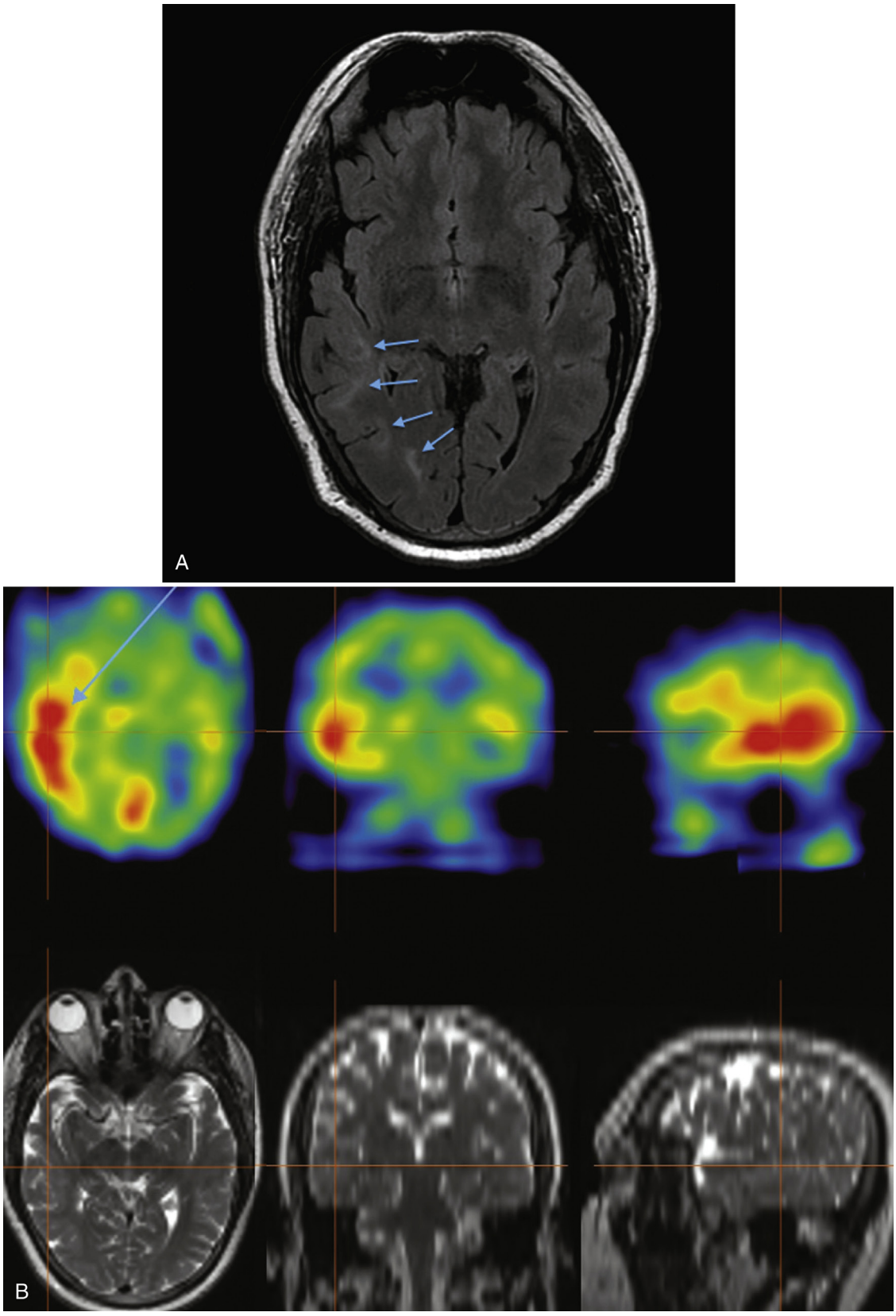

FIGURA 403-3. Estudios de imagen de un paciente con crisis motoras intensas que inicialmente se atribuyeron de forma incorrecta a episodios no epilépticos psicógenos (v. vídeo 403-7). A. Resonancia magnética (RM) axial de inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) que muestra una gran anomalía del desarrollo cortical que afecta al lóbulo temporal derecho medio-posterior. **B.** SPECT ictal que muestra una zona de hiperperfusión durante una crisis, que corresponde a la anomalía observada en la RM y confirma la región de origen de la crisis.

niñas y se caracteriza por crisis de ausencias diarias muy frecuentes (hasta de cientos al día), raramente con otro tipo de crisis generalizadas. Se produce en el contexto de una estructura y función cerebral por lo demás normal y es autolimitada en alrededor del 40% de los casos. Las crisis se acompañan de una descarga EEG característica de punta-onda a 3 Hz, que aparece en salvas cortas entre las crisis y en trenes continuos durante las crisis. Habitualmente se produce la remisión antes de los 12 años, aunque en ocasiones pueden desarrollarse crisis tónico-clónicas generalizadas en la adolescencia. En la epilepsia de ausencia de inicio precoz se han encontrado mutaciones en genes relacionados con los receptores de GABA *(GABRA1, GABRG2)* y con el transporte de glucosa *(SLC2A1)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 403-6 SÍNDROMES Y CONSTELACIONES EPILÉPTICAS SEGÚN LA NUEVA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

SEGÚN LA EDAD DE INICIO
Período neonatal
Epilepsia neonatal familiar benigna
Encefalopatía mioclónica precoz
Síndrome de Ohtahara
Lactancia
Epilepsia de la lactancia con crisis parciales migratorias
Síndrome de West
Epilepsia mioclónica de la lactancia
Epilepsia infantil benigna
Epilepsia infantil familiar benigna
Síndrome de Dravet
Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos
Niñez
Convulsiones febriles plus (pueden empezar en la lactancia)
Síndrome de Panayiotopoulos
Epilepsia con crisis mioclónicas atónicas (previamente astáticas)
Epilepsia benigna con puntas centrotemporales
Epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal
Epilepsia occipital infantil de inicio tardío
Epilepsia con ausencias mioclónicas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Encefalopatía epiléptica con punta y onda continua durante el sueño
Síndrome de Landau-Kleffner
Epilepsia con ausencias infantiles
Adolescente/adulto
Epilepsia con ausencias juveniles
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas aisladas
Epilepsias mioclónicas progresivas
Epilepsia parcial autosómica dominante con características auditivas
Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal
RELACIÓN MENOS ESPECÍFICA CON LA EDAD
Epilepsia familiar focal con focos variables (niños a adultos)
Epilepsias reflejas
CONSTELACIONES DISTINTIVAS
Epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo
Síndrome de Rasmussen
Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico
Hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia

El síndrome de Lennox-Gastaut es una de las formas más graves de epilepsia infantil. Se inicia antes de los 8 años de edad (pico entre los 3 y los 5 años) y se caracteriza por una tríada de retraso mental, múltiples tipos de crisis generalizadas (ausencias atípicas, crisis generalizadas tónico-clónicas, tónicas, atónicas), crisis focales que son altamente resistentes al tratamiento y un patrón EEG de punta-onda lento (más lento que el patrón típico a 3 Hz asociado a las crisis de ausencia) y salvas de ritmos rápidos entre 10 y 12 Hz durante el sueño. Con frecuencia aparece tras la resolución de un síndrome de West.

La epilepsia benigna con puntas centrotemporales (epilepsia rolándica benigna) se inicia entre los 3 y los 13 años de edad y se caracteriza casi exclusivamente por crisis focales motoras o sensitivas nocturnas que tienen un inicio facial u oral y a menudo evolucionan a crisis convulsivas. Casi el 50% de los casos presentan antecedentes familiares de epilepsia, pero la mayoría de los pacientes no tienen ninguna anomalía cerebral conocida. El EEG muestra descargas de puntas en la región centrotemporal. En algunos casos, el trastorno puede no requerir tratamiento, ya que habitualmente remite de forma espontánea.

Síndromes y constelaciones de epilepsia del adolescente y el adulto

La epilepsia mioclónica juvenil habitualmente se inicia en la segunda década con crisis mioclónicas y crisis tónico-clónicas generalizadas. Pueden encontrarse mutaciones en los receptores del ácido γ-aminobutírico (GABA) *(GABRG1)* y en genes relacionados con la señal neuronal *(EFHC1)*. Las crisis suelen aparecer por la mañana, inmediatamente después de despertar. Las crisis están relacionadas especialmente con la privación de sueño y tienden a presentarse en estudiantes universitarios. Una proporción de estos pacientes también han tenido crisis de ausencia. El EEG muestra de forma característica puntas y ondas generalizadas rápidas (4-6 Hz). Generalmente es necesario un tratamiento de por vida.

La epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo es la epilepsia que con mayor frecuencia produce crisis discognitivas en el adulto. Se caracteriza por crisis focales límbicas recurrentes (v. tabla 403-2), con o sin alteración del sensorio, que se originan en las estructuras temporales mesiales y límbicas. Hasta un 70% de pacientes tienen algún factor de riesgo, como crisis prolongadas y complicadas antes de los 4 años de edad, con frecuencia asociadas a fiebre o a encefalitis, meningitis o traumatismos. No obstante, las crisis características comienzan generalmente unos años más tarde. Aunque la mayor parte de los casos son esporádicos, las formas familiares de epilepsia del lóbulo temporal mesial se han asociado con un nuevo locus de susceptibilidad en el cromosoma 18(P11.31).

Diversos componentes del circuito límbico temporal mesial (como el hipocampo, la corteza entorrinal, la amígdala, las áreas neocorticales de los lóbulos frontal y temporal y el tálamo dorsomedial) están probablemente implicados en la patogenia de estas crisis. La esclerosis temporal mesial, también llamada esclerosis del hipocampo, se caracteriza por una pérdida neuronal y gliosis, mayoritariamente en las regiones CA1 y CA3 del hipocampo, con reorganización de fibras musgosas que se observan como brotes en interneuronas para neuropéptido Y y dinorfina en el interior de la tercera capa molecular del giro dentado. Se desconoce si la esclerosis del hipocampo es la causa o el resultado de las crisis (o ambos). Sin embargo, hasta un 12% de los niños con estado epiléptico febril tienen signos de lesión hipocámpica en la RM, lo que indica una asociación causal.[8] Las crisis de la epilepsia mesial del lóbulo temporal a menudo empiezan entre los 5 y los 15 años. Las crisis suelen ser discognitivas con síntomas límbicos; empiezan con un aura de una sensación epigástrica ascendente o de un sentimiento de *déjà vu,* seguido de automatismos orales y alimentarios y más tarde de distonía del brazo contralateral y automatismos del brazo homolateral. Las crisis son prolongadas (duran varios minutos), raramente se generalizan y ocurren de forma característica entre tres y cinco veces al mes. Son frecuentes las auras sin crisis posteriores. La atrofia del hipocampo y un aumento en la señal del hipocampo se observa mejor en la RM en las secuencias potenciadas en T_2 y en las secuencias FLAIR frontales; en la PET se observa un hipometabolismo interictal generalizado en el lóbulo temporal. Una alteración de la memoria de contenido específico (verbal o visual) se corresponde con una participación principal del hipocampo dominante o no dominante. Los registros EEG muestran descargas interictales en el lóbulo temporal, así como descargas rítmicas entre 4 y 7 Hz sobre el lóbulo temporal apropiado durante las crisis.

Crisis con una relación menos específica con la edad

Las crisis reflejas están desencadenadas de modo fiable por estímulos específicos simples (p. ej., destellos de luces, sonidos) (v. vídeo 403-15) o elaborados (p. ej., la lectura). Los mecanismos son diversos y pueden implicar a vías corticales y del tronco del encéfalo, desregulación cortical de las concentraciones de calcio extracelular y un desequilibrio entre neurotransmisores excitadores e inhibidores. Las crisis sensibles a estímulos visuales (desencadenadas por la luz o patrones visuales) son los tipos más comunes de crisis reflejas. Se producen sobre todo en mujeres y su incidencia alcanza el pico alrededor de la pubertad, cuando representan hasta el 10% de todos los casos nuevos de epilepsia. Otros desencadenantes de crisis reflejas son pensamientos específicos, acciones, la lectura, estímulos táctiles, la adopción de posiciones determinadas, comer, escuchar música, sobresaltos y el contacto con agua caliente. Dependiendo del estímulo desencadenante, las crisis desencadenadas pueden ser mioclónicas, convulsivas, atónicas o focales. Evitar el estímulo que las provoca es crucial para evitar las crisis, y hay que buscar posibles desencadenantes de crisis en pacientes con epilepsia.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las crisis y de la epilepsia está guiado por un conocimiento preciso del tipo de crisis y del síndrome epiléptico, la probabilidad de recurrencia de las crisis, la probabilidad y gravedad de las consecuencias psicosociales o físicas de crisis posteriores y si el beneficio del tratamiento supera sustancialmente los riesgos de efectos secundarios. Es importante identificar y corregir cualquier factor ambiental, fisiológico o del estilo de vida, como la privación de sueño y los hábitos irregulares del sueño, y el consumo de alcohol, que pueda disminuir el umbral de las crisis y desencadenar crisis en pacientes con epilepsia.

Crisis aisladas no provocadas

La decisión de tratar crisis aisladas no provocadas depende de la probabilidad de recurrencia según unas variables pronósticas (v. «Pronóstico») y del perfil y la preferencia individual del paciente. Un metaanálisis demostró que el tratamiento con un fármaco antiepiléptico después de una primera crisis reduce el riesgo absoluto de tener una segunda crisis a corto plazo en un 33%, lo que se corresponde con un número necesario para tratar (NNT) de 3. Sin embargo, al menos dos ensayos aleatorizados han mostrado que el tratamiento de la primera crisis con fármacos antiepilépticos no previene a largo plazo el desarrollo de epilepsia.[A1] Por tanto, la decisión de tratar la primera crisis debería ser individualizada y basarse en la preferencia del paciente, el riesgo y el impacto de crisis recurrentes (p. ej., al conducir y en el trabajo) y los riesgos de efectos secundarios de la medicación.

Crisis agudas sintomáticas (provocadas)

Las crisis que están provocadas por exposiciones específicas habitualmente son autolimitadas y no se asocian a una tendencia duradera a las crisis, por lo

booksmedicos.org

TABLA 403-7 SELECCIÓN DEL FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO SEGÚN EL TIPO DE CRISIS EPILÉPTICA

TIPO DE CRISIS	USADO CON FRECUENCIA (ORDEN ALFABÉTICO)	USADO CON MENOS FRECUENCIA (ORDEN ALFABÉTICO)	*EFICACIA (RECOMENDACIÓN DE GRADO A)*	
			CRISIS DE NUEVO INICIO	CRISIS REFRACTARIAS
Crisis focales con o sin alteraciones cognitivas o evolución a convulsiones	Carbamacepina (CBC) Fenitoína (FT) Gabapentina (GBP) Lacosamida (LAC) Lamotrigina (LTG) Levetiracetam (LEV) Oxcarbacepina (OXC) Tiagabina (TIAG) Topiramato (TPM) Valproato (VPA) Zonisamida (ZNS)	Acetazolamida (ACZ) Clonacepam (CLN) Cloracepato (CLC) Felbamato (FBM) Fenobarbital (FB) Primidona (PRM)	CBC*§ GBP*§ LEV§ LTG*§ OXC*§ FB* FT*§ TPM* VPA* ZNS§	CBC† GBP* LAM* LEV* OXC* FB† FT† TIAG* TPM* VPA†
Crisis convulsivas generalizadas (crisis clónicas, tónicas o tónico-clónicas)	Carbamacepina Fenitoína Lamotrigina Levetiracetam Oxcarbacepina Topiramato Valproato Zonisamida	Acetazolamida Clonacepam Cloracepato Felbamato Fenobarbital Primidona	CBC† LEV* LTG* FT† VPA*	CBC† LAM* LEV* FT† TPM* VPA*
Crisis de ausencia	Etosuximida (ESM) Lamotrigina Topiramato Valproato	Acetazolamida Clonacepam Fenobarbital Primidona	ESM*§ LTG* VPA*§	
Crisis mioclónicas	Clonacepam Levetiracetam Valproato Zonisamida	Fenobarbital	VPA†	

*Apoyado por evidencia de clase 1, American Academy of Neurology.
§Apoyado por evidencia de clase 1 para monoterapia inicial, International League Against Epilepsy.
†A menudo el «estándar» de comparación, sin evidencia de eficacia en ensayos controlados aleatorizados.

que la consideración terapéutica fundamental debería ser la identificación y el tratamiento del trastorno subyacente (v. tabla 403-1). Sin embargo, el riesgo de desarrollar epilepsia tras crisis febriles es aproximadamente 10 veces superior al de la población general. Si se necesitan fármacos antiepilépticos de forma aguda, normalmente estos pueden suprimirse después de que el paciente se haya recuperado de la enfermedad principal. Algunos trastornos agudos, como el ictus (cap. 407), las infecciones cerebrales (caps. 412 a 414) y los traumatismos (cap. 399), pueden producir tanto crisis agudas sintomáticas como una tendencia duradera a las crisis, por lo que parecería lógico utilizar un tratamiento a largo plazo con fármacos antiepilépticos. Sin embargo, hasta la fecha los ensayos clínicos aleatorizados no han sido capaces de demostrar que los fármacos antiepilépticos prevengan el desarrollo de epilepsia en estos trastornos, por lo que no se recomienda la terapia a largo plazo a menos que se desarrolle una epilepsia.

Síndromes epilépticos con un curso favorable

En síndromes como la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales y en algunos tipos de epilepsia occipital infantil, las crisis son leves, poco frecuentes o exclusivamente nocturnas y remiten espontáneamente, por lo que el tratamiento generalmente se hace innecesario. En casos seleccionados, puede ser deseable el tratamiento para prevenir recidivas y para ayudar a aliviar las preocupaciones de los padres. En tales casos, el tratamiento con fármacos habitualmente se limita a 1-2 años independientemente de las anomalías EEG intercritales, que pueden persistir un tiempo prolongado después de que hayan remitido las crisis. Los fármacos antiepilépticos recomendados son aquellos que se utilizan en la epilepsia focal en la infancia, como oxcarbacepina, carbamacepina, valproato, gabapentina, lamotrigina y topiramato (tabla 403-8). Algunos pacientes con crisis reflejas pueden requerir medicación antiepiléptica, que debería escogerse según el tipo de crisis (v. tabla 403-7).

Elección de fármacos antiepilépticos

El objetivo último es obtener una remisión completa de la crisis sin efectos secundarios. Algunos de los fármacos antiepilépticos más recientes (v. tabla 403-8) se toleran mejor y tienen una farmacocinética mejor que los fármacos más antiguos, aunque no existe una evidencia sólida que apoye una eficacia superior de un fármaco sobre otro. La elección del medicamento depende del tipo de crisis y del síndrome epiléptico (por lo que es crucial realizar un diagnóstico correcto) y de los efectos secundarios de la medicación y su facilidad de uso. Los fármacos específicos son eficaces para tipos específicos de crisis, y hay algunos fármacos que pueden empeorar otros tipos de crisis. Es fundamental el conocimiento de los fármacos individuales y su relación con la edad, el sexo, las comorbilidades, las interacciones medicamentosas, la sedación, la tolerancia, el estado de ánimo y el síndrome de abstinencia en el proceso de selección del fármaco (v. tabla 403-7). Por ejemplo, la etosuximida y el ácido valproico son más eficaces que la lamotrigina para el tratamiento de las epilepsias con ausencias infantiles.

Los fármacos que producen inducción enzimática (p. ej., carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbacepina, topiramato) o inhibición (p. ej., ácido valproico) pueden ser difíciles de manejar cuando se utilizan fármacos adicionales, como los anticonceptivos orales, para trastornos independientes. En estos contextos clínicos y en pacientes ancianos, la gabapentina y el levetiracetam son particularmente útiles porque no poseen interacciones medicamentosas apreciables.

En pacientes con epilepsia focal de diagnóstico reciente, la causa subyacente influye en la respuesta de los fármacos antiepilépticos. La probabilidad de conseguir una remisión completa de las crisis es mayor en pacientes con malformaciones vasculares, ictus y tumores (63-78%) y menor en pacientes con esclerosis del hipocampo y malformaciones del desarrollo cortical (40-50%). Entre los pacientes que se presentan con un diagnóstico nuevo de epilepsia, alrededor del 65% logran una remisión de las crisis con el tratamiento con fármacos antiepilépticos. De estos pacientes, aproximadamente un 45-50% logran una remisión de las crisis con el primer fármaco antiepiléptico, un 10-15% con el segundo, un 1% con el tercero y un 3% con una combinación de dos o más fármacos antiepilépticos. Debido a que la probabilidad de lograr una remisión posterior de las crisis es baja si fracasa el ensayo con dos fármacos, aproximadamente el 35% de los pacientes se consideran fármaco-resistentes. En estos pacientes deberían considerarse otras formas de tratamiento, como la cirugía. La primera consideración en el manejo de estos pacientes aparentemente fármaco-resistentes es asegurarse de que el diagnóstico es correcto y que el fármaco antiepiléptico es el apropiado. Otras causas frecuentes de mala respuesta a los fármacos son un mal cumplimiento de los tratamientos antiepilépticos, la privación de sueño, el consumo de alcohol, la fatiga, el estrés emocional, las enfermedades sistémicas, el uso de fármacos concurrentes y las crisis no epilépticas. Después de haber incidido en estos factores, los pacientes que continúan siendo fármaco-resistentes deberían ser considerados candidatos potenciales para tratamiento quirúrgico.[9]

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico implica la resección o desconexión de la región cerebral que contiene el foco epiléptico. La extirpación de una región epileptógena requiere la identificación precisa del área, así como la documentación de una falta de consecuencias funcionales tras su extirpación. La monitorización vídeo EEG con el registro de las crisis mediante electrodos en el cuero cabelludo, los protocolos de RM con especial atención a las áreas asociadas habitualmente a las crisis refractarias (p. ej., los lóbulos temporal medial y frontal) y la neuroimagen funcional, como la PET y la SPECT, son utilizados para realizar la valoración. En la epilepsia del lóbulo temporal, es esencial la evaluación neuropsicológica para localizar una disfunción y para establecer el nivel de funcionalidad en la región considerada para la resección. La localización EEG de la región de inicio de las crisis y el mapeo de la función cerebral pueden requerir la implantación quirúrgica de electrodos intracraneales para el registro y para la estimulación del tejido cortical. Estos procedimientos se realizan con equipos multidisciplinares en centros especializados de epilepsia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 403-8 CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS PRINCIPALES

NOMBRE	MILIGRAMOS TOTALES AL DÍA (POSOLOGÍA HABITUAL)	RANGO TERAPÉUTICO (µg/ml)	EFECTOS SECUNDARIOS PROMINENTES	OTROS EFECTOS	OTRAS CUESTIONES
Carbamacepina	400-1.600 (dos veces)	4-12	Diplopía, fatiga, hiponatremia	Estabilizador del estado de ánimo	Inductor enzimático
Etosuximida	750-1.250 (una o dos veces)	40-100	Ataxia, letargia	Erupción, supresión de la médula ósea	
Fenitoína	200-600 (dos veces)	10-20	Fatiga, hirsutismo, hipertrofia gingival	Tratamiento de algún dolor	Inductor enzimático
Fenobarbital	60-240 (al acostarse)	15-40	Fatiga, depresión, sedación	Dolor articular	Inductor enzimático
Gabapentina	600-6.000 (tres o cuatro veces)	2-12	Fatiga	Tratamiento del dolor	Sin interacciones con fármacos
Lacosamida	200-400 (dos veces/día)	No bien establecido	Mareo, diplopía, temblor	Prolongación leve del intervalo PR	Bajo riesgo de interacción farmacológica
Lamotrigina	100-600 (dos veces)	4-18	Insomnio, cefalea, temblor, ansiedad	Estabilizador del estado de ánimo	Riesgo de síndrome de Stevens-Johnson; inicio lento
Levetiracetam	500-3.000 (dos veces)	3-63	Cambio de humor, irritabilidad, letargia		Sin interacciones con fármacos
Oxcarbacepina	300-2.400 (dos veces)	6-40	Diplopía, hiponatremia, sedación	Estabilizador del estado de ánimo	
Topiramato	50-600 (dos veces)	2-12	Anorexia, pérdida de peso, litiasis renal, trastorno del habla, parestesias distales	Profilaxis de cefaleas, estabilizador del estado de ánimo	Inductor enzimático
Valproato	4.000 (dos o tres veces al día)	50-100	Aumento de peso, alopecia, temblor	Profilaxis de cefaleas, estabilizador del estado de ánimo	Inhibidor enzimático, efectos parkinsonianos en pacientes ancianos
Zonisamida	100-600 (al acostarse)	10-40	Anorexia, litiasis renal, mareo, parestesias distales	Estabilizador del estado de ánimo	

Entre las intervenciones de cirugía de epilepsia que han sido sometidas a ensayos aleatorizados estrictos se incluyen la resección del lóbulo temporal en comparación con el tratamiento médico para la epilepsia mesial del lóbulo temporal, la comparación de la resección del lóbulo temporal en cantidades distintas, la estimulación del nervio vago a intensidades distintas y la estimulación talámica comparada con el tratamiento médico. El efecto quirúrgico más espectacular se observa en la resección del lóbulo temporal comparada con el tratamiento médico. En un ensayo aleatorizado, el 58% de los pacientes quirúrgicos y solo un 8% de los pacientes médicos estaban libres de crisis al cabo de 1 año. Entre estos pacientes, se logró una mejoría clínicamente significativa de la calidad de vida en el 56% de los individuos tratados quirúrgicamente en comparación con solo un 11% de los tratados médicamente.[A2] En otro pequeño ensayo aleatorizado de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente a fármacos, la cirugía más la medicación antiepiléptica continuada tuvieron éxito para eliminar las crisis en 11 de 15 pacientes a los 2 años, mientras que todos los pacientes tratados médicamente continuaron teniendo crisis a los 2 años.[A3] Como resultado, los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal fármacoresistente deberían ser evaluados para cirugía de la epilepsia. Los estudios no aleatorizados demuestran una duración en la remisión de las crisis a los 10 años o más después de una desconexión hemisférica (61%), la resección del lóbulo temporal (64%), la resección parietooccipital (46%) y la resección del lóbulo frontal (27%). Los procedimientos quirúrgicos paliativos, como la callosotomía y las transecciones subpiales múltiples, han logrado unas tasas de éxito más bajas cuando la resección quirúrgica del foco epiléptico no es posible. A largo plazo, aproximadamente un 65% de los pacientes sometidos a cirugía logran estar libres de crisis de forma mantenida (del 40 al 50% inmediatamente tras la cirugía y el 15% después de un período inicial con crisis), el 16% tienen una evolución fluctuante con crisis recidivantes-remitentes y un 18% nunca llega a estar libre de las mismas.[10,11] Entre las terapias quirúrgicas prometedoras para la epilepsia se incluyen la radiocirugía y diversos tipos de estimulación eléctrica cerebral.[12]

Estado epiléptico

El estado epiléptico es una urgencia médica en la que las crisis se suceden de forma continua o repetida durante 30 min sin que se restablezca la conciencia. Sin embargo, incluso 5 min de crisis tónico-clónicas generalizadas producen hipoxia, acidosis láctica, rotura muscular y daño neuronal. La mayoría de los estados epilépticos están causados por una lesión cerebral aguda en personas sin epilepsia subyacente, por lo que debería buscarse con rapidez una causa. Después de haber asegurado la vía respiratoria y haber estabilizado la función cardiovascular, se necesita la intervención inmediata con agentes por vía parenteral para detener las crisis. En un ensayo aleatorizado de adultos con estado epiléptico tratado antes de la llegada al hospital, el midazolam 10 mg intramuscular fue más eficaz y al menos tan seguro como el loracepam 4 mg intravenoso (i.v.) para detener las crisis.[A4] En el servicio de urgencias, las opciones son loracepam i.v. (0,1 mg/kg administrado a 2 mg/min),[A5] midazolam i.v. continuo (0,1-2 mg/kg/h) seguido de fenitoína i.v. (15 mg/kg a una velocidad de 50 mg/min) o fosfenitoína (15-20 mg/kg a una velocidad de 150 mg/min) para proporcionar un efecto a más largo plazo. Si las crisis continúan durante 10-15 min, pueden administrarse fenobarbital (20 mg/kg i.v.) o midazolam i.v. continuo (0,1-2 mg/kg/h), pentobarbital (0,5-3 mg/kg/h) o propofol (2-4 mg/kg/h), de forma más adecuada en el contexto de cuidados intensivos. En casos refractarios, se usa anestesia general durante 24 h. En los niños, el estado epiléptico convulsivo puede controlarse en 10 min en el 70-75% de los pacientes tratados con diacepam i.v. (0,2 mg/kg) o loracepam i.v. (0,1 mg/kg).[A6]

Consideraciones en mujeres

Los cambios en los niveles hormonales durante el ciclo menstrual pueden agravar las crisis perimenstrualmente en algunas mujeres (esto es, epilepsia catamenial). La administración de anticonceptivos orales (cap. 238), acetato de medroxiprogesterona, acetazolamida (250-500 mg/día) o clobazam (10-20 mg/día) pueden reducir las crisis perimenstruales. Los fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (v. tabla 403-8) que reducen los niveles de estrógenos mediante potenciación de su metabolismo requieren que las pacientes sean tratadas con dosis más altas de estrógenos o con métodos anticonceptivos alternativos.

El embarazo plantea desafíos con respecto al control de crisis, teratogénesis y evolución de la gestación. No obstante, la gestación en sí misma no posee un efecto constante sobre la frecuencia de las crisis, y más del 90% de las gestaciones en mujeres epilépticas son seguras y exitosas. La remisión de crisis durante al menos 9 meses antes del embarazo se asocia a una probabilidad alta de remisión de las crisis durante el embarazo. Los niveles séricos de lamotrigina, fenitoína, carbamacepina, levetiracetam y oxcarbacepina pueden cambiar durante el embarazo y deberían monitorizarse. El valproato presenta un riesgo más alto de malformaciones congénitas mayores y una reducción persistente de capacidades cognitivas en los niños expuestos al fármaco intraútero; por ello, su uso debe evitarse durante el embarazo si lo permite el control de las crisis. De forma similar, si es posible, debería evitarse la politerapia y las dosis elevadas de fármacos antiepilépticos, aunque no deberían interrumpirse los fármacos antiepilépticos. No existe un riesgo aumentado de cesárea o de contracciones prematuras, y la epilepsia en sí misma no aumenta el riesgo de deterioro cognitivo en el niño. Deberían administrarse suplementos con al menos 0,4 mg de ácido fólico diarios antes de la concepción y durante el embarazo para reducir el riesgo de defectos del tubo neural.[13]

Interrupción de los fármacos antiepilépticos

Alrededor del 60% de los pacientes tienen crisis que son fáciles de controlar con fármacos antiepilépticos. Los medicamentos pueden ser retirados de forma gradual durante 4-6 meses en pacientes que han permanecido libres de crisis durante 2 o más años, que han tenido pocas crisis antes de haber iniciado los tratamientos y que tienen una exploración neurológica y un EEG normales. Sin embargo, el riesgo absoluto aumentado de crisis recurrentes después de la retirada de la medicación es de aproximadamente un 20% (número necesario para dañar de 5). Las consecuencias de una recidiva de las crisis, los costes y efectos secundarios de los fármacos y aspectos como las preferencias personales influyen en la decisión de retirar los fármacos antiepilépticos en pacientes que han estado libres de crisis.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

El pronóstico es favorable en la mayoría de los pacientes que experimentan crisis no provocadas o una de las epilepsias.

Pronóstico después de crisis febriles

Las crisis febriles son frecuentes y habitualmente consisten en crisis generalizadas tónico-clónicas. Están provocadas por la fiebre, por lo que no se consideran epilepsia. Las crisis comienzan después de los 6 meses de edad y cesan antes de los 6 años. Habitualmente las crisis febriles se dejan sin tratar porque el pronóstico es benigno.[14] Cuando se producen crisis febriles en el contexto de una alteración neurológica o son prolongadas o complicadas, el riesgo de epilepsia tardía aumenta.

Pronóstico después de una crisis aislada no provocada

El riesgo de experimentar crisis recurrentes después de una primera crisis no provocada es de un 21-69% a los 2 años y de un 34-70% a los 5 años. El riesgo es más bajo en la población general que en los estudios basados en hospitales (36% al año y 42% a los 2 años). La probabilidad de una recidiva disminuye con el tiempo; alrededor del 50% de las recidivas se producen en los 6 primeros meses de la crisis inicial y el 76-96%, en los 2 primeros años. Los dos factores predictivos más compatibles con recidiva son la presencia de una causa neurológica para la crisis, que habitualmente se descubre en la RM cerebral o mediante la exploración neurológica y la anamnesis, y un EEG epileptiforme o enlentecido. El riesgo de recidiva más bajo a los 2 años es para pacientes sin una causa neurológica identificable y con un EEG normal (aproximadamente un 25%), intermedio para pacientes con una causa neurológica identificable o sin una causa pero con un EEG anormal (48%), y el más alto para aquellos con una causa neurológica y un EEG anormal (alrededor del 65%). El riesgo aumenta drásticamente si se ha producido más de una crisis; después de una segunda crisis no provocada, el riesgo de una tercera es del 73%; y después de una tercera crisis, el riesgo de una cuarta es del 76%.

Pronóstico de la epilepsia

La historia natural de la epilepsia no tratada, mayoritariamente en países en vías de desarrollo, muestra que un 30-40% de los pacientes logran remisiones de entre 5 y 10 años sin tratamiento. En los países desarrollados, donde generalmente el tratamiento se inicia después de que se hayan producido dos crisis no provocadas, la probabilidad de remisión a los 5 años es de aproximadamente un 60% cuando los pacientes son seguidos durante 10 años y de aproximadamente un 70% cuando los pacientes son seguidos durante 20 años. La tasa de remisión a los 5 años en los niños es de alrededor del 75%. A largo plazo, se consigue que el paciente esté libre de crisis de forma mantenida aproximadamente en el 60% de los casos (remisión precoz en cerca del 35 al 40% de los pacientes y remisión tardía en cerca del 20 al 25%), aproximadamente un 16% de los pacientes fluctúan entre recidivas y remisiones, y cerca del 25% nunca consiguen remisión de las crisis.[15] Se considera que la epilepsia se ha resuelto en pacientes que han tenido un síndrome epiléptico dependiente de la edad y que ahora han pasado dicha edad, o en pacientes que han estado libres de crisis durante al menos 10 años, sin medicación antiepiléptica durante los últimos 5 años.

En cambio, la duración de una epilepsia activa antes de lograr el control es uno de los factores predictivos de remisión más poderosos. Si las crisis permanecen incontroladas durante el primer año tras el diagnóstico, la probabilidad de lograr el control alguna vez es solo del 60%. Si el período de crisis incontroladas se extiende a los 4 años, la probabilidad de lograr el control alguna vez es solo del 10%. La presencia de múltiples tipos de crisis y de crisis tónico-clónicas generalizadas frecuentes se asocia a una probabilidad de remisión más baja. Menos de un 40% de los pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia mesial del lóbulo temporal se controlarán con fármacos, aunque los casos familiares se manejan más fácilmente con tratamiento médico.

Los niños cuyas crisis siguen incontroladas tienen riesgo de desarrollar deterioro cognitivo, especialmente en edades más precoces, lo que subraya la importancia de un control inmediato de las crisis. En niños con epilepsia de ausencia, la probabilidad de 12 meses de control de las crisis y de seguir con medicación es aproximadamente de un 35 a un 40% global, pero es más elevada para la etosuximida (45%) y el ácido valproico (44%) que para la lamotrigina (21%).[A7] En estudios de población longitudinales de niños con epilepsia diagnosticada *de novo*, la calidad de vida mejora con el tiempo aproximadamente en el 50%, permanece estable en el 30% y se deteriora en el 20%.

Los pacientes con epilepsia están en situación de riesgo de mala evolución psicosocial, depresión y aumento de la mortalidad.[16] El riesgo de muerte es de dos a tres veces mayor en pacientes con epilepsia que en la población general, y puede ser hasta cinco veces mayor en pacientes con convulsiones generalizadas frecuentes y con epilepsia fármaco-resistente.[17] Las causas principales de muerte son trastornos subyacentes como ictus y neumonía. Se produce una muerte súbita inesperada en 1 por 1.000 pacientes al año y es particularmente devastadora porque afecta a individuos jóvenes con crisis frecuentes incontroladas.

Bibliografía de grado A

A1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551-563.

A2. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: Results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55:886-892.

A3. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:922-930.

A4. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366:591-600.

A5. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD003723.

A6. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1652-1660.

A7. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*. 2013;54:141-155.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

404

COMA, ESTADO VEGETATIVO Y MUERTE CEREBRAL

JAMES L. BERNAT Y EELCO F. M. WIJDICKS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La valoración y el tratamiento de un paciente en coma es una de las actividades más desafiantes en la medicina clínica. Los médicos deben identificar rápida y sistemáticamente la causa del coma mientras mantienen los sistemas vitales y entran en acción simultáneamente para revertir el proceso patológico. Si el coma está causado por una enfermedad médica mayor, la lesión del encéfalo puede ser irreversible. Por ejemplo, la reanimación de la parada cardíaca (cap. 63) tiene éxito solo si el encéfalo no se ha dañado irreversiblemente por la lesión hipóxico-isquémica. Muchos pacientes en coma agudo tienen una lesión hemisférica que causa efecto de masa. En esta situación puede ser necesario reducir médicamente dicho efecto de masa o bien extirpar la masa para evitar una lesión secundaria permanente del tronco del encéfalo.

Habitualmente la conciencia se considera una función cerebral global. Las lesiones cerebrales focales hemisféricas (caps. 396 y 406) que alteran fragmentos de la conciencia pueden producir afasia, apraxia o agnosia, entre otras alteraciones cognitivas (cap. 401). Aunque el lenguaje, las praxias y las gnosias son elementos de la conciencia normal, su pérdida selectiva habitualmente no produce una disminución de la cantidad de conciencia, por lo que estos síndromes focales no se clasifican como trastornos de la conciencia.

Los trastornos del nivel de conciencia (tabla 404-1) deben distinguirse de la muerte encefálica y del síndrome de cautiverio u otras causas de ausencia de respuesta, como la catatonía o el estupor psicógeno (cap. 397). El nivel de conciencia en el ser humano tiene dos dimensiones clínicas medibles que se corresponden con dos sistemas neuronales encefálicos diferentes: 1) la vigilia, que es la alerta y preparación del organismo para responder a estímulos internos o externos, proporcionada por el sistema reticular del tronco del encéfalo rostral y sus proyecciones ascendentes al tálamo y al prosencéfalo, y 2) la conciencia de sí mismo y del entorno, proporcionada por una red paralela difusa de circuitos talamocorticales y corticocorticales. La vigilia es un requisito previo para la conciencia, pero, como queda patente en los pacientes en estado vegetativo, puede existir pérdida de conciencia a pesar de mantenerse la vigilia.

COMA

El coma es un estado patológico de falta de respuesta con los ojos cerrados en el que el paciente no tiene ni conciencia ni un estado de vigilia y del cual no puede despertarse mediante estímulos vigorosos a un estado de conciencia o de vigilia. El estupor es un trastorno similar en el que los estímulos pueden despertar temporalmente al paciente a un estado limitado de respuesta, pero, en ausencia de estímulos, el paciente regresa a un estado de arreactividad. El sueño es, por el contrario, un estado normal de inconsciencia activa cíclica del cual los individuos pueden ser despertados de una forma completa y persistente hasta una conciencia completa normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

El pronóstico es favorable en la mayoría de los pacientes que experimentan crisis no provocadas o una de las epilepsias.

Pronóstico después de crisis febriles

Las crisis febriles son frecuentes y habitualmente consisten en crisis generalizadas tónico-clónicas. Están provocadas por la fiebre, por lo que no se consideran epilepsia. Las crisis comienzan después de los 6 meses de edad y cesan antes de los 6 años. Habitualmente las crisis febriles se dejan sin tratar porque el pronóstico es benigno.[14] Cuando se producen crisis febriles en el contexto de una alteración neurológica o son prolongadas o complicadas, el riesgo de epilepsia tardía aumenta.

Pronóstico después de una crisis aislada no provocada

El riesgo de experimentar crisis recurrentes después de una primera crisis no provocada es de un 21-69% a los 2 años y de un 34-70% a los 5 años. El riesgo es más bajo en la población general que en los estudios basados en hospitales (36% al año y 42% a los 2 años). La probabilidad de una recidiva disminuye con el tiempo; alrededor del 50% de las recidivas se producen en los 6 primeros meses de la crisis inicial y el 76-96%, en los 2 primeros años. Los dos factores predictivos más compatibles con recidiva son la presencia de una causa neurológica para la crisis, que habitualmente se descubre en la RM cerebral o mediante la exploración neurológica y la anamnesis, y un EEG epileptiforme o enlentecido. El riesgo de recidiva más bajo a los 2 años es para pacientes sin una causa neurológica identificable y con un EEG normal (aproximadamente un 25%), intermedio para pacientes con una causa neurológica identificable o sin una causa pero con un EEG anormal (48%), y el más alto para aquellos con una causa neurológica y un EEG anormal (alrededor del 65%). El riesgo aumenta drásticamente si se ha producido más de una crisis; después de una segunda crisis no provocada, el riesgo de una tercera es del 73%; y después de una tercera crisis, el riesgo de una cuarta es del 76%.

Pronóstico de la epilepsia

La historia natural de la epilepsia no tratada, mayoritariamente en países en vías de desarrollo, muestra que un 30-40% de los pacientes logran remisiones de entre 5 y 10 años sin tratamiento. En los países desarrollados, donde generalmente el tratamiento se inicia después de que se hayan producido dos crisis no provocadas, la probabilidad de remisión a los 5 años es de aproximadamente un 60% cuando los pacientes son seguidos durante 10 años y de aproximadamente un 70% cuando los pacientes son seguidos durante 20 años. La tasa de remisión a los 5 años en los niños es de alrededor del 75%. A largo plazo, se consigue que el paciente esté libre de crisis de forma mantenida aproximadamente en el 60% de los casos (remisión precoz en cerca del 35 al 40% de los pacientes y remisión tardía en cerca del 20 al 25%), aproximadamente un 16% de los pacientes fluctúan entre recidivas y remisiones, y cerca del 25% nunca consiguen remisión de las crisis.[15] Se considera que la epilepsia se ha resuelto en pacientes que han tenido un síndrome epiléptico dependiente de la edad y que ahora han pasado dicha edad, o en pacientes que han estado libres de crisis durante al menos 10 años, sin medicación antiepiléptica durante los últimos 5 años.

En cambio, la duración de una epilepsia activa antes de lograr el control es uno de los factores predictivos de remisión más poderosos. Si las crisis permanecen incontroladas durante el primer año tras el diagnóstico, la probabilidad de lograr el control alguna vez es solo del 60%. Si el período de crisis incontroladas se extiende a los 4 años, la probabilidad de lograr el control alguna vez es solo del 10%. La presencia de múltiples tipos de crisis y de crisis tónico-clónicas generalizadas frecuentes se asocia a una probabilidad de remisión más baja. Menos de un 40% de los pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia mesial del lóbulo temporal se controlarán con fármacos, aunque los casos familiares se manejan más fácilmente con tratamiento médico.

Los niños cuyas crisis siguen incontroladas tienen riesgo de desarrollar deterioro cognitivo, especialmente en edades más precoces, lo que subraya la importancia de un control inmediato de las crisis. En niños con epilepsia de ausencia, la probabilidad de 12 meses de control de las crisis y de seguir con medicación es aproximadamente de un 35 a un 40% global, pero es más elevada para la etosuximida (45%) y el ácido valproico (44%) que para la lamotrigina (21%).[A7] En estudios de población longitudinales de niños con epilepsia diagnosticada *de novo*, la calidad de vida mejora con el tiempo aproximadamente en el 50%, permanece estable en el 30% y se deteriora en el 20%.

Los pacientes con epilepsia están en situación de riesgo de mala evolución psicosocial, depresión y aumento de la mortalidad.[16] El riesgo de muerte es de dos a tres veces mayor en pacientes con epilepsia que en la población general, y puede ser hasta cinco veces mayor en pacientes con convulsiones generalizadas frecuentes y con epilepsia fármaco-resistente.[17] Las causas principales de muerte son trastornos subyacentes como ictus y neumonía. Se produce una muerte súbita inesperada en 1 por 1.000 pacientes al año y es particularmente devastadora porque afecta a individuos jóvenes con crisis frecuentes incontroladas.

Bibliografía de grado A

A1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551-563.

A2. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: Results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55:886-892.

A3. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:922-930.

A4. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366:591-600.

A5. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD003723.

A6. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1652-1660.

A7. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*. 2013;54:141-155.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

404

COMA, ESTADO VEGETATIVO Y MUERTE CEREBRAL

JAMES L. BERNAT Y EELCO F. M. WIJDICKS

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La valoración y el tratamiento de un paciente en coma es una de las actividades más desafiantes en la medicina clínica. Los médicos deben identificar rápida y sistemáticamente la causa del coma mientras mantienen los sistemas vitales y entran en acción simultáneamente para revertir el proceso patológico. Si el coma está causado por una enfermedad médica mayor, la lesión del encéfalo puede ser irreversible. Por ejemplo, la reanimación de la parada cardíaca (cap. 63) tiene éxito solo si el encéfalo no se ha dañado irreversiblemente por la lesión hipóxico-isquémica. Muchos pacientes en coma agudo tienen una lesión hemisférica que causa efecto de masa. En esta situación puede ser necesario reducir médicamente dicho efecto de masa o bien extirpar la masa para evitar una lesión secundaria permanente del tronco del encéfalo.

Habitualmente la conciencia se considera una función cerebral global. Las lesiones cerebrales focales hemisféricas (caps. 396 y 406) que alteran fragmentos de la conciencia pueden producir afasia, apraxia o agnosia, entre otras alteraciones cognitivas (cap. 401). Aunque el lenguaje, las praxias y las gnosias son elementos de la conciencia normal, su pérdida selectiva habitualmente no produce una disminución de la cantidad de conciencia, por lo que estos síndromes focales no se clasifican como trastornos de la conciencia.

Los trastornos del nivel de conciencia (tabla 404-1) deben distinguirse de la muerte encefálica y del síndrome de cautiverio u otras causas de ausencia de respuesta, como la catatonía o el estupor psicógeno (cap. 397). El nivel de conciencia en el ser humano tiene dos dimensiones clínicas medibles que se corresponden con dos sistemas neuronales encefálicos diferentes: 1) la vigilia, que es la alerta y preparación del organismo para responder a estímulos internos o externos, proporcionada por el sistema reticular del tronco del encéfalo rostral y sus proyecciones ascendentes al tálamo y al prosencéfalo, y 2) la conciencia de sí mismo y del entorno, proporcionada por una red paralela difusa de circuitos talamocorticales y corticocorticales. La vigilia es un requisito previo para la conciencia, pero, como queda patente en los pacientes en estado vegetativo, puede existir pérdida de conciencia a pesar de mantenerse la vigilia.

COMA

El coma es un estado patológico de falta de respuesta con los ojos cerrados en el que el paciente no tiene ni conciencia ni un estado de vigilia y del cual no puede despertarse mediante estímulos vigorosos a un estado de conciencia o de vigilia. El estupor es un trastorno similar en el que los estímulos pueden despertar temporalmente al paciente a un estado limitado de respuesta, pero, en ausencia de estímulos, el paciente regresa a un estado de arreactividad. El sueño es, por el contrario, un estado normal de inconsciencia activa cíclica del cual los individuos pueden ser despertados de una forma completa y persistente hasta una conciencia completa normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 404-1 COMPARACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LA CONCIENCIA*

	CONCIENCIA	NIVEL DE ALERTA	TRONCO DEL ENCÉFALO/ RESPIRACIÓN	MOTOR	EEG	POTENCIALES EVOCADOS	PET/RMF	PRONÓSTICO
Muerte cerebral	Ausente	Ausente	Ausentes	Ausente	SEC	Ausente	Metabolismo cortical ausente	La persona ha muerto
Coma	Ausente	Ausente	Deprimidos, variables	Reflejo o postural	Delta polimorfo, brotes supresión	REATE variable; PRE corticales a menudo ausentes	En reposo < 50%	Variable
Estado vegetativo	Ausente	Ciclos vigilia-sueño presentes, intactos	Intactos	Reflejos sin propósito	Delta, zeta o SEC	REATE conservada; PRE corticales variables	En reposo < 50%; áreas primarias estimulables	Malo cuando es crónico
Estado de conciencia mínima	Intacta, aunque con reactividad pobre	Intacto	Intactos	Variable, movimientos con propósito	Enlentecimiento inespecífico	REATE conservada; PRE corticales a menudo conservadas	Reducido; áreas secundarias también estimulables	Variable
Síndrome de cautiverio	Intacta, aunque comunicación difícil	Intacto	Respiración intacta; a menudo signos del tronco del encéfalo	Tetraplejía, parálisis seudobulbar	Habitualmente normal	REATE variable; PRE normales	Normal o casi normal	Malo

*La tabla enumera los hallazgos típicos, los cuales no están necesariamente presentes en todos los pacientes. El síndrome de cautiverio puede confundirse con un trastorno del nivel de conciencia.
EEG = electroencefalografía; PET = tomografía por emisión de positrones; PRE = potencial relacionado con estímulo; REATE = respuesta evocada auditiva del tronco del encéfalo; RMF = resonancia magnética funcional; SEC = silencio electrocerebral.
Tomado de Bernat JL. *Ethical Issues in Neurology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:292.

El coma no es un estado unívoco; tiene niveles de profundidad dependiendo del grado de respuesta refleja a la estimulación. Los trastornos de la conciencia abarcan un continuo desde el estado de letargia más leve hasta el estadio de coma más profundo.

EPIDEMIOLOGÍA

Las frecuencias de las diversas causas de coma varían ampliamente dependiendo del contexto. Sin embargo, en la mayoría de los contextos, las causas más comunes son postraumáticas, metabólicas, anóxicas y tóxicas (tabla 404-2).

BIOPATOLOGÍA

El estado de vigilia es mantenido por una red de neuronas y sus conexiones en el tegmento central de la protuberancia y el mesencéfalo (sistema reticular) que reciben aferencias a cada nivel a medida que ascienden al interior del prosencéfalo basal, el tálamo y la corteza cerebral. El daño de esta red neuronal provocado por un traumatismo, isquemia, hipoxia, edema o lesiones metabólicas o tóxicas conduce al coma porque se altera el mecanismo ascendente del despertar.

La conciencia de uno mismo y del entorno no solo requiere un estado de vigilia sino también un funcionamiento normal de los circuitos neuronales masivos paralelos reverberantes entre el tálamo y múltiples regiones corticales para aportar una experiencia integrada y unificada. Estas estructuras y sus conexiones pueden ser dañadas por los mismos trastornos que afectan al sistema del despertar, aunque las neuronas talámicas y corticales son más sensibles al daño debido a sus requerimientos metabólicos más elevados. Una agresión cerebral global determinada, como una hipoxia o una isquemia sistémica sufrida durante una parada cardíaca, puede dañar de forma selectiva a las neuronas corticales y talámicas necesarias para la conciencia y dejar en gran medida intactas las neuronas filogenéticamente más antiguas y con menores demandas metabólicas del circuito del despertar en el sistema reticular. Este daño selectivo puede provocar un estado vegetativo, que se caracteriza por un estado de vigilia sin conciencia.

El coma puede estar producido por: 1) daño estructural como resultado de un traumatismo craneal, edema, inflamación, isquemia o una lesión con efecto de masa, o 2) efectos tóxicos y metabólicos difusos sobre las neuronas cerebrales. Las lesiones estructurales pueden afectar al circuito del despertar del tronco del encéfalo y del prosencéfalo basal directamente a través de un daño neuronal local o indirectamente por presión caudal o lateral o por un desplazamiento que provoque una isquemia local. Las encefalopatías metabólicas y tóxicas afectan de forma difusa a todas las neuronas cerebrales, particularmente a las neuronas corticales y talámicas metabólicamente sensibles. Sin embargo, las alteraciones metabólicas o tóxicas agudas también pueden causar una lesión encefálica estructural al alterar la presión arterial o la oxigenación (p. ej., toxicidad por opioides [cap. 34]) o al producir edema encefálico (p. ej., insuficiencia hepática aguda [cap. 154]) o desmielinización aguda (p. ej., por corrección demasiado rápida de la hiponatremia crónica [cap. 116]).

Las lesiones estructurales que causan coma producen de forma característica síndromes reconocibles de «herniación» cerebral en los que las desviaciones por la presión intracraneal producen un desplazamiento caudal y una isquemia del mesencéfalo y del lóbulo temporal medial a través de la escotadura del tentorio e inducen una disfunción de pares craneales, de la respiración y de los sistemas motores. La herniación transtentorial central debida a lesiones axiales de expansión lenta es poco frecuente; es más habitual una herniación uncal debida a lesiones rápidamente expansivas y situadas lateralmente que atrapen al nervio oculomotor contra el uncus del lóbulo temporal. El desplazamiento lateral de estructuras cerebrales puede complementar o exceder al desplazamiento en dirección caudal. El sistema activador ascendente también puede ser dañado directamente por catástrofes que afecten de forma principal al tronco del encéfalo como una hemorragia y un infarto pontomesencefálicos o indirectamente por ondas de presión de dirección caudal producidas por lesiones hemisféricas con efecto de masa, como las derivadas de un traumatismo craneal (cap. 399) o de neoplasias supratentoriales (cap. 189), abscesos (cap. 413), hemorragias (cap. 408) o infartos extensos (cap. 407).

TABLA 404-2 CAUSAS DE ESTUPOR Y COMA

- Lesión traumática encefálica*
  - Contusión
  - Hemorragia intracerebral, epidural, subdural o subaracnoidea
  - Presión intracraneal aumentada
- Neoplasias y otras lesiones con efecto de masa
- Infecciones
  - Meningitis
  - Encefalitis
  - Absceso cerebral o empiema
  - Sepsis u otra infección, especialmente en el anciano o en un paciente demenciado*
- Enfermedad cerebrovascular
  - Hemorragia subaracnoidea
  - Infarto en el tronco del encéfalo o en el cerebelo o infarto hemisférico extenso
  - Hemorragia en el tronco del encéfalo o en el cerebelo o hemorragia hemisférica extensa
  - Vasculitis, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica
- Crisis
  - Estado epiléptico
  - Estupor punta-onda
  - Estado postictal
- Encefalopatías metabólicas*
  - Hipoglucemia, hiperglucemia
  - Hipercalcemia
  - Hiponatremia, hipernatremia
  - Hipoxemia, incluida anoxia tras parada cardíaca
  - Acidosis
  - Fallo de órgano o sistema: hepático, renal, pulmonar, cardíaco
  - Endocrinopatía (p. ej., coma mixedematoso)
- Encefalopatías tóxicas
  - Intoxicaciones medicamentosas:* alcohol, barbitúricos, benzodiacepinas, opioides, estimulantes, salicilatos, anticonvulsionantes, anticolinérgicos, fármacos psicotrópicos u otras
  - Envenenamientos: monóxido de carbono, toxinas industriales
- Otras encefalopatías
  - Encefalopatía hipertensiva
  - Hidrocefalia aguda
  - Apoplejía hipofisaria
- Otras
  - Conversión, simulación, catatonia

*Causas más frecuentes.

booksmedicos.org

Las encefalopatías metabólicas perturban el microentorno neuronal al alterar las condiciones metabólicas precisas necesarias para una excitabilidad neuronal normal. Las perturbaciones del medio neuronal pueden estar producidas por alteraciones en el flujo sanguíneo, en el suministro de oxígeno, en la concentración de glucosa, en la temperatura, en las concentraciones de electrólitos y en la presión intracraneal, así como por una meningitis, una crisis y un fallo de órganos. La profundidad de la alteración del nivel de conciencia resultante depende de la gravedad del trastorno metabólico: las encefalopatías metabólicas leves pueden producir lentitud o letargia, mientras que las encefalopatías metabólicas graves pueden producir un coma profundo. La rapidez de inicio tiene una importancia particular. Una caída súbita de la concentración sérica de sodio (cap. 116) puede producir un coma y crisis, mientras que un descenso lento a un nivel equivalente puede no producirlo. Las encefalopatías tóxicas pueden estar producidas por envenenamiento por agentes exógenos como los fármacos antidepresivos o por toxinas endógenas que deriven, por ejemplo, de una insuficiencia renal o hepática y que produzcan el mismo espectro de gravedad. Una inflamación meníngea aguda, producida con mayor frecuencia por una meningitis bacteriana, induce un coma mediante la combinación de cambios inflamatorios y vasculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un paciente comatoso no responde y no puede ser despertado hasta un nivel de conciencia o de vigilia. El nivel de conciencia puede valorarse llamando al paciente por su nombre al oído en voz alta. Debe solicitarse a los pacientes que miren hacia arriba y hacia abajo para comprobar si existe un síndrome de cautiverio, en el que los movimientos oculares verticales pueden ser los únicos movimientos voluntarios remanentes. Para desencadenar respuestas motoras pueden usarse estímulos nocivos. La estimulación de los pelos nasales y del tabique nasal con una torunda de algodón afilada puede desencadenar los reflejos de protección de las vías respiratorias. Los ejemplos aceptables de estímulos nocivos no traumáticos que pueden desencadenar una respuesta rápida si están presentes son la compresión del nervio supraorbitario, las articulaciones temporomandibulares o los lechos ungueales, o la fricción esternal con los dedos o los nudillos. Las respuestas motoras a estos estímulos generalmente pueden graduarse como localización, retirada, postura extensora refleja o ausente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del coma requiere una anamnesis detallada, una exploración física y neurológica (tabla 404-3), pruebas de laboratorio y estudios de neuroimagen.[1] Debería prestarse una atención inmediata si el paciente tiene signos de meningitis (p. ej., fiebre, rigidez de nuca) o un traumatismo craneal (cap. 399) o hallazgos focales sugestivos de una masa, lesión o daño isquémico.

TABLA 404-3 ALGUNOS INDICIOS CLÍNICOS INICIALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESTUPOR Y COMA

CAUSAS ESTRUCTURALES
Anamnesis
Inconsciencia de inicio abrupto
Cefalea súbita
Vómitos
Exploración
Signos neurológicos focales (hemiparesia, posturas, reflejos asimétricos)
Reflejos pupilares a la luz anormales
CAUSAS METABÓLICAS O TÓXICAS
Anamnesis
Inconsciencia de inicio gradual
Estado confusional precedente
Crisis
Trastorno cognitivo conocido
Administración de insulina o consumo de drogas
Exploración
Ausencia de signos neurológicos focales
Presencia de signos de liberación frontal
Reflejos pupilares a la luz intactos
Temblor, asterixis o mioclonía multifocal
Evidencia de infección sistémica
Signos de punción con una aguja
MENINGITIS
Anamnesis
Cefalea que empeora
Rigidez y dolor cervical
Fiebre, escalofríos
Estupor y coma progresivos
Exploración
Fiebre, rigideces
Rigidez de nuca y signos de inflamación meníngea

Las escalas de valoración del coma son útiles para describir la profundidad del coma, valorar los cambios de forma seriada y evaluar el pronóstico. La escala del coma de Glasgow (v. tabla 399-1), extensamente usada, se diseñó para valorar a los pacientes con lesión encefálica traumática y es una combinación de tres respuestas. La escala FOUR (tabla 404-4) es más útil para todas las causas de coma, porque valora de forma más exacta la función del tronco del encéfalo y cuantifica la conciencia. (vídeo 404-1)

La anamnesis relevante comprende las referencias de testigos oculares de cualquier cefalea previa, vómitos, estado confusional, uso de fármacos prescritos o de drogas de recreo, consumo de alcohol, diabetes, fiebre, traumatismo craneal, actividad epiléptica y enfermedades médicas, especialmente fibrilación auricular. Puede ser especialmente útil el ritmo en que declinó la función neurológica.

Después de determinar el nivel de conciencia, la exploración neurológica se centra en cuatro sistemas cuya valoración minuciosa puede distinguir las causas estructurales de las causas metabólicas de coma y delimitar el nivel encefálico funcional afectado por el proceso patológico: 1) frecuencia y patrón respiratorios; 2) tamaño, forma y reactividad de las pupilas; 3) movimientos oculares espontáneos y desencadenados por los reflejos vestibulooculares, y 4) respuestas motoras a estímulos (tabla 404-5).

La frecuencia y el patrón respiratorios deberían observarse. La respiración de Cheyne-Stokes (cap. 86) es una forma de respiración periódica cuya amplitud forma una onda sinusoidal, con períodos de entre 5 y 45 s de apnea salpicados de períodos de hiperpnea; se observa en las encefalopatías metabólicas, especialmente aquellas provocadas por insuficiencia cardíaca, y durante el sueño. La hiperventilación neurógena central, que es una hiperpnea y taquipnea continua que produce una alcalosis respiratoria pura, ocurre en lesiones rostrales del tegmento del tronco del encéfalo a nivel mesencefálico; una respiración rápida profunda (Kussmaul) que compensa una acidosis metabólica grave (cap. 118) parece similar. Los patrones respiratorios irregulares con períodos apneicos pueden indicar afectación grave del tronco del encéfalo y pueden ser agónicos.

Puede valorarse el tamaño pupilar y la reactividad a un estímulo luminoso brillante para evaluar la integridad de los nervios ópticos y oculomotores, el mesencéfalo y los nervios simpáticos. La reactividad de las pupilas a la luz es un signo importante que discrimina entre el coma estructural y el coma metabólico-tóxico. Las pupilas normalmente permanecen reactivas a lo largo de profundidades variables de un coma metabólico-tóxico, a menudo hasta que sucede la apnea, mientras que los reflejos pupilares se pierden más pronto en el coma estructural producido por una herniación transtentorial. Las pupilas son pequeñas, isocóricas y reactivas en pacientes con encefalopatías metabólicas. Cuando está afectado el nervio oculomotor o el mesencéfalo, la pupila homolateral es arreactiva a la luz debido a la lesión de los constrictores pupilares parasimpáticos y se dilata debido a una falta de oposición sobre los dilatadores pupilares simpáticos. Cuando la herniación progresa aún más, también se dañan las fibras simpáticas del tronco del encéfalo, por lo que la pupila afectada regresa a una posición media y se hace arreactiva a la luz o a la oscuridad. Las lesiones que solo afectan a la protuberancia y no al mesencéfalo (p. ej., hemorragia, infarto pontino) pueden provocar pupilas puntiformes cuya reacción intacta a la luz puede

TABLA 404-4 ESCALA DE VALORACIÓN DEL COMA FOUR*

RESPUESTA OCULAR
E4 = Párpados abiertos o cerrados, seguimiento o parpadeo a la orden
E3 = Párpados abiertos, pero no hay seguimiento
E2 = Párpados cerrados, aunque se abren al dolor
E1 = Los párpados permanecen cerrados ante estímulos dolorosos
RESPUESTA MOTORA
M4 = Levanta el pulgar, hace un puño o el signo de la paz
M3 = Localiza el dolor
M2 = Respuesta en flexión al dolor
M1 = Respuesta extensora al dolor
M0 = No hay respuesta al dolor o estado epiléptico mioclónico generalizado
REFLEJOS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO
B4 = Reflejos pupilares y corneales presentes
B3 = Una pupila dilatada y arreactiva a la luz
B2 = Reflejos pupilares o corneales ausentes
B1 = Reflejos pupilares y corneales ausentes
B0 = Reflejos pupilares, corneales y tusígenos ausentes
RESPIRACIÓN
R4 = Patrón respiratorio regular
R3 = Patrón respiratorio de Cheyne-Stokes
R2 = Patrón respiratorio irregular
R1 = Estímulos o respiraciones por encima de la frecuencia del respirador
R0 = Apnea o respiraciones a la frecuencia del respirador

*Para el coma no traumático y para otros trastornos de la conciencia.
Tomado de Wijdicks EFM. *The Comatose Patient*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 404-5 NIVELES FUNCIONALES CEREBRALES DETERMINADOS POR LOS HALLAZGOS EN CINCO SISTEMAS CLÍNICOS

NIVEL FUNCIONAL	CONCIENCIA	RESPIRACIÓN	PUPILAS	REFLEJOS VESTIBULOOCULARES	RESPUESTAS MOTORAS
HERNIACIÓN TRANSTENTORIAL CENTRAL					
Diencefálico alto	Estupor ligero	Eupnea, bostezos, apnea posthiperventilación	Pequeñas, reactivas	Pérdida del componente de comprobación	Paratonía, prensión
Diencefálico bajo	Estupor profundo	Cheyne-Stokes	Pequeñas, reactivas	Pérdida del componente de comprobación	Posturas en decorticación
Mesencefálico	Coma	Hiperventilación neurógena central	Posición media, fijas	Pérdida de función del recto medial	Posturas en descerebración
Pontino superior	Coma	Hiperventilación neurógena central	Posición media, fijas	Pérdida de función del recto medial	Posturas en descerebración
Pontino inferior	Coma	Atáxica	Posición media, fijas	Ausentes	Flacidez
Bulbar	Coma	Apnea	Posición media, fijas	Ausentes	Flacidez
HERNIACIÓN TRANSTENTORIAL UNCAL					
Tercer nervio precoz	No fiable	Normal	Homolateral dilatada, fija	Normal	Hemiparesia contralateral
Tercer nervio tardío	Coma	Cheyne-Stokes o hiperventilación neurógena central	Homolateral dilatada, fija; contralateral dilatada, fija	Disfunción del recto medial	Hemiparesia homolateral y postura en descerebración contralateral
Mesencefálico-pontino	Coma	Hiperventilación neurógena central o atáxica	Posición media, fijas	Ausentes	Postura en descerebración bilateral

observarse con una lente de aumento. Una enfermedad preexistente (p. ej., diabetes) o fármacos aplicados localmente al ojo también pueden alterar los reflejos pupilares.

Los movimientos oculares espontáneos pueden tener un valor localizador. La desviación conjugada ocular horizontal apunta al lado de las lesiones cerebrales rostrales al tronco del encéfalo (habitualmente en el hemisferio cerebral), pero al lado opuesto en las lesiones del tronco del encéfalo. La desviación ocular tónica hacia abajo sugiere lesiones agudas del tálamo o del mesencéfalo dorsal. La desviación ocular tónica hacia arriba es inusual, aunque se observa en pacientes con lesiones hipóxico-isquémicas. El *bobbing* ocular, con un movimiento rápido hacia abajo seguido de un retorno lento hacia arriba, sugiere una lesión pontina. El *bobbing* ocular inverso con un movimiento lento hacia abajo y un movimiento rápido hacia arriba (*dipping* ocular) tiene un escaso valor localizador, aunque puede observarse después de agresiones hipóxico-isquémicas y trastornos metabólicos. La mirada en «ping-pong» con movimientos oculares horizontales conjugados alternantes es inespecífica, aunque un trastorno más lento y por otra parte similar, llamado mirada periódica alternante, se observa en aquellos con una encefalopatía portosistémica (cap. 153). La desviación ocular en el plano horizontal, en la que un ojo está más alto que el otro en la posición primaria de la mirada, sugiere una lesión del tronco del encéfalo.

El reflejo vestibuloocular valora la función hemisférica cerebral y del tronco del encéfalo mediante la inducción refleja de movimientos oculares. En primer lugar, debería inspeccionarse el conducto auditivo externo para descartar una perforación de la membrana timpánica y una obstrucción por cerumen. Luego se instila agua helada en el interior del canal (10 ml para la valoración habitual y 50 ml para la evaluación de muerte cerebral) y se observan los movimientos oculares reflejos inducidos (v. tabla 404-5). En pacientes con un nivel de conciencia normal, como aquellos en coma psicógeno, se produce un nistagmo horizontal marcado. En aquellos con estupor a nivel diencefálico, como el producido por una encefalopatía metabólica, se suprime el componente rápido del nistagmo, por lo que el paciente responde con movimientos conjugados oculares tónicos completos hacia el oído instilado. En las lesiones de los nervios oculomotor y *abducens* o en lesiones del mesencéfalo o de la protuberancia se observa una oftalmoplejía de valor localizador. En la muerte cerebral o en el fallo completo del tronco del encéfalo no se observa respuesta. Los reflejos vestibulooculares pueden estar abolidos tras el tratamiento con antibióticos ototóxicos.

Las respuestas motoras se observan tras la estimulación nociceptiva. A unos niveles inferiores de un coma estructural, a menudo se observan movimientos posturales de las extremidades. El movimiento postural de las extremidades es un movimiento reflejo tónico del tronco del encéfalo, unilateral o bilateral, estereotipado, inducido por la estimulación, especialmente la estimulación nociceptiva. La postura en decorticación, en la cual el brazo se flexiona y la pierna homolateral se extiende, sugiere un nivel funcional mesencefálico. La postura en descerebración, en la que ambos brazos y la pierna homolateral se extienden, sugiere un nivel funcional pontino. Cuando está destruida la totalidad del tronco del encéfalo, como en la muerte cerebral, todas las extremidades permanecen flácidas durante la estimulación. Las encefalopatías metabólico-tóxicas habitualmente producen signos motores simétricos, mientras que las causas estructurales de coma producen frecuentemente signos motores asimétricos. La hipoglucemia y la hiponatremia aguda son excepciones; en ellas puede observarse afasia, parálisis de la mirada y hemiparesia. Con frecuencia se desarrollan crisis mioclónicas con movimientos clónicos rítmicos continuos o intermitentes en pacientes que han sufrido un daño neuronal hipóxico-isquémico durante una parada cardiopulmonar. El estado epiléptico mioclónico es un signo de mal pronóstico.

En la exploración física general, la valoración de las constantes vitales, la otoscopia, la exploración del fondo de ojo y la inspección para evaluar traumatismo craneal, rigidez de nuca y rastros de agujas pueden proporcionar hallazgos clave. Las pruebas de laboratorio urgentes generalmente consisten en un recuento hemático completo, electrólitos séricos, nivel de glucosa sanguínea, pruebas de función renal y hepática, estudio de coagulación, pruebas de función tiroidea, análisis de gases en sangre arterial, concentración de alcohol en sangre, detección sistemática de drogas en orina y electrocardiograma. Si existe probabilidad de intoxicación, particularmente en ausencia de cetonas, uremia o un nivel anómalo de lactato, debe medirse la brecha osmolar (cap. 118). Las pruebas toxicológicas rutinarias no suelen cambiar el manejo agudo y generalmente añaden poco a la evaluación diagnóstica, salvo en los pacientes con una TC normal y sin signos de lateralización en la exploración física.

Si existen signos de meningitis, deben realizarse hemocultivos y una punción lumbar sin demora debida a las pruebas de imagen si no existen signos focales importantes (p. ej., hemiparesia). La tomografía computarizada (TC) encefálica debe realizarse urgentemente en casi todos los pacientes en coma. Cuando la TC es normal en un paciente comatoso sin signos neurológicos claros de lateralización, el coma generalmente es resultado de intoxicación. Deben considerarse pesticidas (cap. 110), etanol, alcoholes atípicos, opioides (incluida la heroína [cap. 34]) e intoxicación por benzodiacepinas (cap. 397).

Después de la exploración neurológica y de que se hayan efectuado pruebas de cribado de laboratorio, una TC craneal y una punción lumbar, puede realizarse un diagnóstico de sospecha en la mayoría de los pacientes. Si hay signos focales presentes a pesar de unos hallazgos normales en la TC, debería considerarse un infarto agudo que afecte a la circulación posterior (caps. 407 y 408). La angiografía cerebral mediante TC o la resonancia magnética (RM) pueden aclarar el diagnóstico. Si no existen signos lateralizadores, las causas metabólicas y tóxicas son las más probables. Un electroencefalograma (EEG) es útil en pacientes en los que una actividad epiléptica no convulsiva puede ser la causa del estupor o del coma.

TRATAMIENTO

Tto

El manejo del coma requiere medidas diagnósticas, terapéuticas y de soporte de forma simultánea (tabla 404-6). Los tratamientos específicos, que dependen del diagnóstico etiológico, incluyen la atención urgente de cualquier traumatismo craneal (cap. 399). La estabilización urgente de la respiración y de la circulación y el control de las crisis son críticos para todos los pacientes. En pacientes sin hallazgos focales o sin una meningitis obvia, puede administrarse durante la evaluación diagnóstica dextrosa al 50% (25 g i.v.), tiamina (50 mg i.v.), naloxona (0,4-2 mg i.v.) y flumacenilo (0,2 mg i.v.). Si existe fiebre, rigidez de nuca o leucocitosis, se debería tratar al paciente de una presunta meningitis bacteriana (cap. 412) con antibióticos por vía intravenosa antes de la neuroimagen y de la punción lumbar.

Debe disminuirse con urgencia una presión intracraneal elevada. Los tratamientos incluyen hiperventilación mediante bolsa o respirador, agentes hiperosmolares i.v. como el manitol y glucocorticoides i.v. para los pacientes con

booksmedicos.org

TABLA 404-6 MANEJO URGENTE DE PACIENTES EN COMA

1. Asegurar la oxigenación
2. Mantener la circulación
3. Administrar dextrosa al 50%, 25 g i.v., y controlar la glucosa
4. Disminuir la presión intracraneal aumentada
5. Detener las crisis con loracepam, 1,0-2,0 mg i.v.
6. Buscar y tratar infecciones
7. Restaurar el equilibrio acidobásico y de electrólitos
8. Normalizar la temperatura corporal
9. Administrar tiamina, 50 mg i.v., y multivitaminas
10. Considerar la administración de antagonistas de opioides (naloxona, 0,4-2,0 mg i.v.)
11. Considerar la administración de antagonistas de benzodiacepinas (flumacenilo, 0,2 mg i.v.)
12. Controlar la agitación
13. Proteger los ojos
14. Considerar inducir una hipotermia terapéutica para las causas hipóxico-isquémicas difusas

Modificado de Posner JB, Saper CB, Schiff ND, et al. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2007:311.

TABLA 404-7 DIAGNÓSTICO DEL ESTADO VEGETATIVO

I. Ausencia de:
- Conciencia de uno mismo o del entorno
- Respuesta o comportamiento voluntario apropiados a todos los estímulos
- Comprensión o expresión del lenguaje

II. Presencia de:
- Estado de vigilia intermitente manifestado por la presencia de ciclos de vigilia-sueño
- Funciones autónomas
- Reflejos de los nervios craneales y espinales

III. Repertorio de conductas potenciales:
- Respiración espontánea
- Movimientos oculares horizontales espontáneos
- Emisión de sonidos pero no palabras
- Muecas al dolor; realiza expresiones faciales
- Bostezos; realiza movimientos mandibulares de masticación, traga saliva
- Mueve las extremidades sin propósito, arquea la espalda, posturas en decorticación de extremidades
- Retirada en flexión ante estímulos nociceptivos
- Mueve la cabeza o los ojos brevemente hacia el sonido o hacia el movimiento
- Sobresalto auditivo

edema vasógeno derivado de tumores cerebrales (cap. 189), abscesos (cap. 413) o meningitis bacteriana (cap. 412). La inducción terapéutica de hipotermia leve durante varios días mejora los resultados en los pacientes que están en coma tras una lesión neuronal hipóxico-isquémica difusa causada por parada cardíaca,[A1] y una temperatura objetivo de 36 °C es tan buena como 33 °C.[A2] La extirpación neuroquirúrgica de las lesiones con efecto de masa en expansión y el destechado craneal (hemicraniectomía) pueden salvar la vida en los pacientes seleccionados.[A3]

PRONÓSTICO

El pronóstico del coma es altamente variable[2] y depende de la causa, el estadio, el grado de daño estructural cerebral y la posible reversibilidad. La mayoría de los pacientes supervivientes sometidos a hipotermia terapéutica tras parada cardíaca tienen preservación de la función cognitiva y son capaces de volver a trabajar.[3] Las reglas de predicción para la recuperación solo se aplican a la causa específica. El pronóstico después de una lesión traumática cerebral se puede predecir con la puntuación de la escala de coma de Glasgow (v. tabla 399-1). En los pacientes que han sobrevivido a una parada cardiopulmonar y a la reanimación y en los que los factores tóxicos y metabólicos (p. ej., sedación, bloqueo neuromuscular, hipotermia, fallo orgánico y shock) no son un problema; la probabilidad de recuperación de la conciencia es menor del 1% si están presentes algunos de los signos siguientes:

Día 1: presencia de un estado epiléptico mioclónico.
Días 1 a 3: ausencia bilateral de la respuesta N20 del potencial evocado somatosensorial.
Días 1 a 3: concentración sérica de enolasa neuroespecífica mayor de 33 µg/l.
Día 3: ausencia de reflejos pupilares o corneales; respuestas motoras extensoras o ausentes.

Si el paciente permanece comatoso el día 3 sin estos hallazgos y sin una contribución de una encefalopatía metabólica o tóxica potencialmente reversible, la probabilidad de recuperación de la conciencia está por debajo del 10% si no hay respuesta de retirada frente a estímulos dolorosos y por debajo del 40% si hay retirada ante estímulos dolorosos pero no hay apertura ocular espontánea.

Algunos pacientes pueden parecer recuperarse completamente en unos días tras un episodio de alteración de la oxigenación cerebral, pero después empeoran días a semanas después debido al síndrome de leucoencefalopatía posthipóxica tardía, causado por desmielinización. Las pruebas de neuroimagen muestran característicamente desmielinización hemisférica difusa que preserva el cerebelo y el tronco del encéfalo. El líquido cefalorraquídeo puede presentar elevación del nivel de proteína básica de la mielina, y la biopsia puede confirmar leucoencefalopatía. Algunos pacientes se recuperan lentamente en 3-12 meses, pero generalmente con secuelas neurológicas importantes.[4] Otros pueden permanecer en estado vegetativo o mínimamente consciente (v. más adelante).

ESTADO VEGETATIVO

El estado vegetativo es un trastorno de la conciencia en el que se mantiene el estado de vigilia aunque está completamente ausente la conciencia de uno mismo y del entorno, hasta tal punto que puede ser analizado clínicamente.[5] El estado vegetativo puede ser un estado transitorio durante la recuperación espontánea desde el coma hasta el estado de alerta o puede ser una situación crónica invariable. Los adjetivos «persistente» o «permanente» deberían evitarse, pues generan confusión para el diagnóstico y el pronóstico.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El estado vegetativo está producido por lesiones cerebrales difusas o multifocales que desconectan las cortezas cerebrales polimodales del tálamo pero que dejan indemne el tronco del encéfalo y el hipotálamo. La prevalencia de un estado vegetativo transitorio tras una lesión cerebral es desconocida. La prevalencia del estado vegetativo estable crónico es de 19 por millón.

Las lesiones causales pueden localizarse bilateralmente en los tálamos, de forma difusa en la corteza cerebral o de forma difusa en la sustancia blanca que conecta los tálamos con la corteza. Hay dos trastornos clínicos responsables de forma mayoritaria: un daño neuronal hipóxico-isquémico difuso a los tálamos y a la corteza sufrido durante una parada cardiopulmonar, y un daño axónico difuso derivado de una lesión traumática producida por una fuerza de cizallamiento. Estos dos trastornos tienen una neuropatología diferente: el daño hipóxico-isquémico afecta a las neuronas corticales, talámicas y cerebelosas, mientras que la lesión axónica difusa desgarra y desconecta los axones en la unión entre sustancia gris-sustancia blanca de forma difusa o multifocal en la corteza.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las características clínicas del estado vegetativo (tabla 404-7) están determinadas por lo que hacen los pacientes. Debe realizarse una exploración neurológica cuidadosa para buscar cualquier evidencia de un estado de conciencia, ya que hasta un 40% de los pacientes a los que inicialmente se les diagnostica un estado vegetativo realmente están en un estado de conciencia mínima (v. más adelante).

El estado vegetativo es un síndrome clínico con un espectro de gravedad. El paciente típico presenta una actividad de ondas lentas difusas en el EEG, aunque los pacientes afectados de forma más grave tienen EEG isoeléctricos. Sin embargo, algunos pacientes que están totalmente arreactivos generan respuestas EEG apropiadas a diferentes órdenes, lo que sugiere que tienen función cognitiva y conciencia residual. De acuerdo con la determinación de los estudios de neuroimagen funcional, un subgrupo de pacientes con estado vegetativo diagnosticado clínicamente poseen conciencia –de sí y del entorno–, como se evidenció por su capacidad para llevar a cabo tareas de ideación ante una orden.[6] Estas pruebas de neuroimagen funcional aún no forman parte de la práctica clínica rutinaria, aunque pueden llegar a ser herramientas estándar de valoración clínica para pacientes en los que se sospecha un estado vegetativo (vídeo 404-2).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

No hay tratamientos que reviertan o mejoren el estado vegetativo estable de larga duración. La agresividad en el tratamiento médico de los pacientes en estado vegetativo debería idealmente estar guiada por sus deseos expresados previamente. Los pacientes requieren la misma asistencia médica y de enfermería, fisioterapia y necesidades nutricionales que los pacientes en coma. Los pacientes deberían ser derivados a unidades especializadas de neurorrehabilitación cuando sea posible.

En general, las personas que se recuperan después de un estado vegetativo anóxico prolongado inicialmente tienen reflejo pupilar a la luz y respuesta nociceptiva preservados, hiperactividad simpática paroxística y potenciales evocados somatosensitivos del nervio mediano.[7] Los pacientes que están en estado vegetativo de causa no traumática y que no recuperan la conciencia en los primeros 3 meses desde la lesión tienen una posibilidad menor del 1% de presentar recuperación neurológica significativa, y a menudo surgen dilemas éticos y morales serios para sus familias y cuidadores.[8] Después de una lesión traumática encefálica, no se puede estimar el pronóstico con una grado de certeza similar hasta después de 1 año, aunque la neuroimagen funcional es un abordaje prometedor para identificar a los pacientes destinados a recuperar la conciencia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 404-8 DIAGNÓSTICO DEL ESTADO DE CONCIENCIA MÍNIMA

Reactividad alterada globalmente

Evidencia limitada aunque discernible de conciencia de uno mismo y del entorno mediante la demostración de una o más de las siguientes conductas que se producen en una relación contingente ante estímulos ambientales relevantes y no son simplemente movimientos reflejos:
- Sigue órdenes simples
- Responde con gestos sí/no
- Realiza vocalizaciones o gestos inteligibles como respuesta directa al contenido lingüístico de la pregunta
- Intenta alcanzar objetos; demuestra una relación clara entre la localización del objeto y la dirección del alcance
- Toca y sujeta objetos de manera tal que se acomoda al tamaño y forma del objeto
- Persecución visual sostenida a estímulos en movimiento
- Sonríe o llora apropiadamente al contenido visual o lingüístico de tópicos o estímulos emocionales, aunque no al de tópicos o estímulos neutros afectivamente

ESTADO DE CONCIENCIA MÍNIMA

El estado de conciencia mínima (tabla 404-8) es un trastorno de alteración de la conciencia caracterizado por una falta profunda de reactividad, aunque con una evidencia parcial o intermitente de conciencia de uno mismo y del entorno. Los pacientes suelen haber sufrido lesiones menos graves que los pacientes en estado vegetativo. El estado de conciencia mínima es mucho más frecuente que el estado vegetativo, del cual debe ser distinguido. Al compararlos con los pacientes en estado vegetativo, es más probable que los pacientes en estado de conciencia mínima respondan a estímulos ambientales y sensoriales, a medicamentos estimulantes como la levodopa o los agonistas dopaminérgicos (que estimulan las neuronas dopaminérgicas talámicas y se prescriben a las mismas dosis que para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson [cap. 409]). En los pacientes que están mínimamente conscientes o en estado vegetativo a las 4-16 semanas de una lesión encefálica traumática, la amantadina (comenzando con 100 mg dos veces al día y aumentando hasta 200 mg dos veces al día) puede acelerar el ritmo precoz de recuperación con la rehabilitación, pero no mejora la recuperación final.[A4] Los pacientes en estado de conciencia mínima requieren los mismos servicios de neurorrehabilitación especializada que aquellos en estado vegetativo. No existen buenos datos pronósticos para el estado de conciencia mínima, salvo los de recuperación del subgrupo de pacientes después de una lesión traumática encefálica (cap. 399) (vídeo 404-3).

SÍNDROME DE CAUTIVERIO

El síndrome de cautiverio, un estado de parálisis profunda, no es un trastorno de la conciencia, pero puede confundirse con uno de ellos. En su forma clásica, se produce cuando un infarto o una hemorragia extensos en el tegmento y en la base pontina provoca tetraplejía, parálisis seudobulbar y parálisis de los movimientos oculares horizontales. Una vez que se ha resuelto la encefalopatía aguda, los pacientes con un cautiverio habitualmente permanecen despiertos y alerta, respiran espontáneamente y tienen una conciencia y una cognición normales, hasta el punto de que pueden ser explorados con precisión. Los examinadores inexpertos pueden diagnosticar incorrectamente a pacientes con un cautiverio como si estuvieran en coma debido a la intensidad de su parálisis, las pupilas puntiformes y el aspecto de arreactividad. Una esclerosis lateral amiotrófica avanzada (cap. 419), un síndrome de Guillain-Barré (cap. 420) o una polineuropatía del enfermo crítico (cap. 420) pueden producir un estado similar de parálisis global profunda con una cognición intacta.

Los pacientes pueden ser instruidos para comunicarse mediante movimientos oculares verticales voluntarios y movimientos palpebrales, los cuales son los únicos movimientos voluntarios conservados, puesto que se controlan a un nivel rostral a la protuberancia. La mayoría de los pacientes afectados, especialmente los ancianos con enfermedades concomitantes, fallecen a los pocos meses, aunque algunos pacientes jóvenes, por lo demás sanos, que sufren un cautiverio como resultado de una oclusión de la arteria basilar, han sobrevivido durante muchos años. En ocasiones, los pacientes pueden recuperar la función y llegar a ser independientes. La preservación de los movimientos oculares voluntarios puede ayudar a los pacientes a comunicarse a través de sistemas computarizados.

MUERTE CEREBRAL

Muerte cerebral es el término que se utiliza popularmente para determinar la muerte humana basada en pruebas que muestran un cese irreversible de todas las funciones clínicas cerebrales. Una vez que la enfermedad o un daño han destruido el cerebro o han provocado una pérdida irreversible de sus funciones clínicas, el ser humano está muerto.[9] La muerte cerebral es una determinación médica y legalmente aceptada de la muerte humana en Norteamérica, Europa, Australia, la mayor parte de los países desarrollados y muchos países en desarrollo.[10] Los pacientes con muerte cerebral son donantes multiorgánicos ideales.

TABLA 404-9 PRUEBAS PARA LA MUERTE CEREBRAL EN ADULTOS

I. Condiciones previas que muestran irreversibilidad; todas son necesarias:
- Presencia de una lesión estructural cerebral suficiente para producir todos los signos clínicos
- Ausencia de una encefalopatía significativa reversible tóxica o metabólica
  - Ausencia de intoxicación por fármacos depresores
  - Ausencia de bloqueo neuromuscular (usar electroneurografía si hay dudas)
  - Ausencia de hipotermia grave
  - Ausencia de hipotensión grave
- Pruebas secuenciales repetidas o una prueba seguida de una prueba confirmatoria del flujo cerebral

II. Signos que muestran un cese completo de todas las funciones clínicas cerebrales; todos son necesarios:
- Coma: ausencia de movimientos espontáneos como respuesta a cualquier estímulo y ausencia de movimientos reflejos integrados por el cerebro
- Apnea: ausencia de respiración o de esfuerzo respiratorio cuando la $P_{ACO_2} \geq 60$ mmHg mientras se protege la P_{AO_2}
- Arreflexia de tronco del encéfalo: todo necesario
  - Ausencia de reflejos pupilares a la luz y la oscuridad
  - Ausencia de reflejos corneales al tacto
  - Ausencia de movimientos faciales a estímulos nociceptivos
  - Ausencia de reflejos vestibulooculares examinados mediante irrigación calórica del conducto auditivo externo con 50 ml de agua helada
  - Ausencia de reflejos faríngeos y traqueales a la aspiración por el tubo endotraqueal

III. Pruebas de confirmación; son opcionales, aunque deseables; se prefiere la neuroimagen:
- Neuroimagen que muestra una ausencia completa del flujo sanguíneo intracraneal; una de estas pruebas:
  - Angiografía con radioisótopos por vía intravenosa
  - Ecografía Doppler transcraneal
  - Angiografía por tomografía computarizada
  - Angiografía o difusión por resonancia magnética
  - Tomografía computarizada por emisión monofotónica
- Pruebas electrofisiológicas (solo se usan si la presión intracraneal no está elevada):
  - Electroencefalografía + respuestas auditivas evocadas de tronco del encéfalo + respuestas evocadas somatosensoriales; todas isoeléctricas

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La mayoría de los casos de muerte cerebral derivan de lesiones traumáticas encefálicas masivas (cap. 399), hemorragia intracraneal (cap. 408), meningitis (cap. 412) o daño neuronal hipóxico-isquémico secundario a una parada cardíaca (cap. 63) o a asfixia. El edema general marcado derivado del daño o de la enfermedad principal provoca un aumento grave de la presión intracraneal. Cuando la presión intracraneal excede a la presión arterial media (o a la presión sanguínea sistólica en algunos casos), cesa el flujo sanguíneo intracraneal y se produce una muerte generalizada por isquemia de las neuronas cerebrales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con muerte cerebral no poseen funciones cerebrales mensurables a la cabecera. Debería sospecharse el diagnóstico en cualquier paciente en coma profundo que no responde a estímulos, que tiene unos reflejos pupilares ausentes, que está apneico y que depende completamente del respirador. El diagnóstico requiere una evaluación exhaustiva (tabla 404-9). En EE. UU. característicamente es suficiente con una exploración, pero los criterios diagnósticos en varios estados y en muchos países requieren dos exploraciones, y algunos requieren que certifiquen los hallazgos dos médicos.

TRATAMIENTO

Tto

Una vez que se ha realizado el diagnóstico se declara muerto al paciente. Si la familia ha aceptado que el paciente fallecido sea donante de órganos, el respirador se conecta nuevamente tras el test de apnea y el paciente es trasladado a la zona quirúrgica. Si el paciente no es donante de órganos, no se vuelve a conectar el respirador y se desconectan todas las vías y monitorizaciones. Los facultativos deberían conocer cualquier legislación local que pueda restringir la realización del diagnóstico en pacientes que pertenezcan a grupos religiosos determinados que no acepten la muerte cerebral como muerte humana.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD004128.
A2. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369:2197-2206.

booksmedicos.org

A3. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:1091-1100.
A4. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;366:819-826.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

405 TRASTORNOS DEL SUEÑO

BRADLEY V. VAUGHN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El sueño es esencial para una buena salud y sensación de bienestar. Este estado normal de disminución de la respuesta fomenta una buena función de los procesos corporales, restablece las propiedades de la alerta y fomenta la acumulación de recuerdos y el aprendizaje.[1] Por el contrario, la alteración del sueño se asocia con diversos síntomas y consecuencias fisiológicas. Los problemas del ciclo sueño-vigilia llevan a buscar atención médica a uno de cada tres individuos, solo por detrás del dolor en orden de frecuencia. Las alteraciones del sueño frecuentemente se manifiestan como la intrusión de componentes del estado de sueño en los períodos de vigilia. Los trastornos del sueño no tratados causan diversos problemas de salud y alteraciones del rendimiento laboral, y afectan a las interacciones psicosociales. La alteración del sueño también puede exacerbar síntomas de otras enfermedades mediante el empeoramiento de un trastorno preexistente o afectando a la capacidad para sobrellevar los síntomas de la enfermedad original. A menudo es difícil reconocer que estos signos están relacionados con una disfunción del sueño.

BIOPATOLOGÍA

El estado sueño-vigilia está influenciado por redes humorales, neuroquímicas y neuronales complejas. Su organización es dinámica, y el sueño está compuesto por el sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM) y el sueño con movimientos oculares rápidos (REM). El sueño NREM se divide en tres fases (N1, N2 y N3), y el sueño REM se denomina fase R. Cada fase tiene una regulación fisiológica diferente. Cada una de estas fases del sueño puede tener contribuciones específicas a la salud, y las fases también presentan interacción.

El despertar implica la activación de los grupos neuronales monoaminérgicos, de neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y del sistema activador reticular del tronco del encéfalo (e-fig. 405-1). Estas áreas trabajan juntas para promover la capacidad del encéfalo para responder a estímulos. El sistema activador reticular promueve el envío de información sensitiva a los hemisferios cerebrales, mientras que las neuronas colinérgicas prosencefálicas y monoaminérgicas fomentan la atención de las vías hemisféricas a la información sensitiva.

Al comenzar el sueño, la información de dos impulsores fundamentales (homeostáticos y circadianos) influye sobre el área preóptica ventral lateral para suprimir las redes de la vigilia y permitir el inicio del sueño NREM (e-fig. 405-2). El sueño NREM comienza característicamente como fase N1, con un enlentecimiento leve del electroencefalograma (EEG) y movimientos oculares lentos (tabla 405-1). La fase N1 se asocia con la sensación de somnolencia. Aunque puede producirse un mínimo procesamiento sensitivo, no se almacenan recuerdos. La presión arterial puede disminuir ligeramente y la respiración se hace más periódica. La fase N1 representa aproximadamente un 5% de la noche.

El marcador de la fase N2 del sueño es la presencia de los característicos husos del sueño y de los complejos K en el EEG. Aunque la fase N2 se considera sueño ligero, se asocia con menos respuesta a los estímulos que la fase N1 y menos respuesta a la elevación del CO_2 y la disminución de oxígeno. La fase N2 representa característicamente cerca de un 50% del sueño de una noche.

La fase N3 se caracteriza por ondas lentas (0,5 a 2 Hz, > 7 μV) en el EEG. Estas ondas lentas son más evidentes en las áreas encefálicas que se usan más intensamente en el período de alerta precedente y pueden relacionarse con la reorganización de sinapsis neuronales. En la fase N3, que constituye un 20% de la noche, el individuo se despierta con dificultad y tiene una respiración rítmica que responde ligeramente menos a la elevación de CO_2 y la disminución de oxígeno que durante la fase N2.

El sueño REM (fase R) se genera principalmente por las neuronas colinérgicas del núcleo subcerúleo del tronco del encéfalo, que después activan otros grupos neuronales para producir los movimientos oculares rápidos, la activación de las ondas de frecuencia theta (θ) y alfa (α) en el EEG, la pérdida de tono muscular, el procesamiento sensitivo y la disminución de regulación de la temperatura asociados con la fase R. La ensoñación más vívida ocurre en la fase R, pero también pueden aparecer sueños en otras fases. A pesar de los sueños vívidos durante la fase R, la mayoría de los músculos están paralizados. La respiración depende únicamente del diafragma, por lo que esta fase se asocia con una menor respuesta a la disminución de oxígeno y la elevación de CO_2. La fase R abarca característicamente cerca de un 20% de la noche y termina por la activación de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas (e-fig. 405-3). La edad influye en el sueño. En el nacimiento, el sueño REM ocupa un 50% del total y después disminuye gradualmente hasta un 20-25% hacia los 3 años de edad. El sueño de ondas lentas es prominente en los niños y disminuye al acercarse a los 30 años en los hombres y hacia los 40-50 años en las mujeres.

TABLA 405-1 PARÁMETROS DE LAS FASES DEL SUEÑO*

FASE	HALLAZGOS EEG	MOVIMIENTOS OCULARES (EOG)	EMG SUBMENTONIANO	FISIOLOGÍA ASOCIADA
Alerta (A)	**Más del 50% de un período tiene ritmo α sobre la región occipital (ritmo dominante posterior)**	**Movimientos oculares rápidos** a movimientos lentos. Puede estar presente **parpadeo**	**Tono muscular normal a elevado**	Registro de recuerdos, control voluntario de la respiración
Fase N1	**Atenuación del ritmo dominante posterior en > 50% del período, reemplazado por actividad mixta con frecuencia θ de baja amplitud.** *Ondas agudas del vértice.* N1 continúa hasta el comienzo de N2 o el despertar	*Movimientos oculares de ondulación lenta*	*Variable, pero menor que despierto*	Puede aparecer conducta automática, leve procesamiento cognitivo, respiración periódica
Fase N2	**Complejos K y/o husos de sueño.** *EEG con frecuencia mixta de baja amplitud.* N2 persiste hasta la transición a N3, a R o a un despertar	*No hay movimientos oculares, pero pueden persistir movimientos oculares lentos*	*Amplitud variable, característicamente más baja que en A y mayor que en R*	Ausencia de recuerdo, disminución del despertar ante estímulos, menor respuesta a elevación de CO_2 y oxígeno bajo
Fase N3	**Actividad de ondas lentas (0,5-2 Hz, > 75 μV) en > 20% de un período.** Pueden persistir los husos de sueño. N3 persiste hasta la transición a N2, a R o a un despertar	*No se observan movimientos oculares*	*Amplitud variable, característicamente menor que en N2 y puede ser tan baja como en R*	Ausencia de recuerdo, menor respuesta al despertar con estímulos, menor respuesta a elevación de CO_2 y oxígeno bajo, pero patrón respiratorio monótono
Fase R (sueño REM)	**EEG con frecuencia mixta de baja amplitud.** *Ondas en diente de sierra.* R persiste hasta la transición a N1, la transición a N2, entre complejos K sin movimientos oculares o a un despertar	**Movimientos oculares rápidos**	**Bajo tono muscular**	Respuesta a estímulos similar al sueño ligero, patrón respiratorio irregular, menor respuesta a elevación de CO_2 y oxígeno bajo

*Requerimientos para las fases del sueño. Los ítems **en negrita** son los requerimientos para la clasificación. Los ítems *en cursiva* son hallazgos asociados que pueden estar presentes en esa fase, pero no se requieren.
EEG = electroencefalograma; EMG = electromiograma; EOG = electrooculograma.
Adaptado de American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events.* 2nd ed. version 2.1. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A3. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:1091-1100.
A4. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;366:819-826.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

405 TRASTORNOS DEL SUEÑO

BRADLEY V. VAUGHN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El sueño es esencial para una buena salud y sensación de bienestar. Este estado normal de disminución de la respuesta fomenta una buena función de los procesos corporales, restablece las propiedades de la alerta y fomenta la acumulación de recuerdos y el aprendizaje.[1] Por el contrario, la alteración del sueño se asocia con diversos síntomas y consecuencias fisiológicas. Los problemas del ciclo sueño-vigilia llevan a buscar atención médica a uno de cada tres individuos, solo por detrás del dolor en orden de frecuencia. Las alteraciones del sueño frecuentemente se manifiestan como la intrusión de componentes del estado de sueño en los períodos de vigilia. Los trastornos del sueño no tratados causan diversos problemas de salud y alteraciones del rendimiento laboral, y afectan a las interacciones psicosociales. La alteración del sueño también puede exacerbar síntomas de otras enfermedades mediante el empeoramiento de un trastorno preexistente o afectando a la capacidad para sobrellevar los síntomas de la enfermedad original. A menudo es difícil reconocer que estos signos están relacionados con una disfunción del sueño.

BIOPATOLOGÍA

El estado sueño-vigilia está influenciado por redes humorales, neuroquímicas y neuronales complejas. Su organización es dinámica, y el sueño está compuesto por el sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM) y el sueño con movimientos oculares rápidos (REM). El sueño NREM se divide en tres fases (N1, N2 y N3), y el sueño REM se denomina fase R. Cada fase tiene una regulación fisiológica diferente. Cada una de estas fases del sueño puede tener contribuciones específicas a la salud, y las fases también presentan interacción.

El despertar implica la activación de los grupos neuronales monoaminérgicos, de neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y del sistema activador reticular del tronco del encéfalo (e-fig. 405-1). Estas áreas trabajan juntas para promover la capacidad del encéfalo para responder a estímulos. El sistema activador reticular promueve el envío de información sensitiva a los hemisferios cerebrales, mientras que las neuronas colinérgicas prosencefálicas y monoaminérgicas fomentan la atención de las vías hemisféricas a la información sensitiva.

Al comenzar el sueño, la información de dos impulsores fundamentales (homeostáticos y circadianos) influye sobre el área preóptica ventral lateral para suprimir las redes de la vigilia y permitir el inicio del sueño NREM (e-fig. 405-2). El sueño NREM comienza característicamente como fase N1, con un enlentecimiento leve del electroencefalograma (EEG) y movimientos oculares lentos (tabla 405-1). La fase N1 se asocia con la sensación de somnolencia. Aunque puede producirse un mínimo procesamiento sensitivo, no se almacenan recuerdos. La presión arterial puede disminuir ligeramente y la respiración se hace más periódica. La fase N1 representa aproximadamente un 5% de la noche.

El marcador de la fase N2 del sueño es la presencia de los característicos husos del sueño y de los complejos K en el EEG. Aunque la fase N2 se considera sueño ligero, se asocia con menos respuesta a los estímulos que la fase N1 y menos respuesta a la elevación del CO_2 y la disminución de oxígeno. La fase N2 representa característicamente cerca de un 50% del sueño de una noche.

La fase N3 se caracteriza por ondas lentas (0,5 a 2 Hz, > 7 μV) en el EEG. Estas ondas lentas son más evidentes en las áreas encefálicas que se usan más intensamente en el período de alerta precedente y pueden relacionarse con la reorganización de sinapsis neuronales. En la fase N3, que constituye un 20% de la noche, el individuo se despierta con dificultad y tiene una respiración rítmica que responde ligeramente menos a la elevación de CO_2 y la disminución de oxígeno que durante la fase N2.

El sueño REM (fase R) se genera principalmente por las neuronas colinérgicas del núcleo subcerúleo del tronco del encéfalo, que después activan otros grupos neuronales para producir los movimientos oculares rápidos, la activación de las ondas de frecuencia theta (θ) y alfa (α) en el EEG, la pérdida de tono muscular, el procesamiento sensitivo y la disminución de regulación de la temperatura asociados con la fase R. La ensoñación más vívida ocurre en la fase R, pero también pueden aparecer sueños en otras fases. A pesar de los sueños vívidos durante la fase R, la mayoría de los músculos están paralizados. La respiración depende únicamente del diafragma, por lo que esta fase se asocia con una menor respuesta a la disminución de oxígeno y la elevación de CO_2. La fase R abarca característicamente cerca de un 20% de la noche y termina por la activación de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas (e-fig. 405-3). La edad influye en el sueño. En el nacimiento, el sueño REM ocupa un 50% del total y después disminuye gradualmente hasta un 20-25% hacia los 3 años de edad. El sueño de ondas lentas es prominente en los niños y disminuye al acercarse a los 30 años en los hombres y hacia los 40-50 años en las mujeres.

TABLA 405-1 PARÁMETROS DE LAS FASES DEL SUEÑO*

FASE	HALLAZGOS EEG	MOVIMIENTOS OCULARES (EOG)	EMG SUBMENTONIANO	FISIOLOGÍA ASOCIADA
Alerta (A)	**Más del 50% de un período tiene ritmo α sobre la región occipital (ritmo dominante posterior)**	**Movimientos oculares rápidos** a movimientos lentos. Puede estar presente **parpadeo**	**Tono muscular normal a elevado**	Registro de recuerdos, control voluntario de la respiración
Fase N1	**Atenuación del ritmo dominante posterior en > 50% del período, reemplazado por actividad mixta con frecuencia θ de baja amplitud.** *Ondas agudas del vértice.* N1 continúa hasta el comienzo de N2 o el despertar	*Movimientos oculares de ondulación lenta*	*Variable, pero menor que despierto*	Puede aparecer conducta automática, leve procesamiento cognitivo, respiración periódica
Fase N2	**Complejos K y/o husos de sueño.** *EEG con frecuencia mixta de baja amplitud.* N2 persiste hasta la transición a N3, a R o a un despertar	*No hay movimientos oculares, pero pueden persistir movimientos oculares lentos*	*Amplitud variable, característicamente más baja que en A y mayor que en R*	Ausencia de recuerdo, disminución del despertar ante estímulos, menor respuesta a elevación de CO_2 y oxígeno bajo
Fase N3	**Actividad de ondas lentas (0,5-2 Hz, > 75 μV) en > 20% de un período.** Pueden persistir los husos de sueño. N3 persiste hasta la transición a N2, a R o a un despertar	*No se observan movimientos oculares*	*Amplitud variable, característicamente menor que en N2 y puede ser tan baja como en R*	Ausencia de recuerdo, menor respuesta al despertar con estímulos, menor respuesta a elevación de CO_2 y oxígeno bajo, pero patrón respiratorio monótono
Fase R (sueño REM)	**EEG con frecuencia mixta de baja amplitud.** *Ondas en diente de sierra.* R persiste hasta la transición a N1, la transición a N2, entre complejos K sin movimientos oculares o a un despertar	**Movimientos oculares rápidos**	**Bajo tono muscular**	Respuesta a estímulos similar al sueño ligero, patrón respiratorio irregular, menor respuesta a elevación de CO_2 y oxígeno bajo

*Requerimientos para las fases del sueño. Los ítems **en negrita** son los requerimientos para la clasificación. Los ítems *en cursiva* son hallazgos asociados que pueden estar presentes en esa fase, pero no se requieren.
EEG = electroencefalograma; EMG = electromiograma; EOG = electrooculograma.
Adaptado de American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events.* 2nd ed. version 2.1. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Las fases del sueño plasmadas en una gráfica durante la noche demuestran la interacción dinámica de las diversas fases. Como se observa en un hipnograma (e-fig. 405-4), el sueño tiene ciclos repetidos de aproximadamente 90 min. Estos ciclos muestran un predominio de la fase N3 en los primeros dos ciclos y un alargamiento gradual de los períodos en fase R en la última mitad del período de sueño. La razón de esta progresión es desconocida, pero estas características indican que actúan otros impulsores complejos.

Muchos modelos que consideran el despliegue de vías neuroquímicas que influyen en el sueño pueden explicar teóricamente su regulación fisiológica. El modelo más aceptado de dos impulsores usa los determinantes homeostáticos y circadianos para explicar el estado sueño-vigilia.[2] También tienen una función otras influencias como el estado psicológico. En el modelo de dos impulsores, el impulso homeostático es la acumulación de sustancias que producen somnolencia mientras la persona está despierta. Estas sustancias se metabolizan durante el sueño. La actividad física y mental aumenta este impulso produciendo subproductos neuronales (p. ej., adenosina), mientras que la cafeína mitiga este impulso bloqueando la adenosina. En cambio, el impulso del ritmo circadiano promueve el despertar y, a través de su ciclo predecible, prepara el cuerpo para actividades anticipadas. El ritmo circadiano es un ritmo que ocurre de forma natural y que es ligeramente más largo de 24 h, pero que se reajusta cada día para mantener la alineación con el ciclo día-noche natural. El ritmo circadiano se ajusta principalmente por la luz brillante y en menor medida por otros factores, como el ejercicio, la alimentación y las interacciones sociales. La hormona melatonina, que se libera en respuesta a la oscuridad, también puede influir en la fase del ritmo circadiano. Durante todo el período de 24 h, los impulsos homeostáticos y circadianos mantienen el equilibrio entre los estados de sueño y vigilia. Cuando el ritmo circadiano es más potente que el impulso homeostático, la persona está despierta, y cuando el impulso homeostático es más fuerte que el ritmo circadiano, la persona está somnolienta (fig. 405-1). Este modelo teórico ayuda a explicar aspectos de la regulación sueño-vigilia, como los períodos de somnolencia posprandial o de alerta al final de la tarde.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes que solicitan ayuda médica por problemas del sueño presentan uno de tres síntomas: 1) somnolencia excesiva; 2) dificultad para iniciar o mantener el sueño, o 3) fenómenos inusuales asociados con el sueño. La somnolencia excesiva puede confundirse con fatiga o falta de energía. Los síntomas frecuentes son cefaleas matutinas, lapsus de atención o dolores musculares difusos. La dificultad con el sueño por la noche puede ser una clave para problemas diurnos, y los fenómenos nocturnos pueden ser una clave para problemas encefálicos.

DIAGNÓSTICO

Para investigar los problemas del sueño se utiliza tanto la información subjetiva como pruebas objetivas. Las pruebas como el Cuestionario de calidad del sueño de Pittsburgh (fig. 405-2) pueden aportar una visión amplia de los síntomas del sueño, como la hora de acostarse, la hora de despertar, actividades, medicamentos y otras sustancias que podrían influir en el sueño.

Las pruebas objetivas del sueño son la actigrafía, la polisomnografía, la prueba de latencia múltiple del sueño y la prueba de mantenimiento de la vigilia. La actigrafía controla el movimiento, característicamente de una extremidad no dominante, durante 7 a 28 días (e-fig. 405-5). Cuando se combina con un diario de sueño, la actigrafía calcula el tiempo total de sueño y valora el horario sueño-vigilia. La polisomnografía (v. fig. 100-1) valora tanto la fase del sueño como la fisiología asociada. La fase del sueño se determina

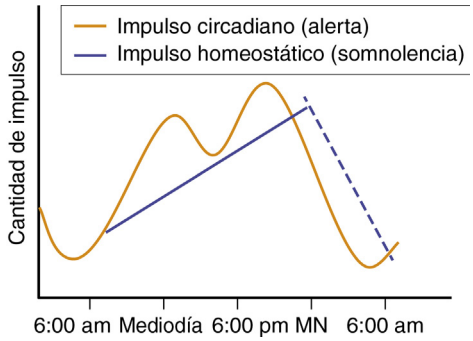

FIGURA 405-1. Gráfica idealizada que muestra el modelo de los dos procesos. El impulso circadiano promueve el estado de alerta *(naranja)*, y el impulso homeostático induce el sueño *(azul)*. Se muestra la interacción dinámica de los dos impulsos.

DIARIO DE SUEÑO DE 2 SEMANAS

INSTRUCCIONES:

1. Escriba la fecha, el día de la semana y el tipo de día: Trabajo, Colegio, Libre o Vacaciones.
2. Ponga la letra «C» en el cuadro si toma café, cola o té. Ponga «M» si toma algún medicamento. Ponga «A» si bebe alcohol. Ponga «E» si hace ejercicio.
3. Ponga una línea (I) para mostrar cuándo se va a la cama. Sombree el cuadro para mostrar cuándo cree que se queda dormido.
4. Sombree todos los cuadros que muestren cuándo está dormido por la noche o cuándo se echa una siesta durante el día.
5. Deje sin sombrear los cuadros para mostrar cuándo está despierto por la noche y cuándo está despierto durante el día.

ENTRADA DE MUESTRA MÁS ABAJO: el lunes, en el trabajo, fui a hacer *footing* en mi descanso para el almuerzo a la 1 pm, tomé una copa de vino con la cena a las 6 pm, me dormí viendo la televisión de 7 a 8 pm, me fui a la cama a las 10:30 pm, me quedé dormido alrededor de medianoche, me desperté y no volví a dormirme hasta alrededor de las 4 am, me dormí de nuevo de 5 a 7 am, y tomé un café y mis medicamentos a las 7 am.

Fecha de hoy	Día de la semana	Tipo de día: Trabajo, Colegio, Libre, Vacaciones	Mediodía	1 pm	2	3	4	5	6 pm	7	8	9	10	11 pm	Media-noche	1 am	2	3	4	5	6 am	7	8	9	10	11 am
muestra	Lunes	Trabajo		E					A				I									C M				

Semana 1

Semana 2

Usado con autorización de la American Academy of Sleep Medicine, Darien, Illinois.

FIGURA 405-2. Ejemplo de un diario de sueño. Los pacientes registran su horario diario, trabajo y medicamentos.

booksmedicos.org

TABLA 405-2 INDICACIONES DE LA POLISOMNOGRAFÍA

LA POLISOMNOGRAFÍA ESTÁ INDICADA RUTINARIAMENTE EN:
Diagnóstico de trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRRS), como sospecha de apnea obstructiva del sueño (AOS) en pacientes con cardiopatía coronaria, antecedentes de ictus o ataques isquémicos, o taquiarritmias o bradiarritmias significativas
Ajuste de presión positiva en las vías respiratorias (PAP) en pacientes con trastornos respiratorios relacionados con el sueño
Evaluación clínica preoperatoria para valorar la presencia de AOS antes de cirugía de vías respiratorias altas por ronquidos o AOS
Pacientes con insuficiencia cardíaca si tienen síntomas nocturnos indicativos de trastornos respiratorios relacionados con el sueño (alteración del sueño, disnea nocturna, ronquido) o si permanecen sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo
Pacientes con trastornos neuromusculares y síntomas relacionados con el sueño
Pacientes con sospecha de trastorno de movimientos periódicos de las extremidades
Polisomnografía y prueba de latencia múltiple del sueño el día siguiente en pacientes con sospecha de narcolepsia
Polisomnografía de seguimiento:
Después de ajuste del tratamiento con dispositivo oral en pacientes con AOS de moderada a grave
Tras tratamiento quirúrgico de pacientes con AOS de moderada a grave
Tras tratamiento quirúrgico o dental de pacientes con TRRS cuyos síntomas regresan
Aumento o pérdida considerable de peso en pacientes con PAP por un TRRS
Respuesta clínica insuficiente al tratamiento con PAP
Valoración del dispositivo oral después del ajuste final (directriz)
Evaluación de pacientes con conductas del sueño indicativas de parasomnias inusuales o atípicas en las que se cuestionan patrones motores específicos
LA POLISOMNOGRAFÍA ES OPCIONAL EN:
Evaluación de conductas del sueño indicativas de parasomnias potencialmente lesivas
LA POLISOMNOGRAFÍA *NO* ESTÁ INDICADA RUTINARIAMENTE EN:
Pacientes cuyos síntomas se resuelven con tratamiento de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)
Diagnóstico de neumopatía crónica
Diagnóstico de parasomnias típicas, no complicadas y no lesivas cuando el diagnóstico está claramente establecido
Pacientes con trastorno comicial que no tienen síntomas específicos congruentes con un trastorno del sueño
Diagnóstico o tratamiento del síndrome de piernas inquietas, excepto cuando exista incertidumbre diagnóstica
Establecimiento del diagnóstico de depresión
Diagnóstico de trastornos del ritmo circadiano del sueño

mediante EEG, electrooculograma y actividad electromiográfica submentoniana. Las medidas que valoran la fisiología son la función respiratoria (flujo, trabajo e intercambio de gases), la actividad muscular en las extremidades, el electrocardiograma y en ocasiones el pH esofágico o la temperatura corporal central. La polisomnografía es más útil en trastornos del sueño como la apnea del sueño (cap. 100), movimientos excesivos, parasomnias o somnolencia excesiva sin explicación[3] (tabla 405-2). Los registros nocturnos más limitados pueden enfocarse en medidas estrictamente respiratorias. Hay dos pruebas que cuantifican la capacidad para dormirse y para mantenerse despierto: la prueba de latencia múltiple del sueño y la prueba de mantenimiento de la vigilia. La prueba de latencia múltiple del sueño cuantifica la somnolencia objetiva basándose en el tiempo de inicio del sueño en cinco siestas diurnas. La prueba de latencia múltiple del sueño es útil para la narcolepsia, pero existe superposición entre individuos normales y pacientes con alteración del sueño. La prueba de mantenimiento de la vigilia cuantifica la propensión a mantenerse despierto en cuatro períodos de 40 min, y puede aportar una prueba objetiva de la eficacia de un tratamiento estimulante durante el día.

HIPERSOMNIA

La somnolencia es normal inmediatamente antes de un período característico de sueño o después de la vigilia prolongada. En un 5-20% de los adultos el sueño puede ser excesivo porque ocurre en contextos inapropiados. Cuando es leve, la somnolencia puede tener un efecto mínimo en la calidad de vida. Cuando es grave, sin embargo, la somnolencia importuna actividades como la conducción, la conversación o las comidas, y puede causar lapsos de atención o disminución de las capacidades cognitivas, como perder una salida en la autopista. La percepción de la somnolencia se reduce con la privación prolongada de sueño, de modo que los individuos con privación crónica de sueño se acostumbran a su afectación y no reconocen su grado de somnolencia.

DIAGNÓSTICO

Los clínicos deben preguntar a los pacientes hipersomnes por claves acerca de la deuda de sueño, disomnia, problemas encefálicos o causas médicas o psiquiátricas (fig. 405-3). Debe interrogarse a los pacientes sobre sus planes durante la semana y los fines de semana. La información acerca de los hábitos y el entorno del sueño puede descubrir factores importantes que contribuyan a la somnolencia. Los pacientes con apnea del sueño (cap. 100), narcolepsia, movimientos periódicos de extremidades excesivos, trastornos del ritmo circadiano y parasomnias pueden tener somnolencia diurna excesiva como síntoma principal. Los antecedentes de ronquidos, apnea observada, cefaleas matutinas, cataplejía, parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas o alteraciones del horario de sueño indican contribuciones de un trastorno específico del sueño. La somnolencia excesiva también puede derivar de muchos trastornos médicos y medicamentos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca (cap. 58), renal (cap. 131) o hepática (cap. 153), enfermedad reumatológica o trastornos endocrinológicos, como hipotiroidismo

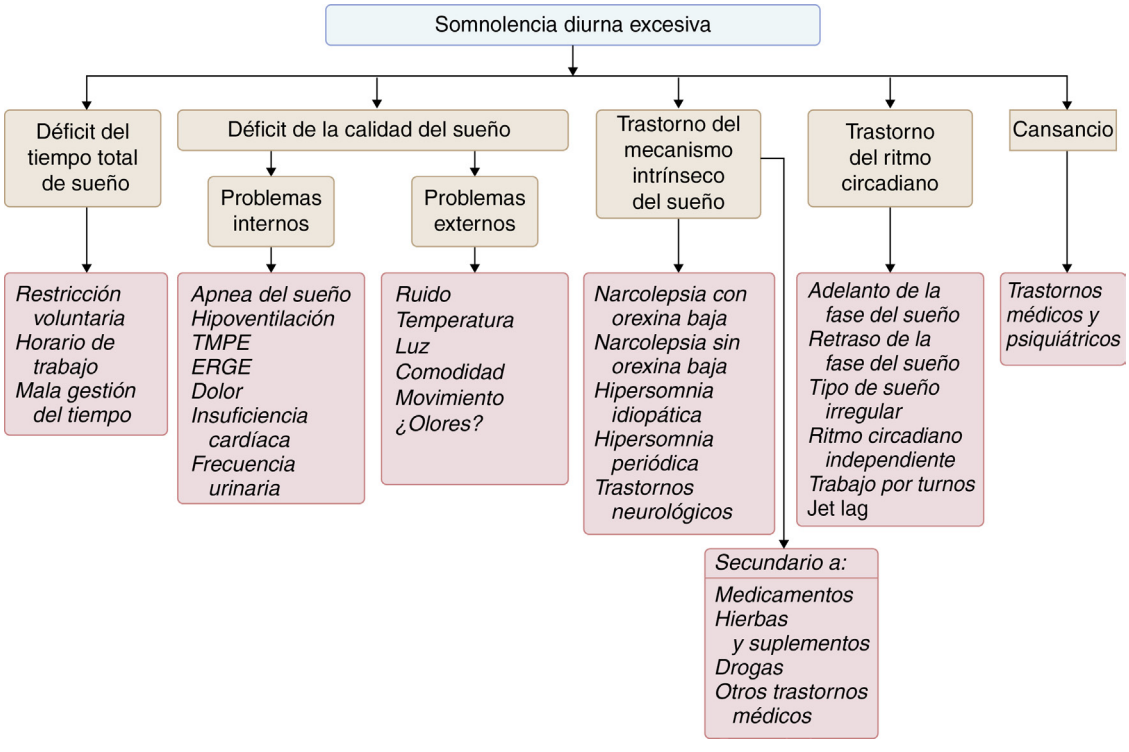

FIGURA 405-3. Diagnóstico diferencial de la somnolencia diurna excesiva. ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico; TMPE = trastorno de movimientos periódicos de las extremidades.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 405-3 ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH

¿Con qué probabilidad se adormila o se queda dormido en las siguientes situaciones, en contraste con sentirse únicamente cansado? Esto se refiere a su forma de vida habitual recientemente. Incluso aunque no haya hecho alguna de estas cosas últimamente, intente calcular cómo le habría afectado. Use la siguiente escala para elegir la cifra más adecuada para cada situación.

0 = nunca me habría dormido
1 = ligera posibilidad de dormirme
2 = moderada posibilidad de dormirme
3 = alta posibilidad de dormirme

SITUACIÓN	POSIBILIDAD DE DORMIRME
Sentado leyendo	_____
Viendo la TV	_____
Sentado e inactivo en un lugar público (teatro o reunión)	_____
Como pasajero en un coche sin parar durante 1 h	_____
Tumbado descansando por la tarde cuando las circunstancias lo permitan	_____
Sentado hablando con alguien	_____
Sentado tranquilamente después de comer (sin alcohol)	_____
En un coche, parado unos minutos por el tráfico	_____
Total	_____

Adaptado de Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991;14:540-545.

(cap. 226) y diabetes (cap. 229), pueden presentar somnolencia y fatiga. Los trastornos neurológicos, como ictus (caps. 407 y 408), tumores (cap. 189), enfermedad desmielinizante (cap. 411) y traumatismo craneal (cap. 399), pueden causar somnolencia excesiva.

La somnolencia puede cuantificarse subjetivamente mediante cuestionarios o con medidas fisiológicas como una prueba de latencia múltiple del sueño. La escala de somnolencia de Epworth cuantifica la somnolencia pidiendo al sujeto que clasifique en una escala de 0 a 3 (0, no posibilidad; 3, alta probabilidad) la posibilidad de quedarse dormido en ocho situaciones (tabla 405-3). Una puntuación de 7 se considera media, mientras que una puntuación de 10 o más es consistente con somnolencia subjetiva. Esta puntuación tiene una correlación modesta con las medidas fisiológicas de somnolencia, pero tiene mejor correlación con el índice de trastorno respiratorio en los pacientes con apnea obstructiva del sueño (cap. 100). Los estudios durante el día, la prueba de latencia múltiple del sueño y la prueba de mantenimiento de la vigilia pueden usarse para valorar la somnolencia o la alerta durante una serie de «siestas» de prueba. La prueba de latencia múltiple del sueño está validada como prueba para la narcolepsia, mientras que la prueba de mantenimiento de la vigilia da una instantánea de la capacidad del paciente para permanecer despierto.

Otras hipersomnias

La hipersomnia idiopática es un trastorno en el cual el exceso de somnolencia no puede explicarse por otro trastorno, se caracteriza por hipersomnia implacable y solo mejora mínimamente con tratamiento. Los pacientes observan que sus síntomas persisten a pesar de dormir durante largos períodos. Estos pacientes tienen latencias medias de sueño de menos de 8 min, característicamente no muestran sueño REM, pero pueden tener fase N3 en sus estudios de latencia múltiple del sueño. También pueden aparecer síntomas fluctuantes de hipersomnia en otros trastornos, como en el síndrome de Kleine-Levin (un síndrome singular de hipersomnia periódica, hiperfagia e hipersexualidad) y en la hipersomnia perimenstrual.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de la somnolencia debe centrarse en corregir la causa subyacente de la misma.[4] Los estimulantes, como modafinilo (200 a 400 mg),[A1] deberían usarse solo en individuos afectados por los síntomas y en los cuales han fallado otros tratamientos para corregir la hipersomnia. Algunos pacientes con síndrome de Kleine-Levin responden al litio (cap. 397).

Narcolepsia

DEFINICIÓN

La narcolepsia consiste en la tétrada de somnolencia excesiva, cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas. En el pasado, la narcolepsia se dividía en pacientes con cataplejía (tipo 1) y pacientes sin ella (tipo 2), pero los subtipos de narcolepsia también se definen basándose en la presencia o ausencia del neurotransmisor hipocretina 1.

EPIDEMIOLOGÍA

La narcolepsia con cataplejía (narcolepsia de tipo 1) afecta a 1 de cada 2.000-6.000 individuos; un 40-80% tienen la tétrada completa y aproximadamente el 50% tienen síntomas de trastorno del sueño. Cerca del 90% de los individuos estadounidenses con cataplejía tienen el gen *HLA-DQB1*0602*,[5] y un porcentaje similar tiene niveles bajos de hipocretina 1 en el LCR. La narcolepsia sin cataplejía (narcolepsia de tipo 2) aparece en cerca de 2 de cada 1.000 individuos; aproximadamente un 40% tienen el gen *HLA-DQB1*0602* y menos tienen niveles bajos de hipocretina 1 en el LCR. A pesar de la relación con un gen, el riesgo en los familiares de primer grado es solo del 1 al 2%, o un riesgo de 10 a 50 veces mayor en comparación con la población general.

BIOPATOLOGÍA

La narcolepsia con cataplejía (narcolepsia de tipo 1) refleja la pérdida de neuronas productoras de hipocretina en el hipotálamo lateral. Este neurotransmisor es importante para estabilizar el estado sueño-vigilia y para el control motor. Por ello, las manifestaciones de la enfermedad se relacionan con desviaciones frecuentes de fase e intrusión de la atonía del sueño REM en la vigilia. No se sabe por qué se pierden estas neuronas, pero se postulan mecanismos inmunológicos.[6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tétrada de somnolencia excesiva, cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño son las principales manifestaciones clínicas. La cataplejía es la pérdida abrupta de tono muscular desencadenada por estímulos emocionales intensos, como risa, sorpresa o ira. Los pacientes son conscientes de su entorno, pero pierden el control del tono muscular, primero en la cara y el cuello, seguidos por los brazos y después el tronco y las piernas. Las alucinaciones hipnagógicas (al inicio del sueño) e hipnopómpicas (al final del sueño) son fenómenos visuales o auditivos vívidos y a menudo atemorizantes. La parálisis del sueño es una incapacidad para moverse o hablar, característicamente durante la transición del sueño, cuando los individuos tienen conciencia parcial o total de su entorno. Los pacientes pueden describir una intensa sensación de muerte inminente, de ser perseguidos o de tener que escapar de un peligro apremiante. Los pacientes con narcolepsia a menudo se consideran perpetuamente somnolientos, pero la mayoría tienen una duración normal del sueño durante un período de 24 h. Sin embargo, su sueño es fragmentado, con intrusión del sueño en las actividades diarias e interrupción con despertares durante la noche. La parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas pueden aparecer en individuos normales, especialmente después de privación de sueño, pero la cataplejía es virtualmente patognomónica de narcolepsia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de narcolepsia de tipo 1 y de tipo 2 se basa en una latencia media del sueño menor de 8 min y en la presencia de sueño REM en al menos dos de las cinco siestas de una prueba de latencia múltiple del sueño. La prueba de latencia múltiple del sueño se considera para el diagnóstico con al menos 6 h de sueño previas al estudio. La polisomnografía la noche previa tampoco debe mostrar otras patologías del sueño. Un nivel bajo de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo en el seno de somnolencia excesiva también puede confirmar el diagnóstico de narcolepsia de tipo 1, pero este hallazgo no se observa en el tipo 2.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de la narcolepsia se centra en mejorar los síntomas de somnolencia excesiva, cataplejía e intrusión del sueño REM durante la vigilia (tabla 405-4). La somnolencia requiere un abordaje triple consistente en mejorar la calidad y cantidad del sueño nocturno, planificar siestas y prescribir estimulantes. El sueño nocturno puede mejorar con oxibato sódico (20-40 mg/kg en dosis nocturnas divididas), que mejora el estado de alerta diurno y reduce la cataplejía.[A2] Los estimulantes como modafinilo (100-600 mg/día), armodafinilo (50-250 mg/día), metilfenidato (5-60 mg/día) y dextroanfetamina (5-60 mg/día) mejoran la función durante el día, pero no hacen que el paciente vuelva a su nivel normal.[7] Los pacientes no deberían tomar los estimulantes al final de la tarde ni por la noche. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (v. tabla 397-5) y los inhibidores combinados de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) (v. tabla 397-5) también reducen la cataplejía, así como la parálisis del sueño y las alucinaciones.

PRONÓSTICO

La narcolepsia es un trastorno que dura toda la vida. Los pacientes que la presentan en la adolescencia o de adultos jóvenes pueden progresar hasta síntomas más graves, pero el trastorno no afecta a la longevidad.

booksmedicos.org

TABLA 405-4 TRATAMIENTOS PARA LA NARCOLEPSIA

MODALIDAD	DOSIS DE INICIO	DOSIS MÁXIMA	TOMA DE LA DOSIS
Siestas programadas	10-15 min	15 min	Inmediatamente antes de la hora en que necesiten estar despiertos
ESTIMULANTES SIN RECETA			
Cafeína	25 mg	300 mg	Por la mañana
ESTIMULANTES			
Modafinilo	100-200 mg	600 mg	Por la mañana y a mediodía
Armodafinilo	50-150 mg	250 mg	Por la mañana
Metilfenidato	5-10 mg	120 mg	Por la mañana y a mediodía
Metilfenidato de LP	10-20 mg	120 mg	Por la mañana
Dextroanfetamina	5-10 mg	60 mg	Por la mañana y a mediodía
Combinación dextroanfetamina/anfetamina	5-10 mg	60 mg	Por la mañana y a mediodía
MEJORÍA DEL SUEÑO NOCTURNO, LA ALERTA DIURNA Y LA CATAPLEJÍA			
Oxibato sódico	225 mg	900 mg	Al acostarse y a las 4 h de sueño
TRATAMIENTOS PARA LA CATAPLEJÍA (NO APROBADOS POR LA FDA)			
Fluoxetina	10-20 mg	40 mg	Por la mañana
Venlafaxina	75 mg	225 mg	Por la mañana en dosis más bajas o repartidas
Protriptilina	5 mg	40 mg	Por la mañana en dosis más bajas o repartidas

TRASTORNOS RESPIRATORIOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO

Apnea del sueño

La apnea del sueño (cap. 100) se define por pausas respiratorias repetitivas que pueden interrumpir el sueño cientos de veces cada noche. El compañero de cama del paciente puede apreciar que su respiración se ha detenido o que el individuo «aguanta la respiración», pero la mayoría de los pacientes no son conscientes de los episodios. En el laboratorio de sueño, las apneas se definen por el cese de la respiración durante más de 10 s y generalmente se asocian con desaturación de oxígeno y despertar que ocurre más de cinco veces por hora de sueño. La apnea de sueño se clasifica en dos formas principales: obstructiva y central. La apnea obstructiva se define como la pérdida de flujo debida a obstrucción, característicamente en las vías respiratorias altas, mientras que la apnea central es la ausencia de flujo aéreo debido a la ausencia de trabajo respiratorio.

La apnea obstructiva es la forma más frecuente de apnea del sueño. Aproximadamente el 50% de los pacientes con apnea del sueño tienen somnolencia diurna, pero otros síntomas, como insomnio o parasomnia, pueden ser fenómenos clave para una apnea obstructiva subyacente. Los cuestionarios estandarizados (tabla 405-5) pueden ayudar a seleccionar a los pacientes para polisomnografía definitiva (v. fig. 100-1). El tratamiento implica característicamente el uso de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), un dispositivo oral o cirugía. Ni el oxígeno suplementario[A3] ni la medicación[A4] proporcionan ningún beneficio sustancial.

La apnea central es la ausencia de ventilación sin trabajo respiratorio (e-fig. 405-6). (cap. 86). Estos pacientes tienen pausas respiratorias que se asocian con desaturación de oxígeno y despertares. Las apneas centrales pueden estar causadas por cardiopatía, opioides o anomalías neurológicas que dan lugar a alteraciones de la regulación respiratoria. La respiración de Cheyne-Stokes, que puede tener características tanto de apnea central como obstructiva, ocurre a menudo durante el sueño. El patrón clásico de Cheyne-Stokes de respiración en *crescendo-decrescendo* con apnea central puede observarse en individuos con insuficiencia cardíaca, lesiones neurológicas y encefalopatías metabólicas o tóxicas. Las apneas centrales pueden diagnosticarse mediante polisomnografía nocturna. La adición de un monitor de CO_2 puede distinguir entre apnea relacionada con CO_2 normal o bajo frecuente a CO_2 alto y ayudar a orientar el tratamiento. Los niveles bajos de CO_2 en presencia de apnea pueden indicar un umbral de apnea alto para el CO_2, que puede responder aumentando los niveles de CO_2, mientras que la apnea en el seno de un nivel elevado de CO_2 indicaría insuficiencia del mecanismo de control respiratorio, como se observa en los pacientes que toman opioides. El tratamiento depende de la etiología, pero puede consistir en reducción o eliminación de los depresores respiratorios (opioides), CPAP, PAP binivel, ventilación nocturna y estimulantes respiratorios.

HIPOVENTILACIÓN

La hipoventilación, definida como niveles elevados de CO_2 (cap. 86), puede aparecer de forma aislada durante el sueño. Los pacientes refieren somnolencia diurna, fatiga, cefalea matutina o sueño no reparador. Aunque se desconoce la prevalencia, la hipoventilación es frecuente en individuos con obesidad central, enfermedad neuromuscular, neumopatía y uso de opioides. Aunque característicamente empeora en el sueño REM, la elevación de CO_2 y la caída en la saturación de oxígeno frecuentemente coexistente son más prolongadas que en el patrón que se observa con la apnea del sueño. El síndrome de hipoventilación se trata con presión positiva en las vías respiratorias o ventilación no invasiva.

TABLA 405-5 CUESTIONARIO *STOP-BANG* PARA LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Ronquidos		
¿Ronca fuerte? (más alto que hablando o lo suficientemente alto para que se le oiga con la puerta cerrada)	Sí	No
Cansado		
¿Se siente a menudo cansado, fatigado o somnoliento durante el día?	Sí	No
Observado		
¿Alguien le ha observado detener la respiración mientras duerme?	Sí	No
Presión arterial		
¿Le han tratado o le tratan por hipertensión arterial?	Sí	No
Índice de masa corporal (IMC)		
¿IMC mayor de 35 kg/m^2?	Sí	No
Edad		
¿Edad mayor de 50 años?	Sí	No
Circunferencia del cuello		
¿Circunferencia del cuello mayor de 40 cm?	Sí	No
Sexo		
¿Sexo masculino?	Sí	No
Riesgo elevado de AOS: respuesta sí a tres o más ítems		
Bajo riesgo de AOS: respuesta sí a menos de tres ítems		

Adaptado de Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008;108:812-821.

Insomnio

DEFINICIÓN

El insomnio es el síntoma de dificultad para iniciar o mantener el sueño, o de sueño no reparador que da lugar a síntomas diurnos de fatiga excesiva o alteración del rendimiento.[8] Las secuelas diurnas diferencian a los individuos con una necesidad limitada de sueño de los individuos con insomnio. El insomnio crónico se define por síntomas que persisten más de 1 mes.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los individuos presentan noches ocasionales con dificultad para quedarse dormidos o mantener el sueño, a menudo provocado por problemas psicológicos o cambios súbitos en su entorno. Aproximadamente el 35% de los individuos presentan dificultad intermitente para el sueño, y aproximadamente el 10% tienen insomnio crónico. Las mujeres, los individuos mayores y los pacientes con enfermedades médicas crónicas o psiquiátricas tienen predisposición a desarrollar insomnio. El insomnio también es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

más frecuente en individuos con nivel socioeconómico más bajo y menor educación. Los pacientes con rasgos de conducta como tendencia obsesivo-compulsiva, rumiación frecuente o malas estrategias de adaptación también tienen un mayor riesgo de insomnio. La falta de sueño de «buena calidad» altera la vida y puede llevar a otros síntomas.

BIOPATOLOGÍA

Los pacientes con insomnio frecuentemente dan claves en la anamnesis que orientan directamente a los mecanismos de su insomnio. Los estudios sobre los pacientes con insomnio muestran que estos individuos están en un estado de hiperalerta. El aumento de la tasa metabólica encefálica durante el sueño NREM puede proporcionar la base neurofisiológica para el insomnio crónico. La mayoría de los pacientes tienen múltiples factores que contribuyen al insomnio, como características que los predisponen al mismo, sucesos que lo precipitaron y conductas que perpetúan el insomnio. El tratamiento eficaz requiere la identificación de estos factores contribuyentes. Muchos pacientes tienen un trastorno psiquiátrico concomitante (cap. 397) o problemas psicológicos o médicos. Los pacientes con depresión o ansiedad pueden tener insomnio durante años antes de la manifestación del trastorno afectivo. Los pacientes con insuficiencia cardíaca (cap. 58), hepática (cap. 153) o renal (cap. 131), o trastornos del aparato digestivo o respiratorio padecen insomnio con frecuencia. Los pacientes con insuficiencia cardíaca pueden presentar dificultad para permanecer en cama debido a los problemas respiratorios. El síndrome de piernas inquietas frecuentemente se presenta como insomnio. El dolor de cualquier origen puede interrumpir el sueño, y los pacientes con movilidad limitada, como la distrofia muscular (cap. 421) o la enfermedad de Parkinson (cap. 409), pueden tener puntos de presión que los despiertan. Los horarios de sueño pueden estar influenciados por la enfermedad (p. ej., los pacientes con demencia [cap. 402] en los que las anomalías del ritmo circadiano producen despertares nocturnos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El complejo sintomático del paciente puede dar claves para descubrir un mal entorno de sueño, conductas maladaptativas, estrés psicológico, enfermedad psiquiátrica o neurológica, un trastorno primario del sueño u otros problemas médicos. El insomnio puede iniciarse por fenómenos que alteran los horarios o por un cambio en la medicación. Los fenómenos iniciadores pueden tener un pequeño papel en el insomnio a largo plazo, pero dan claves importantes para prevenir su recurrencia. Si el insomnio persiste, muchos pacientes adoptan conductas que perpetúan el insomnio. Pueden darse hábitos maldaptativos durante el día o la noche, como la ingesta exagerada de cafeína durante el día o el uso de alcohol, ver la televisión o usar videojuegos en la cama, o comer o hacer ejercicio durante el período habitual de sueño. Un subgrupo de pacientes puede desarrollar fobias al sueño o tener ansiedad relacionada con el período de sueño que sigue. Esta anticipación de un mal sueño fomenta la aprensión acerca del sueño y puede perpetuar los rituales de sueño contraproducentes. Estas conductas maladaptativas se convierten en la característica predominante del subtipo de insomnio psicofisiológico (tabla 405-6).

Algunos pacientes exageran sus síntomas, mientras que otros pueden no percibir que se duermen. Los individuos con insomnio paradójico tienen sueño fisiológico normal, pero no reconocen que han estado dormidos. Otros pacientes pueden tener una expectativa no realista de que el sueño no debería interrumpirse por ningún despertar o de que deben dormir un número de horas establecidas. Es infrecuente que el insomnio idiopático comience en la infancia y continúe como dificultad para dormir durante la vida. Estos pacientes pueden tener mecanismos defectuosos del sueño. Puede ser útil apreciar las horas de insomnio durante el período de sueño. La dificultad con el inicio del sueño indica un retraso de fase del sueño, y el insomnio con despertar matutino precoz indica depresión subyacente o un adelanto de fase del sueño. El registro de los cambios de horario (p. ej., cambio rápido de zona horaria –*jet lag* o cambios de turno en el trabajo–) puede ser útil para determinar la relación con problemas del ritmo circadiano.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del insomnio se basa en la anamnesis del paciente de que la dificultad para el sueño da lugar a secuelas diurnas (fig. 405-4). Frecuentemente, en el mismo paciente aparece más de un subtipo, y existen pocas pruebas de que los subtipos orienten el tratamiento.

TABLA 405-6 CLASIFICACIÓN DEL INSOMNIO DEL ADULTO

INSOMNIO
Subtipos:
Insomnio psicofisiológico: conductas maladaptativas condicionadas en respuesta a la asociación con el entorno del sueño o con pensamientos nocturnos que aumentan el estado de alerta; los pacientes característicamente duermen mejor en un entorno diferente, como estando de vacaciones
Insomnio idiopático: insomnio de inicio en la lactancia o la infancia, con evolución persistente, no remitente y sin mejoría con cambios del entorno
Insomnio paradójico (percepción errónea del estado de sueño): insomnio caracterizado por una discordancia marcada entre la descripción de la duración del sueño por el paciente y los hallazgos polisomnográficos objetivos
INSOMNIO ASOCIADO CON
Insomnio de adaptación: asociado con un estresante psicosocial agudo o activo
Higiene del sueño inadecuada: asociado con hábitos del estilo de vida que afectan la capacidad para dormir
Insomnio concomitante con un trastorno psiquiátrico: asociado con un trastorno psiquiátrico activo, como ansiedad o depresión
Insomnio concomitante con una enfermedad médica: asociado con trastornos como insuficiencia renal, insuficiencia hepática, dolor crónico, tos o disnea nocturnas, o sofocos
Insomnio causado por drogas o sustancias: secundario a consumo o retirada de medicamentos, drogas, alcohol o cafeína

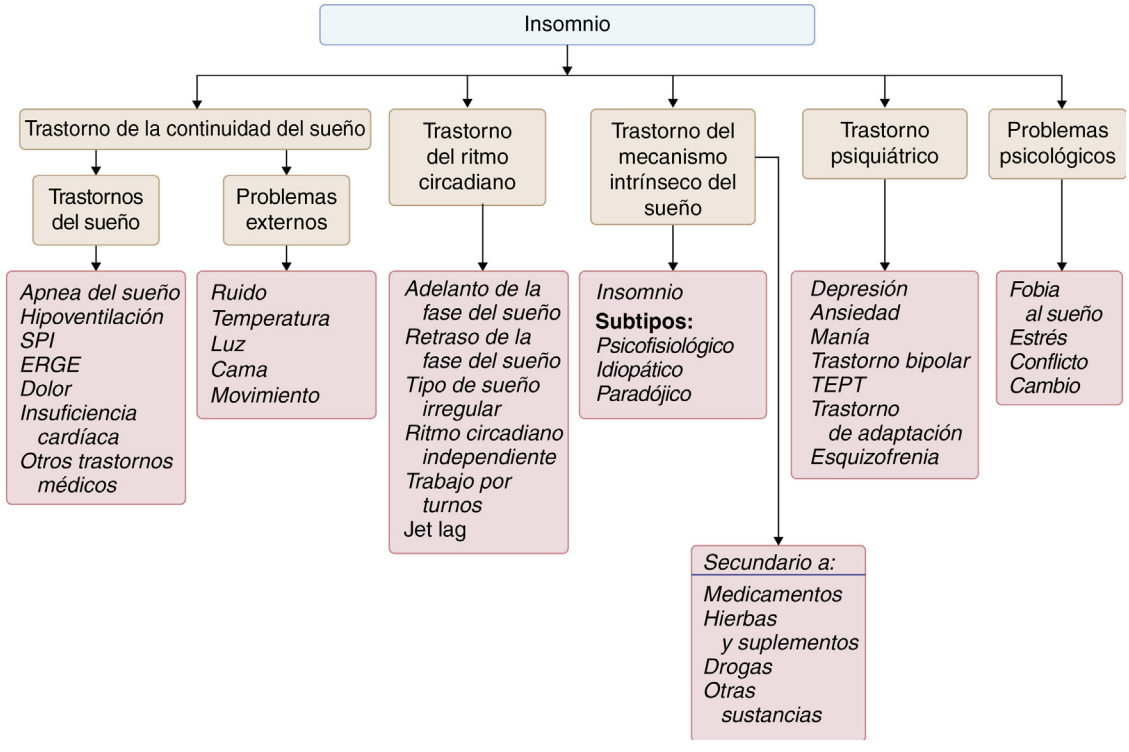

FIGURA 405-4. Diagnóstico diferencial del insomnio. ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico; SPI = síndrome de piernas inquietas; TEPT = trastorno por estrés postraumático.

booksmedicos.org

La anamnesis debe incluir una revisión del horario del paciente en 24 h, las comidas, la ingesta de cafeína y medicamentos, tabaco, entorno del sueño, actitudes relacionadas con el sueño y experiencia del sueño. Además, la anamnesis extensa del compañero de cama puede descubrir características de las que el paciente no es consciente, como ronquidos, movimientos de extremidades y hábitos de sueño. Debe pedirse a los pacientes que lleven un diario de sus episodios diarios durante al menos 3 semanas. Este diario a menudo mostrará los patrones específicos o claves de los que el paciente no es consciente. La actigrafía también puede ayudar a determinar el ciclo sueño-vigilia del paciente. La polisomnografía debe considerarse solo si el paciente tiene síntomas de apnea del sueño o si han fracasado múltiples pruebas terapéuticas.

TRATAMIENTO

Tto

El insomnio generalmente se trata como un único trastorno, aunque se ha dividido en subtipos (v. tabla 405-6), pero el tratamiento eficaz requiere identificar los factores que contribuyen al insomnio. El tratamiento es múltiple y consiste en mejorar las conductas que promueven el sueño, abordar los factores que lo perpetúan y decidir si la medicación hipnótica es adecuada. Todos los pacientes con insomnio deben desarrollar buenos hábitos de higiene del sueño que deberían revisarse con el paciente y su compañero de cama. El tratamiento cognitivo-conductual proporciona éxito a largo plazo en el insomnio (tabla 405-7), pero su combinación con hipnóticos consigue mejores resultados. La parte cognitiva se centra en reestructurar las creencias acerca del sueño, mientras que el tratamiento conductual se enfoca en acciones que pueden mitigar conductas maladaptativas y fomentar mejores conductas del sueño: técnicas de relajación progresiva, control del estímulo, restricción del sueño o el tiempo en cama y factores que acentúan los impulsos homeostáticos y circadianos.

Los hipnóticos se usan sobre todo para el tratamiento a corto plazo mientras se inicia el tratamiento cognitivo-conductual (tabla 405-8). Los agonistas del receptor de benzodiacepinas zolpidem (5-10 mg [LC, 6,25-12,5 mg]), zaleplón (5-10 mg) y eszopiclona de acción más prolongada (1-3 mg) son el tratamiento habitual de inicio. Los fármacos de comienzo rápido y vida media corta se usan en la dificultad para iniciar el sueño. Los fármacos con vida media más larga o los fármacos de liberación continua se usan para el mantenimiento del sueño. La melatonina[A5] y un agonista del receptor de melatonina (ramelteón 8 mg) mejoran el inicio y el mantenimiento del sueño. Los medicamentos antidepresivos (v. tabla 397-5) también se usan para el insomnio. La doxepina en dosis bajas (3 y 6 mg) promueve el sueño al bloquear los efectos de la histamina en el sistema nervioso central. En pacientes con insomnio y un trastorno afectivo subyacente, el uso de una combinación de un hipnótico a corto plazo, como un agonista del receptor de benzodiacepinas, y un antidepresivo o ansiolítico a largo plazo es mejor para el insomnio y el trastorno afectivo en conjunto que el tratamiento único.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes mejorarán, aunque algunos recaerán. El insomnio intratable a menudo anticipa un trastorno afectivo (cap. 397). Excepto en los pacientes infrecuentes con insomnio familiar mortal inducido por priones (cap. 415), los pacientes con insomnio tienen una esperanza de vida solo ligeramente menor, principalmente por enfermedad cardiovascular.[9]

Trastornos del ritmo circadiano

DEFINICIÓN

Los trastornos del ritmo circadiano causan una desorganización del ciclo día-noche que ocurre de forma natural en la persona. Los síntomas patológicos deben ser persistentes o recurrentes, y el paciente debe presentar cierta afectación social o laboral adicional. Los individuos pueden presentar insomnio, somnolencia diurna excesiva o ambos. El trastorno del ritmo circadiano sueño-vigilia se clasifica característicamente comparando el ritmo del paciente con el día natural. Los trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia se subdividen en tipo de adelanto de fase (se acuestan y levantan temprano), de retraso de fase (se acuestan y levantan tarde), de tipo irregular (sin un patrón claro) y de tipo ritmo circadiano independiente (sin interconexión con el entorno). Adicionalmente, se incluye la situación que lo incita (p. ej., de tipo cambio rápido de zona horaria o turnos de trabajo). Otro trastorno relacionado con el ritmo circadiano implica al ciclo digestivo: el síndrome de alimentación nocturna, en el que los individuos consumen cerca de la mitad de su ingesta calórica después de las 9 pm.

TABLA 405-7 TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS PARA EL INSOMNIO

TRATAMIENTO COGNITIVO-CONDUCTUAL con o sin tratamiento relajante (estándar)
Más adelante se considera la combinación de múltiples modalidades
TRATAMIENTO DE CONTROL DEL ESTÍMULO (estándar)
Acostarse solo cuando se tiene sueño
Usar la cama solo para dormir y para el sexo
Irse a otra habitación cuando no se puede dormir tras 15-20 min, leer o realizar otra actividad tranquila y volver a la cama solo cuando se tenga sueño; repetirlo si es necesario
Tener un horario regular para levantarse, independientemente de la duración del sueño
Evitar las siestas diurnas
TRATAMIENTO DE RESTRICCIÓN DEL SUEÑO (directriz)
Reducir el tiempo en la cama al tiempo total de sueño calculado (mínimo 5 h)
Aumentar el tiempo en la cama en 15 min por semana cuando el paciente estime que la eficacia del sueño es al menos de un 85% (cociente de tiempo dormido entre el tiempo en la cama)
TRATAMIENTO DE RELAJACIÓN (estándar)
Componente físico: relajación muscular progresiva, entrenamiento autógeno
Componente mental: reducción de los pensamientos intrusivos mediante entrenamiento con imágenes, meditación o hipnosis
INTENCIÓN PARADÓJICA (directriz para las dificultades de inicio del sueño)
Instruya al paciente para que se mantenga despierto pasivamente en la cama y evite cualquier esfuerzo por quedarse dormido
TRATAMIENTO COGNITIVO (evidencia insuficiente como tratamiento único)
Educación para alterar las creencias y actitudes no realistas o maladaptativas en relación con el sueño, como que se requiere un mínimo de 8 h de sueño cada noche para la salud
EDUCACIÓN DE LA HIGIENE DEL SUEÑO (evidencia insuficiente como tratamiento único)
Corrección de los factores extrínsecos y las conductas que afectan al sueño, como alteración del entorno (mascotas, música o televisión); temperatura del dormitorio; fijación en el reloj de la cabecera; uso de alcohol, nicotina o cafeína; falta de ejercicio o ejercicio demasiado próximo a la hora de acostarse

TABLA 405-8 MEDICACIÓN PARA EL INSOMNIO

FÁRMACO	DOSIS	MOMENTO DE LA DOSIS	INDICACIONES DE LA FDA	EFECTOS COLATERALES FRECUENTES	VIDA MEDIA	MECANISMO
Melatonina	0,25-6 mg	1-3 h antes de acostarse	No	Aturdimiento, cefalea	30-50 min	Agonista del receptor de melatonina (oscuridad)
Triptófano	1-15 g	Después de cenar	No	Mareo, cefaleas, vértigo	1-3 h	Modula la serotonina
Zolpidem SL	1,75-10 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, amnesia, caídas, parasomnias	1-2 h	Agonista del receptor de benzodiacepina (ARBZ)
Zolpidem reg	5-10 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, amnesia, caídas, parasomnias	1-2 h	ARBZ
Zolpidem LC	6,25-12,5 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, amnesia, caídas	1-2 h, pero liberación continua	ARBZ
Zaleplón	5-20 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, vértigo, parasomnias	1 h	ARBZ
Eszopiclona	1-3 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, vértigo	4-8 h	ARBZ
Doxepina	3-6 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, vértigo, náuseas	17 h	Antagonista del receptor de histamina
Mirtazapina	7,5-15 mg	Al acostarse	No	Mareo, vértigo, aumento de peso	20 h	Antagonista del receptor de histamina
Ramelteón	4-8 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, cefalea	1-2 h	Agonista del receptor de melatonina

FDA = Food and Drug Administration estadounidense.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de los trastornos del ritmo circadiano es desconocida. Algunos patrones de sueño son inherentes a grupos de edad específicos. Los problemas de adelanto de fase de sueño son más frecuentes en los ancianos, y los problemas de retraso de fase de sueño son más frecuentes en los adolescentes, pero estos estereotipos pueden no indicar la prevalencia verdadera del trastorno. El desplazamiento voluntario del ritmo circadiano, como en los turnos de trabajo o por cambio rápido de zona horaria, es frecuente, pero aunque un 28% de la mano de obra americana trabaja por la noche o con rotación de turnos, solo un tercio de estos individuos padece este trastorno. El ritmo circadiano independiente es más frecuente en las personas invidentes, de las cuales tienen el trastorno cerca de un 25%.

BIOPATOLOGÍA

Los trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia pueden ser más prevalentes en la «sociedad de 24 h» actual que ofrece estímulos constantes para permanecer despiertos. Los adolescentes son más vulnerables a los efectos retardantes de la luz al atardecer. El «reloj maestro» humano reside en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, pero los tejidos periféricos también generan un ritmo circadiano automantenido basado en la expresión de genes reloj. Cerca del 2 al 10% de los genes se expresan con un rimo circadiano. Las anomalías de los genes reloj pueden contribuir a los trastornos del ritmo circadiano.[10] Las variaciones de los genes *Clock*, *Per2* y *Per3* parecen influir en la preferencia mañana/tarde. El tipo adelanto de fase de sueño se ha asociado con la mutación *Per2* S662G y la mutación *Ck1d* T44A, mientras que el tipo retraso de fase de sueño se asocia con las mutaciones *Per3* V647G y *Ck1e* S408N. Esta última mutación también se asocia con el tipo ritmo circadiano independiente. El tipo ritmo circadiano independiente en los individuos ciegos parece relacionarse con la pérdida de impulsos de las células ganglionares fotorreceptoras hacia el hipotálamo, y no de la propia retina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los trastornos del ritmo circadiano causan insomnio y/o somnolencia excesiva. Los pacientes pueden sufrir privación de sueño al intentar mantener un horario que no es coherente con su reloj interno. Algunos individuos «se ponen al día» los fines de semana durmiendo a sus horas preferidas. Una vez dormido, el paciente tiene un sueño bueno. Los trastornos sueño-vigilia del ritmo circadiano se asocian con un aumento de riesgo de accidentes y con afectación de la calidad de vida.

Los pacientes de tipo retraso de fase característicamente tienen problemas para quedarse dormidos durante unas 2 h después del tiempo convencional de acostarse (e-fig. 405-7A). Después tienen problemas para despertarse por la mañana, prefiriendo despertar a horas más tardías. Los pacientes de tipo adelanto de fase se duermen pronto al anochecer y se despiertan varias horas antes de la hora convencional (e-fig. 405-7B). Los pacientes refieren despertar matutino precoz e incapacidad para mantenerse despiertos durante las actividades al final del día. Los individuos de tipo ritmo circadiano independiente tienen un ciclo que continúa durante 24,3 a 25 h. En este trastorno, también conocido como trastorno del ritmo sueño-vigilia diferente de 24 h, los pacientes tienen episodios alternantes de insomnio y de somnolencia excesiva, dependiendo de la fase del ciclo sueño-vigilia endógeno. Este trastorno puede confundirse fácilmente con una hipersomnia periódica. Los pacientes con el tipo irregular tienen tanto somnolencia excesiva como insomnio, con un funcionamiento nulo durante el período en que están despiertos.

Los pacientes con el tipo *jet lag* están afectados por cambios temporales del entorno debido a un viaje a través de zonas horarias. La mayoría encuentran más sencillo viajar al oeste que al este debido a que la naturaleza inherente del reloj es mayor de 24 h.

Los pacientes con el tipo turnos de trabajo sufren una desorganización circadiana, porque intentan retomar el patrón diurno característico los días de descanso a pesar de estar despiertos por la noche los días que trabajan. Este horario predispone al trabajador a una peor adaptación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de un trastorno del ritmo circadiano se realiza mediante la anamnesis y un diario de sueño de 14 días o un registro de actigrafía.[11] Los individuos normales tienen una «tendencia a la mañana o a la tarde», de modo que el diagnóstico requiere la documentación del impacto negativo del ritmo circadiano en la calidad de vida.

TRATAMIENTO

Tto

En su mayor parte, el tratamiento se dirige a alinear el ritmo circadiano con el horario sueño-vigilia deseado, frecuentemente mediante un desplazamiento gradual del horario y después manteniéndolo en la fase correcta. El desplazamiento del horario, conocido como cronoterapia, puede conseguirse permitiendo un retraso gradual o independencia del horario interno (lo que se fomenta con el uso de claves horarias) para desplazar la fase del ritmo circadiano a la hora deseada.

También pueden usarse claves temporales para fijar un ritmo circadiano en una fase específica, pero el ritmo circadiano solo es susceptible a dichas claves si se dan en una hora adecuada del ritmo circadiano endógeno. Por ejemplo, si se da luz brillante a un individuo normal al anochecer se retrasa el ciclo, mientras que la luz brillante por la mañana puede adelantar el ciclo. Un punto fiable de referencia es el punto más bajo del ciclo de temperatura, que característicamente se produce aproximadamente 2 h antes de la hora natural de despertar. Es característico que la luz brillante, el ejercicio, la comida y las interacciones sociales aplicadas antes del punto más bajo de temperatura retrasen el ciclo, mientras que estos estímulos aplicados después del punto más bajo de temperatura adelantarán el ciclo. La melatonina tiene un efecto opuesto, y característicamente adelanta el ciclo si se administra 2-4 h antes del inicio del sueño, y puede retrasarlo si se usa después del punto más bajo de temperatura.

Después de realinear el ritmo circadiano con cronoterapia, los pacientes con fase retrasada pueden beneficiarse de luz brillante por la mañana o de melatonina al anochecer. Estos individuos son susceptibles a la recaída, y el horario debe mantenerse estrictamente. Los pacientes con el tipo de fase adelantada pueden diagnosticarse erróneamente de depresión,[12] pero pueden beneficiarse de luz brillante al anochecer para retrasar el inicio del sueño. El *jet lag* puede mejorar con el uso adecuado de claves horarias en referencia con el ciclo endógeno. Aunque frecuentemente se usan hipnóticos y estimulantes a corto plazo para ayudar a la adaptación, estos no realinean el ritmo circadiano más rápido que la zona horaria habitual cada día.

Para el trastorno del sueño por turnos de trabajo, el modafinilo 100-200 mg al inicio del cambio puede ayudar a mantener la alerta.[A6] Los pacientes pueden usar gafas de sol para minimizar los efectos de la luz matutina sobre el desplazamiento de fase. Una vez que vuelven al hogar, la melatonina y el uso de un hipnótico a corto plazo pueden aumentar la duración del sueño. Alternativamente, algunos trabajadores pueden encontrar más atractivo un desplazamiento modificado de su horario de sueño –dormir de 8 am a 4 pm los días de trabajo y de 4 am hasta el mediodía los días que libran–. Con este horario, el ritmo circadiano se desplaza solo 4 h, de modo que los pacientes experimentan un menor desplazamiento total de horas en cada período.

Parasomnia

DEFINICIÓN

Las parasomnias son fenómenos o episodios conductuales indeseables que ocurren en la entrada al sueño, durante el sueño o forman parte del despertar. Estos fenómenos consisten en movimientos, conductas, emociones, percepciones, ensoñaciones y actividades del sistema nervioso autónomo anómalos. Las parasomnias se dividen característicamente en trastornos del despertar del sueño NREM, parasomnias relacionadas con el sueño REM y otras parasomnias. Los trastornos del despertar del sueño NREM son el sonambulismo, los terrores nocturnos y el despertar confusional. Las parasomnias relacionadas con el sueño REM son el trastorno por pesadillas, el trastorno de conducta del sueño REM y la parálisis recurrente del sueño. Otras parasomnias son la alimentación relacionada con el sueño, la catatrenia (quejido nocturno repetitivo) o el síndrome de la cabeza explosiva.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente el 3% de los adultos y el 15% de los niños tienen conductas relacionadas con el sueño. Aunque algunas parasomnias, como los trastornos del despertar del sueño NREM (sonambulismo, terrores nocturnos y despertar confusional) son más frecuentes en los niños, otras no tienen predilección por edad o son más frecuentes en individuos mayores. Las parasomnias relacionadas con el sueño REM, como el trastorno por pesadillas, son frecuentes a cualquier edad y especialmente en individuos con trastorno de estrés postraumático (cap. 397). El trastorno de conducta del sueño REM, que es otra parasomnia relacionada con el sueño REM, es más frecuente en los ancianos, pero su prevalencia exacta es desconocida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes y sus compañeros de cama pueden quejarse de movimientos frecuentes durante el sueño. Este síntoma puede ser más problemático para su compañero que para el paciente. Algunos individuos se quejarán de ser durmientes activos.

DIAGNÓSTICO

La anamnesis es la base del diagnóstico de la mayoría de las parasomnias. Las características clave son la edad de comienzo, la hora de la noche en que aparecen los episodios, el recuerdo de los mismos y los antecedentes familiares (tabla 405-9). La conducta estereotipada, la misma en cada episodio, también puede ayudar a clasificar los fenómenos. Los episodios como movimientos periódicos de las extremidades, trastorno rítmico del movimiento o crisis epilépticas son estereotipados, mientras que el sonambulismo, los terrores nocturnos y la representación del sueño tienen una conducta diferente en cada episodio. Aunque las características históricas pueden ayudar a distinguir entre estos trastornos, muchos pacientes pueden requerir polisomnografía para delimitar la causa (v. tabla 405-9).

TRASTORNOS DEL DESPERTAR DEL SUEÑO NREM

Estos trastornos incluyen un espectro de conductas que ocurren como un despertar parcial del sueño NREM profundo: sonambulismo, terrores nocturnos y despertares

booksmedicos.org

TABLA 405-9 CARACTERÍSTICAS CLAVE DE LOS EPISODIOS NOCTURNOS

TRASTORNO	SÍNTOMAS	MOMENTO DE LA NOCHE	DURACIÓN	FRECUENCIA	ESTEREOTÍPICO	RECUERDO	HALLAZGOS POLISOMNOGRÁFICOS
Sonambulismo	Conductas complejas, deliberadas, lentas	Primera mitad del período de sueño	Segundos a minutos	Uno por noche o menos	No	No, o recuerdo vago y parcial	Despertar del sueño de ondas lentas
Terrores nocturnos	Grito penetrante seguido de respuesta de lucha o huida	Primera mitad	Segundos a minutos	Uno por noche o menos	No	No, o recuerdo vago y parcial	Despertar del sueño de ondas lentas
Despertares confusionales	Diversidad de conductas no habituales con el despertar súbito	Cualquier momento	Segundos a minutos	Uno por noche o menos	No	No, o recuerdo vago y parcial	Despertar del sueño de ondas lentas
Alimentación relacionada con el sueño	Comer alimentos extraños o con muchas calorías de forma desordenada	Primera mitad	Minutos	Puede ocurrir todas las noches	No	No, o recuerdo vago y parcial	Característicamente despertar del sueño NREM
Pesadillas	Sueños aterradores asociados con ansiedad	Última mitad	Segundos a minutos	Variable	No, pero pueden tener un tema común	Sí	Los episodios ocurren en el sueño REM
Trastorno de conducta del sueño REM	Representación del sueño, puede ser violento	Última mitad	Segundos	Varias veces por noche	No	Sí	Actividad EMG excesiva en el sueño REM
Trastorno de movimientos rítmicos	Mecimiento, traqueteo	Cerca del inicio del sueño, pero puede ser toda la noche	Minutos a horas	Varias veces por noche	Sí	Sí	Movimiento rítmico en la transición de la vigilia al sueño
Catatrenia	Gemido prolongado nocturno	Intermitente durante toda la noche	Minutos a horas	Múltiple	Sí	No	Gemidos y quejidos espiratorios prolongados con frecuencia respiratoria enlentecida
Síndrome de la cabeza explosiva	Sonido fuerte de explosión en el interior de la cabeza, indoloro	Cerca del inicio del sueño	Segundos	Característicamente infrecuente	Sí	Sí	Característicamente los episodios son cercanos al inicio del sueño

EMG = electromiograma; NREM = sin movimientos oculares rápidos; REM = movimientos oculares rápidos.

confusionales. Aunque probablemente formen un continuo, estos trastornos se distinguen por los síntomas individuales. Los individuos con sonambulismo presentan deambulación como parte de sus episodios, mientras que los terrores nocturnos se acompañan de llanto o de un grito penetrante y una expresión de temor intenso. Los despertares confusionales se caracterizan por desorientación, habla lenta y actividad mental o conducta inadecuada, como alimentación, peleas o relaciones sexuales. Biopatológicamente, estos individuos tienen sueño NREM simultáneo con el estado de alerta. Estos episodios son más frecuentes en el primer tercio de la noche, se asocian con poco o ningún recuerdo del suceso y no son estereotipados. Es más probable que ocurran después de privación de sueño, de ingestión de alcohol, de dormir en entornos extraños o de enfermedades concomitantes, como apnea del sueño, que producen despertares frecuentes. Los pacientes son neurológica y psiquiátricamente normales durante la vigilia. La polisomnografía muestra que los episodios ocurren durante el sueño con ondas lentas, con algunas características de la vigilia. El tratamiento consiste en mantener la seguridad para los que pueden lesionarse o lesionar a los demás (p. ej., colocando el colchón en el suelo, bloqueando las ventanas o llevando la habitación del paciente al piso inferior), disminuir los factores que pueden causar despertares y evitar desencadenantes como la privación de sueño o el alcohol. No existe una medicación establecida, pero el tratamiento de la apnea del sueño (cap. 100) parece disminuir los episodios. Se han intentado otros tratamientos, como clonacepam 0,5-2 mg y antidepresivos tricíclicos (v. tabla 397-5), con un éxito variable.

TRASTORNO DE CONDUCTA DEL SUEÑO REM

En el trastorno de conducta del sueño REM, los pacientes pierden el sueño y la atonía muscular característicos del sueño REM y representan sus sueños.[13] El trastorno de conducta del sueño REM puede ser violento, y los pacientes se lesionan a sí mismos o a sus compañeros de cama. Esta actividad motora elaborada se asocia a menudo con el recuerdo vívido de un sueño que se correlaciona con la conducta de la que se ha sido testigo. Los pacientes pueden tener episodios únicos o múltiples, frecuentemente en la última mitad de la noche. El trastorno de conducta del sueño REM generalmente comienza al final de la vida adulta, pero puede aparecer en niños. Este trastorno de conducta puede estar inducido por medicamentos, como antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa e inhibidores de la recaptación de serotonina. El trastorno de conducta del sueño REM crónico se ha relacionado con las α-sinucleinopatías y el consiguiente desarrollo de trastornos como la enfermedad de Parkinson (cap. 409), la atrofia de múltiples sistemas (cap. 409) y la demencia con cuerpos de Lewy (cap. 402); cerca de dos tercios de los pacientes adultos con trastorno de conducta del sueño REM desarrollan finalmente un trastorno neurodegenerativo. El diagnóstico se basa en la presencia de actividad electromiográfica excesiva durante el sueño REM y en los antecedentes de representación de los sueños. Los pacientes deben evaluarse en busca de signos de trastornos degenerativos (caps. 402 y 409), ictus (caps. 407 y 408), tumores de fosa posterior (cap. 189) o enfermedad desmielinizante (cap. 411). La mayoría de los pacientes responden bien al clonacepam (0,25-3 mg) o la melatonina (1-9 mg).

PESADILLAS

Las pesadillas o sueños perturbadores recurrentes pueden ser un síntoma de manifestación de un trastorno del sueño. Las pesadillas son sueños emocionalmente intensos asociados con temor, ansiedad, ira, tristeza u otras emociones negativas. Los individuos se despiertan desde el estado R o el sueño NREM ligero hasta la alerta completa y generalmente recuerdan el episodio inmediatamente. Las pesadillas se asocian más frecuentemente con un episodio psicológicamente perturbador, pero también pueden ocurrir como consecuencia de medicamentos antihipertensivos, antidepresivos o agonistas dopaminérgicos. Si se relacionan con la medicación, el tratamiento comienza por retirar la sustancia que las provoca. La prazosina (5-20 mg) y el entrenamiento con imágenes pueden ser eficaces.

OTRAS PARASOMNIAS

Los individuos con trastorno de la alimentación relacionado con el sueño consumen alimentos muy calóricos, en ocasiones bizarros, durante el sueño y no tienen recuerdo o recuerdan poco dicho consumo. Presentan anorexia matutina y aumento de peso inexplicado. La catatrenia es un trastorno infrecuente caracterizado por quejidos nocturnos repetitivos. Los compañeros de cama generalmente expresan preocupación porque el paciente tiene quejidos espiratorios prolongados que parecen de aflicción. Estos pacientes responden a CPAP. El trastorno de movimientos rítmicos consiste en diversos movimientos estereotipados que generalmente afectan a los grandes músculos y que se mantienen durante el sueño ligero. Los movimientos pueden consistir en traqueteo de la cabeza, mecer el cuerpo, ondulación de las piernas, murmurar y canturrear. Los pacientes no son conscientes del movimiento o lo describen como una compulsión previa al sueño. Esta conducta es difícil de tratar, pero disminuye con la edad. El síndrome de la cabeza explosiva es una sensación abrupta o la percepción de un sonido intenso de explosión cerca del inicio del sueño. Es indoloro, y los episodios no son precursores de otra patología subyacente.

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

El síndrome de piernas inquietas (cap. 420) se caracteriza por cuatro rasgos esenciales: malestar o necesidad de moverse, empeoramiento con el reposo, mejoría con el movimiento y empeoramiento al final del día.[14] Los pacientes pueden referir un calambre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

desagradable o una sensación profunda no habitual en las piernas o los brazos que mejora después de mover las extremidades. Los pacientes con síndrome de piernas inquietas pueden transmitir que el malestar es debilitante y que les hace caminar o mover las piernas continuamente hasta las primeras horas del día. Algunos pacientes aprecian que las piernas se mueven o bailan por sí mismas, lo que indica movimientos periódicos de las extremidades durante la vigilia. Cerca del 85 al 90% de los pacientes con síndrome de piernas inquietas tendrán movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, pero solo una minoría de los pacientes con movimientos periódicos durante el sueño cumplirán criterios clínicos de síndrome de piernas inquietas.

Los tratamientos aprobados por la FDA para el síndrome de piernas inquietas son agonistas de dopamina (pramipexol 0,125-1,5 mg o ropinirol 0,25-3 mg), rotigotina transdérmica (1-3 parches/24 h) y medicamentos gabapentinoides (p. ej., gabapentina-enacarbilo 600-1.800 mg).[15] El empeoramiento paradójico, en el cual un agonista de dopamina aumenta la gravedad de los síntomas, se trata sustituyéndolo cuidadosamente por otro fármaco, como pregabalina (300 mg diarios).[A7] En algunos pacientes, el síndrome de piernas inquietas se ha relacionado con bajos niveles de hierro en el sistema nervioso central. Algunos pacientes mejoran con tratamiento con hierro oral (p. ej., 325 mg de sulfato ferroso dos o tres veces al día durante 3-4 meses hasta que los niveles de ferritina superen 50 mg/l y la saturación de hierro exceda el 20%), y algunos requieren tratamiento más agresivo con hierro intravenoso. Los pacientes más intratables pueden requerir opioides crónicos (v. tabla 30-4).[A8]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Philip P, Chaufton C, Taillard J, et al. Modafinil improves real driving performance in patients with hypersomnia: a randomized double-blind placebo-controlled crossover clinical trial. *Sleep.* 2014;37:483-487.

A2. Alshaikh MK, Tricco AC, Tashkandi M, et al. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2012;8:451-458.

A3. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370:2276-2285.

A4. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD003002.

A5. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS ONE.* 2013;8:e63773.

A6. Liira J, Verbeek JH, Costa G, et al. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD009776.

A7. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med.* 2014;370:621-631.

A8. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* 2013;12:1141-1150.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

406

APROXIMACIÓN A LAS ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

LARRY B. GOLDSTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término *enfermedad cerebrovascular* se refiere a un grupo de trastornos en los cuales ocurre una lesión del encéfalo o la médula espinal de causa vascular. El inicio generalmente es abrupto, pero también puede ser insidioso. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y extensión de la lesión de estructuras neurológicas. Aunque los factores de riesgo y los tratamientos pueden superponerse, las enfermedades cerebrovasculares se dividen fisiopatológicamente en aquellas en las que una insuficiencia del aporte sanguíneo causa una lesión isquémica y aquellas en las que una hemorragia en el parénquima (hemorragia intracerebral o mucho más infrecuentemente hemorragia intramedular) o bien en el espacio entre las cubiertas pial y aracnoidea del encéfalo o la médula espinal (hemorragia subaracnoidea) causa una lesión neurológica directa, conduce a lesión isquémica secundaria o bien actúa como una lesión ocupante de espacio. La enfermedad cerebrovascular a menudo es tanto prevenible como tratable.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año cerca de 800.000 americanos tienen un ictus, y aproximadamente un 75% son primeros ictus. Medido en términos de años de vida sana perdidos atribuibles a enfermedad, la enfermedad cerebrovascular es la segunda en EE. UU. y la tercera en todo el mundo.[1] El ictus, que es el término genérico para la enfermedad cerebrovascular, ha disminuido de ser la tercera a la cuarta causa de muerte en EE. UU. (por detrás de la cardiopatía, el cáncer, y las enfermedades pulmonares y respiratorias), principalmente debido a la espectacular reducción de la mortalidad relacionada con ictus. Desde 2000 hasta 2010, la frecuencia anual de muerte por ictus en EE. UU. descendió en cerca de un 36%, y la cifra actual de muertes relacionadas con ictus desciende aproximadamente a un 23%.[2] El ictus es la causa subyacente de muerte en cerca de 130.000 americanos cada año, y corresponde aproximadamente a 1 de cada 19 muertes en el país. Cerca del 60% de las muertes por ictus se producen en mujeres, pero la frecuencia realmente es mayor en hombres afroamericanos. Se calcula que en EE. UU. alguien tiene un ictus cada 40 s.

La prevalencia global de ictus se calcula en un 2,8%, y 6,8 millones de adultos americanos han tenido un ictus.[2] Incluso aunque la incidencia de ictus ha disminuido considerablemente, en gran medida debido a una mejor prevención, la disminución de la frecuencia de mortalidad por casos ha mantenido razonablemente estable la prevalencia en la población.

El riesgo de ictus generalmente aumenta con la edad y se duplica cada década después de los 55 años. Además, las personas negras, con bajo nivel educativo, los individuos que residen en la parte sudeste del país (el «cinturón del ictus») y los individuos con un familiar de primer grado que han tenido un ictus antes de los 65 años tienen un mayor riesgo de ictus y una mayor mortalidad relacionada con el mismo. Los factores del estilo de vida que aumentan grandemente el riesgo de ictus son mala dieta, falta de ejercicio (cap. 16), consumo de cigarrillos (cap. 32), exposición al humo del tabaco, obesidad (cap. 220) y exceso de consumo de alcohol (cap. 33). Entre las enfermedades médicas que aumentan el riesgo de ictus, la hipertensión (cap. 67) presenta el riesgo atribuible a la población más elevado. Otros factores de riesgo son fibrilación auricular (cap. 64), diabetes (cap. 229), dislipidemia (cap. 206), estados inflamatorios, niveles elevados de homocisteína, lipoproteína (a) elevada, estenosis de arteria carótida, agujero oval permeable (cap. 69), otras cardiopatías congénitas y apnea del sueño (cap. 100).[3] Los trastornos de coagulación (cap. 176), los anticonceptivos orales (cap. 238) y la cefalea migrañosa con aura (cap. 398) también pueden contribuir al riesgo. Las enfermedades mendelianas asociadas con ictus son: 1) anemia falciforme (cap. 163); 2) encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica e ictus (MELAS); 3) arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL; cap. 402); 4) enfermedad de Fabry (caps. 208 y 275), y 5) síndrome de Marfan (cap. 260). Además, la enfermedad poliquística renal autosómica dominante (cap. 127) se asocia con aneurismas intracraneales y displasia fibromuscular. La enfermedad de Ehlers-Danlos de tipo 4 (cap. 260) también se asocia con aneurismas intracraneales, así como con disección arterial cervical. Varios polimorfismos genéticos se han asociado también con ictus (p. ej., variantes del cromosoma 9p21 y 4q25), aunque estos marcadores genéticos aún no son clínicamente relevantes.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía

El conocimiento de la anatomía vascular y sus variantes normales, así como sus relaciones con la neuroanatomía funcional, puede aportar claves importantes para identificar la causa de los síntomas y signos cerebrovasculares en cada paciente individual, y también puede ayudar a orientar el tratamiento.

Cayado aórtico

Normalmente el encéfalo está irrigado por las arterias carótidas y vertebrales pares (fig. 406-1). La arteria carótida común derecha se origina en el tronco braquiocefálico (arteria innominada), que posteriormente da lugar a la arteria subclavia derecha. La arteria vertebral derecha generalmente se origina en la porción proximal de la arteria subclavia derecha. La arteria carótida común izquierda generalmente se origina directamente en el cayado aórtico; pero en algunos individuos puede originarse en la porción proximal del tronco braquiocefálico (anatomía «bovina»). La arteria subclavia izquierda se origina en el cayado aórtico distal a la arteria carótida común izquierda y también da origen a la arteria vertebral izquierda.

Arterias carótidas internas

Las arterias carótidas comunes se bifurcan en arteria carótida interna y arteria carótida externa en el cuello, generalmente a la altura del cartílago tiroides. La bifurcación puede producirse menos frecuentemente por encima del nivel inferior de la mandíbula o más baja en el cuello. La arteria carótida interna entra en el cráneo a través del agujero rasgado y viaja por el hueso petroso adyacente al oído interno. Después entra en el seno cavernoso, asciende en forma de S (sifón carotídeo), atraviesa la duramadre y finalmente se divide en arteria cerebral anterior y arteria

booksmedicos.org

desagradable o una sensación profunda no habitual en las piernas o los brazos que mejora después de mover las extremidades. Los pacientes con síndrome de piernas inquietas pueden transmitir que el malestar es debilitante y que les hace caminar o mover las piernas continuamente hasta las primeras horas del día. Algunos pacientes aprecian que las piernas se mueven o bailan por sí mismas, lo que indica movimientos periódicos de las extremidades durante la vigilia. Cerca del 85 al 90% de los pacientes con síndrome de piernas inquietas tendrán movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, pero solo una minoría de los pacientes con movimientos periódicos durante el sueño cumplirán criterios clínicos de síndrome de piernas inquietas.

Los tratamientos aprobados por la FDA para el síndrome de piernas inquietas son agonistas de dopamina (pramipexol 0,125-1,5 mg o ropinirol 0,25-3 mg), rotigotina transdérmica (1-3 parches/24 h) y medicamentos gabapentinoides (p. ej., gabapentina-enacarbilo 600-1.800 mg).[15] El empeoramiento paradójico, en el cual un agonista de dopamina aumenta la gravedad de los síntomas, se trata sustituyéndolo cuidadosamente por otro fármaco, como pregabalina (300 mg diarios).[A7] En algunos pacientes, el síndrome de piernas inquietas se ha relacionado con bajos niveles de hierro en el sistema nervioso central. Algunos pacientes mejoran con tratamiento con hierro oral (p. ej., 325 mg de sulfato ferroso dos o tres veces al día durante 3-4 meses hasta que los niveles de ferritina superen 50 mg/l y la saturación de hierro exceda el 20%), y algunos requieren tratamiento más agresivo con hierro intravenoso. Los pacientes más intratables pueden requerir opioides crónicos (v. tabla 30-4).[A8]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Philip P, Chaufton C, Taillard J, et al. Modafinil improves real driving performance in patients with hypersomnia: a randomized double-blind placebo-controlled crossover clinical trial. *Sleep.* 2014;37:483-487.

A2. Alshaikh MK, Tricco AC, Tashkandi M, et al. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2012;8:451-458.

A3. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370:2276-2285.

A4. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD003002.

A5. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS ONE.* 2013;8:e63773.

A6. Liira J, Verbeek JH, Costa G, et al. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD009776.

A7. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med.* 2014;370:621-631.

A8. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, et al. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* 2013;12:1141-1150.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

406

APROXIMACIÓN A LAS ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

LARRY B. GOLDSTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término *enfermedad cerebrovascular* se refiere a un grupo de trastornos en los cuales ocurre una lesión del encéfalo o la médula espinal de causa vascular. El inicio generalmente es abrupto, pero también puede ser insidioso. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y extensión de la lesión de estructuras neurológicas. Aunque los factores de riesgo y los tratamientos pueden superponerse, las enfermedades cerebrovasculares se dividen fisiopatológicamente en aquellas en las que una insuficiencia del aporte sanguíneo causa una lesión isquémica y aquellas en las que una hemorragia en el parénquima (hemorragia intracerebral o mucho más infrecuentemente hemorragia intramedular) o bien en el espacio entre las cubiertas pial y aracnoidea del encéfalo o la médula espinal (hemorragia subaracnoidea) causa una lesión neurológica directa, conduce a lesión isquémica secundaria o bien actúa como una lesión ocupante de espacio. La enfermedad cerebrovascular a menudo es tanto prevenible como tratable.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año cerca de 800.000 americanos tienen un ictus, y aproximadamente un 75% son primeros ictus. Medido en términos de años de vida sana perdidos atribuibles a enfermedad, la enfermedad cerebrovascular es la segunda en EE. UU. y la tercera en todo el mundo.[1] El ictus, que es el término genérico para la enfermedad cerebrovascular, ha disminuido de ser la tercera a la cuarta causa de muerte en EE. UU. (por detrás de la cardiopatía, el cáncer, y las enfermedades pulmonares y respiratorias), principalmente debido a la espectacular reducción de la mortalidad relacionada con ictus. Desde 2000 hasta 2010, la frecuencia anual de muerte por ictus en EE. UU. descendió en cerca de un 36%, y la cifra actual de muertes relacionadas con ictus desciende aproximadamente a un 23%.[2] El ictus es la causa subyacente de muerte en cerca de 130.000 americanos cada año, y corresponde aproximadamente a 1 de cada 19 muertes en el país. Cerca del 60% de las muertes por ictus se producen en mujeres, pero la frecuencia realmente es mayor en hombres afroamericanos. Se calcula que en EE. UU. alguien tiene un ictus cada 40 s.

La prevalencia global de ictus se calcula en un 2,8%, y 6,8 millones de adultos americanos han tenido un ictus.[2] Incluso aunque la incidencia de ictus ha disminuido considerablemente, en gran medida debido a una mejor prevención, la disminución de la frecuencia de mortalidad por casos ha mantenido razonablemente estable la prevalencia en la población.

El riesgo de ictus generalmente aumenta con la edad y se duplica cada década después de los 55 años. Además, las personas negras, con bajo nivel educativo, los individuos que residen en la parte sudeste del país (el «cinturón del ictus») y los individuos con un familiar de primer grado que han tenido un ictus antes de los 65 años tienen un mayor riesgo de ictus y una mayor mortalidad relacionada con el mismo. Los factores del estilo de vida que aumentan grandemente el riesgo de ictus son mala dieta, falta de ejercicio (cap. 16), consumo de cigarrillos (cap. 32), exposición al humo del tabaco, obesidad (cap. 220) y exceso de consumo de alcohol (cap. 33). Entre las enfermedades médicas que aumentan el riesgo de ictus, la hipertensión (cap. 67) presenta el riesgo atribuible a la población más elevado. Otros factores de riesgo son fibrilación auricular (cap. 64), diabetes (cap. 229), dislipidemia (cap. 206), estados inflamatorios, niveles elevados de homocisteína, lipoproteína (a) elevada, estenosis de arteria carótida, agujero oval permeable (cap. 69), otras cardiopatías congénitas y apnea del sueño (cap. 100).[3] Los trastornos de coagulación (cap. 176), los anticonceptivos orales (cap. 238) y la cefalea migrañosa con aura (cap. 398) también pueden contribuir al riesgo. Las enfermedades mendelianas asociadas con ictus son: 1) anemia falciforme (cap. 163); 2) encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica e ictus (MELAS); 3) arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL; cap. 402); 4) enfermedad de Fabry (caps. 208 y 275), y 5) síndrome de Marfan (cap. 260). Además, la enfermedad poliquística renal autosómica dominante (cap. 127) se asocia con aneurismas intracraneales y displasia fibromuscular. La enfermedad de Ehlers-Danlos de tipo 4 (cap. 260) también se asocia con aneurismas intracraneales, así como con disección arterial cervical. Varios polimorfismos genéticos se han asociado también con ictus (p. ej., variantes del cromosoma 9p21 y 4q25), aunque estos marcadores genéticos aún no son clínicamente relevantes.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía

El conocimiento de la anatomía vascular y sus variantes normales, así como sus relaciones con la neuroanatomía funcional, puede aportar claves importantes para identificar la causa de los síntomas y signos cerebrovasculares en cada paciente individual, y también puede ayudar a orientar el tratamiento.

Cayado aórtico

Normalmente el encéfalo está irrigado por las arterias carótidas y vertebrales pares (fig. 406-1). La arteria carótida común derecha se origina en el tronco braquiocefálico (arteria innominada), que posteriormente da lugar a la arteria subclavia derecha. La arteria vertebral derecha generalmente se origina en la porción proximal de la arteria subclavia derecha. La arteria carótida común izquierda generalmente se origina directamente en el cayado aórtico; pero en algunos individuos puede originarse en la porción proximal del tronco braquiocefálico (anatomía «bovina»). La arteria subclavia izquierda se origina en el cayado aórtico distal a la arteria carótida común izquierda y también da origen a la arteria vertebral izquierda.

Arterias carótidas internas

Las arterias carótidas comunes se bifurcan en arteria carótida interna y arteria carótida externa en el cuello, generalmente a la altura del cartílago tiroides. La bifurcación puede producirse menos frecuentemente por encima del nivel inferior de la mandíbula o más baja en el cuello. La arteria carótida interna entra en el cráneo a través del agujero rasgado y viaja por el hueso petroso adyacente al oído interno. Después entra en el seno cavernoso, asciende en forma de S (sifón carotídeo), atraviesa la duramadre y finalmente se divide en arteria cerebral anterior y arteria

booksmedicos.org

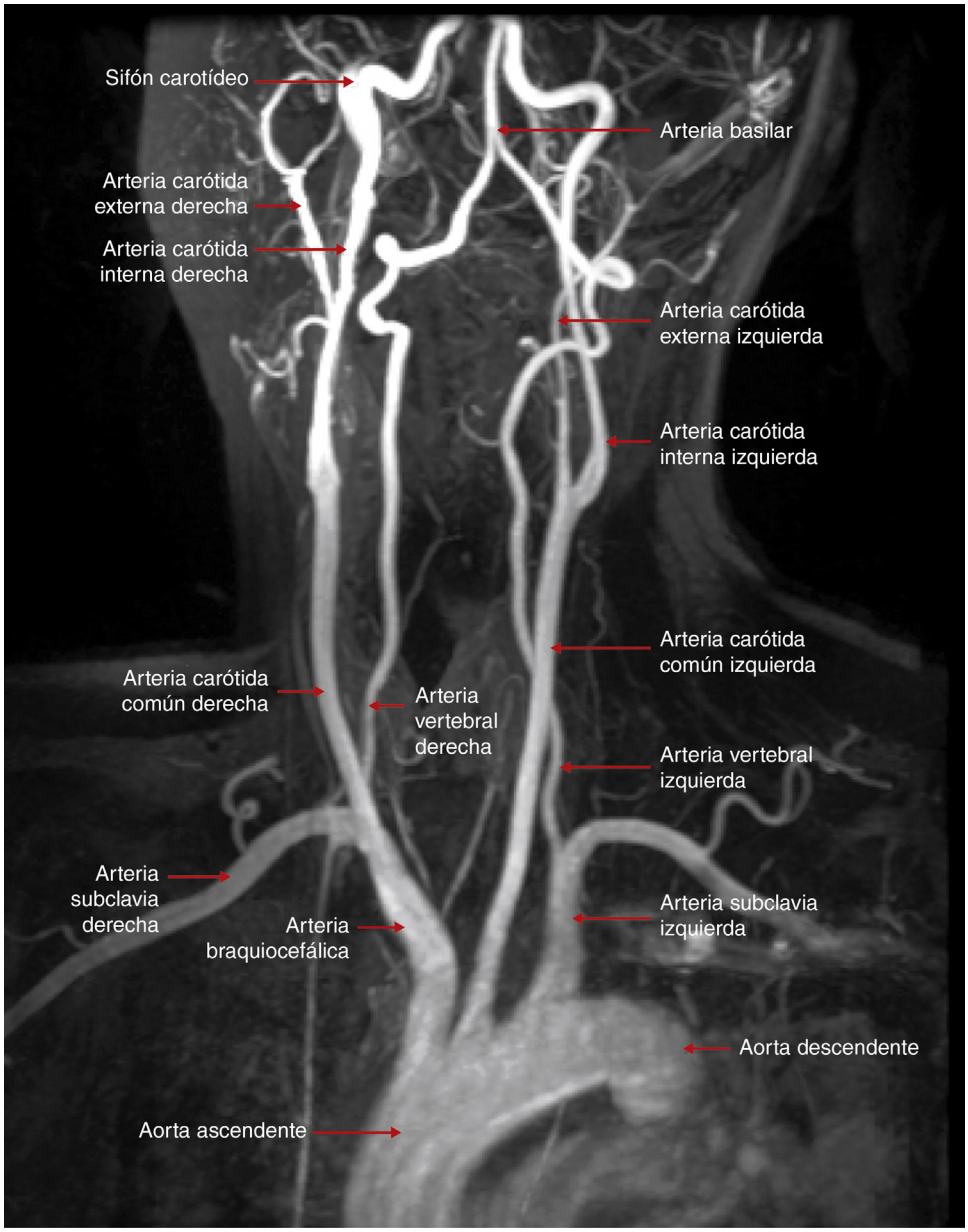

FIGURA 406-1. **Angiografía por resonancia magnética del cayado aórtico de configuración normal.**

cerebral media (fig. 406-2). La arteria oftálmica puede originarse de la arteria carótida interna en el sifón carotídeo, pero más frecuentemente se origina en la arteria carótida interna supraclinoidea, seguida por las arterias comunicante posterior y coroidea anterior.

Arterias carótidas externas

Al contrario que las arterias carótidas internas, las arterias carótidas externas tienen ramas extracraneales. Las arterias temporales superficiales (palpables por delante del oído externo) y las arterias faciales pueden anastomosarse con la circulación intracraneal a través de ramas de la arteria oftálmica, lo que puede ser importante clínicamente en el seno de una oclusión de la arteria carótida interna proximal.

Arterias vertebrales

Aunque las arterias vertebrales generalmente se originan en las arterias subclavias, también pueden originarse en el cayado aórtico o en el tronco tirocervical. Frecuentemente entran en la apófisis transversa de C6, pero también pueden entrar a la altura de C4, C5 o C7. Salen por las apófisis transversas de C1, dan la vuelta hacia atrás por detrás de la articulación atloaxoidea y después atraviesan la duramadre hacia el agujero magno. A nivel intracraneal, se unen característicamente en la porción pontobulbar para formar la arteria basilar única, aunque en algunos individuos la arteria vertebral puede terminar en la arteria cerebelosa posteroinferior (fig. 406-3). La porción de la arteria vertebral entre su origen y su entrada en la apófisis transversa se denomina segmento V1. El segmento V2 es la porción de la arteria que viaja a través de los agujeros transversos; el segmento V3, la porción entre la salida de la arteria de los agujeros transversos y la penetración en la duramadre, y el segmento V4, la porción intracraneal de la arteria. Una arteria vertebral puede ser hipoplásica (e-fig. 406-1). Las claves son que los agujeros transversos ipsolaterales generalmente son más pequeños en el lado de la arteria hipoplásica y que la porción proximal de la arteria basilar puede estar desplazada homolateralmente hacia la misma. El segmento V3 es particularmente vulnerable a lesión mecánica, lo que puede llevar a disección. Las arterias vertebrales tienen ramas mediales que se unen para formar la arteria espinal anterior, y ramas laterales que irrigan el bulbo dorsolateral y la porción inferior del cerebelo, irrigando también los núcleos vestibulares (fig. 406-4). Otras ramas mediales de la arteria vertebral irrigan la pirámide bulbar, el núcleo olivar inferior, el lemnisco medial y las fibras del nervio hipogloso. Las ramas circunferenciales más largas de las arterias vertebrales y las arterias cerebrales posteriores irrigan los tractos espinotalámicos y las fibras simpáticas cuando atraviesan el bulbo, los núcleos sensitivos y los tractos descendentes del V par craneal, así como las fibras emergentes de los nervios vago y glosofaríngeo.

Arteria basilar

La arteria basilar tiene pequeñas ramas penetrantes que irrigan las porciones dorsales de la protuberancia y el mesencéfalo (v. figs. 406-3 y 406-4). Las arterias cerebelosas anteroinferiores se originan en la arteria mediobasilar. Irrigan porciones de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

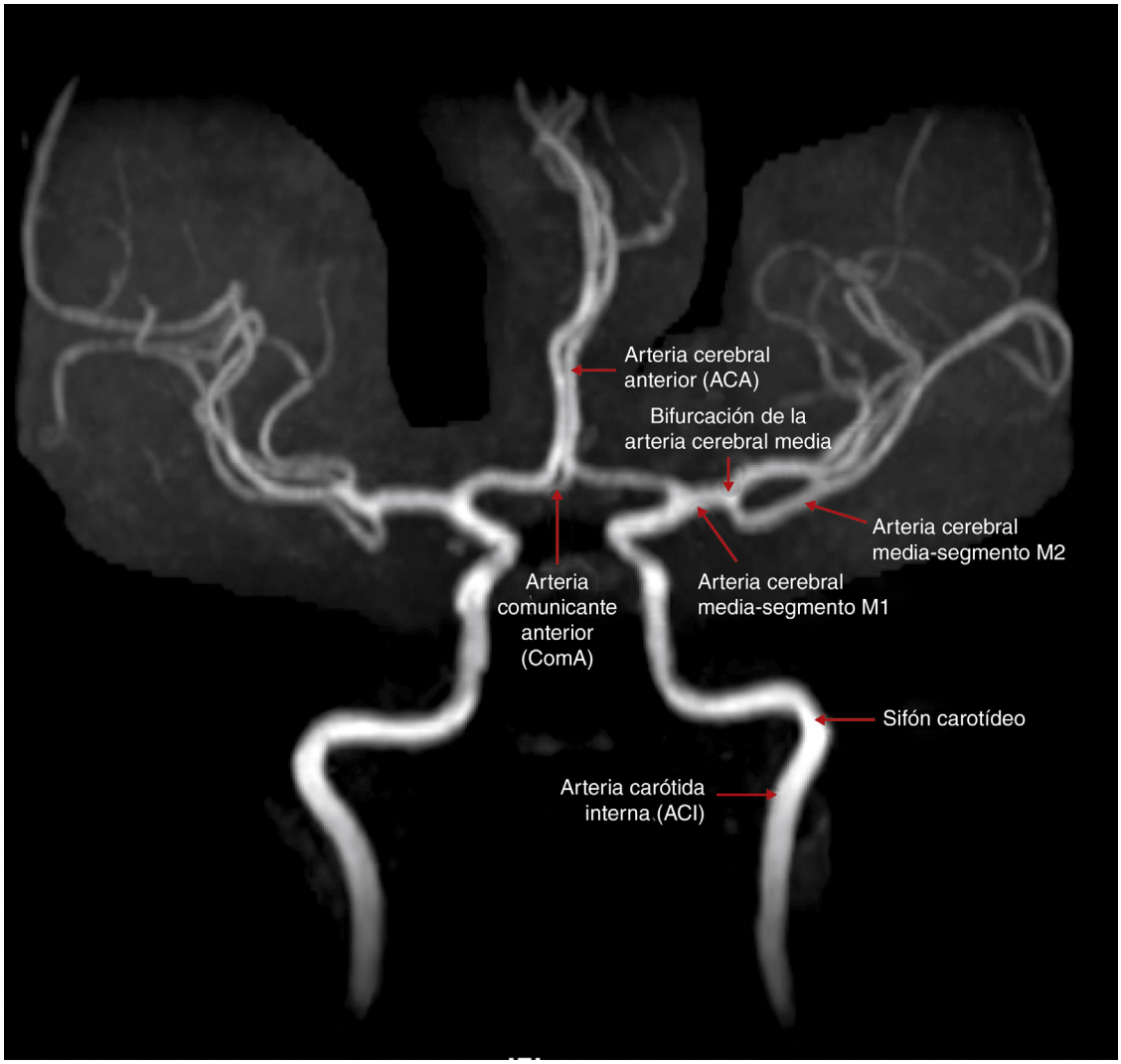

FIGURA 406-2. **Angiografía por resonancia magnética de la porción intracraneal de la arteria carótida interna y sus ramas principales.**

hemisferios cerebelosos, además de la protuberancia lateral, los pares craneales V, VII y VIII, y las porciones pontinas de los tractos espinotalámicos y las fibras simpáticas. Las dos arterias cerebelosas superiores se originan en la arteria basilar distal a la altura del mesencéfalo, proximales al origen habitual de las dos arterias cerebrales posteriores. El nervio oculomotor sale del mesencéfalo entre la arteria cerebelosa superior y la arteria cerebral posterior. Las arterias cerebelosas superiores dan ramas que irrigan el mesencéfalo dorsal, incluidos los tubérculos cuadrigéminos y las porciones superiores de los hemisferios cerebelosos y del vermis. Los vasos circunferenciales largos también irrigan el tronco del encéfalo dorsolateral.

Además de la arteria cerebelosa anteroinferior y de la arteria cerebelosa superior, la arteria basilar tiene vasos paramedianos que irrigan la porción media de la base de la protuberancia y estructuras pontinas de la línea media, como los tractos corticoespinales, el fascículo longitudinal medial y los núcleos reticulares pontinos. A la altura del mesencéfalo, las ramas paramedianas de la arteria basilar irrigan los pedúnculos cerebrales, los núcleos y fibras del III par craneal, y las porciones mediales del núcleo rojo y el lemnisco medial. Las ramas circunferenciales cortas irrigan la protuberancia y el mesencéfalo ventrolaterales.

Polígono de Willis

La anastomosis en la base del encéfalo se denomina polígono de Willis (v. e-fig. 406-1). Las dos arterias cerebrales anteriores se conectan mediante la arteria comunicante anterior. Las arterias comunicantes posteriores conectan las arterias carótidas internas supraclinoideas con las arterias cerebrales posteriores proximales. En las personas con un polígono de Willis intacto, toda la circulación intracraneal puede derivar de una única arteria carótida interna o vertebral permeable. La mayoría de los individuos, sin embargo, tienen un polígono de Willis incompleto (v. fig. 406-2). Una variante frecuente es la hipoplasia o ausencia de la porción de la arteria cerebral anterior entre la arteria carótida interna y la arteria comunicante anterior (segmento A1). En este caso, ambas arterias cerebrales anteriores pueden depender de una única arteria carótida interna. Otra variante frecuente es que la porción de la arteria cerebral posterior entre su origen normal en la arteria basilar y la arteria comunicante posterior (segmento P1) esté ausente o sea hipoplásica (denominada arteria cerebral posterior «fetal»). En estos individuos, el territorio de la arteria cerebral posterior distal está irrigado por la arteria carótida en lugar del sistema vertebrobasilar.

Arterias cerebrales anteriores

Las arterias cerebrales anteriores viajan anteriormente y después vuelven hacia atrás con las ramas leptomeníngeas que irrigan las porciones mediales de los lóbulos frontales y parietales (figs. 406-5 a 406-7; v. fig. 406-2). En cerca de la mitad de la población, la arteria cerebral anterior se divide en ramas marginales pericallosa y callosa. Las porciones terminales de esta última arteria irrigan la corteza medial entre los lóbulos parietal y occipital. La lesión de esta área puede confundirse con una lesión de hipoperfusión «limítrofe». De los segmentos A1 y A2 (entre la arteria comunicante anterior y el cuerpo calloso) se originan una serie de pequeñas arterias lenticuloestriadas. La arteria recurrente de Heubner es una gran arteria estriada medial importante que proporciona irrigación a las porciones anterior e inferior del brazo anterior de la cápsula interna, porciones anterior e inferior del núcleo caudado, globo pálido anterior, putamen, hipotálamo, bulbo y tractos olfatorios, y fascículo uncinado. Puede lesionarse inadvertidamente durante el pinzamiento quirúrgico de un aneurisma de la arteria comunicante anterior.

Arteria coroidea anterior

La arteria coroidea anterior (arteria estriada medial) se origina habitualmente en la arteria carótida interna supraclinoidea distal a la arteria comunicante posterior. Viaja posteriormente sobre el tracto óptico medial y entra en el encéfalo en la fisura coroidea. Da ramas al tracto óptico, el hipocampo anterior, la amígdala, la cola del núcleo caudado, el cuerpo geniculado y la porción inferior del brazo posterior de la cápsula interna (v. fig. 406-7). Las lesiones isquémicas de esta área pueden confundirse con las lesiones que se originan en la arteria cerebral media.

booksmedicos.org

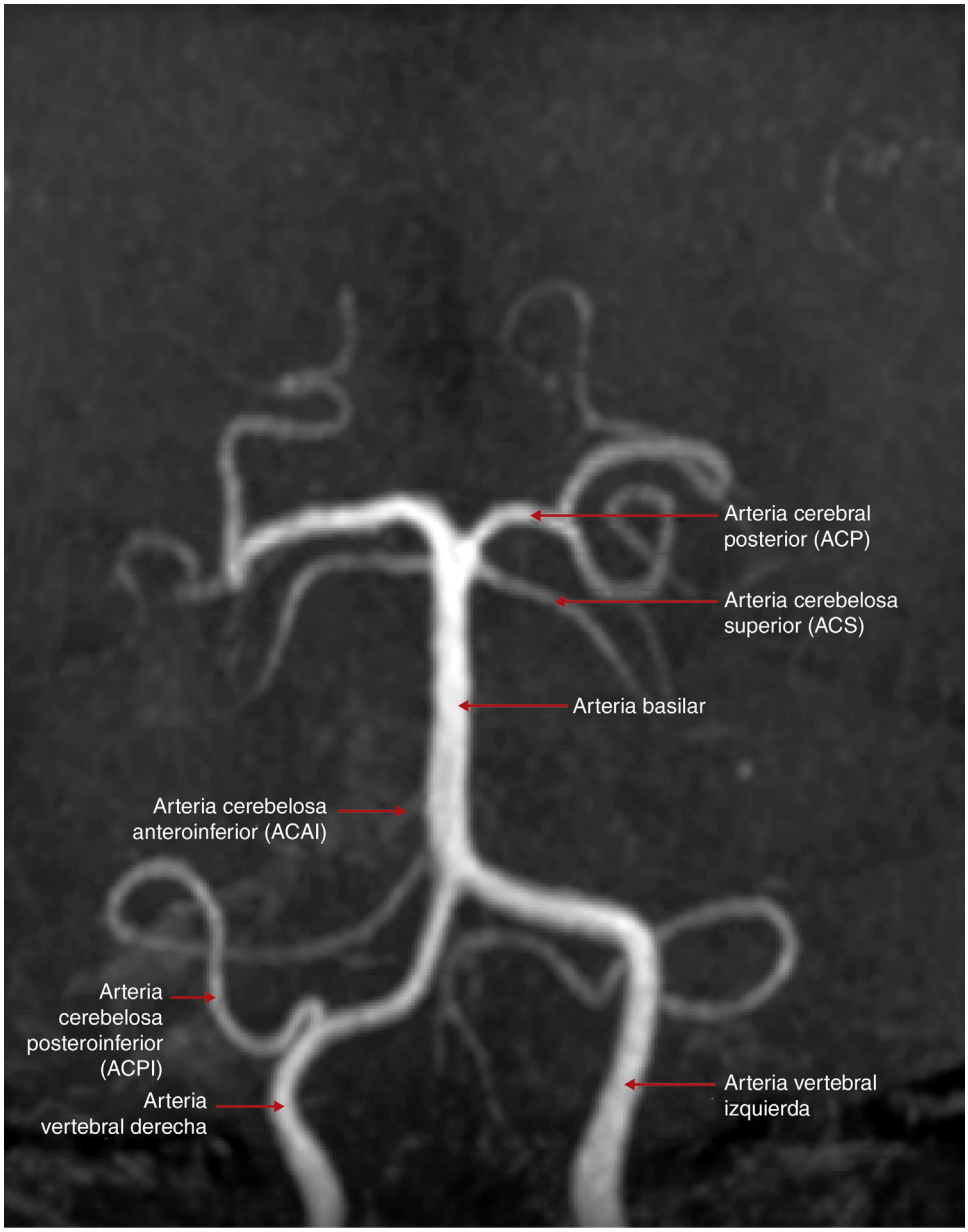

FIGURA 406-3. **Angiografía por resonancia magnética de la porción intracraneal del sistema vertebrobasilar.**

Arteria cerebral media

La arteria cerebral media irriga la masa del lóbulo frontal y parietal y la porción lateral del lóbulo temporal (figs. 406-8 y 406-9; v. figs. 406-6 y 406-7). El segmento M1 se refiere a la porción de la arteria cerebral media entre su origen en la arteria carótida interna supraclinoidea y sus ramas distales (v. fig. 406-2). En un 20-30% de los individuos, la arteria cerebral media se bifurca en la cisura de Silvio, y aproximadamente en un 70% se trifurca. La división superior irriga los lóbulos frontales y parietales, y la división inferior irriga la porción lateral del lóbulo temporal. El segmento M1 da lugar a algunas arterias mediales y a todas las arterias lenticuloestriadas. Estas arterias irrigan la cabeza y el cuerpo del núcleo caudado, el putamen y el globo pálido, así como el brazo anterior, la rodilla y las porciones superiores del brazo posterior de la cápsula interna (v. fig. 406-7).

Arteria cerebral posterior

La porción distal de la arteria cerebral posterior se divide en una rama anterior y una posterior (v. fig. 406-3). La división anterior irriga las porciones inferior y medial del lóbulo temporal en la fosa craneal media, y las ramas distales se anastomosan con las de la arteria cerebral media (v. e-fig. 406-1). La división posterior irriga el lóbulo occipital, incluida la corteza calcarina, y las ramas terminales se anastomosan con las de la arteria cerebral media y la arteria cerebral anterior. Las porciones proximales de la arteria cerebral posterior y la arteria comunicante posterior dan lugar a pequeñas arterias penetrantes para el tálamo (talamoperforantes). En algunos individuos, en el segmento P1 (arteria de Percherón) se origina una única arteria común que puede irrigar ambos tálamos. A menos que la arteria cerebral posterior tenga origen de tipo fetal en la arteria carótida interna, los ictus talámicos generalmente se relacionan con la circulación vertebrobasilar. Las dos arterias coroideas posteriores se originan separadamente en la arteria cerebral posterior e irrigan el plexo coroideo, el tálamo posterior, el fórnix y el techo del mesencéfalo. Las perforantes de la arteria cerebral posterior también irrigan las porciones mediales de los pedúnculos cerebrales, la sustancia negra, los núcleos rojos, el hipocampo y el hipotálamo posterior.

Sistema venoso

El drenaje venoso del encéfalo se divide en sistema venoso superficial y profundo (figs. 406-10 y 406-11). Las estructuras profundas drenan al seno sagital inferior y la vena de Galeno que se unen para formar el seno recto, el cual circula a lo largo de la tienda del cerebelo para unirse al seno sagital superior en el tórculo. Las venas cerebrales drenan al seno sagital. Los dos senos transversos se extienden lateralmente desde el tórculo hacia el seno sigmoideo, que después forma la vena yugular. Frecuentemente, un seno transverso hipoplásico puede causar confusión si se sospecha trombosis del seno. En estos casos, la hendidura yugular del hueso occipital y el agujero yugular pueden ser más pequeños en el lado del seno transverso hipoplásico. Cada seno cavernoso rodea la arteria carótida interna ipsolateral. Las fibras del VI par craneal circulan en el seno cavernoso inferiores a la arteria carótida, y las fibras de los pares craneales III, IV, V1 y V2 circulan en su pared lateral. Los dos senos cavernosos se unen entre sí y drenan al seno petroso y después al seno sagital.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

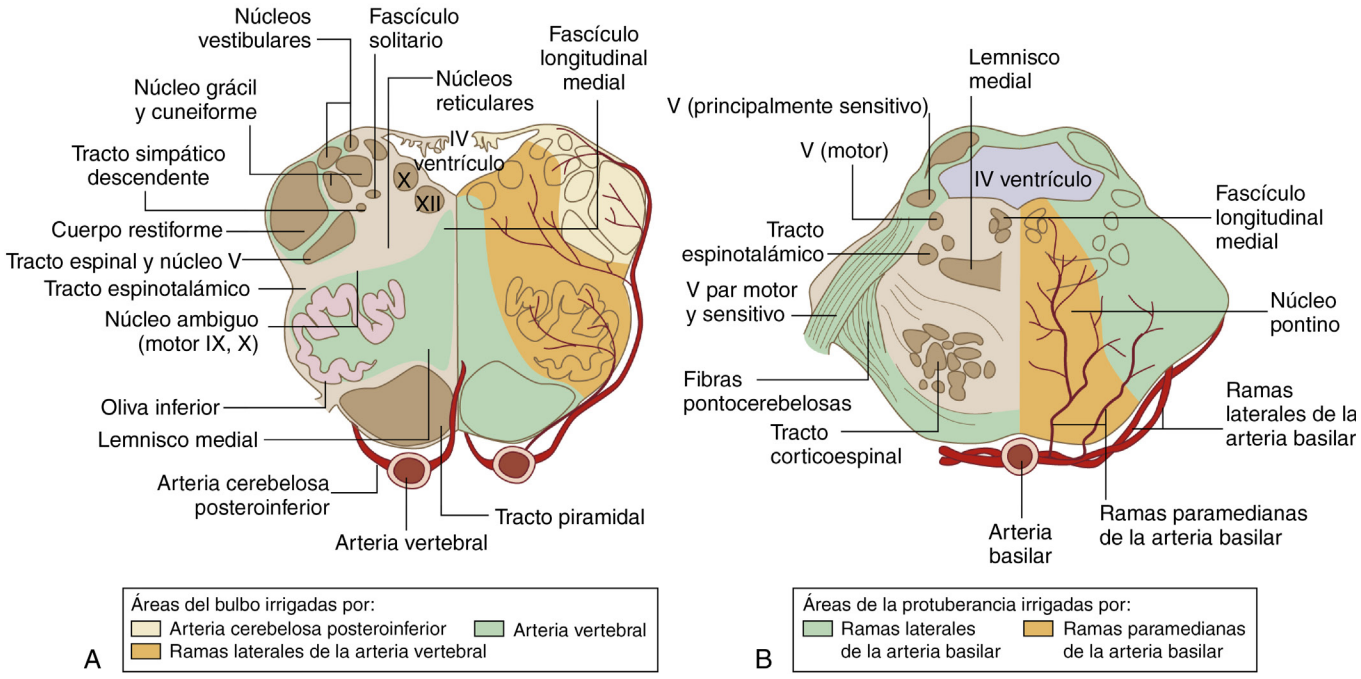

FIGURA 406-4. Irrigación del tronco del encéfalo. A. Sección transversal del bulbo raquídeo a la altura de los núcleos del hipogloso (XII par craneal). Las ramas cortas de la arteria vertebral y las arterias espinales anteriores irrigan el bulbo. Las ramas circunferenciales más largas, como la arteria cerebelosa posteroinferior, irrigan las porciones laterales del bulbo. **B.** Sección transversal de la región media de la protuberancia. La porción medial recibe irrigación de las ramas perforantes cortas de la arteria basilar. Más lateralmente, la irrigación sanguínea deriva de ramas laterales de la arteria basilar. (Tomado de Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

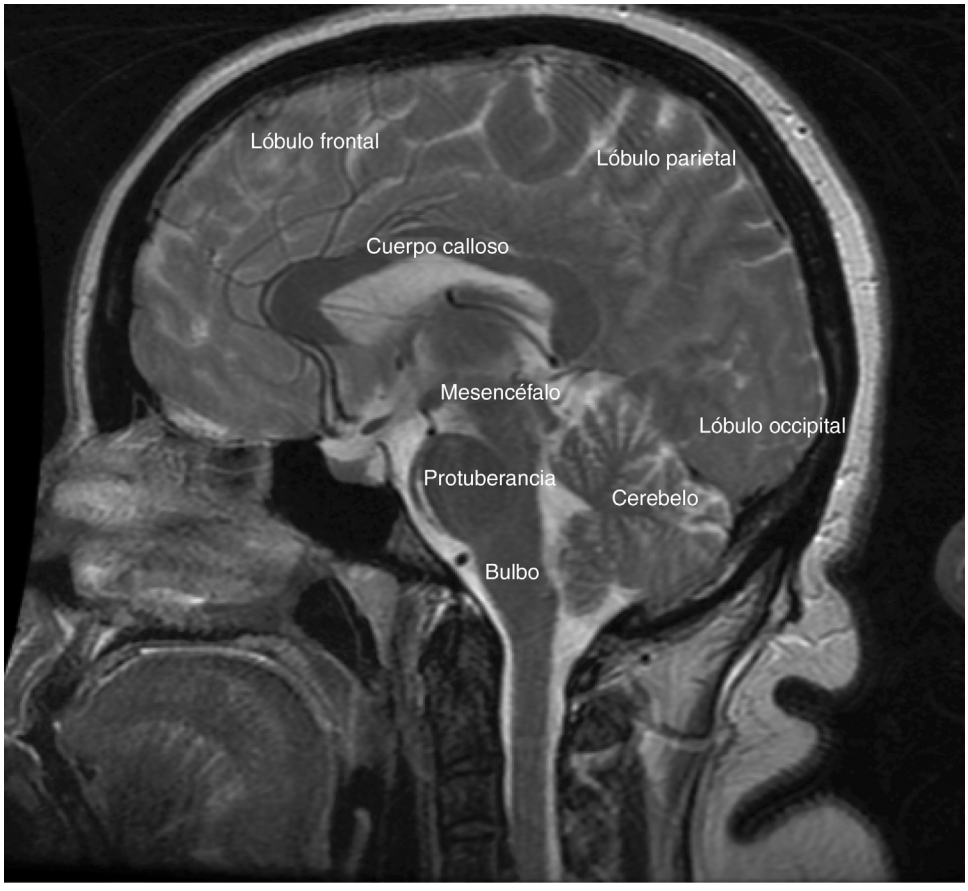

FIGURA 406-5. Resonancia magnética parasagital, ponderada en T_2, que muestra las estructuras de la línea media.

booksmedicos.org

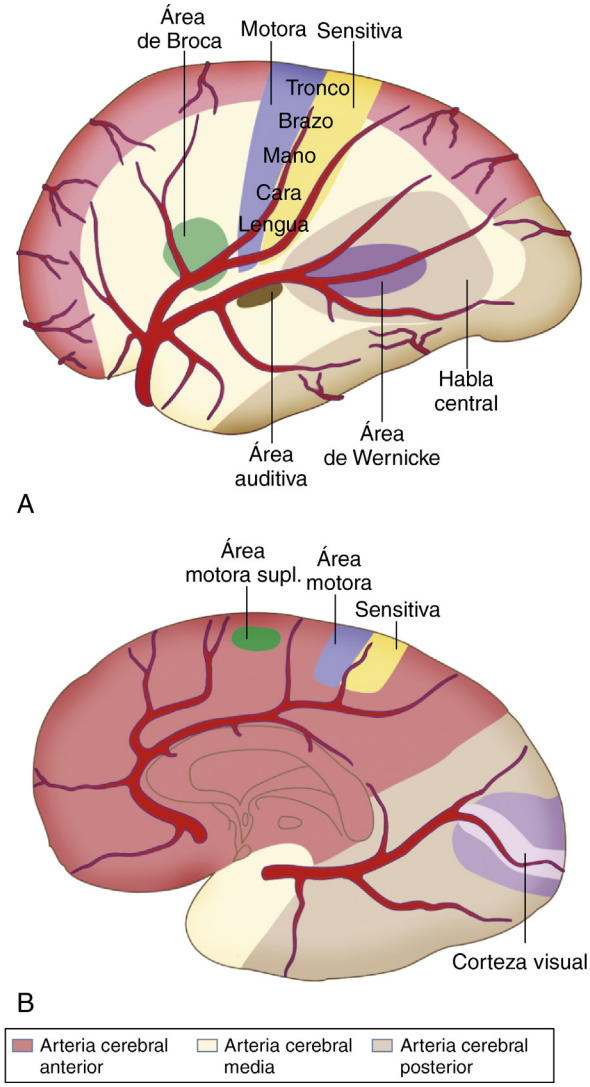

FIGURA 406-6. Anatomía arterial cerebral de superficie. Vistas lateral (A) y medial (B) del hemisferio cerebral que muestran la distribución en la superficie de las arterias cerebrales anterior, media y posterior. (Tomado de Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

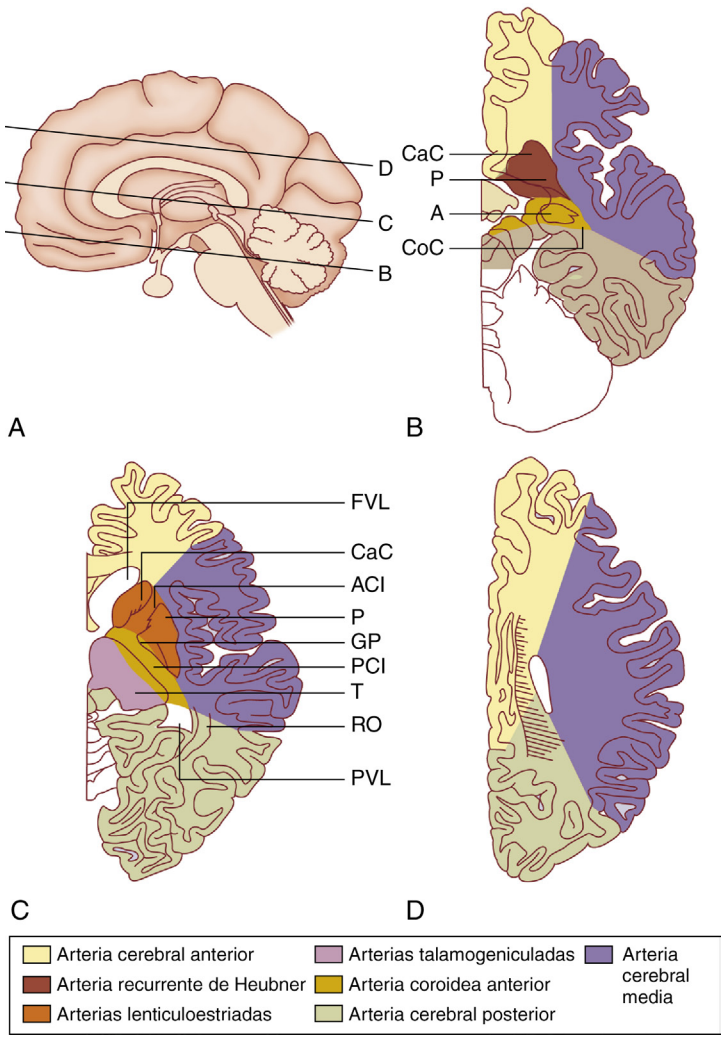

FIGURA 406-7. Irrigación arterial de las estructuras encefálicas profundas. A. Vista sagital del encéfalo que muestra los planos de tomografía computarizada (TC) a través de los cuales se tomaron **B, C y D. B.** Plano de TC a través de la cabeza del núcleo caudado (CaC), el putamen (P), la amígdala (A), la cola del núcleo caudado (CoC), el hipotálamo, el lóbulo temporal, el mesencéfalo y el cerebelo. **C.** Plano de TC a través del asta frontal del ventrículo lateral (FVL), la cabeza del núcleo caudado (CaC), los brazos anterior y posterior de la cápsula interna (ACI, PCI), el putamen (P), el globo pálido (GP), el tálamo (T), las radiaciones ópticas (RO) y el asta posterior del ventrículo lateral (PVL). **D.** Plano de TC a través del centro semioval. (Modificado de De Armond S, Fusco MM, Dewey MM. *Structure of the Human Brain, a Photographic Atlas*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1989, con autorización.)

Fisiología

Flujo sanguíneo cerebral

El encéfalo, que se encuentra entre los tejidos corporales más activos metabólicamente, recibe cerca del 14% del gasto cardíaco en reposo. El metabolismo normal en reposo del tejido encefálico requiere 140 µmol de oxígeno y 24 µmol de glucosa por 100 g de tejido por minuto. Aunque el flujo sanguíneo total del encéfalo permanece constante en condiciones normales, el flujo regional cambia con la actividad mental, lo que a menudo se manifiesta por cambios en la actividad sináptica y proporciona la base para los estudios con resonancia magnética funcional o tomografía con emisión de positrones. Aproximadamente el 80% de la glucosa se utiliza para generar energía, y el resto se metaboliza a lactato o se usa para las actividades de síntesis. En el encéfalo se almacena poca glucosa, y su elevada demanda metabólica lo hace particularmente vulnerable a la reducción de oxígeno y flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo cerebral medio en reposo es de 50 a 100 ml por 100 g de tejido encefálico por minuto. Si el flujo sanguíneo disminuye por debajo de este nivel, la función neuronal normal se suprime (es decir, las neuronas se hacen quiescentes eléctricamente). Si el déficit persiste, puede dar lugar a una lesión neurológica irreversible.

El flujo sanguíneo cerebral se regula mediante diversos mecanismos además de la actividad mental. El flujo sanguíneo cerebral global se mantiene constante a través de autorregulación. Esta relación autorreguladora se refleja en la ecuación flujo sanguíneo cerebral = resistencia cerebrovascular/presión arterial media. Si la presión arterial media disminuye, existe una reducción compensadora de la resistencia cerebrovascular (mediante dilatación de las arteriolas cerebrales) para mantener constante el flujo sanguíneo cerebral. Si la presión arterial media aumenta, existe un incremento compensador de la resistencia cerebrovascular (mediante constricción de las arteriolas cerebrales). Sin embargo, existen límites para la autorregulación cerebral. Con una presión arterial media superior a 150 mmHg, las arteriolas presentan una constricción máxima y el flujo sanguíneo cerebral aumenta. Con una presión arterial media por debajo de 50 mmHg, las arteriolas cerebrales están máximamente dilatadas y el flujo sanguíneo cerebral cae. En el seno de hipertensión crónica, la relación autorreguladora entre resistencia cerebrovascular y presión arterial media se desplaza hacia presiones arteriales medias críticas más altas (es decir, el flujo sanguíneo cerebral cae a una presión arterial media más alta).

Los factores metabólicos también pueden influir en el flujo sanguíneo cerebral. La hipercapnia causa vasodilatación cerebral, y la hipocapnia causa vasoconstricción cerebral mediada por cambios en el pH del líquido extracelular encefálico. El flujo sanguíneo cerebral disminuye aproximadamente un 2% por cada 1 mmHg de disminución de la P_{CO_2}. En pacientes que tienen hipertensión intracraneal y amenaza de herniación, puede usarse un corto período de hiperventilación (objetivo: P_{CO_2} arterial de 30 a 35 mmHg) como medida temporal hasta poder instaurar un tratamiento más definitivo. La respuesta es solo transitoria debido a la compensación del plexo coroideo, y el aumento de la P_{aCO_2} de rebote puede llevar a una elevación de la presión intracraneal cuando se suspende la hiperventilación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

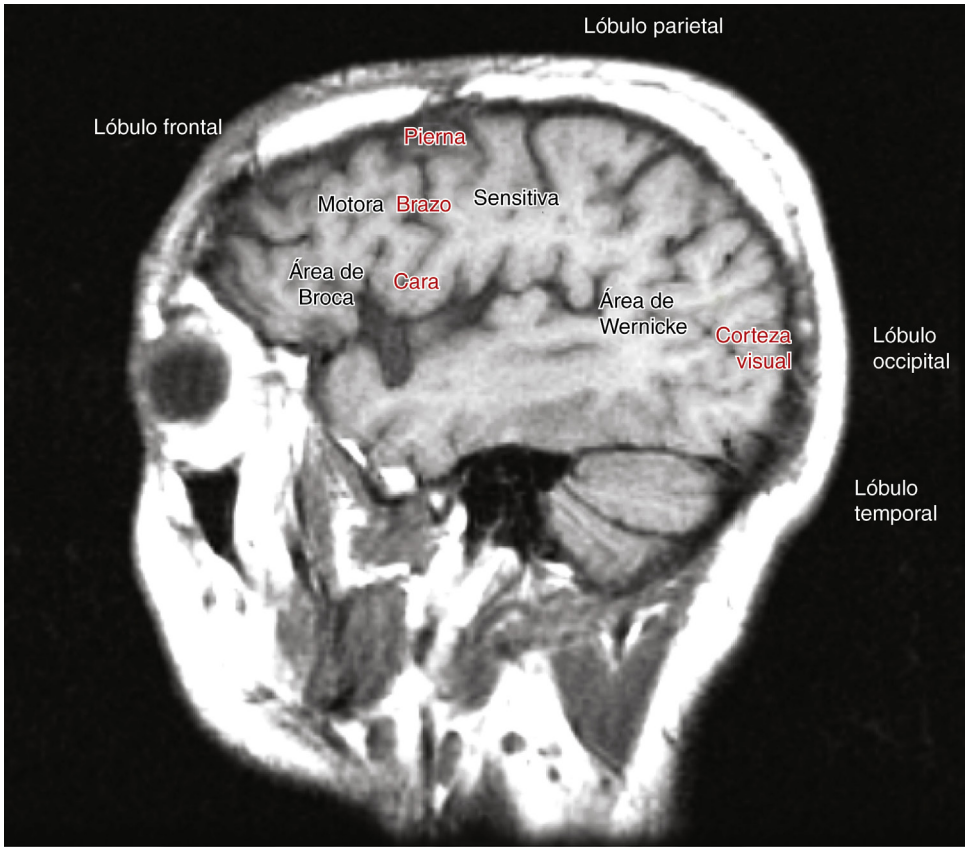

FIGURA 406-8. Resonancia magnética sagital, lateral, ponderada en T_1, que muestra las áreas corticales motora, sensitiva, visual y del lenguaje.

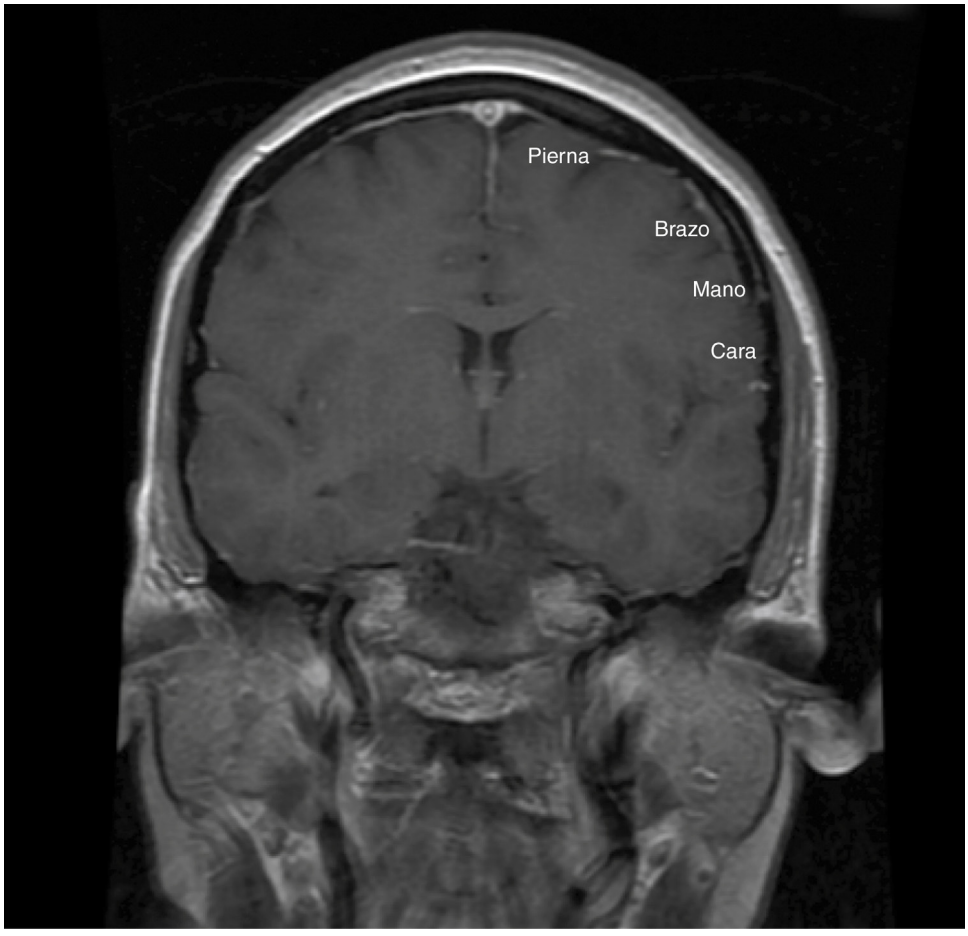

FIGURA 406-9. Resonancia magnética frontal, ponderada en T_1, que muestra las áreas corticales para la pierna, el brazo, la mano y la cara.

booksmedicos.org

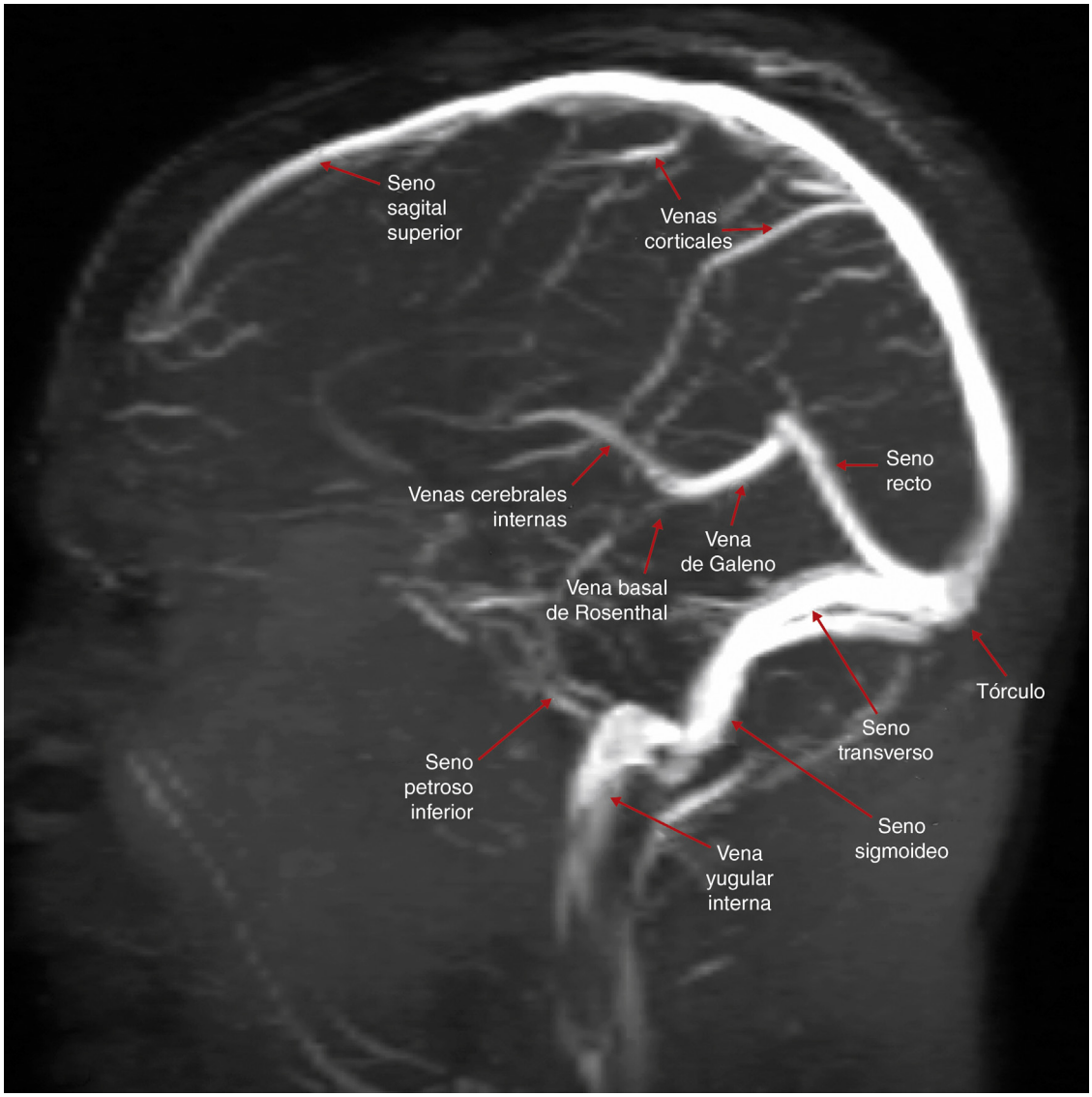

FIGURA 406-10. **Venografía por resonancia magnética parasagital que muestra las estructuras venosas.**

Barrera hematoencefálica

El potencial de acción neuronal se desencadena dependiendo de las concentraciones relativas de Na^+, K^+ y Ca^{2+}, y también está modulado por el Mg^{2+} y diversos neurotransmisores. La barrera hematoencefálica es crítica para mantener el entorno necesario para la función neuronal normal.[4] Anatómicamente, la barrera hematoencefálica está formada por las células endoteliales capilares, una membrana basal con pericitos y las plataformas perivasculares de los astrocitos. Las células endoteliales vasculares del encéfalo, que son el principal componente de la barrera hematoencefálica, están unidas por uniones estrechas y generalmente carecen de los canales de transporte que se encuentran en otras partes del cuerpo. Como consecuencia, la barrera hematoencefálica evita que las moléculas polares hidrófilas y las moléculas grandes de la sangre entren en el encéfalo. Por el contrario, el oxígeno y el dióxido de carbono cruzan rápidamente la barrera hematoencefálica. Los nutrientes, las toxinas y los fármacos pueden cruzar la barrera por simple difusión, según la concentración de gradiente mediante moléculas transportadoras (transporte facilitado) o por mecanismos dependientes de energía (transporte activo). La glucosa es la única fuente de energía del encéfalo. El transporte de glucosa en el encéfalo se realiza mediante transporte facilitado no dependiente de energía (isotipo 1 del transportador de glucosa, Glut1). En el seno de isquemia puede afectarse la función de las células endoteliales y fallar la barrera hematoencefálica.

Unidad neurovascular

El concepto de unidad neurovascular se ha hecho importante para entender las relaciones complejas entre las estructuras anatómicas y la integridad de la función encefálica. El término refleja las interrelaciones fisiológicas de los diversos componentes del encéfalo, como células endoteliales, músculo liso vascular, células adventicias, glía y neuronas. El concepto refleja la observación de que el pH local y la actividad neuronal pueden influir en el flujo sanguíneo cerebral local. Además de relacionar la actividad neuronal con el flujo sanguíneo y mantener la barrera hematoencefálica, la unidad neurovascular puede secretar diversos factores inmunológicos y neurotrópicos que influyen tanto en la función normal como en la respuesta del encéfalo a la lesión.

ISQUEMIA CEREBRAL

Debido a sus elevadas demandas metabólicas, la función encefálica depende completamente de su aporte de sangre y oxígeno. Los síntomas clínicos siguen a la caída del flujo sanguíneo global o regional por debajo del nivel crítico de 50 ml por 100 g por minuto. Si el aporte de sangre y oxígeno se restablece rápidamente, no se produce lesión neuronal permanente, como en un desmayo (cap. 62) en el seno de una reducción global del aporte de sangre y oxígeno, o en un ataque isquémico transitorio (cap. 407) con una reducción local y breve del flujo sanguíneo cerebral. Ciertos grupos de neuronas pueden ser particularmente vulnerables a la lesión hipóxico-isquémica (p. ej., regiones del hipocampo, células de Purkinje cerebelosas y capas neocorticales III, V y posiblemente VI). La lesión hipóxico-isquémica puede ser global, difusa o focal.

Lesión isquémica global

La lesión isquémica global se produce en el seno de un colapso cardiovascular completo, como en la fibrilación ventricular, la disociación electromecánica y la asistolia (cap. 63). Algunas neuronas son particularmente vulnerables a la lesión isquémica y se lesionarán de forma selectiva, mientras que otras neuronas separadas solo por milímetros pueden estar preservadas.[5] En el seno de hipotensión, las áreas del encéfalo entre los territorios de las principales arterias, es decir, entre la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media (en la corteza frontal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

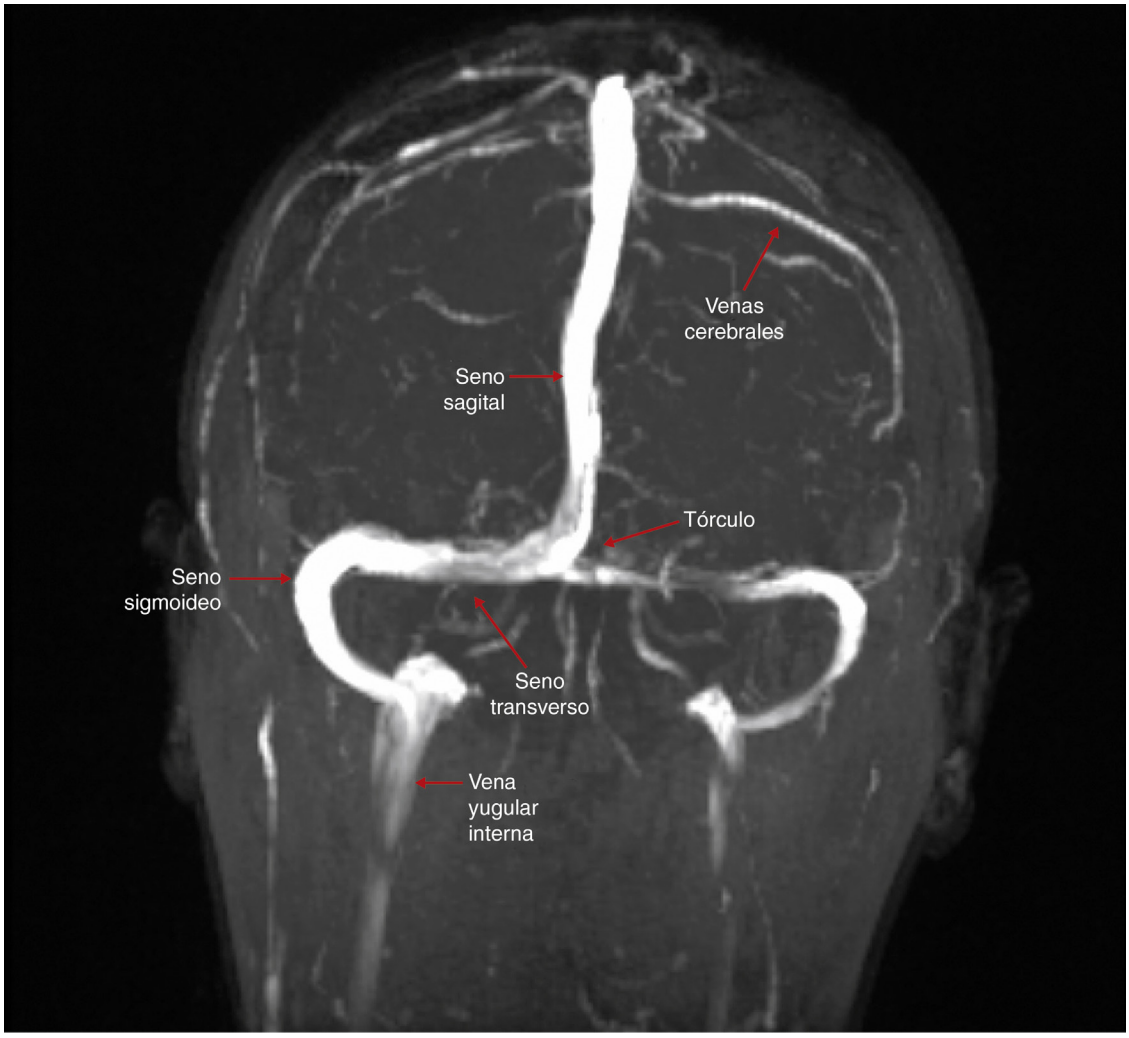

FIGURA 406-11. **Venografía por resonancia magnética anteroposterior que muestra las estructuras venosas.**

y la sustancia blanca subcortical adyacente), entre la arteria cerebral media y la arteria cerebral posterior (en la corteza parietooccipital y la sustancia blanca subcortical adyacente), y entre las arterias penetrantes de las ramas distales de la arteria cerebral media y las arterias lenticuloestriadas (sustancia blanca hemisférica profunda, centro semioval) son especialmente vulnerables y se denominan áreas limítrofes.

La duración de la anoxia, la duración de la reanimación cardiopulmonar (RCP) y la causa de la parada cardíaca se relacionan con un mal pronóstico después de RCP (caps. 63 y 404), pero ninguno de estos factores discrimina con exactitud entre un pronóstico malo y favorable. El pronóstico tampoco puede basarse en las circunstancias de la RCP ni en la elevación de la temperatura corporal solas. Las mioclonías o el estado epiléptico en el primer día tras la parada cardíaca implican un mal pronóstico, al igual que la ausencia de reflejo pupilar o corneal y la respuesta motora extensora 3 días después de la parada cardíaca en los pacientes que permanecen comatosos. La ausencia bilateral de respuestas evocadas somatosensitivas corticales en los primeros 1-3 días también presagia un mal pronóstico.

La parada cardíaca extrahospitalaria conlleva un peor pronóstico si no se instaura rápidamente una RCP eficaz. Un período de hipotermia terapéutica puede mejorar el pronóstico neurológico después de la reanimación tras una parada cardíaca si puede instaurarse rápidamente (cap. 63).[A1] Si se lesiona irreversiblemente la corteza cerebral, pero está preservado el control troncoencefálico relativamente resistente de la respiración y la regulación cardiovascular, el paciente puede entrar en estado vegetativo persistente (cap. 404).

Lesión hipóxica difusa

La hipoxia difusa puede alterar la cognición, causar confusión, alterar la conciencia y conducir a coma, que puede ser irreversible. Las causas pueden ser viajar a altitudes elevadas, anemia grave y neumopatía. Los síntomas generalmente se presentan cuando la Pa_{O_2} cae abruptamente a menos de 40 mmHg. El aumento del flujo sanguíneo cerebral puede compensar parcialmente una reducción lenta de la Pa_{O_2}, la cual puede causar síntomas si disminuye adicionalmente o de forma rápida.

Lesión isquémica focal

La lesión isquémica focal está causada por la oclusión de una arteria cervical o intracraneal que irriga el encéfalo. Aunque esta lesión puede ocurrir por muchas causas (como infección, inflamación, trastornos metabólicos, traumatismo y trastornos hematológicos), la mayor parte de los ictus se relacionan con oclusión trombótica o embólica (fig. 406-12). Si el flujo no se restablece en unos minutos, frecuentemente se produce un área central de lesión encefálica irreversible. El área circundante sufrirá una lesión que no es irreversible y su tamaño es variable dependiendo de la arteria afectada y de la integridad de las colaterales en las que se reduce el flujo sanguíneo. En esta área, denominada penumbra, el encéfalo está eléctricamente quiescente, lo que contribuye al déficit neurológico resultante. Debido a que el pH del líquido extracelular es bajo en la zona de penumbra, los vasos están máximamente dilatados y la respuesta autorreguladora cerebral es ineficaz. Al fijarse la resistencia cerebrovascular en la zona de penumbra, cualquier descenso en la presión arterial media puede reducir más su flujo sanguíneo, extendiendo así el volumen de tejido encefálico infartado. Diversas técnicas de neuroimagen pueden ayudar a distinguir el tejido encefálico penumbra del infartado (es decir, resonancia magnética de difusión-perfusión, tomografía computarizada de perfusión), pero no se han estandarizado y aún no han demostrado utilidad para las decisiones clínicas en relación con el uso de tratamiento de reperfusión. Muchas presuntas estrategias neuroprotectoras, orientadas a preservar el tejido encefálico isquémico hasta que exista reperfusión a través del flujo colateral, han fracasado en ensayos clínicos.

booksmedicos.org

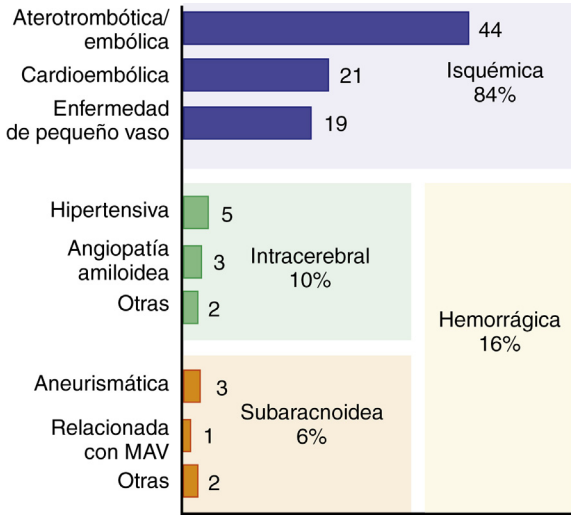

FIGURA 406-12. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular según su causa. MAV = malformación arteriovenosa. (Tomado de Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La oclusión permanente de una arteria cerebral da lugar a necrosis de las neuronas, la glía y las células endoteliales que irriga (pannecrosis). Macroscópicamente, el área del encéfalo infartado puede estar pálida, o hemorrágica si se ha producido un sangrado secundario. Con el tiempo, la lesión se hace cavitaria (encefalomalacia). En el examen microscópico, las neuronas isquémicas inicialmente aparecen pequeñas y anguladas. El citoplasma se hace eosinófilo de forma homogénea, y el núcleo se vuelve oscuro y picnótico. A medida que mueren las células endoteliales, pueden aparecer áreas asociadas de hemorragia petequial. Una reacción inflamatoria inicial puede conducir a oclusiones microvasculares, de modo que el flujo al tejido isquémico puede no restablecerse aunque se elimine un trombo proximal (fenómeno de no reflujo). Los leucocitos que infiltran el tejido isquémico también pueden liberar interleucinas y citocinas, que pueden contribuir a lesión citotóxica. Los macrófagos sanguíneos comienzan a alcanzar el tejido infartado, y la neovascularización es máxima después de unas 2 semanas. La eliminación de detritos celulares mediada por macrófagos es máxima alrededor de 3-4 semanas después del infarto. Después, los astrocitos forman una cicatriz glial alrededor del área del infarto.

FISIOPATOLOGÍA

Puesto que el encéfalo no tiene reserva de aporte energético, los procesos neuronales y gliales dependientes de energía se detienen poco después de la privación aguda de sangre y oxígeno. Los iones calcio entran en las neuronas despolarizadas y la glía, donde activan segundos mensajeros, como lipasas y proteasas, liberando así ácidos grasos libres y generando radicales libres, que degradan los orgánulos y membranas celulares. Las neuronas despolarizadas también liberan a las sinapsis altos niveles de neurotransmisores excitadores, como glutamato, y conducen a una mayor despolarización neuronal y entrada de calcio. Una vez iniciada esta cascada, las neuronas aún pueden degenerar con el tiempo mediante apoptosis (muerte celular programada), aunque se haya restablecido el flujo sanguíneo. Aunque son prometedores en el laboratorio, todos los intentos de bloquear farmacológicamente la cascada isquémica han fracasado en ensayos clínicos hasta la fecha.

HEMORRAGIA CEREBRAL

La hemorragia subaracnoidea, que es un sangrado entre las cubiertas pial y aracnoidea del encéfalo, se relaciona más frecuentemente con la ruptura de un aneurisma (cap. 408).[6] Los aneurismas cerebrales pueden aparecer espontáneamente o como resultado de infección o traumatismo. Son más frecuentes en los familiares de primer grado de los pacientes con aneurisma cerebral y en ciertos trastornos, como la enfermedad poliquística renal autosómica dominante (cap. 127) y el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo 4 (cap. 260). Los aneurismas no infecciosos se sitúan característicamente en los puntos de ramificación de las arterias cerebrales principales: arteria cerebral anterior-arteria comunicante anterior, arteria carótida interna-arteria comunicante posterior, bifurcación de la arteria cerebral media, punta de la arteria basilar. La lesión encefálica inicial puede estar causada por un aumento agudo de la presión intracraneal, con lesión isquémica tardía relacionada con el desarrollo de vasoespasmo después de 7-10 días. La interferencia en la absorción del líquido cefalorraquídeo en las granulaciones aracnoideas puede llevar a hidrocefalia comunicante. Un coágulo en el tercero o cuarto ventrículo o en el acueducto cerebral puede causar hidrocefalia obstructiva.

Las causas más frecuentes de hemorragias encefálicas intracerebrales parenquimatosas son la hipertensión (cap. 67) y la angiopatía amiloidea cerebral. Son menos frecuentes un sinnúmero de posibles causas vasculares y no vasculares, como malformaciones vasculares, vasculitis (cap. 270), trombosis de senos venosos y coagulopatías (caps. 172, 173 y 174). Algunos tumores (p. ej., melanoma [cap. 203] y carcinoma de células renales [cap. 197]) pueden manifestarse como una hemorragia intracerebral. La hemorragia intracerebral hipertensiva aparece en áreas características del encéfalo (es decir, ganglios basales, tálamo, base de la protuberancia y cerebelo). En cambio, la hemorragia intracerebral relacionada con angiopatía amiloidea es característicamente lobar y se localiza más cerca de la superficie cortical. Sin estudios secuenciales de neuroimagen que muestren un área inicial de lesión isquémica, las hemorragias lobares pueden ser difíciles de distinguir de un infarto hemorrágico. En los pacientes con angiopatía amiloidea cerebral, las secuencias de resonancia magnética cerebral ponderada en susceptibilidad pueden revelar microhemorragias previas en la unión sustancia gris-blanca.

EDEMA CEREBRAL

Cuando las neuronas y la glía se lesionan debido a isquemia, el metabolismo energético falla y las células ya no pueden mantener los gradientes iónicos normales entre el compartimento intracelular y extracelular. El resultado es edema citotóxico, en el cual las células se hinchan poco después de la lesión. Pueden afectarse las neuronas, la glía y las células endoteliales. El edema vasógeno, que puede aparecer como resultado de alteración de la barrera hematoencefálica debido a lesión del endotelio, permite el paso de moléculas grandes a través de la barrera, que consiguen acceder al encéfalo. El edema generalmente es máximo entre 48 y 72 h después del inicio de la lesión isquémica. En los pacientes con ictus isquémico, el desarrollo de edema citotóxico puede conducir a un aumento de presión intracraneal y, cuando es grave, a herniación. Puede considerarse la craneotomía en pacientes seleccionados para aliviar la presión hasta que el edema remita.

Las neuronas, la glía y las células endoteliales también se lesionan en el seno de hemorragia intracerebral. La propia hemorragia es una lesión ocupante de espacio que también puede asociarse con edema citotóxico y vasógeno. El efecto de masa de las hemorragias cerebelosas puede comprimir el cuarto ventrículo (llevando por ello a hidrocefalia obstructiva), comprimir el tronco del encéfalo (por tanto, comprometiendo el sistema activador reticular y alterando el nivel de conciencia) o causar herniación. La evacuación quirúrgica de la hemorragia intracerebral no ha demostrado utilidad (cap. 408), pero la evacuación urgente de las hemorragias cerebelosas puede salvar la vida y dejar a los pacientes que sobreviven con poca o ninguna afectación funcional a largo plazo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD004128.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

407

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA

LARRY B. GOLDSTEIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad cerebrovascular se produce por una alteración del aporte sanguíneo al encéfalo. La lesión puede ser focal (relacionada con oclusión de una única arteria), multifocal (relacionada con oclusión de varias arterias) o difusa. Aunque algunas características clínicas (p. ej., hipertensión grave, cefalea, alteración de conciencia) pueden indicar hemorragia encefálica (cap. 408) más que isquemia, sin un estudio de imagen encefálico no es posible diferenciar los dos tipos de enfermedades. En ausencia de una enfermedad inflamatoria como vasculitis u otros trastornos infrecuentes, la afectación simultánea de más de una distribución vascular indica una fuente proximal de embolia (es decir, fuente cardiógena o arterial proximal). La afectación de un único territorio vascular puede deberse a enfermedad estenooclusiva local (p. ej., ateroesclerosis) o a una fuente embólica proximal. La afectación en la distribución de una única arteria penetrante indica enfermedad intracraneal de tipo pequeño vaso, pero los ictus isquémicos en esta distribución también pueden estar causados por enfermedad estenooclusiva arterial proximal o embolia.

La definición de ictus isquémico es muerte celular encefálica, medular o retiniana atribuible a isquemia con evidencia clínica, neuropatológica o en neuroimagen de lesión permanente.[1] Globalmente, cerca de un 85% de los ictus se relacionan con enfermedad isquémica, y el 44% son atribuibles a ateroesclerosis (cap. 70), el 21% a embolia cardiógeno y el 20% a enfermedad de pequeño vaso.

El accidente isquémico transitorio (AIT) se define como un episodio breve de disfunción neurológica resultante de isquemia cerebral focal sin evidencia de una lesión tisular correspondiente. Los síntomas son similares a los de un ictus isquémico. Aunque anteriormente se caracterizó como un déficit transitorio con síntomas que persistían menos de 24 h, en el 30-40% de los pacientes que cumplen la definición clínica de AIT puede observarse la evidencia de lesión tisular correspondiente en la resonancia magnética (RM) encefálica.

EPIDEMIOLOGÍA

El ictus (isquémico y hemorrágico) es la segunda causa de muerte en todo el mundo y la cuarta en EE. UU.[2] También es una de las principales causas de discapacidad en el adulto. Además de la edad, la raza o etnicidad y los antecedentes familiares, existen diversos factores del estilo de vida y enfermedades médicas que aumentan el riesgo de ictus (cap. 406; tabla 407-1). De ellos, la hipertensión es el factor aislado más importante (cap. 67; v. tabla 407-1), y el riesgo de ictus aumenta con el incremento de presión arterial sin un efecto umbral. La diabetes (cap. 229) se asocia aproximadamente con una duplicación del riesgo de ictus (v. tabla 407-1). La fibrilación auricular (cap. 64; v. tabla 407-1) se relaciona hasta con un 25% de ictus isquémicos, y el riesgo absoluto varía con los factores de riesgo concomitantes.

TABLA 407-1 FACTORES DE RIESGO FRECUENTES DE ICTUS

FACTOR	RIESGO ATRIBUIBLE A LA POBLACIÓN	REDUCCIÓN DEL RIESGO CON TRATAMIENTO
ESTILO DE VIDA		
Tabaquismo	12-14%	50% al año de dejarlo
Inactividad física	30%	¿?
Consumo excesivo de alcohol	7%	¿?
MÉDICOS		
Hipertensión	> 90%	32%
Diabetes	5-27%	—
Fibrilación auricular	2-24%	64%
Estenosis carotídea	2-7%	50%
Anemia falciforme	—	91% con tratamiento transfusional en niños

Datos tomados de Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42:517-584.

Hasta en un 5-10% de los individuos mayores de 65 años se encuentra estenosis de la arteria carótida extracraneal, que se asocia con cerca del 10% de todos los ictus isquémicos. La estenosis carotídea asintomática no tratada conlleva solo aproximadamente un 1-2% de riesgo anual de ictus, y el riesgo puede ser mucho menor ahora con el tratamiento médico estándar, quizás tan bajo como un 0,5% anual. El ictus también es una complicación de la anemia falciforme (cap. 163), y el riesgo se reduce espectacularmente con el tratamiento transfusional en los niños de alto riesgo. Al contrario que la cardiopatía coronaria, la asociación global entre hipercolesterolemia y riesgo de ictus es menos clara. El riesgo de ictus isquémico se asocia con niveles más elevados de colesterol total, mientras que el riesgo de ictus hemorrágico aumenta con niveles de colesterol más bajos.

Otros factores asociados con el riesgo de ictus son cefaleas migrañosas con aura (cap. 398), particularmente en las mujeres que fuman y toman anticonceptivos orales; niveles elevados de homocisteína; nivel elevado de lipoproteína (a); tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico (cap. 240); trastornos de coagulación (cap. 176); infección sistémica (cap. 76); afectación renal (cap. 130); niveles bajos de vitamina D (caps. 218 y 244), y diversos factores ambientales, como los niveles elevados de polución.

BIOPATOLOGÍA

En los pacientes que tienen un AIT y que por definición tienen un riesgo elevado de tener un ictus isquémico en los días o semanas siguientes, o que tienen un ictus isquémico, es fundamental distinguir entre las principales causas fisiopatológicas (es decir, aterotrombótico, cardioembólico, de pequeño vaso) para orientar la prevención secundaria. La aterotrombosis debida a ateroesclerosis (cap. 70) es la causa más frecuente de AIT o ictus relacionados con enfermedad estenooclusiva en una única arteria.[3] La isquemia puede producirse cuando la estenosis progresiva en la zona de una placa ateroesclerótica conduce a deterioro hemodinámico, afectando al tejido encefálico distal. En ocasiones, la hemorragia en la placa puede llevar a una oclusión arterial abrupta, y a veces el trombo que se ha formado en una placa ulcerada puede embolizar y ocluir una arteria distal. Sin embargo, la oclusión de una arteria cerebral no conduce necesariamente a lesión isquémica encefálica. La sangre aún puede alcanzar el territorio irrigado a través de colaterales, bien a través del polígono de Willis o bien a partir de anastomosis extracraneales-intracraneales (v. e-fig. 406-1).

La disección cervical, que anteriormente se pensaba que solo ocurría infrecuentemente y que generalmente da lugar a un ictus importante, se reconoce ahora más frecuentemente gracias a las técnicas de imagen vascular no invasivas, como la angiografía por RM o angiografía por tomografía computarizada (angio-TC). Otras arteriopatías, como la displasia fibromuscular (caps. 67, 80 y 125), también pueden producir ictus isquémico en la distribución de un único vaso grande. La ateroesclerosis de la aorta ascendente o el cayado aórtico puede conducir a la formación de un trombo, que, a su vez, puede embolizar a una arteria cerebral.

La fibrilación auricular es la causa aislada más frecuente de ictus cardioembólico, con un riesgo anual del 3 al 5% si no se trata con anticoagulación, pero que disminuye en cerca de un cuarto del riesgo con tratamiento anticoagulante (cap. 64). El uso de una monitorización prolongada del ritmo cardíaco (es decir, monitorización ambulatoria con registro de episodios durante 30 días; cap. 62) revela fibrilación auricular oculta hasta en un 25% de los pacientes con ictus criptógeno. Otras causas cardíacas de embolia cerebral son coágulos de vegetaciones en pacientes con cardiopatía valvular (cap. 75), como prótesis valvulares cardíacas mecánicas (cap. 75), endocarditis infecciosa (cap. 76) y endocarditis no bacteriana (cap. 76); y trombos murales en pacientes con miocardiopatía (cap. 60) o infarto de miocardio (IM), particularmente IM anteroseptal (cap. 73). El embolia paradójico de un coágulo venoso a través de un defecto cardíaco congénito, como agujero oval permeable, o un defecto septal auricular (cap. 69), es otra posible causa de ictus embólico.[4]

La enfermedad intracraneal de pequeño vaso puede dar lugar a ictus isquémico en la distribución de un único vaso penetrante. Estos ictus generalmente afectan a estructuras profundas (p. ej., centro semioval, ganglios basales, tálamo, cápsula interna, protuberancia) y aparecen más frecuentemente en pacientes con hipertensión y diabetes. Clásicamente, los ictus de pequeño vaso son causados por lipohialinosis, que es un engrosamiento de la pared vascular que produce disminución de la luz, pero también pueden estar producidos por embolia aterotrombótico.

Los síntomas de ictus isquémico pueden empeorar durante las primeras horas o días debido a diversos mecanismos. Por ejemplo, la disminución de la presión arterial sistémica puede reducir el flujo sanguíneo cerebral al encéfalo isquémico con perfusión marginal. En el seno de enfermedad aterotrombótica, la arteria parcialmente ocluida puede progresar hasta la oclusión completa. Puede producirse un embolia recurrente desde una fuente arterial proximal o cardíaca. Durante los primeros días tras un ictus isquémico puede desarrollarse edema cerebral, y el efecto de masa resultante puede llevar a deterioro clínico (cap. 406). Cuando la reperfusión, bien a través de los vasos colaterales o bien como resultado de una intervención terapéutica, restablece el flujo sanguíneo en los vasos en los que la lesión isquémica original dañó el endotelio, puede producirse hemorragia secundaria en un área que fue fundamentalmente una zona de lesión isquémica.

booksmedicos.org

TABLA 407-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA

ARTERIA OCLUIDA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS*
Arteria carótida interna	Pérdida visual homolateral Síndrome de la arteria cerebral media homolateral
Arteria coroidea anterior	Hemiparesia contralateral Afectación sensitiva contralateral Defecto del campo visual contralateral
Arteria cerebral anterior	Paresia contralateral pierna > brazo Déficit sensitivo contralateral pierna > brazo
Arteria cerebral media	Hemiparesia contralateral que afecta a cara y brazo > pierna Déficit sensitivo contralateral que afecta a cara y brazo > pierna Déficit del campo visual contralateral Afasia (hemisferio dominante) Negligencia hemiespacial contralateral (hemisferio no dominante o dominante)
Arteria cerebral posterior	Hemianopsia homónima contralateral (o cuadrantanopsia homónima superior o inferior) Déficit sensitivo contralateral (afectación talámica)
Punta de la arteria basilar	Pérdida visual central bilateral Confusión
Arteria basilar	Déficit homolateral de los pares craneales Hemiparesia contralateral Afectación sensitiva contralateral que afecta al brazo y/o la pierna Déficit de coordinación
Arteria vertebral, arteria cerebelosa posteroinferior	Afectación sensitiva homolateral en la cara Disfagia Síndrome de Horner homolateral Ataxia
Arteria cerebelosa superior	Ataxia de la marcha Ataxia de la extremidad homolateral Debilidad variable de la extremidad contralateral

*Nota: Pueden no estar presentes todas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los déficits neurológicos que aparecen en el seno de ictus isquémico dependen del territorio vascular afectado (tabla 407-2) y de la causa subyacente. El ictus embólico generalmente se caracteriza por la presencia de un déficit máximo al inicio, mientras que el comienzo en el seno del ictus aterotrombótico puede ser más gradual o titubeante. Sin embargo, esta distinción no es muy útil para el diagnóstico en los pacientes individuales. Los síntomas transitorios en la misma distribución pueden estar causados por un AIT si no existe lesión tisular permanente.

Arteria carótida interna

La bifurcación de la arteria carótida común en arterias carótida interna y carótida externa en el cuello es una zona frecuente de enfermedad ateroesclerótica (v. fig. 406-1). En la oclusión de la arteria carótida interna, los pacientes que tienen un polígono de Willis incompleto pueden presentar una importante pérdida de función motora y sensitiva contralateral que afecta a la cara, el brazo y la pierna. En pacientes con una arteria comunicante anterior intacta que puede irrigar la arteria cerebral anterior (v. e-fig. 406-1), la pierna puede estar relativamente preservada y la oclusión de la carótida interna puede ser clínicamente indistinguible de una oclusión de la arteria cerebral media. Si la arteria comunicante anterior está ausente en el lado opuesto a una oclusión de la arteria carótida interna, también puede afectarse la pierna homolateral y la presentación puede confundirse con una causa cardioembólica, porque están afectados ambos hemisferios. La oclusión de la arteria oftálmica homolateral puede conducir a ceguera en ese ojo. Los síntomas transitorios de isquemia, que clásicamente son descritos por los pacientes como «una sombra que desciende sobre mi visión», indican amaurosis fugaz. Otros síntomas frecuentes son visión oscurecida o borrosa en el ojo afectado. La hipoperfusión homolateral transitoria por estenosis de la arteria carótida interna de alto grado puede causar AIT consistentes en movimientos en un hemicuerpo que pueden confundirse con convulsiones. La hipotensión sistémica en el seno de estenosis carotídea de alto grado puede producir lesión isquémica en la zona limítrofe entre las principales arterias intracraneales y en la zona frontera entre los territorios distales de los vasos corticales y penetrantes lenticuloestriados.

Arteria coroidea anterior

La arteria coroidea anterior generalmente se origina en la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna (v. fig. 406-7). Las causas de oclusión de la arteria coroidea anterior son similares a las de oclusión de las pequeñas arterias intracraneales. Los síntomas pueden consistir en déficits motores y sensitivos contralaterales, y déficit visual contralateral, y este último puede aparecer aislado.

Arterias cerebrales

Cerca del 2% de los ictus se relacionan con una oclusión aislada de la arteria cerebral anterior (v. figs. 406-6 y 406-7). La oclusión del segmento A1 en los pacientes en los que el segmento A1 contralateral es hipoplásico o está ausente puede llevar a afectación bilateral de la pierna, abulia e incontinencia urinaria debido a infarto de ambos lóbulos frontales.

La arteria cerebral media es la más frecuentemente afectada en oclusiones relacionadas con embolia cardiógeno. Irriga las porciones laterales de los lóbulos frontal, parietal y temporal, así como los ganglios basales y el brazo anterior y la rodilla de la cápsula interna. Las oclusiones de la arteria cerebral media se caracterizan por la afectación de la cara y el brazo contralaterales en mayor medida que la pierna (v. figs. 406-6 a 406-9), a menudo acompañada por negligencia hemiespacial contralateral. Cuando está afectado el hemisferio dominante, el paciente puede tener afasia. Cuando afecta al lóbulo frontal, los pacientes suelen tener desviación conjugada homolateral de los ojos, que puede forzarse pasando la línea media con estímulo intenso, maniobras oculocefálicas o estimulación calórica.

Las oclusiones de las ramas de la arteria cerebral media pueden producir síndromes parciales. Por ejemplo, la oclusión de una rama de la arteria cerebral media con colaterales intactas puede causar afasia global sin déficit motor acompañante. Las oclusiones de la rama anterior de la arteria cerebral media del hemisferio dominante pueden causar una afasia cortical de tipo motor, expresiva (de Broca) con preservación de la comprensión. La oclusión de la rama angular de la arteria cerebral media puede causar afasia cortical de tipo receptivo (de Wernicke). Los infartos limítrofes pueden dar lugar a afasias transcorticales, caracterizadas por preservación relativa de la repetición.

Ambas arterias cerebrales posteriores se originan en la arteria basilar en cerca del 75% de la población (v. e-fig. 406-1). En el 25% restante, uno o ambos segmentos P1 son hipoplásicos o están ausentes, y las arterias cerebrales posteriores se originan en la arteria carótida interna homolateral (también llamada circulación fetal). Sin estudios de imagen vascular no es posible determinar si un infarto en la distribución de la arteria cerebral posterior (v. figs. 406-6 a 406-8) se relaciona con afectación de la circulación carotídea o vertebrobasilar. La arteria cerebral posterior y la arteria comunicante posterior irrigan el tálamo. Los infartos talámicos pueden producir hemianestesia contralateral y ataxia. Si se lesiona el núcleo subtalámico, puede aparecer hemibalismo contralateral. Un infarto del lóbulo occipital homolateral causa hemianopsia homónima contralateral, que puede ser parcial dependiendo de la extensión de la lesión. El déficit del campo visual tiende a ser más congruente en los dos ojos a medida que el área de lesión se hace más posterior (es decir, más cercana al polo occipital).

Arterias vertebral y basilar

La oclusión de la arteria basilar (v. figs. 406-3 y 406-4B) puede conducir a un «síndrome de cautiverio» (cap. 404), en el cual el paciente está despierto y alerta porque la sustancia gris periacueductal puede recibir irrigación independiente, pero es incapaz de moverse y comunicarse, excepto con movimientos oculares verticales, debido a la preservación de los núcleos coliculares del mesencéfalo. Una localización frecuente de oclusión embólica es la punta de la arteria basilar. Los síntomas pueden consistir en defectos del campo visual debidos a lesión occipital unilateral o bilateral y estados confusionales secundarios a afectación talámica.

Las oclusiones de las ramas penetrantes y circunferenciales de la arteria basilar y la arteria vertebral pueden producir diversos síntomas (v. tabla 407-2) dependiendo de la porción de la arteria afectada, y constituir varios síndromes mesencefálicos (e-fig. 407-1), pontinos (e-fig. 407-2) o bulbares (e-fig. 407-3) con epónimo. La oclusión de la arteria cerebelosa superior puede producir ataxia troncal debido a infarto del vermis cerebeloso, con o sin ataxia de las extremidades homolaterales, que puede estar causada por infarto del hemisferio cerebeloso homolateral.

Pequeños vasos

La oclusión de un pequeño vaso penetrante intracraneal puede producir uno de los síndromes lagunares clásicos (tabla 407-3). Estos síndromes no son localizadores y pueden aparecer por la oclusión de los pequeños vasos penetrantes tanto de la circulación anterior como vertebrobasilar. Los síndromes lagunares no son patognomónicos de enfermedad intracraneal de pequeño vaso y pueden estar causados por diversos trastornos, como émbolos desde una arteria más proximal o desde una fuente cardioembólica o hemorragia encefálica (cap. 408).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ictus isquémico se basa en la realización de una anamnesis exacta y en la obtención de hallazgos clave en la exploración general y neurológica y de datos de apoyo en estudios de laboratorio seleccionados (fig. 407-1). El diagnóstico diferencial anatómico y fisiopatológico inicial generalmente se establece basándose en la anamnesis del paciente. Los hallazgos en la exploración física y neurológica pueden apoyar o refutar las conclusiones iniciales basadas en la anamnesis y refinar más el diagnóstico diferencial.

Anamnesis

El marcador de ictus isquémico agudo es el inicio abrupto de un déficit neurológico focal en la distribución de un territorio vascular específico. El diagnóstico diferencial más probable a menudo puede determinarse basándose solo en la anamnesis. Por ejemplo, un paciente con antecedentes de fibrilación auricular que desarrolla súbitamente dificultad para encontrar las palabras asociada con hemiparesia y afectación sensitiva derechas probablemente ha tenido un émbolo cardiógeno en la arteria cerebral media izquierda. Un paciente con inicio agudo de diplopía, vértigo y hemiparesia probablemente tenga una lesión en el tronco del encéfalo.

Los objetivos de la anamnesis inmediata consisten en determinar el momento exacto en que comenzaron los síntomas o la última vez que se supo que el paciente estaba bien, enfermedades médicas concomitantes, factores de riesgo, medicación, alergias y otras posibles causas de síntomas que podrían imitar un ictus isquémico agudo. Puesto que un ictus puede afectar a la capacidad del paciente para comunicarse, la anamnesis puede requerir la colaboración de un testigo. En el contexto de urgencias puede ser necesario diferir los detalles adicionales de los antecedentes médicos, familiares y sociales del paciente, pero estos temas pueden explorarse si la información es importante para las decisiones relacionadas con el tratamiento agudo.

Exploración física

Una presión arterial muy elevada en el seno de un déficit neurológico relacionado con los ganglios basales, el tálamo, la protuberancia o el cerebelo aumenta la probabilidad de una hemorragia encefálica (cap. 408). En un paciente con vértigo transitorio asociado con los movimientos del brazo izquierdo, una presión arterial baja en ese brazo indica síndrome de robo de la subclavia. La detección de un soplo cervical anterior contralateral a los síntomas y signos en el seno de un infarto en la distribución de la arteria cerebral media aumenta la probabilidad de estenosis carotídea sintomática. Un ritmo cardíaco irregular con o sin murmullo cardíaco puede indicar fibrilación auricular y etiología cardioembólica. El hallazgo de un émbolo de colesterol en la exploración del fondo de ojo puede ser congruente con una fuente ateroembólica proximal. El fondo de ojo también puede mostrar datos de enfermedad de pequeño vaso relacionada con diabetes o hipertensión (v. figs. 423-24 y 423-26).

La exploración neurológica general (cap. 396), con evaluación cognitiva, del lenguaje, negligencia espacial, pares craneales, función motora, sensibilidad, coordinación, marcha y reflejos, es importante tanto para registrar los déficits neurológicos como para aportar información importante para la determinación de la zona del encéfalo afectada por el ictus y de la gravedad de la lesión. El uso de una valoración estandarizada mediante graduación de la afectación neurológica proporciona una herramienta para determinar la gravedad del ictus, determinar los riesgos y beneficios de las intervenciones terapéuticas, valorar el pronóstico y observar a los pacientes de forma objetiva con el tiempo. La escala del ictus de los National Institutes of Health (tabla 407-4), que es el método más frecuentemente utilizado, es fiable y está bien validada. Los ítems individuales se suman para aportar una puntuación total.

TABLA 407-3 SÍNDROMES LAGUNARES

Ictus motor puro
Ictus sensitivo puro
Hemiparesia atáxica
Mano torpe-disartria

Pruebas de laboratorio iniciales

Las pruebas de laboratorio pueden ayudar a excluir trastornos que pueden simular, complicar o conducir a un ictus isquémico agudo (tabla 407-5).[5] Las pruebas que deben realizarse en todos los pacientes con sospecha de ictus isquémico son hemograma completo y recuento plaquetario, tiempo de protrombina/índice normalizado internacional (INR), tiempo de tromboplastina parcial activado, nivel de glucosa sanguínea, electrólitos séricos, pruebas de función renal, nivel de troponina y saturación de oxígeno. Debe realizarse un electrocardiograma urgente, y el paciente debe enviarse a TC o RM encefálica tan pronto como esté lo suficientemente estable. En pacientes seleccionados están indicadas pruebas adicionales. Por ejemplo, en las mujeres en edad fértil debe realizarse una prueba de embarazo. Si se sospecha abuso de drogas o alcohol, deben realizarse detección sistemática toxicológica y niveles de alcohol en sangre. En los pacientes que pueden estar recibiendo un inhibidor de la trombina directa o un inhibidor del factor Xa, puede ser útil el tiempo de trombina o el tiempo de coagulación con ecarina para determinar si el paciente está anticoagulado. La velocidad de sedimentación globular puede apuntar a una causa inflamatoria o una infección sistémica.

El hemograma completo puede aportar información acerca de la causa potencial del ictus y las posibles intervenciones terapéuticas. Un aumento del recuento de leucocitos puede indicar una causa infecciosa del ictus, como endocarditis infecciosa (cap. 76). La infección sistémica también puede causar una recrudescencia de los síntomas previos de ictus en un paciente que se había recuperado o en el que no se había reconocido previamente el ictus. La policitemia (cap. 166) puede causar hiperviscosidad que conduce a oclusión de los pequeños vasos intracraneales. La trombocitopenia, ya sea primaria o secundaria, puede producir trombos plaquetarios. El tiempo de protrombina/INR y el tiempo de tromboplastina activada son índices que pueden revelar un trastorno de coagulación subyacente, y la trombocitopenia y los trastornos de coagulación pueden impedir el tratamiento con activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) intravenoso.

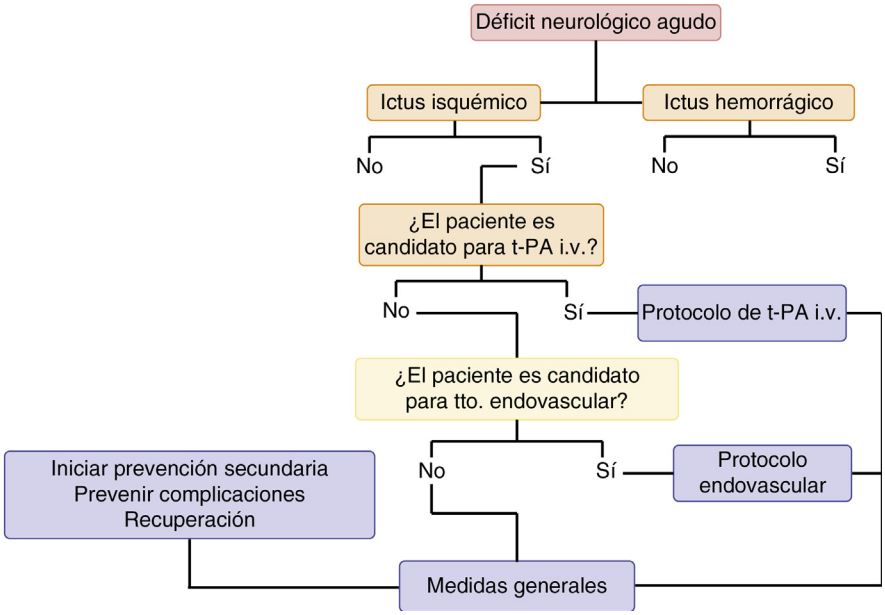

FIGURA 407-1. Abordaje del ictus isquémico. t-PA i.v. = activador del plasminógeno tisular intravenoso; tto. = tratamiento. (Tomado de Goldstein LB. Modern medical management of acute ischemic stroke. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2014;10:99-104.)

booksmedicos.org

TABLA 407-4 ESCALA DEL ICTUS DE LOS NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

Valore los ítems de la escala de ictus en el orden en que se enumeran. Registre la ejecución en cada categoría después de la exploración de cada subescala. No vuelva atrás para cambiar la puntuación. Siga las directrices que se proporcionan para cada técnica de exploración. Las puntuaciones deben reflejar lo que hace el paciente, no lo que el médico piensa que puede hacer. El médico debe registrar las respuestas mientras realiza la exploración y trabajar rápidamente. Excepto cuando esté indicado, no debe entrenarse al paciente (es decir, no realizar peticiones repetidas al paciente para que lleve a cabo un esfuerzo especial).

INSTRUCCIONES	DEFINICIÓN DE LA ESCALA	PUNTUACIÓN
1a. **Nivel de conciencia (NDC):** el investigador debe elegir una respuesta, aunque la evaluación completa esté dificultada por obstáculos como un tubo endotraqueal, barreras del lenguaje, traumatismo/apósitos orotraqueales. Solo se puntúa 3 si el paciente no hace ningún movimiento (aparte de posturas reflejas) en respuesta a estímulos nocivos.	0 = **Alerta;** respuesta animada. 1 = **No alerta;** pero se le puede despertar con estimulación mínima para que obedezca o responda. 2 = **No alerta;** requiere estimulación repetida para atender, o está obnubilado y requiere estimulación fuerte o dolorosa para hacer movimientos (no estereotipados). 3 = Responde solo con reflejos motores o respuestas autónomas, o está totalmente arreactivo, flácido y arrefléxico.	_____
1b. **Preguntas NDC:** se pregunta al paciente por el mes y por su edad. La respuesta debe ser correcta –no es válida si es parcial–. Los pacientes afásicos y estuporosos que no comprenden las preguntas puntuarán como 2. A los pacientes incapaces de hablar por intubación endotraqueal, traumatismo orotraqueal, disartria grave de cualquier causa, barreras del lenguaje o cualquier otro problema no secundario a afasia se les dará un 1. Es importante graduar solo la respuesta inicial y que el examinador no «ayude» al paciente con claves verbales o no verbales.	0 = **Responde** ambas preguntas correctamente. 1 = **Responde** una pregunta correctamente. 2 = **No responde** ninguna pregunta correctamente.	_____
1c. **Órdenes NDC:** se pide al paciente que abra y cierre los ojos, y después que cierre y abra la mano no parética. Sustituya la orden por otra en un paso si no puede usar las manos. Solo es válida si hace un intento inequívoco, aunque no lo complete debido a debilidad. Si el paciente no responde a la orden, debe hacérsele una demostración de la tarea mediante mímica y puntuar el resultado (es decir, sigue dos órdenes, una o ninguna). A los pacientes con traumatismo, amputación u otro impedimento físico deben dárseles órdenes adecuadas en un paso. Solo se puntúa el primer intento.	0 = **Realiza** ambas tareas correctamente. 1 = **Realiza** una tarea correctamente. 2 = **No realiza** ninguna tarea correctamente.	_____
2. **Mejor mirada:** solo se explorarán los movimientos oculares horizontales. Se puntuarán los movimientos oculares voluntarios o reflejos (oculocefálicos), pero no se hacen pruebas calóricas. Si el paciente tiene desviación conjugada de la mirada que puede superarse con la actividad voluntaria o refleja, la puntuación será 1. Si el paciente tiene una parálisis aislada de nervios periféricos (PC III, IV o VI), puntúe 1. La mirada se explora en todos los pacientes afásicos. En los pacientes con traumatismos oculares, vendajes, ceguera preexistente u otro trastorno de la agudeza visual o de los campos visuales deben explorarse los movimientos reflejos, y la elección se hace por el investigador. Establecer contacto ocular y después moverse alrededor del paciente de un lado a otro ocasionalmente clarificará la presencia de una parálisis parcial de la mirada.	0 = **Normal.** 1 = **Parálisis parcial de la mirada;** la mirada es anómala en uno o ambos ojos, pero no está presente desviación forzada ni parálisis total de la mirada. 2 = **Desviación forzada,** o parálisis total de la mirada que no se sobrepasa con la maniobra oculocefálica.	_____
3. **Visual:** los campos visuales (cuadrantes superiores e inferiores) se exploran por confrontación, usando el recuento de dedos o la amenaza visual, según sea apropiado. Puede estimularse a los pacientes, pero, si miran apropiadamente al lado del movimiento de los dedos, esto puede puntuarse como normal. Si existe ceguera o enucleación, se puntúan los campos visuales en el ojo restante. Puntúe 1 solo si se encuentra una asimetría de corte claro, como cuadrantanopsia. Si el paciente tiene ceguera de cualquier causa, puntúe 3. En este momento se realiza la estimulación simultánea doble. Si existe extinción, el paciente recibe un 1, y los resultados se usan para responder al ítem 11.	0 = **Sin pérdida visual.** 1 = **Hemianopsia parcial.** 2 = **Hemianopsia completa.** 3 = **Hemianopsia bilateral** (ceguera, incluida ceguera cortical).	_____
4. **Parálisis facial:** pida al paciente –hablando o mediante mímica– que enseñe los dientes o eleve las cejas y cierre los ojos. En el paciente poco expresivo o que no comprende, puntúe la simetría del gesto en respuesta a estímulos nocivos. Si existen traumatismos/vendajes faciales, tubo orotraqueal, cintas u otras barreras físicas que ocultan la cara, deberían retirarse lo más ampliamente posible.	0 = **Normal** (movimientos simétricos). 1 = **Parálisis mínima** (pliegue nasolabial aplanado, asimetría al sonreír). 2 = **Parálisis parcial** (parálisis total o casi total de la parte inferior de la cara). 3 = **Parálisis completa** de uno o ambos lados (ausencia de movimiento facial en la parte superior e inferior de la cara).	_____
5. **Motor-brazo:** la extremidad se coloca en la posición adecuada: extienda los brazos (con las palmas hacia abajo) 90° (si está sentado) o 45° (si está en supino). Se puntúa caída si el brazo falla antes de 10 s. Al paciente afásico se le estimula usando urgencia en la voz y mímica, pero no estímulos nocivos. Se explora una extremidad cada vez, comenzando con el brazo no parético. Solo en el caso de amputación o fusión articular en el hombro, el examinador registrará la puntuación como no explorable (No exp.) y escribirá claramente la explicación de esta elección.	0 = **Sin caída;** la extremidad se mantiene a 90° (o 45°) durante 10 s. 1 = **Caída;** la extremidad se mantiene a 90° (o 45°), pero cae antes de 10 s; no golpea la cama u otro apoyo. 2 = **Cierto esfuerzo contra gravedad;** la extremidad no puede levantarse o mantenerse (si se eleva) 90° (o 45°), cae en la cama, pero tiene cierto esfuerzo contra gravedad. 3 = **Sin esfuerzo contra gravedad;** la extremidad cae. 4 = **Sin movimiento.** No exp. = **Amputación** o fusión articular, explique: _____ 5a. **Brazo izquierdo** 5b. **Brazo derecho**	_____
6. **Motor-pierna:** la extremidad se coloca en la posición adecuada: mantenga la pierna a 30° (explore siempre en supino). Se puntúa como caída si la pierna falla antes de 5 s. Al paciente afásico se le anima usando urgencia en la voz y mímica, pero no estímulos nocivos. Se explora una extremidad cada vez, comenzando por la pierna no parética. Solo en el caso de amputación o fusión articular en la cadera, el examinador registraría la puntuación como no explorable (No exp.) y escribiría claramente la explicación de esta elección.	0 = **Sin caída;** la pierna se mantiene en posición a 30° durante 5 s. 1 = **Caída;** la pierna cae hacia el final del período de 5 s, pero no golpea la cama. 2 = **Cierto esfuerzo contra gravedad;** la pierna cae a la cama hacia los 5 s, pero tiene cierto esfuerzo contra gravedad. 3 = **Sin esfuerzo contra gravedad;** la pierna cae a la cama inmediatamente. 4 = **Sin movimiento.** No exp. = **Amputación** o fusión articular, explique: _____ 6a. **Pierna izquierda** 6b. **Pierna derecha**	_____

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 407-4 ESCALA DEL ICTUS DE LOS NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH *(cont.)*

INSTRUCCIONES	DEFINICIÓN DE LA ESCALA	PUNTUACIÓN
7. **Ataxia de extremidades:** este ítem se orienta a encontrar pruebas de lesión cerebelosa unilateral. Explore con los ojos abiertos. En caso de defecto visual, asegúrese de que la prueba se hace en el campo visual intacto. Las pruebas dedo-nariz y talón-espinilla se realizan en ambos lados, y se puntúa ataxia solo si está presente de forma desproporcionada a la debilidad muscular. La ataxia está ausente en el paciente que no puede entender o está paralizado. Solo en el caso de amputación o fusión articular, el examinador registraría la puntuación como no explorable (No exp.) y escribiría claramente la explicación de esta elección. En caso de ceguera, explore haciendo que el paciente se toque la nariz desde la posición con el brazo extendido.	0 = **Ausente.** 1 = **Presente en una extremidad.** 2 = **Presente en dos extremidades.** No exp. = **Amputación** o fusión articular, explique: _____	_____
8. **Sensitivo:** sensibilidad o mueca ante el pinchazo cuando se explora, o retirada del estímulo nocivo en el paciente obnubilado o afásico. Solo se puntúa como anómala la pérdida sensitiva atribuible a ictus, y el examinador debe explorar tantas zonas del cuerpo (brazos [no manos], piernas, tronco, cara) como necesite para comprobar con exactitud la pérdida hemisensitiva. Solo debe darse una puntuación de 2, «pérdida sensitiva grave o total» cuando pueda demostrarse claramente una pérdida total de la sensibilidad. Por ello, los pacientes estuporosos y afásicos probablemente puntuarán 1 o 0. El paciente con ictus de tronco del encéfalo que tiene pérdida sensitiva bilateral se puntúa como 2. Si el paciente no responde y está cuadripléjico, puntúe 2. A los pacientes en coma (ítem 1a = 3) se les da automáticamente un 2 en este ítem.	0 = **Normal;** sin pérdida sensitiva. 1 = **Pérdida sensitiva de leve a moderada;** el paciente siente el pinchazo menos agudo o sordo en el lado afectado; o existe pérdida de dolor superficial con el pinchazo, pero el paciente es consciente de que se le toca. 2 = **Pérdida sensitiva grave a total;** el paciente no es consciente de que se le toca en la cara, el brazo y la pierna.	_____
9. **Mejor lenguaje:** gran cantidad de información acerca de la comprensión se obtendrá durante las secciones previas de la exploración. Para este ítem de la escala se pide al paciente que describa lo que ocurre en el dibujo que se adjunta, que nombre los objetos de la hoja de nominación y que lea la lista adjunta de frases. La comprensión se juzga a partir de estas respuestas, así como de todas las órdenes en la exploración neurológica previa. Si la pérdida visual interfiere en las pruebas, pida al paciente que identifique los objetos que le coloca en la mano, que repita y que hable. Al paciente intubado debe pedírsele que escriba. El paciente en coma (ítem 1a = 3) puntuará automáticamente 3 en este ítem. El examinador debe elegir una puntuación para el paciente con estupor o colaboración limitada, pero la puntuación 3 solo debe usarse si el paciente presenta mutismo y no sigue las órdenes en un paso.	0 = **Ausencia de afasia;** normal. 1 = **Afasia de leve a moderada;** cierta pérdida obvia de fluencia o facilidad de comprensión, sin limitación significativa de la expresión de ideas o la forma de expresión. Sin embargo, la reducción del habla y/o la comprensión hace difícil o imposible la conversación acerca de los materiales provistos. Por ejemplo, en la conversación acerca de los materiales provistos, el examinador puede identificar un dibujo o denominar el contenido de una tarjeta a partir de la respuesta del paciente. 2 = **Afasia grave;** toda la comunicación se realiza a través de una expresión fragmentada; gran necesidad de inferencia, preguntas y deducción por parte del que escucha. La cantidad de información que puede intercambiarse es limitada; el que escucha lleva la carga de la comunicación. El examinador no puede identificar los materiales provistos a partir de la respuesta del paciente. 3 = **Mutismo, afasia global;** no hay habla útil ni comprensión auditiva.	_____
10. **Disartria:** si piensa que el paciente está bien, puede obtener una muestra adecuada del habla pidiéndole que lea o que repita palabras de la lista adjunta. Si el paciente tiene afasia grave, puede clasificarse la claridad de la articulación del habla espontánea. Solo si el paciente está intubado o tiene otras barreras físicas para producir el habla, el examinador registrará la puntuación como no explorable (No exp.) y escribirá claramente la explicación de esta elección. No diga al paciente por qué se le está explorando.	0 = **Normal.** 1 = **Disartria de leve a moderada;** el paciente farfulla al menos algunas palabras y, como mucho, puede entendérsele con cierta dificultad. 2 = **Disartria grave;** el habla del paciente es tan farfullante que es ininteligible en ausencia o en desproporción con cualquier disfasia, o bien presenta mutismo/anartria. No exp. = **Intubado** u otra barrera física, explique: _____	_____
11. **Extinción e inatención (anteriormente negligencia):** durante las pruebas previas puede obtener información suficiente para identificar negligencia. Si el paciente tiene pérdida visual grave que impide la estimulación simultánea doble y los estímulos cutáneos son normales, la puntuación es normal. Si el paciente tiene afasia, pero sí parece atender a ambos lados, la puntuación es normal. La presencia de negligencia espacial visual o anosognosia también puede tomarse como evidencia de anomalía. Puesto que la anomalía solo se puntúa si está presente, el ítem nunca puede dejar de explorarse.	0 = **Ausencia de anomalía.** 1 = **Inatención visual, táctil, auditiva, espacial o personal,** o extinción a la estimulación simultánea bilateral en una de las modalidades sensitivas. 2 = **Hemiinatención profunda o extinción en más de una modalidad;** no reconoce la propia mano o solo se orienta en un lado del espacio.	_____

Tomado de http://www.ninds.nih.gov/doctors/nih_stroke_scale.pdf. Acceso 26 febrero, 2015.

Tanto la hipoglucemia (cap. 230) como la hiperglucemia (cap. 229) pueden causar síntomas similares al ictus. La alteración de la función renal (cap. 130) es un factor de riesgo para ictus isquémico y puede aumentar los efectos adversos de los medicamentos trombolíticos y anticoagulantes. Las anomalías de otros electrólitos séricos (p. ej., hiponatremia; cap. 116) también pueden causar síntomas neurológicos.

El electrocardiograma puede revelar cambios indicativos de isquemia miocárdica aguda, así como fibrilación auricular, la causa más frecuente de ictus embólico. El ictus también puede dar lugar a diversas arritmias cardíacas. El IM agudo, especialmente el IM anteroseptal, se asocia con un riesgo más alto de embolia cardiógeno, y el ictus agudo también puede precipitar un IM. Generalmente, el nivel de troponina es adecuado para este propósito, especialmente porque permanece elevado varios días después del IM, cuando es más probable que se produzca embolia a partir de un trombo mural. Los pacientes con ictus agudo deberían tener monitorización de telemetría. El ecocardiograma urgente se realiza de forma selectiva.

Pruebas de imagen encefálicas

La TC o la RM encefálica es una parte esencial de la evaluación de todos los pacientes con sospecha de ictus isquémico. Las pruebas de imagen pueden localizar la zona de la lesión, distinguir una hemorragia encefálica de un ictus isquémico e identificar lesiones con efecto de masa como un tumor (cap. 189), un absceso (cap. 413) o un hematoma subdural, que pueden presentarse de forma aguda y simular un ictus. La TC encefálica está amplia y rápidamente disponible, y proporciona la información necesaria para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con ictus agudo. La RM encefálica puede detectar zonas de lesión isquémica aguda que no son evidentes en la TC (fig. 407-2), pero no puede realizarse en pacientes con implantes metálicos y dispositivos como marcapasos cardíacos, y su realización en pacientes inestables es cuestionable.

Los cambios en la TC, como pérdida de distinción entre sustancia gris-blanca, pérdida de la banda insular y borrosidad de los bordes de los ganglios basales, pueden ser sutiles. La zona de lesión isquémica en la TC encefálica aparece como una hipodensidad relativa (fig. 407-3), al contrario que la hemorragia encefálica, que aparece hiperdensa en comparación con el parénquima circundante (v. fig. 408-2). La TC también puede mostrar una hemorragia aguda en el espacio subaracnoideo, que puede ser indicativa de ruptura aneurismática (v. fig. 408-1). El signo de la arteria cerebral media densa, o signo del punto, en el que la arteria aparece hiperdensa en la cisura de Silvio, puede indicar un trombo en este vaso.

Los hallazgos en la TC a menudo son normales en la fase aguda del ictus isquémico, y la RM es más sensible para detectar una lesión isquémica aguda (fig. 407-4). Puesto que la imagen de las estructuras de la fosa posterior en la TC encefálica a menudo

booksmedicos.org

aparece oculta debido a artefactos del rayo por los huesos petrosos, la RM también es más sensible para visualizar el tronco del encéfalo y el cerebelo. Los patrones de señal de RM también pueden distinguir una lesión isquémica aguda de una subaguda y una antigua, distinguir entre hemorragia aguda y antigua, e identificar otros trastornos no vasculares. Sin embargo, la RM no se requiere antes del tratamiento con rt-PA intravenoso, porque la TC excluye una hemorragia encefálica parenquimatosa de forma fiable y puede detectar otras enfermedades que pueden simular un ictus, como una lesión con efecto de masa.

Punción lumbar

La punción lumbar raramente es necesaria en la evaluación de los pacientes con ictus agudo. Ocasionalmente, en ciertos pacientes, una meningitis puede causar un ictus o síntomas similares al mismo y puede ser indicación de punción lumbar urgente, especialmente la meningitis séptica por embolia cardiógeno secundario a endocarditis infecciosa. En los pacientes con síntomas y signos de hemorragia subaracnoidea (cap. 408), como cefalea y meningismo, la TC encefálica generalmente muestra sangre en el espacio subaracnoideo. Sin embargo, si en la TC no consigue

TABLA 407-5 ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS INMEDIATOS: EVALUACIÓN DE UN PACIENTE CON POSIBLE ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

TODOS LOS PACIENTES
TC o RM encefálica sin contraste
Glucosa sanguínea
Saturación de oxígeno
Electrólitos séricos/pruebas de función renal*
Hemograma completo con recuento plaquetario*
Marcadores de isquemia cardíaca*
Tiempo de protrombina/INR*
Tiempo de tromboplastina parcial*
ECG*
PACIENTES SELECCIONADOS
Tiempo de trombina y/o tiempo de coagulación de ecarina si se sospecha que el paciente está tomando inhibidores de trombina directa o inhibidores del factor Xa directo
Pruebas de función hepática
Detección sistemática toxicológica
Nivel de alcohol en sangre
Prueba de embarazo
Pruebas de gases en sangre arterial (si se sospecha hipoxia)
Radiografía de tórax (si se sospecha neumopatía)
Punción lumbar (si se sospecha meningitis o si se sospecha hemorragia subaracnoidea pero la TC es negativa para sangre)
Electroencefalograma (si se sospechan convulsiones)

*Aunque es deseable conocer los resultados de estas pruebas antes de administrar activador del plasminógeno tisular recombinante intravenoso, el tratamiento fibrinolítico no debe demorarse mientras se esperan los resultados a menos que: 1) exista sospecha clínica de una anomalía hemorrágica o trombocitopenia; 2) el paciente haya recibido heparina o warfarina, o 3) el paciente haya recibido otros anticoagulantes (inhibidores de trombina directa o inhibidores del factor Xa directo).

ECG = electrocardiograma; INR = índice normalizado internacional; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada.

Tomado de Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870-947.

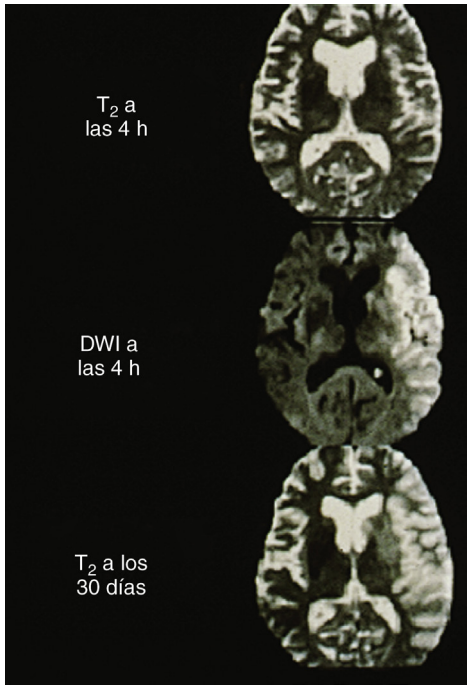

FIGURA 407-2. **Resonancia magnética (RM) que muestra las posibles ventajas de la imagen ponderada en difusión (DWI) en relación con la RM convencional en un momento precoz tras la oclusión vascular.** ***Arriba,*** **RM convencional ponderada en T_2 4 h después del inicio de los síntomas que aparece normal.** ***Centro,*** **en el mismo momento, una DWI muestra anomalías en el hemisferio izquierdo.** ***Abajo,*** **la RM ponderada en T_2 repetida 1 mes más tarde mostró un infarto en la misma localización que la DWI inicial. (Por cortesía de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)**

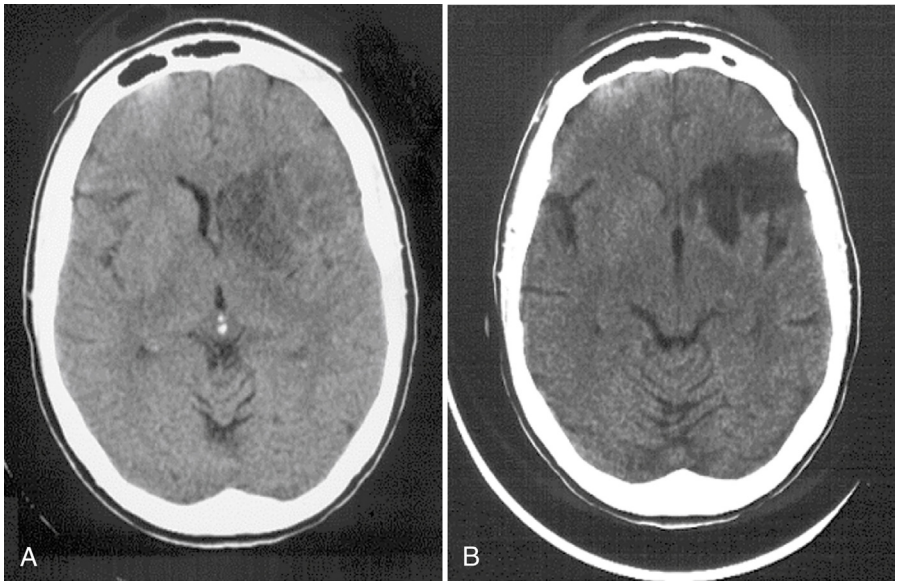

FIGURA 407-3. **Tomografía computarizada. A.** **La tomografía computarizada (TC) de un paciente con infarto hemisférico izquierdo de 6 a 24 h después del inicio de los síntomas muestra una zona hipodensa en la región de los ganglios basales y compresión del asta frontal del ventrículo lateral. B. Una TC muestra el infarto crónico 1 año después; son visibles la atrofia y la pérdida de volumen tisular. (Por cortesía de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

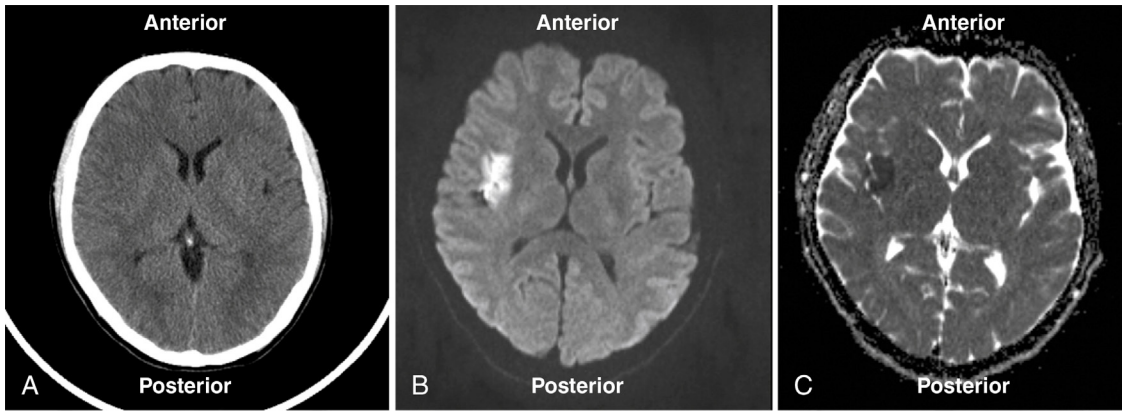

FIGURA 407-4. **A. Tomografía computarizada. B. Resonancia magnética, secuencia en difusión. C. Resonancia magnética, mapa de coeficiente de difusión aparente (CDA). La tomografía computarizada no muestra signos de lesión isquémica. En el mapa de CDA aparece un área oscura que es una zona obvia de restricción de la difusión en la corteza frontotemporal derecha, congruente con un área de lesión isquémica aguda.**

visualizarse una hemorragia subaracnoidea en un paciente en el que la sospecha clínica es alta, debe realizarse punción lumbar.

Otras pruebas de imagen

La ecografía dúplex carotídea, que combina la imagen vascular en modo B con la medida de la velocidad del flujo sanguíneo, se usa frecuentemente para la detección sistemática de estenosis de la arteria carótida extracraneal, pero su indicación en el contexto agudo es infrecuente. Tanto la angio-TC como la angio-RM aportan una imagen vascular no invasiva de la circulación cerebral extracraneal e intracraneal, y ambos estudios pueden obtenerse junto con una imagen del parénquima en la fase aguda. La angio-TC y la angio-RM pueden ser útiles para identificar disecciones de arteria cervical en un paciente con cefalea, dolor cervical, y síntomas y signos congruentes con lesión isquémica homolateral. Si se considera una trombosis de senos, deben obtenerse imágenes de los senos venosos. En pacientes que no son candidatos para rt-PA intravenoso, pero en los que puede considerarse tratamiento endovascular agudo, estos estudios pueden utilizarse para identificar una oclusión arterial proximal. La ecografía Doppler transcraneal es una alternativa para evaluar los vasos cerebrales proximales, pero en algunos pacientes no puede realizarse debido a una ventana ecográfica inadecuada.

La angiografía con catéter diagnóstica tiene un riesgo de causar ictus de un 0,5-1,5% y ha sido sustituida en gran medida en la fase aguda por las pruebas de imagen vascular no invasivas. Sin embargo, la angiografía con catéter es superior a la angio-TC o la angio-RM para visualizar vasos intracraneales más pequeños y para detectar vasculopatías intracraneales, como la vasculitis (cap. 270).

Diagnóstico diferencial

El marcador del ictus isquémico agudo es el inicio abrupto de un déficit neurológico focal, frecuentemente atribuible a una zona del encéfalo irrigada por una arteria o arterias específicas. En algunos pacientes, sin embargo, el comienzo del ictus isquémico puede ser titubeante, y los síntomas del ictus pueden ser anunciados por un AIT previo. La detección de un soplo arterial cervical homolateral también puede apoyar el diagnóstico. El ictus embólico tiene su máxima gravedad característicamente al inicio, pero puede afectar a múltiples territorios vasculares. El diagnóstico de un ictus embólico puede estar indicado, además, por un murmullo cardíaco, un ritmo cardíaco irregular o signos de émbolos en otros territorios vasculares.

También pueden manifestarse de forma aguda diversas enfermedades neurológicas. La migraña con aura (cap. 398) puede asociarse con déficits neurológicos focales, como afectación del habla, cambios visuales, vértigo, debilidad, entumecimiento y desequilibrio. Las crisis parciales (cap. 403) pueden tener síntomas negativos, como afasia y paresia, y un paciente con parálisis de Todd postictal puede parecer que ha tenido un ictus. Como reto adicional en el diagnóstico, en los pacientes que tienen un ictus agudo pueden aparecer crisis epilépticas. En un paciente sin un diagnóstico previo, el primer episodio de esclerosis múltiple (cap. 411) puede simular un ictus. Las lesiones con efecto de masa, como neoplasias (cap. 189) y abscesos (cap. 413), generalmente se asocian con empeoramiento lentamente progresivo de los síntomas neurológicos, pero ocasionalmente pueden manifestarse de forma aguda. Los trastornos metabólicos, como hipoglucemia (cap. 230) o hiperglucemia (cap. 229), la exposición a toxinas (caps. 22 y 110), y la intoxicación por fármacos y drogas (cap. 34) pueden causar síntomas focales similares a un ictus. Los síntomas similares a un ictus también pueden ser manifestación de histeria, trastorno de conversión u otras enfermedades psiquiátricas.

TABLA 407-6 OBJETIVOS TEMPORALES PARA LA EVALUACIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

TIEMPO DESPUÉS DE LA LLEGADA AL SERVICIO DE URGENCIAS	OBJETIVOS
10 min	Valorar el ABC, signos vitales Aportar oxígeno si está hipoxémico Obtener una vía intravenosa Realizar estudios de laboratorio Hemograma, coagulación, electrólitos Comprobar el nivel de glucosa, tratar si está indicado Realizar una valoración de detección sistemática neurológica Activar el equipo de ictus Solicitar TC o RM encefálica con «código ictus» Realizar ECG de 12 electrodos
25 min	Revisar la anamnesis Establecer el tiempo de inicio o la última vez que fue visto normal Realizar una exploración neurológica Escala de ictus de los NIH
45 min	Revisar los estudios de laboratorio Revisar los resultados de TC o RM encefálica Evaluar los criterios de inclusión y exclusión (v. tablas 407-8 y 407-9)
60 min	Revisar los riesgos y beneficios Obtener el consentimiento Comenzar la perfusión

ABC = vías respiratorias, respiración, circulación; ECG = electrocardiograma; NIH = National Institutes of Health; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada.

TRATAMIENTO

Tto

rt-PA intravenoso

Después de la estabilización respiratoria y hemodinámica inicial, el tratamiento de los pacientes con ictus isquémico agudo se dirige a determinar rápidamente (tabla 407-6) si es adecuado el tratamiento con rt-PA intravenoso (tabla 407-7; v. fig. 407-1). El rt-PA intravenoso administrado en las primeras 4,5 h desde el inicio de los síntomas[A1] no reduce la mortalidad, pero produce una probabilidad más alta de mejores resultados neurológicos a los 3 meses en comparación con el placebo. El beneficio del rt-PA disminuye con el tiempo en esta ventana terapéutica de 4,5 h (e-fig. 407-4), y el cociente de probabilidad para un resultado favorable a los 3 meses disminuye desde 2,55 con tratamiento en 0-90 min hasta 1,64 en 91-180 min y hasta 1,26 en 181-270 min, sin beneficio estadístico con el tratamiento más allá de las 4,5 h. El estudio de registros apoya un beneficio en la práctica clínica rutinaria similar a los ensayos aleatorizados.[6] Como consecuencia, las directrices actuales recomiendan no administrar el tratamiento con rt-PA intravenoso si han transcurrido más de 4,5 h desde el inicio de los síntomas (la Food and Drug Administration lo ha aprobado hasta

booksmedicos.org

TABLA 407-7 ADMINISTRACIÓN DE rt-PA PARA EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

Perfusión de 0,9 mg/kg (dosis máxima, 90 mg) en 60 min, administrando un 10% de la dosis en bolo aproximadamente en 1 min
Ingrese al paciente en una unidad de cuidados intensivos o una unidad de ictus para monitorización
Si el paciente presenta cefalea intensa, hipertensión aguda, náuseas o vómitos, o tiene empeoramiento en la exploración neurológica, detenga la perfusión (si se está administrando rt-PA i.v.) y realice TC urgente
Mida la presión arterial y realice valoraciones neurológicas durante la perfusión de rt-PA i.v. cada 15 min; después de la perfusión, cada 15 min durante 2 h; luego, cada 30 min durante 6 h y, finalmente, cada hora durante 24 h
Aumente la frecuencia de determinaciones de la presión arterial si la presión arterial sistólica es > 180 mmHg o si la presión arterial diastólica es > 105 mmHg; administre antihipertensivos para mantener la presión arterial en estos niveles o por debajo (v. tabla 407-10)
Retrase la colocación de tubos nasogástricos, sondas vesicales o catéteres de presión intraarteriales si el paciente puede manejarse de forma segura sin ellos
Realice una TC o una RM de seguimiento 24 h después del rt-PA i.v. antes de iniciar los anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios

i.v. = intravenoso; RM = resonancia magnética; rt-PA = activador del plasminógeno tisular recombinante; TC = tomografía computarizada.
Tomado de Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870-947.

3 h después del comienzo de los síntomas). El tratamiento con rt-PA es eficaz y seguro en los pacientes con tratamiento crónico con anticoagulantes siempre que su INR sea de 1,7 o inferior, y está contraindicado con un INR superior a 1,7.[A2] El tratamiento aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal, pero el beneficio global incluye estos efectos adversos que no aumentan en frecuencia de forma significativa durante la ventana terapéutica de 4,5 h. Algunos pacientes tienen criterios de exclusión absolutos para el tratamiento con rt-PA intravenoso (tabla 407-8), con contraindicaciones relativas para el tratamiento entre las 3 y 4,5 h (tabla 407-9). En los pacientes sin contraindicaciones, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible en cualquier ventana terapéutica.

Tratamiento endovascular

Aunque los ictus causados por grandes oclusiones proximales tienden a beneficiarse menos del tratamiento con rt-PA intravenoso en comparación con las obstrucciones más distales o de pequeño vaso, no hay ensayos aleatorizados que muestren un beneficio adicional de la perfusión directa de rt-PA en el trombo ni de otros tratamientos endovasculares en comparación con rt-PA intravenoso solo, aunque la Food and Drug Administration ha aprobado varios dispositivos para la extracción de coágulos de los vasos sanguíneos encefálicos. Como consecuencia, las directrices actuales recomiendan el tratamiento con rt-PA intravenoso aunque se disponga de tratamientos intraarteriales. El tratamiento endovascular puede considerarse en pacientes seleccionados que no pueden tratarse con rt-PA intravenoso, como los que han sufrido una intervención quirúrgica reciente y que se presentan hasta 6 h después de una oclusión de la arteria cerebral media y quizás más tarde después de una oclusión de la arteria basilar.

Otros tratamientos

Independientemente de si el paciente ha recibido rt-PA intravenoso o tratamiento endovascular, la asistencia en una unidad de ictus especializada que incorpora rehabilitación se asocia con mejores resultados en el paciente. No se recomienda la anticoagulación urgente para prevenir el ictus recurrente, para prevenir el empeoramiento o para mejorar el resultado funcional en los pacientes con ictus isquémico agudo. El ácido acetilsalicílico no debe iniciarse en las primeras 24 h tras el tratamiento con rt-PA intravenoso, pero deben administrarse 325 mg diarios 24-48 h después del comienzo del ictus.[A3] La hemicraniectomía puede aumentar la supervivencia en los pacientes con ictus extensos de la arteria cerebral media, pero la mayoría de ellos requerirán asistencia para sus necesidades corporales.[A4]

Los fármacos antihipertensivos para reducir la presión arterial de forma aguda en un 10-25% en las primeras 24 h con el objetivo de mantenerla por debajo de 140/90 mmHg aproximadamente 1 semana no mejoran los resultados en comparación con la retirada de toda la medicación antihipertensiva.[A5] Las directrices actuales recomiendan no administrar fármacos antihipertensivos a menos que la presión arterial aumente por encima de 220/120 mmHg en ausencia de otras indicaciones. Una excepción es que la presión arterial puede reducirse en pacientes candidatos a rt-PA intravenoso con el objetivo de mantenerla por debajo de 180/105 mmHg después del tratamiento (fig. 407-5).

Varias complicaciones potenciales del ictus agudo pueden evitarse con frecuencia. Los pacientes con ictus en cualquier distribución vascular tienen riesgo de neumonía por aspiración (cap. 97). Los pacientes con ictus no deben recibir medicación ni alimentación oral hasta valorar su capacidad para tragar. Las infecciones urinarias (cap. 284) son una complicación potencial; debe evitarse la colocación rutinaria de sondas vesicales, y en los pacientes que la requieren debe retirarse lo antes posible. Cualquier complicación infecciosa debe tratarse de forma agresiva, y deben usarse antipiréticos para mantener la eutermia, porque la fiebre se asocia con mayor lesión isquémica y peores resultados. Los pacientes inmovilizados deben recibir profilaxis de trombosis venosa profunda con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular subcutánea (v. tabla 38-2) si no está contraindicada, compresión neumática intermitente mecánica si la anticoagulación está contraindicada,[A6] o ambas.

TABLA 407-8 CARACTERÍSTICAS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO QUE PODRÍAN SER TRATADOS CON rt-PA i.v. EN LAS PRIMERAS 3 h DESDE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Diagnóstico de ictus isquémico que causa un déficit neurológico medible
Inicio de los síntomas < 3 h antes del inicio del tratamiento
Edad ≥18 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Traumatismo craneal significativo o ictus previo en los 3 meses anteriores
Síntomas indicativos de hemorragia subaracnoidea
Punción arterial en una zona no compresible en los 7 días previos
Antecedentes de hemorragia intracraneal previa
Neoplasia, malformación arteriovenosa o aneurisma intracraneal
Cirugía intracraneal o intraespinal reciente
Hipertensión arterial (sistólica > 185 mmHg o diastólica > 110 mmHg)
Hemorragia interna activa
Diátesis hemorrágica aguda, incluida, pero no limitada a:
- Recuento plaquetario < 100.000/mm^3
- Heparina recibida en las 48 h previas, que provoca un TTPa mayor del límite superior normal
- Uso actual de anticoagulantes con INR > 1,7 o TP > 15 s
- Uso actual de inhibidores de trombina directa o inhibidores de factor Xa directo con pruebas de laboratorio sensibles elevadas (como TTPa, INR, recuento de plaquetas y TCE; TT; o análisis adecuados para actividad del factor Xa)

Concentración de glucosa sanguínea < 50 mg/dl (2,7 mmol/l)
La TC muestra un infarto multilobular (hipodensidad > 1/3 hemisferio cerebral)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN RELATIVOS

La experiencia reciente indica que en algunas circunstancias –y considerando y sopesando cuidadosamente el riesgo-beneficio– los pacientes pueden recibir tratamiento fibrinolítico a pesar de tener una o más contraindicaciones relativas. Considere cuidadosamente el riesgo-beneficio de la administración de rt-PA i.v. si están presentes alguna de estas contraindicaciones relativas:
- Síntomas de ictus mínimos o que mejoran rápidamente (que desaparecen espontáneamente)
- Embarazo
- Crisis en el inicio con afectación neurológica residual postictal
- Cirugía mayor o traumatismo grave en los 14 días previos
- Hemorragia digestiva o urinaria reciente (en los 21 días previos)
- Infarto de miocardio agudo reciente (en los 3 meses previos)

NOTAS:

- La lista incluye algunas indicaciones y contraindicaciones de la FDA para la administración de rt-PA i.v. en el ictus isquémico agudo. Las últimas revisiones de las directrices han modificado las indicaciones originales aprobadas por la FDA. Un médico experto en la asistencia del ictus agudo puede modificar esta lista.
- El momento de inicio se define como el comienzo presenciado de los síntomas o el último momento hasta el cual se sabe que el paciente estuvo normal si no se presenció el comienzo de los síntomas.
- En pacientes sin uso reciente de anticoagulantes orales o heparina, el tratamiento con rt-PA i.v. puede iniciarse antes de disponer de las pruebas de coagulación, pero debe suspenderse si el INR es > 1,7 o si el TP está anormalmente elevado para los valores estándar del laboratorio local.
- En los pacientes sin antecedentes de trombocitopenia, el tratamiento con rt-PA i.v. puede iniciarse antes de disponer del recuento de plaquetas, pero debe suspenderse si es < 100.000/mm^3.

FDA = Food and Drug Administration; INR = índice normalizado internacional; i.v. = intravenoso; rt-PA = activador de plasminógeno tisular recombinante; TC = tomografía computarizada; TCE = tiempo de coagulación con ecarina; TP = tiempo de tromboplastina parcial; TT = tiempo de trombina; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado.
Tomado de Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870-947.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

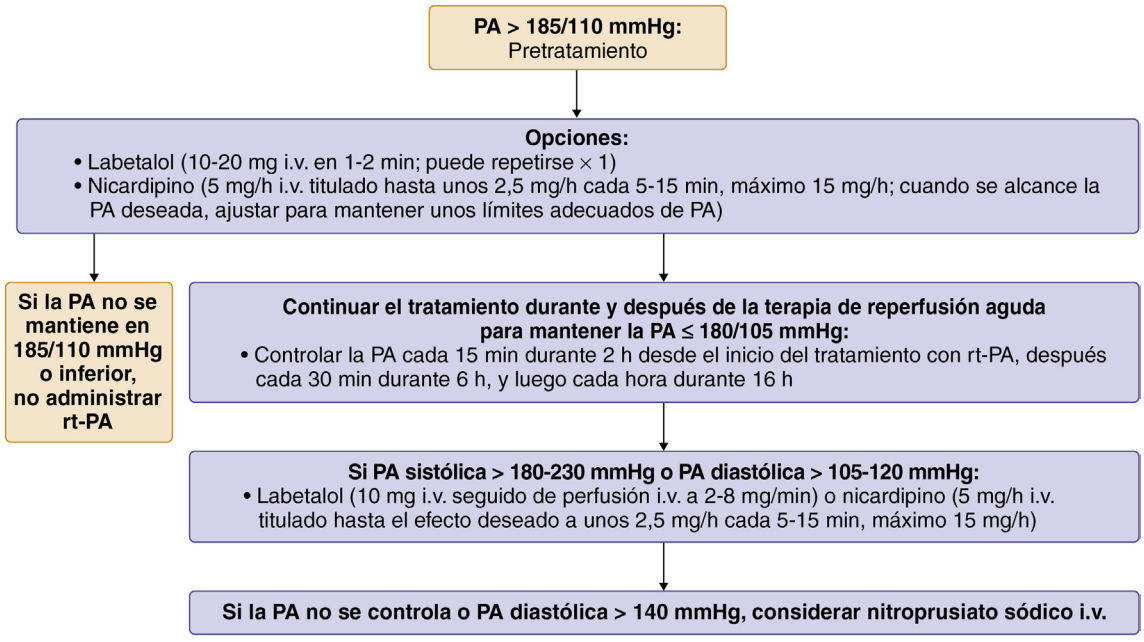

Abreviaturas: i.v. = intravenoso; PA = presión arterial; rt-PA = activador del plasminógeno tisular recombinante.
Adaptado de Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947.

FIGURA 407-5. Abordajes posibles de la hipertensión arterial en pacientes con ictus isquémico agudo que son candidatos para tratamiento de reperfusión aguda.

TABLA 407-9 CONTRAINDICACIONES RELATIVAS DEL rt-PA i.v. EN PACIENTES 3-4,5 h DESPUÉS DEL INICIO DE LOS SÍNTOMAS DE ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

Escala de ictus de los National Institutes of Health > 25 (v. tabla 407-4)
Edad > 80 años
Tratamiento con anticoagulantes orales independientemente del INR
Antecedentes de diabetes *y* un ictus isquémico previo

INR = índice normalizado internacional; i.v. = intravenoso; rt-PA = activador del plasminógeno tisular recombinante.
Adaptado de Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

CAUSAS INFRECUENTES DE ICTUS

Los ictus isquémicos pueden estar causados por diversas enfermedades más infrecuentes. Los tratamientos específicos, muchos de los cuales no tienen apoyo en datos de ensayos clínicos extensos, varían de acuerdo con cada una de ellas (tabla 407-10).

Trombosis venosa cerebral

La trombosis de un seno venoso cerebral puede causar cefalea, manifestaciones focales similares a un ictus, convulsiones, alteración del estado mental y edema de papila.[7] En la obstrucción del seno sagital superior (v. fig. 406-10), los pacientes pueden presentar debilidad y cambios sensitivos en la pierna. La obstrucción de un seno transverso o de una de las venas principales de la convexidad cerebral (v. fig. 406-11) también puede producir síntomas que dependen de la zona del encéfalo lesionada. La trombosis de senos venosos cerebrales es un trastorno infrecuente que generalmente se observa en pacientes con coagulopatías, cáncer diseminado o una infección previa del oído interno. También puede aparecer en el período periparto. La obstrucción venosa puede simular un ictus arterial isquémico, pero los síntomas y signos suelen ser más difusos y recordar una encefalitis (cap. 414) o una meningitis (cap. 412). El diagnóstico puede sospecharse en la TC o la RM de rutina y confirmarse mediante venografía por TC o por RM (fig. 407-6). Las opciones iniciales de tratamiento consisten en heparina de bajo peso molecular subcutánea ajustada para el peso corporal (v. tabla 38-2) o heparina intravenosa ajustada por dosis (v. tabla 81-4), incluso aunque los pacientes tengan cierto grado de hemorragia,[8] ya que un pequeño ensayo aleatorizado halló que el tratamiento con heparina de bajo peso molecular se asociaba con menor mortalidad.[A7] Después debe iniciarse y continuarse anticoagulación oral durante al menos 3 meses, con el objetivo de un INR de 2 a 3. Pueden considerarse períodos de anticoagulación más prolongados dependiendo de la causa de la trombosis del seno.

Disección arterial cervical

La disección de una arteria cervical o la disección de una arteria cerebral, causadas por la formación y posterior extensión longitudinal de un hematoma intramural, pueden estrechar u obstruir la luz arterial. Estas disecciones pueden ser espontáneas o asociarse con una lesión cervical mayor, un traumatismo relativamente menor (como manipulación del cuello por un quiropráctico o hiperextensión del cuello), o actividades aparentemente inocuas, como toser, estornudar o levantamiento de pesos. Los pacientes pueden tener displasia fibromuscular subyacente (caps. 67 y 80); enfermedades hereditarias, como síndrome de Marfan (cap. 260), síndrome de Ehlers-Danlos o esclerosis tuberosa (cap. 417); elevación del nivel de homocisteína sanguínea, o ausencia de causa subyacente identificada. El diagnóstico puede ser un reto, pero especialmente debería considerarse en un paciente joven por lo demás sano que tiene dolor cervical o facial junto con un ictus. La angio-RM puede mostrar una masa hiperintensa adyacente a un vacío de flujo, y la angio-RM o la angiografía con catéter pueden detectar una luz afilada que conduce a una obstrucción o incluso una doble luz. El tratamiento puede consistir en trombólisis, anticoagulación o reparación endovascular o quirúrgica, dependiendo de las circunstancias individuales, pero no se dispone de ensayos aleatorizados para orientar dicha decisión.

La vasculitis (caps. 266, 270 y 271) puede causar isquemia cerebral focal o multifocal debida a inflamación, estenosis e incluso necrosis focal de los vasos sanguíneos extracraneales o intracraneales.[9] Los pacientes pueden tener cefaleas previas o simultáneas, cambios cognitivos y convulsiones. Dado que la vasculitis a menudo afecta a múltiples arterias, los focos múltiples de lesión isquémica en los estudios de neuroimagen pueden simular émbolos múltiples. La angiografía cerebral clásicamente muestra múltiples zonas de estrechamiento segmentario en forma de cuentas de collar, pero puede ser normal. Pueden encontrarse hallazgos similares en otras causas de vasculopatía intracraneal, y el aspecto angiográfico no es específico. El diagnóstico puede requerir biopsia leptomeníngea/cortical, que puede ser negativa debido a que el proceso inflamatorio puede ser multifocal en lugar de difuso. Son ejemplos de vasculitis que pueden causar síntomas similares a un ictus la vasculitis primaria del sistema nervioso central, el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), la vasculitis reumatoide (cap. 264), la enfermedad de Behçet (cap. 270), la arteritis de Takayasu (caps. 78 y 270), la arteritis temporal (cap. 271), la displasia fibromuscular (caps. 67 y 80), la granulomatosis con angitis (cap. 270), la sarcoidosis (cap. 95), la sífilis meningovascular (cap. 319) y la angioendoteliomatosis linfomatoide.

En el 8-17% de los pacientes con anemia falciforme, y aproximadamente en el 2% de los individuos con el rasgo falciforme aparecen ictus (cap. 163). Los ictus isquémicos son más frecuentes en niños, mientras que los ictus hemorrágicos son más frecuentes en adultos. El tratamiento transfusional puede reducir marcadamente el riesgo de un primer ictus o un ictus recurrente.[A8]

booksmedicos.org

TABLA 407-10 CAUSAS HABITUALES DE ICTUS ISQUÉMICO

CAUSA	CONTEXTO	NOTAS	POSIBLE TRATAMIENTO
Vasculitis (cap. 270)	Frecuentemente, aunque no siempre, los pacientes tienen una enfermedad vasculítica conocida previa	La vasculitis puede manifestarse con cefalea, deterioro cognitivo, múltiples zonas de infarto o hemorragia. La vasculitis que afecta a los vasos cerebrales puede aparecer en el seno de una vasculitis sistémica o puede estar limitada al sistema nervioso central (vasculitis primaria del sistema nervioso central). La presencia de respuesta inflamatoria en el líquido cefalorraquídeo, refuerzo meníngeo en la RM y un patrón característico de estenosis focales en la angiografía cerebral apoya el diagnóstico. La biopsia encefálica/meníngea a menudo es necesaria para excluir otras causas	Esteroides, inmunodepresores
Anemia falciforme (cap. 163)	Pacientes con anemia falciforme conocida; personas de ascendencia africana, india y mediterránea	La anemia falciforme puede causar ictus por oclusión de pequeños vasos encefálicos o porque la fibrosis de la íntima conduce a oclusión de grandes vasos. Los pacientes con anemia falciforme deben controlarse con ecografía Doppler transcraneal	Transfusiones para reducir la hemoglobina S hasta < 30-50% de la hemoglobina total, hidroxiurea
Mixoma auricular (cap. 60)	Generalmente no está diagnosticado previamente; puede sospecharse en la exploración física, pero en general es asintomático y se descubre en la ecocardiografía	El mixoma auricular es el tumor cardíaco primario más frecuente y puede producir émbolos	Extirpación quirúrgica del tumor
Trastornos de la coagulación (cap. 176)	Personas jóvenes con ictus de causa desconocida o antecedentes indicativos de coagulopatía, como trombosis venosa previa, embolia pulmonar, abortos múltiples (particularmente tardíos)	Las coagulopatías protrombóticas pueden ser hereditarias o adquiridas. Se asocian más frecuentemente con trombosis venosa y pueden conducir a ictus en pacientes con una derivación derecha-izquierda por émbolos paradójicos. Los abortos tardíos o las trombosis venosas profundas sin causa aparente pueden ser claves para una coagulopatía subyacente. Además de las anomalías del fibrinógeno que aparecen en los pacientes con cáncer, los anticuerpos anticardiolipina/antifosfolipídicos y el anticoagulante lúpico se asocian más frecuentemente con ictus isquémico. Las coagulopatías deben considerarse en todos los pacientes con una trombosis de senos venosos cerebrales	Antiagregantes plaquetarios o anticoagulación
Hiperviscosidad	Generalmente causada por policitemia vera, macroglobulinemia o mieloma múltiple	La hiperviscosidad puede causar un ictus isquémico a través de la oclusión de pequeños vasos intracraneales	Tratamiento del trastorno hematológico subyacente
Disección arterial cervical	A menudo en individuos más jóvenes y aparentemente sanos	Las disecciones pueden ser causadas por un traumatismo u ocurrir espontáneamente. Las causas subyacentes son displasia fibromuscular (que también puede afectar las arterias renales), síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos de tipo 4 y esclerosis tuberosa	Las disecciones a menudo curan espontáneamente, sin evidencia de lesión vascular residual. En pacientes con ictus relacionado con disección frecuentemente se establece un período de anticoagulación; sin embargo, se carece de datos que muestren el beneficio de este método
Disección aórtica (cap. 78)	Síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos	La disección aórtica puede manifestarse con dolor torácico irradiado a la espalda	Reparación quirúrgica urgente
Moyamoya	Generalmente se descubre con pruebas de imagen intracraneal, como angio-TC, angio-RM o angiografía con catéter	El *moyamoya* consiste en una neovascularización en pacientes con oclusión de las arterias carótidas internas intracraneales distales o las arterias cerebrales medias proximales. El *moyamoya* puede ser consecuencia de otros trastornos (síndrome de *moyamoya*) o puede aparecer sin una causa identificable (enfermedad de *moyamoya*). El *moyamoya* puede asociarse tanto con ictus isquémico como con hemorragia encefálica	Derivación extracraneal-intracraneal
Enfermedad de Fabry (cap. 208)	Ictus en el contexto de antecedentes y hallazgos característicos en la exploración física; puede considerarse en personas jóvenes con ictus de causa desconocida	La enfermedad de Fabry es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X que causa una reducción de α-galactosidasa. Además de ictus, la enfermedad de Fabry puede producir angioqueratomas, hipohidrosis, opacidades corneales, nefropatía y cardiopatía	Se dispone de tratamiento enzimático sustitutivo, pero no ha demostrado reducir el riesgo de ictus

RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada.

Causas de ictus relacionadas con fármacos y drogas

Diversas sustancias legales e ilícitas (cap. 34) pueden precipitar un ictus isquémico. Los usuarios de drogas intravenosas tienen más probabilidad de presentar endocarditis bacteriana (cap. 76), la cual puede causar ictus embólico. Los adulterantes sólidos en el material inyectado pueden alcanzar el encéfalo a través de una derivación existente, como un agujero oval persistente, o pueden causar arteriolitis pulmonar local que lesiona el endotelio y da lugar a derivaciones arteriovenosas, a través de las cuales los microémbolos pueden alcanzar el encéfalo. Las sustancias vasoconstrictoras potentes (p. ej., cocaína, efedrina, fenilpropanolamina y fenoxazolina) y los suplementos dietéticos (p. ej., efedra) pueden precipitar un vasoespasmo cerebral e ictus isquémico, aunque son más frecuentes los ictus hemorrágicos (cap. 408). Estas sustancias se han utilizado como supresores del apetito en altas dosis, y las comunicaciones de casos indican que puede producirse un ictus incluso después del primer uso de estos productos.

Causas genéticas infrecuentes

Una serie de enfermedades genéticas relativamente infrecuentes pueden causar ictus isquémico. La *arteriopatía cerebral autosómica dominante con pequeños infartos subcorticales y leucoencefalopatía* (CADASIL) puede producir múltiples infartos profundos y demencia en pacientes sin otros factores de riesgo de ictus. Una mutación en el gen del receptor Notch3 del brazo corto del cromosoma 19 conduce a una acumulación de la proteína Notch3 en las células musculares lisas vasculares. La edad media de inicio es cerca de los 40 años, aunque el ictus a menudo está precedido por migraña con aura durante varios años. La demencia generalmente se desarrolla en 10-15 años. En las familias afectadas se recomienda el diagnóstico prenatal. El tratamiento es sintomático, y las cefaleas asociadas a CADASIL responden potencialmente a acetazolamida (125-500 mg diarios).

La *enfermedad de Fabry* ligada a X (angioqueratoma corporal difuso) (cap. 208) frecuentemente incluye oclusión cerebrovascular debida a la acumulación de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 407-6. **Venografía por resonancia magnética que muestra ausencia de flujo en el seno transverso derecho *(punta de flecha)* y en el seno sigmoideo, y flujo intacto en el seno transverso y el seno sigmoideo izquierdos *(flechas)*.**

glucolípidos en las arterias de pequeño y mediano tamaño. Se recomienda tratamiento enzimático sustitutivo, aunque no está probado que reduzca el riesgo de ictus. La *neurofibromatosis* (cap. 417) puede ocluir las arterias carótidas internas o la parte proximal de la circulación cerebral anterior. El síndrome de Marfan (cap. 260) puede causar ictus isquémico debido a disección de las arterias carótidas o relacionado con cardiopatía valvular.

Embolia grasa

La embolia grasa (cap. 98) después de traumatismo de los huesos largos (cap. 111), intervenciones ortopédicas e incluso por traumatismo grave de los grandes depósitos grasos puede causar un ictus, generalmente varios días después. La embolización difusa puede producir encefalopatía o convulsiones, pero los émbolos más focales pueden manifestarse como un ictus isquémico.

Ictus criptógeno

Un ecocardiograma puede revelar un agujero oval permeable no diagnosticado (cap. 68) como causa potencial de un ictus criptógeno. A pesar de una evaluación extensa, sin embargo, en el 15-40% de los pacientes con ictus no se encuentra una causa definitiva del mismo. Los ensayos aleatorizados confirman que la monitorización ECG prolongada con registro de los episodios o un monitor insertable aumenta la detección de fibrilación auricular a un 9-16% en comparación con un 1-3% con la monitorización solo 24 h.[A9,A10] Otros ictus inicialmente criptógenos pueden ser debidos a embolia desde una fuente cardíaca o desde otra fuente arterial proximal.[10] Se requieren ensayos clínicos para determinar el tratamiento antitrombótico más adecuado para estos pacientes.

RECUPERACIÓN/REHABILITACIÓN

El proceso de recuperación comienza incluso antes de que se hayan resuelto las secuelas de lesión encefálica aguda. La fisioterapia multidisciplinaria debe incluir la valoración de logopedas, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales. La rehabilitación multidisciplinaria organizada del paciente ingresado se asocia con una probabilidad de muerte un 34% menor, con una probabilidad de muerte o institucionalización un 30% menor y con una probabilidad de muerte o dependencia un 35% menor para los pacientes con déficits que justifican estos servicios. Todos los pacientes con déficits relacionados con ictus deben ser valorados para intervenciones rehabilitadoras. Puesto que la depresión puede complicar el ictus y afectar a la recuperación, en todos los pacientes debe realizarse detección sistemática de depresión.

PREVENCIÓN

Tto

Prevención primaria

Dado que más del 75% de los ictus son primeros episodios, la prevención primaria del ictus es de importancia primordial.[11,12] Llevar un estilo de vida sano (no fumar, seguir una dieta baja en sodio y rica en frutas y verduras, realizar al menos 30 min de actividad física diaria moderada o intensa, tener un índice de masa corporal por debajo de 25 kg/m^2 y consumir no más de una bebida alcohólica al día para mujeres y una o dos para hombres) se asocia con un riesgo de un primer ictus un 80% más bajo en comparación con las personas que no siguen este estilo de vida. El efecto es gradual, y el beneficio aumenta dependiendo del número de pautas de estilo de vida sana que sigue el individuo. No existen pruebas de que el tratamiento profiláctico con ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiagregantes plaquetarios reduzca el riesgo de ictus en los individuos de bajo riesgo.

Los factores de riesgo susceptibles de tratamiento (v. tabla 407-1) son hipertensión, diabetes, fibrilación auricular y estenosis carotídea. El tratamiento de la hipertensión reduce espectacularmente el riesgo de ictus.[13] Se recomienda la detección sistemática regular de la presión arterial y el tratamiento de la hipertensión (v. tablas 67-7 y 67-9) con el objetivo de mantenerla por debajo de 140/90 mmHg. En pacientes con diabetes (cap. 229) se recomienda el tratamiento de la presión arterial y el uso de una estatina para reducir el riesgo de un primer ictus. Las estatinas (cap. 206) también se recomiendan para prevenir un primer ictus isquémico en pacientes con cardiopatía coronaria. Aunque las complicaciones microvasculares de la diabetes se reducen con un control glucémico adecuado (nivel objetivo de hemoglobina glucosilada $< 7\%$), no existen pruebas de que el control estricto reduzca el riesgo de ictus ni los episodios cardíacos coronarios. Los pacientes que tienen fibrilación auricular tienen un riesgo elevado de embolia y se benefician del tratamiento con warfarina o un nuevo anticoagulante oral (cap. 64).[14] La anticoagulación oral está indicada para la prevención del ictus en pacientes con una válvula cardíaca protésica mecánica (cap. 75). El Preventive Services Task Force de EE. UU. no recomienda la detección sistemática de estenosis de la arteria carótida asintomática.[15]

Prevención del ictus en el paciente con estenosis carotídea asintomática

El beneficio de la endoarterectomía carotídea en los pacientes con estenosis asintomática es dudoso actualmente debido a los avances del tratamiento médico.[16] El riesgo de ictus homolateral asociado con una estenosis carotídea asintomática puede ser considerablemente menor de un 1% al año basándose en estudios observacionales y ensayos clínicos más antiguos,[17] y el beneficio comunicado de la endoarterectomía carotídea depende del éxito quirúrgico y de la frecuencia de complicaciones, que no pueden extraerse ampliamente a partir de los ensayos aleatorizados. Están en progreso ensayos clínicos que comparan la revascularización carotídea en pacientes asintomáticos con el mejor tratamiento médico actual. No se recomienda la detección sistemática de estenosis carotídea asintomática en la población.

Prevención secundaria después de accidente isquémico transitorio o ictus

Aunque generalmente se carece de ensayos clínicos que demuestren la eficacia de las intervenciones sobre el estilo de vida para la prevención secundaria del ictus, las mismas conductas asociadas con la reducción del riesgo de un primer ictus son parte esencial de la prevención secundaria.[18] Debe prescribirse de forma rutinaria a los pacientes un fármaco antiagregante plaquetario a menos que existan contraindicaciones. El tratamiento antiagregante dual con ácido acetilsalicílico y clopidogrel a corto plazo es más eficaz que con un solo fármaco,[A11] pero el tratamiento a largo plazo no, y puede causar una hemorragia más seria.[A12] La elección del fármaco debe individualizarse, pero las opciones probadas son ácido acetilsalicílico (50-325 mg diarios), clopidogrel (75 mg diarios) o ácido acetilsalicílico más dipiridamol de liberación prolongada (25/200 mg dos veces al día).[19] La excepción es el paciente que tiene indicación específica para tratamiento anticoagulante, como fibrilación auricular o una válvula cardíaca protésica, o aquellos en los que está contraindicado el tratamiento antitrombótico.

Se recomienda la reducción de la presión arterial para reducir el riesgo de ictus recurrente y otros episodios vasculares.[20] El momento preciso de inicio del tratamiento antihipertensivo después del ictus isquémico no está establecido, pero puede comenzar una vez que el paciente está estabilizado después del período agudo, generalmente después de al menos 24 h. Una reducción media de 10/5 mmHg se asocia aproximadamente con una reducción del riesgo de ictus recurrente del 25%. En un ensayo aleatorizado de pacientes con infartos lagunares sintomáticos definidos mediante RM, la reducción de la presión arterial sistólica a un objetivo de menos de 130 mmHg comenzando 2 semanas después disminuyó significativamente la frecuencia de hemorragia intracerebral y redujo de forma no significativa todos los ictus posteriores en comparación con el objetivo de 130-149 mmHg.[A13] La elección de una pauta antihipertensiva específica para prevención secundaria debe individualizarse (v. tablas 67-7, y 67-8); algunos datos indican que la variabilidad del aumento de presión arterial, que es más frecuente con β-bloqueantes, mitiga el beneficio de la reducción de presión arterial para prevenir el ictus recurrente.

Los pacientes con un ictus o AIT previo y enfermedad ateroesclerótica, diabetes o hiperlipidemia conocidas que cumplen criterios para tratamiento

booksmedicos.org

con estatinas deben tratarse con una estatina de alta potencia (p. ej., 40-80 mg de atorvastatina o 20-40 mg de rosuvastatina diarios; v. tabla 206-5), a menos que esté contraindicado, para reducir el riesgo de ictus recurrente y de otros episodios cardiovasculares.[21] La retirada de una estatina en el seno de un ictus isquémico se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

Además de estas medidas generales, el tratamiento específico adicional para la prevención secundaria del ictus depende de la causa del mismo. El ictus relacionado con fibrilación auricular se asocia con un alto riesgo de recurrencia (es decir, el 6-10% anualmente). Los pacientes con ictus relacionado con fibrilación auricular deben tratarse con warfarina o un nuevo anticoagulante oral (p. ej., inhibidor de trombina directa, inhibidor del factor Xa). En los pacientes con ictus relacionado con IM agudo está indicada la anticoagulación con warfarina.

Intervenciones y dispositivos

La frecuencia de ictus recurrente tras ictus o AIT relacionado con estenosis de alto grado (70-99%) de la arteria carótida extracraneal puede ser tan elevada como un 25% durante los siguientes 2 años, y el riesgo más alto se da en las primeras semanas tras el episodio índice. Dado que este riesgo de recurrencia disminuye en cerca de un 50% con la revascularización carotídea exitosa, algunos pacientes seleccionados con ictus asociado a estenosis de la arteria carótida extracraneal del 70 al 99% se benefician de revascularización carotídea en los primeros 6 meses, dado que la intervención puede llevarse a cabo con menos de un 6% de morbilidad. Dependiendo de características como la edad, el sexo, enfermedades concomitantes y un mayor tiempo desde el episodio índice, los pacientes con una estenosis carotídea extracraneal del 50 al 69% también pueden beneficiarse de revascularización. Los pacientes con estenosis carotídea menor del 50% no se benefician de revascularización. La derivación extracraneal-intracraneal no reduce el riesgo de ictus recurrentes en los pacientes con oclusión completa de una arteria carótida extracraneal.[A14]

El ictus relacionado con estenosis intracraneal de alto grado (es decir, del 50 al 99%) se asocia con un alto grado de recurrencia. En estos pacientes se prefiere el ácido acetilsalicílico a la warfarina porque es igual de eficaz y se asocia con menos complicaciones. La angioplastia/endoprótesis intracraneal no es mejor que el tratamiento médico (p. ej., modificación agresiva del estilo de vida, tratamiento antiagregante plaquetario y estatina de alta potencia) para la prevención de un ictus recurrente en este contexto.[A15]

La endoprótesis vascular generalmente no es tan eficaz como la endoarterectomía para la prevención secundaria del ictus en los pacientes con estenosis carotídea,[A16] aunque los pacientes más jóvenes pueden tener un menor riesgo combinado de ictus, IM y muerte con endoprótesis, y los pacientes mayores pueden ir mejor con endoarterectomía.[22]

El análisis de los datos de la intención de tratar de tres ensayos aleatorizados prospectivos del cierre transcatéter de un agujero oval permeable en pacientes con ictus criptógeno encontró una reducción no significativa del riesgo combinado de ictus y AIT y del riesgo de ictus con el cierre en comparación con el tratamiento médico solo.[A17] Sigue sin existir un dispositivo aprobado por la Food and Drug Administration para este propósito, y están en progreso ensayos clínicos adicionales.

PRONÓSTICO

El AIT es un factor de riesgo fundamental para el ictus y requiere evaluación urgente para detectar causas específicas que puedan requerir tratamiento inmediato. Globalmente, cerca del 10% de los pacientes que tienen un AIT tendrán un ictus en los 90 días siguientes, y casi la mitad ocurrirá en los 2 días siguientes. Los ictus que ocurren frecuentemente son discapacitantes o mortales. Los factores asociados con un mayor riesgo son edad superior a 60 años, diabetes, alteración del habla o debilidad, síntomas de más de 10 min de duración y evidencia de lesión isquémica en la RM encefálica. Después del período agudo, aproximadamente el 20% de los pacientes que tuvieron un AIT tendrán un ictus durante los 10 años siguientes.

La mortalidad relacionada con el ictus varía con la edad. Se calcula que la frecuencia de mortalidad a los 30 días es del 9% para pacientes de 65 a 74 años de edad, del 13% para pacientes de 74 a 84 años de edad, y del 23% para pacientes mayores de 85 años. Cerca del 30% de los pacientes que han tenido un ictus tendrán uno recurrente en 5 años. El ictus también es una causa principal de discapacidad. Entre los supervivientes de ictus, aproximadamente el 45% tienen déficits cognitivos, el 30% son incapaces de caminar sin ayuda, el 25% están institucionalizados y el 25% son dependientes para las actividades de la vida diaria después de 6 meses.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384:1929-1935.

A2. Xian Y, Liang L, Smith EE, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA.* 2012;307:2600-2608.

A3. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD000029.

A4. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:1091-1100.

A5. He J, Zhang Y, Xu T, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:479-489.

A6. Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:516-524.

A7. Misra UK, Kalita J, Chandra S, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2012;19:1030-1036.

A8. Wang WC, Dwan K. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD003146.

A9. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:2467-2477.

A10. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478-2486.

A11. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369:11-19.

A12. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Risk-benefit profile of long-term dual-versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:463-470.

A13. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013;382:507-515.

A14. Powers WJ, Clarke WR, Grubb Jr RL, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA.* 2011;306:1983-1992.

A15. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet.* 2014;383:333-341.

A16. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, et al. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg.* 2012;26:576-590.

A17. Pineda AM, Nascimento FO, Yang SC, et al. A meta-analysis of transcatheter closure of patent foramen ovale versus medical therapy for prevention of recurrent thromboembolic events in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82:968-975.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

408

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICA

STEPHAN A. MAYER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Aproximadamente un 20% de todos los ictus se deben a hemorragia intracraneal espontánea, de los cuales cerca de tres cuartos están causados por hemorragia intracerebral y un cuarto por hemorragia subaracnoidea. La hemorragia intracerebral, que se produce con mayor frecuencia por la ruptura de pequeñas arterias penetrantes, da lugar a una colección focal de sangre en el parénquima encefálico. En cambio, la hemorragia subaracnoidea está causada por la ruptura de vasos de la superficie encefálica, más a menudo debido a un aneurisma congénito, y da lugar a la difusión de sangre por los espacios de líquido cefalorraquídeo (LCR). En cerca del 40% de cualquiera de las formas de ictus hemorrágico, la sangre se extiende a los ventrículos cerebrales, una complicación devastadora conocida como hemorragia intraventricular. Ambos tipos de ictus hemorrágico tienen una alta frecuencia de mortalidad, pero la recuperación y la supervivencia han mejorado en las últimas décadas debido a los avances en cuidados neurointensivos.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En EE. UU. se producen cerca de 30.000 casos nuevos de hemorragia subaracnoidea espontánea cada año, que afectan predominantemente a adultos jóvenes. La hemorragia subaracnoidea supone un 5% de todos los ictus, con una incidencia de aproximadamente 1 de cada 10.000 individuos anualmente. Las mujeres están afectadas más que los hombres, y la frecuencia es dos veces más alta en los afroamericanos que en los blancos. Cerca del 10% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea tienen un familiar de primer grado que también ha presentado hemorragia subaracnoidea, incluso en ausencia de una predisposición genética identificable, como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con estatinas deben tratarse con una estatina de alta potencia (p. ej., 40-80 mg de atorvastatina o 20-40 mg de rosuvastatina diarios; v. tabla 206-5), a menos que esté contraindicado, para reducir el riesgo de ictus recurrente y de otros episodios cardiovasculares.[21] La retirada de una estatina en el seno de un ictus isquémico se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

Además de estas medidas generales, el tratamiento específico adicional para la prevención secundaria del ictus depende de la causa del mismo. El ictus relacionado con fibrilación auricular se asocia con un alto riesgo de recurrencia (es decir, el 6-10% anualmente). Los pacientes con ictus relacionado con fibrilación auricular deben tratarse con warfarina o un nuevo anticoagulante oral (p. ej., inhibidor de trombina directa, inhibidor del factor Xa). En los pacientes con ictus relacionado con IM agudo está indicada la anticoagulación con warfarina.

Intervenciones y dispositivos

La frecuencia de ictus recurrente tras ictus o AIT relacionado con estenosis de alto grado (70-99%) de la arteria carótida extracraneal puede ser tan elevada como un 25% durante los siguientes 2 años, y el riesgo más alto se da en las primeras semanas tras el episodio índice. Dado que este riesgo de recurrencia disminuye en cerca de un 50% con la revascularización carotídea exitosa, algunos pacientes seleccionados con ictus asociado a estenosis de la arteria carótida extracraneal del 70 al 99% se benefician de revascularización carotídea en los primeros 6 meses, dado que la intervención puede llevarse a cabo con menos de un 6% de morbilidad. Dependiendo de características como la edad, el sexo, enfermedades concomitantes y un mayor tiempo desde el episodio índice, los pacientes con una estenosis carotídea extracraneal del 50 al 69% también pueden beneficiarse de revascularización. Los pacientes con estenosis carotídea menor del 50% no se benefician de revascularización. La derivación extracraneal-intracraneal no reduce el riesgo de ictus recurrentes en los pacientes con oclusión completa de una arteria carótida extracraneal.[A14]

El ictus relacionado con estenosis intracraneal de alto grado (es decir, del 50 al 99%) se asocia con un alto grado de recurrencia. En estos pacientes se prefiere el ácido acetilsalicílico a la warfarina porque es igual de eficaz y se asocia con menos complicaciones. La angioplastia/endoprótesis intracraneal no es mejor que el tratamiento médico (p. ej., modificación agresiva del estilo de vida, tratamiento antiagregante plaquetario y estatina de alta potencia) para la prevención de un ictus recurrente en este contexto.[A15]

La endoprótesis vascular generalmente no es tan eficaz como la endoarterectomía para la prevención secundaria del ictus en los pacientes con estenosis carotídea,[A16] aunque los pacientes más jóvenes pueden tener un menor riesgo combinado de ictus, IM y muerte con endoprótesis, y los pacientes mayores pueden ir mejor con endoarterectomía.[22]

El análisis de los datos de la intención de tratar de tres ensayos aleatorizados prospectivos del cierre transcatéter de un agujero oval permeable en pacientes con ictus criptógeno encontró una reducción no significativa del riesgo combinado de ictus y AIT y del riesgo de ictus con el cierre en comparación con el tratamiento médico solo.[A17] Sigue sin existir un dispositivo aprobado por la Food and Drug Administration para este propósito, y están en progreso ensayos clínicos adicionales.

PRONÓSTICO

El AIT es un factor de riesgo fundamental para el ictus y requiere evaluación urgente para detectar causas específicas que puedan requerir tratamiento inmediato. Globalmente, cerca del 10% de los pacientes que tienen un AIT tendrán un ictus en los 90 días siguientes, y casi la mitad ocurrirá en los 2 días siguientes. Los ictus que ocurren frecuentemente son discapacitantes o mortales. Los factores asociados con un mayor riesgo son edad superior a 60 años, diabetes, alteración del habla o debilidad, síntomas de más de 10 min de duración y evidencia de lesión isquémica en la RM encefálica. Después del período agudo, aproximadamente el 20% de los pacientes que tuvieron un AIT tendrán un ictus durante los 10 años siguientes.

La mortalidad relacionada con el ictus varía con la edad. Se calcula que la frecuencia de mortalidad a los 30 días es del 9% para pacientes de 65 a 74 años de edad, del 13% para pacientes de 74 a 84 años de edad, y del 23% para pacientes mayores de 85 años. Cerca del 30% de los pacientes que han tenido un ictus tendrán uno recurrente en 5 años. El ictus también es una causa principal de discapacidad. Entre los supervivientes de ictus, aproximadamente el 45% tienen déficits cognitivos, el 30% son incapaces de caminar sin ayuda, el 25% están institucionalizados y el 25% son dependientes para las actividades de la vida diaria después de 6 meses.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384:1929-1935.

A2. Xian Y, Liang L, Smith EE, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA.* 2012;307:2600-2608.

A3. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD000029.

A4. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:1091-1100.

A5. He J, Zhang Y, Xu T, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:479-489.

A6. Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:516-524.

A7. Misra UK, Kalita J, Chandra S, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2012;19:1030-1036.

A8. Wang WC, Dwan K. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD003146.

A9. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:2467-2477.

A10. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478-2486.

A11. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369:11-19.

A12. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Risk-benefit profile of long-term dual-versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:463-470.

A13. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013;382:507-515.

A14. Powers WJ, Clarke WR, Grubb Jr RL, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA.* 2011;306:1983-1992.

A15. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet.* 2014;383:333-341.

A16. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, et al. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg.* 2012;26:576-590.

A17. Pineda AM, Nascimento FO, Yang SC, et al. A meta-analysis of transcatheter closure of patent foramen ovale versus medical therapy for prevention of recurrent thromboembolic events in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82:968-975.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

408

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICA

STEPHAN A. MAYER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Aproximadamente un 20% de todos los ictus se deben a hemorragia intracraneal espontánea, de los cuales cerca de tres cuartos están causados por hemorragia intracerebral y un cuarto por hemorragia subaracnoidea. La hemorragia intracerebral, que se produce con mayor frecuencia por la ruptura de pequeñas arterias penetrantes, da lugar a una colección focal de sangre en el parénquima encefálico. En cambio, la hemorragia subaracnoidea está causada por la ruptura de vasos de la superficie encefálica, más a menudo debido a un aneurisma congénito, y da lugar a la difusión de sangre por los espacios de líquido cefalorraquídeo (LCR). En cerca del 40% de cualquiera de las formas de ictus hemorrágico, la sangre se extiende a los ventrículos cerebrales, una complicación devastadora conocida como hemorragia intraventricular. Ambos tipos de ictus hemorrágico tienen una alta frecuencia de mortalidad, pero la recuperación y la supervivencia han mejorado en las últimas décadas debido a los avances en cuidados neurointensivos.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En EE. UU. se producen cerca de 30.000 casos nuevos de hemorragia subaracnoidea espontánea cada año, que afectan predominantemente a adultos jóvenes. La hemorragia subaracnoidea supone un 5% de todos los ictus, con una incidencia de aproximadamente 1 de cada 10.000 individuos anualmente. Las mujeres están afectadas más que los hombres, y la frecuencia es dos veces más alta en los afroamericanos que en los blancos. Cerca del 10% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea tienen un familiar de primer grado que también ha presentado hemorragia subaracnoidea, incluso en ausencia de una predisposición genética identificable, como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 408-1 CAUSAS NO ANEURISMÁTICAS DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA (EN ORDEN APROXIMADO DE FRECUENCIA)

Traumatismo
Hemorragia subaracnoidea perimesencefálica idiopática
Malformación arteriovenosa
Disección arterial intracraneal (cap. 407)
Consumo de cocaína y anfetamina (cap. 34)
Aneurisma micótico (cap. 76)
Apoplejía hipofisaria (cap. 224)
Enfermedad de *moyamoya* (cap. 407)
Vasculitis del sistema nervioso central (cap. 270)
Anemia falciforme (cap. 163)
Trastornos de la coagulación (caps. 172, 174 y 175)
Neoplasia primaria o metastásica (cap. 189)

enfermedad renal poliquística (cap. 127), síndrome de Marfan (cap. 260) o síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 260). Los factores de riesgo modificables para la hemorragia subaracnoidea son tabaquismo, abuso de alcohol, hipertensión crónica mal controlada y uso de sustancias simpaticomiméticas, como cocaína y fenilpropanolamina. El tratamiento con warfarina, pero no con ácido acetilsalicílico, especialmente si el índice normalizado internacional (INR) es superior a 3, se asocia con un mayor riesgo de hemorragia intracerebral en comparación con la ausencia de anticoagulación.[1]

En el 80% de los casos, la hemorragia subaracnoidea está causada por la ruptura de un aneurisma intracraneal sacular o en baya. En cerca de la mitad de las hemorragias subaracnoideas en las que no se identifica un aneurisma, la sangre tiene una distribución perimesencefálica focal, alrededor del mesencéfalo o anterior a la protuberancia. En estos casos, la fuente de la hemorragia probablemente sea venosa. En el resto de los casos de hemorragia subaracnoidea no aneurismática, la fuente hemorrágica generalmente es una «ampolla» arterial de pared fina. Otras causas son malformaciones arteriovenosas; aneurismas micóticos (cap. 76); vasculitis (cap. 270); tumores (cap. 189), y trastornos graves de la coagulación, como hemofilia (cap. 174), trombocitopenia marcada (cap. 172) y coagulación intravascular diseminada (cap. 175) (tabla 408-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma clásico de hemorragia subaracnoidea es cefalea «en trueno» intensa que se desarrolla rápidamente, referida por el paciente como «la peor cefalea de mi vida». La cefalea suele ser generalizada, pero puede haber dolor focal referido a la zona de ruptura aneurismática (p. ej., dolor periorbitario relacionado con un aneurisma de la arteria oftálmica). Los síntomas asociados frecuentemente son rigidez cervical, pérdida de conciencia, náuseas, vómitos, dolor en la espalda o la pierna y fotofobia. En pacientes con pérdida de conciencia puede producirse una rigidez tónica difícil de diferenciar de una crisis comicial. Aunque la ruptura aneurismática a menudo ocurre durante períodos de ejercicio o estrés físico, la hemorragia subaracnoidea puede producirse en cualquier momento, incluido el sueño. Más de un tercio de los pacientes tienen antecedentes de «cefalea centinela» premonitoria en los días a semanas anteriores a la presentación con hemorragia. Estos síntomas prodrómicos generalmente están causados por fugas mínimas de sangre desde el aneurisma, pero también pueden estar producidos por trombosis aguda o expansión del aneurisma.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea presentan signos relacionados con compresión local de los pares craneales o del tronco del encéfalo por un aneurisma grande y tienen signos neurológicos focales que pueden señalar la zona de hemorragia y formación del coágulo. El síndrome más frecuente es una parálisis del tercer par craneal, que se manifiesta con ptosis, desviación externa del ojo y anisocoria debidas a compresión por un gran aneurisma de la arteria comunicante posterior. Los aneurismas dolicoectásicos fusiformes grandes aparecen más frecuentemente en la arteria basilar y pueden manifestarse con signos y síntomas relacionados con compresión del tronco del encéfalo o los pares craneales. La hemiparesia o la afasia indican un aneurisma de la arteria cerebral media, y la paraparesia o la abulia indican un aneurisma de la arteria cerebral anterior proximal.

DIAGNÓSTICO

En cerca del 15% de los pacientes, la hemorragia subaracnoidea se diagnostica erróneamente de forma inicial como una cefalea migrañosa o un síndrome viral, especialmente en los pacientes con síntomas leves. La rigidez cervical, las crisis comiciales, una presión arterial diastólica por encima de 110 mmHg, vómitos y cefalea aumentan la probabilidad de un ictus hemorrágico en lugar de isquémico, pero se requiere neuroimagen para un diagnóstico fiable.[2] Aproximadamente el 40% de los pacientes diagnosticados erróneamente presentan deterioro neurológico posterior debido a resangrado, hidrocefalia o vasoespasmo antes de volver solicitando atención médica. Se requiere un alto grado de vigilancia para establecer el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, mediante tomografía computarizada (TC) o mediante punción lumbar si la TC inicial es normal.

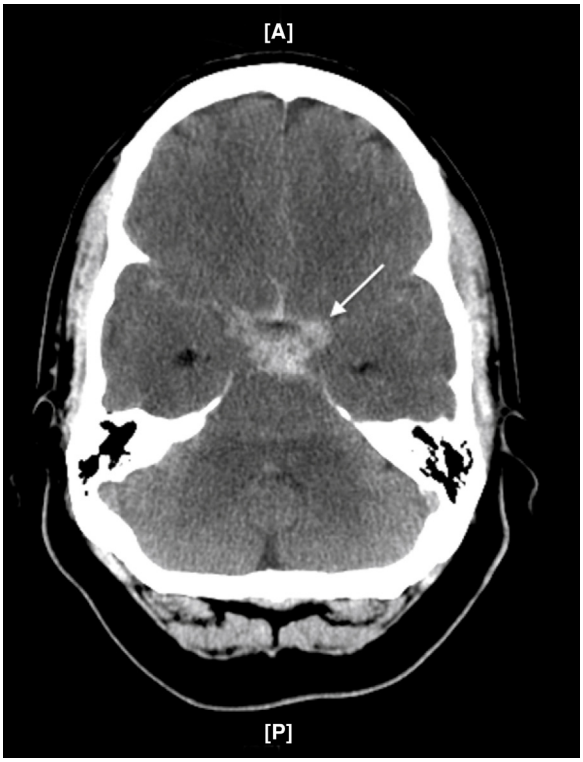

FIGURA 408-1. Tomografía computarizada. Hemorragia subaracnoidea (obsérvese la hiperdensidad en la cisterna supraselar, *flecha*). (Por cortesía del Dr. Larry B. Goldstein.)

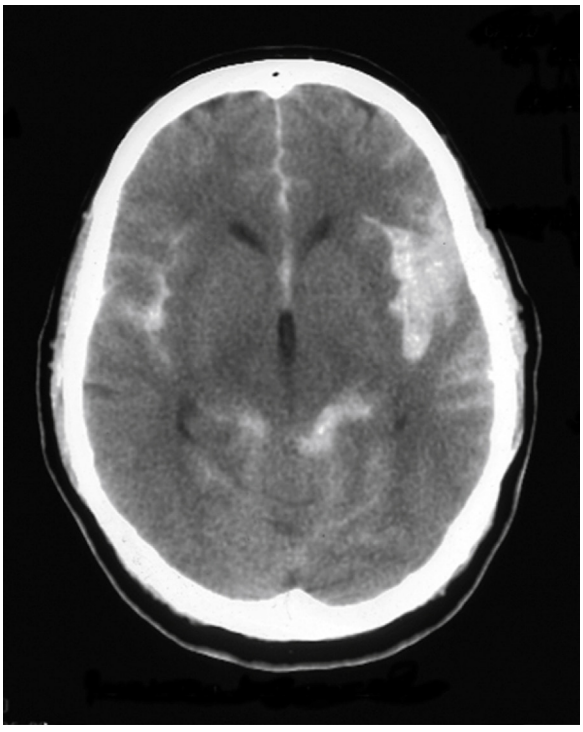

FIGURA 408-2. Tomografía computarizada que muestra una hemorragia subaracnoidea gruesa y difusa.

Tomografía computarizada

Cualquier paciente con sospecha de hemorragia subaracnoidea debe enviarse inmediatamente para realizar una TC urgente, que casi siempre revela sangre en las cisternas basales si se realiza en las primeras 24 h del inicio de los síntomas (fig. 408-1). Las hemorragias más graves pueden extenderse a la cisura interhemisférica y las cisuras de Silvio (fig. 408-2). Sin embargo, la sensibilidad de la TC disminuye a medida que pasa el tiempo desde el inicio clínico de la hemorragia, y hacia las 48 h después del inicio de los síntomas la sensibilidad de la TC es solo de cerca del 75%. Como consecuencia, la punción lumbar es obligada si la TC es normal, pero el índice de sospecha clínica sigue siendo alto.

booksmedicos.org

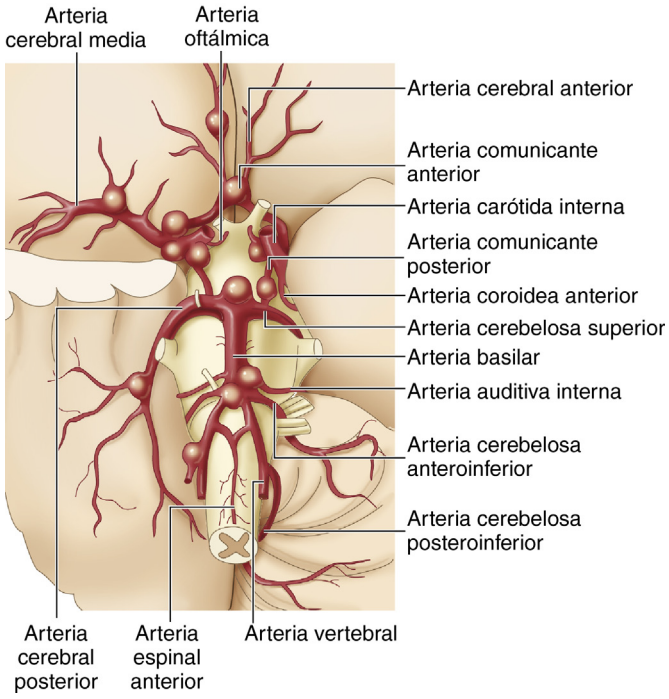

FIGURA 408-3. Aneurismas saculares. Los aneurismas saculares o en baya se desarrollan característicamente en las bifurcaciones de las arterias de la superficie inferior del encéfalo. (Por cortesía del Dr. Justin Zivin.)

Punción lumbar

El LCR generalmente es hemático macroscópicamente. La hemorragia subaracnoidea puede diferenciarse de una punción traumática por el aspecto xantocrómico (tinción amarillenta) del líquido sobrenadante tras la centrifugación. Sin embargo, la xantocromía puede no estar presente hasta 12 h después de la hemorragia subaracnoidea. La presión del LCR casi siempre es alta, y el nivel de proteínas está elevado. Inicialmente, la proporción de leucocitos a eritrocitos en el LCR es la misma que en la sangre periférica, con un cociente habitual de 1:700; después de varios días, sin embargo, la meningitis química estéril causada por la sangre en el LCR puede inducir una leucocitosis reactiva con bajo nivel de glucosa en el LCR. Los eritrocitos y la xantocromía desaparecen en unas 2 semanas a menos que recurra la hemorragia.

Angiografía

La angiografía cerebral es el método diagnóstico definitivo para detectar los aneurismas intracraneales y definir su anatomía (fig. 408-3). Aunque el aumento de disponibilidad y calidad de imagen de la angiografía por TC y por RM ha permitido que algunos centros usen estas pruebas para hacer el diagnóstico inicial, la angiografía de cuatro vasos (inyección bilateral en las arterias carótidas internas y vertebrales) es obligada cuando los resultados de esas pruebas son negativos. Aproximadamente en el 20% de los casos de hemorragia subaracnoidea, la angiografía inicial es normal. El vasoespasmo, la trombosis local o una mala técnica pueden conducir a un falso negativo en la angiografía. Por esta razón, en los pacientes con angiografía inicialmente normal debe hacerse un estudio de seguimiento 1-2 semanas después; en cerca del 5% de estos casos se demostrará un aneurisma. La excepción a esta regla se encuentra en los pacientes con hemorragia subaracnoidea perimesencefálica, que no requieren angiografía de seguimiento.

Resonancia magnética

Las secuencias de resonancia magnética (RM) convencionales (ponderadas en T_1 o T_2) generalmente son menos sensibles que la TC para detectar sangre. La imagen ponderada en susceptibilidad puede ser útil para demostrar un aneurisma completamente trombosado en pacientes seleccionados que tienen hemorragia subaracnoidea con angiografía normal.

Pruebas de laboratorio

Además de las pruebas de laboratorio rutinarias que se hacen en el ingreso, hay que ser cuidadoso en comprobar el INR, el tiempo de tromboplastina parcial y el recuento plaquetario para diagnosticar una coagulopatía; un electrocardiograma y el nivel sérico de troponina para diagnosticar una lesión cardíaca mediada por vía simpática, y una radiografía de tórax para buscar un edema pulmonar neurógeno o una neumonitis por aspiración.

TABLA 408-2 MORTALIDAD DE ACUERDO CON LA ESCALA DE CLASIFICACIÓN DE HUNT-HESS PARA LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

GRADO	HALLAZGOS CLÍNICOS	MORTALIDAD HOSPITALARIA (%)
1	Asintomática o cefalea leve	5
2	Cefalea de moderada a intensa o parálisis oculomotora	5
3	Confusión, somnolencia o signos focales leves	10
4	Estupor (localiza el dolor)	34
5	Coma (rigidez o ausencia de respuesta motora al dolor)	52
Total		20

Datos tomados de pacientes tratados en el Columbia University Medical Center.

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos iniciales del tratamiento son minimizar la lesión encefálica primaria aguda en los pacientes de alto grado con disminución del nivel de conciencia (grados 3 a 5 de Hunt-Hess; tabla 408-2), tratar las complicaciones secundarias y prevenir el resangrado.[3] La mortalidad tras una hemorragia subaracnoidea es considerablemente más baja cuando los pacientes son tratados en grandes centros regionales de alto volumen con acceso a cuidados intervencionistas cualificados y cuidados neurointensivos especializados.

La lesión encefálica primaria grave relacionada con los efectos agudos de la hemorragia es la principal causa de muerte y discapacidad tras una hemorragia subaracnoidea, y el tratamiento intensivo puede reducir tanto la morbilidad como la mortalidad (tabla 408-3). En los pacientes de alto grado, la preocupación inmediata en el servicio de urgencias es reducir la presión intracraneal (PIC) y prevenir la lesión cerebral hipóxico-isquémica secundaria. Los pacientes con deterioro de la capacidad para proteger las vías respiratorias deben intubarse, y administrar oxígeno suplementario si es necesario. La hipotensión debe tratarse agresivamente con líquidos y vasopresores para mantener una presión arterial media de 90 mmHg (cap. 106). En los pacientes estuporosos o comatosos con sangre subaracnoidea extensa, hemorragia intraventricular, hidrocefalia obstructiva aguda o edema cerebral global, la hipertensión intracraneal debe tratarse empíricamente con 1 g/kg de manitol al 20% antes de la colocación urgente de un drenaje ventricular externo. Si es necesario, pueden administrarse dosis repetidas de manitol o 0,5-2 ml de salino hipertónico al 23,4% cada hora según se precise para reducir la PIC a menos de 20 mmHg o para revertir los signos de herniación transtentorial, con control cuidadoso del sodio y la osmolaridad sérica y el estado del volumen.

Aneurismas cerebrales

El sangrado recurrente es una complicación devastadora de la hemorragia subaracnoidea. Las estrategias preventivas dependen de la causa, que generalmente es un aneurisma cerebral, y de la zona de la hemorragia inicial.

Los aneurismas saculares o en baya aparecen más a menudo en el polígono de Willis o sus ramas principales, especialmente en las bifurcaciones. Se originan en los puntos donde la lámina elástica y la túnica media son defectuosas, tienden a aumentar de tamaño con la edad y pueden llegar a hacerse finos como el papel. Puesto que los aneurismas saculares se detectan infrecuentemente en niños y la incidencia de hemorragia subaracnoidea aumenta con la edad, parece claro que los defectos congénitos de la pared de los aneurismas solo se desarrollan con el tiempo. La zona de ruptura generalmente está en la cúpula del aneurisma. Aproximadamente un 15% de los pacientes que presentan hemorragia subaracnoidea por un aneurisma identificable también albergan otro aneurisma intracraneal intacto.

Los aneurismas intracraneales se observan en cerca del 2% de los adultos, lo que indica que aproximadamente 2-3 millones de americanos tienen un aneurisma. Sin embargo, más del 90% de ellos son pequeños (< 10 mm) y permanecen asintomáticos durante toda la vida. El riesgo anual de ruptura de un aneurisma intracraneal asintomático es aproximadamente de un 0,7%. Los factores de riesgo importantes para la ruptura inicial de un aneurisma intracraneal son aumento de tamaño, hemorragia subaracnoidea previa por otro aneurisma, tabaquismo activo y localización en la punta de la arteria basilar y la comunicante posterior. La angiografía por TC es una prueba sensible (97%) y específica (98%) para el diagnóstico de aneurismas cerebrales.[4]

Si un aneurisma vuelve a sangrar, el 50% de los pacientes mueren inmediatamente, y otro 30% sufren lesión encefálica progresiva. El riesgo de resangrado es más alto en las primeras 24 h después de la ruptura inicial del aneurisma (4%) y permanece elevado durante las siguientes 4 semanas (aproximadamente un 1-2% por día) (fig. 408-4). El riesgo acumulativo de resangrado en los pacientes no tratados es del 20% a las 2 semanas y del 30% al cabo de 1 mes. Los principales factores de riesgo de resangrado intrahospitalario son alto grado clínico y aneurismas más grandes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 408-3 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA AGUDA

Presión arterial	• Control de la hipertensión durante la fase preoperatoria (presión arterial sistólica < 160 mmHg) con labetalol o nicardipino i.v. (v. tabla 67-14) para prevenir el resangrado
Profilaxis de resangrado	• Ácido ε-aminocaproico 4 g i.v. en el momento del diagnóstico seguido de 1 g/h hasta la reparación del aneurisma, durante un máximo de 72 h después del ictus
Hidratación intravenosa	• Salino normal (0,9%) a 1-1,5 ml/kg/h
Pruebas de laboratorio	• Compruebe periódicamente el hemograma completo y los electrólitos • Realice ECG seriados y compruebe el nivel de troponina cardíaca en el momento del ingreso para evaluar la función cardíaca; realice un ecocardiograma en los pacientes con hallazgos anómalos en el ECG o niveles elevados de troponina
Profilaxis de crisis comiciales	• Impregnación con fosfenitoína o fenitoína i.v. (15-20 mg/kg); suspenda el día 1 del postoperatorio a menos que el paciente haya tenido crisis, tenga un grado elevado, tenga focalidad cortical o esté inestable por otra causa. La dosis de inicio es de 30 mg al día i.v., que se ajustan para mantener niveles terapéuticos de 10-20 µg/ml
Profilaxis del vasoespasmo	• Nimodipino 60 mg v.o. cada 4 h hasta el día 21 tras la HSA o hasta el alta
Homeostasis fisiológica	• Mantas de enfriamiento para mantener la temperatura ≤ 37,5 °C • Goteo de insulina para mantener la glucosa en 100-120 mg/dl • Transfusión para mantener la hemoglobina > 7 g/dl (en ausencia de isquemia cerebral o cardíaca activa)
Edema cerebral	• Manitol 1 g/kg i.v. o 30 ml de solución salina hipertónica al 23,4% según se necesite para mantener la PIC < 20 mmHg
Hidrocefalia	• Drenaje ventricular externo urgente en todos los pacientes estuporosos/comatosos (Hunt-Hess 4/5) y en pacientes letárgicos con hidrocefalia
Diagnóstico del vasoespasmo	• Ecografía Doppler transcraneal cada 1-2 días desde el décimo día tras la HSA • Angiografía por TC y TC de perfusión el día 4-8 tras la HSA o si existe empeoramiento neurológico
Tratamiento del vasoespasmo sintomático	• Coloque al paciente en posición de Trendelenburg (cabeza hacia abajo) • Perfunda 1 l de salino normal durante 30 min • Si el déficit persiste, aumente la presión arterial sistólica con fenilefrina o noradrenalina hasta que se resuelva el déficit (objetivo 180-220 mmHg) • Si es refractario, monitorice el gasto cardíaco y añada dobutamina o milrinona para mantener el índice cardíaco ≥ 4 l/min/m^2 • Transfunda para mantener la hemoglobina > 10 g/dl • Angiografía urgente para verapamilo arterial o angioplastia cerebral a menos que el paciente responda bien a las medidas anteriores

ECG = electrocardiograma; HSA = hemorragia subaracnoidea; PIC = presión intracraneal.

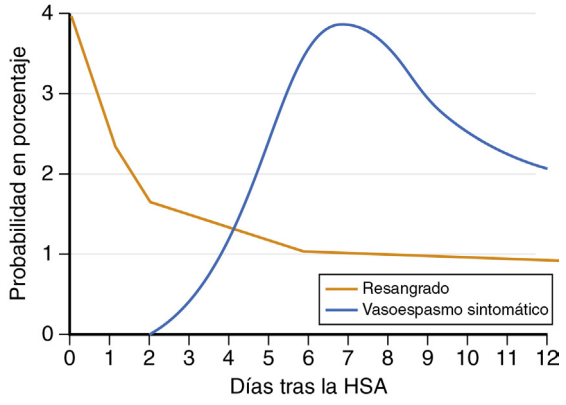

FIGURA 408-4. Probabilidad diaria en porcentaje para el desarrollo de vasoespasmo sintomático o resangrado tras una hemorragia subaracnoidea (HSA). El día 0 es el día de inicio de la hemorragia subaracnoidea.

La perfusión prolongada (es decir, 2 semanas) de fármacos fibrinolíticos, como ácido ε-aminocaproico o ácido tranexámico, reduce el riesgo de resangrado, pero no mejora los resultados debido al aumento de riesgo de isquemia cerebral.[A1] Sin embargo, el tratamiento a muy corto plazo (p. ej., ácido ε-aminocaproico 4 g seguido de 1 g/h hasta 4 h antes de la angiografía durante un máximo de 72 h después del inicio de la hemorragia) parece ser beneficioso.[A2] El control de la hipertensión arterial (mantener la presión arterial sistólica < 160 mmHg) y la administración de un anticonvulsionante para minimizar el riesgo de actividad comicial aguda (fenitoína 20 mg/kg i.v. es el más frecuentemente usado) también pueden reducir el resangrado agudo, aunque se carece de ensayos que apoyen esta práctica.

El tratamiento definitivo para la prevención del resangrado es la obliteración completa de un aneurisma sacular roto mediante espiral endovascular o pinzamiento quirúrgico, y debe realizarse como una intervención urgente. En los aneurismas de pequeño a mediano tamaño de la circulación anterior en los pacientes con grado bajo, la embolización endovascular con espiral da lugar a mejores resultados a los 6 meses que el pinzamiento quirúrgico,[A3] con una probabilidad un 23% menor de muerte o discapacidad al cabo de 1 año. La única excepción a esta regla son los pacientes con grado 5 de Hunt-Hess, que tienen un pronóstico neurológico extremadamente malo. Además de prevenir el resangrado, la reparación precoz del aneurisma permite el tratamiento del vasoespasmo sintomático con tratamiento hipervolémico hipertensivo, lo cual no es factible con un aneurisma no protegido.

La embolización endovascular con espiral consiste en rellenar el aneurisma roto con espirales blandas de platino trombógenas removibles. Esta técnica conduce a la obliteración completa de los aneurismas de pequeño a mediano tamaño (< 10 mm de diámetro) en el 80-90% de los casos, con una frecuencia de complicaciones aceptable de aproximadamente un 10%. Cerca del 5% de los pacientes embolizados desarrollan una dilatación recurrente del cuello del aneurisma original y requieren embolización repetida con espiral o pinzamiento quirúrgico tardío.

El pinzamiento quirúrgico requiere una craneotomía para exponer el aneurisma, después de lo cual se pinza el cuello del mismo bajo microscopio quirúrgico para excluirlo completamente de la arteria madre. La reparación quirúrgica conlleva un riesgo de morbilidad mayor o mortalidad del 5 al 15%, especialmente por ictus debido a oclusión inadvertida de un vaso adyacente o a resangrado intraoperatorio. El riesgo de la cirugía aumenta en los aneurismas grandes y es menor en manos de cirujanos más experimentados. El pinzamiento es preferible, y en ocasiones es la única opción de tratamiento, en los aneurismas de cuello ancho que no pueden retener con seguridad la masa de espirales sin migración a la arteria madre.

Aneurismas fusiformes

Los aneurismas fusiformes son ectasias ateroescleróticas alargadas de grandes arterias. Generalmente se encuentran en la arteria basilar, pero pueden observarse en las arterias vertebral, cerebral media y cerebral anterior. Como los aneurismas fusiformes se dilatan progresivamente, comprimen las estructuras circundantes y pueden causar disfunción neurológica focal, como dolor facial (V par craneal), espasmo hemifacial (VII par craneal) y pérdida auditiva con vértigo (VIII par craneal). Incluso los aneurismas fusiformes pueden simular lesiones de masa hipofisarias (cap. 224) y supraselares o tumores del ángulo pontocerebeloso (cap. 189). Afortunadamente, los aneurismas fusiformes se rompen infrecuentemente; pero, si lo hacen, generalmente se requiere la oclusión total debido a que su forma y sus paredes rígidas hacen difícil el pinzamiento quirúrgico.

Aneurismas micóticos

Un émbolo infeccioso, generalmente a partir de endocarditis infecciosa (cap. 76), puede alojarse en una rama distal de una arteria cerebral, donde causa microinfarto o microabscesos. La arteria puede romperse de forma aguda o puede desarrollar arteritis focal y aneurismas micóticos. Hasta el 10% de estos aneurismas, que a menudo son múltiples y aparecen en las arterias cerebrales distales, pueden romperse finalmente, pero otros tratamientos aparte del de la endocarditis en sí son inciertos. Como consecuencia, las pruebas de imagen diagnósticas generalmente se realizan solo después de que aparezcan los síntomas, y el valor potencial de las pruebas de imagen seriadas es controvertido. La anticoagulación está contraindicada en el seno de émbolos sépticos agudos al encéfalo debido al alto riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Otras causas de hemorragia subaracnoidea

En pacientes que sufren hemorragia subaracnoidea de otras causas, el tratamiento está orientado a la enfermedad subyacente. En pacientes con

booksmedicos.org

TABLA 408-4 ESCALA DE CLASIFICACIÓN DE FISHER MODIFICADA PARA LA PREDICCIÓN DEL VASOESPASMO SINTOMÁTICO EN LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

GRADO	CRITERIOS	PORCENTAJE DE PACIENTES AFECTADOS	FRECUENCIA DE	
			*Isquemia cerebral tardía**	*Infarto*
0	Sin HSA ni HIV	5%	0%	0%
1	HSA mínima/fina, sin HIV biventricular	30%	12%	6%
2	HSA mínima/fina, *con* HIV biventricular	5%	21%	14%
3	HSA gruesa,† sin HIV biventricular	43%	19%	12%
4	HSA gruesa, *con* HIV biventricular	17%	40%	28%
	Todos los pacientes	100%	20%	12%

HIV = hemorragia intraventricular; HSA = hemorragia subaracnoidea.
*La isquemia cerebral tardía se define como deterioro sintomático, infarto cerebral o ambos, resultantes de vasoespasmo.
†La HSA gruesa se define como la que llena completamente al menos una cisterna o cisura.
Tomado de Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke.* 2001;32:2012-2020, con autorización.

hemorragia subaracnoidea venosa perimesencefálica idiopática, el resangrado es infrecuente, no aparece vasoespasmo sintomático y no está indicado tratamiento específico. Los trastornos plaquetarios y de la coagulación requieren tratamiento inmediato (caps. 173 y 174) para prevenir una hemorragia adicional. Las malformaciones arteriovenosas, que causan hemorragia intracerebral más frecuentemente que subaracnoidea, se tratan posteriormente.

Prevención, diagnóstico y tratamiento del vasoespasmo

La isquemia cerebral tardía por vasoespasmo representa una gran proporción de la morbilidad y mortalidad tras una hemorragia subaracnoidea.[5] Aproximadamente en un 70% de los pacientes se desarrolla un estrechamiento arterial progresivo, pero los déficits isquémicos tardíos solo aparecen en un 20-30%. El proceso comienza 3-5 días después de la hemorragia, se hace máximo a los 5-14 días y se resuelve gradualmente durante 2-4 semanas (v. fig. 408-4). El factor de riesgo más importante de vasoespasmo sintomático es la presencia abundante de sangre en las cisternas o intraventricular, lo que puede graduarse mediante la escala modificada de Fisher (tabla 408-4).

Una vez que el aneurisma se ha reparado y la perfusión encefálica se convierte en la consideración fundamental, puede liberalizarse el control de la presión arterial. El bloqueante de los canales de calcio nimodipino (60 mg por vía oral cada 4 h) reduce la frecuencia de deterioro isquémico tardío e infarto en cerca de un 30%.[A4] Los pacientes deben recibir reanimación con líquidos isotónicos (es decir, 1 ml/kg/h de salino al 0,9%) para mantener un estado euvolémico guiado por el equilibrio total de líquidos, una presión venosa central por encima de 5 mmHg y otras medidas del estado de volumen, como la ecografía de la vena cava inferior y el control del gasto cardíaco.

El vasoespasmo sintomático generalmente implica una disminución del nivel de conciencia, hemiparesia o ambos. La ecografía Doppler transcraneal se utiliza extensamente para diagnosticar el vasoespasmo de las arterias cerebrales más grandes tras hemorragia subaracnoidea, pero tiene limitaciones importantes. La angiografía por TC y la TC de perfusión están ganando aceptación rápidamente como pruebas más útiles para diagnosticar el espasmo de grandes vasos y la reducción del flujo sanguíneo tisular.

El tratamiento del vasoespasmo sintomático agudo consiste en medicación antiespasmódica y en aumento del volumen sanguíneo, la presión arterial y el gasto cardíaco en un intento por mejorar el flujo sanguíneo cerebral a través de las arterias que han perdido la capacidad de autorregulación. Los vasopresores como noradrenalina (comenzando con 2,5 µg/kg/min) y fenilefrina (comenzando con 10 µg/min) deben dosificarse según necesidad para elevar la presión arterial sistólica hasta niveles tan altos como 180-220 mmHg. En cerca de un 70% de los pacientes se produce mejoría clínica a corto plazo. La angioplastia cerebral puede producir una mejoría espectacular en los pacientes que tienen déficits graves refractarios al tratamiento hemodinámico.

Edema cerebral

El edema cerebral tras una hemorragia subaracnoidea puede ser focal, relacionado con un hematoma ocupante de espacio, o puede ser global, en este caso un tipo ominoso que implica lesión encefálica primaria grave y un mal pronóstico. El tratamiento, que debe estar guiado por monitorización continua de la PIC orientada a mantenerla por debajo de 20 mmHg, consiste en drenaje del LCR, sedación, optimización de la presión de perfusión cerebral (objetivo de 60 a 90 mmHg), osmoterapia en bolo con manitol o salino hipertónico, hiperventilación y, en los casos más graves, inducción de hipotermia (v. tabla 408-3). No existen pruebas que apoyen el uso de dexametasona u otros corticoesteroides para el tratamiento de la tumefacción cerebral tras una hemorragia subaracnoidea.

Hidrocefalia

Los pacientes con hemorragia subaracnoidea pueden presentarse de forma aguda con hidrocefalia obstructiva, que puede llevar a una elevación peligrosa de la PIC y precipitar una herniación transtentorial. Posteriormente, en el curso de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con hidrocefalia aguda evolucionan a una forma tratable de hidrocefalia de presión normal. Estos pacientes tienen enlentecimiento psicomotor persistente, confusión e inestabilidad de la marcha, que responden a la derivación ventriculoperitoneal permanente.

Crisis comiciales

Las crisis generalizadas tónico-clónicas aparecen en cerca del 10% de los pacientes después de una hemorragia subaracnoidea: aproximadamente en un 5% al inicio y aproximadamente en un 5% durante la hospitalización. Las crisis comiciales prehospitalarias y los cambios patológicos focales en la TC (es decir, hematoma subdural o infarto cerebral) son factores de riesgo para las crisis intrahospitalarias. Característicamente, el tratamiento antiepiléptico (v. tabla 408-3) se inicia en el momento del diagnóstico para minimizar el riesgo de resangrado causado por aumentos repentinos de la presión arterial y el flujo sanguíneo cerebral, pero puede retirarse con seguridad en los pacientes de grado bajo el día 1 del postoperatorio. Una opción es el tratamiento antiepiléptico profiláctico hasta el alta de la unidad de cuidados intensivos en los pacientes comatosos que siguen teniendo riesgo de crisis no convulsivas, lo que ocurre en el 15% de los pacientes en coma monitorizados con electroencefalografía continua.

Complicaciones médicas

La hemorragia subaracnoidea sitúa los pacientes en riesgo de diversas complicaciones médicas frecuentes que aparecen como consecuencia de desequilibrios homeostáticos. Las más frecuentes son fiebre, anemia, hiperglucemia e hiponatremia. La extensión y gravedad de estos desequilibrios se correlaciona independientemente con un mal pronóstico y deben tratarse activamente de acuerdo con un protocolo establecido (v. tabla 408-3). Muchos pacientes de alto grado desarrollan disfunción cardiopulmonar aguda debida al exceso de flujo simpático masivo en el momento de la hemorragia. La prolongación del segmento QT con inversión de la onda T en el electrocardiograma y mínimas elevaciones de la troponina señalan la posibilidad de lesión cardíaca. Las manifestaciones clínicas importantes más frecuentes son edema pulmonar (cap. 59) y aturdimiento ventricular izquierdo neurógeno (caps. 59 y 107), que se resuelven durante la primera semana. El tratamiento es de soporte.

PREVENCIÓN

Aproximadamente el 15% de los pacientes que sufren una hemorragia subaracnoidea tienen dos o más aneurismas. La prevención secundaria de la hemorragia subaracnoidea requiere la reparación quirúrgica o endovascular de los aneurismas intactos, porque tienen alto riesgo de hemorragia en el futuro. Otras medidas importantes para reducir el riesgo de formación de aneurismas o de hemorragia de un aneurisma intacto son el control de la presión arterial (cap. 67), el abandono del tabaco y la abstinencia de alcohol.

En ocasiones, los pacientes se presentan con un aneurisma intracraneal intacto asintomático descubierto incidentalmente en pruebas de neuroimagen. La compensación riesgo-beneficio del tratamiento frente a la observación en estos casos es compleja y justifica la derivación a un neurólogo o neurocirujano con experiencia. El factor de riesgo más importante para la posterior ruptura del aneurisma es el tamaño, seguido de los síntomas relacionados con su expansión o con compresión, tabaquismo, localización en la línea media, antecedentes familiares de hemorragia subaracnoidea y período posmenopáusico.[6] Los aneurismas pequeños intactos de la arteria carótida interna, en cambio, tienen un riesgo extremadamente bajo de hemorragia y deben tratarse de forma conservadora.

PRONÓSTICO

Aproximadamente el 20% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea tratada en centros grandes no sobreviven al alta. El determinante más importante del resultado tras una hemorragia subaracnoidea es el estado neurológico del paciente a la llegada al hospital. En la escala de clasificación modificada de Hunt-Hess (v. tabla 408-2),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

los pacientes considerados como de grado 1 o de grado 2 tienen un pronóstico relativamente bueno; el grado 3 conlleva un pronóstico intermedio, y el grado 4 y el grado 5 tienen mal pronóstico. La gravedad del grado clínico en el ingreso generalmente se correlaciona con la extensión global de la hemorragia y la hidrocefalia obstructiva. Otros factores de riesgo de mortalidad son edad avanzada, tamaño grande del aneurisma, resangrado del aneurisma, infarto cerebral por vasoespasmo y edema cerebral global.[7]

Cerca del 50% de los supervivientes sufren discapacidad por un síndrome neurocognitivo que consiste en pérdida importante de memoria, fatiga, incapacidad para concentrarse, depresión y ansiedad. La rehabilitación cognitiva y física es esencial para maximizar la recuperación en los pacientes con afectación grave.

La frecuencia de ruptura en aneurismas cerebrales previamente intactos es cerca de un 1% por año globalmente, pero varía entre el 0,34% por año para los aneurismas menores de 5 mm hasta cerca del 3% por año para los aneurismas de 10 a 24 mm y cerca del 20% por año para los de 25 mm o más.[8] En cambio, los pacientes que tienen una hemorragia subaracnoidea perimesencefálica idiopática generalmente se recuperan completamente. En otras causas menos frecuentes, el pronóstico depende de la enfermedad subyacente. Los supervivientes de hemorragia subaracnoidea al cabo de 1 año tienen una probabilidad de muerte dos veces más alta que la población general pareada por edad.[9]

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

La hemorragia intracerebral se define como un sangrado agudo espontáneo en el parénquima encefálico. La hemorragia intracerebral primaria deriva de la degeneración microscópica de pequeñas arterias del encéfalo causada por hipertensión crónica mal controlada (el 80% de los casos) o angiopatía amiloidea (el 20% de los casos). La hemorragia intracerebral secundaria se refiere a un sangrado intraparenquimatoso por una lesión vascular anatómica o una coagulopatía diagnosticables (tabla 408-5).

EPIDEMIOLOGÍA

La hemorragia intracerebral es responsable de un 10-15% de todos los ictus en los países occidentales, pero de hasta un 20-30% de los ictus en la población asiática. La incidencia de hemorragia intracerebral en EE. UU. es aproximadamente de 60.000 por año. Con mucho, el factor de riesgo más importante para una hemorragia intracerebral es la hipertensión, particularmente cuando está mal controlada. El riesgo de hemorragia intracerebral es cerca de un 40% más alto en los negros que en los blancos. La incidencia en todo el mundo varía de 10 a 40 por millón de personas, y la frecuencia en Japón es la más alta. La frecuencia ajustada por edad es aproximadamente un 50% más alta en los hombres que en las mujeres. Otros factores de riesgo de hemorragia intracerebral son abuso de alcohol, coagulopatía y bajos niveles séricos de colesterol.

BIOPATOLOGÍA

La hemorragia intracerebral primaria consiste característicamente en una gran zona ocupante de espacio debida a la confluencia de sangre coagulada en el parénquima encefálico (fig. 408-5). La ruptura arterial abrupta conduce a una rápida acumulación de sangre en el parénquima encefálico, y causa así un aumento de presión tisular local, distorsión física y desplazamiento del encéfalo. Una vez detenido el sangrado, la sangre se coagula. Después, el plasma, que es rico en trombina y otros factores coagulantes, se filtra hacia el tejido encefálico circundante, donde desencadena una cascada de lesión encefálica secundaria que se desarrolla en días a semanas. Esta forma distintiva de *neurohemoinflamación* produce edema cerebral local, muerte celular apoptósica neuronal y glial programada, y ruptura de la barrera hematoencefálica.

La enfermedad arterial que da lugar a la hemorragia intracerebral primaria es microscópica. La hipertensión crónica mal controlada (cap. 67) causa una vasculopatía de pequeño vaso caracterizada por fragmentación, degeneración y finalmente ruptura de las arterias penetrantes del encéfalo. Las estructuras más frecuentemente afectadas son los ganglios basales y el tálamo (50%), seguidos de las regiones lobares (33%) y del tronco del encéfalo y cerebelo (17%) (fig. 408-6). En el 40% de los casos, la sangre también se abre paso hacia el sistema ventricular, y causa hemorragia intraventricular.

La *angiopatía amiloidea* cerebral, que es una causa distintiva de hemorragia intracerebral lobar no hipertensiva en el anciano, se caracteriza por el depósito de proteína β-amiloide en los vasos sanguíneos de pequeño y mediano tamaño del encéfalo y las leptomeninges. El amiloide puede demostrarse cuando el examen microscópico del tejido encefálico demuestra birrefringencia tras la aplicación de tinción de rojo Congo. La angiopatía amiloidea generalmente es un trastorno esporádico y no se relaciona con la amiloidosis sistémica (cap. 188). Además de hemorragia intracerebral lobar, los pacientes pueden presentar demencia, trastornos de la marcha, crisis parciales complejas debidas a microhemorragias múltiples, o pequeñas lesiones desmielinizantes multifocales en la sustancia blanca que se piensa que representan una respuesta autoinmunitaria al β-amiloide y que pueden engendrar una respuesta inflamatoria.

TABLA 408-5 CAUSAS DE HEMORRAGIA INTRACEREBRAL SECUNDARIA

Traumatismo
Malformación arteriovenosa
Aneurisma intracraneal
Coagulopatía
Transformación hemorrágica de infarto cerebral
Trombosis de seno dural
Neoplasia intracraneal
Angioma cavernoso
Fístula arteriovenosa dural
Angioma venoso
Exposición a cocaína o fármacos simpaticomiméticos
Vasculitis del sistema nervioso central

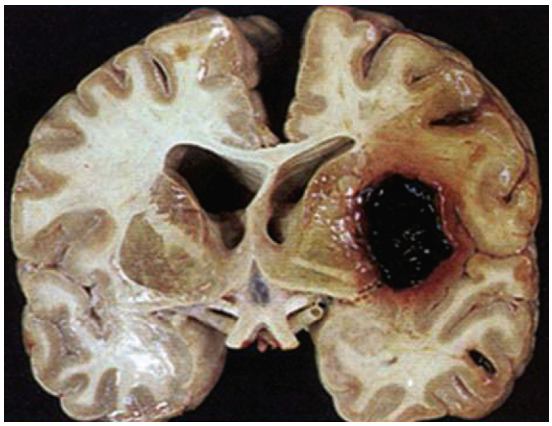

FIGURA 408-5. Espécimen anatomopatológico que muestra una gran hemorragia parenquimatosa de ganglios basales en el hemisferio izquierdo. (Por cortesía de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

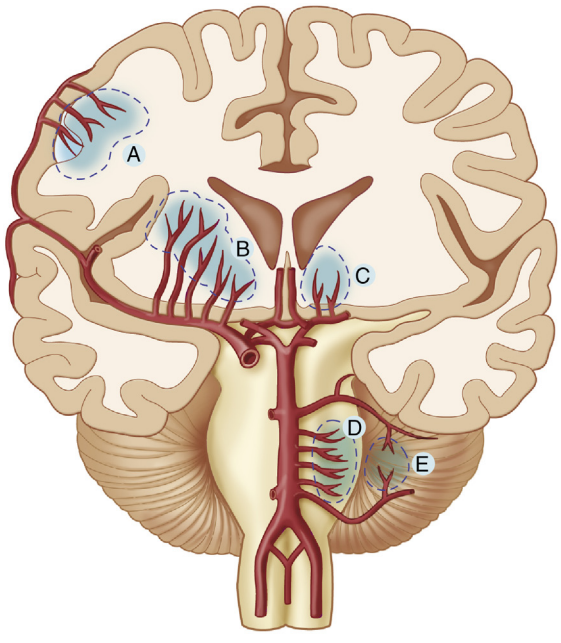

FIGURA 408-6. Zonas y fuentes características de hemorragia intracerebral. Las hemorragias intracerebrales afectan con más frecuencia los lóbulos cerebrales y se originan en ramas corticales penetrantes de las arterias cerebrales anterior, media o posterior *(A);* los ganglios basales, y se originan en las ramas lenticuloestriadas ascendentes de la arteria cerebral media *(B);* el tálamo, y se originan en las ramas talamogeniculadas de la arteria cerebral posterior *(C);* la protuberancia, y se originan en las ramas paramedianas de la arteria basilar *(D),* y el cerebelo, y se originan en las ramas penetrantes de las arterias cerebelosas posteroinferior, anteroinferior y superior *(E).* (Tomado de Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;344:1450-1460.)

booksmedicos.org

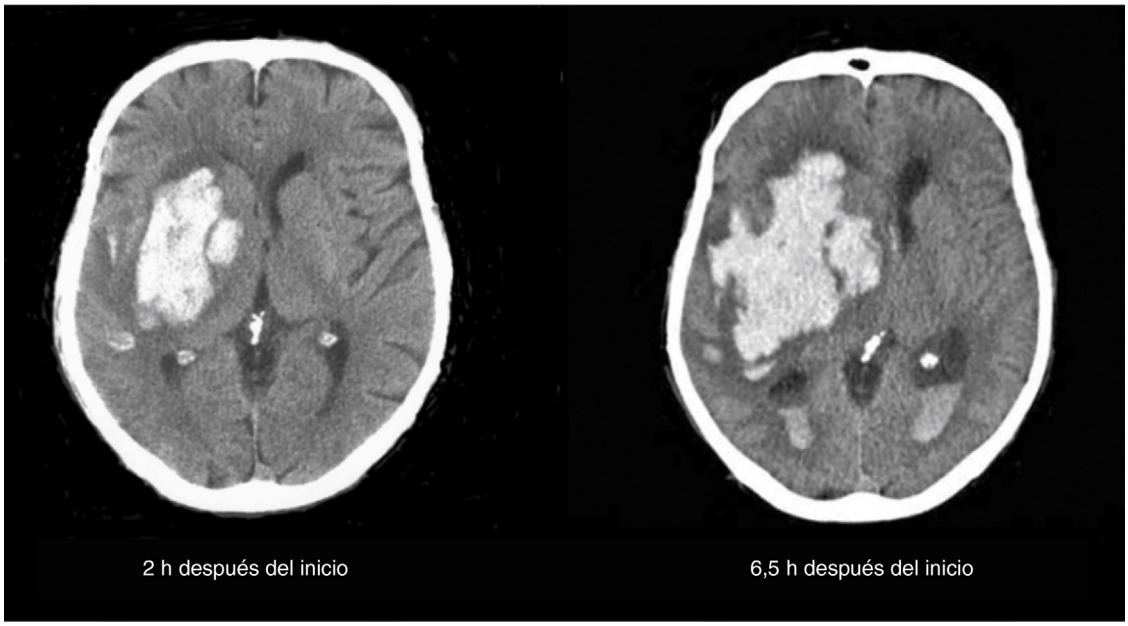

FIGURA 408-7. Crecimiento precoz de un hematoma en una mujer de 48 años con hipertensión crónica. ***Izquierda,*** **la tomografía computarizada basal muestra una hemorragia intracerebral de tamaño moderado en el putamen derecho. En estos momentos, está estuporosa con hemiparesia izquierda.** ***Derecha,*** **una tomografía computarizada de seguimiento realizada tras haberse deteriorado hasta presentar coma con postura bilateral de descerebración muestra una expansión masiva del hematoma, así como una nueva hemorragia intraventricular e hidrocefalia obstructiva. En 24 h se la declaró en muerte encefálica. (Tomado de Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2005;4:662-672).**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hemorragia intracerebral primaria generalmente se manifiesta como un déficit neurológico focal agudo. Clínicamente es indistinguible de un ictus isquémico (cap. 407), excepto porque el inicio y la evolución del déficit tienden a ser más violentos. Al contrario que en la hemorragia subaracnoidea aneurismática, que a menudo causa un espectacular aumento de la PIC con pérdida súbita de conciencia al inicio, la hemorragia intracerebral tiende a producir cefalea progresiva, vómitos y disminución del nivel de conciencia durante varias horas. En los casos fulminantes, sin embargo, una hemorragia catastrófica puede conducir a un hematoma masivo y muerte encefálica en las primeras 6 h desde el inicio.

El *putamen* es la localización más frecuentemente afectada. Cuando el hematoma en expansión afecta a la cápsula interna adyacente, los pacientes desarrollan hemiparesia franca contralateral, generalmente con hemianestesia y hemianopsia. Las hemorragias más grandes afectan progresivamente a la corteza suprayacente, dando lugar a afasia, negligencia hemiespacial y paresia contralateral de la mirada. Cuando la hemorragia se origina en el *tálamo,* la hemianestesia puede preceder inicialmente a la hemiparesia. El síndrome completo generalmente se caracteriza por un déficit sensitivo-motor franco contralateral que puede acompañarse de un déficit del campo visual contralateral, afectación de la mirada hacia arriba o ambos.

Las hemorragias *lobares,* que generalmente se originan en la unión entre la sustancia gris y la blanca de los hemisferios cerebrales, pueden ser consecuencia de hipertensión o de angiopatía amiloidea. La manifestación clínica depende de la localización de la hemorragia.

En el 40% de los casos, las hemorragias cerebrales en el parénquima cerebral profundo se abren al sistema ventricular, y causa una hemorragia intraventricular. La sangre en el tercer o cuarto ventrículo bloquea el flujo anterógrado normal del LCR a través del sistema ventricular, y provoca hidrocefalia aguda e hipertensión intracraneal. La hemorragia intraventricular masiva no tratada da lugar a deterioro rápido y coma, con rigidez motora y pérdida rostrocaudal de los reflejos del tronco del encéfalo.

La hemorragia *pontina* causa característicamente coma con cuadriparesia, trastornos groseros de desconjugación de la motilidad ocular y pupilas mióticas, aunque las hemorragias pequeñas pueden simular síndromes de infarto. La *hemorragia cerebelosa* generalmente comienza abruptamente con vómitos y ataxia, que suelen ser lo suficientemente graves para impedir la bipedestación y caminar. Ocasionalmente se acompaña de disartria, disfunción de los pares craneales adyacentes (sobre todo el sexto y el séptimo) y parálisis de la mirada conjugada ipsolateral.

Las crisis comiciales complican la evolución de la hemorragia intracerebral aproximadamente en el 12% de los pacientes. Aunque el riesgo es más alto cuando la localización primaria de la hemorragia es la corteza, las crisis también pueden complicar la hemorragia intracerebral profunda.

La expansión del hematoma debido a sangrado continuado activo es una causa importante de deterioro neurológico precoz después de una hemorragia intracerebral (fig. 408-7). Cuando la TC inicial se realiza en las primeras 3 h desde el inicio de los síntomas, las imágenes de seguimiento revelan un aumento de tamaño obvio del hematoma en cerca del 40% de los pacientes, incluso en ausencia de coagulopatía. La probabilidad de progresión es incluso más alta si la primera TC se realiza más pronto, pero es mínima cuando la TC inicial se hace más de 6 h después del inicio de la hemorragia. El aumento de tamaño de la masa generalmente no cambia el cuadro clínico hasta que existe una compresión del tronco del encéfalo suficiente para precipitar el coma, lo cual puede ocurrir de forma súbita.

DIAGNÓSTICO

La hemorragia intracerebral no puede distinguirse de un ictus isquémico (cap. 407) basándose solo en los hallazgos clínicos. La TC encefálica sin contraste es el método de elección para hacer el diagnóstico urgente de hemorragia intracerebral (v. fig. 408-7). La TC muestra inmediatamente el tamaño y la localización del hematoma, su extensión al sistema ventricular, el grado de edema circundante y el desplazamiento tisular, como la desviación de la línea media debido al efecto de masa. La angiografía por TC puede revelar una hemorragia intracerebral secundaria debida a un aneurisma o malformación arteriovenosa, o la extravasación activa de material de contraste en el coágulo («signo de la mancha») que implica un aumento de riesgo de crecimiento precoz del hematoma cuando se identifica pronto después del inicio de los síntomas.

Algunas técnicas de RM, como el eco de gradiente, también son muy sensibles para el diagnóstico de hemorragia intracerebral. El diagnóstico de probable angiopatía amiloidea se hace clínicamente en los pacientes con el cuadro clínico apropiado de hemorragias lobares cuando la RM de gradiente revela múltiples microhemorragias corticales. La angiografía cerebral diagnóstica convencional debe reservarse para los pacientes en los que se sospechan causas secundarias de hemorragia intracerebral, como aneurismas, malformaciones arteriovenosas, trombosis de vena cortical o seno dural, o vasculitis.

TRATAMIENTO

Tto

Se recomienda encarecidamente el tratamiento en una unidad de cuidados intensivos o unidad de ictus durante al menos las primeras 24 h después del inicio de una hemorragia intracerebral debido a que el riesgo de deterioro neurológico es más alto durante este período. La consideración terapéutica más apremiante es si proceder a la evacuación quirúrgica urgente o a la colocación de un drenaje ventricular.

Tratamiento quirúrgico

Aunque tradicionalmente la hemorragia intracerebral se ha considerado un problema neuroquirúrgico, los ensayos controlados aleatorizados han mostrado que la craneotomía y la evacuación quirúrgica del hematoma en las primeras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

24 h no mejoran el pronóstico en comparación con el tratamiento médico inicial,[A5] incluso en las hemorragias mayores de 1 cm de la superficie cortical.[A6] Sin embargo, estos ensayos no incluían pacientes si su médico pensaba que la cirugía urgente era una intervención vital, y muchos especialistas aún creen que la craneotomía urgente puede mejorar el pronóstico en los pacientes más jóvenes con grandes hemorragias lobares y deterioro progresivo debido al efecto de masa.

En contraste con la hemorragia intracerebral supratentorial, se acepta ampliamente que las hemorragias cerebelosas que superan los 3 cm de diámetro se benefician de la evacuación quirúrgica urgente. Puesto que en estos pacientes puede producirse un deterioro abrupto y dramático con progresión al coma en las primeras 24 h del inicio de los síntomas, la cirugía debe realizarse inmediatamente antes de que se produzca un deterioro adicional.

Drenaje ventricular

El *drenaje ventricular externo* está indicado en todos los pacientes estuporosos o comatosos con hemorragia intraventricular y aumento de tamaño de los ventrículos en los que está indicado tratamiento de soporte agresivo. Esta intervención vital, que puede llevarse a cabo en la cabecera del paciente, descomprime la bóveda intracraneal y detiene el proceso de herniación del tronco del encéfalo, permitiendo el drenaje del LCR hemático a un receptáculo. La conexión del sistema de drenaje a un transductor de presión también permite la medición de la PIC.

Inversión de la anticoagulación

El 15% de las hemorragias intracerebrales se asocian con el uso de anticoagulantes orales, y estos pacientes presentan un alto riesgo de hemorragia progresiva durante una ventana temporal prolongada de muchas horas. En la hemorragia intracerebral asociada a warfarina, la incapacidad para corregir inmediatamente el INR por debajo de 1,4 aumenta más el riesgo de sangrado progresivo y se asocia con un aumento de mortalidad. Los pacientes que toman warfarina y presentan una hemorragia intracerebral deben tratarse inmediatamente con un concentrado del complejo factor IV-protrombina y vitamina K intravenosa (tabla 408-6), una pauta que produce una corrección considerablemente más rápida del INR en una mayor proporción de pacientes.[A7] Una dosis única de factor VIIa activado recombinante (3-6 mg en bolo intravenoso) normaliza el INR en minutos y promueve la homeostasis, y es una opción atractiva para una intervención neuroquirúrgica expeditiva vital cuando los minutos cuentan, pero con el costo de un 5% de riesgo de complicaciones tromboembólicas, como infarto de miocardio o ictus. Los pacientes con hemorragia intracerebral anticoagulados con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular deben revertirse con sulfato de protamina (caps. 38 y 174). Los pacientes con trombocitopenia o disfunción plaquetaria pueden tratarse con una única dosis de desmopresina, con transfusión de plaquetas o ambas, pero se carece de pruebas sobre su eficacia. Las opciones de tratamiento para la hemorragia intracerebral asociada con los nuevos anticoagulantes orales (p. ej., rivaroxabán, dabigatrán, apixabán y edoxabán) son extremadamente limitadas (cap. 38). Si la coagulación puede reiniciarse tras la recuperación, el riesgo de hemorragia intracraneal recurrente es aproximadamente de un 2,5 por 100 pacientes por año.[10]

TABLA 408-6 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO MÉDICO PARA LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL AGUDA

Presión arterial	• Mantenga la presión arterial media < 140 mmHg con perfusión continua de labetalol (2-10 mg/min) o nicardipino (5-15 mg/h) • Si está estuporoso o comatoso, determine la PIC y mantenga la PPC > 70 mmHg
Reversión de la anticoagulación	• Para la elevación del INR: vitamina K 10 mg en bolo i.v. *y* CCP-F4 INR de 2 a < 4: 25 unidades/kg; no exceda de 2.500 unidades INR 4-6: 35 unidades/kg; no exceda de 3.500 unidades INR > 6: 50 unidades/kg; no exceda de 5.000 unidades • Para heparina: sulfato de protamina 10-50 mg en bolo i.v. lento (1 mg revierte aproximadamente 100 unidades de heparina) • Para trombocitopenia o disfunción plaquetaria: desmopresina 0,3 µg/kg en bolo i.v. y/o transfusión de 6 unidades de plaquetas • Reversión acelerada del INR para intervención quirúrgica vital: factor VIIa activado recombinante 40-80 µg/kg (aproximadamente 3-6 mg) en bolo i.v.
Hipertensión intracraneal	• Eleve la cabecera de la cama 30° • Manitol 1-1,5 g i.v. • Hiperventilación para P_{CO_2} de 30 mmHg
Líquidos y nutrición	• Salino normal (0,9%) a 1 ml/kg/h • Comience alimentación enteral a través de tubo nasoduodenal a las 24 h
Profilaxis de crisis comiciales	• En coma con hipertensión intracraneal o crisis comiciales: impregnación con fosfenitoína o fenitoína i.v. (15-20 mg/kg); 300 mg i.v. al día durante 7 días
Homeostasis fisiológica	• Mantas de enfriamiento para mantener la temperatura ≤ 37,5 °C • Goteo de insulina para mantener la glucosa en 120-180 mg/dl

CCP-F4 = concentrado de complejo protrombina factor cuatro, que contiene factores II, VII, IX y X; INR = índice normalizado internacional; i.v. = intravenoso; PIC = presión intracraneal; PPC = presión de perfusión cerebral.

Control de la presión arterial

La hemorragia intracerebral aguda con frecuencia conduce a hipertensión arterial extrema. La reducción agresiva de la presión arterial en el seno de una alteración de la autorregulación puede dar lugar a una exacerbación de la lesión isquémica, mientras que la ausencia de control de la presión arterial en teoría puede exacerbar el crecimiento precoz del hematoma y el riesgo de edema vasógeno. Las directrices actuales[11] recomiendan un objetivo para la presión arterial de menos de 180 mmHg, y para la presión arterial media, de 160 mmHg.[A8] La reducción de la presión sistólica a menos de 140 mmHg en las primeras 6 h desde el inicio de los síntomas no reduce la mortalidad y solo aporta una mejoría límite en la extensión de la discapacidad en los supervivientes en comparación con la meta de una presión arterial menor de 180 mmHg.[A9] Dada la necesidad de un control preciso de los niveles de presión arterial en el seno de una alteración de la autorregulación, se recomienda el uso de fármacos de acción rápida en perfusión continua con monitorización intraarterial. Los fármacos de elección son labetalol, un bloqueante α y β combinado, y nicardipino, que es un bloqueante de los canales de calcio (v. tabla 67-14). El nitroprusiato sódico debe evitarse debido a su falta de efecto dosis-respuesta fiable y a su capacidad de aumentar directamente la PIC.

Edema cerebral

La tumefacción cerebral puede progresar durante muchos días después del inicio de la hemorragia intracerebral, pero más a menudo causa deterioro neurológico en las primeras 72 h en los pacientes con hemorragias que superan los 30 ml de volumen. El tratamiento del edema cerebral debe guiarse por la determinación de la PIC con un drenaje ventricular externo o un monitor parenquimatoso, dirigiendo todos los esfuerzos a mantener la PIC por debajo de 20 mmHg y la presión de perfusión cerebral por encima de 70 mmHg. Como en el caso de la hemorragia subaracnoidea, el tratamiento debe dirigirse por un abordaje que incluya sedación, optimización de la presión arterial, osmoterapia en bolo, hiperventilación controlada, hipotermia leve y, como último recurso, hemicraniectomía de rescate en los pacientes más jóvenes seleccionados (cap. 399). La dexametasona y otros corticoesteroides no tratan de forma eficaz el edema encefálico asociado a hemorragia intracerebral y están contraindicados. Los líquidos intravenosos hipotónicos (es decir, salino al 0,45% o dextrosa al 5% en agua) deben evitarse estrictamente, porque el agua libre de estas soluciones puede agravar el edema encefálico.

Complicaciones médicas y neurológicas

Para combatir la malnutrición y la atrofia muscular, en los pacientes que pierden la capacidad de tragar debe iniciarse alimentación enteral precoz (cap. 216) a través de un tubo de alimentación nasoduodenal. La temperatura corporal y el nivel de glucosa sanguínea deben mantenerse en los límites normales o ligeramente elevados con enfriamiento de la superficie y perfusión continua de insulina. Cerca del 12% de los pacientes con hemorragia intracerebral presentan crisis convulsivas durante su hospitalización, y el riesgo aumenta con la localización lobar. El tratamiento anticonvulsionante profiláctico con fenitoína (20 mg/kg intravenoso) o un fármaco similar es razonable en los pacientes estuporosos o comatosos de alto riesgo. Si no han aparecido crisis, los anticonvulsionantes deben retirarse en el momento del alta, porque pueden dificultar la recuperación neurológica durante la rehabilitación. Incluso con tratamiento anticonvulsionante, la monitorización electroencefalográfica continua revela actividad comicial en el 20% de los pacientes comatosos. No está claro si la perfusión de midazolam u otras medidas agresivas para eliminar estas crisis (cap. 403) puede mejorar el resultado.

PREVENCIÓN

La reducción de la presión arterial (cap. 67), que disminuye significativamente el riesgo de hemorragia intracerebral y otras formas de ictus, es con mucho el método más eficaz de prevenir la hemorragia intracerebral recurrente. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina son particularmente eficaces (v. tabla 67-7). Los antiagregantes plaquetarios y todos los tipos de anticoagulantes deben evitarse cuidadosamente en los pacientes con microhemorragias lobares múltiples causadas por angiopatía amiloidea.

PRONÓSTICO

Los factores que predicen de forma consistente la muerte o discapacidad funcional a los 30 días son un gran volumen de la hemorragia intracerebral, disminución del nivel de conciencia, hemorragia intraventricular, lesión infratentorial y edad avanzada. El volumen del hematoma puede calcularse fácilmente a partir de las imágenes de TC usando el «método ABC ÷ 2», que consiste en multiplicar el diámetro del hematoma

booksmedicos.org

en las tres dimensiones y dividirlo por 2. Una escala de clasificación clínica sencilla (e-tabla 408-1) incorpora estas variables y puede proporcionar una predicción fiable del riesgo de mortalidad a los 30 días.

Excepto en los casos más graves, sin embargo, se justifica ser cauto al comunicar un pronóstico desesperanzador antes de haber hecho esfuerzos agresivos para reanimar a las víctimas de hemorragia intracerebral. Los médicos tienden a subestimar las posibilidades de un buen pronóstico, y muchos resultados malos derivan de profecías de autorrealización de fatalidad. La mortalidad tras una hemorragia intracerebral es más baja en los pacientes de unidades de cuidados intensivos de la especialidad neurológica, posiblemente debido a la adherencia a mejores prácticas médicas, la transición precoz a rehabilitación y un optimismo cauto cuando se producen contratiempos.

MALFORMACIONES VASCULARES ENCEFÁLICAS

Las malformaciones vasculares encefálicas son anomalías congénitas ocupantes de espacio que a menudo pueden existir durante toda la vida sin síntomas. La complicación más peligrosa y temida es la ruptura, que puede manifestarse como hemorragia intracerebral, como hemorragia intraventricular o, menos a menudo, como hemorragia subaracnoidea.

EPIDEMIOLOGÍA

Cerca del 10% de las hemorragias intracerebrales, pero solo cerca de un 1% de los ictus, están causados por malformaciones vasculares. La prevalencia de malformación arteriovenosa es aproximadamente del 0,5%, y la incidencia anual de hemorragia está entre 1 y 3 casos por 100.000 personas. La hemorragia por malformación arteriovenosa es más frecuente durante la segunda a cuarta décadas. El riesgo de resangrado agudo es del 7%. Durante los 5 años siguientes, el riesgo es aproximadamente de un 2% por año, y después disminuye a un 1-2% anual. Por ello, una persona joven tiene una probabilidad de tener otra hemorragia durante la vida de un 50-60%, y cada una de ellas conlleva un riesgo de muerte del 10-15%. Al contrario que algunas causas de hemorragia cerebral, la hipertensión previa no parece ser un factor de riesgo.

BIOPATOLOGÍA

Las malformaciones cerebrovasculares se caracterizan sobre la base de su aspecto histológico y la presencia de parénquima nervioso. El tipo más frecuente de malformación vascular es la malformación arteriovenosa, en la cual un centro o *nidus* de vasos displásicos está irrigado por arterias y drenado por venas sin capilares intermedios. El resultado es una comunicación de alto flujo y baja resistencia que lleva a dilatación arterial y engrosamiento de la pared venosa progresivos. El *nidus* generalmente no contiene tejido nervioso intermedio. El sangrado de una arteria nutriente aneurismática generalmente produce hemorragia subaracnoidea, el sangrado del propio *nidus* suele producir hemorragia intracerebral, y el sangrado de una vena de drenaje generalmente se manifiesta como hemorragia intraventricular.

Las siguientes malformaciones vasculares más frecuentes son los angiomas cavernosos o hemangiomas. Estas malformaciones, que tampoco contienen tejido nervioso, están compuestas por canales vasculares sinusoidales de pequeño calibre que frecuentemente están trombosados.

Las fístulas arteriovenosas durales son lesiones característicamente adquiridas que derivan de la formación de pequeñas derivaciones arteriovenosas en la pared de un seno cavernoso como consecuencia de trombosis del seno dural. Con el tiempo, el flujo a través de la fístula aumenta, y conduce a una expansión pulsátil de las venas regionales y a su consiguiente ruptura. Se han descrito casos familiares infrecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cerca del 50% de las malformaciones arteriovenosas se manifiestan con hemorragia intracraneal, aproximadamente un 30% se manifiestan inicialmente con crisis comiciales y cerca de un 20% pueden presentarse con discapacidad neurológica progresiva. Sin embargo, ahora hay una proporción creciente que se detecta en las pruebas de imagen encefálica como parte de la evaluación de las cefaleas (cap. 398), con las que las malformaciones arteriovenosas pueden o no estar relacionadas etiológicamente.

Puesto que una malformación arteriovenosa puede sangrar al espacio subaracnoideo, el parénquima encefálico o el sistema ventricular, los síntomas y signos dependen de la localización y gravedad de la hemorragia. El vasoespasmo cerebral posthemorrágico, que es menos frecuente que en la hemorragia aneurismática, aparece en menos del 5% de los casos y característicamente está ligado a un coágulo grueso en las cisternas o a hemorragia intraventricular extensa.

Los pacientes que presentan crisis comiciales como consecuencia de estas malformaciones arteriovenosas suelen tener crisis focales (cap. 403). Incluso sin crisis, los pacientes pueden desarrollar déficits neurológicos focales debidos a trombosis vascular o a la derivación de sangre a través de la malformación, en lugar de permitir que perfunda el tejido encefálico normal.

DIAGNÓSTICO

La TC sin contraste puede mostrar hemorragia, en ocasiones en una localización no habitual para una hemorragia intracerebral primaria o un aneurisma roto. La TC con contraste puede mostrar un refuerzo marcado de las arterias nutrientes y las venas de drenaje. Otra opción es la RM, que muestra un vacío de señal en T_1 y T_2.[12] Sin embargo, la angiografía es la prueba definitiva para identificar una malformación arteriovenosa y delimitar su tamaño, su morfología macroscópica, las arterias nutrientes y las venas de drenaje. Incluso si se encuentra una malformación arteriovenosa mediante inyección carotídea unilateral, está indicada la angiografía de cuatro vasos, porque las malformaciones pueden ser múltiples y estar asociadas con aneurismas saculares.

Cuando sangra un angioma cavernoso o hemangioma, tiende a producir menos síndromes focales y aparece en la RM como una lesión clásica en diana resultante de episodios previos de hemorragia leve. La baja tasa de flujo a través de estas lesiones hace que sean difíciles de detectar mediante angiografía.

TRATAMIENTO

Tto

En un paciente que sobrevive a la hemorragia inicial, los dos objetivos terapéuticos son evitar el deterioro neurológico y extirpar completamente la malformación arteriovenosa. Las medidas generales de tratamiento médico para la hemorragia intracraneal relacionada con la malformación arteriovenosa son las mismas que para la hemorragia intracerebral (v. tabla 408-6). La extirpación de la malformación arteriovenosa puede ser curativa, pero la cirugía es un desafío en las malformaciones situadas en zonas neurológicamente críticas. Las opciones consisten en embolización selectiva de las arterias nutrientes, resección quirúrgica y trombosis inducida por radiación, aisladas o en ocasiones en combinación. La embolización selectiva puede reducir el tamaño de la malformación y el flujo sanguíneo a través de ella, pero raramente la oblitera completamente. La radiocirugía estereotáctica se usa solo en lesiones pequeñas y su efecto terapéutico depende de que los vasos anómalos se encojan gradualmente después de la intervención.

La extirpación microquirúrgica de una malformación arteriovenosa a menudo se realiza en fases hasta que el angiograma postoperatorio no muestre malformación residual. Sin embargo, pueden producirse recanalización y hemorragia recurrente, y la frecuencia de éxito a largo plazo es desconocida.

PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

El pronóstico de una malformación arteriovenosa intacta varía de acuerdo con su localización, tamaño y morfología. En un ensayo aleatorizado, el tratamiento médico subrayando el control de la hipertensión, evitando el uso de anticoagulantes y usando anticonvulsionantes para controlar las crisis era superior a una intervención multimodal con cirugía, embolización o radioterapia, con una frecuencia de muerte o ictus a los 33 meses del 10% en comparación con un 30% de riesgo en el grupo de la intervención.[A10] Hasta que se disponga de más datos, el tratamiento intervencionista rutinario de las malformaciones arteriovenosas intactas no está justificado.[13]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD001245.

A2. Gaberel T, Magheru C, Emery E, et al. Antifibrinolytic therapy in the management of aneurismal subarachnoid hemorrhage revisited. A meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154:1-9.

A3. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005;366:809-817.

A4. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, et al. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology.* 1998;50:876-883.

A5. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:387-397.

A6. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382:397-408.

A7. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013;128:1234-1243.

A8. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology.* 2014;83:1523-1529.

A9. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2013;368:2355-2365.

A10. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet.* 2014;383:614-621.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

409

PARKINSONISMO

ANTHONY E. LANG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El parkinsonismo es un síndrome clínico que consta de cuatro signos cardinales: temblor, rigidez, acinesia y alteraciones posturales (TRAP). La enfermedad de Parkinson es una causa frecuente del síndrome TRAP, aunque existen muchas otras causas (tabla 409-1).

TABLA 409-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL PARKINSONISMO

ENFERMEDAD DE PARKINSON
Esporádico
Genético
Autosómico dominante (p. ej., mutaciones del gen de la α-sinucleína, duplicaciones, triplicaciones; mutaciones *LRRK2*)
Autosómico recesivo (p. ej., *parkina, DJ1, PINK1*)
PARKINSONISMO SECUNDARIO
Enfermedades neurodegenerativas (esporádicas o genéticas)
Parálisis supranuclear progresiva* (vídeos 409-3 a 409-6)
Atrofia de múltiples sistemas* (vídeos 409-7 a 409-9)
Degeneración corticobasal* (vídeos 409-10 y 409-11)
Demencia por cuerpos de Lewy*
Enfermedad de Alzheimer*
Complejo ELA-parkinsonismo-demencia de Guam
Enfermedad de Huntington
Distonía-parkinsonismo de inicio rápido
Degeneración pálido-piramidal (incluidas PARK9 y PARK15)
Neuroacantocitosis
Ataxias espinocerebelosas (p. ej., SCA-3, SCA-2)
Enfermedad de Wilson
Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (síndrome de Hallervorden-Spatz)
Neuroferritinopatía
Calcificaciones de los ganglios basales (enfermedad de Fahr)
Distonía con respuesta a dopa (no es un trastorno degenerativo)
Fármacos*
Neurolépticos, metoclopramida, proclorperacina, tetrabenacina, reserpina, cinaricina, flunaricina, α-metildopa, litio
Tóxico
MPTP, manganeso (incluido el uso ilícito de efedrona), monóxido de carbono, mercurio
Infeccioso
Encefalitis letárgica
Otras encefalitis, incluida asociada al VIH
Panencefalitis esclerosante subaguda
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Vascular*
Ateroesclerosis
Angiopatía amiloidea
Neoplásico
Tumor cerebral
Otras lesiones tumorales
Hidrocefalia a presión normal*
Traumatismo craneal
Esclerosis múltiple

*Véase la tabla 409-4 para más detalles.
ELA = esclerosis lateral amiotrófica; MPTP = 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.
Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders.* Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson, que es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer, se produce aproximadamente en 1 de cada 1.000 personas en la población general y en el 1% de las personas mayores de 65 años. Los hombres están ligeramente más afectados que las mujeres (3:2).

BIOPATOLOGÍA

Se cree que la causa de la enfermedad de Parkinson es una combinación variable de factores genéticos[1] y ambientales mal comprendidos.[2] Tanto genes con patrón autosómico dominante como recesivo pueden provocar una enfermedad de Parkinson clásica. La proteína α-sinucleína, constituyente principal de la inclusión citoplásmica marcadora, el cuerpo de Lewy (cap. 402), es crítica en la patogenia de la enfermedad de Parkinson. La agregación anómala de esta proteína, por mutaciones del gen de la α-sinucleína o como resultado de una producción excesiva de la proteína normal debido a duplicaciones o triplicaciones del gen, se asocia a fenotipos diversos de la enfermedad. Otras alteraciones genéticas definidas pueden estar asociadas a la enfermedad de Parkinson de inicio tardío, incluida *LRRK2,* que es actualmente la causa más frecuente de enfermedad de Parkinson de herencia autosómica dominante, o a un parkinsonismo de inicio precoz, que suele encontrarse en las formas autosómicas recesivas asociadas con la *parkina, DJ1* y *PINK1*. Otro gen en el que las mutaciones pueden aumentar el riesgo para desarrollar una enfermedad de Parkinson es el gen de la glucocerebrosidasa *(GBA)*.

La «hipótesis ambiental» de la enfermedad de Parkinson esporádica tiene un fuerte apoyo que se relaciona con la observación de que la neurotoxina selectiva 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) causa parkinsonismo agudo debido a pérdida de neuronas dopaminérgicas en la porción compacta de la sustancia negra (SNc). La MPTP se oxida hasta la toxina activa MPP^+, que es un inhibidor selectivo del complejo 1 de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Este conocimiento, junto con el reconocimiento de la importancia de la dopamina (v. más adelante), ha implicado al estrés oxidativo en la patogenia de la enfermedad de Parkinson. Otros factores patogénicos propuestos son disfunción mitocondrial, alteración del plegamiento o la agregación de proteínas, excitotoxicidad, inflamación, muerte celular apoptósica y pérdida del soporte trófico.

Anatomía patológica

Numerosas características de la enfermedad de Parkinson se deben a la pérdida de dopamina en el neoestriado (especialmente en el putamen) secundaria a la pérdida de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en la SNc del mesencéfalo. Aproximadamente el 60% de estas neuronas habrán degenerado antes de que se desarrollen las características clínicas de la enfermedad.[3]

Además de los cambios degenerativos prominentes en la SNc (pérdida celular, gliosis y depósito anormal de agregados de α-sinucleína, como cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy), los cambios patológicos también son evidentes en otros núcleos del tronco del encéfalo, en regiones corticales y en neuronas autónomas periféricas. De hecho, se ha sugerido que la enfermedad de Parkinson puede iniciarse en la porción inferior del tronco del encéfalo y en el sistema olfatorio, donde provoca una pérdida precoz del sentido del olfato y solo más tarde afecta a la SNc. Independientemente del orden de afectación, es probable que los cambios neurodegenerativos extranígricos dispersos sean responsables de bastantes síntomas que no responden al reemplazo de dopamina y que se hacen cada vez más problemáticos a medida que progresa la enfermedad. Se desconoce cómo progresa y se extiende la enfermedad en el sistema nervioso. Los estudios indican la posibilidad de la transmisión célula a célula de una forma de α-sinucleína que puede inducir un plegamiento y agregación anómala de la proteína normal a modo de «plantilla permisiva» similar a las enfermedades priónicas (cap. 415).[4]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente los síntomas se inician en una extremidad. Esta asimetría a menudo persiste en las fases más tardías de la enfermedad.

Síntomas motores

Temblor

El clásico «temblor de reposo» de la enfermedad de Parkinson posee características clínicas especiales.[5] El temblor tiene una frecuencia de 4-6 ciclos por segundo, habitualmente con un carácter de «contar monedas» cuando afecta a la mano. Generalmente está presente cuando la extremidad se halla en reposo absoluto y remite de forma característica cuando se mueve la extremidad y adopta una nueva posición, aunque el temblor puede reaparecer («temblor reemergente») en un intervalo de tiempo corto después de mantener una nueva posición (vídeo 409-1). Puesto que el temblor de reposo disminuye o remite con la acción, puede no ser discapacitante, aunque puede ser embarazoso y asociarse a molestias o a fatiga en la extremidad afectada. El temblor de reposo habitualmente se acentúa por el estrés

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

409

PARKINSONISMO

ANTHONY E. LANG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El parkinsonismo es un síndrome clínico que consta de cuatro signos cardinales: temblor, rigidez, acinesia y alteraciones posturales (TRAP). La enfermedad de Parkinson es una causa frecuente del síndrome TRAP, aunque existen muchas otras causas (tabla 409-1).

TABLA 409-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL PARKINSONISMO

ENFERMEDAD DE PARKINSON
Esporádico
Genético
Autosómico dominante (p. ej., mutaciones del gen de la α-sinucleína, duplicaciones, triplicaciones; mutaciones *LRRK2*)
Autosómico recesivo (p. ej., *parkina, DJ1, PINK1*)
PARKINSONISMO SECUNDARIO
Enfermedades neurodegenerativas (esporádicas o genéticas)
Parálisis supranuclear progresiva* (vídeos 409-3 a 409-6)
Atrofia de múltiples sistemas* (vídeos 409-7 a 409-9)
Degeneración corticobasal* (vídeos 409-10 y 409-11)
Demencia por cuerpos de Lewy*
Enfermedad de Alzheimer*
Complejo ELA-parkinsonismo-demencia de Guam
Enfermedad de Huntington
Distonía-parkinsonismo de inicio rápido
Degeneración pálido-piramidal (incluidas PARK9 y PARK15)
Neuroacantocitosis
Ataxias espinocerebelosas (p. ej., SCA-3, SCA-2)
Enfermedad de Wilson
Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (síndrome de Hallervorden-Spatz)
Neuroferritinopatía
Calcificaciones de los ganglios basales (enfermedad de Fahr)
Distonía con respuesta a dopa (no es un trastorno degenerativo)
Fármacos*
Neurolépticos, metoclopramida, proclorperacina, tetrabenacina, reserpina, cinaricina, flunaricina, α-metildopa, litio
Tóxico
MPTP, manganeso (incluido el uso ilícito de efedrona), monóxido de carbono, mercurio
Infeccioso
Encefalitis letárgica
Otras encefalitis, incluida asociada al VIH
Panencefalitis esclerosante subaguda
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Vascular*
Ateroesclerosis
Angiopatía amiloidea
Neoplásico
Tumor cerebral
Otras lesiones tumorales
Hidrocefalia a presión normal*
Traumatismo craneal
Esclerosis múltiple

*Véase la tabla 409-4 para más detalles.
ELA = esclerosis lateral amiotrófica; MPTP = 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.
Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders.* Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson, que es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer, se produce aproximadamente en 1 de cada 1.000 personas en la población general y en el 1% de las personas mayores de 65 años. Los hombres están ligeramente más afectados que las mujeres (3:2).

BIOPATOLOGÍA

Se cree que la causa de la enfermedad de Parkinson es una combinación variable de factores genéticos[1] y ambientales mal comprendidos.[2] Tanto genes con patrón autosómico dominante como recesivo pueden provocar una enfermedad de Parkinson clásica. La proteína α-sinucleína, constituyente principal de la inclusión citoplásmica marcadora, el cuerpo de Lewy (cap. 402), es crítica en la patogenia de la enfermedad de Parkinson. La agregación anómala de esta proteína, por mutaciones del gen de la α-sinucleína o como resultado de una producción excesiva de la proteína normal debido a duplicaciones o triplicaciones del gen, se asocia a fenotipos diversos de la enfermedad. Otras alteraciones genéticas definidas pueden estar asociadas a la enfermedad de Parkinson de inicio tardío, incluida *LRRK2,* que es actualmente la causa más frecuente de enfermedad de Parkinson de herencia autosómica dominante, o a un parkinsonismo de inicio precoz, que suele encontrarse en las formas autosómicas recesivas asociadas con la *parkina, DJ1* y *PINK1*. Otro gen en el que las mutaciones pueden aumentar el riesgo para desarrollar una enfermedad de Parkinson es el gen de la glucocerebrosidasa *(GBA)*.

La «hipótesis ambiental» de la enfermedad de Parkinson esporádica tiene un fuerte apoyo que se relaciona con la observación de que la neurotoxina selectiva 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) causa parkinsonismo agudo debido a pérdida de neuronas dopaminérgicas en la porción compacta de la sustancia negra (SNc). La MPTP se oxida hasta la toxina activa MPP^+, que es un inhibidor selectivo del complejo 1 de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Este conocimiento, junto con el reconocimiento de la importancia de la dopamina (v. más adelante), ha implicado al estrés oxidativo en la patogenia de la enfermedad de Parkinson. Otros factores patogénicos propuestos son disfunción mitocondrial, alteración del plegamiento o la agregación de proteínas, excitotoxicidad, inflamación, muerte celular apoptósica y pérdida del soporte trófico.

Anatomía patológica

Numerosas características de la enfermedad de Parkinson se deben a la pérdida de dopamina en el neoestriado (especialmente en el putamen) secundaria a la pérdida de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en la SNc del mesencéfalo. Aproximadamente el 60% de estas neuronas habrán degenerado antes de que se desarrollen las características clínicas de la enfermedad.[3]

Además de los cambios degenerativos prominentes en la SNc (pérdida celular, gliosis y depósito anormal de agregados de α-sinucleína, como cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy), los cambios patológicos también son evidentes en otros núcleos del tronco del encéfalo, en regiones corticales y en neuronas autónomas periféricas. De hecho, se ha sugerido que la enfermedad de Parkinson puede iniciarse en la porción inferior del tronco del encéfalo y en el sistema olfatorio, donde provoca una pérdida precoz del sentido del olfato y solo más tarde afecta a la SNc. Independientemente del orden de afectación, es probable que los cambios neurodegenerativos extranígricos dispersos sean responsables de bastantes síntomas que no responden al reemplazo de dopamina y que se hacen cada vez más problemáticos a medida que progresa la enfermedad. Se desconoce cómo progresa y se extiende la enfermedad en el sistema nervioso. Los estudios indican la posibilidad de la transmisión célula a célula de una forma de α-sinucleína que puede inducir un plegamiento y agregación anómala de la proteína normal a modo de «plantilla permisiva» similar a las enfermedades priónicas (cap. 415).[4]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente los síntomas se inician en una extremidad. Esta asimetría a menudo persiste en las fases más tardías de la enfermedad.

Síntomas motores

Temblor

El clásico «temblor de reposo» de la enfermedad de Parkinson posee características clínicas especiales.[5] El temblor tiene una frecuencia de 4-6 ciclos por segundo, habitualmente con un carácter de «contar monedas» cuando afecta a la mano. Generalmente está presente cuando la extremidad se halla en reposo absoluto y remite de forma característica cuando se mueve la extremidad y adopta una nueva posición, aunque el temblor puede reaparecer («temblor reemergente») en un intervalo de tiempo corto después de mantener una nueva posición (vídeo 409-1). Puesto que el temblor de reposo disminuye o remite con la acción, puede no ser discapacitante, aunque puede ser embarazoso y asociarse a molestias o a fatiga en la extremidad afectada. El temblor de reposo habitualmente se acentúa por el estrés

booksmedicos.org

(p. ej., solicitando al paciente que realice cálculos mentales). También está presente de forma característica en las extremidades superiores al caminar. También es habitual un temblor postural y cinético de frecuencia superior (p. ej., 7-10 Hz) en pacientes con diversas causas de parkinsonismo.

Rigidez

La rigidez es una forma de aumento del tono muscular que se aprecia mejor en los movimientos pasivos lentos. Puede caracterizarse como en «rueda dentada» cuando hay un temblor superpuesto o como en «tubería de plomo» cuando no lo hay. La rigidez se «activa» o se acentúa a la exploración solicitando al paciente que mueva la extremidad contraria a la que se está examinando. Los pacientes pueden referir rigidez, aunque habitualmente no es discapacitante.

Acinesia

La acinesia o bradicinesia consta de diversas alteraciones del movimiento, como lentitud, amplitud reducida, fatiga e interrupción del movimiento continuo. Este aspecto discapacitante del parkinsonismo interfiere en todas las actividades voluntarias y es responsable de bastantes de las características bien conocidas del parkinsonismo: falta de expresión facial con un parpadeo disminuido (hipomimia o cara de máscara: la «mirada de reptil»), habla suave monótona (hipofonía), alteración en la deglución que provoca babeo (sialorrea), caligrafía pequeña (micrografía), disminución del braceo al caminar, pasos cortos y marcha vacilante, dificultad para levantarse de una silla baja y problemas para darse la vuelta en la cama. Las paradas en el movimiento continuado («bloqueo motor») pueden interferir en diversas actividades, aunque la que mejor se aprecia es la especie de congelación de la marcha (vídeo 409-2). La bradicinesia es evidente a la inspección y se obtiene explorando movimientos rápidos repetitivos y alternantes: dar golpecitos con los dedos, abrir y cerrar el puño, pronar y supinar la muñeca y golpear con los dedos de los pies y el talón.

Alteraciones posturales

Entre las alteraciones posturales se incluye una postura flexionada en las extremidades y el tronco (encorvada, postura simiesca), así como inestabilidad postural, lo que produce un desequilibrio y caídas. Los pacientes pueden referir que son incapaces de pararse ellos solos al avanzar hacia adelante (propulsión) o hacia atrás (retropulsión). La valoración clínica de la inestabilidad postural incluye la «prueba del empujón», en la que el examinador empuja de forma brusca al paciente para hacerle perder el equilibrio mientras está preparado para asirle en caso de caída.

Otros síntomas

Además de las características motoras del parkinsonismo, son extremadamente frecuentes diversas características no motoras como dolor y otros trastornos sensitivos; quejas de disautonomía como urgencia y frecuencia urinaria; mareo de causa ortostática; estreñimiento; disfunción eréctil en el hombre; alteraciones del sueño, como trastornos del comportamiento asociados al sueño REM (cap. 405); ansiedad; fatiga; depresión y trastornos cognitivos, como la demencia.[6] A medida que progresa la enfermedad se desarrollan características más resistentes, que incluyen trastornos motores «axiales» (alteraciones del habla y de la deglución, congelación e inestabilidad postural), así como disfunciones neuroconductuales y cognitivas.

Complicaciones

Además de las manifestaciones de la enfermedad en sí, entre las complicaciones del tratamiento farmacológico se incluyen fluctuaciones relacionadas motoras y no motoras y trastornos psiquiátricos o conductuales.[7] Así, en las fases más tardías de la enfermedad, el cuadro clínico fluctúa con frecuencia de hora en hora e incluso de minuto a minuto. Según esto, los pacientes muestran las características clásicas del parkinsonismo, que pueden mejorar considerablemente como respuesta a la medicación, síntomas que persisten a pesar del efecto máximo de la medicación y síntomas que se producen como complicación de la medicación dopaminérgica (tabla 409-2).

TABLA 409-2 PROBLEMAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN FASES AVANZADAS

PROBLEMA	SÍNTOMAS
SÍNTOMAS TARDÍOS RESISTENTES AL TRATAMIENTO	
Motores	Disartria Disfagia Congelación de la marcha (congelación en período *on*) Inestabilidad postural con caídas
No motores	Disautonomía, pérdida de peso Síntomas sensitivos, incluido dolor (algunos pueden responder a levodopa) Cambios en el estado de ánimo o en el comportamiento (depresión, ansiedad), trastornos del sueño (excesiva somnolencia diurna producida o agravada a menudo por medicación dopaminérgica) Trastorno del comportamiento asociado al sueño REM (puede producirse antes del parkinsonismo)* Fatiga Disfunción cognitiva y demencia
RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO Y LA ENFERMEDAD	
Fluctuaciones motoras	Efecto de fin de dosis del fármaco (deterioro de fin de dosis predecible, acinesia matutina), aumento de la latencia para el beneficio («*on* retrasado»), fracasos de dosis («no hay *on*») Fenómeno *on-off*, fluctuaciones más rápidas e impredecibles Fluctuaciones concomitantes de síntomas no motores relacionados («fluctuaciones no motoras») que pueden ser tan discapacitantes como los síntomas motores (o incluso más)
Discinesias (movimientos anormales involuntarios)	Discinesias de pico de dosis: corea, atetosis y, con menor frecuencia, distonía más prolongada; típicamente peor en el lado afectado inicialmente (vídeo 409-12) Discinesia bifásica (discinesias de «comienzo de dosis» y de «fin de dosis»): mezclas de coreoatetosis, balismo, distonía, movimientos alternantes (sobre todo en las piernas) Distonía de período *off*: con mayor frecuencia afecta a las piernas y los pies (incluida la distonía matutina del pie)
Trastornos psiquiátricos	Sueños vívidos y pesadillas Alucinaciones visuales con un sensorio normal Alucinaciones con confusión Manía, trastornos del control de impulsos (p. ej., hipersexualidad, problemas de ludopatía), adicción a los fármacos dopaminérgicos Psicosis paranoide

Modificado de Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease—second of two parts. *N Engl J Med.* 1998;339:1130-1143.

TABLA 409-3 INDICIOS CLÍNICOS PARA UNA CAUSA ALTERNATIVA (DISTINTA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON) DE SÍNTOMAS Y SIGNOS PARKINSONIANOS

Movimientos extraoculares: nistagmo, limitación de la mirada vertical, especialmente con lentitud de los movimientos verticales sacádicos hacia abajo (vídeo 409-4)
Disartria o disfagia precoz y pronunciada
Posturas cervicales anómalas de forma precoz y pronunciada: flexión o extensión (vídeo 409-8)
Ataxia: apendicular, de la marcha (marcha en tándem alterada)
Distribución corporal inferior con indemnidad relativa de la función de las extremidades superiores
Inestabilidad postural precoz, caídas o congelación (vídeo 409-3)
Disautonomía (precoz y pronunciada), respuesta hipotensora pronunciada a la medicación dopaminérgica
Signos de vías piramidales (reflejos muy exaltados, clonos, respuestas plantares extensoras)
Disfunción nerviosa periférica (pérdida de reflejos, pérdida sensitiva distal, debilidad)
Apraxia y cambios sensitivos corticales
Demencia precoz grave
Mala respuesta a la levodopa

DIAGNÓSTICO

Ya se dispone de pruebas para el diagnóstico de las formas monogénicas de enfermedad de Parkinson (p. ej., *parkina*), aunque todavía no se han desarrollado las guías para su utilización. Dadas las manifestaciones clínicas clásicas, la evaluación diagnóstica se centra en gran medida en la forma de descartar otras causas de parkinsonismo (tabla 409-3).[8] En los pacientes de comienzo juvenil debería excluirse la enfermedad de Wilson mediante la determinación de cobre en la orina de 24 h y ceruloplasmina sérica y mediante examen con lámpara de hendidura (cap. 211). Los hallazgos de la resonancia magnética en la enfermedad de Parkinson generalmente son normales, aunque está indicada para excluir otros diagnósticos (tabla 409-4).[9] La tomografía por emisión de positrones, que puede valorar las zonas presináptica y post-sináptica del sistema dopaminérgico nigroestriado, es útil en investigación, aunque el ligando más habitual, [^{18}F]fluorodopa, no distingue de forma fiable la enfermedad de Parkinson de muchas otras patologías neurodegenerativas que pueden imitarla. Se aplican las mismas limitaciones a la evaluación del transportador de dopamina mediante la tomografía computarizada por emisión de fotón único, que está disponible para uso clínico. El hallazgo de una ecogenicidad aumentada en la SNc del mesencéfalo en la ecografía transcraneal puede ser más específico para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson, aunque los datos no son concluyentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 409-4 ENFERMEDADES QUE DEBEN DISTINGUIRSE DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DIFERENCIADORAS IMPORTANTES	RESPUESTA A LA LEVODOPA/COMENTARIOS (INCLUIDAS PRUEBAS DE IMAGEN)
Atrofia de múltiples sistemas (AMS) (incluye términos antiguos: degeneración estriadonígrica, atrofia olivopontocerebelosa esporádica y síndrome de Shy-Drager) (una «sinucleinopatía»)	Disautonomía precoz (como hipotensión ortostática e impotencia sexual) y disfunción vesical (con componentes autónomos y no autónomos) Disfunción cerebelosa	Buena respuesta evidente inicialmente en el 20% y una respuesta parcial mantenida en ≈15% Posibles discinesias o fluctuaciones motoras; puede ser pronunciada una distonía craneal (vídeo 409-7) El paciente queda confinado en una silla de ruedas a pesar de la respuesta a la levodopa (pérdida precoz de los reflejos posturales con o sin ataxia)
AMS-P = manifestación predominantemente parkinsoniana	Signos de vías piramidales Mioclonía de manos y cara sensible a los estímulos	La RM (incluidas imágenes potenciadas en difusión y secuencias en ecogradiente) a menudo muestra cambios diagnósticos en el estriado en la AMS-P y signo del «panecillo de Pascua» en la protuberancia e hiperintensidad en los pedúnculos cerebelosos medios en la AMS-C
AMS-C = manifestación predominantemente cerebelosa (son habituales características mixtas)	Flexión ventral del cuello extrema *(anterocollis)* Manos moteadas, frías Estridor inspiratorio (vídeo 409-9) Disartria pronunciada	
Parálisis supranuclear progresiva (una «taupatía»)	Oftalmoplejía supranuclear vertical (vídeo 409-4) Otros trastornos oculomotores y de los párpados (vídeo 409-6) Mayor rigidez axial que de las extremidades Caídas precoces, trastornos del habla y de la deglución Extensión nucal Trastornos cognitivos o del comportamiento Afasia progresiva no fluida Posiblemente una incidencia superior de hipertensión que en la enfermedad de Parkinson y en otras causas neurodegenerativas de parkinsonismo	Buena respuesta raramente evidente; solo hay beneficio de las características parkinsonianas clásicas, como rigidez apendicular, bradicinesia clásica con fatiga en la amplitud de los movimientos repetitivos, y ejemplos raros de temblor de reposo Con frecuencia la RM muestra una atrofia mesencefálica profunda («signo del colibrí» en una visión sagital media, «signo del dondiego de día» en proyección axial)
Degeneración corticobasal (cortical-basal ganglionar) (una «taupatía»)	Apraxia, déficit sensitivo cortical, fenómeno de la mano alienígena (vídeo 409-10) Rigidez asimétrica pronunciada Distonía de las extremidades Mioclono sensible al estímulo (vídeo 409-11) Afasia (afasia progresiva no fluida) Disfunción cognitiva (demencia frontotemporal)	Habitualmente insignificante La RM puede mostrar una atrofia cortical profundamente asimétrica
Parkinsonismo vascular	Parkinsonismo de la «mitad inferior» con predominio de alteraciones de la marcha, a menudo con una afectación corporal superior mínima o mucho menor Déficits neurológicos adicionales (p. ej., signos de vías piramidales y parálisis seudobulbar)	Habitualmente mala, aunque algunos responden bien Las pruebas de imagen muestran infartos múltiples que afectan a los ganglios basales y a la sustancia blanca subcortical
Demencia por cuerpos de Lewy (una «sinucleinopatía»)	Demencia precoz (perfil cognitivo de algún modo diferente al de la enfermedad de Alzheimer) Alucinaciones espontáneas, estado cognitivo fluctuante, caídas, hipotensión ortostática, TCR Sensibilidad pronunciada a los efectos secundarios extrapiramidales de los fármacos neurolépticos El parkinsonismo puede ser similar a la enfermedad de Parkinson típica, aunque la rigidez puede ser más pronunciada que la bradicinesia o el temblor	Las características motoras pueden responder bien; los efectos secundarios psiquiátricos de los fármacos dopaminérgicos suelen limitar la dosis
Enfermedad de Alzheimer	Demencia precoz (pérdida de memoria, apraxia, afasia) Temblor infrecuente Alucinaciones espontáneas menos frecuentes que en la demencia por cuerpos de Lewy	Mala
Hidrocefalia a presión normal	Parkinsonismo de la «parte inferior» («apraxia de la marcha») Trastornos urinarios (frecuencia, urgencia, incontinencia) Trastornos cognitivos	Generalmente mala Las pruebas de imagen muestran ventriculomegalia desproporcionada a la atrofia cortical
Parkinsonismo inducido por fármacos	Todas las características clásicas del parkinsonismo (el temblor puede ser menos frecuente que en la enfermedad de Parkinson) Síntomas y signos habitualmente simétricos Otros trastornos del movimiento inducidos por fármacos (p. ej., discinesia tardía con neurolépticos)	Generalmente mala debido al bloqueo continuo de receptores dopaminérgicos; puede agravar los movimientos de la discinesia tardía

RM = resonancia magnética; TCR = trastorno del comportamiento asociado al sueño REM.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson está dirigido a ralentizar la progresión (tratamientos «neuroprotectores» o «modificadores de la enfermedad»); a mejorar los síntomas, habitualmente mediante la restauración del tono dopaminérgico de forma médica o mediante corrección quirúrgica de la neurofisiología de los ganglios basales («sintomático»), o a intentar restaurar o regenerar las neuronas dañadas (tratamiento «neurorrestaurador» o «neurorregenerativo»).

Los ejercicios pueden aportar beneficios. En un ensayo aleatorizado, por ejemplo, la rehabilitación con taichí reducía las alteraciones del equilibrio y disminuía la incidencia de caídas en pacientes con enfermedad de Parkinson leve a moderada mejor que la rehabilitación con estiramientos.[A1] Otro ensayo de tres formas diferentes de ejercicios mostró un beneficio variable en todos los grupos, posiblemente más con los ejercicios de cinta y de resistencia.[A2]

Tratamiento médico

Hasta la fecha ningún tratamiento médico (tabla 409-5) ha demostrado modificar el curso progresivo de la enfermedad de Parkinson. Los inhibidores selectivos de la monoaminooxidasa B selegilina y rasagilina[A3] pueden ejercer efectos modificadores de la enfermedad, y los efectos potenciales de agentes como el bloqueante de los canales de calcio isradipino, el agente pro-urato inosina, el agonista del receptor γ activado por proliferador de peroxisomas pioglitazona y el parche de nicotina (que se promocionó por la menor incidencia de enfermedad de Parkinson en fumadores) están actualmente en estudio.

El tratamiento precoz de un paciente con escasa o nula discapacidad puede consistir únicamente en educación, apoyo psicológico, ánimo para permanecer activo e implicarse en algún programa de ejercicio y un seguimiento continuado. Existe alguna evidencia de que el tratamiento precoz, incluso cuando los pacientes solo tienen síntomas leves, puede preservar la calidad de vida. Una filosofía de tratamiento que todavía requiere apoyo basado en la evidencia implica el inicio precoz de terapia sinto-

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Descargado para Jose Luis Salas Malqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 01, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TABLA 409-5 FÁRMACOS PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

CLASE	FÁRMACO	DOSIS DE INICIO HABITUAL	DOSIS FINAL HABITUAL	EFECTOS ADVERSOS APARENTES	COMENTARIOS	INDICACIONES
Anticolinérgicos	Bastantes (p. ej., benzotropina, trihexifenidilo)	Benzotropina o trihexifenidilo: 1-2 mg dos o tres veces al día	Diversas	Efectos periféricos; p. ej., boca seca, visión borrosa, estreñimiento, dificultades miccionales Efectos centrales; p. ej., confusión, problemas mnésicos, alucinaciones	Contraindicados relativamente en ancianos y en pacientes con trastornos cognitivos	Tratamiento inicial del temblor
Otros	Amantadina	100 mg una vez al día	100 mg dos o tres veces al día	Confusión, alucinaciones visuales; livedo reticular, inflamación de tobillos; es necesaria la reducción de la dosis o retirada del fármaco en caso de insuficiencia renal	Considerada previamente un fármaco dopaminérgico, ahora se piensa que actúa principalmente a través de efectos antagonistas NMDA	Tratamiento inicial; más tarde para las discinesias
	Memantina	5 mg una vez al día	10 mg dos veces al día	Confusión, fatiga, mareo, cefalea	Antagonista NMDA	Posiblemente eficaz para la disfunción cognitiva de la DEP
Precursores de la dopamina	Levodopa administrada con un inhibidor periférico de la dopa descarboxilasa (IDDC) (carbidopa [en proporciones 4:1 y 10:1] o benseracida [4:1]*)	50 (levodopa)/12,5 (IDDC) mg (preparación 4:1) tres veces al día (con las comidas para reducir náuseas y vómitos)	Diversas; comenzar con una pauta de tres veces al día (la levodopa-carbidopa de liberación controlada puede administrarse dos veces al día al principio); en fases posteriores los pacientes pueden requerir múltiples dosis al día (algunas veces > 2 g/día). Administrar inicialmente con las comidas para reducir molestias gastrointestinales; más tarde evitar las comidas para mejorar la absorción y la fiabilidad de la respuesta	Efectos secundarios dopaminérgicos periféricos y centrales Periféricos: náuseas, vómitos e hipotensión ortostática Centrales: fluctuaciones motoras, discinesias, trastornos psiquiátricos	Efectos secundarios periféricos controlados a menudo mediante carbidopa adicional o con el bloqueante periférico de los receptores dopaminérgicos domperidona* Formulaciones de liberación controlada a menudo con menor biodisponibilidad con una absorción menos fiable (más «fallos de dosis» más adelante)	Formulaciones: liberación inmediata para el tratamiento precoz y tardío Liberación controlada (con carbidopa [4:1] o benseracida [4:1]*) para fluctuaciones motoras predecibles (efecto fin de dosis) y acinesia nocturna Carbidopa y entacapona para el fin de dosis Parcopa (tabletas de desintegración oral para una absorción más rápida) en pacientes con una latencia larga problemática para el beneficio de dosis individuales Melevodopa* (metil éster de levodopa; profármaco efervescente con solubilidad en agua mucho más alta que los comprimidos de levodopa; disponible en Italia) Duodopa* (utilizada con una bomba para la infusión duodenal) para fluctuaciones motoras problemáticas

TABLA 409-5 FÁRMACOS PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON *(cont.)*

CLASE	FÁRMACO	DOSIS DE INICIO HABITUAL	DOSIS FINAL HABITUAL	EFECTOS ADVERSOS APARENTES	COMENTARIOS	INDICACIONES
Agonistas dopaminérgicos						
Derivados ergóticos	Bromocriptina	1,25 mg tres veces al día con las comidas	30-40 mg/día	Efectos secundarios dopaminérgicos periféricos y centrales: edema pedio, excesiva somnolencia diurna Reacción pleuropulmonar, fibrosis retroperitoneal, eritromelalgia Trastorno del control de los impulsos probablemente igual de común con todos los agonistas de la dopamina	Los efectos secundarios periféricos a menudo se controlan bien con domperidona* Efectos pulmonares, retroperitoneales y cutáneos raros posiblemente producidos por derivados ergóticos (habitualmente se requiere la retirada del fármaco)	Tratamiento precoz y adyuvante
	Pergolida	0,05 mg una vez al día × 2 días, incrementos lentos posteriores	3-5 mg/día	Como la bromocriptina; valvulopatía cardíaca	Como la bromocriptina	No el primer agonista porque produce patología vascular cardíaca restrictiva
	Cabergolina*	0,5-1 mg una vez al día	2-6 mg/día	Como la pergolida	Como la pergolida La semivida larga permite una sola dosis al día	Como la pergolida, aunque la ventaja de una semivida larga puede superar a esta preocupación
	Lisurida*	0,1-0,2 mg una a tres veces al día	2-5 mg/día	Como la bromocriptina	Como la bromocriptina	No está claro si se producen alteraciones valvulares cardíacas Las formulaciones parenterales permiten la terapia mediante infusión crónica (bomba)
Derivados no ergóticos	Ropinirol	0,25 mg tres veces al día	Hasta 24 mg/día divididos en 3 dosis Disponible formulación de liberación retardada una vez al día	Efectos secundarios dopaminérgicos periféricos y centrales similares a los de los agonistas dopaminérgicos derivados ergóticos, con la probable excepción de reacción pleuropulmonar, fibrosis retroperitoneal, eritromelalgia y valvulopatía cardíaca	Eficaz como tratamiento de primera línea y tratamiento adyuvante; los efectos agonistas dopaminérgicos D_3 pueden contribuir a su eficacia Algunos pacientes que dejan el fármaco (especialmente los que tienen trastornos del control de los impulsos) presentan síntomas similares a la privación de una droga adictiva («síndrome de deprivación de agonistas de dopamina»)	El tratamiento *de novo* ha mostrado estar asociado a menos complicaciones motoras que con la levodopa No están aclaradas las implicaciones sobre una menor pérdida progresiva de terminaciones funcionales de dopamina en los métodos de imagen
	Pramipexol	0,125 mg tres veces al día	Hasta 4,5 mg/día divididos en 3 dosis Disponible formulación de liberación retardada una vez al día	Como el ropinirol	Como el ropinirol, posiblemente efectos «preferentes sobre D_3» (puede contribuir a su efecto antidepresivo)	Como el ropinirol
	Rotigotina	Dosis nominal: 2 mg/día (10 cm^2 contienen 4,5 mg)	Parche transdé[illegible], dosis nominal: 4-[illegible]g/día (contenido [illegible]rche, 9-36 mg; 20-80 cm^2)	Como para el ropinirol Efectos adversos adicionales relacionados con la aplicación del parche cutáneo (dermatitis)	Puede ser eficaz como tratamiento de primera elección y tratamiento adyuvante	
	Piribedil*	50 mg una vez al día	150-250 mg/dí[illegible]3-5 dosis al día)	Como para el ropinirol	Como para el ropinirol	
	Apomorfina	3-5 mg en inyección s.c.	Agente parente[illegible]ministrado a demanda [illegible]o infusión continua	Efectos secundarios dopaminérgicos periféricos y centrales Reacciones locales cutáneas, incluida la formación de nódulos	Es necesario un antiemético simultáneamente (p. ej., domperidona*, trimetobenzamida)	Fluctuaciones motoras problemáticas en fases avanzadas La utilización a largo plazo de infusiones puede reducir discinesias, así como fluctuaciones motoras

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 01, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Inhibidores de la monoaminooxidasa B	Selegilina	5 mg una vez al día	5 mg dos veces al día	Probablemente acentuados los efectos dopaminérgicos de otros fármacos, insomnio, confusión	La última dosis se administra al mediodía para evitar insomnio	Enfermedad precoz leve Alguna evidencia controvertida que sugiere efectos modificadores de la enfermedad Fluctuaciones motoras predecibles (fin de dosis)
	Selegilina dispersable	1,25 mg una vez al día	1,25 o 2,5 mg/día (presentación liofilizada)	Como la selegilina	Como la selegilina Se absorbe desde la mucosa bucal, por lo que se evita el metabolismo de primer paso hepático y el metabolito metanfetamina de la selegilina	Como la selegilina
	Rasagilina	1 mg una vez al día	1-2 mg una vez al día	Como la selegilina		Posibles efectos modificadores de la enfermedad Como la selegilina
Inhibidores de la catecol *O*-metiltransferasa (COMT)	Tolcapona	100 mg tres veces al día	100 o 200 mg tres veces al día (a intervalos de 6 h)	Se acentúan los efectos de la levodopa Diarrea en aproximadamente un 5% de los pacientes Hepatotoxicidad Coloración de la orina	La dosis de levodopa tiene que reducirse hasta en un 25%; la diarrea (a veces explosiva) fuerza la suspensión de forma característica Se requiere una monitorización continua de las pruebas de función hepática (inhibidor de la COMT de segunda línea)	Fluctuaciones motoras, especialmente el fin de dosis (probablemente más eficaz que la entacapona)
	Entacapona	200 mg con cada dosis de levodopa	200 mg 4-10 veces al día (administrado con dosis de levodopa)	Se acentúan los efectos de la levodopa	Como la tolcapona; la diarrea es posiblemente menos frecuente Es innecesaria la monitorización de la función hepática	Como la tolcapona Disponible en una tableta combinada con levodopa/carbidopa
Antagonista A_{2A}	Istradefilina* (solo en Japón)	20 mg una vez al día	20 mg una vez al día	Aumento de discinesias		
Neurolépticos atípicos	Clozapina	12,5 mg al acostarse	Rango amplio (6,25-150 mg/día), habitualmente < 75 mg/día	Agranulocitosis, sedación, hipotensión, sialorrea	Riesgo muy bajo de empeoramiento del parkinsonismo; agranulocitosis rara (< 1%) y reversible si se descubre precozmente (requiere una monitorización regular del hemograma completo)	Psicosis inducida por fármacos Otras indicaciones «fuera de ficha técnica» son temblor resistente a la medicación y posiblemente discinesias inducidas por levodopa
	Quetiapina	12,5-25 mg al acostarse	25-150 mg/día	Sedación Puede empeorar el parkinsonismo	Probablemente menos eficaz que la clozapina	Psicosis inducida por fármacos
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepecilo	5 mg una vez al día	5-10 mg/día	Efectos secundarios colinérgicos periféricos: náuseas, vómitos, diarrea, síncope, bradicardia Aumento del temblor, empeoramiento de otros síntomas parkinsonianos		Demencia Posiblemente eficaz para los síntomas psicóticos, especialmente alucinaciones
	Rivastigmina	1,5 mg dos veces al día	3-12 mg	Como el donepecilo	Disponible formulación en parche para la administración transdérmica; puede mejorar la tolerabilidad respecto a la formulación oral	Como el donepecilo

*No disponible en EE. UU.
DEP = demencia en la enfermedad de Parkinson; GI = gastrointestinal; NMDA = *N*-metil-D-aspartato.
Para las recomendaciones basadas en la evidencia, véase Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, et al. P
of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:976-982; Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et a
the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:983-995; y Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, e
Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:996-1002.

parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee
tice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of
actice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards

Descargado para Jose Luis Salas Mallqui (zeithk_2_1578@hotmail.com) en University Autonoma de Puebla de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 01, 2017. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2017. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

mática para reforzar los mecanismos compensadores del cerebro que han comenzado a fracasar a medida que los síntomas físicos de parkinsonismo se hacen patentes.

Cuando los síntomas comienzan a interferir en la función, los fármacos con eficacia moderada como un inhibidor de la monoaminooxidasa B, amantadina y anticolinérgicos (el último predominantemente para el temblor en pacientes jóvenes) pueden aportar un beneficio adecuado (v. tabla 409-5).[10] Cuando los síntomas son más pronunciados o se controlan de forma inadecuada con estos abordajes, debería introducirse el tratamiento dopaminérgico. En pacientes menores de 65 años cognitivamente intactos y sin otros problemas médicos principales, el tratamiento inicial con un agonista dopaminérgico puede retrasar el desarrollo de las complicaciones motoras. Sin embargo, estos fármacos provocan mayor somnolencia, edema de los miembros inferiores, «trastorno del control de los impulsos» (como ludopatía, hipersexualidad, alimentación o compras excesivas) y alucinaciones en el caso de la levodopa. Si una dosis plena de un agonista dopaminérgico no aporta el beneficio clínico adecuado o produce efectos secundarios intolerables, debería iniciarse tratamiento con levodopa, que debería ser el fármaco de primera elección en los pacientes más mayores, en aquellos con disfunción cognitiva (más propensos a las alucinaciones con los agonistas dopaminérgicos) y en circunstancias que requieran una mejoría más rápida de una discapacidad pronunciada.

Alivio de los síntomas

La levodopa es el tratamiento más eficaz de la enfermedad de Parkinson, aunque se asocia a diversos efectos secundarios (v. tabla 409-2). Durante el primer año o más, el beneficio de la levodopa se extiende a lo largo de todo el día con escasa variabilidad de los síntomas. Sin embargo, en el momento en el que disminuye la duración del beneficio, empeoran los síntomas en primer lugar por la mañana (acinesia matutina) y durante un tiempo variable antes de las dosis diarias pautadas (*wearing off*/acinesia de fin de dosis). Entre los 2 y los 5 años después del inicio del tratamiento hasta un 50% de los pacientes también pueden experimentar movimientos involuntarios (corea, atetosis y distonía), con mayor frecuencia en el pico de actividad de la medicación. Estas complicaciones, que generalmente son más pronunciadas y aparecen de forma más precoz en pacientes con un inicio de la enfermedad a edades más jóvenes, reflejan la semivida corta de la levodopa combinada con la pérdida progresiva subyacente de neuronas dopaminérgicas presinápticas, lo que provoca una estimulación «pulsátil» no fisiológica de los receptores dopaminérgicos estriados, que luego inducen cambios de «neuroplasticidad» en las neuronas postsinápticas estriadas. Al principio, estas complicaciones raramente causan una discapacidad importante.

Aunque comenzar el tratamiento con un agonista dopaminérgico en vez de con levodopa puede estar asociado a un retraso en el inicio de estos problemas motores, generalmente el beneficio clínico resulta menor que con la levodopa,[A4] y todos los pacientes finalmente requieren la adición de levodopa para el control de los síntomas. No hay datos que apoyen retrasar la levodopa y algunos sugieren que podría tener un efecto neuroprotector. Incluso a medida que progresa la enfermedad de Parkinson, la mayoría de las características cardinales continúan respondiendo hasta 20 años después del tratamiento. No está claro que el retraso de las complicaciones motoras en los 5 primeros años de tratamiento mediante el uso inicial de un agonista dopaminérgico mejore la evolución a largo plazo o la calidad de vida; de hecho el estado clínico, incluida la incidencia de complicaciones motoras, puede no ser distinto después de 10 años de tratamiento en aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con un agonista dopaminérgico y en los que lo comenzaron con levodopa.

No existen ventajas claras al comenzar el tratamiento inicial con una preparación de levodopa de liberación retardada en lugar de liberación inmediata o al combinar levodopa con un inhibidor de la catecol *O*-metiltransferasa. Sin embargo, cuando se desarrollan fluctuaciones motoras durante el tratamiento con levodopa, pueden manejarse mediante diversos abordajes (v. tabla 409-5), como aumentar la frecuencia de las dosis, usar una preparación de liberación controlada, prolongar la acción bloqueando el metabolismo (inhibición de monoaminooxidasa B o catecol *O*-metiltransferasa) o añadir un agonista de dopamina. Por ejemplo, añadir rasagilina o entacapona a la levodopa proporciona mayores beneficios significativos.

Están en desarrollo activo nuevas formulaciones de levodopa que aportan niveles plasmáticos mantenidos más fiables.[A5] Una preparación que proporciona un aporte continuo al duodeno (Duodopa) puede mejorar significativamente los síntomas durante los períodos *off* sin aumentar las discinesias, en comparación con la levodopa de liberación intermedia;[A6] esta preparación está disponible en la mayor parte de los países europeos y se ha aprobado recientemente en Canadá y EE. UU. para pacientes con fluctuaciones motoras problemáticas. Las discinesias mejoran cuando se reducen las dosis de fármacos dopaminérgicos, pero a menudo el parkinsonismo aumenta hasta un nivel intolerable. La amantadina puede mejorar las discinesias sin empeorar el parkinsonismo. Los nuevos fármacos en estudio son el antagonista de receptores α_2-adrenérgicos fipamezol[A7] y los antagonistas del receptor metabotrópico del glutamato mGluR5, como AFQ056,[A8] pero estos medicamentos aún no han sido aprobados para su uso. Se están estudiando activamente los antagonistas del receptor de adenosina A_{2A} con resultados variables. Uno de ellos, la istradefilina, es importante en Japón para el tratamiento del fenómeno de fin de dosis.

El manejo médico de la enfermedad de Parkinson incluye a menudo otros agentes diversos, como fármacos dirigidos al tratamiento de la hipotensión ortostática (cap. 62), depresión (cap. 397), ansiedad (cap. 397), frecuencia y urgencia urinaria (caps. 26 y 129) y disfunción eréctil en hombres (cap. 234).[11] El manejo de la enfermedad de Parkinson en las fases tardías requiere dominio de la polimedicación y de los complicados márgenes de riesgo-beneficio de los numerosos fármacos que se necesitan.

Tratamiento quirúrgico

La estimulación encefálica profunda bilateral del núcleo subtalámico o el globo pálido mejora los síntomas de la enfermedad de Parkinson, a menudo permite usar dosis más bajas de fármacos antiparkinsonianos, mejora la calidad de vida comunicada por el paciente y es aproximadamente dos veces más eficaz que el tratamiento médico a pesar de los efectos adversos asociados con la intervención.[A9-A11] La estimulación encefálica profunda del núcleo subtalámico realizada de forma precoz, en un momento en que los pacientes están empezando a desarrollar complicaciones motoras (duración media de la enfermedad, 7,5 años), aporta un beneficio significativamente mayor que el mejor tratamiento médico. La estimulación encefálica profunda talámica tiene utilidad limitada porque es eficaz solo para el temblor. El mejor factor predictivo de una buena respuesta a la estimulación del núcleo subtalámico es la respuesta clínica continuada del paciente a la levodopa.[12] Además del temblor, que puede ser refractario a las dosis tolerables más altas de levodopa, pero que generalmente responde bien a la cirugía, los síntomas que son resistentes al efecto máximo de levodopa (p. ej., disartria, inestabilidad postural con caídas) tampoco responden a la estimulación encefálica profunda. Un buen candidato característico para estimulación encefálica profunda del núcleo subtalámico es un paciente por lo demás sano, relativamente joven, cognitivamente intacto y psiquiátricamente estable, que aún responde bien a la levodopa (excepto por el temblor), pero que presenta fluctuaciones motoras y discinesias incapacitantes.

Los ensayos aleatorizados doble ciego de trasplantes de sustancia negra fetal en el estriado no han conseguido demostrar una eficacia significativa y también se han asociado con el efecto colateral de discinesias de final de dosis inducidas por trasplante. Las valoraciones *post mortem* en un pequeño número de pacientes supervivientes durante más de 10 años tras trasplantes fetales han mostrado cuerpos de Lewy en las neuronas dopaminérgicas trasplantadas, lo que indica que el proceso patológico puede «transmitirse» a las neuronas ubicadas en el huésped con la enfermedad.[13] No obstante, algunos pacientes tratados con trasplantes fetales han respondido bien durante muchos años, y la investigación en este campo está en curso.

Un estudio controlado con placebo demostró un beneficio significativo con la transferencia del gen de ácido glutámico descarboxilasa (AAV-GAD) al núcleo subtalámico en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.[A12] En cambio, los ensayos aleatorizados doble ciego de perfusión intraputaminal bilateral de factor neurotrófico derivado de la glía y tratamiento genético con AAV-neurturina (administrada dentro del putamen y la sustancia negra) no consiguieron confirmar los beneficios que indicaban los estudios no ciegos.[14]

PRONÓSTICO

La enfermedad de Parkinson progresa inexorablemente durante un período de tiempo de bastantes años, y la velocidad y el curso de la progresión varían considerablemente de un paciente a otro. Hasta ahora, la información genotípica no ha ayudado a predecir el pronóstico.[15] Algunos pacientes mantienen una respuesta excelente al tratamiento y parecen cambiar muy poco durante un seguimiento prolongado, aunque la mayoría denota una discapacidad progresivamente mayor, con el desarrollo de bastantes síntomas que responden mal a las medicaciones. Factores como mala estabilidad postural, caídas, disartria, disfagia, disautonomía, excesiva somnolencia diurna y demencia contribuyen a la discapacidad y al aumento de la mortalidad.

ORIENTACIONES FUTURAS

Se están desarrollando terapias génicas dirigidas a modificar la función neurotransmisora o a inducir una neurorregeneración y otros tratamientos de base celular. Los tratamientos futuros también deben centrarse en la naturaleza diseminada y multisistémica de la enfermedad, especialmente de los síntomas que no están relacionados con una deficiencia de dopamina nigroestriada y que no responden a los tratamientos actuales.

OTRAS CAUSAS DE PARKINSONISMO

Debido a las numerosas causas de parkinsonismo (v. tabla 409-1) la enfermedad de Parkinson a veces se denomina síndrome rígido-acinético, síndrome de Parkinson, parkinsonismo atípico o incluso síndrome Parkinson-plus para señalar que habitualmente estos pacientes muestran características clínicas indicadoras de una afectación patológica más difusa y particularmente más grave de áreas más allá de la SNc dopaminérgica. Estos otros trastornos parkinsonianos generalmente se asocian a cambios «postsinápticos» que producen una respuesta a la levodopa mala o poco sostenida; y esta falta de respuesta es una de las pistas más importantes que indica que los síntomas parkinsonianos se deben a trastornos diferentes de la enfermedad de Parkinson (v. tabla 409-4) (esto es, «parkinsonismo menos» una respuesta a levodopa; v. tabla 409-3).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2012;366:511-519.

A2. Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2013;7:183-190.

A3. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361:1268-1278.

booksmedicos.org

A4. Gray R, Ives N, Rick C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014;384:1196-1205.
A5. Hauser RA, Hsu A, Kell S, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2013;12:346-356.
A6. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13:141-149.
A7. Lewitt PA, Hauser RA, Lu M, et al. Randomized clinical trial of fipamezole for dyskinesia in Parkinson disease (FJORD study). *Neurology.* 2012;79:163-169.
A8. Stocchi F, Rascol O, Destee A, et al. AFQ056 in Parkinson patients with levodopa-induced dyskinesia: 13-week, randomized, dose-finding study. *Mov Disord.* 2013;28:1838-1846.
A9. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006;355:896-908.
A10. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368:610-622.
A11. Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology.* 2012;79:55-65.
A12. LeWitt PA, Rezai AR, Leehey MA, et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2011;10:309-319.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

410 OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

ANTHONY E. LANG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los trastornos del movimiento se dividen primero en hipocinéticos e hipercinéticos. Los *trastornos hipocinéticos,* que se caracterizan por acinesia, bradicinesia y rigidez, son los síndromes parkinsonianos y se describen en el capítulo 409. Los trastornos del *movimiento hipercinético* habituales (tabla 410-1) se definen por sus manifestaciones clínicas específicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El abordaje tradicional de un síntoma neurológico consiste en primer lugar en orientar la localización dentro del sistema nervioso (es decir, «¿dónde está la lesión?»), seguido de una evaluación del origen («¿qué es la lesión?»).[1] La exploración neurológica es crítica para determinar la localización de la lesión y generalmente la anamnesis, incluida la naturaleza del inicio y la progresión de los síntomas, determina el diagnóstico más probable. Sin embargo, cuando el problema predominante es un trastorno del movimiento, el abordaje es de algún modo distinto. La fisiopatología de la mayoría de los trastornos del movimiento es compleja y con frecuencia está mal comprendida. Muchos trastornos de este tipo son el resultado de la disfunción de circuitos cerebrales diferentes y a menudo es imposible asegurar una localización anatómica específica. Una observación precisa de las manifestaciones clínicas constituye el primer paso importante en la valoración de estos pacientes. El clínico debe observar y examinar al paciente para definir el tipo de trastorno del movimiento que mejor describe el cuadro clínico. Esta caracterización precisa permite luego generar un diagnóstico diferencial del trastorno del movimiento específico. La edad y naturaleza del inicio, la distribución, la progresión de los síntomas, los antecedentes familiares de síntomas similares o relacionados y la presencia de otros signos neurológicos y sistémicos ayudan después a determinar la explicación más probable para ese trastorno del movimiento.

TABLA 410-1 TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO HIPERCINÉTICOS

Temblor
Corea
Balismo
Distonía
Atetosis
Tics
Mioclono
Sobresalto
Estereotipias
Otros

TEMBLOR

El temblor es un movimiento rítmico sinusoidal de una parte del cuerpo producido por contracciones regulares síncronas o alternantes de músculos inervados recíprocamente.[2] La clasificación de los temblores se basa en si se producen en reposo (el peso se soporta por completo contra la gravedad) o durante la acción. Los temblores de reposo son característicos de la enfermedad de Parkinson y de otros síndromes parkinsonianos (v. tabla 409-1). Los temblores de acción se dividen en posturales, cinéticos o intencionales. Se observa un temblor postural con el mantenimiento de una postura contra la gravedad (p. ej., cuando los brazos se estiran por delante del tronco). Se observa un *temblor cinético* con un movimiento voluntario de la extremidad (p. ej., un temblor en una extremidad superior cuando se hace la prueba dedo-nariz). Un temblor intencional aumenta en amplitud al aproximarse a una diana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los temblores de acción (tabla 410-2) combinan componentes posturales y cinéticos. Todos los temblores empeoran con el estrés, incluido realizar en público una actividad afectada. Al principio el temblor puede ser evidente solo

TABLA 410-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TEMBLOR Y DE LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO RÍTMICOS

TEMBLOR FISIOLÓGICO EXAGERADO
Trastornos metabólicos
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hipoglucemia
Feocromocitoma
Fármacos
Cafeína
Teofilina
Anfetaminas
Litio
Ácido valproico
Antidepresivos
Amiodarona
β-agonistas
Otros
Retirada de fármacos
Benzodiacepinas
Alcohol
Otros
Fiebre, sepsis
Ansiedad, estrés, fatiga
TEMBLOR PRIMARIO O IDIOPÁTICO
Temblor esencial
Temblor ocupacional específico
Temblor ortostático
Temblor palatal idiopático
TEMBLOR ASOCIADO A ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Temblor en síndromes parkinsonianos
Enfermedad de Parkinson idiopática
Atrofia de múltiples sistemas
Parálisis supranuclear progresiva
Degeneración corticobasal
Parkinsonismo inducido por neurolépticos
Enfermedad de Wilson
Esclerosis múltiple
Síndrome temblor/ataxia-premutación X frágil
Ictus
Malformación arteriovenosa
Tumor
Traumatismo craneal
Temblor mesencefálico (temblor de Holmes)
TEMBLOR ASOCIADO A NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS
TEMBLOR PSICÓGENO
OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO RÍTMICOS
Movimientos rítmicos en la distonía (temblor distónico)
Mioclono rítmico (incluido el temblor mioclónico)
Asterixis
Clono
Epilepsia parcial continua
Temblor mentoniano hereditario
Espasmo *nutans*
Movimientos incontrolados de la cabeza con hidrocefalia
Nistagmo

Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders.* Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A4. Gray R, Ives N, Rick C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014;384:1196-1205.
A5. Hauser RA, Hsu A, Kell S, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2013;12:346-356.
A6. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13:141-149.
A7. Lewitt PA, Hauser RA, Lu M, et al. Randomized clinical trial of fipamezole for dyskinesia in Parkinson disease (FJORD study). *Neurology.* 2012;79:163-169.
A8. Stocchi F, Rascol O, Destee A, et al. AFQ056 in Parkinson patients with levodopa-induced dyskinesia: 13-week, randomized, dose-finding study. *Mov Disord.* 2013;28:1838-1846.
A9. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006;355:896-908.
A10. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368:610-622.
A11. Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology.* 2012;79:55-65.
A12. LeWitt PA, Rezai AR, Leehey MA, et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2011;10:309-319.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

410 OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

ANTHONY E. LANG

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los trastornos del movimiento se dividen primero en hipocinéticos e hipercinéticos. Los *trastornos hipocinéticos,* que se caracterizan por acinesia, bradicinesia y rigidez, son los síndromes parkinsonianos y se describen en el capítulo 409. Los trastornos del *movimiento hipercinético* habituales (tabla 410-1) se definen por sus manifestaciones clínicas específicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El abordaje tradicional de un síntoma neurológico consiste en primer lugar en orientar la localización dentro del sistema nervioso (es decir, «¿dónde está la lesión?»), seguido de una evaluación del origen («¿qué es la lesión?»).[1] La exploración neurológica es crítica para determinar la localización de la lesión y generalmente la anamnesis, incluida la naturaleza del inicio y la progresión de los síntomas, determina el diagnóstico más probable. Sin embargo, cuando el problema predominante es un trastorno del movimiento, el abordaje es de algún modo distinto. La fisiopatología de la mayoría de los trastornos del movimiento es compleja y con frecuencia está mal comprendida. Muchos trastornos de este tipo son el resultado de la disfunción de circuitos cerebrales diferentes y a menudo es imposible asegurar una localización anatómica específica. Una observación precisa de las manifestaciones clínicas constituye el primer paso importante en la valoración de estos pacientes. El clínico debe observar y examinar al paciente para definir el tipo de trastorno del movimiento que mejor describe el cuadro clínico. Esta caracterización precisa permite luego generar un diagnóstico diferencial del trastorno del movimiento específico. La edad y naturaleza del inicio, la distribución, la progresión de los síntomas, los antecedentes familiares de síntomas similares o relacionados y la presencia de otros signos neurológicos y sistémicos ayudan después a determinar la explicación más probable para ese trastorno del movimiento.

TABLA 410-1 TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO HIPERCINÉTICOS

Temblor
Corea
Balismo
Distonía
Atetosis
Tics
Mioclono
Sobresalto
Estereotipias
Otros

TEMBLOR

El temblor es un movimiento rítmico sinusoidal de una parte del cuerpo producido por contracciones regulares síncronas o alternantes de músculos inervados recíprocamente.[2] La clasificación de los temblores se basa en si se producen en reposo (el peso se soporta por completo contra la gravedad) o durante la acción. Los temblores de reposo son característicos de la enfermedad de Parkinson y de otros síndromes parkinsonianos (v. tabla 409-1). Los temblores de acción se dividen en posturales, cinéticos o intencionales. Se observa un temblor postural con el mantenimiento de una postura contra la gravedad (p. ej., cuando los brazos se estiran por delante del tronco). Se observa un *temblor cinético* con un movimiento voluntario de la extremidad (p. ej., un temblor en una extremidad superior cuando se hace la prueba dedo-nariz). Un temblor intencional aumenta en amplitud al aproximarse a una diana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los temblores de acción (tabla 410-2) combinan componentes posturales y cinéticos. Todos los temblores empeoran con el estrés, incluido realizar en público una actividad afectada. Al principio el temblor puede ser evidente solo

TABLA 410-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TEMBLOR Y DE LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO RÍTMICOS

TEMBLOR FISIOLÓGICO EXAGERADO
Trastornos metabólicos
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hipoglucemia
Feocromocitoma
Fármacos
Cafeína
Teofilina
Anfetaminas
Litio
Ácido valproico
Antidepresivos
Amiodarona
β-agonistas
Otros
Retirada de fármacos
Benzodiacepinas
Alcohol
Otros
Fiebre, sepsis
Ansiedad, estrés, fatiga
TEMBLOR PRIMARIO O IDIOPÁTICO
Temblor esencial
Temblor ocupacional específico
Temblor ortostático
Temblor palatal idiopático
TEMBLOR ASOCIADO A ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Temblor en síndromes parkinsonianos
Enfermedad de Parkinson idiopática
Atrofia de múltiples sistemas
Parálisis supranuclear progresiva
Degeneración corticobasal
Parkinsonismo inducido por neurolépticos
Enfermedad de Wilson
Esclerosis múltiple
Síndrome temblor/ataxia-premutación X frágil
Ictus
Malformación arteriovenosa
Tumor
Traumatismo craneal
Temblor mesencefálico (temblor de Holmes)
TEMBLOR ASOCIADO A NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS
TEMBLOR PSICÓGENO
OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO RÍTMICOS
Movimientos rítmicos en la distonía (temblor distónico)
Mioclono rítmico (incluido el temblor mioclónico)
Asterixis
Clono
Epilepsia parcial continua
Temblor mentoniano hereditario
Espasmo *nutans*
Movimientos incontrolados de la cabeza con hidrocefalia
Nistagmo

Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders.* Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cuando se intentan realizar tareas como enhebrar una aguja, realizar una soldadura o utilizar un destornillador. Los temblores más graves interfieren en actividades como escribir a mano, abrocharse botones, afeitarse, comer sopa con una cuchara o beber de una copa. Los pacientes se adaptan con frecuencia o emplean medidas compensadoras como cambiar una actividad a una mano menos afectada (p. ej., afeitarse con la mano no dominante), utilizar dos manos para beber, beber solo de un vaso o de una copa medio llena o evitar por completo en público actividades más complejas relacionadas con la alimentación. Los temblores de acción/intención graves pueden hacer que la caligrafía sea completamente ilegible y provocar dependencia de otros para su cuidado.

Los temblores de cabeza, que pueden ser de lado a lado, arriba y abajo o mixtos, raramente son discapacitantes, aunque a menudo son embarazosos. El temblor de la laringe, que hace que la voz sea trémula, se aprecia mejor solicitando al paciente que entone una nota de forma sostenida. El temblor de acción de las extremidades inferiores se valora haciendo que el paciente mantenga el pie levantado hacia un objetivo (p. ej., la mano del examinador) y luego realice la prueba talón-rodilla.

La mayoría de los temblores de acción afectan a muchas actividades en un grado similar; de forma menos frecuente los temblores pueden afectar a una única actividad de forma aislada (temblores específicos de una tarea), siendo el más frecuente un temblor principal durante la escritura. El temblor ortostático es aparente en las piernas y en los músculos antigravitatorios solo cuando el paciente está en bipedestación sobre un punto y remite durante la marcha o al apoyarse contra una pared; estos pacientes a menudo refieren una gran sensación de inseguridad al permanecer de pie y miedo a caerse. La valoración electrofisiológica muestra un temblor muy característico de frecuencia elevada (14-16 Hz).

Temblor fisiológico exagerado

Se detecta un temblor de 7-12 Hz en todas las personas en los registros electrofisiológicos. Este temblor fisiológico está potenciado y puede hacerse sintomático en diversas circunstancias, como fatiga, ansiedad y excitación. El mismo tipo de temblor puede acentuarse por fármacos y procesos sistémicos.

Temblor esencial

Afecta hasta al 5% de la población general después de los 60 años. El temblor esencial a menudo se hereda con carácter autosómico dominante, con un fenotipo que muestra una heterogeneidad genética de al menos tres genes distintos, más recientemente el *LINGO1*,[3] así como de influencias ambientales. Los estudios anatomopatológicos recientes han demostrado de forma variable alteraciones microscópicas de las células de Purkinje cerebelosas. El inicio puede darse a una edad muy temprana (la primera o la segunda década de la vida), aunque puede retrasarse hasta mediados de la sexta década. Los pacientes pueden ser conscientes al principio de un temblor postural de acción leve en las manos, indistinguible de un temblor fisiológico exagerado, que provoca escasa afectación funcional durante bastantes años hasta que interfiere gradualmente en las actividades. Los pacientes mayores con temblores de amplitud grande y frecuencia más baja pueden presentar un componente de reposo que a menudo se diagnostica de forma errónea como enfermedad de Parkinson (v. tabla 409-1) (vídeo 410-1).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del temblor esencial no influye en el curso de la enfermedad, por lo que solo está justificado cuando el temblor interfiere en la función. Al menos el 50% de los pacientes notan mejoría o amortiguación completa del temblor tras la ingesta de una cantidad pequeña de etanol.

El tratamiento farmacológico de primera elección incluye el ensayo de un bloqueante β-adrenérgico no cardioselectivo (p. ej., propranolol, ≤ 320 mg/día), primidona (comenzando con una dosis baja de 25-62,5 mg por la noche y aumentando hasta 500-750 mg/día) o topiramato (≤ 400 mg/día).[A1] Otros fármacos que probablemente han mostrado ser eficaces en ensayos doble ciego cruzados son la gabapentina (1.200-1.800 mg/día), el atenolol (50-150 mg/día), el alprazolam (0,125-3 mg/día) y el sotalol (75-200 mg/día). Sin embargo, el sotalol se asocia con arritmias ventriculares y prolongación del intervalo QT relacionada con la dosis, de modo que no se recomienda rutinariamente en el tratamiento del temblor esencial. Los fármacos que han demostrado ser de posible beneficio son el nadolol (120-240 mg/día), el nimodipino (120 mg/día) y el clonacepam (0,5-6 mg/día), pero muchos pacientes siguen siendo resistentes a todos los fármacos. La toxina botulínica puede ser eficaz, pero también puede producir debilidad dependiente de la dosis y dolor en el lugar de la inyección. Si existe discapacidad importante, la estimulación encefálica profunda talámica o la talamotomía pueden tener un mayor beneficio, con un 60-90% de reducción tras tratamiento bilateral.[4] Sin embargo, unos pocos pacientes sufren secuelas neurológicas permanentes, como problemas del habla debidos a hemorragia intracraneal u otras complicaciones postoperatorias, incluso en las intervenciones unilaterales, y un número mayor de individuos presentan estos problemas tras las técnicas bilaterales. Las nuevas técnicas para talamotomía son el bisturí γ y la ecografía dirigida.[5]

TABLA 410-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA COREA

TRASTORNOS GENÉTICOS
Corea hereditaria benigna
Enfermedad de Huntington
Trastornos similares a la enfermedad de Huntington
Neuroferritinopatía
Neuroacantocitosis, incluido síndrome de McLeod
Atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana
Enfermedad de Wilson
Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral de tipo 1 (previamente enfermedad de Hallervorden-Spatz)
Ataxias espinocerebelosas
Ataxia-telangiectasia
Ataxia-apraxia oculomotora tipo 1
Esclerosis tuberosa
CAUSAS INFECCIOSAS/PARAINFECCIOSAS
Corea de Sydenham
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (incluidas las complicaciones)
Trastornos encefalíticos y postencefalíticos
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
FÁRMACOS
Levodopa
Agonistas dopaminérgicos utilizados para la enfermedad de Parkinson
Anfetaminas
Anticolinérgicos
Anticonvulsionantes (especialmente fenitoína)
Neurolépticos
Antidepresivos tricíclicos
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ocasionalmente)
Anticonceptivos orales (de forma típica en pacientes con historia previa de corea de Sydenham)
Antihistamínicos
TRASTORNOS ENDOCRINOLÓGICOS/METABÓLICOS
Hipertiroidismo
Hipoparatiroidismo
Corea gravídica
Degeneración hepatolenticular adquirida
TRASTORNOS INMUNITARIOS
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome antifosfolipídico
Púrpura de Henoch-Schönlein
TRASTORNOS VASCULARES
Ictus
Hemorragia
Malformación arteriovenosa
Policitemia rubra vera
OTROS TRASTORNOS
Parálisis cerebral
Querníctero
Traumatismo craneal
Derivación cardiopulmonar con hipotermia
Síndromes neoplásicos y paraneoplásicos
Discinesias paroxísticas

Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

COREA

La corea (tabla 410-3) consiste en una serie de movimientos irregulares, aleatorios, breves y confluyentes que a menudo cambian de una parte a otra del cuerpo en una secuencia impredecible y sin propósito. Los pacientes pueden incorporar los movimientos coreiformes en el seno del movimiento voluntario para enmascararlos. La gravedad varía desde la apariencia de estar ligeramente nervioso o inquieto hasta movimientos llamativos continuos que afectan a todo el cuerpo. Muchos pacientes con corea parecen no ser conscientes de sus movimientos, mientras que otros pueden estar muy molestos y discapacitados.

Enfermedad de Huntington

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante de penetrancia completa producido por la repetición de un trinucleótido expandido (CAG) en el gen de la proteína huntingtina. La prevalencia en todo el mundo es de 2,71 por 100.000, pero varía entre 5,7 por 100.000 para los individuos de ascendencia europea y 0,4 por 100.000 para los asiáticos.[6] La edad en el momento del diagnóstico depende del alelo expandido más largo y de factores genéticos o ambientales no identificados hasta ahora.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Huntington se caracteriza neuropatológicamente por una pérdida neuronal acompañada de inclusiones intraneuronales y gliosis, especialmente en el núcleo caudado, el putamen (el estriado) y la corteza cerebral. Comprender cómo se producen estos cambios a partir de la cadena de poliglutamina expandida en la proteína huntingtina mutada es el objetivo de la investigación actual.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas suelen comenzar entre los 30 y los 55 años, aunque un 5-10% de los pacientes presentan un inicio antes de los 20 años (enfermedad de Huntington juvenil) y algunos comienzan a tener síntomas a edades de la vida bastante tardías. Los síntomas comprenden una combinación de trastornos del movimiento, alteraciones psiquiátricas y deterioro cognitivo. Al principio el trastorno del movimiento es corea predominantemente, aunque más tarde se desarrolla parkinsonismo y distonía (vídeo 410-2). Algunos pacientes, especialmente los de inicio juvenil, presentan una forma acinética/distónica más rápidamente progresiva (la variante de Westphal). Entre las manifestaciones psiquiátricas, universales aunque de amplia variabilidad, se incluyen cambios de la personalidad, impulsividad, comportamiento agresivo, depresión y psicosis paranoide. Estos síntomas psiquiátricos pueden preceder a las manifestaciones motoras, y puede pensarse que el tratamiento psicofarmacológico es el responsable del trastorno del movimiento, cuando en realidad no es así. Los cambios cognitivos tienen como resultado una demencia subcortical progresiva con un trastorno de la atención, la concentración, la capacidad de juicio y la resolución de problemas que difiere de la demencia cortical típica de la enfermedad de Alzheimer. La disfunción oculomotora, que con frecuencia se manifiesta por dificultades para redirigir la mirada y la tendencia resultante a realizar parpadeos y sacudidas con la cabeza, es otra característica habitual.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas. Los alelos normales del gen *IT15* poseen menos de 30 repeticiones CAG, mientras que 40 o más repeticiones invariablemente producen la enfermedad sintomática. Una edad más precoz de inicio se correlaciona con un número mayor de repeticiones CAG. Los pacientes con alelos intermedios (27 a 35) tienen más anomalías conductuales, como apatía e ideación suicida, que los individuos no afectados.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La asistencia actual para pacientes con corea de Huntington requiere contar con un equipo multidisciplinar de genetistas clínicos, neurólogos, psiquiatras, psicólogos, trabajadores sociales, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales, logopedas, nutricionistas y enfermeros. Es crucial el consejo genético para los pacientes y familiares. La enfermedad denominada corea puede responder extremadamente a fármacos que reducen la actividad dopaminérgica central, especialmente a la tetrabenacina, comenzando con 12,5 mg dos o tres veces al día e incrementando gradualmente la dosis hasta 100-200 mg al día. La amantadina (300-400 mg/día) y posiblemente el riluzol (200 mg/día) pueden reducir la corea.[A2] Otros posibles fármacos que actúan bloqueando los receptores de dopamina son el haloperidol (3-30 mg/día), la pimocida (0,5-10 mg/día) o la flufenacina (0,5-20 mg/día) y la reserpina (0,75-5 mg/día). Estos agentes deberían reservarse para pacientes con corea discapacitante porque pueden asociarse a aumento de parkinsonismo, inestabilidad postural, depresión, sedación y otros efectos adversos. Desgraciadamente, la función física puede no mejorar significativamente incluso aunque se controle la corea. Los síntomas psiquiátricos (p. ej., ansiedad, psicosis, depresión) pueden manejarse con eficacia con las mismas estrategias que en otro tipo de patología psiquiátrica (cap. 397). Se están desarrollando estrategias de modificación de la enfermedad.[7]

La progresión puede controlarse siguiendo los cambios en el volumen de la sustancia gris en sujetos sin manifestaciones y en pacientes en estadio precoz.[8] Inexorablemente, los pacientes se deterioran con una velocidad relativamente constante,[9] y la enfermedad progresa hasta la institucionalización y la muerte en el curso de aproximadamente 15 años.

Otras coreas

La mayoría de las causas no degenerativas de corea (v. tabla 410-3) pueden descartarse mediante una anamnesis detallada (incluida una historia detallada de fármacos) y un conjunto concreto de investigaciones, que comprende, en circunstancias apropiadas, preparado en fresco de sangre periférica para acantocitos (asociados a la neurodegeneración), estudios inmunológicos (incluidos anticuerpos anticardiolipina), valoración endocrina (hipertiroidismo, gestación) y neuroimagen. Entre los 36 casos de corea autoinmunitaria en adultos observados en un centro durante 5 años, el 50% tenían un trastorno autoinmunitario concomitante, especialmente lupus eritematoso sistémico (cap. 266), y la mayoría de los pacientes restantes tenían una causa paraneoplásica, especialmente carcinoma de células pequeñas pulmonar y adenocarcinoma.[10]

TABLA 410-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL BALISMO

Lesiones focales en los ganglios basales
Vasculares: ictus (incluidos infarto y hemorragia), angioma cavernoso, complicaciones posquirúrgicas
Neoplásicas: metástasis, tumores primarios del sistema nervioso central
Infecciones: criptococosis; toxoplasmosis; tuberculoma
Inflamatorias: esclerosis múltiple
Yatrógenas: subtalamotomía; talamotomía
Inmunológico: lupus eritematoso sistémico; esclerodermia; enfermedad de Behçet
Hiperglucemia no cetósica (señales de intensidad elevada en el estriado en la RM en T_1)
Hipoglucemia
Corea de Sydenham
Traumatismo craneal
Fármacos
Anticonvulsionantes
Anticonceptivos orales
Levodopa

RM = resonancia magnética.
Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

La corea de Sydenham, componente tardío de la fiebre reumática (cap. 290), es presumiblemente el resultado de una reactividad inmunológica cruzada entre el estreptococo β-hemolítico del grupo A causante y los ganglios basales. Este trastorno apenas se observa en Norteamérica, pero es más frecuente en los países en vías de desarrollo. La corea de Sydenham afecta habitualmente a niños y a adultos jóvenes y resulta más frecuente en niñas antes de la pubertad. Los adultos con antecedentes previos de corea de Sydenham en la infancia pueden desarrollar corea durante la gestación o como respuesta a la toma de agentes anticonceptivos orales o preparados de estrógenos. También, en consecuencia, pueden tener una mayor frecuencia de trastornos psiquiátricos y alteración de la función neurológica ejecutiva, incluso cuando están en remisión.[11] En la medida de lo posible deberían evitarse los fármacos que puedan producir corea.

Balismo

El balismo, considerado como una forma extrema de corea, implica movimientos de gran amplitud, aleatorios, frecuentemente propulsivos y violentos de la parte proximal de las extremidades (tabla 410-4). Con mayor frecuencia es la consecuencia de un daño cerebral agudo, como un ictus, y generalmente afecta a un lado del cuerpo, particularmente el brazo, de ahí el término *hemibalismo* (vídeo 410-3). Cuando puede demostrarse una lesión causal, suele afectar a la región del núcleo subtalámico o al estriado. Cuando el trastorno está provocado por un ictus, generalmente los movimientos remiten en varios días o semanas, aunque pueden persistir indefinidamente en algunos pacientes. Con frecuencia se requiere para el tratamiento el uso de medicación que antagonice los efectos de la dopamina en el cerebro, como los bloqueantes de los receptores dopaminérgicos (neurolépticos como el haloperidol, 3-30 mg/día) o agentes deplecionadores de dopamina (p. ej., tetrabenacina, 50-200 mg/día). Puede considerarse la neurocirugía funcional (p. ej., palidotomía y estimulación cerebral profunda) en pacientes con casos refractarios y persistentes.

DISTONÍA

DEFINICIÓN Y BIOPATOLOGÍA

En la distonía existen contracciones musculares mantenidas que a menudo se inician o empeoran con la acción voluntaria, y dan lugar a movimientos repetitivos de contorsión y en ocasiones temblorosos y a posturas anómalas. Las distonías pueden clasificarse en distonía primaria, distonía plus, distonía secundaria y distonías heredogenerativas (tabla 410-5). Una nueva clasificación reciente usa cinco factores descriptivos para especificar las características clínicas: 1) edad de inicio; 2) distribución corporal; 3) patrón temporal; 4) si la distonía aparece aislada (o solo acompañada de temblor; «distonía pura»), o 5) si coexiste con otros trastornos del movimiento (característicamente parkinsonismo y mioclono).[12] La *etiología* se define por la presencia o ausencia de un proceso patológico degenerativo o estructural del sistema nervioso y dependiendo de si es hereditaria autosómica dominante, autosómica recesiva, recesiva ligada a X o mitocondrial, o adquirida. Un esquema de clasificación usado frecuentemente para las distonías genéticas consiste en utilizar el prefijo «DYT» seguido de un número (p. ej., 1 a 25); sin embargo, varias deficiencias han alentado a reevaluar activamente este método. Las causas adquiridas son fármacos, tóxicos, infecciones, enfermedad vascular, neoplasias, traumatismos y alteraciones psicógenas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas habituales de distonía comprenden cierre de los párpados (blefaroespasmo), apertura o cierre mandibular (distonía oromandibular), tirones o giros del cuello en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 410-5 CLASIFICACIÓN Y CAUSAS DE DISTONÍA

DISTONÍAS PRIMARIAS (DISTONÍA DE TORSIÓN PRIMARIA)
Familiar (varias causas y tipos genéticos)
Esporádica, generalmente de inicio en el adulto, focal o segmentaria
DISTONÍA PLUS
Distonía con parkinsonismo
Distonía sensible a dopa
Distonía sensible a agonistas dopaminérgicos (p. ej., deficiencia de dopa descarboxilasa)
Distonía mioclónica
DISTONÍAS SECUNDARIAS
Lesión cerebral perinatal
Parálisis cerebral atetoide
Distonía de inicio tardío
Paquigiria
Querníctero
Encefalitis
Síndrome de Reye
Leucoencefalopatía esclerosante subaguda
Picadura de avispa
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Infección por el VIH
Traumatismo craneal
Talamotomía
Lesión del tronco del encéfalo
Síndrome antifosfolipídico primario
Ictus
Malformación arteriovenosa
Hipoxia
Tumor cerebral
Esclerosis múltiple
Mielinólisis central pontina
Lesión de médula cervical
Lesión periférica
Fármacos
Toxinas
Hipoparatiroidismo
Trastornos psicógenos

DISTONÍAS HEREDODEGENERATIVAS
Ligadas a X
Enfermedad de Lubag
Síndrome sordera-distonía-atrofia óptica (Mohr-Tranebjaerg)
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
Síndrome de Lesch-Nyhan
Autosómicas dominantes
Distonía-parkinsonismo de inicio rápido
Parkinsonismo juvenil (p. ej., por mutaciones en el gen *parkina*)
Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Machado-Joseph (SCA3) y otras SCA
Atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana
Autosómicas recesivas
Enfermedad de Wilson
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
Gangliosidosis GM1
Gangliosidosis GM2
Leucodistrofia metacromática
Homocistinuria
Acidemia glutárica
Deficiencia de triosa-fosfato isomerasa
Enfermedad de Hartnup
Ataxia-telangiectasia
Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral de tipo 1 (previamente enfermedad de Hallervorden-Spatz)
Ceroidolipofuscinosis neuronal juvenil
Neuroacantocitosis
Enfermedad por inclusiones hialinas intranucleares
Paraplejía espástica hereditaria con distonía
Probablemente autosómicas recesivas
Calcificaciones de los ganglios basales familiares (también con herencia dominante)
Degeneración pálida progresiva
Síndrome de Rett
Mitocondrial
Enfermedad de Leigh
Enfermedad de Leber
Otras citopatías mitocondriales
Esporádicas con parkinsonismo
Enfermedad de Parkinson
Parálisis supranuclear progresiva
Atrofia de múltiples sistemas
Degeneración corticobasal

Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders.* Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

cualquier combinación de direcciones (distonía cervical: tortícolis rotatorio, *laterocollis, retrocollis* y *anterocollis*), hiperaducción y, con menor frecuencia, abducción excesiva de las cuerdas vocales (distonía laríngea o disfonía espasmódica), posturas anómalas y contractura de la mano mientras se escribe o al utilizarla para otras tareas (espasmo del escribiente, distonía manual), posturas anómalas del tronco o de la pelvis (distonía axial) o posturas anómalas de las extremidades inferiores, como la flexión plantar y la inversión del pie (vídeos 410-4 a 410-7). Con frecuencia los movimientos son lentos y sostenidos, aunque también pueden ser rápidos (espasmos distónicos). Los movimientos distónicos más lentos, sinuosos, retorcidos, particularmente presentes en la parte distal de las extremidades, se conocen como atetosis. La distonía a menudo empeora con la actividad (distonía de acción); un aspecto único de la distonía es que solo pueden estar afectados determinados actos, con indemnidad completa de todas las demás actividades en la misma extremidad (distonía específica de una tarea, como el espasmo del escribiente y la distonía del músico) (vídeo 410-8). En algunos pacientes, la distonía permanece aislada y resulta específica de una acción durante bastantes años, mientras que en otros progresa para afectar a músculos adyacentes (distonía de desbordamiento) y al final puede estar presente en reposo, en cuyo caso pueden producirse contracturas. Otra característica habitual de la distonía es su mejoría transitoria con la utilización de un truco sensorial (antagonismo gestual), como un ligero toque en la barbilla para aliviar una distonía cervical intensa o en el párpado para aliviar un blefaroespasmo discapacitante (vídeo 410-9). Los pacientes con distonía, independientemente de la causa, presentan a menudo temblores posturales y de acción, fenotípicamente similares al temblor esencial. Algunos también muestran movimientos más irregulares, rítmicos, burdos, de frecuencia más baja, denominados *temblor distónico.*

La distonía se clasifica frecuentemente según el lugar de afectación: focal, solo una parte del cuerpo (p. ej., blefaroespasmo, distonía cervical y calambre del escribiente); segmentaria, dos o más partes del cuerpo contiguas; multifocal, dos o más partes del cuerpo no contiguas; generalizada, tronco y al menos dos zonas más (con o sin afectación de las piernas), y hemidistonía, unilateral (generalmente está presente una lesión cerebral focal causante, que con frecuencia afecta al putamen).

DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

Para propósitos diagnósticos y pronósticos, la distonía también puede distinguirse según la edad de inicio como distonía de inicio infantil, en la adolescencia o en el adulto. Cuanto menor es la edad de inicio, mayor probabilidad hay de definir una causa. En cambio, un distonía aislada que comienza en la edad adulta resulta con mayor frecuencia un trastorno idiopático; realizar investigaciones adicionales no suele ser fructífero y en general no están indicadas. Del mismo modo, independientemente de la causa, la distonía que comienza en la infancia habitualmente progresa a una afectación segmentaria o generalizada, mientras que la distonía de inicio en el adulto habitualmente permanece como focal o segmentaria.

Distonías específicas

DISTONÍAS PRIMARIAS (IDIOPÁTICAS)

La distonía primaria representa hasta un 90% de los pacientes con un síndrome distónico puro, en el cual la distonía es el único síntoma motor o solo se acompaña de temblor. Hasta la fecha no se han hallado cambios neuropatológicos concluyentes en el pequeño número de cerebros afectados por una distonía primaria que se han estudiado.

Cuando los síntomas comienzan en la infancia a menudo se identifica una causa genética definible, siendo la más frecuente la *DYT1,* normalmente resultante de una herencia autosómica dominante por una deleción GAGA en el gen *torsina A* (distonía de Oppenheim). Este trastorno es más frecuente en personas de ascendencia judía askenazí. La distonía se inicia a menudo en la primera década de la vida y puede progresar hasta una discapacidad grave, aunque el espectro de la enfermedad, incluso dentro de la misma familia, puede ser bastante variable, y la penetrancia es relativamente baja (~40%) (vídeo 410-10). Otras formas genéticas de distonía son las mutaciones de *THAP1* en la DYT6 y las mutaciones de *TUBB4A* en la DYT4 o «distonía de susurro». Se dispone de pruebas genéticas, pero en el caso de la DYT1 solo se recomiendan cuando la edad de inicio del paciente u otro miembro afectado en la familia es inferior a 26 años.

booksmedicos.org

DISTONÍA IDIOPÁTICA DE INICIO EN EL ADULTO

La distonía idiopática de inicio en el adulto es el tipo de distonía que se observa con más frecuencia en la práctica neurológica general. Característicamente, la distonía comienza en la cara, el cuello o el brazo y puede permanecer focal y no progresiva o extenderse solo a músculos contiguos después de muchos años.[13] La causa de este trastorno es desconocida, aunque puede observarse una historia familiar positiva si puede examinarse a diversos miembros de la familia. Las formas genéticas de distonía focal o segmentaria de inicio en el adulto se deben a mutaciones de *ANO3* y *GNAL* para la distonía craneocervical y posiblemente de *CIZ1* para la distonía cervical.

DISTONÍA PLUS

El término *distonía plus* se refiere a un pequeño número de trastornos caracterizados por distonía con otros signos neurológicos resultantes de un defecto genético conocido o supuesto sin un proceso neurodegenerativo progresivo subyacente. En la nueva clasificación, estas enfermedades se incluyen en el grupo de trastornos con distonía combinada con otros hallazgos neurológicos.

La distonía sensible a dopa, que habitualmente es el resultado de una distonía que comienza en la primera década de la vida, con mayor frecuencia en los miembros inferiores, a veces puede confundirse con una paraplejía espástica hereditaria o con una parálisis cerebral. La mayoría de pacientes con distonía sensible a dopa tienen una mutación en el gen *GCH1,* que provoca un descenso de la producción de dopamina. Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan un empeoramiento notable de la distonía según avanza el día (variación diurna). El ejercicio agrava con frecuencia la distonía. Los pacientes habitualmente muestran algún grado de bradicinesia (sobre todo en las piernas) e inestabilidad postural. El comienzo poco habitual en el adulto puede provocar un fenotipo parkinsoniano puro. La distonía sensible a dopa debería considerarse en todos los niños con distonía. Los síntomas son extremadamente sensibles a dosis bajas de levodopa (característicamente a solo 50 mg/día de levodopa) y este tratamiento permite a los pacientes llevar una vida normal sin las complicaciones habituales que se observan en la enfermedad de Parkinson (cap. 409).

La distonía mioclónica, que habitualmente comienza en la primera década de la vida, combina distonía con sacudidas mioclónicas multifocales separadas. La distonía mioclónica es genéticamente heterogénea; la causa definible más habitual es una mutación en el gen *e-sarcoglucano*. En estos pacientes, la distonía afecta con más frecuencia al cuello o a los miembros superiores, es leve y a menudo pasa inadvertida. Este trastorno también puede provocar alteraciones psicopatológicas, como un comportamiento obsesivo-compulsivo. Un factor característico de este trastorno es el efecto marcadamente amortiguador del etanol tanto en el mioclono como en la distonía, factor que a veces trae como consecuencia el abuso de alcohol.

OTRAS DISTONÍAS

La distonía puede ser un síntoma de bastantes enfermedades. La naturaleza y extensión de las investigaciones llevadas a cabo dependen de factores como la edad de inicio, las pistas aportadas por la anamnesis y las características adicionales neurológicas o sistémicas en la exploración. La enfermedad de Wilson (cap. 211) es una consideración importante en el diagnóstico de distonía de inicio infantil o en adultos jóvenes. Otra forma de distonía potencialmente tratable está causada por una mutación en el gen *SLC30A10,* que codifica un transportador de manganeso.[14] El fenotipo es similar al de la enfermedad de Wilson, con distonía generalizada, cirrosis e hiperintensidades en los ganglios basales en la RM en T_1.

Algunos pacientes con distonía, corea o una mezcla de ambas (coreoatetosis) tienen síntomas intermitentes (discinesias paroxísticas) y pueden ser normales entre episodios. La duración de los síntomas puede ser de tan solo unos segundos o minutos o persistir durante varias horas. Los síntomas desencadenados por movimientos súbitos, denominados *cinesiogénicos,* suelen ser breves; los episodios prolongados se desencadenan habitualmente por el ejercicio, el estrés, la fatiga, la cafeína o el alcohol. Estas discinesias paroxísticas pueden estar determinadas genéticamente, ser idiopáticas, ser la manifestación de otro trastorno (p. ej., un traumatismo craneal, un tumor cerebral o un ictus) o incluso tener una base psicológica. Se ha descrito una mutación del gen *PRRT2* en una gran proporción de casos de distonía paroxística cinesígena determinada genéticamente.

TRATAMIENTO

Tto

Idealmente, el tratamiento se dirige a la causa subyacente, como la distonía sensible a dopa, que se trata con levodopa (habitualmente hasta 300 mg/día), o la enfermedad de Wilson (cap. 211). Los pacientes con mutaciones del gen del transportador de manganeso pueden beneficiarse de tratamiento quelante con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (v. tabla 22-1). Desafortunadamente, en general no es posible un tratamiento específico para la causa, por lo que deben ensayarse diversos tratamientos sintomáticos, a menudo de forma insatisfactoria, en un intento de reducir la discapacidad.

Las inyecciones locales de toxina botulínica son ahora el tratamiento de primera elección para las distonías focales y segmentarias.[A3] Este abordaje puede mejorar los síntomas de pacientes con distonía craneal (blefaroespasmo y distonía oromandibular) y cervical. Los pacientes con distonías apendiculares específicas para una tarea (p. ej., el calambre del escribiente) frecuentemente se benefician menos porque la debilidad de los músculos tratados, que es el efecto secundario más frecuente de esta terapia, puede dificultar otras funciones importantes de las extremidades superiores.

Los pacientes jóvenes pueden tolerar y beneficiarse de dosis altas de fármacos anticolinérgicos como el trihexifenidilo (6-40 mg/día, aunque a veces hasta 100 mg/día). Los relajantes musculares, como las benzodiacepinas (diacepam, de 5 hasta incluso 100 mg/día) y el baclofeno (40-120 mg/día), pueden aportar algún beneficio. Los agentes deplecionadores de dopamina (p. ej., tetrabenacina, 50-200 mg/día) y los bloqueantes de dopamina (p. ej., haloperidol, 3-30 mg/día) en ocasiones son útiles (con mayor eficacia en la distonía tardía que en otros tipos). La discinesia paroxística cinesígena generalmente responde bien a los fármacos antiepilépticos. Las discinesias paroxísticas inducidas por ejercicio se asocian con mutaciones en el gen *SLC2A1,* que codifica el transportador de glucosa GLUT1, y pueden responder a dieta cetógena. Los tratamientos neuroquirúrgicos, en particular la estimulación cerebral profunda del segmento interno del globo pálido,[A4] pueden considerarse en la distonía discapacitante médicamente refractaria, especialmente en pacientes con distonía idiopática (p. ej., DYT1, distonía cervical de inicio en el adulto).[15]

TICS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los tics son movimientos repetitivos estereotipados (tics motores) o vocalizaciones (tics vocales). Los tics transitorios son extremadamente comunes en la infancia y los simples pueden comenzar en la infancia y persistir a lo largo de toda la vida adulta.[16] La mayoría de los tics (tabla 410-6) son primarios o idiopáticos y no tienen una causa identificable. Los tics secundarios los produce una enfermedad cerebral subyacente definida o un factor ambiental.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tics varían en términos de complejidad, desde movimientos o sonidos abruptos, breves, sin sentido (tics motores simples, como parpadeo, arruga nasal o sacudida cefálica; tics vocales-fónicos simples, como aspirar por la nariz, aclararse la garganta o gruñir), hasta gestos o pronunciaciones más sostenidas y deliberadas, casi con sentido (tics motores complejos, como tocar, apretar la mano y saltar; tics vocales complejos, como ecolalia [repetir lo de otros], palilalia [repetirse a uno mismo] y coprolalia [pronunciar palabras malsonantes]). La frecuencia de los tics en un paciente individual varía notablemente a lo largo de minutos, horas, días, semanas y años.

DIAGNÓSTICO

Diversas características ayudan a diferenciar los tics de otros movimientos anormales. Con frecuencia los tics son descritos por los pacientes como «semivoluntarios» en respuesta a una urgencia interior irresistible. En ocasiones síntomas premonitorios sensitivos preceden a los tics, generalmente en la misma región anatómica que la del propio tic. El alivio se asocia a menudo con la ejecución del tic. Los tics pueden ser suprimidos de forma parcial o completa durante períodos variables, aunque a menudo a expensas de soportar una tensión interna y un malestar psicológico. Ejecutar el tic o algunas veces incluso sustituir el tic inapropiado socialmente por otra conducta más aceptable alivia la tensión. Muchos pacientes refieren que algunos tics se producen como respuesta a un impulso típico, mientras que tics similares o diferentes pueden ser inesperados y totalmente involuntarios.

Síndrome de Tourette

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La relación exacta entre los tics infantiles y el síndrome de Gilles de la Tourette continúa siendo incierta. El síndrome de Tourette es un trastorno frecuente, con una prevalencia global estimada de 7,7 por 1.000 niños. Existe una preponderancia masculina de 3:1 para el síndrome clásico, aunque las mujeres manifiestan características obsesivo-compulsivas con mayor frecuencia que tics. Una mutación funcional en el gen *HDC* que codifica la L-histidina descarboxilasa puede provocar de manera poco frecuente un síndrome de Tourette, lo que sugiere que la neurotransmisión histamínica participa en su patogenia (vídeo 410-11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los criterios de este trastorno comprenden la presencia de tics motores múltiples y al menos un tic vocal de inicio antes de los 21 años (normalmente entre los 2 y los 10 años) que duran más de 1 año, con síntomas que van y vienen en el transcurso del tiempo (tics nuevos reemplazan a los antiguos; tics previos que a veces vuelven a aparecer

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 410-6 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LOS TICS

TICS PRIMARIOS O IDIOPÁTICOS
Tics motores o vocales transitorios
Tics motores o vocales crónicos
Tics de inicio en el adulto
Síndrome de Tourette
TICS SECUNDARIOS
Trastornos genéticos
Neuroacantocitosis
Enfermedad de Huntington
Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral tipo 1 (previamente enfermedad de Hallervorden-Spatz)
Distonía idiopática*
Esclerosis tuberosa*
Trastornos cromosómicos
Infecciones
Corea de Sydenham
PANDAS†
Encefalitis y trastornos postencefalíticos
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Neurosífilis
Fármacos
Metilfenidato
Anfetaminas
Cocaína
Levodopa
Carbamacepina
Fenitoína
Lamotrigina
Neurolépticos
Trastornos del desarrollo
Retraso mental
Trastornos profundos del desarrollo/autismo
Otras causas
Traumatismo craneal
Ictus
Intoxicación por monóxido de carbono
Derivación cardiopulmonar con hipotermia
TRASTORNOS RELACIONADOS
Manierismos, estereotipias
Compulsiones
Conductas autolesivas

*Se han descrito tics en estos trastornos, aunque pueden ser una simple coincidencia.
†Trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios asociados a infecciones estreptocócicas. La existencia de este trastorno sigue siendo de algún modo controvertida.
Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19

años después de haberse resuelto), y la ausencia de otros trastornos médicos que lo expliquen. El lenguaje malsonante involuntario (coprolalia), una característica del síndrome a la que se ha dado mucha publicidad, está presente en menos del 10% de los pacientes y habitualmente se manifiesta por formas abortivas como «fu» y «shi». Los pacientes habitualmente exhiben diversos trastornos comórbidos, como un trastorno obsesivo-compulsivo, un trastorno por déficit de atención (con o sin hiperactividad), problemas en el control de los impulsos y otros trastornos del comportamiento.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de los pacientes que reúnen criterios diagnósticos de síndrome de Tourette presentan síntomas leves que no requieren tratamiento farmacológico; a menudo son suficientes la educación, tranquilizar al paciente, la terapia conductual[A5] y el seguimiento.[17] Cuando los tics (aislados o como parte del síndrome de Tourette) interfieren en la funcionalidad social y física, puede ser eficaz una dosis baja de clonacepam (0,5-4 mg/día). La clonidina (0,05-0,5 mg/día) presenta una eficacia variable en el control de los tics y puede ser útil para el control de los impulsos y para los síntomas de los trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH); de forma alternativa, puede utilizarse la guanfacina (0,5-4 mg/día). Los tratamientos más eficaces para los tics discapacitantes son los bloqueantes de los receptores dopaminérgicos, como risperidona (0,5-16 mg/día), haloperidol (0,5-20 mg/día), pimocida (0,5-10 mg/día), flufenacina (0,5-20 mg/día) y aripiprazol (5-15 mg/día), aunque se requiere precaución en vista de los posibles efectos adversos importantes, como la discinesia tardía, con la utilización a largo plazo. Una alternativa sin esta complicación es el agente deplecionador de dopamina tetrabenacina (50-200 mg/día). La toxina botulínica inyectada puede ser eficaz para los tics motores simples de la cara y el cuello y también puede reducir la urgencia para ejecutar el tic. El tratamiento más agresivo con toxina botulínica en los músculos cervicales debe considerarse en los pacientes con tics muy forzados en el cuello, que pocas veces se han asociado con complicaciones como mielopatía no compresiva y disección de las arterias vertebrales. El TDAH comórbido puede tratarse de forma segura con terapia estimulante (p. ej., metilfenidato, 2,5-60 mg/día) sin aumentar la gravedad de los tics. Los síntomas obsesivo-compulsivos pueden responder bien a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., clomipramina, 25-250 mg/día; paroxetina, 10-60 mg/día, o citalopram, 10-40 mg/día). Los trastornos del comportamiento, que persisten como un reto terapéutico principal, pueden requerir diversos abordajes psicoterapéuticos o de modificación del comportamiento. Incluso en ausencia de trastornos de conducta, una intervención conductual amplia que incorpore rehabilitación para revertir los hábitos puede ser muy eficaz como tratamiento de primera elección en los trastornos por tics. Sin embargo, para que este abordaje se generalice, se necesitará más personal formado. Los informes preliminares prometedores sobre la estimulación cerebral profunda requieren la confirmación en ensayos clínicos controlados.

PRONÓSTICO

La historia natural del síndrome de Tourette tiende a estabilizarse y a menudo mejora en la adolescencia. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen una remisión completa o parcial en este momento.

MIOCLONO

DEFINICIÓN

El mioclono (mioclonía o sacudidas mioclónicas) consiste en movimientos involuntarios súbitos, breves, como un shock, que son el resultado tanto de una contracción muscular activa (sacudidas mioclónicas positivas) como de una inhibición breve de la actividad muscular continua (sacudidas mioclónicas negativas). La forma más frecuente de sacudida mioclónica negativa es la asterixis.

BIOPATOLOGÍA

Generalmente el mioclono se origina en el sistema nervioso central, aunque se han descrito casos raros de mioclono periférico, y es distinto de la actividad muscular anómala asociada a enfermedades del sistema nervioso periférico, como fasciculaciones o mioquimia. El mioclono puede clasificarse según su origen (tabla 410-7), que incluye formas fisiológicas, esenciales, epilépticas y sintomáticas. El mioclono fisiológico, como las sacudidas hípnicas (del sueño) y el hipo, aparece en personas sanas. Los pacientes con un mioclono esencial, que puede ser esporádico o hereditario, con frecuencia tienen un temblor postural o distonía adicionales, y este trastorno es probablemente el mismo que el que ahora se conoce como distonía mioclónica (v. «Distonía», anteriormente). El mioclono epiléptico se origina en el contexto de crisis (cap. 403), como bastantes síndromes epilépticos generalizados hereditarios y las epilepsias mioclónicas progresivas. El mioclono sintomático se produce asociado a un gran número de estados encefalopáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las sacudidas mioclónicas son muy cortas; suelen durar menos de 150 ms. El mioclono puede ser espontáneo, inducido por la acción, reflejo (inducido por estímulos sensoriales diversos), o una combinación. El mioclono espontáneo se produce en reposo, sin provocación alguna; el de acción, con los movimientos intencionados, y a menudo es muy discapacitante a causa de su interferencia en la actividad voluntaria. El mioclono reflejo puede desencadenarse mediante estímulos visuales, auditivos o somestésicos. La distribución del mioclono puede ser focal, segmentaria, multifocal o generalizada. Cuando el mioclono afecta a más de un área corporal, los movimientos pueden ser síncronos o asíncronos. El mioclono puede ser intermitente o repetitivo y a veces rítmico (p. ej., el que habitualmente se origina en el tronco del encéfalo o en la médula espinal). El mioclono palatal, denominado en la actualidad temblor palatal, es un trastorno del movimiento rítmico que se origina en el tronco del encéfalo y afecta al paladar blando, así como a los ojos, la musculatura facial, el cuello y las extremidades; habitualmente es el resultado de una lesión focal (p. ej., ictus y desmielinización) en las conexiones entre el núcleo dentado del cerebelo y las olivas inferiores del bulbo (temblor palatal sintomático).

DIAGNÓSTICO

El mioclono puede clasificarse según el lugar anatómico de su origen, generalmente con la asistencia de valoraciones electrofisiológicas detalladas.[18] Estos lugares pueden ser corticales, subcorticales (p. ej., el tálamo o la porción inferior del tronco del encéfalo [mioclono reticular]) o espinales (dos tipos: segmentario espinal y propioespinal).

booksmedicos.org

TABLA 410-7 CLASIFICACIÓN Y CAUSAS DEL MIOCLONO

MIOCLONO FISIOLÓGICO

Mioclono del sueño
Mioclono inducido por ansiedad
Mioclono inducido por el ejercicio
Hipo
Mioclono infantil benigno durante la alimentación

MIOCLONO ESENCIAL

Mioclono esencial*
  Hereditario
  Esporádico
Distonía mioclónica*

MIOCLONO EPILÉPTICO

Fragmentos de epilepsia
  Sacudidas mioclónicas epilépticas aisladas
  Mioclono fotosensible
  Ausencias mioclónicas
  Epilepsia parcial continua
  Mioclono idiopático sensible al estímulo
Epilepsias mioclónicas de la infancia
  Espasmos infantiles
  Síndrome de Lennox-Gastaut
  Epilepsia criptógena con mioclono
  Epilepsia mioclónica juvenil de Janz
Epilepsia mioclónica familiar benigna
Mioclono báltico (Unverricht-Lundborg)

MIOCLONO SINTOMÁTICO

Enfermedad por depósito
  Enfermedad por cuerpos de Lafora
  Lipidosis
  Ceroidolipofuscinosis neuronales
  Sialidosis
Degeneración espinocerebelosa
  Ataxia de Friedreich
  Ataxia-telangiectasia
  Otras degeneraciones espinocerebelosas
Degeneraciones de los ganglios basales
  Enfermedad de Wilson
  Distonía de torsión idiopática
  Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral tipo 1 (enfermedad de Hallervorden-Spatz)
  Parálisis supranuclear progresiva
  Degeneración corticobasal
  Enfermedad de Parkinson
  Atrofia de múltiples sistemas
  Enfermedad de Huntington
  Atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana
Citopatías mitocondriales
Demencias
  Enfermedad de Alzheimer
  Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
  Demencia por cuerpos de Lewy
  Degeneración lobar frontotemporal con inclusiones positivas para TDP-43
Encefalopatías virales
  Panencefalitis esclerosante subaguda
  Encefalitis letárgica
  Encefalitis por herpes simple
  Encefalitis por arbovirus
  Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
  Encefalitis postinfecciosa
Trastornos metabólicos
  Fracaso hepático
  Fracaso renal
  Síndrome de desequilibrio dialítico
  Hiponatremia
  Hipoglucemia
  Hiperglucemia no cetósica
  Encefalopatía mioclónica infantil
  Deficiencia múltiple de carboxilasa
  Deficiencia de biotina
Toxinas
  Bismuto
  Envenenamiento por metales pesados
  Metilbromuro, diclorodifeniltricloroetano (DDT)
  Fármacos (múltiples)
Encefalopatías físicas
  Mioclono posthipóxico (Lance-Adams)
  Estado postraumático
  Golpe de calor
  Shock eléctrico
  Lesión por descompresión
Daño focal del sistema nervioso central
  Ictus
  Estado postalamotomía
  Tumor
  Traumatismo
  Lesiones de la médula espinal
Mioclono periférico (lesiones de nervio periférico, plexo o raíz nerviosa)
Enfermedad de Whipple
Síndromes paraneoplásicos
Mioclono psicogénico

*Probablemente representa la misma entidad.
Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders.* Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

TRATAMIENTO

Tto

Cuando sea posible, el manejo del mioclono debe dirigirse de forma específica a la causa subyacente. El tratamiento farmacológico incluye diversas medicaciones anticonvulsionantes; las más notables son el clonacepam (1,5-15 mg/día), el ácido valproico (10-15 mg/kg/día), la carbamacepina (600-1.200 mg/día) y el levetiracetam (1.000-4.000 mg/día). En pacientes seleccionados también es eficaz la lacosamida (200-400 mg/día). El mioclono de acción postanóxico (síndrome de Lance-Adams) en algunos pacientes que sobreviven a una anoxia cerebral grave también puede responder al 5-hidroxitriptófano (400-2.800 mg/día) administrado con carbidopa (75-300 mg/día). La acetazolamida (250-1.000 mg/día) puede ser útil para pacientes con mioclono de acción.

HIPEREXPLEXIA

La hiperexplexia, que es un trastorno relacionado con el mioclono, se manifiesta como una respuesta excesiva de sobresalto a estímulos táctiles, visuales y/o auditivos. Las causas genéticas son principalmente anomalías de la transmisión sináptica del neurotransmisor inhibidor glicina, como el gen del receptor α_1 de glicina *(GLRA1)*, el gen de la subunidad del receptor de glicina *(GLRB)* y el gen del transportador 2 presináptico de glicina *SLC6A5*. Algunos pacientes solo muestran espasmos corporales generalizados o una respuesta de sobresalto exagerada que presenta poca habituación tras estímulos repetidos. En cambio, otros pacientes presentan rigidez discapacitante en respuesta a estímulos inesperados súbitos, como un sonido intenso. De forma característica, el trastorno responde bien al tratamiento con clonacepam (1,5-15 mg/día). Otros fármacos adicionales que se han probado con resultados variables son el clobazam, el levetiracetam, el ácido valproico y el fenobarbital.

OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Trastornos del movimiento inducidos por fármacos

Todos los movimientos enumerados en la tabla 410-1 pueden ser inducidos por medicamentos. Los fármacos neurolépticos, que bloquean los receptores dopaminérgicos postsinápticos, particularmente el subtipo D2, pueden provocar diversos síndromes de trastornos del movimiento, como reacciones distónicas agudas, acatisia, parkinsonismo inducido por fármacos (incluido el «síndrome del conejo» con temblor de reposo perinasal y perioral), el síndrome neuroléptico maligno y diversos movimientos de comienzo tardío, que persisten con frecuencia, conocidos como discinesia tardía.

REACCIONES DISTÓNICAS AGUDAS

Las reacciones distónicas agudas (cap. 434) se observan con mayor frecuencia en pacientes jóvenes que reciben agentes antipsicóticos potentes (p. ej., hombres jóvenes que reciben dosis elevadas de haloperidol para psicosis agudas), aunque también se producen en pacientes que reciben bloqueantes de los receptores dopaminérgicos, como la metoclopramida como tratamiento antiemético. Los síntomas oscilan de posturas distónicas patentes de la cara y el cuello a una desviación ocular prolongada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

(crisis oculógiras) o a un simple farfulleo del lenguaje y dificultad para coordinar la lengua. Con frecuencia los síntomas varían de un momento a otro y pueden aumentar con la ansiedad y mejorar con la relajación o al tranquilizarse. Las reacciones distónicas agudas son autolimitadas y responden rápidamente a una inyección parenteral de un fármaco anticolinérgico, como la benzotropina (2 mg i.v. seguidos por 2 mg tres veces/día v.o. durante una duración variable dependiendo del neuroléptico usado), o un antihistamínico, como la difenhidramina (50 mg i.v. seguidos de benzotropina oral).

ACATISIA

La *acatisia* hace referencia a una sensación de inquietud y una necesidad de moverse. Habitualmente, el paciente ejecuta una variedad de movimientos voluntarios o semivoluntarios, a menudo complejos, como respuesta a una sensación subjetiva de inquietud molesta, como marcha estática, girar, levantar pesos, mover las piernas mientras está sentado, hurgar en la ropa o el cabello, frotar partes del cuerpo con las manos y otros movimientos similares. La acatisia es con frecuencia un efecto secundario de fármacos, especialmente los neurolépticos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (cap. 397). Los síntomas se producen de una forma relacionada con la dosis y generalmente se resuelven con la retirada del fármaco. La acatisia es una razón frecuente por la que los pacientes psiquiátricos incumplen sus tratamientos; el manejo incluye el ajuste de la dosis o del tipo de agente antipsicótico y ensayos con β-bloqueantes (p. ej., propranolol, 80 mg/día) o agentes antiparkinsonianos, como los anticolinérgicos (p. ej., benzotropina [6 mg/día] o amantadina [200-300 mg/día]). Algunos pacientes experimentan una forma muy discapacitante y persistente conocida como acatisia tardía. También se observa acatisia algunas veces en pacientes con enfermedad de Parkinson.

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

El síndrome neuroléptico maligno (caps. 432 y 434) es una complicación poco habitual, aunque grave y algunas veces fatal, del tratamiento neuroléptico. Los pacientes habitualmente manifiestan una combinación de características, como fiebre, rigidez notable, cambios en el nivel de vigilia e inestabilidad autónoma. Entre las alteraciones de laboratorio se incluye un aumento marcado del nivel de creatina cinasa sérica y del recuento leucocítico en sangre. El manejo implica reconocimiento precoz, retirada del agente causal, terapia de soporte sistémica, un agonista dopaminérgico (la mayor experiencia se tiene con la bromocriptina, ≤ 60 mg/día) y, cuando sea necesario, dantroleno sódico (50-600 mg/día v.o. o ≤ 10 mg/kg/día i.v.) para reducir la contracción muscular.

DISCINESIA TARDÍA

Epidemiología y biopatología

El término *discinesia tardía* engloba una amplia variedad de movimientos anormales provocados por el tratamiento crónico con neurolépticos (cap. 434). La tasa de incidencia acumulada a los 5 años en pacientes que toman neurolépticos clásicos es de aproximadamente un 25% y la incidencia puede continuar aumentando casi linealmente más allá de ese punto. Se calcula que el riesgo anual en los pacientes tratados con haloperidol es de un 5% en comparación con un 2% en los pacientes tratados con neurolépticos atípicos (vídeo 410-12). La fisiopatología se ha atribuido con frecuencia a hipersensibilidad o suprarregulación de los receptores D2 de dopamina inducida por el bloqueo crónico. Sin embargo, en general parece que esta explicación es inadecuada, especialmente porque los síntomas son más persistentes, y otros mecanismos propuestos son estrés oxidativo por el aumento de recambio de dopamina y una plasticidad sináptica maladaptativa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La discinesia tardía generalmente comienza después de un mínimo de 6 semanas de tratamiento. Una de las formas más frecuentes afecta a los músculos faciales inferiores y ha recibido diversos nombres, incluido el de discinesia orobucolinguomasticatoria. Los movimientos generalmente consisten en un mascado repetitivo y movimientos de relamido con la lengua protruyéndola entre los labios (movimientos de atrapar moscas) o empujándola dentro de la mejilla (signo del bombón). Aunque los movimientos son de alguna manera coreicos, no son tan aleatorios como los de la corea verdadera. La naturaleza más estereotipada y repetitiva de los movimientos, que afecta no solo a la cara sino también a las extremidades (p. ej., movimientos de los dedos de pianista, giros o contorsiones de la pelvis), ha promovido el término más reciente de estereotipias tardías. Sin embargo, este término no consigue satisfacer la definición de estereotipia, debido a que no disminuyen con la distracción y a lo impredecible de la secuencia de movimientos. Muchos pacientes con la clásica discinesia tardía orofacial no parecen conscientes de la presencia de los movimientos y estos no les molestan, pero otros se sienten incómodos o los movimientos les discapacitan de alguna manera.

La acatisia y la distonía tardías son menos frecuentes, aunque son subtipos particularmente incapacitantes de discinesia tardía. Entre las formas más infrecuentes se incluyen tics tardíos (tourettismo), temblor tardío, mioclono tardío e incluso dolor oral o genital tardíos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento a menudo resulta insatisfactorio, aunque el agente deplecionador de dopamina tetrabenacina (50-200 mg/día) puede ser muy eficaz. Otros fármacos que posiblemente sean beneficiosos son la amantadina, el propranolol, el zolpidem, el *Ginkgo biloba* y el clonacepam.[19] Hay que tener en cuenta la retirada de los fármacos anticolinérgicos concomitantes. La prevención constituye la consideración más importante. El facultativo debe reconsiderar regularmente la necesidad de un tratamiento neuroléptico continuado, considerar su sustitución por un agente atípico cuando sea posible (particularmente quetiapina y clozapina; cap. 397) y evaluar rutinariamente al paciente en busca de características clínicas sutiles, como un movimiento ligero de succión de los labios o movimientos de giro de la lengua dentro de la boca. Desafortunadamente, la discinesia tardía puede persistir durante bastantes años a pesar de la retirada del tratamiento neuroléptico en hasta un 50% de los pacientes. No obstante, varios neurolépticos atípicos, como la risperidona y la olanzapina, bloquean los receptores dopaminérgicos D2 lo suficientemente como para producir parkinsonismo y discinesia tardía inducidos por fármacos.

Síndrome de piernas inquietas

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de piernas inquietas (cap. 405) se reconoce ahora como un trastorno extraordinariamente frecuente que afecta a un 3-29% de la población general. Las mujeres están afectadas con mayor frecuencia que los hombres. Aunque la incidencia aumenta con la edad, también puede afectar a niños, en los que puede confundirse con «dolores del crecimiento» o TDAH.

BIOPATOLOGÍA

El síndrome de piernas inquietas suele ser primario o idiopático, en cuyo caso con frecuencia se hereda con un carácter autosómico dominante. Hay ocho locus genéticos asociados con el síndrome de piernas inquietas, como variantes de *MEIS1, BTBD9, MAP2K5/LBXCOR1, PTPRD* y *PCDHA3,* así como locus en 2p14 y 16q12.1. El síndrome de piernas inquietas también puede ser secundario a otras causas, como neuropatía periférica, uremia, gestación y deficiencia de hierro, y puede producirse con más frecuencia que la debida solo al azar en algunos trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson. La fisiopatología del síndrome de piernas inquietas no está aclarada, aunque una disregulación central de hierro puede de alguna forma alterar la dopamina a nivel central. Con frecuencia los niveles de ferritina sérica son bajos, incluso en presencia de unos valores normales de hemoglobina, hematocrito, hierro y capacidad fijadora de hierro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En el síndrome de piernas inquietas, igual que en la acatisia, los movimientos se producen debido a la necesidad subjetiva de moverse. Sin embargo, al contrario que en la acatisia, el paciente se queja característicamente de diversas alteraciones sensitivas en las piernas, como hormigueo, entumecimiento, dolor, prurito, presión, pesadez, tensión, quemazón o frialdad. En ocasiones se experimentan síntomas similares en las extremidades superiores o en otras partes del cuerpo, habitualmente durante períodos de inactividad prolongada, sobre todo al estar el paciente tumbado por la noche, y a menudo se asocian a insomnio (cap. 405). El malestar aparece en particular durante la transición entre la vigilia y el sueño por la noche y a menudo sigue un patrón circadiano, con un pico entre la medianoche y las 4 de la madrugada. Los síntomas suelen aliviarse solo mediante movimientos o estimulación de las piernas; aunque estas maniobras son efectivas mientras se realizan, el malestar habitualmente vuelve tan pronto como el paciente permanece inactivo o regresa a la cama para intentar dormirse. A menudo los pacientes presentan problemas al estar inmóviles durante viajes largos en coche o vuelos en avión.

En aproximadamente un 80% de los pacientes este trastorno se asocia a otro trastorno del movimiento, movimientos periódicos de las piernas en el sueño, a veces denominados impropiamente mioclono nocturno. Estos movimientos periódicos, lentos y sostenidos (1-2 s) oscilan entre una dorsiflexión síncrona o asíncrona de los dedos y del pie hasta una triple flexión de una o ambas piernas. En el 15% de los pacientes se producen movimientos mioclónicos más rápidos o movimientos de tipo distónico, más lentos y prolongados, de los pies y de las piernas mientras los pacientes están despiertos. En ausencia de evidencia de una causa secundaria de síndrome de piernas inquietas, la única prueba rutinaria de utilidad es un nivel de ferritina sérica.

TRATAMIENTO

Tto

Los agonistas dopaminérgicos (p. ej., pramipexol, 0,125-1,5 mg al acostarse), ropinirol (0,25-3 mg al acostarse) y rotigotina transdérmica (1-3 mg/24 h) son los tratamientos de elección para el síndrome de piernas inquietas de moderado a

booksmedicos.org

grave y pueden ser muy eficaces.[A6] Los preparados de levodopa (100-300 mg de levodopa al acostarse; debe considerarse un preparado de liberación controlada) también son eficaces, aunque se asocian con mayor frecuencia a síntomas discapacitantes de rebote por la mañana temprano o durante el día (aumento). También es eficaz gabapentina enacarbilo (un profármaco de gabapentina en dosis de 600-1.200 mg/día) que se ha aprobado en EE. UU. en dosis de 600 mg.[A7] Los pacientes con síntomas más leves pueden responder a la gabapentina (300-2.400 mg/día). Los agonistas opiáceos (p. ej., oxicodona, 5 mg al acostarse; codeína, 30 mg al acostarse; propoxifeno, 65 mg) y con menor frecuencia las benzodiacepinas (p. ej., clonacepam, 0,5-2 mg al acostarse) también pueden ser eficaces. Puede aparecer tolerancia o pérdida del beneficio original con todos estos tratamientos. El reemplazo de hierro está indicado en pacientes con unos niveles de ferritina sérica disminuidos (325 mg de sulfato ferroso dos o tres veces al día durante 3-4 meses hasta que los niveles de ferritina excedan los 50 mg/l y la saturación de hierro sobrepase el 20%).

Piernas dolorosas y dedos inquietos

Otro trastorno del movimiento de los miembros inferiores poco habitual aunque bien definido se ha denominado *piernas dolorosas y dedos inquietos*. Los pacientes refieren de forma característica dolor opresivo profundo o quemazón en las extremidades inferiores asociado a un serpenteo y retorcimiento continuo e involuntario de los dedos de los pies. En ocasiones está afectado el talón y con menos frecuencia también los músculos más proximales de las piernas. Aunque puede ser evidente un desencadenante en el sistema nervioso periférico, como una radiculopatía, el dolor y los movimientos probablemente se generen a nivel central en la médula espinal o el tronco del encéfalo. En algunas ocasiones también se observa el trastorno en los miembros superiores. Se han ensayado diversos tratamientos sin mucho beneficio para el dolor, que suele ser la preocupación principal del paciente.

Otros movimientos anormales

Numerosos movimientos anormales están producidos por una disfunción de los nervios periféricos (p. ej., fasciculaciones y mioquimia); estos movimientos habitualmente se distinguen con facilidad de los trastornos del movimiento descritos anteriormente. El *hemiespasmo facial* es un trastorno habitual en el que movimientos irregulares clónicos y tónicos afectan a los músculos inervados por el nervio facial, habitualmente debido a una compresión del séptimo nervio a su salida del tronco del encéfalo, con más frecuencia por una arteria o vena pequeña y menos a menudo por una masa o un proceso inflamatorio. El primer síntoma consiste generalmente en pequeñas sacudidas palpebrales, seguidas en un intervalo variable de afectación de la musculatura facial inferior. Es necesario un estudio de imagen mediante resonancia magnética con una valoración cuidadosa de la fosa posterior para descartar causas secundarias. El tratamiento habitualmente requiere infiltraciones de toxina botulínica en los músculos faciales seleccionados, aunque la descompresión quirúrgica puede ser curativa (vídeo 410-13).

Ataxias cerebelosas y paraplejías espásticas

Existe un número extremadamente grande de causas de ataxia cerebelosa (tabla 410-8). Muchas son hereditarias, con toda la gama de posibles patrones de herencia. Las ataxias esporádicas o no hereditarias son frecuentes; en muchos casos puede definirse una causa y el tratamiento puede ser eficaz para detener o incluso revertir el proceso. Sin embargo, una gran proporción de ataxias en los adultos son progresivas, posiblemente debido a una causa degenerativa que en muchos casos sigue sin determinarse.

TABLA 410-8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ATAXIA DE INICIO EN EL ADULTO

Hereditaria
Autosómica dominante, incluidas ataxias espinocerebelosas (AEC)
Autosómica recesiva, incluida ataxia de Friedreich
Ligada a X, incluido síndrome X frágil-temblor-ataxia (FXTAS)
Mitocondrial
Ataxias episódicas
Autoinmunitaria (p. ej., paraneoplásica, anticuerpos anti-GAD, postinfecciosa)
Degenerativa (p. ej., atrofia de múltiples sistemas [AMS-C])
Desmielinizante (p. ej., esclerosis múltiple)
Infecciosa
Metabólica (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de vitamina E)
Ictus
Traumatismo (p. ej., lesión craneal cerrada)
Tóxica (p. ej., degeneración cerebelosa alcohólica, litio)
Tumoral: tumores encefálicos primarios y secundarios

GAD = glutamato descarboxilasa.

ATAXIAS CEREBELOSAS HEREDITARIAS

Las ataxias cerebelosas hereditarias, que pueden comenzar en la infancia o en la edad adulta, pueden progresar a unas tasas muy variables. Estas ataxias se dividen en ataxias de inicio temprano, que habitualmente se heredan como trastornos autosómicos recesivos,[20] y ataxias de inicio en el adulto, que habitualmente son trastornos autosómicos dominantes. Un número reducido están ligadas a X. Dado que la mayoría de estas ataxias no son tratables, es importante reconocer las causas raras de ataxias progresivas tratables o prevenibles.

Ataxia de Friedreich

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La ataxia hereditaria progresiva más común en los niños es la ataxia de Friedreich. Se trata de un trastorno por repetición de trinucleótidos que afecta a los sistemas nerviosos central y periférico, al corazón y a muchos otros órganos. La ataxia de Friedreich es un trastorno autosómico recesivo sin anticipación. Posee una frecuencia estimada de portador de 1:100 lo que resulta en una prevalencia de la enfermedad de aproximadamente 1 por 50.000.

La longitud normal de la repetición GAA en el brazo largo del cromosoma 9 (9q13-q21) es de 10 a 21 copias, aunque la expansión en individuos con ataxia de Friedreich es de 200 a 900 copias e interrumpe la expresión de la proteína frataxina. La expansión inestable GAA, que se produce sobre un intrón, provoca un silenciamiento génico en lugar de la producción de una proteína anómala. Un número de copias más alto se correlaciona con los déficits neurológicos más graves. La frataxina parece ser crítica en la exportación de hierro y en la función mitocondrial. Dado que el acúmulo de hierro mitocondrial afecta a la producción de radicales de oxígeno, la pérdida de frataxina puede provocar un daño oxidativo mitocondrial. La histopatología de la ataxia de Friedreich muestra atrofia de la médula espinal, que a menudo es evidente en la RM, con pérdida de neuronas en las columnas de Clarke y en los ganglios de las raíces dorsales. Se produce una degeneración de los tractos espinocerebelosos, los tractos piramidales, las columnas dorsales y los nervios periféricos, con una pérdida menor de células en el tronco del encéfalo y en el cerebelo. La miocardiopatía se asocia a hipertrofia ventricular y a una fibrosis miocárdica intersticial crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La ataxia de Friedreich típica se presenta clínicamente primero durante la pubertad con una ataxia progresiva, pérdida de los reflejos tendinosos profundos de las extremidades inferiores y respuestas plantares extensoras (p. ej., signos de Babinski). Otras características clínicas frecuentes son nistagmo, disartria, pérdida de sensibilidad en guante y calcetín y debilidad en las extremidades inferiores. Con frecuencia los pacientes tienen cifosis, escoliosis y pies cavos. La enfermedad miocárdica intersticial puede producir una miocardiopatía hipertrófica típica (cap. 60). En un pequeño número de pacientes el inicio es más tardío y el curso progresivo menos grave, en ocasiones con reflejos conservados o incluso aumentados.

El diagnóstico se realiza mediante prueba genética de la expansión repetida de trinucleótidos, que habitualmente se presenta en al menos un alelo. A veces están presentes mutaciones puntuales en el otro alelo y son más difíciles de detectar. Entre los trastornos potencialmente tratables con manifestaciones clínicas similares se incluyen la deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 218), la abetalipoproteinemia (cap. 140) y una deficiencia selectiva en la absorción de vitamina E (cap. 218).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

No se dispone de tratamientos eficaces que modifiquen la enfermedad, por lo que básicamente consiste en medidas de soporte. La rehabilitación intensiva hospitalaria puede mejorar la función global. La nicotinamida puede aumentar las concentraciones de frataxina,[21] pero no se ha demostrado que altere la evolución clínica de la enfermedad. Los tratamientos futuros pueden consistir en inhibidores de la histona desacetilasa, que pueden aumentar la expresión del gen de frataxina. El trastorno es progresivo y habitualmente los pacientes están confinados a una silla de ruedas hacia la mitad de la tercera década de la vida. La edad media de fallecimiento es de 37 años y la causa principal es una miocardiopatía hipertrófica (cap. 60).

Otras ataxias espinocerebelosas

Las ataxias espinocerebelosas hereditarias se clasifican rutinariamente por su diagnóstico molecular específico. Al menos se han identificado 20 ataxias cerebelosas autosómicas recesivas y más de 35 autosómicas dominantes. Las características clínicas, el origen étnico y los antecedentes familiares pueden sugerir una herencia autosómica recesiva, autosómica dominante o ligada a X y a menudo acotan la búsqueda de la mutación genética. A medida que se aclare la patogenia molecular de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

muchas de las ataxias hereditarias, es probable que la clasificación numérica actual, que en gran medida refleja la cronología en la identificación de las mutaciones causales, sea sustituida por un método fisiopatológico o específico para el gen. Las ataxias espinocerebelosas 1, 2, 3, 6, 7 y 17 están producidas por expansiones de trinucleótidos en una región del gen codificador de la proteína o adyacentes a ella. Estas repeticiones expandidas producen expansiones de poliglutamina en el producto proteico, que probablemente produce una ganancia tóxica de función de una forma análoga a la de la patogenia de la enfermedad de Huntington.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las características clínicas predominantes de las ataxias espinocerebelosas son ataxia y disartria. Otros signos cerebelosos son vacilación, disdiadococinesia y dismetría. Con el aumento de la ataxia, los pacientes pueden quedar confinados a una silla de ruedas. Los signos clínicos adicionales son oftalmoplejía, demencia, atrofia óptica, degeneración pigmentaria retiniana, sordera, disfagia y neuropatía periférica. Entre las características extrapiramidales se incluyen cara de máscara, rigidez en rueda dentada, distonía, atetosis y corea. En algunos pacientes puede observarse un parkinsonismo sensible a levodopa (cap. 409), particularmente en las ataxias espinocerebelosas 2 y 3. La disfunción piramidal incluye espasticidad de extremidades, sobre todo en las piernas, hiperreflexia y respuesta de Babinski. El diagnóstico se basa en pruebas genéticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

En un pequeño ensayo aleatorizado, la vareniclina (un agonista parcial de los receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina 24β2, 1 mg/día durante 2 semanas y después 2 mg/día) mejoró la marcha, el equilibrio y la prueba de marcha cronometrada de 25 pies (7,5 m), pero no la función de las extremidades, salvo los movimientos alternantes rápidos, en adultos con ataxia espinocerebelosa de tipo 3 confirmada genéticamente.[A8] Sin embargo, estos resultados no se han reproducido y el fármaco a menudo se tolera mal. Actualmente no se dispone de ningún tratamiento para las otras ataxias espinocerebelosas, aunque los datos preliminares indican que la fisioterapia puede mejorar la marcha y el equilibrio. Las ataxias espinocerebelosas son progresivas, con empeoramiento de la marcha, la coordinación de las manos, el habla y los movimientos oculares, pero con preservación de la función mental en la mayor parte de las formas. La neumonía es una causa frecuente de muerte.

PARAPLEJÍAS ESPÁSTICAS HEREDITARIAS

Las paraplejías espásticas hereditarias, también conocidas como enfermedad de Strümpell, son un grupo de trastornos neurodegenerativos monogénicos clínica y genéticamente heterogéneos.[22] La prevalencia en la población es aproximadamente de 1 por 10.000. Se han identificado cerca de 70 locus genéticos diferentes; aproximadamente 20 autosómicos dominantes, unos 45 autosómicos recesivos, 5 ligados a X y 1 que es un rasgo de herencia materna. Las formas más frecuentes de paraplejía espástica hereditaria son mutaciones autosómicas dominantes en una de cuatro proteínas: espastina (SPG4), atlastina 1 (SPG3A), *REEP1* (SPG31) y reticulón 2 (SPG12). Estas proteínas están implicadas en el retículo endoplásmico, cuyas morfología y distribución en las neuronas tienen una importancia especial para su función normal. En algunas formas existen defectos de la biosíntesis de gangliósidos y defectos en las funciones de la glucocerebrosidasa. En la autopsia, los pacientes con paraplejía espástica hereditaria tienen una degeneración axónica de los tractos piramidales y de las columnas posteriores con menos afectación de los tractos espinocerebelosos. Las neuronas de origen están intactas. El sistema nervioso periférico no está afectado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con paraplejía espástica hereditaria presentan un trastorno de la marcha progresivo con espasticidad de las extremidades inferiores, hiperreflexia, clonos y respuestas plantares extensoras. Los pares craneales, el habla, la deglución y las extremidades superiores permanecen normales. Aunque los pacientes pueden experimentar debilidad en las extremidades inferiores, habitualmente la espasticidad es el componente discapacitante. La espasticidad en las piernas progresivamente aumentada provoca tropiezos y una incapacidad para correr. El dolor es infrecuente y la sensibilidad es normal. Otras características clínicas consisten en pie cavo (30-50%), disminución de sensibilidad vibratoria, y frecuencia y urgencia urinarias con dificultad para el inicio de la micción. La paraplejía espástica hereditaria pura se limita a síntomas y signos de espasticidad, mientras que la paraplejía espástica hereditaria complicada puede presentar deterioro cognitivo, demencia, epilepsia, trastornos extrapiramidales, afectación cerebelosa, retinopatía, atrofia óptica, sordera, polineuropatía o lesiones cutáneas.

TABLA 410-9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS PARAPLEJÍAS ESPÁSTICAS HEREDITARIAS

- Hereditarias
  - Distonía sensible a dopa
  - Ataxias espinocerebelosas
  - Adrenoleucodistrofia de inicio en el adulto (caps. 227 y 411)
- Lesiones estructurales de la médula espinal (cap. 400)
  - Espondilosis cervical (cap. 400)
  - Tumor (cap. 179)
  - Malformación arteriovenosa (cap. 408)
  - Siringomielia (cap. 417)
- Esclerosis múltiple (cap. 411)
- Esclerosis lateral primaria (cap. 419)
- Deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 416)
- Deficiencia de cobre (cap. 416)
- Infecciones
  - Virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 394)
  - Virus linfótropo T humano de tipo 1 (cap. 378)
  - Sífilis terciaria (cap. 319)

DIAGNÓSTICO

La paraplejía espástica hereditaria se diagnostica cuando los pacientes reúnen criterios clínicos y cuando se excluyen otras causas de espasticidad. La RM puede mostrar atrofia de la médula espinal, pero el análisis de líquido cefalorraquídeo y los estudios de conducción nerviosa son normales. El diagnóstico diferencial de la paraplejía espástica comprende otros trastornos genéticos, patología de la médula espinal por lesiones estructurales, esclerosis múltiple y deficiencias de vitaminas o infecciones retrovirales (tabla 410-9). Incluso una historia familiar positiva no obvia la necesidad de excluir diagnósticos alternativos potencialmente tratables.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

No existe un tratamiento específico disponible. La terapia sintomática está dirigida a disminuir la discapacidad y a prevenir complicaciones, como las contracturas. Los agentes antiespásticos como el baclofeno oral (generalmente 10-20 mg tres veces al día) mejoran la espasticidad, aunque deben utilizarse con precaución porque pueden empeorar la debilidad. Algunos informes sugerían una respuesta terapéutica mejorada con baclofeno intratecal, aunque no hay ensayos controlados dirigidos a esta cuestión. Los datos preliminares también apuntan la posible utilidad de la neurotoxina botulínica tipo A inyectada para mejorar la espasticidad. La mayoría de los pacientes pierden la deambulación entre los 60 y los 70 años. Los pacientes con paraplejía espástica hereditaria complicada con frecuencia tienen otras características discapacitantes. Algunos pacientes con parkinsonismo pueden beneficiarse de tratamientos dopaminérgicos, como levodopa.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Zappia M, Albanese A, Bruno E, et al. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol.* 2013;260:714-740.
A2. Armstrong MJ, Miyasaki JM. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012;79:597-603.
A3. Hallett M, Albanese A, Dressler D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon.* 2013;67:94-114.
A4. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:1029-1038.
A5. Piacentini J, Woods DW, Scahill L, et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:1929-1937.
A6. Wilt TJ, MacDonald R, Ouellette J, et al. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173:496-505.
A7. Kume A. Gabapentin enacarbil for the treatment of moderate to severe primary restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): 600 or 1,200 mg dose? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:249-262.
A8. Zesiewicz TA, Greenstein PE, Sullivan KL, et al. A randomized trial of varenicline (Chantix) for the treatment of spinocerebellar ataxia type 3. *Neurology.* 2012;78:545-550.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

411

ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

PETER A. CALABRESI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los trastornos de la mielina abarcan un amplio espectro de enfermedades en las que la mielina no se forma de un modo normal (enfermedad dismielinizante) o la mielina formada normalmente se destruye o no se mantiene de forma adecuada (enfermedad desmielinizante) (tabla 411-1). Las enfermedades *dismielinizantes* son infrecuentes y comprenden una colección de leucodistrofias que tienen una base genética. Las enfermedades *desmielinizantes* son mucho más habituales y entre ellas se incluye la esclerosis múltiple (EM), que representa más del 95% de todos los tipos de trastornos de la mielina del sistema nervioso central (SNC).

Algunos trastornos de la mielina tienen una patogenia distinta en la que la disrupción de la mielina es secundaria. Además, en muchas de las enfermedades de la mielina el axón degenera como resultado de la disminución del soporte trófico por la pérdida de mielina, alteración de la función normal del oligodendrocito o un aumento en la susceptibilidad a la lesión en ausencia de mielina. Esta observación ha conducido a la hipótesis reciente de que la pérdida axónica es el sustrato subyacente de la discapacidad permanente en la EM, en la adrenoleucodistrofia y quizá en otras enfermedades de la mielina.[1]

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

DEFINICIÓN

La EM es una enfermedad caracterizada por áreas multifocales de desmielinización en el encéfalo y en la médula espinal, con infiltrados de células inflamatorias asociados, gliosis reactiva y degeneración axónica. Suele presentarse en adultos jóvenes con disfunción neurológica episódica. Aunque el origen exacto de la EM continúa siendo enigmático, la evidencia sugiere que se trata de un ataque a la mielina inmunomediado, con disrupción axónica secundaria que provoca una discapacidad progresiva a lo largo del tiempo en la mayoría de los pacientes afectados.

TABLA 411-1 ENFERMEDADES DE LA MIELINA

IDIOPÁTICAS
Desmielinización progresiva crónica o recurrente (esclerosis múltiple y sus variantes)
Desmielinización monofásica (puede ser el primer episodio clínico de una esclerosis múltiple)
Neuritis óptica
Mielitis transversa aguda
Encefalomielitis aguda diseminada; leucoencefalopatía aguda hemorrágica
INFECCIONES VÍRALES
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Panencefalitis esclerosante subaguda (cap. 370)
ENFERMEDADES NUTRICIONALES Y METABÓLICAS (cap. 416)
Enfermedad combinada de sistemas (deficiencia de vitamina B_{12})
Deficiencia de cobre (columnas dorsales y neuropatía óptica subaguda)
Desmielinización del cuerpo calloso (enfermedad de Marchiafava-Bignami)
Mielinólisis central pontina
SECUELAS ANÓXICO-ISQUÉMICAS (cap. 404)
Desmielinización diferida postanóxica cerebral
Encefalopatía subcortical isquémica progresiva
LEUCODISTROFIAS QUE AFECTAN PRINCIPALMENTE A LA MIELINA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Adrenoleucodistrofia (enfermedad de Schilder)
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (leucodistrofias sudanofílicas)
Degeneración espongiforme
Enfermedad de la sustancia blanca evanescente
Otras (enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan)
Leucodistrofias del sistema nervioso central y periférico
Leucodistrofia metacromática
Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe)

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de EM varía según la localización y oscila entre 1,5 y 11/100.000 personas. La EM es la segunda causa más frecuente (la primera son los traumatismos) de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Estudios recientes sugieren que la tasa de incidencia ha aumentado, en parte debido al reconocimiento de más casos en una etapa más precoz, pero probablemente también debido a un aumento verdadero de la incidencia, especialmente en las mujeres. La prevalencia estimada es de 350.000-400.000 en EE. UU. y de más de 1.000.000 en todo el mundo, aunque estas cifras pueden ser infraestimaciones debido a un reconocimiento incompleto de la enfermedad incluso en países desarrollados y al aumento de la incidencia desde que se realizaron dichas estimaciones.

La EM se produce entre 2 y 2,5 veces más frecuentemente en mujeres que en hombres; la predilección por un sexo resulta habitual en las enfermedades autoinmunitarias. La enfermedad se presenta más a menudo en la tercera o cuarta década de la vida, aunque con una edad de incidencia que oscila desde la adolescencia pospuberal hasta personas de más de 50 años. Se producen casos raros en lactantes o en pacientes de más de 60 años, aunque es justificable una precaución extrema en estas situaciones con el fin de excluir procesos alternativos. En muchos de los casos de EM de inicio tardío, los síntomas estaban presentes a edades más jóvenes y se habían atribuido a otras causas.

La EM resulta más común en personas de ascendencia del norte de Europa. En muchas regiones del mundo la EM es más prevalente en latitudes templadas (en algunos lugares se aproxima a 1/500) y resulta menos frecuente hacia el ecuador (1/20.000 o informes de casos raros solo en algunos lugares); quizá esto puede explicarse en parte por los patrones migratorios de personas con el mismo grupo de genes. No obstante, la ausencia de una penetrancia genética completa en estudios con gemelos monocigotos y el reciente aumento de incidencia en poblaciones genéticamente estables indican enfáticamente un componente ambiental de la enfermedad. De hecho, se documentó un brote de EM en la Islas Feroe después de la Segunda Guerra Mundial y se han referido otros acúmulos numerosos, aunque no se ha identificado un único factor ambiental desencadenante.[2]

Varios estudios han ligado el hábito de fumar cigarrillos con riesgo de EM. Los niveles elevados de vitamina D y la exposición precoz a una luz solar excesiva (quemaduras solares) se han ligado a un riesgo menor de EM, posiblemente relacionado con los efectos beneficiosos del colecalciferol sobre la regulación de las respuestas celulares inmunitarias.

BIOPATOLOGÍA Y GENÉTICA

Los gemelos monocigotos con EM muestran una tasa de concordancia del 15-50%, frente a tan solo un 3-5% de concordancia en gemelos dicigotos, compatible con un papel importante, aunque incompleto, de los genes en la causa de la EM. El riesgo de EM a lo largo de la vida está aumentado en un 2-4% en personas con un familiar de primer grado con EM; en la población general, en cambio, es del 0,1%. Además, entre el 10 y el 20% de los pacientes con EM tienen un familiar de primer grado con otra enfermedad autoinmunitaria, con mayor frecuencia artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o patología tiroidea autoinmunitaria. La psoriasis (cap. 438) y la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141) también son más frecuentes en pacientes con EM. Los modelos genéticos de la enfermedad van fuertemente en contra de un único gen en la EM y sugieren que bastantes genes distintos predisponen a la EM y son responsables de los fenotipos múltiples y su solapamiento con otras enfermedad autoinmunitarias.[3] Los estudios de ligamiento y de asociación han identificado el antígeno leucocítico humano (HLA) o la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6p21 como uno de los determinantes antigénicos para la EM. La región de clase II del MHC, involucrada en la presentación del antígeno a las células T $CD4^+$, es el locus con una asociación más estrecha. El alelo HLA-DR2 y, más específicamente, el haplotipo molecular del alelo HLA-DRB*1501, ha sido implicado de forma repetida. Múltiples polimorfismos de un único nucleótido (SNP) en el gen del receptor α de interleucina 2 (IL-2) y en el gen del receptor α de IL-7 también parecen estar asociados con un mayor riesgo de EM. Se han identificado cerca de 100 SNP más en otros genes, la mayoría de los cuales están relacionados con la función inmunitaria. Aunque están surgiendo modelos que indican una alteración de la regulación de diferentes subgrupos de células inmunitarias, hasta la fecha las asociaciones no son lo suficientemente potentes para tener un valor clínico predictivo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La mayoría de los casos se caracterizan por áreas multifocales de desmielinización y cicatrización gliótica grosera en el encéfalo y la médula espinal. Las localizaciones clásicas de estas lesiones, denominadas *placas,* son los nervios ópticos, la sustancia blanca periventricular, la sustancia blanca yuxtacortical, el cuerpo calloso, los pedúnculos cerebelosos y la médula espinal dorsolateral. Sin embargo, existe un sesgo hacia el reconocimiento de las lesiones en la sustancia blanca debido a la relativa facilidad para detectar desmielinización e inflamación en la sustancia blanca frente a la gris.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los estudios histopatológicos más recientes han confirmado desmielinización, daño neurítico y atrofia en la corteza cerebral (superficie pial e intracortical) y estructuras de sustancia gris profundas. Desde el punto de vista microscópico habitualmente se observan múltiples áreas de infiltrados de células inflamatorias perivenulares con extravasación hacia el parénquima tisular circundante. En la placa aguda activa, la células T cooperadoras CD4 (T_H) son prominentes en las áreas perivenulares. Se piensa que las citocinas proinflamatorias liberadas por las células T_H1 (interferón γ [IFN-γ]) y T_H17 (IL-17, TNF y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]) median la lesión. Se ha documentado cada vez con mayor frecuencia la presencia de un gran número de células T citotóxicas CD8 en el tejido encefálico, especialmente en el parénquima, y estas células pueden mediar la lesión directa de los axones y oligodendrocitos a través de la liberación de proteasas, como la granzima B. La mayoría de las células inflamatorias parenquimatosas, especialmente en las placas crónicas, son macrófagos $CD68^+$ y microglía. Además de la influencia de las células inmunitarias circulantes, en respuesta a la lesión existe activación astroglial importante y en algunos casos diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos. Con el tiempo, la inflamación se hace menos prominente en el centro de la placa, aunque existe un anillo de inflamación crónica activa con activación microglial en un borde bien delimitado entre la mielina anormal y la normal no dañada. Esta característica de la EM apenas se observa en otros trastornos de la mielina. Si bien en algunos casos iniciales los oligodendrocitos pueden sobrevivir, proliferar y producir una remielinización parcial (placa sombreada), este proceso difícilmente es completo en la EM. Con el tiempo, la remielinización resulta menos exitosa y las células precursoras oligodendrogliales parecen incapaces de diferenciarse en oligodendrocitos maduros mielinizadores.[4]

El número de axones lesionados se correlaciona con la extensión de la inflamación. Además, en la corteza se observa daño axónico e incluso apoptosis neuronal e incluso se observan apoptosis y pérdida neuronal en la corteza y la retina. La atrofia tanto del encéfalo como de la médula espinal, que se produce más rápidamente en la EM que en el envejecimiento normal, refleja la pérdida tanto de mielina como de axones.

No se ha identificado una causa microbiana compatible para los patógenos infecciosos conocidos a partir del examen cuidadoso de los tejidos de EM. La expresión diferencial del virus herpes humano tipo 6, que la mayoría de las personas lo adquieren en la infancia, ha sido detectada en oligodendrocitos de pacientes con EM, aunque permanece sin aclarar si este virus constituye un cofactor de la desmielinización o solo se trata de un espectador. La evidencia sugiere la posibilidad de que el episodio más precoz en la EM puede ser una lesión a los oligodendrocitos, con la consiguiente activación de las células inmunitarias residentes y el reclutamiento secundario de otras células inmunitarias solo en fases más tardías.

Algunos patólogos creen que pueden definirse cuatro subtipos distintos de EM, en los que las características patológicas son constantes en todas lesiones, lo que por tanto permite la clasificación de los pacientes con categorías patológicas diferenciadoras más que solo describir la evolución de las lesiones a lo largo del tiempo. Las lesiones de tipo I se caracterizan por infiltrados inflamatorios perivenulares típicos que constan principalmente de células T, con preservación precoz de los oligodendrocitos. Las lesiones de tipo II son similares a las de tipo I pero poseen un componente humoral adicional con depósitos de inmunoglobulina G (IgG) y activación del complemento. Las lesiones de tipo III se distinguen por no estar situadas alrededor de las vénulas y por una pérdida notable de glucoproteína asociada a la mielina, con evidencia de apoptosis del oligodendrocito. Las lesiones de tipo IV tienen infiltrados inflamatorios más parecidos a los de los tipos I y II, aunque también presentan pérdida oligodendroglial, como las de tipo III. Estas características histopatológicas variables pueden comenzar a explicar los subtipos clínicos de la enfermedad.

PATOGENIA

Continúa siendo posible que la hipótesis autoinmunitaria sea errónea y que la inflamación observada en la EM resulte secundaria a un proceso degenerativo primario todavía no caracterizado. Los que proponen esta teoría se apoyan en las características histopatológicas de los casos hiperagudos, en los que los oligodendrocitos parecen morir antes de que se produzca cualquier respuesta inmunitaria sistémica, así como en datos recientes que revelan muerte neuronal y axónica o desmielinización en ausencia de inflamación.

Los macrófagos y las microglías, que comprenden la mayoría de las células dentro de los infiltrados parenquimatosos en las placas crónicas de EM, son células presentadoras de antígeno potentes y expresan moléculas del HLA y coestimuladoras. Los macrófagos y las microglías activados también cuentan con funciones efectoras, como la liberación de citocinas, que son en parte (IL-6, factor de necrosis tumoral α) o completamente distintas de las de las células T (IL-1β, IL-12 e IL-23). A altas concentraciones estas citocinas pueden dañar los oligodendrocitos y las neuronas y activar las células T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas de presentación

La EM, que puede presentarse de diversas formas a lo largo de un rango de edad amplio, puede inicialmente enmascararse como una variedad de enfermedades diversas (tabla 411-2; v. tabla 411-1). En una presentación clásica, una persona blanca joven, con más frecuencia una mujer, mostrará una alteración de la visión o de la sensibilidad de inicio agudo o subagudo. Fatiga, depresión, urgencia vesical, debilidad, alteración del equilibrio y de la coordinación también son síntomas comunes. Con frecuencia, la naturaleza notablemente leve de los primeros síntomas a menudo disuade al paciente de buscar atención médica o no es lo suficientemente llamativa para estimular al facultativo a solicitar pruebas diagnósticas. Además, los pacientes pueden presentar al principio pocos hallazgos neurológicos objetivos, especialmente entre brotes.

TABLA 411-2 ENFERMEDADES QUE PUEDEN SER CONFUNDIDAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CON OTRAS ENFERMEDADES DE LA MIELINA

PATOLOGÍA VASCULAR
Patología vascular cerebral de pequeño vaso
Vasculitis
Malformación arteriovenosa
CADASIL
Síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos
LESIONES ESTRUCTURALES
Unión craneocervical, fosa posterior o tumores espinales
Espondilosis cervical o hernia discal
Malformación de Chiari o siringomielia
ENFERMEDADES DEGENERATIVAS
Mielopatía hereditaria
Degeneración espinocerebelosa
INFECCIONES
Infección por HTLV-1
Mielopatía por el VIH y cerebritis relacionadas con el VIH
Neuroborreliosis (p. ej., enfermedad de Lyme)
Virus JC/leucoencefalopatía multifocal progresiva
Neurosífilis
OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Sarcoidosis
SÍNDROMES DESMIELINIZANTES MONOFOCALES O MONOFÁSICOS
Mielitis transversa
Neuritis óptica
Neuromielitis óptica/enfermedad de Devic
Encefalomielitis aguda diseminada
OTRAS ENFERMEDADES
Tiroiditis de Hashimoto con o sin encefalopatía
Alteraciones inespecíficas en la RM relacionadas con migraña, envejecimiento o traumatismos

CADASIL = arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; HTLV = virus linfótropo humano de células T; RM = resonancia magnética; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

Las parestesias de una extremidad que son circunferenciales y no siguen la distribución de un dermatoma sugieren una lesión de la médula espinal; estos síntomas se manifiestan a menudo distalmente y luego ascienden para afectar a partes más proximales de la extremidad, se irradian a la extremidad contralateral o progresan desde una pierna a un brazo. De forma similar, sensaciones en banda alrededor de una extremidad o en el tronco también sugieren un proceso mielopático.

La mielitis transversa incompleta es un síndrome de médula espinal focal (parcial) habitualmente inflamatorio y que no sigue una distribución de un territorio vascular. Se trata de una presentación frecuente de la EM.

El signo de Lhermitte, una sensación eléctrica que se produce con los movimientos de la columna en las extremidades en la flexión del cuello, es característico de una mielitis cervical de cualquier etiología, incluida la EM. La pérdida franca de sensibilidad resulta menos común como síntoma o signo precoz, aunque se observa en casos más avanzados. Sensaciones de quemazón o de electricidad o un dolorimiento profundo también son frecuentes en la EM.

Alteraciones sensitivas

En la exploración, los hallazgos sensitivos más frecuentes son la pérdida de la percepción vibratoria, más acentuada en los pies, y niveles medulares incompletos al pinchazo o a la vibración, más notables de una forma gradual que en un nivel definido. Esos niveles sensitivos pueden ser asimétricos y diferir según la modalidad sensitiva debido a una desmielinización aislada de las columnas dorsales en comparación con los tractos espinotalámicos. Pueden existir áreas parcheadas o focales que parecen no tener una distribución anatómica de alteración sensitiva y algunos pacientes describen sensaciones extrañas, como un goteo de agua o insectos moviéndose en alguna zona del cuerpo.

booksmedicos.org

Efectos sobre la visión

La neuritis óptica (cap. 424) constituye un síndrome de presentación clásico, habitualmente con síntomas visuales en un ojo. En la neuritis óptica, los pacientes a menudo refieren dolor en la parte temporal de la ceja que empeora con los movimientos de abducción del ojo. La alteración visual puede describirse como mirar a través de un velo o un vidrio esmerilado. El escotoma o área de mayor pérdida visual puede localizarse con frecuencia en una distribución centrocecal (punto focal central lateralmente a la mancha ciega); en casos leves puede ser únicamente evidente como una desaturación al color rojo al utilizar la cabeza de un alfiler. Los casos más graves provocan una pérdida total de la percepción de la luz. En la mayoría de los casos agudos, la inflamación es retrobulbar (detrás del disco), por lo que no se observan cambios inmediatos en el disco óptico; de ahí el aforismo «el paciente no ve nada y el doctor no ve nada». Sin embargo, debería existir un defecto pupilar aferente relativo (pupila de Marcus-Gunn; cap. 424) con una dilatación paradójica del ojo afectado a la luz directa al cambiar una luz brillante desde el ojo indemne en el que se había inducido una constricción consensual. En casos de neuritis óptica bilateral (nueva o antigua) puede no verse esta alteración. Los pacientes habitualmente recuperan de forma espontánea buena parte de la visión después de semanas o meses. Más tarde, el disco óptico puede volverse pálido, sobre todo en la región temporal, hallazgo que refleja el daño de los axones después de la inflamación y desmielinización, incluso tras la recuperación de una agudeza visual normal. A menudo los pacientes tienen un trastorno visual crónico más sutil para los colores y un contraste de agudeza visual y de sensibilidad bajos. La evaluación visual mediante optotipos de bajo contraste habitualmente revela una pérdida visual sustancial después de una neuritis óptica clínica.

La alteración visual debida a una anomalía en los movimientos oculares por un trastorno del tronco del encéfalo o del cerebelo se produce en el contexto de una lesión aguda que afecta al fascículo longitudinal medial, que es la vía neuronal encargada de los movimientos conjugados para las sacadas horizontales. Los pacientes pueden experimentar diplopía franca o solo visión borrosa, especialmente cuando dirigen la mirada rápidamente hacia un lado, como cuando uno mira por encima del hombro mientras conduce. El signo neurológico de este problema se denomina *oftalmoplejía internuclear* (cap. 424) y se manifiesta como una aducción lenta o ausente en un ojo con un nistagmo del ojo que abduce. Puede aparecer bilateralmente o existir en formas leves, de modo que el desfase en la aducción es imperceptible para el observador humano. En la EM es muy frecuente la visión borrosa debida a lesión cerebelosa con nistagmo y a menudo empeora en la mirada lateral o vertical extrema. La *oscilopsia,* sensación de que se mueve el entorno cuando realmente no lo hace, constituye otro síntoma de una alteración de la coordinación ocular cerebelosa. También resultan frecuentes en la EM la alteración de los movimientos oculares sacádicos o la pérdida de la persecución lenta, que pueden verse en numerosas enfermedades neurológicas o con el envejecimiento.

Síntomas motores

Los síntomas motores más comunes de la EM son debilidad y alteración en la coordinación de una pierna, con afectación ascendente desde zonas distales hasta proximales y que habitualmente se extiende hacia la pierna contralateral o el brazo homolateral. La lesión que causa estos síntomas está con mayor frecuencia en la médula cervical más que en la espinal torácica, incluso aunque el primer signo sea un pie parcialmente caído. Es probable que los axones que deben conducir los impulsos en las distancias más largas (la longitud completa de la médula espinal) desde un lugar de desmielinización inflamatoria produzcan síntomas antes que los axones que envían señales a sinapsis más cercanas (células adyacentes en el asta anterior de la médula cervical). Clínicamente, la debilidad puede ser grave y producir una parálisis obvia o ser tan sutil que resulte indetectable. La fatiga y la debilidad inducidas por el calor, manifestadas por síntomas focales (tropiezo de un pie o arrastre de una pierna) que se producen después de 15-20 min de ejercicio y que se resuelven con el reposo, son características de una enfermedad desmielinizante precoz. La ausencia inicial de una hiperreflexia asociada y de respuestas plantares extensoras (signo de Babinski) puede hacer difícil documentar una afectación de la vía corticoespinal. Más tarde, en la EM más establecida, con frecuencia son evidentes los signos clásicos de la vía corticoespinal y clínicamente se manifiestan como una marcha espástica (hemiparética o paraparética), calambres musculares y clonos (arco reflejo sostenido), que algunas veces se produce con los cambios posicionales y se confunden con signos de un temblor cerebeloso.

La ataxia puede producirse como resultado de una alteración en el envío de la información sensitiva por encima de la médula espinal o por desmielinización de las vías cerebelosas en el tronco del encéfalo o en el cerebelo. A menudo las dos se mezclan y pueden confundirse aún más por una pérdida visual y por una alteración en la capacidad para compensar mediante la fijación del ambiente; con frecuencia esta combinación produce mareo en sitios concurridos, en los que la fijación puede estar todavía más oscurecida. La dismetría apendicular que provoca un temblor cuando se alcanza un objeto constituye una causa habitual de alteración de la coordinación y la destreza. La ataxia troncal y de las extremidades inferiores puede provocar una marcha con una base ampliada (de ebrio). Otros trastornos del movimiento, como temblor postural y titubeo (temblor cefálico), son muchos menos comunes en la EM. Sin embargo, la *mioquimia* (movimientos similares a los de los gusanos) por debajo de la piel, especialmente alrededor de la cara, resulta bastante frecuente. En casos graves puede observarse seudoatetosis y parkinsonismo.

Síntomas cognitivos y conductuales

Cerca del 50% de los pacientes con EM presentan crisis de depresión moderada a grave (cap. 397). También existe aumento de incidencia de enfermedad bipolar, que puede manifestarse después del tratamiento de la depresión o con el tratamiento con corticoides. La afectación seudobulbar, con risa o llanto patológicos, se observa en los pacientes con enfermedad más avanzada. Numerosos síntomas cognitivos, como pérdida de memoria a corto plazo, dificultad para encontrar las palabras, problemas en la realización de múltiples tareas y fatiga cognitiva, pueden confundirse con depresión, pero son síntomas primarios bien reconocidos de patología de EM. La mayoría de los pacientes no progresan hasta demencia (cap. 402), pero el deterioro cognitivo y de la conducta son causas principales de pérdida de empleo y desavenencias matrimoniales.

Disfunción de órganos

Los síntomas vesicales resultan extremadamente frecuentes, aunque a menudo no son expuestos de forma voluntaria, por lo que se debe preguntar de forma específica por cuestiones como frecuencia, urgencia, incontinencia y retención urinaria. La diferenciación cuidadosa de una vejiga espástica (espasmo del músculo detrusor) que produzca incontinencia de una vejiga atónica o de un espasmo del esfínter externo (las dos últimas son causas de retención) que produzca una incontinencia por rebosamiento es esencial para diseñar el tratamiento (cap. 26). Las infecciones del tracto urinario (cap. 284) secundarias a disfunción vesical pueden agravar los síntomas de la EM.

La disfunción intestinal habitualmente se manifiesta como estreñimiento (cap. 136), que puede ser primario (relacionado con afectación de la médula espinal) o secundario (relacionado con una deshidratación autoinducida para manejar la polaquiuria o con los efectos secundarios de los fármacos anticolinérgicos). La incontinencia intestinal secundaria a una incompetencia del esfínter anal resulta menos frecuente y se produce con mayor frecuencia como un episodio aislado de urgencia fecal, relacionado a veces con un cambio dietético o una enfermedad diarreica.

La disfunción sexual es frecuente en la EM, pero está poco comentada. En el hombre resulta habitual la disfunción eréctil. En mujeres y hombres puede producirse pérdida de la libido e incapacidad para alcanzar el orgasmo como resultado de la medicación, una pérdida de sensibilidad, un empeoramiento de los síntomas inducido por el calor, barreras físicas al coito (alteración en la humidificación mucosa, espasticidad y dolor), una depresión o trastornos de la imagen corporal.

Síntomas sistémicos

La fatiga, frecuente en la EM, puede estar ligada a depresión, aunque con frecuencia se produce de forma independiente y puede ser el síntoma más discapacitante de la enfermedad. Es importante realizar una anamnesis sobre el sueño para descartar la fatiga diurna resultante de una interrupción del sueño secundaria a dolor, calambres, polaquiuria, apnea del sueño, movimientos periódicos de las extremidades, depresión o disrupción de los ciclos vigilia-sueño. Puede aparecer fatiga diurna a media tarde incluso después de haber dormido bien por la noche y se describe como quedarse «desenchufado» o completamente agotado. Muchos pacientes se benefician de una pequeña siesta.

La sensibilidad al calor, síntoma clásico de la EM, solo se produce en algunos pacientes. Incluso elevaciones menores de la temperatura corporal pueden empeorar llamativamente los síntomas (fenómeno de Uhthoff). Algunos pacientes refieren empeoramiento de los síntomas con el clima frío, probablemente en relación con un aumento de disfunción de los músculos ya rígidos o con un bloqueo de la señal congruente con la fisiología conocida de la conducción nerviosa, que tiene una curva de temperatura frente a conducción en forma de U invertida.

Embarazo

Las mujeres con EM pueden tener hijos; la actividad de la EM disminuye durante el curso del embarazo, especialmente hacia el tercer trimestre, cuando la frecuencia de las exacerbaciones se reduce aproximadamente dos tercios.[5] Las recaídas son más comunes en los primeros 6 meses posparto, aunque no hay evidencia que indique que el embarazo cambie la historia natural de la enfermedad. No está claro si la lactancia materna altera o no el curso de la enfermedad, aunque está contraindicada en pacientes que reanudan el tratamiento modificador de la enfermedad después del parto.

Tipos de esclerosis múltiple

Los tres tipos clínicos principales de EM son: recurrente-remitente, secundaria progresiva y primaria progresiva. Aproximadamente un 85-90% de los pacientes se presentan con EM recurrente-remitente, caracterizada por episodios agudos o subagudos de síntomas neurológicos nuevos o empeoramiento de los antiguos que aumentan en gravedad, alcanzan una meseta y remiten de forma parcial o completa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Los pacientes pueden no tener déficits residuales detectables o acumular una discapacidad permanente significativa a partir de un brote. La mayor parte de los pacientes con EM recurrente-remitente progresan a EM secundaria progresiva después de 20-40 años. Este estadio de la enfermedad, que se caracteriza por al menos 6 meses de empeoramiento progresivo sin evidencia de recaída, puede diagnosticarse con certeza solo de forma retrospectiva. Algunos pacientes con EM secundaria progresiva también presentan recidivas intercaladas diferenciadas de los episodios de empeoramiento progresivo, aunque estos episodios son menos frecuentes con el tiempo. La EM primaria progresiva, que se caracteriza por un deterioro progresivo desde el inicio durante al menos 1 año sin una historia de recaídas diferenciada, aparece en aproximadamente un 10-15% de los pacientes. Es más común en hombres de mediana edad y suele haber más afectación de la médula espinal y menos lesiones cerebrales inflamatorias.

Se han descrito otros tipos de EM más infrecuentes. La EM progresiva recurrente es una variante relativamente infrecuente de EM (6%) en la que se produce una recaída después de un curso inicial primariamente progresivo. La EM aguda progresiva (enfermedad de Marburg) produce un deterioro neurológico progresivo agudo o subagudo que provoca una discapacidad grave en días o en 1 mes en un paciente sin historia previa de EM. Esta forma rara de la enfermedad puede progresar a un estado de tetraplejía y obnubilación, y el paciente puede fallecer como resultado de una infección intercurrente, una aspiración o una insuficiencia respiratoria debida a afectación del tronco del encéfalo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una EM se basa en demostrar evidencia de al menos dos lesiones inflamatorias desmielinizantes referidas a distintas localizaciones dentro del SNC producidas en momentos distintos (habitualmente ≥ 1 mes de diferencia) y para las que no existe una explicación mejor.[6] Los criterios diagnósticos permiten realizar el diagnóstico solo en un contexto clínico a medida que se van realizando las pruebas complementarias apropiadas de exclusión (tabla 411-3). La evidencia clínica de una lesión requiere hallazgos objetivos a la exploración, no solo un síntoma. Además, los episodios repetidos de disfunción neurológica que puedan explicarse basados en una sola lesión (p. ej., lesión de la unión cervicobulbar que produzca disfunción del tronco del encéfalo, del cerebelo y de la vía corticoespinal) no son evidencia suficiente para diagnosticar EM.

Resonancia magnética

No existe una prueba diagnóstica de laboratorio definitiva para la EM, aunque la resonancia magnética (RM) encefálica resulta extremadamente útil y debería realizarse en todos los pacientes en los que la EM sea una consideración diagnóstica.[7] Más del 95% de los pacientes con EM clínicamente definida presentan una RM encefálica anormal, y la presencia de lesiones brillantes hiperintensas es tan característica de la EM que una resonancia cerebral normal debería sugerir un diagnóstico alternativo. La RM cerebral también resulta útil para predecir una futura EM en el momento de un síndrome desmielinizante clínicamente aislado. Los hallazgos específicos de RM permiten la confirmación de la enfermedad diseminada en el tiempo y en el espacio (partes distintas del encéfalo o de la médula espinal), así como la reunión de criterios de evidencia de diseminación en el tiempo (tabla 411-4). Las placas de EM aparecen de forma característica como áreas de alta señal (blancas) en las imágenes mediante inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) potenciadas en T_2, que posibilitan la mejor discriminación de las lesiones supratentoriales al suprimir la señal elevada del líquido cefalorraquídeo (LCR) de los ventrículos (fig. 411-1). El tamaño de las lesiones oscila entre 2 mm y 2 cm; placas mayores ocasionalmente se asemejan a un tumor. Las características de una lesión en la RM que sugieren EM son: forma elíptica, bordes definidos, falta de efecto de masa y captación de gadolinio. Entre las localizaciones típicas se incluyen el área periventricular (perpendiculares y/o contiguas a las paredes ventriculares) (fig. 411-2), el cuerpo calloso, los pedúnculos cerebelosos, el tronco del encéfalo, el área yuxtacortical y la médula espinal dorsolateral (fig. 411-3). También se producen lesiones corticales y de la sustancia

TABLA 411-3 REVISIONES DEL AÑO 2010 DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MCDONALD PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DATOS ADICIONALES NECESARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE
Dos o más ataques; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Ninguno*
Dos o más ataques; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en el espacio, demostrada por: 1. RM (v. tabla 411-4) o 2. Dos o más lesiones detectadas por RM compatibles con EM más LCR positivo o 3. Esperar un ataque clínico posterior que implique un lugar diferente
Un ataque; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en el tiempo, demostrada por: 1. RM (v. tabla 411-4) o 2. Segundo ataque clínico
Un ataque; evidencia clínica objetiva de una lesión (presentación monosintomática; síndrome clínico aislado)	1. Diseminación en el espacio, demostrada por: a. RM (v. tabla 411-4) o b. Dos o más lesiones detectadas por RM compatibles con EM más LCR positivo y 2. Diseminación en el tiempo, demostrada por: a. RM (v. tabla 411-4) o b. Segundo ataque clínico

*Deben descartarse otras causas (p. ej., v. tabla 411-2).
EM = esclerosis múltiple; LCR = líquido cefalorraquídeo; RM = resonancia magnética.
Modificado de Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292-302.

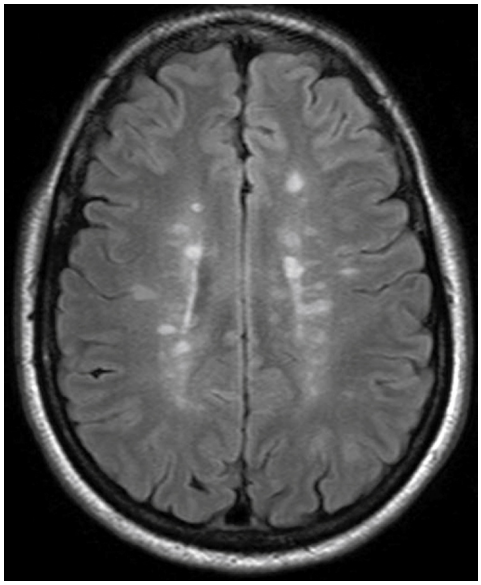

FIGURA 411-1. Imagen de inversión-recuperación con atenuación de fluidos axial del encéfalo de un paciente con esclerosis múltiple que muestra las lesiones de alta señal clásicas periventriculares y de la sustancia blanca profunda.

TABLA 411-4 CRITERIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE (RECOMENDACIONES DEL PANEL INTERNACIONAL: 2010)

DISEMINACIÓN TEMPORAL
Detección de una lesión nueva en T_2 o de una lesión captante de gadolinio si aparece en cualquier momento comparada con una imagen de referencia*
Presencia simultánea en cualquier momento de lesiones asintomáticas captantes de gadolinio y de lesiones no captantes
DISEMINACIÓN ESPACIAL
Al menos una lesión captante de gadolinio en al menos dos de cuatro áreas: Periventricular Yuxtacortical Infratentorial Médula espinal
DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA
Un año de progresión de la enfermedad (determinada de forma retrospectiva o prospectiva) más dos de los siguientes: a. Resonancia magnética encefálica positiva (≥ 1 lesión en T_2 en al menos un área característica: periventricular, yuxtacortical o infratentorial) b. Resonancia magnética de la médula espinal positiva (dos lesiones focales en T_2) c. Líquido cefalorraquídeo positivo (isoelectroenfoque con evidencia de bandas oligoclonales de inmunoglobulina G y/o aumento del índice de inmunoglobulina G)

*PRECAUCIÓN: La determinación de que una lesión en T_2 es realmente nueva puede ser todo un reto. Una nueva lesión en T_2 debe tener un tamaño y una localización tales que permitan descartar que no se haya pasado por alto previamente por razones técnicas de orientación del corte, grosor o distancia, retracción tisular, movimiento del paciente u otros artefactos. Este juicio requiere unos procedimientos de adquisición estandarizados, con énfasis en un reposicionamiento cuidadoso, así como una valoración por especialistas cualificados experimentados en imágenes de esclerosis múltiple.
Tomado de Polman Ch, Reingold SC, Banwell G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;49:292-302.

booksmedicos.org

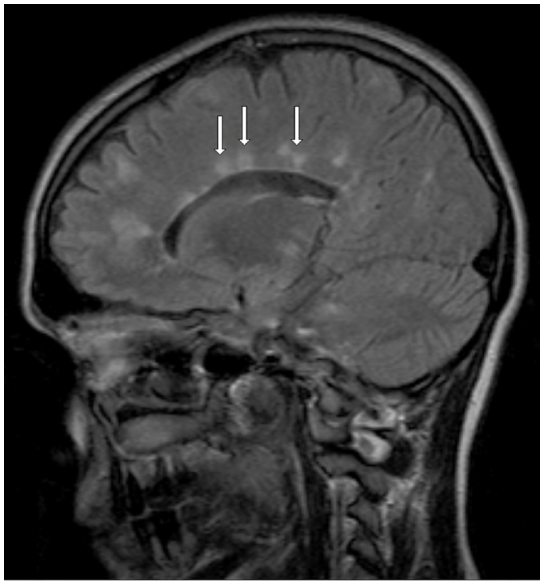

FIGURA 411-2. Imagen de inversión-recuperación con atenuación de fluidos sagital del encéfalo de un paciente con esclerosis múltiple que muestra lesiones periventriculares clásicas que se irradian hacia fuera desde los ventrículos *(flechas)*.

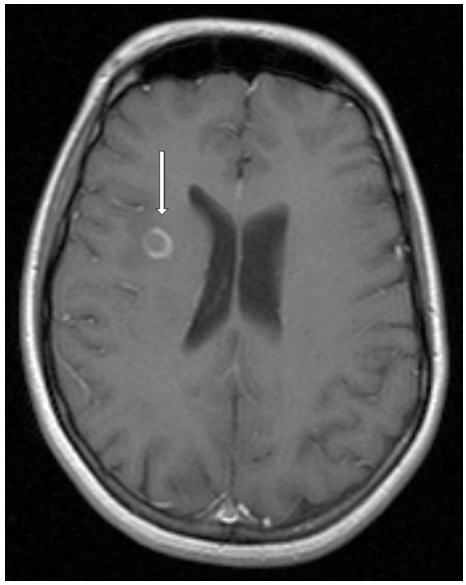

FIGURA 411-4. Imagen axial potenciada en T_1 tras la administración de contraste con gadolinio que muestra una lesión con inflamación activa con captación en anillo *(flecha)* en un paciente con esclerosis múltiple.

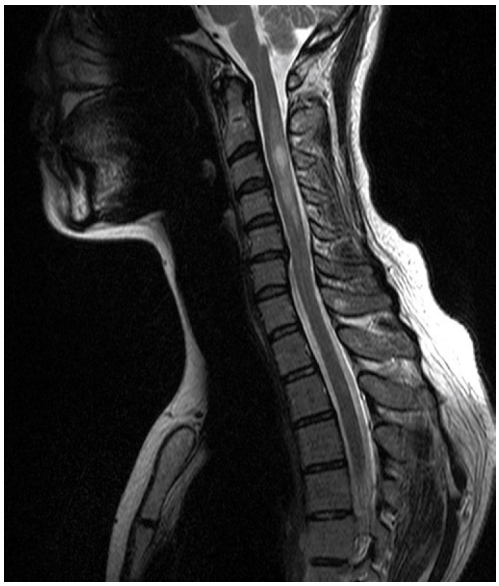

FIGURA 411-3. **Imagen sagital potenciada en T_2 del encéfalo y la médula espinal de un paciente con esclerosis múltiple.** La imagen muestra una placa de señal elevada localizada en C3-C5 en la médula espinal.

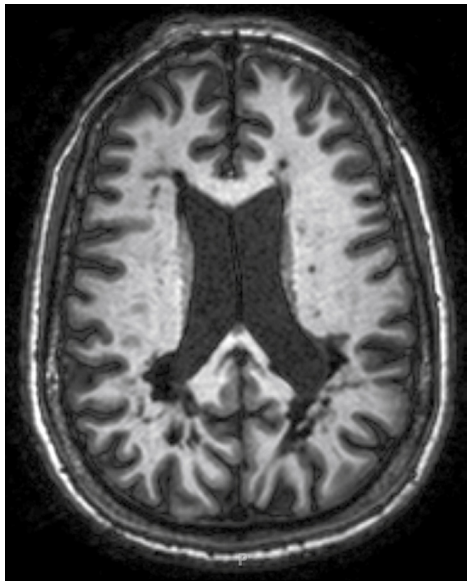

FIGURA 411-5. Imagen axial potenciada en T_1 que muestra numerosas áreas de baja señal en T_1 («agujeros negros»), dilatación ventricular y atrofia difusa.

gris profunda, aunque no se aprecian con tanta claridad en la RM convencional. La captación de gadolinio, que sugiere permeabilidad de la barrera hematoencefálica, se correlaciona con inflamación nueva o activa en las lesiones (fig. 411-4). Las lesiones que captan en secuencias potenciadas en T_1 habitualmente tienen una lesión concomitante en la misma localización en una imagen potenciada en T_2. Sin embargo, pueden formarse lesiones potenciadas en T_2 sin una captación evidente. La captación de gadolinio persiste de forma característica de 2 a 8 semanas, por lo que puede pasar inadvertida en escáneres intermitentes. Las áreas persistentes de baja señal en las imágenes potenciadas en T_1 antes del contraste («agujeros negros») se correlacionan con la evidencia patológica de pérdida axónica y atrofia (fig. 411-5).

Líquido cefalorraquídeo

El examen del LCR es útil en bastantes casos, aunque no es obligatorio en pacientes con una presentación clínica típica y evidencia en la RM de enfermedad diseminada. La evaluación del LCR comprende recuentos celulares, proteínas totales, glucosa, bandas oligoclonales con una muestra simultánea en el suero y un índice de IgG. La presencia de proteína básica de la mielina no es específica de EM porque puede estar elevada debido a una destrucción tisular del SNC. Las bandas de IgG oligoclonales en el LCR o un índice de IgG elevado aportan evidencia de producción intratecal de inmunoglobulinas. Sin embargo, aunque las bandas oligoclonales son frecuentes en la EM, también pueden producirse en infecciones o en otros procesos inmunomediados. Por esta razón la prueba carece de especificidad para la EM y posee una sensibilidad de tan solo el 85-90% en pacientes con una EM clínicamente definida. En los síndromes desmielinizantes clínicamente aislados (v. más adelante), la sensibilidad es aún menor (~50%). Además, la sensibilidad depende de las técnicas del laboratorio local.

En general se recomienda la evaluación del LCR si se considera algún diagnóstico alternativo, especialmente si hay sospecha de algún proceso infeccioso o neoplásico (p. ej., fiebre, sudoración, antecedentes de viajes poco habituales, mordedura de garrapatas o exantema). Si los criterios clínicos o de RM son incompletos, el análisis del LCR también puede ser útil para ayudar a confirmar el diagnóstico.

Exploración mediante potenciales evocados

Los potenciales evocados (cap. 396) pueden ser útiles en algunas situaciones para documentar evidencia objetiva de un enlentecimiento en la conducción debido a desmielinización en localizaciones distintas de las reconocidas clínicamente. Sin embargo, los potenciales evocados visuales (PEV), los potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo y los potenciales evocados somatosensoriales son menos sensibles y específicos para la EM que la RM de alta resolución. Los PEV multifocales pueden ser más sensibles que los PEV globales para revelar áreas focales de conducción anómala a lo largo del nervio óptico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

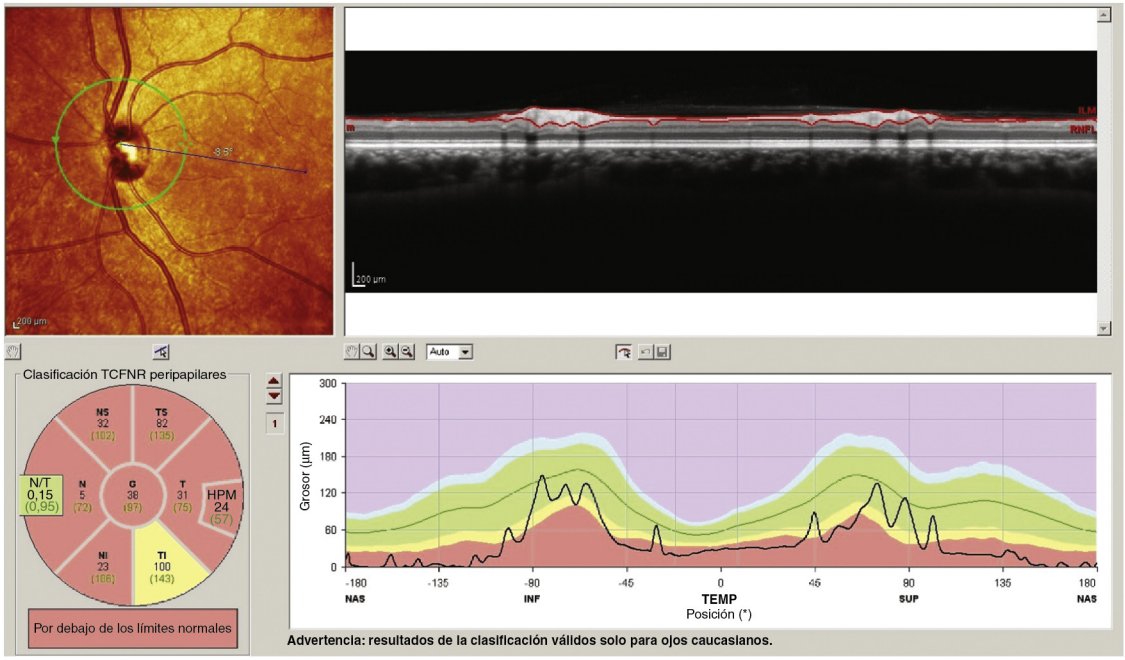

FIGURA 411-6. Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral de alta resolución. La imagen es de la retina de un paciente con esclerosis múltiple y antecedentes de neuritis óptica en este ojo. La imagen *superior izquierda* es del fondo de ojo; la *superior derecha* es el mapa tomográfico de la capa de fibras nerviosas retinianas (TCFNR) peripapilares. Los *paneles inferiores* muestran los datos cuantitativos regionales y los mapas de color basados en el percentil comparado para controles sanos pareados por edad y sexo (el *verde* es el percentil 5 a 95, el *amarillo* es el percentil 5, y el *rojo* es el percentil 1).

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica es un dispositivo de uso en consulta que utiliza la reflexión de la luz infrarroja (desde una fuente exógena dirigida a través de la pupila) en la parte posterior del globo ocular para cuantificar el grosor de los tejidos retinianos, como la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares y las capas maculares. Esta prueba, que se ha utilizado extensamente en el glaucoma, puede controlar la lesión axónica y de las células ganglionares retinianas, tanto en el seno de la neuritis óptica aguda como para detectar daño neuroaxónico subclínico (fig. 411-6). El grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina se correlaciona con la atrofia cerebral y puede ser útil como un marcador indirecto de una neurodegeneración más global en la EM.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de EM puede ser tan claro que incluso lo reconoce el paciente y lo confirma fácilmente el médico de cabecera, o tan oscuro que incluso discrepen especialistas experimentados.[8] Muchos procesos (v. tabla 411-2) pueden imitar los hallazgos clínicos, radiológicos y del LCR asociados a la EM y no existe una prueba diagnóstica que sea «patrón de referencia» con un 100% de sensibilidad y especificidad para la enfermedad.

Entre los procesos que imitan a la EM se encuentran lesiones estructurales, especialmente de la base del encéfalo y de la médula espinal, donde una lesión puede producir síntomas referidos a bastantes vías diferentes y percibidas en distintas localizaciones corporales. Las malformaciones de Chiari con o sin siringomielia (cap. 417), la hernia discal (cap. 400), la espondilosis cervical y los tumores de bajo grado (cap. 189) pueden producir síntomas como los de la EM tanto en pacientes de reciente comienzo como en aquellos que realmente tienen una EM pero también padecen un segundo proceso.

Diversas enfermedades infecciosas pueden imitar una EM. Entre los ejemplos se incluye el virus linfótropo humano de células T de los tipos I y II (mielopatía asociada a virus/paraparesia espástica tropical; cap. 378), el virus de la inmunodeficiencia humana (neuropatía, mielopatía, alteración cognitiva y cambios en la sustancia blanca del SNC; cap. 394), la neuroborreliosis (enfermedad de Lyme; cap. 321), la neurosífilis (cap. 319), el virus de Epstein-Barr (cap. 377), el citomegalovirus (cap. 376), el virus del herpes simple (cap. 374), la mielitis por virus de la varicela-zóster (cap. 375) y el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva; cap. 370).

Las enfermedades inflamatorias que habitualmente afectan a otras partes del organismo pueden afectar de forma simultánea al SNC o, en raras ocasiones, presentarse en el SNC. Algunos ejemplos son la sarcoidosis (cap. 95), el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), el síndrome de Sjögren (cap. 268) y la vasculitis (cap. 270). La patología vascular isquémica secundaria a cualquier causa también puede parecerse a la EM. Los trastornos metabólicos o nutricionales que pueden imitar una EM comprenden la deficiencia de vitamina B_{12} y la acidemia metilmalónica (en algunos casos distinta al déficit de cianocobalamina). Es poco frecuente que la mielinólisis central pontina (caps. 116 y 416) se confunda con una EM. La patología tiroidea (cap. 226) puede imitar la fatiga de la EM y producir disestesias y trastornos musculares y del nervio óptico. La deficiencia nutricional (cap. 215) y la malabsorción se han asociado a desmielinización y pueden imitar una EM. La deficiencia de cobre puede producir patología en las columnas dorsales, neuropatía, anemia y neuropatía óptica. La deficiencia de vitamina D (cap. 244), que se está haciendo cada vez más frecuente, puede producir debilidad proximal, fatiga, astenia, pérdida ósea y alteración de la función inmunitaria. La deficiencia de vitamina A, aunque no es frecuente en los países industrializados, puede causar ceguera nocturna y disfunción inmunitaria.

Los síndromes desmielinizantes monofásicos con o sin otras lesiones múltiples a menudo, aunque no siempre, progresan hasta convertirse en una EM (v. más adelante). La atrofia espinocerebelosa y la mielopatía hereditaria producen una enfermedad lentamente progresiva pero no provocan alteraciones sensitivas ni visuales.

Las enfermedades hereditarias se reconocen cada vez con más frecuencia como imitadoras de EM. La atrofia espinocerebelosa puede manifestarse como mielopatía progresiva y ataxia. Diversas neuropatías genéticas (mitofusinopatías, CMT de tipo 2, trastorno con cuerpos de poliglucano de inicio en el adulto; cap. 420), ataxias (Friedreich, ataxia-telangiectasia; cap. 410), enfermedades mitocondriales (atrofia óptica progresiva, Leber, MELAS, MERRF; cap. 421) y enfermedades metabólicas (trastornos del ciclo de la urea; cap. 205) pueden tener manifestaciones del SNC que podrían llevar a un diagnóstico erróneo.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la EM puede dividirse en fármacos diseñados para aliviar los síntomas, fármacos diseñados para modificar el curso de la enfermedad y medidas no farmacológicas.[9] Numerosos fármacos se dirigen hacia aspectos específicos de la EM: depresión, fatiga, espasticidad muscular, dolor, insomnio y disfunción vesical, intestinal y sexual. Antes de considerar un tratamiento sintomático, el paciente debería ser educado acerca del propósito del fármaco y de su perfil de efectos secundarios. Al saber que estos fármacos no tienen un impacto a largo plazo sobre la actividad de la enfermedad, los pacientes pueden elegir no utilizarlos solo para el alivio sintomático. Es mejor comenzar los tratamientos sintomáticos en dosis bajas y ajustarlas frecuentemente con el fin de obtener un equilibrio óptimo entre eficacia y efectos secundarios.

Tratamiento de los síntomas específicos

La depresión y la labilidad emocional son síntomas comunes de la EM. Además del cuidado de apoyo y asesoramiento apropiados, el tratamiento antidepresivo con uno de los fármacos «activadores» serotoninérgicos o noradrenérgicos (fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina o bupropión) puede ser beneficioso (v. tabla 397-5). Si predominan la ansiedad y los síntomas de pánico, puede ser preferible un fármaco menos activador, como la paroxetina. Los pacientes con dolor o insomnio pueden beneficiarse de un antidepresivo sedante (amitriptilina, nortriptilina o trazodona) administrado al acostarse, que puede tener beneficios anticolinérgicos añadidos sobre la urgencia urinaria vesical.

booksmedicos.org

La espasticidad puede manejarse con fisioterapia, estiramientos y la instauración de baclofeno (5-160 mg en dosis divididas) o de tizanidina (2-32 mg en dosis divididas). Cada uno de estos fármacos debe iniciarse como tratamiento único en dosis bajas a la hora de acostarse, aumentándolo gradualmente hasta tres a cuatro veces al día y con una dosis más alta al acostarse para tratar los síntomas nocturnos. Una disminución del tono muscular puede provocar debilidad. El baclofeno nunca debería retirarse de forma brusca debido al potencial para desencadenar una reacción grave por supresión.

La urgencia vesical debida a un espasmo del músculo detrusor puede manejarse de forma eficaz con anticolinérgicos como oxibutinina (5-20 mg en dosis divididas) o tolterodina (1-4 mg) o inyecciones focales de toxina botulínica, aunque estos agentes pueden provocar una disuria o retención urinaria temporal. La ecografía vesical permite una valoración precisa a la cabecera del paciente del volumen residual posvaciamiento para determinar si está reteniendo cantidades excesivas de orina. La retención urinaria puede mejorar retirando fármacos que se sabe que puedan producirla (p. ej., anticolinérgicos y opiáceos). La retención de orina primaria resulta difícil de tratar con fármacos, aunque el espasmo del esfínter externo puede tratarse con bloqueantes de los receptores α_{1a}-adrenérgicos como la tamsulosina (0,4-0,8 mg) y la doxazosina (1-8 mg). El betanecol (10-150 mg en dosis divididas) puede probarse para una vejiga atónica, aunque con frecuencia se requiere un sondaje intermitente. Las causas alternativas de síntomas vesicales, como infecciones del tracto urinario, hipertrofia prostática o cambios anatómicos después del embarazo, deberían considerarse y manejarse de forma separada. La retención urinaria prolongada predispone a infecciones, lesión estructural de la vejiga y los riñones, y cáncer. Un volumen residual tras el vaciamiento mayor de 300 cm^3 debe tratarse médicamente, y en los pacientes con retención de gran volumen refractaria al tratamiento médico se recomienda el sondaje intermitente directo.

Las disestesias dolorosas y los espasmos paroxísticos distónicos pueden manejarse de forma eficaz con fármacos antiepilépticos (gabapentina, 300-5.400 mg/día en dosis divididas; pregabalina, 75-600 mg en dosis divididas, o carbamacepina, 100-2.400 mg en dosis divididas) o antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, 10-150 mg, o nortriptilina, 10-50 mg). Los pacientes con neuralgia del trigémino (cap. 398) pueden responder a estos fármacos o a baclofeno, misoprostol, toxina botulínica o cirugía descompresiva.

La disfunción sexual en la EM a menudo es multifactorial. Los pacientes con disfunción eréctil habitualmente responden bien a los inhibidores de la fosfodiesterasa, que potencian la vasodilatación del pene (cap. 234). La educación acerca de uso de lubricantes, la estimulación sensitiva alternativa y el efecto adverso del calor puede mejorar la función sexual.

Los síntomas relacionados con la sensibilidad al calor pueden mejorar con enfriamiento. Los dispositivos de enfriamiento pueden prevenir este fenómeno, pero inducir hipotermia no tiene un beneficio persistente.

Tratamientos sistémicos

Los corticoides (p. ej., metilprednisolona i.v., 1 g/día de 3 a 5 días) acortan la duración y gravedad de los síntomas de una exacerbación aguda, pero no tienen efecto sobre la discapacidad a largo plazo. Los corticoides orales utilizados en dosis equivalentes probablemente son igual de eficaces y seguros. Ocasionalmente las inmunoglobulinas intravenosas y de la plasmaféresis pueden ser beneficiosas en pacientes refractarios a los esteroides, pero los grandes ensayos aleatorios controlados con placebo en la EM recidivante han fracasado a la hora de mostrar beneficios constantes, quizá porque solo es probable que respondan los pacientes con una enfermedad de tipo II (componente humoral).

Tratamientos que modifican la enfermedad aprobados

La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado 12 fármacos que modifican la enfermedad: IFN-β1b, IFN-β1a, interferón pegilado, acetato de glatiramer, natalizumab, alemtuzumab, mitoxantrona, fingolimod, teriflunomida y dimetilfumarato. Todos estos fármacos se han aprobado para la EM recidivante-remitente, y la mitoxantrona está indicada en el empeoramiento de la EM y en la EM progresiva secundaria.

Los cuatro IFN-β reducen la frecuencia de recidiva en aproximadamente un tercio.[A1] El IFN-β1b (8 millones de unidades internacionales [UI] subcutáneas [s.c.] cada 2 días) y el IFN-β1a (30 µg intramuscular [i.m.] semanal o 22-44 µg s.c. tres veces por semana) parecen tener un inicio de acción más rápido, quizás debido a la pauta de dosificación, en comparación con el IFN-β1a semanal (30 µg i.m. semanal). Sin embargo, el IFN-β1a semanal es menos inmunógeno y solo tiene un 3% de incidencia de anticuerpos neutralizantes, que reducen su eficacia, en comparación con un 20-30% para los otros preparados de IFN-β. Los principales efectos colaterales del IFN-β son una reacción seudogripal (fiebre de baja intensidad, escalofríos y mialgias 6-24 h después de la inyección), reacciones locales en la zona de inyección (dolor, eritema y raramente necrosis) y elevación de los niveles de transaminasas (más infrecuentemente, hepatitis grave). Estos efectos colaterales pueden manejarse iniciando el fármaco lentamente y mediante profilaxis con paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos, y mejoran en la mayoría de los pacientes después de 3-6 meses. Una forma pegilada de acción prolongada del IFN-β1a que se administra en dosis de 125 µg s.c. cada 2 semanas reducía la frecuencia anual de recidiva en cerca del 38% y las lesiones con refuerzo de gadolinio en la RM en cerca de un 82% frente al placebo en un ensayo en fase 3.[A2] Los efectos colaterales seguían siendo los característicos del interferón β y no eran prolongados.

El acetato de glatiramer es un copolímero de cuatro aminoácidos diseñado para imitar a la proteína básica de la mielina; administrado en dosis de 20 mg/día s.c. o 40 mg s.c. tres veces por semana, también reduce las recaídas en un tercio aproximadamente y es bien tolerado por la mayoría de los pacientes.[A3] Los efectos secundarios principales son reacciones locales en el lugar de inyección (inflamación, habones y lipoatrofia tardía) y una reacción sistémica rara y autolimitada (15-20 min) consistente en dolor torácico, palpitaciones y ansiedad. No se requiere la monitorización de parámetros sanguíneos con esta medicación. El efecto del acetato de glatiramer en la RM potenciada en T_2 y en las lesiones que captan gadolinio es menos marcado que con los interferones (reducción del 30%) quizá porque su efecto principal no está en la barrera hematoencefálica.

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la cadena de α4-integrina de la molécula de adhesión leucocítica VLA-4. En un gran ensayo en fase 3, este fármaco, en una dosis de 300 mg i.v. cada 4 semanas, mostró que reducía las recaídas en un 68% comparado con placebo y las lesiones captantes de gadolinio en un 92%.[A4] Sin embargo, aproximadamente 1 de cada 500 pacientes desarrolla una infección cerebral por el virus JC (cap. 370) tras 24 meses de exposición, la cual provoca una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Parece que el riesgo LMP es más elevado en los pacientes con títulos de anticuerpos séricos para virus JC mayores de 0,9 en comparación con los que tienen títulos bajos o son seronegativos, aunque los resultados pueden cambiar con el tiempo, por lo que los pacientes requieren pruebas repetidas.

El alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD52 de linfocitos y monocitos, reduce la frecuencia anual de recidiva aproximadamente en un 50%, y también puede disminuir la progresión de la discapacidad comparado con el IFN-β1a.[A5,A6] El fármaco se administra en ciclos anuales, 12 o 24 mg diarios durante 5 días consecutivos el primer año y durante 3 días el segundo y tercer año. Los efectos colaterales importantes asociados con el alemtuzumab son un riesgo del 20 al 25% de desarrollar una enfermedad tiroidea autoinmunitaria y casos infrecuentes de púrpura trombocitopénica inmunitaria (cap. 172), anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 160), neutropenia autoinmunitaria (cap. 167) y síndrome de Goodpasture (cap. 121).

La mitoxantrona, que es un fármaco antineoplásico, una antracenodiona con una actividad inmunodepresora potente, se ha aprobado para enlentecer la progresión de la discapacidad neurológica y reducir la frecuencia de recidiva en los pacientes con EM recidivante-remitente y EM progresiva secundaria.[A7] La dosis recomendada es de 5-10 mg/m^2 en perfusión intravenosa cada 3 meses, y el uso de este fármaco durante la vida se limita a 2-3 años (o en una dosis acumulada de 120-140 mg/m^2) debido a su cardiotoxicidad.

El fingolimod es un modulador del receptor de fosfato de esfingosina 1 que se administra por vía oral en dosis de 0,5 mg diarios. El fingolimod reduce la frecuencia de recidiva y la progresión de la enfermedad comparado con el placebo[A8] y comparado con el tratamiento con interferón.[A9] Sin embargo, generalmente no se considera un tratamiento de primera elección, debido a que sus riesgos, que consisten en bloqueo cardíaco de tipo 2 y encefalitis herpética, son preocupantes, especialmente en las personas jóvenes con EM, pero por lo demás sanas. Los efectos colaterales del fingolimod son bradicardia con la primera dosis, edema macular e infecciones respiratorias.

La teriflunomida se aprobó como fármaco oral para la EM basándose en dos ensayos en fase 3 en los que redujo la frecuencia anual de recidiva en cerca del 31% en comparación con el placebo, y también disminuyó la discapacidad.[A10] Se administró en dosis de 7 o 14 mg/día por v.o., pero requiere control con analítica por toxicidad hepática y renal poco frecuente.

El dimetilfumarato oral (240 mg dos veces al día) reduce la frecuencia anual de recidiva (49-55%) y la progresión de la enfermedad, además de suprimir las lesiones activas en la RM.[A11,A12] En Alemania se ha comercializado desde 1994 un fármaco de presentación diferente para la psoriasis que es una combinación de monometilfumarato y dimetilfumarato. Se han comunicado cuatro casos de LMP que han recibido la presentación alemana y otros tratamientos para la LMP o que tenían factores de riesgo alternativos, como leucopenia previa o inducida por fármacos. El dimetilfumarato produce leucopenia grave en el 3% de los pacientes.

No puede recomendarse ninguna pauta de tratamiento específica, porque la enfermedad es heterogénea, hay pocos estudios comparativos entre medicamentos y la intensidad del efecto comunicado para el fármaco aprobado frente a placebo depende de las diferentes características de los pacientes en los distintos ensayos. Como consecuencia, las decisiones de tratamiento se toman mejor junto con el paciente, basándose en su enfermedad, el perfil de efectos colaterales y seguridad de los diversos fármacos, y la valoración de la gravedad del pronóstico por el médico.[10] Los fármacos más antiguos, como IFN-β o acetato de glatiramer, han proporcionado respuestas variables, y algunos pacientes van bien durante muchos años. En el paciente característico diagnosticado *de novo* con EM recidivante sin signos precoces de mal pronóstico (p. ej., alta frecuencia de recidiva con acumulación precoz de discapacidad, antepasados afroamericanos, alta carga de lesiones, orificios negros en T_1 en la RM, lesiones medulares múltiples), una estrategia razonable es comenzar con uno de los fármacos más antiguos y relativamente seguros, como el IFN-β1b o el acetato de glatiramer, y después cambiar al otro si el paciente presenta una recidiva grave, múltiples recidivas más leves o nuevas lesiones en la RM, antes de subir en la escalada a los fármacos más nuevos y potentes asociados con un mayor riesgo potencial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Otros tratamientos

El rituximab (1.000 mg i.v. administrados con una diferencia de 2 semanas repetidos cada 6 meses) es un anticuerpo monoclonal que depleciona los linfocitos B y puede reducir significativamente las lesiones inflamatorias encefálicas y la recidiva aproximadamente en un 50% durante hasta 48 semanas en los pacientes con EM recidivante remitente.[A13] Sin embargo, no ha sido eficaz en la EM progresiva primaria. Los nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD20 completamente humanizados (ocrelizumab y ofatumumab) han mostrado igual o mayor eficacia en ensayos en fase 2 de EM recidivante.

El daclizumab (un anticuerpo monoclonal anti-CD52 [receptor-α de IL-2] en dosis de 150-300 mg s.c. cada 4 semanas) disminuyó la frecuencia anual de recidiva en cerca de un 50-60% y la actividad en la RM en dos ensayos en fase 2.[A14] La cladribina (2-clorodesoxiadenosina, 3,5 o 5,25 mg/kg/día) administrada en ciclo corto una vez al año redujo la frecuencia anual de recidiva en cerca del 55% y la progresión de la enfermedad en aproximadamente un tercio en comparación con el placebo en un ensayo en fase 3.[A15] Ambos fármacos pueden tener una función en el tratamiento de la EM, pero también tienen efectos inmunodepresores globales que aumentan el riesgo de infecciones graves y posiblemente de otras complicaciones sistémicas.

En un ensayo en fase 2, el tratamiento con 0,6 mg/día de laquinimod, un nuevo fármaco inmunomodulador oral, produjo un 40% de reducción en las lesiones en la RM en la EM recidivante-remitente a las 36 semanas.[A16] En un gran ensayo aleatorizado posterior de pacientes con EM recidivante-remitente, el laquinimod (0,6 mg/día v.o.) redujo la frecuencia de recidiva, la progresión de la discapacidad y las lesiones en la RM.[A17] Sin embargo, este fármaco no ha sido aprobado en EE. UU. debido a la preocupación por sus efectos colaterales a largo plazo.

En un ensayo aleatorizado, la dalfampridina de liberación prolongada, un bloqueante de los canales de potasio, 10 mg dos veces al día, mejoró la marcha en el 35% de los pacientes en comparación con solo un 8% de los que recibieron placebo, lo que llevó a su aprobación por la FDA como tratamiento sintomático para la EM.[A18] Aunque solo parece beneficiarse un subgrupo de pacientes, el efecto es bastante rápido y probablemente se extienda más allá de la sola deambulación en los que responden. La dalfampridina está contraindicada en los pacientes con antecedentes de crisis epilépticas y puede causar mareo, insomnio y aumento de las parestesias.

Otros inmunodepresores, como el metotrexato, la azatioprina, el micofenolato mofetilo y la ciclofosfamida, pueden tener cierta eficacia en la EM, aunque no se han hecho ensayos clínicos definitivos con estos fármacos ni se han sopesado los perfiles de seguridad con los riesgos, y ninguno ha sido aprobado aún por la FDA para la EM.

Otros métodos para el bienestar

Los pacientes con EM tienen un riesgo elevado de desarrollar osteopenia u osteoporosis (cap. 243), por lo que debería considerarse la profilaxis con vitamina D y calcio y el tratamiento con bisfosfonatos o con otros abordajes probados. En los pacientes con niveles subóptimos de 25-OH vitamina D (< 30 ng/ml) bajo tratamiento de reemplazo estándar con 1.000 UI de colecalciferol debería considerarse el aumento a 4.000-5.000 UI/día o 50.000 UI cada 2 semanas o, en algunos casos, semanalmente, con una monitorización apropiada de los niveles de vitamina D y de calcio sérico y en la orina. Si ya se ha diagnosticado una osteoporosis, está indicado el tratamiento con bisfosfonatos, como el alendronato (10 mg/día o 70 mg/semana) o un fármaco similar.

El tratamiento no farmacológico de la EM es una parte fundamental en el manejo de la enfermedad. Los pacientes obtienen beneficio de un equipo de asistencia sanitaria que está formado por un facultativo experimentado en EM, un enfermero, un trabajador social, un terapeuta y un asesor, con una derivación apropiada a otras subespecialidades cuando sea necesario. Los pacientes con EM emplean habitualmente terapias alternativas y complementarias (cap. 39), y deben debatirse con el paciente los riesgos y beneficios de estos abordajes.

PRONÓSTICO

La duración media de la vida de pacientes con EM es de aproximadamente 8 años menos de lo normal, hallazgo que refleja una distribución bimodal en la que bastantes pacientes viven un período de tiempo normal y algunos fallecen antes debido a enfermedad agresiva, discapacidad grave, infección o suicidio.[11] En la mayoría de los pacientes que debutan con una EM remitente-recurrente esta se convierte en una EM secundaria progresiva después de 20-40 años. Solo un tercio de los pacientes requerirán el uso de una silla de ruedas, aunque el 50% puede necesitar dispositivos de asistencia y cerca de dos tercios presentarán una discapacidad que les impide trabajar. Los hombres de cualquier raza tienden a presentar un curso más agresivo y es más probable que lleguen a estar discapacitados. El tratamiento inmunomodulador precoz parece ralentizar la progresión de la discapacidad, pero los datos de seguimiento a largo plazo son de estudios abiertos y no controlados, de modo que es difícil cuantificar la extensión de este beneficio.

OTRAS ENFERMEDADES DE LA MIELINA

Procesos desmielinizantes monofocales y monofásicos

NEURITIS ÓPTICA Y MIELITIS TRANSVERSA

La neuritis óptica (cap. 424) y la mielitis transversa son procesos inflamatorios que pueden producirse como entidades distintas de la EM o como parte de la EM (v. anteriormente).[12] Además, pueden presentarse conjuntamente una neuritis óptica y una mielitis transversa en el síndrome denominado *neuromielitis óptica* (enfermedad de Devic).

Neuritis óptica

La neuritis óptica (cap. 424) es una enfermedad inflamatoria que habitualmente afecta a la porción retrobulbar del nervio óptico y algunas veces a partes del quiasma óptico. Aunque se asocia con mayor frecuencia a la EM (50-75%), también puede verse como un trastorno aislado idiopático (25-50%), como parte de la neuromielitis óptica o asociada a otras enfermedades inflamatorias e infecciosas, como la neuropatía óptica inflamatoria recidivante crónica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, enfermedad de Lyme, sífilis e infección por VIH. Se cree que las características biopatológicas son similares a las de la EM; se caracterizan por una desmielinización inflamatoria idiopática seguida de una lesión axónica secundaria. Las neuropatías ópticas hereditarias pueden desenmascararse durante períodos de estrés y manifestarse como una pérdida visual aguda monocular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica, que suele consistir en una pérdida visual monocular con dolor que empeora con los movimientos laterales del ojo, es similar independientemente de si se presenta como parte de una EM (v. «Efectos sobre la visión», anteriormente) o no. Cuando afecta a la cabeza del nervio óptico se denomina *papilitis* y en casos bilaterales puede ser imposible distinguirla del papiledema. La neuritis óptica también puede ser simulada por trastornos del segmento anterior, coroideos o retinianos. La neuritis óptica se distingue de la neuropatía óptica, que es un trastorno crónico generalmente no inflamatorio del nervio óptico producido por tabaquismo o ambliopía nutricional, isquemia, enfermedad de Leber, Charcot-Marie-Tooth de tipo 2a (mitofusinopatía; cap. 420) o una serie de enfermedades hereditarias infrecuentes (cap. 424). La neuropatía óptica subclínica en ausencia de pérdida visual monocular dolorosa puede dar lugar a adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas con el tiempo.

TRATAMIENTO

Tto

Entre los pacientes con neuritis óptica, el riesgo a los 15 años de desarrollar una EM es del 25% en pacientes sin lesionas en el estudio mediante RM basal, aunque es del 72% en los pacientes que tienen una o más lesiones en una RM basal. El tratamiento con metilprednisolona intravenosa, al igual que en la EM, puede acortar la duración y gravedad del ataque, aunque no existe evidencia definitiva que indique que produzca un cambio en la evolución a largo plazo. La prednisona oral por sí sola, sin un tratamiento previo con metilprednisolona por vía intravenosa, puede incrementar el riesgo de neuritis óptica recurrente y debería evitarse. Los datos apoyan la utilización de los fármacos IFN-β y de acetato de glatiramer en pacientes con una neuritis óptica y un riesgo elevado de conversión a EM (dos o más lesiones típicas en la RM craneal).

Mielitis transversa

Es un proceso monofásico inflamatorio raro (~1/100.000) de la médula espinal que habitualmente resulta distinto de la EM en el sentido de que afecta a la sección transversa completa o es extensa longitudinalmente a lo largo de tres segmentos vertebrales en dirección rostrocaudal.[13] La mielitis transversa o mielopatía puede ser idiopática o estar asociada a enfermedades inflamatorias (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis o EM), enfermedades infecciosas o patología vascular (síndrome del anticuerpo antifosfolipídico o fístula venosa dural).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En su forma fulminante la mielitis transversa produce una pérdida completa de la función sensitiva y motora por debajo del nivel de la médula espinal afectado y provoca disfunciones intestinales, vesicales y sexuales concomitantes. Puede observarse afectación autónoma en casos de lesiones cervicales y torácicas altas. La mielitis transversa también puede manifestarse de una forma incompleta o parcial, que es la que se asocia con mayor frecuencia a EM. En los pacientes ancianos, con factores de riesgo vascular o con patrón de edema medular central en la RM, debe considerarse una angiografía para excluir isquemia o infarto de la médula espinal (cap. 400).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento del proceso inflamatorio consiste habitualmente en metilprednisolona (1.000 mg i.v. durante 3-5 días) seguido del tratamiento específico de cualquier proceso patológico subyacente identificable. El pronóstico es peor que en la EM y se observa una recuperación significativa en menos del 50% de los pacientes; muchos permanecen completamente paralizados después del ataque inicial. La plasmaféresis o la ciclofosfamida pueden considerarse en los casos refractarios a los corticoides.

booksmedicos.org

NEUROMIELITIS ÓPTICA

La neuromielitis óptica (NMO) se reconoce ahora como una entidad distinta de la EM y se caracteriza por una neuritis óptica, con frecuencia bilateral y que se asocia temporalmente a una mielitis transversa fulminante multinivel. Una IgG sérica específica (NMO-IgG) dirigida contra la acuaporina 4 predice el proceso de forma muy fiable. En la RM pueden verse lesiones cerebrales que tienen una predilección por el tronco del encéfalo. La neuromielitis óptica puede ser similar a lo que se ha llamado *EM opticoespinal* en Japón, aunque esta última se superpone con la EM. No hay un tratamiento eficaz probado, pero generalmente se administran a los pacientes medicamentos antiinflamatorios e inmunodepresores (p. ej., azatioprina 2-3 mg/kg o prednisona 1 mg/kg). También han demostrado eficacia los tratamientos dirigidos contra las células B (anticuerpos monoclonales anti-CD20 o anti-CD19), los factores humorales (complemento) o los bloqueantes no patógenos de la unión anticuerpos de acuaporina 4-IgG, pero hasta ahora no se han finalizado ensayos controlados con placebo. El pronóstico generalmente es malo; si no se trata, la mayoría de los pacientes evolucionan hasta pérdida visual y debilidad discapacitantes permanentes.

ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA

Se cree que la encefalomielitis aguda diseminada y su forma hiperaguda, la encefalopatía hemorrágica necrosante, son formas de desmielinización inflamatoria monofásica inmunomediadas. Se diferencian de la EM en que son característicamente monofásicas, mientras que la EM es por definición multifásica o crónicamente progresiva. Sin embargo, no se dispone de criterios clínicos o histopatológicos fiables para distinguir los dos procesos, que pueden representar un continuo. Los pacientes pueden debutar con fiebre, cefalea, signos meníngeos y alteración del nivel de conciencia, que son extremadamente raros en la EM. No existe un tratamiento eficaz conocido. Un gran número de pacientes, sobre todo niños, se recupera notablemente, aunque la forma necrosante puede ser gravemente discapacitante o mortal. Las formas recidivantes de la enfermedad en niños tienen más probabilidad de convertirse en EM.

Leucodistrofias

Las leucodistrofias representan diversas enfermedades caracterizadas por sus rasgos clínicos e histopatológicos comunes de la sustancia blanca y presumiblemente de la mielina. Muchas de estas enfermedades tienen ahora unas bases bioquímicas y genéticas definidas y algunas, como la enfermedad de Alexander, ya no se consideran enfermedades dismielinizantes.[14]

ADRENOLEUCODISTROFIA Y ADRENOMIELONEUROPATÍA

La adrenoleucodistrofia y la adrenomieloneuropatía, que están producidas por una alteración de la capacidad de los peroxisomas para metabolizar los ácidos grasos de cadena muy larga, representan fenotipos diferentes resultantes del mismo defecto genético recesivo incompleto ligado a X. La oxidación alterada de los ácidos grasos de cadena muy larga es el resultado de una función deficiente de la enzima lignoceroil coenzima A ligasa. El gen defectuoso se localiza en Xq28 y codifica una proteína de la membrana peroxisómica (ADLP), miembro de la gran familia de proteínas conocidas como transportadores del casete de unión a la trifosfato de adenosina (ABC), específicamente *ABCD1*.

La adrenoleucodistrofia cerebral infantil, que es la forma más frecuente de la enfermedad, comprende el 45% de todos los casos; solo se observa en hombres, con un inicio a la edad de 4-11 años. Las formas adolescentes (5%) y del adulto (3%) progresan a una tasa más lenta en comparación con la forma infantil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La adrenomieloneuropatía comienza en hombres jóvenes como una paraparesia lentamente progresiva con hipogonadismo, impotencia, trastornos esfinterianos, insuficiencia suprarrenal variable y neuropatía axónica que afecta principalmente a las extremidades inferiores. Puede existir una forma rara inflamatoria aguda con una progresión rápida y demencia. Se puede observar un trastorno similar, aunque habitualmente más leve, hasta en un 20% de las mujeres heterocigotas para la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece en hombres ante el hallazgo de unos niveles muy elevados de ácidos grasos de cadena muy larga en el plasma. El diagnóstico basado en el ADN en portadores es fiable y se recomienda en mujeres debido a los resultados falsos negativos al utilizar la determinación en el plasma.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento no es satisfactorio. Una mezcla en proporción 4:1 de glicerol trioleato y glicerol trierucato (esto es, «aceite de Lorenzo») normaliza los niveles plasmáticos de ácidos grasos de cadena muy larga en 4 semanas y tiene pocos efectos secundarios. Aunque los ensayos clínicos sugerían que el tratamiento en pacientes presintomáticos retrasaba o prevenía el inicio de la enfermedad, este tratamiento es ineficaz después de comenzados los síntomas, y la enfermedad progresa de forma implacable.

Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher es una leucodistrofia familiar crónica infrecuente generalmente causada por un defecto genético ligado a X en el gen de la proteína proteolipídica de la mielina (PLP). En la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher clásica, la edad de inicio varía entre los 3 meses y los 9 años, y la edad a la muerte entre los 6 y los 25 años. Sin embargo, ahora se reconocen bien formas más leves de paraplejía espástica 2 en adultos. La enfermedad se manifiesta como una mielopatía lentamente progresiva, a menudo con afectación cerebelosa y cognitiva, y el diagnóstico se establece mediante pruebas genéticas para las mutaciones en el gen *PLP*. La variabilidad en los fenotipos clínicos se explica por los diversos tipos de mutaciones de *PLP*. Son variantes reconocidas la enfermedad autosómica recesiva llamada enfermedad seudo-Pelizaeus-Merzbacher 1 y la paraplejía espástica de tipo 44, menos grave, causada por mutaciones en el gen de la proteína γ-2 de la unión comunicante *(GJC2)*. No existe tratamiento específico aparte del de soporte.

Leucodistrofia metacromática

La leucodistrofia metacromática generalmente se produce a partir de un defecto de herencia recesiva de la enzima arilsulfatasa A lisosómica. La ausencia de arilsulfatasa A tiene como resultado la acumulación de sulfátidos en las células que forman la mielina tanto en el SNC como en el periférico; la inestabilidad de membranas de mielina produce su rotura. La leucodistrofia metacromática habitualmente se divide en cuatro subtipos: congénita, infantil tardía (la más frecuente), juvenil y del adulto. Aparece en todos los grupos étnicos y tiene una frecuencia global de 1/40.000.

Las manifestaciones clínicas son variables y pueden incluir paraparesia espástica progresiva, signos extrapiramidales, crisis y neuropatía periférica. La RM craneal habitualmente muestra grandes áreas simétricas confluentes de señal elevada en la sustancia blanca cerebral, el tronco del encéfalo y el cerebelo, aunque ocasionalmente se observa en los casos de adultos un aspecto más parcheado, parecido al de la EM. Actualmente no existe un tratamiento satisfactorio. Alguna evidencia sugiere que el trasplante de médula ósea retrasa el comienzo de la enfermedad en pacientes presintomáticos y puede ralentizar la progresión de la enfermedad.

Leucodistrofia de células globoides

La leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe; cap. 208) se caracteriza bioquímicamente por la acumulación de galactocerebrósidos en la sustancia blanca cerebral como resultado de una actividad deficiente de la galactocerebrósido β-galactosidasa. La enfermedad se transmite como un rasgo autosómico recesivo y afecta a lactantes en los primeros 2-3 meses de vida; inicialmente se manifiesta como cambios conductuales y fracaso en adquirir los hitos del desarrollo. Los casos tardíos raros se presentan con alteraciones motoras progresivas y, con menos frecuencia, fallo visual. El examen neuropatológico revela una pérdida notable de mielina a lo largo de todo el encéfalo, con la presencia de macrófagos redondos u ovales y células grandes irregulares y multinucleadas, denominadas *células globoides*, que están llenas de galactocerebrósido. Se piensa que el acúmulo de galactosilesfingosina (psicosina) produce la destrucción de los oligodendrocitos y una notable reducción en la formación de mielina.

Enfermedad de Canavan

La enfermedad de Canavan es una leucodistrofia progresiva mortal de herencia autosómica dominante producida por mutaciones en el gen de la aspartoacilasa, una enzima que hidroliza el *N*-acetilaspartato en L-aspartato y acetato. La deficiencia de aspartoacilasa provoca unos niveles elevados de su molécula sustrato, *N*-acetilaspartato, edema cerebral y dismielinización. Clínicamente la enfermedad se manifiesta con retraso, crisis y una degeneración difusa y simétrica de la sustancia blanca en áreas subcorticales, con afectación del globo pálido en la RM. No existe tratamiento disponible.

Enfermedad de la sustancia blanca evanescente

La enfermedad de la sustancia blanca evanescente es un trastorno autosómico recesivo cada vez más reconocido con una amplia variedad de manifestaciones clínicas, desde presentaciones rápidamente progresivas en lactantes hasta una enfermedad lentamente progresiva en adultos. La enfermedad está causada por mutaciones en los genes 1 a 5 del factor 2B de iniciación de la traducción eucariota *(eIF2B)*, que codifican las proteínas implicadas en la respuesta integrada de las células al estrés. Las características anatomopatológicas consisten en vacuolización de la mielina con aspecto quístico en la RM. No existe un tratamiento específico, salvo evitar el factor estresante, si se conoce.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD008933.

A2. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014;13:657-665.

A3. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology.* 1995;45:1268-1276.

A4. Polman C, O'Connor PW, Havrdovra E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899-910.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

A5. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380:1819-1828.
A6. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380:1829-1839.
A7. Hartung H-P, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet.* 2002;360:2018-2025.
A8. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401.
A9. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:545-556.
A10. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1293-1303.
A11. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-1097.
A12. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-1107.
A13. Castillo-Trivino T, Braithwaite D, Bacchetti P, et al. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS ONE.* 2013;8:e66308.
A14. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:2167-2175.
A15. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:416-426.
A16. Comi G, Jeffery D, Kappos L, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;366:1000-1009.
A17. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol.* 2014;261:773-783.
A18. Goodman AD, Brown TR, Krupp LG, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2009;373:732-738.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

412

MENINGITIS BACTERIANA, VIRAL Y OTRAS

AVINDRA NATH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MENINGITIS BACTERIANA

DEFINICIÓN

La meningitis es una inflamación de la aracnoides, la piamadre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) interpuesto. El proceso inflamatorio se extiende por todo el espacio subaracnoideo alrededor del encéfalo y la médula espinal y afecta a los ventrículos. La meningitis piógena se corresponde normalmente con una infección bacteriana que desencadena una reacción polimorfonuclear en el LCR. En contraste, la meningitis tuberculosa (cap. 324) a menudo es subaguda y se caracteriza inicialmente por una modesta pleocitosis de polimorfonucleares que progresa rápidamente a un predominio linfocítico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de meningitis bacteriana ha caído drásticamente en los países desarrollados desde la introducción de vacunas contra patógenos bacterianos como *Haemophilus influenzae* de tipo b (cap. 300), *Streptococcus pneumoniae* (cap. 289) y *Neisseria meningitidis* (cap. 298).[1] Desde la llegada de la vacuna contra *Haemophilus,* la incidencia de meningitis bacteriana en EE. UU. ha disminuido aproximadamente en un 30%, *S. pneumoniae* se ha convertido en el germen más habitual, y ahora la enfermedad es más frecuente en adultos mayores que en niños; la frecuencia de mortalidad (~15%) no ha cambiado.[2] No obstante, a nivel mundial, la meningitis bacteriana continúa siendo una causa principal de morbimortalidad. Aunque todos los microbios humanos tienen el potencial de producir meningitis, solo son responsables algunos microorganismos de la mayoría de casos de meningitis bacteriana.

El contexto clínico en el que se desarrolla una meningitis puede aportar una pista de la causa bacteriana específica. *H. influenzae* (cap. 300) afecta principalmente a niños, mientras que *S. pneumoniae* (cap. 289) produce meningitis en adultos, especialmente en los mayores de 50 años con comorbilidades. La meningitis meningocócica (cap. 298) ocurre con mayor frecuencia en brotes. En países desarrollados, *Listeria monocytogenes* (cap. 293) está emergiendo como la causa más común de meningitis bacteriana, con picos de frecuencia en el período neonatal y en personas de 60 años y mayores. La meningitis bacteriana mixta simultánea es rara, aunque se produce en el contexto de procedimientos neuroquirúrgicos, lesiones cefálicas penetrantes, traumatismo craneal con fractura de la lámina cribosa, erosión del cráneo o de vértebras por una neoplasia adyacente, extensión de una osteomielitis o rotura intraventricular de un absceso cerebral; el aislamiento de anaerobios debería sugerir con fuerza estas dos últimas situaciones. También puede producirse, muy infrecuentemente, una meningitis con implicación de anaerobios como consecuencia de una fístula meningointestinal tras cirugía y radioterapia por cáncer colorrectal. En aproximadamente el 10% de los pacientes con meningitis piógena no puede definirse la causa bacteriana.

Durante las últimas décadas, la meningitis por bacilos gramnegativos ha duplicado su frecuencia en adultos, cambio que refleja procedimientos neuroquirúrgicos más frecuentes y extensos, así como otros factores nosocomiales. En los grandes hospitales generales urbanos, *L. monocytogenes* ha aumentado de 8 a 10 veces su frecuencia como causa de meningitis bacteriana. Con más frecuencia, las infecciones por *Listeria* son transmitidas por alimentos como productos lácteos, carnes procesadas, verduras no cocinadas y ensaladas precortadas. Aunque la meningitis por *Listeria* puede ocurrir en individuos inmunocompetentes, se produce mayoritariamente en receptores de trasplantes de órgano, pacientes en unidades de hemodiálisis, pacientes que reciben corticoides o fármacos citotóxicos para el tratamiento del cáncer o de enfermedades autoinmunitarias, pacientes con hepatopatía, pacientes alcohólicos, mujeres embarazadas y neonatos. La meningitis causada por estafilococos coagulasa-negativos, que representa aproximadamente el 3% de los casos en los grandes hospitales urbanos, se produce como complicación de procedimientos neuroquirúrgicos y con frecuencia está producida por cepas resistentes a la meticilina. Los estreptococos *viridans, Pseudomonas* y otras bacterias gramnegativas son los agentes asociados con mayor frecuencia a la meningitis que complica la mielografía diagnóstica y la rizotomía trigeminal percutánea.

En los grandes hospitales generales terciarios, aproximadamente el 40% de los casos de meningitis bacteriana en adultos son de origen nosocomial.[3] Las causas principales son bacilos gramnegativos (principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella*), que representan aproximadamente el 40% de los episodios nosocomiales, así como varios estreptococos, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativos, cada uno de ellos responsable de aproximadamente el 10% de los casos nosocomiales.[4]

La enfermedad meningocócica, incluida la meningitis, puede producirse esporádicamente y en brotes cíclicos. Los grupos de alto riesgo incluyen a individuos que viven en alojamientos próximos como aulas masificadas, dormitorios de colegios mayores, barracones militares o prisiones. Los niños tienen el mayor riesgo durante el primer año de vida. En los países industrializados, los serogrupos B y C son responsables de la mayoría de las infecciones. En los países en desarrollo, los serogrupos A y, en menor proporción, C son los dominantes. En el África subsahariana, el denominado cinturón de la meningitis, pueden producirse oleadas anuales recurrentes de infecciones meningocócicas del serogrupo A. La incidencia de meningitis meningocócica probablemente fue subestimada a lo largo de la historia, cuando el diagnóstico se basaba en el aislamiento del microorganismo. La prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) indica un número doble de casos.

Entre los factores predisponentes para el desarrollo de una meningitis neumocócica se incluye la otitis media aguda (caps. 289 y 426), con o sin mastoiditis, que está presente en aproximadamente el 20% de los pacientes adultos. La neumonía está presente en aproximadamente el 15% de los pacientes con meningitis neumocócica, frecuencia mucho más elevada que en la meningitis causada por *H. influenzae* o *Neisseria meningitidis*. La sinusitis neumocócica aguda (cap. 426) es ocasionalmente el foco inicial desde el cual la infección se extiende a las meninges. Una lesión craneal importante reciente o remota (cap. 399) precede aproximadamente al 10% de los episodios de meningitis neumocócica, y la rinorrea de LCR (que suele estar causada por un defecto o fractura en la lámina cribosa) está presente en aproximadamente el 5% de los pacientes. Se han implicado a los implantes cocleares, en particular a aquellos que incluyen un posicionador, en casos de meningitis bacteriana de la infancia, especialmente episodios producidos por *S. pneumoniae*. En ocasiones, se desarrolla meningitis causada por *S. pneumoniae* en los pacientes con derivaciones del sistema nervioso central (SNC). La esplenectomía o disfunción esplénica, como en la anemia drepanocítica (cap. 163) o en la cirrosis (cap. 153) con hipertensión portal, o defectos de la inmunidad humoral también predisponen a los pacientes a meningitis neumocócicas. El alcoholismo (cap. 33) es un factor de riesgo subyacente en el 10-25% de los adultos con meningitis neumocócica en los hospitales urbanos. La incidencia anual estimada de meningitis bacteriana (principalmente neumocócica) en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es 150 veces más elevada que en la población general.

La meningitis por *S. aureus* se ve con mayor frecuencia como complicación de un procedimiento neuroquirúrgico, después de un traumatismo craneal penetrante o de forma ocasional secundaria a bacteriemia y endocarditis estafilocócicas. La meningitis atribuible a bacilos gramnegativos adopta una de estas tres formas: meningitis neonatal, meningitis después de un traumatismo o neurocirugía o meningitis espontánea en adultos (p. ej., meningitis por bacteriemia por *Klebsiella* en un paciente con diabetes

booksmedicos.org

A5. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380:1819-1828.
A6. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380:1829-1839.
A7. Hartung H-P, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet.* 2002;360:2018-2025.
A8. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401.
A9. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:545-556.
A10. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1293-1303.
A11. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-1097.
A12. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-1107.
A13. Castillo-Trivino T, Braithwaite D, Bacchetti P, et al. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS ONE.* 2013;8:e66308.
A14. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:2167-2175.
A15. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:416-426.
A16. Comi G, Jeffery D, Kappos L, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;366:1000-1009.
A17. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol.* 2014;261:773-783.
A18. Goodman AD, Brown TR, Krupp LG, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2009;373:732-738.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

412

MENINGITIS BACTERIANA, VIRAL Y OTRAS

AVINDRA NATH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MENINGITIS BACTERIANA

DEFINICIÓN

La meningitis es una inflamación de la aracnoides, la piamadre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) interpuesto. El proceso inflamatorio se extiende por todo el espacio subaracnoideo alrededor del encéfalo y la médula espinal y afecta a los ventrículos. La meningitis piógena se corresponde normalmente con una infección bacteriana que desencadena una reacción polimorfonuclear en el LCR. En contraste, la meningitis tuberculosa (cap. 324) a menudo es subaguda y se caracteriza inicialmente por una modesta pleocitosis de polimorfonucleares que progresa rápidamente a un predominio linfocítico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de meningitis bacteriana ha caído drásticamente en los países desarrollados desde la introducción de vacunas contra patógenos bacterianos como *Haemophilus influenzae* de tipo b (cap. 300), *Streptococcus pneumoniae* (cap. 289) y *Neisseria meningitidis* (cap. 298).[1] Desde la llegada de la vacuna contra *Haemophilus,* la incidencia de meningitis bacteriana en EE. UU. ha disminuido aproximadamente en un 30%, *S. pneumoniae* se ha convertido en el germen más habitual, y ahora la enfermedad es más frecuente en adultos mayores que en niños; la frecuencia de mortalidad (~15%) no ha cambiado.[2] No obstante, a nivel mundial, la meningitis bacteriana continúa siendo una causa principal de morbimortalidad. Aunque todos los microbios humanos tienen el potencial de producir meningitis, solo son responsables algunos microorganismos de la mayoría de casos de meningitis bacteriana.

El contexto clínico en el que se desarrolla una meningitis puede aportar una pista de la causa bacteriana específica. *H. influenzae* (cap. 300) afecta principalmente a niños, mientras que *S. pneumoniae* (cap. 289) produce meningitis en adultos, especialmente en los mayores de 50 años con comorbilidades. La meningitis meningocócica (cap. 298) ocurre con mayor frecuencia en brotes. En países desarrollados, *Listeria monocytogenes* (cap. 293) está emergiendo como la causa más común de meningitis bacteriana, con picos de frecuencia en el período neonatal y en personas de 60 años y mayores. La meningitis bacteriana mixta simultánea es rara, aunque se produce en el contexto de procedimientos neuroquirúrgicos, lesiones cefálicas penetrantes, traumatismo craneal con fractura de la lámina cribosa, erosión del cráneo o de vértebras por una neoplasia adyacente, extensión de una osteomielitis o rotura intraventricular de un absceso cerebral; el aislamiento de anaerobios debería sugerir con fuerza estas dos últimas situaciones. También puede producirse, muy infrecuentemente, una meningitis con implicación de anaerobios como consecuencia de una fístula meningointestinal tras cirugía y radioterapia por cáncer colorrectal. En aproximadamente el 10% de los pacientes con meningitis piógena no puede definirse la causa bacteriana.

Durante las últimas décadas, la meningitis por bacilos gramnegativos ha duplicado su frecuencia en adultos, cambio que refleja procedimientos neuroquirúrgicos más frecuentes y extensos, así como otros factores nosocomiales. En los grandes hospitales generales urbanos, *L. monocytogenes* ha aumentado de 8 a 10 veces su frecuencia como causa de meningitis bacteriana. Con más frecuencia, las infecciones por *Listeria* son transmitidas por alimentos como productos lácteos, carnes procesadas, verduras no cocinadas y ensaladas precortadas. Aunque la meningitis por *Listeria* puede ocurrir en individuos inmunocompetentes, se produce mayoritariamente en receptores de trasplantes de órgano, pacientes en unidades de hemodiálisis, pacientes que reciben corticoides o fármacos citotóxicos para el tratamiento del cáncer o de enfermedades autoinmunitarias, pacientes con hepatopatía, pacientes alcohólicos, mujeres embarazadas y neonatos. La meningitis causada por estafilococos coagulasa-negativos, que representa aproximadamente el 3% de los casos en los grandes hospitales urbanos, se produce como complicación de procedimientos neuroquirúrgicos y con frecuencia está producida por cepas resistentes a la meticilina. Los estreptococos *viridans, Pseudomonas* y otras bacterias gramnegativas son los agentes asociados con mayor frecuencia a la meningitis que complica la mielografía diagnóstica y la rizotomía trigeminal percutánea.

En los grandes hospitales generales terciarios, aproximadamente el 40% de los casos de meningitis bacteriana en adultos son de origen nosocomial.[3] Las causas principales son bacilos gramnegativos (principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella*), que representan aproximadamente el 40% de los episodios nosocomiales, así como varios estreptococos, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativos, cada uno de ellos responsable de aproximadamente el 10% de los casos nosocomiales.[4]

La enfermedad meningocócica, incluida la meningitis, puede producirse esporádicamente y en brotes cíclicos. Los grupos de alto riesgo incluyen a individuos que viven en alojamientos próximos como aulas masificadas, dormitorios de colegios mayores, barracones militares o prisiones. Los niños tienen el mayor riesgo durante el primer año de vida. En los países industrializados, los serogrupos B y C son responsables de la mayoría de las infecciones. En los países en desarrollo, los serogrupos A y, en menor proporción, C son los dominantes. En el África subsahariana, el denominado cinturón de la meningitis, pueden producirse oleadas anuales recurrentes de infecciones meningocócicas del serogrupo A. La incidencia de meningitis meningocócica probablemente fue subestimada a lo largo de la historia, cuando el diagnóstico se basaba en el aislamiento del microorganismo. La prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) indica un número doble de casos.

Entre los factores predisponentes para el desarrollo de una meningitis neumocócica se incluye la otitis media aguda (caps. 289 y 426), con o sin mastoiditis, que está presente en aproximadamente el 20% de los pacientes adultos. La neumonía está presente en aproximadamente el 15% de los pacientes con meningitis neumocócica, frecuencia mucho más elevada que en la meningitis causada por *H. influenzae* o *Neisseria meningitidis*. La sinusitis neumocócica aguda (cap. 426) es ocasionalmente el foco inicial desde el cual la infección se extiende a las meninges. Una lesión craneal importante reciente o remota (cap. 399) precede aproximadamente al 10% de los episodios de meningitis neumocócica, y la rinorrea de LCR (que suele estar causada por un defecto o fractura en la lámina cribosa) está presente en aproximadamente el 5% de los pacientes. Se han implicado a los implantes cocleares, en particular a aquellos que incluyen un posicionador, en casos de meningitis bacteriana de la infancia, especialmente episodios producidos por *S. pneumoniae*. En ocasiones, se desarrolla meningitis causada por *S. pneumoniae* en los pacientes con derivaciones del sistema nervioso central (SNC). La esplenectomía o disfunción esplénica, como en la anemia drepanocítica (cap. 163) o en la cirrosis (cap. 153) con hipertensión portal, o defectos de la inmunidad humoral también predisponen a los pacientes a meningitis neumocócicas. El alcoholismo (cap. 33) es un factor de riesgo subyacente en el 10-25% de los adultos con meningitis neumocócica en los hospitales urbanos. La incidencia anual estimada de meningitis bacteriana (principalmente neumocócica) en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es 150 veces más elevada que en la población general.

La meningitis por *S. aureus* se ve con mayor frecuencia como complicación de un procedimiento neuroquirúrgico, después de un traumatismo craneal penetrante o de forma ocasional secundaria a bacteriemia y endocarditis estafilocócicas. La meningitis atribuible a bacilos gramnegativos adopta una de estas tres formas: meningitis neonatal, meningitis después de un traumatismo o neurocirugía o meningitis espontánea en adultos (p. ej., meningitis por bacteriemia por *Klebsiella* en un paciente con diabetes

booksmedicos.org

mellitus). Las causas más frecuentes de meningitis por bacilos gramnegativos en el adulto son *E. coli* (≈30%) y *Klebsiella-Enterobacter* (≈40%). La meningitis causada por estreptococos del grupo A es infrecuente, pero se produce en ocasiones después de una otitis media aguda, más frecuentemente en niños que en adultos. La meningitis por *H. influenzae* de tipo b en un adulto sugiere un defecto anatómico o inmunológico subyacente.

Los pacientes con defectos en la inmunidad mediada por células son susceptibles al desarrollo de infecciones del SNC por microorganismos intracelulares como *L. monocytogenes*. Los pacientes con una inmunidad humoral defectuosa y una respuesta de anticuerpos inadecuada son particularmente vulnerables a meningitis por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Los pacientes con neutropenia tienen un riesgo más elevado de meningitis por *Pseudomonas aeruginosa* y por miembros de la familia *Enterobacteriaceae*.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

En el examen macroscópico, el exudado purulento en el espacio subaracnoideo es más abundante en las cisternas basales del cerebro y sobre la convexidad de los surcos rolándicos y silvianos, que son extensiones del espacio subaracnoideo. Aunque no se produce una invasión directa del tejido cerebral por el microorganismo infeccioso ni por el exudado inflamatorio, el cerebro subyacente se vuelve congestionado y edematoso. La eficacia de la barrera pial generalmente previene que una meningitis bacteriana produzca un absceso cerebral; cuando estos dos procesos coexisten, la secuencia habitual es que un absceso inicial derrama su contenido dentro del sistema ventricular y produce una ventriculitis y meningitis secundaria.

El exudado inflamatorio puede extenderse alrededor de los espacios perivasculares a las estructuras adyacentes, especialmente a las arterias y venas que poseen una capa de piamadre y de membrana aracnoides cuando penetran en el cerebro desde la superficie cortical. La *tromboflebitis cortical* es consecuencia de la estasis venosa y de la inflamación meníngea adyacente. Puede seguirse de infarto del tejido cerebral. La *afectación de las arterias corticales y piales* con la formación de un aneurisma periférico y de oclusión vascular o estenosis (relacionado con espasmo, arteritis o ambos) de la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna en la base del encéfalo se produce en aproximadamente el 15% de los pacientes con meningitis. Las arterias cerebrales anterior y media pueden tener velocidades del flujo sanguíneo intracerebral acusadamente aumentadas (índice de estenosis o espasmo arterial) en la ecografía Doppler transcraneal, un hallazgo que se corresponde con signos focales cerebrales. En los casos fulminantes, particularmente en la meningitis meningocócica, el *edema cerebral* puede ser acusado aunque la pleocitosis sea solo moderada. En estos pacientes raras veces se produce una herniación del lóbulo temporal a través del tentorio y se comprime el mesencéfalo, lo que conduce a una parálisis homolateral del tercer par craneal y a una hemiparesia contralateral o a una herniación cerebelosa a través del foramen magno con compresión del bulbo, lo que produce apnea, inestabilidad hemodinámica y coma. Se produce una *lesión de los pares craneales* en las áreas donde se acumula un exudado denso alrededor de los nervios; el tercero y el sexto pares craneales también son vulnerables al daño por aumento de la presión intracraneal. La *ventriculitis* se produce en la mayoría de los casos de meningitis bacteriana y rara vez puede progresar a *empiema ventricular*. A medida que continúa acumulándose exudado, la obstrucción al flujo del LCR puede producir *hidrocefalia*. La obstrucción de los forámenes (agujeros) de Magendie y Luschka en la base del cuarto ventrículo provoca una hidrocefalia no comunicante u obstructiva, mientras que la obstrucción a nivel de las granulaciones aracnoideas en los senos venosos produce una hidrocefalia comunicante. Los *derrames subdurales* son trasudados estériles que se desarrollan sobre la corteza cerebral y se pueden demostrar fácilmente por tomografía computarizada (TC) como áreas de baja densidad alrededor del cerebro; rara vez tales derrames llegan a infectarse y producen un empiema subdural.

Patogenia

Las bacterias pueden alcanzar las meninges por varias rutas: 1) diseminación hematógena desde un lugar remoto; 2) entrada directa desde las vías respiratorias superiores o la piel a través de un defecto anatómico (p. ej., fractura craneal, meningocele, secuelas de cirugía); 3) paso al interior del cráneo a través de las vénulas de la nasofaringe, o 4) diseminación a partir de un foco de infección contiguo (infección de los senos paranasales, goteo desde un absceso cerebral). La bacteriemia por *H. influenzae, N. meningitidis* y *S. pneumoniae* probablemente es la vía de infección más frecuente. Habitualmente la bacteriemia se inicia por la adherencia y colonización faríngea por una cepa infecciosa. La adherencia de tales cepas, así como de *S. pneumoniae,* a las superficies mucosas está estimulada por su capacidad para producir proteasas que degradan la inmunoglobulina A; de este modo inactivan esta defensa local de anticuerpos. La adherencia de *N. meningitidis* a las células de la nasofaringe se efectúa por fimbrias o *pili* estimulada por la lesión previa de las células ciliadas por el tabaquismo o por infecciones virales. Los meningococos invaden las células de la mucosa nasofaríngea por medio de endocitosis y son transportados al lado abluminal en vacuolas rodeadas por una membrana. Por el contrario, *H. influenzae* invade el espacio intercelular causando la separación de las uniones intercelulares herméticas apicales entre las células del epitelio cilíndrico. Cuando estos patógenos meníngeos acceden al torrente circulatorio, su supervivencia intravascular se ve facilitada por la presencia de cápsulas de polisacárido que inhiben la fagocitosis y confieren resistencia a la actividad bactericida mediada por el complemento.

Las bacterias también pueden viajar a lo largo de los tractos nerviosos para alcanzar el encéfalo. Por ejemplo, *L. monocytogenes* invade el intestino, y los modelos en animales indican que estas bacterias pueden viajar a lo largo del nervio vago hasta el tronco del encéfalo, donde también pueden invadir las meninges de la fosa posterior.

El mecanismo por el cual las bacterias ganan acceso a los espacios subaracnoideos desde la sangre parece estar relacionado con moléculas de adhesión específicas sobre las células endoteliales cerebrales. Una vez establecida en cualquier parte de las meninges, la infección se extiende rápidamente a través del espacio subaracnoideo. La replicación bacteriana procede relativamente sin impedimento porque las bajas concentraciones de inmunoglobulina y de complemento en el LCR al comienzo de la inflamación meníngea dan lugar a una mínima o nula actividad opsonizante o bactericida y porque la fagocitosis de superficie de los microorganismos no opsonizados es pobre en este ambiente líquido. En el transcurso de la meningitis aumentan las concentraciones de inmunoglobulinas en el LCR, aunque continúan siendo relativamente bajas. La bacteriemia secundaria puede seguir a la infección meníngea y puede contribuir por sí misma a una inoculación posterior continuada del LCR.

La meningitis bacteriana que sigue a una traumatismo craneal se debe a una fístula dural desde la cavidad nasal, los senos paranasales o el oído medio al espacio subaracnoideo. El lugar más frecuente es la lámina cribosa, donde el hueso es delgado y la duramadre está adherida firmemente al hueso. La fuga de LCR produce una rinorrea de LCR y una pérdida de olfato.

Los componentes bacterianos (p. ej., paredes celulares o ácido lipoteicoico del neumococo, lipooligosacáridos de *H. influenzae*) son los desencadenantes principales de la inflamación meníngea al causar la liberación dentro del espacio subaracnoideo de varias citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral (TNF) a partir de las células endoteliales y meníngeas, los macrófagos y las microglías. Parece que las citocinas aumentan el tránsito de los leucocitos al inducir varias familias de moléculas de adhesión que interactúan con los receptores correspondientes de los leucocitos. Las citocinas también pueden aumentar la afinidad de unión de una selectina leucocítica, la molécula de adhesión del leucocito, por su receptor de la célula endotelial y pueden de este modo contribuir aún más al tráfico de neutrófilos al interior del espacio subaracnoideo.

En la meningitis bacteriana, los neutrófilos se mueven en el interior del espacio subaracnoideo pero no son capaces de controlar la infección bacteriana porque sus propiedades fagocíticas son ineficientes como resultado de una falta de actividad opsonizante y bactericida. Dentro del espacio subaracnoideo, los neutrófilos liberan prostaglandinas, metaloproteinasas de matriz y radicales libres que interrumpen las uniones intercelulares herméticas del endotelio y la lámina basal subendotelial. La permeabilidad vascular local aumentada de la barrera hematoencefálica puede producir edema cerebral, que también puede estar causado por una presión aumentada de LCR como resultado de la obstrucción al flujo de salida de LCR debido a inflamación intersticial a nivel de las vellosidades aracnoideas.

El flujo sanguíneo cerebral, que depende de la presión arterial media, parece estar aumentado en los estadios tempranos de la meningitis, pero con posterioridad disminuye, de forma sustancial en algunos pacientes, y esta disminución del flujo sanguíneo puede causar por sí misma una lesión neurológica isquémica. En los pacientes con flujo sanguíneo normal pueden producirse regiones localizadas de hipoperfusión acusada, atribuibles a inflamación vascular o trombosis focal. La alteración de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, determinado por ecografía Doppler transcraneal de la arteria cerebral media, se produce temprano en la meningitis bacteriana aguda y causa un flujo sanguíneo cerebral que se corresponde directamente con la presión sanguínea arterial media, con la consiguiente hiperperfusión o hipoperfusión cerebral. Durante la recuperación, se restaura la capacidad de la vascularización cerebral para mantener un nivel constante de perfusión a pesar de las variaciones de la presión arterial media.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

La fiebre de comienzo agudo, la cefalea generalizada, los vómitos y la rigidez de nuca son comunes a muchos tipos de meningitis (tabla 412-1). La mayoría de los pacientes con meningitis piógena adquirida en la comunidad han tenido un antecedente o una infección acompañante de las vías respiratorias superiores o una enfermedad febril inespecífica, otitis aguda (o mastoiditis) o neumonía. Son síntomas comunes las mialgias, particularmente en pacientes con enfermedad meningocócica, lumbalgia y debilidad generalizada. La enfermedad suele progresar rápidamente, con el desarrollo de confusión, obnubilación y pérdida del conocimiento. En ocasiones, el comienzo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 412-1 SÍNTOMAS Y SIGNOS DE MENINGITIS BACTERIANA*

CARACTERÍSTICAS	EPISODIOS DE MENINGITIS
Duración de los síntomas < 24 h	48%
Enfermedades predisponentes	
Otitis o sinusitis	25%
Neumonía	12%
Inmunocompromiso†	16%
Síntomas de la presentación	
Cefalea	87%
Náuseas	74%
Rigidez de nuca	83%
Tríada de fiebre, rigidez de nuca y cambio en el estado mental	44%
Deficiencias neurológicas focales	33%
Afasia	23%
Hemiparesia	7%
Índices de inflamación en el LCR	
Presión de apertura (mmH_2O)‡	370 ± 130
Recuento de leucocitos§	
Media (células/µl)	7.753 ± 14.736
< 100/µl	7%
100-999/µl	14%
> 999/µl	78%
Proteínas (g/l)	4,9 ± 4,5
Cociente de glucosa LCR/sangre	0,2 ± 0,2
Hemocultivo positivo‖	66%
Pruebas en sangre	
VSG (mm/h)¶	46 ± 37
Proteína C reactiva (g/l)**	225 ± 132
Recuento de trombocitos (plaquetas/mm^3)††	198.000 ± 100.000

*Datos de 696 casos publicados en van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and pronostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351:1849-1859. El estudio incluyó 671 pacientes que tuvieron un total de 696 episodios de meningitis adquirida en la comunidad. Los valores más-menos son medias ± DE.
†Se definió el inmunocompromiso por el empleo de fármacos inmunodepresores, un antecedente de esplenectomía o la presencia de diabetes mellitus o alcoholismo, así como los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.
‡Se midió la presión del LCR en 216 pacientes.
§Se determinó el recuento de leucocitos en el LCR en 659 pacientes; en 14 pacientes las muestras de LCR tuvieron demasiados leucocitos como para realizar un recuento exacto.
‖Se realizó el hemocultivo en 611 pacientes.
¶Se determinó la VSG en 549 pacientes.
**Se determinaron las concentraciones de proteína C reactiva en 394 pacientes.
††Se determinó el recuento de trombocitos en 653 pacientes.
LCR = líquido cefalorraquídeo; VSG = velocidad de sedimentación globular.

puede ser menos agudo, con la presencia de signos meníngeos durante varios días o 1 semana.

Hallazgos físicos generales

Habitualmente están presentes datos de irritación meníngea, como rigidez cervical, signo de Kernig (incapacidad para estirar la pierna cuando la cadera está flexionada 90°) y signo de Brudzinski (flexión involuntaria de la cadera y la rodilla cuando se flexiona pasivamente el cuello). La rigidez cervical, el signo de Kernig y el signo de Brudzinski tienen una sensibilidad individual de aproximadamente un 30% o menor para el diagnóstico de meningitis bacteriana aguda en adultos.[5] Aunque la tríada clásica de fiebre, rigidez de nuca y cambio del estado mental suele darse inicialmente en solo el 44% de los episodios, en el 95% de los pacientes se encuentra una combinación de dos de estos cuatro síntomas (cefalea, fiebre, rigidez de nuca y estado mental alterado). Los síntomas de la meningitis pueden pasarse por alto fácilmente en lactantes, pacientes obnubilados o pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca o neumonía, o en individuos inmunodeprimidos, que pueden tener meningitis sin signos meníngeos prominentes; en estos pacientes la letargia debe investigarse cuidadosamente, deben buscarse los signos meníngeos y está indicado el examen del LCR si existe alguna duda. En pacientes ancianos, puede ser difícil evaluar una rigidez de nuca debido a cervicoartrosis o a rigidez muscular secundaria a trastornos de los ganglios basales. Cuando la rigidez cervical está producida por una meningitis, el cuello ofrece resistencia a la flexión, pero puede ser rotado de forma pasiva de un lado a otro; sin embargo, en la patología de columna cervical, la resistencia está presente en todas las direcciones de los movimientos del cuello. La rigidez cervical desaparece durante el coma.

La presencia de una erupción petequial o equimótica (v. fig. 298-3) en un paciente con signos meníngeos casi siempre indica infección meningocócica y requiere tratamiento inmediato por la rapidez con la que esta infección puede progresar (cap. 298). Rara vez se producen lesiones extensas petequiales y purpúricas en meningitis causadas por *S. pneumoniae, H. influenzae* o ecovirus de tipo 9. Muy rara vez, lesiones cutáneas casi indistinguibles de las de la bacteriemia meningocócica ocurren en pacientes que tienen endocarditis aguda por *S. aureus* (v. fig. 76-1) y que tienen también signos meníngeos y pleocitosis (secundaria a meningitis estafilocócica o a infarto cerebral embólico). Por lo general, una o dos de las lesiones en este tipo de pacientes representan una púrpura purulenta; la aspiración de material pone de manifiesto estafilococos en la tinción de Gram. En el verano, la meningitis viral aséptica puede producir signos meníngeos, lesiones cutáneas maculares y petequiales y pleocitosis de varios cientos de células, en ocasiones con predominio de neutrófilos al inicio.

Una septicemia meningocócica fulminante puede producir hemorragias en el interior de las glándulas suprarrenales y puede desarrollarse un síndrome de Waterhouse-Friderichsen (cap. 227), un trastorno caracterizado por el inicio súbito de una enfermedad febril, hemorragias petequiales extensas en las membranas mucosas y en la piel, colapso cardiovascular y coagulación intravascular diseminada. En cambio, puede desarrollarse hiponatremia y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en pacientes con meningitis atribuible a *H. influenzae*. Puede estar presente una infección concurrente de las vías respiratorias o una otitis media aguda tanto con *H. influenzae* como con *S. pneumoniae*.

En pacientes con una fractura de base de cráneo, el potencial para el desarrollo de una fístula dural y una meningitis bacteriana viene condicionado por la presencia de rinorrea de LCR, equimosis periorbitaria, hematomas por detrás del oído (signo de Battle), hemotímpano o sangre en el conducto auditivo externo. La meningitis que complica procedimientos quirúrgicos puede ser de inicio insidioso y difícil de distinguir de la alteración del nivel de conciencia y de los signos de irritación meníngea esperables en el período postoperatorio. No obstante, la presencia de fiebre o una obnubilación prolongada son indicaciones para el examen del LCR.

Hallazgos y complicaciones neurológicos

Las complicaciones neurológicas en pacientes con meningitis bacteriana tratada de forma inadecuada pueden ser graves y discapacitantes. Las anomalías de los pares craneales, que afectan principalmente al tercero, cuarto, sexto y séptimo, se producen en el 5-10% de los adultos con meningitis adquirida en la comunidad y suelen desaparecer poco después del restablecimiento. En el 10% de los niños con meningitis bacteriana se produce hipoacusia neurosensorial persistente y en otro 16% se produce una hipoacusia de conducción transitoria. Las localizaciones de afectación más probables en la sordera neurosensorial persistente parecen ser el oído interno (infección o productos tóxicos posiblemente diseminados desde el espacio subaracnoideo a lo largo del acueducto coclear) y el nervio acústico. En los niños, el deterioro auditivo permanente es más frecuente después de la meningitis causada por *S. pneumoniae* que por *H. influenzae* o *N. meningitidis*.

En el 20-30% de los pacientes se producen *convulsiones* (focales o generalizadas; cap. 403) y pueden ser la consecuencia de causas reversibles (fiebre elevada o hipoglucemia en los lactantes; neurotoxicidad causada por la penicilina cuando se administran grandes dosis por vía intravenosa [i.v.] en presencia de insuficiencia renal) o, más frecuentemente, de una lesión cerebral focal relacionada con hipoperfusión arterial e infarto, trombosis venosa cortical o edema focal y cerebritis. Las convulsiones pueden producirse durante los primeros días o pueden aparecer asociadas a déficits neurológicos focales causados por inflamación vascular algunos días después del comienzo de la meningitis. En los adultos con convulsiones que acompañan a la meningitis, *S. pneumoniae* es la causa más frecuente, pero la retirada del alcohol es un factor de confusión.

Un aumento de la presión del LCR, que puede estar producido por inflamación cerebral o por hidrocefalia, se asocia a convulsiones, vómitos, disfunción de los pares craneales tercero y sexto, reflejos anormales, disminución del nivel de conciencia o coma, pupilas dilatadas e hiporreactivas, respuesta de Cushing con postura de descerebración, hipertensión, bradicardia y respiraciones irregulares. En la necropsia de aproximadamente una cuarta parte de los casos fatales de meningitis adquirida en la comunidad en adultos, se observa edema cerebral acompañado de herniación del lóbulo temporal.

Se produce papiledema (v. fig. 423-27) en menos del 1% de los pacientes con meningitis bacteriana, incluso con presiones elevadas del LCR, probablemente porque el paciente es visto en la fase inicial del proceso antes de que se hayan producido cambios en la papila del nervio. La presencia de este signo debería indicar la posibilidad de otro proceso supurativo intracraneal asociado o independiente como un empiema subdural o un absceso cerebral. En ocasiones se produce una hiperpnea central acusada en pacientes con meningitis bacteriana grave; la acidosis del LCR, que se debe principalmente a un aumento de los niveles de ácido láctico, proporciona en gran medida el estímulo respiratorio.

Los signos cerebrales focales (principalmente hemiparesia, disfasia, defectos del campo visual y preferencia de la mirada) se producen aproximadamente en un tercio de los adultos con meningitis bacteriana adquirida en la comunidad. Estos signos

booksmedicos.org

pueden desarrollarse debido a oclusión arterial o venosa. Además, la velocidad del flujo sanguíneo cerebral puede estar disminuida en pacientes con aumento de la presión intracraneal y puede conducir a disfunción neurológica temporal o duradera. Es importante distinguir estos efectos vasculares de los cambios postictales (parálisis de Todd), que suelen persistir menos de 1 día. Una meningitis puede producir el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

DIAGNÓSTICO

Una meningitis bacteriana es una urgencia médica que requiere un diagnóstico inmediato y la instauración rápida de tratamiento antimicrobiano. El retraso en el tratamiento es el factor más crítico para determinar la morbimortalidad de pacientes con meningitis bacteriana. El diagnóstico de la meningitis bacteriana no es difícil en un paciente febril con síntomas meníngeos y signos que se desarrollan en el marco de una enfermedad predisponente. El diagnóstico puede ser menos obvio en un paciente de edad avanzada obnubilado con neumonía o en un paciente alcohólico confuso con *delirium tremens* inminente.

Cuando se considera el diagnóstico de meningitis bacteriana, se deben obtener hemocultivos, examinar y cultivar el LCR e instaurar rápidamente un tratamiento antimicrobiano. Si se sospecha una lesión tumoral (absceso cerebral, empiema subdural) por la historia, el contexto clínico o los hallazgos físicos (papiledema, signos cerebrales focales), se debería realizar una TC con o sin contraste o una resonancia magnética (RM) debido al peligro de herniación cerebral con la punción lumbar. Los antibióticos pueden y habitualmente deberían administrarse inmediatamente, incluso antes de realizar la punción lumbar, ya que habitualmente hacen falta 2 h para que afecten a los cultivos del LCR. La punción lumbar diagnóstica no debe retrasarse en función de obtener la TC o RM, excepto en los pacientes con hallazgos sugestivos de una colección parameníngea u otras lesiones tumorales intracraneales; en tales pacientes, es crítico iniciar un tratamiento antimicrobiano dirigido a la meningitis de origen desconocido o a un absceso cerebral antes de que se realice la TC o la RM. Los pacientes con meningitis adquirida en la comunidad rara vez tienen anomalías significativas en la TC en ausencia de hallazgos neurológicos focales.

Hallazgos de laboratorio

Examen del líquido cefalorraquídeo

La presión inicial del LCR suele estar moderadamente elevada (200-300 mmH_2O en adultos). Se producen elevaciones llamativas ($\geq$ 450 mmH_2O) en algunos pacientes con inflamación cerebral aguda que complica la meningitis en ausencia de una lesión tumoral asociada. Los hallazgos en el LCR son llamativamente anómalos en pacientes con meningitis y sugieren la causa incluso antes de que estén disponibles los resultados del cultivo (tabla 412-2). En pacientes con fracturas de cráneo, la rinorrea del LCR puede distinguirse de las secreciones nasales por la presencia de glucosa.

Extensión con tinción de Gram

En el momento de la hospitalización, la mayoría de los pacientes con meningitis piógena tienen un gran número de bacterias ($\geq 10^5$/ml) en el LCR. Un examen cuidadoso de una extensión con tinción de Gram del sedimento del centrifugado del LCR pone de manifiesto el agente etiológico en el 60-80% de los casos. En la mayoría de los casos, cuando se observan diplococos grampositivos (o cocos en cadenas cortas) en las extensiones de LCR teñidas, se trata de neumococos. *Enterococcus,* que son causa ocasional de meningitis nosocomial, se detecta por medio de la aglutinación con partículas de látex. Algunas veces, tres especies pueden remedar morfológicamente a *Neisseria* en el LCR o pueden sugerir una infección mixta con bacilos gramnegativos cortos y meningococos: *Acinetobacter baumannii, Moraxella* spp. y *Pasteurella multocida*. El cultivo del LCR revela el agente etiológico en el 80-90% de los pacientes con meningitis bacteriana si el LCR se obtiene antes o en 1-2 h del inicio de los antibióticos.

Métodos diagnósticos especiales

La PCR de rango amplio, que puede realizarse en el LCR en 1,5 h, puede diagnosticar una meningitis bacteriana en pacientes en los que se inició tratamiento antimicrobiano antes de la punción lumbar o cuando los cultivos son negativos y aún se sospecha un origen bacteriano. Sin embargo, la sensibilidad de la PCR para las infecciones bacterianas varía aproximadamente del 80 al 95%, de modo que un resultado negativo no excluye el diagnóstico. En países con pocos recursos, una tira reactiva que detecta células, proteínas y glucosa tiene una sensibilidad y una especificidad superiores al 96% para el diagnóstico de meningitis bacteriana.[6] Puede ser especialmente útil para distinguir la meningitis bacteriana del paludismo del SNC en muchas partes del mundo (cap. 345).

Recuento celular

El recuento celular debería determinarse con prontitud porque las células comienzan a lisarse después de 90 min. El recuento normal de leucocitos en el LCR es inferior a 5 /µl (todos mononucleares). El recuento celular en una meningitis no tratada habitualmente oscila entre 100 y 10.000/µl, con predominio inicial de leucocitos polimorfonucleares (> 80%) y aparición de linfocitos posteriormente.

El recuento celular en la meningitis por *L. monocytogenes* tiende a ser más bajo (media, 585/µl) que en otros tipos de meningitis piógena adquirida en la comunidad. Unos recuentos extremadamente elevados (> 50.000/µl) deberían hacer sospechar la posibilidad de rotura intraventricular de un absceso cerebral. Pueden observarse recuentos celulares de tan solo 10-20/µl en fases tempranas de una meningitis bacteriana, sobre todo la causada por *N. meningitidis* y *H. influenzae*. En ocasiones, en pacientes granulocitopénicos o en personas de edad avanzada con meningitis neumocócica fulminante, el LCR puede contener muy pocos leucocitos y, sin embargo, puede aparecer francamente turbio por la presencia de una miríada de microorganismos y un nivel elevado de proteínas. La meningitis causada por varias especies bacterianas (*Mycobacterium tuberculosis, Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, Leptospira* spp., *Francisella tularensis, Brucella* spp.) produce de modo característico pleocitosis linfocítica. En la meningitis por *L. monocytogenes* en el adulto suele haber una respuesta polimorfonuclear, pero en raras situaciones pueden predominar los linfocitos.

Glucosa

La glucosa del LCR se reduce a valores de 40 mg/dl o inferiores (o < 50% de la concentración simultánea en sangre) en el 50% de los pacientes con meningitis bacteriana; este hallazgo ayuda a distinguir la meningitis bacteriana de la mayoría de las meningitis virales o de las infecciones parameníngeas. No obstante, un valor normal de glucosa en el LCR no excluye el diagnóstico de meningitis bacteriana. Debería determinarse la concentración simultánea de glucosa en sangre porque los pacientes con diabetes mellitus (o los que están recibiendo infusiones de glucosa por vía intravenosa) tienen una concentración de glucosa elevada en el LCR que solo puede apreciarse en comparación con la concentración simultánea sanguínea; no obstante, pueden requerirse 90-120 min para que se produzca el equilibrio después de los cambios importantes en la concentración de glucosa en la circulación. La hipoglucorraquia característica de la meningitis piógena parece ser el resultado de la interferencia en la difusión de la glucosa mediada por un portador normal y el aumento en la utilización de la glucosa por las células del huésped.

Proteínas

La concentración de proteínas en el LCR suele ser elevada (hasta más de 100 mg/dl) y los valores más elevados se observan con más frecuencia en la meningitis neumocócica. Las elevaciones extremas, de 1.000 mg/dl o más, pueden indicar bloqueo subaracnoideo con obstrucción del flujo del LCR. Los valores mayores de 15 mg/dl en el LCR ventricular se consideran anómalos. Si la punción lumbar es traumática, el nivel de proteínas en el LCR se corrige sustrayendo 1 mg/dl por cada 1.000 eritrocitos.

TABLA 412-2 HALLAZGOS HABITUALES EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON MENINGITIS

MICROORGANISMO	PRESIÓN DE SALIDA DEL LCR (cmH_2O)	RECUENTO CELULAR (CÉLULAS/µl)	PROTEÍNAS (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)
Bacterias*	> 20	> 1.000	> 100	< 10
Mycobacterium tuberculosis	> 20	100-500	> 100	10-45
Borrelia burgdorferi	< 20	100-500	50-150	10-45
Treponema pallidum	< 20	5-500	50-150	10-45
Hongos	< 20	5-500	> 100	10-45
Virus	< 20	5-500	50-150	Normal

*Estreptococos del grupo B, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis y Haemophilus influenzae de tipo b.
LCR = líquido cefalorraquídeo.
Modificado de Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:32-42.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Otras anomalías

En la meningitis piógena se producen concentraciones elevadas de ácido láctico. La exactitud diagnóstica del nivel de lactato en el LCR es al menos tan buena como el recuento celular para diferenciar la meningitis bacteriana de la aséptica,[7] y un valor por encima de 3 mmol/l tiene una sensibilidad y especificidad del 94 al 95% para la meningitis bacteriana.[8] Sin embargo, el nivel de lactato en el LCR es menos útil en los pacientes que han recibido antibióticos, y también puede estar aumentado en otros trastornos, como la isquemia cerebral, el ictus y el traumatismo craneal. Aunque las concentraciones de lactato deshidrogenasa son más elevadas en los pacientes con meningitis bacteriana que en los pacientes con infecciones virales del SNC, estas alteraciones no son de utilidad para determinar el agente etiológico específico.

Cultivos de sangre y de las vías respiratorias

La bacteriemia es demostrable en aproximadamente el 80% de los pacientes con meningitis por *H. influenzae*, en el 50% de los pacientes con meningitis neumocócica y en el 30-40% de los pacientes con meningitis meningocócica. Los cultivos de las vías respiratorias superiores no son de utilidad para establecer un diagnóstico etiológico.

Es importante la determinación de creatinina y electrólitos en suero dada la gravedad de la enfermedad, la aparición de anomalías específicas secundarias a la meningitis (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética) y los problemas del tratamiento en presencia de disfunción renal (convulsiones e hiperpotasemia con tratamiento mediante penicilina en dosis elevadas). En pacientes con lesiones cutáneas petequiales o purpúricas extensas, está indicada la evaluación en busca de coagulopatía. Se han utilizado concentraciones séricas elevadas de procalcitonina para distinguir la meningitis bacteriana de la de origen viral, pero el examen del LCR (tinción de Gram, recuento leucocítico, glucosa, cultivo) suele proporcionar una información más directa y específica.

Estudios radiológicos

A la vista de la frecuencia con la que la meningitis piógena se asocia con focos de infección primaria en el tórax, los senos nasales o la mastoides, se deben obtener radiografías de estas áreas cuando esté clínicamente indicado en el momento adecuado después de haber comenzado el tratamiento antimicrobiano. La TC o RM craneal inicial no está indicada en la mayoría de los pacientes con meningitis bacteriana. Por ejemplo, en los pacientes sometidos a TC craneal antes de la punción lumbar por sospecha de meningitis, solo el 5%, aproximadamente, tienen una lesión tumoral en la TC. Las características clínicas basales asociadas con hallazgos anormales en la TC comprenden una edad superior a los 60 años, antecedentes de enfermedad del SNC, convulsiones en la semana previa, alteraciones en el nivel de conciencia, campos visuales anormales, claudicación de una extremidad y afasia. En los pacientes sin ninguno de estos hallazgos clínicos, solo aproximadamente el 1% tiene un efecto de masa en la TC o la RM que podría suscitar preocupación en relación con la punción lumbar.

Entre los cambios específicos que pueden observarse en la TC durante la meningitis se incluyen edema cerebral y aumento de los espacios subaracnoideos, captación de contraste de las leptomeninges y del epéndimo o áreas parcheadas de menor densidad debido a la cerebritis y la necrosis asociadas. En los pacientes con meningitis cuya situación clínica se deteriora o no mejora, la TC o la RM pueden ayudar a mostrar las complicaciones sospechadas: colecciones subdurales estériles o empiema; dilatación ventricular secundaria a hidrocefalia comunicante u obstructiva; meningitis basilar notable persistente; áreas extensas de infarto cerebral producidas por la oclusión de las principales arterias, venas o senos venosos cerebrales, o un marcado refuerzo de la pared ventricular que sugiere ventriculitis o empiema ventricular. La RM es superior a la TC para visualizar estas anomalías. En raras ocasiones, una hemorragia cerebral identificable en la TC puede complicar la meningitis bacteriana aguda en adultos. En aproximadamente el 10% de los adultos con meningitis bacteriana, los hallazgos en la TC craneal (defecto de la mastoides o de la pared del seno, masa retrobulbar erosiva, neumoencéfalo) son indicativos de la desestructuración de la barrera dural.

En raras ocasiones, la paraparesia o la tetraparesia resultante de una mielitis pueden complicar una meningitis bacteriana. En esta situación, las secuencias de la RM potenciadas en T_2 o mediante inversión-recuperación de tau corta (STIR) pueden ser útiles para descartar una compresión de la médula espinal por una masa extramedular.

Diagnóstico diferencial

La cefalea, la fiebre, la rigidez de nuca, la confusión, los vómitos y la pleocitosis son características de la inflamación meníngea y son comunes a muchos tipos de meningitis (p. ej., bacteriana, fúngica, viral, química) y también a algunos procesos parameníngeos. Los hallazgos en el LCR son de la máxima utilidad para distinguir entre estos procesos (caps. 413 y 414).[9] Aunque una pleocitosis con predominio de linfocitos sin hipoglucorraquia es característica de las meningitis virales (generalmente por enterovirus o por el virus del herpes simple de tipo 2 [VHS-2]) o las meningoencefalitis (VHS-1), el hallazgo inicial en el LCR puede ser una respuesta polimorfonuclear (≤ 60%) que rápidamente se vuelve mononuclear. La encefalitis por VHS-1 viene sugerida por los hallazgos neurológicos (disfasia, hemiparesia, alucinaciones olfativas y otros signos del lóbulo temporal, convulsiones), anomalías en la RM en los lóbulos orbitofrontal y temporal medial y cambios electroencefalográficos distintivos en el lóbulo o los lóbulos temporales. El exantema, la fiebre y la cefalea de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 327) pueden sugerir infección meningocócica, pero las predilecciones geográficas y estacionales del cuadro pueden proporcionar los indicios. Aproximadamente el 10% de los pacientes hospitalizados con fiebre maculosa de las Montañas Rocosas tienen recuentos de células en el LCR mayores de 100/μl (> 70% polimorfonucleares), por lo que la enfermedad puede inicialmente confundirse con una meningitis bacteriana. El exantema asociado a infecciones por enterovirus suele consistir en máculas eritematosas y pápulas sobre la cara, el cuello y el tronco. La hemorragia subaracnoidea aguda (cap. 408) puede confundirse con una meningitis bacteriana por la cefalea, la rigidez de nuca y los vómitos. Sin embargo, la hemorragia subaracnoidea suele tener un comienzo más abrupto sin fiebre prodrómica pero con evidencia de sangre subaracnoidea en la TC o en el examen del LCR. En pacientes con un síndrome neuroléptico maligno (caps. 410 y 418) puede desarrollarse fiebre, rigidez generalizada y un nivel de conciencia fluctuante con inestabilidad autónoma y leucocitosis. La anomalía de laboratorio más específica en estos pacientes es un nivel de creatina cinasa marcadamente elevado.

En un paciente con meningitis pero cuyo LCR no pone de manifiesto el agente etiológico en un frotis con tinción de Gram, en particular cuando la glucosa del LCR es normal y la pleocitosis de polimorfonucleares es atípica, se deberían considerar en el diagnóstico diferencial ciertos procesos tratables que pueden imitar a una meningitis bacteriana:

1. *Infecciones parameníngeas*. Se debería buscar la presencia de infecciones (infecciones crónicas del oído o de los senos nasales accesorios, absceso pulmonar) que predispongan a absceso cerebral, absceso epidural (cerebral o medular), empiema subdural o flebitis piógena de los senos venosos (cap. 413). Los síntomas neurológicos pueden aparecer en el curso de la meningitis bacteriana primaria, pero su presencia debe alertar al clínico de la necesidad de un examen minucioso en busca de la presencia de un proceso infeccioso ocupante de espacio en el SNC. Los síntomas o los hallazgos neurológicos anteriores al comienzo de los síntomas meníngeos deberían sugerir la posibilidad de una infección parameníngea. El aislamiento de un microorganismo anaerobio debería sugerir la posibilidad de fuga intraventricular de un absceso cerebral.
2. *Endocarditis bacteriana*. La meningitis bacteriana se puede producir durante la endocarditis bacteriana (cap. 76) causada por microorganismos piógenos como *S. aureus* y enterococos. En la endocarditis bacteriana subaguda, los infartos embólicos estériles del cerebro pueden producir signos meníngeos y una pleocitosis de varios cientos de células, como leucocitos polimorfonucleares. Debería buscarse un antecedente de manipulación dental, fiebre y anorexia previos a la meningitis; está indicado un examen cuidadoso en busca de soplos cardíacos y estigmas periféricos de endocarditis.
3. *Meningitis «química»*. Los hallazgos clínicos y del LCR (pleocitosis polimorfonuclear e incluso concentraciones de glucosa reducidas) de una meningitis bacteriana pueden ser producidos por una inflamación inducida químicamente. Puede producirse meningitis aguda después de una punción lumbar diagnóstica o una anestesia medular por contaminación bacteriana o química del equipo o del agente anestésico. La meningitis química, caracterizada por pleocitosis polimorfonuclear, hipoglucorraquia y un período de latencia de 3 a 24 h, se produce después de los mielogramas con metrizamida al 1%. La meningitis química endógena que se produce a partir de material que procede de un tumor epidermoide o goteo de un craneofaringioma al espacio subaracnoideo, un glioblastoma que invade los ventrículos (cap. 189) o la meningitis carcinomatosa (v. más adelante) pueden producir pleocitosis de polimorfonucleares e hipoglucorraquia.

Complicaciones

Complicaciones no neurológicas

Shock

Cuando se produce shock en pacientes con una meningitis piógena, suele ser una manifestación de la intensa bacteriemia acompañante, como en la meningococemia fulminante, más que una manifestación de la propia meningitis. La conducta terapéutica viene guiada por los principios del tratamiento del shock séptico (cap. 108), con las modificaciones apropiadas en pacientes con insuficiencia cardíaca (cap. 59).

Trastornos de la coagulación

Las coagulopatías (cap. 174) se asocian frecuentemente con la bacteriemia intensa (generalmente meningocócica, ocasionalmente neumocócica) y la hipotensión que puede acompañar a la meningitis. Los cambios pueden ser leves, como trombocitopenia (con o sin prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial), o más acusados, con evidencia clínica de coagulación intravascular diseminada (cap. 175).

booksmedicos.org

Complicaciones sépticas

Endocarditis

En los pacientes con meningitis neumocócica, en particular los que tienen bacteriemia y neumonía concomitantes, se puede desarrollar endocarditis aguda (cap. 76), con mayor frecuencia en la válvula aórtica. En estos pacientes puede aparecer recurrencia de la fiebre y un soplo cardíaco nuevo poco tiempo después de la finalización del tratamiento antimicrobiano para la meningitis.

Artritis piógena

Puede producirse artritis séptica por la bacteriemia asociada con la meningitis causada por *S. pneumoniae, N. meningitidis* o *H. influenzae*.

Fiebre prolongada

Con el tratamiento antimicrobiano apropiado para la meningitis adquirida en la comunidad, los pacientes se quedan afebriles en 2-5 días. En ocasiones, la fiebre persiste o recurre después de un período afebril. En un paciente con cefalea persistente, obnubilación y hallazgos cerebrales, un tratamiento farmacológico inadecuado o secuelas neurológicas (tromboflebitis venosa cortical, ventriculitis, colecciones subdurales) son consideraciones importantes. En estas circunstancias, es esencial la reevaluación del LCR, particularmente extensiones con tinción de Gram y cultivo. Debería sospecharse fiebre inducida por fármacos (caps. 254 y 280) en pacientes que continúan mostrando mejoría clínica en todos los demás aspectos. La infección metastásica (artritis séptica, pericarditis purulenta, empiema torácico, endocarditis) puede ser la causa de la fiebre continua o recurrente. En aproximadamente el 10% de los pacientes se produce un síndrome, probablemente inmunológico, que consiste en fiebre, artritis y pericarditis 3-6 días después del comienzo del tratamiento antimicrobiano eficaz para la meningitis meningocócica (cap. 298).

Meningitis recurrente

Los episodios repetidos de meningitis bacteriana generalmente indican un defecto del huésped, ya sea en la anatomía local o en las defensas antibacterianas e inmunológicas (p. ej., infecciones recurrentes por *N. meningitidis* en pacientes con deficiencias del complemento congénitas o adquiridas, sobre todo de los componentes que actúan al final). Aproximadamente el 10% de los episodios de meningitis neumocócica en adultos son meningitis recurrentes, pero solo el 0,5% de los pacientes con meningitis adquirida en la comunidad causada por otros microorganismos tienen ataques recurrentes. *S. pneumoniae* es la causa de un tercio de los episodios de meningitis recurrente adquirida en la comunidad; varios estreptococos, *H. influenzae* y *N. meningitidis* son las causas de otro tercio de los episodios. Por el contrario, en la meningitis recurrente nosocomial, los bacilos gramnegativos y *S. aureus* son las causas de aproximadamente el 60% de los episodios. En los pacientes con meningitis recurrente es frecuente un antecedente de traumatismo craneoencefálico. Los microorganismos pueden penetrar al espacio subaracnoideo directamente, a través de un defecto en la lámina cribosa (el lugar más frecuente), en asociación con el síndrome de la silla turca vacía, por medio de una fractura de la base del cráneo, a través de un secuestro erosivo de la mastoides, a través de defectos dérmicos congénitos a lo largo del eje craneomedular (que suele ser evidente antes de la vida adulta) o como consecuencia de un traumatismo craneoencefálico penetrante o de procedimientos neuroquirúrgicos. El defecto anatómico puede producir una fuga franca del LCR (rinorrea o, menos frecuentemente, otorrea) o puede comprimir un manguito vascular de las meninges que puede servir posteriormente como ruta directa para que los microorganismos alcancen las meninges. La rinorrea de LCR puede ser intermitente y la meningitis puede producirse meses o años después de la lesión craneoencefálica.

Cualquier paciente con meningitis bacteriana, en particular si la meningitis es recurrente, debe ser evaluado cuidadosamente en relación con cualquier defecto congénito o postraumático. Debería investigarse la presencia de rinorrea de LCR al ingreso y posteriormente (la rinorrea puede tan solo cesar durante la meningitis activa, para recurrir una vez que la inflamación se ha resuelto). Entre las pistas clínicas que sugieren la presencia de una fístula del LCR a través de la lámina cribosa, los senos aéreos pericraneales o el hueso temporal se incluyen: 1) un sabor salado en la garganta; 2) rinorrea posicional (la rinorrea que se produce solo en la posición de decúbito lateral o decúbito prono sugiere un origen ótico o esfenoidal); 3) anosmia (fuga por la lámina cribosa), y 4) hipoacusia o sensación de taponamiento en el oído, con frecuencia con el hallazgo de un líquido o burbujas detrás de la membrana timpánica (fuga al interior del oído medio). La determinación cuantitativa del contenido de glucosa y cloruro en las secreciones nasales y la detección por electroforesis de proteínas de una banda de transferrina singular del LCR pueden establecer de modo definitivo la presencia de rinorrea de LCR.

La meningitis neumocócica recurrente puede producirse sin circunstancias predisponentes aparentes y en tales pacientes deben buscarse activamente fugas crípticas del LCR por TC de las regiones frontal y mastoidea y por técnicas radioisotópicas. Se introduce intratecalmente albúmina marcada con yodo radiactivo y a continuación se examinan los tapones de algodón colocados en las fosas nasales buscando el radionúclido. Del mismo modo, se puede emplear para detectar fugas activas la introducción intratecal de fluoresceína como marcador visual (bajo luz ultravioleta). Debería realizarse el cierre quirúrgico de las fístulas de LCR para prevenir posteriores episodios de meningitis. Los abordajes extracraneales a través de los senos etmoidales pueden reparar los defectos de la lámina cribosa o de la duramadre del seno esfenoidal y pueden evitar la mayor morbilidad asociada con la craneotomía.

En la mayoría de los pacientes con otorrea y rinorrea de LCR después de una lesión craneoencefálica aguda, la fuga cesa en 1-2 semanas. *Una rinorrea persistente de más de 4-6 semanas constituye una indicación para la reparación quirúrgica*. La administración prolongada de penicilina no previene la meningitis neumocócica y puede favorecer la infección por especies con mayor resistencia a los fármacos.

TRATAMIENTO

Agentes antimicrobianos

En esta urgencia potencialmente mortal, debe comenzarse inmediatamente el tratamiento antimicrobiano. La actitud terapéutica posterior debe llevarse a cabo con una monitorización estrecha, con frecuencia en una unidad de cuidados intensivos. El tratamiento debería dirigirse a las causas más probables a tenor de las pistas clínicas, como la edad del paciente, la presencia de exantema purpúrico o petequial, un procedimiento neuroquirúrgico reciente y rinorrea de LCR. No obstante, es difícil distinguir entre las causas diversas de meningitis bacteriana siguiendo solo criterios clínicos, aunque los pacientes con meningitis neumocócica con frecuencia tienen una alteración del estado mental y progresan rápidamente al coma, con frecuencia con crisis epilépticas recurrentes y el desarrollo rápido de déficits neurológicos focales. Si en el examen de un frotis del sedimento del LCR con tinción de Gram se observa el microorganismo infeccioso, se comienza el tratamiento específico. Si no se observa el agente etiológico en el frotis de un paciente con sospecha de meningitis bacteriana o si la punción lumbar se retrasa porque es necesaria una TC craneal, debería iniciarse un tratamiento antimicrobiano empírico (tabla 412-3).

La actividad bactericida adecuada en el LCR, que es esencial para curar la meningitis, depende de la capacidad del antibiótico para penetrar en el LCR y para mantener su actividad en el exudado purulento, así como de su metabolismo y de la tasa de aclaramiento del LCR. La capacidad del antibiótico para penetrar en el LCR depende de su solubilidad lipídica, la unión a proteínas en el suero, el tamaño molecular y el estado de la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, el cloranfenicol posee una solubilidad muy alta en lípidos, mientras que los antibióticos β-lactámicos tienen una mala solubilidad. Con la excepción de la rifampicina y el cloranfenicol, los agentes antimicrobianos utilizados habitualmente no penetran fácilmente a través de la barrera hematoencefálica normal, pero el paso de penicilina y de otros agentes antimicrobianos aumenta en presencia de inflamación meníngea. Se deben administrar los fármacos antimicrobianos i.v. durante todo el período del tratamiento; no debe reducirse la dosis a medida que el paciente mejore porque la normalización de la barrera hematoencefálica durante la recuperación reduce las concentraciones del fármaco alcanzables en el LCR. Siempre que sea posible son preferibles fármacos bactericidas (penicilina, ampicilina, cefalosporinas de tercera generación) y para un tratamiento óptimo son necesarias concentraciones de antibióticos en el LCR de al menos 10-20 veces la concentración mínima bactericida. Algunos antibióticos son retirados del LCR mediante transporte activo a la sangre a través del epitelio del plexo coroideo; como comparación, los antibióticos del grupo de cefalosporinas de tercera generación persisten en el LCR durante períodos más largos. Las cefalosporinas de primera o segunda generación y la clindamicina no proporcionan unas concentraciones eficaces en el LCR y no deberían utilizarse.

Tratamiento empírico

El tratamiento inicial de una presunta meningitis bacteriana cuando el agente etiológico no se puede identificar en un frotis de LCR con tinción de Gram se basa en los indicios clínicos disponibles.[10] En los niños mayores y en los adultos, se recomienda el tratamiento con vancomicina y una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) (v. tabla 412-3). En los adultos > 50 años de edad y en grupos de alto riesgo se añade ampicilina por la posible presencia de *L. monocytogenes,* que es sensible a la ampicilina o la amoxicilina, pero no a las cefalosporinas de tercera generación. En los individuos alérgicos a la penicilina, la trimetoprim-sulfametoxazol constituye una alternativa adecuada en la meningitis por *Listeria*. En situaciones especiales, como la meningitis nosocomial asociada a procedimientos neuroquirúrgicos o a traumatismo craneoencefálico penetrante, pueden ser responsables especies más resistentes como *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), estafilococos coagulasa-negativos y *P. aeruginosa;* en estas situaciones, está indicada la vancomicina además de la cefepima como tratamiento inicial.

Meningitis de causa bacteriana específica

Meningitis neumocócica

Históricamente, el tratamiento de elección en la meningitis neumocócica en el adulto ha sido la penicilina, con la vancomicina (o el cloranfenicol) como alternativa razonable en los pacientes alérgicos a la penicilina (v. más adelante). Sin embargo, en todo el mundo se encuentran cepas de neumococo resistentes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 412-3 TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL DE LA MENINGITIS PURULENTA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD Y NOSOCOMIAL EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y DEL CONTEXTO CLÍNICO (v. tabla 412-7 para pautas de dosificación)

FACTORES PREDISPONENTES	PATÓGENOS PROBABLES	ANTIMICROBIANOS PREFERIDOS	ANTIMICROBIANOS ALTERNATIVOS
Edad			
< 1 mes	Estreptococos del grupo B, *Escherichia coli, Listeria monocytogenes*	Amoxicilina/ampicilina más cefotaxima	Amoxicilina/ampicilina más aminoglucósido
1-23 meses	*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis*, estreptococos del grupo B, *Haemophilus influenzae, E. coli*	Vancomicina* más ceftriaxona o cefotaxima	Meropenem (¿más vancomicina*?)
2-50 años	*N. meningitidis, S. pneumoniae*	Vancomicina* más ceftriaxona o cefotaxima	Meropenem (¿más vancomicina*?)
> 50 años	*S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes*	Vancomicina* más ceftriaxona o cefotaxima más ampicilina	Vancomicina* más ceftriaxona o cefotaxima más trimetoprim-sulfametoxazol
Inmunidad alterada	*L. monocytogenes*, bacilos gramnegativos, *S. pneumoniae*	Ampicilina más ceftacidima o meropenem más vancomicina*	Trimetoprim-sulfametoxazol más meropenem
Fuga de líquido cefalorraquídeo o fractura de base de cráneo	*S. pneumoniae*, varios estreptococos, *H. influenzae*	Vancomicina* más cefotaxima o ceftriaxona	Vancomicina* más meropenem
Tras neurocirugía o traumatismo penetrante	*S. aureus*, estafilococos coagulasa-negativos, bacilos aerobios gramnegativos (incluido *P. aeruginosa*)	Vancomicina* más cefepima	Vancomicina* más ceftacidima o vancomicina* más meropenem
Derivaciones de líquido cefalorraquídeo (externa o interna)	Estafilococos coagulasa-negativos, *S. aureus*, bacilos aerobios gramnegativos (incluido *P. aeruginosa*), *Propionibacterium acnes*	Vancomicina* más cefepima	Vancomicina* más ceftacidima o vancomicina* más meropenem

*Si también se administra dexametasona, debería considerarse la adición de rifampicina.
Modificado de Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267-1284.

TABLA 412-4 PERMEABILIDAD DE LOS ANTIBIÓTICOS HACIA EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

BUENAS CONCENTRACIONES EN LCR CON Y SIN MENINGITIS	CONCENTRACIONES ADECUADAS EN LCR EN MENINGITIS	ACEPTABLES/MALAS CONCENTRACIONES EN LCR EN MENINGITIS
Cloranfenicol	Penicilina	Primeras cefalosporinas
Sulfamidas	Ampicilina	Cefalotina
Cefalosporinas	Meticilina	Cefoxitina
Cefotaxima	Oxacilina	Aminoglucósidos
Ceftriaxona	Nafcilina	Gentamicina
Ceftacidima	Carbenicilina	Tobramicina
Moxalactam	Ticarcilina	Amikacina
Cefepima	Tetraciclina	Clindamicina
Metronidazol	Eritromicina	Penicilina benzatina
Trimetoprim-sulfametoxazol	Etambutol	
Isoniacida	Rifampicina	
	Vancomicina	
	Meropenem	

Por cortesía de Allen Aksamit, Mayo Clinic, Rochester, Minn.

a la penicilina, incluido el 25% de los aislados clínicos en EE. UU. Por tanto, se deben determinar las sensibilidades a los antimicrobianos en todos los aislados neumocócicos de LCR, sangre o fluidos orgánicos estériles (tabla 412-4). Aproximadamente el 9% de los aislados neumocócicos de pacientes con meningitis en EE. UU. son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, con una concentración mínima inhibitoria mayor o igual a 2 μg/ml. Si la concentración mínima inhibitoria de cefotaxima o de ceftriaxona (≤ 1 μg/ml) indica un aislado sensible, la cefotaxima o la ceftriaxona podrían ser el fármaco de elección. Si el aislado es muy resistente a la penicilina o si es resistente a 1 μg/ml de ceftriaxona o cefotaxima, está indicado el tratamiento alternativo (vancomicina con o sin rifampicina i.v.). Dada la distribución de cepas con elevada resistencia cada vez más amplia, se recomienda un tratamiento inicial (pendiente de las pruebas de sensibilidad) con cefotaxima (o ceftriaxona) además de vancomicina i.v. Cuando se utiliza el tratamiento inicial complementario con dexametasona (v. más adelante) junto con vancomicina, debe tenerse en cuenta que las concentraciones de vancomicina en el LCR pueden ser menores por el empleo concomitante del corticoide.

Aunque la resistencia al cloranfenicol es inusual en los aislados de neumococos en EE. UU., el cloranfenicol tiene una actividad bactericida mala frente a los aislados resistentes a la penicilina de niños con meningitis en Sudáfrica. Puede no discernirse la resistencia relativa al cloranfenicol de tales cepas por las pruebas de laboratorio habituales, pero se pone de manifiesto cuando se determina la concentración mínima bactericida. Por esta razón, se prefiere la vancomicina al cloranfenicol para el tratamiento inicial de la meningitis neumocócica en un paciente muy alérgico a la penicilina.

El antibiótico β-lactámico meropenem es tan eficaz como la cefotaxima en la meningitis causada por *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae* en adultos y en niños. La cefepima es también similar a la ceftriaxona y la cefotaxima en la infección por *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae* y tiene mayor actividad que estos antibióticos frente a *Enterobacter* spp. y *P. aeruginosa* (tabla 412-5).

Meningitis meningocócica

La administración de penicilina G y ampicilina por vía intravenosa, en las dosis que se utilizan para tratar la meningitis causada por neumococos sensibles a la penicilina, trata satisfactoriamente la meningitis producida por cepas sensibles de *N. meningitidis*. Se han aislado de forma ocasional meningococos resistentes a la penicilina en España (≤ 50% de las cepas), Sudáfrica y Canadá, pero rara vez en EE. UU. La mayoría de estos aislados solo han sido medianamente resistentes a la penicilina (concentración mínima inhibitoria, 0,1-1,0 μg/ml), aunque algunas cepas han tenido niveles de resistencia elevados relacionados con la producción de β-lactamasa y requieren cefalosporinas de tercera generación como la ceftriaxona, que es tan eficaz como el cloranfenicol, potencialmente más tóxico. No obstante, las «dosis para la meningitis» de penicilina o ampicilina pueden proporcionar concentraciones en el LCR que sean suficientes para infecciones por algunas cepas de *N. meningitidis* con resistencia intermedia a la penicilina. Por lo general es suficiente un ciclo de antibióticos de 7 días.

Meningitis por *Haemophilus influenzae*

En la actualidad, en EE. UU. del 25 al 35% de los aislados de *H. influenzae* de tipo b son productores de β-lactamasa y son resistentes a la ampicilina; la cefotaxima o la ceftriaxona es el tratamiento de elección inicial (v. tabla 412-5). Entre las alternativas se incluyen la cefepima o la combinación de cloranfenicol y ampicilina; si se demuestra que el aislado es sensible a la ampicilina, se puede suspender el cloranfenicol. Aunque en algunas regiones de España más del 50% de los aislados son resistentes al cloranfenicol, en EE. UU. menos del 1% de los aislados se han mostrado resistentes. En general es suficiente un ciclo de antibióticos de 10 días.

Meningitis estafilocócica

Para el tratamiento de la meningitis del adulto causada por SARM o en los pacientes alérgicos a la penicilina, la vancomicina es la alternativa de elección (tablas 412-6 y 412-7). Dado que la penetración de la vancomicina en el LCR es

booksmedicos.org

TABLA 412-5 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PARA LA MENINGITIS BACTERIANA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD DE CAUSA CONOCIDA EN ADULTOS O EN NIÑOS (v. tabla 412-7 para pautas de dosificación)

MICROORGANISMO	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PREFERIDO	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO ALTERNATIVO
Streptococcus pneumoniae		
Penicilina CMI < 0,1 µg/ml	Penicilina G o ampicilina	Cefotaxima o ceftriaxona o vancomicina o cloranfenicol
Penicilina CMI 0,1-1 µg/ml	Ceftriaxona o cefotaxima	Vancomicina* o meropenem o cefepima
Penicilina CMI ≥ 2 µg/ml	Vancomicina* (más cefotaxima o ceftriaxona)	Moxifloxacino o gatifloxacino
Cefotaxima o ceftriaxona CMI ≥ 1 µg/ml	Vancomicina* (más cefotaxima o ceftriaxona)	Moxifloxacino o gatifloxacino
Neisseria meningitidis		
Penicilina CMI < 0,1 µg/ml	Penicilina G o ampicilina	Ceftriaxona o cefotaxima o cloranfenicol
Penicilina CMI 0,1-1 µg/ml	Ceftriaxona o cefotaxima	Cloranfenicol o meropenem o gatifloxacino o moxifloxacino
Haemophilus influenzae		
Negativo para β-lactamasa	Ampicilina	Ceftriaxona o cefotaxima o cefepima o cloranfenicol
Positivo para β-lactamasa	Ceftriaxona o cefotaxima	Cefepima o cloranfenicol o gatifloxacino o moxifloxacino
Listeria monocytogenes	Ampicilina† o penicilina G†	Trimetoprim-sulfametoxazol o meropenem
Streptococcus agalactiae (estreptococos del grupo B)	Ampicilina† o penicilina G†	Cefotaxima o ceftriaxona

*Debería considerarse la adición de rifampicina. Considérese el tratamiento intratecal (o vancomicina intraventricular, 5-20 mg/día) si el paciente no responde al tratamiento intravenoso.
†Debería considerarse la adición de gentamicina intravenosa.
CMI = concentración mínima inhibitoria.

TABLA 412-6 TRATAMIENTO PARA LA MENINGITIS NOSOCOMIAL DE CAUSA BACTERIANA CONOCIDA EN ADULTOS

MICROORGANISMO	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
Staphylococcus aureus		
Sensible a meticilina	Nafcilina u oxacilina; en casos difíciles puede añadirse rifampicina	Vancomicina o meropenem
Resistente a meticilina	Vancomicina; en casos difíciles puede añadirse rifampicina	Daptomicina, ceftarolina o trimetoprim-sulfametoxazol
Coagulasa-negativo	Vancomicina; puede considerarse la adición de rifampicina	Daptomicina
Enterococcus spp.		
Sensible a ampicilina	Ampicilina más gentamicina	Vancomicina más gentamicina
Resistente a ampicilina	Vancomicina más gentamicina	Daptomicina
Resistente a ampicilina y a vancomicina	Daptomicina	
Escherichia coli y otros	Cefotaxima, ceftriaxona o cefepima	Meropenem o aztreonam o ampicilina o trimetoprim-sulfametoxazol
*Enterobacteriaceae**		
*Pseudomonas aeruginosa**	Cefepima o ceftacidima	Meropenem o aztreonam o ciprofloxacino

*La selección del fármaco antimicrobiano específico debería estar basada en los resultados de sensibilidad *in vitro*, considerando la adición de un aminoglucósido (p. ej. tobramicina, gentamicina o amikacina).
Modificado de van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362:146-154.

limitada, ocasionalmente se utiliza un tratamiento complementario intratecal (o intraventricular) con vancomicina (sin conservante) cuando los cultivos del LCR siguen siendo positivos después de 48 h de tratamiento solo por vía intravenosa y se pueden monitorizar las concentraciones en el LCR. En la meningitis del adulto causada por SARM, la vancomicina por vía intravenosa (con vancomicina intratecal complementaria según necesidad) es el tratamiento de elección. En los casos graves o refractarios, está justificado añadir rifampicina.

Meningitis por *Listeria*

La ampicilina es el fármaco de elección para la meningitis por *Listeria*. Cuando se combina con gentamicina, puede tener un efecto bactericida sinérgico. Las cefalosporinas de tercera generación y la vancomicina no son eficaces. En pacientes alérgicos a la ampicilina, puede utilizarse trimetoprim-sulfametoxazol por vía intravenosa, seguido de trimetoprim solo por vía oral.

Meningitis por bacilos gramnegativos

La cefotaxima o la ceftriaxona (v. tablas 412-6 y 412-7) se emplea para tratar la meningitis que se sabe que está causada por bacilos gramnegativos sensibles (p. ej., *E. coli, Klebsiella, Proteus*). No se deben emplear para tratar meningitis causadas por especies menos sensibles como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*. Después de identificar el patógeno específico y determinar sus sensibilidades a los antibióticos, puede estar indicado realizar alteraciones en el tratamiento antibiótico. Si el microorganismo es *P. aeruginosa,* se recomienda ceftacidima o cefepima y puede combinarse con vancomicina (v. tablas 412-6 y 412-7).

Meningitis zoonóticas

La meningitis por *Brucella* (cap. 310) es un proceso subagudo o crónico, con frecuencia acompañado de otras manifestaciones de neurobrucelosis (encefalitis, polirradiculitis, mielitis). La infección se transmite al ser humano en las regiones endémicas (Centroamérica y Sudamérica, litoral mediterráneo, península arábiga) por la ingesta de leche o queso no pasteurizados o por contacto directo con animales domésticos. La neurobrucelosis se produce en el 2-5% de los pacientes con brucelosis. Los hallazgos del LCR constan de pleocitosis linfocítica (< 500 células/µl), hipoglucorraquia y una elevada concentración de proteínas, hallazgos que pueden equivocadamente sugerir meningitis tuberculosa. El diagnóstico se basa en la demostración de anticuerpos en suero y en el LCR o por el aislamiento de *Brucella* en la sangre; el microorganismo se aísla del LCR solo en una minoría de los casos. El tratamiento de los adultos implica la combinación de tres fármacos: doxiciclina (200 mg/día), rifampicina (600 mg/día) y trimetoprim-sulfametoxazol (20 mg/kg/día i.v., basado en el componente de trimetoprim, en alícuotas cada 6 h) durante varios meses, dependiendo de las respuestas clínicas y del LCR.

Streptococcus suis es una causa poco frecuente de meningitis observada en criadores de cerdos, carniceros y matarifes en Europa, Canadá y China. La meningitis por *S. suis,* que es una enfermedad aguda con pleocitosis neutrofílica rápida e importante, con frecuencia se confunde inicialmente con la meningitis neumocócica a tenor de la tinción de Gram del LCR. El tratamiento de los adultos consiste en penicilina (12-24 millones U/día, en alícuotas cada 4 h) o ampicilina (12 g/día, en alícuotas cada 4 h) i.v. durante 10-14 días.

Bacillus anthracis (cap. 294) es una causa rara de meningitis que muy a menudo se desarrolla como complicación del carbunco por inhalación después de la exposición a aerosoles de esporas de carbunco en el contexto de un procesamiento a gran escala de lana y pieles o de un ataque bioterrorista (cap. 21). La meningitis carbuncosa es un proceso agudo caracterizado por un LCR hemorrágico o serohemorrágico, con predominio neutrofílico (varios miles de células por milímetro cúbico), hipoglucorraquia, una elevada concentración de proteínas y grandes bacilos grampositivos prominentes en las extensiones teñidas. El tratamiento de los adultos inicialmente incluye ciprofloxacino (400 mg a intervalos de 12 h) además de penicilina (24 millones U/día, en alícuotas cada 4 h) y cloranfenicol (4 g/día, en alícuotas cada 6 h) i.v. El tratamiento alternativo podría consistir en sustituir levo- o moxifloxacino por ciprofloxacino, meropenem por penicilina y linezolid por cloranfenicol (cap. 278). El hecho de continuar con todos los fármacos (o la reducción del tratamiento a uno o dos antimicrobianos) y la duración del tratamiento dependen de si la meningitis tiene un origen sospechoso bioterrorista (cap. 21) o está causada a partir de un carbunco cutáneo por exposición a animales (o a productos animales) (cap. 294). Debería consultarse con especialistas en enfermedades infecciosas y con autoridades de salud pública.

Duración del tratamiento

La frecuencia de los exámenes del LCR depende del curso clínico, pero se debe realizar un nuevo examen en 24-48 h si no se ha producido una mejoría satisfactoria o si el microorganismo causante es un bacilo gramnegativo más resistente o un aislado de *S. pneumoniae* muy resistente a la penicilina (o resistente a cefalosporinas), en especial en pacientes que están recibiendo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 412-7 DOSIS DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA*

FÁRMACO ANTIMICROBIANO	ADULTOS (DOSIS DE 24 H)	LACTANTES Y NIÑOS (DOSIS DE 24 H)
β-LACTÁMICOS		
Penicilina G	24 millones U, en alícuotas cada 4 h	300.000 U/kg, en alícuotas cada 4 h
Ampicilina	12 g, en alícuotas cada 4 h	300 mg/kg, en alícuotas cada 4 h
Nafcilina	10-12 g, en alícuotas cada 4 h	200 mg/kg, en alícuotas cada 4 h
Oxacilina	10-12 g, en alícuotas cada 4 h	200 mg/kg, en alícuotas cada 4 h
Aztreonam (un monobactam)	6-8 g, en alícuotas cada 6-8 h	
Meropenem (un carbapenémico†)	6 g, en alícuotas cada 8 h	120 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
CEFALOSPORINAS		
Cefotaxima	12 g, en alícuotas cada 4 h	200-300 mg/kg, en alícuotas cada 6 h
Ceftriaxona‡	4 g, en alícuotas cada 12 h	80-100 mg/kg, en alícuotas cada 12 h
Ceftacidima	6 g, en alícuotas cada 8 h	150 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
Cefepima	6 g, en alícuotas cada 6-8 h	150 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
Ceftarolina	600 mg, en alícuotas cada 12 h	Seguridad no establecida en niños
AMINOGLUCÓSIDOS		
Gentamicina§	5 mg/kg, en alícuotas cada 8 h	7,5 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
Tobramicina§	5 mg/kg, en alícuotas cada 8 h	7,5 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
Amikacina§	15 mg/kg, en alícuotas cada 8 h	20-25 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
FLUOROQUINOLONAS		
Ciprofloxacino	800-1.200 mg, en alícuotas cada 8-12 h	—
Gatifloxacino‖	400 mg, dosis cada 24 h	—
Moxifloxacino‖	400 mg, dosis cada 24 h	—
OTROS		
Cloranfenicol	4-6 g, en alícuotas cada 6 h	75-100 mg/kg, en alícuotas cada 6 h
Vancomicina¶	2-3 g, en alícuotas cada 6-8 h	50-60 mg/kg, en alícuotas cada 6 h
Rifampicina	600 mg, dosis cada 24 h	10-20 mg/kg, en alícuotas cada 12-24 h
Trimetoprim-sulfametoxazol**	20 mg/kg, en alícuotas cada 6 h	20 mg/kg, en alícuotas cada 6 h
Daptomicina	6 mg/kg, dosis cada 24 h	6 mg/kg, dosis cada 24 h

*Las dosis son por vía intravenosa y para pacientes con función renal y hepática normales.
†Su empleo puede asociarse a convulsiones, pero mucho menos que con imipenem.
‡Dosis máxima diaria de 4 g.
§Deben vigilarse las concentraciones máxima y mínima.
‖No se dispone de datos sobre la dosis óptima requerida para la meningitis bacteriana.
¶Es aconsejable el control de las concentraciones séricas mínimas; deberán mantenerse en concentraciones de 15-20 mg/ml. Si el paciente no responde bien, podría requerirse la monitorización de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo y, si son bajas, aumentar temporalmente la dosis diaria adecuadamente o añadir vancomicina (5-20 mg) complementaria intratecal, como en el tratamiento de la meningitis por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.
**Dosis basadas en el componente trimetoprim de la combinación.

tratamiento complementario con dexametasona. En la mayoría de los pacientes con los tipos comunes de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad no es necesario un examen rutinario del LCR de «fin de tratamiento». Aunque en los niños que están estables a los 5 días del tratamiento con ceftriaxona la duración de este 5 o 10 días es igual de eficaz,[A1] en los adultos aún se recomiendan pautas más largas. Los meningococos son rápidamente eliminados de la circulación y del LCR con un tratamiento antimicrobiano apropiado, que debe continuarse durante 4-7 días después de que el paciente se vuelva afebril. Si el paciente ha respondido bien, no es necesaria una punción lumbar de seguimiento. La meningitis por *H. influenzae* debe tratarse durante 7-10 días. Se debe omitir el examen de seguimiento del LCR en los pacientes que han respondido con una resolución clínica rápida de la meningitis. En la meningitis neumocócica se debe continuar el tratamiento antimicrobiano durante 10-14 días y se debe realizar un examen de seguimiento del LCR, en particular cuando el paciente tiene una mastoiditis coexistente. Con una infección parameníngea concomitante está indicado un tratamiento más prolongado. La meningitis causada por *L. monocytogenes* debe tratarse durante 21 días. El tratamiento de la meningitis por bacilos gramnegativos con antimicrobianos parenterales es prolongado, en general durante un mínimo de 3 semanas (particularmente en los pacientes sometidos a un procedimiento neuroquirúrgico reciente) para prevenir la recaída. Son necesarios exámenes repetidos del LCR durante el tratamiento y a su conclusión para determinar si se ha conseguido la curación bacteriológica.

Otros aspectos del tratamiento

Corticoides coadyuvantes

En niños, la utilización rutinaria de dexametasona administrada i.v. (bien 0,15 mg/kg cada 6 h durante 4 días o bien 0,4 mg/kg cada 12 h durante 2 días), ya sea en el momento de comenzar el tratamiento antimicrobiano (cefalosporina de tercera generación) o 10-20 min antes, no tiene efecto en la mortalidad, pero reduce la incidencia de secuelas neurológicas (principalmente la hipoacusia neurosensitiva bilateral). En adultos con meningitis bacteriana comunitaria, el tratamiento complementario con dexametasona (10 mg cada 6 h i.v. durante 4 días) redujo significativamente la proporción de pacientes con un desenlace neurológico desfavorable del 25 al 15% o con un desenlace mortal del 15 al 7%.[A2] En los que recibieron dexametasona, no hubo aumento en los efectos adversos. De forma notable, en el grupo tratado con dexametasona no aumentó el riesgo de hemorragia gastrointestinal. El efecto beneficioso de la dexametasona fue más evidente en el subgrupo de pacientes con meningitis neumocócica, en el que los desenlaces desfavorables se redujeron del 52 al 26% y las muertes del 34 al 14%. En un estudio realizado en adolescentes y en adultos con meningitis bacteriana en Vietnam, la dexametasona redujo significativamente los fallecimientos y la discapacidad en un 54% aproximadamente a los 6 meses en pacientes con la enfermedad confirmada pero no en aquellos con la enfermedad sospechada.[A3] Como comparación, los corticoides coadyuvantes no fueron eficaces en el tratamiento de la meningitis bacteriana en un gran ensayo de pacientes predominantemente VIH-positivos en África subsahariana.[A4] Teniendo en cuenta estos datos, en los adultos con sospecha o demostración de meningitis neumocócica y quizás de forma rutinaria en todos los casos de meningitis bacteriana, se recomienda la dexametasona complementaria (0,15 mg/kg cada 6 h durante 2-4 días, 10-20 min antes de la dosis inicial o simultáneamente con la dosis inicial del tratamiento antimicrobiano), al menos en pacientes no infectados por VIH en países con renta per cápita elevada,[A5] y sus beneficios se prolongan al menos durante 13 años después del episodio.[A6] Cuando se utiliza la vancomicina en el tratamiento de la meningitis producida por *S. pneumoniae* muy resistente a cefalosporinas, como se recomienda en EE. UU., se debe considerar añadir rifampicina, pues la dexametasona puede reducir la concentración de vancomicina en el LCR (v. tabla 412-4).

Aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo (edema cerebral)

En ocasiones, algunos pacientes con meningitis bacteriana experimentan un acusado edema cerebral (presión del LCR > 450 mmH_2O), lo que puede conducir a hernia del lóbulo temporal o del cerebelo después de la punción lumbar. Para disminuir la posibilidad de esta complicación cuando se observa que la presión es elevada, solo se debe retirar una pequeña cantidad de LCR para análisis (la cantidad presente en el manómetro) y debe infundirse una solución de manitol al 20% (0,25-0,5 g/kg i.v.) durante 20-30 min mientras se monitoriza (si es posible) el descenso de la presión del LCR a un nivel más bajo antes de retirar la aguja raquídea. Si después es necesario, se puede efectuar el control continuo de la presión intracraneal aumentada añadiendo más manitol; se debe utilizar dexametasona (10 mg i.v., seguido de 0,15 mg/kg cada 6 h) en los pacientes con edema cerebral independientemente de la causa bacteriológica sospechada de la meningitis.

En un paciente estuporoso o en el que tiene insuficiencia respiratoria y aumento de la presión intracraneal importante, es razonable el empleo de un respirador para reducir la presión arterial del dióxido de carbono a un valor comprendido entre 25 y 32 mmHg, y debe elevarse la cabeza del paciente 30-45°. Se debe realizar la intubación con una mínima estimulación para evitar una

booksmedicos.org

apreciable subida posterior de la presión; se recomiendan ayudas farmacológicas para la intubación, como suxametonio y opioides, con el posible empleo de lidocaína intravenosa complementaria. Posteriormente se pueden mitigar los aumentos transitorios en la presión intracraneal asociados a reflejos de las vías respiratorias hiperactivos mediante la instilación intratraqueal de lidocaína antes de una aspiración vigorosa. En las elevaciones de la presión intracraneal marcadas continuas y fluctuantes puede estar justificado el empleo de un dispositivo para la monitorización intracraneal continua. La hipotermia inducida no tiene beneficios y puede ser perjudicial.[A7]

Hipotensión

La hipovolemia o hipotensión inicial debe ser tratada con líquidos para evitar una disminución importante del flujo sanguíneo cerebral. Durante las 24-48 h siguientes, una secreción inadecuada de hormona antidiurética puede contribuir a un mayor edema cerebral; en tales casos, si es posible, se debe reducir el líquido a 1.200-1.500 ml diarios en adultos, aunque un estudio en niños sugiere que la restricción de líquidos de rutina no mejora el desenlace y que la reducción en el agua extracelular resultante puede aumentar la probabilidad de hipovolemia y un desenlace adverso.

Medidas de apoyo

Los pacientes con meningitis bacteriana aguda deben recibir atención de enfermería constante en una unidad de cuidados intensivos para asegurar una rápida detección de las crisis y evitar aspiraciones. Si se producen convulsiones, deben tratarse rápidamente en los adultos con diacepam (administrado i.v. lentamente en una dosis de 5-10 mg) o loracepam (4-8 mg). El tratamiento anticonvulsivo de mantenimiento puede continuarse después con fenitoína por vía intravenosa (cap. 403) hasta que pueda administrarse por vía oral (v.o.) la medicación. Se debe evitar la sedación por el peligro de depresión respiratoria y aspiración.

Cirugía

Debe llevarse a cabo el tratamiento quirúrgico de un foco piógeno acompañante como una mastoiditis cuando la recuperación de la meningitis sea tan completa como sea posible, pero bajo la administración continua de antibióticos. Algunas veces, la infección de la mastoides (p. ej., absceso de Bezold) es tan extremadamente aguda que puede requerirse un drenaje precoz después de aproximadamente 48 h de tratamiento antibiótico cuando el proceso meníngeo agudo haya cedido en cierta medida.

PRONÓSTICO

El tratamiento inmediato de la meningitis bacteriana suele producir un restablecimiento rápido de la función neurológica. La obnubilación persistente o de comienzo tardío y el coma sin signos focales sugieren edema cerebral, derrame subdural, hidrocefalia, ventriculitis loculada, tromboflebitis cortical o trombosis del seno sagital. Las tres últimas afecciones se asocian con frecuencia a fiebre y pleocitosis continua.

La tasa de mortalidad de la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad en los adultos varía con el agente etiológico y las circunstancias clínicas. Con el tratamiento antimicrobiano actual, la tasa de mortalidad de la meningitis por *H. influenzae* es inferior al 5% y la de la meningitis meningocócica es aproximadamente del 10%. La mortalidad más elevada se produce en las meningitis neumocócica (20%) y por *L. monocytogenes* (20-30%).

La tasa de mortalidad en la meningitis por bacilos gramnegativos, frecuentemente de origen nosocomial, ha sido del 20-30% en adultos, pero puede estar disminuyendo. La tasa de mortalidad de la meningitis comunitaria recurrente en adultos (≈5%) es más baja que la tasa del 20% de los episodios no recurrentes. Los factores de un mal pronóstico comprenden una edad avanzada, presencia de otros focos de infección, enfermedades subyacentes (leucemia, alcoholismo), obnubilación, convulsiones en las primeras 24 h y demora en la instauración del tratamiento adecuado.

En el 10-20% de los pacientes que se recuperan de la meningitis bacteriana quedan lesiones neurológicas residuales. Aproximadamente en el 25% de los adultos considerados clínicamente recuperados de modo satisfactorio (en los que se espera que se desenvuelvan con independencia y recuperen las actividades de la vida diaria, incluido el trabajo) de una meningitis neumocócica muestran anomalías neuropsicológicas, principalmente la pérdida de la rapidez cognitiva, cuando se exploran entre los 6 y los 24 meses después del alta hospitalaria. En aproximadamente un 5% de los niños se observa retraso en el desarrollo y defectos en el habla y en consecuencia la meningitis bacteriana se asocia con menor rendimiento educativo y con menor autosuficiencia económica en la vida adulta.[11]

PREVENCIÓN

Vacunación

La vacuna meningocócica protege aproximadamente en un 85% solo contra cuatro de las cepas que causan la enfermedad: A, C, Y y W-135 (caps. 18 y 298). Producir una vacuna universal contra las cepas B ha sido un desafío, porque hay muchos tipos que causan la enfermedad en diferentes partes del mundo. Todos los niños de 11 a 12 años deberían vacunarse con la vacuna meningocócica conjugada, y debe administrarse una dosis de recuerdo a los 16 años de edad (cap. 18). En los adolescentes que reciben la primera dosis entre los 13 y 15 años debería administrarse una dosis de recuerdo única a los 16-18 años de edad, antes del pico de riesgo máximo. Los adolescentes que reciben la primera dosis de vacuna meningocócica conjugada tetravalente a los 16 años o posteriormente no necesitan revacunación. Ahora se dispone de vacunas eficaces para muchos subtipos de *H. influenzae* de tipo b (cap. 300). El cumplimiento de la vacunación recomendada (cap. 18) reduce considerablemente la meningitis por estos microorganismos.

Quimioprofilaxis

Está justificada la profilaxis inmediata de los contactos íntimos (individuos que con frecuencia duermen y comen con el paciente en la misma vivienda, pareja) porque hasta un tercio de los casos secundarios de la enfermedad meningocócica se desarrollan entre los 2 y los 5 días de la enfermedad del caso inicial. Solo el personal del hospital que ha estado en contacto estrecho con el paciente (respiración boca a boca, exploración inicial antes de la instauración de precauciones respiratorias) presenta un especial riesgo. Habitualmente se utiliza rifampicina por vía oral para la profilaxis: en los adultos (aparte de las mujeres embarazadas), 600 mg dos veces al día durante 2 días; en niños, 10 mg/kg dos veces al día durante 2 días. Otra posibilidad es emplear en los adultos ciprofloxacino (500 mg), ofloxacino (400 mg) o azitromicina (500 mg), administrados cada uno v.o. en una sola dosis. Otra elección es ceftriaxona por vía intramuscular como dosis única en los adultos (250 mg) o en los niños (125 mg).

El empleo generalizado de la vacuna conjugada polisacárido-proteína de *H. influenzae* de tipo b en los países desarrollados ha eliminado considerablemente la necesidad de quimioprofilaxis en los contactos infantiles próximos de casos de meningitis o infección invasiva por *H. influenzae*. Sin embargo, la profilaxis estaría indicada en los contactos domiciliarios estrechos no inmunizados de un caso índice (p. ej., emigrantes recientes) menores de 6 años de edad. Si se producen dos o más casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b en niños de una guardería, está justificada la profilaxis de los otros niños asistentes no inmunizados con rifampicina (20 mg/kg/día v.o.) durante 4 días.

MENINGITIS VIRALES

DEFINICIÓN

El termino inespecífico *meningitis aséptica* describe un proceso inflamatorio que afecta a las meninges, generalmente acompañado de pleocitosis mononuclear, sin demostración de infección bacteriana piógena en la tinción de Gram o en el cultivo. La definición engloba varios procesos que producen cuadros clínicos y respuestas inflamatorias similares: meningitis viral, meningitis atípica, meningitis bacteriana no piógena y meningitis fúngica, meningitis por inducción química, meningitis medicamentosa, meningitis neoplásica, inflamación meníngea causada por infecciones piógenas adyacentes y meningitis asociada a enfermedades por hipersensibilidad autoinmunitarias. La meningitis aséptica, que suele ser un proceso agudo o subagudo, puede dividirse a su vez en tipos por la duración de la enfermedad (crónica frente a crónica-intermitente) y por las respuestas celulares claramente distintivas en el LCR (p. ej., meningitis eosinofílica).

Muchos de los virus que causan meningitis pueden también causar la infección del parénquima cerebral (encefalitis; cap. 414) o de la médula espinal. En ocasiones, la afectación parenquimatosa y la afectación meníngea se producen simultáneamente en el mismo paciente y reciben la denominación de meningoencefalitis y meningomielitis.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los casos de meningitis aséptica adquirida en la comunidad son producidos por virus, principalmente enterovirus, que dan cuenta de más del 60% de las meningitis virales y de más del 90% en las que se identifica un agente etiológico (tabla 412-8). Los enterovirus son miembros de la familia *Picornaviridae* (ARN pequeño), que consta de más de 60 serotipos: 28 virus ECHO, 23 virus de Coxsackie del grupo A y 6 virus de Coxsackie del grupo B, 4 enterovirus numerados (68 al 71) y 3 poliovirus. Los serotipos más comunes implicados en la meningitis viral de año en año han sido los ecovirus 4, 6, 9, 11, 16 y 30 (más recientemente 13 y 33) y los serotipos 2 a 5 de Coxsackie B. En la actualidad, las infecciones por poliovirus (cap. 379) están limitadas a partes de Asia y África, aunque se producen casos raros secundarios a cepas de vacunas atenuadas.

Muchos virus que producen el cuadro clínico de una meningitis aséptica, como los virus vehiculados por artrópodos, VHS-1, enterovirus 71, coriomeningitis linfocítica, parotiditis, VIH-1, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, también pueden producir el cuadro clínico de meningoencefalitis y encefalitis (cap. 414). Algunos virus afectan también a la médula espinal, incluidas las células del asta anterior (poliovirus, virus del Nilo occidental) o los ganglios de las raíces dorsales (VHS-2).

Enterovirus

Se estima que en EE. UU. se producen anualmente de 10 a 15 millones de infecciones enterovirales clínicas (cap. 379) y se estima que estas incluyen de 50.000 a 75.000 casos de meningitis enteroviral. En los climas templados, la meningitis enteroviral tiene su máximo durante el verano y el otoño, especialmente en los niños. Los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 412-8 AGENTES DE LAS MENINGITIS VIRALES

FRECUENTES
Virus no transmitidos por artrópodos
Picornavirus (ARN)
Enterovirus
Ecovirus
Coxsackie A
Coxsackie B
Enterovirus 70, 71
Poliovirus
Virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2) (ADN)
Virus transmitidos por artrópodos (arbovirus)
Togavirus (alfavirus, ARN)
Encefalitis equina oriental
Encefalitis equina occidental
Encefalitis equina venezolana (EEV)
Flavivirus (ARN)
Encefalitis de San Luis (ESL)
Virus del Nilo occidental (VNO)
Bunyavirus (ARN)
Encefalitis de California
INFRECUENTES
Arenavirus (ARN)
Coriomeningitis linfocítica (CML)
Paramixovirus (ARN)
Parotiditis
Retrovirus (ARN)
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1)
RAROS
Virus herpes (ADN)
Virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1)
Virus de Epstein-Barr (VEB)
Citomegalovirus (CMV)
Virus varicela-zóster (VVZ)
Virus herpes humano de tipo 6 (VHH-6)
Adenovirus (ADN)
Coltivirus (ARN)
Fiebre por garrapatas de Colorado
Bunyavirus (ARN)
Virus Toscana (un flebovirus)

serotipos tienden a ser cíclicos con periodicidad variable y los brotes están relacionados con la ausencia de exposición previa a un serotipo particular. Se desarrollan anticuerpos protectores específicos del serotipo después de la infección, por lo que son infrecuentes los episodios posteriores de meningitis enteroviral, que están causados por un serotipo diferente.

El ser humano es el único reservorio conocido de los enterovirus. La infección enteroviral se disemina predominantemente por la vía fecal-oral y ocasionalmente por la vía respiratoria.

Virus del herpes simple

El virus del herpes simple (cap. 374) representa el 1-3% de todos los episodios de meningitis aséptica y se produce con más frecuencia en adultos o adolescentes sexualmente activos. Entre los individuos con infección primaria genital por herpes (VHS-2), hasta el 36% de las mujeres y el 13% de los hombres tienen síntomas de meningitis aséptica. Son comunes las recurrencias del herpes genital y en ocasiones se acompañan de meningitis aséptica. Más del 80% de los casos de meningitis aséptica recurrente benigna están causados por VHS-2. Por el contrario, la infección del SNC por VHS-1 casi siempre se presenta como encefalitis en vez de meningitis aséptica. Los virus herpes también pueden reactivarse en pacientes que toman fármacos inmunomoduladores, que se usan a menudo para tratar enfermedades autoinmunitarias.

Arbovirus

Aunque la forma más frecuente de infección del SNC por arbovirus (caps. 383 y 414) es la encefalitis, también puede producirse meningitis aséptica. Estos virus transmitidos por vectores se introducen por vía subcutánea mediante un mosquito (p. ej., virus del Nilo occidental, encefalitis japonesa B), una garrapata (p. ej., fiebre por garrapatas de Colorado) o un tábano (p. ej., virus Toscana). Las aves, que son vectores de mosquitos transmisores de arbovirus, pueden, obviamente, no estar enfermas, aunque el virus del Nilo occidental puede causar importantes bajas en especies de córvidos, concretamente en cuervos y arrendajos azules, que puede proporcionar las pistas de un brote que afecta a los humanos.

La diseminación geográfica en EE. UU. de las infecciones por alfavirus (encefalitis equina oriental, encefalitis equina occidental, encefalitis equina venezolana) está determinada por la diversidad de sus mosquitos vectores individuales. La encefalitis equina oriental se produce esporádicamente o como brotes focales durante el verano en las costas del Este y del Golfo, con mayor frecuencia en niños y personas de edad avanzada. La encefalitis equina occidental se produce de forma predominante en los estados del Oeste, y la encefalitis equina venezolana se encuentra en Florida. Las infecciones de la encefalitis de San Luis fueron reconocidas originariamente en el Medio Oeste, pero recientemente se han producido casos esporádicos y brotes en la mayor parte de EE. UU.; es el arbovirus que con mayor frecuencia causa meningitis aséptica en EE. UU. Las infecciones por el virus del Nilo occidental aparecieron por primera vez en EE. UU. en 1999 y en la actualidad representan aproximadamente 3.000 casos de meningitis y otros 3.000 casos de encefalitis al año.

Parotiditis

El virus de la parotiditis (cap. 369) fue la principal causa identificable de meningitis viral antes de la inmunización generalizada en los años sesenta. Los episodios se producían con mayor frecuencia en invierno y primavera. En la actualidad, la parotiditis es una forma infrecuente de meningitis viral en EE. UU.

Coriomeningitis linfocítica

El virus de la coriomeningitis linfocítica se transmite al ser humano por los roedores a través del contacto directo, la ingesta de alimentos contaminados por animales o a través de aerosoles o por mordeduras de animales. Los casos tienden a producirse al comienzo del invierno cuando los ratones buscan refugio en las casas. Se han producido brotes después de la exposición a hámsteres domésticos o de laboratorio. En la actualidad, la coriomeningitis linfocítica es una causa infrecuente de meningitis aséptica.

BIOPATOLOGÍA

Las dos vías básicas por las que los virus tienen acceso al SNC son la hemática (infección enteroviral) y la neuronal (infección por VHS). Los enterovirus pasan a través del estómago, en el que resisten al pH ácido, y prosiguen hasta el sistema gastrointestinal inferior. Algunos virus experimentan también una replicación en la nasofaringe y se diseminan hasta los linfáticos regionales. Después de unirse presumiblemente a los receptores específicos de los enterocitos, los virus rompen el revestimiento epitelial y experimentan una replicación primaria en una célula permisiva. A partir de aquí, el virus progresa a las placas de Peyer, donde se produce una posterior replicación. A continuación, una viremia menor del enterovirus siembra el SNC, el corazón, el hígado y el sistema reticuloendotelial. Después de una replicación extensa en estas últimas localizaciones, tiene lugar una viremia mayor, que acompaña con frecuencia el comienzo de la enfermedad clínica. Presumiblemente, el mecanismo por el cual el enterovirus se introduce en el SNC implica atravesar las uniones intercelulares endoteliales herméticas de la barrera hematoencefálica y a continuación introducirse en el LCR, probablemente en el plexo coroideo.

En cambio, las infecciones por VHS pueden alcanzar el SNC por la ruta neuronal: en la encefalitis por VHS-1, desde las localizaciones orales por el nervio trigémino y olfatorio; y en la meningitis aséptica por VHS-2 (y en el raro VHS-1), por diseminación a partir de una lesión genital primaria y ascenso a lo largo de las raíces nerviosas sacras hasta las meninges. Después de remitir la infección primaria, el VHS-1 puede permanecer latente en los ganglios de las raíces del trigémino o del olfatorio, tan solo para reactivarse en una fecha posterior, introducirse en el lóbulo temporal y producir encefalitis. Del mismo modo, el VHS-2 puede permanecer latente en los ganglios de las raíces sacras hasta que una posterior reactivación cause episodios posteriores de meningitis aséptica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Meningitis por enterovirus

Las características clínicas de la meningitis enteroviral (cap. 379) en los niños mayores y en los adultos con frecuencia comienzan de forma abrupta con cefalea (85-100%), fiebre (80-100%) y rigidez de nuca (50-80%). En algunos pacientes, el curso es bifásico, con la fase prodrómica inicial caracterizada por febrícula y síntomas inespecíficos (malestar general, dolor de garganta, diarrea), seguida de una segunda fase de siembra meníngea, con el desarrollo de fiebre más alta, náuseas, vómitos, mialgias, fotofobia y rigidez de nuca. Pueden coexistir otros síndromes enterovirales, particularmente pleurodinia o pericarditis producidas por el virus de Coxsackie. El exantema puede ser una manifestación de infecciones causadas por ecovirus, en particular los ecovirus de tipo 9, los virus de Coxsackie A9 y A16 y el enterovirus 71; los tres últimos causan la enfermedad mano-pie-boca, que puede producirse sola o acompañar a una meningitis aséptica. Las epidemias por el virus ECHO 9 producen con frecuencia síndromes de exantema, enantema (lesiones pequeñas blanco-grisáceas parecidas a las manchas de Koplik en la mucosa bucal) y meningitis aséptica, bien solos o en combinación; debe diferenciarse un exantema maculopetequial en presencia de un síndrome meningítico de una meningitis meningocócica.

Las anomalías neurológicas que afectan al cerebro se observan en raras ocasiones, pues tales casos serían definidos como encefalitis o meningoencefalitis en vez de

booksmedicos.org

meningitis enteroviral. En los individuos agammaglobulinémicos que contrajeron la infección enteroviral del SNC, la meningitis puede progresar a una meningoencefalitis crónica con rasgos neurológicos múltiples, como cefalea, convulsiones, ataxia, debilidad, hipoacusia, obnubilación y coma.

El curso clínico de una meningitis enteroviral es benigno, incluso en la minoría de pacientes en los que el comienzo es agudo o incluso fulminante. En los niños, los síntomas remiten en 1 semana, pero en los adultos pueden continuar durante varias semanas.

Meningitis por el virus del herpes simple de tipo 2

La meningitis aséptica es una complicación frecuente de la infección genital primaria por VHS-2 (cap. 374); hasta el 36% de las mujeres y el 13% de los hombres tienen cefalea (que se desarrolla durante 2-3 días), rigidez de nuca y fotofobia. Las características clínicas de la meningitis se producen de 3 a 12 días después de la aparición de las lesiones genitales y generalmente duran de 4 a 7 días. Se producen complicaciones neurológicas en hasta el 37% de los pacientes y entre ellas se incluyen disestesias o parestesias en el perineo o en la región sacra, retención urinaria y estreñimiento; en ocasiones sobrevienen signos de mielitis transversa con debilidad motora en las extremidades inferiores, hiporreflexia y paraparesia. En el 20% de los pacientes pueden producirse episodios recurrentes de meningitis por VHS-2 a intervalos de meses o años. En la meningitis recurrente por VHS-2, puede producirse fiebre, pero no es tan pronunciada como en la meningitis bacteriana o en la enteroviral aguda. Las lesiones vesiculares recurrentes, las parestesias o las disestesias en las áreas del herpes genital previo pueden o no preceder a las recurrencias individuales de la meningitis. Entre las recurrencias, los hallazgos del LCR y las manifestaciones clínicas vuelven a la normalidad. En los pacientes que han tenido complicaciones neurológicas en un primer episodio de meningitis por VHS-2, los hallazgos remiten en 6 meses.

Meningitis por el virus de la parotiditis

La enfermedad sintomática del SNC, principalmente meningitis o meningoencefalitis, se produce en el 1-10% de los pacientes con parotiditis (cap. 369), aunque se produce pleocitosis en más del 50% de los pacientes con parotiditis, la mayoría de los cuales carecen de síntomas en el SNC. Cuando se produce meningitis en pacientes con paperas, esta suele seguirla en 4-10 días, pero puede preceder a la parotiditis hasta en 1 semana. Las características típicas de una meningitis viral (cefalea, fiebre, vómitos) se dan, cada una de ellas, en el 50-100% de los pacientes. La rigidez de nuca (40-90%) es común y puede haber dolor abdominal (quizás pancreatitis u ovaritis como complicaciones) u orquitis (≤ 20% de los hombres con parotiditis). Otras complicaciones de la parotiditis pueden afectar al sistema nervioso (lesión del octavo par craneal, parálisis transitoria del nervio facial y, más raramente, parálisis del quinto par craneal), pero son generalmente independientes de la meningitis o de la meningoencefalitis por paperas. El período de incubación de la parotiditis es de 18-21 días. Cuando se produce la meningitis por el virus de la parotiditis en ausencia de parotiditis clínica, es difícil distinguirla de otras formas de meningitis viral.

Cuando la meningitis complica la parotiditis, la fiebre, que había sido febrícula, se eleva a 39,4 °C o más alta y persiste en este nivel durante 3 o 4 días. La mayoría de los casos no se complican, con una duración de la enfermedad de aproximadamente 10 días y luego un restablecimiento completo. Sin embargo, en algunos pacientes puede persistir una meningitis sintomática por el virus de la parotiditis durante más de 14 días.

Meningitis producida por el virus de la coriomeningitis linfocítica

Las infecciones por el virus de la coriomeningitis linfocítica son infrecuentes y la enfermedad clínica se produce después de un período de incubación de 1-3 semanas. La enfermedad comienza con un síndrome seudogripal de fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias, anorexia y fotofobia. Algunos pacientes tienen dolor de garganta y artralgias o artritis en los dedos de la mano. En raras ocasiones se produce orquitis o parotiditis. Esta enfermedad seudogripal dura de 1 a 3 semanas en el ser humano, pero el 15% de los pacientes tienen una enfermedad bifásica con una mejoría transitoria y una recrudescencia posterior, 1-2 días más tarde, de fiebre, fotofobia y una cefalea más intensa. Los signos meníngeos se observan durante la segunda fase. La duración de la meningitis causada por el virus de la coriomeningitis linfocítica, como la de la meningitis por el virus de la parotiditis, tiende a ser más prolongada que los 7-10 días de la meningitis por enterovirus.

Meningitis producida por el virus de la inmunodeficiencia humana

La infección inicial por VIH-1 (cap. 384) es sintomática en el 40-90% de los pacientes, pero con frecuencia pasa desapercibida. El intervalo entre la exposición y el comienzo de los síntomas es de 2-4 semanas. Esta enfermedad aguda se asemeja a la mononucleosis, con fiebre, malestar general, linfoadenopatía, artralgias, mialgias, anorexia, náuseas, cefalea y exantema morbiliforme. Algunos pacientes con este síndrome inicial tienen manifestaciones de una meningitis aséptica (cefalea, fotofobia, náuseas, vómitos y rigidez de nuca). En ocasiones se desarrolla encefalopatía o parálisis de pares craneales (séptimo, octavo y quinto). Los síntomas del síndrome inicial de meningitis aséptica por VIH-1 duran varias semanas y luego remiten. En ocasiones pueden aparecer manifestaciones similares a las de la infección inicial en una etapa posterior en el curso de una infección no tratada.

DIAGNÓSTICO

Examen del líquido cefalorraquídeo

Los hallazgos en el LCR en todos los tipos de meningitis viral son similares y se componen de una pleocitosis predominantemente linfocítica, generalmente de 50 a 1.000/μl, aunque en ocasiones hasta de varios miles por milímetro cúbico, una concentración normal de glucosa y una concentración de proteínas ligeramente elevada, generalmente inferior a 150 mg/dl. Durante las primeras 24-48 h de la meningitis enteroviral, en aproximadamente el 50% de los pacientes se observa un predominio de neutrófilos (55% a ≤ 90%); con posterioridad, las células principales del LCR cambian a linfocitos. En ocasiones no se observa pleocitosis en pacientes en los que se ha demostrado por cultivo o PCR que tienen meningitis enteroviral temprana. Rara vez se produce hipoglucorraquia en la meningitis como consecuencia del virus de la parotiditis o del virus de la coriomeningitis linfocítica o en lactantes con enterovirus.

Reacción en cadena de la polimerasa frente a cultivo o detección de anticuerpos

El reciente desarrollo de la PCR de transcripción inversa para los enterovirus puede reducir el tiempo de detección a tan solo 5 h, con lo que se acorta la estancia hospitalaria y se reduce al mínimo el empleo innecesario de agentes antimicrobianos. La sensibilidad en el LCR es del 85-100%, con una especificidad del 90-100% en función del laboratorio.[12] Como comparación, el cultivo viral del enterovirus a partir del LCR tiene una sensibilidad de solo el 65-75% y tarda de 4 a 8 días.

Se puede cultivar el VHS-2 del LCR en aproximadamente el 75% de los pacientes con meningitis aséptica durante un episodio inicial de infección genital por VHS-2, pero se aísla raramente del LCR durante la meningitis asociada al herpes genital recurrente. La PCR para el ADN del VHS-2 es generalmente positiva en el LCR de los pacientes con episodios iniciales de meningitis y es positiva en aproximadamente el 80% de los pacientes con meningitis recurrente benigna producida por el virus de la coriomeningitis linfocítica.

En la meningitis por VHS-2 se puede hacer el diagnóstico retrospectivamente por demostración de seroconversión de anticuerpos frente al antígeno gG-2. También es diagnóstica una elevación de cuatro veces en el título de anticuerpos frente al virus de la parotiditis o al virus de la coriomeningitis linfocítica entre los sueros agudo y de convalecencia. El serodiagnóstico no es práctico para la meningitis enteroviral esporádica por la falta de especificidad de los anticuerpos frente a los serotipos individuales.

Diagnóstico diferencial

El proceso más importante que debe distinguirse de una meningitis viral es la meningitis bacteriana. Un predominio en el LCR de neutrófilos, la hipoglucorraquia y bacterias en el frotis con tinción de Gram o en el cultivo indican meningitis bacteriana. En la meningitis enteroviral, un predominio precoz de neutrófilos en el LCR combinado con un exantema maculopetequial puede imitar a una meningococemia con meningitis. En ocasiones, las bacterias y los hongos causan meningitis con una pleocitosis predominantemente linfocítica similar a la de la mayoría de las meningitis virales (tabla 412-9). Las consideraciones epidemiológicas y los hallazgos clínicos

TABLA 412-9 CAUSAS INFECCIOSAS NO VIRALES DE MENINGITIS ASÉPTICA

INFRECUENTES	RARAS
BACTERIANAS	
Serovariedades de *Leptospira interrogans*	*Mycoplasma pneumoniae*
Borrelia burgdorferi	*Ehrlichia chaffeensis*
Treponema pallidum	*Listeria monocytogenes*
Mycobacterium tuberculosis	*Borrelia recurrentis* y *Borrelia hermsii*
Brucella spp.	*Chlamydia psittaci*
Infecciones parameníngeas	Enterotoxina estafilocócica o TSST-1
Endocarditis bacteriana subaguda	*Rickettsia rickettsii* y *Rickettsia prowazekii*
Meningitis bacteriana (piógena) parcialmente tratada	
FÚNGICAS	
Cryptococcus neoformans	*Blastomyces dermatitidis*
Coccidioides immitis	*Sporothrix schenckii*
Histoplasma capsulatum	*Candida* spp.
PROTOZOARIAS	
	Trypanosoma brucei spp.
	Toxoplasma gondii
	Acanthamoeba spp.

TSST-1 = toxina 1 del síndrome de shock tóxico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

ayudan a distinguir la meningitis sifilítica, por leptospiras o por *Borrelia burgdorferi,* mientras que la hipoglucorraquia sugiere meningitis tuberculosa y criptocócica.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

La introducción de la vacuna viva atenuada de la parotiditis en EE. UU. redujo la parotiditis de ser la causa principal de meningitis aséptica y de meningoencefalitis hasta el punto de producirse solo en raras ocasiones. En los pacientes con déficit de gammaglobulinas en sangre, la meningitis enteroviral crónica y la meningoencefalitis se han controlado mediante la administración parenteral (incluso intratecal) de inmunoglobulina.

No se dispone de quimioterapia antiviral aprobada para la meningitis enteroviral. El pleconaril, fármaco que previene la unión del virus a las células del huésped, puede producir mejoría clínica en los pacientes agammaglobulinémicos con meningoencefalitis enteroviral crónica.

Se emplea el aciclovir por vía intravenosa (5-10 mg/kg tres veces al día) para tratar a los pacientes con meningitis por VHS-2 sintomáticos hospitalizados, sobre todo cuando la enfermedad se asocia a herpes genital primario, aunque no se ha demostrado en los estudios clínicos que altere el curso de la enfermedad. En los pacientes con recurrencias frecuentes de meningitis por VHS, es razonable intentar la profilaxis con antivirales orales: valaciclovir (500 mg/día),[A8] famciclovir (250 mg dos veces al día) o aciclovir (400 mg dos veces al día).

PRONÓSTICO

El curso y el pronóstico de la meningitis enteroviral son casi siempre benignos, aunque aproximadamente el 1% de los pacientes tienen anomalías posteriores, lo que probablemente refleja un proceso meningoencefalítico. La mayoría de las meningitis virales son autolimitadas, aunque algunas causan enfermedad crónica o recurrente. La meningitis o meningoencefalitis persistente, en ocasiones mortal, puede producirse en individuos con deficiencias hereditarias en la función de los linfocitos B (generalmente agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o inmunodeficiencia variable común). El VIH-1 puede producir una inflamación meníngea prolongada. La infección por VHS-2 es la causa viral más frecuente de los episodios recurrentes de meningitis aséptica.

OTRAS MENINGITIS

Causas infecciosas no virales de meningitis aséptica

Entre las categorías de meningitis aséptica distintas a las meningitis virales se incluyen procesos infecciosos no virales (v. tabla 412-9), procesos no infecciosos (tabla 412-10), meningitis crónicas (tabla 412-11), meningitis recurrente (tabla 412-12) y meningitis eosinofílica (tabla 412-13). Las causas infecciosas no virales son infrecuentes o raras en comparación con la meningitis viral o supurativa aguda. Algunas de las causas bacterianas (p. ej., serovariedades de *Leptospira, B. burgdorferi, Brucella* spp., *T. pallidum*) producen pleocitosis linfocítica; otras (meningitis bacteriana parcialmente tratada, endocarditis bacteriana subaguda con infartos cerebrales embólicos) producen pleocitosis mixta de neutrófilos y mononucleares; y *M. tuberculosis,* al tiempo que produce una respuesta linfocítica con el desarrollo de hipoglucorraquia, puede

TABLA 412-10 CAUSAS NO INFECCIOSAS DE MENINGITIS ASÉPTICA

Hipersensibilidad a fármacos
Enfermedad sistémica Lupus eritematoso sistémico Fiebre mediterránea familiar Síndrome de Behçet Granulomatosis de Wegener Síndrome de Cogan Sarcoidosis Enfermedad de Still Enfermedad de Kawasaki Envenenamiento por plomo
Enfermedad neoplásica Meningitis carcinomatosa metastásica Tumores del sistema nervioso central (gliomatosis meníngea, disgerminomas, ependimomas) Tumores que vierten material inflamatorio al interior del líquido cefalorraquídeo (células escamosas en tumores epidermoides de la fosa posterior, colesteatomas)
Procesos inflamatorios que implican principalmente a estructuras del sistema nervioso central Meningitis química después de mielografía (contraste no iónico hidrosoluble) Raquianestesia y anestesia epidural continuas, inflamación después de neurocirugía Vasculitis granulomatosa cerebral Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

TABLA 412-11 CAUSAS INFECCIOSAS DE MENINGITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA (PERSISTENTE)

AGENTES ETIOLÓGICOS	OTROS HALLAZGOS EN EL LCR
BACTERIANAS	
Mycobacterium tuberculosis	En general < 500 leucocitos/μl; glucosa baja; proteínas elevadas
Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme)	Glucosa normal, proteínas elevadas
Treponema pallidum (meningitis sifilítica secundaria, sífilis meningovascular terciaria)	Proteínas elevadas; prueba Venereal Disease Research Laboratory positiva en LCR y en suero
Brucella spp. (infrecuente)	A menudo glucosa baja; proteínas elevadas
Tropheryma whippelii (raro)	Células positivas para ácido peryódico-Schiff en la biopsia meníngea
Meningitis bacteriana parcialmente tratada	Mezcla de PMN y linfocitos, bacterias en la tinción de Gram y en el cultivo
Infecciones parameníngeas	Respuesta de linfocitos o mezcla de linfocitos-PMN; glucosa normal
FÚNGICAS	
Cryptococcus neoformans	Glucosa baja; proteínas elevadas; levaduras en gemación en la preparación en fresco para hongos; antígeno detectable
Coccidioides immitis	Con frecuencia glucosa baja; puede tener un 10-20% de eosinófilos; proteínas elevadas; presencia de anticuerpos fijadores del complemento
Histoplasma capsulatum	Glucosa baja; anticuerpos fijadores del complemento en el LCR; antígeno detectable en orina, LCR, suero
Blastomyces dermatitidis	Glucosa baja
Candida spp.	Glucosa baja; puede tener predominio de PMN o linfocitos; la tinción fúngica puede ser positiva
Aspergillus spp.	Predominio de linfocitos o PMN
Sporothrix schenckii (esporotricosis)	Glucosa baja; proteínas, 200-800 mg/dl
PROTOZOARIAS	
Toxoplasma gondii	El cuadro suele ser el de una encefalitis; con frecuencia en pacientes con sida; la pleocitosis es leve (< 60 células/μl) y las proteínas están ligeramente elevadas
Trypanosoma gambiense o Trypanosoma rhodesiense	La meningoencefalitis es el estadio II de la enfermedad; proteínas e inmunoglobulina M elevadas; tripanosomas en el frotis teñido con Giemsa
VIRALES	
Parotiditis	Raramente, glucosa baja
Coriomeningitis linfocítica	Raramente, glucosa baja
Ecovirus (en pacientes con agammaglobulinemia congénita)	Ocasionalmente, glucosa baja
VIH-1	Recuento celular más bajo (10-20/μl) que en la meningitis aguda autolimitada al comienzo clínico de la infección por VIH; o puede desarrollarse durante el curso del sida

LCR = líquido cefalorraquídeo; PMN = polimorfonucleares; sida = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 412-12 CAUSAS DE MENINGITIS CRÓNICA (RECURRENTE)

Infecciones Virus del herpes simple de tipo 2
Fuga de contenidos de tumores del sistema nervioso central (meningitis química) Tumores epidermoides Craneofaringiomas Colesteatomas
Hipersensibilidad a fármacos con el uso repetido del agente
Procesos inflamatorios Síndrome de Behçet Lupus eritematoso sistémico Meningitis de Mollaret Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

booksmedicos.org

TABLA 412-13 CAUSAS DE MENINGITIS EOSINOFÍLICA*

AGENTES ETIOLÓGICOS	FUENTE
ENFERMEDAD PARASITARIA	
Angiostrongylus cantonensis	Ingesta de marisco crudo; océano Pacífico
Taenia solium (cisticercosis)	Transmisión fecal-oral de huevos de *Taenia solium*
Gnathostoma spinigerum	Ingesta de pescado crudo; Japón, sureste asiático
Baylisascaris procyonis	Ingesta accidental de huevos de *Baylisascaris procyonis* a partir de heces de mapache
Trichinella spiralis (triquinosis)	Ingesta de cerdo poco cocinado
Schistosoma spp.	Exposición de la piel a agua dulce; África, Oriente Medio
Echinococcus granulosus	Contacto con perros infectados que eliminan huevos en las heces
Toxoplasma gondii	Ingesta de carne que contiene quistes o alimentos contaminados con ovoquistes a partir de heces de gato
Toxocara canis (larva migratoria visceral)	Ingesta de huevos infecciosos a partir de heces de perro
INFECCIONES FÚNGICAS	
Coccidioides immitis	Suroeste de EE. UU.
ENFERMEDAD NEOPLÁSICA	
Linfoma, leucemia, carcinoma metastásico	
Síndrome hipereosinofílico (trastorno mieloproliferativo)	
PROCESOS INFLAMATORIOS	
Sarcoidosis	
Hipersensibilidad a fármacos	
Presencia de un cuerpo extraño en el sistema nervioso central	

*El porcentaje de eosinófilos varía desde solo el 6% hasta la mayoría de las células.

mostrar una respuesta predominantemente neutrofílica en una minoría de pacientes al comienzo de la enfermedad. Aunque los pacientes con infección por *L. monocytogenes* suelen tener pleocitosis neutrofílica, esta infección puede sugerir meningitis aséptica por su comienzo a veces indolente y, en ocasiones, una respuesta temprana predominantemente linfocítica en niños pequeños. Las meningitis fúngicas (p. ej., *Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum*) se asocian a una respuesta predominantemente mononuclear, en ocasiones con un pequeño porcentaje de eosinófilos, sobre todo en la meningitis por *Coccidioides* (cap. 333). Los pacientes con fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 327), enfermedad aguda con un exantema maculopetequial, pueden llevar a confusión. Cuando se examina, el LCR en aproximadamente el 20% de tales pacientes muestra pleocitosis de 10-100 o más células/μl, con predominio tanto neutrofílico como linfocítico. El cuadro clínico puede sugerir o enfermedad enteroviral o meningocócica.

Los factores epidemiológicos son importantes para suscitar la sospecha de meningitis aséptica no viral. Puede sugerirse leptospirosis (cap. 323) por un antecedente reciente de exposición directa o indirecta a animales (p. ej., perros, roedores, ganado vacuno) y a su orina. Se sugiere neurobrucelosis (cap. 310) por la ingesta reciente de queso no pasteurizado procedente del litoral mediterráneo, Oriente Medio o México o por trabajar como veterinario o en un matadero. Se pueden considerar las micosis endémicas específicas con residencia en el suroeste de EE. UU. (coccidioidomicosis; cap. 333) y en el valle del río Mississippi (histoplasmosis; cap. 332). El contexto de la inmunodepresión por fármacos o en una enfermedad como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida suscitaría la posibilidad de *C. neoformans* (cap. 336) o de *L. monocytogenes* (cap. 293). La promiscuidad sexual y la erupción maculosa de la sífilis secundaria podría sugerir *T. pallidum* (cap. 319) como causa en un paciente con meningitis linfocítica.

Causas no infecciosas de meningitis aséptica

Las causas no infecciosas se clasifican dentro de cuatro categorías principales (v. tabla 412-10): hipersensibilidad medicamentosa; procesos sistémicos como el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades colagenovasculares; enfermedad neoplásica, primaria o metastásica, que infiltra las leptomeninges; y procesos inflamatorios que afectan principalmente al SNC. Aunque en la mayoría de las meningitis asépticas no infecciosas se encuentra un predominio de células mononucleares en el LCR, hay varias excepciones importantes. La meningitis por hipersensibilidad medicamentosa suele causar una respuesta neutrofílica, aunque de modo ocasional predominan las células mononucleares o los eosinófilos. En el lupus eritematoso sistémico (cap. 266), la pleocitosis puede ser predominantemente linfocítica o neutrofílica (a veces varios miles por milímetro cúbico) con una concentración normal de glucosa en el LCR. La hipoglucorraquia es un rasgo de pocas meningitis asépticas no infecciosas y sugiere enfermedad maligna o sarcoidosis. También se han implicado varios fármacos en la meningitis aséptica, con mayor frecuencia los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Meningitis crónica (persistente)

Se define la meningitis crónica por el síndrome clínico de cefalea, rigidez de nuca, alteración del estado mental, náuseas y vómitos, evidencia de mielopatía o de radiculopatía con o sin parálisis de los pares craneales (p. ej., III, IV, VI, VII, VIII) y una respuesta inflamatoria en el LCR durante 4 o más semanas. La obstrucción del flujo del LCR puede producir hidrocefalia y papiledema.

Causas infecciosas

Entre las causas bacterianas más frecuentes de meningitis crónica, la más importante de identificar es *M. tuberculosis* (cap. 324) porque, si no se trata, es casi siempre mortal en 4-8 semanas (v. tabla 412-11).[13] De igual modo, se deben reconocer y tratar rápidamente las infecciones parameníngeas (cap. 413) porque con frecuencia es necesaria la cirugía para proporcionar un diagnóstico bacteriológico específico y prevenir las secuelas neurológicas. Se debe sospechar tuberculosis en pacientes con historia previa de enfermedad tuberculosa, antecedentes de exposición reciente, infección por VIH u otro estado de inmunodepresión, particularmente por el uso de fármacos y sustancias biológicas que bloquean el TNF-α y que se utilizan con frecuencia para tratar las enfermedades autoinmunitarias. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre y sudoración nocturna, parálisis del sexto par craneal, ictus relacionado con arteritis o lesiones en la radiografía de tórax. La prueba cutánea con el derivado proteico purificado puede ser negativa en los pacientes gravemente inmunodeprimidos, que han adquirido recientemente la enfermedad o que tienen tuberculosis generalizada. La tinción acidorresistente y el cultivo de LCR concentrado puede proporcionar el diagnóstico, y la PCR puede ser muy útil a pesar de su baja sensibilidad, solo cerca del 70%.[14] Como resultado, puede ser difícil establecer un diagnóstico precoz. El tratamiento (cap. 324) debe iniciarse cuando los hallazgos clínicos y en el LCR indican el diagnóstico, mientras se espera el resultado de los cultivos. La resistencia a los fármacos y la infección concomitante por VIH pueden ser impedimentos fundamentales para un tratamiento adecuado. La resistencia a la rifampicina puede detectarse fácilmente mediante la PCR, porque casi todas las mutaciones que confieren resistencia a la rifampicina están incluidas en el segmento bien definido del gen *rpoB*. La resistencia a otros fármacos se detecta con menos facilidad mediante estos métodos.

Deben sospecharse infecciones parameníngeas (cap. 413) cuando se desarrolle una meningitis crónica con signos neurológicos focales en el contexto de una otitis media crónica o sinusitis, infección pleuropulmonar o derivación cardiopulmonar derecha-izquierda. La TC con contraste o la RM craneal son importantes para delimitar un absceso cerebral, infección de senos y las infecciones epidurales o subdurales.

La meningitis puede acompañar a las características cutáneas, de membranas mucosas y de ganglios linfáticos de la sífilis secundaria (cap. 319), o puede darse sola. Pueden afectarse pares craneales individuales (II al VII); las anomalías más frecuentes son alteraciones visuales, hipoacusia y parálisis facial. Los estudios serológicos con anticuerpos frente al treponema fluorescentes absorbidos o la microaglutinación de *T. pallidum* son útiles para distinguir el proceso de los resultados biológicos falsos positivos en suero de la prueba Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) (o reagina rápida en plasma).

Se debería sospechar meningitis en la enfermedad de Lyme (cap. 321) teniendo en cuenta los datos epidemiológicos (localización geográfica, estación, exposición a garrapatas) y las características clínicas asociadas (eritema migratorio, parálisis de Bell, radiculopatía). El diagnóstico implica el análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas con confirmación por inmunotransferencia *(Western blot)*.

Diversas infecciones fúngicas pueden causar meningitis crónica. La meningitis criptocócica (cap. 336) es frecuente en individuos inmunodeprimidos y puede diagnosticarse mediante la detección del antígeno criptocócico en el LCR. La histoplasmosis (cap. 332) debe sospecharse en regiones endémicas. La aspergilosis (cap. 339) es angiocéntrica y puede causar infartos cerebrales asociados. La mucormicosis (cap. 340) es frecuente en pacientes con diabetes mellitus mal controlada. En el tratamiento de la meningitis criptocócica, la flucitosina es superior al fluconazol cuando se usa junto con la anfotericina B (cap. 336).[A9]

Causas no infecciosas

Entre las causas no infecciosas de meningitis se incluyen las neoplasias, la meningitis química y las enfermedades inflamatorias primarias (tabla 412-14). La neoplasia se puede diagnosticar por el examen citológico de grandes volúmenes de LCR. La RM realizada con contraste puede revelar el engrosamiento de las meninges y de las raíces nerviosas, pero puede requerirse la biopsia meníngea para el diagnóstico. Puede persistir una meningitis química por inyección subaracnoidea previa, con xantocromía detectada en el LCR; puede identificarse una inflamación meníngea en las exploraciones por TC o RM realizadas con contraste.

La sarcoidosis meníngea o del SNC (cap. 95) puede ser aislada o darse con afectación de otros órganos, como granulomas pulmonares, linfoadenopatía o miopatía. Los hallazgos neurológicos pueden incluir diabetes insípida y parálisis de pares

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 412-14 CAUSAS NO INFECCIOSAS DE MENINGITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA (PERSISTENTE)

AGENTES ETIOLÓGICOS	OTROS HALLAZGOS EN EL LCR
NEOPLASIAS	
Metastásica: pulmón, mama, estómago, páncreas, linfoma, melanoma, leucemia	Glucosa baja; proteínas elevadas, examen citológico; microscopia de polarización; marcadores clonales de linfocitos
Sistema nervioso central: gliomatosis meníngea, sarcoma meníngeo, disgerminoma cerebral; tumores/quistes epidermoides	
INFLAMACIÓN QUÍMICA	
Endógena: tumor epidermoide, craneofaringioma	Glucosa baja, proteínas elevadas
Exógena: inyección reciente en el espacio subaracnoideo	Glucosa baja, proteínas elevadas
PROCESOS INFLAMATORIOS PRIMARIOS	
Sarcoidosis del sistema nervioso central	Con frecuencia glucosa baja; proteínas elevadas; concentraciones elevadas en el LCR (y suero) de la enzima convertidora de la angiotensina
Granulomatosis de Wegener	Proteínas elevadas
Síndrome de Behçet	Proteínas elevadas
Vasculitis granulomatosa aislada del sistema nervioso central	Proteínas elevadas
Lupus eritematoso sistémico	Proteínas elevadas
¿Meningitis crónica idiopática benigna?	Proteínas elevadas

LCR = líquido cefalorraquídeo.

craneales. La granulomatosis de Wegener (cap. 270) puede producir inflamación meníngea y parálisis de pares craneales, con frecuencia asociadas a patología de los senos aéreos. El diagnóstico viene sugerido por las lesiones en la radiografía de tórax, hematuria microscópica, lesiones cutáneas, neuropatía periférica y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en suero. La meningitis aséptica asociada al lupus eritematoso sistémico (cap. 266) puede acompañarse por otras manifestaciones neurológicas (convulsiones, encefalopatía, ictus, mielitis transversa), manifestaciones sistémicas (exantema, artritis) y anticuerpos antinucleares y anti-ADN.

Meningitis crónica (intermitente)

En la meningitis crónica intermitente, todas las anomalías clínicas y del LCR se resuelven completamente entre los episodios sin tratamiento antimicrobiano (v. tabla 412-11). De modo infrecuente, un paciente puede tener varios episodios producidos por diferentes agentes virales. Las principales causas de meningitis aséptica recurrente son infecciones (casi siempre virales y debidas al VHS-2), meningitis química endógena, hipersensibilidad medicamentosa (como el uso de inmunoglobulinas intravenosas) con meningitis después de cada utilización y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

En la meningitis recurrente por VHS-2 predominan los linfocitos, con cifras celulares aproximadamente un 40% mayores en el episodio inicial que en las recurrencias. La fuga de material a partir de quistes epidermoides intracraneales produce de 1.000 a 5.000 células/μl (≈80% leucocitos polimorfonucleares) inicialmente, con posterior predominio de células mononucleares. En ocasiones, la microscopia de polarización puede demostrar cristales de colesterol y queratina en el LCR de los pacientes con meningitis química endógena. En el síndrome de Behçet (cap. 270), la fórmula del LCR puede constar predominantemente de células mononucleares o de leucocitos polimorfonucleares. La meningitis de Mollaret, síndrome de meningitis recurrente benigna generalmente causada por VHS-2, inicialmente se asocia a neutrófilos y monocitos en el LCR sin hipoglucorraquia, pero con posterioridad se produce un cambio a una pleocitosis predominantemente linfocítica. Sin embargo, el tratamiento prolongado con valaciclovir 1 g/día no previene las recurrencias de meningitis asociada a VHS-2. El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, una uveomeningoencefalitis rara, consta de meningitis/meningoencefalitis recurrentes y uveítis anterior o posterior, seguida de vitíligo, poliposis, alopecia y disacusia; la respuesta celular en el LCR es mononuclear y se ha sugerido un origen autoinmunitario, dirigido frente a un antígeno del melanocito.

Meningitis crónica con pleocitosis predominantemente neutrofílica

La meningitis neutrofílica crónica persistente (tabla 412-15) se define por la combinación siguiente: 1) rasgos clínicos compatibles con meningitis; 2) fórmula inicial del LCR que muestra más de un 50% de neutrófilos, hipoglucorraquia y concentración elevada de proteínas; 3) tratamiento antimicrobiano que podría ser apropiado para las causas frecuentes de meningitis bacteriana; 4) extensiones y cultivos negativos

TABLA 412-15 CAUSAS DE MENINGITIS CRÓNICA (PERSISTENTE) CON PREDOMINIO DE NEUTRÓFILOS

INFRECUENTES	OTROS HALLAZGOS EN EL LCR
BACTERIANAS	
Nocardia asteroides	Glucosa baja; proteínas notablemente elevadas; cultivo positivo
Actinomyces israelii	Glucosa baja; proteínas elevadas; cultivo en anaerobiosis positivo
Arachnia propionica	Glucosa baja; proteínas elevadas; cultivo en anaerobiosis positivo
FÚNGICAS	
Candida spp.	Glucosa baja; proteínas elevadas; cultivo positivo
Aspergillus spp.	Glucosa baja; proteínas elevadas; enzimoinmunoanálisis o análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas para el galactomanano de *Aspergillus*
Cigomicetos	Glucosa baja; proteínas elevadas
Hongos dematiáceos	Glucosa baja; las proteínas pueden estar notablemente elevadas
NO INFECCIOSAS	
Lupus eritematoso sistémico	Glucosa baja; proteínas elevadas
Meningitis química	Glucosa baja; las proteínas pueden estar notablemente elevadas
MUY RARAS	
BACTERIANAS	
Brucella spp.	Glucosa baja; proteínas elevadas
Mycobacterium tuberculosis	Glucosa baja; proteínas elevadas; reacción en cadena de la polimerasa positiva para el ADN de *Mycobacterium tuberculosis*
FÚNGICAS	
Pseudoallescheria boydii	Glucosa baja; las proteínas pueden estar notablemente elevadas
Coccidioides immitis	Glucosa baja; proteínas elevadas; presencia de anticuerpos fijadores del complemento
Blastomyces dermatitidis	Glucosa baja; proteínas elevadas; posible detección de antígeno en el LCR y la orina
Histoplasma capsulatum	Glucosa baja; proteínas ligeramente elevadas; anticuerpos fijadores del complemento en el LCR; antígeno detectable en el LCR, orina, suero

LCR = líquido cefalorraquídeo.

en busca de bacterias en la muestra inicial de LCR, y 5) examen repetido del LCR a los 7 días o más después del análisis inicial que muestra un 50% o más de neutrófilos, hipoglucorraquia y una concentración elevada de proteínas.

Entre las causas bacterianas (v. tabla 412-15) se encuentran microorganismos (*Actynomices israelii* y *Arachnia propionica* [cap. 329]) que pueden ser aislados por cultivo solo en condiciones anaerobias. Las lesiones pulmonares coexistentes pueden sugerir como causa a *Nocardia* (cap. 330) o *M. tuberculosis* (cap. 324), aunque la pleocitosis inicial polimorfonuclear presente en algunos casos persiste de modo inusual mucho más allá de 1 semana antes de cambiar a un predominio linfocítico. Por consideraciones epidemiológicas, podrían sugerirse *Brucella* (cap. 310) e infecciones micóticas invasivas endémicas. Pueden diagnosticarse otras causas fúngicas, particularmente en los pacientes inmunocomprometidos, mediante búsqueda del antígeno por análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (galactomanano de *Aspergillus* spp.; cap. 339), o puede requerirse la biopsia meníngea.

En ocasiones, una meningitis química exógena secundaria a la inyección intratecal de antimicrobianos, agentes quimioterápicos o medios de contraste puede producir pleocitosis persistente e hipoglucorraquia como consecuencia de una aracnoiditis esclerosante mucho después de que la medicación causante se haya retirado. El lupus eritematoso sistémico (cap. 266) puede producir una variedad de meningitis, como la meningitis aséptica aguda linfocítica o neutrofílica, así como respuestas del LCR linfocíticas o neutrofílicas crónicas persistentes.

Meningitis eosinofílica

La presencia de un 5% o más de eosinófilos en el LCR es infrecuente y sugiere enfermedad parasitaria, ciertas infecciones fúngicas como la meningitis coccidioidea o candidiásica, enfermedades neoplásicas o algunos procesos inflamatorios (v. tabla 412-13).[15] En la mayoría de los casos, los eosinófilos están mezclados con linfocitos, que predominan; el porcentaje más elevado de eosinófilos se observa en la meningitis causada por las larvas migratorias del ascáride del mapache, *Baylisascaris procyonis* (cap. 357), y el gusano del pulmón de rata, *Angiostrongylus cantonensis* (cap. 357). En las meningitis fúngicas, sobre todo las resultantes de *C. immitis* (cap. 333), la respuesta del LCR es primariamente mononuclear con un 6-20% de

booksmedicos.org

eosinófilos; la hipoglucorraquia puede ser una característica de la meningitis por *C. immitis* y *Candida* (cap. 338) y de procesos neoplásicos y sarcoidosis.

La mayoría de los pacientes con meningitis eosinofílica, excepto aquellos con casos producidos por triquinosis (cap. 357) o hipersensibilidad medicamentosa, presentan síntomas prolongados que sugieren una meningitis crónica. La mayoría de los pacientes con casos de origen parasitario o neoplásico tienen también signos de afectación cerebral.

Bibliografía de grado A

A1. Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, et al. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet.* 2011;377:1837-1845.
A2. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010;9:254-263.
A3. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2007;357:2431-2440.
A4. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2007;357:2441-2450.
A5. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD004405.
A6. Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D. Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis. *Neurology.* 2012;79:2177-2179.
A7. Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2174-2183.
A8. Aurelius E, Franzen-Rohl E, Glimaker M, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1304-1313.
A9. Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2013;368:1291-1302.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

413

ABSCESO CEREBRAL E INFECCIONES PARAMENÍNGEAS

AVINDRA NATH Y JOSEPH BERGER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El absceso cerebral afecta directamente al parénquima cerebral, mientras que las infecciones parameníngeas producen supuración en los espacios potenciales que cubren el cerebro y la médula espinal (absceso epidural y empiema subdural) o producen oclusión de los senos venosos contiguos y de las venas cerebrales (trombosis de los senos venosos cerebrales).

ABSCESO CEREBRAL

EPIDEMIOLOGÍA

Ha sido difícil determinar la frecuencia de las diversas causas del absceso cerebral en la población (tabla 413-1) debido a las amplias variaciones entre las series de casos, en parte como consecuencia de los patrones de referencia. Además, los niños con abscesos cerebrales a menudo tienen una cardiopatía congénita cianótica o una infección ótica. Parece que los abscesos criptogenéticos representan un porcentaje mayor de casos en las series más recientes, quizás en relación con la presencia de un agujero oval permeable. Por término medio, el 90% de los abscesos cerebrales se producen como una consecuencia de un foco supurativo en otra parte del organismo, siendo el restante debido a la introducción de una infección a través de heridas cefálicas o de procedimientos neuroquirúrgicos. En prácticamente todas las series de absceso cerebral predominan los hombres. En los pacientes en estado terminal en los que se retiran los cuidados médicos, pueden encontrarse abscesos en la autopsia, pero estos abscesos tienen escasa importancia clínica.

BIOPATOLOGÍA

Los abscesos cerebrales son colecciones de material purulento (neutrófilos y tejido necrótico) causadas por la infección de una amplia variedad de microorganismos bacterianos, fúngicos y parasitarios. La infección procedente de otros lugares produce una siembra de modo característico al cerebro por vía hematógena. Cuando está contigua al cerebro, la infección penetra por extensión directa o se desplaza a lo largo de venas con una tromboflebitis asociada de las venas piales y de los senos. Dentro del cerebro, la infección comienza como una cerebritis con infiltrados perivasculares e infiltración de neutrófilos en el parénquima cerebral. Con el tiempo, el absceso en desarrollo se caracteriza por un exudado purulento que incluye tejido cerebral necrótico, así como neutrófilos viables y necróticos. En la interfase entre el tejido necrótico y el viable se desarrolla tejido de granulación, y, a la larga, el absceso queda contenido por una cápsula fibrosa. La formación de la cápsula depende de la virulencia del microorganismo y del estado inmunitario del individuo. Los microorganismos más virulentos se asocian a lesiones de mayor tamaño, más necrosis, ependimitis más temprana y un mayor grado de inflamación externa a la cápsula de colágeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico refleja una tríada sobre la naturaleza infecciosa de la lesión, afectación cerebral focal y un efecto de masa intracraneal progresivo (tabla 413-2).[1] En un caso concreto, pueden faltar uno o dos elementos, particularmente al comienzo del cuadro. Entre los síntomas infecciosos, la fiebre está presente al comienzo o de forma precoz en el cuadro en solo el 60% de los casos aproximadamente. La rigidez de nuca es un signo infrecuente y los signos meníngeos se desencadenan en aproximadamente el 30% de los casos. La ausencia de los signos clásicos puede retrasar el diagnóstico.[2]

Los déficits neurológicos focales dependen de la localización y del tamaño de la lesión, que, a su vez, vendrá determinada por la afección causal o predisponente. En algunos pacientes, las convulsiones preceden al diagnóstico. Los déficits precoces en pacientes con lesiones del lóbulo temporal, que habitualmente están causadas por diseminación de un absceso otógeno, son defectos contralaterales del cuadrante

TABLA 413-1 ENFERMEDADES QUE PREDISPONEN AL DESARROLLO DEL ABSCESO CEREBRAL

Otógenas
Otitis media
Mastoiditis
Dentales
Cardíacas
Cardiopatía cianótica
Tetralogía de Fallot
Persistencia del agujero oval
Endocarditis infecciosa
Pulmonares
Fístula pulmonar arteriovenosa
Infección pulmonar
Absceso pulmonar
Bronquiectasias
Estenosis esofágica
Infartos y tumores cerebrales
Lesiones craneales penetrantes y no penetrantes
Procedimiento neuroquirúrgico postoperatorio (relacionados y no relacionados con traumatismo)
Tracto sinusal dérmico
Sepsis
Inmunodepresión
Mecanismo desconocido

TABLA 413-2 ABSCESO CEREBRAL: CARACTERÍSTICAS INICIALES EN 123 CASOS

Cefalea	55%
Alteración de la conciencia	48%
Fiebre	58%
Rigidez de nuca	29%
Náuseas, vómitos	32%
Convulsiones	19%
Alteración de la visión	15%
Disartria	20%
Hemiparesia	48%
Sepsis	17%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

eosinófilos; la hipoglucorraquia puede ser una característica de la meningitis por *C. immitis* y *Candida* (cap. 338) y de procesos neoplásicos y sarcoidosis.

La mayoría de los pacientes con meningitis eosinofílica, excepto aquellos con casos producidos por triquinosis (cap. 357) o hipersensibilidad medicamentosa, presentan síntomas prolongados que sugieren una meningitis crónica. La mayoría de los pacientes con casos de origen parasitario o neoplásico tienen también signos de afectación cerebral.

Bibliografía de grado A

A1. Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, et al. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet.* 2011;377:1837-1845.
A2. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010;9:254-263.
A3. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2007;357:2431-2440.
A4. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2007;357:2441-2450.
A5. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD004405.
A6. Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D. Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis. *Neurology.* 2012;79:2177-2179.
A7. Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2174-2183.
A8. Aurelius E, Franzen-Rohl E, Glimaker M, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1304-1313.
A9. Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2013;368:1291-1302.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

413

ABSCESO CEREBRAL E INFECCIONES PARAMENÍNGEAS

AVINDRA NATH Y JOSEPH BERGER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El absceso cerebral afecta directamente al parénquima cerebral, mientras que las infecciones parameníngeas producen supuración en los espacios potenciales que cubren el cerebro y la médula espinal (absceso epidural y empiema subdural) o producen oclusión de los senos venosos contiguos y de las venas cerebrales (trombosis de los senos venosos cerebrales).

ABSCESO CEREBRAL

EPIDEMIOLOGÍA

Ha sido difícil determinar la frecuencia de las diversas causas del absceso cerebral en la población (tabla 413-1) debido a las amplias variaciones entre las series de casos, en parte como consecuencia de los patrones de referencia. Además, los niños con abscesos cerebrales a menudo tienen una cardiopatía congénita cianótica o una infección ótica. Parece que los abscesos criptogenéticos representan un porcentaje mayor de casos en las series más recientes, quizás en relación con la presencia de un agujero oval permeable. Por término medio, el 90% de los abscesos cerebrales se producen como una consecuencia de un foco supurativo en otra parte del organismo, siendo el restante debido a la introducción de una infección a través de heridas cefálicas o de procedimientos neuroquirúrgicos. En prácticamente todas las series de absceso cerebral predominan los hombres. En los pacientes en estado terminal en los que se retiran los cuidados médicos, pueden encontrarse abscesos en la autopsia, pero estos abscesos tienen escasa importancia clínica.

BIOPATOLOGÍA

Los abscesos cerebrales son colecciones de material purulento (neutrófilos y tejido necrótico) causadas por la infección de una amplia variedad de microorganismos bacterianos, fúngicos y parasitarios. La infección procedente de otros lugares produce una siembra de modo característico al cerebro por vía hematógena. Cuando está contigua al cerebro, la infección penetra por extensión directa o se desplaza a lo largo de venas con una tromboflebitis asociada de las venas piales y de los senos. Dentro del cerebro, la infección comienza como una cerebritis con infiltrados perivasculares e infiltración de neutrófilos en el parénquima cerebral. Con el tiempo, el absceso en desarrollo se caracteriza por un exudado purulento que incluye tejido cerebral necrótico, así como neutrófilos viables y necróticos. En la interfase entre el tejido necrótico y el viable se desarrolla tejido de granulación, y, a la larga, el absceso queda contenido por una cápsula fibrosa. La formación de la cápsula depende de la virulencia del microorganismo y del estado inmunitario del individuo. Los microorganismos más virulentos se asocian a lesiones de mayor tamaño, más necrosis, ependimitis más temprana y un mayor grado de inflamación externa a la cápsula de colágeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico refleja una tríada sobre la naturaleza infecciosa de la lesión, afectación cerebral focal y un efecto de masa intracraneal progresivo (tabla 413-2).[1] En un caso concreto, pueden faltar uno o dos elementos, particularmente al comienzo del cuadro. Entre los síntomas infecciosos, la fiebre está presente al comienzo o de forma precoz en el cuadro en solo el 60% de los casos aproximadamente. La rigidez de nuca es un signo infrecuente y los signos meníngeos se desencadenan en aproximadamente el 30% de los casos. La ausencia de los signos clásicos puede retrasar el diagnóstico.[2]

Los déficits neurológicos focales dependen de la localización y del tamaño de la lesión, que, a su vez, vendrá determinada por la afección causal o predisponente. En algunos pacientes, las convulsiones preceden al diagnóstico. Los déficits precoces en pacientes con lesiones del lóbulo temporal, que habitualmente están causadas por diseminación de un absceso otógeno, son defectos contralaterales del cuadrante

TABLA 413-1 ENFERMEDADES QUE PREDISPONEN AL DESARROLLO DEL ABSCESO CEREBRAL

Otógenas
Otitis media
Mastoiditis
Dentales
Cardíacas
Cardiopatía cianótica
Tetralogía de Fallot
Persistencia del agujero oval
Endocarditis infecciosa
Pulmonares
Fístula pulmonar arteriovenosa
Infección pulmonar
Absceso pulmonar
Bronquiectasias
Estenosis esofágica
Infartos y tumores cerebrales
Lesiones craneales penetrantes y no penetrantes
Procedimiento neuroquirúrgico postoperatorio (relacionados y no relacionados con traumatismo)
Tracto sinusal dérmico
Sepsis
Inmunodepresión
Mecanismo desconocido

TABLA 413-2 ABSCESO CEREBRAL: CARACTERÍSTICAS INICIALES EN 123 CASOS

Cefalea	55%
Alteración de la conciencia	48%
Fiebre	58%
Rigidez de nuca	29%
Náuseas, vómitos	32%
Convulsiones	19%
Alteración de la visión	15%
Disartria	20%
Hemiparesia	48%
Sepsis	17%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

superior del campo visual homónimo y, si son del hemisferio dominante, afasia. A la larga se producen déficits motores en el 40-50% de los abscesos supratentoriales. Los abscesos cerebelosos, que con frecuencia están causados por infecciones ótico-mastoideas, se caracterizan por ataxia del miembro homolateral; puede haber también un posicionamiento anormal de la cabeza (hacia delante y alejándose del lado de la lesión) y nistagmo que es lento y tosco al mirar hacia el lado del absceso y rápido al mirar hacia el otro lado. Los pacientes con múltiples abscesos cerebrales pueden tener signos multifocales o encefalopatía. Los pacientes con abscesos cerebrales por especies de *Toxoplasma* (cap. 349) tienen con frecuencia trastornos del movimiento porque estos abscesos se localizan frecuentemente en los ganglios basales. De hecho, prácticamente todos los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con hemibalismo o hemicorea tienen abscesos cerebrales por especies de *Toxoplasma*.

La cefalea es un síntoma inicial importante en el 80-90% de los pacientes con abscesos bacterianos, pero es menos frecuente (≈20%) en pacientes con abscesos fúngicos. Los síntomas de aumento de la presión intracraneal, como náuseas, disminución del nivel de conciencia y papiledema, se producen con menor frecuencia. El desarrollo de cefalea en un paciente con una infección crónica conocida por anaerobios, como la supuración ótico-mastoidea, de los senos paranasales o pulmonar, sugiere la posibilidad de absceso cerebral. De forma similar, el desarrollo de cefalea en un niño con cardiopatía congénita cianótica con frecuencia está relacionado con un absceso cerebral. La tetralogía de Fallot (cap. 69) es la anomalía cardíaca congénita que se asocia con mayor frecuencia a absceso cerebral.

DIAGNÓSTICO

La exploración del cráneo, los oídos, los senos paranasales, la cavidad oral, el corazón y los pulmones puede proporcionar pistas importantes en relación con la etiología, al igual que los signos manifiestos de otras localizaciones de la infección. Los cultivos de sangre y esputo pueden identificar el microorganismo y su sensibilidad antimicrobiana. En los pacientes con signos de aumento de la presión intracraneal, puede estar contraindicada la punción lumbar debido al riesgo de herniación.

La resonancia magnética (RM) permite la detección de los cambios iniciales, como edema cerebral, y es preferible a la tomografía computarizada (TC).[3] En el estadio precoz de la cerebritis, la RM potenciada en T_2 muestra una intensidad de señal anormalmente alta que se corresponde con una intensidad baja de señal en las imágenes potenciadas en T_1. La secuencia inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) proporciona una mejor visualización del edema cerebral. En las imágenes potenciadas en T_1, el área de cerebritis que se observa inicialmente como una zona de intensidad de señal baja y mal definida progresa posteriormente a una cavidad central con una intensidad de señal ligeramente mayor que el líquido cefalorraquídeo (LCR), rodeada por un edema que es ligeramente hipointenso en comparación con el parénquima pulmonar. Los estadios posteriores de infección muestran necrosis central y formación de un borde de intensidad de señal ligeramente más alta en las imágenes potenciadas en T_1 (fig. 413-1). Con la administración de gadolinio se muestra una lesión con realce anular. La técnica de imagen potenciada en difusión ayuda a diferenciar los abscesos de los tumores cerebrales; una cavidad de un absceso demuestra una señal alta con disminución de los valores del coeficiente de difusión aparente, mientras que las cavidades tumorales necróticas demuestran lo contrario.



FIGURA 413-1. Absceso cerebral. La resonancia magnética con gadolinio muestra una lesión multiloculada con realce anular causada por infección por *Nocardia* spp.

Puede requerirse la aspiración quirúrgica o la extirpación de la lesión para establecer un diagnóstico microbiológico. La tinción de Gram y el cultivo a partir del líquido del absceso, con un manejo apropiado, proporcionan un elevado rendimiento, con o sin tratamiento antibiótico previo. Si se planifica cirugía inmediata, se pueden posponer los antibióticos hasta que se haya adquirido el material para cultivo. En la actualidad se está desarrollando una prueba de reacción en cadena de la polimerasa multiplex para la rápida identificación de los microorganismos bacterianos y la detección de los genes de resistencia a los antibióticos.

TRATAMIENTO Tto

El absceso cerebral requiere una intervención urgente.[4] Debido al riesgo de hernia cerebral en las grandes lesiones, puede requerirse el tratamiento del edema cerebral (dexametasona por vía intravenosa [i.v.], 16-24 mg/día en cuatro dosis) incluso cuando se esté iniciando la intervención quirúrgica. Con frecuencia los corticoides disminuyen el edema en 8 h, pero pueden retrasar la formación de una cápsula alrededor del absceso cerebral, pueden suprimir la respuesta inmunitaria a la infección y pueden disminuir la penetración de los antibióticos; por tanto, se deben utilizar durante períodos cortos, generalmente solo hasta que sea factible la descompresión quirúrgica mediante drenaje con aguja o la extirpación quirúrgica. Se recomienda tratamiento antibiótico empírico (tabla 413-3) antes de la cirugía, basándose en el origen probable de la infección.

El manejo antibiótico satisfactorio del absceso cerebral se basa en el conocimiento de los patógenos demostrados o sospechados y del espectro de actividad y penetración del fármaco en el sistema nervioso central. Cuando no pueda realizarse la cirugía, se debe iniciar un tratamiento antibiótico empírico. Puede intentarse tratamiento no quirúrgico en pacientes con: 1) tamaño de la lesión pequeño; 2) un patógeno ya identificado; 3) ausencia de síntomas y signos de hipertensión intracraneal que requiera intervención neuroquirúrgica; 4) lesión profunda o inaccesible; 5) abscesos múltiples; 6) contraindicación para la cirugía (p. ej., diátesis hemorrágica); 7) síntomas de corta duración que indican que la lesión está en estado de cerebritis, y 8) disponibilidad de RM para control.[5]

En pacientes con sospecha de absceso del tronco del encéfalo (fig. 413-2) debe considerarse la posibilidad de infección por *Listeria* (cap. 293), incluso en ausencia de inmunodeficiencia clara. Deben iniciarse antibióticos parenterales empíricos que cubran las especies de *Listeria* (cap. 293).

Los abscesos encefálicos causados por especies de *Toxoplasma* (cap. 349) generalmente aparecen en los pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con infección por VIH), no se acompañan de formación de cápsula y, por tanto, responden bien al tratamiento antibiótico solo. Como resultado, los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y sospecha de toxoplasmosis cerebral (cap. 349) deben recibir inicialmente tratamiento antimicrobiano.

TABLA 413-3 PATÓGENOS FRECUENTES Y TRATAMIENTO EMPÍRICO DEL ABSCESO CEREBRAL

AFECCIÓN PREDISPONENTE	PATÓGENOS FRECUENTES	AGENTES ANTIMICROBIANOS*
Absceso dental	Estreptococos, *Bacteroides fragilis*	Penicilina + metronidazol
Otitis crónica	*Bacteroides fragilis; Pseudomonas, Proteus, Klebsiella* spp.	Cefotaxima o ceftriaxona + metronidazol; ceftacidima o cefepima para *Pseudomonas* spp.
Sinusitis	Estreptococos; *Haemophilus, Staphylococcus* spp.	Cefotaxima, ceftriaxona o nafcilina + metronidazol
Traumatismo penetrante o posquirúrgico	*Staphylococcus, Pseudomonas, Enterobacter* spp., estreptococos	Nafcilina o vancomicina + ceftriaxona o cefotaxima + metronidazol
Endocarditis bacteriana o consumo de drogas	Flora mixta, estreptococos, *Staphylococcus* spp.	Nafcilina o vancomicina + ceftriaxona o cefotaxima + metronidazol
Cardiopatía congénita	Estreptococos	Cefotaxima o ceftriaxona
Infección pulmonar	*Nocardia, Bacteroides fragilis,* estreptococos, flora mixta	Penicilina + metronidazol + trimetoprim-sulfametoxazol
Infección por VIH	*Toxoplasma gondii*	Pirimetamina + sulfadiacina + ácido folínico

*Véase la tabla 287-4 en el capítulo 287 para las pautas de dosificación.

booksmedicos.org

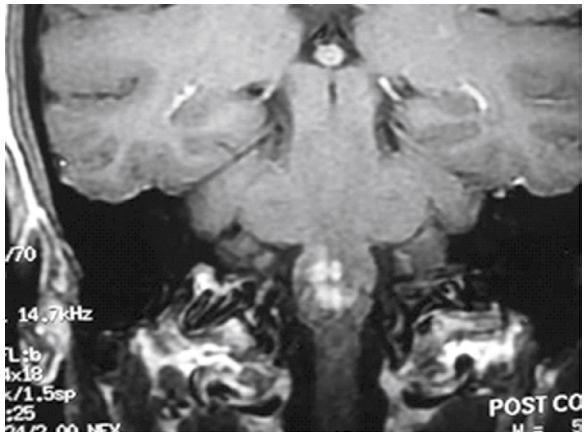

FIGURA 413-2. Absceso del tronco del encéfalo. Resonancia magnética con gadolinio que muestra una lesión captante en el tronco del encéfalo causada por una infección por *Listeria* spp.

PRONÓSTICO

Antes de la era de la TC, la mortalidad de los abscesos cerebrales oscilaba entre un 40 y un 60%; incluso con la reducción drástica de la mortalidad en la era de la neuroimagen moderna, la tasa de mortalidad continúa en el 10% aproximadamente.[6] Aproximadamente el 70% de los pacientes se recuperan completamente. En los pacientes sometidos a trasplante y en los que tienen abscesos hemisféricos profundos o del tronco del encéfalo, las tasas de mortalidad pueden superar el 80%. Otros factores que se asocian a un mal pronóstico son edades extremas, abscesos múltiples y retraso en el diagnóstico en ausencia de signos sistémicos de infección. La disminución del nivel de conciencia es un signo de mal pronóstico incluso con una hospitalización precoz y un diagnóstico rápido. También tienen un mal pronóstico los casos por microorganismos anaerobios, gramnegativos y con cultivo negativo. La epilepsia (cap. 403) se desarrolla hasta en un 50% de los pacientes, a veces con unas latencias de incluso 5 años.

ABSCESO EPIDURAL VERTEBRAL

DEFINICIÓN

La infección en el espacio epidural alrededor de la médula espinal es una causa potencial infrecuente, pero a menudo fácilmente tratable, de parálisis y muerte. El espacio epidural rodea al saco tecal y está limitado ventralmente por el ligamento longitudinal posterior, dorsalmente por los ligamentos amarillos y el periostio de las láminas y a los lados por los pedículos vertebrales y los agujeros intervertebrales que contienen los elementos neurales. El espacio se comunica con el espacio paravertebral a través de los agujeros intervertebrales. En el plano superior, el espacio está cerrado en el agujero occipital. Caudalmente, el espacio está cerrado por el ligamento sacrococcígeo. El espacio epidural contiene tejido conectivo laxo, grasa semilíquida, linfáticos, arterias, un plexo extenso de venas y las raíces de los nervios raquídeos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los abscesos epidurales vertebrales pueden producirse por la diseminación hemática de la infección; entre los factores de riesgo se incluyen el empleo de drogas i.v., el trasplante de órganos, el empleo crónico de esteroides, las neoplasias y la diabetes. Pueden también causar abscesos epidurales la infección local después de acupuntura por dolor de espalda o la analgesia epidural. Las localizaciones cutáneas de infección son los orígenes remotos más frecuentes, especialmente en los consumidores de drogas i.v. También son frecuentes los orígenes abdominal, del tracto respiratorio y urinario. La osteomielitis puede ser una causa de extensión directa o de diseminación hemática, sobre todo cuando se asocia a sepsis. Puede producirse diseminación por contigüidad a partir de catéteres colocados epiduralmente, abscesos de psoas, úlceras de decúbito, abscesos perinéfrico y retrofaríngeo o zonas quirúrgicas. Se ha implicado un traumatismo menor en la espalda como causa de un hematoma paravertebral, que posteriormente puede ser sembrado por vía hemática. *Staphylococcus aureus* es el microorganismo aislado con mayor frecuencia de los abscesos epidurales vertebrales. En 2012, un brote de infecciones fúngicas paraespinales se atribuyó a inyecciones epidurales de metilprednisolona contaminada.[7]

BIOPATOLOGÍA

Dado que la duramadre que rodea a la médula espinal se adhiere a la columna vertebral ventralmente, un mayor número de abscesos epidurales se localizan dorsalmente, y, como no hay barreras anatómicas que separen los segmentos vertebrales en el espacio epidural posterior, esos abscesos suelen extenderse a lo largo de varios segmentos vertebrales. La disfunción de la médula espinal refleja probablemente procesos tóxicos secundarios a inflamación, así como a trombosis venosa, tromboflebitis, isquemia secundaria a compresión de arterias vertebrales y edema.

TABLA 413-4 CARACTERÍSTICAS INICIALES DE 915 PACIENTES CON ABSCESOS EPIDURALES VERTEBRALES

ESTADIO 1	
Dolor de espalda	71%
Fiebre	66%
ESTADIO 2	
Dolor radicular	20%
ESTADIO 3	
Debilidad muscular	26%
Incontinencia esfinteriana	24%
Deficiencias sensitivas	13%
ESTADIO 4	
Parálisis	31%
Tetraplejía	3%

Tomado de Reihsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev.* 2000;23:175-204.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presencia de un factor de riesgo (> 80% de los pacientes) en el contexto de déficits neurológicos o dolor de espalda o radicular debe sugerir un absceso epidural vertebral. Las manifestaciones clínicas pueden dividirse en cuatro estadios (tabla 413-4). Son frecuentes el dolor de espalda (71%), la fiebre (66%), la hipersensibilidad de la columna vertebral a la percusión focal (17%), la irritación de la columna vertebral (20%) y las cefaleas (3%).[8] El dolor radicular puede confundirse con una ciática, un proceso visceral abdominal, dolor de la pared torácica o discopatía cervical. Con frecuencia, los signos clínicos son considerablemente mayores de lo que podría predecirse de la extensión anatómica del pus o del tejido de granulación.

Desgraciadamente, con frecuencia el diagnóstico suele ser erróneo al principio. Si la afección pasa desapercibida en este estadio, los síntomas pueden evolucionar, en un período de horas o días, a la parálisis por debajo del nivel medular de la infección.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial incluye procesos compresivos e inflamatorios que afectan a la médula espinal: mielitis transversa (cap. 411), hernia de un disco intervertebral (cap. 400), hemorragia epidural (cap. 400) o tumor metastásico (cap. 189), ninguno de los cuales se asocia a datos de infección sistémica. Puede no haber leucocitosis en sangre, pero con frecuencia la velocidad de sedimentación globular está elevada. Se deben excluir otros procesos infecciosos que pueden producir dolor de espalda o de cuello o dolor en la exploración: meningitis bacteriana (cap. 412), absceso perinéfrico, infección del espacio discal y endocarditis bacteriana (cap. 76).

Debe evitarse la punción lumbar en los pacientes con sospecha de un absceso epidural vertebral por temor a la diseminación de la infección al espacio subaracnoideo y a causar meningitis. La RM potenciada con gadolinio (fig. 413-3) es el método de elección para el diagnóstico,[9] aunque los hallazgos en la RM de los pacientes sometidos a analgesia epidural pueden parecerse a los del absceso epidural vertebral, incluso cuando no haya infección presente.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con déficit neurológico progresivo deberían someterse a drenaje quirúrgico urgente; puede ser útil la aspiración guiada por TC, y parece que los antibióticos más la aspiración con aguja guiada por vía percutánea son terapéuticamente tan eficaces como los antibióticos más la cirugía. A menos que los resultados del cultivo y las sensibilidades dicten otra cosa, el tratamiento empírico debería cubrir *S. aureus* (nafcilina, 2 g cada 6 h; vancomicina, 1 g cada 12 h para las cepas resistentes a meticilina). En la enfermedad grave debe considerarse la cobertura adicional para gramnegativos con una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima, 2 g cada 6 h, o ceftriaxona, 2 g cada 12 h) o una quinolona (p. ej., ciprofloxacino, 400 mg cada 12 h). Puede añadirse rifampicina (300 mg cada 12 h) por su capacidad de penetrar en la cavidad del absceso. Se debería continuar el tratamiento i.v. durante 3-4 semanas, excepto en presencia de osteomielitis (6-8 semanas).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

La mortalidad asociada con el absceso epidural vertebral es de alrededor del 15%. Aproximadamente el 50% de los supervivientes presentan déficits neurológicos residuales. Los déficits neurológicos preoperatorios más graves y los déficits de duración más larga se asocian a un pronóstico peor. En general, los pacientes que desarrollen parálisis que persista más de 36 h no recuperan la función.

EMPIEMA SUBDURAL

El empiema subdural es una infección en el espacio entre la duramadre y la aracnoides. Suele ser consecuencia de unos senos paranasales infectados y rara vez de unos senos mastoideos infectados por extensión de tromboflebitis a partir de los senos al interior del espacio subdural. La infección es más frecuentemente unilateral, pues la diseminación bilateral está impedida por la hoz del cerebro. El empiema puede evolucionar hasta causar trombosis venosa cortical, abscesos cerebrales o meningitis purulenta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas más frecuentes son cefalea, fiebre, un déficit neurológico y rigidez de nuca. Sin embargo, el empiema subdural puede progresar y causar signos de aumento de la presión intracraneal, como vómitos, alteración del nivel de conciencia, convulsiones y papiledema. Se requiere un alto grado de sospecha para establecer el diagnóstico precozmente en el curso de la enfermedad. En los pacientes con sinusitis (cap. 426), los síntomas de un empiema subdural pueden atribuirse incorrectamente a la sinusitis.

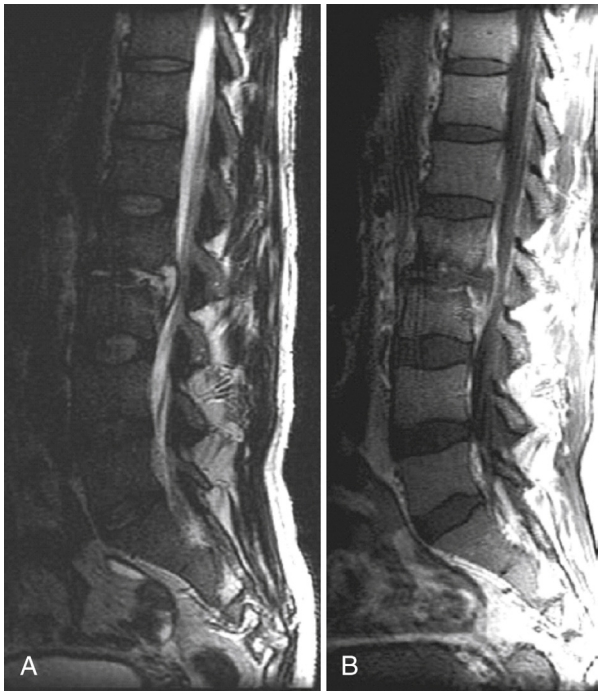

FIGURA 413-3. Absceso epidural espinal. A y B. Resonancias magnéticas de la columna lumbosacra que muestran una lesión en el espacio epidural que comprime al saco tecal.

La RM con gadolinio e imágenes potenciadas en difusión es particularmente útil para visualizar la infección subdural como una masa semilunar con un borde realzado sobre las convexidades cerebrales y por debajo de la tabla interna del cráneo (fig. 413-4). La evaluación del LCR es útil solo si se acompaña de meningitis. En un paciente con signos de aumento de la presión intracraneal, debe evitarse la punción lumbar por el riesgo de hernia.

TRATAMIENTO Tto

Es obligatorio el drenaje quirúrgico del empiema. También se requiere tratamiento antibiótico i.v., que se basa en los microorganismos aislados en el momento de la craneotomía.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad en la mayoría de las series son del 25% aproximadamente, quedando secuelas neurológicas graves en el 20% de los supervivientes. La trombosis del seno venoso o el absceso cerebral acompañantes conllevan un mal pronóstico.

TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS SECUNDARIA A INFECCIÓN

El sistema de los senos venosos (fig. 413-5) carece de válvulas, lo que permite de este modo la propagación retrógrada de coágulos o de infecciones que emanan de estructuras localizadas en la porción central de la cara o el oído medio.[10]

Trombosis séptica del seno cavernoso

DEFINICIÓN

Los senos cavernosos son las cámaras venosas de la duramadre más caudales de la base del cráneo. Las estructuras pareadas están situadas a cada lado de la fosa hipofisaria, inmediatamente por encima del seno esfenoidal de la línea media. El seno cavernoso incluye la «porción cavernosa» de la arteria carótida interna, así como los pares craneales tercero, cuarto y sexto en su recorrido hacia la hendidura esfenoidal.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La infección suele diseminarse desde los senos paranasales, los abscesos dentales u otras infecciones que afecten a la órbita o al tercio medio de la cara. *S. aureus* es el microorganismo más frecuente. Los estreptococos, los neumococos y los bacilos gramnegativos son menos comunes; también se ha descrito infección por anaerobios. Muchos casos de hipertensión intracraneal idiopática (caps. 189 y 398) se deben a trombosis de los senos laterales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La trombosis de los senos cavernosos puede manifestarse como una enfermedad aguda fulminante o tener una manifestación subaguda indolente. Puede haber fiebre y otros síntomas sistémicos por la sepsis. Los síntomas y signos clínicos se relacionan con las estructuras anatómicas de los senos cavernosos o en sus tributarias: edema periorbitario unilateral, cefalea, fotofobia, exoftalmos, oftalmoplejía, dilatación pupilar, disminución del reflejo corneal y pérdida sensitiva periorbitaria. La obstrucción del drenaje venoso procedente de la retina puede dar lugar a papiledema, hemorragias retinianas y pérdida visual. La infección puede extenderse rápidamente (24-48 h) por los senos intercavernosos hasta el seno cavernoso contralateral. El trombo puede extenderse a otros senos venosos de la duramadre, a estructuras vasculares adyacentes o al parénquima cerebral.

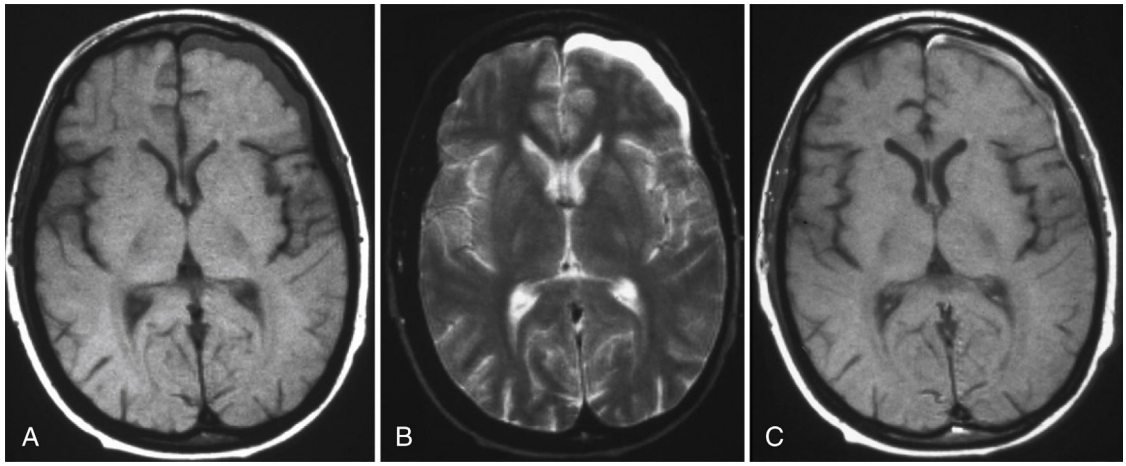

FIGURA 413-4. Absceso subdural. A. La RM ponderada en T_1 muestra un área hipodensa en la región frontal izquierda. **B.** La imagen ponderada en T_2 muestra aumento de intensidad de señal en la misma región. **C.** Una TC con contraste muestra refuerzo en la misma región.

booksmedicos.org

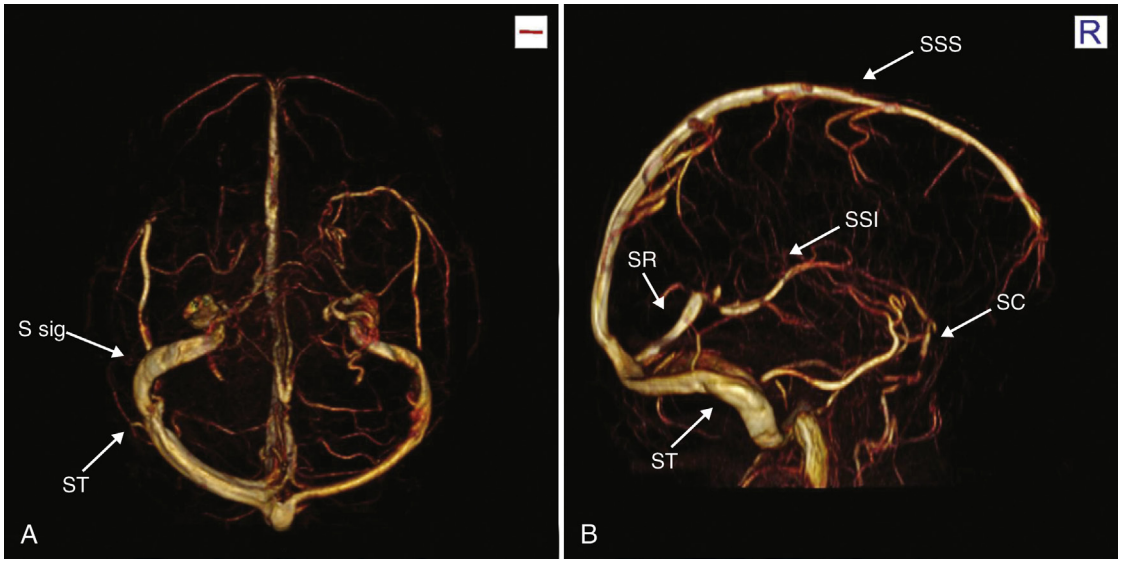

FIGURA 413-5. Anatomía de los principales senos venosos. Venografía por resonancia magnética del encéfalo que muestra los senos venosos normales. **A** muestra el seno sigmoideo (S sig) y el seno transverso (ST). **B** muestra el seno sagital superior (SSS), el seno sagital inferior (SSI), el seno recto (SR), el seno transverso (ST) y el seno cavernoso (SC).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por hallazgos clínicos y se confirma por estudios radiográficos. La evaluación radiológica incluye las imágenes de los senos, particularmente de los senos esfenoidales y etmoidales. La RM que utiliza parámetros de flujo y un venograma por RM es sensible y puede revelar deformidad de la porción cavernosa de la arteria carótida interna, una señal heterogénea procedente del seno cavernoso anormal y una clara señal hiperintensa de los senos vasculares trombosados. La RM con gadolinio i.v. puede demostrar la trombosis venosa al poner de manifiesto la ausencia de un «vacío de flujo» normal dentro de las estructuras vasculares. Las exploraciones por TC son de menor utilidad, pero pueden mostrar un sutil aumento en el tamaño y un realce del seno trombosado. La angiografía por RM puede mostrar un estrechamiento extrínseco de la porción intracavernosa de la arteria carótida interna.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los hemocultivos son con frecuencia negativos, por lo que son comunes los retrasos en el diagnóstico. Incluso aunque se establezca el diagnóstico, el tratamiento antimicrobiano empírico puede no proporcionar una cobertura completa.

El tratamiento consta del drenaje precoz de los senos paranasales infectados o de otra fuente de infección identificable, así como de agentes antiestafilocócicos específicos (cap. 288). En ocasiones se comienza con anticoagulación heparínica sin dosis de carga para reducir la morbilidad de la isquemia cerebral asociada, pero la experiencia en la trombosis venosa séptica es limitada en comparación con el empleo más frecuente de la anticoagulación en las trombosis venosas asépticas. En este contexto, la hemorragia producida por anticoagulación es rara. A pesar del tratamiento moderno, las tasas de mortalidad siguen siendo de incluso un 44%.

Trombosis del seno lateral

La trombosis séptica del seno lateral se produce por infecciones agudas o crónicas del oído medio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas consisten en otalgia y fiebre, seguidas de cefalea, náuseas, vómitos, hipoacusia y vértigo, que generalmente evolucionan durante un período de varias semanas. Se pueden observar síntomas y signos sugestivos de otitis media (cap. 426), como una inflamación mastoidea. Puede producirse parálisis del sexto par craneal, pero son raros otros signos neurológicos focales. En algunos pacientes con trombosis aséptica del seno lateral, la cefalea puede ser el único síntoma. El papiledema se produce en el 50% de los casos y la presión elevada del LCR está presente en la mayoría, especialmente con la oclusión del seno lateral derecho, que es el conducto venoso principal procedente del seno sagital superior (fig. 413-6).

El LCR suele ser normal, aunque puede observarse un perfil inflamatorio paramenígeo (discreta pleocitosis, elevación ligera en la concentración de proteínas y una concentración de glucosa normal). El diagnóstico se confirma mediante venografía por RM.

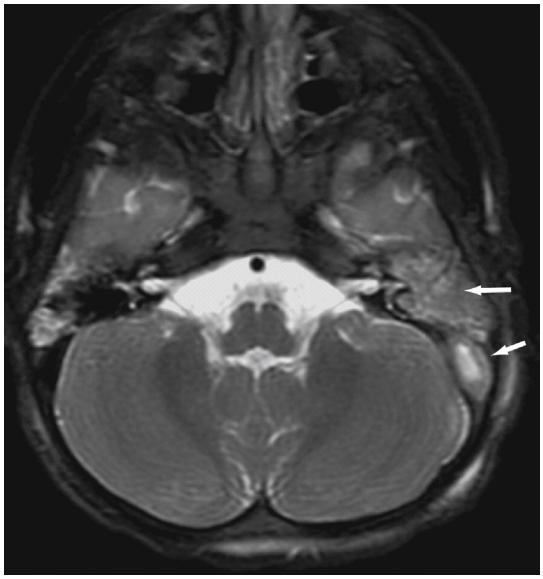

FIGURA 413-6. Trombosis del seno lateral. La resonancia magnética muestra un trombo en el seno lateral *(flecha corta)* con mastoiditis acompañante *(flecha larga)*.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento incluye antibióticos i.v. para cubrir estafilococos, anaerobios y bacilos gramnegativos como especies de *Proteus* y *Escherichia coli* (nafcilina, 2 g cada 6 h, o vancomicina, 1 g cada 12 h; más cefotaxima, 2 g cada 6 h, o ceftriaxona, 2 g cada 12 h; más metronidazol, 7,5 mg/kg cada 6 h, o clindamicina, 300 mg cada 6 h; más ciprofloxacino, 400 mg cada 12 h). Puede requerirse el drenaje quirúrgico (mastoidectomía o timpanoplastia) para erradicar el foco de infección y determinar la sensibilidad a los antibióticos del microorganismo. Si el seno contiene pus, se debe abrir para que pueda retirarse el trombo séptico. Salvo que la visión esté comprometida, el aumento de la presión intracraneal rara vez requiere un tratamiento específico como el drenaje o la colocación de una derivación.

PRONÓSTICO

La amplia cobertura antibiótica i.v. y la erradicación de la infección perisinusal, que puede requerir el drenaje quirúrgico, al comienzo del curso de la enfermedad comportan un buen pronóstico. Entre las secuelas neurológicas figuran una parálisis del sexto par craneal, ataxia e hipoacusia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Trombosis séptica del seno sagital

Aunque la trombosis del seno sagital superior es la forma más frecuente de trombosis de los senos venosos y está frecuentemente asociada con el empleo de anticonceptivos orales, la trombosis séptica del seno sagital es una afección infrecuente que se produce como consecuencia de la meningitis purulenta, infecciones de los senos etmoidales y maxilares que se diseminan por medio de los conductos venosos, fracturas abiertas infectadas de cráneo o, en raras ocasiones, infecciones de heridas neuroquirúrgicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas se relacionan principalmente con la elevación de la presión intracraneal y pueden evolucionar rápidamente al estupor y al coma. Pueden producirse convulsiones y hemiparesia por infarto cortical. Se requiere el reconocimiento y tratamiento precoces porque la trombosis séptica del seno sagital conlleva una elevada tasa de mortalidad. La tasa de progresión, la intensidad de los síntomas y el pronóstico se relacionan todos ellos con la localización de la trombosis. La obstrucción del tercio anterior del seno produce síntomas menos intensos y evoluciona más lentamente.

Las anomalías del LCR son frecuentes y entre ellas se incluye un número de eritrocitos lo suficientemente elevado como para que en ocasiones el LCR pueda ser confundido con el de una hemorragia subaracnoidea; la presión de apertura está aumentada en proporción con el grado de afectación del seno sagital. El mejor modo de visualizar un seno sagital séptico es durante la fase venosa de la angiografía cerebral o de la venografía por RM. También puede realizarse el diagnóstico mediante RM, que muestra un aumento anormal en la intensidad de la señal (vacío de flujo ausente) en el interior del seno venoso afectado. La TC potenciada con contraste puede revelar un vacío de contraste situado en la unión de los senos transversales y sagitales (la región de la prensa); el llamado signo delta es un coágulo intraluminal rodeado por material de contraste.

TRATAMIENTO Tto

Los antibióticos i.v. deben dirigirse frente a los microorganismos aislados del proceso meníngeo o de la región meníngea. Los microorganismos más frecuentes son *S. aureus* (cap. 288), estreptococos β-hemolíticos (cap. 290), neumococos (cap. 289) y aerobios gramnegativos como especies de *Klebsiella* (cap. 306). La sinusitis paranasal asociada debería drenarse quirúrgicamente.

PRONÓSTICO

Si la trombosis progresa hasta afectar a los tercios medio y posterior del seno, el deterioro progresa rápidamente y el pronóstico es malo, con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 30%.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

En casi un tercio de los pacientes con endocarditis infecciosa (cap. 76) se desarrollan complicaciones neurológicas y estas son el síntoma inicial en el 20% de los pacientes con endocarditis infecciosa. En casi el 30% de los pacientes, las complicaciones neurológicas se producen en las 2 semanas siguientes al comienzo del tratamiento. El ictus es la manifestación más frecuente. La mayoría de los ictus se deben a embolia cerebral; otros se deben a hemorragia intracerebral. Siempre debe considerarse la endocarditis infecciosa en un paciente con fiebre y un ictus.

BIOPATOLOGÍA

La embolización cerebral se produce como consecuencia de la fragmentación o desestructuración de las vegetaciones cardíacas y con frecuencia causan la oclusión de los vasos sanguíneos cerebrales. Los émbolos que se producen antes del comienzo o de la finalización del tratamiento con antibióticos pueden contener microorganismos capaces de causar infecciones metastásicas como abscesos, arteritis, meningitis o aneurismas micóticos. La mayoría de los émbolos cerebrales afectan a los vasos sanguíneos de tamaño pequeño o medio y son frecuentes los émbolos cerebrales múltiples. La hemorragia intracraneal suele deberse a rotura de un aneurisma micótico (cap. 408), a erosión séptica de una pared arterial sin formación de un aneurisma o a la transformación hemorrágica de un infarto cerebral grande. Los aneurismas micóticos se observan aproximadamente en el 2-3% de los pacientes con endocarditis infecciosa. Aproximadamente el 20% de los pacientes con aneurismas micóticos tienen múltiples aneurismas; la afectación de la arteria cerebral media y sus ramas se da en más del 75% de los pacientes, a diferencia de los aneurismas congénitos, que se producen predominantemente en el polígono de Willis. Los aneurismas micóticos se desarrollan como consecuencia de una embolización séptica dentro de los *vasa vasorum* o por penetración directa a través de la pared de la arteria. Los estreptococos y los estafilococos representan casi el 90% de todos los aneurismas micóticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La naturaleza de las manifestaciones clínicas depende de la fisiopatología subyacente.[11] Los ictus embólicos producen de forma característica un déficit neurológico focal de inicio agudo. También pueden producirse convulsiones. Las microembolias múltiples provocan un nivel de conciencia alterado o fluctuante que no se explica adecuadamente por otras anomalías.

La mayoría de los pacientes con aneurismas micóticos tienen una hemorragia subaracnoidea súbita, con frecuencia mortal, sin signos de advertencia o alarma. Entre los signos de advertencia, si los hay, se incluyen cefalea localizada intensa, fenómenos isquémicos, convulsiones y anomalías de los pares craneales. En algunos pacientes, los aneurismas micóticos pueden ser asintomáticos y se resuelven con tratamiento antibiótico. Algunos pacientes desarrollan micro- o macroabscesos, meningitis séptica o aséptica (cap. 412) o encefalopatía metabólica tóxica generalizada.

DIAGNÓSTICO

La RM es la técnica de elección para el diagnóstico de los infartos cerebrales y abscesos encefálicos relacionados con la endocarditis. Las secuencias de RM con eco de gradiente pueden ser más sensibles que la TC para detectar hemorragia intracraneal y también pueden captar microhemorragias. La RM también debe incluir secuencias en difusión para la detección de infartos. Para el diagnóstico de aneurismas es preferible la angiografía por RM. La evaluación del LCR es útil si se sospecha una meningitis acompañante o una fuga lenta desde un aneurisma pero que no se visualiza con estas pruebas de imagen.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de los pacientes con endocarditis infecciosa y embolia cerebral requiere prevención de la embolización con un tratamiento antibiótico adecuado y en ocasiones cirugía cardíaca (cap. 76). La anticoagulación está contraindicada en los pacientes con infartos cerebrales y embolia séptica por el elevado riesgo de complicaciones a partir de la hemorragia intracerebral.

Los pacientes con aneurismas no rotos menores de 7 mm de diámetro, aneurismas proximales, aneurismas múltiples, aneurismas rotos sin hematoma intracerebral y aneurismas en los que es probable que la extirpación cause una deficiencia neurológica, pueden monitorizarse de modo conservador por RM seriadas y angiografías por RM. Todos los demás aneurismas requieren la extirpación quirúrgica del aneurisma y de la pared del vaso séptico adyacente. Los pacientes que no puedan someterse a cirugía pueden ser candidatos a una embolización endovascular del vaso aneurismático.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad en los pacientes con endocarditis infecciosa y embolia cerebral oscilan entre el 30 y el 80%.[12] La mortalidad es elevada si hay transformación hemorrágica del infarto. La mortalidad en los pacientes con aneurismas micóticos rotos es del 80%, e incluso los pacientes con aneurismas no rotos tienen una tasa de mortalidad del 30%.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

414

ENCEFALITIS VIRAL AGUDA

ALLEN J. AKSAMIT, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La encefalitis es una inflamación difusa o focal del parénquima encefálico. El término *encefalitis* indica que los síndromes clínicos predominantes surgen de una infección y una inflamación en el parénquima del encéfalo en lugar de las leptomeninges. Cuando están afectados tanto las leptomeninges como el parénquima cerebral, se utiliza el término *meningoencefalitis*.

EPIDEMIOLOGÍA

La encefalitis viral presenta una incidencia estimada de 7 por 100.000 al año. En general, se identifica una causa específica en menos del 50% de los pacientes en

booksmedicos.org

Trombosis séptica del seno sagital

Aunque la trombosis del seno sagital superior es la forma más frecuente de trombosis de los senos venosos y está frecuentemente asociada con el empleo de anticonceptivos orales, la trombosis séptica del seno sagital es una afección infrecuente que se produce como consecuencia de la meningitis purulenta, infecciones de los senos etmoidales y maxilares que se diseminan por medio de los conductos venosos, fracturas abiertas infectadas de cráneo o, en raras ocasiones, infecciones de heridas neuroquirúrgicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas se relacionan principalmente con la elevación de la presión intracraneal y pueden evolucionar rápidamente al estupor y al coma. Pueden producirse convulsiones y hemiparesia por infarto cortical. Se requiere el reconocimiento y tratamiento precoces porque la trombosis séptica del seno sagital conlleva una elevada tasa de mortalidad. La tasa de progresión, la intensidad de los síntomas y el pronóstico se relacionan todos ellos con la localización de la trombosis. La obstrucción del tercio anterior del seno produce síntomas menos intensos y evoluciona más lentamente.

Las anomalías del LCR son frecuentes y entre ellas se incluye un número de eritrocitos lo suficientemente elevado como para que en ocasiones el LCR pueda ser confundido con el de una hemorragia subaracnoidea; la presión de apertura está aumentada en proporción con el grado de afectación del seno sagital. El mejor modo de visualizar un seno sagital séptico es durante la fase venosa de la angiografía cerebral o de la venografía por RM. También puede realizarse el diagnóstico mediante RM, que muestra un aumento anormal en la intensidad de la señal (vacío de flujo ausente) en el interior del seno venoso afectado. La TC potenciada con contraste puede revelar un vacío de contraste situado en la unión de los senos transversales y sagitales (la región de la prensa); el llamado signo delta es un coágulo intraluminal rodeado por material de contraste.

TRATAMIENTO Tto

Los antibióticos i.v. deben dirigirse frente a los microorganismos aislados del proceso meníngeo o de la región meníngea. Los microorganismos más frecuentes son *S. aureus* (cap. 288), estreptococos β-hemolíticos (cap. 290), neumococos (cap. 289) y aerobios gramnegativos como especies de *Klebsiella* (cap. 306). La sinusitis paranasal asociada debería drenarse quirúrgicamente.

PRONÓSTICO

Si la trombosis progresa hasta afectar a los tercios medio y posterior del seno, el deterioro progresa rápidamente y el pronóstico es malo, con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 30%.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

En casi un tercio de los pacientes con endocarditis infecciosa (cap. 76) se desarrollan complicaciones neurológicas y estas son el síntoma inicial en el 20% de los pacientes con endocarditis infecciosa. En casi el 30% de los pacientes, las complicaciones neurológicas se producen en las 2 semanas siguientes al comienzo del tratamiento. El ictus es la manifestación más frecuente. La mayoría de los ictus se deben a embolia cerebral; otros se deben a hemorragia intracerebral. Siempre debe considerarse la endocarditis infecciosa en un paciente con fiebre y un ictus.

BIOPATOLOGÍA

La embolización cerebral se produce como consecuencia de la fragmentación o desestructuración de las vegetaciones cardíacas y con frecuencia causan la oclusión de los vasos sanguíneos cerebrales. Los émbolos que se producen antes del comienzo o de la finalización del tratamiento con antibióticos pueden contener microorganismos capaces de causar infecciones metastásicas como abscesos, arteritis, meningitis o aneurismas micóticos. La mayoría de los émbolos cerebrales afectan a los vasos sanguíneos de tamaño pequeño o medio y son frecuentes los émbolos cerebrales múltiples. La hemorragia intracraneal suele deberse a rotura de un aneurisma micótico (cap. 408), a erosión séptica de una pared arterial sin formación de un aneurisma o a la transformación hemorrágica de un infarto cerebral grande. Los aneurismas micóticos se observan aproximadamente en el 2-3% de los pacientes con endocarditis infecciosa. Aproximadamente el 20% de los pacientes con aneurismas micóticos tienen múltiples aneurismas; la afectación de la arteria cerebral media y sus ramas se da en más del 75% de los pacientes, a diferencia de los aneurismas congénitos, que se producen predominantemente en el polígono de Willis. Los aneurismas micóticos se desarrollan como consecuencia de una embolización séptica dentro de los *vasa vasorum* o por penetración directa a través de la pared de la arteria. Los estreptococos y los estafilococos representan casi el 90% de todos los aneurismas micóticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La naturaleza de las manifestaciones clínicas depende de la fisiopatología subyacente.[11] Los ictus embólicos producen de forma característica un déficit neurológico focal de inicio agudo. También pueden producirse convulsiones. Las microembolias múltiples provocan un nivel de conciencia alterado o fluctuante que no se explica adecuadamente por otras anomalías.

La mayoría de los pacientes con aneurismas micóticos tienen una hemorragia subaracnoidea súbita, con frecuencia mortal, sin signos de advertencia o alarma. Entre los signos de advertencia, si los hay, se incluyen cefalea localizada intensa, fenómenos isquémicos, convulsiones y anomalías de los pares craneales. En algunos pacientes, los aneurismas micóticos pueden ser asintomáticos y se resuelven con tratamiento antibiótico. Algunos pacientes desarrollan micro- o macroabscesos, meningitis séptica o aséptica (cap. 412) o encefalopatía metabólica tóxica generalizada.

DIAGNÓSTICO

La RM es la técnica de elección para el diagnóstico de los infartos cerebrales y abscesos encefálicos relacionados con la endocarditis. Las secuencias de RM con eco de gradiente pueden ser más sensibles que la TC para detectar hemorragia intracraneal y también pueden captar microhemorragias. La RM también debe incluir secuencias en difusión para la detección de infartos. Para el diagnóstico de aneurismas es preferible la angiografía por RM. La evaluación del LCR es útil si se sospecha una meningitis acompañante o una fuga lenta desde un aneurisma pero que no se visualiza con estas pruebas de imagen.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de los pacientes con endocarditis infecciosa y embolia cerebral requiere prevención de la embolización con un tratamiento antibiótico adecuado y en ocasiones cirugía cardíaca (cap. 76). La anticoagulación está contraindicada en los pacientes con infartos cerebrales y embolia séptica por el elevado riesgo de complicaciones a partir de la hemorragia intracerebral.

Los pacientes con aneurismas no rotos menores de 7 mm de diámetro, aneurismas proximales, aneurismas múltiples, aneurismas rotos sin hematoma intracerebral y aneurismas en los que es probable que la extirpación cause una deficiencia neurológica, pueden monitorizarse de modo conservador por RM seriadas y angiografías por RM. Todos los demás aneurismas requieren la extirpación quirúrgica del aneurisma y de la pared del vaso séptico adyacente. Los pacientes que no puedan someterse a cirugía pueden ser candidatos a una embolización endovascular del vaso aneurismático.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad en los pacientes con endocarditis infecciosa y embolia cerebral oscilan entre el 30 y el 80%.[12] La mortalidad es elevada si hay transformación hemorrágica del infarto. La mortalidad en los pacientes con aneurismas micóticos rotos es del 80%, e incluso los pacientes con aneurismas no rotos tienen una tasa de mortalidad del 30%.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

414

ENCEFALITIS VIRAL AGUDA

ALLEN J. AKSAMIT, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La encefalitis es una inflamación difusa o focal del parénquima encefálico. El término *encefalitis* indica que los síndromes clínicos predominantes surgen de una infección y una inflamación en el parénquima del encéfalo en lugar de las leptomeninges. Cuando están afectados tanto las leptomeninges como el parénquima cerebral, se utiliza el término *meningoencefalitis*.

EPIDEMIOLOGÍA

La encefalitis viral presenta una incidencia estimada de 7 por 100.000 al año. En general, se identifica una causa específica en menos del 50% de los pacientes en

booksmedicos.org

TABLA 414-1 CAUSAS HABITUALES DE ENCEFALITIS EN EE. UU.

I. Causas de encefalitis viral
- A. No estacional
  - Virus del herpes simple de tipo 1 (encefalitis por herpes simple)
  - Virus del herpes simple de tipo 2 (encefalitis neonatal o meningoencefalitis de adultos)
- B. Estacional (verano y otoño): arbovirus (vehiculados por artrópodos)
  - Virus del Nilo occidental
  - Virus de la encefalitis de San Luis
  - Virus de la encefalitis equina oriental
  - Virus de la encefalitis equina occidental
  - Virus de la encefalitis de La Crosse/California
- C. Estacional (no vehiculados por artrópodos)
  - Verano y otoño: enterovirus (incluidos virus de Coxsackie, ecovirus, poliovirus y enterovirus 71)
  - Invierno: virus de la gripe
- D. Pacientes inmunodeprimidos
  - Virus de la inmunodeficiencia humana (encefalitis crónica por VIH)
  - Virus de la varicela-zóster (encefalitis subaguda)
  - Virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva)
  - Citomegalovirus (ventriculitis o encefalitis)
  - Virus del herpes humano 6 (posible encefalitis subaguda)
  - Virus de Epstein-Barr (encefalitis subaguda)

II. Causas infrecuentes en EE. UU.
- Virus de la encefalitis de la fiebre de Powassan
- Virus de la coriomeningitis linfocítica
- Rabia
- Sarampión (panencefalitis esclerosante subaguda)
- Parotiditis
- Adenovirus
- Virus del herpes B (de los monos)
- Rubéola (panencefalitis progresiva por rubéola)

III. Causas de fuera de EE. UU.
- Virus de la encefalitis vehiculados por garrapatas (Rusia, Asia)
- Virus de la encefalitis japonesa (Japón, sureste de Asia, Malasia)
- Virus de la encefalitis equina venezolana (América Central y del Sur)
- Virus del dengue (Asia del Sur, África, América del Sur)
- Virus de la fiebre de valle del Rift (África Central Oriental)
- Virus de la encefalitis del valle de Murray (Australia)
- Virus de la encefalitis de la fiebre Powassan (Canadá)
- Virus Nipah (Malasia y Bangladesh)

EE. UU. Están implicados muchos virus (tabla 414-1) y se requiere el análisis serológico o la identificación del ácido nucleico (mediante reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) para identificar al virus específico.[1] La epidemiología de cada virus responsable de infección del sistema nervioso central (v. tabla 414-1) es única en cuanto a los pacientes que tienen un riesgo más elevado, la distribución geográfica y la incidencia estacional, especialmente de los arbovirus (cap. 383) y los enterovirus (cap. 379), que se tratan en capítulos aparte.

En EE. UU., la causa más frecuente de encefalitis no epidémica es la encefalitis por el herpes simple, que está producida por el virus del herpes simple de tipo 1 (cap. 374). En la actualidad, en EE. UU., el virus epidémico más frecuente es el virus del Nilo occidental (cap. 383), que es un flavivirus transmitido por mosquitos relacionado con el virus de la encefalitis de San Luis y con su homólogo asiático el virus de la encefalitis japonesa. Existe reactividad cruzada serológica entre los virus de la encefalitis de San Luis, de la encefalitis japonesa y del Nilo occidental.

BIOPATOLOGÍA

En general, la inspección patológica macroscópica de un encéfalo con encefalitis no revela pus a simple vista. Si existe un exudado purulento focal, el término más correcto es el de *cerebritis*. Si existe una necrosis franca con pus, el término correcto es *absceso cerebral* (cap. 413). No obstante, la encefalitis puede asociarse a una necrosis sustancial, y los pacientes con una encefalitis aguda viral grave con frecuencia presentan evidencia microscópica de necrosis. Ciertas encefalitis virales, como la encefalitis por el herpes simple, pueden ser focales y hemorrágicas. Los virus que producen encefalitis aguda también pueden producir meningitis (cap. 412). De hecho, los pacientes con encefalitis prácticamente siempre presentan algunos cambios inflamatorios microscópicos en las leptomeninges. De forma inversa, los pacientes con meningitis viral inevitablemente tendrán algún componente de encefalitis microscópica. El grado de cambio inflamatorio presente en el encéfalo viene determinado por el patógeno viral individual y por factores inmunitarios del huésped, que son los responsables de la reacción al virus invasor.[2]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos en pacientes con encefalitis viral aguda se inician con unos pródromos de fiebre, cefalea, malestar general, mialgias y síntomas inespecíficos.[3] Los síntomas neurológicos pueden precederse de náuseas, vómitos, diarrea, tos, dolor faríngeo y exantema como parte de las manifestaciones iniciales sistémicas de la infección. La invasión del sistema nervioso se acompaña de forma característica de cefalea, fotofobia y alteración del nivel de conciencia, con síntomas que progresan durante un período de varios días. También son habituales las crisis epilépticas como un síntoma de aviso. Los signos de irritación meníngea pueden estar presentes de forma variable y son un hallazgo poco fiable en una encefalitis.

Con algunos virus puede observarse una disfunción encefálica focal. Por ejemplo, el virus del Nilo occidental (cap. 383) puede producir una encefalitis del tronco del encéfalo con un coma de inicio precoz. El virus del herpes simple (cap. 374) tiende a producir déficits neurológicos corticales focales, como hemiparesia, afasia y crisis epilépticas. Las porciones límbicas del encéfalo frecuentemente afectadas por la encefalitis por herpes simple o por rabia pueden conducir a cambios importantes del comportamiento al comienzo de la enfermedad, antes de que se deprima el nivel de conciencia. Las crisis epilépticas focales o generalizadas son particularmente frecuentes cuando la encefalitis afecta al hipocampo y al sistema límbico. La rabia se asocia característicamente con laringoespasmo, hidrofobia y disminución del nivel de conciencia, mediados por el tronco del encéfalo. Debido a la afectación de las células del asta anterior de la médula espinal, las infecciones por virus del Nilo occidental, virus de la encefalitis de San Luis, poliovirus y virus de la rabia pueden causar debilidad focal o asimétrica con arreflexia.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes en coma o con déficits focales, la tomografía computarizada (TC) craneal debería realizarse normalmente antes del análisis del líquido cefalorraquídeo para excluir un efecto de masa sustancial y para evitar el riesgo de hernia durante la punción lumbar.[4] Sin embargo, en pacientes sin hallazgos focales debería realizarse una punción lumbar inmediatamente para establecer el diagnóstico y para permitir un tratamiento empírico precoz. Deberían medirse las presiones de apertura porque puede producirse una elevación de la presión intracraneal en todos los tipos de encefalitis viral y puede ser necesario tratamiento adicional.[5]

El análisis del líquido cefalorraquídeo revela de forma característica un nivel elevado de proteínas, que habitualmente es menor de 120 mg/dl. El nivel de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) suele ser normal y mayor del 40% del nivel sérico simultáneo, aunque pocos pacientes pueden tener un nivel bajo de glucosa sugestivo de una infección bacteriana (cap. 412). Típicamente está elevado el recuento de leucocitos del LCR, generalmente en el rango de 10-500 células/μl. El tipo celular tiene habitualmente un predominio de linfocitos. Sin embargo, en algunos casos de encefalitis por el virus del Nilo occidental y de ventriculitis por citomegalovirus puede observarse un predominio de polimorfonucleares.

Las pruebas serológicas y la PCR en líquido cefalorraquídeo son útiles (tabla 414-2). La prueba de PCR tiene la ventaja añadida de aportar datos directos de infección viral en el interior del sistema nervioso central, aunque las pruebas serológicas son más apropiadas para algunas infecciones como la encefalitis del Nilo occidental, que se confirma mejor con la respuesta de anticuerpos IgM en líquido cefalorraquídeo.

La resonancia magnética (RM) encefálica es la técnica más sensible para definir anomalías en pacientes con encefalitis virales.[6] No obstante, puede producirse una encefalitis viral franca con hallazgos normales en la RM. Los hallazgos de la RM también pueden sugerir el virus responsable. Por ejemplo, la encefalitis por herpes simple presenta un patrón característico que afecta a las cortezas temporal mesial, frontobasal e insular, generalmente de forma unilateral o bilateral asimétrica.

Diagnóstico diferencial

Diversos patógenos no virales pueden producir una encefalitis que es clínica y patológicamente indistinguible de una encefalitis viral.[7] Entre ellos se incluyen *Rickettsia* (cap. 327), *Borrelia* (cap. 322), enfermedad de Whipple (caps. 140 y 275), *Toxoplasma* (cap. 349), *Mycoplasma* (cap. 317) y *Acanthamoeba* (cap. 352). Otras formas infecciosas no virales que imitan la encefalitis viral son la cerebritis bacteriana, la sífilis meningovascular y la cisticercosis cerebral.

De forma adicional, entre las encefalitis autoinmunitarias que pueden simular una encefalitis viral se incluyen la encefalitis límbica paraneoplásica, especialmente la asociada con anticuerpos contra el complejo del canal de potasio dependiente de voltaje, la encefalopatía de Hashimoto asociada a tiroiditis autoinmunitaria (cap. 226) y la encefalitis asociada a anticuerpos contra el receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA).[8] En la encefalitis parainfecciosa, una infección viral sistémica se asocia a una encefalopatía febril, a veces con un líquido cefalorraquídeo inflamatorio pero sin evidencia directa de invasión cerebral por el microorganismo. Entre los ejemplos de encefalitis parainfecciosa se incluyen la infección y encefalopatía asociada al virus de la gripe (cap. 364), al virus de la varicela (cap. 375) y al virus de Epstein-Barr (cap. 377). Además, la enfermedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 414-2 PRUEBAS SELECCIONADAS PARA ENCEFALITIS VIRAL

MICROORGANISMO/ SÍNDROME	PRUEBA	COMENTARIO
VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL		
Encefalitis del Nilo occidental	IgM en LCR	Diagnóstica de enfermedad invasiva del SNC como encefalitis o de parálisis flácida aguda
VIRUS DEL HERPES SIMPLE DE TIPO 1		
Encefalitis por herpes simple	PCR en LCR	Sensible y específica en la fase aguda
VIRUS DEL HERPES SIMPLE DE TIPO 2		
Encefalitis neonatal Meningitis recurrente	PCR en LCR PCR en LCR	Confirmatoria, sensibilidad alta Sensible y específica en los primeros 3 días de enfermedad
VIRUS DEL HERPES HUMANO 6		
Encefalitis límbica	PCR en LCR	Confirmación, sensibilidad desconocida
VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER		
Meningoencefalitis	PCR en LCR	Confirmatoria cuando se usa con los hallazgos clínicos y del líquido cefalorraquídeo; sensibilidad no aclarada
VIRUS DE EPSTEIN-BARR		
Encefalitis por VEB	PCR en LCR	Sugiere invasión del SNC por el virus
VIRUS JC		
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	PCR en LCR	Diagnóstica, pero sensibilidad incompleta (70%)
CITOMEGALOVIRUS		
Ventriculitis por CMV	PCR en LCR	Sensible y específica

IgM = inmunoglobulina M; LCR = líquido cefalorraquídeo; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; SNC = sistema nervioso central.

desmielinizante primaria (cap. 411), particularmente la forma de encefalomielitis diseminada aguda, se superpone clínicamente con la encefalitis viral.

VIRUS ESPECÍFICOS SELECCIONADOS

Encefalitis por herpes simple

EPIDEMIOLOGÍA

La encefalitis por herpes simple (cap. 374), que está tan solo en segundo lugar tras la encefalitis del Nilo occidental (cap. 383) como la forma más común de encefalitis en EE. UU., presenta una incidencia anual de 2-4 casos por millón de personas al año. No existe una predisposición estacional ni por sexos. La encefalitis puede atacar a niños mayores aunque con más frecuencia es una enfermedad de adultos.

BIOPATOLOGÍA

La encefalitis por herpes simple generalmente aparece en individuos inmunocompetentes, pero también puede afectar a pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes con deficiencia en el receptor de tipo *toll* 3 en el sistema inmunitario pueden tener una vulnerabilidad selectiva a la encefalitis por herpes simple.

El virus del herpes simple de tipo 1 infecta y se mantiene latente en la mayoría de la población. Se desconoce si la encefalitis por herpes simple surge como una reactivación viral latente en el ganglio trigeminal o es una infección nasofaríngea primaria que asciende al interior del sistema nervioso olfatorio.

La anatomía patológica de la encefalitis por herpes simple consiste en una inflamación hemorrágica necrosante con un patrón característico que afecta a la corteza temporal medial, frontal inferior e insular, con predominio en la sustancia gris. Incluso si se afecta el cerebro bilateralmente, las características anatomopatológicas son habitualmente asimétricas, un patrón que ayuda a distinguir la encefalitis por herpes simple de otras formas de encefalitis límbica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la encefalitis por herpes simple generalmente comienzan con unos pródromos febriles inespecíficos, que se siguen en el transcurso de horas o días de síntomas como cefalea, malestar, náuseas y vómitos. Puede producirse de forma precoz una disminución del nivel de conciencia. Las crisis pueden ser la primera manifestación de esta encefalitis. Los déficits neurológicos focales, como hemiparesia o afasia, aparecen precozmente y pueden confundirse con un ictus. Las manifestaciones más específicas de la encefalitis por herpes simple son síntomas de cambios del comportamiento asociados al sistema límbico, como labilidad conductual o emocional y comportamiento inapropiado. La memoria se afecta de forma temprana si el nivel de conciencia está preservado. A medida que progresa la encefalitis, son habituales los síntomas de aumento de la presión intracraneal, letargo y coma. Los hallazgos focales por sí solos en el contexto de una encefalitis clínica no son suficientes como para confirmar un diagnóstico de encefalitis por herpes simple.

DIAGNÓSTICO

El análisis del líquido cefalorraquídeo es necesario para el diagnóstico de una encefalitis por herpes simple. No obstante, en un paciente con una encefalitis focal o en coma, debería realizarse primero una TC craneal antes del análisis del líquido cefalorraquídeo para evitar el riesgo de herniación. La elevación del nivel de proteínas y del recuento de leucocitos en LCR, con un predominio de linfocitos, es el patrón más frecuente; a menudo también se observan eritrocitos. Generalmente, el nivel de glucosa en LCR es normal, aunque es menor del 50% del nivel de glucosa sanguíneo en aproximadamente un 5% de los pacientes.

La prueba óptima y más específica para probar una encefalitis por herpes simple es la presencia del ADN del virus del herpes simple de tipo 1 amplificado mediante PCR en el líquido cefalorraquídeo. El virus del herpes simple de tipo 1 puede distinguirse del virus del herpes simple de tipo 2 mediante amplificación específica de cebadores, aplicada como parte del análisis por PCR. Dado que el herpes simple de tipo 2 puede causar encefalitis en neonatos y meningoencefalitis en adultos, esta distinción puede orientar el tratamiento.

La RM muestra típicamente una afectación focal con un aumento de la señal en T_2 y en inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) en los lóbulos temporales mesiales (incluida la amígdala, el hipocampo y el uncus), los lóbulos frontales basales (giro cingulado y corteza orbitaria frontal) y la corteza insular (fig. 414-1). Las anomalías que se observan en la RM con frecuencia son unilaterales, aunque pueden ser bilaterales y asimétricas. Las anomalías focales en la RM deben distinguirse de un absceso cerebral (cap. 413), un infarto cerebral (cap. 407), una hemorragia cerebral (cap. 408), tumores cerebrales (cap. 189) y una encefalitis paraneoplásica límbica. La detección radiológica de una afectación de las áreas temporales mesiales en vez de las áreas temporales laterales y de una afectación de la sustancia gris en lugar de la sustancia blanca sugiere una encefalitis por herpes simple como diagnóstico. Puede aparecer una captación temprana de contraste con gadolinio, aunque no es universal.

La TC craneal es menos sensible que la RM en la detección de casos leves de encefalitis herpética. Sin embargo, dado que la encefalitis por herpes simple puede ser hemorrágica, a veces la TC puede identificar la hemorragia de forma más precisa que la RM.

La electroencefalografía es una prueba adyuvante que puede mostrar descargas epileptiformes periódicas lateralizadas homolaterales al lóbulo temporal involucrado. Sin embargo, los hallazgos no son específicos para la encefalitis por herpes simple y habitualmente se producen en pacientes con un infarto cerebral (cap. 407) y en ocasiones con otras formas de encefalitis virales.

TRATAMIENTO

Tto

Los ensayos prospectivos multicéntricos hacen hincapié en que el tratamiento precoz afecta a la evolución. Cuando aumenta la sospecha de una encefalitis por herpes simple en el contexto agudo por la presencia de signos o síntomas focales, se recomienda el tratamiento empírico precoz, incluso aunque se esté llevando a cabo la evaluación diagnóstica.

El aciclovir por vía intravenosa (10 mg/kg cada 8 h durante 14-21 días) es el tratamiento de elección. Ningún dato prospectivo muestra que una duración del tratamiento más larga o una dosis más alta de aciclovir mejore la evolución neurológica.

Rabia

La rabia humana, que es una enfermedad encefalítica causada por el virus de la rabia, habitualmente se transmite por la mordedura de un animal. Produce una encefalitis mortal, aunque la latencia entre la exposición a la mordedura del animal y la presencia de síntomas neurológicos a veces puede dificultar el diagnóstico.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La rabia es una enfermedad rara en EE. UU. y en los países desarrollados.[9] Sin embargo, casos no sospechados inicialmente se han transmitido a través de mordeduras triviales por murciélagos infectados, que están ampliamente representados en todos los estados de EE. UU. excepto en Hawái. Actualmente, variantes del virus de la rabia son responsables de la mayoría de los casos humanos en EE. UU. y Canadá. La rabia de los mapaches se ha extendido desde Florida hasta Georgia, Alabama y Carolina del Sur.

La rabia canina continúa siendo endémica en gran parte de los países en vías de desarrollo, como África, Latinoamérica, Europa Oriental y Asia, y una gran mayoría de los casos de rabia humana se produce como resultado de mordeduras de perros no

booksmedicos.org

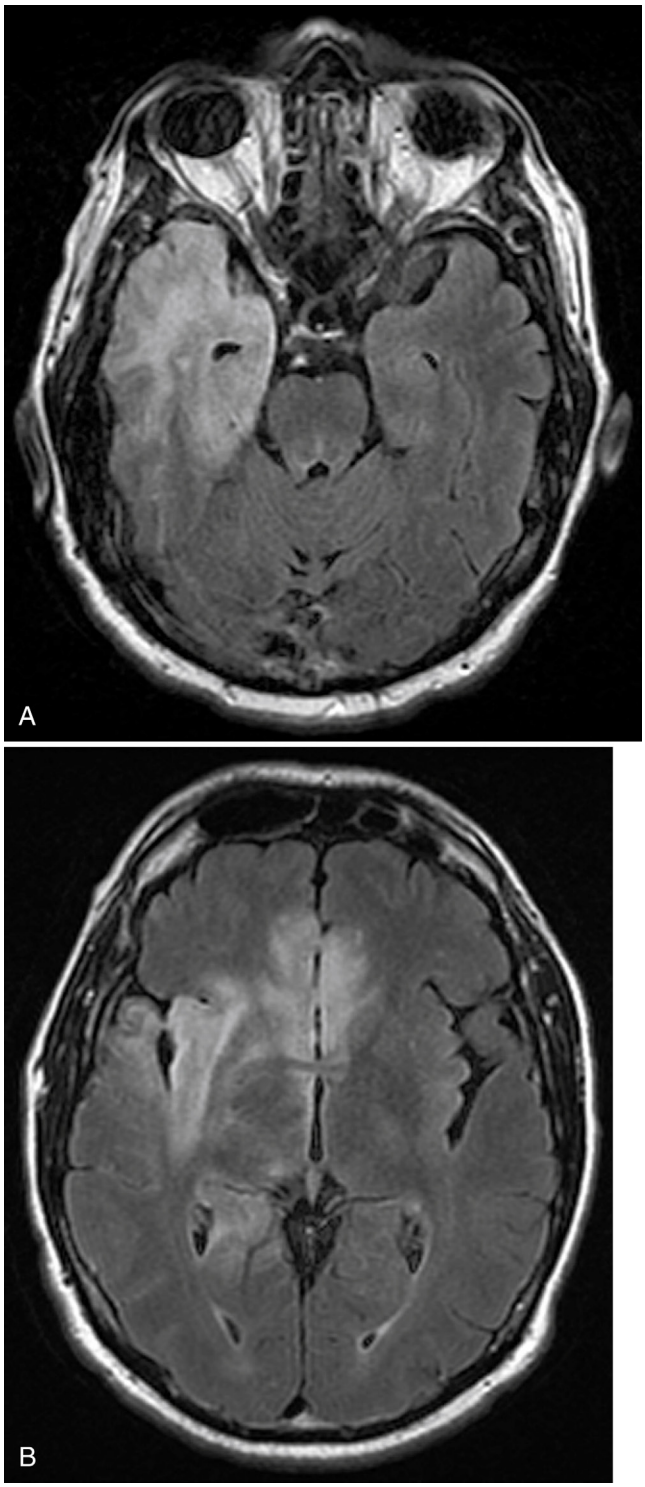

FIGURA 414-1. Resonancia magnética (RM) en encefalitis por herpes simple. RM con inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) del encéfalo que muestra aumento de señal **(A)** en el lóbulo temporal medial derecho (incluidos la amígdala, el hipocampo y el uncus), y **(B)** en los lóbulos frontales inferiores bilateralmente (circunvolución del cíngulo y la corteza frontal orbitaria) y la corteza insular derecha.

tratados de áreas endémicas. La rabia canina pudo controlarse en EE. UU. durante los años cincuenta y se asoció a una reducción notable del número de casos humanos transmitidos por perros. La gran mayoría de la rabia clínica relacionada con perros que se observa en EE. UU. es el resultado de mordeduras de perros que se produjeron en países en vías de desarrollo, antes de que el paciente emigrara a EE. UU. En EE. UU. se han producido caros raros de transmisión de la rabia a receptores de trasplante de órganos.

La presencia de cuerpos de Negri (inclusiones virales intracitoplásmicas) en las neuronas del tronco del encéfalo, el cerebelo (especialmente en las células de Purkinje) o el hipocampo define patológicamente la rabia. A menudo no están presentes estas inclusiones, aunque la detección del antígeno mediante medios inmunohistoquímicos puede ayudar al diagnóstico patológico. Dado que el trastorno tiende a ser una encefalitis del tronco del encéfalo, están afectados los centros cardiovascular y respiratorio bulbares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La rabia humana se desarrolla habitualmente entre 20 y 90 días después de una mordedura, y en raras ocasiones se desarrolla solo algunos días después o 1 año después o más tras la exposición a la mordedura. Las mordeduras múltiples y faciales se asocian a tiempos de incubación más cortos.

Entre los síntomas prodrómicos inespecíficos se incluyen fiebre, escalofríos, malestar, fatiga, insomnio, anorexia, cefalea e irritabilidad. En la mayoría de los pacientes aparecerá dolor o parestesias en la extremidad afectada por la mordedura. Después de la enfermedad prodrómica, se desarrolla una forma encefalítica en alrededor del 80% de los pacientes que produce un comportamiento variable, desde episodios de alerta agitada a una letargia silenciosa. La fiebre es un acompañante habitual, aunque no universal, en esta fase. La desinhibición de los reflejos del tronco del encéfalo provoca hidrofobia con laringoespasmo y una incapacidad para manejar la salivación, la deglución de agua u otro tipo de ingesta oral. Cuando la encefalitis del tronco del encéfalo afecta a los centros bulbares, cardiovasculares y respiratorios puede producirse una disfunción autónoma, complicaciones cardiopulmonares e insuficiencia respiratoria.

Otra forma de rabia que afecta hasta a un tercio de los pacientes se conoce como rabia paralítica. Esta forma de rabia se manifiesta como una parálisis flácida aguda que puede ser multifocal y que afecta a las extremidades y a la musculatura bulbar, por lo que puede simular una poliomielitis (cap. 379) debido a su carácter multifocal. También puede ser confundida con un síndrome de Guillain-Barré (cap. 420). La rabia paralítica suele producirse en conjunción con la encefalitis febril.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos en el análisis del líquido cefalorraquídeo pueden ser anormales en la rabia humana. Se encuentra una pleocitosis linfocítica, habitualmente de menos de 100 leucocitos/μl, en más del 50% de los pacientes en la primera semana de la enfermedad. La concentración de proteínas en LCR habitualmente está elevada de forma discreta y el nivel de glucosa generalmente es normal.

Los estudios de imagen en pacientes con rabia a veces son útiles. La RM puede mostrar afectación de la sustancia gris y particularmente una afectación del tronco del encéfalo, con un aumento en la señal T_2, generalmente sin captación. La RM de la médula espinal en pacientes con rabia paralítica puede mostrar una señal T_2 multifocal aumentada que simula una encefalomielitis aguda diseminada. La afectación de la sustancia gris cerebral, incluido el hipocampo y las estructuras de los ganglios basales, indica la predilección por la sustancia gris y a menudo la afectación bilateral de estructuras supratentoriales. Sin embargo, no puede confiarse en la RM para excluir la rabia.

Los anticuerpos séricos contra el virus de la rabia generalmente no están presentes en pacientes no inmunizados hasta la segunda semana de la enfermedad, y los pacientes pueden fallecer antes de tener unos niveles detectables de anticuerpos séricos. También pueden estar presentes anticuerpos séricos en el líquido cefalorraquídeo, aunque su ausencia no es fiable para excluir el diagnóstico. De forma clásica, la tinción para el antígeno de la rabia en los nervios sensitivos de una biopsia cutánea tomada de un área cercana a la región nucal, puede confirmar el diagnóstico de rabia. De forma alternativa, pueden detectarse pequeñas cantidades del ARN del virus de la rabia mediante el análisis de PCR. Entre las muestras típicas para detectar el virus se incluyen la saliva, el tejido cerebral o el líquido cefalorraquídeo. Una prueba positiva confirma el diagnóstico, pero se desconoce el valor de exclusión de una prueba negativa.

TRATAMIENTO

Tto

Tras la mordedura de un animal, suele administrarse un tratamiento local con inmunoglobulina antirrábica y un tratamiento sistémico mediante vacunación. La profilaxis postexposición a la rabia comprende el lavado local de la herida, inmunización pasiva con inmunoglobulina e inmunización activa con la vacuna de la rabia.[10] Para la inmunización activa se usan vacunas para la rabia de cultivos celulares inactivados, y el riesgo de desarrollar una encefalomielitis aguda diseminada inducida por la vacunación ha disminuido de forma marcada con la utilización de estas vacunas. Sin embargo, una vez que se ha manifestado la encefalitis por la rabia, no está claro si la vacunación, aunque empleada de forma regular, desempeña algún papel para mejorar la evolución. Se ha utilizado en el tratamiento de la rabia la terapia antiviral y una variedad de inmunoterapias, como la ribavirina y el interferón α, generalmente sin éxito. Aunque un paciente sobrevivió mediante el uso de un coma terapéutico sin la vacunación, las comunicaciones posteriores de pacientes tratados de forma similar se han asociado a un desenlace mortal. Por lo demás, el tratamiento es de soporte, y el pronóstico es siempre esencialmente mortal.[11]

Causas raras de encefalitis

El virus de la coriomeningitis linfocítica (cap. 412) es una infección humana adquirida a partir de los ratones. Habitualmente, los humanos adquieren la infección al entrar en contacto con alimentos o polvo contaminado por las deyecciones del ratón casero común. Con mayor frecuencia, la enfermedad en el ser humano se produce en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

invierno, cuando el huésped natural tiende a situarse dentro de las casas. También puede adquirirse como consecuencia de exposición en laboratorios.

El virus de la parotiditis (cap. 369) se adquiere de forma característica por la vía respiratoria. La infección puede producirse a lo largo de todo el año, aunque la incidencia es más alta durante la primavera. Aunque el virus de la parotiditis infecta a ambos sexos por igual, la meningoencefalitis se desarrolla en hombres con una frecuencia tres veces mayor que en mujeres. Los programas de vacunación en EE. UU. han hecho que la encefalitis por el virus de la parotiditis sea rara.

TRATAMIENTO

Tto

No existe una terapia antiviral eficaz para la mayoría de las formas de encefalitis viral, excepto para la encefalitis por herpes simple.[12] Sin embargo, debido al retraso habitual para establecer o excluir el diagnóstico de encefalitis por herpes simple, los pacientes en los que se sospeche una encefalitis deberían comenzar tratamiento con aciclovir (10 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h durante 2 semanas) incluso aunque se estén realizando análisis serológicos y en el líquido cefalorraquídeo específicos para llevar a cabo un diagnóstico específico.

Entre las medidas de soporte para pacientes con encefalitis se incluyen de forma característica monitorización y tratamiento en la unidad de cuidados intensivos en las fases iniciales de la enfermedad. Las crisis epilépticas son frecuentes y relativamente refractarias a los fármacos antiepilépticos; sin embargo, las crisis por sí solas pueden aumentar la morbimortalidad, por lo que se requieren intentos de tratamiento enérgicos (cap. 403).

En pacientes que están inmunodeprimidos (v. tabla 414-1), el espectro de infecciones posibles es más amplio y potencialmente más tratable. Entre los ejemplos se incluye el virus de la varicela-zóster (cap. 375), con aciclovir administrado en dosis similares a las utilizadas para el virus del herpes simple, y el citomegalovirus (caps. 370 y 376), con ganciclovir administrado en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa cada 12 h durante 2 semanas o cidofovir administrado en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa semanalmente durante 2 semanas, aunque algunos pacientes requieren tratamiento oral a largo plazo con valganciclovir (900 mg cada 24 h) o cidofovir (5 mg/kg cada 2 semanas). La encefalitis por VIH (cap. 394) responde en grado variable al tratamiento antirretroviral triple. En cambio, para el virus de Epstein-Barr (caps. 370 y 377) y el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [cap. 370]) actualmente no hay un tratamiento específico eficaz. En el tratamiento de la encefalitis por VHH-6 en los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas se ha comunicado un éxito variable usando ganciclovir, foscarnet o valganciclovir solos o en combinación (v. tabla 360-4).[13]

PRONÓSTICO

El pronóstico de la encefalitis depende de la causa, con una tasa de mortalidad global en EE. UU. de alrededor del 6%.[14] La encefalitis por herpes simple, incluso con el tratamiento adecuado, tiene una mortalidad del 20%, y la probabilidad de una morbilidad persistente importante con crisis epilépticas o déficits en la memoria y en el comportamiento es del 35-40%. Cada uno de los arbovirus tiene una tasa de mortalidad distinta; la tasa de mortalidad más elevada se asocia al virus de la encefalitis equina oriental. El virus de la encefalitis de La Crosse tiene la tasa de mortalidad más baja y es el más benigno. Algunas formas de encefalitis presentan secuelas específicas, como sordera neurosensorial o hidrocefalia asociada a la encefalitis por el virus de la parotiditis.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

415

ENFERMEDADES PRIÓNICAS

PATRICK J. BOSQUE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las enfermedades priónicas son un grupo de enfermedades neurodegenerativas muy relacionadas del hombre y otros mamíferos. Están causadas por la acumulación de agregados anómalos de proteína priónica (PrP), una proteína que se produce normalmente en el sistema nervioso central (SNC). Esta forma anómala de la proteína puede actuar como un agente infeccioso llamado prion y transmitir la enfermedad a otro huésped. Por tanto, el prion es una formación proteica infecciosa que no contiene ácido nucleico específico. El nombre *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* (ECJ) se aplica a la mayoría de las formas humanas de enfermedad priónica, aunque para algunos tipos se usan otros nombres.

EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades priónicas aparecen en todo el mundo, con una incidencia de aproximadamente un caso por millón anualmente. Estas enfermedades pueden adquirirse esporádicamente o genéticamente o ser infecciosas, pero la enfermedad esporádica representa aproximadamente un 90% de los casos y las formas genéticas suponen casi el 10% restante. Tanto la exposición dietética como la yatrógena han transmitido la enfermedad priónica al hombre, pero estas formas adquiridas de forma infecciosa representan menos del 1% de los casos en la mayoría de las poblaciones humanas.

Dos brotes de enfermedad priónica humana, el kuru y la variante de ECJ, fueron causados por exposición dietética.[1] El kuru era epidémico en tribus del grupo de lengua fore de las zonas montañosas de Nueva Guinea. Probablemente se originó como un caso de enfermedad priónica esporádica y después se extendió por la práctica del canibalismo ritual. Se piensa que las últimas exposiciones han ocurrido a finales de los años cincuenta, pero han aparecido nuevos casos clínicos tan recientemente como en 2009, lo que indica un período de incubación de más de 50 años.

La variante de ECJ se produce por la ingestión de carne de vacuno infectada con la enfermedad priónica conocida como encefalopatía espongiforme bovina (EEB). La variante de ECJ apareció por primera vez en el Reino Unido en 1994, aproximadamente 10 años después de un brote epidémico masivo de EEB. A pesar de la exposición de millones de personas a la carne contaminada por priones de la EEB, menos de 200 personas en todo el mundo han contraído la variante de ECJ. La incidencia de la variante de ECJ ha disminuido en los últimos años a medida que se ha contenido el brote de EEB en el ganado y que se ha restringido la entrada de carne contaminada para suministro alimentario.[2]

Los aloinjertos contaminados de duramadre de cadáver y las inyecciones de hormona de crecimiento hipofisaria han causado más de 200 casos de ECJ yatrógena.[3] La mayoría de los casos asociados a injerto de duramadre se han dado a partir de un único producto elaborado antes de mayo de 1987. Todos los casos de hormona del crecimiento implican a un producto derivado de hipófisis de cadáver antes de disponer de hormona de crecimiento recombinante en los años ochenta. La sangre y los productos hemáticos derivados de donantes con la variante de ECJ han transmitido la enfermedad, pero, quizás sorprendentemente, la ECJ esporádica no parece haberse transmitido a través de productos hemáticos. Otras formas de diseminación yatrógena de la ECJ son bastante infrecuentes. Se ha documentado convincentemente la transmisión de ECJ a través de instrumentos quirúrgicos contaminados en seis ocasiones, y a través de trasplantes corneales solo dos veces.

BIOPATOLOGÍA

La PrP es una glucoproteína de la superficie celular que se produce normalmente en el encéfalo y en varios tejidos. Su función es desconocida, pero puede intervenir en el metabolismo del cobre. En la enfermedad priónica se acumula en el encéfalo una forma agregada anómala de la PrP denominada PrP^{Sc}. Extraordinariamente, la PrP^{Sc} es capaz de reclutar la forma normal de la PrP hacia el agregado patológico. La estructura precisa de los agregados de PrP^{Sc} y el mecanismo de propagación del prion se conocen de forma incompleta, pero un modelo conceptual básico propone que las regiones α-helicoidales normales de la PrP interaccionan directamente con las láminas β de PrP^{Sc}, pierden su estructura α-helicoidal normal y después se unen al agregado. En algún punto, el agregado en crecimiento se fractura, creando partículas adicionales del mismo. De esta forma, un agregado de PrP^{Sc} puede propagarse como un agente infeccioso. Una característica curiosa de las enfermedades priónicas es que puede propagarse más de una estructura agregada de PrP^{Sc} de forma estable, y estas diversas «cepas» de priones pueden dar lugar a diferentes manifestaciones clínicas.

Principalmente, los agregados de láminas β de otras proteínas están implicados como causa de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes (p. ej., la proteína β-amiloide en la enfermedad de Alzheimer [cap. 402] y la sinucleína en la enfermedad de Parkinson [cap. 409]).[4] Aunque estas otras enfermedades no se transmiten por vía infecciosa, estudios recientes indican que en su patogenia puede tener una función un mecanismo de autopropagación como el descrito anteriormente para las enfermedades priónicas.

No se conoce lo que inicia de forma precisa las enfermedades priónicas esporádicas o genéticas. En las formas infecciosas de enfermedad priónica que se transmiten por vía alimentaria, los priones primero se replican en el sistema linfático entérico, como en las placas de Peyer. Desde el sistema linfático, los priones se diseminan al SNC a través de los nervios simpáticos del tejido linfático. Una vez en el SNC, los priones parecen extenderse por vía transináptica. Como en otras enfermedades neurodegenerativas asociadas con la acumulación de proteínas agregadas, el mecanismo por el cual los agregados de PrP causan disfunción y muerte neuronal es desconocido.

Anatomía patológica

Tradicionalmente, las enfermedades priónicas se reconocen por la combinación de vacuolización (estado esponjoso) de la sustancia gris, gliosis astrocítica y pérdida de

booksmedicos.org

invierno, cuando el huésped natural tiende a situarse dentro de las casas. También puede adquirirse como consecuencia de exposición en laboratorios.

El virus de la parotiditis (cap. 369) se adquiere de forma característica por la vía respiratoria. La infección puede producirse a lo largo de todo el año, aunque la incidencia es más alta durante la primavera. Aunque el virus de la parotiditis infecta a ambos sexos por igual, la meningoencefalitis se desarrolla en hombres con una frecuencia tres veces mayor que en mujeres. Los programas de vacunación en EE. UU. han hecho que la encefalitis por el virus de la parotiditis sea rara.

TRATAMIENTO

Tto

No existe una terapia antiviral eficaz para la mayoría de las formas de encefalitis viral, excepto para la encefalitis por herpes simple.[12] Sin embargo, debido al retraso habitual para establecer o excluir el diagnóstico de encefalitis por herpes simple, los pacientes en los que se sospeche una encefalitis deberían comenzar tratamiento con aciclovir (10 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h durante 2 semanas) incluso aunque se estén realizando análisis serológicos y en el líquido cefalorraquídeo específicos para llevar a cabo un diagnóstico específico.

Entre las medidas de soporte para pacientes con encefalitis se incluyen de forma característica monitorización y tratamiento en la unidad de cuidados intensivos en las fases iniciales de la enfermedad. Las crisis epilépticas son frecuentes y relativamente refractarias a los fármacos antiepilépticos; sin embargo, las crisis por sí solas pueden aumentar la morbimortalidad, por lo que se requieren intentos de tratamiento enérgicos (cap. 403).

En pacientes que están inmunodeprimidos (v. tabla 414-1), el espectro de infecciones posibles es más amplio y potencialmente más tratable. Entre los ejemplos se incluye el virus de la varicela-zóster (cap. 375), con aciclovir administrado en dosis similares a las utilizadas para el virus del herpes simple, y el citomegalovirus (caps. 370 y 376), con ganciclovir administrado en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa cada 12 h durante 2 semanas o cidofovir administrado en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa semanalmente durante 2 semanas, aunque algunos pacientes requieren tratamiento oral a largo plazo con valganciclovir (900 mg cada 24 h) o cidofovir (5 mg/kg cada 2 semanas). La encefalitis por VIH (cap. 394) responde en grado variable al tratamiento antirretroviral triple. En cambio, para el virus de Epstein-Barr (caps. 370 y 377) y el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [cap. 370]) actualmente no hay un tratamiento específico eficaz. En el tratamiento de la encefalitis por VHH-6 en los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas se ha comunicado un éxito variable usando ganciclovir, foscarnet o valganciclovir solos o en combinación (v. tabla 360-4).[13]

PRONÓSTICO

El pronóstico de la encefalitis depende de la causa, con una tasa de mortalidad global en EE. UU. de alrededor del 6%.[14] La encefalitis por herpes simple, incluso con el tratamiento adecuado, tiene una mortalidad del 20%, y la probabilidad de una morbilidad persistente importante con crisis epilépticas o déficits en la memoria y en el comportamiento es del 35-40%. Cada uno de los arbovirus tiene una tasa de mortalidad distinta; la tasa de mortalidad más elevada se asocia al virus de la encefalitis equina oriental. El virus de la encefalitis de La Crosse tiene la tasa de mortalidad más baja y es el más benigno. Algunas formas de encefalitis presentan secuelas específicas, como sordera neurosensorial o hidrocefalia asociada a la encefalitis por el virus de la parotiditis.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

415

ENFERMEDADES PRIÓNICAS

PATRICK J. BOSQUE

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las enfermedades priónicas son un grupo de enfermedades neurodegenerativas muy relacionadas del hombre y otros mamíferos. Están causadas por la acumulación de agregados anómalos de proteína priónica (PrP), una proteína que se produce normalmente en el sistema nervioso central (SNC). Esta forma anómala de la proteína puede actuar como un agente infeccioso llamado prion y transmitir la enfermedad a otro huésped. Por tanto, el prion es una formación proteica infecciosa que no contiene ácido nucleico específico. El nombre *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* (ECJ) se aplica a la mayoría de las formas humanas de enfermedad priónica, aunque para algunos tipos se usan otros nombres.

EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades priónicas aparecen en todo el mundo, con una incidencia de aproximadamente un caso por millón anualmente. Estas enfermedades pueden adquirirse esporádicamente o genéticamente o ser infecciosas, pero la enfermedad esporádica representa aproximadamente un 90% de los casos y las formas genéticas suponen casi el 10% restante. Tanto la exposición dietética como la yatrógena han transmitido la enfermedad priónica al hombre, pero estas formas adquiridas de forma infecciosa representan menos del 1% de los casos en la mayoría de las poblaciones humanas.

Dos brotes de enfermedad priónica humana, el kuru y la variante de ECJ, fueron causados por exposición dietética.[1] El kuru era epidémico en tribus del grupo de lengua fore de las zonas montañosas de Nueva Guinea. Probablemente se originó como un caso de enfermedad priónica esporádica y después se extendió por la práctica del canibalismo ritual. Se piensa que las últimas exposiciones han ocurrido a finales de los años cincuenta, pero han aparecido nuevos casos clínicos tan recientemente como en 2009, lo que indica un período de incubación de más de 50 años.

La variante de ECJ se produce por la ingestión de carne de vacuno infectada con la enfermedad priónica conocida como encefalopatía espongiforme bovina (EEB). La variante de ECJ apareció por primera vez en el Reino Unido en 1994, aproximadamente 10 años después de un brote epidémico masivo de EEB. A pesar de la exposición de millones de personas a la carne contaminada por priones de la EEB, menos de 200 personas en todo el mundo han contraído la variante de ECJ. La incidencia de la variante de ECJ ha disminuido en los últimos años a medida que se ha contenido el brote de EEB en el ganado y que se ha restringido la entrada de carne contaminada para suministro alimentario.[2]

Los aloinjertos contaminados de duramadre de cadáver y las inyecciones de hormona de crecimiento hipofisaria han causado más de 200 casos de ECJ yatrógena.[3] La mayoría de los casos asociados a injerto de duramadre se han dado a partir de un único producto elaborado antes de mayo de 1987. Todos los casos de hormona del crecimiento implican a un producto derivado de hipófisis de cadáver antes de disponer de hormona de crecimiento recombinante en los años ochenta. La sangre y los productos hemáticos derivados de donantes con la variante de ECJ han transmitido la enfermedad, pero, quizás sorprendentemente, la ECJ esporádica no parece haberse transmitido a través de productos hemáticos. Otras formas de diseminación yatrógena de la ECJ son bastante infrecuentes. Se ha documentado convincentemente la transmisión de ECJ a través de instrumentos quirúrgicos contaminados en seis ocasiones, y a través de trasplantes corneales solo dos veces.

BIOPATOLOGÍA

La PrP es una glucoproteína de la superficie celular que se produce normalmente en el encéfalo y en varios tejidos. Su función es desconocida, pero puede intervenir en el metabolismo del cobre. En la enfermedad priónica se acumula en el encéfalo una forma agregada anómala de la PrP denominada PrP^{Sc}. Extraordinariamente, la PrP^{Sc} es capaz de reclutar la forma normal de la PrP hacia el agregado patológico. La estructura precisa de los agregados de PrP^{Sc} y el mecanismo de propagación del prion se conocen de forma incompleta, pero un modelo conceptual básico propone que las regiones α-helicoidales normales de la PrP interaccionan directamente con las láminas β de PrP^{Sc}, pierden su estructura α-helicoidal normal y después se unen al agregado. En algún punto, el agregado en crecimiento se fractura, creando partículas adicionales del mismo. De esta forma, un agregado de PrP^{Sc} puede propagarse como un agente infeccioso. Una característica curiosa de las enfermedades priónicas es que puede propagarse más de una estructura agregada de PrP^{Sc} de forma estable, y estas diversas «cepas» de priones pueden dar lugar a diferentes manifestaciones clínicas.

Principalmente, los agregados de láminas β de otras proteínas están implicados como causa de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes (p. ej., la proteína β-amiloide en la enfermedad de Alzheimer [cap. 402] y la sinucleína en la enfermedad de Parkinson [cap. 409]).[4] Aunque estas otras enfermedades no se transmiten por vía infecciosa, estudios recientes indican que en su patogenia puede tener una función un mecanismo de autopropagación como el descrito anteriormente para las enfermedades priónicas.

No se conoce lo que inicia de forma precisa las enfermedades priónicas esporádicas o genéticas. En las formas infecciosas de enfermedad priónica que se transmiten por vía alimentaria, los priones primero se replican en el sistema linfático entérico, como en las placas de Peyer. Desde el sistema linfático, los priones se diseminan al SNC a través de los nervios simpáticos del tejido linfático. Una vez en el SNC, los priones parecen extenderse por vía transináptica. Como en otras enfermedades neurodegenerativas asociadas con la acumulación de proteínas agregadas, el mecanismo por el cual los agregados de PrP causan disfunción y muerte neuronal es desconocido.

Anatomía patológica

Tradicionalmente, las enfermedades priónicas se reconocen por la combinación de vacuolización (estado esponjoso) de la sustancia gris, gliosis astrocítica y pérdida de

booksmedicos.org

neuronas. En la práctica moderna, se diagnostican por la presencia de PrP^{Sc}, usando técnicas que explotan la resistencia a la degradación que muestran estos agregados de PrP. En el método bioquímico, el tejido encefálico homogeneizado se trata con una proteasa que disuelve la forma normal de la PrP, pero deja intacto un núcleo resistente de PrP^{Sc}. Después, este núcleo resistente a proteasa puede identificarse mediante inmunotransferencia *(Western blot)*. La técnica histológica consiste en hidrolizar las proteínas en secciones de tejido. La PrP normal se disuelve, pero la PrP^{Sc} aún puede identificarse mediante inmunohistoquímica. Ciertas formas de enfermedad priónica tienen un aspecto histoquímico diferente y característico. Por ejemplo, la variante de ECJ produce un tipo peculiar de placa amiloide rodeada por vacuolas, la llamada placa florida.

Genética

Todas las formas hereditarias de enfermedad priónica están causadas por mutaciones en la secuencia de codificación PrP del gen *PRNP*.[5] Las mutaciones asociadas con formas familiares de enfermedad priónica son más de 20 mutaciones sin sentido, dos mutaciones por parada prematura y una serie de inserciones en una región con una secuencia de ocho aminoácidos repetidos. Las formas genéticas de enfermedad priónica se transmiten con patrón autosómico dominante, generalmente con penetrancia elevada, pero incompleta. Hay tres formas diferentes de enfermedad priónica que se asocian con ciertas mutaciones de *PRNP*. En primer lugar, el síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker puede estar causado por diversas mutaciones en *PRNP*, y la más frecuente es la que codifica una sustitución de leucina por prolina en el codón 102 (P102L). A nivel anatomopatológico, existen acumulaciones de placas amiloides de PrP en el encéfalo, especialmente en el cerebelo. En segundo lugar, el insomnio familiar mortal está causado por una mutación D178N en el mismo alelo que la metionina en el codón polimórfico 129 de *PRNP*. Anatomopatológicamente existe pérdida neuronal y acumulación de PrP^{Sc} en el tálamo. En cambio, la mutación D178N en un alelo con valina en el codón 129 causa una enfermedad que es indistinguible de la ECJ esporádica. En tercer lugar, algunas mutaciones de *PRNP* causan demencia lentamente progresiva. Las más frecuentes de estas son grandes expansiones de la región de repetición del octapéptido.

Ciertos genotipos frecuentes influyen en la susceptibilidad a la enfermedad priónica. El codón 129 de *PRNP* es polimórfico, con alelos que codifican para valina o para metionina. Las personas que son homocigotas (129VV o 129MM) en este alelo tienen una representación elevada entre las víctimas de ECJ esporádica, y todas las víctimas de la variante de ECJ llevan 129M en ambos alelos de *PRNP*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ECJ esporádica es la forma más frecuente de enfermedad priónica humana. Característicamente comienza al final de la mediana edad con una media de unos 60 años de edad, aunque se ha comunicado su inicio tan precoz como a los 17 años y tan tardío como a los 80. En cerca del 25% de los casos, los pacientes o sus familias refieren un pródromo de trastornos psiquiátricos, como ansiedad, depresión o alteración del sueño.[6] Generalmente, el signo neurológico más llamativo es la disfunción cognitiva. Al contrario que en la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, la enfermedad priónica característicamente causa signos motores (p. ej., ataxia, bradicinesia, espasticidad), trastornos sensitivos somáticos vagos o alteraciones de la percepción visual. Las mioclonías son características, pero no patognomónicas. Quizás el rasgo más distintivo de la enfermedad priónica sea el ritmo de progresión. Característicamente puede observarse un claro deterioro de la función neurológica en un período de semanas.

En los casos esporádicos pueden producirse variaciones en esta presentación típica, más frecuentes en la enfermedad genética y de transmisión infecciosa. Al menos algunas de estas variaciones probablemente sean causadas por la propagación de cepas priónicas que son diferentes de la asociada generalmente con la ECJ esporádica. Últimamente se ha caracterizado un forma esporádica de enfermedad priónica denominada *encefalopatía variable sensible a proteasa;* los trastornos de conducta relacionados con disfunción del lóbulo frontal son frecuentes, y la PrP^{Sc} que se encuentra en el encéfalo de las víctimas generalmente es más sensible a la digestión por proteasa que la PrP^{Sc} típica.[7] La ECJ lentamente progresiva puede tener manifestaciones clínicas similares a las de la enfermedad de Alzheimer familiar (cap. 402) o recordar una enfermedad de Huntington (cap. 410).

En el síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker, los signos clínicos son ataxia considerable, una velocidad de progresión más lenta que en la ECJ esporádica (característicamente 5-6 años desde el inicio hasta la muerte) y demencia tardía. El insomnio familiar mortal comienza con ansiedad, depresión y trastorno del sueño. También pueden desarrollarse ataxia u otros signos motores precozmente en la evolución de la enfermedad. La demencia aparece relativamente tarde. Una forma esporádica de ECJ muy infrecuente puede manifestarse como un síndrome clínico de insomnio mortal. Se ha comunicado que una familia con mutación por truncamiento Y163X *PRNP* tiene proteína amiloide en todos los órganos periféricos, incluidos el intestino y los nervios periféricos. Los pacientes presentaban diarrea, una neuropatía autoinmunitaria grave, placas amiloides corticales y angiopatía amiloidea cerebral.[8]

La variante de ECJ adquirida por exposición a priones de EEB se distingue clínicamente de la ECJ esporádica por una edad media de inicio mucho más joven (media, 26 años; límites, 12 a 74 años), por la prominencia de los signos psiquiátricos y sensitivos precozmente en la enfermedad, y por la aparición tardía de demencia y signos motores, característicamente más de 6 meses después de los primeros síntomas. La ECJ yatrógena generalmente recuerda la ECJ esporádica, pero un subgrupo de pacientes puede tener una forma atáxica que comparte algunas características clínicas y anatomopatológicas con el síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker. El kuru comienza con dolor en las extremidades seguido de ataxia cerebelosa y temblor («kuru» significa «tiritar» en lengua fore). La demencia manifiesta aparece tarde en la evolución de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de enfermedad priónica debe considerarse en los pacientes con demencia de progresión relativamente rápida, pero ciertas causas estructurales, inflamatorias, metabólicas, endocrinas y nutricionales tratables de demencia rápidamente progresiva pueden imitar una enfermedad priónica (tabla 415-1).[9] En particular, cualquier signo de inflamación en el líquido cefalorraquídeo (LCR) debe hacer tener en cuenta el diagnóstico de otro trastorno en lugar de enfermedad priónica. El clínico también puede considerar pruebas especiales para investigar algunas enfermedades infrecuentes, pero tratables (tabla 415-2).

Si la evaluación inicial no consigue aportar un diagnóstico alternativo, se dispone de una serie de pruebas que apoyan el diagnóstico de enfermedad priónica. Sin embargo, las enfermedades priónicas son infrecuentes, y las pruebas complementarias no tienen una especificidad y sensibilidad perfectas; si se realizan indiscriminadamente, frecuentemente arrojarán resultados falsos positivos. La presencia de niveles elevados de las proteínas 14-3-3[10] en el LCR o de tau en el LCR[11] o la sangre[12] es relativamente específica de ECJ si se excluyen causas inflamatorias e isquémicas de demencia.

TABLA 415-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DEMENCIA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Enfermedades neurodegenerativas que pueden simular la ECJ	Enfermedad de Alzheimer (cap. 402), enfermedad con cuerpos de Lewy difusos (cap. 402), demencia frontotemporal (cap. 402), degeneración ganglionar corticobasal (cap. 402), parálisis supranuclear progresiva (cap. 409)
Algunas enfermedades tratables menos frecuentes que simulan la ECJ	**Autoinmunitarias:** vasculitis del SNC (cap. 270), encefalitis límbica (cap. 414), encefalopatía de Hashimoto (cap. 414), encefalopatía por anticuerpos anticanales de potasio dependientes del voltaje, sarcoidosis (cap. 95), encefalopatía autoinmunitaria con respuesta a corticoides (cap. 414) **Infecciones:** encefalitis viral (cap. 414), meningitis crónica (cap. 412), enfermedad de Whipple (cap. 275) **Neoplasias:** linfoma primario del SNC (cap. 185), linfoma intravascular (cap. 185) **Nutricionales:** encefalopatía de Wernicke (cap. 416) **Tóxicas:** litio, bismuto, metotrexato **Estructurales:** hidrocefalia de presión normal (cap. 189)

ECJ = enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; SNC = sistema nervioso central.

TABLA 415-2 EVALUACIÓN DE LA DEMENCIA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Detección sistemática inicial	**Pruebas séricas:** glucosa, sodio, calcio, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, transaminasas hepáticas, albúmina, tiempo de protrombina, TSH, antígenos antinucleares, vitamina B_{12}, serología de VIH y sífilis **Pruebas de imagen:** RM encefálica **LCR:** glucosa, proteínas, recuento celular, VDRL
Pruebas adicionales que se deben considerar	**Suero:** anticuerpos antitiroglobulina, peroxidasa tiroidea, canales de potasio dependientes del voltaje, Hu (ANNA-1) **LCR:** citología, citometría de flujo **Biopsia encefálica**
Hallazgos en las pruebas que apoyan el diagnóstico de enfermedad priónica	**RM:** hiperintensidad en T_2 en los ganglios basales, en ocasiones en la corteza **Proteína 14-3-3 en LCR:** niveles elevados bastante específicos de ECJ **EEG:** complejos de ondas agudas periódicos

ECJ = enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; EEG = electroencefalografía; LCR = líquido cefalorraquídeo; RM = resonancia magnética; TSH = hormona estimulante del tiroides; VDRL = prueba del Venereal Disease Research Laboratory; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Aproximadamente en dos tercios de los casos de ECJ aparece una hiperintensidad inusual de la sustancia gris profunda (ganglios basales y tálamo) y en ocasiones de la sustancia gris cortical en ciertas secuencias de resonancia magnética (T_2, inversión-recuperación de flujo y difusión). En los pacientes con ECJ, el electroencefalograma puede mostrar un patrón de complejos trifásicos periódicos de gran amplitud. Los nuevos métodos para amplificar los priones *in vitro* pueden permitir a los clínicos diagnosticar la enfermedad priónica a partir de la orina,[13] el cepillado nasal[14] y otros tejidos.

El diagnóstico definitivo de enfermedad priónica puede hacerse mediante biopsia encefálica. Los centros nacionales o regionales especializados en enfermedad priónica, como el National Prion Disorders Pathology Service Center (disponible en http://www.cjdsurveillance.com) de EE. UU., pueden ayudar a los anatomopatólogos en el análisis de tejidos. En los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad neurodegenerativa congruente con enfermedad priónica, la determinación de la secuencia de la región de codificación proteica del gen de la proteína priónica puede ser diagnóstica si se encuentra una mutación.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Las enfermedades priónicas son incurables, y ningún tratamiento mejora significativamente la evolución de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con ECJ esporádica fallecen en el primer año desde el inicio de los síntomas. Los pacientes con síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker y otras formas genéticas o variantes de enfermedad priónica pueden vivir más tiempo. Existen modelos animales excelentes de enfermedad priónica, y están en investigación activa varios abordajes terapéuticos nuevos. Merece la pena considerar la inclusión en ensayos clínicos experimentales si están disponibles (http://clinicaltrials.gov).

PREVENCIÓN

La mayoría de los casos de enfermedad priónica aparecen esporádicamente y no pueden prevenirse. Los casos genéticos pueden prevenirse potencialmente a través de consejo genético y pruebas prenatales, aunque éticamente es una cuestión compleja si tales medidas justifican prevenir una enfermedad que puede no manifestarse hasta la mediana edad o más tarde. Los casos de transmisión infecciosa actualmente son susceptibles de medidas preventivas, como evitar la transmisión quirúrgica como consecuencia de instrumentos contaminados o injertos de tejidos, y la protección del abastecimiento alimentario humano a partir de productos cárnicos contaminados con EEB u otros priones de rumiantes. La enfermedad debilitante crónica es epidémica en ciervos y alces en ciertas regiones de EE. UU., y el *scrapie* (tembladera), que afecta a ovejas y cabras, es endémico a bajo nivel en EE. UU. y muchos otros países. Ninguna de estas enfermedades priónicas se ha relacionado convincentemente con enfermedad humana, pero la prudencia dicta que el hombre evite consumir cualquier animal infectado por priones.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

416

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS NUTRICIONALES Y RELACIONADOS CON EL ALCOHOL

BARBARA S. KOPPEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El aporte adecuado de vitaminas y minerales es necesario para el desarrollo embrionario y precoz, así como para el mantenimiento posterior de la función metabólica del sistema nervioso central y periférico. Las deficiencias de vitaminas y minerales pueden causar diversos síndromes neurológicos (tabla 416-1), con una constelación de síntomas bien descritos que dependen de la localización de los cambios anatomopatológicos resultantes en el sistema nervioso.[1]

La deficiencia vitamínica (cap. 218) puede estar causada por malnutrición (cap. 215) o por malabsorción (cap. 140). Además de la ingesta insuficiente de los elementos necesarios, la deficiencia funcional también puede derivar de un aumento de la demanda debido a sepsis, trastornos inflamatorios crónicos, diálisis y problemas que incorporan la sustancia o la liberan a su lugar de acción. La exposición al alcohol u otras neurotoxinas en el seno de ciertas deficiencias vitamínicas (generalmente de B_1) contribuye a neuropatología de forma sinérgica. En los pacientes malnutridos, las deficiencias vitamínicas simultáneas múltiples pueden producir síntomas complejos debidos a la superposición en zonas de afectación del sistema nervioso. La malnutrición es la causa más frecuente de deficiencia de vitaminas en los países desfavorecidos económicamente. La dependencia excesiva de una única fuente alimentaria, que puede ser neurotóxica (p. ej., yuca, almortas, semillas dañadas), puede complicar la presentación. Otro ejemplo de este fenómeno es el alcohólico (cap. 33), que obtiene calorías del alcohol, que es neurotóxico y no consigue tomar micronutrientes ni vitaminas. Incluso cuando se dispone fácilmente de un aporte alimentario adecuado, la malnutrición puede estar causada por un consumo inadecuado debido a obstrucción mecánica por cáncer de boca o del aparato digestivo, dietas desequilibradas («de moda»), ayuno, anorexia, náuseas crónicas o vómitos persistentes o recurrentes. Menos frecuentemente, las deficiencias se originan en pacientes con enfermedades genéticas que bloquean la absorción intestinal, el transporte a través de la barrera hematoencefálica o la captación por las mitocondrias, las neuronas y la glía.

Las causas yatrógenas son incapacidad para alimentarse en los pacientes comatosos, que no son autosuficientes (por demencia, lesión encefálica, enfermedad psiquiátrica) o disfágicos, como puede ocurrir tras un ictus o una lesión medular. La deficiencia vitamínica también puede aparecer por no incluir cantidades adecuadas de vitaminas y suplementos minerales en las dietas enterales líquidas o parenterales.

A medida que la cirugía bariátrica se ha hecho más frecuente en el tratamiento de la obesidad mórbida (cap. 220), también se ha convertido en una causa habitual de trastornos neurológicos asociados con muchas deficiencias de vitaminas. Los pacientes sometidos a intervenciones restrictivas (banda ajustable, grapado gástrico) o especialmente a derivación requieren suplementos de por vida y no solo perioperatorios, además de control de los niveles de vitaminas.

DEFICIENCIA DE VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Deficiencia de tiamina (vitamina B_1)

La tiamina se convierte en tiamina pirofosfato, que sirve como coenzima en el metabolismo de la glucosa y los lípidos y en la síntesis de neurotransmisores a partir de aminoácidos de cadena ramificada (cap. 218). Para evitar su deficiencia, la tiamina debe consumirse regularmente en cantidades adecuadas, al menos 0,33 mg por 1.000 calorías, o aproximadamente 1 mg/día (más durante el embarazo o la lactancia). Las fuentes alimentarias son semillas íntegras, legumbres, carne y pan o cereales enriquecidos.

BERIBERI

En los países en desarrollo, la manifestación más frecuente de deficiencia de tiamina es el beriberi, que se caracteriza por una neuropatía axónica sensitivomotora periférica con entumecimiento, parestesias o dolor urente, acompañada ocasionalmente de insuficiencia cardíaca («beriberi húmedo»). Otras causas de deficiencia de tiamina son la dependencia de alimentos en los que la vitamina se ha inactivado debido a procesamiento (p. ej., arroz refinado) o cocción excesiva, o por comer alimentos que contienen bacterias que producen tiaminasa (p. ej., pescado crudo).

ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE

La deficiencia de tiamina incluso a corto plazo (< 3 semanas) puede dar lugar a encefalopatía de Wernicke, un síndrome caracterizado por el desarrollo y progresión insidiosa (en días a semanas) de confusión o delirio, movimientos oculares anómalos y ataxia.[2] Menos de un tercio de los pacientes desarrollan los tres elementos de esta tríada. La encefalopatía aparece más frecuentemente en el seno de mala alimentación y vómitos prolongados en pacientes con abuso crónico de alcohol. Basándose en los cambios anatomopatológicos descubiertos en la autopsia, cerca del 12% de los alcohólicos y un 60% de los pacientes que mueren por causas relacionadas con el alcohol tienen encefalopatía de Wernicke. Los síntomas y signos de encefalopatía de Wernicke reflejan la disfunción preferente de las regiones encefálicas que tienen una alta demanda de tiamina, un cofactor en los ciclos productores de energía. Estas zonas son la barrera hematoencefálica, el tálamo anterior y centromediano, los cuerpos mamilares, la sustancia gris periacueductal, los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores, y el suelo del cuarto ventrículo. Los cambios anatomopatológicos más frecuentes en estas regiones son tumefacción neuronal y hemorragias microscópicas, seguidos de gliosis. Menos frecuentemente se afectan también la corteza cerebral y el hipotálamo. La deficiencia de actividad de α-cetoglutamato deshidrogenasa en los astrocitos conduce a activación microglial y toxicidad glutamatérgica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La tríada completa de cambios del estado mental, movimientos oculares anómalos y ataxia aparece solo en cerca de un tercio de los casos. Los síntomas agudos pueden provocarse si se administra glucosa intravenosa (i.v.) o se dan alimentos antes de aportar tiamina. Puesto que la anamnesis no puede obtenerse hasta que cede la confusión del paciente, deben buscarse signos físicos de alcoholismo crónico (p. ej., ginecomastia, angiomatosis cutánea, eritema facial, ascitis, ictericia) (caps. 146 y 152).

booksmedicos.org

Aproximadamente en dos tercios de los casos de ECJ aparece una hiperintensidad inusual de la sustancia gris profunda (ganglios basales y tálamo) y en ocasiones de la sustancia gris cortical en ciertas secuencias de resonancia magnética (T_2, inversión-recuperación de flujo y difusión). En los pacientes con ECJ, el electroencefalograma puede mostrar un patrón de complejos trifásicos periódicos de gran amplitud. Los nuevos métodos para amplificar los priones *in vitro* pueden permitir a los clínicos diagnosticar la enfermedad priónica a partir de la orina,[13] el cepillado nasal[14] y otros tejidos.

El diagnóstico definitivo de enfermedad priónica puede hacerse mediante biopsia encefálica. Los centros nacionales o regionales especializados en enfermedad priónica, como el National Prion Disorders Pathology Service Center (disponible en http://www.cjdsurveillance.com) de EE. UU., pueden ayudar a los anatomopatólogos en el análisis de tejidos. En los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad neurodegenerativa congruente con enfermedad priónica, la determinación de la secuencia de la región de codificación proteica del gen de la proteína priónica puede ser diagnóstica si se encuentra una mutación.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Las enfermedades priónicas son incurables, y ningún tratamiento mejora significativamente la evolución de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con ECJ esporádica fallecen en el primer año desde el inicio de los síntomas. Los pacientes con síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker y otras formas genéticas o variantes de enfermedad priónica pueden vivir más tiempo. Existen modelos animales excelentes de enfermedad priónica, y están en investigación activa varios abordajes terapéuticos nuevos. Merece la pena considerar la inclusión en ensayos clínicos experimentales si están disponibles (http://clinicaltrials.gov).

PREVENCIÓN

La mayoría de los casos de enfermedad priónica aparecen esporádicamente y no pueden prevenirse. Los casos genéticos pueden prevenirse potencialmente a través de consejo genético y pruebas prenatales, aunque éticamente es una cuestión compleja si tales medidas justifican prevenir una enfermedad que puede no manifestarse hasta la mediana edad o más tarde. Los casos de transmisión infecciosa actualmente son susceptibles de medidas preventivas, como evitar la transmisión quirúrgica como consecuencia de instrumentos contaminados o injertos de tejidos, y la protección del abastecimiento alimentario humano a partir de productos cárnicos contaminados con EEB u otros priones de rumiantes. La enfermedad debilitante crónica es epidémica en ciervos y alces en ciertas regiones de EE. UU., y el *scrapie* (tembladera), que afecta a ovejas y cabras, es endémico a bajo nivel en EE. UU. y muchos otros países. Ninguna de estas enfermedades priónicas se ha relacionado convincentemente con enfermedad humana, pero la prudencia dicta que el hombre evite consumir cualquier animal infectado por priones.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

416

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS NUTRICIONALES Y RELACIONADOS CON EL ALCOHOL

BARBARA S. KOPPEL

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El aporte adecuado de vitaminas y minerales es necesario para el desarrollo embrionario y precoz, así como para el mantenimiento posterior de la función metabólica del sistema nervioso central y periférico. Las deficiencias de vitaminas y minerales pueden causar diversos síndromes neurológicos (tabla 416-1), con una constelación de síntomas bien descritos que dependen de la localización de los cambios anatomopatológicos resultantes en el sistema nervioso.[1]

La deficiencia vitamínica (cap. 218) puede estar causada por malnutrición (cap. 215) o por malabsorción (cap. 140). Además de la ingesta insuficiente de los elementos necesarios, la deficiencia funcional también puede derivar de un aumento de la demanda debido a sepsis, trastornos inflamatorios crónicos, diálisis y problemas que incorporan la sustancia o la liberan a su lugar de acción. La exposición al alcohol u otras neurotoxinas en el seno de ciertas deficiencias vitamínicas (generalmente de B_1) contribuye a neuropatología de forma sinérgica. En los pacientes malnutridos, las deficiencias vitamínicas simultáneas múltiples pueden producir síntomas complejos debidos a la superposición en zonas de afectación del sistema nervioso. La malnutrición es la causa más frecuente de deficiencia de vitaminas en los países desfavorecidos económicamente. La dependencia excesiva de una única fuente alimentaria, que puede ser neurotóxica (p. ej., yuca, almortas, semillas dañadas), puede complicar la presentación. Otro ejemplo de este fenómeno es el alcohólico (cap. 33), que obtiene calorías del alcohol, que es neurotóxico y no consigue tomar micronutrientes ni vitaminas. Incluso cuando se dispone fácilmente de un aporte alimentario adecuado, la malnutrición puede estar causada por un consumo inadecuado debido a obstrucción mecánica por cáncer de boca o del aparato digestivo, dietas desequilibradas («de moda»), ayuno, anorexia, náuseas crónicas o vómitos persistentes o recurrentes. Menos frecuentemente, las deficiencias se originan en pacientes con enfermedades genéticas que bloquean la absorción intestinal, el transporte a través de la barrera hematoencefálica o la captación por las mitocondrias, las neuronas y la glía.

Las causas yatrógenas son incapacidad para alimentarse en los pacientes comatosos, que no son autosuficientes (por demencia, lesión encefálica, enfermedad psiquiátrica) o disfágicos, como puede ocurrir tras un ictus o una lesión medular. La deficiencia vitamínica también puede aparecer por no incluir cantidades adecuadas de vitaminas y suplementos minerales en las dietas enterales líquidas o parenterales.

A medida que la cirugía bariátrica se ha hecho más frecuente en el tratamiento de la obesidad mórbida (cap. 220), también se ha convertido en una causa habitual de trastornos neurológicos asociados con muchas deficiencias de vitaminas. Los pacientes sometidos a intervenciones restrictivas (banda ajustable, grapado gástrico) o especialmente a derivación requieren suplementos de por vida y no solo perioperatorios, además de control de los niveles de vitaminas.

DEFICIENCIA DE VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Deficiencia de tiamina (vitamina B_1)

La tiamina se convierte en tiamina pirofosfato, que sirve como coenzima en el metabolismo de la glucosa y los lípidos y en la síntesis de neurotransmisores a partir de aminoácidos de cadena ramificada (cap. 218). Para evitar su deficiencia, la tiamina debe consumirse regularmente en cantidades adecuadas, al menos 0,33 mg por 1.000 calorías, o aproximadamente 1 mg/día (más durante el embarazo o la lactancia). Las fuentes alimentarias son semillas íntegras, legumbres, carne y pan o cereales enriquecidos.

BERIBERI

En los países en desarrollo, la manifestación más frecuente de deficiencia de tiamina es el beriberi, que se caracteriza por una neuropatía axónica sensitivomotora periférica con entumecimiento, parestesias o dolor urente, acompañada ocasionalmente de insuficiencia cardíaca («beriberi húmedo»). Otras causas de deficiencia de tiamina son la dependencia de alimentos en los que la vitamina se ha inactivado debido a procesamiento (p. ej., arroz refinado) o cocción excesiva, o por comer alimentos que contienen bacterias que producen tiaminasa (p. ej., pescado crudo).

ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE

La deficiencia de tiamina incluso a corto plazo (< 3 semanas) puede dar lugar a encefalopatía de Wernicke, un síndrome caracterizado por el desarrollo y progresión insidiosa (en días a semanas) de confusión o delirio, movimientos oculares anómalos y ataxia.[2] Menos de un tercio de los pacientes desarrollan los tres elementos de esta tríada. La encefalopatía aparece más frecuentemente en el seno de mala alimentación y vómitos prolongados en pacientes con abuso crónico de alcohol. Basándose en los cambios anatomopatológicos descubiertos en la autopsia, cerca del 12% de los alcohólicos y un 60% de los pacientes que mueren por causas relacionadas con el alcohol tienen encefalopatía de Wernicke. Los síntomas y signos de encefalopatía de Wernicke reflejan la disfunción preferente de las regiones encefálicas que tienen una alta demanda de tiamina, un cofactor en los ciclos productores de energía. Estas zonas son la barrera hematoencefálica, el tálamo anterior y centromediano, los cuerpos mamilares, la sustancia gris periacueductal, los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores, y el suelo del cuarto ventrículo. Los cambios anatomopatológicos más frecuentes en estas regiones son tumefacción neuronal y hemorragias microscópicas, seguidos de gliosis. Menos frecuentemente se afectan también la corteza cerebral y el hipotálamo. La deficiencia de actividad de α-cetoglutamato deshidrogenasa en los astrocitos conduce a activación microglial y toxicidad glutamatérgica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La tríada completa de cambios del estado mental, movimientos oculares anómalos y ataxia aparece solo en cerca de un tercio de los casos. Los síntomas agudos pueden provocarse si se administra glucosa intravenosa (i.v.) o se dan alimentos antes de aportar tiamina. Puesto que la anamnesis no puede obtenerse hasta que cede la confusión del paciente, deben buscarse signos físicos de alcoholismo crónico (p. ej., ginecomastia, angiomatosis cutánea, eritema facial, ascitis, ictericia) (caps. 146 y 152).

booksmedicos.org

TABLA 416-1 RESUMEN DE LAS DEFICIENCIAS DE VITAMINAS Y MINERALES

DEFICIENCIAS DE VITAMINAS Y MINERALES	SÍNDROMES NEUROLÓGICOS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	TRATAMIENTO	CAUSAS (ADEMÁS DE MALNUTRICIÓN)
A (retinol)	Ceguera por lesión retiniana o corneal	Campos visuales, agudeza visual Nivel sérico < 30-65 µg/dl	30.000 UI de vitamina A al día × 1 semana	Hipotiroidismo, diabetes, insuficiencia renal o hepática
B_1 (tiamina)	Encefalopatía de Wernicke: ataxia, nistagmo, oftalmoparesia, confusión, delirio Síndrome de Korsakoff: amnesia, confabulación Beriberi: neuropatía axónica	RM: lesiones simétricas en mesencéfalo (zona periacueductal), protuberancia, hipotálamo, tálamo, cerebelo RM: necrosis de cuerpos mamilares, tálamo dorsomedial y anterior Pruebas de conducción nerviosa: disminución de amplitud Nivel de tiamina sérica < 20 ng/dl Disminución de transcetolasa eritrocítica	Prevención con 100 g/día v.o. antes y 1 año después de cirugía bariátrica, 100 mg i.v. antes de la administración de glucosa o de alimentación tras inanición Trate la encefalopatía de Wernicke con tiamina 100-500 mg i.v. o i.m. al día, 5 días o hasta que se estabilice la mejoría y después 100 mg/día v.o. Antioxidantes (*N*-acetilcisteína)	Alcoholismo, cirugía bariátrica u otra cirugía digestiva mayor, vómitos prolongados, hemodiálisis, tratamiento diurético de la insuficiencia cardíaca, caquexia, 5-fluorouracilo y otros bloqueantes de la producción de fosfato de tiamina
B_3 (niacina)	Pelagra: confusión, demencia, debilidad, ataxia, espasticidad, mioclonías, glositis, dermatitis, fotosensibilidad	NAD eritrocítico, niacina plasmática, N1-metilnicotinamida urinaria	Ácido nicotínico, 50 mg v.o. tres veces/día o 25 mg i.v. tres veces/día; nicotinamida, 50-100 mg i.m. o v.o. tres veces/día	Alcoholismo, dieta basada en maíz o cereales, síndrome de Hartnup, síndrome carcinoide
B_5 (ácido pantoténico)	Disestesias, parestesias en los pies	Deficiencia de coenzima A	5 mg/día v.o.	Malnutrición grave
B_6 (piridoxina)	Neuropatía, ataxia sensitiva, depresión Epilepsia del lactante por deficiencia de piridoxina	PLF plasmático < 27 nmol/l; ácido 4-piridóxico urinario < 3 nmol ↑ homocisteína tras sobrecarga con metionina ↑ α-AASA en orina, plasma o LCR	50-100 mg/día v.o. para neuropatía (uso preventivo si toma antagonistas de B_6) 100-200 mg/día en epilepsia del adulto	Diverticulosis, isoniacida, cicloserina, otros antagonistas Defectos genéticos de antiquitina (aldehído deshidrogenasa), de síntesis de piridoxal
B_{12} (cobalamina)	Mielopatía con paraparesia espástica y ataxia sensitiva, neuropatía periférica, neuropatía óptica, pérdida de memoria, demencia; contribuye indirectamente a ictus	Nivel sanguíneo < 200 pg/ml ↑ ácido metilmalónico > 145 nmol/l Anticuerpos antifactor intrínseco Prueba de Schilling, anemia megaloblástica Potenciales evocados somatosensitivos retrasados ↑ homocisteína, total > 12,5 µmol/l	B_{12} i.m., 1.000 µg/día durante 1 semana, después semanalmente durante 1 mes, y luego mensualmente; o B_{12} oral, 1.000 µg/día; o B_{12} nasal 500 µg semanalmente de por vida si hay absorción anómala, 50-100 µg/día si hay absorción normal	Aclorhidria, resección gástrica o ileal, síndrome de asa ciega, enfermedad celíaca, infección por VIH, anestesia por óxido nitroso (especialmente abuso), tenia del pescado, dieta vegana
D (calciferol)	Miopatía proximal, a menudo dolorosa; deterioro cognitivo Compresión secundaria de la médula espinal, plexos o nervios periféricos por raquitismo u osteomalacia	Nivel de 25-(OH) vitamina D_3 < 10 ng/ml en orina Calcio sérico ↑ PTH > 54 pg/ml Osteopenia/osteoporosis en la densitometría ósea	Suplementos diarios de 400 UI, > 50.000 UI tres veces/semana si hay malabsorción; use nivel sanguíneo o excreción urinaria de calcio para ajustar (debe ser > 100 mg/día)	Falta de exposición a la luz solar, incluido uso de protección solar; uso crónico de fármacos antiepilépticos
E (tocoferol)	Ataxia espinal y cerebelosa, signo de Babinski, oftalmoplejía, neuropatía periférica, retinopatía pigmentaria	Nivel de vitamina E < 2,5 mg/l (normal, 6-15 con nivel normal de lípidos) ↑ niveles de lipoproteína β, anticuerpos antigliadina Análisis genético para excluir otras ataxias espinocerebelosas como ataxia de Friedreich	Suplementos de 6-800 UI, 5-10 mg/kg dos veces/día, para la ataxia de causa genética, α-tocoferol hidrosoluble 200 mg/kg/día o i.m. para malabsorción	Atresia biliar, enfermedad celíaca. Genéticas: ↓ proteína transportadora de α-tocoferol (8q13), de proteína microsómica de transferencia de triglicéridos
Folato	Demencia, deficiencia de B_{12}, ictus	↑ homocisteína, nivel plasmático < 2,5 µg/l	1 mg tres veces/día hasta nivel normal, después mantenimiento con 1 mg/día Embarazo: 0,4 g/día adicionales si toma un antagonista de folato	Malabsorción o uso de fármacos antagonistas (metotrexato) o antiepilépticos
K (fitonadiona)	Hemorragia intracraneal	Elevación de INR o TP	Fitonadiona i.m. en el nacimiento, vitamina K materna el último mes del embarazo	Uso de fármacos que aumentan el metabolismo (p. ej., fenitoína)
Cobre	Mielopatía, neuropatía	Cu sérico < 75 µg/dl, ↓ Cu urinario, ceruloplasmina < 23 mg/dl RM: ↑ señal en la médula cervical, columna dorsal, en T_2 Mutación en el gen *ATP7A* (enfermedad de Menkes)	Cu elemental, 8 mg/día v.o. la 1.ª semana, 6 mg/día la 2.ª semana, 4 mg/día la 3.ª semana, 2 mg/día continuados en malabsorción Enfermedad de Menkes: 250 mg s.c. dos veces/día	Enfermedad de Wilson, enfermedad de Menkes, alcoholismo, malabsorción, derivación gástrica, toxicidad por cinc
Magnesio	Crisis epilépticas, encefalopatía	Magnesio sérico < 1,5 mg/dl, corrija para albúmina baja	Sulfato de magnesio i.v. o v.o. Evite fármacos que consumen magnesio	Alcohol, especialmente cerveza
Potasio	Debilidad muscular crónica, aguda	Potasio sérico < 3,5 mEq/l, ECG	KCl i.v. o v.o. hasta normalización	Uso de diuréticos, bulimia

AASA = semialdehído aminoadípico; ECG = electrocardiograma; INR = índice normalizado internacional; LCR = líquido cefalorraquídeo; NAD = nicotinamida adenina dinucleótido; PLF = piridoxal-5-fosfato (coenzima activa de piridoxina); PTH = hormona paratiroidea; RM = resonancia magnética; TP = tiempo de protrombina.

Los cambios del estado mental varían desde alteración leve de la memoria o inatención hasta delirio, a menudo con apatía o abulia. Las anomalías de los movimientos oculares consisten en nistagmo, desconjugación de la mirada y parálisis de la mirada[3] (vídeos 416-1 y 416-2). La ataxia puede afectar a las extremidades (las piernas más que los brazos), el tronco y la marcha. Los pacientes con encefalopatía de Wernicke también pueden presentar disfunción autónoma e hipotalámica, con bradicardia e hipotermia, así como edema de papila, neuropatía óptica, crisis epilépticas y mioclonías.

En los pacientes sintomáticos, la resonancia magnética (RM) ponderada en T_2 puede ser normal, pero a menudo muestra un aumento simétrico de señal debido a edema o hemorragia en las zonas afectadas, principalmente en el tálamo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

periventricular, las regiones periacueductales del suelo del cuarto ventrículo o el cerebelo, y los cuerpos mamilares. Son frecuentes los niveles bajos de tiamina (< 50 mg/ml), aunque pueden ser normales en cerca del 10% de los casos. Puesto que la deficiencia de tiamina altera el metabolismo de los hidratos de carbono, los niveles séricos de lactato y piruvato pueden estar elevados.

SÍNDROME DE KORSAKOFF

El síndrome de Korsakoff se hace evidente hasta en un 80% de los pacientes que sobreviven a la encefalopatía de Wernicke. Es más probable que siga a la encefalopatía de Wernicke en el seno de alcoholismo que de deficiencia nutricional aislada, lo que implica un mecanismo sinérgico que puede deberse a episodios repetidos de privación alcohólica con neurotoxicidad asociada por glutamato debida a la falta de tiamina. Los principales hallazgos anatomopatológicos aparecen en el sistema límbico, especialmente en los cuerpos mamilares, la amígdala, y el tálamo dorsomedial y anterior. La afectación cortical puede estar relacionada con la neurotoxicidad del alcohol más que con la deficiencia de tiamina.

A medida que mejoran la confusión y el delirio del síndrome de Wernicke, se hace evidente un estado amnésico en el cual los pacientes a menudo no son conscientes de su afectación de la memoria. El síndrome de Korsakoff puede identificarse fácilmente solo porque sigue a la resolución del estado confusional global y de delirio agudos. Se caracteriza por amnesia episódica anterógrada y retrógrada desproporcionada, confabulación transitoria y alucinaciones. Ocasionalmente se presenta psicosis de Korsakoff clínica o anatomopatológicamente sin episodios documentados de encefalopatía de Wernicke, quizás porque esta fue subclínica o no se reconoció en fase aguda.

El déficit de memoria, que impide el aprendizaje de nueva información o la adquisición de nuevos recuerdos, es desproporcionadamente grave en relación con otros aspectos de la función cognitiva. Por ejemplo, el estado de alerta, la atención, la interacción social y el aprendizaje motor (memoria procedimental) generalmente están bien preservados. Puede existir desorientación leve en relación con el tiempo y el espacio, y en ocasiones están presentes apatía y otros cambios emocionales. En ocasiones existe confabulación en las primeras semanas tras la encefalopatía de Wernicke, que consiste en la intrusión de errores en respuesta a preguntas debidos a la invención de hechos sin intención de engaño. La confabulación puede ser un mecanismo compensador, y generalmente disminuye con el tiempo. Las pruebas neuropsicológicas con frecuencia demuestran cambios emocionales y problemas leves en la función ejecutiva, que son indicativos de afectación del lóbulo frontal.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO — Tto

Sin tratamiento, la encefalopatía de Wernicke es mortal en el 90% de los casos. Sin embargo, la sustitución con tiamina a tiempo (v. tabla 416-1) puede prevenir o tratar la encefalopatía de Wernicke y el beriberi. En la fase aguda se recomiendan dosis altas de tiamina i.v. o i.m. para evitar cualquier problema de deglución o absorción, lo que llevará rápidamente –a menudo en horas– a una resolución completa del nistagmo y la paresia oculomotora, seguida de la ataxia y finalmente de los cambios del estado mental atribuibles a la deficiencia de tiamina. Sin embargo, muchos pacientes alcohólicos pueden tener ataxia y disfunción cognitiva residuales, como alteración de la memoria, debido a los efectos tóxicos del alcohol por sí mismo (v. más adelante).[4] Puesto que el síndrome de Korsakoff no responde al tratamiento sustitutivo con tiamina, es esencial la prevención mediante el reconocimiento y tratamiento a tiempo de la encefalopatía de Wernicke. También puede aportarse magnesio (cap. 119) si es deficitario.

Deficiencia de cobalamina (vitamina B_{12})

La cobalamina está implicada en las vías de la metionina que regulan la mielinización durante el desarrollo y el mantenimiento de la mielina durante la vida (cap. 218). La deficiencia da lugar a una enfermedad combinada de sistemas (neuropatía periférica y degeneración de la médula espinal) o a degeneración combinada subaguda de los tractos posteriores (sensitivos) y laterales (motores) (es decir, mielopatía).[5] Los tractos medulares disfuncionales dan lugar a una alteración de la sensibilidad posicional y vibratoria, y a paraparesia espástica.

La deficiencia de cobalamina (caps. 164 y 218) es más frecuente en los individuos mayores de 60 años debido a que la incidencia de gastritis atrófica (cap. 139) y aclorhidria aumenta en los individuos mayores, ya que para el procesamiento de B_{12} se requiere ácido. El uso a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones puede tener una función en el desarrollo de la deficiencia de B_{12}, así como la falta de factor intrínseco gástrico necesario para la absorción de vitamina B_{12}. La deficiencia de cobalamina debida a ingesta dietética inadecuada (p. ej., dieta vegana durante varios años) es infrecuente, ya que se almacena en la grasa. Una causa más frecuente en los últimos años es la cirugía de derivación para la pérdida de peso. La toxicidad del óxido nitroso («gas de la risa»), que generalmente es ilícito cuando se usa en lugar de la administración de un anestésico, puede causar deficiencia de cobalamina por la inactivación de la enzima dependiente de cobalamina metionina sintasa. El tratamiento a largo plazo de la diabetes con metformina también puede reducir los niveles de B_{12}. Los niveles bajos de vitamina B_{12} se han asociado con un aumento de niveles de homocisteína, pero no se ha establecido su relación con enfermedad vascular o demencia vascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La desmielinización de las columnas dorsales causa pérdida propioceptiva, que puede dar lugar a ataxia sensitiva debida a la pérdida de sensibilidad posicional en los pies.[6] El signo de Romberg (incapacidad para mantener el equilibrio con los ojos cerrados) distingue la ataxia sensitiva de la cerebelosa. Casi siempre está presente una neuropatía periférica axónica con entumecimiento y hormigueo en las manos y los pies. Finalmente se afecta también la función motora. El nervio óptico puede estar afectado, y se ha comunicado una neuropatía vagal. Los signos de afectación cerebral son pérdida de memoria, cambios de personalidad, y ocasionalmente alucinaciones y psicosis. Pueden estar presentes encefalopatía y demencia, pero la deficiencia de B_{12} puede ser un fenómeno secundario en un paciente con otra causa de alteración de la memoria, o pueden coexistir ambos trastornos sin una relación causal. Las anomalías neurológicas pueden estar presentes sin anemia, especialmente porque esta puede corregirse con altas dosis de folato. Los síntomas generalmente progresan de forma lenta, pero pueden aparecer rápidamente tras la exposición a anestesia con óxido nitroso en individuos con deficiencia de cobalamina subclínica preexistente.

DIAGNÓSTICO

Los niveles séricos de vitamina B_{12} generalmente son bajos (≤ 300 pg/ml), pero es infrecuente que sean normales en los pacientes sintomáticos. En estos casos, los niveles séricos de ácido metilmalónico y de homocisteína son pruebas complementarias útiles porque aumentan como resultado de la alteración de las reacciones dependientes de cobalamina. La anemia perniciosa (cap. 164) es grave en cerca del 20% de los pacientes. Sin embargo, tanto el hematocrito como el volumen corpuscular medio en ocasiones son normales debido a que los efectos hematológicos de la deficiencia de cobalamina pueden estar parcialmente enmascarados por los suplementos de folato.

En ocasiones, en personas normales existen niveles bajos de cobalamina, especialmente en ancianos en los que la demencia, la polineuropatía periférica y la mielopatía pueden deberse a una miríada de causas. Por ello, un nivel bajo de cobalamina puede reflejar una mala nutrición o absorción más que ser la causa de estos trastornos. El diagnóstico etiológico se confirma definitivamente por la mejoría clínica tras el tratamiento con cobalamina, que generalmente comienza después de varias semanas y puede continuar hasta 1 año.

TRATAMIENTO — Tto

El tratamiento generalmente comienza con una inyección subcutánea o intramuscular (i.m.) diaria de 500-1.000 µg de cobalamina durante 1 semana y después semanal durante 1 mes. En ese momento, generalmente es suficiente un suplemento oral con 50-100 µg diarios de cianocobalamina en los pacientes con aclorhidria u otras causas de malabsorción; en los pacientes con anticuerpos antifactor intrínseco deben administrarse 1.000 µg diarios.[A1] También pueden ser eficaces las formas sublingual, en parche transdérmico y en gel nasal (500 µg semanales).

PRONÓSTICO

Los síntomas neurológicos, especialmente las parestesias, mejoran característicamente en cierta medida en los primeros 3 meses tras conseguir unos niveles séricos adecuados de B_{12}. El entumecimiento y la arreflexia suelen persistir, especialmente si se demora el tratamiento. Si no existe mejoría en absoluto, es improbable que la deficiencia de vitamina B_{12} sea la causa del trastorno. Por ejemplo, la mielopatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana, que puede tener una manifestación clínica similar, no revierte con suplementos de vitamina B_{12}, porque está causada por una alteración de las vías de transmetilación, no por bajos niveles de cobalamina (v. tabla 416-1).

Deficiencia de folato

El folato es una coenzima importante en el metabolismo de los ácidos nucleicos y los aminoácidos (cap. 218). La deficiencia de folato es un importante factor de riesgo intraútero para los defectos del tubo neural. En adultos cubanos, especialmente hombres alcohólicos, la pérdida de las cosechas condujo a semiinanición y a una epidemia de ceguera que se resolvió con suplementos de folato y vitamina B. La deficiencia de folato también da lugar a niveles elevados de homocisteína, que se asocia con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica e ictus. Los suplementos de folato y vitamina B en los pacientes con niveles elevados de homocisteína, pero sin

booksmedicos.org

homocisteinemia clásica, no reducían los episodios vasculares adversos en ensayos clínicos. Los pacientes con deficiencia genética de folato debida a déficit de metilentetrahidrofolato reductasa, que convierte el folato ingerido en el cofactor metabólico activo, tienen un riesgo aumentado de hemorragia intracerebral.

Los suplementos de harina con folato han reducido en gran medida el riesgo de deficiencia, y ahora se prescriben suplementos de folato a todas las mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deberían tratarse antes del embarazo si tienen algún trastorno que predisponga a la deficiencia de folato.

La deficiencia de folato también conduce a anemia megaloblástica (cap. 164). Antes de la corrección de la anemia megaloblástica con folato solo, deben comprobarse los niveles de vitamina B_{12} para evitar una lesión neurológica en desarrollo resultante de una deficiencia de cobalamina no reconocida. El déficit de folato se trata con 1 mg tres veces al día durante 1 mes, seguido de 1 mg al día.

Deficiencia de piridoxina (vitamina B_6)

La piridoxina es una coenzima en múltiples reacciones implicadas en la gluconeogenia, la biosíntesis de neurotransmisores y el metabolismo de los aminoácidos, los ácidos nucleicos y los lípidos. La deficiencia de piridoxina puede estar causada por defectos genéticos, como una antiquitina defectuosa que conduce a un aumento de utilización de piridoxina. En los adultos, los niveles séricos bajos de piridoxina se toleran bien, de modo que la deficiencia sintomática es infrecuente. Sin embargo, puede existir déficit sintomático en el seno de insuficiencia renal (cap. 130), diálisis (cap. 131) o cirrosis (cap. 153), o con fármacos como isoniacida para el tratamiento antituberculoso (cap. 324) o hidralacina para la insuficiencia cardíaca (cap. 59) si los pacientes no reciben suplementos concomitantemente. También se observa deficiencia con la malnutrición extrema, especialmente con las dietas que constan predominantemente de arroz blanco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La deficiencia prolongada de piridoxina causa una neuropatía periférica axónica dolorosa que conduce a debilidad y ataxia sensitiva. Algunos pacientes tienen engrosamiento cutáneo, dermatitis seborreica o glositis, que pueden indicar pelagra. Los niveles séricos de la forma activa de piridoxina, piridoxal 5'-fosfato, y los niveles urinarios del metabolito ácido 4-piridóxico son bajos. Las pruebas complementarias son los estudios de conducción nerviosa, que muestran una amplitud significativamente reducida en los potenciales de acción sensitivos y motores con tiempos de velocidad de conducción normales, característico de una neuropatía axónica.

En la epilepsia causada por déficit de piridoxina, las crisis comienzan en el período neonatal y pueden persistir, junto con deterioro intelectual. El electroencefalograma muestra un patrón muy desorganizado con actividad de frecuencia lenta y abundantes picos multifocales generalizados que recuerdan la hipsarritmia. La deficiencia de piridoxina en el embarazo puede estar causada por hiperémesis de la gestación e infrecuentemente puede producir enfermedad neurológica en el niño, pero no se recomiendan los suplementos rutinarios en todos los embarazos.

La toxicidad debida a un exceso en la ingesta de piridoxina (> 100 mg diarios) conduce a una neuropatía ganglionar que se manifiesta con síntomas sensitivos puros, con pérdida sensitiva, ataxia, arreflexia y presencia del signo de Romberg. Sin embargo, este síndrome, que puede ser consecuencia de sobredosis de suplementos vitamínicos, es menos frecuente que la enfermedad neurológica relacionada con deficiencia.

TRATAMIENTO Tto

Los pacientes en los que se desarrollan síntomas de deficiencia de piridoxina o que toman antagonistas de piridoxina deben recibir suplementos (50-100 mg al día). Los niños con epilepsia dependiente de piridoxina requiere suplementos inmediatos y de por vida con 100 mg de piridoxina al día.

Para la toxicidad por piridoxina, simplemente detener el exceso de ingesta oral de la vitamina finalmente revertirá por completo la lesión. La única excepción es si se ha administrado una dosis i.v. muy grande, en cuyo caso la neuropatía no es reversible.

DEFICIENCIA DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Deficiencia de vitamina E (tocoferol)

Aunque la vitamina E está compuesta por varios tocoferoles, la forma α es la biológicamente activa en humanos y se encuentra en la mayoría de los alimentos. Debido a su amplia distribución, la deficiencia casi nunca se debe a un consumo dietético inadecuado. En su lugar, la deficiencia de vitamina E casi siempre es consecuencia de malabsorción debida a trastornos como enfermedad biliar y pancreática (caps. 155 y 144), fibrosis quística (cap. 89), enfermedad celíaca (cap. 140), enfermedad de Crohn (cap. 141), resección extensa de intestino delgado y síndrome de asa ciega (cap. 140). Además, la deficiencia de vitamina E se asocia con defectos genéticos de la proteína de transferencia de α-tocoferol, hipolipoproteinemia y abetalipoproteinemia, enfermedad por retención de quilomicrones y ataxia con deficiencia de vitamina E.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de vitamina E incluyen un síndrome espinocerebeloso con ataxia, pérdida de sensibilidad vibratoria y posicional, hiporreflexia, respuestas plantares extensoras y menos frecuentemente miopatía. Otros hallazgos pueden ser ptosis, paresia del *abducens,* nistagmo y retinopatía.

Los niveles séricos de vitamina E pueden variar con los niveles de lípidos en el suero. En la hiperlipidemia extrema, como en la colestasis, el cociente vitamina E:colesterol será más fiable que el nivel absoluto de vitamina E, que puede ser normal a pesar de un cociente vitamina E:colesterol bajo.

Aunque generalmente no es tóxica, la ingesta excesiva de vitamina E causa hemorragia, incluido infarto hemorrágico, en adultos, probablemente debido a sus efectos sobre la función plaquetaria. Durante el embarazo, las dosis elevadas de vitamina E pueden interferir en la oxidación en el feto y causar retraso del crecimiento.

TRATAMIENTO Tto

La cantidad requerida de sustitución con vitamina E depende de la causa de la deficiencia. Los síndromes de malabsorción requieren 1.000-2.000 mg al día en lactantes y 10-20 g al día en adultos. Las causas genéticas pueden tratarse con 5-10 g/día. Después de cirugía bariátrica se recomiendan suplementos de 300 mg al día. Para la vitamina E, 1 mg es equivalente a 1,49 UI. Aunque el mecanismo es desconocido, 2.000 UI/día de α-tocoferol pueden enlentecer el deterioro funcional en los pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.

Deficiencia de vitamina D (calciferol)

La deficiencia de vitamina D (cap. 218) es consecuencia de una exposición inadecuada a la luz solar, insuficiencia dietética o malabsorción causada por enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal o resección extensa de intestino delgado. Los complejos multivitamínicos contienen de media 400 UI de D_2 (ergocalciferol) y D_3 (colecalciferol) combinadas, mientras que 20 min de exposición corporal completa al sol del verano aporta 10.000 UI de D_3, la forma que se utiliza en el organismo. La deficiencia de vitamina D causa raquitismo en los niños y osteomalacia (cap. 244) en los adultos. La remodelación ósea puede llevar a compresión de las raíces o la médula espinal (cap. 400) debido a los cambios en los cuerpos y agujeros vertebrales. La falta abrupta de vitamina D causa hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario (cap. 245). La hipocalcemia, a su vez, puede causar tetania, encefalopatía y convulsiones generalizadas.[7] La deficiencia también causa una miopatía proximal, peor en las piernas que en los brazos, que puede producir patrones peculiares de la marcha como resultado de la debilidad y el temor a caerse. Se asocia con trastornos del sueño y fibromialgia. La vitamina D tiene una función en la modulación inmunitaria de las células T reguladoras, lo que puede explicar la relación de la deficiencia de vitamina D con el riesgo posterior de desarrollar esclerosis múltiple[8] (cap. 411) y narcolepsia. El déficit de vitamina D también se asocia con una mayor incidencia de Alzheimer y demencia de cualquier causa.[9]

Los individuos cuya absorción dietética es normal requieren 400-600 UI (10-15 µg) de vitamina D_3 diarias, pero las personas con malabsorción pueden necesitar más del doble de esa cantidad. No se recomienda la dependencia de la luz solar debido a los riesgos de cáncer de piel (cap. 203), así como a la variabilidad personal en la exposición ambiental. Las dosis finales de sustitución, bien semanales con 50.000 unidades (1,25 mg) de ergocalciferol (D_2) bien diarias con 400-800 UI de colecalciferol (D_3), deben ajustarse para producir un nivel sérico de 25-hidroxivitamina D de al menos 20 ng/ml.

La toxicidad por exceso de absorción de vitamina D, como se observa en la sarcoidosis (cap. 95) o en trastornos granulomatosos o por ingesta excesiva, es infrecuente. Al igual que los estados deficitarios, la toxicidad por vitamina D causa dolor muscular y óseo (cap. 245).

Deficiencia de vitamina A

La deficiencia de vitamina A, que se asocia más a menudo con disfunción retiniana («ceguera nocturna» [cap. 423]), también puede afectar al gusto y más infrecuentemente se ha asociado con aumento de la presión intracraneal en niños. Es infrecuente que la malabsorción lleve a déficit de vitamina A porque se almacena en el cuerpo durante largos períodos. La toxicidad de la vitamina A, que ocasionalmente es una complicación del uso de isotretinoína para el acné o de un exceso de consumo de hígado en la dieta (especialmente de mamíferos que comen peces, como el oso polar, la foca y la morsa), puede causar hipertensión intracraneal idiopática (caps. 189 y 398) con cefalea y edema de papila, que conduce a disminución de la visión o incluso ceguera en los casos graves.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Deficiencia de vitamina K

La deficiencia de vitamina K, consecuencia infrecuente de malabsorción, se observa más a menudo en pacientes que tienen afectada la síntesis hepática o que están tomando el antagonista warfarina (cap. 218). La deficiencia de vitamina K causa sangrados excesivos y aumenta el riesgo de hemorragia intracerebral (cap. 408), especialmente en los recién nacidos cuyas madres están tomando antagonistas como fenitoína. Ahora que se administran rutinariamente inyecciones de vitamina K a los recién nacidos, los suplementos maternos de 5 mg diarios durante el último mes de embarazo se reservan para las mujeres que toman antagonistas de vitamina K.

DEFICIENCIA DE DIVERSOS ELEMENTOS Y NUTRIENTES

Deficiencia de cobre

La deficiencia adquirida de cobre (cap. 218) es infrecuente y puede ser difícil de reconocer. Aparece más a menudo en lactantes prematuros o malnutridos y en pacientes con malabsorción debida a enfermedad celíaca, fibrosis quística (cap. 89), enfermedad de Crohn (cap. 141) o asas intestinales ciegas tras cirugía (p. ej., intervención de Whipple para cáncer pancreático u otras neoplasias malignas, o cirugía de derivación para pérdida de peso). También puede aparecer en pacientes con síndrome nefrótico (cap. 121) y sobrecrecimiento bacteriano intestinal (cap. 140). La deficiencia de cobre también es una consecuencia bien reconocida de la ingesta excesiva de cinc, que produce una regulación en exceso de la quelación del cobre. La exposición excesiva al cinc generalmente es secundaria al uso excesivo de productos que contienen cinc, como crema dental o preparaciones de hierbas para tratar la rinitis o sinusitis, o es consecuencia de sobrecarga parenteral durante la hemodiálisis (cap. 131).

La complicación neurológica más frecuente de la deficiencia de cobre es una mielopatía muy similar clínicamente a la que se observa con la deficiencia de cobalamina.[10] Las características más llamativas son paraparesia espástica y ataxia sensitiva. Generalmente también está presente una polineuropatía periférica de tipo axónico. También se han comunicado neuropatía óptica, mano caída y pie caído. En los pacientes con sospecha de deficiencia de vitamina B_{12} que no responden al tratamiento sustitutivo con cianocobalamina deben medirse los niveles de cobre, incluido el cobre excretado en orina. El tratamiento consiste en suplementos orales de cobre, 8 mg/día, que se reducen semanalmente de forma progresiva durante 3 semanas, seguidos de dosis de mantenimiento de 2 mg/día de por vida.

La enfermedad de Wilson (cap. 211) es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación en el gen *ATP7B* que codifica la ceruloplasmina, una proteína transportadora de cobre. Los síntomas derivan de la acumulación excesiva de cobre, principalmente en el hígado y el encéfalo, como resultado de una alteración del transporte y la excreción del cobre. En ocasiones, los síntomas psiquiátricos, como cambios de personalidad, desinhibición, depresión y psicosis, enmascaran las manifestaciones neurológicas como demencia, disartria, corea, temblor y distonía. El depósito de cobre en la membrana de Descemet causa el característico anillo de Kayser-Fleischer que se observa en el iris en cerca del 95% de los pacientes (v. fig. 211-2). Los niveles de ceruloplasmina sérica son bajos. La acumulación de cobre en el hígado lleva a insuficiencia hepática crónica. La enfermedad de Wilson se trata mediante quelantes del cobre (cap. 211) y minimizando la ingesta con la dieta.

La enfermedad de Menkes, una deficiencia de cobre recesiva ligada a X causada por mutaciones en el gen *ATP7A* necesario para su absorción, se caracteriza por discapacidad intelectual grave y cabello ensortijado. El diagnóstico se hace por el hallazgo de niveles séricos bajos de cobre o cambios en el cociente dopamina/noradrenalina. Deben administrarse grandes dosis de cobre-histidina por vía subcutánea (250 mg dos veces al día hasta 1 año de edad, después diariamente hasta los 3 años), pero la mejoría es variable. Los pacientes sobreviven hasta la vida adulta solo si las inyecciones de cobre se inician en el período neonatal.

Otros trastornos nutricionales

La deficiencia de biotina está causada por falta de proteínas en la dieta, por nutrición parenteral total sin suplementos o por un trastorno autosómico recesivo que afecta la biotinidasa impidiendo que la biotina esté accesible para su utilización. Las causas genéticas dan lugar a retraso del desarrollo, crisis epilépticas, ataxia y sordera si no se inician suplementos en el período neonatal. Las deficiencias dietéticas conducen a letargo, mialgias y parestesias, además de un exantema.

Algunas epidemias de neuropatía periférica o neuropatía óptica, como la neuropatía jamaicana de Strachan y la ambliopía por tabaco-alcohol cubana, que han aparecido en el seno de malnutrición o dependencia excesiva de una fuente alimentaria, han respondido al tratamiento sustitutivo con vitamina B y folato, y por ello se asume que se deben a deficiencias de estos nutrientes. El envenenamiento por cianuro (cap. 110) debido a tabaquismo o consumo de caña de azúcar puede contribuir a la toxicidad. La deficiencia de yodo conduce a hipotiroidismo (cap. 226), que causa diversos grados de cretinismo.

La dependencia excesiva de una fuente alimentaria robusta (almortas, garbanzos) puede llevar a paraparesia espástica por latirismo debida al ácido oxalildiaminopropiónico, que es un agonista de glutamato neurotóxico. En hombres nigerianos mayores, el tubérculo yuca, que potencia la neurotoxicidad del cianato y el glucósido (cap. 110), causa neuropatía sensitiva, ataxia, atrofia óptica y sordera neurosensorial (*konzo*). En cambio, las mujeres y los niños desarrollan espasticidad, posiblemente por la misma toxina. La esclerosis lateral amiotrófica y el complejo demencia-Parkinson de Guam probablemente están causados por toxinas de cica en la harina.

TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL ALCOHOL

El alcohol (cap. 33) es responsable de un amplio espectro de trastornos neurológicos. De forma extrema, puede causar demencia, degeneración cerebelosa, neuropatía óptica y polineuropatía periférica irreversibles. Después de abuso crónico, la privación de alcohol causa síndromes de sobreexcitación neurológica transitoria, como crisis epilépticas, temblores, alucinosis y *delirium tremens*. La intoxicación aguda puede variar desde euforia leve hasta disfunción vestibular y cerebelosa, y hasta coma y muerte. También puede contribuir a caídas, accidentes, descontrol de la conducta con violencia y el traumatismo consiguiente. Cuando el alcohol es la principal fuente de calorías, da lugar a síndromes de deficiencia nutricional, como síndrome de Wernicke-Korsakoff, beriberi y pelagra. La toxicidad hepática inducida por alcohol produce encefalopatía hepática y degeneración hepatolenticular no wilsoniana. La coagulopatía causada por la hepatopatía o la supresión de la producción de plaquetas aumenta el riesgo de hematoma subdural o intracraneal (fig. 416-1). El síndrome alcohólico fetal refleja la vulnerabilidad del sistema nervioso en desarrollo a los efectos tóxicos del alcohol.

Los signos de intoxicación se correlacionan con los niveles de alcohol en sangre: 50 mg/dl con cambios de personalidad; 150 mg/dl con ataxia, disfunción vestibular y nistagmo; 300 mg/dl con estupor; 400 mg/dl con coma, y hasta 500 mg/dl con depresión respiratoria o apnea. Sin embargo, los efectos varían mucho dependiendo de la cronicidad de la ingesta y la velocidad de incremento de los niveles. Nunca debe asumirse que la intoxicación por sí sola sea la causa de depresión del nivel de conciencia, ya que los alcohólicos tienen un mayor riesgo para otras causas de coma (cap. 404).

Síndromes clínicos específicos

Las crisis epilépticas y el estado epiléptico (cap. 403) pueden ser consecuencia directa de intoxicación, privación, hiponatremia (cap. 116) e hipomagnesemia (cap. 119), o pueden derivar de un foco epileptógeno debido a traumatismo craneal o ictus previos. Incluso en los pacientes con *delirium tremens* deben investigarse y tratarse adecuadamente otras causas de crisis epilépticas.

La encefalopatía hepática se observa más a menudo en pacientes con cirrosis alcohólica (cap. 153), especialmente en los que tienen varices esofágicas hemorrágicas. Se caracteriza por irritabilidad, alternando con disminución del nivel de conciencia, convulsiones, temblor y asterixis. Aunque el diagnóstico puede confirmarse al revertir temporalmente la encefalopatía con flumacenilo (2 mg i.v.), el tratamiento se centra en intentar reducir el nivel de amoníaco sérico, generalmente con lactulosa (15-30 ml oral dos veces al día) y antibióticos no absorbibles como rifaximina (550 mg dos veces al día), neomicina (500 mg a 1 g tres veces al día) o metronidazol (250 mg dos a cuatro veces al día).[11] El cierre de las derivaciones portosistémicas espontáneas mediante embolización puede ser eficaz para reducir la encefalopatía intratable en algunos pacientes.[12]

La demencia se desarrolla incluso cuando se mantiene una buena nutrición debido a los efectos neurotóxicos directos del alcohol, aunque las cantidades absolutas de alcohol necesarias para producir demencia no están claras.[13] En los pacientes más jóvenes con demencia, un 10-25% de los casos se atribuyen al alcohol. En los ancianos, el consumo excesivo de alcohol se asocia con un deterioro cognitivo más rápido en comparación con el consumo leve o moderado.[14] La alteración del lóbulo frontal da lugar a disfunción ejecutiva (planificación, razonamiento abstracto) más que a amnesia, que es llamativa en el síndrome de Wernicke-Korsakoff. Los factores contribuyentes son traumatismo craneal, estado epiléptico y enfermedad cerebrovascular. La aparición de atrofia cerebral es una evidencia adicional del efecto deletéreo del alcohol sobre la sustancia gris y blanca. Probablemente la demencia no sea reversible, aunque algunas comunicaciones de casos acreditan que el antagonista del receptor de NMDA memantina (28 mg LP al día) mejora las puntuaciones en la miniprueba del estado mental, y pequeños estudios han comunicado una mejoría de la función cognitiva en los pacientes que toman rivastigmina (306 mg dos veces al día), un inhibidor de acetilcolinesterasa.

La encefalopatía de Wernicke y el síndrome de Korsakoff se describen en la sección sobre tiamina.

El síndrome de Marchiafava-Bignami fue descrito por primera vez en estudios *post mortem* de bebedores de chianti italiano, pero puede aparecer en personas que consumen cualquier tipo de alcohol. Los signos agudos son coma, crisis epilépticas, hemiparesia, rigidez y en ocasiones muerte. Las lesiones anatomopatológicas más graves consisten en desmielinización y necrosis del cuerpo calloso. Los hallazgos en la RM consisten en aumento de señal en el cuerpo calloso en T_2 y en difusión, especialmente en el esplenio.

booksmedicos.org

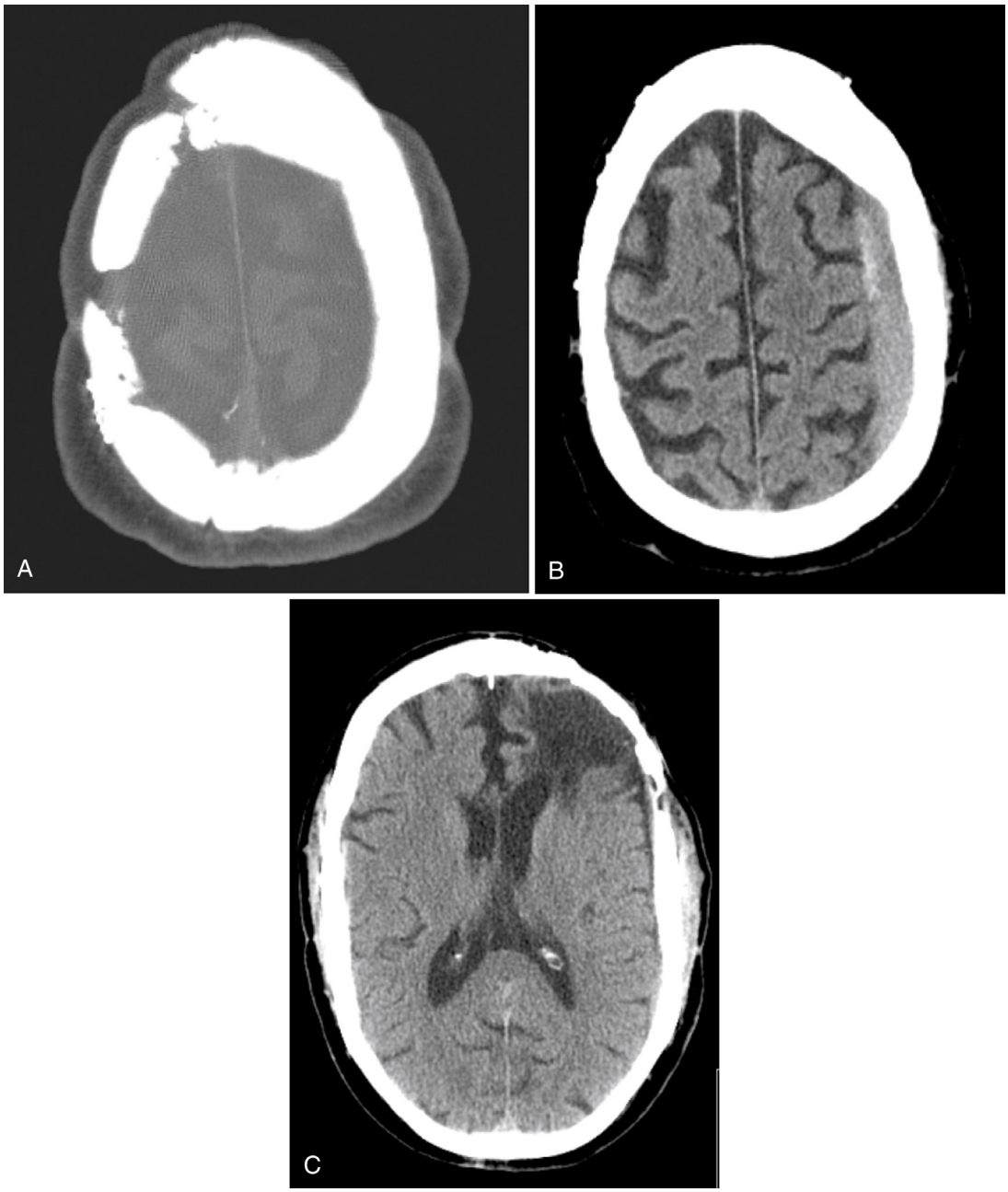

FIGURA 416-1. **Hombre alcohólico ingresado después de una crisis epiléptica sin signos clínicos de traumatismo craneal, debilidad lateralizada ni afasia, pero somnoliento varias horas después de recibir 2 mg de loracepam intravenoso. La tomografía axial computarizada encefálica muestra (A) defecto de craneotomía en el lado derecho, (B) hematoma subdural mixto crónico y agudo en el lado izquierdo, y (C) encefalomalacia frontal izquierda por traumatismo previo.**

La degeneración cerebelosa y la ataxia son consecuencia de la pérdida de células de Purkinje inducida por el alcohol, principalmente en la porción anterosuperior del vermis cerebeloso; los hemisferios cerebelosos están menos afectados. Como resultado, el cuadro clínico es principalmente de ataxia troncal y de la marcha, con marcha inestable con aumento de la base de sustentación e incapacidad para caminar en tándem. Los brazos están mucho menos afectados. El temblor de intención, el nistagmo y la disartria son infrecuentes. Los hallazgos se exacerban por la deficiencia concomitante de tiamina que lleva a encefalopatía de Wernicke. El alcohol puede activar anticuerpos contra las células de Purkinje en los individuos con intolerancia al gluten.

La neuropatía óptica, que aparece en el abuso crónico de alcohol grave, se manifiesta con pérdida visual indolora progresiva como resultado de una lesión de las fibras del nervio óptico. La región macular es la más afectada. Se han atribuido hallazgos similares por tabaco, descritos por primera vez en hombres cubanos que eran grandes fumadores de cigarros. Sin embargo, ni el alcohol ni el tabaco serían responsables directos de la lesión del nervio óptico, de modo que es más probable que el síndrome resulte de malnutrición y deficiencia de múltiples vitaminas, como las vitaminas A y B.

La neuropatía periférica (cap. 420) («neuropatía alcohólica») es la complicación neurológica más frecuente del alcoholismo crónico. Es una neuropatía sensitivomotora axónica que causa disfunción de las pequeñas fibras nerviosas, produciendo síntomas sensitivos dolorosos distales como parestesias y disestesias urentes en la planta de los pies. Se desarrolla un entumecimiento característico con distribución en guante-calcetín, con pérdida de los reflejos aquíleos. Finalmente, en algunos pacientes aparece debilidad distal leve. La afectación del sistema nervioso autónomo frecuentemente causa impotencia, así como síntomas urinarios o intestinales. Aunque los suplementos vitamínicos, especialmente de tiamina y piridoxina, pueden producir cierta mejoría, sobre todo de las disestesias dolorosas, la resolución completa es infrecuente. Si no se consigue la abstinencia del alcohol, los síntomas persisten, lo que implica que es probable un efecto tóxico directo del alcohol.

Las neuropatías compresivas, especialmente del nervio radial («parálisis del sábado noche») y del nervio peroneo, se producen después de una presión prolongada sobre el nervio mientras el paciente está obnubilado por un consumo intenso de alcohol. La recuperación lleva muchas semanas, pero generalmente es completa.

La miopatía aparece en grandes bebedores en los que puede desarrollarse una lesión muscular grave con rabdomiólisis (cap. 113), especialmente en presencia de ayuno y ausencia prolongada de movimiento. La mioglobinuria puede dar lugar a lesión renal. El consumo excesivo de alcohol también se asocia con miocardiopatía (cap. 60), que puede conducir a arritmias incluso en ausencia de hipopotasemia. El abuso crónico de alcohol causa una debilidad proximal simétrica (cap. 421), que generalmente no impide la marcha o la bipedestación. Puede detectarse hasta en un 50% de los grandes bebedores, pero solo con una exploración cuidadosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El síndrome alcohólico fetal se reconoce al nacer en los lactantes cuyas madres consumieron cantidades significativas de alcohol en las fases precoces del embarazo, pero la cantidad requerida para poner en riesgo al feto no se ha determinado definitivamente. Los hallazgos característicos son retraso del crecimiento, microcefalia, hipotonía, anomalías esqueléticas y cardíacas, y rasgos faciales característicos (micrognatia, fisuras palpebrales pequeñas). Recientemente se han demostrado defectos de la migración mediante RM de difusión y tractografía. La exposición del encéfalo en desarrollo al alcohol también puede conducir a defectos neurocognitivos sutiles o graves y trastorno por déficit de atención, que puede no detectarse hasta la infancia tardía. Aunque la malnutrición y el exceso de alcohol tienen una acción deletérea sinérgica, los efectos teratógenos del alcohol no se previenen con cantidades adecuadas de tiamina, folato y otras vitaminas.

Bibliografía de grado A

A1. Andres E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B_{12}) therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:249-256.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

417

TRASTORNOS CONGÉNITOS, DEL DESARROLLO Y NEUROCUTÁNEOS

JONATHAN W. MINK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS CONGÉNITOS

Malformaciones de la corteza cerebral

Las malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral surgen a partir de una amplia variedad de etiologías, como mutaciones genéticas, infecciones intrauterinas, isquemia intrauterina y exposiciones a tóxicos.[1] Estas malformaciones son heterogéneas y pueden deberse a una interrupción de la proliferación neuronal, de la migración o de la organización cortical. En general, los trastornos que se producen en fases tempranas del desarrollo son más graves que aquellos que surgen después de que se haya desarrollado la arquitectura cerebral básica. Cuando se afectan áreas pequeñas del cerebro, el paciente puede tener una alteración leve de la función neurológica. Cuando están implicadas áreas cerebrales más extensas, los pacientes suelen tener déficits cognitivos y una disfunción neurológica más grave. La epilepsia (cap. 403), que es la manifestación más común de las anomalías del desarrollo cortical, puede producirse con o sin otros síntomas o signos neurológicos.

Trastornos de la proliferación neuronal

La proliferación neuronal puede estar aumentada o disminuida de forma anómala debido a mecanismos diversos. Estos trastornos pueden manifestarse con megaloencefalia o microcefalia, o el tamaño de la cabeza puede ser normal. La proliferación anómala puede afectar a tipos celulares específicos, lo que da lugar a la existencia de áreas focales o multifocales de displasia o a la formación de hamartomas (v. «Esclerosis tuberosa», más adelante).

DISPLASIA CORTICAL FOCAL CON CÉLULAS BALONIZADAS

La displasia cortical focal está producida por una proliferación anómala tanto de neuronas como de la glía. Su neuropatología se caracteriza por la presencia de neuronas dismórficas gigantes y «células balonizadas» asociadas a una laminación cortical alterada, aunque algunas lesiones tienen una distribución anómala de las capas corticales, con neuronas ectópicas en la sustancia blanca. Los pacientes afectados se presentan de forma característica con crisis comiciales parciales que suelen ser refractarias al tratamiento médico. Estas crisis pueden comenzar a cualquier edad, pero son más comunes durante la infancia o la adolescencia. El tipo de crisis depende de la localización anatómica de la displasia. Otras manifestaciones neurológicas, como alteraciones sensitivas, motoras o cognitivas, dependen del grado de la displasia y de si están afectadas múltiples regiones cerebrales. El diagnóstico de displasia cortical focal se suele realizar con resonancia magnética (RM) encefálica, que muestra un engrosamiento focal de una circunvolución o una alteración en la unión sustancia gris-blanca. Las medidas terapéuticas incluyen el tratamiento médico de las crisis comiciales, aunque puede requerirse la resección quirúrgica del foco epiléptico para lograr la remisión completa (cap. 403).

Trastornos de la migración neuronal

Los trastornos de la migración neuronal suelen deberse a una alteración de la organización laminar normal de la corteza cerebral. Entre los defectos se incluyen las alteraciones del inicio de la migración neuronal, de la migración ordenada y de la finalización de la migración. Ello deriva en una organización y función cortical anómalas.

LISENCEFALIA Y HETEROTOPIA EN BANDA

Las lisencefalias (cerebro liso) son un grupo de trastornos que están producidos por una detención de la migración de las neuronas a la corteza cerebral. La lisencefalia, que se diagnostica característicamente en la lactancia o al inicio de la infancia, se acompaña generalmente de microcefalia, retraso global del desarrollo grave, parálisis cerebral[2] y epilepsia intratable. Los genes de lisencefalia son *PAFAH1B1* (también conocido como *LIS1* en el cromosoma 17p13.3), *DCX* (en el cromosoma Xq22) y *TUBA1A* (en el cromosoma 12), todos los cuales están implicados en la regulación de la organización y función de los microtúbulos. Los pacientes con mutaciones de *LIS1* suelen tener malformaciones graves que son más prominentes en el cerebro posterior. Las mutaciones más extensas de la región de *LIS1* causan el síndrome de Miller-Dieker, una afección caracterizada por lisencefalia y determinados aspectos faciales distintivos que incluyen una frente prominente, hipoplasia del tercio medio facial, pabellones auriculares de implantación baja y de forma anómala, así como una mandíbula pequeña. Los hombres con mutaciones del gen *DCX* suelen presentar una lisencefalia grave que es más prominente en el cerebro anterior. Los individuos con mutaciones de *TUBA1A* pueden tener lisencefalia aislada o bien lisencefalia con hipoplasia cerebelosa. El diagnóstico de lisencefalia se realiza mediante RM encefálica, que muestra una corteza lisa con surcos mínimos. Se dispone de pruebas genéticas para *LIS1, DCX* y *TUBA1A*. El tratamiento consiste en el control de las crisis comiciales, consejo genético y terapia de soporte.

La heterotopia en banda (corteza doble) es una forma menos grave de lisencefalia que suele observarse en mujeres con mutaciones del gen *DCX*. Las manifestaciones clínicas de la heterotopia en banda oscilan de leves a graves y consisten en crisis comiciales, discapacidad intelectual y retraso del desarrollo. Las mujeres con una mutación del gen *DCX* presentan un riesgo de tener hijos varones con una lisencefalia grave. La RM encefálica muestra una banda de sustancia gris por debajo de una corteza cerebral de aspecto normal. El tratamiento consiste en el control de las crisis comiciales y consejo genético.

HETEROTOPIA NODULAR

Las heterotopias nodulares se caracterizan por colecciones nodulares ectópicas de neuronas y de glía en el subepéndimo o en la sustancia blanca subcortical. La forma principal es la heterotopia nodular subependimaria, trastorno que se caracteriza por múltiples nódulos de sustancia gris en las paredes de ambos ventrículos laterales. Esta afección ligada al cromosoma X se debe a una mutación del gen *FLNA* (cromosoma Xq28), que codifica la filamina A, una fosfoproteína que realiza puentes cruzados con la actina y que es crucial para el inicio de la migración. Como resultado de esta mutación, muchas neuronas no migran fuera de la zona subventricular. La mayoría de las personas afectadas son mujeres heterocigotas. Los hombres presentan una forma grave y suelen fallecer en la lactancia. La mayoría de las mujeres afectadas presentan crisis comiciales durante la infancia o la adolescencia, y pueden tener una inteligencia normal o poseer una discapacidad leve. Los pacientes con heterotopia nodular subependimaria parecen tener un riesgo mayor de disección aórtica o carotídea y de anomalías valvulares cardíacas.

El diagnóstico se basa en la RM encefálica, que muestra nódulos de sustancia gris a lo largo de las paredes de los ventrículos laterales. Se dispone del análisis genético para la mutación del gen *FLNA*. El tratamiento consiste en el control de las crisis comiciales y el consejo genético.

Trastornos de la organización cortical

Los trastornos de la organización cortical incluyen afecciones como la polimicrogiria y la esquisencefalia. Estos trastornos no se deben a un número anómalo de neuronas o a una alteración de la migración, sino que incluyen anomalías del desarrollo de las circunvoluciones y los surcos, de la conectividad o de la sinaptogenia. De estos trastornos, los mejor comprendidos son la polimicrogiria y la esquisencefalia.

POLIMICROGIRIA

La polimicrogiria se caracteriza por la presencia de regiones de circunvoluciones corticales complejas con circunvoluciones en miniatura que se fusionan y se

booksmedicos.org

El síndrome alcohólico fetal se reconoce al nacer en los lactantes cuyas madres consumieron cantidades significativas de alcohol en las fases precoces del embarazo, pero la cantidad requerida para poner en riesgo al feto no se ha determinado definitivamente. Los hallazgos característicos son retraso del crecimiento, microcefalia, hipotonía, anomalías esqueléticas y cardíacas, y rasgos faciales característicos (micrognatia, fisuras palpebrales pequeñas). Recientemente se han demostrado defectos de la migración mediante RM de difusión y tractografía. La exposición del encéfalo en desarrollo al alcohol también puede conducir a defectos neurocognitivos sutiles o graves y trastorno por déficit de atención, que puede no detectarse hasta la infancia tardía. Aunque la malnutrición y el exceso de alcohol tienen una acción deletérea sinérgica, los efectos teratógenos del alcohol no se previenen con cantidades adecuadas de tiamina, folato y otras vitaminas.

Bibliografía de grado A

A1. Andres E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B_{12}) therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:249-256.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

417

TRASTORNOS CONGÉNITOS, DEL DESARROLLO Y NEUROCUTÁNEOS

JONATHAN W. MINK

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS CONGÉNITOS

Malformaciones de la corteza cerebral

Las malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral surgen a partir de una amplia variedad de etiologías, como mutaciones genéticas, infecciones intrauterinas, isquemia intrauterina y exposiciones a tóxicos.[1] Estas malformaciones son heterogéneas y pueden deberse a una interrupción de la proliferación neuronal, de la migración o de la organización cortical. En general, los trastornos que se producen en fases tempranas del desarrollo son más graves que aquellos que surgen después de que se haya desarrollado la arquitectura cerebral básica. Cuando se afectan áreas pequeñas del cerebro, el paciente puede tener una alteración leve de la función neurológica. Cuando están implicadas áreas cerebrales más extensas, los pacientes suelen tener déficits cognitivos y una disfunción neurológica más grave. La epilepsia (cap. 403), que es la manifestación más común de las anomalías del desarrollo cortical, puede producirse con o sin otros síntomas o signos neurológicos.

Trastornos de la proliferación neuronal

La proliferación neuronal puede estar aumentada o disminuida de forma anómala debido a mecanismos diversos. Estos trastornos pueden manifestarse con megaloencefalia o microcefalia, o el tamaño de la cabeza puede ser normal. La proliferación anómala puede afectar a tipos celulares específicos, lo que da lugar a la existencia de áreas focales o multifocales de displasia o a la formación de hamartomas (v. «Esclerosis tuberosa», más adelante).

DISPLASIA CORTICAL FOCAL CON CÉLULAS BALONIZADAS

La displasia cortical focal está producida por una proliferación anómala tanto de neuronas como de la glía. Su neuropatología se caracteriza por la presencia de neuronas dismórficas gigantes y «células balonizadas» asociadas a una laminación cortical alterada, aunque algunas lesiones tienen una distribución anómala de las capas corticales, con neuronas ectópicas en la sustancia blanca. Los pacientes afectados se presentan de forma característica con crisis comiciales parciales que suelen ser refractarias al tratamiento médico. Estas crisis pueden comenzar a cualquier edad, pero son más comunes durante la infancia o la adolescencia. El tipo de crisis depende de la localización anatómica de la displasia. Otras manifestaciones neurológicas, como alteraciones sensitivas, motoras o cognitivas, dependen del grado de la displasia y de si están afectadas múltiples regiones cerebrales. El diagnóstico de displasia cortical focal se suele realizar con resonancia magnética (RM) encefálica, que muestra un engrosamiento focal de una circunvolución o una alteración en la unión sustancia gris-blanca. Las medidas terapéuticas incluyen el tratamiento médico de las crisis comiciales, aunque puede requerirse la resección quirúrgica del foco epiléptico para lograr la remisión completa (cap. 403).

Trastornos de la migración neuronal

Los trastornos de la migración neuronal suelen deberse a una alteración de la organización laminar normal de la corteza cerebral. Entre los defectos se incluyen las alteraciones del inicio de la migración neuronal, de la migración ordenada y de la finalización de la migración. Ello deriva en una organización y función cortical anómalas.

LISENCEFALIA Y HETEROTOPIA EN BANDA

Las lisencefalias (cerebro liso) son un grupo de trastornos que están producidos por una detención de la migración de las neuronas a la corteza cerebral. La lisencefalia, que se diagnostica característicamente en la lactancia o al inicio de la infancia, se acompaña generalmente de microcefalia, retraso global del desarrollo grave, parálisis cerebral[2] y epilepsia intratable. Los genes de lisencefalia son *PAFAH1B1* (también conocido como *LIS1* en el cromosoma 17p13.3), *DCX* (en el cromosoma Xq22) y *TUBA1A* (en el cromosoma 12), todos los cuales están implicados en la regulación de la organización y función de los microtúbulos. Los pacientes con mutaciones de *LIS1* suelen tener malformaciones graves que son más prominentes en el cerebro posterior. Las mutaciones más extensas de la región de *LIS1* causan el síndrome de Miller-Dieker, una afección caracterizada por lisencefalia y determinados aspectos faciales distintivos que incluyen una frente prominente, hipoplasia del tercio medio facial, pabellones auriculares de implantación baja y de forma anómala, así como una mandíbula pequeña. Los hombres con mutaciones del gen *DCX* suelen presentar una lisencefalia grave que es más prominente en el cerebro anterior. Los individuos con mutaciones de *TUBA1A* pueden tener lisencefalia aislada o bien lisencefalia con hipoplasia cerebelosa. El diagnóstico de lisencefalia se realiza mediante RM encefálica, que muestra una corteza lisa con surcos mínimos. Se dispone de pruebas genéticas para *LIS1, DCX* y *TUBA1A*. El tratamiento consiste en el control de las crisis comiciales, consejo genético y terapia de soporte.

La heterotopia en banda (corteza doble) es una forma menos grave de lisencefalia que suele observarse en mujeres con mutaciones del gen *DCX*. Las manifestaciones clínicas de la heterotopia en banda oscilan de leves a graves y consisten en crisis comiciales, discapacidad intelectual y retraso del desarrollo. Las mujeres con una mutación del gen *DCX* presentan un riesgo de tener hijos varones con una lisencefalia grave. La RM encefálica muestra una banda de sustancia gris por debajo de una corteza cerebral de aspecto normal. El tratamiento consiste en el control de las crisis comiciales y consejo genético.

HETEROTOPIA NODULAR

Las heterotopias nodulares se caracterizan por colecciones nodulares ectópicas de neuronas y de glía en el subepéndimo o en la sustancia blanca subcortical. La forma principal es la heterotopia nodular subependimaria, trastorno que se caracteriza por múltiples nódulos de sustancia gris en las paredes de ambos ventrículos laterales. Esta afección ligada al cromosoma X se debe a una mutación del gen *FLNA* (cromosoma Xq28), que codifica la filamina A, una fosfoproteína que realiza puentes cruzados con la actina y que es crucial para el inicio de la migración. Como resultado de esta mutación, muchas neuronas no migran fuera de la zona subventricular. La mayoría de las personas afectadas son mujeres heterocigotas. Los hombres presentan una forma grave y suelen fallecer en la lactancia. La mayoría de las mujeres afectadas presentan crisis comiciales durante la infancia o la adolescencia, y pueden tener una inteligencia normal o poseer una discapacidad leve. Los pacientes con heterotopia nodular subependimaria parecen tener un riesgo mayor de disección aórtica o carotídea y de anomalías valvulares cardíacas.

El diagnóstico se basa en la RM encefálica, que muestra nódulos de sustancia gris a lo largo de las paredes de los ventrículos laterales. Se dispone del análisis genético para la mutación del gen *FLNA*. El tratamiento consiste en el control de las crisis comiciales y el consejo genético.

Trastornos de la organización cortical

Los trastornos de la organización cortical incluyen afecciones como la polimicrogiria y la esquisencefalia. Estos trastornos no se deben a un número anómalo de neuronas o a una alteración de la migración, sino que incluyen anomalías del desarrollo de las circunvoluciones y los surcos, de la conectividad o de la sinaptogenia. De estos trastornos, los mejor comprendidos son la polimicrogiria y la esquisencefalia.

POLIMICROGIRIA

La polimicrogiria se caracteriza por la presencia de regiones de circunvoluciones corticales complejas con circunvoluciones en miniatura que se fusionan y se

booksmedicos.org

superponen juntas. La polimicrogiria se debe a un fallo de la organización cortical como resultado de una infección intrauterina o de una mutación genética; se ha asociado a infecciones prenatales (p. ej., citomegalovirus) y posibles anomalías vasculares, aunque suele ser idiopática. Un único gen, *GPR56* (cromosoma 16q13), se ha asociado con una forma frontoparietal bilateral de polimicrogiria. Este gen codifica una receptor acoplado a una proteína G que parece ser relevante para el desarrollo cortical cerebral humano. Las manifestaciones clínicas consisten en epilepsia, retraso del desarrollo, parálisis cerebral y discapacidad intelectual, dependiendo de la localización y la extensión de la anomalía. El diagnóstico de polimicrogiria se realiza mediante RM encefálica. El tratamiento consiste en el control de las crisis comiciales y en terapias de soporte.

ESQUISENCEFALIA

La esquisencefalia se caracteriza por un pliegue de la sustancia gris cortical a lo largo de una hendidura hemisférica cercana a las cisuras cerebrales principales. Se piensa que representa una lesión más extensa que la causante de polimicrogiria. En la mayoría de los casos la causa no puede determinarse, aunque se ha asociado a una alteración intrauterina. Se ha descrito una forma familiar rara, aunque no se ha identificado gen alguno. Las características clínicas consisten en retraso del desarrollo, parálisis cerebral, disartria y epilepsia. Las anomalías clínicas son más graves con una esquisencefalia grande de labio abierto y con lesiones bilaterales que con una esquisencefalia pequeña unilateral de labio cerrado. El diagnóstico se realiza mediante RM encefálica. El tratamiento consiste en el control de las crisis comiciales y en terapias de soporte cuando estén indicadas.

Malformaciones del cerebelo y del tronco del encéfalo

Las anomalías del desarrollo del romboencéfalo se conocen peor que las alteraciones del desarrollo cortical cerebral.[3] Dos de los síndromes relevantes y mejor conocidos son el síndrome de Joubert y la malformación de Dandy-Walker.

SÍNDROME DE JOUBERT

El síndrome de Joubert se caracteriza por un patrón distintivo de malformaciones del desarrollo cerebeloso y del tronco del encéfalo. Cuatro genes causantes (*NPHP1, CEP290, AHI1* y *TMEM67 [MKS3]*) representan en conjunto alrededor del 30% de los casos. Las características clínicas consisten en hipotonía, ataxia troncal, retraso del desarrollo, movimientos oculares anómalos y trastornos de la respiración. La combinación de signos y la gravedad pueden ser variables. Algunos pacientes con síndrome de Joubert también tienen distrofia retiniana, enfermedad renal, colobomas oculares, encefalocele occipital o fibrosis hepática. No existen criterios diagnósticos formales. El diagnóstico suele basarse en la combinación de hipotonía en la lactancia, con el desarrollo posterior de ataxia, alteración intelectual y un patrón respiratorio anómalo, o movimientos oculares anómalos combinados con un hallazgo característico en la RM denominado signo del diente molar. Este signo se debe a la hipoplasia del vermis cerebeloso y las anomalías acompañantes del tronco del encéfalo en las pruebas de imagen axiales en la unión del mesencéfalo y la protuberancia. Se dispone del análisis genético para los cuatro genes identificados. El tratamiento es de soporte. La cafeína puede ser útil para la hipoventilación periódica, aunque algunos pacientes requieren traqueostomía.

MALFORMACIÓN DE DANDY-WALKER

La malformación de Dandy-Walker se caracteriza por una hipoplasia del vermis cerebeloso y una dilatación quística del cuarto ventrículo. Se han descrito casos familiares raros, aunque no se ha identificado una base genética. Este trastorno heterogéneo se suele acompañar de hipotonía, retraso del desarrollo motor y ataxia. Existe una discapacidad intelectual en alrededor del 50% de las personas afectadas. En algunos casos, la hidrocefalia requiere una derivación. El diagnóstico se basa en los hallazgos característicos de la RM encefálica. El tratamiento es de soporte, con una derivación de líquido cefalorraquídeo (LCR) cuando esté indicada.

MALFORMACIONES DE CHIARI

Se han descrito cuatro tipos de malformación de Chiari. Las más frecuentes son las de los tipos I y II. Las malformaciones de Chiari de tipo I se diagnostican con mayor frecuencia en la edad adulta, mientras que las de tipo II se asocian a espina bífida y suelen diagnosticarse en la infancia.

Las malformaciones de Chiari de tipo I se caracterizan por un desplazamiento caudal de las amígdalas cerebelosas a través del agujero magno, acompañado a menudo primero de compresión de las amígdalas cerebelosas. El tipo I de Chiari es una anomalía del desarrollo que se considera congénita en la mayoría de los casos, incluso aunque los síntomas puedan no estar presentes hasta la edad adulta (por lo general, en la tercera o cuarta década de la vida). La anomalía suele ser asintomática y se descubre solo como un hallazgo casual. Sin embargo, pueden producirse manifestaciones clínicas por compresión de las estructuras neurales en la unión craneocervical o por obstrucción del flujo de LCR. Los signos y síntomas consisten en cefaleas que empeoran con las maniobras de prensa abdominal o la tos, hallazgos

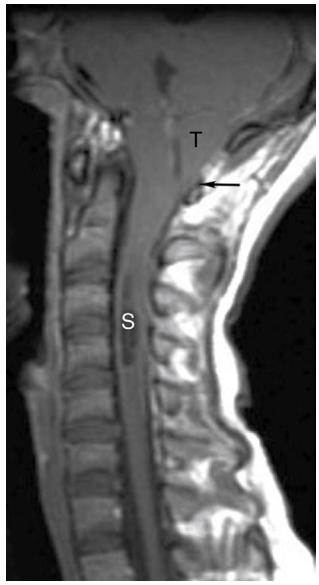

FIGURA 417-1. Malformación de Chiari de tipo I. Una imagen sagital de resonancia magnética muestra unas amígdalas cerebelosas bajas puntiagudas (es decir, una malformación de Chiari I, T) que se extiende hasta el nivel de C1 *(flecha)* y un conducto central de la médula espinal dilatado (es decir, una siringohidromielia, S). (De Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Congenital, developmental, and neurocutaneous disorders. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2790.)

de nervios craneales bajos, nistagmo vertical inferior, ataxia o signos de vías largas. Las malformaciones de Chiari de tipo I se acompañan de siringomielia (v. más adelante) hasta en el 80% de los casos. El diagnóstico se realiza mediante RM encefálica, que muestra el prolapso de las amígdalas cerebelosas a través del agujero magno 5 mm o más (fig. 417-1). El tratamiento quirúrgico con descompresión craneocervical se recomienda en pacientes sintomáticos, pero por lo general no en casos asintomáticos o en pacientes cuyo único síntoma sea la cefalea.[4]

Las malformaciones de Chiari de tipo II, habitualmente denominadas malformaciones de Arnold-Chiari, se caracterizan por un descenso de las amígdalas cerebelosas, el vermis inferior y porciones de los hemisferios cerebelosos al interior del canal raquídeo, junto con la elongación y desplazamiento del tronco del encéfalo y del cuarto ventrículo. Las malformaciones de Chiari de tipo II casi siempre se asocian a mielomeningocele y espina bífida. En la mayoría de los casos se produce hidrocefalia que requiere una derivación. Puede producirse una disfunción del tronco del encéfalo por una malformación intrínseca o por compresión de las estructuras neurales en la unión craneocervical. El tratamiento consiste en la reparación quirúrgica del mielomeningocele, el alivio de la hidrocefalia y, ocasionalmente, una descompresión ósea cervical. El pronóstico depende del nivel y de la extensión del mielomeningocele, así como de la gravedad de las anomalías encefálicas.

Malformaciones de la médula espinal

SÍNDROME DE LA MÉDULA ANCLADA

El síndrome de la médula anclada es un trastorno producido por un *filum terminale* anómalo que restringe el ascenso normal del cono medular y limita el movimiento de la médula espinal dentro de la columna vertebral. El resultado es un estiramiento anómalo de la médula espinal con síntomas neurológicos referidos a la médula espinal más caudal. También puede desarrollarse un anclaje tras una lesión de la médula espinal. Las anomalías vertebrales asociadas son frecuentes y pueden consistir en diastematomielia, lipomas espinales, senos dérmicos y fibrolipomas del *filum terminale*. Los síntomas pueden producirse a cualquier edad, aunque suelen desarrollarse durante períodos de crecimiento rápido en la infancia o la adolescencia. Sin embargo, el síndrome de médula espinal anclada puede que no se diagnostique hasta la edad adulta, cuando aparecen problemas sensitivos y motores, así como pérdida del control intestinal y vesical. Puede producirse disfunción eréctil en hombres. Los síntomas suelen ser progresivos. El diagnóstico se realiza mediante RM, que muestra un cono medular bajo (es decir, por debajo de la parte baja del cuerpo vertebral L2) o un *filum terminale* engrosado o con contenido de grasa. También puede observarse una reducción del latido de la médula espinal. El tratamiento consiste en la liberación quirúrgica de la médula anclada. Cuando la cirugía tiene éxito los síntomas no suelen progresar y pueden mejorar.

SIRINGOHIDROMIELIA

La siringohidromielia es una anomalía en la que el conducto central de la médula espinal (hidromielia) o la sustancia de la médula espinal (siringomielia) se expande

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

por la acumulación de LCR. En muchos casos están presentes tanto la hidromielia como la siringomielia (siringohidromielia). La causa inmediata de la formación de las siringes probablemente sea una alteración del flujo de LCR con variaciones de la presión en diferentes partes del espacio subaracnoideo. Las variaciones de presión crean fuerzas que dirigen el LCR al interior de la médula espinal. Las causas posibles son la estenosis del agujero magno, las malformaciones de Chiari de tipos I y II, los tumores de la médula espinal intramedulares y extramedulares, así como las cicatrices subaracnoideas. La extensión subsiguiente del quiste puede estar provocada por cambios rápidos de la presión intrarraquídea debido a acontecimientos como la tos o estornudos. Los síntomas de la siringohidromielia comienzan con mayor frecuencia en la adolescencia tardía o en la edad adulta temprana y tienen una progresión irregular, con períodos prolongados de estabilidad. La presentación clásica es una debilidad asimétrica y una atrofia de las extremidades superiores, pérdida de reflejos tendinosos profundos de miembros superiores y pérdida de la sensibilidad termalgésica (con preservación de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva) en el cuello, extremidades superiores y en la parte superior del tronco. Con la progresión se desarrolla espasticidad e hiperreflexia en las extremidades inferiores. A lo largo del tiempo suelen aparecer niveles ascendentes y descendentes de debilidad y alteración sensitiva. El diagnóstico se realiza mediante RM raquídea (v. fig. 417-1). Si se identifica una siringohidromielia, se debe realizar una RM encefálica para comprobar la presencia de anomalías asociadas de la unión craneocervical. En ocasiones, se descubre una dilatación leve del conducto central de forma casual en pacientes sin síntomas ni signos de la médula espinal. Si no se encuentra una causa asociada, el pronóstico de dichas anomalías descubiertas de forma casual suele ser bueno. El tratamiento se dirige a la causa, si puede identificarse alguna. En algunas ocasiones se realiza una derivación siringopleural o siringoperitoneal, con un beneficio variable.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO

Los trastornos derivados de una alteración posnatal de la función del desarrollo neural oscilan desde trastornos específicos, como el síndrome del cromosoma X frágil y el síndrome de Rett, hasta síndromes complejos como el autismo, o un retraso inespecífico del desarrollo y discapacidades del aprendizaje.

Síndrome del cromosoma X frágil

El síndrome del cromosoma X frágil es un trastorno ligado al cromosoma X por repetición de trinucleótidos, que se caracteriza por una discapacidad intelectual no sindrómica en la mayoría de los hombres afectados. Es la causa genética más frecuente de discapacidad intelectual, y afecta a 1/4.000 hombres y 1/8.000 mujeres. No se conoce bien la patogenia del síndrome del cromosoma X frágil. El trastorno clásico se observa en hombres con mutaciones completas (> 200 repeticiones) del gen *FMR1*.[5] El síndrome del cromosoma X frágil puede presentarse solo como discapacidad intelectual moderada o grave, aunque a menudo se asocia a una frente y una mandíbula prominentes, pabellones auriculares grandes y macrorquidia. Los hombres pospúberes suelen tener un control inadecuado de los impulsos, perseveración y un contacto ocular escaso. Hasta un 25% de los hombres afectados tiene autismo. Las mujeres heterocigotas pueden ser asintomáticas o tener un síndrome similar al que se observa en hombres, dependiendo del tamaño de la repetición y de la inactivación aleatoria del cromosoma X.

Otros trastornos asociados al gen *FMR1* son el síndrome de ataxia-X frágil, que se caracteriza por el inicio tardío, generalmente después de los 50 años, de una ataxia cerebelosa progresiva y un temblor de intención en pacientes con una premutación del gen *FMR1* (60-200 repeticiones). Se produce por igual en hombres y mujeres. El diagnóstico de trastornos del *FMR1* se establece por pruebas genéticas. Ya no se recomiendan las pruebas citogenéticas para zonas de fragilidad, porque son menos sensibles y más caras que el análisis molecular. El tratamiento es sintomático y de soporte. Se recomienda el consejo genético para las personas afectadas y sus familias.

Síndrome de Rett

El síndrome de Rett es un trastorno del neurodesarrollo que se produce normalmente en mujeres con mutaciones del gen *MECP2*. Estas mutaciones suelen ser letales en embriones masculinos, aunque se ha descrito un síndrome de Rett en hombres con un cariotipo XXY o con mosaicismo somático. Se piensa que el gen *MECP* media en el silenciamiento transcripcional del ADN metilado. Es probable que la mayoría de las mutaciones sean *de novo* o pueden reflejar un mosaicismo de la línea germinal; el 99% de los casos corresponde a un caso aislado en una familia. Las niñas afectadas suelen ser normales al nacer y su desarrollo es aparentemente normal durante los 6-18 primeros meses de vida. El crecimiento encefálico se frena y el desarrollo se estanca, seguido de una regresión rápida de las habilidades lingüísticas y motoras. Una característica clásica del síndrome de Rett es la pérdida del uso intencional de la mano y el desarrollo de movimientos manuales estereotipados que suelen consistir en retorcerlas o aplaudir. Otras características presentes en un grado variable son bruxismo, apnea e hiperpnea episódicas, crisis comiciales, trastornos de la marcha y temblor.[6] Las características no neurológicas consisten en retraso del crecimiento y emaciación, alteración de la motilidad intestinal, escoliosis, osteopenia y cambios vasomotores en las extremidades. El diagnóstico se basa en los criterios clínicos seguido de pruebas genéticas moleculares. El tratamiento es sintomático.

Autismo

El autismo o trastorno del espectro autista se caracteriza por alteración de la comunicación y las interacciones sociales, así como por conductas limitadas y repetitivas. El autismo se asocia con muchas causas diferentes y a menudo es idiopático.[7] El síndrome del cromosoma X frágil y la esclerosis tuberosa son dos entidades destacadas en las que puede producirse un fenotipo autista y en el que el autismo puede ser la característica más prominente. Los síntomas suelen aparecer antes de los 3 años y persisten hasta la edad adulta. El autismo presenta un espectro que oscila desde una afectación grave en todos los ámbitos hasta una forma leve con un lenguaje e inteligencia normales pero con alteración de las interacciones sociales y conductas repetitivas o unos intereses restringidos. El autismo tiene muchas causas, pero en la mayoría de los casos es idiopático. La epilepsia es frecuente en el autismo. El diagnóstico se basa en una entrevista diagnóstica cuidadosa y en la exploración (tabla 417-1). Si existe epilepsia está indicado el tratamiento con fármacos anticonvulsionantes. La terapia conductual puede ayudar a los pacientes a aprender las reglas de interacción social y puede mejorar la comunicación. También puede ayudar con las conductas problemáticas. El apoyo educativo es esencial. Los fármacos como los antipsicóticos atípicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y ansiolíticos (cap. 397) pueden ser útiles en caso de conducta agresiva, conductas repetitivas y ansiedad.

TRASTORNOS NEUROCUTÁNEOS

Los trastornos neurocutáneos son síndromes congénitos caracterizados por lesiones displásicas y neoplásicas que afectan sobre todo al sistema nervioso y a la piel. Entre los más de 40 síndromes descritos se incluyen neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber y enfermedad de von Hippel-Lindau.

Neurofibromatosis

La neurofibromatosis abarca un espectro de síndromes con lesiones nerviosas y cutáneas distintivas. Hay dos formas principales de neurofibromatosis.

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1

La neurofibromatosis de tipo 1, que es el trastorno clásico descrito por von Recklinghausen, es una entidad autosómica dominante con una incidencia de 1/2.500-3.000

TABLA 417-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

A. Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, manifestado por lo siguiente, actualmente o por los antecedentes (los ejemplos son ilustrativos pero no exhaustivos):
   1. Las deficiencias en la reciprocidad socioemocional varían, por ejemplo, desde un acercamiento social anormal y fracaso de la conversación normal en ambos sentidos, pasando por la disminución en intereses, emociones o afectos compartidos, hasta el fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales
   2. Las deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social varían, por ejemplo, desde una comunicación verbal y no verbal poco integrada, pasando por anomalías del contacto visual y del lenguaje corporal o deficiencias de la comprensión y el uso de gestos, hasta una falta total de expresión facial y de comunicación no verbal
   3. Las deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones varían, por ejemplo, desde dificultades para ajustar el comportamiento en diversos contextos sociales, pasando por dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos, hasta la ausencia de interés por otras personas

B. Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades, que se manifiestan en dos o más de los siguientes puntos, actualmente o por los antecedentes:
   1. Movimientos, utilización de objetos o habla estereotipados o repetitivos
   2. Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizados de complortamiento verbal o no verbal
   3. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés
   4. Hiper- o hiporreactividad a los estímulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno

C. Los síntomas deben estar presentes en las primeras fases del período de desarrollo (pero pueden no manifestarse totalmente hasta que la demanda social supera las capacidades limitadas, o pueden estar enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida)

D. Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana, S.A., en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®, 5.ª edición. © 2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

booksmedicos.org

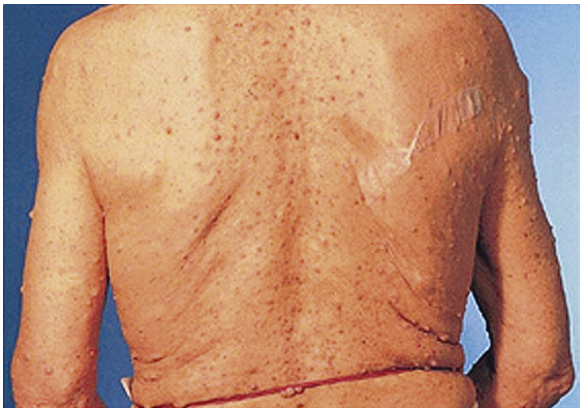

FIGURA 417-2. Neurofibromas múltiples que cubren la espalda de un paciente con neurofibromatosis de tipo 1.

nacimientos.[8] Aunque es una enfermedad autosómica dominante, alrededor del 50% de los casos se deben a mutaciones nuevas. La mayoría de las mutaciones del gen *NF1* se producen en la línea germinal de los progenitores. El gen *NF1*, que se localiza en el cromosoma 17q11.2, codifica una proteína denominada neurofibromina, que se piensa que tiene una función de supresor tumoral al actuar como un regulador negativo de la vía Ras de señalización. La neurofibromatosis de tipo 1 se caracteriza por la presencia de múltiples manchas café con leche, pecas axilares e inguinales, múltiples neurofibromas cutáneos individuales (fig. 417-2) y nódulos de Lisch (tabla 417-2). Los neurofibromas subcutáneos pueden ser dolorosos o desfigurantes. Se observan dificultades del aprendizaje en al menos el 50% de los pacientes. Otras manifestaciones consisten en la presencia de neurofibromas plexiformes, gliomas del nervio óptico y otros gliomas del sistema nervioso central (SNC), tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos, displasia tibial y vasculopatía.

El tratamiento de los pacientes depende de las manifestaciones específicas y a menudo requiere una colaboración multidisciplinaria. La mayoría de los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 no requieren tratamiento, aunque todos precisan vigilancia (tabla 417-3). Los tumores subcutáneos, intrarraquídeos e intracraneales pueden tratarse con cirugía. Los gliomas del nervio óptico pueden tratarse con quimioterapia; tanto el cisplatino como la temozolomida han mostrado algún beneficio. La radioterapia no se recomienda. Debería proporcionarse consejo genético a todos los pacientes y a sus familias.

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 2

La neurofibromatosis de tipo 2, que suele denominarse neurofibromatosis central, es una afección autosómica dominante con una incidencia aproximada de 1/25.000 personas.[9] El gen *NF2* se localiza en el cromosoma 22q12.2. Su producto génico, la merlina, es una proteína del citoesqueleto que se piensa que actúa como una proteína estabilizante de membrana, aunque se desconoce su función específica. La neurofibromatosis de tipo 2 se caracteriza por la presencia de schwannomas vestibulares bilaterales, que suelen producir síntomas de acúfenos, hipoacusia y desequilibrio. Suele debutar en la edad adulta joven, aunque algunos pacientes pueden desarrollar opacidades subcapsulares posteriores del cristalino o mononeuropatía en la infancia. Casi todos los pacientes desarrollan schwannomas vestibulares bilaterales a los 30 años (tabla 417-4). Las personas afectadas también pueden desarrollar schwannomas de otros nervios craneales y periféricos, meningiomas y (en raras ocasiones) ependimomas o astrocitomas. Las opacidades subcapsulares posteriores del cristalino son las anomalías oculares más comunes.

El tratamiento depende de las manifestaciones y complicaciones específicas. En personas que o bien han sido positivas para las mutaciones conocidas del gen *NF2* o que tienen antecedentes familiares de neurofibromatosis de tipo 2 y cuyo estado genético no puede determinarse por medio de pruebas genéticas, se recomienda un estudio anual mediante RM encefálica, comenzando a los 10-12 años y continuando al menos hasta los 40 años. Las evaluaciones auditivas pueden ser útiles para detectar cambios de la función del nervio auditivo antes de que puedan verse alteraciones en la RM. La exploración ocular completa rutinaria debería formar parte de la asistencia de todos los pacientes.

El bevacizumab, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (5 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas), puede mejorar la audición en algunos pacientes con neurofibromatosis de tipo 2 y schwannomas vestibulares.[A1] El tratamiento quirúrgico de los schwannomas y meningiomas puede estar indicado para conservar la función o para reducir la compresión de estructuras adyacentes, sobre todo en pacientes con tumores espinales intramedulares. Debería proporcionarse consejo genético a los pacientes y a sus familias.

Esclerosis tuberosa

El complejo de la esclerosis tuberosa se caracteriza por anomalías del encéfalo, riñón y corazón.[10] La esclerosis tuberosa puede producirse como un síndrome autosómico dominante o derivar de una mutación espontánea. Se han identificado dos genes de esclerosis tuberosa. El gen *TSC1* (cromosoma 9q34) codifica una proteína denominada hamartina, que interactúa con el producto del gen *TSC2* para inhibir la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR). El gen *TSC2* (cromosoma 16p13) codifica la tuberina, que interactúa con hamartina. Las mutaciones del gen *TSC2* representan alrededor del 60% de los pacientes con esclerosis tuberosa clínica.[11]

Los hallazgos específicos puede variar entre los pacientes y la gravedad oscila desde mínima hasta grave. Las lesiones cutáneas se observan en casi el 100% de las personas afectadas, aunque las lesiones del SNC son la causa fundamental de morbimortalidad. Se observa epilepsia hasta en el 80% de los pacientes con lesiones del SNC. La discapacidad intelectual y el retraso en el desarrollo son frecuentes y hasta un 40% de pacientes tiene un trastorno del espectro autista. El astrocitoma de células gigantes es la causa principal de mortalidad. Hasta un 80% de niños con esclerosis tuberosa padece una lesión renal identificable (cap. 197) a los 10,5 años, y la enfermedad renal es la segunda causa de fallecimiento en personas con esclerosis tuberosa. Los rabdomiomas cardíacos, que pueden producirse hasta en el 50% de los pacientes, suelen estar presentes al nacer y por lo general involucionan a lo largo del tiempo. El diagnóstico de esclerosis tuberosa (tabla 417-5) suele ser clínico y se confirma mediante la identificación de hamartomas calcificados o no calcificados en las pruebas de imagen (fig. 417-3).

El tratamiento se dirige a las complicaciones de la enfermedad, sobre todo la epilepsia (cap. 403). Algunas veces puede estar indicada una intervención neuroquirúrgica para la epilepsia y para el tratamiento sintomático de las complicaciones, como la hidrocefalia, que se debe a tumores gigantes de la línea media. En un ensayo

TABLA 417-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1

Dos o más de las siguientes características clínicas indican la presencia de neurofibromatosis de tipo 1:
- Seis o más manchas café con leche (> 0,5 cm de diámetro mayor antes de la pubertad o > 1,5 cm después de la pubertad)
- Pecas axilares o en la región inguinal
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o ≥ 1 neurofibroma plexiforme
- Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris)
- Una lesión ósea típica
- Un familiar de primer grado con neurofibromatosis de tipo 1 diagnosticado mediante los criterios precedentes

TABLA 417-3 VIGILANCIA RECOMENDADA EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1

Exploración física anual por un médico que esté familiarizado con el paciente y con la enfermedad
Exploración oftalmológica anual en la infancia precoz y con menor frecuencia en niños mayores y en adultos
Valoración regular del desarrollo mediante cuestionarios de cribado (en la infancia)
Control regular de la presión arterial
Otros estudios solo en función de los síntomas o signos clínicamente aparentes
Control de los pacientes con anomalías de los sistemas nervioso central, esquelético o cardiovascular por un especialista apropiado

TABLA 417-4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 2

La presencia de uno o más de los siguientes criterios satisface el diagnóstico de la neurofibromatosis de tipo 2:
- Schwannomas vestibulares bilaterales
- Un familiar de primer grado con neurofibromatosis de tipo 2 *y*
  - Schwannoma vestibular unilateral *o*
  - Dos alteraciones cualesquiera de: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, opacidades subcapsulares posteriores del cristalino*
- Schwannoma vestibular unilateral *y*
  - Dos alteraciones cualesquiera de: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, opacidades subcapsulares posteriores del cristalino*
- Meningiomas múltiples *y*
  - Schwannoma vestibular unilateral *o*
  - Dos alteraciones cualesquiera de: schwannoma, glioma, neurofibroma, catarata*

*«Dos alteraciones cualesquiera» se refiere a dos tumores individuales o cataratas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

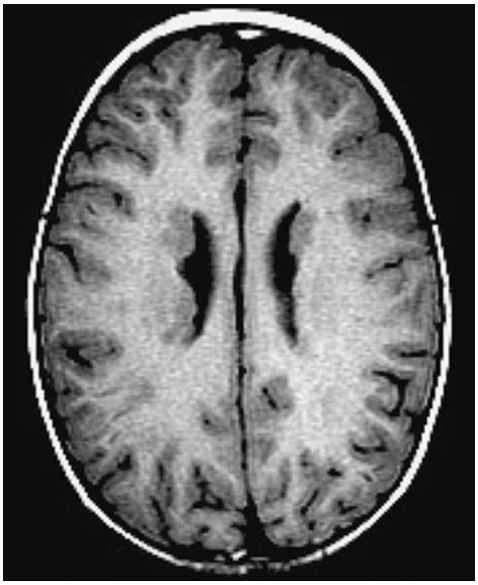

FIGURA 417-3. Nódulos subependimarios y tubérculos corticales múltiples en un paciente con esclerosis tuberosa.



FIGURA 417-4. Síndrome de Sturge-Weber. Este paciente tiene un hemangioma capilar difuso clásico en la distribución de las ramas oftálmica, nasociliar y maxilar del nervio trigémino. La lesión se extiende hacia atrás sobre los dos tercios anteriores de la coronilla de la cabeza. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 2nd ed. London: Mosby; 1996.)

TABLA 417-5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL COMPLEJO DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA

Segura: dos características mayores o una mayor más dos menores
Probable: una característica mayor más una característica menor
Posible: una característica mayor o dos o más características menores

CARACTERÍSTICAS MAYORES
Angiofibromas faciales o placa en la frente
Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos
Más de tres máculas hipomelanóticas (manchas en hoja de fresno)
Parche de piel de zapa (nevo del tejido conectivo)
Hamartomas nodulares retinianos múltiples
Tubérculos corticales
Nódulo subependimario
Astrocitoma subependimario de células gigantes
Rabdomioma cardíaco, único o múltiple
Linfangiomiomatosis
Angiomiolipoma renal
CARACTERÍSTICAS MENORES
Piqueteado múltiple del esmalte dental
Pólipos rectales hamartomatosos
Quistes óseos
Líneas radiales de migración en la sustancia blanca cerebral
Fibromas gingivales
Hamartoma no renal
Parches retinianos acrómicos
Lesiones cutáneas en «confeti»
Quistes renales múltiples

controlado aleatorizado, el tratamiento con everolimús (10 mg/día) redujo el tamaño de los angiomiolipomas en el 42% de los participantes que recibieron el fármaco activo en comparación con el 0% de los que recibieron placebo.[A2] En otro ensayo doble ciego controlado con placebo, el everolimús titulado en una concentración de 5 a 15 ng/ml fue eficaz para reducir el tamaño de los astrocitomas de células gigantes subependimarios al menos en un 50% en el 35% de los participantes que recibieron el fármaco activo frente al 0% de los que recibieron placebo.[A3] En dosis similares, el everolimús también puede cambiar la anisotropía fraccional y la difusividad radial, lo que indica que el defecto genético en el encéfalo del complejo de la esclerosis tuberosa puede modificarse farmacológicamente. El cribado mediante RM encefálica seriada y ecografía renal puede estar indicado en algunos pacientes, porque los tumores benignos de estos órganos pueden crecer con rapidez. El consejo genético es una parte esencial del tratamiento.

Síndrome de Sturge-Weber

El síndrome de Sturge-Weber es un trastorno esporádico caracterizado por nevos vasculares faciales, epilepsia, deterioro cognitivo y, en ocasiones, hemiparesia, hemianopsia o glaucoma. Se debe más frecuentemente a una mutación somática en *GNAQ* (cromosoma 9q21).[12] El rasgo característico de este trastorno en el SNC es una angiomatosis capilar de la piamadre. Se suelen observar calcificaciones cerebrales corticales en una distribución pericapilar y son progresivas. La mayoría de los pacientes con el síndrome de Sturge-Weber tienen epilepsia. El diagnóstico se basa habitualmente sobre la presencia de un nevo facial (fig. 417-4), que se manifiesta con una coloración típica de vino de Oporto, y la imagen de confirmación en la RM encefálica con contraste que muestra captación leptomeníngea.

Se requiere una exploración oftalmológica periódica, debido al riesgo de glaucoma. El tratamiento suele dirigirse a la epilepsia, que puede ser refractaria al tratamiento médico. En pacientes con epilepsia refractaria y hemiplejía de inicio infantil, la hemisferectomía puede mejorar las crisis y el pronóstico del neurodesarrollo.

Enfermedad de von Hippel-Lindau

La enfermedad de von Hippel-Lindau (es decir, angiomatosis del SNC) es un trastorno autosómico dominante producido por un gen supresor tumoral *(VHL)* defectivo en el cromosoma 3p25-p26.[13] Se caracteriza por angiomas retinianos, hemangioblastomas encefálicos (habitualmente cerebelosos) y de la médula espinal, carcinomas de células renales, tumores del saco endolinfático, feocromocitomas, cistoadenomas papilares del epidídimo, angiomas del hígado y el riñón, así como quistes del páncreas, riñón, hígado y epidídimo. Ambos sexos se afectan por igual.

Los síntomas suelen comenzar durante la tercera o cuarta década. La inflamación retiniana con exudados, hemorragia y desprendimiento de retina por los angiomas retinianos precede a menudo a los síntomas cerebelosos, aunque el orden no es constante. Los hallazgos oculares son inespecíficos y el desprendimiento de retina puede enmascarar la lesión subyacente. Los tumores cerebelosos provocan cefalea, vértigo y vómitos. Los signos cerebelosos, como ataxia, disdiadococinesia y dismetría, son frecuentes. En raras ocasiones los pacientes presentan síntomas de lesiones de la médula espinal o viscerales, o pueden tener una hipoacusia debida a tumores del saco endolinfático.

El diagnóstico clínico se establece si el paciente tiene más de un hemangioblastoma del SNC, un hemangioblastoma con manifestaciones viscerales de la enfermedad o una manifestación de la enfermedad con antecedentes familiares conocidos. Las pruebas de genética molecular detectan las mutaciones del gen *VHL* en cerca del 100% de los pacientes.

En la enfermedad de von Hippel-Lindau y en caso de enfermedad causada por la mutación VHL se recomienda la vigilancia con una exploración oftalmológica anual, monitorización anual de la presión arterial, determinación de los metabolitos urinarios de las catecolaminas comenzando a los 5 años en familias con feocromocitoma y exploración anual mediante ecografía abdominal comenzando a los 16 años con evaluación de las lesiones sospechosas mediante tomografía computarizada o RM. El tratamiento es sintomático. Los desprendimientos de retina y los tumores se tratan mediante terapia con láser. Los tumores cerebrales voluminosos (cap. 189), carcinomas de células renales (cap. 197), feocromocitomas (cap. 228), tumores del epidídimo (cap. 200) y tumores del saco endolinfático se tratan con cirugía; lo tumores del SNC más pequeños pueden tratarse mediante bisturí gamma.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker 2nd FG, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med.* 2009;361:358-367.

A2. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:817-824.

A3. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:125-132.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

418

TRASTORNOS AUTÓNOMOS Y SU TRATAMIENTO

WILLIAM P. CHESHIRE, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El sistema nervioso periférico autónomo y la integración central de los reflejos autónomos mantienen la homeostasis y modulan las respuestas fisiológicas complejas en una interrelación entre el medio interno y el mundo externo. La actividad autónoma, que suele producirse por debajo del nivel del control consciente, regula las funciones cardiovascular, térmica, metabólica, gastrointestinal y reproductiva y coordina la respuesta adaptativa al estrés.

Muchas enfermedades pueden afectar al sistema nervioso autónomo, lo cual, a su vez puede afectar a todos los sistemas orgánicos. Entre los ejemplos se pueden citar las lesiones cerebrales que afectan a cualquier parte de la red autónoma central, trastornos que alteran la función del nervio periférico y enfermedades sistémicas que alteran las respuestas autónomas.

EPIDEMIOLOGÍA

La manifestación discapacitante más frecuente de insuficiencia autónoma es la hipotensión ortostática, cuya prevalencia aumenta con la edad y se asocia al doble de riesgo de caídas, fracturas, síncope, ataques isquémicos transitorios y disminución de la capacidad funcional en ancianos. La prevalencia de hipotensión ortostática es del 5-20% entre las personas ancianas, aunque aumenta hasta el 30% en los mayores de 75 años y a más del 50% en personas frágiles que viven en residencias de la tercera edad. El síncope mediado por mecanismos neurales (vasodepresor, vasovagal), así como varios tipos de síncopes situacionales que se producen en respuesta a una angustia emocional, micción, defecación, tos, estimulación del seno carotídeo y otros factores, representan el 1-3% de todas las consultas en urgencias. La prevalencia de un síncope a lo largo de toda la vida es de alrededor del 20%. Otro síndrome autónomo común es la hipotensión posprandial, que se produce en el 20-60% de los ancianos y se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad.

La diabetes mellitus (cap. 229) es la causa más frecuente de neuropatía autónoma en el mundo desarrollado. En un plazo de 10-15 años tras el inicio de la diabetes pueden detectarse datos de laboratorio de neuropatía autónoma en alrededor del 30% de los pacientes, y en alrededor del 5% de estos puede detectarse un fallo autónomo sintomático con hipotensión ortostática.[1] Otros síntomas autónomos en pacientes diabéticos son el estreñimiento en el 40-60% de los pacientes, gastroparesia en el 20-40%, disfunción vesical en el 30-80%, impotencia eréctil en más del 30% de los hombres y, en ocasiones, diarrea intermitente.

La hiperhidrosis palmoplantar representa la forma más frecuente de hiperhidrosis esencial y se produce en alrededor del 1% de la población. Aunque la sudoración excesiva suele ser sintomática, la anhidrosis puede pasar desapercibida salvo que interfiera en la respuesta termorreguladora al estrés por calor. Una alteración de la termorregulación puede aumentar la mortalidad durante las olas de calor o en momentos de estrés por calor (cap. 109).

BIOPATOLOGÍA

El sistema nervioso autónomo periférico consta de tres divisiones principales: 1) eferencias simpáticas desde los segmentos toracolumbares de la médula espinal; 2) eferencias parasimpáticas desde los pares craneales III, VII, IX y X y desde los segmentos medulares sacros, y 3) plexos ganglionares entéricos intrínsecos de las paredes del intestino. Los trastornos del sistema nervioso autónomo pueden producirse bruscamente o evolucionar de forma gradual. Pueden afectar a vías autónomas específicas o múltiples, dependiendo de su patogenia y localización. La hipotensión ortostática es un sello distintivo de los trastornos autónomos y se debe a una desnervación vasomotora simpática, que motiva que el paciente en bipedestación sea incapaz de realizar vasoconstricción en el lecho vascular esplácnico y otros lechos periféricos en respuesta a la acumulación de un volumen sanguíneo (300-800 ml) secundaria a la gravedad.

Los efectos fisiológicos de la activación simpática consisten en midriasis, aumento de la frecuencia y la contractilidad cardíacas, incremento de la resistencia vascular periférica, broncodilatación, incremento de las secreciones glandulares, disminución de la motilidad gastrointestinal, aumento de la sudoración, disminución de la función de los órganos reproductores y movilización de los sustratos de energía. Los efectos de la activación parasimpática consisten en miosis, secreción lagrimal y salival, disminución de la frecuencia y la contractilidad cardíacas, broncoconstricción, aumento de la motilidad gastrointestinal y contracción del músculo detrusor de la vejiga. Las respuestas simpática y parasimpática, aunque suelen ser antagonistas, no están siempre igual de equilibradas entre los sistemas orgánicos.

Las neuronas simpáticas preganglionares, que usan acetilcolina como neurotransmisor principal, se originan en la columna intermediolateral de la médula espinal organizada segmentariamente y la abandonan a partir de las raíces ventrales para pasar a través de los ramos comunicantes blancos y alcanzar la cadena simpática paravertebral, que inerva todos los órganos y tejidos, excepto los del abdomen y la pelvis. Por ejemplo, el ganglio cervical superior inerva las estructuras craneales y el ganglio estrellado inerva a la extremidad superior. Los axones simpáticos preganglionares también forman los nervios esplácnicos, que inervan los ganglios celíaco, mesentérico superior e hipogástrico, así como la médula suprarrenal. Con la excepción de las neuronas que inervan las glándulas sudoríparas, que son colinérgicas, todas las demás neuronas simpáticas posganglionares son adrenérgicas y utilizan noradrenalina como neurotransmisor principal.

La inervación preganglionar de las neuronas parasimpáticas también es colinérgica; sin embargo, a diferencia de su contrapartida simpática, el principal neurotransmisor parasimpático posganglionar es la acetilcolina. Las fibras parasimpáticas preganglionares se originan en los núcleos de Edinger-Westphal, salivales y dorsal motor del vago en el tronco del encéfalo. Los ganglios ciliar, esfenopalatino, ótico, submandibular, sublingual y pélvico envían fibras parasimpáticas posganglionares a sus órganos diana. Los pares craneales IX y X, que constituyen las ramas aferentes del reflejo barorreceptor, transmiten información de la presión arterial sistémica con cada latido al núcleo del tracto solitario.

El aparato digestivo contiene plexos neurales, de los cuales los principales son el plexo mientérico (Auerbach), que se encuentra entre las dos capas de la muscular externa, y el plexo submucoso (Meissner). Los trastornos del sistema nervioso entérico afectan sobre todo a la motilidad gastrointestinal o al control de esfínteres, más que a las funciones de absorción o secretoras.

TRASTORNOS CEREBRALES

Entre las dianas patológicas relevantes implicadas en la regulación autónoma central se encuentran los grupos celulares neuronales interrelacionados del hipotálamo, así como los del bulbo ventrolateral, núcleo del tracto solitario, núcleo parabraquial, sustancia gris periacueductal, amígdala y cortezas insular y prefrontal. En conjunto, estos sistemas de relevo y centros de integración componen la red autónoma central que, cuando se altera, no activa o no modula el tono simpático y parasimpático y las respuestas neurohumorales.

Varios trastornos neurodegenerativos interrumpen las vías centrales de regulación autónoma. La forma más grave es la atrofia multisistémica (AMS), una enfermedad esporádica, de inicio en la edad adulta, en la que un fallo autónomo grave acompaña, y puede preceder, a un parkinsonismo (síndrome de Shy-Drager; cap. 409) o a una ataxia cerebelosa (cap. 410). En la AMS, la degeneración del estriado, de los núcleos pigmentados, núcleos pontinos, olivas inferiores, células de Purkinje del cerebelo y núcleos dorsal del vago y vestibulares se asocia con inclusiones citoplásmicas oligodendrogliales compuestas por agregados filamentosos de α-sinucleína. También se produce una disfunción autónoma en la demencia con cuerpos de Lewy (cap. 402) y, en menor grado, en la enfermedad de Parkinson,[2] en las cuales también existe una acumulación neuronal anómala de α-sinucleína.

El grupo de células imbricadas y densamente empaquetadas que constituye el hipotálamo es un elemento fundamental para la integración de las respuestas conductual, autónoma y neuroendocrina. Las lesiones del hipotálamo anterior pueden alterar la percepción de la sed y la regulación del sodio. La disfunción de las neuronas magnocelulares de arginina-vasopresina de los núcleos supraóptico y paraventricular puede manifestarse por una reducción de la secreción de hormona antidiurética, lo que causa diabetes insípida (cap. 225) con hipovolemia, o por una secreción inapropiadamente aumentada de hormona antidiurética, lo que provoca hiponatremia. La disfunción hipotalámica medial preóptica-anterior asociada a una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Bibliografía de grado A

A1. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker 2nd FG, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med.* 2009;361:358-367.

A2. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:817-824.

A3. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:125-132.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

418

TRASTORNOS AUTÓNOMOS Y SU TRATAMIENTO

WILLIAM P. CHESHIRE, JR.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El sistema nervioso periférico autónomo y la integración central de los reflejos autónomos mantienen la homeostasis y modulan las respuestas fisiológicas complejas en una interrelación entre el medio interno y el mundo externo. La actividad autónoma, que suele producirse por debajo del nivel del control consciente, regula las funciones cardiovascular, térmica, metabólica, gastrointestinal y reproductiva y coordina la respuesta adaptativa al estrés.

Muchas enfermedades pueden afectar al sistema nervioso autónomo, lo cual, a su vez puede afectar a todos los sistemas orgánicos. Entre los ejemplos se pueden citar las lesiones cerebrales que afectan a cualquier parte de la red autónoma central, trastornos que alteran la función del nervio periférico y enfermedades sistémicas que alteran las respuestas autónomas.

EPIDEMIOLOGÍA

La manifestación discapacitante más frecuente de insuficiencia autónoma es la hipotensión ortostática, cuya prevalencia aumenta con la edad y se asocia al doble de riesgo de caídas, fracturas, síncope, ataques isquémicos transitorios y disminución de la capacidad funcional en ancianos. La prevalencia de hipotensión ortostática es del 5-20% entre las personas ancianas, aunque aumenta hasta el 30% en los mayores de 75 años y a más del 50% en personas frágiles que viven en residencias de la tercera edad. El síncope mediado por mecanismos neurales (vasodepresor, vasovagal), así como varios tipos de síncopes situacionales que se producen en respuesta a una angustia emocional, micción, defecación, tos, estimulación del seno carotídeo y otros factores, representan el 1-3% de todas las consultas en urgencias. La prevalencia de un síncope a lo largo de toda la vida es de alrededor del 20%. Otro síndrome autónomo común es la hipotensión posprandial, que se produce en el 20-60% de los ancianos y se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad.

La diabetes mellitus (cap. 229) es la causa más frecuente de neuropatía autónoma en el mundo desarrollado. En un plazo de 10-15 años tras el inicio de la diabetes pueden detectarse datos de laboratorio de neuropatía autónoma en alrededor del 30% de los pacientes, y en alrededor del 5% de estos puede detectarse un fallo autónomo sintomático con hipotensión ortostática.[1] Otros síntomas autónomos en pacientes diabéticos son el estreñimiento en el 40-60% de los pacientes, gastroparesia en el 20-40%, disfunción vesical en el 30-80%, impotencia eréctil en más del 30% de los hombres y, en ocasiones, diarrea intermitente.

La hiperhidrosis palmoplantar representa la forma más frecuente de hiperhidrosis esencial y se produce en alrededor del 1% de la población. Aunque la sudoración excesiva suele ser sintomática, la anhidrosis puede pasar desapercibida salvo que interfiera en la respuesta termorreguladora al estrés por calor. Una alteración de la termorregulación puede aumentar la mortalidad durante las olas de calor o en momentos de estrés por calor (cap. 109).

BIOPATOLOGÍA

El sistema nervioso autónomo periférico consta de tres divisiones principales: 1) eferencias simpáticas desde los segmentos toracolumbares de la médula espinal; 2) eferencias parasimpáticas desde los pares craneales III, VII, IX y X y desde los segmentos medulares sacros, y 3) plexos ganglionares entéricos intrínsecos de las paredes del intestino. Los trastornos del sistema nervioso autónomo pueden producirse bruscamente o evolucionar de forma gradual. Pueden afectar a vías autónomas específicas o múltiples, dependiendo de su patogenia y localización. La hipotensión ortostática es un sello distintivo de los trastornos autónomos y se debe a una desnervación vasomotora simpática, que motiva que el paciente en bipedestación sea incapaz de realizar vasoconstricción en el lecho vascular esplácnico y otros lechos periféricos en respuesta a la acumulación de un volumen sanguíneo (300-800 ml) secundaria a la gravedad.

Los efectos fisiológicos de la activación simpática consisten en midriasis, aumento de la frecuencia y la contractilidad cardíacas, incremento de la resistencia vascular periférica, broncodilatación, incremento de las secreciones glandulares, disminución de la motilidad gastrointestinal, aumento de la sudoración, disminución de la función de los órganos reproductores y movilización de los sustratos de energía. Los efectos de la activación parasimpática consisten en miosis, secreción lagrimal y salival, disminución de la frecuencia y la contractilidad cardíacas, broncoconstricción, aumento de la motilidad gastrointestinal y contracción del músculo detrusor de la vejiga. Las respuestas simpática y parasimpática, aunque suelen ser antagonistas, no están siempre igual de equilibradas entre los sistemas orgánicos.

Las neuronas simpáticas preganglionares, que usan acetilcolina como neurotransmisor principal, se originan en la columna intermediolateral de la médula espinal organizada segmentariamente y la abandonan a partir de las raíces ventrales para pasar a través de los ramos comunicantes blancos y alcanzar la cadena simpática paravertebral, que inerva todos los órganos y tejidos, excepto los del abdomen y la pelvis. Por ejemplo, el ganglio cervical superior inerva las estructuras craneales y el ganglio estrellado inerva a la extremidad superior. Los axones simpáticos preganglionares también forman los nervios esplácnicos, que inervan los ganglios celíaco, mesentérico superior e hipogástrico, así como la médula suprarrenal. Con la excepción de las neuronas que inervan las glándulas sudoríparas, que son colinérgicas, todas las demás neuronas simpáticas posganglionares son adrenérgicas y utilizan noradrenalina como neurotransmisor principal.

La inervación preganglionar de las neuronas parasimpáticas también es colinérgica; sin embargo, a diferencia de su contrapartida simpática, el principal neurotransmisor parasimpático posganglionar es la acetilcolina. Las fibras parasimpáticas preganglionares se originan en los núcleos de Edinger-Westphal, salivales y dorsal motor del vago en el tronco del encéfalo. Los ganglios ciliar, esfenopalatino, ótico, submandibular, sublingual y pélvico envían fibras parasimpáticas posganglionares a sus órganos diana. Los pares craneales IX y X, que constituyen las ramas aferentes del reflejo barorreceptor, transmiten información de la presión arterial sistémica con cada latido al núcleo del tracto solitario.

El aparato digestivo contiene plexos neurales, de los cuales los principales son el plexo mientérico (Auerbach), que se encuentra entre las dos capas de la muscular externa, y el plexo submucoso (Meissner). Los trastornos del sistema nervioso entérico afectan sobre todo a la motilidad gastrointestinal o al control de esfínteres, más que a las funciones de absorción o secretoras.

TRASTORNOS CEREBRALES

Entre las dianas patológicas relevantes implicadas en la regulación autónoma central se encuentran los grupos celulares neuronales interrelacionados del hipotálamo, así como los del bulbo ventrolateral, núcleo del tracto solitario, núcleo parabraquial, sustancia gris periacueductal, amígdala y cortezas insular y prefrontal. En conjunto, estos sistemas de relevo y centros de integración componen la red autónoma central que, cuando se altera, no activa o no modula el tono simpático y parasimpático y las respuestas neurohumorales.

Varios trastornos neurodegenerativos interrumpen las vías centrales de regulación autónoma. La forma más grave es la atrofia multisistémica (AMS), una enfermedad esporádica, de inicio en la edad adulta, en la que un fallo autónomo grave acompaña, y puede preceder, a un parkinsonismo (síndrome de Shy-Drager; cap. 409) o a una ataxia cerebelosa (cap. 410). En la AMS, la degeneración del estriado, de los núcleos pigmentados, núcleos pontinos, olivas inferiores, células de Purkinje del cerebelo y núcleos dorsal del vago y vestibulares se asocia con inclusiones citoplásmicas oligodendrogliales compuestas por agregados filamentosos de α-sinucleína. También se produce una disfunción autónoma en la demencia con cuerpos de Lewy (cap. 402) y, en menor grado, en la enfermedad de Parkinson,[2] en las cuales también existe una acumulación neuronal anómala de α-sinucleína.

El grupo de células imbricadas y densamente empaquetadas que constituye el hipotálamo es un elemento fundamental para la integración de las respuestas conductual, autónoma y neuroendocrina. Las lesiones del hipotálamo anterior pueden alterar la percepción de la sed y la regulación del sodio. La disfunción de las neuronas magnocelulares de arginina-vasopresina de los núcleos supraóptico y paraventricular puede manifestarse por una reducción de la secreción de hormona antidiurética, lo que causa diabetes insípida (cap. 225) con hipovolemia, o por una secreción inapropiadamente aumentada de hormona antidiurética, lo que provoca hiponatremia. La disfunción hipotalámica medial preóptica-anterior asociada a una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

disgenesia del cuerpo calloso (síndrome de Shapiro) se caracteriza por episodios de hiperhidrosis e hipotermia. Las lesiones del hipotálamo posterior pueden deberse a hipotermia, síndrome de Wernicke-Korsakoff (cap. 416), lesión cerebral traumática aguda (cap. 399), esclerosis múltiple (cap. 411), hematoma mesodiencefálico y toxicidad por tolueno.

Diversos cuadros neurológicos catastróficos, como una hemorragia subaracnoidea (cap. 408), traumatismo craneal (cap. 399), estado epiléptico (cap. 403) e hidrocefalia aguda con aumento de la presión intracraneal, pueden provocar un estímulo intenso de las respuestas simpáticas, con una consecuencia cardiovascular. La liberación del hipotálamo como resultado de una inhibición cortical es el supuesto mecanismo. Estas tormentas simpáticas paroxísticas (síndrome diencefálico) se caracterizan por hiperactividad simpática episódica con hipertensión, taquicardia, hiperventilación, midriasis, eritema y diaforesis. La hidrocefalia comunicante, las lesiones estructurales que afectan a la corteza frontal medial y las enfermedades degenerativas que afectan a los ganglios frontobasales pueden producir incontinencia urinaria con desinhibición de las contracciones vesicales.

Las respuestas autónomas están estrechamente relacionadas con los estados emocionales. Partes de las cortezas insular y cingular anterior median en las respuestas autónomas al estrés emocional. Dado que la función cardiorreguladora está representada dentro de la corteza insular, los ictus insulares se han asociado a una desestabilización del equilibrio regulador simpático y a efectos adversos cardíacos ocasionales. Las correlaciones entre electroencefalografía y electrocardiografía han mostrado que las crisis originadas en el lóbulo temporal mesial pueden inducir taquicardia ictal o, en menos casos, bradicardia o asistolia.

Las lesiones troncoencefálicas también pueden manifestarse como una disfunción autónoma. La lesión del bulbo raquídeo puede causar hipertensión, hipotensión ortostática, o síncope. La isquemia o compresión bulbar puede producir hipertensión neurógena aguda (respuesta de Cushing). Un infarto bulbar lateral (síndrome de Wallenberg) produce de forma característica un síndrome de Horner homolateral y en ocasiones una disautonomía más extensa, con bradicardia, hipertensión aguda, hipotensión en decúbito supino o hipoventilación central.

TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL

Las lesiones de la médula espinal (cap. 400), ya sean compresivas, desmielinizantes, vasculares o neoplásicas, suelen causar una hiperactividad vesical (cap. 26) con polaquiuria, urgencia miccional y en ocasiones incontinencia. Las lesiones que afectan a segmentos de la médula sacra o a la cola de caballo causan hipotonía vesical con vaciado incompleto, incontinencia por rebosamiento, atonía del esfínter y disfunción sexual.

Después de lesiones de la médula espinal por encima del nivel de salida del flujo simpático esplácnico en T5, los brotes de fibras aferentes hacia las astas dorsales toracolumbares y la necrosis de las conexiones descendentes de sustancia blanca a las neuronas preganglionares simpáticas dan lugar a disreflexia autónoma. En estos pacientes, los estímulos sensitivos periféricos intensos, como la distensión vesical o intestinal, pueden inducir un estado reversible de hiperrespuesta simpática que puede manifestarse con hipertensión, diaforesis, rubefacción o cefalea.

GANGLIOPATÍAS Y NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

Puede surgir una disfunción autónoma a nivel de los ganglios autónomos o de los nervios periféricos (tabla 418-1). Los nervios periféricos autónomos suelen ser de pequeño calibre y están desmielinizados o ligeramente mielinizados. Hay neuropatías periféricas que afectan de forma selectiva a las fibras de pequeño calibre y pueden producir diversas combinaciones de signos y síntomas sensitivos, simpáticos o parasimpáticos.

Entre las disautonomías periféricas se encuentra el síndrome de insuficiencia autónoma pura, que se define por el inicio insidioso de una insuficiencia autónoma generalizada grave como única característica clínica en ausencia de cualquier signo de disfunción extrapiramidal, cerebelosa, sensitiva o motora nerviosa periférica. Los estudios anatomopatológicos han hallado una acumulación de cuerpos de Lewy en los ganglios autónomos, los nervios periféricos autónomos, la sustancia negra y en el *locus caeruleus*.

La neuropatía diabética afecta a los nervios autónomos precozmente en su evolución, y aproximadamente un 20% de los pacientes progresan hasta una neuropatía autónoma cardiovascular clínicamente relevante, que es un marcador de riesgo elevado de mortalidad y morbilidad cardiovascular.[3] La incidencia aumenta con la duración de la diabetes y con la edad. En los pacientes diabéticos, la isquemia microvascular causa lesión progresiva del nervio periférico, aunque en un subgrupo de pacientes también puede intervenir un mecanismo autoinmunitario. La carga glucémica parece representar un continuo de riesgo para neuropatía autónoma, porque algunos pacientes con alteración de la regulación de la glucosa o diabetes de diagnóstico reciente ya tienen datos de neuropatía de pequeña fibra.

Otros síndromes de autoinmunidad neurológica (tabla 418-2) son el síndrome de Guillain-Barré, donde los anticuerpos antigangliósidos median en una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda que puede asociarse a taquicardia, labilidad de la presión arterial y alteraciones pupilomotoras, sudomotoras y vasomotoras (cap. 420). El síndrome de pandisautonomía aguda se suele desarrollar de forma muy sintomática durante un período de días o semanas como una insuficiencia combinada simpática y parasimpática con alteración de la motilidad digestiva y, a diferencia del síndrome de Guillain-Barré, respeta los nervios somáticos. En alrededor del 50% de los casos se describe un antecedente de infección (presumiblemente viral). El hallazgo de anticuerpos contra el receptor nicotínico de

TABLA 418-1 ALGUNAS CAUSAS DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA AUTÓNOMA

Metabólica	Diabetes mellitus Alcohol Porfiria aguda intermitente Uremia
Autoinmunitaria	Gangliopatía autónoma autoinmunitaria Síndrome de Guillain-Barré Síndrome de Morvan Síndrome miasténico de Lambert-Eaton Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica Síndrome de Sjögren Lupus eritematoso sistémico Enfermedad mixta del tejido conectivo
Paraproteinémica	Amiloidosis
Nutricional	Deficiencia de cianocobalamina Deficiencia de tiamina Neuropatía sensible al gluten
Tóxica	Metales pesados Disolventes orgánicos Organofosforados Piridilmetil nitrofenilurea Acrilamida
Inducida por fármacos	Cisplatino Vincristina Amiodarona Metronidazol Perhexilina Paclitaxel
Infecciosa	Virus de la inmunodeficiencia humana Lepra Enfermedad de Chagas Botulismo Difteria Enfermedad de Lyme
Genética	Neuropatías hereditarias sensitivas y autónomas Tipos I y II Tipo III (disautonomía familiar) Tipo IV (insensibilidad congénita al dolor) Tipo V Enfermedad de Fabry
Idiopática	Síndrome de Adie Síndrome de Ross Neuropatía colinérgica aguda Anhidrosis idiopática crónica Esclerosis lateral amiotrófica

TABLA 418-2 NEUROPATÍAS AUTÓNOMAS AUTOINMUNITARIAS

SÍNDROME CLÍNICO	AUTOANTICUERPO ASOCIADO
Gangliopatía autónoma autoinmunitaria	Anti-GAChR
Síndrome de Guillain-Barré	Anti-GM_1, anti-GM_3
Neuropatía autónoma paraneoplásica	ANNA-1 (anti-Hu), PCA-2, CRMP-5
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Anti-VGCC
Síndrome de Morvan	Anti-VGKC
Síndrome de Sjögren	SSA (anti-Ro), SSB (anti-La)
Síndromes de dismotilidad intestinal	Anti-GnRH

ANNA-1 = anticuerpos nucleares antineuronales; anti-GAChR = anticuerpos antirreceptor de acetilcolina nicotínico ganglionar; anti-GM_1, anti-GM_3 = anticuerpos antigangliósidos; anti-GnRH = anticuerpos de la hormona liberadora de gonadotropina; anti-VGCC = anticuerpos anticanales de calcio de tipo P/Q activados por el voltaje; anti-VGKC = anticuerpos anticanales de potasio activados por el voltaje; CRMP-5 = proteína 5 mediadora de la respuesta a colapsina; PCA-2 = anticuerpo citoplásmico anticélula de Purkinje de tipo 2.

booksmedicos.org

acetilcolina en los ganglios autónomos de muchos de estos pacientes ha establecido la gangliopatía autónoma autoinmunitaria como una entidad patológica definida.[4] Los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina ganglionar aparecen en algunos pacientes con cáncer de pulmón o con timoma. También se han hallado niveles bajos de estos anticuerpos en un subconjunto de pacientes que tienen una alteración aislada de la motilidad gastrointestinal.

La neuromiotonía autoinmunitaria se caracteriza por una hiperexcitabilidad del nervio periférico, insomnio, delirio fluctuante y disautonomía marcada con hiperhidrosis e intolerancia al ortostatismo. La mayoría de los pacientes posee anticuerpos contra los canales de potasio activados por el voltaje (cap. 422).

Las neuropatías autónomas paraneoplásicas, que pueden preceder al diagnóstico de un tumor maligno, son un epifenómeno raro de dicho tumor, con mayor frecuencia del carcinoma pulmonar microcítico (cap. 191), y también pueden producirse asociadas al carcinoma de ovario (cap. 199), cáncer de mama (cap. 198), timoma, linfoma (cap. 185) y a otros cánceres. El anticuerpo paraneoplásico que se encuentra con mayor frecuencia es el anticuerpo nuclear antineuronal de tipo 1 (ANNA-1 o anti-Hu), que se une a la familia de proteínas neuronales nucleares de 35-40 kDa de unión al ARN. Los anticuerpos contra las proteínas mediadoras de respuesta a la colapsina (CRMP-5 o anti-CV2) también se han asociado a neuropatía autónoma paraneoplásica. La disautonomía se produce en alrededor del 10-30% de los pacientes con ANNA-1 y en el 30% de los pacientes con seropositividad para CRMP-5. Se ha encontrado un cáncer de pulmón microcítico (cap. 191) en más del 80% de los pacientes seropositivos para ANNA-1 o para CRMP-5.

La neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma (NHSA) de tipo 1, que se debe a una mutación del gen de la serina palmitoiltransferasa, se hereda con un patrón autosómico dominante y se caracteriza por una anhidrosis distal con pérdida de la percepción nociceptiva y térmica. Las mutaciones del gen *HSN2* se han relacionado con la NHSA de tipo 2, una neuropatía autosómica recesiva que produce anhidrosis distal y pérdida de la sensibilidad. En las muestras de biopsia del nervio sural se observa una ausencia casi completa de fibras mielinizadas y una disminución del número de fibras no mielinizadas. La afectación autónoma es más prominente en la NHSA de tipo III, denominada habitualmente disautonomía familiar o síndrome de Riley-Day. Este trastorno autosómico recesivo, que afecta a 1 de cada 3.600 nacidos vivos de progenitores judíos askenazí, se ha relacionado con mutaciones del gen de la proteína asociada a la cinasa I-κB *(IKBKAP)*. Los estudios anatomopatológicos muestran una depleción intensa de las poblaciones neuronales simpáticas preganglionares y posganglionares, con conservación de las neuronas parasimpáticas. Los niños afectados lloran sin derramar lágrimas, se alimentan mal, carecen de papilas fungiformes linguales, tienen reflejos rotulianos deprimidos y presentan hipotensión ortostática y tormentas autónomas debido a la alteración de las neuronas aferentes barorreflejas.

La NHSA de tipo IV, o insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, es un trastorno autosómico recesivo que se asocia a retraso mental y episodios febriles repetidos. La NHSA tipo IV deriva de mutaciones del gen del receptor de tirosina cinasa neurotrópica de tipo I *(NTRK1)*, que es relevante para inducir el crecimiento axónico en neuronas sensitivas y simpáticas embrionarias. La biopsia del nervio periférico revela una ausencia prácticamente completa de fibras no mielinizadas.

La NASH de tipo 5 es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por pérdida de sensibilidad dolorosa y térmica. Está causada por mutaciones en el gen de la subunidad β del factor de crecimiento nervioso *(NGFB)*.

El descenso relacionado con la edad de la sensibilidad barorreceptora, de las respuestas adrenérgicas a la activación simpática, del control parasimpático de la frecuencia cardíaca, de la motilidad esofágica y gastrointestinal y de una termorregulación eficiente predispone al anciano a la hipotensión ortostática, posprandial e inducida por fármacos. Los feocromocitomas (cap. 228) causan síntomas autónomos paroxísticos, como labilidad de la presión arterial, y el síndrome carcinoide (cap. 232) produce episodios de rubefacción.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los diversos patrones de disfunción autónoma ayudan a identificar las causas subyacentes.

Insuficiencia autónoma generalizada

Los síntomas precoces de una insuficiencia adrenérgica consisten por lo general en sensación de mareo al levantarse por la mañana o después de una ducha caliente, ejercicio físico o una comida copiosa. Otros síntomas comunes son la disfunción eréctil en el hombre, descenso de la sudoración, boca seca, estreñimiento y disfunción vesical. Una hipotensión ortostática grave sin aceleración del pulso (cap. 62), que es el signo distintivo de la insuficiencia autónoma generalizada grave, aparece al menos en el 50% de los pacientes y puede acompañarse de hipertensión en decúbito supino y nocturna, en los que se revierte el descenso diurno normal de la presión arterial durante el sueño.

Síndromes autónomos agudos

Las manifestaciones agudas o subagudas de una disfunción autónoma pueden deberse a una enfermedad rápidamente evolutiva o a una descompensación de una enfermedad autónoma crónica. Un inicio súbito de nuevos signos autónomos focales, sobre todo si se acompañan de cefalea o de déficits motores o sensitivos, debería motivar una evaluación neurológica detallada en busca de un síndrome cerebral o medular agudo, que puede deberse a enfermedades vasculares, traumáticas, inflamatorias, neoplásicas o infecciosas.

Síndromes autónomos crónicos

El espectro clínico de las neuropatías autónomas crónicas engloba neuropatías distales de fibras de pequeño calibre con una distribución de la anhidrosis en guante y calcetín combinada con una pérdida de la sensibilidad termalgésica. Otros síntomas son hipotensión ortostática y una alteración de la tolerancia al ejercicio, con una elevación de la frecuencia cardíaca en reposo debido a una neuropatía parasimpática cardiovagal, o bien una frecuencia cardíaca fija que no aumenta adecuadamente en respuesta a las demandas fisiológicas debido a la afectación de fibras simpáticas. Algunos pacientes con una neuropatía sudomotora distal referirán hiperhidrosis proximal espontánea o gustativa con diaforesis episódica que afecta a la cara, cabeza y parte superior del tronco.

La gastroparesia, que es una característica común de las neuropatías autónomas, se caracteriza por un retraso del vaciamiento gástrico, que puede manifestarse como saciedad precoz, náuseas, anorexia, distensión abdominal y, en ocasiones, dolor y pérdida de peso. La dismotilidad intestinal puede producir un estreñimiento grave (cap. 136). En las neuropatías periféricas avanzadas (cap. 420), en gangliopatías en las que la afectación no depende de la longitud y en los trastornos degenerativos centrales, la pérdida de sudoración puede extenderse a regiones corporales proximales o de forma global. Una anhidrosis generalizada puede alterar la sudoración termorreguladora y conlleva un riesgo de hipertermia en situaciones de estrés por calor (cap. 109).

Disautonomías paroxísticas

Los síntomas autónomos paroxísticos y episódicos consisten en hipotensión posprandial, que es una reducción de la presión arterial sistólica de al menos 20 mmHg en las primeras 2 h del inicio de las comidas, por lo general de las que tienen un contenido alto de hidratos de carbono. La hipotensión posprandial puede ocurrir en ancianos con o sin hipotensión ortostática.

La disfunción de la rama aferente del sistema del barorreflejo provoca labilidad de la presión arterial en pacientes con una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y síndromes de fallo del barorreflejo arterial. Las causas adicionales de una activación aberrante de los reflejos autónomos son epilepsia, síndrome diencefálico, hemorragia subaracnoidea, traumatismo craneal agudo, feocromocitoma, intoxicación, abstinencia de fármacos, síncope neuromediado y trastorno de pánico.

Síndromes autónomos selectivos

Los trastornos autónomos regionales se caracterizan por una disfunción autónoma focal o selectiva de un sistema. Un ejemplo es el síndrome del arlequín, en el que el estrés por calor, ejercicio o una emoción súbita en un paciente con una desnervación cutánea simpática hemifacial provoca una división facial drástica en la que la mitad desnervada permanece pálida y seca, mientras la intacta experimenta rubefacción. También puede existir una paresia oculosimpática (síndrome de Horner). El síndrome del arlequín puede producirse en pacientes con el síndrome de Holmes-Adie, que consiste en pupilas tónicas con reflejos tendinosos ausentes, y se ha descrito en pacientes con síndrome de Ross, una disautonomía parcial que consiste en la tríada clínica de pupilas tónicas unilaterales o bilaterales, hiporreflexia tendinosa y anhidrosis corporal segmentaria.

Otros síndromes específicos

El fallo del barorreflejo suele deberse a una lesión de los barorreceptores del seno carotídeo o de los nervios glosofaríngeos. De forma similar, la interrupción de la aferencia vagal desde los barorreceptores del cayado aórtico al núcleo del tracto solitario puede alterar las respuestas barorreflejas. El fallo del barorreflejo también se produce en pacientes que se han sometido a cirugía o a irradiación del cuello. Estos pacientes mostrarán una hipertensión grave y lábil, asociada a taquicardia, palpitaciones, cefalea, diaforesis y labilidad emocional.[5] La miocardiopatía de *takotsubo* (cap. 60) es un síndrome inducido por estrés de disfunción miocárdica ventricular izquierda característica reversible provocada por liberación súbita de catecolaminas.

El síndrome serotoninérgico se desarrolla en horas o días después de la adición de un agente serotoninérgico nuevo a un régimen farmacológico que ya potencia la neurotransmisión serotoninérgica, por una sobredosis con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, o debido al consumo de psicoestimulantes,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

como anfetamina, metanfetamina y 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA o «éxtasis»). Las manifestaciones consisten en agitación, hipervigilancia, confusión, hipertermia, aumento de la sudoración, fluctuación de la presión arterial, hiperreflexia y mioclonía.

El síndrome neuroléptico maligno (cap. 432) es una afección hipermetabólica potencialmente mortal que se desarrolla en días o semanas en el 0,2% de los pacientes que reciben fármacos bloqueantes de los receptores D2 de dopamina. Los hallazgos clínicos consisten en hipertermia, sudoración profusa, rigidez muscular, bradicinesia y delirio. Si no se suspende la medicación responsable, el síndrome puede progresar a taquicardia, taquipnea, labilidad de la presión arterial, mioclonía, obnubilación y catatonia.

Entre las neuropatías infecciosas, la infección por tétanos (cap. 296) produce una hiperactividad simpática en un tercio de los pacientes debido a la exotoxina tetanoespasmina, que se capta por las terminaciones nerviosas periféricas y se transporta a través de las sinapsis para alcanzar el sistema nervioso central. Allí se une a los gangliósidos en las uniones presinápticas para desinhibir las neuronas preganglionares y lesiona los núcleos autónomos del tronco del encéfalo. La hiperactividad simpática produce una hipertensión o hipotensión lábil o persistente, taquiarritmias, vasoconstricción periférica, fiebre y sudoración profusa. La neuropatía diftérica (cap. 292) produce debilidad bulbar y puede asociarse a alteración cardíaca vagal, aunque por lo general no a hipotensión ortostática.

La neuropatía colinérgica aguda del botulismo (cap. 296) se produce junto con una parálisis bulbar y neuromuscular generalizada 12-36 h después de la ingesta de alimentos contaminados con la bacteria anaerobia grampositiva *Clostridium botulinum*. La toxina botulínica se une con una afinidad elevada a los receptores presinápticos de las terminaciones nerviosas colinérgicas e inhibe la liberación de acetilcolina, lo que bloquea la transmisión neuromuscular y autónoma colinérgica. Las manifestaciones autónomas consisten en anhidrosis, sequedad ocular, boca seca, íleo paralítico, dilatación gástrica, retención urinaria y, en ocasiones, hipotensión ortostática con fluctuación de la presión arterial y del tono vasomotor.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana suele producir trastornos autónomos, sobre todo en sus fases avanzadas. Las manifestaciones pueden consistir en hipotensión ortostática, taquicardia, disfunción urinaria, impotencia, diarrea y defectos de la conducción cardíaca. Los infiltrados inflamatorios mononucleares perivasculares y la degeneración neuronal en las muestras de biopsia de ganglios simpáticos sugieren una patogenia autoinmunitaria.

La enfermedad de Chagas (cap. 347) produce una neuropatía de predominio parasimpático caracterizada por megaesófago, megaduodeno y megacolon, así como insuficiencia cardiovascular simpática con cardiomegalia y defectos de conducción. La neuropatía autónoma tiene una base autoinmunitaria y se desarrolla años o décadas tras la infección primaria por *Trypanosoma cruzi*.

La lepra (cap. 326) es una de las causas más comunes de neuropatía en todo el mundo y con frecuencia produce una neuropatía periférica autónoma debido a una reacción inmunitaria contra *Mycobacterium leprae*. Se produce una anhidrosis focal en áreas de piel hipopigmentada e hipoestésica. Se han descrito desnervación cardíaca e hipotensión ortostática.

Algunas de las toxinas conocidas por producir una neuropatía autónoma son la piridilmetil nitrofenilurea (rodenticida), así como el talio, arsénico, mercurio, acrilamida y disolventes orgánicos como el disulfuro de carbono y el hexacarbono. El envenenamiento por organofosforados (cap. 110) induce miosis y secreciones abundantes. El envenenamiento con ergóticos debido a centeno contaminado con el hongo *Claviceps purpurea* produce una vasoconstricción intensa, parestesias, crisis epilépticas y diarrea. El envenenamiento por muscarina, que se encuentra presente en ciertas setas venenosas (cap. 110) produce sialorrea, diaforesis y lagrimeo, seguido de náuseas, dolor abdominal y diarrea.

Entre los fármacos que pueden inducir una neuropatía autónoma periférica se incluyen cisplatino, vincristina, amiodarona, metronidazol, maleato de perhexilina y paclitaxel. Muchos fármacos son capaces de aumentar o disminuir la sudoración (tabla 418-3).

Entre las deficiencias nutricionales que causan una disfunción autónoma se incluyen la neuropatía alcohólica, que es una neuropatía degenerativa distal idéntica a la del beriberi que está producida por una deficiencia de tiamina (cap. 416). Las partes distales del nervio vago se afectan precozmente y puede producirse hipotensión ortostática en etapas más avanzadas. La degeneración combinada subaguda por deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 218) produce una degeneración axónica y en ocasiones se manifiesta como hipotensión ortostática. Se ha descrito una neuropatía autónoma en algunos casos de enfermedad celíaca (cap. 140).

La amiloidosis (cap. 188) se debe a un depósito focal de proteínas fibrilares insolubles dispuestas en configuraciones de láminas plegadas β dentro del espacio extracelular de diversos tejidos, como la vascularización de los nervios periféricos autónomos y los ganglios simpáticos. La neuropatía amiloidea se manifiesta por lo general como una neuropatía sensitiva dolorosa distal de fibras de pequeño calibre y una neuropatía autónoma grave. La disfunción autónoma aparece frecuentemente en la enfermedad primaria AL (cadena ligera de amiloide), en la enfermedad asociada a cadenas ligeras de inmunoglobulinas y en la amiloidosis hereditaria, pero solo infrecuentemente en la amiloidosis reactiva o AA (amiloide A).

TABLA 418-3 ALGUNOS FÁRMACOS PRESCRITOS HABITUALMENTE QUE AFECTAN A LA SUDORACIÓN

Fármacos que aumentan la sudoración
Opiáceos
Inhibidores de la recaptación de serotonina
Anticolinesterásicos
Agonistas colinérgicos
Fármacos que disminuyen la sudoración
Anticolinérgicos M_3
Inhibidores de la anhidrasa carbónica
Antidepresivos tricíclicos
Neurolépticos
Antihistamínicos
Agonistas α-adrenérgicos centrales
Toxina botulínica

Disautonomías funcionales

Un trastorno autónomo funcional es una enfermedad médica que afecta a la función autónoma normal de cierto modo, pero en ausencia de un déficit neurológico estructural conocido. Son ejemplos el síncope mediado neurológicamente (cap. 62), el síndrome de intestino irritable (cap. 137) y algunas formas de intolerancia ortostática y dolor, cuya base molecular continúa sin descubrirse. Las características sindrómicas pueden ayudar a diferenciar las disautonomías funcionales de los trastornos psicosomáticos (cap. 397), los cuales, además de manifestar síntomas autónomos, presentan síntomas sensitivos o motores.

DIAGNÓSTICO

La evaluación clínica de una disfunción autónoma comienza con una anamnesis cuidadosa. Se deben distinguir las afecciones crónicas y estables de fenómenos progresivos y episódicos, así como reconocer las circunstancias que provocan o modifican los síntomas. Por ejemplo, la hipotensión ortostática suele empeorar por la mañana y puede agravarse con deshidratación, falta de acondicionamiento, la bipedestación prolongada, el ejercicio físico, el calor, la ingesta de hidratos de carbono o la menstruación (tabla 418-4).[6]

Evaluación a la cabecera del paciente

La exploración de la piel debería valorar la turgencia, palidez, enrojecimiento y cianosis acra, así como cualquier asimetría de la sudoración, que puede ser más palpable que visible. Deberían apreciarse los signos de asimetría pupilar, ptosis, sequedad de mucosas, cambios sensitivos distales o de los reflejos, bradicinesia o rigidez.

Han de medirse la presión arterial y la frecuencia cardíaca con el paciente en decúbito supino y de nuevo tras la bipedestación durante 1-3 min y correlacionarlas con los síntomas. La hipotensión ortostática se define como una reducción de la presión arterial sistólica de al menos 20 mmHg o una reducción de la presión arterial diastólica de al menos 10 mmHg, con o sin síntomas, en un plazo de 1-3 min tras haber adoptado una postura erecta.[7] La hipotensión ortostática neurógena suele mantenerse con la bipedestación prolongada. Las mediciones tomadas justo al adoptar la bipedestación pueden ser equívocas, porque algunas personas jóvenes sanas sin hipotensión ortostática presentarán una hipotensión transitoria en los 30 s posteriores al adoptar la bipedestación, aunque luego se recuperan. Excepto en pacientes tratados con β-bloqueantes, la hipotensión ortostática sin taquicardia refleja indica una insuficiencia adrenérgica generalizada. Si se produce una taquicardia refleja, debería considerarse una deshidratación o un estancamiento venoso excesivo.

Algunos pacientes con intolerancia ortostática presentan un aumento anómalo de la frecuencia cardíaca en lugar de una reducción de la presión arterial con la bipedestación. El síndrome de taquicardia postural[8] se define como un aumento de la frecuencia cardíaca superior a 30 latidos/min en adultos (40 latidos/min en adolescentes) o a una cifra sistemáticamente superior a 120 latidos/min en bipedestación.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio adecuadas dependen del tipo y de la distribución de la disfunción autónoma. Estas pruebas pueden consistir en un hemograma completo, glucemia en ayunas, electrólitos, cortisol matutino, pruebas de función tiroidea, nivel de vitamina B_{12} y, cuando esté indicado, marcadores de autoinmunidad. Debería comprobarse el valor de creatina cinasa en pacientes con hipertermia.

En pacientes con una neuropatía autónoma, la seropositividad para cualquiera de los autoanticuerpos paraneoplásicos caracterizados debería motivar una búsqueda cuidadosa de un tumor maligno subyacente, incluso si los resultados de las pruebas

booksmedicos.org

TABLA 418-4 GRADACIÓN DE LA INTOLERANCIA ORTOSTÁTICA

	FRECUENCIA DE LOS SÍNTOMAS	ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA EN BIPEDESTACIÓN	TIEMPO DE BIPEDESTACIÓN (EN LA MAYORÍA DE OCASIONES)	PRESIÓN ARTERIAL ORTOSTÁTICA
Grado I	Síntomas ortostáticos infrecuentes que solo se desarrollan bajo condiciones de mayor estrés*	Sin restricción	> 15 min	Puede ser anómala o no
Grado II	Síntomas ortostáticos intermitentes que ocurren al menos semanalmente	Alguna limitación	> 5 min	Algunos cambios en los índices cardiovasculares, por ejemplo oscilaciones o descenso de la presión del pulso > 50%
Grado III	Síntomas ortostáticos frecuentes que se producen en la mayoría de las ocasiones	Limitación marcada	> 1 min	Presencia de hipotensión ortostática > 50% del tiempo, registrada en días diferentes
Grado IV	Síntomas ortostáticos presentes de forma constante	Incapacitado e incapaz de estar de pie sin que se desarrolle presíncope o síncope	< 1 min	Hipotensión ortostática grave y constante

*Las afecciones que aumentan el estrés ortostático son la deshidratación, desacondicionamiento tras un reposo en cama prolongado, ejercicio físico, estrés por calor y fármacos que disminuyen la presión arterial o que alteran la función adrenérgica.
Adaptado de Low PA, Singer W. Update on management of neurogenic orthostatic hypotension. *Lancet Neurol*. 2008;7:451-458.

de imagen rutinarias son normales. La tomografía por emisión de positrones es más sensible que la tomografía computarizada para la detección de focos tumorales pequeños. En pacientes con sospecha de feocromocitoma, la prueba de cribado más sensible es el nivel de metanefrinas libres (cap. 228).

Las respuestas pupilares a la instilación de pilocarpina, adrenalina y cocaína diluidas pueden ayudar a la localización de los déficits oculares simpáticos y parasimpáticos. La secreción lagrimal puede cuantificarse mediante las pruebas de Schirmer y rosa de Bengala (cap. 268). La sialografía puede ser útil para cuantificar el flujo salival. Puede ser necesaria una biopsia de glándula salival para diagnosticar un síndrome de Sjögren, sobre todo la forma seronegativa.

Los estudios mediante manometría y gammagrafía son útiles en el diagnóstico de los trastornos de la motilidad gastrointestinal. El volumen residual posvaciamiento o los estudios urodinámicos pueden permitir elaborar patrones de disfunción vesical urinaria (cap. 26). Si se sospecha de amiloidosis puede que se requiera una biopsia (cap. 188).

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (cap. 67), por lo general durante un período de 24 h, es útil para detectar patrones de hipertensión nocturna, hipotensión posprandial y la hipertensión lábil del fallo del barorreflejo. La función adrenérgica puede valorarse mediante la prueba de la mesa basculante (cap. 62). También puede detectarse una insuficiencia adrenérgica por la recuperación deficiente y el incremento excesivo de la presión arterial tras 15 s de espiración a 40 mmHg. La proporción de Valsalva, definida como la frecuencia cardíaca máxima generada por la maniobra de Valsalva dividida entre la frecuencia cardíaca más baja dentro de los 30 s posteriores al valor máximo, es una medida de la función parasimpática cardíaca vagal. Un índice sensible de la función cardíaca vagal es la respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración sinusoidal profunda, que cuantifica la arritmia respiratoria sinusal.

Las pruebas no invasivas de la función sudomotora, como la prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor, la impresión del sudor en Silastic o la prueba de sudoración termorreguladora, pueden valorar la función de la sudoración. Estas pruebas, así como la biopsia cutánea para examinar la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas, pueden ser útiles para detectar una afectación autónoma en las neuropatías de pequeña fibra.[9,10]

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento comienza con la educación a los pacientes acerca de la fisiología subyacente, para ayudarles a evitar exacerbaciones y a controlar sus síntomas. En los casos de disautonomía leve puede que no se requieran fármacos. Los pacientes ancianos pueden ser capaces de compensar parte del descenso de la función autónoma asociada a la edad mediante la práctica de ejercicio con regularidad.

Los esfuerzos deberían dirigirse al tratamiento de la causa subyacente de una neuropatía autónoma. Un control adecuado de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus (cap. 229) reduce la tasa de complicaciones, incluida la neuropatía. El cuidado meticuloso de los pies puede prevenir traumatismos cutáneos y articulares, ulceraciones e infecciones de una piel desensibilizada.

Intolerancia ortostática

Los objetivos del tratamiento son aumentar el tiempo que el paciente es capaz de estar de pie sin desarrollar síntomas de ortostatismo mientras que simultáneamente se evita una hipertensión excesiva en el decúbito. Una hipotensión ortostática leve y un síncope pueden responder a medidas conservadoras tales como el incremento de la hidratación oral (2-2,5 l/día), el consumo de bebidas deportivas y la adición de sal en la dieta o de comprimidos de sodio con el fin de aumentar la ingesta diaria de sal hasta 10-20 g. Deberían evitarse si fuera posible el reposo en cama prolongado y los fármacos que puedan exacerbar una hipotensión ortostática. La elevación de la cabecera de la cama mediante la colocación de bloques de 10-15 cm debajo de las patas de la cama puede mejorar la tolerancia ortostática en algunos pacientes al reducir la natriuresis nocturna y estimular la liberación de renina.

El tratamiento con bolos de agua (beber 500 cm^3 de agua) puede aumentar la presión arterial sistólica 20 mmHg durante unas 2 h mediante un reflejo simpático.[A1,A2] La adición de glucosa o sal es contraproducente, porque ambas atenúan la vasoconstricción sistémica producida por el agua pura. El entrenamiento de fuerza contra resistencia de las extremidades inferiores combinado con una educación acerca de las contramaniobras físicas (cruzar las piernas, ponerse en cuclillas, inclinarse hacia adelante o colocar un pie sobre una silla) puede ayudar a los pacientes a aumentar el retorno venoso hacia el corazón y a mejorar la tolerancia ortostática mediante la activación de los músculos de las piernas.[A3] Las medias compresivas son eficaces si se ajustan con fuerza, sobre todo si ejercen compresión abdominal además de la compresión en las piernas.[A4] Sin embargo, pueden tolerarse mal en climas cálidos y son difíciles de colocar.

Las medidas farmacológicas tienen un beneficio variable, y frecuentemente los pacientes dejan de llevarlas a cabo pronto después de su prescripción.[11] Algunos ejemplos son la midodrina (5-10 mg tres veces al día) para contraer los vasos de capacitancia,[A5] la fludrocortisona (0,1-0,4 mg/día) para expandir el volumen plasmático y sensibilizar los receptores α-adrenérgicos vasculares periféricos,[A6] y la piridostigmina (30-60 mg dos o tres veces al día) para intensificar la transmisión ganglionar durante el estrés ortostático.[A7] La yohimbina (5,4 mg tres veces al día) mejora la hipotensión ortostática empleando el tono simpático residual.[A8] La piridostigmina tiene un efecto vasopresor más modesto, pero tiene la ventaja de inducir una menor hipertensión en supino. Recientemente se ha aprobado en EE. UU. la droxidopa (100-600 mg tres veces al día), un precursor sintético de la noradrenalina activo por vía oral para el tratamiento de los síntomas de hipotensión ortostática neurógena.[A9] Los inhibidores de aldosa reductasa (p. ej., epalrestato [50 mg tres veces al día]) pueden aportar cierto beneficio en los pacientes con neuropatía autónoma cardiovascular diabética,[12] pero estos fármacos no están aprobados actualmente por la Food and Drug Administration de EE. UU.

La hipotensión posprandial puede tratarse repartiendo las comidas para evitar sobrecargas grandes de hidratos de carbono. Pueden ser útiles la cafeína o la midodrina con el desayuno.

Trastornos de la sudoración

El tratamiento inicial de la hiperhidrosis palmar comienza mediante iontoforesis con agua del grifo, en la que una corriente eléctrica de nivel bajo aplicada a la superficie cutánea bloquea los conductos sudoríparos al nivel del estrato córneo; para los casos graves, la simpatectomía endoscópica torácica es eficaz. La hiperhidrosis focal, como la sudoración gustativa producida por una inervación aberrante de las glándulas sudoríparas faciales por las fibras parasimpáticas regeneradas del nervio facial, responde bien a las inyecciones de toxina botulínica. La hiperhidrosis generalizada puede suprimirse mediante fármacos anticolinérgicos orales (p. ej., glucopirrolato, 1-2 mg/8-24 h), que tiende a tolerarse mejor que otros anticolinérgicos porque muy poca cantidad atraviesa la barrera hematoencefálica; la sequedad de boca es un efecto secundario variable. También pueden ser útiles para la hiperhidrosis el cloruro de aluminio hexahidratado (al 20%) en alcohol etílico anhidro aplicado de forma tópica para desecar la piel al acostarse, belladona oral (0,2 mg/12-24 h), propantelina (15 mg/8 h), topiramato (comenzando con 25 mg/12 h) y clonidina (0,1 mg/8 h por vía oral o mediante parche transdérmico). La toxina botulínica de tipos A y B, inyectada por vía intradérmica, es eficaz para la hiperhidrosis axilar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

En pacientes que sean incapaces de sudar, la hipertermia no puede prevenirse bebiendo más agua. Buscar la sombra, evitar el ejercicio durante el tiempo caluroso, humedecerse la piel con ropa húmeda y el uso de abanicos puede ser eficaz. Los inhibidores de anhidrasa carbónica, como el topiramato y la zonisamida, y los fármacos anticolinérgicos pueden inhibir la sudoración termorreguladora y deberían evitarse si los pacientes presentan intolerancia al calor.

Trastornos hiperadrenérgicos

La hipertensión nocturna puede minimizarse evitando los fármacos presores varias horas antes de acostarse, elevando la cabecera de la cama o tomando un tentempié nocturno. En casos graves puede ser necesaria medicación al acostarse, como hidralacina (25 mg), nifedipino (10 mg), amlodipino (2,5-5 mg) o un parche de nitroglicerina (0,1 mg/h). La hipertensión paroxística y lábil en los pacientes con desnervación barorrefleja arterial puede responder a la clonidina (0,1 mg tres veces al día por vía oral o en parche transdérmico).

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la naturaleza del trastorno autónomo. En general, el desarrollo de una hipotensión ortostática empeora el pronóstico.

Un diagnóstico de AMS conlleva una esperanza de vida estimada de 7-9 años.[13] Un paciente con una insuficiencia autónoma pura puede tener una evolución clínica prolongada y estable, pero este síndrome puede progresar años más tarde a un fenotipo de AMS o a una demencia con cuerpos de Lewy. La neuropatía amiloidea conlleva una supervivencia media de menos de 1 año si existe hipotensión ortostática. La neuropatía autónoma diabética se asocia con un aumento aproximado de dos veces del riesgo de isquemia miocárdica silente y de mortalidad global.

Disfunción simpática regional

La disfunción simpática regional puede acompañar al dolor que a veces se produce tras las lesiones de nervios periféricos. Por ejemplo, la activación simpática puede ocurrir como una respuesta fisiológica normal a un estado doloroso.

El síndrome de dolor regional complejo se caracteriza por un dolor neuropático grave continuado cuya intensidad, duración y distribución son desproporcionadas respecto a las secuelas esperables de un traumatismo de una extremidad.[14] En este síndrome, la alodinia (dolor en respuesta a estímulos que no suelen ser dolorosos, como el tacto superficial o el frío) o la hiperalgesia (sensibilidad aumentada a los estímulos dolorosos) acompañan a las anomalías cutáneas vasomotoras o sudomotoras. Los cambios vasomotores se manifiestan como vasodilatación con una extremidad caliente, roja o inflamada o, alternativamente, como una vasoconstricción con una extremidad fría, pálida. Los hallazgos sudomotores oscilan entre una hiperhidrosis regional y una anhidrosis. También pueden desarrollarse cambios distróficos regionales, como una piel atrófica seca, pelo ralo o áspero, uñas quebradizas y osteopenia. Aunque la disfunción simpática puede ser pronunciada, no parece que cause el dolor. Los mecanismos del dolor y de la disfunción simpática en esta entidad no se comprenden bien y pueden deberse a una interferencia entre las fibras nerviosas periféricas regeneradas de forma aberrante, a la expresión de nuevos receptores α-adrenérgicos sobre las fibras nerviosas sensitivas y las glándulas sudoríparas, así como a la sensibilización de estructuras que median el dolor a múltiples niveles dentro del sistema nervioso central.

La movilización de la extremidad afectada es fundamental en el tratamiento precoz del síndrome de dolor regional complejo.[15] Un objetivo principal de la medicación analgésica o de la anestesia regional en el tratamiento precoz es facilitar la participación en la fisioterapia. No hay ningún tratamiento que tenga el apoyo de datos consistentes a partir de ensayos realizados aleatoriamente y con un tamaño adecuado.[A10] En los ensayos pequeños se ha descrito una mejoría con el uso de bisfosfonatos (p. ej., alendronato, 40 mg por vía oral o 7,5 mg por vía intravenosa a diario), esteroides (p. ej., prednisona, 40 mg al día, o metilprednisolona, 8 mg/6 h inicialmente y luego en pauta descendente), dimetilsulfóxido (crema al 50%, de una a cuatro veces al día), clonidina epidural (300-700 µg/día), baclofeno intratecal (25-75 µg/día) y estimulación epidural de la médula espinal. También se ha usado inmunoglobulina intravenosa (0,5 g/kg) con resultados variables.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med.* 2002;112:355-360.

A2. Young TM, Mathias CJ. The effects of water ingestion on orthostatic hypotension in two groups of chronic autonomic failure: multiple system atrophy and pure autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1737-1741.

A3. Winker R, Barth A, Bidmon D, et al. Endurance exercise training in orthostatic intolerance: a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2005;45:291-298.

A4. Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;58:1425-1432.

A5. Izcovich A, González Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology.* 2014;83:1170-1177.

A6. Ong AC, Myint PK, Shepstone L, et al. A systematic review of the pharmacological management of orthostatic hypotension. *Int J Clin Pract.* 2013;67:633-646.

A7. Logan IC, Witham MD. Efficacy of treatments for orthostatic hypotension: a systematic review. *Age Ageing.* 2012;41:587-594.

A8. Shibao C, Okamoto LE, Gamboa A, et al. Comparative efficacy of yohimbine against pyridostigmine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension.* 2010;56:847-851.

A9. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology.* 2014;83:328-335.

A10. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, et al. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD009416.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

419

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y OTRAS ENFERMEDADES DE LA NEURONA MOTORA

PAMELA J. SHAW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las enfermedades de la neurona motora (tabla 419-1) son un grupo heterogéneo de trastornos en los que existe una pérdida selectiva de función de las neuronas motoras superiores, las neuronas motoras inferiores o ambas, lo que da lugar a un deterioro del control del movimiento voluntario por el sistema nervioso. La enfermedad de la neurona motora adquirida más frecuente es la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), un trastorno combinado de neurona motora superior e inferior. Las características de la afectación de la neurona motora inferior son atrofia muscular, fasciculaciones y debilidad flácida con reflejos tendinosos normales o disminuidos. La disfunción de la neurona motora superior puede causar aumento del tono muscular, clonos, debilidad de distribución piramidal y respuesta plantar extensora. Los últimos avances en genética molecular de las enfermedades hereditarias de neurona motora han mejorado su clasificación y han reforzado el diagnóstico minucioso, el cual es esencial para el consejo genético, la orientación, el tratamiento y las recomendaciones a los pacientes acerca del pronóstico.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

EPIDEMIOLOGÍA

La ELA es un trastorno neurodegenerativo que causa lesión progresiva y muerte celular de las neuronas motoras inferiores del tronco del encéfalo y la médula espinal, así como de las neuronas motoras superiores de la corteza. La ELA tiene una incidencia de aproximadamente 2 por 100.000 por año y una prevalencia de 6-8 por 100.000 habitantes. La incidencia global es bastante uniforme, con la excepción de unos pocos focos de alta incidencia, como la isla de Guam en el Pacífico occidental. La enfermedad afecta predominantemente a individuos de mediana edad y ancianos, con una media de 55 a 60 años, aunque también puede aparecer en adultos más jóvenes. Los únicos factores de riesgo probados son el aumento de edad, el sexo masculino (cociente hombres:mujeres ≈ 1,6:1) y la susceptibilidad genética, aunque las investigaciones en curso están valorando los efectos del ejercicio físico/deportividad y otros posibles factores de riesgo ambientales. Aproximadamente el 90% de los casos de ELA aparecen esporádicamente, pero un 5-10% son familiares, generalmente con herencia autosómica dominante.

BIOPATOLOGÍA

El proceso de degeneración neuronal en la ELA es complejo. El subtipo de enfermedad causado por mutaciones en *SOD1* representa un 20% de los casos familiares de ELA y un 2% de los casos globales. El gen *SOD1* mutante parece desencadenar una interacción compleja de múltiples procesos patógenos, como estrés oxidativo, agregación de proteínas, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad y alteración del transporte axónico.[1] Las células no neuronales en la vecindad de las neuronas motoras pueden contribuir a la lesión neuronal de forma importante. Los modelos de ingeniería genética de ELA relacionada con *SOD1* en ratones han mostrado que los astrocitos normales pueden proteger las neuronas motoras normales expresando el *SOD1* mutante, y que la eliminación de la expresión de este *SOD1* mutante de la microglía o los astrocitos enlentece la progresión de la enfermedad en estos modelos murinos. Los astrocitos que expresan el *SOD1* mutante ejercen efectos tóxicos sobre las neuronas motoras adyacentes a través de mecanismos aún no definidos.[2]

booksmedicos.org

En pacientes que sean incapaces de sudar, la hipertermia no puede prevenirse bebiendo más agua. Buscar la sombra, evitar el ejercicio durante el tiempo caluroso, humedecerse la piel con ropa húmeda y el uso de abanicos puede ser eficaz. Los inhibidores de anhidrasa carbónica, como el topiramato y la zonisamida, y los fármacos anticolinérgicos pueden inhibir la sudoración termorreguladora y deberían evitarse si los pacientes presentan intolerancia al calor.

Trastornos hiperadrenérgicos

La hipertensión nocturna puede minimizarse evitando los fármacos presores varias horas antes de acostarse, elevando la cabecera de la cama o tomando un tentempié nocturno. En casos graves puede ser necesaria medicación al acostarse, como hidralacina (25 mg), nifedipino (10 mg), amlodipino (2,5-5 mg) o un parche de nitroglicerina (0,1 mg/h). La hipertensión paroxística y lábil en los pacientes con desnervación barorrefleja arterial puede responder a la clonidina (0,1 mg tres veces al día por vía oral o en parche transdérmico).

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la naturaleza del trastorno autónomo. En general, el desarrollo de una hipotensión ortostática empeora el pronóstico.

Un diagnóstico de AMS conlleva una esperanza de vida estimada de 7-9 años.[13] Un paciente con una insuficiencia autónoma pura puede tener una evolución clínica prolongada y estable, pero este síndrome puede progresar años más tarde a un fenotipo de AMS o a una demencia con cuerpos de Lewy. La neuropatía amiloidea conlleva una supervivencia media de menos de 1 año si existe hipotensión ortostática. La neuropatía autónoma diabética se asocia con un aumento aproximado de dos veces del riesgo de isquemia miocárdica silente y de mortalidad global.

Disfunción simpática regional

La disfunción simpática regional puede acompañar al dolor que a veces se produce tras las lesiones de nervios periféricos. Por ejemplo, la activación simpática puede ocurrir como una respuesta fisiológica normal a un estado doloroso.

El síndrome de dolor regional complejo se caracteriza por un dolor neuropático grave continuado cuya intensidad, duración y distribución son desproporcionadas respecto a las secuelas esperables de un traumatismo de una extremidad.[14] En este síndrome, la alodinia (dolor en respuesta a estímulos que no suelen ser dolorosos, como el tacto superficial o el frío) o la hiperalgesia (sensibilidad aumentada a los estímulos dolorosos) acompañan a las anomalías cutáneas vasomotoras o sudomotoras. Los cambios vasomotores se manifiestan como vasodilatación con una extremidad caliente, roja o inflamada o, alternativamente, como una vasoconstricción con una extremidad fría, pálida. Los hallazgos sudomotores oscilan entre una hiperhidrosis regional y una anhidrosis. También pueden desarrollarse cambios distróficos regionales, como una piel atrófica seca, pelo ralo o áspero, uñas quebradizas y osteopenia. Aunque la disfunción simpática puede ser pronunciada, no parece que cause el dolor. Los mecanismos del dolor y de la disfunción simpática en esta entidad no se comprenden bien y pueden deberse a una interferencia entre las fibras nerviosas periféricas regeneradas de forma aberrante, a la expresión de nuevos receptores α-adrenérgicos sobre las fibras nerviosas sensitivas y las glándulas sudoríparas, así como a la sensibilización de estructuras que median el dolor a múltiples niveles dentro del sistema nervioso central.

La movilización de la extremidad afectada es fundamental en el tratamiento precoz del síndrome de dolor regional complejo.[15] Un objetivo principal de la medicación analgésica o de la anestesia regional en el tratamiento precoz es facilitar la participación en la fisioterapia. No hay ningún tratamiento que tenga el apoyo de datos consistentes a partir de ensayos realizados aleatoriamente y con un tamaño adecuado.[A10] En los ensayos pequeños se ha descrito una mejoría con el uso de bisfosfonatos (p. ej., alendronato, 40 mg por vía oral o 7,5 mg por vía intravenosa a diario), esteroides (p. ej., prednisona, 40 mg al día, o metilprednisolona, 8 mg/6 h inicialmente y luego en pauta descendente), dimetilsulfóxido (crema al 50%, de una a cuatro veces al día), clonidina epidural (300-700 µg/día), baclofeno intratecal (25-75 µg/día) y estimulación epidural de la médula espinal. También se ha usado inmunoglobulina intravenosa (0,5 g/kg) con resultados variables.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med.* 2002;112:355-360.

A2. Young TM, Mathias CJ. The effects of water ingestion on orthostatic hypotension in two groups of chronic autonomic failure: multiple system atrophy and pure autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1737-1741.

A3. Winker R, Barth A, Bidmon D, et al. Endurance exercise training in orthostatic intolerance: a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2005;45:291-298.

A4. Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;58:1425-1432.

A5. Izcovich A, González Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology.* 2014;83:1170-1177.

A6. Ong AC, Myint PK, Shepstone L, et al. A systematic review of the pharmacological management of orthostatic hypotension. *Int J Clin Pract.* 2013;67:633-646.

A7. Logan IC, Witham MD. Efficacy of treatments for orthostatic hypotension: a systematic review. *Age Ageing.* 2012;41:587-594.

A8. Shibao C, Okamoto LE, Gamboa A, et al. Comparative efficacy of yohimbine against pyridostigmine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension.* 2010;56:847-851.

A9. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology.* 2014;83:328-335.

A10. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, et al. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD009416.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

419

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y OTRAS ENFERMEDADES DE LA NEURONA MOTORA

PAMELA J. SHAW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las enfermedades de la neurona motora (tabla 419-1) son un grupo heterogéneo de trastornos en los que existe una pérdida selectiva de función de las neuronas motoras superiores, las neuronas motoras inferiores o ambas, lo que da lugar a un deterioro del control del movimiento voluntario por el sistema nervioso. La enfermedad de la neurona motora adquirida más frecuente es la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), un trastorno combinado de neurona motora superior e inferior. Las características de la afectación de la neurona motora inferior son atrofia muscular, fasciculaciones y debilidad flácida con reflejos tendinosos normales o disminuidos. La disfunción de la neurona motora superior puede causar aumento del tono muscular, clonos, debilidad de distribución piramidal y respuesta plantar extensora. Los últimos avances en genética molecular de las enfermedades hereditarias de neurona motora han mejorado su clasificación y han reforzado el diagnóstico minucioso, el cual es esencial para el consejo genético, la orientación, el tratamiento y las recomendaciones a los pacientes acerca del pronóstico.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

EPIDEMIOLOGÍA

La ELA es un trastorno neurodegenerativo que causa lesión progresiva y muerte celular de las neuronas motoras inferiores del tronco del encéfalo y la médula espinal, así como de las neuronas motoras superiores de la corteza. La ELA tiene una incidencia de aproximadamente 2 por 100.000 por año y una prevalencia de 6-8 por 100.000 habitantes. La incidencia global es bastante uniforme, con la excepción de unos pocos focos de alta incidencia, como la isla de Guam en el Pacífico occidental. La enfermedad afecta predominantemente a individuos de mediana edad y ancianos, con una media de 55 a 60 años, aunque también puede aparecer en adultos más jóvenes. Los únicos factores de riesgo probados son el aumento de edad, el sexo masculino (cociente hombres:mujeres ≈ 1,6:1) y la susceptibilidad genética, aunque las investigaciones en curso están valorando los efectos del ejercicio físico/deportividad y otros posibles factores de riesgo ambientales. Aproximadamente el 90% de los casos de ELA aparecen esporádicamente, pero un 5-10% son familiares, generalmente con herencia autosómica dominante.

BIOPATOLOGÍA

El proceso de degeneración neuronal en la ELA es complejo. El subtipo de enfermedad causado por mutaciones en *SOD1* representa un 20% de los casos familiares de ELA y un 2% de los casos globales. El gen *SOD1* mutante parece desencadenar una interacción compleja de múltiples procesos patógenos, como estrés oxidativo, agregación de proteínas, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad y alteración del transporte axónico.[1] Las células no neuronales en la vecindad de las neuronas motoras pueden contribuir a la lesión neuronal de forma importante. Los modelos de ingeniería genética de ELA relacionada con *SOD1* en ratones han mostrado que los astrocitos normales pueden proteger las neuronas motoras normales expresando el *SOD1* mutante, y que la eliminación de la expresión de este *SOD1* mutante de la microglía o los astrocitos enlentece la progresión de la enfermedad en estos modelos murinos. Los astrocitos que expresan el *SOD1* mutante ejercen efectos tóxicos sobre las neuronas motoras adyacentes a través de mecanismos aún no definidos.[2]

booksmedicos.org

TABLA 419-1 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA

TRASTORNOS DE LAS NEURONAS MOTORAS SUPERIOR E INFERIOR COMBINADAS
Esclerosis lateral amiotrófica
Familiar de inicio en el adulto
Familiar de inicio juvenil
Esporádica
Síndromes ELA plus
ELA con demencia frontotemporal
Complejo ELA-parkinsonismo-demencia del oeste del Pacífico
TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA SUPERIOR
Esclerosis lateral primaria
Paraplejías espásticas hereditarias
Neurolatirismo
Konzo
TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA INFERIOR
Hereditarios
Atrofias musculares espinales (AME)
AME proximal autosómica recesiva (asociada con mutaciones de *SMN*) de tipos 1 a 4
Otras formas de AME no asociadas con mutaciones de *SMN*
Atrofias musculares espinales distales/neuronopatías motoras hereditarias
Enfermedad de Kennedy (neuronopatía espinobulbar ligada a X)
Deficiencia de hexosaminidasa (gangliosidosis GM2)
Adquiridos
Atrofias musculares espinales focales y segmentarias monomélicas
Neuropatías motoras multifocales
Neuropatía axónica motora aguda (NAMA)
Síndrome pospoliomielitis
Síndrome postirradiación
Trastornos infecciosos
Poliomielitis aguda
Fiebre del Nilo occidental
Otras infecciones virales (p. ej., enterovirus 71 y virus de la rabia)
Trastorno de neurona motora asociado al virus de la inmunodeficiencia humana
Enfermedad de Lyme
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (formas amiotróficas)
TRASTORNOS DEL SISTEMA MOTOR BULBAR
Enfermedad de Kennedy (neuronopatía bulboespinal ligada a X)
Síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere
Enfermedad de Fazio-Londe
TRASTORNOS TÓXICOS DE LA NEURONA MOTORA
Neurolatirismo
Konzo
Toxicidad por metales pesados (plomo, mercurio)
Complejo ELA-parkinsonismo-demencia del oeste del Pacífico
Lesión de neurona motora postirradiación
TRASTORNOS POR HIPERACTIVIDAD DE LA NEURONA MOTORA
Neuromiotonía
Síndrome de la persona rígida
OTROS TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA
Endocrinopatías (p. ej., hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipoglucemia)
Síndrome por deficiencia de cobre
Síndrome de calambres-fasciculaciones benigno

La enfermedad de la neurona motora familiar se ha relacionado con mutaciones en múltiples genes aparte del *SOD1,* como alsina, senataxina, angiogenina, *VAPB,* dinactina, *TARDBP* y *FUS/TLS.* Las pruebas acumuladas indican que probablemente el procesamiento de un ARN defectuoso intervenga en la patogenia de la ELA. Un descubrimiento reciente muy importante es el hallazgo de expansiones intrónicas del hexanucleótido GGGGCC en el gen *C9ORF72* del cromosoma 9. Estos cambios suponen hasta un 40% de los casos de ELA familiar y hasta un 7% de los de ELA esporádica.[3] Las duplicaciones del gen *SMN1* se asocian con un riesgo doblemente aumentado de ELA esporádica. En la enfermedad esporádica se ha comunicado la asociación con alteraciones en al menos otros ocho genes.

Anatomía patológica

En la autopsia, las características anatomopatológicas macroscópicas de la ELA consisten en atrofia de la circunvolución precentral cerebral, y esclerosis y palidez de los tractos corticoespinales de la médula espinal. Puede observarse adelgazamiento de los nervios hipoglosos y de las raíces espinales anteriores, y la atrofia muscular es obvia. Microscópicamente, los pacientes con ELA perderán al menos un 50% de sus neuronas motoras medulares y tienen gliosis astrocítica difusa en la sustancia gris medular. En cambio, las neuronas motoras del núcleo de Onuf de la médula espinal sacra (que inervan los músculos del suelo pélvico) y de los núcleos motores de los pares craneales III, IV y VI (que controlan los movimientos oculares) están relativamente preservadas. Un rasgo fundamental en las neuronas motoras residuales es la presencia de inclusiones proteináceas ubicuitinadas, que pueden ser compactas o en forma de madeja. Se ha reconocido que una proteína principal constituyente de estos agregados es TDP-43. En la corteza motora existe pérdida variable de neuronas motoras y gliosis astrocítica. En los tractos corticoespinales descendentes se observan pérdida axónica, palidez de la mielina y gliosis. El músculo esquelético con atrofia muestra cúmulos de fibras atróficas angulares y agrupación de las fibras por tipos como consecuencia de desnervación y reinervación seriadas. Ahora se sabe que la selectividad del proceso patológico por el sistema motor es relativa, y puede encontrarse afectación de porciones no motoras del sistema nervioso central, especialmente de las vías sensitivas y espinocerebelosas, de neuronas de la sustancia negra y de células granulosas del giro dentado del hipocampo. En la variante de ELA recientemente descrita, causada por expansiones de C9ORF72, la anatomía patológica característica fuera del sistema motor consiste en inclusiones en el hipocampo, que son P62+ y TDP-43 negativas mediante inmunotinción. Algunas de estas inclusiones consisten en proteínas dipeptídicas generadas por traducción aberrante de las repeticiones G4C2.[4]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ELA se caracteriza por una combinación de degeneración de neuronas motoras superiores e inferiores. La degeneración de neurona motora inferior causa debilidad, atrofia y fasciculaciones en la musculatura de las extremidades y bulbar. Las características de disfunción de la neurona motora superior consisten en la presencia incongruente de reflejos tendinosos hiperactivos en un miembro atrófico, aumento del tono muscular y, en ocasiones, signo de Babinski. La enfermedad de la neurona motora superior bulbar causa parálisis seudobulbar con labilidad emocional, reflejo mandibular aumentado, enlentecimiento de los movimientos linguales repetitivos, y habla forzada y dificultosa. La fatiga y la pérdida de peso también son síntomas frecuentes. En fase terminal, la mayoría de los pacientes tendrán características de disfunción de neurona motora superior e inferior con afectación de las cuatro extremidades y de la musculatura bulbar.

Aproximadamente en el 75% de los pacientes, la enfermedad comienza distalmente, de forma focal y asimétrica en un miembro superior o inferior (vídeo 419-1), seguida de extensión de la lesión con progresión anatómica lógica a los grupos contiguos de neuronas motoras. Los individuos afectados pueden apreciar debilidad, atrofia o torpeza de una mano, o presentar un pie caído unilateral. Los calambres musculares pueden preceder a otras manifestaciones clínicas, y las fasciculaciones son más evidentes en los músculos proximales grandes de las extremidades. En las extremidades superiores, los músculos tenares e intrínsecos de la mano tienden a estar gravemente afectados, mientras que el tríceps y los flexores de los dedos están relativamente preservados hasta fases tardías de la enfermedad. En las extremidades inferiores, el patrón de debilidad a menudo tiene distribución piramidal (mayor debilidad en los flexores que en los extensores), con participación precoz de la flexión de la cadera y la dorsiflexión del tobillo, y afectación grave de los músculos distales.

Los síntomas bulbares, que son la manifestación inicial aproximadamente en el 25% de los pacientes, son especialmente frecuentes en mujeres ancianas con ELA (vídeo 419-2). Generalmente, el primer problema es el habla atropellada, arrastrando las palabras, que inicialmente solo es evidente cuando el individuo está cansado. A menudo los pacientes tienen disartria mixta espástica/flácida en la que el habla es tensa, estrangulada, debido al componente de la neurona motora superior, con calidad nasal superpuesta como resultado de debilidad flácida de la neurona motora inferior del paladar y la nasofaringe. En los pacientes con enfermedad bulbar, la exploración suele revelar debilidad de los músculos faciales; lengua débil, espástica, atrófica y con fasciculaciones, y reflejo mandibular aumentado. La disfagia, inicialmente más pronunciada para líquidos que para sólidos, generalmente sigue a la disartria en unas pocas semanas o meses (vídeo 419-3). Las complicaciones consisten en pérdida de peso y duración prolongada y ardua de las comidas, con episodios frecuentes de tos, salivación y neumonía por aspiración.

Es infrecuente que la debilidad de los músculos respiratorios sea la manifestación inicial de la ELA. Más frecuentemente se desarrolla de forma insidiosa y causa disnea y ortopnea. La debilidad del diafragma puede ser evidente por el movimiento paradójico de la pared abdominal durante la inspiración y por una disminución marcada de la capacidad vital forzada en posición supina. Pueden aparecer síntomas de retención nocturna de dióxido de carbono, como interrupción del sueño, cefaleas matutinas, anorexia y somnolencia diurna.

La debilidad de los músculos cervicales, que es frecuente en las fases tardías de la enfermedad, causa dificultades para mantener la cabeza erecta (síndrome de cabeza caída). Los movimientos oculares tienden a preservarse incluso en las fases avanzadas de la enfermedad, y permiten así una comunicación limitada a través de ellos. De forma similar, la fuerza de los músculos del suelo pélvico está relativamente preservada, por lo que los pacientes con ELA generalmente siguen siendo continentes durante toda la evolución de la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Aproximadamente en un 5% de los pacientes con ELA se desarrollarán rasgos manifiestos de demencia frontotemporal (cap. 402), con deterioro progresivo de la personalidad y la conducta. La disfunción cognitiva puede preceder, seguir o coincidir con los hallazgos de disfunción motora. Hasta un 50% de los pacientes con ELA sin demencia manifiesta pueden mostrar rasgos más sutiles de disfunción del lóbulo frontal.[5] La variante C9ORF72-ALS causa ELA y/o demencia frontotemporal (cap. 402), y los pacientes con este subtipo de ELA tienen más probabilidad de presentar trastornos cognitivos y antecedentes familiares de demencia o psicosis.[6]

Cerca del 5 al 10% de los pacientes con ELA tienen la variante de atrofia muscular progresiva con características clínicas que reflejan únicamente degeneración del grupo de neuronas motoras inferiores de la médula espinal. En la esclerosis lateral primaria, los pacientes tienen degeneración de neurona motora superior pura. Aunque en estos finalmente se desarrolla paresia espástica espinobulbar, frecuentemente la supervivencia es de 10 a 15 años después del inicio de los síntomas. La variante de parálisis bulbar progresiva generalmente progresa hasta afectar a las extremidades, aunque inicialmente pueden no estar presentes signos en las mismas.

Diversas variantes de ELA siguen un patrón más segmentario que el que es característico en la ELA clásica. Hasta un 10% de los pacientes con ELA tienen el síndrome del brazo flácido, que es más frecuente en hombres y se asocia con una supervivencia media más prolongada que la observada en los que tienen ELA típica. Otra variante segmentaria reconocida es una manifestación focal similar en las extremidades inferiores, el síndrome de la pierna flácida.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ELA es esencialmente clínico, y no existen pruebas específicas. El diagnóstico requiere la evidencia de degeneración de la neurona motora inferior mediante exploración clínica, electrofisiológica (cap. 396) o neuropatológica; de degeneración de la neurona motora superior por exploración clínica, y de diseminación de los síntomas o signos de una región a otra, determinada por la anamnesis o la exploración. El diagnóstico también requiere la ausencia de otros procesos patológicos mediante pruebas electrofisiológicas, de neuroimagen y (si se realiza) de biopsia. Los criterios generalmente aceptados (tabla 419-2) clasifican a los pacientes con ELA definitiva, probable o posible. Sin embargo, existe una serie de enfermedades que pueden simular ELA (tabla 419-3),

TABLA 419-2 CRITERIOS DE CONSENSO DE AWAJI-SHIMA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

El diagnóstico de ELA requiere:
1. Evidencia de pérdida de NMI (patrón interferencial reducido en la contracción completa y aumento de la frecuencia de descarga)
2. Evidencia de reinervación (unidades motoras de gran amplitud y mayor duración)
3. Ondas de fibrilación y agudas o potenciales de fasciculación (se requieren ondas agudas y de fibrilación en los músculos con debilidad de las extremidades)

Número de músculos afectados por región:
- Región cervical y lumbosacra: un mínimo de dos músculos inervados por diferentes raíces y nervios
- Región bulbar y torácica: un mínimo de un músculo

Clasificación diagnóstica: recomendaciones de consenso de Awaji-Shima y criterios revisados de El Escorial
- ELA clínicamente definida:
  - evidencia clínica o electrofisiológica de NMI, así como signos de NMS en la región bulbar y al menos en dos regiones medulares o presencia de signos de NMI y NMS en tres regiones medulares
- ELA clínicamente probable:
  - evidencia clínica o electrofisiológica de NMI y signos de NMS en al menos dos regiones, con algunos signos de NMS necesariamente rostrales (por encima) a los signos de NMI
- ELA clínicamente posible:
  - los signos clínicos o electrofisiológicos de NMS y disfunción de NMI se encuentran solo en una región, o los signos de NMS se encuentran solos en ≥ 2 regiones, o los signos de NMI se encuentran rostrales a los signos de NMS

Signos de NMS: clonos, signo de Babinski, reflejos abdominales ausentes, hipertonía, pérdida de destreza. Signos de NMI: atrofia, debilidad. Si solo hay fasciculaciones, busque desnervación activa en la EMG. Regiones en las que se encuentran los grupos neuronales motores segmentarios: bulbar, cervical, torácica y lumbosacra.
ELA = esclerosis lateral amiotrófica; NMI = neurona motora inferior; NMS = neurona motora superior.
Adaptado de Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.* 2012;69:1410-1416.

TABLA 419-3 TRASTORNOS QUE PUEDEN SIMULAR ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA/ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA

FORMA DE ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA	SÍNDROMES QUE LA IMITAN	CLAVES CLÍNICAS
Atrofia muscular progresiva (AMP)/fenotipo predominante de NMI	Neuropatía motora multifocal	Debilidad desproporcionada con la atrofia. La neurofisiología identifica bloqueo de conducción. Los anticuerpos anti-GM1 pueden estar elevados
	Enfermedad de Kennedy	Ginecomastia, signos sensitivos distales, fasciculaciones periorales, progresión indolente
	Atrofia muscular espinal	La AME puede tener inicio en el adulto. Síndrome de NMI puro. Progresión más lenta que la AMP. Probablemente sin antecedentes familiares
	Polineuropatía desmielinizante idiopática crónica	La electrofisiología identifica desmielinización de los nervios periféricos
	Síndrome de calambres-fasciculaciones benigno	Predominantemente en hombres de mediana edad. Afectación principal de las pantorrillas. No progresa. No hay desnervación activa en la EMG
	Síndrome pospoliomielitis	Síndrome de NMI puro. Antecedentes de enfermedad compatible con poliomielitis. Progresión indolente
	Intoxicación por plomo	Signos clínicos extramotores, por ejemplo, estreñimiento, signos bucales y en las uñas
	Neuropatía axónica motora aguda (NAMA, variante del síndrome de Guillain-Barré)	Inicio agudo con progresión que cesa después de unas semanas. Los estudios de conducción nerviosa muestran signos de axonopatía motora
	Neuropatías motoras hereditarias	Síndrome de NMI puro. Antecedentes familiares, signos clínicos de cronicidad, velocidad de progresión más lenta
	Porfiria	Signos clínicos extramotores, antecedentes familiares, exacerbaciones episódicas
	Neuropatías motoras focales compresivas	Los trastornos motores puros pueden derivar de compresión de la rama palmar profunda del nervio cubital y de la rama interósea posterior del nervio radial. Falta de extensión más allá del territorio de un nervio. La electrofisiología con o sin estudios de imagen es útil
Esclerosis lateral amiotrófica	Compresión radicular y de la médula espinal a múltiples niveles por discos, osteófitos o tumores	Los síntomas sensitivos y el dolor son frecuentes. Signos de NMS a menudo caudales a los signos de NMI
	Tirotoxicosis	Síntomas y signos sistémicos
	Neuropatía periférica y mielopatía cervical combinadas	La RM de la columna y la electrofisiología las diferenciarán
	Miositis por cuerpos de inclusión	Más infrecuente que la ELA. Patrón característico de debilidad con afectación precoz de los flexores largos de los dedos y del cuádriceps
	Síndromes paraneoplásicos, especialmente en el linfoma	Antecedentes de cáncer o signos sistémicos
	Síndrome de Sjögren	Sin síntomas motores
	Mielopatía por radiación	Antecedentes de radioterapia
	Lesiones estructurales de la musculatura bulbar (p. ej., tumor de la base de la lengua)	Dolor, los signos motores no se extienden fuera del territorio bulbar
Esclerosis lateral primaria	Paraplejía espástica hereditaria	Antecedentes familiares. Es infrecuente que los síntomas se extiendan más allá del territorio de las extremidades inferiores. Disfunción vesical llamativa
	Esclerosis múltiple	Sin síntomas ni signos motores (p. ej., afectación ocular, vesical, cerebelosa y sensitiva)
	Compresión de la médula espinal por discos o tumores	Generalmente con dolor y afectación sensitiva

AME = atrofia muscular espinal; ELA = esclerosis lateral amiotrófica; EMG = electromiografía; NMI = neurona motora inferior; NMS = neurona motora superior; RM = resonancia magnética.

booksmedicos.org

y cerca de un 8% de los pacientes en los que se diagnosticó inicialmente ELA tienen otros síndromes de neurona motora inferior, como neuronopatía motora multifocal con bloqueo de conducción, enfermedad de Kennedy o compresión mixta de médula y raíces espinales (cap. 400).[7] Por el contrario, un 10-15% de los pacientes en los que finalmente se diagnosticó ELA pudieron sufrir inicialmente cirugía inapropiada por una supuesta compresión radicular o de la médula espinal.

Las pruebas sanguíneas que pueden ser útiles para diferenciar la ELA de los síndromes que la imitan (v. tabla 419-3) consisten en hemograma completo y nivel sérico de calcio, pruebas de función tiroidea, electroforesis de proteínas séricas, prueba VDRL, nivel de creatina cinasa, marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) y niveles de anticuerpos antiganglósido GM1 y antiglucoproteína asociada a la mielina (MAG). Otras pruebas adicionales guiadas por los hallazgos clínicos del paciente podrían consistir en anticuerpos antirreceptor de acetilcolina; detección sistemática de mutación en los pacientes con enfermedad familiar, sospecha de enfermedad de Kennedy o atrofia muscular espinal (AME); detección sistemática de metales pesados; porfirinas urinarias; niveles séricos de hexosaminidasa A y B; títulos de *Borrelia,* y pruebas para el virus de la inmunodeficiencia humana.

Los rasgos característicos de la ELA en la electromiografía (EMG) son evidencia de desnervación activa (es decir, ondas agudas positivas, fibrilación y potenciales de fasciculación) y desnervación crónica, evidenciadas por grandes potenciales de la unidad motora que no pueden explicarse por la lesión de un único nervio, raíz o plexo. La neuroimagen encefálica y de la médula espinal generalmente es necesaria para excluir una patología estructural.

Las pruebas de función respiratoria basales deben realizarse en todos los pacientes. La biopsia muscular solo está indicada en los casos atípicos cuando persisten dudas diagnósticas.

TRATAMIENTO

Tto

La ELA se trata mejor en centros especializados que ofrecen cuidados multidisciplinarios. Los equipos constan característicamente de un neurólogo, personal especializado de enfermería, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, logopeda y dietista. Durante la evolución de la enfermedad, los pacientes frecuentemente requieren la colocación de un tubo de gastrostomía y de soporte respiratorio.

Actualmente ningún tratamiento tiene un efecto espectacular para enlentecer la progresión de la ELA. El riluzol, un bloqueante de los canales de sodio cuyo mecanismo de acción principal es reducir la excitotoxicidad mediante la inhibición de la liberación presináptica de glutamato, prolonga la supervivencia aproximadamente 3 meses cuando se administra en dosis de 50 mg dos veces al día.[A1] Puede causar fatiga, náuseas y mareo, pero estos efectos frecuentemente son transitorios. Deben realizarse pruebas de función hepática al inicio y mensualmente durante los 3 primeros meses del tratamiento. Otros ensayos de posibles tratamientos neuroprotectores han probado ser negativos. Los nuevos abordajes experimentales consisten en el uso de tratamiento genético y tecnología de oligonucleótidos contrasentido para reducir la expresión de los genes causantes de enfermedad,[8] y tratamiento celular orientado principalmente a aportar un entorno de soporte para prolongar la supervivencia de las neuronas motoras endógenas.[9]

Una buena atención clínica debe centrarse en los síntomas y en la preservación de la independencia y la calidad de vida. En los pacientes con síntomas bulbares progresivos son útiles la posición óptima, la atención a la consistencia de los alimentos y bebidas, y las técnicas de protección de la deglución. Si continúa la pérdida de peso, se añaden suplementos nutricionales de altas calorías entre las comidas. En los pacientes con ELA y disfagia debida a afectación del esfínter esofágico superior de neurona motora superior, la inyección local de toxina botulínica de tipo A puede mejorar significativamente la disfagia, lo que representa una alternativa a la gastrostomía endoscópica percutánea.[A2] En los pacientes que desarrollan deshidratación, pérdida de peso del 10 al 15%, episodios de ahogo frecuentes y alarmantes, comidas prolongadas y agotadoras o neumonía por aspiración, se recomienda la colocación de un tubo de gastrostomía por vía endoscópica o con guía radiológica. La colocación del tubo tiene un mayor riesgo en los pacientes con insuficiencia respiratoria. En condiciones ideales, los tubos deben colocarse antes de que la capacidad vital forzada del paciente caiga por debajo del 50% de la esperada. Ciertas evidencias indican que la inserción guiada radiológicamente puede ser más segura en los pacientes débiles en estados tardíos de ELA.[10]

La debilidad muscular respiratoria, que puede desarrollarse de forma insidiosa durante la evolución de la ELA, causa dificultad respiratoria, ortopnea, somnolencia diurna, cefaleas e interrupción del sueño. El tratamiento debe subrayar la detección y prevención de la neumonía por aspiración, el cuidado de las secreciones mediante fármacos que reducen la producción de saliva (p. ej., fármacos anticolinérgicos, como glucopirrolato, 1-2 mg tres a cuatro veces al día, o inyecciones intrasalivales de toxina botulínica), aparatos de aspiración o uso de mucolíticos, como la carbocisteína (en dosis hasta 750 mg tres veces al día), adopción de posición semiincorporada para dormir y tratamiento antibiótico agresivo para la infección torácica (caps. 96 y 97). Una pequeña dosis de loracepam sublingual (0,5-1 mg) puede ser útil si la disnea se acompaña de ansiedad extrema; durante las últimas fases de la enfermedad pueden administrarse opioides (p. ej., morfina, diamorfina, fentanilo [v. tabla 30-4]) por vía oral, transdérmica o subcutánea para aliviar la dificultad respiratoria.

A medida que empeora la función respiratoria, la ventilación no invasiva puede aliviar los síntomas de hipoventilación crónica, mejorar significativamente la calidad de vida y prolongar la supervivencia,[A3] especialmente en pacientes con ortopnea, hipercapnia diurna y desaturación de oxígeno nocturna. La ventilación durante las 24 h a través de traqueostomía es una opción de elección infrecuente en pacientes completamente informados. Las investigaciones clínicas en marcha están evaluando el valor de los dispositivos de tos asistida y el marcapasos diafragmático, así como la forma óptima de tratar los síntomas respiratorios al final de la vida. Los equipos de cuidados paliativos y atención domiciliaria pueden contribuir considerablemente al cuidado de los pacientes con ELA en las últimas fases de la enfermedad. En ausencia de soporte respiratorio, los pacientes con ELA casi siempre fallecen durante el sueño por coma hipercápnico. En las fases terminales (cap. 3), el objetivo del tratamiento es asegurar su comodidad prescribiendo fármacos opioides y ansiolíticos según requerimientos para aliviar el malestar y el sufrimiento.

PRONÓSTICO

Las características clínicas asociadas con un peor pronóstico son edad avanzada al inicio de los síntomas, afectación precoz de la función respiratoria, síntomas bulbares y presentación más rápida para atención médica. La duración media desde el inicio de los síntomas hasta la muerte en pacientes con ELA esporádica varía entre 27 y 43 meses. La frecuencia media de supervivencia a los 5 años es del 25%, y aproximadamente un 5% de los pacientes sobrevivirán más de 10 años. La causa habitual de muerte es la insuficiencia respiratoria, que puede acompañarse de bronconeumonía.

ATROFIAS MUSCULARES ESPINALES

DEFINICIÓN

El término *atrofia muscular espinal* abarca un grupo de trastornos de neurona motora inferior pura que causan debilidad y atrofia muscular simétrica progresiva. Dado que puede afectarse la musculatura bulbar, se ha propuesto un nombre alternativo, *neuronopatía motora hereditaria.* El momento de inicio es variable y puede manifestarse desde intraútero hasta la vida adulta.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El tipo más frecuente de AME está causado por mutaciones en el gen de supervivencia de la neurona motora *(SMN)* y se hereda como un trastorno autosómico recesivo. La frecuencia calculada en los portadores de una mutación *SMN* es de 1 de cada 50. La AME de tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann) tiene una incidencia de 1 por cada 8.000 nacimientos. La AME se divide en subtipos 1 a 4 de acuerdo con la edad de inicio y la gravedad del fenotipo.

El gen *SMN* humano en el cromosoma 5q13 existe en dos formas, con diferencias en cinco pares de bases entre *SMN1* y su homólogo centromérico *SMN2.* Un cambio en un exón 7 de *SMN2* conduce a un salto de dicho exón y, como resultado, el 80% de la proteína codificada por *SMN2* está truncada, en lugar de tener toda su longitud, y no es funcional. La mayoría de los pacientes con AME tienen ausencia homocigota del exón 7 de *SMN1,* pero *SMN1* puede reemplazarse por una copia de *SMN2* durante la replicación del ADN mediante un proceso conocido como conversión génica. Un individuo puede tener de una a cuatro copias de *SMN2,* con un aumento proporcional de la cantidad de proteína SMN de longitud completa. Una base molecular para la gran variación de gravedad fenotípica de la AME, que puede variar desde una enfermedad de inicio intrauterino (AME de tipo 1) hasta la de inicio en el adulto (AME de tipo 4), es el número de copias de *SMN2* y los niveles de proteína SMN, aunque también se han implicado otros factores que modifican la enfermedad.

La proteína SMN se oligomeriza y se asocia con otras proteínas para formar el complejo SMN, que, a su vez, tiene una importante función en el ensamblaje de pequeñas ribonucleoproteínas espliceosómicas que intervienen en la función previa de empalme del ARNm en el núcleo. Estos procesos celulares son ubicuos, por lo que las características clínicas de la AME pueden estar causadas por una susceptibilidad particular de las neuronas motoras inferiores a defectos de procesamiento del ARN, o porque SMN puede tener funciones que son específicas de la neurona motora, como el transporte axónico de moléculas de ARNm esenciales para la salud del axón distal. Un trabajo reciente ha destacado la función de la regulación anómala de la homeostasis de ubicuitina y de la señal de β-catenina, así como los genes implicados en la sinaptogenia de la neurona motora en la fisiopatología de la AME.[11]

En la autopsia, los pacientes con AME tienen una médula espinal atrófica con pérdida de neuronas motoras α y evidencia de degeneración neuronal y gliosis. Las raíces ventrales están atróficas y la atrofia muscular es evidente, con signos microscópicos de desnervación y reinervación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AME de tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffman) se caracteriza por debilidad muscular generalizada grave e hipotonía en el nacimiento o hacia los 6 meses de edad; los niños afectados nunca se sientan ni caminan. El tipo 2 es una forma intermedia con inicio de la debilidad muscular antes de los 18 meses de edad; los pacientes pueden sentarse, pero nunca son capaces de caminar sin ayuda. La AME de tipo 3 (enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander) aparece después de los 18 meses; los pacientes adquieren la capacidad para mantenerse de pie y caminar, pero a menudo se hacen dependientes de una silla de ruedas en la adolescencia o la vida adulta, aunque la esperanza de vida es normal. Los pacientes con el tipo 4 de AME tienen debilidad muscular de inicio en la vida adulta.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AME causado por cambios en el gen *SMN* en un paciente con signos y síntomas clínicos compatibles puede realizarse mediante pruebas genéticas; el 95% de los individuos afectados tienen deleciones en *SMN*. Se dispone de diagnóstico prenatal. La electrofisiología y la biopsia muscular revelan signos de desnervación.

Otros trastornos que pueden presentarse en la lactancia o la infancia con hipotonía y un patrón de debilidad similar a la AME relacionada con *SMN* pueden distinguirse por características asociadas, como dificultad respiratoria precoz o parálisis de las cuerdas vocales, o por la distribución atípica de los signos motores con afectación predominante del miembro superior o del miembro inferior o escapuloperoneal. La relación etiológica de estos trastornos con la AME clásica puede clarificarse mediante las pruebas para mutaciones de *SMN*.

Es importante distinguir la AME de tipo 1 del botulismo del lactante, que puede tener un cuadro clínico inicial similar. La EMG con estimulación nerviosa repetitiva de alta frecuencia muestra un decremento de potenciales en el botulismo, y la prueba de toxina botulínica puede confirmar el diagnóstico (cap. 296). La AME de tipo 2 y la AME de tipo 3 pueden distinguirse de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (cap. 420) por la presencia de proteínas normales en el LCR y por estudios de conducción normales en la AME. Los pacientes con AME de tipo 3 pueden tener características clínicas similares a los que presentan neuropatías motoras y sensitivas hereditarias, pero pueden diferenciarse por la valoración neurofisiológica y las pruebas genéticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Actualmente no se dispone de ningún tratamiento que modifique la enfermedad,[A4,A5] aunque se están experimentando activamente los métodos experimentales de tratamiento genético usando sobrerregulación de la expresión de la proteína SMN, intensificación de la inclusión del exón 7 de *SMN2* o reemplazamiento de la proteína SMN deficitaria.[12] En un ensayo aleatorizado de niños con AME de tipo 2 y tipo 3, los resultados iniciales han indicado que la olesoxima oral (10 mg/kg/día), que preserva la función mitocondrial en las células alteradas, enlentece la pérdida progresiva de función motora. Otro abordaje experimental consiste en alterar el empalme de *SMN2* pre-ARNm para producir una proteína SMN funcional.[13] Estos niños pueden beneficiarse de fisioterapia pasiva y activa, férulas ligeras, corrección quirúrgica de la escoliosis y medidas de soporte respiratorio.

Los pacientes con AME de tipo 1 generalmente mueren hacia la edad de 18 meses, los pacientes con el tipo 2 característicamente sobreviven hasta la adolescencia, y los pacientes con el tipo 3 y 4 tienen una esperanza de vida normal.

ATROFIA MUSCULAR ESPINOBULBAR/ ENFERMEDAD DE KENNEDY

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Kennedy, o atrofia muscular espinobulbar (AMEB), es un trastorno degenerativo de las neuronas motoras inferiores ligado a X. Aunque infrecuente, es importante no olvidar este diagnóstico debido a las implicaciones genéticas para la familia y a la evolución más benigna que en la ELA. El diagnóstico debe considerarse en cualquier hombre con un trastorno puro de neurona motora inferior, particularmente cuando la evolución de la enfermedad es relativamente indolente, está presente ginecomastia o existen datos de neuropatía sensitiva leve acompañante.

BIOPATOLOGÍA

La AMEB es un trastorno por repetición de trinucleótido en el que una expansión de CAG codifica un tramo de poliglutamina en el primer exón del gen del receptor de andrógenos del cromosoma Xq11-12. El receptor de andrógenos, que contiene tres dominios funcionales, se transporta hasta el núcleo donde se une al ADN y actúa como factor de transcripción. El tramo expandido de poliglutamina da lugar a una transactivación reducida del gen diana, y la neurodegeneración ocurre cuando el tramo de poliglutamina alcanza una longitud crítica de aproximadamente 40 repeticiones. Se considera que, en los pacientes con AMEB, la neurodegeneración es consecuencia de un aumento de la función tóxica dependiente del ligando de la proteína receptora de andrógeno mutante. La pérdida completa de la función, como se observa en el síndrome de feminización testicular (cap. 233), no lleva a la degeneración de la neurona motora. La toxicidad no se ha caracterizado completamente, pero pueden contribuir tanto la agregación de proteínas como una alteración de las vías de degradación de la proteína, alteración de la transcripción del gen, alteración del transporte axónico y de la señal del factor neurotrófico.

El examen anatomopatológico revela atrofia leve de la médula espinal con gliosis en el asta anterior y pérdida de neuronas motoras α. La alteración del plegamiento de la proteína con expansión (Q) de poliglutamina conduce a la formación de inclusiones nucleares que contienen los epítopos aminoterminales del receptor de andrógenos mutante en las neuronas motoras y en ciertos tejidos no neuronales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La edad media de inicio de la AMEB es de 30 años, variando desde los 15 hasta los 60 años, y la gravedad de la enfermedad y su edad de inicio se correlacionan con el tamaño de la expansión de la repetición. Los síntomas iniciales consisten en temblor en las manos, fasciculaciones y calambres musculares, seguidos de debilidad y atrofia progresivas en las extremidades y los músculos bulbares. La debilidad muscular en las extremidades tiende a ser proximal y afecta predominantemente a las extremidades inferiores. No existen signos clínicos de disfunción de neurona motora superior. La debilidad de los músculos faciales inferiores y de la lengua causa disartria, y la debilidad mandibular puede hacer que la boca permanezca abierta. La presencia de fasciculaciones periorales con temblor del mentón es un rasgo característico. La afectación faríngea puede causar disfagia, y la debilidad de los músculos respiratorios produce dificultad respiratoria. Frecuentemente existe pérdida sensitiva distal leve en las extremidades inferiores. Las características de insensibilidad leve a andrógenos son frecuentes: ginecomastia, atrofia testicular y disfunción eréctil. Las mujeres portadoras heterocigotas de AMEB pueden mostrar manifestaciones clínicas leves de la enfermedad.

La EMG y la biopsia muscular, que se realizan a menudo debido a que los niveles de creatina cinasa tienden a estar elevados, revelan signos de desnervación crónica. La detección sistemática genética para la expansión de la repetición CAG en el exón 1 del gen de receptor de andrógeno es diagnóstica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Puesto que no existen tratamientos establecidos que modifiquen la enfermedad para la AMEB, el tratamiento actual consiste en cuidados de soporte para prevenir las complicaciones.[14] Los últimos ensayos en seres humanos con leuprorrelina y clembuterol, análogos de la hormona estimulante de la liberación de hormona luteinizante, no han producido una evidencia concluyente de mejoría. La evolución de la enfermedad es lentamente progresiva en comparación con la ELA, compatible con una esperanza de vida normal, aunque una proporción de los pacientes pueden fallecer de insuficiencia respiratoria. Los pacientes pueden hacerse dependientes de una silla de ruedas en un período de dos a tres décadas, pero algunos siguen deambulando hasta fases tardías de la vida.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3. CD001447.

A2. Restivo DA, Casabona A, Nicotra A, et al. ALS dysphagia pathophysiology: differential botulinum toxin response. *Neurology.* 2013;80:616-620.

A3. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006;5:140-147.

A4. Wadman RI, Bosboom WM, van der Pol WL, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4. CD006281.

A5. Wadman RI, Bosboom WM, van der Pol WL, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4. CD006282.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

420 NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

MICHAEL E. SHY

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFOQUE DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

DEFINICIÓN Y BIOPATOLOGÍA

El término general *neuropatía periférica* define los trastornos que afectan a los nervios periféricos. El sistema nervioso periférico consta de neuronas motoras, sensitivas y neurovegetativas que se extienden fuera del sistema nervioso central (SNC) y que están recubiertas por las células de Schwann o las células satélites ganglionares. El sistema nervioso periférico engloba las raíces espinales dorsales y ventrales, los nervios espinales y craneales, las terminaciones sensitivas y motoras, y parte del sistema nervioso autónomo. Las motoneuronas se extienden desde su cuerpo celular en el asta ventral de la médula espinal hasta las uniones neuromusculares del músculo que inervan. Los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas primarias se disponen fuera de la médula espinal en los ganglios de la raíz dorsal, desde donde se extienden en dirección periférica a los órganos sensitivos terminales especializados, como los nocirreceptores, termorreceptores y mecanorreceptores. Las proyecciones centrales desde los ganglios de la raíz dorsal penetran en la médula espinal a través de las raíces dorsales. En cada segmento espinal, las raíces ventrales, por donde discurren los axones motores, y las raíces dorsales, por donde lo hacen los axones sensitivos, se unen para formar nervios mixtos sensitivomotores. En las áreas cervical, braquial y lumbosacra los nervios mixtos espinales forman plexos de los cuales surgen los principales nervios de la extremidad definidos anatómicamente. Cada nervio mixto se compone de una gran cantidad de fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas de distintos diámetros. Los axones mielinizados grandes corresponden a neuronas motoras y a fibras gruesas de nervios sensitivos que median la sensación vibratoria y posicional. Los pequeños axones finamente mielinizados y no mielinizados proporcionan sobre todo la nocicepción y las funciones autónomas. Las fibras autónomas simpáticas preganglionares comienzan en la columna intermediolateral de la médula espinal y hacen sinapsis en los ganglios del tronco simpático. Las fibras parasimpáticas preganglionares recorren largas distancias desde sus cuerpos celulares en el tronco del encéfalo o en la médula sacra hasta alcanzar los ganglios terminales cerca de los órganos que inervan las fibras parasimpáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la neuropatía periférica consisten en debilidad, pérdida de la sensibilidad, trastornos del equilibrio y disfunción neurovegetativa. La debilidad suele ser distal y más grave en las piernas que en los brazos. Los músculos profundos y superficiales que están inervados por el nervio peroneo, como los músculos tibial anterior y peroneos corto y largo, a menudo causan más síntomas que los músculos flexores plantares inervados por el nervio tibial, como el gastrocnemio. Como resultado, tropezarse con la alfombra o un bordillo, o sufrir un esguince de tobillo son síntomas frecuentes. En las manos, los síntomas suelen afectar a los movimientos finos, como abrocharse botones, usar cremalleras o meter y girar una llave en la cerradura. Con frecuencia aparecen calambres (contracturas dolorosas en un músculo) en las neuropatías motoras o sensitivomotoras.

Los síntomas sensitivos de la neuropatía reflejan una enfermedad de las fibras finas, poco mielinizadas o no mielinizadas que conducen el dolor y la temperatura, así como de las fibras gruesas mielinizadas que participan en el sentido de la posición. Los síntomas comunes de la neuropatía sensitiva de fibras finas consisten en la sensación de «caminar sobre guijarros» o «sobre hielo frío» y la dificultad para determinar con el pie si el agua de la bañera está caliente o fría. Las disestesias dolorosas, como la sensación de tener los pies «ardiendo», «sobre carbones ardientes» o «con alfileres clavados», también se asocian con anomalías de fibras finas. Unos síntomas similares aparecen con menos frecuencia en las manos, porque la mayoría de las neuropatías dependen de la longitud de los nervios; como regla general, los síntomas sensitivos aparecen en las manos después de que unos síntomas similares en las piernas han progresado hasta la rodilla. Una excepción se produce cuando el paciente padece también un síndrome del túnel carpiano, que causa dolor y hormigueo en las manos y que puede despertar al paciente durante el sueño. La pérdida sensitiva de fibras gruesas suele afectar al equilibrio, que puede empeorar de noche cuando la visión no puede compensar la pérdida de propiocepción. También es frecuente que la pérdida de la propiocepción dependa de la longitud de las fibras, de forma que un paciente puede mejorar su equilibrio tocando ligeramente la pared con la mano, ya que los nervios del brazo mejoran la aferencia propioceptiva al cerebro.

Los síntomas neurovegetativos son frecuentes en las neuropatías asociadas a diabetes o amiloidosis y consisten en retención urinaria o incontinencia, trastornos de la sudoración, alternancia de estreñimiento con diarrea y mareos en bipedestación. La impotencia es frecuente.

DIAGNÓSTICO

Enfoque sistemático de los pacientes con neuropatía periférica

La valoración empieza con la anamnesis y la exploración física para confirmar la enfermedad del nervio periférico y continúa con las pruebas neurofisiológicas para determinar si el proceso es desmielinizante o axónico. A continuación se realizan otras pruebas específicas (fig. 420-1). Las neuropatías periféricas afectan normalmente tanto a los

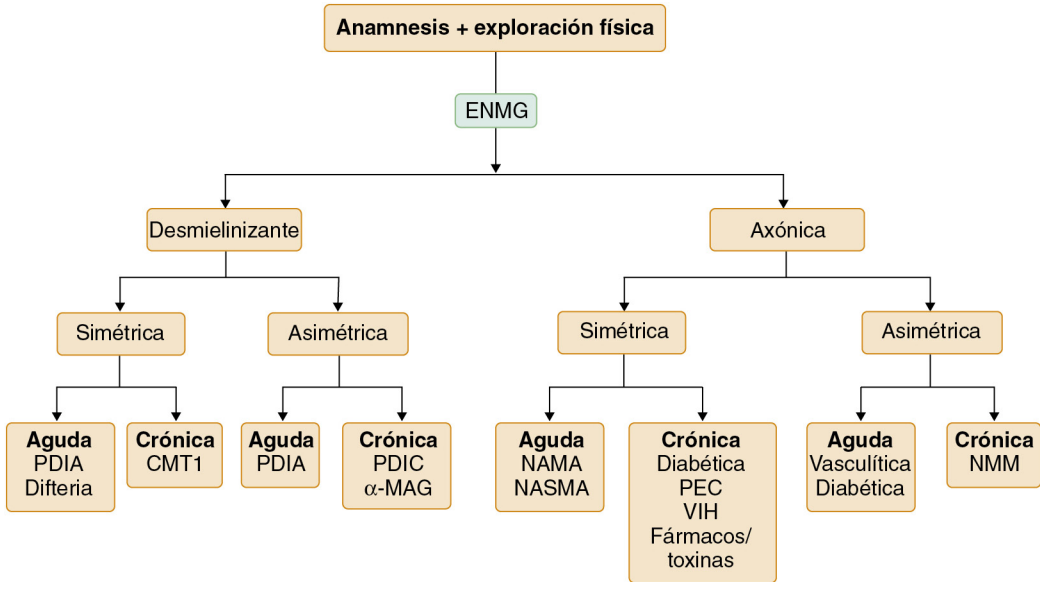

FIGURA 420-1. Enfoque sistemático para evaluar una neuropatía. Las enfermedades enumeradas son ejemplos de neuropatías asociadas a hallazgos específicos neurofisiológicos y clínicos. Las neuropatías diabéticas distales, con predominio sensitivo, se manifiestan como neuropatías axónicas crónicas; las neuropatías asimétricas agudas pueden aparecer también en la diabetes. La mayoría de las neuropatías causadas por tóxicos o por efectos secundarios farmacológicos son neuropatías crónicas, axónicas, simétricas. La PDIA, NAMA y NASMA son subtipos del síndrome de Guillain-Barré. Estos y otros ejemplos se detallan en el texto. CMT1 = enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1, un trastorno genético; ENMG = electroneuromiografía; α-MAG = anticuerpos antiglucoproteína asociada a la mielina; NAMA = neuropatía axónica motora aguda; NASMA = neuropatía axónica sensitiva y motora aguda; NMM = neuropatía motora multifocal; PDIA = polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; PDIC = polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; PEC = polineuropatía de los estados críticos; VIH = neuropatía relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 420-1 NEUROPATÍAS PREDOMINANTEMENTE SENSORIALES

CLASIFICACIÓN	SUBGRUPO	TIPO	FIBRAS
Genética		NHSA	Gruesa, fina
Inflamatoria/inmunitaria	Gammapatía monoclonal	Anti-MAG (temprana)	Sobre todo gruesa
	Vasculitis	Síndrome de Sjögren	Gruesa, fina
	Paraneoplásica	Anti-Hu	Gruesa
Metabólica	Diabética	Polineuropatía simétrica distal	Gruesa, fina
Infecciosa	VIH	Neuropatía por el VIH	Fina
	Herpes zóster	Radiculoneuropatía focal	Fina
	Lepra	Tuberculoide	Fina
Tóxica/deficiencia	Fármacos	Vincristina	Fina
		Paclitaxel	Gruesa
		Cisplatino	Gruesa
		Talidomida	Gruesa
		ITIAN	Fina
	Toxinas	Talio	Fina
		Acrilamida	Gruesa
		Piridoxina (B_6)	Gruesa, fina
	Estados deficitarios	Vitamina B_1	Gruesa, fina
		Vitamina B_{12}	Gruesa
		Vitamina E	Gruesa
Idiopática	Frecuente		Gruesa, fina

ITIAN = inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos; MAG = glucoproteína asociada a la mielina; NHSA = neuropatía hereditaria sensitiva y autónoma; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 420-2 NEUROPATÍAS PREDOMINANTEMENTE MOTORAS

CLASIFICACIÓN	SUBGRUPO	TIPO
Genética		NMH
Inflamatoria/inmunitaria	Guillain-Barré	NAMA
	Neuropatía motora multifocal	NMM
	Miopatía de los estados críticos	MEC
Tóxica/deficiencia	Fármacos	Dapsona
	Toxinas	Plomo (adultos)

NAMA = neuropatía axónica motora aguda; NEC = neuropatía de los estados críticos; NMH = neuropatía motora hereditaria; NMM = neuropatía motora multifocal.

nervios motores como a los sensitivos, por lo que causan tanto debilidad como déficits sensitivos. Sin embargo, algunas neuropatías son de predominio sensitivo, como en la diabetes, o motoras, como la neuropatía motora multifocal (tablas 420-1 y 420-2). La mayoría de las neuropatías son simétricas y dependientes de la longitud de las fibras. La existencia de asimetrías acusadas en los síntomas sugiere trastornos específicos, como la mononeuritis múltiple o la neuropatía hereditaria con propensión a la parálisis por presión. También es útil saber si los síntomas son agudos (< 1 mes), subagudos (< 6 meses), o crónicos (> 6 meses). Por ejemplo, el síndrome de Guillain-Barré se desarrolla a lo largo de un período de días o semanas, mientras que la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) evoluciona a lo largo de meses y las neuropatías hereditarias pueden desarrollarse a lo largo de años.

Exploración neurológica

La atrofia muscular es una de las principales características de muchas neuropatías sensitivomotoras o motoras, con independencia de si son axónicas primarias o trastornos desmielinizantes primarios, ya que incluso las neuropatías desmielinizantes se asocian a una degeneración axónica secundaria. La atrofia aparece con frecuencia en los músculos de la dorsiflexión, como el tibial anterior, y en los músculos intrínsecos de la mano, como el primer interóseo dorsal. Las fasciculaciones, que aparecen como pequeñas contracciones musculares, se observan en ocasiones, sobre todo en las neuropatías axónicas.

La debilidad suele ser más acusada en la dorsiflexión y eversión del pie, así como en los músculos intrínsecos de la mano. En las extremidades inferiores la debilidad suele progresar a los músculos flexores plantares antes de afectar a los músculos más proximales.

La pérdida sensitiva suele tener una distribución en guante y calcetín tanto en las neuropatías de fibras gruesas como finas. La presencia de frialdad, o de coloración eritematosa o azulada de los pies sugiere una pérdida de la función de las fibras finas. La pérdida sensitiva de fibras gruesas, o «ataxia sensitiva», de las extremidades superiores puede detectarse a menudo por la incapacidad del paciente para localizar de forma precisa el pulgar con el dedo índice opuesto con los ojos cerrados, o por la presencia de un temblor irregular característico (seudoatetosis) de los dedos extendidos de la mano.

La exploración sensitiva debe incluir la vibración, la posición y el tacto superficial, así como el dolor y la temperatura. Se deben determinar el grado y la extensión de la pérdida sensitiva, además del patrón del déficit (simétrico o asimétrico; distal o generalizado; focal, multifocal o difuso).

La ausencia total de reflejos al principio de la evolución de una neuropatía sugiere un tipo desmielinizante (cap. 411); por ejemplo, la arreflexia en la primera infancia suele ser la primera anomalía detectable en los niños con neuropatías desmielinizantes hereditarias. De forma alternativa, la ausencia de reflejos del tobillo, pero con normalidad de los reflejos rotulianos o de las extremidades superiores, es común en las neuropatías axónicas de «degeneración retrógrada» (dependientes de la longitud de las fibras), tanto adquiridas como hereditarias. Los reflejos pueden estar presentes en las neuropatías de fibras finas.

En la evaluación de la marcha, la ligera debilidad de los pies puede detectarse observando la incapacidad del paciente para caminar sobre los talones. La ataxia sensitiva puede apreciarse por la presencia de una marcha con una base de sustentación amplia o por la incapacidad de efectuar una marcha en tándem.

Pruebas neurológicas

Neurofisiología

La electromiografía (EMG) y los estudios de conducción nerviosa pueden determinar si una neuropatía es sobre todo desmielinizante o axónica y confirmar si el proceso es simétrico o asimétrico (cap. 396).

Las velocidades de conducción del nervio motor miden la conducción a través del cuerpo principal de los nervios, pero no su porción proximal o distal. Las latencias motoras distales y las latencias de la onda F miden las velocidades a través de las porciones distal y proximal de los nervios. Cuando el enlentecimiento de la conducción es aproximadamente igual en las porciones proximal, distal y principal del nervio se habla de enlentecimiento uniforme. Cuando el enlentecimiento es multifocal o asimétrico, tanto a través del mismo nervio como entre nervios diferentes, se habla de enlentecimiento no uniforme. El enlentecimiento de las velocidades de conducción (menos del 70% de lo normal) sugiere que la neuropatía es de predominio desmielinizante.

El potencial de acción del nervio sensitivo es la suma de los potenciales de acción de los axones sensitivos individuales de gran diámetro. En las neuropatías axónicas, las amplitudes de los potenciales de acción musculares compuestos o del potencial de acción del nervio sensitivo están reducidas. Cuando se ha producido una pérdida de axones sensitivos individuales, las amplitudes del potencial de acción del nervio sensitivo se reducen.

La presencia de una actividad espontánea, como las fibrilaciones o las ondas agudas positivas en el EMG, sugiere que un proceso agudo o activo está lesionando los axones y desnervando el músculo. La presencia de unidades motoras grandes y polifásicas sugiere una reinervación parcial del músculo por axones en regeneración (es decir, un proceso más crónico). El reclutamiento de las unidades motoras está también reducido en los pacientes con neuropatías desmielinizantes y axónicas.

Pruebas sensitivas cuantitativas

Las pruebas sensitivas cuantitativas pueden evaluar y cuantificar las funciones vibratoria, térmica, sensitiva y dolorosa en los pacientes con neuropatías periféricas u otros trastornos sensitivos. Aunque el estímulo es un fenómeno físico objetivo, la respuesta representa un dato subjetivo y requiere la cooperación del paciente; por tanto, esta prueba por sí misma no permite diagnosticar las neuropatías sensitivas o la pérdida sensitiva.

Biopsia del nervio y cutánea

En ocasiones, la biopsia del nervio está indicada para resolver cuestiones concretas, como la existencia de vasculitis, tumores u otro trastorno infiltrante o metabólico. La biopsia de los nervios surales se realiza justo por encima del tobillo. Tras la biopsia, los pacientes pierden la sensibilidad más allá de la cara lateral del pie que está inervada por el nervio sural y pueden desarrollar una disestesia dolorosa transitoria alrededor del lugar de la biopsia. El análisis mediante separación de fibras del nervio sural puede demostrar una desmielinización o remielinización segmentaria y la microscopia electrónica puede poner de manifiesto características de la regeneración del nervio e identificar procesos patológicos específicos.

Las biopsias de la epidermis cutánea con cuantificación de la pérdida de fibras nerviosas epidérmicas finas pueden servir de ayuda en el diagnóstico de las neuropatías sensitivas, sobre todo en neuropatías como la diabetes mellitus, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), o los fármacos quimioterápicos. Pueden utilizarse biopsias cutáneas para evaluar los nervios sensitivos mielinizados, aunque en gran medida estas técnicas tienen propósitos de investigación más que para el manejo clínico.

Pruebas de laboratorio

En la valoración de todos los pacientes con sospecha de neuropatía se deben analizar los niveles plasmáticos de glucosa y creatinina, así como un hemograma completo (incluidos los índices eritrocíticos para detectar una posible macrocitosis). Si la anamnesis y el

booksmedicos.org

EMG indican una exposición a toxinas o una avitaminosis está indicado realizar pruebas específicas. En la mayoría de los pacientes se debería analizar también la concentración de vitamina B_{12} (cap. 164), realizar una prueba para sífilis (cap. 319) y una electroforesis de inmunofijación sérica con el fin de detectar una posible gammapatía monoclonal (cap. 187). En neuropatías sensitivas inexplicadas debería considerarse un análisis del VIH (cap. 394). En pacientes concretos, los estudios de electrodiagnóstico sugerirán la necesidad de analizar anticuerpos específicos, como los anticuerpos reactantes frente al ganglósido GM_1 o la glucoproteína asociada a la mielina (MAG). Las pruebas genéticas son más rentables cuando la selección de los genes candidatos se basa en los estudios de conducción nerviosa del paciente, en el patrón de herencia y en los hallazgos clínicos.

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

DEFINICIÓN

Las neuropatías hereditarias se suelen denominar enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), por los tres médicos que describieron por primera vez los trastornos a finales del siglo XIX. También se denominan neuropatías hereditarias motoras y sensitivas, neuropatías motoras hereditarias, o neuropatías hereditarias sensitivas y autónomas, dependiendo de sus manifestaciones clínicas. Las formas autosómicas dominantes se subdividen en formas desmielinizantes (CMT1) y axónicas (CMT2) en función de criterios neuropatológicos y electrofisiológicos. También se observan formas ligadas al cromosoma X (CMTX) y autosómicas recesivas (CMT4).[1] Cada tipo de CMT se subdivide según la causa genética específica de la neuropatía. Por ejemplo, la forma más común de CMT1, denominada CMT1A, se debe a la duplicación de un fragmento del cromosoma 17 que contiene el gen de la proteína de la mielina periférica de 22 kDa *(PMP22)* (v. más adelante). Se han identificado mutaciones en más de 70 genes como causas de neuropatías hereditarias (e-tabla 420-1).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de CMT es de alrededor de 1/2.500 personas, sin predisposición étnica. La duplicación 17p11.2 causante de CMT1A supone el 60-70% de los pacientes con CMT1, CMTX1 alrededor del 10-20% de los casos de CMT, CMT1B menos del 5% y CMT2 alrededor del 20% de los casos. Se desconoce la prevalencia de la neuropatía hereditaria con propensión a la parálisis por presión, pero alrededor del 85% de los pacientes con signos clínicos de este síndrome presentan una deleción del cromosoma 17p11.2.

BIOPATOLOGÍA

La desmielinización, la remielinización y la pérdida axónica son características típicas de las formas desmielinizantes de la CMT1. En la neuropatía de Déjerine-Sottas puede ocurrir que la mielina nunca se haya formado normalmente. En la CMT1 suelen encontrarse capas concéntricas de células de Schwann en bulbos de cebolla en las biopsias del nervio, junto con una pérdida de fibras mielinizadas tanto de pequeño como de gran calibre y, a veces, de axones. En la neuropatía hereditaria con propensión a la parálisis por presión son característicos los edemas focales de la vaina de mielina (tomacular), en forma de salchicha, pero también pueden encontrarse en otras formas de CMT1, sobre todo en la CMT1B. En la CMT1, la discapacidad se suele correlacionar mejor con una degeneración axónica secundaria que con la propia desmielinización, lo que demuestra la relevancia de las interacciones entre las células de Schwann y los axones en la enfermedad desmielinizante (e-fig. 420-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A pesar de la variabilidad fenotípica, la evolución clínica típica de los pacientes con CMT1 y CMT2 consiste en un desarrollo normal antes de la debilidad y una pérdida sensitiva que aparece de forma gradual a lo largo de las dos primeras décadas de la vida. Los niños afectados suelen correr con lentitud y tienen dificultades en las actividades que requieren equilibrio (p. ej., patinaje, caminar por un tronco). Es frecuente que se requiera el uso de ortesis del tobillo y del pie hacia la tercera década. Puede haber dificultades para realizar movimientos finos de las manos en actividades como girar una llave o usar botones y cremalleras, pero pocas veces las manos están tan afectadas como los pies. La mayoría de los pacientes conservan la deambulación durante toda la vida y tienen una esperanza de vida normal.

Una minoría de pacientes con CMT presenta un fenotipo más grave, con retraso de los hitos del desarrollo motor y un inicio en la infancia, denominado *neuropatía de Déjerine-Sottas*. Los casos especialmente graves se clasifican como hipomielinización congénita si la mielinización parece estar interrumpida durante el desarrollo embrionario. Muchos pacientes presentan trastornos autosómicos dominantes *de novo* y el término neuropatía de Déjerine-Sottas se emplea en la actualidad sobre todo para designar los fenotipos clínicos de inicio precoz sin tener en cuenta el patrón de herencia. Los pacientes con neuropatías motoras hereditarias en ocasiones presentan anomalías sensitivas leves y los afectados por neuropatías hereditarias sensitivas y autónomas suelen sufrir una cierta debilidad. Las mismas mutaciones del mismo gen *(GARS)* causan tanto CMT2D como la neuropatía motora hereditaria de tipo V (vídeo 420-1).

DIAGNÓSTICO

Las pruebas moleculares, realizadas después de recoger los antecedentes familiares, la exploración neurológica y las pruebas neurofisiológicas que han sugerido los posibles genes candidatos (GeneClinics, disponible en www.geneclinics.org) son el «patrón oro» para el diagnóstico de las neuropatías hereditarias.[2] La prueba de la velocidad de conducción nerviosa puede distinguir entre neuropatías desmielinizantes y axónicas. La mayoría de los pacientes con CMT1, sobre todo los que presentan el tipo CMT1A, tiene una velocidad de conducción nerviosa con un enlentecimiento uniforme de alrededor de 20 m/s. El enlentecimiento asimétrico, característico de la neuropatía hereditaria con propensión a la parálisis por presión, puede encontrarse en los pacientes con mutaciones de aminoácido en los genes *PMP22, MPZ, EGR2* y *GJB1*. A pesar de que la CMT2 se caracteriza por una pérdida axónica y una reducción del potencial de acción muscular compuesto o de las amplitudes de los potenciales de acción de los nervios sensitivos, casi todas las formas de CMT1 presentan pérdida axónica y desmielinización. Las pruebas genéticas deben centrarse en las posibilidades específicas.

Diagnóstico diferencial

Las neuropatías hereditarias deben diferenciarse de las neuropatías adquiridas (v. más adelante). Otros trastornos genéticos del SNC, como la paraplejía espástica hereditaria (cap. 410) o las leucodistrofias (cap. 411), pueden simular las neuropatías hereditarias al causar debilidad dependiente de la longitud de las fibras, pérdida sensitiva y deformidades de los pies, como pie cavo; estos pacientes a menudo muestran signos de motoneurona superior, como hiperreflexia o signo de Babinski, y no tienen signos neurofisiológicos de neuropatía.

TRATAMIENTO

Tto

No existe un tratamiento específico para las neuropatías hereditarias, pero es esencial ofrecer consejo clínico y genético, además del tratamiento sintomático y rehabilitador. Es necesaria una historia familiar detallada y, en ocasiones, un estudio de los miembros de la familia para establecer un pronóstico y un consejo genético.

Las ortesis del pie y del tobillo para corregir el pie caído pueden normalizar la marcha y el equilibrio durante años. En ocasiones se propone la cirugía del pie para corregir el pie invertido, el pie cavo y los dedos en martillo. La cirugía puede mejorar la marcha, aliviar el dolor en los puntos de presión y evitar las úlceras plantares. Sin embargo, generalmente la cirugía del pie es innecesaria y no mejora la debilidad ni la pérdida sensitiva. El ácido ascórbico, los antagonistas de progesterona y las inyecciones subcutáneas de neurotrofina 3 han mejorado modelos animales de CMT1A, pero no han producido mejoría en los pacientes con CMT1A ni con otras formas de CMT.

NEUROPATÍAS INFLAMATORIAS E INMUNITARIAS

Síndrome de Guillain-Barré

DEFINICIÓN

El síndrome de Guillain-Barré engloba las neuropatías periféricas inflamatorias adquiridas que tienen: 1) un inicio agudo; 2) hiperproteinorraquia con baja celularidad en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (disociación albuminocitológica), y 3) una enfermedad monofásica con una recuperación al menos parcial.[3] El síndrome de Guillain-Barré se subdivide en polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, neuropatía motora y sensitiva axónica aguda, neuropatía motora axónica aguda y síndrome de Miller-Fisher (tabla 420-3).

EPIDEMIOLOGÍA

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda representa hasta un 97% de los casos de síndrome de Guillain-Barré en Norteamérica y Europa. Es un trastorno esporádico con una incidencia de 0,6-1,9 casos por 100.000 habitantes en Norteamérica y Europa. Los hombres tienen más probabilidades de afectarse que las mujeres (1,4:1). En el 60% de los casos la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda está precedida por una infección respiratoria (p. ej., citomegalovirus [cap. 376], virus de Epstein-Barr [cap. 377] o por una gastroenteritis [*Campylobacter jejuni*; cap. 303]). En Holanda, el 5% de los casos se han atribuido a una infección previa por hepatitis E.[4] La neuropatía axónica motora aguda y la neuropatía axónica motora y sensitiva aguda son infrecuentes en Norteamérica y Europa, pero son más comunes en China, Japón, México, Corea e India.[5]

BIOPATOLOGÍA

Es probable que todas las formas del síndrome de Guillain-Barré se deban a un mimetismo molecular postinfeccioso en el que los antígenos del nervio son atacados por el sistema inmunitario, ya que se asemejan a los antígenos presentados por los microorganismos, sobre todo por *C. jejuni*. Por ejemplo, el serotipo HS/0:19 de *C. jejuni* es frecuente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 420-3 NEUROPATÍAS INFLAMATORIAS Y DE MECANISMO INMUNITARIO

TRASTORNO	TIPO	RASGOS CLÍNICOS	BIOPATOLOGÍA	TRATAMIENTO*
Síndrome de Guillain-Barré	PDIA	Debilidad flácida aguda, pérdida sensitiva	Desmielinización, infiltración linfocítica	Plasmaféresis, IGIV
	NAMA/NAMSA	Debilidad flácida aguda, sin pérdida sensitiva en NAMA	Mimetismo molecular, asociación con *Campylobacter jejuni*	¿Plasmaféresis o IGIV?
	Síndrome de Fisher	Ataxia aguda, oftalmoparesia y arreflexia	Anticuerpos anti-GQ1b	¿Plasmaféresis o IGIV?
PDIC		Inicio más lento de la debilidad, pérdida sensitiva	Desmielinización mediada por mecanismos inflamatorios/inmunitarios	Corticoides, plasmaféresis, IGIV
Gammapatía monoclonal	IgM	Sensitiva > motora	Sobre todo anti-MAG	Inmunodepresión (cap. 187)
	IgG	Sensitivomotora	Muchas asociaciones probablemente aleatorias, mieloma osteoesclerótico, plasmocitoma solitario; posible mediación inmunitaria en POEMS	Tratamiento del mieloma
Neuropatía motora multifocal		Motora pura	Desmielinización focal, anticuerpos anti-GM_1 frecuentes	IGIV

*Regímenes típicos: IGIV, 0,4 g/kg/día durante 5 días con un máximo de 2 g/kg; si fuera necesario puede repetirse mensualmente. Corticoides: prednisona, 60-80 mg/día durante un máximo de 3 meses, seguidos de una pauta descendente gradual, dependiendo de la respuesta clínica, hasta llegar a unos 20 mg en días alternos.
Ig = inmunoglobulina; IGIV = inmunoglobulina intravenosa; MAG = glucoproteína asociada a la mielina; NAMA = neuropatía axónica motora aguda; NAMSA = neuropatía axónica motora y sensitiva aguda; PDIA = polineuropatía desmielinizante idiopática aguda; PDIC = polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; POEMS = polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M, cambios cutáneos *(skin)*.

en los pacientes con síndrome de Guillain-Barré del norte de China y de otros países. Los análisis con anticuerpos antigangliósidos, toxinas bacterianas y lectinas han caracterizado regiones potencialmente inmunógenas en las cepas de *C. jejuni* asociadas a diarrea. Sin embargo, no está claro que el mimetismo molecular sea la causa de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, que es la forma más común en EE. UU. y en Europa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La debilidad, el síntoma inicial más frecuente tanto en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda como en la neuropatía axónica motora y sensitiva aguda, puede ser leve (p. ej., dificultad para caminar), o grave (p. ej., tetraplejía total e insuficiencia respiratoria). La debilidad bilateral de los músculos faciales (diplejía facial) se presenta en alrededor del 50% de los casos. La manifestación más común es la debilidad de las piernas que después progresa hacia los brazos. A pesar de que el síndrome de Guillain-Barré se ha descrito como una «parálisis ascendente», la debilidad proximal es común y un 5% de los casos presenta una afectación aislada de pares craneales que después desciende hacia las extremidades. La mayoría de los pacientes desarrolla una pérdida sensitiva leve. El sistema nervioso autónomo se afecta en alrededor del 65% de los casos.

La debilidad dependiente de la longitud de las fibras sin pérdida sensitiva aparece en los pacientes con neuropatía axónica motora aguda, junto con afectación de pares craneales en alrededor de un 25% de los casos. El síndrome de Miller-Fisher consiste en una tríada compuesta por oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. Puede haber debilidad facial, ptosis y anomalías pupilares. Las velocidades de conducción nerviosa en el síndrome de Miller-Fisher suelen ser normales, al contrario que en el caso de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y de la neuropatía axónica motora y sensitiva aguda se basa en la anamnesis, la exploración física y el estudio del LCR. Los reflejos tendinosos profundos están disminuidos o ausentes, y el LCR está alterado, con un nivel elevado de proteínas, pero con escasas células leucocíticas. La debilidad es simétrica. La presencia de anomalías en el SNC debe plantear dudas sobre el diagnóstico. La polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda se diferencia de la neuropatía axónica motora y sensitiva aguda mediante los estudios de conducción nerviosa. En ambas neuropatías el LCR debe tener menos de 5 leucocitos/mm^3. Si el recuento celular del LCR es superior a 50 leucocitos/mm^3 deberían considerarse otros diagnósticos, como la infección por el VIH (cap. 394) o la enfermedad de Lyme (cap. 321). Puede que la hiperproteinorraquia en el LCR no se aprecie en los primeros 7-10 días de la enfermedad; hasta en un 10% de los casos los niveles de proteínas en el LCR se mantienen normales. Alrededor de un 5% de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré padece el síndrome de Miller-Fisher, y más del 85% de estos pacientes presenta anticuerpos policlonales que reaccionan frente al ganglíosido GQ_{1b}.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial varía en las diferentes partes del mundo. Desde un punto de vista histórico, la poliomielitis (cap. 379) era la causa principal de tetraparesia flácida aguda. En Norteamérica la poliomielitis se ha erradicado, pero otras enfermedades virales pueden producir síndromes similares a la poliomielitis: el ecovirus 70 (cap. 379), el virus de Coxsackie (cap. 379), el virus del Nilo occidental (cap. 383) y, de forma excepcional, la rabia (cap. 414). Como estas enfermedades no son trastornos desmielinizantes, pueden distinguirse de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda porque su velocidad de conducción nerviosa es normal. Sin embargo, los resultados de los estudios de electrodiagnóstico son similares tanto en la neuropatía axónica motora aguda como en los síndromes similares a la poliomielitis, lo que dificulta la distinción entre neuropatía axónica motora aguda y estos síndromes virales.

La parálisis por garrapatas (cap. 359), causada por una toxina que se encuentra en estos artrópodos, puede simular el síndrome de Guillain-Barré, sobre todo en los niños. Por lo general, la eliminación de la garrapata se asocia a una mejoría al cabo de unas horas, aunque la enfermedad puede progresar. Esta progresión es especialmente probable en Australia, donde la toxina es distinta de la encontrada en Norteamérica.

El botulismo (caps. 296 y 422) provoca con rapidez una parálisis flácida. Los pacientes presentan oftalmoplejía, debilidad bulbar, sequedad de boca, estreñimiento e hipotensión ortostática, pero no desarrollan síntomas sensitivos. Otras entidades que pueden simular el síndrome de Guillain-Barré son la compresión medular aguda (cap. 400), la mielitis transversa aguda (cap. 411) y las mielopatías vasculares, todas ellas caracterizadas por una disminución de los reflejos antes del desarrollo de signos de la motoneurona superior, como hiperreflexia. La meningitis carcinomatosa o linfomatosa también puede causar una tetraparesia de desarrollo rápido, pero ambas se asocian a una elevación del recuento de leucocitos en el LCR.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con síndrome de Guillain-Barré precisan hospitalización debido a la posibilidad de desarrollar un compromiso respiratorio. Se deberían realizar con frecuencia pruebas de función respiratoria; una capacidad vital inferior a 1 l o una presión inspiratoria negativa inferior a –70 cmH_2O sugieren la necesidad de soporte ventilatorio en una unidad de cuidados intensivos. También debería controlarse la inestabilidad autónoma y la disfagia. Los tratamientos dirigidos a la modulación del sistema inmunitario son eficaces en el síndrome de Guillain-Barré. Aunque la inmunoglobulina intravenosa (IGIV; 2 g/kg divididos durante 2-5 días en las 2 primeras semanas)[A1] y la plasmaféresis[A2] son igualmente eficaces,[A3] al menos en las primeras 2 semanas; es preferible la IGIV debido a su comodidad a menos que haya contraindicaciones, como niveles séricos bajos de inmunoglobulina A (IgA), insuficiencia renal o hipertensión grave. La plasmaféresis, por lo general cuatro intercambios de 1,5 l de plasma a lo largo de un período de 10 días, también es eficaz. En los casos leves dos sesiones de plasmaféresis pueden ser suficientes, y en los pacientes con una afectación grave seis sesiones no son mejores que cuatro. Este tratamiento debería administrarse durante las 2 primeras semanas y no más tarde de la 4.ª semana desde el inicio de la enfermedad clínica. Los corticoides intravenosos solos no son eficaces.[A4] La metilprednisolona (500 mg/día durante 5 días) junto con la IGIV tiene una ligera ventaja inicial sobre la IGIV sola, pero no presenta beneficios en términos de discapacidad a largo plazo.[A5]

El 10% de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré recidivan después de responder inicialmente a la plasmaféresis o a la IGIV. Estos pacientes generalmente responden a un segundo ciclo del tratamiento previamente eficaz. El uso combinado de plasmaféresis seguida de IGIV no mejora el pronóstico.

PRONÓSTICO

El 50% de los pacientes progresan hasta un nadir, o discapacidad máxima, en 2 semanas; el 75%, en 3 semanas, y más del 90%, en 4 semanas desde el inicio de los

booksmedicos.org

síntomas. La mortalidad en el síndrome de Guillain-Barré con tratamiento de sostén es del 3% a los 6 meses, principalmente en ancianos y pacientes con afectación grave, especialmente durante la fase de recuperación.[6] Tras un breve período de estabilización se observa una lenta recuperación espontánea a lo largo de semanas o meses. La mayoría de los pacientes tiene un restablecimiento completo o con secuelas leves; alrededor de un 20% presenta una discapacidad persistente. El pronóstico a largo plazo depende, al menos en parte, de la extensión de la pérdida axónica.[7] Los pacientes con una disminución de las amplitudes de los potenciales de acción muscular compuestos en las extremidades superiores suelen tener un mal pronóstico.

Los pacientes con neuropatía axónica motora aguda se recuperarán después de unos 2 meses, pero la magnitud de la recuperación puede ser menor que en el síndrome de Guillain-Barré. Por lo general, el pronóstico en el síndrome de Miller-Fisher es excelente.

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

DEFINICIÓN

La PDIC es una neuropatía sensitivomotora desmielinizante adquirida crónica que puede ser monofásica, recidivante o progresiva. Por definición, la PDIC se desarrolla durante un período de al menos 2 meses, y es más lenta que la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda a la que, por otra parte, remeda.

EPIDEMIOLOGÍA

La PDIC aparece a cualquier edad, con un rango de edad promedio de 30-50 años. Las mujeres son más propensas a padecer la enfermedad que los hombres. Los procesos previos son menos comunes que en el síndrome de Guillain-Barré; aparecen en alrededor del 30% de los pacientes y consisten en infecciones respiratorias superiores, infecciones digestivas, vacunaciones, intervenciones quirúrgicas y traumatismos.

BIOPATOLOGÍA

La PDIC se considera un trastorno autoinmunitario en función de los hallazgos anatomopatológicos en las muestras de las biopsias de nervios de pacientes y de lo observado en modelos animales, como la neuritis alérgica experimental, en la que se produce un trastorno similar tras una inmunización con componentes de la mielina del sistema nervioso periférico y con el adyuvante de Freund. La biopsia del nervio muestra una desmielinización segmentaria mediada por macrófagos, infiltrados ocasionales de linfocitos T endoneurales y edema endoneural. La expresión de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clases I y II está incrementada y se observan con frecuencia depósitos de inmunoglobulinas y productos de escisión del complemento en las membranas externas de las células de Schwann periféricas o en las vainas de mielina. La PDIC puede transferirse de forma pasiva a los animales a través del suero del paciente, pero no se ha identificado claramente ningún autoantígeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La debilidad y la pérdida sensitiva comienzan de forma insidiosa y progresan durante un período de varios meses o años.[8] La debilidad suele ser tanto proximal como distal. Los pacientes pueden terminar encamados. La pérdida de la propiocepción por la lesión de los nervios sensitivos de gran diámetro puede afectar al equilibrio y causar un temblor de intención. Los reflejos tendinosos profundos suelen estar ausentes o muy disminuidos. En ocasiones se observa debilidad facial (15%), ptosis u oftalmoparesia (5%), así como papiledema. Existen formas variantes, con enfermedad motora pura, sensitiva pura y multifocal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los signos y síntomas clínicos, estudios electrodiagnósticos y en el examen del LCR. La presencia de un enlentecimiento asimétrico y no uniforme en los estudios de conducción nerviosa es característica. Una porción del nervio puede tener una conducción diferente a otra. Por ejemplo, si la lesión se observa primero en las raíces espinales, las velocidades de conducción proximal y las latencias de la onda F pueden ser las más afectadas. Los potenciales de acción muscular compuestos suelen estar reducidos a causa de la degeneración axónica concomitante que aparece en las neuropatías desmielinizantes. Sin embargo, la dispersión temporal y el bloqueo de la conducción también pueden reducir la amplitud del potencial de acción muscular en cualquier neuropatía desmielinizante. La conducción del nervio sensitivo también es lenta en la PDIC, pero como los potenciales de acción del nervio sensitivo suelen ser indetectables, puede que no sea posible medir la velocidad de conducción sensitiva.

Los resultados del LCR se parecen a los de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda: los recuentos de leucocitos suelen ser inferiores a 10 células/μl y la concentración de proteínas es superior a 60 mg/dl. Un recuento celular del LCR superior a 50/μl sugiere otro diagnóstico, como una infección por el VIH o una neoplasia hematológica maligna. La concentración de proteínas del LCR puede ser normal al principio de la evolución de la PDIC.

Diagnóstico diferencial

La PDIC se diferencia de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda por su evolución temporal. La PDIC puede observarse en la diabetes, el linfoma, las gammapatías monoclonales (v. más adelante) y las neuropatías hereditarias asimétricas (v. anteriormente).

TRATAMIENTO Tto

Los corticoides, la IGIV (utilizada como en el síndrome de Guillain-Barré, excepto porque a menudo necesita repetirse aproximadamente de forma mensual durante hasta 6 meses y en ocasiones más tiempo) y la plasmaféresis parecen ser tratamientos igualmente eficaces[A6] para la PDIC, y aproximadamente dos tercios de los pacientes responden a los mismos. Un método estándar para los esteroides consiste en prednisona oral (1 mg/kg/día) durante 6-8 semanas, seguido de reducción progresiva lentamente durante un período de 3-12 meses hasta una dosis de mantenimiento de unos 0,1 mg/kg/día. La respuesta a la prednisona puede tardar meses en aparecer, y ocasionalmente los pacientes pueden empeorar antes de empezar a responder. Otras alternativas son dexametasona en pulsos (6 ciclos de 40 mg/día por vía oral durante 4 días) o ciclos cortos de prednisolona (60 mg/día durante 5 semanas, reduciendo después progresivamente hasta suspender), que son igualmente eficaces para la PDIC.[A7] La plasmaféresis también es eficaz. Debido a los efectos colaterales o la respuesta inadecuada a los corticoides a largo plazo, en comunicaciones no controladas se han usado con éxito variable azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato mofetilo, rituximab e interferón α o β.[9]

Neuropatía asociada a la gammapatía monoclonal

DEFINICIÓN

La gammapatía monoclonal consiste en la presencia en la región β-γ de la electroforesis de las proteínas plasmáticas de una banda anómala (denominada con varios términos: paraproteína, proteína monoclonal o proteína M) consistente en inmunoglobulinas del mismo isotipo, todas ellas producidas por un único clon de linfocitos/células plasmáticas que proliferan de forma anómala. En algunos casos, la proteína M forma parte de una enfermedad linfoproliferativa maligna, como el mieloma múltiple, el plasmocitoma solitario (IgG e IgA), la macroglobulinemia de Waldenström IgM (cap. 187), el linfoma (cap. 185), la leucemia linfocítica crónica (cap. 184), la amiloidosis primaria (cap. 188), o la crioglobulinemia (cap. 187). Sin embargo, en la mayoría de los casos, la gammapatía monoclonal no se asocia inicialmente a ninguno de estos trastornos y se clasifica como una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), aunque en pacientes con GMSI la gammapatía puede evolucionar hacia una forma maligna (cap. 187).

EPIDEMIOLOGÍA

La gammapatía monoclonal aparece hasta en un 8% de pacientes con neuropatía periférica de etiología desconocida. Sin embargo, la GMSI es frecuente, y se encuentra en un 1% de la población mayor de 50 años y en un 3% de los pacientes mayores de 70 años, mientras que la mayoría de los pacientes con GMSI no padece neuropatía. En algunos casos, la aparición simultánea de neuropatía y proteína M puede ser una coincidencia, pero en otras ocasiones la proteína M tiene una relación clara con la neuropatía.

La prevalencia de la neuropatía es mayor en los pacientes con proteínas M IgM que con proteínas M IgG o IgA. La prevalencia de neuropatía sintomática asociada a gammapatía monoclonal IgM en pacientes mayores de 50 años es de alrededor de 20 por 100.000. En la mitad de estos pacientes, la proteína M reacciona tanto con el residuo glucídico HNK1 de la glucoproteína MAG como con otras glucoproteínas (MPZ, PMP22) y glucolípidos (sulfoglucuronil paraglobósido [SGPG] y lactosaminil paraglobósido [SGLPG]). Las proteínas M IgM asociadas a la neuropatía también pueden unirse a otros antígenos neurales.

En los pacientes con gammapatía monoclonal IgG y neuropatía la relación está menos clara que con el tipo IgM. Aunque alrededor del 10% de los pacientes con mieloma múltiple padece neuropatía, en la mayoría de los casos la proteína M no reacciona con un antígeno neural, y los pacientes no mejoran con inmunoterapia (v. más adelante). A la inversa, alrededor del 50% de los pacientes con la forma osteoesclerótica del mieloma tienen una neuropatía, con frecuencia asociada a manifestaciones no neurológicas de *o*rganomegalia, anomalías *e*ndocrinológicas y coloración marrón de la piel *(skin)*. En conjunto, la proteína *M*, la *p*olineuropatía y las demás características se denominan con el acrónimo POEMS (cap. 187).[10] De forma similar, alrededor de un 50% de los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras presenta una neuropatía.

BIOPATOLOGÍA

En pacientes con proteínas M IgM que inmunorreaccionan con la glucoproteína MAG, las biopsias del nervio muestran una desmielinización segmentaria con depósitos de proteína M y complemento. Las laminillas de mielina suelen estar ensanchadas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

en las biopsias del nervio sural, pero la biopsia no es necesaria para el diagnóstico. Los títulos elevados (> 1:10.000) de anticuerpos IgM anti-MAG se asocian a la neuropatía, y la inyección intraneural o sistémica en animales de proteínas M IgM anti-MAG produce una desmielinización de los nervios mediada por el complemento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con neuropatías anti-MAG se presentan por primera vez en la sexta o séptima década de la vida con disestesias y parestesias en las piernas e inestabilidad al caminar debido a una pérdida de la propiocepción. La exploración física muestra una neuropatía sensitiva de fibras gruesas dependiente de la longitud. La debilidad puede desarrollarse más tarde.

DIAGNÓSTICO

Las velocidades de conducción del nervio son lentas (alrededor de 25 m/s) con retrasos pronunciados de las latencias motoras distales, lo que da lugar a la designación de *neuropatía simétrica desmielinizante distal adquirida* para diferenciarla de la PDIC.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento de las neuropatías asociadas a la gammapatía monoclonal es similar al de la PDIC (v. anteriormente). Sin embargo, los pacientes con neuropatías relacionadas con anti-MAG no responden igual de bien al tratamiento como los pacientes con PDIC. Los datos procedentes de casos aislados muestran que el rituximab (375 mg/m^2 a la semana durante 4 semanas) es beneficioso en algunos pacientes.

PRONÓSTICO

La progresión de la neuropatía de la gammapatía monoclonal provoca discapacidad en alrededor de un 25% de los pacientes pasados 10 años y en un 50% pasados 15 años. La evolución clínica de los pacientes con mieloma osteoesclerótico y neuropatía depende de la respuesta al tratamiento del mieloma. En más de un 50% de los pacientes cuyo mieloma responde al tratamiento se observa una mejoría de la neuropatía. En otros pacientes con neuropatías sensitivomotoras asociadas a discrasias de células plasmáticas, la evolución es variable y la proteína M puede que no se relacione con su neuropatía.

Neuropatía motora multifocal y síndrome de Lewis-Sumner

DEFINICIÓN

La neuropatía motora multifocal se caracteriza por una debilidad progresiva y asimétrica de los miembros, más distal que proximal, que afecta sobre todo a los miembros superiores, con un deterioro sensitivo mínimo o nulo.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la neuropatía motora multifocal se estima en 2 por 100.000. La enfermedad afecta más a los hombres que a las mujeres (2,6:1). Los síntomas iniciales se desarrollan en un 80% entre los 20 y los 50 años, con un promedio de edad de aparición de 40 años. El síndrome de Lewis-Sumner aparece con menos frecuencia que la neuropatía motora multifocal.

BIOPATOLOGÍA

La neuropatía motora multifocal se considera una neuropatía autoinmunitaria por su mejoría clínica con tratamientos inmunológicos y por su frecuente asociación con anticuerpos antiglucolipídicos. Los pacientes con neuropatía motora multifocal suelen tener anticuerpos séricos que reaccionan con el ganglósido GM_1, y estos títulos disminuyen durante el tratamiento eficaz. El GM_1 está muy representado en las membranas neurales de los nódulos de Ranvier, en la mielina compacta y en la placa motora terminal de la unión neuromuscular. Se ha inducido un efecto bloqueante sobre la conducción del nervio motor distal de ratones *in vitro* mediante suero de pacientes con neuropatía motora multifocal con y sin títulos elevados de anticuerpos anti-GM_1. Estos datos respaldan la presencia de factores séricos responsables del bloqueo de la conducción en el suero de los pacientes con neuropatía motora multifocal, aunque estos factores no se relacionan de forma invariable con los anticuerpos anti-GM_1. Sin embargo, el síndrome de Lewis Sumner no se asocia a anticuerpos antigangliósidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El patrón habitual consiste en una debilidad progresiva, distal y asimétrica del brazo, a menudo a lo largo de la distribución de un único nervio. En una minoría de pacientes la debilidad puede comenzar a nivel proximal o en las piernas. La enfermedad afectará con frecuencia a otros nervios, en ocasiones con una distribución cruzada (es decir, en un brazo y en la pierna contralateral). La asimetría y el predominio de la debilidad en el brazo pueden volverse menos evidentes a medida que la enfermedad progresa. La atrofia muscular localizada puede ser leve o estar ausente en las primeras etapas de la enfermedad pero puede hacerse más prominente después, debido a la degeneración axónica.

Las fasciculaciones, los calambres y la mioquimia aparecen en pacientes con neuropatía motora multifocal y en aquellos con esclerosis lateral amiotrófica (cap. 419), lo que dificulta la distinción entre ambos trastornos. La marcada asimetría del grado de los hallazgos clínicos y las anomalías electrofisiológicas entre nervios contiguos sugiere más una neuropatía motora multifocal que una esclerosis lateral amiotrófica. La afectación de pares craneales o la insuficiencia respiratoria secundaria a la parálisis unilateral o bilateral del nervio frénico pocas veces ocurre en la neuropatía motora multifocal. La presencia de pérdida sensitiva sugiere un síndrome de Lewis-Sumner.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece por la presencia de bloqueos de la conducción parciales, persistentes y multifocales en los estudios de conducción nerviosa motora, pero no sensitiva. En el síndrome de Lewis-Sumner se observa una pérdida sensitiva, así como una debilidad con un bloqueo de conducción tanto de nervios sensitivos como motores.

TRATAMIENTO Tto

La IGIV (2 g/kg) es el tratamiento inicial en la neuropatía motora multifocal y casi un 80% de los pacientes responde en 1 semana. Sin embargo, la mejoría suele ser breve (de 3 a 6 semanas), por lo que es necesario repetir los tratamientos de forma indefinida.[11] La mejoría clínica suele acompañarse de una reducción o resolución del bloqueo de la conducción motora en algunos nervios, pero no siempre se correlaciona con una reducción de los títulos de anticuerpos antiganglósido. Al final, los pacientes pueden hacerse refractarios a la IGIV y necesitar otro agente, como el rituximab (p. ej., 375 mg/m^2 semanales durante 4 semanas) o la azatioprina (2-3 mg/kg/día). La plasmaféresis y los corticoides suelen ser ineficaces y se han asociado a un empeoramiento de la neuropatía en algunos pacientes. El síndrome de Lewis-Sumner, una variante multifocal de PDIC, responde a los mismos tratamientos que esta.

NEUROPATÍAS PARANEOPLÁSICAS

DEFINICIÓN

Las neuropatías paraneoplásicas (cap. 179) son un «efecto remoto del cáncer» no causado por la invasión metastásica del tejido neural, la radioterapia o la quimioterapia, los trastornos metabólicos, hormonales, vasculares, o infecciones oportunistas. Se supone que son el resultado de las respuestas inmunitarias del huésped frente a un antígeno tumoral o a antígenos que también se encuentran en los tejidos neurales.

EPIDEMIOLOGÍA

Los síndromes paraneoplásicos aparecen en menos de un 1% de los pacientes con cáncer y la neuropatía periférica es solo uno de los síndromes paraneoplásicos. Aunque más del 25% de los pacientes con cáncer presenta una neuropatía evidente en la exploración neurológica, la relación con el tumor maligno no está clara en la mayoría de los casos. La neuropatía paraneoplásica puede desarrollarse antes, durante o después de que se diagnostique el tumor. En algunos tumores, las neuropatías son características y deben suscitar una investigación exhaustiva en busca del cáncer. Por ejemplo, el carcinoma pulmonar microcítico (cap. 191) es, con gran diferencia, la neoplasia subyacente más común, seguida del carcinoma gástrico, de mama, de colon, de recto, de ovario y de próstata.

BIOPATOLOGÍA

La neuropatía sensitiva subaguda, que es la neuropatía paraneoplásica más característica, se debe a una ganglionitis mediada por mecanismos inmunitarios que destruye las neuronas sensitivas en los ganglios de las raíces dorsales. Se observan infiltrados inflamatorios mononucleares compuestos por linfocitos T CD4$^+$ y una cantidad considerable de linfocitos T CD8$^+$, junto con células plasmáticas, en el estroma que rodea las neuronas ganglionares de las raíces dorsales. Otros hallazgos consisten en atrofia de las raíces dorsales, pérdida de neuronas sensitivas, que parecen ser reemplazadas por una proliferación de células satélite (nódulo de Nageotte), degeneración axónica y degeneración secundaria de la columna dorsal de la médula espinal. Pueden encontrarse asimismo infiltrados inflamatorios en los nervios periféricos o en el músculo. Las biopsias del nervio sural suelen revelar solo la pérdida de fibras nerviosas mielinizadas y no son útiles para el diagnóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neuropatía sensitiva subaguda se caracteriza por una alteración progresiva y subaguda de todas las modalidades sensitivas y se asocia a una ataxia sensitiva grave y arreflexia.[12] La neuropatía sensitiva subaguda puede preceder al diagnóstico del

booksmedicos.org

tumor en un período de meses o incluso años. Al inicio, los pacientes pueden tener dolores punzantes y una sensación urente. Se observan otros síntomas, como entumecimiento, hormigueo y pérdida sensitiva progresiva que puede ser asimétrica. Los síntomas suelen progresar deprisa hasta afectar a las cuatro extremidades, el tronco y la cara. A continuación pueden estabilizarse, aunque llegado ese momento el paciente suele presentar una discapacidad completa. Algunos pacientes presentan un curso indolente.

La exploración neurológica revela una pérdida de los reflejos tendinosos profundos y una afectación de todas las modalidades sensitivas; las modalidades de fibras gruesas, como la vibración y el sentido de posición articular, son las más afectadas. La pérdida del sentido de la posición puede causar una ataxia sensitiva grave con movimientos seudoatetoides de las manos y una incapacidad para caminar a pesar de mantener una fuerza normal. La afectación de los pares craneales incluye una hipoacusia neurosensorial, ageusia y entumecimiento facial. El patrón asimétrico de los síntomas sugiere en ocasiones una radiculopatía o una plexopatía.

Los pacientes con neuropatía sensitiva subaguda desarrollan con frecuencia una encefalomielitis paraneoplásica caracterizada por una pérdida neuronal multifocal parcheada en ciertas regiones de los hemisferios cerebrales, el sistema límbico, el cerebelo, el tronco del encéfalo, la médula espinal y los ganglios autónomos. Los síntomas autónomos consisten en impotencia, sequedad de boca y estreñimiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el reconocimiento de la neuropatía típica en el contexto de la neoplasia maligna.[13] Los resultados de los estudios rutinarios de laboratorio suelen ser normales. El diagnóstico se apoya en la presencia de anticuerpos plasmáticos IgG anti-Hu policlonales, denominados también anticuerpos antineuronales de tipo 1, o por la inmunofluorescencia indirecta o la inmunohistoquímica, y se confirma mediante análisis de inmunotransferencia de Western.

La neuropatía o neuronopatía asimétrica dolorosa subaguda en un paciente de edad avanzada debería suscitar la búsqueda de un carcinoma de pulmón, ya que el cáncer microcítico de pulmón (cap. 191) supone más del 80% de los tumores asociados. Se han descrito también casos de neuropatía sensitiva subaguda en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, mama, ovario, estómago, colon, recto y próstata, así como en el linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano. En los pacientes sin signos de cáncer, la detección de anticuerpos anti-Hu obliga a realizar un estudio mediante tomografía computarizada del tórax, con especial atención a los ganglios linfáticos mediastínicos. Se ha recomendado el empleo de la tomografía por emisión de positrones de cuerpo entero con fluorodesoxiglucosa para realizar el diagnóstico precoz en pacientes con anticuerpos anti-Hu o sospecha clínica de una neuropatía sensitiva subaguda, ya que puede detectar adenopatías neoplásicas meses antes que la tomografía computarizada o la resonancia magnética.

TRATAMIENTO

Tto

La neuropatía sensitiva subaguda tiene una respuesta escasa a la plasmaféresis, a la IGIV, o a fármacos inmunodepresores, incluso cuando dicho tratamiento se inicia pronto en la evolución de la enfermedad. Un tratamiento satisfactorio del tumor pocas veces induce una remisión de la neuropatía sensitiva subaguda, pero puede estabilizar los síntomas.

Otras neuropatías que pueden asociarse con el cáncer

NEUROPATÍA SENSITIVOMOTORA

La neuropatía sensitivomotora aparece en alrededor del 25% de los pacientes con cualquier tipo de tumor. La neuropatía puede tener un inicio agudo o subagudo, con una evolución progresiva o recidivante-remitente. Dado que ningún anticuerpo antineuronal se ha asociado de forma específica con estas neuropatías, no se ha podido establecer su naturaleza paraneoplásica. Las neuropatías graves o recidivantes suelen preceder al diagnóstico de cáncer, pero la búsqueda de tumores malignos suele limitarse a realizar una radiografía de tórax, la toma de muestras para el análisis de sangre oculta en heces y a los análisis sanguíneos de rutina. No existe un tratamiento específico para estas neuropatías y su progresión no siempre se correlaciona con la de la neoplasia maligna.

VASCULITIS PARANEOPLÁSICAS DE LOS NERVIOS

En varios tipos de tumores, incluidos el cáncer microcítico de pulmón, linfoma y carcinoma renal, de estómago y de próstata, aparece una neuropatía vasculítica no sistémica, que puede afectar también al músculo. Los síntomas neurológicos pueden desarrollarse tanto antes como después del diagnóstico del tumor. La neuropatía es subaguda y progresiva, y suele afectar a hombres de edad avanzada. Como muchos trastornos paraneoplásicos, estas neuropatías suelen responder mal al tratamiento.

NEUROPATÍAS VASCULÍTICAS

DEFINICIÓN

Las neuropatías vasculíticas (tabla 420-4) suelen manifestarse con una mononeuritis múltiple axónica dolorosa aguda o subaguda. Se observa una pérdida aguda sensitiva y motora en múltiples territorios nerviosos. El número de nervios afectados puede ser lo bastante grande para permitir distinguir entre dificultad neuropática multifocal o difusa. En ocasiones, la neuropatía vasculítica puede manifestarse como una neuropatía sensitiva, del trigémino, compresiva o autónoma. La neuropatía puede presentarse en una vasculitis sistémica asociada a otros órganos y sistemas, así como en las vasculitis no sistémicas que afectan solo al nervio y al músculo.

EPIDEMIOLOGÍA

La neuropatía vasculítica sistémica es más frecuente que la neuropatía vasculítica no sistémica. Los picos de edades al inicio de ambas enfermedades se sitúan entre la quinta y la octava década de la vida, pero la vasculitis puede aparecer a cualquier edad. La neuropatía, sobre todo la mononeuritis múltiple, es frecuente en varias formas de vasculitis sistémica. La artritis reumatoide (cap. 264) evoluciona hacia una vasculitis reumatoide sistémica en un 5-15% de los pacientes, y la neuropatía vasculítica se desarrollará en alrededor del 50% de estos pacientes. Más de un 50% de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss (cap. 270), el 40-50% de los que tienen granulomatosis de Wegener (cap. 270), el 35-75% con panarteritis nudosa (cap. 270) y la mayoría de los que tienen crioglobulinemia mixta (cap. 187) padecen una neuropatía. Los pacientes con síndrome de Sjögren (cap. 268) suelen diagnosticarse inicialmente de neuropatías sensitivas. Las neuropatías son infrecuentes en el lupus eritematoso sistémico.

BIOPATOLOGÍA

En los pacientes con mononeuritis múltiple se desarrolla una degeneración axónica como consecuencia de la isquemia del nervio causada por el proceso vasculítico. La inflamación mediada por mecanismos inmunitarios y la necrosis de las paredes de los vasos sanguíneos ocluyen la luz vascular, lo que causa una lesión isquémica. Las pequeñas arterias o arteriolas (50-300 µm) se afectan con más frecuencia, en especial las que se encuentran en áreas limítrofes entre la distribución de las principales arterias nutricias de los nervios proximales. Los auténticos infartos del nervio son infrecuentes.

TABLA 420-4 VASCULITIS SISTÉMICA Y NEUROPATÍA

TIPO	PATRÓN SEROLÓGICO	DATOS ASOCIADOS	TIPO DE NEUROPATÍA HABITUAL	PREVALENCIA DE LA NEUROPATÍA
Artritis reumatoide	FR 80-90%	Artralgias, artritis frecuente; múltiples órganos	Mononeuritis múltiple y neuropatía sensitivomotora	50% de los pacientes con vasculitis
Churg-Strauss	c-ANCA < 30% p-ANCA < 50%	Eosinofilia Asma	Mononeuritis múltiple	20% de los pacientes
Granulomatosis con polivasculitis	c-ANCA 75-90% p-ANCA < 20%	Pulmonar y renal	Mononeuritis múltiple	15% de los pacientes
Panarteritis nudosa	c- y p-ANCA infrecuentes	Múltiples órganos, 30% hepatitis B	Mononeuritis múltiple	60% de los pacientes
Crioglobulinemia mixta	No	Hepatitis C, púrpura frecuente	Mononeuritis múltiple	20-90% de los pacientes
Síndrome de Sjögren	α-Ro/SS-A 60%, α-La/SS-B 50%	Sequedad ocular, sequedad de boca; mujeres 90%	Sensitiva	25% de los pacientes
Lupus eritematoso sistémico	Cribado de ANA > 90%	Multiorgánico	Neuropatía sensitivomotora	5-20% de los pacientes

ANA = anticuerpos antinucleares; FR = factor reumatoide; p- y c-ANCA = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares y citoplásmicos; α-Ro/SS-A y α-La/SS-B = anticuerpos antiantígenos Ro/SS-A y La/SS-B.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La inflamación mediada por mecanismos inmunitarios se asocia al depósito de complejos antígeno-anticuerpo en la pared del vaso sanguíneo. Los anticuerpos también se unen directamente a los antígenos de las células endoteliales. En ambos casos se activa el complemento, como se evidencia por el depósito del complejo de ataque a la membrana. Los factores quimiotácticos reclutan a continuación neutrófilos, los cuales liberan enzimas proteolíticas y generan radicales libres de oxígeno tóxicos.

Es probable que la neuropatía sensitiva del síndrome de Sjögren se deba a la infiltración de los ganglios de la raíz dorsal por linfocitos T citotóxicos. Algunos pacientes con vasculitis sistémica presentan una neuropatía simétrica en lugar de una mononeuritis. La patogenia de estos casos no está definida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen presentar un dolor de inicio relativamente súbito, debilidad focal o multifocal, o pérdida sensitiva. Estos síntomas reflejan una isquemia en cualquier lugar a lo largo del recorrido del nervio o nervios, por lo general en las extremidades inferiores.

DIAGNÓSTICO

A menudo es necesaria la biopsia neural de los nervios sensitivos afectados (sural, peroneo superficial, o radial superficial) ya que el tratamiento puede ser agresivo y a largo plazo. La biopsia del nervio peroneo superficial puede combinarse con la biopsia muscular mediante la misma incisión. Las características anatomopatológicas diagnósticas de la vasculitis están presentes en un 60% de los pacientes, y otras menos específicas, como la pérdida multifocal de fibras, aparecen en otros. Los hallazgos diagnósticos de la vasculitis consisten en la destrucción del vaso y la inflamación de la pared vascular. La necrosis fibrinoide, la cicatrización de la pared del vaso, la recanalización, la neovascularización y la hemosiderina son características histopatológicas comunes, pero no esenciales de la vasculitis.

Aunque la biopsia del nervio es el «patrón oro» para el diagnóstico, los hallazgos clínicos, serológicos y electrofisiológicos pueden sugerirlo. Los estudios de la velocidad de conducción nerviosa y la EMG pueden, por ejemplo, diferenciar la mononeuritis múltiple de la neuropatía simétrica. Es esencial confirmar las anomalías de la velocidad de conducción nerviosa en un nervio antes de realizar la biopsia. Un inicio agudo o subagudo de la debilidad asimétrica o de la pérdida sensitiva en la zona de distribución de cada nervio sugiere una mononeuritis múltiple, sobre todo en el contexto de un trastorno conocido del tejido conectivo. Los síntomas sistémicos, como pérdida de peso inexplicada y púrpura, o los síntomas constitucionales, como fiebre, mialgias, artralgias, enfermedad pulmonar, dolor abdominal, exantema o diaforesis nocturna sugieren una vasculitis sistémica en un paciente con mononeuritis múltiple.

La velocidad de sedimentación globular suele estar elevada en las vasculitis sistémicas, pero es normal en los casos no sistémicos. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares y citoplásmicos (p-ANCA y c-ANCA) sugieren una granulomatosis de Wegener (cap. 270) o un síndrome de Churg-Strauss (cap. 270). La hepatitis C (cap. 149) suele asociarse a la presencia de crioglobulinas. Por lo general, están indicadas las determinaciones de los niveles séricos del complemento, del antígeno nuclear extraíble, de la enzima convertidora de la angiotensina, la electroforesis de las proteínas séricas y la serología del VIH. El análisis del LCR no suele ser de ayuda en los casos de neuropatía vasculítica, pero puede ser necesario para excluir causas infecciosas (p. ej., enfermedad de Lyme [cap. 321]) u otras causas inflamatorias.

Diagnóstico diferencial

La mononeuritis múltiple aguda o subaguda también puede deberse a diabetes, sarcoidosis, enfermedad de Lyme y a una infiltración maligna de los nervios. La neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción y el síndrome de Lewis-Sumner puede parecerse a la mononeuritis múltiple vasculítica. Las neuropatías sensitivas similares a las del síndrome de Sjögren pueden aparecer en pacientes con diabetes, en síndromes paraneoplásicos asociados a anticuerpos anti-Hu y en la deficiencia de piridoxina.

TRATAMIENTO

Tto

Vasculitis sistémicas

En la mayoría de las neuropatías vasculíticas (cap. 270), la prednisona oral (1 mg/kg) está indicada en los casos relativamente leves, pero en los casos graves la metilprednisolona intravenosa (1.000 mg/día durante 3-5 días) puede constituir el tratamiento inicial. Se utiliza normalmente la posología diaria durante los 2 primeros meses o más si la enfermedad permanece activa. Después se reduce la dosis de forma gradual, hasta llegar a una posología en días alternos, y la interrupción depende del cuadro clínico y de las características sistémicas asociadas.

Los corticoesteroides pueden ser adecuados en el síndrome de Churg-Strauss, pero suele requerirse una medicación adicional en otras formas de neuropatía vasculítica sistémica. En la mayoría de los casos de granulomatosis de Wegener también se emplea un tratamiento combinado con glucocorticoides y ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día) o metotrexato oral semanal (7,5 mg/semana). Una alternativa es la azatioprina (2-3 mg/kg/día).

Dado que los pacientes con neuropatía vasculítica no sistémica pueden recuperarse de forma espontánea o tener una evolución relativamente benigna, suele estar indicada la prednisona oral en dosis bajas o en días alternos (60-80 mg/día). Puede utilizarse la azatioprina o el metotrexato semanal como agente limitador de los glucocorticoides. Las dosis de 60 mg de prednisona en días alternos, de azatioprina de 2-3 mg/kg/día, o de 7,5-15 mg/semana de metotrexato son dosis iniciales razonables que finalmente pueden disminuirse a medida que el tratamiento resulte eficaz.

PRONÓSTICO

La mayoría de los casos de vasculitis sistémica y no sistémica responden al menos parcialmente al tratamiento. El pronóstico de los pacientes con vasculitis no sistémica es mejor que el de los pacientes con vasculitis sistémica, con menos episodios de lesión nerviosa; la enfermedad puede ser monofásica o recidivante-remitente durante un período de años. La mayoría de los pacientes recupera la capacidad para caminar.

NEUROPATÍA DE LOS ESTADOS CRÍTICOS

DEFINICIÓN

La polineuropatía de los estados críticos es una neuropatía axónica aguda o subaguda, dependiente de la longitud de las fibras, que aparece en pacientes enfermos con un cuadro crítico, sin ser una consecuencia directa de su enfermedad subyacente. La neuropatía es monofásica y se recupera, por lo menos en parte, si el paciente sobrevive a su enfermedad de base.[14]

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la polineuropatía de los estados críticos es incierta, dada la variabilidad de los criterios diagnósticos. Además, se acompaña con frecuencia de una miopatía de los estados críticos (cap. 421), que puede ser indistinguible de la primera. La polineuropatía del enfermo crítico aparece con frecuencia en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (caps. 106 y 108), que se caracteriza por una respuesta inflamatoria generalizada del huésped frente a enfermedades graves; hasta un 70% de los pacientes con sepsis presenta una neuropatía axónica dependiente de la longitud de las fibras.

BIOPATOLOGÍA

Las biopsias del nervio han identificado una infiltración linfocítica perivascular, macrófagos y citocinas tales como la interleucina 1β, el interferón γ y la interleucina 12. La isquemia causada por una distribución anómala del flujo sanguíneo capilar inducida por la sepsis, la privación nutricional y la hipoglucemia también se ha implicado en la polineuropatía del enfermo crítico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica típica es el desarrollo rápido de una debilidad intensa de la extremidad días o semanas después de contraer una enfermedad grave que haya requerido el ingreso en cuidados intensivos y soporte ventilatorio. Los músculos respiratorios suelen estar afectados, lo que da lugar a la imposibilidad del destete de la respiración artificial. La presencia de respuesta de los reflejos tendinosos profundos permite distinguir la polineuropatía de los estados críticos de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. Las pruebas sensitivas son difíciles de realizar en pacientes gravemente enfermos, pero generalmente son normales.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de laboratorio pocas veces son de ayuda. El nivel de proteínas en el LCR es normal, a diferencia de lo que se observa en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. La falta de células excluye los trastornos infecciosos o inflamatorios. Los niveles de creatina cinasa son normales, a diferencia de lo observado en la miopatía de los estados críticos, donde pueden estar elevados.

Las velocidades de conducción motora son normales, con una reducción o ausencia de las amplitudes de los potenciales de acción muscular compuestos. La polineuropatía de los estados críticos es un trastorno de predominio motor, por lo que las velocidades de conducción sensitiva y las amplitudes de los potenciales de acción de los nervios sensitivos son normales. Puede observarse una actividad espontánea anómala por la lesión del axón en 1-3 semanas tras el inicio. La presencia de anomalías neuropáticas y miopáticas sugiere la coexistencia de una polineuropatía y neuropatía de los estados críticos.

booksmedicos.org

Diagnóstico diferencial

La distinción entre la polineuropatía y la neuropatía de los estados críticos puede resultar difícil. Los glucocorticoides y los bloqueantes neuromusculares predisponen a la miopatía de los estados críticos (cap. 421), que aparece en hasta el 5% de los pacientes en estado crítico y que se manifiesta también como una debilidad de progresión rápida de las extremidades y del diafragma. La biopsia muscular y las técnicas eléctricas especiales ayudan al diagnóstico de miopatía de la enfermedad crítica. La polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda puede simular una polineuropatía de los estados críticos, pero se distingue de ella por la lenta velocidad de conducción nerviosa y por las anomalías del LCR. La neuropatía axónica motora aguda o la neuropatía axónica aguda motora y sensitiva pueden ser más difíciles de distinguir, sobre todo si la sepsis u otro trastorno subyacente provoca anomalías del LCR; no obstante, la presencia de anticuerpos antiganglósido puede ayudar a diferenciar estos trastornos de la polineuropatía de los estados críticos. La miastenia grave (cap. 422), la toxina botulínica (cap. 296), así como otros tóxicos, pueden provocar un cuadro clínico similar.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento se dirige a la enfermedad o las enfermedades subyacentes, como la sepsis (cap. 108). Deben evitarse los bloqueantes neuromusculares y los glucocorticoides en la medida de lo posible, ya que ambos se han asociado a miopatía de los estados críticos.

PRONÓSTICO

Se ha descrito una mortalidad intrahospitalaria de hasta el 84% en pacientes con polineuropatía de los estados críticos, en comparación con un 50% en enfermos similares sin dicho trastorno. A pesar de que la mayoría de los pacientes mejora si sobreviven a su enfermedad subyacente, hasta un 10% presenta una debilidad grave y persistente de las extremidades y requiere respiración artificial. La mayoría de los pacientes tiene alguna debilidad 2 años después del alta.

NEUROPATÍA DIABÉTICA Y OTRAS NEUROPATÍAS METABÓLICAS

DEFINICIÓN

Las neuropatías periféricas diabéticas pueden dividirse en dos grandes grupos: 1) neuropatías simétricas, predominantemente sensitivas o autónomas (o ambas), y 2) mononeuropatías asimétricas o plexopatías.

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes (cap. 229) es la causa más común de neuropatía en el mundo occidental. La neuropatía diabética se observa en un 8-70% de pacientes diabéticos, dependiendo de los criterios usados para diagnosticar la neuropatía, y los pacientes con retinopatía o albuminuria franca tienen el doble de probabilidad de padecer una neuropatía. Las polineuropatías simétricas distales representan la neuropatía diabética más común, pero la neuropatía autónoma distal también es frecuente.[15] Por ejemplo, la impotencia se desarrolla en un 20-60% de los hombres diabéticos, pero la disfunción autónoma generalizada aparece en menos de un 5% de los pacientes diabéticos.

BIOPATOLOGÍA

Polineuropatía simétrica distal y neuropatía autónoma

La patogenia de la polineuropatía simétrica distal y de la neuropatía autónoma implica tanto anomalías microvasculares como metabólicas, con una relación causal entre la hiperglucemia y el desarrollo y progresión de la neuropatía diabética. Los mecanismos por los cuales la hiperglucemia causa una disfunción nerviosa son la activación de la vía poliólica, la glucosilación extensa, la actividad alterada del diacilglicerol/proteína cinasa, así como el estrés oxidativo. La evidencia a partir de los modelos animales sugiere una participación de factores neurotróficos, sobre todo el factor de crecimiento neural, que estimula de forma selectiva las neuronas sensitivas de fibra fina y las neuronas simpáticas.

Neuropatías asimétricas agudas

Se supone que la naturaleza focal de estas neuropatías diabéticas es el resultado de la oclusión de las arteriolas endoneurales, con la consiguiente lesión isquémica del nervio. Se observan cambios sugestivos de vasculitis en los vasos sanguíneos epineurales y perineurales en alrededor del 50% de los casos, y son frecuentes los infiltrados linfocíticos perivasculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Polineuropatía sensitiva distal y neuropatía autónoma

La polineuropatía simétrica distal se manifiesta por lo general como una pérdida sensitiva simétrica insidiosa de las fibras finas (dolor y temperatura) y gruesas (propiocepción). Las parestesias o disestesias dolorosas (p. ej., sensación ardiente o de hormigueo en los pies) son frecuentes, aunque no constantes. Un signo inicial puede ser la inestabilidad de la marcha. La debilidad suele ser mínima, incluso en los músculos distales del pie. Los reflejos aquíleos suelen estar ausentes, aunque puede haber reflejos rotulianos. Los pies y las zonas distales de las pantorrillas suelen estar fríos y eritematosos. La lenta progresión distal-proximal de los síntomas y signos sensitivos es la norma. Cuando los síntomas han alcanzado las rodillas suelen empezar las anomalías en las manos.

Cuando los cambios sensitivos alcanzan las rodillas a menudo empiezan los síntomas de neuropatía autónoma: gastroparesia, estreñimiento que puede alternarse con diarrea, hipotensión ortostática, anhidrosis, arritmias cardíacas e impotencia. Las anomalías autónomas pueden representar el componente más invalidante de la neuropatía diabética.

Neuropatías asimétricas agudas

Las neuropatías asimétricas agudas provocan síntomas focales o multifocales, dependiendo del nervio o nervios periféricos afectados. Se suelen acompañar de dolor agudo en la región afectada. El dolor puede ser profundo y constante o punzante y lancinante. La mayoría de los casos de neuropatía diabética aguda focal o multifocal acaban por resolverse, al menos en parte. El dolor puede desaparecer en unos meses, mientras que la debilidad puede requerir 1 año o más, y puede persistir. Las manifestaciones típicas consisten en:

Neuropatía diabética del plexo radicular lumbosacro. Los pacientes suelen ser ancianos con diabetes de tipo 2 (cap. 229). Al dolor asimétrico en la parte superior del muslo le sigue una debilidad progresiva y una atrofia de los músculos proximales de la pierna. Es frecuente la progresión a la pierna contralateral. Alrededor del 50% de estos pacientes también desarrolla síntomas autónomos (cap. 418), como síntomas ortostáticos, hipotensión, disfunción gastrointestinal y sexual. La debilidad puede progresar y alrededor de un 50% de los pacientes necesita una silla de ruedas para desplazarse. Muchos pacientes requieren opiáceos para el dolor. Después del nadir el paciente suele estabilizarse durante varios meses, tras lo que se produce una mejora progresiva. Hasta un 50% de los pacientes no consigue una recuperación total de la deambulación.

Radiculopatía troncal. Se desarrollan un dolor agudo, de inicio focal, y una pérdida sensitiva en una región del tronco. En casos extremos, los músculos de la pared abdominal se debilitan, lo que simula una hernia. Al igual que en la neuropatía diabética del plexo radicular lumbosacro, se observará al menos una mejoría parcial tras un período de varios meses, pero el control del dolor es difícil.

Neuropatías de los pares craneales. La manifestación clásica es una parálisis oculomotora aguda, en la cual el dolor retroorbitario se sigue de diplopía y ptosis. Las fibras pupilares suelen ser respetadas, lo que distingue el trastorno de las lesiones que comprimen el nervio oculomotor y causan midriasis. Pueden producirse hallazgos similares en el nervio troclear o en el nervio *abducens*. La parálisis de Bell es más frecuente en los pacientes diabéticos y parece afectar menos al gusto que en los pacientes no diabéticos.

Mononeuropatías compresivas. Las neuropatías compresivas, como el síndrome del túnel carpiano, aparecen con mayor frecuencia en pacientes diabéticos por razones poco claras. No se sabe si la respuesta del síndrome del túnel carpiano al tratamiento es tan eficaz como en las mononeuropatías no relacionadas con la diabetes.

DIAGNÓSTICO

Polineuropatía sensitiva distal

El diagnóstico de una polineuropatía simétrica distal se basa en la identificación de una neuropatía predominantemente sensitiva dependiente de la longitud de las fibras en presencia de una diabetes de tipos 1 o 2. La neuropatía puede desarrollarse con independencia del buen control de la glucemia. Se observan neuropatías con una clínica similar en pacientes con anomalías de la glucosa detectables solo con la prueba de tolerancia a la glucosa oral. Los estudios de conducción nerviosa suelen mostrar potenciales de acción de los nervios sensitivos de baja amplitud o indetectables; cuando se detectan, la conducción sensitiva puede estar ligeramente ralentizada. Las amplitudes de los potenciales de acción muscular compuestos suelen estar reducidas. Los estudios de conducción motora muestran una ligera lentitud incluso si existe solo una mínima afectación clínica motora. La EMG con aguja de los músculos distales suele mostrar los cambios característicos de desnervación crónica. En ocasiones, también pueden observarse fibrilaciones y ondas agudas positivas.

Neuropatía asimétrica aguda

Las neuropatías focales tienden a producirse en pacientes de edad avanzada con diabetes de tipo 2. Los síndromes característicos se diagnostican por sus manifestaciones clínicas y su asociación con la diabetes. La EMG puede mostrar una desnervación pronunciada de los músculos afectados. La presencia concomitante de signos de polineuropatía simétrica distal suele estar presente a nivel clínico y en los estudios electrofisiológicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TRATAMIENTO Tto

Polineuropatía simétrica distal

Un objetivo fundamental del tratamiento de la polineuropatía simétrica distal es la prevención de la osteomielitis (cap. 272) y de la amputación consiguiente de los dedos y de los pies. Dado que los pacientes a menudo no sienten las lesiones de sus pies, el cuidado de los mismos es crucial. Todavía no se dispone de tratamientos específicos para revertir o detener la progresión de la polineuropatía simétrica distal en los pacientes diabéticos. El tratamiento habitual consiste en el control de la hiperglucemia y de los síntomas, así como en el cuidado de los pies. El control intensivo de la glucemia (cap. 229) sigue siendo el único tratamiento que retrasa la aparición y frena la progresión de la polineuropatía simétrica distal.[A8] Sin embargo, no existe un nivel umbral de HbA_{1c} por debajo del cual los pacientes eviten el riesgo de neuropatía. Para el tratamiento del dolor (cap. 30), la combinación de gabapentina (comenzando con 300 mg tres veces al día pero aumentando hasta más de 600 mg tres veces al día) y bajas dosis de morfina de liberación prolongada (p. ej., 15 mg dos veces al día) es eficaz cuando fallan los tratamientos menos agresivos.[A9] La pregabalina es eficaz en dosis de 300-600 mg diarios.[A10] La duloxetina (60-120 mg al día)[A11] y los fármacos antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina 10-100 mg o nortriptilina 10-100 mg) también pueden ser útiles.[A12] Debido a los potenciales efectos colaterales sedantes, estos fármacos generalmente se inician con una dosis baja al acostarse y después se incrementan gradualmente basándose en los beneficios y la toxicidad.

Neuropatía asimétrica aguda

Aunque la neuropatía asimétrica aguda suele mejorar de forma espontánea, la mejoría puede tardar meses y ser incompleta. Los corticoides intravenosos, la IGIV o la plasmaféresis pueden mejorar la rapidez y la magnitud de la recuperación, pero estos tratamientos no muestran beneficios establecidos. El manejo del dolor es similar al de la polineuropatía simétrica distal. Dado que el dolor en los pacientes con neuropatía diabética del plexo radicular lumbosacro y radiculopatía troncal es focal, el tratamiento tópico con capsaicina puede ser eficaz.

NEUROPATÍAS INFECCIOSAS

Neuropatías asociadas a la infección por el VIH

El sistema nervioso periférico puede afectarse en todas las etapas de la infección por el VIH (cap. 394). La neuropatía periférica más común es una polineuropatía axónica sensitiva, dolorosa y distal similar a la neuropatía tóxica causada por los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN), como la zidovudina, zalcitabina, didanosina, estavudina y lamivudina. Cuando se sospecha una neuropatía yatrógena, la interrupción de los ITIAN puede mejorar los síntomas. Por el contrario, es probable que una neuropatía causada por el VIH se estabilice o mejore con un tratamiento antirretroviral.

Las neuropatías inflamatorias, como la PDIC o aguda, también pueden observarse en las primeras etapas de la infección por el VIH; la disociación albuminocitológica del LCR que suele existir en estas afecciones puede no ser evidente en estos pacientes debido a la ligera pleocitosis mononuclear del LCR. La respuesta de estas neuropatías a la plasmaféresis o a la IGIV suele ser buena. En las etapas más avanzadas de la infección por el VIH, el citomegalovirus (cap. 376) puede causar tanto una polirradiculopatía lumbosacra aguda por la afectación directa de las raíces nerviosas como una mononeuritis múltiple por un mecanismo vasculítico.

Neuropatías asociadas al herpes zóster

El virus de la varicela-zóster (cap. 375) suele permanecer latente en los ganglios craneales o espinales tras la resolución de la infección sistémica. La reactivación, que es más frecuente en pacientes ancianos e inmunodeprimidos, provoca una erupción cutánea vesiculosa acompañada de prurito y disestesias. El herpes zóster se resuelve espontáneamente, pero es frecuente que se siga de neuralgia postherpética, que se caracteriza por dolor intenso que persiste más de 6 semanas después de la aparición del exantema. El tratamiento precoz con aciclovir oral (800 mg cinco veces al día durante 7 días) puede reducir tanto la duración de la fase aguda como el riesgo de neuralgia postherpética. El uso concomitante de corticoides junto con aciclovir mejora el dolor agudo sin exacerbar la diseminación viral, pero no reduce la incidencia ni la gravedad de la neuralgia postherpética.

Neuropatía asociada a la enfermedad de Lyme

Borrelia burgdorferi causa una enfermedad en la que se distinguen tres fases (cap. 321). En la primera, poco después de la picadura de una garrapata y en la misma zona de esta, aparece un exantema no pruriginoso (eritema migratorio) que desaparece de forma espontánea tras unas pocas semanas. La segunda fase se asocia a menudo a complicaciones neurológicas tales como una meningitis linfocítica y neuropatías focales y multifocales periféricas y craneales; las manifestaciones características son la parálisis facial unilateral o bilateral y la radiculitis. La tercera fase se asocia a complicaciones neurológicas graves, como encefalopatía, encefalomielitis y una polineuropatía axónica de predominio sensitivo. Una pleocitosis linfocítica en el LCR y la demostración de *B. burgdorferi* en el suero o el LCR son los principales hallazgos de laboratorio. El tratamiento se describe en el capítulo 321.

Neuropatía asociada a la lepra

La lepra (cap. 326) no es frecuente en EE. UU., pero es la causa más común de neuropatía periférica en algunos países en vías de desarrollo. La lepra se manifiesta de diferentes formas, dependiendo del sistema inmunitario del huésped. Los pacientes con una inmunidad celular normal son más propensos a padecer la forma tuberculoide, caracterizada por lesiones cutáneas hipopigmentadas asociadas a una disminución de la sensibilidad. En los pacientes con una inmunidad celular anómala puede desarrollarse la forma lepromatosa más grave, con grandes lesiones desfigurantes. La manifestación clínica más típica de la lepra es un patrón de mononeuritis múltiple con una marcada pérdida sensitiva superficial. Si el tratamiento es precoz, las neuropatías de la lepra mejoran. Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sugieren un tratamiento combinado consistente en dapsona (50-100 mg/día o 200-250 mg/semana), rifampicina (600 mg al mes) y clofacimina (100 mg/día) (cap. 326).

Neuropatía asociada a la difteria

La vacunación ha convertido a la difteria (cap. 292) en una enfermedad infrecuente en los países desarrollados, pero es una causa destacada de neuropatía subaguda en los países en vías de desarrollo. Algunas cepas de *Corynebacterium diphtheriae* producen una neurotoxina potente que causa debilidad del paladar, déficits de acomodación del cristalino y parálisis de la musculatura extraocular. Estas manifestaciones agudas se siguen de parálisis de las extremidades, que son similares a la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (v. anteriormente). La neuropatía causada por la neurotoxina se suele resolver cuando se cura la infección. El microorganismo de la difteria puede erradicarse con un tratamiento antibiótico de eritromicina (2 g/día por vía intravenosa divididos en dos dosis diarias en los adultos) o penicilina (penicilina G procaína, 1,2 millones U/día por vía intramuscular divididos en dos dosis diarias durante 14 días). Sin embargo, la neuropatía, así como otras manifestaciones de la enfermedad, suele requerir un tratamiento con la antitoxina de la difteria, un antisuero hiperinmune producido por los caballos. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la antitoxina se administra por vía intramuscular o intravenosa (80.000-120.000 unidades si la enfermedad está muy extendida durante un mínimo de 3 días) (cap. 292).

SÍNDROMES TÓXICOS Y DEFICITARIOS

En los países occidentales las neuropatías tóxicas suelen ser efectos secundarios de fármacos[16] más que el resultado de la exposición medioambiental. En la mayoría de los casos, la neuropatía yatrógena se manifiesta como una neuropatía axónica dependiente de la longitud de las fibras o de tipo «degeneración retrógrada». El tratamiento requiere un diagnóstico correcto (tabla 420-5) y la retirada del fármaco. La mejoría a menudo lleva muchos meses. En un ensayo aleatorizado de pacientes con neuropatía periférica dolorosa inducida por quimioterapia, la duloxetina (30 mg oral una vez al día durante 1 semana y después 60 mg al día durante 4 semanas) produjo una reducción mayor del dolor en comparación con el placebo.[A13]

Neuropatías compresivas

Los nervios periféricos son vulnerables a la compresión crónica en muchos puntos: compresión del nervio mediano en la muñeca dentro del túnel carpiano *(síndrome del túnel carpiano)*, del mismo nervio en la parte superior del antebrazo, del nervio cubital en la mano *(síndrome del túnel cubital)*, del nervio cubital en el codo o en la muñeca, del nervio tibial detrás del maléolo medial *(síndrome del túnel tarsiano)* y del nervio peroneo por encima de la cabeza peronea lateral.

TABLA 420-5 NEUROPATÍAS TÓXICAS Y DEFICITARIAS

Asociadas a antineoplásicos: vincristina, paclitaxel, cisplatino, suramina, talidomida
Asociadas a antibióticos: cloroquina, dapsona, isoniacida, metronidazol, nitrofurantoína
Asociadas a fármacos cardíacos: amiodarona, perhexilina, hidralacina
Asociadas a otros fármacos: colchicina, tacrolimús, sales de oro, difenilhidantoína, disulfiram, piridoxina (vitamina B_6)
Asociadas a metales pesados: plomo, arsénico, mercurio, talio
Asociadas a compuestos químicos: acrilamida, disulfuro de carbono, etilenglicol, hexacarbonos, ésteres organofosforados, piridilmetil nitrofenilurea
Neuropatías deficitarias: deficiencia de vitaminas B_1, B_{12} y E

booksmedicos.org

SÍNDROME DEL TÚNEL CARPIANO

El atrapamiento del nervio mediano en la muñeca refleja el limitado espacio disponible para dicho nervio por la existencia a su alrededor de hueso, la articulación, ligamentos, tendones y sinovial. El movimiento repetido de los dedos es un elemento agravante. Otros factores precipitantes son traumatismos, artrosis, quistes sinoviales, mixedema y depósito de amiloide. Los síntomas suelen consistir en parestesias de los tres primeros dedos, a menudo por la noche, que se alivia agitando o elevando las manos. En los casos graves es característica la presencia de una pérdida sensitiva objetiva en la distribución del nervio mediano, la debilidad de los músculos inervados por el mediano, como el abductor corto del pulgar, y la prolongación de la conducción nerviosa a través del túnel carpiano (latencia distal prolongada). El diagnóstico se fundamenta en la identificación del *signo de Tinel*, en el que al percutir el túnel carpiano se producen parestesias en la distribución del nervio mediano, así como en las parestesias provocadas por la flexión sostenida de la muñeca *(signo de Phalen)*. El tratamiento comienza con la aplicación de una férula en la muñeca en ligera posición de dorsiflexión durante el sueño. La inyección de corticoides en el túnel carpiano aporta un beneficio temporal. Los casos graves del síndrome del túnel carpiano se tratan con cirugía para liberar el ligamento carpiano.[A14]

Parálisis de Bell

La parálisis facial unilateral de inicio agudo aparece con frecuencia de forma idiopática (parálisis de Bell). El diagnóstico es de exclusión. Las parálisis del nervio facial también se observan en el contexto del *herpes zóster ótico* y se asocian con otalgia y lesiones variceliformes que afectan al oído externo, conducto auditivo o membrana timpánica. La parálisis facial de tipo motoneurona inferior puede deberse a una meningitis carcinomatosa (caps. 195 y 412), sarcoidosis (cap. 95), enfermedad de Lyme (cap. 321) e infección por el VIH (cap. 394).

Los *tumores primarios del nervio facial* pueden causar parálisis facial de rápido desarrollo. Esta también puede observarse en una *enfermedad primaria del SNC* que afecte a la unión pontobulbar, como un ictus o una esclerosis múltiple (cap. 411).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos de parálisis facial son idiopáticos. Los pacientes suelen notar la parálisis facial al verse en el espejo por la mañana, y puede estar precedida o acompañada por un dolor retroauricular. La gravedad de la parálisis es muy variable.

TRATAMIENTO

Tto

En un ensayo clínico aleatorizado, 10 días de corticoides orales (prednisolona, 25 mg/12 h durante 10 días) administrados de forma precoz aumentó la recuperación de función del nervio facial desde un 63% a un 83% a los 3 meses en pacientes con parálisis de Bell idiopática, pero el aciclovir no tuvo beneficio.[A15] En los casos graves, es esencial proteger la córnea de la sequedad y de las lesiones.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes mejoran, pero en alrededor del 10% de los pacientes la recuperación es escasa. La regeneración aberrante del nervio facial puede provocar sincinesias, como el guiño sincrónico mandibulopalpebral (cuando el ojo está cerrado) o lagrimeo asociado a salivación («síndrome de las lágrimas de cocodrilo»).

Neuralgia del trigémino (tic doloroso)

La neuralgia del trigémino y otras neuralgias dolorosas craneales se describen en el capítulo 398.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD002063.
A2. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, et al. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7: CD001798.
A3. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, et al. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care.* 2011;15: R164.
A4. Hughes RA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8: CD001446.
A5. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet.* 2004;363:192-196.
A6. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12: CD001797.
A7. Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, et al. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology.* 2012;78:1079-1084.
A8. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6: CD007543.
A9. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med.* 2005;352:1324-1334.
A10. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3: CD007076.
A11. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD007115.
A12. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161:639-649.
A13. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:1359-1367.
A14. Jarvik JG, Comstock BA, Kliot M, et al. Surgery versus non-surgical therapy for carpal tunnel syndrome: a randomised parallel-group trial. *Lancet.* 2009;374:1074-1081.
A15. Gronseth GS, Paduga R. Evidence-based guideline update: steroids and antivirals for Bell palsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012;79:2209-2213.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

421

ENFERMEDADES MUSCULARES

DUYGU SELCEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las enfermedades musculares, también llamadas miopatías, son trastornos de la estructura o la función del músculo esquelético. Las miopatías pueden ser primarias y aparecer de forma aislada, o bien formar parte de un trastorno multisistémico.

EPIDEMIOLOGÍA

Muchas enfermedades musculares (tabla 421-1) se heredan como trastornos autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, ligados a X o maternos (mitocondriales). Entre los factores ambientales que pueden precipitar las miopatías se encuentran las infecciones recientes, viajes al extranjero, exposición a fármacos como estatinas y abuso de alcohol (cap. 33). El ejercicio frecuentemente precipita los síntomas en las miopatías metabólicas, y en las canalopatías musculares, la exposición al frío y a alimentos ricos en hidratos de carbono o potasio puede desencadenar la debilidad.

La prevalencia de enfermedad muscular se calcula en cerca de 1 por 1.000 personas, incluyendo los trastornos agudos y transitorios (p. ej., miositis debida a causas infecciosas o tóxicas) y las enfermedades inflamatorias o genéticas crónicas que causan morbilidad considerable a lo largo de décadas o durante toda la vida. Las miopatías pueden producir muerte prematura debido a debilidad neuromuscular e infección respiratoria secundaria o a afectación de otros órganos en las enfermedades multisistémicas. La afectación miocárdica, que es particularmente frecuente en algunas enfermedades musculares, puede causar insuficiencia cardíaca o arritmias que ponen en riesgo la vida.

TABLA 421-1 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS

HEREDITARIAS
Distrofias musculares
Miopatías congénitas
Miotonía y canalopatías
Miopatías metabólicas
Miopatías mitocondriales
ADQUIRIDAS
Miopatías inflamatorias
Miopatías endocrinas
Miopatías asociadas con enfermedad sistémica
Miopatías tóxicas/inducidas por fármacos

Adaptado de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

SÍNDROME DEL TÚNEL CARPIANO

El atrapamiento del nervio mediano en la muñeca refleja el limitado espacio disponible para dicho nervio por la existencia a su alrededor de hueso, la articulación, ligamentos, tendones y sinovial. El movimiento repetido de los dedos es un elemento agravante. Otros factores precipitantes son traumatismos, artrosis, quistes sinoviales, mixedema y depósito de amiloide. Los síntomas suelen consistir en parestesias de los tres primeros dedos, a menudo por la noche, que se alivia agitando o elevando las manos. En los casos graves es característica la presencia de una pérdida sensitiva objetiva en la distribución del nervio mediano, la debilidad de los músculos inervados por el mediano, como el abductor corto del pulgar, y la prolongación de la conducción nerviosa a través del túnel carpiano (latencia distal prolongada). El diagnóstico se fundamenta en la identificación del *signo de Tinel*, en el que al percutir el túnel carpiano se producen parestesias en la distribución del nervio mediano, así como en las parestesias provocadas por la flexión sostenida de la muñeca *(signo de Phalen)*. El tratamiento comienza con la aplicación de una férula en la muñeca en ligera posición de dorsiflexión durante el sueño. La inyección de corticoides en el túnel carpiano aporta un beneficio temporal. Los casos graves del síndrome del túnel carpiano se tratan con cirugía para liberar el ligamento carpiano.[A14]

Parálisis de Bell

La parálisis facial unilateral de inicio agudo aparece con frecuencia de forma idiopática (parálisis de Bell). El diagnóstico es de exclusión. Las parálisis del nervio facial también se observan en el contexto del *herpes zóster ótico* y se asocian con otalgia y lesiones variceliformes que afectan al oído externo, conducto auditivo o membrana timpánica. La parálisis facial de tipo motoneurona inferior puede deberse a una meningitis carcinomatosa (caps. 195 y 412), sarcoidosis (cap. 95), enfermedad de Lyme (cap. 321) e infección por el VIH (cap. 394).

Los *tumores primarios del nervio facial* pueden causar parálisis facial de rápido desarrollo. Esta también puede observarse en una *enfermedad primaria del SNC* que afecte a la unión pontobulbar, como un ictus o una esclerosis múltiple (cap. 411).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos de parálisis facial son idiopáticos. Los pacientes suelen notar la parálisis facial al verse en el espejo por la mañana, y puede estar precedida o acompañada por un dolor retroauricular. La gravedad de la parálisis es muy variable.

TRATAMIENTO

Tto

En un ensayo clínico aleatorizado, 10 días de corticoides orales (prednisolona, 25 mg/12 h durante 10 días) administrados de forma precoz aumentó la recuperación de función del nervio facial desde un 63% a un 83% a los 3 meses en pacientes con parálisis de Bell idiopática, pero el aciclovir no tuvo beneficio.[A15] En los casos graves, es esencial proteger la córnea de la sequedad y de las lesiones.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes mejoran, pero en alrededor del 10% de los pacientes la recuperación es escasa. La regeneración aberrante del nervio facial puede provocar sincinesias, como el guiño sincrónico mandibulopalpebral (cuando el ojo está cerrado) o lagrimeo asociado a salivación («síndrome de las lágrimas de cocodrilo»).

Neuralgia del trigémino (tic doloroso)

La neuralgia del trigémino y otras neuralgias dolorosas craneales se describen en el capítulo 398.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD002063.
A2. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, et al. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7: CD001798.
A3. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, et al. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care.* 2011;15: R164.
A4. Hughes RA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8: CD001446.
A5. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet.* 2004;363:192-196.
A6. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12: CD001797.
A7. Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, et al. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology.* 2012;78:1079-1084.
A8. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6: CD007543.
A9. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med.* 2005;352:1324-1334.
A10. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3: CD007076.
A11. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD007115.
A12. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161:639-649.
A13. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:1359-1367.
A14. Jarvik JG, Comstock BA, Kliot M, et al. Surgery versus non-surgical therapy for carpal tunnel syndrome: a randomised parallel-group trial. *Lancet.* 2009;374:1074-1081.
A15. Gronseth GS, Paduga R. Evidence-based guideline update: steroids and antivirals for Bell palsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012;79:2209-2213.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

421

ENFERMEDADES MUSCULARES

DUYGU SELCEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las enfermedades musculares, también llamadas miopatías, son trastornos de la estructura o la función del músculo esquelético. Las miopatías pueden ser primarias y aparecer de forma aislada, o bien formar parte de un trastorno multisistémico.

EPIDEMIOLOGÍA

Muchas enfermedades musculares (tabla 421-1) se heredan como trastornos autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, ligados a X o maternos (mitocondriales). Entre los factores ambientales que pueden precipitar las miopatías se encuentran las infecciones recientes, viajes al extranjero, exposición a fármacos como estatinas y abuso de alcohol (cap. 33). El ejercicio frecuentemente precipita los síntomas en las miopatías metabólicas, y en las canalopatías musculares, la exposición al frío y a alimentos ricos en hidratos de carbono o potasio puede desencadenar la debilidad.

La prevalencia de enfermedad muscular se calcula en cerca de 1 por 1.000 personas, incluyendo los trastornos agudos y transitorios (p. ej., miositis debida a causas infecciosas o tóxicas) y las enfermedades inflamatorias o genéticas crónicas que causan morbilidad considerable a lo largo de décadas o durante toda la vida. Las miopatías pueden producir muerte prematura debido a debilidad neuromuscular e infección respiratoria secundaria o a afectación de otros órganos en las enfermedades multisistémicas. La afectación miocárdica, que es particularmente frecuente en algunas enfermedades musculares, puede causar insuficiencia cardíaca o arritmias que ponen en riesgo la vida.

TABLA 421-1 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS

HEREDITARIAS
Distrofias musculares
Miopatías congénitas
Miotonía y canalopatías
Miopatías metabólicas
Miopatías mitocondriales
ADQUIRIDAS
Miopatías inflamatorias
Miopatías endocrinas
Miopatías asociadas con enfermedad sistémica
Miopatías tóxicas/inducidas por fármacos

Adaptado de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

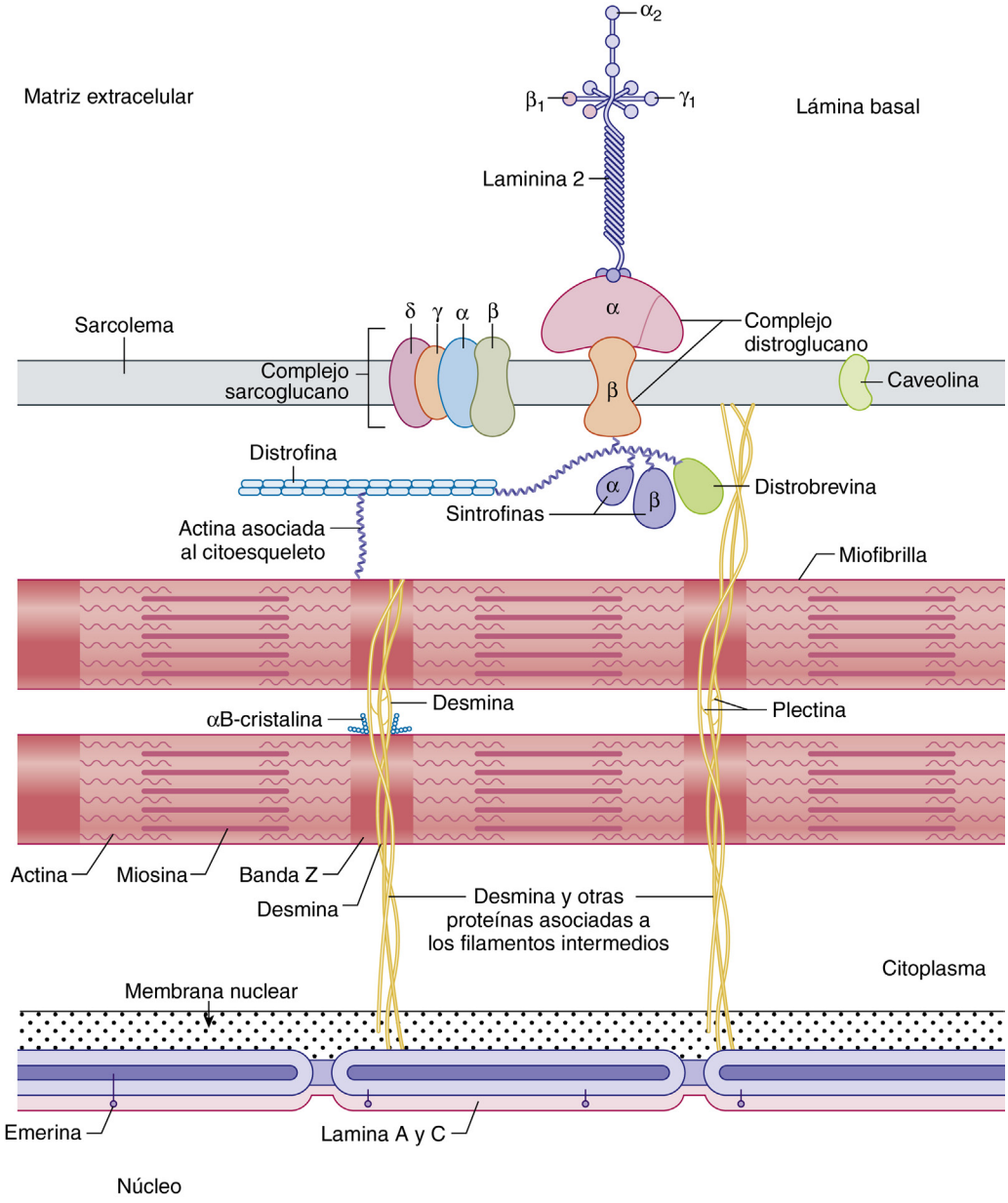

FIGURA 421-1. Estructura del músculo. (Tomado de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.)

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad muscular puede ser consecuencia de una perturbación anatómica o en cualquiera de los procesos fisiológicos requeridos para la contracción muscular o en los genes que los controlan. El músculo esquelético es parte de una unidad motora, que se define como el cuerpo celular del asta anterior, su axón, la unión neuromuscular y las fibras musculares esqueléticas inervadas por ese axón. La unidad motora está coordinada de forma que permite una contracción y función muscular eficaz. El número de fibras musculares inervadas por cada unidad motora varía desde unas pocas (p. ej., en los músculos que controlan los movimientos muy precisos, como los extraoculares) hasta más de 1.000 (p. ej., en los músculos grandes y potentes, pero menos precisos, como el cuádriceps).

El músculo esquelético está compuesto por infinidad de fibras musculares. Las fibras musculares, que son células multinucleadas formadas por la fusión de los mioblastos durante el desarrollo, están rodeadas por una membrana plasmática, el sarcolema, que a su vez está rodeada por una lámina basal y el tejido conectivo del endomisio. Los grupos de fibras musculares componen los fascículos, que están rodeados por el perimisio, y los grupos de fascículos, a su vez, están rodeados por el epimisio. Las ramas nerviosas, los vasos sanguíneos, los haces musculares y las células grasas se sitúan en el tejido conectivo del músculo.

Cada fibra muscular está compuesta por miofibrillas, las cuales están formadas por unidades repetidas de pocas micras de longitud llamadas sarcómeros. El sarcómero consta de una red proteica muy organizada que da a la fibra muscular su aspecto estriado característico. Cada sarcómero está flanqueado por dos discos Z. Los discos Z están compuestos por múltiples proteínas, entre ellas α-actinina. Del disco Z se originan filamentos finos formados por actina, troponina y tropomiosina. Los filamentos gruesos constan de miosina. Otras estructuras comprenden orgánulos subcelulares, como las mitocondrias, que son la principal fuente de energía, el retículo endoplásmico y los túbulos transversales, que comunican con el espacio extracelular.

La función muscular (fig. 421-1) depende de la energía química del trifosfato de adenosina (ATP). En los primeros 30 min de actividad mantenida, el ATP se produce por la degradación del glucógeno (glucogenólisis), y después de 30 min, el ATP se produce mediante la β-oxidación de los ácidos grasos y la fosforilación oxidativa en la mitocondria. El proceso que conduce a la contracción muscular comienza con la generación del potencial de acción en la fibra muscular (cap. 53), que inicia la contracción muscular después de propagarse al interior de la fibra muscular a través del sistema de túbulos transversales. La liberación de calcio del retículo endoplásmico desencadena una serie de fenómenos coordinados que conduce al acoplamiento excitación-contracción. El calcio se une a la troponina, la cual interacciona con la tropomiosina y da lugar a la unión actina-miosina. La formación y escisión repetida de puentes cruzados actina-tropomiosina en este proceso dependiente del ATP da lugar al deslizamiento de los filamentos gruesos y finos y al acortamiento del sarcómero.

La integridad estructural de la membrana de superficie de la fibra muscular se mantiene mediante una red de proteínas del músculo. La distrofina es un componente clave del citoesqueleto subsarcolémico. Ancla los elementos contráctiles de la fibra muscular al sarcolema y a la lámina basal extracelular junto con varias glucoproteínas llamadas sarcoglucanos (α, β, δ, γ), distroglucanos (α, β) y sintrofinas (α, β1, β2), y

booksmedicos.org

forma el complejo distrofina-sarcoglucano. La lámina basal contiene varias proteínas importantes, como colágeno, fibronectina y laminina, la cual incluye merosina y proteínas relacionadas. Las proteínas de los filamentos intermedios, como la desmina, conectan el disco Z y otros orgánulos con el citoesqueleto subsarcolémico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades musculares a menudo se manifiestan con debilidad muscular localizada o difusa, disminución de la tolerancia al ejercicio, dolor muscular inducido por el reposo o el ejercicio, aumento de tamaño o atrofia del músculo, calambres, relajación retardada o, infrecuentemente, mioglobinuria. Estos síntomas y signos pueden estar enmascarados por otras características neurológicas o sistémicas en pacientes con enfermedades multisistémicas.

Anamnesis

La valoración de los pacientes con enfermedades neuromusculares comienza con una anamnesis minuciosa, una exploración física general y una exploración neurológica detallada. La edad de inicio, la velocidad de progresión y si el proceso es episódico, estático o progresivo son datos que pueden aportar claves importantes. Las miopatías de inicio congénito y en la infancia pueden asociarse con disminución de los movimientos fetales, parto de nalgas, llanto o succión débil y adquisición tardía de los hitos del desarrollo motor. La debilidad es el síntoma de presentación más frecuente, pero otros síntomas de enfermedad muscular son dolor muscular, disminución de tolerancia al ejercicio, cambio en la masa muscular (hipertrofia o atrofia), actividad muscular espontánea anómala, relajación tardía, fatiga o mioglobinuria. La debilidad puede ser relativamente estática, como en algunas miopatías congénitas; progresiva, como en las distrofias musculares; intermitente, como en la parálisis periódica; fluctuante, como en los trastornos de la unión neuromuscular (cap. 422), o relacionada con el ejercicio, como en las miopatías metabólicas. La distribución más frecuente de la debilidad es la proximal o debilidad de la cintura de las extremidades, que da lugar a dificultad para levantarse de una silla, de una bañera o del asiento de un coche; para subir y bajar escaleras; para levantarse de la posición en cuclillas, o para levantarse del suelo. La debilidad proximal en los brazos se manifiesta como dificultad para alcanzar estanterías, lavarse o cepillarse el cabello o levantar los brazos para ponerse una camisa. La debilidad distal en las piernas puede llevar a problemas para caminar sobre superficies irregulares, a tropezarse con los bordillos, a dificultades para permanecer sobre la punta de los pies o a golpeteo del suelo con los pies debido a pie caído. La debilidad distal de las extremidades superiores también produce dificultad para abrir tarros, teclear, escribir o abotonarse las prendas. La debilidad facial bilateral puede dar lugar a inconvenientes para silbar, inflar globos o beber con pajita. La afectación predominante de los músculos oculares puede producir ptosis y diplopía. La debilidad de los músculos bulbares se manifiesta con problemas para el habla y la deglución, debilidad del cuello que lleva a cabeza caída y debilidad de los músculos respiratorios que puede conducir a síntomas indicativos de hipoventilación nocturna o insuficiencia respiratoria. El reconocimiento precoz de la insuficiencia respiratoria progresiva es esencial, porque es tratable con ventilación no invasiva con presión positiva.

La fatiga y la intolerancia al ejercicio pueden ser los síntomas de presentación de las enfermedades musculares, pero también pueden ser multifactoriales e inespecíficos. De forma aislada, estos síntomas generalmente no indican enfermedad muscular primaria.

El dolor muscular es otro síntoma inespecífico que puede aparecer en muchos trastornos sistémicos y psiquiátricos. En ocasiones, los pacientes describen como dolor el dolorimiento, la rigidez, el entumecimiento o la sensación urente. Es infrecuente que las enfermedades musculares causen dolor muscular difuso, generalizado o persistente. El dolor muscular sin debilidad a menudo es una característica de fibromialgia (cap. 274) o síndrome de fatiga crónica. La mialgia difusa puede aparecer en enfermedades musculares inflamatorias, como la polimiositis o la dermatomiositis, la vasculitis o la miositis viral o parasitaria. El dolor muscular precipitado por el ejercicio generalmente es indicativo de miopatía metabólica.

Los calambres musculares son contracciones involuntarias dolorosas que pueden aparecer en individuos sanos. La deshidratación, la insuficiencia renal (cap. 130) y los desequilibrios electrolíticos (caps. 116, 117, 119 y 245) también pueden producir calambres. La rigidez muscular puede aparecer en enfermedades inflamatorias, metabólicas y de canales iónicos, así como en trastornos como la esclerosis múltiple (cap. 411), la polimialgia reumática (cap. 271) y enfermedades del tejido conectivo (cap. 256).

Las fasciculaciones están causadas por descargas espontáneas de las fibras musculares inervadas por una única unidad motora. Las fasciculaciones pueden aparecer en personas normales, en las que generalmente se exacerban por el estrés y aumentan por la ingesta de cafeína. Las fasciculaciones asociadas con debilidad muscular indican enfermedad de las células del asta anterior. La miotonía, que a menudo se describe como rigidez muscular, se caracteriza por la contracción prolongada y la relajación tardía del músculo.

La miotonía puede afectar a los músculos de las extremidades, faciales o bulbares, y puede producir una contracción muscular persistente de la extremidad, cierre del párpado o disfagia. La distrofia miotónica es la enfermedad muscular más frecuentemente asociada a miotonía, pero los pacientes generalmente se quejan más de la debilidad que de la miotonía. Por el contrario, la miotonía asociada a canalopatías del sodio y el cloro puede ser discapacitante. Los pacientes que refieren cierre de las manos, pero que no tienen miotonía objetiva, infrecuentemente tienen una explicación física de sus síntomas.

La tetania es la forma más grave de contracción muscular mantenida. La tetania aparece en pacientes con hipocalcemia e hipomagnesemia (cap. 119), y se agrava con la alcalosis metabólica o respiratoria (cap. 118).

La lesión muscular aguda grave, denominada *rabdomiólisis* (cap. 113), produce mioglobinuria, que se manifiesta por la tinción roja o marrón oscura de la orina. Esta coloración debe distinguirse de otras causas de pigmenturia (cap. 114), como la hemólisis o la porfiria.

Los antecedentes familiares detallados deben incluir preguntas acerca de enfermedad muscular, con cuestiones específicas sobre el uso de bastones, férulas o sillas de ruedas. También debe valorarse si los miembros de la familia han tenido miocardiopatía, muerte súbita inesperada, diabetes o cataratas.

Exploración física

La exploración física completa debe buscar signos que puedan indicar cualquiera de las enfermedades sistémicas que se asocian con miopatías. La exploración de la piel puede dar claves de trastornos sistémicos, como el exantema en heliotropo de la dermatomiositis (cap. 269).

Debe realizarse una exploración neurológica extensa en todos los pacientes para excluir posibles trastornos del sistema nervioso central o periférico (tabla 421-2). La exploración comienza tan pronto como el paciente entra en la sala de exploración. La debilidad proximal en las piernas puede ser evidente si los pacientes se empujan sobre sus muslos o tienen marcha de pato. Deben explorarse una posible debilidad o atrofia de la musculatura facial, ptosis o los característicos rasgos dismórficos de la distrofia miotónica (fig. 421-2), que pueden llevar a un diagnóstico clínico inmediato.

Debe pedirse a los pacientes que se levanten desde la posición de cuclillas y que caminen de puntillas para valorar una posible debilidad de las pantorrillas, y de talones para valorar la debilidad de la dorsiflexión. Debe pedírseles también que se mantengan de pie para valorar la postura y cualquier signo de rigidez o escoliosis. Las articulaciones deben movilizarse pasivamente para valorar contracturas.

Deben inspeccionarse todos los grupos musculares en busca de movimientos involuntarios, atrofia o hipertrofia. Los músculos deben palparse para valorar sensibilidad

TABLA 421-2 HALLAZGOS CLÍNICOS QUE DIFERENCIAN LA ENFERMEDAD MUSCULAR Y LA NERVIOSA

HALLAZGO	MIOPATÍA	ENFERMEDAD DE LAS CÉLULAS DEL ASTA ANTERIOR	NEUROPATÍA PERIFÉRICA	ENFERMEDAD DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR
Distribución	Generalmente proximal y simétrica, pero puede ser distal o asimétrica en el inicio	Distal, asimétrica y bulbar	Distal, simétrica	Extraocular, bulbar, extremidad proximal, pero a veces distal
Atrofia	Leve precozmente, marcada tardíamente	Marcada precozmente	Moderada	Ausente
Fasciculaciones	Ausentes	Frecuentes	A veces presentes	Ausentes
Reflejos	Se pierden tardíamente	Variables, puede haber hiperreflexia	Se pierden precozmente	Normales o hiporreflexia
Dolor	Variable	Ausente	Variable, distal cuando está presente	Ausente
Calambres	Infrecuentes	Frecuentes	Ocasionales	Ausentes
Pérdida sensitiva	Ausente	Ausente	Generalmente presente	Ausente
Creatina cinasa sérica	Generalmente elevada	Ocasionalmente elevación leve	Normal	Normal

Adaptado con revisión de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 421-2. Distrofia miotónica en un hombre de 50 años. Su aspecto es característico, con debilidad facial, atrofia de los músculos temporales y esternocleidomastoideos, y calvicie frontal, lo que le da una apariencia de monje. (Tomado de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.)

TABLA 421-3 ESCALA DE LA FUERZA MUSCULAR DEL MEDICAL RESEARCH COUNCIL

GRADO	GRADO DE FUERZA
5	Fuerza normal
4	Movimiento activo contra la gravedad y la resistencia (a menudo se subdivide en 4−, 4 y 4+)
3	Movimiento activo contra la gravedad, pero no contra la resistencia
2	Movimiento activo con eliminación de la gravedad
1	Contracción muscular observable, pero sin capacidad para iniciar el movimiento
0	Ausencia de contracción

Adaptado de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

TABLA 421-4 PRINCIPIOS ORIENTATIVOS PARA LA VALORACIÓN DE LAS ENFERMEDADES MUSCULARES

1. Anamnesis
- Edad de inicio (la mayoría de los trastornos hereditarios y adquiridos tienen una edad de inicio característica)
- Velocidad de progresión (la enfermedad aguda indica una causa adquirida, a menudo inflamatoria)
- Debilidad fluctuante (puede indicar trastorno de la unión neuromuscular, miopatía metabólica o canalopatía)
- Relación con el ejercicio (puede indicar miopatía metabólica o canalopatía)
- Dolor muscular (puede indicar miopatía inflamatoria o metabólica)
- Afectación multisistémica importante (puede indicar citopatía mitocondrial o distrofia miotónica)
- Antecedentes familiares (pueden indicar una enfermedad muscular crónica determinada genéticamente)

2. Patrón de la debilidad
- La debilidad de la cintura de las extremidades es relativamente inespecífica
- Los trastornos hereditarios a menudo tienen patrones específicos de afectación muscular
- La debilidad fluctuante puede indicar un trastorno de la unión neuromuscular, miopatía metabólica o canalopatía

3. Pruebas
- La creatina cinasa sérica puede ser normal
- La electromiografía a menudo es normal en las miopatías metabólicas
- En todos los pacientes con distrofia muscular deben realizarse un electrocardiograma y un ecocardiograma para excluir miocardiopatía y/o defectos de conducción
- La resonancia magnética muscular se usa cada vez con más frecuencia para guiar la biopsia muscular, y en ocasiones puede revelar los patrones diagnósticos de afectación muscular
- Algunas enfermedades musculares hereditarias pueden diagnosticarse clínicamente y confirmarse mediante pruebas genéticas sin necesidad de otras investigaciones (p. ej., distrofia miotónica; distrofia de Duchenne, de Becker y facioescapulohumeral)
- La biopsia muscular revelará la causa en la mayoría de los casos; identifica las miopatías inflamatorias específicas y las distrofias musculares, y a menudo aporta claves diagnósticas para otros trastornos musculares neurógenos.

Adaptado con revisión de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

o textura no habitual. La miotonía puede explorarse mediante la incapacidad para relajar el vientre muscular tras la percusión con un martillo de reflejos o por la incapacidad para relajar los dedos al cerrar el puño firmemente.

Debe valorarse el grado de fuerza (tabla 421-3) en cada grupo muscular. En los niños y lactantes, observarlos mientras juegan con juguetes y ver cómo se ponen de pie y caminan generalmente revela más que las pruebas clásicas manuales de fuerza muscular. El patrón de afectación muscular puede aportar claves para el diagnóstico de una miopatía específica.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas neurofisiológicas, la determinación de creatina cinasa (CK) sérica, la biopsia muscular y las pruebas genéticas ayudan a orientar el diagnóstico de las enfermedades musculares (tabla 421-4).

El hemograma completo y los niveles séricos de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y creatinina pueden valorar una posible afectación sistémica. En algunas miopatías inflamatorias se encuentra elevación de la velocidad de sedimentación globular o del nivel de proteína C reactiva, y es característico de los trastornos del tejido conectivo (caps. 256 y 257). Las pruebas adicionales para evaluar a los pacientes con sospecha de miopatía inflamatoria o enfermedad del tejido conectivo pueden consistir en anticuerpos antinucleares, antígenos nucleares extraíbles, factor reumatoide, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anti-Jo-1, anti-Mi2, anti-MDA5, anti-3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa o anticuerpos antipartículas de reconocimiento de señal (cap. 257).

La isoforma muscular (MM) de CK frecuentemente está elevada en los pacientes con enfermedad muscular, aunque en las miopatías metabólicas y en algunas miopatías crónicas se observan niveles normales. En pacientes con neuropatía periférica, radiculopatía y enfermedades de las células del asta anterior puede existir un aumento leve a moderado del nivel sérico de CK. El nivel de CK está considerablemente aumentado en las distrofinopatías, en la disferlinopatía, en algunas sarcoglucanopatías, en las α-distroglucanopatías y durante la rabdomiólisis (cap. 113). Sin embargo, después puede disminuir en las distrofias musculares a medida que progresa la enfermedad. Cuando el nivel sérico de CK excede el límite superior normal en cerca de 10 veces, también pueden estar elevados los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y lactato deshidrogenasa, y algunos pacientes pueden diagnosticarse erróneamente de hepatitis (caps. 147 y 148) al inicio, antes de determinar el nivel sérico de CK. El nivel sanguíneo de lactato puede aumentar en pacientes con miopatía mitocondrial, pero un valor normal no excluye este diagnóstico. En pacientes con dolor y/o debilidad muscular agudos deben controlarse los electrólitos y las pruebas de función tiroidea.

En pacientes diagnosticados de dermatomiositis (cap. 269), la evaluación debe incluir la búsqueda de una neoplasia maligna subyacente. En pacientes con sospecha de citopatía mitocondrial deben realizarse niveles de lactato en suero y/o líquido cefalorraquídeo. En pacientes con sospecha de defectos de la β-oxidación de los ácidos grasos, el perfil sanguíneo de acilcarnitina puede ser útil para el diagnóstico.

Electromiografía

La electromiografía (EMG) consta de estudios de conducción nerviosa, estimulación nerviosa repetitiva y exploración de los músculos con aguja (cap. 396). En los pacientes con miopatías, los estudios de conducción nerviosa (cap. 420) son normales. En las miopatías, la exploración con aguja muestra característicamente potenciales de la unidad motora complejos, de baja amplitud y polifásicos. La miotonía está causada por la despolarización recurrente de la membrana de superficie de la fibra muscular y tiene descargas rítmicas características alternantes o potenciales de fibrilación durante la exploración con aguja en la EMG. Las contracturas son eléctricamente silentes en la EMG, pero los calambres musculares se asocian con ráfagas de actividad de la unidad motora de alta frecuencia y alta amplitud. La EMG puede ser normal en algunas miopatías focales, como en la miositis inflamatoria, en las miopatías metabólicas y en algunas miopatías congénitas.

Pruebas genéticas

La gran disponibilidad de pruebas genéticas moleculares ha revolucionado el abordaje de los pacientes con sospecha de enfermedad muscular hereditaria. La prueba genética de distrofina puede identificar los defectos de esta en el 90-95% de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne y Becker. Se dispone de paneles de

booksmedicos.org

pruebas comerciales para enfermedades musculares, como la distrofia muscular de la cintura de las extremidades, las distrofias musculares congénitas, las miopatías miofibrilares y las miopatías congénitas; sin embargo, los paneles de pruebas solo tienen una sensibilidad de cerca del 85%, porque no cubren toda la región de codificación (al contrario que la secuenciación del exoma completo) ni el genoma (al contrario que la secuenciación del genoma completo). La sensibilidad es más alta si se analizan múltiples miembros de la familia afectados y algunos no afectados, y más de una familia al mismo tiempo. Aún se están descubriendo nuevos genes que causan distrofias musculares usando secuenciación del exoma completo.

Biopsia muscular

A pesar de los avances en genética y biología molecular, la biopsia muscular sigue siendo un componente clave en el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades musculares. La zona de biopsia debe elegirse cuidadosamente en un músculo que esté afectado clínicamente, pero no de forma demasiado grave. Las secciones en fresco congeladas de las muestras deben usarse para estudios histoquímicos, porque en el tejido incluido en parafina pueden no detectarse alteraciones morfológicas incluso llamativas. La localización inmunocitoquímica de proteínas específicas es útil y diagnóstica en algunas formas de distrofia muscular. En las miopatías metabólicas pueden usarse técnicas histoquímicas y bioquímicas enzimáticas específicas. En las miopatías mitocondriales, el análisis genético de la muestra muscular puede ser más informativo que las muestras sanguíneas.

Pruebas de imagen

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) musculares tienen una utilidad limitada para evaluar las enfermedades musculares, pero pueden ser muy útiles para excluir anomalías de la médula espinal que pueden causar debilidad. Algunas miopatías hereditarias se asocian con un patrón de atrofia y sustitución del músculo por grasa. En la miopatía inflamatoria parcheada o focal, la RM puede guiar la biopsia muscular. En ocasiones, la RM funcional es útil en pacientes con sospecha de trastorno mitocondrial.

ENFERMEDADES MUSCULARES ESPECÍFICAS

Enfermedades musculares hereditarias

Los cuatro grupos principales de enfermedades musculares hereditarias son las distrofias musculares (tabla 421-5), las miopatías congénitas (tabla 421-6), los trastornos musculares de los canales iónicos (tabla 421-7) y las miopatías metabólicas (tabla 421-8). Algunos defectos genéticos causan fenotipos específicos que son reconocibles instantáneamente en la cabecera del enfermo por el clínico experimentado, pero los defectos en más de un gen pueden producir fenotipos menos específicos. El abordaje sistemático es crítico para la investigación eficaz y exitosa de estos trastornos.

Distrofias musculares

El término *distrofia muscular* se refiere a una degeneración primaria de la fibra muscular generalmente asociada con un aumento de tejido graso y conectivo fibroso. La manifestación clínica habitual consiste en debilidad muscular progresiva.[1]

DISTROFINOPATÍAS

Las distrofias musculares de Duchenne y de Becker están causadas por mutaciones en el gen de la distrofina, que se localiza en el cromosoma X. Las mujeres portadoras pueden desarrollar un fenotipo variable, con presentación similar al Duchenne grave, debilidad leve de la cintura de las extremidades de inicio en el adulto, elevación asintomática de CK y miocardiopatía.

Distrofia muscular de Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne es la enfermedad muscular hereditaria más frecuente, con una incidencia aproximada de 1 por cada 5.000 hombres nacidos. Cerca de un tercio de los pacientes portan una mutación *de novo* sin antecedentes familiares. En la mayoría de los pacientes existe una mutación por desplazamiento del marco de lectura en el gen de la distrofina que da lugar a una ausencia completa de dicha proteína. Esta ausencia de distrofina altera la unión mecánica entre el sarcómero y el sarcolema, y causa una fuga del calcio que conduce a necrosis de las fibras musculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La distrofia de Duchenne se presenta característicamente en niños pequeños entre los 2 y 5 años de edad con retraso de los hitos del desarrollo motor, dificultades para correr, caídas frecuentes y aumento de tamaño de las pantorrillas. El trastorno es implacablemente progresivo y puede causar una miocardiopatía (cap. 60) que conduce a insuficiencia cardíaca y arritmias mortales. Pueden asociarse discapacidad intelectual, trastornos del aprendizaje, autismo y déficit de atención con hiperactividad. Hacia los 12 años de edad, la mayoría de los individuos afectados ya no pueden caminar. Hacia los 20 años edad, la mayor parte de los pacientes desarrollan contracturas articulares y cifoescoliosis, que lleva a afectación respiratoria.

TABLA 421-5 DISTROFIAS MUSCULARES

LIGADAS A X
Distrofinopatías (distrofia muscular de Duchenne/Becker)
Emery-Dreifuss (emerina)
Relacionada con FHL1 (FHL1)
AUTOSÓMICAS DOMINANTES
Distrofia facioescapulohumeral (deleciones de repetición D4Z4 en la región subtelomérica de 4q35 en el 95%; aumento tóxico de función de *DUX4* en el 5%)
Distrofia miotónica de tipo 1 (repeticiones CTG en *DMPK*)
Distrofia miotónica de tipo 2 (repeticiones CCTG en *ZNF9*)
Distrofia muscular oculofaríngea *(PABPN1)*
Miotilinopatía* *(MYOT)*
Laminopatía *(LMNA)*
Caveolinopatía *(CAV3)*
DNAJB6opatía* *(DNAJB6)*
Desminopatía* *(DES)*
Zaspopatía* *(ZASP)*
Bag3opatía* *(BAG3)*
Filaminopatía* *(FLNC)*
α-B-cristalinopatía* *(CRYAB)*
Titinopatía* *(TTN)*
VCPopatía† [proteína que contiene valosina] *(VCP)*
Miopatía MYH7†,‡ [miopatía de Laing] *(MYH7)*
Miopatía MYH2† *(MYH2)*
Nesprinopatía *(SYNE1, SYNE2)*
TIA1opatía [miopatía distal de Welander] *(TIA1)*
KLHL9opatía [homólogo 9 similar a *kelch*] *(KLHL9)*
AUTOSÓMICAS RECESIVAS
Calpainopatía *(CAPN3)*
Disferlinopatía *(DYSF)*
Anoctaminopatía *(ANO5)*
α-sarcoglucanopatía *(SGCA)*
β-sarcoglucanopatía *(SGCB)*
δ-sarcoglucanopatía *(SGCD)*
γ-sarcoglucanopatía *(SGCG)*
Teletoninopatía *(TCAP)*
TRIM32opatía *(TRIM32)*
α-distroglucanopatías§ *(FKRP, POMT1, POMT2, FKTN, POMGNT1, LARGE, DAG1, DPM2, DPM3)*
Titinopatía *(TTN)*
Laminopatía *(LMNA)*
Plectinopatía *(PLEC)*
Deficiencia de merosina§ (LAMA2)
Selenoproteinopatía‡,§ *(SEPN1)*
ColagenoVIopatía§ *(COL6A1, COL6A2, COL6A3)*
Con lipodistrofia generalizada *(PTRF)*
Integrinaα7opatía§ *(ITGA7)*
Integrinaα9opatía§ *(ITGA9)*
Con anomalías estructurales mitocondriales§ *(CHKB)*
GNE-opatía† [glucosamina (UDP-*N*-acetil)-2-epimerasa/*N*-acetilmanosamina cinasa] *(GNE)*
Matrina3opatía *(MATR3)*

*Asociadas con características anatomopatológicas de miopatía miofibrilar.
†Asociadas con características anatomopatológicas de miopatía por cuerpos de inclusión.
‡También pueden causar miopatía congénita.
§También pueden causar distrofia muscular congénita.

TABLA 421-6 MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Enfermedad del núcleo central, multi-mininúcleo *(RYR1, SEPN1, MYH7, ACTA1, LMNA)*
Miopatía centronuclear *(MTM1, DNM2, RYR1, BIN1)*
Miopatía por cuerpos nemalínicos *(NEB, ACTA1, TPM3, TPM2, TNNT1, CFL2, KLHL40, KBTBD13)*
Desproporción congénita del tipo de fibras *(ACTA1, SEPN1, RYR1, MYH7)*
Miopatía por depósito de miosina *(MYH7)*
Otras miopatías estructurales: miopatía con capuchón, miopatía con cuerpos de cebra, miopatía sarcotubular, miopatía con cuerpos esferoideos, miopatía con cuerpos en huella digital, miopatía trilaminar, miopatía espiral cilíndrica, miopatía con exceso de husos musculares, miopatía con agregados tubulares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

DIAGNÓSTICO

Los individuos afectados tienen una elevación del nivel sérico de CK de hasta 20 a 100 veces el normal. La confirmación del diagnóstico requiere el análisis del gen de distrofina en el ADN. Si la prueba genética es negativa, entonces está indicada una biopsia muscular. Los hallazgos anatomopatológicos son característicos de una miopatía crónica. La inmunotinción muestra ausencia de distrofina, excepto en las fibras revertidas, que sí la expresan (fig. 421-3).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento requiere un abordaje con un equipo multidisciplinario,[2] con fisioterapia para prevenir las contracturas y aportar a tiempo los dispositivos y sillas de ruedas apropiados. La miocardiopatía se trata característicamente usando β-bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (cap. 59). El cirujano ortopédico debe ayudar con el control de la escoliosis y la fusión vertebral si está indicada. El neumólogo valorará y seguirá la función respiratoria, incluida la iniciación y monitorización de ventilación no invasiva. Un endocrinólogo puede ser útil para el tratamiento de la osteoporosis y la supresión suprarrenal durante el uso crónico de corticoides. La evaluación oftalmológica es necesaria para valorar la formación de cataratas. La prednisona (0,75 mg/kg/día, o 10 mg/kg/día los fines de semana) prolonga la capacidad para deambular[A1] a pesar de sus efectos colaterales significativos (cap. 35). La prednisona también puede ayudar con la función respiratoria y enlentecer la progresión de la escoliosis. En ensayos clínicos se están probando fármacos para saltar el exón y para la lectura de codones de detención prematura.[3]

TABLA 421-7 CANALOPATÍAS Y TRASTORNOS RELACIONADOS

TRASTORNO	PATRÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Enfermedad de Thomsen	Miotonía
Enfermedad de Becker*	Miotonía y debilidad
Paramiotonía congénita	Paramiotonía
Parálisis periódica hiperpotasémica	Parálisis periódica, en ocasiones con miotonía y paramiotonía
Parálisis periódica hipopotasémica	Parálisis periódica
Síndrome de Andersen-Tawil	Parálisis periódica, arritmias cardíacas, anomalías esqueléticas
Miotonía fluctuante	Miotonía
Miotonía permanente	Miotonía
Miotonía con respuesta a acetazolamida	Miotonía
Síndrome de Schwartz-Jampel* (miotonía condrodistrófica)	Seudomiotonía, dimorfismo, blefaroespasmo
Enfermedad del músculo ondulante	Abultamientos musculares/rigidez
Enfermedad de Brody*	Retraso de la relajación, sin miotonía en el electromiograma
Hipertermia maligna	Liberación excesiva de calcio por el retículo sarcoplásmico inducida por anestésicos

*Autosómicas recesivas; las otras enfermedades enumeradas son autosómicas dominantes.
Adaptado con revisión de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

PRONÓSTICO

Con soporte respiratorio, los pacientes a menudo viven hasta la tercera o incluso la cuarta décadas. La insuficiencia cardíaca crónica es la causa principal de muerte hacia los 20 o 30 años, y la mayoría de los pacientes sucumben a neumonía, insuficiencia cardíaca o arritmias.

Distrofia muscular de Becker

La distrofia de Becker es una forma más leve que la distrofia de Duchenne causada por una mutación en el marco de lectura del gen de distrofina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La distrofia de Becker puede presentarse en niños mayores de 5 años de edad, adolescentes o incluso adultos. Los hallazgos característicos son debilidad proximal simétrica e hipertrofia llamativa en pantorrillas. La insuficiencia cardíaca es frecuente y puede ser la manifestación inicial en algunos pacientes. La CK está elevada, aunque no en el mismo grado que se observa en la distrofia de Duchenne. La prueba genética para el gen de distrofina es positiva en cerca del 90-95% de los pacientes. Si la prueba genética es negativa en un paciente con sospecha de distrofia de Becker, está indicada la biopsia muscular. Los hallazgos en la biopsia son similares a los de la distrofia de

TABLA 421-8 MIOPATÍAS METABÓLICAS Y MITOCONDRIALES

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO
Tipo 2: α-1,4-glucosidasa (maltasa ácida) *(GAA)*
Tipo 3: desramificadora *(AGL)*
Tipo 4: ramificadora *(GBE1)*
Tipo 5: miofosforilasa *(PYGM)*
Tipo 7: fosfofructocinasa *(PFKM)*
Tipo 8: fosforilasa b cinasa *(PHBK)*
Tipo 9: fosfoglicerato cinasa *(PGK)*
Tipo 10: fosfoglicerato mutasa *(PGAM-M)*
Tipo 11: lactato deshidrogenasa *(LDHA)*
Tipo 12: aldolasa A *(ALDOA)*
Tipo 13: β-enolasa *(ENO3)*
Tipo 14: fosfoglucomutasa 1 *(PGM1)*
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS
Carnitina palmitoiltransferasa II *(CPT2)*
Deficiencia primaria sistémica de carnitina *(SCL22A5)*
Deficiencia secundaria de carnitina
Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga *(ACADVL)*
Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena larga *(ACADL)*
Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media *(ACADM)*
Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena corta *(ACAD5)*
Deficiencia de hidroxil/acil coenzima A deshidrogenasa de cadena larga *(LCHAD)*
Deficiencia múltiple de acil coenzima A deshidrogenasa *(ETFA)*
Medicamentos (ácido valproico)
MIOPATÍAS MITOCONDRIALES
Oftalmoplejía externa crónica progresiva
Síndrome de Kearns-Sayre
Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios seudoictales (MELAS)
Encefalopatía neurodigestiva mitocondrial (ENDM)
Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)
Miopatía y acidosis láctica del lactante
Deficiencia de citocromo *c* oxidasa

Adaptado con revisión de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

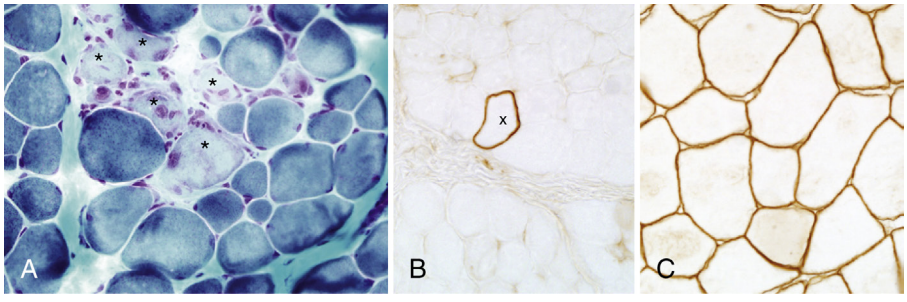

FIGURA 421-3. Distrofia muscular de Duchenne. A. Sección con tinción tricrómica de una muestra de un paciente con distrofia de Duchenne que revela fibras necróticas (*) y aumento del tejido conectivo endomisial y perimisial. **B.** La inmunotinción con distrofina muestra la ausencia de reactividad a distrofina en todas las fibras excepto en una fibra revertida (x). **C.** Reactividad normal a la distrofina del sarcolema en una sección de control.

booksmedicos.org

Duchenne, pero menos graves: la inmunohistoquímica muestra disminución de la expresión de distrofina, y la inmunotinción revela disminución de la expresión y/o una proteína distrofina de menor peso molecular.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es en gran medida de soporte. Los corticoesteroides se usan con poca frecuencia. De forma similar a la distrofia de Duchenne, está indicado el control de la función respiratoria y cardíaca. En pacientes con miocardiopatía restrictiva grave (cap. 60) se ha llevado a cabo un trasplante cardíaco (cap. 82).

Muchos pacientes tienen una esperanza de vida normal, aunque algunos presentan insuficiencia respiratoria y acortamiento de la supervivencia debido a las complicaciones respiratorias. La insuficiencia cardíaca y las arritmias aparecen tardíamente en la evolución de la enfermedad.

Mujeres portadoras de distrofia de Duchenne o Becker

Las mujeres portadoras de la mutación del gen de distrofina en general son totalmente asintomáticas. Sin embargo, cerca del 2,5-10% de las portadoras pueden desarrollar síntomas, como mialgias, debilidad muscular proximal y miocardiopatía. Más infrecuentemente presentan fenotipo de Duchenne debido a un cariotipo XO (síndrome de Turner) o a inactivación del cromosoma X distorsionado. Si se identifica una mutación específica en la familia, el análisis del ADN puede confirmar el diagnóstico. La inmunotinción de las muestras musculares revela un patrón en mosaico, en el que algunas fibras expresan normalmente la distrofina y otras muestran una expresión reducida o incluso ausente. El tratamiento de las portadoras sintomáticas es similar al de los pacientes con distrofia de Duchenne y Becker con gravedad similar de la enfermedad.

Distrofia muscular facioescapulohumeral

La distrofia muscular facioescapulohumeral es un trastorno autosómico dominante con penetrancia variable. Es la tercera distrofia más frecuente tras las distrofinopatías y la distrofia miotónica, con una prevalencia alrededor de 1 por cada 15.000. Cerca del 95% de los pacientes tienen una región de repetición en tándem D4Z4 truncada en el cromosoma 4q35.[4] El 5% restante tiene hipometilación de la región D4Z4, junto con una mutación del gen *SMCHD1* que es crítica para el mantenimiento estructural del dominio flexible en bisagra del cromosoma que contiene la proteína 1.[5]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La distrofia muscular facioescapulohumeral tiene una penetrancia muy variable en la misma familia. Puede presentarse como debilidad facial proximal grave en la lactancia o como debilidad distal leve y casi asintomática al final de la vida adulta. Algunos portadores del gen nunca presentan síntomas ni signos clínicos. La debilidad muscular afecta inicialmente a la cara, donde causa dificultad para sonreír o para silbar. Después, los pacientes desarrollan debilidad escapular, humeral, troncal y en las extremidades inferiores, que conduce a pie caído. El aleteo escapular es una característica típica. La afectación muscular suele ser asimétrica.

Los síntomas asociados pueden consistir en pérdida auditiva de alta frecuencia y telangiectasia retiniana. Es más infrecuente que los pacientes con anomalías vasculares retinianas desarrollen exudados retinianos, que conducen a desprendimiento de retina (cap. 423). Los lactantes con diplejía facial intensa también pueden tener discapacidad intelectual y epilepsia intratable.

DIAGNÓSTICO

El nivel de CK varía entre normal y levemente elevado. La EMG muestra hallazgos miopáticos característicos. La biopsia muscular muestra cambios miopáticos crónicos, en ocasiones con un exudado inflamatorio. El diagnóstico definitivo se basa en las pruebas genéticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es de soporte, y los corticoesteroides no son beneficiosos. Sin embargo, los pacientes sí se benefician de la fisioterapia con ejercicios de movilización de la cintura escapular, de ortesis moldeadas para el tobillo-pie para el pie caído, de dispositivos auditivos para la pérdida auditiva y de cirugía de fijación escapular para mejorar el arco de movilidad del hombro. Los hallazgos cardíacos no son llamativos, y la debilidad muscular respiratoria es una característica tardía. El pronóstico es muy variable dependiendo de la gravedad y de la edad de inicio. Muchos pacientes tienen una esperanza de vida normal.

Distrofias miotónicas

Las distrofias miotónicas, que son las segundas enfermedades musculares hereditarias más frecuentes, afectan aproximadamente a 1 de cada 8.000 habitantes. Los dos tipos, DM1 y DM2, se heredan de forma autosómica dominante. Ambas causan enfermedad multisistémica y pueden ser difíciles de distinguir entre sí. La DM1 está causada por una expansión anómala de repeticiones de nucleótidos CTG en una región no traducida del gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica *(DMPK)* en el cromosoma 19q. La DM2 está causada por una expansión anómala de repeticiones de nucleótidos CCTG en el intrón 1 de la proteína 9 con dedo de cinc *(ZNF9)* en el cromosoma 3q.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes tienen característicamente calvicie frontal, ptosis y atrofia muscular temporal y de los maseteros. El habla es de calidad nasal, y los pacientes presentan marcha equina alta debido a miopatía distal. En la exploración neurológica, la miotonía se observa con la percusión (incapacidad para la relajación del músculo tras la percusión con un martillo de reflejos), después de cerrar el puño (incapacidad para relajar los dedos tras cerrar el puño firmemente) y en los párpados (incapacidad para abrir los ojos tras cerrarlos con fuerza). En la DM1, la debilidad afecta predominantemente a los músculos faciales, orofaríngeos, flexores del antebrazo y dorsiflexores del pie. En la DM2, la debilidad es de predomino proximal, aunque frecuentemente están afectados los flexores profundos de los dedos de la mano. El dolor muscular y la rigidez son frecuentes en la DM2, pero también pueden observarse en la DM1. Los hallazgos sistémicos pueden consistir en cataratas subcapsulares prematuras, atrofia testicular, discapacidad intelectual, impotencia, e hipersomnolencia mediada por mecanismos centrales y neuromusculares. La disfunción endocrina es frecuente, con diabetes mellitus y anomalías tiroideas. La disfagia y el estreñimiento también son frecuentes. Los defectos progresivos de la conducción cardíaca pueden llevar a muerte súbita. Los pacientes pueden requerir soporte respiratorio tras anestesia general. Las mujeres que transmiten la DM1 tienen un alto riesgo de tener niños con una forma congénita grave con hipotonía al nacimiento, insuficiencia respiratoria, detención del desarrollo y retraso global de los hitos del desarrollo con discapacidad intelectual de leve a grave.

DIAGNÓSTICO

La distrofia miotónica clásica generalmente puede diagnosticarse clínicamente por las características faciales esencialmente patognomónicas del paciente (v. fig. 421-2). La CK puede ser normal o estar levemente elevada. La EMG, que es útil cuando el diagnóstico no se sospecha o no está claro, revela características miopáticas y descargas miotónicas. El análisis genético molecular de las repeticiones de nucleótido confirma el diagnóstico.[6]

TRATAMIENTO

Tto

En todos los pacientes debe realizarse un electrocardiograma y una prueba de Holter anual para detectar posibles anomalías del sistema de conducción (cap. 62). En el diagnóstico debe realizarse un ecocardiograma y repetirse cada 2-4 años. Generalmente también se recomiendan pruebas de función respiratoria cada 2-4 años, y un estudio de sueño es útil para detectar hipoventilación nocturna en pacientes sintomáticos.

La mexiletina (150-200 mg tres veces al día) se tolera bien y puede mejorar la relajación muscular.[A2] La hipersomnolencia (cap. 405) puede tratarse con ventilación con presión positiva nocturna. El metilfenidato (200 mg diarios)[A3] puede ser preferible al modafinilo (300 mg diarios) para la somnolencia diurna excesiva, pero ninguno de ellos tiene resultados espectaculares.[7] El marcapasos cardíaco, que se requiere frecuentemente, puede reducir la incidencia de fibrilación auricular paroxística.[A4] La fisioterapia puede ayudar a prevenir las contracturas.

OTRAS DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares de la cintura de las extremidades son un grupo diverso de miopatías causadas por defectos genéticos o por deficiencias de proteínas musculares que son críticas para la función normal de la membrana celular muscular, especialmente del complejo distrofina-sarcoglucano.[8] La herencia puede ser autosómica dominante o recesiva. Aunque la mayoría de los pacientes tienen la debilidad clásica en la cintura de las extremidades al inicio, algunos pueden presentar afectación muscular distal en las piernas que puede diagnosticarse erróneamente al principio como una neuropatía sensitivomotora. Algunas causas pueden identificarse clínicamente por un clínico experimentado. Sin embargo, la EMG puede ayudar a diferenciar estas enfermedades de las neuropatías, y a menudo se requieren biopsia muscular, estudios inmunohistoquímicos y análisis genético para hacer un diagnóstico preciso.[9]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

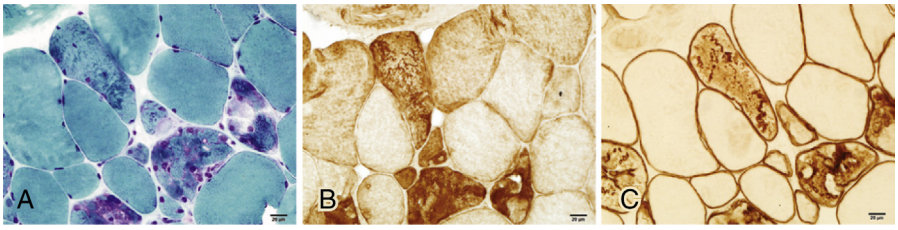

FIGURA 421-4. Miopatía miofibrilar. A. Sección con tinción tricrómica de una muestra de un paciente con miopatía miofibrilar que presenta fibras anómalas con depósitos hialinos o material amorfo y vacuolas. Las fibras anómalas muestran expresión anómala y ectópica de desmina (B) y distrofina (C).

Las *miopatías miofibrilares* se manifiestan con debilidad muscular progresiva distal o proximal y hallazgos morfológicos característicos en la biopsia muscular (fig. 421-4). La miocardiopatía y la neuropatía pueden ser características asociadas.[10]

La *distrofia muscular de Emery-Dreifuss*[11] era originalmente ligada a X y al principio se demostró que estaba causada por mutaciones en el gen de la emerina, una proteína de la membrana nuclear. Sin embargo, las mutaciones en otros cinco genes pueden causar un fenotipo similar. Los pacientes tienen un fenotipo distintivo, con contracturas articulares progresivas, debilidad de distribución escapuloperoneal y miocardiopatía con un trastorno de conducción cardíaca progresivo. La CK a menudo está elevada, pero puede ser normal. La función cardíaca debe controlarse periódicamente. Al igual que en las distrofinopatías, las mujeres portadoras de las formas ligadas a X pueden desarrollar debilidad y cardiopatía.

La *distrofia muscular oculofaríngea* es una miopatía autosómica dominante causada por la expansión de la repetición de un trinucleótido del gen nuclear 1 de la proteína de unión poli(A) *(PABPN1)*. Comienza característicamente en la quinta o sexta décadas de la vida con disfagia y ptosis marcadas. La debilidad distal y proximal considerable comienza tardíamente en la evolución de la enfermedad. La corrección quirúrgica de la ptosis suele aportar resultados excelentes, pero la disfagia puede ser más difícil de tratar. Los pacientes a menudo tienen una esperanza de vida normal.

DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS

Las distrofias musculares congénitas (v. tabla 421-5) son un grupo infrecuente de enfermedades musculares autosómicas recesivas que se manifiestan en la lactancia o la infancia con hipotonía y debilidad muscular.[12,13] El principal diagnóstico diferencial es con la atrofia muscular espinal (cap. 419) y la miastenia congénita (cap. 422). Los lactantes afectados pueden tener contracturas articulares que pueden ser graves en el nacimiento. Algunos tienen un fenotipo muscular puro y sobreviven hasta la vida adulta. Otros tienen afectación grave del sistema nervioso central y los ojos, y se asocian con una hipoglucosilación del α-distroglucano que puede ser mortal en el comienzo de la infancia.

Miopatías congénitas

Las miopatías congénitas son enfermedades musculares hereditarias infrecuentes que generalmente son menos graves que las distrofias musculares congénitas. Los pacientes presentan hipotonía y *facies* miopática en el nacimiento, con retraso del desarrollo de hitos motores. En general, la debilidad es lentamente progresiva.[14] Puede aparecer debilidad de los músculos respiratorios con insuficiencia respiratoria en el nacimiento o de forma insidiosa en la vida adulta. Los pacientes más gravemente afectados presentan manifestaciones intrauterinas, con reducción de movimientos fetales y polihidramnios. La biopsia muscular es diagnóstica.

La *miopatía del núcleo central* (e-fig. 421-1) generalmente se debe a mutaciones en el gen del receptor de rianodina *(RYR1)* y se asocia intensamente con la hipertermia maligna (cap. 432). Las *miopatías nemalínicas* están causadas por diferentes defectos genéticos, como la nebulina *(NEB)*, la α-actina esquelética *(ACTA1)*, la α-tropomiosina$_{lenta}$ *(TPM3)*, la β-tropomiosina *(TPM2)*, la troponina T$_{lenta}$ *(TNNT1)*, la cofilina *(CFL2)*, el miembro 40 de la familia *kelch (KLHL40)* y el dominio 13 que contiene la repetición *kelch* y BTB-[POZ] *(KBTBD13)*. Los bastones de nemalina característicos se observan en la biopsia muscular (e-fig. 421-2). La *miopatía centronuclear* puede estar relacionada con mutaciones de la miotubularina *(MTM1)* ligada a X, con mutaciones de la dinámica 2 *(DNM2)* dominantes o con mutaciones de *RYR1* o anfifisina 2 *(BIN1)* recesivas. La biopsia muscular es diagnóstica (e-fig. 421-3).

No se dispone de tratamiento específico. El abordaje requiere un equipo multidisciplinario similar al de las distrofias musculares.[15]

Canalopatías iónicas

Las canalopatías iónicas (v. tabla 421-7) son trastornos determinados genéticamente en los que la membrana muscular funciona de forma anómala. La prevalencia combinada de las diversas canalopatías musculares esqueléticas es aproximadamente de 1,1 por 100.000.[16] Cada una de ellas tiene una causa molecular específica, pero los fenotipos se superponen.

CANALOPATÍAS DE CLORURO

Las mutaciones en el gen del canal de cloruro muscular *CLCN1* causan miotonía congénita autosómica dominante (de Thomson) y autosómica recesiva (de Becker). Los pacientes presentan miotonía indolora, rigidez muscular que puede empeorar ligeramente con el frío y mejorar con el ejercicio (fenómeno de calentamiento), hipertrofia muscular, y miotonía del puño y en la percusión. La EMG muestra descargas miotónicas. La miotonía responde a mexiletina (150-200 mg hasta tres veces al día).[A5] Los pacientes tienen una esperanza de vida normal.

CANALOPATÍAS DE SODIO

Las mutaciones en *SCN4A*, que es el gen del canal de sodio dependiente del voltaje, causan varios fenotipos autosómicos dominantes, como la parálisis periódica hiperpotasémica, la paramiotonía congénita y la miotonía agravada por potasio. La parálisis periódica característicamente se precipita por el ejercicio mantenido que conduce a debilidad durante el período de reposo, por alimentos ricos en potasio o, en ocasiones, por el frío o el estrés emocional. Las crisis pueden persistir durante horas, en las cuales el paciente puede estar cuadripléjico con disminución de los reflejos tendinosos, pero con sensibilidad, movimientos oculares y respiración normales. El nivel sérico de potasio puede ser alto o normal durante la crisis. La exploración física generalmente es normal entre las mismas, pero algunos pacientes desarrollan debilidad proximal fija en las fases tardías de la enfermedad. En pacientes con paramiotonía, la rigidez muscular aumenta paradójicamente con el ejercicio y a menudo es dolorosa. La sensibilidad al frío es característicamente más extrema que la que se observa en la miotonía congénita, y puede precipitar la debilidad muscular. El diagnóstico es clínico, aunque los pacientes con debilidad muscular proximal fija, que puede confundirse con otras miopatías, tienen cambios vacuolares y en ocasiones agregados tubulares en la biopsia muscular. Para ambos fenotipos, el tratamiento consiste en evitar los factores precipitantes, como el frío o el ejercicio extenuante. Si la miotonía es discapacitante, pueden considerarse fármacos que actúan sobre los canales de sodio, como la diclorfenamida (50-450 mg diarios),[A6] la acetazolamida (250 mg dos veces al día), la mexiletina (150 mg tres veces al día), la fenitoína (300 a 600 mg al día) y la carbamacepina (400 a 800 mg al día). La esperanza de vida es normal.

CANALOPATÍAS DE CALCIO

La parálisis periódica hipopotasémica generalmente está causada por mutaciones autosómicas dominantes en el gen del canal de calcio dependiente del voltaje *CACNA1S*, pero en cerca del 10% de los casos está producida por mutaciones dominantes en *SCN4A*. Las crisis de debilidad, que generalmente son más graves y prolongadas que en la parálisis periódica hiperpotasémica, generalmente persisten durante horas a días antes de resolverse gradualmente. Las crisis aparecen espontáneamente o durante el reposo prolongado tras un ejercicio vigoroso y también pueden precipitarse por comidas ricas en hidratos de carbono. El nivel de potasio sérico está reducido o normal-bajo durante la crisis. Es eficaz evitar cargas elevadas de hidratos de carbono, así como el tratamiento con acetazolamida (125-1.000 mg/día)[A7] o diclorfenamida (50-400 mg/día). Los pacientes pueden desarrollar debilidad muscular permanente si tienen crisis frecuentes.

OTRAS FORMAS DE PARÁLISIS PERIÓDICA Y RIGIDEZ MUSCULAR

La parálisis periódica puede aparecer en gran variedad de trastornos metabólicos y electrolíticos (tabla 421-9). Las mutaciones en el gen *KCNJ2* que codifica el canal rectificador interno de potasio Kir2.1 causan el *síndrome de Andersen-Tawil*, una parálisis periódica autosómica dominante, generalmente hipopotasémica, que se asocia con rasgos faciales distintivos, como hipertelorismo y orejas de implantación baja, así como propensión a las arritmias cardíacas. El tratamiento consiste en acetazolamida (250 mg dos veces al día) y diclorfenamida. En pacientes con alergia a sulfamidas pueden usarse diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona (25-100 mg/día) o el triamtereno (25-100 mg/día). Los pacientes deben tratarse de la arritmia cardíaca y la prolongación del intervalo QT (cap. 65) según esté indicado. La *enfermedad de Brody*, un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de SR calcio ATPasa *(ATP2A1)*, se caracteriza por rigidez muscular inducida por

booksmedicos.org

TABLA 421-9 CAUSAS SECUNDARIAS DE PARÁLISIS PERIÓDICA

HIPOPOTASÉMICAS
Tirotoxicosis
Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn)
Acidosis tubular renal (p. ej., síndrome de Fanconi)
Hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (síndrome de Bartter)
Pérdidas digestivas de potasio
Adenoma velloso
Tumores pancreáticos no secretores de insulina con diarrea
Esprúe no tropical
Intoxicación por bario
Diuréticos deplecionadores de potasio
Anfotericina B
Regaliz
Corticoesteroides
Toxicidad por tolueno
Ácido *p*-aminosalicílico
Carbenoxolona
HIPERPOTASÉMICAS
Enfermedad de Addison
Hipoaldosteronismo
Suplementos de potasio excesivos
Diuréticos preservadores de potasio
Insuficiencia renal crónica

Tomado de Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

el ejercicio que es eléctricamente silente en la EMG. Existen comunicaciones de casos acerca de tratamiento con dantroleno, verapamilo o nifedipino con éxito variable.

La *neuromiotonía* (síndrome de Isaac) es un trastorno autoinmunitario asociado con hiperexcitabilidad del nervio periférico. Está causada por anticuerpos contra los canales de potasio dependientes del voltaje y es parte de un espectro de trastornos que incluye la encefalitis límbica. Se han usado con respuesta variable el tratamiento inmunomodulador oral, la inmunoglobulina intravenosa, la plasmaféresis y el tratamiento sintomático con carbamacepina o fenitoína. El *síndrome del músculo ondulante,* que puede estar causado por mutaciones del gen *CAV3,* se caracteriza por la presencia de ondulaciones en los músculos desencadenadas por el ejercicio o la percusión. El síndrome del músculo ondulante y la neuromiotonía pueden ser fenómenos paraneoplásicos, por lo que en estos pacientes debe considerarse la investigación de una neoplasia maligna.

Miopatías metabólicas

Las miopatías metabólicas (v. tabla 421-8) están causadas por defectos enzimáticos que afectan a las tres fases principales del metabolismo muscular: 1) trastornos de los hidratos de carbono debidos a un defecto del metabolismo de la glucosa-glucógeno; 2) trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, y 3) trastornos de la fosforilación oxidativa mitocondrial. La disfunción muscular puede ser aguda, recurrente y reversible, pero la intolerancia al ejercicio puede causar debilidad progresiva o incluso rabdomiólisis (cap. 113).

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Puesto que la glucosa y el glucógeno son las fuentes de energía principales para la contracción muscular, cualquier defecto del metabolismo de la glucosa-glucógeno puede causar dolor muscular, calambres, contracturas y debilidad en los primeros 30 min del ejercicio. La forma más frecuente es la deficiencia de miofosforilasa (cap. 207), y otras formas son extremadamente infrecuentes. La mayoría de estos trastornos tienen una herencia autosómica recesiva, aunque la deficiencia de fosfoglicerato cinasa está ligada a X. Los pacientes también presentan intolerancia al ejercicio, por lo que pierden su forma física. Los episodios graves se asocian con niveles de CK muy elevados, rabdomiólisis y mioglobinuria.

Deficiencia de fosforilasa

La deficiencia de fosforilasa (enfermedad de McArdle, glucogenosis de tipo 4) se manifiesta característicamente con dolor muscular o calambres después de episodios cortos de ejercicio. Algunos pacientes presentan rabdomiólisis recurrente. El ejercicio persistente durante más 30 min conduce al fenómeno de «segunda entrada», cuando los ácidos grasos se convierten en la principal fuente de energía muscular. La exploración clínica y la CK pueden ser normales entre las crisis, aunque algunos pacientes desarrollan debilidad muscular proximal fija con características miopáticas en la EMG. El análisis histoquímico y enzimático del músculo confirma el diagnóstico. Una dieta con alto contenido de proteínas y 37 g de sacarosa oral poco antes del ejercicio,[A8] así como el ejercicio graduado, pueden mejorar los síntomas, pero los pacientes tienen riesgo de contracturas. La esperanza de vida es normal.

Deficiencia de maltasa ácida

La deficiencia de maltasa ácida (glucogenosis de tipo 2, α-1,4-glucosidasa), también llamada enfermedad de Pompe, puede manifestarse en la lactancia como un trastorno muscular generalizado muy grave que es mortal antes de los 2 años de edad, como una variante infantil-juvenil que causa debilidad muscular y muerte hacia la segunda o tercera décadas debido a insuficiencia respiratoria, o como una forma de inicio en el adulto que se manifiesta con debilidad muscular de la cintura de las extremidades o en ocasiones con insuficiencia respiratoria (cap. 208). En cada uno de estos tipos, la EMG revela descargas miotónicas. En la biopsia muscular se observan almacenamiento anómalo de glucógeno y vacuolas fosfatasa ácida positivas. La enfermedad puede diagnosticarse determinando la actividad de la enzima en los leucocitos o en el músculo, pero el uso de muestras sanguíneas en seco para medir la actividad enzimática se está convirtiendo en la práctica habitual cada vez con más frecuencia. También se dispone del análisis clínico de la mutación. El tratamiento sustitutivo enzimático parece prometedor en los niños y en la forma de inicio tardío.[A9]

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Después de unos 30 min de ejercicio, cuando se agotan las reservas de glucógeno del músculo, los ácidos grasos se transforman en la principal fuente de energía muscular. El metabolismo de los ácidos grasos implica su transporte desde el suero hasta el músculo y la mitocondria, donde la carnitina y la carnitina palmitoiltransferasa son componentes clave de la vía de la β-oxidación.

Los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos se manifiestan con una miopatía proximal, intolerancia al ejercicio, dolor muscular, rabdomiólisis y miocardiopatía. Otras características pueden consistir en neuropatía, retinopatía pigmentaria, hipoglucemia hipocetósica recurrente, crisis epilépticas y discapacidad intelectual. Pueden existir antecedentes familiares de síndrome de muerte súbita. El defecto más frecuente de la oxidación de los ácidos grasos es la *deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de cadena media (DACM).* La *deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I* se manifiesta en la infancia con encefalopatía e insuficiencia hepática asociada con hipoglucemia y elevación del amoníaco sanguíneo durante las crisis metabólicas. La *deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II* puede presentarse como una forma de inicio mortal en el lactante, o más frecuentemente entre la primera y la sexta décadas de la vida con dolor muscular, intolerancia al ejercicio y mioglobinuria, característicamente después de un período prolongado de ayuno o ejercicio mantenido.

La deficiencia de carnitina puede ser primaria o secundaria. La *deficiencia de carnitina primaria* causa miopatía, miocardiopatía y encefalopatía junto con hipoglucemia hipocetósica, aunque se han descrito presentaciones musculares puras. El diagnóstico puede hacerse por el hallazgo de un nivel sanguíneo bajo, aunque otra clave es el depósito llamativo de grasa en el músculo. Otras miopatías metabólicas que pueden causar una deficiencia secundaria de carnitina son los trastornos de la β-oxidación y de la fosforilación oxidativa mitocondrial, que pueden producir síntomas similares a la deficiencia primaria de carnitina. El análisis de acilcarnitinas séricas, ácidos orgánicos urinarios y acilglicinas en orina, así como los análisis enzimáticos específicos en fibroblastos, pueden ayudar a precisar el defecto enzimático.

TRATAMIENTO Tto

El abordaje terapéutico general consiste en evitar los factores precipitantes, como el ayuno o el ejercicio prolongados. Se recomienda la ingesta de hidratos de carbono antes del ejercicio, y debe prescribirse a los pacientes una dieta rica en hidratos de carbono y baja en grasas con comidas frecuentes. Las deficiencias de carnitina tanto primarias como secundarias responden bien a la sustitución con carnitina oral (200-400 mg/kg/día en varias dosis). Algunos pacientes tienen una deficiencia múltiple de acil coenzima A deshidrogenasa (también llamada deficiencia enzimática trifuncional o aciduria glutárica de tipo 2), que responde bien a la riboflavina (100 mg diarios).

TRASTORNOS DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA MITOCONDRIAL

Los trastornos de la fosforilación oxidativa mitocondrial (v. tabla 421-8), que se encuentran entre las causas más frecuentes de enfermedad metabólica hereditaria, pueden presentarse con una miopatía aislada, pero a menudo son multisistémicos con afectación cardíaca, diabetes mellitus y hallazgos neurológicos tanto centrales como periféricos.[17] Un síntoma frecuente es la fatigabilidad anómala o la intolerancia al ejercicio. Las manifestaciones frecuentes del SNC son epilepsia, migrañas, episodios seudoictales, mioclonías, ataxia, neuropatía, retinopatía pigmentaria, demencia y retroceso psicomotor.

La fosforilación oxidativa mitocondrial requiere cinco complejos de la cadena respiratoria que se localizan en la membrana mitocondrial interna.[18] La disfunción mitocondrial da lugar a un déficit de energía que puede conducir a insuficiencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

orgánica. Las proteínas mitocondriales puede estar codificadas por el ADN mitocondrial (ADNmt), que es de herencia materna, y por el ADN nuclear, que se hereda de forma autosómica dominante, recesiva o ligada a X. La presentación fenotípica de los defectos del ADNmt depende de la heteroplasmia, que es la cantidad y distribución tisular del ADNmt mutante. Si la cantidad de heteroplasmia supera un cierto umbral, los síntomas se hacen evidentes. Los trastornos del ADN mitocondrial afectan a la estructura o cantidad de las proteínas de la cadena respiratoria, mientras que los trastornos del ADN nuclear pueden afectar a las proteínas, el ensamblaje de la cadena respiratoria o el mantenimiento del ADNmt.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades mitocondriales deben considerarse en todos los pacientes que tienen una miopatía multisistémica compleja, especialmente en los que tienen afectación neuromuscular, ocular y endocrina.

La *encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios seudoictales (MELAS)* está causada más frecuentemente por una mutación puntual del ADNmt (m.3243A>G). Los pacientes pueden tener miopatía, miocardiopatía, episodios seudoictales y encefalopatía. Algunos pacientes tienen solo uno o unos pocos de estos hallazgos, algunos solo tienen diabetes y sordera, y otros, solo miocardiopatía.

La *epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)* generalmente está causada por una mutación puntual del ADNmt (m.8344A>G). Se manifiesta con una miopatía proximal asociada con ataxia lentamente progresiva, epilepsia, neuropatía periférica y mioclonías.

La *neuropatía óptica hereditaria de Leber* (cap. 424) afecta predominantemente a hombres adultos jóvenes, más del 95% de los cuales tienen mutaciones puntuales del ADNmt en m.3460G>A, m.11778G>A o m.14484T>C. Los pacientes desarrollan un déficit visual subagudo bilateral en 2-3 meses.

La *oftalmoplejía externa progresiva crónica* con ptosis y limitación gradual de los movimientos oculares se observa hasta en un 20% de los trastornos mitocondriales. Cerca del 95% de los pacientes tienen mutaciones puntuales esporádicas o deleciones del ADNmt, pero la enfermedad puede heredarse como rasgo autosómico dominante o recesivo. Las mutaciones en el gen *POLG*, que codifica la polimerasa γ mitocondrial, son la causa más frecuente de oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante o recesiva. El *síndrome de Kearns-Sayre* se caracteriza por la tríada de oftalmoplejía externa, retinitis pigmentaria e inicio antes de los 20 años de edad, más al menos uno de los siguientes: bloqueo cardíaco, ataxia cerebelosa o proteínas en el líquido cefalorraquídeo mayores de 100 mg/dl. El síndrome de Kearns-Sayre generalmente es esporádico y causado por una deleción simple del ADNmt.

Los *síndromes de depleción del ADN mitocondrial* pueden presentarse en el período neonatal o la lactancia con encefalomiopatía necrosante subaguda *(síndrome Leigh)*, insuficiencia hepatorrenal, miocardiopatía y acidosis láctica grave. Los niños con el *síndrome de Pearson,* causado por la acumulación de deleciones del ADNmt, se presentan característicamente con pancitopenia, anemia sideroblástica e insuficiencia pancreática exocrina. La *deficiencia primaria de coenzima Q10 (ubiquinona)* es un trastorno autosómico recesivo infrecuente que puede manifestarse con encefalopatía, miopatía por depósito de lípidos, mioglobinuria, crisis epilépticas y ataxia cerebelosa, o como un síndrome nefrótico aislado o una miopatía aislada.

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La investigación de los pacientes con sospecha de trastornos mitocondriales consiste en detección sistemática de complicaciones multisistémicas, especialmente diabetes y miocardiopatía; biopsia muscular para la búsqueda de fibras rojas rasgadas, deficiencia de citocromo *c* oxidasa o evidencia bioquímica de disfunción de la cadena respiratoria; búsqueda de deleción o depleción mitocondrial en el músculo, y pruebas genéticas moleculares. Algunos defectos primarios del ADNmt no son detectables en la sangre, por lo que a menudo se requiere músculo esquelético para las pruebas bioquímicas y genéticas. Por ejemplo, el diagnóstico de deficiencia primaria de coenzima Q10 (CoQ10) se hace determinando la CoQ10 en el músculo, pero no en la sangre.

Los pacientes con deficiencia primaria de CoQ10 pueden responder espectacularmente a los suplementos de coenzima (30 mg/kg/día en niños y hasta 2.400 mg/día en adultos, divididos en tres dosis). Las vitaminas y cofactores, como tiamina, riboflavina y CoQ10, han demostrado diversos grados de beneficio en las diferentes enfermedades mitocondriales. El tratamiento es en gran medida de soporte, con control y tratamiento de las complicaciones. El pronóstico varía dependiendo del fenotipo, desde una esperanza de vida relativamente normal en la oftalmoplejía externa crónica hasta el deceso relativamente rápido en el síndrome de Leigh.

OTRAS MIOPATÍAS METABÓLICAS Y TÓXICAS

La miopatía puede ser una complicación de muchos trastornos metabólicos, como hipotiroidismo (cap. 226), enfermedad de Addison (cap. 227), hiperaldosteronismo (cap. 227), hiperparatiroidismo (cap. 245), deficiencia de vitamina D (cap. 244) e insuficiencia hepática y renal (caps. 130 y 153). La miopatía a menudo es sutil, el nivel de CK y la EMG suelen ser normales y la biopsia muscular puede tener anomalías inespecíficas.

TABLA 421-10 MIOPATÍAS TÓXICAS

INFLAMATORIAS
Cimetidina
D-penicilamina
Procainamida
L-triptófano
L-dopa
NECROSANTES O VACUOLARES NO INFLAMATORIAS
Estatinas
Cloroquina
Colchicina
Emetina
Ácido ε-aminocaproico
Labetalol
Ciclosporina
Tacrolimús
Ácido isorretinoico (análogo de la vitamina A)
Vincristina
Alcohol
RABDOMIÓLISIS Y MIOGLOBINURIA
Estatinas
Alcohol
Heroína
Anfetamina
Tolueno
Cocaína
Ácido ε-aminocaproico
Pentazocina
Fenciclidina
HIPERTERMIA MALIGNA
Halotano
Etileno
Dietil éter
Metoxiflurano
Cloruro de etilo
Tricloroetileno
Galamina
Suxametonio
MITOCONDRIALES
Zidovudina
MIOTONÍA
Ácido 2,4-D-clorofenoxiacético
Ácido antraceno-9-carboxílico
Hipocolesterolemiantes
Cloroquina
Ciclosporina
PÉRDIDA DE MIOSINA
Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes*
Glucocorticoides intravenosos*

*En el ámbito de enfermedad crítica.
Adaptado con revisiones de Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

Muchos fármacos causan miopatía (tabla 421-10) con debilidad muscular proximal, dolor muscular e intolerancia al ejercicio. La CK y la EMG pueden ser normales, y la biopsia muscular puede ser inespecífica. El diagnóstico puede depender de la resolución de los síntomas después de la retirada de la sustancia tóxica. Quizás los medicamentos más frecuentemente implicados sean las estatinas, que pueden causar dolor muscular y aumento del nivel de CK, e infrecuentemente mioglobinuria.

ENFERMEDADES MUSCULARES INFLAMATORIAS

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares adquiridas (tabla 421-11) que generalmente se manifiestan con debilidad muscular e intolerancia al ejercicio, con o sin dolor. La mayoría de los pacientes tienen elevación de CK y alteraciones en la EMG. La biopsia muscular muestra un infiltrado inflamatorio. Sin embargo, el proceso inflamatorio puede ser parcheado y no detectarse en la EMG o la biopsia muscular, especialmente si la muestra es

booksmedicos.org

TABLA 421-11 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

IDIOPÁTICAS
Polimiositis
Dermatomiositis
Miositis con cuerpos de inclusión
Síndromes de superposición con otras enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, panarteritis nudosa)
Sarcoidosis y otras miositis granulomatosas
Enfermedad de Behçet
Miopatías inflamatorias y eosinofilia
Polimiositis eosinofílica
Fascitis difusa con eosinofilia
Miositis focal
Miositis osificante
INFECCIOSAS
Bacterianas: *Staphylococcus aureus,* estreptococos, *Escherichia coli,* especies de *Yersinia,* especies de *Legionella,* gangrena gaseosa *(Clostridium welchii),* miositis leprosa, enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*
Virales: miositis aguda tras gripe u otras infecciones virales (adenovirus, virus de Coxsackie, ecovirus, virus paragripal, virus de Epstein-Barr, arbovirus, citomegalovirus), miopatías relacionadas con retrovirus (VIH, HTLV-1), hepatitis B y C
Parasitarias: triquinosis *(Trichinella spiralis),* toxoplasmosis *(Toxoplasma gondii),* cisticercosis, sarcosporidiosis, tripanosomiasis *(Taenia solium)*
Fúngicas: especies de *Candida,* especies de *Cryptococcus,* esporotricosis, actinomicosis, histoplasmosis

HTML-1 = virus linfótropo T humano 1; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.
Tomado de Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

pequeña o si se biopsia un músculo no afectado clínicamente. Igualmente, un ciclo corto de tratamiento con corticoesteroides puede enmascarar los hallazgos. La guía con RM puede ayudar a identificar localizaciones de alto rendimiento para la biopsia muscular.

Las enfermedades sistémicas asociadas con miopatía inflamatoria son polimiositis, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión (cap. 269), lupus eritematoso sistémico (cap. 266), enfermedad mixta del tejido conectivo (cap. 77), síndrome de Sjögren (cap. 268), artritis reumatoide (cap. 264) y sarcoidosis (cap. 95). Las enfermedades virales sistémicas y otros microorganismos infecciosos (v. tabla 421-11) causan frecuentemente dolor muscular y elevación de la CK, pero es infrecuente que constituyan problemas clínicos mayores.

Sarcopenia y atrofia muscular

La atrofia muscular es un problema frecuente en las personas ancianas (cap. 25), en parte en relación con cambios hormonales y sobre todo debido a desuso. Los pacientes con enfermedades críticas pierden masa muscular rápidamente debido a la inactividad y la reducción de la síntesis de proteínas,[19,20] y la nutrición proteico-calórica tiene cierto potencial de enlentecer este proceso (cap. 111). La sarcopenia también es una característica llamativa en muchos cánceres, en la insuficiencia cardíaca en fases tardías (cap. 58) y en la insuficiencia renal (cap. 131), y en los trastornos de la alimentación (cap. 219).

Bibliografía de grado A

A1. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1:CD003725.
A2. Logigian EL, Martens WB, Moxley IV RT, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology.* 2010;74:1441-1448.
A3. Puymirat J, Bouchard JP, Mathieu J. Efficacy and tolerability of a 20-mg dose of methylphenidate for the treatment of daytime sleepiness in adult patients with myotonic dystrophy type 1: a 2-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-week crossover trial. *Clin Ther.* 2012;34:1103-1111.
A4. Russo V, Rago A, Politano L, et al. The effect of atrial preference pacing on paroxysmal atrial fibrillation incidence in myotonic dystrophy type 1 patients: a prospective, randomized, single-bind cross-over study. *Europace.* 2012;14:486-489.
A5. Statland JM, Bundy BN, Wang Y, et al. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308:1357-1365.
A6. Sansone V, Meola G, Links TP, et al. Treatment for periodic paralysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1:CD005045.
A7. Matthews E, Portaro S, Ke Q, et al. Acetazolamide efficacy in hypokalemic periodic paralysis and the predictive role of genotype. *Neurology.* 2011;77:1960-1964.
A8. Andersen ST, Haller RG, Vissing J. Effect of oral sucrose shortly before exercise on work capacity in McArdle disease. *Arch Neurol.* 2008;65:786-789.
A9. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1396-1406.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

422

TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

AMELIA EVOLI Y ANGELA VINCENT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La transmisión neuromuscular depende de la liberación de acetilcolina de las vesículas sinápticas que están almacenadas en los botones terminales de los axones de los nervios motores (fig. 422-1). La invasión del terminal del nervio motor por el potencial de acción abre los canales de calcio activados por el voltaje, lo que produce la liberación dependiente de Ca^{2+} de los contenidos vesiculares al espacio sináptico. La acetilcolina se une a los canales iónicos activados por acetilcolina (receptores de acetilcolina [RACh]) de la membrana postsináptica, lo que produce la apertura de estos canales y una despolarización local, que es el potencial de placa terminal. Si este potencial supera el umbral crítico de disparo, los canales de sodio activados por el voltaje se abren (situados en el fondo de los pliegues postsinápticos), lo que genera el potencial de acción muscular, que se propaga a lo largo de la fibra muscular y activa la contracción. La acción de la acetilcolina se termina por su disociación de los RACh, que se cierran de forma espontánea después de 1-4 ms, la hidrólisis de la acetilcolina por la colinesterasa y la difusión de la acetilcolina de la hendidura sináptica. Mientras tanto, en el terminal del nervio motor, los canales de calcio activados por el voltaje se cierran de forma espontánea y el potencial de membrana en reposo se restaura gracias a la apertura transitoria de canales de potasio activados por el voltaje.

La magnitud en la que la amplitud del potencial de placa terminal supera el umbral de activación de los canales de sodio activados por el voltaje se denomina factor de seguridad. En las personas sanas la amplitud disminuye durante la actividad repetida, pero no baja por debajo de este umbral, por lo que la transmisión neuromuscular no se ve comprometida. Sin embargo, si la amplitud del potencial de placa terminal es anormalmente baja puede producirse un fallo de la transmisión neuromuscular. Entre las causas se incluyen los defectos de la liberación de acetilcolina, la respuesta postsináptica a la acetilcolina, o el número o la sensibilidad de los canales de sodio activados por el voltaje. Los cambios morfológicos de los componentes presinápticos o postsinápticos o de la lámina basal situada entre ellos también pueden influir en la eficacia de la transmisión. Aunque la miastenia grave y algunos envenenamientos por neurotoxinas (cap. 112) son los trastornos más frecuentes de la transmisión neuromuscular, se han implicado varias entidades diferentes (tabla 422-1).

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Miastenia grave

EPIDEMIOLOGÍA

La miastenia es el trastorno más frecuente de la transmisión neuromuscular, con una prevalencia de alrededor de 15/100.000 en los países occidentales.[1] Puede afectar a todas las razas y aparecer a cualquier edad desde el primer año en adelante. Hay un pequeño pico en la frecuencia de incidencia en mujeres en la tercera década y un pico mayor a edades más avanzadas, y la mayoría son hombres. La incidencia anual aumenta aproximadamente a 5 por 100.000 después de los 70 años de edad. Es especialmente importante diferenciar la miastenia grave de otras causas de debilidad muscular bulbar o en extremidades en personas ancianas.

La miastenia grave en sí misma es heterogénea y puede dividirse en distintos subtipos, cuya frecuencia relativa no se conoce, pero las formas relativamente leves de la infancia son frecuentes en países asiáticos. La miastenia grave neonatal causada por la transferencia placentaria de anticuerpos maternos contra el RACh o contra la cinasa específica del músculo (MuSK) afecta hasta a uno de cada ocho de bebés nacidos de madres con la enfermedad. La miastenia grave autoinmunitaria debe distinguirse de los síndromes miasténicos congénitos, que se deben a mutaciones génicas.

BIOPATOLOGÍA

Fisiopatología

La miastenia grave se debe a un defecto de la transmisión neuromuscular. La respuesta postsináptica a la acetilcolina (potencial de placa terminal) se reduce, de modo que

booksmedicos.org

TABLA 421-11 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

IDIOPÁTICAS
Polimiositis
Dermatomiositis
Miositis con cuerpos de inclusión
Síndromes de superposición con otras enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, panarteritis nudosa)
Sarcoidosis y otras miositis granulomatosas
Enfermedad de Behçet
Miopatías inflamatorias y eosinofilia
Polimiositis eosinofílica
Fascitis difusa con eosinofilia
Miositis focal
Miositis osificante
INFECCIOSAS
Bacterianas: *Staphylococcus aureus,* estreptococos, *Escherichia coli,* especies de *Yersinia,* especies de *Legionella,* gangrena gaseosa *(Clostridium welchii),* miositis leprosa, enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*
Virales: miositis aguda tras gripe u otras infecciones virales (adenovirus, virus de Coxsackie, ecovirus, virus paragripal, virus de Epstein-Barr, arbovirus, citomegalovirus), miopatías relacionadas con retrovirus (VIH, HTLV-1), hepatitis B y C
Parasitarias: triquinosis *(Trichinella spiralis),* toxoplasmosis *(Toxoplasma gondii),* cisticercosis, sarcosporidiosis, tripanosomiasis *(Taenia solium)*
Fúngicas: especies de *Candida,* especies de *Cryptococcus,* esporotricosis, actinomicosis, histoplasmosis

HTML-1 = virus linfótropo T humano 1; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.
Tomado de Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

pequeña o si se biopsia un músculo no afectado clínicamente. Igualmente, un ciclo corto de tratamiento con corticoesteroides puede enmascarar los hallazgos. La guía con RM puede ayudar a identificar localizaciones de alto rendimiento para la biopsia muscular.

Las enfermedades sistémicas asociadas con miopatía inflamatoria son polimiositis, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión (cap. 269), lupus eritematoso sistémico (cap. 266), enfermedad mixta del tejido conectivo (cap. 77), síndrome de Sjögren (cap. 268), artritis reumatoide (cap. 264) y sarcoidosis (cap. 95). Las enfermedades virales sistémicas y otros microorganismos infecciosos (v. tabla 421-11) causan frecuentemente dolor muscular y elevación de la CK, pero es infrecuente que constituyan problemas clínicos mayores.

Sarcopenia y atrofia muscular

La atrofia muscular es un problema frecuente en las personas ancianas (cap. 25), en parte en relación con cambios hormonales y sobre todo debido a desuso. Los pacientes con enfermedades críticas pierden masa muscular rápidamente debido a la inactividad y la reducción de la síntesis de proteínas,[19,20] y la nutrición proteico-calórica tiene cierto potencial de enlentecer este proceso (cap. 111). La sarcopenia también es una característica llamativa en muchos cánceres, en la insuficiencia cardíaca en fases tardías (cap. 58) y en la insuficiencia renal (cap. 131), y en los trastornos de la alimentación (cap. 219).

Bibliografía de grado A

A1. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1:CD003725.
A2. Logigian EL, Martens WB, Moxley IV RT, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology.* 2010;74:1441-1448.
A3. Puymirat J, Bouchard JP, Mathieu J. Efficacy and tolerability of a 20-mg dose of methylphenidate for the treatment of daytime sleepiness in adult patients with myotonic dystrophy type 1: a 2-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-week crossover trial. *Clin Ther.* 2012;34:1103-1111.
A4. Russo V, Rago A, Politano L, et al. The effect of atrial preference pacing on paroxysmal atrial fibrillation incidence in myotonic dystrophy type 1 patients: a prospective, randomized, single-bind cross-over study. *Europace.* 2012;14:486-489.
A5. Statland JM, Bundy BN, Wang Y, et al. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308:1357-1365.
A6. Sansone V, Meola G, Links TP, et al. Treatment for periodic paralysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1:CD005045.
A7. Matthews E, Portaro S, Ke Q, et al. Acetazolamide efficacy in hypokalemic periodic paralysis and the predictive role of genotype. *Neurology.* 2011;77:1960-1964.
A8. Andersen ST, Haller RG, Vissing J. Effect of oral sucrose shortly before exercise on work capacity in McArdle disease. *Arch Neurol.* 2008;65:786-789.
A9. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1396-1406.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

422

TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

AMELIA EVOLI Y ANGELA VINCENT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La transmisión neuromuscular depende de la liberación de acetilcolina de las vesículas sinápticas que están almacenadas en los botones terminales de los axones de los nervios motores (fig. 422-1). La invasión del terminal del nervio motor por el potencial de acción abre los canales de calcio activados por el voltaje, lo que produce la liberación dependiente de Ca^{2+} de los contenidos vesiculares al espacio sináptico. La acetilcolina se une a los canales iónicos activados por acetilcolina (receptores de acetilcolina [RACh]) de la membrana postsináptica, lo que produce la apertura de estos canales y una despolarización local, que es el potencial de placa terminal. Si este potencial supera el umbral crítico de disparo, los canales de sodio activados por el voltaje se abren (situados en el fondo de los pliegues postsinápticos), lo que genera el potencial de acción muscular, que se propaga a lo largo de la fibra muscular y activa la contracción. La acción de la acetilcolina se termina por su disociación de los RACh, que se cierran de forma espontánea después de 1-4 ms, la hidrólisis de la acetilcolina por la colinesterasa y la difusión de la acetilcolina de la hendidura sináptica. Mientras tanto, en el terminal del nervio motor, los canales de calcio activados por el voltaje se cierran de forma espontánea y el potencial de membrana en reposo se restaura gracias a la apertura transitoria de canales de potasio activados por el voltaje.

La magnitud en la que la amplitud del potencial de placa terminal supera el umbral de activación de los canales de sodio activados por el voltaje se denomina factor de seguridad. En las personas sanas la amplitud disminuye durante la actividad repetida, pero no baja por debajo de este umbral, por lo que la transmisión neuromuscular no se ve comprometida. Sin embargo, si la amplitud del potencial de placa terminal es anormalmente baja puede producirse un fallo de la transmisión neuromuscular. Entre las causas se incluyen los defectos de la liberación de acetilcolina, la respuesta postsináptica a la acetilcolina, o el número o la sensibilidad de los canales de sodio activados por el voltaje. Los cambios morfológicos de los componentes presinápticos o postsinápticos o de la lámina basal situada entre ellos también pueden influir en la eficacia de la transmisión. Aunque la miastenia grave y algunos envenenamientos por neurotoxinas (cap. 112) son los trastornos más frecuentes de la transmisión neuromuscular, se han implicado varias entidades diferentes (tabla 422-1).

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Miastenia grave

EPIDEMIOLOGÍA

La miastenia es el trastorno más frecuente de la transmisión neuromuscular, con una prevalencia de alrededor de 15/100.000 en los países occidentales.[1] Puede afectar a todas las razas y aparecer a cualquier edad desde el primer año en adelante. Hay un pequeño pico en la frecuencia de incidencia en mujeres en la tercera década y un pico mayor a edades más avanzadas, y la mayoría son hombres. La incidencia anual aumenta aproximadamente a 5 por 100.000 después de los 70 años de edad. Es especialmente importante diferenciar la miastenia grave de otras causas de debilidad muscular bulbar o en extremidades en personas ancianas.

La miastenia grave en sí misma es heterogénea y puede dividirse en distintos subtipos, cuya frecuencia relativa no se conoce, pero las formas relativamente leves de la infancia son frecuentes en países asiáticos. La miastenia grave neonatal causada por la transferencia placentaria de anticuerpos maternos contra el RACh o contra la cinasa específica del músculo (MuSK) afecta hasta a uno de cada ocho de bebés nacidos de madres con la enfermedad. La miastenia grave autoinmunitaria debe distinguirse de los síndromes miasténicos congénitos, que se deben a mutaciones génicas.

BIOPATOLOGÍA

Fisiopatología

La miastenia grave se debe a un defecto de la transmisión neuromuscular. La respuesta postsináptica a la acetilcolina (potencial de placa terminal) se reduce, de modo que

booksmedicos.org

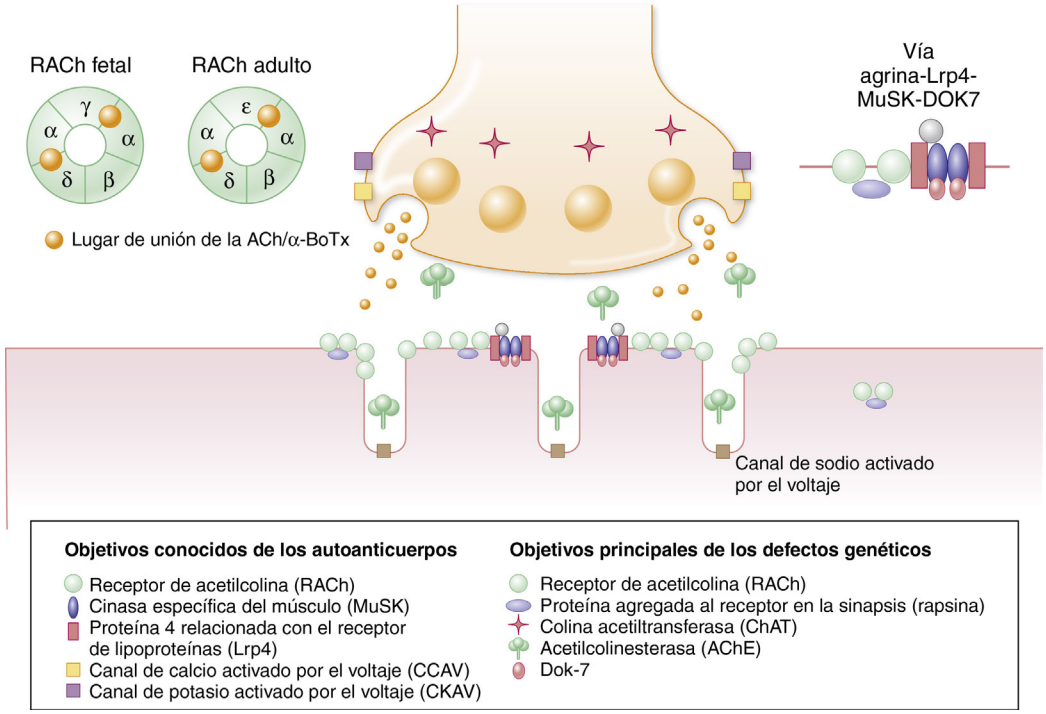

FIGURA 422-1. **Diagrama que representa la unión neuromuscular. Se indican los canales iónicos, receptores, enzimas y proteínas asociadas que son los objetivos más frecuentes de las enfermedades autoinmunitarias *(izquierda)* o de las mutaciones en las enfermedades genéticas *(derecha)*. El receptor de acetilcolina puede existir en las isoformas fetal o adulta, como se ilustra en la parte *superior izquierda*. La sustitución de la forma fetal por la adulta tiene lugar hacia el final de la gestación en el ser humano. En la parte *superior derecha* se ilustra la vía agrina-Lrp4-MuSK-DOK7 asociada con los RACh de la membrana postsináptica. α-BuTx = α-bungarotoxina, la toxina de serpiente que se une con alta especificidad a las dos zonas de unión de ACh en los RACh.**

TABLA 422-1 TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

ENFERMEDAD	OBJETIVO	BIOPATOLOGÍA
AUTOINMUNITARIAS		
Miastenia grave	RACh	Los anticuerpos contra el RACh en el 85% de los pacientes reducen el número de estos RACh y la amplitud del PPT
	MuSK	Anticuerpos contra MuSK en el 5-10% de los pacientes; mecanismo desconocido
	Lrp4	Anticuerpos para Lrp4 en una proporción de pacientes; el mecanismo no está claro
Miastenia neonatal transitoria	RACh, MuSK	Los anticuerpos maternos provocan enfermedad transitoria en los recién nacidos; no suele observarse si las madres reciben tratamiento
Artrogriposis	RACh fetal	Anticuerpos maternos que inhiben la función de los RACh fetales, dan lugar a parálisis intrauterina del feto y conducen a contracturas articulares y menos frecuentemente a artrogriposis
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	CCAV	La presencia de anticuerpos contra los CCAV en el 90% de los pacientes reduce el número de estos canales, la liberación de ACh y la amplitud del PPT
Neuromiotonía adquirida	CKAV	Los anticuerpos contra el complejo CKAV en el 40% provocan una liberación aumentada y espontánea de ACh
GENÉTICAS		
Deficiencia del receptor de acetilcolina	RACh	Las mutaciones recesivas de los genes de la subunidad del RACh reducen la expresión del RACh Las mutaciones recesivas en el gen de la rapsina reducen el anclaje de los RACh a la membrana postsináptica, o en el gen *DOK-7* producen una sinaptopatía
Anomalías cinéticas del RACh	RACh	Las mutaciones dominantes o recesivas de los genes de las subunidades del RACh causan defectos cinéticos (síndromes del canal «lento» y «rápido»)
Deficiencia de colina acetiltransferasa	Colina acetiltransferasa	Las mutaciones recesivas del gen de la colina acetiltransferasa *(CHAT)* reducen la liberación de ACh
Deficiencia de acetilcolinesterasa	AChE	Las mutaciones recesivas de la cola de colágeno *(COLQ)* que ancla la AChE a la unión neuromuscular provocan la ausencia de AChE
Artrogriposis, terigión múltiple, síndrome de Escobar	Puede producirse con las mutaciones de la rapsina y de la subunidad δ o γ del RACh	Acinesia fetal
NEUROTÓXICAS		
Botulismo	Liberación presináptica de ACh	La toxina botulínica entra en el nervio motor presináptico y escinde las proteínas implicadas en el mecanismo de liberación de ACh
Envenenamiento por mordeduras de serpientes, picaduras de arañas, escorpiones, etc.	Diversos sitios de acción	La presencia de neurotoxinas específicas de los CCAV, de los CKAV, de la AChE, de los RACh, de los canales de sodio activados por el voltaje y de otros objetivos es frecuente en muchos venenos animales y suelen inhibir la función
Fármacos e insecticidas	Diversos sitios de acción	Relajantes musculares y otros fármacos Muchos antibióticos y fármacos relacionados con la quinina pueden alterar la transmisión neuromuscular en dosis altas Los organofosforados bloquean la AChE y tienen acciones complicadas agudas y crónicas

ACh = acetilcolina; AChE = acetilcolinesterasa; CCAV = canal de calcio activado por el voltaje; complejo CKAV = canal de potasio activado por el voltaje y proteínas asociadas; Lrp4 = proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad; MuSK = cinasa específica del músculo; PPT = potencial de placa terminal; RACh = receptor de acetilcolina.

booksmedicos.org

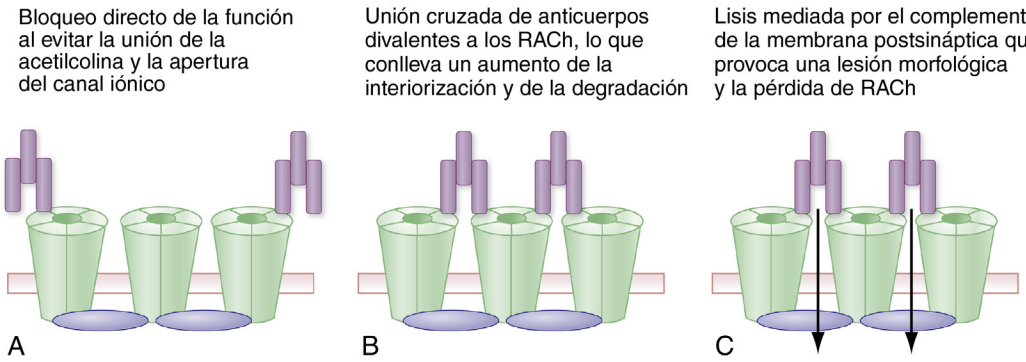

FIGURA 422-2. Mecanismos de pérdida del receptor de acetilcolina (RACh) en la unión neuromuscular. Los anticuerpos pueden actuar **(A)** por bloqueo directo de la unión de la acetilcolina o de la función del canal iónico; **(B)** por unión cruzada de los RACh en la membrana, lo que causa una mayor interiorización y degradación, o **(C)** por la lisis dependiente del complemento de la membrana postsináptica que contiene RACh. En la miastenia grave es probable que la lisis mediada por complemento sea el mecanismo fundamental de forma global. Cabe destacar que no existen evidencias de mecanismos dependientes del complemento ni en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton ni en la neuromiotonía adquirida, en los que el mecanismo principal parece ser la unión cruzada de los respectivos canales iónicos y la mayor interiorización.

no se alcanza el umbral de activación del potencial de acción muscular. En una placa terminal con una afectación grave, esta deficiencia puede producirse al principio de la contracción, pero es más frecuente durante la actividad repetida, cuando el potencial de placa terminal disminuye de forma natural, a pesar de un aumento compensador en la liberación de acetilcolina. Este fenómeno, que se produce a lo largo de muchas placas terminales en un músculo, es responsable de la reducción de amplitud del potencial de acción muscular compuesto durante la estimulación nerviosa repetitiva, un hallazgo que es diagnóstico de un trastorno de la transmisión neuromuscular.

En la miastenia grave, la disminución de los potenciales de placa terminal se debe a la pérdida de RACh funcionales en la membrana postsináptica y también a la simplificación de los pliegues postsinápticos, donde se encuentran los canales de sodio activados por el voltaje. En la mayoría de los pacientes estos cambios se deben a los anticuerpos contra los RACh. En pacientes con anticuerpos para otras proteínas postsinápticas, como MuSK y la proteína 4 asociada al receptor de lipoproteínas de baja densidad (Lrp4), la fisiopatología implica diferentes mecanismos que aún no se entienden completamente. A semejanza de la mayoría de las sinapsis, la unión neuromuscular está muy regulada. Si se secciona el nervio, lo que causa la pérdida de la transmisión neuromuscular, el músculo responde con un incremento de la expresión de los RACh, que cambian a un fenotipo fetal (v. fig. 422-1). De forma alternativa, si la actividad del músculo postsináptico disminuye el nervio motor intenta compensarla. En consecuencia, en la miastenia grave está aumentada la síntesis de RACh en la fibra muscular y la liberación de acetilcolina del nervio motor.

Patogenia

La miastenia grave es una enfermedad mediada por anticuerpos que se asocia con otros trastornos autoinmunitarios, especialmente con enfermedad tiroidea (cap. 226). Los pacientes más jóvenes con anticuerpos RACh positivos tienen una mayor prevalencia de los haplotipos B8 y DR3 del antígeno leucocítico humano HLA, que también se asocian frecuentemente con autoinmunidad. Los anticuerpos RACh son inmunoglobulina G (IgG), tienen alta afinidad, son muy específicos para los RACh humanos nativos y actúan mediante tres mecanismos principales (fig. 422-2). En primer lugar, unos pocos anticuerpos inhiben directamente la unión de acetilcolina a los RACh, causando así un bloqueo de la función de tipo farmacológico.[2] Segundo, debido a su bivalencia, los anticuerpos pueden unirse simultáneamente a dos RACh adyacentes a través de las subunidades α que están presentes por duplicado en cada receptor, para formar complejos RACh-anticuerpo que se internalizan y degradan en la fibra muscular llevando a una pérdida de los RACh. En tercer lugar, la mayor parte de los anticuerpos son de la subclase IgG1 que se unen al complemento y lo activan. El resultado es la activación del complejo de ataque de la membrana con destrucción de la membrana postsináptica y lesión morfológica. Todos estos efectos están limitados estrictamente a la unión neuromuscular; el resto de la fibra muscular es esencialmente normal.

La producción de anticuerpos específicos requiere linfocitos T colaboradores que puedan reconocer los epítopos de los RACh. Se piensa que la glándula tímica, que a menudo es anómala en la miastenia, interviene en la respuesta inmunitaria contra los RACh.[3] En pacientes con enfermedad de inicio precoz, el timo suele presentar hiperplasia folicular, con infiltrados de linfocitos T y B en la médula expandida. Estos infiltrados, que son muy similares a los centros germinales que se encuentran en los ganglios linfáticos, contienen linfocitos B que expresan inmunoglobulina de superficie específica para los RACh y células plasmáticas que sintetizan los anticuerpos RACh. En la médula del timo, las células «mioides», similares a las musculares, tienen RACh en su superficie tanto en los individuos normales como en los miasténicos; estas células pueden ser una diana precoz para el complemento y los anticuerpos, y proporcionar así el estímulo antigénico responsable para la formación crónica de centros germinales y la producción de anticuerpos RACh.

En la miastenia grave de inicio tardío y en los pacientes con anticuerpos MuSK, el timo es normal para la edad en la mayoría. Sin embargo, algunos pacientes sin anticuerpos convencionales RACh o MuSK tienen hiperplasia tímica característica y anticuerpos que se unen a los RACh agrupados estrechamente en las células transfectadas.

Los timomas, que son tumores de células epiteliales, aparecen en el 10-15% de los pacientes miasténicos y casi siempre se asocian con anticuerpos RACh. Los timomas asociados con miastenia grave se corresponden principalmente con los tipos B1 y B2 de la Organización Mundial de la Salud, y se caracterizan por timocitopoyesis activa (es decir, capacidad para promover la maduración y exportación de linfocitos T). Las células epiteliales del timoma expresan antígenos musculares y subunidades del RACh, y se piensa que son responsables de una selección negativa defectiva con la exportación a la periferia de linfocitos T autorreactivos. Es infrecuente que la miastenia grave surja tras la extirpación de un timoma.

Aproximadamente el 40% de los pacientes con anticuerpos RACh negativos tienen anticuerpos para MuSK, una tirosina cinasa muscular que se expresa específicamente en la unión neuromuscular y tiene una función crucial en la formación y mantenimiento de la membrana postsináptica.[4] MuSK se activa por la agrina secretada por el nervio a través de su correceptor Lrp4; la fosforilación y dimerización de MuSK induce una cascada de señal intracelular que conduce a la agregación de los RACh. En modelos animales, los anticuerpos MuSK causan pérdida de RACh y reducción de los pliegues postsinápticos, así como pérdida del aumento presináptico compensador normal en la liberación de acetilcolina. Sin embargo, los anticuerpos MuSK son predominantemente IgG4 y no activan el complemento, por lo que aún no está claro cómo estos anticuerpos causan la fisiopatología neuromuscular.

Un pequeño número de pacientes con anticuerpos RACh y MuSK negativos tienen anticuerpos séricos para Lrp4.[5] Los anticuerpos Lrp4 interfieren en la unión Lrp4-agrina y reducen la expresión de los RACh *in vitro*, y su patogenicidad se ha demostrado recientemente en un modelo animal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La miastenia grave se manifiesta en la clínica con debilidad muscular indolora que aumenta con el uso muscular y mejora tras el reposo. En muchos pacientes la debilidad comienza en los músculos oculares, lo que provoca diplopía o ptosis (caída de los párpados). En otros puede afectar en primer lugar a los músculos bulbares o de las extremidades (fig. 422-3). Casi cualquier músculo esquelético puede afectarse a medida que la enfermedad progresa. Por lo general, la debilidad varía en cuanto a distribución y gravedad de un día a otro o de una semana a la siguiente, y suele ser peor por la tarde. Puede debutar después de una infección. La debilidad establecida puede incrementarse con la ansiedad, con las infecciones o con la menstruación.

La ptosis, que suele ser asimétrica, y la diplopía pueden ser transitorias al principio y notarse por vez primera mientras se conduce, por ejemplo. La gravedad puede oscilar de una ptosis leve unilateral o una diplopía mínima a una ptosis bilateral intensa, combinada con una oftalmoplejía casi completa. Los síntomas bulbares consisten en debilidad de los músculos faciales con dificultad para cerrar los ojos y una sonrisa en «gruñido», dificultad para masticar, rinolalia o disartria que pueden empeorar notablemente al seguir hablando, disfagia asociada en ocasiones con regurgitación nasal de los líquidos, reducción de los movimientos de la lengua y caída de la cabeza asociada a la debilidad del cuello.

La afectación de los músculos de las extremidades es frecuente y suele localizarse más a nivel proximal que distal. La debilidad de las extremidades inferiores puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

provocar una caída al caminar y malinterpretarse como un trastorno funcional (psicógeno). La debilidad de la extensión del codo y de la abducción de los dedos de la mano puede ser prominente. Por el contrario, la dorsiflexión del tobillo pocas veces está afectada, excepto en las formas graves. La disfunción respiratoria es menos habitual, pero puede ser potencialmente mortal, sobre todo si se asocia a disfagia. La afectación selectiva del diafragma puede causar una disnea grave en decúbito supino. La atrofia es infrecuente, pero puede afectar a los músculos faciales y a la lengua, por ejemplo, en la enfermedad de larga evolución. Suele existir hiperreflexia tendinosa. Los trastornos vesicales son infrecuentes y no existen síntomas sensitivos.

Subtipos de miastenia grave

Se pueden distinguir varios subgrupos, según criterios clínicos y anatomopatológicos, lo que puede ayudar a guiar el tratamiento.



FIGURA 422-3. Debilidad ocular y facial marcada en una mujer joven con miastenia grave.

Miastenia grave ocular

La miastenia grave ocular se limita a los músculos extraoculares. Si se mantiene localizada durante al menos 2 años es improbable una generalización posterior. Las concentraciones de anticuerpos contra el RACh suelen ser bajas y en alrededor del 50% de los casos son indetectables. El timoma es infrecuente en este grupo. La unión neuromuscular de los músculos oculares muestra diferencias estructurales y fisiológicas respecto a los músculos de las extremidades. La debilidad ocular suele ser el síntoma de presentación no solo de la miastenia grave sino también de la intoxicación por neurotoxinas, como en el botulismo (cap. 296). Por tanto, los factores fisiológicos o la accesibilidad de las uniones neuromusculares de los músculos oculares a los factores circulantes pueden hacerlos especialmente vulnerables a los anticuerpos en la miastenia grave.

Miastenia grave generalizada con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina

Entre los pacientes con enfermedad generalizada y anticuerpos contra el RACh se distinguen tres subgrupos clínicos. La miastenia grave de inicio precoz es más frecuente en mujeres y presenta una asociación estrecha con el haplotipo HLA-A1, -B8 y -DR3. El timo suele ser hiperplásico. Los títulos del anticuerpo contra el RACh suelen estar elevados y disminuyen en grados variables después de un tratamiento satisfactorio, como la timectomía.

La miastenia grave de inicio tardío está aumentando de frecuencia con el envejecimiento de la población y, cuando aparece con debilidad bulbar, puede confundirse con la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 419) o la enfermedad cerebrovascular del tronco del encéfalo. Entre los pacientes mayores, los hombres se afectan con más frecuencia.

La miastenia grave asociada a timoma es una distinción significativa, porque requiere la realización de timectomía u otro tratamiento antitumoral específico. La mayoría de los pacientes con timomas y miastenia grave se diagnostican entre los 30 y los 60 años.

Miastenia grave con anticuerpos contra la cinasa específica del músculo

Aproximadamente el 15% de los pacientes miasténicos con síntomas generalizados no tienen anticuerpos RACh detectables. Hasta un 40% de estos individuos tienen anticuerpos para MuSK.[6] Los anticuerpos MuSK están ausentes o son muy infrecuentes en los pacientes con anticuerpos RACh, con síntomas oculares persistentes o con timoma. En comparación con la miastenia grave característica, la enfermedad con anticuerpos MuSK positivos se caracteriza por una prevalencia elevada en mujeres más jóvenes; debilidad muscular bulbar, cervical y respiratoria predominante, y una mayor frecuencia de atrofia muscular facial y lingual.

TABLA 422-2 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA (EXCLUIDA LA NEUROMIOTONÍA)

	MG RACh	MG MuSK	MG LrP4 MG SN	MG NEONATAL	SMLE	SMC	BoTx	MM
Inicio al nacer, recuperación de la fuerza muscular en 2 meses	–	–	–	+	–	Mutaciones de la subunidad γ del RACh, gravedad variable	–	–
Inicio al nacer más artrogriposis	–	–	–	+	–	Mutaciones de rapsina o de la subunidad δ del RACh	–	–
Inicio con < 1 año y persistente	–	–	–	–	–	Cualquier SMC Pueden aparecer más tarde deficiencia de Dok-7, de rapsina y SCL	+	+/–
Apneas del lactante	–	–	–	+/–	–	Síndrome del canal rápido, mutación de rapsina o de ChAT		
Ac positivos para RACh	+	–	–	+/–	–	–	–	–
Ac positivos para MuSK	–	+	–	+/–	–	–	–	–
Ac positivos para CCAV	–	–	–	–	+	–	–	–
Decremento del EMG > 10%	+	+/–	+/–	+	+	+	+/–	–
Aumento del *jitter* en el EMG	+	+ sobre todo en músculos faciales	+	+	+	+	+	+/–
Potenciación postetánica	–	–	–	–	+	–	+	–
Respuesta a inhibidores de la AChE	+	Mala o con deterioro	+	+	A menudo débil	Excepto mutaciones de los genes *SCL*, *COLQ* o *DOK7*	+/–	–
Timoma	+/–	–	–	–	–	–	–	–

Ac = anticuerpos; AChE = acetilcolinesterasa; BoTx = botulismo; ChAT = colina acetiltransferasa; Dok-7 = regulación distal de la cinasa 7; Lrp4 = proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad; MG = miastenia grave; MM = miopatía mitocondrial; MuSK = cinasa específica del músculo; RACh = receptor de acetilcolina; SCL = síndrome del canal lento; SMC = síndromes miasténicos congénitos; SMLE = síndrome miasténico de Lambert-Eaton; SN = seronegativa para anticuerpos anti-RACh y anti-MuSK.

booksmedicos.org

Miastenia grave sin anticuerpos contra el receptor de acetilcolina ni la cinasa específica del músculo

Algunos pacientes con hiperplasia del timo y buena respuesta al tratamiento, incluida la timectomía, pueden tener anticuerpos que se unen solo a los RACh agrupados o a las células que expresan RACh. Una proporción variable de pacientes con anticuerpos RACh y MuSK negativos tienen anticuerpos Lrp4. No se ha encontrado asociación de estos anticuerpos con el timoma.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las características clínicas, las pruebas serológicas para anticuerpos específicos, la electromiografía (EMG) y, si aún existen dudas o no se dispone de centros especializados, la respuesta clínica a fármacos anticolinesterásicos (tabla 422-2).[7] Se precisan pruebas de imagen mediastínicas para excluir un timoma, especialmente en pacientes con anticuerpos RACh.

Si los anticuerpos RACh están ausentes, sobre todo en pacientes con síntomas generalizados, se recomiendan pruebas para anticuerpos MuSK. Tanto los anticuerpos RACh como los MuSK son muy específicos, y su detección en pacientes sintomáticos confirma el diagnóstico. Aún no está claro si las pruebas para anticuerpos Lrp4 más infrecuentes o para anticuerpos RACh agrupados, de las que se dispone en centros especializados, demostrarán ser útiles en los pacientes con hallazgos clínicos y EMG no concluyentes.

La anomalía electrofisiológica consiste en un decremento anormalmente grande (> 10%) de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto con la estimulación nerviosa repetitiva de baja frecuencia (3 Hz) o el aumento del *jitter* (variabilidad de la contracción muscular) en la EMG de fibra única. En pacientes con anticuerpos MuSK, las anomalías en la EMG pueden ser detectables solo en los músculos faciales. Estos cambios en el EMG no son específicos de la miastenia grave, sino que pueden aparecer en cualquier trastorno que interfiera en la transmisión neuromuscular.

El edrofonio intravenoso, un inhibidor de la colinesterasa de corta duración de acción, mejora de forma transitoria la debilidad miasténica, pero requiere un contexto médico adecuado, con medios de reanimación y la disponibilidad de atropina, debido al riesgo de efectos adversos y de reacciones colinérgicas graves, como síncope. Se administra una dosis de prueba de 2 mg por vía intravenosa, seguida 30 s después por 6-8 mg si no se han producido efectos adversos. Las dosis equivalentes en los niños son de 20 µg/kg de dosis de prueba, seguidos de 60-80 µg/kg. Algunos pacientes mejoran lo bastante con la dosis de prueba, por lo que no es necesario administrar la dosis completa. Una prueba farmacológica alternativa en adultos es una dosis única de neostigmina subcutánea o intramuscular (1-2,5 mg) o de piridostigmina oral (60 mg).

Diagnóstico diferencial

Los síndromes miasténicos congénitos (v. más adelante) deben considerarse en los pacientes que tienen evidencia clínica y EMG de miastenia, pero son seronegativos en los análisis de anticuerpos. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton casi siempre debuta con dificultad para caminar; los síntomas oculares son infrecuentes y se dispone de pruebas de laboratorio específicas (v. más adelante). El inicio de la afectación de los músculos oculares que caracteriza al síndrome de Miller-Fisher es más rápido de lo habitual en la miastenia grave y se asocia con anticuerpos GQ1b (cap. 420). La miopatía mitocondrial puede mostrar signos similares a los de la miastenia grave (p. ej., ptosis asimétrica y limitación de los movimientos oculares) y puede haber un incremento del *jitter* en el EMG de fibra única, pero este trastorno y la distrofia oculofaríngea pueden distinguirse de la miastenia grave por la debilidad no fluctuante y mediante la biopsia muscular (cap. 421). En la neurastenia y el síndrome de fatiga crónica (cap. 274), las pruebas de laboratorio para la miastenia grave son negativas.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de los pacientes con anticuerpos contra el RACh responde a la piridostigmina oral, 30-60 mg, cuatro o cinco veces al día; en los pacientes con enfermedad leve, esta dosis puede ofrecer un control adecuado de los síntomas.[8] Las dosis superiores a 90 mg pueden causar efectos secundarios gastrointestinales, retortijones y diarrea, que pueden controlarse con bromuro de propantelina oral (15 mg) o loperamida (2 mg). Los pacientes con anticuerpos contra MuSK suelen tener una respuesta insatisfactoria.[9] En algunos de estos pacientes, la piridostigmina, incluso en dosis bajas, puede aumentar la debilidad y producir efectos adversos nicotínicos (calambres musculares y fasciculaciones difusas).

Miastenia grave neonatal

La piridostigmina (3-5 mg) puede administrarse cada 4 h hasta alrededor de 1 h antes de una toma. Puede que sea necesario un seguimiento estrecho y soporte respiratorio en una unidad especial.

Miastenia ocular

En la diplopía puede ser útil en ocasiones el uso de prismas. Los síntomas oculares que responden de forma incompleta a la piridostigmina normalmente mejoran mediante el tratamiento con dosis bajas de prednisona (p. ej., 5 mg en días alternos), con incrementos de 5 mg a intervalos semanales hasta que los síntomas se controlan por completo o hasta alcanzar una dosis techo (p. ej., 1 mg/kg).[10] Cuando se establece la remisión, la dosis puede reducirse lentamente (p. ej., 5 mg a intervalos de 2 semanas) hasta que los síntomas recidiven y, a continuación, ajustarla al alza para definir la dosis mínima eficaz. La retirada completa de la prednisona suele seguirse por una recidiva de los síntomas. La timectomía no se considera beneficiosa en la miastenia grave ocular no timomatosa. En los pacientes que no responden de forma adecuada a la prednisona o que no toleran la medicación, la adición de azatioprina (2-2,5 mg/kg de peso corporal) o la cirugía muscular ocular es una alternativa. Sin embargo, el diagnóstico debería revisarse en los pacientes que no muestran mejoría con el tratamiento de prednisona en dosis altas.

Timoma

El timoma generalmente es indicación de cirugía, pero la extirpación del tumor no suele mejorar la debilidad muscular. Si el tumor es localmente invasivo, está indicada radioterapia postoperatoria. Si la extensión del tumor es más amplia, puede considerarse quimioterapia con pautas que contengan cisplatino. La miastenia grave asociada con timoma generalmente es grave, y la mayoría de los pacientes necesitan tratamiento a largo plazo con corticoides e inmunodepresores (v. más adelante).[11]

Miastenia grave no timomatosa generalizada

Cuando los síntomas generalizados no se controlan adecuadamente con piridostigmina, a menudo se recomienda una timectomía incluso en los pacientes sin timoma, especialmente en los menores de 50 años de edad. Basándose en estudios no controlados, en pacientes de inicio precoz con anticuerpos RACh, la timectomía parece asociarse con un aumento de la frecuencia de remisión, y está en marcha un ensayo aleatorizado que evalúa la eficacia de la timectomía en la miastenia grave no timomatosa. En cambio, la timectomía no es beneficiosa en los pacientes que tienen anticuerpos MuSK y en los que el timo está libre de cambios hiperplásicos en términos generales. Como norma general, la timectomía nunca debe considerarse un tratamiento urgente, incluso en presencia de timoma, sino que debe posponerse hasta conseguir un control estable de los síntomas miasténicos.

El tratamiento inmunodepresor con prednisona generalmente se administra en las fases iniciales debido a su efecto de latencia corta.[A1] La mayoría de los pacientes responden a prednisona en días alternos, comenzando con una dosis baja (p. ej., 10 mg cada 2 días) y aumentando 5-10 mg por dosis hasta 1-1,5 mg/kg. Puesto que en el inicio la prednisona puede exacerbar temporalmente la enfermedad, los pacientes se manejan mejor en el hospital, especialmente si tienen afectación muscular bulbar o respiratoria. Cuando se establece la remisión, puede reducirse hasta 5-10 mg cada 2 semanas (o más lentamente) hasta la dosis mínima eficaz. En todos los pacientes es obligatorio el tratamiento profiláctico de la osteoporosis (cap. 243) y un seguimiento atento de otros efectos colaterales.

Para el tratamiento a largo plazo en pacientes que no responden satisfactoriamente a la prednisona o que necesitan altas dosis de mantenimiento se requieren otros fármacos inmunodepresores. Dado que estos medicamentos tienen un efecto de larga latencia, generalmente se combinan con prednisona (v. anteriormente) durante el tratamiento inicial y después se usan en monoterapia si los corticoides pueden retirarse o si están contraindicados. El tratamiento preferido es azatioprina (2,5 mg/kg/día); en comparación con la prednisona sola, el tratamiento combinado se tolera mejor y se asocia con menos recidivas.[A2] La ciclosporina (3-5 mg/kg diarios) es eficaz en monoterapia o combinada con corticoides,[A3] y se usa frecuentemente como inmunodepresor de segunda elección. Aunque se cuestiona la eficacia del micofenolato mofetilo asociado con prednisona, este fármaco se usa en la dosis estándar de 2.000 mg/día en los pacientes que no responden o no toleran la azatioprina. El tacrolimús se considera un inmunodepresor de tercera elección.[A4] El metotrexato (5-15 mg semanal) tiene una eficacia y seguridad similares a la azatioprina como fármaco ahorrador de corticoides.[A5] Cuando se ha conseguido la remisión, las dosis de estos fármacos pueden reducirse lentamente y de forma cauta; la retirada completa tiene probabilidad de seguirse de recidiva.

La perfusión de inmunoglobulina y la plasmaféresis son igualmente eficaces[A6] para producir mejoría a corto plazo que característicamente persiste durante 4 a 6 semanas, y pueden usarse como preparación para la timectomía, para cubrir el inicio del tratamiento con prednisona o para controlar las exacerbaciones de la enfermedad. La perfusión de 1 g/kg de inmunoglobulina administrada solo el primer día es tan eficaz como 1 g/kg el primer día y de nuevo el segundo día. Debido a los beneficios a corto plazo de estos tratamientos, deben acompañarse de tratamiento inmunodepresor adicional (v. anteriormente).

La inhibición de la producción de acetilcolinesterasa usando un oligonucleótido contrasentido corto fue tanto eficaz como segura en un estudio en fase 1b en pacientes con anticuerpos RACh positivos (se ha iniciado un estudio en fase 2). La ciclofosfamida en altas dosis[A7] y dos anticuerpos monoclonales, el rituximab (que reduce considerablemente las células B circulantes) y el eculizumab (que se une a C5 para impedir la activación del complemento),[A8] se han usado con éxito en pacientes con enfermedad refractaria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

PRONÓSTICO

El uso creciente de tratamientos inmunodepresores, junto con los avances en los cuidados intensivos, ha mejorado en gran medida el pronóstico de la miastenia grave. Los pacientes con crisis miasténicas tienen un alto riesgo de recidivas,[12] pero muchos logran un control óptimo de los síntomas con una esperanza de vida normal. Sin embargo, el pronóstico no es tan bueno en los pacientes con timoma invasivo, que tienen una frecuencia de supervivencia a los 5 años de aproximadamente un 80%, o con carcinomas tímicos, con una frecuencia de supervivencia a los 5 años de solo alrededor del 40%.

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton, que es un trastorno infrecuente que afecta a todas las razas, tiene formas paraneoplásicas y no paraneoplásicas. La incidencia de la forma paraneoplásica es más alta, pero su menor supervivencia da lugar a una prevalencia similar de los dos tipos. El tumor asociado generalmente es un cáncer pulmonar de células pequeñas (aproximadamente el 2% de los pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas desarrollan síndrome miasténico de Lambert-Eaton), y más infrecuentemente un linfoma. La forma no paraneoplásica se asocia con HLA-A1, B8 y DR3, como en la miastenia grave de inicio precoz.

BIOPATOLOGÍA

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton es un trastorno presináptico mediado por anticuerpos, que se caracteriza por la liberación de un menor número de cuantos de acetilcolina (vesículas) con cada impulso nervioso. Por consiguiente, los potenciales de placa terminal registrados en biopsias de músculo intercostal tienen una amplitud mucho menor. Durante la estimulación nerviosa repetitiva a frecuencias altas, la amplitud del potencial de placa terminal aumenta, probablemente debido a la acumulación de calcio en el terminal del nervio motor, lo que incrementa la liberación de acetilcolina. Los estudios de microscopia electrónica mediante criofractura de los terminales del nervio motor muestran que las partículas de la «zona activa», que representan los canales de calcio activados por el voltaje, aparecen en un menor número y están desorganizados. En el síndrome miasténico de Lambert-Eaton los anticuerpos se unen a la terminación nerviosa presináptica en las zonas de liberación de acetilcolina, y parecen actuar principalmente creando enlaces cruzados con los canales de calcio dependientes del voltaje, lo que conduce a su agregación e internalización. Los anticuerpos también interfieren en la liberación del transmisor a partir de las neuronas posganglionares parasimpáticas y simpáticas en los ratones inyectados, lo que proporciona una explicación para la disfunción autónoma observada en muchos pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi todos los pacientes debutan con dificultad para caminar. La marcha presenta un balanceo característico.[13] La debilidad de los músculos oculares, bulbares y respiratorios es menos habitual que en la miastenia grave. Esta debilidad afecta de forma predominante a los músculos proximales, que pueden mostrar un aumento de la fuerza durante los primeros segundos de una contracción máxima. Los reflejos aparecen ausentes o deprimidos, pero pueden incrementarse después de 10 s de contracción muscular máxima (potenciación postetánica). Los síntomas autónomos tales como sequedad de boca, estreñimiento y disfunción eréctil aparecen en la mayoría de los pacientes. Puede presentarse ataxia cerebelosa en asociación con cáncer pulmonar de células pequeñas. Los pacientes con síndrome miasténico de Lambert-Eaton no paraneoplásico pueden tener otras enfermedades autoinmunitarias, sobre todo vitíligo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las características clínicas, en un análisis sérico positivo para los anticuerpos contra el canal de calcio activado por el voltaje y en los signos típicos en el EMG (v. tabla 422-2). Los anticuerpos específicos para el subtipo α1A (P/Q) de canales de calcio activados por el voltaje se detectan en el 90% de los pacientes, tanto con cáncer pulmonar microcítico como sin él. Los pacientes pueden no responder de forma convincente al edrofonio intravenoso. En el EMG, la amplitud del potencial de acción muscular compuesto en reposo está reducida. Disminuye aún más durante la estimulación nerviosa repetitiva de baja frecuencia, pero aumenta aproximadamente más del 100% inmediatamente después de 10 s de una contracción voluntaria del músculo o durante la estimulación nerviosa de alta frecuencia (40 Hz). La EMG de fibra única es menos específica, porque el aumento del *jitter* no distingue entre miastenia grave y síndrome miasténico de Lambert-Eaton.

Al realizar el diagnóstico es necesaria una investigación exhaustiva de cáncer. Todos los pacientes deben someterse a tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG). Si la detección sistemática tumoral es negativa, debe repetirse periódicamente cada 3-6 meses durante al menos 2 años después del inicio de los síntomas neurológicos.

Diagnóstico diferencial

La intoxicación botulínica (cap. 296) provoca un bloqueo de la liberación presináptica del transmisor en la unión neuromuscular, así como cambios en el EMG similares a los observados en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton. El botulismo se detecta por el hallazgo de la toxina en el suero, o de la bacteria *Clostridium botulinum* en la herida o en las heces. Las miopatías (caps. 269 y 421) pueden simular un síndrome miasténico de Lambert-Eaton desde el punto de vista clínico, pero no existen cambios autónomos, los hallazgos del EMG son distintos y la biopsia muscular muestra anomalías.

TRATAMIENTO

Tto

La plasmaféresis produce mejoría clínica en unos pocos días en los pacientes con enfermedad aguda, y la mayoría de ellos responden a fármacos inmunodepresores o al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (1 g/kg durante 2 días) mejora la fuerza, con una disminución asociada del anticuerpo específico.[14] El tratamiento del tumor específico a menudo conduce a una mejoría del trastorno neurológico. La mayoría de los pacientes responden al tratamiento sintomático con 3,4-diaminopiridina (10-20 mg cuatro veces al día).[A9] Sin embargo, la Food and Drug Administration de EE. UU. aún no ha aprobado 3,4-diaminopiridina, pero en Europa se ha autorizado un derivado fosfato del fármaco. En pacientes con debilidad grave puede requerirse tratamiento inmunodepresor con prednisona, azatioprina o ciclosporina, usando dosis similares a las prescritas para la miastenia grave. El rituximab se ha usado en algunos pacientes con debilidad grave.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende sobre todo de la malignidad asociada. Los pacientes con un síndrome miasténico de Lambert-Eaton paraneoplásico tienden a tener una enfermedad progresiva y una respuesta peor al tratamiento.

NEUROMIOTONÍA ADQUIRIDA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La neuromiotonía, o síndrome de Isaacs, es un trastorno infrecuente que se caracteriza sobre todo por mioquimia (contracciones musculares ondulantes espontáneas) que pueden ser intermitentes o continuas y que pueden producirse durante el sueño o la anestesia general. Se debe a una hiperexcitabilidad de los nervios motores. Una variante más leve, el síndrome de calambres-fasciculación, es más frecuente.

BIOPATOLOGÍA

La neuromiotonía puede asociarse a otras enfermedades autoinmunitarias o a otros autoanticuerpos y el análisis del líquido cefalorraquídeo puede mostrar bandas oligoclonales. En alrededor del 15% de los pacientes es paraneoplásica, por lo general asociada a un timoma y de forma menos frecuente a un cáncer pulmonar. A veces, la neuromiotonía se produce después de una infección o reacciones alérgicas y en estos casos puede mejorar espontáneamente en el transcurso de semanas a meses.

En la neuromiotonía, la hiperexcitabilidad del nervio periférico está causada por disfunción del canal de potasio dependiente del voltaje (Kv1) cuya activación a unos milisegundos de la despolarización del nervio limita la despolarización pospotencial y evita la generación de descargas repetitivas. En la neuromiotonía autoinmunitaria, los anticuerpos patógenos pueden inducir pérdida de canales de potasio dependientes del voltaje y a menudo se dirigen contra la proteína 2 asociada a contactina, que se requiere para la agregación de los canales Kv1 en las regiones yuxtaparanodulares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica es variable, pero puede consistir en rigidez muscular, calambres, mioquimias, fasciculaciones, seudomiotonía (p. ej., incapacidad para la relajación después de cerrar el puño) y debilidad. Es frecuente el aumento de sudoración. En el síndrome calambre-fasciculación, los síntomas son más leves y en su mayoría inducidos por el ejercicio. Algunos pacientes tienen síntomas sensitivos, como dolor de tipo neuropático, u otros menos graves, como parestesias, disestesias y entumecimiento; y unos pocos presentan signos autónomos o del sistema nervioso central con encefalopatía que se manifiestan con insomnio, alucinaciones, delirios y alteraciones del ánimo (síndrome de Morvan).

DIAGNÓSTICO

La EMG muestra descargas espontáneas de la unión motora: descargas diferenciadas de dobletes, tripletes o multipletes con alta frecuencia intradescarga (40-300 por segundo), descargas continuas más largas y contracción postactivación. La actividad muscular anómala puede generarse en diferentes zonas a lo largo de la longitud del nervio, pero generalmente es distal. Muchos pacientes tienen anticuerpos séricos para el complejo del canal de potasio dependiente del voltaje (canal Kv1 y proteínas

booksmedicos.org

asociadas), predominantemente para la proteína 2 asociada a contactina.[15] El diagnóstico diferencial incluye la neuromiotonía causada por neuropatías adquiridas y hereditarias y la neuromiotonía –generalmente asociada con ataxia episódica– causada por mutaciones en el gen del canal de potasio dependiente del voltaje *(Kv1.1)*.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La neuromiotonía puede mejorar con el uso de anticonvulsionantes, como la carbamacepina (hasta 800-1.000 mg/día), difenilhidantoína (hasta 300 mg/día) o lamotrigina (hasta 100 mg/día), que reducen la función del canal de sodio y disminuye la hiperexcitabilidad de los nervios. La plasmaféresis y las inmunoglobulinas intravenosas utilizando la misma pauta que en la miastenia grave, pueden mostrar una mejoría a corto plazo. Los inmunodepresores (como para la miastenia grave) son eficaces en algunos pacientes. La neuromiotonía suele ser una enfermedad monofásica que puede tratarse con éxito mediante medidas terapéuticas sintomáticas e inmunomoduladores. Cuando se asocia a miastenia grave, la administración de piridostigmina puede aumentar los síntomas de hiperexcitabilidad del nervio motor. El pronóstico es menos favorable si existe afectación del sistema nervioso central, que puede asociarse con timomas invasivos.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS GENÉTICOS

Los síndromes miasténicos congénitos (v. tabla 422-1) son trastornos hereditarios derivados de mutaciones de los genes que codifican proteínas claves en la unión neuromuscular. En el Reino Unido su prevalencia es al menos de seis casos por millón de personas.

BIOPATOLOGÍA

Los síndromes miasténicos congénitos se clasifican por la localización de la proteína mutada: presinápticos, sinápticos o postsinápticos. Los trastornos postsinápticos son más frecuentes y afectan sobre todo al gen de la subunidad ε del RACh, en el cual las sustituciones sin sentido de un único nucleótido o las mutaciones en el marco de lectura dan lugar a una pérdida completa de función de la subunidad ε del receptor. Debido a ello, esta subunidad es sustituida por la subunidad γ del RACh alrededor del momento del nacimiento y los lactantes tienen un desarrollo normal, pero presentan debilidad al final del embarazo y en el período neonatal. La supervivencia depende de la expresión continuada de la subunidad γ. En cambio, las mutaciones nulas de las subunidades no ε probablemente sean letales. La deficiencia de RACh también puede derivar de defectos en el gen de la rapsina, una proteína citoplásmica necesaria para la agregación de los RACh en la unión neuromuscular. Los cambios de nucleótidos simples en los genes de cualquiera de las subunidades del RACh pueden afectar a la afinidad por la acetilcolina y la eficacia como compuerta, y llevar, por tanto, a defectos cinéticos. En el síndrome del canal rápido (recesivo), la apertura del RACh es anormalmente breve, mientras que en el síndrome del canal lento (dominante) ocurre lo contrario, el canal se abre durante un período prolongado produciendo acumulación subsináptica de cationes y cambios degenerativos con pérdida de RACh.

Las mutaciones en el gen *COLQ*, que da lugar a la cola de colágeno que ancla la acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica, son menos frecuentes. La ausencia de acetilcolinesterasa es responsable de una reducción de la liberación cuántica y de la exposición continua de la membrana postsináptica a acetilcolina, lo que conduce, por tanto, a sobrecarga catiónica y degeneración de los pliegues de la unión. Las mutaciones de colina acetiltransferasa, la enzima responsable de la síntesis de acetilcolina, no siempre llevan a disfunción en reposo; sin embargo, durante la actividad repetitiva disminuye la cantidad de acetilcolina en cada paquete, con el consiguiente fallo de la transmisión neuromuscular. Las mutaciones de *DOK7* causan una «sinaptopatía», con uniones neuromusculares simplificadas, pequeñas. Dok-7 se une a MuSK, y se piensa que las mutaciones alteran la señal que mantiene la estructura sináptica. Otras mutaciones genéticas son menos frecuentes (v. tabla 422-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas pueden oscilar desde la muerte fetal en casos graves hasta síntomas leves que aparecen en la edad adulta.[16] Aunque la mayoría de los casos debutan en la etapa de lactancia con ptosis, hipotonía y dificultades para la alimentación y la respiración, los patrones ligeramente distintos de debilidad muscular aportan pistas que apuntan a cuál es el gen implicado. La artrogriposis múltiple congénita, indicativa de acinesia fetal, se produce con mutaciones de la rapsina. Pueden producirse apneas episódicas potencialmente mortales con mutaciones de la colina acetiltransferasa o la rapsina, o en los síndromes del canal rápido. Se produce una oftalmoplejía grave en la deficiencia de acetilcolinesterasa en la placa terminal, en la deficiencia de RACh debido a mutaciones en la subunidad del RACh y en los síndromes del canal rápido, aunque raramente se observa en otros síndromes genéticos. Los síntomas motores con mutaciones de *DOK7* suelen aparecer alrededor de los 2 años de edad después de que el niño aprende a caminar y se caracterizan por debilidad de la cintura de las extremidades asociada con ptosis y afectación muscular facial y bulbar.

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse un síndrome miasténico cuando los síntomas son evidentes en el nacimiento o en el inicio de la lactancia y están afectados otros familiares. Sin embargo, los antecedentes familiares negativos no excluyen el diagnóstico, y en el síndrome del canal lento y las mutaciones de rapsina y *DOK7* el inicio puede ser más tardío.

La alteración de la transmisión neuromuscular puede detectarse por el decremento en la respuesta a la estimulación nerviosa repetitiva y el aumento del *jitter* en la EMG de fibra única. En el síndrome del canal lento y de deficiencia de acetilcolinesterasa, el potencial de placa motora prolongado dura más que el período refractario de la fibra muscular, y un único estímulo nervioso puede seguirse de un potencial de acción compuesto muscular repetitivo (doble respuesta) (v. tabla 422-2). El análisis genético es esencial para confirmar el diagnóstico y ayudar al tratamiento, pronóstico y asesoramiento, aunque en muchas familias no se ha identificado el gen defectivo.

Los principales diagnósticos diferenciales son atrofia muscular espinal, botulismo del lactante, neuropatías hereditarias, y miopatías o distrofias musculares congénitas. El inicio en el comienzo de la infancia, la adolescencia o la vida adulta puede llevar a un diagnóstico incorrecto de miastenia grave seronegativa.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Muchos de los síndromes miasténicos congénitos responden a los inhibidores de acetilcolinesterasa, como los que se usan en la miastenia grave, y a 3,4-diaminopiridina (1 mg/kg/día dividido en cuatro dosis). Los pacientes con el síndrome del canal lento responden a quinidina (en dosis correspondientes a niveles séricos de 1-2,5 mg/l) o a fluoxetina (60-100 mg/día en adultos, aunque algunos pacientes pueden responder a dosis tan bajas como 20 mg), pero el uso de este fármaco en niños o adolescentes requiere supervisión psiquiátrica. Para los síndromes en los que se desestabiliza la unión neuromuscular o si existen cambios degenerativos, como en la deficiencia de Dok-7 o de acetilcolinesterasa de la placa terminal, el tratamiento con efedrina (45-100 mg/día en adultos, 3 mg/kg/día en niños) o con salbutamol (0,5-2 mg/8 h) tiene una eficacia notable. Los efectos beneficiosos de este tratamiento no se observan de inmediato, sino que se consolidan durante un período de 6 meses o más.

Aunque los trastornos congénitos pueden ser mortales en la etapa de lactancia, por lo general debido a episodios de apnea durante las infecciones, la mayoría tienden a ser no progresivos o incluso pueden mejorar durante la adolescencia o la vida adulta. Las excepciones son el síndrome del canal lento y la deficiencia de acetilcolinesterasa, que, debido a la excesiva activación del RACh, pueden asociarse a cambios degenerativos progresivos de la placa motora, aunque este riesgo se mitiga en gran medida con el tratamiento.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD002828.
A2. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology.* 1998;50:1778-1783.
A3. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD005224.
A4. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, et al. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of myasthenia gravis: a randomized pilot study. *Eur Neurol.* 2005;53:146-150.
A5. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol.* 2011;11:97.
A6. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD002277.
A7. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2002;26:31-36.
A8. Howard Jr JF, Barohn RJ, Cutter GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2013;48:76-84.
A9. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD003279.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

423 ENFERMEDADES DEL SISTEMA VISUAL

MYRON YANOFF Y J. DOUGLAS CAMERON

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El ojo es una estructura compacta y compleja (fig. 423-1), que se mantiene bastante estable durante toda la vida. Una vez que el crecimiento del ojo se completa, aproximadamente a los 3 años de edad, la estructura del ojo cambia muy poco durante los siguientes 60-80 años.

Los párpados protegen físicamente el ojo. El trayecto de la luz a través del ojo, denominado *eje visual,* es transparente y no contiene estructuras opacas, como los vasos sanguíneos. La luz atraviesa la película lagrimal, la córnea, el humor acuoso intraocular, el cristalino, el humor vítreo y la retina. Todas estas estructuras, excepto el cristalino, permanecen transparentes a lo largo de la vida. Las delicadas estructuras intraoculares están protegidas por una «pared ocular» de colágeno resistente formada por la córnea y la esclerótica. El nervio óptico, formado por axones de las células ganglionares retinianas, está sustentado por la duramadre, la aracnoides y la piamadre, que se continúan con el encéfalo. El nervio óptico es lo bastante largo para permitir las excursiones del ojo con libertad a lo largo de un arco de 100° bajo la influencia de los seis músculos rectos coordinados y situados en posiciones específicas. Todos estos componentes funcionales están alojados en una cavidad ósea, la órbita, que protege el ojo de las lesiones externas.

La piel palpebral solo está conectada a las estructuras subyacentes por uniones laxas y es una de las más delgadas del cuerpo. El párpado es especial en cuanto que contiene la mayor densidad de glándulas sebáceas del organismo. Estas glándulas de Meibomio producen un material sebáceo (lípidos) que retrasa la evaporación de la película lagrimal. Una orientación inadecuada del borde del párpado o de las pestañas (triquiasis) puede causar cicatrización grave en la superficie anterior de la córnea, incluso hasta dar lugar a ceguera. El párpado se abre por la contracción de su músculo elevador. El tendón del músculo elevador tiende a degenerar con el tiempo y producir ptosis mecánica. Los tejidos blandos del párpado están separados de los de la órbita por el tabique orbitario, una barrera de colágeno destinada a impedir la extensión de la inflamación palpebral preseptal a los tejidos blandos de la órbita. La extensión de inflamaciones como celulitis preseptal o etmoiditis puede causar neuropatía óptica séptica o trombosis del seno cavernoso. El tejido elástico que soporta la piel del párpado anterior se reduce con el tiempo, lo que provoca dermatocalasia («bolsas palpebrales»). El tejido redundante puede llegar a restringir el campo visual, sobre todo a nivel superior.

La conjuntiva es una mucosa cubierta por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, que contiene células caliciformes. El epitelio se apoya sobre un tejido fibrovascular delicado que contiene vasos linfáticos. Un carcinoma epidermoide o un melanoma maligno que se origine en la conjuntiva se puede extender a través de estos vasos a los ganglios linfáticos regionales o más allá. El epitelio conjuntival contiene melanocitos. Las células inmunitarias de procesamiento están presentes en el epitelio (células de Langerhans) y en el estroma en forma de agregados no ganglionares de linfocitos B y T. Los linfomas primarios extraganglionares, que tienden a tener un curso indolente en esta ubicación, se pueden originar en este tejido. La porción acuosa de las lágrimas se forma constantemente por las glándulas lagrimales accesorias en la conjuntiva y el tejido blando palpebral, así como por la acción refleja de la glándula lagrimal. Algunos síntomas, como prurito y quemazón, así como trastornos transitorios de la visión, pueden estar causados por alteraciones de la película lagrimal.

Las lágrimas drenan por los orificios lagrimales en el borde nasal del párpado a través del conducto nasolagrimal para salir a la fosa nasal por debajo de los cornetes inferiores. El epitelio del conducto nasolagrimal también contiene melanocitos, y está sustentado por una población de linfocitos en reposo. Diversas neoplasias, como linfomas, algunas concreciones (dacriolitos) y las lesiones traumáticas pueden ocluir los puntos lagrimales en los adultos.

La córnea es avascular y está revestida a nivel tanto anterior como posterior por células superficiales. La falta de una película lagrimal adecuada (síndrome del ojo seco) puede alterar seriamente la capacidad de la córnea para transmitir la luz, lo que afecta a la agudeza visual. El revestimiento celular posterior de la córnea es una monocapa de células endoteliales corneales muy modificadas que mantienen la deshidratación del tejido. La falta de bombeo eficaz por las células endoteliales permitirá una hidratación excesiva del estroma corneal, es decir, un edema corneal. El estroma de la córnea es especialmente sensible a la proteólisis por colagenasas, lo que se observa en ciertas enfermedades inflamatorias como la queratitis por herpes simple. El efecto acumulativo de varios episodios puede ser un adelgazamiento corneal y una posible perforación corneal.

La presión intraocular se mide mediante tonometría por aplanamiento. La cantidad de presión necesaria para aplanar la córnea central es proporcional a la presión intraocular.

La cámara anterior está limitada por la superficie posterior de la córnea, la superficie anterior del iris y la superficie anterior del cristalino en el área pupilar. El humor acuoso fluye normalmente desde la cámara posterior a la cámara anterior a través de la pupila y sale hacia la circulación general a través de la malla trabecular. La mayoría de las causas de aumento patológico de la presión intraocular con lesión del nervio óptico (glaucoma) se deben a alteraciones de la filtración a través de la malla trabecular. La cámara posterior está limitada por la superficie posterior del iris, el cuerpo ciliar circunferencialmente y la superficie anterior del cuerpo vítreo. El cristalino se encuentra totalmente en la cámara posterior.

El segmento anterior está formado por la córnea y las cámaras anterior y posterior. La mayor parte del segmento anterior deriva de la piel y del tejido de la cresta neural. El segmento posterior es el resto del ojo. La mayoría de las estructuras del segmento posterior derivan del sistema nervioso central y del tejido de la cresta neural.

Al principio de su formación, el cristalino es una estructura totalmente celular delimitada por una membrana basal verdadera. A lo largo de la vida, las células nuevas que se agregan continuamente a partir de las células epiteliales de la capa exterior comprimen las células centrales, lo que provoca la degeneración celular del núcleo central (núcleo). El cristalino duplica su volumen desde el nacimiento hasta los 70 años a costa de perder flexibilidad (presbicia) y transparencia (cataratas). El cristalino está suspendido en la cámara posterior por fibras (zónulas) insertadas en el cuerpo ciliar.

El cuerpo ciliar es la extensión posterior del iris. Sus células superficiales producen humor acuoso y sus músculos intervienen en la acomodación.

El cuerpo vítreo está compuesto principalmente por agua y colágeno de tipo II. El vítreo constituye la mayor parte del volumen y el peso del ojo. Actúa como un sumidero bioquímico y mantiene aplicada la retina neurosensorial. Con el tiempo, el vítreo se encoge y se separa de la retina (desprendimiento posterior del vítreo). El vítreo condensado y desplazado arroja una sombra sobre la retina, que el paciente percibe como «moscas volantes».

La retina es el lugar donde se produce la conversión fotoquímica de la luz en energía eléctrica. Las células ganglionares y sus axones de la porción interna de la retina confluyen en el disco óptico (papila) para formar el nervio óptico. Solo la mitad interna de la retina está irrigada por los vasos intrarretinianos, que se ven mediante oftalmoscopia. La mitad externa de la retina está irrigada por capilares coroideos de gran calibre (la capa coriocapilar). Solo un área de 500 µm de la retina posterior, la mácula central (alrededor del 3-5% de toda la retina), tiene la capacidad de resolver imágenes con una definición de 20/20. El resto de la retina tiene una resolución de imagen mucho menor. El epitelio pigmentario de la retina situado entre la capa coriocapilar y los segmentos externos de los fotorreceptores contribuye al metabolismo retiniano y reduce la dispersión luminosa. La barrera hematorretiniana, que protege la integridad bioquímica de la retina, está compuesta por uniones anatómicas entre las células contiguas del epitelio pigmentario retiniano, así como por uniones entre las células endoteliales vasculares de la circulación retiniana. La retina se mantiene aplicada por la acción de fuerzas fisiológicas que pueden verse afectadas por la presencia de agujeros retinianos (desprendimiento de retina regmatógeno) o por acumulación de líquido en el espacio subretiniano (desprendimiento de retina seroso).

El nervio óptico está compuesto por alrededor de 1 millón de axones de las células ganglionares de la retina. Los axones están separados en haces por tabiques de piamadre que a su vez están rodeados de una capa de aracnoides. La duramadre se continúa con la porción posterior de la esclerótica y el periostio del conducto óptico. El nervio óptico está irrigado por los vasos delicados que se extienden desde la duramadre a través de la aracnoides y hasta los tabiques de piamadre. La arteria central de la retina se sitúa en la zona axial del nervio óptico cerca del ojo, pero no irriga al propio nervio óptico. Los axones del nervio óptico atraviesan un tamiz de colágeno en el plano de la parte posterior de la esclerótica, la lámina cribosa. La coroides es la porción de la úvea externa a la retina, y está compuesta por vasos sanguíneos de diferentes calibres que irrigan en última instancia la coriocapilar. La coroides carece de vasos linfáticos.

La esclerótica está compuesta por colágeno denso, relativamente desorganizado. Es opaca debido a la estructura no homogénea del colágeno y al grado de hidratación respecto a la córnea. Hay múltiples orificios esclerales para las arterias, venas y nervios, tanto a nivel posterior como anterior.

La órbita está formada por los huesos del esqueleto facial. Existen suturas entre los huesos principales en los cuadrantes superiores nasal y temporal. Múltiples vasos y nervios atraviesan la delgada lámina ósea etmoidal desde el tejido de los senos paranasales a nivel medial. El suelo de la órbita es una delgada capa ósea que la separa del seno maxilar y puede romperse si aumenta la presión intraorbitaria. El conducto nasolagrimal viaja a través de una porción del hueso lagrimal. El nervio óptico está protegido por ciertas partes del hueso esfenoides. Los principales nervios craneales pasan a través de la hendidura orbitaria superior adyacente, que también forma parte del hueso esfenoides. No hay tejido linfoide normal en la órbita, salvo en la glándula lagrimal. Los músculos rectos pueden estar engrosados por inflamación en la oftalmopatía tiroidea, pero la inserción tendinosa en la esclerótica no se inflama en las fases iniciales de la enfermedad.

booksmedicos.org

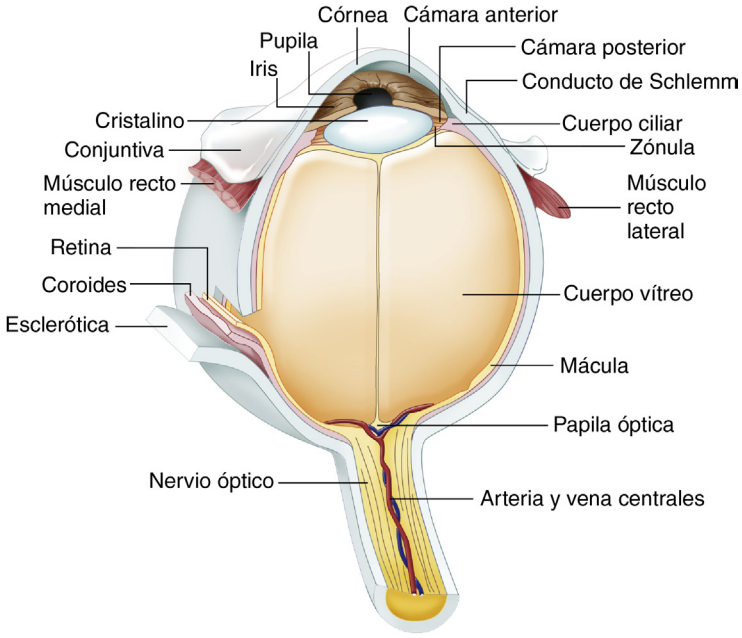

FIGURA 423-1. Anatomía del ojo .

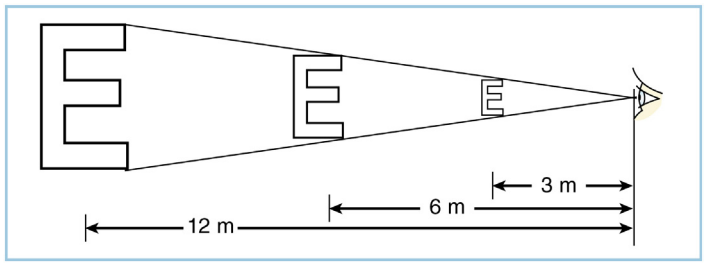

FIGURA 423-2. Agudeza visual de Snellen. La prueba más frecuente para medir la agudeza visual describe la capacidad del ojo para resolver imágenes lineales a una distancia de prueba de 6 m, aproximándose al infinito (rayos paralelos de luz). Una E 20/20 produce un arco de 5 min a una distancia de 6 m, y cada segmento de la E produce un arco de 1 min. Las letras más grandes (p. ej., 20/30, 20/40) se determinan por la distancia a la que producen un ángulo de 5 min. Por tanto, si una E que produce un ángulo de 5 min a 12 m se ve claramente a 6 m indica una agudeza visual de 20/40.

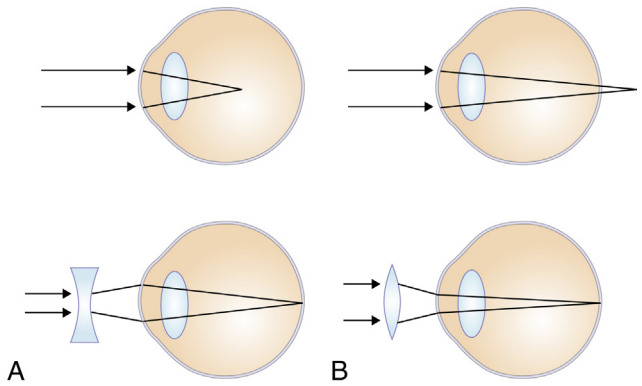

FIGURA 423-3. Miopía/hipermetropía. A. En el ojo miope, los rayos paralelos de luz se enfocan por delante de la retina. Se puede utilizar una lente divergente para compensar la discordancia entre la potencia refractiva y la longitud axial. **B.** El ojo hipermétrope requiere la potencia adicional de una lente convergente para enfocar las imágenes en la retina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes pueden referir síntomas de disminución de la visión, dolor ocular, ojos rojos, o dolor periocular. Las causas pueden ser principalmente oftálmicas (p. ej., cataratas) o sistémicas (p. ej., la retinopatía diabética). Se debe realizar una exploración oftalmológica completa para evaluar posibles anomalías asintomáticas locales (p. ej., melanoma coroideo) o sistémicas (p. ej., retinopatía hipertensiva) en los pacientes con una agudeza normal y sin síntomas subjetivos.

Evaluación funcional

La medida más objetiva y habitual de la función ocular es la determinación de la agudeza mediante optotipos, de modo que la visión normal (tabla 423-1) se define como la capacidad de ver a 6 m (20 pies) lo que una persona sana ve a dicha distancia (fig. 423-2). Una visión peor de 20/20 puede deberse a anomalías en cualquier punto desde la película lagrimal a la corteza visual del lóbulo occipital (v. fig. 423-1). Sin embargo, la visión normal incluye también otras funciones, tales como la percepción del color, el movimiento, el contraste, el brillo, el campo y la profundidad, para las que existe una mayor variación entre los individuos y no se han adoptado universalmente escalas. Casi todas las personas pueden alcanzar una agudeza visual normal, ya sea de forma natural o con la corrección óptica.

La corrección de la visión se basa en la refracción de la luz (fig. 423-3). La dioptría (D) es la unidad de medida de la capacidad de un sistema óptico para refractar (curvar) la luz. El ojo humano normal tiene una capacidad de refracción de aproximadamente 60 D. Si el ojo es demasiado corto, la luz se enfoca por detrás de él (hipermetropía). Si el ojo es demasiado largo, la luz se enfocará en el humor vítreo delante de la retina (miopía). En condiciones normales, una persona puede controlar voluntariamente el cristalino, alternando entre las tareas de cerca y de lejos. Aproximadamente a los 45 años de edad, el cristalino se vuelve rígido y el ojo queda fijado para la visión de lejos (presbicia). La refracción es el método para determinar la cantidad de corrección óptica (potencia de las lentes) necesaria para establecer una visión de 20/20 (6/6).

La exploración de la respuesta pupilar evalúa si la función neuronal está intacta (v. figs. 424-2 y 424-4). La campimetría por confrontación (v. fig. 424-1) se debe realizar en cada ojo para detectar defectos evidentes en los cuadrantes. La motilidad extraocular se debe evaluar para descartar la presencia de anomalías de los nervios o musculares (v. tabla 424-4). Las láminas para evaluar la visión del color son un indicador sensible de la función del nervio óptico.

La evaluación diagnóstica durante una exploración ocular de rutina también incluye la exploración externa de los párpados y anejos, la tonometría por aplanamiento para determinar la presión intraocular, la biomicroscopia (exploración con lámpara de hendidura) del segmento anterior y la exploración oftalmoscópica del fondo de ojo. Otras pruebas realizadas en la consulta cuando está indicado son la exoftalmometría (medición de la proptosis), el campo visual y pruebas electrofisiológicas, así como estudios vasculares (angiografía con fluoresceína, sobre todo en pacientes diabéticos; tomografía de coherencia óptica [OCT], para evaluar las maculopatías) y la topografía corneal.

TABLA 423-1 AGUDEZA VISUAL REQUERIDA PARA LAS TAREAS DE LA VIDA DIARIA

20/20	Visión fisiológica
20/30-20/100	Permiso de conducir, variable según los países
20/50	Leer un periódico
20/70	Lectura de publicaciones con letras grandes
20/100	Escribir un cheque
20/200	Nivel legal de ceguera
20/400	Distinguir un billete

La conjuntiva, la córnea, el cristalino y la cámara anterior se evalúan utilizando una lámpara de hendidura, que se compone de un microscopio binocular con aumento variable (×40 y ×80) y una fuente de luz ajustable. Puede detectarse un aumento de la concentración de proteínas en la cámara anterior debido al efecto Tyndall (halo), que indica una incompetencia vascular asociada a inflamación o isquemia. La lámpara de hendidura ofrece una resolución que permite incluso visualizar las células inflamatorias individuales. Se puede utilizar un filtro azul cobalto para detectar la fluoresceína que se acumula en las regiones con epitelio patológico (dendrita de la queratitis por herpes simple o abrasión corneal). La lámpara de hendidura se utiliza para explorar el cristalino con el fin de determinar la profundidad de la cámara anterior y el grado de opacificación de una catarata. Mediante el uso de un filtro verde con la lente de 90 D, pueden verse los vasos de la retina y las anomalías vasculares retinianas tales como microaneurismas con un aumento relativamente alto.

AFECCIONES CLÍNICAS COMUNES

Anomalías visuales crónicas

MIOPÍA

La miopía (v. fig. 423-3) suele descubrirse durante la infancia, cuando los niños no pueden realizar tareas que implican la visión lejana en el colegio (lectura de la pizarra) o durante el cribado en la edad escolar. La miopía suele progresar hasta que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

el ojo está completamente desarrollado, por lo general a los 20-25 años. La miopía rápidamente progresiva durante la infancia o en cualquier momento después de los 25 años requiere una evaluación para descartar un glaucoma juvenil, diabetes (cambios metabólicos reversibles en el cristalino), traumatismos (desarrollo de una catarata), o el uso de corticoides (desarrollo de una catarata). La miopía suele ser totalmente corregible con gafas. La queratomileusis *in situ* con láser (LASIK) es uno de los procedimientos quirúrgicos refractivos que puede emplearse en adultos para corregir la miopía y otros errores de refracción. El 95% de los pacientes logran una agudeza visual de 20/40 o mejor.[A1] Las complicaciones de la cirugía LASIK consisten en síntomas de deslumbramiento, ojo seco e hipocorrección o hipercorrección. Rara vez pueden producirse complicaciones graves como crecimiento epitelial, queratitis laminar difusa y desplazamiento del colgajo. En los pacientes que más adelante tengan que operarse de cataratas, hay que prestar especial atención para calcular los parámetros de la lente intraocular.

La miopía patológica es una enfermedad hereditaria que causa un debilitamiento progresivo de la zona posterior de la esclerótica y el consiguiente aumento de la longitud axial del ojo. El radio de curvatura posterior del ojo aumenta (estafiloma posterior). El error de refracción suele estar por encima de –8 D y puede ser de hasta –20 D en los casos graves. Las fuerzas físicas anormales en la miopía patológica pueden dar lugar a la formación de orificios en la retina, desprendimiento de retina o hemorragia intraocular. La principal causa de pérdida de visión es la neovascularización coroidea. Se puede asociar a enfermedades generales, como trisomía 21, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Stickler y síndrome de Marfan. Se debe mantener una vigilancia clínica para detectar las complicaciones tratables como el desprendimiento de retina. La miopía patológica suele tratarse con gafas o lentes de contacto. Los procedimientos refractivos son menos satisfactorios en la miopía patológica, debido a la gravedad de los errores de refracción y la presencia de anomalías del segmento posterior. Puede que se precisen procedimientos quirúrgicos y láser para tratar las lesiones de la retina y la coroides (p. ej., neovascularización subretiniana).

HIPERMETROPÍA

En la hipermetropía (v. fig. 423-3), a diferencia de la miopía, el ojo tiende a tener una longitud axial más corta que la media. Los mecanismos compensatorios del cristalino pueden corregir funcionalmente pequeños grados de hipermetropía hasta los 40 años de edad, cuando el cristalino pierde su flexibilidad. Un paciente hipermétrope de 40 años pasa de hipermetropía latente a manifiesta simultáneamente. El primer par de gafas puede tener que corregir la visión tanto para tareas lejanas como de cerca (bifocales). Los procedimientos quirúrgicos refractivos pueden corregir hasta 5 D de hipermetropía.

ASTIGMATISMO

El astigmatismo suele deberse a irregularidades en el radio de curvatura de la córnea. El astigmatismo no es un estado patológico, sino más bien una variación anatómica; la mayoría de personas tienen algún grado de astigmatismo. Los traumatismos de la córnea pueden alterar su estructura, lo que da lugar a un astigmatismo irregular. Los síntomas predominantes son visión borrosa y dificultad para ver los detalles finos. El astigmatismo regular se puede corregir con gafas o con lentes de contacto rígidas, mientras que el astigmatismo irregular requiere lentes de contacto rígidas. Algunas formas de astigmatismo también pueden corregirse mediante ablación corneal con láser.[1]

QUERATOCONO

El queratocono es una irregularidad adquirida de la curvatura corneal; su causa es controvertida, pero probablemente sea genética, al menos en parte. Suele comenzar durante la adolescencia y el proceso a menudo evoluciona en unos 5 años. La prevalencia en EE. UU. parece ser de alrededor de 55 casos por cada 100.000 habitantes, pero es probable que sea mayor cuando se consideren los casos subclínicos diagnosticados por videoqueratografía computarizada.

Los pacientes con queratocono suelen tener astigmatismo, que puede ser grave. Esta afección suele ser bilateral, pero no simétrica. Los grados leves de queratocono se pueden corregir con gafas o lentes de contacto. El entrecruzamiento del colágeno corneal puede conseguir una mejoría visual prolongada.[A2] Para los casos graves, el trasplante de córnea (injerto) suele tener éxito.[2]

ESTRABISMO

El control de la orientación binocular simultánea para asegurar que los ejes visuales de ambos ojos están alineados no se completa hasta varios años después del nacimiento. Las desalineaciones de los dos ojos (estrabismo) pueden deberse a anomalías en los núcleos centrales del cerebro, al mal funcionamiento de uno o varios nervios periféricos, o a anomalías intrínsecas de los músculos rectos u oblicuos (v. fig. 424-6). Si los ojos no se estimulan simultáneamente con imágenes del mismo grado de claridad o complejidad, solo un ojo se desarrollará normalmente. La capacidad de procesamiento de la imagen del ojo que ve borroso no se desarrolla (ambliopía). En la mayoría de los casos, solo se afecta la visión central. Es probable que la visión periférica en ambos ojos sea igual y normal.

La ambliopía puede deberse también a una diferencia marcada de error de refracción entre ambos ojos (ambliopía anisometrópica) o a ptosis palpebral (ambliopía por privación). La ptosis puede ser neurógena o mecánica (p. ej., hemangioma palpebral congénito). Para evitar la ambliopía, es fundamental remitir a los niños a un oftalmólogo en cuanto se detecte el estrabismo.

Las opciones terapéuticas son las oclusiones o el colirio de atropina, que tienen la misma eficacia para lograr una visión óptima si se trata a los pacientes antes de los 7 años de edad.[3] El resultado del tratamiento es mejor si la ambliopía se detecta antes de los 2-3 años de edad, pero también puede ser efectivo si se detecta en la adolescencia.

La endotropía es la desviación de uno o ambos ojos hacia dentro. La endotropía puede no ser clínicamente significativa hasta que el niño tenga 3-4 meses de edad. El retraso de la maduración de la cara (puente nasal poco desarrollado) puede dar un aspecto de endotropía, a pesar de que los ejes visuales estén correctamente alineados. En el estrabismo verdadero, el reflejo luminoso estará en el centro de una córnea y descentrado en la otra.

La exotropía es la desviación de uno o ambos ojos hacia fuera. La exotropía tiende a ser intermitente y es menos probable que cause ambliopía.

Tanto la endotropía como la exotropía pueden tratarse mediante el uso de las lentes apropiadas para corregir el error de refracción (en ocasiones con gafas bifocales). A veces, se requiere cirugía de los músculos extraoculares para corregir la alineación. La ambliopía se corrige mediante la oclusión del ojo mejor con un parche o con oclusión farmacológica (visión borrosa) del mejor ojo con atropina; de esta forma, se permitirá que el ojo afectado desarrolle todo su potencial. El éxito depende directamente del cumplimiento terapéutico.

DIPLOPÍA (VISIÓN DOBLE)

La aparición de diplopía aguda es un signo ominoso sugestivo de una parálisis del III par craneal (cap. 424). La diplopía de cualquier tipo es un síntoma que se tolera mal, pero la diplopía vertical se tolera peor que la horizontal.

CAMBIOS DE LA VISIÓN DEL COLOR

La mayoría de los casos de ceguera congénita para el color pasan desapercibidos durante muchos años. La deficiencia adquirida de visión cromática a cualquier edad puede deberse a una catarata o a una enfermedad del nervio óptico.

ALTERACIONES VISUALES

Si solo un ojo presenta alteraciones visuales, lo más probable es que el problema (p. ej., un desprendimiento de retina o catarata) esté en ese ojo. Si ambos ojos presentan las alteraciones, el problema suele encontrarse fuera del ojo, como en la hemianopsia homónima (cap. 424). La mejora de la visión de cerca en personas de mediana edad puede ser un signo de cataratas («segunda vista») o de hiperglucemia. La pérdida transitoria total uni- o bilateral de la visión puede estar causada por anomalías vasculares en el interior o exterior del ojo (tabla 423-2).

Anomalías oculares agudas

DOLOR

El dolor ocular más intenso (tabla 423-3), que suele asociarse con un ojo rojo, se debe a un glaucoma agudo de ángulo cerrado. El dolor agudo e intermitente suele estar causado por anomalías en la superficie ocular (p. ej., cuerpo extraño corneal). El dolor urente que se resuelve con el parpadeo suele relacionarse con anomalías de la película lagrimal (ojo seco). El dolor profundo y penetrante se asocia en la mayoría de los casos con una anomalía ocular (p. ej., uveítis).

OJO ROJO

Un ojo rojo o inflamado puede deberse a conjuntivitis, iritis (uveítis anterior), glaucoma agudo, traumatismo corneal, o infección (tabla 423-4). De estas causas, todas suelen ser dolorosas, a excepción ocasional de la conjuntivitis.

DISTORSIÓN DE LA VISIÓN

La distorsión de la visión (metamorfopsia), que es la percepción de que las líneas rectas están distorsionadas o arqueadas, se debe a una disfunción macular. Las causas pueden ser la acumulación de líquido debajo de la retina, una degeneración macular exudativa, que tiende a elevar la retina, y una membrana epirretiniana, que tiende a contraer la retina.

CEGUERA NOCTURNA

La retinitis pigmentaria, la deficiencia de vitamina A, y los medicamentos sistémicos, como las fenotiacinas, pueden causar ceguera nocturna verdadera, a causa de la cual los pacientes tienen dificultad para ver las estrellas en el cielo en una noche clara y pueden ser incapaces de caminar sin ayuda en un ambiente oscuro. Los pacientes con cataratas pueden tener dificultades para conducir de noche debido a deslumbramiento y distorsión visual excesivos.

booksmedicos.org

SENSACIÓN DE LUCES DESTELLANTES

La aparición repentina de destellos en el campo visual periférico sugiere un desprendimiento vítreo posterior con la consiguiente tracción del vítreo sobre la retina periférica, a veces con un desgarro retiniano como consecuencia. Los destellos, que pueden ser más pronunciados en la oscuridad y con los movimientos rápidos de los ojos, pueden asociarse con la aparición repentina de moscas volantes, lo que puede indicar la presencia de detritos o sangre en la cavidad vítrea. Debido a que un desgarro en la retina puede causar un desprendimiento de la misma, es obligatorio consultar de urgencia con un oftalmólogo.

Una luz centelleante con una migraña (cap. 398) se describe como la observación de destellos o luces zigzagueantes que pasan a través del campo visual durante unos minutos o hasta durante media hora. A veces se asocia con la pérdida transitoria del campo visual. No hay cefalea en todos los casos.

MOSCAS VOLANTES

Las moscas volantes, que se deben a pequeños agregados presentes en la cavidad vítrea, aparecen por el envejecimiento normal del vítreo. El inicio agudo de moscas volantes en el vítreo puede asociarse a uveítis o a una hemorragia vítrea aguda por diabetes o drepanocitosis. Sin embargo, la aparición repentina de moscas volantes, sobre todo si se asocia con destellos luminosos, puede indicar un desprendimiento posterior del vítreo o un desgarro de la retina con un desprendimiento de retina inminente. Es esencial remitir al paciente de urgencia a un oftalmólogo.

TABLA 423-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PÉRDIDA SÚBITA DE VISIÓN

UNILATERAL	BILATERAL
Amaurosis fugaz (estenosis de la arteria carótida)	Eclampsia
Oclusión de la arteria central de la retina	Infarto vertebrobasilar
Infarto del lóbulo occipital	Traumatismo
Arteritis temporal	
Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica	
Hemorragia	
Prerretiniana (altitud elevada, Valsalva)	
Alteraciones del vítreo	
Alteraciones del humor acuoso (hipema)	
Traumatismo	

TABLA 423-3 CAUSAS DE DOLOR OCULAR

Abrasión corneal	Glaucoma
Blefaritis	Iritis
Bloqueo del conducto lagrimal	Neuritis óptica
Chalación	Ojo seco
Conjuntivitis	Orzuelo
Cuerpo extraño	Queratocono
Ectropión	Traumatismo
Entropión	Uveítis
Escleritis	

FOTOFOBIA

La fotofobia, sobre todo si se asocia con dolor ocular, enrojecimiento y disminución de la visión, es un síntoma de uveítis o iritis traumática. La fotofobia es también típica de la migraña aguda y la irritación meníngea. Es prudente remitir al paciente de urgencia a un oftalmólogo.

HALOS ALREDEDOR DE LAS LUCES

Los pacientes con cataratas suelen ver halos alrededor de las luces, sobre todo al conducir de noche. La disminución episódica de la visión, el enrojecimiento y la observación de halos alrededor de las luces pueden ser síntomas de un cuadro inminente de glaucoma de ángulo cerrado. Los halos también pueden aparecer como complicación de la cirugía refractiva.

SENSACIÓN DE CUERPO EXTRAÑO

La sensación de cuerpo extraño suele deberse a la presencia de ojos secos. El entropión (fig. 423-4) o la mala orientación de las pestañas (triquiasis) también pueden causar una sensación de cuerpo extraño. La mayoría de las abrasiones corneales causan dolor intenso, pero las abrasiones corneales leves pueden asociarse a una sensación de cuerpo extraño en lugar de al dolor intenso que suele acompañar a una abrasión más grave. Una quemadura por arco de soldadura provoca una queratopatía corneal punteada, y la sensación de cuerpo extraño puede ser un síntoma prominente. También puede existir un verdadero cuerpo extraño conjuntival o corneal.

LAGRIMEO EXCESIVO

La alteración del drenaje lagrimal puede deberse a un ectropión o a cualquier obstrucción del sistema de drenaje lagrimal. El entropión o un roce anómalo de las pestañas en la córnea (triquiasis) estimulan la producción de lágrimas.

FASCICULACIONES PALPEBRALES

Cualquier irritación de la conjuntiva o de la córnea puede causar una fasciculación de los párpados. Las fasciculaciones ocasionales de los párpados se suelen asociar con el estrés o la estimulación adrenérgica. El blefaroespasmo esencial benigno es un espasmo intenso de los párpados que causa alteraciones funcionales. La esclerosis múltiple (cap. 411) también puede causar un espasmo palpebral.

CONJUNTIVITIS

Cualquier inflamación ocular, incluidas las úlceras corneales, el glaucoma de ángulo cerrado, la endoftalmitis y la uveítis pueden estar asociadas a una conjuntivitis secundaria. La conjuntivitis suele afectar toda la conjuntiva y se asocia a secreción, pero por lo general cursa sin dolor (v. tabla 423-4).

PTOSIS (PÁRPADO CAÍDO)

La ptosis (fig. 423-5) puede deberse a una parálisis del III par craneal, que suele asociarse a diplopía y a una reducción en la elevación, la depresión, la aducción y a dilatación de la pupila. El síndrome de Horner (v. fig. 424-5) se asocia a miosis. En la miastenia grave (cap. 422), suele haber otras características típicas de debilidad muscular o se pueden provocar. Algunos pacientes presentan ptosis mecánica leve, sobre todo después de la cirugía ocular.

PROPTOSIS (EXOFTALMOS)

La proptosis, o protrusión del globo ocular, puede ser una manifestación de anomalías tiroideas, sobre todo de la enfermedad de Graves (cap. 226), en la que la proptosis es

TABLA 423-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CAUSAS COMUNES DE INFLAMACIÓN OCULAR*

CARACTERÍSTICA	CONJUNTIVITIS AGUDA	IRITIS AGUDA†	GLAUCOMA AGUDO‡	TRAUMATISMO O INFECCIÓN OCULAR
Incidencia	Muy frecuente	Frecuente	Infrecuentes	Frecuente
Secreción	Moderada a abundante	Nula	Nula	Acuosa o purulenta
Visión	Sin efectos sobre la visión	Ligeramente borrosa	Muy borrosa	Por lo general borrosa
Dolor	Sin dolor	Moderado	Intenso	Moderado o intenso
Inyección conjuntival	Difusa: más hacia los fondos de saco	Sobre todo pericorneal	Sobre todo pericorneal	Sobre todo pericorneal
Córnea	Transparente	Por lo general transparente	Turbia	Variación de la transparencia relacionada con la causa
Tamaño pupilar	Normal	Pequeño	Moderadamente dilatada y fija	Normal o pequeña
Respuesta pupilar a la luz	Normal	Mala	Nula	Normal
Presión intraocular	Normal	Normal	Elevadas	Normal
Frotis	Microorganismos causales	Sin microorganismos	Sin microorganismos	Solo se observan microorganismos en las úlceras corneales relacionadas con infección

*Otras causas menos frecuentes de ojos rojos son la endoftalmitis, cuerpo extraño, epiescleritis y escleritis.
†Uveítis anterior aguda.
‡Glaucoma de ángulo cerrado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

subaguda y bilateral, pero a veces es asimétrica (fig. 423-6). El seudotumor orbitario puede causar proptosis aguda, generalmente unilateral, con dolor intenso, en especial con los movimientos oculares y a menudo con disminución de la visión. Un tumor del nervio óptico provoca proptosis crónica unilateral asociada a pérdida del campo visual de inicio lento. La celulitis orbitaria puede asociarse a proptosis unilateral, enrojecimiento intenso y a dolor moderado-grave, generalmente con sinusitis y leucocitosis.

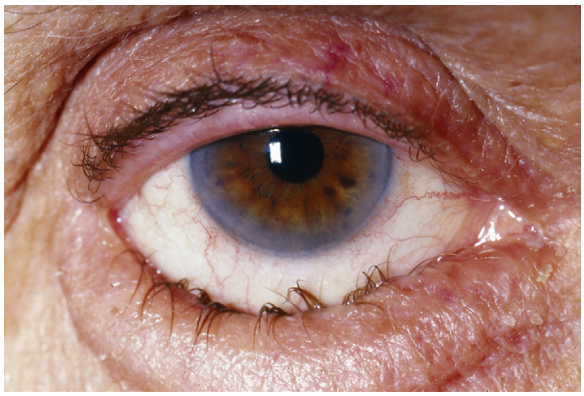

FIGURA 423-4. Entropión involutivo. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. P*rimary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

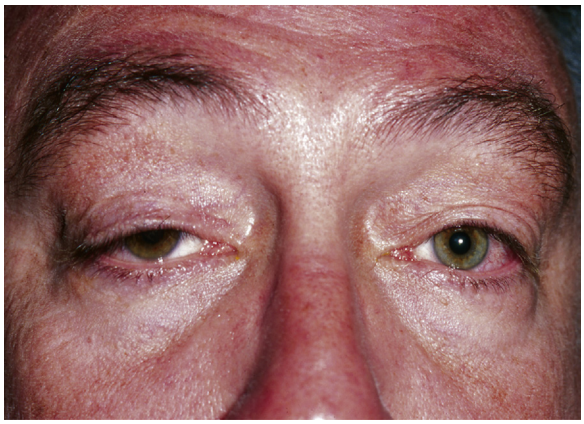

FIGURA 423-5. Ptosis del párpado superior. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

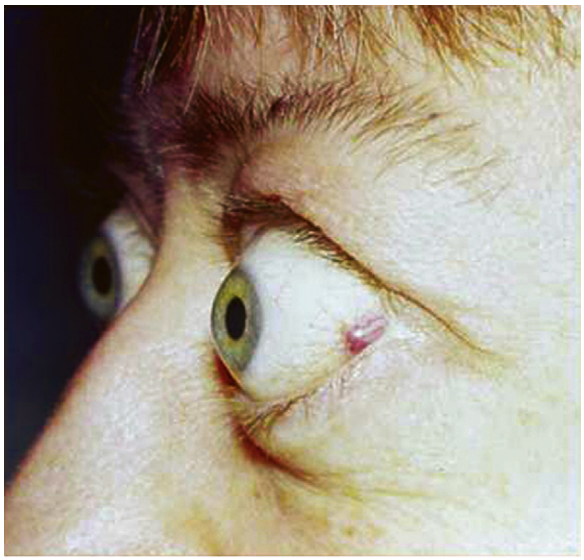

FIGURA 423-6. Oftalmopatía de Graves con el exoftalmos y la retracción palpebral característicos.

MIOSIS

Una miosis unilateral se detecta mejor en condiciones de oscuridad. Las posibles causas son el síndrome de Horner (asociado a ptosis homolateral), las pupilas pequeñas bilaterales y poco reactivas a la luz de la sífilis terciaria (pupilas de Argyll Robertson, que mantienen la acomodación con constricción normal a un objeto cercano), los colirios mióticos (p. ej., pilocarpina), la iritis traumática, la uveítis y la cirugía ocular reciente.

MIDRIASIS PUPILAR

Cualquier agente α-adrenérgico o anticolinérgico aplicado en el ojo puede causar una pupila de gran tamaño. En los traumatismos oculares, el músculo esfínter del iris puede lesionarse y dar lugar a una pupila anormalmente grande. Los desgarros del esfínter del iris a veces se pueden observar en la exploración con lámpara de hendidura. La parálisis del III par craneal puede causar una midriasis asociada a ptosis y disminución de la elevación, la depresión y el movimiento medial del ojo. La pupila de Adie (v. fig. 424-3) es una pupila grande idiopática unilateral, que es hipersensible a la estimulación colinérgica débil. La cirugía ocular reciente, la uveítis, el glaucoma de ángulo cerrado y la iritis traumática pueden causar también midriasis.

LEUCOCORIA

La leucocoria (pupila blanca) en un niño suele ser un signo de retinoblastoma. Sin embargo, cualquier afección que impida la transmisión de la luz a través de la pupila y la refleje puede causar este signo. Algunas de las enfermedades más comunes distintas al retinoblastoma que presentan leucocoria (tabla 423-5) son las cataratas, el desprendimiento de retina, la persistencia del vítreo primario hiperplásico (una anomalía del desarrollo del vítreo que causa fibrosis intraocular y desprendimiento de retina), la enfermedad de Coats (una malformación vascular del desarrollo de la retina que provoca su desprendimiento) y la toxocariasis ocular (una infección parasitaria intraocular por nematodos, que causa cicatrices intraoculares y desprendimiento de retina).

Anomalías palpebrales

ECTROPIÓN Y ENTROPIÓN

Un ectropión es una eversión del párpado inferior (fig. 423-7), por lo general con exposición de la parte interna de su borde inferior entre el globo ocular y el párpado. Entre las causas hay que citar el envejecimiento, las cicatrices, una masa en el párpado inferior, y la parálisis del nervio facial. Los síntomas comunes consisten en quemazón, prurito, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño. El tratamiento es sintomático, a menos que la causa subyacente se pueda corregir con cirugía.

TABLA 423-5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA LEUCOCORIA

Retinoblastoma
Catarata
Persistencia de vítreo primario hiperplásico
Retinopatía de la prematuridad (fibroplasia retrolenticular)
Enfermedad de Coats (telangiectasia retiniana)
Desprendimiento de retina
Toxocariasis
Vitreorretinopatía exudativa familiar

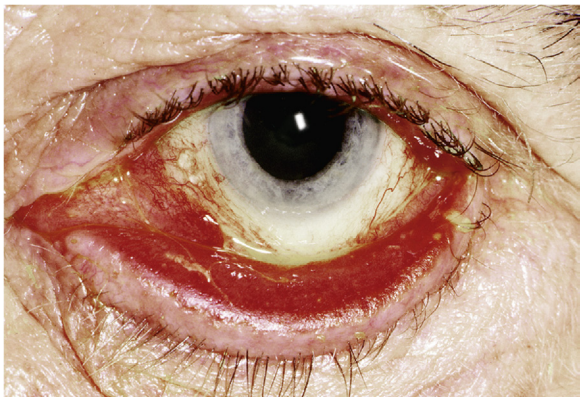

FIGURA 423-7. Ectropión involutivo. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005.)

booksmedicos.org



FIGURA 423-8. **Chalación bilateral en los párpados superiores.**



FIGURA 423-10. **Blefaritis estafilocócica.** Los bordes de los párpados están muy eritematosos y a gran aumento se observan ulceraciones diminutas. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

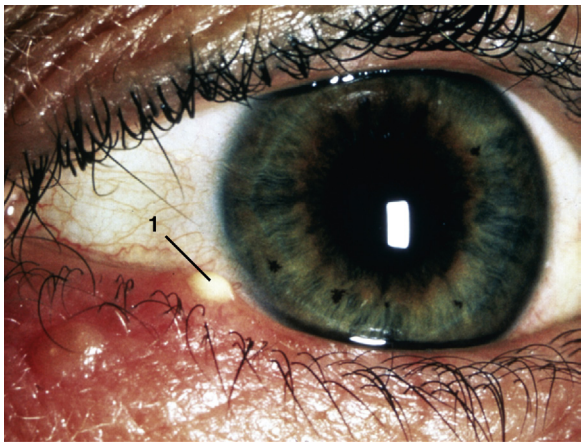

FIGURA 423-9. **Orzuelo del párpado inferior *(1)*.** (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

El entropión es una inversión del párpado inferior (v. fig. 423-4), que suele relacionarse con la edad y se asocia a irritación, quemazón y sensación de cuerpo extraño Si causa triquiasis, en la que las pestañas rozan o erosionan la córnea, dichas pestañas se pueden quitar con pinzas o cirugía.

CHALACIÓN

El chalación (fig. 423-8) es una inflamación lipogranulomatosa localizada que se produce cuando el párpado reacciona a los contenidos de una glándula sebácea (de Meibomio) rota. El material sebáceo retenido, rico en lípidos, actúa como un material extraño que estimula una reacción inflamatoria lipogranulomatosa de cuerpo extraño. Se forma un nódulo indoloro o ligeramente sensible al tacto, no móvil y mal delimitado bajo la piel del párpado. La mayoría de las lesiones se resuelven en días o semanas con compresas tibias o sin tratamiento específico. En ocasiones el oftalmólogo puede inyectar esteroides para reducir la inflamación o disminuir el volumen del material extraño por incisión y el drenaje a través de la conjuntiva tarsal. Algunas personas pueden tener cuadros recidivantes de chalación.

ORZUELO

Un orzuelo (fig. 423-9) es un absceso en un folículo piloso o de una pestaña, o bien en una glándula sebácea, muy doloroso. Los orzuelos suelen ser infecciones autolimitadas que responden a las compresas calientes y antibióticos tópicos (p. ej., pomada de bacitracina o de eritromicina, o colirio de moxifloxacino o gatifloxacino). Si los síntomas no mejoran en 48 h, un oftalmólogo puede tratarlo mediante incisión y drenaje.

BLEFARITIS

La blefaritis (fig. 423-10), que es una inflamación inespecífica de la piel palpebral, bastante frecuente, sobre todo en los hombres. Suele ser una afección bilateral y simétrica. La rosácea (cap. 439) es la enfermedad cutánea asociada con más frecuencia y el *Staphylococcus aureus* es el agente infeccioso más común. Si no se trata, la blefaritis se vuelve crónica y puede causar inflamación corneal y conjuntival (blefaroconjuntivitis). Las pomadas oftálmicas antibióticas (p. ej., bacitracina o eritromicina) son más eficaces que los colirios, pero se recomiendan los antibióticos sistémicos (p. ej., minociclina, 50-100 mg, o doxiciclina, 100 mg, una vez al día; tetraciclina, 250 mg dos veces al día; o eritromicina, 250 mg tres veces al día) ante cualquier signo de inflamación corneal o conjuntival.

En la blefaritis seborreica, los restos de queratina exfoliada se acumulan a lo largo del borde del párpado, sobre todo en los folículos de las pestañas, e irritan la conjuntiva. El tratamiento de esta afección crónica está dirigido a eliminar mecánicamente los restos de queratina por fricción del párpado y las pestañas a diario con un detergente suave («champú de bebé») en agua caliente aplicado con un paño suave.

NEOPLASIAS PALPEBRALES BENIGNAS

Los acrocordones, también denominados papilomas escamosos, son las lesiones benignas más comunes de la piel. Otras lesiones cutáneas son la queratitis seborreica, queratitis actínica, queratitis folicular invertida y las lesiones benignas de los sistemas ecrino y apocrino. La mayoría de estas lesiones benignas se curan mediante escisión simple.

CARCINOMA SEBÁCEO

El carcinoma sebáceo se origina en las glándulas sebáceas presentes en el tarso (glándulas de Meibomio) o en las asociadas con las pestañas (glándulas de Zeis) y puede causar metástasis diseminadas que culminen en el fallecimiento.[4] El síndrome de Muir-Torre consiste en la asociación de tumores sebáceos con neoplasias malignas viscerales. Excepto por la presencia de blefaritis unilateral crónica, debido a la forma peculiar de propagación de este tumor en el plano del epitelio cutáneo (propagación pagetoide) sin causar la formación de nódulos, aparecen pocos síntomas al principio del curso de la enfermedad. El tumor puede progresar hasta afectar la conjuntiva tarsal, la conjuntiva bulbar, e incluso el epitelio corneal. Un signo característico es la pérdida regional de las pestañas. Cuando la masa se engrosa, puede tener el aspecto de un chalación. Los antecedentes de chalaciones múltiples en la misma región del párpado son sugerentes de carcinoma sebáceo.

El tratamiento es la extirpación quirúrgica. Los márgenes quirúrgicos son difíciles de estimar debido a la extensión intraepitelial del tumor. Se ha recomendado la mitomicina C tópica como tratamiento de la invasión pagetoide de la conjuntiva. En los casos avanzados, puede ser necesaria la resección de los párpados, los ojos y el contenido orbitario (exenteración).

CARCINOMA BASOCELULAR

El carcinoma basocelular (fig. 423-11), que se origina en la capa de células basales del epitelio, es una neoplasia maligna cutánea frecuente (cap. 203). La lesión, que suele ser asintomática, a menudo aparece como un nódulo sobreelevado y bien delimitado, que puede tener una región central de ulceración y finos vasos cutáneos (telangiectasias). La queratosis seborreica es una lesión cutánea benigna frecuente, que tiende a ser blanda y de aspecto hiperpigmentado, cuyo aspecto clínico se confunde a veces con un carcinoma basocelular (cap. 440); su localización más habitual es el párpado inferior, sobre todo en el cuadrante nasal. El carcinoma basocelular, sobre todo cerca del canto medial, puede extenderse en sentido posterior hacia los tejidos blandos de la órbita. Puede ser necesario realizar pruebas de imagen antes de la escisión quirúrgica de las lesiones cantales mediales para determinar la verdadera extensión del tumor. El carcinoma basocelular se trata mediante escisión quirúrgica, utilizando la técnica de Mohs, con evaluación histológica intraoperatoria para determinar los márgenes adecuados de resección, si es posible.[5]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

La metástasis es excepcional. El pronóstico es excelente con una detección precoz y una escisión de la lesión local.

CARCINOMA EPIDERMOIDE PALPEBRAL

El carcinoma epidermoide palpebral, que es mucho menos frecuente que el basocelular, surge del epitelio escamoso de superficie. La exposición a la luz ultravioleta es el principal factor de riesgo. A diferencia del carcinoma basocelular, el carcinoma epidermoide puede metastatizar, en la mayoría de los casos a los ganglios linfáticos regionales. El tratamiento es la escisión quirúrgica. Salvo en circunstancias excepcionales, como en pacientes inmunodeprimidos o con xerodermia pigmentaria, el pronóstico es excelente.

Anomalías de la superficie ocular

SEQUEDAD OCULAR

Incluso unas alteraciones leves de la película lagrimal pueden causar prurito, quemazón, tirantez y trastornos visuales transitorios. Algunos pacientes están especialmente molestos por la sequedad ocular que causa hiperemia conjuntival sin secreción purulenta. Paradójicamente, la disminución de la producción lagrimal puede dar lugar a irritación y a aumento secundario del lagrimeo (reflujo).

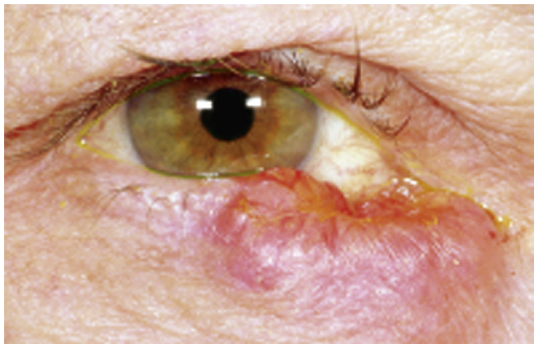

FIGURA 423-11. Carcinoma basocelular nodular típico. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

La mayor parte de la producción lagrimal diaria no corresponde a la glándula lagrimal, sino a pequeños grupos de glándulas lagrimales, glándulas mucosas y glándulas sebáceas ubicadas en la conjuntiva, el párpado y los tejidos blandos de la zona orbitaria anterior. Con el tiempo, sobre todo en las mujeres, la producción de la película lagrimal disminuye. Debido a que la producción de dicha película es menor durante el sueño, los pacientes suelen notar los síntomas al despertar, tras lo que se resuelven lentamente durante minutos u horas. Los ambientes de viento y baja humedad, como en los aviones comerciales, pueden exacerbar los síntomas. La reducción de los componentes acuosos de las lágrimas a menudo se asocia con un aumento compensatorio en la producción del componente mucoso, que tiende a causar visión borrosa hasta que el paciente parpadea o utiliza lágrimas artificiales. Estos síntomas son especialmente intensos en personas que padecen artritis reumatoide (cap. 264), síndrome de Sjögren (cap. 268), síndrome de Stevens-Johnson (cap. 440) y penfigoide cicatricial ocular (fig. 423-12).

El tratamiento no es definitivo y no suele ser satisfactorio. Ningún medicamento aumenta la producción de lágrimas. Las lágrimas artificiales de baja viscosidad (p. ej., polietilenglicol 400 al 0,4%), que no tienden a enturbiar la visión, pero cuya duración de acción es corta, son las más utilizadas durante las tareas visuales importantes. Las lágrimas de alta viscosidad (p. ej., carboximetilcelulosa sódica) tienen una mayor duración de acción, pero tienden a enturbiar la visión; lo mejor es utilizarlas por la noche para mantener la lubricación de la superficie ocular durante el sueño. Cuando las lágrimas artificiales no controlan los síntomas, la oclusión del conducto nasolagrimal con tapones sintéticos o mediante su oclusión quirúrgica permanente tiende a retener las lágrimas que se producen. Los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., colirio de ciclosporina al 0,05%, cada 12 h por tiempo indefinido) pueden preservar el tejido glandular susceptible de estar afectado por la inflamación local. Para los pacientes con enfermedad sistémica asociada con los ojos secos, el tratamiento eficaz de la enfermedad sistémica a veces mejora las anomalías oculares.

PINGUÉCULA Y TERIGIÓN

La pinguécula (fig. 423-13) es un proceso degenerativo de la conjuntiva del limbo (en la unión de la córnea y la esclerótica) y bulbar causado por la lesión debida a la

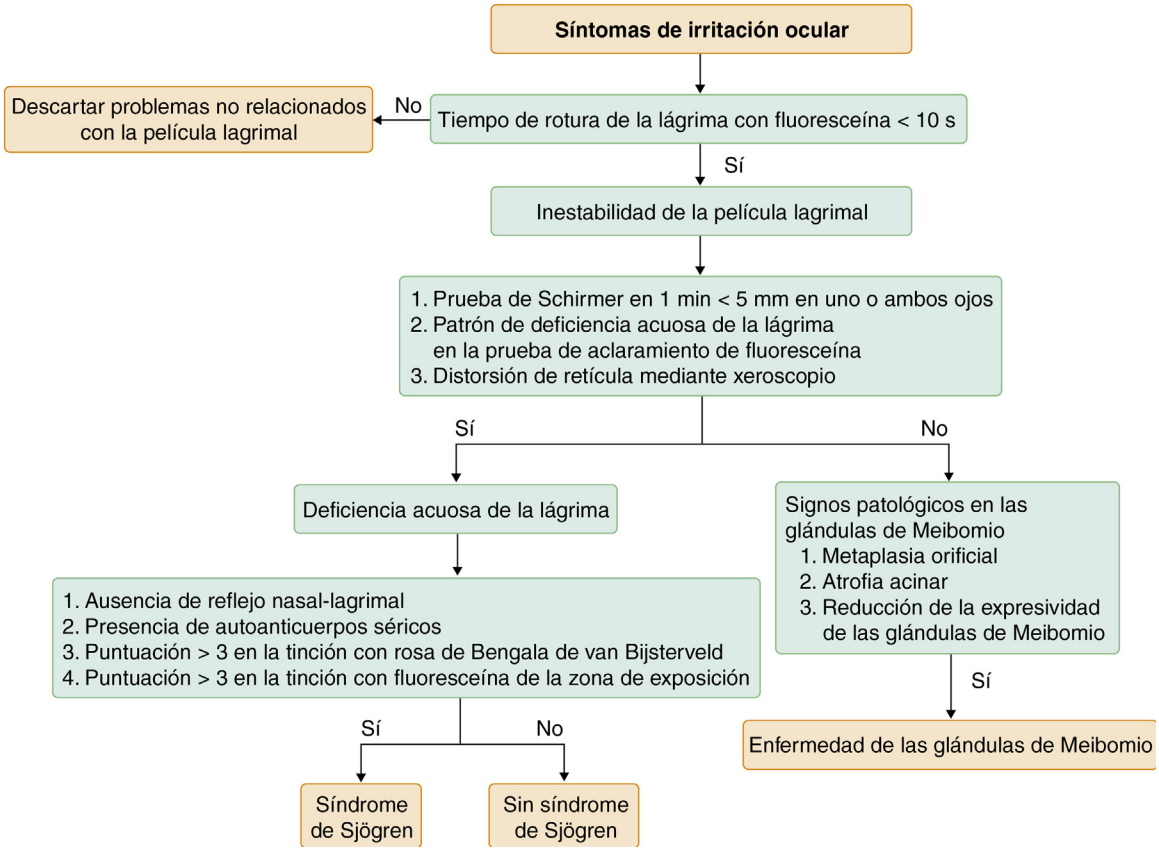

FIGURA 423-12. Algoritmo diagnóstico de la irritación ocular. (Modificado de Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea*. 1998;17:38-56.)

booksmedicos.org

luz ultravioleta en el tejido subepitelial. Es muy común y pocas veces causa síntomas. Si la degeneración de los tejidos de soporte se extiende a la córnea, se convierte en un terigión (fig. 423-14), que puede causar cambios visuales y requiere extirpación quirúrgica. Alrededor del 2-10% de los pacientes con terigión tienen un carcinoma epidermoide, que con frecuencia no se sospecha clínicamente y solo se diagnostica mediante análisis histopatológico.[6]

EROSIÓN RECIDIVANTE

La erosión recidivante de la córnea suele ser una reacción tardía a una abrasión corneal traumática leve. La abrasión cicatriza de manera anómala, lo que da lugar a una debilidad de la adhesión entre el epitelio y el tejido subyacente. Varias semanas, meses o años más tarde, el paciente se despierta en medio de la noche con un dolor ocular extremo al abrir los párpados. El epitelio se ha quedado «pegado» al párpado superior y sufre una abrasión mecánica. Este trastorno se trata con colirios y pomadas hiperosmóticas. Hay una tendencia a la recidiva.

TRAUMATISMO ACCIDENTAL

Los traumatismos oculares, pueden alterar con facilidad muchos tejidos del ojo, y los efectos de dichos traumatismos pueden no manifestarse durante meses o incluso años después del episodio traumático. Si este altera la pared ocular (córnea y esclerótica) es necesaria una reparación quirúrgica, por lo general de urgencia. Si la pared del ojo está intacta, el tratamiento quirúrgico no suele ser necesario, al menos al principio.

ABRASIÓN CORNEAL

La abrasión corneal es una de las formas más frecuentes de lesión ocular y puede deberse a un traumatismo cortante o a la hipoxia asociada con el sobreuso de lentes de contacto. Los síntomas suelen ser intensos e intolerables. La curación (es decir, la reepitelización) de la córnea se produce en 24-48 h. El óxido derivado de fragmentos metálicos es tóxico para el epitelio y debe eliminarse. La queratitis micótica puede complicar las lesiones por uñas o por materia vegetal, como ramas de árboles. El tratamiento suele consistir en un antibiótico tópico (p. ej., pomada de eritromicina, cuatro veces al día durante 10 días) para prevenir la queratitis bacteriana. No suele aparecer una cicatriz a menos que se afecten las estructuras más profundas, como la membrana de Bowman. Nunca deben prescribirse anestésicos tópicos para controlar el dolor, ya que aumentan el riesgo de queratitis microbiana y de formación de cicatrices. Además, pueden retrasar la curación.

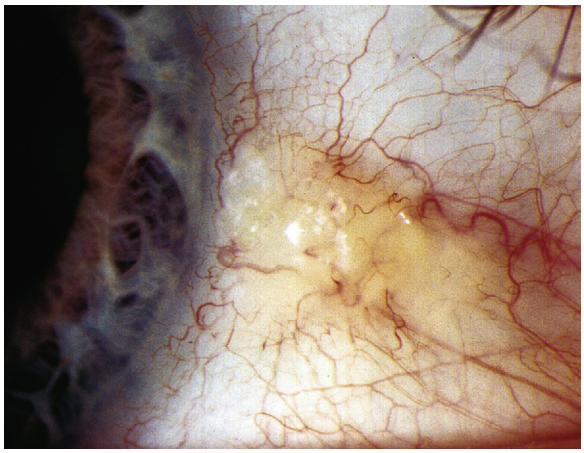

FIGURA 423-13. Pinguécula. Estas lesiones se encuentran en las posiciones horarias de las 3 y las 9 y son muy comunes, sobre todo en pacientes de edad avanzada. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

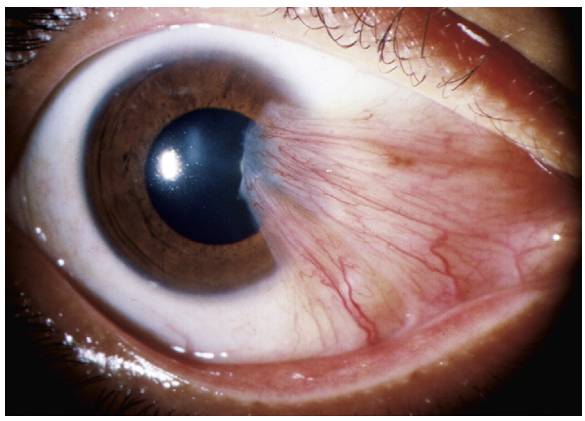

FIGURA 423-14. Terigión. Estas lesiones se encuentran en el meridiano horizontal, sobre todo a nivel nasal. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

TRAUMATISMO OCULAR GRAVE

El hipema (fig. 423-15) es la hemorragia que aparece en la cámara anterior por un traumatismo cerrado. Si el paciente está en una unidad de cuidados intensivos y en decúbito supino, la sangre se distribuye uniformemente a lo largo del iris para causar un aspecto de aumento de la pigmentación de este (heterocromía del iris). Si el paciente ha estado en sedestación, la sangre puede asentarse por gravedad para formar una interfase acuoso-sanguinolenta con la sangre en la parte declive de la cámara anterior. El hipema, que es un signo de lesión ocular grave, puede causar un glaucoma secundario y una tinción hemática de la córnea. Requiere una evaluación rápida por un oftalmólogo.

La localización más común de rotura del globo ocular es el limbo (unión de la córnea y la esclerótica), donde se puede notar una masa pigmentada, que puede ser un coágulo de sangre o un tracto uveal desplazado en sentido anterior (por lo general el iris). Cualquier manipulación del globo puede forzar a que el tejido intraocular restante salga a través de la herida y que la lesión sea irreparable. La reparación quirúrgica suele estar indicada.

Las cataratas y el desprendimiento de retina no son habituales, salvo en un traumatismo accidental grave. Se puede producir un caso unilateral de glaucoma o de catarata décadas después de la lesión, incluso cuando esta sea demasiado leve para recordarla. Los cuadros traumáticos de catarata y glaucoma se tratan de la misma manera que otras formas de estas afecciones.

TRASTORNOS OCULARES INFLAMATORIOS

Uveítis

La inflamación de cualquier parte o partes del tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) puede denominarse uveítis anterior o posterior, iritis, iridociclitis, o coroiditis. Los síntomas consisten en un ojo rojo (v. tabla 423-4), disminución de la visión, y fotofobia. La inflamación es crónica y pocas veces se encuentra una causa. Sin embargo, la uveítis acompaña a muchas enfermedades autoinmunitarias, a menudo sin correlación con la actividad de la inflamación sistémica. La uveítis anterior o conjuntivitis es casi universal en los pacientes con artritis reactiva (cap. 265). Alrededor del 25% de los pacientes con espondilitis anquilosante (cap. 265) desarrollan una uveítis anterior aguda recidivante. El 2-12% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141) desarrollan uveítis anterior, que también es común con la artritis psoriásica, pero no solo con la psoriasis (caps. 265 y 438). El tratamiento con corticoides tópicos (p. ej., acetato de prednisolona al 1%, una gota en el ojo u ojos afectados cada 1-6 h mientras el paciente está despierto) es suficiente para controlar la enfermedad ocular.

Endoftalmitis

La endoftalmitis es una inflamación intraocular extensa debida a cualquier causa. En la mayoría de los casos de endoftalmitis existe una rotura en la pared del ojo (córnea y esclerótica), asociada a un traumatismo accidental (incidencia de alrededor del 5%) o a procedimientos quirúrgicos (incidencia aproximada < 0,03%).[7] El síntoma



FIGURA 423-15. Hipema posterior a una cirugía de cataratas. (Por cortesía del Dr. Myron Yanoff.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

inicial suele ser la disminución de la visión seguida de dolor ocular sordo. El signo inicial es a menudo la presencia de células inflamatorias en el humor acuoso (uveítis anterior) o en el vítreo (vitritis). Las células pueden verse solo mediante biomicroscopia con lámpara de hendidura. Los microorganismos habituales son bacterias grampositivas productoras de toxina y bacterias gramnegativas, que suelen asociarse con una evolución rápidamente destructiva. Otros microorganismos de virulencia relativamente baja, *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis,* siguen un curso más indolente, con menos potencial destructivo. La endoftalmitis infecciosa metastásica a partir de una fuente primaria extraocular es una causa poco frecuente.

El diagnóstico se establece mediante la toma de una muestra del líquido de la cámara anterior o preferentemente de líquido del vítreo (punción vítrea) y su evaluación con tinción de Gram y cultivo. La profilaxis de la endoftalmitis consiste en instilación tópica preoperatoria de povidona yodada e inyección antibiótica intracameral al finalizar la intervención quirúrgica de catarata.

Los antibióticos sistémicos no son efectivos y los pacientes solo se benefician de la vitrectomía si la visión inicial del ojo afectado es percepción de la luz o menos. En los casos graves, una vitrectomía mediante incisión en la *pars plana* disminuye el volumen de restos inflamatorios y microbianos. El tratamiento inicial consiste en antibióticos tópicos (p. ej., vancomicina 1 mg/0,1 ml y ceftacidima 2,25 mg/0,1 ml), corticoides tópicos y, fundamentalmente, antibióticos intraoculares simultáneos (vancomicina 1 mg y ceftacidima 2,25 mg/0,1 ml), que disminuyen los efectos destructivos de la inflamación retiniana.

Conjuntivitis alérgica

La conjuntivitis alérgica (tabla 423-6) se asocia a menudo con la atopia, la fiebre del heno y la rinitis alérgica (cap. 251). Es frecuente la existencia de prurito, sensación de cuerpo extraño y secreción acuosa. El tratamiento consiste en la aplicación de compresas frías y vasoconstrictores o antihistamínicos tópicos (p. ej., colirio de nafazolina, cuatro veces al día durante el período de alergia, o colirio de levocabastina, cuatro veces al día). El tratamiento a largo plazo con estabilizadores de los mastocitos (p. ej., colirio de pemirolast, cuatro veces al día durante el período de alergia) o la combinación de un antihistamínico más un estabilizador de los mastocitos (p. ej., colirio de olopatadina, dos veces al día durante el período de alergia) puede ser extremadamente eficaz en el tratamiento de los síntomas crónicos.

TRASTORNOS OCULARES INFECCIOSOS

Celulitis

La celulitis preseptal (fig. 423-16) es la inflamación de los tejidos blandos palpebrales anteriores al tabique orbitario. Dicho tabique divide a los tejidos blandos del párpado de los tejidos blandos de la órbita. El tejido orbitario es más susceptible a la lesión inflamatoria que el tejido preseptal.

Los signos clínicos de la celulitis preseptal consisten en tumefacción de los tejidos blandos, hiperemia y quemosis conjuntival (edema). El movimiento del ojo no está restringido. La proptosis del globo ocular y la oftalmoplejía (limitación del movimiento) indican la extensión de la inflamación por detrás del tabique orbitario. El tratamiento de la celulitis preseptal consiste en antibióticos por vía oral (p. ej., amoxicilina-ácido clavulánico 500 mg vía oral cada 8 h durante 10 días o cotrimoxazol 500 mg v.o. cada 12 h ante la sospecha de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [SARM]). El tratamiento de la celulitis orbitaria, que puede causar una neuritis óptica séptica, la extensión intracraneal y la trombosis del seno cavernoso, puede requerir el uso de antibióticos intravenosos y el drenaje quirúrgico de un absceso paraorbitario.

Conjuntivitis adenoviral

La conjuntivitis viral (fig. 423-17) es frecuente (v. tabla 423-6), y la conjuntivitis adenoviral (sobre todo los subtipos 7, 11 y 18) es el tipo más común.[8] Esta afección es muy contagiosa por contacto directo o por inhalación de partículas a las vías respiratorias. Después de un período de incubación de 5-15 días, el paciente se presenta con los ojos muy rojos (v. tabla 423-4), prurito, quemazón, sensación de cuerpo extraño y, a menudo exudado y molestias oculares (v. tabla 423-3), que persisten durante 5-15 días. Puede haber linfoadenopatías preauriculares y es habitual que existan antecedentes de infección del tracto respiratorio superior. La enfermedad es autolimitada y el tratamiento se dirige a reducir las molestias de los pacientes. Las compresas frías suelen producir alivio. Hay que aconsejar a los pacientes que se laven las manos con frecuencia. Los antibióticos tópicos no son necesarios y los corticoides tópicos están contraindicados.

Conjuntivitis bacteriana

Menos del 5% de los casos de conjuntivitis están causados por bacterias, en su mayoría de los géneros *Staphylococcus, Haemophilus* o *Streptococcus*. Los pacientes tienen una secreción mucosa o purulenta (fig. 423-18), a menudo con formación de costras y edema conjuntival (quemosis) y palpebral. La conjuntivitis bacteriana responde a las soluciones o pomadas de antibióticos de amplio espectro (p. ej., pomada de eritromicina tópica tres veces al día durante 2 semanas) (tabla 423-7).

Conjuntivitis por clamidias

La conjuntivitis de inclusión del adulto es una conjuntivitis crónica causada por la transmisión sexual de *Chlamydia trachomatis* (cap. 318). Los pacientes suelen tener linfoadenopatías preauriculares. El tratamiento consiste en eritromicina oral

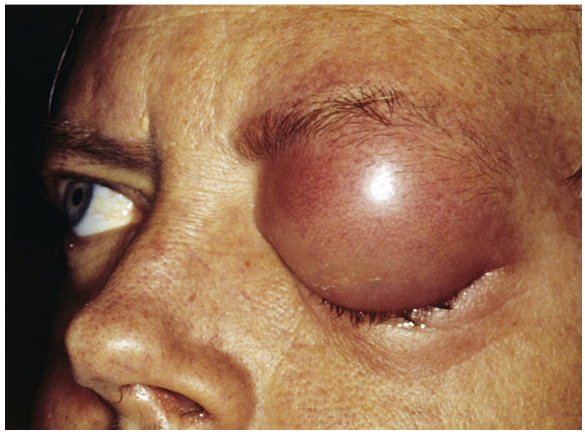

FIGURA 423-16. Absceso palpebral. La celulitis preseptal, por lo general secundaria a un traumatismo penetrante leve, puede evolucionar a un absceso. El tratamiento consiste en incisión y drenaje, seguidos de antibióticos sistémicos.

TABLA 423-6 TRASTORNOS OFTÁLMICOS ASOCIADOS CON CONJUNTIVITIS

TRASTORNO	AGUDA O CRÓNICA	UNILATERAL O BILATERAL	SÍNTOMAS CLAVE	GRADO DE INYECCIÓN	TIPO DE SECRECIÓN	OTRAS CARACTERÍSTICAS
Conjuntivitis viral	Aguda	Bilateral, posiblemente asimétrica	Prurito, quemazón, dolor	4+	Acuosa	Linfoadenopatía preauricular
Conjuntivitis bacteriana	Aguda	Uni- o bilateral	Quemazón	3+	Densa, mucopurulenta	Párpados posiblemente adherentes
Conjuntivitis clamidiásica	Subaguda, crónica	Generalmente unilateral	Quemazón, irritación	2+	Escasa, mucopurulenta	Frecuente en adultos jóvenes con actividad sexual
Conjuntivitis por herpes simple	Aguda	Unilateral	Fotofobia, irritación	1-2+	Ninguna	Posible úlcera dendrítica en la córnea o vesículas en el párpado
Conjuntivitis alérgica	Crónica	Bilateral	Prurito	2+	Viscosa, mucoide	Frecuente en personas atópicas, posibles síntomas estacionales
Blefaritis	Crónica	Bilateral	Prurito, quemazón, sensación de cuerpo extraño	1-2+	Generalmente nula	Inflamación y costras de los márgenes palpebrales
Ojo seco	Crónica	Bilateral	Sensación de cuerpo extraño	1+	Mucoide en los casos graves	Tinción punteada con fluoresceína de la córnea

Adaptado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.

booksmedicos.org

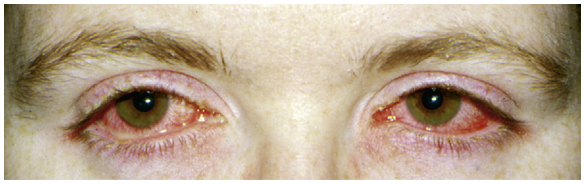

FIGURA 423-17. Inyección difusa de la conjuntiva con una secreción acuosa en un caso de conjuntivitis viral. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

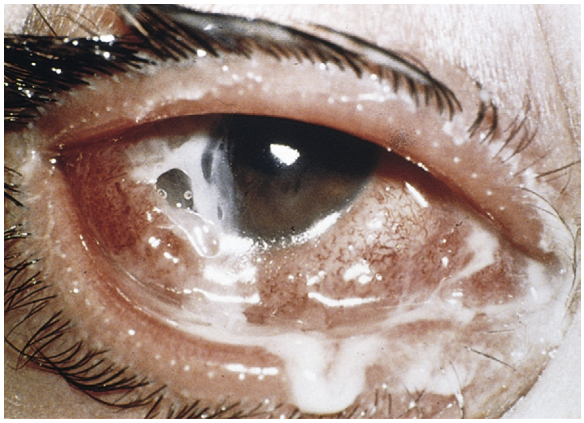

FIGURA 423-18. Conjuntivitis bacteriana. La secreción purulenta y la hiperemia conjuntival sugieren una conjuntivitis bacteriana. La conjuntivitis viral produce secreción acuosa, sensación de cuerpo extraño, linfoadenopatía preauricular, y se observan folículos conjuntivales en la exploración con lámpara de hendidura. (Reproducida con autorización de la American Academy of Ophthalmology.)

TABLA 423-7 ANTIBIÓTICOS TÓPICOS PARA LAS INFECCIONES OCULARES

FÁRMACO	TIPO	CONCENTRACIÓN	DOSIS
Moxifloxacino	Colirios	0,5%	Una gota cada 12 h × 7 días
Gatifloxacino	Colirios	0,5%	Una gota cada 2 h × 24 h; después, cada 6 h × 6 días
Ciprofloxacino	Colirios	0,3%	Una gota cada 2 h × 48 h; después, cada 4 h × 5 días
Gentamicina	Colirios	0,3%	Una gota cada 6 h
Ofloxacino	Colirios	0,3%	Una gota cada 2 h × 48 h; después, cada 2 h × 5 días
Bacitracina	Pomada	500 U/g	Poner en el ojo durante varios días
Tobramicina	Pomada	0,3%	Poner en el ojo durante varios días
Eritromicina	Pomada	0,5%	Poner en el ojo durante varios días

(500 mg por vía oral, cuatro veces al día durante 7 días) o azitromicina (1 g por vía oral, dos veces al día durante 7 días). El tracoma, que es una conjuntivitis cicatricial crónica después de la infección repetida por clamidias (cap. 318), es la principal causa mundial de ceguera corneal. Se produce un entropión, inversión de las pestañas (triquiasis), vascularización corneal y opacificación. La eritromicina o tetraciclina tópica, dos veces al día durante 3-4 semanas, puede ser eficaz, pero puede ser necesaria la depilación quirúrgica o la reconstrucción del párpado.

Queratitis por herpes simple

La queratitis por herpes simple es la causa más común de úlcera corneal central (fig. 423-19).[9] El virus del herpes simple también puede causar dermatitis palpebral vesicular. Al principio, los principales signos de queratitis primaria por herpes simple consisten en ojo rojo y una úlcera dendrítica epitelial corneal. Con el tratamiento antiviral adecuado (p. ej., gel oftálmico de ganciclovir al 0,15% cinco veces al día durante 1 semana como mínimo o hasta la cicatrización),[A3] la queratitis suele curarse sin cicatrices. La queratitis por herpes simple recidivante puede precipitarse por la fiebre, la menstruación, la luz solar, la radiación o el estrés. Las recidivas pueden hacer que la enfermedad se extienda al estroma corneal y que cause un ojo rojo, molestias oculares, visión borrosa y cicatrices en la córnea. El tratamiento de la afectación del estroma es multifactorial y puede que no tenga éxito. El trasplante de córnea puede ser necesario.

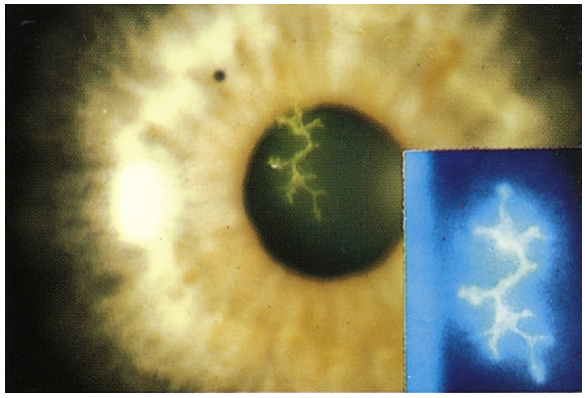

FIGURA 423-19. Queratitis epitelial corneal por herpes simple vista con luz difusa y con luz pasada con un filtro azul cobalto después de una tinción con fluoresceína *(recuadro)*. Obsérvese el patrón dendrítico de tinción característico de este virus.

Herpes zóster oftálmico

El herpes zóster oftálmico (cap. 375) tiene una tendencia a afectar a una o más ramos del nervio trigémino. El virus también puede afectar al tracto uveal y, en pacientes inmunodeprimidos, a la retina (es decir, necrosis retiniana aguda). Cuando el nervio trigémino está afectado, la extensión intraocular (uveítis) es más probable si las vesículas están presentes en el ángulo medial de los párpados o en la nariz, sobre todo en la punta nasal. Si la úvea no está afectada, las lesiones cutáneas curan con algunas cicatrices, pero no hay efectos a largo plazo. En los pacientes con afectación moderada o grave de la piel, el tratamiento puede iniciarse con aciclovir oral (800 mg por vía oral cinco veces al día durante 7-10 días). Si se desarrolla uveítis, el tratamiento (p. ej., colirio de acetato de prednisolona al 1% cuatro veces al día y atropina una o dos veces al día) puede ser prolongado y difícil.

Queratitis por *Pseudomonas* y gonocócica

La queratitis, que es la inflamación del estroma corneal, puede deberse a la propagación de patógenos desde una úlcera corneal al interior de la córnea. *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 306), que causa una queratitis especialmente virulenta, es el patógeno gramnegativo más común y es muy frecuente en los portadores de lentes de contacto. Para evitar la propagación interna, es necesario un tratamiento urgente (p. ej., colirio reforzado de tobramicina [9 mg/ml], o gentamicina [1,5 mg/ml] cada hora, alternando con cefazolina fortificada, 50 mg/ml cada hora, por lo que se administra un tratamiento cada media hora). La posología y la duración del tratamiento dependerán de la respuesta.

Otra causa de una queratitis virulenta por gramnegativos es *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 298). La infección de la córnea se acompaña por un lagrimeo intenso y un exudado hiperpurulento característico. El tratamiento rápido es esencial para prevenir la perforación de la córnea.

Retinitis por citomegalovirus

La retinitis por citomegalovirus (cap. 376) es infrecuente, excepto en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo aquellos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Desde el punto de vista clínico, se observa una coriorretinitis central. El diagnóstico de sospecha se establece por la intensa reacción retiniana característica en forma de cuña, con exudados y hemorragias considerables, que motivan el uso de los términos «retinitis en pizza» y «retinitis hemorrágica en requesón» a la entidad. El tratamiento consiste en el uso de antivirales: ganciclovir (5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, dos o tres veces por semana), foscarnet (90 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, dos veces por semana), o cidofovir (5 mg/kg por vía intravenosa, semanal durante 3 semanas), con seguimiento. En casos seleccionados se usan también con frecuencia inyecciones intravítreas en dosis apropiadas.

Queratitis por *Acanthamoeba*

El género *Acanthamoeba* (cap. 352) puede provocar una queratitis grave, causante de ceguera. El uso de lentes de contacto es un factor de riesgo significativo. Aparece un infiltrado estromal en anillo característico se desarrolla y puede desarrollarse uveítis. La observación con un microscopio confocal, permite visualizar el parásito clínicamente como un quiste piriforme (11-15 µm). Existen numerosos protocolos terapéuticos (p. ej., colirio de polihexametilenbiguanida al 0,02% cada hora).[10] La duración y la dosis dependerán de la respuesta, pero todavía no se dispone de un tratamiento ideal. Puede ser necesario un trasplante corneal en casos de cicatrización corneal grave.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Retinitis por toxoplasma

Toxoplasma gondii (cap. 349) provoca coriorretinitis tanto congénita como adquirida, que es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos. Las lesiones comienzan como una retinitis aguda que se atrofia a nivel central y se pigmenta en la zona periférica a medida que se cura. Los protozoos se encuentran tanto en las formas libres como enquistadas dentro de la retina. La enfermedad puede ser autolimitada y se diagnostica como un hallazgo casual curado que no necesita tratamiento. El tratamiento ordinario de la toxoplasmosis con riesgo para la visión sigue siendo controvertido.[11] Cuando las lesiones activas se encuentran en la mácula o una vitritis intensa causa por lo menos una disminución de la visión de dos líneas suelen obtenerse buenos resultados con 4-6 semanas de terapia cuádruple (pirimetamina, dosis de carga oral de 200 mg seguida de 25 mg/día por vía oral; ácido folínico, 10 mg por vía oral en días alternos; sulfadiacina dosis de carga oral de 2 g seguida de 1 g cuatro veces al día; y corticoides orales, p. ej., prednisona, 20-60 mg diarios por vía oral comenzando al menos 24 h después de iniciar el tratamiento antibiótico y con una reducción durante 10 días antes de suspender los antibióticos). Las pautas alternativas pueden incluir la clindamicina (150-450 mg por vía oral tres o cuatro veces al día) o atovacuona (1 g de dosis oral de carga y después 500 mg/día).

Endoftalmitis fúngica

La endoftalmitis fúngica es infrecuente (el 7% de las endoftalmitis microbianas),[12] pero supone una infección intraocular grave que con frecuencia produce ceguera. Los microorganismos más frecuentes son *Candida, Coccidioides* y *Aspergillus,* que pueden acceder al interior del ojo por traumatismos o por vía hematógena. El paciente presenta un ojo rojo, dolor ocular y deterioro visual. Los abscesos vítreos múltiples suelen estar causados por hongos, mientras que un absceso único es más probable que esté causado por bacterias. Por lo general se realiza una «punción» (biopsia) vítrea para cultivo y para guiar el tratamiento. En los casos avanzados están indicados la vitrectomía y los antifúngicos intraoculares.

Tuberculosis

Alrededor del 1% de los pacientes con tuberculosis pulmonar (cap. 324) tienen afectación uveal, por lo general en forma de iridociclitis o de coroiditis difusa. La pérdida de visión progresiva e indolora es el síntoma más común. Pueden observarse pequeñas lesiones coroideas amarillas y se puede producir una periflebitis retiniana de forma secundaria. El tratamiento es igual que el de la enfermedad primaria.

Sífilis

Alrededor del 5% de los pacientes con sífilis secundaria (cap. 319) desarrollan una uveítis anterior o neurorretinitis. En la sífilis terciaria, la pupila miótica de Argyll Robertson tiene una reactividad escasa a la luz, pero intensa a la acomodación. El tratamiento es igual que el de la enfermedad sistémica.

TRASTORNOS ESTRUCTURALES Y RELACIONADOS CON LA EDAD

Cataratas

Una catarata es una opacificación del cristalino. El cristalino duplica su volumen entre el nacimiento y los 70 años a medida que nuevas «células fibrosas» cristalinianas se depositan en la cara externa de su corteza, por debajo de la cápsula del cristalino. Las fibras más antiguas del centro del cristalino no pueden descamarse al humor acuoso circundante, por lo que se comprimen hacia el centro de esta estructura. Al nacer, el cristalino es flexible y totalmente transparente. A los 45 años, pierde su flexibilidad, lo que compromete la visión de cerca. A medida que el proceso avanza, el cristalino pierde su transparencia, comenzando en su centro (esclerosis nuclear). El cambio simultáneo de la densidad del núcleo del cristalino puede alterar las características ópticas del ojo y provocar la miopía adquirida (fenómeno de «segunda vista»). En última instancia, la catarata puede hacerse tan densa que se requiere una intervención quirúrgica para restaurar la visión.

Los síntomas suelen consistir en pérdida de la visión, sobre todo de noche, y deslumbramiento. La cirugía de cataratas, realizada de forma ambulatoria, es electiva y depende del grado en el que la disminución de la visión interfiere en el estilo de vida normal del paciente. Un implante sintético de lente intraocular se inserta en el ojo durante la cirugía. El pronóstico de la restauración de la visión es excelente, dependiendo de la función de la retina. En general, las cataratas se desarrollan de forma asimétrica. El ojo de peor visión debe operarse en primer lugar. A medida que empeora la catarata del otro ojo, la disminución de la visión y la monocularidad son indicaciones para efectuar la cirugía de cataratas en este ojo.

Glaucoma

El glaucoma se debe a un desequilibrio entre la producción y el drenaje de humor acuoso. El humor acuoso está producido por el epitelio ciliar no pigmentado de la *pars plicata* del cuerpo ciliar y sale del ojo a través de la malla trabecular hacia la circulación venosa. Si la función de drenaje no se corresponde con el potencial de producción, la presión intraocular aumenta. Si el incremento de la presión intraocular es lo bastante alto o se mantiene el tiempo suficiente, las células ganglionares de la retina se lesionan, lo que provoca la pérdida de sus axones. La pérdida de axones se puede apreciar mejor clínicamente en su salida normal del ojo a nivel del disco óptico. La pérdida masiva de los axones dará lugar a la ampliación de la excavación óptica, lo que se observa como un aumento de la proporción excavación-disco.

En el glaucoma de ángulo abierto parece haber un acceso anatómico libre a la malla trabecular. En el glaucoma de ángulo cerrado existe una barrera anatómica relativa o absoluta para el flujo de humor acuoso.

GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO CRÓNICO

El tipo más común de glaucoma en los ancianos es el glaucoma de ángulo abierto crónico. El primer síntoma es la pérdida de campo visual periférico con conservación de la función visual central. El campo visual puede reducirse considerablemente antes de que el paciente advierta la pérdida de la función. La mayoría de los casos de glaucoma de ángulo abierto crónico se identifican durante las exploraciones oculares de rutina, ya sea por el descubrimiento de una presión intraocular anormalmente alta[13] o por la presencia de una proporción excavación-disco elevada (fig. 423-20). La presión intraocular media suele ser igual o inferior a 21 mmHg, pero existen excepciones dependiendo del grosor de la córnea (que produce artefactos de medición en los pacientes con una córnea excesivamente delgada o gruesa) y la disposición genética. El diagnóstico del glaucoma se confirma por la pérdida de campo visual característica, según se determina mediante campimetría automatizada.

El objetivo del tratamiento es reducir la presión intraocular, inicialmente con agentes farmacológicos: β-bloqueantes (p. ej., colirio de betaxolol al 0,5% dos veces al día), inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., colirio de dorzolamida dos veces al día), α-agonistas (p. ej., colirio de apraclonidina dos veces al día), y antiprostaglandínicos (p. ej., colirio de latanoprost dos veces al día).[14] En general, estos colirios se usan de por vida. La aplicación de energía a las estructuras de la malla trabecular con láser (trabeculoplastia láser) suele permitir el control de la presión intraocular durante varios años. En los casos refractarios, la filtración mecánica se logra quirúrgicamente al establecer una derivación de la malla trabecular ya sea mediante la creación de una fístula (trabeculectomía) entre la cámara anterior y el tejido epiescleral o mediante la implantación de un dispositivo de filtración sintético (una endoprótesis tubular) desde la cámara anterior a través de la esclerótica, para llegar a un reservorio de recogida situado en el ecuador del ojo, en los tejidos blandos de la órbita.

GLAUCOMA SEUDOEXFOLIATIVO

El síndrome del glaucoma seudoexfoliativo es una anomalía bioquímica de causa genética de una proteína de la membrana basal: la fibrilina. El síndrome aparece en personas de todo el mundo, pero tiene una incidencia especial en los escandinavos y los saudíes. Los pacientes afectados presentan una acumulación de una forma anómala de fibrilina (material exfoliativo) en la superficie del cristalino, que se observa con más facilidad en el espacio pupilar. El glaucoma seudoexfoliativo multiplica por 5 el riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo abierto, hasta un riesgo de alrededor del 10% durante toda la vida. El tratamiento es el mismo del glaucoma de ángulo abierto.

GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO

El glaucoma de ángulo cerrado (fig. 423-21) puede ocurrir en un corto período de tiempo y causar síntomas muy debilitantes.[15] De forma alternativa, los síntomas pueden desarrollarse durante un período de tiempo prolongado con pocos datos específicos.

Los factores de riesgo para el glaucoma de ángulo cerrado se basan en la configuración anatómica de los componentes de la cámara anterior. Las personas con hipermetropía tienen un eje ocular anteroposterior acortado, que se aprecia clínicamente por una cámara anterior poco profunda. A medida que el cristalino aumenta de volumen con el tiempo, el iris se desplaza hacia delante. En algún momento, la superficie posterior del iris puede contactar de forma relativamente estrecha con la superficie anterior del cristalino. El flujo del humor acuoso queda restringido y el líquido se acumula en la cámara posterior, donde desplaza la porción periférica diáfana del iris en sentido anterior. Cuando la región periférica del iris contacta con la zona posterior de la córnea, el ángulo de la cámara anterior se ocluye de repente. El cierre del ángulo puede precipitarse por la dilatación farmacológica de la pupila. Los pacientes con hipermetropía o que tienen cataratas deben dilatarse con precaución. La presión intraocular puede aumentar de 21 a 50-70 mmHg (igualando casi la presión arterial diastólica). Los síntomas de cierre angular agudo pueden consistir en dolor extremo, que puede estar mal localizado en el ojo, náuseas y vómitos. Los vómitos persistentes pueden causar dolor abdominal, simulando un abdomen agudo.

El tratamiento inicial consiste en fármacos hipotensores oculares tópicos (p. ej., timolol al 0,5% en una sola dosis) y sistémicos (p. ej., el inhibidor de la anhidrasa

booksmedicos.org

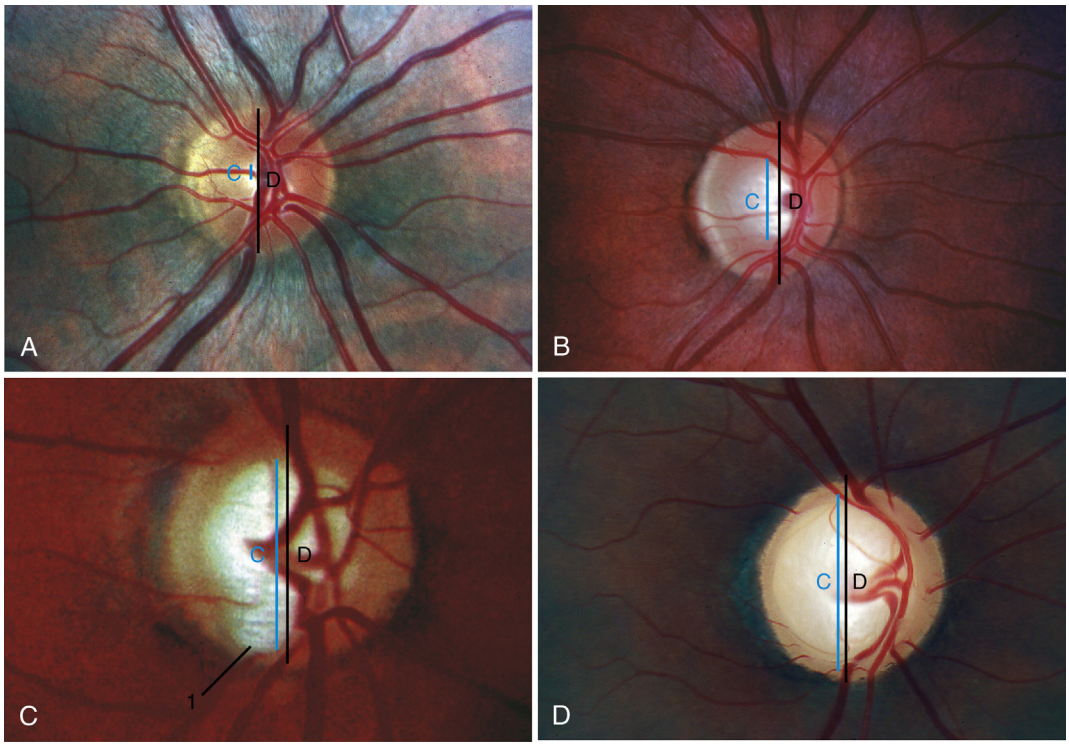

FIGURA 423-20. Proporción excavación-disco (E/D). A. Proporción E/D normal de 0,1. **B.** Proporción E/D probablemente normal de 0,5. **C.** Proporción E/D de 0,8 en sentido vertical con muesca inferior *(1)* del nervio (cambio glaucomatoso). **D.** Proporción E/D de 0,9 en sentido vertical (cambio glaucomatoso). E = excavación; D = disco (papila). (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

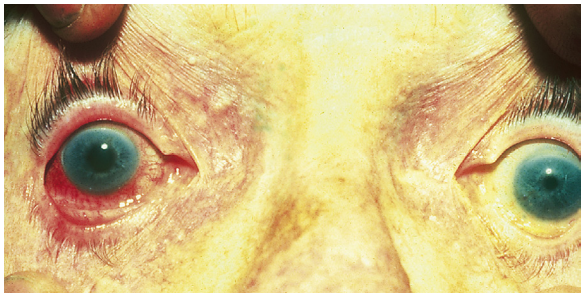

FIGURA 423-21. Glaucoma de ángulo cerrado agudo. El ojo izquierdo es normal, mientras que el derecho tiene una pupila arreactiva. (Por cortesía del Dr. Myron Yanoff.)

carbónica, acetazolamida, 250-500 mg por vía intravenosa o dos comprimidos de 250 mg por vía oral en una dosis si no se dispone de una vía intravenosa o del fármaco inyectable), seguido de la creación de una fístula en el iris periférico con láser (iridectomía con láser YAG) entre la cámara posterior y la cámara anterior para derivar la obstrucción. La mayoría de los pacientes requieren una iridectomía profiláctica con láser en el otro ojo para prevenir que se produzca un glaucoma de ángulo cerrado.

El glaucoma secundario también puede producirse después de una hemorragia intraocular, de un traumatismo intraocular y de la inflamación intraocular. Algunos glaucomas secundarios relacionados con el desarrollo, como el síndrome endotelial iridocorneal, pueden no ser evidentes hasta la edad adulta.

Desprendimiento de retina

Un desprendimiento de retina es una separación entre la retina neural (sensorial) y el epitelio pigmentario de la retina. Los dos tipos principales son el regmatógeno, debido a un orificio en la retina, como puede ocurrir con un desprendimiento vítreo posterior, y no regmatógeno, causado por tracción, como en la retinopatía diabética proliferativa o por la acumulación de líquido debajo de la retina neural en trastornos como la hipertensión maligna o la eclampsia del embarazo.

Los síntomas clásicos son una sensación de destellos de luz, moscas flotantes en el campo visual del ojo afectado debido al desprendimiento del vítreo y la visión de una sombra. Suele ser necesario un tratamiento urgente. La fotocoagulación láser se utiliza para tratar pequeños desprendimientos posteriores, mientras que la crioterapia se emplea para roturas más periféricas. La inyección intravítrea de 125 µg de ocriplasmina (una proteasa recombinante con actividad frente a fibronectina y laminina, que son componentes de la superficie de contacto vitreorretiniana) puede mejorar bastante los resultados en pacientes con tracción vitreomacular y agujeros maculares.[A4] Los desprendimientos más extensos pueden tratarse mediante inyección de aire. La burbuja de aire se sitúa en la porción superior del globo y tapona el orificio mientras cicatriza. La cabeza del paciente debe estar en posición adecuada durante toda la duración del tratamiento. Los desprendimientos de retina regmatógenos y traccionales amplios se tratan quirúrgicamente (mediante explante escleral o vitrectomía), que en la mayoría de los casos precisan anestesia general y se asocian a una recuperación postoperatoria más prolongada. Los desprendimientos retinianos serosos se corrigen por lo general sin intervención directa cuando se trata de manera apropiada la causa subyacente.

Degeneración macular relacionada con la edad

La degeneración macular relacionada con la edad es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a la unión entre la retina neural y el epitelio pigmentario de la retina, sobre todo de la sexta a la novena décadas de la vida. Cerca del 8,5% de todos los casos de ceguera en el mundo se deben a la degeneración macular relacionada con la edad, sobre todo en los países industrializados. En EE. UU., este proceso afecta a más de 1,75 millones de personas y su prevalencia aumenta con cada década por encima de los 55 años. La influencia genética de la degeneración macular relacionada con la edad aún no ha sido determinada, pero las anomalías del factor H del complemento pueden desempeñar un papel. Los factores ambientales como el tabaquismo aceleran este proceso degenerativo.

Hay dos tipos predominantes: el tipo «seco» o geográfico y el tipo «húmedo» o neovascular. El tipo húmedo causa la pérdida de visión más profunda, pero es menos frecuente que el tipo seco.

El primer signo de la degeneración macular relacionada con la edad es la variación del carácter y la densidad del pigmento del epitelio pigmentario de la retina («dispersión del pigmento») en la región posterior de la retina, la mácula. El proceso patológico causa la acumulación de una proteína anómala (lipofuscina) entre las células epiteliales de la capa pigmentaria de la retina y el complejo de su membrana basal (membrana de Bruch), formando las denominadas *drusas.* Las drusas de la degeneración macular (drusas blandas) son áreas pequeñas (30 µm), hipopigmentadas y mal definidas que aparecen en la retina profunda. Este estadio, denominado degeneración macular seca relacionada con la edad, puede preceder en varias décadas a la alteración de la visión subjetiva. La tasa prevista de progresión es difícil de determinar en cada caso concreto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El primer síntoma de la degeneración macular relacionada con la edad es la pérdida de la visión, que se corresponde con la pérdida de los segmentos externos de los fotorreceptores. El efecto se produce en el centro exacto de la parte más sensible de la retina, la fóvea. La retina periférica no se afecta. A medida que el proceso continúa, las personas con enfermedad avanzada serán capaces de caminar por una calle sin dificultad aparente (una función de la retina periférica), pero no serán capaces de reconocer los rasgos faciales de las personas con quienes se encuentran (una función macular de la retina). Las ayudas visuales y otros dispositivos, como gafas especiales y ayudas para la televisión, permiten a los pacientes continuar con las funciones diarias y mantener una vida independiente. Esta fase del proceso, denominada «fase seca», avanza a una velocidad lenta (meses o décadas), durante la cual los pacientes presentan alteraciones retinianas de pérdida pigmentaria bien definida (atrofia geográfica retiniana; fig. 423-22). En la actualidad, no existe tratamiento para la fase seca de la enfermedad, a excepción de una posible influencia positiva de los suplementos dietéticos (antioxidantes). Los suplementos vitamínicos con vitaminas C y E, β-caroteno, cinc y cobre pueden retardar la progresión de las formas leves de degeneración macular relacionada con la edad a formas más graves.[A5] No se recomienda administrar β-caroteno (precursor de la vitamina A) a los fumadores de cigarrillos, debido a un mayor riesgo de cáncer de pulmón. Dejar de fumar, así como controlar la glucemia, los niveles sanguíneos de lípidos y la presión arterial sistémica son modificaciones fundamentales de la conducta.

En la «fase húmeda» de degeneración macular relacionada con la edad (fig. 423-23), se forman unos neovasos frágiles en el sistema vascular de la coroides que se pueden extender a través de una dehiscencia en la membrana de Bruch hacia el espacio subretiniano (neovascularización subretiniana).[A6] Una hemorragia espontánea de los vasos se añade a la pérdida de fotorreceptores. La hemorragia se acompaña de la pérdida aguda, y por lo general permanente, de la agudeza visual central (es decir, la fase húmeda de la degeneración macular relacionada con la edad). Ambos ojos suelen ser afectados en un grado similar. La neovascularización puede identificarse mediante angiografía con fluoresceína y TCO. Las inyecciones intraoculares de anticuerpos antifactor de crecimiento endotelial vascular (p. ej., el ranibizumab o bevacizumab) reducen el riesgo de pérdida visual en pacientes con degeneración macular neovascular relacionada con la edad y pueden producir un aumento de la visión.[16] Otros tratamientos consisten en la fotocoagulación con láser de argón o, en casos avanzados, la vitrectomía para eliminar las membranas neovasculares subretinianas.



FIGURA 423-22. Degeneración macular seca relacionada con la edad. Se observan drusas en el polo posterior, alrededor de una zona amplia de atrofia geográfica del epitelio pigmentario de la retina.

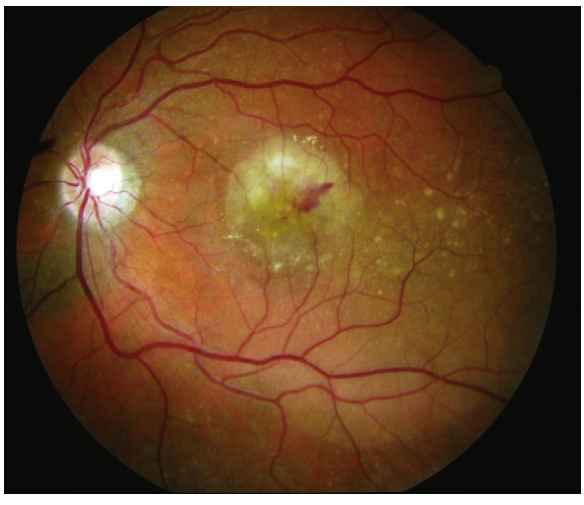

FIGURA 423-23. Degeneración macular húmeda relacionada con la edad. Se observa una membrana neovascular de color «gris sucio» bajo el área macular central.

ENFERMEDADES SISTÉMICAS CON SÍNTOMAS OCULARES DURANTE LA EDAD ADULTA

Diabetes mellitus

La retinopatía diabética es una de las causas principales de ceguera en EE. UU. Más del 75% de las personas ciegas son mujeres. La retinopatía diabética de fondo, con microaneurismas, hemorragias, exudados (fig. 423-24) y edema macular, causa la mayoría de los casos de disminución de la visión, pero pocas veces provoca una pérdida visual profunda. La mayoría de los pacientes diabéticos nunca desarrollan la forma más grave de retinopatía diabética proliferativa (fig. 423-25), que solo suele aparecer después de 15 años o más de la diabetes y que provoca una intensa pérdida de visión.

La retinopatía diabética se correlaciona estrechamente con la duración de la diabetes mellitus (cap. 229). La prevalencia de la retinopatía diabética es de alrededor del 27% entre los pacientes que han tenido diabetes tipo 1 durante 5-10 años, del 70-90% entre quienes han tenido diabetes durante más de 10 años y del 95% entre quienes han tenido diabetes durante 20-30 años. En los pacientes con diabetes tipo 2 (cap. 229), la prevalencia de la retinopatía diabética es de alrededor del 23% después de 12 años y del 60% después de 16 años. El control estricto de la glucemia reduce en gran medida el riesgo de desarrollar esta retinopatía.[17]

El tratamiento de la retinopatía diabética asocia el control de la diabetes y de cualquier hiperlipidemia,[A7] el tratamiento con láser para la retinopatía diabética



FIGURA 423-24. Retinopatía diabética de fondo. Se observan exudados, microaneurismas, y pequeñas hemorragias en el polo posterior (ojo derecho).



FIGURA 423-25. Retinopatía diabética proliferativa grave con manchas algodonosas, anomalías microvasculares intrarretinianas y hemorragia venosa. (Tomado de Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)

booksmedicos.org

de fondo y el tratamiento con láser o cirugía para tratar la retinopatía diabética proliferativa.[A8] La terapia antiangiogénica (p. ej., ranibizumab) puede ser mejor que la terapia láser para el edema macular diabético;[A9] también es efectiva la inyección intravítrea de corticoides.[A10] En la hiperglucemia aguda, la acumulación de sorbitol puede provocar tumefacción del cristalino y los errores refractivos secundarios pueden persistir durante 6-8 semanas.

Hipertensión

En la hipertensión crónica (cap. 67), la gravedad de la hipertensión se puede evaluar mediante los hallazgos característicos vasculares de la retina. A medida que aumenta la gravedad, los pacientes desarrollan estrechamiento de las arterias, muescas arteriovenosas (fig. 423-26), infartos de la capa de fibras nerviosas y hemorragias intrarretinianas. Las arteriolas moderadamente esclerosadas tienen un aspecto de «hilo de cobre», mientras que los vasos muy esclerosados se observan como «hilos de plata». La hipertensión aguda puede causar edema del nervio óptico («papiledema»; fig. 423-27) y desprendimientos de retina serosos que se suelen resolver sin secuelas graves si se controla la presión arterial.

Otras enfermedades sistémicas

En la endocarditis bacteriana (cap. 76), los émbolos pueden causar hemorragias conjuntivales o la característica mancha de Roth (fig. 423-28). La acumulación de cobre en la parte posterior de la córnea puede ayudar en el diagnóstico de la enfermedad de Wilson (cap. 211), aunque su diagnóstico clínico suele preceder a la presencia del típico anillo de Kayser-Fleischer (v. fig. 211-2), que se atenúa después del tratamiento. Las enfermedades de Tay-Sachs y de Niemann-Pick (cap. 208) se asocian con un punto foveal de color rojo cereza por la acumulación de gangliósidos en las células ganglionares perifoveales. El seudoxantoma elástico (cap. 260) se asocia a menudo con estrías angioides retinianas características.

ANOMALÍAS VASCULARES DEL OJO

Los principales vasos de la retina entran en el ojo en un punto de constricción relativa en los tejidos de la lámina cribosa del disco óptico. En las personas que tienen una enfermedad vascular generalizada, sobre todo hipertensión sistémica, la oclusión de la arteria o de la vena puede causar una pérdida repentina de la visión. La oclusión parcial de la arteria o de la vena se asocia con una pérdida visual menor, pero sigue aumentando el riesgo de desarrollar un glaucoma neovascular.

La oclusión de la arteria central de la retina (fig. 423-29) se presenta como una pérdida aguda e indolora de la visión. La retina posterior isquémica suele tener un aspecto gris claro, excepto en la fóvea, donde conserva su color normal (mancha rojo cereza). El aspecto clínico de edema se resuelve con el tiempo, pero la visión no se suele recuperar.

La oclusión de la vena central de la retina (fig. 423-30) se presenta como una pérdida indolora de la visión. La retina, sin embargo, muestra hemorragias generalizadas, que se resuelven muy lentamente y se asocian a menudo con áreas opacas de isquemia retiniana focal (manchas algodonosas). Este proceso destruye todo el grosor de la retina. Por lo general, no se recupera visión sin tratamiento, pero el ranibizumab intravítreo puede lograr una mejoría visual considerable y duradera.[A11] La oclusión de la vena central se asocia a un mayor riesgo de desarrollar glaucoma neovascular secundario.

La arteritis de células gigantes (arteritis de la temporal [cap. 271]) es la oclusión del flujo sanguíneo del disco óptico por la inflamación de las arterias ciliares posteriores cortas. La oclusión provoca la pérdida aguda e indolora de la visión. Los síntomas iniciales previos a la pérdida de visión suelen consistir en una sensación vaga de fatiga, sensibilidad del cuero cabelludo, o claudicación mandibular. El diagnóstico se sospecha por las características clásicas y por una elevación de la velocidad de sedimentación globular de la concentración de proteína C reactiva. La



FIGURA 423-26. Retinopatía hipertensiva con estrechamiento de las arteriolas cuyas paredes estenosadas crean el aspecto de muescas en los cruces con las vénulas. (Tomado de Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)

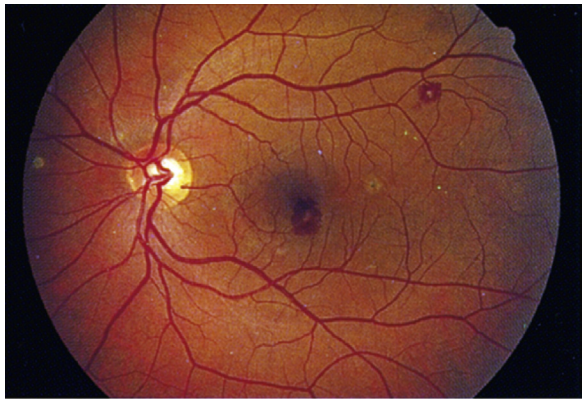

FIGURA 423-28. Manchas de Roth. Hemorragias múltiples con centro blanco en un hombre con endocarditis bacteriana subaguda recidivante. Las hemorragias con centro blanco también se observan en la leucemia y la diabetes. Es posible que las pequeñas cicatrices blancas sean residuos de episodios previos.

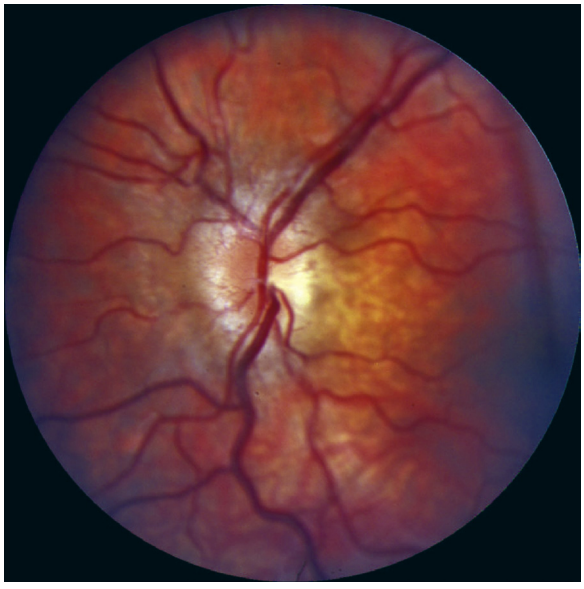

FIGURA 423-27. Papiledema. (Por cortesía del Dr. Kathleen Digre.)



FIGURA 423-29. Oclusión de la arteria central de la retina. Esta fotografía del fondo de ojo muestra un edema retiniano difuso. La fóvea muy pigmentada con su capa de retina interna especialmente delgada produce un aspecto de mancha rojo cereza que contrasta con la mácula oscura. En este caso, se ha respetado una pequeña zona de retina adyacente al disco óptico, debido a la presencia de una arteria ciliorretiniana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

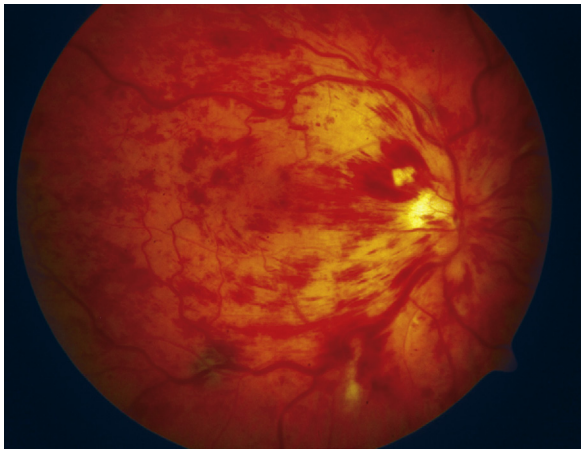

FIGURA 423-30. Oclusión de la vena central de la retina con hemorragias intrarretinianas difusas en los cuatro cuadrantes.

confirmación histológica se obtiene con una biopsia que muestra una inflamación granulomatosa en la región de la lámina elástica interna de la arteria temporal. El tratamiento urgente, a menudo prolongado, con esteroides sistémicos (cap. 271) puede prevenir la oclusión vascular y la pérdida visual, pero la visión perdida no suele recuperarse con el tratamiento. Hay un riesgo significativo de desarrollar este proceso en el otro ojo.

La neuropatía óptica no arterítica se debe a la oclusión de las arterias ciliares posteriores y al infarto del disco óptico, lo que causa una pérdida indolora generalmente unilateral de la visión. A menudo no hay síntomas antecedentes, salvo los signos y síntomas sistémicos asociados con una enfermedad sistémica vascular no arterítica, como la hipertensión arterial sistémica. Se cree que la oclusión se debe a la ateroesclerosis o a algún otro mecanismo que compromete la luz vascular. No existe ningún tratamiento que restaure la visión. Hay un riesgo de desarrollar este proceso en el otro ojo.

TRASTORNOS INFLAMATORIOS IDIOPÁTICOS Y AUTOINMUNITARIOS

Los tejidos oculares o perioculares pueden ser el foco principal de la inflamación idiopática o autoinmunitaria aislada. El dolor es frecuente y puede haber alteraciones visuales.

Queratoconjuntivitis seca

La queratoconjuntivitis seca, o síndrome del ojo seco, se debe a la deficiencia de cualquiera de las capas de la película lagrimal. Los síntomas consisten en sensaciones arenosas de cuerpo extraño, quemazón, fotofobia y disminución de la agudeza visual. La inflamación idiopática en la queratoconjuntivitis seca y la xerostomía constituyen el síndrome de Sjögren (cap. 268). Se pueden producir erosiones recidivantes de la córnea, queratitis y opacificación corneal. Muchos fármacos también pueden causar sequedad ocular (tabla 423-8).

Las lágrimas artificiales, hasta cuatro veces al día, y las pomadas lubricantes son útiles. Los corticoides (p. ej., colirio de loteprednol al 0,5% cuatro veces al día) también son eficaces como tratamiento inicial. El colirio de ciclosporina (0,05%, una gota en cada ojo cada 12 h) es útil cuando fracasan otros métodos.

Escleritis

La epiescleritis, que es una inflamación justo por debajo de la conjuntiva, se distingue de la conjuntivitis debido a que sus vasos orientados en sentido radial no se mueven con la conjuntiva. Puede haber un dolor leve. La epiescleritis es autolimitada. La instilación de fenilefrina al 2,5% es muy útil para establecer el diagnóstico, debido a que causa palidez en la epiescleritis, pero no en la escleritis. Los antiinflamatorios no esteroideos orales o tópicos, como el flurbiprofeno o el diclofenaco, pueden acelerar la resolución.

La escleritis, que se presenta como dolor intenso y enrojecimiento, se asocia a enfermedades infecciosas o autoinmunitarias del tejido conectivo en alrededor del 50% de los casos. La visión puede estar disminuida si se afecta la parte posterior de la esclerótica. La hiperemia difusa o sectorial no es móvil y no se blanquea con la instilación de fenilefrina. Pueden producirse una uveítis secundaria y queratitis. La evaluación diagnóstica incluye la ecografía o la resonancia magnética, así como pruebas de laboratorio para identificar posibles enfermedades subyacentes. El tratamiento puede requerir antiinflamatorios no esteroideos tópicos u orales o corticoides.

TABLA 423-8 LISTA PARCIAL DE FÁRMACOS SISTÉMICOS QUE CAUSAN SEQUEDAD OCULAR

FÁRMACO	CLASE
Ibuprofeno	Antiinflamatorio no esteroideo
Difenhidramina	Antihistamínico
Triprolidina	Antihistamínico
Clorfeniramina	Antihistamínico
Atenolol	β-bloqueante
Metoprolol	β-bloqueante
Propranolol	β-bloqueante
Clonidina	α-agonista
Escopolamina	Anticolinérgico
Amiodarona	Antiarrítmico
Tiabendazol	Anti nematodo
Isotretinoína*	Retinoide

*Ojo seco grave y prolongado que puede iniciarse hasta varios años después del tratamiento. Todos los demás tienden a atenuarse al interrumpir el fármaco.
Tomado de Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2852.

Úlcera de Mooren

La úlcera de Mooren es un adelgazamiento idiopático y progresivo de la córnea periférica, probablemente autoinmunitario. Puede ser uni- o bilateral y se asocia con frecuencia a dolor. Se han usado corticoides tópicos, mucolíticos y agentes citotóxicos para su tratamiento. Las lentes de contacto terapéuticas y la recesión o avance conjuntival también se han utilizado con éxito variable.

Seudotumor orbitario

Un seudotumor orbitario puede causar una inflamación inespecífica e idiopática de la órbita que afecte a la glándula lagrimal (dacrioadenitis), los músculos extraoculares (miositis), la grasa orbitaria, la esclerótica, o la vaina del nervio óptico (perineuritis óptica). Algunos casos de inflamación orbitaria idiopática se han asociado recientemente a enfermedad autoinmunitaria por inmunoglobulina G4. El dolor es frecuente. Los pacientes pueden presentar proptosis, limitación de la motilidad ocular, o disminución de la agudeza. La TC o la resonancia magnética descartan la presencia de una masa. Los pacientes responden de manera espectacular a los corticoides sistémicos en un plazo de 24 h, pero se deben disminuir lentamente a lo largo de meses para evitar la recidiva.

Iritis

La iritis se presenta con dolor, fotofobia y visión borrosa. Alrededor del 50% de los casos se relacionan con una enfermedad sistémica. La exploración con lámpara de hendidura muestra células inflamatorias y exudado de proteínas en la cámara anterior. El tratamiento sintomático consiste en una suspensión de acetato de prednisolona al 1% cuatro veces al día y los fármacos ciclopléjicos (ciclopentolato al 1-2% dos veces al día) suelen ser eficaces, pero los episodios repetidos requieren una evaluación de las causas infecciosas y autoinmunitarias.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide juvenil (cap. 264) es la entidad específica más frecuente en la infancia asociada con uveítis. En los adultos, las manifestaciones oculares de la artritis reumatoide afectan sobre todo a la parte anterior del ojo, la córnea y la esclerótica. Casi el 50% de los pacientes con queratitis ulcerativa periférica de la córnea tiene una enfermedad sistémica asociada, sobre todo una colagenosis vascular, en especial artritis reumatoide. De forma parecida, casi la mitad de los pacientes con escleritis padece una enfermedad sistémica asociada, y alrededor del 15% de ellas son enfermedades del tejido conectivo. La escleromalacia perforante, que es la necrosis aséptica de la esclerótica, se asocia con la artritis reumatoide en alrededor del 46% de los casos.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (cap. 266) provoca manifestaciones oculares tanto por la enfermedad primaria como por su tratamiento con derivados de la cloroquina. La retina puede mostrar una vasculitis retiniana y el nervio óptico una neuritis óptica, isquémica o no isquémica. El tratamiento con cloroquina puede causar una degeneración tóxica de la retina, pero esta complicación es poco frecuente si la dosis diaria de cloroquina no excede de 250 mg (y 6,5 mg/kg de peso corporal para la hidroxicloroquina).

booksmedicos.org

Sarcoidosis

Alrededor del 25% de los pacientes con sarcoidosis (cap. 95) desarrollan una uveítis crónica. La sarcoidosis también puede afectar a los párpados, conjuntiva, nervio óptico, pares craneales y glándulas lagrimales. La uveítis anterior se trata por vía tópica con acetato de prednisolona en dosis decrecientes, dependiendo del grado de inflamación, y con ciclopléjicos diarios (ciclopentolato al 2%, atropina al 1%). La uveítis posterior, la dacrioadenitis y las manifestaciones neurológicas requieren corticoides sistémicos, pero las dosis no se han estandarizado.

Oftalmía simpática

La oftalmía simpática es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por una uveítis granulomatosa bilateral tras un traumatismo ocular. Se trata de un trastorno muy infrecuente, que aparece en menos de 1 por cada 10.000 intervenciones quirúrgicas oculares y 1 de cada 1.000 traumatismos accidentales.[18]

Se cree que el antígeno identificado dentro del ojo se localiza en las capas externas de la retina. La enfermedad se diagnostica clínicamente por signos de inflamación en el ojo sano, normalmente 2 semanas o más después de la lesión. En general, la extirpación del ojo lesionado dentro de estas 2 semanas protege frente al desarrollo de la oftalmía simpática en el ojo sano, pero una vez que el ojo no lesionado es afectado, es probable que la extirpación del ojo herido inicialmente no influya en el proceso. Si no se trata, la inflamación puede destruir la función de ambos ojos. Una vez que se establece la oftalmía simpática, el paciente requerirá un tratamiento antiinflamatorio (p. ej., prednisolona, 1-1,5 mg/kg/día por vía oral), en la mayoría de los casos durante un período prolongado. La mayoría de los pacientes conservan una visión útil si se tratan en una fase temprana.

ENFERMEDADES DE CAUSA GENÉTICA QUE PUEDEN DESARROLLAR SÍNTOMAS DURANTE LA EDAD ADULTA

Distrofia estromal corneal

La mayoría de las distrofias corneales son autosómicas dominantes y bilaterales, de progresión lenta y afectan sobre todo a una capa de la córnea por lo demás normal. Los tipos más comunes de distrofia son los de la membrana basal anterior, macular, granular, reticular y endotelial de Fuchs. Algunos se deben a mutaciones en el mismo gen. Por ejemplo, el gen *BIGH3* en 5q31 se asocia con la distrofia granular y reticular y con la distrofia corneal de Bowman. El síntoma principal, causado por depósitos corneales opacos, es la visión borrosa. Si la disminución de la visión interfiere en las actividades de la vida normal, se puede realizar un trasplante de córnea.

Distrofia coroidea

Las distrofias coroideas son trastornos progresivos hereditarios caracterizados por la atrofia del epitelio pigmentario de la retina y la coroides. Las principales entidades son la esclerosis coroidea areolar central (autosómica dominante o recesiva), atrofia girada (deficiencia de la enzima ornitina-δ-aminotransferasa de la matriz mitocondrial) y la coroideremia (deficiencia del componente A de la Rab geranilgeraniltransferasa). No existe ningún tratamiento para la esclerosis coroidea areolar central ni para la coroideremia. Una dieta restringida en arginina puede ser útil en el tratamiento de la atrofia girada.

Retinitis pigmentaria

La retinitis pigmentaria (fig. 423-31) es una afección bilateral y simétrica que se inicia en la edad adulta temprana y tiene un curso progresivo. Puede ser una enfermedad autosómica dominante o recesiva, ligada al cromosoma X, digénica, mitocondrial o esporádica. El defecto primario, de tipo apoptósico, parece estar en los receptores neurales de la retina. Los principales hallazgos consisten en la tétrada de pigmentación retiniana con aspecto de espículas óseas, nervio óptico con palidez cérea, atenuación de las arteriolas retinianas y catarata subcapsular posterior. La ceguera nocturna es el síntoma principal. El electrorretinograma no suele mostrar ninguna evidencia eléctrica de la función retiniana. Los suplementos de vitamina A palmitato (15.000 UI al día) pueden reducir la velocidad de progresión. La terapia génica se encuentra en fase de investigación.

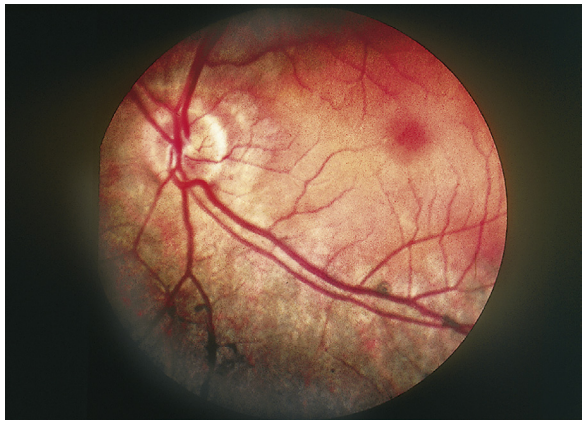

FIGURA 423-31. Retinitis pigmentaria. Fotografía del fondo de ojo que muestra una pigmentación en «espículas óseas» de la zona periférica media del fondo, una palidez cérea del disco óptico y una atenuación de los vasos retinianos, lo que constituye el hallazgo más constante en la retinitis pigmentaria. (Por cortesía del Dr. John I. Loewenstein.)

ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS O DE LA ADOLESCENCIA FRECUENTES QUE PUEDEN PERSISTIR EN LA EDAD ADULTA

Retinopatía de la prematuridad

La retina periférica, sobre todo en su zona temporal, no está vascularizada en los bebés prematuros (36 semanas o menos). En el recién nacido prematuro, los vasos de la retina inmadura pueden abandonar el plano de la retina y crecer hacia el cuerpo vítreo adyacente, donde las fuerzas de tracción pueden causar un desprendimiento total e irreversible de la retina. La retina desprendida forma una masa de tejido fibrovascular por detrás del cristalino, que explica el nombre original de esta afección: fibroplasia retrolenticular. El principal factor de riesgo para la retinopatía de la prematuridad es el grado de prematuridad del lactante y el uso de oxígeno suplementario. El reconocimiento precoz y el tratamiento de la neovascularización de la retina son esenciales para restablecer el desarrollo vascular normal de la retina.

Hemangioma palpebral

El hemangioma palpebral es una malformación hamartomatosa (tejido que normalmente se encuentra en la zona) de los vasos que aparece en los tejidos blandos del párpado. El vaso patológico, que puede no ser evidente hasta varias semanas después del nacimiento, se puede expandir para agrandar el párpado y producir ptosis mecánica. El hemangioma palpebral puede involucionar en el tiempo, normalmente en 4-7 años, pero en ese intervalo hay riesgo de desarrollar ambliopía. El tratamiento tradicional incluye la inyección intralesional de esteroides, la fotocoagulación con láser y, de forma ocasional, la cirugía reductora. El propranolol oral puede lograr la remisión completa del hemangioma capilar del párpado en 4 meses[19] en pacientes menores de 1 año, edad en la que el riesgo de presentar ambliopía es máximo.

Catarata congénita

La opacificación del cristalino se produce en muchas anomalías del desarrollo y bioquímicas. En la rubéola congénita (cap. 368), la opacidad está relativamente limitada al núcleo fetal y tiene una densidad similar a una perla. La extracción de cataratas es esencial cuando son muy densas, con independencia de su tipo, si se quiere evitar la ambliopía, pero la liberación de los virus de la rubéola vivos en el ojo durante la cirugía de la catarata puede causar endoftalmitis necrosante y la pérdida del ojo.

La catarata de la galactosemia (cap. 205) es potencialmente reversible mediante la restricción dietética de galactosa. La mayoría de las demás cataratas congénitas no progresan. El grado de visión, que puede ser sorprendentemente adecuado, no se puede predecir con precisión por el aspecto clínico de una opacidad del cristalino.

TUMORES OCULARES

Retinoblastoma

El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno infantil más frecuente. Se debe a la proliferación incontrolada de retinoblastos, que son células neuroectodérmicas pluripotenciales que se diferencian en los diversos componentes de la retina madura. Se produce una deleción genética del gen *Rb* (retinoblastoma) en la región cromosómica 13q14. El tumor inicialmente prolifera en el plano de la retina, pero puede afectar a todas las estructuras intraoculares. El retinoblastoma puede extenderse al sistema nervioso central a través del nervio óptico y por los vasos sanguíneos a los tejidos de lugares distantes.

Alrededor del 40% de los casos de retinoblastoma son heredables y suele diagnosticarse antes de los 12 meses, mucho antes que la forma no hereditaria. En el 80% de los retinoblastomas hereditarios, hay múltiples tumores de la retina en ambos ojos. Estos pacientes tienen un riesgo significativo de desarrollar un segundo tumor primario maligno (p. ej., sarcoma osteógeno).

La forma no hereditaria, esporádica, surge de manera espontánea y representa alrededor del 60% de los casos. El promedio de edad en la presentación es de 24 meses. En general, solo aparece un único tumor en un ojo, a diferencia de la forma hereditaria, en la que los tumores múltiples en un ojo y las formas bilaterales son comunes. No se detecta ninguna anomalía cromosómica, por lo que el riesgo de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

retinoblastoma en las generaciones sucesivas es bajo. Estos niños tienen el mismo riesgo de segundos tumores primarios que la población en general.

El retinoblastoma suele ser descubierto por los progenitores o familiares, que notan un reflejo luminoso en un ojo respecto al otro (reflejo blanco o en «ojo de gato»: leucocoria). Los niños con retinoblastoma también pueden presentar estrabismo, neovascularización del iris, pupila dilatada fija, glaucoma secundario o acumulación tumoral en la cámara anterior (hipopión neoplásico). Los casos más avanzados pueden presentar signos de inflamación intraocular o rotura de globo con extensión orbitaria. En algunos de los casos de regresión del retinoblastoma, el único signo clínico puede ser un pequeño tumor calcificado en el plano de la retina con cicatrización del epitelio pigmentario de la retina circundante. La resonancia magnética es la prueba diagnóstica más apropiada.[20]

La mayoría de los niños se tratan con quimioterapia y a veces también con láser intraocular y/o radioterapia. En los casos avanzados sin posibilidad visual se opta por la enucleación ocular.

Melanoma maligno

El melanoma maligno (cap. 203) de la conjuntiva es poco frecuente. Las personas en situación de riesgo son de mediana edad y ligeramente pigmentadas. El melanoma de la conjuntiva puede surgir de un nevo preexistente o *de novo,* pero la mayoría se origina de lesiones unilaterales, adquiridas regionales, variablemente pigmentadas, planas o un poco sobreelevadas, en las que el grado y la distribución de la pigmentación tienden a variar con el tiempo. Las regiones de mayor riesgo son la conjuntiva en el limbo (unión de la córnea y la esclerótica), en el fondo de saco conjuntival (recesos periféricos profundos de la conjuntiva) y en la carúncula (nódulo elevado entre los márgenes nasales de los párpados). Las extensiones a la superficie de la córnea, la formación de un nódulo o la pérdida de la pigmentación son indicaciones para la biopsia. La proliferación y la hiperpigmentación de los melanocitos sin atipia nuclear o celular no se asocian con la progresión a melanoma, mientras que la atipia nuclear o celular asociada, sobre todo si existe actividad mitótica, está estrechamente relacionada con la progresión a melanoma. Un melanoma franco con un espesor de más de 0,8 mm es un factor de riesgo de melanoma metastásico. El tratamiento es la escisión quirúrgica, que a menudo se completa con crioablación. El resultado a largo plazo es menos favorable que el de los melanomas cutáneos, porque el tumor puede producir metástasis tempranas, incluso cuando el primario es muy pequeño (p. ej., 2 mm).

El melanoma maligno del tracto uveal es el tumor maligno intraocular primario más frecuente en los adultos, pero su incidencia es solo de 2-6 por millón de habitantes al año en poblaciones de alto riesgo (personas de raza blanca de ojos azules). El tumor, que surge de nevos preexistentes o de melanocitos dendríticos en cualquier parte del tracto uveal, es casi siempre unilateral, unicéntrico y nodular, y se suele diagnosticar en una fase asintomática durante una exploración de cribado rutinario del fondo de ojo. Los tumores sintomáticos surgen cerca de las partes sensibles de la retina (p. ej., la mácula) o provocan un desprendimiento de retina o edema macular cistoide. Los tumores del iris (fig. 423-32) suelen ser pigmentados y sobreelevados respecto al contorno circundante, donde se reconocen en una fase precoz de su evolución. Los tumores posteriores pueden ser completamente amelanóticos y, en ocasiones, pueden tener un aspecto bilobulado. La precisión en el diagnóstico del melanoma del tracto uveal solo con medios clínicos supera el 98%. El tratamiento es controvertido, con opciones que engloban la enucleación del ojo, la radioterapia de haz externo y con placa (yodo-125), así como la resección en bloque. La tasa de supervivencia global es de alrededor del 50% a los 15 años. Los factores de riesgo de metástasis (sobre todo al hígado) son el tamaño del tumor, el tipo celular, el mimetismo angiogénico, la presencia de monosomía 3 y otros marcadores genéticos.

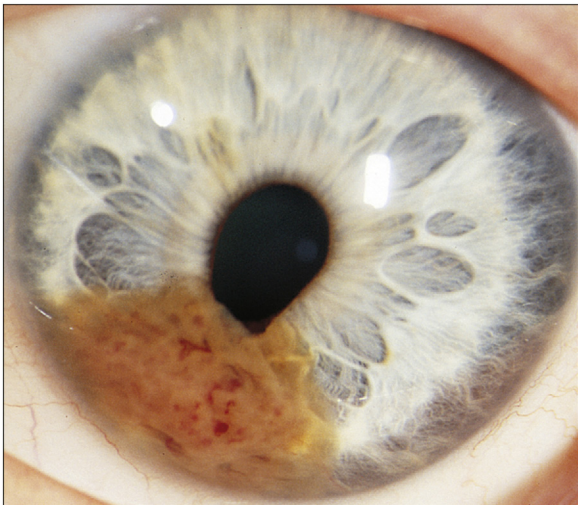

FIGURA 423-32. Melanoma del iris que presenta unos vasos sanguíneos intrínsecos prominentes. Obsérvese la angulación de la pupila hacia el tumor. (Tomado de Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)

Tumores orbitarios

Los tumores primarios de la órbita en los adultos son el hemangioma cavernoso, los schwannomas y diversas proliferaciones de tejido fibroso (tumor fibroso solitario). El rabdomiosarcoma puede surgir a partir de restos ectópicos de mesénquima y no de un músculo recto maduro. Los tumores orbitarios se suelen diagnosticar mediante pruebas de imagen. El tratamiento es la exploración de la órbita y la extirpación quirúrgica.

Linfoma

Los linfomas orbitarios y de la conjuntiva suelen ser pequeñas neoplasias de células B del tejido linfoide asociado a mucosas (cap. 185). Al final, alrededor del 50% de los casos evolucionan a una forma sistémica, aunque después de varias décadas. La radioterapia externa se usa para tratar la enfermedad periocular aislada, mientras que en la afectación generalizada se requiere quimioterapia sistémica.

El linfoma B de células grandes (cap. 185) pueden presentarse en el ojo como una forma de vitritis (células suspendidas en el vítreo) o como un infiltrado subretiniano o intrarretiniano antes de que se descubra en el sistema nervioso central. El diagnóstico se puede verificar mediante el estudio citológico de las muestras de vitrectomía. El tratamiento suele ser es sistémico, pero el pronóstico suele ser malo.

De forma excepcional, el ojo puede afectarse por un mieloma múltiple (cap. 187). Puede haber hemorragias retinianas y opacificación del vítreo, así como lesiones osteolíticas periorbitarias.

Tumores de la glándula lagrimal

La glándula lagrimal contiene una población quiescente de linfocitos extraganglionares y es una localización secundaria frecuente para los linfomas. Las neoplasias epiteliales pueden surgir en componentes de los ácinos y de los conductos de la glándula lagrimal. Los tumores epiteliales malignos (carcinoma adenoideo quístico) pueden producir metástasis en una etapa temprana a través de los espacios perineurales grandes de los nervios periféricos hacia el hueso adyacente. La mayoría de tumores de las glándulas epiteliales se tratan con extirpación quirúrgica total de la glándula lagrimal, debido al riesgo de recidiva y de transformación maligna del tumor residual. El pronóstico de los tumores malignos de la glándula lagrimal por lo general es desfavorable.

Metástasis oculares

Las metástasis orbitarias en los adultos son muy poco frecuentes debido a su volumen vascular relativamente pequeño. Las metástasis a los músculos rectos producen estrabismo de inicio en la edad adulta. Estas metástasis a la órbita son más frecuentes en la leucemia infantil que en su forma adulta.

Las metástasis al tracto uveal son frecuentes, sobre todo a partir de tumores primarios de mama y de pulmón. Las lesiones metastásicas suelen crecer con rapidez y alteran la función visual; el desprendimiento de retina seroso es habitual.

EFECTOS OCULARES DE LOS FÁRMACOS SISTÉMICOS

Hay muchos fármacos que pueden causar efectos secundarios oculares (tabla 423-9). Por lo tanto, los pacientes que toman medicamentos sistémicos suelen requerir una vigilancia periódica para identificar la toxicidad ocular.

La causa más frecuente de glaucoma farmacológico son los corticoides tópicos durante más de 4- 6 semanas en el 5-6% de la población con predisposición genética. Otros medicamentos causan habitualmente un glaucoma de ángulo estrecho. Las sulfamidas pueden causar glaucoma como reacción idiosincrática en las personas con configuración estrecha o abierta de la cámara anterior. El tratamiento es el mismo que el del glaucoma por otras causas.[21]

La *cloroquina* y la *hidroxicloroquina* pueden disminuir la visión del color y causar defectos campimétricos en dosis altas. Se cree que la toxicidad de la cloroquina ocurre después de una dosis acumulada de 300 gramos, mientras que la hidroxicloroquina puede causar síntomas después de mantener dosis de 750 mg/día a largo plazo. Aparece una típica maculopatía en ojo de buey por alteración pigmentaria. Puede haber espirales corneales formadas por pigmento intracelular epitelial. La pérdida de visión por toxicidad retiniana es irreversible y suele progresar incluso al finalizar el tratamiento con hidroxicloroquina. Conviene realizar revisiones anuales periódicas de la retina mediante pruebas de visión cromática, pruebas funcionales maculares y campimetría automatizada.

booksmedicos.org

TABLA 423-9 FÁRMACOS SISTÉMICOS CON EFECTOS OCULARES

FÁRMACO	EFECTO
Cloroquina	Discromatopsia, defectos campimétricos
Hidroxicloroquina	Discromatopsia, defectos campimétricos
Tioridacina	Visión borrosa
Clorpromacina	Visión borrosa
Digoxina	Visión amarillenta
Etambutol	Neuritis óptica
Amiodarona	Vorticilos corneales, retinopatía pigmentaria
Corticoides	Glaucoma, catarata
Hidroxicloroquina sulfato	Maculopatía pigmentaria
Tamoxifeno	Retinopatía
Neurolépticos	Nistagmo
Proclorperacina	Crisis oculógiras
Vitamina A	Seudotumor cerebral
5-fluorouracilo	Estenosis canalicular (lagrimeo)
Isotretinoína	Ojo seco grave (efecto a largo plazo)

Tomado de Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2852.

El etambutol se utiliza con frecuencia para infecciones pulmonares crónicas. La dosis depende del peso corporal. Las complicaciones oculares, como la neuropatía óptica tóxica, son infrecuentes, pero de incidencia y pronóstico imprevisibles. Es necesario un seguimiento meticuloso con revisiones oftalmológicas estrictas.

Cualquiera de los fármacos antituberculosos de uso común puede causar neuropatía óptica, aunque el *etambutol* conlleva el mayor riesgo. La respuesta pupilar, la visión del color, la agudeza visual y la campimetría son los parámetros clínicos que se emplean para evaluar la función del nervio óptico.

La córnea verticilada se puede observar en pacientes que toman *amiodarona*, debido a la acumulación lisosómica dentro de la membrana basal del epitelio. La *enfermedad de Fabry* produce cambios similares, al igual que otros fármacos. Los verticilos corneales suelen ser reversibles cuando se deben a la toxicidad farmacológica, y pocas veces interfieren en la visión.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Shortt AJ, Allan BD, Evans JR. Laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) versus photorefractive keratectomy (PRK) for myopia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1. CD005135.

A2. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, et al. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*. 2014;121:812-821.

A3. Kaufman HE, Haw WH. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: safety and efficacy of a new treatment for herpes simplex keratitis. *Curr Eye Res*. 2012;37:654-660.

A4. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012;367:606-615.

A5. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11. CD000254.

A6. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1258-1267.

A7. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, for the ACCORD Eye Study Group. et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233-244.

A8. Hoerle S, Kroll P. Evidence-based therapy of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 2007;221:132-141.

A9. Régnier S, Malcolm W, Allen F, et al. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS OnE*. 2014;9. e102309.

A10. Zhang Y, Ma J, Meng N, et al. Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema: a meta-analysis. *Curr Eye Res*. 2013;38:578-587.

A11. Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:237-247.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

424

NEUROOFTALMOLOGÍA

ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El conocimiento mecanicista de los trastornos de la visión, junto con las alteraciones pupilares y del control oculomotor, está estrechamente vinculado con el diagnóstico de las enfermedades neurológicas.

VISIÓN

Uno de los problemas diagnósticos más difíciles es el de la pérdida de visión que no puede ser explicada por alteraciones oculares evidentes. Para evaluar correctamente a estos pacientes, el médico explorador debe estar familiarizado con la anatomía y fisiología del sistema visual aferente. Las vías visuales aferentes cruzan los principales sistemas sensoriales ascendentes y motores descendentes de los hemisferios cerebrales y en su porción anterior entablan una estrecha relación con las estructuras óseas y vasculares de la base del cerebro. No sorprende por tanto que la localización de las lesiones en las vías visuales aferentes posea un gran valor en el diagnóstico neurológico.

Anatomía de las vías visuales

La luz que penetra en el globo ocular alcanza los conos y bastones retinianos, que transducen el estímulo en impulsos nerviosos, que se transmiten al cerebro. La distribución de la función visual a lo largo de la retina adopta un patrón de zonas concéntricas cuya sensibilidad aumenta hacia su centro, la fóvea, que es una zona compuesta por el agrupamiento de unos 100.000 conos finos, en la que no existen bastones. Las células ganglionares conectadas a estos conos envían sus axones directamente a la zona temporal del disco óptico, donde forman el haz papilomacular. Los axones que se originan en células ganglionares de la retina temporal se curvan por encima y por debajo del haz papilomacular y forman bandas arqueadas densas.

Las arterias que irrigan el nervio óptico y la retina derivan de ramas de la arteria oftálmica. La arteria central de la retina alcanza el globo ocular a lo largo del nervio óptico y atraviesa la zona inferior de la vaina dural alrededor de 1 cm por detrás del ojo para introducirse en el centro del nervio óptico. La arteria llega al fondo del ojo emergiendo por el centro de la cabeza del nervio óptico, para irrigar los dos tercios retinianos internos mediante ramas superiores e inferiores. El sistema ciliar, compuesto por ramas anastomóticas derivadas de las arterias coroideas y ciliares posteriores, irriga la coroides, la cabeza del nervio óptico y las capas retinianas externas, incluidos los fotorreceptores. En alrededor del 10% de la población la mácula está irrigada por la arteria ciliorretiniana, una rama del sistema ciliar. El drenaje venoso de la retina y de la cabeza del nervio óptico se realiza principalmente a través de la vena central de la retina, cuyo trayecto de salida del ojo es paralelo al de entrada de la arteria.

El *campo visual* hace referencia a lo que «ve» cada ojo (fig. 424-1). La hemirretina nasal izquierda y la hemirretina temporal derecha perciben el lado izquierdo del mundo, y las hemirretinas superiores perciben la mitad inferior del mismo. Posteriores al globo ocular, los nervios ópticos atraviesan el conducto óptico y se reúnen para dar lugar al quiasma óptico. En el quiasma, los nervios de la mitad nasal de cada retina se decusan y se unen a las fibras de la mitad temporal de la retina contralateral. A partir del quiasma las cintillas ópticas pasan alrededor de los pedúnculos cerebrales para alcanzar el ganglio geniculado lateral. La orientación del campo visual se encuentra rotada 90° en el ganglio geniculado lateral, de modo que las imágenes del campo visual inferior se proyectan en la mitad medial y las del campo visual superior lo hacen en la mitad lateral. La radiación geniculocalcarina se extiende inicialmente en abanico dando lugar a las proyecciones superolateral e inferolateral. La segunda pasa alrededor del ventrículo lateral, y durante un corto trayecto atraviesa el lóbulo temporal (asa de Meyer) antes de dirigirse en dirección posterior para alcanzar la corteza estriada del lóbulo occipital. En el lóbulo occipital, la corteza estriada (área 17) se encuentra a lo largo de las bandas superior e inferior de la cisura calcarina, donde las fibras maculares proyectan en la parte más posterior del polo occipital y las proyecciones retinianas más periféricas lo hacen en áreas más anteriores.

Localización de las lesiones de las vías visuales

La pérdida de visión monocular se debe a la lesión de un ojo o de un nervio óptico. Por el contrario, la pérdida de visión binocular puede deberse a enfermedades localizadas en cualquier parte de las vías visuales, desde las córneas hasta los polos occipitales. Las lesiones que afectan al quiasma óptico producen

booksmedicos.org

TABLA 423-9 FÁRMACOS SISTÉMICOS CON EFECTOS OCULARES

FÁRMACO	EFECTO
Cloroquina	Discromatopsia, defectos campimétricos
Hidroxicloroquina	Discromatopsia, defectos campimétricos
Tioridacina	Visión borrosa
Clorpromacina	Visión borrosa
Digoxina	Visión amarillenta
Etambutol	Neuritis óptica
Amiodarona	Vorticilos corneales, retinopatía pigmentaria
Corticoides	Glaucoma, catarata
Hidroxicloroquina sulfato	Maculopatía pigmentaria
Tamoxifeno	Retinopatía
Neurolépticos	Nistagmo
Proclorperacina	Crisis oculógiras
Vitamina A	Seudotumor cerebral
5-fluorouracilo	Estenosis canalicular (lagrimeo)
Isotretinoína	Ojo seco grave (efecto a largo plazo)

Tomado de Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2852.

El etambutol se utiliza con frecuencia para infecciones pulmonares crónicas. La dosis depende del peso corporal. Las complicaciones oculares, como la neuropatía óptica tóxica, son infrecuentes, pero de incidencia y pronóstico imprevisibles. Es necesario un seguimiento meticuloso con revisiones oftalmológicas estrictas.

Cualquiera de los fármacos antituberculosos de uso común puede causar neuropatía óptica, aunque el *etambutol* conlleva el mayor riesgo. La respuesta pupilar, la visión del color, la agudeza visual y la campimetría son los parámetros clínicos que se emplean para evaluar la función del nervio óptico.

La córnea verticilada se puede observar en pacientes que toman *amiodarona*, debido a la acumulación lisosómica dentro de la membrana basal del epitelio. La *enfermedad de Fabry* produce cambios similares, al igual que otros fármacos. Los verticilos corneales suelen ser reversibles cuando se deben a la toxicidad farmacológica, y pocas veces interfieren en la visión.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Shortt AJ, Allan BD, Evans JR. Laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) versus photorefractive keratectomy (PRK) for myopia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1. CD005135.

A2. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, et al. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*. 2014;121:812-821.

A3. Kaufman HE, Haw WH. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: safety and efficacy of a new treatment for herpes simplex keratitis. *Curr Eye Res*. 2012;37:654-660.

A4. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012;367:606-615.

A5. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11. CD000254.

A6. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1258-1267.

A7. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, for the ACCORD Eye Study Group. et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233-244.

A8. Hoerle S, Kroll P. Evidence-based therapy of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 2007;221:132-141.

A9. Régnier S, Malcolm W, Allen F, et al. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS OnE*. 2014;9. e102309.

A10. Zhang Y, Ma J, Meng N, et al. Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema: a meta-analysis. *Curr Eye Res*. 2013;38:578-587.

A11. Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:237-247.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

424

NEUROOFTALMOLOGÍA

ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El conocimiento mecanicista de los trastornos de la visión, junto con las alteraciones pupilares y del control oculomotor, está estrechamente vinculado con el diagnóstico de las enfermedades neurológicas.

VISIÓN

Uno de los problemas diagnósticos más difíciles es el de la pérdida de visión que no puede ser explicada por alteraciones oculares evidentes. Para evaluar correctamente a estos pacientes, el médico explorador debe estar familiarizado con la anatomía y fisiología del sistema visual aferente. Las vías visuales aferentes cruzan los principales sistemas sensoriales ascendentes y motores descendentes de los hemisferios cerebrales y en su porción anterior entablan una estrecha relación con las estructuras óseas y vasculares de la base del cerebro. No sorprende por tanto que la localización de las lesiones en las vías visuales aferentes posea un gran valor en el diagnóstico neurológico.

Anatomía de las vías visuales

La luz que penetra en el globo ocular alcanza los conos y bastones retinianos, que transducen el estímulo en impulsos nerviosos, que se transmiten al cerebro. La distribución de la función visual a lo largo de la retina adopta un patrón de zonas concéntricas cuya sensibilidad aumenta hacia su centro, la fóvea, que es una zona compuesta por el agrupamiento de unos 100.000 conos finos, en la que no existen bastones. Las células ganglionares conectadas a estos conos envían sus axones directamente a la zona temporal del disco óptico, donde forman el haz papilomacular. Los axones que se originan en células ganglionares de la retina temporal se curvan por encima y por debajo del haz papilomacular y forman bandas arqueadas densas.

Las arterias que irrigan el nervio óptico y la retina derivan de ramas de la arteria oftálmica. La arteria central de la retina alcanza el globo ocular a lo largo del nervio óptico y atraviesa la zona inferior de la vaina dural alrededor de 1 cm por detrás del ojo para introducirse en el centro del nervio óptico. La arteria llega al fondo del ojo emergiendo por el centro de la cabeza del nervio óptico, para irrigar los dos tercios retinianos internos mediante ramas superiores e inferiores. El sistema ciliar, compuesto por ramas anastomóticas derivadas de las arterias coroideas y ciliares posteriores, irriga la coroides, la cabeza del nervio óptico y las capas retinianas externas, incluidos los fotorreceptores. En alrededor del 10% de la población la mácula está irrigada por la arteria ciliorretiniana, una rama del sistema ciliar. El drenaje venoso de la retina y de la cabeza del nervio óptico se realiza principalmente a través de la vena central de la retina, cuyo trayecto de salida del ojo es paralelo al de entrada de la arteria.

El *campo visual* hace referencia a lo que «ve» cada ojo (fig. 424-1). La hemirretina nasal izquierda y la hemirretina temporal derecha perciben el lado izquierdo del mundo, y las hemirretinas superiores perciben la mitad inferior del mismo. Posteriores al globo ocular, los nervios ópticos atraviesan el conducto óptico y se reúnen para dar lugar al quiasma óptico. En el quiasma, los nervios de la mitad nasal de cada retina se decusan y se unen a las fibras de la mitad temporal de la retina contralateral. A partir del quiasma las cintillas ópticas pasan alrededor de los pedúnculos cerebrales para alcanzar el ganglio geniculado lateral. La orientación del campo visual se encuentra rotada 90° en el ganglio geniculado lateral, de modo que las imágenes del campo visual inferior se proyectan en la mitad medial y las del campo visual superior lo hacen en la mitad lateral. La radiación geniculocalcarina se extiende inicialmente en abanico dando lugar a las proyecciones superolateral e inferolateral. La segunda pasa alrededor del ventrículo lateral, y durante un corto trayecto atraviesa el lóbulo temporal (asa de Meyer) antes de dirigirse en dirección posterior para alcanzar la corteza estriada del lóbulo occipital. En el lóbulo occipital, la corteza estriada (área 17) se encuentra a lo largo de las bandas superior e inferior de la cisura calcarina, donde las fibras maculares proyectan en la parte más posterior del polo occipital y las proyecciones retinianas más periféricas lo hacen en áreas más anteriores.

Localización de las lesiones de las vías visuales

La pérdida de visión monocular se debe a la lesión de un ojo o de un nervio óptico. Por el contrario, la pérdida de visión binocular puede deberse a enfermedades localizadas en cualquier parte de las vías visuales, desde las córneas hasta los polos occipitales. Las lesiones que afectan al quiasma óptico producen

booksmedicos.org

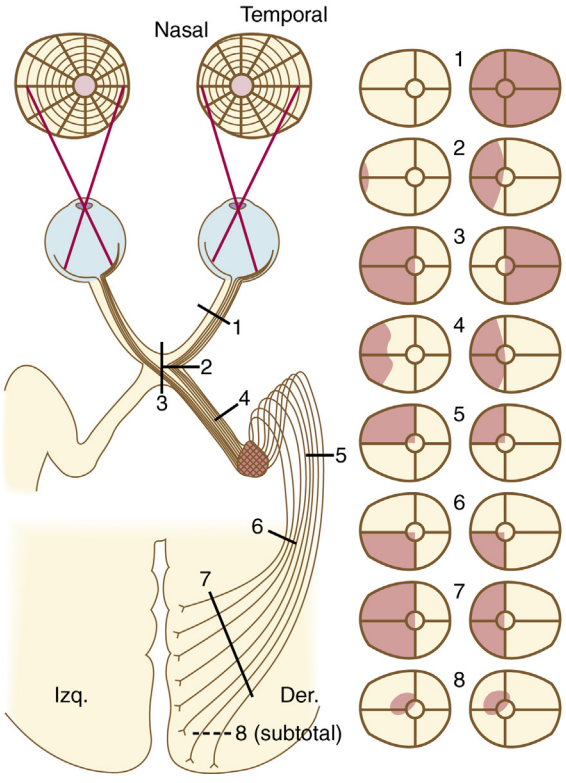

FIGURA 424-1. Campos visuales acompañantes de las lesiones de las vías visuales. *1,* nervio óptico: amaurosis unilateral. *2,* quiasma óptico lateral: hemianopsia homónima (contralateral) incompleta, muy incongruente. *3,* quiasma óptico central: hemianopsia bitemporal. *4,* cintilla óptica: hemianopsia homónima incompleta, incongruente. *5,* asa temporal (de Meyer) de la radiación óptica: cuadrantanopsia superior homónima (contralateral) completa o congruente parcial. *6,* proyección parietal (superior) de la radiación óptica: cuadrantanopsia inferior homónima completa o congruente parcial. *7,* interrupción parietooccipital completa de la radiación óptica: hemianopsia homónima congruente completa con cambio psicofísico del punto foveal, a menudo con respeto de la visión central, denominado «respeto macular». *8,* lesión incompleta de la corteza visual: escotomas homónimos congruentes, que suelen afectar de modo agudo al menos la visión central.

TABLA 424-1 CAUSAS COMUNES DE PÉRDIDA VISUAL MONOCULAR TRANSITORIA

CATEGORÍA (DURACIÓN TÍPICA)	CAUSAS	CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS
Tromboembolia (1-5 min)	Ateroesclerosis	Otros signos de enfermedad vascular ateroesclerótica, hemiparesia cruzada asociada, angiografía (ateroma carotídeo)
	Cardíaca	Valvulopatía, trombo mural, fibrilación auricular, infarto de miocardio reciente
	Discrasia sanguínea	Pruebas sanguíneas positivas para drepanocitosis, macroglobulinemia, mieloma múltiple, policitemia, etc.
Vasoespasmo (5-30 min)	Migraña	Cefalea homolateral, otras auras clásicas, antecedentes familiares
Compresión vascular (pocos segundos)	Aumento de la presión intracraneal	Precipitada por cambios posturales, maniobra de Valsalva u ondas de presión
	Tumor	Asociada con pérdida de visión monocular lentamente progresiva
Vasculitis (1-5 min)	Arteritis de la temporal	Asociada con cefalea, polimialgia reumática, arteria temporal palpable, elevación de la velocidad de sedimentación globular

alteraciones visuales heterónimas (p. ej., la hemianopsia bitemporal ilustrada en la lesión 3 de la figura 424-1). Las alteraciones de las cintillas ópticas son comparativamente raras, pero dan lugar a defectos visuales característicos. Las fibras que transportan información de puntos idénticos de hemicampos homónimos no se reúnen exactamente en la cintilla óptica, de modo que las lesiones que dañan esta estructura producen hemianopsia homónima incongruente. Las lesiones de los núcleos geniculados, las radiaciones ópticas o la corteza visual dan lugar a defectos campimétricos hemianópsicos congruentes, que pueden pasar desapercibidos a no ser que la hemianopsia afecte el área macular. La pérdida de visión por una lesión posterior al núcleo geniculado lateral puede diferenciarse de la debida a lesiones anteriores al mismo por: 1) un fondo de ojo de aspecto normal; 2) reacciones pupilares a la luz intactas, y 3) lesiones correspondientes en las técnicas de imagen cerebral.

Exploración del sistema visual aferente

La función visual suele valorarse explorando la «mejor agudeza visual corregida» (cap. 423). Si la agudeza visual no es normal, debe determinarse si se puede mejorar con graduación o al menos si mejora con orificio estenopeico. La referencia normal es el reconocimiento de letras a una distancia ideal de 6 m. Los optotipos para medir la agudeza visual se diseñan con letras de mayor tamaño que las reconocidas normalmente a distancias proporcionalmente mayores. Así, si no se leen letras a 6 m mejor que las percibidas normalmente a 12 m, la visión es de 0,5. Las tarjetas de pequeño tamaño con optotipos que pueden transportarse fácilmente en el maletín del médico permiten la exploración de la agudeza visual a la cabecera del paciente de modo rápido y muy preciso.

Los campos visuales pueden explorarse a la cabecera del paciente mediante confrontación. La valoración aproximada de su integridad puede realizarse incluso en pacientes con nivel reducido de alerta. Los campos deben explorarse en cada ojo por separado, ya que el patrón del defecto campimétrico puede proporcionar información valiosa para localizar la lesión. La valoración rápida de los campos visuales puede realizarse haciendo que el paciente identifique el número de dedos que se le presentan en cada uno de los cuatro cuadrantes del campo visual, a la vez que mantiene la fijación sobre la nariz del explorador. Con la práctica y si el paciente es colaborador, pueden realizarse campimetrías por confrontación precisas, que incluso pueden diagnosticar escotomas. La exploración oftalmoscópica permite la visualización directa de la retina y el disco óptico. Las opacidades corneales, cristalinianas o vítreas lo suficientemente importantes como para producir síntomas visuales casi siempre pueden detectarse con el oftalmoscopio.

Causas comunes de pérdida de visión

Ojo

Las causas de pérdida de visión monocular secundarias a lesiones oculares y retinianas a menudo pueden detectarse mediante la exploración oftalmoscópica o midiendo la presión intraocular (cap. 423). La elevación de la presión intraocular en el *glaucoma,* producida por alteraciones en el drenaje del humor acuoso, suele producir una pérdida gradual de visión periférica, visión de «halos» alrededor de las luces, y ocasionalmente, dolor y enrojecimiento del ojo afectado. El diagnóstico se realiza tras la detección mediante tonometría de una presión intraocular elevada y puede sospecharse si se palpa un globo ocular anormalmente duro o si se observa un disco óptico pálido con una excavación profunda y vasos sanguíneos atenuados. Los *desgarros retinianos* y el *desprendimiento de retina* producen distorsiones unilaterales de la imagen visual que se perciben como angulaciones repentinas o aparición de curvas en objetos que contienen líneas rectas (metamorfopsia). Las *hemorragias* en el humor vítreo o las infecciones o lesiones inflamatorias retinianas pueden producir escotomas parecidos a los producidos por las enfermedades primarias de la vía visual central.

La pérdida visual binocular secundaria a enfermedades retinianas en pacientes más jóvenes a menudo es debida a *enfermedades heredodegenerativas*. En los pacientes de más edad se debe con frecuencia a enfermedades vasculares, diabetes (cap. 229) y degeneración macular asociada a la edad. En la mayoría de los casos de *degeneración retiniana pigmentaria,* la pérdida visual comienza en la periferia y avanza lentamente hacia el centro. Por el contrario, la *degeneración macular* (v. figs. 423-22 y 423-23) afecta la visión central desde las fases iniciales de la enfermedad. Una variante común en el gen del factor H del complemento *(CFH)* se asocia con un aumento significativo del riesgo de sufrir degeneración macular asociada a la edad. El ranibizumab y el bevacizumab son igual de efectivos para tratar la degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular.[A1]

Nervio óptico

La pérdida de visión monocular aguda o subaguda (tabla 424-1) como resultado de trastornos del nervio óptico se produce con más frecuencia por enfermedades desmielinizantes, obstrucción vascular, neoplasias o neuropatías ópticas hereditarias. La enfermedad desmielinizante de la cabeza del nervio óptico (*neuritis* o *papilitis óptica*) produce edema del disco óptico junto con pérdida de visión central solamente en el ojo afectado; en ocasiones pueden detectarse escotomas desapercibidos

booksmedicos.org

subjetivamente en el otro ojo. La desmielinización del nervio óptico posterior al punto de salida de la vena retiniana *(neuritis retrobulbar)* inicialmente cursa con un disco óptico de aspecto normal, pero con un escotoma central o paracentral. En las enfermedades desmielinizantes crónicas, el disco óptico se vuelve pálido y atrófico. La evolución clínica y la respuesta terapéutica de la neuritis óptica dependen del mecanismo inflamatorio subyacente. En más del 50% de los pacientes diagnosticados inicialmente de neuritis óptica aparecen con el tiempo síntomas y signos típicos de esclerosis múltiple (cap. 411). La neuritis óptica causada por esclerosis múltiple no responde a los corticoides, pero sí puede hacerlo la neuritis óptica relacionada con lupus eritematoso sistémico (cap. 266), vasculitis (cap. 270) o sarcoidosis (cap. 95).[1]

La neuritis óptica con una mielitis transversa asociada es el signo clínico patognomónico de la neuromielitis óptica, que es una enfermedad desmielinizante grave que suele confundirse a menudo con una esclerosis múltiple, aunque en la actualidad se sabe que la causa es la presencia de autoanticuerpos anti-acuaporina 4. Las opciones terapéuticas recomendadas son rituximab (1 g i.v. cada 2 semanas) o azatioprina (3 mg/kg/día v.o.).[2] Las dosis deben ajustarse según la respuesta y la inmunodepresión.

La oclusión arterial intraocular puede producir pérdida visual central o un defecto campimétrico altitudinal *(neuropatía óptica isquémica)*. Los tumores (cap. 189) que invaden el nervio óptico o las lesiones ocupantes de espacio que le comprimen en cualquier parte entre la órbita y el quiasma producen una disminución gradual de la visión central o un defecto sectorial del campo visual periférico. En la evolución de estas lesiones crónicas, el nervio óptico afectado se vuelve visiblemente atrófico.

La pérdida aguda de visión binocular por afectación bilateral del nervio óptico está causada con más frecuencia por una enfermedad desmielinizante o por factores tóxicos (alcohol, tabaco, isoniacida) o nutricionales (deficiencia de vitamina B, sobre todo de tiamina) (cap. 416). En los pacientes más jóvenes y en los que carecen de antecedentes claros de exposición tóxica, las lesiones desmielinizantes predominan claramente. Los síntomas consisten en el comienzo agudo o subagudo de visión borrosa, que puede progresar rápidamente a la ceguera en horas o días. Puede existir dolor periocular, sobre todo con los movimientos oculares. La *neuropatía óptica de Leber,* producida por una mutación del ADN mitocondrial, suele comenzar de modo indoloro y central en un ojo, con afectación del otro ojo semanas o meses después.

El *papiledema* es el edema del disco óptico secundario a la elevación de la presión intracraneal (tabla 424-2).[3] La visión es normal, excepto en una de las siguientes dos circunstancias: 1) episodios transitorios agudos de amaurosis que duran unos pocos segundos y pueden ser atribuidos a elevaciones agudas de la presión intracraneal (ondas meseta) y 2) pérdida progresiva de visión periférica en el papiledema grave de larga evolución, producida por la compresión de la cabeza del nervio óptico. La hipertensión intracraneal idiopática (cap. 189) se observa con frecuencia en mujeres con sobrepeso en edad fértil. La pérdida de visión binocular subaguda o crónica secundaria a enfermedades del nervio óptico puede deberse a causas *nutricionales* y *tóxicas* o a *atrofia óptica hereditaria*. Este último cuadro acompaña en ocasiones a la degeneración espinocerebelosa, pero puede afectar al nervio óptico de modo selectivo. Con independencia de la etiología, la pérdida visual es indolora y afecta principalmente a la visión central; en la exploración oftalmoscópica se observa atrofia óptica.

Quiasma y cintilla óptica

Los pacientes con lesiones quiasmáticas o de la cintilla óptica a menudo no son conscientes de la alteración visual hasta que el déficit afecta la visión central de uno o ambos ojos. Las neoplasias intrínsecas o extrínsecas y los aneurismas arteriales paraquiasmáticos son las principales lesiones en esta localización. Los gliomas que se originan en el quiasma o la cintilla óptica son raros en adultos. El quiasma o la cintilla óptica pueden verse comprimidos por lesiones extrínsecas, como *adenomas hipofisarios* (cap. 224), *disgerminomas, craneofaringiomas, meningiomas* (cap. 189) y *aneurismas* de gran tamaño de la arteria carótida o la arteria basilar (cap. 408). El diagnóstico se basa en el hallazgo de las alteraciones campimétricas características (hemianopsia bitemporal en las lesiones quiasmáticas y hemianopsia homónima incongruente para las lesiones de la cintilla óptica) y la identificación de las lesiones mediante TC o RM. La apoplejía hipofisaria secundaria a una hemorragia intraglandular aguda (cap. 224) puede producir pérdida visual aguda; en la mayoría de estos casos está indicado realizar con rapidez una intervención neuroquirúrgica, bajo cobertura corticoidea.

TABLA 424-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LA NEURITIS ÓPTICA Y EL PAPILEDEMA

	NEURITIS ÓPTICA	PAPILEDEMA
Pérdida de visión central-cecocentral	Presente	Ausente
Distribución	Generalmente unilateral	Generalmente bilateral
Dolor con el movimiento ocular	Presente	Ausente
Reflejo fotomotor directo	± Reducido	Intacto
TC y RM cefálicas	Placas en la sustancia blanca	Tumor, obstrucción venosa, etc.
Respuestas visuales evocadas	Anormales	Normales
Presión de la punción lumbar	Normal	Elevada

RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada

Radiaciones visuales y corteza occipital

Las lesiones que afectan a las vías visuales posteriores al núcleo geniculado se deben con mayor frecuencia a *alteraciones vasculares, traumatismos, neoplasias,* o más raramente *trastornos degenerativos* o *inflamatorios* que afectan a la sustancia blanca cerebral. Su localización puede deducirse por los defectos campimétricos resultantes. La enfermedad vascular del lóbulo occipital es la causa más frecuente de defectos campimétricos homónimos en la población de mediana edad y ancianos. El *síndrome de Anton* consiste en la pérdida de visión de origen cerebral con negación del defecto visual. Los pacientes afectados no solo niegan el hecho de que están ciegos, sino que también se inventan detalles de su entorno visual a partir de la memoria. El síndrome de Anton se debe a lesiones bilaterales que afectan a los lóbulos parietooccipitales o aparece en el contexto de una encefalopatía metabólica. El *síndrome de leucoencefalopatía posterior* es un trastorno reversible, caracterizado por cefalea, crisis comiciales y pérdida visual de origen cortical, y asociado con una elevación aguda de presión arterial, como puede observarse en la eclampsia y con tratamientos inmunodepresores postrasplante.

CONTROL PUPILAR

Los neuromecanismos que controlan el tamaño y la reactividad pupilares son complejos, aunque pueden evaluarse mediante pruebas clínicas sencillas. El diámetro de la pupila está determinado por las acciones antagonistas del músculo esfínter del iris y, con un papel menos relevante, del músculo dilatador del iris. Si el esfínter del iris se encuentra roto o seccionado, no se contraerá en un cuadrante, aunque siga funcionando en el resto no lesionado. Por tanto, la respuesta pupilar puede explorarse incluso en casos en los que el iris presente lesiones significativas.

Anatomía y localización de las lesiones en las vías pupilares

El tamaño de la pupila depende del balance tónico entre la inervación simpática y parasimpática de los músculos del iris.[4] La estimulación simpática dilata la pupila, mientras que la parasimpática la contrae. En el estado de reposo normal, la luz que penetra en el ojo es el principal estímulo que controla el tamaño pupilar (fig. 424-2). La luz activa los conos y bastones retinianos, de modo que la sensibilidad máxima corresponde al área macular. Las fibras del nervio óptico siguen las vías visuales cruzadas y no cruzadas hasta la porción pregeniculada de las cintillas ópticas, donde las fibras receptoras de la luz se separan hacia el núcleo pretectal situado en la unión entre el mesencéfalo y el diencéfalo. Las interneuronas se proyectan desde este núcleo al núcleo de Edinger-Westphal, situado a cada lado y superior al complejo nuclear mesencefálico del tercer par craneal. Desde este punto, los pares de fibras eferentes parasimpáticas abandonan el mesencéfalo en el seno del tercer par craneal, atraviesan el espacio interpeduncular a través del ligamento petroclinoideo y bordean el tentorio, atraviesan el seno cavernoso y acceden a la órbita a través de la hendidura orbitaria superior. En la órbita, las fibras eferentes parasimpáticas hacen sinapsis en el ganglio ciliar, y a través de los nervios ciliares acceden al ojo para inervar los músculos pupilares.

El principal control simpático pupilar se origina en el hipotálamo ventral lateral (neurona de primer orden), desde donde parten fibras que descienden homolateralmente a través del techo del tronco del encéfalo y de ahí hasta la médula cervical, donde hacen sinapsis con neuronas preganglionares en la columna intermedia lateral de los tres primeros segmentos torácicos. Las fibras preganglionares (neuronas de segundo orden) salen junto a las raíces ventrales de los segmentos C8, T1 y T2 y ascienden por el cuello hasta hacer sinapsis en el ganglio cervical superior adyacente a la base del cráneo. Las fibras pupilares posganglionares (neuronas de tercer orden) acompañan a la arteria carótida interna a través del cráneo y la abandonan para seguir la rama oftálmica del nervio trigémino hasta alcanzar el músculo dilatador de la pupila.

Exploración pupilar

La respuesta pupilar a la luz debe explorarse en una habitación iluminada con una luz tenue, en la que las pupilas se encuentren dilatadas de modo natural. En primer lugar se debe evaluar el tamaño y la simetría de las pupilas, iluminando la cara del paciente desde abajo con una luz débil y observando ambas pupilas simultáneamente con la iluminación indirecta. Para explorar la reactividad a la luz, se pide al paciente que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

fije la mirada en un objeto lejano (para conseguir que la constricción secundaria a la convergencia sea mínima), y se ilumina de modo alterno cada pupila con una fuente de luz intensa. Si una pupila reacciona débilmente a la iluminación directa, se debe explorar su reacción cuando se ilumina el ojo contralateral (respuesta consensual). En las pupilas que reaccionan mal a la luz se debe explorar la respuesta a la acomodación, pidiendo al paciente que fije la mirada en un objeto lejano y a continuación que mire con rapidez a un objeto situado enfrente de su nariz. La pupila con *disociación luz-cerca* no reacciona a la luz pero sí presenta constricción cuando se acomoda para fijar el objeto próximo.

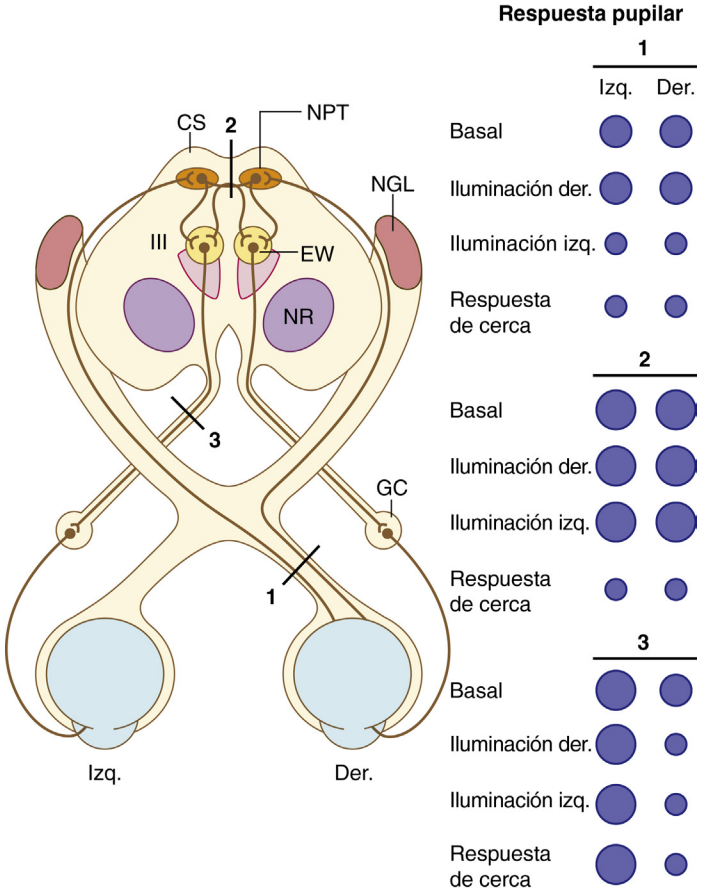

FIGURA 424-2. Respuestas pupilares asociadas con lesiones del nervio óptico *(1)*, la zona pretectal *(2)* y el nervio oculomotor *(3)*. La exploración basal se obtiene con la fijación sobre un objeto distante y la respuesta de cerca se explora con un objeto delante de la nariz. CS = colículo superior; EW = núcleo de Edinger-Westphal; GC = ganglio ciliar; NGL = núcleo geniculado lateral; NPT = núcleo pretectal; NR = núcleo rojo.

Causas comunes de alteraciones pupilares

En la dilatación pupilar benigna, o *anisocoria fisiológica,* existe una diferencia en el tamaño de ambas pupilas mantenida a lo largo del tiempo, pero los reflejos pupilares son normales. La disparidad se mantiene constante durante las respuestas de contracción o dilatación pupilar. Las lesiones que comprimen o lesionan la región pretectal interrumpen las aferencias bilaterales del reflejo fotomotor, dando lugar a pupilas en midriasis fija, que no responden a la luz (p. ej., lesión 2; v. fig. 424-2).[5] La constricción pupilar de la respuesta de acomodación se conserva hasta etapas avanzadas. Los tumores de la glándula pineal (p. ej., disgerminomas) y los *infartos localizados* son las lesiones más frecuentes en esta localización. La *pupila tónica de Adie* (fig. 424-3) es una pupila de tamaño mediano o grande (3-6 mm) que responde poco o nada a la luz, presenta una respuesta lenta a la acomodación y sufre miosis tras la instilación de pilocarpina diluida (0,125%) (fig. 424-4). El trastorno suele afectar a un ojo (ocasionalmente ambos), es más frecuente en mujeres de 25-45 años y es benigno. La etiología más probable es la desnervación de los músculos pupilares tras una infección viral. La presencia inexplicable de una midriasis uni- o bilateral como hallazgo aislado puede deberse a la *instilación accidental o intencionada de un colirio midriático.* La escopolamina transdérmica es una causa frecuente. Si la anamnesis no está clara, el diagnóstico se establece observando que tras la instilación de pilocarpina (1%) no se logra una miosis con rapidez. La interrupción del tercer par craneal en su salida del mesencéfalo ventral o a lo largo de la porción proximal de su trayecto produce una pupila dilatada de 6-7 mm de diámetro. Las causas importantes de compresión del tercer par craneal en esta región son los *aneurismas* (cap. 408), las *neoplasias* (cap. 189) y la *herniación cerebral* (cap. 189) como resultado del aumento de la presión intracraneal. En casi todos los casos, la alteración pupilar se asocia con otros signos de afectación del tercer par craneal (v. más adelante).

La parálisis simpática ocular con ptosis, anhidrosis y miosis (síndrome de Horner; fig. 424-5) puede deberse a lesiones en cualquier parte de la vía de la inervación simpática ocular (tabla 424-3). El diagnóstico puede realizarse en ocasiones identificando signos asociados de patologías del tronco del encéfalo o en el cuello a lo largo de la arteria carótida. Las *pupilas de Argyll Robertson* son pupilas mióticas (1-2 mm),

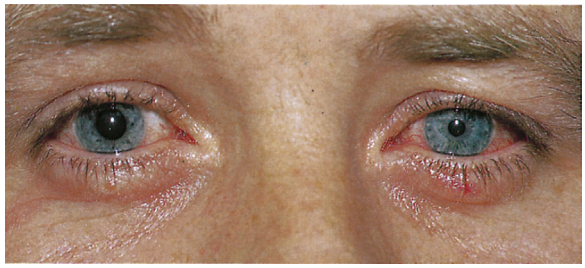

FIGURA 424-3. Pupila tónica de Adie en el ojo derecho de una mujer joven. La pupila afectada es «tónica», es decir, responde lentamente a la luz y a la acomodación y parece arreactiva si se explora con rapidez. La localización de la lesión suele ser desconocida, pero es un trastorno benigno. Puede existir arreflexia asociada. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

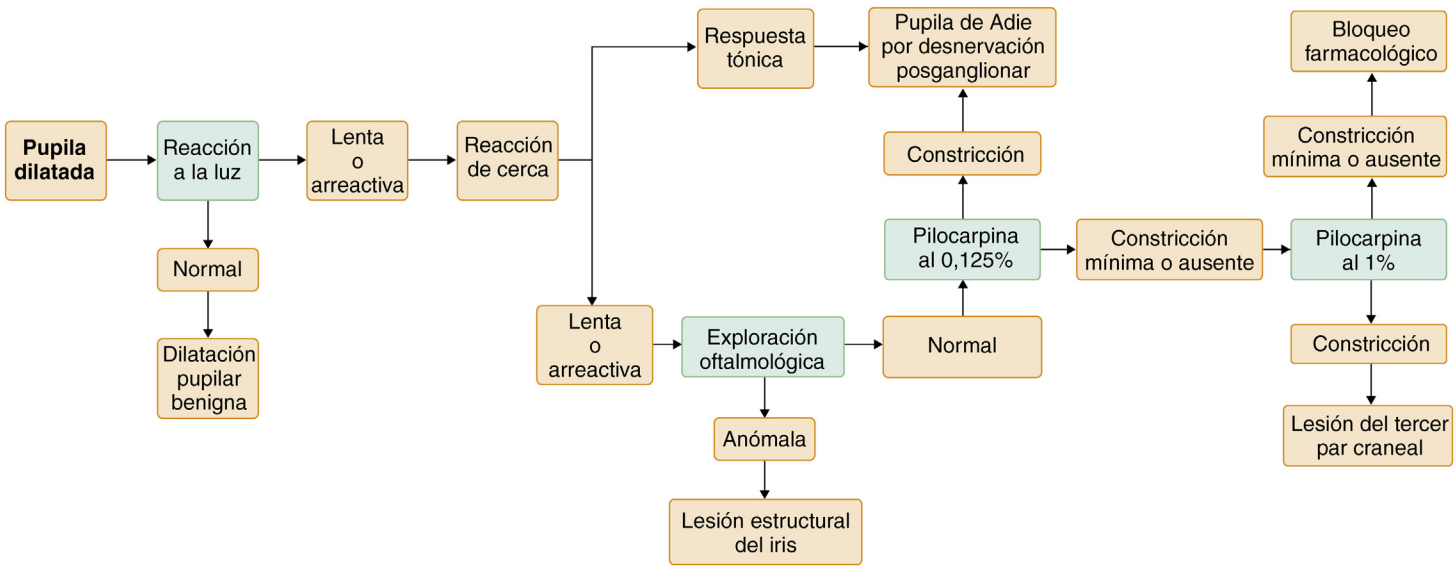

FIGURA 424-4. Uso de la pilocarpina en la diferenciación de las distintas etiologías de una pupila dilatada.

booksmedicos.org

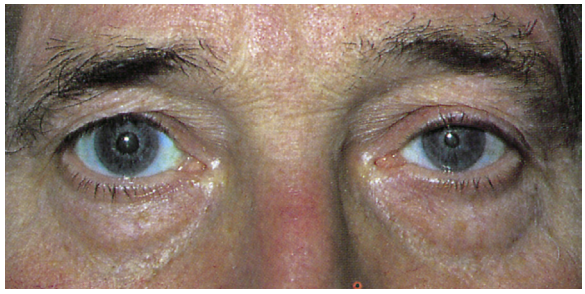

FIGURA 424-5. Síndrome de Horner. Obsérvese la ptosis característica del ojo izquierdo asociada con constricción pupilar (miosis). Este paciente padecía siringomielia, pero el síndrome de Horner puede deberse a múltiples etiologías. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

TABLA 424-3 CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DE HORNER SEGÚN LAS DIFERENTES LOCALIZACIONES DE LAS LESIONES CAUSANTES

LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	NEURONA AFECTADA	TIPO DE LESIÓN	SÍNTOMAS Y SIGNOS ASOCIADOS
Tronco del encéfalo lateral	1.er orden	Infarto, glioma	Vértigo, nistagmo, desequilibrio, entumecimiento, debilidad
Vértice pulmonar	2.° orden	Cáncer de pulmón, traumatismo	A menudo ninguno
Cuello	3.er orden	Disección carotídea o inflamación	Dolor, pérdida de visión monocular, hemiparesia

asimétricas, irregulares, fijas a la luz y con una respuesta mínima a la acomodación. Su etiología principal es la neurosífilis terciaria (cap. 319).

CONTROL OCULOMOTOR

Los movimientos oculares anómalos pueden deberse a alteraciones en distintos niveles. Los movimientos oculares desconjugados se deben a lesiones en los músculos oculares individuales, las uniones neuromusculares, los nervios oculomotores y sus tres pares de núcleos en el tronco del encéfalo, así como el fascículo longitudinal medial (FLM) internuclear, que coordina los ojos para realizar los movimientos horizontales. Las lesiones supranucleares suelen producir alteraciones de la mirada conjugada (parálisis de la mirada).

Anatomía y localización de las lesiones en las vías oculomotoras

Vías nucleares e internucleares

El nervio *abducens* (sexto par craneal) inerva al músculo recto lateral. La afectación selectiva del nervio *abducens* en cualquier parte de su trayecto produce un déficit aislado de abducción del ojo afectado. La destrucción del núcleo *abducens* en el tronco del encéfalo da lugar a una parálisis de la mirada conjugada (homolateral), porque además de las neuronas oculomotoras, el núcleo contiene interneuronas destinadas al núcleo del recto medial contralateral. El nervio troclear (cuarto par craneal) inerva al músculo oblicuo superior contralateral, que se encarga de la aducción e infraducción del ojo. Los pacientes con déficit del músculo oblicuo superior sufren un incremento de la diplopía cuando giran la cabeza hacia el lado del músculo defectuoso y a menudo inclinan la cabeza en la dirección opuesta. En la posición de reposo existe una leve desviación superior del ojo afectado, y la infraducción se ve reducida cuando el ojo afectado se encuentra en aducción. Los pacientes típicamente refieren diplopía con la lectura o al bajar escaleras. El nervio oculomotor (tercer par craneal) inerva los restantes músculos oculares. La afectación mesencefálica del núcleo del tercer par craneal siempre produce al menos cierto déficit oculomotor bilateral; la división del recto superior del complejo nuclear inerva al músculo recto superior contralateral (todas las otras divisiones inervan músculos homolaterales). La parálisis periférica del tercer par craneal puede deberse a patologías que le lesionen en cualquier parte de su trayecto, desde el mesencéfalo ventral hasta su entrada en la órbita a través de la hendidura orbitaria superior. La parálisis completa del tercer par craneal se acompaña de una pupila muy dilatada, ptosis grave y un ojo en abducción, mantenido en esta posición por la contracción no contrarrestada del músculo recto lateral. En estos casos, la acción del nervio troclear se manifiesta por la intorsión del ojo cuando el paciente intenta mirar hacia abajo.

El FLM interconecta el núcleo del nervio *abducens* en la protuberancia con el complejo nuclear oculomotor contralateral mesencefálico. Termina en dirección cefálica en el núcleo intersticial, en el mesencéfalo rostral y sigue un trayecto en dirección inferior que llega hasta la región cervicodorsal de la médula espinal (control de la coordinación óculo-nucal). Las lesiones que afectan al FLM producen de modo característico oftalmoplejía internuclear, un cuadro en el que los ojos se encuentran conjugados en la posición primaria pero desconjugados en la mirada lateral. En la oftalmoplejía internuclear completa, en la mirada lateral hacia el lado contrario a la lesión, el ojo contralateral abduce y presenta nistagmo, mientras que el ojo homolateral aductor no se mueve en dirección nasal debido a que los impulsos ascendentes no alcanzan la división del recto medial del núcleo del tercer par craneal. La aducción durante la convergencia suele encontrarse relativamente conservada.

TABLA 424-4 SISTEMAS SUPRANUCLEARES DEL CONTROL OCULOMOTOR

SISTEMA	DESCRIPCIÓN	FUNCIÓN	ESTRUCTURAS ANATÓMICAS PRINCIPALES
Sacádico	Movimientos conjugados voluntarios, rápidos	Desplazar la fóvea hacia un nuevo punto de interés	Campo visual frontal, colículo superior, zona pretectal: vertical; protuberancia: horizontal, núcleo dentado cerebeloso
Seguimiento lento/ optocinético	Sistema de seguimiento conjugado, lento	Ajustar la velocidad del ojo con la velocidad del objeto	Occipital, parietal, protuberancia, flóculo cerebeloso
Vestibuloocular	Movimientos oculares compensadores, conjugados, lentos	Mantener los ojos estables cuando se mueve la cabeza	Región pontobulbar
Vergencia	Movimiento de seguimiento lento, no conjugado	Enfoque de objetos próximos o lejanos	Zona pretectal, zona tectal

Vías supranucleares

Las vías que descienden desde los campos oculares frontales en el lóbulo frontal a través del colículo superior hacia la región contralateral del tronco del encéfalo regulan los movimientos oculares voluntarios rápidos *(sacadas)* (tabla 424-4).[6] Las vías que descienden desde las regiones frontal y parietooccipital al tronco del encéfalo homolateral controlan los movimientos de seguimiento visual lentos (seguimiento lento, estímulo foveal; optocinético, estímulo de campo visual completo). Para el reflejo vestibuloocular, las neuronas aferentes primarias del oído interno hacen sinapsis con neuronas en los núcleos vestibulares, que a su vez hacen sinapsis con las neuronas oculomotoras apropiadas para producir movimientos oculares compensadores. El centro de *convergencia* se localiza en el mesencéfalo rostral-dorsal, próximo al centro de la mirada vertical.

Exploración de los movimientos oculares

La fijación y el mantenimiento de la mirada se exploran pidiendo al paciente que mire al centro, a la derecha, a la izquierda, hacia arriba y hacia abajo. Cada posición debe mantenerse fija y el explorador debe documentar detalladamente los movimientos oculares anormales o desconjugados. Cada sistema de control oculomotor supranuclear debe explorarse por separado. Las *sacadas* se exploran haciendo que el paciente fije alternativamente en dos objetos, como son el dedo y la nariz del explorador, anotándose la precisión y la velocidad del movimiento. El *seguimiento lento* se explora moviendo lentamente un objeto de un lado a otro y de arriba abajo, a la vez que se observa la capacidad del paciente para producir movimientos de seguimiento suaves. Si la velocidad del objeto es baja, los individuos sanos deben ser capaces de seguirlo sin precisar sacadas de refijación. El *reflejo vestibuloocular* se explora mediante la prueba del impulso cefálico (cap. 428). La *convergencia* se explora pidiendo al paciente que siga un objeto que se desplaza de lejos a cerca. El grado de convergencia depende hasta cierto punto de la colaboración del paciente. Un signo de que el paciente está intentando realizar un movimiento de convergencia es la miosis pupilar simultánea.

Causas comunes de alteraciones del control oculomotor

Estrabismo (falta de alineación ocular)

El estrabismo concomitante (el que se mantiene constante en todas las direcciones de mirada) presente desde la infancia suele tratarse de un *trastorno congénito* benigno. El estrabismo congénito latente puede manifestarse en la vida adulta asociado con enfermedades sistémicas. La desviación oblicua adquirida (desplazamiento vertical de los ejes oculares) indica una lesión en las vías otolíticas-oculares (generalmente en el tronco del encéfalo). El estrabismo incomitante puede deberse a enfermedades

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

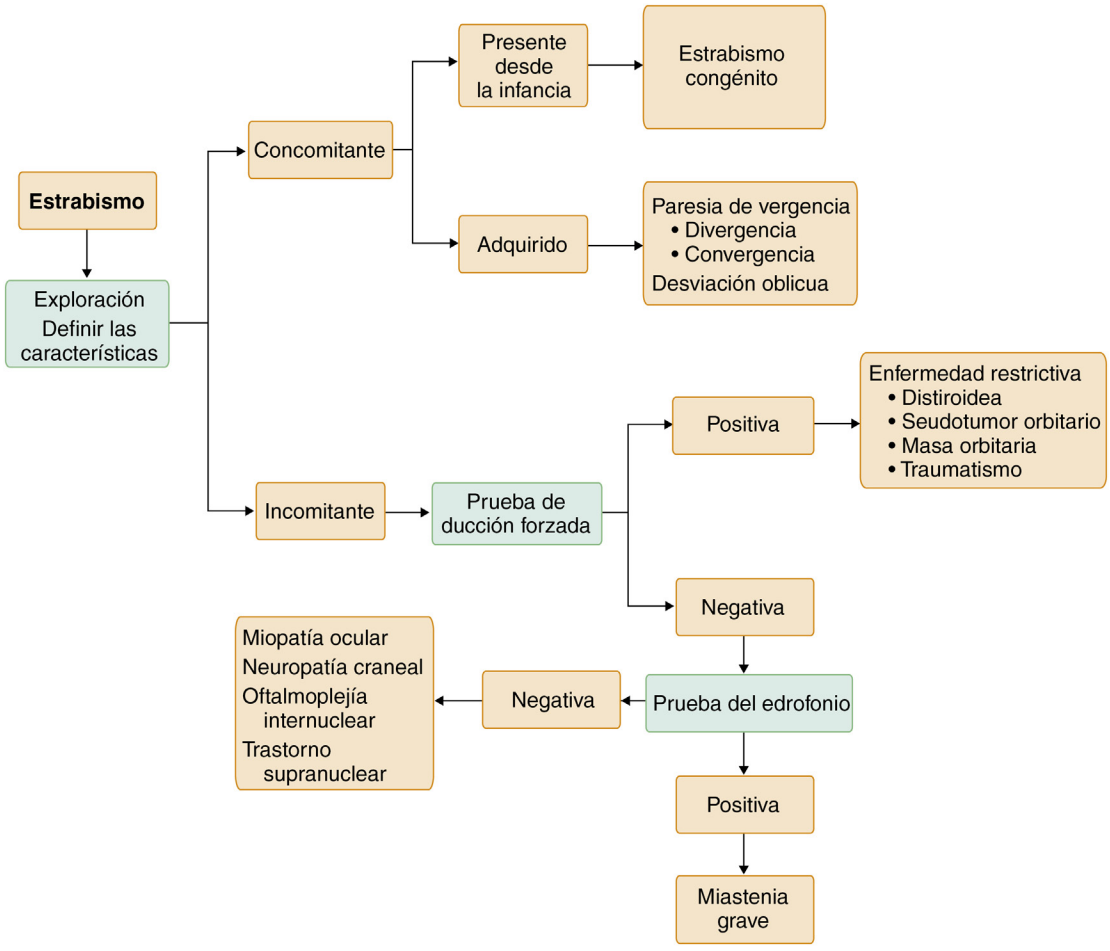

FIGURA 424-6. Pruebas diagnósticas que facilitan la diferenciación de las causas frecuentes de estrabismo.

restrictivas orbitarias o a alteraciones de la función muscular o del nervio oculomotor. La presencia de restricciones mecánicas se confirma mediante la prueba de ducción forzada (fig. 424-6). (Tras la instilación de anestesia tópica, el oftalmólogo sujeta la inserción muscular con unas pinzas con dientes romos. La incapacidad para desviar el ojo por completo en la dirección de la tracción implica la existencia de restricción.) Las causas comunes de *enfermedad restrictiva orbitaria* son la oftalmopatía distiroidea (cap. 226), el seudotumor orbitario, los traumatismos y las masas orbitarias (cap. 423). El estrabismo variable que aumenta con la fatiga sugiere la existencia de *miastenia grave* (cap. 422). La prueba de edrofonio generalmente puede confirmar el diagnóstico (v. fig. 424-6). Si se han excluido tanto la enfermedad restrictiva como la miastenia grave (cap. 422), la mayoría de los casos de estrabismo incomitante se deben a patologías que afectan a los núcleos oculomotores, sus fascículos o a los mismos pares craneales. Las causas frecuentes de *parálisis aislada del tercer par craneal* en un adulto son los aneurismas (cap. 408), la enfermedad oclusiva de vasos de pequeño calibre (como la diabetes mellitus [cap. 229]), los traumatismos (cap. 399) y las neoplasias. Por lo general, las lesiones del tercer par craneal secundarias a enfermedades vasculares respetan la pupila. Las enfermedades vasculares y los traumatismos son con mucho las causas más frecuentes de *parálisis aislada del nervio troclear*. El nervio *abducens* es especialmente vulnerable a la afectación aislada de origen traumático debido a la gran longitud de su trayecto tras abandonar el tronco del encéfalo. Las lesiones que producen una elevación de la presión intracraneal (cap. 189) pueden producir una disfunción del nervio *abducens* con independencia de su localización y dan lugar a un «falso signo localizador». Otras causas comunes de *parálisis aislada del sexto par craneal* son la enfermedad vascular (cap. 407), los traumatismos (cap. 399) y las neoplasias. El diagnóstico no puede establecerse en alrededor de un 25% de los casos de parálisis de pares craneales (tercero, cuarto o sexto).

Oftalmoplejía internuclear

La oftalmoplejía internuclear (fig. 424-7) puede ser uni- o bilateral, parcial o completa, en función de la localización de la lesión y el grado del daño del FLM. Las *enfermedades desmielinizantes* y las *lesiones vasculares* de vasos de pequeño calibre son las etiologías más frecuentes de la oftalmoplejía internuclear unilateral no acompañada de otras parálisis oculares o de signos troncoencefálicos. Las lesiones más extensas del tronco del encéfalo que afectan a uno o más núcleos oculomotores y al FLM a menudo producen combinaciones de movimientos oculares desconjugados junto

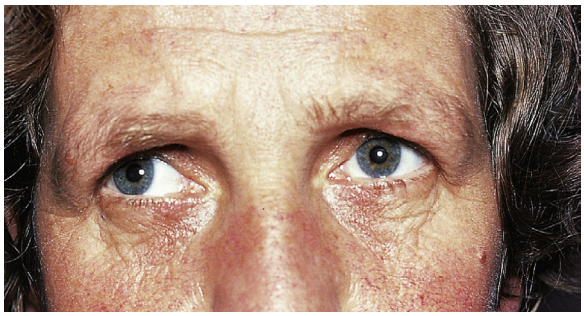

FIGURA 424-7. La oftalmoplejía internuclear puede ser una manifestación inicial de la afectación del tronco del encéfalo por la esclerosis múltiple. En la mirada lateral derecha, la aducción del ojo izquierdo es incompleta. En la exploración de la convergencia, la motilidad ocular era normal. La lesión se localiza en el fascículo longitudinal medial izquierdo, entre el núcleo en la protuberancia y el núcleo del tercer nervio craneal del lado opuesto. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

con parálisis oculomotoras nucleares. La miastenia grave (cap. 422) puede producir una oftalmoparesia similar a la oftalmoplejía internuclear como resultado de la mayor afectación del recto medial respecto al recto lateral. Las enfermedades desmielinizantes (cap. 411) son la causa más frecuente de oftalmoplejía internuclear bilateral.

Trastornos de la mirada conjugada

Las lesiones agudas que afectan un campo ocular frontal (p. ej., hemorragia o infarto [caps. 407 y 408]) producen una incapacidad transitoria para dirigir los ojos contralateralmente. Los movimientos oculares verticales no se afectan por las lesiones unilaterales. La lesión bilateral de los campos oculares frontales o de sus vías descendentes puede producir una incapacidad para mover los ojos de modo voluntario (horizontal o verticalmente) a pesar de conservarse los movimientos oculares reflejos, un trastorno denominado *apraxia oculomotora.* Las lesiones que afectan el centro de la mirada horizontal en la protuberancia producen una parálisis homolateral de la mirada

booksmedicos.org

conjugada y desviación ocular tónica de los ojos hacia el lado contralateral (cap. 423). Las lesiones de la región pretectal afectan selectivamente la mirada vertical. El centro de la mirada vertical superior se encuentra ligeramente rostral y dorsal al centro de la mirada vertical inferior. Los pacientes con *síndrome mesencefálico dorsal* (síndrome de Parinaud) presentan paresia conjugada de la mirada superior. Cuando intentan realizar sacadas superiores, aparece un nistagmo de retracción-convergencia. Como se ha expuesto con anterioridad, los trastornos de la convergencia y la disociación luz-cerca de los reflejos pupilares también forman parte del síndrome. Las causas más frecuentes del síndrome mesencefálico dorsal son los tumores de la glándula pineal (cap. 223) (disgerminomas), la hidrocefalia (cap. 189) y los infartos localizados. En el síndrome de enclaustramiento (secundario a la trombosis de la arteria basilar [cap. 404]), los movimientos oculares horizontales voluntarios se encuentran ausentes; las únicas funciones motoras restantes son los movimientos oculares verticales y palpebrales.

Nistagmo

El *nistagmo espontáneo* puede ser congénito o adquirido. El *nistagmo congénito* posee típicamente una frecuencia elevada y un ritmo variable (generalmente pendular) y depende mucho de la fijación. Por lo general presenta un patrón horizontal en todas las posiciones de la mirada. La presencia durante toda la vida y la falta de otros síntomas confirma el diagnóstico. El nistagmo espontáneo debido a lesiones *vestibulares periféricas* (es decir, en el laberinto o en el nervio vestibular) presenta por lo general una combinación de componentes horizontales y torsionales (tabla 424-5). El nistagmo desaparece pocos días después de la lesión aguda. El nistagmo espontáneo persistente adquirido indica la existencia de una lesión en el tronco del encéfalo o el cerebelo. El de origen cerebeloso a menudo es vertical, horizontal o torsional puro. El *nistagmo vertical hacia abajo espontáneo* suele observarse en las lesiones del cerebelo o de la unión cervicomedular (p. ej., malformación de Arnold-Chiari [cap. 417]).

El *nistagmo evocado por la mirada* se presenta siempre en la dirección de la mirada y suele ser independiente de la fijación. Suele deberse a la ingesta de *fármacos* como fenobarbital, fenitoína, diacepam (cap. 110) o alcohol. También puede presentarse en pacientes con diversas enfermedades, como miastenia grave (cap. 422), esclerosis múltiple (cap. 411) y atrofia cerebelosa. El nistagmo horizontal asimétrico evocado por la mirada se debe a lesiones estructurales del cerebelo o del tronco del encéfalo (en especial del ángulo pontocerebeloso), encontrándose la lesión generalmente en el lado del nistagmo de mayor amplitud (nistagmo de Brun). El *nistagmo de rebote* es un tipo de nistagmo evocado por la mirada que desaparece o cambia de dirección si se mantiene la posición de la mirada excéntrica. Cuando los ojos vuelven a la posición primaria, el nistagmo acompaña en la dirección de la sacada de retorno. El nistagmo de rebote aparece en los pacientes con atrofia cerebelosa y lesiones estructurales focales cerebelosas; se considera que es la única variedad de nistagmo específica de las lesiones del cerebelo. El *nistagmo desconjugado evocado por la mirada* se debe con mayor frecuencia a lesiones del FLM (v. anteriormente), pero también se puede producir con lesiones del tronco del encéfalo que afecten a los núcleos oculomotores. El nistagmo posicional se analiza en el capítulo 428.

Otras oscilaciones oculares

Las *sacudidas oculares (bobbing)* consisten en movimientos oculares conjugados rápidos, hacia abajo, seguidos de un regreso lento a la posición primaria. El fenómeno acompaña a los desplazamientos o las lesiones graves de la protuberancia, o, con menos frecuencia, a la depresión metabólica del sistema nervioso central. El *mioclono (mioclonía) ocular* consiste en oscilaciones pendulares continuas, rítmicas, con mayor frecuencia verticales, a un ritmo de 1-3 oscilaciones por segundo; a menudo acompaña al mioclono palatino y posee una patogenia parecida. Las *sacadas en ondas cuadradas* y el *aleteo (flutter) ocular* consisten en oscilaciones horizontales intermitentes, cortas (sacadas seguidas), a partir de la posición primaria de la mirada. Estos tipos de oscilaciones oculares suelen observarse con mayor frecuencia en las enfermedades cerebelosas, pero también pueden acompañar a trastornos más difusos del sistema nervioso central. El *opsoclono* (opsoclonía) consiste en movimientos sacádicos oculares, repetitivos, conjugados, caóticos y rápidos (ojos bailarines). El opsoclono acompaña a los trastornos cerebelosos; las variedades más caóticas se asocian con encefalitis del tronco del encéfalo o a los efectos remotos de neoplasias sistémicas, especialmente al neuroblastoma en los niños. La *dismetría ocular* hace referencia a los movimientos de sacadas oculares de amplitud defectuosa, ya sea por exceso o por defecto, seguidos a menudo por múltiples intentos de refijación. Traduce la existencia de disfunción cerebelosa.

TABLA 424-5 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIADORAS PRINCIPALES DE LOS TIPOS CENTRAL Y PERIFÉRICO DEL NISTAGMO POSICIONAL Y EL NISTAGMO ESPONTÁNEO

TIPO DE NISTAGMO	PERIFÉRICO (ÓRGANO TERMINAL Y NERVIO)	CENTRAL (TRONCO DEL ENCÉFALO Y CEREBELO)
Espontáneo	Unidireccional, fase rápida en dirección contraria a la lesión, asocia componente torsional y horizontal, inhibido con la fijación	Bidireccional o unidireccional; a menudo horizontal, vertical o torsional puro; *no* inhibido con la fijación
Posicional estático	Fijo o de dirección cambiante, inhibido con la fijación	Fijo o dirección cambiante, *no* inhibido con la fijación
Posicional paroxístico	Vertical-torsional, ocasionalmente horizontal-torsional, vértigo intenso, fatigabilidad, latencia	A menudo vertical puro, vértigo menos intenso, no latencia, no fatigable

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Grado A

Bibliografía de grado A

A1. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119:1399-1411.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

425

ENFERMEDADES DE LA BOCA Y LAS GLÁNDULAS SALIVALES

TROY E. DANIELS Y RICHARD C. JORDAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las lesiones primarias que afectan la mucosa bucal, las encías, los dientes, las mandíbulas y las glándulas salivales mayores o menores son más de 200.[1] Además, las enfermedades sistémicas o el uso de fármacos pueden producir secundariamente alteraciones de la mucosa bucal o de las glándulas salivales. Las enfermedades más frecuentes o graves pueden detectarse durante la exploración física y a menudo pueden formar parte de un cuadro sistémico.

ENFERMEDADES DE LA MUCOSA BUCAL

Ulceraciones agudas

Las ulceraciones dolorosas de corta evolución pueden deberse a traumatismos mecánicos, mecanismos inmunológicos e infecciones virales o bacterianas (tabla 425-1). Al poco tiempo de su aparición, las úlceras de la mucosa bucal se cubren por una seudomembrana blanquecina o grisácea, equivalente a las costras que aparecen sobre la epidermis seca. Las úlceras cubiertas por seudomembranas se diferencian de las lesiones hiperqueratósicas blanquecinas por características clínicas tales como el dolor, la superficie plana y la periferia eritematosa. Las úlceras traumáticas suelen localizarse en la lengua o en la superficie interna de las mejillas o los labios, se encuentran próximas a las superficies de masticación de los dientes y presentan bordes irregulares.

ESTOMATITIS AFTOSA (AFTAS ORALES)

Estas úlceras recidivantes, idiopáticas, que afectan al 20% de la población, pueden presentarse en cualquier zona no queratinizada de la mucosa bucal, excepto en el paladar duro, las encías y el bermellón, que son queratinizados (fig. 425-1).[2] Son lesiones circulares, de bordes bien definidos, que pueden ser únicas o múltiples. Existen tres tipos clínicos: 1) el menor consiste en lesiones planas, menores de 1 cm de diámetro y una duración de 5-10 días; 2) el mayor, con lesiones de bordes elevados, mayores de 1 cm de diámetro y a menudo con una duración de semanas o meses, y 3) el tipo herpetiforme, que generalmente cursa con úlceras muy pequeñas, agrupadas, parecidas a las lesiones herpéticas, pero no precedidas por lesiones vesiculosas y que no afectan a las mucosas queratinizadas. En ninguna de estas formas ha podido demostrarse la patogenia viral o bacteriana. En el síndrome de Behçet (cap. 270) pueden aparecer lesiones clínicamente idénticas a las úlceras aftosas menores. Las úlceras aftosas en ocasiones se asocian con anemia o enteropatía sensible al gluten, y pueden presentarse con mayor frecuencia y gravedad asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (tabla 425-2).

booksmedicos.org

conjugada y desviación ocular tónica de los ojos hacia el lado contralateral (cap. 423). Las lesiones de la región pretectal afectan selectivamente la mirada vertical. El centro de la mirada vertical superior se encuentra ligeramente rostral y dorsal al centro de la mirada vertical inferior. Los pacientes con *síndrome mesencefálico dorsal* (síndrome de Parinaud) presentan paresia conjugada de la mirada superior. Cuando intentan realizar sacadas superiores, aparece un nistagmo de retracción-convergencia. Como se ha expuesto con anterioridad, los trastornos de la convergencia y la disociación luz-cerca de los reflejos pupilares también forman parte del síndrome. Las causas más frecuentes del síndrome mesencefálico dorsal son los tumores de la glándula pineal (cap. 223) (disgerminomas), la hidrocefalia (cap. 189) y los infartos localizados. En el síndrome de enclaustramiento (secundario a la trombosis de la arteria basilar [cap. 404]), los movimientos oculares horizontales voluntarios se encuentran ausentes; las únicas funciones motoras restantes son los movimientos oculares verticales y palpebrales.

Nistagmo

El *nistagmo espontáneo* puede ser congénito o adquirido. El *nistagmo congénito* posee típicamente una frecuencia elevada y un ritmo variable (generalmente pendular) y depende mucho de la fijación. Por lo general presenta un patrón horizontal en todas las posiciones de la mirada. La presencia durante toda la vida y la falta de otros síntomas confirma el diagnóstico. El nistagmo espontáneo debido a lesiones *vestibulares periféricas* (es decir, en el laberinto o en el nervio vestibular) presenta por lo general una combinación de componentes horizontales y torsionales (tabla 424-5). El nistagmo desaparece pocos días después de la lesión aguda. El nistagmo espontáneo persistente adquirido indica la existencia de una lesión en el tronco del encéfalo o el cerebelo. El de origen cerebeloso a menudo es vertical, horizontal o torsional puro. El *nistagmo vertical hacia abajo espontáneo* suele observarse en las lesiones del cerebelo o de la unión cervicomedular (p. ej., malformación de Arnold-Chiari [cap. 417]).

El *nistagmo evocado por la mirada* se presenta siempre en la dirección de la mirada y suele ser independiente de la fijación. Suele deberse a la ingesta de *fármacos* como fenobarbital, fenitoína, diacepam (cap. 110) o alcohol. También puede presentarse en pacientes con diversas enfermedades, como miastenia grave (cap. 422), esclerosis múltiple (cap. 411) y atrofia cerebelosa. El nistagmo horizontal asimétrico evocado por la mirada se debe a lesiones estructurales del cerebelo o del tronco del encéfalo (en especial del ángulo pontocerebeloso), encontrándose la lesión generalmente en el lado del nistagmo de mayor amplitud (nistagmo de Brun). El *nistagmo de rebote* es un tipo de nistagmo evocado por la mirada que desaparece o cambia de dirección si se mantiene la posición de la mirada excéntrica. Cuando los ojos vuelven a la posición primaria, el nistagmo acompaña en la dirección de la sacada de retorno. El nistagmo de rebote aparece en los pacientes con atrofia cerebelosa y lesiones estructurales focales cerebelosas; se considera que es la única variedad de nistagmo específica de las lesiones del cerebelo. El *nistagmo desconjugado evocado por la mirada* se debe con mayor frecuencia a lesiones del FLM (v. anteriormente), pero también se puede producir con lesiones del tronco del encéfalo que afecten a los núcleos oculomotores. El nistagmo posicional se analiza en el capítulo 428.

Otras oscilaciones oculares

Las *sacudidas oculares (bobbing)* consisten en movimientos oculares conjugados rápidos, hacia abajo, seguidos de un regreso lento a la posición primaria. El fenómeno acompaña a los desplazamientos o las lesiones graves de la protuberancia, o, con menos frecuencia, a la depresión metabólica del sistema nervioso central. El *mioclono (mioclonía) ocular* consiste en oscilaciones pendulares continuas, rítmicas, con mayor frecuencia verticales, a un ritmo de 1-3 oscilaciones por segundo; a menudo acompaña al mioclono palatino y posee una patogenia parecida. Las *sacadas en ondas cuadradas* y el *aleteo (flutter) ocular* consisten en oscilaciones horizontales intermitentes, cortas (sacadas seguidas), a partir de la posición primaria de la mirada. Estos tipos de oscilaciones oculares suelen observarse con mayor frecuencia en las enfermedades cerebelosas, pero también pueden acompañar a trastornos más difusos del sistema nervioso central. El *opsoclono* (opsoclonía) consiste en movimientos sacádicos oculares, repetitivos, conjugados, caóticos y rápidos (ojos bailarines). El opsoclono acompaña a los trastornos cerebelosos; las variedades más caóticas se asocian con encefalitis del tronco del encéfalo o a los efectos remotos de neoplasias sistémicas, especialmente al neuroblastoma en los niños. La *dismetría ocular* hace referencia a los movimientos de sacadas oculares de amplitud defectuosa, ya sea por exceso o por defecto, seguidos a menudo por múltiples intentos de refijación. Traduce la existencia de disfunción cerebelosa.

TABLA 424-5 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIADORAS PRINCIPALES DE LOS TIPOS CENTRAL Y PERIFÉRICO DEL NISTAGMO POSICIONAL Y EL NISTAGMO ESPONTÁNEO

TIPO DE NISTAGMO	PERIFÉRICO (ÓRGANO TERMINAL Y NERVIO)	CENTRAL (TRONCO DEL ENCÉFALO Y CEREBELO)
Espontáneo	Unidireccional, fase rápida en dirección contraria a la lesión, asocia componente torsional y horizontal, inhibido con la fijación	Bidireccional o unidireccional; a menudo horizontal, vertical o torsional puro; *no* inhibido con la fijación
Posicional estático	Fijo o de dirección cambiante, inhibido con la fijación	Fijo o dirección cambiante, *no* inhibido con la fijación
Posicional paroxístico	Vertical-torsional, ocasionalmente horizontal-torsional, vértigo intenso, fatigabilidad, latencia	A menudo vertical puro, vértigo menos intenso, no latencia, no fatigable

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Grado A

Bibliografía de grado A

A1. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119:1399-1411.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

425

ENFERMEDADES DE LA BOCA Y LAS GLÁNDULAS SALIVALES

TROY E. DANIELS Y RICHARD C. JORDAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las lesiones primarias que afectan la mucosa bucal, las encías, los dientes, las mandíbulas y las glándulas salivales mayores o menores son más de 200.[1] Además, las enfermedades sistémicas o el uso de fármacos pueden producir secundariamente alteraciones de la mucosa bucal o de las glándulas salivales. Las enfermedades más frecuentes o graves pueden detectarse durante la exploración física y a menudo pueden formar parte de un cuadro sistémico.

ENFERMEDADES DE LA MUCOSA BUCAL

Ulceraciones agudas

Las ulceraciones dolorosas de corta evolución pueden deberse a traumatismos mecánicos, mecanismos inmunológicos e infecciones virales o bacterianas (tabla 425-1). Al poco tiempo de su aparición, las úlceras de la mucosa bucal se cubren por una seudomembrana blanquecina o grisácea, equivalente a las costras que aparecen sobre la epidermis seca. Las úlceras cubiertas por seudomembranas se diferencian de las lesiones hiperqueratósicas blanquecinas por características clínicas tales como el dolor, la superficie plana y la periferia eritematosa. Las úlceras traumáticas suelen localizarse en la lengua o en la superficie interna de las mejillas o los labios, se encuentran próximas a las superficies de masticación de los dientes y presentan bordes irregulares.

ESTOMATITIS AFTOSA (AFTAS ORALES)

Estas úlceras recidivantes, idiopáticas, que afectan al 20% de la población, pueden presentarse en cualquier zona no queratinizada de la mucosa bucal, excepto en el paladar duro, las encías y el bermellón, que son queratinizados (fig. 425-1).[2] Son lesiones circulares, de bordes bien definidos, que pueden ser únicas o múltiples. Existen tres tipos clínicos: 1) el menor consiste en lesiones planas, menores de 1 cm de diámetro y una duración de 5-10 días; 2) el mayor, con lesiones de bordes elevados, mayores de 1 cm de diámetro y a menudo con una duración de semanas o meses, y 3) el tipo herpetiforme, que generalmente cursa con úlceras muy pequeñas, agrupadas, parecidas a las lesiones herpéticas, pero no precedidas por lesiones vesiculosas y que no afectan a las mucosas queratinizadas. En ninguna de estas formas ha podido demostrarse la patogenia viral o bacteriana. En el síndrome de Behçet (cap. 270) pueden aparecer lesiones clínicamente idénticas a las úlceras aftosas menores. Las úlceras aftosas en ocasiones se asocian con anemia o enteropatía sensible al gluten, y pueden presentarse con mayor frecuencia y gravedad asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (tabla 425-2).

booksmedicos.org

TABLA 425-1 ÚLCERAS DE LA MUCOSA BUCAL

TIPO/ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
COMIENZO INSIDIOSO, CRÓNICAS	
Múltiples o bilaterales	Úlceras planas en la piel y/o mucosa
Pénfigo vulgar	Comienza como ampollas de corta duración
Penfigoide de mucosas	Comienza como ampollas de corta duración
Liquen plano	Lesiones bilaterales simétricas (asociadas con hiperqueratosis y/o eritema)
Lupus eritematoso	Lesiones asimétricas, con o sin lupus sistémico (asociadas con hiperqueratosis y/o eritema)
Reacción medicamentosa	Lesiones variables; antecedentes de uso de fármacos (p. ej., penicilamina, oro)
Epidermólisis ampollosa	Comienzan como ampollas; presentes toda la vida
Solitarias	Úlceras induradas o crateriformes
Carcinoma epidermoide	Más frecuente en la lengua, orofaringe, labio, suelo de la boca
Adenocarcinomas, varios	Más frecuente en paladar, mejillas, suelo de la boca
Tuberculosis	Generalmente dolorosas
Actinomicosis	A menudo asociadas con fístula de drenaje
Micosis profundas (especialmente histoplasmosis, coccidioidomicosis)	Asociadas con infección sistémica
Granuloma de la línea media	Asociado con necrosis, puede perforar el paladar
Osteonecrosis subyacente	Asociada con radioterapia previa por cáncer o con el uso de bisfosfonato
COMIENZO AGUDO, A MENUDO AUTOLIMITADAS	
En grupos	Generalmente úlceras pequeñas y planas; antecedentes de ampollas
Herpes simple primario	En cualquier parte de la mucosa bucal, asociadas con fiebre, malestar general
Herpes simple recidivante	Solo en las encías, el paladar duro o el labio (mucosa queratinizada)
Varicela-zóster	Lesiones unilaterales que siguen una distribución neural
Herpangina	Generalmente en orofaringe
Sarampión	Preceden al exantema cutáneo, asociadas con fiebre, malestar general
Solitarias o múltiples (no agrupadas)	Variable, generalmente sin antecedentes de ampollas
Úlceras traumáticas	Generalmente solitaria; antecedentes de traumatismo
Estomatitis aftosa	Circular, a menudo múltiples, solo en mucosas no queratinizadas
Síndrome de Behçet	Lesiones bucales similares a las aftas recidivantes
Eritema multiforme	Lesiones múltiples, a menudo afectan la mucosa labial inferior; pueden ser recidivantes o crónicas
Reacción medicamentosa	Antecedentes de uso de fármacos
Sialometaplasia necrosante	Úlceras profundas, generalmente en el paladar
Sífilis primaria	Solitaria, indurada, indolora, en cualquier localización
Gonorrea	Dolorosa, rodeada de eritema, en cualquier localización

TABLA 425-2 LESIONES BUCALES ASOCIADAS CON LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Sarcoma de Kaposi (virus del herpes humano tipo 8)
Candidiasis (lesiones seudomembranosas, hiperplásicas y/o eritematosas)
Otras infecciones fúngicas oportunistas (p. ej., histoplasmosis o coccidioidomicosis)
Úlceras aftosas (de mayor frecuencia, duración o tamaño)
Hiperplasias epiteliales asociadas a virus Leucoplasia vellosa (virus de Epstein-Barr) Verruga bucal (virus del papiloma humano tipo 11 y otros tipos) Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck) (virus del papiloma humano tipos 13 y 32) Condiloma acuminado (virus del papiloma humano tipos 6 y 11)
Herpes zóster (virus de la varicela-zóster)
Formas exageradas de gingivitis y enfermedad periodontal inflamatoria
Disminución de la función de la glándula salival
Aumento de tamaño de la glándula parótida (lesión linfoepitelial)
Linfoma no hodgkiniano (p. ej., linfoma plasmablástico)



FIGURA 425-1. Úlceras aftosas. *Izquierda,* un grupo de aftas pequeñas en el paladar blando y la mucosa bucal, presentes durante 1 semana. *Derecha,* úlcera aftosa de gran tamaño en la mucosa labial, presente alrededor de 3 semanas.



FIGURA 425-2. Grupos de vesículas de herpes simple recidivante. *Izquierda,* en el labio; *derecha,* en el paladar duro, ambos presentes 2-3 días, en pacientes diferentes.

Las úlceras aftosas menores o herpetiformes pueden no precisar tratamiento, salvo si son muy frecuentes.[A1] Los corticoides tópicos, como la fluocinonida en gel o pomada, pueden reducir la gravedad y la duración de las lesiones solo si se aplican en la fase prodrómica o ante los primeros signos. Una suspensión acuosa de tetraciclina o doxiciclina usada como colutorio bucal al inicio de los síntomas también disminuye la intensidad y la duración de la enfermedad. Ninguno de estos tratamientos previene lesiones futuras. Las aftas mayores suelen precisar tratamiento con prednisona (p. ej., 40 mg/día durante 3 días); si no hay una respuesta significativa, debería realizarse una biopsia para descartar el origen neoplásico. Por desgracia, ningún tratamiento es curativo de la estomatitis aftosa recurrente.[A2]

ÚLCERAS VIRALES

Diversos tipos de virus (sobre todo el virus del herpes simple tipo 1; cap. 374) producen vesículas múltiples en la mucosa bucal que duran solo unas pocas horas o días y se transforman en úlceras superficiales e irregulares. En la primoinfección por el virus del herpes simple, generalmente en niños, pueden aparecer múltiples vesículas en cualquier parte de la mucosa bucal (gingivoestomatitis herpética primaria), acompañadas de malestar general, cefalea, fiebre y linfoadenopatía cervical. Los pacientes expuestos previamente a este virus pueden sufrir la aparición recidivante (secundaria) de lesiones vesiculares pequeñas, agrupadas con mayor frecuencia en los labios (herpes labial) y con menor frecuencia en la mucosa queratinizada de las encías o el paladar duro (fig. 425-2). Dichas lesiones contienen virus vivos y suelen recidivar en la misma localización, pero cada vez con menos frecuencia con el paso de los años.

Aunque la vacunación generalizada ha disminuido la incidencia, unas vesículas parecidas también pueden acompañar la primoinfección por el virus varicela-zóster en niños con varicela (cap. 375). Pueden observarse lesiones unilaterales si el herpes zóster (cap. 375) afecta a ramos del nervio trigémino. Es poco habitual que las úlceras de la mucosa bucal estén producidas por diferentes tipos de virus de Coxsackie (cap. 379), y aparezcan en cualquier parte de la cavidad oral en la enfermedad boca-pie-mano o en el paladar blando o faringe en la herpangina. Tras la infección por el virus del sarampión pueden aparecer úlceras pequeñas (manchas de Koplik;

booksmedicos.org

v. fig. 367-1) en el interior de las mejillas 1-2 días antes de la aparición del exantema cutáneo (cap. 367).

ERITEMA MULTIFORME

En esta enfermedad potencialmente recidivante, aparecen con rapidez úlceras dolorosas en la mucosa bucal, con o sin lesiones cutáneas en escarapela. Se puede asociar a una infección viral previa o a hipersensibilidad a un alimento o fármaco. Los pacientes afectados, generalmente adultos jóvenes con síntomas sistémicos mínimos o ausentes, presentan úlceras de morfología irregular que pueden ser escasas y pequeñas, o afectar a áreas mucosas extensas; las localizaciones más frecuentes son la mucosa labial inferior y el bermellón. En el borde bermellón, las costras hemorrágicas son un hallazgo característico. Las lesiones pueden diferenciarse de las de la primoinfección herpética por la ausencia de vesículas bucales y síntomas sistémicos o por la presencia de lesiones cutáneas características (cap. 439). El síndrome de Stevens-Johnson es una variante mayor de esta enfermedad, en la que la afectación ocular, genital y otras lesiones pueden acompañar a las lesiones bucales.

INFECCIONES VENÉREAS

La sífilis primaria puede presentarse como una úlcera indolora, solitaria e indurada en la mucosa bucal, que desaparece espontáneamente en 4-6 semanas (cap. 319). Pocas veces, *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 299) puede producir úlceras orales, generalmente en la faringe, que pueden ser confundidas con úlceras bucales de otras etiologías.

Carcinoma epidermoide bucal

Alrededor del 4% de todos los cánceres ocurren en la boca, con frecuencia como carcinomas epidermoides del epitelio de la mucosa bucal (cap. 190). El carcinoma bucal suele presentarse en la quinta década de la vida o pasada la misma; en los hombres, la afectación es el doble de frecuente que en las mujeres y en el 80% de los casos se asocia con el tabaquismo crónico.

El carcinoma bucal suele presentarse como una úlcera crónica, crateriforme e indurada, pero las lesiones maculares blancas (leucoplasia) o rojas (eritroplasia) (tabla 425-3 y fig. 425-3) suelen mostrar signos de displasia premaligna o de carcinoma precoz. Los carcinomas bucales se diseminan a los ganglios linfáticos cervicales. La supervivencia global a los 5 años es de alrededor del 40%, pero el tratamiento precoz de las lesiones pequeñas y localizadas puede aumentar la tasa de supervivencia hasta el 90%. No obstante, actualmente no hay datos suficientes a favor o en contra del cribado en adultos asintomáticos.[3]

En la última década ha aumentado con rapidez un tipo de cáncer de cabeza y cuello asociado al virus del papiloma humano (VPH) de tipo 16 (cap. 373).[4] Localizada principalmente en la base de la lengua y en la región amigdalina de la bucofaringe, esta forma de carcinoma epidermoide sin queratinización se observa en pacientes jóvenes que por lo general no son fumadores ni bebedores de alcohol, como en las formas más clásicas de cáncer bucal. Otras características de la enfermedad son un estadio avanzado en la presentación y su buena respuesta a la radioterapia y a la quimioterapia (cap. 190). En ausencia de tabaquismo concomitante, la tasa de supervivencia a los 5 años es del 70-80%.

TABLA 425-3 LESIONES BLANCAS Y ROJAS/AZULES DE LA MUCOSA BUCAL

LESIONES BLANCAS (PLACAS)
Carcinoma epidermoide (precoz)
Queratosis por fricción (mucosa bucal en la línea oclusal dental)
Leucoplasia (con o sin displasia)
Lesiones asociadas al tabaco no fumable
Estomatitis por nicotina (paladar)
Liquen plano (tipos reticular y en placas)
Candidiasis seudomembranosa (muguet)
Candidiasis hiperplásica (leucoplasia candidiásica)
Leucoplasia vellosa (asociada al VIH; generalmente en la región lingual lateral)
Lengua geográfica
Placa mucosa o condiloma plano de la sífilis secundaria
Úlceras cubiertas por seudomembranas (v. tabla 425-1)
LESIONES ROJAS O AZULES (MACULARES, MACULOPAPULARES)
Carcinoma epidermoide (precoz)
Eritroplasia (displasia epitelial)
Candidiasis eritematosa (atrófica)
Glositis romboide central
Enfermedades mucocutáneas (v. tabla 425-1)
Queilitis angular
Telangiectasias y púrpuras (rojas o azules)
Sarcoma de Kaposi (color azul o morado)

VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

Otras ulceraciones crónicas

Varios fármacos de prescripción pueden causar ulceraciones crónicas de la mucosa bucal, como los barbitúricos, los β-bloqueantes, los antiinflamatorios no esteroideos y otros muchos.[5] Diversas enfermedades mucocutáneas pueden producir lesiones crónicas multifocales de la mucosa bucal, compuestas por áreas mal definidas de eritema y ulceración. Estas lesiones son unas de las más difíciles de diagnosticar y se describen más adelante en el apartado de lesiones rojas (v. tabla 425-3). Varias infecciones microbianas o una osteonecrosis subyacente (p. ej., asociada a bisfosfonato o a otro medicamento) pueden causar úlceras induradas crónicas de la mucosa bucal con síntomas moderados (v. tabla 425-1).

Lesiones blancas

En la boca es frecuente encontrar placas blancas, pero, al igual que en las ulceraciones, la etiología puede ser múltiple y el pronóstico variable (v. tabla 425-3). El término *leucoplasia* se emplea para designar las placas blancas que no pueden eliminarse mediante raspado y cuyo aspecto no es típico de otra enfermedad. La leucoplasia puede presentarse en cualquier parte de la boca y en el estudio de la biopsia suele observarse una hiperqueratosis benigna (v. fig. 190-1). En el seguimiento a largo plazo, el 2-6% de las lesiones se malignizan, transformándose en un carcinoma epidermoide. Las áreas de leucoplasia con superficie ondulada o asociadas con áreas eritematosas se observan con frecuencia en el labio inferior o en el vestíbulo bucal de los pacientes que consumen tabaco no fumable.

La queratosis por fricción a menudo se observa como placas blancas irregulares, por detrás de los molares inferiores y como líneas blancas adyacentes a la oclusión dental, en la mucosa bucal. A diferencia de la leucoplasia, estas lesiones raramente se malignizan.

LIQUEN PLANO

Las lesiones bucales de liquen plano (cap. 438) se presentan en alrededor del 1% de la población, generalmente como múltiples placas blancas reticulares, bilaterales, simétricas, con o sin áreas adyacentes de eritema (atrofia o erosión) o úlceras irregulares[6] (fig. 425-4). La atrofia, erosión o ulceración de la mucosa suele producir dolor y sensibilidad a ciertos alimentos. La mayoría de las lesiones pueden controlarse adecuadamente con la aplicación tópica de gel o pomada de fluocinonida o



FIGURA 425-3. Carcinoma epidermoide. En la biopsia de esta zona de eritroplasia ligeramente indurada del suelo bucal anterior se identificó un carcinoma epidermoide.

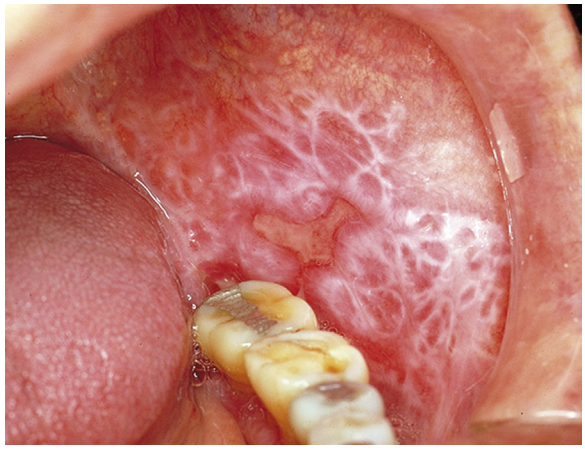

FIGURA 425-4. Liquen plano. En la mucosa bucal derecha se observó una lesión de aspecto similar. Obsérvese la ulceración central cubierta por una seudomembrana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

clobetasol (al 0,05%, tres veces al día) durante períodos de varias semanas,[A3] aunque las recidivas son frecuentes.

CANDIDIASIS ORAL

Esta enfermedad fúngica común (cap. 338) posee tres formas clínicas de presentación: seudomembranosa (muguet), eritematosa (atrófica) e hiperplásica (leucoplasia candidiásica). La candidiasis seudomembranosa, un cuadro generalmente de duración relativamente corta, se presenta en cualquier localización en forma de placas blancas que pueden eliminarse mediante raspado, dejando una base roja o hemorrágica. Las lesiones de la candidiasis hiperplásica son blancas, poseen hifas en las capas superficiales del epitelio hiperqueratósico, no se eliminan tras el raspado y afectan con mayor frecuencia a la mucosa bucal anterior o la lengua. La candidiasis eritematosa se describe en el apartado de las lesiones rojas. Todas las formas de candidiasis bucal representan formas de sobrecrecimiento o una infección superficial por especies de *Candida* de la flora bucal, inducidas por diversas etiologías, como la supresión de la flora bacteriana por antibioterapia sistémica, disfunción salival crónica, diabetes mellitus o anemia mal controladas e inmunodepresión (especialmente en pacientes infectados por VIH). La infección puede tratarse con antifúngicos tópicos o sistémicos, aunque puede producirse una resistencia adquirida al fluconazol (200 mg el primer día y después 100 mg/día durante 2-4 semanas).

LEUCOPLASIA VELLOSA

Esta lesión, debida al virus de Epstein-Barr, es una placa blanca que se presenta con mayor frecuencia de modo bilateral en las superficies laterales de la lengua de pacientes inmunodeprimidos, generalmente infectados por VIH (fig. 425-5). De las capas superficiales puede aislarse *Candida,* pero la lesión no desaparece con tratamiento antifúngico eficaz. Tras su diagnóstico mediante biopsia se debe sospechar una infección por VIH u otras formas de inmunodepresión sistémica o local.

LENGUA GEOGRÁFICA

Este trastorno benigno, idiopático, denominado también *glositis migratoria benigna,* afecta al dorso lingual de alrededor del 2% de la población. Se caracteriza por áreas bien definidas de atrofia de papilas filiformes rodeadas por áreas de papilas filiformes hiperplásicas o normales y por cambios graduales en la localización de estas lesiones a lo largo del tiempo (fig. 425-6). No suele precisar tratamiento.

SÍFILIS SECUNDARIA

La sífilis secundaria puede manifestarse como una placa blanca, bien definida, en la mucosa palatal o labial, denominada *condiloma plano* (o «pápula agrietada», debido a que su periferia es lobulada), o bien como un parche de mucosa.

Lesiones rojas

Las máculas o placas rojas solitarias *(eritroplasia)* son menos frecuentes en la boca que las lesiones blancas, pero se debe prestar atención a las mismas porque pueden presentar displasia premaligna, carcinoma *in situ* o carcinoma (v. tabla 425-3 y fig. 425-3). Una excepción es la presencia de una mácula roja en la línea media de la región posterior del dorso lingual, denominada *glositis romboide central,* que es una lesión idiopática y siempre benigna, que a menudo se asocia con el sobrecrecimiento localizado de especies de *Candida.*

CANDIDIASIS ORAL ERITEMATOSA (ATRÓFICA)

Este trastorno crónico se caracteriza por el eritema y la atrofia de las papilas filiformes del dorso lingual o por áreas parcheadas de eritema, mal definidas, en el paladar, la lengua o la mucosa bucal (fig. 425-7). Suele acompañarse de síntomas como quemazón de la mucosa bucal y sensibilidad a alimentos picantes. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes con hipofunción salival crónica (p. ej., síndrome de Sjögren o efectos de fármacos anticolinérgicos), pero también puede presentarse en pacientes portadores de dentaduras postizas movibles infectados con *Candida,* en los que el eritema de la mucosa se limita al área de apoyo de la dentadura postiza.

En la candidiasis bucal aguda o crónica se necesitan antifúngicos sistémicos o tópicos para curar las lesiones asociadas. En los pacientes que presentan producción de saliva clínicamente aparente, el fármaco de elección es fluconazol (200 mg el primer día, seguido de 100 mg/día durante 2-4 semanas). Sin embargo, los fármacos antifúngicos sistémicos pueden no ser eficaces en pacientes con hipofunción salival grave, en los que la saliva es insuficiente para transportar el fármaco desde el torrente sanguíneo hasta la mucosa bucal. En estos casos, si quedan dientes naturales, *deben evitarse* las preparaciones antifúngicas *orales* (tabletas o pastillas) que contienen cantidades cariogénicas de sacarosa o glucosa, con el fin de no fomentar la producción de caries dental. En su lugar, pueden utilizarse por vía oral comprimidos vaginales de nistatina (dos veces al día durante un período de 2 semanas a 2 meses), que se disuelven lentamente (en 15-20 min) o de miconazol (50 mg/día), que contienen poco o ningún hidrato de carbono cariogénico, y es un método seguro y eficaz cuando los pacientes toman sorbos de agua con frecuencia para facilitar la disolución de los comprimidos. El tratamiento tópico o sistémico eficaz mejora de forma significativa los síntomas orales. El tratamiento de la candidiasis asociada con las dentaduras postizas requiere tratar de forma asociada la dentadura.

El objetivo del tratamiento consiste en la desaparición de la sensación de quemazón de la mucosa, que el paciente pueda tolerar de nuevo comidas picantes o ácidas y que las papilas filiformes del dorso lingual se regeneren. Esta recuperación tarda en producirse de 2 a 12 semanas, dependiendo de la producción salival del paciente y del cumplimiento terapéutico. Las recidivas son frecuentes en los pacientes con hipofunción salival crónica o en los inmunodeprimidos, que precisan tratamientos



FIGURA 425-6. Lengua geográfica. La distribución de estas lesiones en el dorso lingual puede cambiar a lo largo del tiempo, pero cursan de modo asintomático y se diagnostican por su aspecto característico.



FIGURA 425-5. Leucoplasia vellosa. Estas placas blancas fueron el primer signo visible de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.



FIGURA 425-7. Candidiasis oral eritematosa. *Izquierda,* candidiasis eritematosa en una mujer de 26 años con síndrome de Sjögren primario. Se observa queilitis angular sintomática, mucositis atrófica y atrofia papilar lingual. *Derecha,* mucosa de aspecto normal y paciente asintomática tras tratamiento con los fármacos antifúngicos tópicos adecuados (v. texto).

booksmedicos.org

crónicos o repetidos con fármacos antifúngicos tópicos no cariogénicos que proporcionen un contacto de duración suficiente con la mucosa bucal (p. ej., comprimidos de nistatina o miconazol).

QUEILITIS ANGULAR

El eritema o las costras de las comisuras bucales suelen deberse a *Candida* (v. fig. 425-7). Suele asociarse con candidiasis oral, y en estos casos el tratamiento tópico de la queilitis angular con clotrimazol (crema al 1%) debe acompañarse de tratamiento antifúngico intraoral o sistémico, como se ha descrito antes.

ENFERMEDADES MUCOCUTÁNEAS

Las enfermedades mucocutáneas, como el pénfigo vulgar, el penfigoide de las mucosas, el liquen plano erosivo o atrófico y el lupus eritematoso pueden producir lesiones bucales con un aspecto parecido. Su diagnóstico requiere el estudio de material de biopsia mediante técnicas rutinarias anatomopatológicas y de inmunofluorescencia directa para identificar los depósitos característicos de diversas proteínas inflamatorias.

Las lesiones iniciales del pénfigo vulgar suelen ser vesículas en la mucosa bucal que rápidamente se rompen, y dejan erosiones o ulceraciones dolorosas. A estas lesiones mucosas sigue la aparición de lesiones cutáneas. Las lesiones raramente se limitan a la boca (cap. 439).

Las lesiones del penfigoide de mucosas (cicatricial) suelen limitarse a la mucosa bucal o conjuntival y se presentan en pacientes mayores de 50 años. Las lesiones iniciales son vesículas que se rompen enseguida, y dejan úlceras que se cronifican y son moderadamente sintomáticas. Para tratar las lesiones bucales, suele ser suficiente el uso de fluocinonida o clobetasol tópico (gel o pomada al 0,05%, tres veces al día, 4-12 semanas) durante varios meses, al igual que en el liquen plano; aunque los pacientes también pueden precisar tratamiento sistémico (cap. 439).

Las lesiones en la mucosa bucal del lupus eritematoso pueden aparecer en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), en pacientes sin LES pero que presentan la enfermedad más adelante, o en pacientes que no sufren LES (cap. 266). En este último grupo, las lesiones del lupus de mucosas pueden parecerse a las lesiones cutáneas del lupus discoide crónico. Adoptan formas hiperqueratósicas reticulares, asociadas con eritema, que a menudo recuerdan al liquen plano, pero, a diferencia de este, suelen ser solitarias o bilateralmente asimétricas. Las lesiones pueden controlarse con fluocinonida tópica (0,05%, tres veces al día, 2-4 semanas), suspensión de triamcinolona intralesional (5 mg/ml), o posiblemente con el tratamiento sistémico del LES.

Pigmentaciones

Las máculas marrones o negro-grisáceas de la mucosa bucal son relativamente comunes y pueden ser benignas o sumamente malignas. Pueden deberse al aumento localizado de la producción de melanina, la proliferación de células productoras de melanina o el depósito de sustancias pigmentadas locales o de distribución sistémica (tabla 425-4). La pigmentación de las mucosas puede producirse tras la administración crónica de hidroxicloroquina, minociclina, ketoconazol, metildopa o ciclofosfamida. El melanoma maligno puede aparecer en cualquier parte de la mucosa bucal, pero alrededor del 85% aparecen en la mucosa del paladar duro y/o la encía. El diagnóstico de cualquiera de estas entidades suele realizarse mediante biopsia y el conocimiento de las enfermedades de base relevantes.

Las lesiones del sarcoma de Kaposi asociadas a la infección por VIH a menudo aparecen en primer lugar en la mucosa bucal, especialmente en el paladar. Comienzan como pápulas de color azul o morado, por lo que en esta etapa deben diferenciarse de la púrpura. Más adelante se extienden en sentido radial y se expanden verticalmente (cap. 393).

TABLA 425-4 PIGMENTACIONES DE LA MUCOSA BUCAL (DE COLOR MARRÓN O GRIS-NEGRO)

AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE MELANINA (LESIONES PLANAS)
Mácula melanótica bucal
Efélides (borde bermellón)
Enfermedades sistémicas: enfermedad de Addison, enfermedad de von Recklinghausen cutánea, síndrome de Albright, síndrome de Peutz-Jeghers
PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS PRODUCTORAS DE MELANINA (LESIONES PLANAS O ELEVADAS)
Nevos celulares pigmentados (tipos benigno y premaligno)
Hiperplasia melanocítica atípica, melanoma *in situ*, fase de crecimiento radial del melanoma
Melanoma maligno
PIGMENTACIÓN NO MELÁNICA
Tatuaje por amalgama
Depósito focal de metales distribuidos sistémicamente (plomo, bismuto, mercurio, otros), generalmente en áreas de inflamación crónica
Fármacos administrados sistémicamente (cloroquina, minociclina, ketoconazol, ciclofosfamida)

TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS BUCALES

Varios tumores bucales benignos de tejidos blandos pueden tratarse mediante biopsia escisional.

Hiperplasias del tejido conectivo

Los tumores de tejidos blandos más frecuentes en la cavidad bucal son masas pedunculadas, pequeñas, de tejido conectivo fibroso, hiperplásico, cubiertas por mucosa de aspecto normal (tabla 425-5). Las lesiones solitarias suelen encontrarse en el interior de los labios o las mejillas. Lesiones similares pueden estar presentes en el borde de una dentadura postiza mal adaptada o pueden aparecer agrupadas en el paladar duro, por debajo de una dentadura mal adaptada (papilomatosis palatina).

El aumento de tamaño gingival generalizado o multifocal (hiperplasia gingival) puede deberse a la administración crónica de fenitoína, ciclosporina y muchos de los fármacos bloqueantes de los canales de calcio (p. ej., diltiacem, verapamilo o nifedipino; fig. 425-8). También puede tratarse de un defecto hereditario o deberse a la infiltración por leucocitos atípicos en algunos tipos de leucemia (sobre todo en la leucemia monocítica aguda; cap. 183) o en la diabetes mellitus no controlada (cap. 229).

Hiperplasias reactivas

Las masas pequeñas con superficies ulceradas o cubiertas solo parcialmente por mucosa de aspecto normal representan generalmente lesiones reactivas del tipo granuloma piógeno (cuya frecuencia aumenta durante el embarazo), granulomas periféricos de células gigantes o hiperplasia linfoide del tejido lingual o de otro tejido amigdalino. La localización más frecuente de los granulomas es gingival. En pocas ocasiones, dichas lesiones pueden corresponder a una neoplasia metastásica.

Proliferaciones epiteliales

Las masas epiteliales pequeñas, blancas, verruciformes son frecuentes y pueden presentarse en cualquier parte de la mucosa bucal (fig. 425-9). En ocasiones se clasifican como neoplasias epiteliales, pero la mayoría no presenta un crecimiento progresivo. En estas lesiones verruciformes, que suelen clasificarse genéricamente como papilomas escamosos, se han identificado los virus del papiloma humano tipos 2, 6, 11, 13, 32 y 57. La presencia de una lesión verruciforme de gran tamaño en la cavidad bucal debe despertar la sospecha de que se trate de un carcinoma verrugoso.

TABLA 425-5 TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS BUCALES

HIPERPLASIA DE TEJIDO CONECTIVO (MUCOSA DE SUPERFICIE DE ASPECTO NORMAL)
Fibroma por irritación
Hiperplasia asociada a dentadura postiza
Papilomatosis palatina
Hiperplasia gingival generalizada
Inducida por fármacos (fenitoína, nifedipino, ciclosporina)
Hereditaria
HIPERPLASIA REACTIVA (MUCOSA DE SUPERFICIE ERITEMATOSA)
Granuloma piógeno/tumor del embarazo
Granuloma periférico de células gigantes
Hiperplasia gingival inflamatoria
Amígdala lingual hiperplásica
MASAS EPITELIALES (GENERALMENTE DE SUPERFICIE BLANCA IRREGULAR)
Papiloma/verruga bucal
Carcinoma epidermoide
Carcinoma verrugoso
Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck)
Condiloma acuminado (verruga venérea)
Queratoacantoma (labial)
OBSTRUCCIÓN DEL CONDUCTO SALIVAL (GLÁNDULAS SALIVALES MENORES)
Mucocele/ránula (generalmente fluctuante)
Cálculo salival (sialolito)
NEOPLASIAS SUBEPITELIALES
Tumores primarios de la glándula salival o del tejido conectivo
Metástasis (especialmente en la mandíbula)
Linfoma (especialmente en el paladar o en la mandíbula posterior)
Infiltrados leucémicos focales o generalizados en las encías (especialmente en la leucemia monocítica aguda)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 425-8. Hiperplasia gingival inducida por fármacos. Pueden observarse lesiones similares con el uso prolongado de varias medicaciones o con carácter hereditario (v. texto).

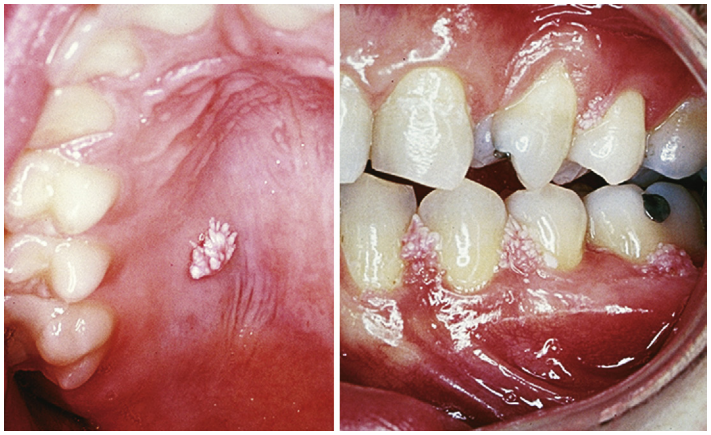

FIGURA 425-9. Tumores epiteliales papilares. *Izquierda,* papiloma escamoso solitario. *Derecha,* papilomas gingivales múltiples, que afectan a todos los cuadrantes. Se trata de condilomas acuminados, asociados a la infección por los subtipos 6 u 11 del virus del papiloma.

Lesiones por retención de moco (mucoceles)

Los mucoceles son vesículas o bullas recidivantes o crónicas, de pequeño tamaño, que aparecen con frecuencia en el interior de las mejillas y los labios, el paladar posterior y el suelo de la boca. Están causados por la lesión de una de las múltiples glándulas salivales menores de la submucosa, que se traduce en la extravasación de moco, lo que a su vez produce inflamación granulomatosa o bloquea los conductos excretores, lo que da lugar a la formación de un quiste. Ambos tipos de lesiones precisan de una escisión quirúrgica conservadora, ya que la simple incisión y drenaje suelen acompañarse de recidivas.

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Enfermedades primarias de las glándulas salivales

El aumento de tamaño unilateral de una glándula salival mayor, si es muy doloroso espontáneamente o a la palpación y se acompaña de un exudado purulento o bien de una expresión del conducto no productiva, puede corresponder a una sialoadenitis bacteriana. Todo exudado debe cultivarse y el tratamiento inicial debe realizarse con antibióticos por vía oral, resistentes a la penicilinasa, como cloxacilina o dicloxacilina, 500 mg/6 h.

Hay más de 20 tipos de neoplasias benignas o malignas de las glándulas salivales que pueden presentarse con un aumento de tamaño uni- o bilateral de una glándula mayor, firme y no dolorosa a la palpación, o bien como un nódulo submucoso firme en el paladar o en la mucosa labial o bucal (tabla 425-6). Sus causas se desconocen, salvo en el tumor de Whartin (adenolinfoma), que se asocia estrechamente con el tabaquismo. Pocas veces el aumento de tamaño unilateral de una glándula mayor puede ser reactivo, por ejemplo, una sialoadenitis crónica por obstrucción del conducto o sialoadenitis bacteriana no tratada adecuadamente.

Los tumores de las glándulas salivales son relativamente infrecuentes y por lo general se manifiestan por tumefacción en una de las glándulas salivales mayores pares o en una de las glándulas menores de la boca. La mayoría aparece en las glándulas mayores, el 90% aproximadamente en la parótida. El tumor benigno más frecuente de las glándulas salivales es el adenoma pleomorfo. La mayoría de los tumores salivales de la parótida son benignos, a diferencia de la glándula sublingual, donde más del 90% son malignos. Alrededor de la mitad de los tumores de las glándulas salivales submandibulares y menores son malignos. Los tumores benignos suelen tener un crecimiento lento, no están adheridos a la piel y no presentan úlceras. En general, los tumores malignos crecen con más rapidez, suelen estar adheridos a la piel o a estructuras normales vecinas y suelen tener úlceras. El carcinoma adenoideo quístico produce una infiltración local característica mediante propagación perineural. La detección de una masa en las glándulas salivales debe ir seguida de pruebas de diagnóstico por imagen, citología y biopsia.[7] Tanto los tumores benignos como los malignos se tratan habitualmente mediante resección quirúrgica.[8]

TABLA 425-6 ETIOLOGÍA DEL AUMENTO DE TAMAÑO DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

GENERALMENTE UNILATERAL
Neoplasia benigna o maligna (más de 20 tipos histológicos diferentes)
Infección bacteriana
Sialoadenitis crónica (glándula única)
GENERALMENTE BILATERAL Y ASOCIADO CON HIPOFUNCIÓN SALIVAL
Infección viral (parotiditis, citomegalovirus, gripe, Coxsackie A)
Síndrome de Sjögren (lesión linfoepitelial benigna)
Enfermedades granulomatosas crónicas (sarcoidosis, tuberculosis, lepra)
Parotiditis recidivante de la infancia
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SOLO LAS GLÁNDULAS PARÓTIDAS, SIMÉTRICAS, BLANDAS, NO DOLOROSAS A LA PALPACIÓN, BILATERALES
Sialoadenosis (aumento de tamaño asintomático de las glándulas parótidas), idiopático o asociado con:
Diabetes mellitus
Hiperlipoproteinemia
Cirrosis hepática
Anorexia/bulimia
Pancreatitis crónica
Acromegalia
Hipofunción gonadal
Uso de fenilbutazona

Enfermedades secundarias de las glándulas salivales

AUMENTO BILATERAL DE LA GLÁNDULA SALIVAL Y DISMINUCIÓN DE LA SECRECIÓN SALIVAL ASOCIADOS CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS

La causa mejor conocida de aumento bilateral de las glándulas salivales es la infección infantil por el virus de la parotiditis (cap. 369). Sin embargo, la prevalencia de la parotiditis se redujo en EE. UU. más del 98% tras la introducción de una vacuna eficaz en 1967, por lo que en la actualidad solo se presentan unos pocos cientos o miles de casos al año. Raramente, en los adultos puede presentarse una enfermedad parecida a la parotiditis, menos aguda, asociada con infecciones virales, como citomegalovirus (cap. 376), gripe (cap. 364) o Coxsackie A (cap. 379).

Alrededor del 15% de los pacientes que cumplen los criterios de clasificación del síndrome de Sjögren[9] del American College of Rheumatology (cap. 268) pueden presentar de manera gradual un aumento de tamaño bilateral crónico de las glándulas salivales mayores, que están firmes e indoloras o ligeramente dolorosas en la palpación. Desde el punto de vista histológico, los tumores comienzan como una lesión benigna linfoepitelial (sialoadenitis mioepitelial), pero después de unos años de cronicidad, algunos se transforman en un linfoma extraganglionar de la zona marginal (cap. 185).

En la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren, la hipofunción salival gradualmente progresiva puede afectar al habla y la deglución, por lo que puede asociarse con un patrón característico de caries dental progresiva que causa una pérdida excesiva de dientes si no se previene de forma activa. En los casos graves, la mucosa bucal está seca y pegajosa, de la expresión de los conductos glandulares no se obtiene saliva y alrededor de un tercio de los pacientes presentan signos y síntomas de candidiasis eritematosa crónica (v. anteriormente y fig. 425-7).

El componente salival del síndrome de Sjögren se diagnostica a partir de una biopsia de glándula salival labial que contenga 3-5 glándulas salivales menores y muestre sialoadenitis linfocítica focal en ausencia de sialoadenitis crónica inespecífica o de otras patologías, como granulomas no caseificantes.[10] Los síntomas de sequedad bucal (xerostomía) referidos por los pacientes pueden deberse a múltiples etiologías (tabla 425-7).

Diversas enfermedades granulomatosas crónicas, como la sarcoidosis (cap. 95), tuberculosis (cap. 324) y lepra (cap. 326) pueden producir un aumento bilateral con hipofunción de las glándulas salivales. Las características clínicas y serológicas de la

booksmedicos.org

TABLA 425-7 CAUSAS DE LA DISMINUCIÓN DE LA SECRECIÓN SALIVAL

TEMPORAL
Efectos de tratamientos farmacológicos cortos (p. ej., antihistamínicos)
Infecciones virales (p. ej., parotiditis)
Deshidratación
Enfermedades psicógenas (p. ej., ansiedad)
CRÓNICA
Efectos de tratamientos farmacológicos crónicos (especialmente con antidepresivos, inhibidores de la monoaminooxidasa, neurolépticos, parasimpaticolíticos, algunas asociaciones de fármacos antihipertensivos)
Enfermedades crónicas
Síndrome de Sjögren
Sarcoidosis
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o la hepatitis C
Depresión
Diabetes mellitus (mal controlada)
Amiloidosis (primaria o secundaria)
Enfermedades del sistema nervioso central
Efectos de otros tratamientos
Irradiación terapéutica de la cabeza o el cuello
Enfermedad del injerto contra el huésped
Ausencia o malformación glandular (infrecuente)

sarcoidosis pueden parecerse mucho al síndrome de Sjögren, y la distinción se realiza mejor mediante la biopsia de glándulas salivales menores.

Unos pocos adultos infectados por VIH y la mayoría de los niños infectados intraútero sufren aumento de las glándulas salivales mayores y disminución de la secreción salival debido a infiltración linfocítica. El aumento de la glándula parótida generalmente se debe a una lesión linfoepitelial sólida o quística (v. tabla 425-2).

En la *parotiditis recidivante infantil* se producen episodios de aumento uni- o bilateral de la glándula parótida. Durante los brotes de la enfermedad, la secreción salival puede encontrarse reducida, pero por lo general sin síntomas o signos secundarios marcados. Esta enfermedad, de etiología desconocida, suele remitir tras la pubertad.

AUMENTO ASINTOMÁTICO DE LA GLÁNDULA PARÓTIDA (SIALOADENOSIS, SIALOSIS)

Las glándulas parótidas pueden aumentar de tamaño de forma bilateral, simétrica, con una consistencia blanda, no dolorosas a la palpación y no asociadas con hipofunción salival (v. tabla 425-6). El diagnóstico se establece por el modo de presentación clínica y la presencia de alguna de las enfermedades sistémicas con las que suele asociarse: diabetes mellitus (cap. 229), hiperlipoproteinemia (cap. 206), cirrosis hepática (cap. 153), anorexia o bulimia (cap. 219), pancreatitis crónica (cap. 144), acromegalia (cap. 224) e hipofunción gonadal. También puede deberse al uso de fenilbutazona o ser una reacción a contrastes yodados. No está indicada la biopsia glandular con fines diagnósticos.

Alteración de la secreción salival sin aumento glandular

El síntoma común de sequedad bucal (xerostomía) es, en la mayoría de los casos, un efecto secundario de la administración crónica de ciertos fármacos. Muchos tipos de fármacos reducen la secreción salival basal a través de mecanismos anticolinérgicos o de otro tipo (v. tabla 425-7). Los pacientes sufren estos síntomas al poco tiempo de comenzar el tratamiento con estos fármacos, pero producen la saliva suficiente durante la comida para masticar y deglutir. Sin embargo, los síntomas y las caries dentales asociadas son dependientes de la dosis y aumentan gradualmente cuanto más tiempo se utilice el fármaco. Los fármacos que producen los efectos más intensos son la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, la mayoría de los neurolépticos, los inhibidores de la monoaminooxidasa y todos los anticolinérgicos. Las asociaciones de fármacos antihipertensivos también pueden producir síntomas de sequedad bucal.

Diversas enfermedades sistémicas afectan a la secreción salival. Como se ha mencionado antes, la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren, algunos con sarcoidosis, y unos pocos pacientes infectados por VIH sufren síntomas de sequedad bucal de grado variable, con o sin aumento de la glándula salival. Además, los pacientes con *amiloidosis* primaria o secundaria con depósitos de amiloide en la glándula salival pueden sufrir defectos de secreción. Los síntomas de xerostomía son más prevalentes en pacientes que también presentan síntomas depresivos, incluso en los que no siguen ningún tratamiento. Además, los estudios realizados antes de que se dispusiera de fármacos antidepresivos demostraron que los síntomas depresivos se asociaban con la reducción de la secreción salival.

La irradiación de la cabeza y el cuello para el tratamiento de tumores malignos suele producir una sequedad bucal intensa durante el tratamiento. La capacidad secretora se recupera solo ligeramente en los meses posteriores al tratamiento de los tumores sólidos, pero se recupera en gran medida en aquellos tratados por tumores multifocales (p. ej., enfermedad de Hodgkin).

TRATAMIENTO Tto

La hipofunción salival crónica marcada de cualquier etiología supone un riesgo de padecer caries dental en una proporción aproximada al defecto secretor, pero las caries pueden evitarse en gran medida si se adoptan las medidas adecuadas tan pronto como comienza la hipofunción. Los dientes que queden deben protegerse mediante un programa integral de prevención de la caries, controlado por un odontólogo, que incluya la aplicación frecuente de flúor tópico, la eliminación de la placa dental, el asesoramiento acerca de los hidratos de carbono de la dieta más cariogénicos y las reconstrucciones dentales necesarias.

El tratamiento sintomático de la hipofunción salival leve o moderadamente grave puede incluir sialogogos como caramelos o chicle sin azúcar, beber agua con regularidad y emplear sustitutos de la saliva por la noche, pero estas medidas no siempre son útiles.[A4] Los síntomas de hipofunción grave pueden mejorar con pilocarpina (5 mg cada 6 h), si no está contraindicada, pero este tratamiento no previene la caries dental.

La candidiasis bucal eritematosa crónica es una secuela frecuente de la hipofunción salival crónica, y su tratamiento y el de las recidivas, como ha sido expuesto antes, mejora de manera significativa los síntomas bucales del paciente.

ENFERMEDAD PERIODONTAL

Las enfermedades periodontales son un grupo de infecciones bucales que afectan al periodonto, que son los tejidos que sustentan y mantienen los dientes en los maxilares. Son un problema mundial y la causa más frecuente de pérdida de dientes. La enfermedad periodontal en su forma más prevalente se asocia a formación excesiva de placa sobre los dientes y las raíces. La mayoría de los casos de enfermedad periodontal empiezan por inflamación de las encías *(gingivitis)*, que puede avanzar hasta la pérdida del hueso que sustenta el diente alrededor de las raíces. Existen otros tipos de enfermedad periodontal con distintos factores de riesgo y evolución natural. La base del tratamiento es la extracción de los cálculos subgingivales y los depósitos de biopelícula con métodos mecánicos (cepillado dental, hilo dental, raspado y alisado radicular). Está indicado derivar al paciente al odontólogo. A pesar de la preocupación actual, por ahora no hay datos de que la enfermedad periodontal sea un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica.[11]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Femiano F, Buonaiuto C, Gombos F, et al. Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomized placebo-controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109:402-407.

A2. Brocklehurst P, Tickle M, Glenny AM, et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9. CD005411.

A3. Davari P, Hsiao HH, Fazel N. Mucosal lichen planus: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:181-195.

A4. Furness S, Worthington HV, Bryan G, et al. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12. CD008934.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

426 ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDADES DE LA NARIZ, LOS SENOS Y LOS OÍDOS

ANDREW H. MURR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los pacientes con enfermedades de la nariz, los senos y los oídos pueden presentar una variedad de síntomas principales. Los síntomas nasales más comunes son la rinorrea o la congestión, que pueden ser de origen alérgico, infeccioso, inflamatorio, neoplásico o estructural. Las enfermedades de los senos, que normalmente cursan con una sensación de pesadez o congestión, pero que en ocasiones también se manifiestan con dolor o incluso cefalea (cap. 398), poseen una etiología parecida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 425-7 CAUSAS DE LA DISMINUCIÓN DE LA SECRECIÓN SALIVAL

TEMPORAL
Efectos de tratamientos farmacológicos cortos (p. ej., antihistamínicos)
Infecciones virales (p. ej., parotiditis)
Deshidratación
Enfermedades psicógenas (p. ej., ansiedad)
CRÓNICA
Efectos de tratamientos farmacológicos crónicos (especialmente con antidepresivos, inhibidores de la monoaminooxidasa, neurolépticos, parasimpaticolíticos, algunas asociaciones de fármacos antihipertensivos)
Enfermedades crónicas
Síndrome de Sjögren
Sarcoidosis
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o la hepatitis C
Depresión
Diabetes mellitus (mal controlada)
Amiloidosis (primaria o secundaria)
Enfermedades del sistema nervioso central
Efectos de otros tratamientos
Irradiación terapéutica de la cabeza o el cuello
Enfermedad del injerto contra el huésped
Ausencia o malformación glandular (infrecuente)

sarcoidosis pueden parecerse mucho al síndrome de Sjögren, y la distinción se realiza mejor mediante la biopsia de glándulas salivales menores.

Unos pocos adultos infectados por VIH y la mayoría de los niños infectados intraútero sufren aumento de las glándulas salivales mayores y disminución de la secreción salival debido a infiltración linfocítica. El aumento de la glándula parótida generalmente se debe a una lesión linfoepitelial sólida o quística (v. tabla 425-2).

En la *parotiditis recidivante infantil* se producen episodios de aumento uni- o bilateral de la glándula parótida. Durante los brotes de la enfermedad, la secreción salival puede encontrarse reducida, pero por lo general sin síntomas o signos secundarios marcados. Esta enfermedad, de etiología desconocida, suele remitir tras la pubertad.

AUMENTO ASINTOMÁTICO DE LA GLÁNDULA PARÓTIDA (SIALOADENOSIS, SIALOSIS)

Las glándulas parótidas pueden aumentar de tamaño de forma bilateral, simétrica, con una consistencia blanda, no dolorosas a la palpación y no asociadas con hipofunción salival (v. tabla 425-6). El diagnóstico se establece por el modo de presentación clínica y la presencia de alguna de las enfermedades sistémicas con las que suele asociarse: diabetes mellitus (cap. 229), hiperlipoproteinemia (cap. 206), cirrosis hepática (cap. 153), anorexia o bulimia (cap. 219), pancreatitis crónica (cap. 144), acromegalia (cap. 224) e hipofunción gonadal. También puede deberse al uso de fenilbutazona o ser una reacción a contrastes yodados. No está indicada la biopsia glandular con fines diagnósticos.

Alteración de la secreción salival sin aumento glandular

El síntoma común de sequedad bucal (xerostomía) es, en la mayoría de los casos, un efecto secundario de la administración crónica de ciertos fármacos. Muchos tipos de fármacos reducen la secreción salival basal a través de mecanismos anticolinérgicos o de otro tipo (v. tabla 425-7). Los pacientes sufren estos síntomas al poco tiempo de comenzar el tratamiento con estos fármacos, pero producen la saliva suficiente durante la comida para masticar y deglutir. Sin embargo, los síntomas y las caries dentales asociadas son dependientes de la dosis y aumentan gradualmente cuanto más tiempo se utilice el fármaco. Los fármacos que producen los efectos más intensos son la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, la mayoría de los neurolépticos, los inhibidores de la monoaminooxidasa y todos los anticolinérgicos. Las asociaciones de fármacos antihipertensivos también pueden producir síntomas de sequedad bucal.

Diversas enfermedades sistémicas afectan a la secreción salival. Como se ha mencionado antes, la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren, algunos con sarcoidosis, y unos pocos pacientes infectados por VIH sufren síntomas de sequedad bucal de grado variable, con o sin aumento de la glándula salival. Además, los pacientes con *amiloidosis* primaria o secundaria con depósitos de amiloide en la glándula salival pueden sufrir defectos de secreción. Los síntomas de xerostomía son más prevalentes en pacientes que también presentan síntomas depresivos, incluso en los que no siguen ningún tratamiento. Además, los estudios realizados antes de que se dispusiera de fármacos antidepresivos demostraron que los síntomas depresivos se asociaban con la reducción de la secreción salival.

La irradiación de la cabeza y el cuello para el tratamiento de tumores malignos suele producir una sequedad bucal intensa durante el tratamiento. La capacidad secretora se recupera solo ligeramente en los meses posteriores al tratamiento de los tumores sólidos, pero se recupera en gran medida en aquellos tratados por tumores multifocales (p. ej., enfermedad de Hodgkin).

TRATAMIENTO Tto

La hipofunción salival crónica marcada de cualquier etiología supone un riesgo de padecer caries dental en una proporción aproximada al defecto secretor, pero las caries pueden evitarse en gran medida si se adoptan las medidas adecuadas tan pronto como comienza la hipofunción. Los dientes que queden deben protegerse mediante un programa integral de prevención de la caries, controlado por un odontólogo, que incluya la aplicación frecuente de flúor tópico, la eliminación de la placa dental, el asesoramiento acerca de los hidratos de carbono de la dieta más cariogénicos y las reconstrucciones dentales necesarias.

El tratamiento sintomático de la hipofunción salival leve o moderadamente grave puede incluir sialogogos como caramelos o chicle sin azúcar, beber agua con regularidad y emplear sustitutos de la saliva por la noche, pero estas medidas no siempre son útiles.[A4] Los síntomas de hipofunción grave pueden mejorar con pilocarpina (5 mg cada 6 h), si no está contraindicada, pero este tratamiento no previene la caries dental.

La candidiasis bucal eritematosa crónica es una secuela frecuente de la hipofunción salival crónica, y su tratamiento y el de las recidivas, como ha sido expuesto antes, mejora de manera significativa los síntomas bucales del paciente.

ENFERMEDAD PERIODONTAL

Las enfermedades periodontales son un grupo de infecciones bucales que afectan al periodonto, que son los tejidos que sustentan y mantienen los dientes en los maxilares. Son un problema mundial y la causa más frecuente de pérdida de dientes. La enfermedad periodontal en su forma más prevalente se asocia a formación excesiva de placa sobre los dientes y las raíces. La mayoría de los casos de enfermedad periodontal empiezan por inflamación de las encías *(gingivitis)*, que puede avanzar hasta la pérdida del hueso que sustenta el diente alrededor de las raíces. Existen otros tipos de enfermedad periodontal con distintos factores de riesgo y evolución natural. La base del tratamiento es la extracción de los cálculos subgingivales y los depósitos de biopelícula con métodos mecánicos (cepillado dental, hilo dental, raspado y alisado radicular). Está indicado derivar al paciente al odontólogo. A pesar de la preocupación actual, por ahora no hay datos de que la enfermedad periodontal sea un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica.[11]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Femiano F, Buonaiuto C, Gombos F, et al. Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomized placebo-controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109:402-407.

A2. Brocklehurst P, Tickle M, Glenny AM, et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9. CD005411.

A3. Davari P, Hsiao HH, Fazel N. Mucosal lichen planus: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:181-195.

A4. Furness S, Worthington HV, Bryan G, et al. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12. CD008934.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

426 ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDADES DE LA NARIZ, LOS SENOS Y LOS OÍDOS

ANDREW H. MURR

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los pacientes con enfermedades de la nariz, los senos y los oídos pueden presentar una variedad de síntomas principales. Los síntomas nasales más comunes son la rinorrea o la congestión, que pueden ser de origen alérgico, infeccioso, inflamatorio, neoplásico o estructural. Las enfermedades de los senos, que normalmente cursan con una sensación de pesadez o congestión, pero que en ocasiones también se manifiestan con dolor o incluso cefalea (cap. 398), poseen una etiología parecida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Entre los síntomas comunes de las patologías del oído se encuentran el dolor, los acúfenos, la hipoacusia (cap. 428) y los síntomas vestibulares (cap. 428), descritos con frecuencia por el paciente como mareo, pero reconocidos por el médico como un cuadro de vértigo diferente de la sensación de mareo que caracteriza al presíncope y al síncope (caps. 51 y 62). La epistaxis, o hemorragia nasal, suele ser fácil de distinguir de la hemoptisis procedente del árbol bronquial (cap. 83) o de la hematemesis procedente del aparato gastrointestinal (cap. 135).

La hipoacusia (cap. 428) y los síntomas vestibulares (cap. 428) se discuten en otro capítulo, al igual que el olfato, el sentido relacionado del gusto (cap. 427) y los detalles de los tumores de la cabeza y el cuello (cap. 190). Este capítulo se centra en el abordaje de los pacientes con otros síntomas comunes de la nariz, los senos y los oídos.

TRASTORNOS DE LA NARIZ Y LOS SENOS

Rinitis y sinusitis

DEFINICIÓN

La rinitis suele definirse como cualquier proceso inflamatorio nasal cuyo resultado común es la sensación de mucosidad excesiva o congestión nasal. El paciente puede tener la sensación de que le gotea líquido de la nariz, ya sea de la región posterior o de la anterior. La secreción nasal anterior puede ser percibida por el paciente como si se acompañase de actividades como la comida (rinitis gustativa) y puede ser visible al observador. La secreción nasal posterior es más vaga y subjetiva, pero es muy frecuente y se denomina goteo posnasal.

En general, la rinitis y la sinusitis agudas son enfermedades inflamatorias de la nariz y los senos que duran menos de 4 semanas. La rinitis y la sinusitis crónicas duran más de 3 meses a pesar del tratamiento. La rinitis y sinusitis aguda recidivante se definen por la aparición anual de cuatro o más exacerbaciones de 7-10 días de duración. Los síntomas de la rinitis y sinusitis subagudas persisten entre 4 y 12 semanas y desaparecen por completo tras el tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Los motivos de consulta más frecuentes en EE. UU. son los trastornos relacionados con la rinitis y la sinusitis. Más de 20 millones de consultas anuales se relacionan con estos trastornos, y se gastan miles de millones de dólares en medicaciones destinadas a mejorar los mismos.

BIOPATOLOGÍA

La mucosa nasal del ser humano produce alrededor de 2 l de moco al día. La nariz actúa principalmente como un sistema de humidificación y filtración, gracias al revestimiento mucoso limpio y renovado que atrapa materia particulada y microorganismos. La mucosa de revestimiento nasal y sinusal se compone de un epitelio respiratorio ciliado. Bajo circunstancias normales, los cilios funcionan de un modo muy organizado y ordenado, transportando la materia particulada atrapada en la capa mucosa de forma constante, de modo que el moco se pueda deglutir, lo que evita el depósito del mismo en los bronquios. La nariz también es el órgano del olfato (cap. 427), y permite la diferenciación de los sabores y evita que los alimentos en mal estado puedan causar enfermedades.

El sistema nervioso parasimpático controla el tono vascular y la producción de moco nasal. Las enfermedades inflamatorias, como el resfriado común, pueden producir tumefacción en la mucosa de revestimiento nasal y sinusal, lo que pone de relieve el ciclo nasal gobernado por el control neural parasimpático. En condiciones normales, una fosa nasal se encuentra relativamente descongestionada y la otra se encuentra relativamente congestionada, debido a la dilatación vascular. Esta dilatación vascular permite la humidificación y el calentamiento del aire inspirado y también puede afectar a la capacidad para distinguir olores durante el proceso de olfacción. En los casos de rinitis, la inflamación exagera la diferencia relativa que existe normalmente entre la fosa nasal congestionada y descongestionada y puede percibirse como una sensación de congestión nasal incómoda que cambia de un lado a otro a lo largo de las horas.

La sinusitis se diferencia de la rinitis porque se trata más de un proceso infeccioso que de una disfunción fisiológica. Sin embargo, numerosos mecanismos inflamatorios diferentes, aparte de los cuadros infecciosos, pueden causar lo que en la actualidad se denomina de modo general como sinusitis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando falla el funcionamiento normal de la mucosa nasal, los pacientes a menudo presentan costras nasales u obstrucción nasal, hipersecreción o goteo posnasal, tos, presión facial y fatiga. La obstrucción nasal que cambia de una fosa nasal a la otra durante el día es frecuente en muchos tipos de rinitis y puede considerarse una exageración de la fisiología normal.

Los síntomas principales de la sinusitis (tabla 426-1) son la presión facial, la congestión o pesadez facial, la obstrucción nasal, la secreción nasal y la anosmia. Entre los síntomas menores se encuentran la cefalea, la halitosis, la fatiga, el dolor dental, la tos y la presión en los oídos. En la exploración pueden encontrarse signos principales como la secreción nasal purulenta y, en la sinusitis aguda, la fiebre. El dolor es un síntoma frecuente en la sinusitis aguda e infrecuente en la sinusitis crónica. Los pacientes con sinusitis crónica con frecuencia refieren sensación de presión y pesadez facial, que parece empeorar cuando se inclinan hacia delante. Los pacientes con sinusitis aguda pueden presentar dolor dental o facial leve, pero también se observa secreción nasal purulenta evidente, a menudo con fiebre franca. Se debe destacar que el dolor facial no es un síntoma de sinusitis crónica en ausencia de otros signos o síntomas nasales. Por lo general, la sinusitis debe sospecharse si existen al menos dos síntomas principales, un síntoma principal y dos síntomas menores, o la presencia de secreción purulenta durante la exploración nasal.

TABLA 426-1 SÍNTOMAS MAYORES Y MENORES DE SINUSITIS

SÍNTOMAS MAYORES	SÍNTOMAS MENORES
Dolor o presión facial (junto con otros síntomas nasales)	Cefalea
Plenitud facial	Halitosis
Obstrucción nasal	Fatiga
Secreción nasal acuosa o purulenta	Odontalgia
Fiebre (en rinosinusitis aguda)	Fiebre (en rinosinusitis no aguda)
	Tos
	Presión o plenitud de oídos

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

Una anamnesis exhaustiva debe aclarar si el paciente ha utilizado medicaciones con o sin receta médica, como antihistamínicos, descongestivos, mucolíticos, analgésicos, estabilizadores de los mastocitos o incluso corticoides, y si los mismos han mejorado la sintomatología. Además, ciertas medicaciones se acompañan de efectos adversos que afectan a la fisiología nasal, como los anticonceptivos orales, los fármacos antihipertensivos que producen vasodilatación sistémica, el ácido acetilsalicílico, los corticoides y los antibióticos. Es importante preguntar específicamente por la presencia de alergias, ya sea por factores estacionales o ambientales, la presencia o ausencia de mascotas, alergias alimentarias, cambios ambientales o de residencia recientes, con énfasis especial en la presencia de alfombras, colchones, o filtros del horno nuevos o viejos; o si se ha pintado recientemente las paredes del interior de la casa. También debe preguntarse al paciente si en el pasado le han realizado pruebas cutáneas de alergia u otro tipo de pruebas.

Si existen antecedentes recientes de enfermedad en miembros de la familia o compañeros de trabajo, se debe sospechar un proceso infeccioso. El médico sagaz a menudo sospecha la etiología infecciosa al observar el parecido y el curso cronológico de los síntomas en otros pacientes; esta información puede proporcionarse a los pacientes para que conozcan cómo puede ser el curso de su enfermedad o su recuperación. Los antecedentes médicos detallados deben determinar si pueden existir factores contribuyentes como traumatismos o cirugía nasal previa, enfermedades granulomatosas, fibrosis quística (cap. 89), enfermedades reumatológicas, inmunodeficiencias (cap. 250) u otros problemas. La congestión nasal unilateral puede ser un signo indicativo de la existencia de alteraciones anatómicas, como desviación del tabique, relacionada quizá con un traumatismo previo, un pólipo u otra masa neoplásica, o quizás incluso con un cuerpo extraño.

Exploración física

La nariz debe explorarse con un rinoscopio para valorar la anatomía del tabique nasal (fig. 426-1), la superficie inferior de los cornetes inferiores (fig. 426-2) y la posible existencia de pólipos nasales de gran tamaño (fig. 426-3) u otras masas. En la rinitis alérgica la exploración física puede poner de manifiesto unos cornetes inferiores pálidos y edematosos, mientras que la secreción nasal abundante es más común en las infecciones virales. Si se aplica en la nariz un nebulizador descongestivo como fenilefrina u oximetazolina, a menudo puede visualizarse el meato medio (el espacio aéreo existente entre el cornete medio y la pared nasal lateral), lo que permite valorar la presencia de pólipos nasales o de secreción purulenta. La exploración de la boca, la orofaringe y la pared faríngea posterior, con un depresor lingual cuando sea necesario, en ocasiones puede identificar la presencia de secreción o pus posnasal. La palpación y la transiluminación de los senos, aunque son parte del arte de la medicina, no son suficientes para realizar un diagnóstico fiable. La capacidad del paciente para abrir la boca sin limitaciones excluye el trismo, que en ocasiones puede deberse a una infección cervical profunda.

Durante la exploración completa de la cabeza y el cuello se deben buscar signos de traumatismos recientes o antiguos, como equimosis subpalpebrales, tumefacción de los tejidos blandos faciales o desviación del dorso nasal. Durante la palpación cervical se deben buscar adenopatías (cap. 168) u otras masas.

La exploración oftalmológica básica debe valorar la función pupilar, los movimientos extraoculares y la posible existencia de nistagmo (cap. 424). Durante la exploración del oído se deben valorar ambos tímpanos. En los pacientes con alteraciones

booksmedicos.org



FIGURA 426-1. Drenaje purulento procedente del meato medio observado en la rinoscopia anterior.

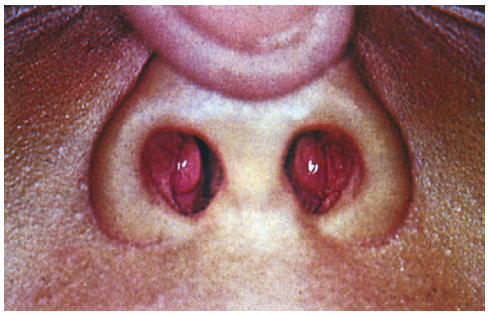

FIGURA 426-2. Los cornetes inferiores edematosos estrechan la vía respiratoria nasal en un paciente con rinitis polínica (fiebre del heno). Exploración física. (Tomado de Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery,* 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:34.)

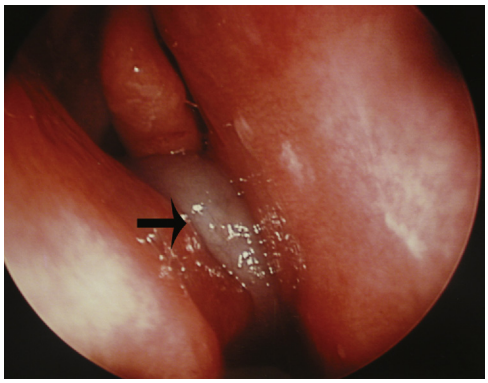

FIGURA 426-3. Pólipo nasal en la fosa nasal derecha. Se ve un pólipo en el lado derecho justo por debajo del cornete medio, junto al tabique nasal. Es más pálido que el tejido circundante.

timpánicas o síntomas acompañantes como hipoacusia o alteraciones del equilibrio (cap. 428), se debe realizar una otoscopia neumática empleando una pera de goma conectada al otoscopio, con la que se insufla aire en el conducto auditivo para valorar la movilidad timpánica; la movilidad reducida sugiere la presencia de secreción en el oído medio. Las pruebas de Weber y Rinne con un diapasón de 512 Hz sirven para evaluar la hipoacusia conductiva, especialmente la unilateral.

La exploración nasal endoscópica, realizada casi siempre por un especialista, es el «patrón oro» para estudiar la rinitis y la sinusitis. Con un fibroscopio rígido o flexible puede explorarse con detalle el tabique, los cornetes, el meato medio, el receso esfenoetmoidal, así como la nasofaringe, el orificio de la trompa de Eustaquio y la fosa de Rosenmüller, situada inmediatamente anterior a la trompa de Eustaquio en la nasofaringe, donde a menudo se originan los carcinomas nasofaríngeos (cap. 190). Los endoscopios flexibles pueden acceder hasta la orofaringe, la laringe y la mayor parte de la hipofaringe (cap. 429).

Pruebas de laboratorio

Cultivos

Los cultivos de las fosas nasales o de la cavidad nasal inferior a menudo carecen de utilidad y no se recomiendan. El cultivo del meato medio guiado por endoscopia y realizado por un especialista puede ayudar en la elección del tratamiento en los pacientes inmunodeprimidos gravemente enfermos, en pacientes con sospecha de rinosinusitis bacteriana aguda, en las rinosinusitis crónicas refractarias al tratamiento o en los pacientes en los que se sospecha que la sinusitis es la causa de meningitis, absceso cerebral subdural o epidural, afectación orbitaria o trombosis del seno cavernoso.

Otras pruebas

La eosinofilia en el frotis nasal es indicativa de rinitis alérgica (cap. 251). Asimismo, las pruebas cutáneas o la prueba de radioalergoadsorción pueden ayudar a poner de manifiesto el alérgeno desencadenante (cap. 249). En los pacientes con sinusitis aguda, puede resultar de utilidad obtener una fórmula leucocítica. En los pacientes con sinusitis crónica, puede resultar útil medir la concentración sérica de inmunoglobulinas: la elevación muy marcada de los niveles de inmunoglobulina E (IgE) pueden indicar la existencia de una sinusitis fúngica alérgica, mientras que los niveles reducidos de IgG y de otros subtipos de inmunoglobulinas pueden sugerir una inmunodeficiencia (cap. 250). Si el síntoma principal del paciente son las costras nasales crónicas, se deben realizar estudios serológicos de cribado para descartar sarcoidosis (cap. 95), polivasculitis granulomatosa (antes granulomatosis de Wegener) (cap. 270), linfomas T (cap. 185), sífilis (cap. 319), tuberculosis (cap. 324), síndrome de Sjögren (cap. 268) y otras enfermedades inflamatorias crónicas. También puede haber infecciones relativamente raras, como el rinoescleroma, por lo que la biopsia y los cultivos pueden estar indicados para ayudar a establecer el diagnóstico. El consumo de sustancias ilícitas debería tenerse en cuenta, porque la cocaína y otras drogas ilegales pueden causar la formación de costras nasales crónicas. En un paciente con antecedentes de sinusitis desde su infancia, también debe considerarse la posibilidad de que padezca fibrosis quística (cap. 89).

Pruebas de imagen

La tomografía computarizada (TC) sin contraste está indicada en los pacientes en los que se conoce o se sospecha que puedan padecer rinitis y sinusitis. La TC suele solicitarse para documentar la presencia de la enfermedad o la mejoría de la misma tras el tratamiento. La TC con contraste sirve para evaluar las complicaciones de la sinusitis. Por último, la TC resulta fundamental antes de cualquier tratamiento quirúrgico de los senos, por la información anatómica que proporciona al cirujano. La opacificación u otros hallazgos en la TC (fig. 426-4) a veces pueden diferenciar

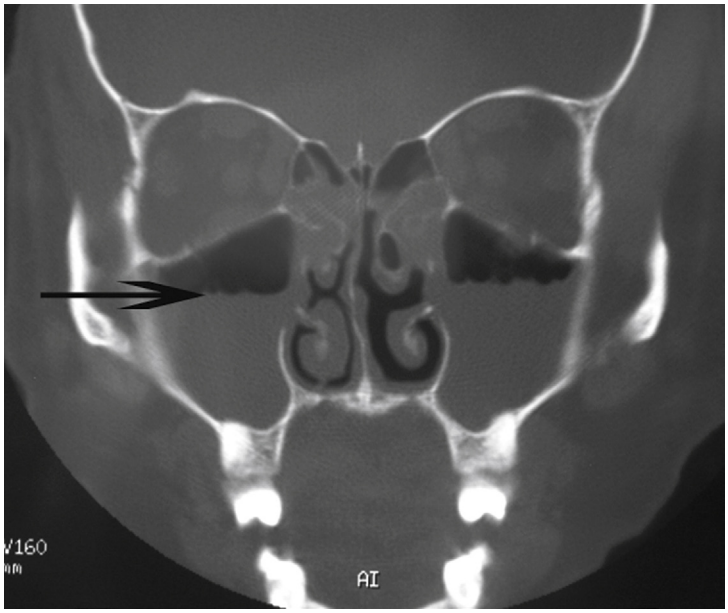

FIGURA 426-4. Imagen frontal de tomografía computarizada de una pansinusitis aguda bilateral. Se observan niveles líquidos en ambos senos maxilares, que pueden aspirarse para análisis microbiológico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

las diferentes etiologías de la sinusitis. Las radiografías simples tienen poca utilidad y no suelen estar recomendadas. En ocasiones la resonancia magnética (RM) puede resultar de utilidad, sobre todo al evaluar tumores o procesos que erosionan el hueso y que están próximos al cerebro o el ojo.

Diagnóstico diferencial

El inicio rápido de síntomas sinusales indica una infección respiratoria alta por virus, en especial si el paciente también presenta síntomas sistémicos típicos, como artralgias, mialgias, fiebre, escalofríos, síntomas gastrointestinales y tos, además de congestión nasal, goteo posnasal y cefalea. Por el contrario, la rinosinusitis bacteriana aguda cursa con presión facial y secreción posnasal purulenta. Los cuadros virales pueden progresar a una infección bacteriana secundaria, que puede cronificarse. El comienzo agudo de la alergia por inhalantes a menudo posee un carácter estacional o puede relacionarse con un factor precipitante concreto (cap. 251). La rinitis alérgica suele responder al tratamiento empírico con antihistamínicos, al contrario que la rinitis viral o bacteriana.

La sinusitis crónica debe diferenciarse de la rinitis, que no se acompaña del mismo grado de inflamación constante. Entre los tipos de rinitis se encuentran la gustativa, asociada con la comida; la rinitis del embarazo, la rinitis asociada con el abuso de vasoconstrictores tópicos (rinitis medicamentosa), la rinitis asociada con el consumo de drogas ilegales (p. ej., cocaína o metanfetamina), la rinitis del envejecimiento; la rinitis vasomotora, supuestamente relacionada con un estado hipersecretor mediado por el sistema nervioso parasimpático, y la rinitis alérgica perenne, cuya característica principal es la ausencia de estacionalidad.

La sinusitis crónica puede deberse a infecciones crónicas virales, bacterianas o fúngicas y a alergia crónica. A menudo resulta difícil determinar la etiología específica, pero el factor subyacente común suele ser de carácter inflamatorio. Antes del uso de la TC se empleaba la punción del antro maxilar con fines diagnósticos y terapéuticos, pero en la actualidad el método de referencia es el cultivo guiado por endoscopia asociado con la TC, excepto en los casos de sinusitis maxilar bacteriana aguda, en los que se realizan técnicas de descompresión quirúrgica; o en algunos casos de sinusitis refractaria al tratamiento en pacientes inmunodeprimidos o en la unidad de cuidados intensivos, en los que el cultivo directo puede servir para elegir el tratamiento antibiótico.

La TC puede poner de manifiesto mucoceles, debidos al bloqueo individual de un seno que sigue produciendo secreción mucosa, lo que puede erosionar el hueso lentamente, expandiéndose hasta afectar el ojo y el cerebro, o sufrir infección aguda. Un micetoma de un seno, o «bola fúngica» aislada, posee una hiperdensidad característica en el contexto de un seno opacificado. Los micetomas (cap. 342) no son invasivos, pero pueden erosionar el hueso debido a necrosis por presión a lo largo de un período prolongado.

Los quistes de retención mucosa, presentes con frecuencia en el seno maxilar, se manifiestan con una opacificación esférica; se estima que el 10% de la población presenta quistes de retención mucosa, que a menudo son asintomáticos.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento médico

Rinitis infecciosa

La rinitis viral se trata con medidas de apoyo, como la reposición de líquidos y el tratamiento de la fiebre con paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos. El vapor posee cierto efecto descongestivo y la vitamina C y una buena nutrición pueden acelerar la resolución de los síntomas. Los descongestivos orales (p. ej., seudoefedrina, 120 mg/12 h, durante varios días), los mucolíticos (p. ej., guaifenesina, 200-400 mg/4-6 h, durante varios días) y el bromuro de ipratropio (al 0,03-0,06%, dos nebulizaciones en cada fosa nasal cada 12 h, durante varios días) pueden ser beneficiosos.

Para la rinitis purulenta aguda o la rinosinusitis aguda de menos de 10 días de duración diagnosticadas clínicamente, los antibióticos tienen poca utilidad, porque el diagnóstico de rinosinusitis bacteriana basado en la anamnesis y en la exploración física es poco preciso.[A1,A2] Por ejemplo, un ciclo de 10 días de amoxicilina no disminuye los síntomas al tercero ni al décimo día comparada con placebo en los pacientes con rinosinusitis aguda y solo mejora ligeramente los síntomas al séptimo día.[A3]

Los antibióticos deben reservarse para los pacientes con una probabilidad alta de infección bacteriana, porque sus efectos colaterales no son banales. Los factores predictivos más fiables para distinguir entre rinosinusitis bacteriana *aguda* y rinosinusitis viral son los síntomas persistentes durante 10 días o más sin mejoría clínica, fiebre alta (> 39 °C) con secreción purulenta nasal o dolor facial durante 3-4 días consecutivos como mínimo, o el inicio o empeoramiento de los síntomas más de 5 días después del inicio de una infección aparentemente viral de la vía respiratoria alta. En los pacientes que cumplen uno o más de estos criterios, la Infectious Diseases Society of America[1] recomienda tratamiento antibiótico provisional, mejor con amoxicilina-ácido clavulánico (875 mg/125 mg vía oral cada 12 h, con incremento a 2.000 mg/125 mg vía oral cada 12 h en pacientes con fiebre mayor de 39 °C, inmunodepresión o tratamiento antibiótico reciente). En pacientes alérgicos a la penicilina, las alternativas más apropiadas son doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h) o una fluoroquinolona (p. ej., levofloxacino 500 mg v.o. cada 24 h o moxifloxacino 400 mg v.o. cada 24 h). No se recomienda usar macrólidos, trimetoprim-sulfametoxazol ni cefalosporinas orales de segunda o tercera generación por el elevado número de resistencias. El tratamiento dura 5-7 días por lo general, con independencia del antibiótico elegido. Los lavados intranasales con suero salino, fisiológico o hipertónico pueden ser un complemento útil en pacientes con rinosinusitis bacteriana aguda,[A4] pero no son útiles los antihistamínicos ni los descongestionantes tópicos. Si los pacientes empeoran después de 72 h de tratamiento o no mejoran después de 5 a 7 días, la evaluación adicional debe incluir una TC para localizar la infección y cultivos, mediante aspiración directa del seno paranasal o cultivo guiado por endoscopia del meato medio. Otros cultivos no son fiables.

El término *sinusitis crónica* engloba varios mecanismos fisiopatológicos e implica una duración prolongada de los síntomas sinusales resistentes al tratamiento sintomático durante un período de 3 meses como mínimo. La sinusitis crónica produce congestión nasal, secreción nasal, presión facial y, en ocasiones, anosmia. A diferencia de la sinusitis aguda, los pacientes con sinusitis crónica no suelen tener fiebre ni cefalea intensa. Los corticoides, en pulverizador tópico (p. ej., acetónido de triamcinolona, dos pulverizaciones de 55 µg en cada fosa nasal todos los días; furoato de mometasona, dos pulverizaciones de 50 µg en cada fosa nasal cada 24 h; propionato de fluticasona, dos pulverizaciones de 50 µg en cada fosa nasal cada 24 h o budesonida dos pulverizaciones de 32 µg en cada fosa nasal cada 24 h) durante 6 semanas o por vía oral en dosis descendente (prednisona 40 mg al día durante 5 días seguida de 30 mg al día durante 5 días, después 20 mg al día durante 5 días, luego 10 mg al día durante 5 días o metilprednisolona comprimidos de 4 mg empezando con 24 mg el primer día y bajando 4 mg cada día durante 6 días) son la pieza clave para tratar los síntomas de la rinosinusitis crónica. Los cultivos mediante endoscopia del meato medio pueden ayudar a definir qué pacientes pueden mejorar con tratamiento antibiótico guiado por cultivo. Los antifúngicos, como el itraconazol oral o en aerosol y la anfotericina B en aerosol, no son útiles en el tratamiento de la sinusitis crónica clásica.[A5]

Rinitis alérgica

La rinitis alérgica (cap. 251) responde a diversos antihistamínicos, como clorhidrato de difenhidramina (25-50 mg/4-6 h), loratadina (5 mg/12 h o 10 mg al día), clorhidrato de cetiricina (10 mg al día) y clorhidrato de fexofenadina (60 mg/12 h o 120 mg al día) y a corticoides nasales tópicos, como acetónido de triamcinolona (dos nebulizaciones [55 µg] en cada fosa nasal cada día), furoato de mometasona (dos nebulizaciones [50 µg] en cada fosa nasal cada día), propionato de fluticasona (dos nebulizaciones [50 µg] en cada fosa nasal cada día) y budesonida (dos nebulizaciones [32 µg] en cada fosa nasal cada día). Los corticoides orales, como prednisona y la metilprednisolona a diferentes dosis, en ocasiones también resultan de utilidad. La desensibilización alérgica se recomienda cuando un alérgeno concreto desencadena una reacción intensa en el paciente. La desensibilización alérgica se recomienda en las ocasiones en la que un alérgeno concreto provoca una reacción intensa en un paciente. La desensibilización alérgica mediante inyecciones o por vía sublingual puede ser beneficiosa específicamente en algunos trastornos inflamatorios, como la rinitis alérgica.

Los corticoides nasales tópicos pueden ser beneficiosos si se confirma una rinosinusitis aguda mediante radiografía o endoscopia nasal.[A6] Sin embargo, tampoco está demostrado que los corticoides intranasales tópicos sean beneficiosos para tratar la sinusitis diagnosticada por el médico de atención primaria con criterios exclusivamente clínicos[A7] ni para tratar el resfriado común.[A8] Los corticoides nasales tópicos se utilizan a menudo con buen efecto clínico en pacientes con rinosinusitis crónica.

Tratamiento quirúrgico

Los pacientes con síntomas intensos, que no responden al tratamiento o con infecciones infrecuentes, resistentes o recurrentes deben acudir a un especialista para evaluación y tratamiento (tabla 426-2). Se recomienda el tratamiento quirúrgico en los pacientes con neoplasias benignas, mucoceles, angiofibroma nasofaríngeo juvenil y algunos tipos de cáncer. El tratamiento quirúrgico puede corregir desviaciones del tabique nasal y la obstrucción nasal asociada. El tratamiento quirúrgico de los cornetes inferiores puede ser beneficioso para la rinitis persistente. La cirugía endoscópica funcional, ideada para conservar la función mucociliar y realizada con endoscopios introducidos a través de las fosas nasales sin incisiones cutáneas, puede ser útil en la sinusitis aguda recurrente y en la rinosinusitis crónica.[A9]

Pólipos nasales

Durante la evaluación de los síntomas de rinitis o de sinusitis, la exploración física puede detectar pólipos nasales. Los pólipos nasales producen con frecuencia síntomas de obstrucción nasal y anosmia, así como síntomas característicos de rinitis. En

booksmedicos.org

TABLA 426-2 CUÁNDO DERIVAR A UN PACIENTE CON SOSPECHA DE RINOSINUSITIS BACTERIANA AL ESPECIALISTA EN ORL

- Temperatura > 39 °C, edema orbitario, cefalea intensa, alteración visual, alteración mental, signos meníngeos
- Ausencia de respuesta a más de dos ciclos de tratamiento antibiótico
- Infección hospitalaria, anomalías anatómicas
- Pacientes inmunodeprimidos o pluripatológicos
- Patógenos infrecuentes o resistentes
- Sinusitis fúngica o enfermedad granulomatosa
- Episodios recurrentes indicativos de sinusitis crónica

Adaptado de Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54:e72-e112.

presencia de pólipos, la congestión nasal suele ser constante. A veces, los pacientes con síntomas prolongados tienen una masa visible en la fosa nasal. En pocos pacientes el signo de presentación es asimetría facial o afectación orbitaria causadas por pólipos desapercibidos durante mucho tiempo. El dolor facial o de oído es más probable en un paciente con pólipos nasales que en el que tiene rinitis sin pólipos nasales.[2]

Los pólipos nasales empiezan normalmente cerca de los senos etmoidales en el meato medio y se extienden a la nariz, donde obstruyen la vía respiratoria nasal y/o los senos paranasales. Los pólipos nasales pueden estar causados por inflamación crónica y también son frecuentes en un trastorno metabólico poco frecuente del metabolismo del ácido araquidónico desencadenado por la ingesta de ácido acetilsalicílico que se denomina enfermedad respiratoria reagudizada por ácido acetilsalicílico. También conocido como tríada de Samter, los pacientes con este síndrome tienen asma que empeora por ácido acetilsalicílico, un exantema provocado por ácido acetilsalicílico y con frecuencia poliposis nasal crónica difícil de estabilizar. Se cree que este conjunto de síntomas está causado por inflamación inducida por leucotrienos, que aumentan por el bloqueo de la prostaglandina causado por el ácido acetilsalicílico y en ocasiones por otros antiinflamatorios no esteroides. El virus del papiloma humano (cap. 373) puede causar un papiloma invertido, que se manifiesta como un pólipo que produce obstrucción nasal unilateral. Esta neoplasia inicialmente benigna responde al tratamiento quirúrgico, pero puede transformarse en una neoplasia maligna manifiesta. También tienen pólipos los pacientes con fibrosis quística, en especial los que presentan una mutación δ-F508 (cap. 89). También se forman pólipos en la sinusitis fúngica alérgica, que se manifiesta por una concentración alta de IgE, cultivo de hongos positivo (habitualmente aspergilosis), cristales de Charcot-Leyden en la histopatología, densidades características en la TC y poliposis nasal, que suele ser unilateral. Los pólipos antrocoanales pueden extenderse a la cavidad nasal o a la nasofaringe y pueden producir obstrucción.

Los pólipos nasales son visibles mediante una exploración meticulosa (v. fig. 426-3) y la TC permite determinar su extensión (fig. 426-5). La poliposis nasal unilateral hace sospechar pólipos antrocoanales, cáncer, papiloma invertido o sinusitis fúngica alérgica, por lo que se recomienda una biopsia temprana.

Los pólipos nasales inflamatorios benignos responden a menudo a los corticoides orales, bien en dosis altas con reducción subsiguiente o, en algunos casos, mediante el ajuste de dosis bajas diarias de corticoides orales, como prednisona (40 mg al día durante 5 días, después 30 mg al día durante 5 días, después 20 mg al día durante 5 días, después 10 mg al día durante 5 días) o metilprednisolona (empezando con 24 mg el primer día, seguido de un descenso progresivo de 4 mg al día durante 6 días).[A10] Los corticoides tópicos son eficaces también para tratar los pólipos nasales.[A11]

El tratamiento quirúrgico de la poliposis nasal benigna puede mejorar los síntomas y disminuir la necesidad de corticoides orales. Se recomienda el tratamiento quirúrgico a todos los pacientes con papilomas invertidos, pólipos antrocoanales y mucoceles. Es probable que el tratamiento quirúrgico sea útil si una sinusitis aguda ha causado complicaciones en el sistema nervioso central, como absceso cerebral (cap. 413), meningitis (cap. 412), absceso epidural, absceso subdural o absceso orbitario. En algunos pacientes, es necesario el tratamiento quirúrgico cuando un pólipo sin tratar y con crecimiento agresivo produce erosión orbitaria o de la base del cráneo. La sinusitis fúngica alérgica se trata a menudo con una combinación de cirugía, corticoides y, en ocasiones, inmunoterapia.

Epistaxis

En un paciente con epistaxis resulta fundamental determinar en primer lugar la gravedad de la pérdida de sangre. La hemorragia persistente puede deberse al uso de warfarina, agentes antiplaquetarios o a cualquier déficit de las plaquetas (caps. 172 y 173) o de los factores de coagulación (cap. 174). La exploración física debe centrarse en la inspección de la porción del anterior tabique, que suele ser el punto de origen más frecuente de la epistaxis. A menudo, los vasos sanguíneos dilatados de la porción inferior del tabique pueden observarse con la rinoscopia anterior (fig. 426-6). Ante la combinación de otitis media unilateral, epistaxis, congestión nasal y una masa cervical, se debe descartar la existencia de un carcinoma nasofaríngeo. Los

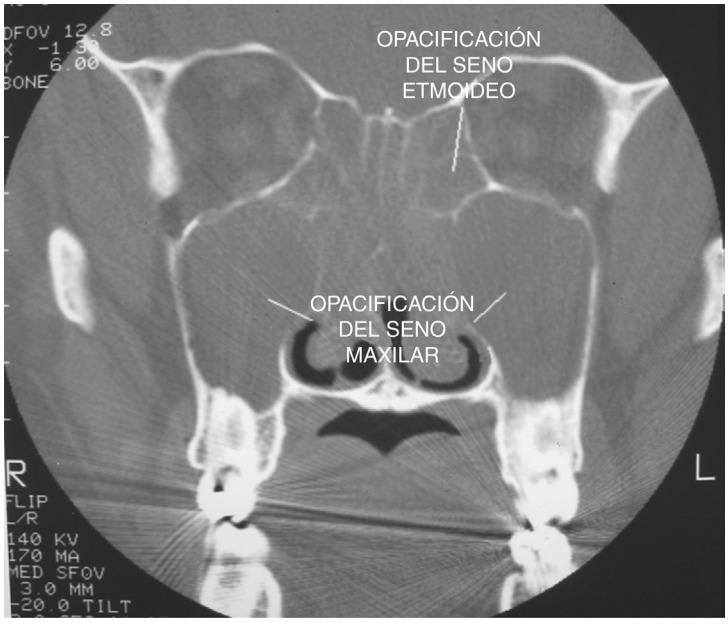

FIGURA 426-5. **Imagen de tomografía computarizada de una poliposis nasal bilateral crónica.**

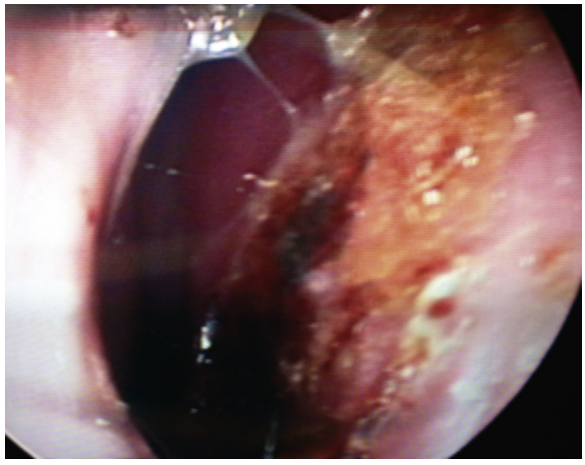

FIGURA 426-6. **Vasos nasales dilatados y costras típicas de un paciente con epistaxis.**

angiofibromas nasales juveniles son tumores raros que pueden cursar con hemorragias en los hombres.

La epistaxis puede tratarse mediante presión local, taponamiento (con balones o esponjas nasales o con gasas de 12,7 mm × 1,8 m impregnadas en vaselina), humidificación e hidratación. Pocas veces son necesarias la hospitalización y las transfusiones. Se debe reducir la dosis de los fármacos favorecedores de la hemorragia o bien, si es posible, interrumpir su administración. Los vasoconstrictores tópicos, como los aerosoles de oximetazolina (dos pulverizaciones en cada fosa nasal cada 12 h durante 3 días) pueden ayudar a evitar la epistaxis persistente. En ocasiones pueden emplearse láseres u otro tipo de cauterios para mejorar el problema. A veces, una ligadura quirúrgica arterial con clips o la oclusión arterial neurorradiológica intervencionista pueden tratar el punto hemorrágico concreto.

OTALGIA

DEFINICIÓN

La otalgia (tabla 426-3) consiste en el dolor percibido por el paciente en el área del hueso temporal. Aunque con frecuencia el paciente puede localizar la molestia, en ocasiones la causa del dolor puede encontrarse a distancia del punto donde se percibe dicho dolor. Este dolor referido puede deberse a patologías de la cavidad bucal, la orofaringe, la hipofaringe o la laringe.

BIOPATOLOGÍA

El oído posee una rica inervación sensitiva y se sitúa en la región lateral del cráneo. El oído se divide en el oído externo o pabellón auricular y conducto auditivo; el oído

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 426-3 CAUSAS DE OTALGIA

CAUSAS DE OTALGIA	OÍDO EXTERNO	OÍDO MEDIO	VÍA AERODIGESTIVA SUPERIOR
Probable	Otitis externa Herpes zóster ótico Condritis Cuerpo extraño	Otitis media aguda Perforación timpánica aguda Barotraumatismo Otitis media crónica con complicación inminente	Amigdalitis Absceso amigdalino Absceso cervical profundo Tumor (especialmente de la base de la lengua, amígdala, hipofaringe, laringe o nasofaringe)
Poco probable	Otitis externa maligna Tumor	Tumor	

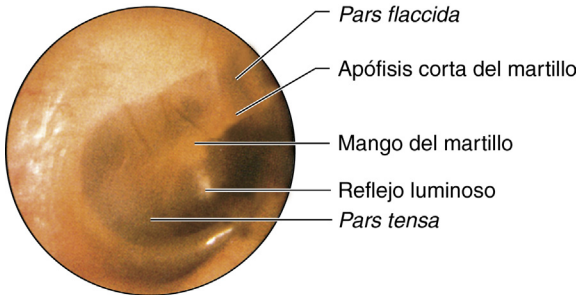

FIGURA 426-7. Tímpano normal. (Tomado de Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery,* 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:2.)

medio, compuesto por la membrana timpánica y los huesecillos (fig. 426-7); y el oído interno, integrado por la cóclea y los conductos semicirculares, así como el utrículo y el sáculo. En general, la otalgia se debe a patologías del oído externo o el oído medio. El nervio trigémino inerva el cuadrante anterosuperior del pabellón auditivo, mientras que los nervios cutáneos cervicales C2 y C3 inervan el resto de la mayor parte del oído externo. Sin embargo, los pares craneales noveno y décimo contribuyen en parte a inervar el conducto auditivo e incluso el séptimo par craneal proporciona una pequeña parte de la inervación sensitiva de la porción posterosuperior del conducto auditivo. Este solapamiento en la distribución de los pares craneales noveno y décimo es la base anatómica de la otalgia referida de las enfermedades de la cavidad bucal, la orofaringe y la laringe. Por tanto, la otalgia puede deberse a enfermedades inflamatorias de la piel del oído externo, el conducto auditivo o el oído medio; o puede deberse a patologías no relacionadas con el oído propiamente dicho.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con otalgia a menudo refieren síntomas atribuibles directamente al propio oído. En la otitis externa, puede existir eritema y tumefacción evidentes del conducto auditivo externo. El dolor suscitado con la manipulación física, aunque sea cuidadosa, puede ser insoportable. En la condritis del pabellón auricular, que puede relacionarse con enfermedades reumatológicas, infecciones o traumatismos, todo el pabellón auricular puede encontrarse tumefacto y doloroso. La otalgia asociada con hipoacusia puede indicar patología del oído medio, en especial otitis media. Los pacientes a menudo refieren dolor en el oído después de viajes en avión o tras conducir en regiones montañosas. Los cambios rápidos de presión, como los que acontecen durante el submarinismo, pueden producir un barotraumatismo (cap. 94), en el que la trompa de Eustaquio es incapaz de compensar con la suficiente rapidez los cambios de presión encontrados. El dolor también puede ser un síntoma postraumático debido a lesiones por percusión relativamente leves, traumatismos craneoencefálicos más graves o lesiones por percusión relacionadas con una explosión. El dolor relacionado con la exposición al ruido también puede indicar lesión del oído medio o incluso del oído interno. El dolor sordo, profundo, localizado en el área temporal y asociado con dolor retroorbitario puede deberse a patologías del vértice petroso, como la apicitis petrosa.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

Al paciente con otalgia se le debe preguntar por la localización del dolor, la duración de los síntomas y cualquier actividad relacionada con el comienzo de la enfermedad. Por ejemplo, el antecedente reciente de haber nadado hace más probable el diagnóstico de otitis externa («otitis del nadador»), mientras que una infección reciente de las vías respiratorias superiores asociada con hipoacusia sugiere una otitis media. Las preguntas deben abordar la existencia de hipoacusia, vértigo, otorrea, disfonía, cambios de la voz, disfagia, odinofagia, disnea, hemoptisis, hematemesis y pérdida de peso. Entre los hábitos sociales se debe preguntar acerca del tabaquismo y el consumo de alcohol. Se deben buscar antecedentes familiares de carcinoma nasofaríngeo y de las vías aerodigestivas altas. Los antecedentes quirúrgicos pueden revelar la existencia de cirugía sobre el oído o la faringe en el pasado.

Exploración física

Se debe realizar una exploración cervical y cefálica completa, que incluya una valoración general para descartar traumatismos y una exploración oftalmológica básica. En primer lugar debe examinarse el oído externo y el pabellón auricular. El conducto auditivo debe palparse en primer lugar y ser inspeccionado a continuación. Un otoscopio con una pera neumática acoplada resulta fundamental para establecer la presencia o ausencia de derrames en el oído medio. Durante la inspección de la membrana timpánica se debe valorar su estado, la existencia de perforaciones, su translucidez, la posición y definición del martillo, así como la movilidad timpánica con el conducto auditivo sellado y la aplicación de un soplo de aire con la pera neumática. Las alteraciones pueden deberse a infecciones (fig. 426-8) o barotraumatismo (fig. 426-9). Debe realizarse una exploración con un diapasón de 512 Hz para determinar la lateralización del sonido (prueba de Weber) y si la conducción aérea es mayor que la conducción ósea (prueba de Rinne). La función del nervio facial debe valorarse (cap. 396) explorando si el paciente puede levantar las cejas, cerrar los ojos, arrugar la nariz y fruncir los labios. Debe registrarse la presencia o ausencia de nistagmo. La inspección de la nariz, la cavidad bucal, la orofaringe y el cuello debe acompañarse de una exploración de los pares craneales (cap. 396). La palpación de la lengua y las amígdalas es fundamental si la otalgia es intensa y persistente. Durante la exploración detallada del cuello se deben descartar masas. Las infecciones de la cavidad bucal (cap. 425), como el absceso periamigdalino o la amigdalitis grave, pueden debutar con otalgia, y en la exploración física pueden encontrarse trismo, eritema, efecto masa y otros signos comunes de faringitis.

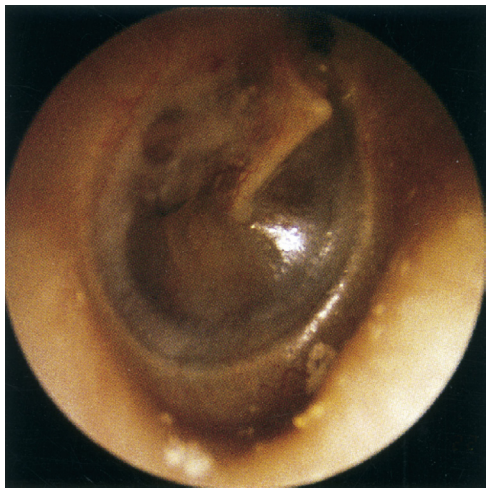

FIGURA 426-8. Aspecto otoscópico de una otitis media con derrame. El mango y la apófisis corta del martillo hacen relieve debido a la retracción timpánica. El tímpano posee un aspecto ligeramente amarillento debido al derrame del oído medio. (Tomado de Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery,* 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:7.)

Pruebas de laboratorio

El audiograma permite valorar la hipoacusia (cap. 428). El timpanograma mide la distensibilidad del sistema del oído medio y es un método preciso para diagnosticar la otitis media. Los cultivos pocas veces se emplean, ya que es preciso realizar una timpanocentesis, y en los cultivos del oído externo pueden crecer gran cantidad de microorganismos que a menudo se tratan de modo empírico con antibióticos. Si en la exploración física se observa fiebre, derrame en el oído medio y rigidez cervical, de forma excepcional está indicado realizar una punción lumbar.

Pruebas de imagen

En general, las pruebas de imagen están indicadas si se sospecha que puedan existir complicaciones de la otitis media aguda o crónica o para descartar causas ocultas de otalgia en las vías aerodigestivas altas. Se deben realizar pruebas de imagen si se sospecha una meningitis, un absceso epidural o subdural, un absceso cerebral o una trombosis del seno sagital. Las pruebas de imagen también resultan útiles para planear

booksmedicos.org

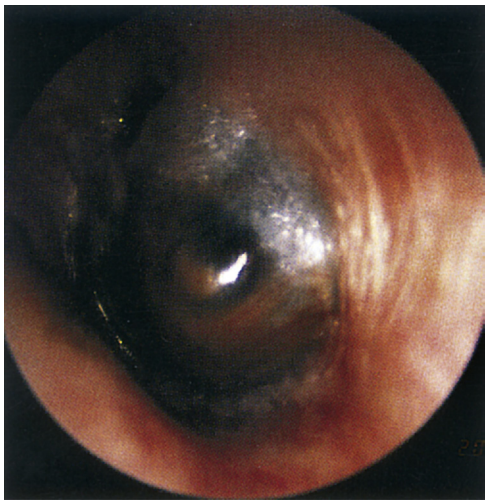

FIGURA 426-9. Sangre en el oído medio (hemotímpano). Entre las causas se encuentran los barotraumatismos otíticos, la otitis media secretora y el bulbo yugular alto. (Tomado de Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery,* 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:26.)

la cirugía en los casos de otitis media crónica o (raramente) para evaluar tumores del oído externo o medio.

Diagnóstico diferencial

La otitis externa consiste en la infección de la piel del conducto auditivo y a menudo se debe a la manipulación del oído tras practicar natación o al rascado del conducto auditivo para aliviar el prurito causado por la irritación cutánea. Puede existir eritema en la piel del conducto auditivo y un intenso dolor al intentar manipular el mismo. En pacientes con neuropatías craneales concomitantes, sobre todo en pacientes diabéticos o en pacientes inmunodeprimidos, debe sospecharse una otitis externa maligna con osteomielitis. La inspección del tímpano puede revelar la presencia de líquido, compatible con una otitis media; la exploración con diapasones debe poner de manifiesto una hipoacusia conductiva. La existencia de vesículas en la concha del pabellón auricular, en especial cuando se acompaña de parálisis del nervio facial, es muy sugestiva de un herpes zóster ótico con síndrome de Ramsay Hunt (cap. 375). La perforación timpánica indica una otitis media aguda o crónica, perforación traumática o posiblemente un colesteatoma (cap. 428) si la perforación se localiza en el cuadrante posterosuperior. La otorrea crónica asociada con dolor sordo, profundo y una perforación timpánica sugiere una complicación de la otitis media.

Si la exploración del oído y de los pares craneales es negativa, pero la otalgia es persistente, se debe intentar de manera especial la visualización de la vía aerodigestiva superior, incluidas la nasofaringe, la cavidad bucal, la orofaringe, la laringe y la hipofaringe, para asegurar que no existe una infección o un tumor en estas zonas difíciles de explorar. En estos casos la RM puede ser de gran utilidad.

TRATAMIENTO

Tto

La otitis externa con frecuencia se trata mediante la aspiración de restos en la consulta usando un microscopio y la aplicación de gotas antibióticas (ciprofloxacino, tobramicina, neomicina, polimixina B) con o sin hidrocortisona, en varias asociaciones.[3] A menudo se coloca en el conducto auditivo una pequeña mecha o esponja para ayudar a mantener su permeabilidad y permitir la fácil aplicación de las medicaciones (fig. 426-10). En la otitis media, el tratamiento antibiótico oral con amoxicilina o eritromicina se dirige a la erradicación de *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus,* al igual que en la sinusitis. El beneficio es notable en los niños de 2 años o más pequeños con otitis media bilateral, o en niños mayores con otitis y otorrea, mientras que otros pacientes pueden ser observados sin administrar antibióticos. En general, los antibióticos proporcionan unos resultados algo mejores a corto plazo, pero a costa de una mayor tasa de diarrea y exantemas.[A12,A13] Hay que señalar que en la evolución natural de la otitis media aguda se produce una perforación timpánica aguda, que a menudo se acompaña de otorrea y de alivio del dolor. La mayoría de los derrames del oído medio desaparecen espontáneamente en 3 meses, con o sin tratamiento. La mayoría de las perforaciones timpánicas de origen traumático cicatrizan sin intervención quirúrgica, pero si una perforación timpánica persiste durante más de 3 meses puede valorarse el cierre quirúrgico mediante timpanoplastia con o sin mastoidectomía. Las perforaciones con secreción crónica, en especial si se localizan en el cuadrante posterosuperior de la membrana timpánica, pueden indicar la presencia de colesteatoma y precisar cirugía timpanomastoidea.

Los pacientes en quienes se sospecha una infección por herpes zóster deben tratarse con aciclovir (800 mg por vía oral cinco veces al día durante 7 días), con o sin prednisona (cap. 375). Las complicaciones intracraneales de la otitis media a menudo requieren tratamiento quirúrgico.

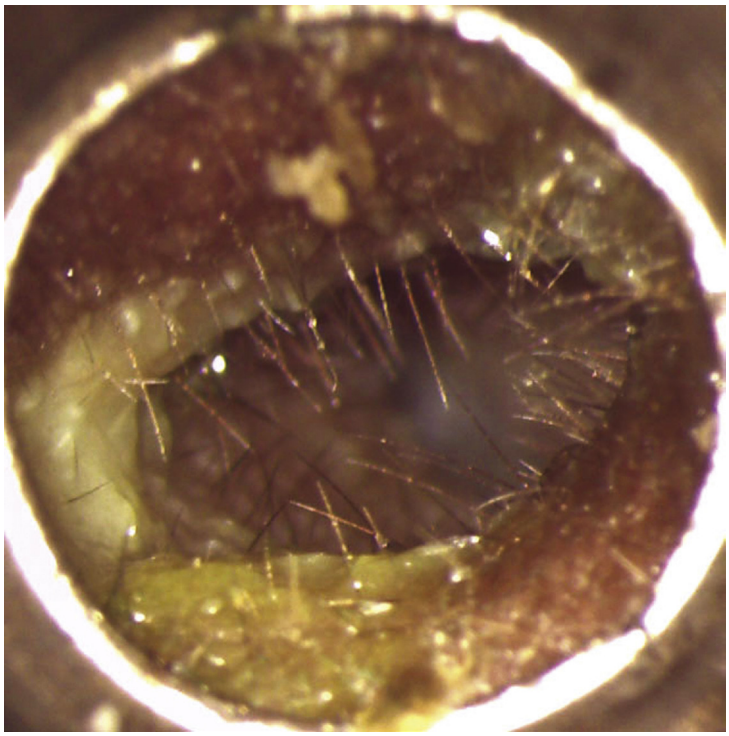

FIGURA 426-10. Otitis externa. Otitis externa en el oído izquierdo de un paciente con la membrana timpánica al fondo. Se observa exudado y eritema. Hay bastante dolor en el conducto auditivo y puede ser necesaria una gasa para mantener la permeabilidad del conducto auditivo externo.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6. CD000247.
A2. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10. CD006089.
A3. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, et al. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:685-692.
A4. Wei CC, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123:2347-2359.
A5. Orlandi RR, Smith TL, Marple BF, et al. Update on evidence-based reviews with recommendations in adult chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(suppl 1):S1-S15.
A6. Zalmanovici TA, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4. CD005149.
A7. Williamson IG, Rumsby K, Benge S, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2487-2496.
A8. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8. CD008116.
A9. Smith TL, Kern R, Palmer JN, et al. Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study with 1-year follow-up. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:4-9.
A10. Poetker DM, Jakubowski LA, Lal D, et al. Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:104-120.
A11. Rudmik L, Schlosser RJ, Smith TL, et al. . Impact of topical nasal steroid therapy on symptoms of nasal polyposis: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2012;122:1431-1437.
A12. Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med*. 2011;364:116-126.
A13. Venekamp RP, Sanders S, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1. CD000219.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

427

OLFATO Y GUSTO

ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Millones de personas sufren trastornos del olfato y el gusto, aunque a menudo estas dolencias son infravaloradas porque no son mortales y, a diferencia de las alteraciones de la visión o la audición, no se consideran discapacidades graves. Sin embargo, los trastornos quimiosensoriales a menudo reducen el disfrute y la calidad de vida y son importantes para los pacientes que los padecen.

DEFINICIÓN

El receptor sensorial del gusto, la papila gustativa, es un órgano piriforme compuesto por 50-150 células. La vida media de estas células es de 10-14 días, y se renuevan constantemente a partir de las células epiteliales en división que rodean la papila. Las papilas gustativas se localizan en la lengua, el paladar blando, la faringe, la laringe, la epiglotis, la úvula y el tercio superior del esófago. Las papilas gustativas localizadas en los dos tercios anteriores de la lengua y en el paladar reciben la inervación del nervio cuerda del tímpano, ramo del séptimo par craneal. El noveno par craneal inerva el tercio posterior de la lengua. Los pares craneales IX y X inervan las papilas gustativas de la faringe y la laringe. Las señales aferentes de las papilas gustativas se proyectan al núcleo del tracto solitario en el bulbo raquídeo y, a continuación, a través de una serie de sinapsis, alcanzan el tálamo y la corteza cerebral somatosensorial poscentral (primaria homolateral). En la lengua y en la cavidad bucal se encuentran terminaciones nerviosas libres del quinto par craneal, y las lesiones que afectan estas vías también pueden alterar la percepción del gusto.

Los receptores olfativos se encuentran en una pequeña zona del tamaño aproximado de 2,5 cm^2 de epitelio pigmentado especializado que se extiende en arco a lo largo de la parte superior de cada lado de la mucosa nasal. Las células bipolares sensoriales especializadas de esta región introducen sus terminaciones receptoras cortas en la mucosa de recubrimiento para detectar las moléculas aromáticas a medida que se disuelven. Al igual que ocurre con las papilas gustativas, la porción receptora especializada de la neurona bipolar se renueva continuamente, con un período de recambio de 30 días. Los finos axones de las neuronas bipolares atraviesan pequeños orificios de la lámina cribosa del hueso etmoides para formar conexiones en el bulbo olfativo, situado en la superficie ventral del lóbulo frontal. Desde este punto, las neuronas de segundo y tercer orden se proyectan de forma directa e indirecta a la corteza prepiriforme y a partes del complejo amigdaloide a ambos lados del cerebro, que representa la corteza olfativa primaria.

BIOPATOLOGÍA

Patología

Los trastornos del gusto interfieren en la digestión porque los estimulantes del gusto alteran el flujo pancreático y salival, las contracciones gástricas y la motilidad intestinal. El olfato también contribuye antes y durante la ingesta de alimentos, porque gran parte del sentido del gusto deriva de la estimulación olfativa durante la ingesta y la masticación. La incapacidad para detectar sabores y olores nocivos puede causar intoxicaciones alimentarias o por gases tóxicos, en especial en pacientes de edad avanzada. En su grado máximo, los trastornos quimiosensoriales pueden ser una fuente de estrés considerable, anorexia y depresión. Los genes que codifican las proteínas quimiorreceptoras pertenecen a la superfamilia de receptores asociados con la proteína G, que representan hasta el 1% del genoma de los mamíferos.[1] La diversidad de las secuencias en estos genes codifica motivos estructurales específicos que se unen a diferentes ligandos y detectan diferentes olores y sabores. Las células diferenciadas y dedicadas expresan receptores específicos para detectar cada uno de los cinco sabores básicos: dulce (detectado por los heterodímeros T1R1 y T1R3), *umami* (detectado por los heterodímeros T1R2 y T1R3), amargo (detectado por una cantidad estimada de 30 T2R), ácido (detectado por PKD2L1, con una anhidrasa carbónica IV unida a membrana que detecta la carbonatación) y salado (canal de sodio epitelial). Las células receptoras del gusto transforman y transmiten la información a las zonas aferentes primarias a través de múltiples pares craneales (VII, IX y X) que se proyectan en el núcleo del tracto solitario en el tronco encefálico, con sinapsis en el tálamo, y desde ahí a la corteza primaria (fig. 427-1).

Fisiopatología

Los trastornos del gusto y el olfato pueden ser de tipo local, sistémico y neurológico (tabla 427-1). Las papilas gustativas y la porción receptora especializada de las células olfativas bipolares se renuevan constantemente, y este proceso de renovación puede verse afectado por cambios hormonales, metabólicos, nutricionales, radioterapia,

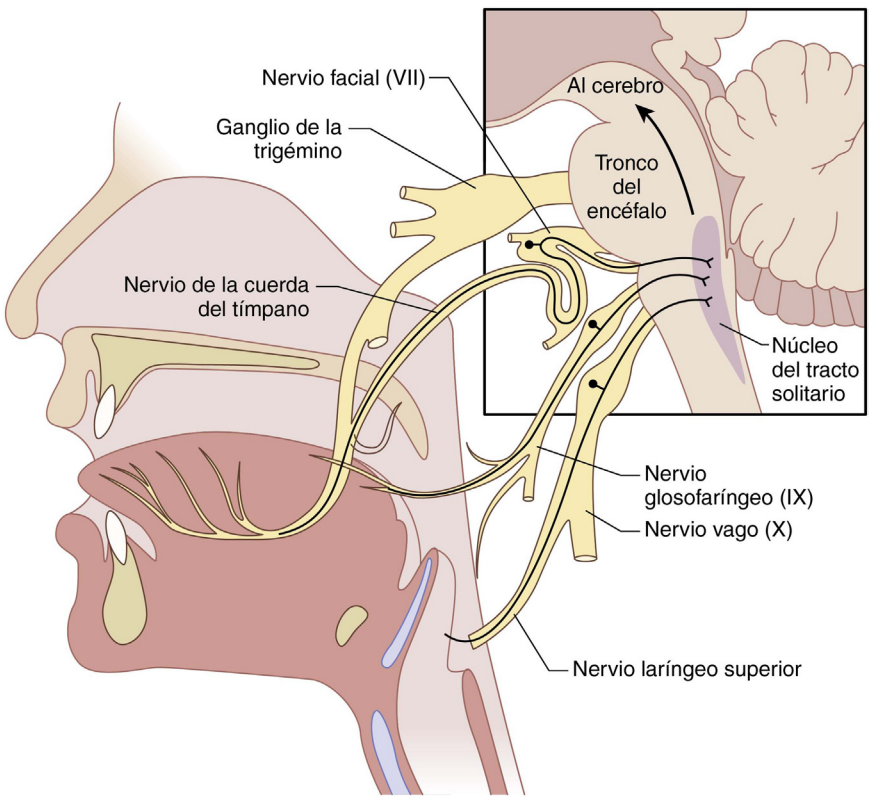

FIGURA 427-1. Anatomía de las vías periféricas del gusto. La información gustativa se transmite desde la boca y la faringe a través de múltiples pares craneales que se proyectan al núcleo del tracto solitario en el tronco del encéfalo, con un relevo en el tálamo antes de alcanzar la corteza. (Copyright 1999-2000 David Klemm. Reproducido de Bromley SM. Smell and taste disorders: a primary care approach. *Am Fam Physician*. 2000;61:427-436, 438.)

booksmedicos.org

TABLA 427-1 CAUSAS COMUNES DE AGEUSIA Y ANOSMIA

	GUSTO	OLFATO
Locales	Radioterapia, infecciones bucales, dentaduras postizas, intervenciones dentales	Rinitis alérgica, sinusitis, poliposis nasal, infección de vías respiratorias altas
Sistémicas	Cáncer, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, déficit nutricional (vitamina B_3, cinc), síndrome de Cushing, hipotiroidismo, diabetes mellitus, infección (viral), fármacos (antirreumáticos y antiproliferativos, p. ej., corticoides, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina y metotrexato)	Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, déficit nutricional (vitamina B_{12}), síndrome de Cushing, hipotiroidismo, diabetes mellitus, infección (hepatitis viral, gripe), fármacos (nebulizadores nasales, antihistamínicos, descongestivos, antibióticos, así como antirreumáticos y antiproliferativos que afectan al gusto)
Neurológicas	Parálisis de Bell, disautonomía familiar, esclerosis múltiple	Traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, tumor frontal

uso de fármacos y por el envejecimiento. Por ejemplo, la interrupción de la mitosis producida por el uso de fármacos antiproliferativos hace que el sentido del gusto normal tarde en recuperarse un mínimo de 10 días, mientras que la recuperación de la función olfativa normal tarda más de 30 días. Los diuréticos pueden bloquear los canales iónicos apicales de las papilas gustativas, y los fármacos antifúngicos inhiben las enzimas dependientes de la citocromo P-450 en los receptores. Numerosas enfermedades locales, como los resfriados o las alergias, la sinusitis crónica y la poliposis nasal pueden afectar al sentido del olfato al disminuir la permeabilidad de la vía respiratoria. Los traumatismos craneales accidentales pueden romper los finos axones de las neuronas olfativas bipolares y causar anosmia. Las lesiones del quinto, séptimo (cuerda del tímpano) y noveno pares craneales pueden afectar al sentido del gusto. Las alteraciones gustativas y olfativas pueden ser signos diagnósticos relevantes de lesiones neurológicas focales (p. ej., tumores del lóbulo frontal). Las alucinaciones olfativas y gustativas se presentan en las lesiones epileptógenas que afectan al lóbulo temporal mesial y la región insular, respectivamente. Por último, ciertas enfermedades psiquiátricas (sobre todo trastornos depresivos y esquizofrenia) cursan con trastornos del olfato y alucinaciones olfativas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las causas más frecuentes de anosmia son la enfermedad obstructiva local, las infecciones virales, los traumatismos craneales (cap. 399) y el envejecimiento normal (cap. 25).[2,3] Los pacientes pueden perder el sentido del olfato no solo por sinusitis o alergias crónicas (cap. 426), sino también por los nebulizadores y las gotas nasales que emplean para tratar dichos trastornos. Las causas más frecuentes de ageusia son las infecciones virales y la toma de fármacos, en especial antirreumáticos y antiproliferativos (v. tabla 427-1). Muchas de las enfermedades sistémicas enumeradas en la tabla 427-1 probablemente producen sus efectos por la reducción del ritmo de renovación de los receptores sensoriales de la lengua y el epitelio olfativo. Las alteraciones del olfato y el gusto en los pacientes malnutridos pueden deberse a déficit específicos de vitaminas y minerales, como el cinc. Las infecciones virales, como la gripe (cap. 364), la hepatitis viral (cap. 148) y la rinitis alérgica (cap. 251), son las causas más frecuentes de alteración del gusto y del olfato.[4] Los trastornos neurológicos multifocales, como la esclerosis múltiple (cap. 411) y los traumatismos craneoencefálicos (cap. 399), pueden afectar a las vías olfativas y gustativas centrales en varios niveles. Por tanto, en estos pacientes son frecuentes las anomalías del gusto y del olfato. Cada vez se identifican más casos de pérdida de gusto en las fases iniciales de muchos trastornos neurodegenerativos, como enfermedad de Parkinson, demencia de Alzheimer, enfermedad de la motoneurona y enfermedad de Huntington.[5] Una lesión irritativa por un proceso neoplásico, inflamatorio o desmielinizante puede causar una alteración persistente en vez de una pérdida de gusto.

DIAGNÓSTICO

El olfato puede explorarse de modo grosero a la cabecera del paciente con unos pocos olores fácilmente reconocibles, como café, chocolate y el aroma parecido al de las rosas del alcohol feniletílico. Se deben evitar los irritantes nasales. Cada fosa nasal debe explorarse separadamente para determinar si el problema es uni- o bilateral. La sensación gustativa suele explorarse con soluciones débiles diluidas de azúcar, sal, y ácido acético o vinagre. El paciente debe mantener la lengua sacada y responder a las preguntas formuladas mediante señales con la cabeza o apuntando a los nombres de los sabores escritos en cartulinas. Los dos tercios anteriores y el tercio posterior de la lengua se deben explorar por separado.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la disfunción olfativa secundaria a enfermedades nasales se dirige a conseguir permeabilizar la vía respiratoria sin dañar el epitelio olfativo (cap. 426). La administración intranasal de corticoides para la rinosinusitis (cap. 426), antibióticos para la sinusitis si es necesario y fármacos para las alergias estacionales (cap. 251) resulta útil en casos seleccionados. Se deben interrumpir los fármacos entre cuyos efectos se encuentre la alteración del gusto o el olfato (v. tabla 427-1). No se ha demostrado el beneficio del tratamiento con vitaminas y minerales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

428

AUDICIÓN Y EQUILIBRIO

ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las vías neurales responsables de la audición y las vías principales para el equilibrio y la orientación espacial se encuentran próximas anatómicamente en gran parte de su recorrido desde los órganos terminales en el oído interno hasta su finalización en la porción superior del lóbulo temporal. Debido a esta estrecha relación anatómica, los trastornos que afectan a la audición con frecuencia afectan al equilibrio y viceversa. Por este motivo se consideran en conjunto en el presente capítulo.

BIOPATOLOGÍA

Sin embargo, a pesar de su cercanía anatómica, existen diferencias fisiopatológicas considerables por las que la exploración clínica de ambos sistemas es diferente. El sistema auditivo se encuentra relativamente aislado desde el punto de vista fisiológico, de modo que su funcionamiento y sus alteraciones pueden explorarse con independencia de otros sistemas neurales. Por el contrario, el sistema vestibular posee numerosas relaciones fisiológicas estrechas con otros sistemas neurales (en especial con, el sistema visual-oculomotor, somatosensitivo y el sistema nervioso autónomo), por lo que es difícil evaluarlo de forma aislada de estos otros sistemas.

DIAGNÓSTICO

Las alteraciones del sistema auditivo provocan unos pocos síntomas característicos y bien definidos (es decir, hipoacusia y acúfenos). Los trastornos del sistema vestibular pueden producir síntomas parecidos a los observados en las alteraciones de otras estructuras neurales, como vértigo, distorsión visual (oscilopsia), desequilibrio, náuseas, vómitos e incluso síncope.

TRASTORNOS DEL SISTEMA AUDITIVO

DEFINICIÓN

Anatomía y fisiología de la audición

Durante la audición normal, las ondas sonoras son transmitidas desde la membrana timpánica, a través de los tres huesecillos localizados en la cavidad rellena de aire del oído medio (conducción aérea) hasta la ventana oval y la membrana basilar de la cóclea, que es hermética. Los huesecillos aumentan la ganancia en 18 veces desde el tímpano hasta la ventana oval, compensando la pérdida que sufrirían las ondas acústicas al pasar de desplazarse por el aire a hacerlo por líquido. Cuando no existe este sistema, el sonido puede alcanzar la cóclea a través de vibraciones por el hueso temporal (conducción ósea), mucho menos eficaz (pérdida de aproximadamente 60 dB). Las células ciliadas, organizadas tonotópicamente a lo largo de la membrana basilar coclear, detectan los movimientos vibratorios de dicha membrana y transducen la vibración en impulsos nerviosos. Los impulsos nerviosos son transportados por células nerviosas que poseen sus cuerpos neuronales en el ganglio espiral y hacen sinapsis en la base de las células ciliadas, hasta alcanzar el núcleo coclear del tegmento pontino homolateral. La cóclea espiral analiza mecánicamente el contenido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 427-1 CAUSAS COMUNES DE AGEUSIA Y ANOSMIA

	GUSTO	OLFATO
Locales	Radioterapia, infecciones bucales, dentaduras postizas, intervenciones dentales	Rinitis alérgica, sinusitis, poliposis nasal, infección de vías respiratorias altas
Sistémicas	Cáncer, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, déficit nutricional (vitamina B_3, cinc), síndrome de Cushing, hipotiroidismo, diabetes mellitus, infección (viral), fármacos (antirreumáticos y antiproliferativos, p. ej., corticoides, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina y metotrexato)	Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, déficit nutricional (vitamina B_{12}), síndrome de Cushing, hipotiroidismo, diabetes mellitus, infección (hepatitis viral, gripe), fármacos (nebulizadores nasales, antihistamínicos, descongestivos, antibióticos, así como antirreumáticos y antiproliferativos que afectan al gusto)
Neurológicas	Parálisis de Bell, disautonomía familiar, esclerosis múltiple	Traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, tumor frontal

uso de fármacos y por el envejecimiento. Por ejemplo, la interrupción de la mitosis producida por el uso de fármacos antiproliferativos hace que el sentido del gusto normal tarde en recuperarse un mínimo de 10 días, mientras que la recuperación de la función olfativa normal tarda más de 30 días. Los diuréticos pueden bloquear los canales iónicos apicales de las papilas gustativas, y los fármacos antifúngicos inhiben las enzimas dependientes de la citocromo P-450 en los receptores. Numerosas enfermedades locales, como los resfriados o las alergias, la sinusitis crónica y la poliposis nasal pueden afectar al sentido del olfato al disminuir la permeabilidad de la vía respiratoria. Los traumatismos craneales accidentales pueden romper los finos axones de las neuronas olfativas bipolares y causar anosmia. Las lesiones del quinto, séptimo (cuerda del tímpano) y noveno pares craneales pueden afectar al sentido del gusto. Las alteraciones gustativas y olfativas pueden ser signos diagnósticos relevantes de lesiones neurológicas focales (p. ej., tumores del lóbulo frontal). Las alucinaciones olfativas y gustativas se presentan en las lesiones epileptógenas que afectan al lóbulo temporal mesial y la región insular, respectivamente. Por último, ciertas enfermedades psiquiátricas (sobre todo trastornos depresivos y esquizofrenia) cursan con trastornos del olfato y alucinaciones olfativas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las causas más frecuentes de anosmia son la enfermedad obstructiva local, las infecciones virales, los traumatismos craneales (cap. 399) y el envejecimiento normal (cap. 25).[2,3] Los pacientes pueden perder el sentido del olfato no solo por sinusitis o alergias crónicas (cap. 426), sino también por los nebulizadores y las gotas nasales que emplean para tratar dichos trastornos. Las causas más frecuentes de ageusia son las infecciones virales y la toma de fármacos, en especial antirreumáticos y antiproliferativos (v. tabla 427-1). Muchas de las enfermedades sistémicas enumeradas en la tabla 427-1 probablemente producen sus efectos por la reducción del ritmo de renovación de los receptores sensoriales de la lengua y el epitelio olfativo. Las alteraciones del olfato y el gusto en los pacientes malnutridos pueden deberse a déficit específicos de vitaminas y minerales, como el cinc. Las infecciones virales, como la gripe (cap. 364), la hepatitis viral (cap. 148) y la rinitis alérgica (cap. 251), son las causas más frecuentes de alteración del gusto y del olfato.[4] Los trastornos neurológicos multifocales, como la esclerosis múltiple (cap. 411) y los traumatismos craneoencefálicos (cap. 399), pueden afectar a las vías olfativas y gustativas centrales en varios niveles. Por tanto, en estos pacientes son frecuentes las anomalías del gusto y del olfato. Cada vez se identifican más casos de pérdida de gusto en las fases iniciales de muchos trastornos neurodegenerativos, como enfermedad de Parkinson, demencia de Alzheimer, enfermedad de la motoneurona y enfermedad de Huntington.[5] Una lesión irritativa por un proceso neoplásico, inflamatorio o desmielinizante puede causar una alteración persistente en vez de una pérdida de gusto.

DIAGNÓSTICO

El olfato puede explorarse de modo grosero a la cabecera del paciente con unos pocos olores fácilmente reconocibles, como café, chocolate y el aroma parecido al de las rosas del alcohol feniletílico. Se deben evitar los irritantes nasales. Cada fosa nasal debe explorarse separadamente para determinar si el problema es uni- o bilateral. La sensación gustativa suele explorarse con soluciones débiles diluidas de azúcar, sal, y ácido acético o vinagre. El paciente debe mantener la lengua sacada y responder a las preguntas formuladas mediante señales con la cabeza o apuntando a los nombres de los sabores escritos en cartulinas. Los dos tercios anteriores y el tercio posterior de la lengua se deben explorar por separado.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la disfunción olfativa secundaria a enfermedades nasales se dirige a conseguir permeabilizar la vía respiratoria sin dañar el epitelio olfativo (cap. 426). La administración intranasal de corticoides para la rinosinusitis (cap. 426), antibióticos para la sinusitis si es necesario y fármacos para las alergias estacionales (cap. 251) resulta útil en casos seleccionados. Se deben interrumpir los fármacos entre cuyos efectos se encuentre la alteración del gusto o el olfato (v. tabla 427-1). No se ha demostrado el beneficio del tratamiento con vitaminas y minerales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

428

AUDICIÓN Y EQUILIBRIO

ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las vías neurales responsables de la audición y las vías principales para el equilibrio y la orientación espacial se encuentran próximas anatómicamente en gran parte de su recorrido desde los órganos terminales en el oído interno hasta su finalización en la porción superior del lóbulo temporal. Debido a esta estrecha relación anatómica, los trastornos que afectan a la audición con frecuencia afectan al equilibrio y viceversa. Por este motivo se consideran en conjunto en el presente capítulo.

BIOPATOLOGÍA

Sin embargo, a pesar de su cercanía anatómica, existen diferencias fisiopatológicas considerables por las que la exploración clínica de ambos sistemas es diferente. El sistema auditivo se encuentra relativamente aislado desde el punto de vista fisiológico, de modo que su funcionamiento y sus alteraciones pueden explorarse con independencia de otros sistemas neurales. Por el contrario, el sistema vestibular posee numerosas relaciones fisiológicas estrechas con otros sistemas neurales (en especial con, el sistema visual-oculomotor, somatosensitivo y el sistema nervioso autónomo), por lo que es difícil evaluarlo de forma aislada de estos otros sistemas.

DIAGNÓSTICO

Las alteraciones del sistema auditivo provocan unos pocos síntomas característicos y bien definidos (es decir, hipoacusia y acúfenos). Los trastornos del sistema vestibular pueden producir síntomas parecidos a los observados en las alteraciones de otras estructuras neurales, como vértigo, distorsión visual (oscilopsia), desequilibrio, náuseas, vómitos e incluso síncope.

TRASTORNOS DEL SISTEMA AUDITIVO

DEFINICIÓN

Anatomía y fisiología de la audición

Durante la audición normal, las ondas sonoras son transmitidas desde la membrana timpánica, a través de los tres huesecillos localizados en la cavidad rellena de aire del oído medio (conducción aérea) hasta la ventana oval y la membrana basilar de la cóclea, que es hermética. Los huesecillos aumentan la ganancia en 18 veces desde el tímpano hasta la ventana oval, compensando la pérdida que sufrirían las ondas acústicas al pasar de desplazarse por el aire a hacerlo por líquido. Cuando no existe este sistema, el sonido puede alcanzar la cóclea a través de vibraciones por el hueso temporal (conducción ósea), mucho menos eficaz (pérdida de aproximadamente 60 dB). Las células ciliadas, organizadas tonotópicamente a lo largo de la membrana basilar coclear, detectan los movimientos vibratorios de dicha membrana y transducen la vibración en impulsos nerviosos. Los impulsos nerviosos son transportados por células nerviosas que poseen sus cuerpos neuronales en el ganglio espiral y hacen sinapsis en la base de las células ciliadas, hasta alcanzar el núcleo coclear del tegmento pontino homolateral. La cóclea espiral analiza mecánicamente el contenido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

de frecuencias del sonido. Los tonos de alta frecuencia únicamente activan células sensoriales de la región basilar, mientras que los tonos de baja frecuencia activan todas o casi todas las células sensoriales. Por tanto, en las lesiones de la cóclea y de su nervio aferente, los niveles auditivos de las diferentes frecuencias suelen ser desiguales, por lo que suele haber una mejor sensibilidad auditiva para los tonos de baja frecuencia que para los de alta frecuencia. Las señales auditivas ascienden por el tronco del encéfalo desde los núcleos cocleares dorsal y ventral hasta alcanzar los núcleos olivares superiores a ambos lados. Por tanto, las lesiones del sistema nervioso centrales al núcleo coclear no producen hipoacusia monoaural y, por el contrario, las lesiones centrales unilaterales no producen sordera. A partir de estas estructuras, la vía se proyecta a través de los lemniscos laterales hasta los colículos inferiores. Cada colículo inferior transmite al otro y al cuerpo geniculado medial homolateral, que a su vez envía la proyección final a la circunvolución auditiva transversa, localizada en la porción superior del lóbulo temporal homolateral.

El oído normal puede detectar frecuencias de sonidos entre los 20 y los 20.000 Hz; el rango superior se reduce muy rápidamente en la población de edad avanzada. El oído es más sensible a las frecuencias entre 500 y 4.000 Hz, que corresponden aproximadamente al rango de frecuencias más importantes para comprender el lenguaje hablado. El nivel auditivo en este rango posee varias implicaciones prácticas en términos del grado de discapacidad y el potencial para corregir las mismas de manera eficaz mediante amplificación. Un nivel auditivo de 30-40 dB en el rango del lenguaje hablado afectaría a una conversación normal, mientras que un nivel auditivo de 80 dB haría prácticamente imposible la comunicación auditiva cotidiana (la definición social de sordera).

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor del 5% de la población mundial sufre una hipoacusia incapacitante (definida por la Organización Mundial de la Salud como mayor de 40 dB en el oído con mejor audición en adultos y mayor de 30 dB en el oído con mejor audición los niños). La prevalencia de hipoacusia incapacitante es el doble en los países pobres que en los países ricos. La prevalencia aumenta con cada década de edad,[1] y es más alta en los hombres que en las mujeres en cualquier edad. La hipoacusia se asocia de manera independiente a declive cognitivo acelerado y a casos nuevos de deterioro cognitivo en ancianos no institucionalizados.

BIOPATOLOGÍA

Localización de las lesiones en las vías auditivas

La *hipoacusia conductiva* se debe a lesiones que afectan al oído externo o al oído medio. Suele caracterizarse por una pérdida auditiva aproximadamente igual para todas las frecuencias y por la conservación de la discriminación del lenguaje hablado una vez que se supera el umbral auditivo. Los pacientes con hipoacusia conductiva pueden entender el lenguaje hablado en un fondo ruidoso mejor que en un entorno silencioso, ya que pueden oír el lenguaje en voz alta igual que el resto de los interlocutores.

La *hipoacusia neurosensorial* se debe a lesiones de la división coclear y/o de la división auditiva del octavo par craneal. En la hipoacusia neurosensorial, los niveles auditivos para las diferentes frecuencias suelen ser desiguales, lo que típicamente resulta en una mejor audición de los tonos de baja frecuencia que de los de alta frecuencia. Los pacientes con hipoacusia neurosensorial a menudo presentan dificultades para oír el lenguaje hablado que se encuentra mezclado con el ruido de fondo y les pueden molestar cuando se habla alto. La diploacusia, el reclutamiento y el decaimiento del tono son tres manifestaciones importantes de las lesiones neurosensoriales. La diploacusia y el reclutamiento son comunes en las lesiones cocleares; el decaimiento del tono suele acompañar a las lesiones del octavo par craneal.

Los *trastornos auditivos centrales* se deben a lesiones de las vías auditivas centrales. Por lo general, los pacientes con lesiones centrales no presentan dificultades para la audición de tonos puros y pueden entender el lenguaje hablado siempre y cuando se hable con claridad en un entorno silencioso. Si la tarea de oír se dificulta con la introducción de ruido de fondo o con mensajes competitivos, el rendimiento se deteriora de manera más marcada en los pacientes con lesiones centrales que en los individuos normales.

DIAGNÓSTICO

Evaluación

Pruebas clínicas

Una prueba rápida para evaluar la hipoacusia en el rango del lenguaje hablado es observar la respuesta a las órdenes habladas con diferentes intensidades (susurro, conversación, gritos). Las pruebas con diapasones (acumetría) permiten la valoración aproximada del nivel auditivo para tonos puros de frecuencia conocida. El médico puede utilizar su propio nivel auditivo como referencia. En la prueba de Rinne, la conducción nerviosa se compara con la conducción ósea colocando un diapasón (preferiblemente de 512 Hz) sobre la apófisis mastoides hasta que el sonido ya no pueda ser oído. A continuación se sujeta a 2,5 cm del oído, y en los individuos sanos, el sonido puede oírse el doble de tiempo por el aire que por el hueso. Si la conducción ósea es mejor que la aérea, la hipoacusia es conductiva; pero se debe tener cuidado para asegurar que la conducción ósea no se oye por el oído sano. En la prueba de Weber el diapasón se coloca sobre la frente del paciente o los dientes superiores. Normalmente, este sonido se percibe en el centro de la cabeza. Si se percibe en el lado de la hipoacusia unilateral, la hipoacusia es conductiva, mientras que si se nota alejado del lado de la hipoacusia unilateral, la hipoacusia es neurosensorial.

Audiometría

La *audiometría de tonos puros* es el pilar fundamental de la mayoría de las exploraciones auditivas. Los tonos puros a frecuencias seleccionadas se presentan bien a través de auriculares (conducción aérea) o con un vibrador apoyado sobre la porción mastoidea del hueso temporal (conducción ósea), y el nivel mínimo que puede percibir el paciente (umbral) se determina para cada frecuencia. De modo rutinario se emplean dos pruebas de audición del habla. El *umbral de recepción del habla* es la intensidad a la que el paciente puede repetir correctamente el 50% de las palabras presentadas. El umbral de recepción del habla es una prueba de sensibilidad auditiva del habla y refleja el nivel auditivo para los tonos puros en el rango del habla. La *prueba de discriminación del habla* es una medida de la capacidad del paciente para comprender el lenguaje hablado cuando se presenta a un nivel que se oye con facilidad. En los pacientes con lesiones del octavo par craneal, las puntuaciones de la discriminación del habla pueden encontrarse gravemente reducidas, incluso cuando los umbrales de los tonos puros sean normales o casi normales; por el contrario, en los pacientes con lesiones cocleares, la discriminación tiende a ser proporcional a la magnitud de la hipoacusia.

Los *potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo* pueden registrarse mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo a 0-10 ms (precoces), 10-50 ms (medios) y 50-500 ms (tardíos) tras emitir un clic (estímulo de alta frecuencia). Los potenciales precoces reflejan la actividad eléctrica de la cóclea, el octavo par craneal y el tronco del encéfalo; los potenciales tardíos reflejan la actividad cortical. El promedio computarizado de las respuestas a 1.000-2.000 clics separa el potencial evocado del ruido de fondo. Los potenciales evocados precoces pueden emplearse para estimar la magnitud de la hipoacusia y para diferenciar las lesiones de la cóclea, el octavo par craneal y el tronco del encéfalo.

Diagnóstico diferencial

Hipoacusia conductiva

La anamnesis, la exploración y la audiometría suelen proporcionar los datos diferenciadores fundamentales para identificar las causas comunes de hipoacusia (fig. 428-1). La etiología más frecuente de la hipoacusia conductiva es el *cerumen impactado* en el conducto auditivo externo. Este trastorno benigno suele advertirse por primera vez tras el baño o tras nadar, cuando una gota de agua obstruye el pequeño paso que quedaba libre. La etiología grave más frecuente de la hipoacusia conductiva es la inflamación del oído medio, la *otitis media,* ya sea infecciosa (supurativa; v. fig. 426-8) o no infecciosa (serosa). El líquido se acumula en el oído medio, alterando la conducción de las ondas acústicas hasta la cóclea. Como la cavidad aérea del oído medio se encuentra en conexión directa con las celdillas aéreas mastoideas, la infección puede extenderse a través del hueso mastoideo, y en ocasiones, hasta la cavidad intracraneal. La otitis media crónica con perforación de la membrana timpánica puede dar lugar a la invasión del oído medio y de otras áreas neumatizadas del hueso temporal por epitelio escamoso queratinizado *(colesteatoma)*. Los colesteatomas pueden erosionar los huesecillos y el laberinto óseo, lo que provoca una hipoacusia mixta conductiva y neurosensorial. El barotraumatismo del oído medio cursa con otalgia e hipoacusia y puede asociarse con derrame seroso o hemotímpano (v. fig. 426-9). La *otoesclerosis* produce con frecuencia hipoacusia conductiva progresiva por la inmovilización del estribo debido al nuevo crecimiento óseo enfrente y debajo de la ventana oval. La hipoacusia suele ser conductiva, aunque en algunos pacientes la cóclea puede verse invadida por focos de hueso otoesclerótico, lo que produce hipoacusia neurosensorial adicional. La otoesclerosis suele estabilizarse cuando el nivel auditivo alcanza los 50-60 dB y raramente progresa a la sordera. Los traumatismos, las malformaciones congénitas del oído externo y medio, así como los tumores del cuerpo glómico son otras causas comunes de hipoacusia conductiva.

Hipoacusia neurosensorial

Hipoacusia hereditaria

La sordera determinada genéticamente, debida por lo general al deterioro o la aplasia de las células ciliadas, puede estar presente desde el nacimiento o puede aparecer en la vida adulta. El diagnóstico de *hipoacusia hereditaria* se basa en el hallazgo de antecedentes familiares positivos. Las mutaciones de la conexina 26, un componente fundamental de las uniones intercelulares comunicantes *(gap junctions)* del oído interno son las responsables de la mayoría de los casos de hipoacusia hereditaria recesiva. Los *factores intrauterinos* causantes de hipoacusia congénita son infecciosos (especialmente la rubéola); tóxicos, metabólicos y endocrinos; así como la anoxia asociada con la incompatibilidad Rh y las dificultades del parto.

booksmedicos.org

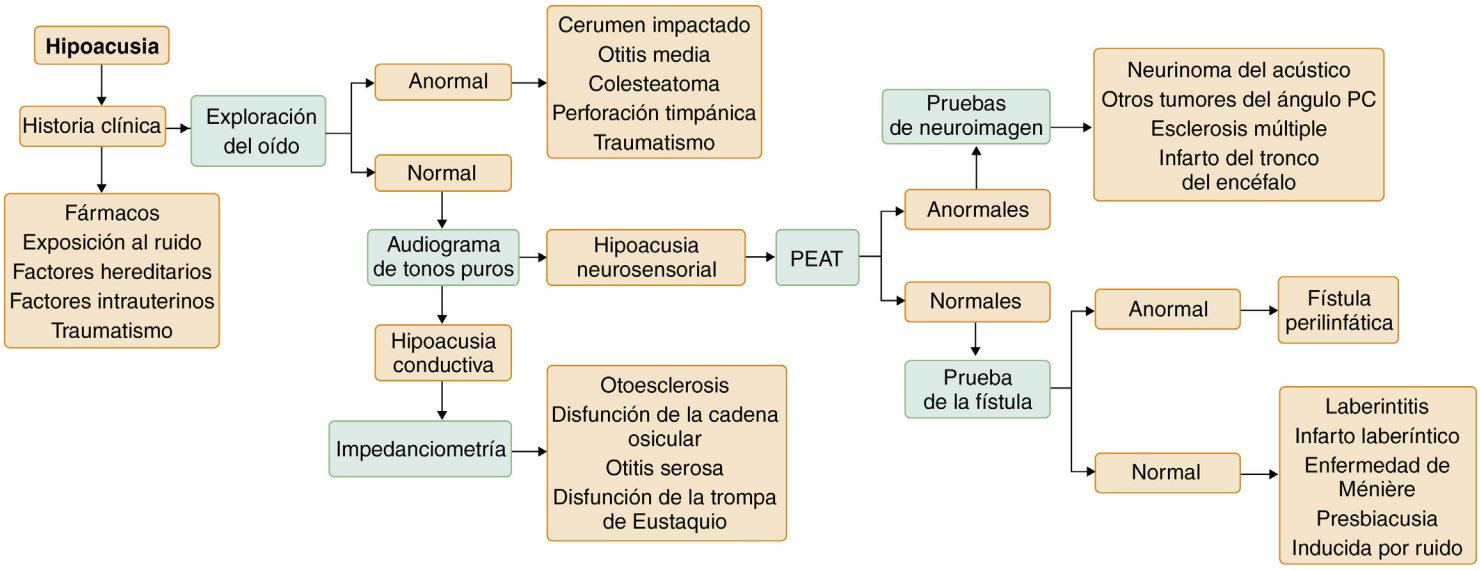

FIGURA 428-1. Evaluación de la hipoacusia. PEAT = potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo; PC = pontocerebeloso.

Lesión coclear

La sordera unilateral aguda tiene por lo general un origen coclear. Una *infección viral o bacteriana* del laberinto, un *traumatismo craneal* con fractura o hemorragia en la cóclea o una *oclusión vascular* de una rama terminal de la arteria cerebelosa anteroinferior puede dañar gravemente la cóclea y el laberinto vestibular. Una hipoacusia neurosensitiva unilateral repentina suele estar causada por una infección viral de la cóclea y de los terminales del nervio auditivo.[2] Se recomienda administrar una dosis alta de corticoides seguida de un descenso gradual rápido (v. «Tratamiento»).

Una hipoacusia unilateral súbita a menudo asociada a vértigo y acúfenos puede deberse a una *fístula perilinfática*. Estas fístulas pueden ser congénitas o producirse como consecuencia de una cirugía del estribo o de un traumatismo craneoencefálico.

Fármacos

Los fármacos producen alteraciones auditivas bilaterales agudas y subagudas. Los salicilatos, la furosemida y el ácido etacrínico pueden producir hipoacusia transitoria cuando se toman en dosis elevadas. Los antibióticos aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina, estreptomicina y neomicina) son más tóxicos para la cóclea. Estos fármacos pueden destruir las células ciliadas cocleares en relación directa a sus concentraciones plasmáticas. Algunos fármacos antineoplásicos, en especial el cisplatino, producen ototoxicidad grave.

Enfermedad de Ménière

La hipoacusia coclear recidivante subaguda acompaña a la *enfermedad de Ménière*, un trastorno caracterizado por hipoacusia fluctuante y acúfenos, episodios recidivantes de vértigo agudo y a menudo grave, y una sensación de plenitud o presión en el oído. Se cree que los episodios están producidos por la hipertensión (hidropesía) endolinfática recidivante. En el estudio anatomopatológico se observa un saco endolinfático dilatado con células ciliadas atróficas. La hipoacusia resultante es sutil y reversible en los estadios precoces, pero posteriormente se vuelve permanente y se caracteriza por la diploacusia y el reclutamiento con intensidades sonoras altas. El trastorno suele ser unilateral, pero en alrededor del 20-40% de los pacientes se produce una afectación bilateral.

Presbiacusia

La presbiacusia es la hipoacusia bilateral, progresiva y gradual asociada con frecuencia a la edad avanzada.[3] La presbiacusia no es una categoría patológica específica, sino que representa los múltiples efectos del envejecimiento sobre el sistema auditivo. La disfunción puede ser conductiva y central, aunque el efecto más constante del envejecimiento se produce sobre las células sensoriales y las neuronas cocleares. El audiograma típico de la presbiacusia es el de una hipoacusia simétrica de altas frecuencias que cae gradualmente al aumentar la frecuencia. El hallazgo anatomopatológico más frecuente asociado con la presbiacusia es la degeneración de las células sensoriales y las fibras nerviosas de la base de la cóclea.

Ruido

El traumatismo recidivante de la *hipoacusia inducida por ruido* afecta aproximadamente a la misma región de la base de la cóclea y es casi tan frecuente, especialmente entre las personas expuestas a explosiones fuertes o ruidos industriales. En la actualidad, la música moderna, alta y estruendosa se ha convertido en un agente etiológico. La pérdida casi siempre comienza a los 4.000 Hz y no afecta a la discriminación del lenguaje hablado hasta las fases tardías de la enfermedad. Tras la exposición a ruidos altos, aunque sea breve (horas o días), puede producirse únicamente una modificación temporal del umbral, pero con la exposición continuada se inician lesiones permanentes. La duración y la intensidad de la exposición determinan el grado de lesión permanente.

Neurinoma del acústico

La hipoacusia unilateral progresiva, que se presenta de modo insidioso, inicialmente para frecuencias altas, y empeora a niveles casi imperceptibles, es característica de las neoplasias benignas del ángulo pontocerebeloso; los *neurinomas del acústico* son las más frecuentes. En alrededor del 10% de los casos, la hipoacusia puede ser aguda, debida aparentemente a hemorragias en el tumor o compresión de los vasos laberínticos. La resonancia magnética (RM) con contraste identifica con precisión pequeños neurinomas del acústico.

Hipoacusia central

La hipoacusia central es unilateral solo si se debe a lesiones del núcleo coclear protuberancial en un lado del tronco del encéfalo, debidas a patologías como *infarto isquémico* de la región lateral del tronco del encéfalo (p. ej., obstrucción de la arteria cerebelosa anteroinferior [cap. 407]), una placa de *esclerosis múltiple* (cap. 411), o raramente, invasión o compresión de la región lateral de la protuberancia por una *neoplasia* o *hematoma* (caps. 189 y 399). La *degeneración* bilateral de los núcleos cocleares acompaña a alguna de las raras enfermedades hereditarias recesivas de la infancia. Como ya se ha expuesto, la hipoacusia unilateral clínicamente significativa nunca se debe a trastornos neurológicos localizados por delante del núcleo coclear. Aunque la hipoacusia bilateral podría, en teoría, deberse a la destrucción bilateral de las vías auditivas centrales, en la práctica es raro que esto ocurra debido a que la afectación de las estructuras vecinas en el tronco del encéfalo o en los hemisferios produciría por lo general alteraciones neurológicas muy graves.

TRATAMIENTO

Tto

La audición puede mejorarse o conservarse si el trastorno subyacente todavía no ha destruido el sistema auditivo y puede corregirse médica o quirúrgicamente. La mayoría de los pacientes con otoesclerosis responden a la estapedectomía. El cierre de una fístula perilinfática puede mejorar la audición. Los antibióticos y los tratamientos descongestivos de la otitis media (cap. 426) tienen como fin evitar la pérdida auditiva permanente.

Un ciclo breve de corticoides en dosis altas suele utilizarse en los pacientes con hipoacusia neurosensorial unilateral súbita idiopática, pero la evidencia que respalda esta estrategia es limitada.[A1] El tratamiento con corticoide intratimpánico (cuatro dosis de 40 mg/ml de metilprednisolona durante 2 semanas)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

no es inferior al tratamiento oral (60 mg/día de prednisona oral con descenso gradual en 5 días) en la hipoacusia neurosensitiva repentina idiopática,[A2] y una combinación de tratamiento oral e intratimpánico puede ser mejor que cualquiera de los dos de manera aislada.[A3] La dieta hiposódica y los diuréticos son eficaces en casos seleccionados de síndrome de Ménière. Los suplementos de ácido fólico parecen reducir la tasa de hipoacusia en los ancianos.[A4] Las audioprótesis amplifican el sonido, generalmente con la finalidad de hacer inteligible el lenguaje hablado. Los pacientes con hipoacusia conductiva requieren amplificación simple, pero los que padecen hipoacusia neurosensorial a menudo precisan amplificación selectiva de ciertas frecuencias para que las audioprótesis resulten de utilidad. Los implantes cocleares pueden ayudar a los pacientes con hipoacusia avanzada si conservan intactas algunas fibras del nervio auditivo.[4] Es necesario un programa intensivo de reconocimiento del habla postoperatorio.

Acúfenos

DIAGNÓSTICO

La evaluación de las causas frecuentes de acúfenos (fig. 428-2) debe comenzar con una historia clínica cuidadosa que identifique el uso de fármacos que con frecuencia causan este síntoma.[5]

Acúfenos objetivos

El paciente con acúfenos objetivos oye un sonido originado fuera del sistema auditivo, que generalmente puede ser percibido por el explorador con un estetoscopio. Los acúfenos objetivos suelen ser de etiología benigna, como ruidos de la articulación temporomandibular, apertura de las trompas de Eustaquio o contracciones musculares repetitivas. En ocasiones, en una habitación silenciosa el paciente puede oír el flujo pulsátil de la arteria carótida o un murmullo continuo debido al flujo venoso normal de la vena yugular. Este último ruido puede eliminarse mediante la compresión de la vena yugular o la rotación lateral extrema del cuello. En los acúfenos objetivos patológicos los pacientes escuchan turbulencias del flujo vascular en anomalías o tumores vasculares (p. ej., tumor glómico yugular). Los acúfenos objetivos también pueden ser un signo precoz del aumento de la presión intracraneal. Dichos acúfenos, que probablemente se deban al flujo turbulento a través de estructuras venosas comprimidas en la base del cerebro, suelen verse eclipsados por otras alteraciones neurológicas.

Acúfenos subjetivos

Los acúfenos subjetivos pueden originarse en cualquier parte del sistema auditivo. Los sonidos notificados con mayor frecuencia son de timbre metálico, zumbidos, soplidos, crepitaciones, o menos a menudo, ruidos metálicos raros, pequeños estallidos o latidos arrítmicos. Los acúfenos percibidos como un timbre metálico de tono moderadamente alto, apagado, pueden ser observados por casi todo el mundo que concentre su atención en acontecimientos auditivos en una habitación silenciosa. Los acúfenos más intensos y mantenidos, acompañados por signos audiométricos de sordera se producen asociados tanto a la hipoacusia conductiva como a la neurosensorial. Los acúfenos de la otoesclerosis suelen ser de tipo crepitante o silbido, y los asociados con el síndrome de Ménière a menudo producen sonidos que a lo largo del tiempo presentan grandes variaciones en intensidad y en calidad, pudiendo ser en ocasiones de tipo crepitante o metálico. Los acúfenos relacionados con las lesiones del nervio auditivo suelen ser de tipo timbre y tono alto. Las respuestas audiométricas y los potenciales evocados del tronco del encéfalo pueden ayudar a diferenciar entre las lesiones que afectan al aparato conductivo, la cóclea o el nervio auditivo. Los acúfenos sin sordera apreciable aparecen esporádicamente y por períodos de tiempo variable en muchos pacientes sin otros signos de patologías activas.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de los pacientes con acúfenos pueden obtener ayuda tras realizar una evaluación cuidadosa para descartar trastornos graves subyacentes y tranquilizándoles a continuación, cuando sea adecuado. A menudo los factores que empeoran el cuadro, como la ansiedad y la depresión crónicas pueden tratarse. En los pacientes con hipoacusia y acúfenos, las audioprótesis pueden mejorar estos porque la amplificación del sonido ambiental puede encubrir los acúfenos de manera eficaz. Este mecanismo probablemente explique la observación frecuente de que la eliminación del cerumen del conducto auditivo externo con el fin de mejorar la audición también mejora los acúfenos. Además, cuando el cerumen se encuentra adherido a la membrana timpánica, los acúfenos pueden deberse a efectos mecánicos locales sobre el sistema conductivo. En los pacientes con acúfenos más intensos cuando intentan dormir pueden ser útiles los sonidos de enmascaramiento grabados (p. ej., sonido blanco, lluvia, arroyo de montaña). Hay que determinar qué medicamentos toma el paciente (v. fig. 428-2), y puede estar indicada una prueba de retirada provisional de la medicación si es posible.

No hay ningún medicamento aprobado para tratar los acúfenos en EE. UU. ni en Europa. Las benzodiacepinas (p. ej., diacepam, 2-5 mg cada 8 h) o los antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, 25-725 mg al acostarse) pueden lograr mejoría sintomática transitoria, pero la psicoterapia cognitivo-conductual es más efectiva a largo plazo, porque puede disminuir de manera considerable los acúfenos y mejorar la calidad de vida.[A5] En pacientes con hipoacusia neurosensitiva bilateral profunda concomitante, los implantes cocleares pueden mejorar la audición y a menudo también los acúfenos.

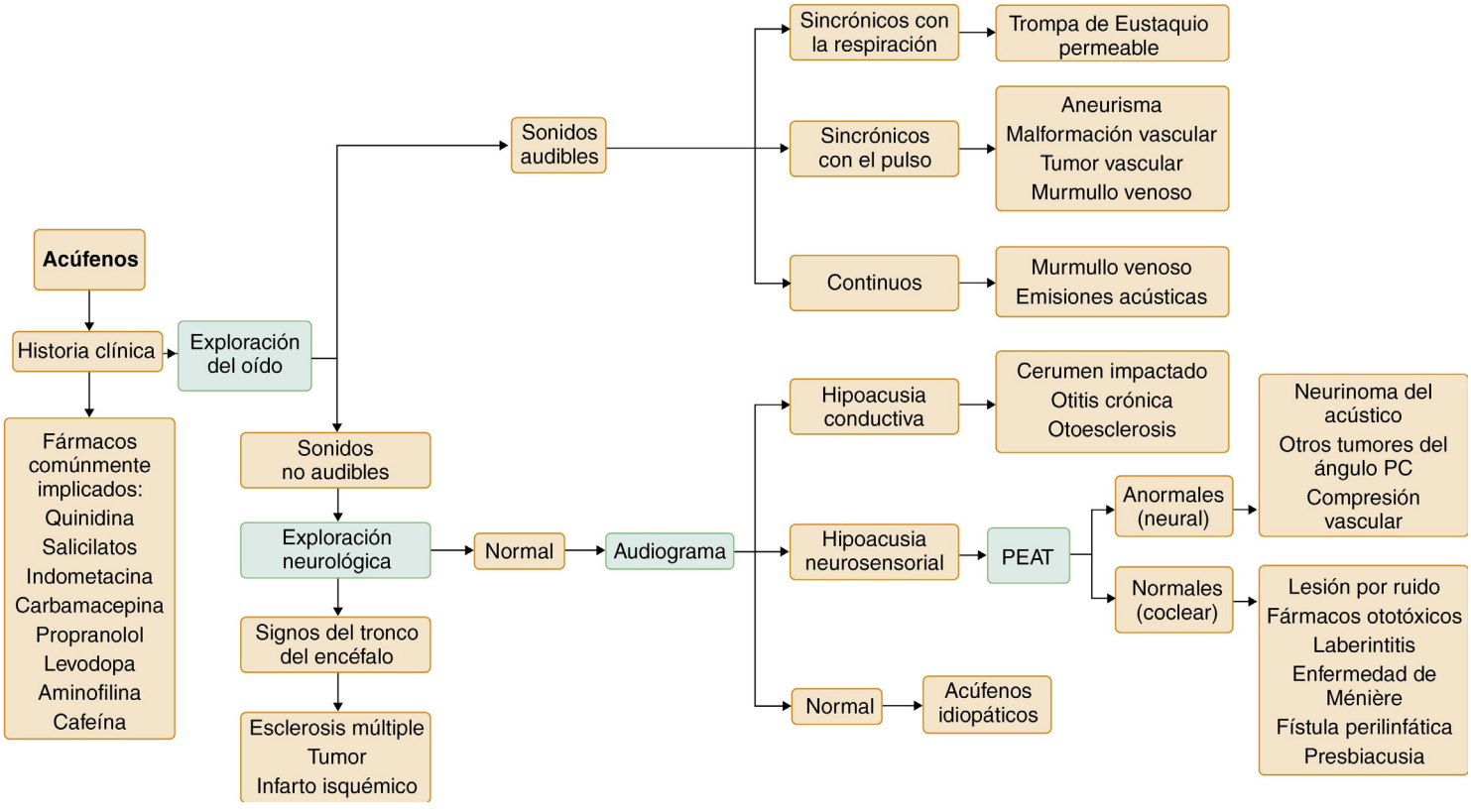

FIGURA 428-2. Evaluación de los acúfenos. PEAT = potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo; PC = pontocerebeloso.

booksmedicos.org

SISTEMA VESTIBULAR DEL EQUILIBRIO

BIOPATOLOGÍA

Anatomía y fisiología del sistema vestibular

Los dos órganos terminales del sistema vestibular se localizan en los huesos temporales, próximos a la cóclea. Cada órgano consta de tres conductos semicirculares que detectan la aceleración angular y dos estructuras otolíticas, el utrículo y el sáculo, que detectan la aceleración lineal (incluida la gravitacional). Al igual que la cóclea, estos órganos poseen células ciliadas que actúan como transductores de fuerza, convirtiendo las fuerzas asociadas con la aceleración de la cabeza en impulsos nerviosos aferentes. Las células ciliadas de los tres conductos semicirculares, cada uno de los cuales está orientado perpendicularmente a los otros, se localizan en la cresta, donde sus cilios se encuentran introducidos en una masa gelatinosa denominada *cúpula*. El movimiento de la cabeza hace que la endolinfa se mueva hacia la cúpula o se aleje de la misma, curvando los cilios, y, en función de la dirección de los movimientos endolinfáticos, excitan o inhiben los nervios aferentes de la base de las células ciliadas. Como los nervios aferentes presentan una activación tónica, la actividad basal puede incrementarse o reducirse según sea la dirección en la que se curven las células ciliadas. Además, puede considerarse que los dos grupos de conductos semicirculares son aproximadamente imágenes especulares entre sí, de modo que los movimientos de rotación de la cabeza que excitan un conducto inhiben el conducto análogo del lado opuesto. Las células ciliadas del utrículo y el sáculo se localizan en un área denominada *mácula*. La mácula del utrículo se encuentra aproximadamente en el plano del conducto horizontal y la mácula del sáculo se localiza aproximadamente en el plano del conducto anterior. Los cilios de las células ciliadas se encuentran inmersos en una membrana que contiene cristales de carbonato cálcico u otolitos; la densidad de los otolitos es considerablemente superior a la de la endolinfa. Las aceleraciones lineales de la cabeza se combinan con la aceleración lineal de la gravedad para deformar la membrana otolítica, lo que curva los cilios de las células ciliadas y modula la actividad de las terminaciones nerviosas aferentes de la base de las células ciliadas.

Los nervios vestibulares aferentes poseen sus cuerpos celulares en el ganglio de Scarpa. Las fibras nerviosas viajan en la porción vestibular del octavo par craneal, junto a la porción acústica. Las fibras de los diferentes órganos receptores terminan en distintos núcleos vestibulares en la unión pontobulbar. También existen conexiones directas con muchas partes del cerebelo, siendo la mayor representación el lóbulo floculonodular, denominado cerebelo vestibular. Las fibras eferentes viajan desde el tronco del encéfalo a través del nervio vestibular para alcanzar las células ciliadas de los conductos semicirculares y las máculas, donde modulan las actividades aferentes. Desde los núcleos vestibulares, las neuronas de segundo orden establecen conexiones importantes con los núcleos vestibulares contralaterales, el cerebelo, las motoneuronas de la médula espinal, los núcleos autónomos del tronco del encéfalo y, lo que es más importante para el médico explorador, los núcleos del sistema oculomotor. Las fibras de los núcleos vestibulares también ascienden a través del tronco del encéfalo y el tálamo hasta alcanzar la corteza cerebral, bilateralmente.

DIAGNÓSTICO

Evaluación

Anamnesis

La mayoría de las alteraciones vestibulares que se presentan al médico son episódicas, y a menudo tampoco existen síntomas o signos cuando el médico explora al paciente. Por tanto, la anamnesis puede resultar fundamental para identificar las alteraciones vestibulares. La anamnesis debe intentar distinguir el vértigo (la ilusión de movimiento en el espacio) de la sensación de mareo (presíncope), la ataxia (desequilibrio corporal sin movimiento verdadero en el espacio) y los síntomas psicógenos (el sentimiento de disociación, o en ocasiones, desequilibrio).

Alrededor del 12% de los pacientes con vértigo tienen una causa central y alrededor del 88% un problema en el aparato vestibular periférico.[6] En general, el vértigo periférico es más grave, se asocia con mayor probabilidad a hipoacusia y acúfenos, y a menudo se acompaña de náuseas y vómitos. El nistagmo asociado con el vértigo periférico suele inhibirse con la fijación visual. El vértigo central suele ser menos grave que el periférico y a menudo se asocia con otros signos de enfermedad del sistema nervioso central. El nistagmo del vértigo central no se inhibe por la fijación visual y con frecuencia es muy marcado aunque el vértigo sea leve o no se encuentre presente.

Causas comunes de vértigo

Vértigo fisiológico

El vértigo fisiológico se debe a enfermedades comunes que se presentan en personas sanas, como son la *cinetosis común*, la *cinetosis aeroespacial* o el *vértigo de alturas* (fig. 428-3). En estos casos, el vértigo (definido como una ilusión de movimiento) es mínimo y predominan los síntomas neurovegetativos. En el vértigo de las alturas, los pacientes pueden sufrir ansiedad aguda y reacciones de pánico. Los pacientes con cinetosis común o aeroespacial típicamente presentan diaforesis, náuseas, vómitos, hipersalivación, bostezos y malestar generalizado. La motilidad gástrica está reducida y la digestión se ve afectada. La simple visión o el olor de la comida es motivo de angustia. La hiperventilación es un signo común y la hipocapnia resultante produce cambios en el volumen sanguíneo, que se acumula en las partes inferiores del cuerpo, lo que predispone a la hipotensión postural y al síncope. Una variante rara del vértigo inducido por el movimiento ocurre cuando el paciente vuelve a una situación estacionaria después de un período prolongado de exposición al movimiento (el denominado *síndrome* o *mal de desembarco*). Los pacientes suelen referir que siguen notando la sensación de balanceo que percibían en el barco mucho tiempo después de haber vuelto a tierra firme. En raras ocasiones, este síndrome puede durar meses o años después de la exposición al movimiento e incluso puede ser incapacitante. La etiología es desconocida.

El vértigo fisiológico a menudo puede suprimirse proporcionando pistas sensoriales que ayuden a integrar las señales originadas en diferentes sistemas sensoriales. Por tanto, la cinetosis, que es debida al desajuste entre las señales visuales y vestibulares, empeora al sentarse en un espacio cerrado o al leer (porque el sistema visual da la sensación errónea de que el entorno está inmóvil). Puede mejorar mirando al horizonte. El vértigo de las alturas, producido por el desajuste entre la sensación de

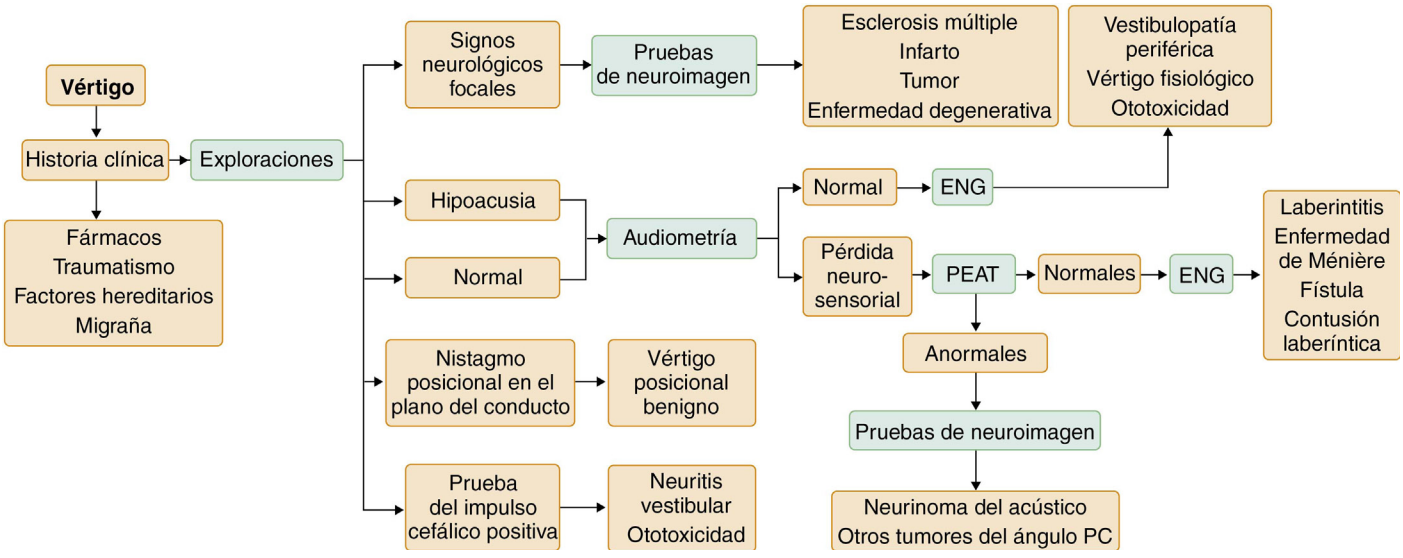

FIGURA 428-3. Evaluación del vértigo. ENG = electronistagmografía; PC = pontocerebeloso; PEAT = potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

oscilación corporal normal y la falta de su detección visual, a menudo puede aliviarse sentándose o fijando la mirada en un objeto cercano que esté inmóvil.

Vértigo posicional paroxístico benigno (canalitiasis)

El vértigo posicional paroxístico benigno es el tipo de vértigo más frecuente con gran diferencia.[7] Los pacientes que padecen este trastorno sufren episodios breves de vértigo (inferiores a 1 min) con los cambios de posición, típicamente cuando se dan la vuelta en la cama, cuando se acuestan o se levantan, al inclinarse hacia delante y enderezarse, o al extender el cuello para mirar hacia arriba (el denominado vértigo de la estantería). El vértigo posicional paroxístico benigno se produce cuando restos de los otolitos se introducen accidentalmente en uno de los conductos semicirculares. Puede producirse tras traumatismos craneales o infecciones del oído interno, pero lo más frecuente es que se produzca de modo espontáneo en pacientes de edad avanzada. El diagnóstico se basa en el hallazgo del nistagmo posicional característico en el plano del conducto afectado (v. más adelante). Se debe identificar este síndrome, porque en la mayoría de los pacientes puede tratarse mediante sencillas maniobras clínicas (fig. 428-4). Si la anamnesis o los hallazgos son atípicos, se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras causas de vértigo posicional, como tumores o infartos de la fosa posterior.

Vestibulopatía periférica aguda (neuritis vestibular)

Uno de los síndromes neurológicos clínicos más frecuentes a cualquier edad es la aparición aguda de vértigo, náuseas y vómitos, de varios días de duración, no asociado con síntomas neurológicos o auditivos.[8] Se sospecha que su causa es viral, pero los intentos por aislar un agente etiológico han sido infructuosos, excepto por el hallazgo ocasional de alguna infección por el virus del herpes zóster. Los estudios anatomopatológicos en los que se observa atrofia de uno o más troncos del nervio vestibular, con o sin atrofia de sus órganos sensoriales asociados, indican que la lesión se produce en el nervio vestibular y probablemente que la etiología sea viral en muchos de los casos. Muchos pacientes refieren una enfermedad de las vías respiratorias altas 1-2 semanas antes del inicio del vértigo. Este síndrome en ocasiones aparece en epidemias (vértigo epidémico), puede afectar a varios miembros de la misma familia y en la mayoría de las ocasiones se produce en primavera y comienzos de verano. La mayoría de los pacientes afectados mejoran de forma gradual a lo largo de 1-2 semanas, pero pueden persistir un mareo y desequilibrio residuales durante meses.

Enfermedad de Ménière

Este trastorno (v. anteriormente) representa alrededor del 10% de todos los casos de vértigo.[9] El diagnóstico se basa en la presencia de crisis graves episódicas acompañadas de niveles auditivos fluctuantes en las audiometrías comenzando en las frecuencias bajas.

Migraña

El vértigo es un síntoma frecuente de la migraña (cap. 398). Puede presentarse junto con cefaleas o en episodios aislados separados, y puede preceder al inicio de la cefalea.

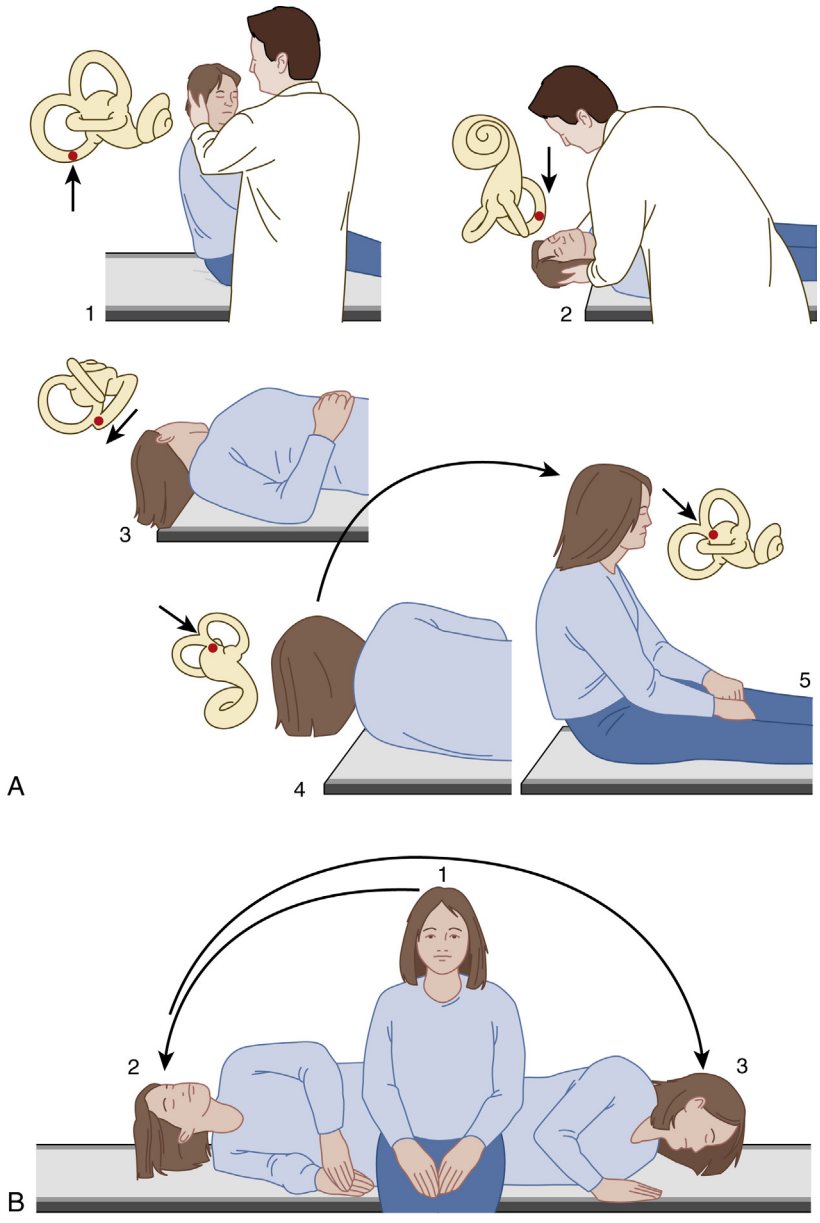

FIGURA 428-4. Maniobras de Epley modificada (A) y de Semont (B) para el vértigo posicional benigno que afecta al conducto semicircular posterior derecho. El procedimiento se invierte para tratar el conducto semicircular posterior izquierdo. Toda la secuencia debe repetirse hasta que aparezca nistagmo. (Tomado de Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, et al. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo [an evidence-based review]: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70:2067-2074.)

booksmedicos.org

El vértigo paroxístico benigno de la infancia a menudo es el primer síntoma de la migraña. No está claro el mecanismo del vértigo con migraña, pero durante las crisis puede haber nistagmo central y periférico. Algunos pacientes presentan características de la enfermedad de Ménière.

Vértigo postraumático

El vértigo, la hipoacusia y los acúfenos a menudo acompañan a los traumatismos craneales (cap. 399) que no producen fractura del hueso temporal, lo que se denomina *conmoción laberíntica*. Las delicadas membranas del laberinto, aunque estén protegidas por una cápsula ósea, pueden lesionarse con los traumatismos contusos. Los traumatismos de las regiones occipital o mastoidea son especialmente propensos a producir lesiones laberínticas. Las *fracturas transversales* del hueso temporal pasan generalmente a través del vestíbulo del oído interno, seccionando el laberinto membranoso y lacerando los nervios coclear y vestibular. La secuela habitual es la pérdida completa de la función coclear y vestibular. El nervio facial se ve interrumpido en el 50% de los casos. En la exploración del oído con frecuencia se observa hemotímpano (v. fig. 426-9), pero la otorragia es rara, ya que la membrana timpánica por lo general se mantiene intacta. Como se ha expuesto anteriormente, el *vértigo posicional paroxístico benigno* también es una secuela frecuente de los traumatismos craneales. Las *fístulas* de las ventanas oval y redonda pueden deberse a lesiones por ruido, submarinismo en aguas profundas, esfuerzo físico intenso o un traumatismo craneal contuso sin fractura craneal. El mecanismo de la lesión es el cambio rápido de presión positiva o negativa en el oído medio o la transmisión al oído interno del aumento brusco de la presión del líquido cefalorraquídeo a través del acueducto coclear y el conducto auditivo interno. Clínicamente, la rotura produce vértigo y/o hipoacusia de aparición aguda. La exploración quirúrgica del oído medio está indicada cuando existe una clara relación entre el comienzo del vértigo y/o la hipoacusia y el inicio del ejercicio intenso, los cambios barométricos, el traumatismo craneal o la exposición a ruidos.

Síndrome posconmocional

El síndrome posconmocional hace referencia a la sensación vaga de mareo (raramente vértigo) asociada con ansiedad, dificultad de concentración, cefalea y fotofobia inducida por un traumatismo craneal contuso (cap. 399). En ocasiones, un traumatismo craneal leve aparentemente trivial en el momento de producirse puede acompañarse de síntomas similares, menos pronunciados. La etiología es desconocida, pero los estudios en animales indican que tras una conmoción cerebral es frecuente que se produzcan pequeñas lesiones cerebrales multifocales (petequias).

Otras causas periféricas de vértigo

El vértigo puede asociarse con *otomastoiditis bacteriana crónica*, ya sea por la invasión directa del oído interno por bacterias o por la erosión del laberinto por un colesteatoma. Los estudios radiográficos del hueso temporal identifican fácilmente estos trastornos. La *enfermedad autoinmunitaria del oído interno* debuta típicamente con vértigo episódico y niveles auditivos fluctuantes, de forma similar al síndrome de Ménière, pero es más fulminante y cursa de modo precoz con afectación bilateral. Puede presentarse de modo aislado o con otras manifestaciones sistémicas de enfermedad autoinmunitaria. Alrededor de dos tercios de los pacientes poseen anticuerpos dirigidos contra la proteína de choque térmico 70. Los aminoglucósidos estreptomicina y gentamicina producen ototoxicidad vestibular de modo muy selectivo. El paciente puede sufrir vértigo agudo si el efecto tóxico es asimétrico. Con mayor frecuencia, se produce una pérdida progresiva y simétrica de la función vestibular que causa desequilibrio pero no vértigo. Por desgracia, numerosos pacientes tratados con fármacos ototóxicos se encuentran inicialmente postrados en cama y no detectan la afectación vestibular hasta que se recuperan de la enfermedad aguda e intentan andar. Entonces es cuando descubren su inestabilidad para mantenerse en pie y que el entorno se mueve frente a sus ojos *(oscilopsia)*. El diagnóstico puede realizarse a la cabecera del paciente mediante la prueba del impulso cefálico (sacadas correctoras bilaterales; v. más adelante). Las pruebas calóricas y rotatorias pueden documentar el grado de lesión vestibular. El mejor tratamiento es la prevención. Si el fármaco se interrumpe al inicio de la aparición de los síntomas, el trastorno puede estabilizarse o mejorar.

Insuficiencia vascular

La insuficiencia vertebrobasilar es una causa común de vértigo en las personas de edad avanzada. No está claro si el vértigo se debe a isquemia del laberinto y/o del tronco del encéfalo, porque la vascularización del laberinto, el octavo par craneal y los núcleos vestibulares originan de la misma fuente, la circulación vertebrobasilar (cap. 406). El vértigo debido a *insuficiencia vertebrobasilar* es de inicio agudo, generalmente dura varios minutos y con frecuencia se asocia con náuseas y vómitos. Entre los síntomas asociados debidos a la isquemia en el resto del territorio irrigado por la circulación posterior se encuentran las ilusiones y alucinaciones visuales, los episodios de caída y la debilidad, las sensaciones viscerales, los defectos de campo visual, la diplopía y la cefalea. Estos síntomas se presentan de forma episódica, asociados con vértigo o de modo aislado. El vértigo puede ser un síntoma inicial aislado de isquemia vertebrobasilar, pero los episodios repetidos de vértigo sin otros síntomas indicarían otro diagnóstico. La insuficiencia vertebrobasilar suele estar producida por ateroesclerosis de las arterias basilar, vertebral y subclavia. En ocasiones, los episodios de insuficiencia vertebrobasilar se precipitan por hipotensión postural, crisis de Stokes-Adams o compresión mecánica debida a espondilosis cervical. La RM cerebral suele ser normal porque la insuficiencia vascular es transitoria y la función se normaliza entre los episodios. La angiografía por RM puede identificar la enfermedad vascular oclusiva que afecta con mayor frecuencia a la unión vertebrobasilar.

El vértigo es un síntoma común del *infarto de la región lateral del tronco del encéfalo* y/o del *cerebelo* (cap. 407). El diagnóstico suele ser evidente, basado en la aparición aguda característica y el patrón de los síntomas y hallazgos neurológicos asociados. En ocasiones, el infarto o la hemorragia cerebelosa producen vértigo intenso, vómitos y ataxia sin síntomas y signos asociados del tronco del encéfalo, lo que podría sugerir el diagnóstico erróneo de un trastorno vestibular periférico agudo. La clave para diferenciar ambas entidades es el hallazgo de signos cerebelosos evidentes (ataxia de extremidades y de la marcha) y nistagmo evocado por la mirada, de dirección cambiante. Dichos pacientes deben ser vigilados estrechamente durante varios días porque pueden sufrir alteraciones progresivas del tronco del encéfalo debido a la compresión por un cerebelo tumefacto.

Tumores del ángulo pontocerebeloso

La mayoría de los tumores originados en el ángulo pontocerebeloso (p. ej., *neurinoma del acústico, meningioma, quistes epidérmicos*) crecen lentamente, lo que permite que el sistema vestibular se adapte, por lo que solo producen sensación vaga de desequilibrio en vez de vértigo agudo (cap. 189). En ocasiones, sin embargo, el vértigo episódico o posicional anuncia la presencia de un tumor del ángulo pontocerebeloso. En casi todos los pacientes existe hipoacusia retrococlear, que se identifica mejor por las anomalías audiométricas. La RM con contraste es la técnica diagnóstica más sensible para identificar un tumor del ángulo pontocerebeloso.

Otras causas centrales de vértigo

El vértigo agudo puede ser el primer síntoma de la *esclerosis múltiple* (cap. 411), aunque solo un pequeño porcentaje de pacientes jóvenes con vértigo agudo acaban desarrollando una esclerosis múltiple. El vértigo de la esclerosis múltiple suele ser transitorio y a menudo se asocia con otros signos neurológicos del tronco del encéfalo, en especial con la oftalmoplejía internuclear o la disfunción cerebelosa. El vértigo también puede ser un síntoma de *encefalomielitis parainfecciosa,* o raramente *polineuritis craneal parainfecciosa.* En este caso, el diagnóstico se basa en los signos neurológicos acompañantes. El *síndrome de Ramsay Hunt* (herpes del ganglio geniculado) se caracteriza por vértigo e hipoacusia asociados con parálisis facial, y en ocasiones otalgia. Las lesiones típicas del herpes zóster (cap. 375), que pueden aparecer después de las lesiones neurológicas, se localizan en el conducto auditivo externo y en algunos pacientes en el paladar. Pocas veces el herpes es la causa del vértigo en ausencia del síndrome completo. La *meningitis granulomatosa* (cap. 412) o las *metástasis leptomeníngeas* y las *vasculitis* sistémicas o cerebrales (cap. 270) pueden afectar al octavo par craneal, produciendo vértigo como síntoma precoz. En estas enfermedades, el análisis del líquido cefalorraquídeo suele sugerir el diagnóstico (cap. 396). Los pacientes con *epilepsia del lóbulo temporal* (cap. 403) en ocasiones padecen auras en forma de vértigo. El vértigo en ausencia de otros signos o síntomas neurológicos nunca se debe a epilepsia u otras enfermedades de los hemisferios cerebrales.

Pruebas clínicas

Hiperventilación

Si la anamnesis no es clara, las pruebas de provocación clínicas para simular el síntoma pueden ayudar a realizar un diagnóstico fisiopatológico.[10] La hiperventilación, que reduce la presión parcial arterial de dióxido de carbono ($Paco_2$) y disminuye el flujo sanguíneo cerebral produce una sensación de mareo asociada con síncope. Los pacientes con lesiones compresivas del nervio vestibular, como neurinoma del acústico o colesteatoma, o con desmielinización de la zona de entrada de la raíz del nervio vestibular pueden sufrir vértigo y nistagmo tras la hiperventilación. Aparentemente, los cambios metabólicos asociados con la hiperventilación desencadenan la descarga inapropiada del nervio parcialmente lesionado.

Función vestibuloespinal

Las pruebas clínicas de la función vestibuloespinal a menudo no son sensibles porque la mayoría de los pacientes pueden utilizar la visión y las señales propioceptivas para compensar la pérdida de función vestibular. Los pacientes con lesiones vestibulares periféricas unilaterales agudas pueden tener dismetría o caer hacia el lado de la lesión; pero el equilibrio se normaliza en pocos días. Los pacientes con pérdida bilateral de la función vestibular periférica poseen más dificultades para compensar y por lo general se observa cierto desequilibrio en las pruebas de Romberg y de la marcha en tándem (cap. 396), en especial si mantienen los ojos cerrados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 428-1 DESCRIPCIÓN, MECANISMO Y FOCO DE LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS TIPOS DE MAREO MÁS COMUNES

TIPO DE MAREO	DESCRIPCIÓN	MECANISMO	FOCO DE LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA
Vértigo	Sensación de giro (movimiento del entorno), inclinación, embriaguez	Desequilibrio en la actividad vestibular tónica	Sistemas vestibular y auditivo
Presíncope	Mareo, sensación de giro	Disminución del flujo sanguíneo en todo el cerebro	Sistema cardiovascular
Psicofisiológico	Disociación corporal, sensación de giro interior (entorno inmóvil)	Alteración de la integración central de las señales sensoriales	Valoración psiquiátrica
Desequilibrio	Desequilibrado, inestable en bipedestación	Alteración de las funciones motora, cerebelosa, propioceptiva o vestibuloespinal	Valoración neurológica

Prueba de los ojos de muñeca y del impulso cefálico

El reflejo vestibuloocular puede explorarse clínicamente mediante las pruebas del impulso cefálico y de los ojos de muñeca. En una persona despierta, si se rota la cabeza de un lado a otro en el plano horizontal, se inducen movimientos oculares horizontales compensatorios que dependen de los sistemas vestibular y visual. La prueba de los ojos de muñeca sirve para valorar la función vestibular en pacientes comatosos (cap. 404) que no pueden generar movimientos de seguimiento o correctivos rápidos. En este contexto, los movimientos compensatorios oculares conjugados indican un funcionamiento normal de las vías vestibulooculares. Como el reflejo vestibuloocular posee un rango de frecuencias mucho más elevado que el sistema de seguimiento lento, para valorar clínicamente la función vestibular de modo cualitativo puede realizarse la *prueba del impulso cefálico*. Se realiza sujetando la cabeza del paciente y aplicando a la misma un movimiento breve de gran aceleración y pequeña amplitud, primero hacia un lado y luego hacia el contrario. El paciente debe fijar su mirada en la nariz del explorador y este debe buscar la aparición de sacadas correctivas, que son un signo de fase lenta compensadora inapropiada.

Pruebas calóricas

Las pruebas calóricas inducen un flujo de la endolinfa en el conducto semicircular horizontal y nistagmo horizontal al crear un gradiente de temperatura entre ambos lados del conducto. Con un estímulo calórico frío, la columna de endolinfa más próxima al oído medio desciende debido a su mayor densidad. Esto hace que la cúpula se desvíe alejándose del utrículo (flujo ampulífugo) y produce un nistagmo horizontal con la fase rápida hacia el lado contrario del oído estimulado. Un estímulo caliente produce el efecto contrario, lo que da lugar a un flujo endolinfático ampulípeto y nistagmo dirigido hacia el lado del oído estimulado (la regla mnemotécnica es que el nistagmo se aleja del agua fría y se acerca a la caliente). Debido a su fácil disponibilidad, puede usarse agua helada (aproximadamente a 0 °C) para realizar las pruebas clínicas calóricas. Para colocar el conducto horizontal en el plano vertical, el paciente debe estar tumbado en decúbito supino con la cabeza inclinada 30° hacia delante. La infusión de 1-3 ml de agua helada induce la aparición de nistagmo de aproximadamente 1 min de duración. Una asimetría en la duración del nistagmo superior al 20% sugiere una lesión en el lado de la respuesta de menor duración. La prueba calórica con agua helada es un método útil para valorar la integridad de las vías oculomotoras en un paciente comatoso. En este caso, el agua helada induce únicamente una desviación tónica lenta hacia el lado estimulado.

Pruebas posicionales

En la exploración del nistagmo vestibular patológico se debe buscar la existencia de nistagmo posicional y espontáneo (v. tabla 424-5). Como el nistagmo vestibular secundario a lesiones vestibulares periféricas se inhibe con la fijación, es más fácil ponerlo de manifiesto impidiendo la fijación con lentes de +30 D (gafas de Frenzel) o con registros de vídeo infrarrojos. Típicamente se realizan dos tipos de pruebas posicionales: una consiste en mover al paciente de la posición de sentado a posiciones con la cabeza colgando a la derecha y a la izquierda (prueba de Dix-Hallpike) y otra en girar la cabeza a la derecha y a la izquierda mientras el paciente está tumbado en decúbito supino. El nistagmo posicional inducido puede ser paroxístico o persistente, y puede ser en la misma dirección en todas las posiciones o cambiar de dirección en las diferentes posiciones. La etiología más común del nistagmo posicional es la presencia de restos de otolitos en los conductos semicirculares, ya sea flotando libres (paroxístico) o unidos a la cúpula (persistente). Este tipo de nistagmo siempre ocurre en el plano del conducto afectado, vertical torsional para los conductos verticales y horizontal torsional para el conducto horizontal. Por el contrario, el nistagmo posicional central a menudo es vertical u horizontal puro y no puede explicarse por el estímulo de un solo conducto semicircular.

Nistagmografía

La nistagmografía explora el control oculomotor induciendo y registrando movimientos oculares. Una prueba estándar consiste en las siguientes pruebas: 1) pruebas de control ocular visual (sacadas, seguimiento lento y nistagmo optocinético); 2) una búsqueda detallada de nistagmo patológico con fijación y los ojos abiertos en la oscuridad, y 3) la medición del nistagmo vestibular inducido (calórico y rotatorio). La nistagmografía puede resultar útil para identificar una lesión vestibular y localizarla en las vías periféricas y centrales.

Evaluación del paciente «mareado»

La anamnesis resulta fundamental porque determina el tipo de mareo (vértigo, presíncope, desequilibrio psicofisiológico), los síntomas asociados (neurológicos, auditivos, cardíacos, psiquiátricos), los factores precipitantes (cambio posicional, traumatismo, estrés, ingesta de fármacos) y las enfermedades predisponentes (infección viral sistémica, cardiopatía, enfermedad cerebrovascular). La anamnesis proporciona información para dirigir la exploración y las pruebas diagnósticas (tabla 428-1). Cuando existen signos neurológicos focales, las pruebas de neuroimagen suelen proporcionar el diagnóstico específico. Si existe vértigo sin síntomas o signos neurológicos focales, las pruebas posicionales y del impulso cefálico resultan fundamentales para localizar la lesión en el laberinto o en el octavo par craneal. La audiometría y la nistagmografía son útiles si la etiología del vértigo no está clara tras la anamnesis y la exploración. Los pacientes con mareo psicofisiológico deben identificarse de modo precoz para no solicitar pruebas innecesarias. La exploración cardíaca detallada (incluida la monitorización en bucle) a menudo identifica la etiología del presíncope episódico (caps. 51 y 62).

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento del vértigo puede dividirse en tres categorías generales: específico, sintomático y rehabilitador. Cuando sea posible, el tratamiento debe ir dirigido a la enfermedad subyacente (tabla 428-2). Entre los tratamientos específicos se encuentran las maniobras para recolocar las partículas en el vértigo posicional paroxístico benigno (maniobras de Epley y de Semont; v. fig. 428-4).[A6-A8] Para la neuritis vestibular los corticoides (p. ej., metilprednisolona, 1 mg/kg/día durante 5 días, con reducción paulatina en los siguientes 15 días) son eficaces, al menos a corto plazo,[A9] pero los antivirales no. Para la enfermedad de Ménière, la dieta hiposódica y los diuréticos (p. ej., 25 mg de hidroclorotiacida y 50 mg de triamtereno al día) son eficaces. La gentamicina intratimpánica puede reducir de forma significativa el vértigo en pacientes con enfermedad de Ménière unilateral que no responda al tratamiento médico.[A10] El bloqueo del conducto endolinfático es otra opción en la enfermedad de Ménière resistente al tratamiento farmacológico.[A11]

Sin embargo, en muchos casos el tratamiento sintomático se combina con el tratamiento específico o es la única opción disponible. Existen muchas clases distintas de fármacos con propiedades antivertiginosas y, en la mayoría de los casos, su mecanismo de acción exacto es desconocido. Todos estos fármacos pueden producir efectos secundarios desagradables, y la decisión acerca de qué fármaco o qué combinación emplear depende de las complicaciones conocidas y de la gravedad y la duración del vértigo. Un episodio de vértigo grave y duradero es uno de los cuadros más angustiosos que pueden sufrir los pacientes. Los pacientes afectados prefieren estar acostados con los ojos cerrados en una habitación tranquila y oscura. La asociación de un antivertiginoso con un sedante, como prometacina HCl (25 mg) o diacepam (5 mg) puede resultar útil. Los supositorios de proclorperacina (25 mg) pueden detener los vómitos.

En los cuadros vertiginosos más crónicos, cuando el paciente intenta realizar sus actividades diarias, pueden utilizarse medicaciones antivertiginosas con menos efecto sedante, como meclicina (25 mg) o escopolamina transdérmica (0,5 mg cada 3 días). El uso crónico de estos fármacos debe evitarse.

Los ejercicios de rehabilitación vestibular están diseñados para ayudar al paciente a compensar la pérdida permanente de la función vestibular.[A12] Cuando la etapa aguda con náuseas y vómitos mejora, el paciente debe intentar fijar la mirada, y mover los ojos, manteniéndolos en la dirección que provoque los síntomas con mayor intensidad. Un ejercicio útil consiste en mirar a un objeto a la vez que se oscila la cabeza de un lado al otro o de arriba abajo, primero despacio y cada vez más rápido. El paciente debe intentar levantarse y andar, primero apoyándose en la pared o en un ayudante, y realizar giros lentos con ayuda. A medida que mejora el cuadro, se deben añadir movimientos de la cabeza mientras el paciente está de pie o andando.

booksmedicos.org

TABLA 428-2 TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES VERTIGINOSOS COMUNES

SÍNDROME	TRATAMIENTO
Vértigo posicional benigno	
Variante de conducto posterior	Maniobra de Epley (v. fig. 428-4)
Variante de conducto horizontal	Maniobra de la barbacoa hacia el lado sano (lado con menos nistagmo), dormir con el oído sano hacia abajo
Neuritis vestibular	Metilprednisolona, 100 mg × 3 días, disminución gradual a lo largo de 22 días (debe iniciarse en los 3 primeros días tras el comienzo)
Enfermedad de Ménière	
Médico	Dieta hiposódica (1-2 g de sal/día) *e* hidroclorotiacida (25-50 mg/día) *o* hidroclorotiacida (25 mg/día) + triamtereno (50 mg/día)
Quirúrgico	Gentamicina intratimpánica, sección del nervio vestibular

Bibliografía de grado A

A1. Wei BP, Stathopoulos D, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7. CD003998.
A2. Rauch SD, Halpin CF, Antonelli PJ, et al. Oral vs intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial. *JAMA*. 2011;305:2071-2079.
A3. Gundogan O, Pinar E, Imre A, et al. Therapeutic efficacy of the combination of intratympanic methylprednisolone and oral steroid for idiopathic sudden deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149:753-758.
A4. Durga J, Verhoef P, Anteunis LJ, et al. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults: a randomized, controlled trial. *Lancet*. 2007;369:208-216.
A5. Cima RF, Maes IH, Joore MA, et al. Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:1951-1959.
A6. Hunt WT, Zimmermann EF, Hilton MP. Modifications of the Epley (canalith repositioning) manoeuvre for posterior canal benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4. CD008675.
A7. Kim JS, Oh SY, Lee SH, et al. Randomized clinical trial for apogeotropic horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*. 2012;78:159-166.
A8. Kim JS, Oh SY, Lee SH, et al. Randomized clinical trial for geotropic horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*. 2012;79:700-707.
A9. Fishman JM, Burgess C, Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;5. CD008607.
A10. Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Meniere's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3. CD008234.
A11. Saliba I, Gabra N, Alzahrani M, et al. Endolymphatic Duct Blockage: A Randomized Controlled Trial of a Novel Surgical Technique for Ménière's Disease Treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152:122-129.
A12. Hillier SL, McDonnell M. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2. CD005397.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

429

TRASTORNOS DE LA FARINGE

PAUL W. FLINT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Casi todas las enfermedades sistémicas e infecciosas producen manifestaciones en la cabeza y el cuello, y la mayoría afectan a la vía respiratoria-digestiva alta. Las enfermedades de la vía respiratoria-digestiva alta pueden consistir en infecciones (agudas y crónicas, virales, bacterianas o fúngicas), trastornos sistémicos y neoplasias (cap. 190), algunos de los cuales precisan asistencia urgente o derivación al otorrinolaringólogo.

Las anomalías de la deglución, la función respiratoria, la voz y el habla dependen del elemento anatómico afectado, el estado inmunitario y la respuesta inflamatoria del huésped, la gravedad de la enfermedad y la presencia o ausencia de afectación neurológica.

En un paciente con ronquera, las guías clínicas vigentes recomiendan explorar la laringe si los síntomas persisten 3 meses o más. Sin embargo, los signos de alerta de una posible enfermedad laríngea grave o que precise atención urgente justifican la derivación al especialista con independencia de su duración. Estos trastornos serían el dolor de garganta persistente con o sin trismo, la dificultad para deglutir o para respirar, la hemoptisis y el dolor de oído con una exploración normal del oído. Las pruebas diagnósticas, como la exploración con fibroscopio, las pruebas de imagen, las pruebas funcionales respiratorias y las pruebas de laboratorio dependen de la anamnesis, los síntomas y los signos físicos.

ANATOMÍA DE LA VÍA RESPIRATORIA-DIGESTIVA ALTA

La faringe se divide en tres regiones anatómicas (fig. 429-1). La *nasofaringe* es la región por encima del paladar blando y la úvula. Sus componentes anatómicos son las vegetaciones, las aberturas de las trompas de Eustaquio, la fosa de Rosenmüller en la unión entre las paredes posterior y lateral, y la región posterior de los cornetes de la cavidad nasal. Las enfermedades de la nasofaringe producen habitualmente pocos síntomas hasta que el proceso está bastante avanzado y causa obstrucción nasal (cap. 426), epistaxis (cap. 426), dolor de oído (cap. 426), cefalea (cap. 398) o anomalías de los pares craneales por extensión a la base del cráneo. La *bucofaringe* empieza a nivel del paladar blando y se extiende en dirección inferior hasta la punta de la epiglotis. Esta región comprende las amígdalas palatinas, la base de la lengua, las amígdalas linguales, el paladar blando, la úvula y parte de la pared posterior de la faringe. La *hipofaringe,* que se extiende desde la punta de la epiglotis hasta la región superior del esófago (el músculo cricofaríngeo) por abajo, comprende la laringe (epiglotis, cartílagos aritenoides, glotis o cuerdas vocales verdaderas), los senos piriformes (pliegues faríngeos laterales a la laringe) y la pared faríngea posterior. La punta de la epiglotis puede visualizarla un médico experto con un espejo laríngeo o en ocasiones incluso durante una exploración bucal ordinaria con una linterna y un depresor lingual. La nasofaringe y la hipofaringe se ven mejor con un fibronasofaringoscopio flexible.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LA VÍA RESPIRATORIA-DIGESTIVA ALTA

Los trastornos infecciosos de la vía respiratoria-digestiva alta se manifiestan por dolor de garganta (faringitis), cambios de voz (laringitis) o ambos. La evaluación clínica debe distinguir entre infecciones bacterianas (habitualmente estreptocócicas [cap. 290]), virales o de otro tipo y causas sistémicas (tabla 429-1). El diagnóstico diferencial clínico del dolor de garganta es fundamental para el médico de atención primaria y para el tratamiento urgente de la vía respiratoria.

Faringitis

La infección bacteriana supone aproximadamente el 5-10% de las faringitis en adultos frente al 30-40% en niños. Por desgracia, hasta dos tercios de los adultos con dolor de garganta toman antibióticos.

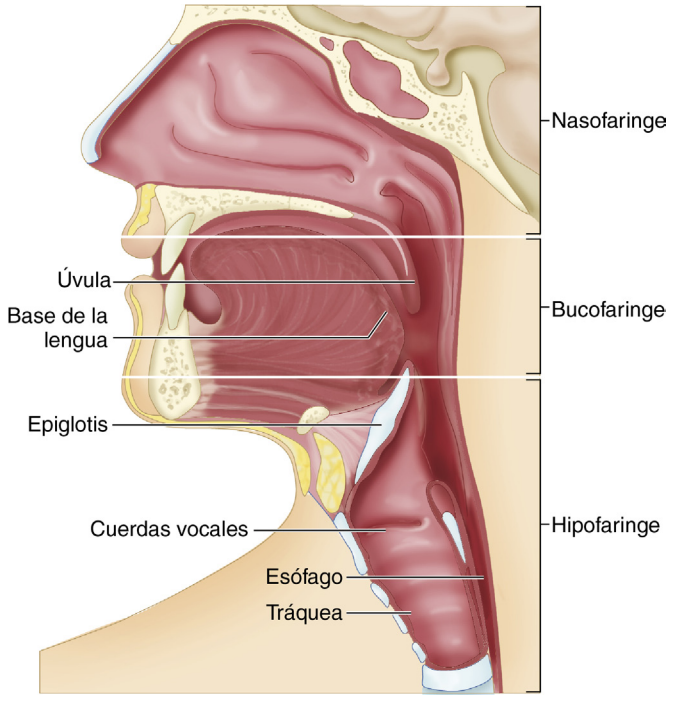

FIGURA 429-1. La faringe (garganta) se divide normalmente en tres regiones anatómicas diferentes (nasofaringe, bucofaringe e hipofaringe). (Por cortesía de Thomas A. Tami, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 428-2 TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES VERTIGINOSOS COMUNES

SÍNDROME	TRATAMIENTO
Vértigo posicional benigno	
Variante de conducto posterior	Maniobra de Epley (v. fig. 428-4)
Variante de conducto horizontal	Maniobra de la barbacoa hacia el lado sano (lado con menos nistagmo), dormir con el oído sano hacia abajo
Neuritis vestibular	Metilprednisolona, 100 mg × 3 días, disminución gradual a lo largo de 22 días (debe iniciarse en los 3 primeros días tras el comienzo)
Enfermedad de Ménière	
Médico	Dieta hiposódica (1-2 g de sal/día) *e* hidroclorotiacida (25-50 mg/día) *o* hidroclorotiacida (25 mg/día) + triamtereno (50 mg/día)
Quirúrgico	Gentamicina intratimpánica, sección del nervio vestibular

Bibliografía de grado A

A1. Wei BP, Stathopoulos D, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7. CD003998.
A2. Rauch SD, Halpin CF, Antonelli PJ, et al. Oral vs intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial. *JAMA*. 2011;305:2071-2079.
A3. Gundogan O, Pinar E, Imre A, et al. Therapeutic efficacy of the combination of intratympanic methylprednisolone and oral steroid for idiopathic sudden deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149:753-758.
A4. Durga J, Verhoef P, Anteunis LJ, et al. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults: a randomized, controlled trial. *Lancet*. 2007;369:208-216.
A5. Cima RF, Maes IH, Joore MA, et al. Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:1951-1959.
A6. Hunt WT, Zimmermann EF, Hilton MP. Modifications of the Epley (canalith repositioning) manoeuvre for posterior canal benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4. CD008675.
A7. Kim JS, Oh SY, Lee SH, et al. Randomized clinical trial for apogeotropic horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*. 2012;78:159-166.
A8. Kim JS, Oh SY, Lee SH, et al. Randomized clinical trial for geotropic horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*. 2012;79:700-707.
A9. Fishman JM, Burgess C, Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;5. CD008607.
A10. Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Meniere's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3. CD008234.
A11. Saliba I, Gabra N, Alzahrani M, et al. Endolymphatic Duct Blockage: A Randomized Controlled Trial of a Novel Surgical Technique for Ménière's Disease Treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152:122-129.
A12. Hillier SL, McDonnell M. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2. CD005397.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

429

TRASTORNOS DE LA FARINGE

PAUL W. FLINT

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Casi todas las enfermedades sistémicas e infecciosas producen manifestaciones en la cabeza y el cuello, y la mayoría afectan a la vía respiratoria-digestiva alta. Las enfermedades de la vía respiratoria-digestiva alta pueden consistir en infecciones (agudas y crónicas, virales, bacterianas o fúngicas), trastornos sistémicos y neoplasias (cap. 190), algunos de los cuales precisan asistencia urgente o derivación al otorrinolaringólogo.

Las anomalías de la deglución, la función respiratoria, la voz y el habla dependen del elemento anatómico afectado, el estado inmunitario y la respuesta inflamatoria del huésped, la gravedad de la enfermedad y la presencia o ausencia de afectación neurológica.

En un paciente con ronquera, las guías clínicas vigentes recomiendan explorar la laringe si los síntomas persisten 3 meses o más. Sin embargo, los signos de alerta de una posible enfermedad laríngea grave o que precise atención urgente justifican la derivación al especialista con independencia de su duración. Estos trastornos serían el dolor de garganta persistente con o sin trismo, la dificultad para deglutir o para respirar, la hemoptisis y el dolor de oído con una exploración normal del oído. Las pruebas diagnósticas, como la exploración con fibroscopio, las pruebas de imagen, las pruebas funcionales respiratorias y las pruebas de laboratorio dependen de la anamnesis, los síntomas y los signos físicos.

ANATOMÍA DE LA VÍA RESPIRATORIA-DIGESTIVA ALTA

La faringe se divide en tres regiones anatómicas (fig. 429-1). La *nasofaringe* es la región por encima del paladar blando y la úvula. Sus componentes anatómicos son las vegetaciones, las aberturas de las trompas de Eustaquio, la fosa de Rosenmüller en la unión entre las paredes posterior y lateral, y la región posterior de los cornetes de la cavidad nasal. Las enfermedades de la nasofaringe producen habitualmente pocos síntomas hasta que el proceso está bastante avanzado y causa obstrucción nasal (cap. 426), epistaxis (cap. 426), dolor de oído (cap. 426), cefalea (cap. 398) o anomalías de los pares craneales por extensión a la base del cráneo. La *bucofaringe* empieza a nivel del paladar blando y se extiende en dirección inferior hasta la punta de la epiglotis. Esta región comprende las amígdalas palatinas, la base de la lengua, las amígdalas linguales, el paladar blando, la úvula y parte de la pared posterior de la faringe. La *hipofaringe,* que se extiende desde la punta de la epiglotis hasta la región superior del esófago (el músculo cricofaríngeo) por abajo, comprende la laringe (epiglotis, cartílagos aritenoides, glotis o cuerdas vocales verdaderas), los senos piriformes (pliegues faríngeos laterales a la laringe) y la pared faríngea posterior. La punta de la epiglotis puede visualizarla un médico experto con un espejo laríngeo o en ocasiones incluso durante una exploración bucal ordinaria con una linterna y un depresor lingual. La nasofaringe y la hipofaringe se ven mejor con un fibronasofaringoscopio flexible.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LA VÍA RESPIRATORIA-DIGESTIVA ALTA

Los trastornos infecciosos de la vía respiratoria-digestiva alta se manifiestan por dolor de garganta (faringitis), cambios de voz (laringitis) o ambos. La evaluación clínica debe distinguir entre infecciones bacterianas (habitualmente estreptocócicas [cap. 290]), virales o de otro tipo y causas sistémicas (tabla 429-1). El diagnóstico diferencial clínico del dolor de garganta es fundamental para el médico de atención primaria y para el tratamiento urgente de la vía respiratoria.

Faringitis

La infección bacteriana supone aproximadamente el 5-10% de las faringitis en adultos frente al 30-40% en niños. Por desgracia, hasta dos tercios de los adultos con dolor de garganta toman antibióticos.

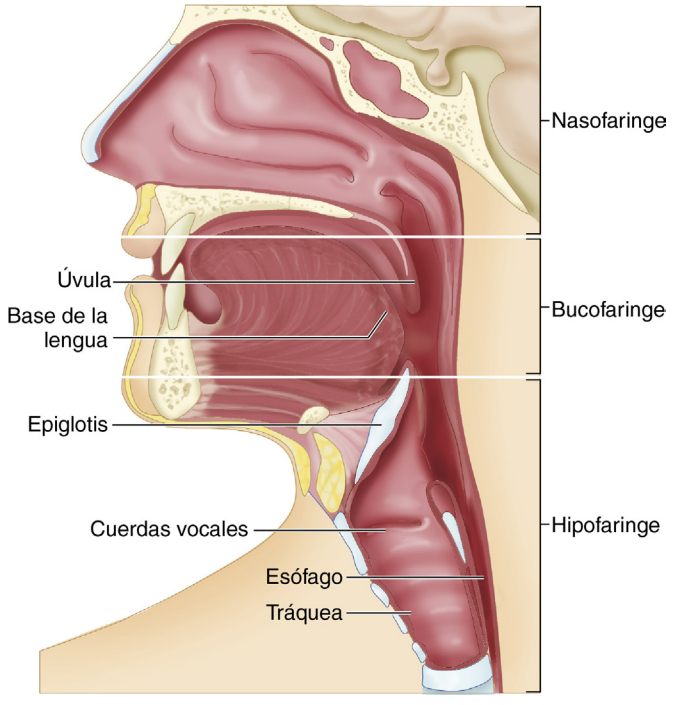

FIGURA 429-1. La faringe (garganta) se divide normalmente en tres regiones anatómicas diferentes (nasofaringe, bucofaringe e hipofaringe). (Por cortesía de Thomas A. Tami, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 429-1 DIFERENCIACIÓN CLÍNICA DE TRASTORNOS FRECUENTES CON DOLOR DE GARGANTA

HALLAZGO	FARINGITIS VIRAL	AMIGDALITIS BACTERIANA	ABSCESO PERIAMIGDALINO	EPIGLOTITIS
Hipertrofia amigdalina	Habitual	Infrecuente	Ausente	Ausente
Exudados amigdalinos	Ocasionales (mononucleosis infecciosa)	Habituales	Frecuentes	Ausentes
Asimetría amigdalina	Ausente	Ausente	Habitual	Ausente
Trismo (incapacidad para abrir la mandíbula)	Ausente	Ausente	Habitual	Ausente
Adenopatía cervical	Ocasional	Habitual (dolorosa en la palpación)	Habitual (dolorosa en la palpación)	Ausente
Laringe dolorosa en la palpación	Infrecuente	Ausente	Ausente	Habitual

Tomado de Tami TA. Throat disorders. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS

Streptococcus pyogenes β-hemolítico del grupo A (cap. 290) es la causa más frecuente de faringitis bacteriana en adultos, aunque supone solo un 10% de todas las faringitis en adultos. La infección se manifiesta por inicio rápido de dolor de garganta, acompañado a menudo de dolor al deglutir, fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, ligera rigidez cervical y anorexia. La hipertrofia de las amígdalas con exudados, olor fétido y adenopatías cervicales dolorosas es un hallazgo característico.[1] Algunos pacientes tienen petequias palatinas o un exantema escarlatiniforme. Son menos frecuentes otros síntomas, como rinorrea, ronquera, tos, conjuntivitis, diarrea y lesiones ulcerosas bucales.

La faringitis por *S. pyogenes* β-hemolítico del grupo A sin tratamiento cura por lo general en 3-7 días. La administración de antibióticos en 24-48 h acorta el dolor 1 día aproximadamente,[A1] mientras que los antibióticos inmediatos o tardíos disminuyen el riesgo de complicaciones supurativas.[2] Los antibióticos acortan también el período contagioso de 2 semanas a 24 h después de la administración. Para la prevención de la fiebre reumática (cap. 290), el tratamiento antibiótico debe empezar en los 10 días siguientes al inicio de los síntomas. Sin embargo, los antibióticos no alteran el riesgo de glomerulonefritis posestreptocócica aguda (cap. 121).

Para evitar los posibles efectos colaterales posibles y costes de los antibióticos innecesarios, la antibioterapia debe estar basada en la presencia de fiebre, adenopatía cervical anterior dolorosa, tumefacción o exudados amigdalinos, la edad y la ausencia de tos (tabla 429-2). Si están presentes tres o cuatro de estos criterios, la probabilidad de infección por estreptococo β-hemolítico del grupo A es del 40-60%, pero, si se cumplen menos criterios, las probabilidades bajan. Puede realizarse una prueba antigénica rápida debido al riesgo residual de falsos positivos o falsos negativos, pero su valor diagnóstico adicional es bajo, excepto en casos dudosos.[3] Si el resultado de la prueba antigénica rápida es negativo, pero la sospecha clínica sigue siendo alta, debe obtenerse una muestra para cultivo faríngeo de confirmación.

Las opciones de antibióticos (cap. 290) son penicilina (fenoximetilpenicilina potásica, 250 mg tres veces al día o 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días), que por lo general se utiliza para tratar la faringitis bacteriana aguda,[A2] aunque la cefuroxima acetilo (250 mg dos veces al día durante 5-10 días) es incluso más eficaz para el tratamiento primario y puede ser eficaz para la infección persistente. En los pacientes con infecciones recurrentes confirmadas, se recomienda la clindamicina (300 mg vía oral tres veces al día durante 10 días) o la combinación amoxicilina-ácido clavulánico (875 mg vía oral dos veces al día o 500 mg tres veces al día durante 10 días). En pacientes alérgicos a la penicilina, otra opción es la azitromicina (500 mg/día durante 3 días o una dosis única de 2 g).[A3] Los datos indican también que una dosis única oral o intramuscular de corticoide al inicio del tratamiento disminuye el dolor de la faringitis grave, sobre todo en la infancia.[A4] En pacientes con episodios recurrentes sintomáticos a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado, la amigdalectomía puede disminuir el número de infecciones futuras de la garganta en comparación con la observación continua.[A5]

Las infecciones por estreptococo β-hemolítico de los grupos B, C y G pueden causar una faringitis aguda con un cuadro clínico parecido al de la faringitis por estreptococo β-hemolítico del grupo A (cap. 290). La glomerulonefritis es una secuela conocida, pero no la fiebre reumática. La penicilina o la clindamicina, en las mismas dosis que para el estreptococo β-hemolítico del grupo A, proporcionan una cobertura apropiada.

FARINGITIS BACTERIANA NO ESTREPTOCÓCICA

Diversas bacterias diferentes de los estreptococos pueden infectar la garganta. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* (cap. 288), por cepas resistentes a meticilina (SARM) o sensibles a meticilina (SASM) producen habitualmente ronquera crónica. La laringoscopia muestra a menudo eritema y engrosamiento de las cuerdas vocales con edema, residuos blanquecinos y costras que pueden parecerse a la leucoplaquia (fig. 429-2). Se ha comprobado la eficacia del trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg dos veces al día durante 2-4 semanas),[4] aunque el tratamiento debe estar guiado por el antibiograma.

TABLA 429-2 DIRECTRICES DE TRATAMIENTO DE LA FARINGITIS*

PUNTUACIÓN CENTOR†	PORCENTAJE POSITIVO PARA INFECCIÓN POR *STREPTOCOCCUS*	DIRECTRICES ACP/CDC
0	7%	No hacer pruebas, no tratar
1	12%	No hacer pruebas, no tratar
2	21%	Tratar si la prueba rápida es positiva
3	38%	Opción 1: tratar si la prueba rápida es positiva Opción 2: tratamiento provisional
4	57%	Tratamiento provisional

*Según la recomendación del American College of Physicians (ACP) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Véase *Arch Intern Med*. 2012;172:847-852.
†Se calcula como sigue: 1 punto por cada uno de los siguientes ítems: temperatura > 38 °C; ausencia de tos; presencia de adenopatías cervicales anteriores tumefactas y dolorosas al palpar, tumefacción o exudado amigdalino, o edad de 3 a 14 años, y restar 1 punto si edad ≥ 45 años.

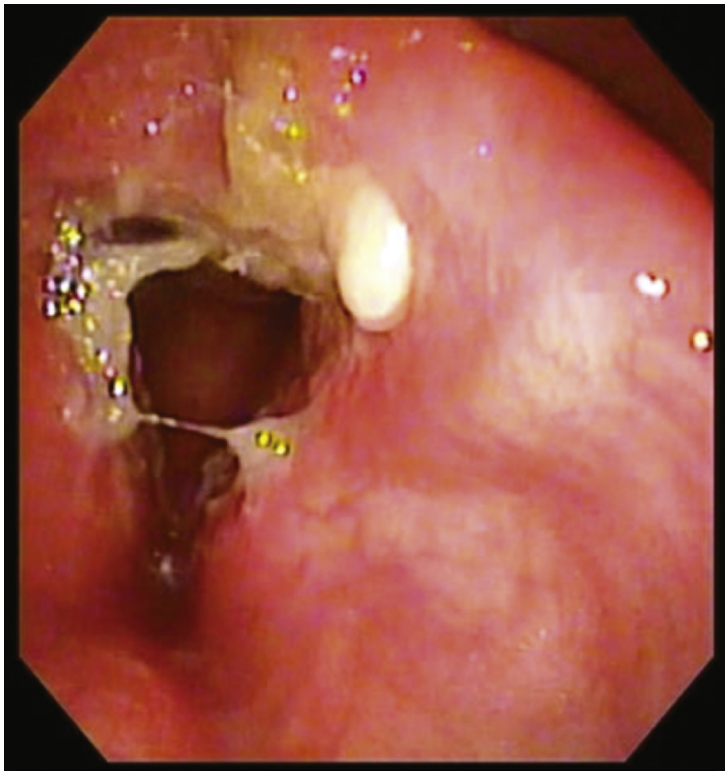

FIGURA 429-2. Imagen de fibrolaringoscopia en la que se observa una laringitis crónica secundaria a una infección por *S. aureus* sensible a meticilina. El diagnóstico se hizo mediante cultivo y biopsia.

Las infecciones por *Bordetella pertussis* (cap. 313) son ahora más frecuentes en los adultos debido a la pérdida gradual de protección inmunitaria después de la vacunación. Los adultos presentan típicamente tos, a menudo, aunque no siempre, acompañada de síntomas respiratorios altos inespecíficos, fiebre y leucocitosis. Un título de IgG sérica contra *B. pertussis* > 27 UI/ml tiene alto valor predictivo de

booksmedicos.org

infección reciente.[5] La eritromicina (500 mg cuatro veces al día durante 14 días) o la azitromicina (500 mg en dosis única oral el día 1, seguida de 250 mg al día del segundo al quinto día) son tratamientos eficaces.

Neisseria gonorrhoeae (cap. 299) puede causar gingivitis, estomatitis, glositis y faringitis de transmisión sexual, sobre todo en los hombres homosexuales. El tratamiento es el mismo que el de la enfermedad urogenital y debe asociarse un tratamiento para *Chlamydia*. Las opciones son 250 mg de ceftriaxona en dosis única intramuscular, 1 g de azitromicina en dosis única oral y 100 mg de doxiciclina oral dos veces al día durante 7 días. *Treponema pallidum* (cap. 319) puede causar úlceras bucales y bucofaríngeas que afectan a los labios, la lengua y las amígdalas. El tratamiento es el mismo que el recomendado para la enfermedad sistémica. *Chlamydia* (cap. 318), que se asocia con frecuencia a neumonía y bronquitis, causa también faringitis y ronquera, a veces como síntomas iniciales. *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 317), que supone alrededor del 15-20% de los casos de neumonía extrahospitalaria, causa también dolor de garganta, congestión nasal y rinitis. El tratamiento de las infecciones por clamidias y micoplasmas con tetraciclinas, macrólidos y quinolonas es el mismo que el de la neumonía causada por estos microorganismos (caps. 318 y 317).

Francisella tularensis (cap. 311) es un bacilo gramnegativo que causa la tularemia. La afectación bucofaríngea se asocia a fiebre, eritema faríngeo, amigdalitis exudativa y adenopatías dolorosas en la palpación. Un resultado falso positivo en la prueba de anticuerpos heterófilos y la linfocitosis atípica pueden crear confusión con la mononucleosis. Este microorganismo es sensible a macrólidos, fluoroquinolonas y tetraciclinas.

La infección por *Corynebacterium diphteriae* (cap. 292) afecta a superficies mucosas de las vías respiratorias altas, donde forma una seudomembrana blanco-grisácea en parches por la nasofaringe, bucofaringe, laringe y tráquea. Alrededor del 75% de los pacientes tienen dolor de garganta. La obstrucción de la vía respiratoria y la disfagia grave son secuelas potencialmente mortales. Se administra antitoxina combinada con penicilina, eritromicina, tetraciclina, clindamicina o rifampicina.

Arcanobacterium haemolyticum (cap. 292) es un bacilo grampositivo que puede causar neumonía, meningitis, osteomielitis, abscesos cerebrales y abscesos periamigdalinos en personas sanas y en pacientes inmunodeprimidos. La faringitis sin complicaciones puede tratarse con eritromicina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días). Las infecciones complicadas precisan tratamiento intravenoso con vancomicina, clindamicina o cefalexina, con o sin gentamicina (v. tabla 287-4).

ABSCESO PERIAMIGDALINO E INFECCIONES DEL ESPACIO PROFUNDO

Solo alrededor del 1% de los pacientes con faringitis bacteriana aguda sufren complicaciones supurativas graves.[6] Los factores predictivos más fiables son la inflamación amigdalina grave y la otalgia intensa, aunque la mayoría de las complicaciones aparecen en pacientes sin estos síntomas. Los abscesos periamigdalinos habitualmente pueden diagnosticarse mediante exploración física (fig. 429-3) y ser tratados en régimen ambulatorio por el otorrinolaringólogo mediante drenaje quirúrgico o por punción. Se recomiendan antibióticos orales, como la amoxicilina (500 mg dos veces al día durante 10 días) más metronidazol (500 mg tres veces al día durante 10 días), la clindamicina (300-600 mg tres veces al día durante 14 días) o la amoxicilina-ácido clavulánico (875 mg dos veces al día durante 10 días).

Por comparación, los pacientes con abscesos cervicales profundos tienen con frecuencia tumefacción en la región externa del cuello, trismo, tortícolis e incluso afectación de la vía respiratoria por diseminación de la infección a los planos fasciales del cuello y el tórax. Estas infecciones precisan evaluación urgente, por lo general mediante tomografía computarizada con contraste. El tratamiento intensivo consiste en la incisión y drenaje, además de antibióticos intravenosos de amplio espectro eficaces contra bacterias aerobias y anaerobias (p. ej., 600 mg de clindamicina cada 8 h, 3 g de ampicilina-sulbactam cada 6 h o 2 millones de unidades de bencilpenicilina cada 4 h más 500 mg de metronidazol cada 6 h).[7]

Las infecciones graves de la faringe pueden causar una tromboflebitis séptica de la vena yugular interna (síndrome de Lemierre), una complicación infrecuente, pero grave. Los pacientes presentan por lo general fiebre persistente, dificultad para deglutir, dolor cervical y una masa cervical por un absceso periamigdalino, retrofaríngeo o parafaríngeo subyacente.[8] La mejor prueba para hacer el diagnóstico es la tomografía computarizada cervical con contraste. Este trastorno potencialmente mortal se asocia casi siempre a una infección anaerobia, en especial por *Fusobacterium necrophorum* o *A. haemolyticum* (cap. 297). La infección puede extenderse a los vasos intratorácicos, y los pacientes pueden sufrir bacteriemia y émbolos pulmonares sépticos. El tratamiento debe proporcionar cobertura anaerobia (p. ej., 600 mg de clindamicina cada 8 h o 500 mg de metronidazol cada 6 h). La anticoagulación con heparina es controvertida y por lo general se reserva para los émbolos sépticos persistentes. La intervención quirúrgica consiste en el drenaje del absceso. La ligadura o la escisión de la vena yugular pueden estar indicadas para los émbolos sépticos persistentes que no responden al tratamiento farmacológico. Las tasas de mortalidad pueden llegar al 5%.

INFECCIONES VIRALES

En los adultos, el resfriado común (cap. 361) causa un 30-60% de los casos de faringitis, con los rinovirus (cap. 361) como responsables en la mayoría de los casos, seguidos por los coronavirus (cap. 366) y el virus paragripal (cap. 363) (v. tabla 429-2). Los adultos estadounidenses tienen una media de 2,5 episodios anuales de infecciones respiratorias altas por virus distintos del virus de la gripe, cada uno de ellos con una duración media de los síntomas de 7,4 días. En toda la población estadounidense, estos 500 millones de episodios cuestan alrededor de 40.000 millones de dólares, en parte por los síntomas generales asociados, como fiebre, tos y sinusitis, y en parte por reagudización de alergia, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La mononucleosis es la infección viral que puede confundirse más fácilmente con una infección bacteriana. La mononucleosis está causada por el virus de Epstein-Barr (cap. 377), que tiene una prevalencia serológica del 67% en los niños y adolescentes estadounidenses entre 6 y 19 años.[9] Después de un período de incubación de 3-7 semanas, los pacientes presentan malestar, fiebre y escalofríos seguidos de dolor de garganta, fiebre y anorexia. Algunos pacientes tienen dolor abdominal asociado por esplenomegalia o hepatomegalia, cefalea, rigidez de nuca y exantema. En la exploración física, los pacientes tienen una faringitis eritematosa con hipertrofia amigdalina exudativa (fig. 429-4), amígdalas linguales prominentes y vegetaciones (anillo de Waldeyer). Puede haber úlceras aftosas y petequias, sobre todo en la unión entre el paladar blando y el paladar duro. Es habitual la adenopatía cervical voluminosa y el 50% de los pacientes tienen esplenomegalia. La hiperplasia linfoide puede causar cierto grado de obstrucción de la vía respiratoria alta en un 5% de los pacientes.

El hemograma muestra linfocitosis, habitualmente con más del 10% de linfocitos atípicos. La prueba de anticuerpos heterófilos suele ser positiva, y el diagnóstico se confirma mediante pruebas serológicas específicas para el virus de Epstein-Barr. Los antibióticos β-lactámicos, que pueden prescribirse por error, provocan un exantema maculopapuloso en el 95% de los pacientes. La obstrucción laríngea puede precisar ingreso hospitalario y corticoides intravenosos (p. ej., 8-10 mg de dexametasona por vía intravenosa tres veces al día).

La infección por virus de la gripe puede causar una faringitis exudativa, pero los síntomas predominantes son traqueobronquiales, acompañados a menudo de fiebre, cefalea, rinorrea, tos y mialgias, sin linfoadenopatía.[10] Los adenovirus (cap. 365)

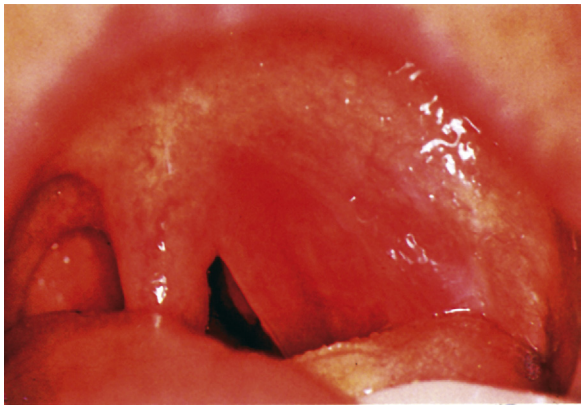

FIGURA 429-3. Absceso periamigdalino izquierdo identificado mediante abombamiento del pilar anterior y del paladar blando con desplazamiento de la línea media. (Por cortesía de Thomas A. Tami, MD.)



FIGURA 429-4. Mononucleosis con amigdalitis exudativa simétrica. (Por cortesía de Thomas A. Tami, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pueden causar faringitis asociada a fiebre, tos seca, congestión nasal, mialgias, cefalea, náusea, vómito y diarrea, sobre todo en los brotes epidémicos, como entre los reclutas o en los pacientes inmunodeprimidos.

La infección primaria por virus del herpes simple (cap. 374) se caracteriza por faringitis con o sin estomatitis gingival. Los síntomas son dolor de garganta, fiebre y malestar general. Los signos físicos son eritema e hipertrofia amigdalina con exudados, a menudo con ganglios cervicales aumentados de tamaño y dolorosos en la palpación. Puede ser difícil distinguirla clínicamente de una faringitis por estreptococo β-hemolítico del grupo A, a menos que el paciente tenga lesiones herpéticas en la cavidad bucal o en la bucofaringe.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 384) puede producir un síndrome retroviral agudo que imita una mononucleosis infecciosa y desaparece en 1-2 semanas. Hay que sospechar este diagnóstico en los pacientes febriles con factores de riesgo conocidos. Una vez establecida la infección, las úlceras infecciosas bucales y bucofaríngeas pueden estar causadas por virus del herpes simple, citomegalovirus, sífilis, criptococos, *Histoplasma* o micobacterias. También puede haber aftas no infecciosas, grandes y dolorosas que afecten a la fosa amigdalina, el suelo de la boca, la hipofaringe y la epiglotis (cap. 425).

INFECCIONES FÚNGICAS

Con diferencia, la infección fúngica más frecuente de la bucofaringe y de la laringe es la candidiasis. *Candida* (cap. 338) es un microorganismo comensal normal de la cavidad bucal y la bucofaringe, pero puede producir una infección oportunista en pacientes inmunodeprimidos, pacientes con radioterapia previa en cabeza y cuello, pacientes con xerostomía o diabetes y pacientes inmunocompetentes tratados con antibióticos o con corticoides inhalados o sistémicos. La infección por *Candida* produce dolor de garganta, quemazón en la boca y la lengua, disgeusia, disfagia y ronquera. Las seudomembranas blancas características de la candidiasis (fig. 429-5) pueden afectar a la cavidad bucal, la bucofaringe, la hipofaringe, la laringe y el esófago. El tratamiento consiste en higiene bucal, probióticos y antifúngicos tópicos (cap. 338). El fluconazol (200 mg vía oral una vez al día durante 14-21 días) está indicado para la afectación laríngea y esofágica, y en las recidivas. En los pacientes con una respuesta inadecuada puede utilizarse itraconazol (200 mg vía oral una vez al día durante 14-21 días).

Otras infecciones fúngicas pueden afectar a la bucofaringe y la laringe de manera aislada o en el contexto de una enfermedad generalizada. La *blastomicosis* (cap. 334) afecta a la laringe en menos del 5% de los casos, en los que produce una hiperplasia seudoepiteliomatosa y un cuadro clínico parecido al carcinoma epidermoide. La *histoplasmosis* (cap. 332), endémica de los valles de los ríos Ohio y Misisipi, puede afectar a la cavidad bucal, la bucofaringe y la laringe en los pacientes inmunodeprimidos. La *criptococosis* (cap. 336) puede afectar a la laringe y es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos, que pueden presentar hiperplasia seudoepiteliomatosa.

La *paracoccidioidomicosis* (cap. 335) es la causa principal de laringitis fúngica en Sudamérica, sobre todo entre los agricultores. Causa una hiperplasia seudoepiteliomatosa que puede confundirse al principio con un carcinoma epidermoide. La *coccidioidomicosis* (cap. 333), endémica en el suroeste de EE. UU., puede afectar a la laringe y producir ronquera y dolor de garganta o progresar hasta obstruir la vía respiratoria. El tratamiento de todas estas infecciones fúngicas es parecido al recomendado para la enfermedad diseminada (cap. 331) que acompaña habitualmente a la afectación faríngea y laríngea.

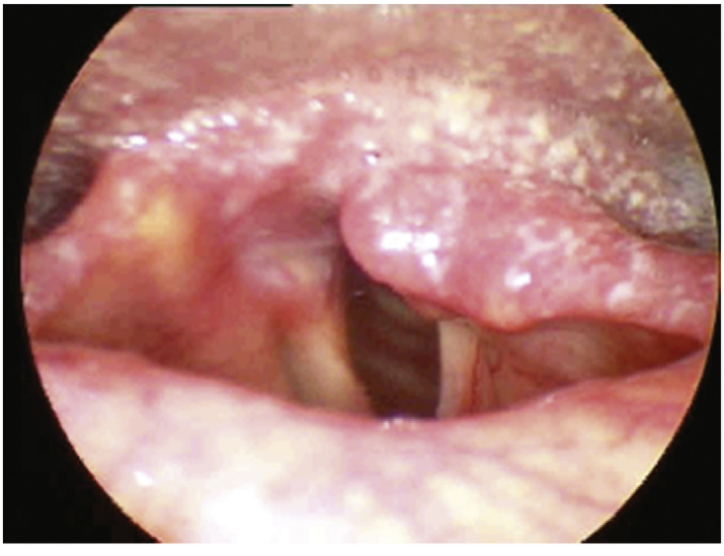

FIGURA 429-5. **Imagen de fibrolaringoscopia en la que se observa el eritema característico con seudomembrana blanca secundario a infección por *Candida*.**

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

El riesgo de que la tuberculosis (cap. 324) afecte a la bucofaringe y la laringe es bajo, y tan solo alrededor del 1-1,5% de los pacientes tuberculosos sufren infección de las amígdalas o de la laringe. La afectación amigdalina, que es más frecuente en presencia de infección generalizada, se manifiesta como dolor de garganta con amigdalitis exudativa y adenopatía cervical. Otras enfermedades que pueden producir un cuadro clínico parecido son linfomas (cap. 185), carcinomas epidermoides (cap. 190) y sarcoidosis (cap. 95). La tuberculosis en la laringe suele afectar a las cuerdas vocales y la región supraglótica (cuerdas vocales falsas). Produce ronquera y odinofagia, y sus lesiones imitan un carcinoma epidermoide. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen una infección diseminada activa; alrededor de un tercio, una enfermedad inactiva, y el 15% restante, una enfermedad laríngea primaria.[11]

Por el contrario, la infección por *Mycobacterium leprae* (cap. 326) produce una enfermedad laríngea en un tercio de los pacientes con enfermedad sistémica. El cuadro clínico es indistinguible de la tuberculosis laríngea. Las micobacterias atípicas no suelen afectar a la laringe, y la infección se manifiesta con más frecuencia como adenopatía cervical.

AMIGDALITIS CRÓNICA

Los pacientes pueden presentar criptas amigdalinas que acumulan residuos, como alimentos o mucosa desprendida, que crean un ambiente ideal para el crecimiento de bacterias, especialmente anaerobias. Estos pacientes muestran con frecuencia fragmentos blanquecinos o amarillos de residuos semisólidos sobre o procedentes de las amígdalas. Estas amigdalitis producen a menudo un sabor y un olor fétido, y pueden causar halitosis. Algunos pacientes tienen dolor de garganta crónico por la infección persistente. El tratamiento consiste en gárgaras frecuentes con una solución oral de peróxido de hidrógeno y expresión manual ocasional de estos residuos amigdalinos. Puede ser eficaz un tratamiento prolongado con amoxicilina (500 mg tres veces al día durante 21 días) o clindamicina (300 mg vía oral tres veces al día durante 21 días). Sin embargo, la presencia de *Actinomyces,* un microorganismo comensal de la cavidad bucal y la bucofaringe, indica una infección crónica que precisa amigdalectomía, porque es poco probable que el tratamiento antibiótico prolongado sea eficaz.[12]

Epiglotitis

La epiglotitis (supraglotitis) es un problema infrecuente en los adultos y cuya frecuencia ha disminuido en la infancia gracias a la vacunación generalizada contra *Haemophilus influenzae* (caps. 18 y 300). En los adultos, la causa más frecuente en la actualidad es *Streptococcus pneumoniae* (cap. 289),[13] que da lugar a dolor de garganta intenso, odinofagia, fiebre y voz de «patata caliente». La obstrucción de la vía respiratoria es menos frecuente que en la infancia, pero hay que tener en cuenta esta posibilidad. La palpación o el movimiento de la laringe provocan bastante dolor. En la fibrolaringoscopia flexible transnasal, la laringe presenta habitualmente tumefacción, eritema y, en ocasiones, exudados en la epiglotis y en otras estructuras supraglóticas. Los pacientes con un diagnóstico de epiglotitis confirmado precisan antibióticos intravenosos (p. ej., 2 g de cefotaxima cada 6 h o 1-2 g/día de ceftriaxona por vía intravenosa) y deben ingresar en una unidad de cuidados intensivos hasta que mejoren los síntomas por el riesgo de una obstrucción rápidamente progresiva de la vía respiratoria.

FARINGITIS NO INFECCIOSA

Reflujo laringofaríngeo

Los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (cap. 138) pueden presentar reflujo laringofaríngeo con ronquera intermitente, tos nocturna o crónica, goteo retronasal, sensación de «nudo», hiperreactividad bronquial, halitosis y sabor salado o ácido en la parte posterior de la boca y en la garganta. Los hallazgos de laringoscopia, aunque inespecíficos, pueden ser laringitis posterior, con tumefacción y eritema de los cartílagos aritenoides, engrosamiento de las cuerdas vocales, edema interaritenoideo y engrosamiento de la mucosa. En los casos graves, el espasmo o el engrosamiento del músculo cricofaríngeo, también denominado esfínter esofágico superior (cap. 138), puede causar disfagia como consecuencia de un vaciado faríngeo deficiente o incluso vertido de secreciones en la laringe con aspiración.[14]

El tratamiento debe consistir en cambio alimentario, modificación de conducta, elevación del cabecero de la cama durante la noche y una prueba de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones durante 3 meses (cap. 138). El tratamiento provisional sin laringoscopia previa es razonable en los pacientes con síntomas típicos, pero los pacientes que no responden en 3 meses o los pacientes con signos de alarma (p. ej., dolor de oído, trismo u odinofagia) precisan laringoscopia para descartar causas más graves de ronquera. En los pacientes con síntomas persistentes

booksmedicos.org

y pH-metría esofágica positiva o con signos de esofagitis de Barrett, puede ser muy aconsejable una técnica quirúrgica antirreflujo (cap. 138).[15]

ENFERMEDADES SISTÉMICAS DE LA GARGANTA Y LARINGITIS

Alrededor del 80% de los pacientes con *pénfigo* (cap. 439) tienen síntomas que afectan a la cavidad nasal, la cavidad bucal y la bucofaringe, y en la mitad de ellos habrá afectación laríngea.[16] Son características las úlceras planas con material fibrinoso y eritema circundante. Las lesiones vesiculosas son menos probables porque la capa epitelial se desprende al deglutir. La afectación laríngea puede causar estenosis con obstrucción de la vía respiratoria por fibrosis. Un 35% de los pacientes con *penfigoide* (cap. 439) tienen afectación de la vía respiratoria-digestiva alta y el 50% de estos pacientes sufren afectación laríngea. El tratamiento en ambos trastornos consiste en dosis altas de corticoides (75-100 mg/día de prednisona hasta la remisión) durante la fase de crisis, que se bajan progresivamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (25-50 mg vía oral en días alternos). En la fase de mantenimiento pueden ser necesarios otros fármacos inmunodepresores, como azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina (cap. 35). Se recomiendan las inyecciones de acetónido de triamcinolona alrededor o dentro de las lesiones nuevas durante la fase de mantenimiento.[17]

La granulomatosis con polivasculitis (cap. 270) afecta a la laringe en el 20% de los pacientes, con predilección por la región subglótica (e-fig. 429-1). Los síntomas iniciales pueden ser ronquera, tos, disnea, sibilancia y estridor. Las curvas de flujo-volumen son útiles y demuestran un aplanamiento tanto de las curvas inspiratorias como espiratorias característico de una obstrucción extratorácica. Los pacientes con obstrucción de la vía respiratoria precisan una intervención quirúrgica. La enfermedad activa con tejido de granulación que afecte a la vía respiratoria se trata mediante dilatación endoscópica e inyección de corticoides. La inmunodepresión sistémica no es eficaz para tratar la afectación laríngea, por lo que puede ser necesaria una resección abierta si la enfermedad se hace crónica con depósito de tejido fibroso.[18]

La *policondritis recidivante* afecta al cartílago del oído, la nariz y la vía respiratoria alta, así como al de las articulaciones y al cartílago costal. Alrededor del 50% de los pacientes presentan disnea, tos, ronquera, estridor o sibilancia por destrucción del cartílago y la consiguiente pérdida de soporte estructural de la vía respiratoria (e-fig. 429-2).[19] La obstrucción de la vía respiratoria puede hacer necesaria la colocación de una endoprótesis o una traqueotomía.

Alrededor del 25-30% de los pacientes con artritis reumatoide (cap. 264) tienen ronquera, síntomas de nudo y dificultad para deglutir. La ronquera puede estar causada por inflamación aguda o por formación nodular crónica. La afectación bilateral de la articulación aritenoidea puede alterar la movilidad de la cuerda vocal y causar obstrucción de la vía respiratoria con estridor. Puede ser necesaria una intervención quirúrgica para abrir la vía respiratoria. No se ha determinado la utilidad de los corticoides (sistémicos o inyectables) en la estenosis de la vía respiratoria en la artritis reumatoide.

Alrededor del 1-5% de todos los pacientes con *sarcoidosis* (cap. 95) presentan afectación laríngea, que suele manifestarse por ronquera. Sin embargo, al avanzar la enfermedad, puede dar lugar a una estenosis cónica por engrosamiento de los tejidos blandos (e-fig. 429-3). La parálisis laríngea puede estar causada por efecto masa o por adenopatías que compriman el trayecto periférico del nervio vago o el nervio laríngeo recurrente. La afectación de las cuerdas vocales responde a la inyección de corticoides en la lesión, pero en los pacientes con síntomas de la vía respiratoria se recomienda la escisión endoscópica con láser.

La *amiloidosis* (cap. 188) puede afectar a cualquier estructura de la vía respiratoria-digestiva alta. La ronquera y la tos son los síntomas más frecuentes en los pacientes con afectación de la laringe (e-fig. 429-4), pero las lesiones faríngeas pueden causar dolor. Es poco frecuente la obstrucción de la vía respiratoria. La resección quirúrgica incompleta con o sin radioterapia de haz externo puede mejorar los síntomas e incluso curar las lesiones.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS QUE AFECTAN A LA GARGANTA

Los trastornos neurológicos de la bucofaringe, la hipofaringe y la laringe pueden estar causados por enfermedades focales o ser una manifestación local de una enfermedad neurológica generalizada. Las manifestaciones en la cabeza y el cuello de los trastornos neurológicos y neuromusculares se clasifican como hiperfuncionales e hipofuncionales. Los trastornos hiperfuncionales son la disfonía por tensión muscular, la distonía (cap. 410), el temblor esencial (cap. 410), el mioclono y la tartamudez. Los trastornos neurológicos hipofuncionales son la enfermedad de Parkinson (cap. 409), la esclerosis múltiple (cap. 411), las enfermedades neuromusculares (caps. 419 y 422), el síndrome pospoliomielitis (cap. 379), las miopatías (cap. 421), los trastornos bulbares y la parálisis laríngea. Es fundamental identificar y clasificar los signos físicos y los síntomas asociados debido a la amplia variedad de trastornos con manifestaciones en la cabeza y el cuello. Por ejemplo, un paciente que nota alteración del tono de voz puede tener una voz normal y en realidad presenta disartria grave e hipernasalidad secundarias a una esclerosis lateral amiotrófica. La localización de la lesión asociada al trastorno neurológico produce los signos físicos característicos y facilita el diagnóstico correcto (tabla 429-3).

TABLA 429-3 CORRELACIÓN ENTRE LA LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN Y LOS SIGNOS FÍSICOS EN TRASTORNOS NEUROLÓGICOS QUE AFECTAN A LA GARGANTA

LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	SIGNOS
Corteza cerebral	Afasia Afonía Disartria Disfonía Estridor
Sistema extrapiramidal	Voz forzada con cambios de tono Temblor Hipofonía/taquilalia Movimientos espasmódicos Distonía focal, regional o generalizada
Cerebelo	Ataxia Dismetría Temblor Descoordinación
Tronco encefálico	Parálisis flácida Déficit sensitivo profundo asociado
Periférica	Paresia o parálisis focal La afectación de otro par craneal ± el paladar determina la localización

Modificado de Blitzer A, Alexander RE, Grant NN. Neurologic disorders of the larynx. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al, eds. *Cummings: Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2015.

Trastornos neurológicos hiperfuncionales

En la *distonía* (cap. 410), la disfonía espasmódica fluctúa de un momento a otro y según los días. Los espasmos aductores de las cuerdas vocales producen una voz estrangulada y forzada con cambios de tono. Los espasmos abductores producen hipofonía con palabras entrecortadas. Los sonidos distintos del habla (risa) y la voz cantada pueden ser normales. Este trastorno responde bien a las inyecciones de toxina botulínica.[20]

La *disfonía por tensión muscular,* que puede ser difícil de distinguir de la distonía, puede ser secundaria a debilidad subyacente (paresia, envejecimiento) con hiperfunción compensadora. El habla es áspera y forzada, con posibles cambios de tono, y no fluctúa de momento a momento. Por lo general responde a la logoterapia.

Un 30% de los pacientes con *temblor esencial* (cap. 410) tienen temblor vocal, que puede estar asociado a distonía espástica. Los pacientes tienen una calidad vocal quebrada, trémula, con o sin temblor de la cabeza o las manos. La toxina botulínica puede ser ineficaz debido a la afectación de los músculos faríngeos y laríngeos.

El *mioclono* (cap. 410) causa una contracción rítmica del paladar, la faringe o la laringe una o dos veces por segundo. Los pacientes pueden tener un chasquido audible procedente de la trompa de Eustaquio o de la laringe. Puede afectarse la voz. El paladar y las cuerdas vocales pueden tratarse con toxina botulínica.

La *parálisis seudobulbar* (caps. 404 y 419) causa espasticidad e hiperreflexia de los músculos bulbares (faringe, paladar, labios, lengua y laringe). Los pacientes tienen disartria, hipernasalidad y una voz forzada, estridente y áspera, que es más espástica que espasmódica.

Trastornos neurológicos hipofuncionales

La enfermedad de Parkinson altera el habla y la deglución en más del 80% de los pacientes. Los pacientes tienen disartria, prosodia alterada, hipofonía, taquilalia, tono monótono y ausencia de temblor vocal.

La exploración laríngea muestra arqueamiento bilateral de la cuerda vocal con cierre glótico incompleto. En la enfermedad avanzada, la cuerda vocal pierde movilidad. Al avanzar la disfunción de la deglución se acumulan secreciones. Los pacientes se benefician de una intervención temprana por logopedas para tratar los síntomas de la voz y de la deglución. En la *parálisis supranuclear progresiva,* los síntomas bulbares avanzan con más rapidez, con notable dificultad para hablar y deglutir (cap. 409). En la *atrofia sistémica múltiple* (cap. 409), la obstrucción progresiva de la vía respiratoria por alteración bilateral de la movilidad de las cuerdas vocales puede hacer necesaria una traqueotomía. En la *miastenia grave* (cap. 422), el lenguaje hipernasal, la debilidad palatina y la hipofonía pueden estar acompañados de dificultades para deglutir y respirar. Algunos pacientes con *esclerosis lateral amiotrófica* (cap. 419) se presentan con síntomas bulbares por debilidad bucolabiolingual que produce disfunción para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

hablar y deglutir, antes de haber establecido el diagnóstico. En la *esclerosis múltiple* (cap. 411) son frecuentes la disfonía y la disartria.

NUDO EN LA GARGANTA

La sensación de un nudo en la garganta,[21] denominado *globo faríngeo,* precisa una anamnesis y una exploración física inmediatas por un otorrinolaringólogo para descartar una causa grave. Si no se observa una lesión anatómica subyacente, las causas posibles son reflujo gastroesofágico y espasmo del cricofaríngeo. Puede ser útil la psicoterapia cognitivo-conductual.

RONQUERA

La ronquera, también denominada disfonía, se caracteriza por alteración del timbre, el tono o la potencia de la voz, o bien por esfuerzo para hablar. Son factores relevantes en la anamnesis el tabaquismo, la profesión e intervenciones recientes en el cuello o con posible lesión del nervio laríngeo recurrente. El tratamiento sintomático puede ser apropiado en los pacientes con datos indicativos de un proceso infeccioso bacteriano reciente o de reflujo gastroesofágico sin síntomas, como dolor de oído, disfagia u odinofagia, ni signos, como adenopatía o lesiones bucales que hagan sospechar un tumor. Además, no hay datos para recomendar el uso de un corticoide oral en los pacientes con ronquera. La ronquera que persiste más de 3 meses, o una anamnesis o exploración física que orienten hacia una causa grave hacen necesaria una laringoscopia inmediata por un experto.[22]

El síntoma de ronquera señala siempre a la laringe como estructura afectada. Son más frecuentes las lesiones benignas, como los nódulos en las cuerdas vocales (nódulos del gritón), los quistes en las cuerdas vocales, los granulomas en las cuerdas vocales (habitualmente por traumatismo al intubar o hiperfunción laríngea) y los papilomas en las cuerdas vocales. Hay que sospechar una neoplasia maligna (cap. 190), sobre todo en los pacientes muy fumadores.

El carcinoma epidermoide es el tumor maligno más frecuente en la hipofaringe y en la laringe, y normalmente está asociado al consumo de tabaco y de alcohol. Sin embargo, está aumentando la incidencia de carcinoma epidermoide bucofaríngeo relacionado con el virus del papiloma humano, y debe tenerse en cuenta también en las personas que no fuman. El carcinoma epidermoide (cap. 190) puede aparecer casi en cualquier superficie mucosa de la cabeza y el cuello. Los síntomas pueden variar desde un dolor de garganta leve hasta ronquera, disfagia grave y odinofagia. El dolor suele estar referido a la mandíbula o al oído. En la enfermedad avanzada es frecuente también una adenopatía cervical asociada. El éxito del tratamiento depende del diagnóstico precoz mediante una exploración exhaustiva de toda la vía respiratoria-digestiva alta, una biopsia con análisis histopatológico y un tratamiento intensivo basado en el estadio clínico y en la localización de la lesión.

PARÁLISIS LARÍNGEA

La parálisis laríngea se manifiesta con frecuencia como una parálisis unilateral secundaria a un tumor mediastínico, una lesión quirúrgica durante una intervención de tiroides, carótida o columna cervical anterior, un traumatismo penetrante o contuso, un aneurisma aórtico, una enfermedad neurológica progresiva, o causas virales o idiopáticas. La gravedad puede determinarse mediante criterios subjetivos basados en los síntomas del paciente, como disnea, aspiración e intolerancia al esfuerzo.

Las causas benignas de parálisis unilateral de la cuerda vocal son traumatismos no penetrantes, intubación endotraqueal, parálisis idiopática de la cuerda vocal y parálisis asociada a virus (síndrome de Ramsay Hunt). En este contexto, la gravedad de la aspiración, la disfonía y los hallazgos electromiográficos pueden utilizarse para determinar la elección y el momento de la intervención. La medialización transitoria con inyección de colágeno está justificada en los pacientes con parálisis unilateral y buen pronóstico. Los pacientes con mal pronóstico de recuperación son los que tienen sección completa del nervio durante la resección quirúrgica de un tumor, invasión de los pares craneales por un tumor, parálisis asociada a aneurisma torácico o parálisis por un trastorno neurológico progresivo. En los pacientes con pocas posibilidades de recuperación, está justificada la medialización permanente de la cuerda vocal paralizada.

La alteración bilateral de la movilidad de las cuerdas vocales, que es menos frecuente, tiene las mismas causas. El tratamiento va dirigido con más frecuencia a mejorar la vía respiratoria, porque el síntoma predominante es la obstrucción de esta.

Bibliografía de grado A

A1. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11. CD000023.

A2. van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4. CD004406.

A3. Jorgensen DM. Single-dose extended-release oral azithromycin vs. 3-day azithromycin for the treatment of group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis/tonsillitis in adults and adolescents: a double-blind, double-dummy study. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1103-1110.

A4. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids as stand alone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10. CD008268.

A5. Alho OP, Koivunen P, Penna T, et al. Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;334:939.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

430

PRINCIPIOS DE LA CONSULTA MÉDICA

GERALD W. SMETANA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFOQUE DE LA CONSULTA MÉDICA

Un médico generalista o especialista puede recibir una solicitud para realizar una consulta por varias razones. En algunos casos, se pedirá una sola cita o el médico determinará que solo es necesaria una consulta, tanto para el paciente hospitalizado como ambulatorio. Lo más habitual es que se emplee un enfoque con una o más visitas de seguimiento para alcanzar los objetivos de la consulta desde las perspectivas del médico solicitante, el paciente y el consultor. Este último suele asumir uno de los cuatro roles siguientes: consultor cognitivo, consultor de procedimientos, corresponsable de un tratamiento compartido o médico principal. Como corresponsable, el médico consultor se encarga de la asistencia de una parte de las necesidades del paciente de manera continua, procurando coordinar este tratamiento compartido con el papel continuo del médico solicitante. Por último, en algunos casos puede ser más apropiado para el médico que solicitó en un principio la consulta dejar su papel activo en el cuidado del paciente y transferirlo en exclusiva al consultor.

Desde una perspectiva práctica, el proceso de consultar a los médicos, tanto si son generalistas o especialistas, se realiza de un número relativamente limitado de formas. Los cirujanos pueden solicitar una consulta médica preoperatoria para evaluar el riesgo quirúrgico y obtener recomendaciones sobre los cuidados perioperatorios (cap. 431) o, tras la cirugía, para buscar ayuda en el tratamiento de complicaciones postoperatorias específicas o para colaborar en el tratamiento a largo plazo del paciente. Tanto los médicos generalistas como los especialistas pueden necesitar la ayuda de otro especialista con conocimientos sobre determinados problemas que escapan a su propia área de experiencia, con el fin de aclarar sus dudas. A veces, estas consultas son para procedimientos médicos específicos, pero con frecuencia también buscan una orientación cognitiva. Por último, los médicos no internistas pueden solicitar una consulta médica por razones distintas a la atención perioperatoria. Por ejemplo, un psiquiatra puede solicitar una consulta para ayudar a determinar si los síntomas somáticos de un paciente concreto corresponden a alteraciones médicas graves (cap. 434). En el contexto del periparto, las complicaciones específicas del embarazo pueden requerir una consulta médica más sofisticada (cap. 239).

Cada una de estas opciones plantea retos diferentes para el consultor médico. Sin embargo, en todos los ámbitos se aplica una serie de principios generales que puede mejorar la eficacia de las consultas. La comunicación entre los médicos y otros miembros del equipo es fundamental para el proceso de consulta en todos los ámbitos. En el contexto del pujante movimiento orientado a optimizar la seguridad del paciente, se ha elaborado una guía de buenas prácticas destinadas a introducir «cambios» en las consultas.

ASPECTOS DE LA CONSULTA ESPECÍFICOS DEL ENTORNO

Un consultor eficaz debe reconocer el entorno en el que se solicita la consulta y poseer los conocimientos necesarios. Por desgracia, varios estudios han demostrado que el médico solicitante y el consultor a menudo tienen diferentes opiniones sobre los motivos por los que se solicitó una consulta. Este desacuerdo perjudicará a cualquier consulta médica.

Consulta quirúrgica preoperatoria

En el ámbito preoperatorio, el médico consultor no debe ser el encargado de dar el visto bueno a un paciente para la cirugía y debe evitar la tentación de hacerlo incluso si se le pide. Dar el visto bueno puede implicar de forma incorrecta que el procedimiento no tiene ningún riesgo o que el médico consultor tomará la responsabilidad de haber confundido al paciente y al cirujano. En cambio, el médico consultor debería ayudar a determinar el riesgo inherente asociado con el procedimiento propuesto para un paciente concreto, si el paciente está en las mejores condiciones posibles para la cirugía y si cualquier intervención genérica o específica para ese paciente podría reducir el riesgo (cap. 431). Una consulta eficaz requiere también contar con unos conocimientos especializados, si la consulta se centra en un sistema orgánico determinado o en el riesgo perioperatorio global (cap. 431). Una interacción paciente-médico inadecuada puede tener un significativo efecto negativo en la confianza del paciente respecto al tratamiento previsto.[1]

Consulta quirúrgica postoperatoria

Los cirujanos suelen pedir una consulta postoperatoria cuando se ha desarrollado una complicación que se sale de sus competencias (cap. 433). Estos problemas suelen ser urgentes, por lo que el objetivo es una consulta rápida y una intervención precoz. El manejo de estos problemas no suele diferir del utilizado en ámbitos no quirúrgicos. Otra razón para solicitar una consulta postoperatoria es la obtención de ayuda durante la asistencia posterior a la hospitalización o para facilitar la planificación del alta sin problemas. Los consultores deben ayudar en la transición a la asistencia ambulatoria o al contexto de atención a pacientes crónicos, mediante la adopción de los roles de médico principal o consultor según corresponda.

Consultas médico-médico

Las consultas cruzadas, entre especialistas o entre especialistas y generalistas, en ambas direcciones, son el ejemplo por excelencia de la colaboración. En las consultas a un especialista, la clave consiste en proporcionar los conocimientos sin invadir el campo del médico solicitante. Un ejemplo creciente de consulta médico-médico es la situación en la que un médico hospitalario asume la responsabilidad principal de la admisión de un paciente ingresado y devuelve al paciente al médico de atención primaria después del alta hospitalaria. En esta interacción de consultas, la comunicación estrecha es fundamental porque la responsabilidad principal del cuidado del paciente ha pasado del médico de asistencia ambulatoria al médico hospitalario. Esta transferencia de responsabilidad no es diferente de lo que sucede cuando un paciente se somete a los cuidados de un especialista para un procedimiento como un cateterismo cardíaco o una endoscopia digestiva. También surgen problemas similares cuando un paciente gravemente enfermo con un infarto de miocardio complicado (cap. 73) o un shock (caps. 106, 107 y 108) es tratado principalmente por un especialista médico en cuidados intensivos y, a continuación, se espera que vuelva a la atención del médico de atención primaria tras el alta del hospital. Sin embargo, una diferencia clave es que el médico hospitalario, a diferencia de un especialista que realiza una consulta, no suele desempeñar un papel continuo de tratamiento compartido. Debido al mayor riesgo de discontinuidad, una comunicación eficaz en el momento de la hospitalización, siempre que surjan problemas graves durante ella, y en el momento del alta, es aún más crucial en el modelo del paciente hospitalizado que en los otros ámbitos en los cuales los especialistas pueden asumir un papel mayor que el del mero tratamiento compartido. Las transferencias eficaces e integrales en el momento del alta hospitalaria mejoran la continuidad y reducen la posibilidad de que se produzcan errores y problemas de responsabilidad medicolegal.

Equipos de respuesta rápida

El desarrollo de equipos de respuesta rápida ha sido una iniciativa reciente de mejora de la calidad. Estos equipos intentan reducir la tasa de recuperación o reanimación fallidas, también conocida por su traducción directa del inglés, «fallo de rescate», que precede con frecuencia al traslado imprevisto a una unidad de cuidados intensivos (UCI) o a una parada cardíaca fuera de la UCI. En este modelo, un equipo consultivo predesignado ve de urgencia a los pacientes enfermos hospitalizados cuando una anomalía «desencadenante» indica posibles complicaciones graves e inminentes. Los desencadenantes de activación para los equipos de respuesta rápida varían un poco entre los centros, pero existe un acuerdo sustancial sobre cuáles son los desencadenantes apropiados (tabla 430-1). Los equipos de respuesta rápida difieren en varios aspectos importantes de los «equipos de código azul» clásicos (el término *code blue* es habitual en la jerga hospitalaria en EE. UU. para hacer referencia a las paradas cardíacas o cardiorrespiratorias), de los que el más relevante es su objetivo de reanimar a los pacientes antes de que se produzca una situación de crisis (tabla 430-2).

Aunque la implementación de estos equipos no ha reducido de forma homogénea la mortalidad hospitalaria, la mayoría de los ensayos clínicos han mostrado una reducción de los ingresos no programados en la UCI y de la duración de la estancia hospitalaria. Por ejemplo, en un ensayo clínico realizado con 5.391 pacientes en un único centro médico universitario, los pacientes asignados aleatoriamente a un equipo de respuesta rápida tuvieron una hospitalización más corta, menos ingresos no programados en la UCI y una menor mortalidad que los pacientes con ingresos no programados en la UCI.[A1] Otros estudios han demostrado un mayor impacto sobre los ingresos en la UCI no programados y una reducción de las tasas de parada cardíaca intrahospitalaria.[2] En una revisión sistemática, los equipos de respuesta rápida disminuyeron considerablemente las paradas cardíacas fuera de la UCI y la mortalidad intrahospitalaria total en los adultos.[3]

Esta estrategia consultiva abarca varias especialidades y puede integrar la medicina interna general, medicina hospitalaria y médicos intensivistas, así como fisioterapeutas respiratorios y personal de enfermería de UCI. Cuando un suceso desencadenante genera una consulta de urgencia, la relación del consultor se establece sobre todo con el paciente, en lugar de con el médico que le remite.

booksmedicos.org

TABLA 430-1 DESENCADENANTES: CRITERIOS PARA ACTIVAR UN SERVICIO HOSPITALARIO DE RESPUESTA RÁPIDA

SIGNOS VITALES
Frecuencia cardíaca • Frecuencia cardíaca < 40/min, sobre todo si hay síntomas • Frecuencia cardíaca > 140/min Presión arterial • Presión arterial sistólica < 90 mmHg o > 30-40 mmHg por debajo de la presión arterial estable habitual del paciente • Presión arterial sistólica > 200 mmHg durante más de 30 min • Presión arterial diastólica > 110 mmHg sintomática Frecuencia respiratoria • Frecuencia respiratoria < 8 respiraciones/min o > 35 respiraciones/min • Nueva aparición de disnea marcada, compromiso de las vías respiratorias, cianosis Oxigenación • Saturación de O_2 < 85% durante más de 5 min (excepto en pacientes con hipoxemia crónica grave) • Necesidad de O_2 suplementario al 100% o de una mascarilla de O_2 sin recirculación Temperatura • Fiebre > 39 °C o asociada con descompensación aguda
ESTADO NEUROLÓGICO
• Cambio agudo del nivel de conciencia • Nuevos hallazgos focales • Crisis comiciales prolongadas o repetidas • Disminución de 2 puntos o más en la escala del coma de Glasgow
ESTADO GENERAL
• Hemorragia incoercible • Reducción de la diuresis a < 50 ml en 4 h

Basado en los criterios de la Joint Commission y de otras fuentes.

TABLA 430-2 CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE RESPUESTA RÁPIDA Y DE LOS EQUIPOS DE CÓDIGO CLÁSICOS

CARACTERÍSTICA	EQUIPO DE CÓDIGO CLÁSICO	EQUIPO DE RESPUESTA RÁPIDA
Criterios para requerir la intervención del equipo	Ausencia de pulso, presión arterial o movimientos respiratorios; inconsciente	Presión arterial baja, frecuencia cardíaca alta, dificultad respiratoria, cambio del estado mental
Problemas habituales	Parada cardíaca, parada respiratoria, obstrucción de la vía respiratoria	Sepsis, edema pulmonar, arritmias, insuficiencia respiratoria
Composición habitual del equipo	Subespecialista en anestesia, subespecialista en UCI, especialista en medicina interna, enfermera de la UCI	Subespecialista en UCI, enfermera de la UCI, fisioterapeuta respiratorio, especialista en medicina interna
Frecuencia de llamadas habitual (número por 1.000 ingresos)	0,5-5	20-40
Mortalidad intrahospitalaria	70-90%	0-20%

UCI = unidad de cuidados intensivos.
Adaptado de Jones DA, DeVita MA, Bellomo R, Rapid-response teams. *N Engl J Med.* 2011;365:139-146.

Consultas para poblaciones especiales

Cuando se consulta a un psiquiatra o durante el período del periparto, el consultor necesita tener conocimientos especializados para comprender los distintos signos y síntomas de las poblaciones específicas, además de cómo y cuándo modificar las recomendaciones médicas típicas debido a las circunstancias especiales (caps. 239 y 434). Aunque estas consultas dan lugar en ocasiones a un tratamiento compartido a largo plazo, en la mayoría de los casos giran en torno a la resolución de un problema aislado. Además, el consultor médico no debe hacer suposiciones sobre los conocimientos del médico solicitante con respecto a los problemas médicos específicos que motivan la consulta. El informe escrito y las comunicaciones verbales deben ser comprensibles y suelen incluir más contenido médico básico y recomendaciones específicas que en una consulta típica de un especialista.

TABLA 430-3 MOTIVOS PARA CONSIDERAR UNA CONSULTA ESPECIALIZADA

Ofrecer tratamiento compartido continuo: colaborar en la atención del paciente hospitalizado • Para un problema agudo, inestable • Para una afección crónica
Llevar a cabo un procedimiento (o asesorar sobre la conveniencia de llevarlo a cabo) • Diagnóstico • Terapéutico
Proporcionar consejos puntuales o periódicos • Orientación diagnóstica • Orientación terapéutica • Ofrecer seguridad • Problemas médico-legales

Los médicos de atención primaria pueden consultar a especialistas en busca de asesoramiento, un procedimiento técnico o un tratamiento compartido continuo (tabla 430-3). Las consultas para médicos generales o médicos de familia suelen seguir las mismas directrices que las de los internistas generales. Sin embargo, debido a que la formación y las prácticas de estos médicos pueden o no incluir el mismo espectro y complejidad de enfermedad que encuentran los médicos internistas generales, el consultor especialista debe utilizar su criterio con respecto a la consulta inicial y a la idoneidad de un tratamiento compartido continuo.

ESTRATEGIAS PARA UNA CONSULTA EFICAZ

Es fundamental que los médicos que solicitan una consulta y los consultores estén de acuerdo sobre el motivo de solicitud de dicha consulta. Por ejemplo, el tipo de evaluación prequirúrgica de un consultor médico puede diferir sustancialmente si la solicitud ha sido: 1) rutinaria; 2) para obtener asesoramiento sobre la insulinoterapia durante una intervención quirúrgica en un paciente con diabetes de tipo 1, o 3) para ayudar a determinar los riesgos y beneficios de realizar una cirugía vascular a un paciente de alto riesgo con arteriopatía coronaria e ictus previo. Una comunicación eficaz en el momento de la solicitud mejorará la utilidad de la consulta y aclarará el problema. Cuando existen dudas sobre el motivo de la consulta, el consultor deberá hablar directamente con el médico solicitante antes de completar la evaluación del paciente.

Algunos motivos frecuentes de una consulta médica son la valoración del riesgo quirúrgico, la interpretación de una anomalía de una prueba de laboratorio, la ayuda para realizar un procedimiento (a la hora de obtener consejo o de seleccionar un tratamiento) y la ayuda para proporcionar cuidados a largo plazo. Las estrategias profilácticas (tromboembolia venosa, endocarditis e infección de la herida quirúrgica) pocas veces generan solicitudes de consulta médica, ya que suelen estar estandarizadas para ajustarse a las directrices prácticas de cada centro.

Determinar el tema de la consulta también ayudará a limitar el ámbito del asesoramiento del consultor y a minimizar el número de recomendaciones. El cumplimiento por parte del médico solicitante de la consulta de cualquiera de las recomendaciones realizadas por el consultor es mayor cuanto menor es el número de recomendaciones. Otra estrategia para minimizar el número de recomendaciones es restringir el asesoramiento a las cuestiones pertinentes en el momento, preferentemente en orden de relevancia. Por ejemplo, un consultor al que se le solicite ayuda para atender a una paciente embarazada en estado crítico con síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y trombopenia) (caps. 160 y 239) no debería añadir recomendaciones sobre la utilidad de dejar de fumar (cap. 32), a pesar de que este tema será pertinente después de que la madre y el niño superen el cuadro agudo.

Los médicos que solicitan consultas también son más propensos a seguir las recomendaciones cuando el paciente está peor, cuando la consulta se lleva a cabo inmediatamente, cuando se ofrece el consejo para iniciar un tratamiento específico en lugar de realizar más pruebas diagnósticas, cuando el consultor escribe con frecuencia notas de seguimiento y cuando se emplean sistemas informatizados de entrada de prescripción médica para transmitir las recomendaciones. Al aconsejar sobre medicamentos, los consultores deberán indicar las dosis específicas y la duración del tratamiento. Si una recomendación puede ser controvertida (p. ej., posponer la cirugía), siempre es preferible hablar directamente con el médico que solicita el asesoramiento antes de escribir una nota de consulta, con la esperanza de que la conversación directa permita llegar a un consenso que podrá ser reflejado a continuación en la nota oficial de consulta. En un estudio de 323 médicos, los tres elementos de mayor relevancia percibida para una petición de consulta de alta calidad fueron delimitar la cuestión, indicar con claridad a quién llamar con la respuesta y establecer la urgencia.[4]

Los consultores deben tener cuidado y limitar su consejo a su área concreta de especialización. Por ejemplo, a menos que una medicación antipsicótica específica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 430-4 DIRECTRICES PARA AYUDAR A QUE LAS CONSULTAS SEAN EFICACES

Determinar si el objetivo es obtener asesoramiento (y, si es así, específicamente para qué) o ayudar en el tratamiento compartido continuo (v. tabla 430-2).
Comprender la urgencia de la consulta, de modo que esta se realizará en un tiempo adecuado que satisfaga las necesidades del médico solicitante y del paciente.
Realizar una anamnesis y una exploración física centradas pero cuidadosas, sin basarse en la información recopilada por otros.
No plasmar información en una nota excesivamente detallada, hacer hincapié en los problemas clave para que la evaluación sea aceptada y reforzada.
Asegurarse de que sus recomendaciones están claramente enumeradas y bien detalladas, por ejemplo, indicando la medicación específica, posología y duraciones.
Limitar el número total de recomendaciones para mejorar el cumplimiento.
Indicar cómo monitorizar la eficacia de las recomendaciones, así como la forma de contactar con el consultor de forma urgente si surgen problemas.
Delimitar la implicación (consejos frente a tratamiento compartido) según corresponda, de acuerdo con el médico que solicita la consulta.
Actuar como un colega según el caso. Ofrecer enseñanza cuando sea adecuado, pero también tratar de aprender.
Recordar que el contacto personal con el médico que solicita la consulta, incluso si es breve, puede ser mucho más útil que la mejor de las notas escritas.
No desaparecer. Seguir al paciente con tanta frecuencia como sea necesario, en coordinación con el médico que solicita la consulta.

Para un desarrollo más completo de este tema, véanse Goldman L, Lee T, Rudd P. Ten commandments for effective consultations. *Arch Intern Med*. 1983;143:1753-1755, y Salerno SM, Hurst FP, Halvorson S, et al. Principles of effective consultation: an update for the 21st-century consultant. *Arch Intern Med*. 2007;167:271-275.

esté contraindicada por un problema médico (cap. 434), es más prudente derivar al psiquiatra la toma de decisiones. Una nota de consulta muy argumentada que advierta en contra de una estrategia particular pondrá al otro médico en una difícil situación medicolegal si difiere de la práctica habitual o recomendada del médico. Las características más importantes en cuanto a la eficacia del profesional en la consulta son las recomendaciones sencillas y concisas y los razonamientos de base para la toma de decisiones explicados con la mayor claridad. El diagnóstico diferencial detallado es menos importante y no suele ser necesario respaldo bibliográfico.

Elaborar con rapidez informes de la consulta mejora la satisfacción del médico y la asistencia al paciente. Por ejemplo, los médicos de atención primaria señalan que, si no reciben pronto los informes de los especialistas consultados, ven limitada su capacidad para prestar una asistencia de calidad alta.[5]

Salerno et al. han propuesto modificaciones de los «Diez Mandamientos» originales de Goldman para consultas eficaces (tabla 430-4). Estas recomendaciones son una guía útil para los consultores con el fin de mejorar el cumplimiento de sus consejos y, en consecuencia, mejorar los resultados de los pacientes. Una formación interactiva específica sobre los principios de consulta puede aumentar la efectividad de la comunicación de consulta.[A2]

SITUACIONES ESPECIALES DE CONSULTA

Consulta de pasillo

Las consultas informales suelen denominarse consultas «de pasillo». En la actualidad, el fácil acceso a información médica en internet puede reducir las consultas de pasillo. Los consultores de especialidades «cognitivas», como enfermedades infecciosas, reumatología y endocrinología generan una cantidad desproporcionada de consultas informales (en comparación con las formales). Las consultas informales pueden realizarse por teléfono, correo electrónico o en persona. La consulta de pasillo está arraigada en la estructura de la atención médica.

Tanto los médicos generalistas como los especialistas participan en un promedio de tres o cuatro consultas de pasillo a la semana. Estas consultas suelen implicar cuestiones acerca de pruebas diagnósticas, planes terapéuticos y la posible utilidad de una consulta formal en el futuro (que suele producirse después de un 33% de las consultas de pasillo). Para ser eficaz, la consulta de pasillo debe ser breve, abarcar una sola cuestión y no tiene que requerir una evaluación directa del paciente o de la historia clínica.

Una limitación destacada de las consultas de pasillo es que el consultor debe confiar en una información limitada y de segunda mano del médico solicitante, en lugar de obtener datos primarios de la evaluación directa del paciente. Los especialistas consultados señalan que dicha información indirecta es poco precisa hasta en la mitad de las consultas informales.[6] Esta realidad, junto con la falta de una compensación económica, provoca un mayor grado de insatisfacción con este tipo de consultas de pasillo en los consultores que en los médicos solicitantes. Los consultores asalariados pueden considerar de forma más favorable una solicitud de consulta de pasillo que aquellos cuyo sueldo depende de un modelo de pago por acto médico.

Aunque los médicos que solicitan estas consultas pueden percibir un menor riesgo medicolegal cuando obtienen e incluso documentan una consulta de pasillo, los consultores pueden temer el riesgo de demanda por negligencia cuando ofrecen este asesoramiento. Sin embargo, los tribunales han declarado de forma sistemática que las consultas de pasillo no conllevan responsabilidad al no existir ninguna relación directa médico-paciente. Se trata más bien de una relación únicamente entre el médico que solicita la consulta y el médico consultor.

Consultas electrónicas

Está aumentando el uso por parte del personal médico de la comunicación electrónica, bien como parte de una historia clínica electrónica compartida o mediante correo electrónico, para complementar las peticiones de consulta formales.[7] Una ventaja evidente de este método es que el médico que solicita y el que recibe la consulta se comunican adaptándose al horario más conveniente para cada uno de ellos. Las ventajas posibles son ahorro de tiempo, disminución del coste, y mejora de la continuidad y del acceso a la asistencia especializada. Sin embargo, en el sistema estadounidense de remuneración de los profesionales médicos, la ausencia de reembolso por estas actividades puede ser un obstáculo para las consultas electrónicas.

Consultas obligatorias

En algunos casos, las consultas obligatorias pueden ayudar a que se cumpla un estándar de asistencia. Por ejemplo, las consultas obligatorias en caso de enfermedad infecciosa en un paciente hospitalizado, como parte de un programa de control del uso de antimicrobianos, pueden mejorar el uso racional de estos fármacos en el hospital y tras el alta. De forma similar, la realización de consultas rutinarias para pacientes con ciertas enfermedades centinela, como la diabetes, puede mejorar los resultados.

Tratamiento compartido

Una consulta que se comienza con un encuentro inicial o con un número limitado de visitas de seguimiento puede convertirse en tratamiento compartido continuo. En este tipo de acuerdo, el médico que inicialmente realiza una labor consultiva asume un papel al menos equivalente al del médico que solicita la prestación de asistencia continua. En algunos casos, el consultor puede convertirse, en realidad, en el médico principal. Esta situación es evidente en las situaciones en las que la consulta se ha solicitado específicamente para la prestación de asistencia continua. Otros ejemplos son las situaciones en las que un oncólogo asume la atención principal de un paciente con un tumor maligno, o un nefrólogo la de un paciente con una enfermedad renal terminal que recibe diálisis. En algunas de estas situaciones, un internista general que inicialmente solicitó la consulta puede convertirse después en consultor y proporcionar asesoramiento sobre cuidados preventivos y ayuda ocasional en caso de problemas médicos intercurrentes.

El tratamiento compartido es también cada vez más frecuente en el ámbito hospitalario. Los consultores médicos pueden convertirse en corresponsables de pacientes quirúrgicos postoperatorios, con la posibilidad de mejorar los resultados. En un ensayo aleatorizado con pacientes perioperatorios, el tratamiento compartido formal, en el que un clínico no quirúrgico asumió la responsabilidad de tratar los problemas médicos en lugar de desempeñar un papel consultivo, redujo las complicaciones postoperatorias; además, tanto el personal de enfermería como los cirujanos prefirieron este modelo. Sin embargo, no todos los estudios han constatado que el tratamiento compartido mejore los resultados para el paciente. En un estudio de tratamiento compartido en un servicio de neurocirugía, por ejemplo, el personal de enfermería percibió una mejora considerable de la calidad de la asistencia al paciente y un descenso de los costes, pero sin diferencias en la mortalidad, las tasas de reingreso o duración del ingreso.[8] En algunos centros sanitarios, el tratamiento compartido de pacientes con lesiones musculoesqueléticas o atendidos por otras especialidades quirúrgicas se ha convertido en la norma y no precisa solicitud de consulta específica. En algunos hospitales, los internistas realizan en la actualidad tratamiento compartido de más de un tercio de los pacientes quirúrgicos.

En algunos ámbitos, el médico de atención primaria ambulatoria puede conservar un papel de corresponsable aunque un cardiólogo atienda a un paciente con infarto agudo de miocardio, un neumólogo asista a un paciente en la UCI, un médico hospitalario trate a un paciente en el entorno médico general o un médico no internista aborde un problema específico.

RESPONSABILIDADES DEL CONSULTOR

El consultor es responsable ante dos partes implicadas: el paciente y el médico solicitante. No conviene emplear un enfoque paternalista. El consultor no debe limitar la comunicación al médico solicitante y no debe omitir la conversación y las recomendaciones al paciente. Sin embargo, el consultor no debe usurpar el papel del médico solicitante, que sigue siendo responsable de recopilar la información y el asesoramiento de diversas fuentes, así como del desarrollo de un plan integral con el paciente. Por ejemplo, en el contexto preoperatorio, el consultor no debería expresar una opinión definitiva sobre la conveniencia de realizar una cirugía sin antes discutir todas las consideraciones relevantes con el cirujano que solicita la consulta. En el modelo deliberativo trilateral, tanto el paciente como el médico solicitante y el consultor tienen responsabilidades y limitaciones inherentes a sus relaciones (fig. 430-1). Por encima de todo, el papel del consultor es mejorar la asistencia del paciente y su pronóstico.

booksmedicos.org



FIGURA 430-1. Relaciones consultivas. El consultor debe cumplir su deber con el paciente a la vez que reconoce y cumple con el modelo profesional colegiado de asesorar al médico principal. Sin embargo, si la seguridad del paciente o su bienestar están en peligro, el deber del consultor es asegurarse de que las necesidades del paciente son siempre prioritarias. (Basado en Emanuel LL, Richter J. The consultant and the patient-physician relationship: a trilateral deliberative model. *Arch Intern Med*. 1994;154:1785-1790, y otras fuentes.)

IMPACTO DE LAS CONSULTAS SOBRE EL PRONÓSTICO DEL PACIENTE

Pocos estudios comparativos han investigado la repercusión de las consultas médicas en los resultados. En un estudio reducido desarrollado en los años noventa se estableció que la consulta médica preoperatoria ambulatoria disminuyó los ingresos innecesarios (que no precisaban intervención quirúrgica) en comparación con la asistencia habitual (consulta con el paciente ingresado a criterio del cirujano). Otros artículos indican que entre el 5 y el 50% de las consultas médicas preoperatorias introducen cambios en el tratamiento del paciente. Sin embargo, no está demostrado el posible beneficio de la consulta médica preoperatoria para mejorar los criterios de valoración más relevantes.[9]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rothschild JM, Woolf W, Finn KM, et al. A controlled trial of a rapid response system in an academic medical center. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2008;34:417-425.
A2. Kessler CS, Afshar Y, Sardar G, et al. A prospective, randomized, controlled study demonstrating a novel, effective model of transfer of care between physicians: the 5 Cs of consultation. *Acad Emerg Med*. 2012;19:968-974.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

431 EVALUACIÓN PREOPERATORIA

STEVEN L. COHN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En EE. UU. se realizan cada año más de 25 millones de intervenciones quirúrgicas con ingreso hospitalario y otros 25 millones de intervenciones quirúrgicas sin ingreso hospitalario. Aunque más de un tercio de los pacientes son mayores de 65 años, la morbimortalidad global es relativamente baja, debido en parte a las técnicas anestésicas y quirúrgicas modernas. Un aspecto primordial de la seguridad es la evaluación preoperatoria exhaustiva del paciente no solo por el cirujano y el anestesiólogo, sino también, en muchos casos, por un especialista en medicina de familia o un subespecialista.

VALORACIÓN DEL RIESGO QUIRÚRGICO

Los componentes del riesgo perioperatorio están relacionados con el paciente, la intervención quirúrgica, el médico y la anestesia. El riesgo anestésico es bajo, con una mortalidad < 0,03% en una persona sana normal –clase American Society of Anesthesiology (ASA) 1–, aunque aumenta hasta el 0,2% en la clase ASA 2 (enfermedad sistémica leve), al 1,2% en la clase 3 (enfermedad sistémica grave), al 8% en la clase 4 (enfermedad sistémica grave potencialmente mortal) y al 34% en la clase 5 (paciente moribundo cuya esperanza de vida es inferior a 24 h sin intervención quirúrgica). Los metaanálisis indican que, si es factible, la anestesia neuroaxial (intradural o epidural) disminuye las complicaciones postoperatorias en comparación con la anestesia general (cap. 432), pero las decisiones sobre la técnica anestésica debe tomarlas el anestesiólogo y no deben formar parte de la consulta médica preoperatoria. En lo referente al médico, los datos definen una «curva de aprendizaje» con mejores resultados cuando la intervención quirúrgica la realiza un cirujano experimentado y con mayor volumen de operaciones.

VALORACIÓN DEL RIESGO GENERAL

Anamnesis y exploración física

La anamnesis y la exploración física son los elementos más importantes para valorar el riesgo quirúrgico de un paciente. La consulta debe centrarse en problemas de salud relevantes, en especial síntomas cardiopulmonares y enfermedades asociadas a riesgo con probabilidad de influir en el tratamiento perioperatorio (cap. 430). La importancia de los antecedentes quirúrgicos se centra en determinar si el paciente ha sido sometido a una intervención quirúrgica importante poco tiempo antes o si ha sufrido alguna complicación médica o relacionada con la anestesia que puede volver a suceder. La anamnesis social debe valorar y cuantificar la magnitud, la duración y el último consumo de tabaco, alcohol o drogas ilegales. Es importante comprobar las alergias a medicamentos, alimentos y látex, así como elaborar una lista de los medicamentos, con o sin receta, que toma el paciente en la actualidad, especificando las dosis y el cumplimiento. Los antecedentes familiares son asimismo relevantes, sobre todo en relación con ciertas complicaciones potencialmente hereditarias, como la hipertermia maligna o determinados trastornos hemorrágicos. La anamnesis por sistemas debe valorar la presencia o ausencia de dolor torácico y disnea, y la capacidad de ejercicio del paciente. La exploración física comprende constantes vitales, valoración del estado respiratorio y de las vías respiratorias, exploración cardiovascular e identificación de potenciales déficits neurológicos.

Pruebas preoperatorias

Los resultados de las pruebas de cribado preoperatorias en personas por lo demás sanas suelen ser normales e, incluso cuando son anómalos, pocas veces influyen en el tratamiento (por lo general en < 1% de los casos) (tabla 431-1).[1] Las anomalías más relevantes se deducen de la información clínica obtenida, que a continuación sirve para orientar la solicitud selectiva de pruebas basada en la anamnesis, la detección de hallazgos de la exploración física y el tipo de intervención quirúrgica y de anestesia planificadas. La mayoría de los pacientes que precisan una intervención quirúrgica de bajo riesgo con anestesia local no precisan pruebas preoperatorias. No deben repetirse estas pruebas si los resultados recientes (en los 3 meses previos) eran normales, a menos que hayan cambiado el estado o la medicación del paciente.

Medicación perioperatoria

Las decisiones sobre si debe mantenerse la medicación en el período perioperatorio deben tener en cuenta la farmacocinética (cap. 29) y sus efectos en la enfermedad primaria y en el riesgo perioperatorio, como interacciones posibles con los fármacos anestésicos. Algunos medicamentos deben mantenerse (p. ej., medicación cardíaca y corticoesteroides), mientras que otros deben suspenderse (p. ej., hipoglucemiantes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 430-1. Relaciones consultivas. El consultor debe cumplir su deber con el paciente a la vez que reconoce y cumple con el modelo profesional colegiado de asesorar al médico principal. Sin embargo, si la seguridad del paciente o su bienestar están en peligro, el deber del consultor es asegurarse de que las necesidades del paciente son siempre prioritarias. (Basado en Emanuel LL, Richter J. The consultant and the patient-physician relationship: a trilateral deliberative model. *Arch Intern Med*. 1994;154:1785-1790, y otras fuentes.)

IMPACTO DE LAS CONSULTAS SOBRE EL PRONÓSTICO DEL PACIENTE

Pocos estudios comparativos han investigado la repercusión de las consultas médicas en los resultados. En un estudio reducido desarrollado en los años noventa se estableció que la consulta médica preoperatoria ambulatoria disminuyó los ingresos innecesarios (que no precisaban intervención quirúrgica) en comparación con la asistencia habitual (consulta con el paciente ingresado a criterio del cirujano). Otros artículos indican que entre el 5 y el 50% de las consultas médicas preoperatorias introducen cambios en el tratamiento del paciente. Sin embargo, no está demostrado el posible beneficio de la consulta médica preoperatoria para mejorar los criterios de valoración más relevantes.[9]

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rothschild JM, Woolf W, Finn KM, et al. A controlled trial of a rapid response system in an academic medical center. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2008;34:417-425.
A2. Kessler CS, Afshar Y, Sardar G, et al. A prospective, randomized, controlled study demonstrating a novel, effective model of transfer of care between physicians: the 5 Cs of consultation. *Acad Emerg Med*. 2012;19:968-974.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

431 EVALUACIÓN PREOPERATORIA

STEVEN L. COHN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En EE. UU. se realizan cada año más de 25 millones de intervenciones quirúrgicas con ingreso hospitalario y otros 25 millones de intervenciones quirúrgicas sin ingreso hospitalario. Aunque más de un tercio de los pacientes son mayores de 65 años, la morbimortalidad global es relativamente baja, debido en parte a las técnicas anestésicas y quirúrgicas modernas. Un aspecto primordial de la seguridad es la evaluación preoperatoria exhaustiva del paciente no solo por el cirujano y el anestesiólogo, sino también, en muchos casos, por un especialista en medicina de familia o un subespecialista.

VALORACIÓN DEL RIESGO QUIRÚRGICO

Los componentes del riesgo perioperatorio están relacionados con el paciente, la intervención quirúrgica, el médico y la anestesia. El riesgo anestésico es bajo, con una mortalidad < 0,03% en una persona sana normal –clase American Society of Anesthesiology (ASA) 1–, aunque aumenta hasta el 0,2% en la clase ASA 2 (enfermedad sistémica leve), al 1,2% en la clase 3 (enfermedad sistémica grave), al 8% en la clase 4 (enfermedad sistémica grave potencialmente mortal) y al 34% en la clase 5 (paciente moribundo cuya esperanza de vida es inferior a 24 h sin intervención quirúrgica). Los metaanálisis indican que, si es factible, la anestesia neuroaxial (intradural o epidural) disminuye las complicaciones postoperatorias en comparación con la anestesia general (cap. 432), pero las decisiones sobre la técnica anestésica debe tomarlas el anestesiólogo y no deben formar parte de la consulta médica preoperatoria. En lo referente al médico, los datos definen una «curva de aprendizaje» con mejores resultados cuando la intervención quirúrgica la realiza un cirujano experimentado y con mayor volumen de operaciones.

VALORACIÓN DEL RIESGO GENERAL

Anamnesis y exploración física

La anamnesis y la exploración física son los elementos más importantes para valorar el riesgo quirúrgico de un paciente. La consulta debe centrarse en problemas de salud relevantes, en especial síntomas cardiopulmonares y enfermedades asociadas a riesgo con probabilidad de influir en el tratamiento perioperatorio (cap. 430). La importancia de los antecedentes quirúrgicos se centra en determinar si el paciente ha sido sometido a una intervención quirúrgica importante poco tiempo antes o si ha sufrido alguna complicación médica o relacionada con la anestesia que puede volver a suceder. La anamnesis social debe valorar y cuantificar la magnitud, la duración y el último consumo de tabaco, alcohol o drogas ilegales. Es importante comprobar las alergias a medicamentos, alimentos y látex, así como elaborar una lista de los medicamentos, con o sin receta, que toma el paciente en la actualidad, especificando las dosis y el cumplimiento. Los antecedentes familiares son asimismo relevantes, sobre todo en relación con ciertas complicaciones potencialmente hereditarias, como la hipertermia maligna o determinados trastornos hemorrágicos. La anamnesis por sistemas debe valorar la presencia o ausencia de dolor torácico y disnea, y la capacidad de ejercicio del paciente. La exploración física comprende constantes vitales, valoración del estado respiratorio y de las vías respiratorias, exploración cardiovascular e identificación de potenciales déficits neurológicos.

Pruebas preoperatorias

Los resultados de las pruebas de cribado preoperatorias en personas por lo demás sanas suelen ser normales e, incluso cuando son anómalos, pocas veces influyen en el tratamiento (por lo general en < 1% de los casos) (tabla 431-1).[1] Las anomalías más relevantes se deducen de la información clínica obtenida, que a continuación sirve para orientar la solicitud selectiva de pruebas basada en la anamnesis, la detección de hallazgos de la exploración física y el tipo de intervención quirúrgica y de anestesia planificadas. La mayoría de los pacientes que precisan una intervención quirúrgica de bajo riesgo con anestesia local no precisan pruebas preoperatorias. No deben repetirse estas pruebas si los resultados recientes (en los 3 meses previos) eran normales, a menos que hayan cambiado el estado o la medicación del paciente.

Medicación perioperatoria

Las decisiones sobre si debe mantenerse la medicación en el período perioperatorio deben tener en cuenta la farmacocinética (cap. 29) y sus efectos en la enfermedad primaria y en el riesgo perioperatorio, como interacciones posibles con los fármacos anestésicos. Algunos medicamentos deben mantenerse (p. ej., medicación cardíaca y corticoesteroides), mientras que otros deben suspenderse (p. ej., hipoglucemiantes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 431-1 PRUEBAS DE LABORATORIO PREOPERATORIAS RECOMENDADAS

PRUEBA	ANOMALÍAS (%)	INFLUENCIA EN EL TRATAMIENTO (%)	INDICACIONES
Hemoglobina	1,8	0,1	Hemorragia importante previsible, síntomas de anemia, nefropatía crónica
Leucocitos	0,7	0	Sospecha de infección, trastorno mieloproliferativo, fármacos mielotóxicos
Plaquetas	0,9	0,02	Diátesis hemorrágica, trastorno mieloproliferativo, fármacos mielotóxicos
Tiempo de protrombina/INR	0,3	0	Diátesis hemorrágica, hepatopatía, malnutrición, tratamiento antibiótico, anticoagulantes
Tiempo de tromboplastina parcial	6,5	0,1	Diátesis hemorrágica, tratamiento anticoagulante
Electrólitos	12,7	1,8	Nefropatía, fármacos que alteran los electrólitos (p. ej., diuréticos, digoxina, inhibidores de la ECA, ARA)
Glucosa	9,3	0,5	DM conocida, corticoesteroides, obesidad mórbida
Función renal	8,2	2,6	Nefropatía, DM, HTA, cirugía mayor, edad avanzada, fármacos que alteran la función renal
Pruebas funcionales hepáticas	0,4	0,1	Hepatopatía conocida, concentración de albúmina si hay riesgo de necesitar nutrición parenteral postoperatoria
Análisis de orina	19,1	1,4	No está indicado a menos que tenga síntomas GU o precise instrumentación GU (aunque se solicita con frecuencia antes de artroplastia o cirugía de columna)
Electrocardiograma (< 50 años)	29,6 (19,7)	2,6	Cirugía vascular, cirugía con riesgo intermedio y al menos un factor de riesgo del IRCR; no está indicado en los pacientes asintomáticos con intervención quirúrgica de bajo riesgo o con criterio exclusivamente basado en la edad
Radiografía de tórax (< 50 años)	21,2 (4,9)	3	Sospecha de enfermedad cardiopulmonar aguda por anamnesis y exploración física; antecedentes de enfermedad cardiopulmonar crónica estable en pacientes > 70 años sin radiografía de tórax en los últimos 6 meses

ARA = antagonista del receptor de angiotensina; DM = diabetes mellitus; ECA = enzima convertidora de la angiotensina; GU = genitourinario; HTA = hipertensión arterial; INR = índice normalizado internacional; IRCR = índice de riesgo cardíaco revisado (1 punto por cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio previo, diabetes mellitus con insulina, creatinina > 2 y cirugía vascular abdominal, torácica o suprainguinal) (v. tabla 431-3).
Modificado de Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory testing. *Med Clin North Am*. 2003;87:7-40.

orales) o bien su dosis ha de modificarse (p. ej., insulina y anticoagulantes). Otros fármacos deben iniciarse como profilaxis para disminuir el riesgo perioperatorio (p. ej., anticoagulantes para la profilaxis de la tromboembolia venosa [cap. 81] y antibióticos para la profilaxis de la infección quirúrgica o de la endocarditis [cap. 76]). A menudo no se dispone de datos o son contradictorios. La tabla 431-2 es un resumen breve de las recomendaciones perioperatorias «de consenso» sobre las principales clases farmacológicas.

VALORACIÓN DEL RIESGO CARDÍACO

Una proporción considerable de los pacientes quirúrgicos padecen cardiopatía isquémica o factores de riesgo asociados, y las complicaciones cardíacas postoperatorias quedan inmediatamente por detrás de las complicaciones quirúrgicas directas en el orden de incidencia de causas de mortalidad perioperatoria. El objetivo es estratificar a los pacientes según el riesgo clínico y determinar si se necesitan pruebas adicionales, otros fármacos o intervenciones cardíacas.

Anamnesis y exploración física

La información importante se correlaciona con cualquier posible antecedente de cardiopatía (infarto de miocardio [IM], angina, insuficiencia cardíaca, arritmias, valvulopatía), intervenciones cardíacas (p. ej., injerto de derivación arterial coronaria, intervención coronaria percutánea con fecha y tipo de endoprótesis utilizada), prueba diagnóstica cardíaca (no invasiva, coronariografía), factores de riesgo (hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo) y enfermedades asociadas (arteriopatía periférica, accidente cerebrovascular, nefropatía crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]). Debe valorarse el estado actual en lo que se refiere a dolor torácico o disnea, capacidad funcional y medicación. La exploración física sirve para confirmar los hallazgos de la anamnesis, así como para valorar la gravedad y la estabilidad de la enfermedad (p. ej., insuficiencia cardíaca, hipertensión, valvulopatía). El electrocardiograma preoperatorio no cambia el tratamiento, a menos que muestre signos de IM reciente o asintomático, pero puede ser útil como referencia para comparar los registros postoperatorios.

Índices de riesgo cardíaco

En los últimos años se han propuesto varios índices de riesgo para facilitar la evaluación cardíaca preoperatoria. El más utilizado, el índice de riesgo cardíaco revisado (IRCR; tabla 431-3), se definió en el curso de la evaluación de varios miles de pacientes, se homologó en varios cientos más y se ha incorporado a las directrices de consenso publicadas por el American College of Cardiology y la American Heart Association. Estas directrices, que se actualizan periódicamente, emplean un método escalonado basado en factores de riesgo clínicos, riesgo quirúrgico específico y capacidad de ejercicio, combinados con un método sistemático de pruebas y tratamiento perioperatorios en pacientes con sospecha o cardiopatía confirmada (fig. 431-1). Se han ideado, por otra parte, nuevos índices de riesgo, ya que el IRCR puede subestimar el riesgo en la cirugía vascular mayor y no incluye muchos tipos de intervenciones quirúrgicas de riesgo menor (tabla 431-4). Aunque estas alternativas no se han homologado de manera amplia, las directrices estadounidenses[2] y europeas[3] actuales recomiendan el IRCR o el calculado de riesgo de parada cardíaca/infarto de miocardio del National Surgical Quality Improvement (NSQIP)[4] (e-tabla 431-1). Las concentraciones preoperatorias de troponina[5] y de péptido natriurético cerebral (BNP)[6] son predictores independientes de complicaciones cardíacas postoperatorias, aunque no está claro cómo utilizar estos biomarcadores ni si la intervención basada en estas cifras mejora el resultado.

Pruebas no invasivas

Uno de los puntos destacados de las directrices actuales es reducir las pruebas diagnósticas cardíacas a menos que sea probable que los resultados alteren el tratamiento. El ecocardiograma en reposo (cap. 55) está indicado para evaluar la valvulopatía en pacientes con soplos clínicamente sospechosos y para evaluar la función ventricular izquierda en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Aparte de la valoración de la estenosis aórtica (v. más adelante), la ecocardiografía en reposo no es un factor predictivo fiable de episodios cardíacos perioperatorios.

La prueba de esfuerzo (con o sin imagen) es más apropiada que la de provocación farmacológica, puesto que valora la capacidad funcional (v. tabla 51-3), pero su uso suele estar limitado por la incapacidad del paciente para conseguir la frecuencia cardíaca predeterminada. Además, pocos pacientes con una capacidad de ejercicio adecuada en la anamnesis precisan una prueba de esfuerzo preoperatoria.

Prueba de provocación farmacológica

La prueba de provocación farmacológica (con dipiridamol o adenosina y gammagrafía [caps. 56 y 71] o la ecocardiografía con dobutamina [caps. 55 y 71]) están indicadas cuando un paciente que precisa una prueba de esfuerzo no puede realizar el ejercicio adecuado (v. tabla 71-6 y fig. 71-3). Ambas pruebas tienen una sensibilidad parecida para predecir las complicaciones isquémicas perioperatorias, pero la ecocardiografía con provocación farmacológica registra menos falsos positivos. No obstante, la experiencia local influye con frecuencia en la prueba elegida. La adenosina y el dipiridamol pueden causar broncoespasmo y es mejor evitarlos en los pacientes con asma o neumopatía obstructiva sintomática o grave, aunque son apropiados en los pacientes con bloqueo de la rama izquierda, en los que es más probable un falso positivo en la ecocardiografía, de esfuerzo o con provocación farmacológica. Cuantitativamente, la extensión y el número de defectos de reperfusión o de anomalías de movilidad de la pared se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, la probabilidad de complicaciones y la necesidad de evaluación adicional mediante coronariografía.

En los pacientes cuyo estado clínico justifica la prueba de esfuerzo, con independencia de la intervención quirúrgica planificada, debe realizarse esta prueba antes de

booksmedicos.org

TABLA 431-2 AJUSTE PERIOPERATORIO DE LA MEDICACIÓN

CLASE FARMACOLÓGICA	RECOMENDACIÓN
Anticoagulantes (heparinas, warfarina, anticoagulantes nuevos*)	Mantenga para cirugía menor Suspenda en el momento apropiado antes de cirugía mayor Considere anticoagulación de transición en los pacientes con alto riesgo de trombosis en ese período (cap. 38)
Antiagregantes plaquetarios	Mantenga en cirugía menor Suspenda el clopidogrel y el ticagrelor como mínimo 5 días antes y el prasugrel como mínimo 7 días antes de la intervención, excepto en los pacientes con colocación reciente de endoprótesis coronaria Si suspende el ácido acetilsalicílico, hágalo 3-7 días antes de la intervención quirúrgica
Fármacos cardiovasculares	Mantenga la mayoría Considere el inicio de β-bloqueantes en los pacientes con alto riesgo de morbilidad cardíaca perioperatoria (cirugía vascular o de alto riesgo) Suspenda los diuréticos la mañana de la intervención quirúrgica, sobre todo si hay signos de hipovolemia Valore si es conveniente suspender los inhibidores de la ECA o los ARA al menos 12 h antes de la intervención quirúrgica, a no ser que el paciente tenga insuficiencia cardíaca o hipertensión inestable Suspenda la tamsulosina antes de la cirugía de catarata (síndrome del iris flácido)
Hipolipidemiantes	Mantenga las «estatinas» Suspenda otros fármacos
Fármacos respiratorios	Mantenga
Fármacos digestivos	Mantenga
Antidiabéticos (v. texto)	Suspenda los antidiabéticos orales la mañana de la intervención quirúrgica y reinícielos cuando el paciente vuelva a comer En la diabetes de tipo 1, mantenga en todo momento algún tipo de insulina (acción prolongada o intravenosa) En la diabetes de tipo 2, baje la dosis matutina de insulina intermedia, mantenga la insulina basal
Fármacos tiroideos (hipotiroidismo e hipertiroidismo) (v. texto)	Mantenga hormonoterapia tiroidea restitutiva Mantenga medicación antitiroidea y posponga la intervención quirúrgica hasta que el hipertiroidismo esté estabilizado
Anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva y MSRE	Pueden suspenderse 3 semanas antes de la intervención quirúrgica solo en los pacientes con alto riesgo de tromboembolia venosa; mantenga en caso contrario
Corticoesteroides (v. texto)	Mantenga el tratamiento corticoesteroide crónico, suba la dosis en función del estrés quirúrgico
Psicofármacos	Mantenga los ISRS, pero considere suspenderlos varias semanas antes de cirugía del SNC Mantenga los antidepresivos tricíclicos, las benzodiacepinas, el litio y los antipsicóticos Por lo general suspenda los IMAO 10-14 días antes de la intervención quirúrgica
Opioides crónicos	Mantenga; sustituya por dosis equianalgésica o mayor para el dolor quirúrgico
Antirreumáticos	Mantenga el metotrexato Suspenda otros FARME y anticitocinas alrededor de 2 semanas antes de la intervención quirúrgica Mantenga los antihiperuricémicos
Neurológicos	Mantenga los antiepilépticos Considere la suspensión breve de los antiparkinsonianos Mantenga fármacos para miastenia grave
Preparaciones de fitoterapia	Suspéndalas todas

*Véanse también tablas 431-5 y 431-6 para más detalles.
ARA = antagonista del receptor de angiotensina; ECA = enzima convertidora de la angiotensina; FARME = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; IMAO = inhibidor de la monoaminooxidasa; ISRS = inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; MSRE = modulador selectivo del receptor de estrógeno; SNC = sistema nervioso central.
Modificado de Cohn SL, Macpherson DS. Perioperative medication management. In: Cohn SL, Smetana GW, Weed HG, eds. *Perioperative Medicine: Just the Facts.* New York: McGraw-Hill; 2006.

TABLA 431-3 FACTORES CLÍNICOS IMPORTANTES PARA LA VALORACIÓN PERIOPERATORIA DEL RIESGO CARDÍACO

CRITERIOS DEL ÍNDICE DE RIESGO CARDÍACO REVISADO

Cardiopatía isquémica definida como antecedentes de infarto de miocardio, prueba de esfuerzo positiva, dolor torácico actual considerado secundario a isquemia miocárdica, tratamiento con nitratos u ondas Q patológicas en el electrocardiograma *O* al menos dos de los siguientes:

Insuficiencia cardíaca definida por S_3 o crepitantes bilaterales en la exploración física o edema pulmonar en la radiografía de tórax

Enfermedad cerebrovascular definida por antecedentes de accidente isquémico transitorio o de accidente cerebrovascular

Diabetes mellitus insulinodependiente

Insuficiencia renal crónica definida por una creatinina basal ≥ 2 mg/dl

Cirugía de alto riesgo definida como cirugía intratorácica, intraabdominal o vascular suprainguinal

Tomado de Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999;100:1043-1049.

TABLA 431-4 RIESGOS DE DISTINTAS INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS

ALTO RIESGO (MUY ELEVADO) (RIESGO CARDÍACO > 5%)
Cirugía vascular mayor Cirugía mayor muy urgente Intervenciones prolongadas con desplazamientos de líquidos voluminosos o hemorragia considerable
RIESGO INTERMEDIO (PERO ELEVADO) (RIESGO CARDÍACO = 1-5%)
Intervenciones intraperitoneales o intratorácicas Endoarterectomía carotídea Reparación endovascular de aneurisma aórtico Cirugía de cabeza y cuello Técnicas de cirugía ortopédica Cirugía prostática
BAJO RIESGO (RIESGO CARDÍACO < 1%)
Operaciones superficiales Cirugía de cataratas Cirugía de mama Cirugía ambulatoria

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

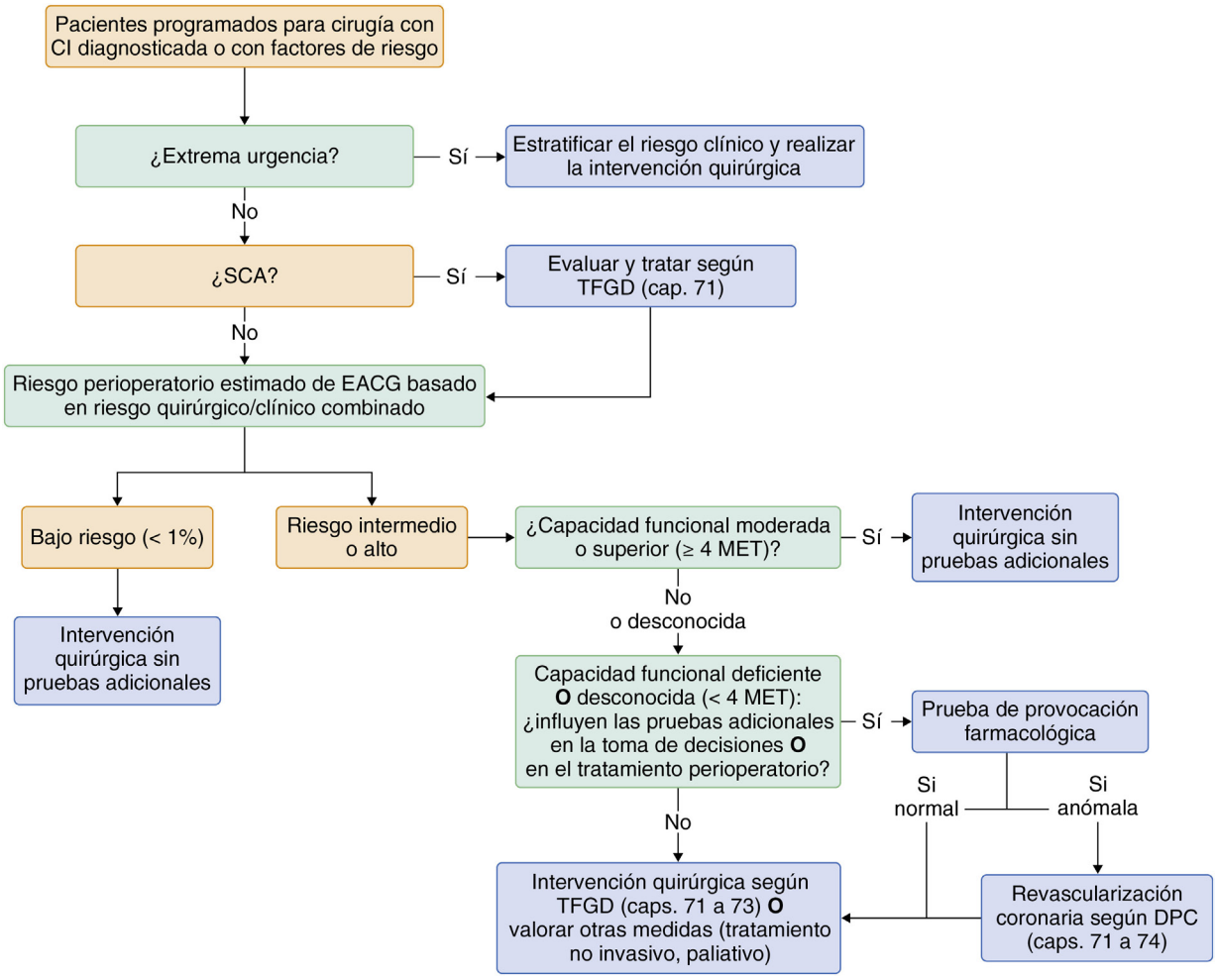

FIGURA 431-1. Método escalonado de valoración cardíaca perioperatoria para cardiopatía isquémica. CI = cardiopatía isquémica; DPC = directrices de práctica clínica; EACG = episodio adverso cardíaco grave; MET = equivalente metabólico; SCA = síndrome coronario agudo (cap. 72); TFGD = tratamiento farmacológico guiado por directrices. (Adaptado de Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach A D, et al. 2014 A CC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2373-2405.)

una intervención quirúrgica programada. En caso contrario, la prueba de esfuerzo se recomienda solo en los pacientes con alto riesgo de intervención quirúrgica no cardíaca y con una capacidad funcional deficiente (definida como incapacidad para caminar tres o cuatro manzanas a 5-7 km/h en llano o para subir un tramo de escaleras; v. tabla 51-5) cuando los resultados puedan modificar el tratamiento.

Medidas para reducir el riesgo de cardiopatía isquémica

Tratamiento farmacológico

En el estudio más extenso sobre profilaxis perioperatoria con β-bloqueantes, una dosis alta de metoprolol de liberación lenta, horas antes de la intervención quirúrgica, disminuyó el IM perioperatorio, aunque a expensas de un aumento de la incidencia de accidentes cerebrovasculares y de la mortalidad global, debido en parte a mayores tasas de hipotensión y bradicardia.[A1] Varios metaanálisis, con exclusión de los estudios de dudosa veracidad, a partir de investigaciones del autor principal de cada uno de los estudios, han reforzado la hipótesis de que los β-bloqueantes pueden disminuir el IM perioperatorio, aunque con el efecto colateral de aumentar la tasa de accidentes cerebrovasculares. En cualquier caso, no se dispone de datos que demuestren una disminución de la mortalidad global, y es probable un aumento del riesgo en los pacientes no expuestos a riesgo muy elevado de IM perioperatorio.[A2,A3] En ocasiones resulta razonable iniciar la administración de β-bloqueantes antes de la intervención quirúrgica en los pacientes con riesgo intermedio-alto de isquemia en la prueba de esfuerzo, o con ≥ 3 factores de riesgo del IRCR, si bien los datos contrastados favorables a esta opción son insuficientes para instaurar recomendaciones definitivas.[7] El bisoprolol (5 mg/día) o el atenolol (25 mg/día) pueden ser más apropiados que el metoprolol y es más probable que tengan efectos beneficiosos si la administración de los β-bloqueantes empieza al menos 1 semana antes de la intervención quirúrgica con una dosis baja que se sube hasta lograr una frecuencia cardíaca de 55-70 latidos/min.[8] Hasta disponer de más datos, parece prudente evitar el inicio de la administración de β-bloqueantes inmediatamente antes de la intervención quirúrgica y evitarlos en las intervenciones quirúrgicas urgentes, si hay antecedente de enfermedad cerebrovascular, o en la sepsis.

Ni la clonidina[A4] ni el ácido acetilsalicílico[A5] disminuyen los episodios cardíacos perioperatorios. Pocos datos sobre la profilaxis con antagonistas del calcio o nitratos han mostrado un efecto favorable notable para prevenir las complicaciones después de una cirugía no cardíaca. Las estatinas (cap. 206) disminuyen la inflamación endovascular y estabilizan la placa endotelial. Algunos datos recientes indican que deben mantenerse en el perioperatorio, y también que han de iniciarse en el preoperatorio en los pacientes que cumplen los criterios de uso continuo (cap. 206).[A6] La fluidoterapia intensiva para mejorar el gasto cardíaco resulta controvertida, y estudios recientes no han hallado ventajas claras cuando se incorporan al tratamiento farmacológico ordinario.[A7,A8]

Técnicas invasivas

La revascularización coronaria profiláctica en pacientes con síntomas cardíacos estables sin estenosis aórtica, y que no cumplen los criterios ordinarios para dicha intervención (cap. 71), no disminuye la incidencia de infarto de miocardio perioperatorio, la muerte a 30 días ni la mortalidad a largo plazo a una media de 2,7 años en los pacientes con tratamiento farmacológico apropiado.[A9] La revascularización coronaria preoperatoria está indicada solo si el paciente cumple los criterios de coronariografía o de revascularización, con independencia de la necesidad de intervención quirúrgica.

En el caso de las prótesis metálicas sin recubrimiento, los datos indican que la intervención quirúrgica programada debe retrasarse de 4 a 6 semanas después de colocar la endoprótesis, ante el riesgo de trombosis en el interior de la endoprótesis si se suspende pronto el tratamiento antiagregante plaquetario doble con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, o por el riesgo alternativo de hemorragia si se realiza la intervención quirúrgica en pacientes con tratamiento antiagregante plaquetario doble (cap. 74). En el caso de las endoprótesis liberadoras de fármaco, la intervención quirúrgica programada debe retrasarse 6 meses como mínimo, o 12 meses si es posible,[9] para que los pacientes puedan completar un ciclo ininterrumpido de tratamiento antiagregante plaquetario doble. En el caso de la angioplastia con balón sin endoprótesis, se recomienda por lo general un retraso de 2 semanas. Si es necesario suspender el tratamiento antiagregante, el clopidogrel se suspende habitualmente

booksmedicos.org

de 5 a 7 días antes de una intervención quirúrgica no cardíaca; el prasugrel, 7 días antes, y el ticagrelor, 5 días antes, aunque se mantiene el ácido acetilsalicílico si es posible.[10] Cuando es necesario suspender también el ácido acetilsalicílico, este se interrumpe habitualmente 5-7 días antes de la intervención, si bien está evaluándose una suspensión más tardía.

Otras enfermedades cardiovasculares

Insuficiencia cardíaca

La *insuficiencia cardíaca,* que es un factor de riesgo primario para la cirugía, precisa tratamiento y mejoría antes de la intervención (cap. 59). El uso habitual de *catéteres en la arteria pulmonar* no disminuye la morbimortalidad en los pacientes sometidos a cirugía no cardíaca programada.[A10] Aunque una concentración alta de BNP es un significativo factor de riesgo, no hay datos que indiquen que el tratamiento para reducir la concentración de BNP o con β-bloqueantes disminuya las complicaciones postoperatorias en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Valvulopatía cardíaca

En los pacientes con *estenosis aórtica sintomática* que cumplen los criterios de sustitución valvular (cap. 75), con independencia de su necesidad de cirugía, debe realizarse la sustitución valvular antes de la intervención quirúrgica no cardíaca. Sin embargo, los pacientes sobreviven habitualmente a la cirugía no cardíaca con cuidados intensivos si rechazan la sustitución valvular o si el tiempo no la permite. Un área valvular aórtica asintomática de 1-1,5 cm^2 implica un alto riesgo de complicaciones perioperatorias,[11] aunque es una indicación de seguimiento más intensivo, no de cirugía valvular. Los pacientes con insuficiencia mitral grave están expuestos también a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares postoperatorias.[12] La profilaxis de la endocarditis (cap. 76) es apropiada en los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, endocarditis previa, cardiopatía congénita compleja o valvulopatía en un receptor de trasplante cardíaco que precisa intervención dental invasiva o en las vías respiratorias altas (cap. 76).

Hipertensión

La hipertensión con presión arterial diastólica < 100 mmHg o sistólica < 180 mmHg, sin lesión importante de los órganos afectados, no aumenta el riesgo de complicaciones cardíacas graves perioperatorias. Incluso si la presión arterial diastólica preoperatoria es más alta, algunos datos indican que la intervención quirúrgica es segura después de tratamiento antihipertensor adicional.

Arritmias

Aunque los pacientes con arritmias corren mayor riesgo perioperatorio, este suele aumentar debido a que las arritmias tienden a ser indicadores de una cardiopatía más grave o a causar problemas hemodinámicos. Los pacientes con taquiarritmias o bradiarritmias con repercusión hemodinámica deben tratarse por lo general igual que en un contexto no quirúrgico (caps. 64 y 65), excepto en la circunstancia especial de anticoagulación en el período perioperatorio (cap. 38).

VALORACIÓN DEL RIESGO PULMONAR

Las complicaciones pulmonares postoperatorias son tan frecuentes como las cardíacas y producen una morbimortalidad considerable. Las complicaciones graves son insuficiencia respiratoria (p. ej., reintubación, ventilación mecánica prolongada), neumonía, atelectasia con necesidad de broncoscopia y, en menor medida, broncoespasmo o reagudización de la EPOC, que precisa tratamiento y prolonga la estancia hospitalaria. Muchas complicaciones pulmonares postoperatorias se deben a intensificación de los cambios postoperatorios habituales en la función pulmonar: disminución de los volúmenes pulmonares, disfunción diafragmática, desequilibrios ventilación-perfusión y derivación, hipoventilación, hipoxemia y alteración de los mecanismos de defensa. Los factores de riesgo pulmonar se diferencian en relacionados con el paciente y relacionados con la intervención. Entre estos últimos destacan el tipo de intervención quirúrgica, la anestesia y los problemas asociados.[13]

Factores relacionados con el paciente

La *EPOC* (cap. 88) duplica aproximadamente el riesgo de complicaciones pulmonares, según su grado, mientras que el *asma* estabilizada (cap. 87) no lo aumenta. Los fumadores activos están expuestos a mayor riesgo, relacionado principalmente con el número de paquetes/año fumados. Dejar de fumar al menos 4-8 semanas antes de la intervención quirúrgica disminuye el riesgo. La *apnea obstructiva del sueño* (cap. 100), asociada por lo general a obesidad, aumenta el riesgo de hipercapnia e hipoxemia, y los pacientes obesos corren mayor riesgo de atelectasia.[14] La edad avanzada, un estado funcional deficiente, la hipertensión pulmonar, el estado mental alterado y la inmunodepresión por tratamiento crónico con corticoesteroides, el alcoholismo y la diabetes aumentan también el riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias, al igual que la hipertensión pulmonar.

Factores relacionados con la intervención

Los principales factores predictivos de complicaciones pulmonares postoperatorias son el tipo de intervención y la proximidad de la incisión quirúrgica al diafragma. La función pulmonar disminuye alrededor del 50% después de una intervención quirúrgica intratorácica, una intervención quirúrgica abdominal alta y una reparación de un aneurisma aórtico abdominal, y no recupera la normalidad hasta varias semanas después. Una intervención abdominal baja se asocia a disminución del 25% de la función pulmonar. Las intervenciones por laparoscopia se suelen correlacionar con tasas más bajas de complicaciones pulmonares postoperatorias y con estancia hospitalaria más corta que las intervenciones quirúrgicas abiertas. La anestesia neuroaxial (epidural o intradural) puede estar asociada a menos riesgo que la anestesia general, si bien la elección de la anestesia corresponde siempre al anestesiólogo. Una intervención quirúrgica urgente, una duración prolongada de la anestesia o de la intervención quirúrgica (> 2 a 6 h) y el uso habitual de sonda nasogástrica postoperatoria aumentan el riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias.

Pruebas funcionales pulmonares

En general, las pruebas funcionales pulmonares (cap. 85) no predicen mejor las complicaciones pulmonares que la valoración clínica del riesgo. Estas pruebas son a menudo más útiles para valorar el riesgo de la resección pulmonar cuando pueden predecir la función de la masa pulmonar restante. Sin embargo, incluso un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEMS) estimado < 800 ml para una resección pulmonar, que se supone que implica un riesgo muy alto de muerte o ventilación mecánica prolongada, no es contraindicación absoluta para la intervención quirúrgica. La gasometría arterial preoperatoria tampoco es muy útil para predecir las complicaciones pulmonares postoperatorias. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar para consumo máximo de oxígeno es apropiada para evaluar a los pacientes de alto riesgo antes de una intervención quirúrgica de resección pulmonar.

Medidas para reducir el riesgo

Desafortunadamente, no es posible modificar muchos de los factores de riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias. Los broncodilatadores (agonistas β y anticolinérgicos) y los corticoesteroides inhalados mejoran el estado respiratorio de pacientes con EPOC y asma. Deben utilizarse antibióticos de amplio espectro para tratar las reagudizaciones causadas por infección bacteriana. En ocasiones es útil la fisioterapia respiratoria, sobre todo en la cirugía torácica. Si es posible, es aconsejable dejar de fumar al menos 8 semanas antes de la intervención quirúrgica.

Las maniobras de expansión pulmonar (espirometría incentivada o ejercicios de respiración profunda) mejoran sensiblemente la función pulmonar, previenen las atelectasias y disminuyen el riesgo, sobre todo en las cirugías torácica y abdominal alta. La neutralización del dolor (cap. 30) mejora la función pulmonar, al permitir una respiración más profunda. La analgesia epidural y la analgesia intravenosa controlada por el paciente disminuyen las complicaciones pulmonares postoperatorias y, siempre que sea posible, son más apropiadas que los opiáceos parenterales. Deben evitarse los bloqueantes musculares de acción prolongada, y es posible que el uso selectivo en vez de sistemático de una sonda nasogástrica reduzca el riesgo.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Diabetes mellitus

Los principales riesgos asociados a cirugía en los pacientes con diabetes son las complicaciones cardíacas y las infecciones de la herida quirúrgica. Las complicaciones están más relacionadas probablemente con enfermedades asociadas y disfunción de los órganos afectados (cardiopatía isquémica, nefropatía crónica y neuropatía autónoma) que con la concentración de glucosa. Cabe destacar que una concentración alta de glucosa puede empeorar la cicatrización de la herida e interferir en los mecanismos de defensa de los leucocitos. Sin embargo, las recomendaciones actuales abogan por una concentración de glucosa de 140 a 180 mg/dl, en vez de una regulación perioperatoria más estricta.[15]

Los pacientes con diabetes regulada con dieta solo precisan seguimiento perioperatorio de la glucosa (tiras reactivas) con cobertura con insulina rápida, según las necesidades. Los pacientes tratados con antidiabéticos orales (cap. 229) no deben tomarlos el mismo día de la intervención (la clorpropamida debe suspenderse 2-3 días antes y la metformina 12-24 h antes de una intervención quirúrgica importante), y es importante proceder al seguimiento con cobertura de insulina en escala móvil según sea necesario. Los pacientes tratados con insulina suelen recibir la mitad o dos tercios de su dosis habitual de insulina de acción intermedia la mañana de la intervención quirúrgica y después reciben insulina rápida en escala móvil, con ajuste de la dosis según el seguimiento con tira reactiva (cap. 229). La insulina intravenosa continua, que logra una regulación más estricta de la glucosa, pero se asocia a más episodios de hipoglucemia y precisa seguimiento, se usa habitualmente en pacientes que requieren cirugía cardíaca y en pacientes en estado grave. No hay directrices homologadas de tratamiento de los pacientes con insulina basal de acción prolongada (glargina). En general debe mantenerse, aunque es aconsejable reducir la dosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

para la cirugía ambulatoria o en los pacientes con regulación estricta o nefropatía crónica. Con independencia del tipo de tratamiento, es fundamental determinar con frecuencia la concentración de glucosa.

Corticoesteroides exógenos e insuficiencia suprarrenal

El estrés quirúrgico activa el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), que a su vez estimula la liberación de corticotropina (ACTH) y la secreción subsiguiente de cortisol (cap. 227), pero un paciente que toma un corticoesteroide exógeno puede presentar una supresión del eje HHS y ser incapaz de responder bien a este estrés quirúrgico. Como consecuencia, en ocasiones padece hipotensión y shock.

En general, una dosis diaria equivalente a ≤ 5 mg de prednisona (cap. 227), un tratamiento de acción corta en días alternos o corticoesteroides durante menos de 3 semanas inducen inhibición del eje HHS con repercusión clínica, por lo que no está indicado el tratamiento complementario. Por el contrario, una dosis diaria > 20 mg de prednisona durante más de 3 semanas inhibe habitualmente el eje HHS y justifica la administración complementaria de corticoesteroides en el perioperatorio. En pacientes con pautas posológicas intermedias o que tomaron dosis altas en el último año, pero ya no toman corticoesteroides, o que toman dosis más bajas, las opciones son realizar una prueba de estimulación con ACTH sintética (cosintropina), si el tiempo lo permite, y tratar solo a los pacientes con respuesta inadecuada (cap. 227) o prescribir corticoesteroides complementarios de manera provisional.

A pesar de la ausencia de datos concluyentes sobre la necesidad de un corticoesteroide complementario,[A11] si se considera que es apropiado, el tratamiento a corto plazo adaptado al grado de estrés quirúrgico previsible puede proteger al paciente, sin efectos adversos en la cicatrización de la herida, y tan solo con problemas a corto plazo de intolerancia a la glucosa y retención de líquidos. En las intervenciones quirúrgicas leves o con anestesia local, el método recomendado es administrar al paciente su dosis habitual el día antes de la intervención quirúrgica sin complemento adicional. Si el estrés quirúrgico es moderado (p. ej., colecistectomía abierta, cirugía vascular en la extremidad inferior), una opción razonable es administrar 50 mg de hidrocortisona i.v. antes de la intervención quirúrgica, seguida de 25 mg cada 8 h durante 1-2 días, y después la dosis habitual del paciente. Si el estrés quirúrgico es importante, habitualmente se administran 75-100 mg de hidrocortisona i.v. antes de inducir la anestesia, seguidos de 50 mg cada 8 h durante 1-3 días hasta que desaparece el estrés y, a continuación, se administra la dosis habitual.

Enfermedad tiroidea

Un paciente hipertiroideo sin diagnosticar o con tratamiento inadecuado está expuesto a riesgo de tormenta tiroidea postoperatoria. En los pacientes sintomáticos o con taquicardia en reposo, debe posponerse la cirugía programada hasta que su estado sea eutiroideo. El tratamiento de un paciente tirotóxico que precisa intervención quirúrgica urgente o muy urgente consiste en una combinación de β-bloqueantes, antitiroideos y yodo, para conseguir una frecuencia cardíaca en reposo por debajo de 90 latidos/min, además de corticoesteroides complementarios, igual que en la tormenta tiroidea (cap. 226).

Por el contrario, los pacientes con hipotiroidismo leve o moderado toleran relativamente bien las intervenciones quirúrgicas. Los pacientes con hipotiroidismo muy sintomático deben tratarse con levotiroxina oral (T_4) durante varias semanas antes de una intervención quirúrgica programada. Para una intervención quirúrgica muy urgente, debe administrarse liotironina (T_3) o T_4 (200-300 µg i.v., después 50-100 µg/día) y corticoesteroide complementario (hidrocortisona, 100 mg i.v., después 25-50 mg cada 6 h). El coma por mixedema es una complicación infrecuente de la cirugía.

HEPATOPATÍA

No se recomienda realizar de manera habitual pruebas funcionales hepáticas preoperatorias, aunque en los pacientes con hepatitis viral aguda, alcohólica o por fármacos debe evitarse una intervención quirúrgica programada. Los pacientes con hepatitis crónica leve estable toleran bien la intervención quirúrgica.

Los pacientes con hepatopatía alcohólica o cirrosis están expuestos a riesgo de complicaciones postoperatorias, como hemorragia, infección, cicatrización deficiente de la herida y delirio.[16] Para calcular el riesgo pueden emplearse la gravedad de la enfermedad según los criterios de Child-Turcotte-Pugh y la puntuación Model for End-Stage Liver Disease (MELD) (cap. 154). Se cree que la puntuación MELD predice mejor las complicaciones. Una clase C de Child y una puntuación MELD > 15 implican riesgo muy elevado y, en tales casos, suele estar contraindicada una intervención quirúrgica programada. Está indicado un tratamiento intensivo de la coagulopatía, ascitis y encefalopatía antes de la intervención.

PROBLEMAS HEMATOLÓGICOS

La anemia preoperatoria, incluso leve, se asocia de manera independiente a aumento del riesgo de morbilidad a 30 días en los pacientes que precisan intervención quirúrgica no cardíaca grave,[17] aunque los pacientes quirúrgicos toleran por lo general una concentración de hemoglobina baja, de hasta 7 g/dl. La transfusión preoperatoria no debe fundamentarse exclusivamente en la concentración de hemoglobina, sino que también debe tener en cuenta la pérdida de sangre previsible por la intervención quirúrgica y las enfermedades concomitantes del paciente. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar se recomienda por lo general una concentración de 10 g/dl para una intervención quirúrgica grave, aunque en ocasiones se considera adecuada una de 8-9 g/dl.[18]

Los pacientes sin antecedentes personales o familiares de trastornos hemorrágicos no precisan pruebas de coagulación preoperatorias, pero los que sí tienen un antecedente de este tipo precisan una evaluación específica. En circunstancias ideales, el tiempo de protrombina no debe tener una diferencia de más 3 s respecto al control (índice internacional normalizado < 1,5), el tiempo de tromboplastina parcial una diferencia menor de 10 s respecto al control y una cifra de plaquetas > 50.000 como mínimo, según el tipo de intervención quirúrgica.

La anticoagulación perioperatoria, tanto para prevención de la tromboembolia venosa como para tratar al paciente que toma warfarina, ácido acetilsalicílico u otros anticoagulantes, se describe en otra sección (cap. 38). En los pacientes con tratamiento anticoagulante, las recomendaciones perioperatorias dependen de los riesgos a corto plazo de tromboembolia y hemorragia (tabla 431-5)[19] y proporcionan directrices adicionales respecto al uso perioperatorio de ácido acetilsalicílico en cirugía cardíaca y no cardíaca. Sin embargo, se ha cuestionado la necesidad de un tratamiento de transición, puesto que el riesgo de hemorragia con anticoagulación postoperatoria temprana es a veces muy superior a cualquier beneficio posible.[20] El uso de nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) hace innecesario el tratamiento de transición, porque su semivida es más corta y su inicio de acción más rápido que los de la warfarina (tabla 431-6). Pueden suspenderse más cerca del día de la intervención quirúrgica, pero, en el postoperatorio, solo se reinstaura su administración cuando se consigue una hemostasia adecuada, por lo general de 48 a 72 h después de una intervención quirúrgica importante.

TRASTORNOS RENALES

La nefropatía crónica es un factor de riesgo independiente para episodios cardiovasculares y muerte en el postoperatorio.[21] Muchos pacientes con nefropatía crónica padecen enfermedades concurrentes y en ocasiones presentan anomalías electrolíticas, anemia y diátesis hemorrágica, que deben tratarse y mejorarse antes de la intervención quirúrgica. Los pacientes que precisan diálisis han de recibirla el día antes de la intervención para mejorar su estado de volemia, prevenir la hiperpotasemia y evitar los cambios bruscos del equilibrio acidobásico.

TABLA 431-5 ANTICOAGULACIÓN RECOMENDADA EN EL PERIOPERATORIO

Riesgo tromboembólico/hemorrágico bajo • Mantenga el tratamiento anticoagulante con INR dentro del rango terapéutico
Riesgo tromboembólico bajo/riesgo hemorrágico alto • Suspenda el tratamiento anticoagulante 5 días antes de la intervención quirúrgica • Empiece la profilaxis con HBPM una vez al día o HNF i.v. 1 día después de suspender el acenocumarol y 2 días después de suspender la warfarina. Administre la última dosis de HBPM al menos 24 h antes de la intervención quirúrgica o administre HNF i.v. hasta 4-6 h antes de la intervención quirúrgica • Reanude la HBPM o la HNF con la dosis previa 1-2 días (al menos 12 h) después de la intervención quirúrgica según el estado hemostático. Reanude el tratamiento anticoagulante 1-2 días después de la intervención quirúrgica con la dosis previa + 50% de dosis de recuerdo durante 2 días consecutivos según el estado hemostático • La HBPM o la HNF se mantienen hasta que el INR recupere los niveles terapéuticos
Riesgo tromboembólico alto • Suspenda el tratamiento anticoagulante 5 días antes de la intervención quirúrgica • Inicie la HBPM en dosis terapéuticas dos veces al día o HNF i.v. 1 día después de suspender el acenocumarol y 2 días después de suspender la warfarina. Administre la última dosis de HBPM al menos 24 h antes de la intervención quirúrgica o administre HNF i.v. hasta 4-6 h antes de la intervención quirúrgica • Reanude la HBPM o la HNF con la dosis previa 24-72 h después de la intervención quirúrgica según el riesgo de hemorragia. Reanude el tratamiento anticoagulante 12-24 h después de la intervención quirúrgica según el estado hemostático • La HBPM o la HNF se mantienen hasta que el INR haya recuperado los niveles terapéuticos

HBPM = heparina de bajo peso molecular; HNF = heparina no fraccionada; INR = índice normalizado internacional; i.v. = intravenosa.
Adaptado de Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2009;30:2769-2812, y Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e326S-350S.

booksmedicos.org

TABLA 431-6 TRATAMIENTO PREOPERATORIO CON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

FÁRMACO	ACLARAMIENTO DE CREATININA (ml/min)	SEMIVIDA (h)	ÚLTIMA DOSIS PREQUIRÚRGICA: Cirugía con riesgo hemorrágico normal	ÚLTIMA DOSIS PREQUIRÚRGICA: Cirugía con riesgo hemorrágico alto*
Dabigatrán	> 50	13-15	1 día	2 días
	31-50	18	2 días	3-4 días
	≤ 30	27	3-4 días	4-5 días
Rivaroxabán	> 30	7-11	1 día	2 días
	≤ 30	¿?	2 días	3-4 días
Apixabán	> 30	8-14	1 día	2 días
	≤ 30	¿?	2 días	3-4 días

*Algunos ejemplos son neurocirugía, cirugía de columna, cirugía cardíaca, cirugía abdominal mayor y cirugía vascular.

PROBLEMAS NEUROLÓGICOS Y GERIÁTRICOS

El riesgo de accidente cerebrovascular postoperatorio en los pacientes sin seleccionar después de cirugía general es < 0,5%, aunque los pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular, los ancianos y los que requieren cirugía vascular, en especial cirugía carotídea o cardíaca, están expuestos a mayor riesgo. Los pacientes con soplos carotídeos sintomáticos precisan evaluación adicional y, posiblemente, intervención antes de la cirugía programada (cap. 407). Los pacientes que reciben por primera vez β-bloqueantes en el período perioperatorio, sobre todo dosis altas de metoprolol, pueden estar expuestos a mayor riesgo de accidente cerebrovascular, por lo que es importante contrapesar el riesgo frente al efecto protector de los β-bloqueantes para el IM perioperatorio. Sin embargo, no hay datos que indiquen que mantener el β-bloqueo crónico aumente el riesgo de accidente cerebrovascular postoperatorio. Tampoco hay datos favorables a una intervención preoperatoria en los pacientes con soplos asintomáticos antes de una cirugía no cardíaca. La recomendación general es retrasar la cirugía programada durante 4 semanas como mínimo después de un accidente cerebrovascular, aunque algunos datos aconsejan esperar hasta 9 meses.[22]

Las personas de edad avanzada están expuestas a un mayor riesgo de diversas consecuencias postoperatorias desfavorables. El deterioro cognitivo (caps. 27 y 28), la fragilidad (cap. 24), la malnutrición y el internamiento sanitario previo se asocian a peor pronóstico.[23]

Bibliografía de grado A

A1. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1839-1847.
A2. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, et al. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;372:1962-1976.
A3. Nowbar AN, Cole GD, Shun-Shin MJ, et al. International RCT-based guidelines for use of preoperative stress testing and perioperative beta-blockers and statins in non-cardiac surgery. *Int J Cardiol*. 2014;172:138-143.
A4. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1504-1513.
A5. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494-1503.
A6. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, et al. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD009971.
A7. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683-1693.
A8. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014;311:2181-2190.
A9. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2795-2804.
A10. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al. Canadian Critical Care Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003;348:5-14.
A11. Yong SL, Coulthard P, Wrzosek A. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD005367.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

432

PERSPECTIVA GENERAL DE LA ANESTESIA

JEANINE P. WIENER-KRONISH Y LEE A. FLEISHER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En EE. UU., se realizan anualmente más de 40 millones de procedimientos que requieren anestesia, incluidos procedimientos ambulatorios. Además, muchas técnicas invasivas ejecutadas en entornos distintos al quirófano, como en la sala de endoscopia digestiva y en el laboratorio de electrofisiología, se realizan con sedación profunda o anestesia general. Con las técnicas modernas, la anestesia causa o contribuye a la mortalidad en alrededor de 1 de cada 20.000 pacientes sanos. Aunque la mortalidad perioperatoria mundial atribuible a la anestesia ha disminuido más del 90% en las últimas décadas,[1] la tasa de mortalidad postoperatoria global de los pacientes hospitalizados se mantiene alrededor del 4%, con diferencias considerables incluso entre países desarrollados.[2]

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Algunos de los aspectos relevantes de la evaluación del riesgo preoperatorio son el tipo de cirugía que se va a realizar, el estado médico subyacente del paciente y los requisitos especiales de la anestesia (cap. 431). Además, otros problemas son esenciales para el tratamiento y la evaluación anestésica.

Valoración de la vía respiratoria

Siempre es necesaria la valoración de la vía respiratoria incluso si se programa anestesia local o cuidados anestésicos monitorizados (anestesia local con sedación) debido a que las complicaciones inesperadas o el compromiso de los reflejos de la vía respiratoria pueden motivar una necesidad urgente de soporte ventilatorio. La mascarilla laríngea permite ventilar con facilidad a muchos pacientes, pero es esencial evaluar la capacidad de intubar al paciente, así como la posibilidad de ventilarle. La prevalencia de la intubación difícil es del 6% en los pacientes no obsesos, y las causas de dificultad son alteraciones respiratorias (p. ej., por tumores o cirugía previa), disminución de la movilidad de la columna cervical, apnea obstructiva del sueño o relación anatómica entre la laringe y la tráquea.[3] En muchos de estos pacientes es posible lograr intubación endotraqueal con un fibrobroncoscopio, con objeto de colocar el tubo endotraqueal a través de la nariz o de la boca. Si no se consigue, debe abrirse una vía respiratoria quirúrgica.

Los criterios de extubación en el postoperatorio son parecidos a los de otros pacientes que reciben ventilación mecánica (cap. 105). Los ancianos con enfermedades concurrentes más graves, sobre todo cardiopatía o neumopatía subyacente, tienen más probabilidad de necesitar una reintubación postoperatoria, asociada a una mortalidad nueve veces mayor que la media.[4]

REACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hipertermia maligna

La hipertermia maligna (cap. 434) se caracteriza por una hiperpirexia aguda que se desarrolla durante o inmediatamente después de la anestesia general.[5] Los canales que regulan la duración y la amplitud de la salida del calcio desde el retículo sarcoplásmico son los receptores de rianodina, de los que existen tres isoformas. Las mutaciones de ganancia de función que afectan a RyR1, el receptor que se expresa principalmente en el músculo esquelético, están presentes en 1 de cada 15.000-50.000 personas y se asocian con una mayor sensibilidad al halotano y a la cafeína y con la hipertermia maligna y la miopatía de cuerpos centrales. Se han detectado más de 80 mutaciones diferentes y la mutación del canal de sodio SCN4A del músculo esquelético adulto también puede causar el síndrome. Los pacientes con mutaciones que predisponen a la hipertermia maligna se encuentran bien en condiciones de reposo, pero la exposición a anestésicos volátiles, como el halotano, isoflurano, enflurano, desflurano y sevoflurano, o la exposición a un relajante muscular despolarizante (suxametonio) pueden precipitar contracturas musculares mortales, un aumento de la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal, rabdomiólisis, mioglobinuria y acidosis metabólica. La mortalidad es del 80% en pacientes no tratados pero de alrededor del 5% en los que reciben tratamiento. Hay que tener en cuenta que el suxametonio causa una liberación de mioglobina del músculo en pequeñas cantidades incluso en pacientes sin mutación. Los pacientes con hipertermia maligna no responden previsiblemente a los agentes desencadenantes, y algunos pacientes con este cuadro han tenido síntomas más leves del mismo después de la administración de agentes no desencadenantes. En la actualidad, la hipertermia maligna se produce con formas mutadas, probablemente porque ha disminuido el uso del suxametonio por parte de los anestesistas, por la concienciación de estos ante el diagnóstico

booksmedicos.org

TABLA 431-6 TRATAMIENTO PREOPERATORIO CON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

FÁRMACO	ACLARAMIENTO DE CREATININA (ml/min)	SEMIVIDA (h)	ÚLTIMA DOSIS PREQUIRÚRGICA: Cirugía con riesgo hemorrágico normal	ÚLTIMA DOSIS PREQUIRÚRGICA: Cirugía con riesgo hemorrágico alto*
Dabigatrán	> 50	13-15	1 día	2 días
	31-50	18	2 días	3-4 días
	≤ 30	27	3-4 días	4-5 días
Rivaroxabán	> 30	7-11	1 día	2 días
	≤ 30	¿?	2 días	3-4 días
Apixabán	> 30	8-14	1 día	2 días
	≤ 30	¿?	2 días	3-4 días

*Algunos ejemplos son neurocirugía, cirugía de columna, cirugía cardíaca, cirugía abdominal mayor y cirugía vascular.

PROBLEMAS NEUROLÓGICOS Y GERIÁTRICOS

El riesgo de accidente cerebrovascular postoperatorio en los pacientes sin seleccionar después de cirugía general es < 0,5%, aunque los pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular, los ancianos y los que requieren cirugía vascular, en especial cirugía carotídea o cardíaca, están expuestos a mayor riesgo. Los pacientes con soplos carotídeos sintomáticos precisan evaluación adicional y, posiblemente, intervención antes de la cirugía programada (cap. 407). Los pacientes que reciben por primera vez β-bloqueantes en el período perioperatorio, sobre todo dosis altas de metoprolol, pueden estar expuestos a mayor riesgo de accidente cerebrovascular, por lo que es importante contrapesar el riesgo frente al efecto protector de los β-bloqueantes para el IM perioperatorio. Sin embargo, no hay datos que indiquen que mantener el β-bloqueo crónico aumente el riesgo de accidente cerebrovascular postoperatorio. Tampoco hay datos favorables a una intervención preoperatoria en los pacientes con soplos asintomáticos antes de una cirugía no cardíaca. La recomendación general es retrasar la cirugía programada durante 4 semanas como mínimo después de un accidente cerebrovascular, aunque algunos datos aconsejan esperar hasta 9 meses.[22]

Las personas de edad avanzada están expuestas a un mayor riesgo de diversas consecuencias postoperatorias desfavorables. El deterioro cognitivo (caps. 27 y 28), la fragilidad (cap. 24), la malnutrición y el internamiento sanitario previo se asocian a peor pronóstico.[23]

Bibliografía de grado A

A1. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1839-1847.
A2. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, et al. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;372:1962-1976.
A3. Nowbar AN, Cole GD, Shun-Shin MJ, et al. International RCT-based guidelines for use of preoperative stress testing and perioperative beta-blockers and statins in non-cardiac surgery. *Int J Cardiol*. 2014;172:138-143.
A4. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1504-1513.
A5. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494-1503.
A6. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, et al. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD009971.
A7. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683-1693.
A8. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014;311:2181-2190.
A9. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2795-2804.
A10. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al. Canadian Critical Care Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003;348:5-14.
A11. Yong SL, Coulthard P, Wrzosek A. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD005367.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

432

PERSPECTIVA GENERAL DE LA ANESTESIA

JEANINE P. WIENER-KRONISH Y LEE A. FLEISHER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En EE. UU., se realizan anualmente más de 40 millones de procedimientos que requieren anestesia, incluidos procedimientos ambulatorios. Además, muchas técnicas invasivas ejecutadas en entornos distintos al quirófano, como en la sala de endoscopia digestiva y en el laboratorio de electrofisiología, se realizan con sedación profunda o anestesia general. Con las técnicas modernas, la anestesia causa o contribuye a la mortalidad en alrededor de 1 de cada 20.000 pacientes sanos. Aunque la mortalidad perioperatoria mundial atribuible a la anestesia ha disminuido más del 90% en las últimas décadas,[1] la tasa de mortalidad postoperatoria global de los pacientes hospitalizados se mantiene alrededor del 4%, con diferencias considerables incluso entre países desarrollados.[2]

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Algunos de los aspectos relevantes de la evaluación del riesgo preoperatorio son el tipo de cirugía que se va a realizar, el estado médico subyacente del paciente y los requisitos especiales de la anestesia (cap. 431). Además, otros problemas son esenciales para el tratamiento y la evaluación anestésica.

Valoración de la vía respiratoria

Siempre es necesaria la valoración de la vía respiratoria incluso si se programa anestesia local o cuidados anestésicos monitorizados (anestesia local con sedación) debido a que las complicaciones inesperadas o el compromiso de los reflejos de la vía respiratoria pueden motivar una necesidad urgente de soporte ventilatorio. La mascarilla laríngea permite ventilar con facilidad a muchos pacientes, pero es esencial evaluar la capacidad de intubar al paciente, así como la posibilidad de ventilarle. La prevalencia de la intubación difícil es del 6% en los pacientes no obsesos, y las causas de dificultad son alteraciones respiratorias (p. ej., por tumores o cirugía previa), disminución de la movilidad de la columna cervical, apnea obstructiva del sueño o relación anatómica entre la laringe y la tráquea.[3] En muchos de estos pacientes es posible lograr intubación endotraqueal con un fibrobroncoscopio, con objeto de colocar el tubo endotraqueal a través de la nariz o de la boca. Si no se consigue, debe abrirse una vía respiratoria quirúrgica.

Los criterios de extubación en el postoperatorio son parecidos a los de otros pacientes que reciben ventilación mecánica (cap. 105). Los ancianos con enfermedades concurrentes más graves, sobre todo cardiopatía o neumopatía subyacente, tienen más probabilidad de necesitar una reintubación postoperatoria, asociada a una mortalidad nueve veces mayor que la media.[4]

REACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hipertermia maligna

La hipertermia maligna (cap. 434) se caracteriza por una hiperpirexia aguda que se desarrolla durante o inmediatamente después de la anestesia general.[5] Los canales que regulan la duración y la amplitud de la salida del calcio desde el retículo sarcoplásmico son los receptores de rianodina, de los que existen tres isoformas. Las mutaciones de ganancia de función que afectan a RyR1, el receptor que se expresa principalmente en el músculo esquelético, están presentes en 1 de cada 15.000-50.000 personas y se asocian con una mayor sensibilidad al halotano y a la cafeína y con la hipertermia maligna y la miopatía de cuerpos centrales. Se han detectado más de 80 mutaciones diferentes y la mutación del canal de sodio SCN4A del músculo esquelético adulto también puede causar el síndrome. Los pacientes con mutaciones que predisponen a la hipertermia maligna se encuentran bien en condiciones de reposo, pero la exposición a anestésicos volátiles, como el halotano, isoflurano, enflurano, desflurano y sevoflurano, o la exposición a un relajante muscular despolarizante (suxametonio) pueden precipitar contracturas musculares mortales, un aumento de la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal, rabdomiólisis, mioglobinuria y acidosis metabólica. La mortalidad es del 80% en pacientes no tratados pero de alrededor del 5% en los que reciben tratamiento. Hay que tener en cuenta que el suxametonio causa una liberación de mioglobina del músculo en pequeñas cantidades incluso en pacientes sin mutación. Los pacientes con hipertermia maligna no responden previsiblemente a los agentes desencadenantes, y algunos pacientes con este cuadro han tenido síntomas más leves del mismo después de la administración de agentes no desencadenantes. En la actualidad, la hipertermia maligna se produce con formas mutadas, probablemente porque ha disminuido el uso del suxametonio por parte de los anestesistas, por la concienciación de estos ante el diagnóstico

booksmedicos.org

de hipertermia maligna, por el uso habitual de monitores de dióxido de carbono que permiten detectar de inmediato un incremento del dióxido de carbono teleespiratorio y por la disponibilidad del dantroleno. Si se sospecha hipertermia maligna por antecedentes familiares de reacción adversa al administrar anestesia, o cuando un paciente experimenta una reacción sospechosa de hipertermia maligna, se realiza por lo general una biopsia muscular para hacer una prueba de contractura *in vitro,* que evalúa las respuestas de contractura del músculo a la cafeína o al halotano. Se recomienda también realizar estudios genéticos, pero la hipertermia maligna no se puede descartar solo por las pruebas genéticas, debido a la diversidad de mutaciones y genes que pueden estar implicados en este síndrome. La Malignant Hyperthermia Association of the United States (www.mhaus.org) ofrece información pública y todo el personal sanitario puede informarse las 24 h del día durante todo el año a través de la línea directa de hipertermia maligna 1-800-MHHYPER o 1-800-644-9737.

El dantroleno es el fármaco de elección para prevenir y revertir los síntomas de la hipertermia maligna. Disminuye la sensibilidad del músculo a la cafeína, reduce la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico y produce un cierto grado de debilidad muscular. El dantroleno se envasa en ampollas de 20 mg y debe disolverse en agua estéril. La dosis recomendada es 2,5 mg/kg, administrados con rapidez, hasta 10 mg/kg. El dantroleno debe administrarse cada 5-10 min hasta que los síntomas empiezan a remitir. Otros abordajes de la hipertermia maligna son suspensión del uso de anestésicos volátiles, hiperventilación y administración de oxígeno al 100%, administración de bicarbonato para la acidosis grave, reducción de la fiebre y mantenimiento de la temperatura por debajo de 39 °C, sin causar hipotermia por uso de líquidos fríos, enfriamiento de superficie y enfriamiento de las cavidades corporales, si es necesario. Se recomienda monitorizar la temperatura y los signos vitales, la diuresis, las enzimas musculares, la glucosa, las pruebas de coagulación, el estado acidobásico y el intercambio de gases.

Otras dos miopatías congénitas infrecuentes asociadas a mutaciones de RyR1 son la enfermedad de núcleo central y la enfermedad de múltiples mininúcleos (miopatía *multiminicore*). Los pacientes con miopatía de núcleo central presentan hipotonía del lactante y es necesaria una biopsia muscular para hacer el diagnóstico definitivo. La miopatía de múltiples mininúcleos es una miopatía congénita no progresiva en la que los lactantes presentan hipotonía, oftalmoplejía y artrogriposis. Estos niños sufren escoliosis y con el tiempo llegan a requerir ventilación crónica. Para estos síndromes y para los pacientes con otras miopatías, se recomienda evitar el uso de agentes desencadenantes. Se piensa que la hipertermia maligna y la enfermedad de cuerpos centrales tienen una herencia autosómica dominante, pero amplios estudios genéticos han demostrado la existencia de fenotipos superpuestos.

Inhibidores de la monoaminooxidasa y toxicidad de la serotonina

Los anestesistas preguntan siempre a los pacientes si toman algún inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO), por sus numerosas interacciones farmacológicas con los analgésicos en el perioperatorio. Además, los efectos secundarios de la serotonina son parecidos a la hipertermia maligna y conviene distinguirlos. Los efectos secundarios de la serotonina, en forma de tríada de hiperactividad neuromuscular (temblor, clono, mioclonía e hiperreflexia, y rigidez piramidal), hiperactividad autónoma (sudor, fiebre, taquicardia y taquipnea) y alteración del estado mental (agitación, excitación y confusión) pueden estar precipitados por la administración conjunta de IMAO y de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Los pacientes que toman ISRS registran una mayor mortalidad perioperatoria global, una tasa de reingreso en 30 días más alta y una probabilidad de hemorragia también más elevada.[6] La rigidez, el aumento de la concentración arterial de dióxido de carbono y la fiebre > 38,5 °C se asocian a efectos secundarios potencialmente mortales. El éxtasis, o 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), combinado con IMAO, como moclobemida, es potencialmente mortal, porque actúa como liberador de serotonina. El tramadol, utilizado como analgésico, y la venlafaxina, un antidepresivo, actúan como liberadores de serotonina y se asocian a toxicidad cuando se utilizan en pacientes que toman IMAO.

Anafilaxia en el período perioperatorio

La incidencia de las reacciones de hipersensibilidad mortales durante la anestesia es de 1:4.000-25.000 casos. La anafilaxia está causada por reacciones mediadas por la inmunoglobulina E (IgE) (cap. 253), mientras que las reacciones anafilactoides producen el mismo cuadro clínico, pero no están mediadas por IgE. La anafilaxia durante la anestesia puede manifestarse con un shock cardiovascular, una obstrucción de las vías respiratorias, un enrojecimiento o edema de la piel, solos o en combinación, por lo que el anestesista y otros miembros del equipo perioperatorio deben realizar una anamnesis meticulosa de las reacciones alérgicas a fármacos previas del tipo de reacción. Los bloqueantes neuromusculares, como el suxametonio, y los analgésicos opioides pueden producir una liberación no inmunológica de histamina por parte de los mastocitos y provocar un síndrome clínico similar. Los antibióticos, la protamina, y las transfusiones de sangre (cap. 177), empleados de forma rutinaria en las intervenciones, también pueden provocar diversas reacciones sistémicas. Alrededor del 75% de las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria parecen deberse a los relajantes musculares, en especial el rocuronio y el vecuronio, con una mortalidad del 3-6%. En los pacientes con reacciones alérgicas manifiestas suelen realizarse pruebas cutáneas y, por lo general, se mide la concentración de IgE para determinar si el paciente ha experimentado una reacción alérgica a la medicación perioperatoria.

Alergias al látex

Para los pacientes sensibilizados (cap. 253), la exposición incluso a pequeñas cantidades de partículas que contengan látex es suficiente para inducir una reacción anafiláctica grave. Un entorno quirúrgico libre de látex, en el que no se utilicen guantes ni accesorios de dicho material, es indispensable en los pacientes con alergia conocida. Debe considerarse la realización de pruebas cutáneas de punción con extractos de látex en pacientes con alto riesgo de alergia al mismo. El tratamiento enérgico precoz con adrenalina es fundamental si se produce una anafilaxia grave.

TRATAMIENTO INTRAOPERATORIO

Existen tres clases principales de anestesia: anestesia general, regional y asistencia anestésica monitorizada. A menudo, se emplean los mismos fármacos para la anestesia general y la asistencia anestésica monitorizada; conseguir los dos tipos de anestesia requiere conocer la farmacocinética de los medicamentos (tabla 432-1).

Anestesia general

La anestesia general puede lograrse con una mezcla de fármacos equilibrada que induce una pérdida de conocimiento. Esta puede oscilar entre una sedación profunda que requiere solo un soporte de la vía respiratoria, y estados que requieren soporte ventilatorio total debido a la debilidad y la pérdida de la función respiratoria. Pueden emplearse fármacos intravenosos e inhalados para inducir y mantener la anestesia general. En cambio, la asistencia anestésica monitorizada provoca un estado en el que los pacientes todavía pueden controlar sus vías respiratorias, no requieren soporte ventilatorio, pero están adormecidos, presentan menos dolor y pueden estar amnésicos.

Propofol

El propofol, un alquilfenol, tal vez sea el anestésico intravenoso más utilizado para la inducción de la anestesia y se suele emplear para el mantenimiento de la anestesia durante los procedimientos cortos o para lograr una sedación profunda durante la asistencia anestésica monitorizada. Es liposoluble y se aclara rápidamente desde el compartimento central, por lo que se elimina enseguida, incluso después de largos períodos de infusión continua. Sin embargo, el aclaramiento del propofol varía en función del sexo del paciente (los hombres presentan tasas más bajas de aclaramiento que las mujeres), del tamaño corporal (los niños requieren dosis más altas), de la edad (los pacientes ancianos presentan menores tasas de aclaramiento y mayores efectos con el fármaco) y de los opioides, que disminuyen su aclaramiento. Debido a su predilección para causar apnea, el propofol solo debe administrarse por alguien con experiencia en el control de la vía respiratoria. El propofol también disminuye la presión arterial, causa dolor con la inyección y puede provocar mioclonía. Si se administra en grandes cantidades, puede causar el síndrome de infusión de propofol,

TABLA 432-1 ESTRATEGIAS ANESTÉSICAS FRECUENTES PARA DISTINTOS TIPOS DE CIRUGÍA

CIRUGÍA DE ÓRGANOS INTRAABDOMINALES O INTRATORÁCICOS
Ejemplos: cirugía cardíaca, resecciones pulmonares, derivación gástrica
Suele administrarse anestesia general debido a que a menudo se requiere ventilación mecánica
El tratamiento farmacológico incluye premedicación para la ansiedad con midazolam, anestesia general con anestésicos volátiles (desflurano, sevoflurano, óxido nitroso), bloqueo neuromuscular y analgésicos opioides*
También se emplean la anestesia y analgesia epidurales, por ejemplo, con ropivacaína, lidocaína y fentanilo
CIRUGÍA DE LAS EXTREMIDADES
Ejemplos: artroplastia de cadera o de rodilla, cirugía del pie o del brazo
Se puede realizar con anestesia epidural o raquídea, en función del miembro que se va a intervenir. Entre los ejemplos, pueden citarse la tetracaína, lidocaína, ropivacaína y fentanilo o morfina
Se puede efectuar un bloqueo axilar o escalénico, por ejemplo, con lidocaína y ropivacaína
Para el control del dolor postoperatorio se pueden efectuar bloqueos regionales dejando colocado el catéter, como el bloqueo del nervio femoral o los bloqueos del nervio axilar
CIRUGÍA DE CATARATAS: ANESTESIA LOCAL EN EL OJO CON O SIN SEDACIÓN
El midazolam y fentanilo son ejemplos de fármacos empleados para la sedación

*Incluye el uso de opioides administrados de forma intraoperatoria, cuyos efectos se extienden a la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) o al período postoperatorio, los opioides administrados en la UCPA o los opioides administrados o destinados a ser administrados tras el alta de la UCPA.

booksmedicos.org

que se asocia con miocardiopatía, acidosis metabólica, miopatía esquelética, hiperpotasemia, hepatomegalia y dislipidemia. A pesar de estos problemas, el propofol suele utilizarse porque la recuperación tras su uso se produce en cuestión de minutos, incluso después de que se administre en infusión continua prolongada, a diferencia de la mayor duración de los efectos farmacológicos observada después de la administración de otros sedantes intravenosos.

El propofol es el agente de elección en los pacientes ambulatorios sanos sometidos a colonoscopia, porque permite el alta precoz y ofrece una mayor satisfacción del paciente que otros agentes.[A1] Cuando se combina con midazolam, la sedación es más profunda, el paciente está más satisfecho y no retrasa el alta,[A2] incluso si lo administra un profesional que no sea anestesista.[A3]

Midazolam

El midazolam es una benzodiacepina que produce relajación muscular mediante un mecanismo central. Es hipnótico, sedante, ansiolítico, amnésico y anticonvulsionante. Sus efectos amnésico y anticonvulsivo son mediados por receptores de ácido γ-aminobutírico A compuestos por la subunidad α_1 ($GABA_A$), en tanto que la acción ansiolítica y la relajación muscular son mediadas por receptores $GABA_A$ compuestos por la subunidad α_2. Solo es necesaria una ocupación del 20% del receptor para producir ansiólisis, mientras que la pérdida de conocimiento requiere un 60%. La administración a largo plazo de benzodiacepinas produce tolerancia, lo que parece disminuir la unión al receptor y la función. Las benzodiacepinas causan una depresión del sistema respiratorio dependiente de la dosis, con un efecto máximo a los 3 min y una depresión significativa que persiste durante 60-120 min. La velocidad de administración del fármaco afecta a la aparición de la depresión: cuanto más rápido se administra, antes se produce la depresión respiratoria. Las benzodiacepinas y los opioides parecen producir una depresión respiratoria aditiva, incluida la apnea. A diferencia del propofol, las benzodiacepinas empleadas solas disminuyen la presión arterial solo modestamente. Otros fármacos, sobre todo los que afectan a la enzima citocromo P-450 3A4 (como los antifúngicos azólicos, los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] y los antagonistas del calcio), modifican el aclaramiento del midazolam y prolongan su semivida de forma significativa. Se han descrito varios casos de amnesia prolongada en pacientes infectados por el VIH que recibieron midazolam para la sedación consciente. El midazolam también tiene un metabolito activo que se suele asociar con delirio en los ancianos (cap. 28), quizá porque deteriora la memoria implícita y relacional.

Opioides

Los opioides se clasifican en naturales (morfina, codeína), semisintéticos (heroína) y sintéticos (metadona, fentanilo, remifentanilo). Pueden administrarse por vía intravenosa y en el espacio neuroaxial (epidural o raquídeo). Existen cuatro receptores opiáceos (receptores μ, κ, δ y nociceptina), que son receptores acoplados a la proteína G. La exposición crónica a los agonistas provoca mecanismos de adaptación celular que tienen una implicación probable en la tolerancia, la dependencia y la abstinencia. En el contexto clínico, se utilizan de forma casi exclusiva los μ-agonistas, como la morfina, el fentanilo y la meperidina. Los analgésicos opioides se emplean con fines analgésicos, pero presentan otros efectos significativos cuando se administran de forma repetida, como depresión respiratoria, disminución del vaciamiento gástrico, náuseas y vómitos, sedación, estreñimiento, prurito, dependencia y tolerancia. Cuando se administran con propofol o benzodiacepinas existe un efecto sinérgico depresivo de la respiración, por lo que está justificada la monitorización de los pacientes que reciben fármacos para la sedación consciente.

Ketamina

La ketamina es única entre los agentes intravenosos porque presenta propiedades analgésicas y disminuye la tolerancia a los opiáceos. La ketamina produce una analgesia relacionada con la dosis, que puede ser profunda incluso cuando los pacientes pueden mantener sus ojos abiertos, respirar espontáneamente y mantener permeables las vías respiratorias, con conservación de la deglución y del reflejo de la tos. Entre los efectos secundarios, hay que citar el aumento del lagrimeo, sialorrea e hipertonía muscular. La ketamina incrementa el flujo sanguíneo cerebral, puede aumentar la actividad comicial y producir reacciones psicológicas indeseables; estos efectos secundarios son dependientes de la dosis y pueden minimizarse con el uso concomitante de benzodiacepinas. La ketamina es también un relajante del músculo liso bronquial y puede prevenir el broncoespasmo inducido de forma experimental. La ketamina suele asociarse a un aumento de la presión arterial, así como de la frecuencia y del gasto cardíacos. Estas características hacen de la ketamina un fármaco útil para la sedación de pacientes con inestabilidad hemodinámica.

Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es un agonista α_2 muy selectivo que se asocia con una menor depresión respiratoria y una conducta más cooperadora que el propofol. La dexmedetomidina también causa hipnosis, analgesia, simpaticólisis e inhibición de la secreción de insulina. Induce una sedación que presenta un patrón respiratorio y cambios electroencefalográficos similares a los del sueño natural. Incluso las altas concentraciones de dexmedetomidina se asocian con la conservación de la respiración espontánea; sin embargo, cuando la dexmedetomidina se administra en combinación con agentes simpaticolíticos o colinérgicos, existe un riesgo elevado de bradicardia extrema y parada sinusal. La dexmedetomidina se asocia con menos amnesia que las benzodiacepinas. Aunque el propofol y las benzodiacepinas se han utilizado con frecuencia en pacientes en estado crítico con el fin de lograr una sedación con vistas a procedimientos o para mantener la ventilación mecánica, la dexmedetomidina parece tener ventajas significativas frente a las benzodiacepinas, porque causa menos delirio y reduce el tiempo de conexión al ventilador en pacientes de cuidados intensivos.[A4]

Anestésicos volátiles

Los anestésicos volátiles (inhalatorios) son, entre otros, el desflurano, el sevoflurano, el isoflurano y el óxido nitroso, así como que el halotano, que apenas se utiliza en la actualidad en EE. UU. Estos anestésicos se absorben a través del epitelio respiratorio y las mucosas del aparato respiratorio, y se excretan sobre todo por exhalación. El acceso a la circulación es casi instantáneo debido a la gran superficie pulmonar. Los efectos farmacológicos de los anestésicos inhalatorios dependen sobre todo de la ventilación alveolar, la relación ventilación-perfusión, los gases coadministrados, el flujo de gas y las propiedades fisicoquímicas del gas anestésico, más que de la cantidad de fármaco administrado, la magnitud y la velocidad de absorción, la unión a proteínas, la excreción, la secreción o el metabolismo. Según la evidencia disponible, ningún agente inhalatorio parece ser superior a otro.

Todos los agentes inhalatorios, a excepción del óxido nitroso, causan depresión cardiovascular dependiente de la dosis. La hepatotoxicidad grave, que provocó el uso de cloroformo, tetracloruro de carbono y tricloroetileno, produce necrosis hepática mortal en 1 de cada 10.000 pacientes que reciben anestésicos de tipo halotano. Este problema parece ocurrir con mucha menor frecuencia con el isoflurano y desflurano. La hepatotoxicidad leve del halotano es autolimitada y puede ocurrir con una sola exposición, mientras que la hepatitis fulminante por halotano ocurre solo después de varias exposiciones al fármaco, presenta una mortalidad elevada (50%) y se asocia con anticuerpos frente a los antígenos alterados por el halotano.

El óxido nitroso, único agente no halogenado que se usa todavía, no se metaboliza en los tejidos humanos. Oxida irreversiblemente el átomo de cobalto de la vitamina B_{12}, lo que inhibe la actividad de la enzima metionina sintasa dependiente de la cobalamina. Las personas con déficit de vitamina B_{12} o con mutaciones de la metionina sintasa pueden presentar un riesgo de lesión neurológica por el óxido nitroso, que no debe utilizarse en pacientes de riesgo. La exposición a concentraciones altas, superiores a 10^3 ppm, puede asociarse a una mayor incidencia de abortos y a una disminución de la fertilidad, por lo que debe evitarse la exposición en pacientes y personal de riesgo. El óxido nitroso es seguro en la cirugía mayor extracardíaca.[A5] La anestesia general solo puede conseguirse empleando combinaciones de fármacos junto con óxido nitroso para lograr los efectos deseados. Según la evidencia disponible, ningún anestésico general parece ser superior a otro.

Bloqueantes neuromusculares

Los bloqueantes neuromusculares se utilizan para paralizar los músculos y facilitar así la entubación endotraqueal y la ventilación mecánica, para disminuir los escalofríos durante la hipotermia inducida, o para mejorar las condiciones para realizar una cirugía óptima. El suxametonio produce despolarización prolongada de la unión neuromuscular, lo que impide la generación de un potencial de acción. A los 9-13 min tras la administración de 1 mg/kg de suxametonio, se recupera el 90% de la fuerza muscular. El inicio inmediato y la rápida recuperación de la función muscular hacen del suxametonio un fármaco útil para intubaciones difíciles. Los efectos secundarios del suxametonio consisten en hiperpotasemia, mialgia, espasmos de los maseteros, bradicardia sinusal y ritmos nodulares, así como aumento de la presión intraocular.

La mayoría de los demás fármacos neuromusculares empleados por los anestesistas son no despolarizantes, pues compiten con la acetilcolina por la unión neuromuscular y pueden revertirse aumentando la cantidad de acetilcolina. Estos fármacos se clasifican según su composición química: compuestos esteroideos, compuestos de tipo bencilisoquinolina y otros compuestos químicos. Clínicamente, el fármaco se elige a menudo por la duración de su acción. Los fármacos intermedios, que actúan durante 20-50 min y se utilizan con más frecuencia, son vecuronio, rocuronio, atracurio y cisatracurio. Estos fármacos tienen diferentes vías de metabolización, por lo que la elección depende en parte de la presencia de otra enfermedad. El sugammadex, antagonista directo de los bloqueantes neuromusculares descubierto hace poco tiempo, no está aprobado para uso en EE. UU. en el momento de redactar este texto.

La administración crónica de bloqueantes neuromusculares se asocia a parálisis prolongada, sobre todo en los pacientes que toman corticoesteroides. Otras interacciones notables con fármacos no despolarizantes son las de los antibióticos que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

pueden aumentar el bloqueo neuromuscular, el sulfato de magnesio, que potencia el bloqueo neuromuscular, el litio, que incentiva el bloqueo neuromuscular con suxametonio y con pipecuronio, los fármacos antiepilépticos, que producen resistencia al bloqueo muscular no despolarizante, por lo que debe administrarse una dosis más alta para conseguir la parálisis, y los anticonvulsivos, que aceleran la recuperación tras el bloqueo neuromuscular.

Anestesia regional

La anestesia regional consiste en administrar los anestésicos locales cerca de los nervios, incluido su depósito en el espacio epidural y en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Los anestésicos locales, que son aminoésteres o aminoamidas, afectan a la función cardíaca y del sistema nervioso central cuando se administran por vía sistémica.

La unión del anestésico local a los canales de sodio en el axoplasma impide la apertura de los canales y la conducción de los impulsos nerviosos. Las velocidades de inicio y de recuperación del bloqueo nervioso están controladas por la difusión del anestésico local dentro y fuera de todo el nervio.

Entre los ejemplos de anestesia regional se pueden citar las técnicas de anestesia neuroaxial, el depósito de anestésicos locales cerca del plexo braquial para anestesiar los brazos (bloqueos axilares o intraescalénicos), el depósito cerca de los nervios femoral o ciático para anestesiar las piernas, su depósito cerca de los nervios cubital o radial para bloquear el antebrazo, el depósito cerca de los nervios pudendos para realizar procedimientos inguinales y el depósito de anestésicos locales en el espacio caudal para cirugía inguinal. Los dentistas utilizan esta técnica con frecuencia cuando inyectan anestésicos locales cerca de varios nervios en la cavidad oral. Muchas intervenciones, como la cirugía carotídea y la realización de fístulas para diálisis, pueden efectuarse con anestesia regional. Los anestésicos regionales también pueden requerir un complemento con sedación o anestesia general.

Uno de los peligros asociados con la anestesia regional es la inyección de anestésico local en la circulación sistémica. La toxicidad sistémica se manifiesta con crisis comiciales y depresión respiratoria, que puede requerir ventilación asistida. Los acúfenos, las alteraciones visuales y auditivas y los mareos son signos de toxicidad nerviosa central más leve. La toxicidad cardíaca puede manifestarse con bradicardia, prolongación del tiempo de conducción y efectos inotrópicos negativos. La toxicidad de la bupivacaína se asocia con fibrilación ventricular. Se han publicado casos aislados y estudios en animales del tratamiento con una emulsión lipídica al 20% en diversas dosis (1,5 ml/kg bolo rápido [~100 ml en un adulto medio] seguido de infusión de 0,25 ml/kg/min durante 10 min) para revertir estos efectos tóxicos, aunque la dosis óptima aún está por determinar. Además, la duración prolongada de muchos de los anestésicos locales puede requerir el uso de circulación extracorpórea hasta que los fármacos se metabolicen.

Anestesia y analgesia neuroaxiales (raquídea y epidural)

La anestesia intradural (intrarraquídea) consiste en introducir anestésicos locales en el LCR. La anestesia epidural consiste en administrar un volumen más alto de anestésicos locales en el espacio epidural, que es un espacio virtual situado justo antes del LCR. La anestesia intradural se asocia a una incidencia más alta de cefalea en los pacientes más jóvenes, por lo que en estos pacientes suele emplearse anestesia epidural. Las complicaciones de la anestesia y la analgesia epidural e intradural son bloqueos fallidos, cefaleas pospunción dural y efectos secundarios de los anestésicos locales. Otro problema importante de la anestesia neuroaxial es que los pacientes que toman antiagregantes plaquetarios pueden presentar un hematoma epidural, aunque es una complicación poco frecuente, que se da en menos de 1 de cada 150.000 intervenciones incluso en presencia de antiagregantes potentes. Otras complicaciones menos comunes de los anestésicos epidurales e intradurales, además de los efectos comentados de la anestesia local, son hematoma subdural intracraneal, mielitis transversa, hipotensión y parada cardíaca.

La analgesia epidural postoperatoria, en la que se administran cualquiera de los anestésicos locales o anestésicos locales y opioides en el espacio epidural para el control del dolor postoperatorio, se asocia con un mejor control del dolor, dosis menores de opioides, mejora de la motilidad intestinal, ligera disminución de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y leve disminución de la necesidad de ventilación mecánica.[A6]

ANESTESIA GENERAL FRENTE A REGIONAL

La elección del tipo de anestesia depende de la modalidad de intervención quirúrgica. Por ejemplo, la cirugía laparoscópica precisa anestesia general, ya que la insuflación de gases empeora la capacidad para respirar adecuadamente. También es necesaria la anestesia general en las intervenciones quirúrgicas en las vías respiratorias o en el tórax, puesto que suele ser necesaria ventilación mecánica para mantener una respiración apropiada. Es preferible emplear un volumen corriente bajo y una presión teleespiratoria positiva baja.[A7] Las técnicas quirúrgicas que precisan inmovilidad (p. ej., técnicas de precisión en el encéfalo) requieren con frecuencia anestesia general y parálisis. En los pacientes en los que puede utilizarse anestesia general, anestesia regional o una combinación de ellas, la anestesia regional previene en ocasiones las complicaciones pulmonares, si bien los datos son contradictorios.

Los efectos secundarios de la anestesia general dependen de los fármacos utilizados para lograr la anestesia, de si se realiza un bloqueo neuromuscular y de si se utiliza ventilación mecánica. Las complicaciones de la intubación endotraqueal consisten en dolor local, traumatismo de la vía respiratoria, edema, parálisis de las cuerdas vocales, aumento del broncoespasmo y fallecimiento por colocación incorrecta. Los anestésicos volátiles se asocian con atelectasia postoperatoria (cap. 90), mientras que la anestesia regional ayuda a conservar la dinámica respiratoria. La disfunción cognitiva postoperatoria (cap. 28) parece no depender del tipo de anestesia administrada.

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las náuseas y los vómitos postoperatorios son más frecuentes con los anestésicos volátiles pero también son comunes cuando se administran opioides perioperatorios. El uso profiláctico de ondansetrón, dexametasona y droperidol reduce las náuseas y los vómitos postoperatorios de forma independiente alrededor de un 26% cada uno, siendo el principal factor predictivo de eficacia el riesgo del paciente de presentar náuseas y vómitos.[A8] Se debe señalar que el droperidol ha recibido una advertencia de «recuadro negro» de la Food and Drug Administration estadounidense, por lo que no se utiliza muy a menudo en dicho país. La anestesia intravenosa total con propofol reduce las náuseas y los vómitos postoperatorios tan solo alrededor de un 20%, porque a menudo aún se administran opioides. El uso de anestesia raquídea o epidural puede disminuir la incidencia de náuseas y vómitos. Además de la anestesia general, los factores de riesgo de náuseas y vómitos postoperatorios son el sexo femenino, los antecedentes previos de náuseas y vómitos o cinetosis, los pacientes no fumadores y la administración intencionada de opiáceos para la analgesia postoperatoria. Si existen tres o más factores de riesgo, se suele recomendar la administración de al menos dos fármacos antieméticos profilácticos de diferentes clases (a elegir entre ondansetrón u otro antagonista 5-HT_3, droperidol, dexametasona, escopolamina o fenotiacinas) en el preoperatorio para la prevención de náuseas y vómitos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wang D, Chen C, Chen J, et al. The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:e53311.
A2. Wang D, Wang S, Chen J, et al. Propofol combined with traditional sedative agents versus propofol-alone sedation for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:101-110.
A3. Molina-Infante J, Dueñas-Sadornil C, Mateos-Rodríguez JM, et al. Nonanesthesiologist-administered propofol versus midazolam and propofol, titrated to moderate sedation, for colonoscopy: a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2012;57:2385-2393.
A4. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients. *JAMA*. 2009;301:489-499.
A5. Myles PS, Leslie K, Chan MT, et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *Lancet*. 2014;384:1446-1454.
A6. Popping DM, Elia N, Van Aken HK, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2013;259:1056-1067.
A7. Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384:495-503.
A8. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004;350:2441-2451.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

433

CUIDADOS Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIOS

DONALD A. REDELMEIER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Generalidades

Las complicaciones médicas postoperatorias son frecuentes, potencialmente mortales y variables en distintas circunstancias. En EE. UU. varios estudios a gran escala muestran una diferencia del doble en el riesgo de mortalidad entre los hospitales

booksmedicos.org

pueden aumentar el bloqueo neuromuscular, el sulfato de magnesio, que potencia el bloqueo neuromuscular, el litio, que incentiva el bloqueo neuromuscular con suxametonio y con pipecuronio, los fármacos antiepilépticos, que producen resistencia al bloqueo muscular no despolarizante, por lo que debe administrarse una dosis más alta para conseguir la parálisis, y los anticonvulsivos, que aceleran la recuperación tras el bloqueo neuromuscular.

Anestesia regional

La anestesia regional consiste en administrar los anestésicos locales cerca de los nervios, incluido su depósito en el espacio epidural y en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Los anestésicos locales, que son aminoésteres o aminoamidas, afectan a la función cardíaca y del sistema nervioso central cuando se administran por vía sistémica.

La unión del anestésico local a los canales de sodio en el axoplasma impide la apertura de los canales y la conducción de los impulsos nerviosos. Las velocidades de inicio y de recuperación del bloqueo nervioso están controladas por la difusión del anestésico local dentro y fuera de todo el nervio.

Entre los ejemplos de anestesia regional se pueden citar las técnicas de anestesia neuroaxial, el depósito de anestésicos locales cerca del plexo braquial para anestesiar los brazos (bloqueos axilares o intraescalénicos), el depósito cerca de los nervios femoral o ciático para anestesiar las piernas, su depósito cerca de los nervios cubital o radial para bloquear el antebrazo, el depósito cerca de los nervios pudendos para realizar procedimientos inguinales y el depósito de anestésicos locales en el espacio caudal para cirugía inguinal. Los dentistas utilizan esta técnica con frecuencia cuando inyectan anestésicos locales cerca de varios nervios en la cavidad oral. Muchas intervenciones, como la cirugía carotídea y la realización de fístulas para diálisis, pueden efectuarse con anestesia regional. Los anestésicos regionales también pueden requerir un complemento con sedación o anestesia general.

Uno de los peligros asociados con la anestesia regional es la inyección de anestésico local en la circulación sistémica. La toxicidad sistémica se manifiesta con crisis comiciales y depresión respiratoria, que puede requerir ventilación asistida. Los acúfenos, las alteraciones visuales y auditivas y los mareos son signos de toxicidad nerviosa central más leve. La toxicidad cardíaca puede manifestarse con bradicardia, prolongación del tiempo de conducción y efectos inotrópicos negativos. La toxicidad de la bupivacaína se asocia con fibrilación ventricular. Se han publicado casos aislados y estudios en animales del tratamiento con una emulsión lipídica al 20% en diversas dosis (1,5 ml/kg bolo rápido [~100 ml en un adulto medio] seguido de infusión de 0,25 ml/kg/min durante 10 min) para revertir estos efectos tóxicos, aunque la dosis óptima aún está por determinar. Además, la duración prolongada de muchos de los anestésicos locales puede requerir el uso de circulación extracorpórea hasta que los fármacos se metabolicen.

Anestesia y analgesia neuroaxiales (raquídea y epidural)

La anestesia intradural (intrarraquídea) consiste en introducir anestésicos locales en el LCR. La anestesia epidural consiste en administrar un volumen más alto de anestésicos locales en el espacio epidural, que es un espacio virtual situado justo antes del LCR. La anestesia intradural se asocia a una incidencia más alta de cefalea en los pacientes más jóvenes, por lo que en estos pacientes suele emplearse anestesia epidural. Las complicaciones de la anestesia y la analgesia epidural e intradural son bloqueos fallidos, cefaleas pospunción dural y efectos secundarios de los anestésicos locales. Otro problema importante de la anestesia neuroaxial es que los pacientes que toman antiagregantes plaquetarios pueden presentar un hematoma epidural, aunque es una complicación poco frecuente, que se da en menos de 1 de cada 150.000 intervenciones incluso en presencia de antiagregantes potentes. Otras complicaciones menos comunes de los anestésicos epidurales e intradurales, además de los efectos comentados de la anestesia local, son hematoma subdural intracraneal, mielitis transversa, hipotensión y parada cardíaca.

La analgesia epidural postoperatoria, en la que se administran cualquiera de los anestésicos locales o anestésicos locales y opioides en el espacio epidural para el control del dolor postoperatorio, se asocia con un mejor control del dolor, dosis menores de opioides, mejora de la motilidad intestinal, ligera disminución de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y leve disminución de la necesidad de ventilación mecánica.[A6]

ANESTESIA GENERAL FRENTE A REGIONAL

La elección del tipo de anestesia depende de la modalidad de intervención quirúrgica. Por ejemplo, la cirugía laparoscópica precisa anestesia general, ya que la insuflación de gases empeora la capacidad para respirar adecuadamente. También es necesaria la anestesia general en las intervenciones quirúrgicas en las vías respiratorias o en el tórax, puesto que suele ser necesaria ventilación mecánica para mantener una respiración apropiada. Es preferible emplear un volumen corriente bajo y una presión teleespiratoria positiva baja.[A7] Las técnicas quirúrgicas que precisan inmovilidad (p. ej., técnicas de precisión en el encéfalo) requieren con frecuencia anestesia general y parálisis. En los pacientes en los que puede utilizarse anestesia general, anestesia regional o una combinación de ellas, la anestesia regional previene en ocasiones las complicaciones pulmonares, si bien los datos son contradictorios.

Los efectos secundarios de la anestesia general dependen de los fármacos utilizados para lograr la anestesia, de si se realiza un bloqueo neuromuscular y de si se utiliza ventilación mecánica. Las complicaciones de la intubación endotraqueal consisten en dolor local, traumatismo de la vía respiratoria, edema, parálisis de las cuerdas vocales, aumento del broncoespasmo y fallecimiento por colocación incorrecta. Los anestésicos volátiles se asocian con atelectasia postoperatoria (cap. 90), mientras que la anestesia regional ayuda a conservar la dinámica respiratoria. La disfunción cognitiva postoperatoria (cap. 28) parece no depender del tipo de anestesia administrada.

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las náuseas y los vómitos postoperatorios son más frecuentes con los anestésicos volátiles pero también son comunes cuando se administran opioides perioperatorios. El uso profiláctico de ondansetrón, dexametasona y droperidol reduce las náuseas y los vómitos postoperatorios de forma independiente alrededor de un 26% cada uno, siendo el principal factor predictivo de eficacia el riesgo del paciente de presentar náuseas y vómitos.[A8] Se debe señalar que el droperidol ha recibido una advertencia de «recuadro negro» de la Food and Drug Administration estadounidense, por lo que no se utiliza muy a menudo en dicho país. La anestesia intravenosa total con propofol reduce las náuseas y los vómitos postoperatorios tan solo alrededor de un 20%, porque a menudo aún se administran opioides. El uso de anestesia raquídea o epidural puede disminuir la incidencia de náuseas y vómitos. Además de la anestesia general, los factores de riesgo de náuseas y vómitos postoperatorios son el sexo femenino, los antecedentes previos de náuseas y vómitos o cinetosis, los pacientes no fumadores y la administración intencionada de opiáceos para la analgesia postoperatoria. Si existen tres o más factores de riesgo, se suele recomendar la administración de al menos dos fármacos antieméticos profilácticos de diferentes clases (a elegir entre ondansetrón u otro antagonista 5-HT_3, droperidol, dexametasona, escopolamina o fenotiacinas) en el preoperatorio para la prevención de náuseas y vómitos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wang D, Chen C, Chen J, et al. The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:e53311.
A2. Wang D, Wang S, Chen J, et al. Propofol combined with traditional sedative agents versus propofol-alone sedation for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:101-110.
A3. Molina-Infante J, Dueñas-Sadornil C, Mateos-Rodríguez JM, et al. Nonanesthesiologist-administered propofol versus midazolam and propofol, titrated to moderate sedation, for colonoscopy: a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2012;57:2385-2393.
A4. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients. *JAMA*. 2009;301:489-499.
A5. Myles PS, Leslie K, Chan MT, et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *Lancet*. 2014;384:1446-1454.
A6. Popping DM, Elia N, Van Aken HK, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2013;259:1056-1067.
A7. Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384:495-503.
A8. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004;350:2441-2451.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

433

CUIDADOS Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIOS

DONALD A. REDELMEIER

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Generalidades

Las complicaciones médicas postoperatorias son frecuentes, potencialmente mortales y variables en distintas circunstancias. En EE. UU. varios estudios a gran escala muestran una diferencia del doble en el riesgo de mortalidad entre los hospitales

booksmedicos.org

punteros y los que van a la cola. Sin embargo, los análisis discrepan sobre el grado en el que estas diferencias reflejan una mayor incidencia de aparición de cada complicación (fracaso de la prevención en el período perioperatorio), una mayor mortalidad de cada una (incapacidad de solucionar las complicaciones en el postoperatorio) o las diferencias en la gravedad de la enfermedad o en la destreza quirúrgica. Con independencia de la explicación, el propósito de la consulta médica es aliviar el sufrimiento humano mediante la prevención, detección y corrección de las complicaciones postoperatorias. El principal problema es que el consultor a menudo tiene contacto directo limitado seguido con el paciente antes o después del intervalo perioperatorio.

Equipo de trabajo eficiente

El consultor médico (cap. 430) en el ámbito postoperatorio debe tener conocimientos médicos y debe saber valorar la psicología de equipo, que puede mejorar los resultados para los pacientes.[1] Al contrario de lo que ocurre en otros contextos, el internista no es el líder del equipo, con frecuencia no mantiene una relación continua con el paciente, y no tiene la autoridad de ser el médico con la máxima responsabilidad. Además, los pacientes pueden estar repartidos en diversos servicios quirúrgicos, cada uno con su propia cultura y orientación. Las dificultades de la coordinación y comunicación son enormes, sobre todo debido a que existen otros muchos profesionales sanitarios implicados en los casos quirúrgicos complejos. A menudo es necesario disponer de mucho tacto para no enemistarse con el cirujano, alterar la dinámica del equipo ni inducir una cascada de pruebas inoportunas y engorrosas. La elaboración y el uso de listas de comprobación pueden ser una medida efectiva para que el equipo de trabajo mejore los resultados.[2]

La recuperación como elemento central

Facilitar la recuperación del paciente de la cirugía difiere conceptualmente del tratamiento de los pacientes con exacerbaciones agudas de una enfermedad crónica. En el contexto postoperatorio, muchas terapias deben interrumpirse en algún momento debido a que el paciente se ha recuperado, como retirar una sonda urinaria porque el paciente ya puede orinar espontáneamente o suspender un tranquilizante mayor debido a que el paciente ya está orientado y coherente. La suspensión de muchas otras intervenciones requiere un criterio adecuado, como la decisión de cuándo retirar la vía intravenosa, el oxígeno suplementario y los laxantes intermitentes. Gran parte de las decisiones dependen de la experiencia y la reconsideración con regularidad de la situación individual de cada paciente.

Lectura de los registros de anestesia

Una revisión dirigida del registro de anestesia es esencial, porque el consultor pocas veces está presente durante la operación. Quizás la información fundamental sea la fecha de la cirugía, porque el tiempo transcurrido ayuda a interpretar el estado actual de recuperación del paciente. Algunas veces la fecha no siempre es evidente de forma inmediata si se ha realizado más de una cirugía, si se ha cancelado una intervención programada o si aparece información errónea. Los datos sobre la duración de la cirugía, el tipo de anestesia (p. ej., regional, raquídea o general [capítulo 432]) y las principales complicaciones intraoperatorias ayudan a establecer expectativas razonables sobre la evolución futura, así como a prever la posibilidad de complicaciones específicas (p. ej., hematoma epidural tras anestesia raquídea). Compartir algunos de los datos básicos con el paciente suele ser útil porque a muchos de ellos les resulta beneficioso repetirles las cosas, o no se han informado por otros medios.

Patrones de errores

Los errores médicos (cap. 12) que surgen en el postoperatorio a menudo parecen superfluos de forma retrospectiva, pero pueden ser mortales si no se detectan. Algunos patrones de errores tienen la característica de «doble problema», como cuando un paciente tiene un nivel de potasio de 2 mEq/l y un índice normalizado internacional de 2, pero la atención se centra en una sola de estas anomalías. Otros errores se producen porque aparece un único problema en un momento difícil, como cuando un paciente desarrolla una disnea aguda mientras otro paciente tiene una crisis comicial. Existen otros errores relativos a la falibilidad de la memoria y atención humanas, como cuando una glucemia normal por la mañana hace suponer a los médicos que el nivel sigue siendo normal por la noche. Estos errores pueden ocasionar un daño considerable, hacer que los médicos sean incapaces de aprender de los errores del pasado y suscitar reacciones poco profesionales relacionadas con la vergüenza. Ninguno de estos patrones es exclusivo de la asistencia postoperatoria; sin embargo, el contexto rápidamente cambiante y desconocido de los entornos quirúrgicos puede hacer que incluso los simples errores sean difíciles de evitar.

Comprobación de las órdenes de tratamiento

El primer método para reducir los errores después de la cirugía es comprobar las órdenes postoperatorias escritas del paciente. Esta doble comprobación es una tarea tediosa y los médicos prestan a menudo una atención insuficiente a esta revisión en la creencia errónea de que la mayor parte del trabajo ya está hecho. Curiosamente, comprobar las órdenes escritas por otro médico requiere más atención de la habitual, debido a las dificultades que supone entender la letra, la secuenciación y las preferencias de otra persona. El conjunto de órdenes puede tener que leerse dos veces: una para ver los errores de actuación (p. ej., un antagonista del calcio prescrito en una dosis equivocada) y otra para los errores de omisión (p. ej., no prescribir de nuevo un β-bloqueante después de la cirugía por descuido). Un error clásico en las órdenes postoperatorias es la falta de continuación de las intervenciones iniciadas inmediatamente antes de la cirugía (p. ej., profilaxis del *delirium tremens*). Una cuestión especialmente inquietante es la necesidad de una comprobación repetida durante los días siguientes (p. ej., nuevas órdenes de fármacos sedantes).

Profilaxis recomendada

Algunas complicaciones son lo bastante frecuentes y graves para justificar una profilaxis rutinaria en el postoperatorio. Por ejemplo, en la mayoría de los pacientes con riesgo de trombosis venosa profunda en el postoperatorio está indicada la anticoagulación sistémica (caps. 38 y 81). Las directrices de práctica clínica basadas en la evidencia de 2012 del American College of Chest Physicians contienen recomendaciones específicas para los pacientes que precisan cirugía no ortopédico-traumatológica[A1] u ortopédico-traumatológica.[A2] La supresión ácida gástrica (cap. 139) está justificada en los pacientes con alto riesgo de hemorragia gástrica postoperatoria. Los antibióticos parenterales están indicados en los pacientes a los que se va a realizar una artroplastia con prótesis. Por el contrario, la profilaxis antibiótica está indicada solo en algunos pacientes con alto riesgo de endocarditis (cap. 76). El método óptimo para saber si un paciente presenta un riesgo elevado para cada complicación es controvertido y, por lo tanto, motiva una diversidad de patrones de práctica en los diferentes ámbitos.

Prevención futura

Un consultor en el postoperatorio que mantiene una buena comunicación, facilita la recuperación del paciente y evita errores postoperatorios también tiene la oportunidad de iniciar intervenciones de atención médica general. Esas oportunidades para la prevención podrían consistir en la vacunación contra la gripe, el cribado del cáncer de colon y la reducción del colesterol. La ventaja principal de esta atención integral es que se ajusta al ideal de proporcionar todos los servicios posibles al paciente. El principal inconveniente de esta atención integral es la posibilidad de crear de forma involuntaria caos, confusión o malentendidos (cap. 430). Estas consecuencias no deseadas distraen al equipo quirúrgico del objetivo principal y también conllevan un cierto riesgo de efectos adversos en un momento en el que el paciente está tratando de recuperarse de la cirugía. Muchos consultores postoperatorios eficaces derivarán estas oportunidades de prevención a los médicos que asumen la responsabilidad a largo plazo de la asistencia del paciente.

COMPLICACIONES

Síntomas

Dolor torácico

El dolor torácico es un problema frecuente después de una intervención y tiene un diagnóstico diferencial amplio (cap. 51). En el postoperatorio, lo primero en lo que se piensa es una complicación miocárdica isquémica aguda. El diagnóstico del infarto de miocardio (IM) perioperatorio difiere un poco del IM adquirido en la comunidad (tabla 433-1). La interpretación de los síntomas del paciente, los hallazgos de la exploración y el electrocardiograma suelen ser problemáticos, debido a los cambios relacionados con la cirugía y la anestesia. En este caso, el diagnóstico depende en gran medida de los biomarcadores, como un nivel de troponina elevado, sobre todo desde que muchos de los IM postoperatorios son indoloros. En los pacientes con tratamiento quirúrgico extracardíaco, la concentración postoperatoria máxima de troponina durante los 3 días siguientes a la intervención se correlaciona de manera significativa con mortalidad en 30 días, incluso si los pacientes no tienen ningún otro signo de IM agudo.[3] Las prioridades terapéuticas son el oxígeno suplementario, el control de la frecuencia cardíaca y la corrección de la anemia grave. La trombólisis suele estar contraindicada, pero puede plantearse una intervención coronaria percutánea. En ausencia de datos de ensayos clínicos aleatorizados, se deben utilizar otras terapias, como ácido acetilsalicílico, clopidogrel, nitratos, estatinas o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina de forma individualizada (cap. 73).

Disnea

El diagnóstico diferencial de la disnea (cap. 83) es muy amplio (tabla 433-2). Los tres aspectos clave son la sobrecarga de líquidos/insuficiencia cardíaca (cap. 58), la embolia pulmonar (cap. 98) y la enfermedad del espacio aéreo (un continuum que abarca la atelectasia [capítulo 90], bronquitis [capítulo 96], aspiración [capítulo 94], tapones de moco y neumonía). Distinguir entre estas alteraciones requiere centrarse en la velocidad de aparición, la relación cronológica con la cirugía, los signos vitales, los resultados de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

la oximetría y los hallazgos de la exploración física (cap. 83). La sobrecarga de líquidos se suele observar sobre todo poco después de la interrupción de la ventilación con presión positiva o de la analgesia de efecto vasodilatador. También es frecuente entre 3 y 5 días después de la cirugía, cuando el líquido que ha formado el «tercer espacio» se moviliza al compartimento intravascular. Las intervenciones seguras en la mayoría de las situaciones son la administración de oxígeno y retirar la sedación. La aplicación de presión positiva continua en las vías respiratorias puede reducir la tasa de reintubación en pacientes postoperatorios hipoxémicos.[A3] Otras intervenciones que serán útiles o perjudiciales, dependiendo de la situación específica, son los diuréticos, los opiáceos, las pruebas de imagen complejas y la fisioterapia vigorosa.

TABLA 433-1 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO POSTOPERATORIO

El diagnóstico del IM perioperatorio requiere la presencia de uno de los siguientes criterios
Criterio 1: aumento típico del nivel de troponina o descenso típico de un nivel elevado de troponina detectado en su pico máximo tras la cirugía en un paciente sin explicación alternativa documentada para un nivel elevado de troponina (p. ej., embolia pulmonar) o un rápido aumento y descenso de la CK-MB solo si no se dispone de la determinación de troponina*. Este criterio requiere que se cumpla uno de los siguientes: Signos o síntomas isquémicos (p. ej., molestias en el tórax, brazo o mandíbula; disnea; edema pulmonar) Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG Cambios en el ECG indicativos de isquemia Intervención arterial coronaria Anomalía de la motilidad de la pared cardíaca nueva o presuntamente nueva en la ecocardiografía, o defecto fijo nuevo o presuntamente nuevo en la gammagrafía
Criterio 2: hallazgos patológicos de IM agudo o pasado
Criterio 3: desarrollo de nuevas ondas Q patológicas en el ECG si los niveles de troponina no se determinaron o si se analizaron en un momento en el que se podría haber pasado por alto la complicación clínica

*Debido a que la CK-MB es menos sensible y menos específica que los niveles de troponina en el contexto perioperatorio que en otros contextos, debería usarse para fines diagnósticos solo cuando no se puedan obtener los niveles de troponina.
CK-MB = creatina cinasa isoenzima MB; ECG = electrocardiograma; IM = infarto de miocardio.
Reproducido con autorización de Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, et al. Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review. *CMAJ*. 2005;173:779-788.

Anorexia

El diagnóstico diferencial de la pérdida de apetito (cap. 132) después de la cirugía es muy amplio y puede reducirse en gran medida si el paciente presentaba una ingesta preoperatoria adecuada. La prioridad inmediata es buscar y corregir los factores contribuyentes subyacentes. En un principio, el soporte oral, enteral, o parenteral no es lo prioritario a pesar de que pueda llegar a ser necesario. La toxicidad de los fármacos es un factor contribuyente especialmente habitual de la anorexia postoperatoria, de fácil detección cuando se tiene en cuenta y rápidamente reversible. Las pruebas de imagen suelen mostrar las anomalías anatómicas. Otros factores contribuyentes metabólicos frecuentes son las anomalías electrolíticas, del calcio, del fósforo y del magnesio. La colecistitis alitiásica (cap. 155) es una complicación postoperatoria significativa que debe tenerse en cuenta en un paciente con dolor en el hipocondrio derecho.

Vómitos

El vómito es la manifestación extrema de las náuseas en el postoperatorio y ambos síntomas comparten el mismo diagnóstico diferencial. En la mayoría de los pacientes, vomitar es inesperado y merece una atención inmediata. El tratamiento inicial consiste en garantizar la protección de la vía respiratoria del paciente, interrumpir las medicaciones orales (y encontrar sustitutos parenterales si fuese necesario), y valorar la colocación de una sonda nasogástrica. En los pacientes que han estado sometidos a cirugía digestiva, las prioridades son considerar la posibilidad de una fuga anastomótica, de un absceso peritoneal y de cualquier otra anomalía anatómica. En los pacientes después de intervenciones en partes más distales del cuerpo, las prioridades son los fármacos eméticos (como la quimioterapia postoperatoria), la gastroparesia asociada con neuropatía autónoma y la impactación fecal. Existen varios fármacos antieméticos para mejorar los síntomas (p. ej., proclorperacina, ondansetrón, dexametasona, droperidol), que actúan de manera aditiva si se combinan (p. ej., 5 mg de proclorperacina por vía intramuscular y 4 mg de ondansetrón por vía intramuscular).[A4] Si no se identifica una causa reversible, el diagnóstico por defecto es íleo idiopático prolongado, y en este caso puede estar indicado un tratamiento de prueba con neostigmina intravenosa (p. ej., 2,5 mg de neostigmina intravenosa durante 5 min).

Diarrea

La diarrea (cap. 140) es relativamente infrecuente después de la cirugía y conlleva un número limitado de posibilidades si las deposiciones del paciente eran normales antes de la cirugía. En estos casos, la situación corresponde a una diarrea de inicio agudo, que suele ser de naturaleza secretora. La prioridad inmediata es excluir un megacolon tóxico, causado por sobrecrecimiento de *Clostridium difficile* toxígeno y constituye

TABLA 433-2 DISTINCIÓN ENTRE LAS CAUSAS COMUNES DE DISNEA POSTOPERATORIA AGUDA

	ESPACIO AÉREO PULMONAR	SOBRECARGA DE LÍQUIDOS/INSUFICIENCIA CARDÍACA	TROMBOEMBOLIA PULMONAR
CARACTERÍSTICAS TEMPORALES			
Días desde la cirugía	1-7 días	0-5 días	5-28 días
Velocidad de inicio	1-3 días	1-24 h	1-5 min
ANTECEDENTES			
Enfermedad pulmonar previa	++		
Insuficiencia cardíaca previa		++	
Trombosis venosa previa			++
SIGNOS VITALES ANÓMALOS			
Temperatura			
Frecuencia cardíaca	+	+	+
Presión arterial	+	+	++
Frecuencia respiratoria	+	++	+
Oximetría	++	+	+
EXPLORACIÓN FÍSICA			
Distensión venosa yugular		+	+
Estertores pulmonares	+	++	
Ruido de galope S_3		++	
RESPUESTA AL TRATAMIENTO			
Oxígeno	+	+	+
Broncodilatadores anticolinérgicos	+	+	+
Suspensión de sedantes	+	+	+
Fisioterapia enérgica	++		
Diuréticos/reducción de la poscarga		++	

booksmedicos.org

una urgencia potencial. La evaluación clínica en el megacolon tóxico requiere valorar la presencia de taquicardia, hipotensión, delirio y otros signos de sepsis en lugar de esperar los estudios iniciales de heces para confirmar la infección por *C. difficile*. Los factores de riesgo de diarrea asociada a antibióticos son la edad avanzada, el uso de antibióticos de amplio espectro (p. ej., cefalosporinas de tercera generación) y factores de susceptibilidad del huésped desconocidos (p. ej., antecedentes de colitis seudomembranosa). Con frecuencia, nunca se establece un diagnóstico definitivo y el tratamiento se centra en alimentar al paciente con una dieta sin lactosa evitando al mismo tiempo una parálisis intestinal. Lo habitual es la resolución completa siempre que se mantengan el aporte adecuado de líquidos y los niveles de electrólitos.

Debilidad

La debilidad posquirúrgica generalizada es casi inevitable, pero una debilidad focal puede ser el reflejo de una lesión de un nervio por la colocación durante la intervención (p. ej., lesión del nervio facial después de una endoarterectomía carotídea) y pocas veces indica una complicación intracraneal nueva (p. ej., hemorragia intracerebral [capítulo 408] secundaria a la anticoagulación). Los déficits neurológicos se suelen pasar por alto en el postoperatorio inmediato y puede que solo se evidencien después de que el paciente haya recuperado la fuerza en otras partes del cuerpo. Por el contrario, los déficits nuevos que se manifiestan poco después de la cirugía y se resuelven rápidamente con posterioridad pueden reflejar un ictus antiguo que se compensa totalmente en circunstancias menos estresantes. Merece la pena realizar pruebas de imagen cerebrales si en la valoración inicial no se encuentra ninguna explicación. La debilidad generalizada responde habitualmente a la fisioterapia.

Delirio

Los cambios posquirúrgicos del estado mental son frecuentes, sobre todo en pacientes ancianos (cap. 28), y pueden ser muy difíciles de corregir. La prioridad inmediata es determinar si la alteración es aguda o crónica y detectar factores contribuyentes fácilmente reversibles (como infección, hipoglucemia y alcalosis). A menudo, no es necesaria una valoración completa si el paciente presentaba un estado mental normal antes de la cirugía, debido a que muchos síndromes de demencia quedan excluidos (déficit de vitamina B_{12}, sífilis terciaria y enfermedad de Alzheimer). Por lo general, el tratamiento inmediato se centra en suspender la medicación, sobre todo los anticolinérgicos, opiáceos y tranquilizantes. También puede ser beneficiosa la presencia continua de amigos y familiares, que pueden ofrecer una orientación frecuente y una atención constante. Es necesario tener paciencia, ya que el delirio pocas veces se resuelve de forma instantánea. No está claro cuál es el beneficio que pueden aportar las dosis bajas de neurolépticos (p. ej., 0,5 mg de risperidona v.o. dos veces al día). El delirio posquirúrgico se asocia a un descenso considerable de la capacidad cognitiva durante el año siguiente, con evolución caracterizada por descenso inicial y deterioro prolongado.[4]

Crisis comiciales

El desarrollo de crisis comiciales descontroladas (cap. 403) tras la cirugía es infrecuente. La prioridad inmediata es descartar el estatus epiléptico, detectar cualquier antecedente de trastorno comicial e identificar los factores desencadenantes. Los pacientes neuroquirúrgicos suelen estar sometidos a un protocolo de tratamiento estandarizado que incluye esteroides y pruebas de imagen. Deben descartarse otros procesos que pueden provocar movimientos anómalos, como escalofríos sépticos, *delirium tremens,* enfermedad de Parkinson, psicopatología grave, escalofríos por hipotermia y asterixis hipercápnica. Otras consideraciones adicionales son la detección y corrección de cualquier anomalía metabólica subyacente, como hipocalcemia, hipoxemia, hiponatremia, hipofosfatemia y toxicidad farmacológica. El tratamiento inicial se centra en revertir la causa desencadenante subyacente y proporcionar cuidados inespecíficos con benzodiacepinas, difenilhidantoína y monitorización continua.

Signos

Hipertensión

La hipertensión puede ser el reflejo de varias afecciones y debe tratarse de forma que no se produzcan reacciones exageradas ni insuficientes a la situación. La hipertensión es especialmente frecuente después de intervenciones neuroquirúrgicas o de endoarterectomía carotídea. La valoración inicial se centra en saber si el paciente presenta hipertensión crónica según sus antecedentes, el electrocardiograma actual o los hallazgos del fondo de ojo. Otras causas potenciales son dolor no tratado, delirio con agitación, sobrecarga de fluidos, abstinencia alcohólica o interrupción involuntaria del tratamiento crónico antihipertensivo. En caso de duda, en ocasiones es útil la analgesia sistémica junto con nitratos (p. ej., nitroglicerina, 0,4 mg/h transdérmica) y β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, 5 mg i.v.). La principal complicación del tratamiento es la posibilidad de sobrecorrección y de hipotensión inadvertida. Estos errores son frecuentes sobre todo en pacientes sin signos de hipertensión previa.

Hipotensión

La hipotensión (cap. 8) posquirúrgica suele ser una urgencia y el problema inmediato es una hemorragia interna, sobre todo tras intervenciones intraabdominales o cuando se emplea anticoagulación para prevenir trombosis venosas. Con frecuencia, las etapas iniciales de la hipotensión no se detectan debido a las respuestas biológicas de estrés de los pacientes, a la negativa psicológica de los médicos y a la atribución errónea al uso concomitante de analgesia. La hipotensión temprana es especialmente fácil de pasar por alto si el paciente es hipertenso crónico y la presión arterial aparentemente «normal» se descarta como irrelevante. El tratamiento suele consistir en la reposición de volumen,[5] vasopresores a demanda (caps. 107 y 108), evaluación seriada y la búsqueda de causas subyacentes. En ocasiones, es necesario realizar un diagnóstico diferencial extenso si no se encuentra ninguna causa anatómica relacionada con la cirugía (cap. 106). El uso rutinario de catéteres de la arteria pulmonar no es útil para la orientación del tratamiento,[A5] pero la ecocardiografía inmediata puede detectar casi siempre la causa de la inestabilidad hemodinámica grave.

Taquicardia

La taquicardia posquirúrgica puede deberse a un gran número de arritmias (caps. 64 y 65) y puede contribuir a una isquemia cardíaca postoperatoria. En ocasiones, se puede distinguir entre una taquicardia recién identificada y una taquicardia de reciente aparición si el paciente refiere o no palpitaciones. La evaluación inicial también requiere una revisión del electrocardiograma para distinguir la fibrilación auricular de otros trastornos. El objetivo del tratamiento es identificar y corregir los factores desencadenantes como dolor, hemorragia, hipoxia, anomalías electrolíticas, sobrecarga de fluidos, hipovolemia, hipotensión, embolia pulmonar y abstinencia de fármacos. La mayoría de las arritmias responden a la corrección de las anomalías subyacentes. El tratamiento antiarrítmico específico, cuando es necesario, suele ser similar al aplicado en el contexto no quirúrgico (caps. 64 y 65). En la fibrilación auricular, la anticoagulación está contraindicada en ocasiones; en estos casos, debe plantearse la cardioversión en un plazo de 48 h. La fibrilación auricular postoperatoria duplica el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico a largo plazo.[6]

Fiebre

La fiebre (cap. 280) posquirúrgica es común, con frecuencia provoca sorpresa y suele ser multifactorial. Entre las causas graves hay que citar las reacciones transfusionales (cap. 177), la neumonía nosocomial (cap. 97), la infección del tracto urinario (cap. 284), la sepsis por el catéter (cap. 282) y la infección de la herida quirúrgica. En muchos casos no se encuentra una causa definitiva, el paciente se recupera de forma espontánea y el diagnóstico de exclusión es una atelectasia. Una evaluación detallada, si es necesaria, requiere un hemocultivo, urocultivo y cultivo del sitio quirúrgico para identificar microorganismos específicos. La selección de antibióticos empíricos suele basarse en los patrones de la práctica de cada centro y en la ecología del hospital, con el inconveniente del crecimiento de microorganismos resistentes. La hidratación, la nutrición y las medidas de soporte generales son relevantes, pero a menudo se descuidan las necesidades de los pacientes con elevaciones prolongadas de la temperatura corporal. La descontaminación selectiva del tubo digestivo y de la orofaringe parece ser beneficiosa, pero la clorhexidina, no.[A6]

Edema

El edema periférico (cap. 51), que suele detectarse por primera vez por el personal de enfermería después de la cirugía, pocas veces compromete la vida, a menos que se trate con un exceso de diuréticos. Con frecuencia, la causa es multifactorial y engloba el aumento de presión hidrostática (incluida la insuficiencia cardíaca y la gravedad por la colocación intraoperatoria), la disminución de la presión oncótica (en relación con la hipoalbuminemia por la disminución de la producción hepática o el aumento de la pérdida de albúmina) y la extravasación capilar (que puede deberse a fármacos o reacciones tisulares). El tratamiento se centra en la corrección de la anomalía subyacente, el mantenimiento de la alimentación, el uso prudente de diuréticos, la monitorización de la función renal, la administración de anticoagulación sistémica contra la trombosis venosa profunda y la movilización del paciente. Una dieta pobre en sal, la disminución de la poscarga y los antagonistas de la aldosterona (p. ej., 25 mg de espironolactona oral una vez al día) resultan útiles en los pacientes en los que el mecanismo dominante es la insuficiencia cardíaca (cap. 59).

Pruebas de laboratorio

Leucocitosis

Un recuento leucocítico elevado (cap. 161) puede tener varias causas, pero la prioridad inmediata es descartar un proceso séptico potencialmente mortal (caps. 106 y 108). El estudio directo con microscopio de un frotis de sangre periférica (cap. 157) puede ser útil para comprobar la existencia de granulaciones tóxicas (v. fig. 157-18), cuerpos de Döhle (v. fig. 157-19) y una desviación hacia los neutrófilos inmaduros en cayado. Muchos casos están producidos por causas no infecciosas, como el tejido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

infartado (piel, corazón, tracto intestinal), procesos inflamatorios (insuficiencia renal, cetoacidosis diabética, lupus eritematoso), y reacciones de estrés con desmarginación (deshidratación, corticoides sistémicos, fármacos inotrópicos). Si no existe una causa evidente, algunos médicos administran antibióticos de forma empírica, mientras que otros prefieren esperar. Sigue existiendo una gran controversia en relación con la duración adecuada de un tratamiento antibiótico empírico cuando no se ha descubierto la causa y el paciente se está recuperando.

Anemia

La anemia (cap. 158) es común y en ocasiones se infravalora, debido a que la hipovolemia coexistente hace que la concentración plasmática de hemoglobina subestime el grado de pérdida de sangre. La hemorragia perioperatoria grave se asocia a accidente cerebrovascular e IM subsiguiente en los pacientes que precisan cirugía no cardíaca, no neurológica.[7] La prioridad inicial es distinguir la hemorragia en el foco quirúrgico de otras causas. En muchos casos no está clara la causa exacta y, ante una incertidumbre considerable, es a veces conveniente iniciar un tratamiento de supresión ácida gástrica o suspender la anticoagulación sistémica contra la trombosis venosa. En un estudio aleatorizado extenso, la transfusión con un límite de 10 g/dl de hemoglobina no fue mejor que la transfusión, por síntomas de anemia o según el criterio del médico, con una concentración de hemoglobina < 8 g/dl.[A7] Las directrices para la terapia transfusional dependen de la reserva cardíaca del paciente, así como de la oferta del banco de sangre disponible en cada centro médico. Un objetivo razonable es mantener el nivel de hemoglobina en 7 mg/dl o superior, salvo en pacientes con enfermedad cardiovascular, en quienes el objetivo razonable es de una hemoglobina de 10 mg/dl. El postoperatorio inmediato no suele ser el momento idóneo para iniciar tratamiento con eritropoyetina, reposición con hierro oral o evaluaciones minuciosas en busca de otras anomalías hematológicas.

Anomalías del recuento plaquetario

Los pacientes a menudo presentan anomalías del recuento plaquetario tras la cirugía, aunque no suelen requerir más estudios o tratamiento. En la mayoría de los casos, la trombocitopenia es leve, no requiere transfusiones, se resuelve en unas semanas y no es un signo de una enfermedad de mal pronóstico (p. ej., sepsis o trombocitopenia inducida por heparina). La transfusión de plaquetas está indicada si el descenso del recuento plaquetario es extremo, se acompaña de signos de una pérdida de sangre profusa, o si se relaciona con una cirugía reciente en el sistema nervioso central (incluido el ojo). La trombocitosis también es frecuente alrededor de 1 mes después de la cirugía y en ocasiones es extrema. Sin embargo, incluso una trombocitosis postoperatoria superior a 1.000.000/ml pocas veces precisa tratamiento, no predispone a los pacientes a alteraciones indeseadas de la coagulación y se suele resolver de forma espontánea en pocas semanas.

Concentración anómala de sodio

Tanto la hiponatremia como la hipernatremia (cap. 116) son complicaciones frecuentes en el postoperatorio. La prioridad inmediata es valorar la volemia del paciente y corregir una posible hipovolemia. La causa de la hiponatremia es multifactorial, como el uso excesivo de diuréticos, niveles altos de hormona antidiurética intrínseca (debido a factores como fármacos, dolor o respiración mecánica) y la osmolalidad no medida (p. ej., contrastes intravenosos). Este riesgo de hiponatremia postoperatoria puede reducirse mediante la administración de suero salino isotónico que con la restricción de agua.[A8] Una vez que se desarrolla la hiponatremia, los antagonistas de la vasopresina (cap. 116) son eficaces para la hiponatremia tanto hipervolémica como euvolémica.[A9] La hipernatremia siempre se debe a una deficiencia de agua libre, que puede indicar un deterioro cognitivo grave u otros factores que interfieran en la capacidad de expresar la sed o de beber agua. La corrección es similar a la que se realiza en el contexto no quirúrgico. Las anomalías de la concentración de sodio requieren un seguimiento cuidadoso y pueden reaparecer en cualquier momento del postoperatorio, aunque pocas veces son la causa principal de la incapacidad del paciente para recuperarse de la cirugía.

Concentración anómala de potasio sérico

La hiperpotasemia e hipopotasemia (cap. 117) también son complicaciones postoperatorias frecuentes. La prioridad inmediata consiste en evaluar y estabilizar las alteraciones electrocardiográficas del paciente. La hiperpotasemia suele deberse a desplazamientos del ion entre los compartimentos celulares, insuficiencia renal y destrucción tisular (incluida la hemólisis). La hiperpotasemia se corrige por lo general con tratamientos que desplacen al potasio al interior de las células (p. ej., glucosa intravenosa con o sin insulina) y que aumenten su excreción (p. ej., quelantes gastrointestinales). La hipopotasemia suele deberse a una ingesta inadecuada, pérdida excesiva o desplazamientos entre los compartimentos celulares. La hipopotasemia se corrige por lo general con terapia sustitutiva y pocas veces requiere antagonistas de la aldosterona. Ambas anomalías pueden tratarse por lo general de igual manera que en el contexto no quirúrgico (cap. 117). El pronóstico es favorable si el electrocardiograma del paciente no muestra arritmias graves y si la función renal está conservada.

Alcalosis

La alcalosis sistémica (cap. 118) suele requerir suplementación de volumen, debido a que la causa habitual es la hipovolemia intravascular. En algunos casos, puede ser necesario realizar una gasometría arterial para descartar la posibilidad de retención simultánea de dióxido de carbono con alcalosis metabólica compensatoria. Sin tratamiento, la alcalosis puede provocar alteraciones del nivel de conciencia, arritmias cardíacas y retraso de la movilización. La mayoría de los pacientes con alcalosis postoperatoria no requieren la administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica o soluciones ácidas intravenosas. El pronóstico suele ser favorable, con una corrección gradual en varios días. Una corrección rápida de la alcalosis, a diferencia de una corrección rápida de la hiponatremia, no ha demostrado causar lesiones neurológicas.

Azoemia

La valoración inicial de una concentración plasmática de creatinina elevada (cap. 114) se centra en la revisión de los valores previos (para diferenciar entre insuficiencia renal aguda y crónica) y en la identificación de factores contribuyentes (hipovolemia prerrenal, nefrotoxinas intrarrenales, u obstrucción uretral posrenal). Puede resultar útil la administración de fluidos intravenosos con fines diagnósticos y terapéuticos. El tratamiento es igual que en el contexto no quirúrgico. Siempre es necesario realizar una monitorización posterior, con análisis diarios de la creatinina sérica. En determinados casos, pueden resultar útiles las determinaciones seriadas de la diuresis, mientras que la medición del peso corporal y los urocultivos tienen utilidad ocasional. El pronóstico depende de los factores subyacentes y es menos favorable después de la cirugía cardíaca.

Hiperbilirrubinemia

Las elevaciones posquirúrgicas de la bilirrubina plasmática (cap. 147) son infrecuentes, a pesar de que la anestesia general se asocia a menudo a anomalías de las concentraciones de las enzimas hepáticas. La causa más benigna es el síndrome de Gilbert, pero la prioridad inmediata es valorar la existencia de una posible insuficiencia hepática (sobre todo en los pacientes que han recibido halotano). Al igual que en el contexto no quirúrgico, el tratamiento consiste en la retirada de los posibles hepatotóxicos, aplicar medidas de soporte y dar tiempo para que la función hepática se recupere (cap. 153). El tratamiento de la encefalopatía hepática es fundamental, debido al estreñimiento y al estado catabólico generalizado secundario a la cirugía mayor. La monitorización debe incluir la determinación seriada diaria de la función hepática, debido a que cada componente (p. ej., bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina) puede alterarse por factores no relacionados con el hígado. El pronóstico es desfavorable si la función hepática del paciente no se recupera con rapidez.

Hipoalbuminemia

La disminución de la albúmina plasmática es frecuente después de la cirugía y constituye un hallazgo de mal pronóstico. La causa pocas veces es la disminución de la producción si la reducción en los niveles de albúmina se produce de forma rápida. Las posibles explicaciones son el síndrome nefrótico, la extravasación capilar a los espacios extravasculares y el catabolismo oculto en lugares no identificados. El tratamiento con infusiones de albúmina no suele corregir la anomalía bioquímica y no parece mejorar de forma significativa la mortalidad del paciente. Las prioridades principales son mantener el aporte nutricional, preservar la integridad cutánea, minimizar el uso de diuréticos sistémicos, corregir cualquier factor contribuyente y analizar las deficiencias proteicas plasmáticas correlacionadas (como los niveles disminuidos de inmunoglobulinas o antitrombina III). La hipoalbuminemia también puede provocar daños indirectos por la pérdida de proteínas transportadoras, que predispone al paciente a toxicidad farmacológica potencial. El pronóstico a largo plazo es favorable para los supervivientes, porque el nivel de albúmina plasmática acabará por normalizarse totalmente.

Anomalías en la glucemia

En los pacientes con diabetes mellitus (cap. 229), las glucemias suelen ser inestables después de la cirugía, debido a la alteración de la ingesta dietética, la disminución de la actividad física y la liberación de hormonas contrarreguladoras. Las prioridades consisten en evitar la hipoglucemia, la hiperglucemia grave, la cetoacidosis diabética, la lesión cerebral y la repetición del problema. El control intensivo de la glucemia aumenta el riesgo de hipoglucemia grave y fallecimiento, por lo que se recomienda un objetivo de glucemia de alrededor de 140-200 mg/dl.[A10] La corrección rápida de la sepsis o de una infección local puede reducir con rapidez los requerimientos de insulina; en estos casos, es necesario controlar al paciente, porque una hipoglucemia no sospechada puede causar un daño permanente o ser mortal en un paciente que parece estar dormido. Se debe advertir a los pacientes de la posible necesidad de

booksmedicos.org

dosis temporales de insulina subcutánea, lo que no conlleva que se requiera una terapia crónica con insulina. La monitorización implica la determinación seriada de la glucemia hasta que el paciente coma de manera fiable.

Casos especiales

Multiplicidad

Algunas complicaciones postoperatorias son difíciles de clasificar porque los síntomas, signos o pruebas de laboratorio no evidencian ningún problema predominante individual. Por el contrario, los pacientes pueden tener varios problemas que deben abordarse al mismo tiempo. El objetivo inmediato es determinar las prioridades y evitar la tentación de intentar eliminar cualquier posibilidad el primer día. A continuación debe seguirse comprobando el avance durante los días siguientes, condición necesaria para establecer un diagnóstico completo y aplicar un tratamiento eficaz. Debido a que existen muchos problemas que requieren atención en el postoperatorio, el riesgo está en que los médicos obvien un problema secundario y cometan un error que parezca evidente de forma retrospectiva.

Redundancia

En algunas ocasiones, las complicaciones postoperatorias generan múltiples consultas con médicos cuyas aptitudes se solapan. Un ejemplo puede ser un paciente posquirúrgico con fiebre por el que se solicitan consultas con neumología, nefrología, dermatología, medicina general y especialistas en enfermedades infecciosas. En teoría, reunir a un conjunto de expertos médicos debería aumentar la probabilidad de establecer un diagnóstico preciso, un tratamiento oportuno y un seguimiento infalible. En realidad, sin embargo, la coordinación y la comunicación nunca son perfectas. Las rivalidades personales, la difusión de la responsabilidad y muchos otros factores psicológicos pueden impedir la interacción entre los consultores. Las posibilidades de que se produzca una falta de comunicación pueden aumentar si el paciente tiene un diagnóstico complejo que constituya un reto especial para el consultor (p. ej., feocromocitoma). Discutir frente al paciente, en presencia de otros profesionales o en la historia clínica puede ser desmoralizante. La prioridad es comunicarse de forma eficaz con el equipo quirúrgico responsable del paciente y animar a este equipo para que tome la decisión final.

Ambigüedad

El clínico también puede enfadarse cuando una solicitud urgente no tiene una justificación clara (cap. 430). Es necesario ser diplomático para establecer si la motivación refleja las preocupaciones medicolegales en lugar de cambios del estado del paciente. En ocasiones, la inquietud que motiva la consulta puede resolverse mejor ofreciendo tranquilidad y confirmación. A veces, la razón de la consulta es una enfermedad desconocida preexistente (p. ej., enfermedad de *moyamoya*), y el equipo quirúrgico no tiene ni la experiencia ni el tiempo para estudiar de qué forma este problema médico no relacionado puede influir en la recuperación de la cirugía. En otras ocasiones, el motivo es un deseo no manifestado de transferir el cuidado de un paciente complejo de un médico a otro. Un consultor debe desarrollar la capacidad de comprender cómo interactuar con otros médicos bajo estas circunstancias tan ambiguas.

Establecimiento de prioridades

Las solicitudes de consulta a menudo llegan fuera de las horas convencionales de consulta, suelen revestir un carácter urgente y a veces se agrupan abarcando a más de un paciente. Desarrollar un método eficaz para priorizar a los pacientes es una habilidad clínica fundamental. Una estrategia de comunicación consiste en proporcionar un tiempo objetivo estimado de respuesta a la solicitud inicial del equipo quirúrgico. Una estrategia terapéutica que suele ser útil consiste en proponer sugerencias seguras en el momento de la solicitud inicial, de modo que se puedan establecer recomendaciones claras antes de que el paciente sea visto, y que se apliquen más tarde para ayudar a evaluar el estado del paciente y su evolución.

Secuelas

En muchos casos posquirúrgicos, el motivo original de consulta se puede resolver y no quedan sin aclarar cuestiones relevantes. En la actualidad, esta situación proporciona una oportunidad para revisar al paciente, sobre todo en cuanto al uso apropiado de medicaciones no relacionadas. Con frecuencia, el consultor puede detectar medicación excesiva que estaba indicada al principio de la hospitalización, pero que ha dejado de ser útil, lo que justifica su suspensión (p. ej., diuréticos, antibióticos, broncodilatadores). Suspender la medicación que se ha convertido en superflua requiere iniciativa y conocimientos, y suele cometerse el error de emplear medicamentos innecesarios en pacientes estables mediante la justificación de «no tocar lo que funciona». La capacidad de observar al paciente durante horas o días proporciona a menudo una oportunidad ideal de retirar con seguridad las medicaciones. De forma irónica, suspender una medicación requiere en ocasiones mayores habilidades, tiempo e iniciativa que iniciarla.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía de grado A

A1. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e227S-e277S.

A2. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e278S-325S.

A3. Squadrone V, Coha M, Cerutti E, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:589-595.

A4. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004;350:2441-2451.

A5. Sandham JD, Jull RD, Brant RF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003;348:5-14.

A6. Price R, MacLennan G, Glen J. SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g2197.

A7. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365:2453-2462.

A8. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, et al. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr*. 2010;156:313-319.

A9. Rozen-Svi B, Yahav D, Gheorghiade M, et al. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:325-337.

A10. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;154:268-282.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

434

CONSULTA MÉDICA EN PSIQUIATRÍA

PETER MANU

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ESTADO DE SALUD EN LOS PACIENTES PSIQUIÁTRICOS

La salud física de los pacientes psiquiátricos es deficitaria y presentan un mayor riesgo de mortalidad a una edad temprana que los pacientes sin trastornos mentales. La pobreza, el abandono social, una atención médica deficiente, los hábitos de vida poco saludables y las complicaciones de los tratamientos psiquiátricos son factores que contribuyen en gran medida a la mayor morbimortalidad de los pacientes con trastornos psiquiátricos crónicos, quienes presentan una disminución media de 20 años de su esperanza de vida. Los modelos de asistencia integrada que coordinan la asistencia médica general con la asistencia psiquiátrica ayudan a satisfacer las necesidades de los pacientes con problemas psiquiátricos crónicos.[1]

EVALUACIÓN MÉDICA EN CENTROS PSIQUIÁTRICOS

La asistencia al paciente psiquiátrico ingresado se realiza en EE. UU. en 444 hospitales psiquiátricos autofinanciados privados, con un total de 101.500 camas, y en 1.373 hospitales generales con unidades de hospitalización de psiquiatría. Los requisitos de formación médica en psiquiatría varían. En EE. UU., los residentes de psiquiatría reciben hasta 4 meses de formación médica en una unidad de hospitalización. Con esta formación médica limitada, no cabe esperar que los psiquiatras sean expertos en la evaluación de problemas no psiquiátricos. Los centros sanitarios psiquiátricos independientes cuentan con asesores, que evalúan los problemas médicos y abordan las enfermedades de manera ambulatoria, pero que no están preparados para prestar servicios médicos o quirúrgicos a los pacientes ingresados. Los que precisan un grado más elevado de asistencia se trasladan a unidades médicas, quirúrgicas o médicas/psiquiátricas de un hospital general.

Hasta el 15% de los pacientes ingresados para asistencia psiquiátrica pueden ser trasladados a un hospital general por problemas médicos que aparecen por primera vez o que empeoran durante dicho ingreso.[2] Las enfermedades infecciosas, los cambios neurológicos agudos y las caídas representan casi la mitad de las causas de estos traslados (tabla 434-1). Prácticamente el 50% de los pacientes ingresados por demencia con un trastorno conductual presentan una complicación médica

booksmedicos.org

dosis temporales de insulina subcutánea, lo que no conlleva que se requiera una terapia crónica con insulina. La monitorización implica la determinación seriada de la glucemia hasta que el paciente coma de manera fiable.

Casos especiales

Multiplicidad

Algunas complicaciones postoperatorias son difíciles de clasificar porque los síntomas, signos o pruebas de laboratorio no evidencian ningún problema predominante individual. Por el contrario, los pacientes pueden tener varios problemas que deben abordarse al mismo tiempo. El objetivo inmediato es determinar las prioridades y evitar la tentación de intentar eliminar cualquier posibilidad el primer día. A continuación debe seguirse comprobando el avance durante los días siguientes, condición necesaria para establecer un diagnóstico completo y aplicar un tratamiento eficaz. Debido a que existen muchos problemas que requieren atención en el postoperatorio, el riesgo está en que los médicos obvien un problema secundario y cometan un error que parezca evidente de forma retrospectiva.

Redundancia

En algunas ocasiones, las complicaciones postoperatorias generan múltiples consultas con médicos cuyas aptitudes se solapan. Un ejemplo puede ser un paciente posquirúrgico con fiebre por el que se solicitan consultas con neumología, nefrología, dermatología, medicina general y especialistas en enfermedades infecciosas. En teoría, reunir a un conjunto de expertos médicos debería aumentar la probabilidad de establecer un diagnóstico preciso, un tratamiento oportuno y un seguimiento infalible. En realidad, sin embargo, la coordinación y la comunicación nunca son perfectas. Las rivalidades personales, la difusión de la responsabilidad y muchos otros factores psicológicos pueden impedir la interacción entre los consultores. Las posibilidades de que se produzca una falta de comunicación pueden aumentar si el paciente tiene un diagnóstico complejo que constituya un reto especial para el consultor (p. ej., feocromocitoma). Discutir frente al paciente, en presencia de otros profesionales o en la historia clínica puede ser desmoralizante. La prioridad es comunicarse de forma eficaz con el equipo quirúrgico responsable del paciente y animar a este equipo para que tome la decisión final.

Ambigüedad

El clínico también puede enfadarse cuando una solicitud urgente no tiene una justificación clara (cap. 430). Es necesario ser diplomático para establecer si la motivación refleja las preocupaciones medicolegales en lugar de cambios del estado del paciente. En ocasiones, la inquietud que motiva la consulta puede resolverse mejor ofreciendo tranquilidad y confirmación. A veces, la razón de la consulta es una enfermedad desconocida preexistente (p. ej., enfermedad de *moyamoya*), y el equipo quirúrgico no tiene ni la experiencia ni el tiempo para estudiar de qué forma este problema médico no relacionado puede influir en la recuperación de la cirugía. En otras ocasiones, el motivo es un deseo no manifestado de transferir el cuidado de un paciente complejo de un médico a otro. Un consultor debe desarrollar la capacidad de comprender cómo interactuar con otros médicos bajo estas circunstancias tan ambiguas.

Establecimiento de prioridades

Las solicitudes de consulta a menudo llegan fuera de las horas convencionales de consulta, suelen revestir un carácter urgente y a veces se agrupan abarcando a más de un paciente. Desarrollar un método eficaz para priorizar a los pacientes es una habilidad clínica fundamental. Una estrategia de comunicación consiste en proporcionar un tiempo objetivo estimado de respuesta a la solicitud inicial del equipo quirúrgico. Una estrategia terapéutica que suele ser útil consiste en proponer sugerencias seguras en el momento de la solicitud inicial, de modo que se puedan establecer recomendaciones claras antes de que el paciente sea visto, y que se apliquen más tarde para ayudar a evaluar el estado del paciente y su evolución.

Secuelas

En muchos casos posquirúrgicos, el motivo original de consulta se puede resolver y no quedan sin aclarar cuestiones relevantes. En la actualidad, esta situación proporciona una oportunidad para revisar al paciente, sobre todo en cuanto al uso apropiado de medicaciones no relacionadas. Con frecuencia, el consultor puede detectar medicación excesiva que estaba indicada al principio de la hospitalización, pero que ha dejado de ser útil, lo que justifica su suspensión (p. ej., diuréticos, antibióticos, broncodilatadores). Suspender la medicación que se ha convertido en superflua requiere iniciativa y conocimientos, y suele cometerse el error de emplear medicamentos innecesarios en pacientes estables mediante la justificación de «no tocar lo que funciona». La capacidad de observar al paciente durante horas o días proporciona a menudo una oportunidad ideal de retirar con seguridad las medicaciones. De forma irónica, suspender una medicación requiere en ocasiones mayores habilidades, tiempo e iniciativa que iniciarla.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía de grado A

A1. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e227S-e277S.

A2. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e278S-325S.

A3. Squadrone V, Coha M, Cerutti E, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:589-595.

A4. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004;350:2441-2451.

A5. Sandham JD, Jull RD, Brant RF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003;348:5-14.

A6. Price R, MacLennan G, Glen J. SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g2197.

A7. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365:2453-2462.

A8. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, et al. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr*. 2010;156:313-319.

A9. Rozen-Svi B, Yahav D, Gheorghiade M, et al. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:325-337.

A10. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;154:268-282.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

434

CONSULTA MÉDICA EN PSIQUIATRÍA

PETER MANU

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ESTADO DE SALUD EN LOS PACIENTES PSIQUIÁTRICOS

La salud física de los pacientes psiquiátricos es deficitaria y presentan un mayor riesgo de mortalidad a una edad temprana que los pacientes sin trastornos mentales. La pobreza, el abandono social, una atención médica deficiente, los hábitos de vida poco saludables y las complicaciones de los tratamientos psiquiátricos son factores que contribuyen en gran medida a la mayor morbimortalidad de los pacientes con trastornos psiquiátricos crónicos, quienes presentan una disminución media de 20 años de su esperanza de vida. Los modelos de asistencia integrada que coordinan la asistencia médica general con la asistencia psiquiátrica ayudan a satisfacer las necesidades de los pacientes con problemas psiquiátricos crónicos.[1]

EVALUACIÓN MÉDICA EN CENTROS PSIQUIÁTRICOS

La asistencia al paciente psiquiátrico ingresado se realiza en EE. UU. en 444 hospitales psiquiátricos autofinanciados privados, con un total de 101.500 camas, y en 1.373 hospitales generales con unidades de hospitalización de psiquiatría. Los requisitos de formación médica en psiquiatría varían. En EE. UU., los residentes de psiquiatría reciben hasta 4 meses de formación médica en una unidad de hospitalización. Con esta formación médica limitada, no cabe esperar que los psiquiatras sean expertos en la evaluación de problemas no psiquiátricos. Los centros sanitarios psiquiátricos independientes cuentan con asesores, que evalúan los problemas médicos y abordan las enfermedades de manera ambulatoria, pero que no están preparados para prestar servicios médicos o quirúrgicos a los pacientes ingresados. Los que precisan un grado más elevado de asistencia se trasladan a unidades médicas, quirúrgicas o médicas/psiquiátricas de un hospital general.

Hasta el 15% de los pacientes ingresados para asistencia psiquiátrica pueden ser trasladados a un hospital general por problemas médicos que aparecen por primera vez o que empeoran durante dicho ingreso.[2] Las enfermedades infecciosas, los cambios neurológicos agudos y las caídas representan casi la mitad de las causas de estos traslados (tabla 434-1). Prácticamente el 50% de los pacientes ingresados por demencia con un trastorno conductual presentan una complicación médica

booksmedicos.org

TABLA 434-1 MOTIVOS FRECUENTES DE TRASLADO A UN HOSPITAL GENERAL DE PACIENTES PSIQUIÁTRICOS INGRESADOS CON DETERIORO MÉDICO AGUDO

Fiebre	17%
Déficits neurológicos, convulsiones, alteración de la conciencia	14%
Caída, traumatismo craneoencefálico	13%
Dolor abdominal, hemorragia digestiva	10%
Disnea, hipoxia	10%
Dolor torácico	8%
Retención urinaria, uremia, alteración electrolítica	7%
Arritmia, hipotensión, síncope	6%
Edema, celulitis	5%
Todos los demás	10%

Tomado de Manu P, Asif M, Khan S, et al. Risk factors for medical deterioration of psychiatric inpatients: opportunities for early recognition and prevention. *Compr Psychiatry.* 2012;53:968-974.

durante su ingreso psiquiátrico, una cifra de dos a tres veces mayor que la de otros pacientes psiquiátricos. La insuficiencia renal, la anemia, un estado de nutrición inadecuado y la edad avanzada son también factores predictivos independientes de deterioro médico.

Dicho deterioro tiene a menudo consecuencias adversas graves en los pacientes psiquiátricos ingresados. En primer lugar, puede provocar complicaciones potencialmente mortales si no se diagnostica y trata pronto el problema. En segundo lugar, interrumpe las intervenciones conductuales y puede obligar a suspender un tratamiento con psicofármacos o la terapia electroconvulsiva (TEC). En tercer lugar, prolonga el ingreso y aumenta sensiblemente el gasto de un episodio de enfermedad psiquiátrica, sobre todo cuando se traslada al paciente de una unidad psiquiátrica a un hospital general, en el que precisa observación constante por parte de personal cualificado.

EVALUACIÓN DE LOS MOTIVOS DE CONSULTA PRINCIPALES

La consulta médica para los pacientes psiquiátricos plantea dificultades únicas a la hora de evaluar el motivo de consulta principal. Muchos pacientes con trastornos psiquiátricos ambulatorios presentan síntomas somáticos como fatiga, debilidad, mareos, cefalea, insomnio, dolor generalizado y estreñimiento. En la mayoría de estos pacientes, las enfermedades mentales subyacentes consisten en trastornos del estado de ánimo (depresión unipolar y distimia), trastornos de ansiedad (trastorno de pánico y trastorno de ansiedad generalizada), trastornos somatomorfos, trastornos por consumo de sustancias (casi siempre alcohol, opiáceos, cocaína y benzodiacepinas) y trastorno de personalidad límite. Como grupo, estos pacientes presentan muchos síntomas físicos y no admiten una explicación psicológica para sus síntomas, incluso cuando la evaluación médica no consigue identificar anomalías objetivas. Los métodos unificados de cribado son útiles para médicos y pacientes.[3]

En cambio, los pacientes ingresados para un tratamiento psiquiátrico hospitalario suelen tener trastornos psicóticos, anomalías del desarrollo o demencia con alteraciones conductuales; sus explicaciones acerca de su sufrimiento físico suelen ser vagas o se muestran silenciosos, y solo en raras ocasiones verbalizan delirios somáticos. Estos pacientes pueden negar el dolor incluso después de una perforación intestinal o de un infarto de miocardio.

La consulta médica en psiquiatría no es más difícil que en otros ámbitos clínicos, pero debe estar fundada en el conocimiento de las complicaciones graves de los tratamientos psiquiátricos (tabla 434-2). Por lo tanto, se requiere una evaluación diagnóstica rigurosa para evitar los errores de omisión creados por la débil correlación entre los síntomas y la enfermedad. Esta evaluación debe constar de la valoración de los trastornos físicos, los efectos de los fármacos (reacción adversa, toxicidad o abstinencia), el deterioro cognitivo (delirio) o sensorial (pérdida de visión, audición, habla o equilibrio postural) y el desajuste situacional (aislamiento, sobrecarga o pérdida de intimidad). La atribución de los síntomas a la enfermedad psiquiátrica del paciente debe seguir siendo un diagnóstico de exclusión.

COMPLICACIONES MÉDICAS DE LOS TRATAMIENTOS PSIQUIÁTRICOS

Síndrome metabólico inducido por antipsicóticos

El síndrome metabólico es más prevalente (intervalo del 29 al 63%) en los pacientes esquizofrénicos y con otros trastornos psiquiátricos tratados con antipsicóticos de segunda generación, sobre todo clozapina, pero también olanzapina, risperidona y quetiapina, que producen un aumento de peso considerable. El mecanismo de

TABLA 434-2 COMPLICACIONES MÉDICAS PRINCIPALES DE LOS FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS

CARDIOVASCULARES	
Hipertensión	Inhibidores de la MAO, venlafaxina
Hipotensión ortostática	Tricíclicos, trazodona, antipsicóticos
Miocardiopatía	Clozapina
Miocarditis	Clozapina
Prolongación del intervalo QT	Antipsicóticos, tricíclicos
Tromboembolia venosa	Clozapina, risperidona, fenotiacinas
RESPIRATORIAS	
Atragantamiento	Antipsicóticos, tricíclicos
Depresión respiratoria	Benzodiacepinas, barbitúricos, metadona, antidepresivos, antipsicóticos atípicos
Laringoespasmo	Antipsicóticos
GASTROINTESTINALES	
Disfagia	Tricíclicos, antipsicóticos
Insuficiencia hepática	Carbamacepina, ácido valproico, fenotiacinas, mirtazapina, nefazodona, quetiapina, olanzapina, clozapina, inhibidores de la MAO, naltrexona
Obstrucción intestinal	Tricíclicos, antipsicóticos
Pancreatitis	Carbamacepina, ácido valproico, clozapina, olanzapina
RIÑÓN Y VÍAS URINARIAS	
Insuficiencia renal	Litio, clozapina
Retención urinaria	Antipsicóticos, tricíclicos
ENDOCRINOLÓGICAS	
Hiperprolactinemia	Antipsicóticos de primera generación, risperidona
Hipotiroidismo	Litio, quetiapina
Secreción inapropiada de ADH	Inhibidores de la recaptación de serotonina, metadona, tricíclicos
Síndrome metabólico	Clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina
HEMATOLÓGICAS	
Leucocitosis	Litio
Neutropenia	Clozapina, olanzapina, risperidona, carbamacepina, valproato, mirtazapina
Trombocitopenia	Carbamacepina, valproato
MUSCULOESQUELÉTICAS	
Rabdomiólisis*	Antipsicóticos, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la MAO
DERMATOLÓGICAS	
Síndrome de Stevens-Johnson	Lamotrigina, carbamacepina, barbitúricos
OTRAS	
Crisis epilépticas	Bupropión, inhibidores de la MAO, tricíclicos, fenotiacinas
Fiebre*	Antipsicóticos, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la MAO

*Incluye los síndromes neuroléptico maligno y serotoninérgico.
ADH = hormona antidiurética; MAO = monoaminooxidasa.

aumento de peso se centra en la afinidad del fármaco por el receptor de histamina 1 (H_1), y en los mecanismos neurobiológicos que regulan el apetito y el metabolismo mediante la producción y la actividad de serotonina, leptina y factor de necrosis tumoral α. Por tanto, hasta el 40% de los pacientes en tratamiento prolongado con antipsicóticos presentan prediabetes, y alrededor del 10% padecen diabetes.[4]

Debido a que la intolerancia a la glucosa que suele aparecer en los pacientes tratados con agentes antipsicóticos se debe a la resistencia a la insulina (cap. 229), el mejor tratamiento consiste en una reducción de peso enérgica (cap. 213), un aumento de la actividad física (cap. 16) y metformina (cap. 229), o una combinación de estos métodos. Por ejemplo, en ensayos aleatorizados, la metformina (850 mg/12 h) redujo de manera significativa la ganancia de peso e invirtió las anomalías metabólicas asociadas con el inicio de administración de fármacos antipsicóticos de segunda generación,[A1] y una sola dosis diaria de 750 mg puede prevenir la ganancia de peso si se comienza a administrar al inicio del tratamiento con olanzapina.[A2] Otra opción es cambiar de olanzapina, quetiapina o risperidona a aripiprazol.[A3] En el tratamiento de la hipertensión, los bloqueantes β-adrenérgicos deben utilizarse con cautela en los pacientes que toman neurolépticos, porque aumentan las posibilidades de hipotensión ortostática, síncope y caídas. Se deben recomendar los programas para dejar de fumar que combinen el tratamiento sustitutivo con nicotina transdérmica o transmucosa, bupropión y terapias cognitivo-conductuales a pesar de las estrepitosas altas tasas de fracaso que se han observado en los pacientes con esquizofrenia crónica (cap. 32).

Miocarditis y miocardiopatía inducidas por antipsicóticos

La miocarditis y la miocardiopatía inducidas por antipsicóticos (cap. 60) son más frecuentes en los pacientes tratados con clozapina (0,9%) y flufenacina (0,4%). Por

booksmedicos.org

el contrario, el riesgo de estas complicaciones es solo de un 0,1% en los pacientes tratados con haloperidol, tioridacina y risperidona.

La explicación fisiopatológica aceptada de la miocarditis es una reacción de hipersensibilidad aguda mediada por inmunoglobulina E, similar a la miocarditis alérgica producida por penicilinas, sulfamidas y metildopa. En un pequeño número de pacientes, una hipótesis alternativa propone que la clozapina induce una miocarditis hipereosinofílica, colitis, hepatitis, pancreatitis, alveolitis y nefritis intersticial. No puede excluirse un efecto cardiotóxico directo de los metabolitos de los fármacos.

En los pacientes que desarrollan miocarditis, la mortalidad llega al 50% y casi la mitad de las muertes son súbitas e inesperadas. La duración media de exposición a la clozapina antes del diagnóstico o del fallecimiento es de 21 días, y la dosis media es de 50-725 mg/día. Los síntomas más frecuentes son fiebre (48%), disnea (35%), síndrome seudogripal (30%), dolor torácico (22%) y cansancio (17%). Las pruebas complementarias muestran hipocinesia ventricular izquierda o disminución de la fracción de eyección (48%), o derrame pericárdico (17%) en la ecocardiografía, anomalías inespecíficas de repolarización en el electrocardiograma (35%), eosinofilia periférica (35%), aumento de la creatina cinasa y de los niveles de troponina (22%) y signos radiográficos de insuficiencia cardíaca (13%). El diagnóstico puede confirmarse mediante biopsia endomiocárdica que muestra miocitos desflecados e infiltrados perivasculares con eosinófilos desgranulados. Entre los supervivientes, los síntomas se resuelven o mejoran sustancialmente con la interrupción de la clozapina y tratamiento con dosis altas de corticoides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día durante 4 días, con descenso paulatino a 0,33 mg/kg/día los siguientes 4 días).

La miocardiopatía dilatada inducida por la clozapina puede deberse a una miocarditis evolucionada o a una lesión crónica mediada por radicales libres, similar a la miocarditis producida por la doxorubicina (cap. 60). Las características demográficas son similares a las de la miocarditis, pero la duración media del tratamiento antes del diagnóstico es mucho más larga (9 meses frente a 3 semanas) y la mortalidad es menor (22 frente a 51%). Los pacientes presentan signos clínicos o ecocardiográficos de disfunción ventricular izquierda sin eosinofilia o evidencia enzimática de necrosis miocárdica.

Intervalo QTc largo y muerte súbita

El tratamiento antipsicótico con las dosis habituales de tioridacina, haloperidol y sertindol puede causar una prolongación significativa del intervalo QTc (cap. 65) que provoque taquiarritmias ventriculares y muerte súbita (cap. 63). Se han observado anomalías de la repolarización miocárdica durante el tratamiento con la mayoría de fármacos antipsicóticos y tras una sobredosis intencionada o accidental de antidepresivos tricíclicos, litio y metadona (cap. 110). Todos los antipsicóticos afectan al canal de potasio cardíaco bloqueando el componente activador rápido de la corriente de potasio rectificadora (cap. 61). Este efecto se traduce en un incremento de la duración de la fase 3 del potencial de acción dependiente de la dosis. La concentración del fármaco que produce una inhibición del 50% de la salida rápida de potasio varía para cada fármaco (p. ej., 1 nmol/l de haloperidol y 6 nmol/l de olanzapina). En comparación con personas no tratadas con fármacos antipsicóticos, el riesgo de muerte súbita es el doble para los pacientes tratados de forma habitual con antipsicóticos convencionales (primera generación) y 2,25 veces mayor si el tratamiento es con antipsicóticos atípicos (segunda generación). A todos los pacientes que vayan a iniciar un tratamiento con fármacos antipsicóticos se les debe preguntar por la existencia de antecedentes personales de síncope y antecedentes familiares de síndrome del QT largo o muerte súbita a una edad temprana. Se debe realizar un electrocardiograma basal y una determinación de electrólitos plasmáticos antes de comenzar la terapia con fármacos antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos y metadona. Se deben repetir los electrocardiogramas después de cada aumento de medicación en pacientes ancianos, aquellos con cardiopatía conocida y en los que vayan a comenzar a tomar otros fármacos que producen una prolongación del QTc o hipopotasemia (cap. 65). Un intervalo QTc de 500 ms o mayor requiere interrumpir todos los fármacos que afectan a la repolarización de la membrana. Los intervalos QTc mayores de 450 ms en hombres y 470 ms en mujeres, la dispersión del QTc (diferencia entre el QTc más largo y el más corto en un electrocardiograma de 12 derivaciones) mayor de 100 ms y un aumento de la duración del QTc mayor de 60 ms en comparación con la medida basal deberían hacer que se reevaluasen los riesgos y beneficios asociados con los fármacos implicados.

Atragantamiento y distonía laríngea

Las muertes debidas a asfixia por atragantamiento presentan una tasa del 0,8 por 1.000 pacientes psiquiátricos cada año, cifra más de 100 veces mayor que la de la población general. Además, la videorradioscopia muestra una aspiración silente en el 38% de los pacientes psiquiátricos que sobreviven a un incidente por atragantamiento. La mitad de los pacientes psiquiátricos con disfagia presenta un síndrome de alimentación rápida que se asocia a inquietud, habilidad escasa para masticar, acumulación de comida en las mejillas y déficit de atención que caracterizan los trastornos psicóticos y el retraso mental. La disfagia bradicinética, que se observa en el 25% de los pacientes psiquiátricos con episodios de atragantamiento, se debe a los efectos antidopaminérgicos y anticolinérgicos de la medicación psicotrópica. Este problema, que se caracteriza por un menor rango de movilidad lingual, aumento del tiempo de tránsito oral, disminución del peristaltismo faríngeo y retraso del inicio del reflejo deglutorio se observa en pacientes con características neurológicas de parkinsonismo inducido por fármacos (cap. 409). La disfagia discinética (7% de los casos de atragantamiento), que suele aparecer en pacientes tratados con antipsicóticos a largo plazo, forma parte del espectro clínico de la discinesia tardía (cap. 410). La exploración muestra contracciones involuntarias de la lengua y de la musculatura perioral, torpeza de los movimientos voluntarios de la lengua y propulsión del bolo discontinua en la fase oral. En los demás pacientes, la disfagia se debe a enfermedad cerebrovascular (11%) o a enfermedad faríngea o esofágica (7%).

La distonía laríngea, que es una complicación potencialmente mortal de la terapia con fármacos antipsicóticos (sobre todo con haloperidol y fenotiacinas), se debe a una contracción aguda espasmódica de los músculos aductores laríngeos. Los síntomas consisten en insuficiencia respiratoria, disfonía y estridor. El broncoespasmo inducido por neurolépticos puede preceder a la aparición del estridor. Los pacientes suelen referir una angustia subjetiva extrema y se agarran la cara anterior del cuello. La mayoría de los pacientes también presentan otras distonías de la cabeza y el cuello, como tortícolis, retrocolis, trismo, protrusión de la lengua y desviación de los ojos (hacia arriba, abajo o a los lados). En general, los síntomas y signos se desarrollan la primera semana después de iniciar o aumentar rápidamente la dosis de los neurolépticos. Una reducción de la dosis de la medicación anticolinérgica o antiparkinsoniana empleada para prevenir o tratar los síntomas extrapiramidales también puede precipitar la distonía laríngea. El problema es más frecuente en hombres jóvenes y debe diferenciarse de la epiglotitis, del edema laríngeo alérgico o anafiláctico o del laringoespasmo, de la obstrucción mecánica y del estridor psicógeno. La administración intravenosa de difenhidramina (dosis inicial de 25 mg, que puede repetirse a los 5 min si persisten los síntomas) es el tratamiento de elección y rara vez es necesaria la intubación endotraqueal.

Neutropenia y agranulocitosis inducidas por fármacos

Se ha observado neutropenia inducida por fármacos con recuentos absolutos de neutrófilos menores de 1.500/µl durante el tratamiento con la mayoría de antipsicóticos de segunda generación (clozapina, olanzapina, risperidona, y quetiapina) y con los estabilizantes del estado de ánimo (carbamacepina, ácido valproico y lamotrigina) así como con algunos fármacos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos y mirtazapina). La neutropenia inducida por la clozapina se produce en el 4-5% de los pacientes en un plazo de 6 meses después de comenzar el tratamiento y progresa hacia una agranulocitosis en el 10% o más de los pacientes neutropénicos si se continúa el fármaco. *In vitro,* la toxicidad de la clozapina requiere peróxido y peroxidasa, y el defecto de la oxidación se relaciona con anomalías del gen *NQO2* (quinona oxidorreductasa), implicado en la desintoxicación de fármacos. El tratamiento con clozapina solo debe iniciarse si el recuento basal absoluto de neutrófilos es mayor de 1.500/µl. Debe evitarse el uso simultáneo de carbamacepina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, sulfamidas, propiltiouracilo y mirtazapina, porque pueden producir neutropenia y aumentar el riesgo de agranulocitosis. Debe suspenderse la clozapina y se debe evaluar de inmediato al paciente en busca de fiebre, ulceraciones orales y síntomas o signos de infección. Se debe realizar un hemograma completo una vez a la semana en las primeras 26 semanas y cada 2 semanas a partir de entonces, interrumpir la clozapina y reevaluar todos los tratamientos si el recuento de neutrófilos absoluto cae por debajo de 1.500/µl. La agranulocitosis relacionada con la clozapina se ha tratado con éxito mediante factores estimulantes de colonias (factor estimulante de colonias de granulocitos o de granulocitos-macrófagos).

La neutropenia también se ha asociado con la olanzapina, la risperidona y la quetiapina en pacientes que nunca han recibido clozapina. Un tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo anticonvulsionantes, sobre todo la carbamacepina, se asocia a neutropenia y trombopenia dependientes de la dosis en alrededor del 10% de los pacientes en los primeros 6 meses de tratamiento y debe monitorizarse mediante un hemograma completo dos veces al mes durante este período.

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno, que se produce en alrededor del 0,2% de los pacientes que reciben neurolépticos, debe formar parte del diagnóstico diferencial de la fiebre y rabdomiólisis (cap. 113) en un paciente psiquiátrico (tabla 434-3). La frecuencia es mayor en los hombres jóvenes y en los pacientes con malnutrición o deshidratación, con enfermedad de Parkinson o los que reciben dosis altas parenterales de neurolépticos en cortos períodos de tiempo. Los principales criterios diagnósticos son la fiebre (superior a 40 °C en el 40% de los pacientes) y rigidez muscular difusa (desde hipertonía leve hasta rigidez grave «en tubería de plomo»). Además, son necesarios dos o más de los siguientes criterios para un diagnóstico definitivo: 1) inestabilidad autónoma (taquicardia, presión arterial elevada o inestable,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 434-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

Infección del sistema nervioso central
Infección en pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos
Sobredosis de fármacos (psicoestimulantes, antidepresivos, litio, anticolinérgicos)
Abstinencia de alcohol o drogas (benzodiacepinas, barbitúricos, fármacos antiparkinsonianos)
Efectos secundarios de los fármacos no psicotrópicos que agotan la dopamina (reserpina, metoclopramida, proclorperacina, prometacina)
Rebote colinérgico
Síndrome serotoninérgico
Tirotoxicosis
Hipertermia maligna

TABLA 434-4 CLASES DE FÁRMACOS QUE PRODUCEN SÍNDROME SEROTONINÉRGICO EN LOS PACIENTES PSIQUIÁTRICOS

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
Inhibidores de la monoaminooxidasa
Antipsicóticos atípicos
Antidepresivos heterocíclicos
Trazodona
Inhibidores de la recaptación dual
Psicoestimulantes
Buspirona
Estabilizantes del estado de ánimo
Analgésicos
Antieméticos
Antitusígenos
Suplementos dietéticos

hipotensión postural, diaforesis, sialorrea e incontinencia urinaria); 2) cambios del nivel de conciencia (desde confusión hasta mutismo o coma); 3) leucocitosis (superior a 20.000/ml), y 4) aumento de creatina cinasa (superior a 100.000 UI/l). Otras manifestaciones clínicas son bradicinesia, corea, distonías, disfagia, disartria o afonía, crisis comiciales y temblor. La gravedad de la rabdomiólisis se correlaciona con el nivel de creatina cinasa y con la presencia de mioglobinemia, mioglobinuria, acidosis metabólica y azoemia. El electroencefalograma muestra un enlentecimiento inespecífico en algo más de la mitad de los pacientes.

El intervalo de tiempo entre el inicio de la administración del fármaco y la aparición del síndrome neuroléptico maligno suele ser corto. Un 30% de los casos se desarrollan en 48 h y un 96% en el primer mes de tratamiento. El síndrome neuroléptico maligno asociado a la clozapina parece ser una excepción, pues aparece después de un promedio de 50 días. En ocasiones, el síndrome neuroléptico se confunde con una catatonia grave (cap. 397), pero los signos de catatonia en el síndrome neuroléptico maligno suelen limitarse al mutismo y la acinesia. Además, la hipertermia, la rigidez, el temblor y la rabdomiólisis no se observan en los pacientes con catatonia. No obstante, es necesaria una vigilancia médica estricta de los pacientes con catatonia grave, porque tienen un riesgo elevado (22%) de síndrome neuroléptico maligno.

El síndrome neuroléptico maligno presenta una mortalidad del 10% si no se trata, debido a insuficiencia renal aguda, neumonía por aspiración, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada y degeneración neuronal cerebelosa. La mayoría de las muertes son evitables si se establece un diagnóstico precoz, se interrumpe el agente neuroléptico de inmediato, y si el paciente se traslada enseguida a una unidad de cuidados intensivos para recibir tratamiento de soporte y específico. Se debe administrar bromocriptina (2,5 mg tres veces al día v.o. o a través de una sonda nasogástrica; se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg tres veces diarias hasta un máximo diario de 40 mg) o amantadina (100 mg v.o. o a través de una sonda nasogástrica dos veces al día; se puede llegar a 300 mg/día en dosis divididas) en casos moderadamente graves y mantenerse hasta que la rigidez muscular y las alteraciones metabólicas hayan mejorado de forma significativa. El dantroleno, un relajante del músculo esquelético, (con una dosis inicial de 1 mg/kg por vía intravenosa que se ajusta hasta un máximo de 10 mg/kg/día divididos en tres dosis intravenosas u orales) debería añadirse a la bromocriptina o a la amantadina en pacientes con características hipermetabólicas fulminantes y en los que presenten rigidez muscular persistente a pesar del tratamiento con agonistas dopaminérgicos. El síndrome neuroléptico maligno refractario mejora con la TEC.

Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico (cap. 432) es una reacción adversa a un fármaco producida sobre todo por un agonismo serotoninérgico excesivo del sistema nervioso central y de los receptores serotoninérgicos periféricos causado por determinados fármacos (tabla 434-4).[5] En los estudios de vigilancia poscomercialización de los antidepresivos más recientes, el síndrome presenta una incidencia de 4 casos por cada 10.000 pacientes-meses en pacientes que empiezan un tratamiento con nefazodona, fármaco que inhibe la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina y que también actúa como antagonista del receptor 5-hidroxitriptamina de tipo 2 (5-HT2). El síndrome también aparece en el 15% de los pacientes con sobredosis voluntaria de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). El síndrome serotoninérgico está causado por sobreestimulación de los receptores 5-HT1A y posiblemente también de los receptores 5-HT2 debido a un exceso de precursores o agonistas serotoninérgicos, aumento de la liberación de serotonina, disminución de la recaptación de serotonina y reducción del metabolismo de la serotonina. Se han descrito casos graves del síndrome con más frecuencia en los pacientes tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa que tomaron dextrometorfano sin receta o metilendioximetanfetamina ilegal (éxtasis) o que comenzaron un tratamiento con inhibidores de la recaptación de la serotonina, meperidina o antipsicóticos atípicos como el aripiprazol.

Este síndrome es potencialmente mortal y se caracteriza por cambios del nivel de conciencia (desde agitación hasta confusión y coma), inestabilidad autónoma (taquicardia, presión arterial alta o inestable, diaforesis y diarrea), anomalías neuromusculares (mioclonía, midriasis, clono ocular, rigidez, hiperreflexia, temblores y escalofríos) e hipertermia. Los síntomas se producen en las primeras 24 h y a veces minutos después del uso inicial de la medicación, un cambio en la dosis, la adición de un nuevo fármaco, o un intento de sobredosis. La muerte puede sobrevenir debido a rabdomiólisis con insuficiencia renal, hiperpotasemia, coagulación intravascular diseminada y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. El diagnóstico diferencial incluye el síndrome neuroléptico maligno, la meningitis o encefalitis viral o bacteriana, el golpe de calor (cap. 109), el síndrome tóxico anticolinérgico (cap. 110) y la abstinencia de drogas (cap. 34) o alcohólica (cap. 33).

El tratamiento general consiste en la suspensión inmediata de los fármacos serotoninérgicos, terapia de soporte integral y benzodiacepinas para el control de la agitación y la mioclonía. La terapia específica se basa en el uso de ciproheptadina (un antagonista del receptor H_1 con propiedades antiserotoninérgicas y anticolinérgicas) y clorpromacina (un antagonista de los receptores 5-HT1A y 5-HT2). La ciproheptadina debe iniciarse en una dosis de 12 mg por vía oral o a través de una sonda nasogástrica, con dosis adicionales de 2 mg cada 2 h hasta que los síntomas mejoren o hasta alcanzar la dosis máxima de 32 mg. La dosis de mantenimiento habitual de ciproheptadina es de 8 mg tres veces al día. La clorpromacina (50 mg i.m.; puede repetirse tres o cuatro veces al día y aumentarse gradualmente hasta 400 mg/día en dosis divididas) está indicada en pacientes con síntomas graves que deben tratarse por vía parenteral. También se ha observado una mejoría rápida después de una dosis única de olanzapina (10 mg por vía sublingual). La clorpromacina y la olanzapina deben utilizarse solo después de haber descartado la posibilidad de un síndrome neuroléptico maligno.

Hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos

La hiperprolactinemia inducida por fármacos se produce por antipsicóticos de primera generación y risperidona, pero es infrecuente con otros antipsicóticos atípicos como el aripiprazol, la olanzapina y la ciprasidona. En los pacientes tratados con fármacos antipsicóticos que aumentan la prolactina, los niveles hormonales superan el límite superior de referencia en el 60% de las mujeres y en el 40% de los hombres. La hiperprolactinemia sintomática (cap. 224) se produce en alrededor del 33% de estos pacientes y suele asociarse con un aumento 10 veces por encima de los niveles basales. El exceso de prolactina provoca disfunción de los tejidos diana (galactorrea, oligomenorrea y amenorrea, infertilidad, disfunción sexual y ginecomastia), así como un incremento del riesgo de padecer cáncer de mama, osteoporosis y enfermedad cardiovascular. El mecanismo de la hiperprolactinemia relacionada con los antipsicóticos se basa en la supresión de la inhibición de la dopamina de las células lactótropas hipotalámicas. Es preciso realizar pruebas de imagen cerebrales en los pacientes sintomáticos y en los que presentan niveles de prolactina muy elevados, con el fin de descartar tumores hipofisarios e hipotalámicos.

booksmedicos.org

Polidipsia psicógena e hiponatremia inducida por fármacos

La hiponatremia, presente aproximadamente en el 6% de los pacientes al ingresar en una unidad psiquiátrica y más frecuente en los pacientes de edad avanzada y en los que tienen hipertensión, duplica aproximadamente el riesgo de deterioro médico.[6] El diagnóstico suele retrasarse, ya que las manifestaciones características de hiponatremia, como letargo, inquietud, debilidad y desorientación, se solapan con las manifestaciones de los trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con polidipsia psicógena suelen presentar una hipoosmolalidad plasmática y una dilución urinaria máxima (osmolalidad urinaria < 100 mOsm/l).[7] En las instituciones psiquiátricas, la incidencia de polidipsia es del 20% y la de intoxicación por agua del 5%. La incontinencia urinaria y la enuresis nocturna pueden formar parte de las manifestaciones clínicas. El mecanismo del aumento de la sed no se conoce en detalle, pero puede implicar la supresión incompleta de la hormona antidiurética (ADH) por el hipotálamo, así como la respuesta a la sequedad de boca producida por el efecto anticolinérgico de muchos fármacos psicotrópicos. El diagnóstico diferencial incluye el efecto diurético, la insuficiencia renal, el déficit de glucocorticoides y el hipotiroidismo. Por lo general, las medidas rigurosas para restringir la toma de líquidos son eficaces en los pacientes con hiponatremia moderada y la clozapina mejora la polidipsia y la intoxicación por agua en los casos refractarios.

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) inducida por fármacos se relaciona sobre todo con los ISRS y varios experimentos con animales han sugerido que el exceso de serotonina estimula la liberación de ADH, lo que provoca hiponatremia, siempre que el consumo de agua sea suficiente. Otros fármacos que suelen emplearse en los pacientes psiquiátricos y que pueden producir SIADH son los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminooxidasa, la carbamacepina, los antipsicóticos convencionales y de segunda generación, las benzodiacepinas, la metadona y la nicotina. Los pacientes ancianos, los que presentan un menor índice de masa corporal o niveles basales de sodio plasmático menores de 138 mEq/l tienen un riesgo más elevado. La mediana del tiempo que tarda en establecerse el diagnóstico tras iniciar la administración de ISRS es de 9 días. Por lo general, la excreción urinaria de sodio es mayor de 20 mEq/l y la osmolalidad urinaria supera los 300 mOsm/l. En pacientes con hiponatremia leve asintomática, se pueden seguir administrando los ISRS con una monitorización cuidadosa mientras que se restringen los líquidos de forma supervisada. En los pacientes que no toleran la restricción de líquidos o que presentan hiponatremia sintomática con niveles de sodio menores de 125 mEq/l, el uso de tolvaptán (15 mg al inicio, ajustable hasta 30-60 mg), un antagonista del receptor de vasopresina V2, es eficaz.[A4]

Valoración del riesgo antes de la terapia electroconvulsiva

La TEC es muy eficaz en el tratamiento de la depresión mayor refractaria a fármacos y otras alteraciones psiquiátricas. El procedimiento requiere un corto período de anestesia general con pentotal sódico, etomidato o propofol, así como parálisis muscular con suxametonio, durante el cual el paciente se ventila mediante mascarilla con reservorio y oxígeno suplementario y es monitorizado con electrocardiograma y pulsioximetría continuos. Puede producirse un broncoespasmo tras la inducción de la anestesia, sobre todo en pacientes que ya presentan riesgo de compromiso respiratorio. Durante la estimulación eléctrica del cerebro, la activación parasimpática puede producir bradicardia o varios segundos de asistolia, que pueden evitarse premedicando al paciente con glucopirrolato intravenoso. El efecto parasimpático dura hasta el inicio de la convulsión acinética, cuando aumenta el tono simpático y se produce taquicardia, aumento de la presión arterial y un incremento de la demanda de oxígeno por el miocardio. Estos cambios pueden corregirse con esmolol intravenoso. Al mismo tiempo, debido a la mayor tasa metabólica neuronal, el aumento del flujo sanguíneo cerebral incrementa la presión intracraneal. Este aumento del tono simpático produce isquemia miocárdica relacionada con la TEC, taquiarritmias y una posible rotura de aneurismas aórticos o intracraneales. El aumento de la presión intracraneal puede producir herniación cerebral en pacientes con una lesión ocupante de espacio. Los pacientes de edad avanzada presentan una tasa elevada de confusión prolongada, arritmias y caídas tras la TEC. Una evaluación médica estructurada antes de la TEC puede controlar los riesgos y la posibilidad de complicaciones (fig. 434-1). Se deben realizar todos los esfuerzos posibles para optimizar los problemas médicos activos del paciente antes de la TEC. En los pacientes de alto riesgo, puede ser necesario que la TEC se realice en un entorno que permita el acceso inmediato a la unidad de cuidados intensivos en lugar de en la sala de TEC de un hospital psiquiátrico autónomo. Se debe administrar la medicación esencial en una pequeña cantidad de líquido antes de la TEC. Los fármacos que pueden aumentar o disminuir el umbral convulsivo, como la lidocaína, la teofilina, la fenotiacina, los antidepresivos tricíclicos y las benzodiacepinas deben interrumpirse antes del procedimiento. La valoración óptima del riesgo previa a la TEC, una anestesia cuidadosa y la monitorización posterior a la TEC permiten que la tasa de complicaciones graves sea solo del 0,9% y casi sin fallecimientos.

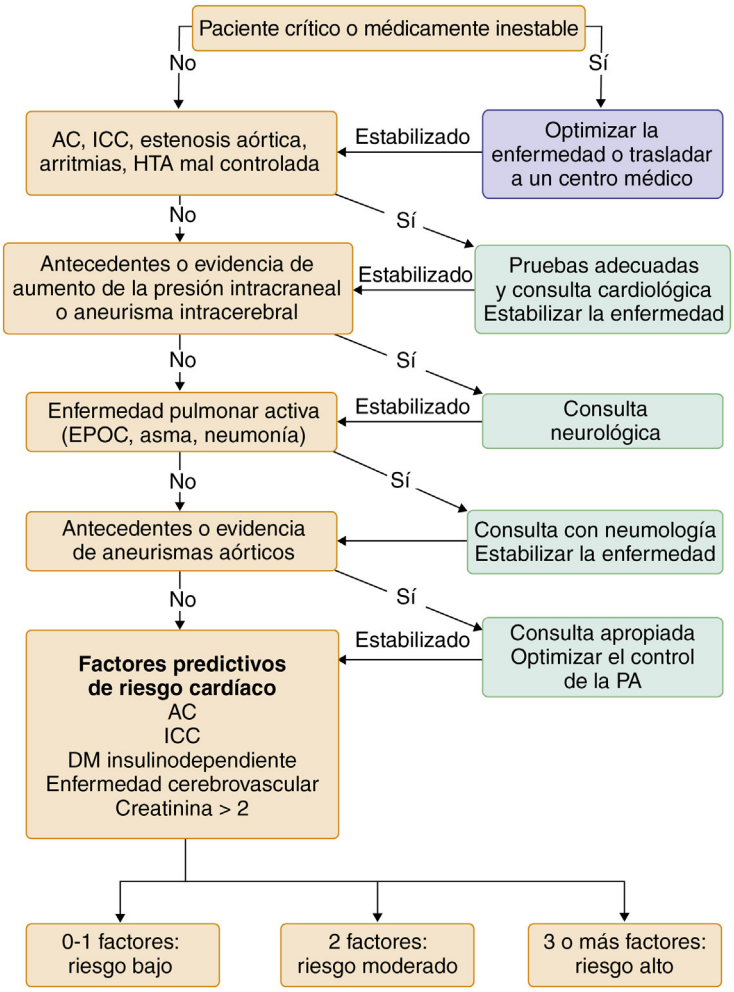

FIGURA 434-1. Evaluación del riesgo antes de la terapia electroconvulsiva. AC = arteriopatía coronaria; DM = diabetes mellitus; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA = hipertensión arterial; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; PA = presión arterial. (Modificado de Frederickson A, Manu P. Risk assessment prior to electroconvulsive therapy. In Manu P, Suarez RE, Barnett BJ, eds. *Handbook of Medicine in Psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2006:687-700.)

Bibliografía de grado A

A1. Chen CH, Huang MC, Kao CF, et al. Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:e424-e430.

A2. Wu RR, Zhao JP, Guo XF, et al. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2008;165:352-358.

A3. Stroup TS, Byerly MJ, Nasrallah HA, et al. Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2013;146:190-195.

A4. Josiassen RC, Goldman M, Jessani M, et al. Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of a vasopressin V2-antagonist in patients with schizophrenia and hyponatremia. *Biol Psychiatry*. 2008;54:1097-1100.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

435

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

DAVID H. CHU

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La piel, el órgano más grande del organismo, es una compleja entidad multifuncional con muchas especializaciones regionales que protege al huésped frente al entorno y al mismo tiempo le permite interaccionar con este. La piel no es tan solo un escudo impenetrable ante lesiones externas, sino una disposición dinámica, intrincada e integrada de células, tejidos y elementos de la matriz que en conjunto realizan distintas funciones:

- *Protección física/mecánica:* la epidermis, que es la cubierta más externa con permeabilidad selectiva de la piel, ayuda a regular la pérdida de agua y constituye una barrera física frente a agresiones externas. La dermis subyacente aporta fuerza mecánica a la piel.
- *Termorregulación:* las glándulas ecrinas median la excreción de agua, cuya evaporación es esencial para la termorregulación. La vasculatura cutánea también ayuda a regular el intercambio de calor gracias a la vasoconstricción y vasodilatación.
- *Vigilancia inmunitaria:* las células permanentes y transeúntes del sistema inmunitario constituyen parte de la primera defensa frente a las enfermedades infecciosas, toxinas y células transformadas en malignas.
- *Sensibilidad:* las terminaciones nerviosas y los aparatos sensitivos especializados inmersos en la piel proporcionan información sensitiva, como dolor y prurito.
- *Apariencia externa:* el contorno, textura, pigmentación y variaciones regionales de la piel son esenciales para la apariencia externa de una persona y su percepción por los demás.

Estas funciones de la piel están mediadas por una o más de sus regiones principales, epidermis, dermis y grasa subcutánea (fig. 435-1). Estas subdivisiones anatómicas son unidades funcionales interdependientes, todas ellas conectadas con sus tejidos circundantes, de los que dependen para la regulación y modulación de la estructura y función normales en los niveles de organización molecular, celular y tisular.

Aunque la epidermis y su estrato córneo externo constituyen una gran parte de la barrera física formada por la piel, la integridad estructural de esta en conjunto depende fundamentalmente de la dermis y la grasa subcutánea. De la actividad antimicrobiana se encargan las células del sistema inmunitario innato y las células de Langerhans presentadoras de antígenos de la epidermis, las células inmunitarias circulantes que migran desde los vasos sanguíneos de la dermis, y las células dendríticas presentadoras de antígenos de la dermis. Las células más superficiales de la epidermis aportan la mayor parte de la protección frente a la radiación ultravioleta (UV) (cap. 20). La sensibilidad se origina en los nervios que inicialmente atraviesan la grasa subcutánea hasta la dermis y epidermis para terminar en órganos receptores especializados o terminaciones nerviosas libres. Los vasos sanguíneos más grandes de la piel se encuentran en la grasa subcutánea, donde transportan nutrientes y células inmunitarias circulantes. Los vasos linfáticos cutáneos, que también discurren por la dermis y la grasa subcutánea, filtran los desechos y regulan la hidratación tisular. La pigmentación de la piel está regulada por los melanocitos, mientras que en el daño actínico y el envejecimiento intervienen la epidermis, la dermis y la grasa subcutánea.

EPIDERMIS

Diferenciación epidérmica

La epidermis, que es la capa más externa de la piel, está compuesta principalmente por queratinocitos que se diferencian hasta formar un epitelio escamoso estratificado.[1] La epidermis en una estructura en renovación continua que da origen a derivados especializados llamados *anejos:* unidades pilosebáceas, glándulas sudoríparas y uñas. Los queratinocitos de la epidermis se organizan en cuatro capas, denominadas según su posición o propiedad estructural (fig. 435-2). Las células se desarrollan a partir de la capa basal y después se someten a cambios bioquímicos y morfológicos programados que finalmente dan lugar a la formación del estrato córneo, la capa más externa, que funciona como escudo endurecido frente al medioambiente del huésped. Melanocitos, células de Langerhans y de Merkel forman la mayoría de las células situadas en las distintas capas de la epidermis. Es sencillo observar algunas diferencias regionales en la epidermis y sus anejos (p. ej., espesor de la piel palmoplantar y del tronco comparado con la de los párpados), mientras que otras diferencias solo son evidentes a nivel microscópico o bioquímico (p. ej., expresión diferente de las queratinas en la piel dorsal y palmar).

Capa basal

La capa basal, o capa germinativa de la epidermis, contiene células proliferativas que dan origen a los niveles más diferenciados de la epidermis. La diferenciación de los queratinocitos (queratinización) es una serie compleja de cambios morfológicos y metabólicos, programada y regulada genéticamente, cuyo resultado final es una cubierta córnea de diferenciación terminal compuesta por queratinocitos muertos (corneocitos) con una membrana plasmática reforzada por proteínas y lípidos asociados a la superficie.

Todas las células epiteliales cuentan con filamentos intermedios conocidos como queratinas. Las queratinas tienen una función principalmente estructural, y se expresan en parejas de heteropolímeros obligatorios específicos de región y función con un patrón determinado por el tipo de célula, tipo de tejido, fase del desarrollo, estadio de diferenciación y estado de enfermedad (e-tabla 435-1). La función esencial de estas moléculas queda subrayada por las numerosas manifestaciones de enfermedad que surgen por mutaciones de sus genes.

Las células basales se anclan a la lámina basal subyacente mediante filamentos de queratina en los hemidesmosomas (e-fig. 435-1) en la zona de la membrana basal. También se unen entre sí y a otros queratinocitos a través de desmosomas, uniones especializadas necesarias para la integridad epidérmica. Los queratinocitos contienen además melanosomas, vacuolas con un pigmento sintetizado por los melanocitos y transferido a los queratinocitos mediante fagocitosis. Este pigmento ayuda a proteger frente al daño UV y contribuye al color macroscópico de la piel.

En la epidermis, la mayor actividad mitótica se produce en la capa basal. Los estudios de cinética celular indican que los distintos queratinocitos basales tienen potenciales de proliferación diferentes, y los estudios *in vivo* e *in vitro* apuntan a la existencia de células madre epidérmicas de larga vida. Como las células basales pueden multiplicarse en cultivos celulares y se usan con el fin de reconstituir la epidermis suficiente para cubrir toda la superficie cutánea de los pacientes quemados, estas células madre de larga vida parecen tener un notable potencial proliferativo.

Capa espinosa

La capa espinosa se caracteriza por la presencia de abundantes desmosomas, esenciales para lograr una fuerte adhesión epidérmica, que recuerdan «espinas» intracelulares al microscopio óptico. La clásica enfermedad ampollosa pénfigo vulgar (cap. 439) resulta de la rotura de los desmosomas.

Capa granular

La capa granular, así llamada por los abundantes gránulos queratohialinos presentes en las células que la forman, representa una capa intermedia de diferenciación de los queratinocitos. Esta capa es donde varios componentes estructurales formarán la envoltura de células córneas de la barrera epidérmica, así como distintas proteínas que procesan estos componentes. Los gránulos queratohialinos están compuestos principalmente por profilagrina, filamentos de queratina y loricrina. La profilagrina se escinde en monómeros de filagrina, que se combinan con la queratina para formar macrofilamentos. Finalmente, la filagrina se degrada a moléculas que contribuyen a la hidratación del estrato córneo y ayudan a filtrar la radiación UV. La loricrina, una proteína rica en cisteína, se libera de los gránulos queratohialinos y a continuación se fija a las estructuras desmosómicas. Posteriormente, las transglutaminasas tisulares entrecruzan la loricrina con la membrana plasmática para ayudar a formar la envoltura de células córneas.

Estrato córneo

La fase final de la diferenciación de las células granulares a corneocitos supone la destrucción programada de la propia célula, proceso en el que se destruye casi todo el contenido celular, con la excepción de los filamentos de queratina y la matriz de filagrina. En último término, las células expulsan sus núcleos y se convierten en un estrato córneo aplanado que aporta protección mecánica y constituye una barrera frente a la pérdida de agua o la entrada de sustancias solubles del medioambiente.

La barrera del estrato córneo está formada por un sistema bicompartimental de corneocitos carentes de lípidos y enriquecidos en proteínas rodeados por una matriz lipídica extracelular continua. Esta es la responsable principal de la regulación de la permeabilidad, la descamación, la actividad peptídica antimicrobiana, la exclusión de toxinas y la absorción selectiva de sustancias químicas. Por el contrario, los corneocitos se encargan del refuerzo mecánico, la hidratación, la iniciación de la inflamación mediada por citocinas y la protección frente al daño UV.

Las mutaciones en las enzimas transglutaminasas y en las proteínas estructurales como la filagrina y la loricrina, causan las ictiosis y queratodermias, que aparecen cuando una barrera epidérmica mal formada funcional y estructuralmente da lugar a hiperqueratosis y descamación, alteraciones en la permeabilidad al agua y regulación de la temperatura, y mayor susceptibilidad a las infecciones. Los pacientes con mutaciones de la filagrina son más susceptibles de desarrollar dermatitis atópica.[2]

booksmedicos.org

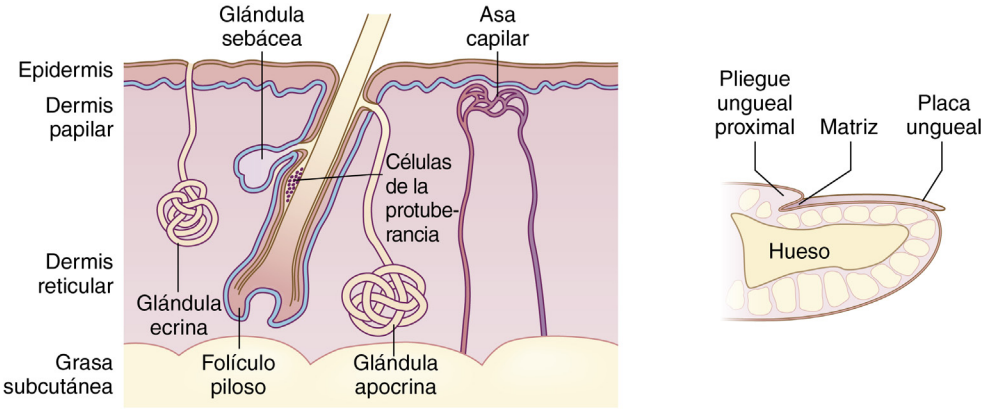

FIGURA 435-1. Estructura general de la piel y los anejos epidérmicos. La epidermis es la capa queratinizada externa de la piel, situada encima de la dermis mediante una zona de membrana basal. Los anejos epidérmicos son estructuras especializadas y comprenden las glándulas ecrinas y sudoríparas apocrinas, las glándulas sebáceas, el pelo y las uñas. Las asas capilares atraviesan la dermis hasta su porción más superficial para la difusión y el transporte.

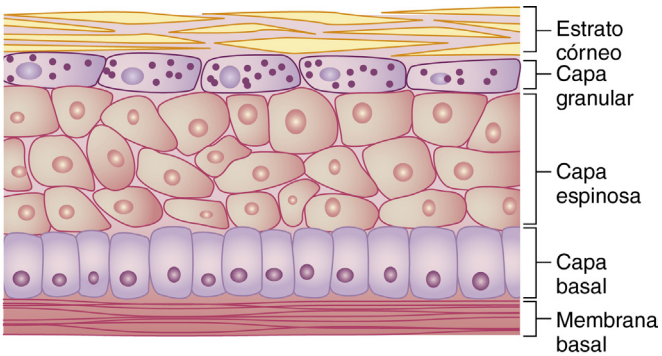

FIGURA 435-2. Epidermis y sus capas de diferenciación.

Las secuelas de estas mutaciones ponen de relieve la importancia de la epidermis y el estrato córneo para mantener la homeostasis de tejidos y organismos.

Adhesión epidérmica

Los queratinocitos se mantienen conexionados mediante distintas uniones intercelulares, como uniones herméticas, comunicantes, adherentes y desmosomas. Todos estos tipos de uniones están formados por complejas redes de proteínas, y las mutaciones genéticas ejercen efectos muy importantes sobre la función de la epidermis (v. e-tabla 435-1).

Las uniones herméticas determinan la permeabilidad epidérmica, regulando la distribución de las moléculas hidrosolubles entre células adyacentes. Las proteínas estructurales principales de estas uniones son las claudinas, y las mutaciones de la claudina 1 causan una forma sindrómica de ictiosis.

Las uniones comunicantes, cuyo componente principal son las conexinas, permiten el paso de pequeñas moléculas y corriente eléctrica entre células adyacentes. Las mutaciones de las conexinas pueden causar varios fenotipos en síndromes genéticos, como el síndrome de queratitis-ictiosis con sordera.

Las uniones adherentes son estructuras transmembrana que se asocian con el citoesqueleto de actina. Las interacciones extracelulares son reacciones entre cadherinas dependientes del calcio. Estas proteínas cadherinas se asocian con un complejo intracelular compuesto por p120ctn, β-catenina y placoglobina. Se han identificado mutaciones de placoglobina y p-cadherina en dos trastornos genéticos, enfermedad de Naxos (placoglobina) e hipotricosis con distrofia macular infantil (p-cadherina).

Los desmosomas son uniones entre dos células que aportan fuerza y rigidez (v. e-fig. 435-1). También participan en la diferenciación y el desarrollo de la piel y los tejidos. Los desmosomas están compuestos por tres familias de proteínas, las armadillo (p. ej., placoglobina y placofilinas), las cadherinas (que incluyen desmocolinas y desmogleínas) y las plaquinas (desmoplaquina, envoplaquina, periplaquina, plectina, BPAG1, corneodesmosina y factor de entrecruzamiento de actina en los microtúbulos). Varios trastornos genéticos se deben a mutaciones en los genes que codifican estas proteínas, como el síndrome de fragilidad cutánea-displasia ectodérmica (placofilina 1). Además, ciertas enfermedades por autoanticuerpos (p. ej., pénfigo ampolloso y vulgar) e infecciones bacterianas (p. ej., impétigo ampolloso y síndrome de la piel escaldada estafilocócica) pueden inactivar estas proteínas, lo que provoca numerosos trastornos de la adhesión que se manifiestan clínicamente en forma de fragilidad cutánea y enfermedades con ampollas.

El calcio es un mediador importante de la adhesión celular, como se pone de manifiesto en las enfermedades de Hailey-Hailey y Darier: en estas, las mutaciones de los genes que codifican transportadores de calcio alteran la distribución de este ion, y provocan la ausencia de cohesión epidérmica y la formación de ampollas características. Muchas de las proteínas implicadas en la adhesión entre células también requieren calcio para sus propiedades de unión o adhesivas.

Células de la epidermis que no son queratinocitos

Los melanocitos sintetizan la molécula de pigmento melanina, esencial para absorber y mitigar el daño UV a la piel y los tejidos subyacentes.[3] Varias enzimas convierten al aminoácido tirosina en distintas formas de melanina, que posteriormente se agrupan en orgánulos rodeados por membrana conocidos como melanosomas. Estos melanosomas se transportan después a las puntas de las dendritas melanocíticas y a continuación se transfieren a los queratinocitos adyacentes. Los melanocitos son células de estirpe neuroendocrina no intrínsecas de la piel, sino que migran a este órgano en las primeras fases del desarrollo.

La función de los melanocitos ha sido puesta de relieve por los trastornos de su número o función. La enfermedad dermatológica clásica vitíligo (cap. 441) está causada por la depleción autoinmunitaria de los melanocitos, pero los trastornos de la pigmentación pueden deberse a la disfunción de cualquiera de los pasos de la melanogenia. Por ejemplo, varias formas de albinismo oculocutáneo resultan de defectos en la síntesis de melanina, mientras que los subtipos del síndrome de Griscelli (hipopigmentación de la piel y el pelo, albinismo ocular, trastornos neurológicos) se deben a mutaciones de genes implicados en la transferencia lisosómica y melanosómica del pigmento a los queratinocitos. Las interacciones entre queratinocitos y melanocitos son esenciales para la homeostasis y la diferenciación de estos últimos, y afectan a la proliferación, la formación de dendritas y la melanización.

Las células de Merkel, que son mecanorreceptores, están situadas en zonas de alta sensibilidad táctil, como la piel de los dedos, labios, regiones de la cavidad oral y folículos pilosos. En lo que respecta a su ultraestructura, las células de Merkel se identifican fácilmente por los gránulos de núcleo denso rodeados por membrana que contienen sustancias tipo neurotransmisor y marcadores de células neuroendocrinas. Las neoplasias derivadas de las células de Merkel son especialmente agresivas y difíciles de tratar.

Las células de Langerhans son células dendríticas procesadoras y presentadoras de antígenos en la epidermis, mayormente en una posición suprabasal. Aunque no son exclusivas de la epidermis, forman el 2-8% de la población total de células epidérmicas. Las células de Langerhans, que presentan antígenos a los linfocitos T de la epidermis, están implicadas en la dermatitis de contacto alérgica, la leishmaniosis cutánea y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se encuentran reducidas en la epidermis de pacientes con trastornos como psoriasis,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

sarcoidosis y dermatitis de contacto, y la radiación UV, especialmente la UVB, altera su función.

Células no permanentes de la epidermis

Las células inmunitarias circulantes que atraviesan la piel son fundamentales en el control de la infección y vigilancia inmunitaria. La activación de los linfocitos T γ-δ de la epidermis es un paso importante en la cicatrización de heridas. Avances recientes en el tratamiento del melanoma (cap. 203) están dirigidos a las moléculas coestimuladoras de los linfocitos T, y subrayan la importancia de este subgrupo de células inmunitarias en las respuestas del huésped a las neoplasias malignas.

Anejos epidérmicos

Los anejos de la epidermis, como folículos pilosos, uñas, glándulas sebáceas, ecrinas y apocrinas (v. fig. 435-1), son estructuras especializadas con funciones exclusivas concretas.

Las glándulas ecrinas están por toda la piel, pero se encuentran en concentraciones máximas en las palmas, las plantas y la cabeza. Las glándulas ecrinas, críticas para la termorregulación, secretan una solución acuosa que contiene cloruro sódico, urea, ácido úrico, potasio e inmunoglobulinas. La secreción está controlada por nervios simpáticos colinérgicos.

Las glándulas apocrinas, que son glándulas de olor, están situadas en las axilas, los genitales externos, la aréola y el área perianal. La secreción de estas glándulas aumenta por el miedo, la excitación sexual y otras situaciones causantes de una mayor tensión.

La unidad de la uña (cap. 442) consiste en matriz, placa y lecho ungueal. La matriz ungueal proximal es un epitelio germinativo organizado que produce la placa ungueal queratinizada. El lecho ungueal, un epitelio especializado situado bajo la placa, une la placa ungueal al dedo.

Las glándulas sebáceas se encuentran por toda la dermis, excepto las palmas de las manos y las plantas de los pies. Muchas de estas glándulas vacían su contenido a través de un conducto en la luz de los folículos pilosos. En ciertas áreas del organismo, hay glándulas sin vello (glande del pene, labios, labios menores y párpados). Las secreciones sebáceas contienen triglicéridos, ésteres cerosos, escualeno, colesterol y ácidos grasos.

Los folículos pilosos se someten a un programa minuciosamente controlado de diferenciación y proliferación cíclicas. La protuberancia del folículo piloso está formada por células madre cutáneas pluripotentes capaces de originar todas las capas del folículo y tallo piloso, así como la epidermis en ciertas condiciones de reparación de heridas. El ciclo del pelo (cap. 442) consiste en las fases de crecimiento (anágena), involución (catágena), reposo (telógena) y liberación final (exógena) del folículo piloso maduro.

UNIÓN DERMOEPIDÉRMICA

La unión dermoepidérmica es una zona de la membrana basal que forma la interfase entre la epidermis y la dermis. Sus funciones principales son unir entre sí la dermis y la epidermis, y proporcionar resistencia frente a las fuerzas externas de cizallamiento. Esta unión sirve de soporte a la epidermis, determina la polaridad del crecimiento, dirige la organización del citoesqueleto en las células basales, aporta señales de desarrollo y funciona como barrera semipermeable.

La unión dermoepidérmica puede subdividirse en tres redes supramoleculares: complejo de filamentos de anclaje de hemidesmosomas, membrana basal y fibrillas de anclaje. La participación esencial de esta región en el mantenimiento de la integridad estructural de la piel queda ejemplificada por el gran número de mutaciones o inactivaciones funcionales que causan enfermedades ampollosas[4,5] (e-tabla 435-2). Por ejemplo, la escisión de los queratinocitos basales en la unión dermoepidérmica superficial causa la epidermólisis ampollosa simple. Las anomalías de las regiones de la lámina lúcida y densa originan la epidermólisis ampollosa de la unión, y las anomalías en la sublámina densa/filamentos de anclaje dan lugar a las ampollas profundas de la epidermólisis ampollosa distrófica.

DERMIS

La dermis, que constituye la mayor parte de la piel y aporta su flexibilidad y fuerza mecánica, es un sistema integrado de elementos de tejido conectivo que alberga redes de nervios y vasos sanguíneos. La dermis cuenta con dos regiones principales: la dermis papilar, más superficial, y la dermis reticular, más profunda. La dermis papilar, que habitualmente no ocupa más del doble del espesor de la epidermis, discurre inmediatamente por debajo de esta y ondula su contorno. La dermis reticular, que forma la mayor parte del tejido dérmico, está compuesta principalmente por colágeno y elastina. El plexo subpapilar, un plano horizontal de vasos, marca el límite entre la dermis papilar y la reticular. El límite inferior de la dermis reticular está definido por la transición de su tejido conectivo fibroso al tejido conectivo adiposo de la grasa subcutánea.

Matriz de tejido conectivo de la dermis

El colágeno, que constituye la mayor parte de la porción acelular de la dermis, proporciona fuerza de tensión y elasticidad. Los colágenos intersticiales de bandas periódicas representan la mayor parte del colágeno en la dermis adulta (tipo I, 80-90%; III, 8-12%; y V, < 5%). El colágeno de tipo IV está limitado a la lámina basal de la unión dermoepidérmica, los vasos sanguíneos y los anejos epidérmicos. El colágeno de tipo VI se asocia con fibrillas y espacios interfibrilares. El colágeno de tipo VII forma fibrillas de anclaje en la unión dermoepidérmica. Las enfermedades clásicas de la función del colágeno son los distintos subtipos del síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 260),[6] un conjunto heterogéneo de trastornos caracterizados por hipermovilidad articular, extensibilidad de la piel, anomalías de la cicatrización y fragilidad tisular.

El tejido conectivo elástico es una red molecular compleja que contiene elastina y fibrilina, y se extiende desde la lámina densa de la unión dermoepidérmica por toda la dermis y al interior del tejido conectivo de la grasa subcutánea. Las fibras elásticas devuelven a la piel a su configuración normal cuando se estira o deforma. Las mutaciones de la elastina, el componente de la matriz de fibras elásticas, causa la enfermedad de cutis laxo, trastorno caracterizado por piel colgante con muy poca extensibilidad que cuelga en grandes pliegues, especialmente evidentes en el cuello, las axilas y las ingles. Las mutaciones del gen de la fibrilina, un componente de las microfibrillas, están implicadas en el síndrome de Marfan (cap. 260). Las fibras elásticas se sitúan normalmente entre haces de fibras de colágeno, aunque en ciertos trastornos, como el síndrome de Buschke-Ollendorff (dermatofibrosis lenticular diseminada), las fibras elásticas y de colágeno se ensamblan en el mismo haz, y provocan así la formación de nevos benignos de tejido conectivo característicos y osteopoiquilosis.

El seudoxantoma elástico (cap. 260), caracterizado por pérdida de elasticidad de la piel y fibras elásticas calcificadas, se debe a mutaciones del ABCC6, un transportador transmembrana de la familia de transportadores casete de unión al ATP, aunque no se conocen los mecanismos responsables de los defectos observados en las fibras elásticas. Además de las mutaciones genéticas, la radiación solar y el envejecimiento también deterioran las fibras elásticas.

Los elementos fibrosos y celulares de la dermis están inmersos en una matriz más amorfa capaz de absorber agua y regular la compresibilidad de la dermis. Varias glucoproteínas interaccionan con otros componentes de la matriz a través de receptores de integrinas con el fin de facilitar la migración celular, la adhesión, la morfogenia y la diferenciación. La fibronectina, sintetizada por células epiteliales y mesenquimatosas, recubre los haces de colágeno y la red elástica. La vitronectina está presente en todas las fibras elásticas, excepto el oxitalano. La tenascina se encuentra alrededor del músculo liso de los vasos sanguíneos, los músculos erectores del vello y anejos tales como las glándulas sudoríparas.

Componentes celulares de la dermis

Fibroblastos, macrófagos y mastocitos son los residentes habituales de la dermis. Los fibroblastos migran por el tejido y son los responsables de la síntesis y degradación de las proteínas de la matriz y varios factores solubles en el tejido conectivo fibroso y no fibroso. Los fibroblastos constituyen un andamiaje estructural de la matriz extracelular y también promueven interacciones entre la dermis y la epidermis. También son fundamentales en la reparación y la cicatrización de heridas, y aumentan su actividad proliferativa y sintética durante estos procesos.

Monocitos, macrófagos y dendrocitos dérmicos forman el sistema mononuclear fagocítico de las células en la piel. Los macrófagos derivan de precursores de la médula ósea, se diferencian a monocitos circulantes y después migran a la dermis para diferenciarse. Estas células son fagocíticas, procesadoras y presentadoras de antígenos, microbicidas, tumoricidas, secretoras y hematopoyéticas. También participan en la coagulación, la aterogenia, la cicatrización de las heridas y la remodelación tisular. El dendrocito dérmico es una célula fagocítica fija de tejido conectivo en la dermis de la piel normal. Estas células abundan especialmente en la dermis papilar y reticular superior, donde funcionan como células presentadoras de antígenos. También son probablemente la célula de origen de varios trastornos proliferativos fibrosos benignos de la piel, como los dermatofibromas y los fibroxantomas.

Los mastocitos, células secretoras especializadas responsables de la reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato en la piel, también participan en los procesos inflamatorios subagudos y crónicos. Estos procesos están mediados por la histamina, la heparina, la triptasa, la quimasa, la carboxipeptidasa, el factor quimiotáctico de neutrófilos y el factor quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxia, que son sintetizados en sus gránulos y liberados en respuesta a varios estímulos. Los mastocitos también se convierten en hiperplásicos e hiperproliferativos en la mastocitosis (cap. 255).

GRASA SUBCUTÁNEA

La grasa subcutánea aísla al cuerpo, sirve de depósito de energía de reserva, almohadilla y protege la piel, y permite su desplazamiento sobre las estructuras subyacentes. Esta grasa es un determinante clave del contorno del cuerpo y, por tanto, también

booksmedicos.org

resulta importante para la estética. En la unión entre la dermis reticular profunda y la capa grasa subyacente se produce una transición abrupta de un tejido conectivo dérmico predominantemente fibroso al tejido principalmente adiposo. A pesar de esta diferencia anatómica, la dermis y la grasa subcutánea están integradas estructural y funcionalmente a través de redes de nervios y vasos, además de por continuidad de los anejos epidérmicos, como folículos pilosos en crecimiento y glándulas sudoríparas.

Los adipocitos, que conforman la mayoría de las células en la capa grasa subcutánea, están organizados en lobulillos definidos por tabiques de tejido conectivo fibroso. En el interior de los tabiques discurren los nervios y estructuras vasculares correspondientes a la región. La síntesis y almacenamiento de la grasa puede producirse por una mayor acumulación de lípidos de los adipocitos existentes, por la proliferación de estos o por la creación de nuevos adipocitos a partir del mesénquima indiferenciado. La hormona leptina (cap. 223), secretada por los adipocitos, regula la homeostasis de la grasa. Las concentraciones de leptina son mayores en el tejido adiposo subcutáneo que en el epiploico, lo que apunta a la participación de la leptina en la distribución del tejido adiposo.

La importancia del tejido subcutáneo queda subrayada por los trastornos en los que está ausente o es anómalo. En el síndrome de Werner (cap. 205), la ausencia de grasa subcutánea sobre las prominencias óseas provoca úlceras y mala cicatrización de las heridas. En la esclerodermia (cap. 267), la sustitución de la grasa subcutánea por tejido conectivo fibroso denso provoca una piel tirante y dolorosa. En las lipodistrofias, hereditarias y adquiridas (cap. 392), la pérdida de la grasa subcutánea altera la regulación de la glucosa, los triglicéridos y el colesterol, y puede causar alteraciones estéticas notables. La inflamación de la grasa subcutánea, paniculitis (caps. 142 y 266), puede estar causada por muchas alteraciones tisulares y trastornos sistémicos distintos.

VASCULATURA CUTÁNEA

Vasos sanguíneos

La rica red vascular de la piel está situada en los límites de la dermis y vascularia los anejos epidérmicos. Los vasos dérmicos se ramifican de arterias musculocutáneas que penetran la grasa subcutánea y pasan a la dermis reticular profunda. Aquí se organizan en un plexo arteriolar horizontal. Desde este plexo, las arteriolas ascendentes se extienden hacia la epidermis. En la unión entre la dermis papilar y la reticular, las arteriolas terminales forman el plexo subpapilar. A continuación, las asas capilares se extienden desde estas arteriolas terminales del plexo a la dermis papilar, más superficial. En la punta de cada asa capilar, la porción más fina del vaso permite la difusión y el transporte del material fuera del capilar. Las ramas descendentes de las asas capilares drenan en los canales venosos del plexo subpapilar. Las vénulas poscapilares del plexo subpapilar responden a la histamina y, por este motivo, son con frecuencia las zonas de las células inflamatorias.

En el adulto, la vasculatura cutánea normalmente permanece quiescente, en parte debido a la inhibición de la angiogénesis por factores tales como la trombospondina. Ciertos estímulos patógenos, como los derivados de tumores o heridas, provocan en ocasiones angiogénesis secundaria. Uno de los mediadores clave de esa angiogénesis es el factor de crecimiento endotelial vascular, secretado a menudo por tumores o queratinocitos.

En la vasculatura cutánea se manifiestan numerosos trastornos.[7] La vasculitis leucocitoclástica (caps. 270 y 439), también llamada venulitis necrosante cutánea, se produce en las vénulas en respuesta a varios mecanismos patógenos potenciales, como reacciones a medicamentos, infecciones, neoplasias y trastornos inflamatorios sistémicos. La dermatitis por estasis (cap. 436), la urticaria (caps. 252 y 440), la panarteritis nudosa (cap. 270), la trombosis (cap. 70) y la tromboflebitis (cap. 81) afectan a vasos de distintos tamaños en la piel, algunas por oclusión de los mismos (vasculopatía) y otras por inflamación de los vasos (vasculitis).

Vasos linfáticos

Los canales linfáticos de la piel son los responsables de reabsorber el líquido proveniente de los vasos y limpiar los tejidos de células, proteínas, lípidos, bacterias y sustancias degradadas.[8] Estos vasos comienzan en asas ciegas en la dermis papilar y siguen drenando en plexos de tamaño cada vez mayor en la profundidad del tejido. El flujo linfático de la piel está propulsado por las pulsaciones arteriales, las contracciones musculares y el movimiento del cuerpo. Las válvulas de tipo bicúspide presentes en los vasos linfáticos promueven el flujo unidireccional. Como los vasos linfáticos suelen estar colapsados en la piel y tienen paredes más delgadas que los vasos sanguíneos, casi nunca se aprecian en los cortes histológicos habituales.

Los trastornos que afectan o resaltan la función de los vasos linfáticos son el linfedema, el linfangioma circunscrito (vesículas profundas y agrupadas en la piel resultantes de dilatación y malformación de los linfáticos) y la dermatitis por estasis. Los vasos linfáticos también son importantes en la progresión y la diseminación del cáncer. Las células del melanoma, por ejemplo, destruyen las células endoteliales de los linfáticos locales para acceder a la circulación linfática, y los propios tumores son capaces de promover la linfangiogenia como parte de su proceso de metástasis.

NERVIOS Y RECEPTORES DE LA PIEL

Las redes nerviosas de la piel contienen fibras sensitivas somáticas y autónomas simpáticas. Las fibras sensitivas por sí mismas (terminaciones nerviosas libres) o junto con estructuras especializadas (receptores corpusculares) funcionan como receptores del tacto, el dolor, la temperatura, el prurito y los estímulos mecánicos. Las distintas densidades y tipos de receptores en las diferentes regiones corporales explican la variación en la precisión sensitiva de las distintas zonas del organismo. Los receptores son especialmente densos en áreas sin vello, como las aréolas, los labios mayores y menores, y el pene. Las fibras motoras simpáticas discurren con los nervios sensitivos en la dermis hasta que se ramifican para inervar las glándulas sudoríparas, el músculo liso vascular, el músculo erector del pelo en los folículos pilosos y las glándulas sebáceas.

Los nervios de la piel provienen de nervios musculocutáneos que nacen segmentariamente de los nervios espinales. El patrón de fibras nerviosas en la piel es similar al patrón vascular: las fibras nerviosas forman un plexo profundo para después ascender hasta un plexo subpapilar más superficial.

Las terminaciones nerviosas libres, que constituyen los receptores sensitivos más extendidos de la piel, son especialmente frecuentes en la dermis papilar. Las fibras en pincel, fibras nerviosas primarias presentes por debajo de la epidermis en la piel con vello, son receptores de adaptación rápida dedicados a la percepción del tacto, la temperatura, el dolor y el prurito. Las terminaciones nerviosas papilares están en el orificio de un folículo y se consideran especialmente receptivas a la sensación de frío.

Los receptores corpusculares, que contienen una cápsula y un núcleo interno, están compuestos por elementos nerviosos y no nerviosos. Los corpúsculos de Meissner son mecanorreceptores ovoides o alargados situados en las papilas dérmicas de la piel de los dedos y orientados verticalmente hacia la superficie epidérmica. Los corpúsculos de Pacini están en la dermis profunda y el tejido subcutáneo de la piel que recubre superficies con carga de peso del organismo; tienen una cápsula y envolturas laminares características y actúan como mecanorreceptores de adaptación rápida que responden a estímulos de vibración.

Fisiopatología del prurito

El prurito está mediado por fibras C no mielinizadas, las mismas fibras responsables de la transmisión del dolor.[9] Los receptores de estas fibras son probablemente las terminaciones nerviosas libres de dermis y epidermis. Los estímulos que activan estas fibras nerviosas resultan en la transmisión de señales a lo largo de los nervios periféricos hasta el ganglio de la raíz dorsal, la médula espinal y, finalmente, el tálamo y otras regiones del encéfalo (e-fig. 435-2).

El prurito, que se subdivide en grupos clínicos según el mecanismo putativo (tabla 435-1),[10] se asocia con varias enfermedades sistémicas además de exclusivamente cutáneas (tabla 435-2). Los antihistamínicos, aunque se recetan con frecuencia, son ineficaces para muchas causas del prurito, con la excepción de la urticaria, porque básicamente causan sedación. Según el mecanismo sospechado del prurito, ciertos grupos de fármacos tan diversos como los antagonistas opiáceos (p. ej., la naltrexona), los antidepresivos (p. ej., la mirtazapina), los antiepilépticos (p. ej., la gabapentina) y los antagonistas de la sustancia P (p. ej., el aprepitant) han demostrado ser útiles (tablas 435-3 y 435-4). Aunque las dianas exactas de estos grupos farmacológicos son mal conocidas en el prurito, la eficacia clínica de estos compuestos podría mejorar nuestro conocimiento de las vías moleculares y celulares implicadas en estos trastornos.[11] La fototerapia

TABLA 435-1 FISIOPATOLOGÍA DEL PRURITO

TIPO DE PRURITO	MEDIADOR DEL PRURITO	EJEMPLOS CLÍNICOS
Pruritoceptivo	Generado en la piel, habitualmente inflamatorio	Dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, liquen plano
Neurógeno (sistémico)	Generado en el sistema nervioso central sin trastornos nerviosos	Insuficiencia renal, hepatopatía, trastornos linfoproliferativos, neoplasias malignas
Neuropático	Trastornos nerviosos en las vías aferentes	Prurito braquiorradial, notalgia parestésica
Psicógeno	Causado por trastornos psicológicos	Delirio de parasitosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 435-2 NOMENCLATURA PARA DESCRIBIR LA MORFOLOGÍA DE LAS DIFERENTES LESIONES CUTÁNEAS

TÉRMINO	DEFINICIÓN	EJEMPLO
LESIONES CUTÁNEAS PRIMARIAS: ALTERACIÓN PATOLÓGICA INICIAL		
Mácula	Cambio circunscrito en el color de la piel que destaca sobre la piel circundante. La lesión tiene < 1 cm de diámetro	Lentigo solar Púrpura traumática
Mancha	Cambio circunscrito en el color de la piel que destaca sobre la piel circundante. La lesión tiene ≥ 1 cm de diámetro	Mancha café con leche Vitíligo
Pápula	Elevación sólida o quística de diámetro < 1 cm	Acné Xantoma eruptivo
Nódulo	Elevación sólida o quística de diámetro > 1, pero < 2 cm	Dermatofibroma
Tumor	Elevación sólida o quística de diámetro > 2 cm	Quiste folicular
Placa	Lesión elevada de diámetro > 1 cm	Psoriasis
Escamas	Placas delgadas y desecadas de células epidérmicas cornificadas que forman laminillas sobre la superficie de la piel	Ictiosis
Habón	Elevación circunscrita de la piel, firme y aplanada en su extremo superior, con un borde bien definido y palpable	Urticaria
Vesícula	Lesión elevada circunscrita que contiene líquido seroso transparente o hemorrágico de diámetro < 1 cm	Dermatitis de contacto Herpes simple
Ampolla	Lesión elevada circunscrita que contiene líquido seroso transparente o hemorrágico de diámetro > 2 cm	Pénfigo ampolloso
Pústula	Vesícula que contiene un exudado purulento	Foliculitis
Atrofia	Depresión desde la superficie de la piel con pérdida subyacente de superficie epidérmica o dérmica	Liquen escleroso y atrófico
Erosión	Depresión desde la superficie de la piel con pérdida de toda o parte de la epidermis Puede ser una lesión secundaria	Quemadura Ampolla rota
Úlcera	Depresión desde la superficie de la piel con pérdida de toda la epidermis y al menos parte de la dermis Puede ser una lesión secundaria	Ectima Excoriación de pápulas de acné
LESIONES CUTÁNEAS SECUNDARIAS: RESULTANTES DE FUERZAS EXTERNAS TALES COMO RASCADO, PELLIZCO, INFECCIÓN O CICATRIZACIÓN DE LESIONES PRIMARIAS		
Liquenización	Engrosamiento seco de la piel con aspecto de cuero y líneas cutáneas exageradas	Eccema crónico
Cicatriz	Área elevada o hundida de fibrosis de la dermis o tejido subcutáneo resultante de un proceso destructor previo	Herida cicatrizada
Fisura	Grieta lineal profunda de la piel que se extiende por la epidermis	Eccema traumatizado
Costra	Exudados secos de suero, sangre, sebo o material purulento en la superficie de la piel	Impétigo

Modificado de Armstrong CA. Examination of the skin and approach to diagnosing skin diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012: Table 444-1.

TABLA 435-3 TRATAMIENTOS TÓPICOS PARA EL PRURITO

FÁRMACOS	DOSIS	COMENTARIOS
Emolientes	Variable	Para la alteración de la barrera cutánea, prurito por piel seca
Corticoides	Variable	Útiles en el prurito debido a las dermatitis inflamatorias de la piel. Los compuestos de potencia baja son los más seguros para utilizar en los niños, la cara y los pliegues de la piel
Inhibidores de la calcineurina	Tacrolimús: pomada al 0,03 y 0,1% Pimecrolimús: crema al 1%	Dermatitis atópica y de contacto. Especialmente útiles en el prurito facial o anogenital. Pueden causar quemazón y picazón transitorias
Doxepina	Crema al 5%	Formulación tópica de un antidepresivo tricíclico; un 20-25% de riesgo de sedación debido a su absorción sistémica
Mentol	Crema al 1-5%	Útil en pacientes que refieren alivio con el frío. Las concentraciones más altas pueden causar reacciones de hipersensibilidad y sensación de quemazón
Anestésicos		
Lidocaína/prilocaína	2,5-5%	Útil en el prurito neuropático y posquemaduras. Riesgo de metahemoglobinemia
Capsaicina	Crema al 0,025-0,1%	Especialmente útil en el prurito neuropático y el causado por la enfermedad renal crónica. Puede causar quemazón transitoria
Pramoxina	1-2,5%	Útil en la cara y los genitales, para la enfermedad renal crónica y el prurito neuropático

Datos tomados de Yosipovitch G, Bernhard JD. Chronic pruritus. *N Engl J Med*. 2013;368:1625-1634.

TABLA 435-4 TRATAMIENTOS SISTÉMICOS DEL PRURITO

FÁRMACOS	DOSIS	COMENTARIOS
Antihistamínicos	Hidroxicina: 10-50 mg/6 h Cetiricina: 10 mg/día Fexofenadina: 60-180 mg/día	Sedantes, sin efecto directo sobre el prurito excepto en la urticaria
Antidepresivos		
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina: 25-150 mg/día	Prurito neuropático. Puede causar somnolencia, mareo, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, palpitaciones, hipotensión arterial
Antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos	Mirtazapina: 7,5-15 mg v.o. al acostarse	Prurito nocturno. Puede aumentar el apetito y el peso
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Paroxetina: 10-40 mg/día v.o. Fluvoxamina: 25-150 mg/día v.o. Sertralina: 50-200 mg/día v.o.	Pacientes psiquiátricos y prurito paraneoplásico Pacientes psiquiátricos y prurito paraneoplásico Prurito colestásico
Opiáceos		
Antagonista μ	Naltrexona: 25-50 mg/día v.o.	Prurito asociado con colestasis o enfermedad renal crónica. Puede causar náuseas, vómitos y somnolencia
Agonista κ y antagonista μ	Butorfanol: 1-4 mg inhalados al acostarse	Prurito intratable. Puede causar náuseas, vómitos y somnolencia
Antiepilépticos	Gabapentina: 100-1.200 mg/8 h v.o. Pregabalina: 25-200 mg/12 h v.o.	Prurito neuropático y prurito por enfermedad renal crónica. Puede causar somnolencia, aumento de peso y tumefacción de las piernas
Antagonista de la sustancia P	Aprepitant: 80 mg/día v.o.	Síndrome de Sézary
Inmunodepresores	Ciclosporina: 2,5-5 mg/kg/día v.o. Azatioprina: 2,5 mg/kg/día v.o.	Uso a corto plazo en la dermatitis atópica refractaria. Hay que vigilar la presión arterial y la función renal Dermatitis atópica refractaria. Hay que vigilar la mielodepresión
Radiación ultravioleta B (banda ancha y estrecha)	Tres veces por semana	Dermatitis atópica, psoriasis, prurito de la enfermedad renal crónica

v.o., vía oral.
Datos tomados de Yosipovitch G, Bernhard JD. Chronic pruritus. *N Engl J Med*. 2013;368:1625-1634.

booksmedicos.org

con luz ultravioleta también es eficaz para múltiples tipos de prurito, incluido el secundario a enfermedad renal crónica, además de trastornos más inflamatorios, como la psoriasis y la dermatitis atópica; sin embargo, apenas conocemos el mecanismo subyacente a la mejoría.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

436

EXAMEN DE LA PIEL Y ENFOQUE DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES CUTÁNEAS

JAMES C. SHAW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La dermatología comprende más de 1.000 entidades morbosas, muchas de las cuales se expanden aún más en múltiples subclasificaciones, variantes y etiologías. El primer objetivo del clínico es reconocer rápidamente las pocas enfermedades de la piel capaces de causar morbilidad grave o incluso matar al paciente. Para los demás cientos de dermatosis no potencialmente mortales, una anamnesis minuciosa y una exploración física, que a menudo se realiza antes o al mismo tiempo que la anamnesis, ayuda al clínico a establecer un diagnóstico preciso o derivar a dermatólogos expertos para que lo hagan.[1]

EXAMEN DE LA PIEL

Los requisitos básicos para un buen examen de la piel son iluminación y magnificación. La mejor iluminación es la luz natural o de ventana, pero basta con fluorescentes de techo luminosos, lámparas quirúrgicas o lupas con luz especiales. Para una magnificación simple, una lupa manual de 4× es muy eficaz, pero resulta mejor un dermatoscopio polarizado manual de 10×, especialmente para diagnosticar melanoma[2] y carcinoma de células basales.

Color

La atención al color de las lesiones cutáneas puede ser la clave de un diagnóstico correcto (tabla 436-1). El color de la piel normal adyacente también influye en el aspecto de la dermatosis. Los colores poco aparentes, como violáceo o amarillo, o incluso un simple eritema, pueden ser más difíciles de apreciar en las pieles más oscuras que en las más claras (fig. 436-1). Cuanto más clara sea la piel de una persona, mayor es el riesgo de desarrollar cáncer de piel inducido por el sol (cap. 203).

Palpación

La palpación con la mano desenguantada suele ser importante en el diagnóstico dermatológico. Ejemplos son la fibrosis y esclerosis cutánea de la esclerodermia (cap. 267), la induración y la firmeza de la celulitis (cap. 290), la rugosidad de las queratosis actínicas leves (cap. 440), la firmeza de un dermatofibroma (cap. 440), la púrpura palpable de la vasculitis leucocitoclástica (cap. 439) y la diferencia entre lipoma (blando, subcutáneo) y quiste epidermoide (más firme, intradérmico), o entre nevo dérmico (ligeramente firme) y neurofibroma solitario (blando de consistencia gomosa).

Hay que llevar guantes para protegerse cuando se explore a pacientes que puedan tener enfermedades transmitidas por la sangre, como infección por hepatitis B (caps. 148 y 149) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y a los que tal vez presenten sífilis secundaria (cap. 319) o herpes simple (cap. 374). Los guantes también son esenciales si el clínico desea explorar mucosas, piel denudada, sangre o exudados. Las infecciones cutáneas habituales, por ejemplo, sarna (cap. 441), virus del papiloma humano (cap. 373) y las infecciones superficiales por hongos (cap. 438), no son muy contagiosas, pero es importante lavarse las manos después de un contacto para prevenir su transmisión.

Otra clave para el diagnóstico es determinar la profundidad de la lesión (cap. 435) y si afecta a la epidermis, la dermis, la capa grasa situada debajo de la dermis o más de una capa (tabla 436-2). Los trastornos epidérmicos incluyen el crecimiento desordenado, pero benigno, de los queratinocitos que provoca escamas (descamación) y engrosamiento de la epidermis (psoriasis); la presencia de microvesículas (término histológico: espongiosis) que da lugar al rezume de suero (dermatitis de contacto), y la hiperplasia de la epidermis en lesiones benignas (queratosis seborreica), infecciones (verrugas) o neoplasias malignas (carcinomas de células basales y de células escamosas).

Los trastornos dérmicos causan con frecuencia inflamación debido al reclutamiento de linfocitos, neutrófilos e histiocitos, así como la infiltración de células malignas (linfoma), depósito de anticuerpos (lupus eritematoso, enfermedades autoinmunitarias con ampollas, erupciones farmacológicas), infecciones o lesiones vasculares. El eritema, causado por la vasodilatación de la vasculatura, es el hallazgo dérmico más frecuente, incluso en enfermedades primariamente epidérmicas. Las anomalías son menos frecuentes en la grasa subcutánea que en la epidermis o la dermis, pero la hiperplasia benigna de la capa grasa provoca lipomas benignos. La vasculitis de vasos de tamaño intermedio a menudo se extenderá a la capa grasa en la panarteritis nudosa (cap. 270), y varias paniculitis (p. ej., eritema nudoso) también afectan a la grasa.

ANAMNESIS

Los dos datos más importantes que deben establecerse inmediatamente en la anamnesis son si el problema es agudo (inicio en los últimos días u horas) y el paciente tiene una enfermedad sistémica. Las claves para el diagnóstico provienen de si las lesiones se asocian con prurito o dolor, y qué medicamentos, especialmente nuevos, está tomando el paciente (tabla 436-3). Por ejemplo, la ausencia de prurito significa que el diagnóstico de dermatitis alérgica de contacto (cap. 440) es bastante improbable. En caso de dolor intenso agudo unilateral, quemazón y prurito, siempre hay que considerar el herpes zóster (cap. 439), incluso sin hallazgos en la piel.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Morfología

En los pacientes ambulatorios que no tienen un problema cutáneo potencialmente mortal, las lesiones suelen clasificarse en máculas, manchas, pápulas, placas, nódulos, tumores, vesículas, ampollas o pústulas (tabla 436-4). Sin embargo, el lenguaje lego puede ser igual de eficaz para llegar a un diagnóstico preciso. Por ejemplo, una descripción de «pequeñas protuberancias sólidas elevadas de 0,4 cm de diámetro» es tan clara como «múltiples pápulas». Además, si los términos dermatológicos se usan mal, es posible que los clínicos se vean abocados a un diagnóstico incorrecto. Aunque las lesiones primarias (que aparecen *de novo*) son las más útiles para llegar al diagnóstico correcto, las características secundarias (alteradas por sobreinfección, manipulación, curación, etc.) también son importantes.

Púrpura hace referencia al aspecto de una piel a la que se han extravasado eritrocitos, produciendo así un color de azulado a morado oscuro y negro. La púrpura es macular en casos de petequias minúsculas y equimosis por traumatismos leves. En la vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos, la púrpura se hace palpable, habitualmente en forma de pápulas pequeñas. En las vasculopatías más profundas, la púrpura puede ser nodular, lineal, estrellada o asociada con úlceras por lesiones de las estructuras vasculares en la dermis o grasa subcutánea.

El texto continúa en la página 2644.

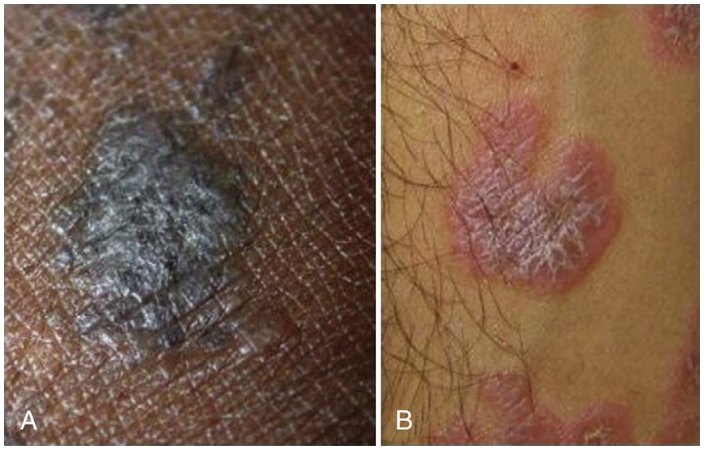

FIGURA 436-1. Pigmentación de la piel. El liquen plano se manifiesta de forma diferente en la piel oscura (A) que en la clara (B). El matiz violáceo observado en B está más atenuado en A, y estas lesiones tienen un color marrón negruzco. Las estrías de Wickham (patrón blanco en encaje) se observan más fácilmente en B. (Tomado de Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012:8.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

con luz ultravioleta también es eficaz para múltiples tipos de prurito, incluido el secundario a enfermedad renal crónica, además de trastornos más inflamatorios, como la psoriasis y la dermatitis atópica; sin embargo, apenas conocemos el mecanismo subyacente a la mejoría.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

436

EXAMEN DE LA PIEL Y ENFOQUE DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES CUTÁNEAS

JAMES C. SHAW

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La dermatología comprende más de 1.000 entidades morbosas, muchas de las cuales se expanden aún más en múltiples subclasificaciones, variantes y etiologías. El primer objetivo del clínico es reconocer rápidamente las pocas enfermedades de la piel capaces de causar morbilidad grave o incluso matar al paciente. Para los demás cientos de dermatosis no potencialmente mortales, una anamnesis minuciosa y una exploración física, que a menudo se realiza antes o al mismo tiempo que la anamnesis, ayuda al clínico a establecer un diagnóstico preciso o derivar a dermatólogos expertos para que lo hagan.[1]

EXAMEN DE LA PIEL

Los requisitos básicos para un buen examen de la piel son iluminación y magnificación. La mejor iluminación es la luz natural o de ventana, pero basta con fluorescentes de techo luminosos, lámparas quirúrgicas o lupas con luz especiales. Para una magnificación simple, una lupa manual de 4× es muy eficaz, pero resulta mejor un dermatoscopio polarizado manual de 10×, especialmente para diagnosticar melanoma[2] y carcinoma de células basales.

Color

La atención al color de las lesiones cutáneas puede ser la clave de un diagnóstico correcto (tabla 436-1). El color de la piel normal adyacente también influye en el aspecto de la dermatosis. Los colores poco aparentes, como violáceo o amarillo, o incluso un simple eritema, pueden ser más difíciles de apreciar en las pieles más oscuras que en las más claras (fig. 436-1). Cuanto más clara sea la piel de una persona, mayor es el riesgo de desarrollar cáncer de piel inducido por el sol (cap. 203).

Palpación

La palpación con la mano desenguantada suele ser importante en el diagnóstico dermatológico. Ejemplos son la fibrosis y esclerosis cutánea de la esclerodermia (cap. 267), la induración y la firmeza de la celulitis (cap. 290), la rugosidad de las queratosis actínicas leves (cap. 440), la firmeza de un dermatofibroma (cap. 440), la púrpura palpable de la vasculitis leucocitoclástica (cap. 439) y la diferencia entre lipoma (blando, subcutáneo) y quiste epidermoide (más firme, intradérmico), o entre nevo dérmico (ligeramente firme) y neurofibroma solitario (blando de consistencia gomosa).

Hay que llevar guantes para protegerse cuando se explore a pacientes que puedan tener enfermedades transmitidas por la sangre, como infección por hepatitis B (caps. 148 y 149) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y a los que tal vez presenten sífilis secundaria (cap. 319) o herpes simple (cap. 374). Los guantes también son esenciales si el clínico desea explorar mucosas, piel denudada, sangre o exudados. Las infecciones cutáneas habituales, por ejemplo, sarna (cap. 441), virus del papiloma humano (cap. 373) y las infecciones superficiales por hongos (cap. 438), no son muy contagiosas, pero es importante lavarse las manos después de un contacto para prevenir su transmisión.

Otra clave para el diagnóstico es determinar la profundidad de la lesión (cap. 435) y si afecta a la epidermis, la dermis, la capa grasa situada debajo de la dermis o más de una capa (tabla 436-2). Los trastornos epidérmicos incluyen el crecimiento desordenado, pero benigno, de los queratinocitos que provoca escamas (descamación) y engrosamiento de la epidermis (psoriasis); la presencia de microvesículas (término histológico: espongiosis) que da lugar al rezume de suero (dermatitis de contacto), y la hiperplasia de la epidermis en lesiones benignas (queratosis seborreica), infecciones (verrugas) o neoplasias malignas (carcinomas de células basales y de células escamosas).

Los trastornos dérmicos causan con frecuencia inflamación debido al reclutamiento de linfocitos, neutrófilos e histiocitos, así como la infiltración de células malignas (linfoma), depósito de anticuerpos (lupus eritematoso, enfermedades autoinmunitarias con ampollas, erupciones farmacológicas), infecciones o lesiones vasculares. El eritema, causado por la vasodilatación de la vasculatura, es el hallazgo dérmico más frecuente, incluso en enfermedades primariamente epidérmicas. Las anomalías son menos frecuentes en la grasa subcutánea que en la epidermis o la dermis, pero la hiperplasia benigna de la capa grasa provoca lipomas benignos. La vasculitis de vasos de tamaño intermedio a menudo se extenderá a la capa grasa en la panarteritis nudosa (cap. 270), y varias paniculitis (p. ej., eritema nudoso) también afectan a la grasa.

ANAMNESIS

Los dos datos más importantes que deben establecerse inmediatamente en la anamnesis son si el problema es agudo (inicio en los últimos días u horas) y el paciente tiene una enfermedad sistémica. Las claves para el diagnóstico provienen de si las lesiones se asocian con prurito o dolor, y qué medicamentos, especialmente nuevos, está tomando el paciente (tabla 436-3). Por ejemplo, la ausencia de prurito significa que el diagnóstico de dermatitis alérgica de contacto (cap. 440) es bastante improbable. En caso de dolor intenso agudo unilateral, quemazón y prurito, siempre hay que considerar el herpes zóster (cap. 439), incluso sin hallazgos en la piel.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Morfología

En los pacientes ambulatorios que no tienen un problema cutáneo potencialmente mortal, las lesiones suelen clasificarse en máculas, manchas, pápulas, placas, nódulos, tumores, vesículas, ampollas o pústulas (tabla 436-4). Sin embargo, el lenguaje lego puede ser igual de eficaz para llegar a un diagnóstico preciso. Por ejemplo, una descripción de «pequeñas protuberancias sólidas elevadas de 0,4 cm de diámetro» es tan clara como «múltiples pápulas». Además, si los términos dermatológicos se usan mal, es posible que los clínicos se vean abocados a un diagnóstico incorrecto. Aunque las lesiones primarias (que aparecen *de novo*) son las más útiles para llegar al diagnóstico correcto, las características secundarias (alteradas por sobreinfección, manipulación, curación, etc.) también son importantes.

Púrpura hace referencia al aspecto de una piel a la que se han extravasado eritrocitos, produciendo así un color de azulado a morado oscuro y negro. La púrpura es macular en casos de petequias minúsculas y equimosis por traumatismos leves. En la vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos, la púrpura se hace palpable, habitualmente en forma de pápulas pequeñas. En las vasculopatías más profundas, la púrpura puede ser nodular, lineal, estrellada o asociada con úlceras por lesiones de las estructuras vasculares en la dermis o grasa subcutánea.

El texto continúa en la página 2644.

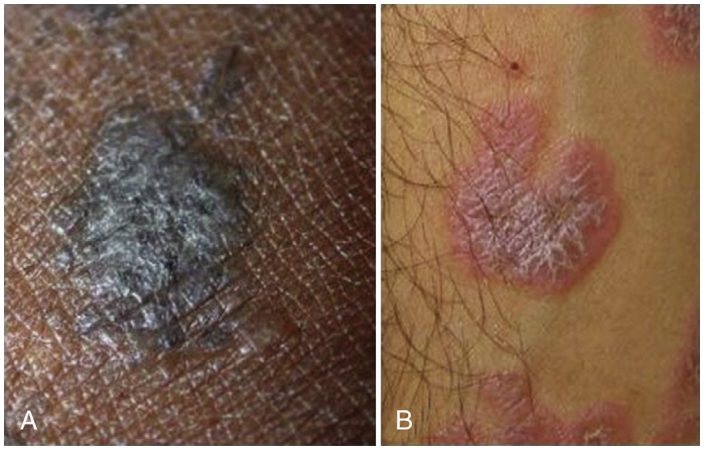

FIGURA 436-1. Pigmentación de la piel. El liquen plano se manifiesta de forma diferente en la piel oscura (A) que en la clara (B). El matiz violáceo observado en B está más atenuado en A, y estas lesiones tienen un color marrón negruzco. Las estrías de Wickham (patrón blanco en encaje) se observan más fácilmente en B. (Tomado de Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012:8.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 436-1 CLAVES DEL COLOR EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CUTÁNEAS

COLOR	EJEMPLO CLÍNICO
Eritema: rosado El color rosado es un hallazgo habitual cuando la vasodilatación (con infiltrado celular mínimo) constituye el trastorno dérmico primario.	 **FIGURA 436-2.** Urticaria (cap. 440).
Eritema: rosado-rojo Aunque muchas dermatosis pueden tener un tono rosado-rojo, la pitiriasis rosada es un ejemplo clásico.	 **FIGURA 436-3.** Pitiriasis rosada (cap. 438).
Eritema: anaranjado-rojo (con escamas) El color en la psoriasis oscila entre anaranjado-rojo y violáceo-rojo. Un trastorno relacionado, la pitiriasis roja pilar, también es de color anaranjado-rojo.	 **FIGURA 436-4.** Psoriasis (cap. 438).

booksmedicos.org

TABLA 436-1 CLAVES DEL COLOR EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CUTÁNEAS *(cont.)*

COLOR	EJEMPLO CLÍNICO
Eritema: rojo-anaranjado-rosado La mezcla de tonos eritematosos es frecuente y dificulta el diagnóstico exclusivamente por el color.	 **FIGURA 436-5.** Dermatitis de contacto alérgica (cap. 438).
Eritema: cobrizo- rojo Infiltrados celulares mixtos con células plasmáticas, observados clásicamente en la sífilis.	 **FIGURA 436-6.** Sífilis secundaria (cap. 319).
Eritema: rojo-marrón El color de los infiltrados histiocíticos, observados habitualmente en enfermedades granulomatosas (p. ej., tuberculosis cutánea, infecciones fúngicas profundas, micobacterias atípicas, sarcoidosis, granuloma anular, lepra, necrobiosis lipoidea), depende de la profundidad de los infiltrados.	 **FIGURA 436-7.** Sarcoidosis (cap. 95).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 436-1 CLAVES DEL COLOR EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CUTÁNEAS *(cont.)*

COLOR	EJEMPLO CLÍNICO
	 **FIGURA 436-8.** Lepra (cap. 326).
	 **FIGURA 436-9.** Necrobiosis lipoidea (obsérvese el tono amarillo claro característico; cap. 440).
Violáceo: morado Los linfocitos en la dermis confieren un tono violáceo al liquen plano, el lupus eritematoso, el linfoma del cutis y el seudolinfoma.	 **FIGURA 436-10.** Liquen plano (pápulas poligonales pruriginosas de color morado; cap. 438).

booksmedicos.org

TABLA 436-1 CLAVES DEL COLOR EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CUTÁNEAS *(cont.)*

COLOR	EJEMPLO CLÍNICO
	

FIGURA 436-11. Lupus eritematoso en una superficie expuesta al sol (exantema «en mariposa» cuando confluyen más las lesiones; cap. 266).

Violáceo: de morado a negro

La sangre en la dermis (p. ej., equimosis, vasculitis, hemorragia subungueal) provoca un color morado oscuro con matices superpuestos de azul y negro. A diferencia de la sangre en los vasos, las lesiones no se blanquean al presionarlas.



FIGURA 436-12. Púrpura. Vasculitis de pequeños vasos con lesiones de tamaño pequeño que confluyen en placas más grandes (cap. 439).



FIGURA 436-13. Una hemorragia subungueal puede remedar un melanoma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 436-1 CLAVES DEL COLOR EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CUTÁNEAS *(cont.)*

COLOR	EJEMPLO CLÍNICO
Gris Los queratinocitos necróticos (p. ej., centro de lesiones en diana del eritema multiforme y borde de la piodermia gangrenosa) confieren un color grisáceo. El tono gris también se observa en caso de melanina en la dermis (p. ej., cambio pigmentario postinflamatorio).	



FIGURA 436-14. Bordes de la piodermia gangrenosa (cap. 440); obsérvese el color gris, que representa necrosis de los queratinocitos.



FIGURA 436-15. Tono gris postinflamatorio central en el lupus cutáneo subagudo (cap. 266) de una persona con piel de color aceituna.

Negro El negro es un signo de necrosis dérmica y epidérmica (p. ej., panarteritis nudosa, síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, necrosis por warfarina o heparina, calcifilaxia, vasculitis con ANCA) debida a afectación vascular, infecciones (p. ej., mucormicosis, aspergilosis, carbunco, CID por meningococemia) o melanina (cuanto más superficial esté la melanina, más oscuro será el color).	



FIGURA 436-16. Necrosis isquémica secundaria a vasculopatía por cocaína contaminada con levamisol. (Tomado de Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012: Table 0.4.)

booksmedicos.org

TABLA 436-1 CLAVES DEL COLOR EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CUTÁNEAS *(cont.)*

COLOR	EJEMPLO CLÍNICO
	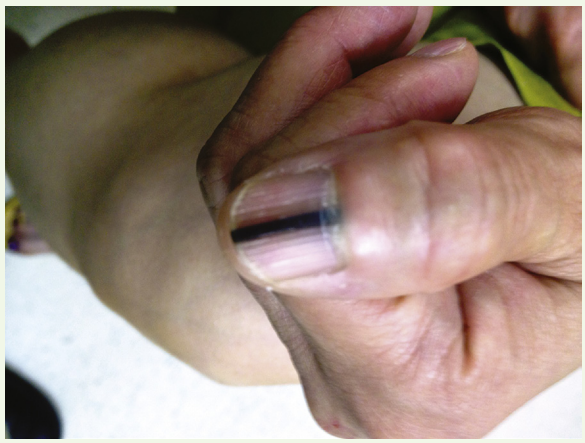

FIGURA 436-17. Melanoma (cap. 203) con depósito superficial de melanina en la placa ungueal.

Marrón
El marrón es el resultado de pigmentos patológicos (p. ej., hemosiderina, hemocromatosis, inducido por fármacos) en la dermis o melanina epidérmica normal en personas de color.



FIGURA 436-18. Tiña versicolor (cap. 438); obsérvese la descamación de color parduzco.



FIGURA 436-19. Dermatitis por estasis (cap. 440); obsérvese el tono marrón en la parte superior secundario a la hemosiderina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 436-1 CLAVES DEL COLOR EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CUTÁNEAS *(cont.)*

COLOR	EJEMPLO CLÍNICO
Blanco El blanco se observa en epitelios mucosos hiperplásicos, esclerosis de la dermis, tejido cicatricial, pérdida de pigmentación y pequeños quistes epidérmicos.	

FIGURA 436-20. Leucoplasia oral vellosa (cap. 425).



FIGURA 436-21. Liquen escleroso (cap. 440). (Tomado de Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012: Fig. 44-12.)

ANCA = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; CID = coagulación intravascular diseminada.

La descamación, una manifestación de producción anómala de estrato córneo, es a menudo una clave importante para el diagnóstico correcto. Se observa con frecuencia como componente primario de diversos trastornos, psoriasis, tiña y pitiriasis rosada, por ejemplo.

Las características secundarias son costras, fisuras, erosión, úlceras, excoriación, atrofia y liquenización (tabla 436-5). Todas ellas pueden ser útiles para diagnosticar un trastorno cutáneo dependiendo de si el hallazgo representa la evolución normal de la enfermedad, como formación de úlceras en la piodermia gangrenosa, o una influencia externa, por ejemplo, liquenización por rascado en un paciente con dermatitis atópica.

Distribución

Algunas enfermedades dermatológicas se reconocen por el lugar donde se manifiestan en el organismo (tabla 436-6). Ejemplos típicos son el herpes zóster (distribución unilateral en un dermatoma de las vesículas), la dermatitis herpetiforme (vesículas pruriginosas sobre las áreas de extensión de los codos, las rodillas y la piel del sacro) y la hidrosadenitis supurativa (nódulos inflamatorios de tipo acné y quistes en las áreas axilares, inguinales e interglúteas). Otras manifestaciones de lugar son la piel expuesta al sol en el lupus eritematoso y la dermatomiositis, la distribución facial del acné vulgar y la rosácea, y la afectación peniana en la psoriasis y el liquen plano.

En las enfermedades que empeoran con el sol no se afectan las áreas situadas debajo de la nariz y el mentón, la parte interna de los brazos, los intertrigos, las falanges medias y distales, y las áreas cubiertas por ropa. En un paciente con eritema y tumefacción bilateral de las piernas y dermatitis, la probabilidad de celulitis es extremadamente baja, porque la celulitis de las extremidades es una enfermedad unilateral.[A1]

Urgencias potencialmente mortales

En el paciente con enfermedad aguda y una dermatosis, el clínico debe determinar si el paciente tiene una enfermedad cutánea potencial y rápidamente mortal, típicamente una infección sistémica o una reacción adversa a fármacos, y, de ser así, qué tratamiento instaurar inmediatamente. Las enfermedades rápidamente mortales con afectación de la piel más frecuentes son infección por herpes zóster diseminada[3] (mortalidad del 30%; cap. 375); infección por herpes simple diseminada (mortalidad hasta del 80% en presencia de encefalitis; cap. 374); necrólisis epidérmica tóxica[4] o su variante, el síndrome de Stevens-Johnson (mortalidad del 20% para la necrólisis epidérmica tóxica; cap. 440); meningococemia (mortalidad del 35%; cap. 298); síndrome del shock tóxico (mortalidad del 30%; caps. 288 y 290); fascitis necrosante (mortalidad del 20-40%; caps. 288 y 290), y enfermedades fúngicas diseminadas, como candidiasis (cap. 338), histoplasmosis (cap. 332) y criptococosis (cap. 336).

En el paciente con enfermedad aguda, los hallazgos físicos que a menudo ayudan a establecer el diagnóstico correcto son los siguientes:

- Múltiples lesiones pequeñas definidas (de 10 a varios centenares; < 1 cm de diámetro) diseminadas por todo el cuerpo que no confluyen en grandes láminas implican una enfermedad infecciosa con diseminación hematógena, como las

El texto continúa en la página 2654.

booksmedicos.org

TABLA 436-2 DIAGNÓSTICOS REPRESENTATIVOS BASADOS EN LA PROFUNDIDAD DE LA ALTERACIÓN CUTÁNEA

PROFUNDIDAD	CARACTERÍSTICAS	TRASTORNOS		EJEMPLO CLÍNICO
Epidérmica	Bordes definidos, incluso muy nítidos Descamación Engrosamiento de la epidermis Ausencia de induración Puede acompañarse de eritema leve (cierta afectación dérmica)	Queratosis seborreica Verrugas Carcinoma de células escamosas *in situ* (enfermedad de Bowen) Ictiosis Impétigo ampolloso Carcinoma de células basales superficial Acantosis negra	Dermatitis seborreica Psoriasis en placas delgadas Dermatitis de contacto leve Pitiriasis rosada Tiña versicolor Tiña del cuerpo Queratosis actínica Micosis fungoide en estadio de mancha	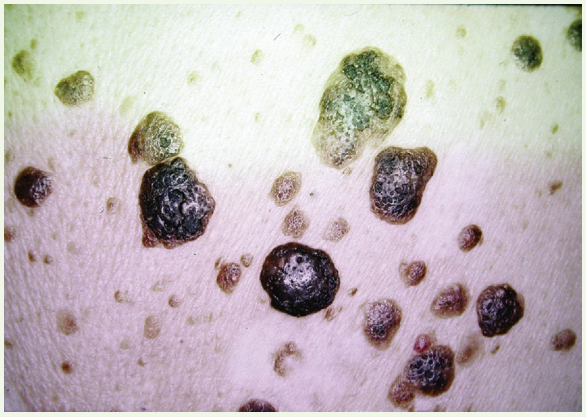
Epidérmica y dérmica La mayoría de las enfermedades cutáneas tendrán cierto grado de afectación dérmica y epidérmica	Bordes moderadamente bien definidos Puede haber descamación Inflamación (eritema) Por lo general, lesiones palpables (elevadas)	Liquen plano Lupus eritematoso sistémico Lupus cutáneo crónico Dermatitis numular (discoide) Micosis fungoide en estadio de placa Piodermia gangrenosa	Dermatitis atópica Vasculitis de pequeños vasos Sífilis secundaria Celulitis/erisipela Carcinoma de células basales nodular Carcinoma de células escamosas Melanoma La mayoría de los trastornos vesiculoampollosos (VHS, autoinmunitaria)	
Dérmica Las enfermedades con afectación dérmica exclusiva suelen consistir en infiltrados de células inflamatorias o malignas que no afectan a la función epidérmica	Márgenes moderadamente bien definidos Sin descamación Superficie lisa Sin úlceras Inflamación variable Habitualmente palpables	Urticaria Sarcoidosis Granuloma anular Lepra Necrobiosis lipoidea Morfea Esclerodermia Micosis fungoide en estadio de placa o tumor	Metástasis cutáneas La mayoría de los quistes Dermatofibromas Nevos melanocíticos dérmicos Mixedema pretibial Otros linfomas cutáneos	

FIGURA 436-22. Queratosis seborreica (cap. 440).

FIGURA 436-23. Liquen plano (cap. 438).

FIGURA 436-24. Sarcoidosis: acúmulos de histiocitos en la dermis superior (cap. 95).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 436-2 DIAGNÓSTICOS REPRESENTATIVOS BASADOS EN LA PROFUNDIDAD DE LA ALTERACIÓN CUTÁNEA *(cont.)*

PROFUNDIDAD	CARACTERÍSTICAS	TRASTORNOS	EJEMPLO CLÍNICO
Grasa subcutánea	Bordes redondeados y/o mal definidos Inflamación variable Piel suprayacente lisa	Grandes quistes, lipomas Eritema nudoso Paniculitis de cualquier etiología Algunos linfomas Vasculitis de vasos intermedios (panarteritis nudosa)	



FIGURA 436-25. Eritema nudoso (cap. 440).

VHS = virus del herpes simple.

TABLA 436-3 CLAVES IMPORTANTES DE LA ANAMNESIS Y EL ESTADO DE SALUD GENERAL

CLAVES	POSIBLES DIAGNÓSTICOS	
Prurito	Dermatitis atópica (eccema) Dermatitis de contacto alérgica Urticaria Sarna	Pénfigo ampolloso Liquen plano Dermatitis herpetiforme Tiña del pie inflamatoria
Ausencia de prurito	Acné vulgar Rosácea Sífilis	Neoplasias malignas de la piel Lupus Pénfigo vulgar Eritema multiforme
Dolor	Herpes zóster Necrosis isquémica (todas las causas) Celulitis Forunculosis	Ántrax Piodermia gangrenosa Enfermedades sistémicas graves
Medicamentos (especialmente nuevos)	Erupciones graves por fármacos Erupciones permanentes por fármacos Erupciones farmacológicas morbiliformes Inmunodepresión	Lupus cutáneo subagudo Agravamiento de psoriasis Urticaria Pérdida del cabello inducida por fármacos
Caquexia/malnutrición	Dermatosis paraneoplásicas Neoplasias malignas cutáneas Psoriasis agravada por el alcohol	Carencias nutricionales Metástasis Trastornos de la conducta alimentaria que provocan carencias nutricionales
Obesidad o aumento de peso	Dermatosis de la diabetes Trastornos tiroideos Enfermedad de Cushing Síndrome del ovario poliquístico Acné	Hirsutismo Estrías Acantosis negra Xantomas eruptivos
Escasa higiene	Infecciones bacterianas de la piel Infestaciones	Drogodependencia
Enfermedad psiquiátrica	Enfermedad cutánea autoprovocada	Dermatosis inducidas por fármacos

booksmedicos.org

TABLA 436-4 TÉRMINOS MORFOLÓGICOS PARA LAS LESIONES PRIMARIAS

TÉRMINOS	ILUSTRACIONES
Mácula: plana, no palpable, diámetro < 1 cm	



FIGURA 436-26. Erupción por fármacos permanente (cap. 440).



FIGURA 436-27. Vitíligo (cap. 441).

Mancha: máculas más grandes, diámetro > 1 cm	



FIGURA 436-28. Eritema multiforme (cap. 439).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 436-4 TÉRMINOS MORFOLÓGICOS PARA LAS LESIONES PRIMARIAS *(cont.)*

TÉRMINOS	ILUSTRACIONES



FIGURA 436-29. Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T [LCLT]; cap. 185).

Pápula: superficial, elevada, palpable, diámetro < 1 cm



FIGURA 436-30. Dermatitis atópica con acentuación folicular (cap. 438).

Placa: elevada, palpable, diámetro > 1 cm

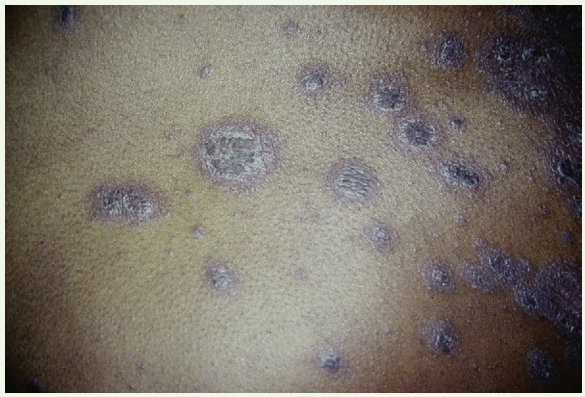

FIGURA 436-31. Psoriasis (cap. 438).



FIGURA 436-32. Lupus discoide (cap. 266).

booksmedicos.org

TABLA 436-4 TÉRMINOS MORFOLÓGICOS PARA LAS LESIONES PRIMARIAS *(cont.)*

TÉRMINOS	ILUSTRACIONES
Nódulo: más profundo que las pápulas, habitualmente de diámetro < 1 cm	
	FIGURA 436-33. Carcinoma de mama metastásico (cap. 198).
Tumor: nódulo grande, diámetro > 1 cm	
	FIGURA 436-34. Melanoma amelanótico (cap. 203).
	
	FIGURA 436-35. Trastorno linfoproliferativo postransplante (cap. 185).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 436-4 TÉRMINOS MORFOLÓGICOS PARA LAS LESIONES PRIMARIAS *(cont.)*

TÉRMINOS	ILUSTRACIONES
Vesícula: < 1 cm, llena de líquido, puede estar umbilicada o contener pus o sangre	 **FIGURA 436-36.** Herpes simple (cap. 374).
Ampolla: > 1-2 cm, llena de líquido transparente, pus o sangre	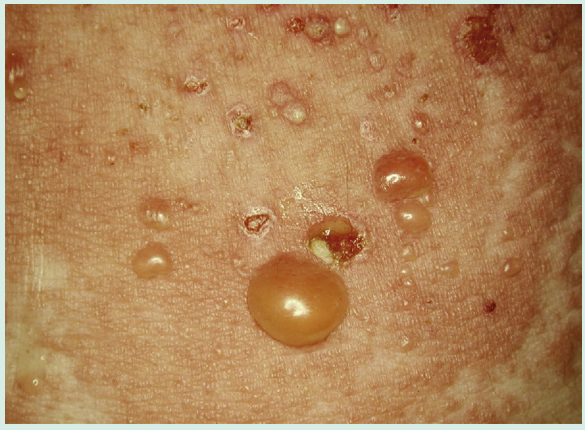 **FIGURA 436-37.** Pénfigo ampolloso con ampollas pequeñas y más grandes (cap. 439).
Pústula: blanca, llena de pus, pequeña, elevada, diámetro < 1 cm	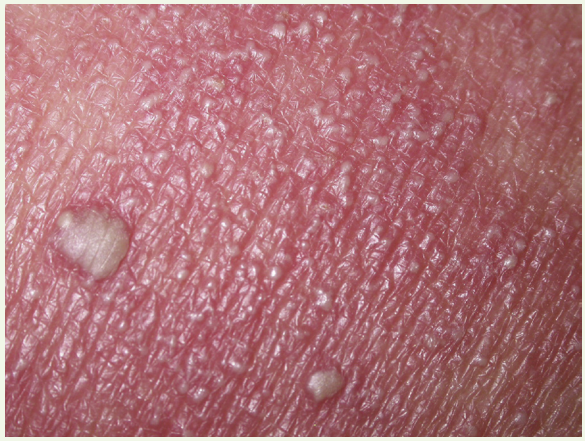 **FIGURA 436-38.** Pustulosis exantematosa generalizada aguda (cap. 439).

booksmedicos.org

TABLA 436-4 TÉRMINOS MORFOLÓGICOS PARA LAS LESIONES PRIMARIAS *(cont.)*

TÉRMINOS	ILUSTRACIONES
Escamas: laminillas blancas queratinosas de estrato córneo retenido	



FIGURA 436-39. Dermatitis numular (cap. 438).

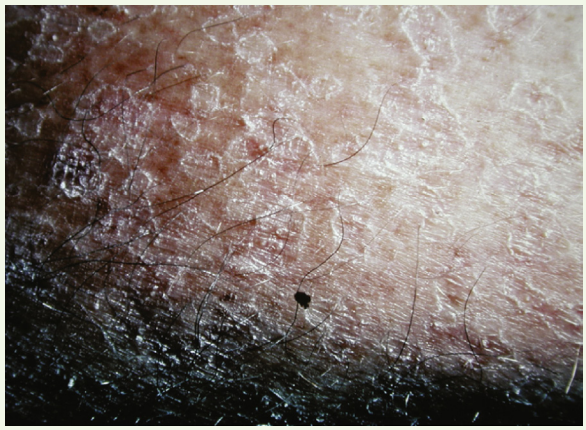

FIGURA 436-40. Poroqueratosis actínica superficial diseminada (cap. 440).

TABLA 436-5 TÉRMINOS MORFOLÓGICOS PARA LAS CARACTERÍSTICAS SECUNDARIAS

Costra: suero seco, de amarilla de hemorrágica según el número de células del exudado



FIGURA 436-41. Impétigo (cap. 441).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 436-5 TÉRMINOS MORFOLÓGICOS PARA LAS CARACTERÍSTICAS SECUNDARIAS *(cont.)*

Fisura: pequeñas grietas lineales en la piel, habitualmente superficiales



FIGURA 436-42. Enfermedad de Hailey-Hailey.

Erosión: pérdida de parte o toda la epidermis que se extiende a la dermis superior como mucho



FIGURA 436-43. Pénfigo vulgar (cap. 439).



FIGURA 436-44. Impétigo ampolloso estafilocócico (cap. 441).

Úlcera: pérdida de la epidermis que se extiende hasta la dermis profunda o grasa



FIGURA 436-45. Herpes simple erosivo crónico (cap. 374).

booksmedicos.org

TABLA 436-5 TÉRMINOS MORFOLÓGICOS PARA LAS CARACTERÍSTICAS SECUNDARIAS *(cont.)*

Excoriación: erosión o úlcera autoprovocada



FIGURA 436-46. Dermatitis facticia (dermatitis *artefacta*).



FIGURA 436-47. Neurodermatitis; obsérvese el límite inferior, adonde no llega la paciente.

Atrofia: habitualmente, adelgazamiento o pérdida de las estructuras dérmicas o la grasa; el término puede aplicarse a cualquier tejido



FIGURA 436-48. Atrofia grasa: paniculitis lúpica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 436-5 TÉRMINOS MORFOLÓGICOS PARA LAS CARACTERÍSTICAS SECUNDARIAS *(cont.)*



FIGURA 436-49. Atrofia central: granuloma elastósico anular de células gigantes.

Liquenización: piel engrosada por frote continuo. Mal definida, con líneas cutáneas acentuadas



FIGURA 436-50. Liquen simple crónico.

TABLA 436-6 LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES CUTÁNEAS COMO CLAVE DIAGNÓSTICA

LOCALIZACIÓN	POSIBLES DIAGNÓSTICOS	
Unilateral	Herpes zóster Herpes simple Trombosis venosa profunda Embolia	Dermatitis de contacto en áreas expuestas Celulitis Fascitis necrosante Neoplasias cutáneas aisladas
Bilateral, diseminada	Proceso con diseminación hematógena Erupción grave por fármacos Infección diseminada por virus, hongos o bacterias Vasculitis Enfermedades autoinmunitarias	Psoriasis Linfoma cutáneo de linfocitos T Sarna Urticaria Dermatitis atópica (eccema) Otras erupciones farmacológicas
Bilateral, zonas limitadas	Dermatitis por estasis Dermatitis de contacto	Vasculitis Eritema multiforme



FIGURA 436-51. Varicela (cap. 375). Múltiples vesículas de pequeño tamaño que no confluyen en ampollas más grandes. Varias lesiones muestran umbilicación central.

que se observan en la varicela (fig. 436-51), el herpes zóster diseminado (virus del herpes simple; fig. 436-52), la infección fúngica diseminada (fig. 436-53) o un proceso vascular inmunitario, por ejemplo, vasculitis autoinmunitaria (fig. 436-54).

- La confluencia de lesiones rojas individuales en láminas de eritema, especialmente en presencia de desprendimiento de la piel o ampollas llenas de líquido, apunta a una erupción farmacológica grave, como necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson (fig. 436-55; cap. 440).
- La mucositis, o inflamación y erosiones de la conjuntiva o de la mucosa oral y anogenital, en un paciente con enfermedad aguda también apunta sobremanera a necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson (cap. 440). Aunque algunas infecciones virales, como virus del herpes y de Coxsackie, pueden causar múltiples lesiones mucosas definidas, la mucositis grave casi nunca es una manifestación inicial en los pacientes con infecciones diseminadas por virus, hongos o bacterias.
- Las vesículas generalizadas (fig. 436-56) indican infección diseminada por virus herpes, varicela (cap. 375) o simple (cap. 374). Las vesículas a menudo se convierten en hemorrágicas o pustulosas 2-5 días después, cuando son infiltradas por eritrocitos o neutrófilos.
- Las ampollas generalizadas (fig. 436-57) con o sin desprendimiento de la piel indican erupción farmacológica grave, como sucede en la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson (cap. 440). Por el contrario, las ampollas

booksmedicos.org

acompañadas de prurito intenso apuntan a pénfigo ampolloso autoinmunitario (fig. 436-58; cap. 439) o dermatitis de contacto alérgica grave (fig. 436-59; cap. 438).

- La púrpura diseminada (v. fig. 436-12) en un paciente con enfermedad aguda puede ser un signo de coagulación intravascular diseminada (cap. 174), que aparece en las infecciones sistémicas graves, la meningococemia, por ejemplo (cap. 298). En situaciones de menos urgencia, es posible que aparezca una púrpura causada por trastornos de la coagulación localizados (reacciones a warfarina o heparina) o puede ser palpable y un signo de vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos[5] (cap. 270). La púrpura por encima de la cintura o en superficies mucosas significa mayormente vasculitis sistémica o trastorno de la coagulación, mientras que la púrpura por debajo de la cintura, especialmente por debajo de las rodillas, puede deberse a la extravasación de eritrocitos debida a un aumento de la presión hidrostática asociado a cualquier causa de inflamación tisular.
- El eritema agudo de manos, pies y región inguinal pélvica (fig. 436-60) asociado con una enfermedad sistémica indica la presencia de una exotoxina bacteriana, como sucede en el síndrome del shock tóxico (caps. 288 y 290). La descamación de la piel de las palmas y las plantas no se aprecia hasta 2 semanas después, de modo que es crucial el diagnóstico precoz y el tratamiento durante la fase de eritema. Por el contrario, la eritrodermia, un eritema confluente sin lesiones individuales, no suele ser mortal inmediatamente y puede aparecer en formas graves de psoriasis (cap. 438), linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide; cap. 185) y erupciones farmacológicas eritrodérmicas (cap. 440).

Pruebas diagnósticas

La diascopia consiste simplemente en presionar con cuidado la piel con algún objeto transparente para observar la vasculatura. Las opciones son un diascopio de plástico transparente, portaobjetos de cristal o cualquier otra lente. Las malformaciones vasculares y hemangiomas pequeños se diagnostican de esta manera, y una exploración minuciosa puede revelar pulsaciones en las telangiectasias aracniformes.

La dermoscopia, también llamada dermatoscopia, emplea una fuente de luz polarizada con magnificación para revelar características de las lesiones cutáneas no visibles con otros métodos. Requiere formación especializada habitualmente fuera del alcance del médico no dermatólogo.



FIGURA 436-52. Virus de la varicela-zóster diseminado. Pápulas y vesículas aisladas diseminadas, muchas con hemorragia. Obsérvese la ausencia de fusión en ampollas más grandes.

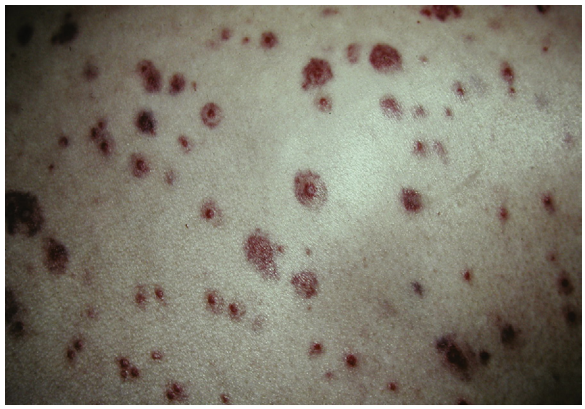

FIGURA 436-53. Candidiasis diseminada. Múltiples lesiones pequeñas aisladas, pápulas en su mayoría, algunas con púrpura circundante, compatible con enfermedad por diseminación hematógena.



FIGURA 436-54. Vasculitis autoinmunitaria. Púrpura con pequeñas petequias aisladas y convergencia en una púrpura lineal.



FIGURA 436-55. Mucositis (síndrome de Stevens-Johnson). Las erosiones extensas en los labios y la mucosa oral apuntan sobremanera a erupciones farmacológicas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.



FIGURA 436-56. Virus de la varicela-zóster. Múltiples vesículas características de la varicela grave.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 436-57. Ampollas (necrólisis epidérmica tóxica). Desprendimiento de grandes láminas de epidermis necrolítica (> 30% de la superficie corporal), que produce áreas extensas de piel denudada. Siguen estando presentes unas pocas ampollas intactas. (Tomado de Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012:328, Fig. 20.10A.)



FIGURA 436-58. Vesículas y ampollas (pénfigo ampolloso). Grandes ampollas, así como otras más pequeñas, y vesículas sobre un fondo de eritema de tipo urticaria.



FIGURA 436-59. Dermatitis de contacto alérgica grave. Ampollas y vesículas sobre un fondo eritematoso. Los casos graves como este pueden confundirse con pénfigo ampolloso, una enfermedad autoinmunitaria.



FIGURA 436-60. Síndrome del shock tóxico. El eritema agudo con una distribución en traje de baño masculino puede ser un signo precoz de síndrome del shock tóxico. En la cara dorsal de las manos y los pies aparece un eritema similar.

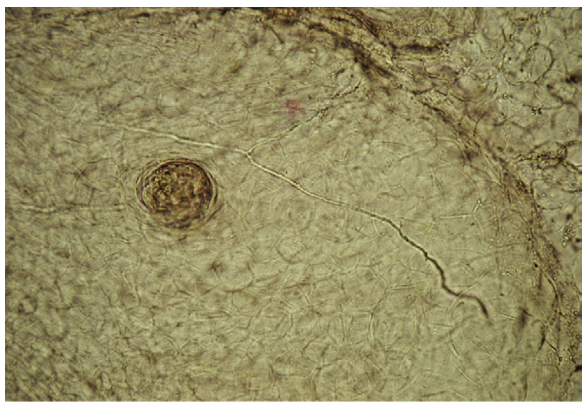

FIGURA 436-61. Examen con hidróxido potásico a 40× que muestra una hifa fúngica lineal.

La porción descamada de una lesión puede rasparse con un escalpelo, sostenido perpendicularmente a la piel para evitar laceraciones, con el fin de obtener una muestra que se analizará usando una solución de hidróxido potásico (KOH) al 10%, que disuelve la queratina, exponiendo así las estructuras no queratinizadas microscópicas (principalmente hifas de hongos). Las escamas se colocan en un portaobjetos de cristal, se aplica la solución de KOH y a continuación se cubre. El portaobjetos se calienta brevemente con una llama (lo mejor es un quemador de alcohol o de Bunsen) al mismo tiempo que se aplica una ligera presión. A continuación, la muestra se examina con potencia baja y media (fig. 436-61). El hallazgo y la interpretación de elementos fúngicos requieren cierto entrenamiento. Esta misma estrategia es también muy eficaz para identificar ácaros (fig. 436-62) y huevos de la sarna, aunque puede usarse aceite mineral en vez de KOH.

La tinción de Tzanck, una prueba consolidada para el herpes zóster y simple, no diferencia entre estos dos virus. Otros métodos para detectar virus del herpes son cultivo viral (lo mejor en el caso del herpes simple), tinción directa de anticuerpos mediante fluorescencia, prueba de reacción en cadena de la polimerasa y microscopia electrónica. El método elegido depende habitualmente de la disponibilidad local.

En la tinción de Tzanck puede emplearse cualquier tinte nuclear (azul de metileno, alanina, hematoxilina, etc.) con el fin de identificar los queratinocitos multinucleados patognomónicos, a menudo denominados células gigantes (fig. 436-63). Para obtener la muestra, el clínico tiene que retirar la cubierta superior de una vesícula y raspar su base, fijar el material extendido sobre el portaobjetos con calor ligero, aplicar varias gotas del tinte, aclarar con agua durante unos segundos, secar ligeramente el portaobjetos y por fin examinar la muestra con una potencia intermedia. El aceite de inmersión es necesario para una buena visualización, con o sin cubreobjetos. Si se desea realizar una tinción de Gram para buscar hongos o bacterias, el clínico fija el material en el portaobjetos, aplica todos los tintes (violeta cristal, yoduro, alcohol, safranina) en su orden correcto durante unos segundos, aclara, seca con suavidad, monta el portaobjetos con aceite de inmersión o mineral, y lo examina con potencia alta.

Una biopsia de la piel puede añadir información muy útil, pero no siempre determina el diagnóstico definitivo. La inmensa mayoría de las lesiones de la piel deben biopsiarse en la zona del proceso patológico más obvio, no en la periferia. La biopsia solo debe realizarse en la periferia de una lesión en el caso de las úlceras, cuyo centro tal vez únicamente muestre tejido de granulación no diagnóstico;[6] en las ampollas es preferible el borde entre ampolla y piel normal, y cuando se desea obtener piel perilesional normal para realizar estudios de inmunofluorescencia. En los demás casos no es necesario obtener piel normal en muestras de biopsia.

Las biopsias de piel se realizan con más frecuencia en forma de sacabocados, que corta un fragmento circular de piel o taladra un cilindro hasta la grasa subcutánea.

booksmedicos.org



FIGURA 436-62. Ácaro de la sarna en el microscopio, en una preparación con aceite del material raspado del extremo de una pequeña grieta en la muñeca.

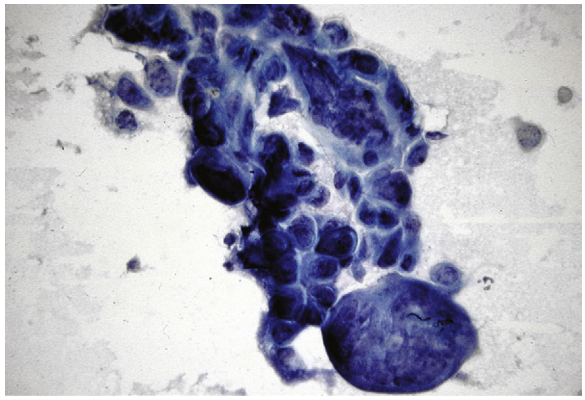

FIGURA 436-63. Queratinocitos multinucleados en una preparación de Tzanck para herpes simple, zóster o varicela. Muestra tomada de la base de una vesícula (40×).

Las muestras de biopsia tienen un diámetro de 2 a 8 mm. La infiltración del tejido blando con lidocaína más adrenalina 5-10 min antes de la intervención minimiza la hemorragia. Para biopsias de 4 mm o más, las suturas controlan la hemorragia y aceleran la cicatrización.

Cuando el diagnóstico es un melanoma probable, la biopsia por escisión, no en sacabocados, debería ser realizada por un dermatólogo o cirujano. Si la profundidad de la afectación no es esencial con vistas al diagnóstico o las decisiones terapéuticas, las biopsias por rasurado resultan útiles para eliminar pequeñas lesiones elevadas en la superficie de la piel. La biopsia de escisión por recorte resulta especialmente útil en la piel flácida de los párpados y los genitales.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN

La mayoría de los médicos sabe cuándo un problema médico se escapa de su nivel de competencia o conocimientos. Como las manifestaciones cutáneas de una enfermedad potencialmente mortal tienen que diagnosticarse rápidamente, es apropiada una interconsulta urgente en los pacientes ingresados que desarrollan nuevas lesiones de la piel o en los ambulatorios con enfermedad grave subyacente. La derivación precoz también está indicada en caso de sospecha de neoplasias malignas, especialmente melanoma.

Bibliografía de grado A

A1. Arakaki RY, Strazzula L, Woo E, et al. The impact of dermatology consultation on diagnostic accuracy and antibiotic use among patients with suspected cellulitis seen at outpatient internal medicine offices: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1056-1061.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

437

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE LA PIEL

VICTORIA P. WERTH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El objetivo del tratamiento es mejorar el cuadro cutáneo con el abordaje menos tóxico y más específico. Ya que muchos tratamientos o medicamentos se pueden aplicar directamente a la piel, la opción tópica es atractiva para tratar muchas enfermedades dermatológicas. Sin embargo, muchas de ellas requieren de terapia sistémica, sobre todo cuando la afectación cutánea es muy extensa o la enfermedad no puede mejorar con un medicamento tópico. Los tratamientos actúan potenciando la función de barrera, eliminando las escamas, controlando la inflamación y el flujo sanguíneo, ejerciendo un efecto antimicrobiano o actuando sobre la proliferación celular. Los recientes avances en el conocimiento de la biología de la piel no siempre se han acompañado de datos basados en la evidencia sobre los beneficios de muchos tratamientos específicos.

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO TÓPICO

Fomentos y apósitos

El agua y el suero salino, aplicados mediante fomentos o en apósitos húmedos, pueden mejorar muchos cuadros cutáneos, incluidas las úlceras, promoviendo la cicatrización de la epidermis y la eliminación de las costras. Las gasas empapadas se aplican sobre las áreas afectadas durante 15 a 30 min varias veces al día, teniendo cuidado de no dejar que la gasa se seque y se adhiera a la piel. Si esto sucede, es necesario empapar la gasa antes de retirar el apósito. No se recomienda el uso de soluciones antisépticas potentes, incluido el peróxido de hidrógeno, porque son tóxicas para las células. La acción rotatoria puede favorecer el desbridamiento. Si hay áreas extensas afectadas, el baño es un buen método para aplicar tratamientos que reduzcan el prurito y la inflamación. El mejor momento para aplicar humectantes, que ayudan a retener agua en las capas superficiales de la piel, es inmediatamente después de un baño o ducha.

Rara vez se usa el paso de apósitos húmedos a secos, excepto cuando se necesita hacer un desbridamiento vigoroso de las heridas. Si se mantiene su uso cuando la herida ya está limpia, se traumatiza la herida y se retrasa su cicatrización. La cura húmeda de las heridas, que suele ser el método ideal, puede lograrse con antibióticos tópicos, por ejemplo una combinación de polimixina B y bacitracina o mupirocina, una gasa impregnada en vaselina o apósitos oclusivos de hidrocoloides. Hay pocos datos de la eficacia del desbridamiento enzimático. La compresión con un apósito de tipo bota multicapa o Unna, que contiene un vendaje elástico de tipo Coban, puede reducir el edema local y facilita la cicatrización de la herida. En contacto con la herida se aplica una gasa impregnada en bacitracina/vaselina o un apósito oclusivo. Este proceder está indicado en úlceras venosas crónicas, diabéticas, úlceras por decúbitos y heridas agudas. Los apósitos húmedos oclusivos, en los cuales las gasas empapadas se recubren con un material impermeable, se utilizan cuando se precisa mantener maceración y calor local. En heridas que no curan se utilizan apósitos biológicos con sustitutos cutáneos o con queratinocitos. Los injertos cutáneos también facilitan la curación de las heridas. El factor de crecimiento plaquetario, aprobado para úlceras diabéticas, puede mejorar modestamente la curación de las heridas.

Medicamentos tópicos

Los medicamentos tópicos combinan un fármaco activo con conservantes, emulsionantes y una base o vehículo apropiados. La absorción sistémica varía entre pacientes, lugares de aplicación y vehículos. Los fármacos que se aplican de forma tópica se absorben con mayor facilidad a través de la piel fina e inflamada. La base puede ser cualquiera de las siguientes: *polvos,* favorecen la desecación y se utilizan para reducir la maceración en las áreas intertriginosas; *loción,* suspensión de aceite en agua; *soluciones,* son vehículos que contienen agua, alcohol o propilenglicol pero no aceite; *geles,* son sólidos a temperatura ambiente pero se funden al contacto con la piel; *crema,* una emulsión de aceite en agua que deja una fina capa de aceite al evaporarse el agua; *pomada,* contiene grasas, como vaselina y pequeñas cantidades de agua, es más oclusiva y por tanto, favorece la absorción de la medicación pero también da un aspecto grasiento; *pasta,* una mezcla de polvo y pomada, o un vehículo en *aerosol.* Las lociones, soluciones y geles penetran menos que las pomadas, pero son muy útiles en áreas pilosas como el cuero cabelludo, en las que la grasa resulta desagradable. Las cremas son menos grasas

booksmedicos.org



FIGURA 436-62. Ácaro de la sarna en el microscopio, en una preparación con aceite del material raspado del extremo de una pequeña grieta en la muñeca.

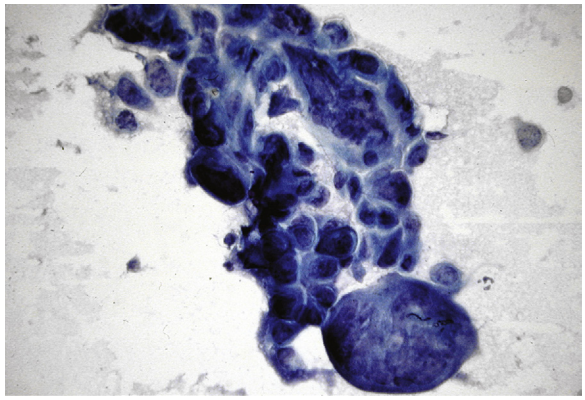

FIGURA 436-63. Queratinocitos multinucleados en una preparación de Tzanck para herpes simple, zóster o varicela. Muestra tomada de la base de una vesícula (40×).

Las muestras de biopsia tienen un diámetro de 2 a 8 mm. La infiltración del tejido blando con lidocaína más adrenalina 5-10 min antes de la intervención minimiza la hemorragia. Para biopsias de 4 mm o más, las suturas controlan la hemorragia y aceleran la cicatrización.

Cuando el diagnóstico es un melanoma probable, la biopsia por escisión, no en sacabocados, debería ser realizada por un dermatólogo o cirujano. Si la profundidad de la afectación no es esencial con vistas al diagnóstico o las decisiones terapéuticas, las biopsias por rasurado resultan útiles para eliminar pequeñas lesiones elevadas en la superficie de la piel. La biopsia de escisión por recorte resulta especialmente útil en la piel flácida de los párpados y los genitales.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN

La mayoría de los médicos sabe cuándo un problema médico se escapa de su nivel de competencia o conocimientos. Como las manifestaciones cutáneas de una enfermedad potencialmente mortal tienen que diagnosticarse rápidamente, es apropiada una interconsulta urgente en los pacientes ingresados que desarrollan nuevas lesiones de la piel o en los ambulatorios con enfermedad grave subyacente. La derivación precoz también está indicada en caso de sospecha de neoplasias malignas, especialmente melanoma.

Bibliografía de grado A

A1. Arakaki RY, Strazzula L, Woo E, et al. The impact of dermatology consultation on diagnostic accuracy and antibiotic use among patients with suspected cellulitis seen at outpatient internal medicine offices: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1056-1061.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

437

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE LA PIEL

VICTORIA P. WERTH

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El objetivo del tratamiento es mejorar el cuadro cutáneo con el abordaje menos tóxico y más específico. Ya que muchos tratamientos o medicamentos se pueden aplicar directamente a la piel, la opción tópica es atractiva para tratar muchas enfermedades dermatológicas. Sin embargo, muchas de ellas requieren de terapia sistémica, sobre todo cuando la afectación cutánea es muy extensa o la enfermedad no puede mejorar con un medicamento tópico. Los tratamientos actúan potenciando la función de barrera, eliminando las escamas, controlando la inflamación y el flujo sanguíneo, ejerciendo un efecto antimicrobiano o actuando sobre la proliferación celular. Los recientes avances en el conocimiento de la biología de la piel no siempre se han acompañado de datos basados en la evidencia sobre los beneficios de muchos tratamientos específicos.

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO TÓPICO

Fomentos y apósitos

El agua y el suero salino, aplicados mediante fomentos o en apósitos húmedos, pueden mejorar muchos cuadros cutáneos, incluidas las úlceras, promoviendo la cicatrización de la epidermis y la eliminación de las costras. Las gasas empapadas se aplican sobre las áreas afectadas durante 15 a 30 min varias veces al día, teniendo cuidado de no dejar que la gasa se seque y se adhiera a la piel. Si esto sucede, es necesario empapar la gasa antes de retirar el apósito. No se recomienda el uso de soluciones antisépticas potentes, incluido el peróxido de hidrógeno, porque son tóxicas para las células. La acción rotatoria puede favorecer el desbridamiento. Si hay áreas extensas afectadas, el baño es un buen método para aplicar tratamientos que reduzcan el prurito y la inflamación. El mejor momento para aplicar humectantes, que ayudan a retener agua en las capas superficiales de la piel, es inmediatamente después de un baño o ducha.

Rara vez se usa el paso de apósitos húmedos a secos, excepto cuando se necesita hacer un desbridamiento vigoroso de las heridas. Si se mantiene su uso cuando la herida ya está limpia, se traumatiza la herida y se retrasa su cicatrización. La cura húmeda de las heridas, que suele ser el método ideal, puede lograrse con antibióticos tópicos, por ejemplo una combinación de polimixina B y bacitracina o mupirocina, una gasa impregnada en vaselina o apósitos oclusivos de hidrocoloides. Hay pocos datos de la eficacia del desbridamiento enzimático. La compresión con un apósito de tipo bota multicapa o Unna, que contiene un vendaje elástico de tipo Coban, puede reducir el edema local y facilita la cicatrización de la herida. En contacto con la herida se aplica una gasa impregnada en bacitracina/vaselina o un apósito oclusivo. Este proceder está indicado en úlceras venosas crónicas, diabéticas, úlceras por decúbitos y heridas agudas. Los apósitos húmedos oclusivos, en los cuales las gasas empapadas se recubren con un material impermeable, se utilizan cuando se precisa mantener maceración y calor local. En heridas que no curan se utilizan apósitos biológicos con sustitutos cutáneos o con queratinocitos. Los injertos cutáneos también facilitan la curación de las heridas. El factor de crecimiento plaquetario, aprobado para úlceras diabéticas, puede mejorar modestamente la curación de las heridas.

Medicamentos tópicos

Los medicamentos tópicos combinan un fármaco activo con conservantes, emulsionantes y una base o vehículo apropiados. La absorción sistémica varía entre pacientes, lugares de aplicación y vehículos. Los fármacos que se aplican de forma tópica se absorben con mayor facilidad a través de la piel fina e inflamada. La base puede ser cualquiera de las siguientes: *polvos,* favorecen la desecación y se utilizan para reducir la maceración en las áreas intertriginosas; *loción,* suspensión de aceite en agua; *soluciones,* son vehículos que contienen agua, alcohol o propilenglicol pero no aceite; *geles,* son sólidos a temperatura ambiente pero se funden al contacto con la piel; *crema,* una emulsión de aceite en agua que deja una fina capa de aceite al evaporarse el agua; *pomada,* contiene grasas, como vaselina y pequeñas cantidades de agua, es más oclusiva y por tanto, favorece la absorción de la medicación pero también da un aspecto grasiento; *pasta,* una mezcla de polvo y pomada, o un vehículo en *aerosol.* Las lociones, soluciones y geles penetran menos que las pomadas, pero son muy útiles en áreas pilosas como el cuero cabelludo, en las que la grasa resulta desagradable. Las cremas son menos grasas

booksmedicos.org

que las pomadas y se utilizan en la cara, las ingles y los pliegues intertriginosos. Las pomadas suelen ser más eficaces en procesos que cursan con sequedad y descamación como el eccema y la psoriasis, y en áreas como las palmas y las plantas, donde la piel es gruesa. No se deben dar en pliegues y en áreas infectadas. La elección de la base se hace según el estado de la piel y la localización de la lesión. Las cintas adhesivas impregnadas son otra forma de tratamiento, permitiendo la oclusión e impidiendo la manipulación de la lesión.

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

Glucocorticoides

Los glucocorticoides tópicos actúan sobre la vasoconstricción, la proliferación, la inmunodepresión y la inflamación. Los estudios sobre su capacidad vasoconstrictora y los ensayos clínicos sobre su eficacia han permitido clasificarlos según su potencia (tabla 437-1). Se aplican en general dos veces al día. Pueden producir efectos secundarios como: atrofia de la piel, telangiectasias, púrpura, estrías, infecciones cutáneas locales (p. ej., foliculitis, tiña y candidiasis), hipopigmentación, hipertricosis, insuficiencia suprarrenal incluso cuando se usan solo en el 20% de la superficie cutánea, y glaucoma si se aplican alrededor del ojo. La prevalencia de estos efectos secundarios es mayor cuando se utilizan esteroides fluorados en zonas de piel fina (p. ej., la cara, la ingle o el escroto), y su uso prolongado en la cara puede producir dermatitis facial, acné y una erupción similar al acné rosácea, que a menudo se exacerba cuando se interrumpe la aplicación del fármaco. Algunos cuadros responden mejor que otros, y se debe elegir un corticoide de una potencia u otra según el tipo de enfermedad y la localización de la misma (tabla 437-2). Los de muy alta potencia o clase I, no deben administrarse durante más de 2 semanas, si bien hay excepciones, y se debe valorar la necesidad de continuar con el tratamiento. El uso de cualquier esteroide fluorado en la cara se basa en un diagnóstico preciso, y se debe limitar su administración tanto en extensión como en duración. Para mejorar la disponibilidad del fármaco, se puede administrar en forma de inyecciones intralesionales, método que se utiliza a menudo para tratar a pacientes con acné quístico, cicatrices hipertróficas, queloides, alopecia *areata,* granuloma anular, lupus eritematoso discoide, lupus profundo o paniculitis lúpica (cap. 266), psoriasis y liquen simple crónico. El acetónido de triamcinolona es el más utilizado, seguido del hexaacetónido de triamcinolona de acción más prolongada. Para evitar la atrofia cutánea local es importante usar las diluciones adecuadas, por ejemplo 2,5 mg/ml en la cara y 5 mg/ml en otras áreas.

Los glucocorticoides sistémicos se usan en dermatología en enfermedades agudas y crónicas pero, si es posible, hay que evitar o minimizar su administración debido a sus bien conocidos efectos secundarios (cap. 35). Los cuadros agudos que necesitan habitualmente esteroides son la dermatitis de contacto grave, por ejemplo por hiedra venenosa, fotodermatitis, dermatitis atópica grave y urticaria aguda. Muchos cuadros cutáneos como la psoriasis y el eccema se exacerban cuando se disminuye la dosis de corticoides, por lo que deben evitarse en estos procesos, aunque si la disminución es gradual esto no suele ocurrir. Se debe individualizar la dosis según el tipo de enfermedad y la gravedad. En determinados procesos, fármacos ahorradores de esteroides, como los inmunodepresores, pueden minimizar la administración de corticoides a largo plazo.

TABLA 437-1 CLASIFICACIÓN DE ALGUNOS ESTEROIDES TÓPICOS DE USO COMÚN SEGÚN SU POTENCIA

Potencia muy alta	Propionato de clobetasol, dipropionato de betametasona, diacetato de diflorasona, propionato de halobetasol
Potencia alta	Amcinonida, pomada de furoato de mometasona, diacetato de diflorasona, crema de halcinónido al 0,1%, fluocinonida, desoximetasona, acetónido de triamcinolona, pomada y crema de diacetato de diflorasona, dipropionato de betametasona, benzoato y valerato de betametasona
Potencia media	Propionato de fluticasona, crema de furoato de mometasona, pomada de halcinónido al 0,25%, crema y loción de acetónido de triamcinolona, crema de acetónido de fluocinolona al 0,2, 0,25 y 0,1% y solución al 0,5%, pomada y crema de valerato de hidrocortisona al 0,2%, pomada de dipropionato de alclometasona al 0,5%, loción de dipropionato de betametasona al 0,5%, crema de butirato de hidrocortisona al 0,1%, crema de benzoato de betametasona al 0,25%, crema de valerato de betametasona al 0,1% y loción al 0,5%, crema de pivalato de flumetasona al 0,3%, crema de desonida al 0,5%
Potencia baja	Crema de hidrocortisona al 1%

TABLA 437-2 APLICACIÓN CLÍNICA DE GLUCOCORTICOIDES TÓPICOS

Potencia muy alta y potencia alta	Psoriasis en placa y palmoplantar, liquen plano, eccema dishidrótico, liquen simple crónico, granuloma anular, sarcoidosis
Potencia media	Dermatitis: alérgica de contacto, atópica, neurodermatitis
Potencia baja	Intertrigo, prurito anal, dermatitis seborreica

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Tratamientos para la psoriasis

En la psoriasis se usan los alquitranes y la antralina (cap. 438). Los primeros se emplean sobre todo en combinación con la luz ultravioleta B (UVB). También se usan en champús y aceites de baño para tratar la seborrea y la psoriasis. La antralina es una hidroxiantrona sintética que inhibe la proliferación de los queratinocitos: tiñe la piel y puede ser irritante, pero es un tratamiento eficaz[A1] (cap. 438).

Calcipotriol

El calcipotriol es un derivado de la vitamina D con propiedades antiproliferativas e inmunomoduladoras en la piel. Si se administran más de 100 g/semana puede producir hipercalcemia, por lo que no se utiliza en las enfermedades diseminadas. Se aplica dos veces al día, puede irritar la piel y tarda de 6 a 8 semanas en ejercer su acción.

Retinoides

Los retinoides son un grupo de sustancias que incluyen la vitamina A y sus derivados. Sus efectos están mediados por la unión a distintas clases de receptores, y el complejo receptor-fármaco actúa sobre otras proteínas reguladoras, que a su vez influyen sobre factores de crecimiento, oncogenes, queratinas o transglutaminasas. Los retinoides actúan sobre el crecimiento, la diferenciación y la morfogenia celulares, inhiben la formación de tumores y el crecimiento de las células neoplásicas, tienen efectos inmunomoduladores y alteran la cohesión celular.

Los retinoides tópicos incluyen el ácido retinoico todo-*trans* (tretinoína), aprobado para el acné y el fotoenvejecimiento (crema al 0,05%), que también se usa para la hiperpigmentación, la atrofia inducida por los esteroides y las estrías. La tretinoína está disponible en forma de crema (0,025%, 0,05%, 0,1%), gel (0,01%, 0,025%) y solución (0,05%). El adapaleno (al 0,1%) y el tazaroteno se usan en el acné (cap. 439). El tazaroteno se emplea también en la psoriasis, a menudo en combinación con esteroides tópicos para minimizar la irritación y el fotoenvejecimiento crónico. En pacientes con linfoma cutáneo de células T, estadios IA o IB, que no responden a corticoides tópicos, se puede utilizar bexaroteno el 1% gel. Los retinoides tópicos pueden ser irritantes, y a menudo provocan una exacerbación de las lesiones antes de la mejoría. Sin embargo, para que sean eficaces se deben usar regularmente. Puede ser necesario el uso de humectantes para minimizar los efectos secundarios.

Los retinoides sistémicos para la piel son la isotretinoína, la acitretina y el bexaroteno. Sus usos son múltiples, pero lo más frecuente es que la isotretinoína se emplee en el acné quístico y *conglobata,* la acitretina en la psoriasis grave (sobre todo en las formas pustulosas y eritrodérmicas) y el bexaroteno en el linfoma T cutáneo. La isotretinoína y la acitretina se han usado también para tratar las formas graves de ictiosis y lupus eritematoso, y para la quimioprevención de los cánceres cutáneos, sobre todo en pacientes trasplantados inmunodeprimidos. Entre los muchos efectos secundarios de los retinoides sistémicos se encuentran la teratogenia, queilitis, caída del pelo, cefaleas, hiperlipidemias, alteración de las enzimas hepáticas, hiperostosis vertebral, calcificación de tendones y ligamentos, osteoporosis e hipotiroidismo central con el bexaroteno.[1] Hay que evitar el embarazo, por lo que la administración de retinoides a mujeres en edad fértil requiere un seguimiento estrecho. El tratamiento del acné se reserva para los casos de acné quístico que no responde a otros tratamientos menos tóxicos; en estos casos un ciclo de isotretinoína de 4 a 5 meses con 0,5 a 1 mg/kg/día, cura el acné en el 85-90% de los pacientes.

Brimonidina

Este agonista selectivo de los receptores α_2-adrenérgicos con actividad vasoconstrictora se usa en la rosácea.[A2]

Fármacos antipalúdicos

Las aminoquinolinas son la hidroxicloroquina, la quinacrina y cloroquina. Estos fármacos poseen efectos inhibidores sobre la producción de citocinas proinflamatorias, la replicación del ADN y la quimiotaxia. Se utilizan en pacientes con enfermedades del tejido conectivo, erupción polimorfa solar, sarcoidosis (cap. 95)

booksmedicos.org

porfiria cutánea tarda (caps. 210 y 439), síndromes esclerodermiformes y vasculitis. Entre los efectos secundarios destacan diarrea, cefalea, irritabilidad, psicosis, hiperpigmentación cutánea y, en raras ocasiones, retinopatía. La retinopatía es muy rara, con dosis de 3,5 mg/kg/día o menos de cloroquina, o de 6,5 mg/kg/día o menos de hidroxicloroquina. Las combinaciones de hidroxicloroquina o cloroquina con quinacrina suelen ser útiles cuando un fármaco aislado no es eficaz.[2] La combinación de hidroxicloroquina y cloroquina no se debe usar debido al mayor riesgo de retinopatía.

Dapsona

La dapsona es una sulfona que inhibe la respuesta de los neutrófilos y posiblemente de los eosinófilos a los estímulos quimiotácticos. Es útil en la dermatitis herpetiforme (cap. 439), las vasculitis cutáneas (cap. 440), la piodermia gangrenosa (cap. 440), el lupus eritematoso ampolloso (cap. 266), la enfermedad de Behçet (cap. 270) y las enfermedades ampollosas autoinmunitarias (cap. 439). El gel tópico al 5% está aprobado para el acné. El uso sistémico se asocia con efectos secundarios que incluyen hemólisis, metahemoglobinemia, neuropatía periférica, agranulocitosis y, rara vez, un síndrome de hipersensibilidad con hepatitis, fiebre y exantema. Antes de su administración hay que determinar la concentración de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y es frecuente que los enfermos con concentraciones normales de esta enzima experimenten una disminución de la hemoglobina de 2 g/dl con dosis terapéuticas de 100 a 200 mg/día.

Talidomida

La talidomida tiene potentes efectos antiinflamatorios, probablemente por la inhibición del factor de necrosis tumoral α (TNF-α). También modifica las moléculas de adhesión en los leucocitos circulantes. Este fármaco es un potente teratógeno, por lo que los pacientes deben someterse a estrictos controles anticonceptivos. Es eficaz en dosis de 50 a 100 mg/día, la mejoría se inicia a las 2 semanas y la respuesta máxima se alcanza a los 2 o 3 meses en los pacientes con lupus eritematoso cutáneo grave (cap. 266), eritema nudoso leproso (cap. 438), aftas, enfermedad de Behçet (cap. 270), escleromixedema, prurigo actínico, enfermedad del injerto contra el huésped (cap. 178), mieloma múltiple (cap. 187) y otras muchas dermatosis inflamatorias. Además de la teratogenia, los principales efectos secundarios son la neuropatía periférica, el estreñimiento, la sedación y, raramente, la amenorrea.

Colchicina

La colchicina, administrada en general en dosis de 0,6 mg dos veces al día, se utiliza en la vasculitis leucocitoclástica (cap. 439) y en la enfermedad de Behçet, así como en algunos pacientes con epidermólisis ampollosa adquirida. Con esta baja dosis oral, su principal efecto secundario es la diarrea.

FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

Antibacterianos

Los antibióticos tópicos se emplean para tratar enfermedades cutáneas superficiales como el acné y la foliculitis, así como para tratar heridas y úlceras de la piel. Pueden actuar disminuyendo la quimiotaxia de los neutrófilos y otros mecanismos antiinflamatorios. Dependiendo del fármaco, se administran en forma de soluciones, geles, compresas y pomadas, y los antibióticos utilizados son eritromicina, clindamicina, tetraciclina y metronidazol.[3,4] El peróxido de benzoílo también posee propiedades antibacterianas y es muy eficaz en el acné leve o moderado, además minimiza la resistencia bacteriana cuando se emplean también antibióticos tópicos (cap. 439). Las pomadas de bacitracina y polimixina B se usan en heridas, pero pueden provocar una hipersensibilidad de contacto; la neomicina no debe utilizarse debido a la elevada incidencia de reacciones alérgicas. La mupirocina es muy eficaz frente a distintas especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus,* y en portadores nasales de estafilococos. Los antibióticos sistémicos como las penicilinas, las cefalosporinas y la eritromicina se usan en pacientes con infecciones de tejidos blandos como impétigo, foliculitis, ántrax, forúnculos, celulitis, ectima, erisipela, infecciones de heridas quirúrgicas y fascitis necrosante. La tetraciclina, doxiciclina y minociclina se emplean en el acné, la rosácea y la dermatitis perioral.[5] Las fluoroquinolonas como el ciprofloxacino son eficaces en el tratamiento de infecciones de tejidos blandos por microorganismos gramnegativos.

Antimicóticos

Los antimicóticos tópicos se usan en pacientes con infecciones micóticas superficiales y limitadas de la piel (cap. 438). Entre los numerosos fármacos existentes se encuentran los azoles (clotrimazol, econazol, ketoconazol, oxiconazol y miconazol), disponibles en forma de cremas y lociones que se aplican una o dos veces al día. Las cremas tienden a ser más eficaces. Los fármacos tópicos frente a dermatofitos, pero no para *Candida,* son la haloprogina y el tolnaftato. Los antimicóticos más modernos derivados de la alilamina son la naftifina y la terbinafina, que poseen efectos fungicidas. La solución tópica de ciclopirox al 8% ha recibido recientemente la aprobación para su uso en el tratamiento y la prevención de las recidivas de la onicomicosis. Las cremas, la suspensión oral y los comprimidos vaginales de nistatina son eficaces en el tratamiento de las infecciones por *Candida*. Las combinaciones de antimicóticos con esteroides tópicos potentes, como el dipropionato de betametasona, no son recomendables debido a la mayor proporción de efectos secundarios debidos al esteroide, y a la disminución de la eficacia del antimicótico.

Los fármacos antimicóticos sistémicos son la griseofulvina, la terbinafina (alilamina), el ketoconazol (imidazol), el itraconazol y el fluconazol.[A3] Estos medicamentos se usan en las micosis cutáneas superficiales diseminadas o graves (cap. 438) producidas por dermatofitos, *Candida* o *Malassezia furfur,* o en las infecciones locales que no responden al tratamiento tópico, como en uñas o cuero cabelludo. El itraconazol y la terbinafina son los únicos antimicóticos orales aprobados en EE. UU. para el tratamiento de la onicomicosis,[6] y la griseofulvina el único medicamento oral aprobado para la tiña del cuero cabelludo. La griseofulvina debe tomarse con una comida grasa para mejorar su absorción y es el único antimicótico que no requiere un control periódico de las enzimas hepáticas. La afinidad de este fármaco por la queratina es escasa, por lo que hay que completar 18 meses en las onicomicosis de las uñas de los pies y 6 meses en las de las manos, y aun así la tasa de curaciones es relativamente baja. La terbinafina es el único fármaco fungicida, el resto son fungiestáticos. Las interacciones con otras medicaciones son menores con la terbinafina que con los antimicóticos triazólicos y el ketoconazol, ya que no inhibe ni induce la isoenzima citocromo P-450 (CYP3A4) hepática (cap. 29). Sin embargo, la terbinafina sí afecta a CYP2D6, otra isoenzima hepática, por lo que está relativamente contraindicada en pacientes que toman ciclosporina o rifampicina. El itraconazol y el fluconazol se han utilizado en terapia pulsátil para las onicomicosis. El fluconazol y la terbinafina no dependen de la acidez gástrica para su absorción gastrointestinal óptima. En conjunto, los efectos secundarios de los antimicóticos sistémicos son similares y consisten en cefalea y síntomas gastrointestinales (griseofulvina, terbinafina), náuseas y vómitos (itraconazol, fluconazol, ketoconazol), hepatitis y síndrome de tipo lúpico (terbinafina).

Antivirales

Las verrugas se tratan con distintos métodos destructivos, entre ellos con soluciones de ácido dicloroacético del 50 al 80%, y de ácido tricloroacético, resina de podofilina y podofilotoxina. Las cremas antivirales tópicas con penciclovir y aciclovir no acortan de manera significativa la evolución del herpes simple. Los fármacos antivirales sistémicos aciclovir, valaciclovir, famciclovir y foscarnet se usan en el tratamiento de la primoinfección y en las recidivas del herpes simple (cap. 374) y el herpes zóster (cap. 375). Estos fármacos bloquean de forma específica la función de la ADN polimerasa viral. El valaciclovir y el famciclovir solo están disponibles en EE. UU. para su uso oral, pero su prolongada vida media intracelular permite una posología cada 8 h. Los pacientes con herpes zóster necesitan dosis más altas que los que tienen infecciones por herpes simple. Los efectos secundarios son náuseas y cefaleas. La vacuna con el virus varicela zóster ha disminuido significativamente la incidencia de herpes zóster en pacientes mayores de 50 años y la recomendación actual consiste en vacunación después de los 60 años (cap. 18). Si es posible, debería administrarse antes de iniciar los inmunodepresores orales.

Antiparasitarios

Las medicaciones tópicas antiparasitarias están indicadas para tratar la pediculosis de la cabeza y del pubis, y la sarna. Además, el metronidazol tópico posee propiedades antiinflamatorias que se utilizan para tratar la rosácea. En la pediculosis y la sarna hay que lavar la ropa del paciente, así como la ropa de cama, y el tratamiento debe aplicarse a todos los miembros de la familia. Un tratamiento eficaz es γ-hexacloruro de benceno al 1%, un hidrocarburo clorado que no se debe usar en lactantes, niños pequeños ni mujeres embarazadas. No es eficaz contra las liendres, por lo que ha de aplicarse de nuevo pasada 1 semana. La crema de permetrina al 5% para la sarna o lavados al 1% son muy eficaces para el piojo de la cabeza en una única aplicación; el crotamitón al 10% y las pomadas tópicas de azufre al 5% son menos eficaces. El malatión es un insecticida organofosforado moderadamente tóxico, debe ser aplicado por la noche para tratar los piojos. Las piretrinas: dos aplicaciones con intervalo de 1 semana para tratar piojos y liendres.

FÁRMACOS ANTIPRURIGINOSOS O ANESTÉSICOS

Analgésicos tópicos

La capsaicina es un componente activo de los pimientos de Cayena y de otras plantas del género *Capsicum,* indicada en la neuralgia postherpética y otras neuritis dolorosas. Excita las fibras neurales aferentes de tipo C y reduce la sustancia P. La capsaicina provoca una sensación de ardor y se aplica cuatro o cinco veces al día durante 5

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

a 6 semanas. La mezcla eutéctica de anestésico local (EMLA), se emplea en cura oclusiva como anestésico tópico antes de una intervención. La lidocaína puede utilizarse como anestésico tópico, pero la benzocaína debe evitarse ya que produce sensibilización.

Fármacos antipruriginosos

La crema de doxepina al 5% está indicada en prurito localizado. El mentol es un alcohol vegetal cíclico de tipo terpeno, que se usa en el prurito no relacionado con liberación de histamina. El clorhidrato de pramoxina es un anestésico tópico empleado en el prurito leve o moderado. Los antihistamínicos orales son importantes en el control del prurito que acompaña a muchas enfermedades cutáneas (tabla 437-3), sobre todo en aquellas en que interviene la histamina, como son la urticaria,[7] el angioedema y la urticaria pigmentaria. Es probable que la eficacia de muchos antihistamínicos que actúan sobre el receptor H_1 se deba a sus propiedades sedantes y anticolinérgicas. Estos antihistamínicos anti-H_1 son la clave del tratamiento sistémico, y pueden combinarse antihistamínicos de distintos grupos para aumentar la eficacia. Los fármacos anti-receptor H_1 de segunda generación son menos sedantes y se usan en los pacientes que no toleran o no mejoran con los de primera generación. La combinación de dos fármacos anti-receptor H_1 puede usarse cuando no es suficiente uno solo; en particular, puede ser útil un antihistamínico sedante por la noche y uno de segunda generación durante el día. En la piel existen receptores H_1 y H_2, y a veces la combinación de fármacos antagonistas de los receptores resulta beneficiosa. En general, los fármacos de primera generación (p. ej., hidroxicina, 10 a 25 mg cada 6 h) se dan en dosis bajas que se van aumentando según tolerancia, siendo recomendable establecer una posología continua y regular. La dosis inicial del antidepresivo tricíclico doxepina es de 10 a 25 mg al acostarse, posee actividad frente a los receptores tanto H_1 como H_2, pero interacciona con fármacos que se metabolizan a través de la vía del CYP450. Los efectos secundarios de los antihistamínicos de primera generación más utilizados son sedación, sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria; en los pacientes ancianos puede ser necesario disminuir la posología. No se debe exceder la dosis de antihistamínicos de segunda generación (p. ej., fexofenadina, 60 mg dos veces al día).

TABLA 437-3 RESUMEN DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS

GRUPO DE ANTIHISTAMÍNICOS	NOMBRE GENÉRICO	POSOLOGÍA MEDIA ORAL EN EL ADULTO
ANTIHISTAMÍNICOS DE TIPO H_1 DE PRIMERA GENERACIÓN		
Alquilamina	Bromfeniramina	4 mg cada 4-6 h
	Clorfeniramina	4 mg cada 4-6 h (acción corta); 8-12 mg cada 8-12 h (acción prolongada)
Amino alquil éter (etanolamina)	Fumarato de clemastina	1,34 mg dos veces al día o 2,68 mg de una a tres veces al día
	Difenhidramina	25-50 mg cada 4-6 h
Etilendiamina	Pirilamina	30 mg dos veces al día
Fenotiacina	Prometacina	10-12,5 mg cuatro veces al día
	Trimepracina	2,5 mg cada 6 h
Piperidina	Azatadina	1-2 mg cada 8-12 h
	Ciproheptadina	4 mg cada 8 h
	Difenilpiralina	2 mg tres o cuatro veces al día
Piperacina	Hidroxicina	25-100 mg tres o cuatro veces al día
ANTIHISTAMÍNICOS TIPO H_1 DE SEGUNDA GENERACIÓN		
Alquilamina	Acrivastina (combinada con seudoefedrina en medicación alérgica)	8 mg cuatro veces al día
Piperidina	Astemizol	10 mg una vez al día
	Loratadina	10 mg una vez al día
	Fexofenadina	60 mg dos veces al día o 180 mg una vez al día
Piperacina	Cetiricina	5-10 mg/día
ANTIHISTAMÍNICOS DE TIPO H_2		
	Cimetidina	400 mg dos veces al día
	Ranitidina	150 mg dos veces al día
	Famotidina	10 mg dos veces al día
	Nizatidina	300 mg al acostarse
ANTIHISTAMÍNICOS DE TIPO H_1 Y H_2		
	Doxepina	10-25 mg al acostarse

FÁRMACOS QUE MEJORAN LAS FUNCIONES DE SUPERFICIE (LUBRICACIÓN, DESCAMACIÓN)

Humectantes

Los humectantes mejoran la piel disminuyendo la descamación y aumentando el contenido acuoso. Suelen contener mezclas de agua y sustancias grasas como vaselina, lanolina, derivados de la lanolina y alcoholes grasos. Los humectantes grasos tienden a funcionar mejor pero estéticamente son menos aceptados.

Queratolíticos

Los α-hidroxiácidos (ácido láctico, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido glucurónico, ácido pirúvico) son queratolíticos muy eficaces, útiles en el tratamiento de los trastornos de la queratinización y fotoenvejecimiento, así como en el acné. El propilenglicol, utilizado en soluciones acuosas del 40 al 60%, puede disminuir la formación de escamas. El ácido salicílico, que actúa disminuyendo la adherencia de los queratinocitos e hidratando las queratinas, se utiliza en diversas concentraciones y con muchas bases distintas para eliminar las escamas, ablandar el estrato córneo, y eliminar verrugas y callos. La urea se usa también en distintas concentraciones como exfoliante de las escamas.

TRATAMIENTOS INMUNOLÓGICOS

Terapias hormonales

Los tratamientos sistémicos que modulen la producción de andrógenos pueden ser beneficiosos en pacientes con acné e hidrosadenitis supurativa. Entre estos tratamientos para acné moderado está la espironolactona y, en mujeres, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado varias combinaciones de anticonceptivos orales, como norgestimato y etinilestradiol, acetato de noretindrona y etinilestradiol, y drospirenona y etinilestradiol, ya que además pueden ser prescritos como anticonceptivos (cap. 238).[A4]

Fármacos inmunodepresores

Los fármacos citotóxicos tópicos son el 5-fluorouracilo, la mecloretamina (mostaza nitrogenada), la carmustina (BCNU), la bleomicina y los inhibidores de la calcineurina, tacrolimús y pimecrolimús.[A5] El 5-fluorouracilo tópico interfiere en el metabolismo y la acción de la pirimidina y bloquea la síntesis del ADN. Se usa para tratar la queratosis actínica,[A6] los epiteliomas basocelulares superficiales, la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide, la queilitis actínica y las verrugas. La aplicación tópica no produce toxicidad sistémica, pero como efectos locales pueden esperarse irritación local, eritema y dolor. La mostaza nitrogenada y el BCNU son fármacos alquilantes que inhiben la síntesis de ADN, ARN y proteínas, y se usan para tratar el linfoma cutáneo de células T (cap. 185); pueden causar reacciones cutáneas y mielodepresión, y es frecuente que la mostaza nitrogenada produzca reacciones cutáneas por hipersensibilidad de contacto.

La bleomicina intralesional interrumpe la síntesis del ADN, y se ha usado en el tratamiento de las verrugas. El tacrolimús tópico y el pimecrolimús, son macrólidos inmunodepresores que actúan sobre los linfocitos T inhibiendo la transcripción de la interleucina 2 (IL-2); están indicados en dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, psoriasis y otras muchas dermatosis inflamatorias. A menudo producen una sensación de ardor en la piel; aunque la absorción sistémica es mínima, se está estudiando si el riesgo de cáncer aumenta con el uso tópico de forma crónica. Los inmunodepresores sistémicos como el metotrexato, azatioprina, tioguanina, hidroxiurea, micofenolato, ciclofosfamida, clorambucilo y ciclosporina están indicados en numerosas enfermedades inflamatorias o de mecanismo inmunitario, sobre todo en la psoriasis generalizada (cap. 438) y como fármacos ahorradores de esteroides en las enfermedades ampollosas autoinmunitarias.

Tratamientos inmunomoduladores

El imiquimod, disponible en crema al 5%, es una imidazoquinolinamina que posee actividad antiviral y antitumoral. Induce la producción local de interferón γ y se usa para tratar verrugas y cánceres cutáneos superficiales. El diclofenaco tópico al 3%, en ácido hialurónico, bloquea la ciclooxigenasa 2 de las lesiones precancerosas, y se ha aprobado para las queratosis actínicas. Se usan muchos fármacos inmunomoduladores sistémicos en dermatología, incluyendo interferones e inhibidores del TNF-α, como el etanercept, adalimumab e infliximab.[8] Los tratamientos anti-IL-12/23 y anti-IL-17 son eficaces en la psoriasis. El ipilimumab, un anticuerpo contra el antígeno 4 asociado a los linfocitos T, resulta eficaz en el melanoma avanzado. Los anticuerpos anti-CD20 son eficaces en el tratamiento de enfermedades ampollosas autoinmunitarias. El interferón α2b se administra tanto por vía intralesional como subcutánea para tratar verrugas genitales, melanomas de alto riesgo, sarcoma de Kaposi, hemangiomas, linfoma cutáneo de células T, queloides, enfermedad de Behçet, crioglobulinemia, vasculitis por la hepatitis C (cap. 149), y quizás carcinoma

booksmedicos.org

de células basales y de células escamosas. Las dosis totales de interferón suelen ser de 3 millones de UI o menos por sesión, y se administra 3 días en semana. Los efectos secundarios son síntomas de tipo gripal, leucopenia, anemia y hepatitis. La denileucina diftitox es una proteína de fusión de un fragmento de la toxina de la difteria genéticamente unido a la IL-2. Va dirigido frente a los receptores IL-2 en la superficie de las células neoplásicas, y se ha probado para pacientes con linfoma cutáneo de células T resistente o recidivante. El alefacept, indicado para la psoriasis, afecta a las células T bloqueando las señales coestimuladoras. La inmunoglobulina intravenosa, indicada en pénfigo vulgar, penfigoide cicatricial y dermatomiositis, actúa a nivel de los receptores Fc y de anticuerpos antiidiotipo. Los anticuerpos contra el receptor 1 de la muerte celular programada (PD-1) son eficaces en el melanoma avanzado.[A7]

La inhibición de la histona desacetilasa aumenta la acetilación de los residuos de lisina que forman el centro octomérico de la histona en la cromatina, y reduce así la capacidad de las histonas de unirse al ADN. Esta unión reducida permite la expansión de la cromatina y la transcripción de los genes supresores de tumores. No obstante, los inhibidores de la histona desacetilasa afectan a la acetilación global y podrían tener efectos más amplios sobre distintas funciones celulares. Dos inhibidores nuevos (vorinostat y romidepsina) están aprobados por la FDA para utilizarlos en los pacientes con linfoma de linfocitos T cutáneo.[9]

La fotoquimioterapia extracorpórea (fotoféresis), en la que se combinan el 8-metoxipsoraleno con la radiación ultravioleta A (UVA) de los linfocitos, se utiliza en el síndrome de Sézary, la forma leucémica del linfoma cutáneo de células T (cap. 185). La plasmaféresis, utilizada en combinación con otros tratamientos inmunodepresores, puede eliminar los autoanticuerpos y los inmunocomplejos en pacientes con enfermedades autoinmunitarias o crioglobulinemia resistentes a otros tratamientos.

VÍAS DIANA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Inhibición de la vía de señales de *hedgehog*

La vía de *hedgehog* está activada en la mayoría de los carcinomas de células basales. El componente central de esta vía de señales es *smoothened* (SMO), una proteína transmembrana que pone en marcha una cascada de señales. El vismodegib, un inhibidor de esta proteína, ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes con carcinomas de células basales avanzados.[A8]

Inhibición de la BRAF cinasa

El vemurafenib es un potente inhibidor del BRAF mutado. Posee efectos antitumorales frente a la mutación V600E del BRAF, y se usa en el melanoma avanzado.[A9]

Otros tratamientos

Fototerapia y láser

Los tratamientos UV se administran con distintas longitudes de onda, según el tipo de enfermedad y la respuesta. En la actualidad, los clínicos usan UVB de banda ancha (290 a 320 nm), UVB de banda estrecha de 311 nm, PUVA (psoraleno con UVA de 320 a 400 nm) y UVA1 (340 a 400 nm). Tanto la UVB como la PUVA se usan en la psoriasis y en el vitíligo, pero también en otros cuadros como la dermatitis numular, dermatitis atópica, el prurito urémico, y el linfoma cutáneo de células T. La radiación UVA1 en dosis altas se usa, sobre todo en Europa, para tratar la dermatitis atópica, la esclerodermia localizada, y la mastocitosis. La PUVA se asocia a mayor riesgo de cáncer de piel, incluido el melanoma. No se conocen los riesgos del tratamiento a largo plazo con UVA, pero se asocia a fotoenvejecimiento, y se ha descrito un aumento del melanoma en relación con el uso de camas de bronceado, en las que gran parte de la exposición es a los rayos UVA. El tratamiento con láser se usa para tratar lesiones vasculares del tipo hemangiomas planos, tatuajes, psoriasis, tumores benignos de piel, piel con daño actínico, así como para la depilación. El tratamiento fotodinámico consiste en la activación de un fotosensibilizante con luz visible, originando una destrucción fotoquímica del tejido o una inmunomodulación. El tratamiento fotodinámico está indicado en queratosis actínicas, enfermedad de Bowen y carcinoma superficial de células basales: produce una necrosis tisular selectiva con la consiguiente destrucción del tumor. El láser fraccionado se ha empleado con éxito en el tratamiento de las queratosis actínicas,[A10] fotolesiones y cicatrices.

Cirugía dermatológica

Aunque en algunos tumores de la piel pueden utilizarse métodos como la electrocoagulación y el curetaje, otros requieren una extirpación o una cirugía de Mohs controlada microscópicamente para garantizar que se ha resecado toda la lesión. Si se trata de tumores recidivantes, de un tipo de tumor con mayores probabilidades de recidiva, o de tumores grandes que requieren la eliminación de la lesión tumoral antes de proceder a la reparación, la estrategia de Mohs puede proporcionar una rápida confirmación de que la extirpación ha sido total, eliminando la menor cantidad de tejido sano circundante. Una vez que los márgenes están libres, se cierra mediante injerto o colgajo cutáneo.

Los pacientes con daño actínico y numerosas queratosis actínicas se pueden tratar con procedimientos ablativos, utilizando *peeling* químicos o remodelación de la superficie cutánea con láser de dióxido de carbono. Los *peeling* químicos pueden hacerse a distintas profundidades e intensidades, con ácido glicólico, ácido acético o incluso fenol. Los láseres que se emplean para eliminar las lesiones de lentigo solar son de la modalidad Q-switched, tales como el neodimio: itrio-aluminio-granate, rubí y alejandrita. Muchos pacientes buscan tratamientos para las arrugas utilizando materiales de relleno como colágeno de origen humano, ácido hialurónico o relajantes musculares como la toxina botulínica tipo A.

Los trasplantes de pelo constituyen una solución quirúrgica al problema de la caída del cabello. El proceso consiste en la obtención de injertos de pelo de la parte posterior del cuero cabelludo y su trasplante en las zonas alopécicas.

Filtros solares

Los filtros solares transparentes absorben los fotones. Se clasifican por el factor de protección solar (SPF) que se determina por el cociente de exposición a los rayos UV necesario para provocar eritema en el área de piel protegida frente a la no protegida. La mayoría de los filtros solares protegen en el rango de UVB o en las longitudes de onda UVA cortas. Ejemplos de sustancias que absorben la radiación UVB son los aminobenzoatos, cinamatos, salicilatos y benzofenonas. Las sustancias que absorben longitudes de onda más cortas de tipo UVA son las benzofenonas y los antranilatos. El mejor bloqueante UVA utilizado en EE. UU. es la avobenzona, que puede combinarse con filtros UVB.[10] Algunos filtros solares son resistentes al agua y proporcionan protección incluso con el sudor o el baño. Los filtros solares pueden producir irritación y, en raras ocasiones, reacciones alérgicas de contacto. Los filtros físicos, tales como el óxido de cinc y el dióxido de titanio, reflejan la luz de la piel e incluyen nuevos polvos reflectantes micronizados que proporcionan una fotoprotección de amplio espectro (UVB y UVA). Los filtros solares disminuyen la incidencia del cáncer de piel y el envejecimiento cutáneo. La ropa refleja parcialmente la radiación UVB, y la ropa tratada con fotoprotectores puede proporcionar una protección importante (SPF 30).

Cosméticos: camuflaje, blanqueadores y caída del cabello

Pacientes con numerosos procesos cutáneos se pueden beneficiar de cosméticos de camuflaje que pueden causar hipersensibilidad de contacto. Productos como Dermablend pueden mezclarse para adaptarse al color de la piel, son gruesos, y pueden cubrir lesiones desfigurantes y se pueden fijar con polvos. Las hidroquinonas, el ácido retinoide tópico y el ácido acelaico (inhibe la tirosinasa) se usan para tratar lesiones hiperpigmentadas como el melasma y el lentigo; estos compuestos pueden irritar y provocar hipopigmentación. El minoxidilo tópico al 2% (de venta libre) y en soluciones al 5% se usa en las alopecias androgénica y *areata*. La finasterida, un inhibidor de la 5α-reductasa, es eficaz en hombres con alopecia androgénica.

Bibliografía de grado A

A1. Mason AR, Mason J, Cork M, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD005028.
A2. Jackson JM, Fowler J, Moore A, et al. Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:699-704.
A3. El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD009992.
A4. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD004425.
A5. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*. 2013;149:25-32.
A6. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, et al. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004415.
A7. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-330.
A8. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366:2171-2179.
A9. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507-2516.
A10. Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, et al. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO2 laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2012;166:1262-1269.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

438

ECCEMAS, FOTODERMATOSIS, ENFERMEDADES PAPULOESCAMOSAS (INCLUIDAS LAS FÚNGICAS) Y ERITEMAS FIGURADOS

HENRY W. LIM

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ECCEMA

Los eccemas más frecuentes (tabla 438-1) comparten características similares. No obstante, se acompañan de un grado variable de edema en la epidermis (espongiosis) y de infiltración por linfocitos y macrófagos en la dermis superficial.

Dermatitis numular

La dermatitis numular aparece con más frecuencia en pacientes de 50 a 69 años de edad. Ambos sexos pueden afectarse; en climas templados, este trastorno se observa con más frecuencia en invierno. La enfermedad parece ser más frecuente y grave en los asiáticos. Su patogenia es incierta, aunque la xerosis es importante.

Los pacientes suelen presentar manchas pruriginosas y eritematosas en forma de moneda con cierta descamación y, en ocasiones, vesículas puntiformes (figs. 438-1 y 438-2). Las lesiones pueden excoriarse y se liquenizan (engrosamiento de la piel con acentuación de las líneas cutáneas). Habitualmente aparecen en las piernas y los brazos, menos en el tronco; la afectación facial es infrecuente. Hay que instruir a todos los pacientes sobre los cuidados de la piel seca, como uso de emolientes y jabones hidratantes, y evitar las duchas prolongadas con agua caliente. Las pomadas de corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1%, dos veces al día durante 1-2 semanas) son útiles para las lesiones activas, y los antihistamínicos orales (p. ej., fexofenadina, 180 mg/día por la mañana, o hidroxicina, 25-50 mg al acostarse, según sea necesario) alivian el prurito. En los casos graves es útil la fototerapia con ultravioleta B de banda estrecha (UVB-BE), un ciclo corto de corticoides orales (prednisona, 0,5-1 mg/kg/día, con una dosis máxima de 60 mg/día durante 1-2 semanas y a continuación suspender gradualmente en 10-14 días) o ingreso en un hospital de día para un tratamiento intensivo tópico y con UVB-BE.

TABLA 438-1 ECCEMAS

Dermatitis numular
Dishidrosis
Dermatitis atópica
Dermatitis seborreica
Dermatitis de contacto alérgica
Dermatitis de contacto por irritantes



FIGURA 438-1. Dermatitis numular. Manchas eritematosas en forma de moneda.

Dishidrosis

La dishidrosis se manifiesta en forma de vesículas puntiformes firmemente asentadas, con más frecuencia a lo largo de las caras laterales de los dedos (figs. 438-3 y 438-4). En los casos graves también se afectan las palmas y las plantas. Las lesiones suelen ser pruriginosas, asociadas con xerosis, descamación y fisuras. La dishidrosis aparece en personas que se lavan a menudo las manos, como trabajadores de restaurantes y madres de bebés. Con el uso extendido de los desinfectantes de manos, la dishidrosis



FIGURA 438-2. Dermatitis numular. Mancha eritematosa en forma de moneda.



FIGURA 438-3. Dishidrosis. Vesículas profundamente asentadas y descamación en los dedos.



FIGURA 438-4. Dishidrosis. Vesículas profundamente asentadas y descamación en los dedos.

booksmedicos.org

se ha reducido en los trabajadores sanitarios. El tratamiento sigue un orden: 1) sustituir el lavado de manos con agua y jabón por el uso de desinfectantes sanitarios; 2) uso generoso de emolientes; 3) pomadas de corticoides tópicos (p. ej., pomada de fluocinonida al 0,05%, dos veces al día durante 2 semanas), y 4) antihistamínicos orales (p. ej., fexofenadina, 180 mg/día por la mañana, o hidroxicina, 25-50 mg al acostarse, según sea necesario).

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica aparece con más frecuencia en niños pequeños, pero los casos graves se mantienen en la edad adulta. En el 90% de los pacientes, la enfermedad comienza antes de los 5 años. La prevalencia estimada es del 15-23%. Los pacientes suelen presentar xerosis, manchas descamadas eritematosas, pequeñas vesículas, excoriación, costras y, no infrecuentemente, impetiginización (fig. 438-5). En los pacientes de piel oscura se observa a menudo una variante papular (fig. 438-6). Con el rascado y frote crónico se produce hiperpigmentación y liquenización. Los lugares habitualmente afectados son el área periorbitaria y las superficies de flexión, como el cuello, la flexura del codo y la fosa poplítea. En los casos graves puede afectarse toda la superficie de la piel. El diagnóstico se establece por la morfología típica, la distribución de las lesiones, y los antecedentes familiares y personales de atopia. La jerarquía terapéutica consiste en: 1) emolientes; 2) pomadas de corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1%, dos veces al día durante 1-2 semanas) o inhibidores de la calcineurina tópicos (pomada de tacrolimús al 0,1% durante 3-4 semanas, o crema de pimecrolimús al 1% durante 3-4 semanas);[A1] 3) antihistamínicos orales (p. ej., fexofenadina, 180 mg/día por la mañana, o hidroxicina, 25-50 mg al acostarse, según sea necesario), y 4) fototerapia con UVB-BE. Aunque el tacrolimús y el pimecrolimús tópicos tienen una alerta especial de la Food and Drug Administration estadounidense por su posible asociación con el desarrollo de neoplasias malignas, un estudio de seguridad de la pomada de tacrolimús de hasta 4 años en pacientes con dermatitis atópica pediátrica no mostró efectos secundarios inmunodepresores. En pacientes refractarios han resultado eficaces el ingreso en un hospital de día, prednisona oral (0,5-1 mg/kg/día), ciclosporina (3-5 mg/kg/día), micofenolato de mofetilo (1-2 g/día) y dupilumab (bloqueante de interleucina 4 y 13, 300 mg/semana por vía subcutánea).[A2]

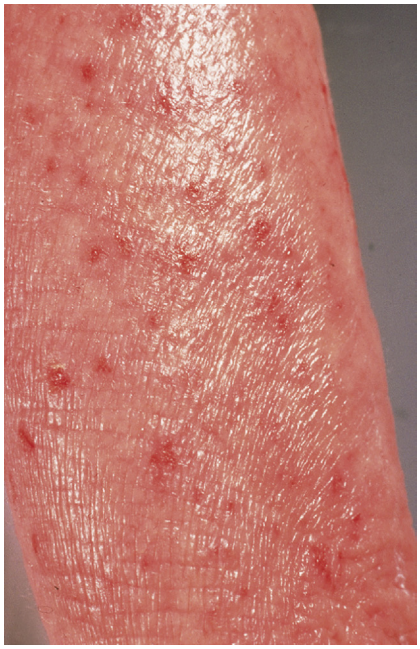

FIGURA 438-5. Dermatitis atópica. Obsérvense el eritema, las excoriaciones y la liquenización.



FIGURA 438-6. Dermatitis atópica en un paciente de piel oscura. Obsérvese la variante papular típica vista con frecuencia en personas de piel oscura.

Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica es un trastorno frecuente que aparece en forma de manchas eritematosas con escamas finas de aspecto grasiento, habitualmente en el área malar, la parte media de la frente y el tórax, y el cuero cabelludo (fig. 438-7). En personas de piel oscura, las lesiones pueden estar hipopigmentadas (fig. 438-8). Su patogenia es desconocida, aunque se sospecha la participación de *Pityrosporum ovale*. Las lesiones son frecuentes en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 392). El diagnóstico es clínico. Los corticoides tópicos (p. ej., crema de hidrocortisona al 2,5% dos veces al día durante 1-2 semanas en las lesiones faciales, solución al 0,01% de acetónido de fluocinolona para el cuero cabelludo dos veces al día durante 3-4 semanas) reducen rápidamente la inflamación; posteriormente, la crema de ketoconazol tópico al 2% dos veces al día según sea necesario (o champú al 2% diariamente o cada 2 días para el cuero cabelludo) es segura como tratamiento a largo plazo.

Dermatitis de contacto alérgica y dermatitis de contacto por irritantes

Las dermatitis de contacto alérgica y por irritantes están provocadas por sustancias exógenas. La dermatitis de contacto alérgica es una reacción de hipersensibilidad retardada a alérgenos externos, mientras que la dermatitis de contacto por irritantes representa una respuesta tóxica inespecífica a los irritantes de contacto. En ambos trastornos, las lesiones aparecen en el área expuesta. En los casos graves, sin embargo,



FIGURA 438-7. Dermatitis seborreica manifestada por manchas y placas eritematosas con escamas finas en el área malar de un paciente con VIH.



FIGURA 438-8. Dermatitis seborreica. Hipopigmentación con escamas finas en la frente y el cuero cabelludo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

puede haber una afectación menos intensa en las áreas no expuestas. Los pacientes con dermatitis de contacto alérgica presentan pápulas eritematosas y pruriginosas y vesículas. Las lesiones se resuelven con escamas delgadas. Puede aparecer hiperpigmentación postinflamatoria, especialmente en las personas de piel oscura. Histológicamente se observa edema epidérmico e infiltrados histiocíticos en la dermis. La dermatitis de contacto por irritantes se manifiesta con lesiones morfológicamente similares a las correspondientes a la dermatitis alérgica. Sin embargo, la dermatitis de contacto por irritantes suele asociarse con una sensación de quemazón en vez de prurito. A menudo se observa hiperpigmentación postinflamatoria. Las alteraciones histológicas consisten en queratinocitos necróticos, necrosis epidérmica e infiltrados de neutrófilos. El tratamiento consiste en la identificación y retirada de la sustancia causal, así como tratamientos sintomáticos con corticoides tópicos y antihistamínicos orales.

FOTODERMATOSIS

Las fotodermatosis son erupciones cutáneas secundarias a exposición a la luz solar (tabla 438-2). Por convención, la radiación electromagnética de la región UV se divide en UVC (200-290 nm), UVB (290-320 nm), UVA-2 (320-340 nm) y UVA-1 (340-400 nm). La luz visible abarca de 400 a 760 nm. Como la UVC emitida por el sol es absorbida por el ozono de la estratosfera, no alcanza la superficie terrestre. Los espectros relevantes en las fotodermatosis son UVB, UVA y, con menos frecuencia, la luz visible.

Erupción lumínica polimorfa

La erupción lumínica polimorfa, la fotodermatosis mediada por la inmunidad más frecuente, se produce en el 10-20% de la población general. Habitualmente aparece en adultos jóvenes, tiene un ligero predominio femenino y se observa en todo el mundo.[1] Las personas afectadas son menos susceptibles a la fotoinmunodepresión cutánea y por este motivo presentan una respuesta exagerada a los neoantígenos inducidos por la UV en la piel. Las lesiones suelen aparecer al comienzo de la primavera, pocas horas después de exponerse a la luz solar. Se manifiestan en forma de pápulas puntiformes (frecuentes en pacientes de piel oscura), pápulas, papulovesículas o, con menos frecuencia, vesículas (fig. 438-9); también pueden ser pruriginosas. Por lo general, las lesiones persisten varios días y se resuelven espontáneamente. El trastorno tiende a mejorar a medida que avanza la estación soleada, fenómeno conocido como acostumbramiento.

La evolución es crónica; solo el 11% de los pacientes presentan una resolución completa de la enfermedad en 16 años, y el 24%, en 32 años. El diagnóstico se basa en la anamnesis típica y las características morfológicas de la lesión; se confirma mediante inducción de las lesiones con pruebas de fotoprovocación. Si las lesiones aparecen principalmente en la cara, hay que descartar lupus. El tratamiento consiste en evitar el sol y el uso de pantallas solares de amplio espectro, corticoides tópicos y antihistamínicos orales. En los casos graves ha resultado eficaz el tratamiento de desensibilización mediante UVB-BE. La desensibilización suele realizarse al comienzo de la primavera exponiendo a los pacientes a dosis crecientes de UVB-BE tres veces por semana hasta completar 15 sesiones.

TABLA 438-2 ALGUNAS FOTODERMATOSIS

Erupción lumínica polimorfa
Dermatitis actínica crónica
Fototoxicidad y fotoalergia
Porfirias

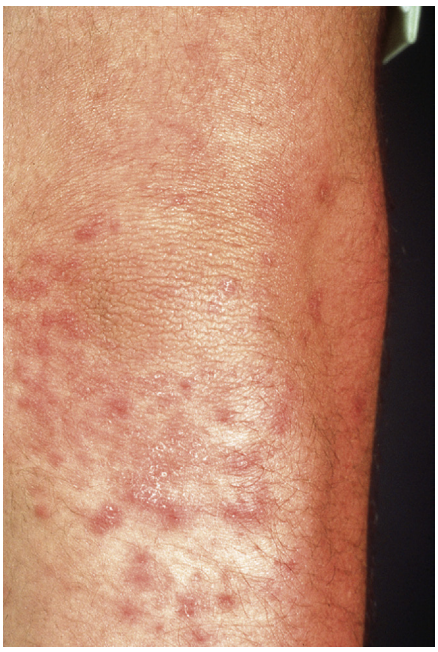

FIGURA 438-9. Erupción lumínica polimorfa. Pápulas eritematosas unas horas después de la exposición a la luz solar.

Dermatitis actínica crónica

La dermatitis actínica crónica es una fotodermatosis crónica que aparece con más frecuencia en los hombres en la séptima y octava décadas de la vida. Se produce en pacientes de todos los grupos étnicos, pero en EE. UU. resulta más frecuente en personas de piel oscura. Se diagnostica en el 5-17% de los pacientes derivados para evaluación de fotosensibilidad. La dermatitis actínica crónica puede evolucionar a partir de una dermatitis de contacto fotoalérgica, dermatitis de contacto alérgica o exposición a una sustancia fotosensibilizadora conocida, aunque también surge *de novo*. Los investigadores han propuesto que este trastorno representa una reacción de hipersensibilidad retardada a un antígeno no identificado.

Los pacientes presentan manchas liquenizadas en áreas expuestas al sol (figs. 438-10 y 438-11). Típicamente quedan indemnes las áreas protegidas del sol, como detrás de la oreja, bajo el mentón, encima de los ojos y el tronco. Al microscopio se observa un infiltrado linfohistiocítico dérmico y en ocasiones células mononucleares atípicas. En las fotopruebas, los pacientes presentan mayor sensibilidad a UVA, UVB, luz visible o una combinación de estas. En un estudio de 178 casos, el 10% se resolvieron en 5 años, y el 50%, en 15 años. Se ha descrito una asociación con la infección por VIH (cap. 392).

El diagnóstico se basa en la anamnesis del paciente y las características morfológicas y distribución de las lesiones. Se confirma mediante fotopruebas.

El tratamiento es complejo. Durante la estación soleada resulta crucial que los pacientes aseguren la máxima fotoprotección posible, consistente en permanecer a la



FIGURA 438-10. Dermatitis actínica crónica. Hiperpigmentación y liquenización; obsérvese la indemnidad de las áreas del cuello y por debajo de la oreja, protegidas del sol.



FIGURA 438-11. Hiperpigmentación y liquenización en un paciente con dermatitis actínica crónica. Obsérvese la indemnidad del área retroauricular, protegida del sol.

booksmedicos.org

sombra, usar pantallas solares de amplio espectro con un factor de protección elevado frente al sol, llevar la ropa adecuada y un sombrero de ala ancha. Otras opciones terapéuticas, en un orden secuencial aproximado, son corticoides tópicos (pomada de fluocinonida al 0,05% dos veces al día), pomada de tacrolimús (al 0,1% dos veces al día), micofenolato de mofetilo oral (1-2 g/día), ciclosporina oral (3-5 mg/kg/día) y azatioprina (hasta 2-2,5 mg/kg/día). En los brotes agudos puede ser necesario el tratamiento con corticoides orales (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día). En los casos refractarios se emplea PUVA junto con corticoides orales o una combinación de micofenolato de mofetilo, PUVA y corticoides orales.

Fototoxicidad y fotoalergia

Los términos *fototoxicidad* y *fotoalergia* hacen referencia al desarrollo de lesiones cutáneas tras la exposición conjunta a un fotosensibilizador oral o tópico y radiación electromagnética. La fototoxicidad es una reacción tóxica cutánea inespecífica, mientras que la fotoalergia es una reacción de hipersensibilidad retardada. Para la mayoría de los fotosensibilizadores, el espectro de acción se encuentra en el intervalo de UVA (tabla 438-3).

Porfirias

La porfiria cutánea más frecuente es la porfiria cutánea tarda: los pacientes presentan fragilidad de la piel y formación de ampollas en las áreas expuestas al sol, con más frecuencia el dorso de las manos y los antebrazos (fig. 438-12; cap. 210). Los pacientes suelen tener hipertricosis periorbitaria y, con menos frecuencia, hiperpigmentación e hipopigmentación periorbitaria moteada. Es posible que aparezcan alteraciones esclerodermoides de la piel en las áreas expuestas y ocultas al sol. La enzima defectuosa es la uroporfirinógeno descarboxilasa. La porfiria cutánea tarda se asocia con ingesta excesiva de alcohol, exposición a estrógenos, infección por hepatitis C (cap. 149), infección por VIH (cap. 392) y hemocromatosis (cap. 212). Invariablemente, los pacientes tienen una concentración alta de ferritina y, con frecuencia, enzimas hepáticas elevadas.

El diagnóstico queda indicado por la imagen clínica característica y se confirma con el perfil de porfirinas prototípico (concentraciones elevadas de 8, 7, 6, 5 y 4-carboxilo porfirinas en la orina e isocoproporfirina en las heces; cap. 210). El tratamiento consiste en evitar los factores desencadenantes (alcohol, vitaminas con hierro, píldoras anticonceptivas compuestas por estrógenos) y flebotomía semanal. En pacientes anémicos (p. ej., aquellos con infección por VIH) resulta útil la hidroxicloroquina en dosis bajas (200 mg/semana).

TABLA 438-3 FOTOTOXICIDAD Y FOTOALERGIA

CARACTERÍSTICAS	FOTOTOXICIDAD	FOTOALERGIA
Lesiones tras la primera exposición	Sí	No
Inicio	Minutos después de la exposición al sol	Demorado (24-48 h después de la exposición al sol)
Sustancias causales habituales	Medicamentos sistémicos	Pantallas solares
Morfología	Vesículas, ampollas, hiperpigmentación	Eccematosa (eritema, descamación)
Tratamiento	Sintomático (corticoides tópicos, antihistamínicos) Retirada de la sustancia causal	



FIGURA 438-12. Erosiones, costras y vesículas en el dorso de la mano de un paciente con porfiria cutánea tarda.

ENFERMEDADES PAPULOESCAMOSAS (FÚNGICAS INCLUIDAS)

La tabla 438-4 recoge las enfermedades papuloescamosas frecuentes.

Psoriasis

EPIDEMIOLOGÍA

La psoriasis es la enfermedad papuloescamosa diagnosticada con más frecuencia. Aparece en el 2-3% de la población general, con una variación considerable en las distintas zonas del mundo. Afecta por igual a hombres y mujeres. Cerca de una tercera parte de los pacientes tienen antecedentes familiares. La psoriasis presenta un máximo bimodal de edad de inicio, a los 22,5 y 56 años. El debut de la psoriasis antes de los 15 años se asocia con una prevalencia mayor de antecedentes familiares de psoriasis y enfermedad más grave.

BIOPATOLOGÍA

En la psoriasis están implicados los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, con una proliferación anómala de queratinocitos. Los factores que participan en la patogenia son la activación de las células presentadoras de antígenos y el desarrollo de linfocitos T_H1 y T_H17. Los mediadores incluyen interleucina 12 (IL-12), IL-23, factor de necrosis tumoral α (TNF-α) e interferón γ.[2] En personas susceptibles genéticamente, la exposición a factores precipitantes, como infecciones (p. ej., infección estreptocócica o VIH), estrés o lesiones físicas, puede activar los linfocitos T y estimular la llegada de neutrófilos y la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios, que conducen al desarrollo de las lesiones cutáneas.

La psoriasis tiene una herencia poligénica compleja.[3] La psoriasis cutánea está muy asociada al antígeno leucocítico humano Cw6 (HLA-Cw6), mientras que la artritis psoriásica puede asociarse a HLA-Cw6, HLA-B38/39 o HLA-B27.[4] Se han descrito cerca de 40 locus fuera del complejo de histocompatibilidad principal en estudios de todo el genoma que aumentan el riesgo de psoriasis, y cabe esperar que esta cifra aumente a medida que se estudien cohortes de mayor tamaño. Muchos de estos locus contienen genes implicados en las vías de señales que son el objetivo de tratamientos biológicos muy eficaces. La psoriasis también se asocia con colitis ulcerosa, linfoma, síndrome metabólico, cardiopatía, depresión, tabaquismo y consumo de alcohol.[5,6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La psoriasis afecta a la piel, el cuero cabelludo y las uñas. Las lesiones cutáneas se caracterizan por máculas, pápulas o placas eritematosas habitualmente recubiertas por escamas plateadas (fig. 438-13). Al eliminar las escamas pueden observarse hemorragias puntiformes (signo de Auspitz), hallazgo que refleja la proliferación de vasos sanguíneos en la dermis superficial. La afectación de las uñas consiste en piqueteado, máculas amarillentas bajo la placa ungueal (signo de la «gota de aceite») y engrosamiento de la uña (onicodistrofia) (fig. 438-14). Una herida banal de la piel puede provocar el desarrollo de lesiones psoriásicas (fenómeno de Koebner). La asociación entre psoriasis e infección por VIH (cap. 392) está bien documentada.

Conocemos varias formas distintas de psoriasis. La *psoriasis vulgar,* el tipo más frecuente, se manifiesta por pápulas y placas eritematosas descamadas persistentes con más frecuencia en los codos, las rodillas y el cuero cabelludo, donde puede asociarse con manchas eritematosas con pústulas (fig. 438-15). La *psoriasis en gotas* suele producirse tras una infección viral o bacteriana (estreptocócica con más frecuencia); se manifiesta por pápulas pequeñas, eritematosas y descamadas a lo largo de una gran área del cuerpo con una distribución en gotas de lluvia. La *psoriasis inversa* es una psoriasis que aparece en áreas con pliegues cutáneos, como la ingle, la axila y los pliegues inframamarios. Se presenta con una mancha eritematosa, algo brillante; por la fricción constante en las áreas afectadas, habitualmente no hay descamación. La *psoriasis eritrodérmica* consiste en una eritrodermia extensa con escamas plateadas finas. La *psoriasis palmoplantar* se manifiesta por manchas y placas queratósicas

TABLA 438-4 ENFERMEDADES PAPULOESCAMOSAS

Psoriasis
Pitiriasis roja pilar
Pitiriasis rosada
Liquen plano
Liquen nítido
Sífilis secundaria
Pitiriasis liquenoide
Parapsoriasis
Micosis fungoide
Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex
Eritema acro necrolítico
Dermatofitosis
Tiña versicolor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

descamadas en las palmas y las plantas, muy frecuentemente con fisuras acompañantes. La *psoriasis pustulosa de von Zumbusch* es una variante infrecuente de psoriasis con pústulas generalizadas de 2-3 mm de diámetro asociadas con la aparición de fiebre.

De los pacientes con psoriasis, el 5-30% también pueden tener artritis psoriásica, que en ocasiones precede a la aparición de las lesiones cutáneas (cap. 265). Cerca del 95% de estos pacientes presentan una oligoartritis asimétrica periférica que afecta a las articulaciones interfalángicas de las manos y los pies, mientras que solo el 5% tienen afectación axial o esquelética exclusiva.



FIGURA 438-13. Psoriasis. Manchas eritematosas con escamas plateadas.



FIGURA 438-14. Psoriasis. Engrosamiento y destrucción de la placa ungueal (onicodistrofia). Obsérvense las manchas eritematosas con escamas plateadas en el área periungueal.

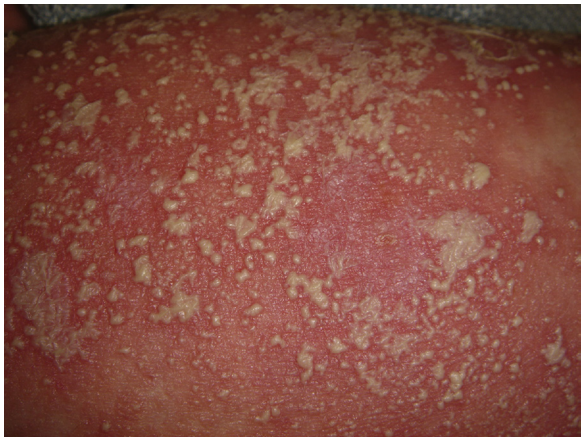

FIGURA 438-15. Psoriasis. Mancha eritematosa con pústulas en un paciente con enfermedad activa.

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de psoriasis se establece de acuerdo con la anamnesis y la exploración física únicamente. Sin embargo, en los pacientes con psoriasis eritrodérmica es necesaria una biopsia cutánea para descartar otras causas de eritrodermia generalizada, como erupción farmacológica, linfoma cutáneo de linfocitos T (cap. 185) y pitiriasis roja pilar.

TRATAMIENTO

Tto

Las modalidades terapéuticas secuenciales (tabla 438-5)[A3-A9] comienzan con tratamiento tópico, a base de UV, y a continuación tratamiento sistémico clásico, compuestos biológicos o un inhibidor de la fosfodiesterasa oral.[7] En los casos refractarios se usa a menudo un tratamiento combinado. No deben emplearse corticoides orales, porque la psoriasis puede empeorar cuando se suspenden.

Pitiriasis roja pilar

EPIDEMIOLOGÍA

La pitiriasis roja pilar aparece por igual en los hombres y las mujeres; su incidencia oscila entre 1 de cada 5.000 pacientes nuevos de dermatología en el Reino Unido y 1 de cada 50.000 en la India. Esta enfermedad es más frecuente en su forma adquirida, aunque se ha descrito ocasionalmente una forma familiar (autosómica dominante con expresión variable). Como posibles desencadenantes se han propuesto un metabolismo anómalo de la vitamina A y la autoinmunidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma más frecuente de pitiriasis roja pilar es el tipo I, caracterizado por placas diseminadas de color salmón con escamas finas, islotes indemnes, descamación del cuero cabelludo, queratodermia cérea de las palmas y las plantas e hiperqueratosis folicular (figs. 438-16 y 438-17). En adultos, el trastorno comienza típicamente en la cara y pasa a las extremidades superiores; en la forma infantil suele comenzar en la mitad inferior del cuerpo. Puede aparecer ectropión y prurito. La pitiriasis roja pilar atípica del adulto se manifiesta por queratodermia palmoplantar con escamas gruesas y alopecia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y el hallazgo histológico característico de paraqueratosis vertical y horizontal alternante en el estrato córneo.

TABLA 438-5 ABORDAJE TERAPÉUTICO SECUENCIAL EN LA PSORIASIS

Compuestos tópicos	Corticoides (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1%) Análogos de la vitamina D (p. ej., crema de calcipotrieno al 0,005%) Retinoides (p. ej., crema de tazaroteno al 0,1%)
Fototerapia	Ultravioleta B de banda estrecha (tres veces/semana) PUVA (psoraleno y ultravioleta A tres veces/semana)
Tratamiento sistémico clásico	Metotrexato (10-20 mg/semana) Ciclosporina (3-5 mg/kg/día) Micofenolato de mofetilo (1,5-2 g/día) Acitretina (25-50 mg/día)
Biológicos	Inhibidores del TNF-α • Etanercept (50 mg/semana s.c.)[A3] • Adalimumab (40 mg cada 2 semanas s.c.) • Infliximab (5-10 mg/kg cada 8 semanas i.v.) Anti-IL-12/23 • Ustekinumab (45-90 mg cada 12 semanas s.c.)[A4]
Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 oral	Apremilast (30 mg/12 h)[A5]
Tratamientos futuros potenciales*	Anticuerpos antirreceptor de IL-17 • Brodalumab[A6] Anticuerpos anti-IL-17 • Secukinumab[A7] • Ixekizumab[A8] Inhibidor de la cinasa de Janus oral • Tofacitinib[A9]

IL = interleucina; i.v. = intravenoso; s.c. = subcutáneo; TNF = factor de necrosis tumoral.
*Las dosis podrían cambiar cuando sean aprobados por la FDA, si así fuera.

booksmedicos.org

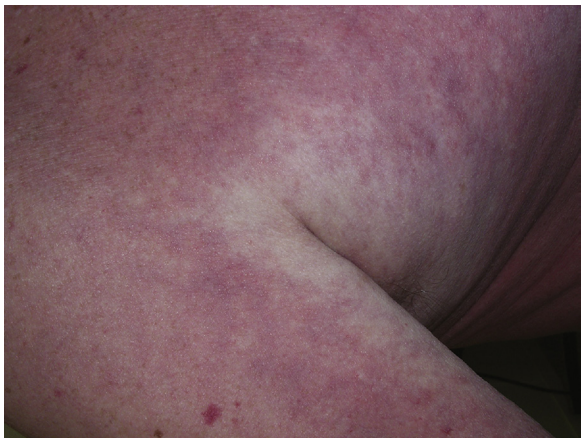

FIGURA 438-16. Pitiriasis roja pilar. Obsérvense las placas anaranjadas eritematosas con islotes indemnes.



FIGURA 438-17. Pitiriasis roja pilar. Hiperqueratosis palmar con escamas céreas.

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento más eficaz son los retinoides orales (acitretina, 25-50 mg/día durante 2-4 meses). Algunos pacientes se benefician del metotrexato (7,5-15 mg/semana) o la ciclosporina (3-5 mg/kg/día). Los antagonistas del TNF, usados con las mismas dosis que en la psoriasis, resultan útiles para los pacientes con enfermedad de tipo I refractaria.[A10] Los queratolíticos tópicos, por ejemplo, loción de lactato de amonio al 12% dos veces al día, son tratamientos complementarios útiles.

Pitiriasis rosada

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La incidencia de pitiriasis rosada se ha descrito en 3-30 por 1.000 pacientes. Aparece en todos los grupos étnicos, con más frecuencia en la tercera y cuarta décadas de la vida, con un ligero predominio femenino. Su causa es desconocida y se ha reseñado una posible asociación con el virus de herpes humano de tipos 6 y 7.[8]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el 50-90% de los pacientes, la pitiriasis rosada comienza por una lesión primaria (mancha heraldo) consistente en una mancha oval eritematosa con descamación de unos centímetros de diámetro (fig. 438-18). Habitualmente esta lesión se sigue pocos días después de manchas eritematosas descamadas más pequeñas, muy poco

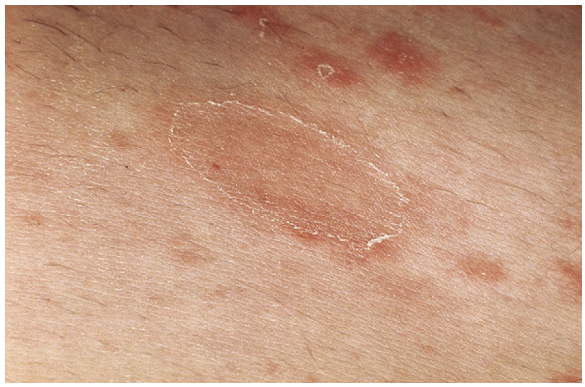

FIGURA 438-18. Pitiriasis rosada. Gran mancha eritematosa oval (mancha heraldo) acompañada de manchas eritematosas más pequeñas.

pruriginosas, en el tronco, y con menos frecuencia en la parte proximal de las extremidades. Como norma, las palmas y las plantas no resultan afectadas. La distribución de la erupción, especialmente en la espalda, tiende a seguir las líneas de división de la piel, y resultando en una distribución en «árbol de Navidad». La erupción es autolimitada y se resuelve en 6-8 semanas. En unos pocos casos, las lesiones pueden persistir.

DIAGNÓSTICO

Por lo general, el diagnóstico es clínico. El diagnóstico diferencial más importante es con la sífilis secundaria, que, a diferencia de la pitiriasis rosada, suele afectar a las palmas y las plantas. Se recomienda realizar pruebas serológicas para descartar sífilis (cap. 319).

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento es básicamente sintomático, con corticoides tópicos y antihistamínicos orales. La fototerapia con UVB-BE debe reservarse para casos graves y refractarios.

Liquen plano

EPIDEMIOLOGÍA

El liquen plano aparece con más frecuencia en personas de 30 a 60 años de edad. Las mujeres resultan afectadas más que los hombres y tienden a ser algo mayores al inicio de la enfermedad. La prevalencia en la población general está en torno al 1%.

BIOPATOLOGÍA

Histológicamente, el liquen plano se caracteriza por un denso infiltrado linfocítico en la unión dermoepidérmica. El infiltrado está formado predominantemente por linfocitos T, hallazgo que apunta a la participación de la inmunidad celular en la patogenia. Como el liquen plano o las erupciones de tipo liquen plano aparecen tras la exposición a fármacos o sustancias químicas (p. ej., revelado de fotografías en color), se ha propuesto que los fármacos y las sustancias químicas inducen una respuesta mediada por linfocitos T contra la epidermis. El liquen plano puede asociarse con infección por hepatitis C (cap. 149).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan pápulas aplanadas de eritematosas a violáceas, a menudo con líneas blancas en encaje (estrías de Wickham) en las muñecas, los antebrazos y los genitales (fig. 438-19).[9] El *liquen plano oral* consiste en pápulas y manchas blancas con aspecto reticulado, habitualmente a lo largo de la línea de mordida de la mucosa bucal. En la lengua (fig. 438-20) y la mucosa genital pueden aparecer lesiones similares. También hay en ocasiones erosiones dolorosas. El *liquen plano hipertrófico* se produce por lo general en las extremidades inferiores en forma de manchas violáceas liquenizadas, probablemente secundarias al frote y rascado crónico de las lesiones de liquen plano.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece por la clínica y se confirma mediante el hallazgo histológico característico del infiltrado liquenoide de linfocitos en la unión dermoepidérmica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

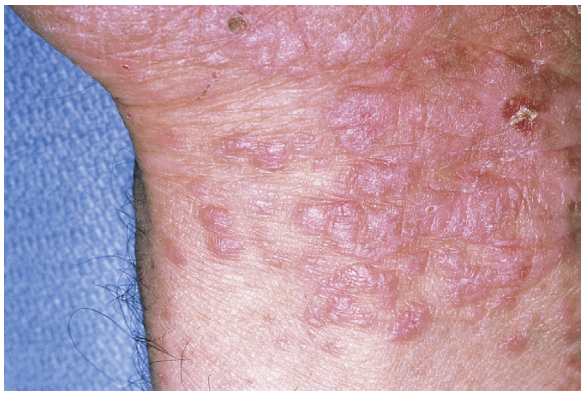

FIGURA 438-19. Liquen plano. Pápulas eritematosas aplanadas en la muñeca.



FIGURA 438-20. Liquen plano de la lengua. Obsérvense las placas blanquecinas en la superficie dorsal de la lengua, con líneas blancas reticuladas en la parte distal.

TABLA 438-6 OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA EL LIQUEN PLANO

LESIONES CUTÁNEAS
Corticoides tópicos (pomada de triamcinolona al 0,1% dos veces al día)
LESIONES HIPERTRÓFICAS
Corticoides intralesionales (suspensión de triamcinolona, 3-5 mg/ml)
LESIONES ORALES
Pasta de corticoides (pasta de triamcinolona al 0,1% dos veces al día) o solución de ciclosporina (100 mg/ml, 2 ml dos veces al día; enjuagar y escupir)
LIQUEN PLANO GENERALIZADO, EROSIONES ORALES/GENITALES DOLOROSAS, ENFERMEDAD REFRACTARIA
Fototerapia con UVB de banda estrecha (dos o tres veces/semana) Prednisona oral (0,5-1 mg/kg, suspenda gradualmente en 6-8 semanas) Micofenolato de mofetilo (1-2 g/día) Ciclosporina (3-5 mg/kg) Inhibidores del factor de necrosis tumoral α (v. tabla 438-5)

TRATAMIENTO

Tto

Las opciones terapéuticas dependen de la localización de las lesiones (tabla 438-6). Sin tratamiento, las lesiones cutáneas suelen resolverse en 1 año aproximadamente, mientras que las lesiones orales e hipertróficas tienden a ser mucho más crónicas, y persisten un promedio de 4,5 y 8,5 años, respectivamente.



FIGURA 438-21. Liquen nítido. Obsérvense las pequeñas pápulas del color de la piel en la parte superior de la espalda.

Liquen nítido

El liquen nítido es un trastorno bastante infrecuente que por lo general aparece en niños o adultos jóvenes. Su incidencia se ha estimado en 3,4 casos por 10.000 personas. Es más frecuente en las personas de piel oscura. Su causa es incierta.

Las lesiones son pápulas individuales asintomáticas, de 1-2 mm, brillantes y del color de la piel, a veces con escamas finas en su superficie, que aparecen con más frecuencia en los genitales o los antebrazos, y en ocasiones en el tronco (fig. 438-21). También está descrita una forma generalizada excepcional. En el microscopio se observa un denso infiltrado linfocítico en la dermis superficial y en la unión dermoepidérmica. A diferencia del liquen plano, cuyo infiltrado suele afectar a toda la unión dermoepidérmica, el del liquen nítido tiende a ser mucho más local.

El diagnóstico se confirma con la imagen clínica típica y las alteraciones histológicas características. El trastorno suele remitir espontáneamente en unos años, de modo que el tratamiento, a base de corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1% dos veces al día durante 2 semanas) y antihistamínicos orales (p. ej., fexofenadina, 180 mg/día por la mañana o hidroxicina, 25-50 mg al acostarse) se reserva para los casos sintomáticos exclusivamente.

Sífilis secundaria

Las lesiones aparecen típicamente 1-2 meses después del desarrollo del chancro primario (cap. 319). No obstante, es posible que hasta el 25% de los pacientes no recuerden haber tenido un chancro. Una vez producida la erupción, dura de 1 a 3 meses.

Clínicamente, la sífilis secundaria puede presentarse como máculas eritematosas (roséola sifilítica), pápulas y manchas ovales o circulares de eritematosas a hiperpigmentadas cubiertas de escamas, o una erupción maculopapular (fig. 438-22). En ocasiones también hay una erupción nodular. Las lesiones tienden a ser generalizadas, y las palmas y las plantas se afectan con mucha frecuencia (fig. 438-23). El diagnóstico se establece por anamnesis, exploración física y serología positiva. La biopsia de piel muestra proliferación de células endoteliales en la dermis y un denso infiltrado dérmico con múltiples células plasmáticas. El tratamiento recomendado actualmente es penicilina G benzatina intramuscular (2,4 millones de U por vía intramuscular en una sola dosis).

Pitiriasis liquenoide

La pitiriasis liquenoide se manifiesta por pápulas eritematosas apenas pruriginosas recubiertas de escamas, diseminadas por todo el cuerpo. En la forma aguda (pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda [PLYVA]), la parte central de las lesiones desarrolla vesículas, pústulas y hemorragias, que en última instancia se transforman en costras. El paciente puede tener síntomas constitucionales leves de fiebre y malestar. La forma crónica (pitiriasis liquenoide crónica [PLC]) se produce en forma de pápulas y manchas asintomáticas, de eritematosas a hiperpigmentadas, recubiertas por escamas finas; el tronco y las extremidades se afectan con frecuencia. En el microscopio, la PLYVA y la PLC se caracterizan por un denso infiltrado linfocítico en la dermis, con linfocitos CD8 predominantes en la PLYVA y CD4 en la PLC.

booksmedicos.org



FIGURA 438-22. Sífilis secundaria. Pápulas con costra en el codo.



FIGURA 438-23. Sífilis secundaria. Pápulas y manchas descamadas en la palma.

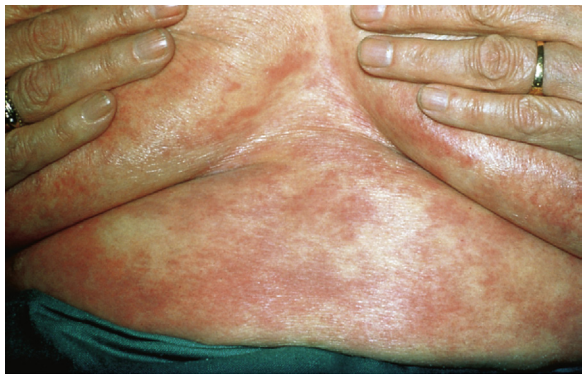

FIGURA 438-24. Parapsoriasis en placas de gran extensión. Manchas eritematosas con escamas finas.

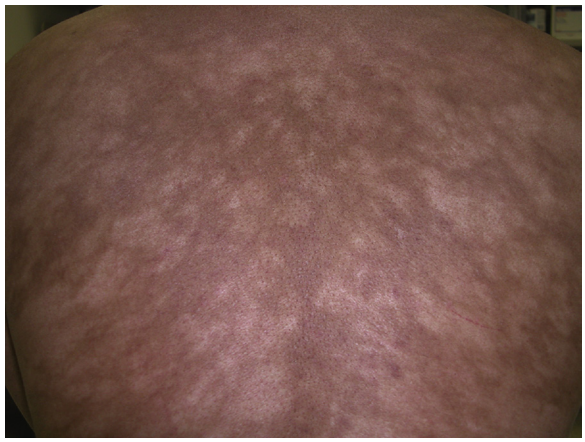

FIGURA 438-25. Micosis fungoide. Manchas hipopigmentadas en un paciente de piel oscura.

La PLYVA suele resolverse en unos meses, aunque puede persistir. La PLC dura habitualmente unos años. Ambos trastornos afectan a pacientes de todas las edades, con un ligero predominio masculino.

Por lo general, el tratamiento sigue un orden jerárquico: 1) corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1% dos veces al día durante 1-2 semanas) y antihistamínicos; 2) doxiciclina (100 mg/12 h) o eritromicina (1-2 g/día); 3) fototerapia con UVB-BE (tres veces/semana durante 8-10 semanas con dosis crecientes de UVB-BE), y 4) metotrexato (7,5-15 mg/semana).

Parapsoriasis

Las dos variantes habituales de parapsoriasis son la parapsoriasis en placas grandes y la parapsoriasis en placas pequeñas. La incidencia máxima está en la quinta década, aunque hay casos excepcionales que comienzan en la infancia. La parapsoriasis en placas grandes se manifiesta por máculas y manchas ovales o circulares, de eritematosas a hiperpigmentadas, apenas pruriginosas, con escamas finas y atrofia superficial (atrofia con arrugas) diseminada por todas las partes del cuerpo (fig. 438-24). Las lesiones suelen ser mayores de 5 cm. Algunos autores consideran a la parapsoriasis en placas grandes una variante menos agresiva de la micosis fungoide (v. más adelante). La parapsoriasis en placas pequeñas aparece en forma de manchas o placas mínimamente elevadas, ovales o circulares, de eritematosas a hiperpigmentadas, con lesiones menores de 5 cm de diámetro y habitualmente recubiertas por escamas finas. La dermatosis digitada es una variante definida de la parapsoriasis en placas pequeñas cuyas lesiones aparecen en las líneas de división, habitualmente en la cara lateral del tronco en forma de huellas digitales. Histológicamente, la parapsoriasis en placas grandes se caracteriza por un infiltrado linfocítico dérmico que puede extenderse a la epidermis, mientras que la parapsoriasis en placas pequeñas muestra dermatitis espongiótica, con un discreto infiltrado linfocítico superficial en la dermis. Hasta en una tercera parte de los pacientes, la psoriasis en placas grandes puede evolucionar a micosis fungoide. Debido a esto, su tratamiento es similar al de la micosis fungoide en estadios iniciales: corticoides tópicos de alta potencia, mostaza nitrogenada tópica, fototerapia con UVB-BE, y psoraleno y UVA (PUVA). Por el contrario, los pacientes con parapsoriasis en placas pequeñas siguen una evolución benigna y el tratamiento debería ser exclusivamente sintomático, con emolientes, corticoides tópicos y fototerapia con UVB-BE.

Micosis fungoide

La micosis fungoide es la variante más frecuente de los linfomas cutáneos de linfocitos T (cap. 185). Los cuatro tipos de manifestaciones cutáneas son mancha, placa, tumor y eritrodérmica. La enfermedad en estadio de manchas se manifiesta por manchas del color de la piel o mínimamente eritematosas con arrugas sutiles «en papel de liar» de la epidermis; en los pacientes de piel oscura se aprecian con frecuencia lesiones hiperpigmentadas o hipopigmentadas. Las manchas oscilan entre unos pocos milímetros a unos centímetros de diámetro; son más frecuentes en las áreas protegidas del sol, como las nalgas (fig. 438-25). Por lo general son asintomáticas, aunque en ocasiones causan prurito leve. Las lesiones pueden estar presentes durante años. A medida que avanza la enfermedad, es posible que algunas de las manchas se induren más y evolucionen a placas (fig. 438-26). Puede haber lesiones nodulares en pacientes sin manchas o placas, aunque con más frecuencia estas lesiones coexisten con manchas y placas. La micosis fungoide eritrodérmica aparece en forma de eritrodermia generalizada con descamación y prurito notables. La hiperqueratosis de las palmas y las plantas, así como las fisuras en las manos y los pies, es bastante frecuente.

El diagnóstico se confirma por la demostración histológica de células mononucleares atípicas en la epidermis y la dermis, así como por marcadores inmunofenotípicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 438-26. Micosis fungoide. Enfermedad en estadio de placas.

TABLA 438-7 TRATAMIENTO DE LA MICOSIS FUNGOIDE

TIPO CLÍNICO	TRATAMIENTO
Manchas y placas localizadas	Corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1% cada 12 h) Mostaza nitrogenada tópica (mecloretamina al 0,01% en Aquaphor una vez al día) Retinoides tópicos (p. ej., gel de bexaroteno al 1%, de una a cuatro veces al día) UVB de banda estrecha (dos o tres veces/semana)
Placas extensas y tumores	Psoraleno y UVA (PUVA; dos o tres veces/semana) Bexaroteno oral (300 mg/m^2/día) Metotrexato (10-15 mg/semana) Interferón α (1-5 millones de U, de tres a cinco veces/semana s.c.) Tratamiento con haz de electrones de toda la piel Inhibidores de histona desacetilasa: vorinostat (400 mg/día v.o.); romidepsina (14 mg/m^2 i.v. los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28) Anticuerpos anti-CD54: alemtuzumab (10-15 mg tres veces/semana s.c.) Denileucina diftitox (9 o 18 µg/kg/día i.v. durante 5 días consecutivos cada 21 días; complete ocho ciclos) Radioterapia para los tumores localizados
Eritrodérmico	Fotoféresis extracorpórea (2 días consecutivos cada 2-4 semanas)

i.v. = intravenoso; s.c. = subcutáneo; UVA = ultravioleta A; UVB = ultravioleta B; v.o. = vía oral.

que demuestren el predominio de los linfocitos CD4 en el infiltrado.[10] La tabla 438-7 resume las opciones terapéuticas.

Síndrome de Bazex y eritema acro necrolítico

Los pacientes con síndrome de Bazex (acroqueratosis neoplásica) presentan placas hiperqueratósicas simétricas, descamadas, de eritematosas a violáceas en zonas acras tales como los dedos de las manos, las palmas, las plantas, la nariz y las orejas. En casi todos hay afectación de las orejas y estrías en las uñas.[11] El síndrome de Bazex se asocia con neoplasias malignas, especialmente de labios, lengua, laringe, faringe y esófago, quizás debido a una reactividad cruzada entre los antígenos tumorales y los antígenos de queratinocitos normales.

El eritema acro necrolítico es un marcador de hepatitis C crónica (cap. 149).[12] Se manifiesta por placas hiperqueratósicas y liquenizadas bien definidas en el dorso de las manos y los pies (fig. 438-27). Se han descrito concentraciones bajas de cinc en algunos pacientes cuya enfermedad mejoró tras un tratamiento con cinc oral.

Dermatofitosis

Las infecciones fúngicas que cursan con erupciones papuloescamosas son las tiñas del cuerpo, de las manos, crural y del pie. La *tiña del cuerpo* se manifiesta por una



FIGURA 438-27. Eritema acro necrolítico. Placas liquenizadas con escamas finas en la cara anterior y lateral del tobillo.



FIGURA 438-28. Tiña crural. Mancha eritematosa con pápulas eritematosas y descamación en la periferia.

mancha descamada eritematosa policíclica con bordes elevados, formada por pápulas y a veces pústulas. A medida que la lesión progresa, el borde avanza en dirección centrífuga. El tronco es la zona más frecuente. La *tiña crural* tiene una morfología similar, excepto en que se localiza en los pliegues inguinales (fig. 438-28). La *tiña de las manos* aparece en forma de mancha eritematosa descamada con un borde de avance activo, habitualmente localizada en el dorso de las manos, o bien placas descamadas difusas con hiperqueratosis leve que afectan a parte o toda la superficie de la palma y la cara palmar de los dedos. La *tiña del pie* tiene dos manifestaciones clínicas: lesiones maceradas y descamadas con eritema en las comisuras de los dedos del pie o bien descamación parcheada o difusa en la planta que se extiende hasta la cara medial y lateral del pie (distribución en mocasín). Esta última presentación puede asociarse con descamación difusa de una de las palmas, no las dos, trastorno conocido como «síndrome de una mano y dos pies». El diagnóstico se confirma mediante el examen de raspaduras de piel con la preparación de hidróxido potásico al 10% o cultivo de hongos. El tratamiento consiste en antifúngicos orales o tópicos (p. ej., crema de clotrimazol al 1% dos veces al día durante 2-4 semanas, o terbinafina 250 mg durante 2-12 semanas), según la zona afectada.

TIÑA VERSICOLOR

La tiña versicolor es una infección fúngica de la piel causada por *Malassezia furfur.* Aparece en personas jóvenes sanas, especialmente en ambientes cálidos y húmedos durante el verano. La prevalencia se estima en el 2-8% en EE. UU. y hasta el 50% en los países tropicales. Clínicamente, se manifiesta por máculas y manchas con escamas muy delgadas; el color puede ser hipopigmentado, del color de la piel, mínimamente eritematoso y marrón claro (fig. 438-29). Las manchas comienzan como máculas perifoliculares, y las zonas más frecuentes son la parte media del tórax y de la espalda. A medida que las lesiones avanzan también puede producirse hipopigmentación de la piel. La lesión suele ser asintomática. El diagnóstico se confirma por la imagen característica de los elementos fúngicos en una preparación con hidróxido potásico al 10%: acúmulos de levaduras en racimo de uvas e hifas cortas, ramificadas formando tabiques (imagen de «espaguetis y albóndigas»).[13] El tratamiento consiste en

booksmedicos.org



FIGURA 438-29. Tiña versicolor. Manchas hipopigmentadas en el tronco.

champú de sulfuro de selenio al 2,5% (aplicado durante 10 min, después se aclara, cinco veces por semana durante 4-6 semanas), preparados antifúngicos tópicos (p. ej., crema de clotrimazol al 1% dos veces al día durante 4 semanas) o un ciclo de 1-3 días de ketoconazol oral (200 mg/día).

ERITEMAS FIGURADOS

Los eritemas figurados (que incluyen eritema anular centrífugo, eritema girado repentino y eritema crónico migratorio) aparecen en forma de placas eritematosas circulares o policíclicas con una zona clara central y, a menudo, un borde migratorio en dirección centrífuga. En ocasiones se observan escamas finas. Las extremidades son las zonas más frecuentes. Con frecuencia, el diagnóstico se establece por la anamnesis típica y características morfológicas.

El *eritema anular centrífugo* es mayormente idiopático; no obstante, también puede ser una manifestación de reacción de hipersensibilidad a medicamentos. El tratamiento consiste en la identificación de la sustancia desencadenante (si es posible) y corticoides tópicos o sistémicos. El *eritema girado repentino* se manifiesta por placas eritematosas concéntricas con escamas finas, que recuerda un patrón en veta de madera. Esta forma inhabitual de eritema figurado se ha asociado con enfermedades malignas hematológicas y carcinoma de mama, pulmón, aparato digestivo, próstata y cuello uterino. El tratamiento de la enfermedad maligna subyacente da lugar a la resolución de las lesiones cutáneas en unos meses. El *eritema crónico migratorio,* una manifestación cutánea de la enfermedad de Lyme, causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (cap. 321), aparece en forma de anillo concéntrico de eritema que progresa en dirección centrífuga desde el punto de la picadura de la garrapata. En ocasiones puede manifestarse por una mancha eritematosa circular. El diagnóstico se hace por el antecedente de picadura de garrapata, la lesión cutánea característica o elevación de los anticuerpos séricos contra *B. burgdorferi.* El tratamiento es el mismo que el de la enfermedad de Lyme.

Bibliografía de grado A

A1. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer Jr AB, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:810-822.
A2. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:130-139.
A3. Ohtsuki M, Terui T, Ozawa A, et al. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version). *J Dermatol*. 2013;40:683-695.
A4. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382:780-789.
A5. Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:738-746.
A6. Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1181-1189.
A7. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326-338.
A8. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1190-1199.
A9. Menter A, Papp KA, Tan H, et al. Efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, on clinical signs of moderate-to-severe plaque psoriasis in different body regions. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:252-256.
A10. Petrof G, Almaani N, Archer CB, et al. A systematic review of the literature on the treatment of pityriasis rubra pilaris type 1 with TNF-antagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:e131-e135.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

439

ENFERMEDADES MACULOSAS, PAPULOSAS, VESICULOAMPOLLOSAS Y PUSTULOSAS

NEIL J. KORMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES MACULOSAS Y PAPULOSAS

Un exantema es una erupción aguda y generalizada de la piel; hay dos tipos principales: erupciones escarlatiniformes y erupciones morbiliformes. Las primeras se manifiestan con un eritema confluente que se blanquea a la presión y su nombre deriva de su similitud con la erupción de la escarlatina (tabla 439-1). Las erupciones morbiliformes están formadas por máculas y pápulas y su nombre procede de su similitud con la erupción del sarampión. Las erupciones morbiliformes pueden deberse a medicamentos (cap. 440) o a infecciones virales.

Erupciones escarlatiniformes

ESCARLATINA

La escarlatina es una infección de oídos, nariz, garganta y piel por estreptococos β-hemolíticos productores de toxinas (cap. 290). Casi siempre ocurre en niños tras infecciones estreptocócicas de heridas, quemaduras o de vías respiratorias altas, aunque en ocasiones la causa puede ser también una infección por *Staphylococcus aureus* (cap. 288), el *Haemophilus influenzae* (cap. 300) o *Clostridium* spp. (cap. 296). La erupción se debe a una toxina circulante que induce la producción local de mediadores de la inflamación y una alteración de las citocinas cutáneas. Los pacientes pueden desarrollar fiebre de comienzo brusco, cefalea, vómitos, malestar general, escalofríos y dolor de garganta. Las mucosas suelen estar eritematosas y con petequias, y la lengua tiene a menudo una membrana blanca. En las infecciones faríngeas, las amígdalas muestran exudado y un color rojo. La erupción cutánea aparece después de la fiebre y se caracteriza por finas pápulas eritematosas, que surgen primero en la parte superior del tronco para después generalizarse. La cara está enrojecida pero se observa palidez perioral. La erupción dura entre 4 y 5 días y después se produce una descamación fina, cuya magnitud y duración depende de la gravedad de la erupción. El tratamiento consiste en 1,2 millones de unidades de penicilina G benzatina administrada por vía intramuscular, o penicilina VK oral, 1.000 mg dos veces al día durante 10 días. La mayoría de los pacientes se recuperan en 4 o 5 días y la erupción suele ceder por completo en un período de varias semanas.

SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO

DEFINICIÓN

El síndrome del shock tóxico es una enfermedad aguda febril causada por cepas de *S. aureus* productoras de toxinas (cap. 288) o, con menos frecuencia, por *Streptococcus* spp. (síndrome similar al shock tóxico [cap. 290]).

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de los casos de síndrome del shock tóxico estafilocócico o de síndrome estreptocócico similar al shock tóxico afectan a personas jóvenes y sanas, de entre 20 y 50 años de edad. Las toxinas producen una liberación masiva de factor de necrosis tumoral α y de interleucina 1, citocinas que intervienen en la producción de la fiebre, la erupción, la hipotensión, la lesión tisular y el shock.

TABLA 439-1 ERUPCIONES MACULARES Y PAPULARES

ERUPCIONES ESCARLATINIFORMES
Escarlatina
Síndrome del shock tóxico
Enfermedad de Kawasaki
ERUPCIONES MORBILIFORMES
Sarampión
Rubéola
Eritema infeccioso
Roséola
ERUPCIONES PAPULARES
Molluscum contagiosum
Verrugas

booksmedicos.org



FIGURA 438-29. Tiña versicolor. Manchas hipopigmentadas en el tronco.

champú de sulfuro de selenio al 2,5% (aplicado durante 10 min, después se aclara, cinco veces por semana durante 4-6 semanas), preparados antifúngicos tópicos (p. ej., crema de clotrimazol al 1% dos veces al día durante 4 semanas) o un ciclo de 1-3 días de ketoconazol oral (200 mg/día).

ERITEMAS FIGURADOS

Los eritemas figurados (que incluyen eritema anular centrífugo, eritema girado repentino y eritema crónico migratorio) aparecen en forma de placas eritematosas circulares o policíclicas con una zona clara central y, a menudo, un borde migratorio en dirección centrífuga. En ocasiones se observan escamas finas. Las extremidades son las zonas más frecuentes. Con frecuencia, el diagnóstico se establece por la anamnesis típica y características morfológicas.

El *eritema anular centrífugo* es mayormente idiopático; no obstante, también puede ser una manifestación de reacción de hipersensibilidad a medicamentos. El tratamiento consiste en la identificación de la sustancia desencadenante (si es posible) y corticoides tópicos o sistémicos. El *eritema girado repentino* se manifiesta por placas eritematosas concéntricas con escamas finas, que recuerda un patrón en veta de madera. Esta forma inhabitual de eritema figurado se ha asociado con enfermedades malignas hematológicas y carcinoma de mama, pulmón, aparato digestivo, próstata y cuello uterino. El tratamiento de la enfermedad maligna subyacente da lugar a la resolución de las lesiones cutáneas en unos meses. El *eritema crónico migratorio,* una manifestación cutánea de la enfermedad de Lyme, causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (cap. 321), aparece en forma de anillo concéntrico de eritema que progresa en dirección centrífuga desde el punto de la picadura de la garrapata. En ocasiones puede manifestarse por una mancha eritematosa circular. El diagnóstico se hace por el antecedente de picadura de garrapata, la lesión cutánea característica o elevación de los anticuerpos séricos contra *B. burgdorferi.* El tratamiento es el mismo que el de la enfermedad de Lyme.

Bibliografía de grado A

A1. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer Jr AB, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:810-822.
A2. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:130-139.
A3. Ohtsuki M, Terui T, Ozawa A, et al. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version). *J Dermatol*. 2013;40:683-695.
A4. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382:780-789.
A5. Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:738-746.
A6. Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1181-1189.
A7. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326-338.
A8. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1190-1199.
A9. Menter A, Papp KA, Tan H, et al. Efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, on clinical signs of moderate-to-severe plaque psoriasis in different body regions. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:252-256.
A10. Petrof G, Almaani N, Archer CB, et al. A systematic review of the literature on the treatment of pityriasis rubra pilaris type 1 with TNF-antagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:e131-e135.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

439

ENFERMEDADES MACULOSAS, PAPULOSAS, VESICULOAMPOLLOSAS Y PUSTULOSAS

NEIL J. KORMAN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES MACULOSAS Y PAPULOSAS

Un exantema es una erupción aguda y generalizada de la piel; hay dos tipos principales: erupciones escarlatiniformes y erupciones morbiliformes. Las primeras se manifiestan con un eritema confluente que se blanquea a la presión y su nombre deriva de su similitud con la erupción de la escarlatina (tabla 439-1). Las erupciones morbiliformes están formadas por máculas y pápulas y su nombre procede de su similitud con la erupción del sarampión. Las erupciones morbiliformes pueden deberse a medicamentos (cap. 440) o a infecciones virales.

Erupciones escarlatiniformes

ESCARLATINA

La escarlatina es una infección de oídos, nariz, garganta y piel por estreptococos β-hemolíticos productores de toxinas (cap. 290). Casi siempre ocurre en niños tras infecciones estreptocócicas de heridas, quemaduras o de vías respiratorias altas, aunque en ocasiones la causa puede ser también una infección por *Staphylococcus aureus* (cap. 288), el *Haemophilus influenzae* (cap. 300) o *Clostridium* spp. (cap. 296). La erupción se debe a una toxina circulante que induce la producción local de mediadores de la inflamación y una alteración de las citocinas cutáneas. Los pacientes pueden desarrollar fiebre de comienzo brusco, cefalea, vómitos, malestar general, escalofríos y dolor de garganta. Las mucosas suelen estar eritematosas y con petequias, y la lengua tiene a menudo una membrana blanca. En las infecciones faríngeas, las amígdalas muestran exudado y un color rojo. La erupción cutánea aparece después de la fiebre y se caracteriza por finas pápulas eritematosas, que surgen primero en la parte superior del tronco para después generalizarse. La cara está enrojecida pero se observa palidez perioral. La erupción dura entre 4 y 5 días y después se produce una descamación fina, cuya magnitud y duración depende de la gravedad de la erupción. El tratamiento consiste en 1,2 millones de unidades de penicilina G benzatina administrada por vía intramuscular, o penicilina VK oral, 1.000 mg dos veces al día durante 10 días. La mayoría de los pacientes se recuperan en 4 o 5 días y la erupción suele ceder por completo en un período de varias semanas.

SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO

DEFINICIÓN

El síndrome del shock tóxico es una enfermedad aguda febril causada por cepas de *S. aureus* productoras de toxinas (cap. 288) o, con menos frecuencia, por *Streptococcus* spp. (síndrome similar al shock tóxico [cap. 290]).

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de los casos de síndrome del shock tóxico estafilocócico o de síndrome estreptocócico similar al shock tóxico afectan a personas jóvenes y sanas, de entre 20 y 50 años de edad. Las toxinas producen una liberación masiva de factor de necrosis tumoral α y de interleucina 1, citocinas que intervienen en la producción de la fiebre, la erupción, la hipotensión, la lesión tisular y el shock.

TABLA 439-1 ERUPCIONES MACULARES Y PAPULARES

ERUPCIONES ESCARLATINIFORMES
Escarlatina
Síndrome del shock tóxico
Enfermedad de Kawasaki
ERUPCIONES MORBILIFORMES
Sarampión
Rubéola
Eritema infeccioso
Roséola
ERUPCIONES PAPULARES
Molluscum contagiosum
Verrugas

booksmedicos.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los rasgos característicos de la enfermedad son fiebre, hipotensión, exantema (v. fig. 436-12) y afectación de múltiples órganos, entre ellos los pulmones, los riñones, el hígado y el aparato digestivo. Se produce una descamación de las palmas y las plantas 1 o 2 semanas después del comienzo de la enfermedad. La erupción es un eritema maculoso difuso más marcado en las flexuras, y eritema de mucosas con grave afectación conjuntival. Los hemocultivos son positivos en el 5 al 15% de los pacientes con síndrome del shock tóxico estafilocócico y en el 50% de los que tienen un síndrome similar de causa estreptocócica.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento se basa en medidas de soporte con hidratación, vasopresores, antibióticos adecuados y drenaje de los focos infectados. En los pacientes con síndrome estafilocócico el tratamiento debe hacerse con vancomicina intravenosa (i.v.) para cubrir las cepas resistentes a la meticilina, administrando 1 g cada 12 h durante un período de 10 a 15 días, y ajustando la posología según el aclaramiento de creatinina. En el shock tóxico estreptocócico, el tratamiento consiste en penicilina G i.v. en dosis de 3 a 4 millones de unidades cada 4 h y clindamicina i.v., 600 a 900 mg cada 8 h durante 10 a 15 días, continuando después con un tratamiento oral. La cobertura antibiótica doble es el protocolo estándar en el síndrome del shock tóxico estreptocócico, ya que esta infección se caracteriza porque gran parte de las bacterias están en fase estacionaria, y en estos casos la penicilina no es eficaz por sí sola porque los estreptococos en esta fase no expresan las proteínas a las que se une la penicilina. La crema de sulfadiacina argéntica puede aumentar la producción de toxina, por lo que los focos de infección deben tratarse con pomada de mupirocina.

PRONÓSTICO

La mortalidad de los pacientes con síndrome del shock tóxico estafilocócico es del 5 al 15%, mientras que la de los de causa estreptocócica puede ser cinco veces mayor.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de etiología desconocida, que afecta a niños de todas las razas, pero es 20 veces más común en pacientes del noreste de Asia que en los de raza blanca. Aunque se trata sobre todo de una enfermedad de niños menores de 5 años, también afecta a los adultos. Sus manifestaciones epidemiológicas y clínicas indican que la causa es una infección, pero los estudios bacteriológicos, virológicos y serológicos no lo han confirmado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos clínicos característicos son fiebre de hasta 2 semanas de duración, con picos de 40 °C y el aspecto tóxico del paciente.[1] En la fase aguda, la erupción polimorfa puede ser escarlatiniforme, urticariforme, morbiliforme o en diana. A los 2 días del comienzo de la fiebre se produce descamación del área perianal, que ocurre de 2 a 3 semanas después en las extremidades. Los pacientes suelen mostrar los labios secos, con fisuras y hemorragias, congestión conjuntival, la «lengua en fresa» y adenopatías cervicales. Es esencial hacer un diagnóstico precoz porque los enfermos no tratados pueden desarrollar miocarditis y aneurismas de las arterias coronarias. Otras manifestaciones son artralgias, artritis, uretritis, meningitis aséptica, neumonitis y diarrea.

DIAGNÓSTICO

A pesar de la falta de pruebas diagnósticas específicas para este síndrome, la erupción cutánea típica y la miocarditis acompañante son características.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento recomendado en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki es una infusión única i.v. de 2 g/kg de gammaglobulina. Cuando se comienza en los primeros 5-10 días tras la aparición de la fiebre, esta desaparece en 36 h en el 85-90% de los pacientes, y se reduce significativamente el riesgo de desarrollar aneurismas de las arterias coronarias.[A1] La adición de prednisolona (2 mg/kg/día durante 15 días una vez normalizada la proteína C reactiva) reduce aún más el riesgo de desarrollar anomalías en las arterias coronarias.[A2] Durante la fase subaguda y la convalecencia, se suele administrar ácido acetilsalicílico en dosis de 3 a 8 mg/kg durante 6 a 8 semanas. No se conocen bien las dosis adecuadas de salicilatos, y no se han publicado estudios controlados que demuestren que estos fármacos disminuyen la frecuencia de aneurismas de las arterias coronarias.

Erupciones morbiliformes

SARAMPIÓN

El sarampión está causado por un paramixovirus (cap. 367) muy contagioso que infecta el epitelio respiratorio. El período de incubación es de 7 a 14 días. Los pródromos consisten en tos, coriza y conjuntivitis. El enantema, o manchas de Koplik (v. fig. 367-1), preceden al exantema en 1 o 2 días y persiste durante 2 a 4 días. Se caracteriza por manchas blanco-azuladas rodeadas por un halo rojo que aparecen en la mucosa oral y que son patognomónicas del sarampión. El exantema (v. fig. 367-2) comienza en el cuarto o quinto día y se caracteriza por pápulas en la cara y detrás de las orejas, que acaban extendiéndose al tronco y a las extremidades. El sarampión se diagnostica por sus manifestaciones clínicas. La vacuna con virus vivo atenuado ha reducido de manera espectacular la incidencia de la enfermedad (cap. 18) y es la medida preventiva más importante. El tratamiento consiste en medidas generales, con especial atención a la hidratación.

RUBÉOLA

La causa de la rubéola es un virus ARN de la familia *Togaviridae* (cap. 368). La infección por este virus produce una enfermedad con afectación de la piel, los ganglios linfáticos y a veces las articulaciones, sobre todo en niños pequeños. La infección se propaga por las gotitas nasales y su período de incubación es de 14 a 21 días. La contagiosidad es máxima en el momento en que aparece la erupción. Los niños pueden no presentar pródromos pero los adultos suelen desarrollar fiebre, dolor de garganta y rinitis. El exantema (v. fig. 368-1) comienza en forma de máculas y pápulas de color rosa en la cara que se extienden al tronco y a las extremidades; dura entre 1 y 3 días. El signo fundamental de la rubéola es la aparición de adenopatías generalizadas, sensibles a la palpación, que afectan sobre todo a los ganglios suboccipitales, retroauriculares y cervicales. En los niños y adolescentes normales, el diagnóstico es clínico, sin que sea necesario recurrir a ningún estudio complementario. Si existen dudas, la elevación del título de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) en un período de 2 semanas indica una infección reciente. La enfermedad suele ser autolimitada y no existe ningún tratamiento específico, siendo suficiente reposo y una hidratación adecuada. La mejor protección es la vacuna que se administra junto con la del sarampión y la parotiditis (sarampión, parotiditis y rubéola) entre los 12 y los 15 meses, y la de recuerdo entre los 4 y los 6 años (cap. 18).

ERITEMA INFECCIOSO

El eritema infeccioso es un exantema causado por el parvovirus humano B19 (cap. 371). Su período de incubación es de 4 a 14 días y se contagia por las gotitas respiratorias. En la infección aguda se producen anticuerpos IgM e inmunocomplejos que se depositan en la piel y las articulaciones. Un eritema rojo y brillante aparece de forma brusca en las mejillas (v. fig. 371-1). En un período de 1 a 4 días aparece una erupción eritematosa morbiliforme en las extremidades que cede después de varios días dando paso a un patrón reticular (fig. 439-1). También puede haber eritema malar o una erupción reticulada en las extremidades. La exposición de los adultos al parvovirus B19 provoca una poliartropatía aguda de manos, muñecas, rodillas y tobillos. El parvovirus B19 puede interferir en la eritropoyesis (cap. 165) y producir una crisis aplásica en pacientes con drepanocitosis (cap. 163). El diagnóstico es clínico sin que en general sean necesarias pruebas complementarias. El eritema infeccioso suele ser una enfermedad benigna y autolimitada.

ROSÉOLA

La roséola (exantema súbito) está producida por el virus del herpes humano 6 (cap. 374). La replicación viral se lleva a cabo en los leucocitos y en las glándulas salivales. La invasión precoz del sistema nervioso central (SNC) puede provocar convulsiones. El paciente típico es un niño sano de 9 a 12 meses de edad que presenta bruscamente fiebre alta (40 °C) que dura 3 días. El 15% de los niños desarrollan convulsiones febriles. La rápida resolución de la fiebre es llamativa y coincide con la aparición de un exantema morbiliforme, rosado y generalizado. La erupción dura 2 días y consiste en pápulas rosadas o en un eritema maculoso que se blanquea con la presión. La falta de síntomas durante el período febril y la aparición del exantema cuando cede la fiebre ayudan al diagnóstico, aunque hay que descartar también la rubéola y al sarampión. En los niños o adultos inmunodeprimidos la enfermedad se manifiesta con fiebre de comienzo brusco, malestar general y a veces afectación del SNC. El diagnóstico se puede confirmar con el aislamiento del virus, la seroconversión (IgM) o la detección de secuencias del ADN viral en las células mononucleares o en sangre periférica. No existen fármacos antivirales para la roséola, por lo que el tratamiento se limita a medidas generales. La práctica totalidad de los pacientes inmunocompetentes se recuperan de la roséola sin secuelas, pero los inmunodeprimidos pueden desarrollar una infección crónica con complicaciones multisistémicas.

booksmedicos.org



FIGURA 439-1. Eritema macular reticular en el muslo de un paciente con eritema infeccioso.



FIGURA 439-2. Mano de un paciente con verruga vulgar, que muestra muchas pápulas verrugosas.

TABLA 439-2 ERUPCIONES PURPÚRICAS

PÚRPURA NO PALPABLE
Enfermedades cutáneas
Púrpura solar
Púrpura esteroidea
Dermatosis purpúrica pigmentada
Enfermedades sistémicas
Púrpura trombocitopénica idiopática
Función plaquetaria anormal en enfermedades hepáticas o renales
Trombocitosis en neoplasmas mieloproliferativos
Alteraciones en los factores de coagulación
Síndrome de Ehlers-Danlos
Escorbuto
Amiloidosis
Coagulación intravascular diseminada
Púrpura trombótica trombocitopénica
Crioglobulinemia monoclonal
Necrosis por cumarínicos
Émbolos de colesterol
Émbolos grasos
Émbolo tumoral a partir de mixomas atriales
Émbolo secundario a endocarditis
PÚRPURA PALPABLE
Vasculitis
Vasculitis leucocitoclástica
Púrpura de Henoch-Schönlein
Urticaria vasculitis
Panarteritis nudosa
Embolias infecciosas
Meningococemia
Gonococemia
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas
Ectima gangrenoso

Erupciones papulosas

MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

El *molluscum contagiosum* es una infección cutánea causada por un poxvirus de ADN de gran tamaño (cap. 372), que afecta a niños y adultos. Las lesiones consisten en pápulas firmes, lisas, umbilicadas, de 2 a 6 mm de diámetro, que aparecen en grupos o ampliamente diseminadas por la piel y las mucosas. Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden tener cientos de lesiones, algunas de las cuales pueden superar los 15 mm (cap. 392). El diagnóstico es clínico. El *molluscum contagiosum* es una enfermedad autolimitada, y el objetivo del tratamiento es la destrucción de las lesiones. Las medidas terapéuticas más utilizadas son tópicas y consisten en crioterapia con nitrógeno líquido, curetaje, cantaridina, podofilina y tretinoína.

VERRUGAS

Las verrugas son proliferaciones benignas de la piel y las mucosas causadas por el virus del papiloma humano (VPH) (cap. 373), del que se han identificado más de 150 tipos. Algunos tipos afectan a determinadas áreas anatómicas, aunque las verrugas producidas por cualquier tipo de VPH se pueden encontrar en cualquier lugar. Las distintas variantes clínicas son las verrugas comunes, las genitales, las planas y las palmoplantares profundas. Las verrugas comunes, conocidas como vulgares, son pápulas duras, con un tamaño que oscila entre 1 mm y más de 1 cm, con una superficie áspera y escamosa (fig. 439-2), y pueden encontrarse en cualquier localización. Se transmiten por contacto directo, siendo la rotura de la barrera epitelial un factor predisponente. Los subtipos 6, 11, 17, 18, 31 y 35 pueden asociarse a neoplasias malignas (cap. 373). La transformación maligna, aunque poco frecuente, puede ocurrir en pacientes con verrugas genitales o en enfermos inmunodeprimidos. La infección se limita al epitelio, sin diseminación sistémica del virus. El diagnóstico es clínico. Para identificar a los subtipos específicos de VPH se estudia el ADN del virus con hibridación tipo *Southern blot*. Todos los tratamientos son métodos de destrucción física de la piel en la que se encuentra el virus, ya que no existen fármacos específicos para el VPH. Los tratamientos tópicos habituales son la aplicación en consulta de nitrógeno líquido, cantaridina o podofilina o la prescripción de tretinoína o imiquimod. El nitrógeno líquido de venta libre no está a temperatura tan baja ni es tan eficaz como el que se utiliza en la consulta.

Erupciones purpúricas

La púrpura se produce cuando la extravasación de eritrocitos da lugar a hemorragias visibles en la piel (tabla 439-2). Las petequias (< 3 mm) y la púrpura (> 3 mm) pueden ser o no palpables. Cuando el cuadro es grave, las lesiones petequiales y purpúricas pueden hacerse confluentes y forman equimosis mayores de 1 cm.

PÚRPURA NO PALPABLE

Causas dérmicas

Las causas frecuentes de púrpura no palpable (v. fig. 436-11) son la púrpura solar, la púrpura esteroidea y la púrpura de Schamberg. La púrpura solar, causada por la exposición crónica al sol y por el envejecimiento, suele encontrarse en los antebrazos, mientras que la púrpura esteroidea, secundaria al uso prolongado de esteroides tópicos o sistémicos, puede ocurrir en cualquier lugar (cap. 35). Ambos cuadros se deben a alteraciones del tejido conectivo dérmico que rodea a los vasos sanguíneos. La enfermedad de Schamberg, o dermatosis purpúrica pigmentada, es una capilaritis con máculas pardo-amarillentas y petequias en la parte inferior de las piernas. Su causa es la extravasación hemática secundaria a una inflamación linfocítica perivascular.

Causas sistémicas

Las causas sistémicas de púrpura no palpable son la púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 172), alteraciones de la función plaquetaria a consecuencia de una insuficiencia renal o hepática (caps. 130 y 153), la trombocitosis de las enfermedades mieloproliferativas (cap. 166) y las anomalías de los factores de la coagulación (cap. 174). En las que se asocian al síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 260), al escorbuto (cap. 213) y a la amiloidosis sistémica (cap. 188) la causa reside en la fragilidad de los vasos sanguíneos, en especial de los capilares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

Trombos

La formación de trombos en los vasos sanguíneos de la piel también da lugar a púrpura en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) (cap. 175), púrpura trombótica trombocitopénica (cap. 172), crioglobulinemia monoclonal (cap. 187) y necrosis cumarínica (cap. 38). La CID puede deberse a microorganismos (bacterias, sobre todo el meningococo, virus o rickettsias) y a neoplasias malignas como la leucemia (cap. 175). La púrpura fulminante es un tipo de CID asociada a fiebre e hipotensión que puede aparecer en niños tras una infección bacteriana o viral. Tanto en la CID como en la púrpura fulminante se pueden encontrar púrpura generalizada y ampollas hemorrágicas (fig. 439-3). La púrpura trombótica trombocitopénica (cap. 172) se manifiesta con fiebre, púrpura, insuficiencia renal, anemia hemolítica microangiopática y alteraciones neurológicas. La crioglobulinemia monoclonal puede asociarse a leucemia, linfoma, mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström. La crioglobulinemia mixta se encuentra con frecuencia en la hepatitis C (cap. 149). Puede producirse una púrpura generalizada con ulceraciones limitadas a las extremidades inferiores o a los dedos de las manos y los pies. La biopsia cutánea puede revelar depósitos intracapilares de crioglobulinas precipitadas. La exposición al frío agrava la enfermedad. También pueden afectarse los vasos pulmonares, cerebrales y renales. La necrosis cumarínica (cap. 38) es una reacción infrecuente que se produce entre el tercer y el décimo día de tratamiento y que se caracteriza por placas dolorosas, eritematosas o purpúricas sobre las que pueden desarrollarse ampollas hemorrágicas. Las localizaciones más frecuentes son las mamas, los muslos y las nalgas. El comienzo de la enfermedad no depende de la dosis, y la continuación del tratamiento no altera la evolución de la púrpura.

Émbolos

Los émbolos de colesterol suelen localizarse en las extremidades inferiores de pacientes con arterioesclerosis grave y se deben a la oclusión de arterias de pequeño y mediano calibre por cristales de colesterol (caps. 80 y 125). Los émbolos se desprenden a consecuencia de procedimientos vasculares intervencionistas o de tratamientos trombolíticos, aunque también pueden ser espontáneos. Otros tipos de émbolos que pueden provocar petequias o púrpuras son los émbolos grasos que se producen tras traumatismos graves (caps. 98 y 111), los debidos a émbolos tumorales en casos de mixomas auriculares (cap. 60), los de la endocarditis infecciosa (cap. 76) o los de la endocarditis trombótica no bacteriana (caps. 60 y 179).

PÚRPURA PALPABLE

Vasculitis

La púrpura palpable se produce por una lesión inflamatoria de los vasos sanguíneos cutáneos.[2] La vasculitis leucocitoclástica, que se manifiesta como una púrpura palpable (fig. 439-4), puede ser idiopática o asociarse a sepsis, reacciones medicamentosas, enfermedades del tejido conectivo, crioglobulinemia, hepatitis B o C o neoplasias malignas. Un estudio de los pacientes con púrpura palpable debe incluir siempre el estudio histopatológico para confirmar el diagnóstico. Las biopsias cutáneas revelan una inflamación angiocéntrica con tumefacción de las células endoteliales, necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos, infiltración por neutrófilos con fragmentación de los núcleos (cariorrexis o leucocitoclasia) alrededor y en las paredes de los vasos sanguíneos, y extravasación de eritrocitos (fig. 439-5). Las biopsias en fresco, procesadas para inmunofluorescencia directa, muestran depósitos de inmunoglobulinas y complemento en las paredes de los vasos. Una vez confirmado el diagnóstico, deben hacerse pruebas de función hepática y de orina en todos los pacientes, y pruebas específicas en los que se sospeche una etiología más concreta. Si se identifica y trata un agente etiológico, se suele curar la vasculitis. Los pacientes con vasculitis leucocitoclástica idiopática pueden tratarse con colchicina oral (0,6 mg dos veces al día), dapsona oral (hasta 200 mg una vez al día) o, en los casos más graves, y mientras haya actividad de la enfermedad, con agentes inmunodepresores, tales como el micofenolato de mofetilo (hasta 45 mg/kg), la azatioprina (hasta 2,5 mg/kg según la concentración de tiopurina metiltransferasa) o la ciclofosfamida (hasta 2 mg/kg).

La púrpura de Henoch-Schönlein es una vasculitis leucocitoclástica mediada por la IgA que afecta a niños y adultos jóvenes; suele ir precedida de una infección respiratoria alta y se asocia a fiebre, artralgias, dolor abdominal y vasculitis renal (cap. 121).

La urticaria vasculitis o vasculitis hipocomplementémica (cap. 270) se caracteriza por lesiones urticariformes que duran más de 24 h, artritis, edema facial y laríngeo y complemento sérico bajo. Algunos pacientes pueden desarrollar un lupus eritematoso sistémico (cap. 266). En la panarteritis nudosa (cap. 270) la afectación de vasos arteriales produce isquemia cutánea. Puede haber también nódulos que se ulceran y equimosis.

Émbolos cutáneos

Además de las vasculitis, también los émbolos cutáneos pueden dar lugar a la aparición de una púrpura palpable. Los émbolos infecciosos (cap. 76) pueden ser causados por cocos gramnegativos, bacilos gramnegativos, *Rickettsia* spp., y en pacientes inmunodeprimidos, *Candida* spp. y hongos oportunistas. La meningococemia aguda (cap. 298) se produce tras una infección respiratoria alta y se manifiesta con cefalea, fiebre, meningitis, hipotensión y CID. Las lesiones embólicas, que se encuentran en el tronco y las extremidades inferiores, pueden oscilar entre 1 mm y varios centímetros. La gonococemia diseminada (cap. 299), va acompañada de fiebre,

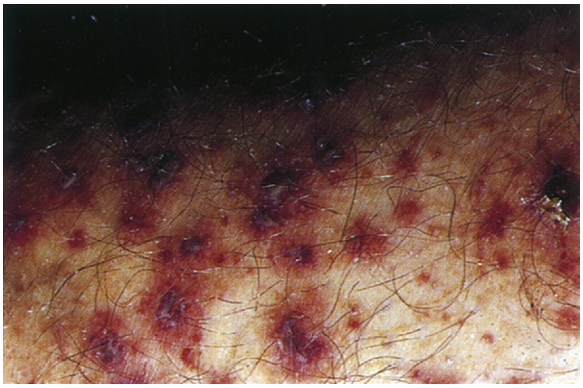

FIGURA 439-4. Púrpura palpable. La vasculitis leucocitoclástica causa comúnmente lesiones purpúricas, ulceradas y sobreelevadas en las piernas.



FIGURA 439-3. Púrpura fulminante. En el brazo de este paciente se ven púrpura y ampollas hemorrágicas.

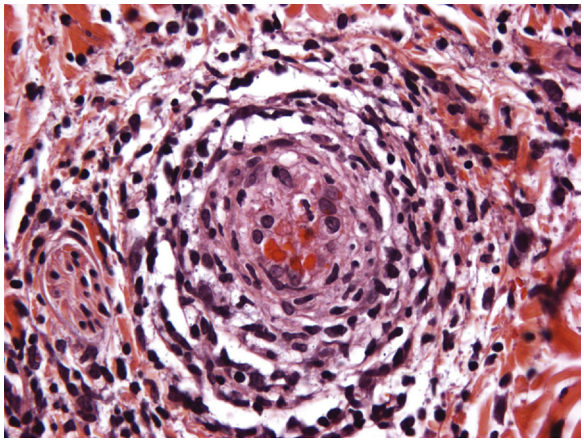

FIGURA 439-5. Vasculitis leucocitoclástica. La evaluación histológica revela un vaso sanguíneo dérmico difuminado, con neutrófilos, polvo neutrofílico y eritrocitos.

booksmedicos.org

artralgias, tenosinovitis y un pequeño número de vesiculopústulas, con púrpura o necrosis hemorrágica en las regiones acras de las extremidades. La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 327) es una enfermedad transmitida por garrapatas que se caracteriza por cefalea, fiebre, escalofríos, fotofobia y mialgias. La erupción cutánea comienza en las zonas acras y se extiende de forma centrípeta con pequeñas máculas eritematosas, que se blanquean con la presión y que evolucionan a petequias, púrpura palpable y equimosis. El ectima gangrenoso se manifiesta con pápulas y placas eritematosas en cuyo centro se desarrolla púrpura y necrosis hemorrágica; el microorganismo causal más frecuente es *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 306), pero también se ha descrito asociado a *Klebsiella* spp. (cap. 305), *Escherichia coli* (cap. 304) y *Serratia* spp. (cap. 305). Los pacientes inmunodeprimidos pueden desarrollar un ectima gangrenoso a consecuencia de una infección por *Candida* spp. o por hongos oportunistas.

ENFERMEDADES VESICULOAMPOLLOSAS

Las vesículas son lesiones claras, de contenido líquido, que miden menos de 5 mm, mientras que las ampollas son también lesiones claras de contenido líquido, pero mayores de 5 mm. Las lesiones vesiculoampollosas de la piel pueden deberse a mecanismos inmunológicos, reacciones de hipersensibilidad, trastornos metabólicos, defectos genéticos hereditarios e infecciones (tabla 439-3).

Enfermedades ampollosas de mecanismo inmunitario

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

DEFINICIÓN

El penfigoide ampolloso es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria que afecta a personas de edad avanzada.[3] Se caracteriza por ampollas tensas y placas urticariformes localizadas en las caras de flexión de brazos y piernas, axilas, ingles y abdomen (fig. 439-6). La incidencia es de 162 casos por millón y año.

BIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

Los anticuerpos IgG se unen a la membrana basal de la epidermis y activan el complemento, el cual atrae a las células inflamatorias. Estas células inflamatorias liberan proteasas que degradan las proteínas de la membrana basal, lo que determina la formación de ampollas. El estudio histológico muestra ampollas subepidérmicas con infiltrado de eosinófilos y la inmunofluorescencia directa revela depósitos lineales de IgG y C3 en la membrana basal. Los estudios de inmunofluorescencia indirecta que usan piel separada con cloruro sódico demuestran que los anticuerpos IgG circulantes se unen al lado epidérmico de la ampolla.[4]

TABLA 439-3 ENFERMEDADES VESICULOAMPOLLOSAS

ENFERMEDADES POR MECANISMO INMUNITARIO
Penfigoide ampolloso
Herpes gestacional
Penfigoide de la membrana mucosa
Epidermólisis ampollosa adquirida
Dermatitis herpetiforme
Dermatosis ampollosa IgA lineal
Dermatosis ampollosa
Pénfigo vulgar
Pénfigo foliáceo
Pénfigo paraneoplásico
ENFERMEDADES POR HIPERSENSIBILIDAD
Eritema multiforme menor
Eritema multiforme mayor (síndrome de Stevens-Johnson)
Necrólisis epidérmica tóxica
ENFERMEDADES METABÓLICAS
Porfiria cutánea tarda
Seudoporfiria
Ampollas diabéticas
ENFERMEDADES GENÉTICAS HEREDITARIAS
Epidermólisis ampollosa
Simple
De la unión
Distrófica
ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Impétigo
Síndrome de piel escaldada estafilocócico
Herpes simple
Varicela
Herpes zóster

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento depende del grado de afectación y de la velocidad de progresión de la enfermedad. El esteroide de muy alta potencia clobetasol (10-30 g/día) se mantiene hasta 15 días después del control de la enfermedad, y luego se va reduciendo progresivamente durante 4 meses. Es un tratamiento eficaz, superior al tratamiento corticoideo por vía oral, y produce menos efectos secundarios que dosis mayores de clobetasol tanto en pacientes con enfermedad moderada como grave.[A3] Sin embargo, esta práctica es controvertida, y muchos expertos utilizan prednisona oral, en dosis de 1 mg/kg en una toma única por la mañana temprano como base de tratamiento. Otros tratamientos son dapsona (hasta 200 mg/día), azatioprina (hasta 2,5 mg/kg según la concentración de la tiopurina metiltransferasa), metotrexato (hasta 15 mg a la semana), micofenolato de mofetilo (35-45 mg/kg divididos en dos tomas diarias) y ciclofosfamida (hasta 2,5 mg/kg). La duración del tratamiento con estos fármacos depende de la actividad de la enfermedad. Si no se trata, el penfigoide ampolloso suele persistir meses o años. La enfermedad evoluciona con remisiones y exacerbaciones espontáneas. La tasa de mortalidad anual es unas seis veces mayor que la correspondiente a la población general.

Herpes gestacional

El herpes gestacional es una rara dermatosis autoinmunitaria del embarazo. A pesar de su nombre, no tiene ninguna relación con la infección por el virus del herpes. La mayoría de las pacientes tienen prurito intenso. Comienza con placas urticariformes periumbilicales que progresan a vesículas y ampollas. La erupción se extiende periféricamente (fig. 439-7), respetando cara, palmas, plantas y mucosas. Se producen anticuerpos frente al antígeno II del penfigoide ampolloso, que es esencial para la adherencia dermoepidérmica, y la unión con estos anticuerpos desencadena una respuesta inmunitaria que conduce a la formación de ampollas. El estudio histológico muestra ampollas subepidérmicas y con inmunofluorescencia directa se observan depósitos lineales de C3 en la membrana basal.

El tratamiento se basa en los corticoides. Los casos leves se tratan con corticoides tópicos de potencia moderada o alta, por ejemplo, pomada de fluocinonida al 0,05% aplicada dos veces al día en las áreas afectadas, pero cuando las lesiones son extensas, son necesarios los corticoides sistémicos, por ejemplo, prednisona, 1 mg/kg en una toma diaria por la mañana. La enfermedad cede en 1 o 2 semanas a partir del inicio del tratamiento. Existe un mayor riesgo de parto prematuro y de que los recién nacidos sean de bajo peso, por lo que se aconseja que estas mujeres sean tratadas por obstetras expertos en embarazos de alto riesgo.

Penfigoide de las mucosas

DEFINICIÓN

El penfigoide de las mucosas, antes llamado penfigoide cicatricial, es un grupo de enfermedades ampollosas subepiteliales que afectan a las mucosas. Los pacientes



FIGURA 439-6. Penfigoide ampolloso. Se ven ampollas subepidérmicas firmes sobre una base eritematosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 439-7. Herpes gestacional. Múltiples ampollas firmes y erosiones en una base eritematosa.

tienen ampollas en las mucosas oral, ocular, nasofaríngea, laríngea, anogenital y esofágica, que curan dejando cicatrices que son la mayor causa de morbilidad.

BIOPATOLOGÍA

Existen varios subgrupos de penfigoide de las mucosas. Algunos pacientes tienen autoanticuerpos IgG circulantes que se unen al lado dérmico de la piel incubada con cloruro sódico y reconocen la laminina 332. Un segundo grupo de pacientes está formado por los que tienen una enfermedad ocular pura y anticuerpos IgG dirigidos contra la integrina β_4. Un tercer subgrupo presenta alteraciones mucosas y cutáneas. La cuarta variante está formada por pacientes con enfermedad oral pero sin afectación cutánea. El estudio histológico muestra ampollas subepidérmicas con un infiltrado inflamatorio. La inmunofluorescencia directa muestra depósitos lineales en la membrana basal de IgA, IgG y C3. La inmunofluorescencia indirecta revela anticuerpos circulantes IgG, IgA o ambos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento depende de la extensión, gravedad y localización de la enfermedad: oscila entre los corticoides tópicos como la pomada de fluocinonida al 0,05% aplicada utilizando tratamiento oclusivo dos veces al día en las zonas afectadas, en los pacientes con enfermedad limitada a la cavidad oral, y la prednisona oral en dosis de 1 mg/kg en una sola toma diaria por la mañana temprano; y ciclofosfamida hasta 2,5 mg/kg en una sola toma diaria por la mañana temprano durante un período de hasta 2 años en los casos oculares graves. En el tratamiento de los pacientes graves debe intervenir un equipo formado por oftalmólogos, otorrinolaringólogos, dermatólogos e internistas. La enfermedad suele ser más grave en los pacientes en los que los anticuerpos circulantes son tanto de clase IgG como IgA.

PRONÓSTICO

El penfigoide de las mucosas es una enfermedad crónica. Los casos oculares no tratados pueden evolucionar a la ceguera.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA ADQUIRIDA

La epidermólisis ampollosa adquirida es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria adquirida que suele ocurrir en edades medias de la vida.[5] Se manifiesta con dos tipos de lesiones cutáneas: las ampollas acras no inflamatorias que curan dejando cicatriz y quistes miliares, y una enfermedad vesiculoampollosa inflamatoria generalizada.

BIOPATOLOGÍA

La epidermólisis ampollosa adquirida se caracteriza por autoanticuerpos dirigidos contra el colágeno VII, la principal proteína de las fibras de anclaje. Estos autoanticuerpos alteran la adherencia dermoepidérmica y conducen a la formación de ampollas. La histología revela ampollas subepidérmicas, que contienen algunas células inflamatorias, cuando la muestra se toma de lesiones ampollosas que se han formado por pequeños traumatismos, o un infiltrado con abundantes neutrófilos cuando procede de ampollas inflamatorias. Con inmunofluorescencia directa se observan depósitos lineales de IgG en la membrana basal, y la inmunofluorescencia indirecta muestra autoanticuerpos IgG circulantes, que se unen al lado dérmico de la piel separada por cloruro sódico.



FIGURA 439-8. Dermatitis herpetiforme. El codo de un paciente tiene pápulas eritematosas erosionadas y papulovesículas.

TRATAMIENTO

Tto

La epidermólisis ampollosa adquirida es una enfermedad crónica que es muy difícil de tratar. La dapsona (en dosis de hasta 200 mg/día), la colchicina (0,6 mg dos veces al día), la azatioprina (hasta 2,5 mg/kg según niveles de tiopurina metiltransferasa) o la ciclofosfamida (2,5 mg/kg administrados en una toma matinal) sola o en combinación con prednisona (60 mg en una toma diaria por la mañana) solo son eficaces en ocasiones. La ciclosporina en dosis de hasta 5 mg/kg, la fotoféresis extracorpórea, y las inmunoglobulinas i.v. (en dosis de 2 g/kg administradas mensualmente) se han usado con buenos resultados en casos graves. Debido a su nefrotoxicidad, la ciclosporina debe reservarse para el tratamiento de las crisis de los pacientes con enfermedad grave cuando sufren brotes importantes.

DERMATITIS HERPETIFORME

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad vesiculosa de mecanismo inmunitario que afecta a pacientes jóvenes o de edad media.[6] Las lesiones cutáneas son muy pruriginosas y consisten en vesículas agrupadas y erosiones localizadas en el cuero cabelludo, la parte posterior del cuello, y la cara de extensión de codos, rodillas y nalgas (fig. 439-8). La mayoría de los pacientes tienen una enteropatía por gluten subclínica (cap. 140) que responde a la dieta sin gluten. En ocasiones, la dieta basta para controlar también la enfermedad de la piel, con desaparición de los depósitos granulares cutáneos de IgA en la membrana basal. La biopsia de las lesiones cutáneas muestra microabscesos de neutrófilos en las papilas dérmicas, y con inmunofluorescencia directa se observan depósitos granulares de IgA en esas mismas zonas. La mayoría de los pacientes con dermatitis herpetiforme tienen anticuerpos inmunoglobulina A (IgA) circulantes dirigidos contra las transglutaminasas tisulares. La dermatitis herpetiforme puede tratarse con dapsona, hasta 200 mg/día, de forma crónica. Esta enfermedad dura toda la vida.

DERMATOSIS AMPOLLOSA IgA LINEAL

La dermatosis ampollosa IgA lineal es una enfermedad ampollosa, autoinmunitaria y adquirida. Las primeras lesiones que aparecen son papulovesículas y a menudo afectan también a la mucosa oral. Aparece en adultos a cualquier edad. El depósito de anticuerpos IgA específicos frente a una porción del antígeno II del penfigoide ampolloso conduce a la activación del complemento y a la quimiotaxia de los neutrófilos. Estos liberan enzimas proteolíticas que destruyen la unión dermoepidérmica y provocan la formación de ampollas. El estudio histológico muestra vesículas subepidérmicas con un exudado en el que predominan los neutrófilos. La inmunofluorescencia directa revela depósitos lineales de IgA en la membrana basal y la inmunofluorescencia indirecta anticuerpos IgA circulantes. La mayoría de los pacientes responden a la dapsona en dosis de hasta 200 mg/día administrada de forma crónica. Cuando la dapsona no logra controlar la enfermedad puede añadirse prednisona oral, 1 mg/kg en una toma diaria por la mañana temprano. La enfermedad tiende a ser crónica en los adultos, pero la variante infantil (llamada enfermedad ampollosa crónica infantil) puede evolucionar durante varios años y después remitir.

booksmedicos.org

PÉNFIGO

DEFINICIÓN

El pénfigo hace referencia a un grupo de enfermedades ampollosas intraepidérmicas autoinmunitarias, que afectan a la piel y las mucosas, y que son más frecuentes en edades medias de la vida.[7]

BIOPATOLOGÍA

Los autoanticuerpos del pénfigo vulgar están dirigidos contra la desmogleína III, mientras que los del pénfigo foliáceo son antidesmogleína I. En el pénfigo paraneoplásico los anticuerpos circulantes reconocen a un complejo de proteínas en el que se encuentran las desmoplaquinas I y II, el antígeno I del penfigoide ampolloso, la envoplaquina, la periplaquina y las desmogleínas I y III.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con pénfigo vulgar tienen ampollas flácidas y erosiones en la orofaringe (fig. 439-9), el tronco, la cabeza, el cuello y las flexuras. El pénfigo foliáceo se caracteriza por eritema, descamación y formación de costras en la cara, cuero cabelludo y parte superior del tronco. Los pacientes con pénfigo paraneoplásico tienen ampollas, erosiones oculares y orales y lesiones cutáneas que recuerdan a las del eritema multiforme. Suele asociarse a una neoplasia subyacente que generalmente es de origen linforreticular (cap. 179).

DIAGNÓSTICO

La biopsia de pacientes con pénfigo vulgar revela acantólisis suprabasal, mientras que en la de pénfigo foliáceo, la acantólisis es a nivel subcórneo. En aquellos con pénfigo paraneoplásico, además de la acantólisis suprabasal, hay queratinocitos necróticos y vacuolización de las células basales.

En los pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo, la inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgG intercelulares, mientras que la indirecta revela anticuerpos IgG circulantes frente a antígenos de la superficie celular epidérmica. Los enfermos con pénfigo paraneoplásico tienen anticuerpos IgG circulantes y unidos a los tejidos, que son indistinguibles de los del pénfigo vulgar y que también reconocen la superficie celular de epitelios simples, incluidos el hígado y el corazón.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento depende de la edad del paciente, del grado de afectación, de la velocidad de progresión de la enfermedad y del subtipo de pénfigo.[8] En el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar hay que administrar corticoides sistémicos (p. ej., prednisona oral, 1 mg/kg una vez al día en una toma por la mañana temprano), mientras que el foliáceo puede controlarse a veces con corticoides tópicos (p. ej., pomada de fluocinonida al 0,05% aplicada dos veces al día en las áreas afectadas). Un ciclo de inmunoglobulina i.v. (400 mg/kg/día durante 5 días) parece ser un tratamiento seguro y eficaz para aquellos pacientes cuya enfermedad es resistente a esteroides.[A4] Otros agentes son la dapsona (hasta 200 mg/día), la hidroxicloroquina (menos de 6 mg/kg de peso ideal divididos en dos tomas diarias), el micofenolato de mofetilo (35-45 mg/kg/día divididos en dos tomas), la azatioprina (hasta 2,5 mg/kg según la concentración de tiopurina metiltransferasa), la ciclofosfamida (hasta 2,5 mg/kg en una toma por la mañana) y el rituximab (cuatro dosis semanales de 375 mg/m^2). La duración del tratamiento con cada una de estos medicamentos varía según el grado de actividad de la enfermedad. Aunque la experiencia clínica avala el uso de fármacos ahorradores de esteroides, pocos estudios clínicos han demostrado sus beneficios. En el pénfigo paraneoplásico causado por tumores benignos como la enfermedad de Castleman (cap. 185), la extirpación del tumor es frecuentemente curativa. En los pacientes con tumores malignos la enfermedad suele ser rebelde al tratamiento aunque algunos casos responden a tratamientos pulsátiles con corticoides (metilprednisolona, 1.000 mg por día en 3 días consecutivos) o ciclofosfamida (500-100 mg una vez al mes durante 6 meses a 1 año, a menudo en combinación con dosis variables de prednisona), inmunoaféresis, ciclofosfamida en dosis altas inmunoablativas (50 mg/kg/día durante 4 días) y rituximab (durante 4 semanas una dosis de 375 mg/m^2).

PRONÓSTICO

Sin corticoides, la mortalidad de los pacientes con pénfigo vulgar era del 60 al 90%, pero en la actualidad este porcentaje ha disminuido a valores del 5 al 10%. Globalmente, no obstante, la tasa de mortalidad está en torno al doble de la correspondiente a la población general. El pronóstico de los enfermos con pénfigo paraneoplásico depende del tipo de tumor asociado. En los que tienen tumores benignos, las lesiones suelen regresar al extirpar el tumor, pero el pronóstico de los pacientes con tumores malignos suele ser malo.

Reacciones de hipersensibilidad que producen ampollas

ERITEMA MULTIFORME

DEFINICIÓN

El eritema multiforme es una erupción ampollosa aguda que afecta a pacientes de cualquier edad.[9] Existe una forma menor, localizada, con afectación mínima o nula de las mucosas, y otra mayor, también conocida como síndrome de Stevens-Johnson, con afectación más grave de las mucosas y la piel y que se caracteriza por signos y síntomas que recuerdan a los de la enfermedad del suero (cap. 47).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La necrólisis epidérmica tóxica ocupa el extremo más grave del espectro del eritema multiforme. Las primeras lesiones del eritema multiforme menor son máculas eritematosas y pápulas edematosas con centros vesiculosos que adoptan un color violeta oscuro. En la superficie de extensión de las extremidades se encuentran lesiones en diana que se extienden en dirección centrípeta (fig. 439-10). Las lesiones cutáneas del síndrome de Stevens-Johnson recuerdan a las del eritema multiforme menor pero tienden a ser generalizadas y a mostrar un eritema confluente con lesiones urticariformes y purpúricas. En este síndrome se producen erosiones en dos o más mucosas y pueden encontrarse costras hemorrágicas en los labios, ulceraciones de la mucosa ocular y afectación genital. Los pacientes con eritema multiforme mayor presentan pródromos caracterizados por fiebre, tos, dolor de garganta, vómitos y diarrea y que duran de 1 a 14 días. Los que desarrollan una necrólisis epidérmica tóxica pueden tener pródromos similares, pero rápidamente aparece un eritema maculoso generalizado que progresa a un eritema confluente con sensibilidad a la palpación en la piel. Poco después aparecen grandes ampollas y después, cuando se rompen, la piel se desprende dejando áreas denudadas.



FIGURA 439-9. Pénfigo vulgar. El labio inferior de un paciente tiene erosiones confluentes con costras diseminadas.



FIGURA 439-10. Eritema multiforme. Las lesiones anulares en diana u «ojo de buey» con vesículas centrales y ampollas son características del eritema multiforme.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

BIOPATOLOGÍA

Las asociaciones etiológicas habituales del eritema multiforme son infecciones como el herpes simple (cap. 374) (sobre todo en el caso del eritema multiforme menor recidivante), *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 317) y reacciones medicamentosas (cap. 254). Los fármacos que con mayor frecuencia producen un síndrome de Stevens-Johnson o una necrólisis epidérmica tóxica son las sulfamidas, las penicilinas, los barbitúricos, la carbamacepina, la difenilhidantoína, el alopurinol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del eritema multiforme es clínico.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento antiviral crónico con aciclovir (400 mg dos veces al día durante 6 meses) reduce los brotes en un subgrupo de pacientes con eritema multiforme menor recidivante. El tratamiento de la forma mayor es inespecífico, prestando especial atención a la hidratación, al equilibrio electrolítico y a la afectación ocular. Si se sospecha de algún fármaco, hay que retirarlo. El tratamiento sistémico con corticoides está contraindicado en el síndrome de Stevens-Johnson. El tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica es muy difícil, aunque estudios no controlados indican que la inmunoglobulina i.v. (2-3 g/kg durante un período de 2-5 días) puede mejorar el pronóstico.

PRONÓSTICO

El eritema multiforme menor suele ceder en 2 a 3 semanas, mientras que el mayor tarda 3 a 6 semanas en regresar; la mortalidad es inferior al 5%, pero en la necrólisis epidérmica tóxica este porcentaje se acerca al 30%, por lo que lo mejor es tratar a estos pacientes en una unidad de cuidados intensivos o de quemados.

Trastornos metabólicos que producen ampollas

PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

La porfiria cutánea tarda se debe a la falta de actividad de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa que interviene en la síntesis del hemo (cap. 210).[10] La fragilidad de la piel expuesta al sol facilita la producción de erosiones y ampollas principalmente en el dorso de las manos (fig. 439-11), antebrazos y la cara. La curación de las lesiones erosivo costrosas conduce a la formación de cicatrices, milio y parches atróficos hiperpigmentados e hipopigmentados. La hipertricosis es frecuente y más importante en las áreas malares y temporales. Las concentraciones urinarias de porfirina son anormalmente altas. El estudio histológico muestra ampollas subepidérmicas con mínimo infiltrado dérmico y en la inmunofluorescencia directa se observa un depósito de inmunoglobulina y complemento en los capilares dérmicos y en la membrana basal. El tratamiento estándar son las sangrías, cuyo objetivo es mantener la ferritina sérica en el límite inferior de la normalidad. Otra opción terapéutica es la hidroxicloroquina oral en dosis muy inferiores (200 mg dos veces a la semana hasta controlar la enfermedad) a las que se usan en las indicaciones fotoprotectoras. El alcohol y los estrógenos pueden provocar brotes de la enfermedad, por lo que los pacientes deben dejar de consumirlos.

SEUDOPORFIRIA

La seudoporfiria es una erupción ampollosa parecida clínica e histológicamente a la porfiria cutánea tarda pero sin anomalías en las porfirinas. Muchos fármacos, entre ellos los AINE derivados del ácido propiónico (p. ej., naproxeno, diflunisal, ketoprofeno, nabumetona, oxaprocina y ácido mefenámico), la furosemida, la tetraciclina, las fluoroquinolonas, la amiodarona, la ciclosporina, la dapsona, el etretinato y la flutamida pueden provocar una seudoporfiria. El pronóstico es bueno una vez que se interrumpe el uso del agente desencadenante, pero la enfermedad puede tardar varios meses en curar. Los pacientes con insuficiencia renal crónica hemodializados pueden desarrollar tanto una porfiria cutánea tarda como una seudoporfiria que son muy difíciles de tratar.

DIABETES MELLITUS

En ocasiones, los pacientes diabéticos pueden desarrollar ampollas en la zona distal de las extremidades (cap. 229). No existe correlación entre la formación de estas ampollas, cuyo mecanismo de acción se desconoce, y la gravedad, la duración o las complicaciones de la diabetes.

Trastornos genéticos hereditarios que producen ampollas

La epidermólisis ampollosa es un grupo de enfermedades ampollosas hereditarias en las que las ampollas se forman en respuesta a traumatismos mecánicos. Los subtipos de esta enfermedad son la epidermólisis ampollosa simple (separación intraepidérmica de la piel) (fig. 439-12), la epidermólisis ampollosa de la unión (separación de la piel en la lámina lúcida) y la epidermólisis ampollosa distrófica (separación por debajo de la lámina densa). La infancia es un período especialmente difícil, y la enfermedad puede ir acompañada de ampollas que se complican con infecciones y sepsis. En muchos pacientes con epidermólisis ampollosa de la unión, la enfermedad es grave y puede llegar a ser mortal, frecuentemente debido a infecciones secundarias. Algunos enfermos con epidermólisis ampollosa distrófica pueden desarrollar un carcinoma epidermoide con metástasis que también puede conducir a la muerte. Por el contrario, la epidermólisis ampollosa simple, la forma más leve de la epidermólisis de la unión y la forma dominante de la distrófica, no suelen afectar a la esperanza de vida. La epidermólisis ampollosa simple se debe a mutaciones de los genes que codifican las queratinas 5 y 14. La etiología molecular de la forma de la unión es variable y se han descrito mutaciones de los genes que codifican las subunidades de la laminina 5, el antígeno penfigoide ampolloso I, la integrina α_6 y la integrina β_4. La epidermólisis ampollosa distrófica está causada por mutaciones del gen del colágeno tipo VII. Como enfermedad genética, la epidermólisis dura toda la vida, aunque algunos tipos, sobre todo las formas más leves, mejoran con la edad. No se conocen fármacos que mejoren los defectos moleculares subyacentes, aunque se está buscando activamente una terapia génica.

Enfermedades infecciosas que producen ampollas

IMPÉTIGO

El impétigo es una infección bacteriana de las capas superficiales de la epidermis. El impétigo ampolloso está causado por *S. aureus* (cap. 288) y el no ampolloso por estreptococos β-hemolíticos del grupo A (cap. 290). El impétigo ampolloso se caracteriza por la aparición de vesículas y ampollas (fig. 439-13), que pueden aparecer en cualquier zona, aunque son más frecuentes en la cara. En el no ampolloso se observan vesículas frágiles o pústulas que se rompen y dejan pápulas o placas con costras color miel, sobre todo cerca de la nariz y la boca y en las extremidades. Las lesiones se desarrollan sobre piel normal o traumatizada o se asientan sobre lesiones preexistentes de pacientes con sarna, varicela o dermatitis atópica. El microorganismo causal del impétigo ampolloso es *S. aureus* coagulasa positivo, que produce



FIGURA 439-11. Porfiria cutánea tarda. En la superficie dorsal de la mano aparecen erosiones y una ampolla.

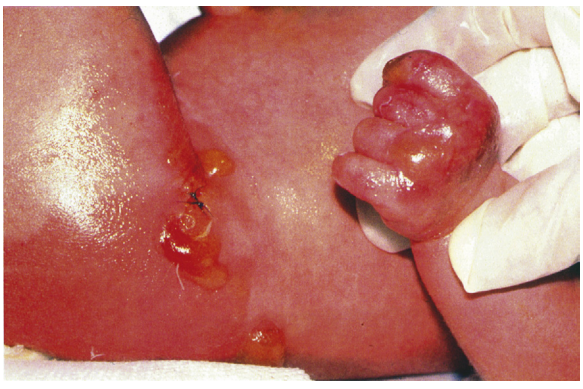

FIGURA 439-12. Epidermólisis ampollosa simple. Ampollas firmes y erosiones están presentes en el tronco y extremidades de un recién nacido.

booksmedicos.org



FIGURA 439-13. Impétigo ampolloso. En el tronco de este paciente se dan múltiples ampollas.



FIGURA 439-14. Síndrome de piel escaldada estafilocócico. En el tronco se ve eritema convergente con exfoliación de la piel.

exfoliatinas A y B, toxinas que provocan el despegamiento en o por debajo del estrato granuloso. Si el tratamiento tópico u oral no resulta eficaz se recomienda el cultivo con antibiograma. Los antibióticos orales como dicloxacilina (500 mg cuatro veces al día durante 7 días), o cefalexina (500 mg tres veces al día durante 7 días) se usan cuando la afectación es extensa o no responde a la mupirocina tópica. Se recomienda la eliminación suave de las costras. Las lesiones se resuelven después de 7 a 10 días de tratamiento. El 2-5% de los niños pequeños con impétigo no ampolloso desarrollan una glomerulonefritis aguda (cap. 121), en general en los 10 días siguientes a la aparición de las lesiones cutáneas.

SÍNDROME DE PIEL ESCALDADA ESTAFILOCÓCICO

El síndrome de piel escaldada estafilocócico es una enfermedad ampollosa causada por una exotoxina producida por *S. aureus* (cap. 288). Es más frecuente en niños pequeños, pero puede afectar a adultos inmunodeprimidos o con insuficiencia renal. La infección estafilocócica suele ser extracutánea. El síndrome se manifiesta con fiebre de aparición brusca y eritema sensible a la palpación y que se blanquea con la presión. Comienza en la parte central de la cara, el cuello y las áreas intertriginosas para generalizarse con rapidez. Las palmas, las plantas y las mucosas permanecen respetadas. En 1 o 2 días se forman ampollas flácidas que pronto se exfolian en grandes capas, dejando la piel denudada (fig. 439-14). Esta enfermedad debe distinguirse de la necrólisis epidérmica tóxica con ayuda de la biopsia, que en el síndrome de piel escaldada estafilocócico muestra ampollas en la epidermis superior, mientras que en la necrólisis epidérmica tóxica las ampollas afectan a la unión dermoepidérmica. Los casos más graves deben tratarse con nafcilina u oxacilina i.v., 2 g cada 4 a 6 h durante 10 a 14 días. Si se trata de un estafilococo resistente a la meticilina, el tratamiento se hace con vancomicina, 1 g cada 12 h (ajustando la posología según el aclaramiento de creatinina) durante 10 a 14 días. Los casos leves pueden tratarse con dicloxacilina oral, 500 mg cuatro veces al día durante 10 a 14 días, a menos que el estafilococo cultivado sea resistente a la meticilina, en cuyo caso el antibiótico de elección dependerá de los resultados el antibiograma. En las infecciones cutáneas graves por grampositivos resistentes a la meticilina, una dosis de oritavancina intravenosa (1.200 mg)[A5] o dos de dalbavancina intravenosa (1 g el primer día, 500 mg el octavo día) son tan eficaces como el régimen con vancomicina intravenosa dos veces al día durante 7-10 días.[A6]

INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

BIOPATOLOGÍA

La infección por el virus del herpes simple (VHS) (cap. 374) puede deberse al tipo 1 o al tipo 2. La característica más importante de este virus es su capacidad para establecer una infección latente. La enfermedad suele manifestarse como una erupción vesiculosa recidivante de las regiones oral, perioral (típicas del VHS-1) o genital (típica del VHS-2), siendo menos frecuentes la primoinfección en forma de gingivoestomatitis (típica de niños y adultos jóvenes y causada por el VHS-1) y la primoinfección genital (VHS-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con gingivoestomatitis primaria tienen fiebre alta, adenopatías regionales y mal estado general, mientras que los que desarrollan un herpes genital primario tienen fiebre, síntomas de tipo gripal, adenopatías inguinales sensibles a palpación y meningitis aséptica. En todas estas infecciones se producen vesículas agrupadas sobre una base eritematosa. Los traumatismos cutáneos, el frío o el calor, las infecciones intercurrentes y la menstruación pueden desencadenar las erupciones recidivantes.



FIGURA 439-15. Máculas eritematosas y vesículas con erosiones con costra en el pecho de un paciente con varicela.

Los pacientes inmunodeprimidos pueden desarrollar úlceras erosivas crónicas de la cara y la región anogenital.

DIAGNÓSTICO

La tinción de Tzanck del líquido del techo de una vesícula puede ayudar a confirmar el diagnóstico (v. fig. 436-15), pero el «patrón oro» es el cultivo del virus. La prueba de detección del anticuerpo con fluorescencia directa es una técnica basada en el antígeno que no solo proporciona el resultado en el mismo día, sino que permite distinguir el VHS del virus de la varicela-zóster (VVZ), y su uso se está generalizando.

TRATAMIENTO

Tto

En las personas sanas, la infección por el VHS es autolimitada. El objetivo del tratamiento es acortar el brote actual y evitar las recidivas. El aciclovir es eficaz en el tratamiento de las infecciones por el VHS; el valaciclovir y el famciclovir son fármacos eficaces muy parecidos al aciclovir, pero con mejor biodisponibilidad oral. La posología y la duración del tratamiento dependen de que la infección se limite a las mucosas oral o genital o se haya diseminado y de que se trate de una enfermedad primaria o secundaria (cap. 374).

VARICELA

La causa de la varicela es el VVZ (cap. 375). En general es una enfermedad infantil, pero la morbilidad es mayor cuando afecta a adultos. Las lesiones cutáneas aparecen entre 10 y 21 días después de la exposición al virus. En el cuero cabelludo, la cara, el tronco y raíces de miembros inferiores aparecen máculas eritematosas que progresan con rapidez a pápulas, vesículas, pústulas y costras (fig. 439-15). La erupción puede ser más diseminada en los adultos, con fiebre prolongada y neumonía. El diagnóstico suele ser clínico, aunque a veces hay que confirmarlo con la detección de los anticuerpos con fluorescencia directa o con el cultivo del virus. El tratamiento no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 439-16. Herpes zóster. En el tronco de este paciente se ven ampollas necróticas y erosiones en un patrón de dermatomas.

es necesario en los niños sanos porque la enfermedad es autolimitada. Los adultos se tratan con aciclovir oral, 800 mg cinco veces al día durante 7 días. La vacuna de la varicela, administrada una vez a los niños sanos entre los 12 y 18 meses de edad y dos veces con un intervalo de 4 a 8 semanas a las personas susceptibles mayores de 13 años, es muy eficaz (cap. 18).

HERPES ZÓSTER

BIOPATOLOGÍA

El herpes zóster (cap. 375) se debe a la reactivación del VVZ contraído en una varicela previa. La enfermedad es más frecuente en pacientes ancianos e inmunodeprimidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones típicas son vesículas herpetiformes, agrupadas y dolorosas que se disponen sobre una base eritematosa, se limitan a las superficies cutáneas inervadas por un nervio sensitivo y van precedidas de dolor radicular (fig. 439-16). La morbilidad más importante es el dolor en el dermatoma afectado, que puede ser intenso y persistir después de que las lesiones cutáneas hayan desaparecido (neuralgia postherpética). El riesgo de diseminación cutánea y de afectación visceral de la vejiga, los pulmones y el SNC es mayor en los pacientes inmunodeprimidos.

TRATAMIENTO Tto

El aciclovir (800 mg por vía oral cinco veces al día durante 7 días) y sus derivados valaciclovir (500 mg por vía oral tres veces al día durante 7 días) y famciclovir (500 mg por vía oral tres veces al día durante 7 días) son seguros y eficaces en el tratamiento de la enfermedad aguda y en la prevención de la neuralgia postherpética. En los pacientes inmunodeprimidos, el aciclovir debe administrarse por vía intravenosa (10 mg/kg cada 8 h durante 7-10 días). Cuanto antes se inicie el tratamiento antiviral, mayor será su efectividad en lo que se refiere tanto a acortar la enfermedad como a evitar o disminuir la gravedad de la neuralgia postherpética. Los esteroideos orales no son eficaces para reducir la incidencia de dolor agudo o de neuralgia postherpética. Si la neuralgia postherpética dura más de 3 meses, la gabapentina, en dosis de 1.600 a 2.400 mg/día, reduce de forma significativa el dolor. La vacuna frente al VVZ reduce notablemente la morbilidad por herpes zóster y por neuralgia postherpética en las personas sanas mayores de 60 años (cap. 375).

ERUPCIONES PUSTULOSAS

Acné vulgar

DEFINICIÓN

El acné vulgar es la enfermedad cutánea pustulosa más frecuente. Afecta sobre todo a los adolescentes pero puede persistir hasta la edad adulta. El comedón, que es la lesión primaria, puede ser cerrado (espinilla blanca) o abierto (espinilla negra).

BIOPATOLOGÍA

La producción de andrógenos tras la pubertad estimula la liberación de sebo por las glándulas sebáceas. Una queratinización anormal del conducto pilosebáceo impide el flujo del sebo, provocando la formación de comedones. La proliferación bacteriana *(Propionibacterium acnes)* en el comedón predispone a la rotura de la unidad pilosebácea con extravasación a la dermis adyacente, lo que da lugar a la formación de pápulas, pústulas y quistes.



FIGURA 439-17. Hiperplasia de glándulas sebáceas. Una nariz grande, rojiza y ampollosa, que se denomina rinofima, es característica de un estadio tardío de la rosácea.

TRATAMIENTO Tto

En los casos leves se hace un tratamiento tópico con peróxido de benzoílo, tretinoína, adapaleno o tazaroteno, que normalizan la queratinización folicular. En los pacientes con enfermedad leve o moderada, el tratamiento con mejor relación coste-efectividad es el peróxido de benzoílo.[A7] La adición de un antibiótico tópico ayuda a controlar las pápulas y pústulas inflamatorias. Si la afectación es más importante, suele recurrirse a un tratamiento oral con tetraciclina (250-1.000 mg por día), doxiciclina (200 mg/día) o minociclina (200 mg/día). El gel de dapsona (5%) es seguro y eficaz.[A8] Otra estrategia es el uso de anticonceptivos orales que contengan ya sea etinilestradiol y norgestimato, o etinilestradiol y drospirenona, ya que ambos han demostrado ser superiores al placebo en el tratamiento del acné en la mujer.[A9] La isotretinoína (1 mg/kg durante 5 meses), que disminuye el tamaño de las glándulas sebáceas y la producción de sebo, se reserva para los casos quísticos graves debido a su teratogenia, el posible riesgo asociado de depresión y otros efectos secundarios importantes. El uso de cosméticos de base oleosa o de productos para el cabello puede exacerbar el acné. Los andrógenos, los corticoides sistémicos, el litio, la difenilhidantoína, el fenobarbital, la isoniacida y los trastornos endocrinológicos como la poliquistosis ovárica y los tumores suprarrenales u ováricos pueden producir erupciones acneiformes o agravar un acné previo.

ROSÁCEA

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica de la cara que afecta a las unidades pilosebáceas y a los vasos sanguíneos de personas en edades medias de la vida. Se caracteriza por eritema, telangiectasias, pápulas eritematosas y pústulas en la región mediofacial de la cara. La rosácea ocular puede producir también queratitis, iritis, blefaritis y chalación recidivante; el tratamiento debe hacerlo un oftalmólogo. En sus formas más graves, la rosácea puede provocar una hiperplasia de las glándulas sebáceas que se traduce en una gran nariz roja y bulbosa conocida como rinofima (fig. 439-17). Es más frecuente que la rosácea afecte a pacientes con tendencia a sufrir sofocos,[11] que pueden producirse por el calor, los alimentos especiados, las bebidas calientes, el alcohol o estímulos emocionales. Con el tiempo, la duración de la reacción de sofoco aumenta sin cesar hasta que se convierte en permanente. Los antibióticos tópicos, incluido el metronidazol del 0,75 al 1%, son útiles en los casos leves, y la combinación de una dosis sub-antimicrobiana (20 mg dos veces al día) de doxiciclina y metronidazol tópico al 0,75% es más eficaz que el metronidazol solo.[A10] Si la alteración es más grave hay que recurrir a la tetraciclina oral, 500 mg dos veces al día durante 3 a 4 meses, doxiciclina oral 100 mg/12 h, minociclina oral 100 mg/12 h o isotretinoína en dosis bajas, 0,3 mg/kg.[A11] El gel de ácido acelaico tópico (al 15%) mejora significativamente la rosácea papulopustulosa.

DERMATITIS PERIORAL

La dermatitis perioral se caracteriza por pápulas y pústulas eritematosas, y parches descamativos alrededor de la boca y los ojos (fig. 439-18). La mayoría de los

booksmedicos.org



FIGURA 439-18. Dermatitis perioral. Pápulas eritematosas y pústulas distribuidas en puntitos son evidentes alrededor de la boca.

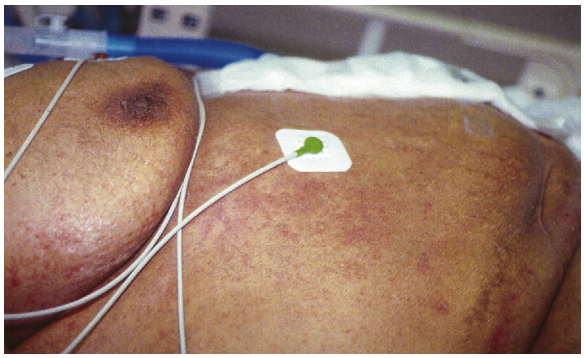

FIGURA 439-19. Pustulosis aguda exantemática generalizada. Las máculas eritematosas y las numerosas pústulas superficiales están presentes en el tronco de este paciente.

pacientes han usado corticoides tópicos potentes de forma inadecuada durante períodos prolongados. La erupción suele regresar cuando se interrumpen los corticoides y se administra tetraciclina, 250 mg por vía oral dos veces al día durante 6 semanas.

PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA DISEMINADA

La pustulosis exantemática aguda diseminada es una erupción pustulosa generalizada que se asocia a fiebre y que a menudo se debe a antibióticos. Las pústulas aparecen en los 2 días siguientes al comienzo de la administración del fármaco, y afectan primero a la cara, desde donde se generalizan con rapidez (fig. 439-19). El cuadro cede espontáneamente en menos de 2 semanas.

PSORIASIS PUSTULOSA

La psoriasis pustulosa es una variante de psoriasis (cap. 438) que afecta a las palmas y las plantas o que se generaliza por todo el cuerpo. Los pacientes con enfermedad generalizada tienen fiebre y leucocitosis y necesitan un tratamiento sistémico. Las pústulas pueden verse también en pacientes con émbolos sépticos de origen bacteriano o fúngico, como la gonococemia o la candidiasis generalizada (v. «Erupciones purpúricas»).

FOLICULITIS

La foliculitis es una inflamación de los folículos pilosos causada por una infección estafilocócica. Se debe a la obstrucción de folículos pilosos individuales y de las unidades pilosebáceas asociadas. Es más frecuente en enfermos con diabetes mellitus, obesidad o inmunodepresión. La lesión primaria es una pústula con un pelo central. Las localizaciones típicas son el cuero cabelludo, los muslos, el tronco, las axilas y las ingles. A veces la infección puede extenderse a zonas más profundas de la dermis, formando nódulos eritematosos de mayor tamaño alrededor de un solo folículo piloso (forúnculo) o de varios (ántrax). El tratamiento con antibióticos orales como

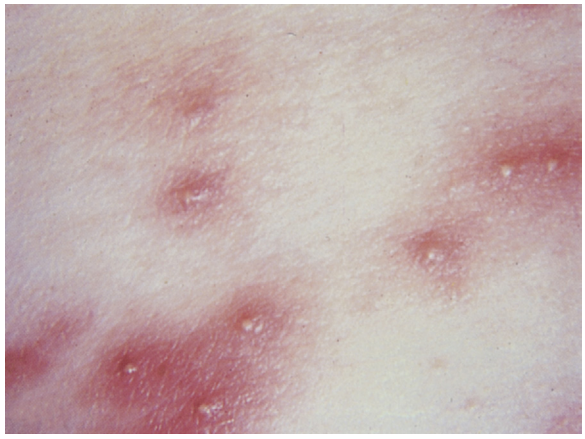

FIGURA 439-20. Foliculitis causada por *Pseudomonas* spp. El tronco de este paciente tiene numerosas pústulas sobre una base eritematosa.

cefalexina, 500 mg dos veces al día durante 14 días, controla las infecciones extensas, mientras que en los casos más leves son útiles los antibióticos tópicos (p. ej., solución de clindamicina aplicada dos veces al día durante al menos 2 semanas) y los jabones antibacterianos.

Foliculitis por *Pseudomonas*

La foliculitis por *Pseudomonas* se contagia en baños calientes contaminados por *P. aeruginosa* (cap. 306). La lesión típica consiste en pápulas y pústulas en las áreas de piel ocluidas por el bañador (fig. 439-20). El tratamiento con ciprofloxacino en dosis de 500 mg dos veces al día durante 10 a 14 días suele ser curativo.

La foliculitis por *Pityrosporum* es una erupción pruriginosa, parecida al acné, que afecta a la parte superior de la espalda y el tórax, los brazos y la cara y cuya causa es *Pityrosporum ovale*. El tratamiento consiste en itraconazol oral, 200 mg/día durante 1 semana, y champú de ketoconazol al 2% aplicado diariamente durante 1 mes en el área afectada.

Foliculitis pustulosa eosinofílica

La foliculitis pustulosa eosinofílica es una foliculitis estéril, muy pruriginosa, que suele afectar a la cara, el tórax y la espalda de pacientes infectados por el VIH (cap. 392). Para confirmar el diagnóstico hay que hacer una biopsia cutánea. El tratamiento es difícil, pero entre las opciones disponibles se encuentran los corticoides tópicos potentes, como la pomada de triamcinolona al 0,1% aplicada dos veces al día durante varios meses (aunque este corticoide tópico de clase 4 no debe usarse en la cara); la pomada de tacrolimús al 0,1% es una opción segura para el uso en la cara. Las opciones sistémicas incluyen antihistamínicos como la hidroxicina, 25 mg cada 8 h según las necesidades, y la fototerapia con luz ultravioleta.

HIDROSADENITIS SUPURATIVA

La hidrosadenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria recidivante crónica que aparece en piel provista de glándulas apocrinas y se caracteriza por nódulos y abscesos dolorosos de implantación profunda.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La hidrosadenitis tiene lugar con más frecuencia al principio de la veintena y su incidencia disminuye después de los 50 años. Hay un predominio femenino de 3:1. Fumar cigarrillos y la obesidad son factores de riesgo que también se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Seguimos sin conocer bien la patogenia de esta enfermedad. Los estudios histológicos apuntan a una naturaleza multifocal, con atrofia inicial de las glándulas sebáceas seguida de inflamación linfocítica de la unidad pilosebácea y posteriormente destrucción de los folículos pilosos y formación de granulomas. Indicios más recientes respaldan el concepto de que la hidrosadenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria o inmunitaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hidrosadenitis se caracteriza por su cronicidad, con períodos de exacerbaciones y remisiones. Aunque la presentación típica consiste en un nódulo inflamado y doloroso en la axila o la ingle, con frecuencia también se encuentran lesiones en las regiones inframamaria, genital y perineal. El nódulo inflamado inicial puede resolverse o evolucionar a un nódulo indoloro persistente que brota intermitentemente (a menudo relacionado con la menstruación) o a un absceso con supuración y dolor intenso. Las lesiones recidivan típicamente en las mismas zonas o muy próximas a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 439-21. Hidrosadenitis supurativa. La axila de esta paciente presenta varios nódulos eritematosos y fístulas con secreción.



FIGURA 439-22. Síndrome de Sweet. La extremidad distal de esta paciente muestra placas y nódulos de gran tamaño indurados y eritematosos.

pesar del tratamiento con incisión y drenaje además de antibióticos. Con el tiempo pueden afectarse más regiones, y algunos pacientes desarrollan fístulas y cicatrices en forma de cordón (fig. 439-21).

TRATAMIENTO Tto

El tratamiento está determinado por la fase de la enfermedad. La enfermedad localizada (estadio 1 de Hurley) se trata con clindamicina tópica (solución al 1%) dos veces al día o triamcinolona intralesional (5-10 mg/ml). Los pacientes en estadios de Hurley 2 (definido por la presencia de uno o más abscesos recidivantes ampliamente separados entre sí) y 3 (presencia de múltiples fístulas y abscesos interconectados a través de un área completa) requieren un tratamiento más intensivo. Se han usado distintos antibióticos orales, corticoides sistémicos, antiandrógenos, retinoides, dapsona y ciclosporina, pero los datos científicos que respalden su eficacia son mínimos. Estudios recientes demuestran mejorías con los inhibidores del factor de necrosis tumoral adalimumab o infliximab.[A12,A13]

SÍNDROME DE SWEET

El síndrome de Sweet (también llamado dermatosis neutrofílica febril aguda) se caracteriza por fiebre; neutrofilia periférica, y pápulas, nódulos o placas dolorosos con un infiltrado neutrofílico denso, pero sin vasculitis clara.[12] Aunque la patogenia de este síndrome es desconocida, quizás represente una reacción de hipersensibilidad en respuesta a enfermedades sistémicas subyacentes o estimulación antigénica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Sweet se divide en tres subtipos distintos: clásico o idiopático, paraneoplásico e inducido por fármacos. El Sweet clásico es más frecuente en las mujeres, especialmente de 30 a 60 años. A menudo está precedido por un síndrome gripal (respiratorio o digestivo) y a continuación debuta en forma de múltiples pápulas o nódulos firmes, dolorosos al tacto y profundamente eritematosos, que pueden convertirse en placas edematosas. Localizaciones frecuentes son la cabeza, el cuello y las extremidades inferiores y superiores (fig. 439-22; v. fig. 440-23). Los pacientes pueden tener fiebre, artralgias, artritis y mialgias cuando la enfermedad está activa.

El síndrome de Sweet puede ser la manifestación inicial de una neoplasia maligna, y episodios recidivantes del síndrome constituyen a veces un signo de recidiva del cáncer. El síndrome de Sweet asociado a neoplasias malignas afecta por igual a hombres y mujeres. Las neoplasias malignas hematológicas son la asociación paraneoplásica más frecuente, y la leucemia mielógena aguda representa la mayoría de estos casos. El síndrome de Sweet inducido por fármacos se produce más típicamente en pacientes que reciben factor estimulador de colonias de granulocitos.

TRATAMIENTO Tto

Los corticoides orales (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día a lo largo de 4-6 semanas con suspensión gradual en ese período) son el tratamiento estándar y más eficaz del síndrome de Sweet, pero algunos pacientes requieren prednisona en dosis bajas durante más tiempo para prevenir recidivas. Los otros dos tratamientos más eficaces son yoduro potásico (300 mg/8 h) y colchicina (0,6 mg/8 h).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD004000.
A2. Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012;379:1613-1620.
A3. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10:CD002292.
A4. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:595-603.
A5. Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med*. 2014;370:2180-2190.
A6. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014;370:2169-2179.
A7. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:2188-2195.
A8. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:439.
A9. Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, et al. Efficacy and safety of 3?mg drospirenone/20?mcg ethinyl-estradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception*. 2008;77:249-256.
A10. Sanchez J, Somolinos AL, Almodovar PI, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:791-797.
A11. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabo EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea-doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:505-515.
A12. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:846-855.
A13. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, et al. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:205-217.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

440

URTICARIA, REACCIONES CUTÁNEAS POR HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS, NÓDULOS Y TUMORES, Y ENFERMEDADES ATRÓFICAS

MADELEINE DUVIC

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

URTICARIA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La urticaria, también conocida como ronchas, es uno de los patrones de reacción cutánea más común (fig. 440-1). Se desencadena por una amplia variedad de antígenos o por estímulos físicos, incluyendo frío, presión y luz solar (tabla 440-1). El término *urticaria* hace referencia a un espectro de enfermedad que va desde pápulas simples hasta angioedema. La distinción clínica entre urticaria aguda y crónica es importante para el diagnóstico y el tratamiento. La urticaria crónica, definida como urticaria que recurre tras un período de 6 o más semanas, es de causa a menudo desconocida.

La urticaria es común en todo el mundo en personas de cualquier edad, aunque algunos tipos de urticaria tienen predilección por algunos grupos de edad. Por ejemplo, la urticaria aguda es más frecuente en niños con dermatitis atópica, mientras que la urticaria crónica tiene su pico en la cuarta década.

BIOPATOLOGÍA

La urticaria puede tener un origen inmunológico (autoinmunitaria, dependiente de inmunoglobulina E [IgE], mediada por inmunocomplejos, dependiente de complemento-cinina) o no inmunológico (agentes que promueven directamente la desgranulación de los mastocitos, estímulos vasoactivos, fármacos). La desgranulación local de los mastocitos con la liberación de histamina y otros factores, tales como la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, precipita la urticaria. Anticuerpos IgG funcionales, que liberan histamina de los mastocitos y de los basófilos, se encuentran comúnmente en la sangre de los pacientes con urticaria crónica. Adicionalmente, los basófilos son reclutados en las pápulas, manteniendo la respuesta con la liberación de histamina. Los eosinófilos también contribuyen mediante el leucotrieno C_4 (LTC_4), el leucotrieno D_4 (LTD_4), el leucotrieno E_4 (LTE_4), y la proteína básica mayor. La urticaria es típicamente transitoria y autolimitada, sin fuga de células de la sangre a la piel ni daño de los vasos sanguíneos. La fuga de plasma de los capilares y pequeñas vénulas poscapilares a la dermis se correlaciona clínicamente con la producción una lesión rosada, bien delimitada y elevada (habón o roncha).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones de urticaria son rosas o rojo pálido, blanquean con la presión, y están elevadas sobre la superficie de la piel. El centro de las lesiones puede ser más pálido que el borde. Por definición, las ronchas individuales aparecen y desaparecen en 24 h.



FIGURA 440-1. Urticaria. (Tomado de DermNet. Urticaria; 2014. http://www.dermnetnz.org/reactions/urticaria.html. Acceso 23 de octubre, 2014.)

Una picadura de un mosquito (cap. 253) es el arquetipo de lesión de urticaria. Las ronchas individuales pueden confluir en placas gigantes o anillos anulares, denominándose urticaria gigante, como se ve en la enfermedad del suero, que se acompaña de artralgias y fiebre. La urticaria confluyente puede estar también acompañada por la hinchazón del tejido subyacente o de las membranas mucosas (angioedema), así como por anafilaxia con edema laríngeo, una urgencia vital. En cambio, en los individuos que por lo demás están sanos, la presión o escritura sobre la piel causa una liberación local espontánea de histamina, la cual induce una reacción de roncha y eritema conocida como dermografismo. En los lugares de presión mantenida aparece una hinchazón profunda que puede permanecer días, en cuyo caso hablamos de urticaria por presión retardada. Los individuos afectados pueden presentar lesiones por llevar ropa, zapatos o calcetines muy ajustados, o con las relaciones sexuales.

Otros estímulos físicos como el frío, el calor, el sol o el ejercicio pueden inducir urticaria. La urticaria por frío puede provocarse poniendo un cubito de hielo sobre la piel; el intervalo hasta que se desarrolla la roncha y la duración de esta son proporcionales a la gravedad del cuadro, que puede ser potencialmente mortal si el paciente se sumerge de forma brusca en agua fría. El calor, el ejercicio o el esfuerzo pueden ir acompañados de pequeñas lesiones urticariales de 2 a 3 mm: es la llamada urticaria colinérgica. La anafilaxia inducida por el ejercicio puede ser hereditaria, pero se desconoce la causa. Los pacientes con angioedema vibratorio desarrollan hinchazón y eritema a los pocos minutos de exponerse al estímulo vibratorio. Las lesiones persisten aproximadamente 30 min. Otras formas de urticaria inducida físicamente incluyen la urticaria solar y urticaria acuágena (lesiones de urticaria provocadas por la exposición al sol y al agua respectivamente).

La anafilaxia inducida por alimentos y ejercicio es un síndrome en el cual unos pocos minutos de ejercicio siguientes a la ingesta de alimentos específicos resulta en angioedema o anafilaxia. La causa de este síndrome sigue siendo controvertida, pero es posible que una secreción ácida reducida pueda estar implicada en la anafilaxia inducida por alimentos y ejercicio.

DIAGNÓSTICO

Es fundamental hacer una historia detallada (duración, ocupación, medicación, frecuencia de episodios, enfermedades asociadas). Es típico que la urticaria aparezca a los pocos minutos u horas de la exposición al antígeno. En muchos casos el prurito puede preceder al desarrollo de la reacción. Los desencadenantes más frecuentes de las urticarias mediadas por IgE son los fármacos (especialmente penicilina, las sulfamidas, los antibióticos en general y el contraste yodado), los alimentos (mariscos, salicilatos de las bayas, tomates, levaduras y penicilina del queso azul), aditivos alimentarios (benzoato sódico), frutos secos (sobre todo cacahuete), látex y picaduras

TABLA 440-1 CAUSAS FRECUENTES DE URTICARIA

LA URTICARIA PUEDE ACOMPAÑARSE DE ANGIOEDEMA Y ANAFILAXIA
Aditivos alimentarios: benzoato de sodio, tartracina (colorante amarillo n.° 5)
Alimentos: bayas, huevos, leche, nueces, tomates, marisco, soja
Derivados sanguíneos: eritrocitos, plaquetas, gammaglobulinas
Fármacos
Ácido acetilsalicílico: salicilatos, benzoatos, fenilbutazona
Antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, isoniacidas
Antiepilépticos: hidantoína
Contrastes radiológicos, yodo
Dextrano
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Opiáceos
Quimioterapia: doxorubicina, daunorubicina, L-asparaginasa, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, metotrexato, mostaza nitrogenada, procarbacina
Quinidina
Estímulos mecánicos (dermografismo, angioedema vibratorio, urticaria de presión retardada)
Hormonas
Infecciones: estreptococos, estafilococos, sinusitis o abscesos, hepatitis viral, mononucleosis por el virus Epstein-Barr, *Candida* spp.
Medio ambiente: escamas, pelos y plumas de animales o proteínas, formaldehído, polen, moho, plantas, látex, tubos de plástico, ejercicio, calor, frío, luz solar
Picaduras de insectos o venenos: *Hymenoptera,* mosquitos, ácaros, sarna
Vacunas
ERUPCIONES URTICARIFORMES Y ERITEMAS REACTIVOS
Eritema multiforme: herpes simple, virus ADN, *Mycoplasma pneumoniae,* fármacos
Eritema marginado: fiebre reumática estreptocócica
Artritis reumatoide juvenil
Eritema crónico migratorio: infecciones por *Borrelia* spp.
Eritema anular centrífugo: tiña, fármacos
Eritemas figurados: eritema repetido (frecuentemente con carcinoma subyacente)
Urticaria pigmentaria (mastocitosis)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 440-2. Eritema marginado. (Tomado de Medscape. Urticaria; n.d. http://www.medscape.com/content/1998/00/41/73/417394/art-m5649.fig2.jpg. http://www.dermnetnz.org/reactions/urticaria.html. Acceso 23 de octubre, 2014.)

de insectos. Entre los mediadores no inmunológicos de la urticaria se encuentran el ácido acetilsalicílico y los opiáceos, así como agentes físicos que actúan a través de la vía de las prostaglandinas o de la desgranulación de los mastocitos.

La urticaria aguda también puede desencadenarse por el contacto de la piel con un antígeno, tal como el látex, y puede progresar a la anafilaxia. Además, puede ser un signo o el pródromo de una infección latente, sobre todo de una faringitis estreptocócica en niños o de una hepatitis viral en los adultos. El eritema marginado, la erupción de urticaria migratoria que acompaña a la fiebre reumática (fig. 440-2), se caracteriza por lesiones festoneadas y evanescentes, que cambian de localización en cuestión de horas.

Cuando las lesiones de la urticaria persisten durante más de 24 h, se debe sospechar una urticaria vasculitis. Hace falta una biopsia cutánea para distinguir la urticaria vasculitis de la urticaria sin daño vascular evidente. Cuando hay daño vascular, la lesión se denomina *vasculitis leucocitoclástica,* que es la expresión más grave de una reacción de hipersensibilidad que afecta a los vasos sanguíneos cutáneos.

La urticaria crónica puede deberse a infecciones ocultas (sinusitis, colelitiasis, *Helicobacter pylori,* infecciones por levaduras, abscesos dentales o hepatitis silente), así como a enfermedades del colágeno y tumores, especialmente el linfoma de Hodgkin. El déficit del inhibidor de la C1 esterasa puede manifestarse como una urticaria crónica con angioedema. Se recomienda un test de alergia si la historia es poco reveladora. Si las lesiones persisten durante más de 24 h, se recomienda una biopsia para determinar si hay vasculitis o mastocitosis. Si se sospecha infección, enfermedad del colágeno o un tumor, se debe hacer una evaluación serológica completa. Aunque un estudio médico completo puede ayudar al diagnóstico, la causa de la urticaria crónica puede permanecer oculta. En ausencia de un antígeno conocido, a menudo la causa de la urticaria idiopática crónica recidivante se atribuye al estrés.

La mastocitosis sistémica (cap. 255) puede ir acompañada de lesiones de urticaria y de síntomas gastrointestinales. En la forma de la mastocitosis conocida como *urticaria pigmentaria,* el frotamiento de las lesiones provoca urticaria, fenómeno conocido como *signo de Darier.* Una biopsia cutánea muestra un número incrementado de mastocitos dérmicos. Los niveles de triptasa sérica y de histamina pueden ser elevados durante un ataque.

TRATAMIENTO

Tto

El manejo de la urticaria depende de su gravedad y de la duración del problema (cap. 252). Para urticaria leve limitada a la piel, los antihistamínicos tradicionales (difenhidramina) o los nuevos agentes no sedantes (terfenadina, cetiricina, loratadina)[A1] pueden ser administrados por vía oral según necesidad (tabla 440-2). La urticaria aguda se trata frecuentemente con difenhidramina oral. Si la urticaria es grave, se pueden utilizar corticoides durante cortos períodos de tiempo, hasta 1 mg/kg. Para la urticaria asociada con dificultad respiratoria o anafilaxia, se deben administrar inmediatamente adrenalina subcutánea, corticoides intravenosos (i.v.) y oxígeno. Para la urticaria crónica que persiste a pesar de antihistamínicos, puede ser útil la ciclosporina en dosis ≥ 3 mg durante 8 a 16 semanas.[A2] Más recientemente, el omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, ha demostrado que reduce significativamente los síntomas cuando se administra en forma de tres dosis de 150 o 300 mg con intervalos de 4 semanas en los pacientes con urticaria crónica moderada o grave.[A3] Encontrar la causa y eliminar el antígeno de la urticaria crónica recurrente es altamente recomendable frente a la administración crónica de antihistamínicos o corticoides.[1] El paciente debe evitar compuestos de ácido acetilsalicílico y otros fármacos que puedan ser la causa.

TABLA 440-2 TRATAMIENTO DE LA URTICARIA

1. Evitar el agente desencadenante
2. Medicaciones dependiendo de la gravedad
   - A. Urticaria aguda, de ligera a moderada
     - Antihistamínicos orales, p. ej., difenhidramina, 10-50 mg oral cada 12 h, o hidroxicina oral 10-25 mg cada 8 h; las alternativas no sedantes incluyen cetiricina, 5-10 mg, o loratadina, 10 mg/día
   - B. Urticaria grave con o sin angioedema
     - Antihistamínicos, p. ej., difenhidramina, 25-50 mg oral cada 6-8 h o 10-50 mg i.v. cada 2-4 h, no exceder 400 mg/24 h
     - Corticoides, p. ej., prednisona oral, 10-60 mg cada mañana con reducción gradual a lo largo de un período de 2 semanas, triamcinolona, 40 mg i.m. para una única dosis, o dexametasona, 0,6-0,75 mg/m^2/día i.v. en dosis divididas cada 6-12 h, dependiendo de la gravedad
   - C. Anafilaxia
     - A: Vías respiratorias (intubación)
     - B: Respiración (oxígeno)
     - C: Circulación: adrenalina acuosa parenteral, 1:1.000 i.v., suero salino o expansiones del volumen
     - Corticoides i.v. (p. ej., metilprednisolona, 125 mg)
     - Antagonistas H_1 y H_2 de la histamina (50 mg de difenhidramina y 50 mg de ranitidina)
   - D. Urticaria idiopática crónica: tratamiento combinado
     - Antihistamínicos no sedantes: cetiricina, 10 mg/día, o fexofenadina, 30-180 mg dos veces al día, solas o con montelukast, 10 mg/día o antagonistas H_1 y H_2 (50 mg de difenhidramina y 50 mg de ranitidina) y/o bajas dosis de corticoides (si es inevitable)

i.v. = intravenoso; v.o. = vía oral.

REACCIONES CUTÁNEAS MEDICAMENTOSAS

DEFINICIÓN

Los fármacos pueden causar cualquier patrón de reacción cutánea, desde las leves y autolimitadas a las graves y potencialmente mortales. La urticaria y los exantemas son manifestaciones comunes de reacciones cutáneas medicamentosas. Menos frecuentemente se ven exantemas fijos medicamentosos, reacciones liquenoides, pustulosas, ampollosas, fototóxicas y vasculitis, así como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

BIOPATOLOGÍA

Las reacciones cutáneas a fármacos, que son la consecuencia de la toxicidad del fármaco, de sobredosis, de interacciones fármaco-fármaco o productos del metabolismo pueden ser causadas por mecanismos inmunológicos o no inmunológicos. Los fármacos o sus metabolitos pueden actuar como haptenos e inducir respuestas celulares o humorales. Los mecanismos incluyen anafilaxia dependiente de IgE y urticaria, reacciones citotóxicas que dan lugar a trombocitopenia y petequias, enfermedad del suero mediada por inmunocomplejos, y reacciones de hipersensibilidad retardada, dando lugar a exantemas, erupción fija medicamentosa o síndrome de Stevens-Johnson.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de las erupciones medicamentosas son reacciones inmediatas (urticaria) o de hipersensibilidad retardada (exantemas). Las reacciones inmediatas como el prurito, las ronchas, el angioedema y la anafilaxia aparecen entre algunos minutos y algunas horas después de la toma del fármaco. La erupción más frecuente relacionada con fármacos (tabla 440-3) es una reacción por hipersensibilidad mediada por linfocitos T que se manifiesta como un exantema maculoso, de color rosa brillante a color salmón, que aparece tan precozmente como de 7 a 10 días, y tan tardíamente como a los 14 días tras la ingesta del fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad retardada pueden ser exantemas maculosos, papulosos o mixtos, erupciones morbiliformes, eritemas anulares o un eritema confluente (fig. 440-3). Una vez que se ha producido la sensibilización a un fármaco particular, la readministración del mismo puede desencadenar una erupción en 24 a 72 h. Es típico que las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos sean simétricas. Suelen comenzar en la parte superior del tronco y la cara, y desde allí se extienden a las extremidades inferiores, donde pueden llegar a ser purpúricas. Después de algunos días, las reacciones a fármacos pueden hacerse confluentes.

El síntoma más común es el prurito. El diagnóstico diferencial de las erupciones medicamentosas incluye a los exantemas virales (cap. 439), la enfermedad del injerto contra el huésped o el exantema debido a la recuperación leucocítica tras un trasplante alogénico de médula ósea, los exantemas eritematosos que acompañan a las

booksmedicos.org

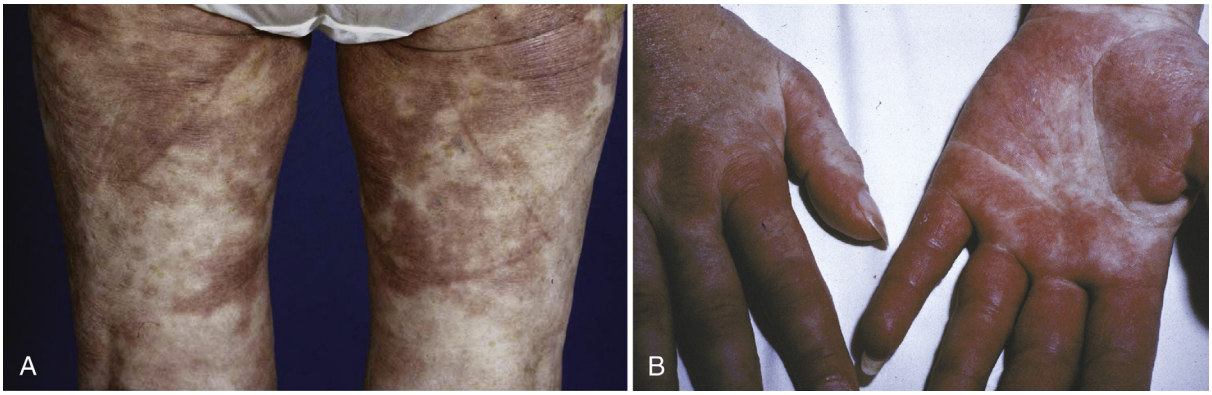

FIGURA 440-3. Reacción por hipersensibilidad retardada. A. Reacción al fármaco. **B.** Eritema acro.

TABLA 440-3 CATEGORÍAS DE REACCIONES CUTÁNEAS MEDICAMENTOSAS POR HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

EXANTEMAS MACULOPAPULOSOS: CUALQUIER FÁRMACO PUEDE PRODUCIR UNA REACCIÓN CUTÁNEA 7-10 DÍAS DESPUÉS DE LA PRIMERA DOSIS
Alopurinol Antibióticos: penicilina, sulfamidas Antiepilépticos: fenitoína, fenobarbital Antihipertensivos: captopril, diuréticos tiacídicos Contrastes yodados Fármacos hipoglucemiantes Fenotiacinas Meprobamato Quinina Sales de oro
REACCIÓN CUTÁNEA MEDICAMENTOSA CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (DRESS)
Alopurinol Antibióticos: sulfonamidas, minociclina, dapsona, ampicilina, etambutol, isoniacida, linezolid, metronidazol, rifampicina, estreptomicina, vancomicina Antidepresivos: bupropión, fluoxetina Antiepilépticos: fenitoína, fenobarbital, valproato, lamotrigina Antihipertensores: amlodipino, captopril Celecoxib Fenotiacinas Ibuprofeno
ERITEMA MULTIFORME/SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON
Necrólisis epidérmica tóxica: igual que para el eritema multiforme pero además, acetazolamida, oro, nitrofurantoína, pentazocina, tetraciclina, quinidina Sulfamidas, fenitoína, barbitúricos, carbamacepina, alopurinol, amikacina, fenotiacinas
PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA
Antibióticos: penicilinas, macrólidos, cefalosporinas, clindamicina, imipenem, fluoroquinolonas, isoniacida, vancomicina, minociclina, doxiciclina, linezolid Anticonvulsivos: carbamacepina Antifúngicos: terbinafina, nistatina Antipalúdicos: cloroquina, hidroxicloroquina Bloqueantes de los canales del calcio Corticoides sistémicos Furosemida Inhibidores de la proteasa
REACCIONES DE TIPO LUPUS O COLAGENOSIS
Procainamida, hidralacina, fenitoína, penicilamina, trimetadiona, metildopa, carbamacepina, griseofulvina, ácido nalidíxico, anticonceptivos orales, propranolol
ERITEMA NUDOSO
Anticonceptivos orales, penicilina, sulfamidas, diuréticos, oro, clonidina, propranolol, opiáceos Exantema fijo medicamentoso: fenolftaleína, barbitúricos, oro, sulfamidas, meprobamato, penicilina, tetraciclina, analgésicos

infecciones estreptocócicas (escarlatina [cap. 290]) o estafilocócicas (síndrome de shock séptico [cap. 288]) y la manifestación aguda de las enfermedades del colágeno.[2] Un exantema similar se produce cuando se administra ampicilina a pacientes con mononucleosis infecciosa. La historia medicamentosa cuidadosa es fundamental para un diagnóstico adecuado y su tratamiento posterior.



FIGURA 440-4. Síndrome de hipersensibilidad por fenitoína.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Después de suspender el fármaco causal, las reacciones por hipersensibilidad retardada desaparecen en aproximadamente 1 semana. La terapia es mayoritariamente de apoyo. Los corticoides, tales como la crema de triamcinolona al 0,01% aplicada varias veces al día en el área afectada, y los antihistamínicos orales tres o cuatro veces al día ayudan a disminuir el prurito y acortan la evolución.

Síndromes específicos

REACCIÓN CUTÁNEA MEDICAMENTOSA CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS

Una reacción de hipersensibilidad especialmente grave, la *reacción cutánea medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos* (DRESS) se observa sobre todo con sulfamidas y anticonvulsionantes (fig. 440-4). Se cree que es debida a una alteración en el metabolismo del fármaco. Los linfocitos T activados liberan interleucina 5 (IL-5), dando lugar a la eosinofilia característica. La DRESS puede retrasar su aparición de 2 a 6 semanas, persistir más que las clásicas erupciones a fármacos y llegar a ser generalizado y grave incluso cuando el fármaco se ha suspendido. Típicamente comienza como una erupción morbiliforme, que más tarde evoluciona a una erupción pustulosa y edematosa, con eritrodermia y púrpura. La erupción comienza en la cara, parte superior del tronco y extremidades y posteriormente se disemina.[3] La administración continuada del fármaco puede dar lugar a una eritrodermia exfoliativa, necrólisis tóxica e hipersensibilidad sistémica, con hepatitis (50%), nefritis (10%), o linfocitosis atípica y adenopatías imitando a la mononucleosis o al linfoma de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

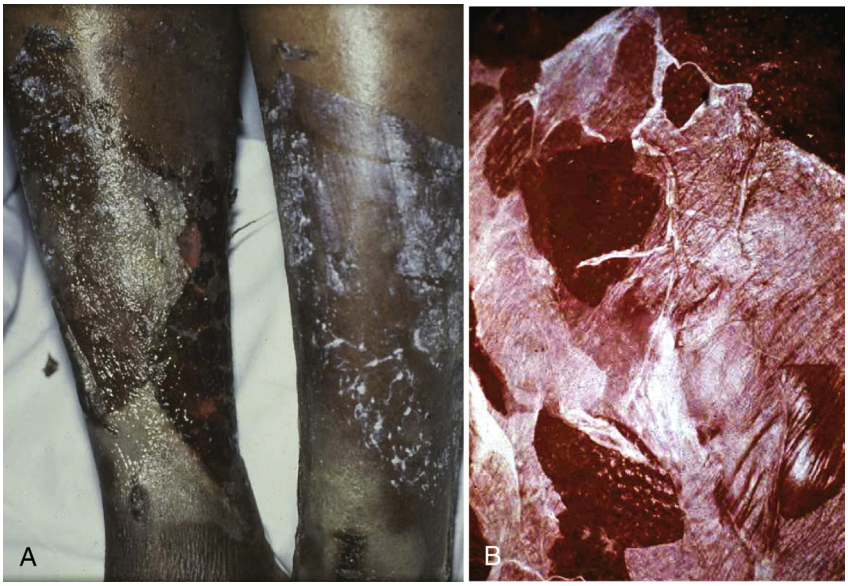

FIGURA 440-5. Necrólisis epidérmica tóxica. A. Apariencia clínica. **B.** Detalle del aspecto de las láminas epidérmicas.

células T. Se ven con menos frecuencia neumonía, miocarditis y pericarditis. Si existe afectación visceral, la mortalidad alcanza el 10% y suele deberse a insuficiencia hepática. El paso inicial en el tratamiento es la retirada inmediata del fármaco bajo sospecha. Deben iniciarse corticoides sistémicos (p. ej., prednisona oral, 1 mg/kg/día con suspensión gradual en 3-6 meses, o metilprednisolona i.v., 30 mg/kg durante 3 días) en cuanto sea posible. A los pacientes que desarrollan dermatitis exfoliativa es esencial ingresarlos en una unidad especializada, como cuidados intensivos o unidades de quemados.

ERITEMA MULTIFORME, SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica representan un espectro de la misma enfermedad, siendo el eritema multiforme (v. fig. 439-10) la forma menos grave. Se denomina síndrome de Stevens-Johnson cuando hay menos del 10% de la superficie corporal afecta, y necrólisis epidérmica tóxica cuando hay más de un 30%. El eritema multiforme, un híbrido de urticaria y vasculitis, se caracteriza por máculas o pápulas rojas distribuidas simétricamente, que evolucionan a las lesiones clásicas en diana o en ojo de buey con una zona central de color rojo profundo rodeada por anillos urticariales de color rosado. Se desencadena comúnmente por infecciones por herpes simple, otros virus ADN, o fármacos. El síndrome de Stevens-Johnson se caracteriza por grave afectación mucosa con lesiones purpúricas. En la necrólisis epidérmica tóxica se ve necrosis epidérmica generalizada debida a la apoptosis celular.[4] En adultos con síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica casi siempre hay fármacos implicados (fig. 440-5). Los medicamentos comúnmente implicados incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINE), paracetamol, alopurinol, fenitoína y sulfamidas. A veces están implicadas alteraciones en el metabolismo de los medicamentos (p. ej., acetiladores lentos de sulfamidas). La necrosis de queratinocitos o la apoptosis celular de todo el espesor conducen a la separación en la unión dermoepidérmica.

Todos estos trastornos pueden comenzar como un exantema medicamentoso morbiliforme y progresar. Los síntomas incluyen fiebre, dolor intenso, y a veces astenia. El cuadro puede progresar rápidamente, por lo que es fundamental detectar y suspender el agente causal inmediatamente. La sobreinfección y el desequilibrio electrolítico pueden llevar a la muerte en el 5% de los casos de síndrome de Stevens-Johnson y en el 30% de los casos de necrólisis epidérmica tóxica.

El manejo consiste en tratamiento de soporte, como reposición de líquidos y electrólitos, traslado a una unidad de quemados y evaluación oftalmológica. El uso de corticoides en el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica sigue siendo objeto de debate. En el síndrome de Stevens-Johnson a menudo se usan corticoides (p. ej., metilprednisolona i.v., 60 mg/6 h o 1-2 mg/kg durante un período corto), que podrían reducir la duración de la fiebre y las erupciones lentas. En la necrólisis epidérmica tóxica, sin embargo, los estudios retrospectivos apuntan a que los corticoides tal vez aumenten la mortalidad. La inmunoglobulina i.v. y los inhibidores del factor de necrosis tumoral α, infliximab, por ejemplo, podrían reducir la gravedad de la necrólisis epidérmica tóxica, aunque hasta ahora no se han realizado estudios controlados y aleatorizados.



FIGURA 440-6. Reacción cutánea por inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA

Las reacciones medicamentosas graves también pueden manifestarse como vasculitis, erupciones neutrofílicas y ulceraciones. La vasculitis se subdivide según el tamaño de los vasos afectados y la naturaleza del infiltrado celular y de los inmunocomplejos. La vasculitis leucocitoclástica, que es la forma más frecuente de vasculitis inducida por fármacos, se manifiesta como una púrpura palpable que afecta en general a las extremidades inferiores (v. figs. 439-4 y 439-5).[5]

REACCIONES MEDICAMENTOSAS NEUTROFÍLICAS

Las reacciones medicamentosas neutrofílicas son yododermia, bromodermia, pustulosis exantematosa generalizada aguda y foliculitis acneiforme. El síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda; v. más adelante) también puede estar relacionado con fármacos. Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y de la proteína cinasa causan una erupción torácica o facial acneiforme que se asocia con fármacos (fig. 440-6).

La pustulosis exantemática aguda generalizada se caracteriza por numerosas (> 100) y pequeñas (< 5 mm) pústulas subcórneas no foliculares que aparecen sobre piel eritematosa, a menudo en las flexuras o la cara. La erupción puede ir precedida o acompañada de fiebre alta y neutrofilia periférica. Las pústulas son estériles, duran de 5 a 10 días y van seguidas de descamación. Suelen aparecer en los 2 primeros días de la administración del fármaco causante. El 90% de los casos se deben a fármacos, más frecuentemente antibióticos β-lactámicos, macrólidos, y bloqueantes de los canales del calcio. A este síndrome se le ha llamado también reacción medicamentosa pustulosa, psoriasis pustulosa tras la retirada de los corticoides y pustulosis tóxica. Los casos graves pueden confundirse con una necrólisis epidérmica tóxica, pero la mortalidad es de solo un 1-2%. Las pruebas epicutáneas suelen ser positivas.

booksmedicos.org

TABLA 440-4 FÁRMACOS ASOCIADOS CON LA SENSIBILIDAD AL SOL

FOTOTÓXICOS
Clorpromacina
Diuréticos tiacídicos
Hidralacina
Levofloxacino
Porfirinas
Procainamida
Psoralenos
Sulfamidas
Tetraciclinas
FOTOALÉRGICOS
Clorotiacida
Fármacos hipoglucemiantes
Griseofulvina
Prometacina

EXANTEMA FIJO MEDICAMENTOSO

Una reacción fija medicamentosa aparece en el mismo sitio entre 1 y 2 semanas después de la primera exposición al fármaco, y dentro de las 24 h siguientes a una nueva exposición. Los labios, manos, cara, pie y genitales están frecuentemente afectados. La lesión puede comenzar como un eritema que evoluciona posteriormente a una coloración grisácea, violácea o parduzca. Las causas más frecuentes son trimetoprim-sulfametoxazol, AINE, tetraciclinas y seudoefedrina.

REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD Y DE RETIRADA

La luz puede combinarse con fármacos (tabla 440-4) para producir reacciones de fotosensibilidad, que a veces pueden ser muy graves e imitar quemaduras solares. La radiación ultravioleta interacciona con un fármaco o con sus metabolitos para generar especies de oxígeno reactivas, que causan daño celular. Las tetraciclinas, sulfamidas, AINE y fluoroquinolonas están frecuentemente implicadas en reacciones fotosensibles. Los fármacos fotosensibilizantes pueden exacerbar el lupus eritematoso (cap. 266) o la porfiria cutánea tarda (cap. 210).

DERMATITIS DE CONTACTO

La dermatitis alérgica de contacto es una reacción por hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T, que sigue a la aplicación tópica del medicamento o a la exposición a hiedra venenosa, roble venenoso o zumaque venenoso. Se manifiesta por eritema y microvesículas y puede extenderse más allá del área de aplicación (reacción «ides»). Los sensibilizantes más comunes son Neosporina (polimixina B, neomicina y bacitracina), bacitracina, difenhidramina, doxepina, lidocaína, lanolina, mercurio, jena, etil cianoacrilato (adhesivo de pestañas), níquel, tintes de pelo, látex y ácido *p*-aminobenzoico.

PÁPULAS, NÓDULOS Y TUMORES BENIGNOS

La piel es heterogénea, está formada por epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo y vasos sanguíneos. Además, la piel alberga varios tipos de células migratorias (cap. 435), a partir de las cuales se pueden originar tumores benignos o malignos. Las lesiones que derivan de los queratinocitos epidérmicos suelen ser pápulas (verrugas, hiperplasia sebácea) o placas (psoriasis, enfermedad de Bowen). Los nódulos son lesiones más profundas que puede ser sintomáticas o asintomáticas, únicas o múltiples, y que pueden evolucionar a úlceras. Los nódulos se clasifican como inflamatorios (granulomas, vasculitis, o paniculitis), infecciosos, vasculares o metabólicos; pueden ser también tumores benignos o malignos que surgen a partir de células cutáneas o de células migratorias (tabla 440-5). Los nódulos que son más pequeños y simétricos suelen ser benignos en comparación con aquellas lesiones que crecen rápidamente, que son mayores de tamaño o que invaden tejidos adyacentes. Cualquier nódulo que cambia rápidamente debe ser investigado con biopsia escisional hasta la grasa, y cultivo para bacterias, hongos y micobacterias.

Tumores epiteliales benignos

La capa superior de la piel es la epidermis avascular, formada por los queratinocitos, los cuales sufren apoptosis para formar el estrato córneo. Los melanocitos, las células de Langerhans y las células inflamatorias pueden migrar a la epidermis. Los tumores también se pueden originar a partir de las células madre epidérmicas de los anejos como folículos y glándulas sebáceas ecrinas y apocrinas.

QUERATOSIS ACTÍNICA

Las queratosis actínicas son lesiones eritematoescamosas formadas por queratinocitos dañados por el sol, y son precursoras del carcinomas *in situ* (enfermedad de Bowen) o de los carcinomas escamosos invasivos (cap. 203). Las queratosis actínicas son lesiones de 0,1 a 1 cm de largo, distribuidas en áreas fotoexpuestas

TABLA 440-5 TUMORES Y NÓDULOS CUTÁNEOS

Tumores y nódulos benignos, no pigmentados
Epidérmicos: verrugas, acrocordones, triquilemomas, hiperplasia sebácea
Anexiales: quistes epidérmicos, siringomas, quistes foliculares, pilomatrixoma, adenomas apocrinos y ecrinos
Dérmicos y subcutáneos: lipomas, angiolipomas, neurofibromas, leiomiomas
Tumores y nódulos benignos, pigmentados
Epidérmicos: queratosis seborreica
Nevos melanocíticos compuestos (los nevos de la unión son planos)
Nevo de Spitz
Nevo azul
Dermatofibromas
Tumores y nódulos malignos, no pigmentados
Carcinoma de células basales (nodular, superficial, morfeiforme, pigmentado)
Carcinoma de células escamosas (queratosis actínica, enfermedad de Bowen, queratoacantomas)
Linfomas cutáneos T y B
Melanomas amelanóticos
Carcinomas de células de Merkel
Carcinomas anexiales de las glándulas sebáceas y apocrinas
Tumores y nódulos malignos, pigmentados
Carcinoma de células basales pigmentado
Melanoma: *in situ*, de extensión superficial, nodular, lentiginoso acro
Dermatofibrosarcoma protuberante
Nódulos inflamatorios sobre las articulaciones
Pápulas de Gottron (dermatomiositis)
Tofos gotosos
Nódulos de Heberden (artrosis)
Reticulohistiocitosis multicéntrica (síndrome paraneoplásico)
Nódulos reumatoides
Granuloma anular
Nódulos inflamatorios de las extremidades inferiores
Paniculitis
Vasculitis: periarteritis nudosa
Nódulos metabólicos de la piel
Amiloidosis
Tofos gotosos
Xantomas, xantogranuloma necrobiótico
Xantelasma
Lesiones vasculares
Benignas: nevo en llama, angioqueratomas, hemangiomas en araña, hemangiomas capilares, hemangiomas cavernosos, nevo azul en tetilla de goma, granuloma piogénico
Malignos: sarcoma de Kaposi, angiosarcoma

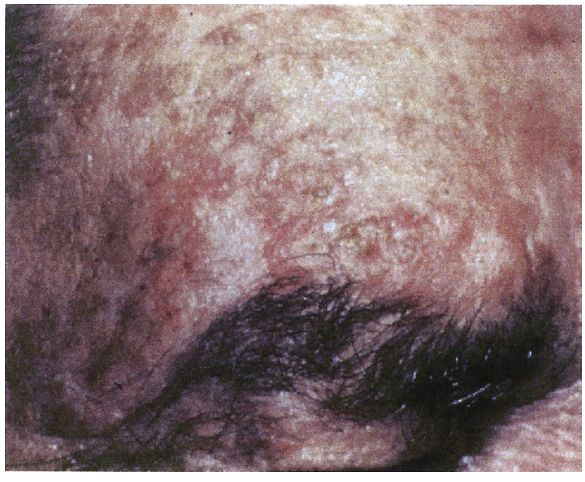

FIGURA 440-7. Queratosis actínica.

tales como antebrazos, manos, cara y cuero cabelludo (fig. 440-7). Las lesiones infiltradas, hiperqueratósicas, dolorosas o ulceradas se deben extirpar para excluir un carcinoma de células escamosas invasivo. En estudios aleatorizados, el gel de ingenol mebutato (autoaplicado en un campo contiguo de 25 cm^2 una vez al día durante 3 días consecutivos para las lesiones de la cara y el cuero cabelludo o 2 días consecutivos en el tronco y las extremidades) condujo a la eliminación completa en el 42% de los pacientes tratados, comparado con el 4% de los controles en la cara y el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cuero cabelludo, y el 34 frente al 5% para el tronco y las extremidades.[A4] Las queratosis actínicas también se pueden tratar con crioterapia y fluorouracilo tópico, retinoides o imiquimod. Para tratar y prevenir las queratosis actínicas, las áreas expuestas al sol se pueden tratar tópicamente con crema de 5-fluorouracilo (5%), aplicada diariamente durante 2 semanas o dos veces en semana durante 8 semanas.

QUERATOSIS SEBORREICA

Las queratosis seborreicas son pápulas verrugosas que parecen pegadas a la piel y tienen coloración variable (fig. 440-8). Comúnmente se ven en pacientes de edad avanzada pero pueden aparecer repentinamente (signo de Leser-Trélat) en asociación con neoplasias. Las queratosis seborreicas están formadas a partir de un único clon de queratinocitos, y se heredan como un rasgo autosómico dominante. Las queratosis seborreicas tienen mutaciones de FGFR3, PIK3CA, KRAS, EGFR, HRAS y AKT, pero se mantienen clínicamente benignas. Su superficie puede ser friable y las lesiones pueden desprenderse parcialmente con el raspado. Respetan palmas, plantas y superficies mucosas. Aunque benignas, hay que hacer diagnóstico diferencial con nevos melanocíticos, melanomas y carcinoma de células basales pigmentado, normalmente por la presencia en superficie de quistes córneos de color blanco-amarillento, que se aprecian mejor mediante dermatoscopia.

LESIONES VERRUGOSAS

Las pápulas epidérmicas incluyen las verrugas comunes (v. fig. 439-2), causadas por el virus del papiloma humano (VPH). El VPH se puede detectar también en carcinomas escamosos de los dedos y en queratoacantomas, que son lesiones de bajo grado de malignidad, en forma de pápulas y nódulos en cúpula bien delimitados, que crecen rápidamente y que involucionan espontáneamente en 6 a 8 semanas. La acroqueratosis verruciforme se caracteriza por múltiples verrugas con la apariencia de queratosis seborreicas en el dorso de las extremidades, que dan lugar a carcinomas de células escamosas. El *molluscum contagiosum* (cap. 439) (fig. 440-9), producido por un virus ADN, aparece como pequeñas pápulas, brillantes, cupuliformes, de 1 a 5 mm con depresión central. Las lesiones del molusco contagioso son frecuentes en los niños y los pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento con inhibidores de BRAF anticancerosos puede causar pápulas verrugosas, queratoacantomas y queratosis pilar eruptiva.

El síndrome de Cowden (cap. 193) está causado por mutaciones en el gen *PTEN*. Se asocia con pápulas verrugosas (triquilemomas; fig. 440-10), pápulas en empedrado en encías y lengua, pápulas fibrosas y múltiples hamartomas que afectan a mamas, tiroides, intestinos, ovarios y cerebelo.

TUMORES ANEXIALES

Los tumores anexiales derivan de los folículos pilosos o de las glándulas y se localizan comúnmente en el cuero cabelludo o en la cara. Los tricoepiteliomas recuerdan a carcinomas de células basales. La hiperplasia sebácea aparece como pequeñas pápulas amarillentas con una depresión central. Los tumores anexiales de origen sebáceo incluyen adenomas sebáceos y carcinomas sebáceos, también se pueden encontrar en la cara, donde pueden ser marcadores del síndrome de Muir-Torre, de cáncer familiar de mama y de cáncer de colon. Los quistes epidérmicos o sebáceos, que se encuentran en el acné o como nódulos firmes aislados con un poro central, están rellenos de sebo o queratina. Los tumores epidermoides del cuero cabelludo y un historial familiar de cáncer de colon deben hacer sospechar un síndrome de Gardner (cap. 193).[6]

DERMATOFIBROMAS Y COLAGENOMAS

Los fibroblastos, las células residentes en la dermis, producen colágeno, elastina y mucopolisacáridos. El exceso de estos productos da lugar a esclerosis, pápulas o nódulos. Los dermatofibromas, son lesiones papulosas, de coloración marrón o más pigmentada, formadas por fibroblastos agrupados en nódulos densos. Los dermatofibromas son cicatrices hipertróficas que se encuentran frecuentemente en las extremidades y que pueden aparecer después de picaduras de insectos o trauma. Son pápulas firmes y bien delimitadas, que se deprimen cuando son presionadas entre los dedos. Los dermatofibromas se pueden tratar pero, pueden dejar una cicatrización anómala. Su homólogo maligno es el dermatofibrosarcoma protuberante, que es un tumor maligno, mal delimitado, que crece rápidamente. A veces puede haber eritema o hiperpigmentación en superficie.

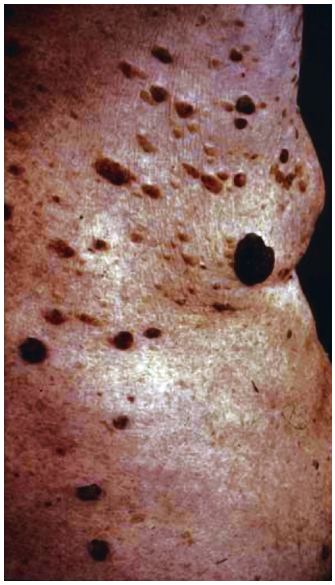

FIGURA 440-8. Queratosis seborreica.



FIGURA 440-9. *Molluscum contagiosum.*

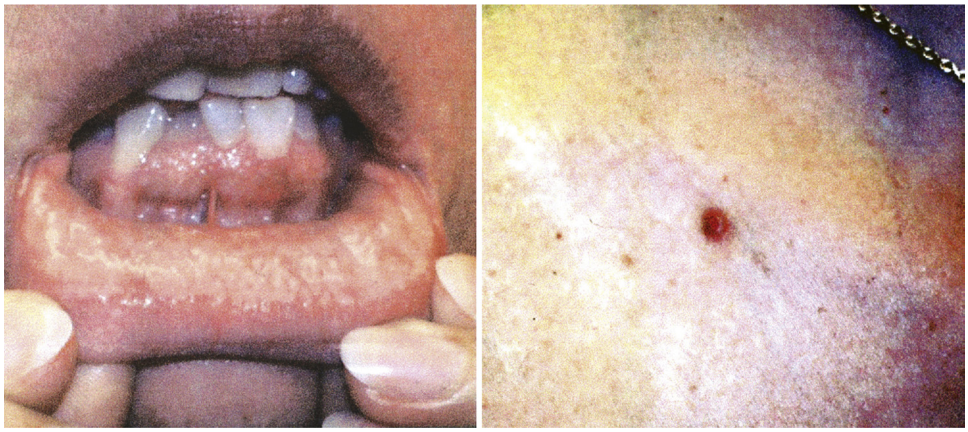

FIGURA 440-10. Síndrome de Cowden: encías en empedrado *(izquierda)* y triquilemoma *(derecha)*.

booksmedicos.org

Algunas personas forman unas cicatrices más pronunciadas e hipertróficas llamadas queloides, con un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo. Los queloides, brillantes y de consistencia firme, resultan de una sobreproducción de colágeno. Son especialmente frecuentes en la parte anterior del tórax, el cuello y el lóbulo de la oreja, y pueden precisar tratamiento antineoplásico, como interferón α-2b, mitomicina C, bleomicina y 5-fluorouracilo (cap. 179), y láser.[7]

Los colagenomas y los elastomas en forma de pequeñas pápulas blanco-amarillentas aparecen en la piel o en los huesos de pacientes con síndrome de Buschke-Ollendorf. El seudoxantoma elástico (cap. 260), un trastorno autosómico recesivo, se manifiesta típicamente como placas amarillentas en el cuello o regiones antecubitales, debido al depósito de las fibras elásticas alteradas. Los quistes mucosos son nódulos grises, brillantes, redondos y bien delimitados que generalmente aparecen en la mucosa o en los dedos, donde puede haber una conexión con la sinovial articular.

TUMORES DERIVADOS DE LAS CÉLULAS DE LA CRESTA NEURAL

Los tumores benignos en la dermis que surgen a partir de células de la cresta neural incluyen neurofibromas (pápulas blandas, de color de la piel normal; fig. 440-11), schwannomas (grandes placas o tumores subcutáneos de consistencia blanda; fig. 440-12) y lesiones melanocíticas. Aunque los neurofibromas pueden aparecer como lesiones aisladas, el hallazgo de lesiones múltiples con manchas café con leche (máculas marrón oscuro) o pecas axilares (signo de Crowe) es diagnóstico de neurofibromatosis tipo I, un trastorno autosómico dominante causado por mutación en el gen de la neurofibromina (cap. 417). Los schwannomas pueden degenerar y manifestarse como nódulos dérmicos. El carcinoma de las células de Merkel, que es un carcinoma neuroendocrino de la piel, es un tumor de células pequeñas particularmente agresivo que se origina a partir de las terminaciones nerviosas cutáneas o corpúsculos de Meissner. El poliomavirus de las células de Merkel se asocia con el carcinoma de células de Merkel.[8] Puede aparecer como una lesión papulosa, cupuliforme, aislada, de coloración rosada o morada, en la cabeza o el cuello (fig. 440-13). Se recomienda la biopsia del ganglio linfático centinela en todos los pacientes con carcinoma de células de Merkel primario. El tratamiento requiere escisión completa, radioterapia, y a menudo quimioterapia ya que el cáncer tiende a recurrir y metastatizar.



FIGURA 440-11. Neurofibromatosis con manchas café con leche y neurofibromas.



FIGURA 440-12. Schwannoma.

Lesiones melanocíticas

Las lesiones melanocíticas benignas, o nevos adquiridos, están formadas por nidos de melanocitos y aparecen durante la infancia o adolescencia, favorecidas por la exposición al sol. Los nevos son benignos y están compuestos por melanocitos (cap. 203). Disminuyen con la edad y cambian de color durante el embarazo. Los nevos melanocíticos benignos están formados por grupos de melanocitos en la unión epidérmica (nevos de la unión), en la dermis (nevos intradérmicos) o en ambos (nevos compuestos). El aspecto depende del tipo y la edad de la lesión. Los nevos de la unión (fig. 440-14) son pequeños, planos y de coloración clara a marrón oscura. Los nevos intradérmicos son pápulas blandas, de color de la piel normal, con bordes lisos y superficie regulares. Los nevos compuestos son pápulas globulosas con pigmentación parduzca. Los nevos azules (fig. 440-15) son lesiones planas, gris-azuladas y regulares. Los nevos pequeños congénitos son de color marrón oscuro, mientras que los nevos displásicos (fig. 440-16) tienen coloración irregular y pueden evolucionar a melanoma. La presencia de más de 10 nevos displásicos o atípicos, con bordes y colores irregulares, aumenta el riesgo de desarrollar melanoma sobre todo si existe un historial familiar previo. Otros factores que predisponen al melanoma incluyen el tener más de 50 pequeños nevos, las personas rubias o pelirrojas, o personas con piel clara que se queman fácilmente, y unos antecedentes de quemaduras solares en la infancia con formación de ampollas. Las personas con alto riesgo de desarrollar melanoma deben revisarse con asiduidad.

Histiocitosis de las células de Langerhans

La vigilancia cutánea está mediada por las células presentadoras de antígeno: células de Langerhans, células dendríticas dérmicas, y linfocitos T residentes en la piel. La proliferación de células de Langerhans se denomina histiocitosis. La histiocitosis X de la infancia aparece como una dermatitis seborreica intensa en cuero cabelludo

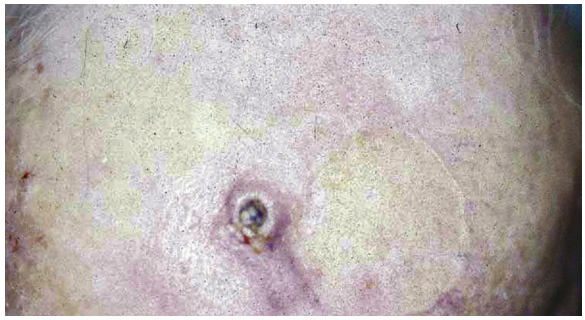

FIGURA 440-13. Carcinoma de células de Merkel.

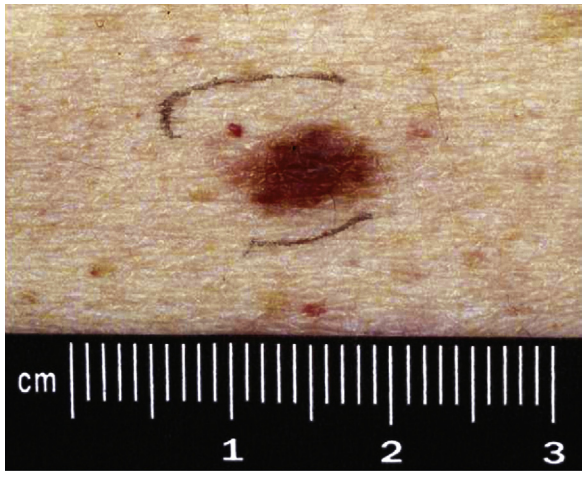

FIGURA 440-14. Nevo de la unión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 440-15. Nevo azul benigno.



FIGURA 440-16. Síndrome de nevo displásico.

y región glútea con lesiones púrpura subyacente, y puede evolucionar a un síndrome hemofagocítico. En adultos, las lesiones aparecen en zonas de las flexuras (fig. 440-17). Los pacientes con histiocitosis de células diferentes a las de Langerhans tienen afectación ósea en forma de lesiones líticas (granuloma eosinófilo) o diabetes insípida (Síndrome de Hand-Schüller-Christian).

Lesiones vasculares

HEMANGIOMAS

Los hemangiomas capilares benignos, o hemangiomas en cereza, son pápulas brillantes, de color rojo cereza a morado, generalmente menores de 5 mm de diámetro. Aparecen en el tronco en personas mayores y pueden ser numerosos (fig. 440-18). Los granulomas piogénicos pueden parecer hemangiomas pero tienen un infiltrado neutrofílico, son friables, y sangran con facilidad. En pacientes inmunocomprometidos con angiomatosis bacilar infecciosa se ven múltiples granulomas piogénicos (cap. 315). Los hemangiomas cavernosos o hemangiomas en fresa pueden aparecer en el período neonatal como tumores vasculares de crecimiento rápido; pueden ocluir el ojo o la faringe antes de involucionar. El propranolol, 2 mg/kg/día repartido en 2-3 tomas durante un período de tiempo variable, puede reducir el volumen, el color y la elevación del hemangioma en los niños menores de 5 años.[A5] Si no resulta eficaz, otros tratamientos son corticoides, interferón o factores antiangiogénicos. Los hemangiomas cavernosos profundos tienen menos probabilidades de involucionar que las lesiones pequeñas. En el síndrome de Kasabach-Merritt se asocian con consumo de plaquetas (cap. 171).



FIGURA 440-17. Histiocitosis X.

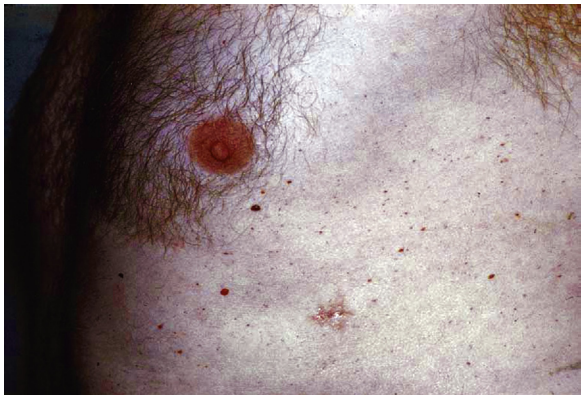

FIGURA 440-18. Hemangioma capilar benigno.

SARCOMA DE KAPOSI

El sarcoma de Kaposi (cap. 392) es una angiomatosis diseminada debido a la producción de IL-8 por el virus del herpes 8. Las lesiones son máculas, pápulas, nódulos o úlceras, de distribución simétrica y coloración rojiza, morada, grisácea o marrón (fig. 440-19). La afectación mucosa es más común en la enfermedad avanzada. El sarcoma de Kaposi en adultos jóvenes africanos y el sarcoma de Kaposi asociado a VIH frecuentemente tienen un curso más agresivo que el sarcoma de Kaposi de los viejos de ascendencia mediterránea, cuya enfermedad es poco agresiva y a menudo confinada a las extremidades inferiores. El tratamiento del VIH con terapia antirretroviral de gran actividad se ha asociado con una disminución marcada de la incidencia y la severidad del sarcoma de Kaposi asociado a VIH. Los angiosarcomas son tumores vasculares malignos, de color rojo a morado, más frecuentes en ancianos, o en las extremidades de los pacientes con linfedema crónico.[9] Para diferenciar los angiosarcomas cutáneos de sus imitadores histológicos benignos, la tinción inmunohistoquímica de ERG, un factor de transcripción de la familia Ets, es un marcador sensible y específico de diferenciación endotelial.

Pápulas y tumores inflamatorios y hematopoyéticos

Las enfermedades inflamatorias de la piel afectan los vasos de la dermis y del tejido subcutáneo. Los infiltrados inflamatorios pueden ser mixtos o monomorfos. En las reacciones inflamatorias son frecuentes los linfocitos, neutrófilos, histiocitos, eosinófilos y las células plasmáticas. Las neoplasias hematológicas pueden cursar con lesiones cutáneas en forma de máculas, nódulos, pápulas o lesiones vasculares. Los linfocitos T $CD4^+$ residentes en la piel dan lugar a linfomas cutáneos de células T. Las lesiones de la micosis fungoide (cap. 185) pueden ser pleomorfas, de color rosado o parduzco, en forma de parches o placas, alopecia o eritrodermia difusa con afectación sanguínea (síndrome de Sézary). La forma precoz de la micosis fungoide con lesiones en mancha o placa es indistinguible de un eccema crónico o de la dermatitis psoriasiforme. Los tumores aparecen tardíamente en la micosis fungoide y pueden transformarse en un fenotipo de linfoma de células grandes, con o sin expresión de CD30. Los linfomas cutáneos de células T periféricos pueden manifestarse en el tejido subcutáneo, con lesiones en forma de paniculitis. La papulosis linfomatoide se caracteriza por grupos de pápulas rojas o rosadas autolimitadas con hallazgos histológicos similares a los del linfoma de linfocitos grandes anaplásico (cap. 185), incluida la expresión del antígeno CD30. Clínicamente, la papulosis

booksmedicos.org

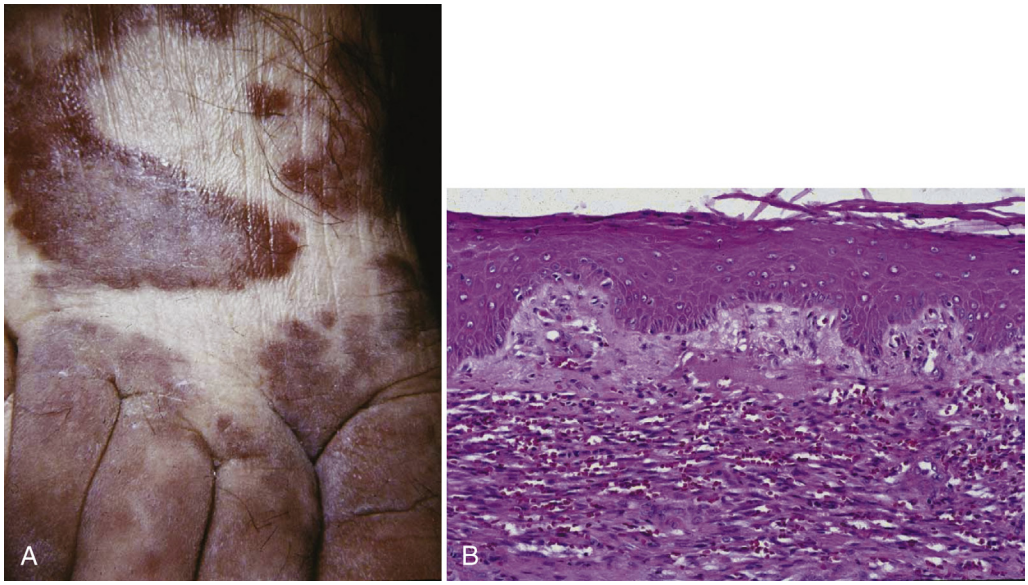

FIGURA 440-19. Sarcoma de Kaposi. A. Afectación de la extremidad inferior (sarcoma de Kaposi mediterráneo). **B.** Histología.

linfomatoide se manifiesta por pápulas autolimitadas, los linfomas de linfocitos T anaplásicos $CD3^+$ pueden presentarse como tumores, y los pacientes con micosis fungoide $CD30^+$ transformada tienen inicialmente un estadio de manchas o placas antes de desarrollar tumores. El tratamiento de la papulosis linfomatoide consiste en corticoides tópicos, metotrexato o bexaroteno. Para los linfomas de linfocitos T anaplásicos $CD30^+$, las opciones terapéuticas son radioterapia, metotrexato, bexaroteno, brentuximab vedotina y quimioterapia (cap. 185). Los linfomas de linfocitos T citolíticos naturales, inmunoblásticos y tumores de células dendríticas plasmocitoides aparecen como nódulos dérmicos de parduzcos a violáceos, a menudo con púrpura.

Los linfomas de linfocitos B cutáneos se presentan en forma de pápulas o tumores rosados, infiltrados, en forma de cúpula y brillantes. Mientras que el linfoma de linfocitos B folicular se localiza habitualmente en la cara, el cuero cabelludo o la parte alta de la espalda, los tumores de linfocitos B asociados a mucosas son más frecuentes en el tronco. Con la excepción del linfoma de linfocitos B grandes, los linfomas cutáneos de linfocitos B folicular y de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) son indoloros. Los linfomas de MALT cutáneos (fig. 440-20) se han asociado con infección por *Borrelia* spp. (cap. 321), *Helicobacter pylori* e inflamación crónica.[10] Los plasmocitomas pueden aparecer en la piel, en el hueso, en el contexto de un mieloma múltiple (cap. 187), o independientemente. La hematopoyesis extramedular o la endometriosis pueden cursar con nódulos rojos o marrones en la dermis.



FIGURA 440-20. Linfoma cutáneo de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).

Enfermedades granulomatosas

La sarcoidosis es un proceso inflamatorio granulomatoso que se manifiesta como ictiosis, pápulas, placas o tumores de color gelatina de manzana (fig. 440-21). Los pacientes con lepra lepromatosa también pueden tener placas infiltradas o lesiones tumorales (fig. 440-22); el tratamiento de la lepra puede inducir una reacción inflamatoria llamada eritema nudoso leproso. La micosis fungoide granulomatosa, una variante del linfoma de linfocitos T cutáneo, es difícil de diagnosticar y tratar. La inflamación granulomatosa en la dermis altera el colágeno, como se ve en el granuloma anular (lesiones infiltradas a modo de anillo, rosáceas a rojizas, a menudo en manos o codos), en los nódulos reumatoides que aparecen en la cara de extensión de los brazos y en la necrobiosis lipoídica en las regiones pretibiales de pacientes diabéticos. Las tres lesiones típicamente se asocian con depósitos de fibrina intravasculares. La reticulohistiocitosis multicéntrica es un síndrome paraneoplásico raro, en el que se forman nódulos histiocíticos sobre las articulaciones con artritis.

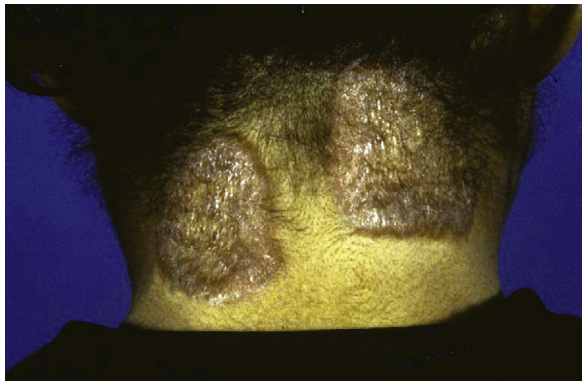

FIGURA 440-21. Sarcoidosis cutánea.

Lesiones y nódulos inflamatorios cutáneos

Los nódulos inflamatorios cutáneos pueden deberse a una inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) o del tejido adiposo (paniculitis). En ambos casos pueden ocurrir en respuesta a una infección subyacente o a una estimulación antigénica con atracción de células inflamatorias. La vasculitis se clasifica por el tamaño de los vasos y por la presencia de inmunocomplejos circulantes. El daño vascular produce extravasación de células sanguíneas y aparición de púrpura (lesiones de color rojo púrpura que no desaparecen a la presión; cap. 270).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El síndrome de Sweet, también llamado dermatosis neutrofílica febril (fig. 440-23), se acompaña de fiebre, leucocitosis y placas cutáneas rojizas y dolorosas al tacto. Algunos pacientes también tienen artralgias. La biopsia muestra láminas de leucocitos que ocupan la dermis superior en ausencia de infección. Puede ser idiopático, inducido por fármacos o asociado con una enfermedad subyacente, típicamente infección estreptocócica, leucemia mielógena aguda, otras neoplasias malignas, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide.[11] El uso de factores de crecimiento hematopoyéticos también puede desencadenar un síndrome de Sweet. Este síndrome, no así el eritema elevado persistente, responde muy bien a los corticoides (prednisona oral, 1-2 mg/kg/día suspendida gradualmente en 6 semanas-3 meses) o indometacina (150 mg/día durante 1 semana; después 100 mg/día durante 2 semanas), pero la dapsona oral (100-200 mg/día) mejora ambos trastornos.

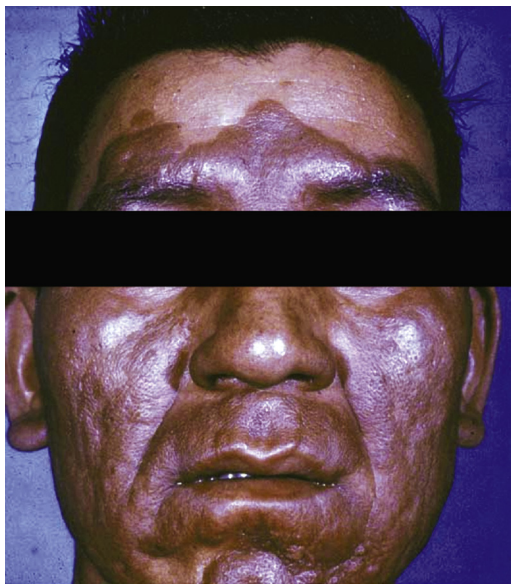

FIGURA 440-22. Facies leonina asociada a lepra lepromatosa.

El eritema elevado persistente se manifiesta como múltiples nódulos o pápulas, infiltrados, de color rosa, amarillo, rojo o violáceo, que pueden ser dolorosos o asintomáticos. Las lesiones aparecen en el dorso de las manos o superficies de extensión, y a veces confluyen formando lesiones que recuerdan al granuloma anular. El eritema elevado persistente se asocia con infecciones de vías respiratorias altas (*Streptococcus* spp.), VIH, y enfermedad inflamatoria intestinal. Clínicamente, las lesiones se parecen a las del síndrome de Sweet, pero la histología subyacente (vasculitis necrosante con neutrófilos e hialinización de los vasos) es distinta de los neutrófilos observados en la dermis superior en las biopsias del síndrome de Sweet.

Panarteritis nudosa y paniculitis

La panarteritis nudosa (cap. 270) afecta a arteriolas grandes y se puede asociar con hepatitis C, aneurismas en las arterias mesentéricas, crioglobulinemia, ulceración cutánea, y livedo reticular. La panarteritis nudosa se diferencia de la vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños, que se caracteriza por áreas más pequeñas (escasos milímetros) de púrpura.

En la clínica, la paniculitis es más frecuente que la vasculitis nodular. El diagnóstico diferencial de vasculitis frente a paniculitis septal o lobulillar requiere una biopsia escisional, incluyendo grasa, con cultivos y tinciones adecuadas.

El eritema nudoso (fig. 440-24) es una paniculitis septal que se caracteriza por nódulos de 1 a 2 cm de diámetro, con piel superficial eritematosa y caliente. Aparecen en brotes en las extremidades. En la biopsia encontramos un infiltrado inflamatorio agudo neutrofílico a nivel septal, sin vasculitis. El eritema nudoso aparece a menudo en respuesta a la sarcoidosis (cap. 95), varias infecciones, la enfermedad inflamatoria

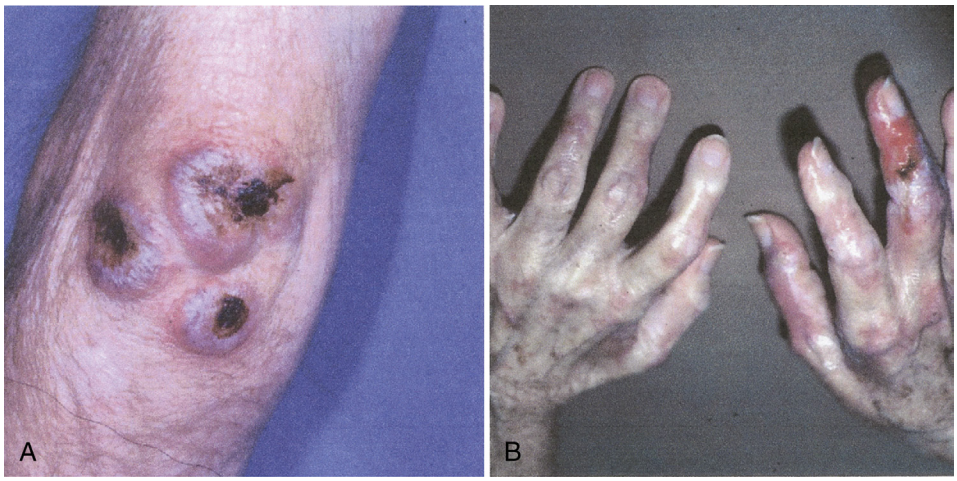

FIGURA 440-23. **Síndrome de Sweet. A y B.** Síndrome de Sweet en pacientes con leucemia.

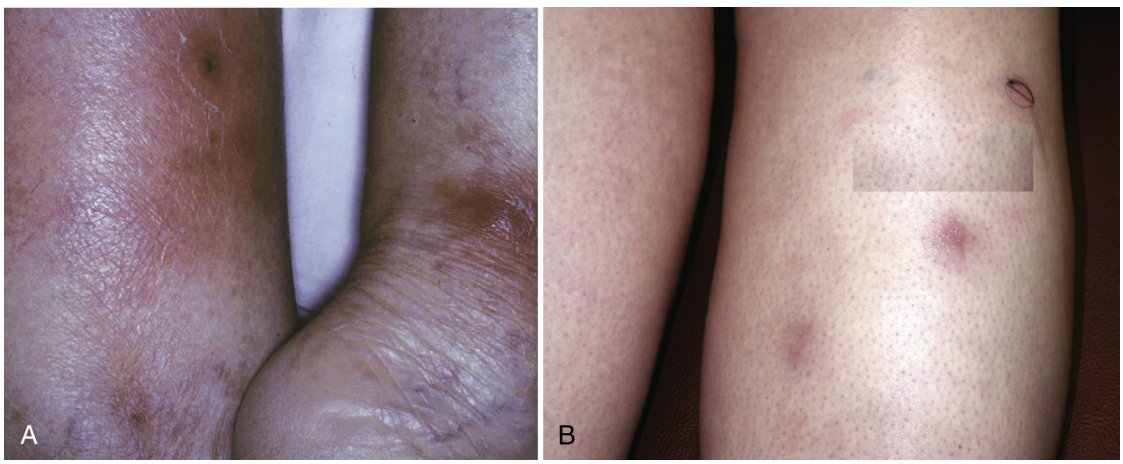

FIGURA 440-24. **Eritema nudoso. A y B.** Eritema nudoso y paniculitis septal de las extremidades inferiores.

booksmedicos.org

intestinal y el uso de fármacos, y con menos frecuencia en los pacientes con pancreatitis inducida por azatioprina o cirrosis biliar primaria. No obstante, a menudo la causa subyacente permanece oculta (tabla 440-6).

La vasculitis nodular y el eritema indurado se caracterizan por una paniculitis lobulillar con necrosis y púrpura. La vasculitis nodular cursa con brotes nodulares recurrentes en las espinillas o muslos, que toman un tono azulado, se ulceran y curan dejando cicatriz. El eritema indurado (fig. 440-25) se exacerba por exposición al frío y a veces se asocia con *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 325). La paniculitis lobulillar verdadera, con o sin necrosis grasa, es más frecuente en hombres que tienen pancreatitis (cap. 144) y puede ser la antesala de un cáncer de páncreas (cap. 194). Las lesiones tienen predilección por la parte anterior de las espinillas y pueden fluctuar y drenar como resultado de la necrosis grasa. La *paniculitis lúpica,* o lupus profundo, que afecta a la grasa, se diagnostica por el depósito granular suprayacente de complejos inmunitarios de IgM a lo largo de la unión dermoepidérmica, y a menudo resulta difícil diferenciarla del linfoma de linfocitos T paniculítico subcutáneo. El linfoma de linfocitos T γ/δ paniculítico subcutáneo es más agresivo y tiene mal pronóstico, comparado con el linfoma de linfocitos T paniculítico α/β. El lupus paniculitis de la mama, que puede ser confundido con un adenocarcinoma, se trata con antipalúdicos o corticoides. La calcifilaxia es una paniculitis lobulillar, con calcificación de pequeñas arterias, que se asocia con fallo renal e hiperparatiroidismo (cap. 130). La paniculitis lobulillar granulomatosa también puede aparecer en casos de esquistosomiasis (cap. 355), síndrome de Sjögren (cap. 268), enfermedad de Crohn (cap. 141), sarcoidosis (cap. 95), quistes epidérmicos rotos, infección por micobacterias atípicas (cap. 325) o tuberculosis (cap. 324).

Infecciones por hongos

En pacientes inmunocomprometidos, la paniculitis lobulillar necrótica o granulomatosa puede estar causada por infecciones fúngicas diseminadas por *Candida* spp., *Sporothrix schenckii, Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Nocardia* spp., *Rhizopus* spp., *Aspergillus* spp., *Flusarium* spp. o cromomicosis. Los micelios fúngicos invaden las paredes de los vasos, produciendo lesiones purpúricas y dolorosas que pueden ulcerarse. Los nódulos de Osler, que son lesiones nodulares vasculíticas en las extremidades, en particular en las palmas, se asocian a endocarditis bacteriana (cap. 76).

TABLA 440-6 FACTORES DESENCADENANTES ASOCIADOS AL ERITEMA NUDOSO

Infecciones
Bacterianas: *Streptococcus* spp., tuberculosis, lepra, *Mycoplasma* spp., *Yersinia* spp., *Salmonella* spp., leptospirosis, tularemia
Fúngicas: coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis, dermatofitosis
Virus y *Chlamydia:* paravacuna, virus Epstein-Barr, linfogranuloma venéreo, enfermedad por arañazo de gato, psitacosis, hepatitis B
Fármacos: sulfamidas, bromuros, anticonceptivos orales
Neoplasias malignas: linfoma, leucemia, carcinoma, radioterapia
Inflamatorias: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Whipple, síndrome de Behçet, síndrome de Sweet, enfermedades del colágeno
Embarazo

La sepsis estafilocócica o estreptocócica se puede manifestar como pústulas, pápulas, o lesiones de paniculitis.

LESIONES ESCLERÓTICAS Y ATRÓFICAS

Lesiones atróficas

Las lesiones atróficas se producen por adelgazamiento o pérdida de la epidermis y la dermis (tabla 440-7). Ejemplo de ellas son el fotoenvejecimiento debido a la pérdida de grosor epidérmico y colágeno, el lupus discoide, y los trastornos genéticos de la producción de colágeno (p. ej., síndrome Ehlers-Danlos; fig. 440-26). Las arrugas epidérmicas pueden dar una apariencia similar al papel de fumar, con prominencia de los vasos sanguíneos subyacentes. Los corticoides tópicos de alta potencia producen pérdida de colágeno y la consiguiente atrofia. En el síndrome de Cushing (cap. 227), las estrías aparecen como líneas rojas o moradas ya que la dermis subyacente puede verse a través de la epidermis.

TABLA 440-7 TRASTORNOS CUTÁNEOS ATRÓFICOS CON CICATRICES, ULCERACIONES O TELANGIECTASIAS

ATROFIA
Epidérmica: uso crónico de corticoides, fotoenvejecimiento, micosis fungoide
Elastina dérmica: anetodermia, cutis laxo, envejecimiento intrínseco
Colágeno dérmico: síndrome de Ehlers-Danlos, envejecimiento
Subcutánea: piel laxa granulomatosa (variante de micosis fungoide)
Lipodistrofia (pérdida de grasa)
CICATRICES O ATROFIA CON TELANGIECTASIAS
Lupus eritematoso cutáneo discoide y subagudo
Dermatomiositis
Formación de queloides
Parapsoriasis en grandes placas (poiquilodermia vascular, variante de micosis fungoide)
Fotoenvejecimiento
Necrobiosis lipoídica de los diabéticos
Radiodermatitis
Porfirias
Quemaduras térmicas (eritema por calor)
PROCESOS ESCLERÓTICOS O INFILTRANTES
Amiloidosis
Esclerosis sistémica, esclerodermia
Esclerosis localizada, morfea
Liquen escleroso y atrófico
Liquen mixedematoso o mucinosis papulosa (depósito de mucopolisacáridos con paraproteinemia)
Mixedema (depósitos de mucina con anticuerpos antirreceptor de la hormona estimulante del tiroides)
ULCERACIONES
Rotura secundaria de cualquier ampolla o nódulo: infecciosos, inflamatorios, tumorales, vasculitis
Úlceras de presión o de decúbito
Úlceras genitales: sífilis, herpes simple, chancroide, linfogranuloma venéreo, síndrome de Behçet
Piodermia gangrenosa, síndrome de Sweet

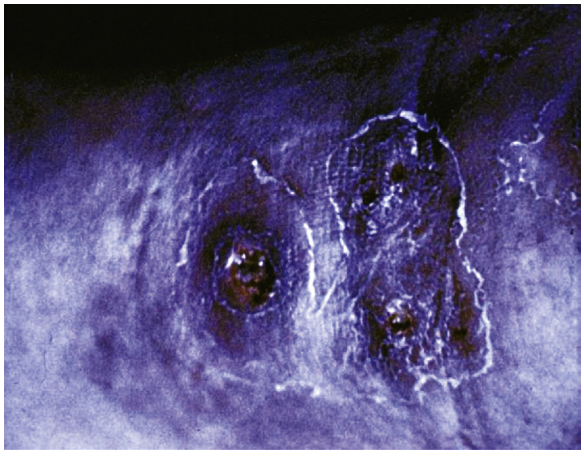

FIGURA 440-25. Eritema indurado.

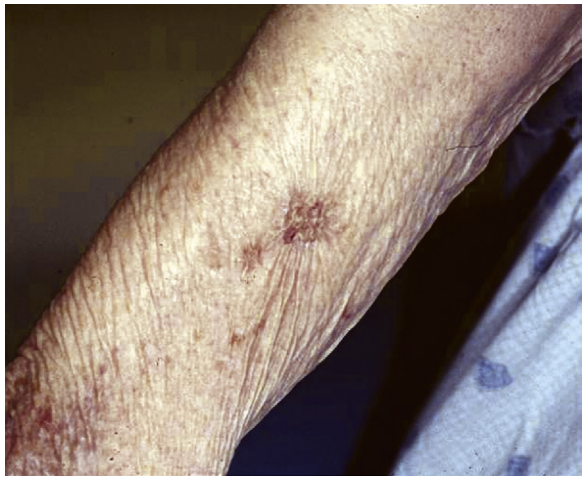

FIGURA 440-26. Piel atrófica en el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo 2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

El envejecimiento cutáneo es más pronunciado en las áreas expuestas al sol, pero el envejecimiento intrínseco, que comienza tan pronto como a los 30 años de edad, se caracteriza por anomalías en la formación de fibras de elastina. Con la edad la piel pierde las crestas interpapilares, y hay una disminución de la circulación. La luz solar envejece la piel mediante la inducción de enzimas proteolíticas que digieren el colágeno y la elastina (arrugas). Además, la exposición al sol produce incontinencia pigmentaria (pecas), aumento de nevos de la unión, y proliferación de tumores queratinocíticos benignos (queratosis seborreica).

La atrofia puede ser también el resultado de procesos inflamatorios activos que provocan cicatrización, como las enfermedades del colágeno vascular o la micosis fungoide. Las formas cutáneas y discoides de lupus eritematoso (cap. 266) se manifiestan como placas descamativas con atrofia o alopecia en áreas expuestas al sol; la forma sistémica se caracteriza por eritema malar, urticaria o lesiones vasculíticas. La dermatomiositis (cap. 269) puede asociarse con enfermedades del colágeno vascular o con neoplasias; las manifestaciones cutáneas son edema hemorrágico periorbitario, telangiectasias del lecho ungueal, y pápulas de Gottron, que son lesiones eritemovioláceas en las articulaciones interfalángicas del dorso de las manos. Las anetodermias son lesiones atróficas localizadas (fig. 440-27), secundarias a un proceso inflamatorio previo.

La *fascitis eosinofílica* se caracteriza por nódulos o esclerosis de las extremidades inferiores, miopatía, enfermedad pulmonar, y eosinofilia. Este síndrome, que sigue a la ingestión de L-triptófano o sus contaminantes, recuerda a la paniculitis vista en la esclerosis sistémica, en la cual los lóbulos grasos son reemplazados por la neoformación de colágeno. La celulitis eosinofílica, o síndrome de Wells, se manifiesta como nódulos, pápulas o lesiones ulcerosas, así como placas rojas con un infiltrado eosinofílico entre las fibras de colágeno.

Lesiones escleróticas

Las lesiones escleróticas se caracterizan por un aumento en la producción de colágeno, que tiene como resultado una piel con apariencia brillante. La esclerosis también puede deberse a la acumulación de mucopolisacáridos en el escleromixedema (liquen mixedematoso) o al depósito de amiloide. La mucinosis papular, el liquen mixedematoso (fig. 440-28) y el escleromixedema son un conjunto de enfermedades causadas por el depósito de ácido hialurónico. Una entidad, que se asocia a fallo renal y exposición al gadolinio, la dermopatía fibrosante nefrógena[12] (fig. 440-29), se caracteriza también por fibrosis acra y formación de depósitos de hialuronato en la piel. En la esclerodermia (cap. 267), el aumento de los depósitos de colágeno se puede asociar al síndrome de Raynaud, calcinosis, y telangiectasia. Una forma localizada de esclerodermia, denominada *morfea,* puede afectar a la parte central de la cara en una disposición lineal (golpe de sable), o aparecer como placas en las extremidades (fig. 440-30). La morfea localizada puede aparecer tras radioterapia, o tras una infección por *Borrelia* spp. La esclerosis liquenoide y atrófica es una morfea superficial inflamatoria caracterizada por parches atróficos blanquecinos, especialmente en el área genital. La enfermedad del injerto contra el huésped tras un trasplante de médula ósea también puede producir una esclerosis sistémica generalizada.

Telangiectasia

La telangiectasia es una prominencia de los vasos cutáneos, que frecuentemente acompaña a un proceso atrófico o esclerótico, y que es común en la piel fotoenvejecida o tras la radioterapia. En las mucosas puede ser un signo del síndrome de Osler-Weber-Rendu (cap. 173), y las arañas vasculares pueden ser un signo de hepatitis alcohólica o déficit de α_1-antitripsina. La presencia de telangiectasia, hiperpigmentación e hipopigmentación (poiquilodermia) en áreas del



FIGURA 440-28. Liquen mixedematoso.



FIGURA 440-29. Dermatopatía fibrosante nefrógena.

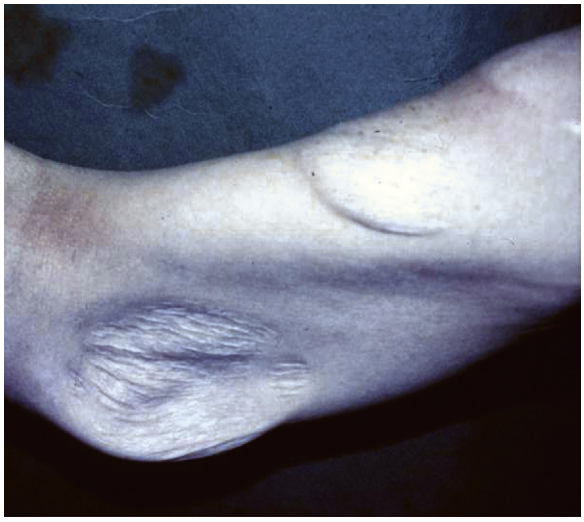

FIGURA 440-27. Anetodermia.



FIGURA 440-30. Morfea lineal.

booksmedicos.org

cuerpo protegidas del sol debe alertar al médico frente a un diagnóstico de micosis fungoide precoz.

Úlceras

Las úlceras son lesiones cutáneas secundarias que pueden deberse a traumatismos, isquemia, envejecimiento, vasculitis secundarias a ampollas, infecciones, o neoplasias subyacentes. Las úlceras pueden ser erosiones superficiales (pérdida de epidermis) o pueden ser más profundas y afectar a la dermis y tejido subcutáneo. Las úlceras frecuentemente aparecen en las extremidades inferiores, secundarias a dermatitis de estasis e insuficiencia venosa, insuficiencia arterial, neuropatías diabéticas, o vasculitis. La *piodermia gangrenosa* es una úlcera inducida por traumatismo, que puede ser parte del síndrome de Sweet, o acompañar a otros procesos, y puede requerir tratamiento inmunodepresor. Para descartar otras causas o enfermedades asociadas hay que hacer biopsia cutánea, cultivos, y determinaciones analíticas apropiadas. Por contra, las úlceras de decúbito requieren únicamente limpieza local, cambios posturales y mantener una buena nutrición.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Sharma M, Bennett C, Cohen SN, et al. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD006137.
A2. Vena GA, Cassano N, Colombo D, et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:705-709.
A3. Maurer M, Rosen K, Hsieh H, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924-935.
A4. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1010-1019.
A5. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011;128:e259-e266.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

TABLA 441-1 INFECCIONES CUTÁNEAS

ENFERMEDADES BACTERIANAS
Impétigo
Ectima
Foliculitis
Forúnculos/ántrax
Abscesos
Erisipelas
Celulitis
Fascitis necrosante
Ectima gangrenoso
Otros
Cocos gramnegativos: meningococemia, gonococemia
Bacilos grampositivos: eritrasma, celulitis por anaerobios
Espiroquetas: enfermedad de Lyme, sífilis, treponematosis endémicas
Micobacterias
Rickettsias
ENFERMEDADES VIRALES
Herpes simple: oral, genital
Virus del papiloma humano: verrugas vulgares, condiloma acuminado
Poxvirus: *molluscum contagiosum*
Virus de la varicela-zóster
Exantemas virales (p. ej., virus entéricos, rubéola, parvovirus, virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus del dengue, virus de la inmunodeficiencia humana [seroconversión])
ENFERMEDADES FÚNGICAS
Candidiasis
Tiña (dermatofitosis): pies, corporal, inguinal, mano, cuero cabelludo
Pitiriasis (tiña) versicolor
Émbolos (p. ej., *Aspergillus, Mucor* spp.)
ECTOPARÁSITOS/PARÁSITOS
Sarna
Piojos: cuero cabelludo, pubis, cuerpo
Leishmaniasis
Esquistosomiasis, humana y animal
Oncocercosis
Estrongiloidosis
Amebiasis
Tripanosomiasis
Anquilostomiasis, humana y animal
Filariasis
Acantamebiasis

441

INFECCIONES, HIPERPIGMENTACIÓN E HIPOPIGMENTACIÓN, DERMATOLOGÍA REGIONAL Y LESIONES PROPIAS DE LA PIEL NEGRA

JEAN BOLOGNIA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES, INCLUIDA LA CELULITIS

Las infecciones cutáneas pueden dividirse en cuatro grupos principales: bacterianas, fúngicas (cap. 438), virales y parasitarias (tabla 441-1).

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas cutáneas más frecuentes son el impétigo, la foliculitis, el forúnculo y la celulitis.

IMPÉTIGO

El impétigo, una infección causada por *Staphylococcus aureus* o estreptococos β hemolíticos del grupo A, suele manifestarse con costras de color miel (fig. 441-1) o, menos frecuentemente, con ampollas subcórneas (superficiales). Es más frecuente en la cara de los niños, pero puede encontrarse en cualquier lugar donde la barrera cutánea se haya roto (p. ej., áreas de dermatitis o lugares de traumatismos o de picaduras de artrópodos). Una infección cutánea bacteriana más profunda, aunque menos frecuente, es el ectima, cuyo origen suele ser estreptocócico: se caracteriza por gruesas costras hemorrágicas que recubren erosiones o ulceraciones de diámetro comprendido entre 0,5 y 1,5 cm. Estas lesiones son más frecuentes en las extremidades, sobre todo si existe linfedema. El ectima no debe confundirse con el ectima gangrenoso, que corresponde a un fenómeno embólico causado en la mayoría de los casos por una bacteriemia por bacilos gramnegativos. Aunque los casos leves de impétigo suelen responder a la mupirocina tópica al 2% tres veces al día o a la retapamulina al 1% dos veces al día, el impétigo más grave y el ectima requieren antibióticos orales con actividad frente a *S. aureus* (p. ej., dicloxacilina, 250 mg/6 h por vía oral [v.o.], o cefalexina, 250 mg/6 h v.o.). Comparado con forúnculos y abscesos, el impétigo se debe con menos frecuencia a *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM).



FIGURA 441-1. Impétigo en un niño con gran afectación de la cara con costras color miel y erosiones superficiales. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

cuerpo protegidas del sol debe alertar al médico frente a un diagnóstico de micosis fungoide precoz.

Úlceras

Las úlceras son lesiones cutáneas secundarias que pueden deberse a traumatismos, isquemia, envejecimiento, vasculitis secundarias a ampollas, infecciones, o neoplasias subyacentes. Las úlceras pueden ser erosiones superficiales (pérdida de epidermis) o pueden ser más profundas y afectar a la dermis y tejido subcutáneo. Las úlceras frecuentemente aparecen en las extremidades inferiores, secundarias a dermatitis de estasis e insuficiencia venosa, insuficiencia arterial, neuropatías diabéticas, o vasculitis. La *piodermia gangrenosa* es una úlcera inducida por traumatismo, que puede ser parte del síndrome de Sweet, o acompañar a otros procesos, y puede requerir tratamiento inmunodepresor. Para descartar otras causas o enfermedades asociadas hay que hacer biopsia cutánea, cultivos, y determinaciones analíticas apropiadas. Por contra, las úlceras de decúbito requieren únicamente limpieza local, cambios posturales y mantener una buena nutrición.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Sharma M, Bennett C, Cohen SN, et al. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD006137.
A2. Vena GA, Cassano N, Colombo D, et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:705-709.
A3. Maurer M, Rosen K, Hsieh H, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924-935.
A4. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1010-1019.
A5. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011;128:e259-e266.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

TABLA 441-1 INFECCIONES CUTÁNEAS

ENFERMEDADES BACTERIANAS
Impétigo
Ectima
Foliculitis
Forúnculos/ántrax
Abscesos
Erisipelas
Celulitis
Fascitis necrosante
Ectima gangrenoso
Otros
Cocos gramnegativos: meningococemia, gonococemia
Bacilos grampositivos: eritrasma, celulitis por anaerobios
Espiroquetas: enfermedad de Lyme, sífilis, treponematosis endémicas
Micobacterias
Rickettsias
ENFERMEDADES VIRALES
Herpes simple: oral, genital
Virus del papiloma humano: verrugas vulgares, condiloma acuminado
Poxvirus: *molluscum contagiosum*
Virus de la varicela-zóster
Exantemas virales (p. ej., virus entéricos, rubéola, parvovirus, virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus del dengue, virus de la inmunodeficiencia humana [seroconversión])
ENFERMEDADES FÚNGICAS
Candidiasis
Tiña (dermatofitosis): pies, corporal, inguinal, mano, cuero cabelludo
Pitiriasis (tiña) versicolor
Émbolos (p. ej., *Aspergillus, Mucor* spp.)
ECTOPARÁSITOS/PARÁSITOS
Sarna
Piojos: cuero cabelludo, pubis, cuerpo
Leishmaniasis
Esquistosomiasis, humana y animal
Oncocercosis
Estrongiloidosis
Amebiasis
Tripanosomiasis
Anquilostomiasis, humana y animal
Filariasis
Acantamebiasis

441

INFECCIONES, HIPERPIGMENTACIÓN E HIPOPIGMENTACIÓN, DERMATOLOGÍA REGIONAL Y LESIONES PROPIAS DE LA PIEL NEGRA

JEAN BOLOGNIA

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES, INCLUIDA LA CELULITIS

Las infecciones cutáneas pueden dividirse en cuatro grupos principales: bacterianas, fúngicas (cap. 438), virales y parasitarias (tabla 441-1).

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas cutáneas más frecuentes son el impétigo, la foliculitis, el forúnculo y la celulitis.

IMPÉTIGO

El impétigo, una infección causada por *Staphylococcus aureus* o estreptococos β hemolíticos del grupo A, suele manifestarse con costras de color miel (fig. 441-1) o, menos frecuentemente, con ampollas subcórneas (superficiales). Es más frecuente en la cara de los niños, pero puede encontrarse en cualquier lugar donde la barrera cutánea se haya roto (p. ej., áreas de dermatitis o lugares de traumatismos o de picaduras de artrópodos). Una infección cutánea bacteriana más profunda, aunque menos frecuente, es el ectima, cuyo origen suele ser estreptocócico: se caracteriza por gruesas costras hemorrágicas que recubren erosiones o ulceraciones de diámetro comprendido entre 0,5 y 1,5 cm. Estas lesiones son más frecuentes en las extremidades, sobre todo si existe linfedema. El ectima no debe confundirse con el ectima gangrenoso, que corresponde a un fenómeno embólico causado en la mayoría de los casos por una bacteriemia por bacilos gramnegativos. Aunque los casos leves de impétigo suelen responder a la mupirocina tópica al 2% tres veces al día o a la retapamulina al 1% dos veces al día, el impétigo más grave y el ectima requieren antibióticos orales con actividad frente a *S. aureus* (p. ej., dicloxacilina, 250 mg/6 h por vía oral [v.o.], o cefalexina, 250 mg/6 h v.o.). Comparado con forúnculos y abscesos, el impétigo se debe con menos frecuencia a *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM).



FIGURA 441-1. Impétigo en un niño con gran afectación de la cara con costras color miel y erosiones superficiales. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 441-2. Forúnculo rodeado de celulitis. Esta presentación frecuente de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina debe tratarse con incisión y drenaje, además de la administración de antibióticos sistémicos. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)



FIGURA 441-3. Celulitis hemorrágica y ampollosa en la espinilla. (Por cortesía de la University of Southern California Dermatology Residents' Slide Collection.)



FIGURA 441-4. Erisipela facial con placas eritematosas bien delimitadas. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

FOLICULITIS

Las lesiones iniciales de la foliculitis son pústulas foliculares a menudo rodeadas de un halo eritematoso (cap. 439). La foliculitis por *Pseudomonas,* que predomina en el tronco, suele asociarse al uso de jacuzzis o baños calientes, ya que las temperaturas más altas (en relación con las piscinas de natación) dificultan la erradicación de las bacterias (v. fig. 439-20).

FORÚNCULOS

Los forúnculos, también llamados diviesos, son infecciones cutáneas causadas por *S. aureus* que afectan sobre todo a la dermis. Se diferencian de las foliculitis porque son de mayor tamaño y se manifiestan como nódulos eritematosos sensibles a la palpación (fig. 441-2). Pueden tener una estructura folicular central, así como una pústula central («maduración de un absceso»). Como el forúnculo es un absceso, el tratamiento de elección es la incisión y el drenaje seguidos de antibióticos antiestafilocócicos orales (p. ej., dicloxacilina, 250 mg v.o. cuatro veces al día, o cefalexina, 250 mg v.o. cuatro veces al día). Si se sospecha SARM (p. ej., pacientes en centros sanitarios como unidades de diálisis, deportes con contacto directo piel con piel, una prevalencia elevada de aislados resistentes en la comunidad local) se debe cambiar a clindamicina (300 a 600 mg v.o. tres veces al día), doxiciclina (100 mg v.o., dos veces al día), minociclina (100 mg v.o. dos veces al día), trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg v.o., dos veces al día) o linezolid (600 mg v.o. dos veces al día), dependiendo de los patrones de sensibilidad locales.[1] La duración de la terapia es normalmente de 10 a 14 días. El ántrax es una infección más grave y más profunda, por confluencia de varios forúnculos, que puede ir acompañada de síntomas generales como fiebre. Además de incisión y drenaje, pueden requerir un tratamiento antibiótico más prolongado.

CELULITIS

La celulitis es una infección cutánea bastante frecuente que afecta sobre todo a las extremidades inferiores. Localmente se manifiesta como eritema, edema, calor y sensibilidad a la palpación, mientras que los hallazgos generales pueden consistir en fiebre, malestar y leucocitosis. La mayoría de los casos son de origen bacteriano, aunque algunos corresponden a infecciones fúngicas (p. ej., por *Cryptococcus* spp.) o a reacciones químicas (p. ej., por extravasación de oxacilina o sales de calcio). Las causas bacterianas más frecuentes de celulitis son los estreptococos β-hemolíticos del grupo A, responsables de la variante más grave y necrosante, y *S. aureus.* En los pacientes diabéticos o inmunodeprimidos, la celulitis puede deberse a bacilos gramnegativos o a micobacterias atípicas. Los factores de riesgo son una rotura previa de la barrera cutánea, edema secundario a hipertensión venosa, linfedema o brotes previos de celulitis.

El diagnóstico de la celulitis suele ser fácil (fig. 441-3), salvo en los pacientes con edema crónico de las extremidades inferiores, sobre todo si cursa sin fiebre y presentan descoloración persistente. Una complicación del edema crónico de las extremidades inferiores es la lipodermatoesclerosis (es decir, inflamación seguida de fibrosis de la grasa subcutánea), que en su fase aguda se manifiesta con eritema, calor y sensibilidad a la palpación, por lo que puede confundirse fácilmente con una celulitis. La piel situada por encima del maléolo interno suele ser la primera en la que se desarrolla la lipodermatoesclerosis, pero a continuación puede extenderse a la espinilla y a la pantorrilla. La fase crónica de la lipodermatoesclerosis se caracteriza por induración, una colocación permanente pardo-rojiza o violácea y un aspecto de «botella invertida» de la parte distal de la extremidad. Es importante que el clínico tenga en cuenta que la piel de los pacientes con lipodermatoesclerosis crónica y celulitis sobreañadida nunca recupera el color normal, incluso tras un tratamiento adecuado con antibióticos.

A menos que exista una bacteriemia asociada, el diagnóstico de celulitis es sobre todo clínico.[2] En los pacientes inmunodeprimidos puede ser útil el cultivo del material aspirado tras inyectar suero salino. Histológicamente la celulitis se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos en la dermis. La biopsia cutánea permite descartar trastornos que pueden confundirse con la celulitis, como son la dermatitis de contacto, el eritema migratorio, el carcinoma inflamatorio, el eritema tóxico por quimioterapia y el síndrome de Wells (una enfermedad idiopática con infiltrado de eosinófilos en la dermis). El tratamiento de la celulitis varía entre cefalexina oral[A1] (250-500 mg/6 h durante 10-14 días) y vancomicina más ceftacidima por vía intravenosa (15 mg/kg/12 h y 0,5-1 g/8 h, respectivamente, hasta que la respuesta clínica permita pasar a la medicación oral), según los patógenos sospechados, el huésped y la gravedad de la toxicidad sistémica. La penicilina (250 mg/12 h) es eficaz para prevenir recidivas de la celulitis.[A2]

La celulitis se encuentra en la parte media de un espectro de infecciones de los tejidos blandos que va de las erisipelas (más superficiales y mejor delimitadas; fig. 441-4) en uno de los extremos, a la fascitis necrosante (más profunda, con mayor necrosis y peor delimitada) en el otro. En los adultos sanos, las erisipelas pueden tratarse con penicilina oral (200.000 unidades cuatro veces al día) o, si se sospecha que la causa es *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), con dicloxacilina oral (500 mg cuatro veces al día) durante 10 días. La fascitis necrosante suele estar causada por varios microorganismos, incluidos estreptococos anaerobios, y su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, debiendo considerarse siempre que existan áreas de induración violácea dolorosa o exudado maloliente. Es imprescindible una rápida limpieza quirúrgica y la administración de antibióticos de amplio espectro, por ejemplo un β-lactámico/inhibidor de β-lactamasas como piperacilina/tazobactam i.v., 4,5 g cada 6 h (un total de 18 g/día [16 g de piperacilina/2 g de tazobactam]), durante al menos 2 semanas, son obligatorios; la adición de ciprofloxacino (500 mg/12 h v.o. o 400 mg/12 por vía intravenosa [i.v.]), metronidazol (500 mg/8 h i.v.) y vancomicina (15 mg/kg/12 h i.v.) depende de los patógenos sospechados. A no ser que solo se observe y aísle un microorganismo en la tinción de Gram y en el cultivo, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro debe mantenerse debido a la naturaleza polimicrobiana de la fascitis necrosante y a la dificultad para cultivar anaerobios.

booksmedicos.org

Aunque *Clostridium perfringens* puede producir una celulitis anaerobia con gangrena gaseosa, la infección cutánea más frecuente causada por bacilos grampositivos es el eritrasma, que se caracteriza por una maceración de los espacios interdigitales del pie con fisuras y parches brillantes o descamativos, pardo-rojizos, en las axilas e ingles. En esta última localización suele confundirse con tiña inguinal (cap. 438) y dermatitis seborreica. Un hallazgo diagnóstico es la presencia de fluorescencia de color coral (rosa-anaranjado) al ser expuesta a luz de Wood (ultravioleta A). El microorganismo responsable es *Corynebacterium minutissimum*. El tratamiento consiste en eritromicina tópica u oral (p. ej., 333 mg tres veces al día, durante 7 a 14 días).

ERITEMAS TÓXICOS

Las erupciones causadas por la liberación de toxinas (p. ej., toxinas exfoliativas ET-A y ET-B, toxina eritrógena) producidas por *S. aureus* y estreptococos son el síndrome de piel escaldada estafilocócico (caps. 288 y 439), la escarlatina (cap. 290), y el síndrome del shock tóxico (cap. 439). El síndrome de piel escaldada estafilocócico (v. fig. 439-14) se caracteriza por grandes áreas de eritema sensible a la palpación en las que se produce una descamación superficial, a menudo con formación de escamas y costras con una disposición radial alrededor de la boca. Las áreas de eritema son estériles: el foco primario de la infección estafilocócica suele ser la conjuntiva, la nasofaringe o una localización cutánea a distancia. Un dato que indica el diagnóstico de escarlatina es la presencia de una lengua en fresa con papilas rojas prominentes. El tratamiento es el de la infección sistémica (caps. 288 y 439).

INFECCIONES POR *NEISSERIA*

Tanto la gonococemia (cap. 299) como la meningococemia (cap. 298) pueden presentarse con lesiones cutáneas. La primera produce un número pequeño de vesiculopústulas sobre una base eritematosa que suele ser de localización distal (fig. 441-5); estas lesiones corresponden a émbolos sépticos y van acompañadas de fiebre, artritis y tenosinovitis. Las lesiones iniciales de la meningococemia aguda pueden ser sutiles (áreas de eritema maculoso), pero pronto aparece hemorragia central (petequias y púrpura) y necrosis (color gris metálico) (fig. 441-6). Cuando se acompaña de coagulación intravascular diseminada, pueden desarrollarse grandes áreas de púrpura reticulada e isquemia periférica grave. La afectación cutánea de la meningococemia crónica se debe a una vasculitis linfocítica o leucocitoclástica. El tratamiento es sistémico (caps. 298 y 299).

INFECCIONES POR *PSEUDOMONAS*

Las infecciones cutáneas por *Pseudomonas* varían desde la foliculitis de los «baños calientes» (cap. 439) a las infecciones de los tejidos blandos del oído externo. Las infecciones de los espacios interdigitales de los pies, que comienzan como una simple tiña del pie, pueden complicarse con infecciones sobreañadidas por *Pseudomonas,* que se manifiestan con eritema, tumefacción, sensibilidad a la palpación y exudación. Dependiendo de la gravedad, el tratamiento oscila entre los antisépticos tópicos y las fluoroquinolonas intravenosas (p. ej., ciprofloxacino, 500 mg v.o. dos veces al día durante 7 a 14 días). En los pacientes inmunodeprimidos, tanto *Pseudomonas* como otros bacilos gramnegativos pueden producir celulitis y embolias sépticas secundarias en la piel. Estas últimas comienzan como una púrpura o como ampollas purpúricas, y sobre ellas se desarrolla una necrosis central. Estas lesiones, que se deben a infartos isquémicos de la piel, se denominan *ectima gangrenoso.* El tratamiento es el de la infección diseminada por *Pseudomonas* (cap. 306).

ESPIROQUETAS

Las infecciones por espiroquetas se caracterizan por una amplia variedad de manifestaciones cutáneas que van del eritema migratorio secundario a *Borrelia burgdorferi* (cap. 321) a las treponematosis endémicas como la frambesía y la pinta (cap. 3280) o a las manifestaciones cutáneas de los tres estadios de la sífilis (cap. 319). Las lesiones sifilíticas son una ulceración dura, en general indolora (chancro) en la sífilis primaria, una erupción papuloescamosa generalizada (cap. 438) más alopecia, úlceras orales y condilomas planos en la sífilis secundaria, y placas y úlceras gruesas en la fase terciaria. El tratamiento es el de la enfermedad sistémica.

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

Las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias (micobacterias atípicas) producen lesiones cutáneas del tipo de pápulas verrugosas, placas granulomatosas cicatriciales y úlceras con drenaje. En los huéspedes inmunocompetentes de países desarrollados, es *M. marinum* (cap. 325) la que se asocia con mayor frecuencia a enfermedades de la piel, en general con un patrón linfocutáneo (es decir, esporotricoide). La forunculosis de las extremidades inferiores debida a micobacterias atípicas puede producirse tras baños de pies previos a la pedicura, y la inyección de tinta de tatuaje contaminada con *Mycobacterium chelonae* provoca en ocasiones pápulas eritematosas.[3] El tratamiento de las enfermedades de la piel causadas por micobacterias es el mismo que el de las enfermedades sistémicas correspondientes (caps. 324 y 325).

Infecciones virales

Las infecciones virales más frecuentes de la piel son las verrugas (verrugas; v. fig. 439-2), el herpes simple oral y genital recidivante (caps. 374 y 439), el *molluscum contagiosum* (v. fig. 440-9) y los exantemas (cap. 439). La varicela y el herpes zóster son menos frecuentes (cap. 375).

Infecciones fúngicas

Son varias las infecciones fúngicas que afectan a la piel y las uñas y en la mayoría de los casos se deben a dermatofitos (tiñas), o a *Candida* spp. y *Malassezia* spp. (pitiriasis versicolor, también conocida como tiña versicolor) (cap. 438; v. también tabla 441-1). Aunque tanto las infecciones por dermatofitos como la pitiriasis versicolor se asocian a descamación, la candidiasis cutánea se caracteriza por eritema, por un carácter más erosivo y por pústulas satélites. El tratamiento se describe en el capítulo 438.

El aspecto clínico de los émbolos sépticos por *Candida* u otros hongos oportunistas como *Aspergillus* (cap. 339) o *Fusarium* suele ser similar al del ectima gangrenoso secundario a bacilos gramnegativos como *Pseudomonas*. El microorganismo responsable puede detectarse en el estudio histológico de una biopsia o en un raspado de la piel; el cultivo confirma cuál es el hongo responsable. Aunque son poco comunes, las placas cutáneas producidas por *Pneumocystis jirovecii* tienen predilección por el oído interno. El tratamiento es el de la infección fúngica subyacente.



FIGURA 441-5. Infección gonocócica diseminada con una pústula acra sobre una base violeta-rojiza. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)



FIGURA 441-6. Lesiones embólicas purpúricas y necróticas de la meningococemia. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 441-7. Sarna con afectación del pene. (Tomado de Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. *Dermatology,* 3rd ed. London: Elsevier; 2012.)

Ectoparásitos y parásitos

ECTOPARÁSITOS: SARNA Y PEDICULOSIS

Las infestaciones cutáneas ectoparasitarias más frecuentes son: 1) la sarna de la variante humana del ácaro *Sarcoptes,* y 2) las producidas por piojos, de los que existen tres subtipos: de la cabeza, del cuerpo y del pubis. La sarna se caracteriza por prurito asociado a pápulas, papulovesículas y surcos lineales, así como a signos de rascado como excoriaciones y áreas de dermatitis. Los lugares predilectos son las muñecas, los tobillos, los dedos de las manos y los pies (incluidos los espacios interdigitales), las aréolas y los genitales (sobre todo el pene) (fig. 441-7). El número de ácaros que viven en el estrato córneo es limitado en los pacientes inmunocompetentes: cuando se raspa y se estudia microscópicamente, la mayor cantidad de ácaros y huevos se encuentran en los surcos lineales. En los ancianos y pacientes inmunodeprimidos, una forma de sarna, conocida como costrosa (anteriormente noruega), se manifiesta con múltiples áreas de formación de escamas y costras que están repletas de ácaros.

Las infestaciones por los piojos del cuero cabelludo son mucho más frecuentes en los niños, que pueden estar asintomáticos o tener prurito intenso. Además de los piojos, en las porciones proximales de los pelos se encuentran adheridas múltiples envolturas con huevos («liendres»). En los países desarrollados, el piojo del cuerpo afecta fundamentalmente a los indigentes, y sus manifestaciones típicas son pápulas eritematosas múltiples en los lugares de las picaduras y signos de rascado. El piojo y sus huevos se encuentran en las ropas. Los piojos pubianos, vulgarmente «ladillas», tienen un cuerpo más corto y más ancho que el de los piojos del cuero cabelludo y el cuerpo, y por tanto su forma recuerda a un cangrejo. La envergadura de sus patas hace que estos piojos residan principalmente en los pelos del pubis y que sean menos frecuentes en los de las axilas o las pestañas.

Los tratamientos de primera línea aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense para la pediculosis de la cabeza y el pubis, y la sarna habitual son loción o gel de malatión tópico al 0,5%, crema de permetrina al 5%, y crema de permetrina al 5%, respectivamente;[4] todas ellas se aplican durante 8-12 h en los días 1 y 8. Recientemente también se ha aprobado la ivermectina tópica (loción al 0,5%) para el tratamiento de la pediculosis de la cabeza.[5] En lo que respecta a la sarna costrosa, en las epidemias de sarna (p. ej., en residencias de ancianos) o pediculosis de la cabeza difícil de tratar, la ivermectina oral (250-400 µg/kg; uso fuera de las indicaciones de la ficha técnica) puede erradicar la infestación.[A3] El tratamiento del piojo del cuerpo incluye la eliminación de las ropas infestadas por huevos y piojos y, en el caso del piojo de la cabeza, la eliminación de las posibles fuentes de reinfección como los peines. Los contactos sexuales de los pacientes con piojo púbico y los que conviven con enfermos de sarna deben recibir el mismo tratamiento.

OTROS PARÁSITOS

Otras parasitosis que producen lesiones cutáneas son la leishmaniasis (cap. 348), la amebiasis (cap. 352), la esquistosomiasis (cap. 355), la oncocercosis (cap. 358), la estrongiloidosis (cap. 357) y las anquilostomiasis (cap. 357). La exposición al agua infestada con cercarias de esquistosomas de animales produce múltiples pápulas eritematosas, más abundantes en los pies, que se conocen como *prurito del nadador*. Las infestaciones por anquilostomas de perros y gatos producen la larva migratoria, con trayectos eritematosos serpenteantes que corresponden a las vías de migración de las larvas de anquilostoma en lugares donde se haya producido un contacto directo con la arena infectada, los pies con más frecuencia. Estas dos infestaciones son autolimitadas porque el parásito no puede completar su ciclo vital en el ser humano. Los pacientes inmunodeprimidos a veces pueden desarrollar placas cutáneas secundarias a infecciones por amebas como *Acanthamoeba.*

TABLA 441-2 ALTERACIONES DE LA PIGMENTACIÓN

HIPOPIGMENTACIÓN
Difusa (atenuación de pigmento)
Albinismo oculocutáneo Síndrome de Hermansky-Pudlak Síndrome de Chédiak-Higashi Vitíligo generalizado (total) Errores innatos del metabolismo (p. ej., fenilcetonuria)
Circunscrita
Disminución en el pigmento Adquirida: hipopigmentación postinflamatoria (p. ej., dermatitis atópica, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, micosis fungoide), pitiriasis (tiña) versicolor por infección de *Malassezia* spp. Congénita: nevo acrómico, manchas en hoja de fresno de esclerosis tuberosa Ausencia de pigmento Adquirida: vitíligo, leucodermia clínica, leucodermia de esclerodermia, leucodermia de melanoma Congénita: piebaldismo
Lineal
Hipopigmentación nevoide lineal, nevo despigmentado segmentario
En gotas
Hipomelanosis en gotas idiopática Máculas de confeti de la esclerosis tuberosa
HIPERPIGMENTACIÓN
Difusa
Reacciones medicamentosas (p. ej., ciclofosfamida, busulfano) Enfermedad de Addison Producción ectópica de la hormona adrenocorticótropa (p. ej., carcinoma de células pequeñas de pulmón) Hemocromatosis Esclerodermia Cirrosis biliar primaria Hipertiroidismo Deficiencia de vitamina B_{12} o de folato Porfiria cutánea tarda Síndrome POEMS (v. tabla 441-3) Melanosis secundaria a un melanoma metastásico Argiria (tono gris)
Circunscrita
Hiperpigmentación postinflamatoria (p. ej., acné vulgar, picaduras de artrópodos, dermatitis, liquen plano) Melasma Pitiriasis (tiña) versicolor Mastocitosis Exantema fijo medicamentoso Depósitos de fármacos o sus metabolitos
Lineal
Exposición a plantas que contengan psoralenos (p. ej., limas) más luz ultravioleta A Reacciones a medicamentos (p. ej., bleomicina) Hiperpigmentación nevoide lineal Genodermatosis (p. ej., incontinencia pigmentaria)
Reticulada
Eritema *ab igne* (cabrillas) Genodermatosis

TRASTORNOS POR HIPOPIGMENTACIÓN E HIPERPIGMENTACIÓN

Los trastornos de la pigmentación pueden dividirse en cuatro categorías principales: difusos, lineales, circunscritos y reticulados (en el caso de la hiperpigmentación) o en gotas (en el caso de la hipopigmentación) (tabla 441-2).

booksmedicos.org

Hipopigmentación

ALBINISMO

El trastorno primario que cursa con hipopigmentación difusa es el albinismo oculocutáneo, una enfermedad autosómica recesiva en la que existe una atenuación del pigmento de las estructuras que contienen melanina (es decir, los ojos, el pelo y la piel). El fenotipo varía desde la ausencia total de pigmento melánico a una disminución sutil, cuyo reconocimiento requiere comparar al paciente con sus parientes de primer grado; la densidad de melanocitos dérmicos es normal, pero su capacidad para producir pigmento es escasa o nula. El 90% de los pacientes con albinismo oculocutáneo tienen mutaciones de los genes que codifican la tirosinasa (tipo I) o la proteína P (tipo II). Las complicaciones del albinismo oculocutáneo son disminución de la agudeza visual, nistagmo, fotofobia y un aumento de los carcinomas cutáneos, sobre todo del carcinoma de células escamosas. La gravedad de estos signos y síntomas es proporcional a la disminución de la producción de pigmento y la mayor cantidad de exposición acumulada al sol. El diagnóstico diferencial abarca al vitíligo total (ausencia histológica de melanocitos) y a algunos errores innatos del metabolismo (p. ej., fenilcetonuria). El tratamiento consiste en cuidados oftalmológicos continuos y minimización de la exposición al sol.

HIPOPIGMENTACIÓN LINEAL

Los trastornos de hipopigmentación lineal consisten principalmente en cuadros nevoides (p. ej., hipopigmentación nevoide lineal, nevo despigmentado segmentario) en los que aparecen tiras de hipomelanosis siguiendo las líneas de Blaschko, o los pacientes presentan manchas hipopigmentadas en forma de bloques debido al mosaicismo. Una minoría de pacientes presentan anomalías musculoesqueléticas y del sistema nervioso central asociadas (hipomelanosis de Ito).

HIPOPIGMENTACIÓN CIRCUNSCRITA (PARCHEADA)

Vitíligo

El vitíligo (fig. 441-8) suele progresar lentamente y afectar sobre todo a las áreas periorificiales (alrededor de los ojos, la nariz, los labios y los genitales) y a las manos, pies, superficie de flexión de las muñecas, tobillos, codos, rodillas y a los grandes pliegues corporales. El vitíligo, que se debe a una pérdida de melanocitos en la piel, se asocia también a endocrinopatías autoinmunitarias y a alopecia *areata*. En la piel y la sangre periférica existen linfocitos T que reconocen a los antígenos sobre la superficie de los melanocitos (y de las células del melanoma). El tratamiento consiste en corticoides tópicos, inmunomoduladores tópicos (p. ej., tacrolimús) y fototerapia.[A4] Los diagnósticos diferenciales más importantes son la leucodermia química secundaria a sustancias citotóxicas para los melanocitos (p. ej., catecoles, fenoles) y la leucodermia del melanoma (un buen signo pronóstico si se ve tras la inmunoterapia pero una indicación para excluir metástasis si aparece espontáneamente) y la leucodermia de la esclerodermia con mantenimiento de la pigmentación perifolicular.

Hipopigmentación en gotas

La hipomelanosis en gotas idiopática, en la que se observan máculas hipopigmentadas bien delimitadas normalmente de 2 a 4 mm de diámetro, es la causa más frecuente de leucodermia en gotas («gotas de lluvia») (fig. 441-9). Los sitios predilectos de estos trastornos frecuentes relacionados con la edad, y que pueden estar relacionados con la exposición crónica al sol, son las espinillas y la cara de extensión de los antebrazos.

Otras causas adquiridas

La hipomelanosis circunscrita se observa en pacientes con pitiriasis (tiña) versicolor (v. fig. 438-29) e hipopigmentación postinflamatoria. Aunque esta última es más frecuente en la dermatitis atópica, también puede encontrarse en la sarcoidosis (cap. 95), el lupus eritematoso (cap. 266) y la micosis fungoide (cap. 185).

Causas congénitas

Las áreas circunscritas congénitas de hipomelanosis son el *nevo acrómico,* una frecuente «marca de nacimiento» que se observa en 1 de cada 50 recién nacidos y que consiste en una disminución parcial del pigmento; el *piebaldismo,* un trastorno autosómico dominante infrecuente con áreas de ausencia completa de pigmento debido a mutaciones del gen *KIT;* el *nevo anémico,* una zona localizada de vasoconstricción; y las *manchas en hoja de fresno* de la esclerosis tuberosa (cap. 417), con disminución parcial del pigmento.

Hiperpigmentación

HIPERPIGMENTACIÓN DIFUSA

La hiperpigmentación difusa se debe en la mayoría de los casos a fármacos (p. ej., ciclofosfamida, zidovudina) o a endocrinopatías asociadas a un aumento de los niveles circulantes de corticotropina (ACTH) (p. ej., enfermedad de Addison [cap. 227], producción ectópica de ACTH por tumores como el carcinoma de células pequeñas de pulmón [cap. 191]). Tanto la ACTH como la hormona estimulante de los melanocitos pueden unirse y activar a los receptores de melanocortina 1 en los melanocitos, por tanto dando lugar a un aumento de la producción de melanina. Otras causas son la hemocromatosis (cap. 212), la esclerodermia (cap. 267), la cirrosis biliar primaria (cap. 155), síndrome POEMS (*p*olineuropatía, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatía, proteína *m*onoclonal, alteraciones cutáneas *[skin]*; tabla 441-3) y el hipertiroidismo (cap. 226). La exposición sistémica a la plata (argiria; cap. 22) puede dar a la piel una coloración gris pizarra.

HIPERPIGMENTACIÓN LINEAL Y RETICULADA

Las estrías lineales de hiperpigmentación pueden deberse a cuadros nevoides que reflejan un mosaicismo cutáneo, como sucede en la hipopigmentación lineal

TABLA 441-3 HALLAZGOS CUTÁNEOS EN EL SÍNDROME POEMS

Hiperpigmentación difusa
Tumores vasculares, incluidos hemangiomas glomeruloides
Edema periférico
Induración (esclerodermoide)
Hipertricosis
Hiperhidrosis
Acrocianosis
Acropaquia y/o leuconiquia
Lipoatrofia facial adquirida
Livedo reticular

POEMS = *p*olineuropatía, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatía, proteína *m*onoclonal, alteraciones cutáneas *(skin).*



FIGURA 441-8. Llamativa leucodermia en la mano de un paciente con vitíligo. En las lesiones completamente desarrolladas, la piel tiene color blanco, no marrón.



FIGURA 441-9. Hipomelanosis en gotas idiopática cutánea con máculas pequeñas, hipopigmentadas bien delimitadas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 441-10. Hiperpigmentación postinflamatoria secundaria a picaduras de artrópodos. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)



FIGURA 441-11. Parches hiperpigmentados en la mejilla de un paciente con melasma.

(v. anteriormente) y en las genodermatosis (p. ej., la incontinencia pigmentaria, un trastorno dominante ligado a X debido a mutaciones del gen *NEMO*) o a la exposición a psoralenos de origen vegetal (p. ej., de la lima) combinada con la exposición a la radiación ultravioleta A, o a la bleomicina sistémica (pigmentación flagelada). La hipermelanosis reticulada se observa también en varias genodermatosis (p. ej., disqueratosis congénita) y tras la exposición crónica al calor (eritema *ab igne*). La distribución de esta última corresponde al plexo venoso cutáneo y es más frecuente en la región lumbosacra, donde se aplican fuentes de calor, o en la cara anterior de los muslos debido a los portátiles.

HIPERPIGMENTACIÓN CIRCUNSCRITA (PARCHEADA)

Las causas más frecuentes de hipermelanosis circunscrita son la tiña (pitiriasis) versicolor (que puede manifestarse tanto con hipopigmentación como hiperpigmentación, de ahí su nombre), la hiperpigmentación postinflamatoria y el melasma. La hiperpigmentación postinflamatoria (fig. 441-10) se observa con más frecuencia en personas de piel oscura y a menudo aparece tras el acné vulgar,[6] picaduras de artrópodos, dermatitis crónica y liquen plano. Otras causas de oscurecimiento circunscrito de la piel son la mastocitosis cutánea (urticaria pigmentaria; cap. 255), los depósitos de fármacos como antipalúdicos o minociclina (coloración azul-grisácea) y las medicaciones que producen exantema fijo medicamentoso, sobre todo trimetoprim-sulfametoxazol y antiinflamatorios no esteroideos. En el melasma (fig. 441-11) aparecen parches hiperpigmentados simétricos en los lados de la frente, la parte superior de las mejillas y el área mandibular. Al menos el 90% de los pacientes con melasma son mujeres y las lesiones se exacerban con la luz ultravioleta y los estrógenos (anticonceptivos orales, embarazo). El melasma se trata con filtros solares de amplio espectro aplicados a diario y agentes blanqueadores como la hidroquinona (crema al 4%) y el ácido retinoico (crema al 0,025-0,1%) durante 3 a 4 meses, a menudo junto con corticoides tópicos de baja potencia para reducir la irritación;[7] si la piel se irrita, se suspenden temporalmente las cremas, y se reanudan después con menor frecuencia.

LESIONES PROPIAS DE LA PIEL NEGRA

Aunque algunas enfermedades son más frecuentes en pacientes de ascendencia africana (p. ej., tiña de la cabeza, seudofoliculitis de la barba, celulitis disecante), otras son solo más visibles (p. ej., vitíligo e hipopigmentación postinflamatoria) (tabla 441-4). En la mayoría de los casos, la explicación de la mayor incidencia es puramente especulativa, con excepción de los pelos rizados que producen la seudofoliculitis de la barba. Cuando se afeitan los pelos muy rizados suelen cortarse en ángulos oblicuos, lo que hace que las puntas de los extremos distales de los tallos del pelo sean agudas y puedan penetrar con facilidad en la piel adyacente al folículo piloso y producir inflamación. Algunas enfermedades de la piel son menos frecuentes en la piel negra (p. ej., acné rosácea y sarna).

Otra entidad más frecuente en las personas de ascendencia africana es el queloide (fig. 441-12). Los queloides aparecen en lugares de traumatismos (p. ej., agujeros en las orejas) pero también pueden desarrollarse de manera espontánea, sobre todo en el tronco. En el primer caso, parece que corresponden a una respuesta exagerada de cicatrización de las heridas, con mayor formación de colágeno no solo en el lugar del traumatismo (como sucede en las cicatrices hipertróficas) sino también en la piel adyacente no afectada. El tratamiento consiste en corticoides intralesionales, interferón intralesional, láser de colorante pulsado, o la extirpación seguida de radioterapia.[8]

TABLA 441-4 ALTERACIONES MÁS COMUNES EN PACIENTES DE ASCENDENCIA AFRICANA

CABEZA Y CUELLO
Foliculitis decalvante/celulitis disecante
Tiña de la cabeza debido a *Trichophyton tonsurans*
Alopecia por tracción
Alopecia cicatricial centrífuga central*
Acné queloide de la nuca
Seudofoliculitis de la barba
Acné pomada
Dermatosis papulosa negra
Lentiginosis hereditaria
Melasma
Lupus eritematoso discoide
PALMAR
Queratosis punteada de los pliegues palmares
EXTREMIDADES INFERIORES
Úlceras secundarias a anemia de células falciformes
GENERALIZADA
Queloides
Sarcoidosis cutánea
Eccema papuloso e inflamación folicular

*También llamado *síndrome de degeneración folicular o alopecia de peine caliente.*

DERMATOSIS REGIONALES

Algunas dermatosis comunes tienen una predilección por ciertos lugares anatómicos (fig. 441-13 y tabla 441-5). Estas localizaciones pueden ayudar a delimitar las pruebas diagnósticas y el tratamiento en muchos pacientes.

Una dermatosis regional es la acantosis *nigricans* (fig. 441-14) Debido a sus posibles implicaciones sistémicas, es necesaria una evaluación médica exhaustiva (tabla 441-6).

booksmedicos.org



FIGURA 441-12. Acné queloide en un hombre afroamericano. (Por cortesía de Kalman Watsky, MD.)



FIGURA 441-14. Acantosis *nigricans* de la axila. Obsérvese el aspecto aterciopelado de la piel. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

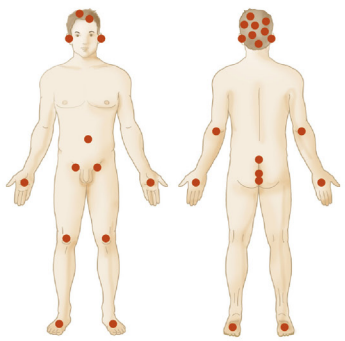

Psoriasis

Cuero cabelludo, orejas, línea del cuero cabelludo
Palmas, plantas
Dorso de manos, pies
Codos, rodillas/espinillas
Región presacra
Pliegue interglúteo
Uñas

Psoriasis inversa

Submamaria
Pliegue inguinal
Ombligo

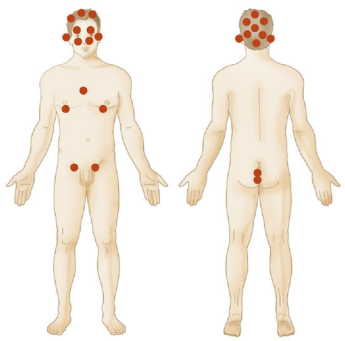

Dermatitis seborreica

Cuero cabelludo, orejas, zona postauricular
Cejas
Pliegues nasogenianos
Parte central del pecho
Pliegue interglúteo
Zona submamaria
Pliegue inguinal

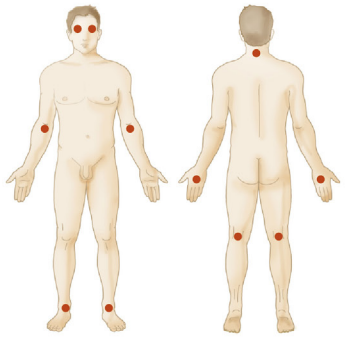

Dermatitis atópica (adultos)

Párpados
Fosa antecubital
Fosa poplítea
Cuello posterior
Tobillos
Manos

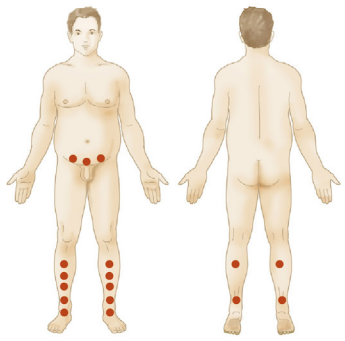

Dermatitis por estasis (adultos)

Piernas, zona debajo de las rodillas, pero más acentuada en espinillas que en pantorrillas
Paño inferior

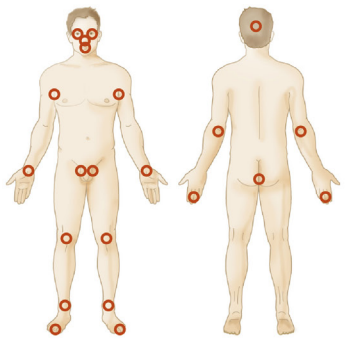

Vitíligo

Pérdida de color:
Alrededor de los ojos
Alrededor de la nariz
Alrededor de la boca
Axilas, ingles
Muñecas (flexor)
Canicie (penachos de pelos blancos)
Codos, tobillos, rodillas
Palmas y plantas de manos/pies (incluyendo dedos)
Perianal

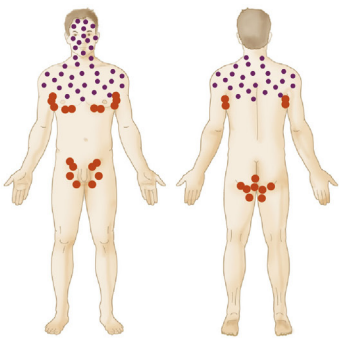

Acné vulgar/ hidrosadenitis supurativa

= pústulas papulosas, cabezas negras o blancas
Cara/cuello/tronco superior/hombros

= nódulos de hidrosadenitis supurativa

FIGURA 441-13. Afectación regional de enfermedades cutáneas específicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 441-5 DERMATOLOGÍA REGIONAL

REGIÓN DE LA PIEL	TIPO DE LESIÓN CUTÁNEA	ENFERMEDAD
Cuero cabelludo	Papuloescamosas y eccematosas	Dermatitis seborreica, psoriasis, tiña de la cabeza, eccema (atópico, de contacto)
	Pústulas	Foliculitis, querión
	Papulonódulos	Nevos melanocíticos, queratosis seborreicas, quistes pilosos, verrugas, hemangiomas, queratosis actínicas (cuero cabelludo calvo)
Cara	Pústulas	Acné, rosácea, foliculitis (barba), tiña
	Papuloescamosas y eccematosas	Dermatitis seborreica, psoriasis (margen de cuero cabelludo), dermatitis de contacto (p. ej., cosméticos), dermatitis atópica, impétigo, lupus eritematoso sistémico, fotodermatitis
	Vesícula	Herpes simple, herpes zóster, impétigo ampolloso
	Papulonódulos	Nevos melanocíticos, queratosis actínicas, queratosis seborreicas, hiperplasia sebácea, carcinoma de células basales, carcinomas de células escamosas, melanomas
	Atrofia y telangiectasia	Lupus eritematoso discoide
Tronco	Papuloescamosas y eccematosas	Psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, tiña versicolor, pitiriasis rosada, sarna, sífilis secundaria, lupus cutáneo subagudo (parte superior del tronco)
	Vesiculoampolla	Penfigoide ampolloso, pénfigo, eritema multiforme/síndrome de Stevens-Johnson, herpes zóster
	Maculopápula	Reacciones medicamentosas morbiliformes, exantemas virales
	Papulonódulos	Nevos melanocíticos, queratosis seborreica, angiomas, lipomas, quistes de inclusión epidérmica, carcinomas de células basales y escamosas, queloides, neurofibromas, melanoma
	Pústula	Acné, foliculitis
	Urticaria	Urticaria, reacciones a medicamentos, herpes zóster precoz
Brazos y antebrazos	Eccematosas y papuloescamosas	Dermatitis de contacto (p. ej., plantas), dermatitis atópicas, psoriasis, liquen planos, fotodermatitis (fármacos, contactantes, dermatomiositis, lupus cutáneo subagudo)
	Papulonódulos	Nevos melanocíticos, verrugas, queratosis seborreica, queratosis actínica, carcinomas de células escamosas, erupción polimorfa solar, nódulos reumatoideos (codos), xantomas (codos)
	Púrpura	Púrpura actínica (solar)
	Anular	Granuloma anular, lupus cutáneo subagudo
Piernas	Eccematosas y papuloescamosas	Dermatitis de estasis, eccema craquelé (eccema xerótico), dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, liquen plano
	Papulonódulos	Nevos melanocíticos, dermatofibromas, eritema nudoso, melanoma, xantomas (rodillas, tendón de Aquiles), sarcoma de Kaposi
	Púrpura	Enfermedad de Schamberg (capilaritis), vasculitis
	Úlceras	Úlceras de estasis, insuficiencia arterial, piodermia gangrenosa, traumatismo, vasculopatía livedoide, carcinoma de células escamosas, angiomatosis dérmica difusa
Genitales e ingles	Eccematosas y papuloescamosas	Dermatitis seborreica, tiña, psoriasis, dermatitis de contacto, sarna, artritis reactiva (síndrome de Reiter), eritrasma, candidiasis, liquen plano, liquen simple crónico
	Vesiculoampollosa	Herpes simple, síndrome de Stevens-Johnson
	Úlceras	Herpes simple, sífilis, chancroide, enfermedad de Behçet, carcinoma de células escamosas, traumatismos
	Papulonódulos	Condiloma acuminado, *molluscum contagiosum*, angioqueratomas, quiste epidérmico de inclusión, hidrosadenitis supurativa, carcinoma de células escamosas
	Pústula	Foliculitis, candidiasis, hidrosadenitis supurativa
Manos	Eccematosas y papuloescamosas	Dermatitis de contacto irritantes y alérgicas, dermatitis atópica, tiña, sarna, sífilis secundaria
	Vesiculoampollosa, pústula	Eccema dishidrótico, eritema multiforme, enfermedad mano-pie-boca (palmar), porfiria cutánea tarda (dorsal), epidermólisis ampollosa adquirida, panadizo herpético, dactilitis ampollosa, psoriasis (palmar)
	Papulonódulos	Verrugas, queratosis actínica (dorsal), carcinoma de células escamosas (dorsal), granuloma piogénico, granuloma anular, quiste mucosodigital (cara dorsal de los dedos de las manos)
	Hipopigmentación	Vitíligo, leucodermia químico
	Telangiectasias periungueales	Esclerodermia, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Rendu-Osler-Weber.
Pies	Eccematosas y papuloescamosas	Tiña, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, sífilis (plantar)
	Vesiculoampollosa	Tiña, picaduras de artrópodos, epidermólisis ampollosa (heredada y adquirida), eritema multiforme, enfermedad mano-pie-boca (plantar)
	Pápula	Verrugas (plantares), callos, perniosis
	Úlcera	Úlceras neuropáticas (plantares)

TABLA 441-6 CLAVES DE LOS TRASTORNOS SISTÉMICOS SUBYACENTES ASOCIADOS CON ACANTOSIS *NIGRICANS* DE INICIO EN LA ETAPA ADULTA

Síndrome del ovario poliquístico	Mujeres con acné, hirsutismo y/o irregularidades menstruales
Neoplasias malignas	Inicio súbito, pérdida de peso, queratosis seborreica inflamada, acantosis palmar
Endocrinopatía	Considere diabetes de tipo 2, síndrome de Cushing (estrías, hipertensión, obesidad central, giba de búfalo), hipotiroidismo
Inducida por fármacos	Especialmente niacina, hormona del crecimiento humana, anticonceptivos orales, corticoides, inhibidores de la proteasa

Bibliografía de grado A

A1. Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, et al. Clinical trial: comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis—a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1754-1762.

A2. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, et al. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med*. 2013;368:1695-1703.

A3. Chosidow O, Giraudeau B, Cottrell J, et al. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N Engl J Med*. 2010;362:896-905.

A4. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD003263.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

442 ENFERMEDADES DEL PELO Y LAS UÑAS

ANTONELLA TOSTI

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS DEL PELO

Pelo normal

El tallo piloso es una estructura completamente queratinizada producida por el folículo piloso. Toda la superficie cutánea, con la excepción de las palmas y las plantas, contiene folículos pilosos. Los folículos pilosos son de dos tipos: folículos terminales y folículos vellosos. Los folículos terminales alcanzan el tejido celular subcutáneo y producen pelos terminales que son largos, gruesos (60 a 80 µm) y pigmentados. Los pelos terminales se encuentran desde el nacimiento en cuero cabelludo, cejas, pestañas y posteriormente, después de la pubertad, se desarrollan en axilas, pubis y, en hombres, en la barba. Los folículos vellosos son pequeños y están localizados en dermis superficial y media, dónde producen pelos vellosos, que son finos (< 30 µm), cortos (< 2 cm), y sin pigmento, y cubren toda la piel lampiña.

El folículo piloso está formado por una porción constante superior y otra porción inferior, de naturaleza dinámica y transitoria, que migra durante el ciclo del pelo. La porción transitoria incluye el bulbo del pelo, que está rodeado por la papila dérmica y contiene la matriz del pelo, la cual produce el tallo piloso y las capas del pelo. La división anatómica entre la porción constante y la porción transitoria está justo por debajo de la región de la protuberancia, que corresponde con la zona de inserción del músculo erector del pelo. La región de la protuberancia contiene las células madre epiteliales que regeneran el folículo en cada ciclo del pelo; su daño causa destrucción de las células madre y alopecia cicatricial.

Ciclo del pelo

Los folículos pilosos tienen una actividad cíclica, caracterizada por períodos alternantes de producción del tallo piloso, y períodos de reposo (anágeno, catágeno, telógeno). Durante la fase de anágeno, los folículos producen el tallo piloso. La duración del anágeno oscila en el cuero cabelludo, entre 2 y 7 años, y determina la longitud del tallo piloso. La longitud máxima y la velocidad de crecimiento de los pelos terminales varían en las diferentes regiones del cuerpo. El pelo del cuero cabelludo, crece aproximadamente 0,4 mm/día y puede alcanzar una longitud de más de 1 m. La longitud máxima del pelo disminuye con la edad. Durante el telógeno, no hay producción de pelo, incluso aunque el tallo permanezca dentro del folículo, para caerse solo cuándo después de 3 meses, el folículo vuelve a entrar en la fase de anágeno.

El ciclo del pelo de los folículos adyacentes del cuero cabelludo no está sincronizado. En condiciones normales, alrededor del 85-90% de los folículos están en anágeno y del 10-15% en telógeno.

Pérdida del pelo y alopecias

La pérdida del pelo preocupa a muchos pacientes, independientemente de su patrón e intensidad. En algunos casos, la disminución en la calidad de vida atribuible a la pérdida del pelo es comparable con la causada por enfermedades crónicas graves.

El primer paso diagnóstico es preguntar por antecedentes familiares y de ingesta de fármacos, enfermedades sistémicas e intensidad y duración de la pérdida del pelo (tabla 442-1).[1] El segundo paso es establecer si la densidad del pelo es normal o disminuida. El tercer paso consiste en evaluar si la velocidad de caída del pelo es normal o excesiva. La caída aguda e intensa es típica de enfermedades que interrumpen la actividad mitótica de los folículos en anágeno (fármacos, alopecia *areata*). Una densidad de pelo normal sugiere un efluvio telógeno, el cual puede ser agudo o crónico. Una densidad disminuida puede afectar a todo el cuero cabelludo (alopecia difusa), se puede limitar a áreas específicas (alopecia con un patrón determinado) o se puede presentar con parches sin pelo (alopecia en parches). En la alopecia en parches, el cuero cabelludo puede mostrar parches de alopecia que están completamente desprovistos de pelos (alopecia *areata,* alopecia cicatricial) o tener pelos cortos y rotos (tricotilomanía, desórdenes del tallo piloso). La dermatoscopia es una técnica rápida y no invasiva que mejora enormemente el diagnóstico clínico de las alopecias y los trastornos del tallo piloso en los adultos y los niños (tabla 442-2).[2]

EFLUVIO TELÓGENO

Efluvio telógeno agudo

El efluvio telógeno agudo se produce cuando acontecimientos nocivos precipitan la entrada de un gran número de folículos en su fase de reposo (telógeno). Las posibles causas incluyen enfermedades sistémicas, fármacos (tabla 442-3), fiebre, estrés, pérdida de peso, parto, déficit de hierro y trastornos inflamatorios del cuero cabelludo. En cuanto a los fármacos, la intensidad de la pérdida del pelo depende del fármaco, la dosis y la susceptibilidad del paciente.[3]

La pérdida de pelo comienza aproximadamente 3 meses después del acontecimiento causal, margen de tiempo que se corresponde con la duración de la fase telógeno. Los pelos en telógeno se retienen dentro del folículo, para caerse cuando el folículo produce un nuevo pelo en anágeno. La pérdida del pelo es intensa cuando la caída es de 100 a 200 pelos al día. El paciente normalmente recuerda con precisión cuándo comenzó la caída. El efluvio telógeno, normalmente, no produce alopecia visible, porque es necesario que se caigan alrededor del 50% de los pelos para que la disminución de la densidad del pelo sea evidente.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO Tto

El efluvio telógeno agudo desaparece espontáneamente en pocos meses, después de la desaparición del agente causal. No obstante, puede desenmascarar o agravar una alopecia androgénica.

Efluvio telógeno crónico

El efluvio telógeno crónico se caracteriza por caída del pelo que dura más de 6 meses. Afecta mayoritariamente a mujeres de mediana edad y frecuentemente no hay ninguna causa aparente. La caída diaria es ligera (< 100 pelos diarios) pero los pacientes están preocupados y se quejan de adelgazamiento progresivo del pelo y del volumen total del mismo. Frecuentemente refieren dolor en el cuero cabelludo (tricodinia). Incluso pacientes con una alta densidad de masa capilar pueden traer sobres con pelos caídos para probar la cantidad de pérdida de pelo. No hay tratamiento eficaz. El efluvio telógeno crónico tiene un curso crónico con exacerbaciones periódicas.

ALOPECIA DIFUSA

Efluvio anágeno

La caída aguda que provoca una alopecia difusa es un efecto secundario típico de la quimioterapia y de la radioterapia del cuero cabelludo. La pérdida de pelo es aguda e intensa y puede producir pérdida de la mayoría del pelo del cuero cabelludo, cejas y

TABLA 442-1 CAUSAS DE PÉRDIDA DE PELO

ALOPECIA DIFUSA
Efluvio telógeno (p. ej., después de una enfermedad o estrés)
Efluvio anágeno (p. ej., después de quimioterapia o radioterapia)
Medicamentos (v. tabla 442-3)
Deficiencia nutricional
Tratamientos del pelo
Alopecia androgénica (en mujeres)
Cambios hormonales (p. ej., menopausia, interrupción de anticonceptivos orales, hipotiroidismo)
ALOPECIA EN PARCHES
Alopecia *areata* (probablemente autoinmunitaria)
Alopecia cicatricial (fibrosante) (p. ej., liquen planopiloso, lupus eritematoso discoide, foliculitis decalvante, alopecia cicatricial centrífuga central)
Alopecia por tracción (p. ej., alisado o trenzado excesivo del pelo)
Tricotilomanía (tirones del pelo)
Infección del cuero cabelludo (p. ej., tiña)

TABLA 442-2 SIGNOS DERMATOSCÓPICOS EN LOS TRASTORNOS CAPILARES Y DEL CUERO CABELLUDO

Alopecia *areata*	Puntos amarillos, pelos en signo de exclamación
Alopecia androgénica	Variabilidad > 20% en el diámetro capilar
Liquen planopiloso/alopecia fibrosante frontal	Moldes peripilares; pérdida de las aperturas foliculares
Tricotilomanía	Pelos rotos, pelos en signo de exclamación
Tiña de la cabeza	Pelos en coma, pelos en sacacorchos
Alopecia por tracción	Moldes de pelos
Lupus eritematoso discoide	Puntos rojos, tapones foliculares
Foliculitis decalvante	Penachos de pelos
Psoriasis del cuero cabelludo	Capilares en espiral
Dermatitis seborreica	Vasos arborizantes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 442-3 FÁRMACOS QUE PUEDEN PRODUCIR PÉRDIDA DE PELO

Acetato de glatiramer	Haloperidol
Ácido nicotínico	Hidracida del ácido isonicotínico[‖]
Alopurinol	Indanedionas
Amiodarona	Indinavir[*]
Analgésicos, antiinflamatorios (ibuprofeno, indometacina, naproxeno)	Inhibidores de la aromatasa (fadrozol, formestano [4-OHA], vorozol)[*,‡]
Andrógenos[*,‡]	Inhibidores de la ECA (captopril, enalapril, moexipril, ramipril)
Anfetaminas[*,†]	Inhibidores de la recaptación de la serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)[*]
Anorexígenos	Interferones[*,†]
Anticoagulantes (cumarina, dextrano, heparina/heparinoides)[*,†]	Leflunomida[*]
Anticonceptivos (orales)[§]	Levodopa
Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina)	Litio[*]
Antiepilépticos (carbamacepina, hidantoínas, lamotrigina, troxidona, ácido valproico, vigabatrina)[*,†]	Maprotilina
Antipsicóticos (decanoato de flupentixol, decanoato de flufenacina)	Mesalacina
β-bloqueantes (levobunolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol)[*]	Metildopa
Bencimidazoles (albendazol, mebendazol)	Metirapona
Bromocriptina	Metisergida
Buspirona	Minoxidilo[¶]
Butirofenonas	Nitrofurantoína
Cantaridina	Octreótido
Cidofovir	Olanzapina
Cimetidina	Piridostigmina
Clonacepam	Piroxicam
Cloranfenicol	Polisulfato de pentosano
Clotrimazol	Radiación (< 700 Gy)[*,‖]
Colchicina	Ranelato de estroncio[*,†]
Colestiramina	Retinoides (acitretina, etretinato, isotretinoína)[*,†]
Danazol	Retinol (vitamina A)[*]
Diazóxido	Risperidona
Diclofenaco	Sales de oro
Dixiracina	Salicilatos
Espironolactona	Sorafenib
Etambutol	Sulfasalacina
Etionamida	Tamoxifeno
Factor estimulador de colonias de granulocitos	Terbinafina
Fármacos antitiroideos (carbimazol, yodo, tiouracilo)[*]	Terfenadina
Fenindiona	Tianfenicol
Fibratos (clofibrato, fenofibrato)	Tiocianato de potasio
Gefitinib[‖]	Tiroxina
Gentamicina	Tocoferol (vitamina E)
Glibenclamida	Trazodona
	Triazoles (fluconazol, itraconazol)
	Trimetadiona
	Triparanol
	Vasopresina
	Vismodegib[*,†]

[*]Establecida por múltiples informes o bien por reexposición.
[†]Pérdida de pelo por lo general intensa.
[‡]Puede producir alopecia androgénica.
[§]Puede producir alopecia permanente.
[‖]Puede producir efluvio anágeno.
[¶]Puede producir efluvio telógeno 3 meses después de la interrupción.
ECA = enzima convertidora de la angiotensina.

pestañas; otras áreas pilosas corporales se ven afectadas menos frecuentemente. La caída normalmente comienza de 4 a 6 semanas después de administrar el fármaco, con pérdida de hasta 1.000 cabellos diarios. La recuperación es normalmente rápida después de terminar los tratamientos, pero el color y la forma del pelo pueden ser diferentes. La alopecia permanente puede producirse con radiación en dosis altas y ciertos regímenes de fármacos, como busulfano y taxanos. La hipotermia del cuero cabelludo previene o reduce la pérdida capilar durante la quimioterapia, excepto en pacientes tratados con la combinación de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida.[A1] El minoxidilo tópico acelera el recrecimiento del pelo, pero no previene su caída.

Alopecia patrón (alopecia androgénica)

La alopecia androgénica es la forma más común de pérdida de pelo. Afecta hasta a un 80% de hombres y a un 50% de mujeres a lo largo de la vida. La alopecia androgénica se produce por una progresiva disminución del diámetro, longitud y pigmentación del pelo. El adelgazamiento del pelo no es difuso, sino que está limitado a las áreas frontal, temporal y al vértice, dónde los folículos son sensibles a los efectos del metabolito de la testosterona, dihidrotestosterona (DHT). Esta sensibilidad a la



FIGURA 442-1. Alopecia *areata*: pérdida de pelo parcheada. El área alopécica no tiene pelos y el cuero cabelludo no presenta cambios inflamatorios. Obsérvese el adelgazamiento difuso del cuero cabelludo alrededor del parche.

DHT requiere la acción de la enzima 5α-reductasa y está determinada genéticamente. En los hombres, la alopecia androgénica afecta las áreas frontotemporales y el vértice, siguiendo un patrón que corresponde a la escala Hamilton-Norwood. En las mujeres, la alopecia androgénica produce un adelgazamiento difuso del pelo de la región de la nuca con mantenimiento de la línea frontal del margen del cuero cabelludo (patrón de Ludwig), un patrón que puede apreciarse fácilmente haciendo una partición central y comparando la densidad capilar de la parte de arriba, con la densidad del pelo de la región occipital. En mujeres premenopáusicas la alopecia androgénica puede ser un signo de hiperandrogenismo, acompañándose de hirsutismo y acné. En muchas mujeres, sin embargo, la alopecia ocurre en ausencia de evidencia bioquímica, o clínica de exceso de andrógenos y se puede deber a una sensibilidad excesiva de los folículos a los andrógenos. Datos recientes muestran que los pacientes con alopecia androgénica podrían tener un riesgo mayor de fallecer por diabetes y cardiopatía.[4]

La alopecia androgénica es una enfermedad progresiva que tiende a empeorar con el tiempo. Los tratamientos médicos incluyen minoxidilo tópico al 2% en mujeres[A2] y, minoxidilo tópico al 5% y/o finasterida oral 1 mg/día en hombres.[A3] La mejoría clínica se debe mayoritariamente al engrosamiento del pelo preexistente.

Los tratamientos para la alopecia androgénica se deben mantener durante al menos 6 meses antes de evaluar su eficacia, y es necesario utilizarlos regularmente para mantener los resultados. La interrupción del minoxidilo produce un efluvio telógeno agudo, el cual se evidencia a los 3 o 4 meses de la interrupción y no se puede prevenir con finasterida. La interrupción de la finasterida produce una pérdida del pelo gradual, y al cabo de 1 año llega a la situación previa al tratamiento. El trasplante de pelo es una buena opción para hombres con alopecia androgénica grave, y el tratamiento con finasterida 1 mg/día mejora los resultados a largo plazo de la cirugía. El trasplante en mujeres es más complicado porque el adelgazamiento del pelo suele ser difuso en las regiones parietales y occipitales, por lo que no hay una buena área donante de pelo.

ALOPECIA EN PARCHES

Alopecia *areata*

La alopecia *areata* es una forma de pérdida parcheada de pelo, no cicatricial, que afecta hasta a un 2% de la población.[5] La etiología es desconocida, pero se considera una enfermedad autoinmunitaria sobre la que inciden factores ambientales y genéticos.[6] En individuos predispuestos genéticamente varios factores desencadenantes causan una reacción de células T de tipo T_H1 mediada por CD8 contra los folículos pilosos, causando la pérdida de pelo.

La alopecia *areata* puede comenzar a cualquier edad, pero las formas graves a veces comienzan en la infancia y son más frecuentes en los hombres. La exploración física revela uno o múltiples parches de alopecia no cicatricial bien circunscritos que crecen de forma centrífuga (fig. 442-1). Los márgenes de los parches a menudo muestran pelos rotos de 3 mm de longitud con el extremo pigmentado (pelos en signo de exclamación), que indican progresión de la enfermedad.

La alopecia *areata* puede afectar a cualquier área pilosa, como las cejas y las pestañas (fig. 442-2). Las formas graves afectan a todo el cuero cabelludo (alopecia total) o a todo el pelo del cuerpo (alopecia universal). La afectación de los márgenes del cuero cabelludo (ofiasis) tiene mal pronóstico. La alopecia *areata* se puede asociar con otras enfermedades autoinmunitarias, más comúnmente enfermedades tiroideas (cap. 226). Otras posibles asociaciones incluyen la enfermedad celíaca (cap. 140),

booksmedicos.org

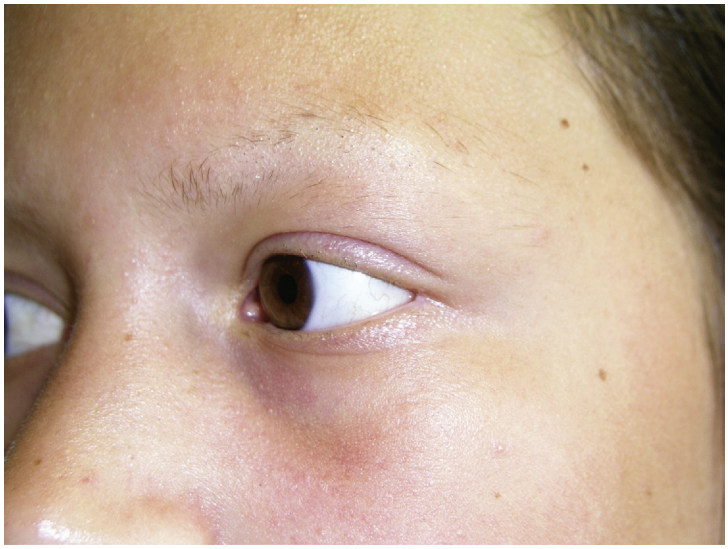

FIGURA 442-2. Alopecia *areata*: pérdida capilar parcheada. La pérdida de pelo afecta a las cejas y las pestañas.



FIGURA 442-3. Tricotilomanía: pérdida de cabello parcheada. El área alopécica presenta cabellos rotos de distinta longitud.

el vitíligo (cap. 441), y la atopia (cap. 438). Las anomalías de la uñas, especialmente en niños, son frecuentes.

La evolución natural de la alopecia *areata* es impredecible. En el 35-40% de los pacientes se produce una repoblación al cabo de 1 año y el 15-25% pueden progresar a una alopecia total/universal, en cuyo caso la repoblación completa solo se produce en aproximadamente el 10% de los pacientes. Hasta la fecha los tratamientos posibles pueden inducir una repoblación temporal pero no cambian el pronóstico a largo plazo.[7]

Las recidivas se producen en un alto porcentaje de pacientes, incluso durante el tratamiento. Los pulsos de corticoides son eficaces en aproximadamente el 60% de los pacientes con alopecia *areata* aguda, pero no son útiles en ofiasis en la alopecia total/universal de larga evolución. Se pueden usar corticoides intralesionales en formas localizadas de alopecia, incluyendo alopecia *areata* de las cejas. Los corticoides de alta potencia (crema de propionato de clobetasol al 0,05%) en cura oclusiva producen repoblación en aproximadamente el 25% de los pacientes con alopecia total/universal de larga evolución, pero las recidivas son frecuentes. Se puede usar el propionato de clobetasol al 0,05% en espuma en la alopecia *areata* en parches. La inmunoterapia tópica con difenilciclopropenona (DPCP) o dibutiléster del ácido escuárico (SADBE), tratamientos que no están aprobados en EE. UU., producen crecimiento del pelo en cerca del 20% de los pacientes con alopecia total/universal grave. Los corticoides de mediana o baja potencia y el minoxidilo tópico, probablemente, solo ejercen un efecto placebo. Datos recientes apuntan al posible beneficio de los inhibidores de la cinasa Janus, como el ruxolitinib.[8]

Tricotilomanía

La tricotilomanía es un trastorno compulsivo más común en niños, la repetida tracción y arrancamiento del pelo produce parches irregulares de alopecia. El cuero cabelludo no está completamente calvo, sino que muestra pelos rotos a varias alturas (fig. 442-3). Las áreas más frecuentemente afectadas son las frontales, parietales y occipitales, pero también pueden ser otras, como las pestañas de los párpados superiores.

Ocasionalmente los pacientes desarrollan el hábito de masticar o comer el pelo arrancado. Los pacientes con tricotilomanía frecuentemente no admiten su hábito y los padres pueden ser reacios a aceptar el diagnóstico. La valoración psiquiátrica está indicada en adultos.

Alopecias cicatriciales (alopecia fibrosante)

La característica de las alopecias cicatriciales es la pérdida de los ostium foliculares. Las alopecias cicatriciales incluyen enfermedades que afectan primariamente a los folículos pilosos, así como enfermedades que afectan a la dermis y secundariamente destruyen los folículos.

Las alopecias cicatriciales primarias se clasifican en linfocíticas o neutrofílicas, según el tipo principal de célula inflamatoria observada en el examen anatomopatológico. Las alopecias cicatriciales linfocíticas incluyen el liquen planopiloso, la alopecia fibrosante frontal y el lupus eritematoso discoide. Las alopecias cicatriciales neutrofílicas comprenden la foliculitis decalvante y la celulitis disecante.

Las alopecias cicatriciales secundarias resultan de trastornos que causan cicatrices difusas en la dermis, como quemaduras, radiación, infecciones graves de la piel, esclerodermia localizada y tumores del cuero cabelludo. El diagnóstico de alopecia cicatricial primaria requiere una biopsia del cuero cabelludo, que debe obtenerse en áreas con indicios de inflamación activa, porque la biopsia de un cuero cabelludo atrófico solo mostrará típicamente fibrosis folicular o dérmica. En las alopecias cicatriciales, la pérdida del pelo es permanente; el tratamiento puede prevenir la progresión, pero no induce el recrecimiento capilar.



FIGURA 442-4. Alopecia fibrosante frontal. Alopecia cicatricial del nacimiento del cabello con retroceso de la línea frontal. El área alopécica se distingue fácilmente porque no muestra fotoenvejecimiento, comparada con la frente normal. Obsérvese la alopecia de las cejas.

LIQUEN PLANOPILOSO

En el liquen planopiloso, que es la forma más frecuente de alopecia cicatricial, los folículos pilosos que rodean los parches de alopecia muestran eritema y tapones foliculares. El paciente normalmente se queja de prurito intenso. Una variante de liquen planopiloso es la alopecia fibrosante frontal, que afecta típicamente al margen frontal del cuero cabelludo de mujeres posmenopáusicas, con una alopecia cicatricial a modo de banda, asociada a veces con una marcada disminución o pérdida completa de las cejas (fig. 442-4). Se desconoce la patogenia, pero el liquen planopiloso puede ser una reacción autoinmunitaria específica del pelo, en la que los linfocitos T tienen como objetivo a los antígenos foliculares localizados principalmente en el área de la protuberancia, respetando la dermis interfolicular. No hay un tratamiento eficaz pero se han probado los corticoides intralesionales o sistémicos, tetraciclinas orales y antipalúdicos.

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

En el lupus eritematoso discoide, las áreas de alopecia, presentan inflamación con eritema, edema, descamación y tapones foliculares, así como atrofia con grados variables de telangiectasias e hipo- o hiperpigmentación (fig. 442-5).

La enfermedad es más común en las mujeres afroamericanas. Aproximadamente el 5-10% de los adultos con lupus eritematoso discoide pueden desarrollar lupus eritematoso sistémico (cap. 266), especialmente aquellos con lesiones discoides diseminadas. En lesiones localizadas es eficaz el tratamiento con corticoides tópicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 442-5. Lupus eritematoso discoide. El parche alopécico muestra eritema, descamación y despigmentación.

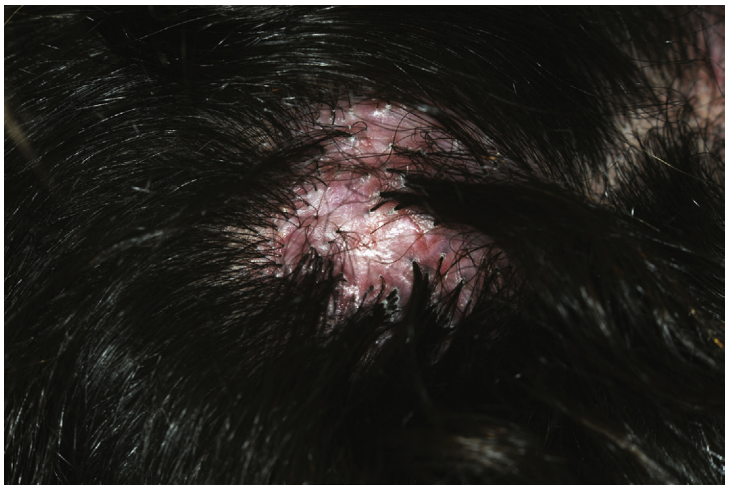

FIGURA 442-6. Foliculitis decalvante. Obsérvese la alopecia con penachos de seis o más pelos surgiendo juntos.

de alta potencia (v. tabla 437-1). Los antipalúdicos son una segunda línea de tratamiento. Se debe iniciar el tratamiento precozmente y hacer fotoprotección local.

FOLICULITIS DECALVANTE

En la foliculitis decalvante, el cuero cabelludo muestra lesiones papulopustulosas que a menudo convergen formando áreas costrosas exudativas que provocan alopecia cicatricial. Un hallazgo típico es la foliculitis en penachos, en la que hay penachos de 6 a 15 pelos surgiendo conjuntamente del cuero cabelludo (fig. 442-6). La causa es desconocida, pero el trastorno podría reflejar una respuesta anómala del huésped a antígenos bacterianos. Con frecuencia se aísla *Staphylococcus aureus* de las lesiones activas. La foliculitis decalvante responde a antibióticos orales (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol [un comprimido, 160/800 mg/día] o clindamicina [300 mg/12 h] con o sin rifampicina [300 mg/12 h] durante 8-10 semanas), pero habitualmente recidiva tras la suspensión del tratamiento.

CELULITIS DISECANTE

La celulitis disecante del cuero cabelludo es un trastorno de oclusión folicular que puede progresar a alopecia cicatricial. Los pacientes refieren nódulos dolorosos alopécicos multifocales recidivantes, placas tumefactas y esponjosas, y fístulas con secreción. Los tratamientos posibles son antibióticos sistémicos, isotretinoína e inhibidores del factor de necrosis tumoral α, pero los datos se limitan a pocos casos.

TRASTORNOS DEL PELO EN NIÑOS

Las alopecias hereditarias y las congénitas se presentan desde el nacimiento o aparecen en los primeros años de vida. La aplasia cutis congénita es la forma más frecuente de alopecia focal en recién nacidos.

Las anomalías hereditarias del tallo del pelo se asocian con un aumento de la fragilidad del mismo, y se manifiestan en la infancia en forma de alopecia difusa o en parches. El trastorno hereditario del tallo piloso más frecuente es el moniletrix, añadiéndose a la fragilidad del pelo la hiperqueratosis folicular. El pelo es frágil y sin brillo, especialmente en la nuca y el área occipital. El diagnóstico se confirma con el hallazgo de pelo en cuentas en la dermatoscopia o el examen microscópico.

La alopecia triangular congénita frecuentemente aparece a los 6 años de edad, como un parche triangular e irregular de alopecia con vello en la región frontotemporal.

El síndrome del pelo laxo en anágeno se caracteriza por un anclaje defectuoso del pelo al folículo, lo que permite un arrancamiento fácil y sin dolor. El cuadro es típico de los niños y se puede manifestar con pérdida de pelo parcheada, debida a tirones del pelo durante el juego.

El síndrome del anágeno corto es una enfermedad congénita caracterizada por pelos finos y cortos (< 6 cm) y mayor caída capilar. Este trastorno se debe a una duración reducida del período anágeno.

DIFERENCIAS RACIALES

La frecuencia y aspecto clínico de los trastornos del pelo varía en las diferentes razas.[9] La alopecia androgénica, por ejemplo, es más frecuente en blancos que en negros y asiáticos, mientras que el pelo de los negros y asiáticos es más frágil y susceptible al desgaste por la acción del clima.



FIGURA 442-7. Alopecia por tracción. La pérdida capilar afecta al cuero cabelludo temporal. Obsérvese la presencia de pelos a lo largo de la línea de nacimiento del cabello.

El tallo del pelo de los negros es plano, retorcido y difícil de manejar sin la ayuda de productos químicos o de peluquería, que a veces dañan considerablemente. La alopecia por tracción es común, y es el resultado de las prácticas de alisamiento del pelo y el trenzado del mismo, de forma característica produce alopecia cicatricial de las regiones frontal y temporal (fig. 442-7). La alopecia cicatricial centrífuga central es una causa muy frecuente de alopecia cicatricial en mujeres de raza negra (fig. 442-8). Se manifiesta en forma de pérdida de cabello cicatricial en el vértice o la coronilla que se extiende con un patrón centrífugo.

En los asiáticos el tallo del pelo es redondo, grueso, robusto y liso. El pelo de los asiáticos es muy difícil de peinar y teñir, y a veces se daña por los tratamientos prolongados con productos químicos.

CRECIMIENTO DEL PELO EN EXCESO

El hirsutismo es el aumento de vello terminal, con patrón masculino, en una mujer. Se debe distinguir de la hipertricosis, que se caracteriza por la presencia de mayor cantidad de pelo en áreas no dependientes de andrógenos.

Hirsutismo

El hirsutismo es un trastorno frecuente que afecta hasta el 10% de las mujeres y alcanza su máxima frecuencia en mujeres hispanas y mediterráneas.[10] Puede asociarse con hiperandrogenismo, pero es idiopático en cerca del 15% de los casos.

Hipertricosis

La hipertricosis se caracteriza por la presencia de pelos terminales en áreas anatómicas que normalmente tienen pelos vellosos. La hipertricosis puede ser congénita o ad-

booksmedicos.org



FIGURA 442-8. Alopecia cicatricial centrífuga central. El área alopécica afecta a la porción central del cuero cabelludo y se extiende en dirección centrífuga.



FIGURA 442-9. Uñas en cuchara.



FIGURA 442-10. Acropaquias.

quirida, localizada o generalizada. Las hipertricosis adquiridas son más frecuentemente yatrógenas, metabólicas (p. ej., enfermedad de Cushing, porfiria, hipertiroidismo), nutricionales (p. ej., anorexia nerviosa) o paraneoplásicas (cap. 179).

UÑAS

Uña normal

La lámina ungueal es una estructura dura y queratinizada producida por la matriz ungueal, que es un epitelio especializado localizado por encima de la falange distal del dedo. En secciones longitudinales la matriz está formada por una porción dorsal, otra apical y otra ventral. La matriz proximal (porción dorsal y ápice) produce la lámina ungueal dorsal (2/3 de la lámina superior) y la matriz distal (porción ventral) produce la lámina ventral (1/3 de la lámina inferior). La lámina ungueal se produce continuamente a lo largo de la vida. Las uñas crecen lentamente, y la lámina ungueal puede reflejar enfermedades que ocurren muchos meses antes. El reemplazamiento completo tarda alrededor de 6 meses para las uñas de las manos y de 12 a 18 meses para las uñas de los pies. En las uñas se acumulan muchos medicamentos (p. ej., antiepilépticos, neurolépticos, antifúngicos), drogas (anfetaminas, cocaína, sustancias dopantes) y venenos (mercurio, arsénico); los fragmentos ungueales (trozos de uñas) se pueden usar para monitorizar exposiciones previas a dichas sustancias.

TRASTORNOS DE LAS UÑAS

Las anomalías de las uñas pueden ser congénitas o adquiridas y estar causadas por agentes ambientales, traumatismos, trastornos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos o por fármacos. Se debe hacer el diagnóstico con una historia clínica y una exploración detalladas y a veces ayudarse de radiografías o resonancia magnética del dedo y de estudio anatomopatológico.

Coiloniquia (uñas en cuchara)

En la coiloniquia (fig. 442-9) que se denomina también uñas en cuchara, la lámina ungueal es fina y tiene una superficie cóncava. Es fisiológica en niños. En adultos, puede ser ocupacional o más raramente un signo de déficit de hierro (cap. 159).

Acropaquias

Las acropaquias (dedos «en palillo de tambor») (fig. 442-10) se producen cuando el ensanchamiento de los tejidos blandos de la falange distal origina un dedo bulboso con una lámina ungueal alargada y curvada en exceso. El ángulo entre el pliegue ungueal proximal y la lámina ungueal (ángulo de Lovibond) es mayor de 180°. Las acropaquias pueden ser congénitas (p. ej., en enfermedad cardíaca congénita; cap. 69) o adquiridas. Otras causas son neoplasias intratorácicas (cap. 191) o gastrointestinales (caps. 192 a 196), enfermedad supurativa crónica intratorácica (caps. 90 y 99), enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 141), y trastornos hepáticos.

Líneas de Beau y onicomadesis

Las líneas de Beau (fig. 442-11) y la onicomadesis se producen por una parada o reducción temporal del crecimiento de las uñas. Las líneas de Beau aparecen como surcos transversos de profundidad variable; la onicomadesis es un surco transverso, que afecta a todo el grosor de la uña, a nivel de la lámina ungueal proximal. Las causas incluyen traumatismos, enfermedades cutáneas que afectan al pliegue ungueal proximal y a la matriz, medicamentos y enfermedades sistémicas (tabla 442-4). En el caso de las enfermedades sistémicas, las líneas de Beau o la onicomadesis afectan a todas las uñas y se encuentran todas al mismo nivel.

Uñas en dedal

Las uñas en dedal (fig. 442-12) aparecen como depresiones puntiformes en la lámina ungueal dorsal, de profundidad y tamaño variables. Se deben a procesos inflamatorios como la psoriasis (cap. 438), la alopecia *areata* y el eccema (cap. 438).

Surcos longitudinales y estrías

Las uñas normales muestran a veces crestas longitudinales que aumentan en número con la edad. Las fisuras profundas longitudinales, que indican daño en la matriz proximal, pueden ser causadas por liquen plano ungueal, insuficiencia vascular, traumatismos y tumores que afectan o comprimen a la matriz.

Leuconiquia

La leuconiquia es una decoloración blanquecina de la uña, que puede deberse a la persistencia de los núcleos en las células de la lámina ungueal ventral (leuconiquia verdadera) o a la palidez del lecho ungueal (falsa leuconiquia). La leuconiquia verdadera, como las líneas de Mees por exposición al arsénico (cap. 22), no desaparece con la presión y se desplaza distalmente con el crecimiento de la uña; la causa más frecuente es el traumatismo local. La falsa leuconiquia, que no se desplaza con el crecimiento de la uña y desaparece con la presión, puede ser un signo de enfermedades sistémicas tales como cirrosis hepática (uñas de Terry; cap. 146), enfermedades renales crónicas (uñas mitad y mitad, que se caracterizan por falsa leuconiquia de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA 442-4 CAUSAS DE LAS LÍNEAS DE BEAU Y DE LA ONICOMADESIS

SISTÉMICAS
Acrodermatitis enteropática
Estrés metabólico intenso
Fiebre alta
Infecciones virales (enfermedad de Kawasaki, sarampión, síndrome mano-pie-boca)
Tifus
Síndrome de Stevens-Johnson
Fármacos
Enfermedades ampollosas (pénfigo, penfigoide)
Saturación profunda, alta altitud
Hemodiálisis
Infarto de miocardio
LOCAL
Traumatismo (incluida manicura)
Paroniquia
Mala alineación congénita (uñas grandes de los pies)



FIGURA 442-11. Líneas de Beau debidas a quimioterapia. Las líneas están a la misma altura en todas las uñas.



FIGURA 442-12. Piqueteado. Múltiples depresiones puntiformes en la superficie de la placa ungueal.

mitad proximal de la uña; cap. 130), hipoalbuminemia (cap. 121) y quimioterapia sistémica (líneas de Muehrcke; fig. 442-13).

Síndrome de las uñas amarillas

El síndrome de las uñas amarillas es un trastorno ungueal crónico que se caracteriza por una detención o enlentecimiento del crecimiento de la uña, que se manifiesta por engrosamiento ungueal, endurecimiento, y coloración amarillenta de las uñas.[11] Las uñas de manos y pies se curvan excesivamente de un lado a otro, y se pierden las cutículas (fig. 442-14). El síndrome de las uñas amarillas ocasionalmente puede ser paraneoplásico (cap. 179). La patogenia es desconocida pero puede haber una anomalía congénita de los vasos linfáticos. Los casos típicos se asocian con linfedema o trastornos respiratorios. Las anomalías ungueales mejoran con el tratamiento de los mismos. En algunos casos es útil la vitamina E 1.200 mg/día durante varios meses.

Hemorragias en astilla

Las hemorragias en astilla (v. fig. 51-11) aparecen como líneas longitudinales finas rojo-marrones, de longitud variable. Se localizan normalmente en la lámina distal, y se ven frecuentemente en enfermedades inflamatorias incluyendo eccema (cap. 438), psoriasis (cap. 438) y onicomicosis. La presencia de múltiples hemorragias en astilla, si están localizadas en la lámina ungueal proximal, puede ser un signo de enfermedad sistémica, incluyendo endocarditis infecciosa o marántica (cap. 76), triquinosis (cap. 357), y síndrome antifosfolipídico.

Onicólisis

La onicólisis (fig. 442-15) es el despegamiento de la lámina ungueal de su lecho. El despegamiento normalmente ocurre en los márgenes laterales distales de la uña. El área de onicólisis es blanca debido a la presencia de aire, pero puede adquirir una coloración marrón-verdosa si es colonizada por bacterias tales como *Pseudomonas aeruginosa.*



FIGURA 442-13. Líneas de Muehrcke. (Tomado de Wikipedia Commons.)



FIGURA 442-14. Síndrome de las uñas amarillas. Las uñas son amarillas, excesivamente curvadas y no crecen.

booksmedicos.org



FIGURA 442-15. Onicólisis. La placa ungueal desprendida es de color blanco.



FIGURA 442-16. Onicomicosis subungueal distal. La uña muestra hiperqueratosis subungueal y una línea amarilla.

La onicólisis de las uñas de las manos es un signo común de la psoriasis ungueal (cap. 438). También puede deberse al frecuente y prolongado contacto con agua, detergentes o irritantes (onicólisis idiopática). La onicólisis de las uñas del pie casi siempre se debe a onicomicosis o a un traumatismo. Cuando la onicólisis se limita a un dedo siempre se debe considerar la posibilidad de un tumor ungueal.

Paroniquia

La paroniquia es la inflamación aguda o crónica de los pliegues proximales o laterales de la uña. Es común en los dedos de las manos a cualquier edad. En la paroniquia aguda, el dedo afecto es doloroso, con eritema, hinchazón y exudado purulento localizado en una esquina del pliegue ungueal. La paroniquia aguda frecuentemente es consecuencia de un traumatismo del pliegue ungueal, como en los niños que se arrancan o muerden las cutículas, o en las mujeres después de la manicura.

En la paroniquia crónica los traumatismos ambientales o mecánicos crónicos (tales como contacto con agua e irritantes) dañan la cutícula, permitiendo la penetración de suciedad, bacterias, y otras partículas en el pliegue proximal de la uña. El resultado es una reacción inflamatoria del pliegue ungueal proximal y de la matriz proximal, con edema y enrojecimiento del pliegue, ausencia de cutícula, líneas de Beau, y anomalías de la superficie de la lámina ungueal. El tratamiento incluye medidas de protección, tales como guantes de algodón y guantes de goma, para evitar el contacto con irritantes, así como corticoides tópicos y antibióticos tópicos.

Onicomicosis

Las infecciones fúngicas de la lámina ungueal afectan fundamentalmente a las uñas de los pies de los adultos. Los dermatofitos (en particular *Trichophyton rubrum*) son los responsables de la mayoría de las infecciones. La presentación clínica varía según la modalidad de invasión de la uña. En la onicomicosis ungueal distal, que es la forma más frecuente, el hongo se extiende desde la piel plantar para invadir el lecho ungueal. La uña afecta presenta hiperqueratosis subungueal, onicólisis y estrías amarillentas (fig. 442-16). En la onicomicosis blanca superficial, que solo afecta a las uñas de los pies, los hongos colonizan la superficie de la lámina ungueal y causan múltiples lesiones blanquecinas sumamente friables (fig. 442-17). La onicomicosis subungueal proximal produce una verdadera leuconiquia debido a la presencia de hifas fúngicas en las capas profundas de la lámina ungueal. La onicomicosis subungueal proximal causada por *Trichophyton rubrum* es típica en pacientes inmunodeprimidos. El diagnóstico de onicomicosis siempre debe confirmarse mediante examen micológico. Su tratamiento depende del tipo clínico, el número de uñas afectadas y la gravedad de la afectación ungueal. Para la onicomicosis subungueal proximal hace falta siempre un tratamiento sistémico, así como para la onicomicosis subungueal distal cuando afecta a la lámina proximal. Para las infecciones por dermatofitos la terbinafina es el tratamiento más eficaz (250 mg/día) durante 2 meses (uñas de las manos) o 3 meses (uñas de los pies).[A4]

Uñas encarnadas

El crecimiento de las uñas de los pies hacia dentro es un proceso común, especialmente en pacientes jóvenes. Muy frecuentemente afecta al primer dedo de uno o ambos pies, y está relacionado con factores genéticos, hiperhidrosis y calzado inadecuado. El crecimiento hacia dentro frecuentemente se desencadena por el corte inadecuado de la uña, con formación de un borde afilado (espícula) que se incrusta en los tejidos blandos del pliegue ungueal (fig. 442-18). Dependiendo de la gravedad, el tratamiento varía desde el desenclavamiento de la espícula a la destrucción química por fenolización de la matriz ungueal lateral.[12]



FIGURA 442-17. Onicomicosis superficial blanca. La uña afectada muestra manchas blancas superficiales.

Pigmentación ungueal

La pigmentación ungueal frecuentemente está causada por la tinción de agentes externos, tales como nicotina o tintes del pelo. Rara vez se puede deber al depósito de fármacos en la lámina ungueal o en el lecho ungueal (antipalúdicos) o a enfermedades sistémicas (argiria). En estos casos, el margen proximal de la pigmentación sigue el contorno de la lúnula.

Melanoniquia

La melanoniquia es la presencia de melanina en la lámina ungueal. Muchas veces aparece como una banda longitudinal marrón-negruzca, comenzando desde la matriz y extendiéndose al borde libre de la lámina ungueal (fig. 442-19).

La melanoniquia se debe a la producción de melanina por los melanocitos de la matriz ungueal. La melanoniquia tiene tres causas principales: activación de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org



FIGURA 442-18. Uña encarnada. La penetración de la espícula ungueal causa inflamación y una reacción granulomatosa.



FIGURA 442-20. Melanoma ungueal. Melanoniquia y pigmentación periungueal (signo de Hutchinson).

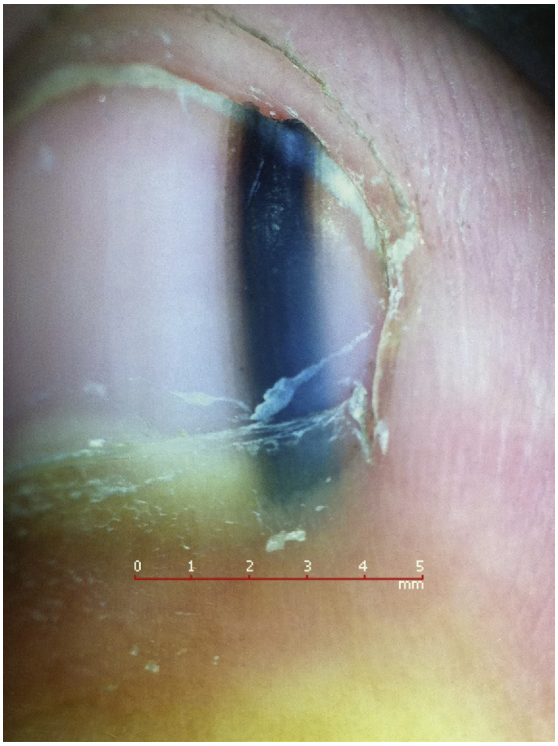

FIGURA 442-19. Melanoniquia longitudinal. Banda pigmentada longitudinal de color negro que se extiende desde el pliegue ungueal proximal hasta el borde libre.

melanocitos, proliferaciones melanocíticas benignas (lentigo, nevo) y proliferación melanocítica maligna (melanoma; cap. 203).

Causas frecuentes de melanoniquia longitudinal por activación melanocítica incluyen trastornos inflamatorios y traumáticos de la uña, fármacos (quimioterapia, acidotimidina, antipalúdicos, tratamiento con psoraleno y ultravioleta A [PUVA]), y enfermedades sistémicas (síndrome de inmunodeficiencia adquirida [cap. 392]; y la enfermedad de Addison [cap. 227]).

El melanoma ungueal es raro y afecta más frecuentemente al pulgar de individuos de mediana edad. A veces el diagnóstico se retrasa y la supervivencia a los 5 años es solo del 15%. El signo de Hutchinson, que es la extensión de la pigmentación a la piel del pliegue ungueal proximal o lateral, es una clave diagnóstica del melanoma ungueal (fig. 442-20).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Shin H, Jo SJ, Kim do H, et al. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015;136:E442-E454.
A2. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B. Evidence-based treatments for female pattern hair loss: a summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*. 2012;167:995-1010.
A3. Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:217-230.
A4. de Sá DC, Lamas AP, Tosti A. Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:17-36.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales, disponibles en línea en Expert Consult (https://expertconsult.inkling.com).

booksmedicos.org

APÉNDICE

INTERVALOS DE REFERENCIA Y VALORES DE LABORATORIO

RONALD J. ELIN

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los intervalos de referencia constituyen unas guías valiosas para el clínico a la hora de evaluar la salud y la enfermedad, pero no deberían utilizarse como indicadores absolutos de dichos estados. Prácticamente todas las pruebas presentan unos solapamientos significativos entre las poblaciones sanas y patológicas. Muchos factores pueden influir en la determinación del intervalo de referencia. El método y el modo de estandarización son variables para dichos intervalos, sobre todo para las pruebas inmunológicas y enzimáticas. La selección de la población «normal» también es esencial, porque diversos factores como la edad, el sexo, la raza, la dieta, los hábitos personales (p. ej., consumo de alcohol, tabaquismo, etc.) y el ejercicio pueden influir en el intervalo de referencia de un parámetro concreto. Por último, también constituyen un factor las estadísticas que se eligen para definir el intervalo de referencia. Estas múltiples variables indican por qué existen diferencias entre los distintos laboratorios para el mismo análisis.

Los valores que se presentan en este apéndice son sobre todo para adultos en ayunas.[1,2] Cuando se incluyen los valores para otros grupos se indica con claridad. Los prefijos y abreviaturas se enumeran en la tabla apéndice-1. La bioquímica clínica, toxicología y serología se resumen en la tabla apéndice-2; la hematología y la coagulación, en la tabla apéndice-3, y los fármacos, las concentraciones terapéuticas y tóxicas, en la tabla apéndice-4. En la lista se recogen los intervalos de referencia de las pruebas más frecuentes utilizadas en la práctica de la medicina interna.

Todos los valores de laboratorio se presentan con las unidades convencionales e internacionales. Si el valor y las unidades para un intervalo de referencia son iguales, dicho intervalo sólo se muestra en la columna de unidades internacionales. La temperatura de todos los análisis enzimáticos enumerados es de 37 °C. Los prefijos referentes a los factores decimales y sus abreviaturas se muestran en la tabla apéndice-1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2012. *A comprehensive text of clinical chemistry.*
2. Wu AHB, editor. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2006. *A comprehensive text of reference intervals.*

TABLA APÉNDICE-1 PREFIJOS Y ABREVIATURAS

PREFIJOS QUE INDICAN FACTORES DECIMALES		
PREFIJO	**SÍMBOLO**	**FACTOR**
mega	M	10^{6}
kilo	k	10^{3}
hecto	h	10^{2}
deca	da	10^{1}
deci	d	10^{-1}
centi	c	10^{-2}
mili	m	10^{-3}
micro	µ	10^{-6}
nano	n	10^{-9}
pico	p	10^{-12}
femto	f	10^{-15}

ABREVIATURAS	
cga	Campo de gran aumento
EDTA	Ácido etilenodiaminotetraacético
Eri	Eritrocitos
H	Hombre
Hb	Hemoglobina
IDR	Inmunodifusión radial
IFA	Análisis de inmunofluorescencia
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
Kat	Katal
LCR	Líquido cefalorraquídeo
Leu	Leucocitos
M	Mujer
Pa	Pascal
S	Sustrato
U	Unidad internacional (de actividad enzimática)
UA	Unidades arbitrarias
UE	Unidad Ehrlich
UI	Unidad internacional (de actividad hormonal)

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA CLÍNICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Acetoacetato Semicuantitativo	Suero o plasma (fluoruro/oxalato)	Negativo (< 1 mg/dl)	Negativo (< 0,1 mmol/l)
Acetona Semicuantitativa	Orina Suero o plasma (fluoruro u oxalato)	Negativo Negativo (< 1 mg/dl)	Negativo Negativo (0,17 mmol/l)
Ácido δ-aminolevulínico (δ-ALA)	Suero Orina	15-23 µg/dl 1,5-7,5 mg/día	1,1-8 µmol/l 11,4-57,2 µmol/día
Ácido ascórbico (v. Vitamina C)			
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	Plasma Orina	5,2-13,4 ng/l < 16 mg/g creatinina	27-70 nmol/l < 13 mmol/mol creatinina
Ácido pirúvico	Sangre completa (heparina)	0,3-0,9 mg/dl	0,03-0,1 mmol/l
Ácido úrico (uricasa)	Suero Orina, 24 h	H: 3,5-7,2 mg/dl M: 2,6-6 mg/dl 250-750 mg/día	0,21-0,42 mmol/l 0,15-0,35 mmol/l 1,48-4,43 mmol/día
Ácido vainillilmandélico (VMA)	Orina, 24 h	2-7 mg/día	10,1-35,4 µmol/l
Ácidos grasos no esterificados (libres)	Suero o plasma (heparina)	8-25 mg/dl	0,28-0,89 mmol/l
Alanina aminotransferasa (ALT, SGPT)	Suero	H: < 45 U/l M: < 34 U/l	< 0,77 µKat/l < 0,58 µKat/l

booksmedicos.org

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA CLÍNICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA *(cont.)*

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Albúmina Nefelométrica, colorimétrica	Suero LCR Orina	3,4-4,8 g/dl 17,7-25,1 mg/dl	34-48 g/l 177-251 mg/l 3,9-24,4 mg/día
Aldolasa	Suero	2,5-10 U/l	0,04-0,17 µKat/l
Aldosterona	Plasma (heparina EDTA) o suero	Adultos, contenido medio de sodio en la dieta Decúbito: 3-16 ng/dl Bipedestación: 7-30 ng/dl	 0,8-0,44 nmol/l 0,19-0,83 nmol/l
Aluminio	Suero	< 5,41 µg/l	< 0,2 µmol/l
Amilasa IFCC	Suero Orina, período de tiempo concreto	28-100 U/l	0,48-1,7 µKat/l 1-17 U/h
Angiotensina I	Plasma venoso periférico (EDTA)	< 25 pg/ml	< 25 ng/l
Angiotensina II	Plasma sanguíneo arterial (EDTA)	10-60 pg/ml	10-60 ng/l
α_1-antitripsina	Suero	90-200 mg/dl	0,9-2 g/l
Arsénico	Sangre completa (heparina)	0,2-2,3 µg/dl Intoxicación crónica: 10-50 µg/dl Intoxicación aguda: 60-930 µg/dl	0,3-0,31 µmol/l 1,33-6,65 µmol/l 7,98-124 µmol/l
Anticuerpos antitiroglobulina	Suero		< 1:10
Anticuerpos microsómicos antitiroideos	Suero		No detectable
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Suero	No fumadores: < 3 ng/ml	< 3 µg/l
Antígeno específico de la próstata (PSA)	Suero	M: 3,8-23,2 ng/ml H: 40-49 años 0-2,5 ng/ml 50-59 años 0-3,5 ng/ml 60-69 años 0-4,5 ng/ml 70-79 años 0-6,5 ng/ml	3,8-23,2 µg/l 0-2,5 µg/l 0-3,5 µg/l 0-4,5 µg/l 0-6,5 µg/l
Antígeno del cáncer 125 (CA 125)	Suero	< 5 U/ml	< 35 kU/l
Antígeno del cáncer 15-3 (CA 15-3)	Suero	< 30 U/ml	< 30 kU/l
Antígeno de hidratos de carbono 19-9 (CA 19-9)	Suero	< 37 U/ml	< 37 kU/l
Aspartato aminotransferasa (AST, SGOT)	Suero	H: < 5 U/l M: < 31 U/l	< 0,6 µKat/l < 0,53 µKat/l
Bicarbonato	Suero	22-29 mEq/l	22-29 mmol/l
Bilirrubina conjugada (directa)	Suero	0-0,2 mg/dl	0-3,4 µmol/l
Bilirrubina total	Suero Orina	0-2 mg/dl	0-34 µmol/l Negativo
Calcio ionizado (iCa)	Suero	4,65-5,28 mg/dl	1,16-1,32 mmol/l
Calcio total	Suero Orina, 24 h	8,6-10,2 mg/dl 100-300 mg/día	2,15-2,55 mmol/l 2,5-7,5 mmol/día
β-caroteno	Suero	10-85 µg/dl	0,19-1,58 µmol/l
Catecolaminas, total	Orina, 24 h	< 100 µg/día	< 5,91 nmol/día
Ceruloplasmina	Suero	20-60 mg/dl	0,2-0,6 g/l
Cinc	Suero	80-120 µg/dl	12-18 µmol/l
Cloruro	Suero o plasma (heparina) Orina, 24 h	98-107 mEq/l 110-250 mEq/día	98-107 mmol/l 110-250 mmol/día
Cobre	Suero Orina, 24 h	H: 70-140 µg/dl M: 80-155 µ/dl < 60 µg/día	10,99-21,98 µmol/l 12,56-24,34 µmol/l < 1 µmol/día
Colesterol total	Suero o plasma (EDTA)	Recomendado: < 200 mg/dl Riesgo moderado: 200-239 mg/dl Riesgo alto: > 239 mg/dl	< 5,18 mmol/l 5,18-6,19 mmol/l > 6,19 mmol/l
Complemento C3	Suero	90-180 mg/dl	0,9-1,8 g/l
Complemento C4	Suero	10-40 mg/dl	0,1-0,4 g/l
Cortisol libre	Orina, 24 h	20-90 µg/día	55-248 nmol/día
Cortisol total	Suero o plasma (heparina)	08:00 h: 5-23 µg/dl 16:00 h: 3-16 µg/dl 20:00 h: ≤ 50% de 08:00 h	138-635 nmol/l 83-441 nmol/l Fracción de 08:00 h: ≤ 0,5
Creatina cinasa (CK) IFCC	Suero	H: 46-171 U/l M: 34-145 U/l	H: 0,78-2,9 µKat/l M: 0,58-2,47 µKat/l

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA CLÍNICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA *(cont.)*

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Creatinina	Suero	H: 0,62-1,1 mg/dl	55-96 µmol/l
Enzimática		M: 0,45-0,75 mg/dl	40-66 µmol/l
	Orina, 24 h	H: 14-26 mg/kg/día	124-230 µmol/kg/día
		M: 11-20 mg/kg/día	97-177 µmol/kg/día
Creatinina, aclaramiento (filtración glomerular endógena)	Suero o plasma, y orina	H: 90-139 ml/min/1,73 m^2	0,87-1,34 ml/s/m^2
		M: 80-125 ml/min/1,73 m^2	0,77-1,2 ml/s/m^2
Cuerpos cetónicos			
Cualitativos	Suero	Negativo	Negativo
	Orina, muestra puntual		Negativo
Densidad específica	Orina, muestra puntual		1,002-1,03
	Orina, 24 h		1,015-1,025
Deshidroepiandrosterona (DHEA), no conjugada	Suero	H: 1,8-12,5 ng/ml	6,25-43,4 nmol/l
		M: 1,3-9,8 ng/ml	4,51-34 nmol/l
11-desoxicortisol (compuesto S)	Suero	20-158 ng/dl	0,6-4,6 nmol/l
Dióxido de carbono, presión parcial (P_{CO_2})	Sangre completa arterial (heparina)	H: 35-48 mmHg	4,66-6,38 kPa
		M: 32-45 mmHg	4,26-5,99 kPa
Dióxido de carbono total (T_{CO_2})	Suero o plasma (heparina)	23-29 mEq/l	23-29 mmol/l
Eritropoyetina	Suero		5-36 U/l
Estradiol	Suero	H: 10-50 pg/ml	37-184 pmol/l
		M, ciclo:	
		Fase folicular: 20-350 pg/ml	73-1.285 pmol/l
		Fase lútea: 30-450 pg/ml	110-1.652 pmol/l
		Posmenopausia: < 21 pg/ml	< 74 pmol/l
Factor intrínseco (v. Vitamina B_{12})			
Ferritina	Suero	H: 20-250 ng/ml	20-250 µg/l
		M: 10-120 ng/ml	10-120 µg/l
α_1-fetoproteína (AFP)	Suero	< 15 ng/ml	< 15 µg/l
Fibrinógeno (v. tabla apéndice-3)			
Folato	Suero	2,6-12,2 ng/ml	6-28 nmol/l
	Eritrocitos (EDTA)	103-411 ng/ml eritrocitos concentrados	237-948 nmol/l eritrocitos concentrados
Folitropina (FSH)	Suero o plasma (heparina)	H: 1,4-15,4 mUI/ml	1,4-15,4 UI/l
		M: Fase folicular: 1,4-9,9 mUI/l	1,4-9,9 UI/l
		Fase lútea: 1,1-9,2 mUI/ml	1,1-9,2 UI/l
		Posmenopausia: 19,3-100,6 mUI/ml	19,3-100,6 UI/l
Fosfatasa ácida (S:p-nitrofenilfosfato)	Suero		H: 2,5-11,7 U/l
			M: 0,3-9,2 U/l
Fosfatasa alcalina IFCC	Suero	H: (> 20 años): 53-128 U/l	0,9-2,18 µKat/l
		M: (> 20 años): 42-98 U/l	0,71-1,67 µKat/l
Fosfato	Suero	2,5-4,5 mg/dl	0,81-1,45 nmol/l
	Orina, 24 h	0,4-1,3 g/día	13-42 mmol/día
Fructosamina	Suero		205-285 µmol/l
Gastrina	Suero	25-90 pg/ml	25-90 ng/l
Globulina transportadora de tiroxina (TBG)	Suero	15-34 µg/ml	15-34 mg/l
Glucagón	Plasma (heparina o EDTA)		70-180 ng/l
Glucosa	Suero, ayunas	Adultos: 74-100 mg/dl	4,1-5,6 mmol/l
		> 60 años: 82-115 mg/dl	4,6-6,4 mmol/l
	Sangre completa (heparina)	65-95 mg/dl	3,6-5,3 mmol/l
	LCR	40-70 mg/dl	2,2-3,9 mmol/l
Cuantitativa, enzimática	Orina	< 0,5 g/día	< 2,8 mmol/día
Cualitativa	Orina		Negativo
Glucosa, 2 h posprandial	Suero	< 126 mg/dl	< 7 mmol/l
Glucosa, prueba de tolerancia oral (GTT)	Suero	mg/dl	mmol/l
		Normal / *Diabéticos*	*Normal* / *Diabéticos*
		Ayunas: 70-105 / > 140	3,9-5,8 / > 7,8
		60 min: 120-170 / ≥ 200	6,7-9,4 / ≥ 11
		90 min: 100-140 / ≥ 200	5,6-7,8 / ≥ 11
		120 min: 70-120 / ≥ 140	3,9-6,7 / ≥ 7,8
γ-glutamiltransferasa (GGT) IFCC	Suero	H: < 55 U/l	< 0,94 µKat/l
		M: < 38 U/l	< 0,65 µKat/l
Gonadotropina coriónica, intacta	Suero o plasma (EDTA)	H y M no embarazadas:	< 5 UI/l
Grasa fecal	Heces, 72 h		< 7 g/día
Haptoglobina (v. tabla apéndice-3)			
Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})	Sangre completa (EDTA o heparina)	Diagnóstico: < 6,5% total Hb (NGSP)	< 6,5 fracción Hb

booksmedicos.org

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA CLÍNICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA *(cont.)*

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Hiato aniónico [$Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$]	Suero o plasma (heparina)	7-16 mEq/l	7-16 mmol/l
17-hidroxiprogesterona (17-OHP)	Suero	H: 27-199 ng/dl M, Folicular: 15-70 ng/dl Lútea: 35-290 ng/dl Posmenopausia: ≤ 0,7 ng/dl	0,8-6 nmol/l 0,4-2,1 nmol/l 1-8,7 nmol/l ≤ 2,1 nmol/l
Hierro	Suero	H: 65-175 µg/dl M: 50-170 µg/dl	11,6-31,3 µmol/l 9-30,4 µmol/l
Hierro, capacidad de transporte total (TIBC)	Suero	250-450 µg/dl	44,8-80,6 µmol/l
Hierro, saturación	Suero	 H: 20-50 M: 15-50	Fracción de saturación del hierro: 0,2-0,5 0,15-0,5
Hormona adrenocorticótropa (ACTH)	Plasma (EDTA)	08:00 h: < 120 pg/ml 24 h, decúbito: < 85 pg/ml	< 26 pmol/l < 19 pmol/l
Hormona del crecimiento (hGH, somatotropina)	Suero	Adultos, H: 0-4 ng/ml M: 0-18 ng/ml > 60 años, H: 1-9 ng/ml M: 1-16 ng/ml	0-4 µg/l 0-18 µg/l 1-9 µg/l 1-16 µg/l
Hormona liberadora de la tirotropina	Plasma	5-60 pg/ml	5-60 ng/l
Hormona luteinizante (LH)	Suero o plasma (heparina)	H: 1,2-7,8 mUI/ml M, fase folicular: 1,7-15 mUI/ml Mitad del ciclo: 21,9-56,5 mUI/ml Fase lútea: 0,6-16,3 mUI/ml Posmenopausia: 14,2-52,3 mUI/ml	1,2-7,8 UI/l 1,7-15 UI/l 21,9-56,6 UI/l 0,6-16,3 UI/l 14,2-52,3 UI/l
Hormona paratiroidea (1-84)	Suero	6-40 pg/ml	6-40 ng/l
Hormona paratiroidea intacta	Suero	10-65 pg/ml	10-65 ng/l
Inmunoglobulina A (IgA)	Suero	90-410 mg/dl	0,9-4,1 g/l
Inmunoglobulina D (IgD)	Suero	0-384 ng/ml	0-384 µg/l
Inmunoglobulina E (IgE)	Suero	0-160 kUI/l	0-380 µg/l
Inmunoglobulina G (IgG)	Suero LCR	700-1.600 mg/dl 0-5,5 mg/dl	7-16 g/l 0-55 mg/l
Inmunoglobulina M (IgM)	Suero	40-230 mg/dl	0,4-2,3 g/l
Insulina	Suero	2-25 µUI/ml	12-150 pmol/l
L-lactato	Sangre completa (heparina)	Venosa: 3-7 mg/dl Arterial: 16-17 mg/dl	0,36-0,75 mmol/l 1,78-1,88 mmol/l
Lactato deshidrogenasa (LDH) IFCC	Suero	125-220 U/l	2,1-3,7 µKat/l
Lipasa	Suero	< 38 U/l	< 0,65 µKat/l
Lipoproteínas de alta densidad, colesterol (HDLC) (5.° percentil de Lipid Research Clinics)	Suero o plasma (EDTA)	H: > 29 mg/dl M: > 35 mg/dl	> 0,75 mmol/l > 0,91 mmol/l
Lipoproteínas de baja densidad, colesterol (LDLC)	Suero o plasma (EDTA)	Recomendado: < 100 mg/dl Riesgo leve: 100-129 mg/dl Riesgo moderado: 130-159 mg/dl Riesgo alto: ≥ 160 mg/dl	< 2,59 mmol/l 2,59-3,34 mmol/l 3,37-4,12 mmol/l ≥ 4,14 mmol/l
Magnesio AAS	Suero Orina, 24 h	1,6-2,6 mg/dl 6-10 mEq/día	0,66-1,07 mmol/l 3-5 mmol/día
Magnesio libre	Suero		0,45-0,6 mmol/l
Manganeso	Sangre completa (heparina) Suero Orina	5-15 µg/l 0,5-1,3 µg/l 0,5-9,8 µg/l	90-270 nmol/l 9-24 nmol/l 9-178 nmol/l
Mercurio	Sangre completa (EDTA) Orina, 24 h	< 5 µg/dl < 20 µg/l Tóxico: > 50 µg/l	< 0,25 µmol/l < 0,1 µmol/l > 0,75 µmol/l
Níquel	Sangre completa Suero Orina, 24 h	1-28 µg/l 0,14-1 µg/l 0,1-10 µg/día	17-476 nmol/l 2,4-17 nmol/l 2-170 nmol/día
Nitrógeno de amoníaco	Suero o plasma (Na-heparina) Orina, 24 h	15-45 µg N/dl 140-1.500 mg N/día	11-32 µmol/l 10-107 mmol N/día
Nitrógeno ureico	Suero o plasma Orina, 24 h	6-20 mg/dl 12-20 g/día	2,1-7,1 mmol/l 0,43-0,71 mol/día
Nitrógeno ureico/creatinina, proporción	Suero		12/1-20/1

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA CLÍNICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA *(cont.)*

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Osmolalidad	Suero		275-295 mOsmol/kg
Oxalato	Suero	1-2,4 µg/ml Intoxicación por etilenglicol: > 20 µg/ml	11-27 µmol/l Intoxicación por etilenglicol: > 228 µmol/l
Oxígeno (Po_2)	Sangre completa, arterial (heparina)	83-108 mmHg	11-14,4 kPa
Oxígeno, saturación	Sangre completa, arterial (heparina)	94-98%	Fracción saturada: 0,94-0,98
Péptido C	Suero	0,78-1,89 ng/ml	0,26-0,62 nmol/l
Péptido natriurético de tipo B (BNP)	Sangre completa o plasma (EDTA)	< 100 pg/ml	< 28,8 pmol/l
pH (37 °C)	Sangre completa, arterial (heparina)		7,35-7,45
Plomo	Sangre completa (heparina) Orina	< 25 µg/dl Tóxico: ≥ 100 µg/dl < 80 µg/dl	< 1,21 µmol/l ≥ 4,83 µmol/l < 0,39 µmol/l
Porfobilinógeno (PBG) Cuantitativo Cualitativo	 Orina, 24 h Orina, muestra fresca puntual	 0-2 mg/día	0-8,8 µmol/día 0-8,8 µmol/día Negativo
Potasio	Suero Plasma (heparina) Orina, 24 h	3,5-5,1 mEq/l 3,5-4,5 mEq/l 25-125 mEq/día	3,5-5,1 mmol/l 3,5-4,5 mmol/l 25-125 mmol/día
Proinsulina	Suero		1,1-6,9 pmol/l
Prolactina	Suero	H: 3-14,7 ng/ml	3-14,7 µg/l
Proteína C reactiva (CRP)	Suero	< 0,5 mg/dl	< 5 mg/l
Proteínas Totales Electroforesis (acetato de celulosa) Total Total	 Suero Suero Orina, 24 h LCR	 6,4-8,3 g/dl Albúmina: 3,5-5 g/dl α_1-globulina: 0,1-0,3 g/dl α_2-globulina: 0,6-1 g/dl β-globulina: 0,7-1,1 g/dl γ-globulina: 0,8-1,6 g/dl < 100 mg/día Lumbar: 15-25 mg/dl	 64-83 g/l 35-50 g/l 1-3 g/l 6-10 g/l 7-11 g/l 8-16 g/l < 0,1 g/día 150-250 mg/l
Renina (dieta normal)	Plasma (EDTA)	Decúbito: 0,2-1,6 ng/ml/h Bipedestación: 0,7-3,3 ng/ml/h	0,2-1,6 µg/l/h 0,7-3,3 µg/l/h
Riboflavina (v. Vitamina B_2)			
Sedimento Cilindros Células	Orina, muestra fresca puntual		Hialina: ocasional (0-1) cilindros/cga Eri: no se observan Leu: no se observan Tubular epitelial: no se observan Transicional y escamoso epitelial: no se observan Eri: 0-2/cga Leu: H: 0-3/cga M: 0-5/cga Epitelial: pocos Bacterias: No centrifugada: no microorganismos/campo de aceite de inmersión Centrifugada: < 20 microorganismos/cga
Selenio	Suero Sangre completa Orina, 24 h	63-160 µg/l 58-234 µg/l 7-160 µg/l	0,8-2 µmol/l 0,74-2,97 µmol/l 0,09-2,03 µmol/l
Sodio	Suero o plasma (heparina) Orina, 24 h	136-145 mEq/l 40-220 mEq/día	136-145 mmol/l 40-220 mmol/día
Testosterona libre	Suero	H: 50-210 pg/ml M: 1-8,5 pg/ml	174-729 pmol/l 3,5-29,5 pmol/l
Testosterona total	Suero	H: 260-1.000 ng/dl M: 15-70 ng/dl	9-34,7 nmol/l 0,5-2,4 nmol/l
Tiamina (v. Vitamina B_1)			
Tiroglobulina (Tg)	Suero	3-42 ng/ml	3-42 µg/l
Tirotropina (hTSH)	Suero o plasma	0,4-4,2 µU/ml	0,4-4,2 mU/l
Tiroxina (T_4), total	Suero	H: 4,6-10,5 µg/dl M: 5,5-11 µg/dl	59-135 nmol/l 71-142 nmol/l
Tiroxina libre (FT_4)	Suero	0,8-2,7 ng/dl	10,3-34,7 pmol/l
Tiroxina libre, índice	Suero	4,2-13 µg/dl	54-168 nmol/l
Transcortina	Suero	H: 18,8-25,2 mg/l	323-433 nmol/l

booksmedicos.org

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA CLÍNICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA *(cont.)*

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Transferrina	Suero	M: 14,9-22,9 mg/l 200-360 mg/dl > 60 años: 160-340 mg/dl	256-393 nmol/l 2-3,6 g/l 1,6-3,4 g/l
Transtiretina (prealbúmina)	Suero	20-40 mg/dl	200-400 mg/l
Triglicéridos (TG)	Suero, después de ≥ 12 h ayuno	Recomendado: < 150 mg/dl	1,7 mmol/l
Triyodotironina libre	Suero	210-440 pg/dl	3,2-6,8 pmol/l
Triyodotironina total (T_3)	Suero	70-204 ng/dl	1,08-3,14 mmol/l
Troponina I	Suero		< 10 µg/l
Troponina T	Suero		0-0,1 µg/l
Viscosidad	Suero		1,1-1,22 centipoise
Vitamina A	Suero	30-80 µg/dl	1,05-2,8 µmol/l
Vitamina B_1 (tiamina)	Sangre completa		90-140 nmol/l
Vitamina B_2 (riboflavina)	Suero	4-24 µg/dl	106-638 nmol/l
Vitamina B_6	Plasma (EDTA)	5-30 ng/ml	20-121 nmol/l
Vitamina B_{12}	Suero	206-678 pg/ml	151-497 pmol/l
Vitamina C	Suero	0,4-1,5 mg/dl	23-85 µmol/l
Vitamina D_3, 1,25-dihidroxi	Suero	15-60 pg/ml	36-144 pmol/l
Vitamina D_3, 25-hidroxi	Suero	10-65 ng/ml	25-162 nmol/l
Vitamina E	Suero	5-18 µg/ml	12-42 µmol/l

TABLA APÉNDICE-3 HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Antitrombina III	Plasma (citrato de Na)	85-115% de plasma humano normal	0,85-1,15
Coágulo, lisis, 37 °C	Sangre completa coagulada		47-72 h
Coágulo, retracción	Sangre completa (sin anticoagulante)		La retracción comienza en 1 h, máxima en 24 h
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	Sangre completa (EDTA)	31-37% Hb/célula o g Hb/dl Eri	4,81-5,74 mmol Hb/l Eri
Eosinófilos, recuento	Sangre completa (EDTA); sangre capilar	50-400 células/µl (mm^3)	50-400 × 10^6 células/l
Eritrocitos, recuento	Sangre completa (EDTA)	×10^6 células/µl H: 4,3-5,7 M: 3,8-5,1	×10^{12} células/l 4,3-5,7 3,8-5,1
Ferritina (v. tabla apéndice-2)			
Fibrinógeno	Plasma (citrato de Na)	200-400 mg/dl	2-4 g/l
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en eritrocitos	Sangre completa (ACD, EDTA o heparina)	12,1 ± 2,09 U/g Hb (1 DE)	0,78 ± 0,13 MU/mol Hb (1 DE)
Haptoglobina (Hp)	Suero; evitar hemólisis	26-85 mg/dl M: 35-45%	260-850 mg/l 0,35-0,45 fracción de volumen
Hematocrito (Hto), calculado a partir del VCM o el recuento de Eri (desplazamiento electrónico o láser)	Sangre completa (EDTA)	H: 39-49% M: 35-45%	0,39-0,49 fracción de volumen 0,35-0,45 fracción de volumen
Hemoglobina (Hb)	Sangre completa (EDTA) Plasma (heparina, ACD) Orina, muestra fresca puntual	H: 13,5-17,5 g/dl M: 12-16 g/dl < 3 mg/dl	2,09-2,71 mmol/l 1,86-2,48 mmol/l < 0,47 mmol/l Negativo
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	Sangre completa (EDTA)	26-34 pg/célula	0,4-0,53 fmol/célula
Hemoglobina, electroforesis	Sangre completa (EDTA, citrato o heparina)	 HbA: > 95% HbA_2: 1,5-3,5% HbF: < 2%	Fracción de masa > 0,95 0,015-0,035 < 0,02
Leucocitos	LCR	%	Fracción numérica
Recuento diferencial			
Linfocitos		62 ± 34	0,62 ± 0,34
Monocitos (incluidas las células mesoteliales pioaracnoideas)		36 ± 20	0,36 ± 0,2
Neutrófilos		2 ± 5	0,02 ± 0,05
Histiocitos			Escasos
Células ependimarias			Escasos
Eosinófilos			Escasos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA APÉNDICE-3 HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN *(cont.)*

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)		INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)	
Leucocitos	Sangre completa (EDTA)	% células/µl (mm^3)		Fracción numérica células $\times 10^6$/l	
Recuento diferencial					
Mielocitos		0	0	0	0
Neutrófilos: bandas		3-5	150-400	0,03-0,05	150-400
Neutrófilos: segmentados		54-62	3.000-5.800	0,54-0,62	3.000-5.800
Linfocitos		23-33	1.500-3.000	0,23-0,33	1.500-3.000
Monocitos		3-7	285-500	0,03-0,07	285-500
Eosinófilos		1-3	50-250	0,01-0,03	50-250
Basófilos		0-0,75	15-50	0-0,0075	15-50
Leucocitos, recuento	Sangre completa (EDTA) LCR	4,5-11 $\times 10^3$ células/µl (mm^3) 0,5 células mononucleares/µl		4,5-11 $\times 10^9$ células/l 0,5 $\times 10^6$ células/l	
Médula ósea	Aspirado de médula ósea	% (media)		Fracción numérica (media)	
Recuento diferencial					
Mieloblastos		0,3-5 (2)		0,003-0,05 (0,02)	
Promielocitos		1-8 (5)		0,01-0,08 (0,05)	
Mielocitos					
Neutrófilos		5-19 (12)		0,05-0,19 (0,12)	
Eosinófilos		0,5-3 (1,5)		0,005-0,03 (0,015)	
Basófilos		0-0,5 (0,3)		0-0,005 (0,003)	
Metamielocitos		13-32 (22)		0,13-0,32 (0,22)	
Polimorfonucleares neutrófilos		0-3 (2)		0,007-0,03 (0,02)	
Polimorfonucleares eosinófilos		0,5-4 (2)		0,005-0,04 (0,02)	
Polimorfonucleares basófilos		0-0,7 (0,2)		0-0,007 (0,002)	
Linfocitos		3-17 (10)		0,03-0,17 (0,1)	
Células plasmáticas		0-2 (0,4)		0-0,02 (0,004)	
Monocitos		0,5-5 (2)		0,005-0,05 (0,02)	
Reticulocitos		0,1-2 (0,2)		0,001-0,02 (0,002)	
Megacariocitos		0,3-3 (1)		0,003-0,03 (0,01)	
Pronormoblastos		1-8 (4)		0,01-0,08 (0,04)	
Normoblastos		7-32 (18)		0,07-0,32 (0,18)	
Metahemoglobina (MetHb)	Sangre completa (EDTA, heparina o ACD)	0,06-0,24 g/dl		9,3-37,2 mmol/l	
Plaquetas (trombocitos), recuento	Sangre completa (EDTA)	150-450 $\times 10^3$/µl (mm^3)		150-450 $\times 10^9$/l	
Productos de degradación de la fibrina (aglutinación, análisis Thrombo-Wellco)	Sangre completa: tubo especial con trombina e inhibidor proteolítico	< 10 µg/ml		< 10 mg/l	
Recuento diferencial (v. Médula ósea, recuento diferencial o Leucocitos, recuento diferencial)					
Reticulocitos, recuento	Sangre completa (EDTA, heparina u oxalato)	0,5-1,5% de eritrocitos		0,005-0,015 (fracción numérica)	
Sulfohemoglobina	Sangre completa (EDTA, heparina)	≤ 1% of total Hb		< 0,01 de Hb total (fracción de masa)	
Tiempo de coagulación, Lee-White, 37 °C	Sangre completa (sin anticoagulante)			5-8 min	
Tiempo de hemorragia (TH) Ivy Simplate (G-D)	Sangre procedente de la piel			Normal: 2-7 min Límite: 7-11 min 2,75-8 min	
Tiempo de protrombina (TP), índice normalizado internacional (INR)	Plasma (citrato de Na)	Los valores de referencia varían con el tipo de tromboplastina Relevante solo en pacientes que toman warfarina INR = [TP del paciente/TP de la media normal]^{ISI} ISI = índice de sensibilidad internacional de tromboplastina		En general: 11-16 s INR 2-3 (para la mayoría de las indicaciones)	
Tiempo de trombina	Sangre completa (citrato de Na)			Tiempo de control ± 25 cuando el control es < 22 s	
Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA)	Plasma (citrato de Na)			25-35 s	
Velocidad de sedimentación glomerular (VSG), Wintrobe				H: 0-15 mm/h M: 0-20 mm/h	
Volumen corpuscular medio (VCM)	Sangre completa (EDTA)			80-100 fl	
Volumen de eritrocitos	Sangre completa (heparina)	H: 20-36 ml/kg M: 19-31 ml/kg		H: 0,02-0,036 l/kg M: 0,019-0,031 l/kg	
Volumen plasmático	Plasma (heparina)	H: 25-43 ml/kg M: 28-45 ml/kg		0,025-0,043 l/kg 0,028-0,045 l/kg	
Volumen sanguíneo	Sangre completa (heparina)			H: 52-83 ml/kg M: 50-75 ml/kg	

booksmedicos.org

TABLA APÉNDICE-4 FÁRMACOS: CONCENTRACIONES TERAPÉUTICAS Y TÓXICAS

FÁRMACO	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)		INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Amikacina	Suero o plasma (EDTA)	Terapéutico:		
		Pico	25-35 µg/ml	43-60 µmol/l
		Valle (infección grave)	4-8 µg/ml	6,8-13,7 µmol/l
		Tóxico:		
		Pico	> 0 µg/ml	> 68 µmol/l
		Valle	> 10 µg/ml	> 17 µmol/l
Ácido ε-aminocaproico	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico:	100-400 µg/ml	0,76-3,05 mmol/l
Ácido valproico	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico:	50-100 µg/ml	347-693 µmol/l
		Tóxico:	> 100 µg/ml	> 693 µmol/l
Amitriptilina + nortriptilina	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle (> 12 h después de la dosis)	Terapéutico:	80-200 ng/ml	289-722 nmol/l
		Tóxico:	> 500 ng/ml	> 1.805 nmol/l
Amobarbital	Suero	Terapéutico:	1-5 µg/ml	4-22 µmol/l
		Tóxico:	> 10 µg/ml	> 44 µmol/l
Anfetamina	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico:	20-30 ng/ml	148-222 nmol/l
		Tóxico:	> 200 ng/ml	> 1.480 nmol/l
Bromuro	Suero	Tóxico:	> 1.250 µg/ml	> 15,6 µmol/l
Cafeína	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico:	8-20 µg/ml	41-103 µmol/l
		Tóxico:	> 20 µg/ml	> 103 µmol/l
Carbamacepina	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico:	4-12 µg/ml	17-51 µmol/l
		Tóxico:	> 15 µg/ml	> 63 µmol/l
Carbenicilina	Suero o plasma	Terapéutico:	Depende de la concentración mínima inhibitoria del microorganismo específico	Igual
		Tóxico:	> 250 µg/ml	> 660 µmol/l
Cloranfenicol	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico:	10-25 µg/l	31-77 µmol/l
		Tóxico:	> 25 µg/ml	> 77 µmol/l
Clordiacepóxido	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico:	700-1.000 ng/ml	2,34-3,34 µmol/l
		Tóxico:	> 5.000 ng/ml	> 16,7 µmol/l
Clorpromacina	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico:	30-300 ng/ml	94-942 nmol/l
		Tóxico:	> 750 ng/ml	> 2.355 nmol/l
Cimetidina	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico:	0,5-1,2 µg/ml	2-5 µmol/l
Ciprofloxacino	Suero	Terapéutico (oral):	0,5-1,5 µg/ml	2-5 µmol/l
		Tóxico:	> 5 µg/ml	> 15 µmol/ml
Clonacepam	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico:	20-70 ng/ml	63-222 nmol/l
		Tóxico:	> 80 ng/ml	> 254 nmol/l
Clonidina	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico:	1-2 ng/ml	4,4-8,7 nmol/l
Cocaína	Suero o plasma (heparina o EDTA) en hielo	Terapéutico:	100-500 ng/ml	330-1.650 nmol/l
		Tóxico:	> 1.000 ng/ml	> 3.300 nmol/l
Codeína	Suero	Terapéutico:	10-100 ng/ml	33-334 nmol/l
		Tóxico:	> 1.100 ng/ml	> 3.340 nmol/l
Ciclosporina A	Suero (12 h después de la dosis)	Terapéutico:	50-350 ng/ml	42-291 nmol/l
		Tóxico:	> 350 ng/ml	> 291 nmol/l
Desipramina	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle (> 12 h después de la dosis)	Terapéutico:	100-300 ng/ml	375-1.125 nmol/l
		Tóxico:	> 400 ng/ml	> 1.500 nmol/l
Diacepam	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico:	100-1.000 ng/ml	0,35-3,51 µmol/l
		Tóxico:	> 5.000 ng/ml	> 17,55 µmol/l
Digitoxina	Suero o plasma (heparina o EDTA) > 6 h después de la dosis	Terapéutico:	10-30 ng/ml	13-39 nmol/l
		Tóxico:	> 45 ng/ml	> 59 nmol/l
Digoxina	Suero o plasma (heparina o EDTA) valle (> 12 h después de la dosis)	Terapéutico:	0,5-2 ng/ml	0,6-3 nmol/l
		Tóxico:	> 1,5 ng/ml	> 2 nmol/l
Difenilhidantoína (v. Fenitoína)				
Disopiramida	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico:	2,8-7,5 µg/ml	8-22 µmol/l
		Tóxico:	> 5 µg/ml	15 µmol/l
Doxepina	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle (> 12 h después de la dosis)	Terapéutico:	50-150 ng/ml	179-537 nmol/l
		Tóxico:	> 500 ng/ml	> 1.790 nmol/l
Efedrina	Suero	Terapéutico:	0,05-0,1 µg/ml	0,3-0,61 µmol/l
		Tóxico:	> 2 µg/ml	> 12,1 µmol/l
Etclorvinol	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico:	2-8 µg/ml	14-55 µmol/l
		Tóxico:	> 20 µg/ml	> 138 µmol/l
Etosuximida	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico:	40-100 µg/ml	283-708 µmol/l
		Tóxico:	> 150 µg/ml	> 1.062 µmol/l

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA APÉNDICE-4 FÁRMACOS: CONCENTRACIONES TERAPÉUTICAS Y TÓXICAS *(cont.)*

FÁRMACO	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)		INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Everolimús	Sangre completa	Terapéutico: Tóxico:	3-15 ng/ml > 15 ng/ml	3-16 nmol/l > 16 nmol/l
Fenacetina	Plasma (EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	1-30 µg/ml 50-250 µg/ml	6-167 µmol/l 279-1.395 µmol/l
Fenilbutazona	Plasma (EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	50-100 µg/ml > 100 µg/ml	162-324 µmol/l > 324 µmol/ml
Fenitoína	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico: Tóxico:	10-20 µg/ml > 20 µg/ml	40-79 µmol/l > 79 µmol/l
Fenobarbital	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico: Tóxico: Lentitud, ataxia, nistagmo Coma con reflejos Coma sin reflejos	10-40 µg/ml 35-80 µg/ml 65-117 µg/ml > 100 µg/ml	43-173 µmol/l 151-345 µmol/l 280-504 µmol/l > 430 µmol/l
Fenoprofeno	Plasma (EDTA)	Terapéutico:	20-65 µg/ml	82-268 µmol/l
Fensuximida + norfensuximida	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico:	40-60 µg/ml	212-317 µmol/l
Flecainida	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico: Tóxico:	0,2-1 µg/ml > 1 µg/ml	0,5-2,4 µmol/l > 2,4 µmol/l
Fluoxetina	Suero o plasma	Terapéutico: Tóxico:	120-300 ng/ml > 1.000 ng/ml	388-969 nmol/l > 3.230 nmol/l
Fluracepam	Suero o plasma (EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	No está bien definido > 0,2 µg/ml	 > 0,5 µmol/l
Gabapentina	Suero o plasma	Terapéutico: Tóxico:	2-20 µg/ml > 12 µg/ml	12-117 µmol/l > 70 µmol/l
Gentamicina	Suero o plasma (EDTA)	Terapéutico: Pico (infección grave) Valle (infección grave) Tóxico: Pico Valle	 8-10 µg/ml < 4 µg/ml > 10 µg/ml > 2 µg/ml	 16,7-20,9 µmol/l < 8 µmol/l > 21 µmol/l > 4 µmol/l
Glutetimida	Suero	Terapéutico: Tóxico:	2-6 µg/ml > 5 µg/ml	9-28 µmol/l > 23 µmol/l
Haloperidol	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	5-17 ng/ml > 42 ng/ml	13-45 nmol/l > 112 nmol/l
Ibuprofeno	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	10-50 µg/ml > 200 µg/ml	49-243 µmol/l > 970 µmol/l
Imipramina + desipramina	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle (> 12 h después de la dosis)	Terapéutico: Tóxico:	150-300 ng/ml > 400 ng/ml	536-1.071 nmol/l > 1.428 nmol/l
Isoniacida	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	1-7 µg/ml > 20 µg/ml	7-51 µmol/l > 146 µmol/l
Itraconazol	Suero o plasma	Terapéutico:	> 1,5 µg/ml	> 2 µmol/l
Kanamicina	Suero o plasma (EDTA)	Terapéutico: Pico Valle (infección grave) Tóxico: Pico Valle	 25-35 µg/ml 4-8 µg/ml > 35 µg/ml > 10 µg/ml	 52-72 µmol/l 8-16 µmol/l > 72 µmol/l > 21 µmol/l
Lidocaína	Suero o plasma (heparina o EDTA); > 45 min después de una dosis en bolo	Terapéutico: Tóxico:	1,5-5 µg/ml > 6 µg/ml	6-21 µmol/l > 26 µmol/l
Litio	Suero o plasma (heparina o EDTA); > 12 h después de la última dosis	Terapéutico: Tóxico:	0,5-1,2 mEq/l > 2 mEq/l	0,5-1 nmol/l > 2 µmol/l
Loracepam	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico:	50-240 ng/ml	156-746 nmol/l
Meperidina	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	70-500 ng/ml > 1 µg/ml	283-2.020 nmol/l > 4.040 nmol/l
Meprobamato	Suero	Terapéutico: Tóxico:	6-12 µg/ml > 60 µg/ml	28-55 µmol/l > 275 µmol/l
Mesuximida (*N*-desmetil-mesuximida)	Suero	Terapéutico: Tóxico:	10-40 µg/ml > 40 µg/ml	53-212 µmol/l > 212 µmol/l
Metadona	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	100-400 ng/ml > 2.000 ng/ml	0,32-1,29 µmol/l > 6,46 µmol/l
Metanfetamina	Suero	Terapéutico: Tóxico:	0,01-0,05 µg/ml > 0,5 µg/ml	0,07-0,34 µmol/l > 3,35 µmol/l

booksmedicos.org

TABLA APÉNDICE-4 FÁRMACOS: CONCENTRACIONES TERAPÉUTICAS Y TÓXICAS *(cont.)*

FÁRMACO	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)		INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Metacualona	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	2-3 µg/ml > 10 µg/ml	8-12 µmol/l > 40 µmol/l
Metildopa	Plasma (EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	1-5 µg/ml > 7 µg/ml	4,7-23,7 µmol/l > 33 µmol/l
Metiprilón	Suero	Terapéutico: Tóxico:	8-10 µg/ml > 50 µg/ml	43-55 µmol/l > 273 µmol/l
Morfina	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	10-80 ng/ml > 200 ng/ml	35-280 nmol/l > 700 nmol/l
Netilmicina	Suero o plasma (EDTA)	Terapéutico: Pico (infección grave) Valle (infección grave) Tóxico: Pico Valle	 8-10 µg/ml < 4 µg/ml > 10 µg/ml > 2 µg/ml	 17-21 µmol/l < 8 µmol/l > 21 µmol/l > 4 µmol/l
Nortriptilina	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle (> 12 h después de la dosis)	Terapéutico: Tóxico:	70-170 ng/ml > 500 ng/ml	266-646 nmol/l > 1.900 nmol/l
Oxacepam	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico:	0,2-1,4 µg/ml	0,7-4,9 µmol/l
Oxicodona	Suero	Terapéutico: Tóxico:	10-100 ng/ml > 200 ng/ml	32-317 nmol/l > 634 nmol/l
Paracetamol	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	10-30 µg/ml > 200 µg/ml	66-199 µmol/l > 1.324 µmol/l
Paroxetina	Suero o plasma	Terapéutico:	70-120 ng/ml	213-365 nmol/l
Pentazocina	Suero o plasma (EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	0,05-0,2 µg/ml > 1 µg/ml	0,2-0,7 µmol/l > 3,5 µmol/l
Pentobarbital	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico, hipnótico: Terapéutico, coma: Tóxico:	1-5 µg/ml 20-50 µg/ml > 10 µg/ml	4-22 µmol/l 88-221 µmol/l > 44 µmol/l
Primidona + fenobarbital	Suero o plasma (heparina o EDTA) valle	Terapéutico: Tóxico:	5-10 µg/ml > 15 µg/ml	23-46 µmol/l > 69 µmol/l
Procainamida	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico: Tóxico:	4-10 µg/ml > 12 µg/ml	17-42 µmol/l > 51 µmol/l
Propoxifeno	Plasma (EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	0,1-0,4 µg/ml > 0,5 µg/ml	0,3-1,2 µmol/l > 1,5 µmol/l
Propranolol	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico:	20-100 ng/ml	77-386 nmol/l
Protriptilina	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle (> 12 h después de la dosis)	Terapéutico: Tóxico:	70-260 ng/ml > 500 ng/ml	266-988 nmol/l > 1.900 nmol/l
Quinidina	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico: Tóxico:	2-5 µg/ml > 6 µg/ml	6-15 µmol/l > 19 µmol/l
Risperidona + 9-hidroxirrisperidona	Suero o plasma	Terapéutico:	20-60 ng/ml	49-146 nmol/l
Salicilatos	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico: Tóxico:	150-300 µg/ml > 300 µg/ml	1.086-2.172 µmol/l > 2.172 µmol/l
Secobarbital	Suero	Terapéutico: Tóxico:	1-2 µg/ml > 5 µg/ml	4,2-8,4 µmol/l > 21 µmol/l
Sirolimús	Sangre completa	Terapéutico: Tóxico:	4-20 ng/ml > 20 ng/ml	4-22 nmol/l > 22 nmol/l
Sulfonamidas como sulfanilamida	Suero o plasma	Terapéutico: Tóxico:	5-15 mg/ml > 20 mg/ml	29-87 mmol/l > 116 mmol/l
Teofilina	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	8-20 µg/ml > 20 µg/ml	44-111 µmol/l > 111 µmol/l
Tiopental	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Hipnótico: Coma: Anestesia: Tóxico:	1-5 µg/ml 30-100 µg/ml 7-130 µg/ml > 10 µg/ml	4,1-20,7 µmol/l 124-413 µmol/l 29-536 µmol/l > 41 µmol/l
Tioridacina	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	0,2-2 µg/ml > 10 µg/ml	0,5-5 µmol/l > 27 µmol/l
Tobramicina	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico: Pico (infección grave) Valle (infección grave) Tóxico: Pico Valle	 8-10 µg/ml < 4 µg/ml > 10 µg/ml > 2 µg/ml	 17-21 µmol/l < 9 µmol/l > 21 µmol/l > 4 µmol/l

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

TABLA APÉNDICE-4 FÁRMACOS: CONCENTRACIONES TERAPÉUTICAS Y TÓXICAS *(cont.)*

FÁRMACO	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)		INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Tocainida	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	6-15 µg/ml > 15 µg/ml	31-78 µmol/l > 78 µmol/l
Tolbutamida	Suero	Terapéutico: Tóxico:	90-240 µg/ml > 640 µg/ml	333-888 µmol/l > 2.368 µmol/l
Vancomicina	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Terapéutico: Pico: Valle: Tóxico: (no está bien definido)	 20-40 µg/ml > 10 µg/ml > 80 µg/ml	 14-28 µmol/l > 7 µmol/l > 55 µmol/l
Warfarina	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Terapéutico: Tóxico:	1-10 µg/ml > 10 µg/ml	3-32 µmol/l > 32 µmol/l
Zidovudina	Suero o plasma	Terapéutico:	> 0,2 µg/ml	> 0,8 µmol/l

booksmedicos.org

Página deliberadamente en blanco

booksmedicos.org

GUÍA DE SÍNTOMAS, SIGNOS Y ANOMALÍAS DE LABORATORIO FRECUENTES

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
SÍNTOMAS		
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta		
Cefalea	398	Tablas 398-1, 398-2
Congestión nasal, rinitis o estornudos	251, 426	Figura 251-1; tabla 251-2
Dolor de garganta	429	Figura 429-2; tabla 429-1
Hipoacusia	428	Figura 428-1
Otalgia	426	Tabla 426-3
Pérdida del olfato o el gusto	427	Tabla 427-1
Pérdida visual transitoria	423, 424	Tablas 423-2, 424-1
Ronquera	429	
Vértigo	428	Figura 428-3
Xerostomía	425	Tabla 425-7
Zumbidos en los oídos (acúfenos)	428	Figura 428-2
Cardiopulmonares		
Bronquitis	96	
Disnea	51, 83	Figura 83-3
Dolor torácico	51, 137	Tablas 51-2, 137-5, 137-6
Hemoptisis	83	Tablas 83-6, 83-7
Mareos	51, 62, 428	Figura 62-1; tabla 428-1
Palpitaciones	51, 62	Figura 62-1; tablas 51-4, 62-5
Parada cardíaca	63	Figuras 63-2, 63-3
Síncope	62	Figura 62-1; tablas 62-1, 62-2, 62-4
Tos	83	Figura 83-1; tablas 83-2, 83-3
Constitucionales		
Falta de apetito	132	Tabla 132-1
Fatiga	247	E-tabla 274-1
Fiebre	280	Tablas 280-1 a 280-8
Obesidad	220	Figura 220-1
Pérdida de peso	132, 219	Figura 132-4; tablas 132-4, 219-1, 219-2
Ronquidos, trastornos del sueño	100, 405	Tabla 405-6
Digestivos		
Estreñimiento	136, 137	Figuras 136-3, 136-5, 137-1; tabla 136-2
Diarrea	137, 140	Figuras 137-1, 140-1 a 140-4
Disfagia, odinofagia	132, 138	Tabla 132-1
Dolor abdominal		
Agudo	132, 142	Figuras 132-1, 132-2; tablas 132-2, 132-3, 142-1
Crónico	132, 137	Figura 132-3; tablas 132-2, 137-1
Dolor anal	145	
Hematemesis	135, 153	Figura 135-3; tabla 135-1
Incontinencia fecal	145	Figura 145-5
Melena, sangre en heces	135	Figuras 135-3, 135-4, 135-6; tabla 135-4
Náuseas y vómitos	132	Figura 132-5; tabla 132-5
Pirosis/dispepsia	132, 137, 138, 139	Figuras 132-6, 138-2; tablas 137-3, 137-4, 139-1
Genitourinarios		
Cólico renal	126	Figura 126-1
Disfunción eréctil	234	Figura 234-10
Disuria	284, 285	Tablas 284-3, 284-5, 285-2
Incontinencia	26	Tablas 26-1 a 26-3
Infertilidad femenina	236	Tabla 236-5
Infertilidad masculina	234	Figuras 234-8, 234-9; tabla 234-7
Irregularidades menstruales	236	Figura 236-3; tablas 236-3, 236-4
Masa escrotal	200	Figura 200-1
Obstrucción urinaria	123	Tablas 123-1 a 123-3
Polaquiuria	284	Tabla 284-3
Secreción vaginal	285	
Sofocos	240	Tabla 240-1
Úlceras o verrugas genitales	285	Tabla 285-1

booksmedicos.org

GUÍA DE SÍNTOMAS, SIGNOS Y ANOMALÍAS DE LABORATORIO FRECUENTES *(cont.)*

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
Musculoesqueléticos		
Articulaciones dolorosas	256	Figura 256-1; tablas 256-1, 256-3
Cervicalgia o lumbalgia	400	Figuras 400-4, 400-5, 400-6; tablas 400-3 a 400-5
Claudicación de las extremidades	79	Tabla 79-3
Isquemia aguda de las extremidades	79	Figura 79-5; tabla 79-1
Pies, tobillos o piernas hinchados		
Bilateral	51	Figura 51-8
Unilateral	81	Figura 81-2; tabla 81-2
Neurológicos		
Convulsiones	403	Tablas 403-1 a 403-6
Debilidad	396, 420, 421, 422	Tablas 396-1, 420-2, 421-2, 421-4
Marcha anómala	396	Tabla 396-2
Pérdida de memoria	402	Figuras 402-1, 402-2; tablas 402-1 a 402-6
Pérdida sensorial	396, 420	Figura 420-1; tablas 420-1, 420-3 a 420-5
Tegumentarios		
Alopecia e hirsutismo	442	Tablas 442-1, 442-3
Exantema	436, 441	Figura 436-1; tablas 436-1 a 436-6, 441-5
Pigmentación anómala	441	Tabla 441-2
Sangrado anómalo	171	Tabla 171-1
Trastornos de las uñas	442	Tabla 442-4
Urticaria	252, 440	Figura 252-2; tablas 252-1, 440-1, 440-2
SIGNOS		
Abdomen		
Abdomen agudo	142, 143	Figura 143-1; tabla 142-1
Distensión abdominal/ascitis	142, 153	Tabla 153-3
Esplenomegalia	168	Tablas 168-7, 168-9
Hemorroides	145	Tabla 145-1
Hepatomegalia	146	Figura 146-5
Sangrado rectal/heces positivas	135, 193	Figuras 135-3, 135-4, 135-6; tabla 135-4
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta		
Aumento de las glándulas salivales	425	Tabla 425-6
Congestión ocular	423	Tablas 423-4, 423-6
Dolor ocular	423	Tabla 423-3
Estrabismo	424	Figura 424-6
Ictericia	147	Figura 147-2; tablas 147-1 a 147-3
Nistagmo	424	Tabla 424-5
Otitis	426	Tabla 426-3
Papiledema	424	Tabla 424-2
Pupila dilatada	424	Figura 424-4
Sinusitis	251, 426	Tablas 251-3, 426-1, 426-2
Úlceras y decoloración orales	425	Tablas 425-1 a 425-4
Cardíacos		
Anomalías del pulso carotídeo	51	Figura 51-5
Distensión venosa yugular	51	Tabla 51-6
Soplo cardíaco o sonidos añadidos	51	Figura 51-6; tablas 51-7, 51-8
Cuello		
Linfoadenopatía	168	Tablas 168-1 a 168-6
Masa cervical	190	Figura 190-3
Nódulo tiroideo	226	Figura 226-4
Tiromegalia/bocio	226	Figuras 226-1, 226-3
Mamas		
Masa mamaria	198	
Musculoesqueléticos/de las extremidades		
Acropaquia	51	Figura 51-10
Artritis	256	Figura 256-1
Cianosis	51	
Edema	51	Figura 51-8

(Continúa)

booksmedicos.org

GUÍA DE SÍNTOMAS, SIGNOS Y ANOMALÍAS DE LABORATORIO FRECUENTES *(cont.)*

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
Neurológicos		
Coma	404	Tablas 404-1 a 404-4
Delirio	28	Figura 28-1; tablas 28-1, 28-2
Ictus	407, 408	Figura 407-1; tablas 407-2, 407-3, 407-5, 407-6, 408-5, 408-6
Neuropatía	420	Figura 420-1; tablas 420-1 a 420-5, e-tabla 420-1
Trastornos del movimiento	409, 410	Tablas 409-4, 410-1 a 410-8
Trastornos psiquiátricos	397	Tablas 397-1 a 397-4, 397-6 a 397-8, 397-10, 397-11, 397-13, 397-14
Piel y uñas		
Enfermedades ungueales	442	Tabla 442-4
Lunar sospechoso	203	Tabla 203-1
Pulmones		
Sibilancias	83	Tabla 83-4
Signos vitales		
Fiebre	280, 281	Figura 281-1; tablas 280-1 a 280-8, 281-2
Hipertensión	67	Tabla 67-5
Hipotensión/shock	8, 106	Figuras 106-3, 108-1; tablas 106-1, 107-1, 107-2
Hipotermia	8, 109	Tabla 109-4
Respiración alterada	8, 86, 104	Tablas 86-1, 86-2, 104-2
Taquicardia/bradicardia	8, 62, 64, 65	Figuras 62-2, 62-3; tablas 64-4, 65-2
ANOMALÍAS DE LABORATORIO FRECUENTES		
Hematología/análisis de orina		
Análisis de orina	114, 120	Tablas 114-2, 120-6
Anemia	158	Tablas 158-2 a 158-6
Eosinofilia	170	Figura 170-2; tabla 170-1
Leucocitosis	167	Figura 167-4; tabla 167-1
Linfocitosis	167	Tabla 167-3
Monocitosis	167	Tabla 167-2
Neutropenia Con fiebre	167 281	Figura 167-7; tablas 167-4, 167-5 Figura 281-1
Policitemia	166	Figura 166-2; tabla 166-4
TP o TTP prolongados	171	Figura 171-3
Trombocitopenia	172	Figura 172-1; tablas 172-1, 172-3
Trombocitosis	166	Figura 166-6; tabla 166-6
Química		
Alteraciones acidobásicas	118	Figuras 118-1, 118-2; tablas 118-1 a 118-6
Anomalías electrolíticas	116, 117	Figura 116-4; tablas 116-6, 116-7, 117-2, 117-3
Elevación de BUN/creatinina Aguda Crónica	 120 130	 Figura 120-1; tablas 120-1 a 120-5 Tabla 130-1
Déficit de magnesio	119	Tabla 119-1
Enzimas hepáticas anómalas	147	Figuras 147-2 a 147-4
Hipercalcemia	245	Figura 245-3; tablas 245-2 a 245-4
Hiperglucemia	229	Tablas 229-1, 229-2
Hipo- e hiperfosfatemia	119	Tablas 119-2, 119-3
Hipocalcemia	245	Figura 245-4; tabla 245-6
Hipoglucemia	230	Tablas 230-1, 230-2
P_{CO_2} elevada	86	Figura 86-2
Radiografía torácica/ECG		
Anomalías del ECG	54	Tablas 54-2 a 54-5
Derrame pleural	99	Tablas 99-4 a 99-6
Nódulo del pulmón solitario	191	Figura 191-2

BUN = nitrógeno ureico en sangre; ECG = electrocardiograma; TP = tiempo de protrombina; TTP = tiempo de tromboplastina parcial.

booksmedicos.org